VIDAL®

2018

Le Dictionnaire

VIDAL FRANCE

CONVENTIONS ADOPTÉES PAR L'ÉDITEUR

PLAN EUROPÉEN

selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

DÉNOMINATION (titre de la monographie)

FORMES/PRÉSENTATIONS

COMPOSITION

DC **INDICATIONS**

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

DC **CONTRE-INDICATIONS**

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

DC **INTERACTIONS**

DC **GROSSESSE/ALLAITEMENT**

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

DC **SURDOSAGE**

PP **PHARMACODYNAMIE**

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

DP **INCOMPATIBILITÉS**

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION OU MODALITÉS DE CONSERVATION**

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

DOSIMÉTRIE

INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
Conditions de délivrance : Liste I ou II (par exemple).
Présentation et n° d'identification administrative avec date d'approbation/révision (AMM, AMM EU...).
Exploitant et/ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Nom et adresse du laboratoire.

DC = **DONNÉES CLINIQUES** PP = **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** DP = **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

Signes et abréviations utilisés dans l'ouvrage

Abréviation	Signification
aa	en quantité égale
ac	acide
ad	adulte
ADDFMS	aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales
aig	aiguille
alim	alimentaire
alu	aluminium
AMM	autorisation de mise sur le marché
amp	ampoule
antipellic	antipelliculaire
antisébor	antiséborrhéique
appl	application
auric	auriculaire
av	avenue
bât	bâtiment
batt	battements
BAV	bloc auriculoventriculaire
bd	boulevard
bib	biberon
BP	boîte postale
bte	boîte
btle	bouteille
buv	buvable
c à c	cuillère à café
c à d	cuillère à dessert
c à s	cuillère à soupe
c mes	cuillère-mesure
can	canule
capill	capillaire
caps	capsule
cart	cartouche
cdx	cedex
cf	confer
CH	centésimale hahnemannienne
cie	compagnie
Clcr	clairance de la créatinine
Collect	collectivités
collut	collutoire
compl	complément
condit	conditionnement
cp	comprimé
cP	centipoise
cut	cutané(e)
déj	déjeuner
derm	dermatologique
DH	décimale hahnemannienne
disp	dispositif
dispers	dispersible
distrib	distributeur
DIU	dispositif intra-utérin
div	division
doc	documentation
dpt	département
ECG	électrocardiogramme
efferv	effervescent
E/H	eau dans huile
émuls	émulsion
enf	enfant
enr	enrobé
env	environ
Éq	équivalent
EU (AMM)	européenne
ex	exemple
expr	exprimé
fl	flacon
g	gramme
G	giga
gastrorés	gastrorésistant
gél	gélule
Gé	générique
glé	granulés
grad	graduation
gte	goutte
gyn	gynécologique
h	heure
Hb	hémoglobine
H/E	huile dans eau
hôp	hôpital
HTA	hypertension artérielle
ID	intradermique
Ig	immunoglobuline
IM	intramusculaire
IMAO	inhibiteur mono-amine-oxydase
imm	immeuble
info	information
inhal	inhalation
inj	injectable
INR	international normalized ratio
instill	instillation
IR	intrarachidien
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISI	index de sensibilité international
IV	intraveineuse
j	jour
kat	katal
kcal	kilocalorie
kg	kilogramme
kJ	kilojoule
LA	longue action
lab	laboratoire
LCR	liquide céphalorachidien
lib	libération
loc	local(e)
LP	libération prolongée
lyoph	lyophilisat
M	million
maxi	maximum
médic	médicale
mEq	milliéquivalent
mes	mesure
mg	milligramme
ml	millilitre
mmol	millimole
min	minute
mini	minimum
mOsm	milliosmole
ms	milliseconde
µ	micron ou mu
µgles	microgranules
µkat	microkatal
µmol	micromole
n ou nb	nombre
ng	nanogramme
NB	nota bene
nkat	nanokatal
nour	nourrisson
OAP	œdème aigu du poumon
opht	ophtalmique
orodispers	orodispersible
p	par ou pour
PA	pression artérielle
parentér	parentéral
past	pastille
pdre	poudre
PE	polyéthylène
pellic	pelliculé
pellicul	pelliculaire
perf	perfusion
pg	picogramme
pl	place
plaq	plaquette
pmol	picomol
pom	pommade
PP	polypropylène
ppi	pour préparation(s) injectable(s)
prép	préparation
pulv	pulvérisation
PVC	polychlorure de vinyle
qsp	quantité suffisante pour
quadrisec	quadrisécable
rect	rectifié
réf	référence
®	registered
remb	remboursé
rév	révisé
rte	route
s	seconde
sach	sachet
SC	sous-cutané
séc	sécable
Séc soc	Sécurité sociale
sem	semaine
ser	seringue
shamp	shampooing
sol	solution
solv	solvant
sp ou spp	species
sté	société
subling	sublingual
suppl	supplémentaire
suppos	suppositoire
susp	suspension
t	température
T½	demi-vie
tabl	tablette
™	trade mark
trait	traitement
TM	teinture mère
TP	taux de prothrombine
tx	télex
U	unité
UAE	unité d'activité enzymatique
UAH	unité anti-héparine
UAT	unité anti-thrombine
UI	unité internationale
UIB	unité internationale de biochimie
U Ph Eur	unité pharmacopée européenne
us	usage
vit	vitamine
ZI	zone industrielle

Rappel de quelques correspondances :

- Calibrage des gélules (dimensions en mm) : n° 000 : L 28, Ø 9,9 ; n° 00 : L 23,5, Ø 8,5 ; n° 0 : L 21,3, Ø 7,62 ; n° 1 : L 19,3, Ø 6,9 ; n° 2 : L 17,9, Ø 6,35 ; n° 3 : L 16,1, Ø 5,71 ; n° 4 : L 14,1, Ø 5,2 ; n° 5 : L 10,3, Ø 4,82.
- 1 cuillère à café = 5 ml ; 1 cuillère à dessert = 10 ml ; 1 cuillère à soupe = 15 ml.
- 0 à 1 mois = nouveau-né ; 1 mois à 30 mois = nourrisson ; 30 mois à 15 ans = enfant ; à partir de 15 ans = adulte.

Prix : en application de l'ordonnance n° 86-1243 du 1er décembre 1986, les « médicaments non remboursables » suivent le régime de la liberté des prix à la production et à tous les stades de la distribution. De ce fait, leur prix de vente au détail ne peut être indiqué dans notre ouvrage, comme sur tout autre support. Toutefois un prix maximum conseillé par le fabricant peut être mentionné.

94e ÉDITION

VIDAL®

2018

Le Dictionnaire

Les monographies des spécialités pharmaceutiques du Dictionnaire VIDAL® sont élaborées à partir des résumés des caractéristiques des produits (RCP) français ou européens et du *Journal officiel* (pour les éléments relatifs au remboursement) par les équipes scientifique et éditoriale VIDAL, selon des critères communs pour toutes les spécialités pharmaceutiques et après contrôle de leur conformité aux référentiels publics.

VIDAL FRANCE

21, rue Camille-Desmoulins - 92789 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9 - FRANCE
http://vidalfrance.com

Pour contacter le Service Client VIDAL :
rendez-vous sur http://louise.vidal.fr - 7 j/7, 24 h/24
N°Cristal 09 77 40 18 18 APPEL NON SURTAXE - Email : service.clients@vidal.fr

Directrice scientifique : Isabelle Roguet

Planification des monographies :
Pascale Desdouets, Françoise Etinof, Catherine Michel, Frédéric Minchella

Acquisition de données :
Ali Barahmat, Véronique Delage, Nadine Jancot
Sous la direction de Youssef Bendjilali

Suivi éditorial :
Philippe Brier, Laurence Colombani, Françoise Huvelin, Ludivine Portefaix, Reyda Seddiki,
Sophie Thievent, Sophie Virlouvet
ainsi que Victoria Brodbeck, Lucas Diradourian et Estelle Jury

Suivi scientifique :
Julie Barbé, Anne-Cécile Biscarat, Stéphanie Chaumont, Marie-Laure Fermon, Ingrid Gaudry, Olivier Le Bris,
Emmanuelle de Mazancourt, Lok-Hang Yan
Conseiller Affaires réglementaires : Marie-Paule Serre
Sous la direction de Catherine German
Ainsi que Isabelle Mellier, Rodolphe Perrotin et Francine Saur

Mise en pages :
Xavier Etienney, Christiane Foulon

Fabrication :
Barbara Parini

Remerciements à toutes les équipes VIDAL qui contribuent à la réalisation de cet ouvrage.

Le Dictionnaire VIDAL® est strictement réservé aux Professionnels de la Santé et aux membres de leurs équipes dûment accrédités et qualifiés.

VIDAL tient à informer ses utilisateurs que le Dictionnaire VIDAL® contient des informations qui ont été recueillies auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou de l'Agence européenne des médicaments, ainsi que d'autres sources officielles auxquelles VIDAL ne saurait se substituer. En aucun cas, la simple mention des produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques, et des laboratoires pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, n'engage VIDAL sur l'absence d'informations ou sur la présence d'informations erronées.

L'élaboration et la composition du présent ouvrage sont en effet si complexes que VIDAL ne peut exclure des omissions ou la présence d'informations erronées. VIDAL s'engage à rectifier les omissions ou erreurs dont il aura eu connaissance ou qui lui auront été signalées par l'utilisateur. Par ailleurs, l'évolution rapide des connaissances sur le médicament nécessite une actualisation régulière des données comprises dans la présente publication.

En tout état de cause, l'utilisation du présent ouvrage ne dispense pas le Professionnel de la Santé de vérifier les informations disponibles auprès des autorités ou de toutes autres sources officielles. Le présent ouvrage ne saurait remplacer la décision du prescripteur, seul juge des thérapeutiques à envisager. Par conséquent, VIDAL ne saurait être tenu responsable de tous dommages directs ou indirects, notamment ceux résultant d'une action d'un tiers à l'encontre du praticien, et pouvant résulter d'une omission ou d'une information erronée dans le présent ouvrage, en ce inclus toute action d'un tiers à l'encontre du praticien fondée sur le régime de responsabilité du fait des produits défectueux tel que défini par les articles 1386-1 et suivant du Code civil.

Dans le cadre des obligations légales liées à la transparence des liens, les données personnelles vous concernant font l'objet d'un traitement informatique par VIDAL.

Ces données sont susceptibles d'être rendues publiques et transmises aux instances ordinales ou à toute autre autorité habilitée à les recevoir.

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en écrivant à l'adresse suivante : VIDAL - service Client - 21, rue Camille-Desmoulins - 92130 Issy-les-Moulineaux. La mise en œuvre du traitement décrit ci-dessus relevant d'une obligation légale, le droit d'opposition n'est pas applicable.

Préface de la 94e édition

Cette 94e édition du Dictionnaire VIDAL met à votre disposition l'information relative à quelque 4000 spécialités et 4000 dispositifs médicaux et produits de parapharmacie.

Les **monographies VIDAL** sont rédigées d'après les RCP (résumés des caractéristiques du produit) français ou européens, ainsi que d'autres documents officiels (publiés par l'ANSM ou l'EMA) **permettant de promouvoir le bon usage des médicaments et de sécuriser la prescription :**

- variations (modifications des termes de l'AMM),
- thésaurus interactions médicamenteuses,
- liste des excipients à effets notoires,
- données des alertes de pharmacovigilance...

Pour compléter ces données thérapeutiques, les monographies indiquent clairement aux professionnels de santé les **informations administratives et économiques** parues, entre autres, au *Journal officiel* concernant chaque spécialité :

- modalités de prescription (inscription sur les listes de substances vénéneuses, prescriptions particulières),
- conditions de prise en charge (remboursement, prise en charge en sus des GHS, inscription sur les listes de rétrocession, etc.),
- conditions d'agrément aux collectivités,
- prix.

Ainsi, les professionnels de santé ont à leur disposition dans la monographie **toutes les informations nécessaires pour connaître, prescrire et dispenser un médicament.**

Tout au long de l'année l'ensemble de ces monographies est actualisé sur www.vidal.fr, au fur et à mesure de l'intégration de nouvelles informations, dans un souci constant de réactivité, d'exactitude et de fiabilité.

La Direction scientifique

SOURCES ET RÈGLES DE RÉDACTION DES MONOGRAPHIES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS

Classées par ordre alphabétique, les monographies du Dictionnaire VIDAL® obéissent à des règles éditoriales strictes, communes à l'ensemble des spécialités pharmaceutiques.

Les sources

Les monographies sont élaborées par les équipes scientifique et éditoriale de la société VIDAL sur la base de documents officiels :
- Informations issues de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), principalement du Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les Variations déposées par les laboratoires peuvent être intégrées dès leur prise d'effet, conformément à la réglementation en vigueur.
- Le cas échéant, d'autres informations concernant la sécurité d'utilisation du produit, telles que liste des excipients à effet notoire, thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), alertes de pharmacovigilance diffusées par l'ANSM, inscription sur la liste européenne des médicaments sous surveillance renforcée...
- Textes publiés au Journal officiel, relatifs notamment aux conditions de prise en charge du médicament par l'Assurance maladie.

Le RCP émane :
- soit de l'ANSM, lorsque le médicament a fait l'objet d'une procédure d'enregistrement nationale ou européenne (par reconnaissance mutuelle ou par procédure décentralisée) ;
- soit de la Commission européenne ou de l'Agence européenne des médicaments, lorsqu'il a bénéficié d'une procédure d'AMM européenne centralisée.

Dans tous les cas, les équipes scientifique et éditoriale de la société VIDAL vérifient systématiquement l'origine et le contenu de ces documents avant d'en structurer le contenu.

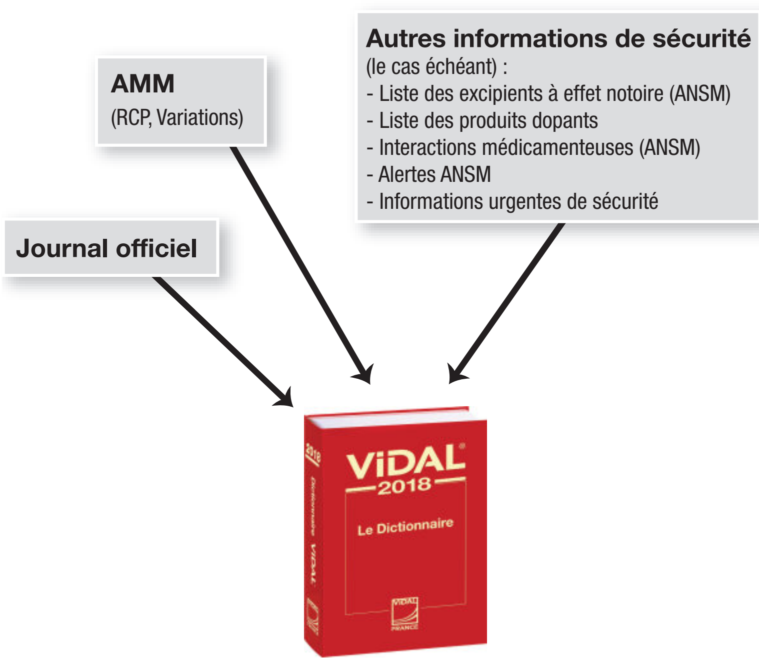

Monographie VIDAL

La structure de la monographie

Le plan adopté pour la présentation des monographies est le même pour l'ensemble des spécialités.

Il regroupe, selon un ordre immuable :
- la dénomination, la forme, la présentation et la composition ;
- les données cliniques (identifiées par le sigle DC) ;
- les propriétés pharmacologiques (identifiées par le sigle PP) ;
- les données pharmaceutiques (identifiées par le sigle DP) ;
- les informations relatives aux conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge par les organismes sociaux ou les établissements de soin.

Pour faciliter la lisibilité de l'information par le prescripteur, les informations relatives à plusieurs dosages ou plusieurs formes pharmaceutiques d'un même médicament peuvent être regroupées au sein d'une même monographie.

Le contenu des monographies est conforme aux informations officielles.

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiés en début de monographie par le pictogramme ▼, suivi d'un texte explicatif.

Chaque monographie fait l'objet d'un minutieux travail de structuration, de vérification des données, de relecture globale et de contrôle de cohérence.

- Nom de la spécialité et des principes actifs - Formes/Présentations - Composition
Données cliniques
- Indications - Posologie/Mode d'administration - Contre-indications - Mises en garde/Précautions d'emploi - Interactions - Fertilité/Grossesse/Allaitement - Conduite/Utilisation de machines - Effets indésirables - Surdosage
Propriétés pharmacologiques
- Pharmacodynamie - Pharmacocinétique - Sécurité préclinique - Dosimétrie
Données pharmaceutiques
- Incompatibilités - Modalités de conservation - Modalités de manipulation/élimination
Prescription/Délivrance/Prise en charge
- Conditions de prescription et/ou de délivrance(1) - Code CIP (numéro d'identification administrative), et code UCD (Unités communes de dispensation) le cas échéant - Prix(2) - Conditions de prise en charge(3)
Nom, adresse et coordonnées du laboratoire

NB : les rubriques ne sont renseignées que lorsqu'elles s'appliquent à la spécialité concernée.

(1) Conditions de prescription et/ou de délivrance :
- Inscrit sur la liste I, II ou stupéfiant.
- Prescription restreinte.

(2) Prix :
- Prix (Public TTC) par présentation. Depuis le 1er janvier 2015, les pharmaciens facturent par ailleurs un honoraire de dispensation par conditionnement.
- Prix (HT) par UCD pour les spécialités inscrites sur la liste des spécialités rétrocédables.
- Tarif de responsabilité par UCD pour les spécialités prises en charge en sus des Groupes homogènes de séjour (GHS).
- Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), lorsqu'il existe, pour les spécialités appartenant à un même groupe générique.

(3) Conditions de prise en charge, en fonction des indications thérapeutiques :
- Remboursement aux assurés sociaux et taux de remboursement.
- Agrément aux collectivités (Collect).
- Inscription sur la liste des médicaments pris en charge en sus des Groupes homogènes de séjour.
- Prise en charge au titre de la rétrocession et taux de remboursement.
- Prises en charge particulières (ex : substituts nicotiniques...).

Avertissement : Compte-tenu de la date de fabrication du dictionnaire, les changements de prix liés à la révision de la marge pharmacien (1er janvier 2018) n'ont pu être intégré dans les monographies.

Les mises à jour

Les monographies VIDAL® sont mises à jour quotidiennement sur www.vidal.fr.
Chaque édition annuelle du Dictionnaire VIDAL® intègre les modifications intervenues depuis l'année précédente dans les autorisations de mise sur le marché et les conditions de prise en charge.

Sommaire

Conventions adoptées par l'éditeur, signes et abréviations 2
Préface 5
Sources et règles de rédaction des monographies relatives aux médicaments 7

INFORMATIONS PRATIQUES **10**

PHARMACOVIGILANCE ET SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS **10**

PHARMACOVIGILANCE **10**
Règles applicables
Coordonnées des centres régionaux de pharmacovigilance
Informations importantes de pharmacovigilance

PRODUITS DOPANTS **15**

SPÉCIALITÉS CONTENANT DES PRODUITS DOPANTS (liste indicative) **15**

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE **18**
Substances et méthodes interdites en permanence
Substances et méthodes interdites en compétition
Substances interdites dans certains sports

PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS **20**
Rédaction des ordonnances (principes généraux)
Médicaments à prescription obligatoire
Prescription en dénomination commune (DC)
Prescription des médicaments d'exception
Prescription restreinte (médicaments à)
Prescription dans le cadre des affections de longue durée (ALD)
Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)
Rétrocession
Reconnaissance des prescriptions médicales dans l'Union européenne

PRESCRIPTION PAR LES SAGES-FEMMES **33**

DISPOSITIFS MÉDICAUX, Réglementation **33**

MÉDICAMENTS, Réglementation **33**
Liste indicative des médicaments pouvant être prescrits par les sages-femmes

INDEX DES MÉDICAMENTS PAR PRINCIPE ACTIF . . . . *(section bleue)* **1-18**

INDEX DES MÉDICAMENTS PAR FAMILLE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE . . . . *(section jaune)* **1-28**
Sommaire des familles pharmacothérapeutiques - Index des médicaments par famille

GÉNÉRIQUES ET MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES . . . . *(section rouge)* **1-68**

GÉNÉRIQUES, Définition et présentation 1
Liste des groupes génériques 2
Excipients à effet notoire 63

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES, Définition et conditions de mise sur le marché **67**
Liste de référence des groupes biologiques similaires 68

MÉDICAMENTS (Monographies des médicaments par ordre alphabétique) . . . . *(section blanche)* **1-3388**

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PARAPHARMACIE ET THERMALISME . . . . *(section saumon)* **1-372**

INDEX GÉNÉRAL **2**

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE **12**
Index des mots-clés 12
Index des produits par domaine d'utilisation 15
Monographies des produits par ordre alphabétique 30

CENTRES DE THERMALISME, CLIMATISME ET HYDROTHÉRAPIE **361**
Index des centres par domaine d'utilisation 361
Monographies des centres par domaine 362

RÉPERTOIRE DES ÉTABLISSEMENTS ET DE LEURS PRODUITS . . . . *(section verte)* **1-22**
Adresses des laboratoires et établissements, et listes des médicaments et produits cités dans le Dictionnaire

Les monographies et informations sont mises à jour quotidiennement sur le site www.vidal.fr

INFORMATIONS PRATIQUES

Les informations pratiques sont également disponibles sur les supports numériques Vidal et sur le site www.vidal.fr.
Y figurent également :
- Calendrier vaccinal.
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs.
- Contraception orale.
- Produits pouvant être prescrits par les infirmier(ère)s et vaccination antigrippale.
- Produits pouvant être prescrits par les masseurs-kinésithérapeutes.
- Produits pouvant être prescrits par les pédicures-podologues.
- Médicaments supprimés pour pharmacovigilance.
- Conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants.

PHARMACOVIGILANCE ET SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS

PHARMACOVIGILANCE :
Règles applicables

Mise à jour octobre 2017

Les règles applicables à la pharmacovigilance sont définies par les articles R.5121-150 à R.5121-180 du code de la Santé publique (CSP). Ces dispositions intègrent les règles issues des directives et règlements européens applicables en la matière. Les règles européennes de bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent la manière dont les professionnels de santé, les autorités sanitaires et le responsable de la mise sur le marché d'un médicament doivent remplir leurs obligations. Elles sont accessibles sur le site de l'EMA (Agence européenne des médicaments) : http://www.ema.europa.eu/ema, rubrique « *Human regulatory* » / « *Pharmacovigilance* » / « *Good pharmacovigilance practices* ».
Les règles européennes sont précisées par les bonnes pratiques de pharmacovigilance nationales qui seront révisées afin d'introduire les modifications apportées par les textes européens.

I. Définitions et champs d'application

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain[1].
Sont concernés les produits suivants :
- Spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) nationale ou européenne :
  - les médicaments traditionnels à base de plantes
  - les médicaments homéopathiques
  - les allergènes préparés spécialement pour un seul individu
  - les médicaments dérivés du sang[2]
- Préparation magistrale
- Préparation hospitalière
- Préparation officinale
- Produit officinal divisé
- Générateur
- Trousse
- Précurseur
- Le médicament homéopathique
- Spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation)

La pharmacovigilance prend en compte l'ensemble des risques médicamenteux, que ce risque soit potentiel ou avéré, tant dans le cadre de l'utilisation conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de l'enregistrement, que dans le cadre des procédures de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou dans les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse. De plus, la pharmacovigilance comporte la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant.
La surveillance mise en œuvre par la pharmacovigilance s'exerce notamment vis-à-vis des éventuels effets indésirables graves et/ou non identifiés avant la mise sur le marché des médicaments. La mise en évidence de tels effets indésirables peut faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament en fonction de leur fréquence et de leur gravité.
La pharmacovigilance s'attache également à identifier les facteurs favorisant l'apparition des effets indésirables et propose des mesures à prendre pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables, prévenir ce risque et/ou en diminuer la gravité.

II. Procédures de déclaration

Quels effets indésirables déclarer ?
La déclaration[3] porte sur tous les effets indésirables, qu'ils soient graves ou non, attendus ou inattendus.
Qui doit ou peut déclarer des effets indésirables ?
- *Les professionnels de santé :*
  Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament a l'obligation de le déclarer. Tout autre professionnel de santé qui a constaté ou a connaissance d'un effet secondaire peut en faire la déclaration.
- *Les patients et associations de patients :*
  Les patients et leurs associations agréées ont la possibilité de déclarer directement les effets indésirables liés aux médicaments[4][5]. Les modalités de cette déclaration ont été fixées par l'arrêté du 10 juin 2011 (JO du 12 juin 2011[6]). Les informations qui doivent figurer dans la déclaration sont précisées par ces textes. La déclaration doit être effectuée auprès du CRPV dont le patient dépend sur le plan géographique. Il est recommandé au patient qui suspecte un effet indésirable lié à un médicament d'en informer le professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le produit.

Les entreprises pharmaceutiques doivent par ailleurs signaler tout effet indésirable grave suspecté d'être lié à un de leurs médicaments et dont elles ont connaissance via la base de données européenne Eudravigilance.

Comment déclarer un effet indésirable ?
Déclaration par les professionnels de santé : une déclaration de suspicion d'effet indésirable par un professionnel de santé peut se faire par courrier, télécopie ou courrier électronique, soit en complétant une fiche recto verso de déclaration disponible dans tous les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou sur le site internet de l'ANSM (http://ansm.sante.fr), soit en adressant un courrier ou un compte rendu de consultation ou d'hospitalisation rapportant l'effet indésirable au CRPV de rattachement géographique. Le CRPV peut également être contacté par téléphone, mais une confirmation écrite est souhaitable. Dans un CHU hébergeant un CRPV, le pharmacovigilant peut relever lui-même l'observation au lit du malade, en relation avec l'équipe soignante.
Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :
- une source identifiable (le notificateur),
- un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang),
- la nature de l'effet indésirable.

En pratique, pour être évalué correctement, le dossier comprendra des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.), les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication, etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution, etc.). Il peut comprendre

des copies de compte rendu d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.
Le notificateur pourra être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour obtenir des informations complémentaires. A tout moment, après obtention de nouvelles informations, la déclaration initiale pourra être complétée.
Déclaration par les patients : le formulaire de signalement d'effet indésirable destiné aux patients ou aux associations agréées de patients est disponible sur le site internet de l'ANSM (http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0).
Dans les deux cas, la déclaration doit être adressée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV), dont le professionnel de santé ou le patient dépend géographiquement (les coordonnées de ces centres sont disponibles sur le site internet de l'ANSM, http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037).
Depuis mars 2017, les professionnels de santé et les usagers peuvent signaler aux autorités sanitaires sur le site signalement-sante.gouv.fr tout événement indésirable, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé. Lorsqu'un signalement est effectué sur ce portail, il est adressé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le déclarant.
Il est alors analysé par un professionnel de santé qui le complète si nécessaire en contactant le déclarant et/ou en se rapprochant des professionnels de santé dont les coordonnées ont été indiquées.

III. Conséquences d'une déclaration de pharmacovigilance

Les signalements sont enregistrés dans la base de données nationale de pharmacovigilance. Pour préserver la confidentialité des données personnelles, elles sont anonymisées.
Sur la base de l'évaluation des signalements et de l'ensemble des données pertinentes, l'ANSM peut être amenée à mettre en œuvre des mesures adaptées à la situation : information des professionnels de santé, du public, modification des conditions d'utilisation, retrait définitif ou provisoire du médicament du marché, etc. Ces mesures sont prises par décision du directeur de l'ANSM.
Le bulletin des vigilances de l'ANSM fournit des informations sur les suites données aux déclarations en se fondant sur des exemples concrets.
Les alertes et points d'information concernant le risque iatrogène médicamenteux sont communiqués aux professionnels de santé par l'envoi de lettres et/ou par communiqués de presse.
Les modifications du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) consistent le plus souvent en l'ajout de nouveaux effets indésirables, de mises en garde et de précautions d'emploi et/ou de contre-indications. Ces modifications sont prises en compte au fur à mesure de leur publication dans les monographies du Dictionnaire Vidal®.
Une suspension, voire un retrait d'AMM ou la restriction des indications du médicament peuvent être décidés dans le cas où le rapport bénéfice/risque du médicament concerné devient défavorable.
L'ensemble de ces informations est accessible sur le site internet de l'ANSM (http://ansm.sante.fr).

(1) Art. R.5121-150 du CSP.
(2) Les médicaments dérivés du sang font par ailleurs l'objet d'un suivi particulier, dit de traçabilité, depuis leur fabrication jusqu'à leur administration, qui s'impose tant aux fabricants qu'aux établissements de santé.
(3) Art. L.5121-25 du CSP.
(4) Art. L. 5121-20 du CSP.
(5) Art. R. 5121-161 du CSP.
(6) Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.

PHARMACOVIGILANCE :

Centres régionaux

Source : ANSM - août 2017

Les 31 centres sont répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients.
Les patients sont incités à contacter les centres régionaux de pharmacovigilance dont ils dépendent.
Les professionnels de santé sont incités à contacter les centres régionaux de leur lieu d'exercice.
Les centres régionaux de pharmacovigilance sont notamment chargés :
• de recueillir les déclarations d'effet indésirable que leur adressent les professionnels de santé, les patients ou associations de patients,
• de renseigner les professionnels de santé, les patients ou associations de patients sur leur territoire d'intervention.

AMIENS

CHU Amiens Sud
Dr Kamel Masmoudi
Centre régional de pharmacovigilance
CHU Amiens Sud
80054 Amiens cdx 1
Tél : 03 22 08 70 96. Fax : 03 22 08 70 95
E-mail : pharmacovigilance@chu-amiens.fr
Site web : http://www.chu-amiens.fr/pharmaco
Départements concernés : Aisne (02), Oise (60), Somme (80)

ANGERS

CHRU
Dr Pascale Lainé-Cessac
Centre régional de pharmacovigilance
4, rue Larrey
49933 Angers cdx 9
Tél : 02 41 35 45 54. Fax : 02 41 35 55 02
E-mail : pharmacovigilance@chu-angers.fr
Site web : http://www.univ-angers.fr/asso/pharmacovigilance
Départements concernés : Maine-et-Loire (49), Mayenne (53), Sarthe (72)

BESANÇON

CHRU
Pr Siamak Davani
Centre régional de pharmacovigilance
3 Boulevard Alexandre Fleming
Bâtiment gris
25030 Besançon cdx
Tél : 03 81 66 84 74. Fax : 03 81 66 85 58
E-mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr
Site web : http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr/
Départements concernés : Doubs (25), Jura (39), Haute-Saône (70), Territoire-de-Belfort (90)

BORDEAUX

Hôpital Pellegrin
Dr Antoine Pariente
Centre régional de pharmacovigilance
33076 Bordeaux cdx
Tél : 05 56 98 16 07. Fax : 05 57 57 46 60
E-mail : pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
Site web : http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/index.htm
Départements concernés : Dordogne (24), Gironde (33), Landes (40), Lot-et-Garonne (47), Pyrénées-Atlantiques (64), DOM (97 - Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion, Mayotte)

BREST

CHU - Hôpital de la Cavale Blanche
Dr Dominique Carlhant-Kowalski
Centre régional de pharmacovigilance
Boulevard Tanguy-Prigent
29609 Brest cdx
Tél : 02 98 34 79 75. Fax : 02 98 34 79 77
E-mail : crpv.brest@chu-brest.fr
Départements concernés : Finistère (29), Morbihan (56)

CAEN

CHU
Pr Antoine Coquerel
Centre régional de pharmacovigilance de Caen Basse Nomandie
Niveau 3
Avenue de la Côte-de-Nacre
CS30001
14033 Caen cdx 9
Tél : 02 31 06 46 72. Fax : 02 31 06 46 73
E-mail : pharmacovigilance@chu-caen.fr
Site web : http://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html
Départements concernés : Calvados (14), Manche (50), Orne (61)

CLERMONT-FERRAND

CHU
Dr Marie Zenut
Centre régional de pharmacovigilance
Centre de Biologie
58, rue Montalembert - BP 69
63003 Clermont-Ferrand cdx 1
Tél : 04 73 75 48 31. Fax : 04 73 75 48 32
E-mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
Départements concernés : Allier (03), Cantal (15), Haute-Loire (43), Puy-de-Dôme (63)

DIJON

CHU
Dr Anne Dautriche
Centre régional de pharmacovigilance
Pôle des Vigilances
14, rue Paul-Gaffarel - BP 77908
21079 Dijon cdx
Tél : 03 80 29 37 42. Fax : 03 80 29 37 23
E-mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr
Départements concernés : Côte-d'Or (21), Nièvre (58), Saône-et-Loire (71), Yonne (89)

GRENOBLE

CHU
Dr Michel Mallaret
Centre régional de pharmacovigilance
Pavillon E
CS 10217
38043 Grenoble cdx 9
Tél : 04 76 76 51 45. Fax : 04 76 76 56 55
E-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
Département concerné : Isère (38)

LILLE

CHRU
Pr Régis Bordet
Centre régional de pharmacovigilance
1, place de Verdun
59045 Lille cdx
Tél : 03 20 96 18 18. Fax : 03 20 44 56 87
E-mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr
Départements concernés : Nord (59), Pas-de-Calais (62)

LIMOGES

CHU
Pr Marie-Laure Laroche
Centre régional de pharmacovigilance
Bâtiment CBRS. 2e étage
2, avenue Martin-Luther-King
87042 Limoges cdx
Tél : 05 55 05 67 43. Fax : 05 55 05 62 98
E-mail : pharmacovigilance@chu-limoges.fr
Site web : www.pharmacovigilance-limoges.fr
Départements concernés : Corrèze (19), Creuse (23), Indre (36), Haute-Vienne (87)

LYON

CHU
Dr Thierry Vial
Centre régional de pharmacovigilance
Hospices civils de Lyon
162, avenue Lacassagne. Bâtiment A
69424 Lyon cdx 03
Tél : 04 72 11 69 97. Fax : 04 72 11 69 85
E-mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
Départements concernés : Ain (01), Ardèche (07), Drôme (26), Rhône (69), Savoie (73), Haute-Savoie (74)

MARSEILLE

Hôpital Sainte-Marguerite AP-HM
Dr Joëlle Micallef-Roll
Centre régional de pharmacovigilance
270, boulevard Sainte-Marguerite
13009 Marseille cdx 9
Tél : 04 91 74 75 60. Fax : 04 91 74 07 80
E-mail : pharmacovigilance@ap-hm.fr
Site web : www.crpv.ap-hm.fr
Départements concernés : Alpes-de-Haute-Provence (04), Corse-du-Sud (2 A), Haute-Corse (2 B), Bouches-du-Rhône (13), Vaucluse (84)

MONTPELLIER

Hôpital Lapeyronie
Dr Dominique Hillaire-Buys
Centre régional de pharmacovigilance
Département de pharmacologie médicale et toxicologie
371, avenue du Doyen-G.-Giraud
34295 Montpellier cdx 5
Tél : 04 67 33 67 57/49. Fax : 04 67 33 67 51
E-mail : pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
Site web : http://www.chu-montpellier.fr/fr/vigilance/
Départements concernés : Aude (11), Gard (30), Hérault (34), Lozère (48), Pyrénées-Orientales (66)

NANCY

Hôpital Central
Pr Pierre Gillet
Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine
29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
54035 Nancy cdx
Tél : 03 83 85 27 60. Fax : 03 83 32 33 44
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
Site web : http://crpv.chu-nancy.fr
Départements concernés : Meurthe-et-Moselle (54), Meuse (55), Moselle (57), Vosges (88)

NANTES

CHR - Hôtel-Dieu
Pr Pascale Jolliet
Centre régional de pharmacovigilance
Institut de biologie
9, quai Moncousu
44093 Nantes cdx 01
Tél : 02 40 08 40 96. Fax : 02 40 08 40 97
E-mail : pharmacovigilance@chu-nantes.fr
Site web : www.chu-nantes.fr
Départements concernés : Loire-Atlantique (44), Vendée (85)

NICE

Hôpital de Cimiez
Pr Milou-Daniel Drici
Centre régional de pharmacovigilance
Pavillon Victoria
4, avenue Reine-Victoria
CS 91179
06003 Nice cdx 1
Tél : 04 92 03 47 08. Fax : 04 92 03 47 09
E-mail : pharmacovigilance@chu-nice.fr
Site web : http://centre-pharmacovigilance-nice.fr
Départements concernés : Alpes-Maritimes (06), Hautes-Alpes (05), Var (83)

PARIS ET RÉGION PARISIENNE

Site internet : http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr

COCHIN - PORT-ROYAL
Pr Jean-Marc Treluyer
Centre de pharmacovigilance
Hôpitaux Universitaires Paris Centre
Site Hôpital Cochin
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques
75014 Paris
Tél : 01 58 41 34 79. Fax : 01 58 41 33 70
E-mail : pharmacovigilance.hupc@aphp.fr
Départements concernés : Paris (75 ; arrondissements concernés : 6e, 7e), Essonne (91)

FERNAND-WIDAL
Dr Pirayeh Eftekhari
Hôpital Fernand-Widal
Centre régional de pharmacovigilance
200, rue du Faubourg-Saint-Denis
75475 Paris cdx 10
Tél : 01 40 05 43 34. Fax : 01 40 35 76 28
E-mail : pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr
Départements concernés : Paris (75 ; arrondissements concernés : 2e, 9e, 10e, 17e, 18e, 19e), Yvelines (78), Val-d'Oise (95)

HENRI-MONDOR
Pr Hervé Le Louët
Hôpital Henri-Mondor
Centre régional de pharmacovigilance
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
94010 Créteil cdx
Tél : 01 49 81 47 00. Fax : 01 49 81 47 63
E-mail : pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
Départements concernés : Seine-et-Marne (77), Val-de-Marne (94)

HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU (HEGP)
Dr Agnès Lillo-Le Louët
Centre régional de pharmacovigilance
20-40, rue Leblanc
75015 Paris
Tél : 01 56 09 39 91. Fax : 01 56 09 39 92
E-mail : crpv.hegp@egp.aphp.fr
Départements concernés : Paris (75 ; arrondissements concernés : 1er, 14e, 15e, 16e), Hauts-de-Seine (92)

PITIÉ-SALPÊTRIÈRE
Dr Bénédicte Lebrun-Vignes
CHU Pitié-Salpêtrière
Centre régional de pharmacovigilance
Service de Pharmacologie
47-83, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Tél : 01 42 16 16 79. Fax : 01 42 16 16 88
E-mail : pharmaco.vigilance.psl@aphp.fr
Départements concernés : Paris (75 ; arrondissements concernés : 5e, 8e, 13e), Eure-et-Loir (28)

SAINT-ANTOINE
Dr Michel Biour
CHU - Saint-Antoine
Centre régional de pharmacovigilance
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine
75571 Paris cdx 12
Tél : 01 43 47 54 69. Fax : 01 43 07 07 11
E-mail : pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr
Départements concernés : Paris (75 ; arrondissements concernés : 3e, 4e, 11e, 12e, 20e), Seine-Saint-Denis (93)

POITIERS

CHRU - Pavillon Le Blaye
Pr Marie-Christine Perault-Pochat
Centre régional de pharmacovigilance
Secteur nord - no 6 B.P. no 577
86021 Poitiers cdx
Tél : 05 49 44 44 53. Fax : 05 49 44 38 45
E-mail : pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
Site web : http://www.chu-poitiers.fr
Départements concernés : Charente (16), Charente-Maritime (17), Deux-Sèvres (79), Vienne (86)

REIMS

CHU - Hôpital Robert-Debré
Pr Thierry Trenque
Centre régional de pharmacovigilance
Avenue du Général-Koenig
51092 Reims cdx
Tél : 03 26 78 77 80. Fax : 03 26 83 23 79
E-mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr
Site web : pharmacovigilance@chu-reims.fr
Départements concernés : Ardennes (08), Aube (10), Marne (51), Haute-Marne (52)

RENNES
CHRU - Hôpital Pontchaillou
Pr Éric Bellissant
Centre régional de pharmacovigilance
2, rue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cdx 9
Tél : 02 99 28 43 63. Fax : 02 99 28 24 26
E-mail : pharmacovigilance@chu-rennes.fr
Départements concernés : Côtes-d'Armor (22), Ille-et-Vilaine (35)

ROUEN
CHU
Dr Nathalie Guillemant-Massy
Institut de biologie clinique Hôpital Charles-Nicolle
Centre régional de pharmacovigilance
76031 Rouen cdx
Tél : 02 32 88 90 79. Fax : 02 32 88 90 49
E-mail : pharmacovigilance@chu-rouen.fr
Site web : http://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/
Départements concernés : Eure (27), Seine-Maritime (76)

SAINT-ÉTIENNE
CHU
Pr Patrick Mismetti
Centre régional de pharmacovigilance
Hôpital Nord - Bâtiment A, niveau 0
Avenue Albert Raimond
42055 Saint-Étienne cdx 02
Tél : 04 77 12 77 37. Fax : 04 77 12 77 74
E-mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
Département concerné : Loire (42)

STRASBOURG
Hôpital civil
Dr Martine Tebacher-Alt
Centre régional de pharmacovigilance
1, place de l'Hôpital - BP n° 426
67091 Strasbourg cdx
Tél : 03 88 11 64 80. Fax : 03 88 11 67 26
E-mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Départements concernés : Bas-Rhin (67), Haut-Rhin (68)

TOULOUSE
CHU - Faculté de Médecine
Pr Jean-Louis Montastruc
Centre régional de pharmacovigilance
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse
Tél : 05 61 25 51 12. Fax : 05 61 25 51 16
E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Site web : www.bip31.fr
Départements concernés : Ariège (09), Aveyron (12), Haute-Garonne (31), Gers (32), Lot (46), Hautes-Pyrénées (65), Tarn (81), Tarn-et-Garonne (82)

TOURS
CHRU
Dr Annie-Pierre Jonville-Béra
Centre régional de pharmacovigilance
2, boulevard Tonnellé
37044 Tours cdx 9
Tél : 02 47 47 37 37. Fax : 02 47 47 38 26
E-mail : crpv@chu-tours.fr
Site web : http://www.pharmacovigilance-tours.fr
Départements concernés : Cher (18), Indre-et-Loire (37), Loir-et-Cher (41), Loiret (45)

PHARMACOVIGILANCE : Informations importantes

Source : ANSM - octobre 2017

Dans le cadre de sa mission de sécurité sanitaire, l'ANSM veille à ce que les professionnels de santé soient informés des données importantes concernant la sécurité d'emploi des médicaments après leur commercialisation. C'est pourquoi des courriers leur sont adressés, chaque fois qu'il est nécessaire de porter à leur connaissance des éléments nouveaux, tels que ceux modifiant les conditions de prescription, de dispensation ou d'utilisation de certains médicaments. En outre, il est recommandé aux professionnels de santé de se reporter à la monographie correspondante pour savoir ce que ces modifications ont pu entraîner sur le plan pratique.
Les communiqués complets des informations importantes de pharmacovigilance, ainsi que les mises à jour de l'année en cours, sont disponibles sur le site internet de l'ANSM : http://www.ansm.sante.fr, menu « S'informer », rubrique « Informations de sécurité », item « Lettres aux professionnels de santé » et/ou rubrique « Points d'information » et/ou rubrique « Communiqués », item « Communiqués/Points presse ».
En 2016 et 2017, les médicaments ci-dessous ont fait l'objet d'informations adressées aux professionnels de santé, notamment sous forme de lettres. Ces informations sont présentées par ordre antéchronologique.

2017 (jusqu'au 26/10/2017) :

- **Finastéride :** surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires (26/10/2017).
- **IEC / ARA II et grossesse :** ne jamais utiliser au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, déconseillé au 1er trimestre (18/10/2017).
- **Époétines recombinantes humaines : Aranesp® (darbépoétine alfa), Eprex® (époétine alfa), Binocrit® (époétine alfa), Neorecormon® (époétine bêta), Eporatio® (époétine thêta), Retacrit® (époétine zêta), Mircera® (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta)** - Nouvelles mises en garde sur des réactions cutanées sévères (22/09/2017).
- **Produits d'allergologie du laboratoire ALK** - Rappel des traitements injectables de la gamme IRIS (21/09/2017).
- **Produits injectables à base de méthylprednisolone contenant du lactose** - Nouvelle contre-indication chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache (05/09/2017).
- **Dacogen® 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** - Changement des recommandations pour la dilution de la solution reconstituée (04/09/2017).
- **L-Thyroxine Serb en solution buvable** - Délivrance réservée aux patients pour lesquels il n'y a pas d'alternative à la solution buvable (31/08/2017).
- **Acadione (tiopronine)** - Arrêt de commercialisation sur le marché français (02/08/2017).
- **Trimébutine (Debricalm®, Debridat® et ses génériques)** - Modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans (28/07/2017).
- **Ginkor® Fort** - Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement - Mises à jour des informations sur les interactions médicamenteuses et les effets indésirables (25/07/2017).
- **Gels de kétoprofène (Kétum® et ses génériques)** - Rappel du risque et des mesures visant à réduire le risque de photosensibilité (25/07/2017).
- **RTU baclofène** - Posologie maximale abaissée à 80 mg/j compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose (25/07/2017).
- **Imbruvica® (ibrutinib)** - Nouvelles recommandations importantes relatives au risque de réactivation du virus de l'hépatite B (19/07/2017).
- **Depakote® et Depamide® dans les troubles bipolaires** - Désormais contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (06/07/2017).
- **Proctolog®, crème rectale et Proctolog®, suppositoire** - Retrait des autorisations de mise sur le marché (04/07/2017).
- **Kétamine** - Risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées (04/07/2017).
- **Lovenox® (énoxaparine sodique)** - Mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère (27/06/2017).
- **Haldol® 2 mg/mL, solution buvable (halopéridol)** - Risque d'erreurs médicamenteuses notamment en cas de prescriptions hospitalières exprimées en milligrammes (22/06/2017).
- **Fluindione (Préviscan®)** - Mises en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques (19/06/2017).
- **Uptravi® (sélexipag) comprimé pelliculé** - Ajout d'une contre-indication en association avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2C8, tel que gemfibrozil (15/06/2017).
- **Trobalt® (retigabine)** - Arrêt définitif de commercialisation en juin 2017 (13/06/2017).
- **Lévétiracétam 100 mg/ml, solution buvable (Keppra et génériques)** - Erreurs médicamenteuses liées aux seringues doseuses, ayant entraîné un surdosage (24/05/2017).
- **Médicaments contenant de la mitomycine C** - Hypertension artérielle pulmonaire et maladie veino-occlusive pulmonaire (23/05/2017).
- **Abelcet®, AmBisome® et Fungizone®** - Risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations d'amphotéricine B injectable (22/05/2017).
- **Haldol® 2 mg/mL, solution buvable (halopéridol)** - Mise à disposition d'une nouvelle seringue doseuse graduée en mg (flacon de 100 mL) : attention aux risques d'erreurs médicamenteuses (18/05/2017).

- **Cotellic® (cobimetinib)** - Mises en garde concernant les risques d'hémorragie et de rhabdomyolyse (26/04/2017).
- **Toctino® (alitrétinoïne)** - Restriction de la prescription aux dermatologues (14/04/2017).
- **Bendamustine (Levact® et son générique)** - Augmentation de la mortalité observée dans des études récentes (14/04/2017).
- Levée de la mesure de précaution concenant **Uptravi (sélexipag)** (13/04/2017).
- **Herceptin® (trastuzumab)** - Rappel de l'importance des mesures de surveillance cardiaque pendant le traitement pour réduire la fréquence et la sévérité des dysfonctionnements ventriculaires gauches et des insuffisances cardiaques congestives (28/03/2017).
- **Trimétazidine (Vastarel® et ses génériques)** - Modification des conditions de prescription et de délivrance (13/03/2017).
- **Aclotine® (antithrombine humaine)** - Mise en garde contre son utilisation chez le nouveau-né prématuré présentant un syndrome de détresse respiratoire (08/03/2017).
- **Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et ses génériques)** - Nouvelles conditions de prescription et délivrance (02/03/2017).
- **Levothyrox® (lévothyroxine) comprimés sécables « nouvelle formule »** - Suivi des patients à risque pendant la période de transition (02/03/2017).
- **Docétaxel** - Cas d'entérocolites d'issue fatale (15/02/2017).
- **Valproate et dérivés** - Mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant (13/02/2017).
- Mesures de précaution concernant **le sélexipag (Uptravi®)** (24/01/2017).
- **Prodilantin® 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique)** - Erreurs médicamenteuses pouvant être d'issue fatale en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (utilisation hors AMM) (19/01/2017).
- **Procoralan® (ivabradine)** - Modification des conditions de prescription et de délivrance (18/01/2017).
- **NorLevo®, Levonorgestrel Biogaran, Levonorgestrel EG, Levonorgestrel Mylan 1,5 mg, comprimé** - Contraception hormonale d'urgence contenant du lévonorgestrel : nouvelle recommandation pour les utilisatrices de médicaments inducteurs enzymatiques (17/01/2017).
- **Par mesure de précaution, l'ANSM suspend la commercialisation d'Uvestérol D** (06/01/2017).
- **Gelofusine®, Gelaspan® et Plasmion® (gélatine fluide modifiée seule ou en association)** - Risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats (03/01/2017).

2016 (d'octobre à décembre 2016) :

- **Ammonaps® (phénylbutyrate de sodium)** comprimé et granulés ne doivent être utilisés qu'en l'absence de traitement alternatif (22/12/2016).
- **Durogesic®, dispositif transdermique (fentanyl)** - Changement de l'aspect visuel des patchs pour améliorer leur visibilité (15/12/2016).
- **Otezla® (aprélimast)** - Nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires (24/11/2016).
- **Méthotrexate par voie orale** - Décés liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire (14/11/2016).
- **Lénalidomide (Revlimid®)** - Nouvelles recommandations importantes relatives à la réactivation virale (09/11/2016).
- **Blincyto® (blinatumomab)** - Risque de pancréatite (28/10/2016).
- **Lisvy® 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures , dispositif transdermique** - Rappel de lots suite à des résultats de stabilité hors spécifications (26/10/2016).

LISTE INDICATIVE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES CONTENANT DES PRODUITS DOPANTS

Établie en collaboration avec le ministère des Sports d'après la liste 2018 des substances et méthodes interdites, approuvée par le comité exécutif de l'Agence mondiale antidopage (AMA)
Mise à jour du 1er décembre 2017

Sur cette liste figurent en lettres majuscules le nom commercial du médicament et en lettres minuscules le nom du principe actif dopant.
Lors de la recherche d'un nom commercial de spécialité dans cette liste, trois cas sont à considérer :

- **1er cas :**
  Aucune mention ne figure à côté du nom commercial du médicament : le médicament est interdit.
  Le sportif, quel que soit son statut (ou toute personne participant à une compétition sportive), ne peut utiliser ce médicament que si celui-ci dispose d'une Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques **(AUT)** valide et régulièrement accordée par un organisme habilité, en parfait respect des dispositions de ladite AUT (durée du traitement, nom du sportif, forme pharmaceutique...).
- **2e cas :**
  La mention **(SEUIL)** figure à côté du nom commercial du médicament. Cela signifie que le médicament est autorisé seulement si le sportif (ou toute personne participant à une compétition), l'utilise conformément au résumé des caractéristiques du produit (Indications, Posologie/Mode d'administration...). Dans le cas contraire, tout sportif (ou toute personne participant à une compétition sportive), est passible d'une sanction disciplinaire dès lors que le résultat analytique d'un prélèvement urinaire réalisé lors d'un contrôle antidopage révélerait une concentration supérieure à une valeur-seuil établie par l'Agence mondiale antidopage.
- **3e cas :**
  La mention **(FI)** [Fédération Internationale] figure à côté du nom commercial du médicament : le médicament est interdit en compétition dans certains sports à la demande de la Fédération internationale. Seule une AUT conforme aux termes précisés au 1er cas ci-dessus est susceptible de lever ladite interdiction opposable au sportif quel que soit son statut (ou à toute personne participant à une compétition sportive).

A côté du nom du principe actif figure, entre parenthèses, la ou les classe(s) de rattachement des substances pour la spécialité concernée. Ces classes sont identifiées par les codes suivants :

Substances interdites en permanence (en et hors compétition)
S0 - Substances non approuvées
S1 - Agents anabolisants
S2 - Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques
S3 - Bêta-2 agonistes
S4 - Modulateurs hormonaux et métaboliques
S5 - Diurétiques et agents masquants
Méthodes interdites en permanence (en et hors compétition)
M1 - Manipulation de sang ou de composants sanguins
M2 - Manipulation chimique et physique
M3 - Dopage génétique
Substances interdites en compétition
S6 - Stimulants
S7 - Narcotiques
S8 - Cannabinoïdes
S9 - Glucocorticoïdes
Substances interdites dans certains sports
P1 - Bêtabloquants

ABASAGLAR insuline glargine (S4)
ABSTRAL fentanyl (S7)
ACCOFIL filgrastim (M1)
ACÉBUTOLOL ALMUS **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL ARROW **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL BIOGARAN **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL CRISTERS **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL EG **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL MYLAN **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL RANBAXY **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL RATIOPHARM **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL SANDOZ **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL TEVA **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL ZENTIVA **(FI)** acébutolol (P1)
ACÉBUTOLOL ZYDUS **(FI)** acébutolol (P1)
ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
ACTIFED RHUME JOUR & NUIT **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
ACTIFED RHUME **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
ACTIQ fentanyl (S7)
ACTISKENAN morphine (S7)
ACTRAPID insuline (S4)
ACTRAPID PENFILL insuline (S4)
ACUILIX hydrochlorothiazide (S5)
ADRÉNALINE AGUETTANT adrénaline (S6)
ADRÉNALINE RENAUDIN adrénaline (S6)
AIROMIR AUTOHALER (inhalation) **(SEUIL)** salbutamol (S3)
ALBUMINE HUMAINE IODÉE CIS BIO INTERNATIONAL albumine (S5)
ALBUNORM albumine (S5)
ALDACTAZINE spironolactone (S5), altizide (S5)
ALDACTONE spironolactone (S5)
ALTEISDUO hydrochlorothiazide (S5)
AMILORIDE HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA amiloride (S5), hydrochlorothiazide (S5)
AMPÉCYCLAL heptaminol (S6)
ANAPEN adrénaline (S6)
ANASTROZOLE ACCORD anastrozole (S4)
ANASTROZOLE ARROW anastrozole (S4)
ANASTROZOLE BIOGARAN anastrozole (S4)
ANASTROZOLE BLUEFISH anastrozole (S4)
ANASTROZOLE CRISTERS anastrozole (S4)
ANASTROZOLE EG anastrozole (S4)
ANASTROZOLE EVOLUGEN anastrozole (S4)
ANASTROZOLE GERDA anastrozole (S4)
ANASTROZOLE ISOMED anastrozole (S4)
ANASTROZOLE MYLAN anastrozole (S4)
ANASTROZOLE RANBAXY anastrozole (S4)
ANASTROZOLE SANDOZ anastrozole (S4)
ANASTROZOLE TEVA anastrozole (S4)
ANASTROZOLE ZENTIVA anastrozole (S4)
ANASTROZOLE ZYDUS anastrozole (S4)
ANDRACTIM androstanolone (S1)
ANDROGEL testostérone (S1)
ANDROTARDYL testostérone (S1)
ANORO vilantérol (S3)
APIDRA insuline glulisine (S4)
APIDRA SOLOSTAR insuline glulisine (S4)
ARANESP darbépoétine alfa (S2)
ARIMIDEX anastrozole (S4)
AROMASINE exémestane (S4)
ARTEX **(FI)** tertatolol (P1)
ASMELOR NOVOLIZER (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
ATÉNOLOL ACCORD HEALTHCARE **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL ARROW **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL BIOGARAN **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL EG **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL EVOLUGEN **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL MYLAN **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL RPG **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL SANDOZ **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL SFDB **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL TEVA **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL ZENTIVA **(FI)** aténolol (P1)
ATÉNOLOL ZYDUS **(FI)** aténolol (P1)
AZARGA **(FI)** timolol (P1)
BÉNAZÉPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
BÉNAZÉPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
BÉNAZÉPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE hydrochlorothiazide (S5)
BÉTAGAN **(FI)** lévobunolol (P1)
BETAMETHASONE ARROW bétaméthasone (S9)
BETAMETHASONE BIOGARAN bétaméthasone (S9)
BETAMETHASONE EG bétaméthasone (S9)
BETAMETHASONE ZENTIVA bétaméthasone (S9)
BETATOP **(FI)** aténolol (P1)
BETAXOLOL BIOGARAN **(FI)** bétaxolol (P1)
BETAXOLOL EG **(FI)** bétaxolol (P1)
BETAXOLOL MYLAN **(FI)** bétaxolol (P1)
BETAXOLOL SANDOZ **(FI)** bétaxolol (P1)
BETAXOLOL TEVA SANTE **(FI)** bétaxolol (P1)
BETNESOL (comprimé effervescent, injection systémique, solution rectale) bétaméthasone (S9)
BETOPTIC **(FI)** bétaxolol (P1)
BINOCRIT époétine alfa (S2)
BIPRETERAX indapamide (S5)
BISOCE **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ACCORD HEALTHCARE **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ALMUS **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ARROW **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL BGR **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL BIOGARAN **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL CRISTERS **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL EG **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL KRKA **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL MYLAN **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL QUIVER **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL RANBAXY **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL RPG **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL SANDOZ **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL TEVA **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL TEVA SANTE **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ZENTIVA **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ZENTIVA LAB **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ZYDUS **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL ZYDUS FRANCE **(FI)** bisoprolol (P1)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA bisoprolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
BREAKYL fentanyl (S7)
BREVIBLOC **(FI)** esmolol (P1)
BRIAZIDE hydrochlorothiazide (S5)
BRICANYL (inhalation) terbutaline (S3)
BRICANYL (solution injectable) terbutaline (S3)
BRICANYL LP terbutaline (S3)
BRICANYL TURBUHALER (inhalation) terbutaline (S3)
BRONCHODUAL fénotérol (S3)
BUPRÉNORPHINE ARROW buprénorphine (S7)
BUPRÉNORPHINE BIOGARAN buprénorphine (S7)
BUPRÉNORPHINE CRISTERS buprénorphine (S7)
BUPRÉNORPHINE EG buprénorphine (S7)
BUPRÉNORPHINE MYLAN buprénorphine (S7)
BUPRÉNORPHINE SANDOZ buprénorphine (S7)
BUPRÉNORPHINE TEVA buprénorphine (S7)
BURINEX bumétanide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG LABO hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS hydrochlorothiazide (S5)
CAPTÉA hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ACTAVIS hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
CARDENSIEL **(FI)** bisoprolol (P1)
CARTÉOL **(FI)** cartéolol (P1)
CARVEDILOL ARROW **(FI)** carvédilol (P1)
CARVEDILOL BIOGARAN **(FI)** carvédilol (P1)

CARVÉDILOL EG **(FI)** carvédilol (P1)
CARVÉDILOL MYLAN **(FI)** carvédilol (P1)
CARVÉDILOL TEVA **(FI)** carvédilol (P1)
CARVÉDILOL ZENTIVA **(FI)** carvédilol (P1)
CÉLECTOL **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLESTAMINE bétaméthasone (S9)
CÉLESTÈNE (usage systémique) bétaméthasone (S9)
CÉLESTÈNE CHRONODOSE (usage systémique) bétaméthasone (S9)
CÉLIPROLOL ALMUS **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL ARROW **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL BIOGARAN **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL CRISTERS **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL EG **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL EVOLUGEN (FI) céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL MYLAN **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL RANBAXY **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL SANDOZ **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL TEVA **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL ZENTIVA **(FI)** céliprolol (P1)
CÉLIPROLOL ZYDUS **(FI)** céliprolol (P1)
CIBADREX hydrochlorothiazide (S5)
CICLÉTANINE BIOGARAN ciclétanine (S5)
CICLÉTANINE MYLAN ciclétanine (S5)
CICLÉTANINE TEVA ciclétanine (S5)
CIRKAN À LA PREDNACINOLONE (suppositoire) désonide (S9)
CLOMID clomifène (S4)
CO-RENITEC hydrochlorothiazide (S5)
COAPROVEL hydrochlorothiazide (S5)
COKENZEN hydrochlorothiazide (S5)
COLCHIMAX opium (S7)
COLOFOAM hydrocortisone (S9)
COMBIGAN **(FI)** timolol (P1)
CONCERTA LP méthylphénidate (S6)
CONEBILOX nébivolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
COOLMETEC hydrochlorothiazide (S5)
CORGARD **(FI)** nadolol (P1)
CORTANCYL prednisone (S9)
CORTIMENT budésonide (S9)
COSIMPREL **(FI)** bisoprolol (P1)
COSOPT **(FI)** timolol (P1)
COTAREG hydrochlorothiazide (S5)
COTEOULA hydrochlorothiazide (S5)
COTRIATEC hydrochlorothiazide (S5)
DANATROL danazol (S1)
DÉCAPEPTYL triptoréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
DECTANCYL dexaméthasone (S9)
DEFILTRAN acétazolamide (S5)
DELIPROCT (suppositoire) prednisolone (S9)
DÉPO-MÉDROL (usage systémique) méthylprednisolone (S9)
DÉPRÉNYL sélégiline (S6)
DETENSIEL **(FI)** bisoprolol (P1)
DEXAMÉTHASONE MYLAN (usage systémique) dexaméthasone (S9)
DIAMOX acétazolamide (S5)
DIPROSTÈNE (usage systémique) bétaméthasone (S9)
DOLIRHUME PARACÉTAMOL ET PSEUDOÉPHÉDRINE **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
DOLIRHUMEPRO PARACÉTAMOL, PSEUDOÉPHÉDRINE ET DOXYLAMINE **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL BIOGARAN **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL CRISTERS **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL EG **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL MYLAN **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL SANDOZ **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL TEVA **(FI)** timolol (P1)
DORZOLAMIDE/TIMOLOL ZENTIVA **(FI)** timolol (P1)
DUALKOPT **(FI)** timolol (P1)
DUAVIVE bazédoxifène (S4)
DUORESP SPIROMAX (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
DUOTRAV **(FI)** timolol (P1)
DUROGESIC fentanyl (S7)
ECAZIDE hydrochlorothiazide (S5)
EFFENTORA fentanyl (S7)
EFFORTIL étiléfrine (S6)
ELIGARD leuproréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
EMERADE adrénaline (S6)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE RPG hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
ÉNALAPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
ENANTONE LP leuproréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
ENTOCORT budésonide (S9)
ÉPHÉDRINE AGUETTANT **(SEUIL)** éphédrine (S6)
ÉPHÉDRINE ARROW **(SEUIL)** éphédrine (S6)
ÉPHÉDRINE RENAUDIN **(SEUIL)** éphédrine (S6)
EPIPEN adrénaline (S6)
ÉPLÉRÉNONE ARROW éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE BIOGARAN éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE CRISTERS éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE EG éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE MYLAN éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE PFIZER éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE SANDOZ éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE TEVA éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE ZENTIVA éplérénone (S5)
ÉPLÉRÉNONE ZYDUS éplérénone (S5)
EPORATIO époétine thêta (S2)
EPREX époétine alfa (S2)
ESIDREX hydrochlorothiazide (S5)
ESMOCARD **(FI)** esmolol (P1)
ETILÉFRINE SERB étiléfrine (S6)
EURELIX pirétanide (S5)
EVISTA raloxifène (S4)
EXÉMESTANE ACCORD exémestane (S4)
EXÉMESTANE ARROW exémestane (S4)
EXÉMESTANE BIOGARAN exémestane (S4)
EXÉMESTANE CRISTERS exémestane (S4)
EXÉMESTANE EG 25 mg exémestane (S4)
EXÉMESTANE MYLAN exémestane (S4)
EXÉMESTANE PFIZER exémestane (S4)
EXÉMESTANE RANBAXY exémestane (S4)
EXÉMESTANE SANDOZ exémestane (S4)
EXÉMESTANE TEVA exémestane (S4)
EXÉMESTANE ZENTIVA exémestane (S4)
EXÉMESTANE ZYDUS FRANCE exémestane (S4)
EXFORGE HCT hydrochlorothiazide (S5)
FARESTON torémifène (S4)
FASLODEX fulvestrant (S4)
FEMARA létrozole (S4)
FENTANYL ARROW fentanyl (S7)
FENTANYL BIOGARAN fentanyl (S7)
FENTANYL EG fentanyl (S7)
FENTANYL JANSSEN fentanyl (S7)
FENTANYL LAVIPHARM HELLAS fentanyl (S7)
FENTANYL MYLAN fentanyl (S7)
FENTANYL RENAUDIN fentanyl (S7)
FENTANYL SANDOZ fentanyl (S7)
FENTANYL TEVA SANTE fentanyl (S7)
FENTANYL ZENTIVA fentanyl (S7)
FERTISTARTKIT ménotropine (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
FERVEX RHUME JOUR ET NUIT **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
FLUCORTAC fludrocortisone (S9)
FLUDEX indapamide (S5)
FLUTIFORM (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORADIL (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORMOAIR (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORMODUAL (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORMODUAL NEXTHALER (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORMOTEROL BIOGARAN (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORMOTEROL MYLAN (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORMOTEROL ZENTIVA (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
FORTIGEL testostérone (S1)
FORTZAAR hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
FOSTIMONKIT urofollitropine (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
FUROSÉMIDE ARROW furosémide (S5)
FUROSÉMIDE BIOGARAN furosémide (S5)
FUROSÉMIDE EG furosémide (S5)
FUROSÉMIDE EVOLUGEN furosémide (S5)
FUROSÉMIDE LAVOISIER furosémide (S5)
FUROSÉMIDE MYLAN furosémide (S5)
FUROSÉMIDE RENAUDIN furosémide (S5)
FUROSÉMIDE SANDOZ furosémide (S5)
FUROSÉMIDE TEVA furosémide (S5)
FUROSÉMIDE ZENTIVA furosémide (S5)
FUROSÉMIDE ZYDUS furosémide (S5)
GANFORT **(FI)** timolol (P1)
GELASPAN gélatine fluide modifiée (S5)
GÉLOFUSINE gélatine fluide modifiée (S5)
GELTIM **(FI)** timolol (P1)
GENOTONORM somatropine (S2)
GENOTONORM MINIQUICK somatropine (S2)
GINKOR FORT heptaminol (S6)
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO gonadotrophine chorionique (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
GONAPEPTYL triptoréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
GRANOCYTE lénograstim (M1)
GUTRON midodrine (S6)
HEMANGIOL **(FI)** propranolol (P1)
HEPT A MYL heptaminol (S6)
HEPTAMINOL RICHARD heptaminol (S6)
HUMALOG insuline lispro (S4)
HUMALOG KWIKPEN insuline lispro (S4)
HUMALOG MIX insuline lispro (S4)
HUMALOG MIX KWIKPEN insuline lispro (S4)
HUMEX RHUME **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
HYDROCORTISONE BIOCODEX hydrocortisone (S9)
HYDROCORTISONE ROUSSEL hydrocortisone (S9)
HYDROCORTISONE UPJOHN hydrocortisone (S9)
HYTACAND hydrochlorothiazide (S5)
HYZAAR hydrochlorothiazide (S5)
IFIRMACOMBI hydrochlorothiazide (S5)
INCRELEX mécasermine (S2)
INDAPAMIDE ARROW indapamide (S5)
INDAPAMIDE BIOGARAN indapamide (S5)
INDAPAMIDE EG indapamide (S5)
INDAPAMIDE KRKA indapamide (S5)
INDAPAMIDE MYLAN indapamide (S5)
INDAPAMIDE RANBAXY indapamide (S5)
INDAPAMIDE SANDOZ indapamide (S5)
INDAPAMIDE TEVA SANTE indapamide (S5)
INDAPAMIDE ZENTIVA indapamide (S5)
INDAPAMIDE ZYDUS indapamide (S5)
INNOVAIR (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
INNOVAIR NEXTHALER (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
INSPRA éplérénone (S5)
INSTANYL fentanyl (S7)
INSULATARD insuline (S4)
INSULATARD FLEXPEN insuline (S4)
INSULATARD INNOLET insuline (S4)
INSULATARD PENFILL insuline (S4)
INSUMAN IMPLANTABLE insuline (S4)
INSUMAN INFUSAT insuline (S4)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS hydrochlorothiazide (S5)
ISOBAR méthyclothiazide (S5), triamtérène (S5)
ISOVOL hydroxyéthylamidon (S5)
ISUPREL isoprénaline (S6)
IZALGI opium (S7)
JEXT adrénaline (S6)
JINARC tolvaptan (S5)
KARNODYL **(FI)** propranolol (P1)
KENACORT RETARD (usage systémique) triamcinolone (S9)
KERLONE **(FI)** bétaxolol (P1)
KREDEX **(FI)** carvédilol (P1)
LAMALINE morphine (S7)
LANTUS insuline glargine (S4)
LANTUS SOLOSTAR insuline glargine (S4)
LASILIX furosémide (S5)
LASILIX FAIBLE furosémide (S5)
LASILIX RETARD furosémide (S5)
LASILIX SPÉCIAL furosémide (S5)
LATANOPROST/TIMOLOL ARROW **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL BIOGARAN **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL EG **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL MYLAN PHARMA **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL PFIZER **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL SANDOZ **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL TEVA **(FI)** timolol (P1)
LATANOPROST/TIMOLOL ZENTIVA **(FI)** timolol (P1)
LENOXE xénon (S2)
LETROZOLE ACCORD HEALTHCARE létrozole (S4)
LETROZOLE ARROW létrozole (S4)
LETROZOLE BIOGARAN létrozole (S4)
LETROZOLE BLUEFISH létrozole (S4)
LETROZOLE CRISTERS létrozole (S4)
LETROZOLE EG létrozole (S4)
LETROZOLE EVOLUGEN létrozole (S4)
LETROZOLE MYLAN létrozole (S4)
LETROZOLE SANDOZ létrozole (S4)
LETROZOLE SUN létrozole (S4)
LETROZOLE TEVA létrozole (S4)
LETROZOLE ZENTIVA létrozole (S4)
LETROZOLE ZYDUS létrozole (S4)
LEVEMIR FLEXPEN insuline détémir (S4)
LEVEMIR INNOLET insuline détémir (S4)
LEVEMIR PENFILL insuline détémir (S4)
LHRH FERRING gonadoréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB hydrochlorothiazide (S5)
LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN hydrochlorothiazide (S5)
LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
LIVIAL tibolone (S1)
LODOZ hydrochlorothiazide (S5), bisoporol (P1)
LOGIMAX **(FI)** métoprolol (P1)
LOGIRÈNE amiloride (S5), furosémide (S5)
LOGROTON chlortalidone (S5), métoprolol (P1)
LOPRESSOR **(FI)** métoprolol (P1)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BGR hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS hydrochlorothiazide (S5)
LUTRELEF gonadoréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
LUVERIS lutropine alfa (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
MANNITOL B BRAUN mannitol (S5) [interdit en injection intraveineuse]
MANNITOL LAVOISIER mannitol (S5) [interdit en injection intraveineuse]
MANNITOL MACO-PHARMA mannitol (S5) [interdit en injection intraveineuse]
MATRIFEN fentanyl (S7)
MEDIKINET méthylphénidate (S6)
MÉDROL méthylprednisolone (S9)
MENOPUR ménotropine (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
MÉTHADONE AP-HP méthadone (S7)
MÉTHYLPREDNISOLONE MYLAN méthylprednisolone (S9)
MÉTOPROLOL ACCORD **(FI)** métoprolol (P1)
MÉTOPROLOL ARROW **(FI)** métoprolol (P1)
MÉTOPROLOL RANBAXY **(FI)** métoprolol (P1)
MÉTOPROLOL SANDOZ **(FI)** métoprolol (P1)
MICARDISPLUS hydrochlorothiazide (S5)
MIKICORT budésonide (S9)
MINIRIN desmopressine (S5)
MINIRIN SPRAY desmopressine (S5)
MINIRINMELT desmopressine (S5)
MIRCERA méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (S2)
MIXTARD insuline (S4)
MODAFINIL ARROW modafinil (S6)
MODAFINIL BIOGARAN modafinil (S6)
MODAFINIL EG modafinil (S6)

MODAFINIL MYLAN modafinil (S6)
MODAMIDE amiloride (S5)
MODIODAL modafinil (S6)
MODUCREN amiloride (S5), hydrochlorothiazide (S5), timolol (P1)
MODURÉTIC amiloride (S5), hydrochlorothiazide (S5)
MORPHINE AGUETTANT morphine (S7)
MORPHINE COOPER morphine (S7)
MORPHINE LAVOISIER morphine (S7)
MORPHINE RENAUDIN morphine (S7)
MOSCONTIN LP morphine (S7)
NANOCOLL albumine (S5)
NATRIXAM indapamide (S5)
NEBIDO testostérone (S1)
NÉBILOX **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL ARROW **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL BIOGARAN **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL CRISTERS **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL EG **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL EVOLUGEN **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL MYLAN **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL RANBAXY **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL SANDOZ **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL TEVA SANTE **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL ZENTIVA **(FI)** nébivolol (P1)
NÉBIVOLOL ZYDUS **(FI)** nébivolol (P1)
NEOFORDEX dexaméthasone (S9)
NEORECORMON époétine bêta (S2)
NEULASTA pegfilgrastim (M1)
NEUPOGEN filgrastim (M1)
NILEVAR noréthandrolone (S1)
NISISCO hydrochlorothiazide (S5)
NIVESTIM filgrastim (M1)
NOLVADEX tamoxifène (S4)
NORADRÉNALINE AGUETTANT noradrénaline (S6)
NORADRÉNALINE HOSPIRA noradrénaline (S6)
NORADRÉNALINE MYLAN noradrénaline (S6)
NORADRÉNALINE RENAUDIN noradrénaline (S6)
NORDITROPINE NORDIFLEX somatropine (S2)
NORDITROPINE SIMPLEXX somatropine (S2)
NOVOMIX FLEXPEN insuline asparte (S4)
NOVOMIX PENFILL insuline asparte (S4)
NOVORAPID insuline asparte (S4)
NOVORAPID FLEXPEN insuline asparte (S4)
NOVORAPID PENFILL insuline asparte (S4)
NOVORAPID PUMPCART insuline asparte (S4)
NUROFEN RHUME **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
NUTROPINAQ somatropine (S2)
OCTIM desmopressine (S5)
OMNITROPE somatropine (S2)
ONBREZ BREEZHALER indacatérol (S3)
OPHTIM **(FI)** timolol (P1)
OPTRUMA raloxifène (S4)
ORAMORPH morphine (S7)
OTYLOL **(SEUIL)** éphédrine (S6)
OVITRELLE choriogonadotropine alfa (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
OXÉOL bambutérol (S3)
OXYCODONE AGUETTANT oxycodone (S7)
OXYCODONE ARROW oxycodone (S7)
OXYCODONE EG oxycodone (S7)
OXYCODONE MYLAN oxycodone (S7)
OXYCONTIN oxycodone (S7)
OXYNORM oxycodone (S7)
OXYNORMORO oxycodone (S7)
PANTESTONE testostérone (S1)
PECFENT fentanyl (S7)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ARROW indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE BIOGARAN indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE EG indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE KRKA indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE MYLAN indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE SANDOZ indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE TEVA indapamide (S5)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZENTIVA LAB indapamide (S5)
PÉTHIDINE RENAUDIN péthidine (S7)
PLASMION gélatine fluide modifiée (S5)
PREDNISOLONE ARROW prednisolone (S9)
PREDNISOLONE BIOGARAN prednisolone (S9)
PREDNISOLONE CRISTERS prednisolone (S9)
PREDNISOLONE EG prednisolone (S9)
PREDNISOLONE MYLAN prednisolone (S9)
PREDNISOLONE RANBAXY prednisolone (S9)
PREDNISOLONE SANDOZ prednisolone (S9)
PREDNISOLONE TEVA prednisolone (S9)
PREDNISOLONE ZENTIVA prednisolone (S9)
PREDNISONE ARROW prednisone (S9)
PREDNISONE BIOGARAN prednisone (S9)
PREDNISONE CRISTERS prednisone (S9)
PREDNISONE EG prednisone (S9)
PREDNISONE MYLAN prednisone (S9)
PREDNISONE SANDOZ prednisone (S9)
PREDNISONE ZENTIVA prednisone (S9)
PRESTOLE hydrochlorothiazide (S5), triamtérène (S5)
PRETERAX indapamide (S5)
PRITORPLUS hydrochlorothiazide (S5)
PROBENECID BIOKANOL probénécide (S5)
PROPRANOLOL ACCORD **(FI)** propranolol (P1)
PROPRANOLOL BIOGARAN **(FI)** propranolol (P1)
PROPRANOLOL EG **(FI)** propranolol (P1)
PROPRANOLOL TEVA **(FI)** propranolol (P1)
PULMOCIS albumine (S5)
QUASYM méthylphénidate (S6)
QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN hydrochlorothiazide (S5)
QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE hydrochlorothiazide (S5)
QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
RALOXIFENE ARROW raloxifène (S4)
RALOXIFENE BIOGARAN raloxifène (S4)
RALOXIFENE CRISTERS raloxifène (S4)
RALOXIFENE EG raloxifène (S4)
RALOXIFENE MYLAN PHARMA raloxifène (S4)
RALOXIFENE SANDOZ raloxifène (S4)
RALOXIFENE TEVA raloxifène (S4)
RALOXIFENE ZENTIVA raloxifène (S4)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA hydrochlorothiazide (S5)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
RAPIFEN alfentanil (S7)
RASILEZ HCT hydrochlorothiazide (S5)
RATIOGRASTIM filgrastim (M1)
RECIVIT fentanyl (S7)
RELVAR ELLIPTA vilantérol (S3)
REMIFENTANIL ARROW rémifentanil (S7)
REMIFENTANIL HOSPIRA rémifentanil (S7)
REMIFENTANIL MYLAN rémifentanil (S7)
REMIFENTANIL TEVA rémifentanil (S7)
RESTORVOL hydroxyéthylamidon (S5)
RETACRIT époétine zêta (S2)
RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
RHINOFLUIMUCIL tuaminoheptane (S6)
RHINO-SULFURYL **(SEUIL)** éphédrine (S6)
RHINUREFLEX **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
RHUMAGRIP **(SEUIL)** pseudoéphédrine (S6)
RITALINE méthylphénidate (S6)
SAIZEN somatropine (S2)
SAIZEN CLICKEASY somatropine (S2)
SALBUMOL salbutamol (S3)
SALBUMOL FORT salbutamol (S3)
SALBUTAMOL ARROW (inhalation) **(SEUIL)** salbutamol (S3)
SALBUTAMOL MYLAN (inhalation) **(SEUIL)** salbutamol (S3)
SALBUTAMOL MYLAN (solution pour perfusion) salbutamol (S3)
SALBUTAMOL RENAUDIN (solution injectable) salbutamol (S3)
SALBUTAMOL TEVA (inhalation) **(SEUIL)** salbutamol (S3)
SALVACYL triptoréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
SAMSCA tolvaptan (S5)
SECTRAL **(FI)** acébutolol (P1)
SELOKEN **(FI)** métoprolol (P1)
SELOZOK **(FI)** métoprolol (P1)
SERETIDE **(SEUIL)** salmétérol (S3)
SERETIDE DISKUS **(SEUIL)** salmétérol (S3)
SEREVENT **(SEUIL)** salmétérol (S3)
SEREVENT DISKUS **(SEUIL)** salmétérol (S3)
SEVREDOL morphine (S7)
SKENAN morphine (S7)
SOLUDACTONE canrénoate de potassium (S5)
SOLUMÉDROL (usage systémique) méthylprednisolone (S9)
SOLUPRED prednisolone (S9)
SOPHIDONE hydromorphone (S7)
SOTALEX **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL ARROW **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL BIOGARAN **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL CRISTERS **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL EG **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL MYLAN **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL SANDOZ **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL TEVA **(FI)** sotalol (P1)
SOTALOL ZENTIVA **(FI)** sotalol (P1)
SPIOLTO RESPIMAT olodatérol (S3)
SPIROCTAN spironolactone (S5)
SPIROCTAZINE spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE ARROW spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE BIOGARAN spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE EG spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE MYLAN spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE PFIZER spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE SANDOZ spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE TEVA spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE ZENTIVA spironolactone (S5), altizide (S5)
SPIRONOLACTONE ARROW spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE ARROW LAB spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE BIOGARAN spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE CRISTERS spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE EG spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE MYLAN spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE PFIZER spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE SANDOZ spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE TEVA spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE ZENTIVA spironolactone (S5)
SPIRONOLACTONE ZYDUS spironolactone (S5)
STIMU-ACTH corticoréline (S2)
STIMU-GH somatoréline (S2)
STRIVERDI RESPIMAT olodatérol (S3)
SUBOXONE buprénorphine (S7)
SUBUTEX buprénorphine (S7)
SUFENTA sufentanil (S7)
SUFENTANIL EUROCEPT sufentanil (S7)
SUFENTANIL MYLAN sufentanil (S7)
SUFENTANIL RENAUDIN sufentanil (S7)
SYMBICORT RAPIHALER (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
SYMBICORT TURBUHALER (inhalation) **(SEUIL)** formotérol (S3)
SYNACTHÈNE tétracosactide (S2)
SYNACTHÈNE RETARD tétracosactide (S2)
SYNAREL nafaréline (S2)
TAMOXIFÈNE ARROW tamoxifène (S4)
TAMOXIFÈNE BIOGARAN tamoxifène (S4)
TAMOXIFÈNE EG tamoxifène (S4)
TAMOXIFÈNE MYLAN tamoxifène (S4)
TAMOXIFÈNE SANDOZ tamoxifène (S4)
TAMOXIFÈNE TEVA tamoxifène (S4)
TAMOXIFÈNE ZYDUS tamoxifène (S4)
TECHNESCAN LYOMAA albumine (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA hydrochlorothiazide (S5)
TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS hydrochlorothiazide (S5)
TEMERIT **(FI)** nébivolol (P1)
TEMERITDUO nébivolol (P1), hydrochlorothiazide (S5)
TEMGESIC buprénorphine (S7)
TENORDATE **(FI)** aténolol (P1)
TÉNORÉTIC aténolol (P1), chlortalidone (S5)
TÉNORMINE **(FI)** aténolol (P1)
TENSIONORME bendrofluméthiazide (S5)
TENSTATEN ciclétanine (S5)
TERBUTALINE ARROW (inhalation) terbutaline (S3)
TERBUTALINE BIOGARAN (inhalation) terbutaline (S3)
TERBUTALINE MYLAN (inhalation) terbutaline (S3)
TERBUTALINE SANDOZ (inhalation) terbutaline (S3)
TEVAGRASTIM filgrastim (M1)
TIMABAK **(FI)** timolol (P1)
TIMACOR **(FI)** timolol (P1)
TIMOCOMOD **(FI)** timolol (P1)
TIMOLOL ALCON **(FI)** timolol (P1)
TIMOLOL SANDOZ **(FI)** timolol (P1)
TIMOPTOL **(FI)** timolol (P1)
TOUJEO insuline glargine (S4)
TRANDATE **(FI)** labétalol (P1)
TRIMETAZIDINE BIOGARAN trimétazidine (S4)
TRIMETAZIDINE EG trimétazidine (S4)
TRIMETAZIDINE MYLAN trimétazidine (S4)
TRIPLIXAM indapamide (S5)
ULTIBRO BREEZHALER indacatérol (S3)
ULTIVA rémifentanil (S7)
ULTRAPROCT (suppositoire) fluocortolone (S9)
UMATROPE somatropine (S2)
UMULINE NPH insuline (S4)
UMULINE NPH KWIKPEN insuline (S4)
UMULINE PROFIL insuline (S4)
UMULINE PROFIL KWIKPEN insuline (S4)
UMULINE RAPIDE insuline (S4)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA LAB hydrochlorothiazide (S5)
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS hydrochlorothiazide (S5)
VASCULOCIS albumine (S5)
VASTAREL trimétazidine (S4)
VENTILASTIN NOVOLIZER (inhalation) **(SEUIL)** salbutamol (S3)
VENTOLINE (solution injectable) salbutamol (S3)
VENTOLINE (inhalation) **(SEUIL)** salbutamol (S3)
VIALEBEX albumine (S5)
VISKEN **(FI)** pindolol (P1)
VISKEN QUINZE **(FI)** pindolol (P1)
VOLUVEN hydroxyéthylamidon (S5)
WYTENS hydrochlorothiazide (S5), bisoprolol (P1)
XALACOM **(FI)** timolol (P1)
XULTOPHY insuline dégludec (S4)
YDRALBUM albumine (S5)
ZALVISO sufentanil (S7)
ZARZIO filgrastim (M1)
ZESTORETIC hydrochlorothiazide (S5)
ZOFENILDUO hydrochlorothiazide (S5)
ZOLADEX goséréline (S2) [interdit chez le sportif de sexe masculin]
ZOMACTON somatropine (S2)

Ministère des Sports
95, avenue de France 75650 Paris Cedex 13
Tél : 01 40 45 90 00. http://www.sports.gouv.fr

Agence française de lutte contre le dopage (AFLD)
8, rue Auber 75009 Paris
Tél : 01 40 62 76 76

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE

Liste des interdictions 2018. Standard international. Entrée en vigueur le 1er janvier 2018

Le texte officiel de la *Liste des interdictions* sera tenu à jour par l'Agence mondiale antidopage (AMA) et publié en anglais et en français. La version anglaise fera autorité en cas de divergence entre les deux versions.
En conformité avec l'article 4.2.2 du Code mondial antidopage, toutes les *substances interdites* doivent être considérées comme des « substances spécifiées », sauf les substances dans les classes S1, S2, S4.4, S4.5, S6.A, et les *méthodes interdites* M1, M2 et M3.

Substances et méthodes interdites en permanence (en et hors compétition)

Substances interdites

■ S0. Substances non approuvées

Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la *Liste* ci-dessous et qui n'est pas actuellement approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la Santé (par ex. médicaments en développement préclinique ou clinique ou médicaments discontinués, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence.

■ S1. Agents anabolisants

Les agents anabolisants sont interdits.
1. *Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA) :*
   a) **SAA exogènes**(1) incluant :
   1-androstènediol (5α-androst-1-ène-3β, 17β-diol) ; **1-androstènedione** (5α-androst-1-ène-3,17-dione) ; **1-androstérone** (3α-hydroxy-5α-androst-1-ène-17-one) ; **1-testostérone** (17β-hydroxy-5α-androst-1-ène-3-one) ; **4-hydroxytestostérone** (4,17β-dihydroxyandrost-4-ène-3-one) ; **bolandiol** (estr-4-ène-3β, 17β-diol) ; **bolastérone** ; **calustérone** ; **clostébol** ; **danazol** ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]prégna-4-ène-20-yn-17α-ol) ; **déhydrochlorméthyltestostérone** (4-chloro-17β-hydroxy-17α-méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ; **désoxyméthyltestostérone** (17α-méthyl-5α-androst-2-ène-17β-ol) ; **drostanolone** ; **éthylestrénol** (19-norprégna-4-ène-17α-ol) ; **fluoxymestérone** ; **formébolone** ; **furazabol** (17α-méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5α-androstane-17β-ol) ; **gestrinone** ; **mestanolone** ; **mestérolone** ; **métandiénone** (17β-hydroxy-17α-méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ; **méténolone** ; **méthandriol** ; **méthastérone** (17β-hydroxy-2α, 17α-diméthyl-5α-androstane-3-one) ; **méthyldiénolone** (17β-hydroxy-17α-méthylestra-4,9-diène-3-one) ; **méthyl-1-testostérone** (17β-hydroxy-17α-méthyl-5α-androst-1-ène-3-one) ; **méthylnortestostérone** (17β-hydroxy-17α-méthylestr-4-en-3-one ; **méthyltestostérone** ; **métribolone** (méthyltriènolone, 17β-hydroxy-17α-méthylestra-4,9,11-triène-3-one) ; **mibolérone** ; **norbolétone** ; **norclostébol** ; **noréthandrolone** ; **oxabolone** ; **oxandrolone** ; **oxymestérone** ; **oxymétholone** ; **prostanozol** (17β-[(tétrahydropyrane-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5α-androstane) ; **quinbolone** ; **stanozolol** ; **stenbolone** ; **tétrahydrogestrinone** (17-hydroxy-18a-homo-19-nor-17α-prégna-4,9,11-triène-3-one) ; **trenbolone** (17β-hydroxyestr-4,9,11-triène-3-one) ; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).
   b) **SAA endogènes**(2) par administration exogène :
   19-norandrostènediol (estr-4-ène-3,17-diol) ; **19-norandrostènedione** (estr-4-ène-3,17-dione) ; **androstanolone** (5α-dihydrotestostérone, 17β-hydroxy-5α-androstan-3-one) ; **androstènediol** (androst-5-ène-3β,17β-diol) ; **androstènedione** (androst-4-ène-3,17-dione) ; **boldénone** ; **boldione** (androsta-1,4-diène-3,17-dione) ; **nandrolone** (19-nortestostérone) ; **prastérone** (déhydroépiandrostérone, DHEA, 3β-hydroxyandrost-5-ène-17-one) ; **testostérone** ;
   et les **métabolites** et **isomères** suivants, incluant sans s'y limiter :
   3β-hydroxy-5α-androstan-17-one ; **5α-androst-2-ène-17-one** ; **5α-androstane-3α, 17α-diol** ; **5α-androstane-3α, 17β-diol** ; **5α-androstane-3β, 17α-diol** ; **5α-androstane-3β, 17β-diol** ; **5β-androstane-3α, 17β-diol** ; **7α-hydroxy-DHEA** ; **7β-hydroxy-DHEA** ; **4-androstènediol** (androst-4-ène-3β, 17β-diol) ; **5-androstènedione** (androst-5-ène-3,17-dione) ; **7-keto-DHEA** ; **19-norandrostérone** ; **19-norétiocholanolone ; androst-4-ène-3α, 17α-diol ; androst-4-ène-3α, 17β-diol ; androst-4-ène-3β, 17α-diol ; androst-5-ène-3α, 17α-diol ; androst-5-ène-3α, 17β-diol ; androst-5-ène-3β, 17α-diol ; androstérone ; épi-dihydrotestostérone ; épitestostérone ; étiocholanolone.**
2. *Autres agents anabolisants :*
   Incluant sans s'y limiter :
   Clenbutérol, modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARMs par ex. **andarine, LGD-4033, ostarine** et **RAD140**), **tibolone, zéranol** et **zilpatérol.**

■ S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques

Les substances qui suivent, et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s), sont interdites :
1. **Erythropoïétines** (EPO) et **agents affectant l'érythropoïèse**, incluant sans s'y limiter :
   1.1 **Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine** par ex. **darbépoétine** (dEPO) ; **érythropoïétines** (EPO) ; **dérivés d'EPO [EPO-Fc, méthoxy polyéthylène glycol-époétine béta (CERA)] ; agents mimétiques de l'EPO et leurs dérivés** par ex. **CNTO-530** et **péginesatide** ;
   1.2 Agents activants du facteur inductible par l'hypoxie (HIF) par ex. **argon, cobalt, molidustat, roxadustat (FG-4592), xénon** ;
   1.3 **Inhibiteurs de GATA,** par ex.**K-11706** ;
   1.4 **Inhibiteurs du facteur transformateur de croissance-β** (TGF-β), par ex. **luspatercept, sotatercept** ;
   1.5 **Agonistes du récepteur de réparation innée,** par ex. **asialo-EPO, EPO carbamylée** (CEPO).
2. **Hormones peptidiques et modulateurs hormonaux :**
   2.1 **Gonadotrophine chorionique** (CG) et **hormone lutéinisante** (LH), et leurs facteurs de libération, par ex. **buséréline, desloréline, gonadoréline, goséréline, leuproréline, nafaréline** et **triptoréline** sont interdites chez le *sportif* de sexe masculin ;
   2.2 **Corticotrophines** et leurs facteurs de libération, par ex. **corticoréline** ;
   2.3 **Hormone de croissance** (GH), **ses fragments** et **ses facteurs de libération** incluant sans s'y limiter :
   Les fragments de l'hormone de croissance, par ex. **AOD-9604** et **hGH 176-191 ; l'hormone de libération de l'hormone de croissance** (GHRH) et **ses analogues,** par ex. **CJC-1293, CJC-1295, sermoréline** et **tésamoréline ;** les **sécrétagogues de l'hormone de croissance** (GHS), par ex. **ghréline** et **mimétiques de la ghréline,** par ex. **anamoréline, ipamoréline** et **tabimoréline ; les peptides libérateurs de l'hormone de croissance** (GHRPs), par ex. **alexamoréline, GHRP-1, GHRP-2 (pralmoréline), GHRP-3, GHRP-4, GHRP-5, GHRP-6** et **hexaréline** ;
3. **Facteurs de croissance** et **modulateurs de facteurs de croissance,** incluant sans s'y limiter :
   Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ; **facteur de croissance endothélial vasculaire** (VEGF) ; **facteur de croissance analogue à l'insuline-1** (IGF-1) et ses analogues ; **facteur de croissance des hépatocytes** (HGF) ; **facteurs de croissance fibroblastiques** (FGF) ; **facteurs de croissance mécaniques** (MGF) ; **thymosine-β4** et ses dérivés, par ex.**TB-500.**

Tout autre facteur de croissance ou modulateur de facteur(s) de croissance influençant le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre.

■ S3. Bêta-2 agonistes

Tous les **bêta-2 agonistes sélectifs et non-sélectifs**, y compris tous leurs isomères optiques, sont interdits.
Incluant sans s'y limiter :
Fénotérol ; **formotérol** ; **higénamine** ; **indacatérol** ; **olodatérol** ; **procatérol** ; **reprotérol** ; **salbutamol** ; **salmétérol** ; **terbutaline** ; **tulobutérol** ; **vilantérol**.
Sauf :
- Le **salbutamol** inhalé : maximum 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 800 microgrammes par 12 heures à partir de n'importe quelle prise.
- Le **formotérol** inhalé : dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures.
- Le **salmétérol** inhalé : dose maximale 200 microgrammes par 24 heures.

La présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/mL ou de formotérol à une concentration supérieure à 40 ng/mL n'est pas cohérente avec une utilisation thérapeutique et sera considérée comme un *résultat d'analyse anormal (RAA)*, à moins que le *sportif* ne prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence d'une dose thérapeutique (par inhalation) jusqu'à la dose maximale indiquée ci-dessus.

■ S4. Modulateurs hormonaux et métaboliques

Les **hormones** et **modulateurs hormonaux** suivants sont interdits :
1. **Inhibiteurs d'aromatase,** incluant sans s'y limiter : **4-androstène-3,6,17 trione** (6-oxo), **aminoglutéthimide, anastrozole, androsta-1,4,6-triène-3,17-dione** (androstatriènedione), **androsta-3,5-diène-7,17-dione** (arimistane), **exémestane, formestane, létrozole** et **testolactone**.
2. **Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes** (SERM), incluant sans s'y limiter : **raloxifène, tamoxifène** et **torémifène.**
3. Autres **substances anti-œstrogéniques,** incluant sans s'y limiter : **clomifène, cyclofénil** et **fulvestrant.**
4. **Agents modificateurs de(s) la fonction(s) de la myostatine,** incluant sans s'y limiter : **les inhibiteurs de la myostatine.**
5. **Modulateurs métaboliques :**
   5.1 **Activateurs de la protéine kinase activée par l'AMP** (AMPK), par ex. **AICAR, SR9009** ; et **agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des péroxysomes** δ (PPARδ), par ex. acide 2-(2-méthyl-4-((4-méthyl-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)thiazol-5-yl)méthylthio)phénoxy) acétique **(GW 1516, GW501516) ;**
   5.2 **Insulines et mimétiques de l'insuline ;**
   5.3 **Meldonium ;**
   5.4 **Trimétazidine.**

■ S5. Diurétiques et agents masquants

Les **diurétiques** et **agents masquants** suivants sont interdits, ainsi que les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).
Incluant sans s'y limiter :

• **Desmopressine ; probénécide ; succédanés de plasma,** par ex. l'administration intraveineuse d'**albumine, dextran, hydroxyéthylamidon** et **mannitol**.
• **Acétazolamide ; amiloride ; bumétanide ; canrénone ; chlortalidone ; acide étacrynique ; furosémide ; indapamide ; métolazone ; spironolactone ; thiazides,** par ex. **bendrofluméthiazide, chlorothiazide** et **hydrochlorothiazide ; triamtérène** et **vaptans,** par ex. **tolvaptan.**

Sauf :
• La drospirénone ; le pamabrome ; et l'administration ophtalmique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par ex. dorzolamide, brinzolamide).
• L'administration locale de la félypressine en anesthésie dentaire.

La détection dans l'échantillon du *Sportif* en permanence ou *en compétition*, si applicable, de n'importe quelle quantité des substances qui suivent étant soumises à un niveau seuil : formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine et pseudoéphédrine, conjointement avec un diurétique ou un agent masquant, sera considéré comme un *résultat d'analyse anormal* (RAA) sauf si le *Sportif* a une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques *(AUT)* approuvée pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou l'agent masquant.

Méthodes interdites

■ M1. Manipulation de sang ou de composants sanguins

Ce qui suit est interdit :
1. L'*Administration* ou la réintroduction de n'importe quelle quantité de sang autologue, allogénique (homologue) ou hétérologue ou de globules rouges de toute origine dans le système circulatoire.
2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène.

Incluant, sans s'y limiter :
Les produits chimiques **perfluorés** ; l'**éfaproxiral** (RSR13) ; et les produits d'**hémoglobine modifiée**, par ex. les substituts de sang à base d'hémoglobine et les produits à base d'hémoglobines réticulées, mais excluant la supplémentation en oxygène par inhalation.
3. Toute manipulation intravasculaire de sang ou composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques.

■ M2. Manipulation chimique et physique

Ce qui suit est interdit :
1. La *falsification*, ou la *tentative de falsification*, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des *échantillons* recueillis lors du *contrôle du dopage*.

Incluant, sans s'y limiter :
La substitution et/ou l'altération de l'urine, par ex. protéases.
2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections de plus de 100 mL par période de 12 heures, sauf celles reçues légitimement dans le cadre de traitements hospitaliers, de procédures chirurgicales ou lors d'examens cliniques.

■ M3. Dopage génétique

Ce qui suit, ayant la capacité potentielle d'améliorer la performance sportive, est interdit :
1. L'utilisation de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques ;
2. L'utilisation d'agents d'édition génomique conçus pour modifier les séquences génomiques et/ou la régulation transcriptionnelle ou épigénétique de l'expression des gènes ;
3. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées.

Substances et méthodes interdites en compétition

Outre les catégories S0 à S5 et M1 à M3 définies ci-dessus, les catégories suivantes sont interdites *en compétition* :

Substances interdites

■ S6. Stimulants

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques, par ex. ***d***- et ***l***-, s'il y a lieu, sont interdits.
Les stimulants incluent :
a) Stimulants non spécifiés :
Adrafinil ; amfépramone ; amfétamine ; amfétaminil ; amiphénazol ; benfluorex ; benzylpipérazine ; bromantan ; clobenzorex ; cocaïne ; cropropamide ; crotétamide ; fencamine ; fénétylline ; fenfluramine ; fenproporex ; fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)] ; **furfénorex ; lisdexamfétamine ; méfénorex ; méphentermine ; mésocarb ; métamfétamine (*d*-) ; *p*-méthylamphétamine ; modafinil ; norfenfluramine ; phendimétrazine ; phentermine ; prénylamine** et **prolintane.**
Un stimulant qui n'est pas expressément nommé dans cette section est une substance spécifiée.
b) Stimulants spécifiés
Incluant sans s'y limiter :
1,3-diméthylbutylamine ; 4-méthylhexan-2-amine (méthylhexaneamine) ; **benzfétamine ; cathine**[4] **; cathinone** et ses **analogues** (par ex. **méphédrone ; méthédrone** et **α-pyrrolidinovalerophénone) ; diméthylamphétamine ; éphédrine**[5] **; épinéphrine**[6] (adrénaline) ; **étamivan ; étilamfétamine ; étiléfrine ; famprofazone ; fenbutrazate ; fencamfamine ; heptaminol ; hydroxyamphétamine** (parahydroxyamphétamine) ; **isométheptène ; levmétamfétamine ; méclofénoxate ; méthylènedioxyméthamphétamine ; méthyléphédrine**[5] **; méthylphénidate ; nicéthamide ; norfénéfrine ; octopamine ; oxilofrine** (méthylsynéphrine) ; **pémoline ; pentétrazol ; phénéthylamine** et ses **dérivés ; phenmétrazine; phenprométhamine ; propylhexédrine ; pseudoéphédrine**[7] **; sélégiline ; sibutramine ; strychnine ; tenamfétamine** (méthylènedioxyamphétamine) ; **tuaminoheptane ;**
et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).
Sauf :
• Clonidine.
• Les dérivés de l'imidazole en application topique/ophtalmique et les stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2018[3].

■ S7. Narcotiques

Les narcotiques suivants sont interdits :
Buprénorphine ; dextromoramide ; diamorphine (héroïne) ; **fentanyl** et ses **dérivés ; hydromorphone ; méthadone ; morphine ; nicomorphine ; oxycodone ; oxymorphone ; pentazocine** et **péthidine.**

■ S8. Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes suivants sont interdits :
• **Cannabinoïdes naturels,** par ex. **cannabis, haschisch** et **marijuana ;**
• **Cannabinoïdes synthétiques** par ex. **Δ9-tétrahydrocannabinol** (THC) et autres **cannabimimétiques.**

Sauf : Cannabidiol

■ S9. Glucocorticoïdes

Tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale.
Incluant sans s'y limiter :
Bétaméthasone ; budésonide ; cortisone ; déflazacort : dexaméthasone ; fluticasone ; hydrocortisone ; méthylprednisolone ; prednisolone ; prednisone ; triamcinolone.

Substances interdites dans certains sports

■ P1. Bêtabloquants

Les **bêtabloquants** sont interdits *en compétition*, dans les sports suivants et aussi interdits *hors compétition* si indiqué.
• Automobile (FIA)
• Billard (toutes les disciplines) [WCBS]
• Fléchettes (WDF)
• Golf (IGF)
• Ski (FIS) pour le saut à skis, le saut *freestyle/halfpipe* et le *snowboard halfpipe/big air*
• Sports subaquatiques (CMAS) pour l'apnée dynamique avec ou sans palmes, l'apnée en immersion libre, l'apnée en poids constant avec ou sans palmes, l'apnée en poids variable, l'apnée Jump Blue, l'apnée statique, la chasse sous-marine et le tir sur cible.
• Tir (ISSF, IPC)[8]
• Tir à l'arc (WA)[8]

Incluent sans s'y limiter :
Acébutolol ; alprénolol ; aténolol ; bétaxolol ; bisoprolol ; bunolol ; cartéolol ; carvédilol ; céliprolol ; esmolol ; labétalol ; lévobunolol ; métipranolol ; métoprolol ; nadolol ; oxprénolol ; pindolol ; propranolol ; sotalol et **timolol.**

---
(1) Pour les besoins du présent document, « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.
(2) Pour les besoins du présent document, « endogène » désigne une substance qui peut être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.
(3) Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol et synéphrine : ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2018 et ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.
(4) Cathine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.
(5) Éphédrine et méthyléphédrine : interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.
(6) Épinéphrine (adrénaline) : n'est pas interdite à l'usage local, par ex. par voie nasale ou ophtalmologique ou co-administratrée avec les anesthésiques locaux.
(7) Pseudoéphédrine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.
(8) Aussi interdit *hors compétition*.

PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS

Rédaction des ordonnances (principes généraux)

Mise à jour : octobre 2017

Prescription obligatoire et prescription facultative

Les spécialités pharmaceutiques sont réparties en deux grandes catégories au regard de leurs conditions de prescription et de délivrance : celles qui ne peuvent être délivrées que sur ordonnance (spécialités à prescription médicale obligatoire – voir Infos pratiques « Médicaments à prescription obligatoire ») et celles dont la délivrance au patient ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance[1].

Les médicaments non soumis à prescription obligatoire peuvent être délivrés sans ordonnance. Ils peuvent faire l'objet d'une prescription facultative ou être accessibles en automédication. Depuis le 1er juillet 2008, certains de ces médicaments peuvent être directement accessibles par le patient au sein de la pharmacie. La liste des médicaments dont l'accès direct est possible est fixée par décision du directeur général de l'ANSM publiée sur le site Internet de l'Agence[2][3].

Depuis le 1er juillet 2013, les médicaments à prescription médicale facultative peuvent être achetés sur internet. Les entreprises qui proposent ces médicaments à la vente via internet doivent être adossées à des pharmacies physiques. Les sites doivent être préalablement agréés par l'Agence régionale de santé du territoire dont ils dépendent et porter un logo indiquant leur agrément (modèle identique dans tous les pays de l'Union européenne).

Qui peut prescrire ?

La rédaction d'une ordonnance relève de la compétence des médecins et de certains professionnels de santé, dans les limites nécessaires à leur exercice professionnel : chirurgiens-dentistes, sages-femmes, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues, infirmiers.

- Les médecins disposent d'un droit de prescription large. Leur capacité à prescrire peut toutefois être limitée pour certains médicaments dont la prescription est réservée à certains spécialistes ou à des praticiens hospitaliers (voir Infos pratiques « Médicaments à prescription restreinte »).
- Les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les médicaments nécessaires à l'art dentaire[4].
- Les sages-femmes peuvent prescrire les médicaments, les dispositifs médicaux et les examens nécessaires à l'exercice de leur profession[5], dont la liste est fixée par un arrêté (voir Infos pratiques « Prescription par les sages-femmes » et « Liste des médicaments pouvant être prescrits par les sages-femmes »).
- Sauf indication contraire du médecin, les masseurs-kinésithérapeutes sont autorisés à prescrire, dans le cadre de l'exercice de leurs compétences, des dispositifs médicaux dont la liste est fixée par un arrêté (voir Infos pratiques « Produits pouvant être prescrits par les masseurs-kinésithérapeutes » sur les supports numériques Vidal).
- Les pédicures-podologues peuvent prescrire des topiques à usage externe et des pansements, dont la liste est fixée par un arrêté, ainsi que certaines prothèses et orthèses (voir Infos pratiques « Prescription par les pédicures-podologues » sur les supports numériques Vidal).
- Sauf indication contraire du médecin, les infirmier(ère)s sont autorisé(e)s à prescrire certains dispositifs médicaux, dont la liste est fixée par un arrêté, et à renouveler pour une durée de 6 mois non renouvelable les prescriptions de contraceptifs oraux (voir Infos pratiques « Produits pouvant être prescrits par les infirmier(ère)s » sur les supports numériques Vidal).

A noter : le droit de prescription des substituts nicotiniques a été étendu à plusieurs professionnels de santé en 2016[6]. Les substituts nicotiniques peuvent désormais être prescrits par :

- les médecins, y compris les médecins du travail aux travailleurs ;
- les chirurgiens-dentistes ;
- les sages-femmes ;
- les infirmier(ère)s ;
- les masseurs-kinésithérapeutes.

Les règles de rédaction d'une ordonnance

Les dispositions applicables à la rédaction d'une ordonnance résultent de dispositions générales d'ordre déontologique, de dispositions relatives à la prise en charge par les organismes d'Assurance maladie, et de textes particuliers applicables à certaines catégories de médicaments.

Les dispositions d'ordre déontologique

Le code de déontologie médicale[7] fixe les grands principes applicables en matière de prescription médicale.

Trois principes fondamentaux ressortent de ces dispositions :

■ 1. La liberté de la prescription

Le médecin est libre de ses prescriptions dans les limites fixées par la loi. Ses prescriptions doivent être celles qu'il estime le plus appropriées compte tenu des circonstances et de l'intérêt du malade.

Toutefois, la liberté de prescription en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est encadrée[8].

La prescription en dehors des indications thérapeutiques de l'AMM est possible dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou, en l'absence de RTU, s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique et que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient (voir Infos pratiques « Recommandations temporaires d'utilisation »).

■ 2. La qualité de la prescription

La prescription doit être fondée sur les données acquises de la science[9] et éloignée de tout charlatanisme[10]. Les connaissances du prescripteur doivent être actualisées[11] (obligation de développement professionnel continu). Les prescriptions doivent être rédigées avec clarté. Le médecin doit veiller à leur compréhension par le patient ou son entourage. Il doit rechercher leur bonne exécution[12].

■ 3. Le principe d'économie

Le médecin doit limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins[13] et observer, dans ses actes et prescriptions, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins[14].

Les dispositions relatives à l'Assurance maladie

■ 1. Dispositions générales[15]

Elles s'appliquent à tous les médicaments, qu'ils soient de prescription obligatoire ou non, dès lors qu'ils sont présentés au remboursement par l'Assurance maladie. L'ordonnance est en effet l'un des documents qui permet l'ouverture des droits au remboursement ou à la prise en charge des soins. Ces dispositions s'appliquent quelle que soit la forme de l'ordonnance (papier ou électronique).

Pour permettre la prise en charge d'un patient par l'Assurance maladie, l'ordonnance doit obligatoirement comporter les mentions suivantes :
- l'identifiant personnel du prescripteur autorisé à exercer (numéro RPPS),
- l'identifiant de la structure d'activité au titre de laquelle est établie l'ordonnance, c'est-à-dire :
  - soit le numéro Assurance maladie personnel (numéro AM) pour les médecins exerçant en structures disposant d'un tel numéro comme les cabinets médicaux (y compris les activités libérales exercées en milieu hospitalier),
  - soit le nº FINESS pour les structures comme les établissements de santé.
- les nom et prénom du patient bénéficiaire des prestations,
- la date de la prescription et la référence permettant le rapprochement avec la feuille de soins,
- la dénomination du médicament. Depuis le 1er janvier 2015, la prescription doit être réalisée en dénomination commune (DC), à laquelle peut être ajouté le nom de marque (voir Infos pratiques « Prescription en DC »),
- la posologie,
- la durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement,
- la signature du prescripteur.

Toute prescription portant sur une indication thérapeutique non remboursée par l'Assurance maladie doit être signalée par le prescripteur par la mention « non remboursable » (NR). Toutefois, en cas de prescription hors AMM, la mention « prescription hors AMM » se substitue à la mention NR. Pour les spécialités faisant l'objet d'une RTU (cf. supra), la prise en charge ou le remboursement est possible dans le cadre défini par la recommandation temporaire d'utilisation.

L'ordonnance doit être établie en double exemplaire : l'un est la propriété du malade, l'autre est destiné aux caisses d'Assurance maladie[16].

Si la prescription est transmise électroniquement aux organismes d'Assurance maladie, ce point doit être mentionné sur l'ordonnance papier remise au bénéficiaire.

A noter qu'une prescription téléphonique est possible dans le cadre de la permanence des soins pour les cas ne relevant pas de l'aide médicale urgente[17]. Le médecin régulateur peut donner des conseils médicaux, notamment thérapeutiques, pouvant aboutir à une prescription médicamenteuse par téléphone. Il peut également procéder à une telle prescription lors de situations nécessitant en urgence l'adaptation d'une prescription antérieure. Lorsque la prescription nécessite l'établissement d'une ordonnance écrite, celle-ci est adressée à une pharmacie. La prescription, d'une durée limitée et non renouvelable, doit être conforme aux recommandations de bonnes pratiques professionnelles édictées par la Haute Autorité de santé relatives à la prescription médicamenteuse par téléphone dans le cadre de la régulation médicale[18].

■ 2. Médicaments soumis à accord préalable

Dans le cadre d'actions visant à promouvoir **le bon usage du médicament**, la prise en charge de la rosuvastatine (CRESTOR ®) et de l'ézétimibe seul (EZETROL ®) ou en association fixe avec la simvastatine (INEGY ®) est soumise à l'accord préalable du service médical de l'Assurance maladie qui vérifiera le respect des recommandations en vigueur[19].

Pour toute instauration de traitement de l'un de ces trois médicaments, il convient de remplir une demande d'accord préalable soit via le téléservice en ligne sur Espace pro du site de l'Assurance maladie, ameli.fr, soit via le formulaire « Demande d'accord préalable - Médicaments hypocholestérolémiants » (nº 730. Cnamts), dont le troisième volet - remis au patient - vaut prescription.

A noter que ce formulaire est disponible auprès de la caisse d'Assurance maladie dont relève le professionnel de santé.

Le refus de prise en charge vaut pour l'intégralité du traitement. Le prescripteur doit alors apposer la mention « Non remboursable » sur les prescriptions du médicament concerné.[20]

■ 3. Prescription au sein du répertoire des génériques et prescription en dénomination commune

Pour des raisons d'économie, les médecins sont incités à prescrire au sein du répertoire des génériques, notamment par le biais de la rémunération sur objectifs de santé publique fixée par la convention signée entre les syndicats médicaux et l'UNCAM[21].

Par ailleurs, depuis le 1er janvier 2015, la prescription en dénomination commune (DC) est obligatoire pour toutes les spécialités, le nom de marque de la spécialité devenant facultatif (voir Infos pratiques « Prescription en dénomination commune internationale »).

La prescription au sein du répertoire des génériques entraîne la possibilité pour le pharmacien d'exercer son droit de substitution. Toutefois, le prescripteur peut exclure la possibilité pour le pharmacien de délivrer par substitution une spécialité différente de celle qu'il a prescrite. Pour ce faire, il doit apposer sur l'ordonnance la mention « non substituable » avant le nom de la spécialité, sous forme exclusivement manuscrite[22]. L'utilisation de cette possibilité doit être justifiée par des raisons particulières tenant au patient. Le service du contrôle médical des caisses peut se faire communiquer par le prescripteur les éléments relatifs à cette exclusion[23].

■ 4. Prescription par voie électronique

La loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie (art. 34) a introduit la possibilité de prescrire des soins ou des médicaments par courriel, sous réserve que certaines conditions soient remplies :
- le prescripteur doit être clairement identifié,
- l'ordonnance doit être « établie, transmise et conservée dans des conditions propres à garantir son intégrité et sa confidentialité »,
- le médecin doit avoir préalablement procédé à l'examen clinique du patient, sauf exceptionnellement en cas d'urgence.

Durée du traitement et modalités de délivrance[24]

La durée du traitement prescrit ne peut dépasser 1 an.

Lorsque la durée de traitement dépasse 1 mois, l'ordonnance doit indiquer :
- soit la durée totale de traitement,
- soit le nombre de renouvellements de la prescription par période de 1 mois ou de 3 mois pour les médicaments présentés sous des conditionnements correspondant à une durée de traitement supérieure à 1 mois.

La délivrance est effectuée pour une période maximale de 4 semaines, ou 30 jours. Les médicaments présentés sous un conditionnement permettant une durée de traitement supérieure à 1 mois peuvent toutefois être délivrés pour cette durée, dans la limite de 3 mois.

Pour les médicaments contraceptifs, le renouvellement de l'exécution de la prescription peut se faire par période de 3 mois, quel que soit le conditionnement. Pour permettre la poursuite d'un traitement contraceptif, le pharmacien est autorisé à dispenser, pour une durée supplémentaire non renouvelable de six mois, les contraceptifs oraux figurant sur une ordonnance datant de moins de 1 an, dont la durée de validité a expiré, sous réserve que le contraceptif oral n'ait pas été inscrit sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la Santé sur proposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en vue de l'exclure du dispositif[25].

En l'absence de publication de cette liste, l'ensemble des médicaments contraceptifs oraux peut actuellement faire l'objet d'un remboursement par l'Assurance maladie dès lors qu'ils sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables et disponibles en ville.

Pour certains médicaments classés comme stupéfiants, la durée de prescription peut être réduite et la délivrance fractionnée (voir Infos pratiques « Médicaments à prescription obligatoire »).

Feuille de soins et parcours de soins

La feuille de soins, qu'elle soit manuscrite ou électronique, rassemble les informations administratives nécessaires à la prise en charge par l'Assurance maladie des frais engagés par le patient. Les droits à remboursement dépendent de la situation du patient au regard du parcours de soins coordonnés. L'ensemble des patients (à l'exception des migrants de passage et les bénéficiaires de l'aide médicale d'État : AME) est concerné par le dispositif du parcours de soins coordonnés. Les patients qui ne respectent pas le parcours de soins voient leur taux de remboursement minoré de 40 %, sauf pour les patients de moins de 16 ans[26].
Différentes situations peuvent se présenter :

	Feuille de soins papier Case à cocher	**Feuille de soins électronique** Code à indiquer
Vous êtes le médecin traitant déclaré (ou son remplaçant utilisant les mêmes feuilles de soins)	Aucune case à cocher	Aucun code de coordination à indiquer
Vous êtes le nouveau médecin traitant	Cochez la case « Si vous êtes le nouveau médecin traitant »	MTN + le code habituel de prestation d'acte
Vous êtes le médecin correspondant (votre patient est envoyé par son médecin traitant, ou par un autre médecin correspondant, ou par un médecin en accès direct spécifique)	Indiquez le nom et le prénom du médecin traitant dans la case « Nom et prénom du médecin traitant »	MTO + le code habituel de prestation d'acte
Vous êtes gynécologue (les soins concernés sont : contraception, suivi de grossesse, dépistages périodiques, IVG)	Cochez la case « Accès direct spécifique »	MTD + le code habituel de prestation d'acte
Vous êtes ophtalmologue (les soins concernés sont : prescription et renouvellement de lunettes, dépistage et suivi de glaucome)	Cochez la case « Accès direct spécifique »	MTD + le code habituel de prestation d'acte
Vous êtes psychiatre, neuropsychiatre (pour les patients de 16 à 25 ans)	Cochez la case « Accès direct spécifique »	MTD + le code habituel de prestation d'acte
Vous recevez un patient en urgence	Cochez la case « Urgence »	MTU + le code habituel de prestation d'acte
Vous recevez un patient qui est en déplacement	Cochez la case « Hors résidence habituelle »	MTH + le code habituel de prestation d'acte
Vous remplacez ponctuellement le médecin traitant de votre patient	Cochez la case « Médecin traitant remplacé »	MTR + le code habituel de prestation d'acte
Dans tous les autres cas	Cochez la case « Accès hors coordination »	HCS + le code habituel de prestation d'acte

D'après http://www.ameli.fr, consulté le 07/09/2017

(1) Art. 70 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
(2) Art. R.5151-202 du code de la Santé publique (CSP).
(3) http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0.
(4) Art. L.4141-2 du CSP.
(5) Art. L.4151-4 du CSP.
(6) Art. L.3511-3 du CSP, issu de l'ordonnance nº 2016-623 du 19 mai 2016 portant transposition de la directive 2014/40/UE sur la fabrication, la présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes.
(7) Art. R.4127-1 et suivants du CSP.
(8) Art. L.5121-12-1 et R.5121-76-1 à R.5121-76-8 du CSP, issus de la loi du 29 décembre 2011 relative à la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, modifiée par la loi de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014.
(9) Art. R.4127-32 du CSP.
(10) Art. R.4127-39 du CSP.
(11) Art. R.4127-11 du CSP.
(12) Art. R.4127-34 du CSP.
(13) Art. R.4127-8 du CSP, code de déontologie.
(14) Art. L.162-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).
(15) Art. R.5123-1 du CSP, art. R.161-45 du CSS. Dispositions précisées par la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance maladie, signée le 25 août 2016.
(16) Arrêté du 29 août 1983 relatif à l'envoi des ordonnances aux organismes d'Assurance maladie par les assurés sociaux.
(17) Art. R-6315-5 du CSP.
(18) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_784119/fr/prescription-medicamenteuse-par-telephone-ou-teleprescription-dans-le-cadre-de-la-regulation-medicale.
(19) Décision du collège des directeurs de l'UNCAM du 24 juin 2014 (JO du 23/09/2014).
(20) Source site ameli.fr.
(21) Convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance maladie, signée le 25 août 2016.
(22) Art. L.5125-23 du CSP et R.5125-54 du CSP.
(23) Art. R.315-1 du CSS.
(24) Art. R.5123-2 du CSP.
(25) Décret nº 2012-883 du 17 juillet 2012 relatif à la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien.
(26) Art. L.162-5-3 du CSP, tel que modifié par la loi nº 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

Médicaments à prescription obligatoire

Mise à jour : juin 2017

Sont soumises à prescription médicale obligatoire les spécialités susceptibles de présenter directement ou indirectement un risque pour la santé ou nécessitant une surveillance particulière, ou contenant des substances classées comme substances vénéneuses.
En fonction de leur degré de dangerosité potentielle, les spécialités concernées sont inscrites sur la liste des stupéfiants ou sur les listes I ou II.
Les médicaments inscrits sur les listes I et II peuvent en outre être soumis à tout ou partie de la réglementation des stupéfiants, entraînant de ce fait un encadrement renforcé des conditions relatives à la durée de prescription et à la délivrance.[1]
Ces règles spécifiques s'ajoutent aux principes généraux de prescription et de délivrance fixés par le code de la Santé publique.

1. Les médicaments relevant des listes I et II

Les médicaments inscrits sur la liste I présentent les risques les plus élevés pour la santé[2].
La prescription doit, dans tous les cas, comporter les mentions suivantes[3] :
- les nom, qualité, identifiant du prescripteur, son adresse professionnelle précisant la mention « France », ses coordonnées téléphoniques précédées de l'indicatif international « +33 » et son adresse électronique,
- la signature du prescripteur,
- la date de rédaction de l'ordonnance,
- le nom du médicament ou du produit, ou la dénomination commune (DC) du principe actif[4], et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée,
- la posologie et le mode d'emploi,
- la durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription,
- les nom, prénom, sexe et âge du patient, et si nécessaire sa taille et son poids (pour les enfants de 0 à 14 ans, l'âge et le poids doivent être mentionnés).

Ces dispositions peuvent se combiner avec celles concernant les conditions particulières de prescription des médicaments soumis à prescription restreinte.
Dans ce cas, en fonction des spécialités concernées, il pourra être nécessaire pour le prescripteur de faire figurer sa spécialité et la date à laquelle certains examens ont été ou doivent être effectués[5]. L'autorisation de mise sur le marché peut imposer au prescripteur de mentionner sur l'ordonnance qu'il a informé le patient des risques inhérents à la spécialité[6].
Pour les médicaments à prescription hospitalière ou les médicaments à prescription initiale hospitalière, doit figurer le nom de l'établissement ou du service de santé dans lequel la prescription a été effectuée. Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière, doit figurer la date à laquelle un nouveau diagnostic est effectué lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation le prévoit.
La durée maximale de prescription est de 12 mois. Elle peut être réduite pour certains médicaments présentant des risques particuliers[7].
La délivrance des médicaments figurant sur la liste I ne peut être renouvelée que si la prescription le mentionne expressément. Pour les spécialités de la liste II, la délivrance peut être renouvelée si la prescription ne l'exclut pas.
La délivrance doit dans tous les cas respecter la durée maximale de traitement[8].

2. Les médicaments classés comme stupéfiants

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée[9]. Les mentions prévues pour les médicaments des listes I et II s'appliquent à la prescription des médicaments stupéfiants. Doivent figurer en outre sur l'ordonnance, et en toutes lettres[10] :
- le nombre d'unités thérapeutiques par prise,
- le nombre de prises,
- le dosage des spécialités.

La durée de prescription ne peut jamais excéder 28 jours. Elle peut être réduite à 7 ou 14 jours pour certains médicaments[11].
Pour certains médicaments, la délivrance doit être fractionnée. Dans ce cas, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut exclure ce fractionnement pour des raisons particulières tenant à la situation du patient. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».
Une nouvelle ordonnance ne peut être établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance[12].

3. Prise en charge par l'Assurance maladie de certaines spécialités susceptibles de faire l'objet d'un détournement ou de mésusage

La prise en charge par l'Assurance maladie de certaines spécialités susceptibles de faire l'objet d'un détournement ou de mésusage est subordonnée à l'inscription par le prescripteur du nom du pharmacien chargé de la délivrance[13]. Elle peut être également subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins en cas de risque constaté ; ce protocole est toujours obligatoire pour la prescription de méthadone sous forme de gélules. La liste des spécialités soumises à ces obligations particulières est fixée par l'arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif.

Spécialités pour lesquelles obligation est faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien.
Spécialités pharmaceutiques contenant les substances suivantes :
- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise ;
- flunitrazépam ;
- méthadone ;
- méthylphénidate.

Spécialités pour lesquelles la prise en charge par l'Assurance maladie est subordonnée à l'élaboration du protocole de soins :
1. En cas de mésusage ou d'abus, tels que définis, respectivement, au 4° de l'article R. 5121-153 du code de la Santé publique, aux 5° de l'article R. 5121-153 et 2° de l'article R. 5132-97 du même code :
   - buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise ;
   - flunitrazépam ;
   - méthadone ;
   - méthylphénidate.
2. Pour tout traitement, dès son initiation :
   - méthadone présentée sous forme de gélule.

Source : arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, texte applicable au 15 juin 2017.

---
(1) Article R.5132-30 et suivants du code de la Santé publique (CSP).
(2) Article L.5132-6 du CSP.
(3) Article R.5132-3 du CSP.
(4) Il est rappelé que depuis le 1er janvier 2015, la prescription en dénomination commune est obligatoire pour l'ensemble des spécialités, le nom de marque pouvant également figurer sur la prescription.
(5) Article R.5121-95 du CSP.
(6) Article R.5121-77 du CSP.
(7) Article R.5132-21 du CSP.
(8) Article R.5132-32 du CSP.
(9) Article R.5132-5 du CSP.
(10) Article R.5132-29 du CSP.
(11) Article R.5132-30 du CSP.
(12) Article R.5132-33, 2e alinéa du CSP.
(13) Article L.162-4-2 du code de la Sécurité sociale (CSS).

Prescription en dénomination commune (DC)

Mise à jour : octobre 2017

Depuis le 1er janvier 2015, la prescription en dénomination commune (DC) est obligatoire pour toutes les spécialités, le nom de marque de la spécialité devenant facultatif[1].

Toutefois, une exception a été introduite pour les médicaments biologiques, immunologiques, dérivés du sang ou de thérapie innovante[2]. La prescription de ces médicaments doit comporter le nom de marque ou le nom de fantaisie, aux côtés de la dénomination commune du médicament.

La prescription en DC doit comporter au minimum les informations suivantes (art. R.5125-55 du code de la Santé publique [CSP]) :

- le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune,
- le dosage en principe actif,
- la voie d'administration et la forme pharmaceutique.

Si le médicament comporte plusieurs principes actifs, la prescription doit indiquer la dénomination commune et le dosage de chacun ; les différents principes actifs seront reliés par le signe +.

La possibilité d'adjoindre un nom de marque reste ouverte pour le médecin, qu'il prescrive manuellement ou par l'intermédiaire d'un logiciel d'aide à la prescription.

Les logiciels d'aide à la prescription, qui doivent obligatoirement être certifiés par la Haute Autorité de santé (HAS), doivent permettre la prescription directe en DC, l'adjonction d'un nom de marque restant possible.

L'obligation de prescrire en DC ne modifie pas les règles relatives à la substitution par le pharmacien. Dans l'hypothèse où le nom de marque a été mentionné par le prescripteur, seules sont substituables les spécialités inscrites au répertoire des médicaments génériques.

(1) Loi n° 2011-2012 du 29/11/2012 relative à la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, art. 19 ; décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation.
(2) Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - art. 149 ; art. L5121-1-2 du CSP.

Prescription des médicaments d'exception

Mise à jour : juillet 2017

Les médicaments d'exception sont des médicaments particulièrement coûteux et d'indication précise[1].

Leur inscription sur la liste des médicaments remboursables est assortie d'une fiche d'information thérapeutique (FIT) rappelant notamment les indications remboursables et les modalités d'utilisation (posologie, durée de traitement, etc.) telles qu'elles figurent dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les indications prises en charge. La fiche rappelle également, le cas échéant, les restrictions apportées par l'AMM à la prescription et à la délivrance du médicament.

Les médicaments d'exception ne sont remboursés ou pris en charge que s'ils sont prescrits dans le respect des dispositions prévues par la fiche d'information thérapeutique (FIT) et après information du contrôle médical de l'Assurance maladie.

Ces médicaments doivent être prescrits sur une ordonnance d'un modèle particulier dénommée « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception »[2].

Cette ordonnance (cerfa n° 12708*02) comporte 4 volets : un pour le patient, deux destinés aux caisses (dont un pour le contrôle médical), et un pour le pharmacien.

L'ordonnance doit comporter toutes les mentions habituellement requises en matière de prescription de médicament. Si la prescription concerne un patient en ALD, l'ordonnance d'exception tient lieu d'ordonnancier bi-zone.

Le prescripteur atteste par l'utilisation de cette ordonnance l'adéquation de ses prescriptions aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation figurant dans la fiche d'information thérapeutique.

(1) Article R.163-2, 3e alinéa du code de la Sécurité sociale.
(2) Arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R.163-2 et R.165-1 du code de la Sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L.165-1 dudit code.

Médicaments à prescription restreinte

Mise à jour : octobre 2017

Certains médicaments voient leur prescription réservée à certaines catégories de médecins et/ou assortie de conditions particulières. Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux « catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé » répartit les médicaments soumis à prescription restreinte en cinq catégories et organise les modalités de leur prescription et de leur dispensation au public.
Les restrictions de prescription ne s'accompagnent pas nécessairement de restrictions de dispensation : de nombreux médicaments à prescription restreinte sont disponibles en officine.
Ces dispositions s'appliquent aux médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation d'importation (AI).

Les 5 catégories de médicaments à prescription restreinte

5 catégories de médicaments à prescription restreinte sont définies[1].
1. « Médicaments réservés à l'usage hospitalier ».
2. « Médicaments à prescription hospitalière ».
3. « Médicaments à prescription initiale hospitalière ».
4. « Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes ».
5. « Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ».

1. Les médicaments réservés à l'usage hospitalier (RH)[2]

Ils sont prescrits, dispensés et administrés exclusivement au cours d'une hospitalisation. Ils ne sont donc pas disponibles pour les patients ambulatoires. Pour certains de ces médicaments, la prescription peut, en outre, être réservée à des spécialistes.

2. Les médicaments à prescription hospitalière (PH)[3]

Ils sont prescrits par un médecin hospitalier et vendus au public uniquement en officine, sauf s'ils sont inscrits sur la liste des médicaments pouvant être dispensés par les pharmacies hospitalières (liste de rétrocession). Cette catégorie permet de garantir que la prescription sera réalisée par des médecins hospitaliers, sans nécessairement contraindre les malades à se procurer leur traitement auprès de la pharmacie de l'hôpital.
Pour certains de ces médicaments, la prescription peut, en outre, être réservée à des spécialistes.

3. Les médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH)[4]

Leur prescription initiale est réalisée par un médecin hospitalier. Leur renouvellement peut être effectué par un médecin de ville, sous réserve de comporter les mêmes mentions que l'ordonnance initiale, les posologies ou durées de traitement pouvant toutefois être modifiées. Ils sont vendus uniquement en officine, sauf s'ils sont inscrits sur la liste des médicaments pouvant être dispensés par les pharmacies hospitalières (liste de rétrocession). Leur autorisation de mise sur le marché (AMM) peut fixer un délai de validité de la prescription initiale : l'ordonnance initiale hospitalière doit alors être renouvelée par un médecin hospitalier avant expiration de ce délai. Si l'AMM ne fixe pas de délai, l'ordonnance initiale hospitalière peut être renouvelée par tout médecin sans limitation de durée. Pour certains de ces médicaments, la prescription peut, en outre, être réservée à des spécialistes.

4. Les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)[5]

L'AMM peut réserver à certains spécialistes toute prescription du médicament ou seulement la prescription initiale. Dans ce dernier cas, l'ordonnance peut être renouvelée par tout médecin, sous réserve de comporter les mêmes mentions que l'ordonnance initiale, les posologies ou durées de traitement pouvant être modifiées. Comme pour la PIH, l'AMM peut fixer un délai de validité de la prescription initiale. L'ordonnance initiale doit alors être renouvelée par un spécialiste avant expiration de ce délai. Si l'AMM ne fixe pas de délai, l'ordonnance initiale peut être renouvelée par tout médecin sans limitation de durée. Le classement dans cette catégorie peut se cumuler avec le classement en catégorie RH, PH, PIH ou SP.
A noter : L'AMM peut autoriser l'administration de certains des médicaments appartenant aux quatre catégories mentionnées ci-dessus par des médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes, en dehors d'un établissement de santé en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique [CSP]).

5. Les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP)[6]

Cette catégorie concerne des médicaments dont la prescription est subordonnée à la réalisation d'examens périodiques auxquels le patient doit se soumettre. L'AMM, l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou l'autorisation d'importation (AI) peuvent exiger que le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la date de réalisation du ou des examens nécessaires et le délai au-delà duquel la dispensation ne sera plus possible. L'AMM, l'ATU ou l'AI peuvent également prévoir, dans certains cas, que le prescripteur indique sur l'ordonnance qu'une information sur les risques et sur le suivi du traitement a bien été délivrée au patient. Ces médicaments peuvent être prescrits par tout médecin et sont vendus en officine, sauf s'ils sont classés en RH ou s'ils sont inscrits sur la liste des médicaments pouvant être dispensés par les pharmacies hospitalières (liste de rétrocession). L'AMM, l'ATU ou l'AI peuvent prévoir que le classement dans cette catégorie se cumule avec le classement en catégorie RH, PH, PIH ou PRS. Le médicament suit alors le régime de prescription et de délivrance de cette catégorie.

Modalités de prescription et de dispensation des médicaments à prescription restreinte

	Prescription initiale	Renouvellement de prescription	Dispensation	Administration
RH (Médicament réservé à l'usage hospitalier)	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier	Pharmacies à usage intérieur	Réservé aux seuls malades hospitalisés
PH (Médicament à prescription hospitalière)	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier	Officine ou Pharmacie hospitalière* ou Officine + Pharmacie hospitalière*	Ville ou Hôpital
PIH (Médicament à prescription initiale hospitalière)	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier ou médecin libéral	Officine ou Pharmacie hospitalière* ou Officine + Pharmacie hospitalière*	Ville ou Hôpital
PRS (Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes)	Médecin spécialiste hospitalier ou médecin spécialiste libéral**	Tout médecin ou médecin spécialiste hospitalier ou médecin spécialiste libéral**	Officine ou Pharmacie hospitalière ou Officine + Pharmacie hospitalière*	Ville ou Hôpital
SP (Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement)	Tout médecin sauf en cas de cumul avec l'une des catégories précédentes (RH, PH, PIH ou PRS)	Tout médecin sauf en cas de cumul avec l'une des catégories précédentes (RH, PH, PIH ou PRS)	Officine, sauf classification particulière	Ville ou Hôpital

* Si inscrit sur la liste de rétrocession.
** Selon les dispositions de l'AMM.

(1) Article R.5121-77 du CSP.
(2) Article R.5121-82 et R.5121-83.
(3) Article R.5121-84 à R.5121-86.
(4) Article R.5121-87 à R.5121-89.
(5) Article R.5121-90 à R.5121-92.
(6) Article R.5121-93 à R.5121-95.

Prescription dans le cadre des affections de longue durée (ALD)

Mise à jour : octobre 2017

Les ALD « exonérantes »

Les ALD sont des affections qui nécessitent un traitement prolongé et le recours à une thérapeutique particulièrement coûteuse.
Toutes les pathologies chroniques ne sont pas considérées comme des ALD au regard de la prise en charge par l'Assurance maladie. Seules bénéficient d'un régime particulier les ALD dites « exonérantes ». Les critères d'admission en ALD ont été fixés ou actualisés par décret(1) pris après avis de la Haute Autorité de santé (HAS).
La reconnaissance du statut de patient en ALD entraîne l'exonération du ticket modérateur à la charge de l'assuré pour les soins en rapport avec l'ALD.

Les ALD figurant sur la liste

Ces affections figurent sur une liste fixée par décret(2).

- Accident vasculaire cérébral invalidant.
- Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques.
- Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques.
- Bilharziose compliquée.
- Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves.
- Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses.
- Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
- Diabète de type 1 et diabète de type 2.
- Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave.
- Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères.
- Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves.
- Maladie coronaire.
- Insuffisance respiratoire chronique grave.
- Maladie d'Alzheimer et autres démences.
- Maladie de Parkinson.
- Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.
- Mucoviscidose.
- Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif.
- Paraplégie.
- Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique.
- Polyarthrite rhumatoïde évolutive.
- Affections psychiatriques de longue durée.
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives.
- Sclérose en plaques.
- Scoliose idiopathique structurale évolutive.
- Spondylarthrite grave.
- Suites de transplantation d'organe.
- Tuberculose active, lèpre.
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.

A noter : Depuis 2011, l'hypertension artérielle sévère a été supprimée de la liste des affections de longue durée(3). Toutefois, les patients en ALD à la date de publication du décret continuent à bénéficier des exonérations en cours jusqu'au terme de leur durée de validité. A l'issue de cette durée, ces exonérations peuvent être renouvelées dans les mêmes conditions qu'antérieurement.

Les affections dites « hors liste »

Il s'agit de maladies graves de forme évolutive ou invalidante, non inscrites sur la liste des ALD, comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à 6 mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse (par exemple : malformation congénitale des membres, embolie pulmonaire à répétition, dégénérescence maculaire).

Les polypathologies

Le patient doit être atteint de plusieurs affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (par exemple : une personne de 90 ans atteinte de polyarthrose avec troubles de la marche, incontinence urinaire, tremblements essentiels).

Les conséquences pour le patient

Le patient reconnu atteint d'une affection de longue durée est exonéré du paiement du ticket modérateur pour les soins liés à cette affection(4). Les soins sans rapport avec l'affection exonérante sont pris en charge aux conditions habituelles.
En contrepartie, le patient doit s'engager à respecter les traitements et mesures prévus par le protocole de soins(5). Il doit communiquer ce protocole à tout médecin consulté afin de bénéficier de l'exonération du ticket modérateur.
Par ailleurs, peuvent bénéficier d'une exonération du ticket modérateur les patients qui ne relèvent plus du régime des ALD mais se trouvent dans une situation clinique (déterminée sur la base de recommandations de la Haute Autorité de santé) justifiant des actes et examens médicaux ou biologiques de suivi de leur état, pour ces actes et examens(6). Cette disposition vise à permettre la prise en charge de patients reconnus guéris de leur affection exonérante, mais dont le suivi impose des dépenses élevées. Sont concernées les maladies chroniques présentant une phase active potentiellement suivie de rémission nécessitant un suivi, parmi lesquelles figurent au premier chef certains cancers et hépatites. La Haute Autorité de santé est chargée de formuler des recommandations sur les actes médicaux et les examens biologiques nécessaires au suivi.
L'entrée dans ce dispositif est accordée sur demande du médecin traitant par ordonnance adressée à l'organisme local d'Assurance maladie. La suppression de la participation de l'assuré est accordée pour une durée initiale de cinq ans au maximum, éventuellement renouvelable.
Les actes médicaux et examens biologiques donnant droit à la suppression de la participation de l'assuré sont prescrits par le médecin traitant sur la base, lorsqu'ils existent, des référentiels élaborés par la Haute Autorité de santé, ou élaborés conjointement par la Haute Autorité de santé et l'Institut national du cancer pour les affections cancéreuses. La mention « suivi post-ALD » doit figurer sur l'ordonnance et sur la feuille de soins(7).

Les conséquences pour le prescripteur

L'établissement d'un protocole de soins

Afin que le patient puisse bénéficier de l'exonération du ticket modérateur, le médecin traitant doit établir un protocole de soins définissant les obligations du patient ainsi que les actes et prestations nécessités par le traitement de l'affection de longue durée(8).
Le protocole établi par le médecin traitant est adressé au service du contrôle médical, qui fait connaître son avis à la caisse d'assurance maladie dont relève l'assuré. A défaut d'observations dans un délai de deux semaines, l'avis est réputé favorable. Dans un délai d'un mois à compter de la décision du contrôle médical, le directeur de l'organisme notifie à l'assuré la décision statuant sur la suppression ou la limitation de la participation de ce dernier(9).
Ce protocole est établi pour une durée déterminée et peut être révisé en fonction de l'évolution de l'état du patient et de l'évolution des connaissances scientifiques.
Les listes d'actes et prestations publiés par la HAS servent de base à l'établissement du protocole de soins établi par le médecin traitant.

La Haute Autorité de santé (HAS) rend progressivement publiques ses recommandations sur la prise en charge des patients en ALD.
Pour chaque affection, deux types d'outils sont élaborés :
- un ou plusieurs guides destinés aux médecins, dont l'objectif est l'amélioration des pratiques à partir de l'état des connaissances sur une maladie donnée ;
- une liste des actes et des prestations nécessaires à la prise en charge des patients entrant en ALD, qui va servir de base à l'établissement du protocole de soins.

La HAS édite également des guides destinés aux patients qui peuvent être remis au malade par le médecin traitant au moment de la signature de son protocole de soins ALD.
Ces guides sont téléchargeables sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr.
Les formulaires mis à la disposition des médecins par l'Assurance maladie (cerfa nº 50774*02) comportent 4 volets :
- Les 2 premiers comportent les éléments médicaux du protocole, les observations éventuelles et la décision du médecin-conseil.
  Pour la plupart des ALD listées, les informations à saisir par le médecin se limitent au diagnostic précis et à la date de début de l'affection.
  Cependant, l'insuffisance respiratoire chronique grave et les maladies métaboliques héréditaires (affections figurant sur la liste des ALD), ainsi que les autres affections de longue durée (hors liste), doivent faire l'objet d'une déclaration argumentée comportant le diagnostic précis, confirmé par les arguments cliniques, ainsi que le plan de soins et par les résultats des examens complémentaires envisagés pour le patient.
- Le volet 3 du formulaire doit être remis au patient par le médecin traitant après avis du médecin-conseil. Il comporte des informations sur la maladie (avec l'accord du malade), le rappel des critères diagnostiques et le plan de soins prévu. Ce volet doit être présenté par le patient à tout médecin qu'il consulte.
- Le 4e volet est destiné à permettre le versement de la rémunération spécifique liée au suivi des patients en ALD.

Le médecin qui délivre les soins doit attester qu'il a pris connaissance du protocole de soins établi pour le patient par le médecin traitant et que ses prescriptions sont conformes à ce protocole[(10)].

La prescription sur l'ordonnancier bi-zone

La prescription doit être réalisée sur une ordonnance particulière (dite ordonnance bi-zone ; cerfa nº 14465*01), dont le modèle est établi par la CNAMTS[(11)].
L'ordonnance distingue les prescriptions en rapport avec l'affection de longue durée qui justifie l'exonération du ticket modérateur (partie haute de l'ordonnance) et les prescriptions sans rapport avec cette affection.

La prescription d'une activité physique adaptée par le médecin traitant[(12)]

A compter du 1er mars 2017, dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée, le médecin traitant peut prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient. Cette prescription a pour objectif de réduire les facteurs de risque et les limitations fonctionnelles liés à l'affection de longue durée.
Cette prescription ne peut être faite qu'avec l'accord du patient.
L'activité physique adaptée peut être dispensée par un professionnel de santé (masseur-kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien) ou par des professionnels qualifiés (la liste des qualifications figure en annexe du décret du 30 décembre 2016).
Avec l'accord des patients, l'intervenant transmet périodiquement un compte rendu sur le déroulement de l'activité physique adaptée au médecin prescripteur et peut formuler des propositions quant à la poursuite de l'activité et aux risques inhérents à celle-ci. Les patients sont destinataires de ce compte rendu.
La prescription doit se faire sur un formulaire particulier.
A noter que ces dispositions ne prévoient pas de prise en charge particulière pour ces prescriptions.

---

(1) Article D.322-1 du code de la sécurité sociale (CSS) actualisé par le décret nº 2011-77 du 19 janvier 2011 et par le décret nº 2011-726 du 24 juin 2011.
(2) Articles L.160-14, 3° et D.160-4 du CSS.
(3) Décret nº 2011-726 du 24 juin 2011 supprimant l'hypertension artérielle sévère de la liste des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré mentionnée au 3° de l'article L.322-3 du CSS.
(4) Article L.160-14, 3° du CSS.
(5) Article L.324-1 du CSS.
(6) Article L.160-14, 10° du CSS.
(7) Article D.160-5 du CSS.
(8) Article L.324-1 du CSS.
(9) Décret nº 2016-1362 du 12 octobre 2016 relatif à la simplification du régime des affections de longue durée.
(10) Article L.324-1 du CSS.
(11) Article R.161-45 du CSS.
(12) Article L.1172-1 du code de la Santé publique et décret nº 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Mise à jour : octobre 2017

La procédure d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France[1]. L'objectif de l'ATU est de permettre l'accès précoce à de nouveaux traitements lorsqu'il existe un réel besoin de santé publique, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit de traiter des patients atteints de pathologies graves ou rares et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Les deux catégories d'ATU

Il existe deux catégories d'ATU, qualifiées habituellement d'ATU de cohorte et d'ATU nominatives.

Les **ATU de cohorte** concernent des groupes de malades. Une ATU de cohorte est délivrée dans l'attente de l'octroi d'une AMM dont la demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à déposer dans un délai déterminé. Sont concernés des médicaments dont la sécurité et l'efficacité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques réalisés en vue de l'autorisation de mise sur le marché. L'ATU est délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) à la demande du laboratoire exploitant. Lorsqu'un médicament bénéficie d'une ATU de cohorte, tous les patients répondant à l'indication de l'ATU y ont accès.

Les **ATU nominatives** sont délivrées pour un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, sous la responsabilité du médecin traitant. Sont concernés des médicaments qui sont susceptibles de présenter un bénéfice réel pour le patient, et dont la sécurité et l'efficacité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Il peut s'agir notamment de médicaments importés. Le patient, ou son représentant, doit être informé de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus et des contraintes. La demande d'autorisation est adressée à l'ANSM par le responsable de la pharmacie hospitalière.

Depuis 2011[2], le recours aux ATU nominatives est restreint aux cas où une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'AMM ont été ou vont être déposées, ou un essai clinique a été conduit en France. Par dérogation, une ATU nominative peut être délivrée lorsque, en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves sont fortement probables pour le patient, lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, ou que l'AMM a été refusée.

Dans tous les cas, à l'exception des ATU nominatives accordées par dérogation, l'autorisation est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information signé entre l'ANSM et le laboratoire exploitant. Le recueil d'informations porte notamment sur l'efficacité et les effets indésirables du médicament. Pour les ATU nominatives accordées par dérogation, la transmission des informations relève au premier chef de la responsabilité du médecin prescripteur.

L'ATU est octroyée pour une durée limitée à un an, éventuellement renouvelable. Lorsque le médicament bénéficiaire d'une ATU obtient une AMM, le directeur général de l'ANSM fixe la date à laquelle l'ATU cesse de produire ses effets.

L'ATU peut être retirée si les conditions qui ont présidé à son octroi ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique. Les médicaments bénéficiaires d'une ATU sont soumis aux obligations de pharmacovigilance dans les mêmes conditions que les spécialités titulaires d'une AMM (art. R.5121-152 du CSP).

La liste des ATU de cohorte et des ATU nominatives en cours est consultable sur le site internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr (rubrique ATU).

Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments bénéficiant d'une ATU

Les médicaments soumis à ATU peuvent voir leurs conditions de prescription restreintes dans les mêmes conditions que les médicaments titulaires d'une autorisation de mise sur le marché.

Ces médicaments ne sont disponibles que dans les établissements de soins. Ils sont délivrés sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. Toutefois, les médicaments non réservés à l'usage hospitalier peuvent être délivrés à des patients non hospitalisés, après inscription sur la liste de rétrocession.

La prise en charge financière des médicaments en ATU

Les médicaments bénéficiant d'une ATU peuvent être achetés et utilisés par les établissements de santé sans figurer sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités[3].

Lorsque le médicament est administré à un patient hospitalisé, son coût est supporté par le fonds de financement de l'innovation thérapeutique, créé par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017. En cas de rétrocession, le remboursement se fait sur la base du prix d'achat par l'établissement, majoré de la marge de délivrance par la pharmacie hospitalière et de la TVA.

Lorsque le médicament qui bénéficiait d'une ATU de cohorte obtient l'AMM, il peut continuer à être acheté par les établissements de santé jusqu'à ce qu'une décision ait été prise sur la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables et/ou agréés à l'usage des collectivités. Pour les ATU de cohorte, les conditions de prise en charge sont appréciées indication par indication.

La prise en charge est poursuivie à compter de la fin de l'ATU lorsque :

- l'indication a fait l'objet d'une ATU préalablement à la 1re AMM et est mentionnée dans l'AMM ou une extension d'AMM en cours d'évaluation ;
- l'indication n'est pas reprise dans l'AMM, si le traitement a été initié au titre de l'ATU et n'a pas fait l'objet d'une évaluation négative lors de l'AMM ;
- l'indication n'a pas fait l'objet d'une ATU mais est mentionnée dans la 1re AMM et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique identifiée par la HAS.

Si le médicament a fait l'objet d'une ATU nominative, la prise en charge peut être poursuivie à compter de la fin de l'ATU si le traitement a été initié au titre de l'ATU et qu'il n'y pas d'évaluation défavorable de l'indication dans le cadre de l'AMM[4].

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 a créé de nouvelles contraintes en matière de prescription et de suivi pour les établissements[5]. La prescription doit indiquer l'indication pour laquelle la spécialité est prescrite (ATU et post-ATU). La prise en charge est subordonnée à la transmission, lors de la facturation, de l'indication de prescription. L'établissement doit pour chaque indication (ATU, post-ATU) respecter les obligations relatives au protocole d'utilisation, de recueil d'information et de suivi des patients.

Le non respect de ces obligations peut conduire à des sanctions financières pour l'établissement.

Sauf si l'AMM l'a classée dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier, la spécialité peut être rétrocédée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) aux patients non hospitalisés et prise en charge à 100 % par l'assurance maladie pendant la période entre l'obtention de l'AMM et la décision d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et/ou agréés à l'usage des collectivités.

---

(1) Articles L.5121-12 et R.5121-68 à R.5121-76 du code de la Santé publique (CSP).
(2) Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, article 26.
(3) Article L.162-16-5 CSS.
(4) Article L.162-16-5-2 CSS.
(5) Article L.162-16-5-3.

Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Mise à jour : octobre 2017

L'objet des RTU est d'encadrer et de sécuriser la prescription d'une spécialité dans une indication ou dans des conditions d'utilisation non prévues par son autorisation de mise sur le marché (AMM).
Elles sont élaborées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).
Une RTU peut être élaborée s'il n'existe pas de « spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées » (art. L.5121-12-1 du code de la Santé publique [CSP]).
Une RTU peut concerner plusieurs spécialités, le cas échéant appartenant à un groupe générique, et autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire (art. R.5121-76-1 du CSP).
La RTU est assortie d'un protocole de suivi des patients prévoyant le recueil d'informations sur l'efficacité, la sécurité et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité.
Elle est établie pour une durée maximale de 3 ans.

Incidence des RTU sur la prescription médicale

La prescription d'une spécialité en dehors des indications thérapeutiques de l'AMM est possible :
- en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées,
- dès lors que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient,
- et que l'ANSM a émis une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions.

En l'absence de RTU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.
Le prescripteur doit informer le patient que la prescription de la spécialité n'est pas conforme à son AMM et porter sur l'ordonnance la mention « prescription hors AMM » ou « prescription sous recommandation temporaire d'utilisation ».

Remboursement ou prise en charge des spécialités prescrites dans le cadre d'une RTU

Conditions de remboursement

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU et prescrites dans les conditions prévues par cette RTU peuvent faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement. Pour cela, la spécialité concernée doit faire l'objet d'un avis ou d'une recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) relatif à une catégorie de malades.
La prise en charge ou le remboursement sont décidés par arrêté des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.
L'arrêté peut fixer des conditions de prise en charge en tenant compte de la RTU. Il peut également préciser les obligations du laboratoire exploitant.
Les spécialités prescrites dans le cadre d'une RTU ne peuvent être prises en charge que si leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.
Si le patient est en ALD, la spécialité prescrite dans le cadre d'une RTU doit être mentionnée explicitement dans le protocole de soins afin de permettre sa prise en charge. L'arrêté d'inscription au remboursement précise le délai au terme duquel le médecin-conseil et le médecin traitant évaluent conjointement l'opportunité médicale du maintien de la prescription de la spécialité.

Tarif de remboursement

Lorsque la spécialité pharmaceutique est déjà remboursable dans au moins une indication, elle est remboursée au titre de la RTU aux mêmes tarif et taux de remboursement que ceux qui s'appliquent à l'indication ou aux indications déjà prises en charge.

Lorsque la spécialité a été transformée en vue de son utilisation dans le cadre de la RTU (préparation, division, changement de conditionnement ou de présentation), le prix est fixé par décision des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, en tenant compte du prix ou du tarif de responsabilité en vigueur pour les indications remboursées, du coût lié à l'opération de transformation, et de la posologie indiquée dans la recommandation temporaire d'utilisation.
Lorsque la spécialité pharmaceutique n'est inscrite sur aucune des listes (remboursable aux assurés sociaux et/ou agréé à l'usage des collectivités), elle est prise en charge ou remboursée dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient fixée par décision des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

Références juridiques

- Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
- Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.
- Loi n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013 (art. 57).
- Loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 (art. 10).
- Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation établies en application du I de l'article L.5121-12-1 du code de la Santé publique.

Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU
Mise à jour : octobre 2017

Substance	Spécialités pharmaceutiques concernées	Indications de la RTU
Baclofène	LIORESAL 10 mg, comprimé sécable (Laboratoire Novartis Pharma) BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé (Laboratoire sanofi-aventis France)	• Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool. • Réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque jusqu'au niveau faible de la consommation tel que défini par l'OMS.
Bévacizumab	AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Laboratoire ROCHE)	• Traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge
Bortézomib	VELCADE 1 mg, poudre pour solution injectable VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable (Laboratoire JANSSEN-CILAG)	• Traitement de l'amylose AL non IgM et de la maladie de Randall
Eptacog alfa activé	NOVOSEVEN 1 mg (50 KUI), poudre et solvant pour solution injectable NOVOSEVEN 2 mg (100 KUI), poudre et solvant pour solution injectable NOVOSEVEN 5 mg (250 KUI), poudre et solvant pour solution injectable NOVOSEVEN 8 mg (400 KUI), poudre et solvant pour solution injectable (Laboratoire Novo Nordisk)	• Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique
Infliximab	REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (Laboratoire MSD France)	• Traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels
Mélatonine	CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée (Laboratoire BIOCODEX)	• Traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse, ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans
Méthotrexate	METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable METHOTREXATE MYLAN 100 mg/ml, solution injectable METHOTREXATE MYLAN 25 mg/ml, solution injectable METHOTREXATE MYLAN 50 mg/2 ml, solution injectable LEDERTREXATE 50 mg/2 ml, solution injectable (Laboratoires TEVA SANTE, MYLAN SAS, BIODIM)	• Traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU)
Propranolol	HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable (Laboratoire Pierre Fabre Médicament)	• Traitement des patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bétabloquant
Thalidomide	THALIDOMIDE CELGÈNE 50 mg, gélules (Laboratoire CELGÈNE)	• Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1re intention (traitements locaux et colchicine). • Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2e ligne, après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine). • Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II). • Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Vérapamil	ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé ISOPTINE 120 mg, gélule ISOPTINE LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS) VÉRAPAMIL SANDOZ 120 mg, comprimé pelliculé VÉRAPAMIL SANDOZ LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VÉRAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé VÉRAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé VÉRAPAMIL TEVA LP 120 mg, gélule à libération prolongée VÉRAPAMIL TEVA LP 240 mg, gélule à libération prolongée VÉRAPAMIL MYLAN LP 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée VÉRAPAMIL MYLAN LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VÉRAPAMIL BIOGARAN LP 240 mg, gélule à libération prolongée VÉRAPAMIL EG LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VÉRAPAMIL RATIOPHARM LP 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	• Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face
Vitamines A,D,E,C	UVESTEROL VITAMINE ADEC, solution buvable (Laboratoire CRINEX)	• Déficit en vitamines A,D,E,C chez les patients présentant un syndrome de malabsorption en lien notamment avec une cholestase, une insuffisance intestinale ou une insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose : - patients ambulatoires à partir de l'âge d'un mois, - patients hospitalisés de plus de 2 ans.

Rétrocession

Mise à jour : mai 2017

La rétrocession se définit comme la dispensation de médicaments par la pharmacie hospitalière à des malades non hospitalisés. Elle est limitée à certains médicaments(1).

Une « liste de rétrocession » pour les médicaments disponibles à l'hôpital

Les médicaments pouvant être vendus à des patients non hospitalisés par une pharmacie hospitalière doivent être inscrits sur une liste, fixée par arrêté du ministre chargé de la Santé. L'inscription sur cette liste, appelée liste de rétrocession, doit être justifiée par des contraintes particulières de distribution, de dispensation, d'administration, de sécurité de l'approvisionnement, ou par la nécessité d'effectuer un suivi de la prescription ou de la dispensation.
Certaines spécialités, disponibles en officine, peuvent également être vendues par les pharmacies hospitalières et bénéficier ainsi d'un double circuit de dispensation.
La liste de rétrocession concerne les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou ceux disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte.
La rétrocession des médicaments anticancéreux injectables est soumise à des conditions particulières. Elle ne peut intervenir que dans le cadre de réseaux de soins ou si une convention est signée entre la pharmacie hospitalière et les professionnels de santé intervenant en ville pour leur administration(2).
Peuvent également faire l'objet d'une rétrocession sans être inscrits sur cette liste les médicaments bénéficiant d'une ATU nominative, d'une autorisation d'importation parallèle (AIP), ou les médicaments qui sont pris en charge en relais d'une ATU. Dans ces derniers cas, leur rétrocession est possible sous réserve que leur AIP ou leur AMM ne prévoie pas qu'ils sont réservés à l'usage hospitalier.

Les conditions de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments rétrocédés

La prise en charge fait l'objet d'un arrêté cosigné par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale.
L'arrêté précise les indications remboursables, qui peuvent être l'ensemble des indications de l'AMM ou être restreintes à certaines de ces indications.
Les prix de cession au public des médicaments inscrits sur la liste de rétrocession sont fixés par convention entre le laboratoire exploitant et le Comité économique des produits de santé (CEPS) ou, à défaut d'accord, par décision unilatérale du CEPS. Le prix de cession au public correspond au prix de vente aux établissements de santé, majoré de la TVA et d'une marge forfaitaire de rétrocession(3).
Le taux de remboursement aux patients est déterminé par l'arrêté des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale lorsque le taux est de 100 %. Il est fixé par décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) dans les autres cas.

(1) Article L.5126-4 et R.5126-102 du code de la Santé publique.
(2) Arrêtés du 20 décembre 2004 et du 12 mai 2005 fixant les conditions d'utilisation des anti-cancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du code de la Santé publique.
(3) Article L.162-16-5 du code de la Sécurité sociale.

Reconnaissance des prescriptions médicales dans l'Union européenne

Mise à jour : octobre 2017

Reconnaissance en France des prescriptions médicales établies dans un autre État membre de l'Union européenne

Afin de faciliter la reconnaissance des prescriptions établies dans un autre État de l'Union européenne et de sécuriser leur délivrance, le code de la Santé publique (CSP)[1] :
- fixe les mentions obligatoires devant figurer sur une prescription médicale pour que celle-ci puisse être délivrée dans un autre État membre de l'Union européenne ;
- prévoit les conditions dans lesquelles, en France, les pharmaciens délivrent les médicaments sur prescription d'un professionnel de santé établi dans un autre État membre et autorisé ou habilité à prescrire dans cet État.

Mentions devant figurer sur une prescription médicale établie en France pour que celle-ci puisse être délivrée dans un autre État membre de l'Union européenne

Ces dispositions s'appliquent aux prescriptions établies à la demande d'un patient en vue de les utiliser dans un autre État membre de l'Union européenne.
Les mentions obligatoires sont complétées ou précisées afin de mieux s'assurer de l'identité du prescripteur et de son habilitation à prescrire, et de standardiser les éléments de la prescription. Devront ainsi figurer :
- Les nom et prénoms, la qualité et, le cas échéant, le titre, ou la spécialité du prescripteur, son identifiant lorsqu'il existe, son adresse professionnelle précisant la mention « France », ses coordonnées téléphoniques précédées de l'indicatif international « +33 », son adresse électronique, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée, et pour les médicaments à prescription hospitalière ou pour les médicaments à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé.
- La durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement du médicament et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription.
- Les nom et prénoms, le sexe, la date de naissance du malade et, si nécessaire, sa taille et son poids.

Ces informations sont identiques à celles qui figurent sur les ordonnances destinées à être exécutées en France[2].

En ce qui concerne les médicaments prescrits, doivent figurer :
- dans tous les cas, la dénomination commune du médicament prescrit (principe actif [PA] + dosage en PA + voie d'administration + forme pharmaceutique), ainsi que la posologie du médicament prescrit ;
- dans certains cas, le nom de marque et, le cas échéant, le nom de fantaisie de la spécialité prescrite. Cette obligation concerne :
  - certaines catégories de médicaments :
    - les médicaments dérivés du sang,
    - les médicaments immunologiques,
    - les médicaments biologiques ou biologiques similaires,
    - les médicaments de thérapie innovante ou les médicaments combinés de thérapie innovante ;
  - le cas où le prescripteur s'oppose, pour des raisons médicales, à la substitution par le pharmacien de cette spécialité par une spécialité du même groupe générique. Dans ce dernier cas, le prescripteur l'indique sur l'ordonnance en apposant la mention « non substituable ». Cette mention est complétée par un bref exposé des raisons qui justifient l'exclusion de la possibilité de substitution[3].

Délivrance en France des médicaments soumis à prescription médicale obligatoire prescrits dans un autre État membre de l'Union européenne[4]

Le pharmacien doit vérifier que la prescription comporte l'ensemble des mentions obligatoires décrites ci-dessus.
Si ces dispositions sont bien présentes, le pharmacien doit honorer la prescription pour les médicaments relevant des listes I et II (des dispositions particulières sont prévues pour les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants, voir ci-dessous). Il peut toutefois refuser cette délivrance dans des cas particuliers :
- si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger,
- ou s'il a des doutes légitimes et justifiés quant à l'authenticité, au contenu ou à l'intelligibilité de la prescription, ou à la qualité du professionnel de santé qui l'a établie.

En ce qui concerne les médicaments classés comme stupéfiants et les médicaments relevant des listes I et II et soumis à la réglementation des stupéfiants, le pharmacien ne peut exécuter la prescription que si elle est rédigée sur une ordonnance sécurisée. En outre, il doit vérifier qu'elle respecte bien la réglementation des stupéfiants.
Par dérogation, les pharmaciens peuvent délivrer de tels médicaments lorsque la prescription ne respecte pas les dispositions rappelées ci-dessus, dans la limite de la quantité minimale nécessaire pour assurer la continuité du traitement et permettre au malade d'obtenir une prescription respectant ces conditions.

---

(1) Art. L.5121-1-4 et R.5132-3-1 CSP.
(2) Art. R.5132-3 CSP.
(3) Art. R.5125-54 CSP.
(4) Art. R.5132-6-2 CSP.

PRODUITS POUVANT ÊTRE PRESCRITS PAR LES SAGES-FEMMES

Mise à jour : octobre 2017

Les dispositifs médicaux dont la prescription par les sages-femmes est autorisée

La liste des dispositifs médicaux que peuvent prescrire les sages-femmes est fixée par arrêté(1).
Dans le cadre de l'exercice de leur compétence, les sages-femmes sont autorisées à prescrire à leurs patients, à l'exclusion des produits et matériels utilisés pendant la séance, les dispositifs médicaux suivants :
1. Ceinture de grossesse de série.
2. Orthèse élastique de contention des membres inférieurs.
3. Sonde ou électrode cutanée périnéale.
4. Électrostimulateur neuromusculaire pour rééducation périnéale.
5. Pèse-bébé.
6. Tire-lait.
7. Diaphragme.
8. Cape cervicale.
9. Compresses, coton, bandes de crêpe, filet tubulaire de maintien, suture adhésive et sparadrap.
10. Dispositifs intra-utérins.

Les prescriptions par les sages-femmes des dispositifs médicaux cités ci-dessus peuvent faire l'objet d'un remboursement lorsque ces dispositifs sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Les médicaments dont la prescription par les sages-femmes est autorisée

Les sages-femmes peuvent « prescrire les médicaments d'une classe thérapeutique figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé(2)(3) ».
Ces prescriptions s'adressent principalement à la femme et à l'enfant. Depuis la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, les sages-femmes bénéficient d'un élargissement de leurs droits de prescription à l'entourage de la femme enceinte et de l'enfant pendant la période post-natale, en matière de vaccination et de prescription des substituts nicotiniques.
Les sages-femmes peuvent également pratiquer les **interruptions volontaires de grossesse par voie médicamenteuse**(4). A l'exception des dispositions relatives à l'expérience professionnelle, les conditions dans lesquelles les sages-femmes peuvent procéder à ces interruptions de grossesse sont identiques à celles des médecins(5).
Ces interventions ne peuvent se faire que dans le cadre d'une convention signée entre la sage-femme et un établissement de santé. La sage-femme doit justifier d'une pratique suffisante et régulière des interruptions volontaires de grossesse médicamenteuses dans un établissement de santé, attestée par le directeur de cet établissement sur justificatif présenté par le responsable médical concerné.
La sage-femme doit recueillir le consentement écrit de la femme, l'informer des moyens d'interruption de grossesse et de contraception.
La sage-femme doit informer la femme sur les mesures à prendre en cas de survenue d'effets secondaires, s'assurer qu'elle dispose d'un traitement analgésique et qu'elle peut se rendre dans l'établissement de santé signataire de la convention dans un délai de l'ordre d'une heure.
Pour s'approvisionner en médicaments nécessaires à la réalisation de cette interruption volontaire de grossesse, la sage-femme doit passer une commande à usage professionnel auprès d'une pharmacie d'officine. Cette commande indique notamment le nom de l'établissement de santé, public ou privé, avec lequel le médecin ou la sage-femme a conclu une convention et la date de cette convention.
La sage-femme procède à la délivrance à la femme des médicaments nécessaires à la réalisation de l'interruption volontaire de grossesse.
La première prise de ces médicaments est effectuée en présence de la sage-femme.
Une consultation de contrôle et de vérification de l'interruption de la grossesse est réalisée au minimum dans les quatorze jours et au maximum dans les vingt et un jours suivant l'interruption volontaire de grossesse.
Dans le cadre d'une IVG médicamenteuse, la sage-femme peut prescrire un arrêt de travail d'une durée maximale de 4 jours maximum, renouvelable une fois.
Les sages-femmes peuvent également **prescrire et pratiquer les vaccinations du nouveau-né et de sa mère**, ainsi que **celles des personnes vivant dans leur entourage**, dès la grossesse de la mère et pendant la période de 8 semaines qui suit l'accouchement(6).
L'entourage correspond aux personnes vivant dans le même domicile que l'enfant, ou fréquentant régulièrement ce domicile, ou étant chargées de sa garde régulière en ce lieu.
Après chaque vaccination, celle-ci doit être inscrite dans le carnet de santé, le carnet de vaccination ou le dossier médical partagé (DMP) avec la dénomination du vaccin utilisé, le numéro de lot et la date d'administration.
En l'absence de dossier médical partagé ou de carnet de vaccination électronique, la sage-femme doit transmettre ces informations au médecin traitant de la personne vaccinée.
La pratique de ces vaccinations doit être en conformité avec le calendrier vaccinal.
La liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer est fixée par arrêté(7).
Les médicaments prescrits par les sages-femmes peuvent faire l'objet d'un remboursement lorsqu'ils sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables.
Pour les traitements par **substituts nicotiniques** (patch, gomme, pastille, inhaleur...), l'Assurance maladie les rembourse, sur prescription médicale établie par un médecin, une sage-femme, un infirmier ou un masseur-kinésithérapeute, à hauteur de 150 euros par année civile et par bénéficiaire.
Pour être remboursés par l'Assurance maladie, ces substituts nicotiniques doivent figurer sur la liste des substituts nicotiniques remboursables établie par l'Assurance maladie(8). Ils doivent être prescrits sur une ordonnance consacrée exclusivement à ces produits ; aucun autre traitement ne doit figurer sur cette ordonnance.

1) Liste des classes thérapeutiques ou médicaments autorisés aux sages-femmes pour leur usage professionnel ou leur prescription auprès des femmes :

A. En primo-prescription :
- Antiacides gastriques d'action locale et pansements gastro-intestinaux.
- Antisécrétoires gastriques :
  - antihistaminiques H2, de préférence la ranitidine ou la famotidine ;
  - inhibiteurs de la pompe à protons, de préférence l'oméprazole.
- Antiseptiques locaux.
- Anesthésiques locaux : médicaments renfermant de la lidocaïne.
- Antibiotiques par voie orale dans le traitement curatif de première ligne des cystites et bactériuries asymptomatiques chez la femme enceinte selon les recommandations officielles en vigueur. Prescription non renouvelable pour une infection donnée.
- Antibiotiques par voie orale ou parentérale en prévention d'infections materno-fœtales chez la femme enceinte, selon les recommandations officielles en vigueur.
- Anti-infectieux locaux utilisés dans le traitement des vulvo-vaginites : antifongiques, trichomonacides, antibactériens et antiherpétiques.
- Antispasmodiques.

---

(1) Arrêté du 27 juin 2006, modifié par l'arrêté du 12 octobre 2011, fixant la liste des dispositifs médicaux que les sages-femmes sont autorisées à prescrire.
(2) Article L.4151-4 du code de la Santé publique.
(3) Arrêté du 12 octobre 2011 fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes et portant abrogation de dispositions réglementaires, modifié notamment par l'arrêté du 8 août 2016.
(4) Article L. 4151-1 du code de la Santé publique.
(5) Décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en matière de vaccination (art. R.2212-10 du CSP).
(6) Article L.4151-2 du CSP issu de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, et décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 mentionné ci-dessus.
(7) Arrêté du 10 octobre 2016 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.
(8) Site : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/3933/document/substituts-nicotiniques_assurance-maladie.pdf

• Antiémétiques.
• Antalgiques :
  - paracétamol ;
  - tramadol ;
  - néfopam ;
  - association de paracétamol et de codéine ;
  - association de paracétamol et de tramadol ;
  - nalbuphine, ampoules dosées à 20 mg. La prescription est réalisée dans le cadre d'un protocole mis en place avec le médecin anesthésiste-réanimateur. L'usage est limité au début du travail et à une seule ampoule par patiente ;
  - association de paracétamol et de poudre d'opium uniquement pour la prise en charge de la douleur dans le cadre de l'interruption de grossesse par voie médicamenteuse (IVG).
• Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) uniquement pour la prise en charge de la douleur en post-partum immédiat et dans le cadre de l'IVG, à l'exclusion des AINS indiqués spécifiquement dans la prise en charge symptomatique d'affections rhumatismales.
• Antiviraux en prévention des récurrences d'herpès génital en fin de grossesse.
• Contraceptifs sous toutes leurs formes et voies d'administration.
• Médicaments homéopathiques.
• Laxatifs.
• Vitamines et sels minéraux par voie orale.
• Acide folique aux doses recommandées dans la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural.
• Topiques à activité trophique et protectrice.
• Médicaments de proctologie : topiques locaux avec ou sans corticoïdes et avec ou sans anesthésiques.
• Solutions de perfusion :
  - solutés de glucose (de toute concentration) ;
  - solutés de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ;
  - solutés de gluconate de calcium à 10 % ;
  - solutions de Ringer.
• Ocytociques : produits renfermant de l'oxytocine.
• Oxygène.
• Médicaments assurant le blocage de la lactation.
• Mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote exclusivement en milieu hospitalier, et sous réserve d'une formation adaptée.
• Vaccins sous forme monovalente ou associés contre les pathologies suivantes : tétanos, diphtérie, poliomyélite, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, hépatite B, grippe, infections à papillomavirus humains, infections invasives à méningocoque C, varicelle.
• Immunoglobulines anti-D.
• Produits de substitution nicotinique.
• Les médicaments anti-progestatifs et prostaglandines nécessaires à la réalisation de l'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse.

B. Les sages-femmes sont autorisées à renouveler la prescription faite par un médecin des médicaments suivants :
• Anti-inflammatoires non stéroïdiens indiqués dans le traitement des dysménorrhées, notamment l'acide méfénamique.
• Nicardipine, selon les protocoles en vigueur préétablis.
• Nifédipine, selon les protocoles en vigueur préétablis.

C. En cas d'urgence, en l'attente du médecin, les sages-femmes peuvent prescrire et utiliser les médicaments suivants :
• Succédanés du plasma composés d'hydroxyéthylamidon dans les états de choc.
• Éphédrine injectable dans la limite d'une ampoule dosée à 30 mg par patiente.
• Adrénaline injectable par voie sous-cutanée dans les cas d'anaphylaxie.
• Dérivés nitrés, selon les protocoles en vigueur préétablis.

2) Liste des classes thérapeutiques ou des médicaments autorisés aux sages-femmes pour leur usage professionnel ou leur prescription auprès des nouveau-nés :

A. En primo-prescription :
• Antiseptiques locaux.
• Anesthésiques locaux : crèmes ou patches contenant une association de lidocaïne et de prilocaïne.
• Antalgiques : paracétamol par voie orale ou rectale.
• Antifongiques locaux.
• Collyres antiseptiques, antibactériens et antiviraux sans anesthésiques, sans corticoïdes et sans vasoconstricteurs.
• Oxygène.
• Vitamines et sels minéraux par voie orale. La forme injectable est autorisée pour la vitamine K_1.
• Topiques à activité trophique et protectrice.
• Solutions pour perfusion :
  - solutés de glucose (de toute concentration) ;
  - solutés de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ;
  - solutés de gluconate de calcium à 10 %.
• Vaccins :
  - vaccination par le BCG ;
  - vaccination contre l'hépatite B en association avec des immunoglobulines spécifiques anti-HBs chez le nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs ;
  - vaccination contre l'hépatite B des nouveau-nés à Mayotte et en Guyane, selon le calendrier vaccinal en vigueur dans ces collectivités.

B. En cas d'urgence et en l'attente du médecin, les sages-femmes peuvent prescrire et utiliser les médicaments suivants :
• Adrénaline par voie injectable ou intratrachéale dans la réanimation du nouveau-né.
• Naloxone.

3) Liste des médicaments classés comme stupéfiants autorisés aux sages-femmes pour leur usage professionnel ou leur prescription :

• Chlorhydrate de morphine, ampoules injectables dosées à 10 mg, dans la limite de deux ampoules par patiente.

4) Liste des médicaments autorisés aux sages-femmes pour leurs prescriptions auprès des personnes de l'entourage de l'enfant ou de l'entourage de la femme enceinte :

• Les vaccins sous formes monovalentes ou associées contre les pathologies suivantes : rubéole, rougeole, oreillons, tétanos, diphtérie, poliomyélite, coqueluche, infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, hépatite B, grippe, infections invasives à méningocoque C.
• Les produits de substitution nicotinique.

Liste indicative des médicaments pouvant être prescrits par les sages-femmes

Mise à jour : novembre 2017

La liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes est fixée par l'arrêté du 12 octobre 2011, modifié notamment par l'arrêté du 8 août 2016.

La liste des médicaments figurant ci-dessous est établie à titre indicatif. Elle résulte d'une analyse des spécialités pharmaceutiques appartenant aux classes thérapeutiques ou contenant les molécules définies par l'arrêté cité ci-dessus. Elle ne se substitue pas à l'appréciation qui doit être faite au cas par cas de la pertinence de la prescription et de sa conformité aux dispositions légales et réglementaires.

ALLERGOLOGIE

ADRÉNALINE

Adrénaline Aguettant sol inj
Adrénaline Renaudin sol inj

ANESTHÉSIE - RÉANIMATION

ANESTHÉSIE DE SURFACE : PEAU OU MUQUEUSE

LIDOCAÏNE

Dynexan crème buccale
Dynexangival crème buccale
Instillagel gel urétral
Lidocaïne Aguettant sol p pulv buccale
Xylocaïne gel urétral
Xylocaïne Nébuliseur sol p pulv buccale
Xylocaïne Visqueuse gel buvable

LIDOCAÏNE + PRILOCAÏNE

Anesderm crème
Emla crème
Emlapatch pansement médicamenteux
Lidocaïne Prilocaïne crème génériques
Lidocaïne Prilocaïne pansement génériques

ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

OXYGÈNE

Oxygène Médicinal Air Liquide Réunion gaz p inhal
Oxygène Médicinal Air Liquide Santé France gaz p inhal
Oxygène Médicinal Air Products Médical gaz p inhal
Oxygène Médicinal B.T.G. gaz p inhal
Oxygène Médicinal Linde Healthcare gaz p inhal
Oxygène Médicinal liquide Air Liquide Santé France gaz p inhal
Oxygène Médicinal liquide Linde Healthcare gaz p inhal
Oxygène Médicinal liquide Messer France gaz p inhal
Oxygène Médicinal liquide Messer gaz p inhal
Oxygène Médicinal liquide Sol France gaz p inhal
Oxygène Médicinal Messer France gaz p inhal
Oxygène Médicinal Messer gaz p inhal
Oxygène Médicinal Sogig gaz p inhal
Oxygène Médicinal Sol France gaz p inhal
Oxygène Médicinal Somal gaz p inhal

OXYGÈNE + PROTOXYDE D'AZOTE

Antasol gaz p inhal
Entonox gaz p inhal
Kalinox gaz p inhal
Oxynox gaz p inhal

PARASYMPATHOLYTIQUES : ATROPINE

Atropine sulfate Aguettant sol inj
Atropine sulfate Lavoisier sol inj
Atropine sulfate Renaudin sol inj

ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE : INFILTRATION

LIDOCAÏNE

Lidocaïne sol inj génériques
Mésocaïne sol inj
Xylocaïne sol inj

SOLUTIONS POUR PERFUSION

CHLORURE DE SODIUM À 0,9 %

- **Solutions isotoniques**

Chlorure de sodium Aguettant sol p perf
Chlorure de sodium B Braun sol inj, sol p perf
Chlorure de sodium Baxter sol p perf
Chlorure de sodium Bioluz sol inj
Chlorure de sodium Bioperf sol p perf
Chlorure de sodium Cooper sol inj
Chlorure de sodium Fresenius sol inj, sol p perf
Chlorure de sodium Lavoisier sol inj
Chlorure de sodium Maco-Pharma sol p perf
Chlorure de sodium Proamp sol inj
Chlorure de sodium Viaflo sol p perf

GLUCONATE DE CALCIUM À 10 %

Gluconate de calcium B Braun sol p perf
Gluconate de calcium Lavoisier sol inj
Gluconate de calcium Proamp sol inj

GLUCOSE

- **Solutions à 2,5 %, 5 % et 10 %**

Glucose B Braun sol p perf 2,5 %, 5 %, 10 %
Glucose Baxter sol inj p perf, sol p perf 5 %, 10 %
Glucose Bioluz sol inj 5 %, 10 %
Glucose Bioperf sol p perf 5 %
Glucose Cooper sol inj 5 %
Glucose Fresenius sol p perf 5 %, 10 %
Glucose Fresenius Kabi sol p perf 5 %, 10 %
Glucose Lavoisier sol inj 5 %, 10 %
Glucose Maco-Pharma sol p perf 2,5 %, 5 %, 10 %
Glucose Proamp sol p perf 5 %, 10 %
Glucose Viaflo sol p perf 2,5 %, 5 %

- **Solutions hypertoniques à 15 %, 20 %, 30 %, 50 %**

Glucose B Braun sol inj, sol p perf 15 %, 20 %, 30 %, 50 %
Glucose Biosedra sol p perf 15 %
Glucose Lavoisier sol p perf 30 %
Glucose Maco-Pharma sol p perf 15 %, 20 %, 30 %, 50 %
Glucose Proamp sol p perf 30 %
Glucose Renaudin sol inj 30 % (3 g/10 ml), 30 % (6 g/20 ml), 50 % (10 g/20 ml)

RINGER ET RINGER LACTATE

- **Ringer**

Ringer B Braun Melsungen sol p perf
Ringer Fresenius sol p perf
Ringer Maco-Pharma sol p perf

- **Ringer lactate**

Ringer Braun lactate sol p perf
Ringer lactate Fresenius sol inj p perf
Ringer lactate Fresenius Kabi France sol p perf
Ringer lactate Lavoisier sol p perf
Ringer lactate Maco-Pharma sol p perf
Ringer lactate Pharmacie Centrale des Armées sol p perf
Ringer lactate Viaflo sol p perf

SUCCÉDANÉS DU PLASMA

HYDROXYÉTHYLAMIDON

Isovol sol p perf
Restorvol sol p perf
Voluven sol p perf

SYMPATHOMIMÉTIQUES IV

ADRÉNALINE

Adrénaline Aguettant sol inj
Adrénaline Renaudin sol inj

ÉPHÉDRINE

Éphédrine Aguettant sol inj
Éphédrine Arrow sol inj
Éphédrine Renaudin sol inj

ANTALGIQUES - ANTIPYRÉTIQUES - ANTISPASMODIQUES

ANTALGIQUES MORPHINIQUES

MORPHINE

- **Voie injectable**

Morphine chlorhydrate Aguettant sol inj
Morphine chlorhydrate Cooper sol inj
Morphine chlorhydrate Lavoisier sol inj
Morphine chlorhydrate Renaudin sol inj

ANTALGIQUES NON OPIOÏDES

AINS ET DÉRIVÉS

- **Acide méfénamique**

Ponstyl gél

- **Acide tiaprofénique**

Acide tiaprofénique cp séc génériques
Surgam cp séc

- **Alminoprofène**

Minalfène cp pellic

- **Dexkétoprofène**

Enantyum cp pellic, glés p sol buv
Ketesse cp pellic, glés p sol buv

- **Diclofénac**

Diclofénac cp gastrorés génériques
Voltarène cp gastrorés

- **Flurbiprofène anta**

Antadys cp pellic
Cebutid cp enr

- **Ibuprofène**

Advil cp enr
Advilcaps caps molle
Advilmed cp enr
Antarène cp pellic
Brufen cp pellic
Hémagène Tailleur cp pellic
Ibuprofène caps molle, cp enr, cp pellic génériques
Intralgis cp pellic
Nureflex cp enr
Nurofen cp enr, cp orodispers
Nurofencaps caps molle
Nurofenfem cp pellic
Nurofenflash cp pellic
Nurofentabs cp orodispers
Spedifen cp, cp pellic, glés p sol buv
Spifen cp
Upfen cp pellic

- **Naproxène**

Apranax cp pellic, cp pellic séc
Naprosyne cp, suppos
Naproxène cp pellic, cp pellic séc génériques

PARACÉTAMOL

- **Formes injectables**

Paracétamol Arrow sol p perf
Paracétamol B Braun sol p perf
Paracétamol Kabi sol p perf
Paracétamol Maco-Pharma sol p perf
Paracétamol Panpharma sol p perf
Paracétamol Renaudin sol p perf
Perfalgan sol p perf

- **Formes à délitement rapide**

Dolipraneorodoz cp orodispers
Efferalgan cp orodispers
Efferalgan glés
Paralyoc lyoph oral

- **Formes sèches**

Algodol cp
Claradol cp séc
Dafalgan cp, cp pellic, gél
Doliprane cp, gél
Dolipranecaps gél
Dolipranetabs cp pellic séc
Dolko cp séc
Efferalgan cp pellic
Efferalganmed cp
Geluprane gél
Panadol cp pellic séc
Paracétamol Accord cp séc
Paracétamol Almus cp
Paracétamol Alter cp
Paracétamol Arrow cp, gél
Paracétamol Arrow Conseil cp
Paracétamol Biogaran cp, gél
Paracétamol Cristers cp, cp séc, gél
Paracétamol EG cp, gél
Paracétamol EG Labo cp
Paracétamol Evolugen cp séc, gél
Paracétamol Isomed cp séc
Paracétamol Mylan cp, cp séc, gél
Paracétamol Ranbaxy gél
Paracétamol RPG cp
Paracétamol Sandoz cp, cp séc, gél
Paracétamol Sandoz Conseil cp
Paracétamol Teva cp, gél
Paracétamol Teva Conseil cp
Paracétamol Zentiva cp
Paracétamol Zentiva Lab cp
Paracétamol Zydus cp, gél

- **Poudres solubles**

Doliprane pdre p sol buv
Dolko pdre p sol buv
Paracétamol Arrow pdre p sol buv
Paracétamol Biogaran pdre p sol buv

- **Solutions ou suspensions buvables**

Dafalgan Pédiatrique sol buv
Doliprane sans sucre susp buv
Dolipraneliquiz susp buv
Dolko sol buv

- **Formes effervescentes**

Claradol cp efferv séc
Dafalgan cp efferv, cp efferv séc, pdre efferv p sol buv
Dafalganhop cp efferv
Doliprane cp efferv, cp efferv séc
Efferalganmed cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol AHCL cp efferv
Paracétamol Arrow cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol Biogaran cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol EG cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol GNR cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol Mylan cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol Teva Santé cp efferv, cp efferv séc
Paracétamol Zentiva cp efferv séc

- **Suppositoires**

Dafalgan suppos
Doliprane suppos

NÉFOPAM

Acupan sol inj
Néfopam sol inj génériques

ANTALGIQUES OPIOÏDES FAIBLES

CODÉINE + PARACÉTAMOL

Algicalm cp
Algisedal cp
Claradol codéine cp séc
Codoliprane cp, cp efferv séc, cp séc
Dafalgan codéine cp efferv séc, cp pellic
Doliprane codéine cp séc
Klipal codéine cp

Lindilane cp
Paracétamol codéine Arrow cp efferv séc, cp séc
Paracétamol codéine Biogaran cp efferv séc
Paracétamol codéine Cristers cp efferv séc
Paracétamol codéine EG cp efferv séc
Paracétamol codéine Mylan cp efferv séc
Paracétamol codéine Sandoz cp efferv séc

TRAMADOL

• **Action immédiate**

- ***Formes sèches***
  Contramal gél
  Topalgic gél
  Tramadol cp, cp orodisp, gél génériques
- ***Formes effervescentes***
  Takadol cp efferv séc
  Tramadol cp efferv génériques
  Zumalgic cp efferv
- ***Solutions buvables***
  Contramal sol buv
  Topalgic sol buv
- ***Formes injectables***
  Contramal sol inj
  Topalgic sol inj
  Tramadol sol inj génériques

• **Action prolongée**

Contramal LP cp à lib prolongée
Monoalgic LP cp à lib prolongée
Monocrixo LP gél à lib prolongée
Topalgic LP cp à lib prolongée
Tramadol cp LP génériques
Zamudol LP gél à lib prolongée

TRAMADOL + DEXKÉTOPROPHÈNE

Skudexum cp pellic

TRAMADOL + PARACÉTAMOL

Ixprim cp efferv, cp pellic
Tramadol Paracétamol cp efferv, cp pellic génériques
Zaldiar cp pellic

ANTALGIQUES OPIOÏDES MIXTES

NALBUPHINE

Nalbuphine Serb sol inj
Nabulphine sol inj génériques

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES ET/OU D'ANTIPYRÉTIQUES

ASSOCIATIONS CONTENANT UN OPIOÏDE

Izalgi gél

ASSOCIATIONS NON OPIOÏDES

Dolipranevitamine C cp efferv
Efferalgan vitamine C cp efferv

ANTISPASMODIQUES

ANTICHOLINERGIQUES

• **Atropine sulfate**

Atropine sulfate Aguettant sol inj
Atropine sulfate Lavoisier sol inj
Atropine sulfate Renaudin sol inj

• **Scopolamine**

Scoburen sol inj

NON ANTICHOLINERGIQUES

Papavérine Renaudin sol inj
Phloroglucinol cp orodisp, sol inj génériques
Spasfon cp enr, sol inj, suppos
Spasfon-Lyoc lyoph oral

CARDIOLOGIE - ANGÉIOLOGIE

DÉRIVÉS NITRÉS

ISOSORBIDE DINITRATE

Isocard sol subling
Risordan sol inj

TRINITRINE

Natispray sol p pulv buccale
Nitronal sol p perf

INHIBITEURS CALCIQUES

NICARDIPINE

Loxen cp séc, sol inj
Loxen LP gél à lib prolongée
Nicardipine sol inj génériques

NIFÉDIPINE

Adalate caps
Adalate LP cp à lib prolongée
Chronadalate LP cp osmotique pellic à lib prolongée
Nifédipine cp pellic à lib prolongée génériques

DERMATOLOGIE

ANTIFONGIQUES LOCAUX

ANTIFONGIQUES SEULS

• **Antifongiques à large spectre**

- ***Imidazolés***
  Amycor crème, pdre p appl loc, sol p appl loc
  Daktarin pdre p appl loc
  Éconazole crème, émuls p appl loc, pdre p appl loc, sol p appl loc génériques
  Fazol crème, émuls p appl loc, pdre p appl loc
  Fongamil crème, pdre p appl loc, sol p appl loc
  Fongiléine crème, pdre p appl cut
  Fonx crème
  Kétoconazole gel génériques
  Kétoderm crème, gel
  Lomexin crème
  Monazol crème
  Mycoapaisyl crème, émuls p appl loc, pdre p appl loc
  Pevaryl crème, émuls p appl loc, pdre p appl loc, sol p appl loc
  Trosyd crème
- ***Terbinafine***
  Lamisil crème, sol p pulv cut
  Lamisilate crème
  Lamisilate Monodose sol p appl cut
  Lamisildermgel gel
  Terbinafine crème génériques

ANTISEPTIQUES LOCAUX

AMMONIUMS QUATERNAIRES

Cetavlon crème
Stérilène sol p appl loc
Stérillium sol p appl loc
Sterlane sol p appl loc

AUTRES

Contre-coups de l'Abbé Perdrigeon sol p appl cut

CHLORHEXIDINE

Biorgasept sol p appl cut
Cetavlex Aqueux sol p appl cut
Chlorhexidine aqueuse Gilbert sol p appl loc
Chlorhexidine aqueuse stérile Gilbert sol p appl cut
Cytéal sol moussante
Diaseptyl sol p appl cut
Dosiseptine sol p appl cut
Gluconate de chlorhexidine alcoolique Gifrer avec colorant sol p appl cut
Gluconate de chlorhexidine alcoolique Gifrer incolore sol p appl cut
Hibidil sol p appl loc
Hibiscrub sol
Hibitane Champ sol p appl loc
Plurexid sol p appl cut
Septéal sol p appl loc
Septivon sol p appl cut

CHLORHEXIDINE + ALCOOL ISOPROPYLIQUE

Chloraprep Coloré sol p appl cut
Chloraprep sol p appl cut

CHLORHEXIDINE + BENZALKONIUM

Biseptine sol p appl loc
Biseptinespraid sol p appl cut
Dermobacter sol p appl cut
Mercryl sol p appl cut
Mercryl sol p appl cut moussante
Mercrylspray sol p appl cut

COLORANTS

Chromargon sol p appl loc
Éosine aqueuse Gilbert sol p appl loc
Éosine aqueuse Neitum sol p appl cut
Éosine Cooper sol p appl loc

DÉRIVÉS ANIONIQUES

Dermacide sol moussante

ÉTHANOL

Alcool à usage médical Gilbert compresse imprégnée, sol p appl loc
Alcool modifié Cooper sol p appl cut
Alcool modifié Gifrer sol p appl loc

HEXAMIDINE

Hexamidine Gilbert sol p appl cut
Hexamidine sol p appl loc génériques
Hexaseptine sol p appl loc
Hexomédine gel p appl loc, sol p appl cut, sol p appl loc
Hexomédine Transcutanée sol p appl loc

HYDROGÈNE PEROXYDE

Dosoxygénée sol p appl cut
Eau oxygénée Cooper sol p appl cut
Eau oxygénée Evolupharm sol p appl cut
Eau oxygénée Gifrer sol p appl loc
Eau oxygénée Gilbert sol p appl cut, sol p appl loc

HYPOCHLORITE DE SODIUM

Amukine sol p appl loc
Dakin Cooper stabilisé sol p appl loc

IODE

Betadine compresse imprégnée, gel p appl cut
Betadine Alcoolique sol p appl cut
Betadine Dermique sol p appl cut, sol p appl loc
Betadine Scrub sol p appl cut
Betadine Tulle pansement médicamenteux
Povidone iodée Teva sol p appl cut

ORGANO-MERCURIELS

Solution aqueuse de mercurescéine Gifrer sol p appl loc

SELS DE CUIVRE ET/OU DE ZINC

Ramet Dalibour sol p appl loc

TRICLOCARBAN

Cutisan pdre p appl cut
Solubacter sol p appl loc

PROTECTEURS CUTANÉS

A 313 pom
Agathol Baume pom
Aloplastine pâte p appl loc
Bepanthen crème, pom
Biafine émuls p appl cut
Biafineact émuls p appl cut
Bioxyol pâte p appl cut
Brulex pom
Calendoron pom
Camphrice du Canada bâton p appl loc
Cicaderma pom
Cicatryl pom
Crème au calendula crème
Deflamol pom
Dermocuivre pom
Dermophil Indien bâton p appl cut
Dexatopia crème
Dexeryl crème
Dexerylcare crème
Dexpanthénol pom génériques
Flétagex pom
Gel de calamine Thérica gel p appl loc
Glycérol Vaseline Paraffine crème génériques
HEC pom p appl cut et nasale
Homéoplasmine pom
Inotyol pom
Lamiderm émuls p appl cut
Madécassol crème
Mitosyl Irritations pom
Oxyplastine pom
Oxythyol pâte p appl cut
PO 12 crème
Sénophile pom
Trolamine émuls p appl cut génériques
Vaseline officinale Cooper pom
Vaseline stérilisée Cooper pom

GASTRO - ENTÉRO - HÉPATOLOGIE

ANTIACIDES ET PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

ANTIACIDES D'ACTION LOCALE

Gastropax pdre p sol buv
Maalox Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium cp à croquer, susp buv
Marga cp à sucer
Moxydar cp p susp buv, susp buv
Neutricid susp buv
Phosphalugel susp buv
Rennie cp
Rennie Déflatine cp à croquer
Rennie Orange cp à croquer
Rennie sans sucre cp à croquer
Rennieliquo sans sucre susp buv
Rocgel susp buv
Xolaam cp à croquer et à sucer, susp buv

ANTIACIDES + ALGINATES

Alginate de sodium Bicarbonate de sodium susp buv génériques
Gaviscon Menthe cp à croquer
Gaviscon susp buv
Gavisconell sans sucre cp à croquer, susp buv
Gavisconpro susp buv

ASSOCIATIONS DIVERSES

Gastropulgite pdre p susp buv
Gelox susp buv
Neutroses cp à croquer
Polysilane Delalande cp à croquer et à sucer

PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

• **Argiles et apparentés**

Actapulgite pdre p susp buv
Bedelix pdre p susp buv
Diosmectite pdre p susp buv génériques
Smecta pdre p susp buv

• **Polyvinyl polypyrrolidone**

Bolinan cp séc
Poly-Karaya glés

• **Silicone**

Pepsane caps, gel buv
Polysilane Upsa gel oral
Siligaz caps

ANTISÉCRÉTOIRES GASTRIQUES

• **Antihistaminiques H2**

- ***Cimétidine***
  Cimétidine cp efferv, cp pellic génériques
- ***Famotidine***
  Famotidine cp pellic génériques
- ***Nizatidine***
  Nizaxid gél
- ***Ranitidine***
  Azantac cp efferv, cp pellic, sol inj
  Ranitidine cp efferv, cp pellic génériques

• **Inhibiteurs de la pompe à protons**

- ***Ésoméprazole***
  Ésoméprazole cp gastrorés génériques
  Inexium cp gastrorés, glés p susp buv, pdre p sol inj ou perf
  Nexium Control cp gastrorés
- ***Lansoprazole***
  Lansoprazole cp orodisp, gél gastrorés génériques
  Lanzor gél gastrorés
  Ogast gél gastrorés
  Ogastoro cp orodispers
- ***Oméprazole***
  Mopral gél gastrorés
  Oméprazole cp gastrorés, μgles gastrorés génériques
  Zoltum gél gastrorés

- ***Pantoprazole***
  Eupantol cp gastrorés, pdre p sol inj
  Inipomp cp enr gastrorés, cp gastrorés, pdre p sol inj
  Pantoloc Control cp gastrorés
  Pantoprazole cp gastrorés, pdre p sol inj génériques
- ***Rabéprazole***
  Pariet cp gastrorés
  Rabéprazole cp gastrorés génériques

AUTRES MÉDICAMENTS
Gastropulgite pdre p susp buv
Moxydar cp p susp buv, susp buv
Neutricid susp buv

CONSTIPATION

DIVERS
Resolor cp pellic

LAXATIFS DE LEST
- **Mucilage**
  Karayal glés
  Normacol glés enr
  Psylia pdre efferv p susp buv
  Psyllium Langlebert graines
  Spagulax pdre efferv p susp buv
  Spagulax mucilage pur glés
  Spagulax sans sucre pdre efferv p susp buv
  Transilane pdre p susp buv
  Transilane sans sucre pdre p susp buv

LAXATIFS LUBRIFIANTS
- **Huile de paraffine + mucilages ou lactulose**
  Melaxose pâte orale
  Parapsyllium pdre p susp buv
  Transulose gelée orale, pâte orale
- **Huile de paraffine + sel alcalin**
  Lubentyl à la magnésie gelée orale
- **Huile de paraffine**
  Huile de paraffine Cooper sol buv
  Huile de paraffine Gifrer sol buv
  Huile de paraffine Gilbert sol buv
  Lansoÿl Framboise gel oral
  Lansoÿl sans sucre gel oral
  Lubentyl gelée orale
  Restrical Estragon sol buv
  Restrical Noisette sol buv

LAXATIFS OSMOTIQUES
- **Laxatifs salins**
  Chlorumagène pdre p susp buv
  Magnesie San Pellegrino anisée pdre efferv p susp buv, pdre p susp buv
  Magnesie San Pellegrino sans anis pdre p susp buv
- **Polyéthylène glycol**
  Casenlax sol buv
  Forlax pdre p sol buv
  Forlaxlib pdre p sol buv
  Macrogol pdre p sol buv génériques
  Movicol Chocolat pdre p sol buv
  Movicol pdre p sol buv
  Movicol sans arôme pdre p sol buv
  Transipeg pdre p sol buv
  Transipeglib pdre p sol buv
- **Sucres et polyols**
  - ***Lactitol***
    Importal pdre p sol buv
  - ***Lactulose***
    Duphalac sol buv
    Lactulose sol buv génériques
    Laxaron sol buv
  - ***Pentaérythritol***
    Auxitrans pdre p sol buv
  - ***Sorbitol***
    Hépargitol pdre p sol buv
    Sorbitol Delalande pdre p sol buv
    Sorbitol Richard pdre p sol buv

LAXATIFS PAR VOIE RECTALE
Bebegel gel rectal
Cristal suppos
Dulcolax suppos
Éductyl ad suppos efferv
Microlax sorbitol, citrate et laurilsulfoacétate de sodium sol rectale
Norgalax gel rectal
Normacol Lavement sol rectale
Rectopanbiline gel rectal, suppos
Suppositoires à la glycérine Centrapharm suppos
Suppositoires à la glycérine Cooper suppos
Suppositoires à la glycérine Evolupharm suppos
Suppositoires à la glycérine Gifrer suppos
Suppositoires à la glycérine Mayoly Spindler suppos
Suppositoires à la glycérine Monot suppos

LAXATIFS STIMULANTS
- **Bisacodyl**
  Contalax cp gastrorés
  Dulcolax cp enr gastrorés
- **Docusate sodique**
  Jamylène cp enr
- **Laxatifs anthracéniques**
  Agiolax glés
  Boldoflorine cp pellic
  Boldoflorine mélange de plantes p tisane
  Dragées Fuca cp enr
  Dragées végétales Rex cp pellic
  Grains de Vals cp enr
  Herbesan tisane
  Idéolaxyl cp pellic
  Médiflor n° 7 contre la constipation passagère tisane
  Modane cp enr
  Pursennide cp enr
  Santane tisane
  Tisane Provençale n° 1
  Yerbalaxa tisane
- **Picosulfate de sodium**
  Fructines au picosulfate de sodium cp à sucer

PÉRISTALTOGÈNES INTESTINAUX
Mestinon cp enr

MÉDICAMENTS DE PROCTOLOGIE

TOPIQUES
- **Avec corticoïde et anesthésique local**
  Cirkan à la prednacinolone suppos
  Deliproct pom, suppos
  Ultraproct pom, suppos
- **Sans corticoïde avec anesthésique local**
  Avenoc pom
  Phlébocrème crème rectale
  Phlébosup suppos
  Rectoquotane crème rectale
  Sédorrhoïde crise hémorroïdaire crème rectale, suppos
  Titanoréine à la lidocaïne crème
  Tronothane gel p appl loc
- **Sans corticoïde et sans anesthésique local**
  Avenoc suppos
  Rectogesic pom rectale
  Titanoréine crème, suppos

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

ANTAGONISTES DE LA DOPAMINE
- **Benzamides**
  - ***Métoclopramide***
    Anausin Métoclopramide cp à lib prolongée
    Métoclopramide cp séc, sol buv, sol inj génériques
    Primpéran cp séc, sol buv, sol inj, suppos séc
    Prokinyl LP gél à lib prolongée
- **Dérivés des phénothiazines : métopimazine**
  Vogalène gél, sol buv, suppos séc
  Vogalène Lyoc lyoph oral
  Vogalib lyoph oral
- **Dompéridone**
  Dompéridone cp pellic, lyoph oral génériques
  Motilium cp pellic, susp buv
  Oropéridys cp orodispers
  Péridys cp pellic

ANTIHISTAMINIQUES H1
Agyrax cp séc
Mercalm cp pellic séc
Nausicalm gél, sirop
Nautamine cp séc

HOMÉOPATHIE
Complexe Lehning n° 49 Nux vomica sol buv
Complexe Lehning n° 73 Cocculus sol buv

TROUBLES FONCTIONNELS DIGESTIFS

ANTISPASMODIQUES À VISÉE DIGESTIVE
- **Antispasmodiques musculotropes**
  - ***Associés***
    Acticarbine cp enr
    Dolospamyl caps molle
    Météospasmyl caps molle
    Météoxane gél
  - ***Non associés***

  Mébévérine :
  Duspatalin gél
  Mébévérine gél génériques
  Mébévérine Zydus cp séc
  Phloroglucinol :
  Phloroglucinol lyoph oral génériques
  Spasfon cp enr, sol inj, suppos
  Spasfon-Lyoc lyoph oral
  Pinavérium :
  Dicetel cp pellic
  Pinavérium cp pellic génériques
  Trimébutine :
  Debridat cp pellic, glés p susp buv, sol inj
  Trimébutine cp pellic génériques

GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE

CONTRACEPTION

CONTRACEPTIFS LOCAUX
- **Dispositifs intra-utérins (DIU)**
  - ***DIU au lévonorgestrel***
    Jaydess syst de diffusion intra-utérin
    Mirena disp intra-utérin
- **Spermicides**
  Alpagelle crème
  Femadexil ovule
  Pharmatex caps molle vaginale, mini-ovule, ovule
  Pharmatex crème vaginale

CONTRACEPTIFS HORMONAUX
- **Estroprogestatifs**
  - ***Voie orale***

  Minidosés $\leqslant$ 0,04 mg d'éthinyl-estradiol : monophasiques
  Belara cp pellic
  Belaracontinu cp pellic
  Désogestrel Éthinylestradiol cp enr génériques
  Drospirénone Éthinylestradiol cp pellic génériques
  Éthinylestradiol Lévonorgestrel cp enr génériques
  Gestodène Éthinylestradiol cp enr, cp pellic génériques
  Harmonet cp enr
  Jasmine cp pellic
  Jasminelle cp pellic
  Jasminellecontinu cp pellic
  Meliane cp enr
  Melodia cp pellic
  Mercilon cp
  Minesse cp pellic
  Minidril cp enr
  Minulet cp enr
  Optideso cp
  Optidril cp pellic
  Optilova cp pellic
  Optinesse cp enr
  Varnoline cp
  Varnoline Continu cp pellic
  Yaz cp pellic
  Minidosés $\leqslant$ 0,04 mg d'éthinyl-estradiol : biphasiques
  Adepal cp enr
  Lévonorgestrel Éthinylestradiol cp enr génériques
  Seasonique cp pellic
  Minidosés $\leqslant$ 0,04 mg d'éthinyl-estradiol : triphasiques
  Gestodène Éthinylestradiol cp enr génériques
  Lévonorgestrel Éthinylestradiol cp enr génériques
  Triafemi cp
  Trinordiol cp enr
  Voie transdermique
  Evra disp transderm
  Voie vaginale
  NuvaRing système de diffusion vaginale
- **Autres estroprogestatifs**
  - ***Estradiol + diénogest***
    Qlaira cp pellic
  - ***Estradiol + nomégestrol***
    Zoely cp pellic
- **Progestatifs seuls**
  - ***Microdosés en continu : voie orale***
    Cerazette cp pellic
    Désogestrel cp pellic génériques
    Microval cp enr
  - ***Formes injectables***
    Dépo-Provera susp inj
  - ***Implants***
    Nexplanon implant

CONTRACEPTIFS D'URGENCE
- **Lévonorgestrel**
  Lévonorgestrel Biogaran cp
  Lévonorgestrel cp génériques
  Levosolo cp
  Norlevo cp
- **Ulipristal**
  EllaOne cp

INTERRUPTION DE GROSSESSE

ANTIPROGESTATIFS
Mifégyne cp
Miffee cp

PROSTAGLANDINES ET DÉRIVÉS
Cervagème ovule
Gymiso cp
Misoone cp
Nalador lyoph p us parentér

MÉDICAMENTS DE LA LACTATION

BLOCAGE DE LA LACTATION : AGONISTES DOPAMINERGIQUES
- **Bromocriptine**
  Parlodel inhibition de la lactation cp séc
- **Cabergoline**
  Cabergoline cp séc génériques
- **Lisuride**
  Arolac cp séc

OCYTOCIQUES

OXYTOCINE
Oxytocine sol inj génériques
Syntocinon sol inj

PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FŒTOMATERNELLE

IMMUNOGLOBULINES ANTI D
Rhophylac sol inj

PRÉVENTION PRIMAIRE DES ANOMALIES EMBRYOFŒTALES

Acide folique cp génériques
Fertifol cp
Speciafoldine cp

SOINS GYNÉCOLOGIQUES

Opalgyne sol vaginale
Ramet Dalibour sol p appl loc

VULVOVAGINITES

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX
- **Povidone iodée**
  Betadine ovule, sol vaginale

ANTIFONGIQUES LOCAUX
- **Imidazolés**
  - ***Clotrimazole***
    Mycohydralin cp vaginal, crème

- *Éconazole*
  Éconazole ovule LP génériques
  Gyno-Pevaryl LP ovule à lib prolongée
  Gyno-Pevaryl ovule
- *Fenticonazole*
  Lomexin caps vaginale
  Terlomexin caps molle vaginale
- *Isoconazole*
  Fazol G ovule
- *Miconazole*
  Gyno-Daktarin caps molle vaginale
- *Sertaconazole*
  Monazol ovule
- *Tioconazole*
  Gyno Trosyd ovule

• **Antifongiques associés à antibactériens ou antitrichomonas**
Polygynax caps vaginale
Polygynax Virgo caps vaginale
Tergynan cp vaginal

ANTIHERPÉTIQUES
• **Aciclovir**
Aciclovir crème génériques
Zovirax crème

TRICHOMONACIDES : NITRO-5-IMIDAZOLÉS
• **Métronidazole**
Flagyl ovule

HÉMOSTASE

ANTIHÉMORRAGIQUES

VITAMINE K1
Vitamine K1 Roche sol buv et inj

INFECTIOLOGIE - PARASITOLOGIE

Azactam pdre/sol p us parentér

INFECTIOLOGIE - UROLOGIE

ANTIVIRAUX

VIRUS DU GROUPE HERPES (HSV, VZV, CMV)
• **Aciclovir**
- *Voie orale*
  Aciclovir cp génériques
  Zovirax cp, susp buv

• **Famciclovir**
Oravir cp pellic

• **Valaciclovir**
Valaciclovir cp pellic génériques
Zelitrex cp pellic

BÊTA-LACTAMINES : CÉPHALOSPORINES

CÉPHALOSPORINES DE 1RE GÉNÉRATION
• **Céfaclor**
Alfatil gél, pdre p susp buv
Alfatil LP cp pellic à lib prolongée
Haxifal cp efferv

• **Céfadroxil**
Céfadroxil cp dispers, gél, pdre p susp buv génériques

• **Céfalexine**
Keforal cp pellic, pdre p susp buv

• **Céfradine**
Dexef gél

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION
• **Céphalosporines de 3e génération : voie orale**
- *Céfixime*
  Céfixime cp pellic génériques
  Oroken cp pellic

BÊTA-LACTAMINES : PÉNICILLINES

PÉNICILLINES À SPECTRE ÉLARGI : PÉNICILLINES A
• **Amoxicilline**
- *Voie orale*
  Amoxicilline cp dispers, gél, pdre p susp buv génériques
  Clamoxyl cp dispers, gél, pdre p susp buv
- *Voie injectable*
  Amoxicilline Panpharma pdre et solv p sol inj, pdre p sol inj
  Clamoxyl pdre p sol inj

• **Amoxicilline + acide clavulanique**
- *Voie orale*
  Amoxicilline Acide clavulanique cp pellic, pdre p susp buv génériques
  Augmentin cp pellic, pdre p susp buv
- *Voie injectable*
  Amoxicilline Acide clavulanique pdre p sol inj
  Augmentin pdre et solv p sol inj, pdre p sol inj, pdre p sol p perf

PÉNICILLINES SENSIBLES AUX PÉNICILLINASES PÉNICILLINES G
Pénicilline G Panpharma pdre p us parentér

BÊTA-LACTAMINES : PIVMÉCILLINAM

Selexid cp pellic

FOSFOMYCINE TROMÉTAMOL

Fosfomycine glés p sol buv génériques
Monuril glés p sol buv
Uridoz glés p sol buv

MACROLIDES ET APPARENTÉS

MACROLIDES NON ASSOCIÉS
• **Azithromycine**
Azithromycine cp pellic génériques
Zithromax Monodose cp pellic

• **Érythromycine**
Égéry gél (µgles gastrorés)
Érythrocine cp pellic, glés p sol buv
Érythromycine cp génériques

• **Josamycine**
Josacine cp dispers, cp pellic, glés p susp buv

• **Midécamycine diacétate**
Mosil cp pellic, pdre p susp buv

• **Roxithromycine**
Roxithromycine cp pellic génériques
Rulid cp enr

• **Spiramycine**
Rovamycine cp pellic
Spiramycine cp pellic génériques

PRODUITS NITRÉS

NITROFURANTOÏNE
Furadantine gél

NITRO-5-IMIDAZOLÉS
• **Métronidazole**
Flagyl ovule

QUINOLONES DE 1RE GÉNÉRATION

ACIDE PIPÉMIDIQUE
Pipram Fort cp enr

SULFAMIDES

SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME (COTRIMOXAZOLE)
Bactrim cp
Bactrim Forte cp
Sulfaméthoxazole Triméthoprime cp génériques

VACCINS, IMMUNOTHÉRAPIE

VACCINS INACTIVÉS, RECOMBINANTS ET ANATOXINES
• **Coqueluche + diphtérie + tétanos + poliomyélite**
Boostrixtetra susp inj
Infanrixtetra susp inj
Repevax susp inj
Tetravac-Acellulaire susp inj

• **Diphtérie + tétanos + poliomyélite**
Revaxis susp inj

• **Grippe**
- *Grippe non associé*
  Fluarixtetra susp inj
  Fluenz Tetra susp p pulv nasale
  Immugrip susp inj
  Influvac susp inj
  Vaxigrip susp inj

• **Hépatite B**
Engerix B susp inj
Fendrix susp inj
HBVaxPro susp inj

• **Infections à Haemophilus influenzae b**
Act-Hib pdre et solv p sol inj
Hexyon susp inj
Infanrixhexa pdre et susp p susp inj
Infanrixquinta pdre et susp p susp inj
Pentavac pdre et susp p susp inj

• **Méningites**
Menjugate susp inj
Neisvac susp inj

• **Papillomavirus**
Cervarix susp inj
Gardasil susp inj

• **Poliomyélite**
Imovax Polio susp inj

• **Tétanos**
Vaccin Tétanique Pasteur susp inj

VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS
• **Oreillons + rougeole + rubéole**
M-M-Rvaxpro pdre et solv p susp inj
Priorix pdre et solv p sol inj

• **Rougeole**
Rouvax pdre et solv p susp inj

• **Tuberculose**
Vaccin BCG contre la tuberculose

• **Varicelle**
Varilrix pdre et solv p susp inj
Varilvax pdre et solv p susp inj

IMMUNOTHÉRAPIE
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB sol inj

MÉTABOLISME - DIABÈTE - NUTRITION

ANTIASTHÉNIQUES

Bétaselen gél

ÉLÉMENTS MINÉRAUX

CALCIUM
Cacit cp efferv
Calcidose 500 pdre p susp buv
Calciforte sol buv
Calciprat cp à sucer
Calcium Arrow cp à sucer
Calcium Mylan cp à croquer et à sucer
Calcium Sandoz cp efferv, pdre p susp buv
Calperos cp à sucer séc
Calprimum cp enr à croquer
Caltrate cp pellic
Fixical cp à croquer et à sucer
Orocal cp à sucer
Ossopan cp pellic

FER
Ascofer gél
Fer AP-HP gél
Fero-Grad vitaminé C 500 cp enr
Ferrostrane sirop
Fumafer cp pellic, pdre orale
Inofer cp pellic
Tardyferon cp pellic
Tardyferon B9 cp pellic
Timoferol cp enr, gél
Tot'Hema sol buv

MAGNÉSIUM
Mag 2 cp, pdre p sol buv
Mag 2 sans sucre sol buv
Magné B6 cp enr
Magnésium Arrow cp efferv
Magnésium glycocolle Lafarge cp pellic
Magnésium Vitamine B6 cp pellic génériques
Magnéspasmyl cp pellic, glés
Magnévie B6 cp pellic
Megamag gél
Sargemag glés efferv
Spasmag gél, sol buv
Uvimag B6 sol buv

PHOSPHORE
Phosphoneuros sol buv

POTASSIUM
• **Formes liquides**
Potassium H2 Pharma sirop
Potassium Richard sirop

• **Formes sèches à libération intestinale lente**
Diffu-K gél
Kaleorid LP cp à lib prolongée

• **Formes sèches à libération intestinale rapide**
Nati-K cp gastrorés

VITAMINES

ASSOCIATIONS VITAMINIQUES
• **Associations vitaminiques : déficiences ou carences**
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement sol buv

• **Vitamines et éléments minéraux : déficiences ou carences**
Berocca cp efferv sans sucre
Berocca cp pellic
Élévit Vitamine B9 cp pellic

VITAMINES DU GROUPE B
• **Vitamine B1 ou thiamine**
Vitamine B1 Richard cp quadriséc

• **Vitamine B6 ou pyridoxine**
Vitamine B6 Richard cp quadriséc

• **Vitamine B9 ou acide folique**
Acide folique cp génériques
Acide folique CCD cp
Speciafoldine cp 5 mg
Tardyféron B9 cp pellic

• **Vitamine B12 et dérivés de la vitamine B12**
- *Cyanocobalamine*
  Vitamine B12 Delagrange sol buv et inj
  Vitamine B12 Gerda cp séc, sol buv et inj

• **Vitamine apparentée au groupe B : vitamine PP ou nicotinamide**
Nicobion cp pellic

VITAMINE C OU ACIDE ASCORBIQUE
Ascorbate de calcium Richard glés adulte
Ascorbate de calcium Richard pdre p sol buv enfant
Laroscorbine cp efferv
Laroscorbine sans sucre cp à croquer, cp efferv
Vitamine C Arrow cp à croquer, cp efferv
Vitamine C PHR Lab cp efferv
Vitamine C Upsa cp à croquer, cp efferv
Vitamine C Upsa Fruit exotique cp à croquer
Vitascorbol cp efferv
Vitascorbol sans sucre tamponné cp à croquer

VITAMINES D
• **Vitamines D associées**
- *Vitamines D + calcium*
  Cacit vitamine D3 cp à croquer/sucer, glé efferv
  Calcidose vitamine D3 pdre p sol buv
  Calciforte vitamine D3 cp à croquer/sucer/dispers
  Calciprat vitamine D3 cp sucer
  Calcium vitamine D3 Arrow cp à sucer/sucer
  Calcium vitamine D3 Biogaran cp à sucer
  Calcium vitamine D3 EG cp à croquer/sucer
  Calcium vitamine D3 Mylan cp à croquer/sucer
  Calcium vitamine D3 Zydus cp à croquer/sucer
  Calperos D3 cp à sucer

Caltrate vitamine D3 cp pellic
Densical vitamine D3 cp à croquer/sucer
Fixical vitamine D3 cp à croquer/sucer
Idéos cp à croquer/sucer
Metocalcium cp à croquer/sucer
Natecal vitamine D3 cp orodisp
Orocal vitamine D3 cp à sucer
Osseans vitamine D3 cp à croquer/sucer

- ***Vitamines D + autres vitamines***

Uvestérol vitaminé A, D, E, C sol buv

- ***Vitamine D3 + fluor***

Fluostérol sol buv
Zymaduo sol buv

• **Vitamines D naturelles**

- ***Vitamine D2 ou ergocalciférol***

Stérogyl sol buv en gouttes

- ***Vitamine D3 ou colécalciférol***

Adrigyl sol buv
Cholécalciférol sol buv génériques
Uvédose sol buv
Zymad sol buv

• **Vitamines D3 hydroxylées**

- ***Vitamine D3 dihydroxylée : 1,25 (OH)2 D3***

Rocaltrol caps molle

- ***Vitamine D3 hydroxylée en C1 : 1 alpha (OH) D3***

Alfacacidol Teva caps molle
Un-alfa caps orale, caps molle, sol buv

- ***Vitamine D3 hydroxylée en C25 : 25 (OH) D3***

Dédrogyl sol buv

VITAMINE E ET DÉRIVÉS

Dermorelle caps molle
Toco caps molle
Tocolion caps molle
Tocopa gél
Tocophérol Teva caps molle

OPHTALMOLOGIE

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX NON ASSOCIÉS

• **Aminosides**

- ***Tobramycine***

Tobrabact collyre
Tobrex collyre

• **Fluoroquinolones**

- ***Ciprofloxacine***

Ciloxan collyre

- ***Norfloxacine***

Chibroxine collyre

- ***Ofloxacine***

Exocine collyre
Monoox collyre
Quinofree collyre

• **Macrolides : azithromycine**

Azyter collyre

• **Rifamycine**

Rifamycine Chibret collyre

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX ASSOCIÉS

• **Associations d'antibactériens**

Atébémyxine collyre
Cébémyxine collyre

ANTISEPTIQUES LOCAUX

AMMONIUMS QUATERNAIRES

Biocidan collyre
Monosept collyre
Novoptine collyre
Sedacollyre céthexonium collyre
Sedacollyre cétylpyridium collyre

HEXAMIDINE

Désomédine collyre

AUTRES ANTISEPTIQUES

Antalyre collyre
Sophtal collyre
Vitabact collyre

ANTIVIRAUX LOCAUX

TRIFLURIDINE

Virophta lyoph et solv p collyre

PSYCHIATRIE

ÉTATS DE DÉPENDANCE

DÉPENDANCE AU TABAC

• **Apport de nicotine**

- ***Comprimés sublinguaux***

Nicorette Microtab Citron cp subling
Nicorette Microtab cp subling

- ***Comprimés à sucer***

Nicorette cp à sucer
Nicotinell Menthe cp à sucer
NiQuitin Menthe douce sans sucre cp à sucer
NiQuitin Menthe fraîche cp à sucer
NiQuitinMinis Menthe fraîche sans sucre cp à sucer

- ***Gommes à mâcher***

Nicorette Fruits sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse
Nicorette Menthe fraîche sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse
Nicorette Menthe glaciale sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse
Nicorette sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse
Nicotine gomme à mâcher médicamenteuse génériques
Nicotinell Fruit Exotique gomme à mâcher médicamenteuse
Nicotinell Fruit sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse
Nicotinell Menthe Fraîcheur sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse
NiQuitin Menthe fraîche sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse

- ***Pastilles à sucer***

Nicopass sans sucre Eucalyptus past
Nicopass sans sucre Menthe fraîcheur past
Nicopass sans sucre Réglisse Menthe past

- ***Dispositifs transdermiques***

Nicopatch disp transderm
Nicoretteskin disp transderm
Nicotinell TTS disp transderm
NiQuitin disp transderm

- ***Dispositifs pour inhalation***

Nicorette Inhaleur cartouche p inhal buccale

- ***Dispositifs pour pulvérisation buccale***

Nicorettespray sol p pulv buccale

STOMATOLOGIE

ANTIFONGIQUES LOCAUX

Fungizone susp buv
Mycostatine susp buv

APPORT FLUORÉ

COMPRIMÉS, SOLUTIONS BUVABLES

Fluorex sol buv
Fluorure de calcium Crinex cp
Fluostérol sol buv
Zymaduo sol buv
Zymafluor cp

TOXICOLOGIE

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

NALOXONE

Naloxone Mylan sol inj
Naloxone sol inj génériques
Narcan sol inj

PHYTOMÉNADIONE

Vitamine K1 Roche sol buv et inj

INDEX DES MÉDICAMENTS PAR PRINCIPE ACTIF

Les dénominations communes retenues sont soit des DCI (dénominations communes internationales, proposées ou recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé), soit des DCF (dénominations communes françaises, publiées à la Pharmacopée française), soit de simples dénominations usuelles consacrées par la tradition.
Les médicaments contenant un seul principe actif sont imprimés en caractères romains, alors que les médicaments associant plusieurs substances actives sont imprimés en caractères italiques.

Abacavir
Ziagen (Sulfate) 3311
Kivexa (Sulfate) 1551
Triumeq (Sulfate) 2920
Trizivir (Sulfate) 2928

Abatacept
Orencia 2137

Acamprosate
Aotal (Calcium) 166

Acarbose
Glucor 1231

Acébutolol
Sectral (Chlorhydrate) 2522
Sectral LP (Chlorhydrate) 2522

Acéclofénac
Cartrex 452

Acédobène
Isoprinosine (Inosine dimépranol) 1448

Acénocoumarol
Mini-Sintrom 2581
Sintrom 2581

Acétazolamide
Défiltran 731
Diamox 771

Acétorphan
Voir : Racécadotril

Acétylcystéine
Euronac 989
Fluimucil expectorant acétylcystéine sans sucre 1116
Fluimucil expectorant acétylcystéine sans sucre ad 1115
Hidonac 1283
Mucodrill sans sucre 1880
Mucomyst 1880
Mucothiol (Méthyle) 1880
Rhinofluimucil 2427

Acétylleucine
Tanganil sol inj 2737
Tanganil Gé cp 2737
TanganilPRO 2737

Aciclovir
Activir 32
Kendix 1520
Zovirax 3357

Acide 2-oxoglurique
Cétornan (Ornithine) 494

Acide acétylsalicylique
Alka-Seltzer 120
Aspégic (Lysine) 224
Aspirine du Rhône 230
Aspirine Protect 231
Aspirine Upsa 235
Aspro 241
Asproflash 245
Kardégic (Lysine) 1514
Resitune 2397
Actron 43
Asasantine LP 219
Aspirine Upsa vitaminée C 238
Aspirine Vitamine C Oberlin 239
Aspro Caféine 244
DuoPlavin 825
Migpriv (Lysine) 1801

Acide alendronique
Fosamax (Sodium) 1142
Steovess (Sodium) 2664
Adrovance (Sodium) 76
Fosavance (Sodium) 1145

Acide alginique
Gaviscon (Sodium) 1190
Gaviscon Menthe (Sodium) 1191
Maalox reflux alginate de sodium / bicarbonate de sodium menthe sans sucre (Sodium) 1719

Acide amidotrizoïque
Gastrografine (Méglumine, Sodium) 1188

Acide ascorbique
Ascofer (Ferreux) 222
Laroscorbine 1599
Laroscorbine sans sucre cp efferv 1599
Vitamine C Upsa 3136
Aspirine Upsa vitaminée C 238
Aspirine Vitamine C Oberlin 239
Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Bicirkan 344
Cyclo 3 Fort 683
Doli Etat Grippal Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine 794
DolipraneVitamineC 803
Efferalgan Vitamine C 859
Élévit Vitamine B9 (Calcium) 875
Fervex Etat grippal, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Ad 1070
Fervex Rhume Jour et Nuit 1071
FERVEX Rhume, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Enf sans sucre 1072
Guronsan 1247
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement 1303
Laroscorbine sans sucre cp à croquer (Sodium) 1599
MoviPrep (Sodium) 1876
Revitalose 2415
Revitalose sans sucre (Sodium) 2415
Soluvit (Sodium) 2611
TimoFerol 2849
Uvestérol vitaminé A, D, E, C 2995
Veinobiase 3041
Véliten 3043
Vitamine C Upsa Fruit exotique (Sodium) 3136
Vitamine C Upsa Orange (Sodium) 3136

Acide aspartique
Signifor sol inj 2557
Catarstat (Magnésium, Potassium) 458
Revitalose (Magnésium) 2415
Revitalose sans sucre (Magnésium) 2415

Acide azélaïque
Finacea 1075
Skinoren 2592

Acide borique
Dacudoses (Sodium) 693
Glyco-Thymoline 55 (Sodium) 1235
Netdose Gé (Sodium) 1943
Steridose (Sodium) 2666

Acide canrénoïque
Soludactone (Potassium) 2603

Acide chondroïtine sulfurique
Voir : Chondroïtine sulfate

Acide clavulanique
Augmentin (Potassium) 270
Claventin (Potassium) 546

Acide clodronique
Clastoban (Sodium) 545
Lytos (Sodium) 1716

Acide cromoglicique
AllergoCOMOD 124
Cromabak (Sodium) 670
Cromadoses (Sodium) 670
Cromedil (Sodium) 670
Cromofree (Sodium) 671
Cromoptic (Sodium) 671
Intercron (Sodium) 1417
Lomudal (Sodium) 1672
Lomusol (Sodium) 1672
Multicrom (Sodium) 1883
Ophtacalmfree (Sodium) 2120
Opticron (Sodium) 2122

Acide flavodique
Intercyton (Sodium) 1418

Acide folinique
Elvorine (Calcium) 891
Folinoral (Calcium) 1124
Lederfoline (Calcium) 1605

Acide folique
Acide folique CCD 13
Fertifol 1068
Spéciafoldine 2630
Spinafol 2639
Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Élévit Vitamine B9 875
Soluvit 2611
Tardyferon B9 2742

Acide fusidique
Fucidine cp pelliculé (Sodium) 1164
Fucidine crème 1165
Fucidine pom (Sodium) 1165
Fucidine susp buv 1165
Fucithalmic 1166

Acide gadobénique
Multihance (Diméglumine) 1884

Acide gadotérique
Artirem 213
Clariscan Gé (Méglumine) 542
Dotarem 811

Acide glutamique
Catarstat 458

Acide ibandronique
Bondronat (Sodium) 376
Bonviva (Sodium) 378

Acide ioxitalamique
Telebrix 12 Sodium (Sodium) 2792
Telebrix Gastro (Méglumine) 2789
Telebrix Hystéro (Méglumine) 2790

Acide méfénamique
Ponstyl 2223

Acide N-acétylaspartylglutamique
Voir : Acide spaglumique

Acide nicotinique
Décontractyl baume (Méthyle) 729

Acide niflumique
Niflugel 1981
Nifluril gél 1986

Acide pantothénique
Bécozyme cp enrobé (Calcium) 314
Berocca (Calcium) 323
Berocca sans sucre (Calcium) 323
Élévit Vitamine B9 (Calcium) 875
Soluvit (Sodium) 2611

Acide para-aminosalicylique
Quadrasa (Sodium) 2328

Acide risédronique
Actonel (Sodium) 33
Actonelcombi (Sodium) 41

Acide salicylique
Antalyre 160
Feuille de saule "Tout Prêt Cor" 1073
Feuille de saule "Tout Prêt Durillon" 1073
Pommade M.O. Cochon 2223
Transvercid 2897
Algésal Baume 115
Algésal suractivé 115
Brulex (Sodium) 409
Diprosalic 785
Dulciphak (Méthylsilanetriol sodium) 821
Duofilm 825
Glyco-Thymoline 55 (Sodium) 1235
Kerafilm 1529
Localone 1662
Pansoral (Choline) 2169

Synthol ... 2710
Verrufilm ... 3059
Verrupan ... 3060

Acide spaglumique
Naabak (Sodium) ... 1906
Naaxia (Sodium) ... 1906

Acide ténoïque
Dolirhume Thiophènecarboxylate (Sodium) ... 806
Rhinotrophyl (Éthanolamine) ... 2429
Glossithiase (Éthanolamine) ... 1228

Acide tiaprofénique
Flanid Gé ... 1088
Surgam ... 2692

Acide tiludronique
Skelid (Sodium) ... 2589

Acide tranexamique
Exacyl ... 1003
Spotof Gé ... 2652

Acide ursodésoxycholique
Delursan ... 735
Ursolvan ... 2994

Acide valproïque
Dépakine (Sodium) ... 737
Dépakine Chrono (Sodium) ... 737
Dépakote (Sodium) ... 742
Micropakine LP (Sodium) ... 1791

Acide zolédronique
Aclasta ... 14
Zometa ... 3343

Acides aminés
Arginine Veyron (Chlorhydrate) ... 197
Cétornan (Oxoglurate) ... 494
Stimol (Malate) ... 2669
Tanganil sol inj ... 2737
Tanganil Gé cp ... 2737
TanganilPRO ... 2737
Aminomix 500 E ... 136
Aminomix 800 E ... 136
Catarstat (Magnésium, Potassium) ... 458
Hépargitol (Chlorhydrate) ... 1273
Kabiven ... 1503
Ketosteril (Acétate, Calcium, Hydroxyméthionine sel de Ca) ... 1537
Lobamine-Cystéine (Chlorhydrate) ... 1662
PeriKabiven ... 2190
Preterax (Périndopril) ... 2241
Revitalose (Chlorhydrate, Magnésium) ... 2415
Revitalose sans sucre (Chlorhydrate, Magnésium) ... 2415
SmofKabiven ... 2597
SmofKabiven E ... 2597

Acides gras oméga 3
Omacor ... 2091
Ysomega ... 3254
SmofKabiven ... 2597
SmofKabiven E ... 2597

Acitrétine
Soriatane ... 2619

Adalimumab
Humira ... 1287

Adapalène
Differine ... 775
Epiduo ... 931

Adéfovir
Hepsera (Dipivoxil) ... 1274

Adénosine
Adénoscan ... 64
Krenosin ... 1569

Adrénaline
Anapen ... 142
Emerade (Tartrate) ... 896
EpiPen ... 933
Jext (Tartrate) ... 1496
Xylocaïne Adrénaline (Tartrate) ... 3238

Aescine
Climaxol ... 554

Afatinib
Giotrif (Dimaléate) ... 1215

Aflibercept
Eylea ... 1033
Zaltrap ... 3258

Agalsidase alfa
Replagal ... 2392

Agomélatine
Valdoxan ... 3014

Albendazole
Eskazole ... 963
Zentel ... 3297

Albumine humaine
Vialebex ... 3072
Ydralbum ... 3248

Alcool benzylique
Biseptine ... 368
Biseptinespraid ... 368

Aldesleukine
Proleukin ... 2295

Alfacalcidol
Un-Alfa ... 2985

Alfuzosine
Urion (Chlorhydrate) ... 2993
Xatral (Chlorhydrate) ... 3198
Xatral LP (Chlorhydrate) ... 3199

Alimémazine
Théralène (Tartrate) ... 2829

Alirocumab
Praluent ... 2232

Alitrétinoïne
Panretin ... 2168
Toctino ... 2870

Alizapride
Plitican (Chlorhydrate) ... 2215

Allantoïne
Cicatryl ... 513

Allopurinol
Zyloric ... 3373

Almitrine
Vectarion (Dimésilate) ... 3037

Almotriptan
Almogran (Malate) ... 124

Alpha-amylase
Drill maux de gorge Alfa-amylase ... 816
Maxilase maux de gorge Alpha-amylase ... 1740
Mégamylase ... 1749

Alpha-hydroxyvitamine D3
Voir : Alfacalcidol

Alpha-tocophérol
Dermorelle (Acétate) ... 753
Toco (Acétate) ... 2870
Tocolion (Acétate) ... 2870
Vitamine E Nepalm (Acétate) ... 3136
Cicatryl (Acétate) ... 513
Cirkan à la Prednacinolone (Acétate) ... 534
Difrarel E (Acétate) ... 777
Élévit Vitamine B_9 (Acétate) ... 875
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement (Acétate) ... 1303
Uvestérol vitaminé A, D, E, C (Acétate) ... 2995
Véliten (Acétate) ... 3043
Vitalipide ... 3132

Alprazolam
Xanax ... 3189

Alprostadil
Caverject ... 458
Edex ... 851
Prostine VR ... 2305

Altéplase
Actilyse ... 23

Altizide
Aldactazine ... 103
Spironolactone Altizide Pfizer ... 2650

Aluminium
Actapulgite (Silicate) ... 19
Bedelix (Silicate) ... 315
Kéal ... 1519
Phosphalugel (Phosphate) ... 2198
Rocgel (Hydroxyde) ... 2470
Smecta Fraise ... 2596
Smecta Orange-Vanille ... 2596
Smectalia ... 2597
Ulcar ... 2969
Gastropulgite (Carbonate, Hydroxyde, Silicate) ... 1189
Gelox (Hydroxyde, Silicate) ... 1192
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium (Hydroxyde) ... 1718
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium Fruits rouges (Hydroxyde) ... 1718
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium sans sucre (Hydroxyde) ... 1718
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium sans sucre Fruits rouges (Hydroxyde) ... 1718
Moxydar (Hydroxyde, Phosphate) ... 1877
Neutricid (Hydroxyde, Phosphate) ... 1956
Neutroses (Silicate) ... 1957
Polysilane Delalande (Hydroxyde) ... 2222
Xolaam (Hydroxyde) ... 3222

Alun de chrome
Sclérémo ... 2514

Amantadine
Mantadix (Chlorhydrate) ... 1723

Ambénonium chlorure
Mytelase ... 1905

Ambrisentan
Volibris ... 3141

Ambroxol
Lysopaïne maux de gorge ambroxol cassis sans sucre (Chlorhydrate) ... 1715
Lysopaïne maux de gorge ambroxol citron sans sucre (Chlorhydrate) ... 1715
Lysopaïne maux de gorge ambroxol menthe sans sucre (Chlorhydrate) ... 1714
Muxol (Chlorhydrate) ... 1887
Surbronc Expectorant Ambroxol (Chlorhydrate) ... 2690
Surbronc Expectorant Ambroxol sans sucre (Chlorhydrate) ... 2690

Amiloride
Modamide (Chlorhydrate) ... 1838
Logirène (Chlorhydrate) ... 1670
Moducren (Chlorhydrate) ... 1847
Modurétic (Chlorhydrate) ... 1849

Amiodarone
Cordarone (Chlorhydrate) ... 609

Amisulpride
Solian ... 2601

Amitriptyline
Élavil (Chlorhydrate) ... 873

Amlodipine
Amlor (Bésilate) ... 137
Caduet (Bésilate) ... 421
Coveram (Bésilate) ... 646
Exforge (Bésilate) ... 1009
Exforge HCT (Bésilate) ... 1013
Natrixam LM (Bésilate) ... 1921
Twynsta (Bésilate) ... 2955

Amorolfine
Locérylpro (Chlorhydrate) ... 1664

Amoxapine
Défanyl ... 731

Amoxicilline
Bactox ... 296
Clamoxyl cp dispersible ... 536
Clamoxyl gél ... 536
Clamoxyl pdre p sol inj (Sodium) ... 538
Clamoxyl pdre p susp buv ... 536
Augmentin cp pelliculé ... 270
Augmentin pdre et solv p sol inj ou p perf (IV) (Sodium) ... 272
Augmentin pdre p sol inj/p perf (Sodium) ... 272
Augmentin pdre p sol p perf (Sodium) ... 272
Augmentin pdre p susp buv ... 270

Amphotéricine B
Ambisome ... 134

Ampicilline
Unacim (Sodium) ... 2983

Amprénavir
Telzir (Calcium) ... 2794

Amyléine
Dolodent (Chlorhydrate) ... 808
Bronchodermine suppos (Chlorhydrate) ... 404

Anagrélide
Xagrid (Chlorhydrate) ... 3178

Anastrozole
Arimidex ... 198

Androstanolone
Andractim ... 143

Anétholtrithione
Sulfarlem ... 2689
Sulfarlem S ... 2689

Anidulafungine
Ecalta ... 848

Antithrombine humaine
Aclotine ... 16

Apixaban
Eliquis ... 879

Apomorphine
Apokinon (Chlorhydrate) ... 167

Apraclonidine
Iopidine (Chlorhydrate) 1431

Aprémilast
Otezla 2154

Aprépitant
Emend 893

Argatroban
Arganova 195

Argent
Flammazine (Sulfadiazine) 1088
Granions d'Argent (Nitrate) 1240
Oligosol Cuivre-Or-Argent (Gluconate) 2085

Arginine
Arginine Veyron (Chlorhydrate) 197
Hépargitol (Chlorhydrate) 1273

Aripiprazole
Abilify 3
Abilify maintena LP 7

Arnica teinture
Arnica montana teinture mère Weleda 207
Arnicagel 207

Arsenic
Trisenox (Trioxyde) 2916

Artéméther
Riamet 2430

Arténimol
Eurartesim 985

Asparaginase
Oncaspar 2102

Aspirine
Voir : Acide acétylsalicylique

Aténolol
Betatop Gé 332
Ténormine 2810
Ténordate 2807
Ténoretic 2809

Atorvastatine
Tahor (Calcium) 2723
Caduet (Calcium) 421
Liptruzet (Calcium) 1654

Atosiban
Tractocile (Acétate) 2890

Atovaquone
Wellvone 3175
Malarone 1721

Atracurium bésilate
Tracrium 2889

Atropine
Atropine Alcon (Sulfate) 261
Atropine Faure (Sulfate) 262
Atropine sulfate Pharmacie Centrale des Armées (Sulfate) ... 263

Aubépine
Arkogélules Aubépine 206
Cardiocalm 446
Euphytose 984
Okimus 2084
Omézelis 2092
Passiflorine 2175
Sédatif Tiber 2524
Spasmine 2630
Sympathyl 2706
Tranquital 2894

Avanafil
Spedra 2633

Avélumab
Bavencio 301

Avena sativa teinture
Avena sativa teinture mère Weleda 279

Avibactam
Zavicefta (Sodium) 3274

Axitinib
Inlyta 1372

Azathioprine
Imurel 1345

Azélastine
Dymista (Chlorhydrate) 839

Azithromycine
Azadose 285
Azyter 294
Ordipha 2134
Zithromax 3320
Zithromax Monodose 3323

AZT
Voir : Zidovudine

Aztréonam
Azactam 284
Cayston (Lysine) 459

Baclofène
Liorésal 1644

Bambutérol
Oxéol (Chlorhydrate) 2160

Baricitinib
Olumiant 2088

Baryum sulfate
Micropaque 1793
Micropaque Scanner 1794

Basiliximab
Simulect 2573

Baume de Tolu
Phytotux 2201
Stodal 2674

Baume du Pérou
Brulex 409

Béclométasone
Beclojet (Dipropionate) 309
Beclospin (Dipropionate) 310
Beclospray (Dipropionate) 312
Béconase (Dipropionate) 313
Bécotide (Dipropionate) 313
Ecobec (Dipropionate) 851
Humex Rhume des foins à la Béclométasone (Dipropionate) ... 1286
Miflasone (Dipropionate) 1798
Qvar Autohaler (Dipropionate) 2336
Qvarspray (Dipropionate) 2336
Rhinomaxil (Dipropionate) 2428
Rinoclénil (Dipropionate) 2446
Formodual (Dipropionate) 1131
Innovair (Dipropionate) 1379
Innovair NEXThaler (Dipropionate) 1384

Bélimumab
Benlysta 319

Bendrofluméthiazide
Tensionorme 2812

Bensérazide
Modopar 62,5 (Chlorhydrate) 1845
Modopar 125 (Chlorhydrate) 1845
Modopar 125 Dispersible (Chlorhydrate) 1845
Modopar 250 (Chlorhydrate) 1845
Modopar LP 125 (Chlorhydrate) .. 1845

Benzalkonium chlorure
Pharmatex 2194
Biseptine 368
Biseptinespraid 368
Dermobacter 752
Mercryl 1769
Mercryl solution moussante 1769
Mercrylspray 1770
Rhinofluimucil 2427

Benzathine benzylpénicilline
Benzathine benzylpénicilline Sandoz 321

Benzoate de benzyle
Ascabiol 221

Benzododécinium bromure
Prorhinel Rhume 2303

Benzydamine
Opalgyne (Chlorhydrate) 2110

Benzylpénicilline
Benzathine benzylpénicilline Sandoz (Benzathine) 321

Bêta-carotène
Difrarel 777

Bétahistine
Betaserc (Dichlorhydrate) 332
Extovyl LP (Mésilate) 1023
Serc (Dichlorhydrate) 2533

Bétaïne
Citrate de bétaïne Upsa sans sucre Citron (Citrate) 534
Citrate de bétaïne Upsa sans sucre Menthe (Citrate) 534

Bétaméthasone
Betesil (Valérate) 333
Betnesol (Phosphate disodique) .. 337
Betneval (Valérate) 339
Buccobet (Valérate) 409
Célestène cp dispersible séc 469
Célestène sol buv 470
Célestène sol inj (Phosphate disodique) 471
Diprolène (Dipropionate) 785
Diprosone (Dipropionate) 786
Célestamine 468
Célestène Chronodose (Acétate, Phosphate disodique) ... 472
Daivobet (Dipropionate) 706
Diprosalic (Dipropionate) 785
Diprostène (Dipropionate, Phosphate disodique) 786
Enstilar (Dipropionate) 914
Xamiol (Dipropionate) 3188

Bétaxolol
Betoptic (Chlorhydrate) 340
Kerlone (Chlorhydrate) 1529

Bexarotène
Targretin 2750

Bézafibrate
Béfizal 315
Béfizal LP 315

Bicalutamide
Casodex 454
Ormandyl Gé 2145

Bifonazole
Amycor 139
Amycor Onychoset 140

Bilastine
Bilaska 346
Inorial 1390

Bimatoprost
Lumigan 1698
Ganfort 1181

Biotine
Biotine Bayer 357
Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Élévit Vitamine B9 875
Soluvit 2611

Bipéridène
Akineton LP (Chlorhydrate) 99

Bisacodyl
Dulcolax 821

Bismuth
Granions de Bismuth (Sous-nitrate) 1240
Oligosol Bismuth (Gluconate) 2085
Pylera (Citrate) 2321

Bisoprolol
Cardensiel (Fumarate) 445
Detensiel (Fumarate) 761
Cosimprel (Fumarate) 627
Lodoz (Fumarate) 1666

Bléomycine
Bléomycine Bellon (Sulfate) 370

Bleu de Prusse
Radiogardase 2339

Bleu patenté V
Bleu patenté V sodique Guerbet ... 371

Blinatumomab
Blincyto 372

Bosutinib
Bosulif 383

Bouleau
B.O.P. 383

Bourdaine
Dragées végétales Rex 815

Brentuximab védotine
Adcetris 55

Brimonidine
Mirvaso (Tartrate) 1826
Simbrinza (Tartrate) 2565

Brinzolamide
Azopt 292
Azarga 288
Simbrinza 2565

Bromazépam
Lexomil 1639

Brome
Atrovent (Ipratropium) 263
Biocidan collyre (Céthexonium) 355
Calcibronat (Calcium) 425
Dicetel (Pinavérium) 774
Esmeron (Rocuronium) 964
Incruse 1350
Mestinon LP (Pyridostigmine) 1772
Monosept (Céthexonium) 1858
Relpax (Élétriptan) 2360
Seebri Breezhaler 2525
Spiriva (Tiotropium) 2642
Spiriva Respimat (Tiotropium) 2644
Anoro (Uméclidinium) 154
Biocidan sol p pulv nasale (Céthexonium) 355
Bronchodual (Ipratropium) 405
Prorhinel Rhume (Benzododécinium) 2303
Sédatif Tiber (Potassium, Sodium) 2524
Spiolto Respimat (Tiotropium) 2639
Ultibro Breezhaler (Glycopyrronium) 2969

Bromfénac
Yellox (Sodium) 3249

Bromhexine
Bisolvon (Chlorhydrate) 369

Bromogalactogluconate de calcium
Calcibronat ... 425

Bromphéniramine
Dimegan (Maléate) ... 778

Bromure
Voir : Brome

Budésonide
Cortiment LP ... 621
Entocort ... 915
Miflonil ... 1799
Pulmicort ... 2313
Pulmicort Turbuhaler ... 2314
Rhinocort ... 2426
DuoResp Spiromax ... 828
Gibiter Easyhaler ... 1205
Symbicort Rapihaler ... 2701
Symbicort Turbuhaler ... 2703

Bumétanide
Burinex ... 411

Bupivacaïne
Chirocaïne (Chlorhydrate) ... 501

Bupropion
Zyban LP (Chlorhydrate) ... 3363

Busulfan
Myleran ... 1899

Cabazitaxel
Jevtana ... 1492

Cabergoline
Dostinex ... 809

Cabozantinib
Cabometyx (Malate) ... 418

Caféine
Citrate de caféine Cooper (Citrate) ... 534
Percutaféine ... 2188
Actron ... 43
Alepsal ... 111
Aspro Caféine ... 244
Céfaline Hauth ... 463
Guronsan ... 1247
Lamaline ... 1581
Mercalm ... 1766
Prontalgine ... 2299

Calamine
Gel de calamine Thérica ... 1191

Calcifédiol
Dédrogyl ... 730

Calcipotriol
Daivonex ... 708
Daivobet ... 706
Enstilar ... 914
Xamiol ... 3188

Calcitonine
Calsyn ... 431

Calcitriol
Rocaltrol ... 2464

Calcium
Aotal ... 166
Bactroban (Mupirocine) ... 299
Cacit (Carbonate) ... 420
Calcibronat (Bromogalactogluconate) ... 425
Calcidia (Carbonate) ... 426
Calciparine (Héparinate) ... 427
Calciprat (Carbonate) ... 428
Calprimum (Carbonate) ... 431
Caltrate (Carbonate) ... 432
Crestor ... 661
Doxium (Dobésilate) ... 812
Fixical (Carbonate) ... 1083
Folinoral (Folinate) ... 1124
Fraxiparine (Nadroparine) ... 1159
Fraxodi (Nadroparine) ... 1162
Lederfoline (Folinate) ... 1605
Nalgésic (Fénoprofène) ... 1909
Orocal (Carbonate) ... 2147
Ossopan (Complexe osséine-hydroxyapatite, Phosphate) ... 2153
Phosphosorb (Acétate) ... 2198
Pursennide (Sennosides) ... 2321
ResiKali (Polystyrène sulfonate) ... 2396
Tahor (Atorvastatine) ... 2723
Telzir ... 2794
Zofenil (Zofénopril) ... 3331
Actonelcombi (Carbonate) ... 41
Aminomix 500 E (Chlorure) ... 136
Aminomix 800 E (Chlorure) ... 136
Artisial (Chlorure) ... 214
Bécozyme cp enrobé (Pantothénate) ... 314
Berocca (Pantothénate) ... 323
Berocca sans sucre (Pantothénate) ... 323
Cacit Vitamine D_3 (Carbonate) ... 420
Caduet (Atorvastatine) ... 421
Calciforte (Chlorure, Gluceptate, Gluconate, Lactate) ... 426
Calciforte Vitamine D_3 (Carbonate) ... 426
Calciprat Vitamine D_3 (Carbonate) ... 429
Caltrate Vitamine D_3 (Carbonate) ... 433
Densical Vitamine D_3 (Carbonate) ... 736
Élévit Vitamine B_9 (Ascorbate, Pantothénate) ... 875
Elgydium (Carbonate) ... 876
Eptavit (Carbonate) ... 939
Extraneal (Chlorure) ... 1023
Fixical Vitamine D_3 (Carbonate) ... 1083
Gaviscon Menthe (Carbonate) ... 1191
Gluconate de calcium Lavoisier (Gluceptate, Gluconate) ... 1229
Idéos (Carbonate) ... 1317
Kabiven (Chlorure) ... 1503
Ketosteril (Céto-isoleucine, Cétoleucine, Cétophénylalanine, Cétovaline, Hydroxyméthionine) ... 1537
Liptruzet (Atorvastatine) ... 1654
Natecal Vitamine D_3 (Carbonate) ... 1920
Neutroses (Carbonate) ... 1957
Omézelis (Lactate) ... 2092
Orocal Vitamine D_3 (Carbonate) ... 2147
Osséans D_3 (Carbonate) ... 2153
PeriKabiven (Chlorure) ... 2190
Rennie (Carbonate) ... 2386
Rennie Déflatine sans sucre (Carbonate) ... 2387
Rennie Orange (Carbonate) ... 2387
Rennie sans sucre (Carbonate) ... 2386
SmofKabiven E (Chlorure) ... 2597
Structocal Vitamine D_3 (Carbonate) ... 2687
Zofenilduo (Zofénopril) ... 3333

Calendula officinal teinture
Calendoron ... 430
Calendula officinalis teinture mère Weleda ... 430

Canakinumab
Ilaris ... 1320

Candésartan
Atacand (Cilexetil) ... 247
Kenzen (Cilexetil) ... 1521
Cokenzen (Cilexetil) ... 575
Hytacand (Cilexetil) ... 1304

Canrénoate de potassium
Soludactone ... 2603

Capécitabine
Xeloda ... 3203

Capsaïcine
Qutenza ... 2334

Captopril
Noyada ... 2041
Captea ... 440

Carbachol
Miostat ... 1822

Carbamazépine
Tégrétol ... 2786
Tégrétol LP ... 2786

Carbétocine
Pabal ... 2165

Carbidopa
Duodopa ... 822
Sinemet ... 2574
Sinemet LP ... 2575
Stalevo ... 2660

Carbimazole
Néo-Mercazole ... 1933

Carbocistéine
Bronchokod ... 407
Bronchokod sans sucre ... 407
Broncoclar ... 408
Fluditec ... 1113
Fluditec Expectorant ... 1112
Fluditec sans sucre ... 1112
Rhinathiol Expectorant Carbocistéine ... 2425
Rhinathiol Expectorant Carbocistéine sans sucre ... 2425
Rhinathiol Prométhazine ... 2425

Carbomère
Gel-Larmes ... 1192
Lacrifluid ... 1578
Lacrigel ... 1578
Lacrinorm ... 1578
Lacryvisc ... 1579
Liposic ... 1654
Siccafluid ... 2553

Carmustine
Bicnu ... 345

Carnitine
Lévocarnil ... 1636

Carraghénates
Titanoréïne ... 2857
Titanoréïne à la lidocaïne ... 2857

Cartéolol
Cartéol (Chlorhydrate) ... 449
Cartéol LP (Chlorhydrate) ... 451

Carvédilol
Kredex ... 1567

Caspofungine
Cancidas (Acétate) ... 434

Céfaclor
Alfatil ... 114
Alfatil LP ... 114

Céfalexine
Keforal ... 1520

Céfixime
Oroken ... 2149

Céfotiam
Texodil (Hexétil chlorhydrate) ... 2825

Cefpodoxime
Orelox (Proxétil) ... 2135

Ceftaroline fosamil
Zinforo (Acétate) ... 3314

Ceftazidime
Fortum ... 1136
Fortumset ... 1136
Zavicefta ... 3274

Ceftolozane
Zerbaxa (Sulfate) ... 3303

Ceftriaxone
Rocéphine (Sodium) ... 2465

Céfuroxime
Aprokam (Sodium) ... 170
Zinnat cp pelliculé (Axétil) ... 3316
Zinnat granulés p susp buv (Axétil) ... 3316
Zinnat pdre et solv p susp inj (Sodium) ... 3318
Zinnat pdre p sol inj (Sodium) ... 3318
Zinnat pdre p sol p perf (Sodium) ... 3318

Célécoxib
Celebrex ... 464

Céliprolol
Célectol (Chlorhydrate) ... 467

Céritinib
Zykadia ... 3369

Certolizumab pégol
Cimzia ... 526

Cétalkonium chlorure
Pansoral ... 2169

Céthexonium bromure
Biocidan collyre ... 355
Monosept ... 1858
Biocidan sol p pulv nasale ... 355

Cétirizine
Drill allergie cétirizine (Dichlorhydrate) ... 817
Virlix (Dichlorhydrate) ... 3124
Xyzall (Dichlorhydrate) ... 3244
Zyrtec (Dichlorhydrate) ... 3383
Zyrtecset (Dichlorhydrate) ... 3384

Cétrimide
Cetavlon ... 493
Rectoquotane ... 2356

Cétrorélix
Cetrotide (Acétate) ... 494

Cétuximab
Erbitux ... 941

Cétylpyridinium chlorure
Alodont ... 125
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme fraise sans sucre ... 1716
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme miel citron sans sucre ... 1716
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme sans sucre ... 1716

Charbon
Arkogélules Charbon végétal ... 206
Charbon de Belloc ... 499
Toxicarb ... 2888
Acticarbine ... 20
Carbolevure ... 444
Carbosylane ... 444
Carbosymag ... 445

Chlorambucil
Chloraminophène ... 503

Chlorhexidine
Biorgasept (Gluconate) ... 357
Cetavlex Aqueux (Gluconate) ... 493
Chlorhexidine aqueuse stérile Gilbert (Gluconate) ... 504

Collunovar (Gluconate) 581
Diaseptyl (Gluconate) 774
Dosiseptine (Gluconate) 809
Eludrilperio (Gluconate) 890
Paroex (Gluconate) 2173
Plurexid (Gluconate) 2215
Prexidine (Gluconate) 2252
Septéal (Gluconate) 2533
Biseptine (Gluconate) 368
Biseptinespraid (Gluconate) 368
Chlorhexidine alcoolique Gilbert healthcare (Gluconate) 504
Cytéal (Gluconate) 692
Dermobacter (Gluconate) 752
Drill (Gluconate) 816
Drill Citron Menthe (Gluconate) 816
Drill Maux de gorge (Gluconate) 815
Drill Miel rosat (Gluconate) 816
Drill sans sucre (Gluconate) 816
Drill sans sucre Anis Menthe (Gluconate) 816
Drill sans sucre Pamplemousse (Gluconate) 816
Elgydium (Gluconate) 876
Eludril collutoire (Gluconate) 890
Eludril Gé sol p bain de bouche (Gluconate) 890
Eludrilpro (Gluconate) 891
Instillagel (Gluconate) 1397
Mercryl (Gluconate) 1769
Mercryl solution moussante (Gluconate) 1769
Mercrylspray (Gluconate) 1770
Rhinadvil maux de gorge tixocortol chlorhexidine (Gluconate) 2422
Thiovalone (Gluconate) 2830

Chlormadinone
Lutéran (Acétate) 1702

Chlorobutanol
Alodont 125
Balsamorhinol 300
Eludril Gé sol p bain de bouche 890
Eludrilpro 891

Chlorocrésol
Cicatryl 513
Cytéal 692

Chloroprocaïne
Clorotekal (Chlorhydrate) 564

Chloroquine
Nivaquine (Sulfate) 2001

Chlorphénamine
Fervex Rhume Jour et Nuit (Maléate) 1071
Humex Rhume (Maléate) 1285

Chlorpromazine
Largactil (Chlorhydrate) 1595

Chlorquinaldol
Nérisone C 1943

Chlortalidone
Ténoretic 2809

Chlortétracycline
Auréomycine Evans (Chlorhydrate) 275

Choline
Pansoral (Salicylate) 2169

Chondroïtine sulfate
Chondrosulf (Sodium) 507
Structum (Sodium) 2689

Choriogonadotropine alfa
Ovitrelle 2159

Chrome
Nutryelt (Chlorure) 2055
Suppliven (Chlorure) 2690

Cibenzoline
Exacor (Succinate) 1002

Ciclésonide
Alvesco 131

Ciclétanine
Tenstaten (Chlorhydrate) 2813

Ciclopirox
Mycoskin Gé (Olamine) 1891
Mycoster 1891
Mycoster 1 % (Olamine) 1892
Onytec 2109
Sebiprox (Olamine) 2518

Ciclosporine
Ikervis 1318
Néoral 1934
Sandimmun 2506

Cilastatine
Tienam (Sodium) 2840

Cinacalcet
Mimpara (Chlorhydrate) 1805

Cinchocaïne
Déliproct (Chlorhydrate) 732
Ultraproct (Chlorhydrate) 2977

Cinchonidine
Quinimax (Chlorhydrate) 2331

Cinchonine
Quinimax (Chlorhydrate) 2331

Cinéole
Bronchodermine 404
Calyptol Inhalant 433
Essence Algérienne 967
Glyco-Thymoline 55 1235
Pulmofluide simple 2316

Ciprofibrate
Lipanor 1648

Ciprofloxacine
Ciflox cp pelliculé séc (Chlorhydrate) 514
Ciflox granulés et solv p susp buv 514
Ciflox sol p perf 518
Ciloxan (Chlorhydrate) 522
Uniflox (Chlorhydrate) 2986
Ciloxadex (Chlorhydrate) 521

Cisatracurium bésilate
Nimbex 1987

Citalopram
Seroplex (Oxalate) 2542
Seropram cp pelliculé séc (Bromhydrate) 2544
Seropram sol à diluer p perf (Chlorhydrate) 2547
Seropram sol buv (Chlorhydrate) 2544

Citrulline
Stimol (Malate) 2669

Cladribine
Mavenclad 1727

Clarithromycine
Monozeclar LM 1860
Zeclar 3279

Clindamycine
Dalacine gél (Chlorhydrate) 709
Dalacine sol inj (Phosphate) 710
Dalacine T Topic (Phosphate) 711
Zindacline (Phosphate) 3314
Zanea (Phosphate) 3264

Clobazam
Likozam 1641
Urbanyl 2990

Clobétasol
Clarelux mousse p appl cutanée (Propionate) 541
Clarelux Gé crème (Propionate) 542
Clobex (Propionate) 558
Dermoval (Propionate) 753

Clofarabine
Evoltra 999

Clofazimine
Lamprène 1591

Clomifène
Clomid (Citrate) 559

Clomipramine
Anafranil (Chlorhydrate) 140

Clonazépam
Rivotril 2454

Clonidine
Catapressan (Chlorhydrate) 455

Clopidogrel
Plavix (Hydrogénosulfate) 2209
DuoPlavin (Hydrogénosulfate) 825

Clorazépate dipotassique
Tranxène 2897

Clotiazépam
Vératran 3058

Clotrimazole
MycoHydralin 1890

Cloxacilline
Orbénine (Sodium) 2132

Clozapine
Leponex 1613

Cobalt
Oligosol Cobalt (Gluconate) 2085
Oligosol Manganèse-Cobalt (Gluconate) 2085
Oligosol Manganèse-Cuivre-Cobalt (Gluconate) 2085
Oligosol Zinc-Nickel-Cobalt (Gluconate) 2085

Cobicistat
Genvoya 1200
Stribild 2677

Cobimétinib
Cotellic (Fumarate) 638

Codéine
Padéryl (Phosphate) 2165
Antarène Codéine (Phosphate) 162
Codoliprane (Phosphate) 570
Dafalgan Codéine (Phosphate) 700
Klipal Codéine (Phosphate) 1558
Lindilane (Phosphate) 1643
Poléry ad 2219
Poléry ad sans sucre 2220
Prontalgine (Phosphate) 2299
Pulmosérum 2317
Tussipax 2953

Codéthyline
Voir : Éthylmorphine

Colchicine
Colchicine Opocalcium 577
Colchimax 578

Colécalciférol
Adrigyl 75
Dédrogyl 730
Rocaltrol 2464
Un-Alfa 2985
Uvédose 2995
Zymad 3374
Actonelcombi 41
Adrovance 76
Cacit Vitamine D_3 420
Calciforte Vitamine D_3 426
Calciprat Vitamine D_3 429
Caltrate Vitamine D_3 433
Densical Vitamine D_3 736
Élévit Vitamine B_9 875
Eptavit 939
Fixical Vitamine D_3 1083
Fluostérol 1120
Fosavance 1145
Idéos 1317
Natecal Vitamine D_3 1920
Orocal Vitamine D_3 2147
Osséans D_3 2153
Structocal Vitamine D_3 2687
Zymaduo 3375

Colestyramine
Questran 2331

Colistiméthate sodique
Colimycine 579
Colobreathe 582
Tadim 2713

Colistine
Colimycine 579
Colobreathe 582
Tadim 2713

Collagène
Ossopan (Osséine) 2153

Corifollitropine alfa
Elonva 885

Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole - triméthoprime)
Voir : Sulfaméthoxazole
Voir : Triméthoprime

Coumarine
Cyclo 3 683
Esberiven Fort 959

Crataegus
Voir : Aubépine

Crizotinib
Xalkori 3183

Crospovidone
Bolinan 376
Poly-Karaya 2222

Crotamiton
Eurax 988

Cuivre
Granions de Cuivre 1240
Oligosol Cuivre (Gluconate) 2085
Élévit Vitamine B_9 (Sulfate) 875
Junimin (Gluconate) 1503
Nutryelt (Gluconate) 2055
Oligocure (Gluconate) 2084
Oligosol Cuivre-Or-Argent (Gluconate) 2085
Oligosol Manganèse-Cuivre (Gluconate) 2085
Oligosol Manganèse-Cuivre-Cobalt (Gluconate) 2085
Oligosol Zinc-Cuivre (Gluconate) 2085
Suppliven (Chlorure) 2690
Tot'héma (Gluconate) 2886

Cyamémazine
Tercian cp pelliculé séc (Tartrate) 2816
Tercian sol buv 2816
Tercian sol inj 2816

Cyanocobalamine
Vitamine B_{12} Chauvin 3134
Vitamine B_{12} Delagrange 3134
Vitamine B_{12} Gerda 3134
Vitamine B_{12} Horus pharma 3135
Vitamine B_{12} Théa 3135

Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Élévit Vitamine B_9 875
Soluvit 2611

Cyclopentolate
Skiacol (Chlorhydrate) 2591

Cyprotérone
Androcur (Acétate) 143
Erapyl Gé (Acétate) 939
Climène (Acétate) 554
Diane 35 (Acétate) 772

Cystéine
Lobamine-Cystéine (Chlorhydrate) 1662

Cystine
Gélucystine 1194
Cystine B_6 Bailleul 692
Solacy 2600
Solacy Pédiatrique 2600

Cytarabine
Aracytine 181

Dabigatran étexilate
Pradaxa (Mésilate) 2225

Dabrafénib
Tafinlar (Mésilate) 2714

Dacarbazine
Déticène 762

Dacistéine
Mucothiol (Méthyle) 1880

Daltéparine sodique
Fragmine 1151

Danaparoïde sodique
Orgaran 2144

Danazol
Danatrol 712

Dantrolène
Dantrium (Sodium) 713

Dapoxétine
Priligy (Chlorhydrate) 2255

Dapsone
Disulone 788

Daptomycine
Cubicin 671

Darbépoétine alfa
Aranesp 185

Dasabuvir
Exviera (Sodium) 1025

Dasatinib
Sprycel 2652

Daunorubicine
Cérubidine (Chlorhydrate) 491

Déférasirox
Exjade 1017

Déféroxamine
Desféral (Mésilate) 758

Dégarélix
Firmagon (Acétate) 1079

Délamanid
Deltyba 733

Dénosumab
Prolia 2297
Xgeva 3217

Desloratadine
Aerius 90

Desmopressine
Minirin (Acétate) 1813
Minirin Spray (Acétate) 1813
MinirinMelt 1815

Désogestrel
Antigone Gé 165
Cerazette 482
Claréal Gé 540
Mercilon 1767
Varnoline 3025
Varnoline Continu 3027

Désonide
Locapred 1663
Locatop 1663
Tridésonit 2905
Cirkan à la Prednacinolone 534

Dexaméthasone
Dectancyl (Acétate) 729
Dexafree (Phosphate) 765
Maxidex 1736
Ozurdex 2162
Auricularum (Phosphate) 276
Chibro-Cadron (Phosphate) 499
Ciloxadex 521
Frakidex (Phosphate) 1157
Framyxone (Phosphate) 1158
Maxidrol 1737
Sterdex 2665
Tobradex 2867

Dexchlorphéniramine
Polaramine (Maléate) 2218
Célestamine (Maléate) 468

Dexkétoprofène
Skudexum 2592

Dexpanthénol
Bepanthen 323
Bépanthène 323
Bécozyme sol inj 314
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement 1303

Dexrazoxane
Cardioxane (Chlorhydrate) 447
Savene (Chlorhydrate) 2513

Dextrométhorphane
Biocadextro sans sucre (Bromhydrate) 353
Dextrocidine (Bromhydrate) 767
Nodex (Bromhydrate) 2005
Pulmodexane (Bromhydrate) 2315
Pulmodexane sans sucre (Bromhydrate) 2315
Surbronc toux sèche dextrométhorphane sans sucre (Bromhydrate) 2691
Tussidane (Bromhydrate) 2952
Tussidane sans sucre (Bromhydrate) 2952

Diacéréine
Art 50 209
Zondar 3347

Diazépam
Valium Roche 3016

Diazoxide
Proglicem 2285

Diclofénac
Antalcalm (Sodium) 158
Flector (Épolamine) 1091
Flector Tissugel EP (Épolamine) 1094
Flectoreffigel (Épolamine) 1093
Solaraze (Sodium) 2600
VoltarenActigo (Diéthylamine) 3153
VoltarenActigo Intense (Diéthylamine) 3154
Voltarène (Sodium) 3144
Voltarène Émulgel (Diéthylamine) 3149
Voltarène LP (Sodium) 3147
Voltarènophta (Sodium) 3150
Voltarenophtabak (Sodium) 3151
VoltarenPlast (Sodium) 3151
VoltarenSpé (Diéthylamine) 3152
Artotec (Sodium) 214

Diénogest
Visanne 3126
Climodiene 556
Qlaira 2325

Diéthylcarbamazine
Notezine (Citrate) 2023

Diéthylstilbestrol
Distilbène 787

Diflucortolone
Nérisone (Valérate) 1942
Nérisone Gras (Valérate) 1942
Nérisone C (Valérate) 1943

Difluprednate
Epitopic 934

Dihydroquinidine
Voir : Hydroquinidine

Diltiazem
Bi-Tildiem LP (Chlorhydrate) 369
Mono-Tildiem LP (Chlorhydrate) 1858
Tildiem (Chlorhydrate) 2844

Diménhydrinate
Mercalm 1766

Dimépranol
Isoprinosine (Inosine acédobène) 1448

Diméthyle fumarate
Tecfidera 2781

Diméticone
Ophtasiloxane 2120
Polysilane Upsa 2222

Diméticone activée
Voir : Siméticone

Dinoprostone
Prepidil intracervical 2239
Propess 2302
Prostine E2 2304

Diosmectite
Smecta Fraise 2596
Smecta Orange-Vanille 2596
Smectalia 2597

Diosmine
Daflon 702
Diovenor 780
Médiveine 1745

Diphénhydramine
Nautamine (Diacéfyllinate) 1924
Actifed Rhume Jour et Nuit (Chlorhydrate) 22

Dipyridamole
Persantine 2192
Asasantine LP 219

Disopyramide
Isorythm LP (Phosphate) 1454
Rythmodan 2492
Rythmodan LP (Phosphate) 2492

Disulfirame
Esperal 966

Dobésilate de calcium
Doxium 812

Docétaxel
Taxotere 2771

Docosanol
Erazaban 940

Dolutégravir
Tivicay (Sodium) 2858
Triumeq (Sodium) 2920

Donépézil
Aricept (Chlorhydrate) 197

Dornase alfa
Pulmozyme 2317

Dorzolamide
Trusopt (Chlorhydrate) 2937
Cosopt (Chlorhydrate) 631
Dualkopt (Chlorhydrate) 819

Doxazosine
Zoxan LP (Mésilate) 3360

Doxépine
Quitaxon (Chlorhydrate) 2333

Doxorubicine
Adriblastine (Chlorhydrate) 74
Myocet (Chlorhydrate) 1902

Doxycycline
Doxy Gé (Hyclate) 813
Doxylis Gé 814
Doxypalu 814
Granudoxy Gé 1243
Tolexine Gé 2873

Doxylamine
Donormyl (Succinate) 808
DolirhumePro Paracétamol, Pseudoéphédrine et Doxylamine (Succinate) 805

Dronédarone
Multaq (Chlorhydrate) 1881

Drospirénone
Angeliq 151
Jasmine 1479
Jasminelle 1482
Jasminellecontinu 1485
Yaz 3245

Dulaglutide
Trulicity 2934

Duloxétine
Cymbalta (Chlorhydrate) 684

Dupilumab
Dupixent 835

Dutastéride
Avodart 280
Combodart 588

Dydrogestérone
Duphaston 833
Climaston 547

Ébastine
Kestin 1530
Kestinlyo 1531

Éconazole
Gynopura Gé (Nitrate) 1249
Gynopura LP Gé (Nitrate) 1249
Myleugyne (Nitrate) 1900
Myleugyne LP (Nitrate) 1901

Efavirenz
Atripla 254

Éflornithine
Vaniqa (Chlorhydrate) 3019

Elbasvir
Zepatier 3298

Élétriptan
Relpax (Hydrobromure) 2360

Éliglustat
Cerdelga (Tartrate) 484

Eltrombopag
Revolade (Olamine) 2416

Elvitégravir
Genvoya 1200
Stribild 2677

Emtricitabine
Emtriva ... 900
Atripla ... 254
Eviplera ... 990
Genvoya ... 1200
Odefsey ... 2060
Stribild ... 2677
Truvada ... 2938
Énalapril
Renitec (Maléate) ... 2384
Co-Renitec (Maléate) ... 614
Lercapress (Maléate) ... 1617
Enfuvirtide
Fuzeon ... 1168
Énoxaparine sodique
Lovenox ... 1681
Énoxolone
Arthrodont ... 213
PO 12 ... 2218
Entacapone
Comtan ... 591
Stalevo ... 2660
Enzalutamide
Xtandi ... 3226
Épinéphrine
Voir : Adrénaline
Éplérénone
Inspra ... 1393
Époétine
Binocrit ... 349
Eporatio ... 937
Mircera ... 1822
NeoRecormon ... 1938
Époprosténol
Flolan (Sodium) ... 1100
Éprosartan
Teveten (Mésilate) ... 2824
Eptacog alfa activé
NovoSeven ... 2035
Eptifibatide
Integrilin ... 1415
Erdostéine
Vectrine ... 3041
Ergocalciférol
Stérogyl ... 2666
Stérogyl 15 A ... 2667
Stérogyl 15 H ... 2667
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement ... 1303
Mitosyl Irritations ... 1828
Uvestérol vitaminé A, D, E, C ... 2995
Vitalipide ... 3132
Éribuline
Halaven (Mésilate) ... 1252
Erlotinib
Tarceva (Chlorhydrate) ... 2737
Ertapénem
Invanz ... 1423
Erysimum
Drill Enrouement sans sucre ... 815
Poléry ad ... 2219
Poléry ad sans sucre ... 2220
Poléry enf ... 2220
Érythromycine
Eryfluid ... 953
Érythrocine cp pelliculé (Éthylsuccinate) ... 954
Érythrocine granulés p sol buv (Éthylsuccinate) ... 954
Érythrocine lyoph p prép inj (Lactobionate) ... 956
Érythrocine lyoph p us parentéral (Lactobionate) ... 956
Érythrogel ... 958
Érythromycine Bailleul ... 959
Érylik ... 953
Erythropoïétine humaine recombinante
Voir : Époétine
Escitalopram
Seroplex (Oxalate) ... 2542
Eslicarbazépine
Zebinix (Acétate) ... 3276
Ésoméprazole
Inexium cp gastrorésistant (Magnésium) ... 1359
Inexium granulés p susp buv (Magnésium) ... 1362
Inexium pdre p sol inj/p perf (Sodium) ... 1364
Nexium Control (Magnésium) ... 1960
Estazolam
Nuctalon ... 2051
Estradiol
Estrapatch ... 968
Estréva ... 970
Estring ... 972
Estrofem ... 974
Femsept ... 1061
Oesclim ... 2071
Oestrodose ... 2073
Oromone ... 2150
Progynova (Valérate) ... 2288
Provames ... 2309
Thaïs Sept ... 2826
Vivelledot ... 3138
Activelle ... 30
Angeliq ... 151
Climaston ... 547
Climène (Valérate) ... 554
Climodiene (Valérate) ... 556
FemseptCombi ... 1063
FemseptEvo ... 1065
Kliogest ... 1556
Novofemme ... 2027
Qlaira (Valérate) ... 2325
Trisequens ... 2918
Zoely ... 3328
Estramustine
Estracyt (Phosphate disodique) ... 968
Estriol
Gydrelle ... 1248
Physiogine ... 2199
Trophicrème ... 2934
Florgynal ... 1102
Trophigil ... 2934
Étamsylate
Dicynone ... 774
Étanercept
Enbrel ... 907
Erelzi ... 945
Ételcalcétide
Parsabiv (Chlorhydrate) ... 2173
Éthambutol
Dexambutol (Chlorhydrate) ... 765
Éthinylestradiol
Adepal ... 68
Daily Gé ... 703
Diane 35 ... 772
Harmonet ... 1255
Jasmine ... 1479
Jasminelle (Bétadex) ... 1482
Jasminellecontinu (Bétadex) ... 1485
Leeloo Gé ... 1606
Ludéal Gé ... 1694
Méliane ... 1755
Melodia ... 1758
Mercilon ... 1767
Minesse ... 1807
Minidril ... 1810
Minulet ... 1818
NuvaRing ... 2056
Seasonique ... 2516
Triafémi ... 2901
Trinordiol ... 2913
Varnoline ... 3025
Varnoline Continu ... 3027
Yaz (Bétadex) ... 3245
Éthosuximide
Zarontin ... 3265
Éthylmorphine
Tussipax (Chlorhydrate) ... 2953
Étifoxine
Stresam (Chlorhydrate) ... 2676
Étiléfrine
Effortil (Chlorhydrate) ... 866
Étodolac
Lodine ... 1665
Étonogestrel
Nexplanon ... 1962
NuvaRing ... 2056
Étoricoxib
Arcoxia ... 192
Eucalyptol
Voir : Cinéole
Évérolimus
Afinitor ... 94
Certican ... 487
Votubia ... 3159
Exémestane
Aromasine ... 207
Exénatide
Bydureon LP ... 412
Byetta ... 415
Ézétimibe
Ezetrol ... 1037
Inegy ... 1354
Liptruzet ... 1654
Facteur II
Kanokad ... 1513
Facteur VII
NovoSeven ... 2035
Kanokad ... 1513
Facteur VII activé humain recombinant
Voir : Eptacog alfa activé
Facteur VIII
Advate ... 81
Factane ... 1041
Kogenate Bayer ... 1560
Kovaltry ... 1565
Novoeight ... 2026
ReFacto AF ... 2356
Wilstart ... 3177
Facteur VIII humain recombinant
Voir : Octocog alfa
Advate ... 81
Kogenate Bayer ... 1560
Kovaltry ... 1565
Novoeight ... 2026
ReFacto AF ... 2356
Facteur IX
BeneFIX ... 317
Betafact ... 327
Refixia ... 2358
Rixubis ... 2456
Kanokad ... 1513
Facteur IX humain recombinant
Voir : Nonacog alfa
Voir : Nonacog bêta pégol
Voir : Nonacog gamma
Facteur X
Kanokad ... 1513
Facteur XI
Hemoleven ... 1271
Facteur von Willebrand
Wilfactin ... 3176
Wilstart ... 3177
Facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII
Feiba ... 1053
Famciclovir
Oravir ... 2131
Fampridine
Fampyra LP ... 1043
Fébuxostat
Adenuric ... 65
Felbamate
Taloxa ... 2728
Félodipine
Flodil LP ... 1098
Logimax LP ... 1669
Fénofibrate
Fegenor 140mg ... 1052
Fegenor Gé 200mg ... 1052
Lipanthyl ... 1648
Lipanthyl Micronisé ... 1651
Fénoprofène
Nalgésic (Calcium) ... 1909
Fénotérol
Bronchodual (Bromhydrate) ... 405
Fenspiride
Pneumorel (Chlorhydrate) ... 2216
Fentanyl
Actiq (Citrate) ... 27
Breakyl (Citrate) ... 387
Effentora (Citrate) ... 854
Instanyl (Citrate) ... 1395
Matrifen Gé ... 1724
Recivit (Citrate) ... 2354
Fenticonazole
Lomexin (Nitrate) ... 1671
Terlomexin (Nitrate) ... 2818
Fer
Ascofer (Ascorbate) ... 222
Ferinject (Carboxymaltose ferrique) ... 1066
Fumafer (Fumarate) ... 1166
Tardyferon (Sulfate) ... 2741
Velphoro (Oxyhydroxyde sucro-ferrique) ... 3046
Venofer (Hydroxyde ferrique-saccharose) ... 3053
Disulone (Oxalate) ... 788
Élévit Vitamine B_9 (Fumarate) ... 875
Inofer (Succinate) ... 1389
Nutryelt (Gluconate) ... 2055
Suppliven (Chlorure) ... 2690
Tardyferon B9 (Sulfate) ... 2742
TimoFerol (Sulfate) ... 2849
Tot'héma (Gluconate) ... 2886
Fésotérodine
Toviaz (Fumarate) ... 2887

Fexofénadine
Telfast (Chlorhydrate) 2793
Fibrinogène humain
Clottafact 565
TachoSil 2712
Fidaxomicine
Dificlir 776
Filgrastim
Neulasta (polyéthylène glycol) 1944
Neupogen 1946
TevaGrastim 2821
Zarzio 3266
Finastéride
Chibro-Proscar 499
Finhair 1076
Propecia 2301
Fingolimod
Gilenya (Chlorhydrate) 1210
Flavonoïdes
Daflon 702
Flécaïnide
Flécaïne LP (Acétate) 1090
Flubendazole
Fluvermal 1124
Fluconazole
Béagyne Gé 306
Triflucan 2906
Fludarabine
Fludara (Phosphate) 1108
Fludrocortisone
Flucortac (Acétate) 1108
Panotile (Acétate) 2167
Fluindione
Préviscan 2249
Fluméquine
Apurone 181
Fluocinolone acétonide
Iluvien 1326
Antibio-Synalar 164
Fluocortolone
Ultraproct (Caproate, Triméthylacétate) 2977
Fluor
Duraphat (Sodium) 838
Flucon 1107
Fluodontyl (Sodium) 1118
Fluorex (Sodium) 1120
Oligosol Fluor (Sodium) 2085
SonoVue 2616
Fluogel (Sodium, Sodium monofluorophosphate) 1119
Fluostérol (Sodium) 1120
Nutryelt (Sodium) 2055
Suppliven (Sodium) 2690
Zymaduo (Sodium) 3375
Fluorescéine
Fluorescéine Faure (Sodium) 1119
Fluorescéine sodique Faure (Sodium) 1119
Fluorométholone
Flucon 1107
Fluorouracil
Efudix 869
Fluorure
Voir : Fluor
Fluoxétine
Prozac (Chlorhydrate) 2310
Flupentixol
Fluanxol (Dichlorhydrate) 1104
Fluanxol LP (Décanoate) 1106
Fluphénazine
Modécate (Décanoate) 1839
Flurbiprofène
Antadys 157
Cébutid 462
Cebutid LP 462
Ocufen (Sodium) 2060
Strefen 2674
Fluticasone
Avamys (Furoate) 276
Fixorinox (Propionate) 1084
Flixonase (Propionate) 1096
Flixotide (Propionate) 1097
Flixotide Diskus (Propionate) 1097
Flixovate (Propionate) 1098
Dymista (Propionate) 839
Flutiform (Propionate) 1121
Relvar Ellipta (Furoate) 2362
Seretide (Propionate) 2537
Seretide Diskus (Propionate) 2537
Fluvastatine
Lescol LP (Sodium) 1624
Fluvoxamine
Floxyfral (Maléate) 1102
Folinate de calcium
Folinoral 1124
Lederfoline 1605
Follitropine alfa
Gonal-f 1238
Ovaleap 2157
Pergoveris 2189
Follitropine bêta
Puregon 2318
Fondaparinux sodique
Arixtra 201
Formotérol
Foradil (Fumarate) 1126
Formoair (Fumarate) 1130
DuoResp Spiromax (Fumarate) 828
Flutiform (Fumarate) 1121
Formodual (Fumarate) 1131
Gibiter Easyhaler (Fumarate) 1205
Innovair (Fumarate) 1379
Innovair NEXThaler (Fumarate) 1384
Symbicort Rapihaler (Fumarate) 2701
Symbicort Turbuhaler (Fumarate) 2703
Fosamprénavir
Telzir (Calcium) 2794
Fosfomycine
Fosfocine (Sodium) 1147
Monuril (Trométamol) 1863
Uridoz (Trométamol) 2992
Fotémustine
Muphoran 1886
Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+
Strimvelis 2682
Fragon
Bicirkan 344
Climaxol 554
Cyclo 3 683
Cyclo 3 Fort 683
Veinobiase 3041
Framycétine
Frakidex (Sulfate) 1157
Framyxone (Sulfate) 1158
Frovatriptan
Tigreat (Succinate) 2842
Fulvestrant
Faslodex 1049
Fumagilline
Flisint 1095
Furosémide
Lasilix 1600
Lasilix Faible 1600
Lasilix Retard 1600
Lasilix Spécial 1604
Logirène 1670
Gabapentine
Neurontin 1954
Gadobutrol
Gadovist 1176
Gadodiamide
Omniscan 2096
Gadotéridol
Prohance 2292
Gaïacol
Bronchodermine 404
Essence Algérienne 967
Pulmosérum 2317
Gaïazulène
Cicatryl 513
Ganciclovir
Virgan 3124
Ganirélix
Fyremadel Gé (Acétate) 1173
Orgalutran 2143
Géfitinib
Iressa 1435
Géméprost
Cervagème 492
Gemfibrozil
Lipur 1659
Gentamicine
Gentamicine Panpharma (Sulfate) 1198
Gestodène
Harmonet 1255
Méliane 1755
Melodia 1758
Minesse 1807
Minulet 1818
Ginkgo biloba
Ginkogink 1214
Tanakan 2736
Ginkor Fort 1215
Glatiramère
Copaxone (Acétate) 601
Glatiramer Mylan (Acétate) 1219
Glécaprévir
Maviret 1730
Glibenclamide
Daonil 714
Hémi-Daonil 714
Glucovance 1233
Gliclazide
Diamicron LM 770
Glimépiride
Amarel 133
Glipizide
Glibénèse 1220
Ozidia 2160
Glucagon
Glucagen (Chlorhydrate) 1228
Glucagen Kit (Chlorhydrate) 1228
Glucosamine
Dolenio (Sulfate) 793
Flexea (Chlorhydrate) 1095
Osaflexan (Sulfate) 2152
Structoflex (Chlorhydrate) 2688
Glucose
Glucose Lavoisier 1232
Aminomix 500 E 136
Aminomix 800 E 136
Kabiven 1503
PeriKabiven 2190
SmofKabiven 2597
SmofKabiven E 2597
Glucuronamide
Guronsan 1247
Glycérol
Dexatopia Gé 766
Dexeryl 766
Dexerylcare 766
Glycérol Vaseline Paraffine Pierre Fabre Santé 1235
Sclérémo 2514
Glycine
Catarstat 458
Glycopyrronium bromure
Seebri Breezhaler 2525
Ultibro Breezhaler 2969
Golimumab
Simponi 2567
Goménol
Voir : Niaouli essence
Gonadotrophine chorionique
Gonadotrophine Chorionique Endo 1237
Goséréline
Zoladex (Acétate) 3336
Granisétron
Kytril (Chlorhydrate) 1575
Grazoprévir
Zepatier 3298
Griséofulvine
Griséfuline 1246
Guaïfénésine
Pulmofluide simple 2316
Halofantrine
Halfan (Chlorhydrate) 1254
Hélicidine
Hélicidine sans sucre 1267
Héparine
Calciparine (Calcium) 427
Héparine Choay (Sodium) 1273
Cirkan à la Prednacinolone (Sodium) 534
Heptaminol
Hept-A-Myl (Chlorhydrate) 1277
Ginkor Fort (Chlorhydrate) 1215
Hespéridine méthylchalcone
Bicirkan 344
Cyclo 3 Fort 683
Hexamidine
Désomédine (Di-iséthionate) 760
Hexomédine (Di-iséthionate) 1278
Hexomédine transcutanée (Di-iséthionate) 1278
Cytéal (Di-iséthionate) 692
Hexétidine
Hextril 1279
Hextril Menthe 1279
Hexyl aminolévulinate
Hexvix (Chlorhydrate) 1280
Huile essentielle de menthe
Aromasol 209
Gouttes aux Essences 1240

Hyaluronate de sodium
Hyalgan ... 1296

Hydrastinine
Climaxol ... 554

Hydrochlorothiazide
Esidrex ... 962
Acuilix ... 44
Captea ... 440
CoAprovel ... 566
Cokenzen ... 575
CoNébilox ... 593
Co-Renitec ... 614
Cotareg ... 635
Cotriatec ... 641
Exforge HCT ... 1013
Fortzaar ... 1139
Hytacand ... 1304
Hyzaar ... 1307
Lodoz ... 1666
MicardisPlus ... 1787
Moducren ... 1847
Modurétic ... 1849
Nisisco ... 1997
Prestole ... 2240
PritorPlus ... 2267
Temeritduo ... 2800
Zestoretic ... 3305
Zofenilduo ... 3333

Hydrocortisone
Dermofenac Démangeaisons ... 753
Efficort (Acéponate) ... 865
Hydrocortisone Biocodex (Hémisuccinate) ... 1301
Hydrocortisone Kerapharm ... 1301
Hydrocortisone Roussel ... 1302
Hydrocortisone Upjohn (Hémisuccinate, Sodium) ... 1302
Locoïd (Butyrate) ... 1664
Softacort (Phosphate de sodium) ... 2599

Hydroquinidine
Sérécor (Chlorhydrate) ... 2534

Hydrotalcite
RennieLiquo sans sucre ... 2388

Hydroxocobalamine
Cyanokit ... 680

Hydroxycarbamide
Siklos ... 2562

Hydroxychloroquine
Plaquenil ... 2208

Hydroxycolécalciférol
Dédrogyl ... 730
Rocaltrol ... 2464
Un-Alfa ... 2985

Hydroxyprogestérone
Progestérone Retard Pharlon (Caproate) ... 2283

Hydroxyvitamine D3
Voir : Hydroxycolécalciférol

Hydroxyzine
Atarax (Dichlorhydrate) ... 250

Hymécromone
Cantabiline ... 437

Hypochlorite de sodium
Amukine ... 139
Dakin Cooper stabilisé ... 709

Hypromellose
Artelac ... 210
Zelboraf (Succinate) ... 3291

Ibacitabine
Cuterpès ... 679

Ibuprofène
Advil ... 83
AdvilCaps ... 83
AdvilMed ... 87
Antarène 5% ... 162
Antarène 100mg ... 160
Antarène Gé 20mg/ml ... 160
Antarène Gé 200mg ... 160
Antarène Gé 400mg ... 160
Brufen ... 408
Ibufetum ... 1310
Ibupradoll ... 1310
Spedifen ... 2630
Spifen ... 2636
Upfen ... 2989
Antarène Codéine ... 162
Cliptol ... 558
Rhinadvil rhume ibuprofène pseudoéphédrine ... 2423

Icatibant
Firazyr (Acétate) ... 1077

Icodextrine
Extraneal ... 1023

Idarubicine
Zavedos (Chlorhydrate) ... 3269

Idarucizumab
Praxbind ... 2235

Idélalisib
Zydelig ... 3366

Idursulfase
Elaprase ... 871

Iloprost
Ilomédine ... 1325
Ventavis (Trométamol) ... 3054

Imatinib
Glivec (Mésilate) ... 1221

Imipénem
Tienam ... 2840

Imiquimod
Aldara ... 107

Immunoglobulines anti-D
Rhophylac ... 2429

Immunoglobulines anti-hépatite B
Immunoglobuline de l'hépatite B LFB ... 1338
IVheBex ... 1455
Zutectra ... 3362

Immunoglobulines anti-lymphocytes
Thymoglobuline ... 2830

Immunoglobulines anti-tétaniques
Gammatetanos ... 1180

Immunoglobulines humaines
Clairyg ... 535
Gammatetanos ... 1180
Immunoglobuline de l'hépatite B LFB ... 1338
IVheBex ... 1455
Rhophylac ... 2429
Tégéline ... 2783
Zutectra ... 3362

Indacatérol
Onbrez Breezhaler (Maléate) ... 2100
Ultibro Breezhaler (Maléate) ... 2969

Indapamide
Fludex ... 1111
Fludex LP ... 1111
Bipreterax ... 357
Natrixam LM ... 1921
Preterax ... 2241

Indigotine
Carmyne ... 449

Indinavir
Crixivan (Sulfate) ... 665

Indométacine
Chrono-Indocid ... 509
Indocid ... 1352
Indocollyre ... 1353

Infliximab
Remicade ... 2365
Remsima ... 2376

Ingénol mébutate
Picato ... 2201

Inosine
Catacol (Monophosphate disodique) ... 455
Correctol (Monophosphate disodique) ... 619

Inosine acédobène dimépranol
Isoprinosine ... 1448

Insuline asparte
Fiasp ... 1073
Fiasp FlexTouch ... 1073
Fiasp Penfill ... 1073
NovoMix 30 FlexPen ... 2029
NovoMix 30 Penfill ... 2029
NovoMix 50 FlexPen ... 2029
NovoMix 70 FlexPen ... 2029
NovoRapid ... 2033
NovoRapid FlexPen ... 2033
NovoRapid Penfill ... 2033
NovoRapid PumpCart ... 2033

Insuline dégludec
Xultophy ... 3232

Insuline détémir
Levemir FlexPen ... 1627
Levemir Innolet ... 1627
Levemir Penfill ... 1627

Insuline glargine
Abasaglar ... 1
Insuline Lantus ... 1410
Insuline Lantus SoloStar ... 1410
InsulineToujeo ... 1413

Insuline glulisine
Insuline Apidra ... 1404
Insuline Apidra SoloStar ... 1404

Insuline humaine biogénétique
Insuline Actrapid ... 1402
Insuline Actrapid Penfill ... 1402
Insuline Insulatard ... 1402
Insuline Insulatard FlexPen ... 1402
Insuline Insulatard InnoLet ... 1402
Insuline Insulatard Penfill ... 1402
Insuline Insuman Implantable ... 1406
Insuline Insuman Infusat ... 1409
Insuline Mixtard 30 ... 1402
Insuline Umuline NPH ... 1401
Insuline Umuline NPH KwikPen ... 1401
Insuline Umuline Profil 30 ... 1401
Insuline Umuline Profil 30 KwikPen ... 1401
Insuline Umuline Rapide ... 1401

Insuline humaine biogénétique isophane
Insuline Insulatard ... 1402
Insuline Insulatard FlexPen ... 1402
Insuline Insulatard InnoLet ... 1402
Insuline Insulatard Penfill ... 1402
Insuline Umuline NPH ... 1401
Insuline Umuline NPH KwikPen ... 1401
Insuline Umuline Profil 30 ... 1401
Insuline Umuline Profil 30 KwikPen ... 1401

Insuline lispro
Insuline Humalog ... 1398
Insuline Humalog KwikPen ... 1397
Insuline Humalog Mix25 ... 1398
Insuline Humalog Mix25 KwikPen ... 1398
Insuline Humalog Mix50 ... 1398
Insuline Humalog Mix50 KwikPen ... 1398

Interféron alfa
IntronA ... 1418
Pegasys (Monométhoxy-polyéthylène glycol) ... 2176
Roféron-A ... 2472

Interféron bêta
Avonex ... 282
Betaferon ... 329
Extavia ... 1020
Plegridy ... 2212
Rebif ... 2352

Interleukine
Voir : Aldesleukine

Iobitridol
Xenetix 250 ... 3209
Xenetix 300 ... 3209
Xenetix 350 ... 3209

Iode
Betadine ... 324
Betadine Dermique ... 325
Betadine Scrub ... 327
Cordarone (Chlorhydrate) ... 609
Cynomel (Sodium) ... 687
Iodure de potassium Pharmacie Centrale des Armées (Potassium) ... 1425
Ioméron 150 ... 1426
Ioméron 250 ... 1426
Ioméron 300 ... 1426
Ioméron 350 ... 1426
Ioméron 400 ... 1426
Iopamiron 200 ... 1428
Iopamiron 300 ... 1428
Iopamiron 370 ... 1428
Levothyrox ... 1638
Lipiodol Ultra-Fluide ... 1652
L-Thyroxine Serb ... 1689
Omnipaque 180 ... 2094
Omnipaque 240 ... 2094
Omnipaque 300 ... 2094
Omnipaque 350 ... 2094
Optiject 240 ... 2122
Optiject 300 ... 2122
Optiject 350 ... 2122
Optiray 300 ... 2124
Optiray 350 ... 2124
Telebrix 12 Sodium (Sodium) ... 2792
Telebrix Gastro (Méglumine) ... 2789
Telebrix Hystéro (Méglumine) ... 2790
Ultravist 300 ... 2980
Ultravist 370 ... 2978
Visipaque 270 ... 3127
Visipaque 320 ... 3127
Betadine Alcoolique ... 326
Euthyral (Sodium) ... 989
Gastrografine (Méglumine, Sodium) ... 1188
Junimin (Potassium) ... 1503
Nutryelt (Potassium) ... 2055
Suppliven (Potassium) ... 2690

Iodixanol
Visipaque 270 ... 3127
Visipaque 320 ... 3127

Iodure
Voir : Iode

Iohexol
Omnipaque 180 ... 2094
Omnipaque 240 ... 2094
Omnipaque 300 ... 2094
Omnipaque 350 ... 2094

Ioméprol
Ioméron 150 ... 1426
Ioméron 250 ... 1426
Ioméron 300 ... 1426
Ioméron 350 ... 1426
Ioméron 400 ... 1426

Iopamidol
Iopamiron 200 ... 1428
Iopamiron 300 ... 1428
Iopamiron 370 ... 1428

Iopromide
Ultravist 300 ... 2980
Ultravist 370 ... 2978

Ioversol
Optiject 240 ... 2122
Optiject 300 ... 2122
Optiject 350 ... 2122
Optiray 300 ... 2124
Optiray 350 ... 2124

Ipilimumab
Yervoy ... 3250

Ipratropium bromure
Atrovent ... 263
Bronchodual ... 405

Irbésartan
Aprovel ... 171
CoAprovel ... 566

Isavuconazole
Cresemba ... 658

Isavuconazonium sulfate
Cresemba ... 658

Isoconazole
Fazol (Nitrate) ... 1052

Isoflurane
Forène ... 1127

Isoniazide
Rifater ... 2438
Rifinah ... 2441

Isosorbide dinitrate
Isocard ... 1447
Risordan ... 2447

Isotrétinoïne
Acnétrait 40mg ... 17
Acnétrait Gé 5mg ... 17
Acnétrait Gé 10mg ... 17
Acnétrait Gé 20mg ... 17
Contracné 40mg ... 595
Contracné Gé 5mg ... 595
Contracné Gé 10mg ... 595
Contracné Gé 20mg ... 595
Curacné 40mg ... 675
Curacné Gé 5mg ... 675
Curacné Gé 10mg ... 675
Curacné Gé 20mg ... 675
Procuta 40mg ... 2273
Procuta Gé 5mg ... 2273
Procuta Gé 10mg ... 2273
Procuta Gé 20mg ... 2273
Roaccutane ... 2458

Ispaghul
Spagulax ... 2626
Spagulax mucilage pur ... 2627
Spagulax sans sucre ... 2626
Transilane ... 2894
Transilane sans sucre ... 2895
Parapsyllium ... 2171

Isradipine
Icaz LP ... 1316

Ivabradine
Procoralan (Chlorhydrate) ... 2270

Ivermectine
Soolantra ... 2617
Stromectol ... 2686

Ixékizumab
Taltz ... 2729

Josamycine
Josacine cp dispersible (Propionate) ... 1500
Josacine cp pelliculé ... 1500
Josacine granulés p susp buv (Propionate) ... 1500

Kaolin
Neutroses ... 1957

Karaya gomme
Voir : Sterculia gomme

Kétoconazole
Ketoconazole HRA ... 1534

Kétoprofène
Bi-Profénid LP ... 365
Kétum gel ... 1541
Kétum Gé cp pelliculé ... 1538
Kétum LP Gé ... 1540
Profémigr ... 2275
Profénid ... 2277
Profénid LP ... 2277
Toprec ... 2879
Skudexum ... 2592

Kétotifène
Monokéto Gé (Fumarate) ... 1855
Zaditen (Fumarate) ... 3255
Zaditen LP (Fumarate) ... 3255
Zalerg (Fumarate) ... 3257
Zalergonium (Fumarate) ... 3257

Labétalol
Trandate (Chlorhydrate) ... 2891

Lacosamide
Vimpat ... 3089

Lactitol
Importal ... 1345

Lactulose
Duphalac ... 833
Melaxib ... 1754
Melaxose ... 1755
Transulose ... 2897

Lamivudine
Epivir ... 934
Zeffix ... 3289
Combivir ... 585
Kivexa ... 1551
Triumeq ... 2920
Trizivir ... 2928

Lamotrigine
Lamictal ... 1582

Lanréotide
Somatuline LP (Acétate) ... 2612

Lansoprazole
Lanzor ... 1594
Ogast ... 2081
Ogastoro ... 2082

Lanthane carbonate
Fosrenol ... 1148

Lapatinib
Tyverb (Tosilate) ... 2965

Latanoprost
Monoprost ... 1856
Xalatan ... 3181
Xalacom ... 3180

Lauromacrogol 400
Aetoxisclérol ... 92
Aetoxisclérol tamponné ... 93

Lédipasvir
Harvoni ... 1258

Léflunomide
Arava ... 188

Lénograstim
Granocyte 13 ... 1241
Granocyte 34 ... 1241

Lenvatinib
Lenvima (Mésilate) ... 1609

Lercanidipine
Lercapress (Chlorhydrate) ... 1617

Létrozole
Fémara ... 1058

Leuproréline
Eligard ... 876
Enantone LP ... 903

Lévétiracétam
Keppra ... 1524
Levidcen ... 1629

Lévobupivacaïne
Chirocaïne (Chlorhydrate) ... 501

Lévocabastine
AllergiFlash (Chlorhydrate) ... 123
Levofree (Chlorhydrate) ... 1637
Lévophta (Chlorhydrate) ... 1637

Lévocarnitine
Lévocarnil ... 1636

Lévocétirizine
Xyzall (Dichlorhydrate) ... 3244

Lévodopa
Duodopa ... 822
Modopar 62,5 ... 1845
Modopar 125 ... 1845
Modopar 125 Dispersible ... 1845
Modopar 250 ... 1845
Modopar LP 125 ... 1845
Sinemet ... 2574
Sinemet LP ... 2575
Stalevo ... 2660

Lévofloxacine
Tavanic ... 2766

Lévofolinate de calcium
Elvorine ... 891

Lévomépromazine
Nozinan cp pelliculé séc (Maléate) ... 2044
Nozinan sol buv (Chlorhydrate) ... 2044
Nozinan sol inj (Chlorhydrate) ... 2044

Lévonorgestrel
Jaydess ... 1488
Kyleena ... 1572
Microval ... 1795
Mirena ... 1824
NorLevo ... 2013
Adepal ... 68
Daily Gé ... 703
FemseptCombi ... 1063
FemseptEvo ... 1065
Leeloo Gé ... 1606
Ludéal Gé ... 1694
Minidril ... 1810
Seasonique ... 2516
Trinordiol ... 2913

Lévothyroxine sodique
Levothyrox ... 1638
L-Thyroxine Serb ... 1689
Euthyral ... 989

Lidocaïne
Dynexan (Chlorhydrate) ... 843
Dynexangival (Chlorhydrate) ... 844
Versatis ... 3060
Xylocaïne (Chlorhydrate) ... 3236
Xylocaïne Nébuliseur (Chlorhydrate) ... 3239
Xylocaïne sans conservateur (Chlorhydrate) ... 3237
Xylocaïne Visqueuse (Chlorhydrate) ... 3240
Xylocard (Chlorhydrate) ... 3241
Anesderm Gé ... 149
Cirkan à la Prednacinolone (Chlorhydrate) ... 534
Emla ... 897
Emlapatch ... 899
Instillagel (Chlorhydrate) ... 1397
Mydrane (Chlorhydrate) ... 1893
Otipax (Chlorhydrate) ... 2157
Panotile (Chlorhydrate) ... 2167
Titanoréine à la lidocaïne ... 2857
Xylocaïne à la Naphazoline (Chlorhydrate) ... 3237
Xylocaïne Adrénaline (Chlorhydrate) ... 3238

Linézolide
Zyvoxid ... 3385

Liothyronine
Cynomel (Sodium) ... 687
Euthyral (Sodium) ... 989

Liraglutide
Victoza ... 3076
Xultophy ... 3232

Lisinopril
Zestril ... 3308
Zestoretic ... 3305

Lithium
Granions de Lithium ... 1240
Lithioderm (Gluconate) ... 1660
Lithium Oligosol (Gluconate) ... 2085
Téralithe (Carbonate) ... 2814
Téralithe LP (Carbonate) ... 2814

Loflazépate d'éthyle
Victan ... 3075

Loméfloxacine
Décalogiflox (Chlorhydrate) ... 717
Logiflox (Chlorhydrate) ... 1668

Lopéramide
Ercestop (Chlorhydrate) ... 944
Imodiumcaps (Chlorhydrate) ... 1339
Imodiumlingual (Chlorhydrate) ... 1341
Imodiumliquicaps (Chlorhydrate) ... 1342
Lopéramide-Lyoc (Chlorhydrate) ... 1677
Imodiumduo (Chlorhydrate) ... 1340

Lopinavir
Kaletra ... 1505

Loprazolam
Havlane (Mésilate) ... 1264

Loratadine
Aerius ... 90
Clarityne ... 544

Lorazépam
Témesta ... 2803

Lormétazépam
Noctamide 2004

Losartan
Cozaar (Potassium) 653
Fortzaar (Potassium) 1139
Hyzaar (Potassium) 1307

Loxapine
Loxapac cp pelliculé (Succinate) ... 1685
Loxapac sol buv 1685
Loxapac sol inj 1685

Luméfantrine
Riamet 2430

Lutropine alfa
Luveris 1703
Pergoveris 2189

Lymécycline
Tétralysal 2819

Lysine
Ketosteril (Acétate) 1537
Revitalose (Chlorhydrate) 2415
Revitalose sans sucre (Chlorhydrate) 2415

Lysozyme
Glossithiase (Chlorhydrate) 1228
Lyso-6 (Chlorhydrate) 1712
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme fraise sans sucre (Chlorhydrate) 1716
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme miel citron sans sucre (Chlorhydrate) 1716
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme sans sucre (Chlorhydrate) 1716

Macrogol
Forlax 1129
Forlaxlib 1130
Transipeg 2896
Transipeglib 2896
Colopeg 583
Fortrans 1136
Klean-Prep 1555
Movicol 1875
MoviPrep 1876

Magnésium
Actapulgite (Silicate) 19
Chlorumagène (Hydroxyde) 505
Granions de Magnésium (Chlorure) 1240
Inexium cp gastrorésistant 1359
Inexium granulés p susp buv 1362
Mag 2 sans sucre (Pidolate) 1719
Maginjectable (Pidolate) 1720
Magnéspasmyl (Lactate) 1720
Mopralpro 1866
Nécyrane (Ritiométan) 1931
Nexium Control 1960
Oligosol Magnésium (Gluconate) ... 2085
Smecta Fraise 2596
Smecta Orange-Vanille 2596
Smectalia 2597
Spasmag injectable (Sulfate) 2629
Aminomix 500 E (Chlorure) 136
Aminomix 800 E (Chlorure) 136
Artisial (Chlorure) 214
Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Carbosymag (Oxyde) 445
Catarstat (Aspartate, Potassium) ... 458
Élévit Vitamine B_9 875
Extraneal (Chlorure) 1023
Gastropulgite (Carbonate, Hydroxyde, Silicate) ... 1189
Gelox (Hydroxyde) 1192
Izinova (Sulfate) 1468
Kabiven (Sulfate) 1503
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium (Hydroxyde) 1718
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium Fruits rouges (Hydroxyde) 1718
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium sans sucre (Hydroxyde) 1718
Maalox Maux d'estomac Hydroxyde d'aluminium / Hydroxyde de magnésium sans sucre Fruits rouges (Hydroxyde) 1718
Magné B_6 (Lactate) 1720
MagnéVie B_6 (Citrate) 1721
Moxydar (Hydroxyde) 1877
Neutricid (Hydroxyde) 1956
Neutroses (Carbonate, Trisilicate) 1957
Omézelis (Thiosulfate) 2092
PeriKabiven (Sulfate) 2190
Picoprep (Oxyde) 2203
Rennie (Carbonate) 2386
Rennie Déflatine sans sucre (Carbonate) 2387
Rennie Orange (Carbonate) 2387
Rennie sans sucre (Carbonate) 2386
Revitalose (Aspartate) 2415
Revitalose sans sucre (Aspartate) 2415
SmofKabiven E (Sulfate) 2597
Spasmag (Sulfate) 2628
Sympathyl (Oxyde) 2706
Uvimag B_6 (Glycérophosphate) 2996
Xolaam (Hydroxyde) 3222

Manganèse
Granions de Manganèse (Sulfate) 1240
Oligosol Manganèse (Gluconate) ... 2085
Élévit Vitamine B_9 (Sulfate) 875
Junimin (Gluconate) 1503
Nutryelt (Gluconate) 2055
Oligocure (Gluconate) 2084
Oligosol Manganèse-Cobalt (Gluconate) 2085
Oligosol Manganèse-Cuivre (Gluconate) 2085
Oligosol Manganèse-Cuivre-Cobalt (Gluconate) 2085
Suppliven (Chlorure) 2690
Tot'héma (Gluconate) 2886

Manidipine
Iperten (Chlorhydrate) 1433

Maprotiline
Ludiomil (Chlorhydrate) 1696

Maraviroc
Celsentri 477

Mébévérine
Duspatalin (Chlorhydrate) 839

Mécasermine
Increlex 1348

Méclozine
Agyrax (Chlorhydrate) 98

Médrogestone
Colprone 584

Médroxyprogestérone
Dépo-Prodasone (Acétate) 747
Dépo-Provera (Acétate) 750

Méfloquine
Lariam (Chlorhydrate) 1597

Méglumine antimoniate
Glucantime 1229

Méglumine benzoate
Fluisédal 1117
Fluisédal sans prométhazine 1118

Mélatonine
Circadin LP 532

Méloxicam
Mobic 1833

Melphalan
Alkéran 122

Mémantine
Ebixa (Chlorhydrate) 847

Ménotropine
Fertistartkit 1069
Menopur 1762

Menthol
Aromasol 209
Balsamorhinol 300
Cliptol 558
Essence Algérienne 967
Glyco-Thymoline 55 1235
Gouttes aux Essences 1240
Synthol 2710

Méphénésine
Décontractyl 728
Décontractyl baume 729

Mépivacaïne
Carbocaïne (Chlorhydrate) 443

Mépolizumab
Nucala 2049

Méquinol
Leucodinine B 1627

Méquitazine
Primalan 2258

Mercaptopurine
Purinéthol 2320

Méropénem
Meronem 1770

Mésalazine
Fivasa 1081
Pentasa 2183

Metformine
Glucophage (Chlorhydrate) 1230
Stagid (Embonate) 2659
Eucreas (Chlorhydrate) 976
Glucovance (Chlorhydrate) 1233
Janumet (Chlorhydrate) 1473
Komboglyze (Chlorhydrate) 1561
Velmetia (Chlorhydrate) 3043

Méthionine
Ketosteril (Hydroxyméthionine sel de Ca) . 1537
Lobamine-Cystéine 1662

Méthocarbamol
Lumirelax 1700

Méthotrexate
Imeth cp séc 1328
Imeth sol inj (Sodium) 1330
Imeth Gé cp 1328
Méthotrexate Bellon 1776
Méthotrexate Biodim 1777
Metoject sol inj stylo 1781
Metoject sol inj cartouche (Sodium) 1779
Nordimet 2009
Novatrex 2023

Méthoxsalène
Méladinine 1754

Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta
Mircera 1822

Méthoxyflurane
Penthrox 2187

Méthyclothiazide
Isobar 1446

Méthyldopa
Aldomet 110

Méthyle aminolévulinate
Metvixia (Chlorhydrate) 1783

Méthylergométrine
Méthergin (Maléate) 1775

Méthylphénidate
Medikinet LM (Chlorhydrate) 1742
Quasym LP (Chlorhydrate) 2328
Ritaline (Chlorhydrate) 2448
Ritaline LP (Chlorhydrate) 2451

Méthylprednisolone
Dépo-Médrol (Acétate) 746
Médrol 1745
Solu-Médrol (Hémisuccinate) 2604

Méthylthioninium hydroxyde
Collyre Bleu Laiter 582

Métoclopramide
Primpéran cp séc (Chlorhydrate) ... 2260
Primpéran sol buv (Chlorhydrate) 2261
Primpéran sol inj (Chlorhydrate) .. 2262
Primpéran suppos séc 2263
Prokinyl LP (Chlorhydrate) 2294
Migpriv (Chlorhydrate) 1801

Métopimazine
Vogalène 3140
Vogalène Lyoc 3140

Métoprolol
Lopressor (Tartrate) 1678
Lopressor LP (Tartrate) 1678
Seloken (Tartrate) 2529
Seloken LP (Tartrate) 2529
Selozok LP (Succinate) 2531
Logimax LP (Succinate) 1669

Métronidazole
Flagyl cp pelliculé 1085
Flagyl ovule 1087
Flagyl sol inj p perf 1086
Flagyl susp buv (Benzoate) 1085
Rozacrème 2485
Rozagel 2485
Rozex 2485
Bi Missilor Gé 348
Birodogyl 366
Pylera 2321
Rodogyl 2470

Métyrapone
Métopirone 1783

Micafungine
Mycamine (Sodium) 1887

Miconazole
Loramyc 1680

Midazolam
Buccolam (Chlorhydrate) 409

Midécamycine
Mosil (Diacétate) 1871

Midodrine
Gutron (Chlorhydrate) 1247

Midostaurine
Rydapt 2488

Mifépristone
Mifégyne 1796

Millepertuis
Mildac 1803
Millepertuis Pileje 1804

Milnacipran
Ixel (Chlorhydrate) 1456

Milrinone
Corotrope 618

Minocycline
Mynocine (Chlorhydrate) 1901
Parocline (Chlorhydrate) 2172

Minoxidil
Alopexy 125
Lonoten 1673
Minoxidil Bailleul 1816

Mirabégron
Betmiga LP 334

Miristalkonium chlorure
Alpagelle 129
Pharmatex cp vaginal 2194

Mirtazapine
Norset 2015

Misoprostol
Gymiso 1248
MisoOne 1827
Artotec 214

Mitotane
Lysodren 1713

Mivacurium chlorure
Mivacron 1828

Mizolastine
Mizollen LM 1830

Moclobémide
Moclamine 1837

Modafinil
Modiodal 1843

Molsidomine
Corvasal 622

Molybdène
Nutryelt (Sodium) 2055
Suppliven (Sodium) 2690

Mométasone
Asmanex Twisthaler (Furoate) 222
Nasonex (Furoate) 1919

Montélukast
Singulair (Sodium) 2577

Morniflumate
Nifluril suppos 1983
Nifluril suppos séc 1984

Moroctocog alfa
ReFacto AF 2356

Morphine
Actiskenan (Sulfate) 29
Morphine Cooper (Chlorhydrate) .. 1867
Morphine Lavoisier sol inj (Chlorhydrate) 1869
Morphine Lavoisier sol inj (Sulfate) 1870
Skenan LP (Sulfate) 2590
Colchimax 578
Izalgi 1462
Lamaline 1581

Moxifloxacine
Izilox (Chlorhydrate) 1463

Moxonidine
Physiotens 2200

Mupirocine
Bactroban (Calcium) 299
Mupiderm 1887

Mycophénolate mofétil
CellCept 473

Mycophénolate sodique
Myfortic 1896

Myrtécaïne
Algésal suractivé 115

Nabumétone
Nabucox 1906

Nadolol
Corgard 617

Nadroparine calcique
Fraxiparine 1159
Fraxodi 1162

Nafaréline
Synarel (Acétate) 2709

Naftazone
Etioven 975

Naftidrofuryl
Diactane Gé (Oxalate) 769
Naftilux (Oxalate) 1908
Praxilène (Oxalate) 2236

Nalméfène
Selincro (Chlorhydrate) 2528

Naloxégol
Moventig (Oxalate) 1873

Naphazoline
Collyre Bleu Laiter (Nitrate) 582
Dérinox (Nitrate) 751
Xylocaïne à la Naphazoline (Nitrate) 3237

Naproxène
Alevetabs (Sodium) 112
Antalnox Gé (Sodium) 159
Apranax 750 mg 168
Apranax 500 mg (Sodium) 168
Apranax 250 mg (Sodium) 168
Naprosyne 1910

Naratriptan
Naramig (Chlorhydrate) 1913

Natalizumab
Tysabri 2962

Nébivolol
Nébilox (Chlorhydrate) 1929
Temerit (Chlorhydrate) 2799
CoNébilox (Chlorhydrate) 593
Temeritduo (Chlorhydrate) 2800

Nédocromil
Tilavist (Sodium) 2843

Néfopam
Acupan (Chlorhydrate) 50

Nélarabine
Atriance 252

Néomycine
Antibio-Synalar (Sulfate) 164
Atébémyxine (Sulfate) 251
Cébémyxine (Sulfate) 461
Chibro-Cadron (Sulfate) 499
Cidermex (Sulfate) 514
Maxidrol (Sulfate) 1737
Panotile (Sulfate) 2167
Polygynax (Sulfate) 2221
Polygynax Virgo (Sulfate) 2221

Néosynéphrine
Voir : Phényléphrine

Nétupitant
Akynzeo 100

Névirapine
Viramune 3095
Viramune LP 3100

Niaouli essence
Gomenol Soluble 1236
Huile Gomenolée 1285
Vaseline Gomenolée 3032
Coquelusédal 608
Coquelusédal Paracétamol suppos 608

Nicardipine
Loxen (Chlorhydrate) 1686
Loxen LP (Chlorhydrate) 1687

Nickel
Oligosol Zinc-Nickel-Cobalt (Gluconate) 2085

Niclosamide
Trédémine 2900

Nicorandil
Ikorel 1319

Nicotinamide
Bécozyme 314
Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Élévit Vitamine B9 875
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement 1303
Soluvit 2611

Nicotine
Nicopass sans sucre Eucalyptus (Catiorésine carboxylate) 1965
Nicopass sans sucre Menthe fraîcheur 1,5 mg (Catiorésine carboxylate) 1965
Nicopass sans sucre Menthe fraîcheur 2,5 mg (Résinate) 1965
Nicopass sans sucre Réglisse Menthe 1,5 mg (Catiorésine carboxylate) 1965
Nicopass sans sucre Réglisse Menthe 2,5 mg (Résinate) 1965
Nicopatch 1966
Nicorette (Résinate) 1969
Nicorette Fruits sans sucre (Résinate) 1971
Nicorette Inhaleur 1968
Nicorette Menthe fraîche sans sucre (Résinate) 1971
Nicorette Menthe glaciale sans sucre (Résinate) 1971
Nicorette Microtab (Bétadex) 1970
Nicorette sans sucre (Catiorésine carboxylate) 1971
Nicoretteskin 1973
Nicorettespray 1975
Nicotinell Fruit Exotique (Polacriline) 1976
Nicotinell Fruit sans sucre (Polacriline) 1977
Nicotinell Menthe (Bitartrate) 1978
Nicotinell Menthe Fraîcheur sans sucre (Polacriline) 1977
Nicotinell TTS 1979

Nifédipine
Adalate 50
Adalate LP 52
Chronadalate LP 507
Ténordate 2807

Nifuroxazide
Ercéfuryl 944

Nilotinib
Tasigna (Chlorhydrate) 2760

Nilutamide
Anandron 141

Nimodipine
Nimotop 1992

Nintédanib
Ofev (Ésilate) 2075

Nitrendipine
Nidrel 1981

Nitrofurantoïne
Furadantine 1168

Nivolumab
Opdivo 2112

Nomégestrol
Lutényl (Acétate) 1700
Zoely (Acétate) 3328

Nonacog alfa
BeneFIX 317

Nonacog bêta pégol
Refixia 2358

Nonacog gamma
Rixubis 2456

Noréthistérone
Activelle (Acétate) 30
Kliogest (Acétate) 1556
Novofemme (Acétate) 2027
Trisequens (Acétate) 2918

Norfloxacine
Chibroxine 501

Norgestimate
Triafémi 2901

Noscapine
Tussisédal (Résinate) 2954

Nystatine
Auricularum 276
Polygynax 2221
Polygynax Virgo 2221

Ocriplasmine
Jetrea 1491

Octocog alfa
Advate 81
Kogenate Bayer 1560
Kovaltry 1565

Octréotide
Sandostatine (Acétate) 2509
Sandostatine LP (Acétate) 2511
Siroctid (Acétate) 2585

Ofatumumab
Arzerra 216

Ofloxacine
Monoflocet 1854
Monoox 1856
Oflocet 2078
Quinofree 2332

Olanzapine
ZypAdhera (Embonate) 3375
Zyprexa 3379
Zyprexa Velotab 3379

Olaparib
Lynparza 1704

Olivier
B.O.P. 383

Olodatérol
Striverdi Respimat (Chlorhydrate) 2684
Spiolto Respimat (Chlorhydrate) .. 2639

Olopatadine
Opatanol (Chlorhydrate) 2111

Olsalazine
Dipentum (Sodium) 780

Omalizumab
Xolair 3222

Ombitasvir
Viekirax 3079

Oméga 3
Voir : Acides gras oméga 3

Oméprazole
Mopral 1864
Mopralpro (Magnésium) 1866
Zoltum 3341

Omoconazole
Fongamil (Nitrate) 1125

Ondansétron
Setofilm Gé 2549
Zophren cp pelliculé (Chlorhydrate) 3351
Zophren lyoph oral 3351
Zophren sirop (Chlorhydrate) 3351
Zophren sol inj (Chlorhydrate) 3351
Zophren suppos 3351

Opium
Colchimax 578
Izalgi 1462
Lamaline 1581

Or
Granions d'Or 1240
Oligocure 2084
Oligosol Cuivre-Or-Argent 2085

Orlistat
Xenical 3211

Ornidazole
Tibéral 2835

Ornithine
Cétornan (Oxoglurate) 494

Oséltamivir
Tamiflu (Phosphate) 2731

Osimertinib
Tagrisso (Mésilate) 2719

Oxaliplatine
Eloxatine 887

Oxazépam
Séresta 2536

Oxcarbazépine
Trileptal 2909

Oxéladine
Paxéladine (Citrate) 2175

Oxétorone
Nocertone (Fumarate) 2003

Oxiconazole
Fonx (Nitrate) 1126

Oxitriptan
Lévotonine 1639

Oxomémazine
Toplexil 2878
Toplexil sans sucre 2878

Oxybate de sodium
Xyrem 3241

Oxybuprocaïne
Chlorhydrate d'oxybuprocaïne Théa (Chlorhydrate) 504

Oxybutynine
Ditropan (Chlorhydrate) 789
Driptane Gé (Chlorhydrate) 818

Oxymétazoline
Aturgyl (Chlorhydrate) 266
Pernazène (Chlorhydrate) 2192
Déturgylone (Chlorhydrate) 764

Oxytétracycline
Auricularum (Chlorhydrate) 276
Sterdex 2665

Palivizumab
Synagis 2708

Palonosétron
Aloxi (Chlorhydrate) 127
Akynzeo (Chlorhydrate) 100

Pancréas extrait
Creon 656

Pancréatine
Creon 656

Panitumumab
Vectibix 3038

Panobinostat
Farydak (Lactate) 1045

Panthénol
Bepanthen 323
Bépanthène 323
Bécozyme sol inj 314
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement 1303

Pantoprazole
Eupantol (Sodium) 979
Inipomp (Sodium) 1368
Ipraalox (Sodium) 1434

Pantothénate de calcium
Bécozyme cp enrobé 314
Berocca 323
Berocca sans sucre 323
Élévit Vitamine B9 875

Pantothénate de sodium
Soluvit 2611

Papavérine
Acticarbine (Chlorhydrate) 20

Paracétamol
Dafalgan 693
Dafalgan Pédiatrique 699
Dafalganhop 701
Doliprane 795
Doliprane sans sucre 798
DolipraneCaps 799
DolipraneLiquiz 800
DolipraneOrodoz 801
DolipraneTabs 802
Dolko 807
Efferalgan 856
Efferalganmed 860
Geluprane 1194
Panadol 2166
Paralyoc 2171
Actifed Rhume 21
Actifed Rhume Jour et Nuit 22
Actron 43
Algotropyl 116
Céfaline Hauth 463
Codoliprane 570
Coquelusédal Paracétamol 608
Dafalgan Codéine 700
Doli Etat Grippal Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine 794
DolipraneVitamineC 803
Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine 804
DolirhumePro Paracétamol, Pseudoéphédrine et Doxylamine 805
Efferalgan Vitamine C 859
Fervex Etat grippal, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Ad 1070
Fervex Rhume Jour et Nuit 1071
FERVEX Rhume, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Enf sans sucre 1072
Humex Rhume 1285
Ixprim 1460
Izalgi 1462
Klipal Codéine 1558
Lamaline 1581
Lindilane 1643
Prontalgine 2299
Zaldiar 3255

Paraffine
Lansoÿl Framboise 1592
Lansoÿl sans sucre 1593
Restrical Estragon 2400
Restrical Noisette 2400
Dexatopia Gé 766
Dexeryl 766
Dexerylcare 766
Glycérol Vaseline Paraffine Pierre Fabre Santé 1235
Melaxib 1754
Melaxose 1755
Parapsyllium 2171
Transulose 2897

Parécoxib
Dynastat (Sodium) 841

Paritaprévir
Viekirax 3079

Paroxétine
Deroxat (Chlorhydrate) 755
Divarius (Mésilate) 789

Pasiréotide
Signifor pdre et solv p susp inj (Embonate) 2559
Signifor sol inj 2557

Passiflore
Euphytose 984
Passiflorine 2175
Sédatif Tiber 2524

Pazopanib
Votrient (Chlorhydrate) 3155

Pectine
Gélopectose 1192

Pégaspargase
Oncaspar 2102

Pegfilgrastim
Neulasta 1944

Peginterféron alfa
Pegasys 2176

Pegvisomant
Somavert 2614

Pembrolizumab
Keytruda 1545

Pémétrexed
Alimta (Sodium) 116

Pénicillamine
Trolovol 2932

Pénicilline G
Voir : Benzylpénicilline

Pentamidine
Pentacarinat (Isétionate) 2182

Pentosane polysulfate
Hémoclar 1271

Pérampanel
Fycompa 1171

Périndopril
Coversyl (Arginine) 650
Bipreterax (Arginine) 357
Cosimprel (Arginine) 627
Coveram (Arginine) 646
Preterax (Arginine) 2241

Perméthrine
Topiscab 2877

Peroxyde de benzoyle
Curaspot 677
Cutacnyl 679
Epiduo 931

Peroxyde d'hydrogène
Dentex 737

Phénazone
Brulex 409
HEC 1267
Otipax 2157

Phéniramine
Doli Etat Grippal Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine (Maléate) 794
Fervex Etat grippal, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Ad (Maléate) 1070
FERVEX Rhume, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Enf sans sucre (Maléate) 1072

Phénobarbital
Gardénal cp 1186
Gardénal pdre et solv p sol inj (Sodium) 1186
Alepsal 111

Phénol
Brulex 409

Phénoxyméthylpénicilline
Oracilline cp séc 2128
Oracilline susp buv (Benzathine lécithinée) 2128

Phénylalanine
Ketosteril (Calcium) 1537
Revitalose 2415
Revitalose sans sucre 2415

Phényléphrine
Néosynéphrine Faure (Chlorhydrate) 1940
Mydrane (Chlorhydrate) 1893
Mydriasert (Chlorhydrate) 1894

Phényltoloxamine
Biocidan sol p pulv nasale (Citrate) 355

Phloroglucinol
Spasfon-Lyoc 2628
Météoxane 1774
Spasfon 2628

Pholcodine
Biocalyptol 354
Biocalyptol sans sucre 355
Dimétane sans sucre 779
Poléry enf 2220

Phytoménadione
Vitamine K1 Roche 3137
Vitalipide 3132

Pibrentasvir
Maviret 1730

Picloxydine
Vitabact (Dichlorhydrate) 3131

Picosulfate de sodium
Fructines au picosulfate de sodium 1163
Picoprep 2203

Pilocarpine
Isopto-Pilocarpine (Chlorhydrate) 1454
Pilocarpine Faure (Nitrate) 2204
Salagen (Chlorhydrate) 2500

Piméthixène
Calmixène 430

Pinavérium bromure
Dicetel 774

Pipéracilline
Tazocilline (Sodium) 2778

Pipéraquine
Eurartesim (Phosphate) 985

Piracétam
Nootropyl 2007

Pirétanide
Eurelix 988

Pirfénidone
Esbriet 959

Piribédil
Trivastal cp enrobé 2926
Trivastal sol inj (Mésilate) 2927
Trivastal LP 2926

Piroxicam
Brexin (Bétadex) 389
Cycladol (Bétadex) 681
Feldène 1055
Feldène Dispersible 1055
Geldène 1191

Pitolisant
Wakix (Chlorhydrate) 3173

Pivmecillinam
Selexid (Chlorhydrate) 2527

Pixantrone
Pixuvri (Dimaléate) 2206

Plérixafor
Mozobil 1878

Podophyllotoxine
Condyline 592

Pollen extrait allergénique de graminées
Grazax 1244
Oralair 2129

Polymyxine B
Antibio-Synalar (Sulfate) 164
Atébémyxine (Sulfate) 251
Auricularum (Sulfate) 276
Cébémyxine (Sulfate) 461
Framyxone (Sulfate) 1158
Maxidrol (Sulfate) 1737
Panotile (Sulfate) 2167
Polygynax (Sulfate) 2221
Polygynax Virgo (Sulfate) 2221

Polysilane
Voir : Diméticone

Polysorbate
Fluisédal 1117
Fluisédal sans prométhazine 1118
Prorhinel Rhume 2303

Polystyrène sulfonate de calcium
ResiKali 2396

Polystyrène sulfonate de sodium
Kayexalate 1519

Polyvidone
Voir : Povidone

Polyvinylpolypyrrolidone
Voir : Crospovidone

Posaconazole
Noxafil 2037

Potassium
Cozaar (Losartan) 653
Diffu-K (Chlorure) 776
Iodure de potassium Pharmacie Centrale des Armées (Iodure) 1425
Isentress 1438
Kaleorid LP (Chlorure) 1504
Nati-K (Tartrate) 1921
Oligosol Potassium (Gluconate) 2085
Potassium Lavoisier (Chlorure) 505
Tranxène 2897
Alcaphor (Citrate) 102
Aminomix 500 E (Hydroxyde) 136
Aminomix 800 E (Hydroxyde) 136
Artisial (Chlorure, Phosphate) 214
Augmentin 270
Catarstat (Aspartate, Magnésium) 458
Claventin 546
Colopeg (Chlorure) 583
Éductyl ad (Tartrate) 853
Éductyl enf (Tartrate) 853
Foncitril (Citrate) 1125
Fortrans (Chlorure) 1136
Fortzaar (Losartan) 1139
Hyzaar (Losartan) 1307
Izinova (Sulfate) 1468
Junimin (Iodure) 1503
Kabiven (Chlorure) 1503
Klean-Prep (Chlorure) 1555
Movicol (Chlorure) 1875
MoviPrep (Chlorure) 1876
Nutryelt (Iodure) 2055
PeriKabiven (Chlorure) 2190
Sédatif Tiber (Bromure) 2524
SmofKabiven E (Chlorure) 2597
Soludactone (Canrénoate) 2603
Suppliven (Iodure) 2690

Poussière de maison extrait allergénique d'acarien
Acarizax 11

Povidone
Bolinan 376
Dulcilarmes 821
Fluidabak 1115
Nutrivisc 2052
Unifluid 2988
Poly-Karaya 2222

Povidone iodée
Betadine 324
Betadine Dermique 325
Betadine Scrub 327
Betadine Alcoolique 326

Pralidoxime
Contrathion (Méthylsulfate) 600

Pramipexole
Sifrol (Dichlorhydrate) 2554

Pramocaïne
Tronothane (Chlorhydrate) 2933

Prasugrel
Efient (Chlorhydrate) 866

Pravastatine
Vasten (Sodium) 3034

Prazépam
Lysanxia 1711

Praziquantel
Biltricide 347

Prazosine
Alpress LP (Chlorhydrate) 130
Minipress (Chlorhydrate) 1812

Prednisolone
Hydrocortancyl (Acétate) 1300
Solupred (Méta-sulfobenzoate sodique) 2609
Cortisal 622
Déliproct (Caproate) 732
Dérinox 751
Déturgylone (Phosphate) 764

Prednisone
Cortancyl 620

Prégabaline
Lyrica 1706
Prégabaline Pfizer 2237

Prilocaïne
Baritekal (Chlorhydrate) 300
Anesderm Gé 149
Emla 897
Emlapatch 899

Primidone
Mysoline 1904

Pristinamycine
Pyostacine 2324

Procarbazine
Natulan (Chlorhydrate) 1924

Progestérone
Crinone 664
Estima Gé 967
Progestan Gé 2282
Progestogel 2284
Progiron 2284
Utrogestan 2994
Florgynal 1102
Trophigil 2934

Proguanil
Malarone (Chlorhydrate) 1721

Promégestone
Surgestone 2693

Promestriène
Colpotrophine 584

Prométhazine
Phénergan cp enrobé (Chlorhydrate) 2196
Phénergan crème 2198
Phénergan sirop (Chlorhydrate) 2196
Phénergan sol inj (Chlorhydrate) 2197
Algotropyl (Chlorhydrate) 116
Fluisédal (Chlorhydrate) 1117
Rhinathiol Prométhazine (Chlorhydrate) 2425
Tussisédal (Résinate) 2954

Propafénone
Rythmol (Chlorhydrate) 2494

Propériciazine
Neuleptil 1945

Propofol
Diprivan 781

Propranolol
Hémangiol (Chlorhydrate) 1269

Propylthiouracile
Propylex 2303

Protamine sulfate
Protamine Choay 2306

Protéine C humaine
Protexel 2306
Kanokad 1513

Protéine S humaine
Kanokad 1513

Prucalopride
Resolor (Succinate) 2399

Prunier d'Afrique
Tadenan 2713

Pseudoéphédrine
Actifed Rhume (Chlorhydrate) 21
Actifed Rhume Jour et Nuit (Chlorhydrate) 22
Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine (Chlorhydrate) 804
DolirhumePro Paracétamol, Pseudoéphédrine et Doxylamine (Chlorhydrate) 805
Fervex Rhume Jour et Nuit (Chlorhydrate) 1071
Humex Rhume (Chlorhydrate) 1285
Rhinadvil rhume ibuprofène pseudoéphédrine (Chlorhydrate) 2423

Pyrantel
Helmintox 250mg (Embonate) 1268
Helmintox Gé 125mg (Embonate) 1268
Helmintox Gé 125mg/2,5ml (Embonate) 1268

Pyrazinamide
Pirilène 2205
Rifater 2438

Pyridostigmine bromure
Mestinon LP 1772

Pyridoxine
Bécilan (Chlorhydrate) 309
Dermo 6 (Chlorhydrate) 752
Bécozyme (Chlorhydrate) 314
Berocca (Chlorhydrate) 323
Berocca sans sucre (Chlorhydrate) 323
Catarstat (Chlorhydrate) 458
Cystine B_6 Bailleul (Chlorhydrate) 692
Élévit Vitamine B_9 (Chlorhydrate) 875
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement (Chlorhydrate) 1303
Lyso-6 (Chlorhydrate) 1712
Magné B_6 (Chlorhydrate) 1720
MagnéVie B_6 (Chlorhydrate) 1721
Princi-B (Chlorhydrate) 2264
Soluvit (Chlorhydrate) 2611
Uvimag B_6 (Chlorhydrate) 2996
Vitamine B_1-B_6 Bayer (Chlorhydrate) 3133

Pyriméthamine
Malocide 1723

Quétiapine
Xeroquel LP (Fumarate) 3212

Quinapril
Acuitel (Chlorhydrate) 47
Acuilix (Chlorhydrate) 44

Quinidine
Quinimax cp pelliculé séc (Chlorhydrate) 2331
Quinimax sol inj (Gluconate) 2332

Quinine
Surquina (Chlorhydrate) 2695
Hexaquine (Benzoate) 1277
Okimus (Benzoate) 2084
Quinimax cp pelliculé séc (Chlorhydrate) 2331
Quinimax sol inj (Gluconate) 2332

Quinisocaïne
Quotane (Chlorhydrate) 2334
Rectoquotane (Chlorhydrate) 2356

Racécadotril
Tiorfan 2854
Tiorfanor 2855
Tiorfast 2856

Radium-223
Xofigo (Chlorure) 3219

Raloxifène
Evista (Chlorhydrate) 997
Optruma (Chlorhydrate) 2126

Raltégravir
Isentress (Potassium) 1438

Ramipril
Triatec ... 2902
Cotriatec ... 641

Ramucirumab
Cyramza ... 687

Ranibizumab
Lucentis ... 1690

Ranitidine
Azantac (Chlorhydrate) ... 286

Rasagiline
Azilect (Mésilate) ... 290

Rasburicase
Fasturtec ... 1051

Régorafénib
Stivarga ... 2670

Rémifentanil
Ultiva ... 2973

Répaglinide
NovoNorm ... 2031

Réserpine
Tensionorme ... 2812

Reslizumab
Cinqaero ... 530

Résorcine
Synthol ... 2710

Rétinol
A 313 caps molle (Palmitate) ... 1
A 313 pom ... 1
Vitamine A Faure ... 3132
Vitamine A Nepalm (Palmitate) ... 3132
Cirkan à la Prednacinolone (Palmitate) ... 534
Élévit Vitamine B9 (Palmitate) ... 875
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement ... 1303
Mitosyl Irritations ... 1828
Solacy (Acétate) ... 2600
Solacy Pédiatrique (Acétate) ... 2600
Uvestérol vitaminé A, D, E, C ... 2995
Vitalipide (Palmitate) ... 3132

Ribavirine
Copegus ... 604
Rebetol ... 2343

Riboflavine
Béflavine ... 316
Bécozyme cp enrobé ... 314
Bécozyme sol inj (Phosphate de sodium) ... 314
Berocca ... 323
Berocca sans sucre (Phosphate de sodium) ... 323
Élévit Vitamine B9 ... 875
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement (Phosphate de sodium) ... 1303
Soluvit (Phosphate de sodium) ... 2611

Rifabutine
Ansatipine ... 156

Rifampicine
Rifadine gél ... 2433
Rifadine pdre et solv p sol p perf (Sodium) ... 2435
Rifadine susp buv ... 2433
Rimactan ... 2445
Rifater ... 2438
Rifinah ... 2441

Rifamycine
Rifamycine Chibret (Sodium) ... 2438

Rilménidine
Hyperium (Dihydrogénophosphate) ... 1304

Rilpivirine
Eviplera (Chlorhydrate) ... 990
Odefsey (Chlorhydrate) ... 2060

Riluzole
Rilutek ... 2444
Teglutik ... 2785

Riociguat
Adempas ... 61

Ritiométan
Nécyrane (Magnésium) ... 1931

Ritonavir
Norvir ... 2017
Kaletra ... 1505
Viekirax ... 3079

Rituximab
Truxima ... 2944

Rivaroxaban
Xarelto ... 3191

Rivastigmine
Exelon dispositif transdermique ... 1007
Exelon gél (Hydrogénotartrate) ... 1005
Exelon sol buv (Hydrogénotartrate) ... 1005

Rizatriptan
Maxalt (Benzoate) ... 1733
MaxaltLyo (Benzoate) ... 1735

Rocuronium bromure
Esmeron ... 964

Rolapitant
Varuby (Chlorhydrate) ... 3030

Romiplostim
Nplate ... 2046

Ropinirole
Adartrel (Chlorhydrate) ... 54
Requip (Chlorhydrate) ... 2393
Requip LP ... 2395

Ropivacaïne
Naropeine (Chlorhydrate) ... 1914

Rosuvastatine
Crestor (Calcium) ... 661

Rotigotine
Neupro ... 1950

Roxithromycine
Rulid ... 2487

Rufinamide
Inovelon ... 1391

Rutoside
Esberiven Fort ... 959
Véliten ... 3043

Ruxolitinib
Jakavi (Phosphate) ... 1470

Sacubitril
Entresto ... 917

Salbutamol
Airomir Autohaler (Sulfate) ... 98
Salbumol (Sulfate) ... 2502
Salbumol Fort (Sulfate) ... 2503
Ventoline (Sulfate) ... 3057

Salmétérol
Serevent (Xinafoate) ... 2540
Serevent Diskus (Xinafoate) ... 2540
Seretide (Xinafoate) ... 2537
Seretide Diskus (Xinafoate) ... 2537

Saproptérine
Kuvan (Chlorhydrate) ... 1570

Sarilumab
Kevzara ... 1542

Saxagliptine
Onglyza (Chlorhydrate) ... 2106
Komboglyze (Chlorhydrate) ... 1561

Scopolamine
Scopoderm TTS ... 2514
Scopolamine Cooper (Bromhydrate) ... 2515

Secnidazole
Secnol ... 2522

Sécukinumab
Cosentyx ... 623

Sélénium
Granions de Sélénium ... 1240
Oligosol Sélénium (Sodium) ... 2085
Junimin (Sodium) ... 1503
Nutryelt (Sodium) ... 2055
Suppliven (Sodium) ... 2690

Séné
Herbesan ... 1277

Serenoa repens
Permixon ... 2191
Prodinan ... 2275

Sertaconazole
Monazol (Nitrate) ... 1850

Sertraline
Zoloft (Chlorhydrate) ... 3337

Sévélamer
Renagel (Chlorhydrate) ... 2383
Renvela (Carbonate) ... 2388

Sévoflurane
Sevorane ... 2551

Sildénafil
Revatio (Citrate) ... 2408
Viagra (Citrate) ... 3070

Silice
Gélopectose ... 1192

Silodosine
Silodyx ... 2564

Silymarine
Légalon ... 1609

Siméticone
Carbosylane ... 444
Carbosymag ... 445
Imodiumduo ... 1340
Météoxane ... 1774
Polysilane Delalande ... 2222
Rennie Déflatine sans sucre ... 2387

Simvastatine
Zocor ... 3324
Inegy ... 1354

Sirolimus
Rapamune ... 2339

Sitagliptine
Januvia (Phosphate) ... 1476
Xelevia (Phosphate) ... 3200
Janumet (Phosphate) ... 1473
Velmetia (Phosphate) ... 3043

Sofosbuvir
Sovaldi ... 2621
Epclusa ... 926
Harvoni ... 1258

Soja huile
Kabiven ... 1503
PeriKabiven ... 2190
Piasclédine ... 2201
SmofKabiven ... 2597
SmofKabiven E ... 2597

Solifénacine
Vesicare (Succinate) ... 3063

Somatropine
Genotonorm ... 1195
Genotonorm Miniquick ... 1195
Norditropine Nordiflex ... 2012
Norditropine Simplexx ... 2012
NutropinAq ... 2053
Omnitrope ... 2097
Saizen ... 2498
Umatrope ... 2981

Sonidégib
Odomzo (Phosphate) ... 2066

Sorafénib
Nexavar (Tosilate) ... 1957

Sorbitol
Sorbitol Delalande ... 2619
Hépargitol ... 1273
Microlax Bébé sorbitol citrate et laurilsulfoacétate de sodium ... 1791
Microlax sorbitol citrate et laurilsulfoacétate de sodium ... 1790

Soufre
Granions de Soufre (Sodium) ... 1240
Oligosol Soufre (Sodium) ... 2085
SonoVue ... 2616
Actisoufre (Sodium) ... 30
Omézelis (Magnésium) ... 2092
Solacy ... 2600
Solacy Pédiatrique ... 2600

Spiramycine
Rovamycine cp pelliculé ... 2483
Rovamycine lyoph p us parentéral (Adipate) ... 2484
Bi Missilor Gé ... 348
Birodogyl ... 366
Rodogyl ... 2470

Spironolactone
Aldactone ... 105
Spiroctan ... 2647
Spironolactone Pfizer ... 2649
Aldactazine ... 103
Spironolactone Altizide Pfizer ... 2650

Sterculia gomme
Poly-Karaya ... 2222

Stiripentol
Diacomit ... 767

Succimer
Succicaptal ... 2689

Sucralfate
Kéal ... 1519
Ulcar ... 2969

Sufentanil
Zalviso (Citrate) ... 3262

Sugammadex
Bridion (Sodium) ... 396

Sulbactam
Unacim (Sodium) ... 2983

Sulbutiamine
Arcalion ... 191

Sulfadiazine
Flammazine (Argent) ... 1088

Sulfaméthizol
Rufol ... 2486

Sulfaméthoxazole
Bactrim ... 297
Bactrim Forte ... 297

Sulfasalazine
Salazopyrine ... 2501

Sulindac
Arthrocine ... 212

Sulpiride
Dogmatil 792
Dogmatil sans sucre 792

Sulprostone
Nalador 1908

Sumatriptan
Imigrane cp pelliculé (Succinate) 1332
Imigrane sol inj (Succinate) 1332
Imigrane sol p pulv nasale 1332
Imiject (Succinate) 1334

Sunitinib
Sutent (Malate) 2695

Suxaméthonium
Celocurine (Chlorure) 477
Suxaméthonium Biocodex (Chlorure) 2700

Tacrolimus
Adoport 71
Advagraf LP 78
Envarsus LP 923
Modigraf 1840
Prograf 2285
Protopic 2306

Tadalafil
Adcirca 59
Cialis 511

Tafamidis
Vyndaqel (Méglumine) 3171

Tamoxifène
Nolvadex (Citrate) 2006

Tamsulosine
Josir LP (Chlorhydrate) 1501
Mecir LP (Chlorhydrate) 1740
Omexel LP (Chlorhydrate) 2091
Omix LP (Chlorhydrate) 2093
Combodart (Chlorhydrate) 588

Tazarotène
Zorac 3354

Tazobactam
Tazocilline (Sodium) 2778
Zerbaxa (Sodium) 3303

Tédizolid
Sivextro cp pelliculé (Phosphate) 2587
Sivextro pdre p sol à diluer p perf (Phosphate disodique) 2587

Téduglutide
Revestive 2413

Téicoplanine
Targocid 2748

Telbivudine
Sebivo 2519

Télithromycine
Ketek 1531

Telmisartan
Micardis 1785
Pritor 2264
MicardisPlus 1787
PritorPlus 2267
Twynsta 2955

Témozolomide
Temodal 2804

Temsirolimus
Torisel 2882

Ténectéplase
Métalyse 1772

Ténofovir alafénamide
Genvoya (Fumarate) 1200
Odefsey (Fumarate) 2060

Ténofovir disoproxil
Viread (Fumarate) 3105
Atripla (Fumarate) 254
Eviplera (Fumarate) 990
Stribild (Fumarate) 2677
Truvada (Fumarate) 2938

Ténonitrozole
Atrican 253

Terbinafine
Fungster Gé (Chlorhydrate) 1167
Lamisil (Chlorhydrate) 1586
Lamisilate (Chlorhydrate) 1589
Lamisilate Monodose (Chlorhydrate) 1589
LamisilDermGel 1590

Terbutaline
Bricanyl (Sulfate) 393
Bricanyl LP (Sulfate) 393
Bricanyl Turbuhaler (Sulfate) 395

Tériflunomide
Aubagio 267

Tériparatide
Forsteo 1134

Terlipressine
Glypressine (Acétate) 1236
Haemopressin (Acétate) 1251
Variquel (Acétate) 3021

Terpine
Pulmofluide simple 2316

Terpinéol
Calyptol Inhalant 433

Tertatolol
Artex (Chlorhydrate) 210

Testostérone
Androgel 145
Androtardyl (Énantate) 148
Nebido (Undécanoate) 1928
Pantestone (Undécanoate) 2170

Tétrabénazine
Xenazine 3208

Tétracaïne
Solutricine Maux de gorge Tétracaïne (Chlorhydrate) 2611
Tétracaïne Théa (Chlorhydrate) 2818
Drill (Chlorhydrate) 816
Drill Citron Menthe (Chlorhydrate) 816
Drill Maux de gorge (Chlorhydrate) 815
Drill Miel rosat (Chlorhydrate) 816
Drill sans sucre (Chlorhydrate) 816
Drill sans sucre Anis Menthe (Chlorhydrate) 816
Drill sans sucre Pamplemousse (Chlorhydrate) 816
Eludril collutoire (Chlorhydrate) 890

Tétracosactide
Synacthène 2706
Synacthène Retard 2707

Tétracycline
Pylera (Chlorhydrate) 2321

Tétradécyl sulfate de sodium
Trombovar 2933

Théophylline
Dilatrane LP 778
Euphylline L.A. 983
Théostat LP 2828

Thiamazol
Thyrozol 2832

Thiamine
Bévitine (Chlorhydrate) 341
Bécozyme cp enrobé (Nitrate) 314
Bécozyme sol inj (Chlorhydrate) 314
Berocca (Nitrate) 323
Berocca sans sucre (Chlorhydrate ester phosphorique) 323
Élévit Vitamine B_9 *(Nitrate)* 875
Hexaquine (Chlorhydrate) 1277
Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement (Chlorhydrate) 1303
Princi-B (Nitrate) 2264
Soluvit (Nitrate) 2611
Vitamine B_1-B_6 *Bayer (Chlorhydrate)* 3133

Thiamphénicol
Thiophénicol 2830

Thiocolchicoside
Miorel sol inj 1821
Miorel Gé gél 1820

Thiosulfate
Granions de Soufre (Sodium) 1240
Oligosol Soufre (Sodium) 2085
Omézelis (Magnésium) 2092

Thrombine humaine
TachoSil 2712

Thymol
Glyco-Thymoline 55 1235

Tiagabine
Gabitril (Chlorhydrate) 1175

Tianeptine
Stablon (Sodium) 2658

Tiapride
Tiapridal (Chlorhydrate) 2833

Tibolone
Livial 1660

Ticagrélor
Brilique 398

Ticarcilline
Claventin (Sodium) 546

Ticlopidine
Ticlid (Chlorhydrate) 2836

Tiémonium méthylsulfate
Colchimax 578

Tigécycline
Tygacil 2959

Tilbroquinol
Intétrix 1418

Tiliquinol
Intétrix (Laurylsulfate) 1418

Timolol
Geltim LP (Maléate) 1193
Ophtim (Maléate) 2120
Timabak (Maléate) 2846
Timacor (Maléate) 2848
Timolol Alcon (Maléate) 2849
Timoptol (Maléate) 2851
Timoptol LP (Maléate) 2852
Azarga (Maléate) 288
Cosopt (Maléate) 631
Dualkopt (Maléate) 819
DuoTrav (Maléate) 831
Ganfort (Maléate) 1181
Moducren (Maléate) 1847
Xalacom (Maléate) 3180

Tinzaparine sodique
Innohep 1375

Tioguanine
Lanvis 1593

Tiotropium bromure
Spiriva 2642
Spiriva Respimat 2644
Spiolto Respimat 2639

Tipiracil
Lonsurf (Chlorhydrate) 1674

Tipranavir
Aptivus 173

Tiratricol
Téatrois 2780

Tixocortol
Pivalone (Pivalate) 2205
Rhinadvil maux de gorge tixocortol chlorhexidine (Pivalate) 2422
Thiovalone (Pivalate) 2830

Tobramycine
Nebcine (Sulfate) 1927
Tobi 2862
Tobi Podhaler 2864
Tobrabact Gé 2866
Tobrex 2868
Tobradex 2867

Tocilizumab
RoActemra 2458

Toltérodine
Détrusitol (Tartrate) 763

Tolvaptan
Jinarc 1497

Topotécane
Hycamtin (Chlorhydrate) 1296

Toxine botulinique
Dysport 844
NeuroBloc 1953

Tramadol
Biodalgic Gé (Chlorhydrate) 356
Contramal (Chlorhydrate) 597
Contramal LP (Chlorhydrate) 599
Monoalgic LP (Chlorhydrate) 1851
Monocrixo LP (Chlorhydrate) 1852
Takadol (Chlorhydrate) 2726
Topalgic (Chlorhydrate) 2874
Topalgic LP (Chlorhydrate) 2876
Zumalgic (Chlorhydrate) 3361
Ixprim (Chlorhydrate) 1460
Skudexum (Chlorhydrate) 2592
Zaldiar (Chlorhydrate) 3255

Tramétinib
Mekinist (Diméthylsulfoxyde) 1749

Trandolapril
Odrik 2069
Tarka LP 2752

Travoprost
Travatan 2899
DuoTrav 831

Tréprostinil
Remodulin (Sodium) 2372

Trétinoïne
Acnétrait 40mg 17
Acnétrait Gé 5mg 17
Acnétrait Gé 10mg 17
Acnétrait Gé 20mg 17
Contracné 40mg 595
Contracné Gé 5mg 595
Contracné Gé 10mg 595
Contracné Gé 20mg 595
Curacné 40mg 675
Curacné Gé 5mg 675
Curacné Gé 10mg 675
Curacné Gé 20mg 675
Effederm 853
Kétrel 1538

Procuta 40mg ... 2273
Procuta Gé 5mg ... 2273
Procuta Gé 10mg ... 2273
Procuta Gé 20mg ... 2273
Roaccutane ... 2458
Vesanoïd ... 3061
Érylik ... 953
Zanea ... 3264

Triamcinolone
Hexatrione (Hexacétonide) ... 1278
Nasacort (Acétonide) ... 1918
Cidermex (Acétonide) ... 514
Localone (Acétonide) ... 1662

Triamtérène
Isobar ... 1446
Prestole ... 2240

Triclabendazole
Egaten ... 870

Triclocarban
Cutisan ... 680
Solubacter ... 2603

Trifluridine
Virophta ... 3125
Lonsurf ... 1674

Trihexyphénidyle
Artane (Chlorhydrate) ... 210
Parkinane LP (Chlorhydrate) ... 2172

Trimébutine
Débricalm (Maléate) ... 715
Débridat cp pelliculé (Maléate) ... 716
Débridat granulés p susp buv ... 716
Débridat sol inj (Maléate) ... 716

Trimétazidine
Vastarel (Dichlorhydrate) ... 3033
Vastarel LM (Dichlorhydrate) ... 3032

Triméthoprime
Delprim ... 732
Bactrim ... 297
Bactrim Forte ... 297

Triméthylphloroglucinol
Spasfon ... 2628

Trimipramine
Surmontil cp (Maléate) ... 2694
Surmontil sol buv (Mésilate) ... 2694

Trinitrine
Nitriderm TTS ... 2000
Trinipatch ... 2912

Triphosadénine
Atépadène (Sodium) ... 251

Triprolidine
Actifed Rhume (Chlorhydrate) ... 21

Triptoréline
Décapeptyl ... 718
Décapeptyl LP (Embonate) ... 719
Salvacyl LP (Embonate) ... 2505

Trolamine
Biafine ... 343
Biafineact ... 344

Trométamol
Monuril (Fosfomycine) ... 1863
Uridoz (Fosfomycine) ... 2992
Ventavis (Iloprost) ... 3054
Alcaphor (Citrate) ... 102
Soludactone ... 2603

Tropatépine
Lepticur (Chlorhydrate) ... 1617

Tropicamide
Mydriaticum ... 1895
Mydrane ... 1893
Mydriasert ... 1894

Trospium chlorure
Ceris ... 486

Troxérutine
Rhéoflux ... 2422
Veinamitol ... 3041
Ginkor Fort ... 1215

Tuaminoheptane
Rhinofluimucil (Sulfate) ... 2427

Turoctocog alfa
Novoeight ... 2026

Ulipristal
EllaOne (Acétate) ... 883

Uméclidinium bromure
Incruse ... 1350
Anoro ... 154

Urapidil
Eupressyl gél ... 984
Eupressyl sol inj (Chlorhydrate) ... 985
Médiatensyl ... 1742

Urée
Amycor Onychoset ... 140

Urée 13C
Helicobacter Test INFAI ... 1267

Uridine
Uteplex (Phosphate, Sodium) ... 2994

Urofollitropine
Fostimonkit ... 1149

Valaciclovir
Zelitrex (Chlorhydrate) ... 3295

Valériane
Arkogélules Valériane ... 206
Euphytose ... 984
Spasmine ... 2630
Tranquital ... 2894

Valganciclovir
Rovalcyte (Chlorhydrate) ... 2476

Valpromide
Dépamide ... 744

Valsartan
Nisis ... 1994
Tareg ... 2743
Cotareg ... 635
Entresto ... 917
Exforge ... 1009
Exforge HCT ... 1013
Nisisco ... 1997

Vandétanib
Caprelsa ... 437

Vardénafil
Levitra (Chlorhydrate) ... 1631

Varénicline
Champix (Tartrate) ... 495

Védolizumab
Entyvio ... 920

Vélaglucérase alfa
Vpriv ... 3169

Velpatasvir
Epclusa ... 926

Vémurafénib
Zelboraf (Succinate) ... 3291

Vénétoclax
Venclyxto ... 3047

Venlafaxine
Effexor LP (Chlorhydrate) ... 862
Venlafaxine Biphar LP (Chlorhydrate) ... 3050

Vérapamil
Isoptine (Chlorhydrate) ... 1448
Isoptine LP (Chlorhydrate) ... 1452
Tarka LP (Chlorhydrate) ... 2752

Vératrol
Synthol ... 2710

Vert d'indocyanine monopic
Infracyanine ... 1368

Vertéporfine
Visudyne ... 3129

Vigabatrine
Sabril ... 2497

Vilantérol
Anoro (Trifénatate) ... 154
Relvar Ellipta (Trifénatate) ... 2362

Vildagliptine
Galvus ... 1177
Eucreas ... 976

Vinblastine
Velbé (Sulfate) ... 3042

Vincristine
Oncovin (Sulfate) ... 2104

Vindésine
Eldisine (Sulfate) ... 874

Vinorelbine
Navelbine (Ditartrate) ... 1925

Vismodégib
Erivedge ... 950

Vitamine A
Voir : Rétinol

Vitamine A acide
Voir : Trétinoïne

Vitamine B_1
Voir : Thiamine

Vitamine B_2
Voir : Riboflavine

Vitamine B_3
Voir : Nicotinamide

Vitamine B_5
Voir : Acide pantothénique

Vitamine B_6
Voir : Pyridoxine

Vitamine B_8
Voir : Biotine

Vitamine B_9
Voir : Acide folique

Vitamine C
Voir : Acide ascorbique

Vitamine D_2
Voir : Ergocalciférol

Vitamine D_3
Voir : Colécalciférol

Vitamine E
Voir : Alpha-tocophérol

Vitamine H
Voir : Biotine

Vitamine K_1
Voir : Phytoménadione

Vitamine PP
Voir : Nicotinamide

Voriconazole
Vfend ... 3064

Vortioxétine
Brintellix (Bromhydrate) ... 402

Warfarine
Coumadine (Sodium) ... 644

Xylène
Cérulyse ... 492

Yohimbine
Yocoral (Chlorhydrate) ... 3254

Ziconotide
Prialt (Acétate) ... 2253

Zidovudine
Retrovir ... 2400
Combivir ... 585
Trizivir ... 2928

Zinc
Effizinc (Gluconate) ... 865
Granions de Zinc (Gluconate) ... 1240
Oligosol Zinc (Gluconate) ... 2085
Oxyplastine (Oxyde) ... 2160
Rubozinc (Gluconate) ... 2486
Aminomix 500 E (Chlorure) ... 136
Aminomix 800 E (Chlorure) ... 136
Berocca (Citrate) ... 323
Berocca sans sucre (Citrate) ... 323
Brulex (Oxyde) ... 409
Élévit Vitamine B_9 (Sulfate) ... 875
Gel de calamine Thérica (Oxyde) ... 1191
Junimin (Gluconate) ... 1503
Mitosyl Irritations (Oxyde) ... 1828
Nutryelt (Gluconate) ... 2055
Oligosol Zinc-Cuivre (Gluconate) ... 2085
Oligosol Zinc-Nickel-Cobalt (Gluconate) ... 2085
SmofKabiven E (Sulfate) ... 2597
Suppliven (Chlorure) ... 2690
Synacthène Retard (Chlorure) ... 2707
Titanoréïne (Oxyde) ... 2857
Titanoréine à la lidocaïne (Oxyde) ... 2857

Zofénopril
Zofenil (Calcium) ... 3331
Zofenilduo (Calcium) ... 3333

Zolmitriptan
Zomig ... 3346
Zomigoro ... 3346

Zolpidem
Stilnox (Tartrate) ... 2668

Zonisamide
Zonegran ... 3348

Zopiclone
Imovane ... 1342

Zuclopenthixol
Clopixol (Chlorhydrate) ... 560
Clopixol action prolongée (Décanoate) ... 561
Clopixol action semi-prolongée (Acétate) ... 563

INDEX DES MÉDICAMENTS PAR FAMILLE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE

Sommaire des familles pharmacothérapeutiques

ALLERGOLOGIE

- Adrénaline : choc anaphylactique
- Allergènes
- Anticorps monoclonal : omalizumab
- Antihistaminiques H1
- Autres antiallergiques
- Cromones
- Œdème angioneurotique héréditaire

ANESTHÉSIE, RÉANIMATION

- Anesthésie de surface : peau ou muqueuse
- Anesthésie générale
- Anesthésie locorégionale : infiltration
- Anesthésie locorégionale : péridurale
- Anesthésie locorégionale : rachianesthésie
- Solutions pour perfusion
- Succédanés du plasma
- Sympathomimétiques IV

ANTALGIQUES, ANTIPYRÉTIQUES, ANTISPASMODIQUES

- Antalgiques non opioïdes
- Antalgiques opioïdes faibles
- Antalgiques opioïdes mixtes
- Antalgiques opioïdes morphiniques
- Antispasmodiques
- Autres associations d'antalgiques et/ou d'antipyrétiques

ANTI-INFLAMMATOIRES

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : corticoïdes

CANCÉROLOGIE, HÉMATOLOGIE

- Antinéoplasiques
- Traitements associés

CARDIOLOGIE, ANGÉIOLOGIE

- Antiarythmiques
- Antihypertenseurs
- Antihypotenseurs
- Cardiopathie congénitale
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance coronarienne
- Prévention cardiovasculaire
- Sclérosants veineux
- Sédatifs cardiaques
- Topiques en phlébologie
- Vasculoprotecteurs et veinotoniques
- Vasodilatateurs et anti-ischémiques

DERMATOLOGIE

- Agents photosensibilisants
- Antiacnéiques
- Anti-alopéciques
- Antibactériens locaux
- Antifongiques locaux
- Antiherpétiques locaux
- Antinéoplasiques
- Antiparasitaires externes
- Antiphotosensibilisants
- Antiprurigineux : voie locale
- Antiséborrhéiques voie locale
- Antiseptiques locaux
- Condylomes acuminés
- Dapsone
- Dermatite atopique
- Dermocorticoïdes
- Hémangiome infantile : propranolol
- Hirsutisme
- Homéopathie
- Kératolytiques
- Maladie de Verneuil : adalimumab
- Oligothérapie
- Protecteurs cutanés
- Psoriasis
- Rosacée
- Trophiques : cheveux, ongles
- Troubles de la pigmentation

ENDOCRINOLOGIE

- Hormone de croissance
- Hormones antidiurétiques
- Inhibiteur de la parathormone : cinacalcet
- Inhibiteurs de la prolactine
- Médicaments de l'axe hypophyso-gonadique
- Médicaments de l'axe hypophyso-surrénalien
- Médicaments de l'axe hypophyso-thyroïdien

GASTRO-ENTÉRO-HÉPATOLOGIE

- Antiacides et pansements gastro-intestinaux
- Cirrhose
- Cirrhose biliaire primitive : acide ursodésoxycholique
- Constipation
- Diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori*
- Diarrhée
- Fistules digestives : octréotide
- Hépatites virales chroniques
- Iléus méconial
- Insuffisances pancréatiques exocrines
- Lithiases biliaires : acide biliaire
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Médicaments de proctologie
- Nausées et vomissements
- Reflux gastro-œsophagien
- Troubles fonctionnels digestifs
- Ulcère gastroduodénal

GYNÉCOLOGIE, OBSTÉTRIQUE

- Contraception
- Endométriose
- Fibrome utérin
- Hormones : estrogènes
- Hormones : estroprogestatifs non contraceptifs
- Hormones : progestatifs
- Homéopathie
- Infertilité
- Interruption de grossesse
- Médicaments de la lactation
- Ménopause
- Ocytociques
- Oligothérapie
- Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle : immunoglobulines anti-D
- Prévention des anomalies embryofœtales
- Soins gynécologiques
- Utérorelaxants
- Vulvovaginites
- Autres médicaments

HÉMOSTASE, HÉMATOPOÏÈSE, HÉMOGLOBINOPATHIES

- Antagonistes des récepteurs CXCR4 : plérixafor
- Antihémorragiques
- Antithrombotiques
- Hémoglobinopathie
- Stimulants de l'hématopoïèse

IMMUNOLOGIE, TRANSPLANTATION

- Immunoglobuline humaine anti-D
- Immunomodulateurs
- Immunosuppresseurs sélectifs
- Autres immunosuppresseurs

INFECTIOLOGIE, PARASITOLOGIE

- Aminosides et apparentés
- Antibiotiques glycopeptidiques
- Antifongiques systémiques
- Antilépreux
- Antiparasitaires systémiques
- Antituberculeux
- Antiviraux (sauf VIH)
- Antiviraux (VIH)
- Bêta-lactamines : céphalosporines
- Bêta-lactamines : pénicillines
- Autres bêta-lactamines
- Cyclines
- Fluoroquinolones
- Macrolides et apparentés
- Nitro-5-imidazolés
- Sulfamides : sulfaméthoxazole + triméthoprime
- Autres antibactériens
- Divers traitements des symptômes des états infectieux
- Vaccins, immunothérapie

MÉTABOLISME, DIABÈTE, NUTRITION

- Antiasthéniques
- Correction des anomalies métaboliques
- Diabète
- Éléments minéraux
- Hyperglycémiants
- Hypolipémiants
- Médicaments de l'obésité
- Nutrition orale et entérale
- Vitamines

NEUROLOGIE

- Algie vasculaire de la face
- Antiépileptiques
- Antimigraineux
- Antimyasthéniques
- Antiparkinsoniens
- Antispastiques
- Antivertigineux
- Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé
- Douleurs neuropathiques
- Dyskinésies non parkinsoniennes : tétrabénazine
- Maladie d'Alzheimer et autres démences
- Narcolepsie
- Polyneuropathie amyloïde : tafamidis
- Sclérose en plaques
- Sclérose latérale amyotrophique : riluzole
- Syndrome de Guillain-Barré
- Syndrome des jambes sans repos
- Toxine botulique
- Autres médicaments

OPHTALMOLOGIE

- Affections rétiniennes
- Anesthésiques locaux
- Antiallergiques locaux
- Antibactériens locaux
- Antiglaucomateux

Anti-inflammatoires locaux
Antiseptiques locaux
Antiviraux locaux
Cataracte
Chirurgie du globe oculaire
Cicatrisants
Homéopathie
Immunosuppresseur
Lavage oculaire
Mydriatiques locaux
Produits de diagnostic : fluorescéine
Suppléance lacrymale
Toxine botulique
Vasoconstricteurs locaux avec antiseptique
Autres médicaments

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Bouchon de cérumen
Congestion nasale
Formes nasales à visée antibactérienne et/ou anti-inflammatoire
Homéopathie
Phytothérapie
Médicaments adjuvants dans les affections ORL
Otites
Préparations oro-buccales : antibactériens et/ou antalgiques
Rhinite allergique : traitements locaux

PNEUMOLOGIE

Alpha 1-antitrypsine humaine (déficit)
Analeptiques respiratoires
Antitussifs
Asthme et bronchopneumopathies chroniques
Fibrose pulmonaire idiopathique
Hypertension artérielle pulmonaire
Inhalations et aérosols à visée antiseptique
Mucolytiques
Mucoviscidose
Révulsifs
Surfactants pulmonaires
Traitements adjuvants des affections bronchopulmonaires

PRODUITS DE DIAGNOSTIC

Produits de contraste
Produits radiopharmaceutiques
Autres produits de diagnostic

PSYCHIATRIE

Antidépresseurs
Anxiolytiques
Déviances sexuelles
États de dépendance
Hypnotiques
Neuroleptiques
Normothymiques
Psychostimulants
Sédatifs

RHUMATOLOGIE

Arthrose et diverses affections rhumatismales
Goutte : accès aigu
Goutte : traitement hypo-uricémiant
Maladie de Paget
Myorelaxants
Ostéoporose
Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires
Traitements par voie percutanée
Autres médicaments

STOMATOLOGIE

Antalgiques et/ou anti-inflammatoires locaux
Antibiotiques locaux : tétracycline
Antifongiques locaux
Antiseptiques locaux
Apport fluoré
Correcteurs des hyposialies
Hygiène buccodentaire
Traitement d'appoint des parodontopathies
Topiques utilisés au cabinet dentaire : parodontites

TOXICOLOGIE

Adsorbant charbon activé
Radiations ionisantes
Solutions d'électrolytes
Traitements spécifiques

UROLOGIE, NÉPHROLOGIE

Diurétiques
Dysfonction érectile
Éjaculation précoce : dapoxétine
Énurésie
Exploration de la fonction rénale
Infections urinaires
Insuffisance rénale
Médicaments de la lithiase urinaire
Néphropathies glomérulaires primitives : immunosuppresseurs
Polykystose rénale autosomique dominante : tolvaptan
Prostate (cancer)
Prostate (hypertrophie bénigne)
Tumeurs superficielles de vessie
Vessie instable
Divers médicaments de l'appareil uro-génital

Index des médicaments par famille pharmacothérapeutique

Le nom des médicaments est suivi du numéro de la page de la monographie ; en l'absence de pagination, il s'agit de médicaments supprimés du marché depuis moins de 5 ans ou sans limite de date pour certains médicaments dont les médicaments référents. Ils sont identifiés par un astérisque. (Données arrêtées le 10 novembre 2017.)

ALLERGOLOGIE

ADRÉNALINE : CHOC ANAPHYLACTIQUE

Anapen sol inj ... 142
Emerade sol inj ... 896
EpiPen sol inj ... 933
Jext sol inj ... 1496

ALLERGÈNES

ALLERGÈNES PRÉPARÉS SPÉCIALEMENT POUR UN INDIVIDU (APSI)

Allergènes Alk-Abello sol, sol subling, susp inj ... 123
Allergènes Stallergenes sol, sol subling, susp inj ... 123

POUSSIÈRES ET POLLENS

Acarizax lyoph oral ... 11
Grazax lyoph oral ... 1244
Oralair cp subling ... 2129

VENINS

Alyostal venin d'abeille Apis mellifera pdre et solv p sol inj ... 132
Alyostal venin de guêpe Polistes pdre et solv p sol inj ... 132
Alyostal venin de guêpe Vespula pdre et solv p sol inj ... 132

ANTICORPS MONOCLONAL : OMALIZUMAB

Xolair sol inj ... 3222

ANTIHISTAMINIQUES H1

ANTIHISTAMINIQUES ANTICHOLINERGIQUES

- **Voie injectable**
  - ***Dexchlorphéniramine***
    Polaramine sol inj ... 2218
  - ***Prométhazine***
    Phénergan sol inj ... 2197
- **Voie orale**
  - ***Alimémazine***
    Théralène cp pellic séc, sirop, sol buv ... 2829
  - ***Bromphéniramine***
    Dimegan gél ... 778
  - ***Dexchlorphéniramine***
    Polaramine cp séc ... 2218
  - ***Hydroxyzine***
    Atarax cp pellic séc, sirop ... 250
  - ***Méquitazine***
    Primalan cp séc, sirop ... 2259
  - ***Prométhazine***
    Phénergan cp enr, sirop ... 2196

ANTIHISTAMINIQUES NON ANTICHOLINERGIQUES

- **Bilastine**
  Bilaska cp ... 346
  Inorial cp ... 1390
- **Cétirizine**
  Drill allergie cétirizine cp à sucer ... 817
  Réactine voie orale *
  Virlix cp pellic séc ... 3124
  Zyrtec sol buv ... 3383
  Zyrtecset cp pellic séc ... 3384
- **Desloratadine**
  Aerius cp pellic, sol buv ... 90
- **Ébastine**
  Kestin cp pellic ... 1530
  Kestinlyo lyoph oral ... 1531
- **Fexofénadine**
  Telfast cp pellic ... 2793
- **Lévocétirizine**
  Xyzall cp pellic ... 3244
- **Loratadine**
  Clarityne cp, sirop ... 544
- **Mizolastine**
  Mizollen LM cp à lib modifiée ... 1830

KÉTOTIFÈNE

Zaditen gél, sol buv ... 3255
Zaditen LP cp pellic à lib prolongée ... 3255

AUTRES ANTIALLERGIQUES

HOMÉOPATHIE

Lergypax cp orodispers ... 1624

OLIGOTHÉRAPIE

Granions de Manganèse sol buv ... 1240
Oligosol Manganèse sol buv ... 2085

CROMONES : ACIDE CROMOGLICIQUE

Intercron sol buv ... 1417
Nalcron voie orale *

ŒDÈME ANGIONEUROTIQUE HÉRÉDITAIRE

TRAITEMENT DE FOND : DANAZOL

Danatrol gél ... 712

TRAITEMENT DE LA CRISE

- **Antagoniste de la bradykinine : icatibant**
  Firazyr sol inj ... 1077

ANESTHÉSIE, RÉANIMATION

ANESTHÉSIE DE SURFACE : PEAU OU MUQUEUSE

BENZOCAÏNE

Nestosyl voie cutanée *

LIDOCAÏNE

Dynexan crème buccale ... 843
Instillagel gel urétral ... 1397
Xylocaïne à la Naphazoline sol p appl locale ... 3237
Xylocaïne gel urétral ... 3236
Xylocaïne Nébuliseur sol p pulv buccale ... 3239
Xylocaïne Visqueuse gel buv ... 3240

LIDOCAÏNE + PRILOCAÏNE

Anesderm Gé crème ... 149
Emla crème ... 897
Emlapatch pansement médicamenteux ... 899

ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

ANALGÉSIQUES MORPHINIQUES : RÉMIFENTANIL

Ultiva pdre p sol inj ou perf ... 2973

ANESTHÉSIQUES NON MORPHINIQUES INJECTABLES

- **Non barbituriques**
  - ***Kétamine***
    Kétalar voie parentérale *
  - ***Propofol***
    Diprivan émuls inj ... 783

ANESTHÉSIQUES NON MORPHINIQUES PAR INHALATION : HALOGÉNÉS

- **Halothane**
  Halothane Belamont voie respiratoire *
- **Isoplurane**
  Forène liquide p inhal par vapeur ... 1127
- **Sévoflurane**
  Sevorane liquide p inhal par vapeur ... 2551

ANTAGONISTES DES BENZODIAZÉPINES : FLUMAZÉNIL

Anexate voie parentérale *

CURARISANTS

- **Dépolarisants**
  Celocurine sol inj ... 477
  Suxaméthonium Biocodex sol inj ... 2700
- **Non dépolarisants**
  - ***Atracurium***
    Tracrium sol inj ... 2889
  - ***Cisatracurium***
    Nimbex sol inj p perf ... 1987
  - ***Mivacurium***
    Mivacron sol inj ... 1828
  - ***Rocuronium***
    Esmeron sol inj ... 964
  - ***Vécuronium***
    Norcuron voie parentérale *

DÉCURARISANTS : SUGAMMADEX

Bridion sol inj ... 396

DANTROLÈNE

Dantrium gél, lyoph p us parentér ... 713

PRÉMÉDICATION - HYPNOTIQUES - SÉDATIFS

- **Benzodiazépines**
  - ***Diazépam***
    Valium Roche sol inj ... 3017
  - ***Flunitrazépam***
    Narcozep voie parentérale *
  - ***Midazolam***
    Hypnovel voie parentérale *
    Hypnovel voie rectale *
    Versed voie parentérale *
- **Hydroxyzine**
  Atarax cp pellic séc, sirop ... 250
  Atarax voie parentérale *
- **Phénothiazines**
  Largactil sol inj ... 1595
  Théralène sol buv ... 2829

TRAITEMENT POST-OPÉRATOIRE : ANTIÉMÉTIQUES

- **Antagonistes des récepteurs 5HT3 : Ondansétron**
  Zophren sol inj ... 3351

ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE : INFILTRATION

BUPIVACAÏNE : SEULE OU ASSOCIÉE À UN VASOCONSTRICTEUR

Marcaïne voie parentérale *
Marcaïne Adrénaline voie parentérale *

LÉVOBUPIVACAÏNE

Chirocaïne sol inj ou à diluer p perf ... 501

LIDOCAÏNE : SEULE OU ASSOCIÉE À UN VASOCONSTRICTEUR

Xylocaïne Adrénaline sol inj ... 3238
Xylocaïne sans conservateur sol inj ... 3237

MÉPIVACAÏNE

Carbocaïne sol inj ... 443

ROPIVACAÏNE

Naropeine sol inj 10 mg/ml, 2 mg/ml, 7,5 mg/ml ... 1914

ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE : PÉRIDURALE

BUPIVACAÏNE : SEULE OU ASSOCIÉE À UN VASOCONSTRICTEUR

Marcaïne voie parentérale *
Marcaïne Adrénaline voie parentérale *

LÉVOBUPIVACAÏNE

Chirocaïne sol inj ou à diluer p perf ... 501

LIDOCAÏNE : SEULE OU ASSOCIÉE À UN VASOCONSTRICTEUR

Xylocaïne Adrénaline sol inj ... 3238
Xylocaïne sans conservateur sol inj ... 3237

MÉPIVACAÏNE

Carbocaïne sol inj ... 443

ROPIVACAÏNE

Naropeine sol inj 10 mg/ml, 2 mg/ml, 7,5 mg/ml ... 1914

ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE : RACHIANESTHÉSIE

CHLOROPROCAÏNE

Clorotekal sol inj ... 564

LÉVOBUPIVACAÏNE

Chirocaïne sol inj ou à diluer p perf, sol p perf ... 501

PRILOCAÏNE

Baritekal sol inj ... 300

ROPIVACAÏNE

Naropeine sol inj 5 mg/ml ... 1917

SOLUTIONS POUR PERFUSION

ACIDES AMINÉS

- **En association avec des glucides**
  Aminomix 500 E sol p perf ... 136
  Aminomix 800 E sol p perf ... 136
- **En association avec des glucides et des lipides**
  Kabiven émuls p perf ... 1503
  Oliclinomel voie parentérale *
  PeriKabiven émuls p perf ... 2190
  Structokabiven voie parentérale *
- **En association sans glucides**
  Totamine voie parentérale *

BICARBONATE DE SODIUM : SOLUTIONS ISOTONIQUES

Bicarbonate de sodium Lavoisier sol p perf 344

CHLORURE DE SODIUM

• Solutions hypertoniques

Chlorure de sodium hypertonique Lavoisier sol à diluer inj 506

• Solutions isotoniques

Chlorure de sodium Lavoisier sol inj .. 506

EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Eau pour préparations injectables Lavoisier sol p prép inj 847

ÉLÉMENTS MINÉRAUX

• Calcium

Gluconate de calcium Lavoisier sol inj 1229

• Magnésium

Maginjectable sol inj 1720

Spasmag injectable sol inj 2629

• Potassium

Potassium Lavoisier sol à diluer p perf 505

• Oligothérapie

Decan voie parentérale *

Junimin sol à diluer p perf 1503

Nonan voie parentérale *

Nutryelt sol à diluer p perf 2055

Oligo-éléments Aguettant voie parentérale *

Suppliven sol à diluer p perf 2690

Tracitrans voie parentérale *

GLUCIDES : GLUCOSE

• Solutions à 5 % et 10 %

Glucose Lavoisier sol inj 10 %, 5 % ... 1232

• Solutions hypertoniques à 30 %

Glucose Lavoisier sol inj 30 %, sol p perf 1232

LIPIDES

SmofKabiven E émuls p perf 2597

SmofKabiven émuls p perf 2597

VITAMINES

Soluvit pdre p sol inj 2611

Vitalipide émuls p perf 3132

Vitamine E Nepalm sol inj 3136

AUTRES SOLUTIONS IONIQUES ASSOCIÉES

Hydraperf voie parentérale *

Ionitan voie parentérale *

Osmotan G voie parentérale *

Polyionique AP-HP voie patentérale *

SUCCÉDANÉS DU PLASMA : ALBUMINES HUMAINES

Flexbumin voie parentérale *

Vialebex sol p perf 3072

Ydralbum sol p perf 3248

SYMPATHOMIMÉTIQUES IV : DOBUTAMINE

Dobutrex voie parentérale *

ANTALGIQUES, ANTIPYRÉTIQUES, ANTISPASMODIQUES

ANTALGIQUES NON OPIOÏDES

ANTALGIQUES NON OPIOÏDES SEULS

• AINS et dérivés

- *Acide acétylsalicylique*

Formes effervescentes

Alka-Seltzer cp efferv 120

Aspirine Upsa cp efferv 236

Aspro cp efferv 241

Formes injectables

Aspégic pdre et solv p sol inj 228

Formes sèches à délitement rapide

Aspirine du Rhône cp, cp à croquer 230

Aspro cp 243

Asproflash cp enr 245

Poudres solubles

Aspégic pdre p sol buv 224

- *Acide méfénamique*

Ponstyl gél 2223

- *Fénoprofène*

Nalgésic cp pellic 1909

- *Ibuprofène*

Advil cp enr 85

AdvilCaps caps molle 85

AdvilMed cp enr, susp buv 88

Antarène cp pellic 160

Antarène Gé cp pellic, susp buv 160

Brufen cp pellic 408

Crifène voie orale *

Expanfen voie orale *

Ibupradoll caps molle, cp pellic 1310

Spedifen cp, cp pellic, glés p sol buv 2630

Spifen cp, cp pellic, glés p sol buv .. 2636

Upfen cp pellic 2989

- *Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : parécoxib*

Dynastat pdre p sol inj 841

- *Kétoprofène*

Profénid pdre p sol inj, sol inj 2279

Toprec cp, sirop 2880

- *Naproxène*

Alevetabs cp pellic 112

Antalnox Gé cp pellic séc 159

Apranax cp pellic, cp pellic séc 168

Naprosyne cp, suppos 1911

- *Nimésulide*

Nexen voie orale *

• Floctafénine

Idarac voie orale *

• Méthoxyflurane

Penthrox liq p inhal p vapeur 2187

• Néfopam

Acupan sol inj 50

• Paracétamol

- *Formes à délitement rapide*

DolipraneOrodoz cp orodispers 801

Efferalgan cp orodispers 857

Efferalgan glés 858

Paralyoc lyoph oral 2171

- *Formes effervescentes*

Dafalgan cp efferv, cp efferv séc, pdre efferv p sol buv 696

Dafalganhop cp efferv 701

Doliprane cp efferv, cp efferv séc ... 795

Efferalganmed cp efferv, cp efferv séc 861

- *Formes sèches*

Dafalgan cp, cp pellic, gél 695

Doliprane cp, gél 795

DolipraneCaps gél 799

DolipraneTabs cp pellic séc 802

Dolko cp séc 807

Efferalgan cp pellic 861

Efferalganmed cp 861

Geluprane gél 1194

Panadol cp pellic séc 2166

- *Poudres solubles*

Doliprane pdre p sol buv 797

Dolko pdre p sol buv 807

- *Solutions ou suspensions buvables*

Dafalgan Pédiatrique sol buv 699

Doliprane sans sucre susp buv 798

DolipraneLiquiz susp buv 800

Dolko sol buv 808

Dolstic voie orale *

- *Suppositoires*

Dafalgan suppos 698

Doliprane suppos 797

• Ziconotide

Prialt sol p perf 2253

ANTALGIQUES NON OPIOÏDES EN ASSOCIATION

Actron cp efferv 43

Aspirine Upsa vitaminée C cp efferv .. 238

Aspirine Vitamine C Oberlin cp efferv séc 239

Aspro Caféine cp efferv séc, cp séc ... 244

Céfaline Hauth cp pellic séc, pdre p susp buv 463

Coquelusédal Paracétamol suppos .. 609

DolipraneVitamineC cp efferv 803

Efferalgan Vitamine C cp efferv 859

ANTALGIQUES OPIOÏDES FAIBLES

ANTALGIQUES OPIOÏDES FAIBLES SEULS

• Codéine

Codenfan voie orale *

• Tramadol

- *Action immédiate*

Formes effervescentes

Biodalgic Gé cp efferv 356

Takadol cp efferv séc 2726

Zumalgic cp efferv 3361

Formes injectables

Contramal sol inj 597

Topalgic sol inj 2874

Formes sèches

Contramal gél 597

Topalgic gél 2874

Solutions buvables

Contramal sol buv 597

Topalgic sol buv 2874

- *Action prolongée*

Contramal LP cp à lib prolongée 599

Monoalgic LP cp à lib prolongée 1851

Monocrixo LP gél à lib prolongée ... 1852

Monotramal voie orale *

Topalgic LP cp à lib prolongée 2876

ANTALGIQUES OPIOÏDES FAIBLES EN ASSOCIATION

• Codéine + ibuprofène

Antarène Codéine cp pellic 162

• Codéine + paracétamol

Codoliprane cp efferv séc, cp séc, cp 573

Compralgyl voie orale *

Dafalgan Codéine cp efferv séc, cp pellic 700

Gaosédal coéine voie orale *

Klipal Codéine cp 1558

Lindilane cp 1643

• Codéine + paracétamol + caféine

Prontalgine cp 2299

• Tramadol + dexkétoprofène

Skudexum cp pellic 2592

• Tramadol + paracétamol

Ixprim cp efferv, cp pellic 1460

Zaldiar cp pellic 3255

ANTALGIQUES OPIOÏDES MIXTES : NALBUPHINE

Nubain voie parentérale *

ANTALGIQUES OPIOÏDES MORPHINIQUES

FENTANYL

• Formes buccales

Actiq cp, cp buccal 27

Breakyl film orodispers 387

Effentora cp buccagingival 854

Recivit cp subling 2354

• Dispositifs transdermiques

Matrifen Gé disp transdermique 1724

• Pulvérisations nasales

Instanyl sol p pulv nasale 1395

MORPHINE

• Forme orale à libération immédiate

Actiskenan gél 29

• Forme orale à libération prolongée

Skenan LP gél (µgles à lib prolongée) 2590

• Voie injectable

Morphine Cooper sol inj 1867

Morphine Lavoisier sol inj 1870

PÉTHIDINE

Dolosal voie parentérale *

SUFENTANYL

Zalviso cp subling 3262

ANTISPASMODIQUES

ANTICHOLINERGIQUES : TIÉMONIUM

Viscéralgine voie orale *

NON ANTICHOLINERGIQUES : PHLOROGLUCINOL

Spasfon cp enr, sol inj, suppos 2628

Spasfon-Lyoc lyoph oral 2628

AUTRES ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES ET/OU D'ANTIPYRÉTIQUES CONTENANT UN OPIOÏDE

Izalgi gél 1462

Lamaline gél, suppos 1581

ANTI-INFLAMMATOIRES

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

AINS ARYLCARBOXYLIQUES

• Acéclofénac

Cartrex cp pellic 452

• Acide tiaprofénique

Flanid Gé cp séc 1088

Surgam cp séc 2692

• Diclofénac

- *Diclofénac seul*

Flector glés p sol buv 1091

Voltarène cp enr gastrorés, suppos 3144

Voltarène voie parentérale *

Voltarène LP cp enr à lib prolongée 3147

- *Diclofénac + misoprostol*

Artotec cp gastrorés 214

• Étodolac

Lodine cp pellic 1665

• Flurbiprofène

Antadys cp pellic 157

Cebutid cp enr 462

Cebutid LP gél à lib prolongée 462

• Ibuprofène

Antarène cp pellic 160

Antarène Gé cp pellic 400 mg, susp buv 160

Brufen cp pellic 408

Crifène voie orale *

• Kétoprofène

Bi-Profénid LP cp séc à lib prolongée 365

Kétum Gé cp pellic 1538

Kétum LP Gé gél à lib prolongée 1540

- Profénid cp pellic, gél, sol inj, suppos ... 2277
- Profénid LP cp enr à lib prolongée, gél à lib prolongée ... 2277

• Nabumétone
- Nabucox cp dispers, cp pellic ... 1906

• Naproxène
- Antalnox Gé cp pellic séc ... 159
- Apranax cp, cp pellic, cp pellic séc ... 168
- Naprosyne cp, suppos ... 1911

AINS DÉRIVÉS OXICAM

• Meloxicam
- Mobic cp, cp séc, sol inj ... 1835

• Piroxicam
- Brexin cp efferv, cp séc ... 391
- Cycladol cp efferv, cp séc ... 681
- Feldène Dispersible cp dispers séc ... 1055
- Feldène gél, suppos, sol inj ... 1056
- Proxalyoc voie orale *

AINS FÉNAMATES
- Nifluril gél, suppos, suppos séc ... 1984

AINS INDOLIQUES ET DÉRIVÉS

• Indométacine
- Chrono-Indocid gél ... 509
- Indocid gél, suppos ... 1352

• Sulindac
- Arthrocine cp, cp séc ... 212

AINS PYRAZOLÉS : PHÉNYLBUTAZONE
- Butazolidine voie orale *

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA COX-2

• Célécoxib
- Celebrex gél ... 464

• Étoricoxib
- Arcoxia cp pellic ... 192

AUTRES AINS : NIMÉSULIDE
- Nexen voie orale *

ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS (AIS) : CORTICOÏDES

AIS VOIE INJECTABLE : ACTION IMMÉDIATE

• Bétaméthasone
- Betnesol sol inj ... 337
- Célestène sol inj ... 471

• Méthylprednisolone
- Solu-Médrol lyoph et sol p us parentér, pdre et solv p sol inj, pdre p sol inj ... 2604

AIS VOIE INJECTABLE : ACTION PROLONGÉE

• Bétaméthasone
- Célestène Chronodose susp inj ... 472
- Diprostène susp inj ... 786

• Méthylprednisolone
- Dépo-Médrol susp inj ... 746

• Prednisolone
- Hydrocortancyl susp inj ... 1300

• Triamcinolone
- Hexatrione susp inj ... 1278

AIS VOIE ORALE

• Bétaméthasone
- Célestamine cp ... 468
- Célestène cp dispers séc, sol buv ... 470

• Dexaméthasone
- Dectancyl cp ... 729

• Méthylprednisolone
- Médrol cp, cp séc ... 1746

• Prednisolone
- Solupred cp efferv, cp orodispers, sol buv ... 2609

• Prednisone
- Cortancyl cp, cp séc ... 620

CANCÉROLOGIE, HÉMATOLOGIE

ANTINÉOPLASIQUES

ANTICORPS MONOCLONAUX

• Alemtuzumab
- MabCampath voie parentérale *

• Avélumab
- Bavencio sol à diluer p perf ... 301

• Blinatumomab
- Blincyto pdre p sol à diluer et sol p perf ... 372

• Brentuximab
- Adcetris pdre p sol à diluer p perf ... 55

• Catumaxomab
- Removab voie parentérale *

• Cétuximab
- Erbitux sol p perf ... 941

• Ipilimumab
- Yervoy sol à diluer p perf ... 3250

• Nivolumab
- Opdivo sol à diluer p perf ... 2112

• Ofatumumab
- Arzerra sol à diluer p perf ... 216

• Panitumumab
- Vectibix sol à diluer p perf ... 3038

• Pembrolizumab
- Keytruda pdre p sol à diluer p perf, sol à diluer p perf ... 1545

• Ramucirumab
- Cyramza sol à diluer l p perf ... 687

• Rituximab
- Truxima sol à diluer p perf ... 2944

ANTIMITOTIQUES LOCAUX
- Caryolysine voie cutanée *
- Efudix crème ... 869
- Miltex voie cutanée *
- Aldara crème ... 107
- Panretin gel ... 2168

CHIMIOTHÉRAPIE CYTOTOXIQUE

• Agents alkylants et apparentés

- Dérivés du platine

Carboplatine
- Paraplatine voie parentérale *

Cisplatine
- Cisplatyl voie parentérale *

Oxaliplatine
- Eloxatine sol à diluer p perf ... 887

- Moutardes à l'azote
- Alkéran cp pellic, lyoph et sol p us parentér ... 122
- Caryolysine voie parentérale *
- Chloraminophène gél ... 503

- Nitroso-urées
- Bicnu pdre et solv p sol p perf ... 345
- Muphoran pdre et solv p sol p perf ... 1886

- Autres agents alkylants
- Déticène pdre et solv p sol p perf ... 762
- Estracyt gél ... 968
- Myleran cp pellic ... 1899
- Natulan gél ... 1924
- Temodal gél, pdre p sol p perf ... 2804

• Agents du fuseau

- Poisons du fuseau : vinca-alcaloïdes et analogues

Vinblastine
- Velbé pdre p sol inj ... 3042

Vincristine
- Oncovin sol inj ... 2104

Vindésine
- Eldisine pdre p sol inj ... 874

Vinorelbine
- Navelbine caps molle ... 1925

- Stabilisants du fuseau : taxanes
- Jevtana sol à diluer et solv p perf ... 1492
- Taxol voie parentérale *
- Taxotere sol à diluer p perf ... 2771

• Antimétabolites

- Analogue nucléosidique de la thymidine + inhibiteur de la thymidine phosphorylase : trifluridine + tipiracil
- Lonsurf cp pellic ... 1674

- Antifoliques

Méthotrexate
- Méthotrexate Bellon cp ... 1776
- Méthotrexate Biodim sol inj ... 1777

Pémétrexed
- Alimta pdre p sol à diluer p perf ... 116

- Antipuriques

Clofarabine
- Evoltra sol à diluer p perf ... 999

Fludarabine
- Fludara cp pellic, pdre p sol inj ... 1108

Mercaptopurine
- Purinéthol cp séc ... 2320

Nélarabine
- Atriance sol p perf ... 252

Thioguanine
- Lanvis cp séc ... 1593

- Antipyrimidiques

Capécitabine
- Xeloda cp pellic ... 3203

Cytarabine
- Aracytine pdre p solv p sol inj ... 181
- Cytarbel voie parentérale *

Tégafur
- UFT voie orale *

• Inhibiteurs des topo-isomérases

- Anti-topo-isomérases I : dérivés de camptothécine : Topotécan
- Hycamtin gél, pdre p sol à diluer p perf ... 1298

- Anti-topo-isomérases II

Anthracyclines et apparentés : Intercalants
- Adriblastine pdre p sol inj, sol p perf ... 74
- Cérubidine pdre p sol p perf ... 491
- Myocet pdre, dispersion et solv p sol à diluer ... 1902
- Pixuvri pdre p sol à diluer p perf ... 2206
- Zavedos gél, pdre p sol p perf, sol p perf ... 3271

Dérivés de la podophyllotoxine
- Vépéside voie orale *

• Autres cytotoxiques
- Bléomycine Bellon pdre p sol inj ... 370
- Halaven sol inj ... 1252
- Lysodren cp ... 1713
- Methyl-Gag voie parentérale *
- Xagrid gél ... 3178

HORMONOTHÉRAPIE

• Antihormones et apparentés

- Antagoniste de la GnRH : dégarélix
- Firmagon pdre et solv p sol inj ... 1079

- Antiandrogènes

Bicalutamide
- Casodex cp enr ... 454
- Ormandyl Gé cp pellic ... 2145

Cyprotérone
- Androcur cp séc ... 143
- Erapyl Gé cp séc ... 939

Enzalutamide
- Xtandi caps molle, cp pellic ... 3226

Flutamide
- Eulexine voie orale *
- Prostadirex Gé voie orale *

Nilutamide
- Anandron cp ... 141

- Antiestrogènes

Fulvestrant
- Faslodex sol inj ... 1049

Tamoxifène
- Nolvadex cp enr, cp pellic ... 2006

- Inhibiteurs de l'aromatase

Anastrozole
- Arimidex cp pellic ... 198

Exemestane
- Aromasine cp enr ... 207

Létrozole
- Fémara cp pellic ... 1058

• Hormones et apparentés

- Analogues de la GnRH

Buséréline
- Bigonist voie parentérale *
- Suprefact voie nasale *
- Suprefact voie parentérale *

Goséréline
- Zoladex implant inj ... 3336

Leuproréline
- Eligard pdre et solv p sol inj ... 876
- Enantone LP microsphères et sol LP p us parentér, pdre et solv p susp inj LP, pdre et solv p susp inj ... 903

Triptoréline
- Décapeptyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée ... 721
- Décapeptyl pdre et solv p sol inj ... 718

- Analogues de la somatostatine

Lanréotide
- Somatuline LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée, sol inj à lib prolongée ... 2612

Octréotide
- Sandostatine LP pdre et solv p susp inj ... 2511
- Sandostatine sol inj ... 2509
- Siroctid sol inj ou à diluer p perf ... 2585

- Estrogènes
- Distilbène cp enr ... 787

- Progestatifs
- Dépo-Prodasone susp inj ... 748
- Farlutal voie orale *
- Farlutal voie parentérale *

MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

• BCG thérapie
- BCG-medac pdre et solv p susp intravésicale ... 304
- Immucyst pdre p susp intravésicale ... 1335

• Cytokines

- Interféron
- IntronA sol inj, sol inj ou perf ... 1418
- Roféron-A sol inj ... 2472

- Interleukine
- Proleukin pdre p sol inj, pdre p sol p perf ... 2295

AUTRES ANTINÉOPLASIQUES

• Agents différenciateurs

- Rétinoïde : trétinoïne
- Vesanoïd caps molle ... 3061

- Rexinoïde : bexarotène
- Targretin caps molle ... 2750

• Agents photosensibilisants

- Voie générale : porfimère
- Photobarr voie parentérale *
- Photofrin voie parentérale *

- Voie locale : méthyle aminolévulinate
- Metvixia crème ... 1783

• Arsenic trioxyde
- Trisenox sol à diluer p perf ... 2916

• Enzyme : asparaginase
- Oncaspar sol inj p perf ... 2102

• Inhibiteur de l'angiogenèse : aflibercept
Zaltrap sol à diluer p perf ... 3258

• Inhibiteurs de l'histone désacétylase : panobinostat
Farydak gél ... 1045

• Inhibiteur de la voie Hedgehog
- ***Sonidégib***
Odomzo gél ... 2066
- ***Vismodégib***
Erivedge gél ... 950

• Inhibiteur des enzymes PARP : olaparib
Lynparza gél ... 1704

• Inhibiteur des protéines BCL-2 : vénétoclax
Venclyxto cp pellic ... 3047

• Inhibiteurs des protéines kinases
- ***Afatinib***
Giotrif cp pellic ... 1215
- ***Cobimétinib***
Cotellic cp pellic ... 638
- ***Dabrafénib***
Tafinlar gél ... 2714
- ***Evérolimus***
Afinitor cp ... 94
Votubia cp, cp disper ... 3159
- ***Idélalisib***
Zydelig cp pellic ... 3366
- ***Midostaurine***
Rydapt caps molle ... 2488
- ***Temsirolimus***
Torisel sol à diluer et diluant p sol p perf ... 2882
- ***Tramétinib***
Mekinist cp pellic ... 1749
- ***Vémurafénib***
Zelboraf cp pellic ... 3291

• Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases
- ***Axitinib***
Inlyta cp pellic ... 1372
- ***Bosutinib***
Bosulif cp pellic ... 383
- ***Cabozanitinib***
Cabometyx cp pellic ... 418
- ***Céritinib***
Zykadia gél ... 3369
- ***Crizotinib***
Xalkori gél ... 3183
- ***Dasatinib***
Sprycel cp pellic ... 2652
- ***Erlotinib***
Tarceva cp pellic ... 2737
- ***Géfitinib***
Iressa cp pellic ... 1435
- ***Imatinib***
Glivec cp pellic ... 1221
- ***Lapatinib***
Tyverb cp pellic ... 2965
- ***Lenvatinib***
Lenvima gél ... 1609
- ***Nilotinib***
Tasigna gél ... 2760
- ***Osimertinib***
Tagrisso cp pellic ... 2719
- ***Pazopanib***
Votrient cp pellic ... 3155
- ***Régorafénib***
Stivarga cp pellic ... 2670
- ***Ruxolitinib***
Jakavi cp ... 1470
- ***Sorafénib***
Nexavar cp pellic ... 1957
- ***Sunitinib***
Sutent gél ... 2695
- ***Vandétanib***
Caprelsa cp pellic ... 437

• Produits radiopharmaceutiques
Xofigo sol inj ... 3219

TRAITEMENTS ASSOCIÉS

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS CXCR4 : PLERIXAFOR
Mozobil sol inj ... 1878

ANTIÉMÉTIQUES
• Antagonistes de la dopamine
- ***Benzamides***
Plitican cp, sol inj ... 2215
Primpéran cp séc, sol inj, suppos séc, sol buv ... 2263
Prokinyl LP gél ... 2294
- ***Dérivés des phénothiazines***
Vogalène sol inj ... 3140

• Antagonistes des récepteurs 5HT3
- ***Granisétron***
Kytril cp pellic, sol inj ... 1576
- ***Ondansétron***
Setofilm Gé film orodispers ... 2549
Zophren cp pellic, lyoph oral, sirop, sol inj, suppos ... 3351
- ***Palonosétron***
Aloxi sol inj ... 127
- ***Tropisétron***
Navoban voie orale *
Navoban voie parentérale *

• Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 substance P
- ***Aprépitant***
Emend gél ... 893
- ***Rolapitant***
Varuby cp pellic ... 3030

• Antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 substance P + antagonistes des récepteurs 5HT3 : nétupitant + palonosétron
Akynzeo gél ... 100

CHIMIOPROTECTEURS
• Dexrazoxane
Cardioxane pdre p sol p perf ... 447
Savene pdre p sol à diluer p perf ... 2513

• Fébuxostat
Adénuric 120 mg cp pellic ... 65

• Palifermine
Képivance voie parentérale *

• Rasburicase
Fasturtec pdre et solv p sol à diluer p perf ... 1051

CORTICOÏDES : MÉTHYLPREDNISOLONE
Médrol cp ... 1745

INHIBITEURS DE LA RÉSORPTION OSSEUSE
• Anticorps monoclonal : dénosumab
Prolia sol inj ... 2297
Xgeva sol inj ... 3217

• Bisphosphonates
- ***Acide clodronique***
Clastoban cp pellic ... 545
Clastoban voie parentérale *
Lytos cp pellic ... 1716
- ***Acide étidronique***
Didronel voie orale *
- ***Acide ibandronique***
Bondronat sol à diluer p perf ... 376
- ***Acide pamidronique***
Ostepam voie parentérale *
- ***Acide zolédronique***
Zometa sol p perf ... 3343

MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ DES ANTIMÉTABOLITES : FOLINATES
• Voie injectable
Elvorine sol inj ... 891

• Voie orale
Folinoral gél ... 1124
Lederfoline cp, cp séc ... 1605

SOINS PALLIATIFS : RÂLE AGONIQUE
• Scopolamine
Scopoderm TTS disp transdermique ... 2514
Scopolamine Cooper sol inj ... 2515

STIMULANTS DE L'HÉMATOPOÏÈSE
• Facteurs de croissance érythrocytaire : époétine
Aranesp sol inj ... 185
Binocrit sol inj ... 349
Eporatio sol inj ... 937
NeoRecormon sol inj ... 1938

• Facteurs de croissance leucocytaire
Granocyte 13 pdre et solv p sol inj ... 1241
Granocyte 34 pdre et solv p sol inj ... 1241
Neulasta sol inj ... 1944
Neupogen sol inj ... 1946
TevaGrastim sol inj ou perf ... 2821
Zarzio sol inj p perf ... 3266

CARDIOLOGIE, ANGÉIOLOGIE

ANTIARYTHMIQUES

ANTIARYTHMIQUES - GROUPE I
• Cibenzoline
Cipralan voie orale *
Exacor cp pellic séc ... 1002

• Disopyramide
Isorythm LP gél à lib prolongée ... 1454
Rythmodan gél ... 2492
Rythmodan LP cp enr à lib prolongée ... 2492

• Flécaïnide
Flécaïne LP gél à lib prolongée ... 1090

• Hydroquinidine
Sérécor gél à lib prolongée ... 2534

• Lidocaïne
Xylocard sol inj, sol inj p perf ... 3241

• Propafénone
Rythmol cp pellic séc ... 2494

ANTIARYTHMIQUES - GROUPE II : BÊTABLOQUANTS
• Acébutolol
Sectral cp pellic ... 2522

• Aténolol
Betatop Gé cp pellic séc ... 332
Ténormine cp pellic séc ... 2810

• Métoprolol
Lopressor cp pellic séc ... 1678
Seloken cp séc ... 2529

• Nadolol
Corgard cp séc ... 617
- ***Oxprénolol***
Trasicor Retard voie orale *
Trasicor voie orale *

• Propranolol
Avlocardyl voie orale *
Avlocardyl LP voie orale *

ANTIARYTHMIQUES - GROUPE III : AMIODARONE
• Voie injectable :
Cordarone sol p perf ... 612

• Voie orale :
Cordarone cp séc ... 609

ANTIARYTHMIQUES - GROUPE IV : INHIBITEURS CALCIQUES
• Voie injectable
- ***Diltiazem***
Tildiem pdre et sol p prép inj ... 2845
- ***Vérapamil***
Isoptine sol inj ... 1451

• Voie orale : vérapamil
Isoptine cp enr, gél ... 1448

AUTRES ANTIARYTHMIQUES
Krenosin sol inj ... 1569
Multaq cp pellic ... 1881

ANTIHYPERTENSEURS

ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II
• Candésartan
Atacand cp séc ... 247
Kenzen cp séc ... 1521

• Éprosartan
Teveten cp pellic ... 2824

• Irbésartan
Aprovel cp pellic ... 171

• Losartan
Cozaar cp pellic, cp pellic séc ... 653

• Telmisartan
Micardis cp ... 1785
Pritor cp ... 2264

• Valsartan
Nisis cp pellic séc 80 mg, 160 mg ... 1994
Tareg cp pellic, cp pellic séc, sol buv ... 2743

ANTIHYPERTENSEURS D'ACTION CENTRALE
• Clonidine
Catapressan cp séc ... 455

• Méthyldopa
Aldomet cp enr ... 110

• Moxonidine
Physiotens cp pellic ... 2200

• Rilménidine
Hyperium cp ... 1304

ANTIHYPERTENSEURS VASODILATATEURS
• Alphabloquants
- ***Prazosine***
Alpress LP cp osmotique à lib prolongée ... 130
Minipress cp séc ... 1812
- ***Urapidil***
Eupressyl gél ... 984
Médiatensyl gél ... 1742

• Minoxidil
Loniten cp séc ... 1673

ASSOCIATIONS DE PLUSIEURS ANTIHYPERTENSEURS
• Antagoniste de l'angiotensine II + inhibiteur calcique + diurétique thiazidique : valsartan + amlodipine + hydrochlorothiazide
Exforge HCT cp pellic ... 1013

• Antagonistes de l'angiotensine II + diurétiques thiazidiques
- ***Candésartan + hydrochlorothiazide***
Cokenzen cp séc ... 575
Hytacand cp ... 1304
- ***Irbésartan + hydrochlorothiazide***
CoAprovel cp pellic ... 566
- ***Losartan + hydrochlorothiazide***
Fortzaar cp pellic ... 1139
Hyzaar cp pellic ... 1307
- ***Telmisartan + hydrochlorothiazide***
MicardisPlus cp ... 1787
PritorPlus cp ... 2267
Tolucombi voie orale *

- *Valsartan + hydrochlorothiazide*
  Cotareg cp pellic 635
  Nisisco cp pellic 1997

• Antagonistes de l'angiotensine II + inhibiteurs calciques
- *Telmisartan + amlodipine*
  Twynsta cp 2955
- *Valsartan + amlodipine*
  Exforge cp pellic 1009

• Bêtabloquants + diurétiques
- *Aténolol + chlortalidone*
  Ténoretic cp pellic séc 2809
- *Bisoprolol + hydrochlorothiazide*
  Lodoz cp pellic 1666
- *Nébivolol + hydrochlorothiazide*
  CoNébilox cp pellic 593
  Temeritduo cp pellic 2800
- *Oxprénolol + chlortalidone*
  Trasitensine voie orale *
- *Pindolol + clopamide*
  Viskaldix voie orale *
- *Timolol + hydrochlorothiazide + amiloride*
  Moducren cp 1847

• Bêtabloquants + inhibiteurs calciques
- *Aténolol + nifédipine*
  Bêta-Adalate voie orale *
  Ténordate gél 2807
- *Métoprolol + félodipine*
  Logimax LP cp enr à lib prolongée 1669

• Diurétique + réserpine : bendrofluméthiazide + réserpine
Tensionorme cp séc 2812

• Diurétiques thiazidiques et apparentés + inhibiteurs calciques : indapamide + amlodipine
Natrixam LM cp à lib modifiée 1921

• Inhibiteur de la rénine + diurétique thiazidique : aliskirène + hydrochlorothiazide
Rasilex HCT voie orale *

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + bêta-bloquants : périndopril + bisoprolol
Cosimprel cp pellic, cp pellic séc 627

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + diurétiques thiazidiques et apparentés
- *Captopril + hydrochlorothiazide*
  Captea cp séc 440
- *Énalapril + hydrochlorothiazide*
  Co-Renitec cp séc 614
- *Fosinopril + hydrochlorothiazide*
  Foziretic voie orale *
- *Lisinopril + hydrochlorothiazide*
  Prinzide voie orale *
  Zestoretic cp séc 3305
- *Périndopril + indapamide*
  Bipreterax cp pellic 357
  Paraterax voie orale *
  Preterax cp pellic 2241
  Preterian voie orale *
- *Quinapril + hydrochlorothiazide*
  Acuilix cp pellic séc 44
  Korétic voie orale *
- *Ramipril + hydrochlorothiazide*
  Cotriatec cp 641
- *Zofénopril + hydrochlorothiazide*
  Zofenilduo cp pellic 3333

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + inhibiteurs calciques
- *Énalapril + lercanidipine*
  Lercapress cp pellic 1621
- *Périndopril + amlodipine*
  Coveram cp 646
- *Trandolapril + vérapamil*
  Tarka LP cp pellic à lib prolongée 2756

BÊTABLOQUANTS

• Acébutolol
Sectral cp pellic, sol buv 2522

• Aténolol
Betatop Gé cp pellic séc 332
Ténormine cp pellic séc 2810

• Bétaxolol
Kerlone cp pellic séc 1529

• Bisoprolol
Detensiel cp pellic séc 761
Soprol voie orale *

• Cartéolol
Mikelan voie orale *

• Céliprolol
Célectol cp pellic 467

• Labétalol
Trandate cp pellic 2891

• Métoprolol
Lopressor cp pellic séc 1678
Lopressor LP cp séc à lib prolongée 1678
Seloken cp séc 2529
Seloken LP cp à lib prolongée 2529
Selozok LP cp pellic à lib prolongée, cp pellic séc à lib prolongée 2531

• Nadolol
Corgard cp séc 617

• Nébivolol
Nébilox cp quadrisséc 1929
Temerit cp quadrisséc 2799

• Oxprénolol
Trasicor Retard voie orale *
Trasicor voie orale *

• Propranolol
Avlocardyl voie orale *
Avlocardyl LP voie orale *

• Tertatolol
Artex cp enr séc 210

• Timolol
Timacor cp séc 2848

DIURÉTIQUES
(Voir Urologie, Néphrologie)

INHIBITEURS CALCIQUES

• Dihydropyridines
- *Amlodipine*
  Amlor gél 137
- *Félodipine*
  Flodil LP cp enr à lib prolongée 1098
- *Isradipine*
  Icaz LP gél à lib prolongée 1316
- *Lacidipine*
  Caldine voie orale *
- *Manidipine*
  Iperten cp 1433
- *Nicardipine*
  Loxen cp séc 1686
  Loxen LP gél à lib prolongée 1686
- *Nifédipine*
  Adalate LP cp à lib prolongée 52
  Chronadalate LP cp osmotique pellic 507
- *Nitrendipine*
  Nidrel cp 1981

• Diltiazem
Diacor LP voie orale *
Dilrène LP voie orale *
Mono-Tildiem LP gél à lib prolongée 1858

• Vérapamil
Isoptine gél 1448
Isoptine LP cp pellic séc à lib prolongée 1452

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IEC)

• Captopril
Captolane voie orale *
Noyada sol buv 2041

• Cilazapril
Justor voie orale *

• Énalapril
Renitec cp 2384

• Imidapril
Tanatril voie orale *

• Lisinopril
Prinivil voie orale *
Zestril cp, cp séc 3308

• Moexipril
Moex voie orale *

• Périndopril
Coversyl cp pellic, cp pellic séc 650

• Quinapril
Acuitel cp enr séc 47
Korec voie orale *

• Ramipril
Triatec cp, cp séc 2902

• Trandolapril
Odrik gél 2069

• Zofénopril
Zofenil cp pellic 3331

URGENCE HYPERTENSIVE : VOIE IV

• Antihypertenseurs d'action centrale : clonidine
Catapressan sol inj 457

• Bêtabloquants : labétalol
Trandate sol inj 2892

• Inhibiteurs calciques : nicardipine
Loxen sol inj 1688

• Vasodilatateurs
- *Urapidil*
  Eupressyl sol inj 985
- *Nitroprussiate de sodium*
  Nitriate voie parentérale *

ANTIHYPOTENSEURS

DIHYDROERGOTAMINE
Ikaran LP voie orale *
Ikaran voie orale *
Séglor voie orale *
Tamik voie orale *

SYMPATHOMIMÉTIQUES

• Midodrine
Gutron cp 1247

• Autres sympathomimétiques
Effortil cp, sol buv 866
Hept-A-Myl cp 1277
Praxinor voie orale *

CARDIOPATHIE CONGÉNITALE

PROSTAGLANDINES : ALPROSTADIL
Prostine VR sol inj 2305

INSUFFISANCE CARDIAQUE

ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II

• Candésartan
Atacand cp séc 247
Kenzen cp séc 1521

• Losartan
Cozaar cp pellic, cp pellic séc 653

• Valsartan
Nisis cp pellic, cp pellic séc 1994
Tareg cp pellic, cp pellic séc 2743

ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II + INHIBITEUR DE LA NÉPRILYSINE : VALSARTAN + SACUBITRIL
Entresto cp pellic 917

BÊTABLOQUANTS

• Bisoprolol
Cardensiel cp pellic, cp pellic séc 445
Cardiocor voie orale *

• Carvédilol
Kredex cp séc 1567

• Métoprolol
Selozok LP cp pellic à lib prolongée, cp pellic séc à lib prolongée 2531

• Nébivolol
Nébilox cp quadrisséc 1929
Temerit cp quadrisséc 2799

DÉRIVÉS NITRÉS
Langoran LP voie orale *
Monicor LP voie orale *
Risordan cp séc 2447

DIURÉTIQUES
(Voir Urologie, Néphrologie)

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IEC)

• Captopril
Captolane voie orale *
Noyada sol buv 2041

• Cilazapril
Justor voie orale *

• Énalapril
Renitec cp 2384

• Lisinopril
Prinivil voie orale *
Zestril cp, cp séc 3308

• Périndopril
Coversyl cp pellic 2,5 mg, cp pellic séc 5 mg 650

• Quinapril
Acuitel cp enr séc 47
Korec voie orale *

• Ramipril
Triatec cp, cp séc 2902

• Trandolapril
Odrik gél 2069

• Zofénopril
Zofenil cp pellic 3331

INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË

• Inhibiteurs des phosphodiestérases : milrinone
Corotrope sol inj 618

• Sympathomimétiques injectables : dobutamine
Dobutrex voie parentérale *

• Vasodilatateurs injectables
- *Dérivés nitrés*
  Risordan sol inj 2448
- *Nitroprussiate de sodium*
  Nitriate voie parentérale *

AUTRES MÉDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : IVABRADINE
Procoralan cp pellic 2270

AUTRES VASODILATATEURS
Minipress cp séc 1812

INSUFFISANCE CORONARIENNE

BÊTABLOQUANTS

• Acébutolol
Sectral cp pellic 2522
Sectral LP cp pellic à lib prolongée 2522

• Aténolol
Ténormine cp pellic séc 2810

• Bétaxolol
Kerlone cp pellic séc 1529

• Bisoprolol
Détensiel cp pellic séc 761
Soprol voie orale *

• **Céliprolol**
Célectol cp pellic ... 467

• **Métoprolol**
Lopressor cp pellic séc ... 1678
Lopressor LP cp séc à lib prolongée .. 1678
Seloken cp séc ... 2529
Seloken LP cp à lib prolongée ... 2529

• **Nadolol**
Corgard cp séc ... 617

• **Oxprénolol**
Trasicor Retard voie orale *
Trasicor voie orale *

• **Propranolol**
Avlocardyl voie orale *
Avlocardyl LP voie orale *

• **Timolol**
Timacor cp séc ... 2848

DÉRIVÉS NITRÉS

• **Dérivés nitrés d'action prolongée**
- ***Dispositifs transdermiques***
Cordipatch voie cutanée *
Nitriderm TTS disp transdermique ... 2000
Trinipatch disp transdermique ... 2912
- ***Voie orale***
Langoran LP voie orale *
Monicor LP voie orale *
Risordan cp séc ... 2447

• **Dérivés nitrés d'action rapide et courte voie perlinguale**
- ***Isosorbide dinitrate***
Isocard sol subling ... 1447
- ***Trinitrine***
Nitronalspray voie orale *

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION : PÉRINDOPRIL
Coversyl cp pellic, cp pellic séc ... 650

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION + BÊTA-BLOQUANTS : PÉRINDOPRIL + BISOPROLOL
Cosimprel cp pellic, cp pellic séc ... 627

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION + INHIBITEUR CALCIQUE : PÉRINDOPRIL + AMLODIPINE
Coveram cp ... 646

INHIBITEURS CALCIQUES

• **Dihydropyridines**
- ***Amlodipine***
Amlor gél ... 137
- ***Félodipine***
Flodil LP cp enr à lib prolongée ... 1098
- ***Nifédipine***
Adalate caps ... 50
Chronadalate LP cp osmotique pellic ... 507

• **Diltiazem**
Bi-Tildiem LP cp enr à lib prolongée .. 369
Diacor LP voie orale *
Mono-Tildiem LP gél à lib prolongée ... 1858
Tildiem cp ... 2844

• **Vérapamil**
Isoptine cp enr, gél ... 1448
Isoptine LP cp pellic séc à lib prolongée ... 1452

AUTRES ANTIANGOREUX

• **Ivabradine**
Procoralan cp pellic ... 2270

• **Molsidomine**
Corvasal cp, cp séc ... 622

• **Nicorandil**
Ikorel cp, cp séc ... 1319

• **Trimétazidine**
Vastarel cp pellic, sol buv ... 3033
Vastarel LM cp pellic à lib modifiée 3032

INSUFFISANCE CORONARIENNE AIGUË

• **Acide acétylsalicylique**
Kardégic pdre p sol inj ... 1517
Resitune cp gastrorés ... 2397

• **Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa : eptifibatide**
Integrilin sol inj, sol p perf ... 1415

• **Antiangoreux voie intracoronarienne : isosorbide dinitrate**
Risordan sol inj ... 2448

• **Bêtabloquants : voie IV**
Ténormine sol inj ... 2812

• **Dérivés nitrés : voie IV**
Risordan sol inj ... 2448

• **Fondaparinux**
Arixtra sol inj 2,5 mg/0,5 ml ... 202

• **Héparine**
Fragmine sol inj 10 000 UI anti-Xa/1 ml, 7500 UI anti-Xa/0,75 ml ... 1154
Fraxiparine sol inj ... 1159
Lovenox sol inj 10 000 UI anti-Xa/1 ml, 30 000 UI anti-Xa/3 ml, 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8000 UI anti-Xa/0,8 ml ... 1681

• **Inhibiteurs calciques (voie IV) : diltiazem**
Tildiem pdre et sol p prép inj, pdre p sol inj ... 2845

PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

ANTAGONISTE DE L'ANGIOTENSINE II

• **Losartan**
Cozaar cp pellic, cp pellic séc ... 653

• **Telmisartan**
Micardis cp ... 1785
Pritor cp ... 2264

ANTICOAGULANTS - ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

• **Antiagrégants plaquettaires**
- ***Acide acétylsalicylique***
Aspirine Protect cp gastrorés ... 231
Kardégic pdre p sol buv ... 1514
Resitune cp gastrorés ... 2397
- ***Acide acétylsalicylique + clopidogrel***
DuoPlavin cp pellic ... 825
- ***Acide acétylsalicylique + dipyridamole***
Asasantine LP gél à lib prolongée ... 219
- ***Clopidogrel***
Plavix cp pellic ... 2209
- ***Dipyridamole***
Persantine cp enr ... 2192
- ***Flurbiprofène***
Cebutid cp enr 50 mg ... 462
- ***Prasugrel***
Efient cp pellic ... 866
- ***Ticagrélor***
Brilique cp pellic, cp orodispers ... 398
- ***Ticlopidine***
Ticlid cp pellic ... 2836

• **Anticoagulants**
- ***Coumariniques***
Acénocoumarol
Mini-Sintrom cp ... 2581
Sintrom cp quadriséc ... 2581
Warfarine
Coumadine cp séc ... 644
- ***Dérivés de l'indanedione : fluindione***
Préviscan cp quadriséc ... 2249
- ***Inhibiteurs du facteur Xa***
Apixaban
Eliquis cp pellic ... 879
Rivaroxaban
Xarelto cp pellic 15 mg, 20 mg ... 3191
- ***Inhibiteurs de thrombine : dabigatran étexilate***
Praxada 110 mg, 150 mg gél ... 2225

DIABÈTE (TRAITEMENT)
(Voir Métabolisme, Diabète, Nutrition)

HYPOLIPÉMIANTS

• **Fibrates**
- ***Bézafibrate***
Béfizal cp pellic ... 315
Béfizal LP cp enr à lib prolongée ... 315
- ***Ciprofibrate***
Lipanor gél ... 1648
- ***Fénofibrate***
Fegenor Gé gél ... 1052
Fegenor gél ... 1052
Lipanthyl cp pellic ... 1650
Lipanthyl Micronisé gél ... 1651
- ***Gemfibrozil***
Lipur cp pellic ... 1659

• **Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (statines)**
- ***Atorvastatine***
Tahor cp à croquer, cp pellic ... 2723
- ***Fluvastatine***
Fractal voie orale *
Fractal LP voie orale *
Lescol LP cp pellic à lib prolongée .. 1624
- ***Pravastatine***
Vasten cp, cp séc ... 3034
- ***Rosuvastatine***
Crestor cp pellic ... 661
- ***Simvastatine***
Lodalès voie orale *
Zocor cp pellic, cp pellic séc ... 3324

• **Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (statines) en association**
- ***Atorvastatine + amlodipine***
Caduet cp pellic ... 421
- ***Atorvastatine + ézétimibe***
Liptruzet cp pellic ... 1654
- ***Pravastatine + acide acétylsalicylique***
Pravadual voie orale *
- ***Simvastatine + ézétimibe***
Inegy cp ... 1354
Vytorin voie orale *

• **Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : ézétimibe**
Ezetrol cp ... 1037

• **Résine chélatrice des acides biliaires : colestyramine**
Questran pdre orale ... 2331

• **Autres hypolipémiants**
- ***Acides gras polyinsaturés***
Omacor caps molle ... 2091
Ysomega caps molle ... 3254
- ***Divers***
Fonlipol voie orale *

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION : RAMIPRIL
Triatec cp, cp séc ... 2902

SCLÉROSANTS VEINEUX

Aetoxisclérol sol inj ... 92
Aetoxisclérol tamponné sol inj ... 93
Sclérémo sol inj ... 2514
Trombovar sol inj ... 2933

SÉDATIFS CARDIAQUES

PHYTOTHÉRAPIE
Arkogélules Aubéline gél ... 206
Cardiocalm cp enr ... 446
Omézelis cp enr ... 2092
Passiflorine sol buv ... 2175
Sympathyl cp pellic ... 2706

TOPIQUES EN PHLÉBOLOGIE

Cyclo 3 crème ... 683

VASCULOPROTECTEURS ET VEINOTONIQUES

Antistax cp enr ... 166
Bicirkan cp pellic ... 344
Climaxol sol buv ... 554
Cyclo 3 Fort gél ... 683
Daflon cp pellic 500 mg ... 703
Dicynone cp 500 mg ... 774
Difrarel cp enr ... 777
Diovenor cp pellic, pdre p susp buv ... 780
Doxium cp ... 812
Endotélon cp enr gastrorés ... 914
Esberiven Fort cp enr ... 959
Etioven cp ... 975
Ginkor Fort gél ... 1215
HoméoTonyl granules ... 1285
Ikaran LP voie orale *
Ikaran voie orale *
Intercyton gél ... 1418
Médiveine cp, cp séc ... 1745
Rhéoflux pdre p sol buv, sol buv ... 2422
Tamik voie orale *
Veinamitol pdre p sol buv, sol buv ... 3041
Veinobiase cp efferv ... 3041
Véliten cp pellic ... 3043

VASODILATATEURS ET ANTI-ISCHÉMIQUES

CLAUDICATION INTERMITTENTE

• **Buflomédil**
Fonzylane voie orale *

• **Naftidrofuryl**
Diactane Gé cp pellic ... 769
Gévatran voie orale *
Naftilux gél ... 1908
Praxilène cp pellic, gél ... 2236

• **Pentoxifylline**
Pentoflux LP Gé voie orale *
Torental LP voie orale *

• **Autres médicaments**
- ***Cyclandelate***
Cyclospasmol voie orale *
- ***Ifenprodil***
Vadilex voie orale *
- ***Nicergoline***
Sermion voie orale *

ISCHÉMIE SÉVÈRE

• **Analogues de la prostaglandine : iloprost**
Ilomédine sol p perf ... 1325

• **Pirébédil**
Trivastal injectable sol inj ... 2927

SYNDROME DE RAYNAUD

• **Alpha-bloquants : prazosine**
Minipress cp séc ... 1812

• **Dérivés de l'ergot de seigle**
Vasobral voie orale *

• **Dihydropyridine : nifédipine**
Adalate caps ... 50

DERMATOLOGIE

AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS : MÉTHYLE AMINOLÉVULINATE

Metvixia crème ... 1783

ANTIACNÉIQUES

VOIE GÉNÉRALE

• Cyclines

- *Doxycycline*
  - Doxy Gé cp pellic ... 813
  - Doxylis Gé cp séc ... 814
  - Granudoxy Gé cp pellic séc ... 1243
  - Tolexine Gé cp (µgles) ... 2873
- *Lymécycline*
  - Tétralysal gél ... 2819
- *Métacycline*
  - Physiomycine voie orale *

• Estroantiandrogènes

Cypropharm voie orale *
Diane 35 cp enr orale ... 772
Holgyeme voie orale *
Lumalia voie orale *

• Estroprogestatifs

Triafemi cp ... 2901
Tricilest voie orale *

• Isotrétinoïne

Acnétrait caps molle ... 17
Acnétrait Gé caps molle ... 17
Contracné caps molle ... 595
Contracné Gé caps molle ... 595
Curacné caps molle ... 675
Curacné Gé caps molle ... 675
Procuta caps molle ... 2273
Procuta Gé caps molle ... 2273
Roaccutane voie orale *

• Macrolides : érythromycine

Érythrocine cp pellic, glés p sol buv ... 954
Propiocine voie orale *

• Zinc

Effizinc gél ... 865
Granions de Zinc sol buv ... 1240
Rubozinc gél ... 2486

VOIE LOCALE

• Antibactériens locaux

- *Acide azélaïque*
  - Finacea gel ... 1075
  - Skinoren crème ... 2592
- *Clindamycine*
  - Clindafluid voie cutanée *
  - Dalacine T Topic sol p appl cutanée ... 711
  - Zindacline gel ... 3314
- *Érythromycine*
  - Eryacne voie cutanée *
  - Eryfluid lotion ... 953
  - Érythrogel gel p appl locale ... 958
  - Érythromycine Bailleul sol p appl cutanée ... 959
  - Stimycine voie cutanée *

• Peroxyde de benzoyle

Curaspot gel ... 677
Cutacnyl gel p appl locale ... 679
Eclaran voie cutanée *
Panoxyl voie cutanée *

• Trétinoïne seule ou associée et dérivés

Antibiotrex voie cutanée *
Differine crème, gel p appl cutanée ... 775
Effederm crème, sol p appl cutanée ... 853
Epiduo gel ... 931
Érylik gel p appl cutanée ... 953
Kétrel crème ... 1538
Locacid voie cutanée *
Roaccutane gel p appl locale ... 2458
Zanea gel ... 3264

ANTI-ALOPÉCIQUES

VOIE GÉNÉRALE : FINASTÉRIDE

Finhair cp pellic ... 1076
Propecia cp pellic ... 2301

VOIE LOCALE : MINOXIDIL

Alopexy sol p appl cutanée ... 125
Minoxidil Bailleul sol p appl cutanée ... 1817
Regaine voie cutanée *

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX

ACIDE FUSIDIQUE

Fucidine crème, pom ... 1165

CYCLINES : CHLORTÉTRACYCLINE

Auréomycine Evans pom ... 275

MUPIROCINE

Mupiderm pom ... 1887

SULFAMIDES : SULFADIAZINE

Flammazine crème ... 1088

AUTRES ANTIBACTÉRIENS

Cetavlon crème ... 493

ANTIFONGIQUES LOCAUX

ANTIFONGIQUES À LARGE SPECTRE

• Imidazolés

- *Bifonazole*
  - Amycor crème, pdre p appl locale, sol p appl locale ... 139
- *Bifonazole associé*
  - Amycor Onychoset pom ... 140
- *Clotrimazole*
  - MycoHydralin crème ... 1891
- *Éconazole*
  - Gynopura Gé crème ... 1249
  - Myleugyne crème ... 1900
- *Fenticonazole*
  - Lomexin crème ... 1671
- *Isoconazole*
  - Fazol crème, émuls p appl locale, pdre p appl locale ... 1052
- *Omoconazole*
  - Fongamil crème, pdre p appl locale, sol p appl locale ... 1125
- *Oxiconazole*
  - Fonx crème ... 1126
- *Sertaconazole*
  - Monazol crème ... 1850

• Terbinafine

Lamisil crème ... 1588
Lamil sol p pulv cutanée ... 1588
Lamisilate crème ... 1589
Lamisilate Monodose sol p appl cutanée ... 1589
LamisilDermGel gel ... 1590

• Autres médicaments

Locéryl pro vernis à ongles ... 1664
Mycoskin Gé crème ... 1891
Mycoster 1 % crème, pdre p appl cutanée, sol p appl cutanée ... 1892
Mycoster 8 % sol p appl cutanée ... 1891
Mycoster shamp ... 1892
Onytec vernis à ongles ... 2109
Sebiprox shamp ... 2518

ANTIHERPÉTIQUES LOCAUX

ACICLOVIR

Activir crème ... 32
Kendix crème ... 1520
Zovirax crème ... 3359

AUTRES MÉDICAMENTS

Cuterpès gel p appl locale ... 679
Erazaban crème ... 940

ANTINÉOPLASIQUES

AGENTS DIFFÉRENCIATEURS : BEXAROTÈNE

Targretin caps molle ... 2750

ANTIMITOTIQUES LOCAUX

• Alitrétinoïne

Panretin gel ... 2168

• Fluorouracil

Efudix crème ... 869

• Chlorméthine

Caryolysine voie cutanée *

• Imiquimod

Aldara crème ... 107

• Miltéfosine

Miltex voie cutanée *

ANTIPARASITAIRES EXTERNES

AOÛTATS

Ascabiol émuls cutanée ... 221

GALE

Ascabiol émuls cutanée ... 221
Topiscab crème ... 2877

ANTIPHOTOSENSIBILISANTS

CHLOROQUINE

Nivaquine cp séc ... 2001

HYDROXYCHLOROQUINE

Plaquenil cp pellic ... 2208

ANTIPRURIGINEUX : VOIE LOCALE

ANTIHISTAMINIQUES H1

Phénergan crème ... 2198

AUTRES ANTIPRURIGINEUX

Eurax crème ... 988
Quotane crème ... 2334
Synthol sol p appl cutanée ... 2711

ANTISÉBORRHÉIQUES : VOIE LOCALE

Caditar voie cutanée *
Dermo 6 sol p appl cutanée ... 752
Lithioderm gel ... 1660

ANTISEPTIQUES LOCAUX

AMMONIUMS QUATERNAIRES

Cetavlon crème ... 493

CHLORHEXIDINE

Baseal voie cutanée *
Biorgasept sol p appl cutanée ... 357
Cetavlex Aqueux sol p appl cutanée ... 493
Chlorhexidine alcoolique Gilbert Healthcare sol p appl cutanée ... 504
Chlorhexidine aqueuse stérile Gilbert sol p appl cutanée ... 504
Cytéal sol moussante ... 692
Diaseptyl sol p appl cutanée ... 774
Dosiseptine sol p appl cutanée ... 809
Plurexid sol p appl cutanée ... 2215
Septéal sol p appl locale ... 2533

CHLORHEXIDINE + BENZALKONIUM

Biseptine sol p appl locale ... 368
Biseptinespraid sol p appl cutanée ... 368
Dermobacter sol p appl cutanée ... 752
Mercryl sol p appl cutanée ... 1769
Mercryl solution moussante sol p appl cutanée ... 1769
Mercrylspray sol p appl cutanée ... 1770

ETHANOL

Alcool à usage médical Gilbert compresse imprégnée ... 103

HEXAMIDINE

Hexomédine gel p appl locale, sol p appl cutanée, sol p appl locale ... 1278
Hexomédine transcutanée sol p appl locale ... 1278

HYPOCHLORITE DE SODIUM

Amukine sol p appl locale ... 139
Dakin Cooper stabilisé sol p appl locale ... 709

POVIDONE IODÉE

Betadine Alcoolique sol p appl cutanée ... 326
Betadine Dermique sol p appl cutanée, sol p appl locale ... 325
Betadine Scrub sol p appl cutanée ... 327

TRICLOCARBAN

Cutisan pdre p appl cutanée ... 680
Solubacter sol p appl locale ... 2603

CONDYLOMES ACUMINÉS

FLUOROURACIL

Efudix crème ... 869

IMIQUIMOD

Aldara crème ... 107

PODOPHYLLOTOXINE

Condyline sol p appl locale ... 592

DAPSONE

Disulone cp séc ... 788

DERMATITE ATOPIQUE

ANTICORPS MONOCLONAL : DUPILUMAB

Dupixent sol inj ... 835

IMMUNOSUPPRESSEURS

• Ciclosporine (voie orale)

Néoral caps molle, sol buv ... 1934
Sandimmun voie orale *

• Tacrolimus (voie locale)

Protopic pom ... 2306

PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE : MÉTHOXSALÈNE

• Voie locale

Méladinine sol p appl locale ... 1754

• Voie orale

Méladinine cp ... 1754

DERMOCORTICOÏDES

DERMOCORTICOÏDES + ACIDE SALICYLIQUE

• Dermocorticoïdes + acide salicylique seul

- *Corticoïdes d'activité forte*
  - Diprosalic lotion, pom ... 785
  - Nérisalic voie cutanée *
- *Corticoïdes d'activité modérée*
  - Alkosalen voie cutanée *
  - Localone lotion ... 1662

• Dermocorticoïdes + acide salicylique + autres substances

Alkotar voie cutanée *

DERMOCORTICOÏDES + ANTIBACTÉRIENS

• Corticoïdes d'activité forte + antibactérien

Nérisone C crème ... 1943

• Corticoïdes d'activité modérée + antibactérien
Alkocortenbioform voie cutanée *

DERMOCORTICOÏDES NON ASSOCIÉS

• Corticoïdes d'activité faible
Dermofenac Démangeaisons crème ... 753
Hydracort voie cutanée *
Hydrocortisone Kerapharm crème ... 1301

• Corticoïdes d'activité modérée
Célestoderm Relais voie cutanée *
Locapred crème ... 1663
Tridésonit crème ... 2905

• Corticoïdes d'activité forte
Betesil emplâtre ... 333
Betneval crème, émuls cutanée, pom ... 339
Diprosone crème, lotion, pom ... 786
Efficort crème ... 865
Epitopic crème ... 934
Flixovate crème, pom ... 1098
Locatop crème ... 1663
Locoïd crème, crème épaisse, émuls p appl locale, lotion, pom ... 1664
Nérisone C crème ... 1943
Nérisone crème, pom ... 1942
Nérisone Gras pom ... 1942

• Corticoïdes d'activité très forte
Clarelux Gé crème ... 542
Clarelux mousse p appl cutanée ... 541
Dermoval crème, gel ... 754
Diprolène pom ... 785

HÉMANGIOME INFANTILE : PROPRANOLOL

Hémangiol sol buv ... 1269

HIRSUTISME

VOIE GÉNÉRALE

• Cyprotérone
Androcur cp séc 50 mg ... 144
Erapyl Gé cp séc ... 939

• Cyprotérone + éthinylestradiol
Diane 35 cp enr ... 772

VOIE LOCALE : ÉFLORNITHINE

Vaniqa crème ... 3019

HOMÉOPATHIE

Arnica montana teinture mère Weleda sol p appl cutanée ... 207
Calendula officinalis teinture mère Weleda sol p appl cutanée ... 430

KÉRATOLYTIQUES

CORICIDES

Feuille de saule "Tout Prêt Cor" emplâtre ... 1073
Feuille de saule "Tout Prêt Durillon" emplâtre ... 1073
Kerafilm sol p appl locale ... 1529
Pommade M.O. Cochon pom ... 2223
Verrupan sol p appl locale ... 3060

KÉRATOLYTIQUES POUR DERMATOSE SÈCHE

• Voie générale
- *Acitrétine*
Soriatane gél ... 2619
- *Alitrétinoïne*
Toctino caps molle ... 2870

• Voie locale
- *Diclofénac*
Solaraze gel ... 2600
- *Imiquimod*
Aldara crème ... 107
- *Ingénol mébutate*
Picato gel ... 2201
- *Trétinoïne*
Effederm crème, sol p appl cutanée ... 853

VERRUCIDES : VOIE LOCALE

Duofilm sol p appl locale ... 825
Kerafilm sol p appl locale ... 1529
Pommade M.O. Cochon pom ... 2223
Transvercid disp p appl cutanée ... 2897
Verrufilm sol p appl locale ... 3059
Verrupan sol p appl locale ... 3060

MALADIE DE VERNEUIL : ADALIMUMAB

Humira 40 mg sol inj ... 1287

OLIGOTHÉRAPIE

Granions de Sélénium sol buv ... 1240
Granions de Soufre sol buv ... 1240
Oligosol Sélénium sol buv ... 2085
Oligosol Soufre sol buv ... 2085
Oligosol Zinc sol buv ... 2085

PROTECTEURS CUTANÉS

A 313 pom ... 1
Aloplastine voie cutanée *
Bepanthen crème, pom ... 323
Biafine émuls p appl cutanée ... 343
Biafineact émuls p appl cut ... 344
Brulex pom ... 409
Calendoron crème ... 430
Cicatryl pom ... 513
Dexatopia Gé crème ... 766
Dexeryl crème ... 766
Dexerylcare crème ... 766
Gel de calamine Thérica gel p appl locale ... 1191
Glycérol Vaseline Paraffine Pierre Fabre Santé crème ... 1235
HEC pom p appl cutanée et nasale ... 1267
Madécassol crème ... 1719
Mitosyl Irritations pom ... 1828
Oxyplastine pom ... 2160
PO 12 crème ... 2218

PSORIASIS

VOIE GÉNÉRALE

• Acitrétine
Soriatane gél ... 2619

• Immunosuppresseurs
- *Adalimumab*
Humira sol inj ... 1287
- *Aprémilast*
Otezla cp ... 2154
- *Ciclosporine*
Néoral caps molle, sol buv ... 1934
Sandimmun voie orale *
- *Etanercept*
Enbrel pdre et solv p sol inj, sol inj ... 907
Erelzi sol inj ... 945
- *Infliximab*
Remicade pdre p sol à diluer p perf ... 2365
Remsima pdre p sol à diluer p perf ... 2376
- *Ixékizumab*
Taltz sol inj ... 2729
- *Sécukinumab*
Cosentyx sol inj ... 623

• Méthotrexate
Imeth cp séc ... 1328
Imeth Gé cp ... 1328
Imeth sol inj ... 1330
Méthotrexate Bellon cp ... 1776
Méthotrexate Biodim sol inj ... 1777
Metoject sol inj ... 1779
Nordimet sol inj ... 2009
Novatrex cp ... 2023

• Photochimiothérapie : photosensibilisants
Méladinine cp ... 1754

VOIE LOCALE

• Analogues de la vitamine D
- *Calcipotriol*
Daivonex pom ... 708
- *Calcipotriol + corticoïde*
Daivobet gel, pom ... 706
Enstilar mousse cutanée ... 914
Xamiol gel ... 3188
- *Tacalcitol*
Apsor voie cutanée *

• Chlorméthine
Caryolysine voie cutanée *

• Corticoïdes
- *Corticoïdes + acide salicylique*
Alkosalen voie cutanée *
Diprosalic lotion, pom ... 785
Nérisalic voie cutanée *
- *Corticoïdes d'activité modérée*
Alkotar voie cutanée *
Célestoderm Relais voie cutanée *
Locapred crème ... 1663
Tridésonit crème ... 2905
- *Corticoïdes d'activité forte*
Betneval crème, émuls cutanée, pom ... 339
Diprosone crème, lotion, pom ... 786
Efficort crème ... 865
Epitopic crème ... 934
Flixovate crème, pom ... 1098
Locatop crème ... 1663
Locoïd crème, crème épaisse, émuls p appl locale, lotion, pom ... 1664
Nérisone C crème ... 1943
Nérisone crème, pom ... 1942
Nérisone Gras pom ... 1942
- *Corticoïdes d'activité très forte*
Clarelux Gé crème ... 542
Clarelux mousse p appl cutanée ... 541
Clobex shamp ... 558
Dermoval crème, gel ... 754
Diprolène pom ... 785

• Photochimiothérapie : photosensibilisants
Méladinine sol p appl locale ... 1754

• Réducteurs
Caditar voie cutanée *

• Rétinoïde : tazarotène
Zorac gel ... 3354

ROSACÉE

VOIE GÉNÉRALE : DOXYCYCLINE

Doxy Gé cp pellic ... 813
Doxylis Gé cp séc ... 814
Granudoxy Gé cp pellic séc ... 1243
Tolexine Gé cp (µgles) ... 2873

VOIE LOCALE

• Acide azélaïque
Finacea gel ... 1075

• Brimonidine
Mirvaso gel ... 1826

• Ivermectine
Soolantra crème ... 2617

• Métronidazole
Rosiced voie cutanée *
Rozacrème crème ... 2485
Rozagel gel p appl locale ... 2485
Rozex crème, émuls p appl cutanée, gel ... 2485

TROPHIQUES : CHEVEUX, ONGLES

Bépanthène cp, sol inj ... 323
Biotine Bayer cp, sol inj ... 357
Cystine B6 Bailleul cp pellic ... 692
Gélucystine gél ... 1194
Lobamine-Cystéine gél ... 1662

TROUBLES DE LA PIGMENTATION

LÉSIONS DÉPIGMENTÉES : MÉTHOXALÈNE

Méladinine cp, sol p appl locale ... 1754

LÉSIONS HYPERPIGMENTÉES : MÉQUINOL

Leucodinine B pom ... 1627

ENDOCRINOLOGIE

HORMONE DE CROISSANCE

ANTAGONISTE DE L'HORMONE DE CROISSANCE : PEGVISOMANT

Somavert pdre et solv p sol inj ... 2614

HORMONE DE CROISSANCE ET AGONISTES

• Mécasermine
Increlex sol inj ... 1348

• Somatropine
Genotonorm Miniquick pdre et solv p sol inj ... 1195
Genotonorm pdre et solv p sol inj ... 1195
Norditropine Nordiflex sol inj ... 2012
Norditropine Simplexx sol inj ... 2012
NutropinAq sol inj ... 2053
Omnitrope sol inj ... 2097
Saizen sol inj ... 2498
Umatrope pdre et solv p sol inj ... 2981

INHIBITEURS DE LA SÉCRÉTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE

• Lanréotide
Somatuline LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée, sol inj à lib prolongée ... 2612

• Octréotide
Sandostatine LP pdre et solv p susp inj ... 2511
Sandostatine sol inj ... 2509
Siroctid sol inj ou à diluer p perf ... 2585

• Pasiréotide
Signifor sol inj ... 2557
Signifor pdre et solv p susp inj ... 2559

HORMONES ANTIDIURÉTIQUES

AGONISTES : DESMOPRESSINE

Minirin sol endonasale, sol inj ... 1814
Minirin Spray sol endonasale ... 1813
Minirin voie orale *
MinirinMelt lyoph oral ... 1815

INHIBITEUR DE LA PARATHORMONE

CINACALCET

Mimpara cp pellic ... 1805

ETELCALCÉTIDE

Parsabiv sol inj ... 2173

INHIBITEURS DE LA PROLACTINE

CABERGOLINE

Dostinex cp ... 809

LISURIDE

Dopergine voie orale *

MÉDICAMENTS DE L'AXE HYPOPHYSO-GONADIQUE

ANDROGÈNES

• Androstanolone
Andractim gel p appl locale ... 143

• Testostérone
Androgel gel ... 145
Androtardyl sol inj ... 148
Intrinsa voie cutanée *
Nebido sol inj ... 1928
Pantestone caps molle ... 2170
Testopatch voie cutanée *

ANTIANDROGÈNE : CYPROTÉRONE

Androcur cp séc 50 mg 144

Erapyl Gé cp séc 939

GONADOTROPHINES ET ANALOGUES

• **Analogues de la GnRH**

- ***Leuproréline***

Enantone LP microsphères et sol LP p us parentér, pdre et solv p susp inj à lib prolongée 905

- ***Triptoréline***

Décapeptyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 3 mg, 11,25 mg 724

• **Gonadotrophines chorioniques HCG (human chorionic gonadotrophin)**

Gonadotrophine Chorionique Endo pdre et solv p sol inj 1237

MÉDICAMENTS DE L'AXE HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN

ANTICORTISOLIQUES

• **Kétoconazole**

Kétoconazole HRA cp 1534

• **Métyrapone**

Métopirone caps 1783

HORMONES GLUCOCORTICOÏDES

• **Voie injectable**

Hydrocortisone Biocodex lyoph et sol p us parentér 1301

Hydrocortisone Upjohn pdre et solv p sol inj 1302

• **Voie orale**

Hydrocortisone Roussel cp séc 1302

HORMONES MINÉRALOCORTICOÏDES

• **Désoxycortone**

Syncortyl voie parentérale *

• **Fludrocortisone**

Adixon voie orale *

Flucortac cp séc 1108

MÉDICAMENTS DE L'AXE HYPOPHYSO-THYROÏDIEN

ANTITHYROÏDIENS

• **Dérivés imidazolés soufrés**

- ***Carbimazole***

Néo-Mercazole cp 1933

- ***Thiamazole***

Thyrozol cp pellic 2832

• **Thiouraciles**

Propylex cp 2303

APPORT EN IODE

Lipiodol ultra-fluide sol inj 1652

HORMONES THYROÏDIENNES

• **Association de LT3 et de LT4**

Euthyral cp séc 989

• **Lévothyroxine LT4**

- ***Voie injectable***

L-Thyroxine Serb sol inj 1689

- ***Voie orale***

Levothyrox cp séc 1638

L-Thyroxine Serb sol buv 1689

• **Liothyronine LT3**

Cynomel cp séc 687

• **Tiratricol**

Téatrois cp 2780

GASTRO-ENTÉRO-HÉPATOLOGIE

ANTIACIDES ET PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

ANTIACIDES D'ACTION LOCALE

Maalox Maux d'estomac hydroxyde d'aluminium/ hydroxyde de magnésium cp à croquer, susp buv 1718

Maalox Maux d'estomac hydroxyde d'aluminium/ hydroxyde de magnésium fruits rouges susp buv 1718

Maalox Maux d'estomac hydroxyde d'aluminium/ hydroxyde de magnésium sans sucre cp à croquer 1718

Maalox Maux d'estomac hydroxyde d'aluminium/ hydroxyde de magnésium sans sucre fruits rouges cp à croquer 1718

Moxydar cp p susp buv, susp buv 1877

Neutricid susp buv 1956

Phosphalugel susp buv 2198

Rennie cp 2387

Rennie Orange cp à croquer 2387

Rennie sans sucre cp à croquer 2387

RennieLiquo sans sucre susp buv 2388

Rocgel susp buv 2470

Xolaam cp à croquer et à sucer, susp buv 3222

ASSOCIATIONS DIVERSES

Acidrine voie orale *

Gastropulgite pdre p susp buv 1189

Gelox susp buv 1192

Mutesa voie orale *

Neutroses cp à croquer 1957

Polysilane Delalande cp à croquer et à sucer 2222

Rennie Déflatine sans sucre cp à croquer 2387

PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

• **Argiles et apparentés**

Actapulgite pdre p susp buv 19

Bedelix pdre p susp buv 315

Smecta Fraise pdre p susp buv 2596

Smecta Orange-Vanille pdre p susp buv 2596

• **Polyvinyl polypyrrolidone**

Bolinan cp 376

Poly-Karaya glés 2222

• **Silicone**

Polysilane Upsa gel oral 2222

CIRRHOSE

ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

• **Lactitol**

Importal pdre p sol buv 10 g 1345

• **Lactulose**

Duphalac sol buv 833

HÉMORRAGIE DIGESTIVE

• **Propranolol**

Avlocardyl voie orale *

Avlocardyl LP voie orale *

• **Octréotide**

Sandostatine sol inj 2509

Siroctid sol inj ou à diluer p perf 2585

• **Terlipressine**

Glypressine pdre et solv p sol inj 1236

Haemopressin pdre et solv p sol inj ... 1251

Variquel sol inj 3021

SYNDROME HÉPATO-RÉNAL : TERLIPRESSINE

Glypressine pdre et solv p sol inj 1236

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE : ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE

Delursan cp pellic, cp pellic séc 735

Ursolvan gél 2994

CONSTIPATION

AGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA SÉROTONINE : PRUCALOPRIDE

Resolor cp pellic 2399

ANTAGONISTE DES OPIOÏDES : NALOXÉGOL

Moventig cp pellic 1873

LAXATIFS DE LEST

• **Mucilage**

Psylia pdre efferv p susp buv 2313

Psyllium Langlebert graines 2313

Spagulax mucilage pur glés 2627

Spagulax pdre efferv p susp buv 2626

Spagulax sans sucre pdre efferv p susp buv 2626

Transilane pdre p susp buv 2894

Transilane sans sucre pdre p susp buv 2895

• **Mucilage + méprobamate**

Kaologeais voie orale *

LAXATIFS LUBRIFIANTS

• **Huile de paraffine associée à des mucilages ou du lactulose**

Melaxib pâte orale 1754

Melaxose pâte orale 1755

Parapsyllium pdre p susp buv 2171

Transulose gelée orale 2897

• **Huile de paraffine non associée**

Lansoÿl Framboise gel oral 1592

Lansoÿl sans sucre gel oral 1593

Restrical Estragon sol buv 2400

Restrical Noisette sol buv 2400

LAXATIFS OSMOTIQUES

• **Laxatifs salins**

Chlorumagène pdre p susp buv 505

• **Polyéthylène glycol**

Forlax pdre p sol buv 1129

Forlaxlib pdre p sol buv 1130

Movicol pdre p sol buv 1875

Transipeg pdre p sol buv 2896

Transipeglib pdre p sol buv 2896

• **Sucres et polyols**

- ***Lactitol***

Importal pdre p sol buv 1345

- ***Lactulose***

Duphalac sol buv 833

Melaxib pâte orale 1754

Melaxose pâte orale 1755

Transulose gelée orale 2897

- ***Sorbitol***

Hépargitol pdre p sol buv 1273

Sorbitol Delalande pdre p sol buv ... 2619

LAXATIFS PAR VOIE RECTALE

• **Bisacodyl**

Dulcolax suppos 821

• **Autres médicaments**

Éductyl ad suppos 853

Éductyl enf suppos 853

Microlax Bébé sorbitol citrate et laurilsulfoacétate de sodium sol rectale 1791

Microlax sorbitol citrate et laurilsulfoacétate de sodium sol rectale 1790

Normacol Lavement sol rectale 2014

LAXATIFS STIMULANTS

• **Bisacodyl**

Dulcolax cp enr gastrorés 821

• **Laxatifs anthracéniques**

Dragées végétales Rex cp pellic 815

Herbesan tisane 1277

Pursennide cp enr 2321

• **Picosulfate de sodium**

Fructines au picosulfate de sodium cp à sucer 1163

AUTRE LAXATIF

Génésérine voie orale *

PRÉPARATIONS AUX INVESTIGATIONS COLIQUES

• **Voie orale**

- ***Polyéthylène glycol***

Colopeg pdre p sol buv 583

Fortrans pdre p sol buv 1136

Klean-Prep pdre p sol buv 1555

MoviPrep pdre p sol buv 1876

- ***Purgatifs salins***

Izinova sol à diluer p sol buv 1468

Picoprep pdre p sol buv 2203

• **Voie rectale**

- ***Bisacodyl***

Dulcolax suppos 821

- ***Autres médicaments***

Éductyl ad suppos 853

Éductyl enf suppos 853

Microlax Bébé sorbitol citrate et laurilsulfoacétate de sodium sol rectale 1791

Normacol Lavement sol rectale 2014

DIAGNOSTIC D'INFECTION À HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter Test INFAI pdre p sol buv 1267

DIARRHÉE

ANTIBACTÉRIENS INTESTINAUX

• **Macrocycliques : fidaxomicine**

Dificlir cp pellic 776

• **Nitrofuranes : nifuroxazide**

Ercéfuryl gél 944

• **Polymyxines**

Colimycine voie orale *

ANTISÉCRÉTOIRE INTESTINAL : RACÉCADOTRIL

Tiorfan gél, pdre orale 2854

Tiorfanor cp pellic 2855

Tiorfast gél 2856

ARGILES

Actapulgite pdre p susp buv 19

Smecta Fraise pdre p susp buv 2596

Smecta Orange-Vanille pdre p susp buv 2596

Smectalia pdre p susp buv, susp buv 2597

RALENTISSEURS DU TRANSIT INTESTINAL SANS ATROPINE : LOPÉRAMIDE

Ercestop gél 944

Imodiumcaps gél 1339

Imodiumduo cp 1340

Imodiumlingual lyoph oral 1341

Imodiumliquicaps caps molle 1342

Lopéramide-Lyoc lyoph oral 1677

SUBSTANCES D'ORIGINE MICROBIENNE

Lactéol gél, pdre p susp buv 1580

Ultra-Levure gél, pdre p susp buv 2977

FISTULES DIGESTIVES : OCTRÉOTIDE

Sandostatine sol inj ... 2509
Siroctid sol inj ou à diluer p perf ... 2585

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES

ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES DE SYNTHÈSE : RIBAVIRINE

Copegus cp pellic ... 604
Rebetol gél, sol buv ... 2348

ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE

• Bocéprévir
Victrelis voie orale *

• Sofosbuvir
Sovaldi cp pellic ... 2621

• Télaprévir
Incivo voie orale *

• Glécaprévir + pibrentasvir
Marivet cp pellic ... 1730

• Grazoprévir + elbasvir
Zepatier cp pellic ... 3298

• Lédipasvir + sofosbuvir
Harvoni cp pellic ... 1258

• Paritaprévir + ombitasvir + ritonavir
Viekirax cp pellic ... 3079

• Velpatasvir + sofosbuvir
Epclusa cp pellic ... 926

INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE L'ARN POLYMÉRASE : DASABUVIR

Exviera cp pellic ... 1025

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE

• Adéfovir dipivoxil
Hepsera cp ... 1274

• Lamivudine
Zeffix cp pellic, sol buv ... 3289

• Telbivudine
Sebivo cp pellic ... 2519

• Ténofovir disoproxil
Viread cp pellic 245 mg, glés ... 3105

INTERFÉRONS

• Interférons alfa-2a
Roféron-A sol inj ... 2472

• Interférons alfa-2b
IntronA sol inj, sol inj ou perf ... 1418

• Peginterféron alfa-2a
Pegasys sol inj ... 2176

• Peginterféron alfa-2b
Viraféronpeg voie parentérale *

ILÉUS MÉCONIAL

Gastrografine sol buv et rect ... 1188

INSUFFISANCES PANCRÉATIQUES EXOCRINES

Créon gél (glés gastrorés), glés ... 656

LITHIASES BILIAIRES : ACIDE BILIAIRE

Delursan cp pellic, cp pellic séc ... 735
Ursolvan gél ... 2994

MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

ANTICORPS MONOCLONAUX

• Adalimumab
Humira sol inj ... 1287

• Golimumab
Simponi sol inj ... 2567

• Infliximab
Remicade pdre p sol à diluer p perf ... 2365
Remsima pdre p sol à diluer p perf ... 2376

• Védolizumab
Entyvio pdre p sol à diluer p perf ... 920

CORTICOÏDES À VISÉE LOCALE

• Voie orale : budésonide
Cortiment LP cp à lib prolongée ... 621
Entocort gél (µgles gastrorés) ... 915

• Voie rectale : bétaméthasone
Betnesol sol rectale ... 338

DÉRIVÉS DE L'ACIDE AMINOSALICYLIQUE

• Aminosalicylate de sodium
Quadrasa pdre p sol rectale ... 2328

• Mésalazine
Fivasa cp enr gastrorés, suppos ... 1082
Pentasa cp, glés, suppos, susp rectale ... 2185

• Olsalazine
Dipentum cp, gél ... 780

• Sulfasalazine
Salazopyrine cp enr gastrorés ... 2501

MÉDICAMENTS DE PROCTOLOGIE

TOPIQUES

• Avec corticoïde et anesthésique local
Cirkan à la Prednacinolone suppos ... 534
Déliproct pom, suppos ... 732
Ultraproct pom, suppos ... 2977

• Sans corticoïde avec anesthésique local
Rectoquotane crème rectale ... 2356
Titanoréine à la lidocaïne crème ... 2857
Tronothane gel p appl locale ... 2933

• Sans corticoïde et sans anesthésique local
Proctolog voie rectale *
Titanoréïne crème, suppos ... 2857

VOIE GÉNÉRALE

Bicirkan cp pellic ... 344
Cyclo 3 Fort gél ... 683
Daflon cp pellic 500 mg, 1000 mg ... 703
Diovenor cp pellic, pdre p susp buv ... 780
Esberiven Fort cp enr ... 959
Ginkor Fort gél ... 1215
HoméoRyl granules ... 1285
Intercyton gél ... 1418
Médiveine cp, cp séc ... 1745
Rhéoflux pdre p sol buv, sol buv ... 2422
Veinamitol pdre p sol buv, sol buv ... 3041
Veinobiase cp efferv ... 3041
Véliten cp pellic ... 3043

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

ANTAGONISTES DE LA DOPAMINE

• Benzamides
- ***Alizapride***
  Plitican cp séc ... 2215
- ***Métoclopramide***
  Primpéran cp séc, sol buv, sol inj, suppos séc ... 2263
  Prokinyl LP gél à lib prolongée ... 2294

• Dérivés des phénothiazines : métopimazine
Vogalène gél, sol buv, sol inj, suppos séc ... 3140
Vogalène Lyoc lyoph oral ... 3140

• Dompéridone
Bipéridys voie orale *
BipéridysFlash voie orale *
Motilyo voie orale *
Oropéridys voie orale *
Péridys voie orale *

ANTIHISTAMINIQUES H1

• Diménhydrinate
Mercalm cp pellic séc ... 1766

• Diphénhydramine
Nautamine cp séc ... 1924

• Méclozine
Agyrax cp séc ... 98

ANTISPASMODIQUES ATROPINIQUES : SCOPOLAMINE

Scopoderm TTS disp transdermique ... 2514

HOMÉOPATHIE

Famenpax cp orodispers ... 1043

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

ANTIACIDES + ALGINATES

Gaviscon Menthe cp à croquer ... 1191
Gaviscon susp buv ... 1190
Maalox reflux alginate de sodium, bicarbonate de sodium Menthe sans sucre susp buv ... 1719
Topaal voie orale *

ANTISÉCRÉTOIRES GASTRIQUES

• Antihistaminiques H2
- ***Cimétidine***
  Tagamet voie orale *
- ***Famotidine***
  Pepcidac voie orale *
  Pepdine voie orale *
- ***Ranitidine***
  Azantac cp efferv, sol inj ... 286
  Raniplex voie orale *

• Inhibiteurs de la pompe à protons
- ***Ésoméprazole***
  Inexium cp gastrorés, glés p susp buv, pdre p sol inj ou perf ... 1364
  Nexium Control cp gastrorés ... 1960
- ***Lansoprazole***
  Lanzor gél gastrorés ... 1594
  Ogast gél gastrorés ... 2081
  Ogastoro cp orodispers ... 2082
- ***Oméprazole***
  Mopral gél gastrorés ... 1864
  Mopral voie parentérale *
  Mopralpro cp gastrorés ... 1866
  Zoltum gél gastrorés ... 3341
- ***Pantoprazole***
  Eupantol cp gastrorés, pdre p sol inj ... 979
  Inipomp cp enr gastrorés, cp gastrorés, pdre p sol inj ... 1368
  Ipraalox cp gastrorés ... 1434
  Pantozol Control voie orale *

AUTRES MÉDICAMENTS

Gastropulgite pdre p susp buv ... 1189
Gélopectose pdre p susp buv ... 1192
Moxydar cp p susp buv, susp buv ... 1877
Neutricid susp buv ... 1956

SYNDROME DE L'INTESTIN COURT : TÉDUGLUTIDE

Revestive pdre et solv p sol inj ... 2413

TROUBLES FONCTIONNELS DIGESTIFS

ANTIACIDES ET PANSEMENTS

(Voir Antiacides et pansements gastro-intestinaux)

ANTISPASMODIQUES À VISÉE DIGESTIVE

• Antispasmodiques musculotropes
- ***Associés***
  Acticarbine cp enr ... 20
  Météoxane gél ... 1774
- ***Non associés***
  Colopriv / Colopriv Gé voie orale *
  Débricalm cp pellic ... 715
  Débridat cp pellic, glés p susp buv, sol inj ... 716
  Dicetel cp pellic ... 774
  Duspatalin gél ... 839
  Spasfon cp enr, sol inj, suppos ... 2628
  Spasfon-Lyoc lyoph oral ... 2628

• Antispasmodiques anticholinergiques non associés
Spasmodex voie orale *
Spasmodex voie rectale *

CHARBON

• Charbon + autres substances
Acticarbine cp enr ... 20
Carbolevure gél ... 444
Carbosylane gél ... 444
Carbosymag gél ... 445

• Charbon seul
Arkogélules Charbon végétal gél ... 206
Charbon de Belloc caps molle ... 499

CHOLÉRÉTIQUES ET HÉPATOTROPES

• Cholérétiques
Cantabiline cp ... 437
Sulfarlem cp enr ... 2689

• Hépatotropes non associés
- ***Arginine***
  Arginine Veyron sol buv ... 197
- ***Bétaïne***
  Citrate de bétaïne Upsa sans sucre Citron cp efferv ... 534
  Citrate de bétaïne Upsa sans sucre Menthe cp efferv ... 534
- ***Silymarine***
  Légalon cp enr ... 1609

• Sorbitol
Hépargitol pdre p sol buv ... 1273
Sorbitol Delalande pdre p sol buv ... 2619

DYSPEPSIE ET TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX : DOMPÉRIDONE

Bipéridys voie orale *
BipéridysFlash voie orale *

ENZYMES

Pancrélase cp enr ... 2167

HOMÉOPATHIE

Choléodoron sol buv ... 507
Digestodoron sol buv ... 777
HoméoDigéo granules ... 1283
HoméoRégul granules ... 1284
L. 107 sol buv ... 1578

PHYTOTHÉRAPIE

Hépanéphrol sol buv ... 1272
Vibtil cp enr ... 3075

DIVERS

Génésérine voie orale *

ULCÈRE GASTRODUODÉNAL

ANTISÉCRÉTOIRES GASTRIQUES

• Antihistaminiques H2
- ***Cimétidine***
  Tagamet voie orale *
- ***Famotidine***
  Pepdine voie orale *
- ***Ranitidine***
  Azantac cp efferv, sol inj ... 287
  Raniplex voie orale *

• Inhibiteurs de la pompe à protons
- ***Ésoméprazole***
  Inexium cp gastrorés, glés p susp buv, pdre p sol inj ou perf ... 1364
- ***Lansoprazole***
  Lanzor gél gastrorés ... 1594
  Ogast gél gastrorés ... 2081
  Ogastoro cp orodispers ... 2082
- ***Oméprazole***
  Mopral gél gastrorés ... 1864
  Mopral voie parentérale *
  Zoltum gél gastrorés ... 3341

- *Pantoprazole*
  Eupantol cp gastrorés, pdre p sol inj ... 979
  Inipomp cp enr gastrorés, cp gastrorés, pdre p sol inj ... 1368

ANTIULCÉREUX TOPIQUES : SUCRALFATE
Kéal susp buv ... 1519
Ulcar susp buv ... 2969

TRAITEMENT ASSOCIÉ À L'OMÉPRAZOLE
Pylera gél ... 2321

GYNÉCOLOGIE, OBSTÉTRIQUE

CONTRACEPTION

CONTRACEPTIFS D'URGENCE
• **Lévonorgestrel**
NorLevo cp ... 2013
• **Ulipristal**
EllaOne cp ... 883

CONTRACEPTIFS HORMONAUX
• **Estroprogestatifs oraux**
- *1re génération*
Éthinylestradiol + noréthistérone
Triella voie orale *
- *2e génération*
Éthinylestradiol + lévonorgestrel
Adepal cp enr ... 68
Amarance Gé voie orale *
Daily Gé cp enr ... 703
Leeloo Gé cp enr ... 1606
Lovapharm Gé voie orale *
Ludeal Gé cp enr ... 1694
Minidril cp enr ... 1810
Seasonique cp pellic ... 2516
Trinordiol cp enr ... 2913
Éthinylestradiol + norgestrel
Stédiril voie orale *
- *3e génération*
Éthinylestradiol + désogestrel
Mercilon cp ... 1767
Varnoline cp ... 3025
Varnoline Continu cp pellic ... 3027
Éthinylestradiol + gestodène
Felixita voie orale *
Harmonet cp enr ... 1255
Méliane cp enr ... 1755
Melodia cp pellic ... 1758
Minesse cp pellic ... 1807
Minulet cp enr ... 1818
Moneva voie orale *
Phaeva voie orale *
Tri-Minulet voie orale *
Sylviane voie orale *
Éthinylestradiol + norgestimate
Cilest voie orale *
Effiprev voie orale *
Triafemi cp ... 2901
Tricilest voie orale *
- *Autres*
Diénogest + estradiol
Qlaira cp pellic ... 2325
Drospirénone + éthinylestradiol
Jasmine cp pellic ... 1479
Jasminelle cp pellic ... 1482
Jasminellecontinu cp pellic ... 1485
Rimendia voie orale *
Yaz cp pellic ... 3245
Nomégestrol + estradiol
Zoely cp pellic ... 3328
• **Estroprogestatifs**
- *Voie vaginale*
NuvaRing système de diffusion vaginale ... 2056
- *Voie transdermique*
Lisvy voie transdermique *
• **Progestatifs seuls**
- *Formes injectables*
Dépo-Provera susp inj ... 750
- *Implants*
Nexplanon implant ... 1962
- *Voie orale*
Antigone Gé cp pellic ... 165
Cerazette cp pellic ... 482
Clareal Gé cp pellic ... 540
Diamilla voie orale *
Microval cp enr ... 1795

CONTRACEPTIFS LOCAUX
• **Dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel**
Jaydess système de diffusion intra-utérin ... 1488
Kyleena système de diffuson intra-utérin ... 1572
Mirena disp intra-utérin ... 1824
• **Spermicides**
- *Crèmes*
Alpagelle crème ... 129
Pharmatex crème vaginale ... 2196
- *Ovules, capsules et comprimés vaginaux*
Pharmatex caps molle vaginale, cp vaginal, ovule ... 2195

ENDOMÉTRIOSE

ANALOGUES DE LA GnRH
• **Leuproréline**
Enantone LP microsphères et sol LP p us parentér, pdre et solv p susp inj à lib prolongée ... 905
• **Nafaréline**
Synarel sol p pulv nasale ... 2709
• **Triptoréline**
Décapeptyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 11,25 mg, 3 mg ... 721

AUTRES ANTIGONADOTROPES
• **Danazol**
Danatrol gél ... 712
• **Progestatifs**
Colprone cp ... 584
Dépo-Prodasone susp inj 250 mg/5 ml ... 748
Duphaston cp pellic ... 833
Lutéran cp ... 1702
Visanne cp ... 3126

FIBROME UTÉRIN

ANALOGUES DE LA GnRH
• **Leuproréline**
Enantone LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée ... 905
• **Triptoréline**
Décapeptyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 3 mg ... 724

PROGESTATIFS
• **Chlormadinone**
Lutéran cp ... 1702
• **Médrogestone**
Colprone cp ... 584
• **Nomégestrol**
Lutényl cp séc ... 1700
• **Promégestone**
Surgestone cp ... 2693

HORMONES : ESTROGÈNES

(Voir aussi ménopause)

VOIE ORALE
Physiogine cp séc ... 2199

VOIE VAGINALE
Colposeptine voie vaginale *
Colpotrophine caps vaginale, crème ... 584
Florgynal gél vaginale ... 1102
Trophigil gél vaginale ... 2934

HORMONES : ESTROPROGESTATIFS NON CONTRACEPTIFS

(Voir aussi ménopause)

Synergon voie parentérale *

HORMONES : PROGESTATIFS

(Voir aussi ménopause)

DÉRIVÉS DE LA 17-OH, DE LA 17-MÉTHYL OU DE LA 19-NOR-PROGESTÉRONE
• **Dérivés de la 17-méthyl-progestérone**
Colprone cp ... 584
• **Dérivés de la 17-OH-progestérone**
Lutéran cp ... 1702
• **Dérivés de la 19-nor-progestérone**
Lutényl cp, cp séc ... 1700
Surgestone cp ... 2693

PROGESTÉRONE NATURELLE ET ASSIMILÉS
• **Voie injectable**
Progestérone Retard Pharlon sol inj ... 2283
Progiron sol inj ... 2284
• **Voie orale**
Duphaston cp pellic ... 833
Estima Gé caps molle orale et vaginale ... 967
Menaelle voie orale *
Progestan Gé caps molle orale et vaginale ... 2282
Utrogestan caps orale et vaginale ... 2994
• **Voie percutanée**
Progestogel gel p appl locale ... 2284
• **Voie vaginale**
Crinone gel vaginal ... 664
Estima Gé caps molle orale et vaginale ... 967
Evapause Gé voies orale et vaginale *
Progestan Gé caps molle orale et vaginale ... 2282
Utrogestan caps orale et vaginale ... 2994

HOMÉOPATHIE

Acthéane cp ... 20

INFERTILITÉ

ANALOGUES DE LA GnRH
• **Agonistes**
- *Buséréline*
Suprefact voie parentérale *
- *Nafaréline*
Synarel sol p pulv nasale ... 2709
- *Triptoréline*
Décapeptyl pdre et solv p sol inj 0,1 mg ... 718
Décapeptyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 3 mg ... 724
• **Antagonistes**
- *Cétrorelix*
Cetrotide pdre et solv p sol inj ... 494
- *Ganirelix*
Fyremadel Gé sol inj ... 1173
Orgalutran sol inj ... 2143

CLOMIFÈNE
Clomid cp ... 559
Pergotime voie orale *

GONADOTROPHINES
• **Gonadotrophines extractives**
- *Chorionique*
Gonadotrophine Chorionique Endo pdre et solv p sol inj ... 1237
- *FSH : Urofollitropine*
Fostimonkit pdre et solv p sol inj ... 1149
- *FSH-LH : Ménotropine*
Fertistartkit pdre et solv p sol inj ... 1069
Menopur pdre et solv p sol inj ... 1762
• **Gonadotrophines recombinantes**
- *Chorionique*
Ovitrelle sol inj ... 2159
- *FSH*
Corifollitropine alfa
Elonva sol inj ... 885
Follitropine
Gonal-f pdre et solv p sol inj, sol inj .. 1238
Ovaleap sol inj ... 2157
Puregon sol inj ... 2318
- *FSH-LH : Follitropine + Lutropine*
Pergoveris pdre et solv p sol inj ... 2189
- *LH : Lutropine*
Luveris pdre et solv p sol inj ... 1703

INTERRUPTION DE GROSSESSE

ANTIPROGESTATIFS : MIFÉPRISTONE
Mifégyne cp ... 1796

PROSTAGLANDINES ET DÉRIVÉS
• **Voie IV**
- *Diprostone*
Prostine E2 voie parentérale *
- *Sulprostone*
Nalador lyoph p us parentér ... 1908
• **Voie orale : misoprostol**
Gymiso cp ... 1248
MisoOne cp ... 1827
• **Voie vaginale : géméprost**
Cervagème ovule ... 492

MÉDICAMENTS DE LA LACTATION

BLOCAGE DE LA LACTATION : AGONISTES DOPAMINERGIQUES : LISURIDE
Dopergine voie orale *

MÉNOPAUSE

SUBSTITUTION D'HORMONES
• **Estrogènes**
- *Voie orale*
Estréva voie orale *
Estrofem cp pellic ... 974
Oromone cp pellic ... 2150
Physiogine cp séc ... 2199
Progynova cp enr ... 2288
Provames cp pellic ... 2309
- *Voie percutanée : dispositifs transdermiques*
Application bihebdomadaire
Estraderm TTS voie cutanée *
Oesclim disp transdermique ... 2071
Vivelledot disp transdermique ... 3138
Application hebdomadaire
Climara voie cutanée *
Estrapatch disp transdermique ... 968
Femsept disp transdermique ... 1061
FemseptEvo disp transdermique ... 1065
Thaïs Sept disp transdermique ... 2826
- *Voie percutanée : gels*
Estréva gel ... 970
Oestrodose gel p appl cutanée ... 2073
Oestrogel voie cutanée *
- *Voie vaginale*
Estring syst diffus vaginale ... 972
Gydrelle crème vaginale ... 1248
Physiogine crème vaginale, ovule .. 2199
Trophicrème crème vaginale ... 2934
• **Estrogènes conjugués + bazédoxifène**
Duavive voie orale *
• **Estroprogestatifs**
- *Voie orale*
Activelle cp pellic ... 30

Angeliq cp pellic ... 151
Avadène voie orale *
Climaston cp pellic ... 547
Climène cp enr ... 554
Climodiene cp enr ... 556
Kliogest cp pellic ... 1556
Naemis voie orale *
Novofemme cp pellic ... 2027
Trisequens cp pellic ... 2918
- *Voie percutanée*
FemseptCombi disp transdermique ... 1063

• Progestatifs
Colprone cp ... 584
Duphaston cp pellic ... 833
Estima Gé caps molle orale et vaginale ... 967
Lutényl cp, cp séc ... 1700
Lutéran cp ... 1702
Menaelle voie orale *
Progestan Gé caps molle orale et vaginale ... 2282
Surgestone cp ... 2693
Utrogestan caps orale et vaginale ... 2994

• Progestatifs : dérivé de l'estrène
Livial cp ... 1660

TRAITEMENT ADJUVANT DE LA MÉNOPAUSE
• Testostérone
Intrinsa voie cutanée *
• Autres médicaments
Cimipax cp pellic ... 525
Femelis cp ... 1061

OCYTOCIQUES

CARBÉTOCINE
Pabal sol inj ... 2165

MÉTHYLERGOMÉTRINE
• Voie IM
Méthergin sol inj ... 1775
• Voie orale
Méthergin voie orale *

PROSTAGLANDINES : DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL
• Voie injectable
Prostine E2 voie parentérale *
• Voie locale
Prepidil intracervical gel intracervical ... 2239
Propess système de diffusion vaginale ... 2302
Prostine E2 gel vaginal ... 2304

OLIGOTHÉRAPIE

Oligosol Zinc-Cuivre sol buv ... 2085

PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FŒTOMATERNELLE : IMMUNOGLOBULINES ANTI-D

Rhophylac sol inj ... 2429

PRÉVENTION DES ANOMALIES EMBRYOFŒTALES

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES
Acide folique CCD cp 5 mg ... 13
Speciafoldine cp 5 mg ... 2630

PRÉVENTION PRIMAIRE
Acide folique CCD cp 0,4 mg ... 13
Fertifol cp ... 1068
Speciafoldine cp 0,4 mg ... 2630
Spinafol cp ... 2639

SOINS GYNÉCOLOGIQUES

Opalgyne sol vaginale ... 2110

UTÉRORELAXANTS

ATOSIBAN
Tractocile sol à diluer p perf, sol inj ... 2890

BÊTA-2 STIMULANTS
• Voie injectable
Bricanyl sol inj ... 393
Salbumol Fort sol p perf ... 2503
Salbumol sol inj ... 2502
• Voie orale
Salbumol voie orale *
• Voie rectale
Salbumol voie rectale *

VULVOVAGINITES

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX : POVIDONE IODÉE
Bétadine sol vaginale ... 325

ANTIFONGIQUES LOCAUX
• Antifongiques associés à antibactériens ou antitrichomonas
Polygynax caps vaginale ... 2221
Polygynax Virgo caps vaginale ... 2221
• Imidazolés
- *Clotrimazole*
MycoHydralin cp vaginal, crème ... 1891
- *Econazole*
Gynopura LP Gé ovule à lib prolongée ... 1249
Myleugyne LP ovule à lib prolongée ... 1901
- *Fenticonazole*
Lomexin caps molle vaginale ... 1671
Terlomexin caps molle vaginale ... 2818
- *Omoconazole*
Fongarex voie vaginale *
- *Sertaconazole*
Monazol ovule ... 1850

ANTIHERPÉTIQUES : ACICLOVIR
Zovirax crème ... 3359

TRICHOMONACIDES : NITRO-5-IMIDAZOLÉS
• Métronidazole
Flagyl cp pellic, ovule, susp buv ... 1085
• Ornidazole
Tibéral cp ... 2835
• Secnidazole
Secnol glés ... 2522
• Ténonitrozole
Atrican caps gastrorés ... 253

AUTRES MÉDICAMENTS

Précyclan voie orale *

HÉMOSTASE, HÉMATOPOÏÈSE, HÉMOGLOBINOPATHIES

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS CXCR4 : PLÉRIXAFOR

Mozobil sol inj ... 1878

ANTIHÉMORRAGIQUES

ANTIFIBRINOLYTIQUES : ACIDE TRANEXAMIQUE
Exacyl cp pellic, sol buv ... 1003
Exacyl sol inj ... 1003
Spotof Gé cp pellic, sol buv ... 2652

DESMOPRESSINE
Minirin sol inj ... 1814

FACTEURS SANGUINS DE LA COAGULATION
Advate pdre et solv p sol inj ... 81
BeneFIX pdre et solv p sol inj ... 317
Betafact pdre et solv p sol inj ... 327
Factane pdre et solv p sol inj ... 1042
Feiba pdre et solv p sol inj ... 1053
Hemoleven pdre et solv p sol inj ... 1271
Kanokad pdre et solv p sol inj ... 1513
Kogenate Bayer pdre et solv p sol inj ... 1560
Kovaltry pdre et solv p sol inj ... 1565
Novoeight pdre et solv p sol inj ... 2026
NovoSeven pdre et solv p sol inj ... 2035
ReFacto AF pdre et solv p sol inj ... 2356
Refixia pdre et solv p sol inj ... 2358
Rixubis pdre et solv p sol inj ... 2456
Wilfactin pdre et solv p sol inj ... 3176
Wilstart pdre et solv p sol inj ... 3177

FIBRINOGÈNE
Clottafact pdre et solv p sol inj ... 565

HÉMOSTATIQUES GÉNÉRAUX
Dicynone sol inj ... 774

HÉMOSTATIQUES LOCAUX
Beriplast voie intralésionnelle *
TachoSil matrice p colle ... 2712
Tissucol kit voie intralésionnelle *

NEUTRALISANTS DE L'HÉPARINE : PROTAMINE
Protamine Choay sol inj ... 2306

NEUTRALISANTS DU DABIGATRAN : IDARUCIZUMAB
Praxbind sol inj p perf ... 2235

VITAMINE K1
Vitamine K1 Roche sol buv et inj ... 3137

ANTITHROMBOTIQUES

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES
• Voie injectable
- *Acide acétylsalicylique*
Kardégic pdre p sol inj ... 1517
- *Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa : eptifibatide*
Integrilin sol inj, sol p perf ... 1415
• Voie orale
- *Acide acétylsalicylique*
Aspirine Protect cp gastrorés ... 233
Kardégic pdre p sol buv ... 1514
Résitune cp gastrorés ... 2397
- *Acide acétylsalicylique + clopidogrel*
DuoPlavin cp pellic ... 825
- *Acide acétylsalicylique + dipyridamole*
Asasantine LP gél à lib prolongée ... 219
- *Clopidogrel*
Plavix cp pellic ... 2209
- *Dipyridamole*
Persantine cp enr ... 2192
- *Flurbiprofène*
Cebutid cp enr 50 mg ... 462
- *Prasugrel*
Efient cp pellic ... 866
- *Ticagrélor*
Brilique cp pellic, cp orodispers ... 398
- *Ticlopidine*
Ticlid cp pellic ... 2836

ANTITHROMBINES
• Antithrombine humaine
Aclotine pdre et solv p sol inj ... 16
• Inhibiteur de thrombine
- *Voie injectable : argatroban*
Arganova sol à diluer p perf ... 195
- *Voie orale : dabigatran étexilate*
Pradaxa gél ... 2225

ANTIVITAMINES K
• Coumariniques
- *Acénocoumarol*
Mini-Sintrom cp ... 2581
Sintrom cp quadriséc ... 2581
- *Warfarine*
Coumadine cp séc ... 644
• Dérivés de l'indanedione : fluindione
Préviscan cp quadriséc ... 2249

HÉPARINES ET GROUPE DE L'HÉPARINE
• Danaparoïde
Orgaran sol inj ... 2144
• Héparines de bas poids moléculaire
Fragmine sol inj ... 1154
Fraxiparine sol inj ... 1159
Fraxodi sol inj ... 1162
Innohep sol inj ... 1375
Lovenox sol inj ... 1681
• Héparines standard non fractionnées
- *Voie IV*
Héparine Choay sol inj ... 1273
- *Voie SC*
Calciparine sol inj ... 427

HIRUDINES : LÉPIRUDINE
Refludan voie parentérale *

INHIBITEUR DU FACTEUR XA
• Apixaban
Eliquis cp pellic ... 879
• Rivaroxaban
Xarelto cp pellic ... 3195

PENTASACCHARIDES : FONDAPARINUX
Arixtra sol inj ... 201

PROSTACYCLINE ET ANALOGUE DE LA PROSTACYCLINE : EPOPROSTÉNOL
Flolan pdre et solv p sol p perf ... 1100

PROTÉINE C
Ceprotin voie parentérale *
Protexel pdre et solv p sol inj ... 2306

THROMBOLYTIQUES
• Altéplase
Actilyse pdre et solv p sol inj, pdre et solv p sol inj et perf ... 26
• Streptokinase
Streptase voie parentérale *
• Ténectéplase
Métalyse pdre et solv p sol inj ... 1772
• Urokinase
Ukidan voie parentérale *

HÉMOGLOBINOPATHIE : HYDROXYCARBAMIDE

Siklos cp pellic, cp pellic séc ... 2562

STIMULANTS DE L'HÉMATOPOÏÈSE

FACTEURS DE CROISSANCE ÉRYTHROCYTAIRE : ÉPOÉTINE
Aranesp sol inj ... 185
Binocrit sol inj ... 349
Eporatio sol inj ... 937
Mircera sol inj ... 1822
NeoRecormon sol inj ... 1938

FACTEURS DE CROISSANCE LEUCOCYTAIRE
Granocyte 13 pdre et solv p sol inj ... 1241
Granocyte 34 pdre et solv p sol inj ... 1241
Neulasta sol inj ... 1944
Neupogen sol inj ... 1946
TevaGrastim sol inj ou perf ... 2821
Zarzio sol inj p perf ... 3266

FACTEURS DE CROISSANCE PLAQUETTAIRE

- **Eltrombopag**
  Revolade cp pellic ... 2416
- **Romiplostim**
  Nplate pdre et solv p sol inj ... 2046

IMMUNOLOGIE, TRANSPLANTATION

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE ANTI-D

Rhophylac sol inj ... 2429

IMMUNOMODULATEURS

Clairyg sol p perf ... 535
Sandoglobuline voie parentérale *
Tegeline pdre et solv p sol p perf ... 2783

IMMUNOSUPPRESSEURS SÉLECTIFS

ANTICORPS ANTILYMPHOCYTAIRES

- **Anticorps monoclonaux**
  - ***Basiliximab***
    Simulect pdre et solv p sol inj ... 2573
  - ***Bélimumab***
    Benlysta pdre p sol à diluer p perf ... 319
- **Anticorps polyclonaux**
  Thymoglobuline pdre p sol à diluer p perf ... 2830

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ADN : ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE

CellCept cp, gél, pdre p susp buv ... 473
Myfortic cp gastrorés ... 1896

INHIBITEURS DES CYTOKINES

- **Canakinumab**
  Ilaris pdre et solv p sol inj ... 1320
- **Ciclosporine**
  Néoral caps molle, sol buv ... 1934
  Sandimmun sol à diluer p perf ... 2506
  Sandimmun voie orale *
- **Évérolimus**
  Certican cp, cp dispers ... 487
- **Sirolimus**
  Rapamune cp enr, sol buv ... 2339
- **Tacrolimus**
  Adoport gél ... 71
  Advagraf LP gél à lib prolongée ... 78
  Envarsus LP cp à lib prolongée ... 923
  Modigraf glés p susp buv ... 1840
  Prograf gél, sol à diluer p perf ... 2285

AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS

ALKYLANTS : BUSULFAN

Myleran cp pellic ... 1899

ANTIMÉTABOLITES : AZATHIOPRINE

Imurel cp pellic, pdre p sol inj ... 1347

AUTRES MÉDICAMENTS

FRACTION CELLULAIRE AUTOLOGUE ENRICHIE EN CD34+

Strimvelis dispersion p perf ... 2682

INFECTIOLOGIE, PARASITOLOGIE

AMINOSIDES ET APPARENTÉS

AMIKACINE

Amiklin voie parentérale *

GENTAMICINE

- **Gentamicine dosage standard**
  Gentalline voie parentérale *
  Gentamicine Panpharma sol inj 10 mg, 80 mg ... 1198
- **Gentamicine dose unitaire**
  Gentalline voie parentérale *
  Gentamicine Panpharma sol inj 160 mg, 40 mg ... 1198

NÉTILMICINE

Nétromicine voie parentérale *

SPECTINOMYCINE

Trobicine voie parentérale *

TOBRAMYCINE

Nebcine sol inj ... 1927
Tobi Podhaler pdre p inhal en gél ... 2864
Tobi sol p inhal par nébuliseur ... 2862

ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES

TÉICOPLANINE

Targocid pdre et solv p sol inj p perf ou sol buv ... 2748

VANCOMYCINE

Vancocine voie parentérale *

ANTIFONGIQUES SYSTÉMIQUES

AMPHOTÉRICINE B

Ambisome pdre p susp de liposomes p perf ... 134

AZOLÉS

- **Fluconazole**
  Béagyne Gé gél ... 306
  Triflucan gél, pdre p susp buv, sol p perf ... 2906
- **Isavuconazole**
  Cresemba gél, pdre p sol à diluer p perf ... 658
- **Posaconazole**
  Noxafil susp buv, cp gastrorés, sol à diluer p perf ... 2037
- **Voriconazole**
  Vfend cp pellic, pdre p sol p perf, pdre p susp buv ... 3064

ÉCHINOCANDINES

- **Anidulafungine**
  Ecalta pdre p sol à diluer p perf ... 848
- **Caspofungine**
  Cancidas pdre p sol à diluer p perf ... 434
- **Micafungine**
  Mycamine pdre p sol p perf ... 1887

GRISÉOFULVINE

Griséfuline cp séc ... 1246

TERBINAFINE

Fungster Gé cp séc ... 1167
Lamisil cp séc ... 1586

ANTILÉPREUX

CLOFAZIMINE

Lamprène caps ... 1591

DAPSONE

Disulone cp séc ... 788

RIFAMPICINE

Rifadine gél, susp buv ... 2433
Rimactan gél ... 2445

ANTIPARASITAIRES SYSTÉMIQUES

ANTIAMIBIENS

- **Antiamibiens de contact**
  Intétrix gél ... 1418
- **Antiamibiens tissulaires : nitro-5-imidazolés**
  - ***Métronidazole***
    Flagyl cp pellic, sol inj, susp buv ... 1085
  - ***Ornidazole***
    Tibéral cp ... 2835
  - ***Secnidazole***
    Secnol glés ... 2522

ANTIHELMINTHIQUES

- **Anguillules : ivermectine**
  Stromectol cp ... 2686
- **Bilhazies : praziquantel**
  Biltricide cp pellic quadriséc ... 347
- **Douves**
  - ***Praziquantel***
    Biltricide cp pellic quadriséc ... 347
  - ***Triclabendazole***
    Egaten cp séc ... 870
- **Filaires**
  - ***Diéthylcarbamazine***
    Notezine cp séc ... 2023
  - ***Ivermectine***
    Stromectol cp ... 2686
- **Oxyures, ascaris, ankylostomes**
  - ***Benzimidazolés : albendazole, flubendazole***
    Fluvermal cp, susp buv ... 1124
    Zentel cp, susp buv ... 3297
  - ***Pyrantel***
    Helmintox cp pellic séc ... 1268
    Helmintox Gé cp pellic séc, susp buv ... 1268
- **Tænias**
  - ***Albendazole***
    Eskazole cp ... 963
    Zentel cp, susp buv ... 3297
  - ***Niclosamide***
    Trédémine cp à croquer ... 2900

ANTIPALUDIQUES

- **Chloroquine**
  Nivaquine cp séc, sirop ... 2002
- **Doxycycline**
  Doxy Gé cp pellic ... 813
  Doxypalu cp ... 814
  Granudoxy Gé cp pellic séc ... 1243
- **Halofantrine**
  Halfan cp séc ... 1254
- **Luméfantrine + artéméther**
  Riamet cp ... 2430
- **Méfloquine**
  Lariam cp séc ... 1597
- **Pipéraquine + arténimol**
  Eurartesim cp pellic ... 985
- **Proguanil + atovaquone**
  Malarone cp pellic ... 1721
- **Quinine**
  - ***Voie injectable***
    Quinimax sol inj ... 2332
  - ***Voie orale***
    Quinimax cp pellic séc ... 2331
    Surquina cp pellic séc ... 2695
- **Sulfadoxine + pyriméthamine**
  Fansidar voie orale *
  Fansidar voie parentérale *

GALE

Stromectol cp ... 2686

LEISHMANIOSE

- **Amphotéricine B**
  Ambisome pdre p susp de liposomes p perf ... 134
- **Antimoine**
  Glucantime sol inj ... 1229
- **Pentamidine**
  Pentacarinat pdre p aérosol et sol inj ... 2182

MICROSPORIDIOSE : FUMAGILLINE

Flisint gél ... 1095

PNEUMOCYSTOSE

- **Atovaquone**
  Wellvone susp buv ... 3175
- **Cotrimoxazole**
  Bactrim cp, susp buv ... 297
  Bactrim Forte cp ... 297
- **Dapsone**
  Disulone cp séc ... 788
- **Pentamidine**
  Pentacarinat pdre p aérosol et sol inj ... 2182

TOXOPLASMOSE

- **Pyriméthamine**
  Malocide cp ... 1723
- **Spiramycine**
  Rovamycine cp pellic ... 2483

TRYPANOSOMOSE : PENTAMIDINE

Pentacarinat pdre p aérosol et sol inj ... 2182

ANTITUBERCULEUX

ANTITUBERCULEUX NON ASSOCIÉS

- **Délamanid**
  Deltyba cp pellic ... 733
- **Éthambutol**
  Dexambutol cp pellic ... 765
- **Pyrazinamide**
  Pirilène cp séc ... 2205
- **Rifabutine**
  Ansatipine gél ... 156
- **Rifampicine**
  Rifadine gél, pdre et solv p sol p perf, susp buv ... 2433
  Rimactan gél ... 2445

ASSOCIATIONS D'ANTITUBERCULEUX

- **Rifampicine + isoniazide**
  Rifinah cp enr ... 2441
- **Rifampicine + pyrazinamide + isoniazide**
  Rifater cp enr ... 2438

ANTIVIRAUX (SAUF VIH)

GRIPPE

- **Amantadine**
  Mantadix caps ... 1723
- **Inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir**
  Tamiflu gél, pdre p susp buv ... 2731

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES

- **Analogues nucléosidiques de synthèse : ribavirine**
  Copegus cp pellic ... 604
  Rebetol gél, sol buv ... 2348
- **Antiviraux à action directe**
  - ***Bocéprévir***
    Victrelis voie orale *
  - ***Sofosbuvir***
    Sovaldi cp pellic ... 2621
  - ***Télaprévir***
    Incivo voie orale *
  - ***Glécaprévir + pibrentasvir***
    Maviret cp pellic ... 1730
  - ***Grazoprévir + elbasvir***
    Zepatier cp pellic ... 3298
  - ***Lédipasvir + sofosbuvir***
    Harvoni cp pellic ... 1258
  - ***Paritaprévir + ombitasvir + ritonavir***
    Viekirax cp pellic ... 3079
  - ***Velpatasvir + sofosbuvir***
    Epclusa cp pellic ... 926
- **Inhibiteurs non nucléosidiques de l'ARN polymérase : dasabuvir**
  Exviera cp pellic ... 1025
- **Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase**
  - ***Adéfovir dipivoxil***
    Hepsera cp ... 1274
  - ***Lamivudine***
    Zeffix cp pellic, sol buv ... 3289
  - ***Telbivudine***
    Sebivo cp pellic ... 2519
  - ***Ténofovir disoproxil***
    Viread cp pellic 245 mg, glés ... 3105
- **INTERFÉRONS**
  - ***Interférons alfa-2a***
    Roféron-A sol inj ... 2472

- *Interférons alfa-2b*
  IntronA sol inj, sol inj ou perf 1418
- *Peginterféron alfa-2a*
  Pegasys sol inj 2176
- *Peginterféron alfa-2b*
  Viraferonpeg voie parentérale *

VIRUS DU GROUPE HERPES (HSV, VZV, CMV)

• **Aciclovir**
- *Voie IV*
  Zovirax pdre p sol inj 3358
- *Voie orale*
  Zovirax cp, susp buv 3358

• **Cidofovir**
Vistide voie parentérale *

• **Famciclovir**
Oravir cp pellic 2131

• **Valaciclovir**
Zelitrex cp pellic 3295

• **Valganciclovir**
Rovalcyte cp pellic, pdre p sol buv 2480

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL
Synagis sol inj 2708

DIVERS
Isoprinosine cp séc 1448

ANTIVIRAUX (VIH)

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS CCR5 : MARAVIROC
Celsentri cp pellic 477

INHIBITEURS DE FUSION : ENFUVIRTIDE
Fuzeon pdre et solv p sol inj 1168

INHIBITEURS DE PROTÉASE

• **Fosamprénavir**
Telzir cp pellic, susp buv 2794

• **Indinavir**
Crixivan gél 665

• **Lopinavir + ritonavir**
Kaletra cp pellic, sol buv 1505

• **Nelfinavir**
Viracept voie orale *

• **Ritonavir**
Norvir cp pellic, pdre p susp buv 2017

• **Tipranavir**
Aptivus caps molle, sol buv 173

INHIBITEURS D'INTÉGRASE

• **Dolutégravir**
Tivicay cp pellic 2858

• **Raltégravir potassique**
Isentress cp pellic, cp à croquer, cp à croquer séc, glés p susp buv 1438

INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE : NÉVIRAPINE
Viramune cp, susp buv 3095
Viramune LP cp à lib prolongée 3100

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE

• **Abacavir**
Ziagen cp pellic, sol buv 3311

• **Abacavir + lamivudine**
Kivexa cp pellic 1551

• **Emtricitabine**
Emtriva gél, sol buv 900

• **Emtricitabine + ténofovir disoproxil**
Truvada cp pellic 2938

• **Lamivudine**
Epivir cp pellic, sol buv 934

• **Ténofovir disoproxil**
Viread cp pellic, glés 3105

• **Zidovudine**
Retrovir gél, sol à diluer p perf, sol buv 2403

• **Zidovudine + lamivudine**
Combivir cp pellic 585

• **Zidovudine + lamivudine + abacavir**
Trizivir cp pellic 2928

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE + INHIBITEURS D'INTÉGRASE

• **Abacavir + lamivudine + dolutégravir**
Triumeq cp pellic 2920

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE + INHIBITEURS D'INTÉGRASE + COBICISTAT

• **Emtricitabine + ténofovir disoproxil + elvitégravir + cobicistat**
Stribild cp pellic 2677

• **Emtricitabine + ténofovir alafénamide + elvitégravir + cobicistat**
Genvoya cp pellic 1200

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES ET NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA REVERSE TRANSCRIPTASE

• **Emtricitabine + ténofovir alafénamide + rilpivirine**
Odefsey cp pellic 2060

• **Emtricitabine + ténofovir disoproxil + efavirenz**
Atripla cp pellic 254

• **Emtricitabine + ténofovir disoproxil + rilpivirine**
Eviplera cp pellic 990

BÊTA-LACTAMINES : CÉPHALOSPORINES

CÉPHALOSPORINES DE 1re GÉNÉRATION

• **Céfaclor**
Alfatil gél, pdre p susp buv 114
Alfatil LP cp pellic à lib prolongée 114

• **Céfadroxyl**
Oracéfal voie orale *

• **Céfalexine**
Céfacet Gé voie orale *
Céporexine voie orale *
Keforal cp pellic, pdre p susp buv 1520

• **Céfatrizine**
Céfaperos voie orale *

• **Céfradine**
Dexef voie orale *
Kelsef voie orale *

CÉPHALOSPORINES DE 2e GÉNÉRATION

• **Céfuroxime**
- *Voie orale*
  Zinnat cp pellic, glés p susp buv 3316
- *Voies IM, IV*
  Zinnat pdre et solv p susp inj, pdre p sol inj, pdre p sol p perf 3318

• **Céfoxitine**
Mefoxin voie parentérale *

CÉPHALOSPORINES DE 3e GÉNÉRATION

• **Voie injectable**
- *Céfotaxime*
  Claforan voie parentérale *
- *Cefpirome*
  Cefrom voie parentérale *
- *Ceftazidime*
  Fortum pdre p sol inj 1136
  Fortumset pdre p sol p perf 1136
- *Ceftriaxone*
  Rocéphine pdre et solv p sol inj 2467

• **Voie orale**
- *Céfixime*
  Oroken cp pellic, pdre p susp buv ... 2149
- *Céfotiam*
  Taketiam voie orale *
  Texodil cp pellic 2825
- *Cefpodoxime*
  Orelox cp pellic, glés p susp buv 2136

BÊTA-LACTAMINES : PÉNICILLINES

PÉNICILLINES ANTIPYOCYANIQUES

• **Carboxypénicillines : ticarcilline + acide clavulanique**
Claventin pdre p sol inj 546

• **Uréidopénicillines : pipéracilline + tazobactam**
Tazocilline pdre p sol p perf 2778

PÉNICILLINES RÉSISTANTES AUX PÉNICILLINASES

• **Adjuvants de la pénicillinothérapie : probénécide**
Benemide voie orale *

• **Cloxacilline**
- *Voie injectable*
  Orbénine pdre p sol inj 2133
- *Voie orale*
  Orbénine gél 2132

• **Pénicillines à spectre élargi : pénicillines A**
- *Amoxicilline*
  Voie injectable
  Clamoxyl pdre p sol inj 538
  Voie orale
  Bactox gél, pdre p susp buv 296
  Clamoxyl cp dispers, gél, pdre p susp buv 536
  Hiconcil voie orale *
  Nelmaubert voie orale *
- *Amoxicilline + acide clavulanique*
  Voie IV
  Augmentin pdre et solv p sol inj ou perf, pdre p sol inj ou perf, pdre p sol p perf 272
  Voie orale
  Augmentin cp pellic, pdre p susp buv 270
  Ciblor voie orale *
- *Ampicilline + sulbactam*
  Unacim pdre et sol p us parentér, pdre p us parentér 2983

PÉNICILLINES SENSIBLES AUX PÉNICILLINASES PÉNICILLINES G ET V

• **Pénicilline V : phénoxyméthylpénicilline**
Oracilline cp séc, susp buv 2128

• **Pénicillines G : sels de benzylpénicilline**
Benzathine benzylpénicilline Sandoz pdre et sol p susp inj 321
Extencilline voie parentérale *

AUTRES BÊTA-LACTAMINES

AZTRÉONAM
Azactam pdre et sol p us parentér 284
Cayston pdre et solv p inhal 459

CEFTAROLINE
Zinforo pdre p sol à diluer p perf 3314

CEFTAZIDIME + AVIBACTAM
Zavicefta pdre p sol à diluer p perf 3274

CEFTOZOLANE + TAZOBACTAM
Zerbaxa pdre p sol à diluer p perf 3303

DORIPÉNEM
Doribax voie parentérale *

ERTAPÉNEM
Invanz pdre p sol à diluer p perf 1423

IMIPÉNEM + CILASTATINE
Tienam pdre p sol p perf 2840

MÉROPÉNEM
Meronem pdre p sol inj 1770

CYCLINES

DOXYCYCLINE
Doxy Gé cp pellic 813
Doxylis Gé cp séc 814
Granudoxy Gé cp pellic séc 1243
Tolexine Gé cp (ηgles) 2873

LYMÉCYCLINE
Tétralysal gél 150 mg 2819

MÉTACYCLINE
Lysocline voie orale *
Physiomycine voie orale *

MINOCYCLINE
Mestacine voie orale *
Minolis Gé voie orale *
Mynocine gél 1901

TIGÉCYCLINE
Tygacil pdre p sol p perf 2959

FLUOROQUINOLONES

CIPROFLOXACINE

• **Voie IV**
Ciflox sol p perf 518

• **Voie orale**
Ciflox cp pellic séc, glés et sol p susp buv 514
Uniflox cp pellic séc 2986

LÉVOFLOXACINE

• **Voie IV**
Tavanic sol p perf 2769

• **Voie orale**
Tavanic cp pellic séc 2766

MOXIFLOXACINE
Izilox cp pellic, sol p perf 1463

OFLOXACINE

• **Voie IV**
Oflocet voie parentérale *

• **Voie orale**
Monoflocet cp pellic 1854
Oflocet cp pellic séc 2078

PÉFLOXACINE
Péflacine voie orale *
Péflacine voie parentérale *

MACROLIDES ET APPARENTÉS

MACROLIDES APPARENTÉS

• **Kétolides : télithromycine**
Ketek cp pellic 1531

• **Lincosamides**
- *Clindamycine*
  Dalacine gél, sol inj 710
- *Lincomycine*
  Lincocine voie orale *
  Lincocine voie parentérale *

• **Synergistines : pristinamycine**
Pyostacine cp pellic 2324

MACROLIDES ASSOCIÉS : MACROLIDE + MÉTRONIDAZOLE
Bi Missilor Gé cp pellic 348
Birodogyl cp pellic 366
Missilor voie orale *
Rodogyl cp pellic 2470

MACROLIDES NON ASSOCIÉS

• Azithromycine
Azadose cp pellic 285
Ordipha cp dispers séc 2134
Zithromax cp pellic, pdre p susp buv 3321
Zithromax Monodose cp pellic 3323

• Clarithromycine
- Voie IV
Zeclar pdre p sol p perf 3286
- Voie orale
Monozeclar cp pellic à lib modifiée 1860
Naxy voie orale *
Zeclar cp pellic, glés p susp buv 3282

• Érythromycine
- Voie IV
Érythrocine lyoph p prép inj, lyoph p us parenter 956
- Voie orale
Érythrocine cp pellic, glés p sol buv 954
Propiocine voie orale *

• Josamycine
Josacine cp pellic, glés p susp buv, cp dispers 1500

• Midécamycine diacétate
Mosil cp pellic, pdre p susp buv 1872

• Roxithromycine
Claramid voie orale *
Rulid cp enr, cp séc p susp buv 2487

• Spiramycine
- Voie injectable
Rovamycine lyoph p us parentér 2484
- Voie orale
Rovamycine cp pellic 2483

NITRO-5-IMIDAZOLÉS

MÉTRONIDAZOLE
• Voie IV
Flagyl sol inj 1086
• Voie orale
Flagyl cp pellic, susp buv 1085

ORNIDAZOLE
Tibéral cp, sol inj p perf, sol p perf 2835

SECNIDAZOLE
Secnol glés 2522

SULFAMIDES : SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME

Bactrim cp, susp buv 297
Bactrim Forte cp 297

AUTRES ANTIBACTÉRIENS

ACIDE FUSIDIQUE
Fucidine cp pellic, susp buv 1165
Fucidine voie parentérale *

DAPTOMYCINE
Cubicin pdre p sol inj ou perf 671

FOSFOMYCINE
Fosfocine pdre p sol p perf 1147
Monuril glés p sol buv 1863
Uridoz glés p sol buv 2992

OXAZOLIDINONE
• Linézolide
Zyvoxid cp pellic, glés p susp buv, sol p perf 3385
• Tédizolide
Sivextro cp pellic, pdre p sol à diluer p perf 2587

PHÉNICOLÉS : THIAMPHÉNICOL
Thiophenicol cp, pdre et solv p sol inj 2830

POLYMYXINES : COLISTINE
Colimycine pdre et solv p inhal, pdre et solv p sol inj 579
Colobreathe pdre p inhal 582
Tadim pdre p sol p inhal 2713

RIFAMPICINE
Rifadine gél, pdre et solv p sol p perf, susp buv 2433
Rimactan gél 2445

DIVERS TRAITEMENTS DES SYMPTÔMES DES ÉTATS INFECTIEUX

HOMÉOPATHIE
Infludo sol buv 1367
L. 52 sol buv 1578
Oscillococcinum granules 2153

OLIGOTHÉRAPIE
Granions d'Argent sol buv 1240
Granions de Bismuth sol buv 1240
Granions de Cuivre sol buv 1240
Oligosol Bismuth sol buv 2085
Oligosol Cuivre sol buv 2085

VACCINS, IMMUNOTHÉRAPIE

IMMUNOTHÉRAPIE
• Anticorps monoclonal : palivizumab
Synagis sol inj 2708

• Immunoglobulines humaines
- Immunoglobulines humaines polyvalentes
Clairyg sol p perf 535
Sandoglobuline voie parentérale *
Subcuvia voie parentérale *
Tegeline pdre et solv p sol p perf 2783
Vivaglobin voie parentérale *
- Immunoglobulines humaines spécifiques
Immunoglobulines anti-hépatite B
Immunoglobuline de l'hépatite B LFB sol inj 1338
Immunoglobuline humaine spécifique voie parentérale *
IVheBex pdre et solv p sol p perf 1455
Zutectra sol inj 3362
Immunoglobulines spécifiques anti-tétanos
Gammatetanos sol inj 1180

TESTS TUBERCULINIQUES
Tubertest sol inj 2952

VACCINS INACTIVÉS, RECOMBINANTS ET ANATOXINES
• Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite associés
Repevax susp inj 2390
Tetravac-Acellulaire susp inj 2820
Vaccin Boostrixtetra susp inj 2997

• Diphtérie, tétanos, poliomyélite associés
Revaxis susp inj 2412

• Encéphalite japonaise
Ixiaro sol inj 1457

• Fièvre typhoïde
Typhim Vi sol inj 2962

• Grippe
- Grippe non associé
Agrippal voie parentérale *
Fluarix voie parentérale *
Fluenz voie nasale *
Immugrip susp inj 1337
Influvac susp inj 1367
Optaflu voie parentérale *
Vaxigrip susp inj 3036
- Grippe, tétanos associés
Tétagrip voie parentérale *

• Hépatite A
Avaxim pédiatrique susp inj 279
Avaxim susp inj 278
Havrix susp inj 1265
Vaqta susp inj 3020

• Hépatite A, typhoïde associés
Tyavax susp et sol p susp inj 2958

• Hépatite B
HBvaxPro susp inj 1266
Vaccin Engerix B susp inj 3001
Vaccin GenHevac B Pasteur voie parentérale *

• Hépatites A et B associées
Vaccin Twinrix susp inj 3011

• Infections à Haemophilus influenzae b
- Haemophilus influenzae b - DT Coq - Polio
Pentavac pdre et susp p susp inj 2186
Vaccin Infanrixquinta pdre et susp p susp inj 3005
- Haemophilus influenzae b - DT Coq - Polio - Hépatite B
Vaccin Infanrixhexa pdre et susp p susp inj 3003
Hexyon susp inj 1281
- Haemophilus influenzae b non associé
Act-HIB pdre et solv p sol inj 20

• Leptospirose
Spirolept susp inj 2648

• Méningites
Bexsero susp inj 341
Mencevax voie parentérale *
Meningitec voie parentérale *
Menjugate susp inj 1760
Menjugatekit voie parentérale *
Menveo pdre et sol p sol inj 1763
Neisvac susp inj 1931
Nimenrix pdre et solv p sol inj 1989
Vaccin Méningococcique A + C polyosidique pdre et solv p susp inj 3006

• Méningo-encéphalite à tiques
Encepur susp inj 913
Ticovac susp inj 2839

• Papillomavirus
Gardasil susp inj 1183
Vaccin Cervarix susp inj 2998

• Pneumococcies
Pneumo 23 voie parentérale *
Pneumovax sol inj 2217
Prevenar 13 susp inj 2245

• Poliomyélite
Imovax Polio susp inj 1344

• Rage
Rabipur pdre et solv p sol inj 2338
Vaccin Rabique Pasteur pdre et solv p susp inj 3007

• Tétanos
Vaccin Tétanique Pasteur susp inj 3011

VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS
• Fièvre jaune
Stamaril pdre et solv p susp inj 2662

• Gastro-entérite
RotaTeq sol buv 2475
Vaccin Rotarix susp buv en applicateur prérempli 3009

• Grippe
Fluenz Tetra susp p pulv nasale 1113

• Oreillons, rougeole, rubéole associés
M-M-RvaxPro pdre et solv p susp inj 1831
Vaccin Priorix pdre et solv p sol inj 3006

• Rubéole
Rudivax voie parentérale *

• Varicelle
Vaccin Varilrix pdre et solv p sol inj 3013
Varivax pdre et solv p susp inj 3022

• Zona
Zostavax pdre et solv p susp inj 3355

MÉTABOLISME, DIABÈTE, NUTRITION

ALCALOSE MÉTABOLITIQUE : ACÉTAZOLAMIDE

Diamox cp séc, lyoph et sol p usage parentéral 771

ANTIASTHÉNIQUES

ACIDES AMINÉS
Arginine Veyron sol buv 197
Stimol pdre efferv p sol buv, sol buv 2669

ASSOCIATIONS À BASE DE VITAMINES
Bécozyme cp enr 314
Guronsan cp efferv 1247
Princi-B cp pellic 2264
Revitalose glés p sol buv 2415
Revitalose sans sucre sol buv 2415
Vitamine B1-B6 Bayer cp pellic 3133

HOMÉOPATHIE
Rexorubia glés 2422

OLIGOTHÉRAPIE
Oligocure sol buv 2084
Oligosol Cuivre-Or-Argent sol buv 2085
Oligosol Manganèse-Cuivre-Cobalt sol buv 2085

CORRECTION DES ANOMALIES MÉTABOLIQUES

CYSTINURIE : PÉNICILLAMINE
Trolovol cp pellic 2932

DÉFICIT EN CARNITINE : LÉVOCARNITINE
Lévocarnil sol buv, sol inj 1636

HYPERAMMONIÉMIE CONGÉNITALE : DÉFICIT DU CYCLE DE L'URÉE : ARGININE
Arginine Veyron sol buv 197

HYPERPHÉNYLALANINÉMIE : SAPROPTÉRINE
Kuvan cp p sol buv 1570

MALADIE DE FABRY : ALGASIDASE ALFA
Replagal sol à diluer p perf 2392

MALADIE DE GAUCHER
• Eliglustat
Cerdelga gél 484
• Velaglucérase alfa
Vpriv pdre p sol p perf 3169

MALADIE DE WILSON : PÉNICILLAMINE
Trolovol cp pellic 2932

MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE II (SYNDROME DE HUNTER) : IDURSULFASE
Elaprase sol à diluer p perf 871

DIABÈTE

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

• Antidiabétiques oraux associés

- Metformine + glibenclamide

Glucovance cp pellic 1233

- Metformine + saxagliptine

Komboglyze cp pellic 1561

- Metformine + sitagliptine

Janumet cp pellic 1473
Velmetia cp pellic 3043

- Metformine + vildagliptine

Eucreas cp pellic 976

• Antidiabétiques oraux non associés

- Biguanides : metformine

Diabamyl voie orale *
Glucophage cp pellic, cp pellic séc 1230
Stagid cp séc 2659

- Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4

Saxagliptine

Onglyza cp pellic 2106

Sitagliptine

Januvia cp pellic 1476
Xelevia cp pellic 3200

Vildagliptine

Galvus cp 1177

- Inhibiteurs des alpha-glucosidases : arcabose

Glucor cp, cp séc 1231

- Insulinosécréteurs non sulfamidés : répaglinide

NovoNorm cp 2031

- Sulfamides hypoglycémiants

Carbutamide

Glucidoral voie orale *

Glibenclamide

Daonil cp séc 714
Hémi-Daonil cp séc 714

Gliclazide

Diamicron LM cp séc à lib modifiée 770
Glydium voie orale *

Glimépiride

Amarel cp 133

Glipizide

Glibénèse cp séc 1220
Ozidia cp à lib prolongée 2160

ANALOGUES DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1

• Dulaglutide

Trulicity sol inj 2934

• Exénatide

Bydureon LP pdre p susp inj à lib prolongée 412
Byetta sol inj 415

• Liraglutide

Victoza sol inj 3076

INSULINES ET ANALOGUES GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 : INSULINE DÉGLUDEC + LIRAGLUTIDE

Xultophy sol inj 3232

INSULINES ET ANALOGUES DE L'INSULINE

• Analogue d'action lente

- Cartouche

Abasaglar sol inj 1
Insuline Lantus sol inj 1410
Levemir Penfill sol inj 1627

- Flacon

Insuline Lantus sol inj 1410

- Stylo

Abasaglar sol inj 1
Insuline Lantus SoloStar sol inj 1410
Insuline Toujeo sol inj 1413
Levemir FlexPen sol inj 1627
Levemir Innolet sol inj 1627

• Analogue d'action rapide

- Cartouche

Fiasp Penfill sol inj 1073
Insuline Apidra sol inj 1404
Insuline Humalog sol inj 1398
NovoRapid Penfill sol inj 2033
NovoRapid PumpCart sol inj 2033

- Flacon

Fiasp sol inj 1073
Insuline Apidra sol inj 1404
Insuline Humalog sol inj 1398
NovoRapid sol inj 2033

- Stylo

Fiasp FlexTouch sol inj 1073
Insuline Apidra SoloStar sol inj 1404
Insuline Humalog KwikPen sol inj ... 1398
NovoRapid FlexPen sol inj 2033

• Analogue mélangé d'action intermédiaire

- Cartouche

Insuline Humalog Mix25 susp inj 1398
Insuline Humalog Mix50 susp inj 1398
NovoMix 30 Penfill susp inj 2029

- Stylo

Insuline Humalog Mix25 KwikPen susp inj 1398
Insuline Humalog Mix50 KwikPen susp inj 1398
NovoMix 30 FlexPen susp inj 2029
NovoMix 50 FlexPen susp inj 2029
NovoMix 70 FlexPen susp inj 2029

• Insuline d'action rapide

Insuline Insuman Rapid voie parentérale *

- Cartouche

Insuline Actrapid Penfill sol inj 1402
Insuline Insuman Infusat sol inj 1409
Insuline Umuline Rapide sol inj 1401

- Flacon

Insuline Actrapid sol inj 1402
Insuline Umuline Rapide sol inj 1401

- Implant

Insuline Insuman implantable sol p perf intrapéritonéale 1406

• Insuline mélangée d'action intermédiaire

Insuline Insuman Comb voie parentérale *

- Cartouche

Insuline Umuline Profil 30 susp inj ... 1401

- Flacon

Insuline Mixtard 30 susp inj 1402
Insuline Umuline Profil 30 susp inj ... 1401

- Stylo

Insuline Umuline Profil 30 KwikPen susp inj 1401

• Insuline non mélangée d'action intermédiaire

Insuline Insuman Basal voie parentérale *

- Cartouche

Insuline Insulatard Penfill susp inj ... 1402
Insuline Umuline NPH susp inj 1401

- Flacon

Insuline Insulatard susp inj 1402
Insuline Umuline NPH susp inj 1401

- Stylo

Insuline Insulatard FlexPen susp inj 1402
Insuline Insulatard InnoLet susp inj 1402
Insuline Umuline NPH KwikPen susp inj 1401

ÉLÉMENTS MINÉRAUX

CALCIUM

Cacit cp efferv 420
Calciforte sol buv 426
Calciprat cp à sucer 428
Calprimum cp enr à croquer 431
Caltrate cp pellic 432
Densical voie orale *
Fixical cp à croquer et à sucer 1083
Orocal cp à sucer 2147
Ossopan cp pellic 2153
Osteocal voie buccale *
Pérical voie buccale *

FER

Ascofer gél 222
Ferinject sol inj p perf 1066
Ferrisat voie parentérale *
Fumafer cp pellic, pdre orale 1166
Inofer cp pellic 1389
Tardyferon B_9 cp pellic 2742
Tardyferon cp pellic, cp enrob 2741
TimoFerol gél, cp enrob 2849
Tot'Hema sol buv 2886
Venofer sol inj 3053

MAGNÉSIUM

Mag 2 sans sucre sol buv 1719
Magné B_6 cp enr 1720
Magnéspasmyl cp pellic, glés 1720
MagnéVie B_6 cp pellic 1721
Spasmag gél, sol buv 2629
Uvimag B_6 sol buv 2996

POTASSIUM

• Formes sèches à libération intestinale lente

Diffu-K gél 776
Kaleorid LP cp à lib prolongée 1504

• Formes sèches à libération intestinale rapide

Nati-K cp gastrorés 1921

HYPERGLYCÉMIANTS

DIAZOXIDE

Proglicem gél 2285

GLUCAGON

Glucagen Kit pdre et solv p sol inj 1228
Glucagen pdre et solv p sol inj 1228

HYPOLIPÉMIANTS

ANTICORPS MONOCLONAUX : ALIROCUMAB

Praluent sol inj 2232

FIBRATES

• Bézafibrate

Béfizal cp pellic 315
Béfizal LP cp enr à lib prolongée 315

• Ciprofibrate

Lipanor gél 1648

• Fénofibrate

Fegenor Gé gél 1052
Fegenor gél 1052
Lipanthyl cp pellic 1650
Lipanthyl Micronisé gél 1651

• Gemfibrozil

Lipur cp pellic 1659

INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE (STATINES)

• Atorvastatine

Tahor cp à croquer, cp pellic 2723

• Fluvastatine

Fractal voie orale *
Fractal LP voie orale *
Lescol LP cp pellic à lib prolongée 1624

• Pravastatine

Vasten cp, cp séc 3034

• Rosuvastatine

Crestor cp pellic 661

• Simvastatine

Lodalès voie orale *
Zocor cp pellic, cp pellic séc 3324

INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE (STATINES) EN ASSOCIATION

• Atorvastatine + amlodipine

Caduet cp pellic 421

• Atorvastatine + ézétimibe

Liptruzet cp pellic 1654

• Pravastatine + acide acétylsalicylique

Pravadual voie orale *

• Simvastatine + ézétimibe

Inegy cp 1354
Vytorin voie orale *

INHIBITEURS DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CHOLESTÉROL : ÉZÉTIMIBE

Ezetrol cp 1037

RÉSINE CHÉLATRICE DES ACIDES BILIAIRES : COLESTYRAMINE

Questran pdre orale 2331

AUTRES HYPOLIPÉMIANTS

• Acides gras polyinsaturés

Omacor caps molle 2091
Ysomega caps molle 3254

• Divers

Fonlipol voie orale *

MÉDICAMENTS DE L'OBÉSITÉ

MÉDICAMENTS À ACTION PÉRIPHÉRIQUE

Alli voie orale *
Xenical gél 3211

TRAITEMENTS DIVERS DE L'OBÉSITÉ

• Oligothérapie

Oligosol Zinc-Nickel-Cobalt sol buv .. 2085

• Spécialités à visée lipolytique locale

Percutaféine gel p appl locale 2188

MUCOVISCIDOSE

ATTEINTE HÉPATIQUE : ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE

Délursan cp pellic, cp pellic séc 735
Ursolvan gél 2994

INSUFFISANCES PANCRÉATIQUES EXOCRINES : EXTRAIT DE PANCRÉAS

Créon gél (gles gastrorésist), glés 656

NUTRITION ORALE ET ENTÉRALE

Cétornan pdre p sol buv et entérale ... 494

VITAMINES

ASSOCIATIONS VITAMINIQUES

• Associations vitaminiques : déficiences ou carences

Hydrosol polyvitaminé Pharmadéveloppement sol buv 1303

• Vitamines et éléments minéraux : déficiences ou carences

Berocca cp pellic 323
Berocca sans sucre cp efferv 323
Élévit Vitamine B_9 cp pellic 875

VITAMINE A

A 313 caps molle 1
Vitamine A Nepalm sol inj 3132

VITAMINES DU GROUPE B

• Associations de vitamines B

Bécozyme sol inj 314

• Vitamine B_1 ou thiamine

Bévitine cp enr, sol inj 341

• Vitamine B_{12} : cyanocobalamine

Vitamine B_{12} Delagrange sol buv et inj 3134

Vitamine B_{12} Gerda cp séc, sol buv et inj 3135

• Vitamine B_2 ou riboflavine

Béflavine cp enr 316

• Vitamine B_6 ou pyridoxine

Bécilan cp séc, sol inj 309

• Vitamine B_9 ou acide folique

Acide folique CCD cp 13

Speciafoldine cp 5 mg 2630

Tardyferon B_9 cp pellic 2742

VITAMINE C OU ACIDE ASCORBIQUE

Laroscorbine cp efferv, sol inj 1600

Laroscorbine sans sucre cp à croquer, cp efferv 1599

Vitamine C Upsa cp efferv 3136

Vitamine C Upsa Fruit exotique cp à croquer 3136

Vitamine C Upsa Orange cp à croquer 3136

VITAMINES D

• Vitamines D associées

- Vitamine D_3 ou colécalciférol + calcium

Cacit Vitamine D_3 cp à croquer et à sucer, glés effervs 420

Calciforte Vitamine D_3 cp à croquer, à sucer ou dispers 426

Calciprat Vitamine D_3 cp à sucer 429

Calcos Vitamine D_3 voie orale *

Caltrate Vitamine D_3 cp pellic 433

Densical Vitamine D_3 cp à croquer et à sucer 736

Eptavit cp efferv 939

Fixical Vitamine D_3 cp à croquer et à sucer, cp à sucer 1083

Idéos cp à croquer et à sucer 1317

Natecal Vitamine D_3 cp orodispers 1920

Orocal Vitamine D_3 cp à sucer 2148

Osséans D_3 cp à croquer et à sucer 2153

Structocal Vitamine D_3 cp à croquer 2687

Osteocal D_3 voie buccale *

- Vitamine D_3 + fluor

Fluostérol sol buv 1120

Zymaduo sol buv 3375

- Vitamines D + autres vitamines

Uvestérol vitaminé A, D, E, C sol buv 2995

• Vitamines D naturelles

- Vitamine D_2 ou ergocalciférol

Stérogyl 15 A sol buv 2667

Stérogyl 15 H sol inj 2667

Stérogyl sol buv 2666

Uvestérol D voie orale *

- Vitamine D_3 ou colécalciférol

Adrigyl sol buv 75

Uvédose sol buv 2995

Zymad sol buv 3374

• Vitamines D_3 hydroxylées

- Vitamine D_3 dihydroxylée : 1,25 (OH)2 D_3

Rocaltrol caps molle 2464

- Vitamine D_3 hydroxylée en C1 : 1 alpha (OH) D_3

Un-Alfa caps, caps molle, sol buv, sol inj 2986

- Vitamine D_3 hydroxylée en C25 : 25 (OH) D_3

Dédrogyl sol buv 730

VITAMINE E ET DÉRIVÉS

Dermorelle caps molle 753

Toco caps molle 2870

Tocolion caps molle 2870

Tocopa voie orale *

Vitamine E Nepalm sol inj 3136

NEUROLOGIE

ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

TRAITEMENT DE FOND

• Bêtabloquant : Propranolol

Avlocardyl voie orale *

• Méthysergide

Désernil voie orale *

TRAITEMENT DE LA CRISE : SUMATRIPTAN

Imigrane sol inj 1332

Imiject sol inj 1334

ANTIÉPILEPTIQUES

ACIDE VALPROÏQUE

• Voie injectable

Dépakine prép inj 740

• Voie orale

Dépakine Chrono cp pellic séc LP 737

Dépakine cp gastrorés, sirop, sol buv 737

Micropakine LP glés à lib prolongée .. 1791

BARBITURIQUES

• Phénobarbital

Alepsal cp 111

Aparoxal voie orale *

Gardénal cp, pdre et solv p sol inj 1186

• Primidone

Mysoline cp séc 1904

BENZODIAZÉPINES

• Clobazam

Likozam susp buv 1641

Urbanyl cp, cp séc 2990

• Clonazépam

Rivotril cp quadriséc, sol inj à diluer, sol buv 2454

• Diazépam

Valium Roche sol buv, sol inj 3017

• Midazolam

Buccolam sol buccale 409

CARBAMAZÉPINE

Tégrétol cp séc, susp buv 2786

Tégrétol LP cp pellic séc LP 2786

ESLICARBAZÉPINE

Zebinix cp 3276

ÉTHOSUXIMIDE

Zarontin sirop 3265

FELBAMATE

Taloxa cp, susp buv 2728

GABAPENTINE

Neurontin cp pellic, gél 1954

LACOSAMIDE

Vimpat cp pellic, sirop, sol p perf 3092

LAMOTRIGINE

Lamicstart voie orale *

Lamictal cp à croquer ou dispers 1582

LÉVÉTIRACÉTAM

Keppra cp pellic, sol à diluer p perf, sol buv 1524

Levidcen glé enr 1629

OXCARBAZÉPINE

Trileptal cp pellic, susp buv 2909

PÉRAMPANEL

Fycompa cp pellic 1171

PRÉGABALINE

Lyrica gél, sol buv 1709

Prégabaline Pfizer gél 2237

RÉTIGABINE

Trobalt voie orale *

RUFINAMIDE

Inovelon cp pellic, susp buv 1391

STIRIPENTOL

Diacomit gél, pdre p susp buv 767

TÉTRACOSACTIDE

Synacthène sol inj 2706

Synacthène Retard susp inj 2707

TIAGABINE

Gabitril cp pellic 1175

VIGABATRINE

Sabril cp pellic, glés p sol buv 2497

ZONISAMIDE

Zonegran gél 3348

ANTIMIGRAINEUX

TRAITEMENT DE FOND

• Antisérotoninergiques

- Indoramine

Vidora voie orale *

- Oxétorone

Nocertone cp pellic séc 2003

• Bêtabloquants

- Métoprolol

Lopressor LP cp séc à lib prolongée 1678

Seloken LP cp à lib prolongée 2529

- Propranolol

Avlocardyl voie orale *

Avlocardyl LP voie orale *

• Dérivés de l'ergot de seigle

- Dihydroergotamine

Ikaran LP voie orale *

Ikaran voie orale *

Séglor voie orale *

Tamik voie orale *

- Méthysergide

Désernil voie orale *

TRAITEMENT DE LA CRISE

• Acide acétysalicylique + métoclopramide

Migpriv pdre p sol buv 1801

• Agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1B/D

- Almotriptan

Almogran cp pellic 124

- Élétriptan

Relpax cp pellic 2360

- Frovatriptan

Tigreat cp pellic 2842

- Naratriptan

Naramig cp pellic 1913

- Rizatriptan

Maxalt cp 1733

MaxaltLyo lyoph oral 1735

- Sumatriptan

Imigrane cp pellic, sol inj, sol p pulv nasale 1332

- Zolmitriptan

Zomig cp pellic 3346

Zomigoro cp orodispers 3346

• Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Ibuprofène

Advil cp enr 400 mg 83

AdvilCaps caps molle 400 mg 83

Advilmed cp enr 400 mg 87

Ibupradoll 400 mg caps molle, cp pellic 1310

Spedifen cp pellic 2630

Spifen cp pellic, glés p sol buv 2636

- Kétoprofène

Profémigr cp séc 2275

OLIGOTHÉRAPIE

Oligosol Cobalt sol buv 2085

ANTIMYASTHÉNIQUES

ANTICHOLINESTÉRASIQUES

Mestinon LP cp à lib prolongée 1772

Mytelase cp séc 1905

SPIRONOLACTONE

Aldactone cp séc 105

Spiroctan gél 2647

Spironolactone Pfizer cp, cp séc 2649

ANTIPARKINSONIENS

ANTICHOLINERGIQUES

Akineton LP cp enr à lib prolongée 99

Artane cp, sol buv, sol inj 210

Lepticur cp, sol inj 1617

Lepticur Park voie orale *

Parkinane LP gél à lib prolongée 2172

DOPAMINERGIQUES

• Agonistes dopaminergiques

- Apomorphine

Apokinon sol inj 167

- Lisuride

Dopergine voie orale *

- Pergolide

Celance voie orale *

- Piribédil

Trivastal cp enr 2926

Trivastal LP cp enr à lib prolongée .. 2926

- Pramipexole

Sifrol cp, cp à lib prolongée 2554

- Ropinirole

Requip cp pellic 2393

Requip LP cp pellic à lib prolongée 2395

- Rotigotine

Neupro disp transdermique 1950

• Amantadine

Mantadix caps 1723

• IMAO B

Azilect cp 290

Otrasel voie orale *

• Inhibiteurs de la COMT : entacapone

Comtan cp pellic 591

• Lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase

Duodopa gel intestinal 822

Modopar 125 Dispersible cp séc p susp buv 1845

Modopar 125 gél 1845

Modopar 250 gél 1845

Modopar 62,5 gél 1845

Modopar LP 125 gél à lib prolongée .. 1845

Sinemet cp 2574

Sinemet LP cp à lib prolongée 2575

• Lévodopa + inhibiteurs de la dopadécarboxylase et de la COMT

Stalevo cp pellic 2660

ANTISPASTIQUES

BACLOFÈNE

• Voie intrathécale

Liorésal sol inj, sol inj p perf 1645

• Voie orale

Liorésal cp séc 1644

DANTROLÈNE

Dantrium gél 713

PIRACÉTAM
Nootropyl sol inj 2008

ANTIVERTIGINEUX

ACÉTYL-LEUCINE
Tanganil Gé cp 2737
Tanganil sol inj 2737
Tanganil Pro cp 2737

BÉTAHISTINE
Betaserc cp 332
Extovyl LP gél (µgles à lib prolongée) 1023
Serc cp 2533

MÉCLOZINE
Agyrax cp séc 98

PIRACÉTAM
Nootropyl cp pellic, sol buv 2007

DÉFICIT COGNITIF ET NEUROSENSORIEL DU SUJET ÂGÉ

DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE
Hydergine voie orale *
Iskédyl voie orale *
Iskédyl Fort voie orale *
Sermion voie orale *
Vasobral voie orale *

GINKGO BILOBA (EXTRAIT)
Ginkogink sol buv 1214
Tanakan cp enr, sol buv 2736

NAFTIDROFURYL
Gévatran voie orale *

PENTOXIFYLLINE
Pentoflux LP Gé voie orale *
Torental LP voie orale *

PIRACÉTAM
Nootropyl cp pellic, sol buv 2007

VINBURNINE
Cervoxan voie orale *

VINCAMINE
Rhéobral voie orale *
Vincarutine voie orale *

DOULEURS NEUROPATHIQUES

ALGIES NEUROPATHIQUES
- **Antidépresseurs : clomipramine**
Anafranil sol inj 140
- **Antiépileptiques**
  - ***Carbamazépine***
  Tégrétol cp séc, susp buv 2786
  Tégrétol LP cp pellic séc LP 2786
  - ***Gabapentine***
  Neurontin cp pellic, gél 1954
  - ***Prégabaline***
  Lyrica gél, sol buv 1709
  Prégabaline Pfizer gél 2237
- **Autres médicaments : Capsaïcine**
Qutenza patch 2334

DOULEUR POST-ZOSTÉRIENNE
- **Voie locale : lidocaïne**
Versatis emplâtre 3060
- **Voie orale : gabapentine**
Neurontin cp pellic, gél 1954

NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU : CARBAMAZÉPINE
Tégrétol cp séc, susp buv 2786
Tégrétol LP cp pellic séc LP 2786

DYSKINÉSIES NON PARKINSONIENNES : TÉTRABÉNAZINE

Xenazine cp séc 3208

MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES DÉMENCES

ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS NMDA : MÉMANTINE
Ebixa cp pellic, sol buv 847

ANTICHOLINESTÉRASIQUES
- **Voie orale**
  - ***Donépézil***
  Aricept cp orodispers, cp pellic 197
  - ***Rivastigmine***
  Exelon gél, sol buv 1005
- **Voie transdermique : rivastigmine**
Exelon disp transdermique 1007

NARCOLEPSIE

MÉTHYLPHÉNIDATE
Ritaline cp séc 2448

MODAFINIL
Modiodal cp 1843

PITOLISANT
Wakix cp pellic 3173

SODIUM 4-HYDROXYBUTYRATE
Xyrem sol buv 3241

POLYNEUROPATHIE AMYLOÏDE : TAFAMIDIS

Vyndaqel caps molle 3171

SCLÉROSE EN PLAQUES

CLADRIBINE
Mavenclad cp 1727

DIMÉTHYLE FUMARATE
Tecfidera gél gastrorés 2781

FAMPRIDINE
Fampyra LP cp à lib prolongée 1043

FINGOLIMOD
Gilenya gél 1210

GLATIRAMÈRE ACÉTATE
Copaxone sol inj 601
Glatiramer Mylan sol inj 1219

INTERFÉRON
Avonex sol inj 282
Betaferon pdre et solv p sol inj 329
Extavia pdre et solv p sol inj 1020
Rebif sol inj 2352
Plegridy sol inj 2212

NATALIZUMAB
Tysabri sol à diluer p perf 2962

TÉRIFLUNOMIDE
Aubagio cp pellic 267

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : RILUZOLE

Rilutek cp pellic 2444
Teglutik susp buv 2785

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Clairyg sol p perf 535
Sandoglobuline voie parentérale *
Tegeline pdre et solv p sol p perf 2783

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

PRAMIPEXOLE
Sifrol cp 2554

ROPINIROLE
Adartrel cp pellic 54

ROTIGOTINE
Neupro disp transdermique 2 mg/24 h 1950

TOXINE BOTULIQUE

Dysport pdre p sol inj 844
NeuroBloc sol inj 1953

AUTRES MÉDICAMENTS

ACÉTAZOLAMIDE
Diamox cp séc 771

NIMODIPINE
Nimotop cp pellic, sol inj p perf 1992

OXITRIPTAN
Lévotonine gél 1639

OPHTALMOLOGIE

AFFECTIONS RÉTINIENNES

AFFECTIONS DÉGÉNÉRATIVES RÉTINIENNES
- **Aflibercept**
Eylea sol inj 1033
- **Pégaptanib**
Macugen voie parentérale *
- **Ranibizumab**
Lucentis sol inj 1690
- **Vertéporfine**
Visudyne pdre p sol p perf 3129

RÉTINOPATHIE VASCULAIRE
- **Aflibercept**
Eylea sol inj 1033
- **Fluocinolone**
Iluvien implant intravitréen 1326
- **Ranibizumab**
Lucentis sol inj 1690

TRACTION VITRÉO-MACULAIRE : OCRIPLASMINE
Jetrea sol à diluer inj 1491

ANESTHÉSIQUES LOCAUX

ANESTHÉSIQUES LOCAUX NON ASSOCIÉS
- **Oxybuprocaïne**
Chlorhydrate d'oxybuprocaïne Théa collyre 504
- **Tétracaïne**
Tétracaïne Thea collyre 2818

ANTIALLERGIQUES LOCAUX

ACIDE SPAGLUMIQUE
Naabak collyre, collyre en sol 1906
Naaxia collyre 1906

ANTIHISTAMINIQUES H1
- **Kétotifène**
Monokéto Gé collyre en sol 1855
Zaditen voie ophtalmique *
Zalerg collyre en sol 3257
Zalergonium collyre en sol 3257
- **Lévocabastine**
AllergiFlash collyre en sol 123
Levofree collyre en sol 1637
Lévophta collyre 1637
- **Olapatadine**
Opatanol collyre en sol 2111

CROMONES
- **Acide cromoglicique**
AllergoCOMOD collyre en sol 124
Cromabak collyre 670
Cromadoses collyre en sol 670
Cromedil collyre en sol 670
Cromofree collyre en sol 671
Cromoptic collyre en sol 671
Multicrom collyre en sol 1883
Ophtacalmfree collyre en sol 2120
Opticron collyre 2122
- **Acide nédocromil**
Tilavist collyre 2843

LODOXAMIDE
Almide voie ophtalmique *

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX ASSOCIÉS
Atébémyxine collyre en sol, pom opht 251
Cébémyxine collyre en sol, pom opht 461

ANTIBACTÉRIENS LOCAUX NON ASSOCIÉS
- **Acide fusidique**
Fucithalmic gel opht 1166
- **Aminosides**
  - ***Gentamicine***
  Gentalline voie ophtalmique *
  - ***Tobramycine***
  Tobrabact Gé collyre 2866
  Tobrex collyre, pom opht 2869
- **Cyclines**
  - ***Chlortétracycline***
  Auréomycine Evans pom opht 275
  - ***Oxytétracycline***
- **Fluoroquinolones**
  - ***Ciprofloxacine***
  Ciloxan collyre 522
  Ciloxan pom opht 523
  - ***Norfloxacine***
  Chibroxine collyre 501
  - ***Ofloxacine***
  Monoox collyre en sol 1856
  Quinofree collyre 2332
- **Macrolides : azithromycine**
Azyter collyre en sol 294
- **Rifamycine**
Rifamycine Chibret collyre, pom opht 2438

ANTIGLAUCOMATEUX

VOIE GÉNÉRALE
- **Inhibiteur de l'anhydrase carbonique : acétazolamide**
Diamox cp séc, lyoph et sol p us parentér 771

VOIE LOCALE
- **Bêtabloquants**
  - ***Bétaxolol***
  Betoptic collyre 340
  - ***Cartéolol***
  Cartéol collyre 449
  Cartéol LP collyre, collyre en sol 451
  - ***Métipranolol***
  Bétanol voie ophtalmique *
  - ***Timolol***
  Gaoptol / Gaoptol Gé voie ophtalmique *
  Geltim LP gel opht LP 1193
  Nyogel LP voie ophtalmique *
  Nyolol voie ophtalmique *
  Ophtim collyre 2120
  Timabak collyre en sol 2846
  Timolol Alcon collyre 2849
  Timoptol collyre en sol 2851
  Timoptol LP collyre en sol 2852
- **Bêtabloquants en association**
  - ***Bêtabloquant + inhibiteur de l'anhydrase carbonique***
  Azarga collyre en sol 288
  Cosopt collyre en sol 633
  Dualkopt collyre en sol 819
  - ***Bêtabloquant + prostaglandine***
  DuoTrav collyre en sol 831
  Ganfort collyre en sol 1181
  Xalacom collyre en sol 3180

• Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- *Brinzolamide*
  - Azopt collyre ... 292
- *Dorzolamide*
  - Trusopt collyre en sol ... 2937

• Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique + alpha-2 adrénergétique

Simbrinza collyre ... 2565

• Mydriatiques sympathomimétiques

- *Alpha-2 adrénergiques*
  - Iopidine collyre ... 1432
- *Mixtes*
  - Propine voie ophtalmique *

• Myotiques parasympathomimétiques : pilocarpine

Isopto-Pilocarpine collyre ... 1454
Pilocarpine Faure collyre, collyre en sol ... 2204

• Prostaglandines et apparentés

Lumigan collyre en sol ... 1698
Monoprost collyre en sol ... 1856
Saflutan voie ophtalmique *
Travatan collyre en sol ... 2899
Xalatan collyre en sol ... 3181

ANTI-INFLAMMATOIRES LOCAUX

CORTICOÏDES

• Corticoïdes locaux + antibactériens locaux

- *Corticoïde + aminoside*
  - Chibro-Cadron collyre ... 499
  - Cidermex pom opht ... 514
  - Frakidex collyre, pom opht ... 1157
  - Tobradex collyre ... 2867
- *Corticoïde + association d'antibactériens*
  - Bacicoline à la Bacitracine voie ophtalmique *
  - Maxidrol collyre, pom opht ... 1738
- *Corticoïde + cycline*
  - Sterdex pom opht ... 2665

• Corticoïdes locaux non associés

- *Dexaméthasone*
  - Dexafree collyre en sol ... 765
  - Maxidex collyre ... 1736
  - Ozurdex implant intravitréen ... 2162
- *Fluorométholone*
  - Flucon collyre ... 1107
- *Hydrocortisone*
  - Softacort collyre en sol ... 2599
- *Rimexolone*
  - Vexol voie ophtalmique *

AUTRES MÉDICAMENTS

Antalyre collyre en sol ... 160

ANTISEPTIQUES LOCAUX

AMMONIUMS QUATERNAIRES

Biocidan collyre ... 355
Monosept collyre ... 1858

HEXAMIDINE

Désomédine collyre ... 760

POVIDONE IODÉE

Betadine sol p irrigation oculaire ... 326

AUTRES ANTISEPTIQUES

Vitabact collyre ... 3131

ANTIVIRAUX LOCAUX

ACICLOVIR

Zovirax pom opht ... 3359

GANCICLOVIR

Virgan gel opht ... 3124

TRIFLURIDINE

Virophta lyoph et solv p collyre ... 3125

CATARACTE

TRAITEMENT D'APPOINT

Catacol collyre ... 455
Catarstat collyre ... 458
Dulciphak collyre en sol ... 821

TRAITEMENT POST-OPÉRATOIRE

• AINS

- *Bromfénac*
  - Yellox collyre en sol ... 3249
- *Diclofénac*
  - Voltarènophta collyre ... 3150
  - Voltarenophtabak collyre en sol ... 3151
- *Flurbiprofène*
  - Ocufen collyre ... 2060
- *Indométacine*
  - Indocollyre collyre en sol ... 1353
- *Népafénac*
  - Névanac voie ophtalmique *
- *Rimexolone*
  - Vexol voie ophtalmique *

• Antibactérien : céfuroxime

Aprokam pdre p sol inj ... 170

CHIRURGIE DU GLOBE OCULAIRE

AGENTS MYOTIQUES

Miostat sol inj ... 1822

AINS

Indocollyre collyre en sol ... 1353
Ocufen collyre ... 2060
Voltarènophta collyre ... 3150
Voltarenophtabak collyre en sol ... 3151

AIS

Flucon collyre ... 1107

AIS + ANTIBACTÉRIEN

Bacicoline à la Bacitracine voie ophtalmique *
Chibro-Cadron collyre ... 499
Cidermex pom opht ... 514
Frakidex collyre, pom opht ... 1157
Maxidrol collyre, pom opht ... 1738
Sterdex pom opht ... 2665
Tobradex collyre ... 2867

CICATRISANTS

Cystine B_6 Bailleul cp pellic ... 692
Euronac collyre en sol ... 989
Génac voie ophtalmique *
Ophtasiloxane collyre ... 2120
Vitamine A Faure collyre en sol ... 3132
Vitamine B_{12} Chauvin collyre en sol ... 3134
Vitamine B_{12} Horus pharma collyre en sol ... 3135
Vitamine B_{12} Théa collyre en sol ... 3135

HOMÉOPATHIE

Euphrasia 3DH Weleda collyre en sol ... 982
Homéoptic collyre ... 1284

IMMUNOSUPPRESSEUR

ADALIMUMAB : VOIE INJECTABLE

Humira sol inj ... 1287

CICLOSPORINE

• Voie locale

Ikervis collyre en émuls ... 1318

• Voie orale

Néoral caps molle, sol buv ... 1934
Sandimmun voie orale *

LAVAGE OCULAIRE

Dacudoses sol p lav opht ... 693
Netdose Gé sol p lav opht ... 1943
Steridose sol p lav opht ... 2666

MYDRIATIQUES LOCAUX

ATROPINIQUES

• Atropine

Atropine Alcon collyre ... 261
Atropine Faure collyre ... 262

• Autres médicaments

Mydriaticum collyre ... 1895
Skiacol collyre ... 2591

LIDOCAÏNE + PHÉNYLÉPHRINE + TROPICAMIDE

Mydrane sol inj ... 1893

PHÉNYLÉPHRINE + TROPICAMIDE

Mydriasert insert opht ... 1894

SYMPATHOMIMÉTIQUES : PHÉNYLÉPHRINE (NÉOSYNÉPHRINE)

Néosynéphrine Faure collyre, collyre en sol ... 1940

PRODUITS DE DIAGNOSTIC : FLUORESCÉINE

Fluorescéine Faure collyre en sol ... 1119
Fluorescéine sodique Faure sol inj ... 1119

SUPPLÉANCE LACRYMALE

COLLYRES ET GELS OPHTALMIQUES

Artelac collyre ... 210
Civigel voie ophtalmique *
Dulcilarmes collyre en sol, collyre ... 821
Fluidabak collyre en sol ... 1115
Gel-Larmes gel opht ... 1192
Lacrifluid collyre en sol ... 1578
Lacrigel gel opht ... 1578
Lacrinorm gel opht ... 1578
Lacryvisc gel opht ... 1579
Larmabak collyre ... 1599
Liposic gel opht ... 1654
Nutrivisc collyre, collyre en sol ... 2052
Siccafluid gel opht ... 2553
Unifluid collyre en sol ... 2988
Unilarm collyre ... 2989

FORMES ORALES

Salagen cp enr ... 2500
Sulfarlem S cp enr ... 2689

TOXINE BOTULIQUE

Dysport pdre p sol inj ... 844

VASOCONSTRICTEURS LOCAUX AVEC ANTISEPTIQUE

Collyre Bleu Laiter collyre ... 582

AUTRES MÉDICAMENTS

Correctol collyre ... 619
Difrarel E cp enr ... 777

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

BOUCHON DE CÉRUMEN

Cérulyse sol auric ... 492

CONGESTION NASALE

INHALATIONS ET AÉROSOLS

Aromasol sol p inhal par fumigation ... 209
Calyptol Inhalant émuls p inhal par fumigation ... 433
Essence Algérienne sol p inhal par fumigation ... 967
Gomenol Soluble sol p aérosol ... 1236

VOIE NASALE

• Corticoïde

Pivalone susp nasale ... 2205

• Vasoconstricteur + antiseptique

Rhinofluimucil sol p pulv nasale ... 2427

• Vasoconstricteur + corticoïde

Dérinox sol p pulv nasale ... 751
Déturgylone pdre et sol p pulv nasale ... 764

• Vasoconstricteurs

Aturgyl sol p pulv nasale ... 266
Pernazène sol p pulv nasale ... 2192
Rhinamide voie nasale *

VOIE ORALE

• Antihistaminiques H1 + paracétamol + vitamine C

Doli État Grippal Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine pdre p sol buv ... 794
Fervex Rhume, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Enf glés p sol buv ... 1072
Fervex État grippal, Paracétamol, Vitamine C, Phéniramine Ad glés p sol buv ... 1070

• Vasoconstricteurs

- *Vasoconstricteur + antihistaminique H1 + antipyrétique*
  - Actifed Rhume cp ... 21
  - Actifed Rhume Jour et Nuit cp ... 22
  - DolirhumePro Paracétamol, Pseudoéphédrine et Doxylamine cp ... 805
  - Fervex Rhume Jour et Nuit cp pellic ... 1071
  - Humex Rhume cp, gél ... 1285
- *Vasoconstricteur + antipyrétique*
  - Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine cp ... 804
  - Rhinadvil Rhume Ibuprofène Pseudoéphédrine cp enr ... 2423
- *Vasoconstricteur non associé*
  - Sudafed voie orale *

VOIE RECTALE

Algotropyl suppos ... 116

FORMES NASALES À VISÉE ANTIBACTÉRIENNE ET/OU ANTI-INFLAMMATOIRE

ANTIBACTÉRIENS

Bactroban pom nasale ... 299
Désomédine sol p pulv nasale ... 760
Dolirhume Thiophènecarboxylate sol p pulv nasale ... 806
Nécyrane sol nasale ... 1931
Rhinotrophyl sol p pulv nasale ... 2429

ANTIBACTÉRIENS + AUTRES SUBSTANCES

Biocidan sol p pulv nasale ... 355
Prorhinel Rhume sol nasale ... 2303

ASSOCIATIONS DIVERSES : ESSENCES VÉGÉTALES

Balsamorhinol sol p instill nasale ... 300
Huile Gomenolée sol p instill nasale ... 1285
Vaseline Gomenolée pom ... 3032

SOLUTIONS DE LAVAGE

Prorhinel Rhume sol nasale ... 2303

HOMÉOPATHIE

Angipax cp orodispers ... 153
Gencydo sol nasale ... 1195
Sinuspax cp à croquer ... 2585

PHYTOTHÉRAPIE

Activox Rhume Pélargonium sol buv ... 33
Bélivair Rhume Pélargonium cp pellic ... 317
Kaloba cp pellic, sol buv ... 1512

MÉDICAMENTS ADJUVANTS DANS LES AFFECTIONS ORL

MÉDICAMENTS SOUFRÉS
Actisoufre sol p pulv buccale et nasale, susp buv et nasale 30
Solacy gél 2600
Solacy Pédiatrique cp p susp buv 2600

OLIGOTHÉRAPIE
Granions de Soufre sol buv 1240
Oligosol Manganèse-Cuivre sol buv 2085
Oligosol Soufre sol buv 2085

AUTRES MÉDICAMENTS
Gomenoléo voie nasale *
HEC pom p appl cutanée et nasale 1267

OTITES

OTITES AVEC PERFORATION DU TYMPAN
• Antibactériens : ofloxacine
Oflocet sol auric 2080

• Antibactériens + corticoïdes + antifongiques
Auricularum pdre et sol p instill auric 276

OTITES EXTERNES
• Anesthésiques locaux associés
Otipax sol p instill auric 2157
Panotile sol p instill auric 2167

• Antibactériens
Ciloxan sol p instill auric 524

• Antibactériens + corticoïdes
Antibio-Synalar sol p instill auric 164
Ciloxadex susp p instill auric 521
Framyxone sol p instill auric 1158
Panotile sol p instill auric 2167

• Antibactériens + corticoïdes + antifongiques
Auricularum pdre et sol p instill auric 276

PRÉPARATIONS OROBUCCALES : ANTIBACTÉRIENS ET/OU ANTALGIQUES

COLLUTOIRES
• Anesthésiques locaux
Lysopaïne maux de gorge Ambroxol menthe sol p pulv buccale 1714

• Antibactériens
Collunovar sol p pulv buccale 581

• Antibactériens + anesthésiques locaux
Drill Maux de gorge collutoire 815
Eludril collutoire 890

• Antibactériens + corticoïdes
Rhinadvil maux de gorge tixocortol chlorhexidine susp p pulv buccale .. 2422
Thiovalone susp p pulv buccale 2830

ENZYME À VISÉE ANTI-INFLAMMATOIRE
Drill maux de gorge Alfa-amylase cp enr, sirop 816
Maxilase maux de gorge Alpha-amylase cp enr, sirop 1740
Mégamylase cp enr, sirop 1749

PASTILLES, COMPRIMÉS À SUCER, PÂTES À SUCER ET TABLETTES
• Anesthésiques locaux
Lysopaïne maux de gorge ambroxol cassis sans sucre past à sucer 1715
Lysopaïne maux de gorge ambroxol citron sans sucre past à sucer 1715
Lysopaïne maux de gorge ambroxol menthe sans sucre past à sucer 1715
Solutricine Maux de gorge Tétracaïne cp à sucer 2611

• Antibactériens + anesthésiques locaux
Drill Citron Menthe past à sucer 816
Drill Miel rosat past à sucer 816
Drill past à sucer 816
Drill sans sucre Anis Menthe past à sucer 816
Drill sans sucre Pamplemousse past à sucer 816
Drill sans sucre past à sucer 816

• Antibactériens + autres substances
Glossithiase cp subling 1228
Lyso-6 cp subling 1712
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme sans sucre cp à sucer 1716
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme Fraise sans sucre cp à sucer 1716
Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme Miel Citron sans sucre cp à sucer 1716

• Anti-inflammatoire non stéroïdien local
Strefen past à sucer 2674

• Phytothérapie
Drill Enrouement sans sucre past à sucer 815

RHINITE ALLERGIQUE : TRAITEMENTS LOCAUX

ACIDE CROMOGLICIQUE
Lomusol sol p pulv nasale 1672

ANTICHOLINERGIQUE : IPRATROPIUM
Atrovent sol nasale 265

ANTIHISTAMINIQUE H1 NON CHOLINERGIQUE + CORTICOÏDES : AZÉLASTINE + FLUTICASONE
Dymista susp p pulv nasale 839

CORTICOÏDES
Avamys susp p pulv nasale 276
Béconase susp nasale 313
Fixorinox susp p pulv nasale 1084
Flixonase susp nasale 1096
Humex Rhume des foins à la Béclométasone susp p pulv nasale 1286
Nasacort susp p pulv nasale 1918
Nasalide voie nasale *
Nasonex susp p pulv nasale 1919
Pivalone susp nasale 2205
Rhinocort susp p pulv nasale 2426
Rhinomaxil susp p pulv nasale 2428
Rinoclénil susp p pulv nasale 2446

PNEUMOLOGIE

ALPHA 1- ANTITRYPSINE HUMAINE (DÉFICIT)

Alfalastin pdre et solv p sol inj 113

ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

ALMITRINE
Vectarion voie orale *
Vectarion lyoph et solv p sol p perf 3037

CAFÉINE + ACIDE CITRIQUE
Citrate de caféine Cooper sol buv et inj 534

ANTITUSSIFS

ANTITUSSIFS ANTIHISTAMINIQUES ANTICHOLINERGIQUES SEULS OU ASSOCIÉS
• Alimémazine
Théralène cp pellic séc, sirop, sol buv 2829

• Chlorphéniramine
Broncalène voie orale *

• Oxomémazine
Toplexil sans sucre sol buv 2878
Toplexil sirop 2878

• Priméthixène
Calmixène sirop 430

• Prométhazine
Fluisédal sirop 1117
Rhinathiol Prométhazine sirop 2425

ANTITUSSIFS NON OPIOÏDES, NON ANTIHISTAMINIQUES : OXÉLADINE
Paxéladine sirop 2175

ANTITUSSIFS OPIOÏDES
• Codéine
CodeDril voie orale *
Padéryl cp enr, sirop 2166
Poléry ad sans sucre sirop 2220
Poléry ad sirop 2219
Pulmosérum sol buv 2317
Thiopectol voie orale *
Tussipax cp pellic, sirop 2953

• Dextrométhorphane
Biocadextro sans sucre sirop 353
Dextrocidine sirop 767
Nodex sirop 2005
Pulmodexane cp pellic 2315
Pulmodexane sans sucre sol buv 2315
Surbron toux sèche dextrométorphane sans sucre sol buv 2691
Tussidane cp pellic séc, sirop 2952
Tussidane sans sucre sol buv 2952
Tuxium voie orale *

• Noscapine
Tussisédal sirop 2954

• Pholcodine
Biocalyptol sans sucre sirop 355
Biocalyptol sirop 354
Broncalène voie orale *
Clarix Pholcodine Erysimum voie orale *
Codotussyl voie orale *
Dimétane sans sucre sirop 779
Poléry enf sirop 2220
Pulmosodyl voie orale *

AUTRES ANTITUSSIFS
• Hélicidine
Hélicidine sans sucre sirop 1267

• Homéopathie
Drosétux sirop 818
HoméoQuintyl granules 1284
HoméoRub granules 1284
Pertudoron sol buv 2194
Stodal granules, sirop 2674
Stodaline sirop sans sucre 2674

• Phytothérapie
Phytotux sirop 2201
Prospan sans sucre sirop 2304

ASTHME ET BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES

ACIDE CROMOGLICIQUE
Lomudal sol p inhal par nébuliseur 1672

ANTICORPS MONOCLONAL
• Mépolizumab
Nucala pdre p sol inj 2049

• Omalizumab
Xolair sol inj 3222

• Reslizumab
Cinqaero sol à diluer p perf 530

ANTILEUCOTRIÈNES : MONTÉLUKAST
Singulair cp à croquer, cp pellic, glés ... 2580

BRONCHODILATATEURS ANTICHOLINERGIQUES
• Solutions pour inhalation par nébuliseur : ipratropium
Atrovent sol p inhal par nébuliseur 265

• Solutions, suspensions, poudres pour inhalation
- ***Glycopynonium***
  Seebri breezhaler pdre p inhal en gél 2525
- ***Ipratropium***
  Atrovent sol p inhal 263
  Ipratrogen voie respiratoire *
- ***Tiotropium***
  Spiriva pdre p inhal en gél 2642
  Spiriva Respimat sol p inhal 2644
- ***Uméclidinium***
  Incruse pdre p inhal 1350

BRONCHODILATATEURS BÊTA-2 STIMULANTS + ANTICHOLINERGIQUES
• Fénotérol + Ipratropium
Bronchodual sol p inhal 405

• Indacatérol + Glycopynonium
Ultibro breezhaler pdre p inhal en gél 2969

• Olodatérol + tiotropium
Spiolto Respimat sol p inhal 2639

• Vilantérol + Uméclidinium
Anoro pdre p inhal 154

BRONCHODILATATEURS BÊTA-2 STIMULANTS D'ACTION BRÈVE
• Voie injectable
- ***Salbutamol***
  Salbumol Fort sol p perf 2503
  Ventoline sol inj 3058
- ***Terbutaline***
  Bricanyl sol inj 393

• Voie respiratoire
- ***Poudres pour inhalation***
  Salbutamol
  Asmasal Clickhaler *
  Terbutaline
  Bricanyl Turbuhaler pdre p inhal 395
- ***Solutions pour inhalation par nébuliseur***
  Salbutamol
  Ventoline sol p inhal par nébuliseur 3057
  Terbutaline
  Bricanyl sol p inhal par nébuliseur ... 394
- ***Suspensions pour inhalation : salbutamol***
  Airomir Autohaler susp p inhal 98
  Ventoline susp p inhal 3057

BRONCHODILATATEURS BÊTA-2 STIMULANTS D'ACTION PROLONGÉE
• Voie orale
- ***Bambutérol***
  Oxéol cp séc 2160
- ***Terbutaline***
  Bricanyl LP cp à lib prolongée 393

• Voie respiratoire
- ***Poudres pour inhalation***
  Formotérol
  Foradil pdre p inhal en gél 1126

Indacatérol
Onbrez Breezhaler pdre p inhal en gél ... 2100
Oslif Breezhaler voie respiratoire *
Salmétérol
Serevent Diskus pdre p inhal ... 2540
- ***Solutions pour inhalation : formotérol***
Atimos voie respiratoire *
Formoair sol p inhal ... 1130
Olodatérol
Striverdi Respimat sol p inhal ... 2684
- ***Suspensions pour inhalation : salmétérol***
Serevent susp p inhal ... 2540

CORTICOÏDES
• **Voie orale**
- ***Bétaméthasone***
Célestène cp dispers séc, sol buv ... 470
- ***Dexaméthasone***
Dectancyl cp ... 729
- ***Méthylprednisolone***
Médrol cp séc ... 1746
- ***Prednisolone***
Solupred cp efferv, cp orodispers, sol buv ... 2609
- ***Prednisone***
Cortancyl cp, cp séc ... 620
• **Voie respiratoire**
- ***Poudres pour inhalation***
Béclométasone
Asmabec Clickhaler voie respiratoire *
Miflasone pdre p inhal en gél ... 1798
Budésonide
Miflonil pdre p inhal en gél ... 1799
Pulmicort Turbuhaler pdre p inhal ... 2314
Fluticasone
Flixotide Diskus pdre p inhal ... 1097
Mométasone
Asmanex Twisthaler pdre p inhal ... 222
- ***Solutions, suspensions pour inhalation***
Béclométasone
Beclojet susp p inhal ... 309
Beclospray sol p inhal ... 312
Bécotide sol p inhal ... 313
Ecobec sol p inhal ... 851
Qvar Autohaler sol p inhal ... 2336
Qvarspray sol p inhal ... 2336
Ciclésonide
Alvesco sol p inhal ... 131
Fluticasone
Flixotide susp p inhal ... 1097
- ***Suspensions pour inhalation par nébuliseur***
Béclométasone
Beclospin susp p inhal ... 310
Budésonide
Pulmicort susp p inhal ... 2313

CORTICOÏDES + BRONCHODILATATEURS BÊTA-2 STIMULANTS
• **Béclométasone + Formotérol**
Formodual sol p inhal en flacon pressurisé ... 1131
Innovair sol p inhal ... 1379
Innovair Nexthaler pdre p inhal ... 1384
• **Budésonide + Formotérol**
DuoResp Spiromax pdre p inhal ... 828
Gibiter Easyhaler pdre p inhal ... 1208
Symbicort Rapihaler susp p inhal ... 2701
Symbicort Turbuhaler pdre p inhal ... 2703
• **Fluticasone + Formotérol**
Flutiform susp p inhal ... 1121
• **Fluticasone + Salmétérol**
Seretide Diskus pdre p inhal ... 2537
Seretide susp p inhal ... 2537
• **Fluticasone + Vilantérol**
Relva Ellipta pdre p inhal ... 2362

THÉOPHYLLINE ET DÉRIVÉS
• **Bamifylline**
Trentadil voie orale *
• **Théophylline et aminophylline**
- ***Formes orales à libération immédiate***
Pneumogéine voie orale *
- ***Formes orales à libération prolongée (LP)***
Dilatrane LP gél à lib prolongée ... 778
Euphylline L.A. gél à lib prolongée ... 983
Théostat LP cp séc à lib prolongée ... 2828
Xanthium LP voie orale *
- ***Formes rectales***
Dilatrane voie rectale *

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

NINTÉDANIB
Ofev caps molle ... 2075

PIRFÉNIDONE
Esbriet gél ... 959

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

ANTAGONISTE DE L'ENDOTHÉLINE : AMBRISENTAN
Volibris cp pellic ... 3141

INHIBITEUR DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5
• **Sildénafil**
Revatio cp pellic, pdre p susp buv ... 2408
• **Tadalafil**
Adcirca cp pellic ... 59

PROSTACYCLINE ET ANALOGUE DE LA PROSTACYCLINE
• **Époprosténol**
Flolan pdre et solv p sol p perf ... 1100
• **Iloprost**
Ventavis sol p inhal ... 3054
• **Tréprostinil**
Remodulin sol p perf ... 2372

STIMULATEUR DE LA GUANYLATE CYCLASE SOLUBLE : RIOCIGUAT
Adempas cp pellic ... 61

INHALATIONS ET AÉROSOLS À VISÉE ANTISEPTIQUE

Aromasol sol p inhal par fumigation ... 209
Calyptol Inhalant émuls p inhal par fumigation ... 433
Essence Algérienne sol p inhal par fumigation ... 967
Gomenol Soluble sol p aérosol ... 1236

MUCOLYTIQUES

ACÉTYLCYSTÉINE, DIACÉTYLCYSTÉINE
Fluimucil expectorant acétylcystéine sans sucre glés p sol buv ... 1116
Fluimucil expectorant acétylcystéine Ad sans sucre glés p sol buv ... 1115
Fluimucil expectorant acétylcystéine sans sucre sol buv ... 1116
Mucodrill sans sucre cp efferv ... 1880
Mucomyst pdre p sol buv ... 1880
Mucothiol cp pellic ... 1880

AMBROXOL
Muxol cp, sol buv ... 1887
Surbronc Expectorant Ambroxol cp séc ... 2690
Surbronc Expectorant Ambroxol sans sucre sol buv ... 2690

BROMHEXINE
Bisolvon cp ... 369

CARBOCISTÉINE
Bronchokod sans sucre sol buv ... 407
Bronchokod sirop ... 407
Broncoclar sirop ... 408
Fluditec Expectorant sirop ... 1112
Fluditec sirop ... 1113
Fluditec sans sucre sol buv ... 1112
Rhinathiol Expectorant Carbocistéine sans sucre sirop ... 2425
Rhinathiol Expectorant Carbocistéine sirop ... 2425

ERDOSTÉINE
Vectrine gél, pdre p susp buv ... 3041

MUCOVISCIDOSE

MUCOLYTIQUES : DORNASE ALPHA
Pulmozyme sol p inhal par nébuliseur ... 2317

RÉVULSIFS

Bronchodermine pom ... 404

SURFACTANTS PULMONAIRES

Curosurf susp p instill endotrachéobronchique ... 678

TRAITEMENTS ADJUVANTS DES AFFECTIONS BRONCHOPULMONAIRES

Bronchodermine suppos ... 404
Coquelusédal Paracétamol suppos 500 mg ... 608
Coquelusédal suppos ... 608
Fluisédal sans prométhazine sirop ... 1118
Gouttes aux Essences sol buv ... 1240
Pneumorel cp enr, sirop ... 2216
Prospan sans sucre sirop ... 2304
Pulmofluide simple sol buv ... 2316

PRODUITS DE DIAGNOSTIC

PRODUITS DE CONTRASTE

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)
• **Voie intra-articulaire : sels de gadolinium**
Artirem sol inj ... 213
• **Voie IV**
- ***Sels de gadolinium***
Clariscan Gé sol inj ... 542
Dotarem sol inj ... 811
Gadovist sol inj ... 1176
Magnegita voie parentérale *
Multihance sol inj ... 1884
Omniscan sol inj ... 2096
Prohance sol inj ... 2292
- ***Autres médicaments***
Endorem voie parentérale *
• **Voie orale et rectale**
Lumirem voie orale et rectale *

OPACIFICATION DE LA CAVITÉ UTÉRINE
Ioméron 300 sol inj ... 1426
Ioméron 350 sol inj ... 1426
Iopamiron 370 sol inj ... 1428
Telebrix Hystéro sol inj ... 2790
Ultravist 300 sol inj ... 2980

OPACIFICATION DE LA CIRCULATION LYMPHATIQUE PRODUIT IODÉ LIPOSOLUBLE
Lipiodol Ultra-Fluide sol inj ... 1652

OPACIFICATION DES ARTICULATIONS
Ioméron 300 sol inj ... 1426
Ioméron 350 sol inj ... 1426
Iopamiron 300 sol inj ... 1428
Ultravist 300 sol inj ... 2980

OPACIFICATION DES ESPACES SOUS-ARACHNOÏDIENS
Ioméron 250 sol inj ... 1426
Ioméron 300 sol inj ... 1426
Iopamiron 200 sol inj ... 1428
Iopamiron 300 sol inj ... 1428
Iopamiron 370 sol inj ... 1428
Omnipaque 180 sol inj ... 2094
Omnipaque 240 sol inj ... 2094
Omnipaque 300 sol inj ... 2094
Visipaque 270 sol inj ... 3127
Visipaque 320 sol inj ... 3127

OPACIFICATION DES VOIES BILIAIRES
Ioméron 150 sol inj ... 1426
Ioméron 300 sol inj ... 1426
Ioméron 350 sol inj ... 1426

OPACIFICATION DES VOIES URINAIRES ET DES VAISSEAUX
• **Produits hexa-iodés non ioniques iso-osmolaires**
Visipaque 270 sol inj ... 3127
Visipaque 320 sol inj ... 3127
• **Produits tri-iodés ioniques de haute osmolalité**
Radioselectan Urinaire et Vasculaire voie parentérale *
Télébrix 12 Sodium sol p administration intravésicale ... 2792
• **Produits tri-iodés non ioniques de basse osmolalité**
Ioméron 150 sol inj ... 1426
Ioméron 250 sol inj ... 1426
Ioméron 300 sol inj ... 1426
Ioméron 350 sol inj ... 1426
Ioméron 400 sol inj ... 1426
Iopamiron 300 sol inj ... 1428
Iopamiron 370 sol inj ... 1428
Omnipaque 240 sol inj ... 2094
Omnipaque 300 sol inj ... 2094
Omnipaque 350 sol inj ... 2094
Optiject 240 sol inj p perf ... 2122
Optiject 300 sol inj ou perf ... 2122
Optiject 350 sol inj p perf ... 2122
Optiray 300 sol inj ... 2124
Optiray 350 sol inj ... 2124
Ultravist 300 sol inj ... 2980
Ultravist 370 sol inj ... 2978
Xenetix 250 sol inj ... 3209
Xenetix 300 sol inj ... 3209
Xenetix 350 sol inj ... 3209

OPACIFICATION DU TUBE DIGESTIF
• **Produits barytés**
Micropaque Colon voie rectale *
Micropaque Scanner susp buv ... 1794
Micropaque susp buv et rectale ... 1793
• **Produits iodés hydrosolubles**
Gastrografine sol buv et rectale ... 1188
Telebrix Gastro sol p admin par voie orale ou rectale ... 2789
Ultravist 300 sol inj ... 2980

PRODUITS DE CONTRASTE POUR ÉCHOGRAPHIE

SonoVue pdre et solv p sol inj 2616

PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Cardiolite voie parentérale *

AUTRES PRODUITS DE DIAGNOSTIC

COLORANTS

Bleu patenté v sodique Guerbet sol inj 371
Carmyne sol inj 449
Infracyanine pdre et solv p sol inj 1368

EXPLORATION FONCTIONNELLE CARDIAQUE

• **Adénosine**
Adénoscan sol p perf 64

• **Dipyridamole**
Persantine sol inj 2193

EXPLORATION FONCTIONNELLE DIGESTIVE

• **Glucagon**
Glucagen pdre et sols p sol inj 1228
Glucagen Kit pdre et sols p sol inj 1228

• **Pinavérium**
Dicetel cp pellic 774

• **Trimébutine**
Débridat sol inj 716

EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE : MANNITOL

Aridol voie respiratoire *

FONCTIONS ENDOCRINIENNES

Métopirone caps 1783
Synacthène sol inj 2706
Synacthène Retard susp inj IM 2707

DIVERS

Hexvix pdre et solv p sol p administration intravésicale 1280
Méthergin sol inj 1775

PSYCHIATRIE

ANTIDÉPRESSEURS

ANTIDÉPRESSEURS IMIPRAMINIQUES

• **Amitriptyline**
Élavil cp pellic 873

• **Amoxapine**
Défanyl cp 731

• **Clomipramine**
Anafranil sol inj 140

• **Doxépine**
Quitaxon cp pellic séc 2333
Quitaxon voie parentérale *

• **Maprotiline**
Ludiomil cp pellic 1696

• **Trimipramine**
Surmontil cp, cp pellic séc, sol buv 2694

IMAO SÉLECTIFS A

Moclamine cp pellic séc 1837

INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE

• **Duloxétine**
Cymbalta gél gastrorés 684

• **Milnacipran**
Ixel gél 1456

• **Venlafaxine**
Effexor LP gél à lib prolongée 862
Venlafaxine Biphar LP cp à lib prolongée 3050

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

• **Citalopram**
Seropram cp pellic séc, sol à diluer p perf, sol buv 2544

• **Escitalopram**
Seroplex cp pellic, cp pellic séc, sol buv 2542

• **Fluoxétine**
Prozac cp dispers séc, gél, sol buv 2310

• **Fluvoxamine**
Floxyfral cp pellic séc 1102

• **Paroxétine**
Deroxat cp pellic séc, susp buv 755
Divarius cp pellic séc 789

• **Sertraline**
Zoloft gél 3337

AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

• **Agomélatine**
Valdoxan cp pellic 3014

• **Miansérine**
Athymil voie orale *

• **Mirtazapine**
Norset cp pellic 2015

• **Tianeptine**
Stablon cp enr 2658

• **Vortioxétine**
Brintellix cp pellic 402

PHYTOTHÉRAPIE : MILLEPERTUIS

Mildac cp enr 1803
Millepertuis Pileje cp enr 1804

ANXIOLYTIQUES

BENZODIAZÉPINES

• **Voie injectable**
Tranxène lyoph et sol p us parentér ... 2897
Valium Roche sol inj 3017

• **Voie orale**
Lexomil cp baguette 1639
Likozam susp buv 1641
Lysanxia sol buv 1711
Quiétiline Gé voie orale *
Sérésta cp, cp séc 2536
Témesta cp séc 2803
Tranxène gél 2897
Urbanyl cp, cp séc, gél 2990
Valium Roche cp séc, sol buv 3016
Vératran cp, cp séc 3058
Victan cp pellic séc 3075
Xanax cp séc 3189

BUSPIRONE

Buspar voie orale *

HYDROXYZINE

Atarax cp pellic séc, sirop 250
Atarax voie parentérale *

MÉPROBAMATE

Équanil voie orale *
Équanil voie parentérale *

AUTRES ANXIOLYTIQUES

Covatine voie orale *
Lyrica gél, sol buv 1709
Prégabaline Pfizer gél 2237
Stresam gél 2676

DÉVIANCES SEXUELLES

CYPROTÉRONE

Androcur cp séc 100 mg 143

TRIPTORÉLINE

Salvacyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 2505

ÉTATS DE DÉPENDANCE

DÉPENDANCE À L'ALCOOL

• **Acamprosate**
Aotal cp enr gastrorés 166

• **Baclofène**
Liorésal cp séc 1644

• **Disulfirame**
Esperal cp 966

• **Nalméfène**
Selincro cp pellic 2528

• **Autres médicaments**
Curethyl sol inj 677

DÉPENDANCE AU TABAC

• **Antidépresseur : bupropion**
Zyban LP cp pellic à lib prolongée 3363

• **Apport de nicotine**

- ***Comprimés à sucer***
Nicorette cp à sucer 1969
Nicotinell Menthe cp à sucer 1978

- ***Comprimés sublinguaux***
Nicorette Microtab cp subling 1970

- ***Dispositifs pour inhalation***
Nicorette Inhaleur cartouche p inhal buccale 1968

- ***Dispositifs transdermiques***
Nicopatch disp transdermique 1966
Nicoretteskin disp transdermique .. 1973
Nicotinell TTS disp transdermique .. 1979

- ***Gommes à mâcher***
Nicorette Fruits sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse 1971
Nicorette Menthe fraîche sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse 1971
Nicorette Menthe glaciale sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse 1971
Nicorette sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse 1971
Nicotinell Fruit Exotique gomme à mâcher médicamenteuse 1976
Nicotinell Fruit sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse 1977
Nicotinell Menthe Fraîcheur sans sucre gomme à mâcher médicamenteuse 1977

- ***Pastilles à sucer***
Nicopass sans sucre Eucalyptus past 1965
Nicopass sans sucre Menthe fraîcheur past 1965
Nicopass sans sucre Réglisse Menthe past 1965

- ***Pulvérisation buccale***
Nicorettespray sol p pulv buccale .. 1975

• **Varénicline**
Champix cp pellic 495

DÉPENDANCE AUX OPIOÏDES

• **Soutien : naltrexone**
Nalorex voie orale *

HYPNOTIQUES

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DE LA MÉLATONINE : MÉLATONINE

Circadin LP cp à lib prolongée 532

ANTIHISTAMINIQUES H1

Donormyl cp efferv séc, cp pellic séc 808
Nopron voie orale *
Phénergan cp enr 2196
Théralène cp pellic séc, sirop, sol buv 2829

ANTIHISTAMINIQUES H1 + MÉPROBAMATE

Mépronizine voie orale *

BENZODIAZÉPINES ET APPARENTÉS

• **Benzodiazépines**
Havlane cp séc 1264
Noctamide cp séc 2004
Normison voie orale *
Nuctalon cp 2051
Rohypnol voie orale *

• **Zolpidem**
Stilnox cp pellic séc 2668

• **Zopiclone**
Imovane cp pellic, cp pellic séc 1342

NEUROLEPTIQUES

BENZAMIDES

• **Amisulpride**
Solian cp pellic séc, cp séc, sol buv, sol inj 2601

• **Sulpiride**
Dogmatil cp séc, gél 792
Dogmatil sans sucre sol buv 792
Dogmatil voie parentérale *
Synedil Fort voie orale *
Synedil voie orale *

• **Tiapride**
Tiapridal cp séc, sol buv, sol inj 2833

DIAZÉPINES ET OXAZÉPINES

• **Asénapine**
Sycrest voie orale *

• **Clozapine**
Leponex cp séc 1613

• **Loxapine**
Loxapac cp pellic, sol buv, sol inj 1685

• **Olanzapine**
Onezyp voie orale *
ZypAdhera pdre et solv p susp inj à lib prolongée 3375
Zyprexa cp enr, pdre p sol inj 3379
Zyprexa Velotab cp orodispers 3379

• **Quétiapine**
Xeroquel LP cp à lib prolongée 3212

PHÉNOTHIAZINES

• **Formes à activité immédiate**
Largactil cp pellic séc, sol buv, sol inj 1595
Neuleptil cp pellic séc, gél, sol buv 1945
Nozinan cp pellic séc, sol buv, sol inj 2044
Tercian cp pellic séc, sol buv, sol inj ... 2816

• **Formes à activité prolongée**
Modécate sol inj 1839

THIOXANTHÈNES

Clopixol action prolongée sol inj 561
Clopixol action semi-prolongée sol inj 563
Clopixol cp pellic, sol buv 560
Fluanxol LP sol inj 1106
Fluanxol sol buv 1104

AUTRES NEUROLEPTIQUES

• **Aripiprazole**
Abilify cp, cp orodispers, sol inj, sol buv 3
Abilify Maintena LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 7

• **Carpipramine**
Prazinil voie orale *

• **Rispéridone**
Risperdaloro voie orale *

NORMOTHYMIQUES

CARBAMAZÉPINE

Tégrétol cp séc, susp buv 2786
Tégrétol LP cp pellic séc LP 2786

DIVALPROATE DE SODIUM
Dépakote cp gastrorés 742

LAMOTRIGINE
Lamicstart voie orale *
Lamictal cp à croquer ou dispers 1582

LITHIUM
Téralithe cp séc 2814
Téralithe LP cp séc à lib prolongée 2814

OLANZAPINE
Onezyp voie orale *
Zyprexa cp enr 3379
Zyprexa Velotab cp orodispers 3379

VALPROMIDE
Dépamide cp pellic gastrorés 744

PSYCHOSTIMULANTS

MÉTHYLPHÉNIDATE
Medikinet LM gél à lib modifiée 1742
Quasym LP gél à lib modifiée 2328
Ritaline cp séc 2448
Ritaline LP gél à lib prolongée 2451

AUTRES PSYCHOSTIMULANTS
Arcalion cp enr 191
Nootropyl cp pellic, sol buv 2007

SÉDATIFS

HOMÉOPATHIE
Avena sativa teinture mère Weleda sol buv 279
Biomag agrumes cp à croquer 357
HoméoNormyl granules 1284
L. 72 sol buv 1578
Quiétude sirop 2331
Somnidoron sol buv 2616
Stressdoron sol buv 2676

OLIGOTHÉRAPIE
Granions de Lithium sol buv 1240
Granions de Magnésium sol buv 1240
Lithium Oligosol sol buv 2085
Oligosol Magnésium sol buv 2085
Oligosol Manganèse-Cobalt sol buv 2085
Oligosol Phosphore sol buv 2085

PHYTOTHÉRAPIE
Arkogélules Aubéline gél 206
Arkogélules Valériane gél 206
Cardiocalm cp enr 446
Euphytose cp enr 984
Omézelis cp enr 2092
Passiflorine sol buv 2175
Spasmine cp enr 2630
Sympathyl cp pellic 2706
Tranquital cp enr 2894

SÉDATIFS CONTENANT DU BROME
Calcibronat cp efferv 425
Sédatif Tiber sirop 2524

RHUMATOLOGIE

(Voir les AIS et AINS à Anti-inflammatoire)

ARTHROSE ET DIVERSES AFFECTIONS RHUMATISMALES

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ARTHROSE
• **Antalgiques : paracétamol**
Dafalgan cp efferv 693
Dafalganhop cp efferv 701
Doliprane 1000 mg cp, cp efferv séc, gél, pdre p sol buv 795
Efferalganmed cp efferv 860
• **Chondroïtine sulfate**
Chondrosulf gél, gel oral 507
Structum gél 2689
• **Diacéréine**
Art 50 gél 209
Zondar gél 3347
• **Glucosamine**
Dolenio cp pellic 793
Flexea cp 1095
Osaflexan pdre p sol buv 2152
Structoflex gél 2688
• **Insaponifiables d'avocat et soja**
Piasclédine gél 2201
• **Voie intra-articulaire : hyaluronate de sodium**
Hyalgan sol inj 1296

TRAITEMENTS D'APPOINT DANS LES AFFECTIONS RHUMATISMALES
• **Oligothérapie**
Granions de Cuivre sol buv 1240
Granions de Sélénium sol buv 1240
Granions de Soufre sol buv 1240
Granions d'Or sol buv 1240
Oligosol Cuivre sol buv 2085
Oligosol Fluor sol buv 2085
Oligosol Potassium sol buv 2085
Oligosol Sélénium sol buv 2085
Oligosol Soufre sol buv 2085
• **Phytothérapie**
Arkogélules Harpagophyton gél 206
Élusanes Harpagophyton gél 891

GOUTTE : ACCÈS AIGU

CANAKINUMAB
Ilaris pdre et solv p sol inj 1320

COLCHICINE
Colchicine Opocalcium cp séc 577

COLCHICINE + ANTIDIARRHÉIQUE
Colchimax cp pellic séc 578

GOUTTE : TRAITEMENT HYPO-URICÉMIANT

INHIBITEURS DE L'URICOSYNTHÈSE
• **Allopurinol**
Zyloric cp 3373
• **Fébuxostat**
Adenuric cp pellic 65
• **Probénécide**
Benemide voie orale *

MALADIE DE PAGET

BISPHOSPHONATES
• **Acide étidronique**
Didronel voie orale *
• **Acide pamidronique**
Ostepam voie parentérale *
• **Acide risédronique**
Actonel cp pellic 30 mg 38
• **Acide tiludronique**
Skelid cp 2589
• **Acide zolédronique**
Aclasta sol p perf 14

CALCITONINE
Cadens voie parentérale *
Calsyn sol inj 431

MYORELAXANTS

QUININE
Hexaquine cp enr 1277
Okimus cp enr 2084

THIOCOLCHICOSIDE
• **Voie injectable**
Coltramyl voie parentérale *
Miorel sol inj 1821
• **Voie orale**
Coltramyl voie orale *
Miorel Gé gél 1820
Myoplège voie orale *

TÉTRAZÉPAM
Myolastan voie orale *
Panos voie orale *

AUTRES MYORELAXANTS
Décontractyl cp enr 728
Lumirelax cp 1700

OSTÉOPOROSE

BISPHOSPHONATES
• **Acide alendronique**
Fosamax cp 1143
Steovess cp efferv 2664
• **Acide étidronique**
Didronel voie orale *
• **Acide ibandronique**
Bonviva cp pellic, sol inj 381
• **Acide risédronique**
Actonel cp pellic 75 mg, 35 mg, 5 mg, cp gastrorés 33
Actonelcombi cp pellic et glés efferv 41
• **Acide zolédronique**
Aclasta sol p perf 14
• **Biphosphonate en association : acide alendronique + vitamine D_3**
Adrovance cp 76
Fosavance cp 1145

CALCITONINE : ORIGINE ANIMALE
Cadens voie parentérale *
Calsyn sol inj 431

DÉNOSUMAB
Prolia sol inj 2297

RALOXIFÈNE
Evista cp pellic 997
Optruma cp pellic 2126
Ralopharm Gé voie orale *

STRONTIUM
Protelos voie orale *

TÉRIPARATIDE
Forsteo sol inj 1134

TRAITEMENT DE FOND DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

ANTIPALUDIQUES
• **Chloroquine**
Nivaquine cp séc 2001
• **Hydroxychloroquine**
Plaquenil cp pellic 2208

D-PÉNICILLAMINE ET APPARENTÉS
Acadione voie orale *
Trolovol cp pellic 2932

IMMUNOSUPPRESSEURS
• **Anticorps monoclonaux**
- ***Adalimumab***
Humira sol inj 1287
- ***Certolizumab pégol***
Cimzia sol inj 526
- ***Golimumab***
Simponi sol inj 2567
- ***Infliximab***
Remicade pdre p sol à diluer p perf 2365
Remsima pdre p sol à diluer p perf 2376
- ***Rituximab***
Truxima sol à diluer p perf 2944
- ***Tocilizumab***
RoActemra sol inj 2458
• **Abatacept**
Orencia pdre p sol à diluer p perf, sol inj 2137
• **Aprémilast**
Otezla cp 2154
• **Étanercept**
Enbrel pdre et solv p sol inj, sol inj 907
Erelzi sol inj 945
• **Inhibiteurs de calcineurine : ciclosporine**
Néoral caps molle, sol buv 1934
Sandimmun voie orale *
• **Inhibiteurs de l'interleukine**
- ***Sarilumab***
Kevzara sol inj 1542
- ***Sécukinumab***
Cosentyx sol inj 623
• **Inhibiteurs des Janus kinases JAK : baricitinib**
Olumiant cp pellic 2088
• **Léflunomide**
Arava cp pellic 188

MÉTHOTREXATE
Imeth cp séc 1328
Imeth Gé cp 1328
Imeth sol inj 1330
Méthotrexate Bellon cp 1776
Méthotrexate Biodim sol inj 1777
Metoject sol inj 1779
Nordimet sol inj 2009
Novatrex cp 2023

SELS D'OR
Allochrysine voie parentérale *

SULFASALAZINE
Salazopyrine cp enr gastrorés 2501

TRAITEMENTS PAR VOIE PERCUTANÉE

ANTI-INFLAMMATOIRES
• **AINS + autres composés**
Algésal Baume crème 115
Algésal suractivé crème 115
Dextrarine Phénylbutazone voie cutanée *
• **AINS + révulsifs**
Cliptol gel p appl cutanée 558
Synthol gel, sol p appl cutanée 2711
• **AINS non associés**
- ***Acide niflumique***
Niflugel gel p appl locale 1981
- ***Diclofénac***
Antalcalm emplâtre 158
Flector gel 1093
Flectoreffigel gel 1093
Flector Tissugel EP emplâtre 1094
VoltarenActigo gel 3153
VoltarenActigo Intense gel 3154
Voltarène Émulgel gel 3149
VoltarenPlast emplâtre 3151
VoltarenSpé gel 3152
Xenid voie cutanée *
- ***Ibuprofène***
Advilmed gel 90
Antarène gel 162
Ibufentum gel 1310
- ***Kétoprofène***
Kétum gel p appl locale 1541
Profénid voie cutanée *
- ***Piroxicam***
Geldène gel p appl locale 1191
• **AIS + salicylate**
Cortisal crème 622

MYORELAXANTS
Décontractyl baume pom 729
Lumirelax crème 1700

AUTRES TRAITEMENTS LOCAUX
Arnicagel gel 207
Défiltran crème 731
Hémoclar crème 1271

AUTRES MÉDICAMENTS

Atépadène gél 251
Uteplex sol buv 2994

STOMATOLOGIE

ANTALGIQUES ET/OU ANTI-INFLAMMATOIRES LOCAUX

APHTES ET INFLAMMATIONS BUCCODENTAIRES

Buccobet cp à sucer 409
Dynexan crème buccale 843
Dynexangival crème buccale 844
Pansoral gel buccal 2169

DOULEURS DE LA POUSSÉE DENTAIRE

Dolodent sol gingivale 808

HOMÉOPATHIE

Camilia sol buv 434

ANTIBIOTIQUES LOCAUX : TÉTRACYCLINE

Parocline gel dentaire 2172

ANTIFONGIQUES LOCAUX : MICONAZOLE

Loramyc cp buccogingival muco-adhésif 1680

ANTISEPTIQUES LOCAUX

ASSOCIATIONS

Alodont sol p bain de bouche 125
Eludril Gé sol p bain de bouche 890
Eludrilpro sol p bain de bouche 891
Glyco-Thymoline 55 sol buccale 1235

CHLORHEXIDINE

Eludrilperio sol p bain de bouche 890
Paroex sol p bain de bouche 2173
Prexidine sol p bain de bouche 2252

HEXÉTIDINE

Hextril bain de bouche 1279
Hextril Menthe sol p bain de bouche .. 1279

HYDROGÈNE PEROXYDE

Dentex sol p bain de bouche 737

POVIDONE IODÉE

Betadine sol p bain de bouche, sol p bain de bouche et gargarisme 324

APPORT FLUORÉ

SOLUTIONS BUVABLES

Fluorex sol buv 1120
Fluostérol sol buv 1120
Zymaduo sol buv 3375

PÂTES, GELS DENTIFRICES

Duraphat pâte dentifrice 838
Fluodontyl pâte dentifrice 1118
Fluogel gel dentaire 1119

TOPIQUES DENTAIRES

Duraphat susp dentaire 838

CORRECTEURS DES HYPOSIALIES

Artisial sol p pulv endobuccale 214
Salagen cp enr 2500
Sulfarlem cp enr 2689
Sulfarlem S cp enr 2689

HYGIÈNE BUCCODENTAIRE

Arthrodont pâte gingivale 213
Elgydium pâte dentifrice 876
Hextril pâte dentifrice 1279

TRAITEMENT D'APPOINT DES PARODONTOPATHIES

Piasclédine gél 2201

TOPIQUES UTILISÉS AU CABINET DENTAIRE : PARODONTITES

Parocline gel dentaire 2172

TOXICOLOGIE

ADSORBANT CHARBON ACTIVÉ

Toxicarb susp buv 2888

RADIATIONS IONISANTES

Iodure de potassium Pharmacie Centrale des Armées cp séc 1425

SOLUTION D'ÉLECTROLYTES

Selutrio voie parentérale *

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

ATROPINE

Atropine sulfate Pharmacie Centrale des Armées sol inj 263

BLEU DE PRUSSE

Radiogardase gél 2339

DÉFÉRASIROX

Exjade cp dispers 1017

DÉFÉROXAMINE

Desféral pdre et solv p sol inj 758

D-PENICILLAMINE

Trolovol cp pellic 2932

FLUMAZÉNIL

Anexate voie parentérale *

HYDROXOCOBALAMINE

Cyanokit pdre p sol p perf 680

N-ACÉTYLCYSTÉINE

Hidonac sol inj p perf 1283

PHYTOMÉNADIONE

Vitamine K1 Roche sol buv et inj 10 mg/1 ml 3137

PRALIDOXIME

Contrathion pdre et solv p sol inj 600

SUCCIMER

Succicaptal gél 2689

SUGAMMADEX

Bridion sol inj 396

UROLOGIE, NÉPHROLOGIE

DIURÉTIQUES

ASSOCIATIONS DE DIURÉTIQUES

• Diurétique de l'anse + diurétique épargneur de potassium

Aldalix voie orale *
Logirène cp séc 1670

• Diurétique thiazidique + diurétique épargneur de potassium

- Altizide + spironolactone

Aldactazine cp séc 103
Spiroctazine voie orale *
Spironolactone Altizide Pfizer cp séc 2650

- Hydrochlorothiazide + amiloride

Modurétic cp séc 1849

- Hydrochlorothiazide + triamtérène

Prestole gél 2240

- Méthyclothiazide + triamtérène

Isobar cp séc 1446

DIURÉTIQUES DE L'ANSE

• Bumétanide

- Voie IV

Burinex sol inj 411

- Voie orale

Burinex cp 411

• Furosémide

- Voie IM, IV

Lasilix sol inj 1602
Lasilix Spécial sol inj 1604

- Voie orale

Lasilix cp séc, sol buv 1600
Lasilix Faible cp 1600
Lasilix Retard gél 1600
Lasilix Spécial cp séc 1604

• Pirétanide

Eurelix gél gastrorés 988

DIURÉTIQUES ÉPARGNEURS DE POTASSIUM

• Amiloride

Modamide cp 1838

• Diurétiques antialdostérone

- Canrénone

Soludactone lyoph et sol p us parentér 2603

- Éplérénone

Inspra cp pellic 1393

- Spironolactone

Aldactone cp séc 105
Spiroctan gél 2647
Spironolactone Pfizer cp, cp séc 2649

DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS

• Ciclétanine

Tenstaten gél 2813

• Hydrochlorothiazide

Esidrex cp séc 962

• Indapamide

Fludex cp pellic 1111
Fludex LP cp pellic à lib prolongée 1111

• Xipamide

Lumitens voie orale *

DYSFONCTION ÉRECTILE

VOIE INTRA-CAVERNEUSE : ALPROSTADIL

Caverject pdre et solv p sol inj 458
Caverjectdual voie parentérale *
Edex pdre et solv p sol inj 851

VOIE ORALE

• Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

- Avamafil

Spedra cp 2633

- Sildénafil

Viagra cp pellic 3070

- Tadalafil

Cialis cp pellic 511

- Vardénafil

Levitra cp pellic, cp orodispers 1631

• Yohimbine

Yocoral cp 3254

ÉJACULATION PRÉCOCE : DAPOXÉTINE

Priligy cp pellic 2255

ÉNURÉSIE

DESMOPRESSINE

Minirin voie orale *
MinirinMelt lyoph oral 1815

IMIPRAMINIQUES

Élavil cp pellic 873

EXPLORATION DE LA FONCTION RÉNALE

Minirin sol endonasale, sol inj 1814
Minirin Spray sol endonasale 1813

INFECTIONS URINAIRES

BÊTALACTAMINES : PIVMECILLINAM

Selexid cp pellic 2527

FOSFOMYCINE TROMÉTAMOL

Monuril glés p sol buv 1863
Uridoz glés p sol buv 2992

MACROLIDES : AZITHROMYCINE

Zithromax Monodose cp pellic 3323

NITROFURANTOÏNE

Furadantine gél 1168
Furadoïne voie orale *

QUINOLONES 1re GÉNÉRATION : FLUMÉQUINE

Apurone cp 181

QUINOLONES 2e GÉNÉRATION

• Ciprofloxacine

Uniflox cp pellic séc 2986

• Énoxacine

Enoxor voie orale *

• Loméfloxacine

Décalogiflox cp pellic séc 717
Logiflox cp pellic séc 1668

• Norfloxacine

Noroxine voie orale *

• Ofloxacine

Monoflocet cp pellic 1854

• Péfloxacine

Péflacine Monodose voie orale *

TRIMETHOPRIME

Delprim cp 732

AUTRES ANTIBACTÉRIENS URINAIRES : SULFAMÉTHIZOL

Rufol cp 2486

HOMÉOPATHIE

HoméoCyst granules 1283

INSUFFISANCE RÉNALE

ACIDES AMINÉS

Ketosteril cp enr 1537

ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II

• Irbésartan

Aprovel cp pellic 171

• Losartan

Cozaar cp pellic, cp pellic séc 653

ANTIANÉMIQUES

• Darbépoétine

Aranesp sol inj 185

• Époétine

Binocrit sol inj 349
Eporatio sol inj 937
Mircera sol inj 1822
NeoRecormon sol inj 1938

CHÉLATEURS DU PHOSPHORE

• Acétate de calcium

Phosphosorb cp pellic 2198

• Carbonate de calcium

Calcidia glés p susp buv 426

• **Lanthane**
Fosrenol cp à croquer, pdre orale 1148

• **Sels d'aluminium**
Lithiagel voie orale *

• **Oxyhydroxyde sucroferrique**
Velphoro cp à croquer 3046

• **Sévélamer**
Renagel cp pellic 2383
Renvela cp pellic, pdre p susp buv 2388

ÉPURATION EXTRARÉNALE : DIALYSE PÉRITONÉALE
Extraneal sol p dialyse péritonéale 1023
Selutrio voie parentérale *

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION
• **Captopril**
Captolane voie orale *
Noyada sol buv 2041

• **Lisinopril**
Prinivil voie orale *
Zestril cp, cp séc 3308

• **Ramipril**
Triatec cp, cp séc 2902

MÉDICAMENTS DE L'HYPERKALIÉMIE
Kayexalate pdre p susp buv et rectale 1519
ResiKali pdre p susp buv et rectale 2396

MÉDICAMENTS DE LA LITHIASE URINAIRE

ALCALINISANTS URINAIRES
Alcaphor sol buv 102
Foncitril glés p susp buv 1125

INHIBITEURS DE L'URICOSYNTHÈSE : ALLOPURINOL
Zyloric cp 3373

TIOPRONINE
Acadione voie orale *

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES PRIMITIVES : IMMUNOSUPPRESSEURS

CHLORAMBUCIL
Chloraminophène gél 503

CICLOSPORINE
Néoral caps molle, sol buv 1934
Sandimmun voie orale *

POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE : TOLVAPTAN

Jinarc cp 1497

PROSTATE (CANCER)

(Voir aussi Cancérologie)

ANALOGUES DE LA GnRH
• **Buséréline**
Bigonist voie parentérale *
Suprefact voie nasale *
Suprefact voie parentérale *

• **Goséréline**
Zoladex implant inj 3336

• **Leuproréline**
Eligard pdre et solv p sol inj 876
Enantone LP microsphères et sol LP p us parentér, pdre et solv p susp inj LP, pdre et solv p susp inj 903

• **Triptoréline**
Décapeptyl LP pdre et solv p susp inj à lib prolongée 721
Décapeptyl pdre et solv p sol inj 718

ALKYLANT MOUTARDE AZOTÉE : ESTRAMUSTINE
Estracyt gél 968

ANTAGONISTE DE LA GNRH : DÉGARÉLIX
Firmagon pdre et solv p sol inj 1079

ANTIANDROGÈNES
• **Bicalutamide**
Casodex cp enr 454
Ormandyl Gé cp pellic 2145

• **Cyprotérone**
Androcur cp séc 143
Erapyl Gé cp séc 939

• **Enzalutamide**
Xtandi caps molle, cp pellic 3226

• **Flutamide**
Eulexine voie orale *
Prostadirex Gé voie orale *

• **Nilutamide**
Anandron cp 141

ESTROGÈNE : DIÉTHYLSTILBESTROL
Distilbène cp enr 787

STABILISANTS DU FUSEAU : TAXANES
Jevtana sol à diluer et solv p perf 1492
Taxotere sol à diluer p perf 2771

PROSTATE (HYPERTROPHIE BÉNIGNE)

ALPHABLOQUANT + INHIBITEUR DE LA 5-ALPHA-RÉDUCTASE : TAMSULOSINE + DUTASTÉRIDE
Combodart gél 588

ALPHABLOQUANTS
• **Alfuzosine**
Urion cp pellic 2993
Xatral cp pellic 3198
Xatral LP cp à lib prolongée 3199

• **Doxazosine**
Zoxan LP cp à lib prolongée 3360

• **Prazosine**
Minipress cp séc 1812

• **Silodosine**
Silodyx gél 2564

• **Tamsulosine**
Josir LP gél (µgles à lib prolongée) 1501
Mecir LP cp pellic à lib prolongée 1740
Omexel LP cp pellic à lib prolongée ... 2091
Omix LP gél (µgles à lib prolongée) 2093

INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-RÉDUCTASE
• **Dutastéride**
Avodart caps molle 280

• **Finastéride**
Chibro-Proscar cp pellic 499

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 : TADALAFIL
Cialis cp pellic 5 mg 511

AUTRES MÉDICAMENTS
Permixon gél 2191
Prodinan gél 2275
Tadenan caps molle 2713

TUMEURS SUPERFICIELLES DE VESSIE : BCG-THÉRAPIE

BCG-medac pdre et solv p susp intravésicale 304
Immucyst pdre p susp intravésicale .. 1335

VESSIE INSTABLE

CHLORURE DE TROSPIUM
Ceris cp enr 486

FÉSOTÉRODINE
Toviaz cp à lib prolongée 2887

MIRABÉGRON
Betmiga LP cp à lib prolongée 334

OXYBUTYNINE
Ditropan cp séc 789
Driptane Gé cp séc 818

SOLIFÉNACINE
Vesicare cp pellic 3063

TOLTÉRODINE
Détrusitol cp pellic 763

DIVERS MÉDICAMENTS DE L'APPAREIL URO-GÉNITAL

SPÉCIALITÉS À VISÉE AQUARÉTIQUE
B.O.P. cp enr 383
HoméoDrain granules 1283

GÉNÉRIQUES ET MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

GÉNÉRIQUES

Définition et présentation

Mise à jour : octobre 2017

Définition de la spécialité générique

Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle :
- qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif,
- qui a la même forme pharmaceutique,
- et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées[(1)].

La spécialité de référence (ou spécialité princeps) est une spécialité ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) grâce à un dossier pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique et clinique complet.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de principes actifs sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de l'efficacité et de la sécurité.

L'autorisation de mise sur le marché des spécialités génériques

Les spécialités bénéficient d'une procédure d'autorisation allégée lorsqu'elles sont génériques d'une spécialité autorisée depuis 8 ans au moins en France ou dans un autre pays de l'Union européenne. Elles sont alors dispensées de fournir les études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques habituellement demandées pour l'obtention de l'AMM[(2)]. Lors de la demande d'AMM, elles doivent fournir les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, ainsi que les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence.

La décision d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionne la qualification de générique d'une spécialité[(3)].

Inscription au répertoire des génériques

Après obtention de l'AMM, la spécialité est inscrite au répertoire des spécialités génériques par le directeur général de l'ANSM[(4)]. Cette inscription est nécessaire pour permettre la substitution de la spécialité par le pharmacien. Les décisions d'inscription au répertoire des génériques sont publiées sur le site Internet de l'ANSM.

L'inscription au répertoire des génériques se fait par groupe. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique.

Il peut exister des groupes génériques sans spécialité de référence, lorsque celle-ci est impossible à identifier[(5)].

Peuvent être également inscrites au répertoire des groupes génériques les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Ces spécialités sont identifiées par une décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des autres produits de santé.

Les médicaments à base de plantes et les médicaments à base de substances minérales peuvent désormais être inscrits au répertoire de médicaments génériques[(6)]. Ces médicaments doivent avoir la même composition quantitative et qualitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et une activité thérapeutique équivalente à celle de la spécialité princeps. L'identité de composition est présumée lorsque la substance est conforme à la description des monographies communautaires élaborées par l'Agence européenne des médicaments (médicaments à base de plantes) ou à la description de la pharmacopée (médicaments à base de substances minérales), et qu'elle n'est pas susceptible d'entraîner des différences d'efficacité thérapeutique ou d'effet indésirable. La procédure d'inscription est la même que pour l'ensemble des spécialités génériques[(7)].

L'inscription au répertoire des génériques ne signifie pas nécessairement que la spécialité est commercialisée. Dans certains cas, cette commercialisation est temporairement impossible, la spécialité princeps étant encore couverte par des droits de propriété intellectuelle.

Le répertoire mentionne pour chaque spécialité (princeps ou générique) la présence éventuelle dans sa composition d'excipients à effet notoire[(8)]. Sont qualifiés d'excipients à effet notoire les excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certains utilisateurs[(9)]. La liste des excipients à effet notoire figure en annexe du répertoire. Cette présence doit être prise en compte par le pharmacien en cas de substitution.

La dénomination des génériques

Les médicaments génériques remboursés par l'assurance maladie doivent porter un nom constitué soit de la dénomination commune suivie d'une marque ou du nom du fabricant, soit d'un nom de fantaisie assorti du suffixe Gé [(10)]. Ce suffixe doit figurer dans tous les documents d'information (notice, étiquetage, résumé des caractéristiques du produit) ou promotionnels relatifs à la spécialité.

Le remboursement et le prix des spécialités génériques

Comme toutes les spécialités pharmaceutiques, les génériques doivent être inscrits sur la liste des spécialités remboursables par la Sécurité sociale et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie.

Compte tenu de leur similarité avec la spécialité de référence, la procédure d'inscription est simplifiée, leur service médical rendu étant réputé identique à celui de la spécialité de référence. Ils sont donc dispensés d'examen par la commission de la transparence[(11)].

Leur prix est fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS). Il est en moyenne inférieur de 60 % au prix de la spécialité de référence tel qu'il était au moment de l'arrivée du premier générique. Le prix des spécialités de référence est simultanément baissé de 20 % à l'initiative du CEPS. Par la suite, des baisses de prix concernant les princeps et les génériques interviennent à 18 ou 24 mois ; puis en fonction de l'évolution des dépenses d'Assurance maladie.

Le CEPS peut décider de limiter le remboursement des spécialités d'un groupe générique à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), identique pour toutes les spécialités du même groupe[(12)]. Cette décision est justifiée par la volonté de réduire les dépenses supportées par l'Assurance maladie, pour les groupes où la pénétration des génériques est jugée insuffisante.

Ce TFR est fixé par référence au prix des génériques commercialisés. Le prix de vente au public effectivement pratiqué peut être supérieur au TFR, en particulier pour les médicaments de référence. Il n'existe pas en effet d'obligation d'alignement du prix sur le TFR. Cette situation, bien que relativement rare, peut être constatée pour certaines spécialités. Dans ce cas, la différence entre le prix et le tarif de remboursement reste à la charge de l'assuré social.

La délivrance des génériques par le pharmacien et le droit de substitution

Le pharmacien d'officine peut délivrer un générique dans plusieurs situations :
- le générique a été directement prescrit par le médecin ;
- la prescription a été rédigée en dénomination commune ; à noter que, depuis 2010, la prescription libellée en dénomination commune est obligatoire pour les spécialités figurant dans un groupe générique[13].
- le médecin a prescrit un médicament de référence ou un générique et le pharmacien lui substitue une autre spécialité.

La mise en œuvre du droit de substitution doit respecter certaines règles d'ordre sanitaire et d'ordre économique.

En termes sanitaires[14] :
- la substitution doit se faire au sein du même groupe générique ;
- elle n'est possible que si le médecin ne l'a pas expressément exclue pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur l'ordonnance ;
- lorsqu'il substitue, le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance le médicament effectivement délivré ;
- il doit tenir compte dans la substitution de l'existence éventuelle d'excipient à effet notoire (cf supra).

A noter : la loi de financement de la sécurité sociale pour 2015[15] prévoit d'élargir les possibilités de substitution aux médicaments administrés par voie inhalée en encadrant ces possibilités de substitution. Le prescripteur doit signaler sur l'ordonnance si la prescription est réalisée en initiation de traitement. Le pharmacien ne pourra y substituer un générique que si le prescripteur n'a pas exclu la substitution. Lorsque la délivrance intervient dans la continuité d'un traitement antérieur, la même spécialité doit être délivrée. Le pharmacien doit inscrire sur l'ordonnance le nom de la spécialité délivrée et informer le médecin de cette substitution. L'entrée en vigueur de ces dispositions est subordonnée à la publication d'un décret non publié à la date de mise à jour de ce document.

Sur le plan économique[16], la substitution ne doit pas entraîner pour l'Assurance maladie une dépense supérieure à celle qu'aurait entraînée la délivrance du générique le plus cher au sein de ce groupe.

Afin d'accélérer la pénétration des génériques sur le marché français, la dispense d'avance de frais totale ou partielle (tiers payant) consentie aux assurés, ainsi qu'aux bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire, est subordonnée à l'acceptation par ces derniers de la délivrance d'un médicament générique, sauf dans les groupes génériques soumis au tarif forfaitaire de responsabilité ou lorsqu'il existe des génériques commercialisés dans le groupe dont le prix est supérieur ou égal à celui du princeps[17]. Cette procédure a été étendue à l'ensemble du territoire par l'accord national UNCAM/syndicats du 6 mai 2012. Les objectifs de pénétration des génériques par DC et par département sont définis par un accord conclu chaque année entre l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie) et les syndicats représentatifs des pharmaciens.

---

(1) Art. L.5121-1 du code de la Santé publique (CSP).
(2) Art. R.5121-28 du CSP.
(3) Art. R.5121-5 du CSP.
(4) Art. L.5121-10 du CSP.
(5) Art. R.5126-6 du CSP.
(6) Art. L.5121-1, 5e, b, du CSP issu de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2015.
(7) Décret no 2016-469 du 14 avril 2016 portant dispositions relatives à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités dont le principe actif est d'origine végétale ou minérale.
(8) Art. R.5121-8, 2e al. du CSP.
(9) Art. R.5121-1, 8° al. du CSP.
(10) Art. L.162-17-1 et R.163-7 III du code de la sécurité sociale (CSS) ; arrêté du 13 mars 1997 pris pour l'application de l'article L.162-17-1 du code de la sécurité sociale et relatif au suffixe de la dénomination de fantaisie des spécialités génériques.
(11) Art. R.163-3 du CSS.
(12) Art. L.162-16 du CSS.
(13) Art. L.5125-23 du CSP.
(14) Art. L.5125-23 du CSP.
(15) Art. L.5125-23-2 et L.5125-23-4 du CSP.
(16) Art. L.162-16 du CSS.
(17) Art. L.162-16-7 du CSS.

Liste des groupes génériques

Sources : Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM et Journal officiel, dernière mise à jour intégrée du 19 octobre 2017

L'inscription au répertoire des génériques ne préjuge pas de la commercialisation effective des spécialités inscrites.
Celle-ci dépend notamment de la date d'expiration effective des droits de propriété intellectuelle de la spécialité princeps.

DÉNOMINATION : MAJUSCULES
PRINCEPS : gras
DCI : italique
(excipient à effet notoire)
(TFR) : tarif forfaitaire de responsabilité

ABACAVIR (SULFATE D') équivalant à ABACAVIR 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ABACAVIR DEXTREG 300 mg cp pellic séc
- ABACAVIR SANDOZ 300 mg cp pellic séc
- **ZIAGEN 300 mg cp pellic**

ABACAVIR (SULFATE D') équivalant à ABACAVIR 600 mg + LAMIVUDINE 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN 600 mg/300 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé s)
- ABACAVIR/LAMIVUDINE EG 600 mg/300 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé s)
- ABACAVIR/LAMIVUDINE MYLAN PHARMA 600 mg/300 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé s)
- ABACAVIR/LAMIVUDINE PHAROS 600 mg/300 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))
- ABACAVIR/LAMIVUDINE SANDOZ 600 mg/300 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé s)
- ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA 600 mg/300 mg cp pellic
- ABAMIPHARM 600 mg/300 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé s)
- **KIVEXA 600 mg/300 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))**

ACAMPROSATE CALCIQUE 333 mg, voie orale, comprimé enrobé gastro-résistant

- ACAMPROSATE BIOGARAN 333 mg cp pellic gastrorésis
- ACAMPROSATE REF 333 mg cp pellic gastrorésis
- ACAMPROSATE SET 333 mg cp pellic gastrorésis
- **AOTAL 333 mg cp enr gastrorésis**

ACARBOSE 50 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- ACARBOSE ARROW LAB 50 mg cp
- ACARBOSE BIOGARAN 50 mg cp
- ACARBOSE EG 50 mg cp
- ACARBOSE MYLAN 50 mg cp
- ACARBOSE SANDOZ 50 mg cp
- ACARBOSE ZENTIVA 50 mg cp
- **GLUCOR 50 mg cp**

ACARBOSE 100 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- ACARBOSE ARROW LAB 100 mg cp
- ACARBOSE BIOGARAN 100 mg cp séc
- ACARBOSE EG 100 mg cp
- ACARBOSE MYLAN 100 mg cp séc
- ACARBOSE SANDOZ 100 mg cp
- ACARBOSE ZENTIVA 100 mg cp séc
- **GLUCOR 100 mg cp séc**

ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D') équivalant à ACEBUTOLOL 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ACEBUTOLOL ALMUS 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL ARROW 200 mg cp pellic (lactose)

- ACEBUTOLOL BIOGARAN 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL CRISTERS 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL EG 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL MYLAN 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL RANBAXY 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL RATIOPHARM 200 mg cp enr
- ACEBUTOLOL SANDOZ 200 mg cp enr
- ACEBUTOLOL TEVA 200 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL ZENTIVA 200 mg cp pellic (amidon de blé, lactose)
- ACEBUTOLOL ZYDUS 200 mg cp pellic (lactose)
- **SECTRAL 200 mg cp pellic (amidon de blé, lactose)**

ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D') équivalant à ACEBUTOLOL 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ACEBUTOLOL ARROW 400 mg cp pellic séc (lactose)
- ACEBUTOLOL BIOGARAN 400 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL CRISTERS 400 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL EG 400 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL MYLAN 400 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL RANBAXY 400 mg cp pellic (lactose)
- ACEBUTOLOL RATIOPHARM 400 mg cp enr
- ACEBUTOLOL SANDOZ 400 mg cp enr
- ACEBUTOLOL TEVA 400 mg cp pellic séc (lactose)
- ACEBUTOLOL ZENTIVA 400 mg cp pellic (amidon de blé, lactose)
- ACEBUTOLOL ZYDUS 400 mg cp pellic (lactose)
- **SECTRAL 400 mg cp pellic (amidon de blé, lactose)**

ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D') équivalant à ACEBUTOLOL 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération prolongée

- ACEBUTOLOL ZENTIVA LP 500 mg cp pellic LP
- **SECTRAL LP 500 mg cp pellic LP**

ACECLOFENAC 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ACECLOFENAC ACCORD 100 mg cp pellic
- ACECLOFENAC BIOGARAN 100 mg cp pellic
- ACECLOFENAC EG 100 mg cp pellic
- ACECLOFENAC EG LABO 100 mg cp pellic
- ACECLOFENAC MYLAN 100 mg cp pellic
- **CARTREX 100 mg cp pellic**

ACETYLCYSTEINE 200 mg, voie orale, granulés pour solution buvable

- ACETYLCYSTEINE BIOGARAN CONSEIL 200 mg pdre p sol buv en sachet (jaune orangé S (E110), saccharose)
- ACETYLCYSTEINE EG 200 mg pdre p sol buv en sachet-dose (jaune orangé S (E110), saccharose)
- ACETYLCYSTEINE EG LABO CONSEIL sans sucre 200 mg pdre p sol buv sachet-dose (jaune orangé S (E110), aspartam, sorbitol)
- ACETYLCYSTEINE MYLAN 200 mg pdre p sol buv en sachet-dose (jaune orangé S (E110), saccharose)
- ACETYLCYSTEINE TEVA CONSEIL 200 mg pdre p sol buv en sachet-dose sans sucre (jaune orangé S (E110), sorbitol)
- **FLUIMUCIL ACETYLCYSTEINE 200 mg glé p sol buv en sachet sans sucre expectorant (aspartam, sorbitol)**

ACETYLLEUCINE 500 mg, voie orale, comprimé

- ACETYLLEUCINE BIOGARAN 500 mg cp
- ACETYLLEUCINE MYLAN 500 mg cp
- ACETYLLEUCINE TEVA 500 mg cp
- ACETYLLEUCINE ZENTIVA 500 mg cp
- TANGANIL 500 mg cp (amidon de blé)
- **TANGANILPRO 500 mg cp (amidon de blé)**

ACICLOVIR 200 mg, voie orale, comprimé

- ACICLOVIR ALMUS 200 mg cp
- ACICLOVIR ARROW 200 mg cp
- ACICLOVIR ARROW LAB 200 mg cp
- ACICLOVIR BIOGARAN 200 mg cp (lactose)
- ACICLOVIR CRISTERS 200 mg cp
- ACICLOVIR EG 200 mg cp
- ACICLOVIR MYLAN 200 mg cp (lactose)
- ACICLOVIR RANBAXY 200 mg cp
- ACICLOVIR SANDOZ 200 mg cp (lactose)
- ACICLOVIR TEVA 200 mg cp
- ACICLOVIR ZENTIVA 200 mg cp
- ACICLOVIR ZYDUS 200 mg cp
- **ZOVIRAX 200 mg cp (lactose)**

ACICLOVIR 800 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- ACICLOVIR ARROW 800 mg cp
- ACICLOVIR ARROW LAB 800 mg cp
- ACICLOVIR BGR 800 mg cp
- ACICLOVIR BIOGARAN 800 mg cp
- ACICLOVIR CRISTERS 800 mg cp
- ACICLOVIR EG 800 mg cp
- ACICLOVIR MYLAN 800 mg cp
- ACICLOVIR TEVA 800 mg cp
- ACICLOVIR ZENTIVA 800 mg cp
- **ZOVIRAX 800 mg cp**

ACICLOVIR 5 %, voie cutanée, crème

- ACICLOVIR ALMUS 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR ARROW 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR BIOGARAN 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR CRISTERS 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR EG 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR MYLAN 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR RATIOPHARM 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR RPG 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR SANDOZ 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR TEVA 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR TEVA CONSEIL 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR ZENTIVA 5 % crème (propylèneglycol)
- ACICLOVIR ZYDUS 5 % crème (propylèneglycol)
- **ACTIVIR 5 % crème (alcool cétostéarylique, propylèneglycol)**
- **ZOVIRAX 5 % crème en tube de 10 g (propylèneglycol)**

ACICLOVIR 250 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- ACICLOVIR HIKMA 250 mg pdre p sol p perf (sodium)
- ACICLOVIR MYLAN 250 mg pdre p sol inj IV (sodium)
- **ZOVIRAX 250 mg pdre p sol inj IV (sodium)**

ACICLOVIR 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- ACICLOVIR HIKMA 500 mg pdre p sol p perf (sodium)
- ACICLOVIR MYLAN 500 mg pdre p sol inj IV (sodium)
- **ZOVIRAX 500 mg pdre p sol inj IV (sodium)**

ACIDE FOLIQUE 5 mg, voie orale, comprimé

- ACIDE FOLIQUE ARROW 5 mg cp (lactose)
- ACIDE FOLIQUE CCD 5 mg cp
- ACIDE FOLIQUE MYLAN 5 mg cp (lactose)
- ACIDE FOLIQUE TORRENT 5 mg cp (lactose)
- **SPECIAFOLDINE 5 mg cp**

ACIDE FUSIDIQUE 2 %, voie cutanée, crème

- ACIDE FUSIDIQUE ARROW 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- ACIDE FUSIDIQUE BGR 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- ACIDE FUSIDIQUE BIOGARAN 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- ACIDE FUSIDIQUE EG 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- ACIDE FUSIDIQUE IDETEC 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- ACIDE FUSIDIQUE MYLAN 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- ACIDE FUSIDIQUE SANDOZ 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)
- **FUCIDINE 2 % crème (alcool cétylique, butylhydroxyanisole, sorbate de potassium)**

ACIDE GADOTERIQUE 0,5 mmol/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- CLARISCAN 0,5 mmol/ml sol inj
- DOTAGITA 0,5 mmol/ml sol inj
- **DOTAREM 0,5 mmol/ml sol inj**

ACIDE GADOTÉRIQUE 0,5 mmol/ml, voie intraveineuse, solution injectable en seringue préremplie

- CLARISCAN 0,5 mmol/ml sol inj en seringue préremplie
- **DOTAREM 0,5 mmol/ml sol inj en seringue préremplie**

ACIDE TIAPROFENIQUE 100 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- ACIDE TIAPROFENIQUE ARROW 100 mg cp séc (lactose)
- ACIDE TIAPROFENIQUE EG 100 mg cp séc (lactose)
- ACIDE TIAPROFENIQUE ZENTIVA 100 mg cp séc (lactose)
- FLANID 100 mg cp séc
- **SURGAM 100 mg cp séc**

ACIDE TIAPROFENIQUE 200 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- FLANID 200 mg cp séc
- **SURGAM 200 mg cp séc**

ACIDE TRANEXAMIQUE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **EXACYL 500 mg cp pellic (amidon de blé, saccharose)**
- SPOTOF 500 mg cp pellic (amidon de blé, saccharose)

ACIDE TRANEXAMIQUE 1 g/10 ml, voie orale, solution buvable (TFR)

- **EXACYL 1 g/10 ml sol buv**
- SPOTOF 1 g/10 ml sol buv

ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE BIOGARAN 250 mg cp pellic (glucose)
- ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE GERDA 250 mg cp pellic (glucose)
- ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE INOPHARM 250 mg cp pellic (glucose)
- ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE MYLAN 250 mg cp pellic (glucose)
- ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE TEVA 250 mg cp pellic (glucose)
- **DELURSAN 250 mg cp pellic (glucose)**

ACIDE ZOLEDRONIQUE MONOHYDRATE équivalant à ACIDE ZOLEDRONIQUE 4 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- ACIDE ZOLEDRONIQUE ACTAVIS 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE BIOGARAN 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE FRESENIUS KABI 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE HOSPIRA 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE MEDAC 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE MYLAN 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE PANPHARMA 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE SYNTHON 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE TEVA 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE TORRENT 4 mg/5 ml sol diluer p perf
- **ZOMETA 4 mg/5 ml sol diluer p perf**

ACIDE ZOLEDRONIQUE MONOHYDRATE équivalant à ACIDE ZOLEDRONIQUE 4 mg/100 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- ACIDE ZOLEDRONIQUE BIOGARAN 4 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE HOSPIRA 4 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE MEDAC 4 mg/100 ml sol p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE MYLAN 4 mg/100 ml sol p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE PHARMAKI GENERICS 4 mg/100 ml sol p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE SANDOZ 4 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE ZENTIVA LAB 4 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- **ZOMETA 4 mg/100 ml sol p perf**

ACIDE ZOLEDRONIQUE MONOHYDRATE équivalant à ACIDE ZOLEDRONIQUE 5 mg, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- ACIDE ZOLEDRONIQUE BIOGARAN 5 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE FAIR-MED 5 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE HOSPIRA 5 mg/100 ml sol p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE MYLAN 5 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE SANDOZ 5 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- ACIDE ZOLEDRONIQUE SEACROSS 5 mg/100 ml sol p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE SYNTHON 5 mg/100 ml sol p perf
- ACIDE ZOLEDRONIQUE TEVA PHARMA 5 mg sol p perf en flacon
- ACIDE ZOLEDRONIQUE ZENTIVA 5 mg/100 ml sol p perf
- **ACLASTA 5 mg sol p perf (sodium)**

ADAPALENE 0,1 %, voie cutanée, crème

- ADAPALENE TEVA 0,1 % crème (parahydroxybenzoate de méthyle)
- ADAPALENE ZENTIVA 0,1 % crème (parahydroxybenzoate de méthyle)
- **DIFFERINE 0,1 % crème (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)**

ADAPALENE 0,1 %, voie cutanée, gel

- ADAPALENE ZENTIVA 0,1 % gel (parahydroxybenzoate de méthyle, propylèneglycol)
- **DIFFERINE 0,1 % gel p appl cutanée (parahydroxybenzoate de méthyle, propylèneglycol)**

ADENOSINE 3 mg/1 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- **ADENOSCAN 30 mg/10 ml sol p perf IV (sodium)**
- ADENOSINE PANPHARMA 30 mg/10 ml sol p perf (sodium)

ADENOSINE 6 mg/2 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- ADENOSINE MEDAC 6 mg/2 ml sol inj (sodium)
- ADENOSINE PANPHARMA 6 mg/2 ml sol inj (sodium)
- **KRENOSIN 6 mg/2 ml sol inj (sodium)**

ADRENALINE (TARTRATE D') équivalant à ADRENALINE 150 microgrammes, voie intramusculaire, solution injectable en stylo pré-rempli

- EMERADE 150 µg sol inj en stylo prérempli (métabisulfite de sodium)
- **EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml sol inj en stylo prérempli (métabisulfite de sodium)**

ADRENALINE (TARTRATE D') équivalant à ADRENALINE 300 microgrammes, voie intramusculaire, solution injectable en stylo pré-rempli

- EMERADE 300 µg sol inj en stylo prérempli (métabisulfite de sodium)
- **EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml sol inj en stylo prérempli (métabisulfite de sodium)**

ALENDRONATE MONOSODIQUE 10 mg équivalant à ACIDE ALENDRONIQUE 10 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- ACIDE ALENDRONIQUE ARROW 10 mg cp (lactose)
- ALENDRONATE TEVA 10 mg cp
- **FOSAMAX 10 mg cp (lactose)**

ALENDRONATE MONOSODIQUE TRIHYDRATE 70 mg, voie orale, comprimé

- ACIDE ALENDRONIQUE ALTER 70 mg cp pellic
- ACIDE ALENDRONIQUE ARROW 70 mg cp (lactose)
- ACIDE ALENDRONIQUE ARROW LAB 70 mg cp
- ACIDE ALENDRONIQUE BIOGARAN 70 mg cp (lactose)
- ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS 70 mg cp
- ACIDE ALENDRONIQUE EG 70 mg cp (lactose)
- ACIDE ALENDRONIQUE EVOLUGEN 70 mg cp (lactose)
- ACIDE ALENDRONIQUE MYLAN 70 mg cp (lactose)
- ACIDE ALENDRONIQUE PHR LAB 70 mg cp
- ACIDE ALENDRONIQUE RANBAXY 70 mg cp
- ACIDE ALENDRONIQUE SANDOZ 70 mg cp (lactose)
- ACIDE ALENDRONIQUE TEVA SANTE 70 mg cp
- ACIDE ALENDRONIQUE ZYDUS 70 mg cp
- **FOSAMAX 70 mg cp (lactose)**

ALENDRONATE MONOSODIQUE TRIHYDRATE équivalant à ACIDE ALENDRONIQUE 70 mg + CHOLECALCIFEROL 2800 UI - ALENDRONATE DE SODIUM MONOHYDRATE équivalant à ACIDE ALENDRONIQUE 70 mg + CHOLECALCIFEROL 2800 UI, voie orale, comprimé

- ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) PHARMATHEN 70 mg/2800 UI cp (lactose, saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) ZENTIVA 70 mg/2800 UI cp (lactose, saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 ARROW 70 mg/2800 UI cp (lactose, saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 TEVA SANTE 70 mg/2800 UI cp (saccharose)
- **FOSAVANCE 70 mg/2800 UI cp (lactose, saccharose)**

ALENDRONATE MONOSODIQUE TRIHYDRATE équivalant à ACIDE ALENDRONIQUE 70 mg + CHOLECALCIFEROL 5600 UI - ALENDRONATE DE SODIUM MONOHYDRATE équivalant à ACIDE ALENDRONIQUE 70 mg + CHOLECALCIFEROL 5600 UI, voie orale, comprimé

- ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) PHARMATHEN 70 mg/5600 UI cp (lactose, saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) ZENTIVA 70 mg/5600 UI cp (lactose, saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 ARROW 70 mg/5600 UI cp (lactose, saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 TEVA SANTE 70 mg/5600 UI cp (saccharose)
- ACIDE ALENDRONIQUE/VITD3 SANDOZ 70 mg/5600 UI cp (saccharose)
- **FOSAVANCE 70 mg/5600 UI cp (lactose, saccharose)**

ALFUZOSINE (CHLORHYDRATE D') 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération prolongée

- **XATRAL LP 5 mg cp pellic LP (huile de ricin hydrogénée)**

ALFUZOSINE (CHLORHYDRATE D') 10 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- ALFUZOSINE BIOGARAN LP 10 mg cp pellic LP
- ALFUZOSINE CRISTERS LP 10 mg cp LP (lactose)
- ALFUZOSINE EG LP 10 mg cp LP (lactose)
- ALFUZOSINE EVOLUGEN LP 10 mg cp pellic LP[a]
- ALFUZOSINE MYLAN LP 10 mg cp LP (lactose)
- ALFUZOSINE RPG LP 10 mg cp LP (lactose)
- ALFUZOSINE SANDOZ LP 10 mg cp LP (lactose)
- ALFUZOSINE TEVA SANTE LP 10 mg cp LP (lactose)
- ALFUZOSINE ZENTIVA LP 10 mg cp LP (huile de ricin hydrogénée)
- ALFUZOSINE ZYDUS LP 10 mg cp LP (lactose)
- **XATRAL LP 10 mg cp LP (huile de ricin hydrogénée)**

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

ALGINATE DE SODIUM 0,5 g + BICARBONATE DE SODIUM 0,267 g, voie orale, suspension buvable en sachet (TFR)

- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM ARROW 500 mg/267 mg pour 10 ml susp buv en sachet (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BGR 500 mg/267 mg pour 10 ml susp buv en sachet (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN 0,5 g/0,267 g susp buv en sachet-dose (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM MOTIMA 500 mg/267 mg pour 10 ml susp buv en sachet-dose (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM MYLAN CONSEIL sans sucre 500 mg/267 mg susp buv en sachet menthe édulcoré à la sacchar (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM MYLAN susp buv en sachet (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ 500 mg/267 mg susp buv en sachet (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ CONSEIL 500 mg/267 mg susp buv en sachet menthe sans sucre édulcorée à la sacch (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg/267 mg susp buv en sachet (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- **GAVISCON susp buv en sachet (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)**
- **GAVISCONELL susp buv sachet-dose menthe sans sucre (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)**
- MAALOX REFLUX ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM 500 mg/267 mg susp buv en sachet menthe sans sucre édulcoré saccharine (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)

ALGINATE DE SODIUM 50 mg/ml + BICARBONATE DE SODIUM 26,70 mg/ml, voie orale, suspension buvable en flacon (TFR)

- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN 250 mg/133,5 mg p 5 ml susp buv en sachet-dose (éthanol, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM H3 SANTE 250 mg/133,5 mg p 5 ml susp buv en flacon (éthanol, sodium)
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ 250 mg/133,5 mg p 5 ml susp buv en flacon (éthanol, sodium)
- **GAVISCON susp buv en flacon (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)**

ALLOPURINOL 100 mg, voie orale, comprimé

- ALLOPURINOL ARROW 100 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL BIOGARAN 100 mg cp
- ALLOPURINOL CRISTERS 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL EG 100 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL ISOMED 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL MYLAN 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL PHR LAB 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL RANBAXY 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL SANDOZ 100 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL SET 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL TEVA 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL ZENTIVA 100 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL ZYDUS 100 mg cp (lactose)
- **ZYLORIC 100 mg cp (lactose)**

ALLOPURINOL 200 mg, voie orale, comprimé

- ALLOPURINOL ARROW 200 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL BIOGARAN 200 mg cp
- ALLOPURINOL CRISTERS 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL EG 200 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL ISOMED 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL MYLAN 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL PHR LAB 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL RANBAXY 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL RATIOPHARM 200 mg caps (huile de soja, huile d'arachide, lécithine de soja, sorbitol)
- ALLOPURINOL SANDOZ 200 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL SET 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL TEVA 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL ZENTIVA 200 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL ZYDUS 200 mg cp (lactose)
- **ZYLORIC 200 mg cp (lactose)**

ALLOPURINOL 300 mg, voie orale, comprimé

- ALLOPURINOL ARROW 300 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL BIOGARAN 300 mg cp
- ALLOPURINOL CRISTERS 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL EG 300 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL MYLAN 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL PHR LAB 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL RANBAXY 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL SANDOZ 300 mg cp (amidon de blé, lactose)
- ALLOPURINOL SET 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL TEVA 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL ZENTIVA 300 mg cp (lactose)
- ALLOPURINOL ZYDUS 300 mg cp (lactose)
- **ZYLORIC 300 mg cp (lactose)**

ALMOTRIPTAN (D,L-HYDROGENOMALATE DE) équivalant à ALMOTRIPTAN 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ALMOGRAN 12,5 mg cp pellic**
- ALMOTRIPTAN ARROW 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN BIOGARAN 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN EG 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN MYLAN 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN MYPLIX 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN SANDOZ 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN TEVA 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN ZENTIVA 12,5 mg cp pellic
- ALMOTRIPTAN ZYDUS 12,5 mg cp pellic

ALPRAZOLAM 0,25 mg, voie orale, comprimé sécable

- ALPRAZOLAM ALTER 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM ARROW 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM BIOGARAN 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM CRISTERS 0,25 mg cp séc (lactose, sodium)
- ALPRAZOLAM EG 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM EVOLUGEN 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM ISOMED 0,25 mg cp séc (lactose, sodium)
- ALPRAZOLAM MYLAN 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM SANDOZ 0,25 mg cp séc (lactose)

- ALPRAZOLAM TEVA 0,25 mg cp séc (lactose, sodium)
- ALPRAZOLAM ZENTIVA 0,25 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM ZYDUS 0,25 mg cp séc (lactose)
- **XANAX 0,25 mg cp séc (lactose)**

ALPRAZOLAM 0,50 mg, voie orale, comprimé sécable

- ALPRAZOLAM ALTER 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM ARROW 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM BIOGARAN 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM CRISTERS 0,50 mg cp séc (jaune orangé S (E110), lactose, sodium)
- ALPRAZOLAM EG 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM EVOLUGEN 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM ISOMED 0,50 mg cp séc (jaune orangé S (E110), lactose, sodium)
- ALPRAZOLAM MYLAN 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM SANDOZ 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM TEVA 0,50 mg cp séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- ALPRAZOLAM ZENTIVA 0,50 mg cp séc (lactose)
- ALPRAZOLAM ZYDUS 0,50 mg cp séc (lactose)
- **XANAX 0,50 mg cp séc (lactose)**

ALPRAZOLAM 1 mg, voie orale, comprimé sécable

- ALPRAZOLAM MYLAN 1 mg cp séc (lactose)
- **XANAX 1 mg cp séc (lactose)**

ALPROSTADIL 0,5 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- ALPROSTADIL INTSEL CHIMOS 0,5 mg/ml sol inj
- ALPROSTADIL PANPHARMA 0,5 mg/ml sol inj
- **PROSTINE VR 0,5 mg/ml sol inj**

ALVERINE (CITRATE D') 60 mg + SIMETICONE 300 mg, voie orale, capsulle molle

- ALVERINE/SIMETICONE A.C.P 60 mg/300 mg caps molle
- ALVERINE/SIMETICONE EURATLANTIC COSMEPHARM 60 mg/300 mg caps molle
- ALVERINE/SIMETICONE MAYOLY SPINDLER 60 mg/300 mg caps molle
- DOLOSPASMYL 60 mg/300 mg caps molle
- **METEOSPASMYL caps molle**

AMBROXOL (CHLORHYDRATE D') 30 mg, voie orale, comprimé sécable

- AMBROXOL ARROW 30 mg cp (lactose)
- AMBROXOL BIOGARAN CONSEIL 30 mg cp séc (lactose)
- AMBROXOL EG LABO CONSEIL 30 mg cp séc (lactose)
- AMBROXOL MYLAN 30 mg cp (lactose)
- AMBROXOL TEVA CONSEIL 30 mg cp (lactose)
- MUXOL 30 mg cp (lactose)
- **SURBRONC 30 mg cp séc expectorant ambroxol (lactose)**
- VICKS 30 mg cp séc expectorant ambroxol (lactose)

AMBROXOL (CHLORHYDRATE D') 0,6 %, voie orale, solution buvable

- AMBROXOL AEROCID 0,6 % sol buv (glycérol, sorbitol)
- AMBROXOL ARROW 0,6 % sol buv (glycérol, sorbitol)
- AMBROXOL BIOGARAN CONSEIL 0,6 % sol buv sans sucre édulcorée au sorbitol (glycérol, sorbitol)
- AMBROXOL EG LABO CONSEIL 0,6 % sol buv (glycérol, sorbitol)
- AMBROXOL MYLAN 0,6 % sol buv (glycérol, sorbitol)
- AMBROXOL SANDOZ CONSEIL 0,6 % sol buv sans sucre édulcorée à la saccharine sodique (sorbitol)
- AMBROXOL TEVA CONSEIL 0,6 % sol buv (glycérol, sorbitol)
- **SURBRONC sol buv expectorant ambroxol sans sucre (glycérol, sorbitol)**
- VICKS 0,6 % sol buv expectorant ambroxol (glycérol, sorbitol)

AMILORIDE (CHLORHYDRATE D') 5 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 50 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- AMILORIDE HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/50 mg cp (laque aluminique de jaune orangé S, lactose)
- CHLORHYDRATE D'AMILORIDE/HYDROCHLOROTHIAZIDE RPG 5 mg/50 mg cp séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- **MODURETIC cp séc (laque aluminique de jaune orangé S, lactose)**

AMIODARONE (CHLORHYDRATE D') 200 mg, voie orale, comprimé sécable

- AMIODARONE ALMUS 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE ALTER 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE ARROW 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE BIOGARAN 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE CRISTERS 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE EG 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE ISOMED 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE MYLAN 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE RANBAXY 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE SANDOZ 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE TEVA 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE ZENTIVA 200 mg cp séc (lactose)
- AMIODARONE ZYDUS 200 mg cp séc (lactose)
- **CORDARONE 200 mg cp séc (lactose)**

AMIODARONE (CHLORHYDRATE D') équivalant à AMIODARONE 150 mg, voie intraveineuse, solution injectable en ampoule

- AMIODARONE AGUETTANT 50 mg/ml sol inj (alcool benzylique)
- **CORDARONE 150 mg/3 ml sol inj en ampoule IV (alcool benzylique)**

AMISULPRIDE 100 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- AMISULPRIDE ARROW 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE BIOGARAN 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE CRISTERS 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE EG 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE MYLAN 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE MYLAN PHARMA 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE SANDOZ 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE TEVA 100 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE ZENTIVA 100 mg cp séc (lactose)
- **SOLIAN 100 mg cp séc (lactose)**

AMISULPRIDE 200 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- AMISULPRIDE ARROW 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE BIOGARAN 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE CRISTERS 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE EG 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE IVAX 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE MYLAN 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE MYLAN PHARMA 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE RATIOPHARM 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE SANDOZ 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE TEVA 200 mg cp séc (lactose)
- AMISULPRIDE ZENTIVA 200 mg cp séc (lactose)
- **SOLIAN 200 mg cp séc (lactose)**

AMISULPRIDE 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- AMISULPRIDE ARROW 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE BIOGARAN 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE CRISTERS 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE EG 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE IVAX 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE MYLAN 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE MYLAN PHARMA 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE SANDOZ 400 mg cpr pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE TEVA 400 mg cp pellic séc (lactose)
- AMISULPRIDE ZENTIVA 400 mg cp pellic séc (lactose)
- **SOLIAN 400 mg cp pellic séc (lactose)**

AMISULPRIDE 100 mg/ml, voie orale, solution buvable

- AMISULPRIDE AUDEN 100 mg/ml sol buv (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- **SOLIAN 100 mg/ml sol buv (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbate de potassium)**

AMLODIPINE (BESILATE D') 5 mg, voie orale, gélule

- AMLODIPINE ALMUS 5 mg gél
- AMLODIPINE ALTER 5 mg gél
- AMLODIPINE ARROW 5 mg gél
- AMLODIPINE ARROW GENERIQUES 5 mg gél
- AMLODIPINE BIOGARAN 5 mg gél
- AMLODIPINE BOUCHARA-RECORDATI 5 mg gél
- AMLODIPINE CHEMICAL FARMA 5 mg gél (amidon de maïs)
- AMLODIPINE CRISTERS 5 mg gél
- AMLODIPINE EG 5 mg gél
- AMLODIPINE EVOLUGEN 5 mg gél
- AMLODIPINE EVOLUGEN PHARMA 5 mg gél
- AMLODIPINE ISOMED 5 mg gél
- AMLODIPINE MYLAN 5 mg gél
- AMLODIPINE PFIZER 5 mg gél
- AMLODIPINE PHR LAB 5 mg gél
- AMLODIPINE RANBAXY 5 mg gél
- AMLODIPINE SANDOZ 5 mg gél
- AMLODIPINE TEVA 5 mg gél
- AMLODIPINE ZENTIVA 5 mg gél
- AMLODIPINE ZYDUS 5 mg gél
- **AMLOR 5 mg gél**
- VIVACIDOL 5 mg gél

AMLODIPINE (BESILATE D') 10 mg, voie orale, gélule

- AMLODIPINE ALMUS 10 mg gél
- AMLODIPINE ALTER 10 mg gél
- AMLODIPINE ARROW 10 mg gél
- AMLODIPINE ARROW GENERIQUES 10 mg gél
- AMLODIPINE BIOGARAN 10 mg gél
- AMLODIPINE BOUCHARA-RECORDATI 10 mg gél
- AMLODIPINE CHEMICAL FARMA 10 mg gél (amidon de maïs)
- AMLODIPINE CRISTERS 10 mg gél
- AMLODIPINE EG 10 mg gél
- AMLODIPINE EVOLUGEN 10 mg gél
- AMLODIPINE EVOLUGEN PHARMA 10 mg gél
- AMLODIPINE ISOMED 10 mg gél
- AMLODIPINE MYLAN 10 mg gél
- AMLODIPINE PFIZER 10 mg gél
- AMLODIPINE PHR LAB 10 mg gél
- AMLODIPINE RANBAXY 10 mg gél (jaune orangé S (E110))
- AMLODIPINE SANDOZ 10 mg gél
- AMLODIPINE TEVA 10 mg gél
- AMLODIPINE ZENTIVA 10 mg gél
- AMLODIPINE ZYDUS 10 mg gél (jaune orangé S (E110))
- **AMLOR 10 mg gél**
- VIVACIDOL 10 mg gél

AMLODIPINE (BESILATE D') équivalant à AMLODIPINE 5 mg + ATORVASTATINE CALCIQUE TRIHYDRATEE équivalant à ATORVASTATINE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- AMLODIPINE/ATORVASTATINE PFIZER 5 mg/10 mg cp pellic
- **CADUET 5 mg/10 mg cp pellic**

AMLODIPINE (BESILATE D') équivalant à AMLODIPINE 10 mg + ATORVASTATINE CALCIQUE TRIHYDRATEE équivalant à ATORVASTATINE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- AMLODIPINE/ATORVASTATINE PFIZER 10 mg/10 mg cp pellic
- **CADUET 10 mg/10 mg cp pellic**

AMLODIPINE (BESILATE D') équivalant à AMLODIPINE 5 mg + VALSARTAN 160 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- AMLODIPINE/VALSARTAN MYLAN 5 mg/160 mg cp pellic
- AMLODIPINE/VALSARTAN TEVA 5 mg/160 mg cp pellic (lactose)
- AMLODIPINE/VALSARTAN ZENTIVA 5 mg/160 mg cp pellic (sorbitol)
- **EXFORGE 5 mg/160 mg cp pellic**

AMLODIPINE (BESILATE D') équivalant à AMLODIPINE 5 mg + VALSARTAN 80 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- AMLODIPINE/VALSARTAN MYLAN 5 mg/80 mg cp pellic
- AMLODIPINE/VALSARTAN TEVA 5 mg/80 mg cp pellic (lactose)
- AMLODIPINE/VALSARTAN ZENTIVA 5 mg/80 mg cp pellic (sorbitol)
- **EXFORGE 5 mg/80 mg cp pellic**

AMLODIPINE (BESILATE D') équivalant à AMLODIPINE 10 mg + VALSARTAN 160 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- AMLODIPINE/VALSARTAN MYLAN 10 mg/160 mg cp pellic
- AMLODIPINE/VALSARTAN TEVA 10 mg/160 mg cp pellic (lactose)
- AMLODIPINE/VALSARTAN ZENTIVA 10 mg/160 mg cp pellic (sorbitol)
- **EXFORGE 10 mg/160 mg cp pellic**

AMOROLFINE (CHLORHYDRATE D') équivalant à AMOROLFINE 5 g/100 ml, voie cutanée, vernis à ongles médicamenteux

- AMOROLFINE ARROW 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE BGR 5 % vernis ongl médic
- AMOROLFINE BIOGARAN 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE BIOGARAN CONSEIL 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE CLL 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE CLL PHARMA 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE CRISTERS 5 % vernis ongl médicamenteux

- AMOROLFINE EG 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE EG LABO CONSEIL 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE MYLAN 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE MYLAN CONSEIL 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE PIERRE FABRE 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE RANBAXY 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE SANDOZ 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE SANDOZ CONSEIL 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE SG-PHARM 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE SUBSTILAB 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE TEVA 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE URGO 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE ZENTIVA 5 % vernis ongl médicamenteux
- AMOROLFINE ZYDUS 5 % vernis ongl médicamenteux
- LAMOROFANE 5 % vernis ongl médicamenteux
- **LOCERYL 5 % vernis ongl médicamenteux**
- LOCERYLPRO 5 % vernis ongl médicamenteux
- ONYCOSOL 5 % vernis ongl médicamenteux
- UNGUISAL 5 % vernis ongl médicamenteux

AMOXICILLINE 125 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- AMOXICILLINE ARROW 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE BIOGARAN 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE CRISTERS 125 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)
- AMOXICILLINE EG 125 mg/5 ml pdre p susp buv (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE MYLAN 125 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE MYLAN PHARMA 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE SANDOZ 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE TEVA SANTE 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine, sodium)
- AMOXICILLINE ZYDUS 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- BACTOX 125 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (aspartam, sodium)
- **CLAMOXYL 125 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine,sodium)**

AMOXICILLINE 250 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- AMODEX 250 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)
- AMOXICILLINE ALMUS 250 mg/5 ml pdre p susp buv (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE ARROW 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE BIOGARAN 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE CRISTERS 250 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)
- AMOXICILLINE EG 250 mg/5 ml pdre p susp buv (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE MYLAN 250 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE MYLAN PHARMA 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE SANDOZ 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE TEVA SANTE 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE ZENTIVA 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine, sodium)
- AMOXICILLINE ZYDUS 250 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)
- BACTOX 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- **CLAMOXYL 250 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine, sodium)**

AMOXICILLINE 500 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- AMODEX 500 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)
- AMOXICILLINE ALMUS 500 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE ARROW 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE BIOGARAN 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE CRISTERS 500 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)
- AMOXICILLINE EG 500 mg/5 ml pdre p susp buv (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE MYLAN 500 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (glucose, saccharose, sodium, sorbitol)
- AMOXICILLINE MYLAN PHARMA 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE RPG 500 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE SANDOZ 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE TEVA SANTE 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE ZENTIVA 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine, sodium)
- AMOXICILLINE ZYDUS 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, sodium)
- BACTOX 500 mg/5 ml pdre p susp buv en flacon (aspartam, sodium)
- **CLAMOXYL 500 mg/5 ml pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine, sodium)**

AMOXICILLINE 250 mg, voie orale, gélule

- AMOXICILLINE AUROBINDO 250 mg gél (azorubine (E122))
- **CLAMOXYL 250 mg gél**

AMOXICILLINE 500 mg, voie orale, gélule (TFR)

- AMODEX 500 mg gél
- AMOXICILLINE ACTAVIS 500 mg gél
- AMOXICILLINE ALMUS 500 mg gél
- AMOXICILLINE ALTER 500 mg gél
- AMOXICILLINE ARROW 500 mg gél
- AMOXICILLINE ARROW LAB 500 mg gél (azorubine (E122))
- AMOXICILLINE BIOGARAN 500 mg gél
- AMOXICILLINE CRISTERS 500 mg gél (jaune de quinoléïne, laque aluminique de rouge cochenille)
- AMOXICILLINE EG 500 mg gél
- AMOXICILLINE EG LABO 500 mg gél (jaune de quinoléïne, rouge allura ac (E129))
- AMOXICILLINE MYLAN 500 mg gél
- AMOXICILLINE MYLAN PHARMA 500 mg gél
- AMOXICILLINE PANPHARMA 500 mg gél
- AMOXICILLINE RANBAXY 500 mg gél (azorubine (E122), jaune orangé S (E110), rouge cochenille A (E124))
- AMOXICILLINE RATIOPHARM 500 mg gél
- AMOXICILLINE SANDOZ 500 mg gél
- AMOXICILLINE TEVA 500 mg gél
- AMOXICILLINE ZENTIVA 500 mg gél
- AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 500 mg gél
- AMOXICILLINE ZYDUS 500 mg gél
- AMOXICILLINE ZYDUS FRANCE 500 mg gél (rouge Allura AC (E129))
- BACTOX 500 mg gél
- **CLAMOXYL 500 mg gél**
- NELMAUBERT 500 mg gél

AMOXICILLINE 1 g, voie orale, comprimé dispersible (TFR)

- AMODEX 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE ALTER 1 g cp dispers (lactose, sodium)
- AMOXICILLINE ARROW 1 g cp pellic dispers (aspartam, sorbitol)
- AMOXICILLINE BIOGARAN 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE DEXTREG 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE EG 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE EG LABO 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE MYLAN 1 g cp dispers
- AMOXICILLINE MYLAN PHARMA 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE RANBAXY 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE SANDOZ 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE TEVA 1 g cp dispers
- AMOXICILLINE TEVA SANTE 1 g cp dispers (lactose, sodium)
- AMOXICILLINE ZENTIVA 1 g cp pellic dispers (aspartam, maltodextrine, sorbitol)
- AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 1 g cp dispers (aspartam)
- AMOXICILLINE ZYDUS FRANCE 1 g cp dispers (aspartam)
- **CLAMOXYL 1 g cp dispers (aspartam)**

AMOXICILLINE 1 g, voie orale, poudre pour suspension buvable en sachet (TFR)

- **CLAMOXYL 1 g pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine, sodium)**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 100 mg par ml + ACIDE CLAVULANIQUE 12,5 mg par ml NOURRISSONS, voie orale, poudre pour suspension buvable

- AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE ZYDUS FRANCE 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon nourrisson (maltodextrine, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ALMUS 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ARROW 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BGR 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BIOGARAN 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE CRISTERS 100 mg/12,5 mg/ml pdre pr susp buv en flacon nourrisson (glucose)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE EG 100 mg/12,5 mg/ml pdre susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE GSK 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon nourrisson (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE RANBAXY 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon nourrisson (maltodextrine, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA SANTE 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon nourrisson (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon nourrisson (maltodextrine, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA K.S 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon nourrisson (glucose, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA LAB 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine, sodium)
- **AUGMENTIN 100 mg/12,5 mg p ml pdre p susp buv Nour (aspartam, maltodextrine, sodium)**
- **CIBLOR 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv nourrisson (aspartam, maltodextrine)**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 100 mg par ml + ACIDE CLAVULANIQUE 12,5 mg par ml ENFANTS, voie orale, poudre pour suspension buvable en flacon

- AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE ZYDUS FRANCE 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (maltodextrine, potassium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ALMUS 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ARROW 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BGR 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BIOGARAN 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, maltodextrine, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE CRISTERS 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (glucose, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE EG LABO 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE GSK 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MEDIPHA SANTE 100 mg/12,5 mg pdre p susp buv en flacon enfant (aspartam, maltodextrine, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE RANBAXY 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (maltodextrine, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA SANTE 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (aspartam, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (maltodextrine, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA K.S 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant (glucose, potassium, sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA LAB 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, maltodextrine, sodium)
- **AUGMENTIN 100 mg/12,5 mg p ml pdre p susp buv Enf (aspartam, maltodextrine, sodium)**
- **CIBLOR 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv enfant (aspartam, maltodextrine, sodium)**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 500 mg + ACIDE CLAVULANIQUE 62,5 mg ADULTES, voie orale, comprimé pelliculé

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ALMUS 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ARROW 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BGR 500 mg/62,5 mg cp pellic adultes
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BIOGARAN 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE CRISTERS 500 mg/62,5 mg cp pellicul adulte (sodium)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE EG 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE GSK 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MEDIPHA SANTE 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE RANBAXY 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA SANTE 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA K.S 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA LAB 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZYDUS FRANCE 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte
- **AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg cp pellic**
- **CIBLOR 500 mg/62,5 mg cp pellic adulte**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 1 g + ACIDE CLAVULANIQUE 125 mg ADULTES, voie orale, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ALMUS 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (maltodextrine, potassium, saccharose)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ARROW 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (aspartam, glucose, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BGR 1 g/125 mg pdre p susp buv sachet-dose adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BIOGARAN 1 g/125 mg pdre p susp buv adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE CRISTERS 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (maltodextrine, potassium, saccharose)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE EG 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE GSK 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MEDIPHA SANTE 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (aspartam, glucose, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE RANBAXY 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (maltodextrine, potassium, saccharose)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 1 g/125 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (maltodextrine, potassium, saccharose)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA SANTE 1 g/125 mg pdre p susp buv sachet-dose adulte (aspartam)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA K.S 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (maltodextrine, potassium, saccharose)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZENTIVA LAB 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (aspartam, maltodextrine)
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE ZYDUS 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (aspartam, maltodextrine)
- **AUGMENTIN 1 g/125 mg pdre p susp buv (aspartam, maltodextrine)**
- **CIBLOR 1 g/125 mg pdre p susp buv adulte (aspartam, maltodextrine)**
- SINCLAV 1 g/125 mg pdre p susp buv en sachet-dose adulte (maltodextrine, saccharose)

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 500 mg + ACIDE CLAVULANIQUE 50 mg NOURRISSONS ET ENFANTS, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 500 mg/50 mg pdre p sol inj/p perf IV
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA 500 mg/50 mg pdre p sol inj IV enfant nourrisson
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 500 mg/50 mg pdre p sol inj/p perf IV enfant nourrisson
- **AUGMENTIN 500 mg/50 mg pdre p sol inj/p perf IV**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 1 g + ACIDE CLAVULANIQUE 100 mg ENFANTS, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 1 g/100 mg pdre p sol inj/p perf IV
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA 1 g/100 mg pdre p sol inj IV enfant
- **AUGMENTIN 1 g/100 mg pdre p sol inj IV enfant (AMM abrogée le 17/08/2015)**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 500 mg + ACIDE CLAVULANIQUE 100 mg ADULTES, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA 500 mg/100 mg pdre p sol inj IV adulte
- **AUGMENTIN 500 mg/100 mg pdre p sol inj IV adulte (AMM archivée le 07/05/2011)**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 1 g + ACIDE CLAVULANIQUE 200 mg ADULTES, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 1 g/200 mg pdre p sol inj/p perf IV adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA 1 g/200 mg pdre p sol inj IV adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 1 g/200 mg pdre p sol inj/p perf IV adulte
- **AUGMENTIN 1 g/200 mg pdre p sol inj/p perf IV**

AMOXICILLINE + CLAVULANATE DE POTASSIUM équivalant à AMOXICILLINE 2 g + ACIDE CLAVULANIQUE 200 mg ADULTES, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN 2 g/200 mg pdre p sol p perf adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA 2 g/200 mg pdre p sol inj IV adulte
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 2 g/200 mg pdre p sol p perf adulte
- **AUGMENTIN 2 g/200 mg pdre p sol p perf adulte**

AMYLMETACRESOL 0,6 mg + ALCOOL DICHLORO-2,4-BENZYLIQUE 1,2 mg + CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE 2 mg, voie orale, pastille

- HUMEX LIDOCAINE/ALCOOL DICHLOROBENZYLIQUE/AMYLMETACRESOL 2 mg/1,2 mg/0,6 mg past mal de gorge menthe (glucose, saccharose)
- HUMEX LIDOCAINE/ALCOOL DICHLOROBENZYLIQUE/AMYLMETACRESOL 2 mg/1,2 mg/0,6 mg past mal de gorge menthe glaciale sans sucre (isomalt, maltitol)
- HUMEX LIDOCAINE/ALCOOL DICHLOROBENZYLIQUE/AMYLMETACRESOL 2 mg/1,2 mg/0,6 mg past mal de gorge miel citron (isomalt, jaune orangé (E110), maltitol)
- HUMEX LIDOCAINE/ALCOOL DICHLOROBENZYLIQUE/AMYLMETACRESOL 2 mg/1,2 mg/0,6 mg past mal de gorge miel citron sans sucre (isomalt, jaune orangé (E110), maltitol)
- **STREPSILS lidocaïne past (glucose, saccharose)**

ANASTROZOLE 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ANASTROZOLE ACCORD 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE ALMUS 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE ALTER 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE ARROW 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE BIOGARAN 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE BLUEFISH 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE CRISTERS 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE EG 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE EVOLUGEN 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE GERDA 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE ISOMED 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE MYLAN 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE RANBAXY 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE SANDOZ 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE TEVA 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE ZENTIVA 1 mg cp pellic (lactose)
- ANASTROZOLE ZYDUS 1 mg cp pellic (lactose)
- **ARIMIDEX 1 mg cp pellic (lactose)**

ARIPIPRAZOLE 5 mg, voie orale, comprimé

- **ABILIFY 5 mg cp (lactose)**
- ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 5 mg cp
- ARIPIPRAZOLE CRISTERS 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE EG 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE FOCUS 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE MYLAN PHARMA 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE SANDOZ 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE TEVA 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 5 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZYDUS 5 mg cp (aspartam)

ARIPIPRAZOLE 10 mg, voie orale, comprimé

- **ABILIFY 10 mg cp (lactose)**
- ARIPIPRAZOLE BGR 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE CRISTERS 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE EG 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE FOCUS 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE SANDOZ 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE TEVA 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 10 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZYDUS 10 mg cp (aspartam)

ARIPIPRAZOLE 10 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- **ABILIFY 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)**
- ARIPIPRAZOLE BGR 10 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg cp orodispers (fructose)
- ARIPIPRAZOLE EG 10 mg cp orodispers (lactose)
- ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE SANDOZ 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ARIPIPRAZOLE TEVA 10 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 10 mg cp orodispers (lactose)

ARIPIPRAZOLE 15 mg, voie orale, comprimé

- ABILIFY 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE BGR 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg cp
- ARIPIPRAZOLE CRISTERS 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE EG 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE FOCUS 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE MYLAN PHARMA 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE SANDOZ 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE TEVA 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 15 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZYDUS 15 mg cp (aspartam)

ARIPIPRAZOLE 15 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- ABILIFY 15 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ARIPIPRAZOLE BGR 15 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg cp orodispers (fructose)
- ARIPIPRAZOLE EG 15 mg cp orodispers (lactose)
- ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE SANDOZ 15 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ARIPIPRAZOLE TEVA 15 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 15 mg cp orodispers (lactose)

ARIPIPRAZOLE 30 mg, voie orale, comprimé

- ABILIFY 30mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE FOCUS 30 mg cp (lactose)
- ARIPIPRAZOLE MYLAN PHARMA 30 mg cp (maltose)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 30 mg cp (lactose)

ARIPIPRAZOLE 30 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- ABILIFY 30mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg cp orodispers (aspartam)
- ARIPIPRAZOLE SANDOZ 30 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ARIPIPRAZOLE ZENTIVA 30 mg cp orodispers (lactose)

ARTICAINE (CHLORHYDRATE D') 40 mg/ml + ADRENALINE (TARTRATE D') équivalant à 0,01 mg/ml d'ADRENALINE, voie dentaire, solution injectable à usage dentaire

- ORABLOC ADRENALINEE AU 1/100 000 40 mg/ml sol inj (métabisulfite de sodium, sodium)
- SEPTANEST ADRENALINEE AU 1/100 000 40 mg/ml sol inj p us dent (disulfite de sodium)

ARTICAINE (CHLORHYDRATE D') 40 mg/ml + ADRENALINE (TARTRATE D') équivalant à 0,02 mg/ml d'ADRENALINE, voie dentaire, solution injectable à usage de

- ORABLOC ADRENALINEE AU 1/200 000 40 mg/ml sol inj (métabisulfite de sodium, sodium)
- SEPTANEST ADRENALINEE AU 1/200 000 40 mg/ml sol inj p us dent (disulfite de sodium)

ATAZANAVIR (SULFATE D') équivalant à ATAZANAVIR 150 mg, voie orale, gélule

- ATAZANAVIR MYLAN 150 mg gél (lactose)
- REYATAZ 150 mg gél (lactose)

ATAZANAVIR (SULFATE D') équivalant à ATAZANAVIR 200 mg, voie orale, gélule

- ATAZANAVIR MYLAN 200 mg gél
- REYATAZ 200 mg gél (lactose)

ATAZANAVIR (SULFATE D') équivalant à ATAZANAVIR 300 mg, voie orale, gélule

- ATAZANAVIR MYLAN 300 mg gél (lactose)
- REYATAZ 300 mg gél (lactose)

ATENOLOL 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- ATENOLOL ACCORD HEALTHCARE 50 mg cp séc
- ATENOLOL ARROW 50 mg cp pellic séc (lactose)
- ATENOLOL BIOGARAN 50 mg cp séc
- ATENOLOL EG 50 mg cp séc (lactose)
- ATENOLOL EVOLUGEN 50 mg cp pellic séc
- ATENOLOL MYLAN 50 mg cp pellic séc
- ATENOLOL RPG 50 mg cp séc
- ATENOLOL SANDOZ 50 mg cp pellic séc (lactose)
- ATENOLOL TEVA 50 mg cp pellic séc (lactose)
- ATENOLOL ZENTIVA 50 mg cp séc
- ATENOLOL ZYDUS 50 mg cp pellic séc (lactose)
- BETATOP 50 mg cp pellic séc
- TENORMINE 50 mg cp pellic séc

ATENOLOL 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- ATENOLOL ACCORD HEALTHCARE 100 mg cp séc
- ATENOLOL ARROW 100 mg cp pellic séc (lactose)
- ATENOLOL BIOGARAN 100 mg cp séc
- ATENOLOL EG 100 mg cp séc (lactose)
- ATENOLOL EVOLUGEN 100 mg cp pellic séc
- ATENOLOL MYLAN 100 mg cp pellic séc
- ATENOLOL RPG 100 mg cp séc
- ATENOLOL SANDOZ 100 mg cp pellic séc (amidon, lactose)
- ATENOLOL SFDB 100 mg cp séc
- ATENOLOL TEVA 100 mg cp pellic séc (lactose)
- ATENOLOL ZENTIVA 100 mg cp séc
- ATENOLOL ZYDUS 100 mg cp pellic séc (lactose)
- TENORMINE 100 mg cp enr séc

ATENOLOL 50 mg + NIFEDIPINE 20 mg, voie orale, gélule

- ATENOLOL/NIFEDIPINE BIOGARAN 50 mg/20 mg gél (lactose)
- ATENOLOL/NIFEDIPINE MYLAN 50 mg/20 mg gél (lactose)
- ATENOLOL/NIFEDIPINE SANDOZ 50 mg/20 mg gél (lactose)
- PITELOL 50 mg/20 mg gél (lactose)
- TENORDATE gél (lactose)

ATORVASTATINE CALCIQUE TRIHYDRATEE équivalant à ATORVASTATINE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé ou à croquer

- ATORCIUM 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ACCORD 10 mg cp pellic (lactose, saccharose)
- ATORVASTATINE ALMUS 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ALTER 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW GENERIQUES 10 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- ATORVASTATINE ARROW LAB 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE BGR 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE BIOGARAN 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE CRISTERS 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EG 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EG LABO 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EVOLUGEN PHARMA 10 mg cp pellic (lactose, sodium)
- ATORVASTATINE ISOMED 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE KRKA 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE PFIZER 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE RANBAXY 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE TEVA SANTE 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE TORRENT 10 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 10 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg cp pellic
- BONTEFEL 10 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 10 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 10 mg cp à croquer (aspartam)

ATORVASTATINE CALCIQUE TRIHYDRATEE équivalant à ATORVASTATINE 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ATORCIUM 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ACCORD 20 mg cp pellic (lactose, saccharose)
- ATORVASTATINE ALMUS 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ALTER 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW GENERIQUES 20 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- ATORVASTATINE ARROW LAB 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE BGR 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE BIOGARAN 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE CRISTERS 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EG 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EG LABO 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EVOLUGEN PHARMA 20 mg cp pellic (lactose, sodium)
- ATORVASTATINE ISOMED 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE KRKA 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE MYLAN 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE MYLAN PHARMA 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE PFIZER 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE RANBAXY 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ATORVASTATINE TEVA SANTE 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE TORRENT 20 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 20 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg cp pellic
- BONTEFEL 20 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 20 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 20 mg cp à croquer (aspartam)

ATORVASTATINE CALCIQUE TRIHYDRATEE équivalant à ATORVASTATINE 40 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ATORCIUM 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ACCORD 40 mg cp pellic (lactose, saccharose)
- ATORVASTATINE ALMUS 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ALTER 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW GENERIQUES 40 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- ATORVASTATINE ARROW LAB 40 mg cp pellic (sodium)
- ATORVASTATINE BGR 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE BIOGARAN 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE CRISTERS 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EG 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EG LABO 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EVOLUGEN PHARMA 40 mg cp pellic (lactose, sodium)
- ATORVASTATINE ISOMED 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE KRKA 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE MYLAN 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE PFIZER 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE RANBAXY 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE SANDOZ 40 mg cp pellic quadriséc (lactose)
- ATORVASTATINE TEVA SANTE 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE TORRENT 40 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 40 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg cp pellic
- BONTEFEL 40 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 40 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 40 mg cp à croquer (AMM archivée le 04/10/2013)

ATORVASTATINE CALCIQUE TRIHYDRATEE équivalant à ATORVASTATINE 80 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ATORVASTATINE ACCORD 80 mg cp pellic (lactose, saccharose)
- ATORVASTATINE ALMUS 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ARROW GENERIQUES 80 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- ATORVASTATINE BGR 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE BIOGARAN 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE CRISTERS 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EG 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EG LABO 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE EVOLUGEN 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE EVOLUGEN PHARMA 80 mg cp pellic (lactose, sodium)
- ATORVASTATINE ISOMED 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE KRKA 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE MYLAN 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE MYLAN PHARMA 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE PFIZER 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE RANBAXY 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE SANDOZ 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE TEVA SANTE 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE TORRENT 80 mg cp pellic
- ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 80 mg cp pellic (lactose)
- ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 80 mg cp pellic
- BONTEFEL 80 mg cp pellic (lactose)
- TAHOR 80 mg cp pellic (lactose)

ATOSIBAN (ACETATE) équivalant à ATOSIBAN 6,75 mg/0,9 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- ATOSIBAN EVER PHARMA 6,75 mg/0,9 ml sol inj
- ATOSIBAN PANPHARMA 6,75 mg/0,9 ml sol inj
- ATOSIBAN STRAGEN 6,75 mg/0,9 ml sol inj
- ATOSIBAN SUN 6,75 mg/0,9 ml sol inj
- TRACTOCILE 6,75 mg/0,9 ml sol inj

ATOSIBAN (ACETATE) équivalant à ATOSIBAN 37,5 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- ATOSIBAN ACCORD 37,5 mg/5 ml sol diluer p perf
- ATOSIBAN EVER PHARMA 37,5 mg/5 ml sol diluer p perf
- ATOSIBAN PANPHARMA 37,5 mg/5 ml sol diluer p perf
- ATOSIBAN STRAGEN 37,5 mg/5 ml sol diluer p perf

- ATOSIBAN SUN 37,5 mg/5 ml sol diluer p perf
- **TRACTOCILE 37,5 mg/5 ml sol diluer p perf**

ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL (CHLORHYDRATE DE) 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ATOVAQUONE/PROGUANIL BIOGARAN 62,5 mg/25 mg cp pellic enfant
- ATOVAQUONE/PROGUANIL SANDOZ 62,5 mg/25 mg cp pellic enfant
- ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 62,5 mg/25 mg cp pellic enfant
- ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA 62,5 mg/25 mg cp pellic enfant
- **MALARONE 62,5 mg/25 mg cp pellic enfant**

ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL (CHLORHYDRATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ATOVAQUONE/PROGUANIL BIOGARAN 250 mg/100 mg cp pellic
- ATOVAQUONE/PROGUANIL EG 250 mg/100 mg cp pellic
- ATOVAQUONE/PROGUANIL MYLAN 250 mg/100 mg cp pellic (lactose)
- ATOVAQUONE/PROGUANIL SANDOZ 250 mg/100 mg cp pellic
- ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg cp pellic
- ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 250 mg/100 mg cp pellic
- ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA 250 mg/100 mg cp pellic
- **MALARONE 250 mg/100 mg cp pellic**

ATRACURIUM (BESILATE D') 10 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (AMPOULE de 2,5 ml)

- ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml sol inj[a]
- **TRACRIUM 25 mg/2,5 ml (1%) sol inj en ampoule**

a) AVERTISSEMENT : la présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

ATRACURIUM (BESILATE D') 10 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (AMPOULE de 5 ml)

- ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml sol inj[a]
- **TRACRIUM 50 mg/5 ml (1%) sol inj en ampoule**

a) AVERTISSEMENT : la présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

ATRACURIUM (BESILATE D') 10 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (AMPOULE de 25 ml)

- ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml sol inj[a]
- **TRACRIUM 250 mg/25 ml sol inj**

a) AVERTISSEMENT : la présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

AZATHIOPRINE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- AZATHIOPRINE EG 50 mg cp pellic
- AZATHIOPRINE TEVA 50 mg cp pellic (lactose)
- **IMUREL 50 mg cp pellic (lactose)**

AZATHIOPRINE 50 mg, voie orale, comprimé sécable

- AZATHIOPRINE MYLAN 50 mg cp pellic séc
- **IMUREL 50 mg cp séc (AMM abrogée le 09/04/2009)**

AZITHROMYCINE (DIHYDRATE) équivalant à AZITHROMYCINE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé (ZITHROMAX 250 mg)

- AZITHROMYCINE ARROW 250 mg cp pellic
- AZITHROMYCINE BIOGARAN 250 mg cp pellic (lactose)
- AZITHROMYCINE CRISTERS 250 mg cp pellic (lactose)
- AZITHROMYCINE EG 250 mg cp pellic (lécithine de soja)
- AZITHROMYCINE EVOLUGEN 250 mg cp pellic
- AZITHROMYCINE KRKA 250 mg cp pellic
- AZITHROMYCINE MYLAN 250 mg cp pellic (lécithine de soja)
- AZITHROMYCINE PFIZER 250 mg cp pellic (lactose)
- AZITHROMYCINE RANBAXY 250 mg cp pellic (amidon prégélatinisé)
- AZITHROMYCINE RATIOPHARM 250 mg cp pellic (lécithine de soja)
- AZITHROMYCINE SANDOZ 250 mg cp pellic (lécithine de soja)
- AZITHROMYCINE TEVA 250 mg cp pellic (lactose)
- AZITHROMYCINE ZENTIVA 250 mg cp pellic (lactose)
- AZITHROMYCINE ZYDUS 250 mg cp pellic (lactose)
- **ZITHROMAX 250 mg cp pellic (lactose)**

AZITHROMYCINE (DIHYDRATE) équivalant à AZITHROMYCINE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé (ZITHROMAX MONODOSE 250 mg)

- AZITHROMYCINE MONODOSE SANDOZ 250 mg cp pellic (lécithine de soja)
- **ZITHROMAX MONODOSE 250 mg cp pellic (lactose)**

BACLOFENE 10 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- BACLOFENE ZENTIVA 10 mg cp séc (lactose)
- **LIORESAL 10 mg cp séc (amidon de blé)**

BACLOFENE 0,05 mg/ml, voie intrathécale, solution injectable en ampoule

- BACLOFENE AGUETTANT 0,05 mg/ml sol inj pour voie intrathécale en ampoule
- BACLOFENE SUN 0,05 mg/ml sol inj (sodium)
- **LIORESAL 0,05 mg/1 ml sol inj intrathécale (sodium)**

BACLOFENE 10 mg/5 ml, voie intrathécale, solution injectable pour perfusion en ampoule

- BACLOFENE AGUETTANT 2 mg/ml sol p perf pour voie intrathécale en ampoule
- BACLOFENE SUN 10 mg/5 ml sol p perf (sodium)
- **LIORESAL 10 mg/5 ml sol inj p perf intrathécale**

BACLOFENE 10 mg/20 ml, voie intrathécale, solution injectable pour perfusion en ampoule

- BACLOFENE AGUETTANT 0,5 mg/ml sol p perf pour voie intrathécale en ampoule
- BACLOFENE MALLINCKRODT 0,5 mg/ml sol inj/p perf (sodium)
- BACLOFENE SUN 10 mg/20 ml sol p perf (sodium)
- **LIORESAL 10 mg/20 ml sol inj p perf intrathécale (sodium)**

BECLOMETASONE (DIPROPIONATE DE) 400 microgrammes/ml, voie inhalée, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

- BECLOMETASONE CHIESI 400 µg/1 ml susp p inhal par nébuliseur
- BECLOMETASONE TEVA 400 µg/1 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- **BECLOSPIN 400 µg/1 ml susp p inhal p nébulis**

BECLOMETASONE (DIPROPIONATE DE) 800 microgrammes/ml, voie inhalée, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

- BECLOMETASONE CHIESI 800 µg/2 ml susp p inhal par nébuliseur
- BECLOMETASONE TEVA 800 µg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- **BECLOSPIN 800 µg/2 ml susp p inhal p nébulis**

BENAZEPRIL (CHLORHYDRATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- BENAZEPRIL ARROW 5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL EG 5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL TEVA SANTE 5 mg cp pellic séc (lactose)
- **BRIEM 5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)**
- **CIBACENE 5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)**

BENAZEPRIL (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- BENAZEPRIL ARROW 10 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL EG 10 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL MYLAN 10 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL TEVA SANTE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- **BRIEM 10 mg cp pellic (huile de ricin, lactose)**
- **CIBACENE 10 mg cp pellic (huile de ricin, lactose)**

BENAZEPRIL (CHLORHYDRATE DE) 10 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- BENAZEPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 10 mg/12,5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 10 mg/12,5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)
- BENAZEPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 10 mg/12,5 mg cp pellic séc (lactose)
- **BRIAZIDE 10 mg/12,5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)**
- **CIBADREX 10 mg/12,5 mg cp pellic séc (huile de ricin, lactose)**

BETAHISTINE (DICHLORHYDRATE DE) 8 mg, voie orale, comprimé

- BETAHISTINE ACCORD 8 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE ARROW 8 mg cpr (lactose)
- BETAHISTINE BIOGARAN 8 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE BIPHAR 8 mg cp
- BETAHISTINE BOUCHARA RECORDATI 8 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE EG 8 mg cpr (lactose)
- BETAHISTINE MYLAN 8 mg cp
- BETAHISTINE REF 8 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE RPG 8 mg cp
- BETAHISTINE ZENTIVA 8 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE ZYDUS 8 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE ZYDUS FRANCE 8 mg cp
- **SERC 8 mg cp**

BETAHISTINE (DICHLORHYDRATE DE) 24 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- BETAHISTINE ARROW 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE BIOGARAN 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE BIPHAR 24 mg cp
- BETAHISTINE BOUCHARA RECORDATI 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE EG 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE MYLAN 24 mg cp
- BETAHISTINE RANBAXY 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE SANDOZ 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE TEVA 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE ZENTIVA 24 mg cp (lactose)
- BETAHISTINE ZYDUS FRANCE 24 mg cp
- **BETASERC 24 mg cp**

BETAINE (CITRATE DE) ANHYDRE 1,89 g, voie orale, comprimé effervescent

- CITRATE DE BETAINE ARROW 1,89 g cp efferv (saccharose, sodium)
- CITRATE DE BETAINE CRISTERS 1,89 g cp efferv (saccharose, sodium)
- CITRATE DE BETAINE MYLAN 1,89 g cp efferv (saccharose, sodium)
- **CITRATE DE BETAINE RATIOPHARM CONSEIL 1,89 g cp efferv (AMM archivée le 27/12/2015)**

BETAINE (CITRATE DE) ANHYDRE 2 g, voie orale, comprimé effervescent SANS SUCRE

- CITRATE DE BETAINE BIOGARAN 2 g cp efferv (sodium)
- CITRATE DE BETAINE BIOGARAN CONSEIL 2 g cp efferv (sodium)
- **CITRATE DE BETAINE UPSA 2 g cp efferv sans sucre citron (sodium)**

BETAMETHASONE (DIPROPRIONATE DE) équivalant à BETAMETHASONE 0,050 g, voie cutanée, crème

- BETAMETHASONE BIOGARAN 0,05 % crème (alcool cétostéarylique, chlorocrésol)
- **DIPROSONE 0,05 % crème (alcool cétostéarylique, chlorocrésol)**

BETAMETHASONE 0,05 %, voie orale, solution buvable en gouttes

- BETAMETHASONE ARROW 0,05 % sol buv en gte (propylèneglycol, saccharose, sorbitol)
- BETAMETHASONE BIOGARAN 0,05 % sol buv en gte (propylèneglycol, saccharose, sorbitol)
- BETAMETHASONE EG 0,05 % sol buv en gte (saccharose, sorbitol)
- BETAMETHASONE ZENTIVA 0,05 % sol buv en gte (propylèneglycol, saccharose, sorbitol)
- **CELESTENE 0,05 % sol buv en gouttes (propylèneglycol, saccharose, sorbitol)**

BETAMETHASONE 2 mg, voie orale, comprimé dispersible sécable (TFR)

- BETAMETHASONE ARROW 2 mg cp dispers séc (aspartam, lactose)
- BETAMETHASONE BIOGARAN 2 mg cp dispers séc (aspartam, lactose)
- BETAMETHASONE EG 2 mg cp dispers séc (aspartam, lactose)
- BETAMETHASONE ZENTIVA 2 mg cp dispers séc (aspartam, lactose)
- **CELESTENE 2 mg cp dispers séc (aspartam, lactose)**

BETAXOLOL (CHLORHYDRATE DE) 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- BETAXOLOL BIOGARAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- BETAXOLOL EG 20 mg cp pellic séc (lactose)
- BETAXOLOL MG PHARMA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- BETAXOLOL MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- BETAXOLOL SANDOZ 20 mg cp pellic séc (lactose)
- BETAXOLOL TEVA SANTE 20 mg cp pellic séc (lactose)
- **KERLONE 20 mg cp pellic séc (lactose)**
- RAGON 20 mg cp pellic séc (lactose)
- RONALOL 20 mg cp pellic séc (lactose)

BICALUTAMIDE 50 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- BICALUTAMIDE ACCORD 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ALMUS 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ALTER 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ARROW 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ARROW LAB 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE BIOGARAN 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE CRISTERS 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE EG 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE EVOLUGEN 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ISOMED 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE KABI 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE MYLAN 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE PHR LAB 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE RANBAXY 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE SANDOZ 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE TEVA 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ZENTIVA 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ZYDUS 50 mg cp pellic (lactose)
- BICALUTAMIDE ZYDUS FRANCE 50 mg cp pellic (lactose)
- **CASODEX 50 mg cp enr (lactose)**
- ORMANDYL 50 mg cp pellic (lactose)

BICALUTAMIDE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- BICALUTAMIDE KABI 150 mg cp pellic (lactose)
- **CASODEX 150 mg cp pellic (AMM archivée le 07/05/2011)**

BIMATOPROST 0,1 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution

- BIMATOPROST EG 0,1 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BIMATOPROST MYLAN PHARMA 0,1 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BIMATOPROST SANDOZ 0,1 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BIMATOPROST TEVA 0,1 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **LUMIGAN 0,1 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

BIMATOPROST 0,3 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution

- BIMATOPROST EG 0,3 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BIMATOPROST MYLAN PHARMA 0,3 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BIMATOPROST SANDOZ 0,3 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **LUMIGAN 0,3 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

BIMATOPROST 0,3 mg/ml + TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 5 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution

- BIMATOPROST/TIMOLOL TEVA 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

BISACODYL 5 mg, voie orale, comprimé enrobé gastro-résistant

- BISACODYL CRISTERS 5 mg cp enr gastrorésis (lactose, saccharose)
- BISACODYL INOPHARM 5 mg cp enr gastrorésis (lactose, saccharose)
- BISACODYL SANDOZ CONSEIL 5 mg cp enr gastrorésis (lactose, saccharose)
- **DULCOLAX 5 mg cp enr gastrorésis (huile de ricin, lactose, saccharose)**
- JEROMAS 5 mg cp enr gastrorésis (lactose, saccharose)

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 1,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- BISOCE 1,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL ARROW GENERIQUES 1,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL BGR 1,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL CRISTERS 1,25 mg cp
- BISOPROLOL EG 1,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL MYLAN 1,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL QUIVER 1,25 mg cp
- BISOPROLOL RANBAXY 1,25 mg cp
- BISOPROLOL SANDOZ 1,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL TEVA SANTE 1,25 mg cp
- BISOPROLOL ZYDUS FRANCE 1,25 mg cp
- **CARDENSIEL 1,25 mg cp pellic**
- **CARDIOCOR 1,25 mg cp pellic**

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- BISOCE 2,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ACCORD HEALTHCARE 2,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ACTAVIS 2,5 mg cp séc (lactose)
- BISOPROLOL ARROW GENERIQUES 2,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL BGR 2,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL CRISTERS 2,5 mg cp séc
- BISOPROLOL EG 2,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL KRKA 2,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL MYLAN 2,5 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL QUIVER 2,5 mg cp séc
- BISOPROLOL RANBAXY 2,5 mg cp séc
- BISOPROLOL SANDOZ 2,5 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg cp séc
- BISOPROLOL ZENTIVA LAB 2,5 mg cp séc (lactose)
- BISOPROLOL ZYDUS FRANCE 2,5 mg cp séc
- **CARDENSIEL 2,5 mg cp pellic séc**
- **CARDIOCOR 2,5 mg cp pellic séc**

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 3,75 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- BISOCE 3,75 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ARROW GENERIQUES 3,75 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL BGR 3,75 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL CRISTERS 3,75 mg cp
- BISOPROLOL EG 3,75 mg cp pellic
- BISOPROLOL MYLAN 3,75 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL QUIVER 3,75 mg cp
- BISOPROLOL RANBAXY 3,75 mg cp
- BISOPROLOL SANDOZ 3,75 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL TEVA SANTE 3,75 mg cp
- **CARDENSIEL 3,75 mg cp pellic séc**
- **CARDIOCOR 3,75 mg cp pellic séc (AMM archivée le 07/05/2011)**

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- BISOCE 5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ACCORD HEALTHCARE 5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ACTAVIS 5 mg cp séc (lactose)
- BISOPROLOL ARROW GENERIQUES 5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL BGR 5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL CRISTERS 5 mg cp séc
- BISOPROLOL EG 5 mg cp séc
- BISOPROLOL KRKA 5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL MYLAN 5 mg cp pellic séc (lactose, tartrazine)
- BISOPROLOL QUIVER 5 mg cp séc
- BISOPROLOL SANDOZ 5 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL TEVA SANTE 5 mg cp séc
- BISOPROLOL ZENTIVA LAB 5 mg cp séc (lactose)
- BISOPROLOL ZYDUS FRANCE 5 mg cp séc
- **CARDENSIEL 5 mg cp pellic séc**
- **CARDIOCOR 5 mg cp pellic séc**

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 7,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- BISOCE 7,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ARROW GENERIQUES 7,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL BGR 7,5 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL CRISTERS 7,5 mg cp séc
- BISOPROLOL EG 7,5 mg cp séc
- BISOPROLOL MYLAN 7,5 mg cp pellic séc (lactose, tartrazine)
- BISOPROLOL QUIVER 7,5 mg cp séc
- BISOPROLOL RANBAXY 7,5 mg cp séc
- BISOPROLOL SANDOZ 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL TEVA SANTE 7,5 mg cp séc
- **CARDENSIEL 7,5 mg cp pellic séc**
- **CARDIOCOR 7,5 mg cp pellic séc (AMM archivée le 07/05/2011)**

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (Groupe CARDENSIEL)

- BISOCE 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ACCORD HEALTHCARE 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ARROW GENERIQUES 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL BGR 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL CRISTERS 10 mg cp séc
- BISOPROLOL KRKA 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL MYLAN PHARMA 10 mg cp pellic séc (lactose, jaune orangé S (E110))
- BISOPROLOL QUIVER 10 mg cp séc
- BISOPROLOL RANBAXY 10 mg cp séc
- BISOPROLOL SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL TEVA SANTE 10 mg cp séc
- BISOPROLOL ZENTIVA LAB 10 mg cp séc (lactose)
- **CARDENSIEL 10 mg cp pellic séc**
- **CARDIOCOR 10 mg cp pellic séc (AMM archivée le 07/05/2011)**

BISOPROLOL (HEMIFUMARATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (Groupe DETENSIEL) (TFR)

- BISOPROLOL ALMUS 10 mg cp séc (lactose)
- BISOPROLOL ARROW 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ARROW LAB 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL BIOGARAN 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL EG 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL MYLAN 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL RPG 10 mg cp pellic[a]
- BISOPROLOL SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- BISOPROLOL TEVA 10 mg cp pellic[b]
- BISOPROLOL ZENTIVA 10 mg cp pellic séc
- BISOPROLOL ZYDUS 10 mg cp pellic séc
- **DETENSIEL 10 mg cp pellic séc**
- **SOPROL 10 mg cp pelliculé séc (AMM archivée le 07/05/2011)**

a) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité BISOPROLOL RPG 10 mg, comprimé pelliculé, la spécialité BISOPROLOL RPG 5 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de BISOPROLOL RPG 5 mg, comprimé pelliculé correspond à un demi-comprimé de DETENSIEL/SOPROL 10 mg.

b) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité BISOPROLOL TEVA 10 mg, comprimé pelliculé, la spécialité BISOPROLOL TEVA 5 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de BISOPROLOL TEVA 5 mg, comprimé pelliculé correspond à un demi-comprimé de DETENSIEL/SOPROL 10 mg.

BISOPROLOL (FUMARATE DE) 2,5 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 6,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- BISOPROLOL HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 2,5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 2,5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 2,5 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 2,5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 2,5 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 2,5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 2,5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 2,5 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 2,5 mg/6,25 mg cp pellic
- **LODOZ 2,5 mg/6,25 mg cp pellic**
- **WYTENS 2,5 mg/6,25 mg cp pellic**

BISOPROLOL (FUMARATE DE) 5 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 6,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- BISOPROLOL HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 5 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)

- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 5 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 5 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 5 mg/6,25 mg cp pellic
- **LODOZ 5 mg/6,25 mg cp pellic**
- **WYTENS 5 mg/6,25 mg cp pellic**

BISOPROLOL (FUMARATE DE) 10 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 6,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- BISOPROLOL HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 10 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 10 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 10 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 10 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 10 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 10 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 10 mg/6,25 mg cp pellic (lactose)
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 10 mg/6,25 mg cp pellic
- BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 10 mg/6,25 mg cp pellic
- **LODOZ 10 mg/6,25 mg cp pellic**
- **WYTENS 10 mg/6,25 mg cp pellic**

BORAX 60 mg + ACIDE BORIQUE 90 mg, voie ophtalmique, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose

- BORAX/ACIDE BORIQUE BIOGARAN 12 mg/18 mg/ml sol p lav opht en récipient unidose
- BORAX/ACIDE BORIQUE BIOGARAN CONSEIL 12 mg/18 mg/ml sol p lav opht en récipient unidose
- BORAX/ACIDE BORIQUE ZENTIVA 12 mg/18 mg/ml sol p lav opht en récipient unidose
- **DACRYOSERUM sol p lav opht en récipient unidose**
- NETDOSE 12 mg/18 mg/ml sol p lav opht en récipient unidose

BOSENTAN MONOHYDRATE équivalant à BOSENTAN 62,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- BOSENTAN ACCORD 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN AMNEAL 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN ARROW 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN BIOGARAN 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN CIPLA 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN EG 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN MYLAN 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN SANDOZ 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN SUN 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN TEVA 62,5 mg cp pellic
- BOSENTAN ZENTIVA 62,5 mg cp pellic
- **TRACLEER 62,5 mg cp pellic**

BOSENTAN MONOHYDRATE équivalant à BOSENTAN 125 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- BOSENTAN ACCORD 125 mg cp pellic
- BOSENTAN ARROW 125 mg cp pellic
- BOSENTAN BIOGARAN 125 mg cp pellic
- BOSENTAN CIPLA 125 mg cp pellic
- BOSENTAN EG 125 mg cp pellic
- BOSENTAN MYLAN 125 mg cp pellic
- BOSENTAN SANDOZ 125 mg cp pellic
- BOSENTAN SUN 125 mg cp pellic
- BOSENTAN TEVA 125 mg cp pellic
- BOSENTAN ZENTIVA 125 mg cp pellic
- **TRACLEER 125 mg cp pellic**

BRIMONIDINE (TARTRATE DE) 0,2 % (2 mg/ml), voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- **ALPHAGAN 0,2 % (2 mg/ml) collyre sol (chlorure de benzalkonium)**
- BRIMONIDINE CHAUVIN 2 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BRIMONIDINE EG 0,2 % (2 mg/ml) collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BRIMONIDINE MYLAN 0,2 % (2 mg/ml) collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BRIMONIDINE SANDOZ 0,2 % (2 mg/ml) collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BRIMONIDINE TEVA 2 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)

BRIMONIDINE (TARTRATE DE) 2 mg/ml + TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 5 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution

- BRIMONIDINE/TIMOLOL EG 2 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- BRIMONIDINE/TIMOLOL TEVA 2 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **COMBIGAN 2 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

BRINZOLAMIDE 10 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en suspension

- **AZOPT 10 mg/ml collyre en suspension (chlorure de benzalkonium)**
- BRINZOLAMIDE ARROW 10 mg/ml collyre susp (chlorure de benzalkonium)
- BRINZOLAMIDE BIOGARAN 10 mg/ml collyre susp (chlorure de benzalkonium)
- BRINZOLAMIDE CRISTERS 10 mg/ml collyre susp (chlorure de benzalkonium)
- BRINZOLAMIDE EG 10 mg/ml collyre susp (chlorure de benzalkonium)
- BRINZOLAMIDE MYLAN 10 mg/ml collyre susp (chlorure de benzalkonium)
- BRINZOLAMIDE TEVA 10 mg/ml collyre susp (chlorure de benzalkonium)

BROMAZEPAM 6 mg, voie orale, comprimé quadrisécable (TFR)

- BROMAZEPAM ARROW 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM BIOGARAN 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM CRISTERS 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM EG 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM ISOMED 6 mg cp quadriséc
- BROMAZEPAM MYLAN 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM RATIOPHARM 6 mg cp quadriséc
- BROMAZEPAM SANDOZ 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM TEVA 6 mg cpr quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM ZENTIVA 6 mg cp quadriséc (lactose)
- BROMAZEPAM ZYDUS 6 mg cp quadriséc (lactose)
- **LEXOMIL ROCHE comprimé baguette comprimé quadrisécable (lactose)**
- QUIETILINE cp quadriséc (lactose)

BROMOCRIPTINE (MESILATE DE) équivalant à BROMOCRIPTINE 2,5 mg inhibition de la lactation, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg INHIBITION DE LA LACTATION cp séc (lactose)
- **PARLODEL INHIBITION DE LA LACTATION 2,5 mg cp séc (lactose)**

BROMOCRIPTINE (MESILATE DE) équivalant à BROMOCRIPTINE 2,5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg cp séc (lactose)
- **PARLODEL 2,5 mg cp séc (lactose)**

BROMOCRIPTINE (MESILATE DE) équivalant à BROMOCRIPTINE 5 mg, voie orale, gélule (TFR)

- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 5 mg gél (lactose)
- **PARLODEL 5 mg gél (lactose)**

BROMOCRIPTINE (MESILATE DE) équivalant à BROMOCRIPTINE 10 mg, voie orale, gélule (TFR)

- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 10 mg gél (lactose)
- **PARLODEL 10 mg gél (lactose)**

BUDESONIDE 0,50 mg/2 ml, voie inhalée, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (TFR)

- BUDESONIDE ARROW 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE BIOGARAN 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE CRISTERS 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE EG 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE EVOLUGEN 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE MYLAN 0,50 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE SANDOZ 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE TEVA 0,5 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- **PULMICORT 0,50 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose**

BUDESONIDE 1 mg/2 ml, voie inhalée, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (TFR)

- BUDESONIDE ARROW 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE BIOGARAN 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE CRISTERS 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE EG 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE EVOLUGEN 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE ISOMED 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE MYLAN 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE SANDOZ 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- BUDESONIDE TEVA 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose
- **PULMICORT 1 mg/2 ml susp p inhal p nébulis en récipient unidose**

BUDESONIDE 64 µg/dose, voie nasale, suspension pour pulvérisation nasale

- BUDESONIDE SANDOZ 64 µg/dose susp p pulv nasal (sorbate de potassium)
- **RHINOCORT 64 µg/dose susp p pulv nasal (sorbate de potassium)**

BUFLOMEDIL (CHLORHYDRATE DE) 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- BUFLOMEDIL ACTAVIS 150 mg cp (amidon de blé)
- BUFLOMEDIL ARROW 150 mg cp (amidon de blé)
- BUFLOMEDIL EG 150 mg cp pellic (amidon de blé)
- BUFLOMEDIL ZYDUS 150 mg cp (amidon de blé)
- **FONZYLANE 150 mg cp pellic (AMM archivée le 15/06/2012)**

BUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 20 mg/4 ml, voie intrarachidienne, solution injectable

- BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/ml sol inj rachi-anesthésie
- **MARCAINE RACHIANESTHESIE 20 mg/4 ml sol inj intrarachidienne (AMM abrogée le 18/08/2009)**

BUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 50 mg/20 ml, voie intrarachidienne ou péridurale, solution injectable (FLACON de 20 ml)

- BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml sol inj[a] (sodium)
- **MARCAINE 0,25 % sol inj (AMM abrogée le 24/11/2009)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

BUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 100 mg/20 ml, voie intrarachidienne ou péridurale, solution injectable (FLACON de 20 ml)

- BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/ml sol inj[a] (sodium)
- **MARCAINE 0,5 % sol inj (AMM abrogée le 24/11/2009)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

BUPRENORPHINE (CHLORHYDRATE DE) 0,4 mg, voie orale, comprimé sublingual

- BUPRENORPHINE ARROW 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE BIOGARAN 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE CRISTERS 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE EG 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE ETHYPHARM 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE MYLAN 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE SANDOZ 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE TEVA 0,4 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE TORRENT 0,4 mg cp subling (lactose)
- **SUBUTEX 0,4 mg cp subling (lactose)**

BUPRENORPHINE (CHLORHYDRATE DE) 2 mg, voie orale, comprimé sublingual

- BUPRENORPHINE ARROW 2 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE BIOGARAN 2 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE CRISTERS 2 mg cp subling (jaune orangé S (E110), lactose)
- BUPRENORPHINE EG 2 mg cp subling (jaune orangé S (E110), lactose)
- BUPRENORPHINE ETHYPHARM 2 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE MYLAN 2 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE SANDOZ 2 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE TEVA 2 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE TORRENT 2 mg cp subling (jaune orangé S (E110), lactose)
- **SUBUTEX 2 mg cp subling (lactose)**

BUPRENORPHINE (CHLORHYDRATE DE) 8 mg, voie orale, comprimé sublingual

- BUPRENORPHINE ARROW 8 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE BIOGARAN 8 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE CRISTERS 8 mg cp subling (jaune orangé S (E110), lactose)
- BUPRENORPHINE EG 8 mg cp subling (jaune orangé S (E110), lactose)
- BUPRENORPHINE ETHYPHARM 8 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE MYLAN 8 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE SANDOZ 8 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE TEVA 8 mg cp subling (lactose)
- BUPRENORPHINE TORRENT 8 mg cp subling (jaune orangé S (E110), lactose)
- **SUBUTEX 8 mg cp subling (lactose)**

BUSPIRONE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **BUSPAR 10 mg cp séc (AMM abrogée le 15/04/2013)**
- BUSPIRONE MYLAN 10 mg cp séc (lactose)
- BUSPIRONE SANDOZ 10 mg cp séc (lactose)

BUSULFAN 6 mg/ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- **BUSILVEX 6 mg/ml sol diluer p perf**
- BUSULFAN FRESENIUS KABI 6 mg/ml sol diluer p perf

CABERGOLINE 0,5 mg, voie orale, comprimé

- CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg cp séc (lactose)
- CABERGOLINE TEVA 0,5 mg cp (lactose)
- **DOSTINEX 0,5 mg cp (lactose)**

CALCITONINE (SALMINE SYNTHÉTIQUE) 50 UI/1 ml, voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (en perfusion), solution injectable pour perfusion (TFR)

- CALCITONINE PHARMY II 50 UI/ml sol inj
- CALCITONINE SANDOZ 50 UI/ml sol inj
- **MIACALCIC 50 UI/1 ml sol inj p perf**

CANDESARTAN CILEXETIL 4 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ATACAND 4 mg cp séc (lactose)**
- CANDESARTAN ARROW 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN BIOGARAN 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN CRISTERS 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EG 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EVOLUGEN 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ISOMED 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN KRKA 4 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN PHARMA 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN RANBAXY 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN SANDOZ 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN TEVA 4 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZENTIVA 4 mg cp séc (lactose)
- **KENZEN 4 mg cp séc (lactose)**

CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ATACAND 8 mg cp séc (lactose)**
- CANDESARTAN ARROW 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN CRISTERS 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EG 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EVOLUGEN 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ISOMED 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN KRKA 8 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN PHARMA 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN RANBAXY 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN SANDOZ 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN TEVA 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZENTIVA 8 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZYDUS 8 mg cp séc (lactose)
- **KENZEN 8 mg cp séc (lactose)**

CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ATACAND 16 mg cp séc (lactose)**
- CANDESARTAN ARROW 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN BIOGARAN 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN CRISTERS 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EG 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EVOLUGEN 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ISOMED 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN KRKA 16 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN PHARMA 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN RANBAXY 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN SANDOZ 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN TEVA 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZENTIVA 16 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZYDUS 16 mg cp séc (lactose)
- **KENZEN 16 mg cp séc (lactose)**

CANDESARTAN CILEXETIL 32 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ATACAND 32 mg cp séc (lactose)**
- CANDESARTAN ARROW 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN BIOGARAN 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EG 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN EVOLUGEN 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN KRKA 32 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN MYLAN PHARMA 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN RANBAXY 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN SANDOZ 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN TEVA 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZENTIVA 32 mg cp séc (lactose)
- CANDESARTAN ZYDUS 32 mg cp séc (lactose)
- **KENZEN 32 mg cp séc (lactose)**

CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG LABO 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ISOMED 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 8 mg/12,5 mg cp (lactose)
- COANHYVA 8 mg/12,5 mg cp
- **COKENZEN 8 mg/12,5 mg cp séc (lactose)**
- **HYTACAND 8 mg/12,5 mg cp (lactose)**

CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG LABO 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ISOMED 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 16 mg/12,5 mg cp (lactose)
- COANHYVA 16 mg/12,5 mg cp
- **COKENZEN 16 mg/12,5 mg cp séc (lactose)**
- **HYTACAND 16 mg/12,5 mg cp (lactose)**

CAPECITABINE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CAPECITABINE ARROW 150 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE BIOGARAN 150 mg cp pellic
- CAPECITABINE CRISTERS 150 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE EG 150 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE FAIR-MED 150 mg cp pellic
- CAPECITABINE MYLAN 150 mg cp pellic
- CAPECITABINE SANDOZ 150 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE TEVA 150 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE ZENTIVA 150 mg cp pellic
- ECANSYA 150 mg cp pellic (lactose)
- **XELODA 150 mg cp pellic (lactose)**

CAPECITABINE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CAPECITABINE ACTAVIS 500 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE BIOGARAN 500 mg cp pellic
- CAPECITABINE CRISTERS 500 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE EG 500 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE FAIR-MED 500 mg cp pellic
- CAPECITABINE MYLAN 500 mg cp pellic
- CAPECITABINE SANDOZ 500 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE TEVA 500 mg cp pellic (lactose)
- CAPECITABINE ZENTIVA 500 mg cp pellic
- ECANSYA 500 mg cp pellic (lactose)
- **XELODA 500 mg cp pellic (lactose)**

CAPTOPRIL 25 mg, voie orale, comprimé sécable

- **CAPTOLANE 25 mg cp séc (AMM abrogée le 17/12/2013)**
- CAPTOPRIL ARROW 25 mg cp quadriséc (lactose)
- CAPTOPRIL BIOGARAN 25 mg cp quadriséc (huile de ricin, lactose)
- CAPTOPRIL CRISTERS 25 mg cp séc
- CAPTOPRIL EG 25 mg cp quadriséc (lactose)
- CAPTOPRIL MYLAN 25 mg cp quadriséc (lactose)
- CAPTOPRIL SANDOZ 25 mg cp quadriséc (lactose)
- CAPTOPRIL TEVA 25 mg cp quadriséc
- CAPTOPRIL ZENTIVA 25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL ZYDUS 25 mg cp quadriséc (lactose)
- **LOPRIL 25 mg cp séc (lactose)**

CAPTOPRIL 50 mg, voie orale, comprimé sécable

- **CAPTOLANE 50 mg cp séc (AMM abrogée le 17/12/2013)**
- CAPTOPRIL ARROW 50 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL BIOGARAN 50 mg cp séc (huile de ricin, lactose)
- CAPTOPRIL CRISTERS 50 mg cp séc
- CAPTOPRIL EG 50 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL MYLAN 50 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL SANDOZ 50 mg cp quadriséc (lactose)
- CAPTOPRIL TEVA 50 mg cp séc
- CAPTOPRIL ZENTIVA 50 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL ZYDUS 50 mg cp séc (lactose)
- **LOPRIL 50 mg cp séc (lactose)**

CAPTOPRIL 50 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **CAPTEA cp séc (lactose)**
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ACTAVIS 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 50 mg/25 mg cp séc (lactose)

- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 50 mg/25 mg cp séc (lactose)
- **ECAZIDE cp séc (lactose)**

CARBAMAZEPINE 200 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **TEGRETOL 200 mg cp séc**

CARBAMAZEPINE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (TFR)

- CARBAMAZEPINE MYLAN LP 200 mg cp séc LP
- CARBAMAZEPINE SANDOZ LP 200 mg cp enr séc LP (huile de ricin)
- **TEGRETOL LP 200 mg cp pellic séc LP (huile de ricin)**

CARBAMAZEPINE 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (TFR)

- CARBAMAZEPINE GNR LP 400 mg cp séc LP (sodium)
- CARBAMAZEPINE MYLAN LP 400 mg cp séc LP
- CARBAMAZEPINE SANDOZ LP 400 mg cp enr séc LP (huile de ricin)
- **TEGRETOL LP 400 mg cp pellic séc LP (huile de ricin)**

CARBIMAZOLE 5 mg, voie orale, comprimé

- **NEO-MERCAZOLE 5 mg cp (lactose)**

CARBIMAZOLE 20 mg, voie orale, comprimé

- **NEO-MERCAZOLE 20 mg cp (lactose)**

CARBOCISTEINE 2 %, voie orale, sirop

- BRONCHOKOD 2 % sirop enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE EG LABO CONSEIL 2 % sirop enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE MYLAN 2 % sirop enfant (éthanol, parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE RATIOPHARM CONSEIL 2 % sirop enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL 2 % sirop enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 2 % sirop enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- FLUDITEC 2 % sirop enfant (jaune orangé S (E110), parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- **RHINATHIOL 2 % sirop expectorant carbocistéine enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, rouge cochenille A (E124), saccharose, sodium)**

CARBOCISTEINE 2 %, voie orale, sirop SANS SUCRE

- BRONCHOKOD 2 % sol buv sans sucre enfant (parahydroxybenzoate de méthyle, sodium)
- CARBOCISTEINE BIOGARAN 2 % sol buv sans sucre enfant (fructose, glucose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE H2 PHARMA 2 % sol buv sans sucre enfant (fructose, glucose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE H3 SANTE 2 % sol buv sans sucre enfant (fructose, galactose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE MYLAN 2 % sol buv sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol enfant (maltitol liquide, parahydroxybenzoate de méthyle, rouge cochenille A (E124), sodium, sorbitol)
- CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL sans sucre 2 % sol buv enfant (jaune tartrazine (E102), noir brillant (E151), rouge Ponceau (E124), parahydroxybenzoate de méthyle, saccharine, sodium)
- CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 2 % sol buv sans sucre enfant (fructose, galactose, parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE ZENTIVA CONSEIL 2 % sirop sans sucre édulcorée saccharine sodique maltitol liquide enfant (maltitol, parahydroxybenzoate de méthyle, rouge cochenille A (E124), sodium)
- FLUDITEC 2 % sol buv enfant sans sucre édulcoré à la saccharine sodique (fructose, glucose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, saccharose, sodium)
- **RHINATHIOL 2 % sirop expectorant carbocistéine sans sucre enfant (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, rouge cochenille A (E124), sodium)**

CARBOCISTEINE 5 %, voie orale, sirop

- BRONCHOKOD sirop adulte (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE MYLAN 5 % sirop adulte (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, saccharose)
- CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL 5 % sirop adulte (éthanol, jaune orangé S (E110), saccharose, sodium)
- CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 5 % sirop adulte (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium)
- **RHINATHIOL 5 % sirop expectorant carbocistéine adulte (éthanol, fructose, glucose, parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose, sodium, sucre inverti)**

CARBOCISTEINE 5 %, voie orale, sirop SANS SUCRE

- BRONCHOKOD 5 % sol buv sans sucre adulte (éthanol, parahydroxybenzoate de méthyle, sodium)
- BRONKIREX 5 % sirop sans sucre adulte (glucose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, sodium)
- CARBOCISTEINE ARROW 5 % sol buv sans sucre adulte (sodium)
- CARBOCISTEINE BIOGARAN CONSEIL 5 % sol buv en flacon sans sucre (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, sodium)
- CARBOCISTEINE EG 5 % sol buv sans sucre adulte (sodium)
- CARBOCISTEINE H2 PHARMA édulcorée à la saccharine sodique 5 % sol buv sans sucre adulte (sodium)
- CARBOCISTEINE MYLAN 5 % sol buv sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol adulte (maltitol liquide, parahydroxybenzoate de méthyle, rouge cochenille A (E124), sodium, sorbitol)
- CARBOCISTEINE RATIOPHARM CONSEIL 5 % sol buv sans sucre édulcorée à la saccharine sodique adulte (parahydroxybenzoate de méthyle, sodium)
- CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL 5 % sol buv sans sucre adulte (glycérol, noir brillant (E151), parahydroxybenzoate de méthyle, rouge Ponceau, sodium, tartrazine)
- CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 5 % sol buv sans sucre adulte (parahydroxybenzoate de méthyle, sodium)
- CARBOCISTEINE ZENTIVA CONSEIL 5 % sirop sans sucre édulcorée à la saccharine adulte (glucose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, sodium)
- EXOTOUX sol buv édulcorée à la saccharine sodique (parahydroxybenzoate de méthyle (E218), sodium)
- FLUDITEC 5 % sol buv adulte sans sucre édulcoré à la saccharine sodique (sodium)
- **MUCOPLEXIL 5 % sirop édulcoré à la saccharine sodique sans sucre adulte (glycérol, maltodextrine, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, propylèneglycol, sodium)**
- PECTOMUCIL 5 % sol buv sans sucre expectorant (glucose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), saccharose, sodium)

CARBOMERE 940 0,2 %, voie ophtalmique, gel ophtalmique en récipient unidose

- AQUAREST 0,2 % gel opht en récipient unidose (sorbitol)
- **LACRIGEL 0,2 % gel ophtalm en récipient unidose (AMM abrogée le 28/08/2012)**

CARBOPLATINE 10 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion

- CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml sol p perf
- CARBOPLATINE ARROW 10 mg/ml sol p perf
- CARBOPLATINE KABI 10 mg/ml sol diluer p perf
- CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml sol p perf
- CARBOPLATINE SUN 10 mg/ml sol diluer p perf
- **PARAPLATINE 10 mg/ml sol p perf (AMM abrogée le 28/08/2009)**

CARVEDILOL 3,125 mg, voie orale, comprimé sécable

- CARVEDILOL ARROW 3,125 mg cp pellic (lactose, saccharose)
- **KREDEX 3,125 mg cp séc (AMM abrogée le 08/01/2009)**

CARVEDILOL 6,25 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- CARVEDILOL ARROW 6,25 mg cp pellic séc (lactose, saccharose)
- CARVEDILOL BIOGARAN 6,25 mg cp séc (lactose)
- CARVEDILOL EG 6,25 mg cp pellic séc (lactose)
- CARVEDILOL MYLAN 6,25 mg cp pellic séc (glucose, lactose, sorbitol)
- CARVEDILOL TEVA 6,25 mg cp séc (lactose)
- CARVEDILOL ZENTIVA 6,25 mg cp pellic séc (glucose, lactose)
- **KREDEX 6,25 mg cp séc (lactose, saccharose)**

CARVEDILOL 12,5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- CARVEDILOL ARROW 12,5 mg cp pellic séc (lactose, saccharose)
- CARVEDILOL BIOGARAN 12,5 mg cp séc (lactose)
- CARVEDILOL EG 12,5 mg cp pellic séc (lactose)
- CARVEDILOL MYLAN 12,5 mg cp pellic séc (glucose, lactose, sorbitol)
- CARVEDILOL TEVA 12,5 mg cp séc (lactose)
- CARVEDILOL ZENTIVA 12,5 mg cp pellic séc (glucose, lactose)
- **KREDEX 12,5 mg cp séc (lactose, saccharose)**

CARVEDILOL 25 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- CARVEDILOL ARROW 25 mg cp pellic séc (lactose, saccharose)
- CARVEDILOL BIOGARAN 25 mg cp séc (lactose)
- CARVEDILOL EG 25 mg cp pellic séc (lactose)
- CARVEDILOL MYLAN 25 mg cp pellic séc (glucose, lactose, sorbitol)
- CARVEDILOL TEVA 25 mg cp séc (lactose)
- CARVEDILOL ZENTIVA 25 mg cp pellic séc (glucose, lactose)
- **KREDEX 25 mg cp séc (lactose, saccharose)**

CASPOFUNGINE (ACETATE DE) ((CHAMPIGNONS/GLAREA LOZOYENSIS)) équivalant à CASPOFUNGINE 50 mg, voie intraveineuse , poudre pour solution à diluer pour perfusion

- **CANCIDAS 50 mg pdre p sol diluer p perf (saccharose)**
- CASPOFUNGINE DR. REDDY'S 50 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE EG 50 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE OHRE PHARMA 50 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE PANPHARMA 50 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)
- CASPOFUNGINE SANDOZ 50 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE SUN 50 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE TEVA 50 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)
- CASPOFUNGINE TEVA SANTE 50 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE XELLIA 50 mg pdre p sol diluer p perf
- FORNEGA 50 mg pdre p sol diluer p perf

CASPOFUNGINE (ACETATE DE) ((CHAMPIGNONS/GLAREA LOZOYENSIS)) équivalant à CAPSOFUNGINE 70 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- **CANCIDAS 70 mg pdre p sol diluer p perf (saccharose)**
- CASPOFUNGINE DR. REDDY'S 70 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE EG 70 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)
- CASPOFUNGINE OHRE PHARMA 70 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE PANPHARMA 70 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE SANDOZ 70 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE SUN 70 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE TEVA 70 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)
- CASPOFUNGINE TEVA SANTE 70 mg pdre p sol diluer p perf
- CASPOFUNGINE XELLIA 70 mg pdre p sol diluer p perf

CEFACLOR 250 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- **ALFATIL 250 mg/5 ml pdre p susp buv (amidon de blé, saccharose)**
- CEFACLOR MYLAN 250 mg/5 ml pdre p susp buv (mannitol, sodium, sorbitol)

CEFADROXIL 500 mg, voie orale, gélule (TFR)

- CEFADROXIL BIOGARAN 500 mg gél
- CEFADROXIL EG 500 mg gél (lactose)
- CEFADROXIL MYLAN 500 mg gél
- CEFADROXIL SANDOZ 500 mg gél
- **ORACEFAL 500 mg gél (lactose)**

CEFADROXIL 1 g, voie orale, comprimé dispersible (TFR)

- CEFADROXIL MYLAN 1 g cp pellic
- **ORACEFAL 1 g cp dispers**

CEFADROXIL 125 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- CEFADROXIL BIOGARAN 125 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sorbitol)
- CEFADROXIL MYLAN 125 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sorbitol)
- **ORACEFAL 125 mg/5 ml pdre p susp buv (rouge cochenille A (E124), saccharose, sodium, sorbitol)**

CEFADROXIL 250 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- CEFADROXIL BIOGARAN 250 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sorbitol)
- CEFADROXIL MYLAN 250 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sorbitol)
- **ORACEFAL 250 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sodium)**

CEFADROXIL 500 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable (TFR)

- CEFADROXIL BIOGARAN 500 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sorbitol)
- CEFADROXIL MYLAN 500 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose, sorbitol)
- **ORACEFAL 500 mg/5 ml pdre p susp buv (maltodextrine, saccharose, sodium, sorbitol)**

CEFALEXINE 1 g, voie orale, comprimé pelliculé

- CEFALEXINE RPG 1g cp pellic
- **KEFORAL 1 g cp pellic**

CEFALEXINE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CEFALEXINE RPG 500mg cp pellic
- **KEFORAL 500 mg cp pellic**

CEFEPIME (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE équivalant à CEFEPIME 0,5 g, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour usage parentéral

- **AXEPIM 500 mg pdre p us parentér**
- CEFEPIME GERDA 0,5 g pdre p sol inj IM/IV

CEFEPIME (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE équivalant à CEFEPIME 1 g, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour usage parentéral

- **AXEPIM 1 g pdre p us parentér**
- CEFEPIME GERDA 1 g pdre p sol inj IM IV
- CEFEPIME MYLAN 1 g pdre p sol inj
- CEFEPIME PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IM/IV

CEFEPIME (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE équivalant à CEFEPIME 2 g, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour usage parentéral

- **AXEPIM 2 g pdre p us parentér**
- CEFEPIME DOTOPHARMA 2 g pdre p sol inj/p perf IV
- CEFEPIME GERDA 2 g pdre p sol inj IV
- CEFEPIME MYLAN 2 g pdre p sol inj
- CEFEPIME PANPHARMA 2 g pdre p sol inj IV

CEFIXIME TRIHYDRATE équivalant à CEFIXIME 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CEFIXIME ALMUS 200 mg cp pellic
- CEFIXIME ARROW 200 mg cp pellic
- CEFIXIME BIOGARAN 200 mg cp pellic
- CEFIXIME EG 200 mg cp pellic
- CEFIXIME EG LABO 200 mg cp pellic
- CEFIXIME EVOLUGEN 200 mg cp pellic
- CEFIXIME MYLAN 200 mg cp pellic
- CEFIXIME MYLAN PHARMA 200 mg cp pellic
- CEFIXIME RANBAXY 200 mg cp pellic
- CEFIXIME RATIOPHARM 200 mg cp pellic
- CEFIXIME TEVA 200 mg cp pellic
- CEFIXIME ZENTIVA 200 mg cp pellic
- CEFIXIME ZYDUS 200 mg cp pellic
- **OROKEN 200 mg cp pellic**

CEFOTAXIME SODIQUE équivalant à CEFOTAXIME 2 g, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFOTAXIME PANPHARMA 2 g pdre p sol inj IM IV
- **CLAFORAN 2 g pdre p sol inj IM/IV**

CEFOXITINE SODIQUE équivalant à CEFOXITINE 1 g, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFOXITINE GERDA 1 g pdre p sol inj
- CEFOXITINE HOSPIRA 1 g pdre p sol inj IV
- CEFOXITINE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IV (sodium)
- **MEFOXIN 1g pdre p sol inj (AMM abrogée le 05/04/2007)**

CEFOXITINE SODIQUE équivalant à CEFOXITINE 2 g, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFOXITINE GERDA 2 g pdre p sol inj
- CEFOXITINE HOSPIRA 2 g pdre p sol inj IV
- CEFOXITINE PANPHARMA 2 g pdre p sol inj IV (sodium)
- **MEFOXIN 2g pdre p sol inj (AMM abrogée le 05/04/2007)**

CEFPODOXIME PROXETIL 40 mg/5 ml, voie orale, granulés pour suspension buvable

- CEFPODOXIME ARROW 40 mg/5 ml pdre p susp buv enfant nourrisson (aspartam, saccharose, sodium)
- CEFPODOXIME ARROW GENERIQUES 40 mg/5 ml glé p susp buv enfant nourrisson (lactose, saccharose)
- CEFPODOXIME BIOGARAN 40 mg/5 ml pdre p susp buv enfant nourrisson (aspartam, saccharose)
- CEFPODOXIME EG 40 mg/5 ml pdre p susp buv enfant nourrisson (aspartam, saccharose)
- CEFPODOXIME MYLAN 40 mg/5 ml pdre p susp buv enfant nourrisson (aspartam, saccharose, sodium)
- CEFPODOXIME SANDOZ 40 mg/5 ml pdre p susp buv enfant nourrisson (aspartam, saccharose, sodium)
- CEFPODOXIME TEVA 40 mg/5 ml pdre p susp buv enfant nourrisson (aspartam, saccharose)
- CEFPODOXIME ZENTIVA 40 mg/5 ml glé p susp buv enfant nourrisson (aspartam, lactose, potassium, saccharose, sodium, sorbitol)
- **ORELOX 40 mg/5 ml glé p susp buv enfant nourrisson (aspartam, lactose, potassium, saccharose, sodium, sorbitol)**

CEFPODOXIME PROXETIL 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CEFPODOXIME ALMUS 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME ARROW 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME ARROW LAB 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME BGR 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME BIOGARAN 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME CRISTERS 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME EG 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME MYLAN 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME MYLAN PHARMA 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME RANBAXY 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME SANDOZ 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME TEVA 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME ZENTIVA 100 mg cp pellic (lactose)
- CEFPODOXIME ZYDUS 100 mg cp pellic (lactose)
- **ORELOX 100 mg cp pellic (lactose)**

CEFRADINE 500 mg, voie orale, gélule

- CEFRADINE BOUCHARA-RECORDATI 500 mg gél (lactose)
- **KELSEF 500 mg gél (AMM archivée le 07/05/2011)**

CEFTAZIDIME 250 mg, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFTAZIDIME MYLAN 250 mg pdre p sol inj IM IV enfant nourrisson (sodium)
- CEFTAZIDIME PANMEDICA 250 mg pdre p sol inj enfant nourrisson (sodium)
- CEFTAZIDIME PANPHARMA 250 mg pdre p sol inj enfant nourrisson (sodium)
- **FORTUM 250 mg pdre p sol inj IM/IV enfant nourrisson (sodium)**

CEFTAZIDIME 500 mg, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFTAZIDIME ACTAVIS 0,5 g pdre p sol inj IM IV (sodium)
- CEFTAZIDIME GERDA 0,5 g pdre p sol inj IM IV (sodium)
- CEFTAZIDIME KABI 500 mg pdre p sol inj IV/IM (sodium)
- CEFTAZIDIME MYLAN 500 mg pdre p sol inj IM IV enfant nourrisson (sodium)
- CEFTAZIDIME PANMEDICA 500 mg pdre p sol inj enfant nourrisson (sodium)
- CEFTAZIDIME PANPHARMA 500 mg pdre p sol inj enfant nourrisson (sodium)
- **FORTUM 500 mg pdre p sol inj IM/IV enfant nourrisson (sodium)**

CEFTAZIDIME 1 g, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFTAZIDIME ARROW 1 g pdre p sol inj IM IV (sodium)
- CEFTAZIDIME GERDA 1 g pdre p sol inj IM IV (sodium)
- CEFTAZIDIME KABI 1 g pdre p sol inj IM IV (sodium)
- CEFTAZIDIME MYLAN 1 g pdre p sol inj IM IV (sodium)
- CEFTAZIDIME PANMEDICA 1 g pdre p sol inj (sodium)
- CEFTAZIDIME PANPHARMA 1 g pdre p sol inj (sodium)
- CEFTAZIDIME TEVA 1 g pdre p sol inj (sodium)
- **FORTUM 1 g pdre p sol inj IM/IV (sodium)**

CEFTAZIDIME 2 g, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFTAZIDIME ARROW 2 g pdre p sol inj IV (sodium)
- CEFTAZIDIME GERDA 2 g pdre p sol inj IV (sodium)
- CEFTAZIDIME KABI 2 g pdre p sol inj IV (sodium)
- CEFTAZIDIME MYLAN 2 g pdre p sol inj IV (sodium)
- CEFTAZIDIME PANMEDICA 2 g pdre p sol inj (sodium)
- CEFTAZIDIME PANPHARMA 2 g pdre p sol inj (sodium)
- CEFTAZIDIME TEVA 2 g pdre p sol inj (sodium)
- **FORTUM 2 g pdre p sol inj IV (sodium)**

CEFTRIAXONE (SODIQUE) équivalant à CEFTRIAXONE 500 mg/2 ml, voie intramusculaire, sous-cutanée, poudre et solvant pour solution injectable (TFR)

- CEFTRIAXONE ARROW 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE MYLAN 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE TEVA 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE ZENTIVA 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- **ROCEPHINE 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM**

CEFTRIAXONE (SODIQUE) équivalant à CEFTRIAXONE 500 mg/5 ml, voie intraveineuse, sous-cutanée, poudre et solvant pour solution injectable (TFR)

- CEFTRIAXONE ARROW 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE MYLAN 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE ZENTIVA 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- **ROCEPHINE 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV**

CEFTRIAXONE (SODIQUE) équivalant à CEFTRIAXONE 1 g/3,5 ml, voie intraveineuse, sous-cutanée, poudre et solvant pour solution injectable

- CEFTRIAXONE ACTAVIS 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE ALMUS 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE ARROW 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE BIOGARAN 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM
- CEFTRIAXONE CRISTERS 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM (sodium)
- CEFTRIAXONE EG 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM
- CEFTRIAXONE EVOLUGEN 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC (sodium)
- CEFTRIAXONE MYLAN 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE PANPHARMA 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE RPG 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM/SC
- CEFTRIAXONE SANDOZ 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM
- CEFTRIAXONE TEVA 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE TEVA SANTE 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM
- CEFTRIAXONE ZENTIVA 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC
- CEFTRIAXONE ZYDUS 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM
- **ROCEPHINE 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM (sodium)**
- TRIACEFAN 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM SC

CEFTRIAXONE (SODIQUE) équivalant à CEFTRIAXONE 1 g/10 ml, voie intraveineuse, sous-cutanée, poudre et solvant pour solution injectable (TFR)

- CEFTRIAXONE ACTAVIS 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE ARROW 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE BIOGARAN 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV
- CEFTRIAXONE CRISTERS 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV
- CEFTRIAXONE EG 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV
- CEFTRIAXONE EVOLUGEN 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE GERDA 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE MYLAN 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE SANDOZ 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV (sodium)
- CEFTRIAXONE TEVA 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- CEFTRIAXONE TEVA SANTE 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV
- CEFTRIAXONE ZENTIVA 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV SC
- **ROCEPHINE 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV (sodium)**

CEFTRIAXONE (SODIQUE) équivalant à CEFTRIAXONE 1 g, voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFTRIAXONE GERDA 1 g pdre p sol inj (sodium)
- CEFTRIAXONE MYLAN 1 g pdre p sol inj
- CEFTRIAXONE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj
- CEFTRIAXONE TEVA 1 g pdre p sol inj (sodium)
- **ROCEPHINE 1 g pdre p sol inj (AMM abrogée le 18/12/2008)**

CEFTRIAXONE (SODIQUE) équivalant à CEFTRIAXONE 2 g, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- CEFTRIAXONE PANPHARMA 2 g pdre p sol p perf
- CEFTRIAXONE TEVA 2 g pdre p sol inj (sodium)
- **ROCEPHINE 2 g pdre p sol p perf (AMM abrogée le 18/12/2008)**

CEFUROXIME AXETIL équivalant à CEFUROXIME 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CEFUROXIME ARROW 250 mg cp pellic (sodium)
- CEFUROXIME BGR 250 mg cp pellic
- CEFUROXIME BIOGARAN 250 mg cp pellic (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- CEFUROXIME CRISTERS 250 mg cp pellic
- CEFUROXIME EG 250 mg cp (saccharose, sodium)
- CEFUROXIME KRKA 250 mg cp pellic
- CEFUROXIME MYLAN 250 mg cp enr (aspartam, sodium)
- CEFUROXIME RANBAXY 250 mg cp (saccharose, sodium)
- CEFUROXIME SANDOZ 250 mg cp enr (aspartam, sodium)
- CEFUROXIME TABUGEN 250 mg cp pellic (sodium)
- CEFUROXIME TEVA 250 mg cp pellic
- CEFUROXIME ZENTIVA 250 mg cp enr (aspartam, sodium)
- CEFUROXIME ZENTIVA 250 mg cp pellic (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- **ZINNAT 250 mg cp pellic (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)**

CEFUROXIME AXETIL équivalant à CEFUROXIME 125 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- CEFUROXIME ARROW 125 mg cp pellic (sodium)
- CEFUROXIME BIOGARAN 125 mg cp pellic (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- CEFUROXIME MYLAN 125 mg cp enr (aspartam, sodium)
- CEFUROXIME ZENTIVA 125 mg cp enr (aspartam, sodium)
- **ZINNAT 125 mg cp pellic (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)**

CEFUROXIME AXETIL équivalant à CEFUROXIME 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CEFUROXIME ARROW 500 mg cp pellic (sodium)
- CEFUROXIME BGR 500 mg cp pellic
- CEFUROXIME BIOGARAN 500 mg cp pellic (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)
- CEFUROXIME CRISTERS 500 mg cp pellic
- CEFUROXIME EG 500 mg cp (saccharose, sodium)
- CEFUROXIME KRKA 500 mg cp pellic
- CEFUROXIME MYLAN 500 mg cp enr (aspartam, sodium)
- CEFUROXIME RANBAXY 500 mg cp (saccharose, sodium)
- CEFUROXIME SANDOZ 500 mg cp enr (aspartam, sodium)
- CEFUROXIME TABUGEN 500 mg cp pellic (sodium)
- CEFUROXIME TEVA 500 mg cp pellic
- CEFUROXIME ZENTIVA 500 mg cp enr (aspartam, sodium)
- **ZINNAT 500 mg cp pellic (AMM archivée le 13/01/2015)**

CEFUROXIME SODIQUE équivalant à CEFUROXIME 750 mg, voie intramusculaire ou intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CEFUROXIME KABI 750 mg pdre p sol inj IV (sodium)
- CEFUROXIME MYLAN 750 mg pdre p sol inj IM/IV (sodium)
- CEFUROXIME PANPHARMA 750 mg pdre p sol inj IM/IV (sodium)
- **ZINNAT 750 mg pdre p sol inj IM IV (sodium)**

CEFUROXIME SODIQUE équivalant à CEFUROXIME 1,5 g, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- CEFUROXIME KABI 1500 mg pdre p sol p perf IV (sodium)
- CEFUROXIME MYLAN 1,5 g pdre p sol p perf (sodium)
- CEFUROXIME PANPHARMA 1,5 g pdre p sol p perf (sodium)
- **ZINNAT 1,5 g pdre p sol p perf (sodium)**

CELECOXIB 100 mg, voie orale, gélule

- **CELEBREX 100 mg gél (lactose)**
- CELECOXIB ARROW 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB ARROW LAB 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB BIOGARAN 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB BROWN & BURK 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB CRISTERS 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB EG 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB HCS 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB MYLAN PHARMA 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB PFIZER 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB PHARMAKI GENERICS 100 mg gél
- CELECOXIB RANBAXY 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB SANDOZ 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB TEVA 100 mg gél
- CELECOXIB ZENTIVA 100 mg gél (lactose)
- CELECOXIB ZYDUS 100 mg gél (lactose)

CELECOXIB 200 mg, voie orale, gélule

- **CELEBREX 200 mg gél (lactose)**
- CELECOXIB ALTER 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB ARROW 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB ARROW LAB 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB BIOGARAN 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB BROWN & BURK 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB CRISTERS 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB EG 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB HCS 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB MYLAN PHARMA 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB PFIZER 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB PHARMAKI GENERICS 200 mg gél
- CELECOXIB RANBAXY 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB SANDOZ 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB TEVA 200 mg gél
- CELECOXIB ZENTIVA 200 mg gél (lactose)
- CELECOXIB ZYDUS 200 mg gél (lactose)

CELIPROLOL (CHLORHYDRATE DE) 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CELECTOL 200 mg cp pellic**
- CELIPROLOL ACTAVIS 200 mg cp pellic séc
- CELIPROLOL ALMUS 200 mg cp pellic (lactose)
- CELIPROLOL ARROW 200 mg cp pellic (lactose)
- CELIPROLOL BIOGARAN 200 mg cp pellic (lactose)
- CELIPROLOL CRISTERS 200 mg cp pellic séc
- CELIPROLOL EG 200 mg cp pellic séc
- CELIPROLOL EVOLUGEN 200 mg cp pellic (lactose)
- CELIPROLOL MYLAN 200 mg cp pellic séc (lactose)
- CELIPROLOL RANBAXY 200 mg cp pellic
- CELIPROLOL SANDOZ 200 mg cp pellic séc
- CELIPROLOL TEVA 200 mg cp pellic (lactose)
- CELIPROLOL ZENTIVA 200 mg cp pellic
- CELIPROLOL ZYDUS 200 mg cp pellic séc

CETIRIZINE (DICHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- ACTIFED ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ALDIREK 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ALMUS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ARROW 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ARROW CONSEIL 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ARROW GENERIQUES 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ARROW LAB 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE BIOGARAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE BIOGARAN CONSEIL 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE CRISTERS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE CRISTERS CONSEIL 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE EG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ISOMED 10 mg cp pellic séc (lactose, polydextrose)
- CETIRIZINE MYLAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE MYLAN PHARMA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE NEPENTHES 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE PHR LAB 10 mg cp pellic séc (lactose, polydextrose)
- CETIRIZINE RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE RATIOPHARM 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE RATIOPHARM CONSEIL 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE RPG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE SANDOZ CONSEIL 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE TEVA 10 mg cp pellic séc (lactose, glucose)
- CETIRIZINE TEVA CONSEIL 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE TEVA SANTE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ZENTIVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ZYDUS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- CETIRIZINE ZYDUS FRANCE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- HUMEX 10 mg cp pellic séc allergie cétirizine (lactose)
- **REACTINE 10 mg cp pellic séc (AMM abrogée le 31/03/2009)**
- **VIRLIX 10 mg cp pellic séc (lactose)**
- **ZYRTEC 10 mg cp pellic séc (lactose)**
- **ZYRTECSET 10 mg cp pellic séc (lactose)**

CETIRIZINE (DICHLORHYDRATE DE) 10 mg/ml, voie orale, solution buvable en gouttes (TFR)

- CETIRIZINE ARROW 10 mg/ml sol buv en gte (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- CETIRIZINE BIOGARAN 10 mg/ml sol buv en gte (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- CETIRIZINE TEVA 10 mg/ml sol buv en gte (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- **VIRLIX 10 mg/ml sol buv en gouttes (sodium)**
- **ZYRTEC 10 mg/ml sol buv en gouttes (sodium)**

CHLORHEXIDINE (DIGLUCONATE DE) 0,05 %, voie cutanée, solution pour application locale en récipient unidose

- **CHLORHEXIDINE AQUEUSE STERILE GILBERT 0,05 % sol p appl loc (AMM archivée le 30/08/2014)**
- SEPTIDOSE 0,05 % sol p appl loc en récipient unidose

CHLORHEXIDINE (DIGLUCONATE DE) 0,005 ml/ml + CHLOROBUTANOL HEMIHYDRATE 0,005 g/ml, voie buccale, solution pour bain de bouche

- BUCCOSOIN sol p bain bouch en flacon (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL ARROW 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch en flacon (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch en flacon (rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL EG 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL MYLAN 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch en flacon (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL PHR LAB 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch en flacon (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL SANDOZ 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch en flacon (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL TEVA 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch (alcool, rouge cochenille A (E124))
- CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL ZENTIVA 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch en flacon (alcool, rouge cochenille A (E124))
- ELUDRIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml sol p bain bouch (rouge cochenille A (E124))
- **ELUDRILPRO sol p bain bouch (éthanol, rouge cochenille A (E124))**

CHLORHEXIDINE (DIGLUCONATE DE) 0,250 g pour 100 ml + CHLORURE DE BENZALKONIUM 0,025 g pour 100 ml + ALCOOL BENZYLIQUE 4 ml pour 100 ml, voie cutanée, solution pour application locale

- **BISEPTINE sol p appl loc**
- CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE BIOGARAN 0,25 g/0,025 g/4 ml pour 100 ml sol p appl loc
- CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE GENODEX 0,25 g/0,025 g/4 ml pour 100 ml sol p appl loc
- CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SG-PHARM 0,25 g/0,025 g/4 ml pour 100 ml sol p appl loc
- HOURIEX sol p appl loc

CHLORHYDRATE DE BENDAMUSTINE 2,5 mg/ml, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- BENDAMUSTINE ACCORD 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf
- BENDAMUSTINE CHEMI 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf
- BENDAMUSTINE DR. REDDY'S 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf
- BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf
- BENDAMUSTINE MEDAC 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf
- BENDAMUSTINE SANDOZ 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf
- **LEVACT 2,5 mg/ml pdre p sol diluer p perf**

CHLORMADINONE (ACETATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- CHLORMADINONE MYLAN 5 mg cp (lactose, saccharose)
- CHLORMADINONE SANDOZ 5 mg cp (lactose, saccharose)
- CHLORMADINONE TEVA 5 mg cp (lactose, saccharose)
- **LUTERAN 5 mg cp (lactose, saccharose)**

CHLORMADINONE (ACETATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- CHLORMADINONE MYLAN 10 mg cp (lactose, saccharose)
- CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg cp (lactose, saccharose)
- CHLORMADINONE TEVA 10 mg cp (lactose, saccharose)
- **LUTERAN 10 mg cp (lactose, saccharose)**

CHLORURE DE POTASSIUM 0,15 g/100 ml + CHLORURE DE SODIUM 0,9 g/100ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- **CHLORURE DE POTASSIUM 0,15 % CHLORURE DE SODIUM 0,9 % VIAFLO sol p perf (AMM archivée le 07/05/2011)**
- CHLORURE DE POTASSIUM 0,15% ET CHLORURE DE SODIUM 0,9 % KABI sol p perf

CHLORURE DE POTASSIUM 0,3 g/100 ml + CHLORURE DE SODIUM 0,9 g/100 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- **CHLOR DE POTASSIUM 0,3 % ET CHLOR DE SODIUM 0,9 % VIAFLO sol (AMM archivée le 07/05/2011)**
- CHLORURE DE POTASSIUM 0,3 % ET CHLORURE DE SODIUM 0,9 % KABI sol p perf

CHOLECALCIFEROL 100 000 UI, voie orale, solution buvable en ampoule

- CHOLECALCIFEROL ARROW 100 000 UI sol buv en ampoule
- CHOLECALCIFEROL BIOGARAN 100 000 UI sol buv en ampoule
- CHOLECALCIFEROL MYLAN 100 000 UI sol buv en ampoule
- CHOLECALCIFEROL SANDOZ 100 000 UI sol buv en ampoule
- **UVEDOSE 100 000 UI sol buv**

CICLETANINE (CHLORHYDRATE DE) 50 mg, voie orale, gélule (TFR)

- CICLETANINE BIOGARAN 50 mg gél (lactose)
- CICLETANINE MYLAN 50 mg gél (lactose)
- CICLETANINE TEVA 50 mg gél (lactose)
- **TENSTATEN 50 mg gél (lactose)**

CICLOPIROX OLAMINE 1 %, voie cutanée, crème

- CICLOPIROX OLAMINE BIOGARAN 1 % crème
- CICLOPIROX OLAMINE SANDOZ 1 % crème
- CICLOPIROX OLAMINE TEVA 1 % crème
- MYCOSKIN 1 % crème
- **MYCOSTER 1 % crème**

CICLOPIROX OLAMINE 1 %, voie cutanée, solution pour application cutanée

- CHINSON 1 % sol p pulv cut
- CICLOPIROX OLAMINE POLICHEM 1 % sol p pulv cut
- **MYCOSTER 1 % sol p appl cut**

CICLOPIROX OLAMINE 1,5 g pour 100 g, voie cutanée, shampooing

- CICLOPIROX OLAMINE NEITUM 1,5 % shampooing
- **SEBIPROX 1,5 % shampooing (dipropylèneglycol)**

CICLOPIROX 8 %, voie cutanée, solution filmogène pour application locale en flacon (TFR)

- CICLOPIROX BIOGARAN 8 % vernis ongl médicamenteux
- CICLOPIROX MYLAN 8 % vernis ongl médicamenteux
- CICLOPIROX TEVA 8 % vernis ongl médicamenteux
- **MYCOSTER 8 % sol p appl cut**
- PEDIFONGIC 80 mg/g vernis ongl médicamenteux

CIMETIDINE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- CIMETIDINE MYLAN 200 mg cp pellic
- **TAGAMET 200 mg cp pellic (AMM archivée le 23/02/2012)**

CIMETIDINE 200 mg, voie orale, comprimé effervescent (TFR)

- CIMETIDINE ARROW 200 mg cp efferv (sodium, sorbitol)
- CIMETIDINE MYLAN 200 mg cp efferv (sodium, sorbitol)
- **TAGAMET 200 mg cp efferv (AMM archivée le 03/02/2013)**

CIMETIDINE 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- CIMETIDINE MYLAN 400 mg cp pellic
- **TAGAMET 400 mg cp pellic (AMM archivée le 17/07/2012)**

CIMETIDINE 800 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- CIMETIDINE MYLAN 400 mg cp pellic[a]
- CIMETIDINE MYLAN 800 mg cp pellic
- **TAGAMET 800 mg cp pellic séc (AMM archivée le 05/07/2011)**

a) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de CIMETIDINE MYLAN 800 mg cp pellic, CIMETIDINE MYLAN 400 mg peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de CIMETIDINE MYLAN 400 mg correspond à un demi-comprimé de TAGAMET 800 mg.

CINACALCET (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CINACALCET 30 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CINACALCET MYLAN 30 mg cp pellic
- CINACALCET ZENTIVA 30 mg cp pellic (lactose)
- **MIMPARA 30 mg cp pellic (lactose)**

CINACALCET (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CINACALCET 60 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CINACALCET MYLAN 60 mg cp pellic
- CINACALCET ZENTIVA 60 mg cp pellic (lactose)
- **MIMPARA 60 mg cp pellic (lactose)**

CINACALCET (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CINACALCET 90 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CINACALCET MYLAN 90 mg cp pellic
- CINACALCET ZENTIVA 90 mg cp pellic (lactose)
- **MIMPARA 90 mg cp pellic (lactose)**

CIPROFIBRATE 100 mg, voie orale, gélule (TFR)

- CIPROFIBRATE AMDIPHARM 100 mg gél (lactose)
- CIPROFIBRATE ARROW 100 mg gél (lactose)
- CIPROFIBRATE BIOGARAN 100 mg gél (lactose)
- CIPROFIBRATE MYLAN 100 mg gél (lactose)
- CIPROFIBRATE SANDOZ 100 mg gél (lactose)
- CIPROFIBRATE ZENTIVA 100 mg gél (lactose)
- **LIPANOR 100 mg gél (lactose)**

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- **CIFLOX 250 mg cp pellic séc**
- CIPROFLOXACINE ALTER 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE ARROW 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE BIOGARAN 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE CRISTERS 250 mg cp pellic (sodium)
- CIPROFLOXACINE EG 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE MYLAN 250 mg cp pellic (polydextrose (glucose + sorbitol))
- CIPROFLOXACINE QUIVER 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE RANBAXY 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE RATIOPHARM 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE SANDOZ 250 mg cp pellic séc (sodium)
- CIPROFLOXACINE TEVA 250 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE ZENTIVA 250 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE ZYDUS 250 mg cp pellic

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **CIFLOX 500 mg cp pellic séc**
- CIPROFLOXACINE ACCORD 250 mg cp pellic[a] (lactose)
- CIPROFLOXACINE ACCORD 500 mg cp pellic[a] (lactose)
- CIPROFLOXACINE ALTER 250 mg cp pellic[b]
- CIPROFLOXACINE ALTER 500 mg cp pellic[b]
- CIPROFLOXACINE ARROW 500 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE BIOGARAN 500 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE CRISTERS 500 mg cp pellic séc (sodium)
- CIPROFLOXACINE EG 500 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE EVOLUGEN 500 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE MYLAN 500 mg cp pellic séc (polydextrose (glucose + sorbitol))
- CIPROFLOXACINE QUIVER 500 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE RANBAXY 250 mg cp pellic[c]
- CIPROFLOXACINE RANBAXY 500 mg cp pellic[c]
- CIPROFLOXACINE RATIOPHARM 500 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE SANDOZ 500 mg cp pellic séc (sodium)
- CIPROFLOXACINE TEVA 500 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE ZENTIVA 500 mg cp pellic séc
- CIPROFLOXACINE ZYDUS 500 mg cp pellic séc

a) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de la spécialité CIPROFLOXACINE ACCORD 500 mg, la spécialité CIPROFLOXACINE ACCORD 250 mg, comprimé pelliculé, peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de CIPROFLOXACINE ACCORD 250 mg correspond à un demi-comprimé de CIFLOX 500 mg.

b) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de la spécialité CIPROFLOXACINE ALTER 500 mg, la spécialité CIPROFLOXACINE ALTER 250 mg, comprimé pelliculé, peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de CIPROFLOXACINE ALTER 250 mg correspond à un demi-comprimé de CIFLOX 500 mg.

c) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de la spécialité CIPROFLOXACINE RANBAXY 500 mg, la spécialité CIPROFLOXACINE RANBAXY 250 mg, comprimé pelliculé, peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de CIPROFLOXACINE RANBAXY 250 mg correspond à un demi-comprimé de CIFLOX 500 mg.

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 750 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CIFLOX 750 mg cp pellic**
- CIPROFLOXACINE ARROW 750 mg cp pellic
- CIPROFLOXACINE MYLAN 750 mg cp pellic (polydextrose (glucose + sorbitol))

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 200 mg/100 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion

- **CIFLOX 200 mg/100 ml sol p perf IV (sodium)**
- CIPROFLOXACINE MYLAN PHARMA 200 mg/100 ml sol p perf (glucose)
- CIPROFLOXACINE PANPHARMA 200 mg/100 ml sol p perf (glucose)

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 400 mg/200 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion

- **CIFLOX 400 mg/200 ml sol p perf (sodium)**
- CIPROFLOXACINE MYLAN PHARMA 400 mg/200 ml sol p perf (glucose)
- CIPROFLOXACINE PANPHARMA 400 mg/200 ml sol p perf (glucose)

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 200 mg/100 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion en poche

- **CIFLOX 200 mg/100 ml sol p perf en poche (AMM archivée le 29/09/2014)**
- CIPROFLOXACINE KABI 200 mg/100 ml sol p perf (sodium)
- CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml sol p perf (glucose)
- CIPROFLOXACINE MYLAN 200 mg/100 ml sol p perf (glucose)

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CIPROFLOXACINE 400 mg/200 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion en poche

- **CIFLOX 400 mg/200 ml sol p perf en poche (glucose)**
- CIPROFLOXACINE KABI 400 mg/200 ml sol p perf (sodium)
- CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 400 mg/200 ml sol p perf (glucose)
- CIPROFLOXACINE MYLAN 400 mg/200 ml sol p perf (glucose)

CISATRACURIUM (BESILATE DE) équivalant à CISATRACURIUM 2 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- CISATRACURIUM ACCORD 2 mg/ml sol inj/p perf
- CISATRACURIUM ACTAVIS 2 mg/ml sol inj p perf
- CISATRACURIUM HOSPIRA 2 mg/ml sol inj p perf
- CISATRACURIUM KABI 2 mg/ml sol inj p perf
- CISATRACURIUM MYLAN 2 mg/ml sol inj p perf
- **NIMBEX 2 mg/ml sol inj p perf**

CISATRACURIUM (BESILATE DE) équivalant à CISATRACURIUM 5 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- CISATRACURIUM ACCORD 5 mg/ml sol inj/p perf
- CISATRACURIUM HOSPIRA 5 mg/ml sol inj p perf
- CISATRACURIUM KABI 5 mg/ml sol inj p perf
- CISATRACURIUM MYLAN 5 mg/ml sol inj p perf
- **NIMBEX 5 mg/ml sol inj p perf**

CISPLATINE 1 mg/1 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- CISPLATINE CIPLA 1 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- **PLATINOL 1mg/ml sol p perf**

CISPLATINE 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion (FLACON de 10 ml)

- CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml sol diluer p perf[a]
- **CISPLATYL 10mg/10ml sol p perf IV (AMM archivée le 05/07/2011)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

CISPLATINE 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion (FLACON de 25 ml)

- CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml sol diluer p perf[a]
- **CISPLATYL 25mg/25ml sol inj p perf IV (AMM archivée le 05/07/2011)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

CISPLATINE 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion (FLACON de 50 ml)

- CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml sol diluer p perf[a]
- **CISPLATYL 50mg/50ml sol inj p perf IV (AMM archivée le 05/07/2011)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

CITALOPRAM (BROMHYDRATE DE) équivalant à CITALOPRAM 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- CITALOPRAM ALMUS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM ALTER 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM ARROW 20 mg cp pellic séc
- CITALOPRAM BIOGARAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM BLUEFISH 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM CRISTERS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM EG 20 mg cp pellic séc
- CITALOPRAM EVOLUGEN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM ISOMED 20 mg cp pellic séc
- CITALOPRAM LUNDBECK 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM RANBAXY 20 mg cp pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM SANDOZ 20 mg cpr pellic séc (lactose)
- CITALOPRAM TEVA SANTE 20 mg cp pellic séc
- CITALOPRAM ZENTIVA 20 mg cp pellic séc
- CITALOPRAM ZYDUS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- **SEROPRAM 20 mg cp pellic séc (lactose)**

CLARITHROMYCINE 25 mg/ml, voie orale, granulés pour suspension buvable (TFR)

- CLARITHROMYCINE ARROW 25 mg/ml glé p susp buv (saccharose)
- CLARITHROMYCINE BIPHAR 25 mg/ml glé p susp buv (huile de ricin, saccharose)
- CLARITHROMYCINE MYLAN 25 mg/ml glé p susp buv (saccharose)
- CLARITHROMYCINE SANDOZ 25 mg/ml glé p susp buv (saccharose, amide de blé)
- **ZECLAR 25 mg/ml glé p susp buv (huile de ricin, saccharose)**

CLARITHROMYCINE 50 mg/ml, voie orale, granulés pour suspension buvable (TFR)

- CLARITHROMYCINE ARROW 50 mg/ml glé p susp buv (saccharose)
- CLARITHROMYCINE BIPHAR 50 mg/ml glé p susp buv (huile de ricin, saccharose)
- CLARITHROMYCINE MYLAN 50 mg/ml glé p susp buv (saccharose)
- CLARITHROMYCINE SANDOZ 50 mg/ml glé p susp buv (saccharose, amide de blé)
- **ZECLAR 50 mg/ml glé p susp buv (huile de ricin, saccharose)**

CLARITHROMYCINE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CLARITHROMYCINE ALMUS 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE ARROW 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE BIOGARAN 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE BIPHAR 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE EG 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE EVOLUGEN 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE HEC 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE MYLAN 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE RANBAXY 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE SANDOZ 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE TEVA 250 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE ZYDUS 250 mg cp pellic
- **ZECLAR 250 mg cp pellic**

CLARITHROMYCINE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CLARITHROMYCINE ALMUS 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE ARROW 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE BIOGARAN 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE BIPHAR 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE EG 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE EVOLUGEN 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE HEC 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE MYLAN 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE RANBAXY 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE SANDOZ 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE TEVA 500 mg cp pellic
- CLARITHROMYCINE ZYDUS 500 mg cp pellic
- **ZECLAR 500 mg cp pellic**

CLARITHROMYCINE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération modifiée

- CLARITHROMYCINE ARROW 500 mg cp pellic LM (lactose)
- CLARITHROMYCINE BIOGARAN 500 mg cp pellic LM (lactose)
- CLARITHROMYCINE EG 500 mg cp pellic LM (lactose)
- CLARITHROMYCINE EVOLUGEN 500 mg cp pellic LM (lactose)
- CLARITHROMYCINE MYLAN 500 mg cp pellic LM (lactose)
- CLARITHROMYCINE MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic LM (lactose)
- CLARITHROMYCINE TEVA 500 mg cp pellic LM (lactose)
- **MONOZECLAR 500 mg cp pellic LM (lactose)**

CLINDAMYCINE (PHOSPHATE DE) équivalant à CLINDAMYCINE 600 mg/4 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- CLINDAMYCINE KABI 600 mg/4 ml sol inj (alcool benzylique, sodium)
- CLINDAMYCINE MIP 600 mg/4 ml sol inj (alcool benzylique, sodium)
- **DALACINE 600 mg sol inj (alcool benzylique, sodium)**

CLINDAMYCINE (PHOSPHATE DE) équivalant à CLINDAMYCINE 900 mg/6 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- CLINDAMYCINE KABI 900 mg/6 ml sol inj (alcool benzylique, sodium)
- **DALACINE 900 mg sol inj (alcool benzylique, sodium)**

CLOBETASOL (PROPIONATE DE) 0,05 %, voie cutanée, crème

- CLARELUX 500 µg/g crème (alcool cétostéarylique, propylèneglycol)
- **DERMOVAL 0,05 % crème (propylèneglycol)**

CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- **ANAFRANIL 10 mg cp enr (lactose, saccharose)**
- CLOMIPRAMINE SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)

CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE DE) 25 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- **ANAFRANIL 25 mg cp enr (lactose, saccharose)**
- CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE) MYLAN 25 mg cp pellic (lactose)
- CLOMIPRAMINE SANDOZ 25 mg cp pellic (lactose)

CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE DE) 75 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- **ANAFRANIL 75 mg cp pellic séc (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée)**
- CLOMIPRAMINE MYLAN 75 mg cp pellic séc (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée)
- CLOMIPRAMINE SANDOZ 75 mg cp pellic séc (huile de ricin)

CLOPIDOGREL (HYDROGENOSULFATE DE) ou CLOPIDOGREL (BESILATE DE) ou CLOPIDOGREL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CLOPIDOGREL 75 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CLOPIDOGREL ACCORD 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- CLOPIDOGREL ALMUS 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL ALTER 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL APOTEX 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL ARROW 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- CLOPIDOGREL ARROW GENERIQUES 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL ARROW LAB 75 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- CLOPIDOGREL BGR 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- CLOPIDOGREL BIOGARAN 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL BIPHAR 75 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), rouge Allura AC (E129))
- CLOPIDOGREL BOUCHARA-RECORDATI 75 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- CLOPIDOGREL CRISTERS 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL EG 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL EVOLUGEN 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL ISOMED 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL KRKA 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL KRKA D.D. 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL MYLAN 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL MYLAN PHARMA 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- CLOPIDOGREL OPENING PHARMA 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL PHR LAB 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL RATIOPHARM GMBH 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL RPG 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL SANDOZ 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL TAD 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée)
- CLOPIDOGREL TEVA 75 mg cp pellic (lactose)
- CLOPIDOGREL ZENTIVA 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- CLOPIDOGREL ZF 75 mg cp pellic
- GREPID 75 mg cp pellic (lactose)
- **PLAVIX 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)**
- ZYLLT 75 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)

CLOPIDOGREL (HYDROGENOSULFATE DE) ou CLOPIDOGREL (BESILATE DE) ou CLOPIDOGREL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à CLOPIDOGREL 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CLOPIDOGREL MYLAN 300 mg cp pellic (huile de ricin, lactose, rouge Allura AC (E129))
- **PLAVIX 300 mg cp pellic (huile de ricin hydrogénée, lactose)**

CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE 5 mg, voie orale, gélule

- CLORAZEPATE ZENTIVA 5 mg gél
- **TRANXENE 5 mg gél**

CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE 10 mg, voie orale, gélule

- CLORAZEPATE ZENTIVA 10 mg gél
- **TRANXENE 10 mg gél**

CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE 20 mg, voie orale, gélule

- CLORAZEPATE ZENTIVA 20 mg gél
- **TRANXENE 20 mg gél**

CLOXACILLINE SODIQUE équivalant à CLOXACILLINE 500 mg, voie orale, gélule

- CLOXACILLINE ARROW 500 mg gél
- CLOXACILLINE BIOGARAN 500 mg gél (sodium)
- CLOXACILLINE EG 500 mg gél (sodium)
- CLOXACILLINE SANDOZ 500 mg gél (sodium)
- CLOXACILLINE SG-PHARM 500 mg gél (sodium)
- CLOXACILLINE SUBSTILAB 500 mg gél (sodium)
- FONAPIM 500 mg gél (sodium)
- **ORBENINE 500 mg gél**

CLOZAPINE 25 mg, voie orale, comprimé sécable

- CLOZAPINE BIOGARAN 25 mg cp séc (lactose)
- CLOZAPINE MYLAN 25 mg cp séc (lactose)
- **LEPONEX 25 mg cp séc (lactose)**

CLOZAPINE 100 mg, voie orale, comprimé sécable

- CLOZAPINE BIOGARAN 100 mg cp séc (lactose)
- CLOZAPINE MYLAN 100 mg cp séc (lactose)
- **LEPONEX 100 mg cp séc (lactose)**

CROMOGLICATE DE SODIUM 100 mg/5 ml, voie orale, solution buvable en ampoules

- INTERCRON 100 mg/5 ml sol buv en ampoule
- **NALCRON 100 mg/5 ml sol buv (AMM abrogée le 05/01/2012)**

CROMOGLICATE DE SODIUM 2 %, voie ophtalmique, collyre en récipient unidose

- CROMADOSES 2 % collyre sol en récipient unidose
- CROMOGLICATE DE SODIUM SANDOZ CONSEIL 2 % collyre sol en récipient unidose
- CROMOGLICATE DE SODIUM UNITHER 2 % collyre sol en récipient unidose
- **OPTICRON UNIDOSE collyre en récipient unidose**

CROMOGLICATE DE SODIUM 2 g/100 ml, voie ophtalmique, collyre (TFR)

- CROMOGLICATE DE SODIUM BIOGARAN 2 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- CROMOGLICATE DE SODIUM MYLAN 2 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **OPTICRON 2 % collyre (chlorure de benzalkonium, édétate de sodium)**

CYAMEMAZINE (TARTRATE DE) équivalant à CYAMEMAZINE 25 mg , voie orale, comprimé pelliculé sécable

- CYAMEMAZINE VENIPHARM 25 mg cp pellic séc (lactose)
- **TERCIAN 25 mg cp pellic séc (amidon de blé, lactose)**
- TIRAMEZ 25 mg cp pellic séc (lactose)

CYCLOPHOSPHAMIDE équivalant à CYCLOPHOSPHAMIDE ANHYDRE 500 mg, voie intramusculaire / voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg pdre p sol inj/p perf
- **ENDOXAN 500 mg pdre p sol inj**

CYCLOPHOSPHAMIDE équivalant à CYCLOPHOSPHAMIDE ANHYDRE 1000 mg, voie intramusculaire, intraveineuse, poudre pour solution injectable

- CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 1000 mg pdre p sol inj/p perf
- **ENDOXAN 1000 mg pdre p sol inj**

CYPROTERONE (ACETATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 50 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE EG 50 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES 50 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 50 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 50 mg cp (lactose)
- **ANDROCUR 50 mg cp (lactose)**
- CYPROTERONE BIOGARAN 50 mg cp séc (lactose)
- CYPROTERONE MYLAN 50 mg cp (lactose)
- CYPROTERONE ZENTIVA 50 mg cp (lactose)
- ERAPYL 50 mg cp séc (lactose)

CYPROTERONE (ACETATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé sécable

- ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 100 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE EG 100 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 100 mg cp séc (lactose)
- ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 100 mg cp séc (lactose)
- **ANDROCUR 100 mg cp séc (lactose)**
- CYPROTERONE BIOGARAN 100 mg cp séc (lactose)
- CYPROTERONE MYLAN 100 mg cp séc (lactose)
- CYPROTERONE ZENTIVA 100 mg cp séc (lactose)

CYPROTERONE (ACETATE DE) 2 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,035 mg, voie orale, comprimé enrobé

- ACETATE DE CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL HAREFIELD 2 mg/0,035 mg cp enr (lactose, saccharose)
- ACETATE DE CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES 2 mg/0,035 mg cp enr (lactose, saccharose)
- CYPROMIX 2 mg/0,035 mg cp enr (lactose, saccharose)
- **DIANE 35 µg cp enr (lactose, saccharose)**
- EVEPAR 2 mg/0,035 mg cp enr (lactose, saccharose)
- MINERVA 35 µg cp enr (lactose, saccharose)

CYTARABINE 40 mg/2 ml, voie intrarachidienne, intraveineuse ou sous-cutanée, solution injectable (FLACON de 2 ml)

- CYTARABINE EG 20 mg/ml sol inj[a] (sodium)
- **CYTARBEL 40 mg/2 ml sol inj (AMM archivée le 07/05/2011)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

CYTARABINE 100 mg/5 ml, voie intrarachidienne, intraveineuse ou sous-cutanée, solution injectable (FLACON de 5 ml)

- **CYTARABINE EBEWE 20 mg/ml sol inj**
- CYTARABINE EG 20 mg/ml sol inj[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

CYTARABINE 1 g/20 ml, voie intrarachidienne, intraveineuse ou sous-cutanée, solution injectable (FLACON de 20 ml)

- **CYTARABINE EBEWE 1 g/20 ml sol inj (AMM abrogée le 13/11/2009)**
- CYTARABINE EG 50 mg/ml sol inj[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

DARUNAVIR (ETHANOLATE DE) équivalant à DARUNAVIR 75 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DARUNAVIR MYLAN 75 mg cp pellic
- **PREZISTA 75 mg cp pellic**

DARUNAVIR (ETHANOLATE DE) équivalant à DARUNAVIR 150 mg, voie orale , comprimé pelliculé

- DARUNAVIR MYLAN 150 mg cp pellic
- **PREZISTA 150 mg cp pellic**

DARUNAVIR (ETHANOLATE DE) équivalant à DARUNAVIR 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DARUNAVIR MYLAN 300 mg cp pellic
- **PREZISTA 300 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))**

DARUNAVIR (ETHANOLATE DE) équivalant à DARUNAVIR 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DARUNAVIR MYLAN 400 mg cp pellic
- **PREZISTA 400 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))**

DARUNAVIR (ETHANOLATE DE) équivalant à DARUNAVIR 600 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DARUNAVIR BIOGARAN 600 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))
- DARUNAVIR MYLAN 600 mg cp pellic
- **PREZISTA 600 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))**

DARUNAVIR (ETHANOLATE DE) équivalant à DARUNAVIR 800 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DARUNAVIR BIOGARAN 800 mg cp pellic (jaune orangé s (E110))
- DARUNAVIR MYLAN 800 mg cp pellic
- **PREZISTA 800 mg cp pellic**

DESFLURANE 100 %, voie inhalée, liquide pour inhalation par vapeur

- DESFLURANE PIRAMAL 100 % liq p inhal p vapeur
- **SUPRANE sol p inhal**

DESLORATADINE 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **AERIUS 5 mg cp pellic (lactose)**
- DASSELTA 5 mg cp pellic (lactose)
- DESLORATADINE ACTAVIS 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE ALMUS 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE ARROW 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE BIOGARAN 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE CRISTERS 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE EG 5 mg cp pellic (isomalt)
- DESLORATADINE EVOLUGEN 5 mg cp pellic (lactose)
- DESLORATADINE GNR 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE MYLAN 5 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé S)
- DESLORATADINE MYLAN GENERIQUES 5 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé S)
- DESLORATADINE MYLAN PHARMA 5 mg cp pellic (lactose)
- DESLORATADINE RANBAXY 5 mg cp pellic (isomalt)
- DESLORATADINE SANDOZ 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE TEVA SANTE 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE TORRENT 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE URGO 5 mg cp pellic
- DESLORATADINE ZENTIVA 5 mg cp pellic (lactose)
- DESLORATADINE ZYDUS 5 mg cp pellic (lactose)
- **NEOCLARITYN 5 mg cp pellic (lactose)**

DESLORATADINE 0,5 mg/ml, voie orale, solution buvable

- **AERIUS 0,5 mg/ml sol buv (propylèneglycol, sorbitol)**
- DESLORATADINE ARROW 0,5 mg/ml sol buv (sorbitol)
- DESLORATADINE BIOGARAN 0,5 mg/ml sol buv (sorbitol)
- DESLORATADINE EG 0,5 mg/ml sol buv (sorbitol)
- DESLORATADINE GNR 0,5 mg/ml sol buv
- DESLORATADINE MYLAN 0,5 mg/ml sol buv
- DESLORATADINE SANDOZ 0,5 mg/ml sol buv (sorbitol)
- DESLORATADINE ZENTIVA 0,5 mg/ml sol buv (sorbitol)

DESOGESTREL 0,075 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ANTIGONE 75 µg cp pellic (lactose)
- **CERAZETTE 0,075 mg cp pellic (lactose)**
- CLAREAL 0,075 mg cp pellic (lactose)
- DESOGESTREL BIOGARAN 75 µg cp pellic (lactose)
- DESOGESTREL CHEMICAL FARMA 0,075 mg cp pellic (lactose)
- DESOGESTREL CRISTERS 75 µg cp pellic (lactose)
- DESOGESTREL EG 0,075 mg cp (lactose)
- DESOGESTREL MITHRA 0,075 mg cp pellic (lactose)
- DESOGESTREL MYLAN 75 µg cp pellic (lactose)
- DESOGESTREL ZENTIVA 0,075 mg cp pellic (lactose)
- DESOPOP 75 µg cp pellic (lactose)
- DIAMILLA 75 µg cp pellic (lactose)
- GRYSTELLA 75 µg cp pellic (huile de soja, lactose)
- LACTINETTE 75 µg cp pellic (lactose)
- OPTIMIZETTE 75 µg cp pellic (lactose)

DESOGESTREL 150 µg + ETHINYLESTRADIOL 20 µg, voie orale, comprimé

- DESOBEL 150 µg/20 µg cp (lactose)
- DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 µg/20 µg cp enr (lactose)
- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150 µg/20 µg cp (lactose)
- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 150 µg/20 µg cp (lactose)
- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 µg/20 µg cp (lactose)
- **MERCILON cp (lactose)**

DESOGESTREL 150 µg + ETHINYLESTRADIOL 30 µg, voie orale, comprimé

- DESOBEL 150 µg/30 µg cp (lactose)
- DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 µg/30 µg cp enr (lactose)
- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150 µg/30 µg cp (lactose)
- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 150 µg/30 µg cp (lactose)
- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 µg/30 µg cp (lactose)
- **VARNOLINE cp (lactose)**

DESOGESTREL 150 µg + ETHINYLESTRADIOL 30 µg, voie orale, comprimé pelliculé

- DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU 150 µg/30 µg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- REGULCONTINU 150 µg/30 µg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- **VARNOLINE CONTINU cp pellic (lactose)**

DEXPANTHENOL 5 %, voie cutanée, pommade

- **BEPANTHEN 5 % pom (lanoline)**
- DEXPANTHENOL ARROW 5 % pom (lanoline)
- DEXPANTHENOL BAILLEUL 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL BIOGARAN CONSEIL 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL CRISTERS 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL EG LABO CONSEIL 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL GENODEX 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL MYLAN 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL SANDOZ CONSEIL 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)

- DEXPANTHENOL SG-PHARM 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- DEXPANTHENOL ZENTIVA CONSEIL 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)
- ERYTHEDERMYL 5 % pom (alcool cétylique, alcool stéarique, lanoline)

DEXRAZOXANE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à 20 mg/ml de solution reconstituée, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- **CARDIOXANE 500 mg pdre p sol p perf**
- CYRDANAX 20 mg/ml pdre p sol p perf

DEXTROMETHORPHANE (BROMHYDRATE) 15 mg/5 ml, voie orale, sirop édulcoré au maltilol liquide

- CLARIX DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml sol buv sans sucre édulcorée à la saccharine sodique adulte (éthanol)
- DEXTROMETHORPHANE UNITHER 15 mg/5 ml sol buv sans sucre en flacon édulcorée à la saccharine sodique (éthanol, sodium)
- **DRILL dextromethorphane 15 mg/5 ml sirop toux sèche sans sucre adulte, édulcoré au maltitol liquide (alcool, maltilol)**
- FLUIMUCIL DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml sol buv toux sèche sans sucre adulte (éthanol)
- HUMEX en sachet 15 mg/5 ml sol buv toux sèche dextromethorphane sans sucre adulte (éthanol)
- SURBRONC DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml sol buv toux sèche sans sucre en flacon édulcorée à la saccharine sodique (éthanol, sodium)
- SURBRONC DEXTROMETHORPHANE toux sèche 15 mg/5 ml sol buv en sachet sans sucre édulcoré à la saccharine sodique (éthanol)

DIACEREINE 50 mg, voie orale, gélule

- **ART 50 mg gél (lactose)**
- DIACEREINE BIOGARAN 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE CRISTERS 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE EG 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE MYLAN 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE NEGMA 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE RANBAXY 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE REF 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE TRB CHEMEDICA 50 mg gél (lactose)
- DIACEREINE ZENTIVA 50 mg gél (lactose)
- **ZONDAR 50 mg gél (lactose)**

DIAZEPAM 2 mg, voie orale, comprimé sécable

- DIAZEPAM ARROW 2 mg cp (lactose)
- DIAZEPAM TEVA 2 mg cp (lactose)
- **VALIUM ROCHE 2 mg cp séc (lactose)**

DIAZEPAM 5 mg, voie orale, comprimé sécable

- DIAZEPAM ARROW 5 mg cp séc (lactose)
- DIAZEPAM TEVA 5 mg cp (lactose)
- **VALIUM ROCHE 5 mg cp séc (lactose)**

DIAZEPAM 10 mg, voie orale, comprimé sécable

- DIAZEPAM ARROW 10 mg cp séc (lactose)
- DIAZEPAM TEVA 10 mg cp (lactose)
- **VALIUM ROCHE 10 mg cp séc (lactose)**

DIAZEPAM 10 mg/2 ml, voie intramusculaire, voie intraveineuse, voie rectale, solution injectable

- DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj (acide benzoïque, alcool benzylique, benzoate de sodium, éthanol)
- **VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj (acide benzoïque, alcool benzylique, benzoate de sodium, éthanol, hydroxyde de sodium)**

DICLOFENAC DE DIETHYLAMINE équivalant à DICLOFENAC SODIQUE 1 g/100 g, voie cutanée, gel en flacon pressurisé

- DICLOFENAC CHEMINEAU 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC CHEMINEAU 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC EG 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC MYLAN 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC REF 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC SANDOZ 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC TEVA 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC URGO 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- DICLOFENAC ZENTIVA 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)
- **VOLTARENE EMULGEL 1 % gel en flacon pressurisé (propylèneglycol)**

DICLOFENAC DE DIETHYLAMINE équivalant à DICLOFENAC SODIQUE 1 g/100 g, voie cutanée, gel en tube

- COMPRALFENE 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC ARROW 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC ARROW CONSEIL 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC ARROW GENERIQUES 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC BGR 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC BIOGARAN 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC CRISTERS 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC CRISTERS CONSEIL 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC EG 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC EG LABO 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC MYLAN 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC MYLAN PHARMA 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC NEPENTHES 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC RATIOPHARM CONSEIL 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC SANDOZ 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC SANDOZ CONSEIL 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC SANOFI-AVENTIS FRANCE 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC TEVA 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC TEVA CLASSICS 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC TEVA CONSEIL 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC URGO 1 % gel (propylèneglycol)
- DICLOFENAC ZENTIVA 1 % gel (propylèneglycol)
- TENDOL 1 % gel (propylèneglycol)
- **VOLTARENE EMULGEL 1 % gel en tube (propylèneglycol)**

DICLOFENAC SODIQUE 25 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant (TFR)

- DICLOFENAC MYLAN 25 mg cp gastrorésis (lactose)
- DICLOFENAC TEVA 25 mg cp enr gastrorésis (jaune orangé S (E110), lactose)
- **VOLTARENE 25 mg cp gastrorésis (huile de ricin polyoxyéthylénée, lactose)**

DICLOFENAC SODIQUE 50 mg, voie orale, comprimé enrobé gastro-résistant

- DICLOFENAC ARROW 50 mg cp gastrorésis (lactose)
- DICLOFENAC CRISTERS 50 mg cp gastrorésis (lactose)
- DICLOFENAC EG 50 mg cp gastrorésis (jaune orangé S (E110), lactose)
- DICLOFENAC MYLAN 50 mg cp gastrorésis (lactose)
- DICLOFENAC SANDOZ 50 mg cp enr gastrorésis (huile de ricin polyoxyéthylénée, lactose)
- DICLOFENAC TEVA 50 mg cp enr gastrorésis (jaune orangé S (E110), lactose)
- **VOLTARENE 50 mg cp enr gastrorésis (huile de ricin polyoxyéthylénée, lactose)**

DIDANOSINE 200 mg, voie orale, gélule gastrorésistante

- DIDANOSINE ARROW 200 mg gél gastrorésis
- **VIDEX 200 mg gél gastrorésis**

DIDANOSINE 250 mg, voie orale, gélule gastrorésistante

- DIDANOSINE ARROW 250 mg gél gastrorésis
- **VIDEX 250 mg gél gastrorésis**

DIDANOSINE 400 mg, voie orale, gélule gastrorésistante

- DIDANOSINE ARROW 400 mg gél gastrorésis
- **VIDEX 400 mg gél gastrorésis**

DIHYDROERGOTAMINE (MESILATE DE) 2 mg/ml, voie orale, solution buvable

- **DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 2 mg/ml sol buv (AMM retirée le 05/11/2013)**
- SEGLOR 2 mg/ml sol buv en gouttes (éthanol)

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 60 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM MYLAN 60 mg cp (lactose)
- DILTIAZEM BIOGARAN 60 mg cp (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- DILTIAZEM CRISTERS 60 mg cp (huile de ricin hydrogénée, lactose)
- DILTIAZEM SANDOZ 60 mg cp (huile de ricin, lactose)
- DILTIAZEM TEVA 60 mg cp (huile de ricin, lactose)
- **TILDIEM 60 mg cp (huile de ricin hydrogénée, lactose)**

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 90 mg, voie orale, comprimé enrobé à libération prolongée

- **BI TILDIEM LP 90 mg cp enr LP (saccharose)**
- DILTIAZEM WINTHROP LP 90 mg cp enr LP (saccharose)

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 90 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **DIACOR LP 90 mg gél LP (AMM archivée le 01/10/2012)**
- DILTIAZEM BIOGARAN LP 90 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM CRISTERS LP 90 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM MYLAN LP 90 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM SANDOZ LP 90 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM TEVA LP 90 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM ZENTIVA LP 90 mg gél LP (saccharose)

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 120 mg, voie orale, comprimé enrobé à libération prolongée

- **BI TILDIEM LP 120 mg cp enr LP (saccharose)**
- DILTIAZEM WINTHROP LP 120 mg cp enr LP (saccharose)

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 120 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **DIACOR LP 120 mg gél LP (AMM archivée le 01/10/2012)**
- DILTIAZEM BIOGARAN LP 120 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM CRISTERS LP 120 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM MYLAN LP 120 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM SANDOZ LP 120 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM TEVA LP 120 mg gél LP (saccharose)
- DILTIAZEM ZENTIVA LP 120 mg gél LP (saccharose)

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 200 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- DILTIAZEM ADOH LP 200 mg gél LP
- DILTIAZEM ARROW LP 200 mg gél LP
- DILTIAZEM BGR LP 200 mg gél LP
- DILTIAZEM GNR LP 200 mg gél LP
- DILTIAZEM MYLAN LP 200 mg gél LP
- DILTIAZEM TEVA SANTE LP 200 mg gél LP
- DILTIAZEM ZENTIVA LAB LP 200 mg gél LP
- **MONO TILDIEM LP 200 mg gél LP**

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 300 mg, voie orale, gélule à libération prolongée (Groupe DILRENE)

- **DILRENE LP 300 mg gél LP (AMM abrogée le 12/01/2017)**
- DILTIAZEM BIOGARAN LP 300 mg gél LP (huile de ricin, saccharose)
- DILTIAZEM EG LP 300 mg gél LP (huile de ricin, saccharose)
- DILTIAZEM MYLAN PHARMA LP 300 mg gél LP (huile de ricin, saccharose)
- DILTIAZEM SANDOZ LP 300 mg gél LP (huile de ricin, saccharose)
- DILTIAZEM TEVA LP 300 mg gél LP (huile de ricin, saccharose)

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE) 300 mg, voie orale, gélule à libération prolongée (Groupe MONO TILDIEM)

- DILTIAZEM ADOH LP 300 mg gél LP
- DILTIAZEM ARROW LP 300 mg gél LM
- DILTIAZEM BGR LP 300 mg gél LP
- DILTIAZEM GNR LP 300 mg gél LP
- DILTIAZEM MYLAN LP 300 mg gél LP
- DILTIAZEM TEVA SANTE LP 300 mg gél LP
- DILTIAZEM ZENTIVA LAB LP 300 mg gél LP
- **MONO TILDIEM LP 300 mg gél LP**

DIOSMECTITE 3 g, voie orale, poudre pour suspension buvable en sachet

- DIOSMECTITE BEAUFOUR 3 g pdre p susp buv en sachet (glucose, saccharose)
- DIOSMECTITE MYLAN 3 g pdre p susp buv (aspartam, glucose)
- SMECTA 3 g pdre p susp buv en sachet fraise (glucose, saccharose)
- **SMECTA 3 g pdre p susp buv en sachet orange vanille (glucose, saccharose)**
- SMECTALIA 3 g pdre p susp buv en sachet (glucose, saccharose)

DIOSMECTITE 3 g, voie orale, suspension buvable en sachet

- **SMECTA 3 g susp buv en sachet (éthanol)**
- SMECTALIA 3 g susp buv en sachet (éthanol)

DIOSMINE 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DIO 300 mg cp
- DIOSMINE ARROW 300 mg cp pellic (lactose)
- DIOSMINE BIOGARAN CONSEIL 300 mg cp pellic (lactose)
- DIOSMINE EG 300 mg cp pellic (lactose)
- DIOSMINE MYLAN 300 mg cp pellic (lactose)
- DIOSMINE TEVA CONSEIL 300 mg cp pellic (lactose)
- **DIOVENOR 300 mg cp pellic (AMM archivée le 01/08/2016)**
- MEDIVEINE 300 mg cp (lactose)

DIOSMINE 600 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DIO 600 mg cp dispers
- DIOSMINE ARROW 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE BIOGARAN CONSEIL 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE CRISTERS 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE EG LABO CONSEIL 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE MYLAN 600 mg cp
- DIOSMINE RATIOPHARM CONSEIL 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE RPG 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE SANDOZ CONSEIL 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE TEVA CONSEIL 600 mg cp pellic (lactose)
- DIOSMINE ZENTIVA CONSEIL 600 mg cp pellic (rouge cochenille A (E124))
- DIOSMINE ZYDUS 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- **DIOVENOR 600 mg cp pellic (rouge cochenille A (E124))**
- LEGGER 600mg cp pellic (rouge cochenille A (E124))
- MEDIVEINE 600 mg cp séc (lactose)
- TITANORAL 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))
- VENACLAR 600 mg cp pellic (lactose, rouge cochenille A (E124))

DIOSMINE 600 mg, voie orale, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

- **DIOVENOR 600 mg pdre p susp buv en sachet-dose (fructose, maltodextrine)**
- MEDIVEINE 600 mg pdre p susp buv en sachet-dose (glucose)

DOBUTAMINE (CHLORHYDRATE DE) 250 mg/20 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion

- DOBUTAMINE AGUETTANT 250 mg/20 ml sol diluer p perf (métabisulfite de sodium)
- DOBUTAMINE MYLAN 250 mg/20 ml sol diluer p perf (métabisulfite de sodium)
- DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml sol diluer p perf (métabisulfite de sodium)
- DOBUTAMINE SILCAR 250 mg/20 ml sol diluer p perf (métabisulfite de sodium)
- **DOBUTREX 250mg/20ml sol inj p perf IV (AMM abrogée le 26/02/2008)**

DOCETAXEL TRIHYDRATE équivalant à DOCETAXEL 20 mg/0,5 ml, voie intraveineuse, solution à diluer et solvant pour perfusion

- DOCETAXEL ARROW 40 mg/ml sol diluer/solv p sol p perf (éthanol)
- DOCETAXEL SIGILLATA 40 mg/ml sol diluer/solvant p perf (éthanol)
- DOCETAXEL TEVA 20 mg sol diluer/solvant p perf
- **TAXOTERE 20 mg/0,5 ml sol diluer/solvant p perf**

DOCETAXEL TRIHYDRATE équivalant à DOCETAXEL 20 mg/1 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- DOCETAXEL AMRING 20 mg/ml sol diluer p sol inj/p perf (éthanol)
- DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml sol diluer p perf (éthanol)
- DOCETAXEL SEACROSS 20 mg/ml sol diluer p perf (éthanol)
- **TAXOTERE 20 mg/1 ml sol diluer p perf (éthanol)**

DOCETAXEL TRIHYDRATE équivalant à DOCETAXEL 80 mg/2 ml, voie intraveineuse, solution à diluer et solvant pour perfusion

- DOCETAXEL TEVA 80 mg sol diluer/solvant p perf
- **TAXOTERE 80 mg/2 ml sol diluer/solv p sol p perf**

DOCETAXEL TRIHYDRATE équivalant à DOCETAXEL 80 mg/4 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml sol diluer p perf (éthanol)
- **TAXOTERE 80 mg/4 ml sol diluer p perf (éthanol)**

DOCETAXEL TRIHYDRATE équivalant à DOCETAXEL160 mg/8 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml sol diluer p perf (éthanol)
- **TAXOTERE 160 mg/8 ml sol diluer p perf (éthanol)**

DOMPERIDONE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DOMPERIDONE ALMUS 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE ARROW 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE EG 10 mg cp pellic (huile de ricin, lactose)
- DOMPERIDONE GERDA 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE SANDOZ 10 mg cp pellic (huile de ricin, lactose)
- DOMPERIDONE TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE ZENTIVA 10 mg cp pellic (lactose)
- DOMPERIDONE ZYDUS 10 mg cp pellic (lactose)
- **MOTILIUM 10 mg cp pellic (lactose)**
- **PERIDYS 10 mg cp pellic (huile de ricin, lactose)**

DOMPERIDONE 10 mg, voie orale, lyophilisat oral

- DOMPERIDONE ARROW 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux)
- DOMPERIDONE BIOGARAN 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, glucose)
- DOMPERIDONE CRISTERS 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux)
- DOMPERIDONE EG 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, glucose)
- DOMPERIDONE MYLAN 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, glucose)
- DOMPERIDONE SANDOZ 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, glucose)
- DOMPERIDONE TEVA 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, glucose)
- DOMPERIDONE ZENTIVA 10 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, glucose)
- **MOTILYO 10 mg lyoph oral (AMM archivée le 16/05/2011)**

DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé ou orodispersible

- **ARICEPT 5 mg cp orodispers**
- **ARICEPT 5 mg cp pellic (lactose)**
- DONEPEZIL ACCORD 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 5 mg cp orodispers
- DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL AXOREL 5 mg cp orodispers
- DONEPEZIL BIOGARAN 5 mg cp pellic
- DONEPEZIL BLUEFISH 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL CRISTERS 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL EG 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL EVOLUGEN 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL GALENIX 5 mg cp orodispers
- DONEPEZIL IPCA 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL KRKA 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL MEDIPHA 5 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- DONEPEZIL MEDIPHA SANTE 5 mg cp orodispers
- DONEPEZIL MYLAN 5 mg cp orodispers
- DONEPEZIL MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL PFIZER 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL PHARMAKI GENERICS 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL RANBAXY 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL SANDOZ 5 mg cp orodispers (aspartam)
- DONEPEZIL SANDOZ 5 mg cp pellic (amidon de maïs, lactose)
- DONEPEZIL SANOVEL 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL SET 5 mg cp pellic
- DONEPEZIL SUBSTIPHARM 5 mg cp orodispers
- DONEPEZIL TEVA 5 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- DONEPEZIL TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL TEVA SANTE 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL TORRENT 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ZENTIVA 5 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ZYDUS 5 mg cp pellic (lactose)
- SUBSIPIL 5 mg cp orodispers (aspartam, glucose, saccharose, sorbitol)

DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé ou orodispersible

- **ARICEPT 10 mg cp orodispers**
- **ARICEPT 10 mg cp pellic (lactose)**
- DONEPEZIL ACCORD 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ALTER 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 10 mg cp orodispers
- DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL AXOREL 10 mg cp orodispers
- DONEPEZIL BIOGARAN 10 mg cp pellic
- DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL CRISTERS 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL EG 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL EVOLUGEN 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL GALENIX 10 mg cp orodispers
- DONEPEZIL IPCA 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL KRKA 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL MEDIPHA 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- DONEPEZIL MEDIPHA SANTE 10 mg cp orodispers
- DONEPEZIL MYLAN 10 mg cp orodispers
- DONEPEZIL MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL PFIZER 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL PHARMAKI GENERICS 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL RANBAXY 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL SANDOZ 10 mg cp orodispers (aspartam)
- DONEPEZIL SANDOZ 10 mg cp pellic (amidon de maïs, lactose)
- DONEPEZIL SANOVEL 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL SET 10 mg cp pellic
- DONEPEZIL SUBSTIPHARM 10 mg cp orodispers
- DONEPEZIL TEVA 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- DONEPEZIL TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL TEVA SANTE 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL TORRENT 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ZENTIVA 10 mg cp pellic (lactose)
- DONEPEZIL ZYDUS 10 mg cp pellic (lactose)
- SUBSIPIL 10 mg cp orodispers (aspartam, glucose, saccharose, sorbitol)

DORZOLAMIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à DORZOLAMIDE 20 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- DORZOLAMIDE ARROW 2 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE BIOGARAN 2 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE EG 20 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE MYLAN 2 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE TEVA 2 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOSTILL 20 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **TRUSOPT 20 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

DORZOLAMIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à DORZOLAMIDE 20 mg/ml + TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 5 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- **COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL ARROW 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL BIOGARAN 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL CHAUVIN 20 mg/5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL CRISTERS 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL EG 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL MYLAN 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL SANDOZ 20 mg/5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL TEVA 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- DORZOLAMIDE/TIMOLOL ZENTIVA 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)

DOXAZOSINE (MESILATE DE) équivalant à DOXAZOSINE 4 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée (TFR)

- DOXAZOSINE MYLAN LP 4 mg cp LP
- DOXAZOSINE TEVA LP 4 mg cp LP
- **ZOXAN LP 4 mg cp LP**

DOXAZOSINE (MESILATE DE) équivalant à DOXAZOSINE 8 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée (TFR)

- DOXAZOSINE ARROW LP 8 mg cp LP
- DOXAZOSINE MYLAN LP 8 mg cp LP
- **ZOXAN LP 8 mg cp LP**

DOXORUBICINE (CHLORHYDRATE DE) 2 mg/ml, voie intraveineuse, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) (FLACON de 10 mg)

- **ADRIBLASTINE 10 mg lyoph p sol inj**
- **ADRIBLASTINE 10 mg pdre p sol inj en flacon (sodium)**
- DOXORUBICINE ARROW 2 mg/ml pdre p sol p perf[a] (parahydroxybenzoate de méthyle)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

DOXORUBICINE (CHLORHYDRATE DE) 2 mg/ml, voie intraveineuse, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) (FLACON de 50 mg)

- **ADRIBLASTINE 50 mg lyoph p sol inj**
- **ADRIBLASTINE 50 mg pdre p sol inj en flacon (sodium)**
- DOXORUBICINE ARROW 2 mg/ml pdre p sol p perf[a] (parahydroxybenzoate de méthyle)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à selectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

DOXORUBICINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion (FLACON de 5 ml)

- **ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml sol p perf**
- DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- DOXORUBICINE ARROW 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- DOXORUBICINE QUALIFARMA 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à selectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

DOXORUBICINE (CHLORHYDRATE DE) 50 mg/25 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion (FLACON de 25 ml)

- **ADRIBLASTINE 50 mg/25 ml sol p perf**
- DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

DOXORUBICINE (CHLORHYDRATE DE) 200 mg/100 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion (FLACON de 100 ml)

- **ADRIBLASTINE 200 mg/100 ml sol inj p perf**

DOXYCYCLINE 100 mg, voie orale, comprimé sécable

- DOXYCYCLINE MYLAN 100 mg cp séc (huile de ricin, sodium)
- DOXYCYCLINE SANDOZ 100 mg cp séc (huile de ricin, sodium)
- DOXYCYCLINE TEVA 100 mg cp séc (huile de ricin hydrogénée, sodium)
- DOXYLIS 100 mg cp séc (huile de ricin hydrogénée, sodium)
- GRANUDOXY 100 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- TOLEXINE 100 mg cp (µgle)[a] (amidon)
- TOLEXINE 50 mg cp (µgle)[a] (amidon)
- **VIBRAMYCINE N 100 mg cp séc**

a) AVERTISSEMENT : en l'absence de la sécabilité de la spécialité TOLEXINE 100 mg, la spécialité TOLEXINE 50 mg peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de TOLEXINE 50 mg correspond à un demi-comprimé de VIBRAMYCINE N 100 mg.

DOXYCYCLINE (HYCLATE DE) équivalant à DOXYCYCLINE 100 mg, voie orale, gélule

- DOXY 100 mg cp pellic[a]
- DOXYCYCLINE BIOGARAN 100 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110))
- SPANOR 100 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110))
- **VIBRAMYCINE 100 mg gél**

a) AVERTISSEMENT : en l'absence de la sécabilité de DOXY 100 mg, la spécialité DOXY 50 mg peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de DOXY 50 mg correspond à un demi-comprimé de VIBRAMYCINE 100 mg.

DOXYLAMINE (HYDROGÉNOSUCCINATE DE) 15 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **DONORMYL 15 mg cp pellic séc (lactose)**
- DOXYLAMINE ARROW CONSEIL 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE CRISTERS 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE EG LABO 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE MYLAN CONSEIL 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE SANDOZ CONSEIL 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE SG-PHARM 15 mg cp pellic séc (lactose)
- DOXYLAMINE TEVA CONSEIL 15 mg cp pellic séc (lactose)

DROPERIDOL 0,5 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **DROLEPTAN 1,25 mg/2,5 ml sol inj**
- DROPERIDOL PANPHARMA 0,5 mg/ml sol inj

DROPERIDOL 2,5 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **DROLEPTAN 2,5 mg/1 ml sol inj IV**
- DROPERIDOL AGUETTANT 2,5 mg/1 ml sol inj IV
- DROPERIDOL ARROW 2,5 mg/1 ml sol inj IV
- DROPERIDOL PANPHARMA 2,5 mg/ml sol inj

DROPERIDOL 5 mg/2 ml, voie intramusculaire, solution injectable

- **DROLEPTAN 5 mg/2 ml sol inj IM**
- DROPERIDOL AGUETTANT 5 mg/2 ml sol inj IM
- DROPERIDOL ARROW 5 mg/2 ml sol inj IM
- DROPERIDOL PANPHARMA 5 mg/2 ml sol inj IM

DULOXETINE (CHLORHYDRATE) équivalant à DULOXETINE 30 mg, voie orale, gélule gastro-résistante

- **CYMBALTA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)**
- DULOXETINE BIOGARAN 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE EG 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE GNR 30 mg gél gastrorésis (lactose)
- DULOXETINE KRKA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE LESVI 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE MYLAN 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE MYLAN PHARMA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE SANDOZ 30 mg gél gastrorésis (lactose, rouge allura ac (E129))
- DULOXETINE TEVA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE TEVA SANTE 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE ZENTIVA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)

DULOXETINE (CHLORHYDRATE) équivalant à DULOXETINE 60 mg, voie orale, gélule gastro-résistante

- **CYMBALTA 60 mg gél gastrorésis (saccharose)**
- DULOXETINE BIOGARAN 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE EG 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE GNR 60 mg gél gastrorésis (jaune orangé s (E110), lactose)
- DULOXETINE KRKA 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE LESVI 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE MYLAN 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE MYLAN PHARMA 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE SANDOZ 60 mg gél gastrorésis (lactose, rouge allura ac (E129))
- DULOXETINE TEVA 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE TEVA SANTE 60 mg gél gastrorésis (saccharose)
- DULOXETINE ZENTIVA 60 mg gél gastrorésis (saccharose)

DUTASTERIDE 0,5 mg, voie orale, capsule molle

- **AVODART 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)**
- DUTASTERIDE ACCORD 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE ARROW 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE ARROW LAB 0,5 mg caps molle
- DUTASTERIDE BIOGARAN 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE CRISTERS 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE EG 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE EVOLUGEN 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE KRKA 0,5 mg caps molle
- DUTASTERIDE MYLAN PHARMA 0,5 mg caps molle (rouge Allura AC (E129))
- DUTASTERIDE SANDOZ 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)
- DUTASTERIDE TEVA 0,5 mg caps molle
- DUTASTERIDE TEVA PHARMA 0,5 mg caps molle
- DUTASTERIDE TEVA SANTE 0,5 mg caps molle
- DUTASTERIDE ZENTIVA LAB 0,5 mg caps molle (lécithine de soja)

EBASTINE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- EBASTINE ARROW 10 mg cp pellic (lactose)
- EBASTINE BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- EBASTINE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- EBASTINE ZENTIVA 10 mg cp pellic (lactose)
- EBONDE 10 mg cp pellic (lactose)
- EBOUDA 10 mg cp pellic (lactose)
- **KESTIN 10 mg cp pellic (lactose)**

EBASTINE 10 mg, voie orale, lyophilisat oral

- EBASTINE ARROW 10 mg cp orodispers (aspartam)
- EBASTINE BIOGARAN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- EBASTINE BROWN & BURK 10 mg cp orodispers (aspartam)
- EBASTINE MYLAN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- EBASTINE SANDOZ 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- EBASTINE TEVA 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- EBASTINE ZENTIVA 10 mg cp orodispers (aspartam)
- EBONTAN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- **KESTINLYO 10 mg lyoph oral (aspartam)**

ECONAZOLE (NITRATE D') 1 %, voie cutanée, crème (TFR)

- DERMAZOL 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE ARROW 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE BIOGARAN 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE EG 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE MYLAN 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène)
- ECONAZOLE RPG 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE SANDOZ 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE TEVA 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE TEVA SANTE 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- GYNOPURA 1 % crème
- MYCOSEDERMYL 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène)
- MYLEUGYNE 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène)
- **PEVARYL 1 % crème (acide benzoïque, butylhydroxyanisole)**

ECONAZOLE (NITRATE D') 1 %, voie cutanée, émulsion fluide pour application locale (TFR)

- ECONAZOLE ARROW 1 % émuls p appl cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène)
- ECONAZOLE BIOGARAN 1 % émuls cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE EG 1 % émuls p appl cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE MYLAN 1 % émuls p appl cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène)
- ECONAZOLE RPG 1 % émuls fluide p applic cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE SANDOZ 1 % émuls fluide p applic cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE TEVA 1 % émuls fluide p applic cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- ECONAZOLE TEVA SANTE 1 % émuls fluide p applic cut (acide benzoïque, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol)
- **PEVARYL 1 % émuls p appl loc (acide benzoïque, butylhydroxyanisole)**

ECONAZOLE (NITRATE D') 1 %, voie cutanée, poudre pour application locale en flacon poudreur (TFR)

- DERMAZOL 1 % pdre p appl loc
- ECONAZOLE ARROW 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE BIOGARAN 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE EG 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE MYLAN 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE RPG 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE SANDOZ 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE TEVA 1 % pdre p appl cut
- ECONAZOLE TEVA SANTE 1 % pdre p appl cut
- **PEVARYL 1 % pdre p appl loc en flacon pdre**

ECONAZOLE (NITRATE D') 1 %, voie cutanée, solution pour application locale en flacon pulvérisateur (TFR)

- ECONAZOLE ARROW 1 % sol p appl cut (butylhydroxytoluène, éthanol, propylèneglycol)
- ECONAZOLE BIOGARAN 1 % sol p appl cut en flacon pressurisé (butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol, éthanol, propylèneglycol)
- ECONAZOLE EG 1 % sol p appl cut (butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol, éthanol, propylèneglycol)
- ECONAZOLE MYLAN 1 % sol p appl loc (butylhydroxytoluène, éthanol, propylèneglycol)
- ECONAZOLE SANDOZ 1 % sol p appl cut (butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol, éthanol, propylèneglycol)
- ECONAZOLE TEVA 1 % sol p appl cut (butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol, éthanol, propylèneglycol)
- ECONAZOLE TEVA SANTE 1 % sol p appl cut (butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol, éthanol, propylèneglycol)
- **PEVARYL 1 % sol p appl loc (éthanol, propylèneglycol)**

ECONAZOLE (NITRATE D') 150 mg, voie vaginale, ovule à libération prolongée (TFR)

- ECONAZOLE ARROW LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE BIOGARAN LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE EG LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE KELLER PHARMA LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE MYLAN LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE RANBAXY LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE SANDOZ LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE TEVA LP 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE ZENTIVA 150 mg ovule LP
- ECONAZOLE ZYDUS LP 150 mg ovule LP
- **GYNO PEVARYL LP 150 mg ovule LP**
- GYNOPURA LP 150 mg ovule LP
- MYLEUGYNE LP 150 mg ovule LP

EFAVIRENZ 600 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- EFAVIRENZ CRISTERS 600 mg cp pellic (lactose)
- EFAVIRENZ DEXTREG 600 mg cp pellic (lactose)
- EFAVIRENZ HEXAL 600 mg cp pellic séc (lactose)
- EFAVIRENZ MYLAN 600 mg cp pellic (lactose)
- EFAVIRENZ SANDOZ 600 mg cp pellic séc (lactose)
- EFAVIRENZ TEVA 600 mg cp pellic (lactose)
- **SUSTIVA 600 mg cp pellic (lactose)**

EFAVIRENZ 600 mg + EMTRICITABINE 200 mg + TENOFOVIR DISOPROXIL (FUMARATE DE, PHOSPHATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg , voie orale, comprimé pelliculé

- **ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg cp pellic (sodium)**
- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 600 mg/200 mg/245 mg cp pellic

ELETRIPTAN (BROMHYDRATE D') équivalant à ELETRIPTAN 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ELETRIPTAN ALICE LOREN 20 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé s, lactose)
- ELETRIPTAN BGR 20 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN BIOGARAN 20 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- ELETRIPTAN MYLAN 20 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN PFIZER 20 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN REF 20 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg cp pellic (lactose)
- **RELPAX 20 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)**

ELETRIPTAN (BROMHYDRATE D') équivalant à ELETRIPTAN 40 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ELETRIPTAN ALICE LOREN 40 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé s)
- ELETRIPTAN BGR 40 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN BIOGARAN 40 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- ELETRIPTAN MYLAN 40 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN PFIZER 40 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN REF 40 mg cp pellic (lactose, jaune orangé S (E110))
- ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg cp pellic (lactose)
- **RELPAX 40 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)**

EMTRICITABINE 200 mg + TENOFOVIR DISOPROXIL (FUMARATE DE, SUCCINATE DE, PHOSPHATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BIOGARAN 200 mg/245 mg cp pellic (lactose)
- EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG 200 mg/245 mg cp pellic (lactose)
- EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 200 mg/245 mg cp pellic (lactose)
- EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 200 mg/245 mg cp pellic
- EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 200 mg/245 mg cp pellic
- **TRUVADA 200 mg/245 mg cp pellic (lactose)**

ENALAPRIL (MALEATE D') 2,5 mg, voie orale, comprimé sécable

- ENALAPRIL RANBAXY 2,5 mg cp (lactose)
- **RENITEC 2,5 mg cp séc (lactose)**

ENALAPRIL (MALEATE D') 5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- ENALAPRIL ARROW 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL BIOGARAN 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL CRISTERS 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL EG 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL EVOLUGEN 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL MYLAN 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL RANBAXY 2,5 mg cp[a] (lactose)
- ENALAPRIL RANBAXY 5 mg cp (lactose)
- ENALAPRIL SANDOZ 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL TEVA 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL TEVA SANTE 5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL ZENTIVA 5 mg cp séc (lactose)
- **RENITEC 5 mg cp (lactose)**

a) En l'absence de sécabilité de la spécialité ENALAPRIL RANBAXY 5 mg, comprimé, la spécialité ENALAPRIL RANBAXY 2,5 mg, comprimé, peut être nécessaire pour ajuster la posologie. Un comprimé d'ENALAPRIL RANBAXY 2,5 mg, comprimé, correspond à un demi-comprimé de RENITEC 5 mg, comprimé, pelliculé sécable.

ENALAPRIL (MALEATE D') 20 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- ENALAPRIL ARROW 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL BIOGARAN 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL CRISTERS 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL EG 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL EVOLUGEN 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL MYLAN 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL PHR LAB 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL RANBAXY 20 mg cp (lactose)
- ENALAPRIL SANDOZ 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL TEVA 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL TEVA SANTE 20 mg cp pellic (lactose)
- ENALAPRIL ZENTIVA 20 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL ZYDUS 20 mg cp séc (lactose)
- **RENITEC 20 mg cp (lactose)**

ENALAPRIL (MALEATE D') 20 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg cp (lactose)**
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE RATIOPHARM 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE RPG 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)

ENALAPRIL (MALEATE D') 10 mg + LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé (groupe ZANEXTRA)

- ENALAPRIL/LERCANIDIPINE BOUCHARA-RECORDATI 10 mg/10 mg cp pellic (lactose)
- **ZANEXTRA 10 mg/10 mg cp pellic (lactose)**

ENALAPRIL (MALEATE D') 20 mg + LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg , voie orale, comprimé pelliculé (groupe LERCAPRESS)

- ENALAPRIL/LERCANIDIPINE TEVA 20 mg/10 mg cp pellic
- **LERCAPRESS 20 mg/10 mg cp pellic (lactose)**

ENALAPRIL (MALEATE D') 20 mg + LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ENALAPRIL/LERCANIDIPINE BOUCHARA-RECORDATI 20 mg/10 mg cp pellic (lactose)
- **ZANEXTRA 20 mg/10 mg cp pellic (lactose)**

ENALAPRIL (MALEATE D') 20 mg + LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ENALAPRIL/LERCANIDIPINE BOUCHARA-RECORDATI 20 mg/20 mg cp pellic (lactose)
- **ZANEXTRA 20 mg/20 mg cp pellic (lactose)**

ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COMTAN 200 mg cp pellic (saccharose)**
- **COMTESS 200mg cp pellic**
- ENTACAPONE MYLAN 200 mg cp pellic (saccharose)

ENTECAVIR 0,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **BARACLUDE 0,5 mg cp pellic (lactose)**
- ENTECAVIR BIOGARAN 0,5 mg cp pellic (lactose)
- ENTECAVIR CRISTERS 0,5 mg cp pellic (lactose)

ENTECAVIR 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **BARACLUDE 1 mg cp pellic (lactose)**
- ENTECAVIR ALTISO 1 mg cp pellic (lactose)
- ENTECAVIR BIOGARAN 1 mg cp pellic (lactose)
- ENTECAVIR CRISTERS 1 mg cp pellic (lactose)

EPIRUBICINE (CHLORHYDRATE D') 10 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 5 ml)

- EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE ARROW 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE CHEMICAL FARMA 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE GENEPHARM 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE MEDIPHA SANTE 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- **FARMORUBICINE 10 mg/5 ml sol p perf (sodium)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

EPIRUBICINE (CHLORHYDRATE D') 20 mg/10 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 10 ml)

- EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE ARROW 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE GENEPHARM 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- **FARMORUBICINE 20 mg/10 ml sol p perf (sodium)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

EPIRUBICINE (CHLORHYDRATE D') 50 mg/25 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 25 ml)

- EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE ARROW 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE GENEPHARM 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE KABI 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)

- EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- **FARMORUBICINE 50 mg/25 ml sol p perf (sodium)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

EPIRUBICINE (CHLORHYDRATE D') 150 mg/75 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 75 ml)

- EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- **FARMORUBICINE 150 mg/75 ml sol p perf (AMM archivée le 07/05/2011)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

EPIRUBICINE (CHLORHYDRATE D') 200 mg/100 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 100 ml)

- EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE ARROW 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE GENEPHARM 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE KABI 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE MYLAN 2 mg/ml sol p perf[a] (sodium)
- EPIRUBICINE TEVA CLASSICS 2 mg/ml sol inj p perf[a] (sodium)
- **FARMORUBICINE 200 mg/100 ml sol p perf (sodium)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

EPLERENONE 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- EPLERENONE ARROW 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE BIOGARAN 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE CRISTERS 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE EG 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE MYLAN 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE PFIZER 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE SANDOZ 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE TEVA 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE ZENTIVA 25 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE ZYDUS 25 mg cp pellic (lactose)
- **INSPRA 25 mg cp pellic (lactose)**

EPLERENONE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- EPLERENONE ARROW 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE BIOGARAN 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE CRISTERS 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE EG 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE MYLAN 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE PFIZER 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE SANDOZ 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE TEVA 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE ZENTIVA 50 mg cp pellic (lactose)
- EPLERENONE ZYDUS 50 mg cp pellic (lactose)
- **INSPRA 50 mg cp pellic (lactose)**

EPOPROSTENOL SODIQUE équivalant à EPOPROSTENOL 0,5 mg, voie intraveineuse, poudre et solvant pour solution injectable

- EPOPROSTENOL INTSEL CHIMOS 0,5 mg pdre/solv p sol inj (sodium)
- EPOPROSTENOL PANPHARMA 0,5 mg pdre/solv p sol inj (sodium)
- **FLOLAN 0,5 mg pdre/solv p sol p perf**

EPOPROSTENOL SODIQUE équivalant à EPOPROSTENOL 1,5 mg, voie intraveineuse, poudre et solvant pour solution injectable

- EPOPROSTENOL INTSEL CHIMOS 1,5 mg pdre/solv p sol inj (sodium)
- EPOPROSTENOL PANPHARMA 1,5 mg pdre/solv p sol inj (sodium)
- **FLOLAN 1,5 mg pdre/solv p sol p perf**

ERTAPENEM SODIQUE équivalant à ERTAPENEM 1 g, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- ERTAPENEM PANPHARMA 1 g pdre p sol diluer p perf (sodium)
- **INVANZ 1 g pdre p sol diluer p perf (sodium)**

ERYTHROMYCINE (ETHYLSUCCINATE) 250 mg, voie orale, granulés en sachet

- ERY 250 mg glé enfant (saccharose, sodium)
- **ERYTHROCINE 250 mg granulé p sol buv[a] (saccharose, sodium)**

a) AVERTISSEMENT: L'AMM de cette spécialité est supprimée.

ERYTHROMYCINE (LACTOBIONATE D') équivalant à ERYTHROMYCINE 500 mg, voie intraveineuse, lyophilisat pour usage parentéral (IV)

- **ERYTHROCINE 500 mg lyoph p us parentér IV**
- ERYTHROMYCINE PANPHARMA 500 mg pdre p sol diluer p perf

ERYTHROMYCINE (LACTOBIONATE D') équivalant à ERYTHROMYCINE 1 g, voie intraveineuse, lyophilisat pour usage parentéral (IV)

- **ERYTHROCINE 1 g lyoph p prep inj IV**
- ERYTHROMYCINE PANPHARMA 1 g pdre p sol diluer p perf

ERYTHROMYCINE (PROPIONATE) 500 mg, voie orale, comprimé

- ERY 500 mg cp
- **PROPIOCINE 500 mg cp séc**

ESCITALOPRAM (OXALATE D') équivalant à ESCITALOPRAM 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ESCITALOPRAM ALMUS 5 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM APS ALSTER PHARMA SERVICE 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM ARROW 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM BIOGARAN 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM BIPHAR 5 mg cp pellic (saccharose)
- ESCITALOPRAM BROWN & BURK 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM CRISTERS 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM EG 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM EVOLUGEN 5 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM KRKA 5 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN GENERIQUES 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM RANBAXY 5 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM SANDOZ 5 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM SET 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM TEVA 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM ZENTIVA 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM ZENTIVA LAB 5 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM ZYDUS 5 mg cp pellic
- KITACI 5 mg cp pellic
- **SEROPLEX 5 mg cp pellic**

ESCITALOPRAM (OXALATE D') équivalant à ESCITALOPRAM 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- ESCITALOPRAM ALMUS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM APS ALSTER PHARMA SERVICE 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ARROW 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM BIOGARAN 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM BIPHAR 10 mg cp pellic séc (saccharose)
- ESCITALOPRAM BROWN & BURK 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM CRISTERS 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM EG 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM EVOLUGEN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM KRKA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN GENERIQUES 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM RANBAXY 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM SET 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM TEVA 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ZENTIVA 10 mg cp pellic sécable
- ESCITALOPRAM ZENTIVA LAB 10 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ZYDUS 10 mg cp pellic séc
- KITACI 10 mg cp pellic séc
- **SEROPLEX 10 mg cp pellic séc**

ESCITALOPRAM (OXALATE D') équivalant à ESCITALOPRAM 15 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- ESCITALOPRAM ALMUS 15 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM APS ALSTER PHARMA SERVICE 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ARROW 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM BIOGARAN 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM BIPHAR 15 mg cp pellic séc (saccharose)
- ESCITALOPRAM BROWN & BURK 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM CRISTERS 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM EG 15 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM EVOLUGEN 15 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM KRKA 15 mg cp pellic (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN 15 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN GENERIQUES 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM RANBAXY 15 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM SANDOZ 15 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM SET 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM TEVA 15 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM ZENTIVA 15 mg cp pellic
- ESCITALOPRAM ZENTIVA LAB 15 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ZYDUS 15 mg cp pellic séc
- KITACI 15 mg cp pellic séc
- **SEROPLEX 15 mg cp pellic séc**

ESCITALOPRAM (OXALATE D') équivalant à ESCITALOPRAM 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- ESCITALOPRAM ALMUS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM APS ALSTER PHARMA SERVICE 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ARROW 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM BIOGARAN 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM BIPHAR 20 mg cp pellic séc (saccharose)
- ESCITALOPRAM BROWN & BURK 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM CRISTERS 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM EG 20 mg cp orodispers (lactose)
- ESCITALOPRAM EG 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM EVOLUGEN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM KRKA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM MYLAN GENERIQUES 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM RANBAXY 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM SANDOZ 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ESCITALOPRAM SET 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM TEVA 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ZENTIVA 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ZENTIVA LAB 20 mg cp pellic séc
- ESCITALOPRAM ZYDUS 20 mg cp pellic séc
- KITACI 20 mg cp pellic séc
- **SEROPLEX 20 mg cp pellic séc**

ESCITALOPRAM (OXALATE D') équivalant à ESCITALOPRAM 20 mg/ml, voie orale, solution buvable en gouttes

- ESCITALOPRAM NORPHARM REGULATORY SERVICES 20 mg/ml sol buv en gouttes (éthanol)
- ESCITALOPRAM ZENTIVA LAB 20 mg/ml sol buv en gte (éthanol)
- **SEROPLEX 20 mg/ml sol buv en gouttes (éthanol)**

ESMOLOL (CHLORHYDRATE D') 100 mg/10 ml, voie intraveineuse, solution injectable en flacon

- **BREVIBLOC 100 mg/10 ml sol inj en flacon**
- ESMOCARD 100 mg/10 ml sol inj

ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE équivalant à ESOMEPRAZOLE 20 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- ESOCIFAR 20 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE ALTER 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ALTISO 20 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE ARISTO 20 mg gél gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg gél gastrorésis[a] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ARROW LAB 20 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg gél gastrorésis[a] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE BLUEFISH 20 mg cp gastrorésis (lactose, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE CRISTERS 20 mg gél gastrorésis[a] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EG 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EG 20 mg gél gastrorésis[a] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EG LABO 20 mg cp gastrorésis (saccharose)

- ESOMEPRAZOLE ETHYPHARM 20 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE IBD3 PHARMA CONSULTING 20 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE KRKA 20 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MEDIPHA 20 mg gél gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MYPLIX 20 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE QUALIFARMA 20 mg gél gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE RANBAXY 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE RENANTOS 20 mg cp gastrorésis (mannitol, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE RPG 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE TEVA 20 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 mg cp gastrorésis (lactose, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 20 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ZYDUS 20 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ETIZOL 20 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- **INEXIUM 20 mg cp gastrorésis (saccharose)**
- MACTADANYL 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- MESOLTENE 20 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- PAMEZOL 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- PAMEZOL 20 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- PRECOLZAC 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ZACOPERC 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ZOLPRAZE 20 mg cp gastrorésis

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE équivalant à ESOMEPRAZOLE 40 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- ESOCIFAR 40 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE ALTER 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ALTISO 40 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE ARISTO 40 mg gél gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE ARROW 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ARROW LAB 40 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE BLUEFISH 40 mg cp gastrorésis (lactose, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE CRISTERS 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EG 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EG 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EG LABO 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ETHYPHARM 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE IBD3 PHARMA CONSULTING 40 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE KRKA 40 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MEDIPHA 40 mg gél gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 40 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE MYPLIX 40 mg cp gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE QUALIFARMA 40 mg gél gastrorésis
- ESOMEPRAZOLE RANBAXY 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE RENANTOS 40 mg cp gastrorésis (mannitol, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE TEVA 40 mg gél gastrorésis[(a)] (saccharose)
- ESOMEPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg cp gastrorésis (lactose, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ESOMEPRAZOLE ZYDUS 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- ETIZOL 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- EZORAN 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- **INEXIUM 40 mg cp gastrorésis (saccharose)**
- MACTADANYL 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- MESOLTENE 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- PAMEZOL 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- PAMEZOL 40 mg gél gastrorésis[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- PRECOLZAC 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ZACOPERC 40 mg cp gastrorésis (saccharose)
- ZOLPRAZE 40 mg cp gastrorésis

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

ESOMEPRAZOLE SODIQUE équivalant à ESOMEPRAZOLE 40 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

- ESOMEPRAZOLE ACCORD 40 mg pdre p sol inj ou perfusion (sodium)
- ESOMEPRAZOLE AGILA 40 mg pdre p sol inj/p perf (sodium)
- ESOMEPRAZOLE SUN 40 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)
- **INEXIUM 40 mg pdre p sol inj ou perf**

ESTRADIOL (HEMIHYDRATE) équivalant à ESTRADIOL ANHYDRE 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ESTRADIOL BESINS 1 mg cp (jaune orangé S (E110), lactose)
- **ESTROFEM 1 mg cp pellic (lactose)**

ESTRADIOL (HEMIHYDRATE) équivalant à ESTRADIOL ANHYDRE 2 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ESTRADIOL BESINS 2 mg cp (lactose)
- **ESTROFEM 2 mg cp pellic (lactose)**

ETHINYLESTRADIOL 15 microgrammes/24 heures + ETONOGESTREL 120 microgrammes/24 heures, voie vaginale, système de diffusion vaginal

- CIRCLET 15 µg/120 µg/24 h syst diffus vagin
- **NUVARING 15 µg/120 µg/24 h syst diffus vagin**

ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg + DROSPIRENONE 3 mg, voie orale, comprimé pelliculé (groupe ETHINYLESTRADIOL DROSPIRENONE SCHERING)

- **ETHINYLESTRADIOL-DROSPIRENONE SCHERING 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)**
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE LEON FARMA CONTINU 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- VALLCLARA 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)

ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg + DROSPIRENONE 3 mg, voie orale, comprimé pelliculé (groupe JASMINE)

- CONVULINE 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- DROSPIBEL 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- DROSPIRENONE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 3 mg/0,03 mg cp pellic (lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BIOGARAN 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE TEVA 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- **JASMINE 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose)**
- LULINA 0,03 mg/3 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)

ETHINYLESTRADIOL BETADEX-CLATHRATE équivalant à ETHINYLESTRADIOL 0,02 mg + DROSPIRENONE 3 mg, voie orale, comprimé pelliculé (groupe JASMINELLE)

- BELANETTE 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- DROSPIBEL 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- DROSPIRENONE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 3 mg/0,02 mg cp pellic (lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BIOGARAN 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE TEVA 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- **JASMINELLE 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)**
- LILADROS 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)

ETHINYLESTRADIOL BETADEX-CLATHRATE équivalant à ETHINYLESTRADIOL 0,02 mg + DROSPIRENONE 3 mg, voie orale, comprimé pelliculé (groupe YAZ)

- DROSDOLA 0,02 mg/3 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose, lécithine de soja)
- DROSPIRENONE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN PHARMA CONTINU 3 mg/0,02 mg cp pellic (lactose)
- IZEANE 0,02 mg/3 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose, lécithine de soja)
- **YAZ 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)**

ETHINYLESTRADIOL BETADEX-CLATHRATE équivalant à ETHINYLESTRADIOL 0,02 mg + DROSPIRENONE 3 mg traitement continu, voie orale, comprimé pelliculé

- DROSPIRENONE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN CONTINU 3 mg/0,02 mg cp pellic (lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BIOGARANCONTINU 0,02 mg/3 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CRISTERS CONTINU 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE TEVA SANTE CONTINU 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)
- **JASMINELLECONTINU 0,02 mg/3 mg cp pellic (lactose)**

ETORICOXIB 30 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ARCOXIA 30 mg cp pellic (lactose)**
- ETORICOXIB ARROW 30 mg cp pellic
- ETORICOXIB KRKA 30 mg cp pellic
- ETORICOXIB MYLAN 30 mg cp pellic (lactose)
- ETORICOXIB RIC 30 mg cp pellic (lactose)
- ETORICOXIB SANDOZ 30 mg cp pellic (lactose)
- ETORICOXIB ZYDUS FRANCE 30 mg cp pellic (lactose)

ETORICOXIB 60 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ARCOXIA 60 mg cp pellic (lactose)**
- ETORICOXIB ARROW 60 mg cp pellic
- ETORICOXIB KRKA 60 mg cp pellic
- ETORICOXIB MYLAN 60 mg cp pellic (lactose)
- ETORICOXIB RIC 60 mg cp pellic (lactose)
- ETORICOXIB SANDOZ 60 mg cp pellic (lactose)
- ETORICOXIB ZYDUS FRANCE 60 mg cp pellic (lactose)

ETORICOXIB 90 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ARCOXIA 90 mg cp pellic (AMM archivée le 26/08/2016)**
- ETORICOXIB ZYDUS FRANCE 90 mg cp pellic (lactose)

ETORICOXIB 120 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ARCOXIA 120 mg cp pellic (AMM archivée le 26/08/2011)**
- ETORICOXIB ZYDUS FRANCE 120 mg cp pellic (lactose)

EXEMESTANE 25 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- **AROMASINE 25 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose)**
- EXEMESTANE ACCORD 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE ACTAVIS 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE ARROW 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE BIOGARAN 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE CRISTERS 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE EG 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE MYLAN 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE MYPLIX 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE NIALEX 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE PFIZER 25 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, saccharose)
- EXEMESTANE RANBAXY 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE SANDOZ 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE TEVA 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE ZENTIVA 25 mg cp pellic (glucose)
- EXEMESTANE ZYDUS 25 mg cp pellic
- EXEMESTANE ZYDUS FRANCE 25 mg cp enr (saccharose)

EZETIMIBE 10 mg, voie orale, comprimé

- EZETIMIBE ACCORD 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE ASTRON 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE BIOGARAN 10 mg cp
- EZETIMIBE CRISTERS 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE MYLAN 10 mg cp
- EZETIMIBE RANBAXY 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE SANDOZ 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE TEVA 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE TORRENT 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE ZENTIVA 10 mg cp (lactose)
- EZETIMIBE ZYDUS 10 mg cp (lactose)
- **EZETROL 10 mg cp (lactose)**

EZETIMIBE 10 mg + SIMVASTATINE 20 mg, voie orale, comprimé

- EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ 10 mg/20 mg cp (lactose)
- **INEGY 10 mg/20 mg cp (lactose)**

EZETIMIBE 10 mg + SIMVASTATINE 40 mg, voie orale, comprimé

- EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ 10 mg/40 mg cp (lactose)
- **INEGY 10 mg/40 mg cp (lactose)**

FAMCICLOVIR 125 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ORAVIR 125 mg cp pellic (lactose)**

FAMOTIDINE 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- FAMOTIDINE EG 20 mg cp pellic
- FAMOTIDINE MYLAN 20 mg cp pellic (lactose)
- **PEPDINE 20 mg cp pellic (AMM abrogée le 29/08/2014)**

FAMOTIDINE 40 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- FAMOTIDINE EG 40 mg cp pellic
- FAMOTIDINE MYLAN 40 mg cp pellic (lactose)
- **PEPDINE 40 mg cp pellic (AMM abrogée le 29/08/2014)**

FEBUXOSTAT 80 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ADENURIC 80 mg cp pellic (lactose)**
- ALPHABUX 80 mg cp pellic (lactose)
- FEBUXOSTAT ALTISO 80 mg cp pellic (lactose)
- FEBUXOSTAT AXOREL 80 mg cp pellic (lactose)
- FEBUXOSTAT SANDOZ 80 mg cp pellic (lactose)

FEBUXOSTAT 120 mg, voie orale , comprimé pelliculé

- **ADENURIC 120 mg cp pellic (lactose)**
- ALPHABUX 120 mg cp pellic (lactose)
- FEBUXOSTAT ALTISO 120 mg cp pellic (lactose)
- FEBUXOSTAT AXOREL 120 mg cp pellic (lactose)
- FEBUXOSTAT SANDOZ 120 mg cp pellic (lactose)

FELODIPINE 5 mg, voie orale, comprimé enrobé à libération prolongée (TFR)

- FELODIPINE SANDOZ LP 5 mg cp pellic LP (lactose)
- FELODIPINE ZENTIVA LP 5 mg cp pellic LP (lactose)
- **FLODIL LP 5 mg cp enr LP (huile de ricin, lactose)**

FENOFIBRATE 67 mg, voie orale, gélule (TFR)

- FENOFIBRATE ARROW 67 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE BIOGARAN 67 mg gél (amidon, lactose)
- FENOFIBRATE CRISTERS 67 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE EG 67 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE FOURNIER MICRONISE 67 mg gél (amidon, lactose)
- FENOFIBRATE MYLAN 67 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE SANDOZ 67 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE TEVA 67 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE TEVA SANTE 67 mg gél
- FENOFIBRATE ZENTIVA 67 mg gél
- FENOFIBRATE ZYDUS 67 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose, sodium)
- **LIPANTHYL 67 mg gél micronisé (amidon, lactose)**

FENOFIBRATE 100 mg, voie orale, gélule

- FENOFIBRATE BIOGARAN 100 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE FOURNIER 100 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE MYLAN 100 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE SANDOZ 100 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE TEVA 100 mg gél (lactose)
- **FENOX 100 mg gél (AMM abrogée le 30/04/2012)**
- SECALIP 100 mg gél (lactose)

FENOFIBRATE 145 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- FENOFIBRATE BIOGARAN 145 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE EG 145 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE FOURNIER 145 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja, saccharose)
- FENOFIBRATE MYLAN 145 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE SANDOZ 145 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE TEVA 145 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE ZENTIVA 145 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE ZYDUS 145 mg cp (lactose)
- FENYVE 145 mg cp (lactose)
- **LIPANTHYL 145 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja, saccharose)**
- LIPICLAIR 145 mg cp (lactose)

FENOFIBRATE 160 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- FENOFIBRATE ALMUS 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE ARROW 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE BIOGARAN 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE CRISTERS 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE EG 160 mg cp pellic (lactose)
- FENOFIBRATE ETHYPHARM 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE FOURNIER 160 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- FENOFIBRATE MYLAN 160 mg cp pellic (lactose)
- FENOFIBRATE RPG 160 mg cp pellic (lécithine de soja)
- FENOFIBRATE SANDOZ 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE TEVA SANTE 160 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- FENOFIBRATE ZENTIVA 160 mg cp (lactose)
- FENOFIBRATE ZYDUS 160 mg cp (lactose)
- **LIPANTHYL 160 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)**

FENOFIBRATE 200 mg, voie orale, gélule

- FEGENOR 200 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE ARROW 200 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE BIOGARAN 200 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE CRISTERS 200 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE EG 200 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE FOURNIER MICRONISE 200 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE G GAM 200 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE MYLAN 200 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE RANBAXY 200 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- FENOFIBRATE SANDOZ 200 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE TEVA 200 mg gél (saccharose)
- FENOFIBRATE TEVA SANTE 200 mg gél
- FENOFIBRATE ZENTIVA 200 mg gél
- FENOFIBRATE ZYDUS 200 mg gél (lactose, rouge cochenille A (E124))
- **LIPANTHYL 200 mg gél micronisé (lactose)**

FENOFIBRATE 300 mg, voie orale, gélule

- FENOFIBRATE BIOGARAN 300 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE FOURNIER 300 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE MYLAN 300 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE RANBAXY 300 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE SANDOZ 300 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE TEVA 300 mg gél (lactose)
- FENOFIBRATE ZYDUS 300 mg gél (lactose)
- **FENOX 300 mg gél (AMM abrogée le 30/04/2012)**
- SECALIP 300 mg gél (lactose)

FENTANYL 12 µg/heure, voie transdermique, dispositif transdermique (TFR)

- **DUROGESIC 12 µg/h disp transderm[a]**
- FENTANYL EG 12 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL LAVIPHARM HELLAS 12 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL MYLAN 12 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL SANDOZ 12 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL TEVA SANTE 12 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL ZENTIVA 12 µg/h disp transderm[a]
- MATRIFEN 12 µg/h disp transderm[a]

a) AVERTISSEMENT : Mise en garde : Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que :- des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ; - les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active. Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

FENTANYL 25 µg/heure, voie transdermique, dispositif transdermique (TFR)

- **DUROGESIC 25 µg/h disp transderm[a]**
- FENTANYL ARROW 25 µg/h disp transderm[a] (huile de soja)
- FENTANYL BIOGARAN 25 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL EG 25 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL LAVIPHARM HELLAS 25 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL MYLAN 25 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL SANDOZ 25 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL TEVA SANTE 25 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL ZENTIVA 25 µg/h disp transderm[a]
- MATRIFEN 25 µg/h disp transderm[a]

a) AVERTISSEMENT : Mise en garde : Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que :
- des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ;
- les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active.
Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

FENTANYL 50 µg/heure, voie transdermique, dispositif transdermique (TFR)

- **DUROGESIC 50 µg/h disp transderm[a]**
- FENTANYL ARROW 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL BIOGARAN 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL EG 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL LAVIPHARM HELLAS 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL MYLAN 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL SANDOZ 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL TEVA SANTE 50 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL ZENTIVA 50 µg/h disp transderm[a]
- MATRIFEN 50 µg/h disp transderm[a]

a) AVERTISSEMENT : Mise en garde : Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que :
- des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ;
- les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active.
Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

FENTANYL 75 µg/heure, voie transdermique, dispositif transdermique (TFR)

- **DUROGESIC 75 µg/h disp transderm[a]**
- FENTANYL ARROW 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL BIOGARAN 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL EG 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL LAVIPHARM HELLAS 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL MYLAN 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL SANDOZ 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL TEVA SANTE 75 µg/h disp transderm[a]
- FENTANYL ZENTIVA 75 µg/h disp transderm[a]
- MATRIFEN 75 µg/h disp transderm[a]

a) AVERTISSEMENT : Mise en garde : Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que :
- des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ;
- les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active.
Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient

en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

FENTANYL 100 µg/heure, voie transdermique, dispositif transdermique (TFR)

- **DUROGESIC 100 µg/h disp transderm[(a)]**
- FENTANYL ARROW 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL BIOGARAN 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL EG 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL LAVIPHARM HELLAS 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL MYLAN 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL SANDOZ 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL TEVA SANTE 100 µg/h disp transderm[(a)]
- FENTANYL ZENTIVA 100 µg/h disp transderm[(a)]
- MATRIFEN 100 µg/h disp transderm[(a)]

a) AVERTISSEMENT : Mise en garde : Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que :
- des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ;
- les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active.
Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

FENTANYL (CITRATE DE) équivalant à FENTANYL 100 microgrammes/2 ml, voie intraveineuse ou péridurale, solution injectable (AMPOULE DE 2 ml))

- **FENTANYL JANSSEN 100 µg/2 ml sol inj en ampoule[(a)]**
- FENTANYL RENAUDIN 0,05 mg/ml sol inj IV/péridurale en ampoule[(a)] (chlorure de sodium, hydroxyde de sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

FENTANYL (CITRATE DE) équivalant à FENTANYL 500 microgrammes/10 ml, voie intraveineuse ou péridurale, solution injectable (AMPOULE DE 10 ml)

- **FENTANYL JANSSEN 500 µg/10 ml sol inj en ampoule[(a)]**
- FENTANYL RENAUDIN 0,05 mg/ml sol inj IV/péridurale en ampoule[(a)] (chlorure de sodium, hydroxyde de sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

FEXOFENADINE (CHLORHYDRATE DE) 120 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- FEXOFENADINE BIOGARAN 120 mg cp pellic
- FEXOFENADINE MYLAN 120 mg cp pellic
- FEXOFENADINE ZENTIVA 120 mg cp pellic
- **TELFAST 120 mg cp pellic**

FEXOFENADINE (CHLORHYDRATE DE) 180 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- FEXOFENADINE BIOGARAN 180 mg cp pellic
- FEXOFENADINE MYLAN 180 mg cp pellic
- FEXOFENADINE ZENTIVA 180 mg cp pellic
- **TELFAST 180 mg cp pellic**

FINASTERIDE 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- FINASTERIDE ARROW GENERIQUES 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE BAILLEUL 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE BIOGARAN 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE CRISTERS 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE EG 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE MYLAN 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE SANDOZ 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE TEVA 1 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ZYDUS 1 mg cp pellic (lactose)
- FINHAIR 1 mg cp pellic (lactose)
- **PROPECIA 1 mg cp pellic (lactose)**

FINASTERIDE 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CHIBRO-PROSCAR 5 mg cp pellic (lactose)**
- FINASTERIDE ACCORD 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ALMUS 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ALTER 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ARROW 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ARROW LAB 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE BIOGARAN 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE CRISTERS 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE EG 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ISOMED 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE MYLAN PHARMA 5 mg cpr pellic (lactose)
- FINASTERIDE RANBAXY 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE SANDOZ 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ZENTIVA 5 mg cp pellic (lactose)
- FINASTERIDE ZYDUS 5 mg cp pellic (lactose)

FLECAINIDE (ACETATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé sécable

- **FLECAINE 50 mg cp séc (AMM archivée le 07/05/2011)**
- FLECAINIDE AUROBINDO 50 mg cp

FLECAINIDE (ACETATE DE) 50 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **FLECAINE LP 50 mg gél LP**
- FLECAINIDE BIOGARAN LP 50 mg gél LP
- FLECAINIDE TEVA LP 50 mg gél LP
- FLECAINIDE ZENTIVA LP 50 mg gél LP

FLECAINIDE (ACETATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **FLECAINE 100 mg cp séc**
- FLECAINIDE ARROW 100 mg cp séc
- FLECAINIDE ARROW LAB 100 mg cp séc
- FLECAINIDE BIOGARAN 100 mg cp séc
- FLECAINIDE EG 100 mg cp séc
- FLECAINIDE MYLAN 100 mg cp séc
- FLECAINIDE RPG 100 mg cp séc
- FLECAINIDE SANDOZ 100 mg cp séc

FLECAINIDE (ACETATE DE) 100 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **FLECAINE LP 100 mg gél LP**
- FLECAINIDE BIOGARAN LP 100 mg gél LP
- FLECAINIDE TEVA LP 100 mg gél LP
- FLECAINIDE ZENTIVA LP 100 mg gél LP

FLECAINIDE (ACETATE DE) 150 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **FLECAINE LP 150 mg gél LP**
- FLECAINIDE BIOGARAN LP 150 mg gél LP
- FLECAINIDE TEVA LP 150 mg gél LP
- FLECAINIDE ZENTIVA LP 150 mg gél LP

FLECAINIDE (ACETATE DE) 200 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **FLECAINE LP 200 mg gél LP**
- FLECAINIDE BIOGARAN LP 200 mg gél LP
- FLECAINIDE TEVA LP 200 mg gél LP
- FLECAINIDE ZENTIVA LP 200 mg gél LP

FLUCONAZOLE 50 mg, voie orale, gélule

- FLUCONAZOLE ARROW 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE BIOGARAN 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE CRISTERS 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE EG 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE EVOLUGEN 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE MYLAN 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE MYLAN PHARMA 50 mg gél (lactose, rouge Ponceau)
- FLUCONAZOLE PFIZER 50 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)
- FLUCONAZOLE SANDOZ 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE TEVA 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE ZENTIVA 50 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE ZYDUS 50 mg gél (lactose)
- **TRIFLUCAN 50 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)**

FLUCONAZOLE 100 mg, voie orale, gélule (TFR)

- FLUCONAZOLE ARROW 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE BIOGARAN 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE CRISTERS 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE EG 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE EVOLUGEN 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE MYLAN 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE MYLAN PHARMA 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE PFIZER 100 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)
- FLUCONAZOLE SANDOZ 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE TEVA 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE ZENTIVA 100 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE ZYDUS 100 mg gél (lactose)
- **TRIFLUCAN 100 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)**

FLUCONAZOLE 150 mg, voie orale, gélule

- BEAGYNE 150 mg gél (lactose)
- **FLUCONAZOLE PFIZER 150 mg gél (lactose)**
- FLUCONAZOLE SANDOZ 150 mg gél (amidon, lactose, métabisulfite de sodium)
- OROFLUCO 150 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)

FLUCONAZOLE 200 mg, voie orale, gélule (TFR)

- FLUCONAZOLE ARROW 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE BIOGARAN 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE CRISTERS 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE EG 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE MYLAN 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE MYLAN PHARMA 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE PFIZER 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE SANDOZ 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE TEVA 200 mg gél (azorubine (E122), lactose)
- FLUCONAZOLE ZENTIVA 200 mg gél (lactose)
- FLUCONAZOLE ZYDUS 200 mg gél (lactose)
- **TRIFLUCAN 200 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)**

FLUCONAZOLE 50 mg/5 ml, voie orale, poudre pour suspension buvable

- FLUCONAZOLE ARROW 50 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose)
- FLUCONAZOLE BIOGARAN 50 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose)
- FLUCONAZOLE EG 50 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose)
- FLUCONAZOLE MYLAN 50 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose)
- FLUCONAZOLE PFIZER 50 mg/5 ml pdre p susp buv (benzoate de sodium, saccharose)
- FLUCONAZOLE SANDOZ 50 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose)
- FLUCONAZOLE TEVA 50 mg/5 ml pdre p susp buv (maltodextrine, saccharose)
- FLUCONAZOLE ZENTIVA 50 mg/5 ml pdre p susp buv (saccharose)
- **TRIFLUCAN 50 mg/5 ml pdre p susp buv (benzoate de sodium, saccharose)**

FLUCONAZOLE 2 mg/ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- FLUCONAZOLE IBD3 PHARMA CONSULTING 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- FLUCONAZOLE KABI 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- FLUCONAZOLE MACOPHARMA 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- FLUCONAZOLE MYLAN 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- FLUCONAZOLE PANPHARMA 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- FLUCONAZOLE RENAUDIN 2 mg/ml sol p perf
- FLUCONAZOLE TEVA 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- STASIFLUC 2 mg/ml sol p perf (sodium)
- **TRIFLUCAN 2 mg/ml sol p perf (sodium)**

FLUDARABINE (PHOSPHATE DE) 50 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou perfusion

- **FLUDARA 50 mg pdre p sol inj**
- FLUDARABINE ARROW 25 mg/ml pdre p sol inj ou perf (sodium)

FLUMAZENIL 0,5 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution injectable (AMPOULE de 5 ml)

- **ANEXATE 0,5 mg/5 ml sol inj IV (sodium)**
- FLUMAZENIL AGUETTANT 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)
- FLUMAZENIL INTSEL CHIMOS 0,1 mg/ml sol inj p perf[(a)] (sodium)
- FLUMAZENIL MYLAN 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)
- FLUMAZENIL PANPHARMA 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)
- FLUMAZENIL TEVA 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

FLUMAZENIL 1 mg/10 ml, voie intraveineuse, solution injectable (AMPOULE de 10 ml)

- **ANEXATE 1 mg/10 ml sol inj IV (sodium)**
- FLUMAZENIL AGUETTANT 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)
- FLUMAZENIL KABI 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)
- FLUMAZENIL MYLAN 0,1 mg/ml sol inj[(a)] (sodium)

- FLUMAZENIL PANPHARMA 0,1 mg/ml sol inj[a] (sodium)
- FLUMAZENIL TEVA 0,1 mg/ml sol inj[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

FLUOROMETHOLONE 0,1 g/100 ml, voie ophtalmique, collyre

- **FLUCON collyre (chlorure de benzalkonium)**

FLUOROURACILE 50 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable en flacon

- **FLUORO-URACILE MEDA PHARMA 50 mg/ml sol inj (AMM archivée le 07/05/2011)**
- FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml sol diluer p perf
- FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml sol diluer p perf

FLUOROURACILE 50 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (FLACON de 5 ml)

- **FLUORO-URACILE MEDA PHARMA 250 mg/5 ml sol inj (AMM archivée le 07/05/2011)**
- FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml sol diluer p perf[a]

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

FLUOROURACILE 50 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (FLACON de 10 ml)

- **FLUORO-URACILE MEDA PHARMA 500 mg/10 ml sol inj en flacon (AMM archivée le 07/05/2011)**
- FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

FLUOXETINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à FLUOXETINE 20 mg, voie orale, gélule

- FLUOXETINE ACCORD 20 mg gél
- FLUOXETINE ALMUS 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE ALTER 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE ARROW 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE BIOGARAN 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE CRISTERS 20 mg gél
- FLUOXETINE EG 20 mg gél
- FLUOXETINE EVOLUGEN 20 mg gél
- FLUOXETINE LBR 20 mg gél
- FLUOXETINE MYLAN 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE RANBAXY 20 mg gél
- FLUOXETINE RATIOPHARM 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE SANDOZ 20 mg gél (lactose)
- FLUOXETINE TEVA 20 mg gél
- FLUOXETINE ZENTIVA 20 mg gél
- FLUOXETINE ZYDUS 20 mg gél
- **PROZAC 20 mg gél**

FLUOXETINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à FLUOXETINE 20 mg, voie orale, comprimé dispersible sécable (TFR)

- FLUOXETINE ARROW 20 mg cp dispers séc
- FLUOXETINE BIOGARAN 20 mg cp dispers séc (anhydride sulfureux, lactose, sorbitol)
- FLUOXETINE CRISTERS 20 mg cp dispers séc (aspartam)
- FLUOXETINE EG 20 mg cp dispers séc (anhydride sulfureux, lactose, sorbitol)
- FLUOXETINE MYLAN 20 mg cp dispers séc
- FLUOXETINE SANDOZ 20 mg cp dispers séc (lactose)
- FLUOXETINE TEVA SANTE 20 mg cp dispers séc
- FLUOXETINE ZENTIVA 20 mg cp dispers séc
- FLUOXETINE ZYDUS 20 mg cp dispers séc (aspartam)
- **PROZAC 20 mg cp dispers séc (sorbitol)**

FLUOXETINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à FLUOXETINE 20 mg/5 ml, voie orale, solution buvable en flacon (TFR)

- FLUOXETINE ARROW 20 mg/5 ml sol buv
- FLUOXETINE BIOGARAN sans sucre 20 mg/5 ml sol buv
- FLUOXETINE RATIOPHARM 20 mg/5 ml sol buv
- FLUOXETINE TEVA 20 mg/5 ml sol buv (saccharose)
- **PROZAC 20 mg/5 ml sol buv en flacon (saccharose)**

FLUTAMIDE 250 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **EULEXINE 250 mg cp (AMM abrogée le 14/08/2015)**
- FLUTAMIDE BIOGARAN 250 mg cp (lactose)
- FLUTAMIDE CRISTERS 250 mg cp (lactose)
- FLUTAMIDE EG 250 mg cp (lactose)
- FLUTAMIDE MYLAN 250 mg cp (lactose)
- FLUTAMIDE TEVA 250 mg cp (lactose)

FLUVASTATINE SODIQUE équivalant à FLUVASTATINE 20 mg, voie orale, gélule (TFR)

- FLUVASTATINE ARROW 20 mg gél
- FLUVASTATINE BIOGARAN 20 mg gél
- FLUVASTATINE EG 20 mg gél
- FLUVASTATINE EVOLUGEN 20 mg gél
- FLUVASTATINE ISOMED 20 mg gél
- FLUVASTATINE MYLAN 20 mg gél
- FLUVASTATINE SANDOZ 20 mg gél
- FLUVASTATINE TEVA 20 mg gél (lactose)
- FLUVASTATINE TORRENT 20 mg gél
- FLUVASTATINE ZENTIVA 20 mg gél
- **FRACTAL 20 mg gél**
- **LESCOL 20 mg gél**

FLUVASTATINE SODIQUE équivalant à FLUVASTATINE 40 mg, voie orale, gélule (TFR)

- FLUVASTATINE ARROW 40 mg gél
- FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg gél
- FLUVASTATINE EG 40 mg gél
- FLUVASTATINE EVOLUGEN 40 mg gél
- FLUVASTATINE ISOMED 40 mg gél
- FLUVASTATINE MYLAN 40 mg gél
- FLUVASTATINE SANDOZ 40 mg gél
- FLUVASTATINE TEVA 40 mg gél (lactose)
- FLUVASTATINE TORRENT 40 mg gél
- FLUVASTATINE ZENTIVA 40 mg gél
- **FRACTAL 40 mg gél**
- **LESCOL 40 mg gél**

FLUVASTATINE SODIQUE équivalant à FLUVASTATINE 80 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération prolongée (TFR)

- FLUVASTATINE ACCORD LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE ARROW LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE BIOGARAN LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE CRISTERS LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE EG LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE EVOLUGEN LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE ISOMED LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE MYLAN LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE OPENING PHARMA LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE RANBAXY LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE RATIOPHARM LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE SANDOZ LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE TEVA LP 80 mg cp pellic LP
- FLUVASTATINE ZENTIVA LP 80 mg cp pellic LP
- **FRACTAL LP 80 mg cp pellic LP**
- **LESCOL LP 80 mg cp pellic LP**

FLUVOXAMINE (MALEATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **FLOXYFRAL 50 mg cp pellic séc**
- FLUVOXAMINE ARROW 50 mg cp pellic séc
- FLUVOXAMINE EG 50 mg cp pellic séc
- FLUVOXAMINE MYLAN 50 mg cp pellic séc

FLUVOXAMINE (MALEATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **FLOXYFRAL 100 mg cp pellic séc**
- FLUVOXAMINE ARROW 100 mg cp pellic séc
- FLUVOXAMINE EG 100 mg cp pellic séc
- FLUVOXAMINE MYLAN 100 mg cp pellic séc

FONDAPARINUX SODIQUE 2,5 mg/0,5 ml, voie intraveineuse ou sous-cutanée, solution injectable en seringue préremplie

- **ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie**
- FONDAPARINUX SODIQUE DR. REDDY'S 2,5 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)
- FONDAPARINUX SODIQUE MYLAN 2,5 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)

FONDAPARINUX SODIQUE 5 mg/0,4 ml, voie sous-cutanée, solution injectable en seringue préremplie

- **ARIXTRA 5 mg/0,4 ml sol inj en seringue préremplie**
- FONDAPARINUX SODIQUE DR. REDDY'S 5 mg/0,4 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)
- FONDAPARINUX SODIQUE MYLAN 5 mg/0,4 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)

FONDAPARINUX SODIQUE 7,5 mg/0,6 ml, voie sous-cutanée, solution injectable en seringue pré-remplie

- **ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml sol inj en seringue préremplie**
- FONDAPARINUX SODIQUE DR. REDDY'S 7,5 mg/0,6 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)
- FONDAPARINUX SODIQUE MYLAN 7,5 mg/0,6 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)

FONDAPARINUX SODIQUE 10 mg/0,8 ml, voie sous-cutanée, solution injectable en seringue préremplie

- **ARIXTRA 10 mg/0,8 ml sol inj en seringue préremplie**
- FONDAPARINUX SODIQUE DR. REDDY'S 10 mg/0,8 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)
- FONDAPARINUX SODIQUE MYLAN 10 mg/0,8 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)

FORMOTEROL (FUMARATE DE) DIHYDRATE 12 µg, voie inhalée, poudre pour inhalation en gélule

- **FORADIL 12 µg pdre p inhal en gél**
- FORMOTEROL BIOGARAN 12 µg pdre p inhal en gélule (lactose)
- FORMOTEROL MYLAN 12 µg pdre p inhal en gélule
- FORMOTEROL ZENTIVA 12 µg pdre p inhal en gélule

FOSFOMYCINE (TROMETAMOL) 3 g, voie orale, granulé pour solution buvable en sachet

- FOSFOMYCINE ARROW 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE BIOGARAN 3 g glé p sol buv en sachet (saccharose)
- FOSFOMYCINE CRISTERS 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE EG 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE EVOLUGEN 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE GERDA 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE MYLAN PHARMA 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE RANBAXY 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE SANDOZ 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE TEVA SANTE 3 g glé p sol buv adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE URGO 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOMYCINE ZAMBON 3 g glé p sol buv en sachet (saccharose)
- FOSFOMYCINE ZENTIVA 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSFOPHARM 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)
- FOSTROFEMGE 3 g glé p sol buv en sachet (saccharose)
- GYNOFOSTROME 3 g glé p sol buv en sachet (saccharose)
- **MONURIL 3 g glé p sol buv en sachet (saccharose)**
- **URIDOZ 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)**
- UROFAST 3 g glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)

FOSINOPRIL 10 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- FOSINOPRIL ARROW GENERIQUES 10 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL BIOGARAN 10 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL CRISTERS 10 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL EG 10 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL MYLAN 10 mg cp séc
- FOSINOPRIL TEVA 10 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL ZENTIVA 10 mg cp séc (lactose)
- **FOZITEC 10 mg cp séc (lactose)**

FOSINOPRIL 20 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- FOSINOPRIL ARROW GENERIQUES 20 mg cp (lactose)
- FOSINOPRIL BIOGARAN 20 mg cp (lactose)
- FOSINOPRIL CRISTERS 20 mg cp (lactose)
- FOSINOPRIL EG 20 mg cp (lactose)
- FOSINOPRIL MYLAN 20 mg cp
- FOSINOPRIL TEVA 20 mg cp (lactose)
- FOSINOPRIL ZENTIVA 20 mg cp (lactose)
- **FOZITEC 20 mg cp (lactose)**

FOSINOPRIL SODIQUE 20 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)

- FOSINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)
- FOSINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 20 mg/12,5 mg cp (lactose)
- **FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg cp séc (lactose)**

FROVATRIPTAN (SUCCINATE DE) MONOHYDRATÉ équivalant à FROVATRIPTAN 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- FROVATRIPTAN MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- FROVATRIPTAN TEVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- **ISIMIG 2,5 mg cp pellic (lactose)**
- **TIGREAT 2,5 mg cp pellic (lactose)**

FULVESTRANT 250 mg, voie intramusculaire, solution injectable

- **FASLODEX 250 mg sol inj (éthanol)**
- FULVESTRANT TEVA 250 mg sol inj en seringue préremplie (alcool benzylique, benzoate de benzyle, éthanol)

FUROSEMIDE 20 mg, voie orale, comprimé

- FUROSEMIDE ARROW 20 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE BIOGARAN 20 mg cp (lactose)
- FUROSEMIDE EG 20 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE MYLAN 20 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE SANDOZ 20 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE ZENTIVA 20 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE ZYDUS 20 mg cp (lactose)
- **LASILIX FAIBLE 20 mg cp (lactose)**

FUROSEMIDE 40 mg, voie orale, comprimé sécable

- FUROSEMIDE ARROW 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE BIOGARAN 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE EG 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE EVOLUGEN 40 mg cp séc
- FUROSEMIDE MYLAN 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE SANDOZ 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE TEVA 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE ZENTIVA 40 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE ZYDUS 40 mg cp séc (lactose)
- **LASILIX 40 mg cp séc (lactose)**

FUROSEMIDE 500 mg, voie orale, comprimé sécable

- FUROSEMIDE TEVA 500 mg cp séc (lactose)
- FUROSEMIDE ZENTIVA 500 mg cp séc (lactose)
- **LASILIX SPECIAL 500 mg cp séc (lactose)**

FUROSEMIDE 20 mg/2 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable en ampoule

- FUROSEMIDE ACCORD 20 mg/2 ml sol inj (sodium)
- FUROSEMIDE KABI 20 mg/2 ml sol inj
- FUROSEMIDE RENAUDIN 20 mg/2 ml sol inj IM IV
- **LASILIX 20 mg/2 ml sol inj en ampoule (sodium)**

FUROSEMIDE 250 mg/25 ml, voie intraveineuse, solution injectable en ampoule

- FUROSEMIDE RENAUDIN 250 mg/25 ml sol inj IV
- **LASILIX SPECIAL 250 mg/25 ml sol inj en ampoule (sodium)**

GABAPENTINE 100 mg, voie orale, gélule (TFR)

- GABAPENTINE ARROW 100 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ARROW GENERIQUES 100 mg gél
- GABAPENTINE BIOGARAN 100 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE EG LABO 100 mg gél (amidon de maïs, lactose)
- GABAPENTINE EVOLUGEN 100 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE IPCA 100 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE MYLAN 100 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE PFIZER 100 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE SANDOZ 100 mg gél
- GABAPENTINE TEVA 100 mg gél
- GABAPENTINE ZENTIVA 100 mg gél (lactose)
- **NEURONTIN 100 mg gél (lactose)**

GABAPENTINE 300 mg, voie orale, gélule (TFR)

- GABAPENTINE ALTER 300 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ARROW 300 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ARROW GENERIQUES 300 mg gél
- GABAPENTINE BIOGARAN 300 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE EG LABO 300 mg gél (amidon de maïs, lactose)
- GABAPENTINE EVOLUGEN 300 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE IPCA 300 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE MYLAN 300 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE RPG 300 mg gél (jaune orangé S (E110))
- GABAPENTINE SANDOZ 300 mg gél
- GABAPENTINE TEVA 300 mg gél (jaune orangé S (E110))
- GABAPENTINE ZENTIVA 300 mg gél (lactose)
- **NEURONTIN 300 mg gél (lactose)**

GABAPENTINE 400 mg, voie orale, gélule (TFR)

- GABAPENTINE ACTAVIS 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ALTER 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ARROW 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ARROW GENERIQUES 400 mg gél
- GABAPENTINE BIOGARAN 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE CRISTERS 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE EG LABO 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE EVOLUGEN 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE IPCA 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE MYLAN 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE PFIZER 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE RANBAXY 400 mg gél
- GABAPENTINE SANDOZ 400 mg gél
- GABAPENTINE TEVA 400 mg gél
- GABAPENTINE ZENTIVA 400 mg gél (lactose)
- GABAPENTINE ZYDUS 400 mg gél (lactose)
- **NEURONTIN 400 mg gél (lactose)**

GABAPENTINE 600 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- GABAPENTINE ALTER 600 mg cp pellic
- GABAPENTINE ARROW 600 mg cp pellic
- GABAPENTINE ARROW GENERIQUES 600 mg cp pellic séc
- GABAPENTINE BIOGARAN 600 mg cp pellic
- GABAPENTINE EG LABO 600 mg cp pellic (lécithine de soja)
- GABAPENTINE MYLAN 600 mg cp pellic (huile de ricin)
- GABAPENTINE MYLAN PHARMA 600 mg cp séc
- GABAPENTINE PFIZER 600 mg cp pellic séc
- GABAPENTINE SANDOZ 600 mg cp pellic (lécithine de soja)
- GABAPENTINE TEVA 600 mg cp pellic
- GABAPENTINE TEVA SANTE 600 mg cp pellic
- GABAPENTINE ZENTIVA 600 mg cp pellic
- **NEURONTIN 600 mg cp pellic**

GABAPENTINE 800 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- GABAPENTINE ARROW 800 mg cp pellic
- GABAPENTINE ARROW GENERIQUES 800 mg cp pellic séc
- GABAPENTINE BIOGARAN 800 mg cp pellic
- GABAPENTINE EG LABO 800 mg cp pellic (lécithine de soja)
- GABAPENTINE MYLAN 800 mg cp pellic (huile de ricin)
- GABAPENTINE MYLAN PHARMA 800 mg cp séc
- GABAPENTINE PFIZER 800 mg cp pellic séc
- GABAPENTINE SANDOZ 800 mg cp pellic (lécithine de soja)
- GABAPENTINE TEVA 800 mg cp pellic
- GABAPENTINE TEVA SANTE 800 mg cp pellic
- GABAPENTINE ZENTIVA 800 mg cp pellic
- **NEURONTIN 800 mg cp pellic**

GALANTAMINE (BROMHYDRATE DE) équivalant à GALANTAMINE LP 8 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- GALANTAMINE ARROW LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE BIOGARAN LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE CRISTERS LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE EG LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE KRKA LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE MYLAN LP 8 mg gél LP (rouge Allura AC (E129))
- GALANTAMINE MYLAN PHARMA LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE SANDOZ LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE TEVA SANTE LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 8 mg gél LP
- GALANTAMINE ZYDUS LP 8 mg gél LP
- GALANTHEN LP 8 mg gél LP
- GALEMA LP 8 mg gél LP
- **REMINYL LP 8 mg gél LP (saccharose)**

GALANTAMINE (BROMHYDRATE DE) équivalant à GALANTAMINE LP 16 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- GALANTAMINE ARROW LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE BIOGARAN LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE CRISTERS LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE EG LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE KRKA LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE MYLAN LP 16 mg gél LP (rouge Allura AC (E129))
- GALANTAMINE MYLAN PHARMA LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE SANDOZ LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE TEVA SANTE LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 16 mg gél LP
- GALANTAMINE ZYDUS LP 16 mg gél LP
- GALANTHEN LP 16 mg gél LP
- GALEMA LP 16 mg gél LP
- **REMINYL LP 16 mg gél LP (saccharose)**

GALANTAMINE (BROMHYDRATE DE) équivalant à GALANTAMINE LP 24 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- GALANTAMINE ARROW LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE BIOGARAN LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE CRISTERS LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE EG LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE KRKA LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE MYLAN LP 24 mg gél LP (rouge Allura AC (E129))
- GALANTAMINE MYLAN PHARMA LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE SANDOZ LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE TEVA SANTE LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 24 mg gél LP
- GALANTAMINE ZYDUS LP 24 mg gél LP
- GALANTHEN LP 24 mg gél LP
- GALEMA LP 24 mg gél LP
- **REMINYL LP 24 mg gél LP (saccharose)**

GANCICLOVIR SODIQUE 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- **CYMEVAN 500 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)**
- GANCICLOVIR MYLAN 500 mg pdre p sol p perf (sodium)
- GANCICLOVIR SANDOZ 500 mg pdre p sol diluer p sol p perf (sodium)

GANIRELIX (ACETATE DE) équivalant à GANIRELIX 0,25 mg/0,5 ml, voie sous cutanée, solution injectable

- FYREMADEL 0,25 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie (sodium)
- **ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml sol inj**

GEMCITABINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à GEMCITABINE 200 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion (FLACON de 200 mg)

- GEMCITABINE ACCORD 200 mg pdre p sol p perf[a] (sodium)
- GEMCITABINE ARROW 38 mg/ml pdre p sol p perf[a]
- GEMCITABINE HETERO 38 mg/ml pdre p sol p perf[a] (sodium)
- GEMCITABINE KABI 38 mg/ml pdre p sol p perf[a] (sodium)
- **GEMZAR 200 mg pdre p sol p perf**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

GEMCITABINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à GEMCITABINE 1000 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion (FLACON de 1000 mg)

- GEMCITABINE ACCORD 1000 mg pdre p sol p perf[a] (sodium)
- GEMCITABINE ARROW 38 mg/ml pdre p sol p perf[a]
- GEMCITABINE KABI 38 mg/ml pdre p sol p perf[a] (sodium)
- **GEMZAR 1000 mg pdre p sol p perf**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

GESTODENE 0,06 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,015 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- GESTODENE ETHINYLESTRADIOL GNR 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL CRISTERS 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL EG 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)

- MELODIA 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- MINESSE 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)
- OPTINESSE 60 µg/15 µg cp pellic (lactose)

GESTODENE 0,075 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,02 mg, voie orale, comprimé enrobé

- CARLIN 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL CHEMICAL FARMA 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL EG 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 75 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- HARMONET cp enr (lactose, saccharose)
- MELIANE cp enr (lactose, saccharose)

GESTODENE 0,075 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg, voie orale, comprimé enrobé

- CARLIN 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL CHEMICAL FARMA 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL EG 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 75 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- MINULET cp enr (lactose, saccharose)
- MONEVA cp enr (lactose, saccharose)

GESTODENE 0,05 mg - 0,07 mg - 0,1 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg - 0,04 mg - 0,03 mg, voie orale, comprimé enrobé

- PERLEANE cp enr (lactose, saccharose)
- PHAEVA cp enr
- TRI MINULET cp enr (lactose, saccharose)

GLIBENCLAMIDE 2,5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- GLIBENCLAMIDE ARROW 2,5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE BIOGARAN 2,5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE MYLAN 2,5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE RANBAXY 2,5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE SANDOZ 2,5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE TEVA 2,5 mg cp séc (lactose)
- HEMI-DAONIL 2,5 mg cp séc (lactose)

GLIBENCLAMIDE 5 mg, voie orale, comprimé sécable

- DAONIL 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE ARROW 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE BIOGARAN 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE EG 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE MYLAN 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE RANBAXY 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE SANDOZ 5 mg cp séc (lactose)
- GLIBENCLAMIDE TEVA 5 mg cp séc (lactose)

GLICLAZIDE 30 mg, voie orale, comprimé à libération modifiée

- DIAMICRON 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE ARROW 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE ARROW LAB 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE BGR 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE BIOGARAN 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE CHEMICAL FARMA 30 mg cp LM (mannitol)
- GLICLAZIDE EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE EVOLUGEN 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE ISOMED 30 mg cp LM (lactose)
- GLICLAZIDE KRKA 30 mg cp LM (lactose)
- GLICLAZIDE MYLAN 30 mg cp LM (lactose)
- GLICLAZIDE RPG 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE SANDOZ 30 mg cp LM (lactose)
- GLICLAZIDE SERVIER 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE TEVA 30 mg cp LM (lactose)
- GLICLAZIDE ZENTIVA 30 mg cp LM
- GLICLAZIDE ZYDUS 30 mg cp LM
- GLIGAMUS 30 mg cp LM
- GLYDIUM 30 mg cp LM
- PERZAVIS 30 mg cp LM

GLICLAZIDE 60 mg, voie orale, comprimé sécable à libération modifiée

- DIAMICRON 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE ACTAVIS 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE ARROW 60 mg cp LM[a] (lactose)
- GLICLAZIDE BGR 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE BIOGARAN 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE CRISTERS 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE EG 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE EVOLUGEN 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE KRKA 30 mg cp LM[b] (lactose)
- GLICLAZIDE KRKA 60 mg cp LM[b] (lactose)
- GLICLAZIDE MYLAN 30 mg cp LM[c] (lactose)
- GLICLAZIDE MYLAN PHARMA 60 mg cp LM[c] (lactose)
- GLICLAZIDE RANBAXY 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE TEVA 60 mg cp séc LM (lactose)
- GLICLAZIDE ZENTIVA 60 mg cp séc LM (lactose)

a) La spécialité GLICLAZIDE ARROW 60 mg, comprimé à libération modifiée n'étant pas sécable, il convient de dispenser une spécialité générique sécable lorsque la posologie nécessite une fraction de comprimé.
b) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité GLICLAZIDE KRKA 60 mg cp LM, la spécialité GLICLAZIDE KRKA 30 mg cp peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de GLICLAZIDE KRKA 30 mg correspond à un demi-comprimé de GLICLAZIDE KRKA 60 mg cp LM.
c) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité GLICLAZIDE MYLAN PHARMA 60 mg cp LM, la spécialité GLICLAZIDE MYLAN 30 mg cp peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de GLICLAZIDE MYLAN 30 mg correspond à un demi-comprimé de GLICLAZIDE MYLAN PHARMA 60 mg cp LM.

GLICLAZIDE 80 mg, voie orale, comprimé sécable

- DIAMICRON 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE ARROW 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE BIOGARAN 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE CRISTERS 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE EG 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE MYLAN 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE RPG 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE SANDOZ 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE TEVA 80 mg cp séc (lactose)
- GLICLAZIDE ZENTIVA 80 mg cp séc (lactose)

GLIMEPIRIDE 1 mg, voie orale, comprimé

- AMAREL 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ACCORD HEALTHCARE 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ARROW 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE BGR 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE CRISTERS 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EG 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EVOLUGEN 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN PHARMA 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE RANBAXY 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE SANDOZ 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE TEVA SANTE 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZENTIVA 1 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZYDUS 1 mg cp (lactose)

GLIMEPIRIDE 2 mg, voie orale, comprimé

- AMAREL 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ACCORD HEALTHCARE 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ARROW 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE BGR 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE CRISTERS 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EG 2 mg cp (jaune orangé S (E110), lactose, tartrazine)
- GLIMEPIRIDE EVOLUGEN 2 mg cp (jaune orangé S (E110), lactose, tartrazine)
- GLIMEPIRIDE MYLAN 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN PHARMA 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE RANBAXY 2 mg cp (jaune orangé S (E110), lactose, tartrazine)
- GLIMEPIRIDE SANDOZ 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE TEVA SANTE 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZENTIVA 2 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZYDUS 2 mg cp (lactose)

GLIMEPIRIDE 3 mg, voie orale, comprimé

- AMAREL 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ACCORD HEALTHCARE 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ARROW 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE BGR 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE CRISTERS 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EG 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EVOLUGEN 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN PHARMA 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE RANBAXY 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE SANDOZ 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE TEVA SANTE 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZENTIVA 3 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZYDUS 3 mg cp (lactose)

GLIMEPIRIDE 4 mg, voie orale, comprimé

- AMAREL 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ACCORD HEALTHCARE 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ARROW 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE BGR 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE CRISTERS 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EG 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE EVOLUGEN 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE MYLAN PHARMA 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE RANBAXY 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE SANDOZ 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE TEVA SANTE 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZENTIVA 4 mg cp (lactose)
- GLIMEPIRIDE ZYDUS 4 mg cp (lactose)

GLIPIZIDE 5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- GLIBENESE 5 mg cp séc (lactose)
- GLIPIZIDE MYLAN 5 mg cp séc (lactose)
- MINIDIAB 5 mg cp séc (lactose)

GLYCEROL 15 % + VASELINE 8 % + PARAFFINE LIQUIDE 2 %, voie cutanée, crème en tube

- DEXATOPIA crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- DEXERYL crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- EXEDIEM crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE ARROW 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE BIOGARAN 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE CRISTERS 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE EG 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE MYLAN 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE PIERRE FABRE SANTE 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE SANDOZ 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)
- GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE ZENTIVA 15 %/8 %/2 % crème (parahydroxybenzoate de propyle)

GRANISETRON (CHLORHYDRATE DE) équivalant à GRANISETRON 3 mg/3 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- GRANISETRON B BRAUN 3 mg/3 ml sol diluer p sol inj/p perf (sodium)
- GRANISETRON TEVA 3 mg/3 ml sol diluer inj ou p perf (sodium)
- KYTRIL 3 mg/3 ml sol inj (sodium)

HEXAMIDINE (DIISETIONATE D') 1 mg/ml, voie cutanée, solution pour application locale

- HEXAMIDINE MYLAN 1 POUR MILLE sol p appl loc (alcool)
- HEXOMEDINE 0,1 % sol p appl loc (alcool)

HEXETIDINE 0,1 POUR CENT, voie buccale, solution pour bain de bouche en flacon

- HEXETIDINE BIOGARAN CONSEIL 0,1 % sol p bain bouch (azorubine (E122), éthanol)

- HEXETIDINE EG LABO CONSEIL 0,1 % sol p bain bouch (azorubine (E122), éthanol)
- HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 % sol p bain bouch (azorubine (E122), éthanol)
- HEXETIDINE SANDOZ CONSEIL 0,1 % sol p bain bouch (azorubine (E122), éthanol)
- HEXETIDINE TEVA CONSEIL 0,1 % sol p bain bouch (azorubine (E122), éthanol)
- **HEXTRIL 0,1 % bain bouche (azorubine (E122), éthanol)**

HYDROCORTISONE (HEMISUCCINATE SODIQUE D') équivalant à HYDROCORTISONE 100 mg, voie intramusculaire ou intraveineuse, préparation injectable

- HYDROCORTISONE PANPHARMA 100 mg pdre p prep inj
- **HYDROCORTISONE UPJOHN 100 mg prép inj**

HYDROXYZINE (CHLORHYDRATE D') 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **ATARAX 25 mg cp pellic séc (lactose)**
- HYDROXYZINE ARROW 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE BIOGARAN 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE CRISTERS 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE EG 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE MYLAN 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE SANDOZ 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE TEVA 25 mg cp pellic séc (lactose)
- HYDROXYZINE ZENTIVA 25 mg cp pellic séc (lactose)

HYDROXYZINE (CHLORHYDRATE D') 100 mg/2 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- **ATARAX 100 mg/2 ml sol inj (AMM archivée le 23/05/2014)**
- HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg/2 ml sol inj

IBANDRONATE MONOSODIQUE MONOHYDRATÉ équivalant à ACIDE IBANDRONIQUE 3 mg, voie intraveineuse, solution injectable

- ACIDE IBANDRONIQUE SUN 3 mg sol inj en seringue préremplie (sodium)
- **BONVIVA 3 mg sol inj**

IBANDRONATE MONOSODIQUE MONOHYDRATE équivalant à ACIDE IBANDRONIQUE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ACIDE IBANDRONIQUE TEVA 50 mg cp pellic
- **BONDRONAT 50 mg cp pellic (lactose)**

IBANDRONATE MONOSODIQUE MONOHYDRATE équivalant à ACIDE IBANDRONIQUE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ACIDE IBANDRONIQUE GENTHON 150 mg cp pellic (lactose)
- ACIDE IBANDRONIQUE ISOMED 150 mg cp pellic (lactose)
- ACIDE IBANDRONIQUE SYNTHON 150 mg cp pellic (lactose)
- ACIDE IBANDRONIQUE TEVA 150 mg cp pellic
- **BONVIVA 150 mg cp pellic (lactose)**

IBUPROFENE 5 %, voie cutanée, gel

- ADVILGEL 5 % gel
- **ADVILMED 5 % gel**

IBUPROFENE 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS, voie orale, suspension buvable

- ANTARENE 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson (rouge cochenille A (E124), sodium, sorbitol)
- **NUREFLEX 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson (AMM abrogée le 18/04/2016)**

IBUPROFENE 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS, voie orale, suspension buvable SANS SUCRE

- IBUPROFENE MYLAN 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson sans sucre édulcorée au maltitol et saccharine sodique (azorubine (E122), maltilol)
- **NUROFENPRO 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson sans sucre édulcorée au maltitol et saccharine sodique (glycérol, maltilol, sodium)**

IBUPROFENE 200 mg ,voie orale, capsule molle

- IBUPRADOLL 200 mg caps molle (sorbitol)
- **NUROFEN 200 mg caps molle (maltitol, rouge cochenille A (E124), sorbitol)**

IBUPROFENE 200 mg, voie orale, comprimé enrobé (Groupe ADVIL)

- **ADVIL 200 mg cp enr (saccharose)**
- IBUPRADOLL 200 mg cp pellic
- IBUPROFENE ZENTIVA 200 mg cp pellic
- IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL 200 mg cp pellic

IBUPROFENE 200 mg, voie orale, comprimé enrobé (Groupe NUREFLEX)

- ANTARENE 200 mg cp pellic
- IBUPROFENE ALMUS 200 mg cp pellic
- IBUPROFENE ARROW 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- IBUPROFENE BIOGARAN 200 mg cp pellic
- IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 200 mg cp pellic
- IBUPROFENE CRISTERS 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, lactose)
- IBUPROFENE CRISTERS 200 mg cp pellic (lactose)
- IBUPROFENE EG 200 mg cp pellic (lactose)
- IBUPROFENE MYLAN 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- IBUPROFENE SANDOZ 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- IBUPROFENE TEVA 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- IBUPROFENE TEVA CONSEIL 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- IBUPROFENE ZYDUS 200 mg cp enr (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- **NUREFLEX 200 mg cp enr (saccharose)**

IBUPROFENE 400 mg, voie orale, capsule molle

- IBUPRADOLL 400 mg caps molle (sorbitol)
- IBUPROFENE BANNER 400 mg caps molle (sorbitol)
- **NUROFEN 400 mg caps molle (rouge cochenille A (E124), sorbitol)**

IBUPROFENE 400 mg, voie orale, comprimé enrobé (Groupe ADVILMED)

- **ADVILMED 400 mg cp enr (saccharose)**
- IBUPROFENE ALMUS 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE ARROW 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE BIO VALYS 400 mg cp efferv (sodium, sorbitol)
- IBUPROFENE BIOGARAN 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE MYLAN 400 mg cp efferv (sodium, sorbitol)
- IBUPROFENE NOR 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE PHR LAB 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE SANDOZ 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE TEVA SANTE 400 mg cp pellic

IBUPROFENE 400 mg, voie orale, comprimé enrobé (Groupe BRUFEN comprimé enrobé)

- ANTARENE 400 mg cp pellic (lactose)
- **BRUFEN 400 mg cp enr (AMM abrogée le 24/08/2011)**
- IBUPROFENE EG 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE MYLAN 400 mg cp pellic (lactose)
- IBUPROFENE SANDOZ 400 mg cp enr (saccharose)

IBUPROFENE 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe BRUFEN comprimé pelliculé)

- **BRUFEN 400 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)**
- CRIFENE 400 mg cp pellic (lactose)
- IBUPRADOLL 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE CRISTERS 400 mg cp pellic (lactose)
- IBUPROFENE EVOLUGEN 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE NEPENTHES 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE RPG 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE TEVA 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE TEVA CONSEIL 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE ZENTIVA 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL 400 mg cp pellic
- IBUPROFENE ZYDUS FRANCE 400 mg cp pellic (lactose)
- IBUTABS 400 mg cp pellic

IBUPROFENE (LYSINATE D') équivalant à IBUPROFENE 200 mg cp pelliculé (TFR)

- IBUPROFENE MYLAN CONSEIL 200 mg cp pellic
- **NUROFENFLASH 200 mg cp pellic**

IBUPROFENE (LYSINATE D') équivalant à IBUPROFENE 400 mg cp pelliculé

- IBUPROFENE MYLAN CONSEIL 400 mg cp pellic
- **NUROFENFLASH 400 mg cp pellic**

IDARUBICINE (CHLORHYDRATE D') 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 5 ml)

- IDARUBICINE MYLAN 1 mg/ml sol p perf[a]
- **ZAVEDOS 5 mg/5 ml sol p perf**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

IDARUBICINE (CHLORHYDRATE D') 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 10 ml)

- IDARUBICINE MYLAN 1 mg/ml sol p perf[a]
- **ZAVEDOS 10 mg/10 ml sol p perf**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

IDARUBICINE (CHLORHYDRATE D') 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion (FLACON de 20 ml)

- IDARUBICINE MYLAN 1 mg/ml sol p perf[a]
- **ZAVEDOS 20 mg/20 ml sol p perf**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

IMATINIB (MESILATE D') équivalant à IMATINIB 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **GLIVEC 100 mg cp pellic**
- IMATINIB ARROW LAB 100 mg cp pellic
- IMATINIB BGR 100 mg cp pellic
- IMATINIB BIOGARAN 100 mg cp pellic
- IMATINIB CRISTERS 100 mg cp pellic séc
- IMATINIB EG 100 mg cp pellic
- IMATINIB FRESENIUS KABI 100 mg cp pellic
- IMATINIB HCS 100 mg cp pellic (lactose)
- IMATINIB KOANAA 100 mg cp pellic
- IMATINIB MYLAN 100 mg cp pellic
- IMATINIB RANBAXY 100 mg cp pellic
- IMATINIB SANDOZ 100 mg cp pellic
- IMATINIB TEVA 100 mg cp pellic
- IMATINIB ZENTIVA 100 mg cp pellic

IMATINIB (MESILATE D') équivalant à IMATINIB 100 mg, voie orale, gélule

- **GLIVEC 100 mg gél**
- IMATINIB CIPLA 100 mg gél (lactose)

IMATINIB (MESILATE D') équivalant à IMATINIB 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **GLIVEC 400 mg cp pellic**
- IMATINIB ARROW LAB 400 mg cp pellic
- IMATINIB BGR 400 mg cp pellic
- IMATINIB BIOGARAN 400 mg cp pellic
- IMATINIB CIPLA 400 mg gél (lactose)
- IMATINIB CRISTERS 400 mg cp pellic
- IMATINIB EG 400 mg cp pellic
- IMATINIB FRESENIUS KABI 400 mg cp pellic
- IMATINIB HCS 400 mg cp pellic (lactose)
- IMATINIB KOANAA 400 mg cp pellic
- IMATINIB MYLAN 400 mg cp pellic
- IMATINIB RANBAXY 400 mg cp pellic
- IMATINIB SANDOZ 400 mg cp pellic
- IMATINIB TEVA 400 mg cp pellic
- IMATINIB ZENTIVA 400 mg cp pellic

IMIPENEM MONOHYDRATE + CILASTATINE SODIQUE équivalant à IMIPENEM ANHYDRE 250 mg + CILASTATINE ANHYDRE 250 mg, voie intraveineuse, poudre pour perfusion

- IMIPENEM/CILASTATINE ARROW 250 mg/250 mg pdre p sol p perf
- IMIPENEM/CILASTATINE KABI 250 mg/250 mg pdre p sol p perf (sodium)
- IMIPENEM/CILASTATINE PANPHARMA 250 mg/250 mg pdre p sol p perf
- **TIENAM 250 mg/250 mg pdre p sol p perf (AMM abrogée le 28/08/2012)**

IMIPENEM MONOHYDRATE + CILASTATINE SODIQUE équivalant à IMIPENEM ANHYDRE 500 mg + CILASTATINE ANHYDRE 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour perfusion

- IMIPENEM/CILASTATINE ARROW 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[a]

- IMIPENEM/CILASTATINE GERDA 500 mg/500 mg pdre p sol p perf (sodium)
- IMIPENEM/CILASTATINE HOSPIRA FRANCE 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[a]
- IMIPENEM/CILASTATINE KABI 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[a] (sodium)
- IMIPENEM/CILASTATINE MYLAN 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[a]
- IMIPENEM/CILASTATINE PANPHARMA 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[a]
- IMIPENEM/CILASTATINE RANBAXY 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[a]
- IMIPENEM/CILASTATINE VILLERTON 500 mg/500 mg pdre p sol p perf[b] (sodium)
- **TIENAM 500 mg/500 mg pdre p sol p perf**

a) AVERTISSEMENT : la présentation à sélectionner de la spécialité générique est celle en flacon (verre) sans système de transfert pour poche.
b) La présentation à sélectionner de la spécialité générique est celle en flacon (verre) sans système de transfert pour poche.

IMIPENEM MONOHYDRATE + CILASTATINE SODIQUE équivalant à IMIPENEM ANHYDRE 500 mg + CILASTATINE ANHYDRE 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour perfusion avec système de transfert pour poche

- IMIPENEM/CILASTATINE MYLAN 500 mg/500 mg pdre p sol p perf
- IMIPENEM/CILASTATINE RANBAXY 500 mg/500 mg pdre p sol p perf
- **TIENAM 500 mg/500 mg pdre pour perfusion (AMM abrogée le 28/08/2012)**

INDAPAMIDE 1,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération prolongée (TFR)

- **FLUDEX 1,5 mg cp pellic LP (lactose)**
- INDAPAMIDE ARROW 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE BIOGARAN 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE EG LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE KRKA LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE MYLAN LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE RANBAXY LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE RATIOPHARM LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE SANDOZ LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE TEVA LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE TEVA SANTE LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE ZENTIVA LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)
- INDAPAMIDE ZYDUS LP 1,5 mg cp pellic LP (lactose)

INDAPAMIDE 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **FLUDEX 2,5 mg cp pellic (lactose)**
- INDAPAMIDE BIOGARAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- INDAPAMIDE MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose)

IOPAMIDOL équivalant à IODE 300 mg/ml, voie intraartérielle-intraveineuse, solution injectable

- IOPAMIGITA 300 mg Iode/ml sol p inj ou p perf (sodium)
- **IOPAMIRON 300 mg Iode/ml sol inj**

IOPAMIDOL équivalant à IODE 370 mg/ml, voie intraartérielle-intraveineuse, solution injectable

- IOPAMIGITA 370 mg Iode/ml sol p inj ou p perf (sodium)
- **IOPAMIRON 370 mg Iode/ml sol inj**

IPRATROPIUM (BROMURE D') 0,25 mg/1 ml, voie inhalée, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (TFR)

- **ATROVENT 0,25 mg/1 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant**
- IPRATROPIUM ARROW 0,25 mg/ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant
- IPRATROPIUM MYLAN 0,25 mg/ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant
- IPRATROPIUM PHARMAKI GENERICS 0,25 mg/1 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant
- IPRATROPIUM SANDOZ 0,25 mg/1 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant
- IPRATROPIUM TEVA 0,25 mg/1 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant

IPRATROPIUM (BROMURE D') 0,50 mg/2 ml, voie inhalée, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

- **ATROVENT 0,50 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte**
- IPRATROPIUM AGUETTANT 0,5 mg/2 ml sol p inhal adulte
- IPRATROPIUM ALMUS 0,5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte
- IPRATROPIUM ARROW 0,5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte
- IPRATROPIUM CRISTERS 0,50 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte
- IPRATROPIUM EG 0,50 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte
- IPRATROPIUM MYLAN 0,5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte
- IPRATROPIUM PHARMAKI GENERICS 0,50 mg/2 ml sol p inhal p nébulis
- IPRATROPIUM SANDOZ 0,50 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose adulte
- IPRATROPIUM TEVA 0,5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis adulte

IRBESARTAN 75 mg, voie orale, comprimé

- **APROVEL 75 mg cp (lactose)**
- IRBESARTAN ARROW 75 mg cp
- IRBESARTAN ISOMED 75 mg cp pellic
- IRBESARTAN USV EUROPE 75 mg cp (lactose)
- IRBESARTAN ZENTIVA 75 mg cp (lactose)

IRBESARTAN 75 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **APROVEL 75 mg cp pellic (lactose)**
- IFIRMASTA 75 mg cp pellic (huile de ricin)
- IRBESARTAN ACCORD 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ARROW LAB 75 mg cp pellic
- IRBESARTAN BGR 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN BIOGARAN 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN CRISTERS 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN EG 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN EVOLUGEN 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN MYLAN 75 mg cp (lactose)
- IRBESARTAN OPENING PHARMA 75 mg cp pellic
- IRBESARTAN RANBAXY 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN SANDOZ 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN TEVA 75 mg cp pellic
- IRBESARTAN ZENTIVA 75 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ZYDUS 75 mg cp pellic (lactose)

IRBESARTAN 150 mg, voie orale, comprimé

- **APROVEL 150 mg cp (lactose)**
- IRBESARTAN ALTER 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ARROW 150 mg cp
- IRBESARTAN ISOMED 150 mg cp pellic
- IRBESARTAN USV EUROPE 150 mg cp (lactose)
- IRBESARTAN ZENTIVA 150 mg cp (lactose)

IRBESARTAN 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **APROVEL 150 mg cp pellic (lactose)**
- IFIRMASTA 150 mg cp pellic (huile de ricin)
- IRBESARTAN ACCORD 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ARROW LAB 150 mg cp pellic
- IRBESARTAN BGR 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN BIOGARAN 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN CRISTERS 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN EG 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN EVOLUGEN 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN MYLAN 150 mg cp (lactose)
- IRBESARTAN OPENING PHARMA 150 mg cp pellic
- IRBESARTAN RANBAXY 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN SANDOZ 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN TEVA 150 mg cp pellic
- IRBESARTAN ZENTIVA 150 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ZYDUS 150 mg cp pellic (lactose)

IRBESARTAN 300 mg, voie orale, comprimé

- **APROVEL 300 mg cp (lactose)**
- IRBESARTAN ALTER 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ARROW 300 mg cp
- IRBESARTAN ISOMED 300 mg cp pellic
- IRBESARTAN USV EUROPE 300 mg cp (lactose)
- IRBESARTAN ZENTIVA 300 mg cp (lactose)

IRBESARTAN 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **APROVEL 300 mg cp pellic (lactose)**
- IFIRMASTA 300 mg cp pellic (huile de ricin)
- IRBESARTAN ACCORD 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ARROW LAB 300 mg cp pellic
- IRBESARTAN BGR 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN BIOGARAN 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN CRISTERS 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN EG 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN EVOLUGEN 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN MYLAN 300 mg cp (lactose)
- IRBESARTAN OPENING PHARMA 300 mg cp pellic
- IRBESARTAN RANBAXY 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN SANDOZ 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN TEVA 300 mg cp pellic
- IRBESARTAN ZENTIVA 300 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN ZYDUS 300 mg cp pellic (lactose)

IRBESARTAN 150 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- **COAPROVEL 150 mg/12,5 mg cp (lactose)**
- IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 150 mg/12,5 mg cp (lactose)

IRBESARTAN 150 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COAPROVEL 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)**
- IFIRMACOMBI 150 mg/12,5 mg cp pellic
- IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ALTER 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW GENERIQUES 150 mg/12,5 mg cp pellic
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN PHARMA 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE REF 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 150 mg/12,5 mg cp pellic
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 150 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)

IRBESARTAN 300 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- **COAPROVEL 300 mg/12,5 mg cp (lactose)**
- IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 300 mg/12,5 mg cp (lactose)

IRBESARTAN 300 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COAPROVEL 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)**
- IFIRMACOMBI 300 mg/12,5 mg cp pellic
- IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ALTER 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW GENERIQUES 300 mg/12,5 mg cp pellic
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN PHARMA 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE REF 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 300 mg/12,5 mg cp pellic
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 300 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)

IRBESARTAN 300 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COAPROVEL 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)**

- IFIRMACOMBI 300 mg/25 mg cp pellic
- IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ALTER 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW GENERIQUES 300 mg/25 mg cp pellic
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN PHARMA 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE REF 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 300 mg/25 mg cp pellic
- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 300 mg/25 mg cp pellic (lactose)

IRINOTECAN (CHLORHYDRATE D') TRIHYDRATE 20 mg/ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- **CAMPTO 20 mg/ml sol diluer p perf IV (sorbitol)**
- IRINOTECAN ARROW 20 mg/ml sol diluer p perf (hydroxyde de sodium, sorbitol)
- IRINOTECAN CHEMICAL FARMA 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN DISPERSUS 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN FRESENIUS 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN KABI 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN MEDAC 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN SEACROSS 20 mg/ml sol diluer p perf (sorbitol)
- IRINOTECAN TEVA 20 mg/ml sol diluer p perf (hydroxyde de sodium, sorbitol)
- IRINOTECAN TEVA SANTE 20 mg/ml sol diluer p perf (sodium, sorbitol)

ISOSORBIDE (DINITRATE D') 10 mg/10 ml, voie intracoronaire, intraveineuse, solution injectable en ampoule

- ISOSORBIDE MEDISOL 10 mg/10 ml sol inj
- **RISORDAN 10 mg/10 ml sol inj en ampoule IV/ICor**

ISOTRETINOINE 5 mg, voie orale, capsule molle

- ACNETRAIT 5 mg caps molle (huile de soja, sorbitol)
- CONTRACNE 5 mg caps molle (huile de soja, sorbitol)
- CURACNE 5 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée)
- PROCUTA 5 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée)
- **ROACCUTANE 5 mg caps molle (AMM abrogée le 18/08/2010)**

ISOTRETINOINE 10 mg, voie orale, capsule molle

- ACNETRAIT 10 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, rouge cochenille A (E124), sorbitol)
- CONTRACNE 10 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, rouge cochenille A (E124), sorbitol)
- CURACNE 10 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée)
- PROCUTA 10 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée)
- **ROACCUTANE 10 mg caps molle (AMM abrogée le 18/08/2010)**

ISOTRETINOINE 20 mg, voie orale, capsule molle

- ACNETRAIT 20 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, rouge cochenille A (E124), sorbitol)
- CONTRACNE 20 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, rouge cochenille A (E124), sorbitol)
- CURACNE 20 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée)
- PROCUTA 20 mg caps molle (huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée)
- **ROACCUTANE 20 mg caps molle (AMM abrogée le 18/08/2010)**

ITRACONAZOLE 100 mg, voie orale, gélule (TFR)

- ITRACONAZOLE HEXAL 100 mg gél (saccharose)
- ITRACONAZOLE MYLAN 100 mg gél (saccharose)
- ITRACONAZOLE SANDOZ 100 mg gél (saccharose)
- ITRACONAZOLE TEVA 100 mg gél (saccharose)
- **SPORANOX 100 mg gél (saccharose)**

IVABRADINE (CHLORHYDRATE D') équivalant à IVABRADINE 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- IVABRADINE EG 5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE KRKA 5 mg cp pellic séc (lactose)
- IVABRADINE MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE PHARMATHEN 5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE SYNTHON 5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE TEVA 5 mg cp pellic
- IVABRADINE ZENTIVA 5 mg cp pellic
- **PROCORALAN 5 mg cp pellic (lactose)**

IVABRADINE (CHLORHYDRATE D') équivalant à IVABRADINE 7,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- IVABRADINE EG 7,5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE KRKA 7,5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE MYLAN 7,5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE PHARMATHEN 7,5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE SYNTHON 7,5 mg cp pellic (lactose)
- IVABRADINE TEVA 7,5 mg cp pellic
- IVABRADINE ZENTIVA 7,5 mg cp pellic
- **PROCORALAN 7,5 mg cp pellic (lactose)**

IVERMECTINE 3 mg, voie orale, comprimé

- IVERMECTINE ARROW 3 mg cp
- IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg cp
- IVERSCAL 3 mg cp
- **STROMECTOL 3 mg cp**

KETAMINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à KETAMINE 50 mg/5 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- **KETALAR 10mg/ml sol inj (AMM abrogée le 25/07/2005)**
- KETAMINE RENAUDIN 10 mg/ml sol inj (sodium)

KETAMINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à KETAMINE 250 mg/5 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- **KETALAR 50mg/ml sol inj (AMM abrogée le 25/07/2005)**
- KETAMINE RENAUDIN 50 mg/ml sol inj

KETOCONAZOLE 2 %, voie cutanée, gel en récipient unidose

- KETOCONAZOLE ARROW 2 % gel en récipient unidose
- KETOCONAZOLE BIOGARAN 2 % gel en récipient unidose
- KETOCONAZOLE CRISTERS 2 % gel en récipient unidose
- KETOCONAZOLE EG 2 % gel en récipient unidose
- KETOCONAZOLE MYLAN 2 % gel en récipient unidose
- KETOCONAZOLE SANDOZ 2 % gel en récipient unidose
- KETOCONAZOLE ZENTIVA 2 % gel en récipient unidose
- **KETODERM 2 % gel en récipient unidose (AMM abrogée le 21/03/2017)**

KETOCONAZOLE 2 %, voie cutanée, gel en sachet-dose

- KETOCONAZOLE ARROW 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE BIOGARAN 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE CRISTERS 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE EG 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE MYLAN 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE SANDOZ 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE ZENTIVA 2 % gel en sachet-dose
- KETOCONAZOLE ZYDUS 2 % gel sachet-dose
- **KETODERM 2 % gel en sachet (propylèneglycol)**

KETOPROFENE 50 mg, voie orale, gélule

- KETOPROFENE RANBAXY 50 mg gél (lactose)
- **PROFENID 50 mg gél (lactose)**

KETOPROFENE 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- KETOPROFENE RANBAXY 100 mg cp pellic (lactose)
- KETUM 100 mg cp pellic (lactose)
- **PROFENID 100 mg cp pellic (lactose)**

KETOPROFENE 150 mg, voie orale, comprimé sécable

- KETOPROFENE BIOGARAN 150 mg cp séc (lactose)
- KETOPROFENE NOR 150 mg cp séc (lactose)
- **PROFEMIGR 150 mg cp séc (amidon de blé, lactose)**

KETOPROFENE 100 mg, voie orale, comprimé sécable à libération prolongée

- **BI PROFENID LP 100 mg cp séc LP (amidon de blé, lactose)**
- KETOPROFENE ARROW LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE BIOGARAN LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE EG LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE MYLAN LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE NOR LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE RANBAXY LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE SANDOZ LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE SET LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE TEVA LP 100 mg cp séc LP (lactose)
- KETOPROFENE ZENTIVA LP 100 mg cp séc LP (amidon de blé, lactose)

KETOPROFENE 200 mg, voie orale, comprimé enrobé à libération prolongée (TFR)

- KETOPROFENE RANBAXY LP 200 mg cp enr LP
- **PROFENID LP 200 mg cp enr LP**

KETOPROFENE 200 mg, voie orale, gélule à libération prolongée (TFR)

- KETOPROFENE ARROW LP 200 mg gél LP (saccharose)
- KETOPROFENE MYLAN LP 200 mg gél LP (saccharose)
- KETOPROFENE SANDOZ LP 200 mg gél LP (saccharose)
- KETOPROFENE TEVA LP 200 mg gél LP (saccharose)
- KETUM LP 200 mg gél LP (saccharose)
- **PROFENID LP 200 mg gél LP (saccharose)**

KETOPROFENE 100 mg/2 ml, voie intramusculaire, solution injectable

- KETOPROFENE PHARMY II 100 mg/2 ml sol inj (alcool benzylique)
- **PROFENID 100 mg/2 ml sol inj IM (alcool benzylique)**

KETOPROFENE 2,5 %, voie cutanée, gel (Groupe KÉTUM) (TFR)

- KETOPROFENE BGR 2,5 % gel (éthanol)
- KETOPROFENE EG 2,5 % gel (éthanol)
- KETOPROFENE SANDOZ 2,5 % gel (éthanol)
- KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5 % gel (éthanol)
- **KETUM 2,5 % gel (éthanol)**

KETOPROFENE 2,5 %, voie cutanée, gel (Groupe PROFÉNID) (TFR)

- KETOPROFENE BIOGARAN 2,5 % gel (éthanol)
- KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5 % gel p appl loc (éthanol)
- KETOPROFENE ZYDUS 2,5 % gel p appl loc (éthanol)
- **PROFENID 2,5 % gel p appl loc (éthanol)**

KETOTIFENE (FUMARATE DE) équivalant à KETOTIFENE 0,25 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution en récipient unidose

- MONOKETO 0,25 mg/ml collyre sol en récipient unidose
- **ZALERG 0,25 mg/ml collyre sol en récipient unidose**

LACTULOSE 66,5 % (concentration exprimée en m/v), voie orale, solution buvable en flacon (TFR)

- **DUPHALAC 66,5 % sol buv en flacon**
- LACTULOSE BIOGARAN 66,5 % sol buv
- LACTULOSE BIPHAR 3,335 g/5 ml sol buv (galactose, lactose)
- LACTULOSE FRESENIUS 670 mg/ml sol buv en flacon (épilactose, galactose, lactose)
- LACTULOSE SANDOZ 66,5 % sol buv en flacon (éthanol, potassium)

LACTULOSE 10 g, voie orale, solution buvable en sachet-dose

- **DUPHALAC 10 g/15 ml sol buv en sachet**
- FLORALAC 10 g/15 ml sol buv en sachet
- LACTULOSE ARROW 10 g/15 ml sol buv en sachet-dose
- LACTULOSE BIOGARAN 10 g/15 ml sol buv en sachet
- LACTULOSE BIPHAR 10 g/15 ml sol buv en sachet-dose
- LACTULOSE EG 10 g/15 ml sol buv en sachet-dose (potassium)
- LACTULOSE MYLAN 10 g/15 ml sol buv en sachet
- LACTULOSE MYLAN PHARMA 10 g sol buv en sachet-dose (huile de soja)
- LACTULOSE RATIOPHARM 10 g sol buv en sachet-dose (potassium)
- LACTULOSE SANDOZ 10 g sol buv en sachet-dose (potassium)

- LACTULOSE ZENTIVA 10 g sol buv en sachet-dose (potassium)
- LAEVOLAC 10 g/15 ml sol buv en sachet
- LAEVOLAC AROME PRUNE 10 g/15 ml sol buv sach (propylèneglycol)

LAMIVUDINE 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- LAMIVUDINE SANDOZ 100 mg cp pellic (isomalt)
- **ZEFFIX 100 mg cp pellic**

LAMIVUDINE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **EPIVIR 150 mg cp pellic**
- LAMIVUDINE ARROW 150 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE MYLAN 150 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE NORPHARM REGULATORY SERVICES 150 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE SANDOZ 150 mg cp pellic séc (isomalt)
- LAMIVUDINE TEVA PHARMA BV 150 mg cp pellic

LAMIVUDINE 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **EPIVIR 300 mg cp pellic**
- LAMIVUDINE ARROW 300 mg cp pellic
- LAMIVUDINE MYLAN 300 mg cp pellic
- LAMIVUDINE NORPHARM REGULATORY SERVICES 300 mg cp pellic
- LAMIVUDINE SANDOZ 300 mg cp pellic (isomalt)
- LAMIVUDINE TEVA PHARMA BV 300 mg cp pellic

LAMIVUDINE 150 mg + ZIDOVUDINE 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COMBIVIR 150 mg/300 mg cp pellic**
- LAMIVUDINE ZIDOVUDINE STRAVENCON 150 mg/300 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE ARROW 150 mg/300 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE CRISTERS 150 mg/300 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE MYLAN 150 mg/300 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE SANDOZ 150 mg/300 mg cp pellic séc
- LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE TEVA 150 mg/300 mg cp pellic séc

LAMOTRIGINE 5 mg, voie orale, comprimé dispersible ou à croquer

- **LAMICTAL 5 mg cp à croquer/dispers (amidon)**
- LAMOTRIGINE TEVA 5 mg cp à croquer/dispers

LAMOTRIGINE 25 mg, voie orale, comprimé dispersible ou à croquer

- **LAMICTAL 25 mg cp à croquer/dispers (amidon)**
- LAMOTRIGINE ARROW 25 mg cp dispers (glucose, saccharose)
- LAMOTRIGINE ARROW LAB 25 mg cp disp/croquer
- LAMOTRIGINE BIOGARAN 25 mg cp dispers (glucose, sorbitol)
- LAMOTRIGINE EG 25 mg cp à croquer/dispers (aspartam, maltodextrine)
- LAMOTRIGINE MYLAN 25 mg cp dispers (sulfite d'ammonium)
- LAMOTRIGINE SANDOZ 25 mg cp dispers (glucose)
- LAMOTRIGINE TEVA 25 mg cp à croquer/dispers

LAMOTRIGINE 50 mg, voie orale, comprimé dispersible ou à croquer

- **LAMICTAL 50 mg cp à croquer/dispers (amidon)**
- LAMOTRIGINE ARROW 50 mg cp dispers (glucose, saccharose)
- LAMOTRIGINE ARROW LAB 50 mg cp disp/croquer
- LAMOTRIGINE BIOGARAN 50 mg cp dispers (glucose, sorbitol)
- LAMOTRIGINE MYLAN 50 mg cp dispers (sulfite d'ammonium)
- LAMOTRIGINE SANDOZ 50 mg cp dispers (glucose)
- LAMOTRIGINE TEVA 50 mg cp à croquer/dispers

LAMOTRIGINE 100 mg, voie orale, comprimé dispersible ou à croquer

- **LAMICTAL 100 mg cp à croquer/dispers (amidon)**
- LAMOTRIGINE ARROW 100 mg cp dispers (glucose, saccharose)
- LAMOTRIGINE ARROW LAB 100 mg cp disp/croquer
- LAMOTRIGINE BIOGARAN 100 mg cp dispers (glucose, sorbitol)
- LAMOTRIGINE EG 100 mg cp à croquer/dispers (aspartam, maltodextrine)
- LAMOTRIGINE MYLAN 100 mg cp dispers (sulfite d'ammonium)
- LAMOTRIGINE SANDOZ 100 mg cp dispers (glucose)
- LAMOTRIGINE TEVA 100 mg cp à croquer/dispers

LAMOTRIGINE 200 mg, voie orale, comprimé dispersible ou à croquer

- **LAMICTAL 200 mg cp dispers/croquer (amidon)**
- LAMOTRIGINE ARROW 200 mg cp dispers (glucose, saccharose)
- LAMOTRIGINE ARROW LAB 200 mg cp disp/croquer
- LAMOTRIGINE BIOGARAN 200 mg cp dispers (glucose, sorbitol)
- LAMOTRIGINE EG 200 mg cp à croquer/dispers (aspartam, maltodextrine)
- LAMOTRIGINE MYLAN 200 mg cp dispers (sulfite d'ammonium)
- LAMOTRIGINE SANDOZ 200 mg cp dispers (glucose)
- LAMOTRIGINE TEVA 200 mg cp à croquer/dispers

LANSOPRAZOLE 15 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- LANSOPRAZOLE ARROW 15 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE EG 15 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE MYLAN 15 mg cp orodispers (aspartam, saccharose)
- LANSOPRAZOLE SANDOZ 15 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE ZENTIVA 15 mg cp orodispers (aspartam)
- **OGASTORO 15 mg cp orodispers (aspartam, lactose)**

LANSOPRAZOLE 15 mg, voie orale, gélule gastro-résistante

- LANSOPRAZOLE ALMUS 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ARROW 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE BGR 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE BIPHAR 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE CRISTERS 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE EG 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE KRKA 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE MYLAN 15 mg gél gastrorésis (jaune orangé S (E110), saccharose)
- LANSOPRAZOLE MYLAN PHARMA 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE QUALIMED 15 mg gél gastrorésis (jaune orangé S (E110), saccharose)
- LANSOPRAZOLE RANBAXY 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE SANDOZ 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE TEVA SANTE 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ZENTIVA 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ZYDUS 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 15 mg gél gastrorésis (saccharose)
- **LANZOR 15 mg gél gastrorésis (saccharose)**
- **OGAST 15 mg gél gastrorésis (saccharose)**

LANSOPRAZOLE 30 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- LANSOPRAZOLE ARROW 30 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE EG 30 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE MYLAN 30 mg cp orodispers (aspartam, saccharose)
- LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 mg cp orodispers (aspartam)
- LANSOPRAZOLE ZENTIVA 30 mg cp orodispers (aspartam)
- **OGASTORO 30 mg cp orodispers (aspartam, lactose)**

LANSOPRAZOLE 30 mg, voie orale, gélule gastro-résistante

- LANSOPRAZOLE ALMUS 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ARROW 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE BGR 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE BIPHAR 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE CRISTERS 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE EG 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE KRKA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE MYLAN 30 mg gél gastrorésis (jaune orangé S (E110), saccharose)
- LANSOPRAZOLE MYLAN PHARMA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE QUALIMED 30 mg gél gastrorésis (jaune orangé S (E110), saccharose)
- LANSOPRAZOLE RANBAXY 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE TEVA SANTE 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ZENTIVA 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ZYDUS 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 30 mg gél gastrorésis (saccharose)
- **LANZOR 30 mg gél gastrorésis (saccharose)**
- **OGAST 30 mg gél gastrorésis (saccharose)**

LATANOPROST 0,005 %, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- LATANOPROST ARROW 0,005 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST BIOGARAN 0,005 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST CHEMICAL FARMA 0,005 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST EG 0,005 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST FDC PHARMA 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST MYLAN PHARMA 0,005 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST NORIDEM 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST PFIZER 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST PHARMABIDE 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST RANBAXY 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST SANDOZ 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST TEVA 0,005 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST ZYDUS 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **XALATAN 50 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

LATANOPROST 50 microgrammes/ml + TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 5 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- COLATANOCOLL 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL ARROW 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL BIOGARAN 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL EG 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL FDC PHARMA 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL MYLAN PHARMA 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL PFIZER 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL SANDOZ 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL ZENTIVA 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATANOPROST/TIMOLOL ZYDUS 50 µg/5 mg par ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- LATIMPOS 50 µg/ml+5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **XALACOM 50 µg/ml+5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

LEFLUNOMIDE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ARAVA 10 mg cp pellic (lactose)**
- LEFLUNOMIDE EG 10 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE WINTHROP 10 mg cp pellic (lactose)

LEFLUNOMIDE 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ARAVA 20 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE EG 20 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE MYLAN 20 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE WINTHROP 20 mg cp pellic (lactose)

LEFLUNOMIDE 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ARAVA 100 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE MYLAN 100 mg cp pellic (lactose)
- LEFLUNOMIDE WINTHROP 100 mg cp pellic (lactose)

LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- LERCAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE ARROW 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE BIOGARAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE BOUCHARA RECORDATI 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE CRISTERS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE EG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE ISOMED 10 mg cp pellic séc
- LERCANIDIPINE MYLAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE OPENING PHARMA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE RANBAXY 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE RATIOPHARM 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE TEVA SANTE 10 mg cp pellic séc (lactose, laque aluminique de tartrazine)
- LERCANIDIPINE ZENTIVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE ZYDUS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZANIDIP 10 mg cp pellic séc (lactose)

LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- LENIBERCARDIPE 20 mg cp pellic
- LERCAN 20 mg cp pellic (lactose)
- LERCANIDIPINE ARROW 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE BIOGARAN 20 mg cp pellic (lactose)
- LERCANIDIPINE BOUCHARA RECORDATI 20 mg cp pellic (lactose)
- LERCANIDIPINE CRISTERS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE EG 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE MYLAN PHARMA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE OPENING PHARMA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE RANBAXY 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 20 mg cp pellic
- LERCANIDIPINE RATIOPHARM 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE SANDOZ 20 mg cp pellic séc (lactose)
- LERCANIDIPINE TEVA SANTE 20 mg cp pellic (lactose, rouge Allura AC (E129))
- LERCANIDIPINE TORRENT 20 mg cp pellic
- LERCANIDIPINE ZENTIVA 20 mg cp pellic (lactose)
- LERCANIDIPINE ZYDUS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ZANIDIP 20 mg cp pellic (lactose)

LETROZOLE 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- FEMARA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE ACCORD HEALTHCARE 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE ARROW 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE BIOGARAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE BLUEFISH 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE CRISTERS 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE EG 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE EVOLUGEN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE ISOMED 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE MYLAN PHARMA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE PHR LAB 2,5 mg cp pellic (lactose, tartrazine)
- LETROZOLE RANBAXY 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE SANDOZ 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE TEVA 2,5 mg cp pellic (lactose, tartrazine)
- LETROZOLE TORRENT 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE ZENTIVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- LETROZOLE ZYDUS 2,5 mg cp pellic (lactose)

LEVETIRACETAM 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- KEPPRA 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ACTAVIS 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ALTER 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ARROW LAB 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM BIOGARAN 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM CRISTERS 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM EG 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM KRKA 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM MYLAN 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM NORPHARM REGULATORY SERVICES 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM RANBAXY 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM REF 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM SANDOZ 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM SET 250 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM TEVA 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM TORRENT 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ZENTIVA 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ZENTIVA LAB 250 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ZYDUS 250 mg cp pellic

LEVETIRACETAM 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- KEPPRA 500 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ACTAVIS 250 mg cp pellic[a]
- LEVETIRACETAM ACTAVIS 500 mg cp pellic[a]
- LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 250 mg cp pellic[b]
- LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 500 mg cp pellic[b]
- LEVETIRACETAM ALTER 250 mg cp pellic[c]
- LEVETIRACETAM ALTER 500 mg cp pellic[c]
- LEVETIRACETAM ARROW LAB 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM BIOGARAN 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM CRISTERS 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM EG 250 mg cp pellic[d]
- LEVETIRACETAM EG 500 mg cp pellic[e]
- LEVETIRACETAM EVOLUGEN 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM KRKA 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM MYLAN 250 mg cp pellic[f]
- LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg cp pellic[g]
- LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 250 mg cp pellic[h]
- LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic[h]
- LEVETIRACETAM NORPHARM REGULATORY SERVICES 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM RANBAXY 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM REF 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM SANDOZ 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM SET 500 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM TEVA 250 mg cp pellic[i]
- LEVETIRACETAM TEVA 500 mg cp pellic[i] (tartrazine)
- LEVETIRACETAM TORRENT 250 mg cp pellic[j]
- LEVETIRACETAM TORRENT 500 mg cp pellic[j]
- LEVETIRACETAM ZENTIVA 500 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ZENTIVA LAB 250 mg cp pellic[k]
- LEVETIRACETAM ZENTIVA LAB 500 mg cp pellic[k]
- LEVETIRACETAM ZYDUS 500 mg cp pellic

a) ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM ACTAVIS 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

b) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

c) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM ALTER 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM ALTER 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM ALTER 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

d) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM EG 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM EG 250 mg, omprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM EG 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg

e) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM EG 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM EG 250 mg, omprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM EG 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

f) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM MYLAN 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg

g) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM MYLAN 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

h) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

i) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM TEVA 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM TEVA 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM TEVA 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

j) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM OPENING PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM OPENING PHARMA 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM OPENING PHARMA 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

k) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité RECABINIP 500 mg, comprimé pelliculé, la spécialité RECABINIP 250 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de RECABINIP 250 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 500 mg.

LEVETIRACETAM 750 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- KEPPRA 750 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- LEVETIRACETAM ZYDUS 750 mg cp pellic

LEVETIRACETAM 1000 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- KEPPRA 1000 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ACTAVIS 1000 mg cp pellic[a]
- LEVETIRACETAM ACTAVIS 500 mg cp pellic[a]
- LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 1000 mg cp pellic[b]
- LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 500 mg cp pellic[b]
- LEVETIRACETAM ALTER 1000 mg cp pellic[c]
- LEVETIRACETAM ALTER 500 mg cp pellic[c]
- LEVETIRACETAM ARROW LAB 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM BIOGARAN 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM CRISTERS 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM EG 1000 mg cp pellic[d]
- LEVETIRACETAM EG 500 mg cp pellic[d]
- LEVETIRACETAM KRKA 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM MYLAN 1000 mg cp pellic[e]
- LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg cp pellic[e]
- LEVETIRACETAM MYLAN GENERIQUES 1000 mg cp pellic[f]
- LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 1000 mg cp pellic[g]
- LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic[g]
- LEVETIRACETAM NORPHARM REGULATORY SERVICES 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM RANBAXY 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM REF 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM SANDOZ 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM SET 1000 mg cp pellic séc
- LEVETIRACETAM TEVA 1000 mg cp pellic[h]
- LEVETIRACETAM TEVA 500 mg cp pellic[h] (tartrazine)
- LEVETIRACETAM TORRENT 1000 mg cp pellic[i]
- LEVETIRACETAM TORRENT 500 mg cp pellic[i]
- LEVETIRACETAM ZENTIVA 1000 mg cp pellic
- LEVETIRACETAM ZENTIVA LAB 1000 mg cp pellic[j]
- LEVETIRACETAM ZENTIVA LAB 500 mg cp pellic[j]
- LEVETIRACETAM ZYDUS 1000 mg cp pellic

a) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM ACTAVIS 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

b) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM ACTAVIS FRANCE 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

c) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM ALTER 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM ALTER 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM ALTER 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

d) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM EG 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM EG 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM EG 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

e) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

f) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN GENERIQUES 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN GENERIQUES 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM MYLAN GENERIQUES 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg. Excipient à effet notoire : aucun

g) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

h) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM TEVA 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM TEVA 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM TEVA 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

i) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LEVETIRACETAM OPENING PHARMA 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LEVETIRACETAM OPENING PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LEVETIRACETAM OPENING PHARMA 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

j) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité REACBINIP 1000 mg, comprimé pelliculé, la spécialité REACBINIP 500 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de REACBINIP 500 mg correspond à un demi-comprimé de KEPPRA 1000 mg.

LEVETIRACETAM 100 mg/ml, voie orale, solution buvable

- **KEPPRA 100 mg/ml sol buv (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)**
- LEVETIRACETAM ACCORD 100 mg/ml sol buv (maltilol liquide, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- LEVETIRACETAM ACTAVIS GROUP 100 mg/ml sol buv (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- LEVETIRACETAM ARROW 100 mg/ml sol buv (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 100 mg/ml sol buv (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- LEVETIRACETAM PHARMATHEN 100 mg/ml sol buv (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- LEVETIRACETAM SANDOZ 100 mg/ml sol buv (maltilol liquide, parahydroxybenzoate de méthyle)
- LEVETIRACETAM TORRENT 100 mg/ml sol buv (maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)

LEVETIRACETAM 100 mg/ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- **KEPPRA 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)**
- LEVETIRACETAM AGUETTANT 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM ARROW 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM ARROW LAB 100 mg/ml sol diluer p perf
- LEVETIRACETAM HOSPIRA 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM MYLAN 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM SANDOZ 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM SUN 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM TEVA 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)
- LEVETIRACETAM WOCKHARDT 100 mg/ml sol diluer p perf (sodium)

LEVOBUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 0,625 mg/ml, voie péridurale, solution pour perfusion

- **CHIROCAINE 0,625 mg/ml sol p perf (sodium)**
- LEVOBUPIVACAINE KABI 0,625 mg/ml sol p perf (sodium)

LEVOBUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 1,25 mg/ml, voie péridurale, solution pour perfusion

- **CHIROCAINE 1,25 mg/ml sol p perf (sodium)**
- LEVOBUPIVACAINE KABI 1,25 mg/ml sol p perf (sodium)

LEVOBUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 2,5 mg/ml, voie infiltration, voie intrathécale, voie péribulbaire, voie péridurale, voie périneurale, solution inj ou à diluer pour perfusion

- **CHIROCAINE 2,5 mg/ml sol inj ou sol diluer p perf (sodium)**
- LEVOBUPIVACAINE KABI 2,5 mg/ml sol inj/p perf (sodium)

LEVOBUPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg/ml, voie infiltration, voie intrathécale, voie péribulbaire, voie péridurale, voie périneurale, solution injectable ou à diluer pour perfusion

- **CHIROCAINE 5 mg/ml sol inj ou sol diluer p perf (sodium)**
- LEVOBUPIVACAINE KABI 5 mg/ml sol inj/p perf (sodium)

LEVOCETIRIZINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- LEVOCETIRIZINE ARROW 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE BIOGARAN 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE BRISTOL LABORATORIES 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE CRISTERS 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE EG 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE EVOLUGEN 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE KRKA 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE NIALEX 5 mg cp pellic
- LEVOCETIRIZINE RANBAXY 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE SANDOZ 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE URGO 5 mg cp pellic (lactose)
- LEVOCETIRIZINE ZENTIVA 5 mg cp pellic (lactose)
- **XYZALL 5 mg cp pellic (lactose)**

LEVODOPA 50 mg + BENSERAZIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à BENSERAZIDE 12,5 mg, voie orale, gélule

- LEVODOPA BENSERAZIDE TEVA 50 mg/12,5 mg gél
- **MODOPAR 62,5 (50 mg/12,5 mg) gél (sulfites)**

LEVODOPA 100 mg + BENSERAZIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à BENSERAZIDE 25 mg, voie orale, gélule

- LEVODOPA BENSERAZIDE TEVA 100 mg/25 mg gél
- **MODOPAR 125 (100 mg/25 mg) gél (sulfites)**

LEVODOPA 200 mg + BENSERAZIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à BENSERAZIDE 50 mg, voie orale, gélule

- LEVODOPA BENSERAZIDE TEVA 200 mg/50 mg gél
- **MODOPAR 250 (200 mg/50 mg) gél (sulfites)**

LEVODOPA 100 mg + CARBIDOPA 10 mg , voie orale, comprimé

- LEVODOPA/CARBIDOPA MYLAN 100 mg/10 mg cp
- **SINEMET 100 mg/10 mg cp**

LEVODOPA 100 mg + CARBIDOPA 25 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP 100 mg/25 mg cp LP
- **SINEMET LP 100 mg/25 mg cp LP**

LEVODOPA 200 mg + CARBIDOPA 50 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- LEVODOPA CARBIDOPA TEVA LP 200 mg/50 mg cp LP
- LEVODOPA/CARBIDOPA ACCORD LP 200 mg/50 mg cp LP (lactose)
- **SINEMET LP 200 mg/50 mg cp LP**

LEVODOPA 250 mg + CARBIDOPA 25 mg, voie orale, comprimé

- LEVODOPA/CARBIDOPA MYLAN 250 mg/25 mg cp
- **SINEMET 250 mg/25 mg cp**

LEVODOPA 50 mg + CARBIDOPA 12,5 mg + ENTACAPONE 200 voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic (lactose)
- **STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVODOPA 75 mg + CARBIDOPA 18,75 mg + ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic (lactose)
- **STALEVO 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVODOPA 100 mg + CARBIDOPA 25 mg + ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic (lactose)
- **STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVODOPA 125 mg + CARBIDOPA 31,25 mg + ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic (lactose)
- **STALEVO 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVODOPA 150 mg + CARBIDOPA 37,5 mg + ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 150 mg/37,5 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 150 mg/37,5 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 150 mg/37,5 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 150 mg/37,5 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- **STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVODOPA 175 mg + CARBIDOPA 43,75 mg + ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic (lactose)
- **STALEVO 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVODOPA 200 mg + CARBIDOPA 50 mg + ENTACAPONE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CORBILTA 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic (saccharose)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE BIOGARAN 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE EG 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic (lactose)
- **STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic (saccharose)**

LEVOFLOXACINE (HEMIHYDRATE) équivalant à LEVOFLOXACINE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- LEVOFLOXACINE KRKA 250 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110))
- LEVOFLOXACINE MYLAN 250 mg cp pellic séc
- **TAVANIC 250 mg cp enr séc**

LEVOFLOXACINE (HEMIHYDRATE) équivalant à LEVOFLOXACINE 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- LEVOFLOXACINE ACCORD HEALTHCARE 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE ALMUS 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE ARROW 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE ARROW LAB 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE BIOGARAN 500 mg cp pellic séc (lactose)
- LEVOFLOXACINE CRISTERS 500 mg cp pellic séc (lactose)
- LEVOFLOXACINE EG 500 mg cp pellic séc (lactose)
- LEVOFLOXACINE EVOLUGEN 500 mg cp pellic séc (lactose)
- LEVOFLOXACINE KRKA 500 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110))
- LEVOFLOXACINE MYLAN 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE NORPHARM REGULATORY SERVICES 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE RANBAXY 500 mg cp pellic séc (lactose)
- LEVOFLOXACINE SANDOZ 500 mg cp pellic séc (lactose)
- LEVOFLOXACINE TEVA 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE ZENTIVA 500 mg cp pellic séc
- LEVOFLOXACINE ZYDUS 500 mg cp pellic séc
- **TAVANIC 500 mg cp pellic séc**

LEVOFLOXACINE (HEMIHYDRATE) équivalant à LEVOFLOXACINE 5 mg/ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- LEVOFLOXACINE ARROW 5 mg/ml sol p perf (sodium)
- LEVOFLOXACINE ARROW 5 mg/ml sol p perf en poche (sodium)
- LEVOFLOXACINE B.BRAUN 5 mg/ml sol p perf (sodium)
- LEVOFLOXACINE EG 5 mg/ml sol p perf (sodium)
- LEVOFLOXACINE HOSPIRA 5 mg/ml sol p perf (sodium)
- LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml sol p perf (sodium)
- LEVOFLOXACINE MYLAN 5 mg/ml sol p perf (sodium)
- **TAVANIC 5 mg/ml sol p perf (sodium)**

LEVOFOLINATE DE CALCIUM équivalant à ACIDE-L-FOLINIQUE 25 mg, voie intramusculaire ou intraveineuse, lyophilisat pour usage parentéral

- **ELVORINE 25 mg lyoph p us parentér (AMM abrogée le 29/01/2009)**
- LEVOFOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 25 mg pdre p sol inj IM IV

LEVOFOLINATE DE CALCIUM équivalant à ACIDE-L-FOLINIQUE 50 mg, voie intraveineuse, lyophilisat pour usage parentéral

- **ELVORINE 50 mg lyoph p us parentér (AMM abrogée le 29/01/2009)**
- LEVOFOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 50 mg pdre p sol inj IV

LEVONORGESTREL 750 microgrammes, voie orale, comprimé

- **NORLEVO 750 µg cp (lactose)**
- VIKELA 750 µg cp (lactose)

LEVONORGESTREL 1500 microgrammes, voie orale, comprimé

- **LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 µg cp (lactose)**
- LEVONORGESTREL SANDOZ 1,5 mg cp (lactose)
- LEVOSOLO 1500 µg cp (lactose)

LEVONORGESTREL 1,5 mg, voie orale, comprimé

- LEVONORGESTREL EG 1,5 mg cp (lactose)
- LEVONORGESTREL MYLAN 1,5 mg cp (lactose)
- LEVONORGESTREL TEVA 1,5 mg cp (lactose)
- **NORLEVO 1,5 mg cp (lactose)**

LEVONORGESTREL 0,1 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,02 mg, voie orale, comprimé enrobé (groupe FEMOSIA)

- **FEMOSIA cp enr (lactose, saccharose)**
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, Laque aluminique de rouge allura AC)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYPLIX CONTINU 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, Laque aluminique de rouge allura AC)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL QUALIFARMA CONTINU 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, Laque aluminique de rouge allura AC)

LEVONORGESTREL 0,1 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,02 mg, voie orale, comprimé enrobé (groupe LAURETTE) (TFR)

- **LAURETTE cp enr (AMM abrogée le 04/07/2008)**
- LEELOO 0,1 mg/0,02 mg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, lécithine de soja, rouge Allura AC (E129))
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL CRISTERS 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, lécithine de soja, rouge Allura AC (E129))
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 100 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 100 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYPLIX 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, lécithine de soja, rouge Allura AC (E129))
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 100 µg/20 µg cp pellic (lactose, lécithine de soja, rouge Allura AC (E129))
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LOVAVULO 20 µg/100 µg cp pellic (lactose)
- MILEVONI 100 µg/20 µg cp enr (lactose, saccharose)

LEVONORGESTREL 0,15 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN 150 µg/30 µg cp pellic (lactose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN PHARMA 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL REF 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- LOVAPHARM 30 µg/150 µg cp pellic (lactose)
- LUDEAL 0,15 mg/0,03 mg cp enr (lactose, saccharose)
- MILEVONI 150 µg/30 µg cp enr (lactose, saccharose)
- **MINIDRIL cp enr (lactose, saccharose)**

LEVONORGESTREL 0,15 mg - 0,20 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg - 0,04 mg, voie orale, comprimé enrobé biphasique (TFR)

- **ADEPAL cp enr (jaune orangé S (E110), lactose, saccharose)**
- PACILIA cp enr (lactose, saccharose)

LEVONORGESTREL 0,05 mg - 0,075 mg - 0,125 mg + ETHINYLESTRADIOL 0,03 mg - 0,04 mg - 0,03 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- AMARANCE cp enr (lactose, saccharose)
- DAILY cp enr (lactose, saccharose)
- EVANECIA cp enr (lactose, saccharose)
- **TRINORDIOL cp enr (lactose, saccharose)**

LEVOTHYROXINE SODIQUE 25 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 25 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 25 µg cp séc[(a)]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 50 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 50 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 50 µg cp séc[(a)]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 75 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 75 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 75 µg cp séc[(a)]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 100 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 100 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 100 µg cp séc[(a)]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une

surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 125 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 125 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 125 µg cp séc[a]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 150 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 150 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 150 µg cp séc[a]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 175 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 175 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 175 µg cp séc[a]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LEVOTHYROXINE SODIQUE 200 µg, voie orale, comprimé sécable

- **LEVOTHYROX 200 µg cp séc (lactose)**
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 200 µg cp séc[a]

a) MISE EN GARDE : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

LIDOCAINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg/ml, voie infiltration, intra-articulaire, intraveineuse, périarticulaire, péridurale ou périneurale, solution injectable

- LIDOCAINE AGUETTANT sans conservateur 5 mg/ml sol inj (sodium)
- **XYLOCAINE 5 mg/ml sans conservateur sol inj (sodium)**

LIDOCAINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg/ml, voie infiltration, intra-articulaire, périarticulaire, péridurale ou périneurale, solution injectable

- CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE RENAUDIN 10 mg/ml sol inj (sodium)
- LIDOCAINE AGUETTANT sans conservateur 10 mg/ml sol inj (sodium)
- **XYLOCAINE 10 mg/ml sans conservateur sol inj (sodium)**

LIDOCAINE (CHLORHYDRATE DE) 2 %, voie intra-articulaire, intradermique, intrarachidienne, sous-cutanée, péridurale, périarticulaire ou périneurale, solution injectable

- LIDOCAINE AGUETTANT sans conservateur 20 mg/ml sol inj (sodium)
- **XYLOCAINE 20 mg/ml sans conservateur sol inj (sodium)**

LIDOCAINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à LIDOCAINE 10 ng/ml + ADRENALINE (TARTRATE D') équivalant à ADRENALINE 0,005 ng/ml, voie infiltration/voie péridurale/voie périneurale, solution injectable

- LIDOCAÏNE ADRENALINE AGUETTANT 10 mg/ml 0,005 mg/ml sol inj (métabisulfite de sodium, sodium)
- **XYLOCAINE 10 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml sol inj (métabisulfite de sodium, sodium)**

LIDOCAINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à LIDOCAINE 20 ng/ml + ADRENALINE (TARTRATE D') équivalant à ADRENALINE 0,005 ng/ml, voie infiltration/voie péridurale/voie périneurale, solution injectable

- LIDOCAÏNE 20 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml AGUETTANT sol inj (métabisulfite de sodium, sodium)
- **XYLOCAINE 20 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml sol inj (métabisulfite de sodium, sodium)**

LIDOCAINE 2,5 % + PRILOCAINE 2,5 %, voie cutanée, crème

- ANESDERM 5 % crème (huile de ricin)
- DENELA 5 % crème (hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- **EMLA 5 % crème (hydroxystéarate de macrogolglycérol)**
- LIDOCAINE/PRILOCAINE AGUETTANT 5 % crème (huile de ricin)
- LIDOCAINE/PRILOCAINE BIOGARAN 5 % crème (huile de ricin)
- LIDOCAINE/PRILOCAINE ZENTIVA 5 % crème (huile de ricin)

LIDOCAINE 2,5 % + PRILOCAINE 2,5 %, voie cutanée, pansement adhésif cutané

- **EMLAPATCH 5 % pans médic (huile de ricin)**
- LIDOCAINE/PRILOCAINE AGUETTANT 5 % pans adhés cutané (huile de ricin)
- LIDOCAINE/PRILOCAINE BIOGARAN 5 % pans adhés cutané (huile de ricin)
- LIDOCAINE/PRILOCAINE ZENTIVA 5 % pans adhés cutané (huile de ricin)

LINEZOLIDE 600 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- BAGRIZIDINE 600 mg cp pellic
- LINEZOLIDE ACCORD 600 mg cp pellic (lécithine de soja)
- LINEZOLIDE ARROW 600 mg cp pellic (lactose)
- LINEZOLIDE EG 600 mg
- LINEZOLIDE KABI 600 mg cp pellic (lactose)
- LINEZOLIDE MYLAN PHARMA 600 mg cp pellic
- LINEZOLIDE OHRE PHARMA 600 mg cp pellic
- LINEZOLIDE PFIZER 600 mg cp pellic
- LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg cp pellic
- LINEZOLIDE SANDOZ 600 mg cp pellic
- **ZYVOXID 600 mg cp pellic**

LINEZOLIDE 2 mg/ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- LINEZOLIDE DR. REDDY'S 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)
- LINEZOLIDE KABI 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)
- LINEZOLIDE MYLAN 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)
- LINEZOLIDE OHRE PHARMA 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)
- LINEZOLIDE PANPHARMA 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)
- LINEZOLIDE PFIZER 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)
- **ZYVOXID 2 mg/ml sol p perf (glucose, sodium)**

LINÉZOLIDE 100 mg/5 ml, voie orale, granulés pour suspension buvable

- LINEZOLIDE PFIZER 100 mg/5 ml glé p susp buv (aspartam, éthanol, fructose, saccharose, sodium, sorbitol)
- **ZYVOXID 100 mg/5 ml glé p susp buv (aspartam, éthanol, fructose, mannitol, saccharose, sodium, sorbitol)**

LISINOPRIL (DIHYDRATE) équivalant à LISINOPRIL 5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- LISINOPRIL BIOGARAN 5 mg cp séc
- LISINOPRIL EG 5 mg cp séc
- LISINOPRIL MYLAN 5 mg cp séc
- LISINOPRIL MYLAN PHARMA 5 mg cp séc
- LISINOPRIL SANDOZ 5 mg cp séc
- LISINOPRIL TEVA 5 mg cp séc
- **PRINIVIL 5 mg cp**
- **ZESTRIL 5 mg cp séc**

LISINOPRIL (DIHYDRATE) équivalant à LISINOPRIL 20 mg, voie orale, comprimé

- LISINOPRIL ARROW 20 mg cp séc
- LISINOPRIL BIOGARAN 20 mg cp séc
- LISINOPRIL CRISTERS 20 mg cp séc
- LISINOPRIL EG 20 mg cp séc
- LISINOPRIL MYLAN 20 mg cp séc
- LISINOPRIL MYLAN PHARMA 20 mg cp séc
- LISINOPRIL SANDOZ 20 mg cp séc
- LISINOPRIL TEVA 20 mg cp séc
- LISINOPRIL ZENTIVA 20 mg cp séc
- LISINOPRIL ZYDUS 20 mg cp séc
- **PRINIVIL 20 mg cp**
- **ZESTRIL 20 mg cp**

LISINOPRIL (DIHYDRATE) équivalant à LISINOPRIL 20 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé sécable

- LISINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 20 mg/12,5 mg cp séc

- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 20 mg/12,5 mg cp séc
- LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 20 mg/12,5 mg cp séc
- **PRINZIDE 20 mg/12,5 mg cp séc**
- **ZESTORETIC 20 mg/12,5 mg cp séc**

LOPERAMIDE (CHLORHYDRATE DE) 2 mg, voie orale, gélule

- **IMODIUM 2 mg gél (lactose)**
- **IMODIUMCAPS 2 mg gél (lactose)**
- LOPERAMIDE ALMUS 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE ARROW 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE BIOGARAN 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE BIOGARAN CONSEIL 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE CRISTERS 2 mg gél
- LOPERAMIDE EG 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE EVOLUGEN 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE MYLAN 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE MYLAN PHARMA 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE PHR LAB 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE RPG 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE SANDOZ 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE TEVA 2 mg cp pellic (lactose)
- LOPERAMIDE TEVA 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE TEVA CONSEIL 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE ZENTIVA 2 mg gél (lactose)
- LOPERAMIDE ZYDUS 2 mg gél (lactose)

LOPINAVIR 100 mg + RITONAVIR 25 mg, voir orale, comprimé pelliculé

- **KALETRA 100 mg/25 mg cp pellic**
- LOPINAVIR RITONAVIR RANBAXY 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOPINAVIR/RITONAVIR MYLAN 100 mg/25 mg cp pellic

LOPINAVIR 200 mg + RITONAVIR 50 mg, voir orale, comprimé pelliculé

- **KALETRA 200 mg/50 mg cp pellic**
- LOPINAVIR/RITONAVIR DEXTREG 200 mg/50 mg cp pellic
- LOPINAVIR/RITONAVIR MYLAN 200 mg/50 mg cp pellic
- LOPINAVIR/RITONAVIR RANBAXY 200 mg/50 mg cp pellic (lactose)
- LOPINAVIR/RITONAVIR SANDOZ 200 mg/50 mg cp pellic

LOPRAZOLAM (MESILATE DE) MONOHYDRATE) équivalant à LOPRAZOLAM 1 mg, voie orale, comprimé sécable

- **HAVLANE 1 mg cp séc (lactose)**
- LOPRAZOLAM AMDIPHARM 1 mg cp séc (lactose)

LORATADINE 10 mg, voie orale, comprimé

- **CLARITYNE 10 mg cp (lactose)**
- DOLIALLERGIE LORATADINE 10 mg cp (lactose)
- HUMEX 10 mg cp allergie loratadine (lactose)
- LORATADINE ALMUS 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE ARROW 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE ARROW CONSEIL 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE BIOGARAN 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE BIOGARAN CONSEIL 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE CRISTERS 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE EG 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- LORATADINE MYLAN CONSEIL 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE NEPENTHES 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE RANBAXY 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE RATIOPHARM CONSEIL 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE SANDOZ 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE SANDOZ CONSEIL 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE TEVA 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE TEVA CONSEIL 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE TORRENT 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE ZENTIVA 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE ZF 10 mg cp (lactose)
- LORATADINE ZYDUS 10 mg cp (lactose)
- ZAPRILIS 10 mg cp (lactose)

LORAZEPAM 1 mg, voie orale, comprimé sécable

- LORAZEPAM BIOGARAN 1 mg cp séc (lactose)
- LORAZEPAM MYLAN 1 mg cp pellic séc (lactose)
- **TEMESTA 1 mg cp séc (lactose)**

LORAZEPAM 2,5 mg, voie orale, comprimé sécable

- LORAZEPAM BIOGARAN 2,5 mg cp séc (lactose)
- LORAZEPAM MYLAN 2,5 mg cp pellic séc (lactose)
- **TEMESTA 2,5 mg cp séc (lactose, potassium)**

LORMETAZEPAM 1 mg, voie orale, comprimé sécable

- LORMETAZEPAM ARROW 1 mg cp séc (lactose)
- **NOCTAMIDE 1 mg cp séc (lactose)**

LORMETAZEPAM 2 mg, voie orale, comprimé sécable

- LORMETAZEPAM ARROW 2 mg cp séc (lactose)
- **NOCTAMIDE 2 mg cp séc (lactose)**

LOSARTAN POTASSIUM 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **COZAAR 50 mg cp pellic séc (lactose)**
- LOSARTAN ACCORD 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN ACTAVIS 50 mg cp pellic séc
- LOSARTAN ALTER 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN ARROW 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN BIOGARAN 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN CRISTERS 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN EG 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN EVOLUGEN 50 mg cp pellic séc
- LOSARTAN KRKA 50 mg cp séc (lactose)
- LOSARTAN MYLAN 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN PHR LAB 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN RANBAXY 50 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN SANDOZ 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN TEVA 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN TORRENT 50 mg cp pellic séc
- LOSARTAN WINTHROP 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN WOCKHARDT 25 mg cp pellic[a] (lactose)
- LOSARTAN WOCKHARDT 50 mg cp pellic[a] (lactose)
- LOSARTAN ZENTIVA 50 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN ZYDUS 50 mg cp pellic séc (lactose)

a) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité LOSARTAN WOCKHARDT 50 mg, comprimé pelliculé, la spécialité LOSARTAN WOCKHARDT 25 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de LOSARTAN WOCKHARDT 25 mg, comprimé pelliculé correspond à un demi-comprimé de COZAAR 50 mg comprimé pelliculé sécable.

LOSARTAN POTASSIUM 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COZAAR 100 mg cp pellic (lactose)**
- LOSARTAN ACCORD 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN ALTER 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN ARROW 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN BIOGARAN 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN CRISTERS 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN EG 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN EVOLUGEN 100 mg cp pellic
- LOSARTAN KRKA 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN MYLAN 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN MYLAN PHARMA 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN PHR LAB 100 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN RANBAXY 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN SANDOZ 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN TEVA 100 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN TORRENT 100 mg cp pellic séc
- LOSARTAN WINTHROP 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN WOCKHARDT 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN ZENTIVA 100 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN ZYDUS 100 mg cp pellic (lactose)

LOSARTAN POTASSIUM 50 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **FORTZAAR 50 mg/12,5 mg cp pellic (AMM abrogée le 18/08/2009)**
- **HYZAAR 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)**
- LOSARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 50 mg/12,5 mg cp pellic séc
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ALTER 50 mg/12,5 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 50 mg/12,5 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BGR 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BOUCHARA-RECORDATI 50 mg/12,5 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 50 mg/12,5 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE OPENING PHARMA 50 mg/12,5 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 50 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS FRANCE 50 mg/12,5 mg cp pellic

LOSARTAN POTASSIUM 100 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **FORTZAAR 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)**
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 100 mg/12,5 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 100 mg/12,5 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 100 mg/12,5 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RATIO 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 100 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)

LOSARTAN POTASSIUM 100 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **FORTZAAR 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)**
- **HYZAAR 100 mg/25 mg cp enr (AMM abrogée le 18/08/2009)**
- LOSARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 100 mg/25 mg cp pellic séc
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ALTER 100 mg/25 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 100 mg/25 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BGR 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BOUCHARA-RECORDATI 100 mg/25 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 100 mg/25 mg cp pellic séc (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE OPENING PHARMA 100 mg/25 mg cp pellic
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)

- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 100 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS FRANCE 100 mg/25 mg cp pellic

LYMECYCLINE équivalant à TETRACYCLINE 300 mg, voie orale, gélule

- LYMECYCLINE ARROW 408 mg gél équivalent à 300 mg de tétracycline base
- LYMECYCLINE TORRENT 408 mg gél équivalent à 300 mg de tétracycline base
- MELYTAVIS 408 mg gél équivalent à 300 mg de tétracycline base
- **TETRALYSAL 300 mg gél**

MACROGOL 3350 5,9 g, voie orale, poudre pour solution buvable en sachet

- MICROLAX MACROGOL 5,9 g pdre p sol buv (potassium, sodium)
- **TRANSIPEG 5,9 g pdre p sol buv en sachet (aspartam, potassium, saccharose, sodium)**
- TRANSIPEGLIB 5,9 g pdre p sol buv en sachet (aspartam, potassium, saccharose, sodium)

MACROGOL 3350 13,125 g, voie orale, poudre pour solution buvable en sachet

- **MOVICOL pdre p sol buv en sachet (potassium, sodium)**
- MOXALOLE pdre p sol buv

MACROGOL 4000 10 g, voie orale, poudre pour solution buvable en sachet-dose

- **FORLAX 10 g pdre p sol buv en sachet (anhydride sulfureux, sorbitol)**
- FORLAXLIB 10 g pdre p sol buv en sachet adulte (sorbitol)
- MACROGOL 4000 MYLAN 10 g pdre p sol buv en sachet-dose (anhydride sulfureux, sorbitol)
- MACROGOL 4000 SANDOZ 10 g pdre p sol buv en sachet (sorbitol)
- MACROGOL BIOGARAN 10 g pdre p sol buv en sachet-dose (sorbitol)

MAGNESIUM (LACTATE DE) DIHYDRATE 470 mg + PYRIDOXINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **MAGNE B6 48 mg/5 mg cp enr (saccharose)**
- MAGNESIUM/VITAMINE B6 BIOGARAN 48 mg/5 mg cp pellic (lactose)
- MAGNESIUM/VITAMINE B6 BIOGARAN CONSEIL 48 mg/5 mg cp pellic (lactose)
- MAGNESIUM/VITAMINE B6 MYLAN 48 mg/5 mg cp pellic (saccharose)

MANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé

- **IPERTEN 10 mg cp (lactose)**
- MANIDIPINE BIOGARAN 10 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE EG 10 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE MYLAN 10 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE RATIOPHARM 10 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE SANDOZ 10 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE TEVA 10 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE ZENTIVA 10 mg cp (lactose)

MANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 20 mg, voie orale, comprimé

- **IPERTEN 20 mg cp (lactose)**
- MANIDIPINE BIOGARAN 20 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE EG 20 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE MYLAN 20 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE RATIOPHARM 20 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE SANDOZ 20 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE TEVA 20 mg cp (lactose)
- MANIDIPINE ZENTIVA 20 mg cp (lactose)

MEBEVERINE (CHLORHYDRATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé enrobé (TFR)

- **DUSPATALIN 100 mg cp enr (lactose, saccharose)**
- MEBEVERINE ZENTIVA 100 mg gél (lactose)

MEBEVERINE (CHLORHYDRATE DE) 200 mg, voie orale, gélule (TFR)

- CHLORHYDRATE DE MEBEVERINE MYLAN 200 mg gél (huile d'arachide, huile de soja hydrogénée, lécithine de soja)
- **DUSPATALIN 200 mg gél**

MELOXICAM 7,5 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- MELOXICAM BIOGARAN 7,5 mg cp (lactose)
- MELOXICAM EG 7,5 mg cp (lactose)
- MELOXICAM TEVA 7,5 mg cp (lactose)
- MELOXICAM ZENTIVA 7,5 mg cp (lactose)
- **MOBIC 7,5 mg cp (lactose)**

MELOXICAM 15 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- MELOXICAM BIOGARAN 15 mg cp séc (lactose)
- MELOXICAM EG 15 mg cp séc (lactose)
- MELOXICAM SANDOZ 15 mg cp séc (lactose)
- MELOXICAM TEVA 15 mg cp séc (lactose)
- MELOXICAM ZENTIVA 15 mg cp séc (lactose)
- **MOBIC 15 mg cp séc (lactose)**

MEMANTINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg/pression de 0,5 ml, voie orale, solution buvable

- **EBIXA 5 mg/pression sol buv (sorbitol)**
- MEMANTINE ROSEMONT 10 mg/ml sol buv (sorbitol)
- MEMANTINE TEVA 5 mg/pression sol buv (sorbitol)

MEMANTINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **AXURA 10 mg cp pellic**
- **EBIXA 10 mg cp pellic**
- MEMANTINE ALMUS 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE ALTER 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE ARROW 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE ARROW LAB 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE BIOGARAN 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE CRISTERS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE EG 10 mg cp pellic
- MEMANTINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE HCS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE LEK 10 mg cp pellic
- MEMANTINE MYLAN 10 mg cp pellic
- MEMANTINE PHARMAKI GENERICS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE RANBAXY 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE RATIOPHARM 10 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- MEMANTINE SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE SYNTHON 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE TEVA SANTE 10 mg cp pellic séc
- MEMANTINE ZENTIVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE ZYDUS FRANCE 10 mg cp pellic séc

MEMANTINE (CHLORHYDRATE DE) 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **AXURA 20 mg cp pellic**
- **EBIXA 20 mg cp pellic**
- MEMANTINE ALMUS 20 mg cp pellic
- MEMANTINE ALTER 20 mg cp pellic
- MEMANTINE ARROW 20 mg cp pellic (lactose)
- MEMANTINE ARROW LAB 20 mg cp pellic
- MEMANTINE BIOGARAN 20 mg cp pellic
- MEMANTINE CRISTERS 20 mg cp pellic (lactose)
- MEMANTINE EG 20 mg cp pellic
- MEMANTINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic
- MEMANTINE HCS 20 mg cp pellic (lactose)
- MEMANTINE LEK 20 mg cp pellic
- MEMANTINE MYLAN 20 mg cp pellic
- MEMANTINE PHARMAKI GENERICS 20 mg cp pellic (lactose)
- MEMANTINE RANBAXY 20 mg cp pellic
- MEMANTINE RATIOPHARM 20 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- MEMANTINE SANDOZ 20 mg cp pellic (lactose)
- MEMANTINE SYNTHON 20 mg cp pellic (lactose)
- MEMANTINE TEVA SANTE 20 mg cp pellic
- MEMANTINE ZENTIVA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- MEMANTINE ZYDUS FRANCE 20 mg cp pellic

MEMANTINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg + 10 mg + 15 mg + 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **EBIXA 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg cp pellic**
- MEMANTINE ALTER 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg cp pellic
- MEMANTINE SYNTHON 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg cp pellic (lactose)

MEROPENEM TRIHYDRATE équivalant à MEROPENEM 250 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- **MERONEM 250 mg pdre p sol inj IV (AMM abrogée le 29/06/2009)**
- MEROPENEM GERDA 250 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)

MEROPENEM TRIHYDRATE équivalant à MEROPENEM 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

- KIRAVEM 500 mg pdre p sol inj/p perf (sodium)
- **MERONEM 500 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)**
- MEROPENEM ACTAVIS 500 mg pdre p sol inj/p perf (sodium)
- MEROPENEM ARROW LAB 500 mg pdre p sol inj/p perf (sodium)
- MEROPENEM GERDA 500 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM KABI 500 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM MEDIPHA SANTE 500 mg pdre p sol inj/p perf (sodium)
- MEROPENEM PANPHARMA 500 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM SERVICE-PHARMA 500 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)

MEROPENEM TRIHYDRATE équivalant à MEROPENEM 1 g, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

- KIRAVEM 1 g pdre p sol inj/p perf (sodium)
- **MERONEM 1 g pdre p sol inj/p perf (sodium)**
- MEROPENEM ACTAVIS 1 g pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM ARROW LAB 1 g pdre p sol inj/p perf (sodium)
- MEROPENEM GERDA 1 g pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM KABI 1 g pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM MEDIPHA SANTE 1 g pdre p sol inj/p perf (sodium)
- MEROPENEM MYLAN 1 g pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM PANPHARMA 1 g pdre p sol inj ou perf (sodium)
- MEROPENEM SERVICE-PHARMA 1 g pdre p sol inj ou perf (sodium)

MESNA 100 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable IV

- MESNA PANPHARMA 100 mg/ml sol inj/p perf
- **UROMITEXAN 200 mg/2 ml sol inj IV**

METFORMINE (CHLORHYDRATE DE) 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **GLUCOPHAGE 500 mg cp pellic**
- METFORMINE ARROW 500 mg cp pellic
- METFORMINE ARROW GENERIQUES 500 mg cp pellic
- METFORMINE ARROW LAB 500 mg cp pellic
- METFORMINE BGR 500 mg cp pellic
- METFORMINE BIOGARAN 500 mg cp pellic
- METFORMINE BLUEFISH 500 mg cp pellic
- METFORMINE CRISTERS 500 mg cp pellic
- METFORMINE EG 500 mg cp pellic
- METFORMINE EVOLUGEN 500 mg cp pellic
- METFORMINE ISOMED 500 mg cp pellic
- METFORMINE MYLAN 500 mg cp dispers (anhydride sulfureux, maltodextrine)
- METFORMINE MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic
- METFORMINE PHR LAB 500 mg cp pellic
- METFORMINE RANBAXY 500 mg cp pellic
- METFORMINE RATIOPHARM 500 mg cp pellic
- METFORMINE SANDOZ 500 mg cp pellic
- METFORMINE TEVA 500 mg cp pellic
- METFORMINE TORRENT 500 mg cp pellic
- METFORMINE ZENTIVA 500 mg cp pellic
- METFORMINE ZYDUS 500 mg cp pellic

METFORMINE (CHLORHYDRATE DE) 850 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **GLUCOPHAGE 850 mg cp pellic**
- METFORMINE ALTER 850 mg cp pellic
- METFORMINE ARROW 850 mg cp pellic
- METFORMINE ARROW GENERIQUES 850 mg cp pellic
- METFORMINE ARROW LAB 850 mg cp pellic
- METFORMINE BGR 850 mg cp pellic
- METFORMINE BIOGARAN 850 mg cp pellic
- METFORMINE BLUEFISH 850 mg cp pellic
- METFORMINE CRISTERS 850 mg cp pellic
- METFORMINE EG 850 mg cp pellic
- METFORMINE EVOLUGEN 850 mg cp pellic
- METFORMINE ISOMED 850 mg cp pellic
- METFORMINE MYLAN 850 mg cp dispers (anhydride sulfureux, maltodextrine)

- METFORMINE MYLAN PHARMA 850 mg cp pellic
- METFORMINE RANBAXY 850 mg cp pellic
- METFORMINE RATIOPHARM 850 mg cp pellic
- METFORMINE SANDOZ 850 mg cp pellic (lactose)
- METFORMINE TEVA 850 mg cp pellic
- METFORMINE ZENTIVA 850 mg cp pellic
- METFORMINE ZYDUS FRANCE 850 mg cp pellic

METFORMINE (CHLORHYDRATE DE) 1000 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **GLUCOPHAGE 1000 mg cp pellic séc**
- METFORMINE ALTER 1000 mg cp pellic
- METFORMINE ARROW 1000 mg cp pellic séc[a]
- METFORMINE ARROW 500 mg cp pellic[a]
- METFORMINE ARROW LAB 1000 mg cp pellic[b]
- METFORMINE ARROW LAB 500 mg cp pellic[b]
- METFORMINE BGR 1000 mg cp pellic
- METFORMINE BIOGARAN 1000 mg cp pellic (lactose)
- METFORMINE CRISTERS 1000 mg cp pellic
- METFORMINE EG 1000 mg cp pellic séc
- METFORMINE EVOLUGEN 1000 mg cp pellic séc
- METFORMINE MYLAN 1000 mg cp dispers (anhydride sulfureux, maltodextrine)
- METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg cp pellic séc
- METFORMINE RANBAXY 1000 mg cp pellic
- METFORMINE RATIOPHARM 1000 mg cp pellic séc
- METFORMINE RPG 1000 mg cp pellic séc
- METFORMINE SANDOZ 1000 mg cp pellic séc (lactose)
- METFORMINE TEVA 1000 mg cp pellic
- METFORMINE ZENTIVA 1000 mg cp pellic
- METFORMINE ZYDUS 1000 mg cp pellic séc

a) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de METFORMINE ARROW 1000 mg, cp pellic, METFORMINE ARROW 500 mg, cp pellic, peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de METFORMINE ARROW 500 mg correspond à un demi-comprimé de GLUCOPHAGE 1000 mg, cp pellic sec.
b) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de METFORMINE ARROW LAB 1000 mg, cp pellic, METFORMINE ARROW LAB 500 mg, cp pellic, peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de METFORMINE ARROW LAB 500 mg correspond à un demi-comprimé de GLUCOPHAGE 1000 mg, cp pellic sec.

METHOTREXATE 2,5 mg, voie orale, comprimé

- IMETH 2,5 mg cp (lactose)
- **NOVATREX 2,5 mg cp (lactose)**

METHOTREXATE 2,5 mg/ml, voie intra-artérielle, intramusculaire, intrarachidienne, intraveineuse ou sous-cutanée, solution injectable

- **METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 ml sol inj (sodium)**
- METHOTREXATE MYLAN 2,5 mg/ml sol inj (sodium)

METHOTREXATE 50 mg/2 ml, voie intra-artérielle, intramusculaire, intrarachidienne, intraveineuse ou sous-cutanée, solution injectable

- **LEDERTREXATE 50 mg/2 mL sol inj**
- METHOTREXATE ACCORD 25 mg/ml sol inj (sodium)
- METHOTREXATE MYLAN 50 mg/2 ml sol inj (sodium)
- METHOTREXATE PHARMAKI GENERICS 25 mg/ml sol inj (sodium)

METOCLOPRAMIDE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- METOCLOPRAMIDE MYLAN 10 mg cp séc (lactose)
- METOCLOPRAMIDE SANDOZ 10 mg cp séc (lactose)
- **PRIMPERAN 10 mg cp séc (lactose)**

METOCLOPRAMIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à METOCLOPRAMIDE (CHLORHYDRATE DE) ANHYDRE 0,1 % SANS SUCRE, voie orale, solution buvable

- CHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE RICHARD 1 mg/ml sol buv (parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217))
- **PRIMPERAN 0,1 % sol buv édulcorée au cyclamate sod et saccharine sod (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)**

METOCLOPRAMIDE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg/2 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable en ampoule

- CHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj (sodium)
- **PRIMPERAN 10 mg/2 ml sol inj en ampoule**

METOPROLOL (TARTRATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé

- METOPROLOL ACCORD 50 mg cp

METOPROLOL (TARTRATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- **LOPRESSOR 100 mg cp pellic séc (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée)**
- METOPROLOL ACCORD 100 mg cp séc
- METOPROLOL ARROW 100 mg cp séc (lactose)
- METOPROLOL RANBAXY 100 mg cp séc (lactose)
- METOPROLOL SANDOZ 100 mg cp[a] (lactose)
- METOPROLOL SANDOZ 50 mg cp[a] (lactose)
- **SELOKEN 100 mg cp séc (lactose)**

a) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité METOPROLOL SANDOZ 100 mg, la spécialité METOPROLOL SANDOZ 50 mg peut êtrenécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de METOPROLOL SANDOZ 50 mg correspond à un demi-comprimé de LOPRESSOR/SELOKEN 100 mg.

MIANSERINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **ATHYMIL 10 mg cp pellic (AMM abrogée le 17/09/2014)**
- MIANSERINE ARROW 10 mg cp pellic
- MIANSERINE BIOGARAN 10 mg cp pellic
- MIANSERINE CRISTERS 10 mg cp pellic
- MIANSERINE EG 10 mg cp pellic
- MIANSERINE MYLAN 10 mg cp pellic
- MIANSERINE RPG 10 mg cp pellic
- MIANSERINE SANDOZ 10 mg cp pellic
- MIANSERINE TEVA 10 mg cp pellic
- MIANSERINE ZENTIVA 10 mg cp pellic

MIANSERINE (CHLORHYDRATE DE) 30 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **ATHYMIL 30 mg cp pellic (AMM abrogée le 17/09/2014)**
- MIANSERINE ARROW 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE BIOGARAN 30 mg cp pellic
- MIANSERINE CRISTERS 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE EG 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE MYLAN 30 mg cp pellic
- MIANSERINE RATIOPHARM 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE RPG 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE SANDOZ 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE TEVA 30 mg cp pellic séc
- MIANSERINE ZENTIVA 30 mg cp pellic séc

MIANSERINE (CHLORHYDRATE DE) 60 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- **ATHYMIL 60 mg cp pellic séc (AMM abrogée le 17/09/2014)**
- MIANSERINE ARROW 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE BIOGARAN 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE CRISTERS 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE EG 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE MYLAN 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE RATIOPHARM 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE RPG 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE SANDOZ 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE TEVA 60 mg cp pellic séc
- MIANSERINE ZENTIVA 60 mg cp pellic séc

MIDAZOLAM (CHLORHYDRATE DE) 1 mg/1 ml, voie intramusculaire, intraveineuse ou rectale, solution injectable

- **HYPNOVEL 1 mg/ml sol inj (sodium)**
- MIDAZOLAM ACCORD 1 mg/ml sol inj (sodium)
- MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml sol inj (sodium)
- MIDAZOLAM MYLAN 1 mg/ml sol inj IM/IV ou rectale (chlorure de sodium)
- MIDAZOLAM PANPHARMA 1 mg/ml sol inj (sodium)

MIDAZOLAM (CHLORHYDRATE DE) 5 mg/1 ml, voie intramusculaire, intraveineuse ou rectale, solution injectable

- **HYPNOVEL 5 mg/ml sol inj (sodium)**
- MIDAZOLAM ACCORD 5 mg/ml sol inj (sodium)
- MIDAZOLAM AGUETTANT 5 mg/ml sol inj (sodium)
- MIDAZOLAM MYLAN 5 mg/ml sol inj IM/IV ou rectale (chlorure de sodium)
- MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml sol inj (sodium)

MIFEPRISTONE 200 mg, voie orale, comprimé

- **MIFEGYNE 200 mg cp**
- MIFEPRISTONE EXELGYN 200mg cp

MIGLUSTAT 100 mg, voie orale, gélule

- MIGLUSTAT BLUEFISH 100 mg gél
- **ZAVESCA 100 mg gél**

MILNACIPRAN (CHLORHYDRATE DE) 25 mg, voie orale, gélule

- **IXEL 25 mg gél**
- MILNACIPRAN ARROW 25 mg gél
- MILNACIPRAN BIOGARAN 25 mg gél
- MILNACIPRAN MYLAN 25 mg gél
- MILNACIPRAN NEURAXPHARM 25 mg gél
- MILNACIPRAN PIERRE FABRE 25 mg gél

MILNACIPRAN (CHLORHYDRATE DE) 50 mg, voie orale, gélule

- **IXEL 50 mg gél**
- MILNACIPRAN ARROW 50 mg gél
- MILNACIPRAN BIOGARAN 50 mg gél
- MILNACIPRAN MYLAN 50 mg gél
- MILNACIPRAN NEURAXPHARM 50 mg gél
- MILNACIPRAN PIERRE FABRE 50 mg gél

MILRINONE 10 mg/10 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **COROTROPE 10 mg/10 ml sol inj IV**
- MILRINONE CARINOPHARM 1 mg/ml sol inj ou p perf (glucose)
- MILRINONE MEDAC 10 mg/10 ml sol inj
- MILRINONE PANPHARMA 1 mg/ml sol inj p perf
- MILRINONE STRAGEN 1 mg/ml sol inj

MILRINONE 20 mg/20 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **COROTROPE 20 mg/20 ml sol inj IV**
- MILRINONE MEDAC 20 mg/20 ml sol inj

MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MINOCYCLINE 50 mg, voie orale, gélule

- MINOCYCLINE MYLAN 50 mg gél
- MINOLIS 50 mg gél
- **MYNOCINE 50 mg gél**

MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MINOCYCLINE 100 mg, voie orale, gélule (TFR)

- MINOCYCLINE MYLAN 100 mg gél
- MINOLIS 100 mg gél
- **MYNOCINE 100 mg gél**

MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MINOCYCLINE 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **MESTACINE 100 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), sorbitol)**
- MINOCYCLINE BIOGARAN 100 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)

MINOXIDIL 2 %, voie cutanée, solution pour application cutanée

- **ALOSTIL 2 % sol p appl cut (éthanol, propylèneglycol)**
- **REGAINE 2 % sol p appl cut (AMM archivée le 27/03/2012)**

MINOXIDIL 5 %, voie cutanée, solution pour application cutanée

- ALOPEXY 50 mg/ml sol p appl cut (éthanol, propylèneglycol)
- **ALOSTIL 5 % sol p appl cut (éthanol, propylèneglycol)**
- MINOXIDIL BAILLEUL 5 % sol p appl cut (éthanol, propylèneglycol)
- MINOXIDIL COOPER 5 % sol p appl cut (propylèneglycol)
- MINOXIDIL MYLAN 5 % sol p appl cut (propylèneglycol)
- MINOXIDIL SANDOZ CONSEIL 5 % sol p appl cut (éthanol, propylèneglycol)
- MINOXIDIL TEVA CONSEIL 5 % sol p appl cut (propylèneglycol)
- **REGAINE 5 % sol p appl cut (AMM archivée le 07/05/2011)**
- UNIPEXIL 5 % sol p appl cut (propylèneglycol)

MIRTAZAPINE 15 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- MIRTAZAPINE ALMUS 15 mg cp orodispers (aspartam)
- MIRTAZAPINE ARROW 15 mg cp orodispers (aspartam)
- MIRTAZAPINE BIOGARAN 15 mg cp orodispers (aspartam, glucose)
- MIRTAZAPINE BLUEFISH 15 mg cp orodispers (aspartam)
- MIRTAZAPINE ETHYPHARM 15 mg cp orodispers (aspartam)
- **NORSET 15 mg cp orodispers (AMM archivée le 05/07/2011)**

MIRTAZAPINE 15 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- MIRTAZAPINE ALMUS 15 mg cp orodispers[a] (aspartam)

- MIRTAZAPINE ARROW 15 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- MIRTAZAPINE ARROW GENERIQUES 15 mg cp orodispers (aspartam)
- MIRTAZAPINE ARROW GENERIQUES 15 mg cp pellic (lactose)
- MIRTAZAPINE BIOGARAN 15 mg cp orodispers[b] (aspartam)
- MIRTAZAPINE CRISTERS 15 mg cp pellic (lactose)
- MIRTAZAPINE EG 15 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- MIRTAZAPINE MYLAN 15 mg cp pellic (lactose)
- MIRTAZAPINE RANBAXY 15 mg cp orodispers (aspartam)
- MIRTAZAPINE RATIOPHARM 15 mg cp pellic (lactose)
- MIRTAZAPINE SANDOZ 15 mg cp pellic (lactose)
- MIRTAZAPINE TEVA 15 mg cp pellic (lactose)
- MIRTAZAPINE ZENTIVA 15 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- MIRTAZAPINE ZYDUS 15 mg cp pellic (lactose)
- **NORSET 15 mg cp pellic (lactose)**

a) En l'absence de forme cp sécable, MIRTAZAPINE ALMUS 15 mg, comprimé orodispersible est inscrit dans ce groupe. Excipient à effet notoire : ASPARTAM

b) En l'absence de forme cp sécable, MIRTAZAPINE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible est inscrit dans ce groupe. Excipient à effet notoire : ASPARTAM

MIRTAZAPINE 30 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- MIRTAZAPINE ETHYPHARM 30 mg cp orodispers (aspartam)
- **NORSET 30 mg cp orodispers (AMM archivée le 07/05/2011)**

MIRTAZAPINE 45 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- MIRTAZAPINE ETHYPHARM 45 mg cp orodispers (aspartam)
- **NORSET 45 mg cp orodispers (AMM archivée le 07/05/2011)**

MITOXANTRONE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MITOXANTRONE 10 mg/5 ml, voie par perfusion, solution à diluer pour perfusion (FLACON de 5 ml)

- MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- MITOXANTRONE MYLAN 2 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5 ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- **NOVANTRONE 10 mg/5 ml sol diluer p perf (métabisulfite de sodium, sodium)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

MITOXANTRONE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MITOXANTRONE 20 mg/10 ml, voie par perfusion, solution à diluer pour perfusion (FLACON de 10 ml)

- MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- MITOXANTRONE MYLAN 2 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- MITOXANTRONE TEVA 20 mg/10 ml sol diluer p perf IV[a] (sodium)
- **NOVANTRONE 20 mg/10 ml sol inj p perf (métabisulfite de sodium, sodium)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

MITOXANTRONE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MITOXANTRONE 25 mg/12,5 ml, voie par perfusion, solution à diluer pour perfusion (FLACON de 12,5 ml)

- MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml sol diluer p perf[a] (sodium)
- MITOXANTRONE TEVA 25 mg/12,5 ml sol diluer p perf[a]
- **NOVANTRONE 25 mg/12,5ml sol diluer p perf (AMM abrogée le 27/06/2011)**

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

MODAFINIL 100 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- MODAFINIL ARROW 100 mg cp (lactose)
- MODAFINIL BIOGARAN 100 mg cp (lactose)
- MODAFINIL EG 100 mg cp (lactose)
- MODAFINIL MYLAN 100 mg cp (lactose)
- **MODIODAL 100 mg cp (lactose)**

MOLSIDOMINE 2 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **CORVASAL 2 mg cp séc (lactose)**
- MOLSIDOMINE ARROW 2 mg cp séc (jaune orangé S (E110), lactose, rouge cochenille A (E124))
- MOLSIDOMINE BIOGARAN 2 mg cp séc (lactose)
- MOLSIDOMINE CRISTERS 2 mg cp séc (lactose)
- MOLSIDOMINE EG 2 mg cp séc (lactose)
- MOLSIDOMINE MYLAN 2 mg cp séc (jaune orangé S (E110), lactose, rouge cochenille A (E124))
- MOLSIDOMINE ZENTIVA 2 mg cp séc (lactose)

MOLSIDOMINE 4 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **CORVASAL 4 mg cp (lactose)**
- MOLSIDOMINE ARROW 4 mg cp séc (lactose)
- MOLSIDOMINE BIOGARAN 4 mg cp (lactose)
- MOLSIDOMINE CRISTERS 4 mg cp séc (lactose)
- MOLSIDOMINE EG 4 mg cp (lactose)
- MOLSIDOMINE MYLAN 4 mg cp séc (lactose)
- MOLSIDOMINE ZENTIVA 4 mg cp séc (lactose)

MOMETASONE (FUROATE DE) 1 mg/1 g, voie cutanée, pommade

- **ELOCOME 0,1 % pom (AMM archivée le 05/07/2011)**
- MUNDOSON 1 mg/g pom (alcool cétostéarylique, monopalmitostéarare de propylèneglycol)

MOMETASONE (FUROATE DE) MONOHYDRATE équivalant à MOMETASONE (FUROATE DE) 50 µg/dose, voie nasale, suspension pour pulvérisation nasale

- MOMETASONE SANDOZ 50 µg/dose susp p pulv nasal (chlorure de benzalkonium)
- MOMETASONE TEVA 50 µg/dose susp p pulv nasal (chlorure de benzalkonium)
- **NASONEX 50 µg susp p pulv nasal (chlorure de benzalkonium)**

MONTELUKAST SODIQUE équivalant à MONTELUKAST 4 mg, voie orale, comprimé à croquer

- MONTELUKAST ARROW LAB 4 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST DELBERT 4 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST FAIR-MED 4 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST KRKA 4 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST UNIMARK 4 mg cp à croquer (aspartam)
- **SINGULAIR 4 mg cp à croquer (aspartam)**

MONTELUKAST SODIQUE équivalant à MONTELUKAST 4 mg, voie orale, granulés

- MONTELUKAST ARROW 4 mg glé en sachet-dose
- MONTELUKAST SANDOZ 4 mg glé en sachet-dose
- MONTELUKAST TEVA 4 mg glé
- MONTELUKAST ZENTIVA LAB 4 mg glé
- **SINGULAIR 4 mg glé**

MONTELUKAST SODIQUE équivalant à MONTELUKAST 5 mg, voie orale, comprimé à croquer

- MONTELUKAST ARROW 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST ARROW LAB 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST BGR 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST BIOGARAN 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST CRISTERS 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST DELBERT 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST EG 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST EVOLUGEN 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST FAIR-MED 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST KRKA 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST MYLAN 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST PHR LAB 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST RANBAXY 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST REF 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST SANDOZ 5 mg cp à croquer (aspartam, rouge Allura AC (E129))
- MONTELUKAST TEVA 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST UNIMARK 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST ZENTIVA 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST ZENTIVA LAB 5 mg cp à croquer (aspartam)
- MONTELUKAST ZYDUS 5 mg cp à croquer (aspartam)
- **SINGULAIR 5 mg cp à croquer (aspartam)**

MONTELUKAST SODIQUE équivalant à MONTELUKAST 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- MONTELUKAST ACCORD HEALTHCARE 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ALMUS 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ALTER 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ARROW 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ARROW LAB 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST BGR 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST CRISTERS 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST DELBERT 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST EG 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST EVOLUGEN 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST FAIR-MED 10 mg cp pellic (aspartam)
- MONTELUKAST KRKA 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST MYLAN 10 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé S)
- MONTELUKAST PHR LAB 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST RANBAXY 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST REF 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST TORRENT 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST UNIMARK 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ZENTIVA 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ZENTIVA LAB 10 mg cp pellic (lactose)
- MONTELUKAST ZYDUS 10 mg cp pellic (lactose)
- **SINGULAIR 10 mg cp pellic (lactose)**

MOXIFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MOXIFLOXACINE 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **IZILOX 400 mg cp pellic (lactose)**
- MOXIFLOXACINE BIOGARAN 400 mg cp pellic
- MOXIFLOXACINE EG 400 mg cp pellic
- MOXIFLOXACINE KRKA 400 mg cp pellic
- MOXIFLOXACINE MYLAN 400 mg cp pellic (lécithine de soja)
- MOXIFLOXACINE SANDOZ 400 mg cp pellic
- **OCTEGRA 400 mg cp pellic (lactose)**

MOXIFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à MOXIFLOXACINE 400 mg/250 ml, voie intraveineuse, solution pour perfusion

- **IZILOX 400 mg/250 ml sol p perf (sodium)**
- MOXIFLOXACINE KABI 400 mg/250 ml sol p perf (sodium)

MOXONIDINE 0,2 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- MOXONIDINE BIOGARAN 0,2 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE EG 0,2 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE MYLAN 0,2 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE TEVA 0,2 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE TEVA SANTE 0,2 mg cp pellic (lactose)
- **PHYSIOTENS 0,2 mg cp pellic (lactose)**

MOXONIDINE 0,4 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- MOXONIDINE BIOGARAN 0,4 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE EG 0,4 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE MYLAN 0,4 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE TEVA 0,4 mg cp pellic (lactose)
- MOXONIDINE TEVA SANTE 0,4 mg cp pellic (lactose)
- **PHYSIOTENS 0,4 mg cp pellic (lactose)**

MUPIROCINE 2 %, voie cutanée, pommade

- **MUPIDERM 2 % pom (polyoxyéthylène glycol 3500, polyoxyéthylène glycol 400)**
- MUPIROCINE ARROW 2 % pom
- MUPIROCINE BIOGARAN 2 % pom
- MUPIROCINE EG 2 % pom
- MUPIROCINE MYLAN 2 % pom
- MUPIROCINE PIERRE FABRE 2 % pom
- MUPIROCINE SANDOZ 2 % pom
- MUPIROCINE SUBSTI-LABO 2 % pom

MYCOPHENOLATE MOFETIL 250 mg, voie orale, gélule

- **CELLCEPT 250 mg gél**
- MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg gél
- MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg gél
- MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gél
- MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg gél
- MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 mg gél
- MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 250 mg gél
- MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 250 mg gél
- MYFENAX 250mg gél

MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg, voie orale, comprimé

- **CELLCEPT 500 mg cp**
- MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 500 mg cp pellic
- MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg cp pellic
- MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg cp pellic
- MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg cp pellic
- MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg cp pellic
- MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 mg cp pellic
- MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 500 mg cp pellic
- MYFENAX 500mg cp pellic

NAFTIDROFURYL (OXALATE ACIDE DE) ou NAFTIDROFURYL (HYDROGENOOXALATE DE) 100 mg, voie orale, gélule

- NAFTIDROFURYL MYLAN 100 mg gél
- **PRAXILENE 100 mg gél**

NAFTIDROFURYL (OXALATE ACIDE DE) ou NAFTIDROFURYL (HYDROGENOOXALATE DE) 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DIACTANE 200 mg cp pellic (lactose)
- NAFTIDROFURYL BIOGARAN 200 mg cp pellic (lactose)
- NAFTIDROFURYL EG 200 mg cp pellic (lactose)
- NAFTIDROFURYL MYLAN 200 mg cp pellic (lactose)
- NAFTIDROFURYL RANBAXY 200 mg cp pellic (lactose)
- NAFTIDROFURYL TEVA 200 mg cp pellic (lactose)
- NAFTIDROFURYL ZENTIVA 200 mg cp pellic (lactose)
- **PRAXILENE 200 mg cp pellic (lactose)**

NALBUPHINE (CHLORHYDRATE DE) 20 mg/2 ml, voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- NALBUPHINE MYLAN 20 mg/2 ml sol inj IV IM SC
- NALBUPHINE RENAUDIN 20 mg/2 ml sol inj (sodium)
- **NUBAIN 20mg/2ml sol inj (AMM abrogée le 24/05/2007)**

NALOXONE (CHLORHYDRATE DE) 0,4 mg/1 ml, voie sous-cutanée,intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable en ampoule

- NALOXONE AGUETTANT 0,4 mg/ml sol inj (sodium)
- **NARCAN 0,4 mg/ml sol inj (sodium)**

NALTREXONE (CHLORHYDRATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (Groupe NALOREX)

- **NALOREX 50 mg cp pellic séc (AMM abrogée le 22/06/2015)**
- NALTREXONE ACCORD 50 mg cp pellic séc (lactose)

NALTREXONE (CHLORHYDRATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (Groupe REVIA)

- NALTREXONE ACCORD 50 mg cp pellic séc (lactose)
- NALTREXONE MYLAN 50 mg cp pellic séc (lactose)
- **REVIA 50 mg cp pellic séc (lactose)**

NAPROXENE SODIQUE 550 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- ANTALNOX 550 mg cp pellic séc
- **APRANAX 550 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110))**
- NAPROXENE SODIQUE EG 550 mg cp pellic séc
- NAPROXENE SODIQUE TEVA 550 mg cp pellic

NARATRIPTAN (CHLORHYDRATE DE) équivalant à NARATRIPTAN 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **NARAMIG 2,5 mg cp pellic (lactose)**
- NARATRIPTAN ARROW 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN BIOGARAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN EG 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN RANBAXY 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN SANDOZ 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN TEVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN ZENTIVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- NARATRIPTAN ZYDUS 2,5 mg cp pellic (lactose)

NEBIVOLOL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à NEBIVOLOL 5 mg, voie orale, comprimé quadrisécable

- BLONEBATIL 5 mg cp quadriséc (lactose)
- **NEBILOX 5 mg cp quadriséc (lactose)**
- NEBIVOLOL ARROW 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL BIOGARAN 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL CRISTERS 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL EG 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL EVOLUGEN 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL MYLAN 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL MYLAN PHARMA 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL RANBAXY 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL SANDOZ 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL TEVA 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL TEVA SANTE 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL ZENTIVA 5 mg cp quadriséc (lactose)
- NEBIVOLOL ZYDUS 5 mg cp quadriséc (lactose)
- **TEMERIT 5 mg cp quadriséc (lactose)**

NEFOPAM (CHLORHYDRATE DE) 20 mg/2 ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- **ACUPAN sol inj**
- NEFOPAM BIOCODEX 20 mg/2 ml sol inj
- NEFOPAM MEDISOL 20 mg/2 ml sol inj
- NEFOPAM MYLAN 20 mg/2 ml sol inj

NEVIRAPINE ANHYDRE 200 mg, voie orale, comprimé

- NEVIRAPINE ARROW LAB 200 mg cp (lactose)
- NEVIRAPINE CRISTERS 200 mg cp
- NEVIRAPINE MYLAN 200 mg cp (lactose)
- NEVIRAPINE SANDOZ 200 mg cp
- NEVIRAPINE STRAVENCON 200 mg cp
- NEVIRAPINE TEVA 200 mg cp (lactose)
- **VIRAMUNE 200 mg cp (lactose)**

NICARDIPINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg/10 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **LOXEN 10 mg/10 ml sol inj IV (sorbitol)**
- NICARDIPINE AGUETTANT 10 mg/10 ml sol inj (sorbitol)
- NICARDIPINE ARROW 10 mg/10 ml sol inj (sorbitol)

NEVIRAPINE ANHYDRE 400 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- NEVIRAPINE CRISTERS LP 400 mg cp LP (lactose)
- NEVIRAPINE TEVA LP 400 mg cp LP
- **VIRAMUNE 400 mg cp LP (lactose)**

NICERGOLINE 5 mg, voie orale, gélule

- NICERGOLINE BIOGARAN 5 mg gél (lactose)
- NICERGOLINE EG 5 mg gél (lactose)
- NICERGOLINE MYLAN 5 mg gél (lactose)
- **SERMION 5 mg gél (AMM retirée le 11/01/2016)**

NICERGOLINE 10 mg, voie orale, gélule

- NICERGOLINE BIOGARAN 10 mg gél (lactose)
- NICERGOLINE EG 10 mg gél (lactose)
- NICERGOLINE MYLAN 10 mg gél (lactose)
- **SERMION 10 mg gél (AMM retirée le 11/01/2016)**

NICORANDIL 10 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ADANCOR 10 mg cp séc**
- **IKOREL 10 mg cp séc**
- NICORANDIL ALMUS 10 mg cp séc
- NICORANDIL BIOGARAN 10 mg cp séc
- NICORANDIL EG 10 mg cp séc
- NICORANDIL EG 10 mg cp séc
- NICORANDIL MYLAN PHARMA 10 mg cp séc
- NICORANDIL SANDOZ 10 mg cp séc
- NICORANDIL TEVA 10 mg cp séc
- NICORANDIL ZENTIVA 10 mg cp séc

NICORANDIL 20 mg, voie orale, comprimé

- **ADANCOR 20 mg cp**
- **IKOREL 20 mg cp**
- NICORANDIL ALMUS 20 mg cp
- NICORANDIL BIOGARAN 20 mg cp
- NICORANDIL EG 20 mg cp
- NICORANDIL EG 20 mg cp
- NICORANDIL MYLAN PHARMA 20 mg cp
- NICORANDIL SANDOZ 20 mg cp
- NICORANDIL TEVA 20 mg cp
- NICORANDIL ZENTIVA 20 mg cp

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 1,5 mg, voie buccale, comprimé à sucer édulcoré à l'acésulfame potassique

- NIQUITINCQUE 1,5 mg cp à sucer sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique
- NIQUITINMINIS 1,5 mg cp à sucer sans sucre cerise édulcoré à l'acésulfame potassique (butylhydroxytoluène, propylèneglycol)
- **NIQUITINMINIS 1,5 mg cp à sucer sans sucre menthe fraîche édulcoré à l'acésulfame potassique**
- NIQUITINMINIS 1,5 mg cp à sucer sans sucre orange édulcoré à l'acésulfame potassique

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 1,5 mg, voie buccale, pastille édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfame potassique

- NICOPASS 1,5 mg past eucalyptus sans sucre (aspartam, isomalt)
- **NICOPASS 1,5 mg past sans sucre menthe fraîcheur (aspartam)**

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 2 mg, voie buccale, gomme à mâcher médicamenteuse

- **NICORETTE 2 mg gomm mâcher médic sans sucre (sorbitol)**
- NICOTINE EG 2 mg gomm mâcher médic sans sucre fruit édulcorée à l'acésulfame potassique et saccha (butylhydroxytoluène, mannitol, sorbitol)
- NICOTINE EG 2 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe édulcorée à l'acésulfame potassique et saccha (butylhydroxytoluène, mannitol, sorbitol)
- NICOTINE OMEGA PHARMA FRANCE édulcorée au sorbitol et au xylitol 2 mg gomm mâcher médic sans sucre (sorbitol)
- NIQUITIN 2 mg gomm mâcher médic menthe glaciale sans sucre (sorbitol)

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 2 mg, voie buccale, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée à l'aspartam

- NICORETTE 2 mg cp à sucer (aspartam, potassium)
- **NIQUITIN 2 mg cp à sucer sans sucre menthe douce édulcoré à l'aspartam (aspartam, bicarbone de potassium, mannitol)**

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 2 mg, voie buccale, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique

- NICOLEX 2 mg gomm mâcher médic sans sucre citron (butylhydroxytoluène, maltitol)
- NICOLEX 2 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe (butylhydroxytoluène, maltitol)
- NICORETTE 2 mg gomm mâcher médic sans sucre fruits (sodium, xylitol)
- **NICORETTE 2 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe fraîche (sodium, xylitol)**
- NICORETTE 2 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe glaciale (sodium, xylitol)

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 4 mg, voie buccale, gomme à mâcher médicamenteuse

- **NICORETTE 4 mg gomm mâcher médic sans sucre (sorbitol)**
- NICOTINE EG 4 mg gomm mâcher médic sans sucre fruit édulcorée à l'acésulfame potassique et saccha (butylhydroxytoluène, mannitol, sorbitol)
- NICOTINE EG 4 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe édulcorée à l'acésulfame potassique et saccha (butylhydroxytoluène, mannitol, sorbitol)
- NICOTINE OMEGA PHARMA FRANCE 4 mg gomm mâcher médic édulcorée au sorbitol et au xylitol sans sucre (sorbitol)
- NICOTINELL 4 mg gomm mâcher médic réglisse sans sucre (sodium, sorbitol)
- NIQUITIN 4 mg gomm mâcher médic menthe glaciale sans sucre (sorbitol)

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 4 mg, voie buccale, comprimé à sucer édulcoré à l'acésulfame potassique

- NICOTINE OMEGA PHARMA FRANCE 4 mg cp à sucer sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique
- NIQUITINCQUE 4 mg cp à sucer édulcoré à l'acésulfame potassique
- NIQUITINMINIS 4 mg cp à sucer sans sucre cerise édulcoré à l'acésulfame potassique
- **NIQUITINMINIS 4 mg cp à sucer sans sucre menthe fraîche édulcorée à l'acésulfame potassique**

NICOTINE (RESINATE DE) équivalant à NICOTINE 4 mg, voie buccale, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique

- NICOLEX 4 mg gomm mâcher médic sans sucre citron (butylhydroxytoluène, maltitol)
- NICOLEX 4 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe (butylhydroxytoluène, maltitol)
- **NICORETTE 4 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe fraîche (sodium, xylitol)**
- NICORETTE 4 mg gomm mâcher médic sans sucre menthe glaciale (sodium, xylitol)

NICOTINE 7 mg/24 h, voie transdermique, dispositif transdermique

- NICOPATCH 7 mg/24 h disp transderm
- **NICOTINELL TTS 7 mg/24 h disp transderm**

NICOTINE 14 mg/24 h, voie transdermique, dispositif transdermique

- NICOPATCH 14 mg/24 h disp transderm
- **NICOTINELL TTS 14 mg/24 h disp transderm**

NICOTINE 21 mg/24 h, voie transdermique, dispositif transdermique

- NICOPATCH 21 mg/24 h disp transderm
- **NICOTINELL TTS 21 mg/24 h disp transderm**

NIFEDIPINE 20 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée (TFR)

- **ADALATE LP 20 mg cp LP (lactose)**
- NIFEDIPINE MYLAN LP 20 mg cp pellic LP
- NIFEDIPINE RPG LP 20 mg cp enr LP

NIFEDIPINE 30 mg, voie orale, comprimé osmotique pelliculé à libération prolongée (TFR)

- **CHRONADALATE LP 30 mg cp osmot pellic LP (sodium)**
- NIFEDIPINE ARROW LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- NIFEDIPINE EG LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- NIFEDIPINE MYLAN LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- NIFEDIPINE RANBAXY LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- NIFEDIPINE SANDOZ LP 30 mg cp pellic LP (lactose)

NIFUROXAZIDE 200 mg, voie orale, gélule

- **ERCEFURYL 200 mg gél (saccharose)**
- NIFUROXAZIDE ARROW 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE ARROW CONSEIL 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE BIOGARAN 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE BIOGARAN CONSEIL 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE CRISTERS 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE EG LABO CONSEIL 200 mg gél (lactose)
- NIFUROXAZIDE MYLAN 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE SANDOZ 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE SANDOZ CONSEIL 200 mg gél (saccharose)
- **NIFUROXAZIDE SANOFI-AVENTIS 200 mg gél (AMM abrogée le 17/11/2011)**
- NIFUROXAZIDE TEVA 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE TEVA CONSEIL 200 mg gél (lactose)
- NIFUROXAZIDE ZENTIVA 200 mg gél (saccharose)
- NIFUROXAZIDE ZYDUS 200 mg gél (saccharose)
- PANFUREX 200 mg gél (lactose)

NIFUROXAZIDE 4 %, voie orale, suspension buvable

- **ERCEFURYL 4 % susp buv (éthanol, saccharose, sodium)**
- PANFUREX 4 % susp buv (sodium)

NIMESULIDE 100 mg, voie orale, comprimé

- **NEXEN 100 mg cp (lactose)**
- NIMESULIDE EG 100 mg cp (lactose)

NITRENDIPINE 10 mg, voie orale, comprimé

- **BAYPRESS 10 mg cp (lactose)**
- **NIDREL 10 mg cp (lactose)**
- NITRENDIPINE MYLAN 10 mg cp (lactose)
- NITRENDIPINE TEVA 10 mg cp (lactose)

NITRENDIPINE 20 mg, voie orale, comprimé

- **BAYPRESS 20 mg cp**
- **NIDREL 20 mg cp**
- NITRENDIPINE MYLAN 20 mg cp séc (lactose)

NOMEGESTROL (ACETATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé sécable

- **LUTENYL 5 mg cp séc (lactose)**
- NOMEGESTROL ARROW 5 mg cp séc (lactose)
- NOMEGESTROL BIOGARAN 5 mg cp séc (lactose)
- NOMEGESTROL EG 5 mg cp séc (lactose)
- NOMEGESTROL MYLAN 5 mg cp séc (lactose)
- NOMEGESTROL SANDOZ 5 mg cp séc (lactose)
- NOMEGESTROL ZENTIVA 5 mg cp séc (lactose)

NORADRENALIE (TARTRATE DE) 2 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **LEVOPHED 8mg sol inj (AMM archivée)**
- NORADRENALINE TARTRATE AGUETTANT sans sulfites 2 mg/ml sol diluer p perf (sodium)

NORFLOXACINE 400 mg, voie orale, comprimé enrobé

- NORFLOXACINE ARROW 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- NORFLOXACINE BIOGARAN 400 mg cp pellic
- NORFLOXACINE CRISTERS 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- NORFLOXACINE EG 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- NORFLOXACINE MYLAN 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- NORFLOXACINE RANBAXY 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- NORFLOXACINE SANDOZ 400 mg cp pellic
- NORFLOXACINE TEVA 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- NORFLOXACINE ZENTIVA 400 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- **NOROXINE 400 mg cp enr (AMM archivée le 01/03/2016)**

OCTREOTIDE (ACETATE D') équivalant à OCTREOTIDE 50 µg/1 ml, voie sous-cutanée, solution injectable

- OCTREOTIDE ARROW 50 µg/1 ml sol inj
- OCTREOTIDE HOSPIRA 50 µg/1 ml sol inj (sodium)
- OCTREOTIDE KABI 50 µg/1 ml sol inj
- **SANDOSTATINE 50 µg/1 ml sol inj/p perf (sodium)**

OCTREOTIDE (ACETATE D') équivalant à OCTREOTIDE 100 µg/1 ml, voie sous-cutanée, solution injectable

- OCTREOTIDE ARROW 100 µg/1 ml sol inj
- OCTREOTIDE HOSPIRA 100 µg/1 ml sol inj (sodium)
- OCTREOTIDE KABI 100 µg/1 ml sol inj
- **SANDOSTATINE 100 µg/1 ml sol inj/p perf (sodium)**

OCTREOTIDE (ACETATE D') équivalant à OCTREOTIDE 500 µg/1 ml, voie sous-cutanée, solution injectable en ampoule

- OCTREOTIDE ARROW 500 µg/1 ml sol inj
- OCTREOTIDE HOSPIRA 500 µg/1 ml sol inj (sodium)
- OCTREOTIDE KABI 500 µg/1 ml sol inj
- **SANDOSTATINE 500 µg/1 ml sol inj/p perf (sodium)**

OFLOXACINE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- **OFLOCET 200 mg cp pellic séc (lactose)**
- OFLOXACINE ALMUS 200 mg cp pellic séc (lactose)
- OFLOXACINE ARROW 200 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- OFLOXACINE BIOGARAN 200 mg cp pellic séc (lactose)
- OFLOXACINE CRISTERS 200 mg cp pellic séc (lactose)
- OFLOXACINE EG 200 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- OFLOXACINE EVOLUGEN 200 mg cp pellic séc (lactose)
- OFLOXACINE MYLAN 200 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- OFLOXACINE RANBAXY 200 mg cp pellic séc (lactose)
- OFLOXACINE RATIOPHARM 200 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- OFLOXACINE SANDOZ 200 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- OFLOXACINE TEVA 200 mg cp pellic séc (lactose, sodium)
- OFLOXACINE ZENTIVA 200 mg cp pellic séc (lactose)

OFLOXACINE 1,5 mg/0,5 ml, voie auriculaire, solution auriculaire en récipient unidose

- **OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml sol auric en récipient unidose**
- OFLOXACINE BIOGARAN 1,5 mg/0,5 ml sol p instil auric en récipient unidose

OFLOXACINE 200 mg/40 ml, voie intraveineuse, solution injectable pour perfusion

- **OFLOCET 200 mg/40 ml sol inj p perf (sodium)**
- OFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/40 ml sol inj p perf (sodium)
- OFLOXACINE MYLAN 200 mg/40 ml sol inj p perf (sodium)
- OFLOXACINE MYLAN PHARMA 200 mg/40 ml sol p perf (sodium)

OLANZAPINE 2,5 mg, voie orale, comprimé enrobé

- OLANZAPINE MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZALASTA 2,5 mg cp (lactose)
- **ZYPREXA 2,5 mg cp enr (lactose)**

OLANZAPINE 5 mg, voie orale, comprimé enrobé

- OLANZAPINE ACCORD 5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ALTER 5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ARROW 5 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE BIOGARAN 5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE CRISTERS 5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE EG 5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE EVOLUGEN 5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE IDL 5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ISOMED 5 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE MYLAN 5 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE RANBAXY 5 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE RATIOPHARM 5 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE SANDOZ 5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 5 mg cp pellic séc (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA LAB 5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ZYDUS 5 mg cp pellic (lactose)
- ZALASTA 5 mg cp (lactose)
- **ZYPREXA 5 mg cp enr (lactose)**

OLANZAPINE 5 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- OLANZAPINE ALTER 5 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 5 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE BIOGARAN 5 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- OLANZAPINE BLUEFISH 5 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- OLANZAPINE EG 5 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE EVOLUGEN 5 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE MYLAN 5 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN GENERIQUES 5 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 5 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE RANBAXY 5 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE SANDOZ 5 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 5 mg cp orodispers (glucose, tartrazine)
- OLANZAPINE ZENTIVA 5 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE ZYDUS 5 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE ZYDUS FRANCE 5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZALASTA 5 mg cp orodispers (aspartam)
- **ZYPREXA VELOTAB 5 mg cp orodispers (aspartam, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique)**

OLANZAPINE 7,5 mg, voie orale, comprimé enrobé

- OLANZAPINE ACCORD 7,5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ALTER 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ARROW 7,5 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 7,5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE BIOGARAN 7,5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE CRISTERS 7,5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE EG 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE EVOLUGEN 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE IDL 7,5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE MYLAN 7,5 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE RANBAXY 7,5 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE SANDOZ 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 7,5 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA LAB 7,5 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ZYDUS 7,5 mg cp pellic (lactose)
- ZALASTA 7,5 mg cp (lactose)
- **ZYPREXA 7,5 mg cp enr (lactose)**

OLANZAPINE 10 mg, voie orale, comprimé enrobé

- OLANZAPINE ACCORD 10 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ALTER 10 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ARROW 10 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 10 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE BIOGARAN 10 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE CRISTERS 10 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE EG 10 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE IDL 10 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ISOMED 10 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 10 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE RANBAXY 10 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE RATIOPHARM 10 mg cp (lactose)
- OLANZAPINE SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA LAB 10 mg cp enr (lactose)
- OLANZAPINE ZYDUS 10 mg cp pellic (lactose)

- ZALASTA 10 mg cp (lactose)
- **ZYPREXA 10 mg cp enr (lactose)**

OLANZAPINE 10 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- OLANZAPINE ALTER 10 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE BIOGARAN 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- OLANZAPINE BLUEFISH 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- OLANZAPINE EG 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE EVOLUGEN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN GENERIQUES 10 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE RANBAXY 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE SANDOZ 10 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 10 mg cp orodispers (glucose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 10 mg cp orodispers sécable (lactose)
- OLANZAPINE ZYDUS 10 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE ZYDUS FRANCE 10 mg cp orodispers (aspartam)
- ZALASTA 10 mg cp orodispers (aspartam)
- **ZYPREXA VELOTAB 10 mg cp orodispers (aspartam, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique)**

OLANZAPINE 15 mg, voie orale, comprimé enrobé

- OLANZAPINE MYLAN 15 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 15 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 15 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 15 mg cp pellic séc (lactose)
- ZALASTA 15 mg cp (lactose)
- **ZYPREXA 15 mg cp enr (lactose)**

OLANZAPINE 15 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 15 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN 15 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN GENERIQUES 15 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 15 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE SANDOZ 15 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 15 mg cp orodispers (glucose, jaune orangé S (E110))
- OLANZAPINE ZENTIVA 15 mg cp orodispers (lactose)
- ZALASTA 15 mg cp orodispers (aspartam)
- **ZYPREXA VELOTAB 15 mg cp orodispers (aspartam, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique)**

OLANZAPINE 20 mg, voie orale, comprimé enrobé

- OLANZAPINE MYLAN 20 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 20 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 20 mg cp pellic (lactose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- ZALASTA 20 mg cp (lactose)
- **ZYPREXA 20 mg cp enr (lactose)**

OLANZAPINE 20 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- OLANZAPINE ARROW GENERIQUES 20 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN 20 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE MYLAN GENERIQUES 20 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE OPENING PHARMA 20 mg cp orodispers (aspartam)
- OLANZAPINE SANDOZ 20 mg cp orodispers (lactose)
- OLANZAPINE TEVA 20 mg cp orodispers (glucose)
- OLANZAPINE ZENTIVA 20 mg cp orodispers sécable (lactose)
- ZALASTA 20 mg cp orodispers (aspartam)
- **ZYPREXA VELOTAB 20 mg cp orodispers (aspartam, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique)**

OLMESARTAN MEDOXOMIL 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- OLMESARTAN MEDOXOMIL ZYDUS 10 mg cp pellic (lactose)
- **OLMETEC 10 mg cp pellic (lactose)**

OLMESARTAN MEDOXOMIL 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- OLMESARTAN MEDOXOMIL ZYDUS 20 mg cp pellic (lactose)
- **OLMETEC 20 mg cp pellic (lactose)**

OLMESARTAN MEDOXOMIL 40 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- OLMESARTAN MEDOXOMIL ZYDUS 40 mg cp pellic (lactose)
- **OLMETEC 40 mg cp pellic (lactose)**

OMEGA-3 (ESTERS ETHYLIQUES 90 D'ACIDES) 1000 mg, voie orale, capsule molle

- ESTERS ETHYLIQUES D'ACIDES OMEGA 3 EG LABO CONSEIL 1 g caps molle (huile de soja)
- ESTERS ETHYLIQUES D'ACIDES OMEGA-3 LOMEGAR 1 g caps molle (huile de soja)
- ESTERS ETHYLIQUES D'ACIDES OMEGA-3 LYPIAD 1 g caps molle (huile de soja)
- ESTERS ETHYLIQUES D'ACIDES OMEGA-3 VEGARDIN 1 g caps molle (huile de soja)
- ESTERS ETHYLIQUES D'ACIDES OMEGA-3 GENEVRIER 1000 mg caps molle (huile de soja)
- **OMACOR 1000 mg caps molle (huile de soja)**

OMEPRAZOLE 10 mg, voie orale, microgranules gastro-résistants en gélule

- **MOPRAL 10 mg gél gastrorésis (lactose)**
- OMEPCID 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ALMUS 10 mg gél gastrorésist (saccharose)
- OMEPRAZOLE ALTER 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ARROW 10 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ARROW LAB 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE BIOGARAN 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE CRISTERS 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE DISTRIQUIMICA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE EG 10 mg gél gastrorésist (saccharose)
- OMEPRAZOLE EVOLUGEN 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE GERDA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE KRKA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE MYLAN 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE NEPENTHES 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE RANBAXY 10 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE RATIOPHARM 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE RPG 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE SANDOZ 10 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE TEVA PHARMA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE TEVA SANTE 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ZENTIVA 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 10 mg gél gastrorésis (lactose, saccharose)
- OMEPRAZOLE ZYDUS 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 10 mg gél gastrorésis (saccharose)
- **ZOLTUM 10 mg gél gastrorésis (lactose)**

OMEPRAZOLE 20 mg, voie orale, microgranules gastro-résistants en gélule

- BLUNACYR 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- **MOPRAL 20 mg gél gastrorésis (lactose)**
- OMEPCID 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ALMUS 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ALS 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ALTER 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ARROW 20 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ARROW LAB 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE BIPHAR 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE BOUCHARA-RECORDATI 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE CRISTERS 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE DISTRIQUIMICA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE EG 20 mg gél gastrorésist (saccharose)
- OMEPRAZOLE EVOLUGEN 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE GERDA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE KRKA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE MG PHARMA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE MYLAN 20 mg gél gastrorésis (rouge Allura AC (E129), saccharose, tartrazine)
- OMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE NEPENTHES 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE PENSADOSE 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE RANBAXY 20 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE RATIO 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE RPG 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE SANDOZ 20 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 20 mg gél gastrorésis (lactose)
- OMEPRAZOLE TEVA CONSEIL 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE TEVA PHARMA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ZENTIVA 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 mg gél gastrorésis (lactose, saccharose)
- OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 20 mg gél gastrorésis (saccharose)
- **ZOLTUM 20 mg gél gastrorésis (lactose)**

OMEPRAZOLE MAGNESIUM équivalant à OMEPRAZOLE 10 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- **OMEPRAZOLE BAYER 10 mg cp gastrorésis (AMM abrogée le 21/10/2014)**
- OMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 10 mg cp gastrorésis (saccharose)

OMEPRAZOLE MAGNESIUM équivalant à OMEPRAZOLE 20 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- MOPRALPRO 20 mg cp gastrorésis (saccharose)
- **OMEPRAZOLE BAYER 20 mg cp gastrorésis (AMM abrogée le 21/10/2014)**
- OMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg cp gastrorésis (saccharose)

OMEPRAZOLE SODIQUE équivalant à OMEPRAZOLE 40 mg, voie intraveineuse, lyophilisat pour perfusion

- **MOPRAL 40 mg pdre p sol p perf (AMM archivée le 31/12/2013)**
- OMEPRAZOLE ARROW 40 mg pdre p sol p perf
- OMEPRAZOLE MYLAN 40 mg pdre p sol p perf

ONDANSETRON 4 mg, voie orale, lyophilisat oral

- SETOFILM 4 mg film orodispers
- **ZOPHREN 4 mg lyoph oral (aspartam)**

ONDANSETRON 8 mg, voie orale, lyophilisat oral (TFR)

- ONDANSETRON ARROW 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ONDANSETRON BIOGARAN 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ONDANSETRON CRISTERS 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ONDANSETRON EG 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ONDANSETRON MYLAN 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose)

- ONDANSETRON RATIOPHARM 8 mg cp orodispers (aspartam)
- ONDANSETRON TEVA 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose, maltodextrine)
- ONDANSETRON ZENTIVA 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- ONDANSETRON ZYDUS 8 mg cp orodispers (aspartam, lactose, maltodextrine)
- SETOFILM 8 mg film orodispers
- **ZOPHREN 8 mg lyoph oral (aspartam)**

ONDANSETRON (CHLORHYDRATE D') DIHYDRATE équivalant à ONDANSETRON 4 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ZOPHREN 4 mg cp pellic (lactose)**

ONDANSETRON (CHLORHYDRATE D') DIHYDRATE équivalant à ONDANSETRON 8 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- ONDANSETRON ARROW 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON BIOGARAN 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON CRISTERS 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON EG 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON MYLAN 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON SANDOZ 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON TEVA 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON ZENTIVA 8 mg cp pellic (lactose)
- ONDANSETRON ZYDUS 8 mg cp pellic (lactose)
- **ZOPHREN 8 mg cp pellic (lactose)**

ONDANSETRON (CHLORHYDRATE D') DIHYDRATE 2 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable en ampoule

- ONDANSETRON ACCORD 2 mg/ml sol inj (sodium)
- ONDANSETRON AGUETTANT 2 mg/ml sol inj IV (sodium)
- ONDANSETRON B BRAUN 2 mg/ml sol inj (sodium)
- ONDANSETRON KABI 2 mg/ml sol inj (sodium)
- ONDANSETRON MYLAN 2 mg/ml sol inj (sodium)
- ONDANSETRON RENAUDIN 2 mg/ml sol inj IV (sodium)
- ONDANSETRON SANDOZ 2 mg/ml sol inj p perf (sodium)
- **ZOPHREN 2 mg/ml sol inj en ampoule IV (sodium)**

ORLISTAT 120 mg, voie orale, gélule

- ORLISTAT EG 120 mg gél
- **XENICAL 120 mg gél**

ORNITHINE (OXOGLURATE D') 5 g, voie orale, poudre pour solution buvable et solution entérale en sachet

- **CETORNAN 5 g pdre p sol buv/entér en sachet (aspartam, maltodextrine)**
- OXOGLURATE D'ORNITHINE CHIESI 5 g pdre p sol buv/gastro-entér en sachet-dose (aspartam, maltodextrine)
- OXOGLURATE D'ORNITHINE MYLAN 5 g pdre p sol buv/gastro-entér en sachet-dose (aspartam, glucose, sorbitol)
- OXOGLURATE D'ORNITHINE MYLAN GENERIQUES 5 g pdre p sol buv/gastro-entér en sachet-dose (aspartam, glucose, sorbitol)

ORNITHINE (OXOGLURATE D') 10 g, voie orale, poudre pour solution buvable et solution entérale

- **CETORNAN 10 g pdre p sol buv/entér (aspartam, maltodextrine)**
- OXOGLURATE D'ORNITHINE MYLAN 10 g pdre p sol buv/gastro-entér en sachet-dose (aspartam, glucose, sorbitol)

OSELTAMIVIR (PHOSPHATE D') équivalant à OSELTAMIVIR 30 mg, voie orale, gélule

- EBILFUMIN 30 mg gél
- **TAMIFLU 30 mg gél**

OSELTAMIVIR (PHOSPHATE D') équivalant à OSELTAMIVIR 45 mg, voie orale, gélule

- EBILFUMIN 45 mg gél
- **TAMIFLU 45 mg gél**

OSELTAMIVIR (PHOSPHATE D') équivalant à OSELTAMIVIR 75 mg, voie orale, gélule

- EBILFUMIN 75 mg gél
- **TAMIFLU 75 mg gél**

OXALIPLATINE 5 mg/ml, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- **ELOXATINE 5 mg/ml pdre p sol p perf (lactose)**
- OXALIPLATINE ARROW 5 mg/ml pdre p sol p perf (lactose)
- OXALIPLATINE CHEMICAL FARMA 5 mg/ml pdre p sol p perf (lactose)
- OXALIPLATINE EBEWE 5 mg/ml pdre p sol p perf
- OXALIPLATINE MYLAN 5 mg/ml pdre p sol p perf
- OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml pdre p sol p perf (lactose)

OXALIPLATINE 5 mg/ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- **ELOXATINE 5 mg/ml sol diluer p perf**
- OXALIPLATINE ACCORD 5 mg/ml sol diluer p perf
- OXALIPLATINE ARROW 5 mg/ml sol diluer p perf
- OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml sol diluer p perf
- OXALIPLATINE MEDAC 5 mg/ml sol diluer p perf
- OXALIPLATINE MYLAN 5 mg/ml sol diluer p perf
- OXALIPLATINE SUN 5 mg/ml sol diluer p perf (lactose)
- OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml sol diluer p perf

OXCARBAZEPINE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- OXCARBAZEPINE MYLAN 150 mg cp pellic (lactose)
- OXCARBAZEPINE SANDOZ 150 mg cp pellic
- OXCARBAZEPINE TEVA 150 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- **TRILEPTAL 150 mg cp pellic**

OXCARBAZEPINE 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- OXCARBAZEPINE MYLAN 300 mg cp pellic (lactose)
- OXCARBAZEPINE SANDOZ 300 mg cp pellic
- OXCARBAZEPINE TEVA 300 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- **TRILEPTAL 300 mg cp pellic**

OXCARBAZEPINE 600 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- OXCARBAZEPINE MYLAN 600 mg cp pellic (lactose)
- OXCARBAZEPINE SANDOZ 600 mg cp pellic
- OXCARBAZEPINE TEVA 600 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- **TRILEPTAL 600 mg cp pellic**

OXOMEMAZINE 0,33 mg/ml, voie orale, sirop

- HUMEX 0,33 mg/ml sirop toux sèche oxomemazine (saccharose)
- OXOMEMAZINE ARROW 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE BIOGARAN 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE BIOGARAN CONSEIL 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE EG 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE H3 SANTE 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE MYLAN 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE PHR LAB 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE SANDOZ 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE TEVA 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- OXOMEMAZINE ZENTIVA 0,33 mg/ml sirop (saccharose)
- **TOPLEXIL 0,33 mg/ml sirop (glycérol, saccharose, sodium)**

OXOMEMAZINE 0,33 mg/ml SANS SUCRE, voie orale, solution buvable

- HUMEX 0,33 mg/ml sol buv toux sèche oxomemazine sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE ARROW 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE BIOGARAN 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE BIOGARAN CONSEIL 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE COOPER 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE EG 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE MYLAN 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE NEITUM 0,33 mg/ml sol buv en flacon édulcorée à l'acésulfame potassique sans sucre (éthanol, maltitol liquide)
- OXOMEMAZINE PAD 0,33 mg/ml sol buv en flacon édulcorée à l'acésulfame potassique sans sucre (éthanol, maltitol liquide)
- OXOMEMAZINE PHR LAB 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE SANDOZ 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE SANDOZ CONSEIL 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE TEVA 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE UPSA 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE ZENTIVA 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcoré à l'acésulfame potassique (maltilol)
- OXOMEMAZINE ZENTIVA LAB 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol, sodium)
- **TOPLEXIL 0,33 mg/ml sol buv sans sucre édulcorée à l'acésulfame potassique (maltilol, sodium)**

OXYBUTYNINE (CHLORHYDRATE D') 5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **DITROPAN 5 mg cp séc (lactose)**
- DRIPTANE 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE ACCORD 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE BIOGARAN 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE CRISTERS 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE EG 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE MYLAN 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE SANDOZ 5 mg cp séc (lactose)
- OXYBUTYNINE TEVA 5 mg cp séc (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 5 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 5 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE ACCORD LP 5 mg cp pellic LP
- OXYCODONE BIOGARAN LP 5 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 5 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE MYLAN LP 5 mg cp pellic LP (lécithine de soja)
- **OXYCONTIN LP 5 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 5 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 5 mg, voie orale, gélule

- OXYCODONE ARROW 5 mg gél
- OXYCODONE SANDOZ 5 mg gél
- OXYCODONE TORRENT 5 mg gél
- **OXYNORM 5 mg gél (jaune orangé s (E110))**

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 10 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 10 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE ACCORD LP 10 mg cp pellic LP
- OXYCODONE BIOGARAN LP 10 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 10 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE MYLAN LP 10 mg cp pellic LP (lécithine de soja)
- **OXYCONTIN LP 10 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 10 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 10 mg, voie orale, gélule

- OXYCODONE ARROW 10 mg gél
- OXYCODONE SANDOZ 10 mg gél
- OXYCODONE TORRENT 10 mg gél
- **OXYNORM 10 mg gél**

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 15 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 15 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE BIOGARAN LP 15 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 15 mg cp pellic LP (lactose)
- **OXYCONTIN LP 15 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 15 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 20 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 20 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE ACCORD LP 20 mg cp pellic LP
- OXYCODONE BIOGARAN LP 20 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 20 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE MYLAN LP 20 mg cp pellic LP (lécithine de soja)
- **OXYCONTIN LP 20 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 20 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 20 mg, voie orale, gélule

- OXYCODONE ARROW 20 mg gél
- OXYCODONE SANDOZ 20 mg gél
- OXYCODONE TORRENT 20 mg gél
- **OXYNORM 20 mg gél**

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 30 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE BIOGARAN LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 30 mg cp pellic LP (lactose)
- **OXYCONTIN LP 30 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 30 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 40 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 40 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE ACCORD LP 40 mg cp pellic LP
- OXYCODONE BIOGARAN LP 40 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 40 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE MYLAN LP 40 mg cp pellic LP (lécithine de soja)
- **OXYCONTIN LP 40 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 40 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYREDIT LP 40 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 60 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 60 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE BIOGARAN LP 60 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 60 mg cp pellic LP (lactose)
- **OXYCONTIN LP 60 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 60 mg cp pellic LP (lactose)

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 10 mg/ml, voie intraveineuse, voie sous-cutanée, solution injectable

- OXYCODONE AGUETTANT 10 mg/ml sol inj (sodium)
- OXYCODONE MEDAC 10 mg/ml sol inj/p perf (sodium)
- **OXYNORM 10 mg/ml sol inj (sodium)**

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 50 mg/ml, voie intraveineuse, voie sous-cutanée, solution injectable

- OXYCODONE AGUETTANT 50 mg/ml sol inj (sodium)
- OXYCODONE MEDAC 50 mg/ml sol inj/p perf (sodium)
- **OXYNORM 50 mg/ml sol inj (sodium)**

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D') 80 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OXARUTIS LP 80 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE ACCORD LP 80 mg cp pellic LP
- OXYCODONE BIOGARAN LP 80 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE EG LP 80 mg cp pellic LP (lactose)
- OXYCODONE MYLAN LP 80 mg cp pellic LP (lécithine de soja)
- **OXYCONTIN LP 80 mg cp pellic LP (lactose)**
- OXYQUALES LP 80 mg cp pellic LP (lactose)

OXYTOCINE 5 UI/1 ml, voie intramusculaire, intraveineuse ou intramurale, poudre pour solution injectable en ampoule

- OXYTOCINE EVER PHARMA 5 UI/1 ml sol inj
- OXYTOCINE MEDAC 5 UI/ml sol inj
- OXYTOCINE PANPHARMA 5 UI/1 ml sol inj
- **SYNTOCINON 5 UI/1 ml sol inj en ampoule**

PACLITAXEL 6 mg/1 ml, voie intraveineuse, solution à diluer pour perfusion

- PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, huile de ricin)
- PACLITAXEL ARROW 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, ricinoléate de macrogolglycérol)
- PACLITAXEL CHEMICAL FARMA 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, huile de ricin)
- PACLITAXEL CIPLA 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, ricinoléate de macrogolglycérol)
- PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, huile de ricin)
- PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, huile de ricin)
- PACLITAXEL KABI 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, ricinoléate de macrogolglycérol)
- PACLITAXEL MYLAN PHARMA 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, ricinoléate de macrogolglycérol)
- PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml sol diluer p perf (éthanol, huile de ricin polyoxyéthylénée)
- **TAXOL 6 mg/ml sol diluer p perf (AMM abrogée le 07/06/2016)**

PANTOPRAZOLE SODIQUE SESQUIHYDRATE équivalant à PANTOPRAZOLE 20 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- EMAPANT 20 mg cp gastrorésis
- **EUPANTOL 20 mg cp gastrorésis**
- INIPEPSIA 20 mg cp gastrorésis
- **INIPOMP 20 mg cp enr gastrorésis**
- IPRAALOX 20 mg cp gastrorésis (lécithine de soja, maltilol)
- MEMPRACID 20 mg cp gastrorésis
- OZOLEMMA 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ACILIB 20 mg cp gastrorésis (lactose, laque aluminique de jaune de quinoléine)
- PANTOPRAZOLE ALMUS 20 mg cp gastrorésis (lactose)
- PANTOPRAZOLE ALTER 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ARROW CONSEIL 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ARROW LAB 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE BIOGARAN 20 mg cp gastrorésis (lactose)
- PANTOPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE CRISTERS 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE CRISTERS 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE EG 20 mg cp gastrorésis (maltilol)
- PANTOPRAZOLE EG LABO CONSEIL 20 mg cp gastrorésis (lécithine de soja, maltilol)
- PANTOPRAZOLE EVOLUGEN 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ISOMED 20 mg cp gastrorésis (maltilol)
- PANTOPRAZOLE KRKA 20 mg cp gastrorésis (sorbitol)
- PANTOPRAZOLE MAYOLY SPINDLER 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE MEDA PHARMA 20 mg cp gastrorésis (lactose)
- PANTOPRAZOLE MYLAN 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg cp gastrorésis (lactose)
- PANTOPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 mg cp gastrorésis (lactose)
- PANTOPRAZOLE PHR LAB 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE RANBAXY 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE RATIOPHARM 20 mg cp gastrorésis (lécithine de soja, maltilol)
- PANTOPRAZOLE RATIOPHARM CONSEIL 20 mg cp gastrorésis (lécithine de soja, maltilol)
- PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg cp gastrorésis (rouge Ponceau)
- PANTOPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 20 mg cp gastrorésis (rouge Ponceau)
- PANTOPRAZOLE TEVA 20 mg cp gastrorésis (sorbitol)
- PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ZENTIVA 20 mg cp gastrorésis (maltilol)
- PANTOPRAZOLE ZF 20 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 20 mg cp gastrorésis
- **PANTOZOL Control 20 mg cp gastrorésis**

PANTOPRAZOLE SODIQUE SESQUIHYDRATE équivalant à PANTOPRAZOLE 40 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- EMAPANT 40 mg cp gastrorésis
- **EUPANTOL 40 mg cp gastrorésis**
- **INIPOMP 40 mg cp gastrorésis**
- MEMPRACID 40 mg cp gastrorésis
- OZOLEMMA 40 mg cp gastrorésis
- PANCRISTOLE 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ALMUS 40 mg cp gastrorésis (lactose, laque aluminique de tartrazine)
- PANTOPRAZOLE ALTER 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ARROW LAB 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE BIOGARAN 40 mg cp gastrorésis (lactose, laque aluminique de tartrazine)
- PANTOPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE CRISTERS 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE EG 40 mg cp gastrorésis (maltilol)
- PANTOPRAZOLE EVOLUGEN 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ISOMED 40 mg cp gastrorésis (maltilol)
- PANTOPRAZOLE KRKA 40 mg cp gastrorésis (sorbitol)
- PANTOPRAZOLE MAYOLY SPINDLER 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE MYLAN 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 40 mg cp gastrorésis (lactose, laque aluminique de tartrazine)
- PANTOPRAZOLE PHR LAB 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE QUALIMED GENERIQUES 40 mg cp gastrorésis (lactose, laque aluminique de tartrazine)
- PANTOPRAZOLE RANBAXY 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE RATIOPHARM 40 mg cp gastrorésis (lécithine de soja, maltilol)
- PANTOPRAZOLE SANDOZ 40 mg cp gastrorésis (rouge Ponceau)
- PANTOPRAZOLE TEVA 40 mg cp gastrorésis (sorbitol)
- PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg cp gastrorésis
- PANTOPRAZOLE ZENTIVA 40 mg cp gastrorésis (maltilol)
- PANTOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 40 mg cp gastrorésis

PANTOPRAZOLE SODIQUE SESQUIHYDRATE équivalant à PANTOPRAZOLE 40 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- **EUPANTOL 40 mg pdre p sol inj IV**
- **INIPOMP 40 mg pdre p sol inj IV**
- PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg pdre p sol inj IV
- PANTOPRAZOLE SUN 40 mg pdre p sol inj IV
- PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg pdre p sol inj IV

PARACETAMOL 400 mg + CAFEINE 50 mg + CODEINE (PHOSPHATE DE) HEMIHYDRATE 20 mg, voie orale, comprimé

- NORCODA cp
- PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE VENIPHARM 400 mg/50 mg/20 mg cp
- PARACOA cp
- **PRONTALGINE cp**

PARACETAMOL 500 mg + ACIDE ASCORBIQUE 200 mg + PHENIRAMINE (MALEATE DE) 25 mg, voie orale, granulés effervescents

- DOLI ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet (saccharose)
- **FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE glé p sol buv en sachet adulte (saccharose)**
- HUMEXLIB ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet (saccharose)
- PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE BYMEDIS PHARMA 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet (saccharose)
- PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet (saccharose)
- PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE SANDOZ CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet (saccharose)

PARACETAMOL 500 mg + ACIDE ASCORBIQUE 200 mg + PHENIRAMINE (MALEATE DE) 25 mg, voie orale, granulé pour solution buvable en sachet édulcoré à l'aspartam

- DOLI ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet édulcoré à l'aspartam s sucre (aspartam)
- **FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE glé p sol buv en sachet édulcoré à l'aspartam sans sucre adulte (aspartam)**
- HUMEXLIB ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv sans sucre édulcoré à l'aspartam (aspartam)
- PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet édulcoré à l'aspartam sans sucre (aspartam)

PARACETAMOL 500 mg + CHLORPHENAMINE (MALEATE DE) 4 mg, voie orale, gélules

- **HUMEXLIB Paracétamol chlorphenamine 500 mg/4 mg gél**
- PARACETAMOL/CHLORPHENAMINE URGO 500 mg/4 mg gél

PAROXETINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à PAROXETINE 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **DEROXAT 20 mg cp pellic séc**
- PAROXETINE ALMUS 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE ALTER 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE ARROW 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE BIOGARAN 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE CRISTERS 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE EG 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE MYLAN 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE PHR LAB 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE RANBAXY 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE RPG 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE SANDOZ 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE TEVA 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE TORRENT 20 mg cp pellic séc
- PAROXETINE ZENTIVA 20 mg cp pellic séc (lécithine de soja)
- PAROXETINE ZYDUS 20 mg cp pellic séc

PEMETREXED DISODIQUE équivalant à PEMETREXED 100 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- **ALIMTA 100 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)**
- PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg pdre p sol diluer p perf
- PEMETREXED MEDIPHA 100 mg pdre p sol diluer p perf

PEMETREXED DISODIQUE équivalant à PEMETREXED 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion

- **ALIMTA 500 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)**
- PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg pdre p sol diluer p perf
- PEMETREXED MEDIPHA 500 mg pdre p sol diluer p perf (sodium)

PENTOXIFYLLINE 400 mg, voie orale, comprimé enrobé à libération prolongée (TFR)

- PENTOFLUX LP 400 mg cp enr LP (saccharose)
- PENTOXIFYLLINE BIOGARAN LP 400 mg cp pellic LP
- PENTOXIFYLLINE EG LP 400 mg cp pellic LP
- PENTOXIFYLLINE MYLAN LP 400 mg cp pellic LP
- PENTOXIFYLLINE SANDOZ LP 400 mg cp LP
- **TORENTAL LP 400 mg cp enr LP (AMM archivée le 01/05/2016)**

PERINDOPRIL ARGININE 2,5 mg équivalant à 1,6975 mg de PERINDOPRIL + INDAPAMIDE 0,625 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- PERINDOPRIL ARGININE/INDAPAMIDE BIOGARAN 2,5 mg/0,625 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ARGININE/INDAPAMIDE MYLAN 2,5 mg/0,625 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- PERINDOPRIL TOSILATE/INDAPAMIDE TEVA 2,5 mg/0,625 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZYDUS FRANCE 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- **PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg cp pellic (lactose)**

PERINDOPRIL ARGININE 5 mg équivalant à 3,395 mg de PERINDOPRIL + INDAPAMIDE 1,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg cp pellic (lactose)**
- PERINDOPRIL ARGININE/INDAPAMIDE BIOGARAN 5 mg/1,25 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ARGININE/INDAPAMIDE MYLAN 5 mg/1,25 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- PERINDOPRIL TOSILATE/INDAPAMIDE TEVA 5 mg/1,25 mg cp pellic séc (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZYDUS FRANCE 4 mg/1,25 mg cp (lactose)

PERINDOPRIL ARGININE 10 mg équivalant à 6,79 mg de PERINDOPRIL + INDAPAMIDE 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg cp pellic (lactose)**
- PERINDOPRIL ARGININE/INDAPAMIDE BIOGARAN 10 mg/2,5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZYDUS FRANCE 8 mg/2,5 mg cp (lactose)

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 2 mg ou PERINDOPRIL ARGININE 2,5 mg équivalant à 1,67 mg de PERINDOPRIL, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **COVERSYL 2,5 mg cp pellic (lactose)**
- PERINDOPRIL ARGININE BIOGARAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ARGININE MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- PERINDOPRIL ARROW 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL ARROW LAB 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL BIOGARAN 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL EG 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL EVOLUGEN 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL KRKA 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL MYLAN 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL MYLAN PHARMA 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL PFIZER 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL RANBAXY 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL SANDOZ 2 mg cp
- **PERINDOPRIL SERVIER 2 mg cp (lactose)**
- PERINDOPRIL TEVA SANTE 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE ARCHIE SAMUEL 2,5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE CRISTERS 2,5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE DEMA CONSULT 2,5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE TEVA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ZENTIVA 2 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL ZYDUS 2 mg cp (lactose)

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 4 mg ou PERINDOPRIL ARGININE 5 mg équivalant à 3,35 mg de PERINDOPRIL, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **COVERSYL 5 mg cp pellic séc (lactose)**
- PERINDOPRIL ARGININE BIOGARAN 5 mg cp pellic séc (lactose)
- PERINDOPRIL ARGININE MYLAN 5 mg cp pellic séc (lactose, lécithine de soja)
- PERINDOPRIL ARROW 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL ARROW LAB 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL BIOGARAN 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL EG 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL EVOLUGEN 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL KRKA 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL MYLAN 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL MYLAN PHARMA 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL PFIZER 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL PHR LAB 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL RANBAXY 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL SANDOZ 4 mg cp séc
- **PERINDOPRIL SERVIER 4 mg cp séc (lactose)**
- PERINDOPRIL TEVA SANTE 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE ARCHIE SAMUEL 5 mg cp pellic séc (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE CRISTERS 5 mg cp pellic séc (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE DEMA CONSULT 5 mg cp pellic séc (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ZENTIVA 4 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL ZYDUS 4 mg cp séc (lactose)

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 8 mg ou PERINDOPRIL ARGININE 10 mg équivalant à 6,73 mg de PERINDOPRIL, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **COVERSYL 10 mg cp pellic (lactose)**
- PERINDOPRIL ARGININE BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ARGININE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- PERINDOPRIL ARROW 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL ARROW LAB 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL BIOGARAN 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL EG 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL EVOLUGEN 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL KRKA 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL MYLAN 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL MYLAN PHARMA 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL RANBAXY 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL SANDOZ 8 mg cp
- **PERINDOPRIL SERVIER 8 mg cp (lactose)**
- PERINDOPRIL TEVA SANTE 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE ARCHIE SAMUEL 10 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE CRISTERS 10 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE DEMA CONSULT 10 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL TOSILATE TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- PERINDOPRIL ZENTIVA 8 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL ZYDUS 8 mg cp (lactose)

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 2 mg ou PERINDOPRIL ARGININE 2,5 mg équivalant à 1,67 mg de PERINDOPRIL + INDAPAMIDE 0,625 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ARROW 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE BIOGARAN 2 mg/0,625 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE EG 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE KRKA 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE MYLAN 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE SANDOZ 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE TEVA 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZENTIVA 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZENTIVA LAB 2 mg/0,625 mg cp séc (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZYDUS 2 mg/0,625 mg cp (lactose)
- **PRETERIAN 2 mg/0,625 mg cp séc (lactose)**

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE 4 mg ou PERINDOPRIL ARGININE 5 mg équivalant à 3,35 mg de PERINDOPRIL + INDAPAMIDE 1,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg cp pellic (lactose)**
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ARROW 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE BIOGARAN 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE EG 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE KRKA 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE MYLAN 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE SANDOZ 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE TEVA 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZENTIVA 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZENTIVA LAB 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZYDUS 4 mg/1,25 mg cp (lactose)
- **PRETERIAN 4 mg/1,25 mg cp (lactose)**

PEROXYDE DE BENZOYLE HYDRATE 5 %, voie cutanée, gel pour application locale

- **CUTACNYL 5 % gel p appl loc (propylèneglycol)**

PETHIDINE (CHLORHYDRATE DE) 50 mg/ml, voie intramusculaire ou intraveineuse, solution injectable

- **DOLOSAL 100mg/2ml sol inj (AMM archivée le 05/07/2011)**
- PETHIDINE RENAUDIN 50 mg/ml sol inj en ampoule

PHLOROGLUCINOL 80 mg, voie orale, lyophilisat oral (TFR)

- PHLOROGLUCINOL ARROW 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL ARROW LAB 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL BIOGARAN 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL CRISTERS 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL EG 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL HORUS PHARMA 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL MYLAN 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL SANDOZ 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL SANDOZ CONSEIL 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL TEVA 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- PHLOROGLUCINOL ZENTIVA 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- **SPASFON LYOC 80 mg lyoph oral (mannitol)**
- SPASMATECH 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- SPASMOCALM 80 mg cp orodispers (aspartam, lactose)

PHLOROGLUCINOL DIHYDRATE 40 mg/4 ml + TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL 0,04 mg/4 ml, voie intramusculaire ou voie intraveineuse, solution injectable en Ampoule

- PHLOROGLUCINOL/TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL ARROW 40 mg/0,04 mg par 4 ml sol inj
- PHLOROGLUCINOL/TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL CHEMICAL FARMA 40 mg/0,04 mg par 4 ml sol inj
- PHLOROGLUCINOL/TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL IDL 40 mg/0,04 mg par 4 ml sol inj
- **SPASFON sol inj en ampoule**

PHOLCODINE 131 mg/100 ml, voie orale, sirop

- **BIOCALYPTOL sirop (jaune orangé S (E110), saccharose)**
- FLUCALYPTOL PHOLCODINE 1,31 mg/ml sirop toux sèche (jaune orangé S (E110), saccharose)

PHOLCODINE 131 mg/100 ml SANS SUCRE, voie orale, sirop

- **BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml sirop sans sucre édulcoré à la saccharine sodique et maltitol (jaune orangé S (E110), maltilol, sodium)**
- FLUCALYPTOL PHOLCODINE sans sucre 1,31 mg/ml sirop toux sèche (jaune orangé S (E110), maltilol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, sodium)

PINAVERIUM (BROMURE DE) 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **DICETEL 100 mg cp pellic (lactose)**
- PINAVERIUM ARROW 100 mg cp pellic
- PINAVERIUM BIOGARAN 100 mg cp pellic
- PINAVERIUM BIPHAR 100 mg cp pellic (lactose)
- PINAVERIUM EG 100 mg cp pellic
- PINAVERIUM MYLAN 100 mg cp pellic
- PINAVERIUM SANDOZ 100 mg cp pellic
- PINAVERIUM TEVA 100 mg cp pellic
- PINAVERIUM TEVA SANTE 100 mg cp pellic

PIPERACILLINE SODIQUE équivalant à PIPERACILLINE 2 g + TAZOBACTAM SODIQUE équivalant à TAZOBACTAM 250 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- PIPERACILLINE TAZOBACTAM GERDA 2 g/250 mg pdre p sol p perf
- PIPERACILLINE TAZOBACTAM MYLAN 2 g/0,25 g pdre p sol p perf
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI 2 g/250 mg pdre p sol p perf (sodium)
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PANPHARMA 2 g/250 mg pdre p sol p perf
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM SANDOZ 2 g/0,25 g pdre p sol p perf (sodium)
- **TAZOCILLINE 2 g/0,25 g pdre p sol p perf (sodium)**

PIPERACILLINE SODIQUE équivalant à PIPERACILLINE 4 g + TAZOBACTAM SODIQUE équivalant à TAZOBACTAM 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- PIPERACILLINE TAZOBACTAM GERDA 4 g/500 mg pdre p sol p perf
- PIPERACILLINE TAZOBACTAM MYLAN 4 g/0,5 g pdre p sol p perf
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM HOSPIRA 4 g/500 mg pdre p sol inj ou perf (sodium)
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI 4 g/500 mg pdre p sol p perf (sodium)
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PANPHARMA 4 g/500 mg pdre p sol p perf
- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM SANDOZ 4 g/0,5 g pdre p sol p perf (sodium)
- **TAZOCILLINE 4 g/0,5 g pdre p sol p perf (sodium)**

PIRACETAM 20 g/100 ml, voie orale, solution buvable (TFR)

- **NOOTROPYL 20 % sol buv (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)**
- PIRACETAM ARROW 20 % sol buv (glucose, glycérol, sodium, sorbitol)
- PIRACETAM MYLAN 20 % sol buv (glucose, glycérol, sodium, sorbitol)
- PIRACETAM TEVA 20 % sol buv (éthanol, glucose, glycérol, sodium, sorbitol)

PIRACETAM 400 mg, voie orale, gélule

- **NOOTROPYL 400 mg gél (AMM abrogée le 18/12/2008)**
- PIRACETAM BIOGARAN 400 mg cp pellic
- PIRACETAM MYLAN 400 mg cp pellic

PIRACETAM 800 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **NOOTROPYL 800 mg cp pellic**
- PIRACETAM ARROW 800 mg cp pellic
- PIRACETAM BIOGARAN 800 mg cp pellic séc
- PIRACETAM EG 800 mg cp pellic séc
- PIRACETAM MYLAN 800 mg cp pellic
- PIRACETAM RPG 800 mg cp pellic séc
- PIRACETAM TEVA 800 mg cp pellic séc
- PIRACETAM ZYDUS 800 mg cp pellic séc

PIROXICAM 10 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **FELDENE 10 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)**
- PIROXICAM BIOGARAN 10 mg gél (lactose)
- PIROXICAM MYLAN 10 mg gél
- PIROXICAM PFIZER 10 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)

PIROXICAM 20 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **FELDENE 20 mg gél (lactose, métabisulfite de sodium)**
- PIROXICAM BIOGARAN 20 mg gél (lactose)
- PIROXICAM EG 20 mg gél (lactose)
- PIROXICAM MYLAN 20 mg gél
- PIROXICAM TEVA 20 mg gél (lactose)
- PIROXICAM ZYDUS 20 mg gél (lactose)

PIROXICAM 20 mg, voie orale, comprimé dispersible sécable (TFR)

- **FELDENE DISPERSIBLE 20 mg cp dispers séc (lactose)**
- PIROXICAM MYLAN 20 mg cp dispers séc (lactose)
- PIROXICAM PFIZER DISPERSIBLE 20 mg cp dispers séc (lactose)

PIROXICAM 20 mg/ml, voie intramusculaire, solution injectable (TFR)

- **FELDENE 20 mg/1 ml sol inj en ampoule IM (alcool benzylique, éthanol, propylèneglycol)**
- PIROXICAM PFIZER 20 mg/ml sol inj (alcool benzylique, éthanol, propylèneglycol)
- PIROXICAM TEVA 20 mg/ml sol inj IM (alcool benzylique, éthanol, propylèneglycol)
- ZOFORA 20 mg/1 ml sol inj IM (alcool benzylique, éthanol, propylèneglycol)

POVIDONE IODEE 10 %, voie cutanée, solution pour application locale

- **BETADINE DERMIQUE 10 % sol p appl loc**
- POLIODINE SOLUTION DERMIQUE sol p appl cut

POVIDONE IODEE 10 %, voie buccale, solution pour bain de bouche

- **BETADINE 10 % sol p bain bouch (arôme menthe)**
- PREDYL 10 % sol p bain bouch (menthol, propylèneglycol)

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 0,088 mg, voie orale, comprimé

- OPRYMEA 0,088 mg cp
- PRAMIPEXOLE MYLAN 0,088 mg cp
- PRAMIPEXOLE TEVA 0,088 mg cp
- **SIFROL 0,088 mg cp (mannitol)**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 0,18 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **MIRAPEXIN 0,18 mg cp**
- OPRYMEA 0,18 mg cp
- PRAMIPEXOLE BIOGARAN 0,18 mg cp
- PRAMIPEXOLE EG 0,18 mg cp
- PRAMIPEXOLE MYLAN 0,18 mg cp
- PRAMIPEXOLE TEVA 0,18 mg cp
- PRAMIPEXOLE ZENTIVA 0,18 mg cp séc
- **SIFROL 0,18 mg cp**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 0,26 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OPRYMEA 0,26 mg cp LP
- PRAMIPEXOLE SANDOZ LP 0,26 mg cp LP
- **SIFROL 0,26 mg cp LP**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 0,35 mg, voie orale, comprimé

- OPRYMEA 0,35 mg cp
- PRAMIPEXOLE MYLAN 0,35 mg cp
- PRAMIPEXOLE TEVA 0,35 mg cp
- **SIFROL 0,35 mg cp (mannitol)**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 0,52 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OPRYMEA 0,52 mg cp LP
- PRAMIPEXOLE SANDOZ LP 0,52 mg cp LP
- **SIFROL 0,52 mg cp LP**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 0,7 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **MIRAPEXIN 0,7 mg cp**
- OPRYMEA 0,7 mg cp
- PRAMIPEXOLE BIOGARAN 0,70 mg cp
- PRAMIPEXOLE EG 0,7 mg cp
- PRAMIPEXOLE MYLAN 0,7 mg cp
- PRAMIPEXOLE TEVA 0,7 mg cp
- PRAMIPEXOLE ZENTIVA 0,7 mg cp séc
- PRAMIPEXOLE ZYDUS 0,7 mg cp séc
- **SIFROL 0,7 mg cp**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 1,05 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OPRYMEA 1,05 mg cp LP
- PRAMIPEXOLE SANDOZ LP 1,05 mg cp LP
- **SIFROL 1,05 mg cp LP**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 1,1 mg, voie orale, comprimé

- OPRYMEA 1,1 mg cp
- PRAMIPEXOLE MYLAN 1,1 mg cp
- **SIFROL 1,1 mg cp (mannitol)**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ équivalant à PRAMIPEXOLE 1,57 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **SIFROL 1,57 mg cp LP**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) équivalant à PRAMIPEXOLE 2,1 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- OPRYMEA 2,1 mg cp LP
- PRAMIPEXOLE SANDOZ LP 2,1 mg cp LP
- **SIFROL 2,1 mg cp LP**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ équivalant à PRAMIPEXOLE 2,62 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **SIFROL 2,62 mg cp LP**

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ équivalant à PRAMIPEXOLE 3,15 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **SIFROL 3,15 mg cp LP**

PRAVASTATINE SODIQUE 10 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ELISOR 10 mg cp séc (lactose)**
- PRAVASTATINE ACCORD 10 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ARROW 10 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 10 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE BIOGARAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE CRISTERS 10 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE CRISTERS PHARMA 10 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE EG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE LBR 10 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE MYLAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE MYLAN PHARMA 10 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE PHR LAB 10 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE SANDOZ 10 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE TEVA 10 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ZENTIVA 10 mg cp séc (lactose)
- **VASTEN 10 mg cp séc (lactose)**

PRAVASTATINE SODIQUE 20 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ELISOR 20 mg cp séc (lactose)**
- PRAVASTATINE ACCORD 10 mg cp[a] (lactose)
- PRAVASTATINE ACCORD 20 mg cp[a] (lactose)
- PRAVASTATINE ALS 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE ALTER 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE ARROW 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE BIOGARAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE CRISTERS 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE CRISTERS PHARMA 20 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE EG 20 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE GERDA 20 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ISOMED 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE LBR 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- PRAVASTATINE MYLAN PHARMA 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE PHR LAB 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE RPG 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE SANDOZ 20 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE TEVA 10 mg cp[b] (lactose)
- PRAVASTATINE TEVA 20 mg cp[b] (lactose)
- PRAVASTATINE ZENTIVA 20 mg cp séc
- PRAVASTATINE ZYDUS 20 mg cp séc (lactose)
- **VASTEN 20 mg cp séc (lactose)**

a) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité PRAVASTATINE ACCORD 20 mg comprimé, la spécialité PRAVASTATINE ACCORD 10 mg comprimé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de PRAVASTATINE ACCORD 10 mg correspond à un demi-comprimé d'ELISOR/VASTEN 20 mg, comprimé sécable.
b) AVERTISSEMENT : En l'absence de sécabilité de la spécialité

PRAVASTATINE TEVA 20 mg comprimé, la spécialité PRAVASTATINE TEVA 10 mg comprimé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de PRAVASTATINE TEVA 10 mg correspond à un demi-comprimé d'ELISOR/VASTEN 20 mg, comprimé sécable.

PRAVASTATINE SODIQUE 40 mg, voie orale, comprimé

- **ELISOR 40 mg cp (lactose)**
- PRAVASTATINE ACCORD 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ALS 40 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE ALTER 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ARROW 40 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE BIOGARAN 40 mg cp pellic (lactose)
- PRAVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE CRISTERS 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE CRISTERS PHARMA 40 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE EG 40 mg cp pellic (lactose)
- PRAVASTATINE EVOLUGEN 40 mg cp pellic (lactose)
- PRAVASTATINE GERDA 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ISOMED 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE LBR 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE MYLAN 40 mg cp pellic (lactose)
- PRAVASTATINE MYLAN PHARMA 40 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE PHR LAB 40 mg cp séc (lactose)
- PRAVASTATINE RPG 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE SANDOZ 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE TEVA 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ZENTIVA 40 mg cp (lactose)
- PRAVASTATINE ZYDUS 40 mg cp (lactose)
- **VASTEN 40 mg cp (lactose)**

PRAZEPAM 10 mg, voie orale, comprimé

- **LYSANXIA 10 mg cp (lactose)**
- PRAZEPAM ARROW 10 mg cp (lactose)
- PRAZEPAM BIOGARAN 10 mg cp (lactose)
- PRAZEPAM EG 10 mg cp (lactose)

PREDNISOLONE (METASULFOBENZOATE SODIQUE DE) équivalant à PREDNISOLONE 5 mg, voie orale, comprimé effervescent

- PREDNISOLONE TEVA 5 mg cp efferv (glucose, lactose, sodium, sorbitol)
- **SOLUPRED 5 mg cp efferv (saccharose, sodium)**

PREDNISOLONE (METASULFOBENZOATE SODIQUE DE) équivalant à PREDNISOLONE 20 mg, voie orale, comprimé effervescent

- PREDNISOLONE ARROW 20 mg cp efferv séc (glucose, lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE BIOGARAN 20 mg cp efferv séc (lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE CRISTERS 20 mg cp efferv séc (lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE EG 20 mg cp efferv séc (lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE MYLAN 20 mg cp efferv séc (lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE SANDOZ 20 mg cp efferv séc (lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE TEVA 20 mg cp efferv séc (glucose, lactose, sodium, sorbitol)
- PREDNISOLONE ZENTIVA 20 mg cp efferv séc (lactose, sodium, sorbitol)
- **SOLUPRED 20 mg cp efferv (sodium, sorbitol)**

PREDNISOLONE (METASULFOBENZOATE SODIQUE DE) équivalant à PREDNISOLONE 20 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- PREDNISOLONE ARROW 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE BIOGARAN 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE CRISTERS 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE EG 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE GERDA 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE MYLAN 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE RANBAXY 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE SANDOZ 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE TEVA 20 mg cp orodispers (anhydride sulfureux, aspartam, sorbitol)
- PREDNISOLONE ZENTIVA 20 mg cp orodispers (aspartam)
- **SOLUPRED 20 mg cp orodispers (aspartam)**

PREDNISONE 1 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **CORTANCYL 1 mg cp (lactose)**
- PREDNISONE ARROW 1 mg cp (lactose)
- PREDNISONE CRISTERS 1 mg cp (lactose)
- PREDNISONE MYLAN 1 mg cp (lactose)
- PREDNISONE ZENTIVA 1 mg cp (lactose)

PREDNISONE 5 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **CORTANCYL 5 mg cp séc (lactose)**
- PREDNISONE ARROW 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE BIOGARAN 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE CRISTERS 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE EG 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE MYLAN 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE SANDOZ 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE TEVA 5 mg cp séc (lactose)
- PREDNISONE ZENTIVA 5 mg cp séc (lactose)

PREDNISONE 20 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **CORTANCYL 20 mg cp séc (lactose)**
- PREDNISONE ARROW 20 mg cp séc
- PREDNISONE BIOGARAN 20 mg cp séc
- PREDNISONE CRISTERS 20 mg cp séc
- PREDNISONE EG 20 mg cp séc
- PREDNISONE MYLAN 20 mg cp séc
- PREDNISONE SANDOZ 20 mg cp séc
- PREDNISONE TEVA 20 mg cp séc
- PREDNISONE ZENTIVA 20 mg cp séc (lactose)

PREGABALINE 25 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 25 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ARROW LAB 25 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 25 mg gél
- PREGABALINE CRISTERS 25 mg gél
- PREGABALINE EG 25 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 25 mg gél
- PREGABALINE HCS 25 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 25 mg gél (lactose)
- PREGABALINE MYLAN 25 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 25 mg gél
- PREGABALINE PFIZER 25 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 25 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 25 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 25 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 25 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 25 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 25 mg gél (lactose)

PREGABALINE 50 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 50 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ARROW LAB 50 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 50 mg gél
- PREGABALINE EG 50 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 50 mg gél
- PREGABALINE HCS 50 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 50 mg gél (lactose)
- PREGABALINE MYLAN 50 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 50 mg gél
- PREGABALINE PFIZER 50 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 50 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 50 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 50 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 50 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 50 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 50 mg gél (lactose)

PREGABALINE 75 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 75 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ALTER 75 mg gél
- PREGABALINE ARROW LAB 75 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 75 mg gél
- PREGABALINE CRISTERS 75 mg gél
- PREGABALINE EG 75 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 75 mg gél
- PREGABALINE HCS 75 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 75 mg gél (lactose)
- PREGABALINE MYLAN 75 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 75 mg gél
- PREGABALINE PFIZER 75 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 75 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 75 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 75 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 75 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 75 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 75 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZYDUS 75 mg gél (jaune orangé s (E110))

PREGABALINE 100 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 100 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ARROW LAB 100 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 100 mg gél
- PREGABALINE EG 100 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 100 mg gél
- PREGABALINE HCS 100 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 100 mg gél (lactose)
- PREGABALINE MYLAN 100 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 100 mg gél
- PREGABALINE PFIZER 100 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 100 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 100 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 100 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 100 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 100 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 100 mg gél (lactose)

PREGABALINE 150 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 150 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ALTER 150 mg gél
- PREGABALINE ARROW LAB 150 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 150 mg gél
- PREGABALINE CRISTERS 150 mg gél
- PREGABALINE EG 150 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 150 mg gél
- PREGABALINE HCS 150 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 150 mg gél
- PREGABALINE MYLAN 150 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 150 mg gél (lactose)
- PREGABALINE PFIZER 150 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 150 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 150 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 150 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 150 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 150 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 150 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZYDUS 150 mg gél (jaune orangé s (E110))

PREGABALINE 200 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 200 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ARROW LAB 200 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 200 mg gél
- PREGABALINE EG 200 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 200 mg gél
- PREGABALINE HCS 200 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 200 mg gél (lactose)
- PREGABALINE MYLAN 200 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 200 mg gél
- PREGABALINE PFIZER 200 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 200 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 200 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 200 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 200 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 200 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 200 mg gél (lactose)

PREGABALINE 225 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 225 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE EVOLUGEN 225 mg gél
- PREGABALINE HCS 225 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ 225 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 225 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 225 mg gél (lactose)

PREGABALINE 300 mg, voie orale, gélule

- **LYRICA 300 mg gél (lactose)**
- PREGABALINE ARROW LAB 300 mg gél
- PREGABALINE BIOGARAN 300 mg gél
- PREGABALINE CRISTERS 300 mg gél
- PREGABALINE EG 300 mg gél
- PREGABALINE EVOLUGEN 300 mg gél
- PREGABALINE HCS 300 mg gél
- PREGABALINE MEDIPHA SANTE 300 mg gél (lactose)
- PREGABALINE MYLAN 300 mg gél
- PREGABALINE MYLAN PHARMA 300 mg gél
- PREGABALINE PFIZER 300 mg gél (lactose)
- PREGABALINE RANBAXY 300 mg gél

- PREGABALINE SANDOZ 300 mg gél
- PREGABALINE SANDOZ GMBH 300 mg gél
- PREGABALINE TEVA SANTE 300 mg gél
- PREGABALINE ZENTIVA 300 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZENTIVA K.S. 300 mg gél (lactose)
- PREGABALINE ZYDUS 300 mg gél (jaune orangé s (E110))

PROGESTERONE 100 mg, voie orale ou vaginale, capsule molle orale ou vaginale

- ESTIMA 100 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTAN 100 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTERONE BIOGARAN 100 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTERONE MYLAN 100 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTERONE SANDOZ 100 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTERONE TEVA 100 mg caps oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- **UTROGESTAN 100 mg caps oral/vagin (lécithine de soja)**

PROGESTERONE 200 mg, voie orale ou vaginale, capsule molle orale ou vaginale (TFR)

- ESTIMA 200 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTAN 200 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- PROGESTERONE BIOGARAN 200 mg caps molle oral/vagin (huile d'arachide, lécithine de soja)
- **UTROGESTAN 200 mg caps oral/vagin (lécithine de soja)**

PROPOFOL 10 mg/ml, voie intraveineuse, émulsion injectable en ampoule

- **DIPRIVAN 200 mg/20 ml émuls inj en ampoule IV (huile de soja raffinée, hydroxyde de sodium)**

PROPOFOL 10 mg/ml, voie intraveineuse, émulsion injectable en flacon

- **DIPRIVAN 1 g/100 ml émuls inj IV (AMM archivée le 05/07/2011)**
- PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml émuls inj ou perfusion (huile de soja raffinée, sodium)
- PROPOFOL PANPHARMA 10 mg/ml émuls inj (huile de soja)
- SPIVA 10 mg/ml émuls inj pour perfusion (huile de soja, sodium)

PROPOFOL 20 mg/ml, voie intraveineuse, émulsion injectable

- **DIPRIVAN 20 mg/ml émuls inj (AMM archivée le 07/05/2011)**
- SPIVA 20 mg/ml émuls inj pour perfusion (huile de soja, sodium)

PROPRANOLOL (CHLORHYDRATE DE) 40 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **AVLOCARDYL 40 mg cp séc**
- PROPRANOLOL ACCORD 40 mg cp pellic (lactose)
- PROPRANOLOL BIOGARAN 40 mg cp séc (lactose)
- PROPRANOLOL EG 40 mg cp séc
- PROPRANOLOL TEVA 40 mg cp séc

PYRANTEL (EMBONATE DE) équivalant à PYRANTEL 125 mg, voie orale, comprimé

- **COMBANTRIN 125 mg cp (laque aluminique de jaune orangé S)**
- HELMINTOX 125 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110))

PYRANTEL (EMBONATE DE) équivalant à PYRANTEL 125 mg/2,5 ml, voie orale, suspension buvable

- **COMBANTRIN 125 mg/2,5 ml susp buv (glycérol, lécithine de soja, sodium, sorbitol)**
- HELMINTOX 125 mg/2,5 ml susp buv (glycérol, lécithine de soja, sodium, sorbitol)

PYRIDOSTIGMINE (BROMURE DE) 60 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **MESTINON 60 mg cp enr**
- PYRIDOSTIGMINE LIME 60 mg cp enr (aspartam, jaune orangé S (E110), lactose, saccharose)

QUETIAPINE (FUMARATE DE) équivalant à QUETIAPINE 50 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- QUETIAPINE ACCORD LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE ARROW LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE BILLEV LP 50 mg cp LP
- QUETIAPINE BIOGARAN LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE BIOSTABILEX LP 50 mg cp LP (lactose, sodium)
- QUETIAPINE CRISTERS LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EG LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EVOLUGEN LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE MYLAN PHARMA LP 50 mg cp LP
- QUETIAPINE NIALEX LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE RANBAXY LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE SANDOZ LP 50 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE TEVA LP 50 mg cp LP
- QUETIAPINE ZENTIVA LP 50 mg cp LP (lactose)
- **XEROQUEL LP 50 mg cp LP (lactose)**

QUETIAPINE (FUMARATE DE) équivalant à QUETIAPINE 150 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- QUETIAPINE BILLEV LP 150 mg cp LP
- QUETIAPINE BIOGARAN LP 150 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EG LP 150 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE KRKA LP 150 mg cp LP (lactose, sodium)
- QUETIAPINE NIALEX LP 150 mg cp LP (lactose)
- **XEROQUEL LP 150 mg cp LP (AMM archivée le 24/11/2013)**

QUETIAPINE (FUMARATE DE) équivalant à QUETIAPINE 200 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- QUETIAPINE ARROW LP 200 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE BILLEV LP 200 mg cp LP
- QUETIAPINE BIOGARAN LP 200 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EG LP 200 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE KRKA LP 200 mg cp LP (lactose, sodium)
- QUETIAPINE NIALEX LP 200 mg cp LP (lactose)
- **XEROQUEL LP 200 mg cp LP (AMM archivée le 24/11/2013)**

QUETIAPINE (FUMARATE DE) équivalant à QUETIAPINE 300 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- QUETIAPINE ACCORD HEALTHCARE LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE ARROW LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE BILLEV LP 300 mg cp LP
- QUETIAPINE BIOGARAN LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE CRISTERS LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EG LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EVOLUGEN LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE KRKA LP 300 mg cp LP (lactose, sodium)
- QUETIAPINE MYLAN PHARMA LP 300 mg cp LP
- QUETIAPINE NIALEX LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE RANBAXY LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE SANDOZ LP 300 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE TEVA LP 300 mg cp LP
- QUETIAPINE ZENTIVA LP 300 mg cp LP (lactose)
- **XEROQUEL LP 300 mg cp LP (lactose)**

QUETIAPINE (FUMARATE DE) équivalant à QUETIAPINE 400 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- QUETIAPINE ACCORD HEALTHCARE LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE ARROW LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE BILLEV LP 400 mg cp LP
- QUETIAPINE BIOGARAN LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE CRISTERS LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EG LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE EVOLUGEN LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE MYLAN PHARMA LP 400 mg cp LP
- QUETIAPINE NIALEX LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE RANBAXY LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE SANDOZ LP 400 mg cp LP (lactose)
- QUETIAPINE TEVA LP 400 mg cp LP
- QUETIAPINE ZENTIVA LP 400 mg cp LP (lactose)
- **XEROQUEL LP 400 mg cp LP (lactose)**

QUINAPRIL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à QUINAPRIL 5 mg, voie orale, comprimé enrobé sécable

- **ACUITEL 5 mg cp enr séc (lactose)**
- **KOREC 5 mg cp pellic séc (AMM abrogée le 11/03/2016)**
- QUINAPRIL ARROW 5 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL TEVA 5 mg cp pellic séc

QUINAPRIL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à QUINAPRIL 20 mg, voie orale, comprimé enrobé sécable (TFR)

- **ACUITEL 20 mg cp enr séc (lactose)**
- **KOREC 20 mg cp enr séc (AMM abrogée le 11/03/2016)**
- QUINAPRIL ARROW 20 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL BIOGARAN 20 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL EG 20 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- QUINAPRIL TEVA 20 mg cp pellic
- QUINAPRIL ZENTIVA 20 mg cp pellic séc

QUINAPRIL (CHLORHYDRATE DE) 20 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable (TFR)

- **ACUILIX 20 mg/12,5 mg cp pellic séc (lactose)**
- **KORETIC 20 mg/12,5 mg cp pellic séc (AMM retirée)**
- QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 20 mg/12,5 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 20 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN 20 mg/12,5 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 20 mg/12,5 mg cp pellic séc
- QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 20 mg/12,5 mg cp pellic séc

RABEPRAZOLE SODIQUE 10 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- **PARIET 10 mg cp gastrorésis**
- RABEPRAZOLE ALMUS 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ALTER 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ARROW 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE AUTHOU 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE BIOGARAN 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE CRISTERS 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE EG LABO 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE EVOLUGEN 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE KRKA 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE MYLAN 10 mg cp pellic gastrorésis
- RABEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE NIALEX 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE RANBAXY 10 mg cp gastrorésis (rouge Allura AC (E129))
- RABEPRAZOLE SANDOZ 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE TEVA 10 mg cp gastrorésis (lactose)
- RABEPRAZOLE ZENTIVA 10 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ZYDUS 10 mg cp gastrorésis

RABEPRAZOLE SODIQUE 20 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- **PARIET 20 mg cp gastrorésis**
- RABEPRAZOLE ACCORD 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ALMUS 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ALTER 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ARROW 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE AUTHOU 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE CRISTERS 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE EG LABO 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE EVOLUGEN 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE KRKA 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE MYLAN 20 mg cp pellic gastrorésis
- RABEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE NIALEX 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE RANBAXY 20 mg cp gastrorésis (rouge Allura AC (E129))
- RABEPRAZOLE SANDOZ 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE TEVA 20 mg cp gastrorésis (lactose)
- RABEPRAZOLE ZENTIVA 20 mg cp gastrorésis
- RABEPRAZOLE ZYDUS 20 mg cp gastrorésis

RACECADOTRIL 100 mg, voie orale, gélule

- RACECADOTRIL BGR 100 mg gél (lactose)
- RACECADOTRIL BIOGARAN 100 mg gél (lactose)
- RACECADOTRIL BIOGARAN CONSEIL 100 mg gél (lactose)
- RACECADOTRIL REF 100 mg gél (lactose)
- RACECADOTRIL SET 100 mg gél (lactose)
- **TIORFAN 100 mg gél (lactose)**

RALOXIFENE (CHLORHYDRATE DE) 60 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **EVISTA 60 mg cp pellic (lactose)**
- **OPTRUMA 60 mg cp pellic (lactose)**
- RALOPHARM 60 mg cp pellic (lactose)

- RALOXIFENE ARROW 60 mg cp pellic
- RALOXIFENE BIOGARAN 60 mg cp pellic (lactose)
- RALOXIFENE CRISTERS 60 mg cp pellic (lactose)
- RALOXIFENE EG 60 mg cp pellic (lactose)
- RALOXIFENE MYLAN PHARMA 60 mg cp pellic (lactose)
- RALOXIFENE RATIOPHARM 60 mg cp pellic
- RALOXIFENE SANDOZ 60 mg cp pellic (lactose)
- RALOXIFENE TEVA 60 mg cp pellic
- RALOXIFENE ZENTIVA 60 mg cp pellic (lactose)

RAMIPRIL 1,25 mg, voie orale, comprimé

- RAMIPRIL ALMUS 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL ALTER 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL ARROW GENERIQUES 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL ARROW LAB 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL BIOGARAN 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL BOUCHARA RECORDATI 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL CRISTERS 1,25 mg cp
- RAMIPRIL EG 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL EVOLUGEN 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL KRKA 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL MYLAN 1,25 mg cp
- RAMIPRIL RPG 1,25 mg cp
- RAMIPRIL SANDOZ 1,25 mg cp
- RAMIPRIL TEVA 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL TEVA SANTE 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL TORRENT 1,25 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL ZENTIVA 1,25 mg cp
- RAMIPRIL ZYDUS FRANCE 1,25 mg cp
- **TRIATEC 1,25 mg cp**

RAMIPRIL 2,5 mg, voie orale, comprimé sécable

- RAMIPRIL ALMUS 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ALTER 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ARROW GENERIQUES 2,5 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL ARROW LAB 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL BIOGARAN 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL BOUCHARA RECORDATI 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL CRISTERS 2,5 mg cp séc
- RAMIPRIL EG 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL EVOLUGEN 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL KRKA 2,5 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL MYLAN 2,5 mg cp séc
- RAMIPRIL PHR LAB 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL RPG 2,5 mg cp séc
- RAMIPRIL SANDOZ 2,5 mg cp séc
- RAMIPRIL TEVA 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL TEVA SANTE 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL TORRENT 2,5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ZENTIVA 2,5 mg cp séc
- RAMIPRIL ZYDUS FRANCE 2,5 mg cp séc
- **TRIATEC 2,5 mg cp séc**

RAMIPRIL 5 mg, voie orale, comprimé sécable

- RAMIPRIL ALMUS 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ALTER 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ARROW GENERIQUES 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ARROW LAB 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL BIOGARAN 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL BOUCHARA RECORDATI 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL CRISTERS 5 mg cp séc
- RAMIPRIL EG 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL EVOLUGEN 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL KRKA 5 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL MYLAN 5 mg cp séc
- RAMIPRIL PHR LAB 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL RPG 5 mg cp séc
- RAMIPRIL SANDOZ 5 mg cp séc
- RAMIPRIL TEVA 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL TEVA SANTE 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL TORRENT 5 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ZENTIVA 5 mg cp séc
- RAMIPRIL ZYDUS FRANCE 5 mg cp séc
- **TRIATEC 5 mg cp séc**

RAMIPRIL 10 mg, voie orale, comprimé sécable

- RAMIPRIL ALMUS 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ALTER 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ARROW GENERIQUES 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ARROW LAB 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL BIOGARAN 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL BOUCHARA RECORDATI 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL CRISTERS 10 mg cp séc
- RAMIPRIL EG 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL EVOLUGEN 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL KRKA 10 mg cp (lactose)
- RAMIPRIL MYLAN 10 mg cp séc
- RAMIPRIL PHR LAB 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL RPG 10 mg cp séc
- RAMIPRIL SANDOZ 10 mg cp séc
- RAMIPRIL TEVA 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL TEVA SANTE 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL TORRENT 10 mg cp séc (lactose)
- RAMIPRIL ZENTIVA 10 mg cp séc
- RAMIPRIL ZYDUS 10 mg cp séc
- RAMIPRIL ZYDUS FRANCE 10 mg cp séc
- **TRIATEC 10 mg cp séc**

RAMIPRIL 5 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- **COTRIATEC 5 mg/12,5 mg cp**
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 5 mg/12,5 mg cp
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 5 mg/12,5 mg cp
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 5 mg/12,5 mg cp
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 5 mg/12,5 mg cp
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 5 mg/12,5 mg cp
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/12,5 mg cp
- RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 5 mg/12,5 mg cp

RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à RANITIDINE 75 mg, voie orale, comprimé effervescent (TFR)

- **AZANTAC 75 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)**
- **RANIPLEX 75 mg cp efferv (AMM abrogée le 08/03/2012)**
- RANITIDINE ARROW 75 mg cp efferv (aspartam, jaune orangé S (E110), lactose, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE MYLAN 75 mg cp efferv (lactose, sodium)
- RANITIDINE MYLAN PHARMA 75 mg cp efferv (aspartam, jaune orangé S (E110), lactose, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE TEVA 75 mg cp efferv (lactose, sodium)

RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à RANITIDINE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **AZANTAC 150 mg cp pellic**
- **RANIPLEX 150 mg cp pellic (AMM abrogée le 08/03/2012)**
- RANITIDINE BIOGARAN 150 mg cp pellic
- RANITIDINE EG 150 mg cp pellic séc (polydextrose (glucose + sorbitol))
- RANITIDINE MYLAN 150 mg cp pellic
- RANITIDINE TEVA 150 mg cp pellic

RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à RANITIDINE 150 mg, voie orale, comprimé effervescent (TFR)

- **AZANTAC 150 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)**
- **RANIPLEX 150 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)**
- RANITIDINE ARROW 150 mg cp efferv (aspartam, jaune orangé S (E110), lactose, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE BIOGARAN 150 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE EG 150 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE MYLAN 150 mg cp efferv (lactose, sodium)
- RANITIDINE TEVA 150 mg cp efferv (lactose, sodium)
- RANITIDINE ZENTIVA 150 mg cp efferv (lactose, sodium)

RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à RANITIDINE 300 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **AZANTAC 300 mg cp pellic**
- **RANIPLEX 300 mg cp pellic (AMM abrogée le 08/03/2012)**
- RANITIDINE BIOGARAN 300 mg cp pellic
- RANITIDINE EG 300 mg cp pellic (polydextrose (glucose + sorbitol))
- RANITIDINE MYLAN 300 mg cp pellic
- RANITIDINE TEVA 300 mg cp pellic

RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à RANITIDINE 300 mg, voie orale, comprimé effervescent (TFR)

- **AZANTAC 300 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)**
- **RANIPLEX 300 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)**
- RANITIDINE ARROW 300 mg cp efferv (aspartam, jaune orangé S (E110), lactose, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE BIOGARAN 300 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE EG 300 mg cp efferv (aspartam, sodium, sorbitol)
- RANITIDINE MYLAN 300 mg cp efferv (lactose, sodium)
- RANITIDINE TEVA 300 mg cp efferv (lactose, sodium)
- RANITIDINE ZENTIVA 300 mg cp efferv

RASAGILINE (MESILATE DE) équivalant à RASAGILINE 1 mg, voie orale, comprimé

- **AZILECT 1 mg cp**
- RASAGILINE AUTHOU 1 mg cp
- RASAGILINE BIOGARAN 1 mg cp
- RASAGILINE CRISTERS 1 mg cp
- RASAGILINE EG 1 mg cp
- RASAGILINE HCS 1 mg cp
- RASAGILINE MYLAN 1 mg cp
- RASAGILINE RATIOPHARM 1 mg cp
- RASAGILINE RIC 1 mg cp
- RASAGILINE WELDING 1 mg cp
- RASAGILINE ZYDUS 1 mg cp

REMIFENTANYL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à REMIFENTANYL 1 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

- REMIFENTANIL ARROW 1 mg pdre p sol inj/p perf
- REMIFENTANIL B BRAUN 1 mg pdre p sol diluer p sol inj ou p perf
- REMIFENTANIL KABI 1 mg pdre p sol inj ou perf
- REMIFENTANIL MYLAN 1 mg pdre p sol inj ou perf
- REMIFENTANIL PFIZER 1 mg pdre p sol inj/p perf
- REMIFENTANIL TEVA 1 mg pdre p sol inj ou perf
- **ULTIVA 1 mg pdre p sol inj ou perf**

REMIFENTANYL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à REMIFENTANYL 2 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

- REMIFENTANIL ARROW 2 mg pdre p sol inj/p perf
- REMIFENTANIL B BRAUN 2 mg pdre p sol diluer p sol inj ou p perf
- REMIFENTANIL KABI 2 mg pdre p sol inj ou perf
- REMIFENTANIL MYLAN 2 mg pdre p sol inj ou perf
- REMIFENTANIL PFIZER 2 mg pdre p sol inj/p perf
- REMIFENTANIL TEVA 2 mg pdre p sol inj ou perf
- **ULTIVA 2 mg pdre p sol inj ou perf**

REMIFENTANYL (CHLORHYDRATE DE) équivalant à REMIFENTANYL 5 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

- REMIFENTANIL ARROW 5 mg pdre p sol inj/p perf
- REMIFENTANIL B BRAUN 5 mg pdre p sol diluer p sol inj ou p perf
- REMIFENTANIL KABI 5 mg pdre p sol inj ou perf
- REMIFENTANIL MYLAN 5 mg pdre p sol inj ou perf
- REMIFENTANIL PFIZER 5 mg pdre p sol inj/p perf
- REMIFENTANIL TEVA 5 mg pdre p sol inj ou perf
- **ULTIVA 5 mg pdre p sol inj ou perf**

REPAGLINIDE 0,5 mg, voie orale, comprimé

- ENYGLID 0,5 mg cp
- **NOVONORM 0,5 mg cp**
- REPAGLINIDE ARROW GENERIQUES 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE ARROW LAB 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE BIOGARAN 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE CRISTERS 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE EG 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE EVOLUGEN 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE KRKA 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE MYLAN PHARMA 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE RANBAXY 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE SANDOZ 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE TEVA 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE ZENTIVA 0,5 mg cp
- REPAGLINIDE ZYDUS 0,5 mg cp

REPAGLINIDE 1 mg, voie orale, comprimé

- ENYGLID 1 mg cp
- **NOVONORM 1 mg cp**
- REPAGLINIDE ARROW GENERIQUES 1 mg cp
- REPAGLINIDE ARROW LAB 1 mg cp
- REPAGLINIDE BIOGARAN 1 mg cp séc
- REPAGLINIDE CRISTERS 1 mg cp
- REPAGLINIDE EG 1 mg cp
- REPAGLINIDE EVOLUGEN 1 mg cp
- REPAGLINIDE KRKA 1 mg cp
- REPAGLINIDE MYLAN PHARMA 1 mg cp
- REPAGLINIDE RANBAXY 1 mg cp
- REPAGLINIDE SANDOZ 1 mg cp
- REPAGLINIDE TEVA 1 mg cp
- REPAGLINIDE ZENTIVA 1 mg cp
- REPAGLINIDE ZYDUS 1 mg cp séc

REPAGLINIDE 2 mg, voie orale, comprimé

- ENYGLID 2 mg cp
- **NOVONORM 2 mg cp**
- REPAGLINIDE ARROW GENERIQUES 2 mg cp
- REPAGLINIDE ARROW LAB 2 mg cp
- REPAGLINIDE BIOGARAN 2 mg cp séc
- REPAGLINIDE CRISTERS 2 mg cp
- REPAGLINIDE EG 2 mg cp
- REPAGLINIDE EVOLUGEN 2 mg cp
- REPAGLINIDE KRKA 2 mg cp
- REPAGLINIDE MYLAN PHARMA 2 mg cp
- REPAGLINIDE RANBAXY 2 mg cp
- REPAGLINIDE SANDOZ 2 mg cp
- REPAGLINIDE TEVA 2 mg cp
- REPAGLINIDE ZENTIVA 2 mg cp
- REPAGLINIDE ZYDUS 2 mg cp séc

RIBAVIRINE 200 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **REBETOL 200 mg gél (lactose)**
- RIBAVIRINE MYLAN 200 mg gél (lactose)
- RIBAVIRINE TEVA 200 mg gél
- RIBAVIRINE TEVA PHARMA BV 200 mg cp pellic

RIBAVIRINE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **COPEGUS 200 mg cp pellic**
- RIBAVIRINE BIOGARAN 200 mg cp pellic
- RIBAVIRINE IDD 200 mg cp pellic
- RIBAVIRINE MYLAN 200 mg cp pellic
- RIBAVIRINE MYLAN PHARMA 200 mg cp pellic
- RIBAVIRINE ZENTIVA 200 mg cp pellic
- RIBAVOX 200 mg cp pellic

RIBAVIRINE 400 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **COPEGUS 400 mg cp pellic**
- RIBAVIRINE BIOGARAN 400 mg cp pellic
- RIBAVIRINE IDD 400 mg cp pellic
- RIBAVIRINE MYLAN 400 mg cp pellic
- RIBAVIRINE MYLAN PHARMA 400 mg cp pellic
- RIBAVIRINE ZENTIVA 400 mg cp pellic
- RIBAVOX 400 mg cp pellic

RILMENIDINE (DIHYDROGENOPHOSPHATE DE) équivalant à RILMENIDINE 1 mg, voie orale, comprimé

- **HYPERIUM 1 mg cp (lactose)**
- RILMENIDINE ACTAVIS 1 mg cp
- RILMENIDINE ALTER 1 mg cp
- RILMENIDINE ARROW 1 mg cp
- RILMENIDINE BIOGARAN 1 mg cp (lactose)
- RILMENIDINE CRISTERS 1 mg cp
- RILMENIDINE EG 1 mg cp
- RILMENIDINE EVOLUGEN 1 mg cp
- RILMENIDINE IDL 1 mg cp
- RILMENIDINE MYLAN 1 mg cp
- RILMENIDINE RANBAXY 1 mg cp
- RILMENIDINE SANDOZ 1 mg cp
- RILMENIDINE TEVA 1 mg cp
- RILMENIDINE ZENTIVA 1 mg cp
- RILMENIDINE ZYDUS 1 mg cp

RILUZOLE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **RILUTEK 50 mg cp pellic**
- RILUZOLE ARROW 50 mg cp pellic
- RILUZOLE BIOGARAN 50 mg cp pellic
- RILUZOLE EG 50 mg cp pellic
- RILUZOLE MYLAN 50 mg cp pellic
- RILUZOLE OPENING PHARMA 50 mg cp pellic
- RILUZOLE PMCS 50 mg cp pellic
- RILUZOLE SANDOZ 50 mg cp pellic
- RILUZOLE TEVA 50 mg cp pellic
- RILUZOLE ZENTIVA 50 mg cp pellic

RISEDRONATE MONOSODIQUE HEMIPENTAHYDRATE équivalant à RISEDRONATE MONOSODIQUE 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ACTONEL 5 mg cp pellic (lactose)**
- RISEDRONATE EG 5 mg cp pellic (lactose)

RISEDRONATE MONOSODIQUE HEMIPENTAHYDRATE équivalant à RISEDRONATE MONOSODIQUE 30 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ACTONEL 30 mg cp pellic (lactose)**
- RISEDRONATE ZYDUS 30 mg cp pellic (lactose)

RISEDRONATE MONOSODIQUE HEMIPENTAHYDRATE équivalant à RISEDRONATE MONOSODIQUE 35 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ACTONEL 35 mg cp pellic (lactose)**
- RISEDRONATE ALTER 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE ARROW 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE ARROW GENERIQUES 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE BGR 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE BLUEFISH 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE CRISTERS 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE EG 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE EVOLUGEN 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE ISOMED 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE MYLAN 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE MYLAN PHARMA 35 mg cp pellic (polydextrose (glucose + sorbitol))
- RISEDRONATE PHR LAB 35 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- RISEDRONATE RANBAXY 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE RATIOPHARM 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE SANDOZ 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE TEVA 35 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- RISEDRONATE ZENTIVA 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE ZENTIVA LAB 35 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE ZYDUS 35 mg cp pellic (lactose)

RISEDRONATE MONOSODIQUE HEMIPENTAHYDRATE équivalant à RISEDRONATE MONOSODIQUE 75 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ACTONEL 75 mg cp pellic**
- RISEDRONATE ARROW 75 mg cp pellic
- RISEDRONATE BGR 75 mg cp pellic
- RISEDRONATE BIOGARAN 75 mg cp pellic
- RISEDRONATE EG 75 mg cp pellic
- RISEDRONATE MYLAN 75 mg cp pellic (glucose, sorbitol)
- RISEDRONATE PHR LAB 75 mg cp pellic (lactose)
- RISEDRONATE SANDOZ 75 mg cp pellic
- RISEDRONATE TEVA 75 mg cp pellic (lactose)

RISPERIDONE 0,5 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- **RISPERDALORO 0,5 mg cp orodispers (aspartam)**
- RISPERIDONE EG 0,5 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE MYLAN 0,5 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE SANDOZ 0,5 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE TEVA 0,5 mg cp orodispers (aspartam)

RISPERIDONE 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **RISPERDAL 1 mg cp pellic (lactose)**
- RISPERIDONE ALMUS 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ALTER 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ARROW LAB 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE CRISTERS 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE EG 1 mg cp pellic séc (glucose, lactose)
- RISPERIDONE EVOLUGEN 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE MYLAN 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE MYLAN PHARMA 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE OPENING PHARMA 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE RANBAXY 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE SANDOZ 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE TEVA SANTE 1 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ZENTIVA 1 mg cp pellic séc (glucose, lactose)
- RISPERIDONE ZYDUS 1 mg cp pellic séc (lactose)

RISPERIDONE 1 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- **RISPERDALORO 1 mg cp orodispers (aspartam)**
- RISPERIDONE EG 1 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE MYLAN 1 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE SANDOZ 1 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- RISPERIDONE TEVA 1 mg cp orodispers (aspartam)

RISPERIDONE 2 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **RISPERDAL 2 mg cp pellic (lactose)**
- RISPERIDONE ALMUS 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ALTER 2 mg cp pellic (lactose)
- RISPERIDONE ARROW LAB 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE BIOGARAN 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE CRISTERS 2 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- RISPERIDONE EG 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE EVOLUGEN 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE MYLAN 2 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- RISPERIDONE MYLAN PHARMA 2 mg cpr pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- RISPERIDONE OPENING PHARMA 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE RANBAXY 2 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- RISPERIDONE SANDOZ 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE TEVA 2 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- RISPERIDONE TEVA SANTE 2 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ZENTIVA 2 mg cp pellic séc (jaune orangé S (E110), lactose)
- RISPERIDONE ZYDUS 2 mg cp pellic séc (lactose)

RISPERIDONE 2 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- **RISPERDALORO 2 mg cp orodispers (aspartam)**
- RISPERIDONE EG 2 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE MYLAN 2 mg cp orodispers (aspartam)
- RISPERIDONE SANDOZ 2 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- RISPERIDONE TEVA 2 mg cp orodispers

RISPERIDONE 3 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- **RISPERDALORO 3 mg cp orodispers (aspartam)**
- RISPERIDONE MYLAN 3 mg cp orodispers (aspartam, maltodextrine, sorbitol)
- RISPERIDONE SANDOZ 3 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- RISPERIDONE TEVA 3 mg cp orodispers (tartrazine)

RISPERIDONE 4 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **RISPERDAL 4 mg cp pellic (lactose)**
- RISPERIDONE ALMUS 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ALTER 4 mg cp pellic (lactose)
- RISPERIDONE ARROW LAB 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE BIOGARAN 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE CRISTERS 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE EG 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE EVOLUGEN 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE MYLAN 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE MYLAN PHARMA 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE OPENING PHARMA 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE RANBAXY 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE SANDOZ 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE TEVA 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE TEVA SANTE 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ZENTIVA 4 mg cp pellic séc (lactose)
- RISPERIDONE ZYDUS 4 mg cp pellic séc (lactose)

RISPERIDONE 4 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- **RISPERDALORO 4 mg cp orodispers (aspartam)**
- RISPERIDONE MYLAN 4 mg cp orodispers (aspartam, maltodextrine, sorbitol)
- RISPERIDONE SANDOZ 4 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- RISPERIDONE TEVA 4 mg cp orodispers

RISPERIDONE 1 mg/ml, voie orale, solution buvable (TFR)

- **RISPERDAL 1 mg/ml sol buv**
- RISPERIDONE EG 1 mg/ml sol buv
- RISPERIDONE MYLAN 1 mg/ml sol buv
- RISPERIDONE SANDOZ 1 mg/ml sol buv
- RISPERIDONE TEVA SANTE 1 mg/ml sol buv (sorbitol)
- RISPERIDONE ZENTIVA 1 mg/ml sol buv

RIVASTIGMINE (HYDROGENOTARTRATE DE) équivalant à RIVASTIGMINE 1,5 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **EXELON 1,5 mg gél**
- NIMVASTID 1,5 mg cp orodispers (sorbitol)
- NIMVASTID 1,5 mg gél
- RIVASTIGMINE ACTAVIS 1,5 mg gél
- RIVASTIGMINE ARROW 1,5 mg gél
- RIVASTIGMINE BIOGARAN 1,5 mg gél
- RIVASTIGMINE EG 1,5 mg gél (lactose)
- RIVASTIGMINE MYLAN 1,5 mg gél
- RIVASTIGMINE SANDOZ 1,5 mg gél
- RIVASTIGMINE ZYDUS 1,5 mg gél (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)

RIVASTIGMINE (HYDROGENOTARTRATE DE) équivalant à RIVASTIGMINE 3 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **EXELON 3 mg gél**
- NIMVASTID 3 mg cp orodispers (lactose)
- NIMVASTID 3 mg gél
- RIVASTIGMINE ACTAVIS 3 mg gél
- RIVASTIGMINE ARROW 3 mg gél
- RIVASTIGMINE BIOGARAN 3 mg gél
- RIVASTIGMINE EG 3 mg gél (lactose)
- RIVASTIGMINE MYLAN 3 mg gél
- RIVASTIGMINE SANDOZ 3 mg gél
- RIVASTIGMINE ZYDUS 3 mg gél (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)

RIVASTIGMINE (HYDROGENOTARTRATE DE) équivalant à RIVASTIGMINE 4,5 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **EXELON 4,5 mg gél**
- NIMVASTID 4,5 mg cp orodispers (lactose)
- NIMVASTID 4,5 mg gél
- RIVASTIGMINE ACTAVIS 4,5 mg gél
- RIVASTIGMINE ARROW 4,5 mg gél
- RIVASTIGMINE BIOGARAN 4,5 mg gél
- RIVASTIGMINE EG 4,5 mg gél (lactose)
- RIVASTIGMINE MYLAN 4,5 mg gél
- RIVASTIGMINE SANDOZ 4,5 mg gél
- RIVASTIGMINE ZYDUS 4,5 mg gél (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)

RIVASTIGMINE (HYDROGENOTARTRATE DE) équivalant à RIVASTIGMINE 6 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **EXELON 6 mg gél**
- NIMVASTID 6 mg cp orodispers (lactose)
- NIMVASTID 6 mg gél
- RIVASTIGMINE ACTAVIS 6 mg gél
- RIVASTIGMINE ARROW 6 mg gél
- RIVASTIGMINE BIOGARAN 6 mg gél
- RIVASTIGMINE EG 6 mg gél (lactose)
- RIVASTIGMINE MYLAN 6 mg gél
- RIVASTIGMINE SANDOZ 6 mg gél
- RIVASTIGMINE ZYDUS 6 mg gél (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)

RIVASTIGMINE (HYDROGENOTARTRATE DE) équivalant à RIVASTIGMINE 2 mg/ml, voie orale, solution buvable

- **EXELON 2 mg/ml sol buv (acide benzoïque, benzoate de sodium)**
- RIVASTIGMINE SANDOZ 2 mg/ml sol buv (benzoate de sodium)

RIVASTIGMINE 4,6 mg/24 heures, voie transdermique, dispositif transdermique

- ALDEMYL 4,6 mg/24 h disp transderm
- **EXELON 4,6 mg/24 h disp transderm**
- RIVASTIGMINE ARROW 4,6 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE BIOGARAN 4,6 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE EG 4,6 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE MYLAN PHARMA 4,6 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE SANDOZ 4,6 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE TEVA 4,6 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE ZENTIVA 4,6 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE 9,5 mg/24 heures, voie transdermique, dispositif transdermique

- ALDEMYL 9,5 mg/24 h disp transderm
- **EXELON 9,5 mg/24 h disp transderm**
- RIVASTIGMINE ARROW 9,5 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE BIOGARAN 9,5 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE EG 9,5 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE MYLAN PHARMA 9,5 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE SANDOZ 9,5 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE TEVA 9,5 mg/24 h disp transderm
- RIVASTIGMINE ZENTIVA 9,5 mg/24 h disp transderm

RIZATRIPTAN (BENZOATE DE) équivalant à RIZATRIPTAN 5 mg, voie orale, comprimé

- **MAXALT 5 mg cp (lactose)**
- RIZATRIPTAN AUROBINDO 5 mg cp (sorbitol)
- RIZATRIPTAN EG 5 mg cp
- RIZATRIPTAN GLENMARK 5 mg cp (aspartam)
- RIZATRIPTAN TORRENT 5 mg cp (sorbitol)

RIZATRIPTAN (BENZOATE DE) équivalant à RIZATRIPTAN 5 mg, voie orale, lyophilisat oral

- **MAXALTLYO 5 mg lyoph oral (aspartam)**
- RIZALEKOS 5 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN BIOGARAN 5 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN MYLAN 5 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN TORRENT 5 mg cp orodispers (aspartam)

RIZATRIPTAN (BENZOATE DE) équivalant à RIZATRIPTAN 10 mg, voie orale, comprimé

- **MAXALT 10 mg cp (lactose)**
- RIZATRIPTAN ARROW 10 mg cp (sorbitol)
- RIZATRIPTAN ARROW LAB 10 mg cp (sorbitol)
- RIZATRIPTAN EG 10 mg cp
- RIZATRIPTAN GLENMARK 10 mg cp (aspartam)
- RIZATRIPTAN TORRENT 10 mg cp (sorbitol)

RIZATRIPTAN (BENZOATE DE) équivalant à RIZATRIPTAN 10 mg, voie orale, lyophilisat oral

- **MAXALTLYO 10 mg lyoph oral (aspartam)**
- RIZATRIPTAN ARROW LAB 10 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN BIOGARAN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN EG 10 mg cp orodispers
- RIZATRIPTAN MYLAN 10 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN SANDOZ 10 mg cp orodispers (aspartam)
- RIZATRIPTAN TEVA 10 mg cp orodispers (aspartam, lactose)
- RIZATRIPTAN TORRENT 10 mg cp orodispers (aspartam)

ROCURONIUM (BROMURE DE) 10 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (FLACON de 1 ml)

- **ESMERON 10 mg/ml sol inj (sodium)**
- ROCURONIUM HOSPIRA 10 mg/ml sol inj/p perf

ROCURONIUM (BROMURE DE) 10 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (FLACON de 2,5 ml)

- **ESMERON 25 mg/2,5 ml sol inj (AMM abrogée le 09/09/2011)**
- ROCURONIUM B BRAUN 10 mg/ml sol inj[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 0,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe ADARTREL)

- **ADARTREL 0,25 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE OPENING PHARMA 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 0,25 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 0,25 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe REQUIP) (TFR)

- **REQUIP 0,25 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE EG 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 0,25 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ZYDUS 0,25 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 0,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe ADARTREL)

- **ADARTREL 0,50 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE OPENING PHARMA 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 0,50 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 0,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe REQUIP) (TFR)

- **REQUIP 0,50 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE EG 0,5 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 0,50 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ZYDUS 0,50 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe ADARTREL)

- **ADARTREL 1 mg cp pellic (AMM archivée le 05/07/2011)**
- ROPINIROLE ARROW 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE OPENING PHARMA 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 1 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe REQUIP) (TFR)

- **REQUIP 1 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE EG 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN 1 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 1 mg cp pellic (lactose, lécithine de soja)
- ROPINIROLE ZYDUS 1 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 2 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe ADARTREL)

- **ADARTREL 2 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE OPENING PHARMA 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 2 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 2 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe REQUIP) (TFR)

- **REQUIP 2 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE EG 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE TEVA 2 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ZYDUS 2 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 3 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **REQUIP LP 3 mg cp LP (AMM archivée le 07/05/2011)**
- ROPINIROLE STADA LP 3 mg cp LP (jaune orangé S (E110), lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **REQUIP 5 mg cp pellic (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW 5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 5 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE EG 5 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE OPENING PHARMA 5 mg cp pellic (lactose)
- ROPINIROLE ZYDUS 5 mg cp pellic (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 2 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée (TFR)

- **REQUIP LP 2 mg cp LP (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW LP 2 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE BIOGARAN LP 2 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE EG LP 2 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE KRKA LP 2 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN PHARMA LP 2 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE SANDOZ LP 2 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE STADA LP 2 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE TEVA LP 2 mg cp LP (huile de ricin, lactose)
- ROPINIROLE ZENTIVA LP 2 mg cp pellic LP (lactose)

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 4 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée (TFR)

- **REQUIP LP 4 mg cp LP (jaune orangé S (E110), lactose)**
- ROPINIROLE ARROW LP 4 mg cp pellic LP (jaune orangé S (E110))
- ROPINIROLE BIOGARAN LP 4 mg cp pellic LP (jaune orangé S (E110))
- ROPINIROLE EG LP 4 mg cp pellic LP (jaune orangé S (E110))
- ROPINIROLE KRKA LP 4 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN PHARMA LP 4 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE SANDOZ LP 4 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE STADA LP 4 mg cp LP (jaune orangé S (E110))
- ROPINIROLE TEVA LP 4 mg cp LP (huile de ricin, lactose)
- ROPINIROLE ZENTIVA LP 4 mg cp pellic LP (jaune orangé S (E110))

ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à ROPINIROLE 8 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée (TFR)

- **REQUIP LP 8 mg cp LP (lactose)**
- ROPINIROLE ARROW LP 8 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE BIOGARAN LP 8 mg cp pellic LP
- ROPINIROLE EG LP 8 mg cp pellic LP
- ROPINIROLE KRKA LP 8 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE MYLAN PHARMA LP 8 mg cp LP (lactose)
- ROPINIROLE SANDOZ LP 8 mg cp pellic LP (lactose)
- ROPINIROLE STADA LP 8 mg cp LP
- ROPINIROLE TEVA LP 8 mg cp LP (huile de ricin, lactose)
- ROPINIROLE ZENTIVA LP 8 mg cp pellic LP

ROPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 2 mg/ml, voie péridurale ou périneurale, solution injectable en poche

- **NAROPEINE 2 mg/ml sol inj en poche (sodium)**
- ROPIVACAINE KABI 2 mg/ml sol p perf en poche (sodium)
- ROPIVACAINE MYLAN 2 mg/ml sol p perf en poche (sodium)
- ROPIVACAINE PHARMATHEN 2 mg/ml sol p perf en poche (potassium, sodium)
- ROPIVACAINE RENAUDIN 2 mg/ml sol p perf en poche (sodium)

ROPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 2 mg/ml, voie péridurale ou périneurale, solution injectable en ampoule

- **NAROPEINE 2 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)**
- ROPIVACAINE B BRAUN 2 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE KABI 2 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE MYLAN 2 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE PHARMATHEN 2 mg/ml sol inj en ampoule (potassium, sodium)

ROPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg/ml, voie intrathécale, solution injectable

- **NAROPEINE 5 mg/ml sol inj (sodium)**
- ROPIVACAINE KABI 5 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)

ROPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 7,5 mg/ml, voie péridurale ou périneurale, solution injectable en ampoule

- **NAROPEINE 7,5 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)**
- ROPIVACAINE B BRAUN 7,5 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE KABI 7,5 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE MYLAN 7,5 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE PHARMATHEN 7,5 mg/ml sol inj en ampoule (potassium, sodium)

ROPIVACAINE (CHLORHYDRATE DE) 10 mg/ml, voie péridurale ou périneurale, solution injectable en ampoule

- **NAROPEINE 10 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)**
- ROPIVACAINE B BRAUN 10 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE KABI 10 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE MYLAN 10 mg/ml sol inj en ampoule (sodium)
- ROPIVACAINE PHARMATHEN 10 mg/ml sol inj en ampoule (potassium, sodium)

ROSUVASTATINE CALCIQUE équivalant à ROSUVASTATINE 5 mg - ROSUVASTATINE ZINCIQUE équivalant à ROSUVASTATINE 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CRESTOR 5 mg cp pellic (lactose)**
- ROSUVASTATINE ACCORD 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALMUS 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALMUS 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALTER 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ARROW 5 mg cp pellic (lactose, jaune orangé s (E110), rouge allura ac (E129))
- ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE EG 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE EVOLUGEN 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE MACLEODS 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE MYLAN 5 mg cp pellic (lactose, rouge allura ac (E129))
- ROSUVASTATINE SANDOZ 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE UNIVERSAL FARMA 5 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ZENTIVA 5 mg cp pellic (lactose)

ROSUVASTATINE CALCIQUE équivalant à ROSUVASTATINE 10 mg - ROSUVASTATINE ZINCIQUE équivalant à ROSUVASTATINE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CRESTOR 10 mg cp pellic (lactose)**
- ROSUVASTATINE ACCORD 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALMUS 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALMUS 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALTER 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ARROW 10 mg cp pellic (jaune orangé s (E110), lactose, rouge allura ac (E129))
- ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE EG 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE EVOLUGEN 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE MACLEODS 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose, rouge allura ac (E129))
- ROSUVASTATINE SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE UNIVERSAL FARMA 10 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ZENTIVA 10 mg cp pellic (lactose)

ROSUVASTATINE CALCIQUE équivalant à ROSUVASTATINE 20 mg - ROSUVASTATINE ZINCIQUE équivalant à ROSUVASTATINE 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CRESTOR 20 mg cp pellic (lactose)**
- ROSUVASTATINE ACCORD 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALMUS 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ALMUS 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ARROW 20 mg cp pellic (jaune orangé s (E110), lactose, rouge allura ac (E129))
- ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE EG 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE MACLEODS 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE MYLAN 20 mg cp pellic (lactose, rouge allura ac (E129))
- ROSUVASTATINE SANDOZ 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE TEVA 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE UNIVERSAL FARMA 20 mg cp pellic (lactose)
- ROSUVASTATINE ZENTIVA 20 mg cp pellic (lactose)

ROXITHROMYCINE 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **CLARAMID 100 mg cp pellic Enf (AMM archivée le 16/12/2015)**
- ROXITHROMYCINE MYLAN 100 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE TEVA 100 mg cp pellic (glucose)
- **RULID 100 mg cp pellic (glucose)**

ROXITHROMYCINE 150 mg, voie orale, comprimé pelliculé ou enrobé

- **CLARAMID 150 mg cp pellic (AMM archivée le 30/11/2016)**
- ROXITHROMYCINE ARROW 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE BIOGARAN 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE EG 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE MYLAN 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE RANBAXY 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE SANDOZ 150 mg cp pellic séc (lactose)
- ROXITHROMYCINE TEVA 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE ZENTIVA 150 mg cp pellic (glucose)
- ROXITHROMYCINE ZYDUS 150 mg cp pellic (glucose)
- **RULID 150 mg cp enr (glucose)**

RUPATADINE (FUMARATE DE) équivalant à RUPATADINE 10 mg, voie orale, comprimé

- CARUPI 10 mg cp (lactose)
- MURTIPA 10 mg cp (lactose)
- RUPATADINE ARROW 10 mg cp (lactose)
- RUPATADINE BIOGARAN 10 mg cp (lactose)
- RUPATADINE BOUCHARA-RECORDATI 10 mg cp (lactose)
- RUPATADINE EG 10 mg cp (lactose)
- RUPATADINE MYLAN 10 mg cp (lactose)
- **WYSTAMM 10 mg cp (lactose)**

SALBUTAMOL (SULFATE DE) équivalant à SALBUTAMOL 2,5 mg, voie inhalée, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (TFR)

- SALBUTAMOL ARROW 2,5 mg/2,5 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- SALBUTAMOL TEVA 2,5 mg/2,5 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- **VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose**

SALBUTAMOL (SULFATE DE) équivalant à SALBUTAMOL 5 mg, voie inhalée, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (TFR)

- SALBUTAMOL ARROW 5 mg/2,5 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- SALBUTAMOL TEVA 5 mg/2,5 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- **VENTOLINE 5 mg/2,5 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose**

SALBUTAMOL (SULFATE DE) équivalant à SALBUTAMOL 0,5 mg/1 ml, voie sous-cutanée, solution injectable en ampoule

- **VENTOLINE 0,5 mg/1 ml sol inj SC**

SALBUTAMOL (SULFATE DE) équivalant à SALBUTAMOL 5 mg, voie intraveineuse, solution pour perfusion en ampoule

- **SALBUMOL FORT 5 mg/5 ml sol p perf en ampoule**
- SALBUTAMOL MYLAN 5 mg/5 ml sol p perf (sodium)
- SALBUTAMOL RENAUDIN 5 mg/5 ml sol inj (sodium)

SELEGILINE (CHLORHYDRATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **DEPRENYL 5 mg cp séc**
- SELEGILINE CRISTERS 5 mg cp séc
- SELEGILINE MYLAN 5 mg cp (lactose)

SERTRALINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à SERTRALINE 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- SERTRALINE PFIZER 25 mg cp pellic séc
- **ZOLOFT 25 mg cp pellic (AMM archivée le 01/07/2015)**

SERTRALINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à SERTRALINE 25 mg, voie orale, gélule

- SERTRALINE ARROW 25 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE ARROW LAB 25 mg gél (jaune orangé s (E110), lactose)
- SERTRALINE BIOGARAN 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE CRISTERS 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE EG 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE MYLAN 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE PFIZER 25 mg cp pellic séc
- SERTRALINE PFIZER 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE PHR LAB 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE RANBAXY 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE SANDOZ 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE TEVA 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE ZENTIVA 25 mg gél (lactose)
- SERTRALINE ZYDUS FRANCE 25 mg gél (lactose)
- **ZOLOFT 25 mg gél (lactose)**

SERTRALINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à SERTRALINE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- SERTRALINE PFIZER 50 mg cp pellic séc
- **ZOLOFT 50 mg cp pellic séc (AMM archivée le 01/07/2015)**

SERTRALINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à SERTRALINE 50 mg, voie orale, gélule

- SERTRALINE ALMUS 50 mg gél (lactose)
- SERTRALINE ALTER 50 mg gél (lactose)
- SERTRALINE ARROW 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE ARROW LAB 50 mg gél (jaune orangé s (E110), lactose)
- SERTRALINE AUROBINDO 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE BIOGARAN 50 mg gél (lactose)
- SERTRALINE CRISTERS 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE EG 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose, lécithine de soja)
- SERTRALINE EVOLUGEN 50 mg gél (lactose)
- SERTRALINE ISOMED 50 mg cp pellic (lactose)
- SERTRALINE MYLAN 50 mg gél (lactose, lécithine de soja)
- SERTRALINE PFIZER 50 mg cp pellic séc
- SERTRALINE PFIZER 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE PHR LAB 50 mg gél (lactose)
- SERTRALINE RANBAXY 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose, lécithine de soja)
- SERTRALINE RPG 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE SANDOZ 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose, lécithine de soja)
- SERTRALINE TEVA 50 mg gél (lactose, lécithine de soja)
- SERTRALINE ZENTIVA 50 mg gél (lactose, lécithine de soja)
- SERTRALINE ZYDUS 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- SERTRALINE ZYDUS FRANCE 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose, lécithine de soja)
- **ZOLOFT 50 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)**

SEVELAMER (CARBONATE DE) 800 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **RENVELA 800 mg cp pellic**
- SEVELAMER CARBONATE GENTHON 800 mg cp pellic (lactose)
- SEVELAMER CARBONATE MYLAN PHARMA 800 mg cp pellic (lactose)
- SEVELAMER CARBONATE SANDOZ 800 mg cp pellic (lactose)
- SEVELAMER CARBONATE TEVA 800 mg cp pellic (lactose)
- SEVELAMER CARBONATE ZENTIVA 800 mg cp pellic

SEVELAMER (CARBONATE DE) 2,4 g, voie orale, poudre pour suspension buvable

- **RENVELA 2,4 g pdre p susp buv**
- SEVELAMER CARBONATE ARROW 2,4 g pdre p susp buv

SEVOFLURANE 100 ml/100 ml, voie inhalée, liquide pour inhalation par vapeur

- SEVOFLURANE BAXTER 1 ml/ml liq p inhal p vapeur
- **SEVORANE liq p inhal p vapeur**

SILDENAFIL (CITRATE DE) équivalant à SILDENAFIL 20 mg, voie orale, gélule

- MYSILDECARD 20 mg cp pellic
- **REVATIO 20 mg cp pellic (lactose)**

SILDENAFIL (CITRATE DE) équivalant à SILDENAFIL 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- SILDENAFIL ACCORD 25 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ACTAVIS 25 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ARROW LAB 25 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL GENEVRIER 25 mg film orodispers
- SILDENAFIL MYLAN 25 mg cp pellic
- SILDENAFIL SANDOZ 25 mg cp
- SILDENAFIL TEVA 25 mg cp pellic
- SILDENAFIL TORRENT 25 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ZENTIVA 25 mg cp pellic (lactose)
- **VIAGRA 25 mg cp pellic (lactose)**
- VIZARSIN 25 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- VIZARSIN 25 mg cp pellic (lactose)

SILDENAFIL (CITRATE DE) équivalant à SILDENAFIL 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CETINOR 50 mg cp pellic
- SILDENAFIL ACCORD 50 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ACTAVIS 50 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ARROW LAB 50 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL BIOGARAN 50 mg cp pellic
- SILDENAFIL CRISTERS 50 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL EG 50 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de rouge cochenille, lécithine de soja, maltodextrine)
- SILDENAFIL GENEVRIER 50 mg film orodispers
- SILDENAFIL MYLAN 50 mg cp pellic
- SILDENAFIL PFIZER 50 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL RANBAXY 50 mg cp pellic (laque aluminique de rouge cochenille)
- SILDENAFIL SANDOZ 50 mg cp
- SILDENAFIL TEVA 50 mg cp pellic
- SILDENAFIL TORRENT 50 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ZENTIVA 50 mg cp pellic (lactose)
- **VIAGRA 50 mg cp pellic (lactose)**
- VIZARSIN 50 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- VIZARSIN 50 mg cp pellic (lactose)

SILDENAFIL (CITRATE DE) équivalant à SILDENAFIL 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- CETINOR 100 mg cp pellic
- SILDENAFIL ACCORD 100 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ACTAVIS 100 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ARROW LAB 100 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL BIOGARAN 100 mg cp pellic
- SILDENAFIL CRISTERS 100 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL EG 100 mg cp pellic (lactose, laque aluminique de rouge cochenille, lécithine de soja, maltodextrine)
- SILDENAFIL GENEVRIER 100 mg film orodispers
- SILDENAFIL MYLAN 100 mg cp pellic
- SILDENAFIL PFIZER 100 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL RANBAXY 100 mg cp pellic (laque aluminique de rouge cochenille)
- SILDENAFIL SANDOZ 100 mg cp
- SILDENAFIL TEVA 100 mg cp pellic
- SILDENAFIL TORRENT 100 mg cp pellic (lactose)
- SILDENAFIL ZENTIVA 100 mg cp pellic (lactose)
- **VIAGRA 100 mg cp pellic (lactose)**
- VIZARSIN 100 mg cp orodispers (aspartam, sorbitol)
- VIZARSIN 100 mg cp pellic (lactose)

SIMVASTATINE 5 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **LODALES 5 mg cp enr (AMM archivée le 07/05/2011)**
- SIMVASTATINE RATIO 5 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA PHARMA 5 mg cp pellic (lactose)
- **ZOCOR 5 mg cp pellic (AMM abrogée le 05/04/2017)**

SIMVASTATINE 10 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **LODALES 10 mg cp enr (AMM abrogée le 29/10/2010)**
- SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ALMUS 10 mg cp pellic (glucose, lactose, sorbitol)
- SIMVASTATINE ARROW LAB 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE EG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ISOMED 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE PHR LAB 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE RATIO 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE RATIOPHARM 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE REF 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE RPG 10 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA PHARMA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ZENTIVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- **ZOCOR 10 mg cp enr (AMM abrogée le 25/02/2009)**

SIMVASTATINE 20 mg, voie orale, comprimé enrobé ou pelliculé sécable

- **LODALES 20 mg cp pellic (AMM abrogée le 04/11/2014)**
- SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 20 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ALMUS 20 mg cp pellic (glucose, jaune orangé S (E110), lactose, sorbitol)
- SIMVASTATINE ALTER 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ARROW 20 mg cp pellic séc (glucose, jaune orangé S (E110), lactose, sorbitol)
- SIMVASTATINE ARROW LAB 20 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE BIOGARAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE CRISTERS 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE EG 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE EVOLUGEN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE GERDA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ISOMED 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE MYLAN 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE PHR LAB 20 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE RATIO 10 mg cp pellic[a] (lactose)
- SIMVASTATINE RATIO 20 mg cp pellic[a] (lactose)
- SIMVASTATINE ROSEMONT 20 mg/5 ml susp buv (parahydroxybenzoate d'éthyle, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- SIMVASTATINE RPG 20 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE SANDOZ 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA 10 mg cp pellic séc[b] (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA 20 mg cp pellic séc[b] (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA PHARMA 10 mg cp pellic séc[c] (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA PHARMA 20 mg cp pellic séc[c] (lactose)
- SIMVASTATINE ZENTIVA 20 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg cp pellic séc (lactose)
- **ZOCOR 20 mg cp pellic séc (lactose)**

a) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de la spécialité SIMVASTATINE RATIO 20 mg, la spécialité SIMVASTATINE RATIO 10 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de SIMVASTATINE TEVA RATIO 10 mg correspond à un demi-comprimé de ZOCOR/LODALES 20 mg.

b) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de la spécialité SIMVASTATINE TEVA 20 mg, la spécialité SIMVASTATINE TEVA 10 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de SIMVASTATINE TEVA 10 mg correspond à un demi-comprimé de ZOCOR/LODALES 20 mg.

c) AVERTISSEMENT : en l'absence de sécabilité de la spécialité SIMVASTATINE TEVA PHARMA 20 mg, la spécialité SIMVASTATINE TEVA PHARMA 10 mg, comprimé pelliculé peut être nécessaire pour obtenir la posologie prescrite. Un comprimé de SIMVASTATINE TEVA PHARMA 10 mg correspond à un demi-comprimé de ZOCOR/LODALES 20 mg. Excipient à effet notoire : LACTOSE

SIMVASTATINE 40 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **LODALES 40 mg cp pellic (lactose)**
- SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ALMUS 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ALTER 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ARROW 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ARROW LAB 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE BIOGARAN 40 mg cp pellic (amidon de maïs, lactose)
- SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE CRISTERS 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE EG 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE EVOLUGEN 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE GERDA 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ISOMED 40 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE MYLAN 40 mg cp pellic (glucose, lactose, sorbitol)
- SIMVASTATINE PHR LAB 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE RATIO 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE ROSEMONT 40 mg/5 ml susp buv (parahydroxybenzoate d'éthyle, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- SIMVASTATINE RPG 40 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE SANDOZ 40 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA 40 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA PHARMA 40 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ZENTIVA 40 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg cp pellic (lactose)
- **ZOCOR 40 mg cp pellic (lactose)**

SIMVASTATINE 80 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **LODALES 80 mg cp pellic (AMM abrogée le 29/10/2010)**
- SIMVASTATINE RATIO 80 mg cp pellic (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA 80 mg cp pellic séc (lactose)
- SIMVASTATINE TEVA PHARMA 80 mg cp pellic séc (lactose)
- **ZOCOR 80 mg cp pellic (AMM abrogée le 25/02/2009)**

SODIUM (FUSIDATE) 2 %, voie cutanée, pommade

- **FUCIDINE 2 % pom (alcool cétylique, butylhydroxytoluène, lanoline)**
- FUSIDATE DE SODIUM PIERRE FABRE 2 % pom (graisse de laine)

SODIUM (FUSIDATE DE) 250 mg , voie orale, comprimé pelliculé

- **FUCIDINE 250 mg cp pellic (lactose, sodium)**
- FUSIDATE DE SODIUM MYLAN 250 mg cp pellic (lactose)

SOLIFENACINE (SUCCINATE DE) 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- SOLIFENACINE ALTISO 5 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE ARROW 5 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE BESINS 5 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE BIOGARAN 5 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE MITHRA 5 mg cp pellic (lactose)
- **VESICARE 5 mg cp pellic (lactose)**

SOLIFENACINE (SUCCINATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- SOLIFENACINE ALTISO 10 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE ARROW 10 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE BESINS 10 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- SOLIFENACINE MITHRA 10 mg cp pellic (lactose)
- **VESICARE 10 mg cp pellic (lactose)**

SOTALOL (CHLORHYDRATE DE) 80 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **SOTALEX 80 mg cp séc (lactose)**
- SOTALOL ALMUS 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL ARROW 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL BIOGARAN 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL CRISTERS 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL EG 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL MYLAN 80 mg cp séc
- SOTALOL RANBAXY 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL SANDOZ 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL TEVA 80 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL ZENTIVA 80 mg cp séc (lactose)

SOTALOL (CHLORHYDRATE DE) 160 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **SOTALEX 160 mg cp séc (lactose)**
- SOTALOL ARROW 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL BIOGARAN 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL CRISTERS 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL EG 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL MYLAN 160 mg cp séc
- SOTALOL RANBAXY 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL SANDOZ 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL TEVA 160 mg cp séc (lactose)
- SOTALOL ZENTIVA 160 mg cp séc (lactose)

SPIRAMYCINE 3 MUI, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **ROVAMYCINE 3 MUI cp pellic**
- SPIRAMYCINE BIOGARAN 3 MUI cp pellic
- SPIRAMYCINE CRISTERS 3 MUI cp pellic
- SPIRAMYCINE EG 3 MUI cp pellic
- SPIRAMYCINE MYLAN 3 MUI cp pellic
- SPIRAMYCINE SANDOZ 3 MUI cp pellic
- SPIRAMYCINE TEVA 3 MUI cp pellic

SPIRAMYCINE 0,75 MUI + MÉTRONIDAZOLE 125 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **RODOGYL cp pellic (sorbitol)**
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE ARROW 750 000 UI/125 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE BIOGARAN 750 000 UI/125 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE CRISTERS 750 000 UI/125 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE EG 750 000 UI/125 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE MG PHARMA 750 000 UI/125 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE MYLAN 750 000 UI/125 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE TEVA 750 000 UI/125 mg cp pellic

SPIRAMYCINE 1,5 MUI + MÉTRONIDAZOLE 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- BI MISSILOR 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- **BIRODOGYL cp pellic (sorbitol)**
- SPIRAMYCINE METRONIDAZOLE GERDA 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE ALMUS 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE ARROW 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE BIOGARAN 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE CRISTERS 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE EG 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE MYLAN 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE RANBAXY 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE SANDOZ 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE TEVA 1,5 MUI/250 mg cp pellic
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE ZENTIVA 1,5 MUI/250 mg cp pellic (sorbitol)
- SPIRAMYCINE/METRONIDAZOLE ZYDUS 1,5 MUI/250 mg cp pellic

SPIRONOLACTONE 25 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ALDACTONE 25 mg cp séc (lactose)**
- SPIRONOLACTONE ARROW 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE BIOGARAN 25 mg cp séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE CRISTERS 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE EG 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE PFIZER 25 mg cp séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE SANDOZ 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE TEVA 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ZENTIVA 25 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ZYDUS 25 mg cp pellic séc (lactose)

SPIRONOLACTONE 50 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **ALDACTONE 50 mg cp séc (lactose)**
- SPIRONOLACTONE ARROW 50 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ARROW LAB 50 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE BIOGARAN 50 mg cp séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE CRISTERS 50 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE EG 50 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE MYLAN 50 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE PFIZER 50 mg cp séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE RPG 50 mg cp (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE SANDOZ 50 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE TEVA 50 mg cp pellic séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ZENTIVA 50 mg cp séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ZYDUS 50 mg cp pellic séc (lactose)

SPIRONOLACTONE 75 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **ALDACTONE 75 mg cp séc (lactose)**
- SPIRONOLACTONE ARROW 75 mg cp pellic séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ARROW LAB 75 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE BIOGARAN 75 mg cp séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE CRISTERS 75 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE EG 75 mg cp pellic séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE MYLAN 75 mg cp pellic (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE PFIZER 75 mg cp (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE RPG 75 mg cp (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE SANDOZ 75 mg cp pellic séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE TEVA 75 mg cp pellic séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ZENTIVA 75 mg cp séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ZYDUS 75 mg cp pellic séc (lactose)

SPIRONOLACTONE 25 mg + ALTIZIDE 15 mg, voie orale, comprimé sécable

- **ALDACTAZINE cp séc (lactose, potassium)**
- ALTIZIDE SPIRONOLACTONE RPG cp (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE ARROW 25 mg/15 mg cp pellic séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE BIOGARAN 25 mg/15 mg cp séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE EG 25 mg/15 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE MYLAN 25 mg/15 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE PFIZER cp séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE SANDOZ 25 mg/15 mg cp séc (lactose, potassium)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE TEVA 25 mg/15 mg cp pellic séc (lactose)
- SPIRONOLACTONE ALTIZIDE ZENTIVA 25 mg/15 mg cp séc (lactose, potassium)

SUCRALFATE 1 g, voie orale, comprimé

- KEAL 1 g cp séc
- **ULCAR 1 g cp**

SUCRALFATE 1 g, voie orale, suspension buvable en sachet

- KEAL 1 g susp buv (sorbitol)
- **ULCAR 1 g susp buv en sachet (glycérol)**

SUFENTANIL (CITRATE DE) équivalant à SUFENTANIL 10 µg/2 ml, voie intraveineuse ou péridurale, solution injectable (AMPOULE DE 2 ml)

- **SUFENTA 10 µg/2 ml sol inj IV et péridurale (sodium)**
- SUFENTANIL EUROCEPT 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a] (sodium)
- SUFENTANIL MYLAN 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]
- SUFENTANIL PANPHARMA 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]
- SUFENTANIL RENAUDIN 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]

a) AVERTISSEMENT : Seules les présentations en ampoule de 2 ml sont concernées.

SUFENTANIL (CITRATE DE) équivalant à SUFENTANIL 50 µg/1 ml, voie intraveineuse ou péridurale, solution injectable (AMPOULE DE 1 ml)

- **SUFENTA 50 µg/ml sol inj IV et péridurale (AMM abrogée le 05/06/2009)**
- SUFENTANIL EUROCEPT 50 µg/ml sol inj IV/péridurale[a] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : Seules les présentations en ampoule de 1 ml sont concernées.

SUFENTANIL (CITRATE DE) équivalant à SUFENTANIL 50 µg/10 ml, voie intraveineuse ou péridurale, solution injectable (AMPOULE DE 10 ml)

- **SUFENTA 50 µg/10 ml sol inj IV et péridurale (sodium)**
- SUFENTANIL EUROCEPT 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a] (sodium)
- SUFENTANIL MYLAN 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]
- SUFENTANIL PANPHARMA 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]
- SUFENTANIL RENAUDIN 5 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]

a) AVERTISSEMENT : Seules les présentations en ampoule de 10 ml sont concernées.

SUFENTANIL (CITRATE DE) équivalant à SUFENTANIL 250 µg/5 ml, voie intraveineuse ou péridurale, solution injectable (AMPOULE DE 5 ml)

- **SUFENTA 250 µg/5 ml sol inj en ampoule IV et péridurale (sodium)**
- SUFENTANIL EUROCEPT 50 µg/ml sol inj IV/péridurale[a] (sodium)
- SUFENTANIL MYLAN 50 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]
- SUFENTANIL PANPHARMA 50 µg/ml sol inj IV et péridurale[a]
- SUFENTANIL RENAUDIN 50 µg/ml sol inj IV/péridurale[a]

a) AVERTISSEMENT : Seules les présentations en ampoule de 5 ml sont concernées.

SULFAMETHOXAZOLE 800 mg + TRIMETHOPRIME 160 mg, voie orale, comprimé

- **BACTRIM FORTE cp**
- COTRIMOXAZOLE TEVA 800 mg/160 mg cp

SULPIRIDE 50 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **DOGMATIL 50 mg gél (lactose)**
- SULPIRIDE MYLAN 50 mg gél
- SULPIRIDE SANDOZ 50 mg gél (lactose)
- SULPIRIDE TEVA 50 mg gél (lactose)
- SULPIRIDE ZENTIVA 50 mg gél (lactose)

SULPIRIDE 200 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **DOGMATIL 200 mg cp séc (lactose)**
- SULPIRIDE MYLAN 200 mg cp séc
- SULPIRIDE TEVA 200 mg cp séc (lactose)
- SULPIRIDE ZENTIVA 200 mg cp séc (lactose)

SULPIRIDE 0,5 g/100 ml SANS SUCRE, voie orale, solution buvable (TFR)

- **DOGMATIL 0,5 g/100 ml sol buv sans sucre édulcorée au cyclamate de sodium (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium)**

SUMATRIPTAN (SUCCINATE DE) équivalant à SUMATRIPTAN 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **IMIGRANE 50 mg cp pellic**
- SUMATRIPTAN TEVA 50 mg cp pellic séc (lactose)

SUMATRIPTAN (SUCCINATE DE) équivalant à SUMATRIPTAN 6 mg/0,5 ml, voie sous-cutanée, solution injectable en seringue préremplie

- **IMIGRANE 6 mg/0,5 ml sol inj (sodium)**
- **IMIJECT 6 mg/0,5 ml sol inj (sodium)**
- SUMATRIPTAN SUN 6 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie SC

TADALAFIL 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CIALIS 2,5 mg cp pellic (lactose)**
- NANDIKTOR 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ACCORD 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL BIOGARAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL EG 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL KRKA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL LILLY 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL SANDOZ 2,5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL TEVA 2,5 mg cp pellic (lactose)

TADALAFIL 5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CIALIS 5 mg cp pellic (lactose)**
- NANDIKTOR 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ACCORD 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL BIOGARAN 5 mg cp pellic (lactose)

- TADALAFIL EG 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL KRKA 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL LILLY 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL MYLAN 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL SANDOZ 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL TEVA 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL WELDING 5 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ZYDUS 5 mg cp pellic (lactose)

TADALAFIL 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **CIALIS 10 mg cp pellic (lactose)**
- NANDIKTOR 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ACCORD 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL BIOGARAN 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL EG 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL KRKA 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL LILLY 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL MYLAN 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL TEVA 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL WELDING 10 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ZYDUS 10 mg cp pellic (lactose)

TADALAFIL 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe ADCIRCA)

- **ADCIRCA 20 mg cp pellic (lactose)**
- TALMANCO 20 mg cp pellic (lactose)

TADALAFIL 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé (Groupe CIALIS)

- **CIALIS 20 mg cp pellic (lactose)**
- NANDIKTOR 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ACCORD 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL BIOGARAN 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL EG 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL KRKA 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL LILLY 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL MYLAN 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL SANDOZ 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL TEVA 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL WELDING 20 mg cp pellic (lactose)
- TADALAFIL ZYDUS 20 mg cp pellic (lactose)

TAMOXIFENE (CITRATE DE) équivalant à TAMOXIFENE 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **NOLVADEX 10 mg cp pellic (lactose)**
- TAMOXIFENE BIOGARAN 10 mg cp (lactose)
- TAMOXIFENE EG 10 mg cp (lactose)
- TAMOXIFENE MYLAN 10 mg cp
- TAMOXIFENE SANDOZ 10 mg cp pellic (lactose)
- TAMOXIFENE TEVA 10 mg cp pellic (lactose)

TAMOXIFENE (CITRATE DE) équivalant à TAMOXIFENE 20 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **NOLVADEX 20 mg cp enr (lactose)**
- TAMOXIFENE ARROW 20 mg cp (lactose)
- TAMOXIFENE BIOGARAN 20 mg cp (lactose)
- TAMOXIFENE EG 20 mg cp (lactose)
- TAMOXIFENE MYLAN 20 mg cp
- TAMOXIFENE SANDOZ 20 mg cp pellic (lactose)
- TAMOXIFENE TEVA 20 mg cp pellic (lactose)
- TAMOXIFENE ZYDUS 20 mg cp pellic (lactose)

TAMSULOSINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à TAMSULOSINE 0,4 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération prolongée

- **MECIR LP 0,4 mg cp pellic LP**
- **OMEXEL LP 0,4 mg cp pellic LP**
- TAMSULOSINE BIOGARAN LP 0,4 mg cp LP[(a)]
- TAMSULOSINE EG LP 0,4 mg cp LP
- TAMSULOSINE MYLAN LP 0,4 mg cp LP[(a)]
- TAMSULOSINE SANDOZ LP 0,4 mg cp pellic LP (lactose)
- TAMSULOSINE TEVA LP 0,4 mg cp pellic LP
- TAMSULOSINE ZENTIVA LP 0,4 mg cp LP

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

TAMSULOSINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à TAMSULOSINE 0,4 mg, voie orale, microgranules à libération prolongée en gélule

- **JOSIR LP 0,4 mg gél (µgle LP)**
- **OMIX LP 0,4 mg gél (µgle LP)**
- TAMSULOSINE ALMUS LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE ARROW LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE BIOGARAN LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE EG LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE MYLAN LP 0,4 mg gél LP (lécithine de soja)
- TAMSULOSINE RANBAXY LP 0,4 mg gél LP (azorubine (E122), jaune orangé S (E110), rouge cochenille A (E124))
- TAMSULOSINE RATIOPHARM LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE SANDOZ LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE TEVA LP 0,4 mg gél LP (lécithine de soja)
- TAMSULOSINE ZENTIVA LP 0,4 mg gél LP
- TAMSULOSINE ZYDUS FRANCE LP 0,4 mg gél LP

TELMISARTAN 20 mg, voie orale, comprimé

- **MICARDIS 20 mg cp (sorbitol)**
- MIRPRESOC 20 mg cp
- **PRITOR 20 mg cp (sorbitol)**
- TELMISARTAN ACTAVIS 20 mg cp
- TELMISARTAN ALTER 20 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN APS ALSTER PHARMA SERVICE 20 mg cp
- TELMISARTAN MYLAN 20 mg cp
- TELMISARTAN RATIOPHARM 20 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN SANDOZ 20 mg cp (lactose)
- TELMISARTAN TEVA 20 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN TEVA SANTE 20 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN ZENTIVA 20 mg cp (sorbitol)
- TOLURA 20 mg cp (lactose, sorbitol)
- ZANACODAR 20 mg cp

TELMISARTAN 40 mg, voie orale, comprimé

- **MICARDIS 40 mg cp (sorbitol)**
- MIRPRESOC 40 mg cp
- **PRITOR 40 mg cp (sorbitol)**
- TELMISARTAN ACTAVIS 40 mg cp
- TELMISARTAN ALTER 40 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN APS ALSTER PHARMA SERVICE 40 mg cp
- TELMISARTAN BIOGARAN 40 mg cp
- TELMISARTAN CRISTERS 40 mg cp
- TELMISARTAN EG 40 mg cp pellic (lactose)
- TELMISARTAN MYLAN 40 mg cp
- TELMISARTAN RANBAXY 40 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN RATIOPHARM 40 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN SANDOZ 40 mg cp (lactose)
- TELMISARTAN TEVA 40 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN TEVA SANTE 40 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN ZENTIVA 40 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN ZYDUS 40 mg cp (lactose, sorbitol)
- TOLURA 40 mg cp (lactose, sorbitol)
- ZANACODAR 40 mg cp

TELMISARTAN 80 mg, voie orale, comprimé

- **MICARDIS 80 mg cp (sorbitol)**
- MIRPRESOC 80 mg cp
- **PRITOR 80 mg cp (sorbitol)**
- TELMISARTAN ACTAVIS 80 mg cp
- TELMISARTAN ALTER 80 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN APS ALSTER PHARMA SERVICE 80 mg cp
- TELMISARTAN BIOGARAN 80 mg cp
- TELMISARTAN CRISTERS 80 mg cp
- TELMISARTAN EG 80 mg cp pellic (lactose)
- TELMISARTAN MYLAN 80 mg cp
- TELMISARTAN RANBAXY 80 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN RATIOPHARM 80 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN SANDOZ 80 mg cp (lactose)
- TELMISARTAN TEVA 80 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN TEVA SANTE 80 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN ZENTIVA 80 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN ZYDUS 80 mg cp (lactose, sorbitol)
- TOLURA 80 mg cp (lactose, sorbitol)
- ZANACODAR 80 mg cp

TELMISARTAN 40 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- MARESSI 40 mg/12,5 mg cp
- **MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)**
- **PRITORPLUS 40 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)**
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE APS ALSTER PHARMA SERVICE 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CHEMO IBERICA 40 mg/12,5 mg cp (lactose)
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 40 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 40 mg/12,5 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 40 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)
- TOLUCOMBI 40 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)

TELMISARTAN 80 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé

- MARESSI 80 mg/12,5 mg cp
- **MICARDISPLUS 80 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)**
- **PRITORPLUS 80 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)**
- TELMISARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE APS ALSTER PHARMA SERVICE 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 80 mg/12,5 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 80 mg/12,5 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 80 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)
- TOLUCOMBI 80 mg/12,5 mg cp (lactose, sorbitol)

TELMISARTAN 80 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg, voie orale, comprimé

- MARESSI 80 mg/25 mg cp
- **MICARDISPLUS 80 mg/25 mg cp (lactose, sorbitol)**
- **PRITORPLUS 80 mg/25 mg cp (lactose, sorbitol)**
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE APS ALSTER PHARMA SERVICE 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CHEMO IBERICA 80 mg/25 mg cp (lactose)
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 80 mg/25 mg cp
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA 80 mg/25 mg cp (sorbitol)
- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 80 mg/25 mg cp (lactose, sorbitol)
- TOLUCOMBI 80 mg/25 mg cp (lactose, sorbitol)

TEMOZOLOMIDE 5 mg, voie orale, gélule

- **TEMODAL 5 mg gél (lactose)**
- TEMOMEDAC 5 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE ACCORD 5 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE MYLAN 5 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SANDOZ 5 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SUN 5 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE TEVA 5 mg gél (lactose)

TEMOZOLOMIDE 20 mg, voie orale, gélule

- **TEMODAL 20 mg gél (lactose)**

- TEMOMEDAC 20 mg gél (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- TEMOZOLOMIDE ACCORD 20 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE MYLAN 20 mg gél (lactose, laque aluminique de jaune orangé S)
- TEMOZOLOMIDE SANDOZ 20 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SUN 20 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE TEVA 20 mg gél (lactose)

TEMOZOLOMIDE 100 mg, voie orale, gélule

- **TEMODAL 100 mg gél (lactose)**
- TEMOMEDAC 100 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE ACCORD 100 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE MYLAN 100 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SANDOZ 100 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SUN 100 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE TEVA 100 mg gél (lactose)

TEMOZOLOMIDE 140 mg, voie orale, gélule

- **TEMODAL 140 mg gél (lactose)**
- TEMOMEDAC 140 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE ACCORD 140 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE MYLAN 140 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SANDOZ 140 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SUN 140 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE TEVA 140 mg gél (lactose)

TEMOZOLOMIDE 180 mg, voie orale, gélule

- **TEMODAL 180 mg gél (lactose)**
- TEMOMEDAC 180 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE ACCORD 180 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE MYLAN 180 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SANDOZ 180 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SUN 180 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE TEVA 180 mg gél (lactose)

TEMOZOLOMIDE 250 mg, voie orale, gélule

- **TEMODAL 250 mg gél (lactose)**
- TEMOMEDAC 250 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE ACCORD 250 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE MYLAN 250 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SANDOZ 250 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE SUN 250 mg gél (lactose)
- TEMOZOLOMIDE TEVA 250 mg gél (lactose)

TENOFOVIR DISOPROXIL (FUMARATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 123 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL (SUCCINATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 123 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 123 mg cp pellic (lactose)
- **VIREAD 123 mg cp pellic (lactose)**

TENOFOVIR DISOPROXIL (FUMARATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 163 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL (SUCCINATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 163 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 163 mg cp pellic (lactose)
- **VIREAD 163 mg cp pellic (lactose)**

TENOFOVIR DISOPROXIL (FUMARATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 204 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL (SUCCINATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 204 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 204 mg cp pellic (lactose)
- **VIREAD 204 mg cp pellic (lactose)**

TENOFOVIR DISOPROXIL (FUMARATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL (SUCCINATE DE) équivalant à TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg cp pellic (lactose)
- TENOFOVIR DISOPROXIL BIOGARAN 245 mg cp pellic (lactose)
- TENOFOVIR DISOPROXIL EG 245 mg cp pellic (lactose)
- TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 245 mg cp pellic (lactose)
- TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ 245 mg cp pellic (lactose)
- TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 245 mg cp pellic (lactose)
- TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 245 mg cp pellic (lactose)
- **VIREAD 245 mg cp pellic (lactose)**

TERAZOSINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à TERAZOSINE 5 mg, voie orale, comprimé (TFR)

- **DYSALFA 5 mg cp (lactose)**
- **HYTRINE 5 mg cp (lactose)**
- TERAZOSINE BIOGARAN 5 mg cp (jaune orangé S (E110), lactose)
- TERAZOSINE MYLAN 5 mg cp (lactose)
- TERAZOSINE TEVA 5 mg cp (lactose)

TERBINAFINE (CHLORHYDRATE DE) 1 %, voie cutanée, crème (TFR)

- CUTADIS 1 % crème
- **LAMISIL 1 % crème**
- TERBINAFINE ARROW 1 % crème
- TERBINAFINE BIOGARAN 1 % crème (alcool cétostéarylique, alcool cétylique)
- TERBINAFINE EG 1 % crème (alcool cétostéarylique, alcool cétylique)
- TERBINAFINE MYLAN 1 % crème (alcool cétostéarylique, alcool cétylique)
- TERBINAFINE PIERRE FABRE 1 % crème (alcool cétostéarylique, alcool cétylique)

TERBINAFINE (CHLORHYDRATE DE) 250 mg, voie orale, comprimé sécable

- FUNGSTER 250 mg cp séc
- **LAMISIL 250 mg cp séc**
- TERBINAFINE ALMUS 250 mg cp séc
- TERBINAFINE ALTER 250 mg cp séc
- TERBINAFINE ARROW 250 mg cp
- TERBINAFINE ARROW LAB 250 mg cp séc
- TERBINAFINE BAILLEUL 250 mg cp
- TERBINAFINE BIOGARAN 250 mg cp séc
- TERBINAFINE CRISTERS 250 mg cp séc
- TERBINAFINE EG 250 mg cp séc
- TERBINAFINE EVOLUGEN 250 mg cp séc
- TERBINAFINE ISOMED 250 mg cp séc
- TERBINAFINE LICONSA 250 mg cp séc
- TERBINAFINE MYLAN 250 mg cp séc
- TERBINAFINE RATIOPHARM 250 mg cp séc
- TERBINAFINE RPG 250 mg cp séc
- TERBINAFINE SANDOZ 250 mg cp séc
- TERBINAFINE TEVA 250 mg cp séc
- TERBINAFINE ZENTIVA 250 mg cp séc
- TERBINAFINE ZYDUS 250 mg cp séc

TERBUTALINE (SULFATE DE) 5 mg/2 ml, voie inhalée, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

- **BRICANYL 5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose**
- TERBUTALINE ARROW 5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- TERBUTALINE BIOGARAN 5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- TERBUTALINE MYLAN 5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose
- TERBUTALINE SANDOZ 5 mg/2 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose

TERLIPRESSINE (ACETATE DE) 1 mg, voie intraveineuse, poudre et solvant pour solution injectable

- **GLYPRESSINE 1 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV**
- HAEMOPRESSIN 1 mg pdre/solv p sol inj

TERLIPRESSINE (ACÉTATE DE) 1 mg, voie intraveineuse, solution injectable

- **GLYPRESSINE 1 mg/8,5 ml sol inj (sodium)**
- TERLIPRESSINE SUN 1 mg/8,5 ml sol inj (sodium)

TETRABENAZINE 25 mg, voie orale, comprimé sécable

- TETMODIS 25 mg cp séc (lactose)
- **XENAZINE 25 mg cp séc (lactose)**

TETRAZEPAM 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **MYOLASTAN 50 mg cp pellic séc (AMM retirée le 13/01/2014)**
- PANOS 50 mg cp pellic séc (lactose)
- TETRAZEPAM BIOGARAN 50 mg cp pellic séc (lactose)
- TETRAZEPAM CRISTERS 50 mg cp pellic séc (lactose)
- TETRAZEPAM EG 50 mg cp pellic séc (lactose)
- TETRAZEPAM MYLAN 50 mg cp pellic séc
- TETRAZEPAM ZYDUS 50 mg cp enr séc (lactose)

THIOCOLCHICOSIDE 4 mg, voie orale, comprimé

- **COLTRAMYL 4 mg cp (lactose, saccharose)**
- MIOREL 4 mg gél (lactose)
- MYOPLEGE 4 mg gél (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE ALMUS 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE ALTER 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE ARROW 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE CRISTERS 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE EG 4 mg cp séc (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE MYLAN 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE SANDOZ 4 mg cp (lactose)
- THIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA 4 mg cp (lactose, saccharose)

THIOCOLCHICOSIDE 4 mg/2 ml, voie intramusculaire, solution injectable en ampoule

- **COLTRAMYL 4 mg/2 ml sol inj en ampoule IM (sodium)**
- MIOREL 4 mg/2 ml sol inj IM en ampoule
- THIOCOLCHICOSIDE PHARMY II 4 mg/2 ml sol inj (sodium)

TIANEPTINE SODIQUE 12,5 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **STABLON 12,5 mg cp enr (saccharose)**
- TIANEPTINE BIOGARAN 12,5 mg cp enr (saccharose)
- TIANEPTINE MYLAN PHARMA 12,5 mg cp enr (amidon de blé)
- TIANEPTINE ZYDUS 12,5 mg cp enr (saccharose)

TIAPRIDE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à TIAPRIDE 100 mg, voie orale, comprimé sécable (TFR)

- **TIAPRIDAL 100 mg cp séc**
- TIAPRIDE MYLAN 100 mg cp séc
- TIAPRIDE SANDOZ 100 mg cp séc

TIBOLONE 2,5 mg, voie orale, comprimé

- **LIVIAL 2,5 mg cp (lactose)**
- TIBOLONE MITHRA 2,5 mg cp (lactose)

TICLOPIDINE (CHLORHYDRATE DE) 250 mg, voie orale, comprimé pelliculé (TFR)

- **TICLID 250 mg cp pellic**
- TICLOPIDINE ARROW 250 mg cp pellic (lactose)
- TICLOPIDINE EG 250 mg cp pellic (lactose)
- TICLOPIDINE MYLAN 250 mg cp pellic (lactose)
- TICLOPIDINE TEVA 250 mg cp pellic

TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 0,10 %, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- TIMOLOL SANDOZ 0,10 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **TIMOPTOL 0,10 % collyre sol (AMM archivée le 05/07/2011)**

TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 0,25 %, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- NYOLOL 0,25 % collyre (chlorure de benzalkonium)
- TIMOLOL SANDOZ 0,25 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **TIMOPTOL 0,25 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 0,50 %, voie ophtalmique, collyre en solution (TFR)

- DIGAOL 0,50 % collyre (chlorure de benzalkonium)
- NYOLOL 0,5 % collyre (chlorure de benzalkonium)
- TIMOLOL ALCON 0,50 % collyre (chlorure de benzalkonium)
- TIMOLOL SANDOZ 0,50 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **TIMOPTOL 0,50 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

TIROFIBAN (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE équivalant à TIROFIBAN 50 µg/ml, voie veineuse, solution pour perfusion

- **AGRASTAT 50 µg/ml sol p perf (sodium)**
- TIROFIBAN MEDAC 50 µg/ml sol p perf

TOBRAMYCINE 0,3 %, voie ophtalmique, collyre en solution

- TOBRABACT 0,3 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)
- **TOBREX 0,3 % collyre sol (chlorure de benzalkonium)**

TOLTERODINE (TARTRATE DE) 1 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **DETRUSITOL 1 mg cp pellic**
- TOLTERYA 1 mg cp pellic (lactose)

TOLTERODINE (TARTRATE DE) 2 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **DETRUSITOL 2 mg cp pellic**
- TOLTERYA 2 mg cp pellic (lactose)

TOPIRAMATE 25 mg, voie orale, gélule

- **EPITOMAX 25 mg gél (saccharose)**
- TOPIRAMATE ARROW 25 mg gél (saccharose)
- TOPIRAMATE ZYDUS 25 mg gél (saccharose)

TOPIRAMATE 50 mg, voie orale, gélule

- **EPITOMAX 50 mg gél (saccharose)**
- TOPIRAMATE ARROW 50 mg gél (saccharose)

TOPIRAMATE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **EPITOMAX 50 mg cp pellic (lactose)**
- TOPIRAMATE ACCORD 50 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ARROW 50 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ARROW GENERIQUES 50 mg cp pellic
- TOPIRAMATE BIOGARAN 50 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE EG 50 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE MYLAN 50 mg cp pellic
- TOPIRAMATE OPENING PHARMA 50 mg cp pellic
- TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ZYDUS 50 mg cp pellic (lactose)

TOPIRAMATE 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **EPITOMAX 100 mg cp pellic (lactose)**
- TOPIRAMATE ACCORD 100 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ARROW 100 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ARROW GENERIQUES 100 mg cp pellic
- TOPIRAMATE BIOGARAN 100 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE EG 100 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE MYLAN 100 mg cp pellic
- TOPIRAMATE OPENING PHARMA 100 mg cp pellic
- TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ZYDUS 100 mg cp pellic (lactose)

TOPIRAMATE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **EPITOMAX 200 mg cp pellic (lactose)**
- TOPIRAMATE ACCORD 200 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ARROW 200 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ARROW GENERIQUES 200 mg cp pellic
- TOPIRAMATE BIOGARAN 200 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE EG 200 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE MYLAN 200 mg cp pellic (laque aluminique de jaune orangé S)
- TOPIRAMATE OPENING PHARMA 200 mg cp pellic
- TOPIRAMATE SANDOZ 200 mg cp pellic (lactose)
- TOPIRAMATE ZYDUS 200 mg cp pellic (lactose)

TOPOTECANE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à TOPOTECANE 1 mg/ml, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion (FLACON de 1 mg)

- **HYCAMTIN 1mg Pdr sol perf**
- POTACTASOL 1 mg pdre p sol diluer p perf[(a)]
- TOPOTECAN ACTAVIS 1 mg pdre p sol diluer p perf[(a)]
- TOPOTECAN KABI 1 mg/ml pdre p sol diluer p perf[(a)] (sodium)
- TOPOTECAN OPENING PHARMA 1 mg/ml pdre p sol diluer p perf[(a)] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

TOPOTECANE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à TOPOTECANE 4 mg/ml, voie intraveineuse, poudre pour solution à diluer pour perfusion (FLACON de 4 mg)

- **HYCAMTIN 4 mg pdre p sol diluer p perf**
- POTACTASOL 4 mg pdre p sol diluer p perf[(a)]
- TOPOTECAN ACTAVIS 4 mg pdre p sol diluer p perf[(a)]
- TOPOTECAN OPENING PHARMA 1 mg/ml pdre p sol diluer p perf[(a)] (sodium)

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 50 mg, voie orale, gélule (TFR)

- BIODALGIC 50 mg cp efferv (aspartam, lactose, sodium)
- **CONTRAMAL 50 mg gél**
- OROZAMUDOL 50 mg cp orodispers (aspartam, glucose)
- **TOPALGIC 50 mg gél**
- TRAMADOL ACTAVIS 50 mg gél
- TRAMADOL ARROW 50 mg cp
- TRAMADOL BIOGARAN 50 mg gél (lactose)
- TRAMADOL EG 50 mg cp
- TRAMADOL EVOLUGEN 50 mg gél
- TRAMADOL MYLAN 50 mg cp efferv (aspartam, lactose, sodium)
- TRAMADOL MYLAN 50 mg gél (lactose)
- TRAMADOL SANDOZ 50 mg cp
- TRAMADOL TEVA 50 mg cp
- TRAMADOL TEVA 50 mg cp efferv (aspartam, lactose, sodium)
- TRAMADOL TEVA 50 mg gél (lactose)
- TRAMADOL ZENTIVA 50 mg cp efferv (aspartam, lactose, sodium)
- TRAMADOL ZYDUS 50 mg gél (lécithine de soja)
- TRAMELENE 50mg cp orodispers (aspartam, maltodextrine)
- ZUMALGIC 50 mg cp efferv (aspartam, lactose, sodium)

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 50 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **CONTRAMAL LP 50mg cp LP (AMM archivée le 08/05/2016)**
- **TOPALGIC LP 50 mg cp LP (AMM archivée le 07/05/2011)**
- TRAMADOL ZENTIVA LP 50 mg cp LP (lactose)

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **CONTRAMAL LP 100 mg cp LP (lactose)**
- **TOPALGIC LP 100 mg cp LP (lactose)**
- TRAMADOL ARROW LP 100 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL ARROW LP 100 mg gél LP[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- TRAMADOL BIOGARAN LP 100 mg cp LP (lactose)
- TRAMADOL CRISTERS LP 100 mg cp pellic LP
- TRAMADOL EG LP 100 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL MYLAN GENERIQUES LP 100 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL MYLAN PHARMA LP 100 mg cp pellic LP
- TRAMADOL RANBAXY LP 100 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL SANDOZ LP 100 mg cp pellic LP
- TRAMADOL TEVA LP 100 mg cp pellic LP
- TRAMADOL ZENTIVA LP 100 mg cp LP (lactose)
- TRAMADOL ZYDUS LP 100 mg cp pellic LP

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 150 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **CONTRAMAL LP 150 mg cp LP (lactose)**
- **TOPALGIC LP 150 mg cp LP (lactose)**
- TRAMADOL ARROW LP 150 mg cp LP
- TRAMADOL ARROW LP 150 mg gél LP[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- TRAMADOL BIOGARAN LP 150 mg cp LP (lactose)
- TRAMADOL CRISTERS LP 150 mg cp pellic LP
- TRAMADOL EG LP 150 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL MYLAN GENERIQUES LP 150 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL MYLAN PHARMA LP 150 mg cp pellic LP
- TRAMADOL RANBAXY LP 150 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL SANDOZ LP 150 mg cp pellic LP
- TRAMADOL TEVA LP 150 mg cp pellic LP
- TRAMADOL ZENTIVA LP 150 mg cp LP (lactose)
- TRAMADOL ZYDUS LP 150 mg cp pellic LP

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 200 mg, voie orale, comprimé à libération prolongée

- **CONTRAMAL LP 200 mg cp LP (lactose)**
- **TOPALGIC LP 200 mg cp LP (lactose)**
- TRAMADOL ARROW LP 200 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL ARROW LP 200 mg gél LP[(a)] (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose)
- TRAMADOL BIOGARAN LP 200 mg cp LP (lactose)
- TRAMADOL CRISTERS LP 200 mg cp pellic LP
- TRAMADOL EG LP 200 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL MYLAN GENERIQUES LP 200 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL MYLAN PHARMA LP 200 mg cp pellic LP
- TRAMADOL RANBAXY LP 200 mg cp LP[(a)]
- TRAMADOL SANDOZ LP 200 mg cp pellic LP
- TRAMADOL TEVA LP 200 mg cp pellic LP
- TRAMADOL ZENTIVA LP 200 mg cp LP (lactose)
- TRAMADOL ZYDUS LP 200 mg cp pellic LP

a) AVERTISSEMENT : Spécialité substituable « S » conformément au Décret 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence.

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 37,5 mg + PARACETAMOL 325 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **IXPRIM 37,5 mg/325 mg cp pellic (lactose)**
- TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW 37,5 mg/325 mg cp pellic (lactose)
- TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW GENERIQUES 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW LAB 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL BGR 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL BIOGARAN 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL BIPHAR 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL CRISTERS 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL EG LABO 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL EVOLUGEN 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL GERDA 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL INOPHARM 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL KRKA 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL MYLAN GENERIQUES 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL MYLAN PHARMA 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL NIALEX 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL SANDOZ 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL TEVA 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL ZENTIVA 37,5 mg/325 mg cp pellic
- TRAMADOL/PARACETAMOL ZYDUS 37,5 mg/325 mg cp pellic
- **ZALDIAR 37,5 mg/325 mg cp pellic (lactose)**

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 37,5 mg + PARACETAMOL 325 mg, voie orale, comprimé effervescent

- **IXPRIM 37,5 mg/325 mg cp efferv (jaune orangé S (E110), sodium)**
- TRAMADOL/PARACETAMOL ALPEX 37,5 mg/325 mg cp efferv (sodium)
- TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW 37,5 mg/325 mg cp efferv (sodium, sorbitol)
- **ZALDIAR 37,5 mg/325 mg cp efferv (jaune orangé S (E110), sodium)**

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 50 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable (AMPOULE de 2 ml)

- **CONTRAMAL 100 mg/2 ml sol inj**
- **TOPALGIC 100 mg/2 ml sol inj en ampoule**
- TRAMADOL LAVOISIER 50 mg/ml sol inj[(a)]

a) AVERTISSEMENT : La présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

TRANDOLAPRIL 0,5 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **ODRIK 0,5 mg gél (lactose)**
- TRANDOLAPRIL ARROW 0,5 mg gél (lactose)
- TRANDOLAPRIL BIOGARAN 0,5 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- TRANDOLAPRIL EG 0,5 mg gél
- TRANDOLAPRIL MYLAN 0,5 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)

TRANDOLAPRIL 2 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **ODRIK 2 mg gél (lactose)**
- TRANDOLAPRIL ARROW 2 mg gél (lactose)
- TRANDOLAPRIL BIOGARAN 2 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)
- TRANDOLAPRIL EG 2 mg gél
- TRANDOLAPRIL MYLAN 2 mg gél (jaune orangé S (E110), lactose)

TRANDOLAPRIL 4 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **ODRIK 4 mg gél (lactose)**
- TRANDOLAPRIL ARROW 4 mg gél (lactose)
- TRANDOLAPRIL BIOGARAN 4 mg gél (lactose)
- TRANDOLAPRIL EG 4 mg gél (lactose)
- TRANDOLAPRIL MYLAN 4 mg gél (lactose)

TRAVOPROST 40 microgrammes/ml, voie ophtalmique, collyre en solution

- HAMITUF 40 µg/ml collyre sol (hydroxystéarate de macrogolglycérol, propylèneglycol)
- LEACHIM 40 µg/ml collyre sol (hydroxystéarate de macrogolglycérol, propylèneglycol)
- **TRAVATAN 40 µg/ml collyre sol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylèneglycol)**
- TRAVOPROST BGR 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST CRISTERS 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST EG 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST SANDOZ 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST TEVA 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST TEVA SANTE 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST ZENTIVA 40 µg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)

TRAVOPROST 40 microgrammes/ml + TIMOLOL (MALEATE DE) équivalant à TIMOLOL 5 mg/ml, voie ophtalmique, collyre en solution

- **DUOTRAV 40 µg/ml+5 mg/ml collyre sol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylèneglycol)**
- TRAVOPROST/TIMOLOL EG 40 µg/ml+5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST/TIMOLOL MYLAN 40 µg/ml+5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)
- TRAVOPROST/TIMOLOL TEVA 40 µg/ml+5 mg/ml collyre sol (chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogolglycérol)

TRIMEBUTINE (MALEATE DE) 100 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- DEBRICALM 100 mg cp pellic (lactose)
- **DEBRIDAT 100 mg cp pellic (lactose)**
- TRANSACALM 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE ARROW 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE ARROW GENERIQUES 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE BIOGARAN 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE BIOGARAN CONSEIL 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE CRISTERS 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE EG 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE MYLAN 100 mg cp (amidon de blé, lactose, saccharose)
- TRIMEBUTINE MYLAN CONSEIL 100 mg cp (amidon de blé, lactose, saccharose)
- TRIMEBUTINE PFIZER 100 mg cp pellic (lactose)
- TRIMEBUTINE SANDOZ 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE TEVA 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE ZENTIVA 100 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE ZYDUS 100 mg cp (lactose)

TRIMEBUTINE (MALEATE DE) 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **DEBRIDAT 200 mg cp pellic (lactose)**
- TRIMEBUTINE ALMUS 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE ARROW 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE BIOGARAN 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE CRISTERS 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE EG 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE EVOLUGEN 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE GERDA 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE MYLAN 200 mg cp pellic (lactose)
- TRIMEBUTINE PFIZER 200 mg cp pellic (lactose)
- TRIMEBUTINE RANBAXY 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE SANDOZ 200 mg cp pellic (lactose)
- TRIMEBUTINE TEVA SANTE 200 mg cp pellic (lactose)
- TRIMEBUTINE ZENTIVA 200 mg cp (lactose)
- TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg cp (lactose)

TRIMETAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE) 20 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- TRIMETAZIDINE BIOGARAN 20 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), rouge cochenille A (E124))
- TRIMETAZIDINE MYLAN 20 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), rouge cochenille A (E124))
- **VASTAREL 20 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), rouge cochenille A (E124))**

TRIMETAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE) 35 mg, voie orale, comprimé pelliculé à libération modifiée

- TRIMETAZIDINE BGR 35 mg cp pellic LM
- TRIMETAZIDINE BIOGARAN 35 mg cp pellic LM
- TRIMETAZIDINE EG 35 mg cp pellic LM
- TRIMETAZIDINE MYLAN 35 mg cp pellic LM
- **VASTAREL 35 mg cp pellic LM**

TRIMETAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE) 20 mg/ml, voie orale, solution buvable en gouttes (TFR)

- TRIMETAZIDINE MYLAN 20 mg/ml sol buv en gouttes (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique)
- **VASTAREL 20 mg/ml sol buv (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)**

TROLAMINE 0,67 %, voie cutanée, émulsion pour application cutanée

- **BIAFINE émuls p appl cut (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, propylèneglycol, sorbate de potassium)**
- LAMIDERM 0,67 % émuls p appl cut (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, propylèneglycol, sorbate de potassium)
- TROLAMINE BIOGARAN 0,67 % émuls cut
- TROLAMINE BIOGARAN CONSEIL 0,67 % émuls cut (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, propylèneglycol, sorbate de potassium)
- TROLAMINE NEITUM 0,67 % émuls cut (parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, propylèneglycol, sorbate de potassium)

TROSPIUM (CHLORURE DE) 20 mg, voie orale, comprimé enrobé

- **CERIS 20 mg cp enr (amidon de blé, lactose, saccharose)**
- TROSPIPHARM 20 mg cp pellic (lactose, saccharose)

TROXERUTINE 3500 mg, voie orale, poudre pour solution buvable en sachet

- **RHEOFLUX 3500 mg pdre p sol buv en sachet-dose**
- TROXERUTINE BIOGARAN CONSEIL 3,5 g pdre p sol buv en sachet-dose (maltodextrine, mannitol)
- TROXERUTINE MYLAN 3,5 g pdre p sol buv en sachet-dose (mannitol)
- **VEINAMITOL 3500 mg pdre p sol buv en sachet (mannitol)**

URAPIDIL 30 mg, voie orale, gélule

- **EUPRESSYL 30 mg gél (saccharose)**
- URAPIDIL STRAGEN FRANCE LP 30 mg gél LP (saccharose)
- URAPIDIL STRAGEN LP 30 mg gél LP (saccharose)

URAPIDIL 60 mg, voie orale, gélule

- **EUPRESSYL 60 mg gél (saccharose)**
- URAPIDIL STRAGEN FRANCE LP 60 mg gél LP (saccharose)
- URAPIDIL STRAGEN LP 60 mg gél LP (saccharose)

URAPIPIL (CHLORHYDRATE D') équivalant à URAPIDIL 25 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **EUPRESSYL 25 mg sol inj IV (propylèneglycol)**
- URAPIDIL MYLAN 25 mg/5 ml sol inj (propylèneglycol, sodium)

URAPIDIL (CHLORHYDRATE D') équivalant à URAPIDIL 50 mg/10 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **EUPRESSYL 50 mg sol inj IV (propylèneglycol)**
- URAPIDIL MYLAN 50 mg/10 ml sol inj (propylèneglycol, sodium)

URAPIDIL (CHLORHYDRATE D') équivalant à URAPIDIL 100 mg/20 ml, voie intraveineuse, solution injectable

- **EUPRESSYL 100 mg/20 ml sol inj (propylèneglycol)**
- URAPIDIL MYLAN 100 mg/20 ml sol inj (propylèneglycol, sodium)

VALACICLOVIR (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VALACICLOVIR 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- VALACICLOVIR ALMUS 500 mg cp pellic séc
- VALACICLOVIR ALTER 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR ARROW 500 mg cp pellic séc
- VALACICLOVIR ARROW GENERIQUES 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR BIOGARAN 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR BLUEFISH 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR BOUCHARA-RECORDATI 500 mg cp pellic (lactose)
- VALACICLOVIR CRISTERS 500 mg cp pellic (lactose)
- VALACICLOVIR EG 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR EG LABO 500 mg cp pellic (lactose)
- VALACICLOVIR EVOLUGEN 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR LBR 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR MYLAN 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR PHARMAKI GENERICS 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR RANBAXY 500 mg cp pellic séc
- VALACICLOVIR REF 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR SANDOZ 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR TEVA 500 mg cp pellic séc
- VALACICLOVIR ZENTIVA 500 mg cp pellic
- VALACICLOVIR ZYDUS 500 mg cp pellic
- **ZELITREX 500 mg cp pellic**

VALGANCICLOVIR (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VALGANCICLOVIR 450 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **ROVALCYTE 450 mg cp pellic**
- VALGANCICLOVIR ACCORD 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR BIOGARAN 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR CIPLA 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR CRISTERS 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR MYLAN 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR SANDOZ 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR TEVA 450 mg cp pellic
- VALGANCICLOVIR ZENTIVA 450 mg cp pellic

VALPROATE DE SODIUM 200 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- **DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis**
- VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg cp gastrorésis

VALPROATE DE SODIUM 500 mg, voie orale, comprimé gastro-résistant

- **DEPAKINE 500 mg cp gastrorésis**
- VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg cp gastrorésis

VALPROATE DE SODIUM 500 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

- **DEPAKINE CHRONO 500 mg cp pellic séc LP (sodium)**
- VALPROATE DE SODIUM ARROW LP 500 mg cp pellic séc LP (sodium)
- VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg cp pellic séc LP (sodium)
- VALPROATE DE SODIUM EG LP 500 mg cp pellic séc LP (sodium)
- VALPROATE DE SODIUM MYLAN LP 500 mg cp pellic séc LP (sodium)
- VALPROATE DE SODIUM SANDOZ LP 500 mg cp pellicul séc LP
- VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP 500 mg cp pellic séc LP (sodium)
- VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg cp pellic séc LP (sodium)

VALPROATE DE SODIUM 200 mg/ml, voie orale, solution buvable

- **DEPAKINE 200 mg/ml sol buv (sodium)**
- VALPROATE DE SODIUM ARROW 200 mg/ml sol buv (sodium)
- VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml sol buv (sodium)

VALSARTAN 40 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **NISIS 40 mg cp pellic séc**
- **TAREG 40 mg cp pellic séc**
- VALSARTAN ARROW GENERIQUES 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN ARROW LAB 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN BIOGARAN 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN CRISTERS 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN EG 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN EVOLUGEN 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN ISOMED 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN KRKA 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN MYLAN PHARMA 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN OPENING PHARMA 40 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN PHR LAB 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN RANBAXY 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN RATIOPHARM 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN SANDOZ 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN TEVA 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN ZENTIVA 40 mg cp pellic séc (lactose, sorbitol)
- VALSARTAN ZYDUS 40 mg cp pellic séc
- VALSARTAN ZYDUS FRANCE 40 mg cp pellic séc (lactose)

VALSARTAN 80 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **NISIS 80 mg cp pellic**
- **TAREG 80 mg cp pellic**
- VALSARTAN ALTER 80 mg cp pellic
- VALSARTAN ARROW GENERIQUES 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN ARROW LAB 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN BIOGARAN 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN CRISTERS 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN EG 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN EVOLUGEN 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN ISOMED 80 mg cp pellic séc
- VALSARTAN KRKA 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN MYLAN PHARMA 80 mg cp pellic
- VALSARTAN OPENING PHARMA 80 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN PHR LAB 80 mg cp pellic
- VALSARTAN RANBAXY 80 mg cp pellic
- VALSARTAN RATIOPHARM 80 mg cp pellic séc
- VALSARTAN SANDOZ 80 mg cp pellic
- VALSARTAN TEVA 80 mg cp pellic
- VALSARTAN ZENTIVA 80 mg cp pellic séc (lactose, sorbitol)
- VALSARTAN ZYDUS 80 mg cp pellic
- VALSARTAN ZYDUS FRANCE 80 mg cp pellic séc (lactose)

VALSARTAN 160 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- **NISIS 160 mg cp pellic**
- **TAREG 160 mg cp pellic**
- VALSARTAN ALTER 160 mg cp pellic
- VALSARTAN ARROW GENERIQUES 160 mg cp pellic séc
- VALSARTAN ARROW LAB 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN BIOGARAN 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN CRISTERS 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN EG 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN EVOLUGEN 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN ISOMED 160 mg cp pellic séc
- VALSARTAN KRKA 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN MYLAN PHARMA 160 mg cp pellic
- VALSARTAN OPENING PHARMA 160 mg cp pellic séc (lactose)
- VALSARTAN PHR LAB 160 mg cp pellic
- VALSARTAN RANBAXY 160 mg cp pellic
- VALSARTAN RATIOPHARM 160 mg cp pellic séc
- VALSARTAN SANDOZ 160 mg cp pellic
- VALSARTAN TEVA 160 mg cp pellic
- VALSARTAN ZENTIVA 160 mg cp pellic séc (lactose, sorbitol)
- VALSARTAN ZYDUS 160 mg cp pellic
- VALSARTAN ZYDUS FRANCE 160 mg cp pellic séc (lactose)

VALSARTAN 80 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COTAREG 80 mg/12,5 mg cp pellic**
- **NISISCO 80 mg/12,5 mg cp pellic**
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY 80 mg/12,5 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 80 mg/12,5 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 80 mg/12,5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110))
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA LAB 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 80 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)

VALSARTAN 160 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COTAREG 160 mg/12,5 mg cp pellic**
- **NISISCO 160 mg/12,5 mg cp pellic**
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 160 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 160 mg/12,5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 160 mg/12,5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 160 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 160 mg/12,5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 160 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 160 mg/12,5 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY 160 mg/12,5 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 160 mg/12,5 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/12,5 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA LAB 160 mg/12,5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 160 mg/12,5 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)

VALSARTAN 160 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- **COTAREG 160 mg/25 mg cp pellic**
- **NISISCO 160 mg/25 mg cp pellic**
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE CRISTERS 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EG 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE EVOLUGEN 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE MYLAN PHARMA 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RANBAXY 160 mg/25 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 160 mg/25 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 160 mg/25 mg cp pellic
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZENTIVA LAB 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ZYDUS 160 mg/25 mg cp pellic (lactose)

VANCOMYCINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VANCOMYCINE 500 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- **VANCOCINE 500mg pdre p sol inj IV (AMM abrogée le 11/04/2008)**
- VANCOMYCINE HOSPIRA 500 mg pdre p sol diluer p perf
- VANCOMYCINE KABI 500 mg pdre p sol inj
- VANCOMYCINE MIP 500 mg pdre p sol p perf
- VANCOMYCINE TEVA 500 mg pdre p sol diluer p perf

VANCOMYCINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VANCOMYCINE 1 g, voie intraveineuse, poudre pour solution injectable

- **VANCOCINE 1 g pdre p sol inj IV (AMM abrogée le 11/04/2008)**
- VANCOMYCINE HOSPIRA 1 g pdre p sol diluer p perf
- VANCOMYCINE KABI 1 g pdre p sol inj
- VANCOMYCINE MIP 1000 mg pdre p sol p perf
- VANCOMYCINE TEVA 1000 mg pdre p sol diluer p perf

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VENLAFAXINE 25 mg, voie orale, comprimé

- **EFFEXOR 25 mg cp (AMM abrogée le 19/08/2009)**
- VENLAFAXINE OPENING PHARMA 25 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VENLAFAXINE 37,5 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **EFFEXOR LP 37,5 mg gél LP**
- VENLAFAXINE ALMUS LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE ALTER LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE ARROW LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE BIOGARAN LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE BIPHAR 37,5 mg cp LP (lactose)
- VENLAFAXINE BLUEFISH LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE BOUCHARA RECORDATI LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE CRISTERS LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE EG LP 37,5 mg gél LP (rouge Ponceau, saccharose)
- VENLAFAXINE EVOLUGEN LP 37,5 mg gél LP (rouge Ponceau, saccharose)
- VENLAFAXINE EVOLUGEN PHARMA LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE KRKA LP 37,5 mg gél LP (saccharose)
- VENLAFAXINE MYLAN LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE MYLAN PHARMA LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE PFIZER LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE RANBAXY LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE SANDOZ LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE TEVA LP 37,5 mg gél LP
- VENLAFAXINE TEVA SANTE LP 37,5 mg gél LP (saccharose)
- VENLAFAXINE ZENTIVA LP 37,5 mg gél LP (rouge Ponceau, saccharose)
- VENLAFAXINE ZYDUS FRANCE LP 37,5 mg gél LP (saccharose)

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VENLAFAXINE 50 mg, voie orale, comprimé

- **EFFEXOR 50 mg cp (AMM abrogée le 07/05/2011)**
- VENLAFAXINE ACTAVIS 50 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VENLAFAXINE BIOGARAN 50 mg cp (lactose)
- VENLAFAXINE MYLAN 50 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VENLAFAXINE OPENING PHARMA 50 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)
- VENLAFAXINE RATIOPHARM 50 mg cp pellic (jaune orangé S (E110), lactose)

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VENLAFAXINE 75 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **EFFEXOR LP 75 mg gél LP**
- VENLAFAXINE ALMUS LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE ALTER LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE ARROW LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE BIOGARAN LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE BIPHAR 75 mg cp LP (lactose)
- VENLAFAXINE BLUEFISH LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE BOUCHARA RECORDATI LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE CRISTERS LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE EG LP 75 mg gél LP (jaune orangé S (E110), saccharose)
- VENLAFAXINE EVOLUGEN LP 75 mg gél LP (jaune orangé S (E110), saccharose)
- VENLAFAXINE EVOLUGEN PHARMA LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE KRKA LP 75 mg gél LP (saccharose)
- VENLAFAXINE MYLAN LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE MYLAN PHARMA LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE PFIZER LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE RANBAXY LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE SANDOZ LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE TEVA LP 75 mg gél LP
- VENLAFAXINE TEVA SANTE LP 75 mg gél LP (saccharose)
- VENLAFAXINE ZENTIVA LP 75 mg gél LP (jaune orangé S (E110), saccharose)
- VENLAFAXINE ZYDUS FRANCE LP 75 mg gél LP (saccharose)

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à VENLAFAXINE 150 mg, voie orale, gélule à libération prolongée

- **EFFEXOR LP 150 mg gél LP (AMM abrogée le 31/01/2007)**
- VENLAFAXINE RANBAXY LP 150 mg gél LP (jaune orangé S (E110), rouge Allura AC (E129))

VERAPAMIL (CHLORHYDRATE DE) 120 mg, voie orale, gélule (TFR)

- **ISOPTINE 120 mg gél (lactose)**
- VERAPAMIL TEVA 120 mg cp pellic

VERAPAMIL (CHLORHYDRATE DE) 240 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (TFR)

- **ISOPTINE LP 240 mg cp pellic séc LP (lactose)**
- VERAPAMIL EG LP 240 mg cp pellic séc LP
- VERAPAMIL MYLAN LP 240 mg cp pellic séc LP (lactose)
- VERAPAMIL RATIOPHARM LP 240 mg cp pellic séc LP
- VERAPAMIL SANDOZ LP 240 mg cp pellic séc LP

VINCRISTINE (SULFATE DE) 1 mg/ml, voie intraveineuse, solution injectable

- ONCOVIN 1 mg sol inj (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle)
- VINCRISTINE TEVA 1 mg/ml sol inj

VINORELBINE (TARTRATE DE) équivalant à VINORELBINE 10 mg/1 ml, voie intraveineuse, solution injectable (FLACON de 1 ml)

- NAVELBINE 10 mg/ml sol inj en flacon
- VINORELBINE ARROW 10 mg/ml sol diluer p perf[a]
- VINORELBINE SANDOZ 10 mg/ml sol diluer p perf[a]

a) AVERTISSEMENT : la présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

VINORELBINE (TARTRATE DE) équivalant à VINORELBINE 50 mg/5 ml, voie intraveineuse, solution injectable (FLACON de 5 ml)

- NAVELBINE 50 mg/5 ml sol inj en flacon
- VINORELBINE ARROW 10 mg/ml sol diluer p perf[a]
- VINORELBINE SANDOZ 10 mg/ml sol diluer p perf[a]

a) AVERTISSEMENT : la présentation à sélectionner est celle dont le volume correspond à celui de la spécialité de référence.

VORICONAZOLE 40 mg/ml, voie orale, poudre pour suspension buvable

- VFEND 40 mg/ml pdre p susp buv (saccharose)
- VORICONAZOLE PFIZER 40 mg/ml pdre p susp buv (saccharose)

VORICONAZOLE 50 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- VFEND 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE GENTHON 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE GLENMARK 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE MYLAN 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE OHRE PHARMA 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE PFIZER 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE PHARMAKI GENERICS 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE SANDOZ 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE TEVA 50 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE TORRENT 50 mg cp pellic (lactose)

VORICONAZOLE 200 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- VFEND 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE GENTHON 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE GLENMARK 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE MYLAN 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE OHRE PHARMA 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE PFIZER 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE PHARMAKI GENERICS 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE SANDOZ 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE TEVA 200 mg cp pellic (lactose)
- VORICONAZOLE TORRENT 200 mg cp pellic (lactose)

VORICONAZOLE 200 mg, voie intraveineuse, poudre pour solution pour perfusion

- VFEND 200 mg pdre sol p perf (sodium)
- VORICONAZOLE ACCORD 200 mg pdre p sol p perf
- VORICONAZOLE ARROW 200 mg pdre p sol p perf (sodium)
- VORICONAZOLE DR. REDDY'S 200 mg pdre p sol p perf
- VORICONAZOLE FRESENIUS KABI 200 mg pdre p sol p perf (sodium)
- VORICONAZOLE GENTHON 200 mg pdre p sol p perf
- VORICONAZOLE MYLAN 200 mg pdre p sol p perf
- VORICONAZOLE OHRE PHARMA 200 mg pdre p sol p perf (sodium)
- VORICONAZOLE PANPHARMA 200 mg pdre p sol p perf
- VORICONAZOLE PFIZER 200 mg pdre p sol p perf (sodium)
- VORICONAZOLE SANDOZ 200 mg pdre p sol p perf (sodium)
- VORICONAZOLE TEVA 200 mg pdre p sol p perf

ZIDOVUDINE 100 mg, voie orale, gélule

- RETROVIR 100 mg gél

ZIDOVUDINE 250 mg, voie orale, gélule

- RETROVIR 250 mg gél

ZOFENOPRIL CALCIQUE 30 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ZOFENIL 30 mg cp pellic (lactose)
- ZOFENOPRIL MYLAN 30 mg cp pellic séc

ZOLMITRIPTAN 2,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé

- ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN BIOGARAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN EG 2,5 mg cp
- ZOLMITRIPTAN EVOLUGEN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN MYLAN 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN OPENING PHARMA 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN SANDOZ 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN SANOFI 2,5 mg cp pellic
- ZOLMITRIPTAN TEVA SANTE 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN WELDING 2,5 mg cp pellic (lactose)
- ZOLMITRIPTAN ZENTIVA 2,5 mg cp pellic
- ZOLMITRIPTAN ZYDUS FRANCE 2,5 mg cp pellic (lactose)

- ZOMIG 2,5 mg cp pellic (lactose)

ZOLMITRIPTAN 2,5 mg, voie orale, comprimé orodispersible

- MADIZO 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLAMIP 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES 2,5 mg cp orodispers (lactose)
- ZOLMITRIPTAN BIOGARAN 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN CRISTERS 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN EG 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN EVOLUGEN 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLMITRIPTAN MG PHARMA 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN MYLAN 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLMITRIPTAN OPENING PHARMA 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLMITRIPTAN RANBAXY 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN SANDOZ 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLMITRIPTAN SANOFI 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN TEVA SANTE 2,5 mg cp orodispers (lactose)
- ZOLMITRIPTAN WELDING 2,5 mg cp orodispers
- ZOLMITRIPTAN ZENTIVA 2,5 mg cp orodispers (aspartam)
- ZOLMITRIPTAN ZYDUS FRANCE 2,5 mg cp orodispers (aspartam)

- ZOMIGORO 2,5 mg cp orodispers (aspartam)

ZOLPIDEM (TARTRATE DE) 10 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- STILNOX 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM ALMUS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM ALTER 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM ARROW 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM BIOGARAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM CRISTERS 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM EG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM MYLAN 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM RPG 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM SANDOZ 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM TEVA SANTE 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM ZENTIVA 10 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOLPIDEM ZYDUS 10 mg cp pellic séc (lactose)

ZONISAMIDE 25 mg, voie orale, gélule

- ZONEGRAN 25 mg gél
- ZONISAMIDE MYLAN 25 mg gél
- ZONISAMIDE TEVA 25 mg gél

ZONISAMIDE 50 mg, voie orale, gélule

- ZONEGRAN 50 mg gél
- ZONISAMIDE MYLAN 50 mg gél
- ZONISAMIDE TEVA 50 mg gél

ZONISAMIDE 100 mg, voie orale, gélule

- ZONEGRAN 100 mg gél
- ZONISAMIDE MYLAN 100 mg gél
- ZONISAMIDE TEVA 100 mg gél

ZOPICLONE 7,5 mg, voie orale, comprimé pelliculé sécable

- IMOVANE 7,5 mg cp pellic séc (amidon de blé, lactose)
- ZOPICLONE ALTER 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE ARROW 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE BIOGARAN 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE CRISTERS 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE EG 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE MYLAN 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE RANBAXY 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE SANDOZ 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE TEVA 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE TEVA SANTE 7,5 mg cp pellic séc (lactose)
- ZOPICLONE ZENTIVA 7,5 mg cp pellic séc (amidon de blé, lactose)
- ZOPICLONE ZYDUS 7,5 mg cp pellic séc (lactose)

Liste des excipients à effet notoire

Source ANSM (octobre 2017)

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi, ou entraîner des contre-indications, pour certaines catégories particulières de patients.

En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire lors de la substitution.

DÉNOMINATION	VOIE D'ADMINISTRATION	SEUIL	INFORMATION*
Acide benzoïque et benzoates (E 210 à E 213)	Topique	Zéro	Peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
	Parentérale	Zéro	Peut accroître le risque d'ictère chez le nouveau-né.
Acide sorbique et sels (E 200 à E 203)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
Alcool benzylique	Parentérale	Expositions inférieures à 90 mg/kg/jour	Contre-indiqué chez les prématurés et nouveau-nés à terme. Contient x mg d'alcool benzylique par volume. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
		⩾ 90 mg/kg/jour	Contre-indiqué chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, et également chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans, en raison du risque de réactions toxiques fatales dû à l'exposition à l'alcool benzylique en quantité supérieure à x mg/volume.
Alcool cétostéarylique, y compris alcool cétylique	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
Alcool stéarylique	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
Amidon de blé	Orale	Zéro	Contre-indiqué en cas d'allergie au blé. Peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Aprotinine	Topique	Zéro	Contre-indiqué en cas d'allergie à l'aprotinine. Peut provoquer des réactions allergiques sévères lors de l'application sur des plaies ou des cavités de l'organisme. En cas de réactions allergiques ou anaphylactiques, interrompre immédiatement l'administration. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré. Dans le cas d'une hypersensibilité connue à l'aprotinine ou après applications répétées, des réactions allergiques ou anaphylactiques peuvent survenir exceptionnellement.
Aspartam (E 951)	Orale	Zéro	Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
Baume du Pérou	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées.
Bergaptène (huile de bergamote)	Topique	Zéro	Contient de l'huile de bergamote avec du bergaptène et peut accroître la sensibilité à la lumière UV naturelle et artificielle.
Bronopol	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma).
Caoutchouc naturel (ou latex)	Toutes	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) que vous étiez allergique au latex, le contacter avant de prendre ce médicament. Le conditionnement de ce médicament contient du latex et peut provoquer des réactions allergiques graves.
Chlorocrésol	Topique Parentéral	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques.
Chlorure de benzalkonium	Oculaire	Zéro	Peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Peut décolorer les lentilles de contact souples.
	Topique autre qu'oculaire	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées.
	Respiratoire	10 µg par dose délivrée	Peut provoquer une gêne respiratoire.
Colorants azoïques, par exemple : - E 102, tartrazine ; - E 110, jaune orangé S ; - E 122, azorubine, carmoisine ; - E 123, amarante ; - E 124, rouge ponceau 4R, rouge cochenille A ; - E 151, noir brillant BN, noir PN.	Orale	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques.
Composés organomercuriels, par exemple : - thiomersal ; - nitrate, acétate, borate, phénylmercuriques.	Oculaire	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques.
	Topique autre qu'oculaire	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma) et une dépigmentation.
	Parentérale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) que vous étiez allergique au thiomersal, le contacter avant de prendre ce médicament. Thiomersal est utilisé comme conservateur. Contre-indiqué en cas d'allergie à l'un des composants.
			Si le médecin vous a informé(e) que vous étiez allergique au thiomersal, le contacter avant de prendre ce médicament. Thiomersal est utilisé dans le procédé de fabrication du médicament. Attention si vous êtes allergique ou avez déjà présenté une réaction anormale lors d'une précédente administration de vaccin.
Diméthylsulfoxyde	Topique	Zéro	Peut être irritant pour la peau.

Éthanol	Orale et parentérale	Moins de 100 mg par dose	Contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
		100 mg à 3 g par dose	Contient ... % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... ml de bière, ... ml de vin par dose. Utilisation dangereuse chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
		Plus de 3 g par dose	Contient ... % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... ml de bière, ... ml de vin par dose. Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Formaldéhyde	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
	Orale	Zéro	Peut provoquer des troubles digestifs (diarrhée).
Fructose	Orale et parentérale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose.
		⩾ 5 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g de fructose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose.
	Liquides oraux, pastilles, et comprimés à croquer	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g de fructose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
Galactose	Orale et parentérale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
		⩾ 5 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g de galactose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
Glucose	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
	Orale et parentérale	5 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g de glucose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
	Liquides oraux, pastilles et comprimés à croquer	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g de glucose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
Glycérol	Orale	⩾ 10 g par dose	Peut provoquer des maux de tête et des troubles digestifs (diarrhée).
	Rectale	⩾ 1 g	Peut provoquer des troubles digestifs (diarrhée).
Graisse de laine (ou lanoline)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
Héparine (en tant qu'excipient)	Parentérale	Zéro	En cas d'allergie à l'héparine ou à ses dérivés, en cas d'antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, ou si le médecin vous a informé(e) que vous étiez allergique à l'héparine, le contacter avant de prendre ce médicament. Peut provoquer des réactions allergiques, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II et des troubles de la coagulation.
Huile d'arachide	Toutes	Zéro	Contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja. Peut provoquer des réactions allergiques sévères.
Huile de bergamote (bergaptène)	Topique	Zéro	Contient de l'huile de bergamote avec du bergaptène et peut accroître la sensibilité à la lumière UV naturelle et artificielle.
Huile de ricin polyoxyl et huile de ricin polyoxyl hydrogénée	Parentérale	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques sévères.
	Orale	Zéro	Peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées (par exemple eczéma).
Huile de sésame	Toutes	Zéro	Peut induire des réactions allergiques sévères.
Huile de soja (et huile de soja hydrogénée)	Toutes	Zéro	Contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.
Hydroxyanisole butylé (E 320)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.
Hydroxytoluène butylé (E 321)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

Lactitol (E 966)	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
		10 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose. Peut provoquer des troubles digestifs légers et de la diarrhée. Valeur calorique 2,1 kcal/g de lactitol.
Lactose	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
		5 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose. Contient x g de lactose (x/2 g de glucose et x/2 g de galactose) par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Lanoline (ou graisse de laine)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
Latex (ou caoutchouc naturel)	Toutes	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) que vous étiez allergique au latex, le contacter avant de prendre ce médicament. Le conditionnement de ce médicament contient du latex et peut provoquer des réactions allergiques graves.
Maltitol (E 965) et isomaltitol (E 953), maltitol liquide (ou sirop de glucose hydrogéné)	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose.
		10 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose. Peut provoquer des troubles digestifs légers (diarrhée). Valeur calorique 2,3 kcal/g de maltitol (ou isomaltitol).
Mannitol (E 421)	Orale	10 g	Peut provoquer des troubles digestifs (diarrhée).
Parahydroxybenzoates et leurs esters (E 214 à E 219)	Orale, oculaire et topique	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques.
	Parentérale et respiratoire	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques avec urticaire et gêne respiratoire.
Phénylalanine	Toutes	Zéro	Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
Potassium	Parentérale	Zéro	Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans potassium ».
	Parentérale et orale	⩾ 1 mmol par dose administrée	Contient x mmol (ou y mg) de potassium par dose administrée. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.
	Parentérale et intraveineuse	30 mmol/l	Peut provoquer une douleur au point d'injection ou une phlébite. Contient x mmol (ou y mg) de potassium par dose administrée. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.
Propylèneglycol et esters	Topique	Zéro	Peut induire des irritations de la peau.
	Orale et parentérale	400 mg/kg chez les adultes 200 mg/kg chez les enfants	Peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.
Saccharose	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
		5 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Contient x g de saccharose par unité de prise, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.
	Liquides oraux, pastilles, et comprimés à croquer	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Contient x g de saccharose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
Sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide)	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose.
		10 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose. Peut provoquer des troubles digestifs légers (diarrhée). Valeur calorique 2,3 kcal/g de sirop de glucose hydrogéné.
Sodium	Parentérale	Zéro	Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».
	Orale et parentérale	⩾ 1 mmol par dose administrée	Contient x mmol (ou y mg) de sodium par dose administrée. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Sorbitol (E 420)	Orale et parentérale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose.
	Orale	10 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose. Peut provoquer des troubles digestifs légers (diarrhée). Valeur calorique 2,6 kcal/g de sorbitol.
Sucre inverti	Orale	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
		5 g	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g d'un mélange de glucose et de fructose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
	Liquides oraux, pastilles, et comprimés à croquer	Zéro	Si le médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, le contacter avant de prendre ce médicament. Contient x g d'un mélange de glucose et de fructose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
Sulfites, y compris métabisulfites (E 220 à E 228)	Orale, parentérale et respiratoire	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques sévères et une gêne respiratoire.
Xylitol (E 967)	Orale	10 g	Peut provoquer des troubles digestifs (diarrhée).

* Informations destinées aux médecins et/ou aux patients (source ANSM)

Codification des excipients à effet notoire

E102 : tartrazine
E110 : jaune orangé S
E120 : cochenille
E122 : azorubine, carmoisine
E123 : amarante
E124 : rouge ponceau 4R, rouge cochenille A
E151 : noir brillant BN, noir PN
E200 : acide sorbique
E202 : sorbate de potassium
E203 : sorbate de calcium
E210 : acide benzoïque
E211 : benzoate de sodium
E212 : benzoate de potassium
E213 : benzoate de calcium
E214 : p-hydroxybenzoate d'éthyle
E215 : p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique
E216 : p-hydroxybenzoate de propyle
E217 : p-hydroxybenzoate de propyle sodique
E218 : p-hydroxybenzoate de méthyle
E219 : p-hydroxybenzoate de méthyle sodique
E220 : anhydride sulfureux
E221 : sulfite de sodium
E222 : bisulfite de sodium
E223 : métabisulfite de sodium
E224 : métabisulfite de potassium
E225 : sulfite de potassium
E226 : sulfite de calcium
E227 : bisulfite de calcium
E228 : bisulfite de potassium
E320 : butylhydroxyanisole
E321 : butylhydroxytoluène
E420 : sorbitol
E421 : mannitol
E951 : aspartam
E953 : isomaltitol
E965 : maltitol
E966 : lactitol
E967 : xylitol

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Définition et conditions de mise sur le marché

Mise à jour : octobre 2017

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. La caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle[(1)].

Un médicament biologique similaire (« biosimilaire ») est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication[(2)].

Ces différences nécessitent que, pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), le médicament biosimilaire produise des données précliniques et cliniques supplémentaires par rapport à celles qui sont nécessaires à l'obtention de l'AMM d'un médicament générique. Les autorités européennes ont élaboré des guides qui précisent les conditions nécessaires à l'obtention d'une AMM pour un médicament biosimilaire. L'AMM est délivrée sur la base de la démonstration d'une équivalence de résultats thérapeutiques, et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques chimiques.

L'AMM des médicaments biosimilaires est délivrée par la Commission européenne, selon la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, après évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

La commercialisation du médicament biosimilaire ne peut intervenir qu'à l'expiration des droits de protection intellectuelle du médicament de référence.

Un médicament biologique de référence et ses médicaments biologiques similaires sont regroupés au sein d'un « **groupe biologique similaire** ». L'ensemble de ces groupes figure au sein d'une **liste de référence des groupes biologiques similaires** établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé[(2)] (ANSM). Cette liste est distincte de celle des médicaments génériques.

Les conditions d'inscription des médicaments biologiques similaires sur cette liste ont été définies par décret[(3)].

Ce décret prévoit que la liste des groupes biologiques similaires soit présentée par médicament biologique de référence. Le nom, le dosage, la forme pharmaceutique et la dénomination commune de la substance active contenus dans le médicament de référence sont indiqués.

Pour chacun de ces médicaments biosimilaires inscrits dans le groupe, sont indiqués son nom, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, son ou ses indications thérapeutiques, sa posologie et, le cas échéant, les excipients à effets notoires qu'il contient.

Les décisions d'inscription d'un médicament sur la liste de référence des groupes biologiques similaires, de modification de ces décisions et de radiation de cette liste sont prises par le directeur général de l'ANSM et publiées sur le site internet de cette agence.

La première liste des médicaments biologiques similaires a été publiée sur le site internet de l'ANSM le 19 septembre 2017[(4)]. Cette décision rappelle les conditions dans lesquelles un médicament biologique peut être substitué, et liste les excipients à effet notoire contenus dans chaque spécialité.

Prescription et délivrance des médicaments biosimilaires

Compte tenu des précautions d'utilisation nécessaires, les conditions dans lesquelles les médicaments biologiques similaires peuvent être prescrits et substitués font l'objet d'un encadrement particulier[(5)].

Au niveau de la prescription, l'ANSM[(6)] recommande de changer le moins possible les traitements avec des médicaments biologiques chez un même patient.

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale en remplaçant une spécialité par une autre.

Néanmoins, au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, l'ANSM estime qu'une **interchangeabilité** peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
- il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Compte tenu de cette position sur le plan sanitaire, la loi[(7)] prévoit qu'en initiation de traitement avec un médicament biologique, le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse « en initiation de traitement ».

Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse « non substituable » portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.

En initiation de traitement avec un médicament biologique, le prescripteur doit informer le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution.

Le prescripteur doit mettre en œuvre la surveillance clinique nécessaire.

Aucune disposition spécifique n'encadre désormais le renouvellement de la prescription de médicament biologique, ce qui laisse la latitude au prescripteur de prescrire en renouvellement un médicament biologique autre qui celui prescrit initialement.

A noter que pour les médicaments biologiques, la prescription doit comporter obligatoirement à la fois la dénomination commune et le nom de marque[(8)].

Pour ce qui concerne la délivrance, le droit de **substitution** du pharmacien est fortement encadré[(9)].

La substitution n'est autorisée qu'en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire. Le prescripteur ne doit pas avoir exclu la possibilité de cette substitution.

Le médicament biologique similaire délivré doit appartenir au même groupe biologique similaire que le médicament prescrit.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution. Le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement.

Sur le plan économique, si la spécialité est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, la substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance du médicament biologique similaire le plus cher du même groupe[(10)].

Ces dispositions doivent être précisées par un décret non paru à la date de mise à jour de cette information.

De ce fait, la substitution par le pharmacien d'officine n'est pas possible à la date de mise à jour de cette information.

---

(1) Article L.5121-1, 14° du code de la Santé publique (CSP).
(2) Article L.5121-1, 15° du CSP.
(3) Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires (articles R.5121-9-1 à R.5121-9-4 du CSP).
(4) Décision du directeur général de l'ANSM du 18 septembre 2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires.
(5) Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la Sécurité sociale pour 2014, article 47 et loi n° 2016-1827 de financement de la Sécurité sociale pour 2017, article 96.
(6) Source ANSM - État des lieux sur les médicaments biosimilaires - mai 2016 - sur le site www.ansm.sante.fr.
(7) Article L.5125-23-2 du CSP.
(8) Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, article 149 (article R.5121-1-2 du CSP).
(9) Article L.5125-23-3 du CSP.
(10) Article L.5125-23-3 du CSP et L.162-16 du code de la Sécurité sociale (CSS).

Liste de référence des groupes biologiques similaires

ANSM : 13 octobre 2017

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	• AMGEVITA* • SOLYMBIC*
Enoxaparine	LOVENOX	• INHIXAC* • THORINANE*
Epoétine	EPREX	• EPOETIN ALFA HEXAL* • BINOCRIT • ABSEAMED* • SILAPO* • RETACRIT
Etanercept	ENBREL	• BENEPALI • LIFMIOR*
Filgrastim	NEUPOGEN	• TEVAGRASTIM • RATIOGRASTIM • FILGRASTIM HEXAL* • ZARZIO • NIVESTIM • GRASTOFIL* • ACCOFIL
Follitropine alfa	GONAL-F	• OVALEAP • BEMFOLA
Infliximab	REMICADE	• REMSIMA • INFLECTRA • FLIXABI
Insuline Glargine	LANTUS	• ABASAGLAR • LUSDUNA*
Rituximab	MABTHERA Les spécialités MABTEHRA 1400 mg solution pour injection sous-cutanée et MABTEHRA 1600 mg solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé.	• TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	• OMNITROPE
Tériparatide	FORSTEO	• MOVYMIA* • TERROSA*

* Non commercialisés en France à la date de la mise à jour.

A

A 313® capsule
rétinol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle (jaune orangé) : Flacon de 30.

COMPOSITION *p capsule*

Rétinol (DCI) ou vitamine A synthétique, concentrat huileux* .... 50 000 UI
Excipient : huile de foie de morue. *Enveloppe :* gélatine, glycérol, sorbitol à 70 % non cristallisable, eau purifiée.
* Sous forme de palmitate de rétinol à 1 000 000 UI/g.

DC INDICATIONS
Traitement curatif de la carence en vitamine A.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 8 ans.
1 à 2 capsules par prise, tous les 10 jours, jusqu'à reconstitution du stock hépatique normal, sans prolonger inutilement le traitement afin d'éviter une intoxication chronique (cf Surdosage).
Les capsules sont à avaler telles quelles avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Troubles de l'absorption des lipides.
- Malabsorption chronique.
- Thérapeutique associée interférant avec l'absorption de la vitamine A.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine A en cas d'association de plusieurs traitements contenant cette vitamine.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Cyclines, en cas d'apport de 10 000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.
- Rétinoïdes : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
La vitamine A est tératogène chez l'animal sur plusieurs espèces.
Dans l'espèce humaine, des cas de malformations ont été rapportés avec de fortes doses. Toutefois, à ce jour, l'absence d'étude épidémiologique fiable et le faible effectif des notifications isolées empêchent de conclure définitivement sur la réalité de ce risque malformatif.
En conséquence, la vitamine A à fortes doses ne sera prescrite pendant la grossesse qu'en cas de carence avérée.
ALLAITEMENT :
L'utilisation est déconseillée en cas d'allaitement du fait du risque de surdosage chez le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Tout effet indésirable est susceptible d'être une manifestation de surdosage et doit entraîner l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes cliniques d'un surdosage aigu en vitamine A (doses supérieures à 150 000 UI) :
Troubles digestifs, céphalées, hypertension intracrânienne (se manifestant chez le nourrisson par le bombement de la fontanelle), œdème papillaire, troubles psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.
Signes cliniques d'un surdosage chronique en vitamine A (risque d'intoxication chronique lors d'un apport prolongé de vitamine A à des doses supraphysiologiques chez un sujet non carencé) :
Hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamine A (code ATC : A11CA01 ; A : Appareil digestif et métabolisme).
La vitamine A est une vitamine liposoluble. Elle joue un rôle important dans la formation du pourpre rétinien (nécessaire à l'adaptation de la vision lorsque la lumière diminue), dans la multiplication cellulaire et la trophicité épithéliale et tissulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption digestive de la vitamine A au niveau de l'intestin grêle est liée à celle des graisses.
Le stockage hépatique est important (à 90 %) et se fait sous forme de rétinyl-esters principalement.
La vitamine A est liée au RBPP (retinol-binding plasmatic protein) formée par le foie.
L'élimination se fait par voie fécale et urinaire sous forme de dérivés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930000649 (1949, RCP rév 30.04.14).
Prix : 2,37 € (30 capsules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

A 313® pommade
rétinol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pommade : Tube de 50 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Rétinol (DCI) ou vitamine A synthétique, concentrat huileux .... 200 000 UI
Excipients : macrogol 400, macrogol 4000, polysorbate 80.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des dermites irritatives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Appliquer localement 1 à 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Dermatoses infectées.
- Dermatoses suintantes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le risque d'hypervitaminose A n'est pas à exclure dans le cas d'une application prolongée.
Les effets systémiques (risque d'hypervitaminose) sont d'autant plus à craindre que le topique est appliqué de façon répétée, sur une grande surface, sous occlusion ou en couche épaisse, sur une peau lésée (notamment brûlée), sur une muqueuse, une peau de prématuré et chez le nourrisson et l'enfant en bas âge en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion spontanée dû aux plis et aux couches au niveau du siège.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
- Voie orale : A forte dose, l'absence d'étude épidémiologique empêche de conclure sur la réalité du risque malformatif. Il est donc déconseillé de dépasser 5000 UI par jour (apports quotidiens recommandés).
- Voie cutanée : Le passage systémique de la vitamine A à partir de cette forme topique est négligeable.
  Il n'existe pas actuellement de grossesses exposées en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet de la vitamine A administrée par voie cutanée.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, en évitant de prendre simultanément un autre médicament contenant de la vitamine A.
ALLAITEMENT :
Ne pas appliquer sur les seins pendant l'allaitement en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de réaction allergique locale à l'un des composants.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le passage systémique n'a pas été étudié dans les conditions anormales d'utilisation décrites dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
L'apparition de signes d'hypervitaminose A (nausées, céphalées, vertiges, sécheresse cutanée, fatigue) doit conduire à l'arrêt du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE
Protecteur cutané (D : dermatologie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le passage systémique du rétinol dans les conditions normales d'utilisation est considéré comme négligeable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930001479 (1948/98, RCP rév 17.08.09).
Non remb Séc soc.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ABASAGLAR®
insuline glargine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Abasaglar 100 unités/ml en cartouche :
Solution injectable SC (claire, incolore) : Cartouches de 3 ml, boîte de 5.
Abasaglar 100 unités/ml en stylo prérempli KwikPen® :
Solution injectable SC (claire, incolore) : Cartouches de 3 ml, scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable (aiguilles non fournies) :
- stylo KwikPen (injection de 1 à 60 unités) : boîte de 5.
- stylo KwikPen (injection de 1 à 80 unités) : boîte de 5.

COMPOSITION *p cartouche ou stylo*

Insuline glargine* (DCI) .... 300 unités
Excipients (communs) : oxyde de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
1 ml contient 100 unités d'insuline glargine (équivalent à 3,64 mg).
* L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli.*

DC INDICATIONS
Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Abasaglar contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée.
Abasaglar doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.
Le schéma posologique d'Abasaglar (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Abasaglar peut également être associé à des antidiabétiques actifs par voie orale.
L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à l'insuline glargine et ne correspondent ni aux UI, ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (cf Pharmacodynamie).
Populations particulières :
- Sujet âgé (⩾ 65 ans) :
  Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine ont été établies chez les adolescents et les enfants à partir de 2 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique.
La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.
Transition d'autres insulines à Abasaglar :
Lorsque l'on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Abasaglar, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline basale et d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologies des antidiabétiques oraux).
Transition d'une insuline NPH avec 2 injections journalières à Abasaglar :
Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne d'Abasaglar doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20 à 30 % durant les premières semaines de traitement.
Transition de l'insuline glargine 300 unités/ml à Abasaglar :
Abasaglar et Toujeo (insuline glargine 300 unités/ml) ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas directement interchangeables. Afin de réduire le risque d'hypoglycémie, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale d'une injection quotidienne d'insuline glargine 300 unités/ml par une injection quotidienne d'Abasaglar doivent réduire leur dose d'approximativement 20 %.
Durant les premières semaines, cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas ; après cette période, le traitement devra être ajusté individuellement.
Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.
En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Abasaglar.
MODE D'ADMINISTRATION :
Abasaglar est administré par voie sous-cutanée.
Abasaglar ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de l'insuline glargine dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée habituelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère.
Il n'a pas été observé de différences cliniques notables sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, selon que l'insuline glargine soit administrée dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection au sein d'une même zone d'injection, d'une injection à l'autre.
Abasaglar ne doit ni être mélangé à une autre insuline, ni être dilué. Un mélange ou une dilution risquerait de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange peut provoquer une précipitation.
Pour plus de détails sur la manipulation, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.
Abasaglar en stylo prérempli KwikPen :
Les conseils d'utilisation mentionnés dans la notice doivent être lus avec attention avant l'utilisation d'Abasaglar KwikPen (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Abasaglar n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.
Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites et la technique adéquate d'injection ainsi que l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.
Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation de la dose.
L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie (cf Effets indésirables).
Hypoglycémie :
Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique. En raison d'un apport plus soutenu en insuline basale avec l'insuline glargine, on peut s'attendre à une diminution des hypoglycémies nocturnes mais à une augmentation des hypoglycémies de début de journée.
Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose significative des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie),

de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).

Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir :

- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré,
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie,
- chez les patients âgés,
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine,
- en cas de neuropathie végétative,
- chez les patients diabétiques de longue date,
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques,
- chez les patients recevant en même temps certains autres médicaments (cf Interactions).

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.

L'effet prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané peut retarder la récupération d'une hypoglycémie.

Si le taux d'hémoglobine glyquée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, s'administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces facteurs sont les suivants :

- changement de zone d'injection,
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- écarts de régime,
- omission de repas,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments.

Maladies intercurrentes :

Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et il est souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

Stylos à utiliser avec les cartouches d'Abasaglar :

Les cartouches doivent être uniquement utilisées avec un stylo d'insuline réutilisable Lilly et ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car la précision du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos.

Erreurs médicamenteuses :

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action rapide, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glargine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter des erreurs médicamenteuses entre Abasaglar et d'autres insulines.

Association d'Abasaglar avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Abasaglar avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline glargine.

Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés, les analogues de la somatostatine et les antibiotiques de type sulfamides.

Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs, les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques atypiques (par exemple clozapine et olanzapine) et les inhibiteurs de protéase.

Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser, soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte. Un nombre élevé de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse, ni aucun effet malformatif spécifique, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'insuline glargine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

L'utilisation d'Abasaglar peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse afin de prévenir la survenue des effets indésirables liés à l'hyperglycémie. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance attentive de l'équilibre glycémique est indispensable.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal.

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La capacité des patients à se concentrer et à réagir peut être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple, la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il convient de se demander s'il est recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA/Fréquence	
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	
Rare	Altération de la vision, rétinopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Lipohypertrophie
Peu fréquent	Lipoatrophie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Rare	Œdème

Description des effets indésirables sus-mentionnés :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.

Affections du système immunitaire :

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc, et peuvent menacer le pronostic vital.

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans les études cliniques, la fréquence des anticorps provoquant une réaction croisée avec l'insuline humaine et l'insuline glargine a été identique dans les groupes traités par l'insuline NPH et par l'insuline glargine.

Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie.

Affections oculaires :

Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin.

Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférative, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'administration comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation. La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer une rétention sodée et un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

Population pédiatrique :

D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents (⩽ 18 ans) et chez les adultes.

Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post-marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents (⩽ 18 ans) que chez les adultes.

Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

Prise en charge :

On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament, l'apport alimentaire ou l'activité physique.

Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Étant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action (code ATC : A10AE04).

Abasaglar est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Mécanisme d'action :

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine conçue pour être peu soluble à pH neutre. Elle est totalement soluble au pH acide de la solution injectable d'Abasaglar (pH 4). Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe de la concentration en fonction du temps est régulière, sans pic, prévisible, et la durée d'action est prolongée.

L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (cf Pharmacocinétique).

Fixation au récepteur de l'insuline :

Des études *in vitro* indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.

Fixation au récepteur de l'IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1), tandis que M1 et M2 se fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine.

La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique proliférative par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique proliférative, mais les concentrations thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors du traitement par Abasaglar, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'IGF-1.

Effets pharmacodynamiques :

Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.

Des études de clamp euglycémique menées chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 1 ont montré que l'effet de l'insuline glargine sous-cutanée apparaissait plus lentement que celui de l'insuline NPH humaine, que cet effet était régulier, sans pic, et que sa durée d'action était prolongée.

La figure ci-après représente les résultats d'une étude menée chez des patients :

Figure 1 : Profil d'action en cas de diabète de type 1

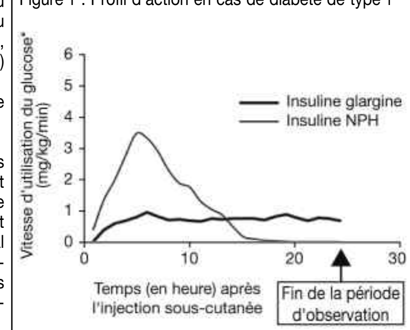

* Déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante (valeurs moyennes horaires)

Cet effet plus prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente. En conséquence, une seule administration par jour suffit. Le profil d'action de l'insuline et des analogues de l'insuline tels que l'insuline glargine peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet.

Dans une étude clinique, les symptômes d'hypoglycémie et des réponses hormonales compensatrices ont été identiques après l'administration intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine, tant chez des volontaires sains que chez des patients atteints de diabète de type 1.

Efficacité et sécurité cliniques :
Les effets de l'insuline glargine (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert contrôlée *versus* NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS *(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)* a été recherchée par photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine a été comparée à l'insuline NPH.
ORIGIN *(Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)* a été une étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel 2 x 2, conduite chez 12 537 patients à haut risque cardiovasculaire (CV) présentant soit une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose (12 % des patients), soit un diabète de type 2 traité par zéro ou un antidiabétique oral (88 % des patients). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'insuline glargine (n = 6264), titrée de manière à atteindre une glycémie à jeun ⩽ 95 mg/dl (5,3 mmol/l), soit un traitement standard (n = 6273).
Le premier cocritère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement à type de décès d'origine CV, ou d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le second cocritère principal a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des événements du premier cocritère principal, ou d'une procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique), ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
Les critères secondaires d'efficacité ont inclus la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes microvasculaires.
L'insuline glargine n'a pas altéré le risque relatif de morbidité et de mortalité CV comparativement au traitement standard. Aucune différence n'a été observée entre l'insuline glargine et le traitement standard pour les deux cocritères principaux d'efficacité, ni pour chacun des événements évalué isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes microvasculaires.
La dose moyenne d'insuline glargine à la fin de l'étude a été de 0,42 U/kg. La valeur médiane de l'HbA1c a été de 6,4 % à l'inclusion, puis cette valeur sous traitement a été comprise entre 5,9 % et 6,4 % dans le groupe insuline glargine et entre 6,2 % et 6,6 % dans le groupe traitement standard pendant toute la durée du suivi.
Les taux d'hypoglycémie sévère (nombre de patients pour 100 patients par année d'exposition) ont été de 1,05 dans le groupe insuline glargine et de 0,30 dans le groupe traitement standard ; les taux d'hypoglycémie non sévère confirmée ont été de 7,71 dans le groupe insuline glargine et de 2,44 dans le groupe traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42 % des patients du groupe insuline glargine n'ont jamais présenté d'hypoglycémie.
Lors de la dernière visite de suivi, il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,4 kg dans le groupe insuline glargine et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe traitement standard.
Population pédiatrique :
Dans une étude clinique randomisée contrôlée, des enfants et des adolescents (6-15 ans) diabétiques de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines par un schéma de type basal/bolus, avec une insuline rapide humaine avant chaque repas. L'insuline glargine était administrée une fois par jour au coucher et l'insuline NPH humaine était administrée une ou deux fois par jour. Les effets sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant la glycémie à jeun a plus diminué par rapport à sa valeur initiale avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Il y a eu aussi moins d'hypoglycémies sévères avec l'insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités par l'insuline glargine dans cette étude ont continué leur traitement par insuline glargine lors d'une extension non contrôlée de l'étude, avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été repéré durant l'extension du traitement par insuline glargine.
Une étude en cross-over chez 26 adolescents diabétiques de type 1 âgés de 12 à 18 ans comparant l'insuline glargine avec de l'insuline lispro à l'insuline NPH avec de l'insuline rapide humaine (chaque traitement étant administré pendant 16 semaines dans un ordre aléatoire) a également été menée. Comme dans l'étude pédiatrique décrite ci-dessus, la réduction de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale a été plus importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Les variations d'HbA1c par rapport à la valeur initiale ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant les valeurs glycémiques enregistrées durant la nuit ont été significativement plus élevées dans le groupe insuline glargine/insuline lispro que dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine, avec un nadir moyen de 5,4 mmol/l contre 4,1 mmol/l. En conséquence, les incidences des hypoglycémies nocturnes ont été de 32 % dans le groupe insuline glargine/insuline lispro contre 52 % dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine.
Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 6 ans, comparant l'insuline glargine, une fois par jour le matin, à l'insuline NPH, une ou deux fois par jour, administrées en insuline basale. Les deux groupes ont reçu des bolus d'insuline avant les repas.
L'objectif principal visant à démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à la NPH sur les hypoglycémies totales n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport des taux d'hypoglycémies insuline glargine/NPH = 1,18 (IC 95 % : 0,97-1,44)].
Les variations de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Chez des sujets sains comme chez des patients diabétiques, l'analyse des concentrations sériques d'insuline a montré que la résorption de l'insuline glargine était plus lente et beaucoup plus prolongée que celle de l'insuline NPH humaine et qu'il n'y avait pas de pic après injection sous-cutanée d'insuline glargine. Autrement dit, les concentrations étaient conformes au déroulement chronologique de l'activité pharmacodynamique de l'insuline glargine. La figure 1 ci-dessus permet de comparer le profil de l'activité de l'insuline glargine et de l'insuline NPH en fonction du temps.
L'insuline glargine administrée une fois par jour atteindra l'état d'équilibre en 2 à 4 jours après la première injection.
Biotransformation :
Chez les patients diabétiques après injection sous-cutanée, l'insuline glargine est rapidement métabolisée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta ; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, M1 (21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, le principal métabolite circulant est le métabolite M1. Une exposition au métabolite M1 augmente lorsque la dose d'insuline glargine est administrée.
Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques montrent que l'effet de l'insuline glargine en injection sous-cutanée est principalement dû au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'ont pas été détectés chez la majorité des patients, et lorsqu'ils ont été détectés, leur concentration était indépendante de la dose d'insuline glargine administrée.
Élimination :
Après administration intraveineuse, les demi-vies d'élimination de l'insuline glargine et de l'insuline humaine sont comparables.
Populations particulières :
Dans les études cliniques, les analyses de sous-groupes selon l'âge et le sexe ne montrent aucune différence, en termes de tolérance ou d'efficacité, entre l'ensemble de la population étudiée et les différents sous-groupes de patients traités par l'insuline glargine.
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 ans à moins de 6 ans a été évaluée dans une étude clinique (cf Pharmacodynamie). Les concentrations plasmatiques de l'insuline glargine et de ses principaux métabolites M1 et M2 à l'état d'équilibre ont été mesurées chez des enfants traités par l'insuline glargine. Elles ont montré un profil similaire à celui des adultes et n'ont fourni aucune preuve d'accumulation de l'insuline glargine ou de ses métabolites à long terme.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Avant utilisation :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas placer Abasaglar près du congélateur ou d'une poche de congélation.
Conserver la cartouche ou le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Pendant l'utilisation :
Durée de conservation après la 1re utilisation des cartouches ou des stylos préremplis :
Ce médicament peut être conservé pendant 28 jours maximum à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe.
Les stylos en cours d'utilisation ne doivent pas être conservés au réfrigérateur.
Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Abasaglar ne doit ni être mélangé avec une autre insuline ou médicament ni être dilué. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.
Abasaglar 100 unités/ml en cartouche :
Stylo à insuline :
Les cartouches d'Abasaglar doivent être utilisées uniquement avec un stylo d'insuline réutilisable Lilly (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le stylo doit être utilisé conformément aux instructions fournies avec le dispositif.
Les instructions pour l'utilisation du stylo doivent être soigneusement suivies pour l'insertion de la cartouche, la fixation de l'aiguille et l'injection d'insuline.
Si le stylo à insuline est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques) il doit être jeté, et un nouveau stylo à insuline doit être utilisé.
Cartouche :
Inspecter la cartouche avant emploi. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Abasaglar est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant l'emploi. Avant l'injection, éliminer les bulles d'air de la cartouche (voir le manuel d'utilisation du stylo).
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient.
Les cartouches vides ne doivent pas être remplies à nouveau, et elles doivent être jetées de manière appropriée. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter des erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Abasaglar 100 unités/ml en stylo prérempli KwikPen :
Inspecter la cartouche avant emploi. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Abasaglar est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant l'emploi.
Abasaglar ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ni dilué. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.
Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et doivent être jetés de manière appropriée.
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter des erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Manipulation du stylo :
Il doit être conseillé aux patients de lire avec attention le manuel d'utilisation inclus dans la notice avant toute utilisation d'Abasaglar KwikPen.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM EU /1/14/944/003 ; CIP 3400930016169 (2014, RCP rév 19.01.17) cartouche.
EU /1/14/944/007 ; CIP 3400930016213 (2014, RCP rév 19.01.17) stylo KwikPen (injection de 1 à 60 unités).
EU /1/14/944/012 ; CIP 3400930040072 (2015, RCP rév 19.01.17) stylo KwikPen (injection de 1 à 80 unités).
Prix : 44,54 € (5 cartouches de 3 ml).
44,54 € (5 stylos KwikPen, injection de 1 à 60 unités).
44,54 € (5 stylos KwikPen, injection de 1 à 80 unités).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Regional Operations GmbH, Kölblgasse 8-10, 1030 Vienne, Autriche.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

ABILIFY ®
aripiprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 5 mg (rectangulaire ; gravé « A-007 » et « 5 » sur un côté ; bleu) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées en doses unitaires.
Comprimé à 10 mg (rectangulaire ; gravé « A-008 » et « 10 » sur un côté ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées en doses unitaires.
Comprimé à 15 mg (rond ; gravé « A-009 » et « 15 » sur un côté ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées en doses unitaires.
Comprimé orodispersible à 10 mg (rond ; gravé « A » au-dessus de « 640 » sur un côté et « 10 » sur l'autre ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées en doses unitaires.
Comprimé orodispersible à 15 mg (rond ; gravé « A » au-dessus de « 641 » sur un côté et « 15 » sur l'autre ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées en doses unitaires.
Solution buvable à 1 mg/ml (limpide ; incolore à jaune clair) : Flacon de 150 ml fermé par un bouchon* à fermeture de sécurité enfant + système doseur gradué* + bouchon doseur gradué*, boîte unitaire.
* En polypropylène.
Solution injectable à 7,5 mg/ml (aqueuse claire et incolore) *:* Flacon de 1,3 ml pour usage unique avec bouchon en bromobutyl + capsule Flipp-off, boîte unitaire.

COMPOSITION
Comprimé : *p cp*
Aripiprazole (DCI) .... 5 mg
ou 10 mg
ou 15 mg
Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium. *Enrobage :* indigotine (carmin d'indigo) E 132 (cp à 5 mg), oxyde ferrique rouge E 172 (cp à 10 mg) ou oxyde ferrique jaune E 172 (cp à 15 mg).
Excipient à effet notoire : lactose (67 mg/cp à 5 mg ; 62,18 mg/cp à 10 mg ; 57 mg/cp à 15 mg).

Comprimé orodispersible : *p cp*
Aripiprazole (DCI) .... 10 mg
ou 15 mg
Excipients (communs) : *Noyau :* lactose (cf excipients à effet notoire), silicate de calcium, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicone, xylitol, cellulose microcristalline, aspartam E 951, acésulfame potassique, arôme vanille (vanilline et éthyle vanilline), acide tartrique, stéarate de magnésium. *Enrobage :* oxyde ferrique rouge E 172 (cp à 10 mg) ou oxyde ferrique jaune E 172 (cp à 15 mg).
Excipients à effet notoire : lactose (0,075 mg/cp à 10 mg ; 0,1125 mg/cp à 15 mg) ; aspartam E 951 (2 mg/cp à 10 mg ; 3 mg/cp à 15 mg).

Solution buvable : *p ml*
Aripiprazole (DCI) .... 1 mg
Excipients : édétate de sodium, fructose, glycérine, acide lactique, parahydroxybenzoate de méthyle E 218, propylène glycol, parahydroxybenzoate de propyle E 216, hydroxyde de sodium, glucose, eau purifiée, arôme orange naturel avec d'autres arômes naturels.
Excipients à effet notoire : fructose (200 mg/ml), glucose (400 mg/ml), parahydroxybenzoate de méthyle E 218 (1,8 mg/ml), parahydroxybenzoate de propyle E 216 (0,2 mg/ml).

Solution injectable : *p ml**
Aripiprazole (DCI) .... 7,5 mg
Excipients : sulfobutyléther-bêta-cyclodextrine, acide tartrique, hydroxyde de sodium, eau ppi.
* Soit 9,75 mg d'aripiprazole/flacon.

DC INDICATIONS
Abilify formes orales :
- Traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus.
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récidives d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (cf Pharmacodynamie).
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines (cf Pharmacodynamie).

Abilify solution injectable :
Abilify solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients adultes schizophrènes ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.
Le traitement par aripiprazole solution injectable doit être arrêté et remplacé par Abilify par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Abilify formes orales :
Adultes :
Schizophrénie :
La posologie initiale recommandée d'Abilify est de 10 ou 15 mg/jour (soit 10 ou 15 ml de solution/jour) avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.
Abilify est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour (soit de 10 à 30 ml de solution/jour).
CTJ : 2,46 à 9,86 €.
Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.
Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :
La posologie initiale recommandée pour Abilify est de 15 mg (soit 15 ml de solution/jour) une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (cf Pharmacodynamie). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.
CTJ : 2,46 à 9,86 €.
Prévention des récidives des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :
Pour la prévention des récidives d'épisodes maniaques chez des patients traités par l'aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée ; une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.
CTJ : 2,46 à 9,86 €.
Population pédiatrique :
Schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus :
La dose recommandée d'Abilify est de 10 mg/jour

administrés lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas.
Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant Abilify solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (cf Pharmacodynamie).
Abilify est efficace entre 10 et 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.
L'utilisation d'Abilify n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
CTJ : 2,46 à 9,86 €.
Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus :
La dose recommandée d'Abilify est de 10 mg/jour administrés en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant Abilify solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.
La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (cf Effets indésirables). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation d'Abilify n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
CTJ : 2,46 à 9,86 €.
Irritabilité associée à un trouble autistique :
La sécurité et l'efficacité d'Abilify chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette :
La sécurité et l'efficacité d'Abilify chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
Patients âgés :
L'efficacité d'Abilify dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Abilify solution injectable :
Adultes :
La dose initiale recommandée d'Abilify solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml), administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d'Abilify solution injectable est de 5,25 à 15 mg en une seule injection. Une dose plus faible de 5,25 mg (0,7 ml) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu (cf Interactions). Une seconde injection peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'aripiprazole par 24 heures.
La dose quotidienne maximale d'aripiprazole est de 30 mg (incluant toutes les formes galéniques d'Abilify). Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par l'aripiprazole par voie orale, cf Abilify comprimé et comprimé orodispersible ou Abilify solution buvable.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Abilify solution injectable chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Patients âgés :
L'efficacité d'Abilify solution injectable chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Abilify formes orales et Abilify solution injectable :
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.
Sexe :
Aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (cf Pharmacocinétique).
Fumeurs :
Aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme de l'aripiprazole (cf Interactions).
Ajustements posologiques liés aux interactions :
Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (cf Interactions).
Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (cf Interactions).
MODE D'ADMINISTRATION :
Abilify formes orales :
Voie orale.
Les comprimés orodispersibles ou la solution buvable d'Abilify peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'Abilify (cf Pharmacocinétique).
Le comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue, où il sera rapidement dissous dans la salive. Il peut être pris avec ou sans liquide. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette. Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.
Abilify solution injectable :
Voie intramusculaire.
Pour augmenter l'absorption et réduire la variabilité, il est recommandé de pratiquer l'injection dans le muscle deltoïde ou de faire une injection intramusculaire profonde dans le grand fessier, en évitant les régions adipeuses.
Abilify solution injectable ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Abilify solution injectable est prêt à l'emploi et est destiné seulement à une utilisation de courte durée (cf Pharmacodynamie).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Abilify formes orales et Abilify solution injectable :
Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.
Suicidalité :
La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur, et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (cf Effets indésirables). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients adultes présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.
Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients plus jeunes (âgés de moins de 18 ans), mais il a été mis en évidence que le risque de suicide persistait au-delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.
Troubles cardiovasculaires :
L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne. Des cas d'événements thromboemboliques (ETEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEV, tous les facteurs de risque possibles d'ETEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par aripiprazole et des mesures préventives doivent être prises.
Allongement de l'intervalle QT :
Dans les études cliniques sur le traitement évaluant l'aripiprazole par voie orale, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT (cf Effets indésirables).
Dyskinésie tardive :
Dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par aripiprazole, la réduction de la dose, voire l'arrêt du traitement, doivent être envisagés (cf Effets indésirables). Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.
Autres symptômes extrapyramidaux :
Dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par aripiprazole, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :
Le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, toutes les substances actives antipsychotiques y compris l'aripiprazole doivent être arrêtées.
Convulsions :
Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées (cf Effets indésirables).
Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence :
- Augmentation de la mortalité : dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n = 938 ; âge moyen : 82,4 ans ; intervalle : 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5 % comparé à 1,7 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie) : cf Effets indésirables.
- Effets indésirables cérébrovasculaires :
  Dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen : 84 ans ; intervalle : 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3 % des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6 % des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole (cf Effets indésirables).
  L'aripiprazole n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète :
Des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par aripiprazole et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète (cf Effets indésirables).
Hypersensibilité :
Comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (cf Effets indésirables).
Prise de poids :
La prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et les patients bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (cf Pharmacodynamie). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (cf Effets indésirables).
Dysphagie :
Des troubles du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation de traitements antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.
Jeu pathologique :
Des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par aripiprazole après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (cf Effets indésirables).
Patient présentant un TDAH associé :
Malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'aripiprazole et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont coadministrés.
Abilify comprimé et comprimé orodispersible :
Lactose : Abilify comprimé et comprimé orodispersible contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
Abilify comprimé orodispersible :
Phénylcétonurie : les comprimés orodispersibles contiennent de l'aspartame, qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les personnes présentant une phénylcétonurie.
Abilify solution buvable :
Intolérance :
La solution buvable contient du glucose. Les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre la solution buvable.
La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).
Abilify solution injectable :
L'efficacité d'Abilify solution injectable n'a pas été établie chez les patients agités ou présentant des troubles du comportement associés à des états autres que la schizophrénie et les épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I.
Une administration simultanée d'antipsychotiques injectables et d'une benzodiazépine parentérale peut être associée à une sédation excessive et une dépression cardiorespiratoire. Si un traitement par une benzodiazépine parentérale s'avère nécessaire en plus de l'aripiprazole solution injectable, les patients devront être étroitement surveillés afin de dépister une sédation excessive et une hypotension orthostatique (cf Interactions).
Les patients recevant Abilify solution injectable doivent faire l'objet d'une surveillance vis-à-vis de l'apparition d'une hypotension orthostatique. La pression artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et le niveau de conscience doivent être surveillés régulièrement.
La tolérance et l'efficacité d'Abilify solution injectable n'ont pas été étudiées chez les patients alcoolodépendants ou pharmacodépendants (que ce soient des médicaments prescrits ou illicites).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec Abilify solution injectable. Les données ci-dessous sont issues d'études sur l'aripiprazole oral.
Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1-adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.
Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indési-

rables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, tels que la sédation (cf Effets indésirables).
La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.
Interactions potentielles ayant un effet sur l'aripiprazole :
La famotidine, antihistaminique H_2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.
L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.
Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6 :
Dans une étude clinique sur l'aripiprazole par voie orale chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107 %, alors que la Cmax était inchangée. L'ASC et la Cmax du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32 % et 47 %. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, tels que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.
Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4 :
Dans une étude clinique sur l'aripiprazole par voie orale chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la Cmax de l'aripiprazole respectivement de 63 % et 37 %. L'ASC et la Cmax du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77 % et 43 %. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6.
L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec l'aripiprazole n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.
A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.
Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.
Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4 :
Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la Cmax et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68 % et 73 %, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la Cmax et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69 % et 71 % lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.
La dose d'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque l'aripiprazole est coadministré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.
Valproate et lithium :
Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.
Syndrome sérotoninergique :
Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir, notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (cf Effets indésirables).
Abilify solution injectable :
L'administration de lorazépam solution injectable de manière concomitante à Abilify solution injectable n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole solution injectable. Toutefois, dans une étude à dose unique avec l'aripiprazole (15 mg) et le lorazépam (2 mg), administrés de manière concomitante par voie intramusculaire chez des sujets sains, l'intensité de la somnolence observée lors de l'association a été augmentée par rapport à celle observée avec l'aripiprazole seul.

Effets potentiels de l'aripiprazole sur les autres médicaments :
Dans les études cliniques, des doses orales d'aripiprazole allant de 10 à 30 mg/jour n'ont pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphane/3-méthoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphane). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.
Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.
Abilify solution injectable :
L'administration d'Abilify solution injectable de manière concomitante au lorazépam solution injectable n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lorazépam solution injectable. Toutefois, dans une étude à dose unique avec l'aripiprazole (15 mg) et le lorazépam (2 mg), administrés de manière concomitante par voie intramusculaire chez des sujets sains, l'hypotension orthostatique observée lors de l'association a été augmentée par rapport à celle observée avec le lorazépam seul.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (cf Sécurité préclinique). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance dans l'espèce humaine et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.
Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
ALLAITEMENT :
L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'aripiprazole ne les affecte pas défavorablement. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Abilify formes orales :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3 % des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.
Abilify solution injectable :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont nausées, étourdissement et somnolence, chacun apparaissant chez plus de 3 % des patients traités avec l'aripiprazole solution injectable.
Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :
Abilify solution injectable :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment (⩾ 1/100) que sous placebo ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs dans les études cliniques avec l'aripiprazole (cf Pharmacodynamie).
Abilify toutes formes :
Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). A l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Leucopénie, neutropénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hyperprolactinémie
Fréquence indéterminée	Coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose diabétique, hyperglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diabète
Peu fréquent	Hyperglycémie
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, anorexie, perte de poids, prise de poids
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, anxiété, impatiences
Peu fréquent	Dépression, hypersexualité
Fréquence indéterminée	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), jeu pathologique, agressivité, agitation, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Akathisie, trouble extrapyramidal, tremblement, céphalée, sédation, somnolence, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Dyskinésie tardive, dystonie
Fréquence indéterminée	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN), état de grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique, trouble du langage
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Peu fréquent	Diplopie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Mort subite inexpliquée, torsades de pointes, QT allongé, arythmies ventriculaires, arrêt cardiaque, bradycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Pression diastolique augmentée (solution injectable), hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), hypertension, syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Hoquet
Fréquence indéterminée	Pneumonie de déglutition, laryngospasme, spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, dyspepsie, nausées, ptyalisme, vomissement
Peu fréquent	Bouche sèche (solution injectable)
Fréquence indéterminée	Pancréatite, dysphagie, diarrhée, gêne abdominale, gêne de l'estomac
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique, hépatite, ictère, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Rash, réaction de photosensibilité, alopécie, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Fréquence indéterminée	Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations	
Fréquence indéterminée	Glycémie augmentée, hémoglobine glycosylée augmentée, fluctuation du glucose sanguin, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés :
Symptômes extrapyramidaux :
Schizophrénie :
Dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8 %) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3 %). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19 % chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1 % chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8 % chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1 % chez les patients traités par l'olanzapine.
Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :
Dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5 % chez les patients traités par l'aripiprazole et de 53,3 % chez les patients traités par l'halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6 % chez les patients traités par l'aripiprazole et 17,6 % chez les patients traités par le lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2 % chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,7 % chez les patients traités par le placebo.
Akathisie :
Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1 % avec l'aripiprazole et de 3,2 % avec le placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2 % avec l'aripiprazole et de 3,0 % avec le placebo.
Dystonie :
Effet de classe :
Des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire, ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération, de forte puissance, et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.
Prolactine :
Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole (cf Pharmacodynamie).
Investigations :
Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (cf Pharmacodynamie), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5 % des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0 % des patients traités par le placebo.
Population pédiatrique :
Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :
Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole oral que chez les adultes sous aripiprazole oral (et plus fréquemment que sous placebo) : somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents (⩾ 1/10), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés (⩾ 1/100, < 1/10).
Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines, était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.
Le profil de tolérance d'un essai contrôlé en double aveugle contre placebo était également similaire à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les patients pédiatriques sous placebo : perte de poids, augmentation de l'insulinémie, arythmie et leucopénie ont été rapportées fréquemment (⩾ 1/100, < 1/10).

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5 % et 48,3 %, respectivement. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6 % et 45,0 %.

Lors de deux essais à long terme chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et des patients bipolaires traités avec l'aripiprazole, l'incidence de la basse prolactinémie chez les femmes (< 3 ng/ml) et chez les hommes (< 2 ng/ml) était de 37,0 % et de 59,4 %, respectivement.

Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment (⩾ 1/10) somnolence (23,0 %), troubles extrapyramidaux (18,4 %), akathisie (16,0 %) et fatigue (11,8 %) ; fréquemment (⩾ 1/100, < 1/10) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1 % à une posologie de 10 mg, 28,8 % à une posologie de 30 mg et 1,7 % pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1 % à une posologie de 10 mg, 20,3 % à une posologie de 30 mg et 1,7 % pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observées plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28 % chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3 % chez les garçons (< 2 ng/ml).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg, ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

Prise en charge du surdosage :

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la Cmax de l'aripiprazole d'environ 41 % et l'ASC d'environ 51 %, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Hémodialyse :

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques (code ATC : N05AX12).

Mécanisme d'action :

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D_2 et sérotoninergique 5-HT_{1a} et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2a}. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D_2 et D_3, sérotoninergiques 5-HT_{1a} et 5-HT_{2a}, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D_4, sérotoninergiques 5-HT_{2c} et 5-HT_7, α_1-adrénergiques et histaminiques H_1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole.

Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C-raclopride (un ligand du récepteur D_2/D_3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques :

Agitation dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I avec Abilify solution injectable :

Dans deux études court terme (24 heures) contrôlées *versus* placebo portant sur 554 patients schizophrènes adultes présentant une agitation et des troubles du comportement, Abilify solution injectable a été associé à une amélioration des symptômes d'agitation/troubles du comportement significativement plus importante comparativement au placebo et similaire à l'halopéridol.

Dans une étude court terme (24 heures) contrôlée *versus* placebo portant sur 291 patients atteints de troubles bipolaires de type I présentant une agitation et des troubles du comportement, Abilify solution injectable a été associé à une amélioration des symptômes d'agitation/troubles du comportement significativement plus importante comparativement au placebo et similaire au lorazépam.

L'amélioration *versus* baseline du score moyen à l'échelle *PANSS Excitated Component* observée à 2 heures, utilisée comme critère principal, était de 5,8 % pour le placebo, 9,6 % pour le lorazépam et 8,7 % pour Abilify solution injectable. Dans des sous-groupes de patients présentant des épisodes bipolaires mixtes ou une agitation sévère, des résultats similaires à ceux observés sur la population totale de l'étude ont été observés mais aucune différence significative n'a pu être établie en raison d'un faible nombre de patients.

Schizophrénie avec Abilify par voie orale :

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, l'aripiprazole a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole par voie orale 77 % et halopéridol 73 %). Le pourcentage total de patients ayant terminé l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole par voie orale (43 %) que chez les patients sous halopéridol par voie orale (30 %). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole par voie orale (34 %) par rapport au groupe placebo (57 %).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole par voie orale n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7 % (c'est-à-dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole par voie orale (N = 18, ou 13 % des patients évaluables) comparativement à l'olanzapine par voie orale (N = 45, ou 33 % des patients évaluables).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (⩾ 6,22 mmol/l) était de 2,5 % pour l'aripiprazole et de 2,8 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de − 0,15 mmol/l (IC 95 % : − 0,182 ; − 0,115) pour l'aripiprazole et de − 0,11 mmol/l (IC 95 % : − 0,148 ; − 0,066) pour le placebo.
- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (⩾ 2,26 mmol/l) était de 7,4 % pour l'aripiprazole et de 7,0 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de − 0,11 mmol/l (IC 95 % : − 0,182 ; − 0,046) pour l'aripiprazole et de − 0,07 mmol/l (IC 95 % : − 0,148 ; − 0,007) pour le placebo.
- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (⩾ 1,04 mmol/l) à un niveau bas (< 1,04 mmol/l) était de 11,4 % pour l'aripiprazole et de 12,5 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de − 0,03 mmol/l (IC 95 % : − 0,046 ; − 0,017) pour l'aripiprazole et de − 0,04 mmol/l (IC 95 % : − 0,056 ; − 0,022) pour le placebo.
- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (⩾ 4,14 mmol/l) était de 0,6 % pour l'aripiprazole et de 0,7 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de − 0,09 mmol/l (IC 95 % : − 0,139 ; − 0,047) pour l'aripiprazole et de − 0,06 mmol/l (IC 95 % : − 0,116 ; − 0,012) pour le placebo.

Prolactine :

Le taux de prolactine a été évalué dans tous les essais de toutes les doses d'aripiprazole (n = 28 242). L'incidence d'une hyperprolactinémie ou augmentation du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole (0,3 %) a été égale à celle observée avec le placebo (0,2 %). Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 42 jours et la durée médiane de 34 jours.

L'incidence d'une hypoprolactinémie ou diminution du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole a été de 0,4 %, contre 0,02 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 30 jours et la durée médiane de 194 jours.

Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^e semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^e semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^e semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, l'aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récidives d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récidives des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS et MADRS ⩽ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46 % (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récidives bipolaires et une diminution de risque de 65 % (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récidives d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire. Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium ; aripiprazole + valproate ; placebo + lithium ; placebo + valproate. Les taux Kaplan-Meier pour la récidive de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16 % pour aripiprazole + lithium et de 18 % pour aripiprazole + valproate comparés à 45 % pour placebo + lithium et 19 % pour placebo + valproate.

Population pédiatrique :

- Schizophrénie chez l'adolescent (aripiprazole forme orale) :

  Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans) présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo. Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74 % de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

  Dans un essai de 60 à 89 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo chez des sujets adolescents (n = 146 ; âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, il y avait une différence statistiquement significative du taux de rechute des symptômes psychotiques entre le groupe aripiprazole (19,39 %) et le groupe placebo (37,50 %). La valeur estimée du rapport de risque (RR) était 0,461 (intervalle de confiance à 95 %, 0,242-0,879) dans la population totale. Dans les analyses de sous-groupes, la valeur estimée du RR était 0,495 chez les sujets âgés de 13 à 14 ans par rapport à 0,454 chez ceux âgés de 15 à 17 ans. Toutefois, la valeur estimée du RR pour le groupe plus jeune (13-14 ans) n'était pas précise, reflétant le plus petit nombre de sujets dans ce groupe (aripiprazole, n = 29 ; placebo, n = 12) et l'intervalle de confiance pour cette estimation (allant de 0,151 à 1,628) ne permettait pas de conclure sur la présence d'un effet du traitement. Au contraire, l'intervalle de confiance à 95 % pour le RR dans le sous-groupe plus âgé (aripiprazole, n = 69 ; placebo, n = 36) allait de 0,242 à 0,879 et, par conséquent, il était possible de conclure pour un effet du traitement chez les patients les plus âgés.

- Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent (aripiprazole forme orale) :

  L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ⩾ 20. Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

  L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^e et 12^e semaines par rapport au placebo. Dans une analyse *post hoc*, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récidives n'a pas été établi.

  Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Sem 4	Sem 12	TDAH	Sem 4	Sem 12
Abilify 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)[(a)]	7	8,2	Placebo (n = 47)[(b)]	6,3	7

Sans pathologie psychiatrique associée	Sem 4	Sem 12	Sans TDAH	Sem 4	Sem 12
Abilify 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10

a) n = 51 à la 4^e semaine
b) n = 46 à la 4^e semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3 %), la somnolence (27,3 %), les céphalées (23,2 %) et les nausées (14,1 %). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

- Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques, cf Posologie/Mode d'administration (Abilify formes orales) :

  L'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo (l'une à dose flexible [2-15 mg/jour] et l'autre à dose fixe [5, 10, ou 15 mg/jour]) et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75 % des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle « irritabilité » de l'échelle *Aberrant Behaviour Checklist*. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7 %) et de 258/298 (86,6 %). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

  L'aripiprazole a également été étudié lors d'une étude de maintenance au long cours, contrôlée *versus* placebo. Après une phase de stabilisation par l'aripiprazole (2-15 mg/jour) de 13 à 26 semaines, les patients présentant une réponse stable étaient soit maintenus sous aripiprazole soit recevaient du placebo pendant 16 semaines supplémentaires. Les taux de rechutes selon l'analyse Kaplan-Meier étaient de 35 % pour l'aripiprazole et de 52 % pour le placebo ; le *hazard ratio* des rechutes au cours des 16 semaines suivantes (aripiprazole/placebo) était de 0,57 (différence statistiquement non significative). La prise de poids moyenne au cours de la phase de stabilisation (jusqu'à 26 semaines) était de 3,2 kg sous aripiprazole, une augmentation moyenne supplémentaire de 2,2 kg pour l'aripiprazole comparativement à 0,6 kg sous placebo était observée au cours de la seconde phase de l'étude (16 semaines). Les symptômes extrapyramidaux étaient majoritairement rapportés durant la phase de stabilisation chez 17 % des patients, dont des tremblements pour 6,5 % des cas.

- Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette chez les patients pédiatriques, cf Posologie/Mode d'administration (Abilify formes orales) :

  L'efficacité de l'aripiprazole a été étudiée chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 99 ; placebo : n = 44) dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 8 semaines, à des doses fixes calculées selon le poids, la fourchette de doses allant de 5 mg/jour à 20 mg/jour et la dose initiale étant de 2 mg. Les patients étaient âgés de 7 à 17 ans et avaient un score total de tics *(Total Tic Score)* moyen de 30 sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale *(Yale Global Tic Severity Scale* [TTS-YGTSS]) à la date d'inclusion. Entre l'inclusion et la semaine 8, l'aripiprazole a montré une amélioration sur l'échelle TTS-YGTSS de 13,35 pour le groupe de dose faible (5 ou 10 mg), de 16,94 pour le groupe de dose élevée (10 ou 20 mg), et de 7,09 dans le groupe placebo.

  L'efficacité de l'aripiprazole chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 32 ; placebo : n = 29) a également été évaluée à doses flexibles de 2 mg/jour à 20 mg/jour, la dose initiale étant de 2 mg, dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 10 semaines, réalisée en Corée du Sud. Les patients étaient âgés de 6 à 18 ans et leur score moyen initial sur l'échelle TTS-YGTSS était de 29. Une amélioration de 14,97 sur l'échelle TTS-YGTSS a été observée entre l'inclusion et la semaine 10 dans le groupe aripiprazole, et de 9,62 dans le groupe placebo.

  Dans ces deux essais à court terme, la pertinence clinique des résultats d'efficacité n'a pas été établie, compte tenu de la taille de l'effet du traitement par rapport à l'important effet placebo et des effets incertains sur le fonctionnement psychosocial. Aucune donnée à long terme n'est disponible en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de l'aripiprazole dans cette affection fluctuante.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Abilify dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- Abilify formes orales :

  L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3-5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme présystémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87 %. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

- Abilify solution buvable :

  L'aripiprazole est bien absorbé lorsqu'il est administré en solution par voie orale. A doses équivalentes, le pic plasmatique de l'aripiprazole (Cmax) de la solution était un peu plus élevé par rapport aux comprimés, mais l'aire sous la courbe (ASC) était équivalente. Dans une étude de biodisponibilité relative comparant la pharmacocinétique de 30 mg d'aripiprazole en solution buvable à 30 mg d'aripiprazole en comprimé chez des volontaires sains, le rapport des moyennes géométriques de la Cmax entre la solution et le comprimé était de 122 % (n = 30). La pharmacocinétique de l'aripiprazole en dose unique était linéaire et proportionnelle à la dose.

- Abilify solution injectable :

  Abilify solution injectable administré par voie intramusculaire en dose unique chez des sujets sains est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue est de 100 %. L'aire sous la courbe de l'aripiprazole dans les 2 heures suivant une injection intramusculaire était plus élevée de 90 % par rapport à l'aire sous la courbe obtenue après la même dose administrée sous forme de comprimé ; l'exposition systémique était généralement similaire entre les 2 formes galéniques. Dans deux études chez les sujets sains, les temps médians des pics de concentrations plasmatiques étaient 1 et 3 heures après administration.

Distribution :

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99 % aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Biotransformation :

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation : la déshydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro,* les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déshydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40 % de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination :

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ^{14}C-aripiprazole, environ 27 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60 % dans les selles. Moins de 1 % d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18 % a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole administré par voie orale et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Tabagisme :

L'évaluation pharmacocinétique de population de l'aripiprazole oral n'a pas révélé d'effets cliniquement pertinents du tabagisme sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique :

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance rénale :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisance hépatique :

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

[PP] SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration d'aripiprazole solution injectable a été bien tolérée et n'a pas entraîné de toxicité directe sur les organes chez les rats et les singes après administration répétée à des expositions systémiques (ASC), qui étaient respectivement 15 et 5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme de 30 mg par voie intramusculaire. Dans les études de toxicité sur la reproduction par voie intraveineuse, aucun nouveau effet de tolérance n'a été observé après des expositions maternelles à des doses allant jusqu'à 15 (rat) et 29 (lapin) fois la dose chez l'homme de 30 mg. Les données non cliniques avec l'aripiprazole par voie orale issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaliens et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaliens chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6 % des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6 %) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infrathérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

[DP] INCOMPATIBILITÉS

Abilify solution buvable :

La solution buvable ne doit pas être diluée dans d'autres liquides ou mélangée avec des aliments avant son administration.

[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION

Abilify comprimé et comprimé orodispersible :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Abilify solution buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture : 6 mois.

Abilify solution injectable :

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Utiliser le produit immédiatement.

[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/04/276/002 ; CIP 3400936406971 (cp 5 mg).
EU /1/04/276/007 ; CIP 3400936407343 (cp 10 mg).
EU /1/04/276/012 ; CIP 3400936407862 (cp 15 mg).
EU /1/04/276/025 ; CIP 3400936921450 (cp orodispers 10 mg).
EU /1/04/276/028 ; CIP 3400936921740 (cp orodispers 15 mg).
EU /1/04/276/034 ; CIP 3400937329798 (1 fl sol buv).
EU /1/04/276/036 ; CIP 3400937777698 (1 fl sol inj).

RCP révisés le 15.09.16.

Prix : 67,99 € (28 comprimés à 5 mg).
67,99 € (28 comprimés à 10 mg).
67,99 € (28 comprimés à 15 mg).
67,99 € (28 comprimés orodispersibles à 10 mg).
67,99 € (28 comprimés orodispersibles à 15 mg).
48,26 € (flacon de 150 ml de solution buvable à 1 mg/ml).

Comprimés, comprimés orodispersibles et solution buvable : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Solution injectable : Collect.

Titulaire de l'AMM : Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ, Royaume-Uni.

Responsable de la mise sur le marché :

OTSUKA Pharmaceutical France SAS
Immeuble Atria. 1-15, av Édouard-Belin
CS 40066. 92566 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 47 08 00 00. Fax : 01 47 51 88 09
Info médic :
Tél (N° à tarification spéciale) : 0811 740 400
Pharmacovigilance :
E-mail : vigilance@otsuka.fr

ABILIFY MAINTENA®

aripiprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanc à blanc cassé) *et solvant* (solution transparente) *pour suspension injectable (IM) à libération prolongée à 300 mg :* Boîtes de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant de 2 ml + 1 seringue Luer Lock de 3 ml avec aiguille hypodermique de sécurité 21 Gauge de 38 mm préfixée avec dispositif de protection, 1 seringue jetable de 3 ml avec embout Luer Lock, 1 adaptateur pour flacon et 3 aiguilles hypodermiques de sécurité : 1 aiguille 23 Gauge de 25 mm, 1 aiguille 22 Gauge de 38 mm et 1 aiguille 21 Gauge de 50 mm.

Poudre (blanc à blanc cassé) *et solvant* (solution transparente) *pour suspension injectable (IM) à libération prolongée en seringue préremplie à 400 mg :* Boîte de 1 seringue préremplie de poudre et de solvant (contenant 400 mg de poudre dans le compartiment avant et 2 ml de solvant dans le compartiment arrière) + 3 aiguilles hypodermiques de sécurité : 1 aiguille 23 Gauge de 25 mm, 1 aiguille 22 Gauge de 38 mm et 1 aiguille 21 Gauge de 50 mm.

COMPOSITION	*p flacon*	*p seringue*
Aripiprazole (DCI)	300 mg	400 mg

Excipients : carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Après reconstitution, chaque millilitre (ml) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

[DC] INDICATIONS

Abilify Maintena est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

[DC] POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez les patients n'ayant jamais pris d'aripiprazole, la tolérance de l'aripiprazole oral doit être établie avant l'instauration du traitement par Abilify Maintena.

La posologie initiale et d'entretien recommandée d'Abilify Maintena est de 400 mg.

La titration de la posologie de ce médicament n'est pas nécessaire. Il doit être administré une fois par mois en une seule injection (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections).

Après la première injection, le traitement par 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral doit être poursuivi pendant 14 jours consécutifs de façon à maintenir une concentration thérapeutique d'aripiprazole pendant l'instauration du traitement.

Si des effets indésirables surviennent à la dose de 400 mg, une réduction de la dose à 300 mg une fois par mois doit être envisagée.

Oubli de doses :

Oubli de doses	
En cas d'oubli de la 2e ou de la 3e dose et lorsque le délai écoulé depuis la dernière injection est :	**Mesure**
> 4 semaines et < 5 semaines	L'injection doit être administrée dès que possible ; reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle
> 5 semaines	Le traitement concomitant par aripiprazole oral doit être repris pendant 14 jours à partir de la date de l'injection suivante ; reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle

En cas d'oubli de la 4e dose ou de doses ultérieures (c.-à-d. après atteinte de l'état d'équilibre) et lorsque le délai écoulé depuis la dernière injection est :	Mesure
> 4 semaines et < 6 semaines	L'injection doit être administrée dès que possible ; reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle
> 6 semaines	Le traitement concomitant par aripiprazole oral doit être repris pendant 14 jours à partir de la date de l'injection suivante ; reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle

Populations particulières :

Patients âgés :

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena dans le traitement de la schizophrénie chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. Chez ces patients nécessitant une administration avec prudence, préférer la forme orale (cf Pharmacocinétique).

Métaboliseurs lents connus du CYP2D6 :

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6, la posologie initiale et d'entretien doit être de 300 mg. En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la posologie doit être réduite à 200 mg (cf Interactions).

Adaptations posologiques liées aux interactions :

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 pendant plus de 14 jours. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 est arrêté, il peut être nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à la dose antérieure (cf Interactions). En cas de réaction indésirable en dépit des ajustements posologiques d'Abilify Maintena, la nécessité d'utiliser un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 de façon concomitante doit être réévaluée.

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et d'Abilify Maintena pendant plus de 14 jours doit être évitée ; en effet, dans ce cas, la concentration sanguine d'aripiprazole diminue et peut être inférieure à la concentration efficace (cf Interactions).

Adaptation posologique d'Abilify Maintena chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6, des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des inducteurs du CYP3A4 pendant plus de 14 jours :

	Dose ajustée
Patients prenant 400 mg d'Abilify Maintena	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4	300 mg
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 et inhibiteurs puissants du CYP3A4	200 mg*
Inducteurs du CYP3A4	Utilisation d'aripiprazole à éviter
Patients prenant 300 mg d'Abilify Maintena	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4	200 mg*
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 et inhibiteurs puissants du CYP3A4	160 mg*
Inducteurs du CYP3A4	Utilisation d'aripiprazole à éviter

* 200 mg et 160 mg sont obtenus en ajustant le volume d'injection uniquement en utilisant Abilify Maintena poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

CTJ : 8,975 €.

MODE D'ADMINISTRATION :

Abilify Maintena doit uniquement être utilisé en injection intramusculaire et ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Il doit être administré uniquement par un professionnel de santé.

Abilify Maintena poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée :

La suspension doit être injectée immédiatement après reconstitution mais peut être conservée dans le flacon pendant 4 heures maximum à une température inférieure à 25 °C.

Abilify Maintena poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie :

La suspension doit être injectée immédiatement après reconstitution mais peut être conservée à une température inférieure à 25 °C jusqu'à 2 heures dans la seringue.

La suspension doit être injectée lentement en une seule injection (les doses ne doivent pas être divisées) dans le muscle fessier ou deltoïde. La prudence est recommandée afin d'éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

Administration dans le muscle fessier :

Il est recommandé d'utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 22 Gauge de 38 mm pour l'administration dans le muscle fessier. Chez les patients obèses (indice de masse corporelle > 28 kg/m^2), utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 21 Gauge de 50 mm. Les administrations dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers.

Administration dans le muscle deltoïde :

Il est recommandé d'utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 23 Gauge de 25 mm pour l'administration dans le muscle deltoïde. Chez les patients obèses, utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 22 Gauge de 38 mm. Les administrations dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes.

Les flacons de poudre et de solvant et la seringue préremplie sont à usage unique seulement.

Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation d'Abilify Maintena sont fournies dans la notice d'emballage (informations destinées aux professionnels de santé).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

Utilisation chez les patients dans un état d'agitation aiguë ou dans un état psychotique grave :

Abilify Maintena ne doit pas être utilisé dans la prise en charge des états psychotiques graves ou d'agitation aiguë lorsqu'un contrôle immédiat des symptômes est recherché.

Idées suicidaires :

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et, dans certains cas, elle a été rapportée rapidement après l'instauration ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec l'aripiprazole (cf Effets indésirables). Une surveillance étroite des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique.

Troubles cardiovasculaires :

L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), d'une maladie vasculaire cérébrale, de tout état pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle, notamment accélérée ou maligne. Des cas d'événements thromboemboliques vasculaires (ETEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEV acquis, tous les facteurs de risque possibles d'ETEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par l'aripiprazole et des mesures préventives doivent être prises (cf Effets indésirables).

Allongement de l'intervalle QT :

Dans les études cliniques avec l'aripiprazole oral, l'incidence de l'allongement du QT était comparable à celle observée sous placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents familiaux d'allongement du QT (cf Effets indésirables).

Dyskinésie tardive :

Dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, des cas peu fréquents de survenue de dyskinésies ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par l'aripiprazole, la réduction de la dose, voire l'arrêt du traitement, doit être envisagée (cf Effets indésirables). Ces symptômes peuvent s'aggraver provisoirement ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :

Le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes comme une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK), une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Cependant, des cas d'élévation des créatines phosphokinases et de rhabdomyolyse n'étant pas nécessairement liées au SMN ont également été rapportés. Lorsqu'un patient présente des signes et symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques, y compris l'aripiprazole, doivent être arrêtés (cf Effets indésirables).

Convulsions :

Dans les études cliniques, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une affection associée à des convulsions (cf Effets indésirables).

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence :

Augmentation de la mortalité :

Dans trois essais contrôlés avec aripiprazole oral *versus* placebo chez des patients âgés présentant une psychose associée à la maladie d'Alzheimer (n = 938 ; âge moyen : 82,4 ans ; intervalle : 56-99 ans), le risque de décès a été plus élevé chez les patients traités par l'aripiprazole que chez ceux recevant le placebo. Le taux de mortalité dans le groupe des patients traités par aripiprazole était de 3,5 %, contre 1,7 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart de ces décès semblaient soit d'origine cardiovasculaire (par exemple, insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple, pneumonie) (cf Effets indésirables).

Effets indésirables cérébrovasculaires :

Dans les mêmes études sur l'aripiprazole oral, des effets indésirables vasculaires cérébraux (par exemple, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen : 84 ans ; intervalle : 78-88 ans). Dans l'ensemble, des effets indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés dans ces essais pour 1,3 % des patients traités par aripiprazole oral et pour 0,6 % des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans un des essais, une étude à dose fixe, une relation dose-dépendante significative a été observée entre la survenue des effets indésirables vasculaires cérébraux et le traitement par aripiprazole (cf Effets indésirables).

L'aripiprazole n'est pas indiqué dans le traitement des patients présentant des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète :

Une hyperglycémie, dans certains cas sévère et associée à une acidocétose, un coma ou un décès, a été rapportée chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications sévères. Dans les études cliniques menées avec l'aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par l'aripiprazole et par tout autre médicament antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et asthénie) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète (cf Effets indésirables).

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des symptômes allergiques peuvent survenir chez les patients traités par aripiprazole.

Prise de poids :

Une prise de poids pouvant conduire à des complications graves est souvent observée chez les patients schizophrènes en raison de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner une prise de poids, des comorbidités et une mauvaise hygiène de vie. Une prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative (cf Effets indésirables).

Dysphagie :

Des troubles du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de pneumopathie d'inhalation.

Jeu pathologique :

Des cas de jeu pathologique ont été rapportés chez des patients traités par aripiprazole oral, que ces patients aient eu ou non des antécédents de jeu pathologique. Les patients ayant des antécédents de jeu pathologique peuvent présenter une majoration de ce risque et doivent être étroitement surveillés (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Abilify Maintena. Les données ci-dessous sont issues d'études sur l'aripiprazole oral.

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui s'ajoutent à ceux de l'aripiprazole, tels que la sédation (cf Effets indésirables).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'aripiprazole et de médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Effets potentiels d'autres médicaments sur l'aripiprazole :

L'aripiprazole est métabolisé par plusieurs voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4, mais pas les enzymes CYP1A. Aucune adaptation posologique n'est donc requise chez les fumeurs.

Quinidine et autres inhibiteurs puissants du CYP2D6 :

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (la quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107 %, alors que la Cmax était inchangée. L'ASC et la Cmax du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32 % et 47 %. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, tels que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires et, par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent (cf Posologie/Mode d'administration).

Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la Cmax de l'aripiprazole par voie orale respectivement de 63 % et 37 %. L'ASC et la Cmax du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77 % et 43 %. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6 (cf Posologie/Mode d'administration).

L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et d'aripiprazole ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires et, par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit être réaugmentée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant. Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple le diltiazem) ou du CYP2D6 (par exemple l'escitalopram) et d'aripiprazole, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4 :

Après l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, et d'aripiprazole oral à des patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques, les moyennes géométriques de la Cmax et de l'ASC de l'aripiprazole ont respectivement diminué de 68 % et de 73 %, comparativement à l'aripiprazole oral (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la Cmax et de l'ASC du déhydro-aripiprazole ont respectivement diminué de 69 % et de 71 % après l'administration concomitante d'aripiprazole et de carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole oral administré seul.

Des effets similaires peuvent être attendus de l'administration concomitante d'Abilify Maintena et d'autres inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et millepertuis). L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et d'Abilify Maintena doit donc être évitée car elle entraînerait une diminution de la concentration sanguine d'aripiprazole, qui pourrait alors être inférieure à la concentration efficace.

Valproate et lithium :

Lorsque du valproate ou du lithium ont été administrés en association à l'aripiprazole, aucune variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole n'a été observée ; aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire lorsque du valproate ou du lithium sont administrés avec Abilify Maintena.

Effets potentiels de l'aripiprazole sur d'autres médicaments :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole oral à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphane/3-méthoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphane). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas montré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable qu'Abilify Maintena soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

L'administration concomitante d'aripiprazole et de lamotrigine, dextrométhorphane, warfarine, oméprazole, escitalopram ou venlafaxine n'a entraîné aucune variation cliniquement importante de la concentration de ces médicaments. En conséquence, aucune adaptation de la posologie de ces médicaments n'est requise en cas d'administration concomitante avec Abilify Maintena.

Syndrome sérotoninergique :

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rappor-

tés chez les patients traités par aripiprazole ; des signes et symptômes potentiels de ce syndrome peuvent survenir, notamment en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/IRSN ou de médicaments connus pour augmenter les concentrations d'aripiprazole (cf Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (cf Sécurité préclinique). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par Abilify Maintena. En raison de l'insuffisance des données de sécurité chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les prescripteurs doivent être conscients de la longue durée d'action d'Abilify Maintena.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont l'aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, susceptibles de varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les effets suivants ont été rapportés : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être surveillés étroitement (cf Effets indésirables).

ALLAITEMENT :

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit pour ne pas allaiter, soit pour interrompre/s'abstenir du traitement par Abilify Maintena en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'aripiprazole peut avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de ses effets potentiels sur le système nerveux et sur la vue, tels que sédation, somnolence, syncope, vision trouble, diplopie (cf Effets indésirables). Il doit donc être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser des machines avant que leur sensibilité personnelle à ce médicament soit connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés, rapportés chez au moins 5 % des patients dans deux essais en double aveugle avec Abilify Maintena, sont la prise de poids (9,0 %), l'akathisie (7,9 %), l'insomnie (5,8 %) et la douleur au point d'injection (5,1 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

L'incidence des EI associés au traitement par aripiprazole est présentée ci-dessous sous forme de tableau. Le tableau est basé sur les effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation après commercialisation.

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/ 10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). A l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie, anémie, thrombopénie, neutrophiles diminués, globules blancs diminués
Fréquence indéterminée	Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Prolactinémie diminuée, hyperprolactinémie
Fréquence indéterminée	Coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose diabétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids, diabète, perte de poids
Peu fréquent	Hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, trouble de l'appétit
Fréquence indéterminée	Anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, anxiété, impatiences, insomnie
Peu fréquent	Idées suicidaires, trouble psychotique, hallucination, idée délirante, hypersexualité, réaction de panique, dépression, labilité affective, apathie, dysphorie, trouble du sommeil, bruxisme, diminution de la libido, altération de l'humeur
Fréquence indéterminée	Suicide, tentative de suicide, jeu pathologique, nervosité, agressivité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Trouble extrapyramidal, akathisie, tremblement, dyskinésie, sédation, somnolence, sensation vertigineuse, céphalée
Peu fréquent	Dystonie, dyskinésie tardive, parkinsonisme, perturbation des mouvements, hyperactivité psychomotrice, syndrome des jambes sans repos, rigidité pallidale, hypertonie, bradykinésie, hypersalivation, dysgueusie, parosmie
Fréquence indéterminée	Syndrome malin des neuroleptiques, état de grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique, trouble du langage
Affections oculaires	
Peu fréquent	Crise oculogyre, vision trouble, douleur oculaire, diplopie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles ventriculaires, bradycardie, tachycardie, onde T d'amplitude diminuée à l'électrocardiogramme, électrocardiogramme anormal, onde T inversée à l'électrocardiogramme
Fréquence indéterminée	Mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, arythmies ventriculaires, QT allongé
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension orthostatique, pression artérielle augmentée
Fréquence indéterminée	Syncope, thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, hoquet
Fréquence indéterminée	Spasme oropharyngé, laryngospasme, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, vomissement, diarrhée, nausées, douleur abdominale haute, gêne abdominale, constipation, selles fréquentes, ptyalisme
Fréquence indéterminée	Pancréatite, dysphagie
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalie du bilan hépatique, enzymes hépatiques augmentées, alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyl transférase augmentée, bilirubinémie augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
Fréquence indéterminée	Défaillance hépatique, ictère, hépatite, phosphatase alcaline augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, acné, rosacée, eczéma, induration de la peau
Fréquence indéterminée	Rash, réaction de photosensibilité, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Raideur musculosquelettique
Peu fréquent	Rigidité musculaire, contractures musculaires, contractions fasciculaires, tension musculaire, myalgie, extrémités douloureuses, arthralgie, dorsalgie, amplitude articulaire diminuée, rigidité de la nuque, trismus
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Néphrolithiase, glycosurie
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysérection
Peu fréquent	Galactorrhée, gynécomastie, hypersensibilité mammaire, sécheresse vulvovaginale
Fréquence indéterminée	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au point d'injection, induration au point d'injection, fatigue
Peu fréquent	Fièvre, asthénie, troubles de la marche, gêne thoracique, réaction au site de l'injection, érythème au point d'injection, gonflement au point d'injection, gêne au niveau du site d'injection, prurit au point d'injection, soif, indolence
Fréquence indéterminée	Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
Peu fréquent	Glycémie augmentée, glycémie diminuée, hémoglobine glycosylée augmentée, circonférence de taille augmentée, cholestérolémie diminuée, triglycéridémie diminuée
Fréquence indéterminée	Fluctuation du glucose sanguin

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Réactions au site d'injection :

Pendant les phases contrôlées, en double aveugle, de deux essais, des réactions au site d'injection ont été observées ; elles étaient généralement d'intensité légère à modérée et ont disparu avec le temps. La douleur au site d'injection (incidence 5,1 %) est survenue dans un délai médian de 2 jours après l'injection et persiste pendant une durée médiane de 4 jours.

Dans une étude menée en ouvert, comparant la biodisponibilité d'Abilify Maintena administré dans le muscle deltoïde ou fessier, les réactions liées au site d'injection étaient légèrement plus fréquentes dans le muscle deltoïde. La majorité étaient légères et se sont améliorées lors des injections ultérieures. Comparée à celle observée dans des études où Abilify Maintena était injecté dans le muscle fessier, la survenue répétée de douleurs au site d'injection était plus fréquente dans le muscle deltoïde.

Leucopénie :

Des cas de neutropénie ont été rapportés au cours du développement clinique d'Abilify Maintena ; ils apparaissaient généralement vers le 16e jour après la première injection et persistaient pendant une durée médiane de 18 jours.

Symptômes extrapyramidaux :

Dans les essais réalisés chez des patients présentant une schizophrénie stable, Abilify Maintena a été associé à une fréquence de symptômes extrapyramidaux supérieure (18,4 %) à celle observée avec l'aripiprazole oral (11,7 %). L'akathisie était le symptôme le plus fréquemment observé (8,2 %) ; elle apparaissait généralement vers le 10e jour après la première injection et persistait pendant une durée médiane de 56 jours. Les patients atteints d'akathisie ont généralement reçu un traitement à base d'un anticholinergique, notamment le mésylate de benzatropine et le trihexyphénidyle. Des médicaments tels que le propranolol et les benzodiazépines (clonazépam et diazépam) ont également été administrés pour contrôler l'akathisie, mais à une fréquence moindre. En termes de fréquence, le parkinsonisme arrivait en seconde position (respectivement 6,9 % pour Abilify Maintena, 4,15 % pour les comprimés d'aripiprazole [10 à 30 mg] et 3,0 % pour le placebo).

Dystonie :

Effet de classe : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire, peuvent survenir pendant les premiers jours de traitement chez les patients qui y sont prédisposés. Les symptômes dystoniques incluent un spasme des muscles du cou qui peut progresser vers une oppression de la gorge, des difficultés de déglutition, des difficultés respiratoires et/ou une protrusion de la langue. Bien que ces symptômes puissent survenir à faibles doses, ils apparaissent plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec les antipsychotiques de première génération, puissants et fortement dosés. Un risque élevé de dystonie aiguë est observé chez les hommes et les patients jeunes.

Poids :

Pendant la phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif (aripiprazole comprimé 10 à 30 mg) de l'essai à long terme de 38 semaines, l'incidence d'une prise de poids ⩾ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite a été de 9,5 % pour Abilify Maintena et de 11,7 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 à 30 mg). L'incidence d'une perte de poids ⩾ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite a été de 10,2 % pour Abilify Maintena et de 4,5 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 à 30 mg). Pendant la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo de l'essai à long terme de 52 semaines, l'incidence d'une prise de poids ⩾ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite a été de 6,4 % pour Abilify Maintena et de 5,2 % pour le placebo.

L'incidence d'une perte de poids ⩾ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite a été de 6,4 % pour Abilify Maintena et de 6,7 % pour le placebo. Pendant le traitement en double aveugle, la variation du poids corporel entre l'inclusion et la dernière visite a été de – 0,2 kg pour Abilify Maintena et de – 0,4 kg pour le placebo (p = 0,812).

Prolactine :

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur à l'inclusion après traitement avec l'aripiprazole (cf Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage associé à des effets indésirables n'a été rapporté dans les études cliniques sur Abilify Maintena. Ce médicament doit être administré avec prudence afin d'éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin. Une surveillance étroite du patient est nécessaire après tout surdosage accidentel confirmé ou suspecté/administration intraveineuse involontaire ; en cas d'apparition de signes ou de symptômes potentiellement graves, une surveillance incluant une surveillance électrocardiographique continue est requise. Le suivi médical et la surveillance doivent se poursuivre jusqu'à la guérison du patient.

Une simulation de libération massive du principe actif a montré que la concentration médiane estimée d'aripiprazole atteint un pic de 4500 ng/ml, soit environ 9 fois la limite supérieure de la fourchette thérapeutique. En cas de libération massive du principe actif, les concentrations d'aripiprazole devraient descendre rapidement pour atteindre la limite supérieure de la fenêtre thérapeutique en 3 jours environ. Au 7e jour, les concentrations médianes d'aripiprazole continuent de baisser jusqu'à atteindre les concentrations obtenues après une administration intramusculaire d'une dose à libération prolongée sans libération massive du principe actif. Bien qu'un surdosage soit moins susceptible de survenir avec les médicaments administrés par voie parentérale qu'avec ceux administrés par voie orale, les données de référence relatives au surdosage d'aripiprazole oral sont présentées ci-dessous.

Signes et symptômes :

Dans les études cliniques et après la commercialisation, des surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, d'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg (41 fois la dose maximale quotidienne d'aripiprazole recommandée) ont été rapportés chez des patients adultes, sans issue fatale.

Les signes et symptômes potentiellement importants observés incluaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et des diarrhées. Par ailleurs, des cas de surdosage accidentel d'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés incluaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

Prise en charge du surdosage :

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une supervision et une surveillance médicales étroites doivent être poursuivies jusqu'à guérison du patient.

Hémodialyse :

Bien qu'il n'existe pas d'information sur l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, autres antipsychotiques (code ATC : N05AX12).

Mécanisme d'action :

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie pourrait être due à l'association de son activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1a et de son activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole fait preuve d'une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et d'une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α1-adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine, mais n'a pas montré d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques cholinergiques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques pourrait expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole.

Des doses orales d'aripiprazole allant de 0,5 à 30 mg, administrées en une prise quotidienne à des volontaires sains pendant deux semaines, ont entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C-raclopride (un ligand du récepteur D2/D3), détectée par tomographie par émission de positons, au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques :

Traitement d'entretien de la schizophrénie chez l'adulte :

L'efficacité d'Abilify Maintena dans le traitement d'entretien de la schizophrénie a été établie dans deux essais randomisés à long terme et en double aveugle.

L'essai pivot était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* produit actif, d'une durée de 38 semaines, conçu pour comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de ce médicament administré en injections mensuelles à celles de l'aripiprazole oral administré en dose unique de 10 à 30 mg par jour, dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de schizophrénie. Cet essai comportait une phase de sélection et 3 phases de traitement : phase de conversion, phase de stabilisation orale et phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif.

662 patients éligibles à la phase en double aveugle *versus* produit actif ont été randomisés dans un rapport 2:2:1 au traitement en double aveugle dans l'un des 3 groupes de traitement : 1) Abilify Maintena, 2) aripiprazole oral en dose de stabilisation de 10-30 mg, ou 3) aripiprazole injectable à libération prolongée à la dose de 50 mg/25 mg. Le bras aripiprazole 50 mg/25 mg injectable à libération prolongée a été inclus comme à faible dose d'aripiprazole afin de tester la sensibilité de l'analyse de non-infériorité.

Dans les résultats de l'analyse du critère d'évaluation primaire d'efficacité, le pourcentage estimé de patients présentant une récidive avant la fin de la semaine 26 de la phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif a démontré la non-infériorité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg par rapport aux comprimés d'aripiprazole oral (10 à 30 mg). Le taux de récidives estimé à la fin de la semaine 26 était de 7,12 % pour Abilify Maintena et de 7,76 % pour aripiprazole oral (10 à 30 mg/jour), soit une différence de − 0,64 %.

L'intervalle de confiance (IC) à 95% (− 5,26 ; 3,99) de la différence du pourcentage estimé de patients présentant des exacerbations des symptômes psychotiques à la fin de la semaine 26 excluait la marge de non-infériorité prédéfinie, à savoir 11,5 %. En conséquence, Abilify Maintena a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité *versus* la forme comprimé (10 à 30 mg).

Le pourcentage estimé de patients présentant une récidive avant la fin de la semaine 26 pour Abilify Maintena était de 7,12 %, et donc significativement inférieur par rapport à l'aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg (21,80 % ; p = 0,0006). La supériorité d'Abilify Maintena par rapport à l'aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg a donc été établie et la validité de la méthodologie de l'essai a été confirmée.

La figure 1 présente les courbes de Kaplan-Meier du délai entre la randomisation et la récidive pendant la phase de traitement en double aveugle contrôlée *versus* produit actif de 38 semaines pour les groupes Abilify Maintena, aripiprazole oral 10-30 mg et aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour le délai d'exacerbation des symptômes psychotiques

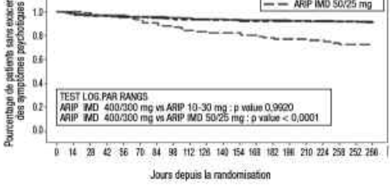

Jours depuis la randomisation	0	14	28	42	56	70	84	98	112	126
Nombre de patients à risque :										
IMD 400/300 mg	265	259	253	252	248	242	241	233	227	225
ARIP 10 - 30 mg	266	264	252	245	237	225	222	214	210	208
IMD 50/25 mg	131	130	124	117	113	108	101	95	90	86
Jours depuis la randomisation	140	154	168	182	196	210	224	238	252	266
Nombre de patients à risque :										
IMD 400/300 mg	222	217	216	215	212	210	207	205	202	173
ARIP 10 - 30 mg	206	204	201	201	196	193	189	183	183	163
IMD 50/25 mg	84	80	76	72	71	70	68	65	62	59

Remarque : ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena ; ARIP 10-30 mg = aripiprazole oral ; ARIP IMD 50/25 mg = injectable à libération prolongée.

En outre, la non-infériorité d'Abilify Maintena par rapport à l'aripiprazole oral 10-30mg est étayée par les résultats de l'analyse du score PANSS *(Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia).*

Tableau 1 : Score PANSS total-Variations entre l'état initial et la semaine 38-LOCF : échantillon d'efficacité randomisé(a)(b)

Score PANSS total-Variations entre l'état initial et la semaine 38-LOCF : échantillon d'efficacité randomisé(a)(b)			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazole oral 10-30 mg/jour (n = 266)	Aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg (n = 131)
Moyenne initiale (ET)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Variation moyenne (ET)	- 1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Valeur p	NA	0,0272	0,0002

a) Une variation négative du score indique une amélioration.

b) Seuls les patients pour lesquels la valeur initiale et au moins une valeur postérieure étaient disponibles ont été inclus. Les valeurs p ont été dérivées de la comparaison de la variation par rapport à la valeur initiale dans une analyse d'un modèle de covariance utilisant le traitement comme terme et la valeur initiale comme covariable.

Le deuxième essai était un essai de retrait randomisé, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, conduit chez des patients américains adultes schizophrènes. Cet essai comportait une phase de sélection et quatre phases de traitement : conversion, stabilisation orale, stabilisation sous Abilify Maintena et en double aveugle Abilify Maintena *versus* placebo. Les patients répondant aux critères de stabilisation orale pendant la phase de stabilisation orale ont été répartis pour recevoir Abilify Maintena en simple aveugle et ont commencé une phase de stabilisation sous Abilify Maintena d'une durée minimale de 12 semaines et d'une durée maximale de 36 semaines. Les patients éligibles à la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport 2/1 pour recevoir respectivement en double aveugle un traitement par Abilify Maintena ou un placebo.

L'analyse finale de l'efficacité incluait 403 patients randomisés ; 80 patients présentaient une exacerbation des symptômes psychotiques/événements de rechute. Dans le groupe placebo, 39,6 % des patients avaient progressé vers une rechute, alors que dans le groupe Abilify Maintena, une rechute était observée chez 10 % des patients ; les patients du groupe placebo avaient donc un risque 5,03 fois supérieur de présenter une rechute.

Prolactine :

Dans la phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif de 38 semaines, entre l'inclusion et la dernière visite, une réduction moyenne du taux de prolactine de − 0,33 ng/ml a été observée dans le groupe Abilify Maintena, contre une augmentation moyenne de 0,79 ng/ml dans le groupe aripiprazole comprimés 10 à 30 mg (p < 0,01). L'incidence d'un taux de prolactine supérieur à 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) constatée lors d'un dosage effectué à n'importe quelle visite était de 5,4 % chez les patients sous Abilify Maintena, contre 3,5 % chez les patients sous comprimés de 10 à 30 mg d'aripiprazole oral. Dans chaque groupe de traitement, l'incidence était généralement plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Dans la phase en double aveugle contrôlée contre placebo de l'essai de 52 semaines, une réduction moyenne du taux de prolactine (− 0,38 ng/ml) a été observée entre l'inclusion et la dernière visite dans le groupe Abilify Maintena, contre une augmentation moyenne dans le groupe placebo (1,67 ng/ml). L'incidence d'un taux de prolactine supérieur à 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était de 1,9 % chez les patients sous Abilify Maintena, contre 7,1 % chez les patients sous placebo.

Traitement aigu de la schizophrénie chez les adultes :

L'efficacité d'Abilify Maintena chez les patients adultes atteints de schizophrénie en récidive aiguë a été établie dans une étude à court terme (12 semaines), randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (n = 339).

Le critère d'évaluation primaire (modification du score total PANSS de la référence à la semaine 10) a montré la supériorité d'Abilify Maintena (n = 167) par rapport au placebo (n = 172).

Similairement au score PANSS total, les deux scores des sous-échelles PANSS positive et négative ont également montré une amélioration (diminution) au cours du temps depuis l'inclusion.

Tableau 2 Score PANSS total - Variations entre l'état initial et la semaine 10 : échantillon d'efficacité randomisé

Score PANSS total - Variations entre l'état initial et la semaine 10 : échantillon d'efficacité randomisé(a)		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Valeur moyenne à l'inclusion (DS)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Changement moyen MC (ES)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
Valeur p	< 0,0001	
Différence(b) thérapeutique (IC 95 %)	-15,1 (-19,4 ; -10,8)	

a) Les données ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR). L'analyse incluait uniquement les sujets qui étaient randomisés pour recevoir le traitement, avaient reçu au moins une injection, présentaient une évaluation d'efficacité à l'inclusion et au moins une post-inclusion.

b) Différence (Abilify Maintena moins placebo) de la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion.

Abilify Maintena a également montré une amélioration statistiquement significative des symptômes représentée par une modification du score CGIS de l'inclusion à la semaine 10.

Les comportements personnels et sociaux ont été évalués à l'aide de l'échelle de performance personnelle et sociale (PSP). La PSP est une échelle validée notée par les cliniciens qui mesure le comportement personnel et social dans quatre domaines : activités socialement utiles (par exemple travail et études), relations personnelles et sociales, soins personnels et comportements insolites et agressifs. Abilify Maintena à 400 mg/300 mg a montré une amélioration thérapeutique statistiquement significative en comparaison au placebo à la semaine 10 (+7,1, p < 0,0001, IC 95 % : 4,1, 10,1 en utilisant une analyse ANCOVA [LOCF]).

Le profil de sécurité était cohérent avec le profil connu d'Abilify Maintena. Néanmoins, il existait des différences entre ce qui avait été observé avec l'utilisation en traitement d'entretien de la schizophrénie. Dans un essai à court terme (12 semaines), randomisé, mené en double aveugle et contrôlé par placebo chez des patients traités avec Abilify Maintena 400 mg/300 mg, les symptômes qui survenaient avec une incidence d'au moins deux fois celle du placebo étaient la prise de poids et l'akathisie. L'incidence de la prise de poids de ⩾ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite (semaine 12) était de 21,5 % pour Abilify Maintena comparé au placebo 8,5 %. L'akathisie était le symptôme EP le plus fréquemment observé (Abilify Maintena 11,4 % et groupe placebo 3,5 %).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Abilify Maintena dans tous les sous-groupes de population pédiatrique pour la schizophrénie (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de l'aripiprazole dans la circulation systémique après l'administration d'Abilify Maintena est lente et prolongée en raison de la faible solubilité des particules d'aripiprazole. La demi-vie d'absorption moyenne d'Abilify Maintena est de 28 jours. L'absorption de l'aripiprazole à partir de la forme intramusculaire à libération prolongée a été complète par rapport à la forme standard (à libération immédiate). Les valeurs Cmax ajustées pour la forme à libération prolongée ont été d'environ 5 % de la Cmax de la forme intramusculaire standard.

Après l'administration d'une dose unique d'Abilify Maintena dans les muscles deltoïde et fessier, l'étendue de l'absorption (ASC) était similaire pour les deux sites d'injection mais le taux d'absorption (Cmax) était supérieur après l'administration dans le muscle deltoïde.

Après plusieurs administrations intramusculaires, les concentrations plasmatiques d'aripiprazole augmentent progressivement pour atteindre une concentration plasmatique maximale en un t_{max} médian de 7 jours pour le muscle fessier et de 4 jours pour le muscle deltoïde.

Les concentrations à l'état d'équilibre pour un sujet typique étaient atteintes avec la quatrième dose pour les deux sites d'administration.

Après des injections mensuelles de 400 mg et de 300 mg d'Abilify Maintena, des augmentations des concentrations et des paramètres de l'ASC d'aripiprazole et de déhydro-aripiprazole inférieures à l'augmentation proportionnelle de la dose ont été observées.

Distribution :

Sur la base des résultats des essais réalisés avec l'aripiprazole administré par voie orale, celui-ci est largement distribué dans l'organisme, avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg, indiquant une importante distribution extravasculaire. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99 % aux protéines sériques, principalement à l'albumine.

Biotransformation :

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois mécanismes de biotransformation : déhydrogénation, hydroxylation et N-déalkylation. Les études *in vitro* montrent que les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par CYP3A4. L'aripiprazole est la principale fraction du médicament présente dans la circulation systémique. Après administration de plusieurs doses d'Abilify Maintena, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 29,1 à 32,5 % de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination :

Après administration de plusieurs doses de 400 mg ou de 300 mg d'Abilify Maintena, la demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'aripiprazole est respectivement de 46,5 et 29,9 jours, vraisemblablement en raison d'une cinétique limitée par la vitesse d'absorption. Après administration orale unique d'aripiprazole marqué au ^{14}C, environ 27 % de la radioactivité administrée se retrouve dans les urines et environ 60 % dans les selles. Moins de 1 % d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18 % ont été retrouvés inchangés dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Métaboliseurs lents pour le CYP2D6 :

Sur la base de l'évaluation pharmacocinétique d'Abilify Maintena dans la population, la clairance corporelle totale a été de 3,71 l/h chez les métaboliseurs rapides pour le CYP2D6 et d'environ 1,88 l/h (inférieure d'environ 50 %) chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6 (pour les recommandations de dose, cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :

Après administration orale, la pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les adultes plus jeunes. De même, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence un effet détectable de l'âge sur la pharmacocinétique d'Abilify Maintena chez des patients atteints de schizophrénie.

Sexe :

Après administration orale, la pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence un effet cliniquement pertinent lié au sexe sur la pharmacocinétique d'Abilify Maintena dans les essais cliniques réalisés auprès de patients schizophrènes.

Tabagisme :

L'évaluation pharmacocinétique de population de l'aripiprazole oral n'a pas révélé d'effets cliniquement pertinents du tabagisme sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique :

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance rénale :

Dans une étude de dose unique avec administration orale d'aripiprazole, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole se sont avérées similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisance hépatique :

Une étude de dose unique avec administration orale d'aripiprazole chez des patients présentant différents degrés de cirrhose hépatique (Child-Pugh classes A, B et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients présentant une cirrhose du foie de classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique de l'aripiprazole administré à des animaux de laboratoire par injection intramusculaire est généralement similaire à celui observé après une administration orale à des concentrations plasmatiques comparables. En cas d'injection intramusculaire, une réponse inflammatoire a toutefois été observée au site d'injection ; elle consistait en une inflammation granulomateuse, des foyers (dépôt médicamenteux), des infiltrats cellulaires, un œdème (gonflement) et, chez le singe, une fibrose. Ces effets ont disparu progressivement lorsque l'administration a été interrompue.

Les données non cliniques de l'aripiprazole administré par voie orale issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse potentielle et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aripiprazole oral :

Pour l'aripiprazole oral, des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou des expositions largement supérieures à la dose ou l'exposition maximale observée chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante chez le rat après 104 semaines d'administration orale à environ 3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme et une augmen-

tation des carcinomes corticosurrénaliens et des adénomes/carcinomes corticosurrénaliens chez la rate à environ 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. La plus haute exposition non oncogène chez la rate était d'environ 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.
En outre, une lithiase du cholédoque a été observée à la suite de la précipitation de dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile de singes après administration orale répétée de doses de 25 à 125 mg/kg/jour, soit environ 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2.
Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, soit 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6 % des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et bien en deçà (6 %) de leurs limites de solubilité *in vitro*.
Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte, et aucune neurotoxicité ou effet indésirable sur le développement n'a été observé.
Sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité, l'aripiprazole a été considéré comme non génotoxique. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats à des doses correspondant à une exposition infrathérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins à des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas congeler.
Seringue préremplie : la conserver dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.
Après reconstitution :
Présentation en flacon :
La stabilité physicochimique de la suspension dans le flacon a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C. Du point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture et de reconstitution exclut tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation de la suspension reconstituée sont de la responsabilité de l'utilisateur. Si l'injection n'est pas pratiquée immédiatement après reconstitution, agiter vigoureusement le flacon pendant au moins 60 secondes pour remettre le contenu en état de suspension avant l'injection. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.
Présentation en seringue préremplie :
Si l'injection n'est pas pratiquée immédiatement après la reconstitution, conserver la seringue à une température inférieure à 25 °C pendant 2 heures maximum. Agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 20 secondes pour remettre son contenu en suspension avant l'injection si la seringue a été laissée pendant plus de 15 minutes.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation d'Abilify Maintena sont fournies dans la notice (informations destinées aux professionnels de santé).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/13/882/001 ; CIP 3400927721847 (2013, RCP rév 28.04.16) 300 mg, flacon.
EU /1/13/882/006 ; CIP 3400930018972 (2013, RCP rév 28.04.16) 400 mg, seringue préremplie.
Prix : 268,23 € (susp inj à 300 mg en flacon et à 400 mg en seringue préremplie).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ, Royaume-Uni.

OTSUKA Pharmaceutical France SAS
Immeuble Atria. 1-15, av Édouard-Belin
CS 40066. 92566 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 47 08 00 00. Fax : 01 47 51 88 09
Info médic :
Tél (N° à tarification spéciale) : 0811 740 400
Pharmacovigilance :
E-mail : vigilance@otsuka.fr

ACADIONE voie orale

tiopronine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Rhumatologie / Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires
- Urologie, Néphrologie / Médicaments de la lithiase urinaire

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ACARIZAX ®

Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 12 SQ-HDM (blanc à blanc cassé en creux) *:* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p lyophilisat*

Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*) .... 12 SQ-HDM*
Excipients : gélatine (à base de poisson), mannitol, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
* SQ-HDM est l'unité de dose pour Acarizax. SQ est une méthode de standardisation de la puissance biologique, de la teneur en allergènes majeurs et de la complexité de l'extrait allergénique. HDM est l'abréviation de house dust mite (acarien de la poussière de maison).

DC INDICATIONS

Acarizax est indiqué chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent :
- une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques ;
  et/ou
- un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. L'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement (cf Contre-indications).

Acarizax est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'1 lyophilisat oral (12 SQ-HDM) par jour.
L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales préconisent une durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier l'évolution de la maladie. Les données d'efficacité avec Acarizax sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement chez l'adulte ; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement (cf Pharmacodynamie). S'il n'est pas observé d'amélioration pendant la première année de traitement par Acarizax, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.
Population pédiatrique :
Rhinite allergique :
La posologie est identique chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans). L'expérience clinique dans le traitement de la rhinite allergique par Acarizax n'est pas disponible chez les enfants de moins de 12 ans. Acarizax n'est pas indiqué pour le traitement de la rhinite allergique chez les enfants de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie.
Asthme allergique :
L'expérience clinique dans le traitement de l'asthme allergique par Acarizax n'est pas disponible chez les enfants de moins de 18 ans. Acarizax n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme allergique chez les enfants de moins de 18 ans.
Patients âgés :
L'expérience clinique d'une immunothérapie par Acarizax n'est pas disponible chez le sujet de plus de 65 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus de 65 ans (cf Pharmacodynamie).
Mode d'administration :
Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. La première prise de lyophilisat oral devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate.
Acarizax est un lyophilisat oral. La plaquette thermoformée sera ouverte avec des doigts bien secs pour libérer le lyophilisat oral. Immédiatement après sa libération de la plaquette thermoformée, le lyophilisat oral doit être placé sous la langue où il se dissout. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.
Si le traitement par Acarizax est interrompu pendant une durée allant jusqu'à 7 jours, le patient peut reprendre le traitement de lui-même. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, un avis médical est recommandé pour la reprise éventuelle du traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- VEMS < 70 % de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'initiation du traitement.
- Exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois.
- Infection aiguë des voies respiratoires chez les sujets asthmatiques ; la mise en route du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection respiratoire.
- Maladies auto-immunes évolutives ou mal contrôlées, déficits immunitaires, immunodépression ou maladies néoplasiques malignes évolutives.
- Inflammation buccale aiguë sévère ou plaies de la muqueuse buccale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Asthme :
L'asthme est un facteur de risque dans la survenue de réactions allergiques systémiques sévères.
Les patients seront informés du fait qu'Acarizax n'est pas indiqué pour le traitement des exacerbations aiguës d'asthme. Dans ce cas, un bronchodilatateur de courte durée d'action doit être utilisé. Un avis médical est requis en cas de perte d'efficacité des bronchodilatateurs ou d'augmentation de leur consommation par le patient.
Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'aggravation aiguë de leur asthme.
Acarizax doit être initialement utilisé en complément du traitement antiasthmatique en cours, et non en remplacement de celui-ci.
Les traitements en cours pour le contrôle de l'asthme ne doivent pas être arrêtés brutalement après l'instauration d'un traitement par Acarizax. La diminution des doses des médicaments administrés pour le contrôle de l'asthme ne doit être envisagée que de façon progressive et sous contrôle médical selon les recommandations de prise en charge de l'asthme.
Réactions allergiques systémiques sévères :
Le traitement doit être interrompu et un avis médical immédiat est requis en cas de réaction allergique systémique sévère, d'exacerbation sévère d'asthme, d'angio-œdème, de dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée. Les symptômes annonciateurs d'une réaction systémique peuvent inclure des flushs (bouffées vasomotrices), un prurit, une sensation de chaleur, un malaise général et une agitation ou une anxiété.
L'adrénaline peut être nécessaire pour traiter des réactions allergiques systémiques sévères. Les traitements concomitants par antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), peuvent potentialiser les effets de l'adrénaline et mettre en jeu le pronostic vital. Les effets de l'adrénaline peuvent être diminués chez les patients traités par bêtabloquants.
Les patients présentant une cardiopathie peuvent être exposés à un risque plus important en cas de réactions allergiques systémiques. L'expérience clinique du traitement par Acarizax chez les patients présentant une cardiopathie est limitée. Ceci doit être pris en considération avant d'instaurer une immunothérapie allergénique.
L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. L'expérience acquise depuis la commercialisation d'un comprimé sublingual similaire destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées montre que le risque de réaction allergique sévère peut être plus important chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux pollens de graminées par voie sous-cutanée.
Inflammation de la muqueuse buccale :
En cas d'inflammation sévère de la muqueuse buccale (exemple : lichen plan buccal, ulcérations ou mycose), de plaies dans la bouche, ou de chirurgie buccopharyngée, y compris une extraction dentaire, ou la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax sera différée, ou le traitement en cours temporairement interrompu, jusqu'à la cicatrisation.
Réactions allergiques locales :
Un traitement par Acarizax expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. De ce fait, la survenue de réactions allergiques locales est attendue au cours du traitement. Ces réactions sont généralement légères ou modérées, mais des réactions oropharyngées plus sévères peuvent survenir. En cas d'apparition de réactions indésirables locales significatives induites par l'administration d'Acarizax, l'utilisation d'un antihistaminique doit être envisagée.
Œsophagite à éosinophiles :
Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés au cours d'un traitement par Acarizax. Un avis médical est requis en cas de symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie.
Maladies auto-immunes en rémission :
Les données disponibles concernant un traitement par immunothérapie allergénique chez des patients présentant des maladies auto-immunes en rémission, sont limitées. Acarizax doit ainsi être prescrit avec précaution chez ces patients.
Allergie alimentaire :
Acarizax peut contenir des traces de protéines de poisson. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de risque accru de réactions allergiques chez les patients présentant une allergie au poisson.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme, et il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse potentielle. L'administration concomitante de traitements symptomatiques de l'allergie peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie allergénique, ce qui doit être pris en considération à l'arrêt de ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, la décision de poursuite ou non de l'immunothérapie allergénique devra prendre en considération l'état clinique de la patiente (incluant la fonction respiratoire) ainsi que ses antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes d'Acarizax. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.
Allaitement :
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effets particuliers chez les enfants allaités.
Fertilité :
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'effet d'Acarizax sur la fertilité. Lors d'une étude de toxicité en administrations réitérées chez la souris, aucun effet n'a été observé sur les organes de reproduction des animaux des deux sexes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Acarizax n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables attendus au cours du traitement par Acarizax sont la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, disparaissant en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent toujours dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et disparaissent en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas isolés d'aggravation aiguë sévère des symptômes d'asthme ont été rapportés. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré chez les patients ayant des facteurs de risque connus (cf Contre-indications).
Tableau des effets indésirables :
Le tableau des effets indésirables mentionné ci-dessous est établi à partir des données issues d'études cliniques contrôlées contre placebo réalisées chez des adultes et adolescents atteints de rhinite et/ou d'asthme allergique aux acariens traités par Acarizax et de déclarations spontanées.
Les réactions indésirables sont regroupées selon leur fréquence de survenue et conformément à la classification MedDRA : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).

Classes organiques	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Fréquent	Bronchite, pharyngite, rhinite, sinusite
Peu fréquent	Laryngite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, paresthésie
Troubles oculaires	
Fréquent	Prurit oculaire
Peu fréquent	Conjonctivite allergique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très fréquent	Prurit auriculaire

Peu fréquent	Gêne auriculaire
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Irritation de la gorge
Fréquent	Asthme, dysphonie, dyspnée, douleur oropharyngée, œdème pharyngé
Peu fréquent	Congestion nasale, gêne nasale,, œdème nasal, érythème pharyngé, rhinorrhée, éternuement, sensation de constriction pharyngée, hypertrophie des amygdales
Rare	Œdème laryngé, obstruction nasale, œdème de la trachée
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Œdème labial, œdème buccal, prurit oral
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dysphagie, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossodynie, glossite, prurit labial, ulcération buccale, douleur buccale, prurit lingual, nausées, gêne buccale, érythème de la muqueuse buccale, paresthésie buccale, stomatite, œdème lingual, vomissements
Peu fréquent	Sécheresse buccale, douleur labiale, ulcération labiale, irritation œsophagienne, vésicules buccales, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion salivaire
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, urticaire
Peu fréquent	Erythème
Rare	Angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Gêne thoracique, fatigue
Peu fréquent	Malaise, sensation de corps étranger

Description de certaines réactions indésirables :
En cas d'apparition d'effets indésirables significatifs liés à l'administration d'Acarizax, le recours à un traitement symptomatique de l'allergie doit être envisagé.
Des cas de réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés depuis la commercialisation et sont considérés comme un effet de classe. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale (cf Posologie/Mode d'administration). Dans certains cas, la réaction allergique systémique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise.
En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-œdème, de dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée, un avis médical immédiat est requis.
Des crises d'hypertension ont été rapportées à la suite d'une détresse respiratoire peu après la prise d'Acarizax. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.
Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Acarizax n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (cf Posologie/Mode d'administration). Des données limitées sont disponibles chez des enfants de 5 à 11 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans traités par Acarizax. Les effets indésirables observés chez les adolescents ont été similaires à ceux observés chez les adultes en termes de fréquence, de type et de sévérité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqu'à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les adolescents.
Si des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée sont prises, le risque d'effets indésirables augmente, y compris le risque de réactions allergiques systémiques ou de réactions allergiques locales sévères. En cas de réaction sévère telle qu'un angio-œdème, une dysphagie, une dyspnée, une modification de la voix ou une sensation de constriction pharyngée, un avis médical immédiat est requis. Un traitement symptomatique adapté est préconisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : extraits allergéniques, acariens, code ATC : V01AA03.

Mécanisme d'action :
Acarizax est une immunothérapie allergénique. L'immunothérapie allergénique consiste en l'administration répétée d'allergènes à un individu allergique dans le but de modifier sa réponse immunitaire à ces allergènes.
L'activité pharmacodynamique de l'immunothérapie allergénique a pour cible le système immunitaire mais le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet clinique n'est pas totalement connu. Les travaux ont mis en évidence une augmentation de la production d'IgG4 spécifiques anti-acariens induits par l'administration d'Acarizax et la production d'anticorps circulants pouvant entrer en compétition au niveau de la liaison des IgE avec les allergènes d'acariens. Cet effet a été observé dès quatre semaines de traitement.
Acarizax agit sur la cause de l'allergie respiratoire aux acariens, et son effet clinique au cours du traitement a été démontré au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures. La protection induite par Acarizax a entraîné une amélioration du contrôle des symptômes et de la qualité de vie, liée à un soulagement des symptômes, une diminution du recours aux autres médicaments et la réduction du risque d'exacerbations.

Efficacité clinique chez l'adulte :
L'efficacité d'Acarizax 12 SQ-HDM dans le traitement des allergies respiratoires aux acariens a été évaluée au cours de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées dans des populations différentes et utilisant des critères primaires différents. Deux tiers des patients inclus dans ces études étaient sensibilisés aux acariens et à d'autres allergènes. Les résultats cliniques n'ont pas été influencés par le fait que les patients soient mono ou polysensibilisés. Des données complémentaires provenant d'une étude réalisée en chambre d'exposition aux allergènes et d'une étude menée à de plus faibles doses sont également présentées.

Rhinite allergique :
L'étude MERIT (MT-06) :
L'étude MERIT a été menée chez 992 adultes présentant une rhinite allergique modérée à sévère aux acariens malgré un traitement symptomatique de la rhinite. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une prise quotidienne de 12 SQ-HDM, de 6 SQ-HDM ou d'un placebo pendant environ 1 an, et pouvaient recourir librement à un traitement symptomatique standardisé de la rhinite. Les patients ont été examinés par un spécialiste environ tous les deux mois durant la totalité de l'étude. Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (daily total combined rhinitis score, TCRS) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement. Le TCRS était la somme du score des symptômes de rhinite et du score médicamenteux de la rhinite. Le score des symptômes de rhinite évaluait chacun des quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, obstruction nasale, prurit nasal, éternuements) quotidiennement sur une échelle de 0 à 3 (symptômes absents, légers, modérés ou sévères) ; échelle de score allant de 0 à 12. Le score médicamenteux de la rhinite était la somme du score de la prise d'un corticostéroïde nasal (2 points par bouffée, maximum 4 bouffées par jour) et du score de la prise d'un antihistaminique oral (4 points par comprimé, maximum 1 comprimé par jour) ; échelle de score allant de 0 à 12. L'échelle de score du TCRS allait ainsi de 0 à 24. Les principaux critères secondaires prédéfinis étaient le score total combiné de rhinoconjonctivite et de qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite (rhinoconjunctivitis quality of life, RQLQ). Des analyses des jours avec exacerbation de rhinite ont été également réalisées *a posteriori* pour illustrer davantage la pertinence clinique des résultats.
Une exacerbation de rhinite était définie comme un jour où les symptômes étaient revenus au niveau élevé requis pour l'inclusion des patients dans l'étude : score de symptômes de rhinite d'au moins 6, ou d'au moins 5 en présence d'un symptôme côté comme sévère.

Etude MERIT : évolution du score total combiné de rhinite au cours du temps

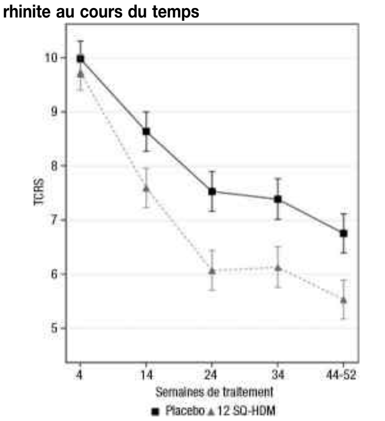

TCRS : score total combiné de rhinite (score des symptômes + score médicamenteux).
Le critère primaire était le TCRS quotidien moyen au cours des 8 dernières semaines de traitement environ (semaines 44 à 52 environ).
Moyennes ajustées du TCRS moyen au cours du temps. Les lignes verticales indiquent l'erreur standard pour ces moyennes ajustées. Les intervalles ne se chevauchant pas indiquent une différence statistiquement significative.

Résultats de l'étude MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		
Critère primaire	N	Score	N	Score	Différence absolue[c]	Différence relative[d]	Valeur de p
Score total combiné de rhinite							
FAS-MI[a] (moyenne ajustée)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35 ; 1,84]	-	**0,004**
FAS[b] (moyenne ajustée)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49 ; 1,96]	18 %	**0,001**
FAS[b] (médiane)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Principaux critères secondaires prédéfinis	N	Score	N	Score	Différence absolue[c]	Différence relative[d]	Valeur de p
Score de symptômes de rhinite							
FAS[b] (moyenne ajustée)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18 ; 0,89]	16 %	**0,003**
FAS[b] (médiane)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
Score médicamenteux de la rhinite							
FAS[b] (moyenne ajustée)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08 ; 1,13]	21 %	**0,024**
FAS[b] (médiane)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
Score total combiné de rhinoconjonctivite							
FAS[b] (moyenne ajustée)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13 ; 2,28]	13 %	**0,029**
FAS[b] (médiane)	241	8,38	257	10,05	1,67	20 %	-
Questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite (RQLQ)							
FAS[b] (moyenne ajustée)	229	1,38	240	1,58	0,19[e] [0,02 ; 0,37]	12 %	**0,031**
FAS[b] (médiane)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-
Critères post hoc	N	Proportion	N	Proportion	Odds Ratio[f] (IC à 95 %)		Valeur de p
Pourcentage de jours avec exacerbation de rhinite							
FAS (estimation)[b]	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28 ; 0,72]		**0,001**
Pourcentage de jours avec exacerbation de rhinite malgré la prise de médicaments symptomatiques de la rhinite							
FAS (estimation)[b]	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32 ; 0,81]		**0,005**

N : Nombre de patients dans le groupe de traitement pour qui des données étaient disponibles pour l'analyse.
IC : Intervalle de confiance.
a) FAS-MI : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*) avec imputations multiples. Pour l'analyse, les patients sortis de l'étude avant la période d'évaluation de l'efficacité ont été considérés comme des patients sous placebo. Pour l'analyse principale (FAS-MI), seule la différence absolue a été préspécifiée.
b) FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*). Toutes les données disponibles utilisées dans leur intégralité (c'est-à-dire conduites chez tous les patients disposant de données au cours de la période d'évaluation de l'efficacité).
c) Différence absolue : placebo moins 12 SQ-HDM, intervalle de confiance à 95 %.
d) Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.
e) La différence entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo a été principalement régie par des différences dans les trois domaines suivants : troubles du sommeil, problèmes pratiques et symptômes nasaux.
f) Odds ratio pour la survenue d'une exacerbation de rhinite : 12 SQ-HDM par rapport au placebo.

Données complémentaires - rhinite allergique :
Une étude de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée en chambre d'exposition aux allergènes chez 124 adultes présentant une rhinite allergique aux acariens. Les sujets ont été sevrés de tout traitement symptomatique anti-allergique avant chaque exposition à l'allergène. Lors de l'exposition allergénique de fin d'étude après 24 semaines de traitement par 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ou placebo, le score moyen des symptômes de rhinite a été de 7,45, IC95 % : 6,57 ; 8,33 dans le groupe placebo et de 3,83, IC95 % : 2,94 ; 4,72 dans le groupe 12 SQ-HDM, correspondant à une différence absolue de 3,62 et à une différence relative de 49 %, IC95 % : 35 % ; 60 % ; p < 0,001. La différence entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo a été également statistiquement significative à 16 semaines (scores moyens de 4,82 et 6,90, différence absolue de 2,08, différence relative de 30 %, IC95 % : 17 % ; 42 %, p < 0,001) et à 8 semaines (scores moyens de 5,34 et 6,71, différence absolue de 1,37, différence relative de 20 %, IC95 % : 7 % ; 33 %, p = 0,007).

Asthme allergique :
L'étude MITRA (MT-04) :
L'étude MITRA a été menée chez 834 adultes présentant un asthme allergique aux acariens et insuffisamment contrôlés par la prise quotidienne d'un corticostéroïde inhalé (CSI) correspondant à 400 à 1200 µg de budésonide. Tous les patients ont reçu un traitement de 7 à 12 mois par Acarizax en complément du corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste inhalé de courte durée d'action avant une réduction de la dose du corticostéroïde inhalé. Le protocole n'a pas inclus de phase initiale de recherche de la dose minimale efficace de la corticothérapie inhalée. L'efficacité a été évaluée par le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme modérée à sévère lors de la période de réduction du corticostéroïde inhalé sur les 6 derniers mois des 13 à 18 mois de traitement.
Une exacerbation d'asthme modérée était définie par au moins un des critères suivants et la nécessité de modifier son traitement :

- Réveil(s) nocturne(s) ou augmentation des symptômes : un ou plusieurs réveils nocturnes dus à l'asthme et nécessitant la prise d'un bêta2-agoniste de courte durée d'action (SABA) lors de deux nuits consécutives, ou augmentation du score quotidien des symptômes ⩾ 0,75 pendant deux jours consécutifs par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude.
- Augmentation du nombre de prises d'un bêta2-agoniste de courte durée d'action : augmentation du nombre de prises d'un bêta2-agoniste de courte durée d'action pendant deux jours consécutifs par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude (augmentation minimale : 4 bouffées/jour).
- Dégradation de la fonction respiratoire : diminution du DEP ⩾ 20 % par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude lors de deux matins ou soirs consécutifs, ou diminution du VEMS ⩾ 20 % par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude.
- Consultation médicale : consultation d'un service d'urgences ou d'un centre investigateur pour traitement de l'asthme ne requérant pas une corticothérapie systémique.

Une exacerbation d'asthme sévère était définie par la présence d'au moins un des deux critères suivants :

- Nécessité d'une corticothérapie systémique pendant ⩾ 3 jours,
- Consultation d'un service d'urgences entraînant une corticothérapie systémique ou une hospitalisation pendant ⩾ 12 h.

Etude MITRA - représentation graphique du critère primaire d'efficacité : évolution en fonction du temps du risque d'exacerbation d'asthme modérée à sévère au cours de la période de réduction ou de sevrage du CSI

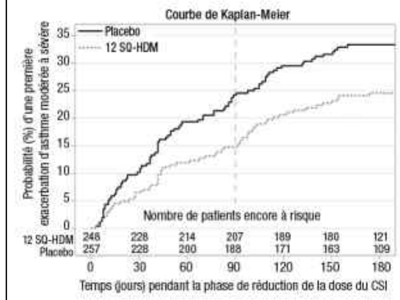

Dans le graphique, temps = 0 représente le moment de la réduction de 50 % de la dose du CSI. Après environ 3 mois (soit 90 jours), le traitement par CSI était complètement arrêté chez les patients qui n'avaient pas fait d'exacerbation.

Résultats de l'étude MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité 12 SQ-HDM par rapport au placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	Risque relatif [IC à 95 %]	Réduction du risque[a]	Valeur de p
Critère primaire							
Toute exacerbation modérée ou sévère (FAS-MI)[b]	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	**0,69** [0,50 ; 0,96]	31 %	**0,027**
Toute exacerbation modérée ou sévère (FAS)[c]	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	**0,66** [0,47 ; 0,93]	34 %	**0,017**
Analyses prédéfinies des composantes du critère primaire							
Réveil(s) nocturne(s) ou augmentation des symptômes[c]	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	**0,64** [0,42 ; 0,96]	36 %	**0,031**
Augmentation de l'utilisation d'un SABA[c]	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	**0,52** [0,29 ; 0,94]	48 %	**0,029**

Dégradation de la fonction respiratoire[c]	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	**0,58** [0,36 ; 0,93]	42 %	**0,022**
Exacerbation sévère[c]	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23 ; 1,08]	51 %	0,076

N : Nombre de patients dans le groupe de traitement pour qui des données étaient disponibles pour l'analyse.
n (%) : nombre et pourcentage de patients du groupe de traitement répondant au critère.
IC : Intervalle de confiance

a) Estimation par le risque relatif.

b) FAS-MI : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*) avec imputations multiples. Pour l'analyse, les patients sortis de l'étude avant la période d'évaluation de l'efficacité ont été considérés comme des patients sous placebo.

c) FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*). Toutes les données disponibles utilisées dans leur intégralité (tous les patients chez qui des données avaient été recueillies au cours de la période d'évaluation de l'efficacité).

Des analyses des symptômes d'asthme et de la prise de médicaments symptomatiques au cours des 4 dernières semaines de la période de traitement avant la réduction de la dose du corticostéroïde inhalé ont été également menées *a posteriori* afin d'évaluer l'effet d'Acarizax en complément d'un corticostéroïde inhalé. Ces analyses ont porté sur les scores des symptômes d'asthme diurnes et nocturnes, les réveils nocturnes et les prises d'un bêta2-agoniste de courte durée d'action. Elles ont montré des différences numériques constamment en faveur du groupe 12 SQ-HDM comparativement au groupe placebo pour tous les paramètres évalués durant les 4 semaines précédant la réduction de la dose du corticostéroïde inhalé. Les différences ont été statistiquement significatives uniquement pour le score des symptômes d'asthme diurnes (p = 0,0450) et l'odds radio pour l'absence de réveil nocturne (p = 0,0409).

<u>*Données complémentaires - asthme allergique :*</u>
Lors d'une étude de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, 604 patients ⩾ 14 ans présentant un asthme allergique aux acariens contrôlé par la prise d'un corticostéroïde inhalé (100 à 800 µg de budésonide) et ayant des antécédents de rhinite allergique aux acariens ont été randomisés pour recevoir 1, 3 ou 6 SQ-HDM ou un placebo pendant environ un an. Lors de la période d'évaluation de l'efficacité au cours des 4 dernières semaines de l'étude, la modification moyenne de la dose du corticostéroïde inhalé par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude a été de 207,6 µg de budésonide dans le groupe 6 SQ-HDM et 126,3 µg dans le groupe placebo, correspondant à une différence absolue de 81 µg de budésonide par jour ([27 ; 136] intervalle de confiance à 95 %, p = 0,004). Les réductions relatives moyennes et médianes de la dose du corticostéroïde inhalé par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude ont été de 42 % et 50 % dans le groupe 6 SQ-HDM et de 15 % et 25 % dans le groupe placebo. Une analyse d'un sous-groupe (N = 108) de patients chez qui le contrôle de l'asthme était moindre et qui prenaient un corticostéroïde inhalé à raison de ⩾ 400 µg de budésonide a été conduite *a posteriori* et a montré que la modification moyenne de la dose quotidienne du corticostéroïde inhalé par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude était de 384,4 µg de budésonide dans le groupe 6 SQ-HDM et de 57,8 µg dans le groupe placebo, correspondant à une différence absolue de 327 µg de budésonide par jour IC95 % : 182 ; 471, p < 0,0001, analyse *a posteriori*).

<u>**Population pédiatrique :**</u>

Rhinite allergique :

<u>*Enfants âgés de 5 à 11 ans :*</u>
L'expérience clinique dans le traitement de la rhinite allergique par Acarizax chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été documentée.

<u>*Adolescents âgés de 12 à 17 ans :*</u>
L'efficacité d'Acarizax 12 SQ-HDM dans le traitement de la rhinite allergique aux acariens chez les adolescents a été évaluée au cours de 2 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (P001 et TO-203-3-2). Dans ces études, une proportion de patients était des adolescents.

- L'étude P001 a inclus 189 adolescents (sur les 1482 patients randomisés au total) présentant une rhinite/rhinoconjonctivite allergique aux acariens modérée à sévère avec ou sans asthme. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une prise quotidienne de 12 SQ-HDM ou d'un placebo pendant environ 1 an et pouvaient recourir librement à un traitement symptomatique standardisé de la rhinite.
  Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (total combined rhinitis score, TCRS) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement.
  Après 1 an de traitement par 12 SQ-HDM, la différence absolue des médianes a été de 1,0 ([0,1 ; 2,0] intervalle de confiance à 95 %) et la différence relative a été de 22 % (p = 0,024) par rapport au placebo dans le groupe des adolescents.
- L'étude TO-203-3-2 a inclus 278 adolescents (sur les 851 patients randomisés au total) présentant une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une prise quotidienne de 12 SQ-HDM, de 6 SQ-HDM ou d'un placebo pendant environ 1 an et pouvaient recourir librement à un traitement symptomatique standardisé de la rhinite.
  Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (total combined rhinitis score, TCRS) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement.
  A la fin de l'étude, après 1 an de traitement par 12 SQ-HDM, la différence absolue des moyennes a été de 1,0 ([0,1 ; 1,9] intervalle de confiance à 95 %, p = 0,037) et la différence relative a été de 20 % par rapport au placebo dans le groupe des adolescents.

Sous-groupe d'adolescents	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		
Critère primaire : score TCRS	**N**	**Score**	**N**	**Score**	**Différence absolue**	**Différence relative** [d]	**Valeur de p**
P001							
FAS (moyenne ajustée)	76	3,6	84	4,8	1,2[a] [0,1 ; 2,3]	25 %	**< 0,05**
FAS (médiane)	76	3,3	84	4,3	1,0[b] [0,1 ; 2,0]	22 %	**0,024**
TO-203-3-2							
FAS (moyenne ajustée)	99	4,1	92	5,1	1,0[c] [0,1 ; 1,9]	20 %	**0,037**
FAS (médiane)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS : score total combiné de rhinite.

a) ANCOVA.

b) Estimation selon la méthode Hodges-Lehmann avec un intervalle de confiance à 95 % (analyse primaire dans l'étude P001).

c) Modèle linéaire à effets mixtes (analyse primaire dans l'étude TO-203-3-2).

d) Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.

Asthme allergique :

<u>*Population pédiatrique âgée de 5 à 17 ans :*</u>
L'expérience clinique dans le traitement de l'asthme allergique par Acarizax n'a pas été documentée chez les enfants de moins de 18 ans.
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Acarizax chez des enfants âgés de moins de 5 ans dans l'allergie respiratoire aux acariens (traitement de la rhinite allergique, prévention de l'asthme, traitement de l'asthme).
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Acarizax chez des enfants âgés de 5 ans ou plus dans l'allergie respiratoire aux acariens (traitement de la rhinite allergique, prévention de l'asthme, traitement de l'asthme).

<u>**Patients âgés :**</u>
Acarizax n'est pas indiqué chez les patients de plus de 65 ans (cf Posologie/Mode d'administration). Il existe des données limitées sur la sécurité d'emploi et la tolérance chez des patients de plus de 65 ans.

<u>**Traitement à long terme :**</u>
Les recommandations thérapeutiques internationales préconisent une durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité issues de l'étude MITRA sont disponibles pour un traitement de 18 mois par Acarizax. L'efficacité à long terme n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude clinique du profil pharmacocinétique et du métabolisme d'Acarizax n'a été réalisée. L'effet d'une immunothérapie allergénique est médié par des mécanismes immunologiques, et des informations disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques sont limitées.
Les molécules actives d'un extrait allergénique sont essentiellement composées de protéines. Dans le cas de l'immunothérapie allergénique administrée par voie sublinguale, des études ont montré l'absence d'absorption passive des allergènes à travers la muqueuse buccale. Des données indiquent que les allergènes seraient captés à travers la muqueuse buccale par les cellules dendritiques, en particulier les cellules de Langerhans. Les allergènes non absorbés de cette façon seraient hydrolysés en acides aminés et en petits polypeptides dans la lumière des voies digestives. Aucune donnée ne suggère que les allergènes présents dans Acarizax soient significativement absorbés dans le système vasculaire après administration sublinguale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité systémique et des fonctions de reproduction menées chez la souris n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930045343 (2016, RCP rév 11.05.17).
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 28.06.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : ALK-Abelló A/S, Boge Alle 6-8, 2970 Horsholm, Danemark.
Exploitant :

ALK-Abelló
7, place de La Défense
92400 Courbevoie
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 41 02 86 99
E-mail : pvinfomed@alk.net

ACIDE FOLIQUE CCD ® 5 mg

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (jaune) : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Acide folique (DCI) .... 5 mg
Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, trisilicate de magnésium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

- Anémies macrocytaires par carence en acide folique.
- Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.
- Carences d'apport : malnutrition, éthylisme.
- Grossesse, en cas de carence prouvée.
  Chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida ...), certains auteurs ont constaté qu'une supplémentation folique périconceptionnelle de 5 mg par jour dans le mois qui précède et les 3 mois qui suivent la conception diminuait la récurrence du risque malformatif pour les grossesses ultérieures. Néanmoins, le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformations reste indispensable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les posologies journalières sont comprises entre 5 et 15 mg, soit 1 à 3 comprimé(s) par jour.
Grossesse, en cas de carence prouvée : cf Indications.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénobarbital, phénytoïne, primidone : diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont l'acide folique représente l'un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des concentrations plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Très rares cas de réactions allergiques cutanées.
- Possibilité de troubles gastro-intestinaux.
- Des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angiœdème, ont été rapportées dans de très rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un apport excessif d'acide folique est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparations antianémiques (code ATC : B03BB01).
L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'acide folique est rapidement absorbé (5 à 20 minutes), le pic sérique est observé 1 à 2 heures après l'absorption.
Distribution :
Il diffuse dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, il se concentre dans le LCR et est stocké dans le foie.
Le taux sérique moyen est de 5 à 12 ng/ml.
Élimination :
Elle est urinaire et fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935766052 (2001, RCP rév 23.07.15).
Prix : 1,23 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

ACIDE FOLIQUE CCD ® 0,4 mg

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acide folique (DCI) .... 0,4 mg
Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, trisilicate de magnésium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

- Grossesse : prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir.
- Carence en acide folique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie journalière est de 1 comprimé par jour.
Pour être efficace, la prévention doit être entreprise 4 semaines avant la conception et se poursuivre 8 semaines après celle-ci.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénobarbital, phénytoïne, primidone : diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent l'un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des taux plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Très rares cas de réactions allergiques cutanées.
- Possibilité de troubles gastro-intestinaux.
- Des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angiœdème, ont été rapportées dans de très rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un apport excessif d'acide folique est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparation antianémique (code ATC : B03BB01).
L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : L'acide folique est rapidement absorbé (5 à 20 minutes), le pic sérique est observé 1 à 2 heures après l'absorption.
Distribution : Il diffuse dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, il se concentre dans le LCR et est stocké dans le foie. Le taux sérique moyen est de 5 à 12 ng/ml.
Élimination : Elle est urinaire et fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935845856 (2002, RCP rév 22.07.15).
Prix : 2,74 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

ACIDRINE voie orale

aluminium glycinate, galactane sulfate, myrtécaïne laurylsulfate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs et/ou biliaires

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

ACLASTA ®

acide zolédronique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion IV à 5 mg (limpide et incolore) : Flacon de 100 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p flacon
Acide zolédronique (DCI)	5 mg

Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau ppi.
Chaque ml de la solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique, correspondant à 0,0533 mg d'acide zolédronique monohydraté.

DC INDICATIONS

- Traitement de :
  - l'ostéoporose postménopausique,
  - l'ostéoporose masculine chez l'adulte,

  chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.
- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale :
  - chez les femmes ménopausées,
  - chez les hommes adultes,

  à risque élevé de fractures.
- Traitement de la maladie de Paget chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Cela est particulièrement important pour les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta.

Ostéoporose :

Pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, de l'ostéoporose masculine, et le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'Aclasta, administrée une fois par an.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Aclasta, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'Aclasta 2 semaines au moins après l'intervention sur la fracture (cf Pharmacodynamie). Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré, une dose d'attaque de 50 000 à 120 000 UI de vitamine D administrée par voie orale ou par voie intramusculaire est recommandée avant la première injection d'Aclasta.

Maladie de Paget :

Pour la maladie de Paget, Aclasta doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie. La dose recommandée est une unique perfusion intraveineuse de 5 mg d'Aclasta.

Chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer une supplémentation adaptée en calcium, correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour, pendant au moins les 10 jours suivant l'administration d'Aclasta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Répétition du traitement de la maladie de Paget : il a été observé une période de rémission prolongée chez les patients répondeurs au traitement de la maladie de Paget après l'administration initiale d'Aclasta. La répétition du traitement consiste en une perfusion intraveineuse supplémentaire de 5 mg d'Aclasta à un intervalle de 1 an ou plus de l'administration initiale chez les patients pour lesquels il a été observé une rechute. Les données disponibles concernant une répétition de traitement de la maladie de Paget sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Patients insuffisants rénaux :

Aclasta est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ⩾ 35 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Personnes âgées (⩾ 65 ans) :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire puisque la biodisponibilité, la distribution et l'élimination ont été similaires chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Aclasta chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

Aclasta est administré par voie de perfusion et donné lentement à un taux de perfusion constant. Le temps de la perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Aclasta, cf Modalités manipulation/élimination.

Les patients traités par Aclasta doivent recevoir la notice et la carte patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ayant une hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 35 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse ou allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Fonction rénale :

L'utilisation d'Aclasta chez des patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'Aclasta (cf Effets indésirables), particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques (cf Interactions) ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'Aclasta. Une altération de la fonction rénale a été observée chez des patients après une administration unique.

L'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou ayant une issue fatale est rarement survenue chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sous-jacente ou avec un des facteurs de risque décrits ci-dessous.

Les précautions suivantes doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux :

- La clairance de la créatinine doit être calculée sur la base du poids corporel réel au moyen de la formule de Cockcroft-Gault avant chaque administration d'Aclasta.
- Aclasta ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (cf Pharmacocinétique).
- L'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante.
- La surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque.
- Aclasta doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (cf Interactions).
- Les patients, en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta.
- La dose unique d'Aclasta ne doit pas excéder 5 mg et la durée de la perfusion doit être au minimum de 15 minutes (cf Posologie/Mode d'administration).

Hypocalcémie :

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par Aclasta (cf Contre-indications). Les autres troubles du métabolisme des minéraux doivent également être traités de manière efficace (par exemple hypoparathyroïdie, malabsorption intestinale du calcium). Une surveillance clinique de ces patients devra être envisagée par le prescripteur.

Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie de Paget. En raison du délai d'action rapide de l'acide zolédronique sur le remodelage osseux, une hypocalcémie transitoire, parfois symptomatique, peut se produire et atteint généralement une valeur maximale dans les 10 premiers jours suivant l'administration d'Aclasta (cf Effets indésirables).

Un apport adapté en calcium et en vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. De plus, chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer des suppléments appropriés de calcium correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour pendant au moins 10 jours suivant l'administration d'Aclasta (cf Posologie/Mode d'administration).

Les patients doivent être informés sur les symptômes caractérisant l'hypocalcémie et faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée pendant la période à risque. Il est recommandé de mesurer la calcémie avant la perfusion d'Aclasta chez les patients atteints de la maladie osseuse de Paget.

Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rarement rapportées chez les patients traités par des bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique (cf Effets indésirables).

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportées après commercialisation chez des patients recevant Aclasta (acide zolédronique) dans le traitement de l'ostéoporose (cf Effets indésirables).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche. Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par Aclasta chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les éléments suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation des facteurs de risques de développer une ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé pour les molécules très puissantes), voie d'administration (risque plus élevé pour l'administration par voie parentérale) et dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse , radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par l'acide zolédronique. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance des injections d'acide zolédronique.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Général :

L'incidence des symptômes postadministration survenant dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Aclasta peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène peu après l'administration d'Aclasta.

D'autres médicaments contenant la substance active acide zolédronique sont disponibles pour des indications en oncologie. Les patients traités par Aclasta ne doivent pas être traités de façon concomitante par ces médicaments ni par aucun autre bisphosphonate, étant donné que les effets cumulés de ces médicaments ne sont pas connus.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 100 ml d'Aclasta, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé par voie systémique et n'interagit pas avec les enzymes du cytochrome P450 humain *in vitro* (cf Pharmacocinétique). L'acide zolédronique ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55 %) ; les interactions résultant du déplacement de médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.

L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'acide zolédronique et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple, aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition systémique aux médicaments concomitants principalement excrétés par le rein peut être augmentée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Aclasta n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

GROSSESSE :

Aclasta est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal avec l'acide zolédronique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, dont des malformations (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel sur l'être humain n'est pas connu.

ALLAITEMENT :

Aclasta est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications). L'excrétion de l'acide zolédronique dans le lait maternel est inconnue.

FERTILITÉ :

L'acide zolédronique a été étudié chez les rats pour les effets indésirables potentiels sur la fertilité des parents et de la génération F1. Ceci a donné lieu à des effets pharmacologiques exacerbés qui ont été considérés comme liés à l'inhibition du composé responsable de la mobilisation du calcium du squelette, induisant une hypocalcémie pendant ou autour de la période de l'accouchement, un effet de classe des bisphosphonates, une dystocie et une fin anticipée de l'étude. Ainsi, ces résultats empêchent la détermination d'un effet définitif d'Aclasta sur la fertilité chez les humains.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables tels que des vertiges peuvent affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le pourcentage global de patients qui ont présenté des effets indésirables survenant après l'administration était de 44,7 %, 16,7 % et 10,2 % après la première, deuxième et troisième perfusion respectivement. L'incidence individuelle de ces effets indésirables après la première administration était : pyrexie (17,1 %), myalgie (7,8 %), syndrome pseudogrippal (6,7 %), arthralgie (4,8 %) et céphalée (5,1 %). L'incidence de ces effets a diminué nettement avec les doses successives annuelles d'Aclasta. La majorité de ces effets est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Aclasta, a été d'intensité légère à modérée et a disparu dans les trois jours suivant leur survenue.

Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables était respectivement de 19,5 %, 10,4 %, 10,7 % après la première, deuxième et troisième perfusion, dans une étude de plus petite taille où un traitement préventif contre la survenue des effets indésirables avait été utilisé.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables du tableau 1 sont listés selon la classification des classes de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Infections et infestations	
Peu fréquent	Grippe, rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée[1]	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchospasme, urticaire et angiœdème, et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie *
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Peu fréquent	Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Hyperémie oculaire
Peu fréquent	Conjonctivite, douleur oculaire
Rare	Uvéite, épisclérite, iritis
Fréquence indéterminée[1]	Sclérite et panophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Fibrillation auriculaire

Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension, bouffées vasomotrices
Fréquence indéterminée[(1)]	Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées
Peu fréquent	Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités
Peu fréquent	Cervicalgies, raideur musculosquelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, douleurs thoraciques musculosquelettiques, douleurs musculosquelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire
Rare	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires[(2)] (effets indésirables de classe des bisphosphonates)
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
Fréquence indéterminée[(1)]	Ostéonécroses de la mâchoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables : effets de classe)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie
Fréquence indéterminée[(1)]	Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables : effets de classe)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Syndrome pseudogrippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion
Peu fréquent	Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non cardiaque
Fréquence indéterminée[(1)]	Déshydratation secondaire à des symptômes postadministration tels que pyrexie, vomissements et diarrhées
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la protéine C réactive
Peu fréquent	Hypocalcémie

(1) Basé sur des données après commercialisation. La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

(2) Identifié depuis la commercialisation.

* Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement. Pour l'hypocalcémie, voir ci-dessous.

** Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Fibrillations auriculaires :

Dans l'étude pivot Horizon-PFT (ostéoporose post-ménopausique ; cf Pharmacodynamie), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 des 3862) et de 1,9 % (75 des 3852) chez les patients recevant respectivement Aclasta et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves était de 1,3 % (51 sur 3862) chez les patientes traitées par Aclasta comparé à 0,6 % (22 sur 3852) chez les patients recevant le placebo. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Dans les études Horizon-PFT et Horizon-RFT (étude après fracture de hanche), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été comparable entre le groupe Aclasta (2,6 %) et le groupe placebo (2,1 %). L'incidence globale des fibrillations auriculaires rapportées comme événement indésirable grave était de 1,3 % pour le groupe Aclasta et de 0,8 % pour le groupe placebo.

Effets de classe :

Altération de la fonction rénale :

L'acide zolédronique a été associé à une altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c'est-à-dire, augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (par exemple patients âgés, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, traitement diurétique concomitant, déshydratation sévère, etc.). La majorité de ces patients ont reçu une dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines, mais une anomalie de la fonction rénale a également été observée chez les patients ayant reçu une seule administration.

Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose, les modifications de la clairance de la créatinine (mesurée chaque année avant l'injection) et l'incidence de l'insuffisance rénale étaient comparables dans les deux groupes de traitement (Aclasta et placebo) sur une période de 3 ans. Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée sur 10 jours chez 1,8 % des patientes traitées par Aclasta versus 0,8 % des patientes traitées par le placebo.

Hypocalcémie :

Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose, environ 0,2 % des patientes ont présenté une diminution notable de la calcémie (moins de 1,87 mmol/l), suite à l'administration d'Aclasta. Aucun cas d'hypocalcémie symptomatique n'a été observé.

Au cours d'études menées chez des patients atteints de la maladie de Paget, une hypocalcémie symptomatique a été observée chez environ 1 % des patients. Chez tous les patients, l'hypocalcémie a été résolutive.

D'après l'évaluation des paramètres biologiques issue d'une vaste étude clinique, il a été observé des valeurs, transitoires et asymptomatiques, de calcémie inférieures aux valeurs normales de référence (moins de 2,10 mmol/l) chez 2,3 % des patients traités avec Aclasta comparé à 21 % des patients traités avec Aclasta dans les études de la maladie de Paget. La fréquence d'hypocalcémie était beaucoup moins élevée avec les perfusions suivantes.

Tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine D et en calcium : dans l'étude menée sur l'ostéoporose postménopausique (étude PFT), dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche (étude RFT) ainsi que dans les études de la maladie de Paget (cf Posologie/Mode d'administration). Dans l'étude RFT, la majorité des patients a reçu une dose de charge en vitamine D avant l'administration d'Aclasta bien que le taux de vitamine D n'ait pas été mesuré de façon systématique (cf Posologie/Mode d'administration).

Réactions locales :

Au cours d'une vaste étude, des réactions locales au site de perfusion, telles qu'une rougeur, un gonflement et/ou une douleur (0,7 %), ont été observées après l'administration d'acide zolédronique.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, dont l'acide zolédronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7736 patientes, un cas d'ostéonécrose de la mâchoire a été rapporté chez une patiente traitée par Aclasta et chez une patiente traitée par le placebo. Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés après la commercialisation d'Aclasta.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience clinique dans le cas d'intoxication aiguë est limitée. Les patients ayant reçu une dose supérieure à la dose recommandée doivent être surveillés attentivement. En cas de surdosage entraînant une hypocalcémie cliniquement significative, la réversibilité peut être obtenue par l'administration d'un supplément de calcium oral et/ou une perfusion intraveineuse de gluconate de calcium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des pathologies osseuses, bisphosphonates (code ATC : M05BA08).

Mécanisme d'action :

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates azotés ; il agit principalement sur l'os. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes.

Effets pharmacodynamiques :

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os est basée sur leur forte affinité pour l'os minéralisé.

La principale cible moléculaire de l'acide zolédronique dans l'ostéoclaste est l'enzyme farnésyl pyrophosphate synthétase. La longue durée d'action de l'acide zolédronique s'explique par son affinité élevée de liaison pour le site actif de la farnésyl pyrophosphate (FPP) synthétase et sa forte affinité de liaison pour l'os minéral.

Le traitement par Aclasta réduit rapidement la vitesse de renouvellement osseux, à partir de taux postménopausiques élevés. Les valeurs minimales s'observent après 7 jours pour les marqueurs de résorption, et après 12 semaines pour les marqueurs de formation. Ensuite, les marqueurs osseux se stabilisent dans la gamme des valeurs préménopausiques. Aucune réduction progressive des marqueurs de remodelage osseux n'a été observée en cas d'administration annuelle répétée.

Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique (PFT) :

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Aclasta 5 mg une fois par an pendant 3 années consécutives ont été démontrées chez des femmes ménopausées (7736 femmes âgées de 65 à 89 ans) ayant soit une densité minérale osseuse (DMO) équivalente à un T-score du col du fémur ⩽ − 1,5 et au moins deux fractures vertébrales légères ou une modérée prévalentes, soit un T-score du col du fémur ⩽ − 2,5, avec ou sans fracture vertébrale prévalente. 85 % des patients n'avaient jamais reçu de bisphosphonates. Les femmes qui ont fait l'objet d'une évaluation pour l'incidence des fractures vertébrales n'ont reçu aucun traitement anti-ostéoporotique concomitant, alors que ces traitements étaient autorisés chez les femmes ayant participé aux évaluations des fractures de hanche et de toutes les fractures cliniques. Les traitements anti-ostéoporotiques concomitants incluaient calcitonines, raloxifène, tamoxifène, traitement hormonal de substitution, tibolone, mais excluaient les autres bisphosphonates. Toutes les femmes ont reçu 1000 à 1500 mg de calcium-élément et 400 à 1200 UI de vitamine D quotidiennement.

Effets sur les fractures vertébrales morphométriques :

Aclasta a réduit significativement l'incidence d'une nouvelle fracture vertébrale ou plus, sur une période de 3 ans, et ceci dès la première année (voir tableau 2).

Tableau 2 : Efficacité sur les fractures vertébrales à 12, 24 et 36 mois

Résultat	Aclasta (%)	Placebo (%)	Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative de l'incidence des fractures en % (IC)
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4-3,1)	60 (43-72) *
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-2 ans)	2,2	7,7	5,5 (4,4-6,6)	71 (62-78) *
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-3 ans)	3,3	10,9	7,6 (6,3-9,0)	70 (62-76) *

* p < 0,0001

Chez les patientes âgées de 75 ans et plus traitées par Aclasta, une réduction de 60 % du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo (p < 0,0001).

Effets sur les fractures de hanche :

Une réduction significative de 41 % du risque de fractures de hanche a été observée sous Aclasta, sur une période de 3 ans (IC à 95 %, 17 % à 58 %). Le taux d'incidence des fractures de hanche était de 1,44 % chez les patients traités par Aclasta par rapport à 2,49 % chez les patientes traitées par placebo. La réduction du risque a été de 51 % chez les patientes n'ayant jamais pris de bisphosphonates et de 42 % chez les patientes qui avaient pris un traitement anti-ostéoporotique concomitant.

Effets sur toutes les fractures cliniques :

Toutes les fractures cliniques ont été vérifiées par radiographie. Le tableau 3 présente une synthèse des résultats.

Tableau 3 : Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques sur une période de 3 ans

Résultat	Aclasta (N = 3875) incidence (%)	Placebo (N = 3861) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture clinique[(1)]	8,4	12,8	4,4 (3,0 ; 5,8)	33 (23 ; 42) **
Fracture vertébrale clinique[(2)]	0,5	2,6	2,1 (1,5 ; 2,7)	77 (63 ; 86) **
Fracture non vertébrale[(1)]	8,0	10,7	2,7 (1,4 ; 4,0)	25 (13 ; 36) *

* p-value < 0,001

** p-value < 0,0001

(1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face.

(2) Y compris fractures cliniques dorsales et fractures cliniques vertébrales lombaires.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO) :

Par rapport au placebo, Aclasta a augmenté significativement la DMO au rachis lombaire, à la hanche et au radius distal, à chaque mesure (6, 12, 24 et 36 mois). Sur une période de 3 ans l'augmentation de la DMO du groupe Aclasta par rapport au groupe placebo a été de 6,7 % au rachis lombaire, de 6,0 % au fémur total, de 5,1 % au col fémoral et de 3,2 % au radius distal.

Histologie osseuse :

Un an après l'administration de la troisième dose annuelle, des biopsies osseuses ont été effectuées au niveau de la crête iliaque chez 152 patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique traitées par Aclasta (n = 82) ou par placebo (n = 70). L'analyse histomorphométrique a révélé une réduction de 63 % du remodelage osseux. Chez les patientes traitées par Aclasta, il n'a pas été observé d'ostéomalacie, de fibrose médullaire ou de formation d'os tissé. Le marquage à la tétracycline a été détecté sur les 82 biopsies, à l'exception d'une, chez les patientes traitées par Aclasta. L'analyse par microtomodensitométrie (µCT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par Aclasta par rapport aux patientes recevant le placebo.

Marqueurs de renouvellement osseux :

Les phosphatases alcalines spécifiques osseuses (PASO), les taux sériques du propeptide N-terminal du collagène de type I (P1NP) et les taux sériques de bêta-C-télopeptides (β-CTx) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1246 patientes. A 12 mois, le traitement par une dose annuelle de 5 mg d'Aclasta a réduit significativement les PASO de 30 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 28 % en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, le P1NP a été réduit significativement de 61 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 52 % en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, les taux de β-CTx ont été réduits significativement de 61 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 55 % en dessous des valeurs initiales. Pendant toute cette période, les marqueurs de remodelage osseux se situaient dans la gamme des valeurs préménopausiques à la fin de chaque année. Une administration répétée n'a pas entraîné une réduction supplémentaire des marqueurs du remodelage osseux.

Effet sur la taille :

Au cours de l'étude sur 3 ans dans l'ostéoporose postménopausique, la taille a été mesurée annuellement en utilisant un stadiomètre. Le groupe Aclasta a montré une perte de taille moindre de 2,5 mm environ par rapport au placebo (IC à 95 % : 1,6 mm, 3,5 mm [p < 0,0001]).

Jours d'incapacité :

Aclasta a réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de douleurs rachidiennes de 17,9 jours par rapport à 11,3 jours dans le groupe placebo. Aclasta a également réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de fractures de 2,9 jours par rapport à 0,5 jour dans le groupe placebo (p < 0,01 pour toutes les valeurs).

Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fractures après une fracture de hanche récente (RFT) :

L'incidence des fractures cliniques, incluant les fractures vertébrales, non vertébrales et les fractures de hanche a été évaluée chez 2127 hommes et femmes âgés de 50 à 95 ans (âge moyen 74,5 ans) ayant une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré (dans les 90 jours) et suivis sous traitement (Aclasta) pendant environ 2 ans. Environ 42 % des patients avaient un T-score au col fémoral inférieur à − 2,5 et 45 % des patients avaient un T-score au col fémoral supérieur à − 2,5. Aclasta a été administré une fois par an au moins jusqu'à ce que 211 patients dans la population aient une fracture clinique confirmée. Les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D (50 000 à 125 000 UI par voie orale ou intramusculaire) était donnée à la plupart des patients 2 semaines avant la perfusion. Tous les patients ont reçu 1000 à 1500 mg de calcium-élément et 800 à 1200 UI de vitamine D par jour. 95 % d'entre eux ont reçu leur perfusion 2 semaines ou plus après intervention sur la fracture. Le délai médian de perfusion était d'environ 6 semaines après l'intervention. Le critère principal d'efficacité était l'incidence des fractures cliniques pendant toute la durée de l'étude.

Effets sur toutes les fractures cliniques :

Les taux d'incidence des fractures cliniques sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques

Résultat	Aclasta (N = 1065) incidence (%)	Placebo (N = 1062) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture clinique[(1)]	8,6	13,9	5,3 (2,3 ; 8,3)	35 (16 ; 50) **
Fracture vertébrale clinique[(2)]	1,7	3,8	2,1 (0,5 ; 3,7)	46 (8 ; 68) *

Fracture non vertébrale[1]	7,6	10,7	3,1 (0,3 ; 5,9)	27 (2 ; 45) *

* p-value < 0,05
** p-value < 0,01
(1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face.
(2) Y compris fractures cliniques vertébrales, dorsales et lombaires.

Cette étude n'était pas conçue pour montrer une différence significative sur les fractures de hanche mais une réduction sur les nouvelles fractures de hanche a été observée.

La mortalité toutes causes confondues a été de 10 % dans le groupe traité par Aclasta (101 patients) et de 13 % dans le groupe traité par placebo (141 patients). Ceci correspond à une réduction de 28 % de la mortalité, toutes causes confondues (p = 0,01).

L'incidence sur le retard de consolidation de la fracture de hanche a été comparable entre Aclasta (34 [3,2 %]) et le placebo (29 [2,7 %]).

Effets sur la densité minérale osseuse (DMO) :

Dans l'étude Horizon-RFT, le traitement par Aclasta a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation de 5,4 % au fémur total et de 4,3 % au col fémoral a été observée sous Aclasta, en comparaison au placebo durant les 24 mois.

Efficacité clinique chez les hommes :

Dans l'étude Horizon-RFT, 508 hommes ont été randomisés dans l'étude et 185 patients ont eu une évaluation de leur DMO à 24 mois. A 24 mois, une augmentation significative de 3,6 % de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par Aclasta de façon similaire à celle observée dans l'étude Horizon-PFT chez les femmes ménopausées. L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques chez les hommes ; l'incidence des fractures cliniques a été de 7,5 % chez les hommes traités par Aclasta versus 8,7 % chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (étude CZOL446M2308), à 24 mois, le pourcentage d'augmentation de la DMO au rachis lombaire après une perfusion annuelle d'Aclasta était non inférieur à celui observé après une prise hebdomadaire d'alendronate.

Efficacité clinique dans l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale :

L'efficacité et la sécurité d'Aclasta dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie orale a été évaluée dans une étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, stratifiée, contrôlée de 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen chez les hommes 56,4 ans ; pour les femmes 53,5 ans) traités avec 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent). Les patients ont été stratifiés selon la durée d'utilisation des glucocorticoïdes avant randomisation (⩽ 3 mois versus > 3 mois). La durée de l'essai était de 1 an. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe Aclasta 5 mg perfusion unique soit dans le groupe risédronate 5 mg/jour par voie orale pendant 1 an. Tous les patients ont reçu une supplémentation de 1000 mg de calcium-élément plus 400 à 1000 UI de vitamine D par jour. L'efficacité était démontrée si une non-infériorité par rapport au risédronate était montrée à 12 mois séquentiellement au regard du pourcentage de la DMO au rachis lombaire comparé à la normale dans les sous-groupes traitement et prévention respectivement. La majorité des patients a continué à recevoir une corticothérapie durant toute la durée de l'étude.

Effet sur la densité minérale osseuse :

L'augmentation de la DMO a été significativement plus importante dans le groupe traité par Aclasta au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparé au risédronate (tous p < 0,03). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, Aclasta a augmenté la DMO au rachis lombaire de 4,06 % versus 2,71 % pour le risédronate (différence moyenne : 1,36 % ; p < 0,001). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu des glucocorticoïdes pendant 3 mois ou moins avant la randomisation, Aclasta a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,60 % versus 0,64 % pour le risédronate (différence moyenne : 1,96 % ; p < 0,001). L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 pour les patients traités par Aclasta versus 7 pour les patients traités par risédronate (p = 0,8055).

Efficacité clinique dans le traitement de la maladie de Paget :

Aclasta a été étudié chez des hommes et femmes âgés de plus de 30 ans atteints de la maladie de Paget principalement légère à modérée (taux médians de phosphatases alcalines sériques 2,6 à 3,0 fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge à l'inclusion dans l'étude) et confirmée par radiographies.

L'efficacité d'une perfusion de 5 mg d'acide zolédronique versus 30 mg de risédronate par jour pendant 2 mois a été démontrée dans deux essais comparatifs de 6 mois. A 6 mois, Aclasta a montré des taux de réponse et de normalisation des phosphatases alcalines sériques (PAS) de 96 % (169/176) et 89 % (156/176) comparé à 74 % (127/171) et 58 % (99/171) pour le risédronate (p < 0,001 pour toutes les valeurs).

Avec les résultats regroupés, une diminution équivalente des scores de la sévérité de la douleur et du retentissement fonctionnel a été observée sur 6 mois par rapport à la situation initiale pour Aclasta et le risédronate.

Les patients classés comme répondeurs à la fin de l'étude principale de 6 mois ont été éligibles pour entrer dans une période de suivi prolongé. Après une durée moyenne de suivi de 3,8 ans à partir de la perfusion initiale, sur 153 patients traités par Aclasta et 115 patients traités par le risédronate inclus dans l'étude d'observation prolongée, la proportion de patients sortis de la phase d'observation prolongée du fait de la nécessité de suivre un nouveau traitement (d'après un jugement clinique) a été plus élevée pour le risedronate (48 patients ou 41,7 %) que pour l'acide zolédronique (11 patients ou 7,2 %). Le délai moyen de sortie de la période d'observation prolongée afin de recevoir un nouveau traitement pour la maladie de Paget a été plus long pour l'acide zolédronique (7,7 ans) que pour le risedronate (5,1 ans).

Six patients, pour lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par Aclasta, ont de nouveau été traités par Aclasta dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivie de 6,5 ans à partir du traitement initial. 5 des 6 patients, avaient un taux de phosphatases alcalines sériques compris dans l'intervalle de valeurs normales à 6 mois (dernière observation reportée, LOCF).

L'histologie osseuse a été évaluée 6 mois après le traitement par 5 mg d'acide zolédronique chez 7 patients atteints de la maladie de Paget. Les résultats de la biopsie osseuse ont mis en évidence un os de qualité normale, sans signe d'altération du remodelage osseux et sans signe de défaut de minéralisation. Ces résultats étaient cohérents avec la normalisation du remodelage osseux mise en évidence par les marqueurs biochimiques osseux.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aclasta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fracture et la prévention des fractures cliniques après une fracture de hanche chez les hommes et les femmes (pour les informations concernant l'usage pédiatrique : cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes avec 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ont généré les données pharmacocinétiques suivantes, qui se sont révélées indépendantes de la dose.

Distribution :

Après l'instauration de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de la substance active ont augmenté rapidement, atteignant leur pic à la fin de la période de perfusion, suivi d'une diminution rapide inférieure à 10 % du pic après 4 heures et inférieure à 1 % du pic après 24 heures, suivi d'une période prolongée de concentrations très faibles ne dépassant pas 0,1 % des concentrations maximales.

Élimination :

L'acide zolédronique administré par voie intraveineuse est éliminé selon un processus triphasique : disparition biphasique rapide de la circulation systémique, avec des demi-vies $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 heure et $t_{1/2\beta}$ de 1,87 heure, suivie d'une phase d'élimination prolongée avec une demi-vie d'élimination terminale $t_{1/2\gamma}$ de 146 heures. Aucune accumulation de la substance active n'a été observée dans le plasma après l'administration de doses multiples tous les 28 jours. Les phases de distribution précoce (α et β, avec les demi-vies $t_{1/2}$ précisées ci-dessus) reflètent vraisemblablement une absorption rapide dans l'os et une excrétion par voie rénale.

L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Au cours des 24 premières heures, 39 % ± 16 de la dose administrée sont récupérés dans les urines, le reste de la dose se liant principalement au tissu osseux. Cette absorption dans l'os est fréquente pour tous les bisphosphonates et est vraisemblablement une conséquence de l'analogie structurelle avec le pyrophosphate. Comme avec les autres bisphosphonates, le temps de rétention dans l'os de l'acide zolédronique est très long. Il est ensuite libéré très lentement du tissu osseux dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de 5,04 l/h ± 2,5, elle est indépendante de la dose et n'est pas influencée par le sexe, l'âge, l'ethnie ou le poids corporel. La variation inter et intra-sujets de la clairance plasmatique de l'acide zolédronique a été respectivement de 36 % et de 34 %. L'augmentation de la durée de la perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une diminution de 30 % de la concentration d'acide zolédronique à la fin de la perfusion, mais elle n'a pas eu d'effet sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique n'étant pas métabolisé chez l'homme et la substance ayant peu ou pas d'activité inhibitrice des enzymes du cytochrome P450 par action directe et/ou par un mécanisme irréversible dépendant du métabolisme, il ne devrait pas réduire la clairance métabolique des substances métabolisées par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450. L'acide zolédronique n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55 %) et la liaison est indépendante de la concentration. Les interactions résultant du déplacement des médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.

Populations particulières (cf Posologie/Mode d'administration) :

Insuffisance rénale : La clairance rénale de l'acide zolédronique a été corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant 75 % ± 33 de la clairance de la créatinine, avec une valeur moyenne de 84 ml/min ± 29 (extrêmes : 22 ml/min et 143 ml/min) chez les 64 patients étudiés. Les légères augmentations de l'$ASC_{(0-24\ h)}$ observées, qui ont été d'environ 30 à 40 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, et l'absence d'accumulation du médicament en cas d'administration de doses multiples, quelle que soit la fonction rénale, suggèrent qu'aucun ajustement de la dose d'acide zolédronique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr = 50 à 80 ml/min) ou modérée en dessous d'une clairance de la créatinine de 35 ml/min. L'utilisation d'Aclasta chez des patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

La dose intraveineuse unique non létale la plus forte a été de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat. Dans les études de perfusion unique chez le chien, la dose de 1,0 mg/kg (6 fois l'exposition thérapeutique humaine recommandée sur la base de l'ASC) administrée en 15 minutes a été bien tolérée sans effets rénaux.

Toxicité subchronique et chronique :

Dans les études de perfusion intraveineuse, la tolérance rénale de l'acide zolédronique a été établie chez des rats ayant reçu 6 perfusions de 15 minutes de 0,6 mg/kg administrées à 3 jours d'intervalle (pour une dose cumulée correspondant à des niveaux d'ASC d'environ 6 fois l'exposition thérapeutique humaine), tandis que 5 perfusions intraveineuses de 15 minutes de 0,25 mg/kg administrées à intervalles de 2 à 3 semaines (pour une dose cumulée équivalant à 7 fois l'exposition thérapeutique humaine) ont été bien tolérées chez le chien. Dans les études de bolus intraveineux, la tolérance des doses a diminué avec la prolongation de la durée de l'étude : les doses de 0,2 et de 0,02 mg/kg par jour ont été bien tolérées pendant 4 semaines respectivement chez le rat et chez le chien, mais des doses de 0,01 mg/kg et 0,005 mg/kg seulement ont bien été tolérées respectivement chez le rat et chez le chien en cas d'administration pendant 52 semaines.

L'administration répétée à plus long terme pour des expositions cumulées dépassant sensiblement l'exposition maximale prévue chez l'homme a entraîné des effets toxicologiques au niveau d'autres organes, notamment des voies digestives et du foie, et au niveau du site d'administration. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. L'observation la plus fréquente dans les études de doses répétées a consisté en une augmentation du tissu spongieux primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en phase de croissance à presque toutes les doses, observation reflétant l'activité pharmacologique anti-résorptive du produit.

Toxicité sur la reproduction :

Des études de tératologie ont été réalisées dans deux espèces, à chaque fois par administration sous-cutanée. Une tératogénicité a été observée chez le rat aux doses ⩾ 0,2 mg/kg et s'est manifestée par des malformations externes, viscérales et squelettiques. Une dystocie a été observée à la dose la plus faible étudiée chez le rat (0,01 mg/kg de poids corporel). Aucun effet tératogène ou embryofœtal n'a été observé chez le lapin, même si une toxicité maternelle prononcée a été observée à la dose de 0,1 mg/kg en raison de la diminution des taux de calcémie.

Mutagénicité et potentiel carcinogène :

L'acide zolédronique ne s'est pas avéré mutagène dans les tests de mutagénicité et les études de carcinogenèse n'ont mis en évidence aucun élément en faveur d'un potentiel carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas entrer en contact avec des solutions contenant du calcium. Aclasta ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après la première ouverture du flacon : 24 heures entre 2 °C à 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C à 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Réservé à l'usage unique.
Seule une solution limpide, exempte de particules et de coloration doit être utilisée.
Si la solution a été réfrigérée, il faut attendre qu'elle revienne à température ambiante avant de l'administrer.
Des conditions d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation de la perfusion.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/05/308/001 ; CIP 3400936587113 (RCP rév 02.12.15).
Prix : 355,44 € (flacon de 100 ml).
Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes :
- Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures, notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré :
  - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
  - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < − 3) ou ayant un T score ⩽ − 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
- Traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré.
- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.
- Traitement de la maladie de Paget.

Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

ACLOTINE ®

antithrombine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 100 UI/mL : Flacon de poudre + flacon de solvant de 5 mL ou de 10 mL, avec un système de transfert et une aiguille-filtre, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p 1 mL **
Antithrombine humaine	100 UI

(activité spécifique ⩾ 3 UI/mg de protéines)
Excipients : glycine, chlorure de sodium.

Solvant : eau pour préparations injectables.
Un flacon de 5 mL contient 500 UI d'antithrombine humaine. Un flacon de 10 mL contient 1000 UI d'antithrombine humaine.
* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

- Déficits constitutionnels en antithrombine :
  - dans les traitements des accidents thromboemboliques, en association avec l'héparine, lorsque l'héparine utilisée seule est inefficace ;
  - dans la prévention des thromboses veineuses en cas de situation à risque élevé (notamment lors d'une chirurgie ou d'une grossesse), lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine.
- Déficits acquis sévères (< 60 %) en antithrombine, dans les CIVD graves, évolutives, notamment associées à un état septique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une unité internationale (UI) d'antithrombine humaine est équivalente à la quantité d'antithrombine présente dans 1 mL de plasma humain normal. Le taux normal est en moyenne de 100 %. L'administration de 1 UI/kg d'antithrombine humaine augmente le taux circulant d'environ 2 % dans les déficits constitutionnels, en dehors d'une période de thrombose.

La posologie et la durée du traitement dépendent de la sévérité des signes cliniques et de l'importance du déficit en antithrombine. La dose administrée et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées en fonction de l'efficacité clinique et du taux d'antithrombine observés. Un taux circulant d'antithrombine

de 70 % doit être maintenu pendant toute la durée du traitement.

A titre indicatif, la posologie est :

- Déficit constitutionnel :
  - traitement prophylactique : 30 à 50 UI/kg, lors d'une situation à risque thromboembolique (grossesse, chirurgie). La posologie et le rythme d'injection sont adaptés à l'évolution clinique et biologique ;
  - traitement curatif : 40 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les 2 jours chez l'adulte, selon l'évolution clinique et biologique.
- Déficit acquis sévère :
  - traitement curatif : dose initiale de 40 à 50 UI/kg, voire 100 UI/kg. Les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Aclotine se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Injecter exclusivement par voie intraveineuse stricte, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/minute.

Ne pas injecter de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement substitutif du déficit en antithrombine implique la prise en charge du patient par un spécialiste de l'hémostase.

La surveillance clinique et biologique comprendra notamment une surveillance étroite des paramètres de la coagulation afin d'éviter une hypocoagulabilité excessive.

Lorsque l'antithrombine humaine est associée à un traitement anticoagulant, des contrôles itératifs, réguliers et rapprochés du TCA, de l'héparinémie, ou de l'activité anti-Xa doivent être réalisés, en particulier dans les minutes ou les heures qui suivent la perfusion d'antithrombine humaine afin d'adapter la posologie de l'héparine. Il existe en effet un risque de surdosage en héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire au début du traitement par l'antithrombine humaine chez les patients recevant de l'héparine.

Une mesure quotidienne des taux d'antithrombine devra être effectuée afin d'adapter les posologies, les traitements prolongés par l'héparine non fractionnée pouvant entraîner une diminution du taux d'antithrombine circulante.

L'association d'un traitement par l'antithrombine humaine avec un autre anticoagulant utilisé à dose curative peut faire courir un risque hémorragique au patient lorsqu'il existe des circonstances favorisantes telles que : mise en place ou présence de voies d'abord vasculaires profondes, chirurgie récente, ponction lombaire ou analgésie rachidienne, association avec d'autres troubles de l'hémostase, en particulier thrombopénie sévère ou hypofibrinogénémie.

Population pédiatrique :

Les données d'essais cliniques et de revues systématiques concernant l'utilisation de l'antithrombine III dans le traitement de bébés prématurés pour l'indication non approuvée de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR) suggèrent un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité en l'absence d'un effet bénéfique démontré.

Ce médicament contient du sodium :

Aclotine contient du sodium. Ce médicament contient environ 0,28 mg de sodium par mL de produit (2,8 mg de sodium par flacon de 10 mL, 1,4 mg de sodium par flacon de 5 mL). Aux doses habituelles d'Aclotine, la quantité apportée de sodium est inférieure à 23 mg (1 mmol de sodium), c'est-à-dire « sans sodium ».

Agents transmissibles :

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant de l'antithrombine est recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le traitement substitutif par l'antithrombine humaine potentialise l'effet anticoagulant de l'héparine.

Le risque d'hypocoagulabilité lié à la première administration d'antithrombine humaine, chez un patient traité par héparine et à risque hémorragique, doit être évalué avec précision, de manière à prévenir la survenue d'une hémorragie. Les effets sur la coagulation devront être très attentivement surveillés sur le plan clinique et biologique.

L'héparine non fractionnée pouvant entraîner une diminution du taux d'antithrombine circulante, les posologies d'antithrombine seront adaptées aux dosages quotidiens d'antithrombine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse et allaitement :

L'innocuité d'Aclotine au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri- et postnatal.

Par conséquent, Aclotine ne sera prescrite, au cours de la grossesse ou de l'allaitement, qu'en cas de nécessité bien établie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que l'antithrombine humaine diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté à ce jour avec Aclotine. Néanmoins, il existe un risque théorique de réactions allergiques de type rash cutané, œdème ou chute tensionnelle.
- De rares cas de céphalées et de fièvre modérée ont été signalés.
- En revanche, en l'absence d'association avec un autre anticoagulant, aucun accident hémorragique n'a été rapporté après perfusion d'antithrombine humaine, y compris lors de traitements ayant généré des taux d'antithrombine supérieurs à 200 %.
- En cas de réaction de type allergique ou anaphylactique, l'administration doit être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable connu lié à un surdosage accidentel d'Aclotine n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Sang et organes hématopoïétiques (antithrombine) [code ATC : B01AB02].

L'antithrombine humaine est un inhibiteur physiologique majeur de la coagulation. Inhibiteur naturel des sérine-protéases, l'antithrombine agit principalement sur la thrombine et le facteur X activé ainsi que sur les formes activées des facteurs IX, XI et XII. Cette réaction est catalysée par l'héparine.

Le taux normal de l'antithrombine se situe entre 80 et 120 % chez l'adulte et il est environ égal à la moitié chez le nouveau-né.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie d'Aclotine est de 55 $\pm$ 14 heures. Cette demi-vie peut être diminuée lors d'un traitement concomitant par l'héparine ou dans certaines situations pathologiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aclotine n'est pas toxique par voie intraveineuse en administration unique chez la souris à la dose de 1 250 UI/kg. Il n'y a pas d'action sur la pression artérielle et le rythme cardiaque du rat, pendant et après l'injection d'Aclotine à la dose de 50 UI/kg.

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène d'Aclotine.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 6 heures entre 20 °C et 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La mise en solution est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes.

La solution est légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration :

- Aspirer le produit dans une seringue stérile à l'aide de l'aiguille-filtre fournie.
- Retirer l'aiguille-filtre de la seringue et la remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse ou en perfusion, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/minute.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400956193714 (1998, RCP rév 28.12.16) 500 UI/5 mL.
3400956193882 (1998, RCP rév 28.12.16) 1000 UI/10 mL.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892113883 (flacon à 500 UI/5 mL) : 252,00 €.
UCD 3400892113715 (flacon à 1000 UI/10 mL) : 505,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

ACNÉTRAIT ® 40 mg
ACNÉTRAIT ® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg
isotrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg ou à 40 mg : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p capsule*
Isotrétinoïne (DCI)		5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg
	ou	40 mg

Excipients (communs) : huile de soja, α-tocophérol, édétate disodique, butylhydroxyanisol (E320), huile de soja partiellement hydrogénée, cire d'abeille jaune, huiles végétales hydrogénées (caps 5 mg, 10 mg et 20 mg), huile de soja hydrogénée (caps 40 mg). *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbitol liquide à 70 % non cristallisable (E420), eau purifiée (caps 10 mg et 20 mg), dioxyde de titane (E171), rouge cochenille A (E124 ; caps 10 mg et 20 mg), oxyde de fer noir (E172 ; caps 10 mg), indigotine (E132 ; caps 20 mg), jaune orangé S (E110 ; caps 40 mg).

Excipients à effet notoire :

- Capsule à 5 mg : sorbitol (E420), huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée.
- Capsules à 10 mg et à 20 mg : sorbitol (E420), huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, rouge cochenille A (E124).
- Capsule à 40 mg : sorbitol (E420), huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La prescription initiale d'Acnétrait est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

Adolescents, adultes et personnes âgées :

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour.

La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose-dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale sévère :

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants :

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Patients intolérants :

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- allergie à l'arachide ou au soja car Acnétrait contient de l'huile de soja et de l'huile de soja partiellement hydrogénée ;
- insuffisance hépatique ;
- hyperlipidémie ;
- hypervitaminose A ;
- association avec les tétracyclines (cf Interactions) ;
- prise concomitante de vitamine A (cf Interactions) ;
- prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets tératogènes :

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :

- chez les femmes enceintes ;
- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies.

Programme de prévention de la grossesse :
Information des patientes :

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le « Programme de prévention de la grossesse » :

- la patiente présente une acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (cf Indications) ;
- elle comprend le risque tératogène ;
- elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois ;
- elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 4 semaines avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant

4 semaines après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique, sont nécessaires ;
- même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace ;
- elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites ;
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse ;
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement ;
- elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes en âge de procréer qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.

Le prescripteur doit s'assurer que :
- la patiente répond aux conditions du « Programme de prévention de la grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat ;
- la patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus ;
- la patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum 4 semaines avant le début du traitement, et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement ;
- les tests de grossesse plasmatiques doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception :

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

Tests de grossesse :

Des tests de grossesse plasmatiques ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/ml doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin chez les patientes en âge de procréer, dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma décrit ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes en âge de procréer qui pratiquent une abstinence sexuelle absolue et permanente.

Avant de débuter le traitement :

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débuter une contraception, un premier test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est-à-dire qu'il doit être effectué environ 3 semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les 3 jours qui précèdent cette visite, une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.

Consultations de suivi :

Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents.

Par conséquent, des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours.

Fin du traitement :

Un dernier test de grossesse médicalement supervisé doit être effectué 5 semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance :

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 4 semaines de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisés le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

Patients de sexe masculin :

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne. Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires :

Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours des 4 semaines suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.

Documents d'aide à la prescription :

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché leur fournira des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse. Les prescripteurs doivent fournir une information complète concernant le risque tératogène de l'isotrétinoïne et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncés dans le « Programme de prévention de la grossesse » à tous les patients, aussi bien les femmes en âge de procréer que les hommes.

Troubles psychiatriques :

Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (cf Effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée en début de traitement ; elle s'amenuise avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses.

L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).

Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper ou d'hypopigmentation postinflammatoire au niveau des zones traitées. L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.

L'application de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale (cf Interactions).

Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.

Des cas de réactions cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par l'isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir (cf Effets indésirables), les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par l'isotrétinoïne doit être interrompu.

Troubles oculaires :

Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.

Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale chez certains patients (cf Conduite/Utilisation de machines). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de créatine phosphokinase sérique (CPK) ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne, notamment en cas d'activité physique intense (cf Effets indésirables).

Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses d'isotrétinoïne durant plusieurs années en traitement de troubles de kératinisation. Les posologies quotidiennes, les durées de traitement et les doses cumulées dépassaient très largement chez ces patients celles habituellement recommandées dans le traitement de l'acné.

Hypertension intracrânienne bénigne :

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (cf Contre-indications, Interactions). Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

Troubles hépatobiliaires :

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie, voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Le médicament peut donc être prescrit aux patients insuffisants rénaux. Toutefois, il est recommandé de débuter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérable (cf Posologie/Mode d'administration).

Troubles du métabolisme lipidique :

Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement ; des mesures diététiques peuvent également être utiles.

Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite (cf Effets indésirables). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dl (ou 9 mmol/l) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux :

Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. L'isotrétinoïne doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant une diarrhée sévère (hémorragique).

Réactions allergiques :

Exceptionnellement des réactions anaphylactiques ont été rapportées, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont rarement signalées. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétéchial) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque :

Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique). Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et de nouveaux cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

Liées aux excipients :
- Ces médicaments contiennent de l'huile de soja et peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).
- Ces médicaments contiennent du sorbitol. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Capsules à 10 mg et à 20 mg : elles contiennent un agent colorant azoïque (rouge de cochenille A E124) et peuvent provoquer des réactions allergiques.
- Capsules à 40 mg : elles contiennent un agent colorant azoïque (jaune orangé S E110) et peuvent provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Vitamine A : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Cyclines : risque d'hypertension intracrânienne.

Autres interactions :

L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La grossesse est une contre-indication **absolue** au traitement par isotrétinoïne (cf Contre-indications). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures et graves chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphtalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement par isotrétinoïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De préférence, la patiente doit utiliser 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

ALLAITEMENT :

Étant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposé, l'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne ; dans de rares cas elle persiste après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Cet effet indésirable pouvant apparaître brutalement, les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

Des cas de somnolence, vertiges et troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients présentant ces effets doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou participer à une activité qui pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains, cependant, persistent après l'arrêt du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 ; < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 ; < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram +
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocythémie
Fréquent	Neutropénie
Très rare	Lymphadénopathies
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diabète, hyperuricémie
Troubles psychiatriques	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur
Très rare	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges

Troubles oculaires	
Très fréquent	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare	Vision floue, troubles visuels, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive
Troubles vasculaires	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Épistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée
Troubles gastro-intestinaux	
Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des transaminases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Hépatite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Chéilite, dermites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)
Rare	Alopécie
Très rare	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réaction de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)
Très rare	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	
Très rare	Glomérulonéphrite
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise
Investigations	
Très fréquent	Élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes
Fréquent	Élévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie
Très rare	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Rétinoïdes dans le traitement de l'acné (code ATC : D10BA01).

Mécanisme d'action :

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Effets :

La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une obstruction de l'infundibulum pilaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dédifférenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum, qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes*, et de ce fait diminue la colonisation du canal pilaire par cette bactérie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution :

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9 %). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Métabolisme :

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxotrétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests *in vitro*. Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxo-isotrétinoïne a confirmé l'importante contribution de cette molécule à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (réduction du taux d'excrétion sébacée malgré l'absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuroconjugués. La 4-oxo-isotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est de 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère.

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30 % de la dose d'isotrétinoïne sont métabolisés par isomérisation.

La circulation entérohépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme *in vitro* ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination :

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes sont retrouvées dans les urines et dans les fèces. Après une administration orale d'isotrétinoïne à des patients atteints d'acné, la demi-vie d'élimination de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique et le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL50 est d'environ 2000 mg/kg chez le lapin, 3000 mg/kg chez la souris et plus de 4000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique :

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité :

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a montré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques.

Il est fondamental de tenir compte du caractère tératogène de l'isotrétinoïne avant d'envisager la prescription de ce médicament à une femme en âge de procréer (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Fertilité :

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

Mutagénicité :

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes *in vitro* ni d'effets carcinogènes *in vivo*.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de prévention de la grossesse) :

- La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente complété.
- La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente.
- La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.
- La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :

  Lors de la première prescription :
  - signature de l'accord de soins et de contraception ;
  - mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois ;
  - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
  - date du test de grossesse (hCG plasmatiques).

  Lors des prescriptions suivantes :
  - poursuite d'une contraception efficace ;
  - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
  - date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
- La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.

AMM 3400939052274 (2008, RCP rév 24.08.15) 5 mg.
3400936114777 (2001, RCP rév 24.08.15) 10 mg.
3400936114838 (2001, RCP rév 24.08.15) 20 mg.
3400939763163 (2009, RCP rév 21.08.15) 40 mg.

Prix : 6,75 € (30 capsules à 5 mg).
11,76 € (30 capsules à 10 mg).
20,74 € (30 capsules à 20 mg).
36,79 € (30 capsules à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ARROW GÉNÉRIQUES
26, av Tony-Garnier. 69007 Lyon
Tél : 04 72 72 60 72. Fax ; 04 72 72 60 70
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com

ACTAPULGITE ®

attapulgite de Mormoiron activée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable à 3 g : Sachets-dose, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*

Attapulgite de Mormoiron activée .... 3 g

Excipients : glucose monohydraté, saccharine sodique. *Excipient à effet notoire* : glucose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte : 2 à 3 sachets par jour, de préférence avant les repas.

Enfant de plus de 10 kg : 2 sachets par jour, de préférence avant les repas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Afin d'obtenir un mélange parfaitement homogène et de goût agréable, il est recommandé de mélanger à sec ce médicament avec du sucre en poudre avant adjonction d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections sténosantes du tube digestif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Prudence en cas de mégacôlon ou d'altération de la motricité colique (risque de fécalome).
- Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément par voie orale. Par mesure de précaution, il convient de prendre les adsorbants à distance des autres médicaments.

Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec : antibactériens-antituberculeux (éthambutol, isoniazide) (voie orale) ; antibactériens-cyclines (voie orale) ; antibactériens-fluoroquinolones (voie orale) ; antibactériens-lincosamides (voie orale) ; antihistaminiques H2 (voie orale) ; aténolol, métoprolol, propranolol (voie orale) ; chloroquine (voie orale) ; diflunisal (voie orale) ; digoxine (voie orale) ; diphosphonates (voie orale) ; fluorure de sodium ; glucocorticoïdes (voie orale) (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) ; indométacine (voie orale) ; kayexalate (voie orale) ; kétoconazole (voie orale) ; lansoprazole ; neuroleptiques phénothiaziniques (voie orale) ; pénicillamine (voie orale) ; sel de fer (voie orale).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'attapulgite est insuffisant pour exclure tout risque. Compte tenu de l'absence de résorption de l'attapulgite, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Actapulgite 3 g sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Aucun cas rapportant un effet d'Actapulgite 3 g sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de constipation en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : adsorbant intestinal (code ATC : A07BC04).

Actapulgite est un pansement gastro-intestinal.

Il est radiotransparent ; il permet les investigations radiologiques sans arrêt du traitement.

Il ne modifie pas la coloration des selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930005491 (1962/94, RCP rév 23.06.16).
Mis sur le marché en 1963.
Non remb Séc soc. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

ACTHÉANE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé de 250 mg : Boîte de 120, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Actaea racemosa 4 CH	0,5 mg
Arnica montana 4 CH	0,5 mg
Glonoinum 4 CH	0,5 mg
Lachesis mutus 5 CH	0,5 mg
Sanguinaria canadensis 4 CH	0,5 mg

Excipients : saccharose, lactose, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les bouffées de chaleur et les troubles fonctionnels de la ménopause.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par 24 heures, à répartir en fonction de l'intensité des symptômes. Ce médicament peut également être pris la nuit si besoin.

Diminuer le nombre de prises journalières avec l'amélioration et cesser dès la disparition des symptômes.

En l'absence d'amélioration rapide, consulter son médecin.

La durée du traitement est de 3 mois, renouvelable.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie sublinguale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précaution particulière de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400926764630 (2010, RCP rév 28.04.16) 120 cp.
Non remb Séc soc.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

Act-HIB ®

vaccin conjugué de l'*Haemophilus* type b

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IM ou SC profonde à 10 µg/0,5 ml : Flacon de poudre + 0,5 ml de solvant en seringue préremplie, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose**
Polyoside *Haemophilus influenzae* type b	10 µg
conjugué à la protéine tétanique	18-30 µg

Excipients : trométamol, saccharose.

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.

Act-HIB peut contenir des traces de formaldéhyde lors de la fabrication (voir rubrique Contre-indications).

* 0,5 ml de solution reconstituée

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué dans la prévention des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites...) chez l'enfant à partir de 2 mois.

Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre les méningites d'autres origines.

En aucun cas, la protéine tétanique contenue dans ce vaccin ne peut remplacer la vaccination tétanique habituelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- 2 doses à deux mois d'intervalle, une à l'âge de 2 mois et une à l'âge de 4 mois, suivies d'une injection de rappel à l'âge de 11 mois.
- Entre 6 et 12 mois : 2 doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle, suivies d'une injection de rappel (0,5 ml) à l'âge de 18 mois.
- De 1 à 5 ans : 1 seule dose de 0,5 ml.

Pour les cas contacts : lors d'un contact avec un patient présentant une infection invasive à *Haemophilus influenzae* (famille ou crèche), la vaccination doit être mise en œuvre en suivant le schéma adapté à l'âge selon les recommandations officielles.

Le cas index doit aussi être vacciné.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire (de préférence) ou sous-cutanée profonde.

Les sites d'injection recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen) chez le nourrisson et la région deltoïdienne chez l'enfant.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Pour les instructions de reconstitution, voir Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients, à la protéine tétanique ou au formaldéhyde (qui peut être présent dans chaque dose à l'état de trace).
- Hypersensibilité connue apparue après une injection antérieure d'un vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué.
- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou maladie aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas injecter par voie intravasculaire en s'assurant que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.

Comme pour tous les vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

Comme tout vaccin, ce vaccin doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut entraîner des saignements chez certains sujets.

La vaccination peut être réalisée chez les enfants présentant un état d'immunodépression congénital ou acquis, en sachant qu'en fonction de l'état du système immunitaire, la réponse vaccinale sera plus faible. Chez les enfants traités par des immunodépresseurs (corticothérapie, chimiothérapie antimitotique, etc...), il est recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Interférence avec des tests sérologiques : voir rubrique Interactions.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ce vaccin peut être administré simultanément en pratiquant les injections en 2 sites différents en particulier avec les autres vaccinations recommandées : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole.

Interférence avec des tests sérologiques :

Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène capsulaire polyosidique Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être réalisés pour confirmer une infection à Hib pendant cette période.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Conformément aux calendriers vaccinaux pédiatriques, les recommandations de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et de l'ACIP (Advisory Committee on Immunization), Act-HIB est rarement administré seul, mais souvent en association ou en combinaison avec d'autres vaccins tels que les vaccins contenant les valences diphtérique, tétanique et coquelucheuse (à germes entiers ou acellulaire).

Le profil de tolérance d' Act-HIB reflétera donc cette utilisation conjointe.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou depuis la mise sur le marché sont listés ci-après selon la terminologie MedDRA (par systèmes d'organes et par fréquence) pour tous les groupes d'âges. La fréquence est définie comme : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1% et < 10%), peu fréquent (⩾ 0,1 % et < 1%), rare (⩾ 0,01 % et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La tolérance du vaccin a été évaluée au cours de différentes études cliniques contrôlées avec une surveillance active des effets indésirables, et au cours desquelles plus de 7000 enfants de moins de 2 ans en bonne santé ont reçu une injection d' Act-HIB, injection presque toujours combinée avec un vaccin à germes entiers ou acellulaire diphtérique-tétanique-coquelucheux.

Dans les études contrôlées, lorsque Act-HIB était administré en combinaison avec des vaccins DTP, la fréquence et le type de réactions systémiques post-vaccinales observées n'ont pas été différents de ceux observés avec un vaccin DTP administré seul.

Les effets indésirables pouvant être reliés au vaccin, observés avec une fréquence > 1%, sont généralement apparus dans les 6 à 24 heures suivant la vaccination et ont été pour la plupart transitoires et d'intensité légère à modérée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions locales ou systémiques n'a été observée après l'administration des doses successives du schéma de primo-vaccination.

Affections du système immunitaire :

- Indéterminée : réactions d'hypersensibilité immédiates telles qu'œdème de la face et œdème laryngé.

Affections psychiatriques :

- Très fréquent : irritabilité.

Affections du système nerveux :

- Indéterminée : convulsions associées ou non à de la fièvre.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Indéterminée : urticaire, rash, prurit.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent à fréquent : réactions au site d'injection telles que douleur, érythème, gonflement et/ou inflammation, induration.
- Fréquent : fièvre.
- Fréquent à peu fréquent : cris (incontrôlables ou anormaux).
- Peu fréquent : fièvre (> à 39 °C).
- Indéterminée :
  - Réactions étendues au site d'injection (> 50 mm) telles que érythème, œdème et/ou inflammation, ou induration et douleur au site d'injection.
  - Œdèmes : œdèmes du membre vacciné (pouvant s'étendre à l'ensemble du membre) ; œdèmes touchant un ou les deux membres inférieurs (œdèmes survenant dans les premières heures suivant la vaccination, disparaissant rapidement, dans les 24 heures, spontanément et sans séquelles, pouvant s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs importants. Ces réactions ont été principalement rapportées après la primo-vaccination).

Informations complémentaires concernant des populations particulières :

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins bactériens (code ATC : J07AG01).

Le vaccin *Haemophilus influenzae* type b confère une immunité contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b.

Le polyoside capsulaire (polyribosyl ribitol phosphate : PRP) induit chez l'homme une réponse sérologique anti-PRP. Cependant, comme pour tous les antigènes polyosidiques, la nature de la réponse immunitaire est thymo-indépendante, caractérisée par l'absence d'effet rappel lors d'injections itératives et par une immunogénicité faible chez le nourrisson.

La liaison covalente du polyoside capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b à une protéine tétanique, permet au vaccin conjugué de se comporter comme un antigène thymodépendant entraînant une réponse sérologique anti-PRP spécifique chez le nourrisson avec induction d'IgG spécifiques et mise en place d'une mémoire immunitaire.

L'étude de l'activité fonctionnelle des anticorps spécifiques anti-PRP, induits par le vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué chez le nourrisson et l'enfant, a montré leur activité bactéricide ainsi que leur activité opsonisante.

Les études d'immunogénicité chez le nourrisson vacciné dès l'âge de 2 mois ont montré que pratiquement tous les enfants avaient un titre d'anticorps anti-PRP ⩾ 0,15 µg/ml après la 3e dose et ⩾ 1 µg/ml pour environ 90 % d'entre eux. Chez les nourrissons ayant l'âge de 6 mois ayant reçu trois doses de vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué, une injection de rappel effectuée 8 à 12 mois plus tard a entraîné une augmentation très significative du titre moyen des anticorps anti-PRP.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Après reconstitution : le vaccin doit être administré immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstituer la solution soit en injectant le contenu de la seringue de solvant dans le flacon de poudre soit par le contenu d'une seringue de vaccin combiné diphtérique-tétanique-coquelucheux ou diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique. Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre. L'aspect trouble blanchâtre de la suspension après reconstitution par une seringue de vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux ou diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique est normal.

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille séparée doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933472016 (1992 rév 08.06.15).
Prix : 16,18 € (1 flacon + seringue).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

ACTICARBINE ®

papavérine, charbon

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîtes de 42 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Papavérine chlorhydrate	14 mg
Charbon activé	70 mg

Excipients : acide alginique, saccharose, amidon de maïs, glucose liquide, polyéthylèneglycol 6000, stéarate de magnésium, gomme laque blanchie, talc, gomme arabique, dioxyde de titane, cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

1 à 2 comprimés avant les 3 repas, à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.

RELATIVES :

- Pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de diarrhée associée, la nécessité d'une réhydratation devra être évaluée.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de ce médicament.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence de données expérimentales fiables et en l'absence d'expérience clinique avec la papavérine, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données concernant le passage dans le lait de la papavérine, ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de la papavérine.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ce médicament. La papavérine, à très fortes doses, risque d'entraîner : nausées, vomissements, faiblesse, dépression du système nerveux central, nystagmus, diplopie, diaphorèse, rougeur de la face, sécheresse de la bouche, vertiges et tachycardie sinusale.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : adsorbant intestinal, antispasmodique (A : appareil digestif et métabolisme). Association de charbon activé et de papavérine.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934312786 (1952/92, RCP rév 20.09.13) 42 cp.
3400934312908 (1952/92, RCP rév 20.09.13) 84 cp.
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

ACTIFED RHUME ®

paracétamol, pseudoéphédrine, triprolidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium).

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol (DCI)	500 mg
Pseudoéphédrine (DCI) chlorhydrate	60 mg
Triprolidine (DCI) chlorhydrate	2,5 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, povidone, crospovidone, acide stéarique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

DC **INDICATIONS**

Traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :
- des sensations de nez bouché ;
- de l'écoulement nasal clair ;
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans. 1 comprimé à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés par jour.
Le comprimé est à avaler tel quel, avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).
En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- Insuffisance hépatocellulaire, en raison de la présence de paracétamol.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale (cf Interactions).
- En association avec les sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [phényléphrine (alias néosynéphrine), pseudoéphédrine, éphédrine] ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En association avec les sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine (alias néosynéphrine), synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline], ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

> L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.
En raison de la présence de pseudoéphédrine :
- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 5 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO-A sélectifs.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).
- Linézolide.
  Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment de :
- ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux..., ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de paracétamol :
- Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une hypertrophie prostatique.
- En cas d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la présence de paracétamol :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à la présence de pseudoéphédrine :
Contre-indiquées (cf Contre-indications) :
- IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatales. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale ; étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO-A sélectifs (moclobémide, toloxatone) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire.
  En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

Liées à la présence de triprolidine :
- Médicaments atropiniques : il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc. Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Liées à la présence de paracétamol :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de pseudoéphédrine. Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.

Liés à la présence de pseudoéphédrine :
Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou de mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage, ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Liés à la présence de paracétamol :
Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés

Liés à la présence de triprolidine :
Les caractéristiques pharmacologiques de la triprolidine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie).

Effets neurovégétatifs :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, troubles urinaires (dysurie, rétention).
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé.
- Incoordination motrice, tremblements.
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité (rare) :
- Érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :
- Leucopénie, neutropénie.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

DC **SURDOSAGE**

Lié à la pseudoéphédrine :
Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

Lié à la triprolidine :
Le surdosage en triprolidine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :
L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez lesquels elle peut être mortelle.

Symptômes :
- Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
- Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
- Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Acidifier les urines en donnant du chlorure d'ammonium (pour augmenter l'élimination de la pseudoéphédrine).
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

R01BA52 : décongestionnants à usage systémique.
Ce médicament associe un antalgique antipyrétique (le paracétamol), un vasoconstricteur (la pseudoéphédrine) et un antihistaminique (la triprolidine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques.

Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Pseudoéphédrine :

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %).

Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire. L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935562937 (2000, RCP rév 06.06.11).

Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

ACTIFED® RHUME JOUR ET NUIT

paracétamol, pseudoéphédrine, diphénhydramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (12 comprimés blancs + 4 comprimés bleus) : Étui de 16, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé blanc (pour le jour) :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Pseudoéphédrine (DCI) chlorhydrate	60 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, povidone, crospovidone, acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Comprimé bleu (pour la nuit) :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Diphénhydramine (DCI) chlorhydrate	25 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hydroxypropylcellulose, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, acide stéarique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, propylèneglycol, Opaspray M-1F-4315B (hypromellose, dioxyde de titane, industrial methylated spirit 74 op, indigotine, eau purifiée).

DC INDICATIONS

Traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :
- des sensations de nez bouché ;
- de l'écoulement nasal clair ;
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
- Dans la journée : 1 comprimé blanc, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés par jour.
- Le soir au coucher : 1 comprimé bleu si nécessaire.

Le comprimé est à avaler tel quel avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

En l'absence d'amélioration au bout de 4 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- En cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- En cas d'insuffisance coronarienne sévère.
- En cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine [alias néosynéphrine], synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline), ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

> L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 4 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de pseudoéphédrine :
- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 4 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO-A sélectifs ;
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide) ;
- linézolide ;
- des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :
- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de paracétamol :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une hypertrophie prostatique.
- En cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation.

Du fait de la présence de diphénhydramine, il est déconseillé de prendre pendant le traitement des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool ou des sédatifs (barbituriques en particulier), car ils potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques (cf Interactions).

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la présence de paracétamol :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à la présence de pseudoéphédrine :

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.
- IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale ; étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO-A sélectifs (moclobémide, toloxatone) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire.
  En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

Liées à la présence de diphénhydramine :
- Médicaments atropiniques : il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc. Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la pseudoéphédrine.

Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel.

Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.

Liés à la présence de pseudoéphédrine :

Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou de mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Liés à la présence de paracétamol :

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la présence de diphénhydramine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la diphénhydramine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacocinétique) :

Effets neurovégétatifs :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, troubles urinaires (dysurie, rétention).
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé.
- Incoordination motrice, tremblements.
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité (rare) :
- Érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :
- Leucopénie, neutropénie.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

DC **SURDOSAGE**

Lié à la pseudoéphédrine :

Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

Lié à la diphénhydramine :

Le surdosage en diphénhydramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Acidifier les urines en donnant du chlorure d'ammonium (pour augmenter l'élimination de la pseudoéphédrine).
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

R01X : autres médicaments du rhume en association.

Ce médicament associe un antalgique antipyrétique, le paracétamol, un antihistaminique, la diphénhydramine, et un vasoconstricteur, la pseudoéphédrine.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl-benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Pseudoéphédrine :

La pseudoéphédrine administrée par voie orale a une demi-vie d'élimination d'environ 5 heures. L'excrétion est essentiellement rénale, principalement sous forme inchangée (70 à 90 %) en 24 heures.

Celle-ci est diminuée en cas d'alcalinisation des urines.

Diphénhydramine :

Après administration orale, la concentration sérique maximale de la diphénhydramine est atteinte en 1 à 2 heures. L'élimination est principalement urinaire. On retrouve 5 à 15 % de diphénhydramine sous forme inchangée et 50 à 65 % sous forme de métabolites conjugués. La demi-vie plasmatique est d'environ 6 heures.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935753274 (2001, RCP rév 06.06.11).

Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

ACTILYSE ® 10 mg, 20 mg et 50 mg

altéplase

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (gâteau de lyophilisation blanc à jaune pâle) *et solvant pour solution injectable IV et perfusion :*

Flacon de poudre à 10 mg + flacon de solvant de 10 ml, boîte unitaire.

Flacon de poudre à 20 mg + flacon de solvant de 20 ml + canule de transfert, boîte unitaire.

Flacon de poudre à 50 mg + flacon de solvant de 50 ml + canule de transfert, boîte unitaire.

La préparation reconstituée est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Altéplase * (DCI)	10 mg (5,8 MUI)
ou	20 mg (11,6 MUI)
ou	50 mg (29 MUI)

Excipients : arginine, acide phosphorique dilué, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables.

* L'altéplase est produite par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois. L'activité spécifique de la substance de référence interne est de 580 000 UI/mg, cette valeur étant confirmée par comparaison avec le deuxième standard international de l'OMS pour le t-PA. La spécification pour l'activité spécifique de l'altéplase est de 522 000 à 696 000 UI/mg.

DC **INDICATIONS**

Traitement thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde :

- Schéma thérapeutique dit « accéléré » (90 minutes) (cf Posologie/Mode d'administration) : destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes.
- Schéma thérapeutique dit « des 3 heures » (cf Posologie/Mode d'administration) : destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté entre 6 et 12 heures après l'apparition des symptômes, à condition que l'indication soit évidente.

L'altéplase permet de réduire le taux de mortalité à 30 jours après infarctus du myocarde.

Traitement thrombolytique après embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique :

Le diagnostic devra être confirmé, dans la mesure du possible, par des méthodes objectives (angiographie, scanner).

Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice en termes de morbimortalité dans cette indication.

Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple, tomodensitométrie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie). L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Le traitement par Actilyse devra être instauré aussitôt que possible après l'apparition des symptômes. Les recommandations suivantes concernant la posologie doivent être appliquées :

Infarctus du myocarde à la phase aiguë :

Posologie :

a) Schéma posologique dit « accéléré » (90 minutes) adapté aux patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde pouvant être traités dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes :

	Concentration d'altéplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
Bolus intraveineux de 15 mg	15 ml	7,5 ml
Perfusion de 50 mg sur 30 minutes	50 ml	25 ml
Suivie d'une perfusion de 35 mg sur 60 minutes sans dépasser la dose maximale de 100 mg	35 ml	17,5 ml

Chez les patients de poids corporel inférieur à 65 kg, la dose doit être adaptée en fonction du poids, selon le schéma d'administration suivant :

	Concentration d'altéplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
Bolus intraveineux de 15 mg	15 ml	7,5 ml
Perfusion de 0,75 mg/kg de poids corporel (pc) sur 30 minutes (maximum 50 mg)	0,75 ml/kg (pc)	0,375 ml/kg (pc)
Suivie d'une perfusion de 0,5 mg/kg de poids corporel (pc) sur 60 minutes (maximum 35 mg)	0,5 ml/kg (pc)	0,25 ml/kg (pc)

b) Schéma posologique dit « des 3 heures » adapté aux patients chez qui le traitement est mis en œuvre entre la 6e et la 12e heure suivant l'apparition des symptômes :

	Concentration d'altéplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
Bolus intraveineux de 10 mg	10 ml	5 ml
Perfusion de 50 mg sur les 60 premières minutes	50 ml	25 ml
Suivie de perfusions successives de 10 mg sur 30 minutes jusqu'à 1 dose maximale de 100 mg sur 3 heures	10 ml/30 min	5 ml/30 min

Chez les patients de poids corporel inférieur à 65 kg, la dose totale ne doit pas dépasser 1,5 mg/kg.

La dose totale d'altéplase ne doit pas dépasser 100 mg.

Traitements associés :

Un traitement adjuvant antithrombotique est recommandé conformément aux recommandations internationales actuelles concernant la prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Mode d'administration :

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse.

Le flacon de 2 mg d'altéplase n'est pas adapté pour une utilisation dans cette indication.

Embolie pulmonaire :

Posologie :

Une dose totale de 100 mg d'altéplase doit être administrée en 2 heures. L'expérience acquise porte essentiellement sur le schéma posologique suivant :

	Concentration d'altéplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
Bolus intraveineux de 10 mg sur 1 à 2 minutes	10 ml	5 ml
Suivi d'une perfusion de 90 mg sur 2 heures	90 ml	45 ml

Pour les patients pesant moins de 65 kg, la dose totale ne doit pas excéder 1,5 mg/kg.

Traitement associé :

Après le traitement par Actilyse, une héparinothérapie doit être instaurée (ou reprise) si la valeur du TCA est inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale. La perfusion doit être ajustée afin d'obtenir un TCA de 50 à 70 secondes (1,5 à 2,5 fois la valeur de référence).

Mode d'administration :

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse.

Le flacon de 2 mg d'altéplase n'est pas adapté pour une utilisation dans cette indication.

Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Posologie :

La posologie recommandée est de 0,9 mg d'altéplase/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en perfusion intraveineuse sur 60 minutes, 10 % de la dose totale devant être administrée initialement par bolus intraveineux.

Le traitement par Actilyse doit être initié le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de 4h30 après l'apparition des symptômes, l'administration d'Actilyse est associée à un rapport bénéfice/risque défavorable, Actilyse ne doit donc pas être administré (cf Pharmacodynamie).

Traitement associé :

La tolérance et l'efficacité de ce protocole d'administration en association avec l'héparine et l'acide acétylsalicylique au cours des 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes n'ont pas été suffisamment étudiées. L'administration d'acide acétylsalicylique ou d'héparine par voie intraveineuse doit être évitée au cours des premières 24 heures suivant l'administration d'Actilyse. Si l'administration d'héparine est rendue nécessaire pour d'autres indications (par exemple en prévention de thrombose veineuse profonde), la posologie ne doit pas dépasser 10 000 UI par jour, par voie sous-cutanée.

Mode d'administration :

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse.

Le flacon de 2 mg d'altéplase n'est pas adapté pour une utilisation dans cette indication.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Actilyse chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies.

Actilyse est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë (cf Contre-indications).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

En général, dans toutes ses indications, Actilyse ne doit pas être administré à des patients ayant une hypersensibilité connue à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Contre-indications complémentaires dans l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, dans l'embolie pulmonaire et dans l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

Actilyse est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé :

- Trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des six derniers mois.
- Diathèse hémorragique connue.
- Traitement concomitant par des anticoagulants oraux à dose efficace, par exemple warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente.
- Antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne.
- Suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédent d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme.
- Antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne).
- Massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire).
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- Pancréatite aiguë.
- Ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses.
- Néoplasie majorant le risque hémorragique.
- Hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive.
- Intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

Contre-indications complémentaires dans l'indication d'infarctus du myocarde à la phase aiguë :

- Tout antécédent connu d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'origine inconnue.
- Antécédents connus d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT) au cours des six mois précédents, sauf si l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë est survenu dans les 4h30 précédentes.

Contre-indications complémentaires dans l'indication d'embolie pulmonaire aiguë :

- Tout antécédent connu d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'origine inconnue.
- Antécédents connus d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT) au cours des six mois précédents, sauf si l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu est survenu dans les 4h30 précédentes.

Contre-indications complémentaires dans l'indication d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

- Symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 4h30 avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue et pourrait potentiellement être supérieure à 4h30 (cf Pharmacodynamie).
- Déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement.
- Accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple NIHSS > 25) et/ou par imagerie.
- Crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral.
- Signes d'hémorragie intracrânienne (HIC) au scanner.
- Symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner.
- Administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes, avec TCA (temps de céphaline + activateur) dépassant la limite supérieure de la normale.
- Patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois.
- Plaquettes inférieures à 100 000/mm³.

- Pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils.
- Glycémie inférieure à 50 mg/dl ou supérieure à 400 mg/dl.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

Actilyse n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans.

Utilisation chez le patient âgé :

Actilyse n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de plus de 80 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La présentation appropriée d'Actilyse doit être choisie soigneusement et en accord avec l'utilisation prévue. La présentation de 2 mg d'altéplase n'est pas adaptée pour une utilisation à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'embolie pulmonaire ou de l'accident vasculaire cérébral ischémique (en raison d'un risque de sous-dosage important). Seules les présentations de 10, 20 et 50 mg sont indiquées pour ces utilisations.

Tout traitement thrombolytique/fibrinolytique nécessite une prise en charge adaptée. Actilyse ne doit être utilisé que sous la responsabilité et le suivi de médecins formés et expérimentés dans l'utilisation des agents thrombolytiques et disposant des moyens de surveillance adéquats. Il est recommandé d'administrer Actilyse au sein de structures disposant en permanence d'équipements et de traitements de réanimation.

Hypersensibilité :

Aucune formation durable d'anticorps dirigés contre la molécule recombinante d'activateur tissulaire du plasminogène humain n'a été observée après le traitement. Il n'y a pas de données relatives à une réadministration d'Actilyse. Les réactions anaphylactoïdes associées à l'administration d'Actilyse sont rares et peuvent être causées par une hypersensibilité à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ou à l'un des excipients. Le bouchon du flacon de poudre d'Actilyse contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut entraîner des réactions allergiques.

En cas d'apparition d'une réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être interrompue et un traitement approprié instauré.

Hémorragies :

Le traitement fibrinolytique doit être interrompu en cas de survenue d'une hémorragie potentiellement dangereuse, en particulier d'une hémorragie cérébrale. En général, il n'est cependant pas nécessaire d'administrer des facteurs de coagulation en raison de la courte demi-vie de l'altéplase et de ses faibles effets sur ces facteurs de coagulation systémiques. Dans la plupart des cas, les saignements peuvent être contrôlés par une interruption des traitements thrombolytique et anticoagulant, par l'administration d'une solution de remplissage vasculaire ou par une pression manuelle sur le vaisseau lésé. On peut envisager de recourir à la protamine en cas d'administration d'héparine dans les 4 heures précédant la survenue de l'hémorragie. Chez les rares patients ne répondant pas à ces mesures conservatrices, l'utilisation appropriée de produits de transfusion peut être envisagée. Une transfusion de cryoprécipité, de plasma frais congelé ou de plaquettes peut être envisagée en surveillant les paramètres cliniques et biologiques après chaque administration. Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipité est de 1 g/l. Les antifibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique.

Le risque d'hémorragie intracrânienne est augmenté chez le sujet âgé ; par conséquent, il y a lieu d'évaluer avec soin le rapport bénéfice/risque chez ce type de patient.

Comme pour tous les agents thrombolytiques, l'utilisation de l'altéplase doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu, en particulier dans les cas suivants :

- Traumatismes mineurs récents, tels que biopsies, ponction de gros vaisseaux, injections intramusculaires, massage cardiaque lors d'une réanimation.
- Pathologie susceptible d'accroître un risque hémorragique et ne figurant pas à la rubrique Contre-indications.

L'utilisation de cathéters rigides doit être évitée.

En cas de traitement concomitant par des anticoagulants oraux :

L'utilisation d'Actilyse peut être envisagée lorsque la dose ou le délai depuis la dernière prise de traitement anticoagulant rend peu probable un effet résiduel et que ceci est confirmé par un ou des test(s) approprié(s) de l'activité anticoagulante pour le(s) produit(s) concerné(s) ne montrant pas d'activité cliniquement significative sur le système de la coagulation (par exemple INR ⩽ 1,3 pour les antagonistes de la vitamine K, ou si le ou les autre(s) test(s) approprié(s) pour les autres anticoagulants oraux ne dépassent pas la limite supérieure de la normale).

Population pédiatrique :

Il y a peu d'expérience de l'utilisation d'Actilyse chez les enfants et les adolescents.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi complémentaires dans les indications d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire à la phase aiguë :

Ne pas administrer une dose d'altéplase supérieure à 100 mg, en raison de la majoration du risque d'hémorragie intracrânienne.

Des précautions particulières doivent être prises pour s'assurer que la dose d'altéplase administrée est telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

L'utilisation de l'altéplase doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu, en particulier chez les patients dont la pression artérielle systolique est supérieure à 160 mm Hg.

Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa : l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa accroît le risque hémorragique.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi complémentaires en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

Précautions particulières d'emploi :

L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire. Pour la vérification du choix de traitement, des mesures de diagnostic à distance (télémédecine) peuvent être considérées comme appropriées (cf Indications).

Mises en garde spéciales/Populations ayant une diminution du rapport bénéfice/risque :

Comparativement aux autres indications, les patients traités par Actilyse dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë présentent une augmentation marquée du risque d'hémorragie intracrânienne, les hémorragies survenant préférentiellement dans la zone de l'infarctus.

Cette mise en garde s'applique notamment aux cas suivants :

- toute situation mentionnée dans la rubrique Contre-indications et, plus généralement, toute situation impliquant un risque hémorragique important ;
- petits anévrismes asymptomatiques des vaisseaux cérébraux ;
- une administration plus tardive par rapport à l'apparition des symptômes réduit le bénéfice clinique net et peut être associée à un risque plus élevé d'hémorragies intracrâniennes et de décès, par rapport à un traitement plus précoce. Par conséquent l'administration d'Actilyse ne doit pas être retardée ;
- les patients ayant reçu au préalable un traitement par l'acide acétylsalicylique (AAS) peuvent présenter un risque accru d'hémorragie intracérébrale, en particulier si le traitement par Actilyse est mis en place tardivement.

Une surveillance de la pression artérielle doit être mise en place lors de l'administration du traitement et doit être maintenue pendant 24 heures. Si la pression artérielle systolique est supérieure à 180 mm Hg ou si la pression artérielle diastolique est supérieure à 105 mm Hg, un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse est recommandé.

Le bénéfice thérapeutique est diminué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou présentant un diabète non contrôlé. Chez ces patients, le bénéfice thérapeutique est moins favorable, mais reste positif.

Chez les patients présentant une forme très légère d'accident vasculaire cérébral, les risques liés au traitement sont supérieurs au bénéfice attendu (cf Contre-indications).

Les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral très sévère, présentent un risque plus important d'hémorragie intracrânienne et de décès, et ne doivent pas être traités par Actilyse (cf Contre-indications).

Les patients ayant fait des infarctus étendus ont un risque accru d'évolution défavorable (dont hémorragies sévères et décès). Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez ces patients.

Chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral, les chances d'évolution favorable diminuent avec l'âge, la sévérité de l'atteinte et l'élévation de la glycémie à l'admission, tandis que le risque de handicap sévère, de décès ou d'hémorragie intracrânienne augmente, indépendamment du traitement. Les patients âgés de plus de 80 ans, les patients présentant un accident vasculaire cérébral sévère (évaluation clinique et/ou par imagerie) et les patients présentant une glycémie basale inférieure à 50 mg/dl ou supérieure à 400 mg/dl ne doivent pas être traités par Actilyse (cf Contre-indications).

Les données disponibles de l'étude ECASS III et de l'analyse groupée indiquent que chez le patient âgé, le bénéfice clinique net diminue avec l'augmentation de l'âge par rapport aux patients plus jeunes ; il apparaît que le bénéfice du traitement diminue et le risque de décès augmente avec l'âge.

Autres mises en garde spéciales :

La reperfusion de la zone de l'ischémie peut entraîner un œdème cérébral dans la zone de l'infarctus. En raison d'un risque hémorragique accru, aucun traitement antiagrégant plaquettaire ne doit être initié dans les premières 24 heures suivant le traitement thrombolytique par l'altéplase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction entre Actilyse et des médicaments communément administrés lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde n'a été spécifiquement réalisée.

Le risque hémorragique est augmenté en cas d'administration de dérivés coumariniques, d'anticoagulants oraux, d'antiagrégants plaquettaires, d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire, ou de substances actives qui interfèrent avec l'hémostase (avant, pendant l'administration d'Actilyse ou dans les 24 heures suivant le traitement) (cf Contre-indications).

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait augmenter le risque de survenue d'une réaction anaphylactoïde. Parmi les cas rapportés pour de telles réactions, une proportion relativement élevée de patients était traitée simultanément par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa accroît le risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'administration d'Actilyse à des femmes enceintes sont limitées. Des études non cliniques réalisées avec l'altéplase à des doses plus élevées que celles utilisées chez l'homme ont révélé une immaturité fœtale et/ou une embryotoxicité secondaires à l'activité pharmacologique connue du produit. L'altéplase n'est pas considéré comme tératogène (cf Sécurité préclinique). En cas de menace du pronostic vital, il faut prendre en considération les bénéfices attendus et les risques éventuels.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'altéplase est excrété dans le lait humain.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données cliniques sur la fertilité disponibles pour Actilyse. Les études non cliniques réalisées avec l'altéplase n'ont pas montré d'effet indésirable sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'administration d'Actilyse sont les hémorragies, sous différentes formes, associées à une chute de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobinémie.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante :

Très fréquent (⩾ 1/10). Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10). Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000). Très rare (< 1/10 000). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

A l'exception des cas d'hémorragies intracrâniennes comme effet indésirable pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral et des cas d'arythmies de reperfusion pour le traitement de l'infarctus du myocarde, aucune raison médicale ne laisse supposer que le profil qualitatif et quantitatif des effets indésirables d'Actilyse puisse être différent dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et de l'accident vasculaire cérébral, ou dans le cadre du traitement de l'infarctus du myocarde.

Tableau 1 : Effets indésirables dans les indications d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire et d'accident vasculaire cérébral ischémique

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Hémorragies	
Très fréquent	- L'hémorragie intracérébrale représente le principal effet indésirable dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (jusqu'à 15 % des patients sans augmentation de la mortalité globale et sans augmentation significative du critère combiné mortalité globale + handicap majeur, c'est-à-dire présentant un score sur l'échelle de Rankin modifiée (mRS) de 5 ou 6). - Saignement au niveau de vaisseaux endommagés (tel que hématome)
Fréquent	- Hémorragie intracérébrale (telle que hémorragie cérébrale, hématome cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral, hématome intracrânien, hémorragie sous-arachnoïdienne) en cas de traitement d'un infarctus du myocarde aigu ou d'une embolie pulmonaire aiguë - Hémorragie pharyngée - Hémorragie gastro-intestinale (telle qu'hémorragie gastrique, hémorragie ulcéreuse gastrique, hémorragie du rectum, hématémèse, méléna, hémorragie buccale, saignements des gencives) - Ecchymoses - Hémorragie urogénitale (telle qu'hématurie, hémorragie des voies urinaires) - Hémorragie au site d'injection (hémorragie au site de ponction, hématome au site du cathéter, hémorragie au site du cathéter)
Peu fréquent	- Hémorragie pulmonaire (telle que hémoptysie, hémothorax, hémorragie des voies respiratoires) - Épistaxis - Otorragie
Rare	- Saignements oculaires - Hémopéricarde - Hémorragie rétropéritonéale (telle que hématome rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée***	Saignements des organes parenchymateux (tels que hémorragie hépatique)
*Affections du système immunitaire **	
Rare	Réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes (par exemple réactions allergiques telles qu'éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, hypotension, choc ou tout autre symptôme associé à une réaction allergique)
Très rare	Anaphylaxie grave
Affections du système nerveux	
Très rare	Évènements d'origine centrale (par exemple crise d'épilepsie, convulsions, aphasie, troubles de la parole, délires, troubles neuropsychiatriques aigus, agitation, confusion, dépression, psychose), souvent associés à des évènements cérébrovasculaires d'origine ischémique ou hémorragique
*Affections cardiaques ***	
Très fréquent	Ischémie myocardique/angor récurrent(e), hypotension et insuffisance cardiaque/œdème pulmonaire
Fréquent	Choc cardiogénique, arrêt cardiaque et récidive d'infarctus
Peu fréquent	- Arythmies de reperfusion (telles qu'arythmie, extrasystole, bloc auriculoventriculaire du 1er degré jusqu'au bloc complet, fibrillation/flutter auriculaire, bradycardie, tachycardie, arythmie ventriculaire, tachycardie/fibrillation ventriculaire, dissociation électromécanique) - Régurgitation mitrale, embolie pulmonaire, autre embolie systémique/embolie cérébrale, anomalies du septum ventriculaire
Affections vasculaires	
Rare	Embolie pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées
Fréquence indéterminée***	Vomissements
Investigations	
Peu fréquent	Diminution de la pression artérielle
Fréquence indéterminée***	Augmentation de la température corporelle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée***	Embolie graisseuse (embolie par des cristaux de cholestérol) pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés
Actes médicaux et chirurgicaux	
Fréquence indéterminée***	Nécessité d'une transfusion sanguine

* ***Affections du système immunitaire :***

Dans de rares cas, on a pu observer une formation transitoire de faibles taux d'anticorps dirigés contre Actilyse, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

** ***Affections cardiaques :***

Comme avec les autres agents thrombolytiques, les évènements décrits ci-dessus dans la section correspondante ont été rapportés en tant que séquelles d'un infarctus du myocarde et/ou d'un traitement thrombolytique. Ces évènements cardiaques peuvent menacer le pronostic vital et entraîner le décès.

*** ***Calcul des fréquences :***

Cet effet indésirable a été observé après la commercialisation. Avec 95 % de certitude, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à « rare », mais pourrait être plus faible. L'estimation précise de la fréquence n'est pas possible car l'effet indésirable n'a pas été décrit dans la base de données des 8299 patients des essais cliniques.

Des décès et des handicaps irréversibles ont été rapportés chez des patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral (y compris des saignements intracrâniens) ou d'autres épisodes de saignements graves.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Malgré la relative spécificité de l'altéplase pour la fibrine, un surdosage peut entraîner une diminution cliniquement significative des taux de fibrinogène et des autres facteurs de la coagulation.
Dans la plupart des cas, il suffit d'attendre la régénération physiologique de ces éléments après la fin du traitement par Actilyse.
Toutefois, si une hémorragie sévère se produit, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée, ainsi que, si nécessaire, l'administration d'antifibrinolytiques de synthèse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Thrombolytiques, code ATC : B01AD02.
Le principe actif d'Actilyse est l'altéplase, un activateur tissulaire du plasminogène humain recombinant, c'est-à-dire une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine.
Après administration intraveineuse, l'altéplase circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine.
En raison de sa relative spécificité pour la fibrine, l'altéplase, à la dose de 100 mg, diminue faiblement les taux de fibrinogène circulant jusqu'à environ 60 % à 4 heures, mais avec un rétablissement à plus de 80 % au bout de 24 heures. Les concentrations de plasminogène et d'alpha-2-antiplasmine diminuent environ jusqu'à des taux de 20 % et 35 % respectivement 4 heures après le traitement mais augmentent à nouveau par la suite jusqu'à plus de 80 % au bout de 24 heures. Une diminution marquée et prolongée du fibrinogène circulant ne s'observe que chez un petit nombre de patients.
Lors d'une étude portant sur plus de 40 000 patients présentant un infarctus du myocarde à la phase aiguë (GUSTO), l'administration de 100 mg d'altéplase en 90 minutes, avec perfusion intraveineuse concomitante d'héparine, a été associée à un taux de mortalité à 30 jours plus faible (6,3 %) que celui enregistré sous streptokinase (1,5 million d'unités sur 60 minutes) et héparine intraveineuse ou sous-cutané (7,3 %). Le taux de reperméabilisation du vaisseau lésé a été supérieur chez les patients sous altéplase à celui des patients traités par la streptokinase, 60 et 90 minutes après la thrombolyse. Il n'y a cependant pas eu de différence entre les taux de reperméabilisation mesurés au bout de 180 minutes et au-delà.
La mortalité à 30 jours est plus faible sous altéplase que chez les patients ne recevant aucun traitement thrombolytique.
La libération d'alpha-hydroxybutyrate-déshydrogénase (HBDH) est diminuée. Par rapport à l'absence de traitement thrombolytique, le traitement par l'altéplase a montré qu'il préservait la fonction ventriculaire globale et la mobilité pariétale locale.

Infarctus du myocarde :
Une étude contrôlée contre placebo, menée chez des patients traités 6 à 12 heures après l'apparition des symptômes par 100 mg d'Actilyse en 3 heures (LATE), a montré une diminution du taux de mortalité à 30 jours.
En présence de signes évidents d'infarctus du myocarde, un traitement instauré jusqu'à 24 heures après l'apparition de la symptomatologie peut s'avérer bénéfique.

Embolie pulmonaire :
En cas d'embolie pulmonaire massive aiguë avec instabilité des paramètres hémodynamiques, le traitement thrombolytique par Actilyse réduit rapidement la taille du thrombus et diminue la pression artérielle pulmonaire. On ne dispose pas d'éléments sur le taux de mortalité dans cette indication.

Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :
Dans deux études réalisées aux États-Unis (NINDS A/B), une proportion significativement plus élevée de patients a présenté une évolution favorable avec l'altéplase par comparaison avec le placebo (absence de handicap ou handicap mineur) par rapport au groupe placebo. Ces résultats ont été confirmés dans l'essai ECASS III (voir paragraphe ci-dessous), alors que deux études européennes et une étude américaine complémentaire réalisées entre-temps (dans des conditions non conformes au Résumé des caractéristiques actuel du produit) n'avaient pas permis d'obtenir des preuves adéquates.
L'étude ECASS III était un essai en double insu contrôlé versus placebo, conduit en Europe chez des patients présentant un AVC ischémique à la phase aiguë, dans une fenêtre de temps allant de 3h à 4h30 après l'apparition des symptômes. L'administration du traitement dans l'étude ECASS III était conforme au RCP européen d'Actilyse dans l'indication AVC ischémique à la phase aiguë, mis à part la borne supérieure de la fenêtre de traitement, à savoir 4h30.
Le critère principal d'évaluation était le degré de handicap à 90 jours évalué par l'échelle de Rankin modifiée (mRS), classifié entre favorable (score mRS de 0 à 1) et défavorable (score mRS de 2 à 6). Un total de 821 patients (418 altéplase/403 placebo) a été randomisé. Un plus grand nombre de patients a obtenu un résultat clinique favorable avec l'altéplase (52,4 %) vs placebo (45,2 % ; odds ratio [OR] : 1,34 ; IC $_{95\ \%}$ [1,02 ; 1,76] ; p = 0,038). L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques et non symptomatiques était plus élevée avec l'altéplase qu'avec le placebo (toutes hémorragies intracrâniennes : 27,0 % vs 17,6 %, p = 0,0012 ; hémorragies intracrâniennes symptomatiques selon la définition d'ECASS III : 2,4 % vs 0,2 %, p = 0,008).
La mortalité était faible et non significativement différente entre l'altéplase (7,7 %) et le placebo (8,4 % ; p = 0,681). Les résultats de sous-groupe d'ECASS III confirment qu'un délai plus long entre l'apparition des symptômes et le début du traitement est associé à un risque majoré de mortalité et d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques. Les résultats d'ECASS III montrent un bénéfice clinique net favorable pour Actilyse dans la fenêtre 3h-4h30, alors que les données groupées montrent que celui-ci n'est plus favorable au-delà de 4h30.
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Actilyse dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë jusqu'à 4h30 après l'apparition des symptômes ont été évaluées dans le cadre d'un registre en cours (SITS-ISTR : « The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry »). Dans cette étude observationnelle, les données de tolérance de 21 566 patients traités dans la fenêtre 0-3h ont été comparées avec les données de 2376 patients traités dans la fenêtre 3h-4h30 après le début de l'AVC ischémique à la phase aiguë. L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (selon la définition de l'étude SITS-MOST) a été plus élevée dans la fenêtre 3h-4h30 (2,2 %) par rapport à la fenêtre 0-3h (1,7 %). Les taux de mortalité à 3 mois ont été similaires, en comparant la fenêtre 3h-4h30 (12,0 %) avec la fenêtre 0-3h (12,3 %), avec un OR non ajusté de 0,97 (IC $_{95\ \%}$ [0,84 ; 1,13], p = 0,70) et un OR ajusté de 1,26 (IC $_{95\ \%}$ [1,07 ; 1,49], p = 0,005). Les données observationnelles SITS appuient les résultats des essais cliniques qui montrent que l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et le début du traitement est un important facteur de prédiction de l'évolution suite au traitement par l'altéplase de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'altéplase est rapidement éliminée de la circulation sanguine et est essentiellement métabolisée au niveau hépatique (clairance plasmatique : 550 à 680 ml/min).
La demi-vie plasmatique est de 4 à 5 minutes, ainsi, après 20 minutes, moins de 10 % de la valeur initiale sont encore présents dans le plasma.
Une demi-vie d'élimination de 40 minutes environ a été calculée pour la fraction résiduelle située dans le compartiment profond.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité subchronique chez le rat et le singe n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu.
Les tests de mutagenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène.
Aucun effet tératogène n'a été observé après perfusion intraveineuse de doses pharmacologiquement actives chez la femelle gestante. L'administration de plus de 3 mg/kg/jour a induit une embryotoxicité (mortalité embryonnaire, retard de croissance) chez la lapine. Aucun effet sur le développement péri et post-natal et sur les paramètres de la fertilité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

La solution reconstituée peut être diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à une concentration minimale de 0,2 mg d'altéplase par ml.
En cas de nouvelle dilution, l'utilisation d'eau pour préparations injectables ou en général l'utilisation de solutions glucosées pour perfusion, dextrose par exemple, n'est pas recommandée en raison d'une formation accrue de turbidité dans la solution reconstituée.
Actilyse ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (y compris avec l'héparine), que ce soit dans le même flacon pour perfusion ou dans le même cathéter.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacons non ouverts :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Solution reconstituée :
La stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, et pendant 8 heures à 25 °C.
Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas dépasser 24h entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Afin d'obtenir une concentration finale de 1 mg d'altéplase par ml, le volume total de solvant fourni doit être introduit dans le flacon contenant la poudre d'Actilyse. Une canule de transfert est fournie à cet effet avec les présentations de 20 et 50 mg. Pour la présentation de 10 mg, une seringue doit être utilisée.
Afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg d'altéplase par ml, seule la moitié du volume de solvant fourni doit être utilisée (voir tableau ci-dessous). Dans ce cas, une seringue doit toujours être utilisée pour introduire le volume requis de solvant dans le flacon contenant le lyophilisat d'Actilyse.
Dans des conditions rigoureuses d'asepsie, dissoudre l'altéplase (10, 20 ou 50 mg) dans un volume d'eau pour préparations injectables conformément au tableau suivant, afin d'obtenir une concentration finale soit de 1 mg d'altéplase/ml, soit de 2 mg d'altéplase/ml :

Quantité de poudre d'Actilyse	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la poudre	10 mL	20 mL	50 mL
Concentration finale :	1 mg d'altéplase/ml	1 mg d'altéplase/ml	1 mg d'altéplase/ml
(b) Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la poudre	5 mL	10 mL	25 mL
Concentration finale :	2 mg d'altéplase/ml	2 mg d'altéplase/ml	2 mg d'altéplase/ml

La solution reconstituée doit alors être administrée par voie intraveineuse. La solution reconstituée de 1 mg/ml peut être diluée davantage avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à une concentration minimale de 0,2 mg/ml. Il n'est pas recommandé de diluer davantage la solution reconstituée de 1 mg/ml au moyen d'eau pour préparations injectables ou d'un soluté sucré (dextrose par exemple). Actilyse ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (dont l'héparine) dans le même flacon de perfusion.
Pour les incompatibilités, cf Incompatibilités.
La solution reconstituée est destinée à un usage unique. Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la reconstitution d'Actilyse :

1. Reconstituez immédiatement avant administration.

2. Retirez le capuchon protecteur des deux flacons contenant l'eau pour préparations injectables et la poudre d'Actilyse, en soulevant les capuchons avec le pouce.

3. Essuyez le haut du caoutchouc de chaque flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.

4. Sortez la canule de transfert* de son étui. Ne désinfectez pas ou ne stérilisez pas la canule de transfert, elle est stérile. Retirez l'un de ses capuchons.

* (si une canule de transfert est inclut dans la boîte. La reconstitution peut aussi être faite avec une seringue et une aiguille.)

5. Tenez le flacon contenant l'eau pour préparations injectables en position verticale et sur une surface stable. Sur le dessus du flacon, percez le bouchon en caoutchouc avec la canule de transfert, de façon verticale et bien au centre du bouchon, en pressant doucement mais fermement, sans tourner.

6. Tenez fermement le flacon contenant l'eau pour préparations injectables et la canule de transfert avec une seule main, à l'aide des deux rabats de chaque côté de la canule.
Retirez le capuchon restant sur le dessus de la canule de transfert.

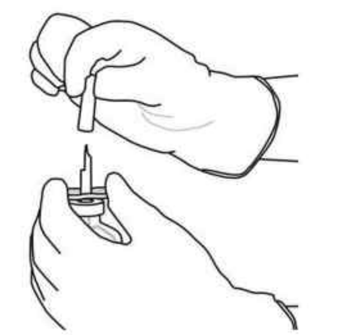

7. Tenez fermement le flacon contenant l'eau pour préparations injectables et la canule de transfert avec une seule main, à l'aide des deux rabats de chaque côté de la canule.
Prenez le flacon d'Actilyse contenant la poudre et tenez-le au-dessus de la canule de transfert en positionnant l'extrémité pointue de la canule de transfert bien au centre du bouchon.

Poussez verticalement le flacon contenant la poudre sur la canule de transfert, doucement mais fermement et sans tourner, jusqu'à la perforation du caoutchouc du bouchon.

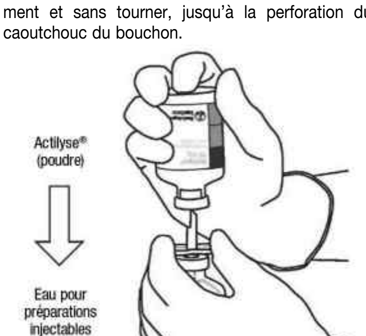

8. Retournez les deux flacons de manière à ce que l'eau pour préparations injectables puisse remplir complètement le flacon contenant la poudre.

9. Retirez le flacon vide qui contenait l'eau pour préparations injectables en même temps que la canule de transfert.
   Ils peuvent être jetés.

10. Prenez le flacon contenant la solution reconstituée d'Actilyse et agitez doucement jusqu'à dissoudre tout reste de poudre, mais ne remuez surtout pas, cela produira de la mousse.

S'il reste des bulles, laissez la solution reposer quelques minutes et attendre la disparition des bulles.

11. La solution représente 1 mg/ml d'Actilyse. Elle doit être claire et incolore voire jaune pâle et ne doit pas contenir de particules.
12. Prélevez la quantité nécessaire en utilisant une aiguille et une seringue.
    N'utilisez pas le même trou de perforation que celui de la canule de transfert pour éviter toute fuite.

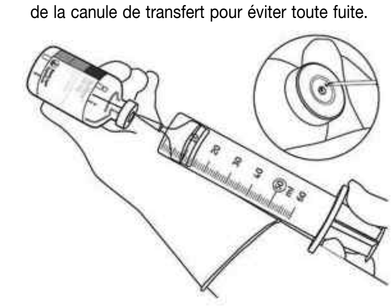

13. Utilisez immédiatement.
    Ne conservez pas la solution non utilisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la Santé publique.

AMM 3400955718420 (1991, RCP rév 29.05.17) 10 mg.
3400955852933 (1987, RCP rév 29.05.17) 20 mg.
3400955853015 (1987, RCP rév 29.05.17) 50 mg.
Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

ACTILYSE® 2 mg
altéplase

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (gâteau de lyophilisation blanc à jaune pâle) *pour solution injectable et perfusion :* Flacons de poudre à 2 mg, boîte de 5.

La préparation reconstituée est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Altéplase* (DCI)	2 mg (1,16 MUI)

Excipients : arginine, acide phosphorique (pour l'ajustement du pH), polysorbate 80.

* L'altéplase est produite par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois. L'activité spécifique de la substance de référence interne est de 580 000 UI/mg, cette valeur étant confirmée par comparaison avec le deuxième standard international de l'OMS pour le t-PA. La spécification pour l'activité spécifique de l'altéplase est de 522 000 à 696 000 UI/mg.

DC INDICATIONS

Traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus, y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse. Le flacon de 2 mg est la seule présentation d'altéplase recommandée pour l'utilisation dans cette indication.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Actilyse 2 mg devra être instauré aussi tôt que possible après l'occlusion.

Les recommandations suivantes concernant la posologie doivent être appliquées.

POSOLOGIE :

Une dose d'altéplase, allant jusqu'à 2 mg administrée jusqu'à deux fois pour toute occlusion, peut être utilisée pour restaurer la perméabilité de cathéters à orifice, à lumière unique ou multiple, y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse, devenus dysfonctionnels en raison d'une occlusion d'origine thrombotique.

La reconstitution d'une concentration finale de 1 mg d'altéplase par ml est recommandée pour une utilisation dans cette indication. Chez les patients pesant au moins 30 kg, une dose totale de 2 mg d'altéplase dans 2 ml de solution reconstituée doit être instillée dans le cathéter veineux central obstrué.

Chez les patients de poids inférieur à 30 kg, le volume de la solution reconstituée devant être instillé dans le cathéter veineux central obstrué doit correspondre à 110 % du volume de la lumière interne du cathéter. La dose totale d'altéplase ne doit pas dépasser 2 mg. Ainsi, pour un cathéter doté d'un volume interne de 1,0 ml, la dose totale d'Actilyse devra être de 1,1 mg pour un volume de 1,1 ml.

Si la perméabilité du cathéter n'est pas restaurée après 120 minutes de contact avec la première dose, une deuxième dose équivalente peut être instillée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Méthode pour restaurer la perméabilité d'un cathéter :

La solution reconstituée doit être instillée dans le dispositif d'accès veineux central obstrué.

Le flacon de 2 mg est la seule présentation recommandée pour l'utilisation dans cette indication. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

1. Reconstituer le contenu d'un flacon d'injection pour obtenir une concentration finale de 1 mg d'altéplase par ml. Pour les cathéters dont la lumière est de volume supérieur à 2 ml, la solution reconstituée peut être encore diluée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin d'injecter le volume désiré, à savoir, pour un cathéter doté d'un volume interne de 2,5 ml, la dose totale d'Actilyse devra être de 2,0 mg dans un volume de 2,5 ml.
2. Instiller la dose appropriée d'Actilyse dans le cathéter veineux central obstrué.
3. Après 30 minutes de contact, évaluer la perméabilité du cathéter par la tentative d'une aspiration de sang. Si la perméabilité est rétablie, se reporter à l'étape 6. Sinon, poursuivre à l'étape 4.
4. Après 120 minutes de contact, évaluer la perméabilité du cathéter par la tentative d'une aspiration de sang et du contenu du cathéter. Si la perméabilité est rétablie, se reporter à l'étape 6. Sinon, poursuivre à l'étape 5.
5. Si la perméabilité du cathéter n'est pas rétablie après la première dose, une seconde dose équivalente doit être instillée. Répéter la procédure en commençant par l'étape 1. Si après une seconde dose d'altéplase la perméabilité n'est toujours pas rétablie, envisager le remplacement du cathéter.
6. Si la perméabilité du cathéter a été restaurée, aspirer 4 à 5 ml de sang chez les patients pesant au moins 10 kg, ou 3 ml chez les patients pesant moins de 10 kg, afin de retirer Actilyse et le caillot résiduel, et irriguer lentement le cathéter avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Population pédiatrique :

La population pédiatrique est couverte par le schéma général d'administration décrit ci-dessus.

DC CONTRE-INDICATIONS

Actilyse 2 mg ne doit pas être administré à des patients ayant une hypersensibilité connue à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La présentation appropriée d'Actilyse doit être choisie soigneusement et en accord avec l'utilisation prévue.

> La présentation de 2 mg d'altéplase n'est pas adaptée pour une utilisation dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'embolie pulmonaire ou de l'accident vasculaire cérébral ischémique (en raison d'un risque de sous-dosage important). Seuls les flacons de 10, 20 et 50 mg sont indiqués pour ces utilisations.

Mises en garde et précautions générales :

L'administration concomitante d'héparine avec Actilyse 2 mg n'a pas mis en évidence une amélioration du taux de restauration de la fonction du cathéter et est déconseillée. Si l'héparine est considérée nécessaire pour empêcher une nouvelle occlusion, celle-ci doit être administrée séparément après la restauration de la fonction du cathéter.

Un dysfonctionnement du cathéter peut être provoqué par un certain nombre de causes autres que la formation d'un thrombus, telles qu'un mauvais positionnement du cathéter, une défaillance mécanique, une constriction due à une suture et des dépôts lipidiques ou des précipités de médicaments à l'intérieur de la lumière du cathéter. En raison du risque de lésions de la paroi vasculaire ou d'affaissement de la paroi des cathéters souples, il ne faut pas procéder par aspirations vigoureuses lors des tentatives visant à déterminer l'existence d'une occlusion de cathéter. Toute pression excessive doit être évitée lorsqu'Actilyse 2 mg est instillé dans le cathéter. Une telle force pourrait provoquer la rupture du cathéter ou l'expulsion du caillot dans la circulation.

Une prudence particulière est nécessaire en cas d'utilisation pour l'instillation de seringues à faible volume ($\leqslant$ 1 ml), en particulier si des cathéters à faible volume sont utilisés, comme c'est typiquement le cas dans la population pédiatrique.

Saignements :

L'effet indésirable le plus fréquent associé à tous les thrombolytiques dans l'ensemble des indications autorisées est le saignement. Actilyse 2 mg n'a pas été étudié chez les patients avec un cathéter occlus, connus pour présenter des risques d'événements hémorragiques susceptibles d'être associés à l'utilisation de thrombolytiques. La prudence est de rigueur avec les patients présentant des saignements internes actifs ou ayant subi l'une des interventions suivantes dans les 48 heures : chirurgie, accouchement, biopsie percutanée de viscères ou de tissus profonds, ou ponction de vaisseaux non compressibles. La prudence est également de rigueur avec les patients présentant une thrombocytopénie, d'autres anomalies hémostatiques (notamment les anomalies secondaires à une affection hépatique ou rénale sévère), ou tout autre état pour lequel les saignements constituent un risque significatif ou sont susceptibles d'être particulièrement difficiles à prendre en charge en raison de sa localisation, ou présentant un risque élevé de complications emboliques (par ex thrombose veineuse localisée près du cathéter).

Des cas de décès et d'invalidité permanente ont été signalés chez des patients qui ont présenté un accident vasculaire cérébral et d'autres événements hémorragiques graves lors d'une administration de doses pharmacologiques d'un thrombolytique.

En cas de survenue d'un saignement grave localisé à un emplacement critique (par ex intracrânien, gastro-intestinal, rétropéritonéal, péricardique), le traitement par Actilyse 2 mg doit être arrêté et le produit retiré du cathéter.

Infection :

L'utilisation d'Actilyse 2 mg chez les patients dont les cathéters sont obstrués par des thrombi infectés est susceptible de libérer des micro-organismes dans la circulation générale, conduisant à une septicémie.

Comme pour toutes les opérations de cathétérisme, une technique d'asepsie doit être soigneusement maintenue et un traitement antibiotique adapté doit être utilisé si nécessaire.

Hypersensibilité :

La formation d'anticorps chez les patients qui ont reçu une ou plusieurs doses d'altéplase pour restaurer la perméabilité des cathéters veineux centraux occlus n'a pas été étudiée. Bien qu'une concentration plasmatique physiologiquement active ne soit pas atteinte, une hypersensibilité peut apparaître. Des réactions anaphylactoïdes associées à l'administration d'Actilyse 2 mg peuvent être causées par une hypersensibilité à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ou à l'un des excipients. Le bouchon du flacon de poudre d'Actilyse 2 mg contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut entraîner des réactions allergiques.

En cas d'apparition d'une réaction anaphylactoïde, l'instillation doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

DC INTERACTIONS

Il n'y a pas eu d'étude d'interaction formelle réalisée avec Actilyse 2 mg.

Le risque hémorragique est augmenté en cas d'administration de dérivés coumariniques, d'anticoagulants oraux, d'antiagrégants plaquettaires, d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire, ou d'autres inhibiteurs de la coagulation (avant, pendant l'administration d'Actilyse 2 mg ou dans les 24 heures suivant le traitement).

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait augmenter le risque de survenue d'une réaction anaphylactoïde. Parmi les cas rapportés pour de telles réactions, une proportion relativement élevée de patients était traitée simultanément par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'expérience de l'administration d'altéplase pendant la grossesse ou l'allaitement est très limitée. Des études réalisées chez l'animal ont révélé une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). En cas de menace du pronostic vital, il faut prendre en considération les bénéfices attendus et les risques éventuels.

On ne sait pas si l'altéplase est excrété dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans les essais cliniques menés dans le traitement des cathéters occlus avec Actilyse 2 mg, les effets indésirables suivants ont été observés :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Septicémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Complications liées au cathéter
Rare	Fièvre

Lors d'administrations systémiques d'altéplase (c'est-à-dire à des doses élevées dans des indications thromboemboliques), les effets indésirables dose-indépendants suivants ont été rapportés :

*Affections du système immunitaire**	
Rare	Réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes (par exemple réactions allergiques telles qu'éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, hypotension, choc ou tout autre symptôme associé à une réaction allergique)
Très rare	Anaphylaxie grave

* Dans de rares cas, on a pu observer une formation transitoire de faibles taux d'anticorps dirigés contre Actilyse, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

En principe, tous les effets indésirables retrouvés lors d'une administration systémique d'Actilyse (en utilisant les présentations d'altéplase à 10, 20 et 50 mg, se référer au RCP correspondant) sont également susceptibles de survenir dans le traitement des cathéters occlus dans les cas où Actilyse 2 mg atteint la circulation générale (notamment hémorragies, embolies, réactions d'hypersensibilité/ anaphylactoïdes, diminution de la pression artérielle, nausées, vomissements, augmentation de la température corporelle). Cependant, les données pharmacocinétiques indiquent que des concentrations plasmatiques physiologiquement actives ne sont pas atteintes avec ce dosage.

D'un autre côté, les troubles du système immunitaire peuvent être considérés comme dose-indépendants, et ont donc été copiés sur l'administration systémique. Des affections du système immunitaire n'ont cependant pas été observés dans les essais cliniques avec Actilyse 2 mg.

Population pédiatrique :

Sur la base des données des études cliniques, le profil de sécurité pour l'utilisation chez l'enfant est comparable avec celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Malgré la relative spécificité de l'altéplase pour la fibrine, un surdosage peut entraîner une diminution cliniquement significative des taux de fibrinogène et des autres facteurs de la coagulation.

Dans la plupart des cas, il suffit d'attendre la régénération physiologique de ces éléments après la fin du traitement par Actilyse 2 mg.

Toutefois, si une hémorragie sévère se produit, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée, ainsi que, si nécessaire, l'administration d'antifibrinolytiques de synthèse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : thrombolytiques (code ATC : B01AD02).

L'altéplase est une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine. Après administration intraveineuse, l'altéplase circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine.

En raison de sa relative spécificité pour la fibrine, l'altéplase, à la dose de 100 mg, diminue faiblement les taux de fibrinogène circulant jusqu'à environ 60 % à 4 heures, mais avec un rétablissement à plus de 80 % au bout de 24 heures. Les concentrations de plasminogène et d'alpha-2-antiplasmine diminuent environ jusqu'à des taux de 20 % et 35 % respectivement, 4 heures après le traitement, mais augmentent à nouveau par la suite jusqu'à plus de 80 % au bout de 24 heures. Une diminution marquée et prolongée du fibrinogène circulant ne s'observe que chez un petit nombre de patients.

Cathéters veineux centraux occlus y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse :

Lors de deux études cliniques, plus de 1100 patients, principalement adultes, présentant des problèmes de dispositifs d'accès veineux central ne fonctionnant pas correctement ont été traités par l'altéplase. Les taux de rétablissement de la fonction du cathéter ont été compris entre 74 % et 77 % après une dose et entre 87 % et 90 % après deux doses d'altéplase. Dans les études portant sur les cathéters utilisés dans l'hémodialyse faisant appel à des durées comprises entre plus de 2 heures et le temps écoulé jusqu'à la séance de dialyse suivante, des taux de rétablissement comparables ont été rapportés.

Dans une étude portant sur 310 enfants, le taux global de rétablissement de la fonction du cathéter de 83 % a été similaire au taux observé chez les adultes après deux doses maximum d'altéplase. Un total de 432 patients âgés de moins de 17 ans ont reçu une dose pouvant atteindre 2 mg d'altéplase pendant deux administrations maximum dans des essais pivots évaluant la perméabilisation des cathéters. Les résultats globaux de sécurité et d'efficacité ont été similaires chez les patients pédiatriques et adultes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'altéplase est rapidement éliminée de la circulation sanguine et est essentiellement métabolisée au niveau hépatique (clairance plasmatique : 550 à 680 ml/min).

La demi-vie plasmatique est de 4 à 5 minutes, ainsi, après 20 minutes, moins de 10 % de la valeur initiale sont encore présents dans le plasma.

Une demi-vie d'élimination de 40 minutes environ a été calculée pour la fraction résiduelle située dans le compartiment profond.

Lorsqu'Actilyse 2 mg est administré pour la restauration des dispositifs d'accès veineux centraux ne fonctionnant pas correctement conformément aux instructions, les taux plasmatiques circulants d'altéplase ne devraient pas atteindre des concentrations pharmacologiques. Si une dose de 2 mg d'altéplase est administrée par injection en bolus directement dans la circulation générale (plutôt qu'être instillée dans le cathéter), la concentration d'altéplase circulant devrait revenir à des limites indétectables dans les 30 à 60 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité subchronique chez le rat et le singe n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu.

Les tests de mutagenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène.

Aucun effet tératogène n'a été observé après perfusion intraveineuse de doses pharmacologiquement actives chez la femelle gestante. L'administration de plus de 3 mg/kg/jour a induit une embryotoxicité (mortalité embryonnaire, retard de croissance) chez la lapine. Aucun effet sur le développement péri et post-natal et sur les paramètres de la fertilité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

La solution reconstituée peut être diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à une concentration minimale de 0,2 mg d'altéplase par ml.

En cas de nouvelle dilution, l'utilisation d'eau pour préparations injectables ou en général l'utilisation de solutions glucosées pour perfusion, dextrose par exemple, n'est pas recommandée en raison d'une formation accrue de turbidité dans la solution reconstituée.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (y compris avec l'héparine).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (entre 2-8 °C).

Après reconstitution : La stabilité physicochimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et pendant 8 heures à 25 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas dépasser 24 h à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La présentation de 2 mg d'altéplase n'est pas adaptée pour une utilisation à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'embolie pulmonaire ou de l'accident vasculaire cérébral ischémique (en raison d'un risque de sous-dosage important). Seules les présentations de 10, 20 et 50 mg sont indiquées pour ces utilisations.

Le flacon de 2 mg (contenant une quantité totale de 2,2 mg d'altéplase, incluant 0,2 mg d'excédent qui restera dans la seringue de transfert de sorte que la quantité administrée en pratique soit de 2 mg d'altéplase) doit toujours être reconstitué à une concentration finale de 1 mg d'altéplase/ml.

A cette fin, 2,2 ml d'eau stérile pour préparation injectable doivent être introduits dans le flacon contenant la poudre d'Actilyse 2 mg à l'aide d'une seringue avec une précision de mesure adaptée, dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

La solution reconstituée doit alors être instillée dans le dispositif d'accès veineux central ne fonctionnant pas correctement. Elle peut être diluée davantage avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à une concentration minimale de 0,2 mg/ml. Il n'est pas recommandé de diluer la solution reconstituée au moyen d'eau pour préparations injectables ou d'un soluté sucré (dextrose par exemple).

Actilyse 2 mg ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (dont l'héparine) dans le même cathéter. Pour les incompatibilités, cf Incompatibilités.

Lors de la reconstitution du produit à partir des quantités de poudre et de solvant appropriées, le mélange doit être brassé doucement jusqu'à dissolution complète. Toute agitation forte doit être évitée afin d'empêcher la formation de mousse.

La solution reconstituée est limpide, incolore à jaune pâle. La couleur et l'absence de particules en suspension doivent être contrôlées visuellement avant l'administration.

La solution reconstituée est destinée à un usage unique. Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la Santé publique.

AMM 3400957419424 (2009, RCP rév 28.08.17).

Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13

Info médic et pharmacovigilance :

12, rue André-Huet. 51100 Reims

Info médic : Tél : 03 26 50 45 33

Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

ACTIQ ®
fentanyl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé avec applicateur buccal à 200 µg, à 400 µg, à 600 µg, à 800 µg, à 1200 µg et à 1600 µg (matrice de poudre comprimée, blanche à blanc cassé, fixée à l'aide de colle alimentaire à un applicateur en plastique radio-opaque incassable sur lequel est inscrit le dosage) : Boîtes de 3, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p cp*
Fentanyl (DCI) citrate		
exprimé en fentanyl		200 µg
	ou	400 µg
	ou	600 µg
	ou	800 µg
	ou	1200 µg
	ou	1600 µg

Excipients (communs) : nébulisat de glucose, acide citrique anhydre, phosphate disodique anhydre, arôme artificiel de baies (maltodextrine, propylèneglycol, arômes artificiels, triéthylcitrate), stéarate de magnésium. *Colle alimentaire liant le comprimé à l'applicateur :* amidon de maïs modifié (E 1450), saccharose, amidon de maïs, eau purifiée. *Encre pour le marquage des comprimés :* eau désionisée, gomme laque décirée blanche, propylèneglycol et colorant bleu synthétique à base de goudron.

Teneur totale en glucose : environ 2 g/cp.

Teneur en saccharose : environ 30 mg/cp.

DC INDICATIONS

Actiq est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients recevant un traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose la plus efficace adaptée à un patient, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la période de titration.

Actiq n'est pas interchangeable sur la base d'une équivalence de dose avec d'autres fentanyl à action rapide prescrits pour les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, étant donné que les profils pharmacocinétiques et/ou les schémas posologiques de ces produits sont significativement différents. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse doivent être informés de ne pas utiliser simultanément plusieurs fentanyl à action rapide, et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl antérieurement prescrit pour les accès douloureux paroxystiques (ADP) lors du passage à Actiq. Le nombre de dosages différents d'Actiq mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

Toute unité d'Actiq non utilisée et dont le patient n'a plus l'utilité doit être dûment éliminée.

Il faut rappeler aux patients qu'Actiq doit impérativement être conservé hors de la portée des enfants.

Adulte :

Adaptation posologique et traitement d'entretien :

Il convient de déterminer la posologie optimale d'Actiq pour chaque patient, c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique recherché avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été établi de relation entre la dose efficace d'Actiq dans les accès douloureux paroxystiques et la dose du traitement morphinique de fond.

- Titration :

  Avant de déterminer la posologie d'Actiq chez un patient, il est nécessaire de s'assurer que ses douleurs chroniques sont contrôlées par un traitement morphinique de fond et qu'il ne présente pas plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour.

  La dose initiale d'Actiq doit être de 200 µg avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg). Les patients doivent être surveillés avec attention jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace et des effets indésirables acceptables, avec une seule unité d'Actiq par accès douloureux paroxystique. Cette dose est définie comme étant la dose efficace.

  Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'une première unité d'Actiq (c'est-à-dire 15 minutes suivant la fin de la dissolution d'une unité d'Actiq), une seconde unité d'Actiq du même dosage pourra être utilisée. En aucun cas il ne faudra utiliser plus de deux unités d'Actiq pour traiter un même accès douloureux paroxystique. Avec le dosage de 1600 microgrammes, il ne sera vraisemblablement nécessaire d'administrer une seconde dose que chez une minorité de patients.

  Si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une unité d'Actiq par accès, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur.

Schéma pratique de titration :
Commencer par une unité dosée à 200 µg.
↓
1. Laisser fondre dans la bouche une unité d'Actiq jusqu'à dissolution complète (15 minutes).
2. Attendre encore 15 minutes supplémentaires.
3. Si nécessaire, prendre une deuxième unité à laisser fondre en 15 minutes.
↓
Soulagement satisfaisant avec une unité ?
(Tester la même dose d'Actiq lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques.)

↓ OUI	↓ NON
Dose efficace déterminée.	Utiliser le dosage d'Actiq immédiatement supérieur (dosages disponibles : 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg).

- Traitement d'entretien :

  Une fois la dose efficace établie (c'est-à-dire un accès douloureux paroxystique est efficacement traité par une seule unité, en moyenne), les patients doivent utiliser cette dose et limiter leur consommation à un maximum de quatre unités d'Actiq par jour.

  Les patients doivent être surveillés par un professionnel de santé afin de veiller à ce que la consommation maximale de quatre unités d'Actiq par jour ne soit pas dépassée.

- Réajustement de la dose :

  La dose d'entretien d'Actiq doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour l'ajustement de la dose, les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).

  Si les patients présentent plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour, il peut être nécessaire de réévaluer la posologie du traitement morphinique de fond. Si celle-ci est augmentée, il peut être nécessaire de réajuster la dose d'Actiq utilisée pour traiter les accès douloureux paroxystiques.

  Tout réajustement de la posologie du traitement analgésique doit impérativement être surveillé par un professionnel de santé.

- Arrêt du traitement :

  Chez des patients poursuivant leur traitement analgésique morphinique de fond, le traitement par Actiq peut généralement être immédiatement arrêté lorsqu'il ne s'avère plus nécessaire.

  En revanche, en cas de suspension de la totalité du traitement morphinique, le protocole d'arrêt progressif des morphiniques doit tenir compte de la posologie d'Actiq pour éviter l'apparition de symptômes d'un sevrage brutal.

Utilisation chez le sujet âgé :

Les sujets âgés se sont avérés plus sensibles aux effets du fentanyl administré par voie intraveineuse. Par conséquent, la titration impose des précautions particulières chez ces patients. Le fentanyl est éliminé plus lentement chez le sujet âgé et sa demi-vie terminale d'élimination est plus longue, ce qui peut entraîner une accumulation du principe actif et majorer les risques d'effets indésirables.

Aucune étude clinique spécifique n'a été menée avec Actiq chez le sujet âgé. Néanmoins, au cours des études cliniques, les doses d'Actiq permettant un soulagement efficace des accès douloureux paroxystiques ont été plus basses chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale :

Il convient d'être particulièrement prudent durant la phase de titration chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Chez les enfants âgés de 16 ans et plus : Suivre la posologie adulte.

Chez les enfants âgés de 2 à 16 ans : L'expérience clinique concernant l'utilisation d'Actiq en pédiatrie, chez des patients recevant déjà un traitement morphinique de fond, est limitée (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). La sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies ; l'utilisation dans cette population de patients n'est donc pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Actiq est destiné à l'administration par voie buccale transmuqueuse, par conséquent, le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. A l'aide de l'applicateur, il faut ensuite déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut laisser fondre le comprimé d'Actiq au contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ou le croquer, car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale.

Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent humidifier leur muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise du médicament.

L'unité d'Actiq doit être consommée en 15 minutes. Si des effets morphiniques excessifs apparaissent avant que le comprimé d'Actiq soit entièrement dissout, celui-ci devra être immédiatement retiré de la bouche et il devra être envisagé de réduire les doses ultérieures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients d'Actiq.
- Patients ne recevant pas de traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.
- Administration concomitante ou interrompue depuis moins de 2 semaines, d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est impératif d'informer les patients et leurs soignants qu'Actiq contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Des cas de décès ont été rapportés chez des enfants qui avaient accidentellement ingéré de l'Actiq.

Les patients et leurs soignants doivent être informés de la nécessité de conserver toutes les unités hors de portée des enfants et d'éliminer soigneusement, comme indiqué ci-dessous, toutes les unités, utilisées ou non. Chez tout patient ambulatoire, il est recommandé d'évaluer les éventuels risques d'exposition accidentelle d'enfants au médicament.

Actiq ne doit en aucun cas être administré à des patients ne recevant pas un traitement de fond par des morphiniques, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire pouvant être fatale. Avant de commencer

un traitement par Actiq, le traitement morphinique de fond doit être stabilisé et le patient doit continuer le traitement par les morphiniques pendant la prise d'Actiq.
Comme avec tous les morphiniques, une accoutumance, une dépendance physique et/ou psychologique et l'abus de fentanyl sont susceptibles d'apparaître. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation strictement thérapeutique des morphiniques. Les risques sont considérés comme faibles chez les patients cancéreux souffrant d'accès douloureux paroxystiques, mais peuvent être plus élevés chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de dépendance à l'alcool.
Les patients traités par des morphiniques requièrent une surveillance particulière en ce qui concerne les signes d'abus ou d'addiction.
Comme pour tous les morphiniques, l'utilisation d'Actiq expose à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. Une prudence particulière est recommandée lors de la titration d'Actiq chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie pré-existante les prédisposant à une dépression respiratoire car, même administré aux doses thérapeutiques normales, Actiq peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.
Actiq doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les morphiniques pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique absolue.

Pathologie cardiaque :
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Par conséquent, le fentanyl doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.
En outre, Actiq doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, car on ne connaît pas l'influence d'un dysfonctionnement hépatique et rénal sur la pharmacocinétique du fentanyl. Toutefois, en cas d'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est altérée par l'insuffisance hépatique ou rénale, en raison d'une détérioration de la clairance métabolique et des effets sur les protéines plasmatiques. L'insuffisance hépatique ou rénale peut augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et diminuer sa clairance systémique, entraînant ainsi des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.
Le traitement par Actiq doit être envisagé avec prudence en présence d'hypovolémie ou d'hypertension.
Les patients diabétiques seront avertis que ce médicament contient du nébulisat de glucose. La teneur totale en glucose par unité est d'environ 1,89 g.
En raison de la présence de glucose et de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.
Une hygiène buccale normale est recommandée pour réduire tout effet nocif pour les dents. Actiq contenant environ 2 grammes de glucose, une consommation fréquente augmente le risque de caries dentaires. La sécheresse buccale associée au traitement par morphiniques peut augmenter ce risque.

Syndrome sérotoninergique :
Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Actiq est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.
Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.
Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhée).
En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Actiq.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale.
Les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP 3A4, comme les macrolides (tels que l'érythromycine), les antifongiques azolés (tels le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole) et certains inhibiteurs de protéases (tels que le ritonavir) sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et de diminuer également sa clairance systémique, provoquant ainsi des effets morphiniques accrus et prolongés.
Des effets similaires pourraient être observés après ingestion concomitante de jus de pamplemousse, connu pour inhiber le CYP 3A4. La prudence est donc de rigueur lors de l'administration concomitante de fentanyl avec des inhibiteurs du CYP 3A4.
L'administration concomitante d'inducteurs du CYP 3A4 peut réduire l'efficacité d'Actiq.
L'administration concomitante d'Actiq et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.
Des symptômes de sevrage peuvent survenir chez les patients traités par Actiq après l'administration d'antagonistes de la morphine (comme la naloxone) ou d'antalgiques agonistes/antagonistes mixtes (exemples : pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine).

Médicaments sérotoninergiques :
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'innocuité du fentanyl durant la grossesse. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les analgésiques morphiniques peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Actiq ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il s'avère manifestement nécessaire.
Il est recommandé de ne pas utiliser Actiq pendant l'accouchement, car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. Le taux de passage transplacentaire est de 0,44 (rapport fœtomaternel : 1,00/2,27).
Le fentanyl est excrété dans le lait maternel, et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'allaitement ne doit pas être repris avant au moins 48 heures après la dernière administration de fentanyl.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a évalué les effets d'Actiq sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les analgésiques morphiniques sont susceptibles d'altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour la réalisation de tâches potentiellement dangereuses (comme conduire des véhicules ou utiliser des machines). Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire ou utiliser des machines si le traitement par Actiq leur provoque une somnolence, des vertiges ou une vision floue ou double.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires typiques des morphiniques peuvent être observés lors de la prise d'Actiq. Le plus souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la posologie adéquate.
Cependant, les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant aboutir à l'apnée ou arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et le choc, et les patients doivent être attentivement suivis afin de détecter ces effets indésirables.
Des réactions au niveau du site d'administration telles que des saignements des gencives, des irritations locales, des douleurs et des ulcères ont été rapportées depuis la commercialisation d'Actiq.
Les études cliniques menées avec Actiq ayant eu pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Actiq.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques avec Actiq et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post-marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100, fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème de la langue, œdème des lèvres
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Confusion, anxiété, hallucinations, dépression, labilité émotionnelle
Peu fréquent	Cauchemars, dépersonnalisation, troubles de la pensée, euphorie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, vertiges, céphalées
Fréquent	Perte de connaissance, convulsions, vertiges, myoclonie, sédation, paresthésies (incluant hyperesthésies/paresthésies péribuccales), démarche anormale/incoordination, altération du goût
Peu fréquent	Coma, troubles de l'élocution
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels (vision floue, vision double)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vasodilatation
Fréquence indéterminée	Bouffée vasomotrice, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Œdème pharyngé, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales
Fréquent	Sécheresse buccale, dyspepsie, stomatite, affections de la langue (par exemple : sensation de brûlure, ulcères), flatulence, augmentation du volume de l'abdomen
Peu fréquent	Iléus, ulcérations de la bouche, caries dentaires, saignement gingival
Fréquence indéterminée	Perte de dent, rétraction gingivale, gingivites, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, sueurs, éruptions cutanées
Peu fréquent	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réactions au site d'administration, y compris irritation, douleur et ulcère, malaise
Fréquence indéterminée	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Blessures accidentelles (par exemple : chutes)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes à attendre en cas de surdosage par Actiq sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, le coma, l'arrêt cardiorespiratoire, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner le décès.
Les mesures à prendre immédiatement en présence d'un surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement l'unité d'Actiq de la bouche du patient si elle s'y trouve encore à l'aide de l'applicateur, assurer la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire. Instaurer si nécessaire une ventilation assistée.
Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle) nécessite de mettre en place une voie d'abord veineux et d'administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (par exemple la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au Résumé des caractéristiques du produit en question.
Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineux. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle expose au risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.
Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d'Actiq, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine (code ATC : N02AB03).
Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. L'effet thérapeutique s'exerce essentiellement au niveau du système nerveux central (SNC). L'analgésie représente l'effet pharmacologique clinique le plus utile résultant de l'interaction du fentanyl sur les récepteurs μ.
Cet effet est corrélé aux taux sanguins circulants du fentanyl, à condition de tenir compte du délai de pénétration dans le SNC et du délai de disparition du SNC (phénomène dont la demi-vie est de 3 à 5 minutes).
Chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, l'effet analgésique apparaît à des concentrations sanguines de 1 à 2 ng/ml, alors que l'effet anesthésique chirurgical associé à une profonde dépression respiratoire se produit à des concentrations de 10 à 20 ng/ml.
Chez des patients cancéreux dont les douleurs chroniques étaient contrôlées par des administrations régulières de doses stables de morphiniques, le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Actiq a été significativement supérieur à celui d'un placebo, 15, 30, 45 et 60 minutes après le début de l'administration.
Les effets indésirables des morphiniques sont une augmentation du tonus et une diminution des contractions des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Ces deux phénomènes allongent la durée du transit intestinal et peuvent être responsables de la constipation liée aux morphiniques.
Bien que les morphiniques augmentent généralement le tonus des muscles lisses des voies urinaires, l'effet global est variable : dans certains cas, ils provoquent un besoin impérieux d'uriner et dans d'autres cas une dysurie.
Tous les agonistes des récepteurs μ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients présentant des douleurs et chez ceux qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car il apparaît une tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets morphiniques. Chez les patients non traités par les morphiniques, la dépression respiratoire maximale est généralement observée 15 à 30 minutes après le début de l'administration d'Actiq et peut se prolonger plusieurs heures.
L'expérience de l'utilisation d'Actiq en pédiatrie, chez des patients âgés de moins de 16 ans, est limitée. Dans une étude clinique, 15 patients (sur 38) âgés de 5 à 15 ans, recevant déjà un traitement morphinique de fond et présentant des accès douloureux paroxystiques ont été traités avec Actiq. L'effectif de l'étude était trop faible pour permettre des conclusions sur la sécurité et l'efficacité d'Actiq dans cette population de patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Généralités :
Le fentanyl est une substance très lipophile. Il est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Absorption :
La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl après l'utilisation d'Actiq comprend une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale et une absorption plus lente du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal.
Environ 25 % de la dose totale d'Actiq sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale. Le reste de la dose totale (soit 75 %) est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit 25 % de la dose totale) échappe à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique. Autrement dit, la biodisponibilité d'Actiq généralement observée (50 %) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.
La valeur moyenne de la Cmax est comprise entre 0,39 et 2,51 ng/ml (200 µg à 1600 µg). La concentration plasmatique maximale est atteinte en médiane en 20 à 40 minutes (Tmax, valeurs extrêmes : 20 et 480 minutes) après le début de la consommation d'Actiq.

Distribution :
Les expérimentations animales montrent que le fentanyl se répartit rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis est redistribué de façon plus lente vers les muscles et le tissu adipeux. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80-85 %, cette liaison impliquant essentiellement l'alpha-1 glycoprotéine acide mais également, dans une certaine mesure, l'albumine et les lipoprotéines. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (Vss) est de 4 l/kg.
Biotransformation :
Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450}. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.
Élimination :
Moins de 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et seul environ 1 % est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante. La clairance plasmatique totale du fentanyl est de 0,5 l/h/kg (valeurs extrêmes : 0,3 à 0,7 l/h/kg). Après administration d'Actiq, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 7 heures.
Linéarité/non linéarité :
Pour la gamme de dosages disponibles (200 à 1600 µg), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-dépendants.
Population pédiatrique :
Dans une étude clinique, 15 patients âgés de 5 à 15 ans, recevant déjà un traitement morphinique de fond et présentant des accès douloureux paroxystiques ont été traités avec Actiq à des doses de 200 µg à 600 µg Les valeurs de l'air sous la courbe basées sur les concentrations observées étaient 2 fois plus élevées chez les jeunes enfants que chez les adolescents (respectivement, 5,25 *versus* 2,65 ng x h/ml) et 4 fois plus élevées chez les jeunes enfants par rapport aux adultes (5,25 *versus* 1,20 ng x h/ml). Sur une base ajustée au poids, les valeurs de la clairance et du volume de distribution étaient similaires dans la tranche d'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie après administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lors de l'administration pendant la période d'organogenèse.
Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 µg/kg/jour, voie sous-cutanée), concordant avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et postnatal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du réflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl sur les petits.
Les études de cancérogénicité (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg AC durant 26 semaines, étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl ne montrent pas de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Toutes les unités, utilisées ou non, doivent être conservées hors de portée des enfants et éliminées soigneusement, comme indiqué ci-dessous. Les unités partiellement utilisées sont particulièrement dangereuses pour les enfants.
Après la consommation totale d'Actiq, l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants.
Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude, puis l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Délivrance limitée à 7 jours.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
AMM 3400935806307 (2002, RCP rév 01.08.16) 200 µg.
3400935806826 (2002, RCP rév 01.08.16) 400 µg.
3400935807366 (2002, RCP rév 01.08.16) 600 µg.
3400935843494 (2002, RCP rév 01.08.16) 800 µg.
3400935843845 (2002, RCP rév 01.08.16) 1200 µg.
3400935844217 (2002, RCP rév 01.08.16) 1600 µg.
Prix : 23,23 € (boîtes de 3 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

ACTISKENAN ®
sulfate de morphine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 5 mg (bleu clair transparent), *à 10 mg* (rouge transparent), *à 20 mg* (bleu foncé transparent), *à 30 mg* (vert transparent) : Boîtes de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Morphine sulfate	5 mg
ou	10 mg
ou	20 mg
ou	30 mg

Excipients (communs) : microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), hypromellose, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine ; indigotine E132 (gél 5 mg et 30 mg) ; azorubine E122 (gél 10 mg et 20 mg) ; bleu patenté V E131 (gél 20 mg) ; jaune de quinoléine E104 (gél 30 mg). *Calibrage :* n° 4 (gél 5 mg, 10 mg et 20 mg), n° 2 (gél 30 mg).
Excipients à effet notoire : saccharose [tous dosages], azorubine (E122) [gél 10 mg et 20 mg].

DC INDICATIONS

Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois.
La forme orale à libération immédiate de morphine est principalement adaptée à des situations cliniques particulières : urgences, équilibration rapide de douleurs très intenses, douleurs instables, troubles métaboliques (insuffisance rénale), sujet âgé.
POSOLOGIE :
Posologie initiale :
Adulte :
En règle générale, la dose journalière de départ est de 10 mg toutes les 4 heures, soit 60 mg par jour.
Patients fragiles :
Toutes les posologies sont réduites de moitié et/ou espacées de 6 à 8 heures (patient très âgé, insuffisance rénale ou hépatique, hypoprotidémie...).
Sujet très âgé :
Il convient de débuter le traitement avec une posologie de l'ordre de 2,5 à 5 mg de morphine orale LI (libération immédiate) 4 à 6 fois par jour, soit 10 à 30 mg par jour.
Enfant :
La dose journalière de départ est de 1 mg/kg/jour.
Insuffisant rénal :
Les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.
Si le traitement morphinique nécessite d'être poursuivi plusieurs semaines, la prescription de morphine LI peut être relayée par de la morphine LP (libération prolongée) à dose journalière équivalente.
Adaptation posologique :
Fréquence de l'évaluation :
Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.
Adaptation posologique :
Si la douleur n'est pas contrôlée, la dose unitaire de morphine LI peut être augmentée de 25 à 50 % selon l'âge et l'état physiologique du patient.
En cas d'insuffisance de soulagement, le malade peut avoir recours à une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en quatre heures.
Si le patient utilise régulièrement plus de 3 ou 4 interdoses réparties dans la journée, ces doses supplémentaires doivent être intégrées dans la posologie totale quotidienne de morphine LI sans attendre plus de 48 heures.
Dans ces processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.
Correspondance entre les différentes voies d'administration :
La posologie varie selon la voie d'administration.
Par rapport à la voie orale, la posologie par voie intraveineuse doit être divisée par 3 et la posologie par voie sous-cutanée doit être divisée par 2.
Le passage d'une voie d'administration à une autre doit tenir compte de ces coefficients afin de maintenir la même quantité de morphine biodisponible.
En cas de relais d'une forme orale à libération immédiate à une forme orale à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
- Avec les formes à libération immédiate (LI), la dose journalière totale est généralement répartie en 6 prises, le plus souvent équivalentes, à 4 heures d'intervalle.
- On peut également utiliser cette forme comme dose supplémentaire en cas d'accès douloureux non contrôlé par un traitement de fond (par exemple morphine à libération prolongée).
- Chez l'enfant de moins de 6 ans, la gélule doit être ouverte ; il existe un risque de fausse-route en cas d'administration de la gélule entière. Chez les patients ne pouvant avaler la gélule entière, on peut administrer son contenu directement dans une alimentation semi-solide (purée, confiture, yaourt), ou encore dans des sondes gastriques ou de gastrostomie de diamètre supérieur à 16 FG et/ou de diamètre interne supérieur ou égal à 2,5 mm à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux. Un rinçage de la sonde avec 10 ou 50 ml d'eau est suffisant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la morphine ou à tout autre composant du produit.
- Enfant de moins de 6 mois.
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie).
- En aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée.
- Épilepsie non contrôlée.
- Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine : cf Interactions.
- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.
Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.
En cas de traitement prolongé par la morphine, l'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.
On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.
La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.
Des antécédents de toxicomanie permettent toutefois la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :
- Insuffisance rénale : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débuter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.
- Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément : il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.
- Chez l'insuffisant respiratoire non décompensé : la fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.
  Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.
- Chez l'insuffisant hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.
- Chez les personnes âgées et très âgées : leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale (cf Posologie/Mode d'administration).
  Une pathologie urétroprostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.
  Les coprescriptions de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables.
- Constipation : il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.
- Chez le nourrisson, surtout avant trois mois : les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.
- Hypertension intracrânienne : en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.
- Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine principalement avec les voies intrathécale et péridurale.
- Sportifs : l'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.
- Liées aux excipients : les gélules à 10 mg et à 20 mg contiennent un agent colorant azoïque, l'azorubine (E122), et peuvent provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Contre-indiquées :
- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Rifampicine : diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol).
- Antitussifs morphine-like (dextrométorphane, noscapine, pholcodine).
- Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).
- Barbituriques.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la morphine.
En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.
En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
- Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né.
- En cas d'administration répétée sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement.
- En cas d'instauration **ou de poursuite après la naissance** d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peu-

vent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation, en revanche, ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.
On peut également noter :
- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire avec, au maximum, apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale ;
- prurit et rougeur ;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies ;
- chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire.
Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.
Conduite d'urgence :
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Analgésique opioïde (N : système nerveux central).
Action sur le système nerveux central :
La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.
Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique.
La triple action sur le centre du vomissement, éventuellement sur le centre cochléovestibulaire ainsi que sur la vidange gastrique (cf infra) lui confère des propriétés émétisantes variables.
La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.
Action sur le muscle lisse :
La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-cæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Il s'agit d'une forme à libération immédiate.
Absorption :
L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 %.
La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.
La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.
Distribution :
Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.
Métabolisme :
La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.
Élimination :
L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
L'élimination fécale est faible (< 10 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
AMM 3400934951374 (1999, RCP rév 24.11.16) 14 gél 5 mg.
3400934990007 (1999, RCP rév 24.11.16) 14 gél 10 mg.
3400934991295 (1999, RCP rév 24.11.16) 14 gél 20 mg.
3400934992308 (1999, RCP rév 24.11.16) 14 gél 30 mg.
Prix : 1,71 € (14 gélules à 5 mg).
2,08 € (14 gélules à 10 mg).
3,81 € (14 gélules à 20 mg).
5,87 € (14 gélules à 30 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

ACTISOUFRE ® en ampoule suspension buvable ou pour instillation nasale
sulfure de sodium, levure

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension buvable ou pour instillation nasale à 4 mg/50 mg par 10 ml : Ampoules autocassables de 10 ml + 1 flacon compte-gouttes pour l'utilisation par voie nasale, boîtes de 18 et de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Monosulfure de sodium nonahydraté	4 mg
Levure Saccharomyces cerevisiae	50 mg

Excipients : saccharine sodique, polysorbate 80, arôme néroli (huiles essentielles de petit grain bigaradier et d'orange douce, géraniol, terpinéol, linalol, anthranylate de méthyle, alcool phényléthylique, acétate de géranyle), chlorure de sodium, eau purifiée.
Teneur en sodium : 1,6 mmol soit 37 mg/ampoule.

DC INDICATIONS
Utilisé dans les états inflammatoires chroniques des voies respiratoires supérieures telles que : rhinites et rhinopharyngites chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Cf également Modalités manipulation/élimination.
Par voie nasale :
Posologie :
Deux irrigations nasales par jour.
Mode d'administration :
- Retirer le capuchon et l'embout du flacon compte-gouttes.
- Remplir le flacon avec le contenu d'une ampoule.
- Se placer devant un lavabo, renverser la tête légèrement en arrière et choisir l'une ou l'autre des méthodes d'administration suivantes :
  - Faire couler Actisoufre dans une narine en appuyant sur le flacon compte-gouttes. Respirer par la bouche en prononçant de façon répétée la syllabe « ké ». Garder la tête légèrement en arrière quelques instants (30 secondes environ) afin de laisser le produit en contact avec les sécrétions. Puis redresser la tête et avaler les sécrétions.
  Ou
  - Si vous souhaitez avaler le minimum de sécrétions vous pouvez procéder de la façon suivante : boucher une narine, faire couler Actisoufre dans l'autre narine en appuyant sur le flacon compte-gouttes et réaliser 3 à 4 mouvements respiratoires de va et vient par la narine contenant le liquide, puis redresser la tête et expirer pour expulser le contenu de cette même narine.
- Recommencer jusqu'à ce que le contenu du flacon compte-gouttes ait été entièrement utilisé.
- Recommencer la même opération pour l'autre narine.
- Après chaque utilisation, rincer minutieusement le flacon compte-gouttes et l'embout à l'eau courante et les faire sécher soigneusement.

Par voie orale :
Posologie :
- Enfants de moins de 5 ans : une ampoule par jour.
- Adultes et enfants de plus de 5 ans : une ampoule deux fois par jour.

Mode d'administration :
- Enfants de moins de 5 ans : diluer le contenu d'une ampoule dans un verre contenant 10 ml d'eau soit le volume d'une cuillère à dessert, à prendre au cours d'un repas une fois par jour.
- Adultes et enfants de plus de 5 ans : diluer le contenu d'une ampoule dans un verre contenant 10 ml d'eau soit le volume d'une cuillère à dessert, à prendre au cours d'un repas deux fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
Intolérance au soufre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Par voie orale : en cas de régime hyposodé, tenir compte de l'apport de sodium qui est d'environ 1,6 mmol soit 37 mg par ampoule.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données concernant la grossesse et l'allaitement, la prise du médicament pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets d'Actisoufre sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de troubles digestifs à type de gastralgies lors de l'administration par voie orale.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du rhume en association, code ATC : R05X.
Apport de soufre et de levures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
- Agiter l'ampoule avant de l'ouvrir.
- L'éventuel agrégat qui peut subsister n'est pas actif. Il est formé des parois de levures qui ont préalablement libéré leurs composants solubles (extrait de levure riche en vitamines, oligoéléments...) dans l'ampoule. Cet agrégat résiduel n'altère donc pas l'activité du produit.
- Pour vider une ampoule autocassable dans un récipient (le flacon compte-gouttes ou un verre), il faut procéder de la façon suivante : prendre une pointe entre le pouce et l'index et, d'un mouvement sec, provoquer la rupture. Présenter l'ampoule ainsi ouverte au-dessus du récipient et briser de la même façon l'autre pointe.
- Lorsque l'ampoule est ouverte, l'odeur témoigne du mélange de soufre et d'essence de fleur d'oranger.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936468146 (1955/92, RCP rév 11.09.17) 18 amp.
3400932816439 (1955/92, RCP rév 11.09.17) 30 amp.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

ACTISOUFRE ® solution pour pulvérisation nasale/buccale
sulfure de sodium, levure

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour pulvérisation nasale/buccale : Flacon pressurisé de 100 ml (90 pulvérisations) muni de deux embouts (nasal + buccal).

COMPOSITION	*p 100 ml*
Monosulfure de sodium exprimé en sulfure de sodium	13 mg
Extrait de levure Saccharomyces cerevisiae type D	500 mg

Excipients : saccharine sodique, polysorbate 80, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), chlorure de sodium, digluconate de chlorhexidine à 20 % m/v, eau purifiée. *Arôme :* néroli (huiles essentielles de petit grain bigaradier et d'orange douce, géraniol, terpinéol, linalol, anthranylate de méthyle, alcool phényléthylique, acétate de géranyle).
Gaz propulseur : azote.
Excipients à effet notoire : sodium (sous forme de chlorure et de saccharine), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219).

DC INDICATIONS
Utilisé dans les états inflammatoires chroniques des voies respiratoires supérieures tels que rhinites et rhinopharyngites chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie et mode d'administration :
Chaque flacon contient 100 ml, soit 90 pulvérisations (de 2 à 3 secondes chacune).
Veillez au cours de chaque pulvérisation à bien manipuler la tête du flacon en haut afin d'éviter une consommation excessive du gaz propulseur.
Par voie nasale :
Le temps d'une pulvérisation est évalué à 2 ou 3 secondes pour chaque narine.
Adultes et enfants :
1 pulvérisation prolongée dans chaque narine 3 fois par jour, la tête penchée en arrière.
Nourrissons :
1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.
L'administration doit être pratiquée en position couchée sur le côté ou en position assise, lorsque le nourrisson est en âge de s'asseoir, la tête inclinée sur le côté, afin d'éviter un laryngospasme.
Introduire l'embout à usage nasal (embout court) dans la narine et effectuer une pulvérisation franche.
Renouveler l'opération pour l'autre narine en penchant la tête de l'autre côté.
A ne pas faire :
Ne jamais effectuer une pulvérisation nasale quand la tête du nourrisson est en arrière afin d'éviter que le liquide ne descende dans la gorge.
Par voie orale :
1 pulvérisation, 3 fois par jour, directement dans la cavité buccale, puis avaler.
Introduire l'embout buccal (embout long à angle droit) dans la cavité buccale puis exercer une pression pour délivrer une dose de produit.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives et notamment au soufre ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Par voie orale et en cas de régime hyposodé, tenir compte de l'apport de sodium qui est de 4,2 mg de sodium par pulvérisation (soit 0,18 mmol de sodium/pulvérisation).
La présence de parahydroxybenzoate de méthyle sodique est susceptible d'entraîner une réaction allergique à type de réactions d'hypersensibilité retardée chez les sujets sensibles aux conservateurs de la famille des parahydroxybenzoates (et leurs dérivés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données concernant la grossesse et l'allaitement, la prise du médicament pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Par voie orale : possibilité de troubles digestifs à type de gastralgie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du rhume, code ATC : R05X (R : système respiratoire).
Mécanisme d'action :
Apport de soufre par le sulfure de sodium et d'oligoéléments et vitamines par l'extrait de levure Saccharomyces cerevisiae.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Récipient sous pression :
Le récipient contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer le récipient.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
- Mettre en place l'embout à usage nasal (embout court) ou à usage buccal (embout long à angle droit) selon la voie d'administration utilisée.
- Introduire soit l'embout nasal dans la narine, soit l'embout buccal dans la cavité buccale, puis exercer une pression pour délivrer une dose de produit.
- Veiller au cours de chaque pulvérisation à bien maintenir le flacon soit tête en haut soit tête en bas afin d'éviter une consommation excessive du gaz propulseur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935167156 (1994, RCP rév 10.08.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

ACTIVELLE ®
estradiol, noréthistérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (rond ; biconvexe ; de 6 mm de diamètre ; gravé « NOVO 288 » d'un côté et avec le logo APIS de l'autre ; blanc) : Boîte de 28, avec distributeur journalier.

COMPOSITION	*p cp*
Estradiol (DCI) hémihydraté exprimé en estradiol anhydre	1 mg
Noréthistérone (DCF) acétate	0,50 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, copovidone, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, triacétine, talc.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (37,5 mg/cp).

DC INDICATIONS
- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an.
- Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Activelle est un THS combiné continu conçu pour être utilisé chez les femmes qui ont un utérus intact.
Un comprimé doit être pris par voie orale une fois par

jour sans interruption, de préférence au même moment de la journée.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un passage à un produit combiné plus fortement dosé peut être indiqué si, après 3 mois de traitement, le soulagement attendu des symptômes est insuffisant.

Chez les femmes présentant une aménorrhée et ne suivant pas de THS ou chez les femmes ayant précédemment suivi une autre hormonothérapie substitutive combinée continue, le traitement par Activelle peut être débuté n'importe quel jour. Chez les femmes précédemment traitées par un THS séquentiel, le traitement doit débuter juste après la fin des saignements de privation.

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées, ou antécédent de tumeur maligne estrogénodépendante (par exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (incluant le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmier/ère (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés, par exemple une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des conditions suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les conditions suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Activelle, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : premier degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraine ou céphalée (sévère).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Céphalée inhabituelle de type migraine.
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriaux est augmenté en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois en fonction de la durée de traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue prévient l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.

Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si ces événements persistent après les premiers mois de traitement, débutent un certain temps après le début du traitement, ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo, Women's Health Initiative Study (WHI), et les études épidémiologiques confirment une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 ans d'utilisation (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et retourne à la normale dans les années suivant l'arrêt du traitement (au plus 5 ans).

Les THS, en particulier les traitements estroprogestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté de TEV et la prise d'un THS pourrait augmenter ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).

Généralement, les facteurs de risque reconnus de TEV sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être appliquées pour prévenir une TEV après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée doit suivre une intervention chirurgicale programmée, l'arrêt provisoire du THS, 4 à 6 semaines avant l'intervention, est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de TEV à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après avoir attentivement présenté ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si une anomalie thrombophilique est identifiée, associée à une TEV chez des membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple : déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes évoquant un événement thromboembolique (par exemple : gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre les infarctus du myocarde chez les femmes ayant ou non une maladie coronarienne et prenant une association estroprogestative ou un THS à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne lors de l'utilisation d'une association estroprogestative est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base d'une maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne liés à l'utilisation d'une association estroprogestative est très bas chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée de la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres pathologies :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une anomalie rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement estrogénique substitutif ou pendant le traitement hormonal substitutif car de rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, conduisant à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine) de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.
- Activelle contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple : rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir, le télaprévir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés de manière concomitante avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Les médicaments inhibant l'activité des enzymes hépatiques microsomiales, comme le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des substances actives d'Activelle.

L'administration concomitante de ciclosporine et d'Activelle peut entraîner une augmentation des taux sanguins de ciclosporine, de créatinine et des transaminases, suite à la diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Activelle n'est pas indiqué au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse pendant le traitement par Activelle impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les données cliniques sur un nombre limité de grossesses exposées révèlent des effets indésirables de la noréthistérone sur le fœtus. A des doses supérieures à celles habituellement contenues dans les contraceptifs oraux et les THS, des cas de masculinisation de fœtus femelles ont été observés.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations estroprogestatives.

ALLAITEMENT :

Activelle n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Activelle n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience clinique :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec Activelle étaient des saignements vaginaux et des douleurs/tensions mammaires, rapportés chez environ 10 à 20 % des patientes. Les saignements vaginaux survenaient habituellement dans les premiers mois de traitement. Les douleurs mammaires disparaissaient en général après quelques mois de traitement. Tous les effets indésirables observés lors des essais cliniques randomisés, dont la fréquence était plus élevée chez les patientes traitées par Activelle par rapport au placebo et considérés comme probablement liés au traitement, sont présentés ci-dessous.

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 ; < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 ; < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 ; < 1/1000.

Classe de systèmes d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose génitale ou vaginite, voir aussi « Affections des organes de reproduction et du sein »
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, voir aussi « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention hydrique, voir aussi « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression ou aggravation d'une dépression
Peu fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, migraine ou aggravation d'une migraine
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombophlébite superficielle
Rare	Maladie thromboembolique veineuse profonde, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, gonflement ou gêne abdominale, flatulence ou ballonnement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, hirsutisme, acné, prurit ou urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur dorsale
Peu fréquent	Crampes aux membres inférieurs
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleur ou tension mammaire, hémorragie vaginale
Fréquent	Œdème mammaire ou hypertrophie mammaire, apparition, réapparition ou aggravation de fibromes utérins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Inefficacité du médicament
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Expérience après commercialisation :

En plus des évènements précédemment mentionnés, les effets indésirables présentés ci-dessous ont été rapportés spontanément et sont considérés comme probablement liés à Activelle. La fréquence de ces effets indésirables spontanés est très rare (< 1/10 000 ou fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]). Le recueil des effets indésirables après commercialisation est susceptible d'être sous-évalué particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables bien connus. Les fréquences

présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte :
- Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) : cancer de l'endomètre.
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par exemple : réaction/choc anaphylactique).
- Affections psychiatriques : insomnie, anxiété, augmentation ou diminution de la libido.
- Affections du système nerveux : vertiges, accident vasculaire cérébral.
- Affections oculaires : troubles visuels.
- Affections cardiaques : infarctus du myocarde.
- Affections vasculaires : aggravation de l'hypertension.
- Affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissement.
- Affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, lithiase biliaire, aggravation de lithiase biliaire, récidive d'une lithiase biliaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, rash, œdème angioneurotique.
- Affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvovaginal.
- Investigations : perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :
- Troubles cutanés et sous-cutanés : alopécie, chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque de cancer du sein :
- Un risque multiplié jusqu'à 2 de diagnostiquer un cancer du sein a été rapporté chez les femmes prenant une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (l'étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (l'étude MWS) sont présentés ci-après :

Étude « Million Women Study » - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif**	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Par rapport à l'incidence de base dans les pays développés.
** Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas fixe mais il peut augmenter en fonction de la durée d'utilisation.

Remarque : L'incidence de base de cancer du sein diffère entre les différents pays européens, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change donc proportionnellement.

Études américaines WHI - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)*
*Association d'estrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone***			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Étude WHI chez des femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.
** Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.
Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène, et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer ovarien :
L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse :
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI - Risque supplémentaire de TEV sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
*Estrogènes seuls par voie orale**			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes sans utérus.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'une association estroprogestative après 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :
L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée du traitement, mais le risque de base de survenue d'un accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge. Le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le surdosage peut se manifester par des nausées et des vomissements. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03FA01).
Mécanisme d'action :
- Estradiol : le principe actif, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.
  Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.
- Acétate de noréthistérone : progestatif de synthèse ayant des effets similaires à ceux de la progestérone, hormone sexuelle féminine naturelle. Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Effets pharmacodynamiques :
Lors des essais cliniques avec Activelle, l'adjonction du composant acétate de noréthistérone a accru l'effet de soulagement des symptômes vasomoteurs par rapport à l'utilisation du 17 β-estradiol seul.
Le soulagement des symptômes de la ménopause survient au cours des premières semaines de traitement.
Activelle est un THS combiné continu prescrit dans le but d'éviter les hémorragies de privation régulières normalement associées à un THS cyclique ou séquentiel. Après 9 à 12 mois de traitement, environ 90 % des femmes ont présenté une aménorrhée (pas de saignement ni de spotting). Des saignements et/ou des spottings apparaissent chez 27 % des femmes traitées au cours des trois premiers mois de traitement et 10 % au cours du 10e au 12e mois de traitement.
Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif, principalement chez des femmes en bonne santé, diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
Les effets d'Activelle sur la densité minérale osseuse de femmes ménopausées ont été étudiés sur 2 ans, dans 2 essais cliniques randomisés, en double aveugle, comparatifs versus placebo (n = 327 dans une étude incluant 47 patientes sous Activelle et 48 sous Kliogest [2 mg d'estradiol associés à 1 mg d'acétate de noréthistérone] ; et n = 135 dans une autre étude incluant 46 patientes sous Activelle). L'ensemble des femmes incluses recevaient une substitution calcique à des doses quotidiennes de 500 à 1000 mg. Comparé aux femmes traitées par le placebo, Activelle a diminué de façon significative la perte osseuse au niveau du rachis lombaire, de la hanche, du radius distal et de l'ensemble du squelette. Dans les cas de ménopause récente (1 à 5 ans après les dernières règles), après 2 ans de traitement par Activelle, l'augmentation de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur de base au niveau du rachis lombaire, de la tête fémorale et du trochanter fémoral était respectivement de 4,8 % ± 0,6, 1,6 % ± 0,7 et 4,3 % ± 0,7 (moyenne ± écart moyen). Elle était respectivement de 5,4 % ± 0,7, 2,9 % ± 0,8 et 5,0 % ± 0,9 avec un traitement combiné à forte dose contenant 2 mg d'estradiol et 1 mg d'acétate de noréthistérone (Kliogest). La densité minérale osseuse est restée identique ou a augmenté chez 87 % des femmes sous Activelle et 91 % sous Kliogest après deux ans de traitement. Dans une étude réalisée chez des femmes ménopausées âgées de 58 ans en moyenne, le traitement pendant deux ans par Activelle a induit une augmentation de la densité minérale osseuse de 5,9 % ± 0,9 au niveau du rachis lombaire, de 4,2 % ± 1,0 au niveau de la hanche, de 2,1 % ± 0,6 au niveau du radius distal et de 3,7 % ± 0,6 pour l'ensemble du squelette.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption et distribution du 17 β-estradiol :
Après l'administration orale de 17 β-estradiol sous forme micronisée, l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est rapide. Il subit un important effet de premier passage dans le foie et les autres organes entériques. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration plasmatique d'estradiol d'environ 35 pg/ml (21-52 pg/ml) est atteint en 5-8 heures. La demi-vie du 17 β-estradiol est d'environ 12-14 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1-2 % sont sous forme non liée.
Biotransformation et élimination du 17 β-estradiol :
Le métabolisme du 17 β-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin, mais également dans les organes cibles, et il implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, en particulier l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs sulfates et glycuronides d'estrogènes. Les estrogènes sont excrétés avec la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entérohépatique), et principalement éliminés dans les urines sous forme biologiquement inactive.
Absorption et distribution de l'acétate de noréthistérone :
Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un métabolisme de premier passage dans le foie et les autres organes entériques. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration plasmatique d'environ 3,9 ng/ml (1,4-6,8 ng/ml) est atteint en 0,5-1,5 heure. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 8-11 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %).
Biotransformation et élimination de l'acétate de noréthistérone :
Les principaux métabolites sont les isomères de la 5α-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo ou glycuroconjugués.
Les propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées n'ont pas été étudiées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La toxicité aiguë des estrogènes est faible. En raison d'une différence importante entre espèces animales et entre l'animal et l'homme, les données des études précliniques ne peuvent être entièrement appliquées à l'utilisation des estrogènes chez l'homme.
L'estradiol et le valérate d'estradiol possèdent un effet embryotoxique à des doses relativement faibles sur des modèles animaux expérimentaux ; des malformations du système urogénital et des féminisations de fœtus masculins ont été observées.
La noréthistérone, comme d'autres progestatifs, a entraîné une virilisation de fœtus femelles de rats et de singes. Des effets embryotoxiques ont été observés lors de l'administration de doses élevées de noréthistérone.
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autres que ceux déjà cités dans les autres rubriques du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934879944 (1998, RCP rév 11.03.16).
Prix : 6,68 € (distributeur de 28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

ACTIVIR ®
aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème à 5 % : Tube de 2 g avec pompe doseuse ou tube de 2 g sans pompe doseuse.

COMPOSITION *pour 100 g*
Aciclovir (DCI) .... 5 g
Excipients : propylèneglycol, poloxamère 407, laurylsulfate de sodium, alcool cétostéarylique, vaseline, diméticone 20, paraffine liquide, monostéarate de glycérol, macrogol stéarate 100, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Activir 5 pour cent, crème est indiqué dans le traitement des poussées d'herpès labial localisé (appelé aussi « boutons de fièvre ») chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie cutanée.
Appliquer la crème, 5 fois par jour, sur les lésions herpétiques siégeant exclusivement au niveau des lèvres, chaque application étant espacée d'au moins 3 à 4 heures et sans application nocturne. Il est recommandé d'appliquer la crème en débordant largement autour des lésions.
Le traitement est plus efficace s'il est débuté dès les premiers symptômes annonçant une poussée d'herpès labial.
La durée du traitement ne doit pas dépasser 5 jours, sans avis médical.
Population pédiatrique :
Activir 5 pour cent, crème ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Modalités d'utilisation de la pompe :
Il est recommandé d'effectuer au moins 3 à 4 pressions lentes et complètes, de façon à amorcer parfaitement le dispositif de pompage dès la première utilisation et à assurer ainsi une délivrance optimale du produit.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 6 ans.
- Antécédents d'hypersensibilité à l'aciclovir, au valaciclovir, au propylèneglycol ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La crème aciclovir n'est pas recommandée en application sur les muqueuses telles que celle de la bouche, de l'œil et du vagin, car elle peut être irritante.
Des précautions seront à prendre afin d'éviter l'introduction accidentelle de la crème dans l'œil.
Pour les patients sévèrement immunodéprimés (par exemple patients atteints du sida ou patients ayant eu une greffe de moelle osseuse), une administration de l'aciclovir par voie orale doit être envisagée. Ces patients doivent consulter un médecin concernant le traitement de toute infection.

L'excipient propylèneglycol peut provoquer des irritations de la peau et l'alcool cétostéarylique peut induire des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'analyse d'un millier de grossesses exposées à l'aciclovir n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à l'aciclovir.

En conséquence, l'utilisation d'aciclovir par voie cutanée est possible chez la femme enceinte dans le respect des indications.

ALLAITEMENT :

Si la pathologie maternelle le permet, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100), rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Les données des essais cliniques ont été utilisées pour attribuer les classes de fréquence aux effets indésirables observés pendant les essais cliniques avec Aciclovir 3 % pommade ophtalmique.

En raison de la nature des effets indésirables observés, il n'est pas possible de déterminer quels effets sont liés à l'administration du médicament et lesquels sont liés à la maladie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : sensations de picotements ou de brûlures transitoires, sécheresse cutanée, desquamation de la peau ou prurit.
- Rare : érythème, eczéma de contact après application de la crème.

Les tests de sensibilité ont montré que les réactions étaient plus souvent dues aux composants de la crème qu'à l'aciclovir lui-même.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions d'hypersensibilité immédiate incluant des cas d'œdème de Quincke, et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'effets indésirables attendus si le contenu entier d'un tube de crème (tube de 2 g) est ingéré par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux, code ATC : D06BB03.

Pour être actif, l'aciclovir doit être phosphorylé en aciclovir triphosphate.

Seules les cellules infectées par le virus herpétique peuvent réaliser cette phosphorylation grâce à une enzyme virale.

L'aciclovir triphosphate inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale. La succession de ces deux étapes sélectives permet d'inhiber la multiplication virale sans interférer avec le métabolisme cellulaire normal.

L'aciclovir n'éradique pas les virus latents.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le passage de l'aciclovir dans la circulation générale, après applications répétées, est très faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du tube avec pompe doseuse : 2 ans.

Durée de conservation du tube sans pompe doseuse : 3 ans.

Conserver à une température inférieure à 25 °C. Ne pas réfrigérer.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934051289 (1996, RCP rév 21.08.17) avec pompe doseuse.
3400934573491 (1998, RCP rév 21.08.17) sans pompe doseuse.

Non remb Séc soc.

Titulaire/exploitant :

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

ACTIVOX ® RHUME PÉLARGONIUM, solution buvable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 30 ml, avec compte-gouttes.

COMPOSITION *p 100 ml*

Pélargonium (*Pelargonium sidoides* DC.)
(extrait fluide de racine de) .... 84 ml*
Excipients : glycérol à 85 %, éthanol.
Solvant d'extraction : éthanol à 11 % (m/m).
Excipient à effet notoire : éthanol.
Rapport drogue/extrait : 1-8 : 10.

* 1 ml correspond à 1,03 g de solution.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour traiter les symptômes du rhume.

Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :
36 gouttes 3 fois par jour.
36 gouttes correspondent à environ 1,47 ml de solution, soit 1,24 ml de substance active.

Enfants de 6 à 12 ans :
24 gouttes 3 fois par jour.
24 gouttes correspondent à environ 0,98 ml de solution, soit 0,83 ml de substance active.

Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les gouttes peuvent être prises directement dans une petite cuillère, ou être mélangées dans un peu d'eau.

DURÉE DE TRAITEMENT :

7 jours.

Si les symptômes persistent après plus d'une semaine d'utilisation de ce médicament, un médecin doit être consulté.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladies hépatiques sévères (en l'absence de données adéquates relatives à l'utilisation de ce médicament dans ces affections).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas d'hépato-toxicité et d'hépatites en association avec l'administration du médicament ont été rapportés. Si des signes d'hépato-toxicité apparaissent, l'administration de ce médicament doit être stoppée immédiatement et un médecin doit être consulté.

Ce médicament contient 11,5 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 135 mg par dose de 36 gouttes (adulte), ce qui équivaut à 3,4 ml de bière ou 1,4 ml de vin par dose.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament chez l'enfant de moins de 6 ans n'a pas été établie en raison du manque de données adéquates.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

La sécurité d'emploi de ce médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été établie.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très rare (< 1/10 000) :

- Affections gastro-intestinales : troubles gastro-intestinaux légers (diarrhée, gêne épigastrique, nausées ou vomissements, dysphagie).
- Troubles généraux : légère hémorragie nasale et des gencives. Réactions allergiques.

Fréquence indéterminée :

- Affections hépatobiliaires : des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'étude de génotoxicité conduite *in vitro* avec l'extrait de pélargonium de la spécialité Activox Rhume Pélargonium permet de conclure à l'absence d'effet mutagène sur le test d'Ames.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction et sur la cancérogénicité n'ont pas été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Avant ouverture : 3 ans.
- Après ouverture : 3 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930016138 (2015, RCP rév 07.02.17) 1 flacon.

Non remb Séc soc.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI 1re avenue, 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

ACTONEL ® 75 mg

risédronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rose, ovale, avec « RSN » inscrit sur une face et « 75 mg » sur l'autre) : Boîtes de 2 et de 6, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Acide risédronique (DCI)
sel monosodique .... 75 mg
(soit en acide risédronique : 69,6 mg/cp)

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol, hyprolose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 75 mg par voie orale, deux jours consécutifs par mois. Le premier comprimé doit être pris le même jour chaque mois, suivi par le second comprimé le jour d'après.

- L'alimentation et les médicaments contenant des cations polyvalents (cf Interactions) interfèrent avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patientes doivent prendre Actonel :
  - Avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau plate) de la journée.
  - L'eau plate est la seule boisson qui doit être prise avec Actonel. Il est à noter que certaines eaux minérales peuvent contenir une très forte concentration en calcium et ne doivent donc pas être utilisées (cf Pharmacocinétique).
- Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise d'Actonel, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, à moins qu'il ne reste que 7 jours au plus jusqu'à la prochaine prise mensuelle. Les patientes devront alors prendre Actonel 75 mg, comprimé pelliculé, 2 jours consécutivement par mois, le jour où le comprimé doit normalement être pris.
- Si l'intervalle de la prise suivante est de moins de 7 jours, les patientes doivent attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre Actonel 75 mg, comprimé pelliculé, 2 jours consécutivement par mois aux dates prévues.
- Les patientes ne doivent pas prendre 3 comprimés dans la même semaine.

Le comprimé d'Actonel doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'Actonel doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml).

Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager si l'apport alimentaire est insuffisant.

Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes. Ceci a été démontré également chez les patientes ménopausées très âgées de 75 ans et plus.

Insuffisants rénaux :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

Enfants et adolescents :
La sécurité et l'efficacité d'Actonel n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.

Durée du traitement :
La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Actonel, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les aliments, boissons (autres que l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'Actonel (cf Interactions). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse basse et/ou d'une fracture prévalente. Un âge élevé ou des facteurs de risque clinique de fracture seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.

Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate monosodique) chez les patientes très âgées (> 80 ans), sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :

- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patientes sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par Actonel. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par Actonel.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant entre autres des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates par voie orale.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patientes doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patientes qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patientes nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patiente, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les biphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie, et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des biphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.
Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.
Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Actonel doit être administré avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques.
Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.
Dans les études de phase III comparant la prise de 75 mg de risédronate monosodique 2 jours consécutifs par mois et 5 mg en prise journalière, chez les femmes ménopausées, 54,8 % des patientes ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS. L'incidence des effets secondaires digestifs hauts a été identique chez les patientes utilisant de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.
Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif.
La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple : calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P_{450} et a un faible taux de fixation aux protéines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.
Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Actonel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.
Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.
Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 5020) ou placebo (n = 5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables versus placebo notée entre parenthèses) : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).
Troubles du système nerveux central :
- Fréquents : maux de tête (1,8 % vs 1,4 %).

Troubles oculaires :
- Peu fréquents : iritis*.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquents : constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %).
- Peu fréquents : gastrite (0,9 % vs 0,7 %), œsophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % vs 0,2 %).
- Rares : glossite (< 0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (< 0,1 % vs 0,0 %).

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquents : douleurs musculosquelettiques (2,1 % vs 1,9 %).

Explorations :
- Rares : anomalie des tests hépatiques*.

* Incidences non significatives dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 2 ans, comparant le risédronate monosodique 5 mg par jour (n = 613) et le risédronate monosodique 75 mg 2 jours consécutifs par mois (n = 616) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, les profils globaux de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables additionnels suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés à une fréquence d'au moins 1 % (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 75 mg par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg) : gastrite érosive (1,5 % vs 0,8 %), vomissements (1,3 % vs 1,1 %), arthralgie (1,5 % vs 1,0 %), douleurs osseuses (1,1 % vs 0,5 %) et douleurs aux extrémités (1,1 % vs 0,5 %).
Examens biologiques :
- Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique de la calcémie et de la phosphatémie a été observée chez certains patients.

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été rapportées après la mise sur le marché (fréquence inconnue) :
Troubles oculaires :
- Iritis, uvéite.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Ostéonécrose de la mâchoire.
- Très rares : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angioœdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.
- Alopécie.

Troubles du système immunitaire :
- Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires :
- Graves troubles hépatiques. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient traités avec d'autres produits connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage en risédronate monosodique n'est disponible.
A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certaines patientes, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.
Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates (code ATC : M05BA07).
Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste.
Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.
Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité antirésorptive et anti-ostéoclastique, et a augmenté, de façon dose-dépendante, la masse osseuse et la force biomécanique du squelette. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée en mesurant les marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques.
Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois. Dans une étude à 2 ans, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (NTX urinaires et phosphatases alcalines osseuses) ont été similaires avec le risédronate monosodique à 75 mg pris 2 jours consécutifs par mois et le risédronate monosodique 5 mg quotidien, à 24 mois.
Traitement de l'ostéoporose postménopausique :
Des facteurs de risque fréquemment associés à l'ostéoporose postménopausique incluent : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, existence de fractures antérieures, ménopause précoce, antécédent de tabagisme, consommation d'alcool et antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque.
Basée sur les résultats de la variation moyenne de la DMO lombaire, l'équivalence du risédronate monosodique 75 mg (n = 524) à prendre 2 jours consécutifs par mois et du risédronate monosodique 5 mg par jour (n = 527) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 2 ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.
Les deux groupes de traitement ont montré une augmentation statistiquement significative de la DMO lombaire versus inclusion, à 6, 12, 24 mois de traitement et au endpoint.
Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture.
Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).
Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « date de survenue du premier événement ».
- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion.
  Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans, a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins soit 1 soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique 11,3 % et 18,1 %, et sous placebo 16,3 % et 29,0 %, respectivement).
  L'efficacité du traitement a été observée tôt, dès la fin de la première année. Des effets bénéfiques ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.
- Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score < - 3 DS (norme fabricant) au col fémoral soit un T-score < - 2,5 DS (NHANES III-National Health and Nutrition Examination Survey) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque de fracture de hanche d'origine non osseuse ou d'une DMO basse au col fémoral.
  L'efficacité du risédronate par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate 2,5 mg et 5 mg) sont combinées.
  Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse a posteriori de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :
  - Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au col fémoral ⩽ - 2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate 2,5 mg et 5 mg combinés : 3,8 % ; dans le groupe placebo : 7,4 %).
  - Les données suggèrent que cette protection peut être moindre chez les personnes très âgées (⩾ 80 ans). Cela peut être dû, avec l'âge, à l'importance croissante des facteurs de risque de fractures de hanche d'origine non osseuse.
  - Dans ces essais, les données issues des critères secondaires ont indiqué une diminution du risque de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, sans fracture vertébrale et chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, avec ou sans fracture vertébrale.

Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse (DMO) par rapport à la population placebo, au rachis lombaire, au col du fémur, au trochanter et au poignet et a maintenu la densité osseuse au radius distal.
Après 3 ans de traitement (administration quotidienne de risédronate monosodique 5 mg), une année de suivi sans traitement a montré une réversibilité rapide de l'effet suppresseur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.
Des prélèvements de biopsies osseuses réalisées chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement avec du risédronate monosodique 5 mg pendant 2 à 3 ans ont montré une réduction modérée attendue du remodelage osseux. L'os formé pendant le traitement par risédronate monosodique était de structure lamellaire et de minéralisation osseuse normales. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques, semblent indiquer qu'il n'y a pas d'effet délétère sur la qualité osseuse.
Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les sujets sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption après une prise orale est relativement rapide (tmax ~ 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg ; études avec des prises multiples : de 2,5 à 5 mg/jour et jusqu'à 75 mg 2 jours consécutifs par mois). La biodisponibilité moyenne orale du comprimé est de 0,63 % mais elle diminue en cas de prise alimentaire concomitante. En comparaison avec un jeûne de 4 heures après la prise de risédronate monosodique, la biodisponibilité diminue respectivement de 50 et 30 % lorsque le petit déjeuner est pris 30 minutes ou 1 heure après la prise du comprimé de risédronate monosodique.
Il a été montré qu'avaler le comprimé de risédronate 75 mg avec de l'eau riche en calcaire diminuait de 60 % la biodisponibilité par rapport à de l'eau douce.
La biodisponibilité était similaire chez les hommes et chez les femmes.
Distribution :
Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.
Métabolisme :
Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.
Élimination :
Environ 50 % de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.
La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.
Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.
Populations particulières :
- Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
- Utilisateurs d'acide acétylsalicylique ou d'AINS : chez les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (3 jours ou plus par semaine), l'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux hauts chez les patientes traitées par risédronate monosodique a été similaire au groupe contrôle.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.
Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates.
Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie. Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.
Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'être humain, sur la base des études conventionnelles de génotoxicité et de carcinogenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938456899 (2008, RCP rév 05.07.16) 2 cp.
3400938457032 (2008, RCP rév 05.07.16) 6 cp.

Prix : 20,47 € (boîte de 2 comprimés).
57,79 € (boîte de 6 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
- chez les patientes ayant eu une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < − 3) ou ayant un T-score ⩽ − 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m^2, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ».

Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

ACTONEL ® 35 mg, comprimé pelliculé

risédronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 35 mg (ovale ; inscrit « RSN » sur 1 face, « 35 mg » sur l'autre ; orange) : Boîtes de 4 et de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acide risédronique (DCI)
sel monosodique .... 35 mg
(soit en acide risédronique : 32,5 mg/cp)

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone A, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol, hyprolose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (126 mg/cp).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.
- Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée pour réduire le risque de fractures de hanche (cf Pharmacodynamie).
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 35 mg, une fois par semaine, par voie orale. Le comprimé doit être pris le même jour de la semaine, chaque semaine.

L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre Actonel avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau plate) de la journée.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise d'Actonel 35 mg, ils doivent la prendre le jour où ils s'en aperçoivent. Ensuite, ils doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour.

Le comprimé d'Actonel doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Le comprimé d'Actonel doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (⩾ 120 ml) faiblement minéralisée en calcium et en magnésium, pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac.

Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant.

Sujets âgés :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes. Ceci a été démontré également chez les patientes ménopausées très âgées, de 75 ans et plus.

Insuffisants rénaux :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

La sécurité et l'efficacité d'Actonel n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.

Durée du traitement :

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Actonel, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les aliments, boissons (autres que de l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'Actonel (cf Interactions). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse (DMO) basse et/ou d'une fracture prévalente.

Un âge élevé ou des facteurs de risque cliniques de fractures seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.

Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate monosodique), chez les patients très âgés (> 80 ans), sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :
- chez les patients qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patients qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate monosodique est prescrit à des patients avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patients sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter s'ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées, doit être donnée aux patients.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par Actonel. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par Actonel.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates *per os*.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les biphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des biphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.

Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Actonel doit être administré avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant une intolérance héréditaire au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques.

Respectivement 33 % et 45 % des patientes, ayant participé aux études de phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique en prise quotidienne, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.

Dans les études de phase III du risédronate monosodique en prise hebdomadaire chez les femmes ménopausées, respectivement 57 % et 40 % des patientes ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS. Parmi les utilisatrices régulières d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (⩾ 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux hauts a été identique chez les patientes traitées par le risédronate monosodique et les sujets contrôle.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif (pour les femmes uniquement).

La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple : calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.

Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Actonel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.

Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 5020) ou placebo (n = 5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables *versus* placebo notée entre parenthèses) : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000).

Troubles du système nerveux central :
- Fréquents : maux de tête (1,8 % *vs* 1,4 %).

Troubles oculaires :
- Peu fréquents : iritis*.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquents : constipation (5,0 % *vs* 4,8 %), dyspepsie (4,5 % *vs* 4,1 %), nausées (4,3 % *vs* 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % *vs* 3,3 %), diarrhées (3,0 % *vs* 2,7 %).
- Peu fréquents : gastrite (0,9 % *vs* 0,7 %), œsophagite (0,9 % *vs* 0,9 %), dysphagie (0,4 % *vs* 0,2 %), duodénite (0,2 % *vs* 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % *vs* 0,2 %).
- Rares : glossite (< 0,1 % *vs* 0,1 %), sténose œsophagienne (< 0,1 % *vs* 0,0 %).

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquents : douleurs musculosquelettiques (2,1 % *vs* 1,9 %).

Explorations :
- Rares : anomalie des tests hépatiques*.

* Incidences non significatives dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée d'un an comparant le risédronate monosodique 5 mg en prise quotidienne (n = 480) et le risédronate monosodique 35 mg en prise hebdomadaire (n = 485) chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, les profils globaux de tolérance et de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 35 mg par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg) : troubles gastro-intestinaux (1,6 % *vs* 1,0 %) et douleurs (1,2 % *vs* 0,8 %).

Dans une étude clinique d'une durée de 2 ans, chez des hommes ostéoporotiques, la tolérance et la sécurité d'emploi globales ont été similaires entre les groupes traitement et placebo. Les effets indésirables correspondent à ceux précédemment décrits chez les femmes ménopausées.

Examens biologiques :
- Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence inconnue) :

Troubles oculaires :
- Iritis, uvéite.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Ostéonécrose de la mâchoire.
- Très rares : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angioœdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.
- Alopécie.

Troubles du système immunitaire :
- Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires :
- Graves troubles hépatiques. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient traités avec d'autres produits connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage au risédronate monosodique n'est disponible.

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates (code ATC : M05BA07).

Le risédronate monosodique est un pyridinyl-bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste.

Le remodelage osseux est réduit, alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-ostéoclastique, anti-résorptive, augmentant la masse osseuse et la force biomécanique de façon dose-dépendante.

L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par mesure des marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques.

Dans les études chez des femmes ménopausées, les

diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois. Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été similaires avec Actonel 35 mg et Actonel 5 mg/jour à 12 mois.

Dans une étude chez des hommes ostéoporotiques, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées au plus tôt après 3 mois de traitement, et se sont maintenues jusqu'au 24e mois.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :

Les facteurs de risque fréquemment associés au développement de l'ostéoporose postménopausique sont essentiellement : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, ménopause précoce, tabagisme, antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque. Basée sur les résultats de la variation moyenne de la DMO au niveau lombaire, l'équivalence d'Actonel 35 mg (n = 485) et d'Actonel 5 mg/jour (n = 480) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture.

Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).

Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « date de survenue du premier événement ».

Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion.

Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins, soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique : 11,3 % et 18,1 %, sous placebo : 16,3 % et 29 %, respectivement).

L'efficacité du traitement a été observée dès la première année. Des effets bénéfiques significatifs ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.

Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score < – 3 DS (norme fabricant) au niveau du col fémoral soit T-score < – 2,5 DS (NHANES III - National Health and Nutrition Examination Survey) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche ou d'une DMO basse au col fémoral.

L'efficacité du risédronate monosodique par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg) sont combinées. Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse a posteriori de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :

- Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au niveau du col fémoral ⩽ – 2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %).
- Les données suggèrent que cette protection est moindre chez les personnes très âgées (⩾ 80 ans). Cela peut être dû, avec l'âge, à l'importance croissante des facteurs de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche. Dans ces essais, les données issues des critères secondaires ont indiqué une diminution du risque de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, sans fracture vertébrale et chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, avec ou sans fracture vertébrale.
- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse par rapport à la population placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, du trochanter et du poignet, et a maintenu la densité osseuse au niveau du radius distal.
- Après 3 ans de traitement (administration quotidienne de risédronate monosodique 5 mg), une année de suivi sans traitement a montré une réversibilité rapide de l'effet suppresseur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.
- Des prélèvements de biopsies osseuses réalisés chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement avec du risédronate monosodique 5 mg pendant 2 à 3 ans ont montré une réduction modérée attendue du remodelage osseux. L'os formé pendant le traitement par risédronate monosodique était de structure lamellaire et de minéralisation osseuse normales. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques, semblent indiquer qu'il n'y a pas d'effet délétère sur la qualité osseuse.
- Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les sujets sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

Traitement de l'ostéoporose masculine :

Le risédronate monosodique 35 mg une prise par semaine a démontré son efficacité chez des hommes présentant une ostéoporose (entre 36 et 84 ans) au cours d'une étude clinique en double aveugle, *versus* placebo, regroupant 284 patients sur 2 ans (risédronate monosodique 35 mg, n = 191). Tous les patients ont reçu une supplémentation en calcium et vitamine D.

L'augmentation de la DMO a été observée dès le 6e mois après l'initiation du traitement par risédronate monosodique. Le risédronate monosodique 35 mg une prise par semaine a permis une augmentation moyenne de la DMO au niveau de la colonne vertébrale, du col du fémur, du trochanter et de la hanche, en comparaison au placebo après 2 ans de traitement. L'efficacité antifracturaire n'a pas été démontrée dans cette étude.

L'effet sur l'os (augmentation de la DMO et diminution des marqueurs du remodelage osseux) du risédronate monosodique est identique chez les hommes et les femmes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption après une prise orale est relativement rapide (Tmax ≃ 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg ; études avec des prises multiples : de 2,5 à 5 mg/jour et jusqu'à 50 mg, une fois par semaine). La biodisponibilité moyenne du comprimé est de 0,63 % mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité est identique chez les hommes et les femmes.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.

Métabolisme : Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.

Élimination :

Environ 50 % d'une dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.

La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles. Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières :

- Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
- Utilisateurs d'acide acétylsalicylique ou d'AINS : parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (⩾ 3 jours par semaine), l'incidence des effets indésirables de type gastro-intestinal supérieur est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets contrôle.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques, dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates.

Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie.

Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.

Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les résultats des études de génotoxicité et de carcinogenèse ne font pas craindre de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936157712 (2003, RCP rév 21.10.16) 4 cp.
3400936666856 (2003, RCP rév 21.10.16) 12 cp.

Prix : 16,87 € (4 comprimés).
49,75 € (12 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications :

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
  - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
  - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < – 3) ou ayant un T-score ⩽ – 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

ACTONEL® 35 mg, comprimé gastro-résistant

risédronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastro-résistant (jaune, ovale, avec « EC 35 » inscrit sur une face, d'une épaisseur de 13,05 mm et d'une longueur de 5,94 mm) *:* Boîtes de 4 et de 12, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Acide risédronique (DCI) sel monosodique	35 mg

(soit en acide risédronique : 32,5 mg/cp)

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline silicifiée (incluant de la cellulose microcristalline et de la silice colloïdale anhydre), édétate disodique, carboxyméthylamidon sodique (type A), acide stéarique, stéarate de magnésium. *Enrobage gastro-résistant :* copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1 : 1) (dispersion de) à 30 pour cent, citrate de triéthyle, talc, oxyde de fer jaune (E172), siméticone, polysorbate 80.

DC INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fractures (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé d'Actonel 35 mg, une fois par semaine, par voie orale. Le comprimé doit être pris le même jour de la semaine, chaque semaine.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels du risédronate, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Populations particulières :

Sujets âgés

Parmi les patientes ayant reçu des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg au cours des études sur l'ostéoporose post-ménopausique, 59 % étaient âgées de 65 ans ou plus et 13 % étaient âgées de 75 ans ou plus. Aucune différence générale n'a été observée quant à la sécurité et l'efficacité entre ces patientes et les sujets plus jeunes.

Insuffisants rénaux

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique

L'utilisation du risédronate monosodique n'est pas recommandée chez l'enfant avant l'âge de 18 ans en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité (voir également la rubrique cf Pharmacodynamie).

Mode d'administration :

Actonel 35 mg, comprimé gastro-résistant doit être pris le matin, par voie orale, immédiatement après le petit-déjeuner. Une administration à jeun peut conduire à un risque accru de douleur abdominale haute (voir les rubriques cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Le comprimé doit être avalé entier, sans être sucé ni croqué. Pour faciliter le transit du comprimé jusqu'à l'estomac, celui-ci doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (⩾ 120 ml).

Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant.

Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise, elles doivent la reprendre le jour où elles s'en aperçoivent. Ensuite, elles doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps que les comprimés de risédronate (cf Interactions). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une Densité Minérale Osseuse (DMO) basse et /ou d'une fracture prévalente.

Un âge élevé ou des facteurs de risque cliniques de fractures seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.

Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates, dont le risédronate, chez les patientes très âgées (> 80 ans), sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par risédronate. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par risédronate.

Effets indésirables affectant les voies digestives hautes :

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :

- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs (dont un œsophage de Barrett connu).

Le prescripteur doit insister auprès des patientes sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter s' ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates *per os*.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patientes doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patientes qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patientes nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état

clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patiente, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patientes recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur, du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

DC INTERACTIONS

Les médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates. Leur prise doit s'effectuer à un moment différent de la journée de celui de la prise des comprimés de risédronate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

L'administration simultanée de comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg et de l'inhibiteur de la pompe à protons ésoméprazole a augmenté la biodisponibilité du risédronate. La concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) étaient respectivement augmentées de 60 % et 22 %. Cependant, les répercussions cliniques objectivées par les modifications de densité minérale osseuse n'étaient pas statistiquement significatives.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu.

Allaitement :

Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.

Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

Fertilité :

Il n'y a pas de données disponibles quant aux effets du risédronate sur la fertilité humaine. Des études chez l'animal ont montré des effets toxiques lors d'expositions considérablement supérieures à celles chez l'être humain (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le risédronate monosodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les comprimés de risédronate sont des troubles gastro-intestinaux comprenant douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, nausées, constipation ; des douleurs musculo-squelettiques et des céphalées.

Tableau listant les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques :

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients. Dans ces essais cliniques, la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10000 ; < 1/1000), très rare (< 1/10000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hyperparathyroïdie secondaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercalcémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Etourdissement, paresthésie, hypoesthésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Iritis*, hyperémie oculaire, conjonctivite, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales incluant des douleurs abdominales hautes et basses, constipation, dyspepsie, nausées, diarrhées, vomissements
Peu fréquent	Gastrite, gastrite à Helicobacter, œsophagite, dysphagie, duodénite, ulcère œsophagien, gêne abdominale, distension abdominale, œsophagite érosive, gastrite érosive, hématochézie, hyperchlorhydrie, éructations, flatulences, gastrite atrophique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, hémorroïdes, hernie hiatale, méléna, sensibilité abdominale, stomatite aphteuse, colite, sècheresse buccale, incontinence fécale, hypertrophie de la muqueuse gastrique, inflammation gastro-intestinale, douleur gastro-intestinale, hypoesthésie buccale, gonflement des lèvres, odynophagie, gonflement de la langue
Rare	Sténose de l'œsophage, glossite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie des tests hépatiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Erythème, purpura de Schönlein-Henoch, urticaire, dermatite allergique, prurit, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs musculo-squelettiques
Peu fréquent	Arthralgie, dorsalgie, spasme musculaire, myalgie, douleurs des extrémités, douleurs osseuses, fatigue musculaire, faiblesse musculaire, douleurs cervicales, douleurs de la mâchoire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Néphrolithiase
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, frissons, syndrome grippal, gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine, œdème facial, œdème, œdème périphérique, douleurs, fièvre
Investigations	
Peu fréquent	Baisse de la calcémie et de la phosphatémie, rythme cardiaque irrégulier, anomalie des tests urinaires, hausse des transaminases, hausse des phosphatases alcalines plasmatiques, hausse des taux plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne, sang occulte dans les selles, baisse de la numération plaquettaire

*Incidence non significative dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les évènements indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Description d'évènements indésirables spécifiques :

Affections gastro-intestinales :

Dans une étude de phase III, comparant des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg et des comprimés de risédronate monosodique 5 mg à libération immédiate en prise quotidienne, le nombre de patients ayant rapporté des évènements indésirables sous traitement affectant les voies digestives hautes était plus élevé parmi les utilisateurs d'aspirine/anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que parmi les non utilisateurs.

Le nombre de patients ayant rapporté de tels évènements était de :

- 22,0 % chez les utilisateurs d'aspirine/AINS contre 15,7 % chez les non utilisateurs dans le groupe des patients traités par 35 mg immédiatement après le petit déjeuner ;
- 29,8 % chez les utilisateurs d'aspirine/AINS contre 15,3 % chez les non utilisateurs dans le groupe des patients traités par 35 mg, 30 minutes avant le petit déjeuner ;
- 22,4 % chez les utilisateurs d'aspirine/AINS contre 13,4 % chez les non utilisateurs dans le groupe des patients traités par 5 mg (comprimés à libération immédiate) avant le petit déjeuner.

Une incidence plus élevée de douleurs abdominales hautes a été observée lorsque les comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg étaient pris à jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner.

La fréquence des évènements indésirables sous traitement affectant les voies digestives basses était de 22,1 % dans le groupe des patients traités par 35 mg immédiatement après le petit déjeuner. Elle était de 20,1 % dans le groupe des patients traités par 35 mg, 30 minutes avant le petit déjeuner et de 15,6 % dans le groupe des patients traités par 5 mg (comprimés à libération immédiate).

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Rare : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets de classe des bisphosphonates)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Affections oculaires : uvéite

Affections musculo-squelettiques et systémiques : ostéonécrose de la mâchoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hypersensibilité et réactions cutanées, comprenant angio-œdème, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de vascularite leucocytoclasique ; alopécie.

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique

Affections hépatobiliaires : troubles hépatiques graves. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient également traités par des médicaments réputés responsables de troubles hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement du surdosage au risédronate monosodique n'est disponible.

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certaines patientes, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des anti-acides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés.

Les effets de cette administration en cas de surdosage d'Actonel 35 mg, comprimé gastro-résistant, n'ont pas été évalués. La formulation gastro-résistante d'Actonel 35 mg est moins sensible aux effets de liaison avec les cations bivalents. Les protocoles standard de traitement de l'hypocalcémie parmi lesquels l'injection intraveineuse de calcium, devraient rétablir les taux de calcium ionisé et faire disparaître les signes et symptômes de l'hypocalcémie.

En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le médicament non absorbé, sous réserve d'intervenir dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des désordres osseux, médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation, biphosphonates, code ATC : M05BA07.

Mécanisme d'action :

Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-ostéoclastique, anti-résorptive, augmentant la masse osseuse et la force biomécanique de façon dose-dépendante. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par mesure des marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques. Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées après 3 mois de traitement et lors des mesures ultérieures.

Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux étaient similaires avec les comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg (prise hebdomadaire) et ceux de risédronate 5 mg (prise quotidienne) à chaque évaluation.

Efficacité et sécurité cliniques :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :

Basée sur les résultats de la variation moyenne de la DMO au niveau lombaire, l'équivalence des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg (n = 307 après le petit-déjeuner et n = 308 avant le petit-déjeuner) et des comprimés de risédronate 5 mg/jour (n = 307) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de deux ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

L'équivalence thérapeutique des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg, administrés avant ou après le petit-déjeuner, et de la formulation à libération immédiate de risédronate 5 mg en prise quotidienne a été établie au cours d'une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de 2 ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. Le critère primaire d'efficacité, défini comme la variation en pourcentage de la DMO au niveau lombaire (DMOL) depuis l'inclusion, a été atteint à la 52e semaine. Les critères secondaires d'efficacité incluant la variation en pourcentage de la DMO au niveau lombaire depuis l'inclusion à la 104e semaine ; les fractures non-vertébrales à la 104e semaine qui se sont avérées conformes aux résultats du critère primaire ; et les modifications des marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Le Tableau 2 présente l'analyse d'efficacité primaire après 1 an (population d'analyse primaire) ainsi que les résultats après 2 ans (population d'analyse à la 104e semaine).

Tableau 2 : DMOL – Variation en pourcentage depuis l'inclusion après 1 an et 2 ans [a]

	Risédronate 5 mg Libération immédiate 1 x /jour N = 307	Risédronate 35 mg gastro-résistant 1 x /semaine Après petit-déjeuner N = 307	Risédronate 35 mg gastro-résistant 1 x /semaine Avant petit-déjeuner N = 308
Efficacité primaire (DOR), après 1 an [c]			
n	270	261	271
DMOL moyenne (IC à 95 %)	3,1 * (2,7 ; 3,5)	3,3 * (2,9 ; 3,7)	3,4 * (3,0, 3,8)
Différence moyenne de DMOL [b] (IC à 95 %)		-0,2 (-0,8 ; 0,3)	-0,3 (-0,9 ; 0,3)
Evaluation après 2 ans [d]			
n	274	265	273
DMOL moyenne (IC à 95 %)	4,1 (3,7 ; 4,6)	5,2 (4,7 ; 5,7)	5,1 (4,6 ; 5,6)
Différence moyenne de DMOL [b] (IC à 95 %)		-1,1 (-1,8 ; -0,4)	-0,9 (-1,6 ; -0,2)

N = nombre de patients en intention de traiter dans le groupe de traitement spécifié ; n = nombre de patients avec valeurs à l'inclusion et à la visite.

* Indique une différence statistiquement significative par rapport à l'inclusion déterminée à partir de l'IC à 95 % non ajusté pour comparaisons multiples.

[a] après 1 an et 2 ans DOR (Dernière Observation Rapportée)

[b] Différence moyenne de DMOL : 5 mg en prise quotidienne moins 35 mg en prise hebdomadaire

[c] Basée sur la population d'efficacité primaire (tous les patients ITT avec des données de DMOL analysables aussi bien à l'inclusion qu'à la 52e semaine DOR)

[d] Basée sur la **population d'analyse à la 104e semaine** (tous les patients ITT avec des données de DMOL analysables aussi bien à l'inclusion qu'à la 104e semaine DOR)

Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture. Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).

Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « délai de survenue du premier événement ».

- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion. Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins, soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique : 11,3 % et 18,1 %, sous placebo : 16,3 % et 29,0 %, respectivement).
- Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score <-3 DS (norme fabricant) au niveau du col fémoral soit un T-score <-2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche ou d'une DMO basse au col fémoral. L'efficacité du risédronate monosodique par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg) sont combinées. Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse *a posteriori* de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :

Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au niveau du col fémoral ⩽-2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate monosodique 2,5 et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du risédronate monosodique ont été évaluées au cours d'une étude de 3 ans (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, en groupes parallèles pendant 1 an suive d'une phase en ouvert pendant 2 ans) chez des enfants âgés de 4 ans à moins de 16 ans présentant une ostéogenèse imparfaite d'intensité légère à modérée. Dans cette étude, les patients pesant de 10 à 30 kg, ont reçu 2,5 mg/jour de risédronate alors que les patients de plus de 30 kg ont reçu 5 mg/jour.

A la fin de cette phase randomisée, en double aveugle et contre placebo d'un an, une augmentation statistiquement significative de la DMOL a été montrée dans le groupe risédronate versus placebo ; cependant, une augmentation du nombre de patients présentant au moins 1 nouvelle fracture vertébrale morphométrique (identifiée à la radio) a été mise en évidence dans le groupe risédronate, comparé au groupe placebo. Pendant la phase d'un an en double aveugle, le pourcentage de patients présentant une fracture clinique était de 30,9 % dans le groupe risédronate et de 49,0 % dans le groupe placebo. Pendant la phase en ouvert, au cours de laquelle tous les patients recevaient du risédronate (du 12 au 36e mois), des fractures cliniques ont été rapportées pour 65,3 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et 52,9 % des patients initialement randomisés dans le groupe risédronate.

Dans l'ensemble, ces résultats n'étayent pas l'utilisation du risédronate monosodique chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite d'intensité légère à modérée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La concentration maximale est atteinte après un temps (Tmax) d'environ 3 heures lorsque les comprimés gastro-résistants de risédronate sont administrés le matin, 4 heures avant un repas. La biodisponibilité relative des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg, administrés après un petit-déjeuner riche en graisses, est 2 à 4 fois supérieure à celle des comprimés de la formulation correspondante à libération immédiate administrés 30 minutes avant un petit-déjeuner riche en graisses.

Effet des aliments :

La présence d'aliments n'affecte pas de manière sensible la biodisponibilité des comprimés gastro-résistants.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.

Biotransformation :

Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.

Elimination :

Environ la moitié de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines après 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse. La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles. Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/AINS :

Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (⩾3 jours par semaine), l'incidence des effets indésirables de type gastro-intestinal supérieur est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets témoins (cf Interactions).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité en administration répétée :

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépato-toxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles chez l'homme. Une irritation dose-dépendante des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates. Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à plus long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie.

Les résultats d'une étude de toxicité en administration répétée, d'une durée de 13 semaines, ayant comparé les formulations gastro-résistante et conventionnelle du risédronate, ont mis en évidence des profils de toxicité similaires pour les deux formulations.

Toxicité des fonctions de reproduction :

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles n'a montré aucun effet indésirable à des doses orales atteignant 16 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à des expositions systémiques (ASC sérique 0-24 h) environ 30 fois supérieures à celles observées chez l'homme recevant des doses de 30 mg/jour. Aux doses plus élevées, une toxicité systémique, une atrophie testiculaire et une baisse de la fertilité ont été observées chez les rats mâles. Cependant, il est improbable que ces effets aient une signification en clinique.

Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne de fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées. Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures.

Les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse ne font pas craindre de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930084151 (2017, RCP rév 05.09.17) 4 cp.
3400930084168 (2017, RCP rév 05.09.17) 12 cp.

Non remboursable et non agréé collect à la date du 31.10.2017 (demandes à l'étude).

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

ACTONEL ® 30 mg
risédronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 30 mg (blanc, ovale, avec « RSN » inscrit sur une face et « 30 mg » sur l'autre) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées de 14.

COMPOSITION

	p cp
Acide risédronique (DCI) sel monosodique	30 mg

(soit en acide risédronique : 27,80 mg/cp)

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol, hyprolose, silice colloïdale anhydre.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient du lactose.

DC INDICATIONS

Traitement de la maladie osseuse de Paget.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 1 comprimé à 30 mg par jour par voie orale pendant 2 mois. Si, après l'arrêt du traitement, un deuxième traitement s'avère nécessaire (au moins deux mois après l'arrêt du traitement initial), il sera alors prescrit à la même dose et pour la même durée que le traitement initial.

L'absorption du risédronate monosodique est affectée par la nourriture ; aussi, afin d'assurer une absorption adéquate, les patients doivent prendre Actonel :

- Avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau plate) de la journée.

Si la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, Actonel peut être pris entre les repas ou le soir, à la même heure chaque jour, en respectant strictement les instructions suivantes, afin d'assurer la prise d'Actonel lorsque l'estomac est vide :

- Entre les repas : Actonel doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boisson (autre que de l'eau plate) ou médicament.
- Dans la soirée : Actonel doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée. Actonel doit être pris au moins 30 minutes avant d'aller au lit.
- Si une prise est oubliée, Actonel peut être pris avant le petit déjeuner, entre les repas ou dans la soirée, selon les instructions détaillées ci-dessus.

Le comprimé d'Actonel doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'Actonel doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (⩾ 120 ml).

Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager par le médecin si l'apport alimentaire est insuffisant, spécialement dans la maladie de Paget où le turnover osseux est significativement élevé.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes.

Insuffisants rénaux :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

Enfants :

La sécurité et l'efficacité d'Actonel n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les aliments, boissons (autres que l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'Actonel (cf Interactions). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :

- chez les patients qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patients qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate monosodique est prescrit à des patients avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patients sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter s'ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patients.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par Actonel. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple : dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par Actonel.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant, entre autres, des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates par voie orale.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les biphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie, et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des biphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.

Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Actonel doit être administré avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques.

La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple : calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P_{450} et a un faible taux de fixation aux protéines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.

Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Actonel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.

Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées jusqu'à 36 mois par du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 5020) ou placebo (n = 5048), et considérés comme possiblement ou

probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables *versus* placebo notée entre parenthèses) : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000).

Troubles du système nerveux central :
- Fréquents : maux de tête (1,8 % vs 1,4 %).

Troubles oculaires :
- Peu fréquents : iritis*.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquents : constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %).
- Peu fréquents : gastrite (0,9 % vs 0,7 %), œsophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % vs 0,2 %).
- Rares : glossite (< 0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (< 0,1 % vs 0,0 %).

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquents : douleurs musculosquelettiques (2,1 % vs 1,9 %).

Explorations :
- Rares : anomalie des tests hépatiques*.

* Incidence non significative dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans les études cliniques de phase III sur la maladie de Paget, comparant le risédronate monosodique *versus* l'étidronate (61 patients dans chaque groupe), les événements indésirables suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au médicament par les investigateurs, ont été rapportés (incidence plus élevée dans le groupe risédronate monosodique que dans le groupe étidronate) : arthralgie (9,8 % vs 8,2 %) ; amblyopie, apnée, bronchite, colite, lésion de la cornée, crampes des jambes, vertiges, yeux secs, syndrome grippal, hypocalcémie, myasthénie, néoplasme, nycturie, œdème périphérique, douleurs osseuses, douleurs thoraciques, rash, sinusite, acouphène, et perte de poids (1,6 % vs 0,0 % pour tous ces événements).

Examens biologiques :
- Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence inconnue) :

Troubles oculaires :
- Iritis, uvéite.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Ostéonécrose de la mâchoire.
- Très rares : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angiœdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.
- Alopécie.

Troubles du système immunitaire :
- Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires :
- Graves troubles hépatiques. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient traités avec d'autres produits connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement du surdosage au risédronate monosodique n'est disponible.

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates (code ATC : M05BA07).

Le risédronate monosodique est un pyridinyl-bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Maladie osseuse de Paget :
Lors du développement clinique, Actonel a été étudié chez des patients souffrant de la maladie de Paget.

Après traitement par Actonel à la dose de 30 mg/jour pendant 2 mois, les effets suivants ont été observés :
- Les phosphatases alcalines sériques se sont normalisées chez 77 % des patients contre 11 % dans le groupe contrôle (étidronate 400 mg/jour pendant 6 mois). Une diminution significative des taux urinaires d'hydroxyproline/créatinine et de désoxypyridinoline/créatinine a été observée.
- Après 6 mois de traitement, il a été observé radiographiquement une diminution de l'étendue des lésions ostéolytiques à la fois au niveau axial et périphérique du squelette. Aucune nouvelle fracture n'a été observée.

La réponse observée a été comparable chez tous les patients atteints de maladie de Paget, qu'ils aient ou non reçu d'autres traitements préalables et quelle que soit la sévérité de la maladie.

Après un traitement unique de 2 mois d'Actonel, 53 % des patients présentaient une « rémission » biochimique à 18 mois.

Dans un essai comparant, chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, la posologie matinale et la posologie à d'autres moments de la journée, les gains densitométriques lombaires ont été statistiquement plus élevés dans le cas de la posologie matinale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption après une prise orale est relativement rapide (tmax ~ 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg). La biodisponibilité moyenne orale du comprimé est de 0,63 %, mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité était similaire chez les hommes et chez les femmes.

Distribution :
Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.

Métabolisme :
Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.

Élimination :
Environ 50 % de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.

La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.

Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières :
Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates.

Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie.

Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.

Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures.

Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'être humain, sur la base des études conventionnelles de génotoxicité et de carcinogenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935436696 (2000, RCP rév 21.10.16).
Prix : 195,88 € (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

ACTONEL ® 5 mg

risédronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (ovale ; inscrit « RSN » sur une face, « 5 mg » sur l'autre ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées de 14.

COMPOSITION

	p cp
Acide risédronique (DCI) sel monosodique	5 mg

(soit en acide risédronique : 4,64 mg/cp)

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), hypromellose, macrogol, hyprolose, silice colloïdale anhydre.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.
- Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée pour réduire le risque de fractures de hanche.
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose (cf Pharmacodynamie).
- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie systémique au long cours (plus de 3 mois) à des doses ⩾ 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 5 mg par jour, par voie orale. L'absorption du risédronate monosodique est affectée par la nourriture ; aussi, afin d'assurer une absorption adéquate, les patientes doivent prendre Actonel :
- avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau plate) de la journée.

Si la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, Actonel peut être pris entre les repas ou le soir, à la même heure chaque jour, en respectant strictement les instructions suivantes, afin d'assurer la prise d'Actonel lorsque l'estomac est vide :
- entre les repas : Actonel doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boisson (autre que de l'eau plate) ou médicament ;
- dans la soirée : Actonel doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée. Actonel doit être pris au moins 30 minutes avant d'aller au lit ;
- si une prise est oubliée, Actonel peut être pris avant le petit déjeuner, entre les repas ou dans la soirée, selon les instructions détaillées ci-dessus.

Le comprimé d'Actonel doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'Actonel doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (⩾ 120 ml).

Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager si l'apport alimentaire est insuffisant.

Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes.

Insuffisants rénaux :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

Enfants :
La sécurité et l'efficacité d'Actonel n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.

Durée du traitement :
La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Actonel, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les aliments, boissons (autres que l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'Actonel (cf Interactions). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse basse (DMO hanche ou vertèbre ⩽ − 2,5 DS [déviation standard]) et/ou d'une fracture prévalente.

Un âge élevé ou des facteurs de risque cliniques de fractures seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.

Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate monosodique) chez les patientes très âgées (> 80 ans) sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :
- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate monosodique est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patientes sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées, doit être donnée aux patientes.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par Actonel. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple : dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par Actonel.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant, entre autres, des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates par voie orale.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patientes doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patientes qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patientes nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patiente, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les biphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des biphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.

Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Actonel doit être administré avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

Ce médicament contient du lactose. Les patientes ayant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques.

Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique en prise quotidienne, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif.

La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple : calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.

Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Actonel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.

Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées jusqu'à 36 mois par du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 5020) ou placebo (n = 5048), et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables *versus* placebo notée entre parenthèses) : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000).

Troubles du système nerveux central :
- Fréquents : maux de tête (1,8 % *vs* 1,4 %).

Troubles oculaires :
- Peu fréquents : iritis*.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquents : constipation (5,0 % *vs* 4,8 %), dyspepsie (4,5 % *vs* 4,1 %), nausées (4,3 % *vs* 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % *vs* 3,3 %), diarrhées (3,0 % *vs* 2,7 %).
- Peu fréquents : gastrite (0,9 % *vs* 0,7 %), œsophagite (0,9 % *vs* 0,9 %), dysphagie (0,4 % *vs* 0,2 %), duodénite (0,2 % *vs* 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % *vs* 0,2 %).
- Rares : glossite (< 0,1 % *vs* 0,1 %), sténose œsophagienne (< 0,1 % *vs* 0,0 %).

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquents : douleurs musculosquelettiques (2,1 % *vs* 1,9 %).

Explorations :
- Rares : anomalie des tests hépatiques*.

* Incidence non significative dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Examens biologiques :
- Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence inconnue) :

Troubles oculaires :
- Iritis, uvéite.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Ostéonécrose de la mâchoire.
- Très rares : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.
- Alopécie.

Troubles du système immunitaire :
- Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires :
- Graves troubles hépatiques. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient traités avec d'autres produits connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement du surdosage au risédronate monosodique n'est disponible.

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certaines patientes, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates (code ATC : M05BA07).

Le risédronate monosodique est un pyridinyl-bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité antirésorptive et antiostéoclastique, et a augmenté, de façon dose-dépendante, la masse osseuse et la force biomécanique du squelette. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée en mesurant les marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques. Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :

Des facteurs de risque fréquemment associés à l'ostéoporose postménopausique incluent : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, existence de fractures antérieures, ménopause précoce, antécédent de tabagisme, consommation d'alcool et antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque.

Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture.

Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).

Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « date de survenue du premier événement ».

- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion.
  Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins, soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique 11,3 % et 18,1 %, sous placebo 16,3 % et 29,0 %, respectivement).
  L'efficacité du traitement a été observée tôt dès la fin de la première année. Des effets bénéfiques ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.
- Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion.
  Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score < − 3 DS (norme fabricant) au col fémoral soit T-score < − 2,5 DS (NHANES III - National Health and Nutrition Examination Survey) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque de fracture de hanche, d'origine non osseuse, ou d'une DMO basse au col fémoral.
  L'efficacité du risédronate monosodique par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg) sont combinées.

Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse a posteriori de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :
- Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au col fémoral ⩽ − 2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %).
- Les données suggèrent que cette protection peut être moindre chez les personnes très âgées (⩾ 80 ans). Cela peut être dû, avec l'âge, à l'importance croissante des facteurs de risque de fracture de hanche, d'origine non osseuse.

Dans ces essais, les données issues des critères secondaires ont indiqué une diminution du risque de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, sans fracture vertébrale et chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, avec ou sans fracture vertébrale.

Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse (DMO) par rapport à la population placebo, au rachis lombaire, au col du fémur, au trochanter et au poignet et a maintenu la densité osseuse au radius distal.

Après 3 ans de traitement (administration quotidienne de risédronate monosodique 5 mg), une année de suivi sans traitement a montré une réversibilité rapide de l'effet suppresseur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.

Chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes, le risédronate monosodique 5 mg par jour a augmenté la densité minérale osseuse au col fémoral et au niveau du radius distal, comparé aux œstrogènes seuls.

Des prélèvements de biopsies osseuses réalisés chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement avec du risédronate monosodique 5 mg pendant 2 à 3 ans ont montré une réduction modérée attendue du remodelage osseux. L'os formé pendant le traitement par risédronate monosodique était de structure lamellaire et de minéralisation osseuse normales. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques, semblent indiquer qu'il n'a pas d'effet délétère sur la qualité osseuse.

Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les sujets sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

Dans un essai comparant la prise avant le petit déjeuner et la prise à tout moment de la journée chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, les gains de DMO au niveau du rachis lombaire étaient statistiquement plus élevés pour la prise avant le petit déjeuner.

Chez les femmes ménopausées ostéopéniques, le risédronate monosodique a augmenté de façon significative la DMO au niveau lombaire à 12 et 24 mois comparé au placebo.

Ostéoporose induite par les corticoïdes :

Le programme clinique a inclus soit des patients sous corticothérapie (⩾ 7,5 mg/jour de prednisone ou équivalent) depuis moins de 3 mois, soit des patients sous corticothérapie depuis plus de 6 mois. Les résultats de ces études démontrent que :
- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant un an préserve ou augmente la densité minérale osseuse par rapport à la population contrôle au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et du trochanter.
- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement a réduit l'incidence des fractures vertébrales (étudiées en tant que critère de tolérance) par rapport à la population sous placebo, dans le cadre de résultats poolés, à un an.
- L'examen histologique fait à partir de biopsies osseuses, provenant de patients prenant quotidiennement Actonel 5 mg et des corticostéroïdes, n'a pas montré de signe de perturbation du processus de minéralisation osseuse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption après une prise orale est relativement rapide (Tmax ~ 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg). La biodisponibilité moyenne orale du comprimé est de 0,63 %, mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité était similaire chez les hommes et chez les femmes.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.

Métabolisme :

Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.

Élimination :

Environ 50 % de la dose ingérée est éliminé dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.

La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.

Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières :
- Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
- Utilisateurs d'acide acétylsalicylique ou d'AINS : chez les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (3 jours ou plus par semaine), l'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux hauts chez les patientes traitées par risédronate monosodique a été similaire au groupe contrôle.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates.

Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie.

Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.

Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures.

Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'être humain, sur la base des études conventionnelles de génotoxicité et de carcinogenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935436238 (2000, RCP rév 05.07.16).

Prix : 16,89 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < − 3) ou ayant un T-score ⩽ − 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m^2, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Maintien ou augmentation de la densité osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.
Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

ACTONELCOMBI ®

risédronate monosodique, calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (ovale, avec « RSN » inscrit sur une face et « 35 mg » sur l'autre ; légèrement orangé) *et granulés effervescents* (blancs) : Unités hebdomadaires (contenant 1 comprimé sous plaquette thermoformée + 6 sachets de granulés effervescents), packs de 4 et de 12.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Acide risédronique (DCI)
sel monosodique .... 35 mg
(soit en acide risédronique : 32,5 mg/cp)
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone A, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol, hyprolose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Granulés effervescents : *p sachet*
Calcium (DCI) .... 1000 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 2500 mg/sachet)
Colécalciférol (DCI)
ou vitamine D_3 .... 880 UI (22 µg)
Excipients : acide citrique anhydre, acide malique, gluconolactone, maltodextrine, cyclamate de sodium, saccharine sodique, sorbitol (E 420), mannitol (E 421), dextrine, gomme arabique, huile essentielle de citron et arôme citron, amidon de riz, carbonate de potassium, α-tocophérol, huile de soja hydrogénée, gélatine, saccharose, amidon de maïs.
Teneur en potassium : 163 mg/sachet.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.
- Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche (cf Pharmacodynamie).

Actonelcombi est uniquement destiné aux patientes pour lesquelles la quantité de calcium et de vitamine D_3 apportée est adaptée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'unité de conditionnement hebdomadaire est constituée de 1 comprimé pelliculé de risédronate monosodique 35 mg et de 6 sachets de granulés effervescents de calcium/vitamine D_3 dans une même boîte.
Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé de risédronate monosodique 35 mg le premier jour suivi d'un sachet de calcium/vitamine D_3 par jour les 6 jours suivants. Cette séquence hebdomadaire est ensuite répétée chaque semaine, en commençant par un comprimé de risédronate monosodique 35 mg.

Risédronate monosodique 35 mg (comprimé légèrement orangé) :
Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg doit être pris par voie orale, le même jour chaque semaine. L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patientes doivent prendre le comprimé d'Actonelcombi avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau plate) de la journée.
Le comprimé doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.
Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (⩾ 120 ml) pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac. Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Calcium/vitamine D_3 (sachet) :
Le sachet de calcium/vitamine D_3 doit être pris chaque jour pendant 6 jours en commençant le lendemain de la prise du comprimé de risédronate monosodique 35 mg. Le contenu de chaque sachet doit être versé dans un verre d'eau, agité et bu immédiatement une fois l'effervescence terminée.
Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise de risédronate monosodique 35 mg, elles doivent la prendre le lendemain matin en respectant la posologie. Dans ce cas particulier, les patientes doivent donc prendre leur sachet de calcium vitamine D_3 le lendemain.
Les patientes doivent être informées qu'elles ne doivent jamais prendre le comprimé et le sachet le même jour. Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise de calcium/vitamine D_3, elles doivent continuer de prendre un sachet chaque jour à partir du jour où elles se sont aperçues de leur oubli.
Les patientes doivent être informées qu'elles ne doivent pas prendre deux sachets le même jour. Tout sachet de calcium/vitamine D_3 non utilisé à la fin du cycle hebdomadaire ne doit pas être utilisé.

Sujets âgés :
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes. Ceci a également été démontré chez les patientes ménopausées très âgées de 75 ans et plus.

Insuffisants rénaux :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'administration de risédronate et de calcium/vitamine D_3 est contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

Enfants :
La sécurité et l'efficacité d'Actonelcombi n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.

Durée du traitement :
La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Actonelcombi, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (en particulier à l'huile de soja).
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypercalcémie.
- Hypercalciurie.
- Maladies et/ou conditions (telles que l'immobilisation prolongée) associées à une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.
- Néphrolithiase.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypervitaminose D.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risédronate monosodique :
Les aliments, les boissons (autres que de l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) interfèrent avec l'absorption du risédronate monosodique et ne doivent pas être pris en même temps (cf Interactions). Les comprimés de risédronate monosodique (comprimé légèrement orangé) doivent être pris au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, avant d'autres médicaments ou boissons (cf Posologie/Mode d'administration).
L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique est liée à la présence d'une densité minérale osseuse (DMO) basse (T-score au niveau de la hanche ou du rachis lombaire < 2,5 déviations standards (DS) et/ou d'une fracture prévalente.
Un âge avancé ou des facteurs de risque cliniques de fractures seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.
Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate monosodique) chez les patientes très âgées (> 80 ans), sont limitées (cf Pharmacodynamie).
Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :
- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate monosodique est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patientes sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.
Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par Actonelcombi. Les autres troubles du métabolisme osseux (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) et minéral doivent être traités avant l'initiation du traitement par Actonelcombi.
Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates per os.
Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes présentant des facteurs de risques associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).
Au cours du traitement, ces patientes doivent éviter, si possible, toute intervention dentaire invasive. Chez les patientes qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patientes nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patiente, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les biphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des biphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.
Chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée, ou des antécédents d'hypercalciurie d'origine absorptive ou rénale, de néphrocalcinose, de lithiase rénale, ou une hypophosphatémie, une analyse régulière des taux sériques et urinaires de calcium et de phosphates doivent être réalisées.
Ce médicament contient du lactose. Les patientes ayant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.
Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.
Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Actonelcombi doit être administré avec précaution chez les patients ayant eu ou récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

Carbonate de calcium/vitamine D_3 :
La vitamine D_3 doit être utilisée avec précaution chez les patientes présentant une insuffisance rénale, sous surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcifications des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, la vitamine D sous forme de colécalciférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D doivent être utilisées (cf Contre-indications).
En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie, la calciurie et la fonction rénale par le dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est particulièrement importante chez les patientes âgées en cas de traitement concomitant par digitaliques ou diurétiques (cf Interactions) et chez les patientes à risque élevé de lithiase. Si la calciurie excède 7,5 mmol/24 heures (300 mg/24 heures), la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.
En cas d'hypercalcémie ou d'altération de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement par calcium/vitamine D_3 interrompu.
Il faut tenir compte de la dose de vitamine D_3 dans le sachet lors de toute autre prescription de médicaments contenant de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D se fera sous stricte surveillance médicale. Dans de tels cas, il est nécessaire de surveiller régulièrement la calcémie et la calciurie.
Les sachets de calcium vitamine D_3 doivent être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patientes, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
Les sachets de calcium vitamine D_3 doivent être utilisés avec précaution chez les patientes immobilisées, atteintes d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.
Le traitement par calcium vitamine D_3 doit être interrompu en cas d'immobilisation prolongée et ne doit être repris que lorsque la patiente redevient mobile.
Ce médicament contient du sorbitol et du saccharose. Les patientes ayant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient 163 mg de potassium par sachet. A prendre en compte chez les patientes présentant une insuffisance rénale ou chez les patientes contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risédronate monosodique :
Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée lors des essais cliniques.
Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique en prise quotidienne, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.
Dans les études de phase III du risédronate monosodique en prise hebdomadaire chez les femmes ménopausées, respectivement 57 % et 40 % des patientes ont utilisé de l'aspirine ou des AINS. Parmi les utilisatrices régulières d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (⩾ 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires digestifs hauts a été identique chez les patientes traitées par le risédronate monosodique et les sujets contrôle.
Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif.
La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P_{450} et a un faible taux de fixation aux protéines.

Calcium/vitamine D_3 :
Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. Du fait du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance régulière de la calcémie doit être instaurée lors du traitement concomitant par des diurétiques thiazidiques.
Les corticoïdes par voie systémique réduisent l'absorption de calcium. Lors du traitement concomitant par corticoïdes, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de calcium.
Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption de tétracyclines administrées de façon concomitante. Pour cette raison, les tétracyclines doivent être administrées au moins deux heures avant ou quatre à six heures après la prise orale de carbonate de calcium/vitamine D_3.
L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques ou autres glucosides cardiotoniques (risque de troubles du rythme) durant le traitement par calcium associé à de la vitamine D_3. Une surveillance de l'ECG et de la calcémie doit être mise en place chez ces patientes.
Si du fluorure de sodium est utilisé de façon concomitante, il doit être administré au moins 3 heures avant la prise de carbonate de calcium/vitamine D_3, en raison d'une réduction possible de l'absorption gastro-intestinale.
L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calcium. La patiente ne doit pas prendre de calcium dans les deux heures suivant la prise d'aliments à fortes teneurs en acide oxalique et acide phytique.
Le traitement simultané par résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou par des laxatifs comme la paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications).

Risédronate monosodique :
Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Des études chez l'animal ont montré qu'une faible proportion de risédronate monosodique passe dans le lait. Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitant.

Carbonate de calcium/vitamine D_3 :
Pendant la grossesse, la dose journalière ne doit pas excéder 1500 mg de calcium et 600 UI de colécalciférol (15 µg de vitamine D_3).
Il n'y a pas de données sur la tératogénicité de la vitamine D à dose thérapeutique dans l'espèce humaine.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction reproductrice à dose élevée de vitamine D.
Chez les femmes enceintes, le surdosage en calcium et en vitamine D doit être évité car l'hypercalcémie permanente peut affecter le développement du fœtus. Le calcium et la vitamine D_3 passent dans le lait maternel. Le carbonate de calcium 2500 mg/vitamine D_3 880 UI granulés effervescents en sachet-dose ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Actonelcombi n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risédronate monosodique :
Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.
Dans ces essais cliniques, la majorité des effets indésirables a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.
Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 5020) ou placebo (n = 5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables versus placebo notée entre parenthèses) : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).
Troubles du système nerveux central :
- Fréquents : maux de tête (1,8 % vs 1,4 %).

Troubles oculaires :
- Peu fréquents : iritis*.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquents : constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %).
- Peu fréquents : gastrite (0,9 % vs 0,7 %), œsophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % vs 0,2 %).
- Rares : glossite (< 0,1 % vs 0,1 %), sténose de l'œsophage (< 0,1 % vs 0,0 %).

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquents : douleurs musculosquelettiques (2,1 % vs 1,9 %).

Explorations :
- Rares : anomalie des tests hépatiques*.

* Incidences non significatives dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, sur un an, comparant le risédronate monosodique 5 mg en prise quotidienne (n = 480) et le risédronate monosodique 35 mg en prise hebdomadaire (n = 485) chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, les profils globaux de tolérance et de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 35 mg comparé au groupe risédronate monosodique 5 mg) : troubles gastro-intestinaux (1,6 % vs 1,0 %) et douleurs (1,2 % vs 0,8 %).
Examens biologiques :
- Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique de la calcémie et de la phosphatémie a été observée chez certains patients.

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation (fréquence inconnue) :
Troubles oculaires :
- Iritis, uvéite.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Ostéonécrose de la mâchoire.
- Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Hypersensibilité et réactions cutanées, comprenant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.
- Alopécie.

Troubles du système immunitaire :
- Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires :
- Troubles hépatiques graves. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient également traités avec d'autres médicaments connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).
Carbonate de calcium/vitamine D₃ :
Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence, selon la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.

Troubles gastro-intestinaux :
- Rares : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales et diarrhées.

Affections cutanées et sous-cutanées :
- Rares : prurit, rash et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Risédronate monosodique :
Aucune information spécifique sur le traitement du surdosage en risédronate monosodique n'est actuellement disponible.
En cas de surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée.
Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.
Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé pour éliminer le risédronate monosodique non absorbé.
Carbonate de calcium/vitamine D₃ :
Un surdosage peut mener à une hypervitaminose, une hypercalciurie et une hypercalcémie. Les symptômes d'hypercalcémie peuvent inclure une anorexie, une sensation de soif, des nausées, des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, de la fatigue, des troubles psychiques, une polydipsie, une polyurie, des douleurs osseuses, une néphrocalcinose, des calculs rénaux et dans les cas sévères, des arythmies cardiaques. L'extrême hypercalcémie peut mener au coma et à la mort.
Un taux élevé persistant de calcium peut mener à des lésions rénales irréversibles et à des calcifications des tissus mous.
Traitement de l'hypercalcémie :
Le traitement par le calcium doit être interrompu. Les traitements par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A, vitamine D_3 et glucosides cardiotoniques doivent aussi être arrêtés. Un lavage d'estomac doit être pratiqué chez les patientes inconscientes. Une réhydratation et, selon la sévérité, un traitement isolé ou combiné par diurétique de l'anse, bisphosphonate, calcitonine et corticostéroïde peut être instauré.
Les électrolytes sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas sévères, l'ECG et la pression veineuse centrale doivent être contrôlés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates, combinaisons (code ATC : M05BB04).
Risédronate monosodique :
Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe à l'hydroxyapatite de l'os et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste.
Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.
Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité antiostéoclastique, antirésorptive, augmentant la masse osseuse et la résistance biomécanique de façon dose-dépendante.
L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par la mesure des marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques.
Dans les études chez des femmes ménopausées, la baisse des marqueurs biochimiques du remodelage osseux a été observée après 1 mois de traitement et a atteint un nadir en 3 à 6 mois. Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été comparables avec le risédronate monosodique 35 mg et le risédronate monosodique 5 mg/jour à 12 mois.
Traitement de l'ostéoporose postménopausique :
Les facteurs de risque fréquemment associés à la survenue d'une ostéoporose postménopausique sont essentiellement : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, ménopause précoce, tabagisme, antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque.
Basée sur les résultats de la variation moyenne de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau lombaire, l'équivalence du risédronate monosodique 35 mg (n = 485) et du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 480) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée d'un an chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.
Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture.
Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).
Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de fractures de hanche ont été estimés par une analyse de type « délai de survenue du premier événement ».
Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion.
Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins, soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique de 11,3 % et 18,1 %, 16,3 % et 29,0 % sous placebo respectivement).
L'efficacité du traitement a été observée dès la fin de la première année de traitement. Des effets bénéfiques significatifs ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.
Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score < 3 DS (norme fabricant) au col fémoral ou un T-score < 2,5 DS (NHANES III) et au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche ou d'une DMO basse au col fémoral.
L'efficacité du risédronate monosodique par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg) sont combinées.
Les résultats suivants sont basés sur une analyse a posteriori de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :
- Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au col fémoral ⩽ 2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate monosodique 2,5 mg et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %).
- Les données suggèrent que cette protection est moindre chez les personnes très âgées (⩾ 80 ans). Cela peut être dû, avec l'âge, à l'importance croissante des facteurs de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche.
  Dans ces essais, les données issues des critères secondaires, indiquent une diminution du risque de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, sans fracture vertébrale et chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, avec ou sans fracture vertébrale.
- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse par rapport au placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, du trochanter et du poignet et maintient la densité osseuse au niveau du radius distal.
- Après 3 ans de traitement (administration quotidienne de risédronate monosodique 5 mg), une année de suivi sans traitement a montré une réversibilité rapide de l'effet suppresseur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.
- Des biopsies osseuses réalisées chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement par du risédronate monosodique 5 mg pendant 2 à 3 ans ont montré une réduction modérée attendue du remodelage osseux. L'os formé pendant le traitement par risédronate monosodique était de structure lamellaire et de minéralisation osseuse normale. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques, semblent indiquer l'absence d'effet délétère sur la qualité osseuse.
- Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les patients sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

Carbonate de calcium/vitamine D₃ :
En cas de carence en calcium, la supplémentation calcique orale favorise la reminéralisation du squelette. La vitamine D_3 augmente l'absorption intestinale du calcium.
L'administration de calcium et de vitamine D_3 corrige l'hyperparathyroïdie secondaire au déficit en calcium, provoquant une augmentation de la résorption osseuse.
Une étude clinique réalisée chez des patients institutionnalisés, déficients en vitamine D, a montré que la prise quotidienne des granulés effervescents de calcium 1000 mg/880 UI de colécalciférol durant 6 mois a normalisé le taux du métabolite 25 hydroxylé de vitamine D_3 et réduit l'hyperparathyroïdie secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Risédronate monosodique :
Absorption : L'absorption après une prise orale est relativement rapide (Tmax ≃ 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg ; études avec des prises multiples : de 2,5 à 5 mg/jour et jusqu'à 50 mg, une fois par semaine). La biodisponibilité orale moyenne du comprimé est de 0,63 % mais elle diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité est identique chez les hommes et les femmes.
Distribution : Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'homme. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 24 %.
Métabolisme : Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.
Élimination :
Environ 50 % d'une dose orale de risédronate monosodique est éliminée dans les urines en 24 heures et 85 % d'une dose intraveineuse est retrouvée dans les urines 28 jours après. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.
La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.
Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en fonction du temps en trois phases, avec une demi-vie finale de 480 heures.
Populations particulières :
- Sujets âgés : Un ajustement posologique n'est pas nécessaire.
- Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/AINS : Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (⩾ 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux hauts est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets contrôle.

Carbonate de calcium :
Absorption : Durant la dissolution, le sel de calcium contenu dans les granulés effervescents se transforme en citrate de calcium. Le citrate de calcium est bien absorbé, environ 30 % à 40 % de la dose ingérée.
Distribution et métabolisme : 99 % du calcium corporel est concentré dans la structure dure des os et des dents. Le 1 % restant est présent dans les fluides intra et extracellulaires. Environ 50 % du calcium total du sang est physiologiquement actif sous forme ionisée, environ 10 % du calcium sont complexés au citrate, phosphate et autres anions, les 40 % restants étant fixés aux protéines, principalement l'albumine.
Élimination : Le calcium est éliminé dans les fèces, l'urine et les sécrétions sudorales. L'excrétion rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium.
Vitamine D₃ :
Absorption : La vitamine D est facilement absorbée par l'intestin grêle.
Distribution et métabolisme : Le colécalciférol et ses métabolites circulent dans le sang, liés à une protéine spécifique. Le colécalciférol est transformé dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxycolécalciférol qui est ensuite métabolisé dans les reins en 1,25-dihydroxycolécalciférol. Le 1,25-dihydroxycolécalciférol est le métabolite responsable de l'augmentation de l'absorption du calcium. La vitamine D, qui n'est pas métabolisée, est stockée dans les tissus adipeux et musculaires.
Élimination : La vitamine D est excrétée dans les fèces et l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Risédronate monosodique :
Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, principalement une augmentation des enzymes hépatiques avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.
Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et chez le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures dose-dépendante a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec d'autres bisphosphonates.
Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie. Dans les études de toxicité sur la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne de fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité accrue ont également été observées chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas.
Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les études de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Carbonate de calcium/vitamine D₃ :

A des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine, une tératogénicité a été observée dans les études chez l'animal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Aucune donnée pertinente supplémentaire n'est disponible pour évaluer la sécurité en sus de ce qui est mentionné dans les autres parties du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé pelliculé : 5 ans.
- Granulés effervescents : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938130577 (2007, RCP rév 05.07.16) 4 unités hebdomadaires.
3400938284553 (2007, RCP rév 05.07.16) 12 unités hebdomadaires.

Prix : 23,74 € (4 unités hebdomadaires).
69,97 € (12 unités hebdomadaires).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D₃ à la posologie de 1000 mg/880 UI :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < – 3) ou ayant un T-score ⩽ – 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (nº Vert) : 08 00 51 34 11

ACTRAPID ®

Voir :

INSULINES NOVO NORDISK BIOGÉNÉTIQUES HUMAINES

ACTRON ®

acide acétylsalicylique, paracétamol, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Boîtes de 20 et de 30, sous film thermosoudé.

COMPOSITION	*p cp*
Acide acétylsalicylique	267 mg
Paracétamol (DCI)	133 mg
Caféine anhydre	40 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium.

Teneur en sodium : 472 mg/cp efferv.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

POSOLOGIE :

Adulte :

A titre indicatif : 1 comprimé à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures ; en cas de douleur plus intense, 2 comprimés par prise.

Ne pas dépasser la dose de 7 comprimés par jour.

La posologie quotidienne maximale en aspirine et en paracétamol est de 3 g.

Sujet âgé :

A titre indicatif : 1 comprimé à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures ; en cas de douleur plus intense, 2 comprimés par prise.

Ne pas dépasser la dose de 5 comprimés par jour.

La posologie quotidienne maximale en aspirine et en paracétamol est de 2 g.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un verre d'eau sucrée ou non, de lait ou de jus de fruit.

Les prises systématiques permettent d'éviter les pics de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures en raison de la présence de paracétamol.

Il est recommandé d'éviter la prise de ce médicament en fin de journée en raison de la présence de caféine.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

Liées à l'aspirine :

- Hypersensibilité avérée aux salicylés et aux substances d'activité proche : notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg par semaine, et anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (⩾ 3 g/j chez l'adulte) : cf Interactions.
- Femme enceinte (à partir du 6ᵉ mois) lorsque ce médicament est administré à doses antalgiques, antipyrétiques (⩾ 500 mg/prise et par jour) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées au paracétamol :

- Allergie au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire.

Liées à la caféine :

- Enfant de moins de 15 ans.

RELATIVES :

- Autres AINS lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (⩾ 3 g/j chez l'adulte), anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à faibles doses (< 3 g/j chez l'adulte), héparines par voie parentérale, ticlopidine, uricosuriques, énoxacine : cf Interactions.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des syndromes de Reye ayant été observés chez des enfants atteints de virose (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'aspirine, il est prudent d'éviter l'administration d'aspirine dans ces situations.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à la présence d'aspirine :

L'aspirine est déconseillée en cas de goutte.

L'aspirine doit être utilisée avec précaution en cas :

- d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive,
- d'insuffisance rénale,
- d'asthme : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'aspirine : dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué,
- de métrorragies ou de ménorragies,
- d'utilisation d'un stérilet (cf Interactions).

Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).

Liées à la présence de paracétamol :

L'excrétion du paracétamol et de ses métabolites s'effectue essentiellement dans les urines. En cas d'insuffisance rénale sévère, les prises doivent être espacées d'au moins 8 heures.

Interactions avec les examens paracliniques : la prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

Liées à la présence de caféine :

Ce médicament peut entraîner une insomnie, il ne doit pas être pris en fin de journée.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la caféine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 472 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'aspirine :

Contre-indiquées :

- Anticoagulants oraux avec les salicylés à fortes doses soit ⩾ 3 g/j chez l'adulte : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale ainsi que déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques).
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).

Déconseillées :

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale).
  Salicylés à faibles doses : nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Autres AINS (y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- Héparines par voie parentérale : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés). Utiliser d'autres substances que les salicylés pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment).
- Ticlopidine : augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique (compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux). Utiliser un autre analgésique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antidiabétiques (insulines, chlorpropamide) : majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Corticoïdes (gluco-) par voie générale : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après leur arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes). Adaptation des doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pour les salicylés à fortes doses : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Interféron alfa : risque d'inhibition de l'action de l'interféron. Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
  Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.

A prendre en compte :

- Dispositif intra-utérin : risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

Liées à la caféine :

Déconseillées :

- Énoxacine : augmentation importante des taux de caféine dans l'organisme pouvant entraîner excitation et hallucinations (diminution du catabolisme hépatique de la caféine).

A prendre en compte :

- Ciprofloxacine, norfloxacine : augmentation importante des taux de caféine dans l'organisme (diminution du catabolisme hépatique de la caféine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence d'aspirine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'aspirine.

Aspect malformatif (1ᵉʳ trimestre) :

- Aspirine en traitement ponctuel : les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'aspirine, prise au cours du premier trimestre.
- Aspirine en traitement chronique : il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'aspirine lorsqu'elle est administrée en traitement chronique au-delà de 150 mg/j pendant le premier trimestre de la grossesse.

Aspect fœtotoxique (2ᵉ et 3ᵉ trimestres) :

- Pendant les 4ᵉ et 5ᵉ mois : l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées en traitement bref n'a révélé aucun effet fœtotoxique particulier. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
- A partir du 6ᵉ mois de la grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques (⩾ 500 mg/prise et par jour), comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :
  - le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire, et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
  - la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses.

En conséquence :

- Pendant les cinq premiers mois : l'aspirine en traitement ponctuel peut être prescrite si besoin. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'aspirine en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.
- A partir du 6ᵉ mois : en dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est contre-indiqué à partir du 6ᵉ mois.

ALLAITEMENT :

L'aspirine passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'aspirine :

- Effets sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Effets gastro-intestinaux : ulcères gastriques, hémorragies digestives patentes (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est plus élevée.
- Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Réaction d'hypersensibilité : accidents de sensibilisation (œdème de Quincke, urticaire, asthme, accidents anaphylactiques).
- Autres : douleurs abdominales.

Liés au paracétamol :

- Quelques rares cas d'accidents allergiques se manifestent par de simples rashs cutanés avec érythème ou urticaire et nécessitent l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés.

Liés à la caféine :

- Possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication liée à l'aspirine et au paracétamol est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Liés à l'aspirine :

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Liés au paracétamol :

- Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
- Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
- Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Avant de commencer le traitement :
  - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol,
  - contrôle de l'équilibre acide-base.
- Le traitement d'un surdosage en aspirine comprend classiquement une diurèse alcaline forcée ; une hémodialyse ou une dialyse péritonéale sont possibles si nécessaire.
- Le traitement du surdosage en paracétamol comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la 10ᵉ heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique et antipyrétique (N : système nerveux central).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Acide acétylsalicylique : Il est hydrolysé dans le plasma en métabolite actif, l'acide salicylique. Celui-ci est en

grande partie lié aux protéines du plasma. Sa concentration sanguine maximale est atteinte en 2 ou 4 heures. L'élimination urinaire augmente le pH urinaire. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.

Paracétamol :

Son absorption par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Celui-ci est distribué rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Il est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Son élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée,
- insuffisant hépatique : d'après des données récentes, le métabolisme du paracétamol ne semble pas être modifié.

Caféine : La caféine est rapidement et complètement absorbée. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte entre quelques minutes et 1 heure après l'ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931183402 (1966/97, RCP rév 24.02.16) 20 cp.
3400932213801 (1966/97, RCP rév 24.02.16) 30 cp.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ACUILIX ®

quinapril, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 20 mg/12,5 mg : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Quinapril .... 20 mg
(sous forme de chlorhydrate : 21,7 mg/cp)
Hydrochlorothiazide .... 12,5 mg

Excipients : lactose, carbonate de magnésium lourd, polyvidone K25, stéarate de magnésium, crospovidone, mélange filmogène rose*, cire de candellila.

Excipient à effet notoire : lactose.

* *Composition du mélange filmogène rose :* oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chaque comprimé contient 20 mg de quinapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Fonction rénale normale : La posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne.

Insuffisance rénale :

- Clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min :
  La posologie initiale habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne.
  La baisse physiologique de la fonction rénale due à l'âge doit être prise en compte pour la détermination de la dose initiale.
  Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min : contre-indication.

DC CONTRE-INDICATIONS

Quinapril/Hydrochlorothiazide ne doit jamais être utilisé :

- au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement),
- en cas d'hypersensibilité au quinapril ou à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- en cas d'antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- en association avec sacubitril/valsartan à cause d'une augmentation du risque d'angio-œdème,
- chez les patients souffrant d'angio-œdème neurotique idiopathique ou héréditaire,
- chez les patients souffrant d'anurie ou d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min),
- chez les patients atteints d'obstruction dynamique à l'éjection ventriculaire gauche,
- en cas d'encéphalopathie hépatique,
- l'association d'Acuilix à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'association quinapril/hydrochlorothiazide doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de sténose aortique.

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

L'association de ce médicament avec les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le sultopride, l'estramustine, le lithium et l'aliskiren (sauf chez le patient diabétique ou l'insuffisant rénal) est déconseillée (cf Interactions).

<u>Liées au quinapril :</u>

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées, chez les patients ayant une hypertension non compliquée, mais plus fréquemment chez des patients insuffisants rénaux en particulier s'il ont également une pathologie associée à l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur ou d'autres agents qui peuvent être associés à une neutropénie/agranulocytose. Les médecins devront préciser aux patients l'importance de rapporter immédiatement tout signe d'infection (mal de gorge, fièvre...) qui pourrait être le signe de neutropénie (cf Interactions).

Une agranulocytose a rarement été rapportée pendant le traitement par le quinapril. Comme pour les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, un suivi des globules blancs doit être envisagé chez les patients atteints de collagénose vasculaire et/ou d'une maladie rénale.

Angio-œdème (œdème de Quincke) :

Un angio-œdème a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte surviennent, le traitement doit être arrêté immédiatement, le patient doit être traité de façon appropriée et surveillé jusqu'à la disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (cf Contre-indications).

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement.

Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Angio-œdème intestinal :

Un angio-œdème intestinal a été signalé chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Ces cas n'étaient pas toujours précédés d'un angio-œdème de la face et les taux d'estérase C-1 étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par scanner ou échographie abdominale, ou suite à une chirurgie et les symptômes étaient réversibles à l'arrêt du traitement par IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients traités sous IEC présentant des douleurs abdominales.

Hémodialyse et aphérèse des LDL :

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile « AN69 ») chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Il est recommandé d'éviter cette association, soit en ayant recours à un autre médicament antihypertenseur, soit en utilisant d'autres membranes pour la dialyse. Des réactions similaires ont été observées pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basses densité avec du dextrane-sulfate. Cette méthode ne devrait donc pas être utilisée chez les patients traités avec des IEC.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier l'antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

<u>Liées à l'hydrochlorothiazide :</u>

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition soudaine d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisent généralement en quelques heures à plusieurs semaines après l'initiation du médicament. Non traité le glaucome aigu à angle fermé peut conduire à une perte de la vision permanente. Le traitement primaire consiste à cesser l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Des traitements médicaux et chirurgicaux devront peut-être être envisagés rapidement si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome à angle fermé peuvent comprendre un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

<u>Liées au quinapril et à l'hydrochlorothiazide :</u>

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou de bronchites asthmatiques, par exemple, purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante, détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

<u>Liées au quinapril :</u>

Toux :

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Enfant :

L'efficacité et la tolérance du quinapril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque/cardiopathie :

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on peut prévoir des changements dans la fonction rénale chez les sujets prédisposés. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement avec le quinapril peut être associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à un décès.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé) chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive (cf Posologie/Mode d'administration).

Hypotension symptomatique :

Quinapril/HCTZ peut provoquer une hypotension symptomatique mais en général pas plus fréquemment que l'un ou l'autre médicament utilisé en monothérapie.

L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients avec une hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus recevant le quinapril, une hypotension est plus susceptible de se produire si le patient présente une hypovolémie (par exemple suite à un traitement diurétique, un régime alimentaire sans sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou a une hypertension artérielle rénine-dépendante sévère (cf Interactions, Effets indésirables).

Si une hypotension symptomatique survient, le patient doit être placé en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, cependant, de faibles doses de quinapril ou tout autre diurétique doit être envisagé si cet événement se produit.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent un risque d'hypotension excessive, la thérapie par le quinapril doit être débutée à la dose recommandée sous étroite surveillance médicale ; ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que le dosage du quinapril est augmenté.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sujet âgé :

La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, une surveillance de la fonction rénale au cours du traitement doit être effectuée si cela est nécessaire, bien que dans la majorité des cas, la fonction rénale ne se modifie pas ou peut s'améliorer.

La demi-vie du quinaprilate est prolongée lorsque la clairance de la créatinine diminue. Chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, le traitement doit être initié à une posologie initiale faible, puis celle-ci est éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (cf Posologie/Mode d'administration). La fonction rénale doit être étroitement surveillée bien que les études initiales n'indiquent pas que le quinapril détériore la fonction rénale.

Chez ces malades et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration).

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, les altérations de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les individus prédisposés. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par le quinapril peut être associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.

Dans les études cliniques chez des patients hypertendus présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients après un traitement par IEC. Ces augmentations se sont presque toujours avérées réversibles avec l'arrêt de l'administration de l'IEC et/ou du diurétique. Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement.

Certains patients hypertendus ou insuffisants cardiaques sans maladie rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations (> 1,25 fois la limite normale supérieure) de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique, augmentations habituellement mineures et passagères, surtout en cas de prise de quinapril en même temps qu'un diurétique. Des augmentations d'azote uréique et de la créatinine sérique de 2 % et 2 % respectivement ont été observées chez des patients hypertendus sous quinapril en monothérapie et de 4 % et 3 % respectivement chez des patients hypertendus sous quinapril/HCTZ.

Ces augmentations sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du quinapril peuvent s'avérer nécessaires.

Il n'y a pas suffisamment de données existantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/ml). Le traitement n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Affections hépatiques :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, l'association d'Acuilix avec un diurétique et notamment un diurétique thiazidique doit être réalisée avec précaution en raison de la possible survenue d'altérations de l'équilibre hydroélectrique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.
Le quinapril est rapidement désestérifié en quinaprilat (diacide de quinapril, le principal métabolite) qui, dans les études chez l'humain et l'animal, est un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique, les concentrations en quinaprilate métabolite sont réduites. Le métabolisme du quinapril en quinaprilate est normalement dépendant de l'estérase hépatique et de la désestérification du quinapril.
Rarement, les IEC ont été associés à un syndrome débutant comme un ictère cholestatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (dans certains cas mortelle). Les patients, qui, au cours d'un traitement par les IEC, présentent un ictère ou des enzymes hépatiques significativement élevées doivent arrêter le quinapril/HCTZ et bénéficier d'un suivi médical approprié.

Sujet ayant une athérosclérose connue :
Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale en débutant le traitement à faible posologie.

Hypertension rénovasculaire :
Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Désensibilisation :
Les patients recevant des IEC pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été temporairement suspendus, mais elles sont réapparues lors de nouvelles expositions par inadvertance.

Autres populations à risque :
Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulinodépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie) : l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite.
Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Anémie :
Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées ; cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Intervention chirurgicale/anesthésie :
Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le quinapril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Différences ethniques :
Il a été rapporté que les patients noirs recevant un IEC ont une incidence plus élevée d'angio-œdème par rapport aux autres patients. Il convient également de noter que dans les essais cliniques contrôlés, les IEC ont un effet sur la pression artérielle qui est moins important chez les patients noirs.

<u>Liées à l'hydrochlorothiazide :</u>

Équilibre hydroélectrolytique :

Natrémie :
Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).

Kaliémie :
La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.
Chez les patients présentant un espace QT long, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Acuilix doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Acuilix doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques.
Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie et lipidémie :
L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique. Les diurétiques thiazidiques peuvent également augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides.

Uricémie :
La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera alors adaptée en fonction des concentrations d'acide urique.

Fonction rénale et diurétiques :
Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie).
Chez le patient âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft *, par exemple :

$$* \text{ Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en micromol/l).
Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Hypotension :
Acuilix doit être administré avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide contenu dans Acuilix peut potentialiser l'action d'autres médicaments anti-hypertenseurs, particulièrement les inhibiteurs adrénergiques ganglionnaires ou périphériques.

Pathologie hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, la prescription d'Acuilix, de par la présence d'hydrochlorothiazide, doit être réalisée avec précaution en raison de la survenue possible d'altérations de l'équilibre hydroélectrique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.

Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

<u>Liées au quinapril et à l'hydrochlorothiazide :</u>

Insuffisance rénale fonctionnelle :
Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan biologique témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique :
Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés.
Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez ces patients.
Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.
Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie :
L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué.

DC INTERACTIONS

<u>Liées au quinapril :</u>
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Associations contre-indiquées :
+ Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.
+ Sacubitril : augmentation du risque d'angio-œdème.

Associations déconseillées :
+ Aliskiren sauf chez le patient insuffisant rénal ou diabétique (voir associations contre-indiquées) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.
+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés), sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
+ Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
+ Potassium : hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Association déconseillée sauf s'il existe une hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants et insuline) : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants). Renforcer l'autosurveillance glycémique.
+ Diurétiques hypokaliémiants : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.
+ Autres agents connus pour provoquer des angio-œdèmes : **les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).**
+ Éplérénone : majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.
+ Spironolactone : avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'inhibiteur d'enzyme de conversion. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse. Risque d'hyperkaliémie, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte :
+ Gliptines : majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.
+ Or : avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).
+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.
+ Évérolimus, sirolimus, temsirolimus : majoration du risque d'angio-œdème.

<u>Liées à l'hydrochlorothiazide :</u>

Associations déconseillées :
+ Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline) : l'hyperglycémie induite par les thiazidiques peut compromettre le contrôle de la glycémie. La déplétion potassique augmente l'intolérance au glucose. Une surveillance de la glycémie et une supplémentation potassique doivent être envisagées si besoin, afin de maintenir des concentrations sériques de potassium adéquates et adapter le traitement antidiabétique selon le besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.
+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.
+ Autres hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
+ Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
+ Digoxine : les perturbations électrolytiques induites par les thiazidiques, telles que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut conduire à des événements arythmiques mortels.
+ Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
+ Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisante rénale fonctionnelle liée aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.
+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le pro-

duit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

+ Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Associations à prendre en compte :

+ Calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

+ Autres médicaments hyponatrémiants : certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Liées à l'association :

+ Hyperkaliémiants : certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations déconseillées :

+ Lithium : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques avec signes de surdosage du lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Une augmentation de la lithémie et des symptômes de toxicité associés ont été rapportés chez les patients recevant du lithium en association avec des IEC en raison de la diminution du sodium entraînée par ces agents.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire, secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Associations à prendre en compte :

+ Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Effets liés au quinapril :

> L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
>
> L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC en continu ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf aussi Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets liés à l'hydrochlorothiazide :

Il y a peu de données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. En prenant en compte le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse pourrait compromettre l'irrigation fœto-placentaire et pourrait provoquer au niveau fœtal et néonatal des événements de type ictère, troubles électrolytiques et thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie à cause du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez la femme enceinte à l'exception des rares situations où aucune autre alternative thérapeutique ne peut être envisagée.

ALLAITEMENT :

Effets liés au quinapril :

Des données limitées de pharmacocinétique montrent des concentrations très faibles dans le lait maternel. Même si ces concentrations paraissent non significatives du point de vue clinique, l'utilisation du quinapril pendant l'allaitement n'est pas recommandée chez les nouveau-nés prématurés et pendant les premières semaines post-accouchement, à cause du risque hypothétique d'événements cardiovasculaires et rénaux et parce que l'expérience clinique est insuffisante.

Concernant les nouveau-nés plus âgés, l'utilisation du quinapril chez la femme allaitante peut être envisagée si le traitement est nécessaire à la mère et que l'enfant est surveillé par rapport aux événements indésirables.

Effets liés à l'hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques en fortes doses, provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si l'hydrochlorothiazide est utilisé pendant l'allaitement, les doses utilisées doivent être gardées au niveau le plus bas possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges, particulièrement en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au plan clinique :

Les effets indésirables du tableau suivant ont été observés et rapportés pendant un traitement avec le quinapril/HCTZ avec les catégories de fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite[1], rhinite[1]
Peu fréquent	Infection virale, infection urinaire, sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose[2], anémie hémolytique[1][a], neutropénie[2], thrombocytopénie[1], éosinophilie[1], anémie sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés), leucopénie, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperkaliémie[2], goutte[1], hyperuricémie[1]
Peu fréquent	Altération de la tolérance au glucose
Fréquence indéterminée	Déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment cas de diurèse intensive et particulièrement grave dans certaines populations à risque ; hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique voire d'un syndrome confusionnel. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie[1]
Peu fréquent	État confusionnel[1], dépression[1], nervosité[1]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges[1], céphalées[1], somnolence[1]
Peu fréquent	Accident ischémique transitoire[1], syncope[1], paresthésie[1], dysgueusie[1]
Rare	Trouble de l'équilibre
Fréquence indéterminée	Accident cérébrovasculaire[1]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Amblyopie[1]
Très rare	Vision floue[1]
Fréquence indéterminée	Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges[1], acouphènes[1]
Affections cardiaques	
Fréquent	Angine de poitrine[2], tachycardie[1], palpitations[1]
Peu fréquent	Infarctus du myocarde[1]
Fréquence indéterminée	Arythmie
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasodilatation[1]
Peu fréquent	Hypotension[1]
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique[1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux[1] : une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme.
Peu fréquent	Dyspnée[1], sécheresse de la gorge
Rare	Pneumonie à éosinophiles[2], obstruction des voies respiratoires supérieures par angio-œdème (qui peut être fatal)[1]
Fréquence indéterminée	Bronchospasme[1], pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements[1], diarrhée[1], dyspepsie[1], douleurs abdominales[1], nausées[1]
Peu fréquent	Flatulence[1], sécheresse de la bouche[1]
Rare	Constipation, glossite
Très rare	Iléus[1], angio-œdème intestinal
Fréquence indéterminée	Pancréatite[1], gastralgies, anorexie
Affections hépato-biliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite[1], jaunisse, cholestase[1]
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie[1], réaction de photosensibilité[1], prurit[1], rash[1], angio- œdème[2], hyperhidrose[1]
Rare	Affections de la peau pouvant être associées à de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires (myalgies, arthralgie, arthrite), inflammation vasculaire (vascularite), dermatite psoriasiforme[1]
Très rare	Urticaire[1]
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique[1], érythème multiforme[1], dermatite exfoliative[1], pemphigus[1], purpura, syndrome de Stevens Johnson[1] ; très rares cas d'érythrodermies ; vascularite nécrosante
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur dorsale[1], myalgie[1]
Peu fréquent	Arthralgie[1]
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux systémique
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale[1], protéinurie
Fréquence indéterminée	Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue[1], asthénie[1], douleurs à la poitrine[1]
Peu fréquent	Œdème généralisé[2], pyrexie[1], œdème périphérique[1]
Fréquence indéterminée	Sérite, malaise, augmentation de la sudation
Investigations	
Fréquent	Créatinine sanguine augmentée[1], urémie augmentée[1] *
Fréquence indéterminée	Cholestérolémie augmentée[1], triglycérides sanguins augmentés[1], hématocrite abaissé[1], augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation des anticorps antinucléaires[1], vitesse de sédimentation augmentée

* De telles augmentations sont plus susceptibles de survenir chez les patients recevant un traitement diurétique concomitant comparé à ceux qui sont sous quinapril seulement. Ces augmentations observées sont souvent réversibles lors d'un traitement en continu.

(1) Effets indésirables associés au quinapril, fréquences observées sous traitement par quinapril/HCTZ.

(2) Effets indésirables associés au quinapril, fréquences observées sous traitement par quinapril, effets indésirables non associés à l'association quinapril/HCTZ.

a) Chez les patients atteints d'un déficit en G6PD congénital, des cas individuels d'anémie hémolytique ont été rapportés.

Au plan biologique :

Électrolytes du sérum : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Acide urique, glucose, magnésium, tests de la fonction parathyroïdienne, calcium : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tests hématologiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible sur un surdosage avec l'association quinapril/hydrochlorothiazide.

Les symptômes cliniques les plus probables sont ceux attribuables au surdosage en quinapril c'est-à-dire une hypotension sévère qui peut généralement être traitée par expansion volémique intraveineuse.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'un surdosage avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie sont une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation entraînant une diurèse excessive. Si un digitalique est également administré, l'hypokaliémie peut aggraver une arythmie cardiaque.

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par l'association quinapril/hydrochlorothiazide.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilat.

Le traitement est symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine associé à un diurétique du segment cortical de dilution, code ATC : C09BA06 (système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action :

Lié au quinapril :

Le quinapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Cette inhibition porte sur l'enzyme de conversion plasmatique et sur les enzymes de conversion tissulaires aortique et cardiaque.

Il en résulte :

– une diminution de la sécrétion d'aldostérone,

– une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
– une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du quinapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le quinapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le quinaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Liées au quinapril :

Le quinapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1re heure, est maximale entre 2 et 4 heures et se maintient pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique (ou apparenté) entraîne une synergie de type additif. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induit par le diurétique seul.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par un IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures.

Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

Liées à l'association :

Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante de quinapril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administré seul.

L'administration de quinapril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées au quinapril :

Absorption :

Par voie orale, le quinapril est rapidement absorbé.

La quantité biodisponible représente 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Il est hydrolysé en quinaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Le pic de concentrations plasmatiques du quinaprilate est atteint en 2 heures.

Distribution :

Le quinaprilate est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Après administration répétée de quinapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de quinaprilate est atteint en 2 jours en moyenne. La demi-vie effective d'accumulation du quinaprilate est de 2 heures.

Élimination :

La demi-vie d'élimination du quinaprilate est biphasique de 2 heures et de 26 heures pour la phase terminale.

Le quinapril et son métabolite actif sont éliminés aux ⅔ par le rein. Ils sont faiblement dialysables.

Chez l'insuffisant rénal ayant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, les concentrations plasmatiques de quinaprilate et la demi-vie augmentent.

Quinapril et quinaprilate sont très peu dialysables (5,4 % de la dose administrée retrouvés dans le dialysat d'hémodialyse, moins de 5 % dans le dialysat de dialyse péritonéale).

L'élimination est également ralentie chez le sujet âgé, ce qui correspond à la baisse physiologique de la fonction rénale chez ce type de patient.

Chez le cirrhotique, le défaut d'hydrolyse du quinapril conduit à des concentrations moindres de quinaprilate.

Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.

Allaitement :

Après administration d'une dose orale unique de 20 mg de quinapril chez six femmes qui allaitent, le L/P (ratio lait/plasma) du quinapril s'élevait à 0,12. Le quinapril n'a pas été décelé dans le lait 4 heures après la dose. Les taux de quinalaprilate dans le lait étaient indécelables (< 5 µg/L) à n'importe quel moment. Il a été estimé qu'un nouveau-né nourri au lait maternel reçoit environ 1,6 % de la dose maternelle de quinapril adaptée à son poids.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Absorption :

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets entre 60 et 80 %. Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (T_{max}) varie entre 1,5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %. La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.

Élimination :

La clairance rénale représente 90 % de la clairance totale. Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95 %.

Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

Par défaut d'hydrolyse du quinapril, les concentrations du quinaprilate sont diminuées chez les patients souffrant de cirrhose alcoolique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933640798 (1993, RCP rév 26.09.17) 28 cp.
3400937243940 (2006, RCP rév 26.09.17) 90 cp.

Prix : 3,76 € (28 comprimés).
11,76 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,76 € (28 cp), 11,76 € (90 cp). Collect (28 comprimés).

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ACUITEL ®

quinapril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé sécable à 5 mg : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé enrobé sécable à 20 mg : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Quinapril	5 mg
ou	20 mg

(sous forme de chlorhydrate : 5,416 mg/cp à 5 mg ; 21,7 mg/cp à 20 mg)

Excipients (communs) : carbonate de magnésium lourd, lactose hydraté, gélatine, crospovidone, stéarate de magnésium. *Enrobage* : mélange filmogène jaune (mélange d'oxydes de fer jaune et rouge et d'oxyde de titane dans de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose et du polyéthylène glycol), cire de candellila.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

– Hypertension artérielle.
– Insuffisance cardiaque congestive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les comprimés de quinapril peuvent être pris avant, pendant ou après les repas, la prise d'aliments ne modifiant pas leur biodisponibilité. Le quinapril peut être administré en une ou deux prises quotidiennes.

Hypertension artérielle essentielle :

En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) :

La posologie efficace est de 20 mg par jour en une prise unique. En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'au maximum de 40 mg/24 h, de préférence en deux prises quotidiennes. Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé, afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétiques :

Soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire, soit administrer des doses initiales de 5 mg de quinapril et les ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue. Il est recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du traitement.

Chez les sujet âgé de plus de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Instaurer le traitement par une posologie plus faible (5 mg/jour en une prise).

Dans l'hypertension rénovasculaire :

Il est recommandé de débuter le traitement à la posologie de 5 mg/jour en une prise, pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient. La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'insuffisance rénale :

La posologie de quinapril est ajustée au degré de cette insuffisance :

- si la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 60 ml/min, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ;
- si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, il est recommandé d'initier la posologie à 5 mg en une seule prise, avant de l'augmenter, si nécessaire, 3 à 4 semaines plus tard en fonction de la réponse tensionnelle obtenue ;
- si la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min : en l'absence de données suffisantes, une réduction supplémentaire de la posologie peut être envisagée, soit en diminuant les doses quotidiennes, soit en espaçant les prises ;
- en l'absence de données existantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) le traitement n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.

Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

Chez l'hypertendu hémodialysé :

Le quinapril est faiblement dialysable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Hémodialyse).

Insuffisance cardiaque congestive :

La dose initiale doit être faible, en particulier en cas de pression artérielle normale ou basse au départ, insuffisance rénale, hyponatrémie, iatrogénique (diurétique) ou non.

Il est recommandé d'initier le traitement par une prise unique de 5 mg **sous surveillance tensionnelle** et de l'accroître progressivement jusqu'à la dose efficace usuelle, qui peut atteindre 40 mg par jour en deux prises.

Le quinapril peut être utilisé en association avec un traitement diurétique, auquel s'ajoute, le cas échéant, un traitement digitalique : dans ce cas, la posologie efficace est de 10 à 20 mg par jour en deux prises (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

La dose retenue, par unité de prise, ne devrait pas abaisser la pression artérielle systolique en orthostatisme au-dessous de 90 mm Hg.

Une hypotension symptomatique peut apparaître chez les insuffisants cardiaques traités par diurétiques. La dose initiale doit être dans ce cas réduite de moitié.

Les dosages de la créatinine et de la kaliémie doivent être faits à chaque augmentation de posologie, puis tous les 3 à 6 mois en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, afin de contrôler la tolérance au traitement (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- en cas d'antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ;
- en association avec sacubitril/valsartan à cause d'une augmentation du risque d'angio-œdème ;
- chez les patients souffrant d'angio-œdème neurotique idiopathique ou héréditaire ;
- chez les patients atteints d'obstruction dynamique à l'éjection du ventricule gauche ;
- l'association d'Acuitel avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le quinapril doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de sténose aortique.

L'association de ce médicament avec les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, l'estramustine, le lithium et l'aliskiren (sauf chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) est déconseillée (cf Interactions).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées chez des patients ayant une hypertension non compliquée, mais plus fréquemment chez des patients insuffisants rénaux en particulier s'ils ont également une pathologie associée à l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur ou d'autres agents qui peuvent être associés à une neutropénie/agranulocytose. Les médecins devront préciser aux patients l'importance de rapporter immédiatement tout signe d'infection (mal de gorge, fièvre...) qui pourrait être un signe de neutropénie (cf Interactions).

Une agranulocytose a rarement été rapportée pendant le traitement par le quinapril. Comme pour les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, un suivi des globules blancs doit être envisagé chez les patients atteints de collagénose vasculaire et/ou d'une maladie rénale.

Angio-œdème (œdème de Quincke) :

Un angio-œdème a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue, ou de la glotte surviennent, le traitement doit être arrêté immédiatement, le patient doit être traité de façon appropriée et surveillé jusqu'à la disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (cf Contre-indications).

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement.

Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Angio-œdème intestinal :

Un angio-œdème intestinal a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Ces cas n'étaient pas toujours précédés d'un angio-œdème de la face et les taux d'estérase C-1 étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par scanner ou échographie abdominale, ou suite à une chirurgie et les symptômes étaient réversibles à l'arrêt du traitement par IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients traités sous IEC présentant des douleurs abdominales.

Hémodialyse et aphérèse des LDL :
Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile « AN69 ») chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association, soit en ayant recours à un autre médicament antihypertenseur, soit en utilisant d'autres membranes pour la dialyse. Des réactions similaires ont été observées pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du dextrane-sulfate. Cette méthode ne devrait donc pas être utilisée chez les patients traités avec des IEC.

Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou de bronchites asthmatiques, par exemple, purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante, détresse respiratoire incluant pneumonite et œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques.

Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Toux :
Une toux a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Enfant :
L'efficacité et la tolérance du quinapril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :
Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé) chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.
Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive (cf Posologie/Mode d'administration).

Hypotension symptomatique :
L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients avec une hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus recevant du quinapril, une hypotension est plus susceptible de se produire si le patient présente une hypovolémie (par exemple suite à un traitement diurétique, un régime alimentaire sans sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou a une hypertension artérielle rénine-dépendante sévère (cf Interactions, Effets indésirables)).
Si une hypotension symptomatique survient, le patient doit être placé en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, cependant, de faibles doses de quinapril ou tout autre diurétique doivent être envisagé si cet événement se produit.
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent un risque d'hypotension excessive, la thérapie par le quinapril doit être débutée à la dose recommandée sous étroite surveillance médicale ; ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que le dosage du quinapril est augmenté.
Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sujet âgé :
La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale, une surveillance de la fonction rénale au cours du traitement doit être effectuée si cela est nécessaire, bien que dans la majorité des cas, la fonction rénale ne se modifie pas ou peut s'améliorer.
La demi-vie du quinaprilate est prolongée lorsque la clairance de la créatinine diminue. Chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, le traitement est initié par une posologie initiale faible, puis celle-ci est éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (cf Posologie/Mode d'administration). La fonction rénale doit être étroitement surveillée bien que les études initiales n'indiquent pas que le quinapril détériore la fonction rénale.
Chez ces malades et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration).
En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, les altérations de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les individus prédisposés. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par le quinapril peut être associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.
Dans les études cliniques chez des patients hypertendus présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients après un traitement par IEC. Ces augmentations se sont presque toujours avérées réversibles avec l'arrêt de l'administration de l'IEC et/ou du diurétique. Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement.
Certains patients hypertendus ou insuffisants cardiaques sans maladie rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations (1,25 fois la limite normale supérieure) de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique, augmentations habituellement mineures et passagères, surtout en cas de prise de quinapril en même temps qu'un diurétique. Des augmentations d'azote uréique et de la créatinine sérique de 2 % et 2 % respectivement ont été observées chez des patients hypertendus sous quinapril en monothérapie et de 4 % et 3 % respectivement chez des patients hypertendus sous quinapril/HCTZ.
Ces augmentations sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du quinapril peuvent s'avérer nécessaires.
Il n'y a pas suffisamment de données existantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min). Le traitement n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Affections hépatiques :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, l'association d'Acuitel avec un diurétique et notamment un diurétique thiazidique doit être réalisée avec précaution en raison de la possible survenue d'altérations de l'équilibre hydroélectrolytique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.
Le quinapril est rapidement désestérifié en quinaprilat (diacide de quinapril, le principal métabolite) qui, dans les études chez l'humain et l'animal, est un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La métabolisation du quinapril en quinaprilate est normalement dépendante de l'estérase hépatique.
Chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique, les concentrations en quinaprilate, métabolite actif du quinapril, sont réduites.
Rarement, les IEC ont été associés à un syndrome débutant comme un ictère cholestatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (dans certains cas mortelle). Les patients qui, au cours d'un traitement par les IEC, présentent un ictère ou des enzymes hépatiques significativement élevées doivent arrêter le quinapril/HCTZ et bénéficier d'un suivi médical approprié.

Sujet ayant une athérosclérose connue :
Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale en débutant le traitement à faible posologie.

Hypertension rénovasculaire :
Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Désensibilisation :
Les patients recevant des IEC pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été temporairement suspendus, mais elles sont réapparues lors de nouvelles expositions par inadvertance.

Diurétiques hyperkaliémiants :
Les patients sous quinapril seul peuvent présenter une augmentation du taux de potassium sérique. Lorsqu'il est administré de façon concomitante, le quinapril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. En raison du risque de potentialisation ultérieure de l'augmentation de la kaliémie, il est conseillé que l'association avec des diurétiques épargneurs de potassium soit instaurée avec prudence et que les valeurs du potassium sérique soient étroitement surveillées (voir Hypotension ci-dessus et Interactions).

Autres populations à risque :
Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie) : L'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite.
Ne pas interrompre un traitement par bêtabloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêtabloquant.
Patients diabétiques : chez les diabétiques, les IEC peuvent augmenter la sensibilité à l'insuline et peuvent entrainer une hypoglycémie chez les patients traités par les antidiabétiques oraux ou l'insuline. La glycémie doit être étroitement surveillée particulièrement pendant le premier mois de traitement par IEC (cf Interactions).
Anémie : Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.
Intervention chirurgicale/anesthésie : Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le quinapril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie (cf Interactions).
Différences ethniques : Il a été rapporté que les patients noirs recevant un IEC ont une incidence plus élevée d'angio-œdème par rapport aux autres patients. Il convient également de noter que dans les essais cliniques contrôlés, les IEC ont un effet sur la pression artérielle qui est moins important chez les patients noirs.

DC INTERACTIONS

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Hyperkaliémiants :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées :
+ Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal [TFG < 60 ml/min/1,73 m^2]) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.
+ Sacubitril : augmentation du risque d'angio-œdème.

Associations déconseillées :
+ Aliskiren sauf chez le patient insuffisant rénal ou diabétique (voir associations contre-indiquées) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.
+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
+ Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
+ Lithium : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
+ Potassium : hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un inhibiteur de l'enzyme de conversion sauf s'il existe une hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants et insuline) : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants). Renforcer l'autosurveillance glycémique.
+ Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
+ Diurétiques hypokaliémiants : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur d'EC et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.
+ Éplérénone : majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.
+ Spironolactone : avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
+ Autres agents connus pour provoquer des angio-œdèmes : les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Associations à prendre en compte :
+ Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
+ Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
+ Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
+ Gliptines : majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de

l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Or : avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

+ Évérolimus, sirolimus, temsirolimus : majoration du risque d'angio-œdème.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration d'Acuitel, comprimé enrobé sécable est déconseillée chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal et de l'expérience clinique insuffisante.

Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration d'Acuitel, comprimé enrobé sécable peut être envisagée chez la femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges, particulièrement en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (⩽ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques contrôlés sont : céphalées (7,2 %), sensations vertigineuses (5,5 %), toux (3,9 %), fatigue (3,5 %), rhinites (3,2 %), nausées et/ou vomissements (2,8 %), et myalgies (2,2 %).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	État confusionnel, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée, paresthésie
Peu fréquent	Accident ischémique transitoire, somnolence
Rare	Trouble de l'équilibre, syncope
Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral
Affections oculaires	
Peu fréquent	Amblyopie
Très rare	Vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Vasodilatation
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Gorge sèche
Rare	Pneumonie à éosinophiles
Fréquence indéterminée	Bronchospasme. Dans certains cas, une obstruction des voies aériennes supérieures suite à un angio-œdème (qui peut être fatal).
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, nausée
Peu fréquent	Flatulences, bouche sèche
Rare	Glossite, constipation, dysgueusie
Très rare	Iléus, angio-œdème de l'intestin grêle
Fréquence indéterminée	Pancréatite*
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angio-œdème, rash, prurit, hyperhidrose
Rare	Érythème polymorphe, pemphigus, urticaire
Très rare	Dermatite psoriasiforme
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, alopécie, réaction de photosensibilité. Affections cutanées pouvant être associées à de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires (myalgies, arthralgies, arthrite), inflammation vasculaire (vascularite), inflammation des tissus séreux et certaines modifications des valeurs biologiques (éosinophilie, leucocytose et/ou augmentation des anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Mal de dos, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie, douleur thoracique
Peu fréquent	Œdème généralisé, fièvre, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urée sanguine**
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite et du nombre de leucocytes, augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine sanguine. Chez les patients avec une déficience congénitale en G-6-PDH, des cas individuels d'anémie hémolytique ont été rapportés.
Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite, rhinite
Peu fréquent	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, sinusite

* Les pancréatites ont été rarement rapportées chez les patients traités par des IEC, dans certains cas elles se sont avérées fatales.

** Ces augmentations sont plus susceptibles de survenir chez les patients recevant un traitement concomitant avec un diurétique que chez ceux recevant du quinapril en monothérapie. Ces augmentations sont réversibles en continuant le traitement.

Une vascularite et une gynécomastie ont été rapportées avec les autres IEC et il ne peut être exclu que ces effets indésirables soient spécifiques à la classe thérapeutique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose létale (DL50) de quinapril par voie orale chez la souris et le rat varie de 1440 à 4280 mg/kg.

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage avec le quinapril. Les symptômes cliniques les plus probables sont ceux d'une hypotension sévère qui peut généralement être traitée par expansion volémique intraveineuse.

Le traitement est symptomatique et de soutien.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilat.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (C09AA06 : système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action :

Le quinapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Cette inhibition porte sur l'enzyme de conversion plasmatique et sur les enzymes de conversion tissulaires aortique et cardiaque.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du quinapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le quinapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le quinaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Le quinapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1re heure, est maximale entre 2 et 4 heures et se maintient pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique (ou apparenté) entraîne une synergie de type additif. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Mode d'action hémodynamique dans l'insuffisance cardiaque :

Le quinapril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur veineux vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la précharge ;
- par diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une diminution de la pression artérielle moyenne,
- une augmentation du débit cardiaque et de certains débits sanguins régionaux, en particulier musculaires,
- une amélioration de l'index cardiaque.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par un IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Par voie orale, le quinapril est rapidement absorbé.

La quantité biodisponible représente 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Il est hydrolysé en quinaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques du quinaprilate est atteint en 2 heures.

Distribution :

Le quinaprilate est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Après administration répétée de quinapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de quinaprilate est atteint en 2 jours en moyenne. La demi-vie effective d'accumulation du quinaprilate est de 2 heures. La demi-vie d'élimination du quinaprilate est biphasique de 2 heures et de 26 heures pour la phase terminale.

Élimination :

Le quinapril et son métabolite actif sont éliminés aux ⅔ par le rein. Ils sont faiblement dialysables.

Chez l'insuffisant rénal ayant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, les concentrations plasmatiques de quinaprilate et la demi-vie augmentent. Le quinapril et le quinaprilate sont très peu dialysables (5,4 % de la dose administrée retrouvés dans le dialysat d'hémodialyse, moins de 5 % dans le dialysat de dialyse péritonéale).

L'élimination est également ralentie chez le sujet âgé, ce qui correspond à la baisse physiologique de la fonction rénale chez ce type de patient.

Chez le cirrhotique, le défaut d'hydrolyse du quinapril conduit à des concentrations moindres de quinaprilate.

Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.

Allaitement :

Après administration d'une dose orale unique de 20 mg de quinapril chez six femmes qui allaitent, le L/P (ratio lait/plasma) du quinapril s'élevait à 0,12. Le quinapril n'a pas été décelé dans le lait 4 heures après la dose. Les taux de quinalaprilate dans le lait étaient indécelables (< 5 µg/L) à n'importe quel moment. Il a été estimé qu'un nouveau-né nourri au lait maternel reçoit environ 1,6 % de la dose maternelle de quinapril adaptée à son poids.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933172527 (1989, RCP rév 10.10.17) 28 cp 5 mg.
3400937296359 (2006, RCP rév 10.10.17) 90 cp 5 mg.
3400933172237 (1989, RCP rév 25.09.17) 28 cp 20 mg.
3400937296410 (2006, RCP rév 25.09.17) 90 cp 20 mg.

Prix : 3,91 € (28 comprimés à 5 mg).
11,72 € (90 comprimés à 5 mg).
3,76 € (28 comprimés à 20 mg).
11,76 € (90 comprimés à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,76 € (28 cp à 20 mg), 11,76 € (90 cp à 20 mg).

Collect (sauf boîtes de 90 cp).

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

ACUPAN ®
néfopam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Néfopam (DCI) .... 20 mg

Excipients : phosphates mono (à 2 H_2O) et disodique (à 12 H_2O), eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs postopératoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

- Voie IM : Acupan doit être administré en IM profonde. La dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection. Si nécessaire, elle peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.
- Voie IV : Acupan doit être administré en perfusion IV lente sur plus de 15 minutes, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs). La dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, répétée toutes les 4 heures, si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.

CTJ : 0,63 à 3,77 €.

MODE D'ADMINISTRATION :

Acupan peut être administré dans les solutions usuelles pour perfusion (solution isotonique de chlorure de sodium ou glucosée). Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue Acupan et d'autres spécialités injectables.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au néfopam ou à l'un des constituants d'Acupan.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique.
- Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs.
- Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan. Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par Acupan doit être régulièrement réévalué.

Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il conviendra d'être particulièrement prudent :

- en cas d'insuffisance hépatique ;
- en cas d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable ;
- chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet tachycardisant du produit (cf Interactions, Effets indésirables) ;
- en raison de ses effets anticholinergiques, le traitement par Acupan est déconseillé chez le sujet âgé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison d'un risque éventuel de somnolence, la vigilance peut être altérée et rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence, comme défini ci-après : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) et rare (> 1/10 000, < 1/1000).

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Rare
Psychiatrie			excitabilité *, irritabilité *, hallucination, abus, pharmacodépendance
Système nerveux central	somnolence	vertige *	convulsion *
Cœur		tachycardie *, palpitation *	
Gastro-intestinal	nausée avec ou sans vomissement	bouche sèche *	
Rein		rétention urinaire	
Général	hyperhidrose *		malaise
Système immunitaire			réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique)

* Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques que ceux décrits sont susceptibles d'être constatés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Ce sont des manifestations de type anticholinergique : tachycardie, convulsions et hallucinations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement : Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres analgésiques et antipyrétiques. N : système nerveux central ; ATC : N02BG06.

Analgésique non morphinique, Acupan possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.

In vitro, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine est évoquée.

In vivo, chez l'animal, le néfopam a montré des propriétés antinociceptives. Il a également été démontré une activité antihyperalgésique par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé.

Acupan a montré un effet sur le frisson postopératoire au cours d'études cliniques.

Acupan n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.

Acupan possède une activité anticholinergique.

Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration d'une dose de 20 mg par voie IM, le pic plasmatique (Tmax) est situé entre 0,5 et 1 heure et les concentrations maximales (Cmax) sont en moyenne de 25 ng/ml. La demi-vie plasmatique moyenne est de 5 heures.

Lors d'une administration par voie IV d'une même dose, la demi-vie plasmatique moyenne est de 4 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 71-76 %.

La biotransformation est importante et 3 métabolites majeurs ont été identifiés : le déméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. Les deux premiers métabolites, non conjugués, n'ont pas montré d'activité analgésique chez l'animal.

L'élimination est essentiellement urinaire : 87 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines. Moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée ; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6 %, 3 % et 36 % de la dose administrée par voie IV.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Ne peut être obtenu que sur prescription médicale non renouvelable.

AMM 3400932421756 (1981, RCP rév 21.08.15).

Prix : 3,14 € (5 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect. Admis AP de Paris.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ADALATE ® 10 mg
nifédipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle (orange) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p capsule*

Nifédipine .... 10 mg

Excipients : glycérol, eau déminéralisée, saccharine sodique, huile essentielle de menthe poivrée, macrogol 400. *Enveloppe :* gélatine, glycérol, eau déminéralisée, dioxyde de titane, jaune orangé S.

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

- Angor de Prinzmetal.
- Angor stable en association aux bêtabloquants, lorsque les autres thérapeutiques anti-angineuses sont contre-indiquées ou insuffisamment efficaces.
- Traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Angor :

Dans l'angor de Prinzmetal, la posologie recommandée est de 1 capsule molle 4 fois par jour, dont une le soir au coucher.

Dans l'angor stable, la posologie usuelle est de 1 capsule molle 3 fois par jour, en association à un bêtabloquant administré à posologie efficace.

La posologie maximale est de 60 mg/j.

Phénomène de Raynaud :

La posologie usuelle est de 1 capsule molle 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La capsule molle est à avaler sans croquer avec un peu de liquide.

Le jus de pamplemousse doit être évité (cf Interactions).

Il est recommandé d'instaurer le traitement avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une réaction excessive à la nifédipine.

En cas d'arrêt du traitement, les doses doivent être réduites de façon progressive.

L'intervalle entre 2 prises d'Adalate 10 mg doit être au minimum de 2 heures.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Adalate 10 mg n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la nifédipine dans l'hypertension artérielle sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.

Patient âgé (> 65 ans) :

La biodisponibilité de la nifédipine étant augmentée chez les personnes âgées, Adalate 10 mg doit être administré avec prudence dans cette population.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Il n'existe pas de données cliniques chez l'insuffisant rénal. Adalate 10 mg doit être administré avec prudence chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois.
- Angor instable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Choc cardiovasculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En association avec le diltiazem (cf Interactions).
- En association avec la rifampicine (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La prise de ce médicament avec la ciclosporine, ou le dantrolène administré par perfusion est déconseillée (cf Interactions).

Un traitement par la nifédipine à libération immédiate peut provoquer une chute excessive de la pression artérielle associée à une tachycardie réflexe, susceptible d'entraîner des complications cardio-vasculaires.

Cette spécialité ne doit pas être administrée en cas d'élévation tensionnelle aiguë : l'utilisation de nifédipine à libération immédiate peut entraîner des accidents ischémiques.

Cette présentation ne doit pas être administrée par voie sublinguale.

Comme avec toute molécule vasoactive, un angor peut très rarement être observé (données issues de notifications spontanées), surtout en début de traitement avec la nifédipine à libération immédiate. Les données des études cliniques confirment que la fréquence des crises d'angor est rare.

Chez des patients présentant un angor, une augmentation de la fréquence, de la durée et de la sévérité des crises angineuses peut être observée, surtout en début de traitement.

Des cas isolés d'infarctus du myocarde ont été décrits sans qu'il soit possible de les différencier de l'évolution habituelle de la maladie sous-jacente (cf Effets indésirables).

L'utilisation de la nifédipine pendant l'allaitement n'est pas recommandée car la nifédipine est excrétée dans le lait maternel et les effets d'une absorption orale de faibles quantités de nifédipine ne sont pas connus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Une surveillance étroite de la pression artérielle doit être exercée, même lorsque la nifédipine est administrée avec du sulfate de magnésium par voie IV, en raison de la possibilité d'une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait nuire à la mère et au fœus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Association aux bêtabloquants : chez le coronarien souffrant d'angor stable, l'instauration du traitement par nifédipine capsule molle requiert un traitement préalable par bêtabloquant à dose efficace. Elle se fera sous surveillance médicale particulière chez les sujets en insuffisance cardiaque latente (cf Interactions).
- La prudence est recommandée chez les patients dans des conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, hypotension sévère avec pression systolique inférieure à 90 mmHg, collapsus, dysfonctionnement systolique sévère du ventricule gauche, insuffisance cardiaque cliniquement significative, sténose aortique sévère).
- En cas de constipation sévère, il est conseillé d'administrer des lubrifiants pour éviter l'aggravation excessive de la constipation.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Par conséquent, la nifédipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Pour une utilisation chez les populations particulières, voir la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

La nifédipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, présent dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments qui inhibent ou induisent ce système enzymatique sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nifédipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il faut tenir compte de l'importance et de la durée des interactions potentielles lors de la prise concomitante de nifédipine avec les médicaments listés ci-dessous.

Associations contre-indiquées :

- Diltiazem : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.
- Rifampicine : la rifampicine induit fortement le cytochrome P450 3A4. En cas de coadministration avec la rifampicine, la biodisponibilité et donc l'efficacité de la nifédipine sont nettement réduites. L'utilisation de la nifédipine en association avec la rifampicine est donc contre-indiquée (cf Contre-indications). Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie après l'arrêt du traitement par la rifampicine devront être envisagées. En cas de coadministration de nifédipine avec les inhibiteurs faibles à modérés du cytochrome P450 3A4 suivants, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Associations déconseillées :

- Antibiotiques de la classe des macrolides (ex. érythromycine) : aucune étude d'interaction entre la nifédipine et les antibiotiques de la classe des macrolides n'a été réalisée. Il a été établi que certains macrolides

inhibent le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques en nifédipine ne peut être exclue en cas de coadministration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'azithromycine, bien que structurellement apparentée à la classe des macrolides, n'inhibe pas le CYP3A4.
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) : aucune étude portant sur les interactions potentielles entre la nifédipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été réalisée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. De plus, il a été démontré in vitro que les médicaments de cette classe inhibent le métabolisme de la nifédipine, dans lequel intervient le cytochrome P450 3A4. En cas de coadministration avec la nifédipine, une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de nifédipine due à une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de l'élimination ne peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ciclosporine : risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies. Utiliser une autre dihydropyridine.
- Dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Fluoxétine : aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la fluoxétine n'a été réalisée. Il a été montré in vitro que la fluoxétine inhibe le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme de la nifédipine. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de fluoxétine.
- Néfazodone : aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la néfazodone n'a été réalisée. La néfazodone est connue pour inhiber le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut être exclue en cas d'administration concomitante de néfazodone.
- Quinupristine/dalfopristine : l'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.
- Acide valproïque : aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et l'acide valproïque n'a été réalisée. Étant donné qu'il a été montré que l'acide valproïque augmente les concentrations plasmatiques de la nimodipine (un inhibiteur calcique structurellement similaire) par inhibition enzymatique, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc une augmentation de l'efficacité ne peuvent être exclues.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (en particulier neurologiques). Mécanisme invoqué : déplacement de la fixation protéique de la phénytoïne et inhibition de son métabolisme. Surveillance clinique et réduction des doses de phénytoïne dès l'apparition des signes de surdosage. Contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de la nifédipine, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Cimétidine : augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Surveillance clinique accrue ; adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Antifongiques azolés (i.e. itraconazole, kétoconazole) : aucune étude formelle d'interaction entre la nifédipine et les antifongiques azolés n'a été réalisée. Les antifongiques azolés sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, une augmentation significative de la biodisponibilité systémique de la nifédipine ne peut être exclue lorsqu'elle est administrée avec un antifongique azolé, en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de prise concomitante, il existe un risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la nifédipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doivent être mises en place pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.
- Médicaments antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la fosphénytoïne : en cas de coadministration avec la nifédipine, une diminution de la biodisponibilité et de l'efficacité de la nifédipine est observée par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Dans ce cas, une surveillance clinique s'impose et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doit être envisagée pendant le traitement par l'inducteur (augmentation de la dose) et après son arrêt (diminution de la dose).

Associations à prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur à l'angiotensine II, autres inhibiteurs calciques, alphabloquants (y compris à visée urologique), inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), alpha-méthyldopa, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Cisapride : l'administration concomitante de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée. La présence d'un traitement bêtabloquant peut minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive et démasquer un effet inotrope négatif pouvant s'ajouter à celui du bêtabloquant. En cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêtabloquant (bisoprolol, carvédilol, métoprolol ou nébivolol), l'administration concomitante de nifédipine impose une surveillance étroite du patient, en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, dans des cas isolés.
- Digoxine : l'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut conduire à une diminution de la clairance de la digoxine et entraîner ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine. Par précaution, l'apparition des signes d'un surdosage en digoxine doit être surveillée et, si nécessaire, la dose du glycoside doit être réduite en tenant compte de la concentration plasmatique de la digoxine.
- Quinidine : dans des cas individuels, lorsque la nifédipine et la quinidine ont été administrées simultanément, une réduction des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée tandis qu'après l'arrêt de la nifédipine, une nette augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée. Pour cette raison, lorsque la nifédipine est administrée en association à la quinidine ou interrompue, un suivi de la concentration plasmatique de quinidine et, le cas échéant, un ajustement de la dose de quinidine sont recommandés. Certaines études ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas de coadministration de ces deux médicaments, tandis que d'autres n'ont pas observé une modification de la pharmacocinétique de la nifédipine. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée attentivement, si la quinidine est ajoutée à un traitement existant par la nifédipine. Si nécessaire, la dose de nifédipine doit être diminuée.
- Tacrolimus : il a été démontré que le tacrolimus est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Des données récemment publiées indiquent que la dose de tacrolimus doit être réduite dans certains cas, en cas d'association avec la nifédipine. En cas de coadministration de ces deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus doit être envisagée.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement de substitution) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Jus de pamplemousse : le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de jus de pamplemousse augmente donc les concentrations plasmatiques et prolonge l'effet de la nifédipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance. Par conséquent, l'effet antihypertenseur peut être augmenté. Suite à une consommation régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut persister au moins jusqu'à 3 jours après la dernière consommation de jus de pamplemousse. Pendant le traitement par la nifédipine, il faut donc éviter de consommer des pamplemousses/du jus de pamplemousse (cf Posologie/Mode d'administration).

Autres formes d'interactions :
La nifédipine peut fausser le dosage de l'acide vanylmandélique urinaire (VMA) en augmentant les valeurs spectrophotométriques. La mesure par HPLC n'est cependant pas affectée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite. Il n'existe pas d'études bien contrôlées chez la femme enceinte. Les données disponibles sont insuffisantes pour écarter la possibilité d'effets délétères chez le fœtus et le nouveau-né. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de la nifédipine. Les données cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence de risque prénatal spécifique, mais on a observé une augmentation des cas d'asphyxie périnatale, des césariennes ainsi que de l'incidence des prématurités et des retards de croissance intra-utérine. L'imputabilité de ces effets à l'hypertension sous-jacente, à son traitement ou à un effet spécifique du médicament n'a pas pu être établie.
Des cas d'œdème pulmonaire aigu ont été observés avec les inhibiteurs calciques, dont la nifédipine, utilisés comme agents tocolytiques pendant la grossesse (cf Effets indésirables), en particulier en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), avec la voie intraveineuse et/ou l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

ALLAITEMENT :
La nifédipine est excrétée dans le lait maternel. La concentration en nifédipine dans le lait est presque comparable à la concentration dans le sérum de la mère. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite. Pour les formes à libération immédiate, il convient donc de retarder l'allaitement ou l'extraction du lait de 3 à 4 heures suivant l'administration du médicament pour diminuer l'exposition de l'enfant à la nifédipine.

FERTILITÉ :
Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des réactions au médicament, variables d'un individu à l'autre, peuvent altérer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Plus particulièrement au début ou en cas de modification du traitement ainsi qu'en association à l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les risques d'hypotension et/ou de décompensation d'une insuffisance cardiaque devront faire l'objet d'une attention particulière.
Les effets indésirables décrits dans les études contrôlées contre placebo évaluant l'effet de la nifédipine sont présentés ci-dessous par catégorie de fréquence CIOMS III (base de données d'études cliniques : nifédipine n = 2661 ; placebo n = 1486 ; état en date du 22 février 2006 et étude ACTION : nifédipine n = 3825 ; placebo n = 3840).
Les effets indésirables considérés comme « fréquents » ont été observés avec une incidence inférieure à 3 %, à l'exception des œdèmes (9,9 %) et des céphalées (3,9 %).
La fréquence des effets indésirables rapportés avec les produits contenant de la nifédipine est résumée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sécurité.
Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).
Les effets indésirables identifiés uniquement au cours de la surveillance post-commercialisation et pour lesquels la fréquence ne peut être estimée sont classés sous la rubrique « fréquence indéterminée ».

Système classe-organe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique ; œdème de Quincke/angiœdème (y compris œdème laryngé [1])
Rare	Prurit, urticaire, éruption cutanée
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges, migraine, sensations ébrieuses, tremblements
Rare	Paresthésie/dysesthésie, syndrome extrapyramidal
Fréquence indéterminée	Hypoesthésie, somnolence
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (essentiellement vision floue ou baisse de la vision)
Fréquence indéterminée	Douleurs oculaires
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique (angor)
Affections vasculaires	
Fréquent	Œdème (incluant œdème périphérique), vasodilatation
Peu fréquent	Hypotension artérielle, syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis, congestion nasale
Fréquence indéterminée	Dyspnée, œdème pulmonaire [2]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Douleurs gastro-intestinales et abdominales, nausées, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale
Rare	Hyperplasie gingivale
Fréquence indéterminée	Vomissements, œsophagite liée à une insuffisance du sphincter gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation transitoire des transaminases hépatiques ou de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème, purpura
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique, réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires, gonflement inflammatoire des articulations
Fréquence indéterminée	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Polyurie, dysurie
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Malaise, asthénie ou fatigue
Peu fréquent	Frissons, douleurs aspécifiques

(1) Pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
(2) Des cas ont été signalés lors d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Chez des patients dialysés atteints d'hypertension maligne et d'hypovolémie, la vasodilatation peut entraîner une chute tensionnelle notable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes suivants sont observés en cas de surdosage : une hypotension, des troubles du rythme cardiaque à type de bradycardie/tachycardie, un choc cardiogénique avec œdème pulmonaire, une hyperglycémie, une acidose métabolique, une hypoxie, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Prise en charge :
En cas de surdosage, la priorité est basée sur l'élimination de la substance active et la restauration d'une stabilité cardiovasculaire.
Après une ingestion orale du produit, un lavage gastrique minutieux est préconisé avec irrigation de l'intestin grêle si nécessaire et surveillance en unité de soins intensifs. L'élimination doit être la plus complète possible, y compris au niveau de l'intestin grêle, afin d'éviter l'absorption prolongée de la substance active.
L'hémodialyse n'est pas utile, car la nifédipine n'est pas dialysable ; cependant, une plasmaphérèse est envisageable (compte tenu de la fixation importante aux protéines plasmatiques et du volume de distribution relativement faible).
La bradycardie peut être traitée de façon symptomatique par l'administration de β-sympathomimétiques ; la mise en place temporaire d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) est recommandée si ce trouble du rythme menace le pronostic vital.
L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle peut être traitée par une perfusion de gluconate de calcium (10 - 20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10 % en administration IV lente, de façon répétitive si nécessaire).
Cette mesure risque d'accroître la calcémie jusqu'à la limite supérieure de la normale, voire même légèrement au-delà. Si les effets du calcium s'avèrent insuffisants, le traitement sera poursuivi par l'addition de sympathomimétiques vasoconstricteurs, tels que la dopamine ou la noradrénaline, à des posologies reposant uniquement sur les effets obtenus.

Veiller au maintien du rythme, de la conduction et du débit cardiaque. Une hypotension importante peut être contrôlée par perfusion IV prudente de tout mode d'expansion volémique en tenant compte du risque de surcharge hydrique.
Dans tous les cas, informer de la prise concomitante de bêtabloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires (code ATC : C08CA05).
La nifédipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines. La nifédipine inhibe sélectivement, et à très faibles concentrations, l'entrée des ions calcium au niveau des canaux voltage-dépendants de type L. Cette action s'exerce essentiellement sur le muscle lisse vasculaire et à moindre degré au niveau du muscle cardiaque.
La nifédipine diminue le tonus vasculaire artériel par ce mécanisme et entraîne une vasodilatation périphérique et coronaire. Dans des conditions normales de perfusion coronaire, la diminution de la postcharge engendrée par la nifédipine concourt à une diminution du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde, normal ou ischémique.
La nifédipine, en dilatant les artères coronaires de l'endocarde et de l'épicarde, assure une augmentation des apports en oxygène au cœur.
L'augmentation du débit coronaire est particulièrement nette au niveau du myocarde non ischémique et a été également démontrée au sein du myocarde ischémique, à condition toutefois que la pression de perfusion coronaire ne s'abaisse pas de façon excessive ; dans ce cas, un phénomène de vol coronaire peut se produire, entraînant une exacerbation paradoxale des crises angineuses. Ces exacerbations sont la conséquence de l'hypotension excessive (diminution du flux coronaire) et de la tachycardie réflexe (augmentation du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène).
En inhibant l'entrée du calcium dans le myocyte cardiaque, la nifédipine, comme les autres inhibiteurs calciques, est inotrope négatif.
Cet effet est normalement neutralisé par la stimulation réflexe des systèmes sympathique et rénine-angiotensine, consécutive à la désactivation des baroréflexes.
En cas d'hypotension artérielle excessive, une augmentation de la fréquence cardiaque et des arythmies ventriculaires peuvent être observées.
Grâce à leurs mécanismes d'action pharmacologique complémentaires, l'association de la nifédipine aux bêtabloquants conduit à une synergie d'effet.
Chez l'animal, selon le modèle utilisé, la nifédipine freine l'accumulation du cholestérol dans les parois de l'aorte et des artères de conduction ; elle diminue la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses.
En traitement prolongé, il n'a pas été observé de prise de poids. Cet élément est en faveur d'une absence de rétention hydrosodée.
La nifédipine n'altère pas les métabolismes lipidique et glucidique.

Population pédiatrique :
Les données de comparaison entre la nifédipine et les autres agents antihypertenseurs dans l'hypertension aiguë et l'hypertension à long terme sont limitées et concernent différentes formulations et différents dosages.
Les effets antihypertenseurs de la nifédipine ont été démontrés mais les recommandations posologiques, la tolérance et les effets cardiovasculaires à long terme n'ont pas été établis. Il n'existe pas de formes pédiatriques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La nifédipine est rapidement résorbée par voie digestive. Elle apparaît dans le sang quelques minutes après administration orale. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 50 %. La nifédipine est presque entièrement transformée dans le foie en plusieurs métabolites inactifs.
70 à 80 % de la substance sont éliminés par le rein ; plus de 90 % de cette quantité se retrouvent dans les urines des 24 heures ; 15 % environ sont éliminés par les fèces.
Il n'y a donc pas d'accumulation du produit dans l'organisme.
La nifédipine n'est pas dialysable.
La durée moyenne d'action du produit est d'environ 6 heures.
Dans une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) à ceux chez des patients présentant une fonction hépatique normale, la clairance orale de la nifédipine a été réduite en moyenne de 48 % (Child-Pugh A) et 72 % (Child-Pugh B). En conséquence, l'ASC et la C_{max} de la nifédipine ont augmenté en moyenne de 93 % et 64 % (Child-Pugh A) et de 253 % et 171 % (Child-Pugh B), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nifédipine ne s'est pas montrée cancérogène dans une étude conventionnelle chez le rat.
Une diminution de la fertilité a été observée chez des rats recevant une dose 30 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'Homme.
L'administration de nifédipine a été associée à divers effets toxiques sur l'embryon, le placenta et le fœtus. Chez le rat, la souris et le lapin, il était notamment rapporté des effets tératogènes (anomalies digitales, fentes palatines, fentes sternales et des malformations costales), fœtotoxiques (hypotrophie fœtale), et embryofœtolétaux. Chez le singe, une hypotrophie placentaire avec villosités chorioniques sous-développées était également observée. Chez le rat, on notait de plus une prolongation de la gestation et une diminution de la survie des nouveau-nés (non évalué dans les autres espèces). Les effets tératogènes, embryotoxiques ou fœtotoxiques survenaient à des doses induisant également des effets toxiques chez les génitrices. Les doses associées à de tels effets exprimées en mg/kg ou en mg/m^2 sont soit supérieures à la dose maximale recommandée chez l'Homme, soit inférieures mais dans le même ordre de grandeur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Ne sortir la capsule molle de son emballage qu'avant l'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932234790 (1978, RCP rév 07.09.17).
Prix : 1,96 € (30 capsules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ADALATE ® 20 mg LP
nifédipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée (rose orange) : Boîtes de 30 ou de 180, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nifédipine (DCI) .... 20 mg
Excipients : amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose, polysorbate 80, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hydroxypropylméthylcellulose, polyoxyéthylèneglycol 4000, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 comprimé deux fois par jour à avaler sans croquer, avec un peu de liquide.
Le jus de pamplemousse doit être évité (cf Interactions).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Il est recommandé d'instaurer le traitement avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une réaction excessive à la nifédipine.
En cas d'arrêt du traitement, les doses doivent être réduites de façon progressive.
L'intervalle recommandé entre 2 prises d'Adalate 20 mg LP est d'environ 12 heures et doit être au minimum de 4 heures.

Populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Adalate 20 mg LP n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la nifédipine dans l'hypertension artérielle sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.
Patient âgé (> 65 ans) :
La biodisponibilité de la nifédipine étant augmentée chez les personnes âgées, Adalate 20 mg LP doit être administré avec prudence dans cette population.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Il n'existe pas de données cliniques chez l'insuffisant rénal. Adalate 20 mg LP doit être administré avec prudence chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois.
- Angor instable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Choc cardiovasculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En association avec le diltiazem (cf Interactions).
- En association avec la rifampicine (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La prise de ce médicament avec la ciclosporine, ou le dantrolène administré par perfusion est déconseillée (cf Interactions).
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite. La nifédipine doit être réservée aux femmes ayant une hypertension sévère et qui ne répondent pas aux traitements standards (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
L'utilisation de la nifédipine pendant l'allaitement n'est pas recommandée car la nifédipine est excrétée dans le lait maternel et les effets d'une absorption orale de faibles quantités de nifédipine ne sont pas connus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Une surveillance étroite de la pression artérielle doit être exercée, même lorsque la nifédipine est administrée avec du sulfate de magnésium par voie IV, en raison de la possibilité d'une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait nuire à la mère et au fœtus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La prudence est recommandée chez les patients dans des conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, hypotension sévère avec pression systolique inférieure à 90 mmHg, collapsus, dysfonctionnement systolique sévère du ventricule gauche, insuffisance cardiaque cliniquement significative, sténose aortique sévère).
- La nifédipine n'affecte pas la conduction cardiaque. Cependant, par référence aux autres antagonistes calciques, la prudence s'impose en cas de dysfonctionnement sinusal et d'anomalie de la conduction.
- En cas de constipation sévère, il est conseillé d'administrer des lubrifiants pour éviter l'aggravation excessive de la constipation.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Par conséquent, la nifédipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Pour une utilisation chez les populations particulières, voir la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La nifédipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, présent dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments qui inhibent ou induisent ce système enzymatique sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nifédipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il faut tenir compte de l'importance et de la durée des interactions potentielles lors de la prise concomitante de nifédipine avec les médicaments listés ci-dessous.

Contre-indiquées :
- Diltiazem : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.
- Rifampicine : la rifampicine induit fortement le cytochrome P450 3A4. En cas de coadministration avec la rifampicine, la biodisponibilité et donc l'efficacité de la nifédipine sont nettement réduites. L'utilisation de la nifédipine en association avec la rifampicine est donc contre-indiquée (cf Contre-indications). Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie après l'arrêt du traitement par la rifampicine devront être envisagées. En cas de coadministration de nifédipine avec les inhibiteurs faibles à modérés du cytochrome P450 3A4 suivants, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Déconseillées :
- Antibiotiques de la classe des macrolides (ex. érythromycine) : aucune étude d'interaction entre la nifédipine et les antibiotiques de la classe des macrolides n'a été réalisée. Il a été établi que certains macrolides inhibent le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques en nifédipine ne peut être exclue en cas de coadministration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'azithromycine, bien que structurellement apparentée à la classe des macrolides, n'inhibe pas le CYP3A4.
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) : aucune étude portant sur les interactions potentielles entre la nifédipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été réalisée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. De plus, il a été démontré in vitro que les médicaments de cette classe inhibent le métabolisme de la nifédipine, dans lequel intervient le cytochrome P450 3A4. En cas de coadministration avec la nifédipine, une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de nifédipine due à une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de l'élimination ne peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ciclosporine : risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies. Utiliser une autre dihydropyridine.
- Dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Fluoxétine : aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la fluoxétine n'a été réalisée. Il a été montré in vitro que la fluoxétine inhibe le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme de la nifédipine. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de fluoxétine.
- Néfazodone : aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la néfazodone n'a été réalisée. La néfazodone est connue pour inhiber le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de néfazodone.
- Quinupristine/dalfopristine : l'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.
- Acide valproïque : aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et l'acide valproïque n'a été réalisée. Étant donné qu'il a été montré que l'acide valproïque augmente les concentrations plasmatiques de la nimodipine (un inhibiteur calcique structurellement similaire) par inhibition enzymatique, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc une augmentation de l'efficacité ne peuvent être exclues.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (en particulier neurologiques). Mécanisme invoqué : déplacement de la fixation protéique de la phénytoïne et inhibition de son métabolisme. Surveillance clinique et réduction des doses de phénytoïne dès l'apparition des signes de surdosage. Contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de la nifédipine, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Cimétidine : augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Surveillance clinique accrue ; adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Antifongiques azolés (i.e. itraconazole, kétoconazole) : aucune étude formelle d'interaction entre la nifédipine et les antifongiques azolés n'a été réalisée. Les antifongiques azolés sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, une augmentation significative de la biodisponibilité systémique de la nifédipine ne peut être exclue lors qu'elle est administrée avec un antifongique azolé, en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de prise concomitante, il existe un risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la nifédipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doivent être mises en place pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.
- Médicaments antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la fosphénytoïne : en cas de coadministration avec la nifédipine, une diminution de la biodisponibilité et de l'efficacité de la nifédipine est observée par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Dans ce cas, une surveillance clinique s'impose et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doit être envisagée pendant le traitement par l'inducteur (augmentation de la dose) et après son arrêt (diminution de la dose).

A prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur à l'angiotensine II, autres inhibiteurs calciques,

alphabloquants (y compris à visée urologique), inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), alpha-méthyldopa, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- Cisapride : l'administration concomitante de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée. La présence d'un traitement bêtabloquant peut minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive et démasquer un effet inotrope négatif pouvant s'ajouter à celui du bêtabloquant. En cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêtabloquant (bisoprolol, carvédilol, métoprolol ou nébivolol), l'administration concomitante de nifédipine impose une surveillance étroite du patient, en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, dans des cas isolés.
- Digoxine : l'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut conduire à une diminution de la clairance de la digoxine et entraîner ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine. Par précaution, l'apparition des signes d'un surdosage en digoxine doit être surveillée et, si nécessaire, la dose du glycoside doit être réduite en tenant compte de la concentration plasmatique de la digoxine.
- Quinidine : dans des cas individuels, lorsque la nifédipine et la quinidine ont été administrées simultanément, une réduction des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée tandis qu'après l'arrêt de la nifédipine, une nette augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée. Pour cette raison, lorsque la nifédipine est administrée en association à la quinidine ou interrompue, un suivi de la concentration plasmatique de quinidine et, le cas échéant, un ajustement de la dose de quinidine sont recommandés. Certaines études ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas de coadministration de ces deux médicaments, tandis que d'autres n'ont pas observé une modification de la pharmacocinétique de la nifédipine. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée attentivement, si la quinidine est ajoutée à un traitement existant par la nifédipine. Si nécessaire, la dose de nifédipine doit être diminuée.
- Tacrolimus : il a été démontré que le tacrolimus est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Des données récemment publiées indiquent que la dose de tacrolimus doit être réduite dans certains cas, en cas d'association avec la nifédipine. En cas de coadministration de ces deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus doit être envisagée.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement de substitution) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Jus de pamplemousse : le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de jus de pamplemousse augmente donc les concentrations plasmatiques et prolonge l'effet de la nifédipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance. Par conséquent, l'effet antihypertenseur peut être augmenté. Suite à une consommation régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut persister au moins jusqu'à 3 jours après la dernière consommation de jus de pamplemousse. Pendant le traitement par la nifédipine, il faut donc éviter de consommer des pamplemousses/du jus de pamplemousse (cf Posologie/Mode d'administration).

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

La nifédipine peut fausser le dosage de l'acide vanylmandélique urinaire (VMA) en augmentant les valeurs spectrophotométriques. La mesure par HPLC n'est cependant pas affectée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite. La nifédipine doit être réservée aux femmes ayant une hypertension sévère et qui ne répondent pas aux traitements standards.

Il n'existe pas d'études bien contrôlées chez la femme enceinte. Les données disponibles sont insuffisantes pour écarter la possibilité d'effets délétères chez le fœtus et le nouveau-né. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de la nifédipine. Les données cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence de risque prénatal spécifique, mais on a observé une augmentation des cas d'asphyxie périnatale, des césariennes ainsi que de l'incidence des prématurités et des retards de croissance intra-utérine. L'imputabilité de ces effets à l'hypertension sous-jacente, à son traitement ou à un effet spécifique du médicament n'a pas pu être établie.

Des cas d'œdème pulmonaire aigu ont été observés avec les inhibiteurs calciques, dont la nifédipine, utilisés comme agents tocolytiques pendant la grossesse (cf Effets indésirables), en particulier en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), avec la voie intraveineuse et/ou l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

ALLAITEMENT :

La nifédipine est excrétée dans le lait maternel. La concentration en nifédipine dans le lait est presque comparable à la concentration dans le sérum de la mère. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des réactions au médicament, variables d'un individu à l'autre, peuvent altérer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Plus particulièrement au début ou en cas de modification du traitement ainsi qu'en association à l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les risques d'hypotension et/ou de décompensation d'une insuffisance cardiaque devront faire l'objet d'une attention particulière.

Les effets indésirables décrits dans les études contrôlées contre placebo évaluant l'effet de la nifédipine sont présentés ci-dessous par catégorie de fréquence CIOMS III (base de données d'études cliniques : nifédipine n = 2661 ; placebo n = 1486 ; état en date du 22 février 2006 et étude ACTION : nifédipine n = 3825 ; placebo n = 3840).

Les effets indésirables considérés comme « fréquents » ont été observés avec une incidence inférieure à 3 %, à l'exception des œdèmes (9,9 %) et des céphalées (3,9 %).

La fréquence des effets indésirables rapportés avec les produits contenant de la nifédipine est résumée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sécurité.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Les effets indésirables identifiés uniquement au cours de la surveillance post-commercialisation et pour lesquels la fréquence ne peut être estimée sont classés sous la rubrique « fréquence indéterminée ».

Système classe-organe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique, œdème de Quincke/angio-œdème (y compris œdème laryngé(1))
Rare	Prurit, urticaire, éruption cutanée
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges, migraine, sensations ébrieuses, tremblements
Rare	Paresthésie/dysesthésie, syndrome extrapyramidal
Fréquence indéterminée	Hypoesthésie, somnolence
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (essentiellement vision floue ou baisse de la vision)
Fréquence indéterminée	Douleurs oculaires
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique (angor)
Affections vasculaires	
Fréquent	Œdème (incluant œdème périphérique), vasodilatation
Peu fréquent	Hypotension artérielle, syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis, congestion nasale
Fréquence indéterminée	Dyspnée, œdème pulmonaire(2)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Douleurs gastro-intestinales et abdominales, nausées, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale
Rare	Hyperplasie gingivale
Fréquence indéterminée	Vomissements, œsophagite liée à une insuffisance du sphincter gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation transitoire des transaminases hépatiques ou de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème, purpura
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique, réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires, gonflement inflammatoire des articulations
Fréquence indéterminée	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Polyurie, dysurie
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Malaise, asthénie ou fatigue
Peu fréquent	Frissons, douleurs aspécifiques

(1) Pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

(2) Des cas ont été signalés lors d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Chez des patients dialysés atteints d'hypertension maligne et d'hypovolémie, la vasodilatation peut entraîner une chute tensionnelle notable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes suivants sont observés en cas de surdosage : une hypotension, des troubles du rythme cardiaque à type de bradycardie/tachycardie, un choc cardiogénique avec œdème pulmonaire, une hyperglycémie, une acidose métabolique, une hypoxie, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Prise en charge :

En cas de surdosage, la priorité est basée sur l'élimination de la substance active et la restauration d'une stabilité cardiovasculaire.

Après une ingestion orale du produit, un lavage gastrique minutieux est préconisé avec irrigation de l'intestin grêle si nécessaire et surveillance en unité de soins intensifs. En particulier dans des cas d'intoxication avec les formes à libération prolongée, l'élimination doit être la plus complète possible, y compris au niveau de l'intestin grêle, afin d'éviter l'absorption prolongée de la substance active.

L'hémodialyse n'est pas utile, car la nifédipine n'est pas dialysable ; cependant, une plasmaphérèse est envisageable (compte tenu de la fixation importante aux protéines plasmatiques et du volume de distribution relativement faible).

La bradycardie peut être traitée de façon symptomatique par l'administration de β-sympathomimétiques ; la mise en place temporaire d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) est recommandée si ce trouble du rythme menace le pronostic vital.

L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle peut être traitée par une perfusion de gluconate de calcium (10 - 20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10 % en administration IV lente, de façon répétitive si nécessaire).

Cette mesure risque d'accroître la calcémie jusqu'à la limite supérieure de la normale, voire même légèrement au-delà. Si les effets du calcium s'avèrent insuffisants, le traitement sera poursuivi par l'addition de sympathomimétiques vasoconstricteurs, tels que la dopamine ou la noradrénaline, à des posologies reposant uniquement sur les effets obtenus.

Veiller au maintien du rythme, de la conduction et du débit cardiaque. Une hypotension importante peut être contrôlée par perfusion IV prudente de tout mode d'expansion volémique en tenant compte du risque de surcharge hydrique.

Dans tous les cas, informer de la prise concomitante de bêtabloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires (code ATC : C08CA05).

La nifédipine inhibe à de très faibles concentrations la pénétration et la diffusion des ions calcium dans les cellules du muscle lisse.

Le calcium joue un rôle sur l'activation du couplage excitation-contraction. En inhibant le tonus artériel par ce mécanisme, la nifédipine entraîne une vasodilatation, en abaissant les résistances artériolaires et le niveau de pression artérielle.

Cette vasodilatation s'accompagne :

- d'une augmentation du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire d'une augmentation des flux sanguins périphériques et des débits locorégionaux (rénal, cérébral),
- d'une augmentation de la compliance artérielle (distensibilité).

En administration chronique :

- il n'a pas été observé de variation nette du système rénine-angiotensine-aldostérone, ni de prise de poids sous traitement prolongé ; ces éléments sont en faveur d'une absence de rétention hydrosodée ;
- l'accélération de la fréquence cardiaque n'est pas observée.

En administration aiguë, la réduction de pression artérielle est liée au niveau du taux plasmatique de nifédipine.

Population pédiatrique :

Les données de comparaison entre la nifédipine et les autres agents antihypertenseurs dans l'hypertension aiguë et l'hypertension à long terme sont limitées et concernent différentes formulations et différents dosages.

Les effets antihypertenseurs de la nifédipine ont été démontrés mais les recommandations posologiques, la tolérance et les effets cardiovasculaires à long terme n'ont pas été établis. Il n'existe pas de formes pédiatriques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans sa forme LP, la nifédipine se trouve sous forme microcristalline à vitesse de dissolution lente. Sa résorption est donc plus lente que celle de la forme à libération immédiate.

Après administration orale, la nifédipine est presque entièrement absorbée (95 %). La concentration plasmatique est maximale 2 à 4 heures après l'administration. Un « écrêtement » du pic de la concentration et un ralentissement de l'élimination par rapport à une forme à libération immédiate sont la conséquence de la réduction de vitesse de résorption. La demi-vie apparente d'élimination de la forme LP varie de 6 à 11 h.

La biodisponibilité absolue de la nifédipine administrée par voie orale est d'environ 50 % en raison d'un effet de premier passage hépatique. La prise simultanée de nourriture conduit à ralentir, mais non à diminuer, l'absorption.

La fixation protéique est de 90 à 95 %.

Chez l'homme, la nifédipine est presque entièrement métabolisée au niveau du foie en plusieurs métabolites inactifs.

80 à 90 % de la substance sont éliminés par le rein, plus de 90 % de cette quantité se retrouvent dans les urines des 24 heures ; 15 % environ sont éliminés par les fèces.

Il n'y a donc pas d'accumulation de la molécule dans l'organisme après prise répétée de la forme LP.

La nifédipine n'est pas dialysable.

Dans une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) à ceux chez des patients présentant une fonction hépatique normale, la clairance orale de la nifédipine a été réduite en moyenne de 48 % (Child-Pugh A) et 72 % (Child-Pugh B). En conséquence, l'ASC et la C_{max} de la nifédipine ont augmenté en moyenne de 93 % et 64 % (Child-Pugh A) et de 253 % et 171 % (Child-Pugh B), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nifédipine ne s'est pas montrée cancérogène dans une étude conventionnelle chez le rat.

Une diminution de la fertilité a été observée chez des rats recevant une dose 30 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'Homme.

L'administration de nifédipine a été associée à divers effets toxiques sur l'embryon, le placenta et le fœtus. Chez le rat, la souris et le lapin, il était notamment rapporté des effets tératogènes (anomalies digitales, fentes palatines, fentes sternales et des malformations costales), fœtotoxiques (hypotrophie fœtale), et embryofœtolétaux. Chez le singe, une hypotrophie placentaire avec villosités chorioniques sous-développées était également observée. Chez le rat, on notait de plus une prolongation de la gestation et une diminution de la survie des nouveau-nés (non évalué dans les autres espèces). Les effets tératogènes, embryotoxiques ou fœtotoxiques survenaient à des doses induisant également des effets toxiques chez les génitrices. Les doses associées à de tels effets exprimées en mg/kg ou en mg/m^2 sont soit supérieures à la dose maximale recommandée chez l'Homme, soit inférieures mais dans le même ordre de grandeur.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932740116 (1984, RCP rév 10.11.16) 30 cp.
3400937238748 (2006, RCP rév 10.11.16) 180 cp.

Prix : 2,69 € (30 comprimés).
16,52 € (180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,69 € (boîte de 30) et 16,52 € (boîte de 180).

Collect (boîte de 30).

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ADARTREL
ropinirole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,25 mg (de forme pentagonale, biseautée ; gravé « SB » sur une face et « 4890 » sur l'autre ; blanc) : Boîte de 12, sous plaquettes avec sécurité enfant (PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier).
Comprimé pelliculé à 0,5 mg (de forme pentagonale, biseautée ; gravé « SB » sur une face et « 4891 » sur l'autre ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes avec sécurité enfant (PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier).
Comprimé pelliculé à 2 mg (de forme pentagonale, biseautée ; gravé « SB » sur une face et « 4893 » sur l'autre ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes avec sécurité enfant (PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier).

COMPOSITION *p cp*

Ropinirole (DCI) chlorhydrate
exprimé en ropinirole .... 0,25 mg
ou 0,5 mg
ou 2 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane E 171 ; *cp 0,25 mg :* polysorbate 80 E 433 ; *cp 0,5 mg :* laque aluminique d'indigotine E 132 ; *cp 0,5 mg et à 2 mg :* oxydes de fer jaune E 172 et rouge E 172.
Excipient à effet notoire : lactose (45,3 mg/cp à 0,25 mg ; 45 mg/cp à 0,5 mg ; 44,6 mg/cp à 2 mg) sous forme monohydratée.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère (cf Pharmacodynamie).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Adulte :
La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures avant celui-ci. Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
Instauration du traitement (semaine 1) :
La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-dessous) pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg, une fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine.
Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2) :
Après la phase d'instauration du traitement, la dose quotidienne sera augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans les essais cliniques, la dose moyenne utilisée chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère a été de 2 mg une fois par jour.
La dose peut être augmentée jusqu'à 1 mg une fois par jour à la deuxième semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, pour obtenir une amélioration optimale, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg au maximum, en une prise par jour. Au cours des essais cliniques, la dose a été augmentée de 0,5 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 4 mg une fois par jour, comme le montre le tableau 1.
Des doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos.

Tableau 1 : Schéma posologique

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose quotidienne (mg/jour en 1 prise)	1	1,5	2	2,5	3	4

* Pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients.

L'efficacité du traitement par ropinirole n'a pas été démontrée au-delà de 12 semaines (cf Pharmacodynamie). Après 12 semaines de traitement, la réponse du patient et la nécessité de poursuivre le traitement devront être réévaluées.
Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique que celui décrit plus haut.
Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Enfants et adolescents :
Adartrel n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.
Sujets âgés :
La clairance du ropinirole est diminuée de 15 % approximativement chez les patients de 65 ans et plus. Bien qu'un ajustement de la dose ne soit pas nécessaire, la posologie de ropinirole doit être adaptée individuellement pour une réponse clinique optimale avec une surveillance étroite de la tolérance.
Insuffisants rénaux :
Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.
Une étude sur l'utilisation du ropinirole chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré qu'un ajustement de la dose chez ces patients est nécessaire selon la description ci-après : la dose initiale recommandée d'Adartrel est de 0,25 mg une fois par jour. Ensuite, les augmentations de doses seront basées sur la tolérance et l'efficacité. Chez les patients régulièrement hémodialysés, la dose maximale recommandée d'Adartrel est de 3 mg par jour. Après l'hémodialyse, des doses supplémentaires ne sont pas nécessaires (cf Pharmacocinétique).
L'utilisation du ropinirole chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) sans hémodialyse régulière n'a pas été étudiée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sans hémodialyse régulière.
- Insuffisance hépatique sévère.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le ropinirole ne devra pas être utilisé pour traiter l'akathisie, la tasikinésie (tendance compulsive à la marche induite par les neuroleptiques) ou un syndrome des jambes sans repos secondaire (par exemple : lié à une insuffisance rénale, à une anémie par carence martiale ou à une grossesse).
Une aggravation paradoxale des symptômes du syndrome des jambes sans repos décrite comme augmentation (début des symptômes plus précoce, intensité plus importante ou extension des symptômes à des membres précédemment non atteints) ou rebond en début de matinée (réapparition des symptômes tôt le matin) a été observée au cours du traitement par le ropinirole. Dans ce cas, l'intérêt d'un traitement par le ropinirole devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés (cf Effets indésirables).
Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson a été peu fréquemment associé à une somnolence et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (cf Effets indésirables) ; cependant, ceci est très rare dans le syndrome des jambes sans repos. Néanmoins, les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec le ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement pourra être envisagé.
Les patients présentant des troubles psychotiques majeurs ne doivent pas être traités par des agonistes dopaminergiques à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru.
Troubles du contrôle des impulsions :
Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont Adartrel. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.
Syndrome malin des neuroleptiques :
Des symptômes suggérant un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors d'un arrêt brutal de traitement dopaminergique. En conséquence, il est recommandé de réduire progressivement le traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques :
Des effets indésirables non-moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques dont le ropinirole. Ce syndrome est associé à des symptômes potentiellement sévères tels que de l'apathie, de l'anxiété, de la dépression, de la fatigue, une sudation et des douleurs. Les patients devront être informés de ce risque avant de diminuer la dose de l'agoniste dopaminergique, un suivi régulier devra être mis en place par la suite. Si les symptômes persistent, il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose de ropinirole (cf Effets indésirables).
Hallucinations :
Les hallucinations sont des effets indésirables connus lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques et par la lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations peuvent survenir.
Le ropinirole devra être administré avec prudence aux patients ayant une insuffisance hépatique modérée. La survenue d'effets indésirables devra être étroitement surveillée.
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
En raison du risque d'hypotension, les patients ayant une affection cardiovasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne) doivent être traités avec prudence.

DC **INTERACTIONS**

- Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Une étude pharmacocinétique (avec du ropinirole à la dose de 2 mg, 3 fois par jour) a mis en évidence que la ciprofloxacine a augmenté la Cmax et l'aire sous la courbe (ASC) du ropinirole, respectivement de 60 et 84 %, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments connus pour inhiber le CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.
- Une étude d'interaction pharmacocinétique menée entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline. Par conséquent, il n'est pas attendu que le ropinirole interagisse avec les autres médicaments métabolisés par le cytochrome CYP1A2.
- Les données *in vitro* ont montré qu'aux doses thérapeutiques le ropinirole a un faible potentiel inhibiteur du cytochrome P450. Il est donc peu probable que le ropinirole altère la pharmacocinétique des autres médicaments par la voie du cytochrome P450.
- Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête de fumer ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.
- Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par une hormonothérapie substitutive. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas d'instauration ou d'arrêt d'une hormonothérapie substitutive.
- Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le ropinirole et la dompéridone (médicament indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements), qui pourrait justifier un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments. La dompéridone antagonise les effets dopaminergiques périphériques du ropinirole et ne traverse pas la barrière hématoméningée, d'où son intérêt comme antiémétisant chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique d'action centrale.
- Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou le métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.
- Chez les sujets recevant l'association : antagonistes de vitamine K et ropinirole, des cas de déséquilibre de l'INR ont été rapportés. Une augmentation de la surveillance clinique et biologique (INR) est justifiée.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.
Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), et ce jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence. Les fréquences issues des essais cliniques sont déterminées comme ayant une incidence supérieure à celle du placebo et sont classées en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000), indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée avec les données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Utilisation du ropinirole dans le syndrome des jambes sans repos :
Au cours des essais cliniques chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (environ 30 % des patients). En général, les effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie. Peu de patients sont sortis d'essai en raison d'effets indésirables.
Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1 % par rapport à celle du placebo, lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients traités par ropinirole, ou ceux rapportés de manière peu fréquente mais connus pour être associés au ropinirole.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos (ropinirole : n = 309 ; placebo : n = 307)

Troubles psychiatriques :	
- Fréquent - Peu fréquent	Nervosité Confusion
Troubles du système nerveux :	
- Fréquent	Syncope, somnolence, vertiges
Troubles vasculaires :	
- Peu fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension
Troubles gastro-intestinaux :	
- Très fréquent - Fréquent	Vomissements, nausées Douleurs abdominales
Troubles généraux :	
- Fréquent	Fatigue

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés lors d'autres essais cliniques chez les sujets ayant un syndrome des jambes sans repos

Troubles psychiatriques :	
- Peu fréquent	Hallucinations
Troubles du système nerveux :	
- Fréquent	Augmentation, rebond en début de matinée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Prise en charge des effets indésirables :
Une réduction de la posologie devra être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables significatifs. Après amélioration de l'effet indésirable, la posologie pourra être réaugmentée progressivement. Des médicaments antinauséeux qui ne sont pas des antagonistes dopaminergiques d'action centrale, tels que la dompéridone, peuvent être utilisés si nécessaire.

Autre expérience clinique avec le ropinirole :
Le ropinirole est aussi indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo chez les patients ayant une maladie de Parkinson traités par le ropinirole, en monothérapie ou en association, à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour, sont présentés ci-dessous.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour

Troubles psychiatriques :	
- Fréquent - Peu fréquent	Hallucinations, confusion Augmentation de la libido
Troubles du système nerveux :	
- Très fréquent	Syncope, dyskinésie, somnolence
Troubles gastro-intestinaux :	
- Très fréquent - Fréquent	Nausées Vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac
Troubles généraux :	
- Fréquent	Œdème périphérique (incluant un œdème des membres inférieurs)

Données post-commercialisation :
- Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angiœdème, éruption cutanée, prurit).
- Des réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa ont été observées.

- Agression (fréquence indéterminée) : agression associée à des réactions psychotiques ainsi que des symptômes compulsifs.
- Affection psychiatrique : syndrome de dysrégulation dopaminergique (fréquence indéterminée).
- Troubles du contrôle des impulsions (fréquence indéterminée) : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant Adartrel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (fréquence indéterminée) : incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs. Des effets indésirables non-moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques dont le ropinirole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson est associé à une somnolence et a été peu fréquemment (⩾ 1/1000 à < 1/100) associé à une somnolence diurne excessive et à des accès de sommeil d'apparition soudaine. Cependant, ces effets sont très rares (< 1/10 000) dans le syndrome des jambes sans repos.
- Suite à l'administration du ropinirole, une hypotension orthostatique ou une hypotension, rarement sévère, ont été rapportées peu fréquemment (⩾ 1/1000 à < 1/100).
- De très rares cas (< 1/10 000) de réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques, ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en ropinirole sont liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste dopaminergique (code ATC : N04BC04).

Mécanisme d'action :

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Efficacité clinique :

Adartrel doit être seulement prescrit aux patients présentant un syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère se plaignent généralement d'insomnie ou de gêne sévère au niveau des membres.

Dans quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un syndrome des jambes sans repos, les effets sur les scores de l'échelle IRLS (International Restless Syndrome rating Scale) ont été comparés à la 12e semaine par rapport à l'état initial. La dose moyenne de ropinirole chez les patients modérés à sévères était de 2 mg/jour. Dans une analyse regroupée de ces quatre études chez les patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le score de l'échelle IRLS, à la semaine 12, en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été, entre l'état initial et la semaine 12, de − 4 points (IC 95 % [− 5,6 ; − 2,4] ; p < 0,0001). Chez ces patients, le score moyen d'IRLS est passé de 28,4 à 13,5 dans le groupe ropinirole, et de 28,2 à 17,4 dans le groupe placebo.

Une étude de polysomnographie sur 12 semaines, contrôlée contre placebo, chez des patients ayant un syndrome des jambes sans repos, a évalué l'effet du traitement par le ropinirole sur les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Des différences statistiquement significatives ont été observées entre l'état initial et la semaine 12 pour l'indice des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil.

L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines, évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep ; scores de 0 à 100 pour chaque domaine, excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de − 15,2 (IC 95 % [− 19,37 ; − 10,94] ; p < 0,0001) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC 95 % [0,49 ; 0,94] ; p < 0,0001) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC 95 % [13,77 ; 23,45] ; p < 0,0001) pour la qualité du sommeil, et de − 7,45 (IC 95 % [− 10,86 ; − 4,23] ; p < 0,0001) pour la somnolence diurne.

L'efficacité à long terme a été évaluée dans une étude clinique sur 26 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les résultats globaux sont difficiles à interpréter en raison d'un effet centre et de la forte proportion de données manquantes. Un maintien de l'efficacité à 26 semaines, comparativement au placebo n'a pu être démontré.

Étude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque :

Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg de ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de l'intervalle QT de 3,46 ms (meilleur estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 ms. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.

Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent pas d'indiquer un risque de prolongation de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole supérieures à 4 mg/jour.

Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %) avec une Cmax obtenue en moyenne 1,5 heure après la prise. Un repas riche en graisse diminue l'absorption de ropinirole, comme l'indique le retard du Tmax moyen de 2,6 heures et la diminution moyenne de 25 % de la Cmax.

Distribution :

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 - 40 %).

En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (approximativement 7 l/kg).

Biotransformation :

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450 et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie urinaire. Le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination :

La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. Aucun changement dans la clairance du ropinirole n'est observé après une administration orale unique ou répétée. Une large variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques a été observée.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique du ropinirole est globalement linéaire (Cmax et ASC) dans l'intervalle thérapeutique entre 0,25 mg et 4 mg après dose unique et doses répétées.

Caractéristiques liées à la population :

- La clairance du ropinirole orale est réduite d'environ 15 % chez les patients âgés (65 ans ou plus) par rapport aux patients plus jeunes. Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les sujets âgés.
- Insuffisants rénaux : chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé. La clairance du ropinirole oral est réduite d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, hémodialysés régulièrement. La clairance orale des métabolites SKF-104557 et SKF-89124 est également réduite d'environ 80 % et 60 %, respectivement. Par conséquent, la dose maximale recommandée est limitée à 3 mg par jour chez ces patients présentant un syndrome des jambes sans repos (cf Posologie/Mode d'administration).
- Population pédiatrique : des données limitées de pharmacocinétiques obtenues chez des adolescents (12 à 17 ans, n = 9) ont montré qu'après l'administration de dose unique de 0,125 mg et 0,25 mg, l'exposition systémique a été similaire à celle observée chez l'adulte (cf aussi le paragraphe « Enfants et adolescents » de la rubrique Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicologie :

Le profil toxicologique est déterminé principalement par l'activité pharmacologique du ropinirole : modifications du comportement, hypoprolactinémie, diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ptosis et salivation. Chez le rat albinos seulement une rétinite dégénérative a été observée dans une étude à long terme et à la plus forte dose (50 mg/kg/jour), probablement liée à une surexposition à la lumière.

Génotoxicité :

Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité :

Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seules lésions liées au ropinirole ont été une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires résultant de l'hypoprolactinémie induite par le ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Toxicité sur la reproduction :

L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/j (approximativement 15 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 25 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg/j (approximativement 40 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg/j (approximativement 30 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

Sécurité pharmacologique :

Des études *in vitro* ont montré que le ropinirole inhibe les canaux hERG. L'IC50 est 30 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximum attendue pour des patients traités aux plus fortes doses recommandées (4 mg/jour). Cf Pharmacodynamie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939183947 (2004, RCP rév 25.09.17) cp 0,25 mg.
3400939184029 (2004, RCP rév 25.09.17) cp 0,5 mg.
3400939184487 (2004, RCP rév 25.09.17) cp 2 mg.

Non remb Séc soc.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ADCETRIS ®

brentuximab vedotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (ou agglomérat) (blanc à blanc cassé) *pour solution à diluer pour perfusion à 50 mg* : Flacon de 50 mg, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml**

Brentuximab vedotine (DCI) .... 5 mg

Excipients : acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, α,α-tréhalose dihydraté, polysorbate 80.

Excipient à effet notoire : sodium (13,2 mg/flacon).

Adcetris est un médicament à base d'anticorps conjugué composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 (immunoglobuline G1 [IgG1] chimérique recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois) lié de façon covalente à la monométhylauristatine E (MMAE), agent antimicrotubules.

* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Adcetris est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte : après greffe autologue de cellules souches (ASCT), ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

Adcetris est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récidive ou de progression après une ASCT (cf Pharmacodynamie).

Adcetris est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le brentuximab vedotine doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 1,8 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement, chez les patients atteints de LH ou LAGCs récidivant ou réfractaire précédemment répondeurs à un traitement par Adcetris est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée (cf Pharmacodynamie).

Insuffisance rénale :

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (cf Pharmacocinétique).

Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose (cf Modalités manipulation/élimination).

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients atteints de LH ou LAGCs récidivant ou réfractaire qui obtiennent au moins une stabilisation de la maladie doivent recevoir un minimum de 8 cycles et un maximum de 16 cycles (soit approximativement 1 an) : cf Pharmacodynamie.

Pour les patients atteints d'un LH ayant un risque accru de récidive ou de progression après une ASCT, le traitement par Adcetris doit être instauré après rétablissement de l'ASCT sur la base d'une évaluation clinique. Ces patients doivent recevoir un maximum de 16 cycles cf Pharmacodynamie

Adaptations posologiques :

Neutropénie :

Si une neutropénie se développe au cours du traitement, reporter le traitement. Les adaptations posologiques recommandées sont indiquées dans le tableau 1 ci-dessous (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie

Grade de sévérité de la neutropénie (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE[(a)]])	Modification du schéma posologique
Grade 1 (< LIN-1500/mm^3 ; < LIN-1,5 x 10^9/l) ou Grade 2 (< 1500-1000/mm^3 ; < 1,5-1,0 x 10^9/l)	Poursuivre le traitement à la même posologie
Grade 3 (< 1000-500/mm^3 ; < 1,0-0,5 x 10^9/l) ou Grade 4 (< 500/mm^3 ; < 0,5 x 10^9/l)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ⩽ 2 ou revenue à la situation initiale, puis reprendre le traitement à la même posologie[(b)]. Envisager un support par facteur de croissance (G-CSF ou GM-CSF) lors des cycles ultérieurs pour les patients qui développent une neutropénie de grade 3 ou 4.

a) Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 ; voir neutrophiles/granulocytes ; LIN = limite inférieure de la normale.

b) Les patients qui développent une lymphopénie de grade 3 ou 4 peuvent poursuivre le traitement sans interruption.

Neuropathie périphérique :

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition sous traitement ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice sont indiquées dans le tableau 2 ci-dessous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 2 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'apparition sous traitement ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique sensitive ou motrice

Grade de sévérité de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice (signes et symptômes [description abrégée des CTCAE[(a)]])	Modification du schéma posologique
Grade 1 (paresthésie et/ou perte des réflexes, sans perte de la fonction)	Poursuivre le traitement à la même posologie
Grade 2 (interférant avec la fonction mais pas sur les activités de la vie quotidienne) ou Grade 3 (interférant avec les activités de la vie quotidienne)	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité retourne au grade ⩽ 1 ou revenue à la situation initiale, puis reprendre le traitement à la posologie réduite de 1,2 mg/kg toutes les 3 semaines
Grade 4 (neuropathie sensitive invalidante ou neuropathie motrice menaçant le pronostic vital ou entraînant une paralysie)	Arrêter le traitement

a) Grades basés sur les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 ; voir neuropathie : motrice ; neuropathie : sensitive ; et douleur neuropathique.

Sujets âgés :
La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune donnée n'est disponible chez ces patients.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Dans les études précliniques conduites chez l'animal, une déplétion du thymus a été observée (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :
La dose recommandée d'Adcetris doit être perfusée en 30 minutes.
Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Le brentuximab vedotine ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. Le brentuximab vedotine doit être administré par une tubulure intraveineuse séparée et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (cf Incompatibilités).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Utilisation concomitante de bléomycine et de brentuximab vedotine, en raison du risque de toxicité pulmonaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :
Une réactivation du virus JC (virus John Cunningham) provoquant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et le décès peut se produire chez les patients traités par le brentuximab vedotine. Une LEMP a été rapportée chez des patients traités par brentuximab vedotine après avoir été exposés à de multiples polychimiothérapies. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare du système nerveux central, souvent fatale, qui résulte de la réactivation du virus JC (JCV) latent.
Une surveillance étroite des patients s'impose afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout signe ou symptôme neurologique, cognitif ou comportemental pouvant évoquer une LEMP. Le traitement devra être suspendu en cas de suspicion de LEMP. Le diagnostic d'une LEMP repose sur un examen par un neurologue, une imagerie par résonance magnétique du cerveau avec utilisation de gadolinium et un dosage de l'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien par réaction en chaîne par polymérisation, ou une biopsie cérébrale si une atteinte par le JCV a été confirmée. Une analyse négative par PCR ne permet pas d'écarter une LEMP. Une surveillance et des analyses complémentaires seront éventuellement justifiées si un diagnostic alternatif ne peut être établi.
Un arrêt définitif du traitement par brentuximab vedotine s'impose si le diagnostic de LEMP est confirmé.
Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques).

Pancréatite :
Des cas de pancréatites aiguës ont été observés chez des patients traités par brentuximab vedotine, dont certains d'évolution fatale.
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition ou l'accentuation de toute douleur abdominale pouvant évoquer une pancréatite aiguë. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et de la lipase sériques et une imagerie abdominale telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. Le traitement par brentuximab vedotine doit être suspendu en cas de suspicion de pancréatite aiguë. Le traitement par brentuximab vedotine doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite aiguë est confirmé.

Toxicité pulmonaire :
Des cas de toxicité pulmonaire, notamment de pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par brentuximab vedotine. Bien qu'une relation de causalité avec le brentuximab vedotine n'ait pas été établie, le risque de toxicité pulmonaire ne peut être écarté. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires (tels qu'une toux, une dyspnée), un diagnostic précoce doit être établi et les patients traités en conséquence. La suspension du traitement par brentuximab vedotine doit être envisagée pendant les investigations et jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Infections graves et infections opportunistes :
Des infections graves à type de pneumonie, bactériémie à *Staphylococcus*, sepsis/choc septique (parfois d'évolution fatale) et zona, cytomégalovirus (CMV) (réactivation) et des infections opportunistes à type de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et candidose buccale ont été rapportées chez des patients traités par brentuximab vedotine. Les patients traités par brentuximab vedotine doivent être surveillés étroitement afin de détecter toute infection grave et opportuniste.

Réactions liées à la perfusion :
Des réactions immédiates et retardées liées à la perfusion (RLP), à type de réactions anaphylactiques, ont été rapportées.
Une surveillance étroite des patients s'impose pendant et après la perfusion. La survenue d'une réaction anaphylactique doit motiver un arrêt immédiat et définitif du traitement par brentuximab vedotine et l'administration d'un traitement médical approprié.
La survenue d'une RLP doit motiver une interruption de la perfusion et la mise en place d'un traitement médical approprié. Une reprise de la perfusion à un débit plus faible est possible après résolution des symptômes. Les patients qui ont présenté une RLP lors d'une perfusion antérieure doivent recevoir une prémédication appropriée lors des perfusions suivantes. La prémédication pourra inclure du paracétamol, un antihistaminique et un corticoïde.
Les RLP sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients présentant des anticorps dirigés contre le brentuximab vedotine (cf Effets indésirables).

Syndrome de lyse tumorale :
Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté avec le brentuximab vedotine. Les patients présentant une tumeur en prolifération rapide et une masse tumorale élevée présentent un risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Ces patients doivent être étroitement surveillés et pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales. La prise en charge du SLT peut inclure une réhydratation intensive, une surveillance de la fonction rénale, une correction des déséquilibres électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémique et un traitement symptomatique.

Neuropathie périphérique :
Le traitement par brentuximab vedotine peut provoquer une neuropathie périphérique à la fois sensitive et motrice. La neuropathie périphérique induite par le brentuximab vedotine est un effet de l'exposition cumulée à ce médicament et elle est dans la plupart des cas réversible.
Dans les études cliniques pivots de phase 2 (SG035-0003 et SG035-0004), l'incidence d'une neuropathie périphérique préexistante était de 24 %. Une neuropathie est apparue au cours du traitement chez 56 % des patients. Au moment de la dernière évaluation, la majorité des patients (83 %) ont présenté une amélioration ou une résolution des symptômes de la neuropathie périphérique. Pour les patients ayant rapporté des cas de neuropathies périphériques, le traitement par brentuximab vedotine a été arrêté dans 17 % des cas, la posologie a été réduite dans 13 % des cas, et un report des doses a été réalisé dans 21 % des cas.
L'incidence d'une neuropathie périphérique préexistante chez les patients atteints de LH ou LAGCs récidivant ou réfractaire ayant repris le traitement par brentuximab vedotine était de 48 %. Une neuropathie est apparue au cours du traitement chez 69 % des patients. Lors de la dernière évaluation, la majorité des patients ayant repris le traitement par brentuximab vedotine et rapporté une neuropathie périphérique apparue au cours du traitement (80 %) ont présenté une amélioration ou une résolution des symptômes. Chez ces patients, la neuropathie périphérique a conduit à l'arrêt du traitement dans 21 % des cas et à une modification de la posologie dans 34 % des cas.
Dans la population de l'étude de phase 3, au moment de la dernière évaluation, la majorité des patients inclus dans le bras brentuximab vedotine (85 %) ont présenté une amélioration ou une résolution des symptômes de la neuropathie périphérique. Pour les patients ayant rapporté des cas de neuropathies périphériques, le traitement par brentuximab vedotine a été arrêté dans 23 % des cas, la posologie a été réduite dans 29 % des cas, et un report des doses a été réalisé dans 22 % des cas.
Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme de neuropathie à type d'hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, gêne, sensation de brûlure, douleur neuropathique ou faiblesse. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique peut justifier un report et une réduction de la dose de brentuximab vedotine ou un arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Toxicités hématologiques :
Le brentuximab vedotine peut être associé à une anémie de grade 3 ou 4, une thrombopénie et une neutropénie prolongée (⩾ 1 semaine) de grade 3 ou de grade 4. Une numération de formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion. En cas de neutropénie de grade 3 ou de grade 4, cf Posologie/Mode d'administration.

Neutropénie fébrile :
Une neutropénie fébrile (fièvre d'origine indéterminée sans infection documentée cliniquement ou microbiologiquement, avec un nombre absolu des polynucléaires neutrophiles < 1,0 × 10^9/l et une fièvre ⩾ 38,5 °C ; réf : CTCAE v3) a été signalée chez des patients traités par le brentuximab vedotine. Une numération de formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter une fièvre et doivent être pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales en cas de neutropénie fébrile.

Syndrome de Stevens-Johnson et Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) :
Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec le brentuximab vedotine. Si un SSJ ou un syndrome de Lyell se développent, arrêtez le traitement par brentuximab vedotine et instaurez un traitement médical approprié.

Complications gastro-intestinales :
Des complications gastro-intestinales (GI), notamment occlusion intestinale, iléus, entérocolite, colite neutropénique, érosion, ulcère, perforation et hémorragie, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par brentuximab vedotine. En cas d'aggravation ou de nouveaux symptômes GI, un diagnostic précoce doit être réalisé et un traitement approprié doit être mis en place.

Hépatotoxicité :
Une hépatotoxicité se traduisant par une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) a été rapportée avec le brentuximab vedotine. Des cas graves d'hépatotoxicité, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés. Une affection hépatique pré-existante, des comorbidités et des traitements concomitants peuvent également majorer le risque. La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement et surveillée régulièrement chez les patients recevant du brentuximab vedotine. Chez les patients développant une hépatotoxicité, une modification de la posologie, un report ou une interruption du traitement par brentuximab vedotine peuvent s'avérer nécessaires.

Hyperglycémie :
Une hyperglycémie a été rapportée au cours des essais cliniques chez des patients avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé, avec ou sans antécédent de diabète sucré. Chez ces patients, il convient de contrôler la glycémie et, le cas échéant, d'administrer un traitement antidiabétique approprié.

Insuffisance rénale et hépatique :
Peu de données sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques. Les données disponibles indiquent que la clairance de la MMAE pourrait être affectée en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique, et en cas de concentrations sériques en albumine faibles (cf Pharmacocinétique).

Teneur en sodium des excipients :
Ce médicament contient au maximum 2,1 mmol (ou 47 mg) de sodium par dose. En tenir compte chez les patients sous régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

Interactions avec les médicaments métabolisés par la voie du CYP3A4 (inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4) :
- L'administration concomitante de brentuximab vedotine et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, a augmenté d'environ 73 % les taux circulants de la MMAE, l'agent antimicrotubules lié au brentuximab vedotine, sans modifier les taux circulants de brentuximab vedotine. Toutefois, l'administration concomitante de brentuximab vedotine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine peut augmenter l'incidence de neutropénie. En cas de neutropénie, se reporter au tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées en cas de neutropénie (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'administration concomitante de brentuximab vedotine et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, n'a pas modifié les taux circulants de brentuximab vedotine. Bien que les données PK soient limitées, l'administration concomitante de rifampicine a montré une diminution des concentrations plasmatiques des métabolites de la MMAE pouvant être dosés.
- L'administration concomitante de midazolam, un substrat du CYP3A4, et de brentuximab vedotine n'a pas modifié le métabolisme du midazolam ; le brentuximab vedotine ne devrait donc pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par les enzymes du CYP3A4.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par le brentuximab vedotine et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du brentuximab vedotine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Le brentuximab vedotine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bénéfices pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus. Si une femme enceinte doit être traitée, elle devra être clairement informée du risque potentiel pour le fœtus.
Voir ci-dessous la sous-rubrique Fertilité concernant les recommandations aux femmes dont les partenaires de sexe masculin sont traités par le brentuximab vedotine.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données disponibles sur le passage du brentuximab vedotine ou ses métabolites dans le lait maternel.
Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir de donner le traitement, en prenant en compte le risque potentiel de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Dans les études précliniques, le brentuximab vedotine a été associé à une toxicité testiculaire et pourrait altérer la fertilité masculine. Il est établi que la MMAE a des propriétés aneugènes (cf Sécurité préclinique). Il doit donc être conseillé aux hommes qui doivent être traités de demander la congélation et la conservation d'échantillons de sperme avant que le traitement ne soit instauré. Il leur est également recommandé de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le brentuximab vedotine peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Le profil de sécurité d'Adcetris est basé sur les données des essais cliniques disponibles, le programme compassionnel (ATU) et l'expérience après commercialisation acquise jusqu'à ce jour. Les fréquences des effets indésirables décrits ci-dessous et dans le tableau 3 ont été déterminées sur la base des données obtenues à partir d'études cliniques.
Adcetris a été administré en monothérapie à 160 patients dans deux études de phase 2 réalisées chez des patients atteints de LH ou de LAGCs récidivant ou réfractaire. Le nombre médian de cycles était de 9 chez les patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire et de 7 chez les patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire. Adcetris a également été administré en monothérapie à 167 patients sur 329 dans le cadre d'une étude de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints d'un LH et présentant un risque accru de récidive ou de progression après une ASCT. Le nombre médian de cycles reçus dans les 2 bras était de 15.
Les infections graves et les infections opportunistes ont été très fréquentes chez les patients traités par ce médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans la population des études de phase 2 et de phase 3, les infections opportunistes les plus fréquentes étaient le zona et l'herpès simplex.
Les effets indésirables graves dans la population des études pivots de phase 2 et de l'étude de phase 3 ont été les suivants : pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, céphalée, neutropénie, thrombopénie, constipation, diarrhée, vomissements, nausées, fièvre, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitive, hyperglycémie, polyneuropathie démyélinisante, syndrome de lyse tumorale et syndrome de Stevens-Johnson.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés (⩾ 20 %) dans la population des études pivots de phase 2 et l'étude de phase 3 ont été les suivants : neuropathie périphérique sensitive, fatigue, nausées, diarrhée, infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie et toux. Par ailleurs, les effets indésirables également observés à une fréquence ⩾ 20 % ont été les vomissements et la fièvre dans les études de phase 2, et également la neuropathie périphérique motrice dans la population de l'étude de phase 3.
Les effets indésirables ont motivé un arrêt du traitement par le brentuximab vedotine chez respectivement 23 % et 32 % des patients dans les études de phase 2 et 3.
Les effets indésirables graves ayant conduit à un arrêt du traitement chez au moins deux patients de la population des études de phase 2 ou de phase 3 ont été la neuropathie périphérique sensitive, la neuropathie périphérique motrice, la polyneuropathie démyélinisante, le lymphome hodgkinien récurrent, les vomissements et le syndrome de détresse respiratoire aiguë.
Les paresthésies ont également conduit à un arrêt du traitement chez au moins deux patients de la population des études de phase 2 ou de phase 3.
Les données de tolérance chez des patients avec un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas reçu de greffe autologue de cellules souches et qui étaient traités avec la dose recommandée de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines dans une étude de phase 4 simple bras (n = 60), les études de phase 1 avec escalade de dose et des études de pharmacologie clinique (n = 15 patients) et dans les ATU (n = 26 patients), (cf Pharmacodynamie) étaient similaires au profil de tolérance des études cliniques pivots.

Tableau répertoriant les effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés avec Adcetris sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe d'organe et de fréquence absolue (voir tableau 3). Dans chaque classe d'organes, les effets indésirables sont regroupés selon les fréquences définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec Adcetris

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection[(a)], infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent	Sepsis, choc septique, zona, pneumonie, herpès simplex

Peu fréquent	Candidose buccale, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, bactériémie à *Staphylococcus*, infection à cytomégalovirus ou réactivation d'une infection à cytomégalovirus
Fréquence indéterminée	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie
Fréquent	Anémie, thrombopénie
Fréquence indéterminée	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice
Fréquent	Étourdissements, polyneuropathie démyélinisante
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales
Peu fréquent	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit
Fréquent	Éruption cutanée
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson/Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgie, arthralgie
Fréquent	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, fièvre, réactions liées à la perfusion[b]
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids

a) Les termes préférés qui ont été rapportés dans la classe de système d'organes Infections et infestations sont les suivants : sepsis, choc septique, infection des voies respiratoires supérieures, zona, pneumonie.

b) Les termes préférés associés aux RLP ont été les suivants : céphalée, rash, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit et toux.

Description des effets indésirables sélectionnés :

La neutropénie a motivé un report de traitement chez respectivement 14 % et 22 % des patients de la population des études de phase 2 et de phase 3.

Une neutropénie sévère et prolongée (⩾ 1 semaine) pouvant survenir avec ce traitement est susceptible d'augmenter le risque de voir les patients développer des infections graves. Dans la population des études de phase 2, la durée médiane des neutropénies de grade 3 ou de grade 4 était limitée (1 semaine) ; 2 % des patients ont présenté une neutropénie de grade 4 qui a duré 7 jours ou plus. Moins de la moitié des patients admis dans les études pivots de phase 2 ayant une neutropénie de grade 3 ou de grade 4 ont présenté également des infections concomitantes, et la majorité des infections de ce type étaient de grade 1 ou de grade 2.

Dans la population de l'étude de phase 3, une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 22 % des patients du bras brentuximab vedotine et une neutropénie de grade 4 chez 7 % des patients du bras brentuximab vedotine. Aucun patient n'a nécessité de réduction de dose ou d'arrêt du traitement du fait d'une neutropénie.

Dans la population de l'étude de phase 3, des infections graves ont été rapportées chez 9 % des patients du bras brentuximab vedotine. Aucun cas de bactériémie, de septicémie ou de choc septique n'a été rapporté dans le bras brentuximab vedotine.

La neuropathie périphérique sensorielle a motivé un report de la dose chez respectivement 13 % et 16 % des patients de la population des études de phase 2 et de phase 3. En outre, la neuropathie périphérique motrice et l'infection des voies respiratoires supérieures ont toutes deux conduit à un report de la dose chez 6 % des patients de la population de phase 3.

La neuropathie périphérique sensorielle a motivé une réduction de la dose chez respectivement 9 % et 22 % des patients de la population des études de phase 2 et de phase 3. En outre, la neuropathie périphérique motrice a également conduit à des réductions de la dose chez 6 % des patients de la population de phase 3.

Respectivement quatre-vingt-dix pour cent (90 %) et soixante-huit pour cent (68 %) des patients de la population des études de phase 2 et de phase 3 sont restés à la dose recommandée de 1,8 mg/kg pendant le traitement.

Chez les patients de la population des études de phase 2 ayant présenté une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi de la fin du traitement à la dernière évaluation a été d'environ 48,9 semaines. Au moment de la dernière évaluation, une résolution ou une amélioration des symptômes de leur neuropathie périphérique a été mise en évidence chez 83 % des 89 patients affectés. La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration pour toute manifestation a été de 16 semaines (intervalle de 0,3 semaine à 106,6 semaines).

Chez les patients de la population de l'étude de phase 3 ayant présenté une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi de la fin du traitement à la dernière évaluation a été d'environ 98 semaines. Au moment de la dernière évaluation, une résolution ou une amélioration des symptômes de leur neuropathie périphérique a été mise en évidence chez 85 % des patients atteints. Globalement, la durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration des manifestations de neuropathie périphérique dans le bras brentuximab vedotine a été de 23,4 semaines (intervalle de 0,1 semaine à 138,3 semaines).

Des cas de RLP ont été signalés chez respectivement 11 % et 15 % des patients de la population des études de phase 2 et de phase 3. Dans les deux populations, les événements indésirables les plus fréquemment associés aux RLP étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou grade 2) et incluaient : céphalées, rash, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit et toux.

Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les symptômes d'une réaction anaphylactique peuvent comprendre, entre autres, une urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension et un bronchospasme.

Des cas de neutropénie fébrile ont été signalés (cf Posologie/Mode d'administration). Un patient recruté dans un essai de phase 1 avec escalade de dose a présenté une neutropénie fébrile de grade 5 après avoir reçu une dose unique de 3,6 mg/kg de brentuximab vedotine.

Immunogénicité :

Les anticorps dirigés contre le brentuximab vedotine ont été recherchés par immunodosage électrochimiluminescent sensible toutes les 3 semaines chez des patients présentant un LH ou un LAGCs récidivant ou réfractaire admis aux études pivots de phase 2. Les patients atteints d'un LH ayant un risque accru de récidive ou de progression après une ASCT inclus dans l'étude de phase 3 ont également été évalués. Environ 7 % des participants aux études de phase 2 et 6 % des patients du bras brentuximab vedotine dans l'étude de phase 3 ont développé une positivité persistante pour les anticorps antimédicament (ADA). Deux patients des études de phase 2 et deux patients de l'étude de phase 3 ont développé des effets indésirables à type de RLP et motivant un arrêt du traitement.

La présence d'anticorps dirigés contre brentuximab vedotine n'est pas corrélée à une réduction cliniquement significative des taux sériques de brentuximab vedotine et ne se traduit pas par une diminution de l'efficacité du traitement. La détection d'anticorps dirigés contre le brentuximab vedotine n'est pas nécessairement prédictive du développement d'une réaction liée à la perfusion (RLP). Toutefois, l'incidence de RLP a été plus élevée chez les patients chez qui une positivité persistante pour les ADA a été signalée que chez ceux chez qui des ADA ont été mis en évidence de façon temporaire ou n'ont jamais été détectés.

Reprise du traitement par brentuximab vedotine :

Adcetris a été réadministré chez 21 patients atteints de LH récidivant ou réfractaire, et chez 8 patients atteints de LAGCs récidivant. Le nombre médian de cycles reçus était de 7 (de 2-37) (cf Pharmacodynamie). La nature et les taux des effets indésirables rapportés chez les patients ayant repris le traitement par Adcetris étaient comparables à ceux observés dans les études pivots combinées de phase 2, à l'exception des neuropathies périphériques motrices, essentiellement de grade 1 ou 2, et pour lesquelles une incidence plus élevée a été observée (28 % *versus* 9 % dans les études pivots de phase 2). L'incidence des arthralgies, de l'anémie de grade 3, et des douleurs du dos était plus élevée comparativement aux patients inclus dans les études pivots de phase 2.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu à un surdosage par le brentuximab vedotine. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables, notamment la neutropénie, et un traitement symptomatique doit être administré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques ; anticorps monoclonaux ; code ATC : L01XC12.

Mécanisme d'action :

Le brentuximab vedotine est un conjugué anticorps-médicament (ADC, pour *antibody drug conjugate*) qui libère un agent antinéoplasique, ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30. Les données précliniques suggèrent que l'activité biologique du brentuximab vedotine résulte d'un processus en plusieurs étapes. La liaison de l'ADC à l'antigène CD30 à la surface de la cellule déclenche l'internalisation du complexe ADC-CD30 qui est ensuite transféré au compartiment lysosomial. Au sein de la cellule, le principe actif la MMAE, est libérée de l'anticorps par clivage protéolytique. La liaison de la MMAE à la tubuline perturbe le réseau de microtubules dans la cellule, induit l'arrêt du cycle cellulaire et se traduit par la mort apoptotique des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

Le LH classique et le LAGCs expriment le CD30 en tant qu'antigène sur la surface des cellules tumorales. Cette expression est indépendante du stade de la maladie, des traitements utilisés ou de la réalisation antérieure ou non d'une greffe de cellules souches. Ces observations font du CD30 une cible pour le traitement thérapeutique. En raison de son mécanisme d'action ciblant le CD30, brentuximab vedotine peut surmonter la chimiorésistance puisque le CD30 est uniformément exprimé chez les patients réfractaires à la polychimiothérapie, quel que soit le statut antérieur de greffe. Le mécanisme d'action du brentuximab vedotine ciblant l'antigène CD30, l'expression uniforme du CD30 tout au long des stades des pathologies LH et LAGCs, le spectre d'activité et les preuves cliniques dans ces deux pathologies après de multiples lignes de traitement, fournissent une justification biologique pour son utilisation chez les patients ayant un LH ou un LAGCs réfractaire ou récidivant avec ou sans ASCT antérieure. Les contributions au mécanisme d'action d'autres fonctions associées de l'anticorps n'ont pas été exclues.

Effets pharmacodynamiques :

Électrophysiologie cardiaque :

Quarante-six (46) patients atteints d'affections hématologiques exprimant l'antigène CD30 ont été évaluables sur les 52 patients traités par le brentuximab vedotine à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 1 à bras unique, ouverte, pour examiner l'innocuité cardiaque. Le principal objectif était d'évaluer l'effet du brentuximab vedotine sur la repolarisation ventriculaire cardiaque et l'analyse principale prédéfinie portait sur les changements de l'espace QTc par rapport à la valeur initiale en de multiples points du cycle 1.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de l'effet moyen sur l'espace QTc a été < 10 msec à chacun des points post-valeur initiale du cycle 1 et du cycle 3 de traitement. Ces données indiquent que le brentuximab vedotine administré à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n'induit pas de prolongation de l'espace QT cliniquement pertinente chez des patients atteints d'affections malignes exprimant le CD30.

Efficacité clinique :

Lymphome de Hodgkin :

Étude SG035-0003 :

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotine en monothérapie ont été évaluées dans une étude pivot, ouverte, multicentrique à bras unique menée chez 102 patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire. Le tableau 4 ci-dessous récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 4 : Récapitulatif des valeurs à l'inclusion des patients et des caractéristiques de l'affection lors de l'étude de phase 2 de LH en rechute ou réfractaires

Caractéristiques des patients	n = 102
Age médian, ans (intervalle)	31 ans (15-77)
Sexe	48 H (47 %) / 54 F (53 %)
Statut ECOG	
- 0	42 (41 %)
- 1	60 (59 %)
ASCT antérieure	102 (100 %)
Schémas chimiothérapeutiques antérieurs	3,5 (1-13)
Délai entre l'ASCT et la première rechute post-greffe	6,7 mois (0-131)
Affection exprimant le CD30 confirmée par l'histologie	102 (100 %)
Caractéristiques de la pathologie	
Primitive, réfractaire au traitement de première ligne[a]	72 (71 %)
Réfractaire au traitement le plus récent	43 (42 %)
Symptômes initiaux de type B	35 (33 %)
Stade III au diagnostic initial	27 (26 %)
Stade IV au diagnostic initial	20 (20 %)

a) Le LH primitif réfractaire est défini par l'absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne.

Dix-huit (18) patients (18 %) ont reçu 16 cycles de traitement par le brentuximab vedotine, et le nombre médian de cycles reçus a été de 9 (de 1-16).

La réponse au traitement par le brentuximab vedotine a été évaluée par un centre d'analyse indépendant (IRF) en utilisant les critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson, 2007). L'évaluation de la réponse au traitement a reposé sur des examens d'imagerie par CT scan spiralé du thorax, du cou, de l'abdomen et du pelvis, des examens d'imagerie par PET scan et les données cliniques. Les évaluations de la réponse ont été effectuées aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16, un examen d'imagerie par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7.

Le taux de réponse objective (ORR) par l'évaluation IRF a été de 75 % (76 des 102 patients de la population en intention de traiter [ITT]), et une réduction de la tumeur a été rapportée chez 94 % des patients. Le taux de rémission complète (CR) a atteint 33 % (34 des 102 patients de la population en ITT). La survie globale médiane (OS) a été de 40,5 mois (la durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 35,1 mois (de 1,8 - 72,9+ mois). Le taux de survie globale à 5 ans a été estimé à 41 % (IC à 95 % [31 % ; 51 %]). En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 8 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire traités par le brentuximab vedotine à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (N = 102)	A l'analyse indépendante (IRF) N (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)	76 (75)	64,9 ; 82,6
Rémission complète (CR)	34 (33)	24,3 ; 43,4
Rémission partielle (PR)	42 (41)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	98 (96)	90,3 ; 98,9
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)[a]	6,7 mois	3,6 ; 14,8
Rémission complète (CR)	27,9 mois	10,8 ; NE[b]
Survie globale		IC à 95 %
Médiane	40,5 mois	28,7 ; 61,9
Taux de survie globale (OS) estimé à 5 ans	41 %	31 % ; 51 %

a) La durée de la réponse a été comprise entre 1,2+ mois et 43+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 9,0 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

b) Non estimable.

Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 64 % des patients ayant un LH traités par le brentuximab vedotine dans l'étude clinique SG035-0003 ont tiré un bénéfice clinique accru objectivé par une prolongation de la survie sans progression (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.

Sur les 35 patients (33 %) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par le brentuximab vedotine a été rapportée chez 27 d'entre eux (77 %).

Données des patients atteints de LH non éligibles à une greffe de cellules souches (SCT) :

Étude C25007 :

Une étude de phase 4 simple bras a été menée chez des patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire (n = 60) qui avaient reçu au moins une chimiothérapie antérieure et qui, à l'initiation du traitement par brentuximab vedotine, n'étaient pas considérés éligibles à une SCT ou à une polychimiothérapie. Le nombre médian de cycles était de 7 (de 1-16). Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg de brentuximab vedotine toutes les 3 semaines. Selon l'IRF, le taux de réponse objective (ORR) dans la population ITT était de 50 % (IC à 95 %, 37-63 %). Une meilleure réponse globale de RC a été rapportée pour 7 patients (12 %) ; une RP a été rapportée pour 23 patients (38 %). Parmi ces 30 patients, le délai médian de réponse, défini comme le délai entre la première dose et la première RP ou RC, était de 6 semaines (de 5-39). Le délai médian de meilleure réponse globale, définie comme le délai entre la première dose et la meilleure réponse clinique de RP ou RC, était de 11 semaines (de 5-60). Vingt-huit patients (47 %) ont reçu une SCT après une médiane de 7 cycles (de 4-16) de traitement par brentuximab vedotine. Les 32 patients (53 %) n'ayant pas reçu de SCT par la suite ont également pris du brentuximab vedotine pendant une durée médiane de 7 cycles (de 1-16).

Sur les 60 patients inclus dans l'étude, 49 patients (82 %) avaient reçu plusieurs traitements anticancéreux antérieurs et 11 patients (18 %) avaient reçu un seul traitement anticancéreux antérieur. D'après l'IRF, l'ORR était de 51 % (IC à 95 % [36- 66 %]) pour les patients ayant reçu plusieurs traitements anticancéreux et de 45 % (IC à 95 % [17-77 %]) pour les patients ayant reçu un seul traitement anticancéreux antérieur. Parmi les patients ayant reçu plusieurs traitements anticancéreux antérieurs, une meilleure réponse globale de RC a été rapportée chez 6 patients (12 %) et une RP a été rapportée chez 19 patients (39 %). Parmi les patients ayant reçu un seul traitement anticancéreux antérieur,

une RC a été rapportée chez un patient (9 %) et une RP a été rapportée chez 4 patients (36 %). Sur les 49 patients qui avaient reçu plusieurs lignes de traitement antérieures, 22 patients (45 %) ont ensuite reçu une SCT ; sur les 11 patients qui avaient reçu un seul traitement antérieur, 6 patients (55 %) ont ensuite reçu une SCT.

Les données ont également été collectées chez des patients inclus dans une étude de phase 1 avec escalade de dose (n = 15) et dans des études de pharmacologie clinique, et chez des patients inclus dans le programme compassionnel, présentant un LH récidivant ou réfractaire qui n'avaient pas bénéficié d'ASCT, et qui étaient traités avec 1,8 mg/kg de brentuximab vedotine toutes les 3 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients ont montré l'échec des polychimiothérapies antérieures (médiane de 3 avec un intervalle de 1 à 7) avant la première administration de brentuximab vedotine. Cinquante-neuf pour cent (59 %) de patients étaient à un stade avancé de la maladie (stade III ou IV) au diagnostic initial.

Les résultats des études de phase 1 et le suivi des patients en programme compassionnel ont montré que pour les patients avec un LH réfractaire ou récidivant sans ASCT antérieure, des réponses cliniquement significatives ont pu être observées avec un taux de réponse objective, évalué par l'investigateur, de 54 % et un taux de rémission complète de 22 % après un traitement médian de 5 cycles de brentuximab vedotine.

Étude SGN35-005 :

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotine ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à 2 bras incluant 329 patients atteints d'un LH et ayant un risque de récidive ou de progression après une ASCT. Les patients atteints d'une maladie cérébroméningée confirmée, notamment des antécédents de LEMP, étaient exclus de l'étude.

Les caractéristiques des patients sont précisées dans le tableau 6. Sur les 329 patients, 165 ont été randomisés dans le bras de traitement et 164 ont été randomisés dans le bras placebo. Dans l'étude, les patients devaient recevoir leur première dose après rétablissement de l'ASCT (de 30 à 45 jours après l'ASCT). Les patients étaient traités avec 1,8 mg/kg d'Adcetris ou un placebo correspondant, par voie intraveineuse sur 30 minutes, toutes les 3 semaines pendant un maximum de 16 cycles.

Les patients admissibles devaient présenter au moins l'un des facteurs de risque suivants :
- LH réfractaire au traitement de première ligne ;
- LH récidivant ou progressif survenu < 12 mois après la fin du traitement de première ligne ;
- Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récidive pré-ASCT, notamment extension extra-ganglionnaire des ganglions dans les organes vitaux adjacents.

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques initiales des patients et de la maladie dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT

Caractéristiques des patients	Brentuximab vedotine N = 165	Placebo N = 164
Age médian, ans (tranche)	33 ans (18-71)	32 ans (18-76)
Sexe	76 H (46 %)/ 89 F (54 %)	97 H (59 %)/ 67 F (41 %)
Statut ECOG		
- 0	87 (53 %)	97 (59 %)
- 1	77 (47 %)	67 (41 %)
- 2	1 (1 %)	0
Caractéristiques de la maladie		
Nombre médian de chimiothérapies antérieures (intervalle)	2 (2-8)	2 (2-7)
Délai médian entre le diagnostic de LH et la première dose (intervalle)	18,7 mo (6,1-204,0)	18,8 mo (7,4-180,8)
Stade au diagnostic initial du LH		
- Stade I	1 (1 %)	5 (3 %)
- Stade II	73 (44 %)	61 (37 %)
- Stade III	48 (29 %)	45 (27 %)
- Stade IV	43 (26 %)	51 (31 %)
- Non connu	0	2 (1 %)
Statut du PET scan avant l'ASCT		
- FDG-avid	64 (39 %)	51 (31 %)
- FDG-négative	56 (34 %)	57 (35 %)
- Non réalisé	45 (27 %)	56 (34 %)
Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récidive pré-ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
Symptômes de type B[(a)]	47 (28 %)	40 (24 %)
Meilleure réponse au traitement de rattrapage pré-ASCT[(b)]		
- Réponse complète	61 (37 %)	62 (38 %)
- Réponse partielle	57 (35 %)	56 (34 %)
- Réponse stable	47 (28 %)	46 (28 %)
Statut du LH à l'issue de la chimiothérapie standard de première ligne[(b)]		
- Réfractaire	99 (60 %)	97 (59 %)
- Réfractaire dans les < 12 mois	53 (32 %)	54 (33 %)
- Récidivant dans les ⩾ 12 mois	13 (8 %)	13 (8 %)

a) Pour la maladie réfractaire ou dès progression ou récidive après le traitement de première ligne.

b) Facteurs de stratification à la randomisation.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7. Le critère d'évaluation primaire de la SSP a été atteint et affichait une différence de SSP médiane de 18,8 mois en faveur du bras de traitement.

Tableau 7 : résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LH à risque accru de récidive ou de progression après une ASCT et traités avec 1,8 mg/kg de brentuximab vedotine toutes les 3 semaines

	Brentuximab vedotine N = 165	Placebo N = 164	Risque relatif stratifié
Survie sans progression[(a)]	Médiane par IRF		
	42,9 mois (IC à 95 % [30,4 ; 42,9])	24,1 mois (IC à 95 % [11,5 ; -])	0,57 (IC à 95 % [0,40 ; 0,81]) Test log-rank stratifié P = 0,001
	Médiane selon l'investigateur		
	Non atteint (IC à 95 % [26,4 ; -])	15,8 mois (IC à 95 % [8,5 ; -])	0,5 (IC à 95 % [0,36 ; 0,70])[(b)]
Survie globale	Nombre de décès (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC à 95 % [0,67 ; 1,97]

a) Au moment de la première analyse, le temps de suivi médian dans les deux bras était de 30 mois [intervalle de 0 à 50].

b) Le test log-rank stratifié n'a pas été réalisé pour la SSP selon l'investigateur.

Les analyses de sous-groupe préspécifiées de la SSP selon l'IRF ont été réalisées en fonction de la meilleure réponse des patients au traitement de rattrapage pré-ASCT, le statut du LH après le traitement de première ligne, l'âge, le sexe, le poids initial, le statut de performance ECOG initial, le nombre de traitements avant l'ASCT, la région géographique, le statut PET pré-ASCT, les symptômes de type B après échec du traitement de première ligne et le statut d'atteinte extra-ganglionnaire pré-ASCT. Les analyses ont montré une tendance constante à un bénéfice pour les patients sous brentuximab vedotine par rapport aux patients sous placebo, à l'exception des patients âgés de ⩾ 65 ans (n = 8).

Aucune différence n'a été observée en termes de qualité de vie entre les bras de traitement et placebo. L'analyse de l'utilisation des ressources médicale (URM) a montré que les hospitalisations et les consultations externes, ainsi que les journées travaillées/autres activités manquées par les patients et les aidants, étaient moins élevées avec le brentuximab vedotine qu'avec le placebo chez les patients atteints de LH avec un risque accru de récidive.

Une analyse actualisée réalisée après 3 ans de suivi a montré une amélioration prolongée de la SSP selon l'IRF (RR = 0,58 [IC à 95 % (0,41 ; 0,81)]).

Analyses post hoc des facteurs de risque :

Des analyses *post hoc* ont été réalisées pour évaluer l'impact du risque élevé (nombre de facteurs de risque) sur le bénéfice clinique (tableau 8). Les facteurs de risque représentatifs pour ces analyses étaient :
- LH survenu < 12 mois ou LH réfractaire au traitement de première ligne ;
- meilleure réponse de RP ou de MS au dernier traitement de rattrapage, déterminée par TDM et/ou PET scan ;
- atteinte extra-ganglionnaire à la récidive pré-ASCT ;
- symptômes de type B à la récidive pré-ASCT ;
- au moins deux traitements de rattrapage antérieurs.

Les résultats de ces analyses *post hoc* suggèrent un bénéfice clinique accru chez les patients avec au moins deux facteurs de risque mais aucune différence en fonction des facteurs de risque individuels. Aucun bénéfice n'a été observé en termes de SSP ou de SG chez les patients avec un facteur de risque de récidive ou de progression.

Tableau 8 : Résumé de la SSP selon l'IRF et de la SG selon le nombre de facteurs de risque dans l'étude de phase 3 sur le LH post-ASCT

Survie sans progression selon l'IRF					
Nombre de facteurs de risque = 1		Nombre de facteurs de risque ⩾ 2		Nombre de facteurs de risque ⩾ 3	
Brentuximab vedotine N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotine N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotine N = 82	Placebo N = 84
Nombre de patients dont la maladie a progressé ou qui sont décédés[(a)] (%)					
9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Risque relatif stratifié					
1,65 (IC à 95 % [0,60 ; 4,55])[(b)]		0,49 (IC à 95 % [0,34 ; 0,71])		0,43 (IC à 95 % [0,27 ; 0,68])	
Survie globale					
Nombre de facteurs de risque = 1		Nombre de facteurs de risque ⩾ 2		Nombre de facteurs de risque ⩾ 3	
Brentuximab vedotine N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotine N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotine N = 82	Placebo N = 84
Nombre de décès[(c)] (%)					
5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Risque relatif stratifié					
7,94 (IC à 95 % [0,93 ; 68,06])[(b)]		0,94 (IC à 95 % [0,53 ; 1,67])		0,92 (IC à 95 % [0,45 ; 1,88])	

a) Décès sans progression antérieure ou plusieurs visites d'évaluation manquées.

b) Indique les résultats de l'analyse non stratifiée.

c) Les événements sont les décès de toutes causes.

Au moment de l'analyse actualisée (3 ans de suivi) chez les patients avec au moins 2 facteurs de risque, le risque relatif pour la SSP selon l'IRF était de 0,49 (IC à 95 % [0,34 ; 0,71]) et le risque relatif pour la SSP selon l'investigateur était de 0,41 (IC à 95 % [0,29 ; 0,58]) (voir figures 1 et 2).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'IRF chez les patients avec ⩾ 2 facteurs de risque

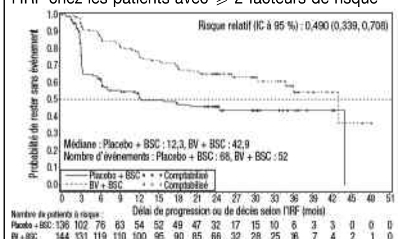

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP selon l'investigateur chez les patients avec ⩾ 2 facteurs de risque

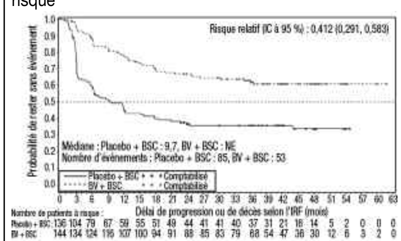

Étude SGN35-006 (étude de retraitement) :

L'efficacité du retraitement par brentuximab vedotine chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par brentuximab vedotine a été évaluée dans une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique. Vingt patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire ont reçu une dose initiale de 1,8 mg/kg et un patient a reçu une dose initiale de 1,2 mg/kg d'Adcetris administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles reçus a été de 7 (de 2-37 cycles). Sur les 20 patients évaluables atteints d'un LH et retraités par brentuximab vedotine, une CR a été rapportée pour 6 d'entre eux (30 %) et une PR pour 6 d'entre eux (30 %) avec un ORR de 60 %. La durée médiane de la réponse a été respectivement de 9,2 et 9,4 mois chez les patients ayant atteint une OR (CR+PR) et une CR.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique :

Étude SG035-0004 :

L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotine en monothérapie ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique à bras unique (étude SG035-0004) menée chez 58 patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire. Se reporter au tableau 9 ci-dessous qui récapitule les caractéristiques à l'inclusion des patients et de la maladie.

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques des patients et de la pathologie dans l'étude de phase 2 sur le LAGC systémique récidivant ou réfractaire

Caractéristiques des patients	N = 58
Age médian, ans (intervalle)	52 ans (14-76)
Sexe	33 H (57 %) / 25 F (43 %)
Statut ECOG[(a)]	
- 0	19 (33 %)
- 1	38 (66 %)
ASCT antérieure	15 (26 %)
Schémas chimiothérapeutiques antérieurs (intervalle)	2 (1-6)
Affection exprimant le CD30 confirmée par l'histologie	57 (98 %)
LAGCs ALK négatif	42 (72 %)
Caractéristiques de la pathologie	
Primitive, réfractaire au traitement de première ligne[(b)]	36 (62 %)
Réfractaire au traitement le plus récent	29 (50 %)
En rechute avec le traitement le plus récent	29 (50 %)
Symptômes de type B à l'inclusion	17 (29 %)
Stade III au diagnostic initial	8 (14 %)
Stade IV au diagnostic initial	21 (36 %)

a) L'indice des performances ECOG en conditions initiales était de 2 chez un patient, ce qui n'était pas autorisé par le protocole et a été saisi en tant que « critère d'inclusion non respecté ».

b) Le LAGCs primitif réfractaire est défini comme une absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne.

Le délai médian entre le diagnostic initial de LAGCs et l'administration de la première dose de brentuximab vedotine a été de 16,8 mois.

Dix (10) patients (17 %) ont reçu 16 cycles de traitement par le brentuximab vedotine, et le nombre médian de cycles reçus a été de 7 (de 1-16).

La réponse au traitement par le brentuximab vedotine a été évaluée par un centre d'analyse indépendant (IRF) en utilisant les critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson, 2007). L'évaluation de la réponse au traitement a reposé sur des examens d'imagerie par CT scan spiralé du thorax, du cou, de l'abdomen et du pelvis, des examens d'imagerie par PET scan et des données cliniques. Les évaluations de la réponse ont été effectuées aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16, un examen d'imagerie par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7.

Le taux de réponse objective (ORR) selon l'évaluation de l'IRF a atteint 86 % (50 des 58 patients de la population en ITT). Le taux de CR a été de 59 % (34 des 58 patients de la population en ITT), et une réduction de la tumeur (de tout grade) a été rapportée chez 97 % des patients. La survie globale à 5 ans a été estimée à 60 % (IC à 95 % [47 % ; 73 %]). La durée médiane de l'observation (temps jusqu'au décès ou dernier contact) après l'administration de la première dose a été de 71,4 mois. En règle générale, les conclusions des investigateurs sont concordantes avec l'analyse indépendante des scans. Parmi ceux traités, 9 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique et 9 autres patients répondeurs une greffe autologue de cellules souches. Des résultats complémentaires sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 10 et la figure 3.

Tableau 10 : Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire traités par le brentuximab vedotine à 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines

Meilleure réponse clinique (N = 58)	A l'analyse indépendante (IRF) n (%)	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)	50 (86)	74,6 ; 93,9
Rémission complète (CR)	34 (59)	44,9 ; 71,4
Rémission partielle (PR)	16 (28)	NA
Taux de contrôle de la maladie (CR + PR + stabilisation de la maladie)	52 (90)	78,8 ; 96,1
Durée de la réponse	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Taux de réponse objective (CR + PR)[(a)]	13,2	5,7 ; 26,3
Rémission complète (CR)	26,3	13,2 ; NE[(b)]
Survie sans progression	Médiane à l'IRF	IC à 95 %
Médiane	14,6	6,9 ; 20,6
Survie globale	Médiane	IC à 95 %
Médiane	Non atteinte	21,3 ; NE[(b)]

a) La durée de la réponse a été comprise entre 0,1 mois et 39,1+ mois, et la durée médiane du suivi après l'administration de la première dose a été de 15,5 mois chez les patients chez qui une réponse objective (OR) a été identifiée.

b) Non estimable.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la OS

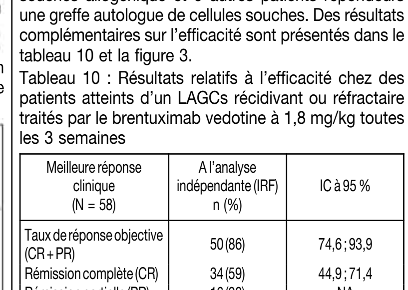

Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 69 % des patients ayant un LAGCs traités par le brentuximab vedotine dans l'étude clinique SG035-004 ont tiré un bénéfice clinique accru objectivé par une prolongation de la survie sans progression (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.

Sur les 17 patients (29 %) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par le brentuximab vedotine a été rapportée chez 14 d'entre eux (82 %).

Étude SGN35-006 (étude de retraitement) :

L'efficacité du retraitement par brentuximab vedotine chez les patients précédemment répondeurs (CR ou PR) au traitement par brentuximab vedotine a été évaluée dans une étude de phase 2, en ouvert, multicentrique. Sept patients atteints d'un LAGCs récidivant ont reçu une dose initiale de 1,8 mg/kg et un patient a reçu une dose initiale de 1,2 mg/kg d'Adcetris administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le nombre médian de cycles reçus a été de 8,5 (de 2-30 cycles). Sur les 8 patients atteints de LAGCs, 3 ont été retraités deux fois, soit un total de 11 retraitements.

Suite au retraitement par brentuximab vedotine, une CR a été rapportée pour 6 patients (55 %) et une PR pour

4 patients (36 %), avec un ORR de 91 %. La durée médiane de la réponse a été respectivement de 8,8 et 12,3 mois chez les patients ayant atteint une OR (CR + PR) et une CR.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Adcetris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du lymphome d'Hodgkin et dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du brentuximab vedotine a été évaluée dans le cadre des études de phase 1 et au cours d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population portant sur des données générées chez 314 patients. Dans tous les essais cliniques, le brentuximab vedotine a été administré en perfusion intraveineuse.

En règle générale, les concentrations maximales en brentuximab vedotine ont été mesurées à la fin de la perfusion ou lors d'un point de prélèvement le plus proche de la fin de la perfusion. Une diminution multiexponentielle des concentrations sériques en ADC a été observée, la demi-vie terminale étant de 4 à 6 jours environ. Les expositions ont été approximativement proportionnelles à la dose. Une accumulation minimale à nulle de l'ADC a été observée en cas d'administration de doses multiples lors de chaque cycle de 3 semaines, une observation qui concorde avec l'estimation de la demi-vie. Dans une étude de phase 1, la Cmax et l'ASC de l'ADC ont atteint environ 31,98 µg/ml et 79,41 µg/ml x jour, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 1,8 mg/kg.

La MMAE est le principal métabolite du brentuximab vedotine. Dans une étude de phase 1, les valeurs médianes de la Cmax, de l'ASC et du Tmax de la MMAE ont été d'environ 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x jour et 2,09 jours, respectivement, après l'administration de l'ADC à une dose unique de 1,8 mg/kg. L'exposition à la MMAE a diminué après administrations multiples de brentuximab vedotine, 50 % à 80 % environ des niveaux d'exposition atteints après la première dose étant observés avec les doses ultérieures. La MMAE est ensuite métabolisée essentiellement en un métabolite de puissance équivalente ; toutefois, son exposition est inférieure à celle de la MMAE. Ainsi, il est peu probable qu'il contribue de manière importante aux effets systémiques de la MMAE.

Au cours du premier cycle, un niveau d'exposition élevé à la MMAE a été associé à une diminution du nombre absolu de neutrophiles.

Distribution :

In vitro, la liaison de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines est comprise entre 68 % et 82 %. Il est peu probable que la MMAE déplace les médicaments fortement fixés aux protéines ou soit déplacée par ceux-ci. Des études *in vitro* ont indiqué que la MMAE est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas un inhibiteur de cette protéine aux concentrations cliniques.

Chez l'homme, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre des concentrations a été de 6-10 l pour l'ADC. Sur la base de l'évaluation de la PK de population, le volume apparent de distribution de la MMAE a été estimé à 7,37 l et 36,4 l (VM et VMP, respectivement).

Métabolisme :

L'ADC est théoriquement catabolisé comme une protéine, avec recyclage ou élimination des acides aminés constitutifs.

Les études *in vivo* chez l'animal et l'Homme suggèrent que seule une faible fraction de la MMAE libérée à partir du brentuximab vedotine est métabolisée. Les taux plasmatiques de métabolites de la MMAE n'ont pas été mesurés. Au moins un des métabolites de la MMAE s'est révélé actif *in vitro*.

La MMAE est un substrat du CYP3A4 et peut également être un substrat du CYP2D6. Les données *in vitro* indiquent que le métabolisme de la MMAE consiste principalement en une oxydation par le CYP3A4/5. D'après les études effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, la MMAE inhibe le CYP3A4/5 à des concentrations nettement plus élevées que celles utilisées dans un cadre clinique. La MMAE n'inhibe pas les autres isoformes.

La MMAE n'induit aucune des enzymes majeures du CYP450 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains.

Élimination :

L'ADC est éliminé par catabolisme. La clairance et la demi-vie ont été respectivement estimées à 1,457 l/jour et 4-6 jours.

L'élimination de la MMAE est conditionnée par son taux de libération à partir de l'ADC. La clairance et la demi-vie apparentes de la MMAE ont été respectivement de 19,99 l/jour et 3-4 jours.

Une étude de l'excrétion a été effectuée chez des patients ayant reçu une dose de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotine. Environ 24 % de la dose totale de la MMAE du brentuximab vedotine administrée en perfusion a été retrouvée dans les urines et les selles sur une période de 1 semaine. La proportion de la MMAE détectée dans les selles a été de l'ordre de 72 %. La quantité excrétée dans les urines a été plus basse (28 %).

Pharmacocinétique chez les populations particulières :

Une analyse PK de population a montré que la concentration sérique en albumine en conditions initiales représente une covariable significative de la clairance de la MMAE. Cette analyse a indiqué que la clairance de la MMAE est 2 fois plus faible quand les concentrations sériques en albumine sont basses (< 3,0 g/dl) que lorsqu'elles se situent dans un intervalle de valeur normal.

Insuffisance hépatique :

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotine et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'Adcetris à des patients insuffisants hépatiques légers (Child-Pugh A ; n = 1), modérés (Child-Pugh B ; n = 5) et sévères (Child-Pugh C ; n = 1). Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'exposition à la MMAE a été augmentée d'environ 2,3 fois (IC 90 % ; 1,27-4,12) chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale :

Une étude a évalué la pharmacocinétique du brentuximab vedotine et de la MMAE après l'administration de 1,2 mg/kg d'Adcetris à des patients insuffisants rénaux légers (n = 4), modérés (n = 3) et sévères (n = 3). Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition à la MMAE a été augmentée d'environ 1,9 fois (IC 90 % ; 0,85-4,21) chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Aucun effet n'a été observé chez les insuffisants rénaux légers ou modérés.

Sujets âgés :

Les études cliniques sur le brentuximab vedotine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer si leur réponse diffère de celle décrite chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

Les études cliniques sur le brentuximab vedotine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de moins de 18 ans pour qu'il soit possible de déterminer si leur profil PK diffère de celui décrit chez des patients adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'étude *in vivo* du micronucléus de moelle osseuse chez le rat a indiqué que la MMAE a des propriétés aneugènes. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de la MMAE sur l'appareil mitotique (perturbation du réseau de microtubules) des cellules.

Les effets du brentuximab vedotine sur la fertilité chez l'homme et la femme n'ont pas été étudiés. Toutefois, les résultats des études de toxicité à doses répétées menées chez le rat indiquent que le brentuximab vedotine est susceptible d'affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez les mâles. Une atrophie et une dégénérescence testiculaires ont été observées. Ces modifications ont été partiellement réversibles après une période sans traitement de 16 semaines.

Des effets du brentuximab vedotine sur le développement embryofœtal ont été observés sur des rats femelles gravides.

Une déplétion lymphoïde et du thymus ont été décrites dans des études précliniques. Ces résultats sont cohérents avec l'effet de désorganisation du réseau des microtubules des cellules causé par la MMAE.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, excepté ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution/dilution : 4 ans. A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution/dilution :

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2 °C-8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Précautions générales :

Les procédures relatives à une manipulation et une élimination appropriées des médicaments anticancéreux doivent être respectées.

Des techniques aseptiques appropriées doivent être utilisées durant la manipulation de ce médicament.

Instructions pour la reconstitution :

Chaque flacon à usage unique doit être reconstitué avec 10,5 ml d'eau pour préparations injectables, à une concentration finale de 5 mg/ml. Chaque flacon contient un surplus de 10 %, ce qui fait 55 mg d'Adcetris par flacon et un volume total reconstitué de 11 ml.

1. Diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi du flacon et non pas directement sur l'agglomérat ou sur la poudre.
2. Tourner doucement par rotation le flacon pour aider à la dissolution. **Ne pas secouer**.
3. La solution reconstituée dans le flacon est une solution incolore limpide à légèrement opalescente au pH final de 6,6.
4. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou décoloration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

Préparation de la solution pour perfusion :

La quantité appropriée d'Adcetris reconstitué doit être prélevée à partir du (ou des) flacon(s) et ajoutée à une poche de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) de façon à obtenir une concentration finale en Adcetris de 0,4-1,2 mg/ml. Le volume de diluant recommandé est de 150 ml. La solution d'Adcetris reconstituée peut également être diluée avec une solution injectable de dextrose à 5 % ou de Ringer lactate.

Inverser doucement la poche pour mélanger la solution contenant Adcetris. **Ne pas secouer**.

Toute partie du produit restante dans le flacon après prélèvement du volume à diluer, doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion d'Adcetris ainsi préparée ou à la tubulure de perfusion intraveineuse. Après l'administration, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de dextrose à 5 % ou de Ringer lactate.

Après la dilution, perfuser immédiatement la solution d'Adcetris au débit recommandé.

La durée totale de conservation de la solution depuis la reconstitution jusqu'à la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures.

Détermination de la dose :

Calcul effectué pour déterminer le volume total de solution reconstituée d'Adcetris (ml) à diluer (cf Posologie/Mode d'administration) :

Dose d'Adcetris (mg/kg) x poids corporel du patient (kg)/ Concentration de la solution reconstituée dans le flacon (5 mg/ml) = Volume total de solution reconstituée d'Adcetris (ml) à diluer.

Remarque : si le poids du patient dépasse 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose. La dose maximale recommandée est de 180 mg.

Calcul effectué pour déterminer le nombre total de flacons d'Adcetris nécessaires :

Volume total de solution reconstituée et diluée d'Adcetris (ml) à administrer / Volume total par flacon (10 ml/flacon) = Nombre de flacons d'Adcetris requis.

Tableau 11 : Exemples de calcul pour des patients recevant la dose recommandée d'Adcetris (1,8 mg/kg) dont le poids est compris entre 60 kg et 120 kg

Poids du patient (kg)	Dose totale = poids du patient multiplié par la dose recommandée [1,8 mg/kg[a]]	Volume total à diluer[b] = dose totale divisée par la concentration de la solution reconstituée [5 mg/ml]	Nombre de flacons requis = volume total à diluer divisé par le volume total par flacon [10 ml/flacon]
60	108 mg	21,6 ml	2,16 flacons
80	144 mg	28,8 ml	2,88 flacons
100	180 mg	36 ml	3,6 flacons
120[c]	180 mg[d]	36 ml	3,6 flacons

a) En cas de réduction de la dose, utiliser 1,2 mg/kg pour effectuer le calcul.

b) A diluer avec 150 ml de solvant et à administrer en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines.

c) Si le poids du patient dépasse 100 kg, la dose doit être calculée en utilisant 100 kg.

d) La dose maximale recommandée est de 180 mg.

Élimination :

Les flacons d'Adcetris sont à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/12/794/001 ; CIP 3400958397189 (RCP rév 20.07.17).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893913444 (1 flacon) : 3150,00 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Danemark.

Représentant local :

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux

Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00

Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :

08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ADCIRCA

tadalafil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (en forme d'amande ; portant l'inscription « 4467 » sur une face ; orange) : Boîtes de 28 et de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Tadalafil (DCI) .... 20 mg

Excipients : lactose monohydraté, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), talc.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 233 mg de lactose (monohydraté).

DC INDICATIONS

Adcirca est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort (cf Pharmacodynamie).

L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et contrôlé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 40 mg (2 x 20 mg) en une prise quotidienne, avec ou sans prise de nourriture.

Patient âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, une posologie initiale de 20 mg, une fois par jour, est recommandée. Selon l'efficacité et la tolérance individuelle, la posologie peut être augmentée jusqu'à 40 mg une fois par jour. L'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'expérience clinique étant limitée à des doses uniques de 10 mg, chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), une posologie initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée. Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si le tadalafil est prescrit. Les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, classe C) n'ont pas été étudiés et, par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Adcirca chez les sujets de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infarctus du myocarde récent, durant les 90 jours suivant l'épisode aigu.
- Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).
- Lors des essais cliniques, il a été montré que le tadalafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Cet effet résulterait de l'action conjuguée des dérivés nitrés et du tadalafil sur la GMPc et la formation de monoxyde d'azote. L'administration de tadalafil est donc contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés quelle que soit la forme d'administration (cf Interactions).
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le tadalafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (cf Interactions).
- Patients ayant une perte de la vision d'un œil liée à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pathologies cardiovasculaires :

Les pathologies cardiovasculaires suivantes étaient des critères de non-inclusion dans les études cliniques menées dans l'HTAP : valvulopathie aortique et mitrale cliniquement significative ; péricardite constrictive ; cardiomyopathie restrictive ou congestive ; dysfonction ventriculaire gauche significative ; arythmie grave et non contrôlée ; coronaropathie symptomatique ; hypertension systémique non contrôlée.

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur la tolérance du tadalafil chez les patients présentant de telles pathologies, l'utilisation de tadalafil n'est pas recommandée.

Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent induire une aggravation cardiovasculaire en cas de maladie veino-occlusive pulmonaire. En l'absence de données clini-

ques avec tadalafil chez des patients atteints de maladie veino-occlusive, l'administration de tadalafil chez ces patients n'est pas recommandée. En cas d'apparition de symptômes d'œdème pulmonaire lors de l'administration de tadalafil, il convient d'évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente.

Le tadalafil a des propriétés vasodilatatrices systémiques qui peuvent engendrer une baisse transitoire de la pression artérielle systémique. La précaution est requise du fait du risque de survenue d'effets délétères liés aux propriétés vasodilatatrices du tadalafil chez les patients présentant certaines pathologies sous-jacentes, telles qu'une obstruction sévère de la voie d'éjection du ventricule gauche, une déplétion hydrique, une hypotension orthostatique ou couchée.

Chez certains patients recevant des alpha-1 bloquants, l'administration concomitante de tadalafil peut conduire à une hypotension symptomatique (cf Interactions). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

Ophtalmologiques :

Des anomalies visuelles et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications). Les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine, comme la rétinite pigmentaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques ; par conséquent, l'utilisation du tadalafil chez ces patients n'est pas recommandée.

Insuffisances rénale et hépatique :

Du fait du risque d'augmentation de l'exposition systémique au tadalafil (AUC), et compte tenu de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité d'éliminer le tadalafil par dialyse, le tadalafil n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, Classe C) n'ont pas été étudiés et, par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces situations.

Priapisme et malformation anatomique du pénis :

Des cas de priapisme ont été rapportés chez les hommes traités par des inhibiteurs de la PDE5. Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin immédiatement. La persistance du priapisme peut être à l'origine de lésions du tissu pénien et d'une impuissance permanente.

Le tadalafil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou une maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 :

Chez les patients prenant de manière chronique des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, l'utilisation de tadalafil n'est pas recommandée (cf Interactions).

Chez les patients prenant de manière concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole ou le ritonavir, l'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée (cf Interactions).

Traitements de la dysfonction érectile :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association du tadalafil à d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres traitements des troubles de la fonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients devront être informés de ne pas prendre Adcirca avec de tels traitements.

Prostacycline et analogues :

L'efficacité et la tolérance du tadalafil administré en association à la prostacycline ou à ses analogues n'ont pas été étudiées lors des études cliniques contrôlées. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante.

Bosentan :

L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par le bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Lactose :

Adcirca contient du lactose monohydraté (cf Composition). Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets d'autres substances sur le tadalafil :

Inhibiteurs du cytochrome P450 :

- Antifongiques azolés (exemple le kétoconazole) : En présence de kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) en dose unique a été multipliée par 2 et la Cmax majorée de 15 % par rapport aux valeurs de l'AUC et de la Cmax observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour de kétoconazole, l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) en dose unique a été multipliée par 4 et la Cmax majorée de 22 %.
- Antiprotéases (exemple le ritonavir) : Le ritonavir (200 mg deux fois par jour), inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6, a multiplié par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) en dose unique, sans modification de la Cmax. Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) en dose unique de 32 % et a diminué la Cmax de 30 %.

Inducteurs du cytochrome P450 :

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (exemple le bosentan) :
  Le bosentan (125 mg deux fois par jour), un substrat des CYP2C9 et CYP3A4 et inducteur modéré des CYP3A4, CYP2C9 et potentiellement du CYP2C19, a réduit l'exposition systémique au tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et la Cmax de 27 % lors de l'administration concomitante en doses répétées. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par le bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Le tadalafil n'a pas modifié l'exposition (AUC et Cmax) du bosentan ou de ses métabolites.
  La tolérance et l'efficacité de l'association du tadalafil avec les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 n'ont pas été étudiées.
- Antibiotiques (exemple la rifampicine) : La rifampicine (600 mg par jour), inducteur du CYP3A4, a diminué l'AUC du tadalafil de 88 % et la Cmax de 46 % par rapport aux valeurs de l'AUC et de la Cmax déterminées pour le tadalafil seul à la dose de 10 mg.

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments :

- Dérivés nitrés : Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière dose de tadalafil. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés quelle que soit la forme d'administration est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques) :
  L'administration concomitante de doxazosine (4 mg et 8 mg par jour) et de tadalafil (5 mg en dose quotidienne et 20 mg en dose unique) augmente de manière significative l'effet hypotenseur de cet alpha-bloquant.
  Cet effet peut se prolonger pendant au moins douze heures et se manifester par des symptômes tels que des syncopes. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Dans des études d'interactions réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine ou la tamsulosine. Le risque d'augmentation de l'effet hypotenseur en cas d'association de tadalafil (10 et 20 mg) avec les antihypertenseurs a été évalué au cours d'études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées soit en monothérapie, soit en association. Des baisses plus importantes de la pression sanguine ont été observées chez les patients prenant plusieurs agents antihypertenseurs et dont l'hypertension n'était pas correctement contrôlée comparé aux patients dont la pression sanguine était bien contrôlée et pour qui la diminution de pression sanguine était minime et similaire à celle des sujets sains. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle, qui (à l'exception de la doxazosine, ci-dessus) est généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique.
- Riociguat : Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le tadalafil, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Alcool : Les concentrations en alcool n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil à la dose de 10 mg ou de 20 mg. De plus, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée après l'absorption concomitante d'alcool. Le tadalafil (à la dose de 20 mg) n'a pas augmenté l'effet hypotenseur induit par l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg, soit approximativement 180 ml d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg), mais chez certains sujets, des sensations de vertiges en position debout et une hypotension orthostatique ont été observées. Le tadalafil (à la dose de 10 mg) n'a pas augmenté l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.
- Substrats du CYP1A2 (exemple la théophylline) : L'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiestérase) n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque.
- Substrats du CYP2C9 (exemple la warfarine-R) : Le tadalafil (à la dose de 10 mg et de 20 mg) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique (AUC) à la warfarine-S ou à la warfarine-R (substrat du CYP2C9), et n'affecte pas les changements du taux de prothrombine induits par la warfarine.
- Acide acétylsalicylique : Le tadalafil (10 mg et 20 mg) ne potentialise pas l'augmentation du temps de saignement provoquée par l'acide acétylsalicylique.
- Substrats des glycoprotéines P (exemple la digoxine) : Le tadalafil (à la dose de 40 mg une fois par jour) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.
- Contraceptifs oraux : A l'état d'équilibre, le tadalafil (à la dose de 40 mg une fois par jour) a augmenté l'exposition systémique à l'éthinylœstradiol (AUC) de 26 % et la concentration maximale Cmax de 70 % par rapport aux contraceptifs oraux administrés avec le placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'effet statistiquement significatif du tadalafil sur le lévonorgestrel, ce qui suggère que l'effet sur l'éthinylœstradiol est dû à l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. Cependant, la signification clinique de cette hypothèse reste incertaine.
- Terbutaline : Une augmentation de l'AUC et de la Cmax, similaire à celle observée avec l'éthinylœstradiol, peut être attendue lors d'une administration orale de terbutaline, probablement du fait de l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. Cependant, la signification clinique de cette hypothèse reste incertaine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ne révèlent pas d'effets nocifs, directs ou indirects, sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement et le développement post-natal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tadalafil pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré que le tadalafil était excrété dans le lait. Le risque d'exposition du nourrisson ainsi allaité ne peut pas être exclu. Adcirca ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Des effets pouvant être indicateur d'une altération de la fertilité ont été observés chez des chiens. Deux études cliniques suggèrent que ces effets sont peu probables chez l'Homme, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été observée chez certains hommes (cf Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Adcirca n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à Adcirca avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés, ayant eu lieu chez 10 % ou plus des patients inclus dans le groupe de sujets traités par tadalafil 40 mg, étaient les céphalées, les nausées, les douleurs dorsales, la dyspepsie, les bouffées vasomotrices, les myalgies, l'inflammation du nasopharynx et les douleurs des membres. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et généralement d'intensité légère ou modérée. Il existe peu de données sur les effets indésirables chez les patients de plus de 75 ans.

Dans l'étude pivot contrôlée *versus* placebo conduite avec Adcirca dans le traitement de l'HTAP, un total de 323 patients ont été traités par Adcirca à des doses comprises entre 2,5 mg et 40 mg une fois par jour et 82 patients ont été traités par du placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La fréquence totale des arrêts dus à des effets indésirables était faible (Adcirca 11 %, placebo 16 %). 357 sujets ayant terminé l'étude pivot ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Les doses étudiées étaient 20 mg et 40 mg une fois par jour.

Liste récapitulative des effets indésirables :

La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo chez des patients souffrant d'HTAP et traités par Adcirca. Certains effets indésirables rapportés lors des études cliniques et/ou après commercialisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme ont également été inclus. Ces événements ont été soit classés en « fréquence indéterminée » lorsque la fréquence chez les patients atteints d'HTAP ne pouvait être estimée à partir des données disponibles, soit classés dans l'une des fréquences, se basant sur les données cliniques issues de l'étude pivot contrôlée *versus* placebo d'Adcirca.

Estimation de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système organe Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions d'hypersensibilité[5]
Fréquence indéterminée[1]	Œdème de Quincke
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[6]
Fréquent	Syncope, migraine[5]
Peu fréquent	Convulsions[5], amnésie transitoire[5]
Fréquence indéterminée[1]	Accident vasculaire cérébral[2] (y compris événements hémorragiques)
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Fréquence indéterminée[1]	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, anomalie du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Fréquence indéterminée[1]	Perte soudaine de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations[2][5]
Peu fréquent	Mort subite d'origine cardiaque[2][5], tachycardie[2][5]
Fréquence indéterminée[1]	Angor instable, arythmie ventriculaire, infarctus du myocarde[2]
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Inflammation du nasopharynx (notamment congestion nasale, congestion des sinus et rhinite)
Fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, dyspepsie (notamment douleur/inconfort abdominal[3])
Fréquent	Vomissements, reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Urticaire[5], hyperhidrose (transpiration excessive)[5]
Fréquence indéterminée[1]	Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies, douleurs dorsales, douleurs des membres (y compris sensation d'inconfort au niveau des membres)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Augmentation des saignements utérins[4]
Peu fréquent	Priapisme[5], hémorragie pénienne, hémospermie
Fréquence indéterminée[1]	Érections prolongées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème facial, douleur thoracique[2]

(1) Événements non rapportés lors des études d'enregistrement et ne pouvant être estimés à partir des données disponibles. Les effets indésirables inclus dans cette liste résultent des données issues de l'utilisation du tadalafil dans le traitement des troubles de la fonction érectile lors de la surveillance depuis la mise sur le marché ou au cours des études cliniques.

(2) La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants.

(3) Les termes MedDRA (version actuelle) inclus sont : inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale basse (hypogastralgie), douleur abdominale haute (épigastralgie) et inconfort gastrique.

(4) Les termes cliniques non-MedDRA pour inclure les saignements menstruels anormaux/excessifs sont : ménorragie, métrorragie, ménométrorragie ou hémorragie vaginale.

(5) Les effets indésirables inclus dans cette liste résultent des données issues de l'utilisation du tadalafil dans le traitement des troubles de la fonction érectile lors de la surveillance depuis la mise sur le marché ou au cours des études cliniques ; et, en outre, les fréquences estimées sont basées sur seulement 1 ou 2 patients ayant subi l'effet indésirable dans l'étude pivot contrôlée *versus* placebo d'Adcirca.

(6) Les céphalées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Les céphalées peuvent apparaître en début du traitement et diminuer au cours du temps même si le traitement est poursuivi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des sujets sains ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 500 mg, et des patients atteints de dysfonction érectile ont reçu des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour. Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés avec des doses plus faibles.
En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être instaurées en fonction de l'état clinique. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est très faible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, médicaments utilisés dans la dysfonction érectile (code ATC : G04BE08).
Mécanisme d'action :
Le tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une diminution de la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une réduction des concentrations de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiestérase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations en GMPc provoquant une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et une vasodilatation au niveau pulmonaire.
Effets pharmacodynamiques :
Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil était un inhibiteur sélectif de la PDE5. La PDE5 est une enzyme présente dans les muscles lisses des corps caverneux, les muscles lisses vasculaires et viscéraux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. L'effet du tadalafil est plus important sur la PDE5 que sur les autres phosphodiestérases. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, enzymes présentes dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE3, enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Cette sélectivité pour la PDE5 par rapport à la PDE3 est importante car la PDE3 intervient dans la contractilité cardiaque. Par ailleurs, le tadalafil est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.
Efficacité et sécurité cliniques :
Efficacité chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :
Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a été conduite chez 405 patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. Les traitements de fond autorisés incluaient le bosentan (dose de maintenance stable jusqu'à 125 mg deux fois par jour) et les anticoagulants au long cours, la digoxine, les diurétiques et l'oxygène. Plus de la moitié des patients de l'étude (53,3 %) recevaient du bosentan de manière concomitante.
Les patients étaient randomisés dans un des 5 groupes de traitement (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Les patients étaient âgés d'au moins 12 ans et présentaient une HTAP idiopathique, associée à une connectivite, à l'utilisation d'anorexigène, à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une communication interauriculaire, ou associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit corrigée chirurgicalement depuis au moins 1 an (par exemple, communication interventriculaire, persistance du canal artériel). L'âge moyen des patients était de 54 ans (extrêmes : 14 à 90 ans), avec une majorité de patients caucasiens (80,5 %) et féminins (78,3 %). Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement idiopathiques (61,0 %) et associées à une connectivite (23,5 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) selon la classification de l'OMS. A l'entrée dans l'étude, la distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes était de 343,6 mètres.
Le critère principal d'efficacité était le changement de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 16. Seul le tadalafil 40 mg a atteint le niveau de significativité défini dans le protocole avec une augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, de 26 mètres (p = 0,0004, IC 95 % : [9,5 ; 44,0] ; méthode préspécifiée de Hodges-Lehman ; moyenne 33 mètres, IC 95 % : [15,2 ; 50,3]). L'amélioration de la distance de marche s'est manifestée dès 8 semaines de traitement. Une amélioration significative (p < 0,01) de la distance de marche parcourue en 6 minutes a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'il a été demandé aux patients de retarder la prise du médicament expérimental afin d'estimer la concentration minimale efficace de la substance active. Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle OMS à l'état initial, et de la distance de marche parcourue en 6 minutes. L'augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes était de 17 mètres (p = 0,09, IC 95 % : [– 7,1 ; 43,0] ; méthode préspécifiée de Hodges-Lehman ; moyenne 23 mètres, IC 95 % : [– 2,4 ; 47,8]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg en association avec du bosentan (n = 39). Elle était de 39 mètres (p < 0,01, IC 95 % : [13,0 ; 66,0] ; méthode préspécifiée de Hodges-Lehman ; moyenne 44 mètres, IC 95 % : [19,7 ; 69,0]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg seul (n = 37).
La proportion de patients dont la classe fonctionnelle OMS s'est améliorée à la semaine 16 était similaire dans le groupe tadalafil 40 mg et dans le groupe placebo (23 % *vs* 21 %). L'incidence de la dégradation de l'état clinique à la semaine 16 était moins importante dans le groupe tadalafil 40 mg (5 % ; 4 sur 79 patients) que dans le groupe placebo (16 % ; 13 sur 82 patients). Les variations des scores de dyspnée de Borg étaient faibles et non significatives dans le groupe placebo et dans le groupe tadalafil 40 mg.
De plus, des améliorations de la qualité de vie évaluées avec l'échelle SF-36 (domaine activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relations avec les autres) ont été observées dans le groupe tadalafil 40 mg par rapport au placebo. Aucune amélioration n'a été observée dans les domaines limitations dues à l'état psychique et santé psychique de l'échelle SF-36. Des améliorations de la qualité de vie évaluées avec le score index de l'EuroQol (EQ-5D) américaine et anglaise (composante mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes, anxiété/dépression) et avec l'échelle visuelle analogique (EVA) ont été observées dans le groupe tadalafil 40 mg par rapport au groupe placebo.
Des examens de l'hémodynamique cardiopulmonaire ont été réalisés chez 93 patients. Le tadalafil 40 mg a augmenté le débit cardiaque (0,6 l/min) et a réduit la pression artérielle pulmonaire (– 4,3 mmHg) et la résistance vasculaire pulmonaire (– 209 dyn.s/cm^5) par rapport à l'état initial (p < 0,05). Cependant, des analyses *post hoc* ont démontré que les changements par rapport à l'état initial des paramètres hémodynamiques cardiopulmonaires du groupe traité par tadalafil 40 mg n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe placebo.
Traitement à long terme :
357 patients inclus dans l'étude contrôlée *versus* placebo ont participé à l'étude d'extension à long terme. Parmi eux, 311 patients avaient été traités par du tadalafil pendant au moins 6 mois et 293 pendant 1 an (exposition médiane 365 jours ; extrêmes 2 jours - 415 jours). Le taux de survie à 1 an des patients pour lesquels des données existaient était de 96,4 %. De plus, la distance de marche parcourue en 6 minutes et le niveau de la classe fonctionnelle OMS apparaissent stables chez les patients traités par tadalafil pendant 1 an.
Le tadalafil 20 mg administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mmHg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mmHg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.
Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).
Trois études ont été conduites chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel du tadalafil 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une de 9 mois), administrés quotidiennement, sur la spermatogenèse. Dans deux de ces études, il a été observé une diminution du nombre des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution de la concentration du sperme, en relation avec le traitement par tadalafil mais de signification clinique peu probable. Ces effets n'ont pas été associés à la modification des autres paramètres, tels que la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, ainsi que le taux de FSH (hormone folliculo-stimulante).
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Adcirca dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le tadalafil est facilement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) moyennes observées sont atteintes en moyenne 4 heures après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.
La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil ne sont pas influencés par l'alimentation et Adcirca peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'heure des prises (matin ou soir après administration d'une dose unique de 10 mg) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption.
Distribution :
Le volume apparent moyen de distribution est d'environ 77 l à l'état d'équilibre, ce qui suggère que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, le tadalafil est lié à 94 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale.
Moins de 0,0005 % de la dose administrée se retrouvait dans le sperme des sujets sains.
Biotransformation :
Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. En conséquence, il ne devrait pas être cliniquement actif aux concentrations observées.
Élimination :
La clairance moyenne du tadalafil est de 3,4 l/h à l'état d'équilibre après administration par voie orale, et la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 16 heures chez les sujets sains. Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, à un moindre degré, dans les urines (environ 36 % de la dose).
Linéarité/non-linéarité :
Pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg, l'exposition systémique (AUC) au tadalafil augmente proportionnellement avec la dose chez le sujet sain. Entre 20 mg et 40 mg, l'exposition augmente mais dans une proportion plus faible que celle observée pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg. Lors d'une prise quotidienne de tadalafil 20 mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours et l'exposition systémique est approximativement 1,5 fois celle après une administration unique.
Pharmacocinétique de la population de l'indication :
Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire et ne recevant pas de bosentan, l'exposition systémique moyenne à l'état d'équilibre de tadalafil après administration de tadalafil 40 mg était 26 % plus élevée que celle des volontaires sains. Il n'y a pas eu de différence cliniquement pertinente de la Cmax par rapport aux volontaires sains. Les résultats suggèrent que la clairance du tadalafil est plus faible chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire que chez les volontaires sains.
Populations particulières :
- Sujet âgé : Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) avaient une clairance inférieure après administration orale de tadalafil, entraînant une exposition systémique (AUC) supérieure de 25 % à celle des sujets sains âgés de 19 à 45 ans après une dose de 10 mg. Cet effet lié à l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas d'ajustement posologique.
- Insuffisance rénale : Des études de pharmacologie clinique utilisant des doses uniques de tadalafil (5 mg à 20 mg) ont montré que l'exposition au tadalafil (AUC) était approximativement doublée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 51 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine 31 à 50 ml/min), ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Chez les patients hémodialysés, la Cmax était supérieure de 41 % à celle observée chez des sujets sains. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est très faible.
  Du fait du risque d'augmentation de l'exposition systémique au tadalafil (AUC), et compte tenu de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité d'éliminer le tadalafil par dialyse, le tadalafil n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique : L'exposition systémique (AUC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si tadalafil est prescrit. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
  Les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, classe C) n'ont pas été étudiés ; l'administration de tadalafil chez ces patients n'est donc pas recommandée.
- Patient diabétique : L'exposition systémique (AUC) au tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'AUC déterminée chez des sujets sains après une dose de 10 mg. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.
- Race (ethnie) : Les études de pharmacocinétique ont inclus des sujets et des patients issus de groupes ethniques différents, et aucune différence relative à l'exposition au tadalafil n'a été identifiée. Aucun ajustement posologique n'est justifié.
- Sexe : Aucune différence cliniquement significative de l'exposition n'a été observée, suite à l'administration de doses uniques et multiples de tadalafil, entre les sujets féminins et masculins. Aucun ajustement posologique n'est justifié.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant à la substance active sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'AUC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.
Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez les chiens ayant reçu quotidiennement du tadalafil pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (représentant une exposition au moins 3 fois supérieure [de 3,7 à 18,6] à celle observée chez l'homme à la dose unique de 20 mg) et plus, une régression de l'épithélium des tubes séminifères a été observée, entraînant une diminution de la spermatogenèse chez certains chiens (cf également Pharmacodynamie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à une température ne dépassant pas 30 °C, et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.
AMM EU /1/08/476/005 ; CIP 3400934715273 (RCP rév 01.01.16) 28 comprimés.
EU /1/08/476/006 ; CIP 3400934715334 (RCP rév 01.01.16) 56 comprimés.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893486153 (comprimé) : 7,956 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ, Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, bd Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Pharmacovigilance
Tél : 01 55 17 41 88 ou N° Vert : 08 00 88 08 09
Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx
Information médicale
(European Customer Care Center) :
Tél : (00 33) 01 70 70 20 13 ou N° vert 00 80 11 22 33 77

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ADEMPAS ®
riociguat

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,5 mg (rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 0.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 42, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé à 1 mg (rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1 » et de la lettre « R » sur l'autre face ; jaune pâle), *à 1,5 mg* (rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face ; jaune orangé), *à 2 mg* (rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2 » et de la lettre « R » sur l'autre face ; orange pâle), *et à 2,5 mg* (rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face ; rouge orangé) : Boîtes de 42 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION		*p cp*
Riociguat (DCI)		0,5 mg
	ou	1 mg
	ou	1,5 mg
	ou	2 mg
	ou	2,5 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium. *Pelliculage :* hydroxypropylcellulose, hypromellose, propylène glycol, dioxyde de titane (E 171) ; oxyde de fer jaune (E 172) (cp à 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg), oxyde de fer rouge (E 172) (cp à 2 mg et 2,5 mg).

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée) : 37,8 mg/cp à 0,5 mg ; 37,2 mg/cp à 1 mg ; 36,8 mg/cp à 1,5 mg ; 36,3 mg/cp à 2 mg ; et 35,8 mg/cp à 2,5 mg.

DC INDICATIONS

Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) :

Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :
- une HTP-TEC inopérable,
- une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical,

dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (cf Pharmacodynamie).

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Adempas, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être exclusivement initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTP-TEC ou de l'HTAP.

POSOLOGIE :

Phase d'adaptation posologique :

La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d'environ 6 à 8 heures entre chaque prise (cf Pharmacocinétique).

La dose sera ensuite augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour, si la pression artérielle systolique est ⩾ 95 mmHg et si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension. Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg trois fois par jour peut suffire pour obtenir une réponse adéquate en termes de distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6) (cf Pharmacodynamie).

En cas de diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 95 mmHg, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension, la dose sera maintenue ; si le patient présente des signes ou symptômes d'hypotension, la dose devra être réduite de 0,5 mg trois fois par jour.

Dose d'entretien :

La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique sera maintenue, sauf si des signes et symptômes d'hypotension apparaissent, auquel cas elle devra être diminuée. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour). En cas d'oubli, le traitement sera poursuivi en prenant la dose suivante à l'heure habituelle. En cas d'intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée.

Prise alimentaire :

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Néanmoins, les concentrations plasmatiques du riociguat peuvent être plus élevées lors d'une prise à jeun comparativement à une prise au cours du repas (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, par mesure de précaution, le passage d'une prise d'Adempas au cours du repas à une prise d'Adempas en dehors des repas n'est pas recommandé, en particulier chez les patients prédisposés au risque d'hypotension.

Interruption du traitement :

En cas d'interruption pendant 3 jours ou plus, le traitement sera réinstauré à la dose de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une augmentation progressive selon le schéma préconisé lors de la phase d'adaptation posologique du traitement (voir ci-dessus).

Populations particulières :

L'adaptation posologique individuelle lors de l'initiation du traitement permet d'ajuster la dose pour chaque patient.
- Population pédiatrique : la tolérance et l'efficacité du riociguat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée clinique n'est disponible. Des données non cliniques ont montré des effets sur la croissance osseuse (cf Sécurité préclinique). La signification chez l'homme de ces résultats observés chez l'animal n'est pas connue. Par conséquent, en l'état actuel des données, l'utilisation du riociguat doit être évitée chez les enfants et les adolescents en cours de croissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sujets âgés : chez les sujets âgés (65 ans ou plus), le risque d'hypotension est plus élevé. Par conséquent, l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Adempas n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). En l'absence de donnée, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications). Une augmentation de l'exposition systémique au riociguat a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence chez ces patients.
- Insuffisance rénale :
  Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et aucune donnée n'est disponible chez les patients dialysés. En conséquence, l'utilisation d'Adempas n'est pas recommandée chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de < 50 à 30 ml/min), l'exposition systémique au riociguat observée est plus élevée (cf Pharmacocinétique). Le risque d'hypotension est plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.
- Tabagisme : il est fortement conseillé aux fumeurs d'arrêter de fumer en raison du risque de réponse plus faible au traitement. Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Une augmentation de la posologie jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour peut être nécessaire chez les fumeurs ou les patients qui commencent à fumer pendant le traitement (cf Interactions, Pharmacocinétique). Une diminution de la posologie peut être nécessaire chez les patients qui arrêtent de fumer.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimés écrasés :

Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés entiers, les comprimés d'Adempas peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments semi-liquides, comme de la compote de pomme, juste avant leur administration par voie orale (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Traitement concomitant par les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (IPDE-5) tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh classe C).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Traitement concomitant par les dérivés nitrés ou les produits dits « donneurs de monoxyde d'azote » (ex : nitrite d'amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les « poppers » (cf Interactions).
- Pression artérielle systolique < 95 mmHg à l'initiation du traitement.
- Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) (cf Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), les études avec le riociguat ont été réalisées principalement chez des patients présentant une HTAP idiopathique ou héritable, ou une HTAP associée à une connectivite. L'utilisation du riociguat dans les formes d'HTAP n'ayant pas été étudiées n'est pas recommandée (cf Pharmacodynamie).

Dans l'HTP-TEC, la thromboendartériectomie constitue le seul traitement potentiellement curatif et doit rester le traitement envisagé en première intention. Avant d'initier un traitement par riociguat, l'opérabilité des patients présentant une HTP-TEC doit être évaluée dans un centre expert ayant compétence dans ce domaine.

Maladie veino-occlusive pulmonaire :

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver l'hémodynamique des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, l'administration de riociguat n'est pas recommandée chez ces patients. En cas d'apparition d'œdème aigu du poumon lors de l'administration de riociguat, l'existence d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être évoquée et le traitement par riociguat doit être interrompu.

Hémorragie pulmonaire (telle que hémorragie broncho-alvéolaire, hémorragie bronchique...) :

Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire, le risque d'hémorragie broncho-alvéolaire est accru, en particulier chez les patients sous traitement anticoagulant. Une surveillance attentive selon la pratique médicale conventionnelle est recommandée chez les patients sous anticoagulant. Le risque d'hémorragie intra-alvéolaire grave pouvant engager le pronostic vital peut être encore augmenté chez les patients traités par riociguat, notamment en présence de facteurs de risque tels que des épisodes d'hémoptysie grave récents, même contrôlés par une embolisation artérielle bronchique. L'utilisation de riociguat doit être évitée chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie grave ou ayant déjà subi une embolisation artérielle bronchique. En cas d'hémoptysie, le médecin prescripteur doit régulièrement évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par riociguat.

La proportion de patients ayant présenté des saignements graves a été de 2,4 % (12/490 patients) sous riociguat et 0/214 patients traités par placebo. 1 % (5/490) des patients traités par riociguat et 0/214 des patients traités par placebo ont présenté des hémoptysies graves, dont un événement d'issue fatale. Les hémorragies graves incluaient également 2 hémorragies vaginales, 2 hémorragies au site du cathéter, 1 hématome sous-dural, 1 hématémèse, et 1 hémorragie intra-abdominale.

Hypotension :

Les propriétés vasodilatatrices du riociguat peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle systémique. Avant de prescrire le riociguat, il convient de prendre en considération le risque potentiel d'effets délétères liés à la survenue d'une hypotension chez les patients à risque tels que les patients avec un traitement antihypertenseur concomitant, une hypotension de repos, une hypovolémie, une cardiopathie avec obstruction de la voie d'éjection ventriculaire gauche, ou un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Le riociguat ne doit pas être initié chez les patients présentant une pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg (cf Contre-indications).

Les sujets âgés de plus de 65 ans présentent un risque plus élevé d'hypotension. Par conséquent, la prudence est requise chez ces patients.

Insuffisance rénale :

Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et aucune donnée n'est disponible chez les patients dialysés. L'utilisation de riociguat n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ont été inclus dans les études pivots. Une augmentation de l'exposition au riociguat a été observée chez ces patients (cf Pharmacocinétique). Le risque d'hypotension est plus élevé chez ces patients ; l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.

Insuffisance hépatique :

Le riociguat n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications).

Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition au riociguat chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (cf Pharmacocinétique). L'adaptation posologique individuelle chez ces patients doit être effectuée avec prudence.

Le riociguat n'a pas été étudié chez les patients présentant une élévation des enzymes aminotransférases hépatiques de plus de 3 fois supérieure à la limite supérieure de la normale (> 3 x LSN) ou de la bilirubine directe (> 2 x LSN) avant l'initiation du traitement. L'utilisation de riociguat n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Grossesse/contraception :

Adempas est contre indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois.

Fumeurs :

Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Un ajustement de la dose peut être nécessaire chez les patients qui commencent ou qui arrêtent de fumer pendant le traitement par riociguat (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Utilisation concomitante d'autres médicaments :

- L'utilisation concomitante de riociguat et des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP), de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir), n'est pas recommandée en raison de l'augmentation marquée de l'exposition au riociguat (cf Interactions, Pharmacocinétique).
- L'utilisation concomitante de riociguat et des inhibiteurs puissants du CYP1A1, tels que l'erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase), ou des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine-P (Pgp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), tels que la ciclosporine A (immunosuppresseur), peut augmenter l'exposition au riociguat (cf Interactions, Pharmacocinétique). Ces médicaments doivent être utilisés avec prudence. La pression artérielle doit être surveillée et une diminution de la dose de riociguat doit être envisagée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité du riociguat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée clinique n'est disponible. Des données non cliniques ont montré des effets sur la croissance osseuse (cf Sécurité préclinique). La signification clinique chez l'homme de ces résultats observés chez l'animal n'est pas connue. Par conséquent, en l'état actuel des données, l'utilisation de riociguat doit être évitée chez les enfants et les adolescents en cours de croissance.

Informations concernant les excipients :

Chaque comprimé pelliculé de 0,5 mg contient 37,8 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 37,2 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé de 1,5 mg contient 36,8 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé de 2 mg contient 36,3 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé de 2,5 mg contient 35,8 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

Dérivés nitrés :

Dans une étude clinique, la dose la plus élevée d'Adempas (2,5 mg trois fois par jour) a potentialisé l'effet hypotenseur de la nitroglycérine sublinguale (0,4 mg) administrée 4 et 8 heures après la prise de riociguat. Par conséquent, l'administration concomitante d'Adempas et de dérivés nitrés ou de produits dits « donneurs de monoxyde d'azote » (ex : nitrite d'amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les « poppers », est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (IPDE-5) :

Les études précliniques conduites sur les modèles animaux ont mis en évidence un effet hypotenseur systémique additif lorsque le riociguat était associé au sildénafil ou au vardénafil. L'effet additif sur la pression artérielle systémique était majoré avec des doses plus élevées.

Dans une étude menée chez 7 patients présentant une HTAP et recevant un traitement par sildénafil à dose stable (20 mg trois fois par jour), des doses uniques de riociguat (0,5 mg et 1 mg) ont produit un effet additif sur l'hémodynamique. Des doses supérieures à 1 mg de riociguat n'ont pas été évaluées dans cette étude.

Une étude sur 12 semaines menée chez 18 patients présentant une HTAP a comparé l'association de sildénafil à dose stable (20 mg trois fois par jour) avec le riociguat (1,0 mg à 2,5 mg trois fois par jour), par rapport au sildénafil utilisé seul. Lors de la phase d'extension à long terme de l'étude (étude non contrôlée), un taux élevé de sorties d'étude prématurées, principalement dues à une hypotension, a été observé avec l'association de sildénafil et de riociguat. Aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence avec l'association sildénafil/riociguat dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat avec les inhibiteurs de la PDE-5 (tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil) est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Warfarine/Dérivés coumariniques :

Le traitement concomitant par le riociguat et la warfarine n'a pas modifié le temps de Quick induit par l'anticoagulant. L'utilisation concomitante de riociguat et d'autres dérivés coumariniques (ex : phenprocoumone) ne devrait pas non plus modifier le temps de Quick.

L'absence d'interactions pharmacocinétiques entre le riociguat et la warfarine, un substrat du CYP2C9, a été démontrée *in vivo*.

Acide acétylsalicylique :

Le riociguat n'a pas potentialisé l'effet de l'acide acétylsalicylique sur le temps de saignement et n'a pas modifié l'agrégation plaquettaire chez l'homme.

Effets d'autres substances sur le riociguat :

Le riociguat est principalement éliminé par métabolisme oxydatif via le cytochrome P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) ainsi que sous forme inchangée par excrétion biliaire/fécale directe et par excrétion rénale par filtration glomérulaire.

In vitro, il a été montré que le kétoconazole, classé parmi les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), est un inhibiteur puissant du CYP et des protéines de transport P-gp et BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) impliqués dans le métabolisme et l'excrétion du riociguat (cf Pharmacocinétique). L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour a entraîné une augmentation de 150 % (allant jusqu'à 370 %) de l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du riociguat et une augmentation de 46 % de la Cmax moyenne. La demi-vie terminale a augmenté de 7,3 à 9,2 heures et la clairance totale a diminué de 6,1 à 2,4 l/heure. Par conséquent, l'utilisation concomitante de riociguat et des inhibiteurs puissants du CYP et des protéines de transport P-gp et BCRP, tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir), n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les médicaments inhibant fortement les protéines de transport P-gp et BCRP, tels que la ciclosporine A (immunosuppresseur), doivent être utilisés avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Les inhibiteurs des UDP-glycosyltransférases (UGT) 1A1 et 1A9 peuvent augmenter l'exposition au métabolite pharmacologiquement actif M-1 du riociguat (activité pharmacologique : 1/10^{e} à 1/3^{e} de celle du riociguat).

Parmi les isoformes recombinantes du CYP étudiées *in vitro*, le CYP1A1 s'est révélé le plus actif dans la formation du principal métabolite du riociguat. Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants du CYP1A1, l'erlotinib et le géfitinib étant ceux qui présentent le plus fort pouvoir inhibiteur *in vitro*. Par conséquent, les interactions médicamenteuses par inhibition du CYP1A1 peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au riociguat, en particulier chez les fumeurs (cf Pharmacocinétique). Les inhibiteurs puissants du CYP1A1 doivent être utilisés avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La solubilité du riociguat est réduite à pH neutre en comparaison avec un milieu acide. L'utilisation concomitante de médicaments augmentant le pH gastro-intestinal peut entraîner une diminution de la biodisponibilité orale.

L'administration concomitante d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxyde de magnésium (antiacide) a réduit

l'ASC moyenne du riociguat de 34 % et la Cmax moyenne de 56 % (cf Posologie/Mode d'administration). Les antiacides doivent être pris au moins 2 heures avant ou 1 heure après le riociguat.
Le bosentan, décrit comme un inducteur modéré du CYP3A4, a entraîné une réduction de 27 % des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du riociguat chez les patients atteints d'HTAP (cf Indications, Pharmacodynamie).
L'utilisation concomitante de riociguat et des inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis, par exemple) peut également entraîner une diminution de la concentration plasmatique du riociguat.
Tabagisme :
Chez les fumeurs, l'exposition au riociguat est réduite de 50 à 60 % (cf Pharmacocinétique). Il est donc conseillé aux patients d'arrêter de fumer (cf Posologie/Mode d'administration).
Effets du riociguat sur d'autres substances :
Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, le riociguat et son principal métabolite n'exercent pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les principaux CYP (notamment le CYP 3A4) ni sur les protéines de transport (telles que la P-gp ou la BCRP), *in vitro*.
Les patientes ne doivent pas être enceintes pendant le traitement par Adempas (cf Contre-indications). Au cours d'une étude chez des volontaires sains, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol lors de l'administration concomitante de riociguat (2,5 mg trois fois par jour). Au vu de cette étude et compte tenu du fait que le riociguat n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le métabolisme des contraceptifs oraux, aucune interaction pharmacocinétique n'est donc attendue avec les autres contraceptifs hormonaux.
Le riociguat et son principal métabolite sont des inhibiteurs puissants du CYP1A1, *in vitro*. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives lors de la prise concomitante de médicaments métabolisés dans des proportions importantes via le CYP1A1, comme le sont l'erlotinib ou le granisétron, ne peut pas être exclu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du riociguat chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et un passage placentaire (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, l'utilisation d'Adempas est contre-indiquée pendant la grossesse (cf Contre-indications). Des tests de grossesse mensuels sont recommandés.
FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lors du traitement par Adempas.
ALLAITEMENT :
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de riociguat pendant l'allaitement. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le riociguat est excrété dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, Adempas ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'existence d'un risque potentiel pour l'enfant allaité n'est pas exclue. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le riociguat.
FERTILITÉ :
Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du riociguat sur la fertilité. Lors d'une étude de toxicité sur la reproduction conduite chez des rats, une diminution du poids des testicules a été observée, mais aucun effet sur la fertilité n'a été décrit (cf Sécurité préclinique). La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Adempas a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements, pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients doivent attendre de connaître la manière dont ils réagissent à ce médicament avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
La tolérance d'Adempas a été évaluée dans des études de phase III menées chez 681 patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP ayant reçu au moins une dose de riociguat (cf Pharmacodynamie).
La plupart des effets indésirables sont liés à l'effet relaxant sur les muscles lisses vasculaires ou du tractus gastro-intestinal.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenus chez ⩾ 10 % des patients traités par Adempas (jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour), ont été : céphalées, sensations vertigineuses, dyspepsie, œdèmes périphériques, nausées, diarrhées et vomissements.
Des cas d'hémoptysies graves et d'hémorragies pulmonaires (telles que hémorragies broncho-alvéolaires, hémorragies bronchiques...), y compris des cas d'évolution fatale, ont été observés chez des patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP traités par Adempas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le profil de tolérance d'Adempas est apparu similaire chez les patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP. Par conséquent, les effets indésirables (EI) identifiés dans les études cliniques contrôlées contre placebo sur 12 et 16 semaines sont présentés par fréquences groupées dans le tableau ci-dessous (voir tableau 1).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés avec Adempas sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec Adempas dans les études cliniques de phase III

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Gastro-entérite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie (incluant les résultats biologiques correspondants)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Hémoptysie, épistaxis, congestion nasale
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Gastrite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, constipation, distension abdominale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdèmes périphériques

* Des cas d'hémorragie pulmonaire d'issue fatale ont été signalés dans les études non contrôlées d'extension à long terme.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des surdosages accidentels à des doses journalières totales de 9 à 25 mg de riociguat sur une durée de 2 à 32 jours ont été signalés. Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés aux doses inférieures (cf Effets indésirables).
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré selon les besoins.
En cas d'hypotension importante, il peut être nécessaire de mettre en place des mesures de réanimation.
Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le riociguat n'est probablement pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs pour l'hypertension artérielle pulmonaire (code ATC : C02KX05).
Mécanisme d'action :
Le riociguat est un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble (sGC), enzyme présente dans le système cardiopulmonaire et récepteur du monoxyde d'azote (NO). Lorsque le NO se lie à la sGC, l'enzyme catalyse la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc intracellulaire joue un rôle important au niveau de la régulation de processus qui influencent le tonus vasculaire, la prolifération, la fibrose et l'inflammation.
L'hypertension pulmonaire est associée à un dysfonctionnement endothélial, une altération de la synthèse du NO et une stimulation insuffisante de la voie NO-sGC-GMPc.
Le riociguat a un double mode d'action. Il sensibilise la sGC au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC. Le riociguat stimule également directement la sGC indépendamment du NO.
Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc et aboutit à une production intracellulaire accrue de GMPc.
Effets pharmacodynamiques :
Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc, entraînant une amélioration significative des paramètres hémodynamiques vasculaires pulmonaires et une augmentation de la capacité à l'effort. Une corrélation a été mise en évidence entre la concentration plasmatique du riociguat et les paramètres hémodynamiques tels que les résistances vasculaires systémique et pulmonaire, la pression artérielle systolique et le débit cardiaque.
Efficacité et sécurité cliniques :
Efficacité chez les patients présentant une HTP-TEC :
Une étude de phase III, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude CHEST-1) a été menée chez 261 patients adultes présentant une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC) inopérable (72 %) ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après thromboendartériectomie (28 %).
Pendant les 8 premières semaines, la dose de riociguat a été progressivement augmentée par palier de 2 semaines en fonction de la pression artérielle systolique du patient et des signes ou symptômes d'hypotension, jusqu'à atteindre la dose individuelle optimale (comprise entre 0,5 mg et 2,5 mg trois fois par jour), laquelle a ensuite été maintenue pendant 8 semaines supplémentaires. Le critère principal d'évaluation de l'étude était l'évolution de la distance parcourue au test de marche de 6 min (TDM6) entre la valeur de base à l'inclusion et la dernière visite (semaine 16), ajustée au placebo.
Lors de la dernière visite, chez les patients traités par riociguat, l'augmentation de la distance parcourue au cours du TDM6 était de 46 m (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 25 m à 67 m ; p < 0,0001), comparativement au placebo. Les résultats ont été cohérents dans les principaux sous-groupes évalués (analyse en ITT, voir tableau 2).
Tableau 2 : Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l'étude CHEST-1 (semaine 16)

Population globale de l'étude	**Riociguat (n = 173)**	**Placebo (n = 88)**
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	342 [82]	356 [75]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	39 [79]	− 6 [84]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %, [valeur de p]	46 25 à 67 [< 0,0001]	
Patients en classe fonctionnelle III	**Riociguat (n = 107)**	**Placebo (n = 60)**
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	326 [81]	345 [73]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	38 [75]	− 17 [95]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	56 29 à 83	
Patients en classe fonctionnelle II	**Riociguat (n = 55)**	**Placebo (n = 25)**
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	387 [59]	386 [64]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	45 [82]	20 [51]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	25 − 10 à 61	
Patients inopérables	**Riociguat (n = 121)**	**Placebo (n = 68)**
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	335 [83]	351 [75]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	44 [84]	− 8 [88]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	54 29 à 79	
Patients atteints d'HTP-TEC post-thromboendartériectomie	**Riociguat (n = 52)**	**Placebo (n = 20)**
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	360 [78]	374 [72]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	27 [68]	1,8 [73]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	27 − 10 à 63	

ET : écart type.
L'amélioration de la capacité à l'effort s'est accompagnée d'une amélioration sur plusieurs critères d'évaluation secondaires cliniquement pertinents. Ces résultats ont été conformes aux améliorations observées au niveau des autres paramètres hémodynamiques.
Tableau 3 : Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP), le taux de NT-proBNP et la classe fonctionnelle OMS, lors de la dernière visite de l'étude CHEST-1 (semaine 16)

RVP	**Riociguat (n = 151)**	**Placebo (n = 82)**
Début d'étude ($dyn.s.cm^{-5}$) [ET]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude ($dyn.s.cm^{-5}$) [ET]	− 225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Variation ajustée au placebo ($dyn.s.cm^{-5}$) IC à 95 %, [valeur de p]	− 246,4 − 303,3 à − 189,5 [< 0,0001]	
NT-proBNP	**Riociguat (n = 150)**	**Placebo (n = 73)**
Début d'étude (ng/L) [ET]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (ng/L) [ET]	− 290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Variation ajustée au placebo (ng/L) IC à 95 %, [valeur de p]	− 444,0 − 843,0 à − 45,0 [< 0,0001]	
Évolution de la classe fonctionnelle OMS	**Riociguat (n = 173)**	**Placebo (n = 87)**
Amélioration	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Maintien	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Détérioration	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
Valeur de p	0,0026	

RVP : résistance vasculaire pulmonaire.
NT-proBNP : prohormone N-terminale du peptide cérébral natriurétique.
ET : écart type.
La fréquence de survenue des effets indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été similaire dans les deux groupes de traitement (adaptation posologique individuelle du riociguat 1 mg - 2,5 mg, 2,9 % ; placebo, 2,3 %).
Traitement à long terme :
Une étude d'extension en ouvert (CHEST-2) a inclus 237 patients ayant terminé l'étude CHEST-1. Dans l'étude CHEST-2, tous les patients ont reçu une dose de riociguat selon l'adaptation individuelle allant jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour.
L'évolution moyenne entre le début de l'étude et la semaine 12 (dernière observation avant la semaine 12) dans l'étude CHEST-2 (28 semaines de participation pour les études CHEST-1 + CHEST-2) a été de 63 mètres chez les patients préalablement randomisés dans le groupe riociguat aux doses 1,0-2,5 mg et de 35 mètres chez les patients préalablement randomisés dans le groupe placebo.
Le taux de survie à 1 an était de 97 %, de 94 % à 2 ans, et de 88 % à 3 ans.
La survie à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 97 %, 94 % et 88 % pour les patients en classe fonctionnelle OMS II en début d'étude, et de 97 %, 94 % et 87 % pour les patients en classe fonctionnelle OMS III en début d'étude.
Efficacité chez les patients présentant une HTAP :
Une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude PATENT-1) a été menée chez 443 patients adultes présentant une HTAP (adaptation posologique individuelle de riociguat jusqu'à un maximum de 2,5 mg trois fois par jour chez 254 patients, placebo chez 126 patients, et une adaptation posologique de riociguat plafonnée (APP) à un maximum de 1,5 mg trois fois par jour [correspondant à un groupe exploratoire de la dose sans analyse statistique réalisée ; n = 63]). Les patients étaient soit naïfs de tout traitement (50 %), soit traités préalablement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (43 %) ou par un analogue de la prostacycline (inhalé (iloprost), oral (béraprost) ou sous-cutané (tréprostinil) ; 7 %), et présentaient un diagnostic d'HTAP idiopathique ou héritable (63,4 %), d'HTAP associée à une connectivite (25,1 %) ou à une affection cardiaque congénitale (7,9 %).
Pendant les 8 premières semaines, la dose de riociguat a été progressivement augmentée par palier de 2 semaines en fonction de la pression artérielle systolique du patient et des signes ou symptômes d'hypotension, jusqu'à atteindre la dose individuelle optimale (comprise entre 0,5 mg et 2,5 mg trois fois par jour), laquelle a ensuite été maintenue pendant 4 semaines supplémentaires. Le critère principal d'évaluation de l'étude était l'évolution de la distance parcourue au TDM6 entre la valeur de base à l'inclusion et la dernière visite (semaine 12), ajustée au placebo.
Lors de la dernière visite, l'augmentation de la distance parcourue au TDM6 avec l'adaptation posologique individuelle de riociguat a été de 36 m (IC à 95 % : 20 m à 52 m ; p < 0,0001) comparativement au placebo. Le TDM6 s'est amélioré en moyenne de 38 m dans le groupe de patients naïfs de tout traitement (n = 189) et de 36 m dans le groupe de patients traités préalablement (n = 191) (analyse en ITT, voir tableau 4). L'analyse des sous-groupes a révélé un effet-traitement de 26 m (IC à 95 % : 5 m à 46 m) chez les patients traités préalablement par antagonistes des récepteurs de l'endothéline (n = 167) et de 101 m (IC à 95 % : 27 m à 176 m) chez les patients traités préalablement par des analogues de la prostacycline (n = 27).
Tableau 4 : Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l'étude PATENT-1 (semaine 12)

Population globale de l'étude	**Riociguat API * (n = 254)**	**Placebo (n = 126)**	**Riociguat APP ** (n = 63)**
Début d'étude (m) [ET]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	30 [66]	− 6 [86]	31 [79]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %, [valeur de p]	36 20 à 52 [< 0,0001]		
Patients en classe fonctionnelle III	**Riociguat API * (n = 140)**	**Placebo (n = 58)**	**Riociguat APP ** (n = 39)**
Début d'étude (m) [ET]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	31 [64]	− 27 [98]	29 [94]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	58 35 à 81		

Patients en classe fonctionnelle II	Riociguat API* (n = 108)	Placebo (n = 60)	Riociguat APP** (n = 19)
Début d'étude (m) [ET]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	10 – 11 à 31		
Patients naïfs de tout traitement	**Riociguat API* (n = 123)**	**Placebo (n = 66)**	**Riociguat APP** (n = 32)**
Début d'étude (m) [ET]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	32 [74]	– 6 [88]	49 [47]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	38 14 à 62		
Patients traités préalablement	**Riociguat API* (n = 131)**	**Placebo (n = 60)**	**Riociguat APP** (n = 31)**
Début d'étude (m) [ET]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	27 [58]	– 5 [83]	12 [100]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	36 15 à 56		

ET : écart type.

* API : Adaptation posologique individuelle.

** APP : Adaptation posologique plafonnée.

L'amélioration de la capacité à l'effort s'est accompagnée d'une amélioration comparable sur plusieurs critères d'évaluation secondaires cliniquement pertinents. Ces résultats ont été conformes aux améliorations observées au niveau des autres paramètres hémodynamiques (voir tableau 5).

Tableau 5 : Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et le taux de NT-proBNP, lors de la dernière visite de l'étude PATENT-1 (semaine 12)

RVP	Riociguat API* (n = 232)	Placebo (n = 107)	Riociguat APP** (n = 58)
Début d'étude (dyn.s.cm^{-5}) [ET]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Variation moyenne des RVP par rapport au début de l'étude (dyn.s.cm^{-5}) [ET]	– 223 [260,1]	– 8,9 [316,6]	– 167,8 [320,2]
Variation ajustée au placebo (dyn.s.cm^{-5}) IC à 95 %, [valeur de p]	– 225,7 – 281,4 à – 170,1 [< 0,0001]		
NT-proBNP	**Riociguat API* (n = 228)**	**Placebo (n = 106)**	**Riociguat APP** (n = 54)**
Début d'étude (ng/L) [ET]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (ng/L) [ET]	– 197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	– 471,5 [913,0]
Variation ajustée au placebo (ng/L) IC à 95 %, [valeur de p]	– 431,8 – 781,5 à – 82,1 [< 0,0001]		
Évolution de la classe fonctionnelle OMS	**Riociguat API* (n = 254)**	**Placebo (n = 125)**	**Riociguat APP** (n = 63)**
Amélioration	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Maintien	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Détérioration	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
Valeur de p	0,0033		

ET : écart type.

* API : Adaptation posologique individuelle.

** APP : Adaptation posologique plafonnée.

Chez les patients traités par riociguat, le délai avant aggravation clinique a été significativement plus important que chez les patients ayant reçu le placebo (p = 0,0046 ; test du log-rank stratifié) (voir tableau 6).

Tableau 6 : Effets du riociguat sur les événements d'aggravation clinique dans l'étude PATENT-1

Événements d'aggravation clinique	Riociguat API* (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat APP** (n = 63)
Patients avec aggravation clinique, tous événements confondus	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Décès	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalisations dues à l'HTAP	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Diminution de la distance parcourue au TDM6 due à l'HTAP	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Dégradation persistante de la classe fonctionnelle due à l'HTAP	0	1 (0,8 %)	0
Instauration d'un nouveau traitement pour l'HTAP	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

* API : Adaptation posologique individuelle.

** APP : Adaptation posologique plafonnée.

Les patients traités par riociguat ont présenté une amélioration significative du score de dyspnée de Borg CR 10 (évolution moyenne par rapport au début d'étude [écart type] : riociguat −0,4 [2], placebo 0,1 [2] ; p = 0,0022).

Des effets indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés moins fréquemment dans les deux groupes traités par riociguat que dans le groupe placebo (riociguat API 1 mg-2,5 mg, 3,1 % ; riociguat APP, 1,6 % ; placebo, 7,1 %).

Traitement à long terme :

Une étude d'extension en ouvert (PATENT-2) a inclus 363 patients ayant terminé l'étude PATENT-1 à la date de clôture de l'étude. Dans l'étude PATENT-2, tous les patients ont reçu une dose individuelle de riociguat allant jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour. L'évolution moyenne de la distance parcourue au TDM6 entre le début de l'étude et la semaine 12 (dernière observation avant la semaine 12) dans l'étude PATENT-2 (24 semaines de participation aux études PATENT-1 + PATENT-2) a été de 53 m chez les patients préalablement inclus dans le groupe riociguat (1,0-2,5 mg), de 42 m pour les patients du groupe placebo, et de 54 m chez les patients préalablement inclus dans le groupe riociguat (1,0-1,5 mg).

Le taux de survie à 1 an était de 97 %, de 93 % à 2 ans, et de 91 % à 3 ans.

La survie à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 98 %, 96 % et 96 % chez les patients en classe fonctionnelle OMS II en début d'étude, et de 96 %, 91 % et 87 % chez les patients en classe fonctionnelle OMS III en début d'étude.

Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) :

Une étude de phase II randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo (RISE-IIP) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du riociguat chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) a été arrêtée précocement. Les résultats intermédiaires ont montré une augmentation du risque de mortalité et des effets indésirables graves chez des sujets recevant le riociguat par rapport à ceux recevant un placebo. Les données disponibles n'indiquent pas de bénéfice significatif sur le plan clinique du traitement par riociguat chez ces patients.

Le riociguat est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études menées avec Adempas dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité absolue du riociguat est élevée (94 %). Le riociguat est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes 1 à 1,5 heure après la prise du comprimé. La prise d'aliments a légèrement réduit l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de riociguat, la Cmax a été réduite de 35 %.

La biodisponibilité (ASC et Cmax) d'un comprimé d'Adempas écrasé et mélangé à de la compote de pomme ou à de l'eau avant d'être pris par voie orale est comparable à celle d'un comprimé avalé entier (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme est élevé (environ 95 %), la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique et l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume de distribution est modéré, de l'ordre d'environ 30 litres à l'état d'équilibre.

Biotransformation :

Le riociguat est essentiellement métabolisé par N-déméthylation par l'intermédiaire des cytochromes CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 et CYP2J2. Le principal métabolite actif circulant, le M-1 (activité pharmacologique : 1/10e à 1/3e de celle du riociguat), est ensuite métabolisé sous forme N-glucuronide pharmacologiquement inactive.

Le CYP1A1 intervient dans la formation du métabolite principal du riociguat dans le foie et les poumons et peut également être induit par des hydrocarbures aromatiques polycycliques, présents par exemple dans la fumée de cigarette.

Élimination :

Le riociguat et ses métabolites sont excrétés par voie rénale (33-45 %) et par voie biliaire/fécale (48-59 %). Environ 4-19 % de la dose administrée sont excrétés par le rein sous forme inchangée. Environ 9-44 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les selles. Les données *in vitro* révèlent que le riociguat et son métabolite principal sont des substrats des protéines de transport que sont la P-gp (glycoprotéine P) et la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein). Sa clairance systémique est d'environ 3-6 l/h, ce qui le classe parmi les médicaments à clairance faible. La demi-vie d'élimination du riociguat est d'environ 7 heures chez les sujets sains et d'environ 12 heures chez les patients.

Linéarité :

La pharmacocinétique du riociguat est linéaire entre 0,5 et 2,5 mg. La variabilité interindividuelle (CV) de l'exposition au riociguat (ASC) sur l'ensemble des doses est d'environ 60 %.

Populations particulières :

- Sexe : les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative liée au sexe s'agissant de l'exposition au riociguat.
- Population pédiatrique : la pharmacocinétique du riociguat n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.
- Sujets âgés : des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés (65 ans ou plus) comparativement aux patients plus jeunes. L'ASC moyenne était environ 40 % supérieure chez les sujets âgés, du fait principalement d'une diminution de la clairance totale (apparente) et de la clairance rénale.
- Différences inter-ethniques : les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence inter-ethnique significative.
- Poids : les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative liée au poids s'agissant de l'exposition au riociguat.
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients cirrhotiques (non fumeurs) avec insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), l'ASC moyenne de riociguat a été augmentée de 35 % par comparaison avec les sujets témoins sains, ce qui correspond à une variabilité intra-individuelle normale.
  Chez les patients cirrhotiques (non fumeurs) atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), l'ASC moyenne du riociguat a été augmentée de 51 % comparativement aux sujets témoins sains.
  Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).
  Riociguat n'a pas été étudié chez les patients présentant une augmentation des ALT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale et de la bilirubine supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale :
  Globalement, les valeurs moyennes de l'exposition au riociguat rapportées à la dose et au poids étaient plus élevées chez les sujets ayant une insuffisance rénale que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Les valeurs correspondantes pour le métabolite principal étaient plus élevées chez les sujets ayant une insuffisance rénale que chez les sujets sains. Chez les sujets non fumeurs avec insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 80-50 ml/min), modérée (clairance de la créatinine < 50-30 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du riociguat (ASC) étaient augmentées respectivement de 53 %, 139 % et 54 %.
  Les données chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min sont limitées et aucune donnée n'est disponible chez les patients dialysés.
  Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le riociguat n'est probablement pas dialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés dans les études de toxicité en administration répétée ont été principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du riociguat (effets hémodynamiques et effets relaxants sur les cellules musculaires lisses).

Chez les jeunes rats et les rats adolescents en croissance, des effets sur la formation osseuse ont été observés. Chez les jeunes rats, les changements constatés étaient un épaississement de l'os trabéculaire, une hyperostose et un remodelage de la zone métaphysaire et diaphysaire de l'os, alors que chez les rats adolescents, une augmentation globale de la masse osseuse a été constatée. Aucun effet de cette nature n'a été observé chez les rats adultes.

Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, une diminution du poids des testicules a été observée à une exposition systémique correspondant à environ 7 fois l'exposition humaine, tandis qu'aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n'a été observé. Un passage modéré à travers la barrière placentaire a été observé. Les études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin ont mis en évidence une toxicité du riociguat sur la reproduction. Chez le rat, une augmentation du taux de malformations cardiaques a été observée, ainsi qu'une réduction du taux de gestation due à une résorption précoce liée à une exposition systémique maternelle correspondant à environ 7 fois l'exposition humaine (2,5 mg trois fois par jour). Chez le lapin, des avortements et une toxicité fœtale ont été observés à partir d'un niveau d'exposition systémique correspondant à environ 3 fois l'exposition humaine (2,5 mg trois fois par jour).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/907/001 ; CIP 3400927848919 (2014, RCP rév 02.05.17) 42 cp à 0,5 mg.
EU /1/13/907/004 ; CIP 3400927849398 (2014, RCP rév 02.05.17) 42 cp à 1 mg.
EU /1/13/907/006 ; CIP 3400927849510 (2014, RCP rév 02.05.17) 90 cp à 1 mg.
EU /1/13/907/007 ; CIP 3400927849688 (2014, RCP rév 02.05.17) 42 cp à 1,5 mg.
EU /1/13/907/009 ; CIP 3400927849800 (2014, RCP rév 02.05.17) 90 cp à 1,5 mg.
EU /1/13/907/010 ; CIP 3400927849978 (2014, RCP rév 02.05.17) 42 cp à 2 mg.
EU /1/13/907/012 ; CIP 3400927850110 (2014, RCP rév 02.05.17) 90 cp à 2 mg.
EU /1/13/907/013 ; CIP 3400927850288 (2014, RCP rév 02.05.17) 42 cp à 2,5 mg.
EU /1/13/907/015 ; CIP 3400927850400 (2014, RCP rév 02.05.17) 90 cp à 2,5 mg.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894005407 (cp à 0,5 mg) : 28,333 €.
UCD 3400894005636 (cp à 1 mg) : 28,333 €.
UCD 3400894005575 (cp à 1,5 mg) : 28,333 €.
UCD 3400894005926 (cp à 2 mg) : 28,333 €.
UCD 3400894005865 (cp à 2,5 mg) : 28,333 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 30 % dans la seule indication « traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III, et inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort ».

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ADÉNOSCAN ®

adénosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution (stérile, limpide, incolore) *pour perfusion à 30 mg/10 ml (3 mg/ml) :* Flacons de 10 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p flacon*

Adénosine .... 30 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Teneur en sodium : 3,54 mg/ml.

DC INDICATIONS

Adénoscan intraveineux est un vasodilatateur coronarien destiné à être utilisé lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adénoscan est destiné à l'usage hospitalier où les moyens de surveillance cardiaque et de réanimation cardiorespiratoire sont immédiatement disponibles si besoin.

Il doit être administré comme pour une épreuve d'effort, sous surveillance cardiologique en ayant à disposition les moyens de réanimation cardiorespiratoire.

Pendant l'administration d'Adénoscan, un contrôle continu de l'électrocardiogramme est nécessaire en raison du risque de survenue d'arythmie pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être contrôlées toutes les minutes.

Adultes :

1. Adénoscan doit être administré non dilué en perfusion intraveineuse périphérique continue à la posologie de 140 µg/kg/min pendant 6 minutes à l'aide d'une pompe à perfusion. Il est recommandé d'administrer Adénoscan et le radiopharmaceutique en des points d'injection différents afin d'éviter d'injecter un embol d'adénosine.
2. Le radiopharmaceutique est injecté après 3 minutes de perfusion d'Adénoscan, alors que survient le pic du débit sanguin coronaire. La vasodilatation optimale survient vers la 6e minute de perfusion d'Adénoscan.
3. Afin d'éviter un éventuel embol d'adénosine, la pression artérielle doit être mesurée au bras opposé à celui recevant la perfusion d'Adénoscan.

Le tableau ci-dessous précise les recommandations en matière d'ajustement du débit de perfusion pour Adé-

noscan non dilué, en fonction du poids corporel (dose totale 0,84 mg/kg).

Poids du patient (kg)	Débit de perfusion (mL/min)
45-49	2,1
50-54	2,3
55-59	2,6
60-64	2,8
65-69	3,0
70-74	3,3
75-79	3,5
80-84	3,8
85-89	4,0
90-94	4,2
95-99	4,4
100-104	4,7

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de l'adénosine chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
Personnes âgées :
Voir les recommandations posologiques chez l'adulte.

DC CONTRE-INDICATIONS

Adénoscan est contre-indiqué chez les patients présentant les pathologies suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré, dysfonctionnement sino-auriculaire (maladie de l'oreillette), à l'exception des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque.
- Syndrome du QT long.
- Hypotension artérielle sévère.
- Angor instable non stabilisé par un traitement médicamenteux.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Bronchopneumopathies chroniques obstructives avec bronchospasme clinique (par exemple asthme bronchique).
- Dipyridamole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Adénoscan est destiné à l'usage hospitalier où les moyens de surveillance cardiaque et de réanimation cardiorespiratoire sont immédiatement disponibles si besoin.
Pendant l'administration d'Adénoscan, il est nécessaire de contrôler l'ECG en continu, vu la possibilité de survenue d'arythmies sévères (cf Posologie/Mode d'administration).
En raison du risque éventuel d'hypotension artérielle significative, Adénoscan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :
- une sténose du tronc commun (gauche),
- une hypovolémie non corrigée,
- un rétrécissement valvulaire cardiaque,
- un shunt gauche-droit,
- une péricardite ou un épanchement péricardique,
- un dysfonctionnement du système nerveux autonome,
- une sténose carotidienne avec insuffisance vasculaire cérébrale.

La perfusion d'Adénoscan doit être interrompue chez tout patient présentant une hypotension artérielle persistante ou symptomatique.
Adénoscan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :
- des antécédents récents d'infarctus du myocarde, ou une insuffisance cardiaque sévère ;
- des troubles mineurs de la conduction (bloc auriculoventriculaire du 1er degré, bloc de branche) qui pourraient être transitoirement aggravés durant la perfusion ;
- une fibrillation auriculaire, ou un flutter, spécialement chez ceux ayant une voie de la conduction accessoire, la conduction par cette voie anormale pouvant être favorisée.

Adénoscan peut entraîner des convulsions chez les patients sujets aux convulsions.
Il a été rapporté de rares cas de bradycardie sévère. Certains cas sont survenus chez des patients récemment transplantés ou chez des patients atteints de maladie sino-auriculaire occulte. La survenue d'une bradycardie sévère doit être considérée comme le signe d'une affection sous-jacente et doit conduire à l'arrêt du traitement. Une bradycardie sévère peut favoriser le développement de torsades de pointes, surtout en cas de prolongation de l'intervalle QT. Cependant, à ce jour, il n'a pas été rapporté d'observation de torsades de pointes lorsque l'on utilise l'adénosine en perfusion continue.
La survenue d'une insuffisance respiratoire (potentiellement fatale), d'une asystolie/arrêt cardiaque (potentiellement fatal), d'un angor, d'une bradycardie sévère ou d'une hypotension sévère doit faire interrompre le traitement.
Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque récente (datant de moins de 1 an), une augmentation de la sensibilité cardiaque à l'adénosine a été observée.
Adénoscan peut déclencher ou aggraver un bronchospasme (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Adénoscan contient 9 mg de chlorure de sodium par ml (correspondant à 3,54 mg de sodium, cf Composition). En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Le dipyridamole inhibe la capture cellulaire et le métabolisme de l'adénosine et potentialise l'action d'Adénoscan. Une étude a montré que le dipyridamole était susceptible de multiplier par quatre les effets de l'adénosine. De ce fait, il est conseillé de ne pas administrer Adénoscan à des patients traités par du dipyridamole. En cas d'utilisation indispensable d'Adénoscan, il faudra interrompre le dipyridamole 24 heures auparavant ou réduire de manière significative la dose d'Adénoscan.
- L'aminophylline, la théophylline et les autres bases xanthiques sont des antagonistes compétitifs de l'adénosine et leur emploi doit être évité dans les 24 heures précédant l'utilisation d'Adénoscan.
- La consommation d'aliments et des boissons contenant des bases xanthiques (thé, café, chocolat et boissons au cola) doit être évitée au moins dans les 12 heures précédant l'utilisation d'Adénoscan.
- Adénoscan peut interagir avec les médicaments qui perturbent la conduction cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il y a peu ou pas de données relatives à l'utilisation de l'adénosine chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer la toxicité d'Adénoscan sur les fonctions de reproduction. L'utilisation d'Adénoscan pendant la grossesse est déconseillée sauf si le bénéfice attendu compense les éventuels risques.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données sur l'excrétion dans le lait des métabolites de l'adénosine.
Adénoscan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets liés à l'activité pharmacologique de l'adénosine sont fréquents mais en général limités et de courte durée. En cas de survenue d'effet indésirable grave, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre la perfusion.
Les méthylxanthines, telles que l'aminophylline IV, ou la théophylline, ont été utilisées pour traiter les effets secondaires persistants (50-125 mg en injection intraveineuse lente).
Les effets indésirables sont classés par système organe/classe et par fréquence : très fréquent (> 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnue (lorsque la fréquence ne peut pas être estimée d'après les données disponibles).
Affections cardiaques :
- Fréquent : hypotension artérielle, parfois sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), sous-décalage du segment ST, tachycardie ventriculaire soutenue ou non soutenue, bloc auriculoventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La perfusion devra être interrompue en cas de survenue de bloc auriculoventriculaire prolongé du deuxième ou du troisième degré. En cas de survenue d'un bloc auriculoventriculaire du premier degré, les patients doivent être étroitement surveillés car, dans un quart des cas, le bloc évoluera vers un degré supérieur.
- Peu fréquent : bradycardie parfois sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence inconnue : asystolie/arrêt cardiaque (parfois fatal, en particulier chez les patients présentant une pathologie ischémique sous-jacente/des troubles cardiaques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements, sensation de « tête vide », paresthésies.
- Rare : tremblements, somnolence.
- Fréquence inconnue : perte de connaissance/syncope, convulsions, particulièrement chez les patients prédisposés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Rare : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : acouphènes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : dyspnée (ou besoin de respirer profondément).
- Rare : bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), congestion nasale.
- Très rare : insuffisance respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence inconnue : apnée/arrêt respiratoire. Des cas d'issue fatale d'insuffisance respiratoire, de bronchospasme et d'apnée/arrêt respiratoire ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : gêne abdominale.
- Fréquent : sécheresse de la bouche.
- Peu fréquent : goût métallique.
- Fréquence inconnue : nausées, vomissements.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : impériosité mictionnelle.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : flush facial.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur ou oppression thoracique, sensation de thorax serré/oppressé.
- Fréquent : gêne au niveau de la gorge, du cou et de la mâchoire.
- Peu fréquent : sueurs, gêne au niveau des bras, des jambes ou du dos, sensation de faiblesse/douleur.
- Très rare : réactions au site d'injection.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : nervosité.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gêne au niveau des mamelons.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage pourrait entraîner une hypotension artérielle sévère, une bradycardie ou une asystolie. La demi-vie de l'adénosine plasmatique étant très brève, les effets secondaires d'Adénoscan (s'ils apparaissent) disparaissent en général rapidement lorsque la perfusion est arrêtée. L'administration intraveineuse d'aminophylline, ou de théophylline peut parfois s'avérer nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations cardiaques (code ATC : C01EB10).
Nucléoside endogène avec effet vasodilatateur périphérique/antiarythmique.
L'adénosine est un vasodilatateur puissant au niveau de la plupart des lits vasculaires, à l'exception des artérioles rénales afférentes et des veines hépatiques où elle provoque une vasoconstriction. L'adénosine exerce ses effets pharmacologiques par l'intermédiaire d'une activation des récepteurs puriniques (récepteurs membranaires A_1 et A_2 à l'adénosine). Bien que l'on ignore le mécanisme exact par lequel l'activation des récepteurs de l'adénosine entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire, il semble qu'il se produise à la fois une inhibition du courant calcique entrant lent qui diminue l'entrée du calcium et une activation de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire des récepteurs A_2 des cellules musculaires lisses. L'adénosine peut également réduire le tonus vasculaire en modulant la neurotransmission sympathique. La capture intracellulaire de l'adénosine se fait par l'intermédiaire d'un système de transport transmembranaire spécifique des nucléosides.
Dès son entrée dans la cellule, l'adénosine est rapidement phosphorylée par une adénosine kinase en adénosine monophosphate, ou bien désaminée par une adénosine désaminase en inosine. Ces métabolites intracellulaires de l'adénosine n'ont pas d'effet vasomoteur.
Les études par cathétérisme intracoronaire avec mesure Doppler du flux ont démontré que l'injection intraveineuse d'Adénoscan à la posologie de 140 µg/kg/min provoquait une hyperhémie coronaire maximale (comparativement à l'injection intracoronaire de papavérine) chez environ 90 % des sujets, dans les 2 à 3 minutes suivant le début de la perfusion.
La vitesse du débit coronaire revient à son niveau basal dans les 1 à 2 minutes après arrêt de la perfusion d'Adénoscan.
L'augmentation du débit sanguin induite par Adénoscan est significativement plus importante dans les artères coronaires normales que dans les artères sténosées.
Adénoscan induit une redistribution du débit coronaire de l'endocarde vers l'épicarde, et une réduction du débit coronaire collatéral, à l'origine d'une ischémie régionale.
On a montré que la perfusion continue d'adénosine chez l'homme provoque une légère baisse dose-dépendante de la pression artérielle moyenne et un effet chronotrope positif dose-dépendant, vraisemblablement secondaire à la stimulation sympathique.
Cette élévation réflexe de la fréquence cardiaque débute plus tardivement que l'effet chronotrope/dromotrope négatif. Ces effets opposés s'observent principalement après une injection en embol expliquant ainsi l'intérêt potentiel de l'adénosine comme traitement des arythmies supraventriculaires lorsqu'elle est administrée en embol ou comme vasodilatateur coronaire lorsqu'elle est administrée en perfusion.
Bien qu'Adénoscan modifie la conduction intramyocardique, il a été utilisé efficacement et sans risque en association avec d'autres médicaments cardiotropes ou vasoactifs tels que les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, les diurétiques, les digitaliques ou les antiarythmiques.
Population pédiatrique :
Une revue de la littérature a permis d'identifier trois études dans lesquelles la perfusion intraveineuse d'adénosine était utilisée lors de la scintigraphie de perfusion myocardique à la dose de 0,14 mg/kg de poids corporel/min pendant 2 - 4 minutes chez des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans. L'étude la plus importante a inclus 47 patients âgés de 1 mois à 18 ans et a montré une sensibilité de 87 % (IC 52 - 97 %) et une spécificité de 95 % (IC 79 - 99 %) pour l'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire sous stress pharmacologique avec de l'adénosine intraveineuse à la dose de 0,14 mg/kg/min pendant 3 minutes. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans l'étude. Toutefois, les données actuellement disponibles sont considérées très limitées pour soutenir l'utilisation de l'adénosine à des fins diagnostiques dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il est impossible d'étudier la pharmacocinétique de l'adénosine par les méthodes classiques. Elle est présente sous différentes formes dans toutes les cellules de l'organisme où elle joue un rôle important dans les systèmes de production et d'utilisation énergétiques. Un système efficace de récupération et de recyclage existe dans l'organisme, principalement au niveau des érythrocytes et des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. La demi-vie *in vitro* est estimée à moins de 10 secondes. La demi-vie *in vivo* est vraisemblablement encore plus courte.
Le rein et le foie n'étant pas impliqués dans la dégradation de l'adénosine exogène, l'efficacité d'Adénoscan ne devrait pas être modifiée par l'insuffisance rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Comme l'adénosine est naturellement présente dans toutes les cellules vivantes, aucune étude animale du potentiel carcinogène d'Adénoscan (adénosine) n'a été réalisée.
Aucune étude contrôlée chez l'animal n'a été réalisée avec Adenoscan sur les fonctions de reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture.
Ne pas conserver au réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.
Le produit est seulement à usage unique.
Toute fraction inutilisée du flacon doit être éliminée.
Le produit doit être contrôlé visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration. En cas de modification de l'apparence visuelle du produit, le flacon doit être éliminé.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier. Ne peut être administré que sous surveillance médicale stricte.
AMM 3400955998174 (1997, RCP rév 27.06.14).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ADENURIC ®
fébuxostat

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 80 mg (en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face ; jaune pâle à jaune) *et à 120 mg* (en forme de gélule avec la gravure « 120 » sur une face ; jaune pâle à jaune) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées transparentes de 14.

COMPOSITION

	p cp
Fébuxostat (DCI)	80 mg
ou	120 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hyprolose, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée. *Pelliculage :* Opadry II, jaune 85F42129 (polyvinylalcool, dioxyde de titane [E 171], macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune [E 172]).
Excipient à effet notoire : lactose, sous forme monohydratée (76,5 mg/cp 80 mg ; 114,75 mg/cp 120 mg).

DC INDICATIONS

Adenuric est indiqué chez l'adulte.
Comprimés à 80 mg et à 120 mg :
Adenuric est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).
Comprimé à 120 mg :
Adenuric est indiqué dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de syndrome de lyse tumorale (TLS).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Goutte :
La dose recommandée d'Adenuric est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL

(357 µmol/L) après 2 à 4 semaines de traitement, l'administration d'Adenuric 120 mg une fois par jour peut être envisagée.
L'action d'Adenuric est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après 2 semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dL (357 µmol/L).
Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins 6 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de lyse tumorale (cp à 120 mg) :
La dose recommandée d'Adenuric est de 120 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Adenuric doit être commencé deux jours avant le début du traitement cytotoxique et poursuivi pour une durée minimum de 7 jours ; cependant le traitement peut être prolongé jusqu'à 9 jours selon la durée de la chimiothérapie en fonction de la clinique.

Sujet âgé :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :
L'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) : cf Pharmacocinétique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique :
L'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Goutte (cp à 80 mg et à 120 mg) :
  La dose recommandée est de 80 mg chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.
- Syndrome de lyse tumorale (cp à 120 mg) :
  Dans l'étude pivot de phase III (FLORENCE) seuls les sujets insuffisants hépatiques sévères ont été exclus de l'étude. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pour les patients participant à l'étude sur la base de leur fonction hépatique.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Adenuric chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Adenuric doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition (voir également rubrique Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections cardiovasculaires :
Traitement de l'hyperuricémie chronique (cp à 80 mg et à 120 mg) :
Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
Au cours des études APEX et FACT, il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol une incidence numériquement plus élevée des événements cardiovasculaires APTC (critères définis selon l'Anti-Platelet Trialists' Collaboration [APTC] rapportés par les investigateurs comprenant les décès pour cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les AVC non fatals) égale à 1,3 événements pour 100 patients-années (PA) contre 0,3 respectivement. Cette augmentation n'a pas été observée dans l'étude CONFIRMS (cf Pharmacodynamie pour les caractéristiques détaillées des études). Les résultats combinés des études de phase 3 (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 PA contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme, l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 PA dans le groupe fébuxostat contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée et aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.
Prévention et traitement de l'hyperuricémie chez les patients à risque de TLS (cp à 120 mg) :
Les patients en chimiothérapie pour traiter des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de Syndrome de Lyse Tumorale traités avec ADENURIC doivent être sous surveillance cardiaque selon la situation clinique.

Allergie au médicament/hypersensibilité :
De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatals, des nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell), et des réactions/chocs anaphylactiques aigus, ont été rapportés après commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Pour certains de ces patients, il a été rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, les réactions graves d'hypersensibilité, dont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), étaient associées à de la fièvre, une atteinte hématologique, rénale ou hépatique.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions allergiques/d'hypersensibilité et doivent être étroitement surveillés au regard de ces symptômes (cf Effets indésirables). Le traitement par fébuxostat doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une réaction allergique/d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction/choc anaphylactique aigu, le traitement par fébuxostat ne doit jamais être réinstauré.

Crise de goutte :
Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Des crises de goutte peuvent survenir en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Lors de l'instauration d'un traitement par fébuxostat, un traitement préventif de la crise de goutte par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou par la colchicine est recommandé pendant au moins 6 mois (cf Posologie/Mode d'administration).
En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat.

Dépôt de xanthine :
Chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires.
En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat dans cette population, son administration n'est pas recommandée chez ces patients (cp à 80 mg).
Cela n'a pas été observé lors de l'étude clinique pivot avec Adenuric pour le syndrome de lyse tumorale (cp à 120 mg). En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat, son administration n'est pas recommandée chez les patients ayant le syndrome de Lesch-Nyhan (cp à 120 mg).

Mercaptopurine/azathioprine :
L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine (cf Interactions). Si cette association ne peut être évitée, les patients devront être étroitement surveillés. Une diminution de la posologie de mercaptopurine ou d'azathioprine est recommandée afin d'éviter les possibles effets hématologiques (cf Interactions).

Greffe d'organe :
En l'absence d'expérience clinique chez le patient ayant reçu une greffe d'organe, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients (cf Pharmacodynamie).

Théophylline :
L'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline 400 mg en dose unique à des sujets sains a démontré l'absence de toute interaction pharmacocinétique (cf Interactions). Le fébuxostat 80 mg peut être prescrit chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques :
Les résultats combinés des études cliniques de phase 3 ont montré de légères anomalies du bilan hépatique chez des patients (5,0 %) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (cf Pharmacodynamie).

Affections de la thyroïde :
Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/mL) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5 %). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (cf Pharmacodynamie).

Lactose :
Les comprimés de fébuxostat contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Mercaptopurine/azathioprine :
En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la xanthine oxydase (XO), l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée. L'inhibition de la XO par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune étude d'interaction du fébuxostat avec les médicaments métabolisés par la XO n'a été menée.
Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée.
- Cp à 80 mg : aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat au cours d'un traitement cytotoxique.
- Cp à 120 mg : dans l'étude pivot sur le syndrome de lyse tumorale, fébuxostat 120 mg a été administré quotidiennement aux patients suivant divers protocoles de chimiothérapie, incluant les anticorps monoclonaux. Cependant, aucune interaction médicamenteuse ou interactions entre des médicaments et la maladie n'ont été analysées durant l'étude. Par conséquent, des interactions possibles avec un traitement cytotoxique concomitant ne peuvent être exclues.

Rosiglitazone/Substrats du CYP2C8 :
Il a été montré que le fébuxostat était un inhibiteur faible du CYP2C8 *in vitro*. Dans une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 120 mg de fébuxostat une fois par jour et de 4 mg de rosiglitazone en prise unique par voie orale, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone ni sur son métabolite, le N-desmethyl rosiglitazone, indiquant que le fébuxostat n'est pas un inhibiteur de l'enzyme CYP2C8 *in vivo*. Ainsi, l'administration concomitante de fébuxostat et de rosiglitazone ou d'autres substrats du CYP2C8 ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie de ces produits.

Théophylline :
Une étude d'interaction chez des sujets sains a été menée avec le fébuxostat afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante comme cela a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Les résultats de l'étude ont montré que l'administration concomitante de fébuxostat 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée en cas d'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation :
Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes uridine glucuronyl transférase (UGT). Les médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le probénécide, pourraient théoriquement affecter l'élimination du fébuxostat. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fébuxostat et de naproxène 250 mg deux fois par jour a été associée à une augmentation de l'exposition au fébuxostat (Cmax 28 %, ASC 41 % et $t_{1/2}$ 26 %). Au cours des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la COX 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables.
Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec le naproxène sans qu'une adaptation de la posologie du fébuxostat ou du naproxène ne soit nécessaire.

Inducteurs de la glycuronidation :
Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine :
Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec la colchicine ou l'indométacine sans adaptation de la dose de l'une ou l'autre des substances actives.
Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.
Aucune adaptation posologique de la warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fébuxostat. L'administration concomitante de fébuxostat (80 mg ou 120 mg en une prise par jour) et de warfarine n'a pas montré d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine chez des sujets sains. L'INR et l'activité du facteur VII n'ont pas non plus été affectés par la coadministration de fébuxostat.

Désipramine/substrats du CYP2D6 :
Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg d'Adenuric une fois par jour a conduit à une augmentation moyenne de 22 % de l'ASC de la désipramine, substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur potentiel du fébuxostat sur le CYP2D6 *in vivo*. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.

Antiacides :
La prise concomitante d'un antiacide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ une heure) et a induit une diminution de 32 % de la Cmax, mais sans modification significative de l'ASC. Le fébuxostat peut donc être administré sans tenir compte de la prise concomitante d'un antiacide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données recueillies sur un nombre très limité de grossesses n'ont pas révélé d'effet délétère du fébuxostat sur la grossesse ou sur le fœtus/nouveau-né. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal ou la mise bas (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
L'excrétion du fébuxostat dans le lait maternel n'est pas connue. Des études menées chez l'animal ont montré une excrétion du principe actif dans le lait et une altération du développement des petits allaités. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :
Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose-dépendants sur la fécondité (cf Sécurité préclinique). L'effet d'Adenuric sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par fébuxostat. Les patients doivent être prudents avant de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas assurés qu'Adenuric ne nuit pas à leurs performances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation chez les patients goutteux sont des crises de goutte, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère ou modérée.
De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, dont certaines étaient associées à des symptômes généraux, ont été observées après commercialisation.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) et rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous.
Les fréquences sont basées sur des études et après la commercialisation chez des patients atteints de goutte. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.
Tableau 1 : Effets indésirables lors des études de phase 3, des études d'extension à long terme et après commercialisation chez les patients atteints de goutte

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Pancytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique *, hypersensibilité médicamenteuse *
Troubles endocriniens	
Peu fréquent	TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent ***	Crises de goutte
Peu fréquent	Diabète sucré, hyperlipidémie, diminution de l'appétit, prise de poids
Rare	Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Diminution de la libido, insomnie
Rare	Nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie
Affections auditives et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG (cp à 80 mg et à 120 mg) ; bloc de branche gauche (voir section syndrome de lyse tumorale), tachycardie sinusale (voir section syndrome de lyse tumorale) (cp à 120 mg)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur (cp à 80 mg et à 120 mg) ; hémorragie (voir section syndrome de lyse tumorale) (cp à 120 mg)

Affections respiratoires	
Peu fréquent	Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées**, nausées
Peu fréquent	Douleurs abdominales, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale
Rare	Pancréatite, ulcération de la bouche
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies du bilan hépatique**
Peu fréquent	Cholélithiase
Rare	Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous)
Peu fréquent	Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse
Rare	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angiœdème*, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)*, éruption généralisée (grave)*, érythème, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption vésiculaire, éruption pustuleuse, éruption prurigineuse*, éruption érythémateuse, éruption morbilliforme, alopécie, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculosquelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite
Rare	Rhabdomyolyse*, raideur articulaire, raideur musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie
Rare	Néphrite tubulo-interstitielle*, miction impérieuse
Affections du système de reproduction et des seins	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème
Peu fréquent	Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine
Rare	Soif
Modifications des paramètres biologiques	
Peu fréquent	Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie
Rare	Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des créatine phosphokinases dans le sang*

* Effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation.

** Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.

*** Cf Pharmacodynamie pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase 3 randomisées et contrôlées.

Description des événements indésirables spécifiques :
De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont caractérisés par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculopapuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopénie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi].

Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de lyse tumorale (cp à 120 mg) :
Résumé du profil de tolérance :
Dans l'étude pivot FLORENCE (FLO-01) de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant le fébuxostat à l'allopurinol (346 patients sous chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de TLS), seulement 22 (6,4 %) sur l'ensemble des patients ont présenté des effets indésirables, à savoir 11 (6,4 %) patients dans chaque groupe de traitement. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés.

Au total, l'étude FLORENCE ne met pas en évidence de problème particulier de tolérance en plus de celle déjà connue avec Adenuric dans le traitement de la goutte, à l'exception des trois effets indésirables suivants (listés ci-dessus dans le tableau 1).

- Affections cardiaques :
  Peu fréquent : bloc de branche gauche, tachycardie sinusale.
- Affections vasculaires :
  Peu fréquent : hémorragie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Uricosurique, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (code ATC : M04AA03).

Mécanisme d'action :
L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). *In vitro*, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. Le fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

Efficacité et sécurité cliniques :
Goutte :
L'efficacité d'Adenuric a été démontrée au cours de trois études pivots de phase 3 (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Dans chacune des études pivots de phase 3, Adenuric a démontré sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 µmol/L) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase 3 CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL à la dernière visite. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (cf Posologie/Mode d'administration).

Étude APEX :
L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo (n = 134), Adenuric 80 mg une fois par jour (n = 267), Adenuric 120 mg une fois par jour (n = 269), Adenuric 240 mg une fois par jour (n = 134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n = 258] chez les patients dont la créatinémie initiale était ⩽ 1,5 mg/dL ou 100 mg une fois par jour [n = 10] chez ceux dont la créatinémie initiale était > 1,5 mg/dL et ⩽ 2,0 mg/dL). La dose de 240 mg de fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative d'Adenuric 80 mg une fois par jour et d'Adenuric 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré aux doses conventionnelles de 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) sur la diminution de l'uricémie en dessous du seuil de 6 mg/dL (357 µmol/L) ; voir tableau 2 et figure 1.

Étude FACT :
L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : Adenuric 80 mg une fois par jour (n = 256), Adenuric 120 mg une fois par jour (n = 251) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n = 253).

L'étude FACT a montré la supériorité statistiquement significative d'Adenuric 80 mg une fois par jour et d'Adenuric 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré à la dose conventionnelle de 300 mg sur la réduction et le maintien de l'uricémie au-dessous du seuil de 6 mg/dL (357 µmol/L).

Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité.

Tableau 2 : Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 µmol/L) au cours des trois dernières visites mensuelles :

Étude	Adenuric 80 mg 1 fois/jour	Adenuric 120 mg 1 fois/jour	Allopurinol 300/100 mg 1 fois/jour*
APEX (28 semaines)	48 %(1) (n = 262)	65 %(1)(2) (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 semaines)	53 %(1) (n = 255)	62 %(1) (n = 250)	21 % (n = 251)
Résultats regroupés	51 %(1) (n = 517)	63 %(1)(2) (n = 519)	22 % (n = 519)

* Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n = 10, créatininémie > 1,5 et ⩽ 2,0 mg/dL) ou 300 mg une fois par jour (n = 509) ont été regroupés pour les analyses.
(1) p < 0,001 vs allopurinol.
(2) p < 0,001 vs 80 mg.

La diminution de l'uricémie sous l'effet d'Adenuric a été rapide et persistante. Une réduction de l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dL (357 µmol/L) a été notée dès la visite en semaine 2 et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement. La figure 1 présente l'évolution de l'uricémie moyenne au cours du temps dans chaque groupe de traitement au cours des deux études pivots de phase 3.

Figure 1 : Uricémie moyenne des études pivots de phase 3 (résultats combinés)

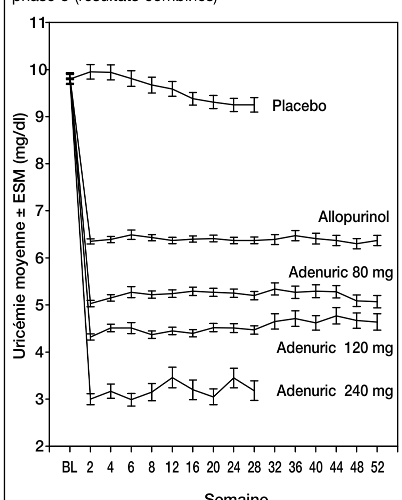

BL = entrée ESM = erreur standard de la moyenne

Note : 509 patients ont reçu l'allopurinol à raison de 300 mg 1 fois/jour ; 10 patients dont la créatininémie était > 1,5 et < 2,0 mg/dL ont reçu 100 mg 1 fois/jour (10 patients sur 268 dans l'étude APEX). La dose de 240 mg a été utilisée pour évaluer la tolérance du fébuxostat à une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée.

Étude CONFIRMS :
L'étude CONFIRMS est une étude de phase 3, randomisée, contrôlée, d'une durée de 26 semaines dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du fébuxostat 40 et 80 mg comparativement à l'allopurinol 300 ou 200 mg chez des patients atteints de goutte et présentant une hyperuricémie. 2269 patients ont été randomisés : groupe Adenuric 40 mg une fois par jour (n = 757), groupe Adenuric 80 mg une fois par jour (n = 756), groupe allopurinol 300/200 mg une fois par jour (n = 756). Au moins 65 % des patients avaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 89 mL/min). Une prophylaxie des crises de goutte était obligatoire pendant les 26 semaines de traitement.

La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dL (357 µmol/L) à la dernière visite était de 45 % dans le groupe fébuxostat 40 mg, 67 % dans le groupe fébuxostat 80 mg et 42 % dans le groupe allopurinol 300/200 mg.

Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux :
L'étude APEX a évalué l'efficacité chez 40 patients insuffisants rénaux (définie par une créatininémie initiale > 1,5 mg/dL et ⩽ 2,0 mg/dL). Chez les insuffisants rénaux randomisés dans le groupe allopurinol, la dose a été limitée à 100 mg une fois par jour. Le critère principal d'efficacité a été atteint sous Adenuric chez 44 % (80 mg une fois par jour), 45 % (120 mg une fois par jour) et 60 % (240 mg une fois par jour) des patients contre 0 % des patients inclus dans le groupe allopurinol 100 mg une fois par jour et dans le groupe placebo.

La diminution de l'uricémie en pourcentage n'a pas différé de façon cliniquement significative en fonction de l'état de la fonction rénale (58 % dans le groupe fonction rénale normale et 55 % dans le groupe dysfonction rénale sévère).

Une analyse, définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS, effectuée chez les patients atteints de goutte présentant une insuffisance rénale légère à modérée (65 % des patients étudiés) a montré que le fébuxostat était significativement plus efficace que l'allopurinol 300/200 mg pour abaisser l'uricémie en deçà de 6 mg/dL.

Critère principal dans le sous-groupe des patients présentant une uricémie ⩾ 10 mg/dL :
L'uricémie initiale était ⩾ 10 mg/dL chez environ 40 % des patients inclus dans les études APEX et FACT (considérées simultanément). Dans ce sous-groupe, le critère principal d'efficacité (uricémie < 6,0 mg/dL aux trois dernières visites) a été atteint sous Adenuric chez 41 % (80 mg une fois par jour), 48 % (120 mg une fois par jour) et 66 % (240 mg une fois par jour) des patients contre 9 % des patients inclus dans le groupe allopurinol 300 mg/100 mg une fois par jour et 0 % dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude CONFIRMS : La proportion de patients ayant atteint le critère principal d'efficacité (uricémie < 6 mg/dL à la dernière visite) parmi ceux ayant une uricémie initiale ⩾ 10 mg/dL était de 27 % (66/249) chez les patients traités par fébuxostat 40 mg une fois par jour, 49 % (125/254) chez les patients traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour et 31 % (72/230) chez les patients traités par allopurinol 300/200 mg.

Critères cliniques : proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte :

- Étude APEX : Au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36 %) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22 %), allopurinol 300 mg (23 %) et placebo (20 %). Les crises ont augmenté après la période de prophylaxie puis ont diminué graduellement au cours du temps. Entre 46 % et 55 % des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 28. Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 24 - semaine 28) ont été observées chez 15 % des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg, 14 % des sujets du groupe allopurinol 300 mg et 20 % des sujets du groupe placebo.
- Étude FACT : Au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36 %) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22 %) et allopurinol 300 mg (21 %). Après la période de prophylaxie de 8 semaines, l'incidence des crises a augmenté puis a graduellement diminué au cours du temps (64 % et 70 % des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 52). Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 49 - semaine 52) ont été observées chez 6 à 8 % des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg et 11 % des sujets du groupe allopurinol 300 mg.
  La proportion des sujets ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (études APEX et FACT) a été numériquement plus faible dans les groupes où l'uricémie moyenne après l'entrée dans l'étude avait été < 6,0 mg/dL, < 5,0 mg/dL ou < 4,0 mg/dL que dans le groupe où elle avait été ⩾ 6,0 mg/dL au cours des 32 dernières semaines de traitement (intervalles semaine 20-semaine 24 à semaines 49-52).
- Au cours de l'étude CONFIRMS, les proportions de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (du 1er jour au 6e mois) étaient de 31 % et 25 % respectivement dans le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe allopurinol. Aucune différence n'a été observée entre la proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte entre le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe fébuxostat 40 mg.

Études d'extension en ouvert à long terme :
Étude EXCEL (C02-021) : l'étude EXCEL était une étude d'extension de phase 3, d'une durée de 3 ans, effectuée en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre allopurinol, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les études pivots de phase 3 (APEX ou FACT). Au total 1086 patients ont été inclus : groupe Adenuric 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe Adenuric 120 mg une fois par jour (n = 292) et groupe allopurinol 300/100 mg une fois par jour (n = 145). Environ 69 % des patients n'ont pas nécessité de modification de leur traitement pour parvenir à un traitement final stable. Les patients ayant trois mesures d'uricémie consécutives > 6 mg/dL ont été sortis de l'étude. Les niveaux d'uricémie se sont maintenus au cours du temps (91 % et 93 % respectivement des patients traités par fébuxostat 80 mg et 120 mg avaient une uricémie < 6 mg/dL à 36 mois).

Les données recueillies pendant 3 ans ont montré une diminution de l'incidence des crises de goutte, un traitement pour une crise de goutte s'étant avéré nécessaire chez moins de 4 % des patients (plus de 96 % des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte) entre les 16e et 24e mois et entre les 30e et 36e mois.

Respectivement 46 et 38 % des patients ayant un traitement final stable par fébuxostat 80 ou 120 mg une fois par jour ont eu une résolution complète du premier tophus palpable entre la visite initiale et la dernière visite.

L'étude TMX-01-005 (FOCUS) était une étude d'extension de phase 2 d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude de détermination de doses TMX-00-004. 116 patients ont été inclus et ont été traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour. 62 % des patients n'ont pas nécessité d'ajustement de la posologie pour maintenir une uricémie < 6 mg/dL et 38 % des patients ont nécessité une adaptation de la posologie avant d'atteindre un traitement final stable.

La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dL (357 µmol/L) à la dernière visite était supérieure a 80 % (de 81 a 100 %) pour chacune des doses de fébuxostat.

Au cours des études cliniques de phase 3, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (5,0 %) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (4,2 %) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/mL) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,5 %) et par l'allopurinol (5,8 %) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Syndrome de lyse tumorale (cp à 120 mg) :

L'efficacité et la sécurité d'Adenuric dans la prévention et le traitement du syndrome de lyse tumorale a été évaluée dans l'étude FLORENCE (FLO-01). Adenuric a montré une activité supérieure et abaisse l'uricémie plus rapidement que l'allopurinol.

FLORENCE était une étude pivot de phase III, randomisée (1 :1), en double aveugle, comparant Adenuric 120 mg une prise par jour à l'allopurinol 200 à 600 mg par jour (dose quotidienne moyenne d'allopurinol [± écart type] : 349,7 ± 112,9 mg), sur le contrôle du taux sérique d'acide urique. Les patients éligibles devaient être candidats pour le traitement par allopurinol ou ne pas avoir accès au rasburicase. Les critères d'évaluation primaire étaient l'aire sous la courbe représentant l'acide urique sérique (AUC_sUA_{1-8}) et la variation du taux de la créatinine sérique (sC) entre l'état initial et le 8e jour.

Au total, 346 patients présentant une hémopathie maligne traités par chimiothérapie et ayant un risque intermédiaire ou élevé de syndrome de lyse tumorale ont été inclus. L'AUC_sUA_{1-8} moyenne (mg x h/dl) était significativement inférieure avec Adenuric (514,0 ± 225,71 *vs* 708,0 ± 234,42 ; différence par la méthode des moindres carrés : − 196,794 [intervalle de confiance à 95% : − 238,600 ; − 154,988] ; p < 0,0001). De plus, le taux sérique moyen d'acide urique a significativement diminué avec Adenuric dès les premières 24 heures de traitement et ultérieurement. Pas de différence significative de la moyenne de l'évolution de la créatininémie (%) entre Adenuric et l'allopurinol (− 0,83 ± 26,98 *vs* − 4,92 ± 16,70 respectivement ; différence par la méthode des moindres carrés : 4,0970 [intervalle de confiance à 95% : − 0,6467 ; 8,8406] ; p = 0,0903). En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire, il n'y a pas de différence significative détectée en terme d'incidence de TLS biologique (8,1 % et 9,2 % dans le bras Adenuric et allopurinol, respectivement ; risque relatif : 0,875 [intervalle de confiance à 95% : 0,4408 ; 1,7369] ; p = 0,8488) ni pour le TLS clinique (1,7 % et 1,2 % dans le bras Adenuric et allopurinol respectivement ; risque relatif : 0,994 [intervalle de confiance à 95% : 0,9691 ; 1,0199] ; p = 1,0000). L'incidence globale des signes émergents et des symptômes et des effets indésirables étaient de 67,6 % *vs* 64,7 % et 6,4 % *vs* 6,4 % avec Adenuric et l'allopurinol respectivement. Dans l'étude FLORENCE, Adenuric a démontré un contrôle supérieur du taux d'acide urique sérique par rapport à l'allopurinol chez les patients sous ce dernier médicament. Aucune donnée comparant Adenuric et rasburicase n'est actuellement disponible. L'efficacité et la sécurité du fébuxostat n'ont pas été établies chez les patients présentant un syndrome de lyse tumoral aigu sévère, par exemple, en échec d'un autre traitement hypo-uricémiant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat (t½) est d'environ 5 à 8 heures.

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par Adenuric 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte.

Absorption :

L'absorption du fébuxostat est rapide (Tmax = 1,0-1,5 h) et élevée (au moins 84 %). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la Cmax est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/mL et 5,0-5,3 µg/mL. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la Cmax a diminué de respectivement 49 % et 38 %, et l'ASC de 18 % et 16 %. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). Adenuric peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution :

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2 % (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82 % à 91 %.

Biotransformation :

Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison *via* le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation *via* le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glycuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

Élimination :

Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C, environ 49 % de la dose a été retrouvé dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3 %), d'acyl glycuronide de la substance active (30 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13 %) et d'autres métabolites inconnus (3 %). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45 % de la dose a été retrouvé dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12 %), d'acyl glycuronide de la substance active (1 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25 %), et d'autres métabolites inconnus (7%).

Populations particulières :

- Insuffisance rénale : après administration de doses répétées de 80 mg d'Adenuric, la Cmax du fébuxostat n'est pas différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a été environ 1,8 fois plus élevée chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère que chez les sujets à fonction rénale normale (13,2 µg x h/mL contre 7,5 µg x h/mL). La Cmax et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.
- Insuffisance hépatique : après administration de doses répétées de 80 mg d'Adenuric, la Cmax et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites ne sont pas significativement différentes entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport à des sujets à fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Age : après administration répétée d'Adenuric par voie orale, aucune différence significative de l'ASC du fébuxostat n'a été observée entre des sujets âgés et des sujets sains plus jeunes.
- Sexe : après administration répétée d'Adenuric par voie orale, la Cmax et l'ASC du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24 % et 12 % chez les femmes que chez les hommes. La Cmax et l'ASC corrigées en fonction du poids ont été cependant similaires entre les sujets des deux sexes. Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe n'est nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.

Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité : Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative des tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes à cellules transitionnelles) n'a été observée qu'en association à des calculs de xanthine dans le groupe recevant une dose élevée (environ 11 fois l'exposition humaine). Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a été observée chez la souris et le rat mâle ou femelle. Ces observations sont considérées comme une conséquence d'une composition de l'urine et d'un métabolisme des purines spécifiques à l'espèce et comme dépourvues de signification en clinique.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet génotoxique biologiquement pertinent du fébuxostat.

Le fébuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg/jour n'a montré aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction chez le rat mâle ou femelle.

Aucun signe d'altération de la fertilité, d'effet tératogène ou d'effet délétère sur le fœtus lié au fébuxostat n'a été observé. Une toxicité maternelle a été observée aux doses élevées, accompagnée d'une réduction de l'indice de sevrage et du développement des petits chez le rat à une exposition d'environ 4,3 fois celle observée chez l'homme. Des études de tératogenèse menées chez la rate gestante à une exposition équivalente à environ 4,3 fois l'exposition humaine et chez la lapine gestante à une exposition d'environ 13 fois celle-ci n'ont révélé aucun effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/447/001 ; CIP 3400938572445 (2008, RCP rév 11.01.17) 28 cp 80 mg.
EU /1/08/447/003 ; CIP 3400938572506 (2008, RCP rév 11.01.17) 28 cp 120 mg.

Prix : 27,43 € (28 comprimés à 80 mg).
27,43 € (28 comprimés à 120 mg).

Cp à 80 mg et 120 mg : remb Séc soc à 65 % et Collect dans le « traitement de l'hyperuricémie chronique dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit ».

Cp à 120 mg : non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 23.03.2017 dans la « prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de syndrome de lyse tumorale ».

Titulaire de l'AMM : Menarini International Operations Luxembourg SA, 1, avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxembourg.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

ADEPAL ®

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (7 blancs + 14 rose orangé) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION

Comprimé blanc :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,15 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,03 mg

Excipients : povidone K 25, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, povidone K 90, cire d'abeille blanche, cire de carnauba.

Comprimé rose orangé :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,20 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,04 mg

Excipients : povidone K 25, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, povidone K 90, opalux orange AY-23005 (saccharose, dioxyde de titane [E 171], laque d'aluminium de jaune orangé S [E 110]), cire de lignite.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Adepal doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Adepal en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 7 comprimés blancs et 14 comprimés rose orangé.

Population pédiatrique :

Sans objet.

MODE D'ADMINISTRATION :

Début de traitement par Adepal, comprimé enrobé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :
  Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné [CHC], anneau vaginal ou dispositif transdermique [patch]) :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés.
  Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Adepal, comprimé enrobé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Adepal, comprimé enrobé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures **qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.
  Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple : un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre

la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle.
   Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus : Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combiné (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. : thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
  - prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
  - intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. : infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. : angine de poitrine) ;
  - affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. : accident ischémique transitoire [AIT]) ;
  - prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ;
  - antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ;
  - risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
  - pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
  - affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
  - tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
  - tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple : tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;
  - saignements vaginaux non diagnostiqués ;
  - hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
  - Adepal est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Adepal doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation d'Adepal doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Adepal et thrombose :

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Adepal doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Adepal, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, 6[(1)] développeront une TEV sur une période d'un an.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

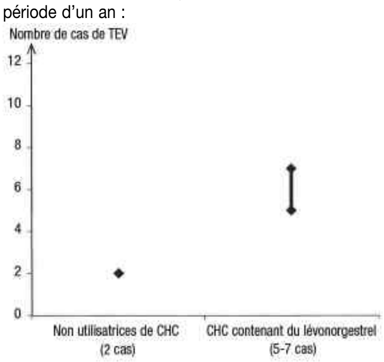

De façon extrêmement rare, de cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous) .

Adepal est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications) .

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après une complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Adepal n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans.)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà des 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémophysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex : « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. : accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Adepal est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration , nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Adepal et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de **cancer du col de l'utérus** chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de **cancer du sein** chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)** et, dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.
Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.
L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :
Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :
Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.
La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.
Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :
La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :
Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/diabète :
Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :
- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Consultation/examen médicale :
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Adepal, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Adepal comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :
L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :
L'efficacité d'un CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :
Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.
La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Associations contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Dasabuvir : augmentation de l'hépatotoxicité.
- Ombitasvir/Paritaprévir : augmentation de l'hépatotoxicité.

Associations déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbazépine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (voir aussi ci-dessous : Associations nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir. Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement estroprogestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- Aprépitant : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Télaprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

Associations à prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Adepal n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.
De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.
Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Adepal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux.
Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thrombo-emboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi
Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de système organes/ Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thrombo-embolie veineuse et thrombo-embolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Troubles hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle (code ATC : G03AB03).
(Système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Estroprogestatif combiné minidosé, biphasique.

Indice de Pearl : 0 pour cent années-femmes (8150 cycles).
L'efficacité contraceptive d'Adepal résulte de trois actions complémentaires :
- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :
L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.
Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.
La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.
L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.

Lévonorgestrel :
Le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est totalement biodisponible.
Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteint en 30 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A, suivie d'une glucuronidation. Environ 60 % du lévonorgestrel sont excrétés dans les urines, contre 40 % dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931840640 (1975/97, RCP rév 29.08.17) 1 plaquette.
3400931840879 (1975/97, RCP rév 29.08.17) 3 plaquettes.
Prix : 1,47 € (1 plaquette).
3,79 € (3 plaquettes).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 € (1 plaquette), 3,79 € (3 plaquettes). Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ADIXON voie orale

fludrocortisone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Endocrinologie / Médicaments de l'axe hypophyso-surrénalien

ADOPORT ®

tacrolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 0,5 mg (blanc opaque et ivoire, longueur : 14,5 mm), *à 1 mg* (blanc opaque et ivoire, longueur : 14,5 mm), *à 2 mg* (opaque vert foncé avec imprimé en noir « 2 mg » sur la tête de la gélule) *et à 5 mg* (blanc opaque et orange, longueur : 15,8mm), *contenant une poudre* (blanc à blanc cassé) : Boîtes de 50, sous plaquettes dans un suremballage.

COMPOSITION		*p gélule*
Tacrolimus (DCI) monohydraté exprimé en tacrolimus		0,5 mg
	ou	1 mg
	ou	2 mg
	ou	5 mg

Excipients : Contenu de la gélule : hypromellose (E464), lactose monohydraté, croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E572). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium et laurate de sorbitan (gél 0,5 mg, 1 mg et 5 mg), oxyde de fer jaune (E172) (gél 0,5 mg, 1 mg, et 2 mg), oxyde de fer rouge (E172) (gél 1 mg, 2 mg et 5 mg), oxyde de fer noir (E172) (gél 1 mg et 2 mg). *Gél 2 mg uniquement :* bleu brillant FCF (E133), shellac (E904), propylène glycol (E1520), hydroxyde de potassium (E525).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (48,5 mg/gél 0,5 mg ; 47,4 mg/gél 1 mg ; 94,7 mg/gél 2 mg ; 236,9 mg/gél 5 mg).

DC INDICATIONS

- Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosupresseurs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Généralités :
Le traitement par tacrolimus nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur.
Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Ceci peut conduire à un rejet du greffon ou une augmentation de la fréquence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou surimmunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). A la suite de la conversion à tout autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

Posologie :
Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie du tacrolimus doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous pour les recommandations des concentrations résiduelles cibles sur sang total). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.
Le tacrolimus peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale. En général, le traitement peut être débuté par voie orale ; si nécessaire, le contenu de la gélule peut être mélangé à de l'eau et administré par sonde nasogastrique.
Le tacrolimus est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de tacrolimus peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

Mode d'administration :
Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Les gélules doivent être prises immédiatement après avoir été sorties de la plaquette thermoformée. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de l'eau de préférence).
En général, les gélules doivent être prises à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (cf Pharmacocinétique).

Durée du traitement :
L'immunosuppression doit être maintenue pour éviter le rejet du greffon ; par conséquent, aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée.

Recommandations posologiques - Transplantation hépatique :
Prévention du rejet du greffon - Adultes :
Le traitement par le tacrolimus par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation.
Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.
Prévention du rejet du greffon - Enfants :
Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,05 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.
Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :
En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi le tacrolimus en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.
Traitement du rejet - Adultes et enfants :
L'augmentation de la posologie de tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (par exemple, en cas d'effets indésirables marqués - cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose du tacrolimus.
En cas de substitution par le tacrolimus, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.
Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par le tacrolimus, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patient ».

Recommandations posologiques - Transplantation rénale :
Prévention du rejet du greffon - Adultes :
Le traitement par tacrolimus par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation.
Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,05-0,10 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.
Prévention du rejet du greffon - Enfants :
Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.
Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :
En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi un protocole de bithérapie basé sur le tacrolimus. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.
Traitement du rejet - Adultes et enfants :
L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (par exemple, en cas d'effets indésirables marqués - cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose de tacrolimus.
En cas de substitution par le tacrolimus, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.
Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par le tacrolimus, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Transplantation cardiaque :
Prévention du rejet du greffon - Adultes :
Le tacrolimus peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de tacrolimus) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.
Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par tacrolimus par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.
Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle le tacrolimus par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de tacrolimus comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association avec le mycophénolate mofétil et les corticoïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticoïdes.
Prévention du rejet du greffon - Enfants :
Le tacrolimus a été utilisé avec et sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque.
Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations sanguines de tacrolimus comprises entre 15 et 25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse.
Après traitement d'induction par des anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).
Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :
En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.
Traitement du rejet - Adultes et enfants :
L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet.
Chez l'adulte, en cas de substitution par le tacrolimus, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir).
Chez l'enfant, en cas de substitution par le tacrolimus, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple, le matin et le soir).
Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par le tacrolimus, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Traitement du rejet, autres allogreffes :
Les posologies recommandées en transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale reposent sur des données limitées d'études cliniques prospectives. Le tacrolimus a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10-0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients :
Insuffisants hépatiques :
Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de façon à maintenir les concentrations résiduelles sanguines dans les limites recommandées.
Insuffisants rénaux :
Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale, aucune adaptation de la posologie ne devrait être nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).
Population pédiatrique :
En général, les doses nécessaires chez l'enfant sont 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des concentrations sanguines similaires.
Patients âgés :
Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les patients âgés.
Substitution de la ciclosporine :
Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Le traitement par tacrolimus doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de tacrolimus doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par tacrolimus doit être instauré 12 à 24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

Recommandations sur les concentrations résiduelles cibles sur sang total :
La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient.
Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immunoanalyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total et parmi elles, la méthode enzymatique d'immunodosage semi-automatisée sur microparticules (MEIA). La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage.
Les concentrations résiduelles sur sang total de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. En cas d'administration orale, les taux sanguins doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration de la dernière dose, et juste avant la dose suivante. La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, les modifications des concentrations sanguines peuvent n'apparaître que plusieurs jours après en cas d'adaptation posologique. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées environ deux fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles doivent également être surveillées après toute adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus (cf Interactions).
L'analyse des études cliniques suggère que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire

de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total.
En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques, et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides.
- Hypersensibilité à l'un des excipients listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Ceci a entraîné des événements indésirables graves, incluant le rejet du greffon, ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Pendant la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.

Substances ayant un potentiel d'interaction :
Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (cf Interactions) - en particulier les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) - sont associées au tacrolimus, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire afin de maintenir une exposition similaire au tacrolimus.
Certaines préparations de phytothérapie, notamment celles à base de millepertuis (Hypericum perforatum), doivent être évitées lors de la prise de tacrolimus en raison du risque d'interaction qui conduit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique (cf Interactions).
L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
Des apports élevés en potassium ou en diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités (cf Interactions).
Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (cf Interactions).

Vaccination :
Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et la vaccination pendant le traitement par tacrolimus peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Troubles gastro-intestinaux :
Une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez des patients traités par du tacrolimus. Comme la perforation gastro-intestinale est un événement médical important qui peut mettre la vie du patient en danger ou dans un état grave, des traitements adéquats devront être considérés immédiatement après l'apparition de symptômes ou des signes suspects.
Comme les niveaux de tacrolimus dans le sang peuvent changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhée, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée au cours des épisodes de diarrhée.

Troubles cardiaques :
Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions. La plupart de ces cas étaient réversibles, survenant principalement chez des enfants présentant des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les taux maximum recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque, notamment les jeunes enfants et les patients recevant une immunosuppression importante, doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'anomalies, une diminution de la posologie du tacrolimus ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'espace QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients ayant des facteurs de risques de prolongation du QT, y compris les patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de prolongation du QT, insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie et anomalie des électrolytes. Une attention doit aussi être apportée aux patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté ou une prolongation du QT acquis ou les patients qui ont un traitement concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT, induire des anomalies des électrolytes ou connu pour augmenter l'exposition au tacrolimus (cf Interactions).

Troubles lymphoprolifératifs et affections malignes :
Des syndromes lymphoprolifératifs associés au virus de l'Epstein Barr (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (cf Effets indésirables). En cas de substitution par le tacrolimus, les patients ne doivent pas recevoir un traitement antilymphocytaire concomitant. Il a été rapporté que les très jeunes enfants (< 2 ans) EBV-VCA-séronégatifs ont un risque accru de développer un syndrome lymphoprolifératif. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par tacrolimus. Une surveillance étroite avec une PCR-EBV est recommandée pendant le traitement. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.
Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée en portant des vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection.
Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (cf Effets indésirables).

Syndrome d'encéphalopathie postérieur réversible (SEPR) :
Il a été rapporté que des patients traités par tacrolimus ont développé un Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles de la vision, un examen radiographique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle et d'interrompre immédiatement le tacrolimus. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates ont été prises.

Infections opportunistes :
Les patients traités par immunosuppresseurs, dont tacrolimus, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC comptent parmi ces infections.
Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

Aplasie pure des globules rouges :
Des cas d'aplasie pure des globules rouges (PRCA) ont été rapportés chez des patients traités avec le tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'aplasie pure des globules rouges, tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec l'aplasie pure des globules rouges.

Excipients :
Comme ce médicament contient du lactose, il ne doit pas être administré chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

Interactions métaboliques :
Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de médicaments ou de produits à base de plantes connus comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines. Par conséquent, il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus ainsi que la prolongation du QT (avec un ECG), la fonction rénale et autres effets indésirables lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 et d'interrompre ou d'adapter sa posologie de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du métabolisme :
En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus :
- Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir) ou les inhibiteurs de protéase VHC (par exemple le télaprévir, le bocéprévir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances.
- Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.
- Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène, troléandomycine.
- Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.
- Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus lié au cytochrome CYP3A4 et ainsi faire augmenter les concentrations sanguines du tacrolimus.

Autres interactions susceptibles d'augmenter les taux sanguins de tacrolimus :
Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Les interactions possibles avec d'autres médicaments connus pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent être considérées (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux).
Autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent l'agent procinétique métoclopramide, la cimétidine et le magnésium-aluminium-hydroxyde.

Inducteurs du métabolisme :
En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines du tacrolimus :
- Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne ou le millepertuis (Hypericum perforatum) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.
- L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus.
- La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments :
- Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.
- La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.
- Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.
- Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données disponibles suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.
- Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et du phénazone.

Autres interactions ayant compromis l'état clinique du patient :
- L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple, aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, sulfaméthoxazole + triméthoprime, AINS, ganciclovir ou aciclovir).
- Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.
- Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants (par exemple, amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière fœto-placentaire. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortements spontanés ont été rapportés. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. En raison de la nécessité du traitement, le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier les effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié.
Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par tacrolimus.

FERTILITÉ :
De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si le tacrolimus est administré en association avec de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.
La plupart des effets indésirables indiqués ci-dessous sont réversibles et/ou répondent à une réduction de la posologie. L'administration orale semble être associée à une incidence plus faible d'effets indésirables que l'administration intraveineuse. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence d'apparition : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.
Des cas de néphropathie à virus BK et de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont le tacrolimus.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, hyperleucocytose, anomalies érythrocytaires.
- Peu fréquent : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopénie, neutropénie.
- Rare : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie.
- Fréquence indéterminée : érythroblastopénie, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :
Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections endocriniennes :
- Rare : hirsutisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie.
- Fréquent : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, anorexie, acidoses métaboliques, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, autres anomalies électrolytiques.
- Peu fréquent : déshydratation, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie, hypoglycémie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : insomnies.
- Fréquent : signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux.
- Peu fréquent : troubles psychotiques.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : tremblements, céphalées.
- Fréquents : convulsions, troubles de la conscience, paresthésies et dysesthésies, neuropathies périphériques, vertiges, altération de l'écriture, troubles du système nerveux.
- Peu fréquent : coma, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, paralysie et parésie, encéphalopathie, troubles de l'élocution et du langage, amnésie.
- Rare : hypertonie.
- Très rare : myasthénie.

Affections oculaires :
- Fréquent : vision trouble, photophobie, troubles oculaires.
- Peu fréquent : cataracte.
- Rare : cécité.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : acouphènes.
- Peu fréquent : hypoacousie.
- Rare : surdité neurosensorielle.
- Très rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :
- Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie.
- Peu fréquent : arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, palpitations, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque.
- Rare : épanchements péricardiques.
- Très rare : anomalies de l'échocardiogramme, électrocardiogramme avec QT prolongé, torsade de pointes.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : hypertension.
- Fréquent : hémorragies, accidents thromboemboliques et ischémiques, maladie vasculaire périphérique, troubles vasculaires hypotensifs.
- Peu fréquent : infarctus, thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée, affections du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural, pharyngite, toux, congestion et inflammations nasales.
- Peu fréquent : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme.
- Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhées, nausées.
- Fréquent : inflammations gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, hémorragies gastro-intestinales, stomatite et ulcération, ascite, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, signes et symptômes dyspeptiques, constipation, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles, signes et symptômes gastro-intestinaux.
- Peu fréquent : iléus paralytique, péritonite, pancréatite aiguë et chronique, hyperamylasémie, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique.
- Rare : subiléus, pseudokyste pancréatique.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : anomalies des enzymes et de la fonction hépatique, cholestase et ictère, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholangite.
- Rare : thrombose de l'artère hépatique, maladie veino-occlusive hépatique.
- Très rare : insuffisance hépatique, sténose des canaux biliaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : prurit, rash, alopécie, acné, hypersudation.
- Peu fréquent : dermatite, photosensibilité.
- Rare : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell).
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres, dorsalgies.
- Peu fréquent : troubles articulaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : anomalies de la fonction rénale.
- Fréquent : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, oligurie, nécrose tubulaire rénale, néphropathie toxique, troubles urinaires, symptômes vésicaux et urétraux.
- Peu fréquent : anurie, syndrome hémolytique et urémique.
- Très rare : néphropathie, cystite hémorragique.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : dysménorrhées et saignements utérins.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fièvre, œdème, douleur et gêne, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids, altération de la perception de la température corporelle.
- Peu fréquent : défaillance multiviscérale, état pseudo-grippal, intolérance au chaud et au froid, sensation d'oppression thoracique, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, perte de poids.
- Rare : soif, chutes, oppression thoracique, diminution de la mobilité, ulcères.
- Très rare : augmentation du tissu adipeux.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Fréquent : dysfonction primaire du greffon.

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Suite à ces erreurs, un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté ont été rapportés (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases.

Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines très élevées, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon activé) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la calcineurine (code ATC : L04AD02).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée in vitro et in vivo.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron-γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Résultats des données publiées dans d'autres transplantations d'organes de novo :
Le tacrolimus est devenu un traitement reconnu comme immunosuppresseur primaire après transplantation pancréatique, pulmonaire ou intestinale. Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de tolérance du tacrolimus dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous.

Transplantation pulmonaire :
L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente a porté sur 110 patients randomisés (1:1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % versus 22,6 %), tout comme l'incidence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante) (2,86 % versus 8,57 %). Le taux de survie des patients à 1 an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine (Treede et al. 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus versus 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à 1 an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à 2 ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante versus 38,0 % sous ciclosporine (p = 0,025). Significativement plus de patients sous ciclosporine (n = 13) ont du être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus versus 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus versus 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % versus 45,8 %) et à 1 an (50 % versus 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Ces trois études ont montré des taux de survie similaires. Les incidences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces trois études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

Transplantation pancréatique :
Une étude multicentrique a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus (n = 103) ou dans le groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus *per protocol* était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 5^{e} jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6^{e} mois. La survie à 1 an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % versus 74,5 % avec la ciclosporine (p < 0,0005), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantation intestinale :
L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation du tacrolimus en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul, 75 recevant le foie et l'intestin, et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, était de 75 % à 1 an, de 54 % à 5 ans et de 42 % à 10 ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant 11 ans. On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 ng/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.

Après administration orale de gélules de tacrolimus, les concentrations sanguines maximales (Cmax) de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ. Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée, conduisant à un profil d'absorption relativement plat. La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et 25 %.

Après administration orale (0,30 mg/kg/jour) à des transplantés hépatiques, l'état d'équilibre des concentrations de tacrolimus est atteint en 3 jours chez la majorité des patients.

Chez des sujets sains, tacrolimus 0,5 mg, tacrolimus 1 mg et tacrolimus 5 mg gélules, se sont révélés bioéquivalents, lorsqu'ils ont été administrés à une dose équivalente.

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone.

Chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale du tacrolimus est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'AUC (27 %) et de la Cmax (50 %) ainsi qu'une augmentation du tmax (173 %) sont observées dans le sang total.

Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant du tacrolimus immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'AUC (2 à 12 %) et de la Cmax (15 à 38 %) et une augmentation du tmax (38 à 80 %) ont été observées sur sang total.

La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus.

Il existe une forte corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

Distribution et élimination :
Chez l'homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.

Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la α-1- glycoprotéine acide.

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations dans le sang total est de 47,6 l en moyenne.

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne (TBC) de 2,25 l/h a été observée, (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Chez les transplantés hépatiques, la TBC des enfants est près de deux fois supérieure à celle des adultes. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures. Elle est respectivement de 11,7 heures et 12,4 heures, chez l'adulte et l'enfant transplantés hépatiques, et de 15,6 heures chez l'adulte transplanté rénal. Chez les transplantés, l'augmentation de la clairance contribue à la diminution de la demi-vie.

Métabolisme et biotransformation :
Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P450-3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente in vitro une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

Excrétion :
Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}C, la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.

Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse en perfusion rapide injection/bolus à une dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement du QTc a été observé chez certaines espèces animales. Les concentrations sanguines maximales obtenues avec ces doses étaient au-dessus de 150 ng/ml, qui est plus de 6 fois plus élevée que les concentrations maximales moyennes observées avec le tacrolimus dans la transplantation clinique. Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses materno-toxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la descendance.

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer et administrer une suspension à base du contenu des gélules de tacrolimus ne doivent pas contenir de PVC.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du suremballage : 1 an. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

AMM 3400937415477 (2010, RCP rév 03.07.16) 0,5 mg.
3400937485326 (2010, RCP rév 03.07.16) 1 mg.
3400930009291 (2015) 2 mg.
3400937485616 (2010, RCP rév 03.07.16) 5 mg.

Prix : 47,93 € (50 gélules à 0,5 mg).
84,97 € (50 gélules à 1 mg).
165,47 € (50 gélules à 2 mg).
387,46 € (50 gélules à 5 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

ADRIBLASTINE®

doxorubicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable à 10 mg et à 50 mg : Flacons, boîtes unitaires.

Solution injectable pour perfusion à 10 mg/5 ml et à 50 mg/25 ml : Flacons, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre pour solution injectable :	*par flacon*	
Doxorubicine chlorhydrate	10 mg	50 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, lactose.
Excipient à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle.

Solution injectable pour perfusion :	*par flacon*	
	5 ml	*25 ml*
Doxorubicine chlorhydrate	10 mg	50 mg

Excipients : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.
Excipient à effet notoire : sodium (3,54 mg/ml).

DC INDICATIONS

- Carcinomes du sein.
- Sarcomes des os et des parties molles.
- Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens.
- Tumeurs solides de l'enfant.
- Cancers du poumon.
- Leucémies aiguës et chroniques.
- Cancers de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La doxorubicine est généralement administrée par voie intraveineuse. La voie intravésicale peut être envisagée dans le cancer de la vessie.

POSOLOGIE :

Administration intraveineuse :

La dose totale de doxorubicine par cycle peut varier en fonction du protocole thérapeutique (monothérapie ou association à d'autres cytotoxiques) et de l'indication thérapeutique.

Dose initiale recommandée :

En monothérapie, la dose initiale recommandée par cycle chez l'adulte est de 60 à 90 mg/m^2 de surface corporelle.

La dose totale par cycle peut être administrée en dose unique ou sur 3 jours successifs ou enfin à J1 et J8. Dans les conditions où le patient récupère normalement de la toxicité induite par le traitement (notamment dépression médullaire et stomatite), chaque cycle peut être répété toutes les 3 à 4 semaines.

L'administration de la doxorubicine en cycle hebdomadaire de 10 à 20 mg/m^2 a aussi montré son efficacité. Si la doxorubicine est utilisée en association avec d'autres cytotoxiques dont la toxicité peut se surajouter, la dose recommandée par cycle est alors de 30 à 60 mg/m^2.

Adaptation posologique :

Atteinte de la fonction hépatique :

Le taux de bilirubine doit être surveillé avant chaque traitement. En cas d'atteinte de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), des réductions de doses sont recommandées selon :

Paramètres de biochimie sérique	Dose à administrer (en pourcentage de la dose théorique)
Bilirubine : 20-51 µmol/l Ou ASAT : 2 à 4 fois la limite supérieure de la normale	50
Bilirubine > 51 µmol/l Ou ASAT > 4 fois la limite supérieure de la normale	25

La doxorubicine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (cf Contre-indications).

Autres populations particulières : des doses initiales plus faibles ou un espacement plus important des cycles de traitement doivent être envisagés chez les patients lourdement prétraités, les enfants, les personnes âgées, les patients obèses ou les patients avec un envahissement médullaire tumoral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Administration intravésicale :

La doxorubicine administrée par voie intravésicale peut être utilisé pour le traitement des tumeurs superficielles de la vessie ou en prophylaxie pour réduire la résurgence après une résection trans-urétrale. L'administration intravésicale n'est pas appropriée pour le traitement des tumeurs invasives qui ont envahi la couche musculeuse de la paroi de la vessie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Poudre pour solution injectable : Reconstituer la solution à l'aide de 5 ml (Adriblastine 10 mg), 25 ml (Adriblastine 50 mg) d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium. La reconstitution du produit est généralement très rapide (moins de 15 secondes) et ne nécessite pas d'agitation.

Administration intraveineuse :

La dose d'Adriblastine doit être injectée en 3 à 5 minutes minimum et en 10 minutes maximum (afin de réduire le risque de thrombose ou d'extravasation) dans la tubulure d'une perfusion veineuse de solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou de solution de glucose à 5 %.

Une injection directe en bolus n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut survenir même en présence d'un retour sanguin adéquate à l'aspiration.

Attention :

Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose des tissus environnants. Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

Administration intravésicale :

Des instillations de 30 à 50 mg dans 25 à 50 ml de solution saline sont recommandées. En cas de toxicité locale (cystite), la dose doit être instillée dans 50 à 100 ml de solution alcaline. Le patient doit continuer à recevoir des instillations à intervalles hebdomadaires à mensuels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La doxorubicine doit être instillée à l'aide d'un cathéter maintenu en intravésical pendant 1 à 2 heures. Pendant l'instillation, le patient doit se retourner afin de s'assurer que la muqueuse vésicale ait le plus de contact possible avec la solution administrée. Afin d'éviter une dilution du produit dans les urines, le patient doit être informé de ne boire aucune boisson dans les 12 heures précédant l'instillation. Le patient doit uriner à la fin de l'instillation.

Modalités de manipulation :

> La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la doxorubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à d'autres anthracyclines ou anthracèdiones.
- Grossesse.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) (cf Interactions) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Administration intraveineuse :
- Myélosuppression persistante.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance myocardique sévère.
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmie sévère.
- Traitements antérieurs par la doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones à la dose maximale cumulative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Administration intravésicale :
- Infections urinaires.
- Inflammation de la vessie.
- Hématurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

La doxorubicine ne doit être administrée que sous la surveillance de médecins qualifiés ayant l'expérience de l'usage des traitements cytotoxiques.

Avant d'initier un traitement par la doxorubicine, le patient devra s'être rétabli des toxicités aiguës (telles que stomatite, neutropénie, thrombopénie et infections généralisées) induites par un traitement cytotoxique antérieur.

La clairance systémique de la doxorubicine est réduite chez les patients obèses (> 130 % par rapport à une personne de poids normal) (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament est déconseillé en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (cf Interactions).

Fonction cardiaque :

Un risque de cardiotoxicité est associé au traitement par les anthracyclines. Elle peut se manifester de façon immédiate ou retardée.

Cardiotoxicité immédiate : elle consiste principalement en une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) telles que des modifications non spécifiques de l'onde ST-T. Des tachyarythmies incluant des complexes ventriculaires prématurés, une tachycardie ventriculaire, une bradycardie ainsi que des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire (bloc de branche) ont été également décrits. Ces effets, rarement importants sur le plan clinique, ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement et ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée.

Cardiotoxicité retardée : elle peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les deux à trois mois qui suivent la fin de celui-ci. Des cas plus tardifs survenant plusieurs mois voire plusieurs années après la fin du traitement ont également été décrits.

Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Des effets subaigus tels que péricardites/myocardites ont aussi été reportés. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité cumulative limitant la dose de ce médicament.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant et tout au long du traitement afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère. Il est possible de réduire le risque par un suivi régulier de la FEVG au cours du traitement avec arrêt immédiat de la doxorubicine dès les premiers signes d'altération fonctionnelle. La méthode quantitative appropriée pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) comprend la scintigraphie ventriculaire (MUGA) ou l'échocardiographie (ECHO). Une évaluation cardiaque initiale au moyen d'un ECG et accompagnée soit d'une scintigraphie ventriculaire soit d'une échocardiographie est recommandée, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue. Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracyclines. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

La probabilité de développer une insuffisance cardiaque congestive, estimée à environ 1 à 2 % pour une dose cumulée de 300 mg/m^2, augmente lentement jusqu'à des doses cumulatives de doxorubicine de 450-550 mg/m^2. Au-delà, le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive augmente rapidement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulative maximale de 550 mg/m^2.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque sont notamment une affection cardio-vasculaire active ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et l'utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque ou des médicaments cardiotoxiques (par ex, trastuzumab). Les anthracyclines, dont la doxorubicine, ne doivent être administrés en association à d'autres médicaments cardiotoxiques que sous l'étroite surveillance de la fonction cardiaque du patient (cf Interactions). Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'un traitement par d'autres médicaments cardiotoxiques, particulièrement ceux présentant une longue demi-vie, tel que le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est approximativement de 28 à 38 jours ; ce médicament peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines avant la fin de cette période, une surveillance étroite de la fonction cardiaque est alors recommandée.

Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à la doxorubicine peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.

Le risque de développer une cardiotoxicité retardée à la suite de l'administration de doxorubicine est plus important chez l'enfant et l'adolescent. Le risque est également plus important chez la femme que chez l'homme. Il convient donc d'effectuer un suivi cardiaque régulier.

Il est probable que la toxicité de la doxorubicine et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive.

Toxicité hématologique :

Comme les autres cytotoxiques, la doxorubicine peut provoquer une myélosuppression. Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement. La principale anomalie hématologique de la doxorubicine est une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) dose-dépendante et réversible ; cette manifestation est aussi la toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10e et le 14e jour de traitement ; les valeurs de leucocytes/neutrophiles se normalisent dans la plupart des cas vers le 21e jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi survenir. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère incluent fièvre, infection, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès.

Leucémies secondaires :

Une leucémie secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique a été rapportée chez des patients traités par anthracyclines, dont la doxorubicine.

La leucémie secondaire est plus fréquente quand de tels médicaments sont administrés :
- en association avec des agents antinéoplasiques agissant sur l'ADN ;
- en association avec une radiothérapie ;
- chez des patients lourdement prétraités par des cytotoxiques ;
- ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été successivement augmentées.

Ces leucémies peuvent présenter une période de latence de 1 à 3 ans.

Toxicité gastro-intestinale :

La doxorubicine est émétisante. Une mucite et/ou stomatite apparaît généralement en début de traitement. En cas de gravité, elle peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse. La plupart des patients guérissent vers la 3e semaine de traitement.

Fonction hépatique :

L'élimination étant principalement hépato-biliaire, les taux de bilirubine sérique totale et d'ASAT doivent être déterminés avant et pendant le traitement. Les patients ayant un taux de bilirubine ou d'ASAT élevé risquent de présenter un ralentissement de la clairance de la doxorubicine associé à une augmentation de sa toxicité globale. En conséquence, un ajustement posologique est recommandé (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'insuffisance hépatique sévère, la doxorubicine ne doit pas être administrée (cf Contre-indications).

Réaction au point d'injection :

Une injection dans un petit vaisseau ou des injections répétées dans la même veine peut provoquer une phlébo-sclérose. Le respect des modalités d'administration (cf Posologie/Mode d'administration) peut minimiser le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection.

Extravasation :

L'extravasation de la doxorubicine pendant l'injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions sévères des tissus (vésication, cellulite sévère) et une nécrose. Si des signes ou des symptômes d'extravasation apparaissent pendant l'administration intraveineuse de la doxorubicine, la perfusion du produit doit être immédiatement interrompue.

Autres :

La doxorubicine peut potentialiser la toxicité d'autres traitements anticancéreux. Une exacerbation de cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité induite par le 6-mercaptopurine ont été rapportés. Des toxicités radio-induites (sur le myocarde, les muqueuses, la peau et le foie) ont aussi été rapportés.

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, dont l'embolie pulmonaire (dans certains cas fatale), ont été rapportés lors de la prise de la doxorubicine.

Syndrome de lyse tumorale :

La doxorubicine peut entraîner une hyperuricémie en raison d'un catabolisme important des purines résultant de la lyse rapide des cellules cancéreuses induite par le traitement cytotoxique (syndrome de lyse tumorale). Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate et de calcium, ainsi que la créatinine doivent être contrôlés après l'initiation du traitement.

L'hydratation, l'alcalinisation des urines et l'administration prophylactique d'allopurinol dans le but de prévenir l'hyperuricémie, peuvent réduire les risques des possibles complications liées au syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs - sensibilité accrue aux infections :
L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par une chimiothérapie incluant la doxorubicine, peut entraîner des infections sévères ou fatales.
La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant la doxorubicine. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés. Cependant la réponse à de tels vaccins peut être diminuée.
Mises en garde et précautions d'emploi liées à d'autres voies d'administration :
Administration intravésicale :
L'administration de la doxorubicine par voie intravésicale peut entraîner des symptômes de cystite chimique (dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, gêne vésicale, nécrose de la paroi vésicale) et de constriction vésicale. Une attention spéciale est requise en cas de cathétérisation (obstruction de l'urètre due à une tumeur intravésicale massive).
Poudre pour solution injectable : Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
Solution injectable : Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par ml de solution. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Interactions liées à la doxorubicine :
La doxorubicine est surtout utilisée en association avec d'autres cytotoxiques.
Une toxicité additive peut survenir notamment pour les effets médullaires/hématologiques et gastro-intestinaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de la doxorubicine dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques (par ex : cyclophosphamide), de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par ex., inhibiteurs calciques) requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.
Les modifications de la fonction hépatique induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de la doxorubicine.
Quand le paclitaxel est administré avant la doxorubicine, il peut augmenter les taux plasmatiques de la doxorubicine et/ou de ses métabolites. Certaines données indiquent que cet effet est mineur quand l'anthracycline est administrée avant le paclitaxel.
Associations à prendre en compte :
+ Sorafénib :
En cas d'association au sorafénib, risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la doxorubicine.
Lors de la prise concomitante de sorafénib à la posologie de 400 mg, deux fois par jour, l'aire sous la courbe de doxorubicine a été dans certains cas augmentée (21 %-47 %) et dans d'autres cas inchangée. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.
+ Vérapamil :
Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
Autres interactions :
La doxorubicine est le substrat majeur des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2D6 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives induisant l'augmentation de la concentration ainsi que de l'effet thérapeutique de la doxorubicine ont été rapportées avec les inhibiteurs des CYP3A4, CYP2D6 et/ou glycoprotéine P (par exemple : vérapamil). Les inducteurs de la CYP3A4 (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) et de la glycoprotéine P peuvent diminuer la concentration de doxorubicine.
L'ajout de la cyclosporine à la doxorubicine peut conduire à une augmentation de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) de la doxorubicine et du doxorubicinol. Cette augmentation est probablement due à la diminution de la clairance de la molécule mère et une diminution du métabolisme du doxorubicinol. Des publications suggèrent que l'ajout de cyclosporine à la doxorubicine, entraîne une toxicité hématologique plus importante et plus longue qu'avec la doxorubicine seule. Des cas de coma et de convulsions ont également été décrits suite à l'administration concomitante de ces deux molécules.
Interactions communes à tous les cytotoxiques :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tioclomarol, warfarine) et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Associations contre-indiquées :
+ Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) :
Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.
Contre-indication et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.
Associations déconseillées :
Cf Contre-indications.
+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) :
Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antivitamines K :
Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.
Contrôle plus fréquent de l'INR.
Associations à prendre en compte :
+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) :
Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Adriblastine est contre-indiqué en cas de grossesse et/ou pendant l'allaitement.
GROSSESSE :
L'embryotoxicité de la doxorubicine a été confirmée *in vitro* et *in vivo.* L'administration de la doxorubicine à des rats femelles avant et pendant la fécondation, la grossesse et l'allaitement, a été toxique pour la femelle et le fœtus.
La toxicité fœtale de la doxorubicine administrée à la femme enceinte a été démontrée. Si une femme reçoit de la doxorubicine durant sa grossesse ou qu'elle devient enceinte alors qu'elle est traitée par la doxorubicine, elle doit être informée des risques encourus par le fœtus.
ALLAITEMENT :
La doxorubicine est excrétée dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par doxorubicine.
FERTILITÉ :
Chez la femme, le traitement par doxorubicine peut causer une stérilité. La doxorubicine peut entraîner une aménorrhée. L'ovulation et les menstruations réapparaissent généralement après l'arrêt du traitement, bien qu'une ménopause précoce puisse apparaître.
Chez l'homme, la doxorubicine est mutagène et peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes. Une oligospermie ou une azoospermie peuvent apparaître et être permanentes. Cependant, un retour à la normal du taux de spermatozoïdes a été plusieurs fois rapporté. Cela peut se produire plusieurs années après la fin du traitement. Les hommes traités par doxorubicine doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, sur la base des effets indésirables notifiés (dont nausées, des vomissements, modifications ECG, troubles électrolytiques), les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine sans l'avis préalable d'un professionnel de santé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés suite au traitement par doxorubicine sont présentés ci-dessous par classes de système d'organe MedDRA et par fréquence.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % à < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 % à < 1 %), rare (⩾ 0,01 % à < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau des Effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie lymphoïde aiguë, leucémie myéloïde aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquence indéterminée	Déshydratation, hyperuricémie
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Fréquence indéterminée	Kératite, augmentation du larmoiement
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive, tachycardie sinusale
Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche, tachyarythmie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Embolie
Fréquence indéterminée	Choc, hémorragie, thrombophlébite, phlébite, bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Inflammation des muqueuses/stomatite, diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent	Œsophagite, douleurs abdominales
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale, gastrite érosive, colite, décoloration des muqueuses
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Érythrodysesthésie palmoplantaire, alopécie
Fréquent	Urticaire, rash, hyperpigmentation cutanée, hyperpigmentation unguéale
Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité, réaction de rappel, prurit, trouble cutané
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Chromaturie[a]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie, oligospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, asthénie, frissons
Fréquent	Réaction au point de perfusion
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la fraction d'éjection, anomalies de l'électrocardiogramme, anomalies des transaminases, prise de poids[b]

a) Pendant un à deux jours après l'administration.
b) Observé chez des patients présentant un cancer du sein précoce et recevant une thérapie adjuvante à base de doxorubicine (étude NSABP B-15).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- L'hémodialyse est inutile, la doxorubicine étant excrétée en majorité par voie biliaire et intestinale.
- En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables soient exagérés. Sont observés notamment : une myélosuppression sévère (principalement leucopénie et thrombocytopénie), une toxicité gastro-intestinale (principalement mucite) ainsi qu'une toxicité cardiaque aiguë. Il faut donc surveiller de façon très stricte la fonction cardiaque et effectuer quotidiennement des numérations formules sanguines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et apparentés (code ATC : L01DB01).
Antinéoplasique cytostatique antibiotique de la famille des anthracyclines.
Les études fondamentales ont montré que la doxorubicine se fixe rapidement sur les structures nucléaires de la cellule, bloquant la synthèse de l'ADN et de l'ARN comme agent intercalant au niveau de l'ADN.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie intraveineuse, la doxorubicine quitte rapidement le plasma sanguin pour se fixer sur les tissus sous forme active, non métabolisée.
La courbe d'élimination plasmatique du produit est triphasique avec une phase initiale rapide, d'une demi-vie d'environ 5 minutes et une phase terminale lente, d'une demi-vie d'environ 36 heures.
La doxorubicine est éliminée essentiellement par l'excrétion biliaire sous forme de produit inchangé et de métabolites (40 à 50 % de la dose en 7 jours).
L'excrétion urinaire est négligeable (environ 10 % de la dose, principalement sous forme de produit inchangé).
Compte tenu de l'élimination hépatobiliaire de la doxorubicine, toute modification de la fonction hépatique peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques du produit avec une demi-vie très allongée en cas d'insuffisance hépatique sévère et un risque de toxicité.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogenèse et mutagenèse :
La doxorubicine est génotoxique dans une batterie de tests in vitro ou in vivo. Une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires chez le rat a été rapportée. Il a été également constaté une tendance au retard, voire à l'arrêt, de la maturation folliculaire chez le chien femelle.
Altération de la fertilité :
Dans les études chez l'animal, la doxorubicine a montré des effets toxiques sur les organes de reproduction mâles, se traduisant par une atrophie testiculaire, une dégénérescence diffuse des tubules séminifères et une hypospermie.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (notamment l'héparine ou les solutions alcalines), excepté ceux précisés à la rubrique Posologie/Mode d'administration.
La doxorubicine ne doit pas être mélangée avec le fluorouracile (par exemple dans la même poche de perfusion ou au site d'injection en Y d'une tubulure de perfusion IV) depuis qu'il a été rapporté que ces médicaments sont incompatibles car un précipité pourrait se former. Si une association de la doxorubicine avec le fluorouracile est nécessaire, il est recommandé de rincer la tubulure IV entre l'administration de ces deux médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Poudre pour solution injectable à 10 mg et à 50 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.
La conservation au froid peut entraîner la gélification du produit ; il reprend l'aspect d'une solution légèrement visqueuse puis mobile après 2 à 4 heures à température ambiante (15-25 °C).
Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : Le produit doit être utilisé immédiatement.
Solution injectable à 10 mg/5 ml et à 50 mg/25 ml :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.
La conservation au froid peut entraîner la gélification du produit ; il reprend l'aspect d'une solution légèrement visqueuse puis mobile après 2 à 4 heures à température ambiante (15-25 °C).
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
En cas de fuite ou de renversement du produit, la surface doit être laissée en contact avec l'hypochlorite de sodium dilué (1 % de chlore libre) puis rincée avec de l'eau.
En cas de contact accidentel de la solution avec la peau, laver immédiatement et abondamment à l'eau savonneuse ou avec une solution de bicarbonate de sodium, et consulter un médecin. Cependant, il convient de ne pas abîmer la peau en frottant avec une brosse.
En cas de contact avec le ou les yeux, retenir la paupière en arrière, rincer abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes, puis consulter un médecin.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400933408022 (1991, RCP rév 15.06.17) poudre pour sol inj 10 mg.
3400933408251 (1991, RCP rév 20.06.17) poudre pour sol inj 50 mg.
3400934612275 (1992, RCP rév 15.06.17) sol inj 10 mg/5 ml.
3400934612565 (1992, RCP rév 15.06.17) sol inj 50 mg/25 ml.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ADRIGYL ®

colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes à 10 000 UI/ml : Flacon de 10 ml (environ 300 gouttes) avec compte-gouttes, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 100 ml*

Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3 .... 25 mg
soit 1 MUI
Excipients : butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyglycolysés insaturés.
1 flacon de 10 ml = 300 gouttes.
1 goutte = 333 UI de vitamine D_3.

DC INDICATIONS

Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Carence vitaminique chez l'enfant :
Prophylaxie :
Sa mise en œuvre est recommandée chez tous les

nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie en cas d'exposition insuffisante au soleil (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et 6 janvier 1971) en raison de la faible teneur des aliments en vitamine D.
- Prématuré :
  3 à 4 gouttes par jour.
- De 0 à 24 mois :
  Avec lait enrichi en vitamine D : 2 à 3 gouttes par jour.
  Sans lait enrichi en vitamine D : 3 à 5 gouttes par jour.
  A peau pigmentée : 7 gouttes par jour.
- Enfant et adolescent :
  Sans pathologie digestive : 2 à 3 gouttes par jour.
  Avec une pathologie digestive : 2 à 6 gouttes par jour.
  Recevant des anticonvulsivants : 4 à 6 gouttes par jour.

Traitement :
6 à 12 gouttes par jour pendant 4 à 6 mois **ou** 12 à 24 gouttes par jour pendant 1 à 2 mois, jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

Carence vitaminique chez la femme enceinte :
Prophylaxie :
3 gouttes par jour à partir du 6e ou 7e mois.

Carence vitaminique chez l'adulte et le sujet âgé :
Prophylaxie :
2 à 3 gouttes par jour.
Traitement :
6 à 60 gouttes par jour jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Verser les gouttes dans une petite cuillère. Les gouttes peuvent être prises pures ou mélangées dans un aliment liquide ou semi-liquide. Ne pas faire chauffer ou bouillir, ni mettre dans un aliment trop chaud. Il est préférable de ne pas mettre les gouttes dans un biberon d'eau ou de lait, car le produit peut se déposer sur la paroi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Hypervitaminose D.
- Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association avec un traitement contenant déjà cette vitamine ou en cas d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D.
Dans des indications nécessitant des doses fortes et répétées, surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 106 mg/ml (2,65 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 300 mg/l chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse et l'allaitement.
Cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections de la peau et du tissu sous cutané :
Fréquence indéterminée : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques, signes associés à l'hypercalcémie :
- Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance.
- Nausées, vomissements.
- Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- Hypertension artérielle.
- Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- Insuffisance rénale.

Signes biologiques :
- Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Conduite à tenir :
Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine D (code ATC : A11CC05 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes, et l'os déjà minéralisé).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.
Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.
Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions très largement supérieures à l'exposition maximale préconisée en usage thérapeutique chez l'Homme.
Dans les études à doses répétées, les effets rapportés les plus fréquents sont l'augmentation de la calciurie et la diminution de la phosphaturie et de la protéinurie. Une hypercalcémie a été rapportée à fortes doses. Lors d'hypercalcémie prolongée, des altérations histologiques (calcification) ont été observées le plus souvent situées au niveau des reins, du cœur, des testicules, du thymus et de la muqueuse intestinale.
Le colécalciférol n'a pas de potentiel génotoxique.
Des études d'embryotoxicité et de teratogénicité à fortes doses ont montré :
- une dégénérescence des cellules musculaires lisses chez le porc ;
- une diminution des propriétés élastiques et contractiles de l'aorte chez le rat ;
- une diminution du nombre et du poids moyen des portées ainsi que du temps de gestation chez la souris albinos.

Deux études de cancérogenèse chez le rat ont montré une possible relation entre une consommation chronique de fortes doses de vitamine D_3 et une augmentation de l'incidence de phéochromocytome.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934423079 (1997, RCP rév 31.10.16).
Prix : 1,59 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

ADROVANCE ®

alendronate monosodique, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 70 mg/2 800 UI (en forme de gélule modifiée ; portant l'image d'un os sur une face et « 710 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) *et à 70 mg/5 600 UI* (en forme de rectangle modifié ; portant l'image d'un os sur une face et « 270 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 4 et de 12, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Alendronate monosodique trihydraté exprimé en acide alendronique	70 mg
Colécalciférol ou Vitamine D_3	70 µg(1)
ou	140 µg(2)

(1) Soit 2 800 UI.
(2) Soit 5 600 UI.
Excipients : cellulose microcristalline (E460), lactose anhydre, triglycérides à chaînes moyennes, gélatine, croscarmellose sodique, saccharose, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium (E572), butylhydroxytoluène (E321), amidon modifié (maïs), silicate d'aluminium sodique (E554).
Excipients à effet notoire : lactose anhydre (62 mg/cp à 70 mg/2 800 UI ; 63 mg/cp à 70 mg/5 600 UI), saccharose (8 mg/cp à 70 mg/2 800 UI ; 16 mg/cp à 70 mg/5 600 UI).

DC INDICATIONS

Advorance est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est d'un comprimé une fois par semaine.
Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose d'Adrovance, elles doivent prendre un comprimé le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.
En raison de la physiopathologie de l'ostéoporose, Adrovance est destiné au traitement à long terme. La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Adrovance, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.
Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports alimentaires sont insuffisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes, prenant en compte tout apport de vitamine D qu'il soit issu des compléments vitaminiques ou alimentaires.
Adrovance 70 mg/2 800 UI, comprimés :
L'équivalence entre la prise hebdomadaire d'Adrovance (équivalente à 2 800 UI de vitamine D_3) et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.
Adrovance 70 mg/5 600 UI, comprimés :
L'équivalence entre la prise hebdomadaire d'Adrovance (équivalente à 5 600 UI de vitamine D_3) et d'une dose quotidienne de 800 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.
Personnes âgées :
Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées.
Insuffisance rénale :
En raison du manque d'expérience, Adrovance n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Adrovance chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'absence de données pour l'association acide alendronique/colécalciférol. Les données actuellement disponibles pour l'acide alendronique dans la population pédiatrique sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :
Adrovance doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines) avec un grand verre d'eau du robinet (pas d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (cf Interactions, Effets indésirables).
Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation œsophagienne et les effets indésirables associés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Adrovance doit être avalé strictement après le lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé d'Adrovance en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise d'Adrovance et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- Adrovance ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre debout ou de se tenir assise en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Alendronate :
Événements indésirables de la partie haute de l'appareil digestif :
L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse œsogastro-intestinale haute. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou chez les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastroduodénal, saignement gastro-intestinal en évolution ou intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (cf Contre-indications). Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.
Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des œsophagites, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner l'instruction aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales (cf Effets indésirables).
Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et soient comprises par elle (cf Posologie/Mode d'administration). Les patientes doivent être informées que si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration, le risque d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage pourrait être accru.
Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours de larges études cliniques avec l'alendronate, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation, dont certains cas étaient sévères et s'accompagnaient de complications (cf Effets indésirables).
Ostéonécrose de la mâchoire :
Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement comprenant des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et une corticothérapie. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.
Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque encouru par une personne de développer une ostéonécrose de la mâchoire :
- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées ;
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme ;
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patients ayant une dentition en mauvais état.
Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.
Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.
Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène buccodentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers et à rapporter tout symptôme buccodentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.
Ostéonécrose du conduit auditif externe :
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, tels que des douleurs ou écoulements, ou des infections chroniques de l'oreille.
Douleurs musculosquelettiques :
Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces

symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (cf Effets indésirables). Le délai d'apparition des symptômes se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes de la plupart des patientes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, une réapparition de ces symptômes a été observée à la reprise du traitement par le même médicament ou par un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patientes traitées au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certaines patientes présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Insuffisance rénale :

Adrovance ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Métabolisme minéral et osseux :

Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération.

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement par Adrovance (cf Contre-indications). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par ce médicament. La teneur en vitamine D d'Adrovance ne convient pas pour la correction d'un déficit en vitamine D. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Adrovance.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur l'augmentation de la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant des facteurs de risques (par exemple : hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium ; cf Effets indésirables).

Colécalciférol :

La vitamine D_3 peut accentuer l'importance d'une hypercalcémie et/ou d'une hypercalciurie quand elle est administrée à des patientes atteintes de maladies associées à une surproduction de calcitriol non contrôlée (par exemple : leucémie, lymphome, sarcoïdose). La calcémie et la calciurie doivent être surveillées chez ces patientes.

Les patientes atteintes d'un syndrome de malabsorption sont susceptibles de ne pas assimiler correctement la vitamine D_3.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patientes présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou une insuffisance en sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Alendronate :

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.

Colécalciférol :

L'olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les chélateurs de l'acide biliaire (ex : cholestyramine, colestipol) peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Adrovance est seulement indiqué chez les femmes ménopausées et par conséquent ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données relatives à l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (cf Sécurité préclinique). Des études menées chez l'animal avec de fortes doses de vitamine D ont montré une hypercalcémie et une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). Adrovance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'alendronate/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le colécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel. Adrovance ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FÉCONDITÉ :

Les bisphosphonates sont incorporés dans la matrice osseuse, d'où ils sont libérés progressivement pendant plusieurs années. Le taux de bisphosphonates incorporé dans l'os adulte, et de là, le taux disponible pour passer dans la circulation systémique est directement lié à la dose et à la durée d'utilisation des bisphosphonates (cf Pharmacocinétique). Il n'y a aucune donnée dans l'espèce humaine sur le risque fœtal. Cependant, il y a un risque théorique d'altération du fœtus, principalement squelettique, si une femme se retrouve enceinte après un traitement par bisphosphonates. L'impact de variables sur ce risque, telles que la durée entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, la nature du bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse *versus* orale), n'a pas été étudié.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Adrovance n'a aucun effet ou un effet direct négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes peuvent présenter certains effets indésirables (par exemple vision trouble, étourdissement et douleurs sévères osseuses, musculaires ou articulaires [cf Effets indésirables]) qui peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernent la partie haute de l'appareil digestif, incluant douleur abdominale, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, dysphagie, distension abdominale et régurgitation acide (> 1 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable supplémentaire observé avec l'association acide alendronique et colécalciférol.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, dont urticaire et angiœdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypocalcémie symptomatique, souvent associée à des facteurs de risques[1]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissement[2]
Peu fréquent	Dysgueusie[2]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Inflammation de l'œil (uvéite, sclérite ou épisclérite)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige[2]
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien[3], dysphagie[3], ballonnement abdominal, régurgitation acide
Peu fréquent	Nausées, vomissements, gastrite, œsophagite[3], érosions œsophagiennes[3], méléna[2]
Rare	Sténose œsophagienne[3], ulcération oropharyngée[3], PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie[2], prurit[2]
Peu fréquent	Rash, érythème
Rare	Rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique[2] (syndrome de Lyell)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle ou articulations) parfois sévères[1][2]
Fréquent	Gonflement des articulations[2]
Rare	Ostéonécrose de la mâchoire[1][4] ; fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie[2], œdème périphérique[2]
Peu fréquent	Symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement[2]

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(2) La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

(3) Cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

(4) Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Alendronate :

Symptômes :

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

Conduite à tenir :

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. En cas de surdosage par Adrovance, du lait ou des antiacides seront administrés afin de chélater l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il ne faut pas induire de vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

Colécalciférol :

A des doses inférieures à 10 000 UI par jour, aucune toxicité de la vitamine D n'a été documentée lors de traitements à long terme chez des adultes généralement sains. Dans une étude clinique, chez des adultes sains, une dose journalière de 4 000 UI de vitamine D_3 durant une période pouvant aller jusqu'à 5 mois n'a pas été associée à une hypercalcémie ou une hypercalciurie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, associations, code ATC : M05BB03.

Mécanisme d'action :

Alendronate :

L'alendronate monosodique est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.

Colécalciférol (vitamine D_3) :

La vitamine D_3 est produite par la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D_3 sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D_3 est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D_3 est transformée en 25-hydroxyvitamine D_3 dans le foie, et y est conservée jusqu'à utilisation. La transformation dans le rein en hormone active de mobilisation du calcium, la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate ainsi que d'équilibrer le bilan phosphocalcique, la formation et la résorption osseuse.

La vitamine D_3 est nécessaire à la formation normale de l'os. L'insuffisance en vitamine D apparaît quand l'exposition solaire et l'apport alimentaire sont tous les deux insuffisants. L'insuffisance est associée à une balance calcique négative, une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Dans les cas sévères, le déficit entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire, une hypophosphorémie, une faiblesse musculaire proximale et une ostéomalacie, un risque accru de chutes et de fractures chez les individus ostéoporotiques. Un apport supplémentaire en vitamine D réduit ces risques et leurs conséquences.

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

Efficacité et sécurité cliniques :

Études Adrovance :

L'effet du dosage le plus faible d'Adrovance (70 mg d'alendronate/2 800 UI de vitamine D_3) sur le taux en vitamine D a été démontré lors d'une étude internationale de 15 semaines, chez 682 femmes ayant une ostéoporose postménopausique (25-hydroxyvitamine D sérique à l'inclusion : moyenne, 56 nmol/l soit 22,3 ng/ml ; intervalle, 22,5-225 nmol/l soit 9-90 ng/ml). Les patientes ont reçu une fois par semaine soit Adrovance au dosage le plus faible (70 mg/2 800 UI ; n = 350) soit Fosamax 70 mg (alendronate ; n = 332) ; des apports complémentaires en vitamine D étaient interdits. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés (26 %) dans le groupe Adrovance 70 mg/2 800 UI (56 nmol/l soit 23 ng/ml) que dans le groupe alendronate seul (46 nmol/l soit 18,2 ng/ml). Le pourcentage de patientes avec une insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique < 37,5 nmol/l soit < 15 ng/ml) était significativement réduit de 62,5 % avec Adrovance (70 mg/2 800 UI) versus alendronate seul (12 % versus 32 %, respectivement) à la semaine 15. Le pourcentage de patientes avec un déficit en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique < 22,5 nmol/l soit < 9 ng/ml) était significativement réduit de 92 % avec Adrovance (70 mg/2 800 UI) versus alendronate seul (1 % versus 13 %, respectivement). Dans cette étude, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D chez les patientes avec une insuffisance en vitamine D à l'inclusion (25-hydroxyvitamine D, 22,5 à 37,5 nmol/l soit 9 à < 15 ng/ml) ont augmenté de 30 nmol/l soit 12,1 ng/ml à 40 nmol/l soit 15,9 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe Adrovance (70 mg/2 800 UI ; n = 75) et ont diminué de 30 nmol/l soit 12,0 ng/ml à l'inclusion à 26 nmol/l soit 10,4 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe alendronate seul (n = 70). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les groupes de traitement.

L'effet du dosage le plus faible d'Adrovance (70 mg d'alendronate/2 800 UI de vitamine D_3) avec l'ajout de 2 800 UI de vitamine D_3, soit un total de 5 600 UI (quantité de vitamine D_3 dans le dosage le plus fort d'Adrovance) une fois par semaine a été démontré lors d'une extension d'étude de 24 semaines, chez 619 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique. Les patientes du groupe 2 800 UI de vitamine D_3 ont reçu Adrovance (70 mg/2 800 UI ; n = 299) et les patientes du groupe 5 600 UI de vitamine D_3 ont reçu Adrovance (70 mg/2 800 UI) avec l'ajout de 2 800 UI de vitamine D_3 (n = 309) une fois par semaine ; des apports complémentaires en vitamine D étaient permis. Après 24 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés dans le groupe 5 600 UI de vitamine D_3 (69 nmol/l soit 27,6 ng/ml) que dans le groupe 2 800 UI de vitamine D_3 (64 nmol/l soit 25,5 ng/ml). Le pourcentage de patientes présentant une insuffisance en vitamine D était de 5,4 % dans le groupe 2 800 UI de vitamine D_3 versus 3,2 % dans le groupe 5 600 UI de vitamine D_3 pendant l'extension d'étude de 24 semaines. Le pourcentage de patientes présentant un déficit en vitamine D était de 0,3 % dans le groupe 2 800 UI de vitamine D_3 versus zéro dans le groupe 5 600 UI de vitamine D_3. Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les groupes de traitement. Le pourcentage de patientes avec une hypercalciurie à la fin de la période d'extension de 24 semaines n'était pas statistiquement différent entre les groupes de traitement.

Études alendronate :

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire à 1 an, par rapport aux valeurs initiales, ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe alendronate 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO, dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.

Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité

initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial* ; n = 6459).
Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 % à 3 ans, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue.
L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un ou deux ans supplémentaires) :
- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2 027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % *versus* placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % *versus* 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : Une étude de 4 ans chez 4 432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % *versus* placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % *versus* 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Résultats des tests biologiques :
Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 % et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 % et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ⩽ à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Population pédiatrique :
L'alendronate monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Alendronate :
Absorption :
Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique, valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %. Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré au moins 30 minutes avant les premiers aliments ou boissons de la journée.
L'alendronate du comprimé d'Adrovance (70 mg/ 2 800 UI) (association) et du comprimé d'Adrovance (70 mg/5 600 UI) (association) est bioéquivalent au comprimé de 70 mg d'alendronate.
La biodisponibilité a été quasi nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.
Chez le sujet sain, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg à raison de 3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).
Distribution :
Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate, initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre en excluant le volume osseux est au moins de 28 l chez l'homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques chez l'Homme est d'environ 78 %.
Biotransformation :
Rien ne suggère que l'alendronate est métabolisé chez l'animal ou chez l'Homme.
Élimination :
Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au ^{14}C, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'Homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. On ne s'attend donc pas à ce que l'alendronate interfère avec d'autres substances médicamenteuses sur ce système d'excrétion chez l'Homme.

Colécalciférol :
Absorption :
Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration d'Adrovance 70 mg/2 800 UI, comprimés à jeun après une nuit et deux heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps ($ASC_{0\text{-}120\ heures}$) de la vitamine D_3 (taux non ajustés de vitamine D_3 endogène) était de 296,4 ng.h/ml. La moyenne des concentrations sériques maximales (C_{max}) en vitamine D_3 était de 5,9 ng/ml, et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale (T_{max}) était de 12 heures. La biodisponibilité des 2 800 UI de vitamine D_3 contenue dans Adrovance est similaire à celle des 2 800 UI de vitamine D_3 administrée seule.
Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration d'Adrovance 70 mg/5 600 UI comprimés à jeun après une nuit et deux heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps ($ASC_{0\text{-}120\ heures}$) de la vitamine D_3 (taux non ajustés de vitamine D_3 endogène) était de 490,2 ng.h/ml. La moyenne des concentrations sériques maximales (C_{max}) en vitamine D_3 était de 12,2 ng/ml, et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale (T_{max}) était de 10,6 heures. La biodisponibilité des 5 600 UI de vitamine D_3 contenue dans Adrovance est similaire à celle des 5 600 UI de vitamine D_3 administrée seule.
Distribution :
Après absorption, la vitamine D_3 liée aux chylomicrons atteint la circulation sanguine. La vitamine D_3 est rapidement distribuée en grande partie dans le foie où elle est métabolisée en 25-hydroxyvitamine D_3, qui est la principale forme de réserve. Des quantités plus petites sont distribuées dans les tissus adipeux et musculaire et y sont stockées sous forme de vitamine D_3, qui sera libérée ultérieurement dans la circulation. La forme circulante de la vitamine D_3 est liée à la protéine de liaison de la vitamine D.
Biotransformation :
La vitamine D_3 est rapidement métabolisée dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D_3 puis en 1,25-dihydroxyvitamine D_3 dans le rein, ce qui représente la forme biologiquement active. Une hydroxylation supplémentaire intervient avant l'élimination. Un petit pourcentage de vitamine D_3 est glycuroconjuguée avant élimination.
Élimination :
Lors de l'administration de vitamine D_3 radioactive chez des sujets sains, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité après 48 heures était de 2,4 % et l'élimination moyenne dans les fèces de la radioactivité après 4 jours était de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité éliminée était presque exclusivement celle des métabolites. La demi-vie moyenne de la vitamine D_3 dans le sérum après administration d'une dose orale d'Adrovance (70 mg/2 800 UI) est approximativement de 24 heures.

Insuffisance rénale :
Les études précliniques montrent que la fraction de l'alendronate qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la capture osseuse n'a été mise en évidence après administration intraveineuse en traitement prolongé de doses répétées allant jusqu'à 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation légèrement supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/ Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas eu d'étude non clinique avec l'association alendronate et colécalciférol.
Alendronate :
Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie à doses répétées, de génotoxicité, et de cancérogenèse. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'Homme est inconnu.
Colécalciférol :
A des doses bien plus importantes que celles utilisées en thérapeutique chez l'homme, une toxicité sur la reproduction a été observée chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/06/364/002 ; CIP 3400937808729 (RCP rév 19.09.16) 4 cp à 70 mg/2 800 UI.
EU /1/06/364/004 ; CIP 3400937808958 (RCP rév 19.09.16) 12 cp à 70 mg/2 800 UI.
EU /1/06/364/007 ; CIP 3400938202120 (RCP rév 19.09.16) 4 cp à 70 mg/5 600 UI.
EU /1/06/364/008 ; CIP 3400938202298 (RCP rév 19.09.16) 12 cp à 70 mg/5 600 UI.
Prix : 16,30 € (4 comprimés à 70 mg/2 800 UI).
16,30 € (4 comprimés à 70 mg/5 600 UI).
44,14 € (12 comprimés à 70 mg/2 800 UI).
44,14 € (12 comprimés à 70 mg/5 600 UI).
Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < − 3) ou ayant un T score ⩽ − 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ».

Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

ADVAGRAF® gélule LP

tacrolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée (contenant une poudre blanche) à 0,5 mg (portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » sur la coiffe jaune clair, une « étoile » et « 647 » sur le corps orange ; jaune-orange), *à 1 mg* (portant les inscriptions rouges « 1 mg » sur la coiffe blanche, une « étoile » et « 677 » sur le corps orange ; blanc-orange), *à 3 mg* (portant les inscriptions rouges « 3 mg » sur la coiffe orange, une « étoile » et « 637 » sur le corps orange ; orange-orange) *et à 5 mg* (portant les inscriptions rouges « 5 mg » sur la coiffe gris-rouge, une « étoile » et « 687 » sur le corps orange ; gris-rouge-orange) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées, pour délivrance à l'unité, suremballées dans un sachet contenant un dessicant.

COMPOSITION		*p gélule*
Tacrolimus (DCI) monohydrate		0,5 mg
	ou	1 mg
	ou	3 mg
	ou	5 mg

Excipients (communs) : hypromellose, éthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), laurylsulfate de sodium, gélatine. *Encre d'impression* (Opacode S-1-15083) : gomme laque, lécithine de soja, siméticone, oxyde de fer rouge (E 172), hydroxypropylcellulose.
Excipients à effet notoire :
Lactose (51,09 mg/gél 0,5 mg ; 102,17 mg/gél 1 mg ; 306,52 mg/gél 3 mg ; 510,9 mg/gél 5 mg).
L'encre d'impression utilisée pour marquer la gélule contient des traces de lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression).

DC INDICATIONS

- Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Advagraf est une formulation orale en une prise par jour de tacrolimus. Le traitement par Advagraf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires.
Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur.
La substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). A la suite de la conversion à tout autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

POSOLOGIE :
Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif.
Advagraf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période post-opératoire initiale. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie d'Advagraf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (cf Infra : Surveillance thérapeutique médicamenteuse). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.
Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques *de novo*, l'$ASC_{0\text{-}24}$ du tacrolimus pour Advagraf le 1er jour était, respectivement de 30 % et de 50 % inférieure à celle obtenue pour la gélule à libération immédiate (Prograf) à des doses équivalentes. Le 4e jour, l'exposition systémique mesurée grâce aux concentrations résiduelles est similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés hépatiques avec les deux formulations. Une surveillance fréquente et attentive des concentrations résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation avec Advagraf afin de s'assurer d'une exposition adéquate au médicament dans la période post-transplantation immédiate. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie, l'état d'équilibre d'Advagraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.
L'immunosuppression doit être maintenue pour éviter le rejet du greffon ; par conséquent, aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée.
Prévention du rejet du greffon rénal :
Le traitement par Advagraf débutera à 0,20-0,30 mg/kg/ jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter au plus tard 24 heures après la transplantation.
En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf en monothérapie. Les changements de l'état du patient après la transplantation peuvent modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.
Prévention du rejet du greffon hépatique :
Le traitement par Advagraf débutera à 0,10-0,20 mg/kg/ jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter 12 à 18 heures environ après la transplantation.
En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.
Substitution par Advagraf des patients sous Prograf :
La substitution par Advagraf une fois par jour chez les patients transplantés maintenus à la posologie de Prograf gélules deux fois par jour, devra se faire sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1 : 1 (mg : mg). Advagraf doit être administré le matin.
Chez les patients stables convertis de Prograf gélules (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1 : 1 (mg : mg), l'exposition systémique au tacrolimus ($ASC_{0\text{-}24}$) pour Advagraf était environ 10 % inférieure à celle de Prograf. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{24}) et l'exposition systémique ($ASC_{0\text{-}24}$) pour Advagraf est similaire à celui de Prograf. Lors de la substitution des gélules de Prograf par Advagraf, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours des 2 semaines qui suivent la substitution. Après la substitution, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées et si nécessaire des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de maintenir une exposition systémique similaire. Des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.
Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus :
Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi, Interactions). L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée. Le traitement par Advagraf doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le

traitement par tacrolimus doit être instauré 12 à 24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

Traitement du rejet du greffon allogénique :

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité tels que des effets indésirables graves (cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose d'Advagraf.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation rénale ou hépatique :

En cas de substitution d'un autre immunosuppresseur par Advagraf une fois par jour, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon, respectivement en transplantation rénale et hépatique.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation cardiaque :

Chez les patients adultes convertis à Advagraf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée une fois par jour, le matin.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation d'autres greffons :

Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique avec Advagraf en transplantation pulmonaire, pancréatique ou intestinale, Prograf a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10-0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique, et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

Surveillance thérapeutique médicamenteuse :

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations résiduelles du tacrolimus sur sang total. Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immuno-analyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage.

Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{24}) et l'exposition systémique (ASC_{0-24}) est similaire entre les deux formulations Advagraf et Prograf. Les concentrations résiduelles sur sang total de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Les taux sanguins de tacrolimus doivent donc être déterminés 24 heures environ après l'administration de la dernière dose d'Advagraf, et juste avant la dose suivante. Une surveillance fréquente des concentrations résiduelles au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation est recommandée, suivie par une surveillance régulière pendant le traitement d'entretien. Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées suite à la substitution de Prograf par Advagraf, à toutes adaptations de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus (cf Interactions). La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie d'Advagraf, l'état d'équilibre visé peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

Les données des études cliniques suggèrent que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total.

En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

Populations particulières de patients :

Insuffisance hépatique :

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de façon à maintenir les concentrations résiduelles sanguines de tacrolimus dans les limites recommandées.

Insuffisance rénale :

Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale (cf Pharmacocinétique), aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

Ethnie :

En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent nécessiter des doses de tacrolimus supérieures pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

Sexe :

Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

Population plus âgée :

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les populations plus âgées.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Advagraf chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Advagraf est une formulation orale de tacrolimus en prise unique quotidienne. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne d'Advagraf une fois par jour, le matin. Advagraf, gélule à libération prolongée doit être pris immédiatement après avoir été sorti de la plaquette thermoformée. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide (de l'eau de préférence). En général, Advagraf doit être pris à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (cf Pharmacocinétique). Une dose oubliée le matin doit être prise le plus rapidement possible le même jour. Une dose double ne doit pas être prise le matin suivant.

Pour les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période post-transplantation immédiate, un traitement par tacrolimus peut être initié par voie intraveineuse (cf Résumé des caractéristiques du produit de Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) à la dose d'environ 1/5 de la dose orale recommandée pour l'indication correspondante.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à d'autres macrolides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Cela a entraîné des effets indésirables graves, incluant le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- Advagraf n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison des données limitées de sécurité et/ou d'efficacité.
- Pour le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour la formulation à libération prolongée Advagraf.
- Pour la prévention du rejet en transplantation cardiaque, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour Advagraf.
- Pendant la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.
- Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (cf Interactions) – particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) – sont associés au tacrolimus, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus.
- Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis *(Hypericum perforatum)* ou d'autres préparations de phytothérapie doivent être évitées lors de la prise d'Advagraf en raison du risque d'interaction qui conduit soit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique, soit à une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus et à un risque de toxicité du tacrolimus (cf Interactions).
- L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
- Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants doivent être évités (cf Interactions).
- Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (cf Interactions).
- Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.
- Affections gastro-intestinales :

  Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. La perforation gastro-intestinale étant un événement médicalement important pouvant engager le pronostic vital ou être responsable d'un état grave, un traitement adéquat devra être considéré dès l'apparition de signes ou symptômes suspectés.

  Les taux sanguins du tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhées, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.
- Affections cardiaques :

  Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions chez les patients traités par Prograf et pourraient être aussi observées avec Advagraf. La plupart de ces cas étaient réversibles, se présentant lors des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les taux maximum recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque recevant une immunosuppression importante doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'anomalies, une diminution de la posologie d'Advagraf ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome du QT long congénital ou d'allongement de l'intervalle QT acquis ou chez les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, provoquer des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (cf Interactions).
- Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes :

  Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'Epstein-Barr-Virus (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (cf Effets indésirables). L'utilisation d'immunosuppresseurs en association, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple : basiliximab, daclizumab) augmente le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Il a été rapporté que les patients séronégatifs à l'antigène de la capside virale (VCA) de l'EBV ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Advagraf. Une surveillance étroite avec une PCR-EBV est recommandée pendant le traitement. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.
- Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (cf Effets indésirables).
- Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection.
- Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Advagraf, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). Parmi ces infections, on retrouve une néphropathie à virus BK et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC. Ces infections, souvent liées à une charge immunosuppressive importante, peuvent entraîner des maladies graves ou fatales, et doivent être prises en compte par les médecins dans les diagnostics différentiels chez les patients immunodéprimés avec une fonction rénale altérée ou des symptômes neurologiques.
- Il a été rapporté que des patients traités par tacrolimus ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles de la vision, un examen radiologique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus systémique. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates aient été prises.
- Érythroblastopénie acquise : des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.
- Populations particulières :

  L'expérience est limitée chez les patients non caucasiens et chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple retransplantation, présence d'anticorps anti HLA, PRA).
- Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
- Excipients :

  Advagraf gélules contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une alactasie congénitale (déficit en lactase) ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

  L'encre d'impression utilisée pour marquer les gélules d'Advagraf contient de la lécithine de soja (cf Composition). Chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja, le risque et la gravité de l'hypersensibilité doivent être évalués au regard du bénéfice de l'utilisation d'Advagraf.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines.

Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que l'allongement de l'espace QT (avec ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables, lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 ou pouvant agir sur les concentrations sanguines du tacrolimus, et d'interrompre la prise ou d'adapter la posologie du tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus :

- Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir) ou les inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.
- Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole, la néfazodone et des remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera*.
- Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène, (triacétyl) oléandomycine.
- Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.
- Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le cytochrome CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations de tacrolimus sur sang total.

Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus :

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent des agents procinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium-aluminium.

Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines du tacrolimus :

- Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis *(Hypericum perforatum)*, ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.
  L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus.
- La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments :

Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.

La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données cliniques suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.

Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et de l'antipyrine.

Autres interactions susceptibles de compromettre l'état clinique du patient :

L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir).

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero,* la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des événements indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines ; incidence de 66 naissances sur 123, soit 53,7 %) cependant, les données montrent que la majorité des nouveau-nés ont un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié (incidence de 8 nouveau-nés sur 111, c'est-à-dire 7,2 %).

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Advagraf.

FERTILITÉ :

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si le tacrolimus est administré en association avec de l'alcool.

Les effets du tacrolimus (Advagraf) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :

- Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.
- Des cas de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Advagraf.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

- Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose.
- Peu fréquent : coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement.
- Rare : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie.
- Fréquence indéterminée : érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :

- Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections endocriniennes :

- Rare : hirsutisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très fréquent : diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie.
- Fréquent : acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie.
- Peu fréquent : déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie.

Affections psychiatriques :

- Très fréquent : insomnies.
- Fréquent : confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars.
- Peu fréquent : troubles psychotiques.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées, tremblements.
- Fréquent : troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture.
- Peu fréquent : encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie.
- Rare : hypertonie.
- Très rare : myasthénie.

Affections oculaires :

- Fréquent : troubles oculaires, vision trouble, photophobie.
- Peu fréquent : cataracte.
- Rare : cécité.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : acouphènes.
- Peu fréquent : hypoacousie.
- Rare : surdité neurosensorielle.
- Très rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :

- Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie.
- Peu fréquent : insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations.
- Rare : épanchements péricardiques.
- Très rare : torsades de pointes.

Affections vasculaires :

- Très fréquent : hypertension.
- Fréquent : accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique.
- Peu fréquent : thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales.
- Peu fréquent : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme.
- Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : diarrhées, nausées.
- Fréquent : signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles.
- Peu fréquent : pancréatite aiguë et chronique, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique.
- Rare : pseudokyste pancréatique, subiléus.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère.
- Rare : maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : rash, prurit, alopécie, acné, hypersudation.
- Peu fréquent : dermatite, photosensibilité.
- Rare : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell).
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleurs dans les membres.
- Peu fréquent : troubles articulaires.
- Rare : diminution de la mobilité.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Très fréquent : anomalies de la fonction rénale.
- Fréquent : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires, oligurie, symptômes vésicaux et urétraux.
- Peu fréquent : syndrome hémolytique et urémique, anurie.
- Très rare : néphropathie, cystite hémorragique.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : dysménorrhées et saignements utérins.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle.
- Peu fréquent : état pseudo-grippal, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid.
- Rare : chutes, ulcères, oppression thoracique, soif.
- Très rare : augmentation du tissu adipeux.

Investigations :

- Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique.
- Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids.
- Peu fréquent : augmentation de l'amylase, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine.
- Très rare : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : dysfonction primaire du greffon.

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté associés ont été rapportés (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés avec le tacrolimus, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases.

Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines très élevées, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon actif) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine (code ATC : L04AD02).

Mécanisme d'action :

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des cytokines.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée *in vitro* et *in vivo.* Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron-γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Résultats des essais cliniques réalisés avec Advagraf, tacrolimus une fois par jour :

Transplantation hépatique :

L'efficacité et la sécurité d'Advagraf et de Prograf, tous 2 en association avec des corticoïdes, ont été comparées chez 471 receveurs d'une transplantation hépatique *de novo.* Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines suivant la transplantation était de 32,6 % dans le groupe Advagraf (n = 237) et de 29,3 % dans le groupe Prograf (n = 234). La différence entre les traitements (Advagraf - Prograf) était de 3,3 % (intervalle de confiance à 95 % [– 5,7 %, 12,3 %]). Les taux de survie patient à 12 mois étaient de 89,2 % pour Advagraf et de 90,8 % pour Prograf ; dans le bras Advagraf, 25 patients sont décédés (14 femmes, 11 hommes) et dans le bras Prograf, 24 patients sont décédés (5 femmes, 19 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 85,3 % pour Advagraf et de 85,6 % pour Prograf.

Transplantation rénale :

L'efficacité et la sécurité d'Advagraf et de Prograf, tous 2 en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes, ont été comparées chez 667 receveurs d'une transplantation rénale *de novo.* Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines après la transplantation était de 18,6 % dans le groupe Advagraf (n = 331) et de 14,9 % dans le groupe Prograf (n = 336). La différence entre les traitements (Advagraf - Prograf) était de 3,8 % (intervalle de confiance à 95 % [– 2,1 %, 9,6 %]). Les taux de survie patient à 12 mois étaient de 96,9 % pour Advagraf et de 97,5 % pour Prograf ; dans le bras Advagraf, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras Prograf, 8 patients sont décédés (3 femmes, 5 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 91,5 % pour Advagraf et de 92,8 % pour Prograf.

L'efficacité et la sécurité de Prograf, de la ciclosporine et d'Advagraf, tous 3 en association avec un traitement d'induction par basiliximab, MMF et corticoïdes, ont été comparées chez 638 receveurs d'une transplantation rénale *de novo.* L'incidence de l'échec du traitement à 12 mois (défini comme le décès, la perte du greffon, le rejet aigu confirmé par biopsie, ou les patients perdus de vue) était de 14,0 % dans le groupe Advagraf (n = 214), de 15,1 % dans le groupe Prograf (n = 212) et de 17,0 % dans le groupe ciclosporine (n = 212). La différence entre les traitements était de – 3,0 % (Advagraf - ciclosporine : intervalle de confiance à 95,2 % [– 9,9 %, 4,0 %]) pour Advagraf *versus* ciclosporine et – 1,9 % (Prograf - ciclosporine : intervalle de confiance à 95,2 % [– 8,9 %, 5,2 %]) pour Prograf *versus* ciclosporine. Les taux de survie patient à 12 mois ont été de 98,6 % pour Advagraf, de 95,7 % pour Prograf et de 97,6 % pour la ciclosporine ; dans le bras Advagraf, 3 patients sont décédés (3 hommes), dans le bras Prograf, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras ciclosporine, 6 patients sont décédés (3 femmes, 3 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 96,7 % pour Advagraf, de 92,9 % pour Prograf et de 95,7 % pour la ciclosporine.

Efficacité clinique et tolérance de Prograf gélules deux fois par jour en transplantation d'organes de novo :
Dans des études prospectives, Prograf par voie orale a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de tolérance de Prograf par voie orale dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où Prograf était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous.

Transplantation pulmonaire :
L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente utilisant Prograf par voie orale a porté sur 110 patients randomisés (1 : 1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % *versus* 22,6 %), tout comme l'incidence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante ; 2,86 % *versus* 8,57 %). Le taux de survie des patients à un an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine.
Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus *versus* 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante *versus* 38,0 % sous ciclosporine (p = 0,025). Significativement plus de patients sous ciclosporine (n = 13) ont du être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine (n = 2 ; p = 0,02) [Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995 ; 60:580].
Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus *versus* 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus *versus* 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % *versus* 45,8 %) et à un an (50 % *versus* 33,3 %).
Ces trois études ont montré des taux de survie similaires. Les incidences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces trois études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

Transplantation pancréatique :
Une étude multicentrique utilisant Prograf par voie orale a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus (n = 103) ou dans le groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus per protocol était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 5e jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6e mois. La survie à un an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % *versus* 74,5 % avec la ciclosporine (p < 0,0005), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement.

Transplantation intestinale :
L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation par voie orale de Prograf en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul ; 75 recevant le foie et l'intestin et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, étaient de 75 % à un an, de 54 % à cinq ans et de 42 % à dix ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant onze ans. On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 ng/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.
Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé. Advagraf est une forme à libération prolongée de tacrolimus entraînant un profil d'absorption oral prolongé avec une concentration maximale sanguine (Cmax) atteinte en moyenne en environ 2 heures (Tmax).
L'absorption est variable et la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (établie avec la formulation Prograf) est comprise entre 20 % et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes). La biodisponibilité orale d'Advagraf est réduite lorsqu'il est administré après un repas. La vitesse et le taux d'absorption d'Advagraf sont diminués en présence d'aliments.
La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus et par conséquent le traitement par Advagraf peut débuter par voie orale.
Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre pour Advagraf. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

Distribution :
Chez l'homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.
Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la α-1-glycoprotéine acide.
Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations dans le sang total est de 47,6 l en moyenne.

Métabolisme :
Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P_{450}-3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente *in vitro* une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

Excrétion :
La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne de 2,25 l/h a été observée (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation. La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures.
Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}C, la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.
Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion rapide/bolus à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certaines espèces animales. Le pic de concentration sanguine atteint avec ces doses était supérieur à 150 ng/ml, ce qui est plus que 6 fois supérieur au pic moyen de concentration observé avec Advagraf en transplantation clinique.
Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées aux doses toxiques. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture.
La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC (polychlorure de vinyle). Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer une suspension à partir du contenu de la gélule d'Advagraf ne doivent pas contenir de PVC.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.
AMM EU /1/07/387/014 ; CIP 3400938069273 (RCP rév 25.06.15) 0,5 mg.
EU /1/07/387/017 ; CIP 3400938069624 (RCP rév 25.06.15) 1 mg.
EU /1/07/387/021 ; CIP 3400939534626 (RCP rév 25.06.15) 3 mg.
EU /1/07/387/024 ; CIP 3400938069914 (RCP rév 25.06.15) 5 mg.
Prix : 33,19 € (30 gélules à 0,5 mg).
62,90 € (30 gélules à 1 mg).
181,72 € (30 gélules à 3 mg).
297,99 € (30 gélules à 5 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe BV, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

ADVATE ®
octocog alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (friable de couleur blanche à légèrement grise) *et solvant pour solution injectable IV* (limpide et incolore) *à 250 UI, à 500 UI, à 1000 UI ou à 1500 UI :* Flacon de poudre + flacon de 2 ml de solvant* avec système prêt à l'emploi (Baxject III), coffrets unitaires.
Poudre (friable de couleur blanche à légèrement grise) *et solvant pour solution injectable IV* (limpide et incolore) *à 2000 UI ou à 3000 UI :* Flacon de poudre + flacon de 5 ml de solvant* avec système prêt à l'emploi (Baxject III), coffrets unitaires.
* Le flacon de poudre et le flacon de solvant sont préassemblés avec le système pour reconstitution.

COMPOSITION

Poudre :		*p flacon*
Octocog alfa* (DCI)		250 UI**
	ou	500 UI**
	ou	1000 UI**
	ou	1500 UI**
	ou	2000 UI**
	ou	3000 UI**

* L'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain [rDNA]) est une protéine purifiée, qui a 2332 acides aminés. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO). Préparé sans addition de protéine (exogène) d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.
** Le titre (Unité Internationale) est déterminé par dosage chromogénique, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique d'Advate est d'environ 4000-10 000 UI/mg de protéine.
Excipients (communs) : mannitol, chlorure de sodium, histidine, tréhalose, chlorure de calcium, trométamol, polysorbate 80, glutathion (réduit).
Résidu de fabrication : protéines de souris et de hamster.

Solvant : eau ppi stérilisée.
Après reconstitution avec 2 ml de solvant, chaque millilitre de solution pour injection contient approximativement : 125 UI/ml (Advate 250 UI), 250 UI/ml (Advate 500 UI), 500 UI/ml (Advate 1000 UI), 750 UI/ml (Advate 1500 UI) d'octocog alfa.
Après reconstitution avec 5 ml de solvant, chaque millilitre de solution pour injection contient approximativement : 400 UI/ml (Advate 2000 UI) et 600 UI/ml (Advate 3000 UI) d'octocog alfa.
Excipient à effet notoire : sodium (0,45 mmol soit 10 mg/flacon).

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Advate est indiqué dans tous les groupes d'âge.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et avec une possibilité d'intervention immédiate en réanimation en cas d'anaphylaxie.

POSOLOGIE :
La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.
Le nombre d'unités de facteur VIII est exprimé en unités internationales (UI), ramenées au standard de l'OMS pour les produits de facteur VIII. L'activité coagulante en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au standard international du facteur VIII plasmatique).
Une unité internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande :
Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :
Nombre d'unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5.
En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité coagulante plasmatique indiqué (en % de la normale ou UI/dl) pendant la période mentionnée.
Le tableau 1 ci-dessous peut servir de guide pour la détermination des posologies lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Tableau 1 : Guide pour la détermination de la posologie lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie

Degré de l'hémorragie/ Type d'intervention chirurgicale	Niveau de facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/ Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20 - 40	Renouveler les injections toutes les 12 à 24 heures (toutes les 8 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Renouveler les injections toutes les 12 à 24 heures (toutes les 8 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60 - 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures (toutes les 6 à 12 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie		
Mineure, dont extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures (toutes les 12 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans), au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 - 100 (pré- et post-opératoire)	Renouveler les injections toutes les 8 à 24 heures (toutes les 6 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans) jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl)

La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Dans certaines circonstances (présence d'un inhibiteur à faible titre), des doses plus importantes que les quantités calculées à l'aide de la formule peuvent être nécessaires.
Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer une détermination appropriée des taux de facteur VIII plasmatique afin d'évaluer la dose à administrer ainsi que la fréquence du renouvellement des injections. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un contrôle précis du traitement substitutif par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII est indispensable.
Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des taux de récupération in vivo et des demi-vies différents.

Prophylaxie :
Pour le traitement prophylactique à long terme des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les posologies habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à des intervalles de 2 à 3 jours.

Population pédiatrique :
La posologie pour le traitement à la demande des patients pédiatriques (entre 0 et 18 ans) ne diffère pas de celle des patients adultes. Chez les patients de moins

de 6 ans, les doses recommandées pour un traitement prophylactique sont de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine.
L'utilisation des présentations à 2 ml n'a pas été documentée chez des sujets pédiatriques de moins de 2 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
Advate doit être administré par voie intraveineuse. En cas d'administration par un non-professionnel de santé, une formation appropriée est nécessaire.
La vitesse d'administration sera déterminée en fonction du niveau de confort du patient et jusqu'à un maximum de 10 ml/min.
Après reconstitution, la solution est limpide, incolore, exempte de particules et a un pH compris entre 6,7 et 7,3.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux protéines de hamster ou de souris.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment l'anaphylaxie, ont été rapportées avec Advate. Le produit contient des traces de protéines de souris et de hamster. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du produit et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, y compris de l'urticaire, de l'urticaire généralisé, de l'oppression thoracique, de la respiration sifflante, de l'hypotension et de l'anaphylaxie.
En cas de choc, le traitement standard relatif à l'état de choc devra être instauré.
Advate 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI : en raison de la baisse de volume d'injection d'Advate reconstitué dans 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, le temps de réaction et d'interruption de l'injection en cas de réaction d'hypersensibilité est d'autant plus court. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'injection d'Advate reconstitué dans 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, en particulier chez l'enfant.
Inhibiteurs :
L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le développement d'inhibiteurs se manifeste, chez les patients traités, par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de s'adresser à un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la durée de l'exposition au facteur VIII, le risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition, et à d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.
Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.
De manière générale, tous les patients traités avec un facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement de substitution en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.
Administration incorrecte d'Advate (Advate 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI) :
L'administration incorrecte (par voie intra-artérielle ou hors de la veine) d'Advate reconstitué avec 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée peut entraîner des réactions transitoires légères au niveau du site d'injection, telles que des bleus et un érythème.
Complications liées au cathéter lors du traitement :
Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.
Considérations liées à l'excipient :
Après reconstitution, ce médicament contient 0,45 mmol (10 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.
Population pédiatrique :
La liste des avertissements et des précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants.
Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'Advate à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Advate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec le facteur VIII. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez la femme, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de facteur VIII lors de la grossesse ou de l'allaitement. En conséquence, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Advate n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil d'innocuité :
Les études cliniques avec Advate comprenaient 418 sujets ayant connu au moins une exposition à Advate ; un total de 93 effets indésirables a été rapporté. Les effets indésirables qui ont été observés le plus fréquemment étaient le développement d'anticorps neutralisants du facteur VIII (inhibiteurs), des maux de tête et de la fièvre.
Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angiœdème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).
L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de souris et/ou de hamster peut être observée en rapport avec des réactions d'hypersensibilité.
Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII. L'apparition d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.
Tableau de résumé des effets indésirables :
Le tableau 2 suivant présente la fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés. Ce tableau est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA. (CSO et terme préconisé).
La fréquence a été définie selon les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables[a]
Infections et infestations	Grippe, laryngite	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Fréquent
	Lymphangite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique, hypersensibilité[c]	Fréquence indéterminée
Affection du système nerveux	Maux de tête	Fréquent
	Vertiges, troubles de la mémoire, syncope, tremblements, migraine, dysgueusie	Peu fréquent
Affections oculaires	Inflammation oculaire	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hématomes, bouffées de chaleur, pâleur	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnées	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, douleur abdominale haute, nausées, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, hyperhidrose, urticaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent
	Œdème périphérique, douleur thoracique, inconfort thoracique, frissons, état anormal, hématome au site de ponction vasculaire	Peu fréquent
	Fatigue, réaction au site d'injection, malaise	Fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation du nombre de monocytes, diminution du facteur VIII de coagulation[b], diminution de l'hématocrite, test biologique anormal	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Complication post-procédure, hémorragie post-procédure, réaction sur le site de l'intervention	Peu fréquent

a) Calculé sur la base du total de patients ayant reçu Advate (418).
b) La diminution inattendue de l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII est survenue chez un patient sous perfusion continue d'Advate après une chirurgie (jours postopératoires 10-14). L'hémostase a été maintenue à tout moment pendant cette période. L'activité du facteur VIII et la clairance sont revenues à la normale à J15. Les recherches d'inhibiteur de facteur VIII réalisées à l'arrêt de la perfusion continue et à la fin de l'étude se sont révélées négatives.
c) Effet indésirable expliqué dans la section ci-dessous.

Description de certains effets indésirables suspectés :
Développement d'inhibiteur :
Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez des patients préalablement traités (PTPs) et chez des patients non préalablement traités (PUPs). Pour obtenir plus de détails, se référer aux rubriques Pharmacodynamie et Mises en garde/Précautions d'emploi.
Effets indésirables spécifiques aux résidus du processus de fabrication :
Sur les 229 patients traités, pour lesquels le taux d'anticorps dirigés contre les protéines de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) a été évalué, ont été observés 3 cas d'augmentation statistiquement significative du titre, 4 cas de pics prolongés ou provisoires et un patient qui a présenté les deux à la fois mais sans aucun symptôme clinique. Sur les 229 patients traités, pour lesquels les anticorps dirigés contre les IgG d'origine murine ont été évalués, ont été observés 10 cas d'augmentation statistiquement significative des anticorps dirigés contre les antigènes murins, 2 cas de pics prolongés ou provisoires et un patient qui a présenté les deux à la fois. Chez quatre de ces patients, des cas isolés d'urticaire, de prurit, de rash et de numérations éosinophiles légèrement élevées ont été constatés au cours des expositions répétées au produit pendant l'étude.
Hypersensibilité :
Les réactions de type allergique englobent l'anaphylaxie et se sont manifestées sous forme de vertiges, paresthésie, rash, bouffées congestives, gonflement facial, urticaire et prurit.
Population pédiatrique :
Outre le développement d'inhibiteurs chez des patients pédiatriques non préalablement traités (PUPs), et les complications liées au cathéter, aucune différence d'effets indésirables liée à l'âge n'a été constatée dans les études cliniques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage suite à l'administration de facteur VIII de coagulation recombinant n'a été signalé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragique ; facteur VIII de coagulation sanguin (code ATC : B02BD02).
Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. Advate contient du facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa), une glycoprotéine biologiquement équivalente à la glycoprotéine du facteur VIII présente dans le plasma humain.
L'octocog alfa est une glycoprotéine constituée de 2332 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 280 kD. Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, l'octocog alfa se lie dans la circulation sanguine au facteur von Willebrand endogène. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie de la coagulation sanguine, héréditaire liée au sexe, due à la diminution de l'activité du facteur VIII provoquant des accidents hémorragiques au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanés ou provoqués par des traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté grâce au traitement substitutif, ce qui permet de corriger temporairement le déficit en facteur VIII et les tendances hémorragiques.
Développement d'inhibiteurs :
L'immunogénicité d'Advate a été évaluée chez des patients préalablement traités. Au cours d'essais cliniques réalisés avec Advate chez 233 patients pédiatriques et adultes (patients pédiatriques [de 0 à 16 ans] et patients adultes [de plus de 16 ans]) atteints d'hémophilie A sévère (facteur VIII < 1 %) et ayant été exposés à des concentrés de facteur VIII pendant une durée ⩾ 150 jours pour les adultes et les enfants les plus âgés et ⩾ 50 jours pour les enfants < 6 ans, un patient a développé un inhibiteur de faible titre (2,4 UB selon le test de Bethesda modifié) au bout de 26 jours d'exposition à Advate. Chez ce patient, les dosages de suivi des inhibiteurs, réalisés après sa sortie de l'étude, étaient négatifs. Sur l'ensemble des études réalisées, la durée médiane d'exposition à Advate était de 97,0 jours d'exposition par sujet (intervalle : 1 à 709) chez les patients préalablement traités. L'incidence globale d'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII (titre faible ou élevé) était de 0,4 % (1 sur 233).
Dans l'étude 060103, terminée et non contrôlée, 16 des 45 (35,6 %) patients non préalablement traités, souffrant d'hémophilie A sévère (FVIII < 1 %) et ayant été exposés pendant au moins 25 jours au FVIII, ont développé des inhibiteurs du FVIII : 7 sujets (15,6 %) ont développé des inhibiteurs de titre élevé et 9 sujets (20 %) ont développé des inhibiteurs de faible titre, dont 1 a également été considéré comme un inhibiteur transitoire.
Dans cette étude, les facteurs de risque liés à l'apparition d'inhibiteurs comprenaient le fait de ne pas être caucasien, les antécédents familiaux d'inhibiteurs et le traitement intensif à haute dose au cours des 20 premiers jours d'exposition. Aucun des 20 sujets qui ne présentaient pas ces facteurs de risque n'a développé d'inhibiteurs.
Des données ont été collectées chez des patients avec inhibiteurs traités par induction de tolérance immune (ITI). Dans le cadre d'une sous-étude de l'étude PUP (étude 060103), des traitements par ITI ont été documentés chez 11 PUPs. Une analyse rétrospective a été menée chez 30 patients sous ITI (étude 060703) et la compilation des données du registre est en cours.
Lors de l'étude 060201, deux schémas de traitement prophylactique à long terme ont été comparés chez 53 PPT (patients préalablement traités) : un schéma posologique personnalisé adapté aux propriétés pharmacocinétiques (entre 20 et 80 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à intervalles de 72 heures ± 6 , n = 23) et un schéma posologique prophylactique standard (20 à 40 UI/kg toutes les 48 heures ± 6 , n = 30). Le schéma posologique adapté aux propriétés pharmacocinétiques (selon une formule spécifique) était ciblé de manière à maintenir des taux minimum de facteur VIII ⩾ 1 % pendant l'intervalle de 72 heures entre deux doses. Les résultats de cette étude démontrent que les deux schémas posologiques prophylactiques sont comparables en termes de réduction du taux d'hémorragie.
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Advate dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) dans l'« Induction de Tolérance Immune (ITI) chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) et ayant développé des inhibiteurs du facteur VIII » et dans le « traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) » (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Toutes les études pharmacocinétiques avec Advate ont été réalisées chez des hémophiles A sévères à modérément sévères (taux basal de facteur VIII ⩽ 2 %) préalablement traités. L'analyse des échantillons de plasma a été effectuée par un laboratoire central à l'aide du test chronométrique en un temps.
Au total, 195 patients atteints d'hémophilie A sévère (taux basal de facteur VIII < 1 %) ont fourni des paramètres pharmacocinétiques inclus dans la série d'analyses pharmacocinétiques par protocole. Des catégories de ces analyses pour les nourrissons (1 mois à < 2 ans), les enfants (2 à < 5 ans), les enfants plus âgés (5 à < 12 ans), les adolescents (12 à < 18 ans) et les adultes (18 ans et plus) ont été utilisées pour résumer les paramètres pharmacocinétiques, l'âge utilisé comme critère étant l'âge du patient au moment de la perfusion.
Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques concernant Advate par tranche d'âge chez des patients atteints d'hémophilie A sévère (taux basal de facteur VIII < 1 %)

Paramètre (moyenne ± écart-type)	Nourrisson (n = 5)	Enfant (n = 30)	Enfant plus âgé (n = 18)	Adolescent (n = 33)	Adulte (n = 109)
AUC totale (UI*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Récupération incrémentielle corrigée à Cmax (UI/dl par UI/kg)[a]	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Demi-vie (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Concentration plasmatique maximale après la perfusion (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Temps de séjour moyen (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume de distribution à l'état d'équilibre (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clairance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

a) Calculée à l'aide de la formule (Cmax-taux basal de facteur VIII) divisée par la dose en UI/kg, où Cmax représente le taux maximal de facteur VIII après la perfusion.

L'innocuité et l'efficacité hémostatique d'Advate dans la population pédiatrique sont similaires aux valeurs enregistrées chez les patients adultes. La récupération corrigée et la demi-vie terminale sont environ 20 % inférieures chez les jeunes enfants (moins de 6 ans) à celles des adultes, ce qui serait en partie dû au volume de plasma par kg de poids corporel plus élevé chez les patients plus jeunes.

Il n'existe actuellement aucune donnée de pharmacocinétique disponible avec Advate sur des patients non précédemment traités.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie aiguë, toxicité en administration répétée, toxicité locale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Advate 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI : une étude de tolérance locale chez le lapin a démontré qu'Advate reconstitué avec 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée était bien toléré après administration intraveineuse. Une légère rougeur transitoire au site d'administration a été observée après administration intra-artérielle et après administration à proximité de la veine. Néanmoins, aucun changement histopathologique indésirable lié n'a pu être observé, ce qui corrobore la nature transitoire de ce résultat.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon de poudre : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. La date de fin de la période de 6 mois de conservation à température ambiante doit être indiquée sur l'emballage. Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Conserver la plaquette scellée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Advate doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution du produit.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou d'une coloration anormale.

Après reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant des dépôts.

- L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée pour l'administration.
- Après reconstitution, la préparation doit être utilisée dans les 3 heures.
- Ne pas réfrigérer la préparation après reconstitution.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Reconstitution avec le dispositif Baxject III :

Ne pas utiliser si le couvercle n'est pas complètement scellé sur la plaquette.

1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer la plaquette scellée (contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système pour reconstitution) du réfrigérateur et la laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
2. Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.
3. Ouvrir l'emballage Advate en décollant le couvercle. Retirer le système Baxject III de la plaquette.
4. Placer Advate sur une surface plane avec le flacon de solvant en haut (figure 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Ne retirer le capuchon bleu que lorsque vous serez invité à le faire, ultérieurement.
5. Tout en tenant Advate d'une main dans le système Baxject III, appuyer fermement sur le flacon de solvant de l'autre jusqu'à ce que le système soit entièrement replié et que le solvant s'écoule dans le flacon Advate (figure 2). N'incliner le système qu'une fois que le transfert est terminé.
6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Bien vérifier que la poudre Advate est complètement dissoute, sinon la totalité de la solution reconstituée ne passera pas au travers du filtre. Le produit se dissout rapidement (en général en moins de 1 minute). Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Figure 1 :

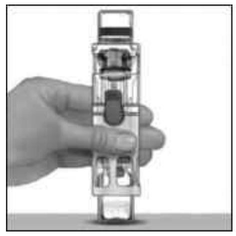

Figure 2 :

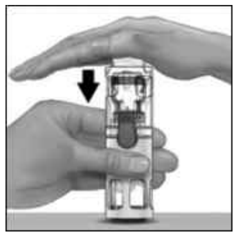

Figure 3 :

Administration :

Utiliser une technique aseptique.

Avant administration, la recherche de particules en suspension doit être réalisée sur tous les médicaments injectables quand la solution et le récipient le permettent. N'utiliser la solution que si elle est limpide et incolore.

1. Retirer l'opercule bleu du système Baxject III. **Ne pas remplir la seringue d'air.** Connecter la seringue au système Baxject III.
2. Retourner le système (le flacon contenant la solution reconstituée doit être désormais en position haute). Remplir la seringue avec la solution reconstituée en tirant lentement le piston en arrière.
3. Retirer la seringue.
4. Fixer l'aiguille à ailettes à la seringue. Injecter par voie intraveineuse. La solution devra être administrée lentement, à une vitesse tenant compte du confort du patient, et n'excédant pas 10 ml/minute. Le pouls doit être pris avant et pendant l'administration d'Advate. Si une augmentation importante du pouls apparaît, la diminution de la vitesse d'administration ou l'arrêt temporaire de l'injection permet généralement la disparition rapide des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU /1/03/271/017 ; CIP 3400958720291 (250 UI).
EU /1/03/271/018 ; CIP 3400958720413 (500 UI).
EU /1/03/271/019 ; CIP 3400958720642 (1000 UI).
EU /1/03/271/020 ; CIP 3400958720871 (1500 UI).
EU /1/03/271/015 ; CIP 3400958720932 (2000 UI).
EU /1/03/271/016 ; CIP 3400958721014 (3000 UI).

RCP révisés le 01.05.15.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9406258 (flacon de poudre à 250 UI) : 162,00 €.
UCD 9406270 (flacon de poudre à 500 UI) : 324,00 €.
UCD 9406229 (flacon de poudre à 1000 UI) : 648,00 €.
UCD 9406235 (flacon de poudre à 1500 UI) : 972,00 €.
UCD 9406241 (flacon de poudre à 2000 UI) : 1296,00 €.
UCD 9406264 (flacon de poudre à 3000 UI) : 1944,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Baxter AG. Industriestrasse, 67. A-1221 Vienne. Autriche.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

ADVIL®, ADVILCAPS® 400 mg

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Advil :

Comprimé enrobé à 400 mg : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

Advilcaps :

Capsule molle à 400 mg : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Advil :	*p cp*
Ibuprofène	400 mg

Excipients : Noyau : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, acide stéarique. *Enrobage :* saccharose, amidon de pomme de terre oxydé (perfectamyl 45), polysorbate 80, macrogol 6000, povidone, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), carbonate de calcium, talc, cire de carnauba. *Encre d'impression noire :* Opacode S-1-17823 (gomme laque, oxyde de fer noir [E 172], N-butylalcool, eau purifiée, propylène glycol, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium).

Excipient à effet notoire : saccharose.

Advilcaps :	*p capsule*
Ibuprofène	400 mg

Excipients : macrogol 600, solution à 50 % d'hydroxyde de potassium. *Enveloppe de la capsule :* sorbitol liquide partiellement déshydraté (sorbitol, maltitol, 1,4-sorbitan, sorbitans, eau purifiée), gélatine, eau purifiée. *Encre pour impression :* Opacode NSP-78-17827 (alcool SDA 35A [éthanol et acétate d'éthyle], propylène glycol, oxyde de fer noir [E 172], acétate phtalate de polyvinyle, eau purifiée, alcool isopropylique, macrogol 400, hydroxyde d'ammonium 28 %).

Excipients à effet notoire : sorbitol (E420), maltitol (E965).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.

Adulte et enfant de plus de 30 kg (soit environ 11 à 12 ans) :

Il est indiqué dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses.

Adulte :

Il est indiqué dans la crise de migraine, légère à modérée, avec ou sans aura, après au moins un avis médical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections douloureuses et/ou fébriles :

Adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 11 à 12 ans).

1 comprimé ou 1 capsule à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 à 8 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés ou 3 capsules à 400 mg par jour (1200 mg par jour).

Sujet âgé :

L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le dosage à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intenses ou non soulagées par un dosage à 200 mg d'ibuprofène.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Migraine :

Chez l'adulte.

1 comprimé ou 1 capsule à 400 mg, à prendre le plus tôt possible, dès le début de la crise de migraine.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.

Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 prises.

Durée de traitement :

Affections douloureuses et/ou fébriles :

Chez l'adolescent, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Chez l'adulte, si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

Migraine :

La durée de traitement ne devra pas dépasser 3 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Avaler le comprimé ou la capsule sans les croquer.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique, hémorragie digestive ou antécédents d'hémorragie digestive récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA).
- Lupus érythémateux disséminé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation concomitante d'Advil 400 mg ou d'Advilcaps 400 mg avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).
- Les enfants et adolescents déshydratés ont un risque d'insuffisance rénale.

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Advil 400 mg ou Advilcaps 400 mg, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, notamment à forte dose (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle, par exemple, infarctus du

myocarde ou accident vasculaire cérébral. Globalement, les données épidémiologiques ne montrent pas d'association entre les faibles doses d'ibuprofène (⩽ 1200 mg par jour) et un risque augmenté de thrombose artérielle.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-III NYHA), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique, et/ou de maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif et l'utilisation de doses élevées (2400 mg par jour) doit être évitée.

Une attention particulière doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg par jour) sont nécessaires.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Advil 400 mg ou Advilcaps 400 mg devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de cloques, de rougeur de la peau, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'Advil 400 mg ou d'Advilcaps 400 mg en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
- Advil comprimé enrobé à 400 mg contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Advilcaps capsule molle à 400 mg contient du maltitol (E 965) et du sorbitol (E 420). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique : possible augmentation d'effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien que ces données présentent des incertitudes quant à l'extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Kétoprofène et méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée [clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min]) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

- Antiagrégants plaquettaires : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Advil 400 mg ou d'Advilcaps 400 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, melæna, hématémèse, colite, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique et autres réactions d'hypersensibilité.

Effets cutanés :

Rash maculo-papulaire, érythème polymorphe, purpura, œdème de la face.

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets rénaux :

Hématurie, protéinurie.

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges, sensations vertigineuses et de céphalées.

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.
- Troubles de l'oreille interne : acouphène.
- Troubles généraux : œdème périphérique, gonflement.
- Troubles hépatobiliaires : troubles hépatiques, ictère, exceptionnels cas d'hépatite.
- Troubles psychiatriques : nervosité.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, autres anomalies du bilan hépatique, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie, anémie hémolytique, anémie aplasique, leucopénie, thrombocytopénie, diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes :

- vertiges,
- douleur abdominale, nausées, vomissements,
- anomalies du bilan hépatique,
- hyperkaliémie, acidose métabolique,
- sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, perte de conscience, convulsions,
- insuffisance rénale,
- dyspnée, dépression respiratoire,
- hypotension.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autre analgésique et antipyrétique (code ATC : N02B).

Mécanisme d'action :

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :
- antalgique ;
- antipyrétique ;
- anti-inflammatoire ;
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Effets pharmacodynamiques :

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques ont montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne peuvent pas exclure que l'usage régulier, à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Advilcaps renferme 400 mg d'ibuprofène sous forme de solution enfermée dans une capsule de gélatine.

Absorption :
- ***Advil 400 mg :*** la concentration sérique maximale est atteinte très rapidement, 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique d'une dose de 1 comprimé à 400 mg, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (C_{max} : 30,3 ± 4,7 µg/ml).
- ***Advilcaps 400 mg :*** la concentration sérique maximale est atteinte très rapidement, 30 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique d'une dose de 1 capsule à 400 mg, la concentration sérique maximale est d'environ 50 µg/ml.

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par les femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures environ (Advil 400 mg) ou de 2 heures environ (Advilcaps 400 mg).

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Advil 400 mg :

Pas de précautions particulières de conservation.

Advilcaps 400 mg :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938171150 (2003, RCP rév 17.08.17) Advil cp.
3400938286625 (2004, RCP rév 14.09.17) Advilcaps caps.

Non remb Séc soc.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

ADVIL ®, ADVILCAPS ® 200 mg
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Advil :

Comprimé enrobé à 200 mg : Boîtes de 20 et de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

Advilcaps :

Capsule molle à 200 mg (vert clair, avec 200 imprimé en encre blanche) *:* Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Advil : *p cp*

Ibuprofène .... 200 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, saccharose, amidon de pomme de terre oxydé (Perfectamyl gel 45), povidone, polysorbate 80, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171), carbonate de calcium, talc, cire de carnauba, oxyde de fer rouge (E 172). *Encre d'impression noire :* Opacode S-1-17823 (gomme laque, oxyde de fer noir [E 172], N-butylalcool, eau purifiée, propylèneglycol, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium).

Excipient à effet notoire : saccharose.

Advilcaps : *p capsule*

Ibuprofène .... 200 mg

Excipients : macrogol 600, hydroxyde de potassium (solution à 50 %). *Enveloppe de la capsule :* sorbitol liquide partiellement déshydraté, gélatine, eau purifiée, bleu patenté V (E 131), jaune de quinoléine (E 104). *Encre pour impression :* Opacode blanc NSP-78-18022 : alcool SDA 35A, propylène glycol, dioxyde de titane (E 171), acétophtalate de polyvinyle, eau purifiée, alcool isopropylique, macrogol 400, hydroxyde d'ammonium à 28 %.

Excipient à effet notoire : sorbitol (E 420).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :
- maux de tête,
- états grippaux,
- douleurs dentaires,
- courbatures,
- règles douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ 6 ans).

Affections douloureuses et/ou fébriles :

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).
- ***Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) :*** 1 comprimé ou capsule (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures.
  Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés ou capsules par jour (600 mg).
- ***Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) :*** 1 à 2 comprimés ou capsules (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures.
  Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés ou capsules par jour (1200 mg).
- ***Sujets âgés :*** l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Durée de traitement :

Chez l'enfant et l'adolescent, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Chez l'adulte, si la douleur persiste plus de 5 jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de 3 jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Avaler le comprimé sans le croquer. Avaler la capsule molle sans la mâcher.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédent d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique, hémorragie digestive ou antécédents d'hémorragie digestive récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA).
- Lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé, de capsule ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'utilisation concomitante d'Advil 200 mg ou d'Advilcaps 200 mg avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).
- Les enfants et adolescents déshydratés ont un risque d'insuffisance rénale.

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf Interactions et ci-dessous).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Advil 200 mg ou Advilcaps 200 mg, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, notamment à forte dose (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle, par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. Globalement, les données épidémiologiques ne montrent pas d'association entre les faibles doses d'ibuprofène ($\leqslant$ 1200 mg par jour) et un risque augmenté de thrombose artérielle.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-III NYHA), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique, et/ou de maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif et l'utilisation de doses élevées (2400 mg par jour) doit être évitée.

Une attention particulière doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg par jour) sont nécessaires.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Advil 200 mg ou Advilcaps 200 mg devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de cloques, de rougeur de la peau, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'Advil 200 mg ou d'Advilcaps 200 mg en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Advil comprimé enrobé à 200 mg contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Advilcaps capsule molle à 200 mg contient du sorbitol (E 420). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium,

notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique : possible augmentation d'effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien que ces données présentent des incertitudes quant à l'extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Kétoprofène et méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

- Antiagrégants plaquettaires : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Advil 200 mg ou d'Advilcaps 200 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, melæna, hématémèse, colite, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique et autres réactions d'hypersensibilité.

Effets cutanés :

Rash maculo-papulaire, érythème polymorphe, purpura, œdème de la face.

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges, sensations vertigineuses et de céphalées.

Effets rénaux :

Hématurie, protéinurie.

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.
- Troubles de l'oreille interne : acouphène.
- Troubles généraux : œdème périphérique, gonflement.
- Troubles hépatobiliaires : troubles hépatiques, ictère, exceptionnels cas d'hépatite.
- Troubles psychiatriques : nervosité.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, autres anomalies du bilan hépatique exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie, anémie hémolytique, anémie aplasique, leucopénie, thrombocytopénie, diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes :

- vertiges,
- douleur abdominale, nausées, vomissements,
- anomalies du bilan hépatique,
- hyperkaliémie, acidose métabolique,
- sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, perte de conscience, convulsions,
- insuffisance rénale,
- dyspnée, dépression respiratoire,
- hypotension.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autre analgésique et antipyrétique (code ATC : N02B).

Mécanisme d'action :

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :

- antalgique ;
- antipyrétique ;
- anti-inflammatoire ;
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Effets pharmacodynamiques :

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques ont montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne peuvent pas exclure que l'usage régulier, à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

- ***Advil comprimé enrobé à 200 mg :*** la concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (C_{max} : 17 ± 3,5 µg/ml pour un comprimé à 200 mg et 30,3 ± 4,7 µg/ml pour un comprimé à 400 mg).
- ***Advilcaps capsule molle à 200 mg :*** la concentration sérique maximale est atteinte très rapidement, 30 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique d'une dose de 2 capsules à 200 mg (= 400 mg d'ibuprofène), la concentration sérique maximale est d'environ 50 µg/ml.

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2e et la 8e heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par les femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

Advil comprimé enrobé à 200 mg : la demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Advilcaps capsule molle à 200 mg : la demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Advil 200 mg :

A conserver à une température ambiante entre 10 °C et 25 °C.

Advilcaps 200 mg :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Les capsules molles sont à conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932959358 (1987, RCP rév 26.06.17) 20 cp.
3400933231521 (1989, RCP rév 26.06.17) 30 cp.
3400938162974 (2008, RCP rév 14.09.17) 16 caps.

Non remb Séc soc.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

ADVILMED® 400 mg comprimé

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 400 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Ibuprofène .... 400 mg

Excipients : Noyau : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, acide stéarique. *Enrobage :* saccharose, amidon de pomme de terre oxydé (perfectamyl 45), polysorbate 80, macrogol 6000, povidone, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), carbonate de calcium, talc, cire de carnauba, encre noire pour impression Opacode S-1-17823 (gomme laque, oxyde de fer noir (E172), N-butylalcool, eau purifiée, propylène glycol, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium).

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.
- Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Dysménorrhées :

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours.

Crise de migraine :

1 comprimé à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.

Affections douloureuses et/ou états fébriles :

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

Douleurs dans l'arthrose (hanche, genou) :

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

Adolescents :

Chez l'adolescent, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Sujets âgés :

L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à prendre de préférence au cours des repas.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique, hémorragie digestive ou antécédents d'hémorragie digestive récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA).
- Lupus érythémateux disséminé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante d'Advilmed 400 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Les adolescents déshydratés ont un risque d'insuffisance rénale.

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf Interactions et ci-dessous).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Advilmed 400 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, notamment à forte dose (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. Globalement, les données épidémiologiques ne montrent pas d'association entre les faibles doses d'ibuprofène ($\leqslant$ 1200 mg par jour) et un risque augmenté de thrombose artérielle.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-III NYHA), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique, et/ou de maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif et l'utilisation de doses élevées (2400 mg par jour) doit être évitée.

Une attention particulière doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg par jour) sont nécessaires.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Advilmed 400 mg, comprimé enrobé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de cloques, de rougeur de la peau, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique : possible augmentation d'effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien que ces données présentent des incertitudes quant à l'extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Kétoprofène et méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif : 1er trimestre :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet

malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Advilmed 400 mg, comprimé enrobé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, melæna, hématémèse, colite, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Effets gastro-intestinaux :
Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : réaction anaphylactique, choc anaphylactique, œdème de Quincke et autres réactions d'hypersensibilité.

Effets cutanés :
Rash maculo-papulaire, érythème polymorphe, purpura, œdème de la face.
Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Effets sur le système nerveux central :
L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges, sensations vertigineuses et de céphalées.
Effets rénaux :
Hématurie, protéinurie.
Autres :
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.
- Troubles de l'oreille interne : acouphène.
- Troubles généraux : œdème périphérique, gonflement.
- Troubles hépatobiliaires : troubles hépatiques, ictère, exceptionnels cas d'hépatite.
- Troubles psychiatriques : nervosité.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hépatiques : rarement élévation des transaminases, autres anomalies du bilan hépatique.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie, anémie hémolytique, anémie aplasique, leucopénie, thrombocytopénie, diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes :
- vertiges,
- douleur abdominale, nausées, vomissements,
- anomalies du bilan hépatique,
- hyperkaliémie, acidose métabolique,
- sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, perte de conscience, convulsions,
- insuffisance rénale,
- dyspnée, dépression respiratoire,
- hypotension.

Conduite à tenir :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autre analgésique et antipyrétique, code ATC : NO2B.
Mécanisme d'action :
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Effets pharmacodynamiques :
Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques ont montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne peuvent pas exclure que l'usage régulier, à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.
Absorption :
La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale.
Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (Cmax : 17 ± 3,5 µg/ml pour un comprimé de 200 mg et 30,3 ± 4,7 µg/ml pour un comprimé de 400 mg).
L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.
Distribution :
L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.
Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la Cmax synoviale étant environ égale au tiers de la Cmax plasmatique.
Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par les femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.
Biotransformation :
L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932959419 (1987, RCP rév 03.07.17).
Prix : 1,69 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

ADVILMED ® 100 mg comprimé
ADVILMED ® Enfants et Nourrissons 20 mg/ml suspension buvable
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé à 100 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Suspension buvable à 20 mg/ml : Flacon de 200 ml, avec bouchon de sécurité enfant et seringue pour administration orale, graduée en kg.

COMPOSITION
Comprimé :	*p cp*
Ibuprofène	100 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. *Enrobage :* saccharose, macrogol 6000, amidon de pomme de terre oxydé (Perfectamyl Gel 45), povidone, polysorbate 80, talc, carbonate de calcium, oxyde de fer rouge E 172, dioxyde de titane E 171, cire de carnauba, encre noire Opacode S-1-17823 (gomme laque, oxyde de fer noir E 172, N-butylalcool, eau purifiée, propylèneglycol, alcool isopropylique, ammonium hydroxyde).
Excipient à effet notoire : saccharose.

Suspension buvable :	*p grad**
Ibuprofène	7,5 mg

* Une graduation de 1 kg correspond à 0,375 ml de suspension buvable.
Excipients : solution de saccharose, glycérol, sorbitol à 70 pour cent (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, arôme fraise (deltadécalactone, acide décanoïque, diacétyle, deltadodécalactone, éthylbutyrate, éthylhexanoate, éthylisovalérate, éthyl-2-méthylbutyrate, cis-3-héxénol, cis-3-acétate d'hexényle, acétate d'hexyle, alcool d'hexyle, 4-hydroxy 2,5-diméthyl 3-furanone, maltol*, 4-(p-hydroxyphényl)-2-butanone**, acide méthyl-2-valérique***, propylèneglycol, gamma-undécalactone, vanilline), arôme artificiel (anisylformate, gamma-butyrolactone, diacétyle, deltadodécalactone, éthylbutyrate, 4-hydroxy 2,5-diméthyl 3-furanone, maltol*, 4-(p-hydroxyphényl)-2-butanone**, menthol, méthycyclopentenolone, propylèneglycol, gamma-undécalactone, beta damascone), acésulfame de potassium, rouge cochenille A, eau purifiée.
* maltol = 3-hydroxy 2-méthyl 4-pyrone.
** 4-(p-hydroxyphényl)-2-butanone = p-hydroxyphénylbutanone.
*** acide méthyl-2-valérique = acide méthyle-2-pentanoïque.
Excipients à effet notoire : saccharose, sorbitol, glycérol, rouge cochenille A.

DC INDICATIONS
Comprimé :
Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.
Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses.
Suspension buvable :
Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Comprimé :
Adapté à l'enfant de 20 à 30 kg (soit environ 6 à 11-12 ans).
Affections douloureuses et/ou fébriles :
Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).
- *Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) :* 2 comprimés (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (600 mg).
- *Chez l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) :* il existe des dosages plus adaptés.

Sujets âgés : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Durée de traitement :
Chez les enfants et les adolescents, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.
Suspension buvable, population pédiatrique :
Réservé au nourrisson et à l'enfant de 3 mois à 12 ans (soit environ 30 kg).
La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises, sans dépasser 30 mg/kg/jour.
Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg), qui délivre une dose de 7,5 mg/kg par prise.
La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.
Pour chaque prise :
- *Jusqu'à 25 kg :* remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant.
- *Entre 25 et 30 kg :* remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 25 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 30 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 25 kg puis une deuxième fois jusqu'à la graduation 5 kg).
- *Au-delà de 30 kg (soit environ 12 ans) :* il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

Sujets âgés :
Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant, toutefois en cas d'utilisation chez le sujet âgé, il est à noter que l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.
Suspension buvable :
Chez les enfants âgés de 3 mois à 6 mois, si ce médicament est nécessaire plus de 24 heures, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.
Chez les enfants âgés de plus de 6 mois et les adolescents, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Comprimé :
Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.
Suspension buvable :
Bien agiter le flacon avant l'emploi.
Faire boire de l'eau après absorption de la solution.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
Comprimé et suspension buvable :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique, hémorragie digestive ou antécédents d'hémorragie digestive récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA).
- Lupus érythémateux disséminé.

Comprimé :
La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'utilisation concomitante d'Advilmed 100 mg, comprimé enrobé ou d'Advilmed Enfants et Nourris-

sons 20 mg/ml avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).
- Les enfants et adolescents déshydratés ont un risque d'insuffisance rénale.

Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Advilmed 100 mg, comprimé enrobé ou Advilmed Enfants et Nourrissons 20 mg/ml, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, notamment à forte dose (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle, par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. Globalement, les données épidémiologiques ne montrent pas d'association entre les faibles doses d'ibuprofène ($\leqslant$ 1200 mg par jour) et un risque augmenté de thrombose artérielle.
Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-III NYHA), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique, et/ou de maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif et l'utilisation de doses élevées (2400 mg par jour) doit être évitée.
Une attention particulière doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg par jour) sont nécessaires.

Effets cutanés :
- Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
- L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Advilmed 100 mg, comprimé enrobé, ou Advilmed Enfants et Nourrissons 20 mg/ml, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de cloques, de rougeur de la peau, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'Advilmed 100 mg, comprimé enrobé et d'Advilmed Enfants et Nourrissons 20 mg/ml en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
Ces médicaments contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Suspension buvable :
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée).
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique : possible augmentation d'effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien que ces données présentent des incertitudes quant à l'extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Kétoprofène et méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :
- Antiagrégants plaquettaires : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est réservé à l'enfant de 6 à 12 ans (forme comprimé) ou destiné au nourrisson et à l'enfant (forme suspension buvable). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants :

GROSSESSE :

Aspect malformatif : 1er trimestre :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Advilmed 100 mg ou d'Advilmed Enfants et Nourrissons 20 mg/ml ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'ibuprofène :
Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, melæna, hématémèse, colite, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique, urticaire (suspension buvable).
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique et autres réactions d'hypersensibilité.

Effets cutanés :

Rash maculo-papulaire, érythème polymorphe, purpura, œdème de la face.

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges, sensations vertigineuses et de céphalées.

Effets rénaux :

Hématurie, protéinurie.

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.
- Troubles de l'oreille interne : acouphène.
- Troubles généraux : œdème périphérique, gonflement.
- Troubles hépatobiliaires : troubles hépatiques, ictère, exceptionnels cas d'hépatite.
- Troubles psychiatriques : nervosité.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, autres anomalies du bilan hépatique.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie, anémie hémolytique, anémie aplasique, leucopénie, thrombocytopénie, diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Liés aux excipients (suspension buvable) :

- Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de glycérol et de sorbitol).
- Risque de réactions allergiques (en raison de la présence de rouge cochenille A).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes :

- Effets non graves : nausées, vomissements, vertiges, douleur abdominale, dyspnée.
- Effets graves : dépression du SNC (sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, perte de conscience, convulsions), atteintes digestives, bradycardie, atteintes rénales (insuffisance rénale) et acidose métabolique, anomalies du bilan hépatique, hyperkaliémie, dépression respiratoire, hypotension.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique (code ATC : N02B).

Mécanisme d'action :

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique ;
- propriété antipyrétique ;
- propriété anti-inflammatoire ;
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Effets pharmacodynamiques :

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques ont montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne peuvent pas exclure que l'usage régulier à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

- *Forme comprimé :* chez l'enfant, les concentrations sériques maximales sont atteintes 1 à 2 heures environ après administration par voie orale des comprimés. Elles sont proportionnelles à la dose (Cmax entre 38 et 65 µg/ml pour une dose de 10 à 20 mg/kg/prise).
- *Forme suspension buvable :* la concentration sérique maximale est atteinte 1 heure environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (Cmax entre 25 et 50 µg/ml pour une dose de 10 mg/kg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

- L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.
- Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la Cmax synoviale étant environ égale au tiers de la Cmax plasmatique.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Élimination :

- *Comprimé :* la demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures environ.
- *Comprimé et suspension buvable :* l'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
- Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé enrobé : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Durée de conservation de la suspension buvable :

- Avant ouverture du flacon : 3 ans.
- Après première ouverture du flacon : 6 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935845917 (2001, RCP rév 31.07.17) cp.
3400933640620 (1993, RCP rév 03.07.17) susp buv.

Prix : 1,53 € (30 comprimés).
2,47 € (200 ml de suspension buvable).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

ADVILMED ® 5 % gel

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel : Tube de 100 g.

COMPOSITION *p tube*

Ibuprofène (DCI) .... 5 g

Excipients : hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, alcool benzylique, alcool isopropylique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Voie locale.

POSOLOGIE :

1 application, 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Appliquer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- A partir du 6^e^ mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie à l'ibuprofène et aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Le port de gants par le masseur kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour l'ibuprofène per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par extrapolation avec les autres voies d'administration.

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3^e^ trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6^e^ mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets indésirables liés à la voie d'administration : réactions cutanées locales d'hypersensibilité de type prurit ou érythème localisé.
- Réactions d'hypersensibilité :
  - dermatologiques,
  - respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications),
  - générales : réactions de type anaphylactique.
- Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

L'application de trop fortes doses peut entraîner l'exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique (code ATC : M02AA13 ; M : muscle et squelette).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Sous forme de gel pour application cutanée, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité relative du gel à 5 % d'ibuprofène par rapport à une administration orale est de 5 à 7,4 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936094406 (2001, RCP rév 31.07.13).

Prix : 3,15 € (tube de 100 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

AERIUS ®
comprimé pelliculé, solution buvable

desloratadine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (bleu clair) : Boîtes de 15 et de 30, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 0,5 mg/ml : Flacon de 150 ml (avec bouchon sécurité enfant) + seringue graduée (à 2,5 ml et 5 ml).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Desloratadine (DCI) .... 5 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, talc. *Pelliculage :* film d'enrobage (contenant du lactose monohydraté, de l'hypromellose, du dioxyde de titane, du macrogol 400, de l'indigotine E 132), enrobage clair (contenant de l'hypromellose, du macrogol 400), cire de carnauba, cire blanche.

Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable : *p ml*

Desloratadine (DCI) .... 0,5 mg

Excipients : sorbitol, propylèneglycol, sucralose E 955, hypromellose 2910, citrate de sodium dihydraté, arôme naturel et artificiel (bubble-gum), acide citrique anhydre, édétate disodique, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : sorbitol (150 mg/ml).

DC INDICATIONS

Comprimé :

Aerius est indiqué, chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus, pour le traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique (cf Pharmacodynamie) ;
- l'urticaire (cf Pharmacodynamie).

Solution buvable :

Aerius est indiqué, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 1 an, pour le traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique (cf Pharmacodynamie) ;
- l'urticaire (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimé :

Adulte et adolescent (12 ans et plus) :

La dose recommandée d'Aerius est de 1 comprimé une fois par jour.

Population pédiatrique :

Chez les adolescents de 12 à 17 ans, l'expérience de l'utilisation de la desloratadine dans les études cliniques d'efficacité est limitée (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité d'Aerius 5 mg comprimé pelliculé n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Solution buvable :

Adulte et adolescent de 12 ans et plus :

La dose recommandée d'Aerius est de 10 ml (5 mg) de solution buvable une fois par jour.

Population pédiatrique :

Le prescripteur devra garder en mémoire le fait que, chez l'enfant de moins de 2 ans, la majorité des cas de rhinites est d'origine infectieuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et qu'il n'y a pas de données validant l'efficacité d'Aerius en traitement de la rhinite infectieuse.

- Enfant de 1 à 5 ans :
  2,5 ml (1,25 mg) d'Aerius solution buvable une fois par jour.
- Enfant de 6 à 11 ans :
  5 ml (2,5 mg) d'Aerius solution buvable une fois par jour.

Chez les enfants de 1 à 11 ans et les adolescents de 12 à 17 ans, l'expérience de l'utilisation de la desloratadine dans les études cliniques d'efficacité est limitée (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité d'Aerius 0,5 mg/ml solution buvable n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins 1 an. Aucune donnée n'est disponible.

Comprimé et solution buvable :
Les modalités de traitement de la rhinite allergique intermittente (présence de symptômes sur une période de moins de 4 jours par semaine ou sur une période inférieure à 4 semaines) doivent tenir compte de l'évolution des symptômes, le traitement pouvant être interrompu après disparition des symptômes, et rétabli à leur réapparition.
Pour la rhinite allergique persistante (présence de symptômes sur une période de 4 jours ou plus par semaine et pendant plus de 4 semaines), un traitement continu peut être proposé aux patients pendant les périodes d'exposition allergénique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les prises peuvent être réalisées au moment ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à la loratadine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimé et solution buvable :
Aerius doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).
La desloratadine doit être administrée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions, et plus particulièrement chez les jeunes enfants qui sont sujets à l'apparition de crises convulsives inaugurales sous traitement par desloratadine. L'arrêt de l'administration de la desloratadine doit être envisagé en cas de crise convulsive pendant le traitement.
Comprimé :
Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Solution buvable :
Population pédiatrique :
Chez les enfants de moins de 2 ans, il est difficile de différencier la rhinite allergique des autres formes de rhinites. Le diagnostic sera étayé par l'absence d'infection respiratoire haute ou de malformation, ainsi que les antécédents personnels, l'examen clinique, et les tests cutanés ou examens biologiques appropriés.
Environ 6 % des adultes et des enfants de 2 à 11 ans sont des métaboliseurs phénotypiques lents de la desloratadine, ce qui entraîne une majoration de l'exposition systémique (cf Pharmacocinétique). La tolérance de la desloratadine apparaît identique chez les enfants de 2 à 11 ans métaboliseurs lents et chez ceux dont le métabolisme est normal. Les effets de la desloratadine chez les enfants métaboliseurs lents de moins de 2 ans n'ont pas été étudiés.
Ce médicament contient du sorbitol (cf Composition) ; par conséquent, il ne doit pas être administré chez les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Au cours des études cliniques réalisées avec des comprimés de desloratadine, et dans lesquelles les patients recevaient de l'érythromycine ou du kétoconazole en association, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée (cf Pharmacodynamie).
Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.
Au cours d'une étude de pharmacologie clinique, il n'a pas été mis en évidence de potentialisation des effets délétères de l'alcool sur les tests de performances lors de l'association avec Aerius comprimé (cf Pharmacodynamie).
Cependant, des cas d'intolérance et d'intoxication à l'alcool ont été rapportés depuis la commercialisation. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Sur un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses), aucun effet malformatif, ni toxique de la desloratadine n'a été mis en évidence pour le fœtus ou le nouveau-né. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Aerius pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
La desloratadine a été identifiée chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée. L'effet de la desloratadine sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Aerius en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible pour documenter les effets sur la fertilité chez l'humain.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Au vu des études cliniques disponibles, Aerius n'a qu'un effet négligeable, voire inexistant, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'informer les patients que, bien que la plupart des personnes ne ressentent pas de somnolence, il existe une variabilité interindividuelle. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité de tester leur réponse à ce médicament avant toute activité exigeant une vigilance, telle que conduire des véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Comprimé :
Lors des essais cliniques conduits dans les différentes indications, telles que rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, à la dose recommandée de 5 mg par jour, des effets indésirables avec Aerius ont été rapportés chez 3 % de patients de plus que ceux traités par le placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec une incidence supérieure au placebo étaient : asthénie (1,2 %), sécheresse buccale (0,8 %) et céphalées (0,6 %).
Population pédiatrique :
Dans une étude clinique réalisée chez 578 patients adolescents, de 12 à 17 ans, l'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée ; elle est apparue chez 5,9 % des patients traités avec de la desloratadine et chez 6,9 % des patients recevant du placebo.
Solution buvable :
Population pédiatrique :
Lors des études cliniques en pédiatrie, la desloratadine en sirop a été administrée chez un total de 246 enfants âgés de 6 mois à 11 ans. L'incidence globale des effets indésirables chez les enfants de 2 ans à 11 ans était similaire dans les groupes desloratadine et placebo. Chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 à 23 mois, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec une incidence supérieure au placebo étaient : diarrhée (3,7 %), fièvre (2,3 %) et insomnie (2,3 %). Dans une autre étude, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les sujets âgés entre 6 et 11 ans après une dose unique de 2,5 mg de desloratadine solution buvable.
Dans une étude clinique réalisée chez 578 patients adolescents, de 12 à 17 ans, l'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée ; elle est apparue chez 5,9 % des patients traités avec de la desloratadine et chez 6,9 % des patients recevant du placebo.
Adultes et adolescents :
A la dose recommandée, lors des études cliniques impliquant des adultes et des adolescents et conduites dans les différentes indications, telles que rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, des effets indésirables avec Aerius ont été rapportés chez 3 % de patients de plus que ceux traités par le placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec une incidence supérieure au placebo étaient : asthénie (1,2 %), sécheresse buccale (0,8 %) et céphalées (0,6 %).
Tableau récapitulatif des effets indésirables (comprimé et solution buvable) :
La fréquence des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une incidence supérieure au placebo et les autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés dans le tableau suivant. Les fréquences sont définies comme : très fréquente (⩾ 1/10), fréquente (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquente (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles psychiatriques	
Très rare	Hallucinations
Fréquence indéterminée	Anomalie du comportement, agressivité
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Fréquent (enf < 2 ans) [sol buv]	Insomnie
Très rare	Vertige, somnolence, insomnie, hyperactivité psychomotrice, convulsions
Troubles cardiaques	
Très rare	Tachycardie, palpitations
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent (enf < 2 ans) [sol buv]	Diarrhée
Très rare	Douleur abdominale, nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée
Troubles hépatobiliaires	
Très rare	Augmentations des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, hépatite
Fréquence indéterminée	Ictère
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Photosensibilité
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Fréquent (enf < 2 ans) [sol buv]	Fièvre
Très rare	Réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, angio-œdème, dyspnée, prurit, rash et urticaire)
Fréquence indéterminée	Asthénie

Population pédiatrique :
Les autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation avec une fréquence indéterminée dans la population pédiatrique incluent un allongement de l'intervalle QT, une arythmie, une bradycardie, une anomalie du comportement et de l'agressivité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le profil d'effets indésirables observé depuis la commercialisation lors d'un surdosage est similaire à celui observé aux doses thérapeutiques, cependant ces effets peuvent être plus importants.
Traitement :
En cas de surdosage, l'élimination par les méthodes usuelles de la substance active non absorbée devra être envisagée.
Un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques adaptées sont recommandés.
La desloratadine n'est pas éliminée par hémodialyse ; on ne sait pas si elle est éliminée par dialyse péritonéale.
Symptômes :
Au cours d'une étude clinique en dose répétée, chez l'adulte et l'adolescent, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé lors de l'administration de desloratadine à une dose allant jusqu'à 45 mg (9 fois la dose thérapeutique).
Population pédiatrique :
Le profil d'effets indésirables observé depuis la commercialisation lors d'un surdosage est similaire à celui observé aux doses thérapeutiques, cependant ces effets peuvent être plus importants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques anti-H_1 (code ATC : R06AX27).
Mécanisme d'action :
Comprimé et solution buvable :
La desloratadine est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H_1 périphériques. Après administration orale, la desloratadine bloque sélectivement les récepteurs histaminiques H_1 périphériques, car elle ne diffuse pas dans le système nerveux central.
Les propriétés antiallergiques de la desloratadine ont été démontrées à partir d'études *in vitro*. Il a été mis en évidence une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-4, IL-6, IL-8 et IL-13, par les mastocytes/basophiles humains, ainsi qu'une inhibition de l'expression de la molécule d'adhésion P-sélectine sur des cellules endothéliales. La pertinence clinique de ces observations reste à confirmer.
Données d'efficacité et de sécurité cliniques :
Comprimé et solution buvable :
Adultes et adolescents :
Lors d'une étude clinique en dose répétée, chez l'adulte et l'adolescent, dans laquelle jusqu'à 20 mg par jour de desloratadine ont été administrés pendant 14 jours, aucun effet cardiovasculaire statistiquement ou cliniquement significatif n'a été observé.
Dans une étude de pharmacologie clinique, chez l'adulte et l'adolescent, dans laquelle la desloratadine était administrée chez l'adulte à une dose de 45 mg par jour (9 fois la dose thérapeutique) pendant 10 jours, aucune prolongation de l'espace QT n'a été observée.
La desloratadine ne diffuse pas facilement dans le système nerveux central. Lors des études cliniques contrôlées, à la dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent de 5 mg par jour, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de la somnolence par comparaison avec le placebo. Aerius comprimé, administré une fois par jour à la dose unique de 7,5 mg chez l'adulte et l'adolescent, n'a pas altéré la performance psychomotrice au cours des études cliniques. Dans une étude en dose unique réalisée chez l'adulte, la desloratadine 5 mg n'a pas modifié les paramètres de mesure standards de la performance au cours du vol aérien, y compris l'exacerbation du sommeil subjectif ou les activités de pilotage d'un avion.
Au cours d'essais de pharmacologie clinique chez l'adulte, l'administration concomitante avec l'alcool n'a pas majoré la somnolence ou l'altération de la performance induite par l'alcool. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes de sujets traités par la desloratadine et ceux recevant un placebo lors des tests de psychomotricité, que le produit soit administré seul ou en association avec l'alcool.
Les études d'interaction menées en dose répétée avec le kétoconazole et l'érythromycine n'ont pas mis en évidence de variations cliniquement significatives des concentrations plasmatiques en desloratadine.
Chez les patients atteints de rhinite allergique, Aerius comprimé a soulagé les symptômes tels qu'éternuements, écoulement nasal et prurit, mais également prurit oculaire, larmoiement et rougeurs, et prurit du palais. Aerius a correctement contrôlé les symptômes durant tout le nycthémère.
L'efficacité d'Aerius comprimé n'a pas été clairement démontrée au cours des études réalisées chez des patients adolescents de 12 à 17 ans.
En plus des classifications établies de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle, la rhinite allergique peut aussi être classée en rhinite allergique intermittente et en rhinite allergique persistante selon la durée des symptômes. La rhinite allergique intermittente est définie par la présence de symptômes sur une période de moins de 4 jours par semaine ou sur une période inférieure à 4 semaines. La rhinite allergique persistante est définie par la présence de symptômes sur une période de 4 jours ou plus par semaine et pendant plus de 4 semaines.
Aerius comprimé a diminué le caractère invalidant de la rhinite allergique saisonnière, comme l'a montré le score total du questionnaire de qualité de vie dans la rhino-conjonctivite. L'amélioration la plus importante a été observée dans le domaine des problèmes pratiques et des activités quotidiennes limitées par les symptômes.
L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme un modèle clinique des manifestations urticariennes, puisque la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés prospectivement. La libération d'histamine étant un facteur responsable de toutes les pathologies urticariennes, il est attendu que la desloratadine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, ainsi qu'il est recommandé dans les directives cliniques.
Lors de deux essais contrôlées de six semaines *versus* placebo chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, Aerius s'est montré efficace pour soulager le prurit et pour diminuer le nombre et la taille de l'urticaire dès la fin de la première dose. Dans chaque étude, les effets étaient maintenus durant tout le nycthémère. Comme dans d'autres études sur des antihistaminiques dans l'urticaire chronique idiopathique, le peu de patients identifiés comme non-répondeurs aux antihistaminiques a été exclu.
Une diminution du prurit de plus de 50 % a été observée chez 55 % des patients traités par la desloratadine contre 19 % des patients traités par placebo. Le traitement par Aerius a également réduit de façon significative les interférences sur le sommeil et l'activité journalière, paramètres évalués selon une échelle de quatre points.
Solution buvable :
Population pédiatrique :
L'efficacité d'Aerius solution buvable n'a pas été évaluée par des études pédiatriques spécifiques. Cependant, la sécurité de la desloratadine sirop, qui contient la même concentration de desloratadine qu'Aerius solution buvable, a été démontrée lors de trois études en pédiatrie. Des enfants de 1 à 11 ans nécessitant un traitement par antihistaminique ont reçu une dose quotidienne de desloratadine de 1,25 mg (1 à 5 ans) ou de 2,5 mg (6 à 11 ans). Le traitement a été bien toléré comme cela a été montré par des analyses de laboratoire, l'évaluation des signes cliniques et des données ECG, dont l'espace QT. Lorsque la desloratadine était administrée aux doses recommandées, les concentrations plasmatiques de desloratadine étaient comparables chez les enfants et les adultes (cf Pharmacocinétique). Ainsi, comme le traitement de la rhinite allergique/de l'urticaire chronique idiopathique et le profil de la desloratadine sont similaires chez l'adulte et l'enfant, les données d'efficacité de la desloratadine chez l'adulte peuvent être extrapolées à la population pédiatrique.
L'efficacité d'Aerius sirop n'a pas été étudiée aux cours des études pédiatriques réalisées chez des enfants de moins de 12 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Comprimé et solution buvable :
Chez l'adulte et l'adolescent, les taux plasmatiques de desloratadine peuvent être détectés dans les 30 minutes qui suivent l'administration. La desloratadine est bien absorbée, avec une concentration maximale atteinte après approximativement 3 heures ; la demi-vie de la phase terminale est approximativement de 27 heures. Le facteur d'accumulation de la desloratadine correspond à sa demi-vie (27 heures environ) et à son rythme d'administration en une prise par jour. La biodisponibilité de la desloratadine est dose-dépendante sur un intervalle de 5 à 20 mg.
Comprimé :
Dans un essai de pharmacocinétique dans lequel les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables à celles de la population générale suscep-

tible de présenter une rhinite allergique saisonnière, 4 % des sujets ont présenté une concentration plus élevée de desloratadine. Ce pourcentage peut varier en fonction de l'origine ethnique. La concentration maximale de desloratadine observée aux alentours de la 7e heure était approximativement 3 fois plus élevée et la demi-vie de la phase terminale était approximativement de 89 heures. Le profil de sécurité du produit observé chez ces sujets n'était pas différent de celui de la population générale.

Solution buvable :

Dans une série d'essais pharmacocinétiques et cliniques, 6 % des sujets ont présenté des concentrations de desloratadine plus élevées. La fréquence de ce phénotype métaboliseur lent était du même ordre chez les adultes (6 %) et chez les enfants âgés de 2 à 11 ans (6 %), et elle était plus importante chez les sujets de race noire (18 % chez les adultes, 16 % chez les enfants) que chez les sujets caucasiens (2 % chez les adultes, 3 % chez les enfants) dans les deux populations.

Dans un essai de pharmacocinétique conduit en doses multiples avec la formulation comprimé chez les adultes volontaires sains, quatre sujets se sont révélés comme étant métaboliseurs lents de la desloratadine. Chez ces sujets, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était approximativement 3 fois plus élevée aux alentours de la 7e heure avec une demi-vie terminale approximativement de 89 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques observés étaient similaires lors d'une étude de pharmacocinétique en doses répétées réalisée avec la formulation sirop chez des enfants métaboliseurs lents âgés de 2 à 11 ans avec un diagnostic de rhinite allergique. L'aire sous la courbe des concentrations de desloratadine (ASC) était environ 6 fois plus élevée et la C_{max} environ 3 à 4 fois plus élevée à la 3-6e heure avec une demi-vie terminale d'environ 120 heures. L'exposition était identique chez les adultes et les enfants métaboliseurs lents lorsqu'ils étaient traités aux doses appropriées à leur âge. Le profil de sécurité du produit observé chez ces sujets n'était pas différent de celui de la population générale. Les effets de la desloratadine chez les métaboliseurs lents âgés de moins de 2 ans n'ont pas été étudiés.

Dans d'autres études cliniques en dose unique, aux doses recommandées, les enfants avaient des valeurs d'ASC et de C_{max} pour la desloratadine comparables à celles des adultes qui recevaient une dose de 5 mg de desloratadine sirop.

Distribution :

Comprimé et solution buvable :

La desloratadine se lie modérément (83 à 87 %) aux protéines plasmatiques. Après l'administration quotidienne de desloratadine en une prise par jour (5 à 20 mg) pendant 14 jours à des adultes et des adolescents, aucun élément clinique n'évoquait une accumulation du produit.

Solution buvable :

Dans une étude clinique croisée menée avec une dose unique de desloratadine, la bioéquivalence des formulations comprimé et sirop a été démontrée.

Étant donné qu'Aerius solution buvable contient la même concentration de desloratadine, aucune étude de bioéquivalence n'est requise et il est attendu qu'Aerius solution buvable soit bioéquivalent au sirop et au comprimé.

Métabolisme :

Comprimé et solution buvable :

L'enzyme impliquée dans le métabolisme de la desloratadine n'a pas encore été identifiée et, par conséquent, le risque d'interaction avec d'autres médicaments ne peut être totalement exclu. *In vivo*, la desloratadine n'inhibe pas le cytochrome P3A4. Les études *in vitro* ont montré que la substance active n'inhibe pas le cytochrome P2D6 et qu'elle n'est ni un substrat, ni un inhibiteur de la P-glycoprotéine.

Élimination :

Comprimé et solution buvable :

Dans une étude clinique menée avec une dose unique de 7,5 mg de desloratadine, le sort de la desloratadine n'a pas été modifié par l'alimentation (petit déjeuner hypercalorique, riche en graisse). Dans une autre étude, le jus de pamplemousse n'a pas modifié le sort de la desloratadine.

Insuffisance rénale :

Comprimé et solution buvable :

Les paramètres pharmacocinétiques de la desloratadine chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et chez des sujets sains ont été comparés dans une étude en dose unique et dans une étude en doses répétées. Dans l'étude en dose unique, l'exposition systémique à la desloratadine était environ 2 et 2,5 fois plus élevée chez les sujets atteints respectivement d'IRC légère à modérée et d'IRC sévère que chez les sujets sains. Dans l'étude en doses répétées, l'état d'équilibre a été atteint après le 11e jour, et l'exposition à la desloratadine était environ 1,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'IRC légère à modérée et environ 2,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'IRC sévère que chez les sujets sains. Dans les deux études, les variations de l'exposition systémique (ASC et C_{max}) à la desloratadine et à la 3-hydroxydesloratadine n'étaient pas cliniquement significatives.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La desloratadine est le principal métabolite actif de la loratadine. Les études non cliniques conduites avec la desloratadine et la loratadine ont démontré qu'il n'y avait pas de différence qualitative ou quantitative du profil de toxicité de la desloratadine et de la loratadine pour des niveaux d'exposition comparables en desloratadine.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'absence de potentiel carcinogène a été démontrée dans des études conduites avec la desloratadine et la loratadine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Comprimé :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Solution buvable :

Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM EU /1/00/160/008 ; CIP 3400935655769 (2001, RCP rév 24.05.17) 15 cp.
EU /1/00/160/011 ; CIP 3400935656070 (2001, RCP rév 24.05.17) 30 cp.
EU /1/00/160/069 ; CIP 3400938098488 (2007, RCP rév 24.05.17) flacon de 150 ml.

Prix : 2,23 € (15 comprimés).
4,64 € (30 comprimés).
2,73 € (solution buvable).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

AETOXISCLEROL 1 %
lauromacrogol 400

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1 % (20 mg/2 mL) :* Boîte de 2 ampoules de 2 mL + kit de préparation de la mousse sclérosante (1 seringue luer-lock, non siliconée, de 3 mL, une aiguille filtrante (filtre de 5 micromètres) pour prélever le sclérosant, un connecteur et un filtre à air de porosité 0,2 micromètre).

* La solution pourra être injectée soit sous forme liquide, soit sous forme mousse (cf Posologie/Mode d'administration).

COMPOSITION	*p ampoule*
Lauromacrogol 400 (DCI)	20,00 mg

Excipients : Hydrogénophosphate de sodium dihydraté, dihydrogénophosphate de potassium, éthanol à 96 pour cent, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : éthanol à 96 pour cent : 84 mg par ampoule.

(pH de la solution : 6,5 - 8,0).

DC INDICATIONS

Sclérose des varices de petit et moyen calibre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Forme Liquide :

La dose totale recommandée est de 1 à 4 mL de solution injectable par séance (1/2 à 2 ampoules), répartie en plusieurs sites (0,1 à 2 mL par site d'injection).

Ne pas dépasser la dose maximale de 4 mL de liquide par séance, indépendamment du poids corporel.

Forme Mousse :

La dose totale recommandée est de 2 à 8 mL de mousse injectable par séance (liquide + air), répartie en plusieurs sites (0,1 à 2 mL par site d'injection).

Ne pas dépasser la dose maximale de 16 mL de mousse par séance, indépendamment du poids corporel.

Préparation de la mousse sclérosante :

Les spécialités Aetoxisclérol 1 %, 2 % et 3 % peuvent être converties en une forme mousse destinée au traitement des veines de moyen et gros calibres. Les concentrations de 0,25 à 0,5 % ne permettent pas l'obtention d'une mousse de bonne qualité.

La mousse doit être préparée de manière extemporanée par un praticien préalablement formé à cette technique particulière de préparation et d'administration. L'administration doit être réalisée de manière idéale sous contrôle échographique.

Le praticien incorpore de l'air stérile, c'est-à-dire filtré sur 0,2 micromètre si prélevé de l'air ambiant, à la solution injectable. Ceci est réalisé à l'aide d'un dispositif le plus souvent composé de deux seringues connectées l'une à l'autre (cf Modalités manipulation/élimination).

Le kit, operculé et stérilisé, fourni dans cette boîte comprend une seringue luer-lock, non siliconée de 3 mL, une aiguille filtrante (filtre de 5 micromètres) pour prélever le sclérosant, un connecteur et un filtre à air de porosité 0,2 micromètre (cf Modalités manipulation/élimination : prélèvement de l'air dans "Mode d'emploi du kit Aetoxisclérol 1 %").

Aucun de ces éléments ne sera utilisé pour l'acte même de sclérothérapie, c'est-à-dire pour l'injection directe au patient.

Les va-et-vient des pistons des seringues permettent l'incorporation d'air et conduisent à la transformation du liquide en mousse. Les précautions particulières de manipulation sont détaillées à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Dans la pratique, toutes les mousses ne sont pas identiques. Leurs paramètres physiques, critères importants pour déterminer la qualité de la mousse (taille des bulles, viscosité, homogénéité), peuvent être différents. Les critères d'une mousse propre à l'injection pour sclérothérapie sont définis au paragraphe Modalités manipulation/élimination.

Chez l'adulte, une dose totale de 10 mL de mousse par séance et par jour - indépendamment du poids corporel - ne devra pas être dépassée. En pratique, les posologies utilisées sont souvent nettement inférieures aux quantités maximales indiquées, en moyenne 2-8 mL par séance (injectés dans une ou les deux jambes).

Lors de la sclérothérapie à la mousse de varices non visibles, la ponction directe et l'injection devront être contrôlées par échographie (de préférence par écho-Doppler).

Population pédiatrique :

Aetoxisclérol n'est pas indiqué chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse (IV) stricte.

Des conditions d'asepsie strictes s'imposent lors de la manipulation d'Aetoxisclérol.

Le choix de la concentration se fera en fonction du type et du diamètre des varices à scléroser. Pour les varices non visibles, le diamètre doit être mesuré par échographie.

Le sclérosant est administré en petites quantités sur plusieurs sites d'injection le long de la veine, sous forme liquide ou mousse. La forme mousse (mélange sclérosant/air) est obtenue à partir des solutions à 1 %, 2 % et 3 % et doit être utilisée exclusivement pour les veines de moyen et gros calibres.

L'objectif est de parvenir à la destruction optimale de la paroi du vaisseau avec la concentration minimale de produit sclérosant nécessaire pour un résultat clinique, une quantité et/ou une concentration trop importante risquant d'entraîner une pigmentation ou d'autres séquelles indésirables.

Le nombre d'injections sera évalué par le praticien, en fonction du diamètre et de la longueur de la varice. La dose est indépendante du poids. Etant donné que le volume à injecter par séance est limité, le traitement peut nécessiter plusieurs séances.

Il est souhaitable de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose-test minime, afin de s'assurer de l'absence d'allergie.

Inspecter visuellement la solution avant utilisation. Les solutions qui contiennent des particules ne doivent pas être utilisées.

Bien s'assurer de la position de l'aiguille dans la varice idéalement sous contrôle échographique.

Aetoxisclérol est un produit à usage unique par voie parentérale. Une fois que l'ampoule est ouverte, utiliser immédiatement et jeter toute quantité résiduelle inutilisée.

Pour les instructions concernant la préparation de la mousse sclérosante, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients immobilisés ou alités de façon prolongée, quelle que soit la cause.
- Patients présentant un risque élevé de thrombose : thrombophilie familiale, facteurs de risque multiples (contraception hormonale, traitement hormonal substitutif, obésité importante, tabac, immobilité prolongée...).
- Episode thrombo-embolique récent (thrombose superficielle aiguë, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Chirurgie récente.
- Varices induites par une tumeur pelvienne ou abdominale (sauf si la tumeur a été retirée).
- Affection systémique non contrôlée (diabète de type 1, thyréotoxicose, tuberculose, asthme, tumeur, infection systémique, troubles de dyscrasie sanguine, affection respiratoire aiguë, affection cutanée).
- Cancer évolutif.
- Incompétence valvulaire significative au niveau du réseau veineux profond.
- Artériopathie oblitérante.
- Veines superficielles de très gros calibre présentant des communications importantes avec le réseau veineux profond.
- Phlébite migrante.
- Erysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.
- Infection aiguë.
- Foramen ovale perméable symptomatique connu.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation d'Aetoxisclérol doit être réservée aux praticiens expérimentés en anatomie veineuse, diagnostic et traitement des pathologies affectant le système veineux et préalablement formés à la technique d'injection.

Avant le traitement, le praticien doit rechercher les facteurs de risque et informer le patient des risques que présente la technique envisagée.

La sclérothérapie est contre-indiquée chez les patients présentant un risque élevé d'événements thrombo-emboliques, mais doit également être évitée dans la plupart des situations à moindre risque. Elle n'est notamment pas recommandée chez les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques. Néanmoins, si la sclérothérapie est jugée nécessaire, une thérapie d'anticoagulation préventive peut être initiée.

La présence d'un FOP peut favoriser la survenue de graves effets artériels indésirables, du fait de la circulation possible de produit, de bulles ou de particules dans la partie droite du cœur. Par conséquent, la recherche d'un FOP est conseillée avant la sclérothérapie de varices chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébrovasculaires graves, d'HTAP ou de migraine avec aura.

L'utilisation d'Aetoxisclérol est déconseillée chez les patients porteurs d'un FOP connu mais asymptomatique. En cas d'administration, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection. Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles.

Les patients atteints d'un FOP se sont avérés être plus susceptibles de souffrir d'effets indésirables neurologiques temporaires, tels que des troubles visuels et la migraine, en particulier après des injections avec de la mousse sclérosante. Les patients avec des antécédents de migraine doivent être traités avec soin.

Une extrême prudence est recommandée en cas d'utilisation chez les patients atteints d'affections artérielles sous-jacentes, notamment en cas d'athérosclérose périphérique sévère ou de thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger).

En raison du risque d'extension de thrombose dans le système veineux profond, il est indispensable d'évaluer soigneusement la continence valvulaire avant toute injection et d'injecter lentement de faibles quantités de produit dans la varice (pas plus de 2 mL). La perméabilité des veines profondes doit être évaluée par une méthode non invasive telle que l'échographie duplex. La sclérothérapie veineuse ne doit pas être réalisée si une incontinence valvulaire significative ou une insuffisance veineuse profonde est détectée, lors des épreuves de Trendelenburg ou de Perthes, ou lors d'une phlébographie par exemple.

Si l'insuffisance veineuse est associée à un lymphœdème, l'injection sclérosante peut aggraver la douleur et l'inflammation locale pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines. Les patients doivent être informés de l'éventualité de cette phase, ce qui ne compromet en aucun cas l'efficacité.

L'association aux bêta-bloquants risque de réduire les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc anaphylactique.

Une pigmentation peut être favorisée en cas d'épanchement sanguin au niveau du site d'injection (en particulier lors du traitement des veines superficielles de petit calibre avec les concentrations 0,25 % ou 0,50 %) et quand la compression n'est pas utilisée.

Précautions à prendre au moment de l'injection :

Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave. De même, une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence de larges nécroses musculaires ou cutanées, voire la nécessité d'une amputation. Faire preuve d'une grande prudence lors du positionnement de l'aiguille par voie intraveineuse et utiliser le volume minimal efficace à chaque site d'injection. L'échoguidage est recommandé afin d'éviter des extravasations et des injections intra-artérielles.

Lors du traitement de varices tronculaires, l'injection de mousse doit être effectuée à une distance minimum de 8 à 10 cm par rapport à la crosse, compte tenu du risque de passage d'un bolus de mousse dans le système veineux profond.

Une extrême prudence est recommandée en cas d'injection au niveau du pied et de la zone malléolaire du fait du risque accru d'injection accidentelle intra-artérielle. Seule la concentration 0,50 % peut être utilisée pour la sclérose des varicosités et des varices du pied et de la région périmalléolaire.

Surveillance post-injection :

Des réactions allergiques (notamment des réactions anaphylactiques) ayant été observées, le médecin doit être préparé à la survenue possible d'une réaction anaphylactique et doit être prêt à la traiter convenablement. Le matériel de réanimation d'urgence doit être immédiatement disponible. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une respiration difficile (asthme bronchique) ou une forte prédisposition aux allergies (cf Posologie/Mode d'administration).

Pendant et dans les minutes qui suivent l'administration, surveiller les manifestations évocatrices d'une hypersensibilité (rougeur cutanée et conjonctivale, prurit, toux...) et les manifestations neurologiques (scotomes, amaurose, migraine avec aura, paresthésie, déficit focalisé).

Il est recommandé de réaliser un examen de suivi clinique et échographique dans un délai suffisant d'environ 1 mois, afin de contrôler l'efficacité du traitement et la survenue d'éventuels effets indésirables. En effet, des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été rapportés après sclérothérapie de varices superficielles, jusqu'à 4 semaines après le traitement sclérosant. La mise en place d'une compression adaptée après le traitement peut également être envisagée pour réduire le risque de thrombose veineuse profonde.

Excipient :
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Grossesse :
La sécurité d'emploi au cours de la grossesse n'est pas établie. A ce jour, il n'existe pas ou peu de données sur l'administration d'Aetoxisclérol chez la femme enceinte. Les études animales de reprotoxicité sont insuffisantes. Le traitement ne peut être initié qu'après la grossesse. Aetoxisclérol ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité, pour le soulagement symptomatique, si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.
Allaitement :
On ne sait pas si le lauromacrogol 400 est excrété dans le lait maternel.
Fertilité :
On ne sait pas si le lauromacrogol 400 affecte la fertilité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : douleur au point d'injection, urticaire, thrombophlébite superficielle et pigmentation cutanée temporaire après traitement. Très rarement, une décoloration permanente peut persister le long du segment de veine sclérosée. L'ulcération peut se produire suite à l'extravasation du médicament. Il est important d'utiliser la plus faible quantité et/ou concentration possible pour scléroser la veine car la plupart des effets secondaires les plus fréquents sont dus à une concentration trop élevée. Très rarement, l'injection intra-artérielle est à l'origine d'une nécrose tissulaire importante, pouvant aller jusqu'à l'amputation.
Les effets indésirables les plus graves sont le choc anaphylactique et l'embolie pulmonaire ; des décès ont pu être rapportés chez des patients recevant du lauromacrogol.
Les effets indésirables rapportés avec la forme mousse sont les mêmes que ceux rapportés avec la forme liquide. Les troubles visuels et/ou neurologiques du type scotomes, migraines sont rapportés plus fréquemment avec la forme mousse qu'avec la forme liquide.
Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous par classe organe.

Système d'organe	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique, angiœdème, urticaire, asthme.
Affections du système nerveux	Céphalées, migraine, aphasie, ataxie, hypoasthénie orale, hémiparésie, paresthésie, perte de conscience, état confusionnel, vertiges, accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), dysgueusie.
Affections oculaires	Phosphènes, scotomes, amaurose.
Affections cardiaques	Palpitations.
Affections vasculaires	Néovascularisation, thrombophlébite superficielle, phlébite, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, syncope vasovagale, vascularite, vascularite leucocytoclasique, spasme artériel, collapsus circulatoire.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, sensation d'oppression, toux.
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperpigmentation de la peau, ecchymose, dermatite allergique, urticaire de contact, érythème, hypertrichose (dans la zone traitée).
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	Douleur au point d'injection (court terme), thrombose au point d'injection (caillots sanguins intravariqueux locaux), hématome au point d'injection. Induration, œdème. Des réactions locales à type de nécrose, en particulier au niveau de la peau et des tissus sous-jacents (et dans quelques rares cas, au niveau des nerfs), ont été observées dans le traitement des varices des jambes après l'injection par inadvertance dans les tissus environnants (injection paraveineuse). Le risque est accru avec l'augmentation des concentrations d'Aetoxisclérol et des volumes injectés. Fièvre, bouffées de chaleur, asthénie, malaise.
Investigations	Pression artérielle anormale.
Lésions et intoxications	Lésion du nerf.

Les patients atteints d'un foramen ovale perméable (FOP) se sont avérés être plus susceptibles de souffrir d'effets indésirables neurologiques temporaires, tels que des troubles visuels et des migraines, en particulier après des injections avec de la mousse sclérosante.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'utilisation d'une concentration plus élevée que celle recommandée dans les petites veines peut conduire à une pigmentation et/ou une nécrose tissulaire locale.
L'injection d'un volume trop important peut induire des effets indésirables systémiques.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : thérapeutique antivariqueuse/médicaments sclérosants pour injection locale, code ATC : C05BB02.
Mécanisme d'action :
Le lauromacrogol 400 est un agent sclérosant. L'injection intraveineuse induit la formation d'un thrombus. Cela entraîne généralement l'occlusion de la veine au niveau du site d'injection. La formation de tissu fibreux qui en résulte est à l'origine de l'oblitération veineuse partielle ou totale qui peut ou non être permanente.
Efficacité et sécurité clinique :
La sclérothérapie à la mousse Aetoxisclérol repose sur des études cliniques contrôlées et des études cas-témoins utilisant une mousse d'Aetoxisclérol, homogène, à fines bulles et visqueuse.
Dans une étude multicentrique randomisée réalisée en ouvert (étude ESAF), 106 patients présentant une varice de la veine saphène interne ont été traités soit par Aetoxisclérol 3 % sous forme de mousse, élaborée à l'aide du kit EasyFoam® de formation de mousse, soit avec Aetoxisclérol 3 % sous forme liquide. Le critère d'évaluation primaire a été la disparition d'un reflux de plus 0,5 seconde, mesurée par écho-doppler 3 cm au-dessous de la jonction saphéno-fémorale 3 mois après la dernière injection.
Après l'injection de mousse d'Aetoxisclérol, un pourcentage significativement supérieur de patients (69 %) a atteint le critère d'évaluation par rapport au groupe contrôle (27 %).
Les critères d'évaluation secondaire (occlusion de la veine, temps de reflux, temps de remplissage, satisfaction des patients, etc...) ont également été améliorés sous traitement par Aetoxisclérol mousse.
Le nombre de séances de traitement nécessaire pour atteindre un résultat thérapeutique a été en moyenne de 1,3 dans le groupe Aetoxisclérol mousse contre 1,6 dans le groupe contrôle.
Il n'a pas été observé de différences entre les 2 groupes concernant l'incidence des effets indésirables.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La demi-vie est courte (1,6 heures). L'élimination est rapide dans les fèces et les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études pharmacologiques de sécurité ont mis en évidence des effets chronotrope, inotrope et dromotrope négatifs, ayant entraîné une diminution de la pression artérielle. En cas d'administration simultanée d'autres anesthésiques locaux, des effets pro-arythmogènes ont également été observés. En cas d'administration répétée de lauromacrogol 400, des lésions histologiques de l'intestin, des surrénales, du foie et du site d'injection ainsi que des effets hématologiques ont été observés chez les animaux de toutes les espèces étudiées, avec également des lésions rénales chez le lapin.
Le lauromacrogol 400 a provoqué dans toutes les espèces étudiées une hématurie. A partir d'une posologie de 4 mg par kg de poids corporel par jour, il a été observé chez les rats mâles après une administration quotidienne pendant 7 jours consécutifs une augmentation du poids du foie, et à partir d'une posologie de 14 mg/kg/jour une augmentation des concentrations d'ALAT et d'ASAT.
Mutagénicité :
Le test d'Ames ainsi que le test du micronoyau in vivo chez la souris ont donné des résultats négatifs. Dans le test d'aberrations chromosomiques in vitro, le lauromacrogol 400 a induit des polyploïdies dans les cellules de mammifères. Toutefois, dans le cadre d'une utilisation clinique, aucun potentiel génotoxique cliniquement significatif n'est à attendre.
Toxicité sur la reproduction :
L'administration intraveineuse quotidienne de lauromacrogol 400 pendant plusieurs semaines ou au cours de l'organogenèse n'a pas induit chez le rat d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur le développement embryonnaire précoce. Elle n'a pas non plus induit ni chez le rat ni chez le lapin d'effet tératogène, seuls des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale, diminution du poids des fœtus) ont été observés à des doses toxiques pour la mère. Pendant une durée d'utilisation au cours de l'organogenèse limitée à des intervalles de 4 jours consécutifs, aucune toxicité maternelle ni embryonnaire ou fœtale n'est survenue (chez le lapin). Le développement périnatal et postnatal, le comportement et la reproduction n'ont pas été altérés chez des rats dont les mères ont reçu pendant la fin de la gestation et pendant la lactation du lauromacrogol 400 par voie intraveineuse tous les 2 jours. Le lauromacrogol 400 traverse la barrière placentaire chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce médicament doit être utilisé seul.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.
Si la totalité du produit n'est pas utilisée pour une injection, le produit résiduel doit être jeté.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
La manipulation d'Aetoxisclérol doit se faire dans des conditions strictes d'asepsie.
L'utilisation de la sclérothérapie à la mousse est réservée aux praticiens préalablement formés à cette technique particulière.
Les ampoules présentent une barre de cassure. Elles sont à usage unique.
Les injections doivent être réalisées par voie intraveineuse.
Il est nécessaire d'utiliser des aiguilles très fines pour la forme liquide et moins fines (diamètre au moins 25 G) pour la forme mousse et des seringues en plastique, coulissant bien et de manipulation aisée. Pour l'injection de la mousse, il est préférable d'utiliser des seringues non siliconées.
Préparation de la mousse sclérosante :
La technique consiste à mélanger la solution sclérosante avec de l'air stérile, en effectuant des passages répétés à travers 2 seringues reliées.
L'utilisation du filtre de 0,2 micromètre contenu dans le kit est indispensable pour l'obtention d'une mousse stérile à partir de l'air ambiant.
Différents critères déterminent la qualité d'une mousse. Les critères d'une mousse propre à l'injection pour sclérothérapie sont présentés ci-dessous :
1. La concentration du sclérosant : la mousse peut être fabriquée avec des concentrations de 1 à 3 % de Lauromacrogol 400.
2. Le volume des seringues : il est recommandé d'utiliser une seringue de 2,5 à 5 mL, peu siliconée pour réaliser l'injection.
3. Le ratio sclérosant air : 1 volume de sclérosant pour 4 volumes d'air.
4. La sécurité des raccords : les raccords doivent permettre un verrouillage des seringues et la mise en pression lors de la préparation/homogénéisation.
5. Le nombre et la nature des mouvements de va-et-vient : un mouvement consiste en la transition de tout le contenu de la seringue n° 1 dans la seringue n° 2 puis de tout le contenu de la seringue n° 2 dans la seringue n° 1.
   Le praticien devra respecter scrupuleusement le nombre de va-et-vient définis.
6. L'aspect macroscopique de la mousse dans la seringue : l'aspect de la mousse devra être vérifié systématiquement en expulsant un peu de mousse de la seringue avant injection.
   La mousse doit être compacte, homogène, sans bulle visible à l'œil nu (diamètre < 0,3 mm). En cas de bulles visibles, la préparation doit être recommencée. La mousse doit être suffisamment dense. L'aspect doit se rapprocher d'un aspect de « crème chantilly ».
7. Le temps total de préparation : du premier au dernier va-et-vient il doit s'écouler une dizaine de secondes.
8. Le temps maximum de la préparation à l'injection : la mousse devra être injectée au maximum 60 secondes après le début de sa préparation. Après 60 secondes, la mousse résiduelle doit être jetée. Il faut re-préparer de la mousse si nécessaire.

Mode d'emploi du kit Aetoxisclérol 1 % :
Préparation des éléments :
- Sortir de leur pochette stérile tous les éléments du kit.
- Préparer aussi la seringue prévue pour l'injection (2,5 - 5 mL conseillée, peu siliconée).

Prélèvement de l'air :
- Prendre la seringue du Kit, non siliconée, et fixer le connecteur à son embout.
- Fixer le filtre sur la deuxième extrémité du connecteur.
- Vérifier que tous les éléments soient fermement connectés.
- Aspirer dans la seringue 2,0 mL d'air (pour préparer 2,5 mL de mousse).

Prélèvement de l'agent sclérosant :
- Fixer l'aiguille à l'embout de la 2e seringue, prélever exactement 0,5 mL d'agent sclérosant, sans faire de bulle.
- Si présence d'air, l'expulser prudemment de la seringue.
- Attention : si la quantité d'agent sclérosant prélevé diffère des 0,5 mL recommandés, les propriétés physiques de la mousse seront modifiées. Il sera alors impossible de préparer une mousse standardisée.

Préparation de la mousse :
- Déconnecter le filtre du connecteur et connecter immédiatement à sa place, la seringue avec le sclérosant en veillant à ne pas faire entrer d'air dans aucune des seringues.
- Maintenir des deux mains l'ensemble seringues - connecteur en tenant une seringue dans chaque main, le pouce placé sur son piston.
- Transférer rapidement, en une dizaine de secondes et par au moins 10 aller-retours, le contenu complet (2,5 mL de mousse) d'une seringue à l'autre. Créer une pression dans le système en limitant la course du piston d'une des deux seringues à la graduation 1,5 mL.

Déconnexion du kit :
- Faire passer toute la mousse préparée dans la seringue siliconée et la déconnecter du connecteur.

Contrôle de la qualité de la mousse :
- (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : préparation de la mousse sclérosante, point 6).

Sous réserve de changer la seringue siliconée qui a servi à l'injection, il est possible de réutiliser la seringue non siliconée, le connecteur femelle/femelle et le filtre 0,2 micromètre pour préparer à nouveau 2,5 mL de mousse sclérosante pour compléter le traitement chez le même patient. Une ampoule de 2 mL d'Aetoxisclérol® 1 % permet 3 préparations de 2,5 mL de mousse sclérosante.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930084519 (2017), 1 %.
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 07.07.17 (demande à l'étude).

Laboratoire KREUSSLER PHARMA
18, av Parmentier. 75011 Paris
Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06

AETOXISCLÉROL® tamponné 0,25 % et 0,5 %
lauromacrogol 400

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable IV à 0,25 % (5 mg/2 ml) ou 0,5 % (10 mg/2 ml) : Ampoules de 2 ml, boîtes de 5.

COMPOSITION	*p ampoule* 0,25 %	0,5 %
Lauromacrogol 400 (DCI)	5 mg	10 mg

Excipients (communs) : hydrogénophosphate de sodium dihydraté, dihydrogénophosphate de potassium, alcool, eau ppi.

DC INDICATIONS
Solution injectable IV à 0,25 % :
Sclérose des petites varices et des télangiectasies.
Solution injectable IV à 0,5 % :
Sclérose des varicosités et des varices du pied et de la région périmalléolaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie injectable strictement intraveineuse (IV).
Il est souhaitable de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose test minime.
1 à 4 ml de solution injectable par séance (½ à 2 ampoules).
Bien s'assurer de la position de l'aiguille dans la varice ou la varicosité.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie connue au lauromacrogol 400 ou à l'un des excipients.
- Patients immobilisés de façon prolongée.
- Épisode thromboembolique récent.
- Cancer évolutif.
- Foramen ovale perméable (FOP) symptomatique connu.
- Érysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.
Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.
Un passage du produit ou de débris cellulaires dans le cœur droit étant possible, la présence d'un FOP peut favoriser la survenue d'accidents artériels. De ce fait, la recherche d'un foramen ovale perméable est conseillée avant la sclérothérapie chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébrovasculaires, d'HTAP ou de migraine avec aura.
Les injections doivent être faites exclusivement par un médecin expérimenté. L'échoguidage est recommandé.
La sclérothérapie est déconseillée chez les patients présentant :
- des antécédents de maladie thromboembolique ;
- un risque élevé de maladie thromboembolique ;
- une thrombophilie héréditaire connue.

Si la sclérothérapie s'avère nécessaire, un traitement anticoagulant préventif pourra être institué.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez les patients porteurs d'un foramen ovale perméable connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection.
Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles.
L'association aux bêtabloquants risque de réduire les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc anaphylactique.
Dans les minutes qui suivent l'injection, surveiller les manifestations évocatrices d'une hypersensibilité (rougeur cutanée et conjonctivale, prurit, toux...) et les

manifestations neurologiques (scotomes, amaurose, migraine avec aura, paresthésie, déficit focalisé).
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Dans le cas où l'indication relève d'un traitement par lauromacrogol 400, celui-ci ne sera initié qu'après la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables, observés avec des fréquences différentes, sont listés ci-dessous par classe organique.
Affections du système immunitaire :
- Choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, asthme.

Affections du système nerveux :
- Céphalées, migraine, paresthésie, perte de conscience, état confusionnel, vertiges.

Affections oculaires :
- Phosphènes, scotomes, amaurose.

Affections cardiaques :
- Palpitations. Du fait des propriétés arythmogènes du lauromacrogol, possibilité de collapsus cardiovasculaire lié au passage systémique du produit.

Affections vasculaires :
- Néovascularisation, hématome.
- Thrombophlébite superficielle, phlébite.
- Thrombose veineuse profonde.
- Embolie pulmonaire.
- Syncope vasovagale.
- Vascularite, vascularite leucocytoclasique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Dyspnée, sensation d'oppression.

Affections gastro-intestinales :
- Dysgueusie, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Hyperpigmentation de la peau, ecchymose.
- Dermatite allergique, urticaire de contact, érythème.
- Hypertrichose (dans la zone traitée).

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :
- Douleur au point d'injection (court terme), thrombose au point d'injection (caillots sanguins intravariqueux locaux).
- Induration, œdème.
- Des réactions locales à type de nécrose, en particulier au niveau de la peau et des tissus sous-jacents (et dans quelques rares cas, au niveau des nerfs) ont été observées dans le traitement des varices des jambes après l'injection par inadvertance dans les tissus environnants (injection paraveineuse). Le risque est accru avec l'augmentation des concentrations et des volumes injectés.
- Fièvre, bouffées de chaleur.

Investigations :
- Pression artérielle anormale.

Lésions et intoxications :
- Lésion d'un nerf.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : thérapeutique anti-variqueuse/médicaments sclérosants pour injection locale (code ATC : C05BB02).
L'injection entraîne une destruction locale de l'endothélium, accompagnée généralement d'un vasospasme, puis d'un thrombus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie est courte (1,6 heure) ; l'élimination est rapide dans les fèces et les urines.

DP INCOMPATIBILITÉS

Aetoxisclérol tamponné doit être utilisé seul.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les injections doivent être réalisées par voie intraveineuse.
Les ampoules présentent une barre de cassure au niveau du point de couleur. Il est nécessaire d'utiliser des aiguilles très fines et des seringues de verre ou plastique de 2 ml, coulissant bien, de manipulation aisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934775536 (1997, RCP rév 31.01.11) 0,25 %.
3400934775246 (1996, RCP rév 31.01.11) 0,5 %.
Non remb Séc soc. Collect (sauf sol inj à 0,25 %).

Laboratoire KREUSSLER PHARMA
18, av Parmentier. 75011 Paris
Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06

AFINITOR®
évérolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2,5 mg (ovale ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « LCL » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre), *à 5 mg* (ovale ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « 5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) *et à 10 mg* (ovale ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « UHE » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Évérolimus (DCI) .... 2,5 mg
ou 5 mg
ou 10 mg

Excipients (communs) : butylhydroxytoluène (E 321), stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone de type A, lactose anhydre.
Excipient à effet notoire : lactose (74 mg/cp 2,5 mg ; 149 mg/cp 5 mg ; 297 mg/cp 10 mg).

DC INDICATIONS

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs :
Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.
Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique :
Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.
Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire :
Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (grade 1 ou grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Cancer du rein :
Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Afinitor doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. Pour les différentes posologies, Afinitor est disponible en comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

POSOLOGIE :
La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose prescrite comme d'habitude.
Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables :
La prise en charge d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une réduction de dose et/ou une interruption temporaire du traitement par Afinitor. Pour les effets indésirables de grade 1, une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour et elle ne doit pas être inférieure à 5 mg par jour.
Le tableau 1 résume les recommandations pour l'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables spécifiques (cf également rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau 1 : Recommandations pour l'adaptation de la posologie d'Afinitor

Effet indésirable	
Sévérité(1)	Adaptation de la posologie d'Afinitor
Pneumopathie non infectieuse	
Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ⩽ 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un grade ⩽ 1. Envisager la reprise du traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 4	Arrêter le traitement.
Stomatite	
Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1. Réintroduire le traitement à la même dose. En cas de récidive de la stomatite à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Grade 4	Arrêter le traitement.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	
Grade 2	Si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1. Réintroduire le traitement à la même dose. En cas de récidive de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1. Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 4	Arrêter le traitement.
Événements métaboliques (par exemple, hyperglycémie, dyslipidémie)	
Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Grade 4	Arrêter le traitement.
Thrombopénie	
Grade 2 (< 75, ⩾ 50 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1 (⩾ 75 x 10^9/l). Réintroduire le traitement à la même dose.
Grade 3 et 4 (< 50 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 1 (⩾ 75 x 10^9/l). Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie	
Grade 2 (⩾ 1 x 10^9/l)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3 (< 1, ⩾ 0,5 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 2 (⩾ 1 x 10^9/l). Réintroduire le traitement à la même dose.
Grade 4 (< 0,5 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 2 (⩾ 1 x 10^9/l). Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ⩽ 2 (⩾ 1,25 x 10^9/l) et absence de fièvre. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Grade 4	Arrêter le traitement.

(1) Grades évalués selon l'échelle de classification clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 de l'Institut National du Cancer (NCI).

Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : la dose quotidienne recommandée est de 7,5 mg.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : la dose quotidienne recommandée est de 5 mg.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Afinitor n'est recommandé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque. Dans ce cas, la dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,5 mg.

Une adaptation posologique devra être effectuée si la fonction hépatique du patient (Child-Pugh) change au cours du traitement (cf également rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Afinitor chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Afinitor doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments, de façon constante (cf Pharmacocinétique). Les comprimés d'Afinitor doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pneumopathie non infectieuse :
La pneumopathie non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été fréquemment rapportées chez des patients traités par Afinitor (cf Effets indésirables). Certains cas ont été sévères et, en de rares occasions, une issue fatale a été observée. Le diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être envisagé chez les patients présentant des signes et symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues par les investigations appropriées. Les infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC) devraient être exclues dans le cadre du diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse (voir « Infections » ci-dessous). Il convient de recommander aux patients de signaler sans attendre tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave.
Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse sans symptôme ou accompagnées de symptômes mineurs, le traitement par Afinitor peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée (grade 2) ou sévère (grade 3) l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à résolution des symptômes cliniques.
Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC) doit être envisagée.
Infections :
L'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives et il peut prédisposer les patients aux infections bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires, comprenant les infections par des agents pathogènes opportunistes (cf Effets indésirables). Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose, candidose ou pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC) et les infections virales, notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par Afinitor. Certaines de ces infections ont été sévères (conduisant, par exemple, à une septicémie, une insuffisance respiratoire ou hépatique) et parfois d'issue fatale.
Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec Afinitor. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Afinitor. Au cours d'un traitement par Afinitor, il convient d'être vigilant aux signes et symptômes d'infection : si une infection est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais et l'arrêt temporaire ou définitif d'Afinitor doit être envisagé.
Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est fait, le traitement par Afinitor doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un traitement antifongique approprié.
Des cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient l'évérolimus. La PPJ/PPC peut être associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une prophylaxie des PPJ/PPC doit être envisagée lorsque l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs est nécessaire.
Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité qui se manifestent par les symptômes comprenant, de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, érythème, douleur thoracique ou œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires et de la langue avec ou sans altération de la respiration), ont été observées avec l'évérolimus : cf Contre-indications.
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :
Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple le ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans altération de la respiration) (cf Interactions).
Stomatite :
La stomatite, incluant ulcérations buccales et mucite, est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez des patients traités par Afinitor (cf Effets indésirables). La stomatite apparaît le plus souvent au cours des 8 premières semaines de traitement. Une étude en simple bras chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein traitées par Afinitor et exémestane a montré qu'une solution orale de corticoïdes sans alcool, administrée en bain de bouche pendant les 8 premières semaines de traitement, peut diminuer l'incidence et la gravité des stomatites (cf Pharmacodynamie). La prise en charge des stomatites peut ainsi inclure l'utilisation prophylactique et/ou thérapeutique de traitements topiques, comme une solution orale de corticoïdes sans alcool utilisée en bain de bouche. Cependant, les produits à base d'alcool, d'eau oxygénée, d'iode ou de dérivés du thym doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. La surveillance et le traitement des infections fongiques sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant été traités par des médicaments à base de stéroïdes. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (cf Interactions).
Insuffisance rénale :
Des cas d'insuffisance rénale (incluant des insuffisances rénales aiguës), dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Afinitor

(cf Effets indésirables). La fonction rénale doit être surveillée, particulièrement lorsque les patients présentent des facteurs de risques associés qui pourraient davantage altérer leur fonction rénale.

Analyses biologiques et surveillance :

- Fonction rénale : des augmentations de la créatininémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatininémie avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite.
- Glycémie : des cas d'hyperglycémie ont été rapportés (cf Effets indésirables). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Afinitor est coadministré avec des médicaments pouvant induire une hyperglycémie. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant l'instauration du traitement par Afinitor.
- Lipémie : des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés. Il est recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Afinitor et de manière régulière par la suite, et de les prendre en charge avec un traitement approprié.
- Paramètres hématologiques : des diminutions de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes ont été observées (cf Effets indésirables). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite.

Tumeurs carcinoïdes fonctionnelles :

Dans un essai randomisé, en double aveugle et multicentrique, réalisé chez des patients avec des tumeurs carcinoïdes fonctionnelles, Afinitor en association à l'octréotide retard a été comparé au placebo associé à l'octréotide retard. L'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le critère principal d'efficacité (survie sans progression [SSP]) et l'analyse intermédiaire de la survie globale (SG) était numériquement en faveur du bras placebo associé à l'octréotide. En conséquence, la sécurité et l'efficacité d'Afinitor chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles n'ont pas été démontrées.

Facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire :

Chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non fonctionnelles et présentant des facteurs de bon pronostic au diagnostic, (par exemple site tumoral primitif localisé à l'iléon et des valeurs normales de la chromogranine A ou absence d'atteinte osseuse) une évaluation individuelle du rapport bénéfice risque doit être réalisée avant de débuter le traitement par Afinitor. Des preuves limitées de bénéfice en termes de SSP ont été rapportées dans le sous-groupe de patients chez lesquels le site tumoral primitif était l'iléon (cf Pharmacodynamie).

Interactions :

L'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (PgP), pompe à efflux de nombreux médicaments, doit être évitée (cf Interactions). Si l'administration concomitante avec un inhibiteur ou un inducteur **modéré** du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut être évitée, des ajustements de dose peuvent être envisagés, basés sur l'AUC prévisible (cf Interactions).

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs **puissants** du CYP3A4 entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique de l'évérolimus (cf Interactions). Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour permettre une recommandation des doses dans cette situation. Ainsi, le traitement concomitant par Afinitor avec des inhibiteurs **puissants** n'est pas recommandé.

La prudence est requise lorsqu'Afinitor est pris en association avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Afinitor est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables associés aux substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et décrits dans le RCP (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :

L'exposition à l'évérolimus a été augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) : cf Pharmacocinétique.

L'utilisation d'Afinitor est uniquement recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) si le bénéfice potentiel est supérieur au risque : cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique.

Aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance n'est actuellement disponible pour appuyer des recommandations d'adaptation de posologie pour la prise en charge des effets indésirables chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Vaccinations :

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Afinitor (cf Interactions).

Lactose :

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Complications de la cicatrisation des plaies :

Une altération de la cicatrisation des plaies est un effet de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. La prudence est donc requise avec l'utilisation d'Afinitor dans la phase périopératoire.

DC INTERACTIONS

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP). Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.

Les interactions connues et théoriques avec des inhibiteurs et des inducteurs sélectifs du CYP3A4 et de la PgP sont décrites dans le tableau 2 ci-dessous.

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus :

Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus en diminuant le métabolisme ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus :

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus en augmentant le métabolisme de l'évérolimus ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

Tableau 2 : Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction - Modifications de AUC/Cmax de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants de CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	AUC ↑ 15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) Cmax ↑ 4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante d'Afinitor avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandée.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée, une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.	
Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibiteurs modérés de CYP3A4/PgP		
Érythromycine	AUC ↑ 4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) Cmax ↑ 2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)	Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg par jour ou 2,5 mg par jour peut être envisagée. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'ajustement de dose. En raison de la variabilité entre les sujets, les ajustements de dose recommandés ne peuvent être optimaux pour tous les individus, une surveillance étroite des effets indésirables est donc recommandée. Si l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose d'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Imatinib	ASC ↑ 3,7 fois Cmax ↑ 2,2 fois	
Vérapamil	AUC ↑ 3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) Cmax ↑ 2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	
Ciclosporine orale	AUC ↑ 2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) Cmax ↑ 1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprénavir, fosamprénavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets).	L'association doit être évitée.
Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4/PgP		
Rifampicine	AUC ↓ 63 % (intervalle 0-80 %) Cmax ↓ 58 % (intervalle 10-70 %)	Éviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4. Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose d'Afinitor de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour en utilisant une augmentation par palier de 5 mg ou moins est appliquée le 4e jour et le 8e jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose d'Afinitor est établie pour ajuster l'AUC à l'intervalle de valeurs observées sans inducteur. Toutefois, il n'existe aucune donnée clinique disponible avec cet ajustement de dose. Lorsque le traitement par l'inducteur puissant est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique), avant de reprendre la dose d'Afinitor utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, névirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par Afinitor.

Produits dont la concentration plasmatique peut être altérée par l'évérolimus :

En fonction des résultats des études *in vitro*, au vu des concentrations systémiques obtenues avec des doses par voie orale de 10 mg, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interaction chez des sujets sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, avec l'évérolimus entraînait une augmentation de 25 % de la Cmax du midazolam et une augmentation de 30 % de l'AUC (0-inf) du midazolam. Cet effet est susceptible d'être dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. L'évérolimus peut donc modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés en association par voie orale. Toutefois, un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration concomitante d'évérolimus et d'octréotide à libération prolongée a augmenté la Cmin de l'octréotide avec un rapport des moyennes géométriques (évérolimus/placebo) de 1,47. Un effet cliniquement significatif sur l'efficacité de l'évérolimus chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées n'a pas pu être établi.

L'administration concomitante d'évérolimus et d'exémestane a augmenté la Cmin et la C2h de l'exémestane de 45 % et 64 % respectivement. En revanche, les taux correspondants d'estradiol à l'état d'équilibre (4 semaines) n'ont pas été différents entre les deux groupes de traitement. Aucune augmentation des événements indésirables liés à l'exémestane n'a été observée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs recevant l'association. L'augmentation des taux d'exémestane ne devrait pas avoir d'impact sur l'efficacité ou la tolérance.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple le ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Vaccinations :

La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Afinitor peut-elle être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Afinitor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins antirougeoleux, contre les oreillons, antirubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (bacillus Calmette-Guérin), vaccins antiamarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'estrogène administrée par voie orale, injectable ou implantable, contraceptifs à base de progestérone, hystérectomie, ligature des trompes, abstinence complète, méthode de contraception barrière, dispositif intra-utérin [DIU], et/ou stérilisation de la femme/de l'homme) pendant le traitement par l'évérolimus et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas lieu d'interdire aux patients masculins de procréer.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'évérolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant une toxicité embryonnaire et fœtale (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'évérolimus n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans méthode contraceptive.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études chez le rat ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient facilement dans le lait (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, les femmes traitées par l'évérolimus ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose.

FERTILITÉ :

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue ; néanmoins on a observé une aménorrhée (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles) et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculostimulantes (FSH) chez les patientes femmes. Les observations précliniques indiquent que le traitement par l'évérolimus peut diminuer la fertilité masculine et féminine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Afinitor pourrait avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils ont présenté de la fatigue au cours d'un traitement par Afinitor.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le profil de tolérance est issu des données regroupées de 2672 patients traités par Afinitor dans dix études cliniques, incluant cinq études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et cinq études en ouvert de phase I et de phase II, liées aux indications approuvées.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 1/10) issus des données regroupées de tolérance étaient (par ordre décroissant) : stomatite, rash, fatigue, diarrhées, infections, nausées, diminution de l'appétit, anémie, dysgueusie, pneumopathie, œdèmes périphériques, hyperglycémie, asthénie, prurit, diminution du poids, hypercholestérolémie, épistaxis, toux et céphalées. Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence ⩾ 1/100 à < 1/10) ont été : stomatite, anémie, hyperglycémie, infections, fatigue, diarrhées, pneumopathie, asthénie, thrombopénie, neutropénie, dyspnées, protéinurie, lymphopénie, hémorragie, hypophosphatémie, rash, hypertension, pneumonie, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et diabète sucré. Les grades suivent la classification CTCAE version 3.0 et 4.03.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Le tableau 3 montre les catégories de fréquence des effets indésirables rapportés dans les analyses regroupées prises en compte pour la tolérance poolée. Les effets indésirables sont présentés selon les classes d'organe et les catégories de fréquences MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Infections et infestations	
Très fréquent	Infections[a] *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie
Peu fréquent	Pancytopénie
Rare	Érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypercholestérolémie
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, diabète sucré, hyperlipidémie, hypokaliémie, déshydratation, hypocalcémie

Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie, céphalées
Peu fréquent	Agueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Œdème de la paupière
Peu fréquent	Conjonctivite
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires	
Fréquent	Hémorragie[(b)], hypertension
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Pneumopathie[(c)], épistaxis, toux
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Hémoptysie, embolie pulmonaire
Rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite[(d)], diarrhée, nausée
Fréquent	Vomissements, sécheresse buccale, douleur abdominale, mucite, douleur orale, dyspepsie, dysphagie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash, prurit
Fréquent	Sécheresse cutanée, altération des ongles, alopécie légère, acné, érythème, onychoclasie, syndrome mains-pieds, exfoliation, lésion cutanée
Rare	Œdème de Quincke
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie*, augmentation de la créatinémie, insuffisance rénale*
Peu fréquent	Augmentation des mictions diurnes, insuffisance rénale aiguë*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Menstruation irrégulière[(e)]
Peu fréquent	Aménorrhée[(e)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique
Fréquent	Pyrexie
Peu fréquent	Douleur thoracique non cardiaque, altération de la cicatrisation des plaies
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids

* Voir également la sous-rubrique « Description de certains effets indésirables ».

a) Inclut tous les effets de la classe d'organe « Infections et infestations », y compris (fréquent) pneumonie, infection des voies urinaires ; (peu fréquent) bronchite, zona, sepsis, abcès, et cas isolés d'infections opportunistes [par exemple : aspergillose, candidose, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC) et hépatite B (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi)] et (rare) myocardite virale.

b) Inclut différents événements hémorragiques de différents sites non cités individuellement.

c) Inclut (fréquent) pneumopathie interstitielle pulmonaire, infiltration pulmonaire et (rare) hémorragie alvéolaire pulmonaire, toxicité pulmonaire et alvéolite.

d) Inclut (très fréquent) stomatite, (fréquent) aphtes, ulcération buccale et de la langue et (peu fréquent) glossodynie, glossite.

e) Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans issu des données regroupées.

Description de certains effets indésirables :

Dans les cas rapportés au cours des études cliniques et spontanément après la commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment un cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est un effet attendu pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les rapports de pharmacovigilance relatifs à la notification spontanée, l'évérolimus a été associé à des notifications d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales) et de protéinurie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les cas rapportés au cours des études cliniques et spontanément après la commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'aménorrhée (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles).

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, des angio-œdèmes ont été rapportés avec et sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Personnes âgées :

Lors de la mutualisation des données de tolérance, 37 % des patients traités par Afinitor avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant d'un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement était supérieur chez les patients de 65 ans et plus (20 % *vs* 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt du traitement étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), les stomatites, la fatigue et les dyspnées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas rapportés de surdosage chez l'homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 70 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase (code ATC : L01XE10).

Mécanisme d'action :

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin-Cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'inhibition du mTORC1 dont la voie de signalisation interfère avec la traduction et la synthèse de protéines par réduction de l'activité de la protéine kinase ribosomale S6 (S6K1) et avec la protéine 4EBP-1 se liant au facteur d'élongation 4 (Eucaryotic Elongation Factor) qui régule les protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogenèse et la glycolyse. Un substrat de mTORC1, S6K1 phosphoryle le domaine fonctionnel du récepteur aux estrogènes, responsable d'une activation du récepteur indépendante du ligand. L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogenèse tumoral. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

Efficacité et sécurité cliniques :

Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs :

BOLERO-2 (étude CRAD001Y2301) est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'Afinitor + exémestane *versus* placebo + exémestane, conduite chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé, avec récepteurs aux estrogènes positifs, HER2/neu négatif, présentant une récidive ou une progression de la maladie après un traitement antérieur par létrozole ou anastrozole. La randomisation a été stratifiée en fonction de la sensibilité documentée à l'hormonothérapie antérieure et en fonction de la présence de métastases viscérales. La sensibilité à l'hormonothérapie antérieure a été définie comme (1) un bénéfice clinique documenté (réponse complète [RC], réponse partielle [RP], stabilisation de la maladie ⩾ 24 semaines) après au moins une hormonothérapie antérieure au stade avancé ou (2) au moins 24 mois d'hormonothérapie adjuvante avant la récidive.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), sur la base de l'évaluation de l'investigateur (radiologie locale). Les analyses de confirmation de la SSP se sont basées sur une évaluation radiologique centralisée indépendante.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective, le taux de bénéfice clinique, la tolérance, la modification de la qualité de vie (QdV) et le délai de détérioration de l'indice de performance (PS, Performance Status) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance).

Au total, 724 patientes ont été randomisées selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'association évérolimus (10 mg par jour) + exémestane (25 mg par jour) [n = 485] ou l'association placebo + exémestane (25 mg par jour) [n = 239]. Au moment de l'analyse finale de la SG, la durée médiane du traitement par évérolimus était de 24,0 semaines (intervalle 1,0-199,1 semaines). La durée médiane du traitement par exémestane était plus longue dans le bras évérolimus + exémestane avec 29,5 semaines (1,0-199,1) comparée à 14,1 semaines (1,0-156,0) dans le bras placebo + exémestane.

Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir tableau 4 et figure 1). Il n'y a pas eu de cross over possible vers le groupe évérolimus + exémestane pour les patientes du groupe placebo + exémestane au moment de la progression de la maladie.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de BOLERO-2

Analyse	Afinitor[(a)] n = 485	Placebo[(a)] n = 239	HR (rapport de risque)	Valeur de *p*
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)				
Évaluation radiologique selon l'investigateur	7,8 (6,9 à 8,5)	3,2 (2,8 à 4,1)	0,45 (0,38 à 0,54)	< 0,0001
Évaluation radiologique indépendante	11,0 (9,7 à 15,0)	4,1 (2,9 à 5,6)	0,38 (0,31 à 0,48)	< 0,0001
Médiane de survie globale (mois) (IC à 95 %)				
Médiane de survie globale	31,0 (28,0-34,6)	26,6 (22,6-33,1)	0,89 (0,73-1,10)	0,1426
Meilleure réponse globale (%) (IC à 95 %)				
Taux de réponse objective[(b)]	12,6 % (9,8 à 15,9)	1,7 % (0,5 à 4,2)	n/a[(d)]	< 0,0001[(e)]
Taux de bénéfice clinique[(c)]	51,3 % (46,8 à 55,9)	26,4 % (20,9 à 32,4)	n/a[(d)]	< 0,0001[(e)]

a) Plus exémestane.

b) Taux de réponse objective = proportion de patientes avec une réponse complète ou partielle.

c) Taux de bénéfice clinique = proportion de patientes avec une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie ⩾ 24 semaines.

d) Sans objet.

e) La valeur de *p* est obtenue à partir du test exact de Cochran-Mantel-Haenszel en utilisant une version stratifiée du test de permutation de Cochran-Armitage.

Figure 1 : BOLERO-2 - Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation radiologique de l'investigateur)

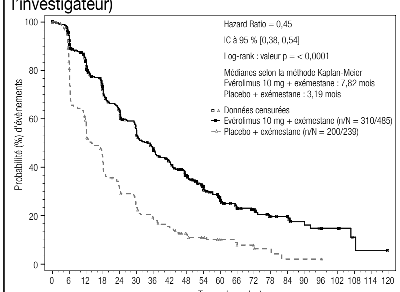

Nombre de patients encore à risque

Temps (semaines)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Evérolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

L'effet estimé du traitement sur la SSP a été confirmé par une analyse en sous-groupes de la SSP, évaluée par l'investigateur. Pour tous les sous-groupes analysés (âge, sensibilité à un précédent traitement hormonal, nombre d'organes atteints, statut des lésions uniquement osseuses lors de l'inclusion et présence de métastases viscérales, et à travers les sous-groupes pronostics et démographiques majeurs), un bénéfice en faveur du traitement évérolimus + exémestane a été observé avec un risque relatif estimé compris entre 0,25 et 0,60 *versus* placebo + exémestane.

Aucune différence en terme de délai de détérioration des scores des domaines fonctionnels et globaux du QLQ-C30 ⩾ 5 % n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique (pNET) :

RADIANT-3 (étude CRAD001C2324), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'Afinitor + meilleur traitement de soutien (BSC - best supportive care) *versus* placebo + BSC chez des patients atteints de pNET avancées, a démontré un bénéfice clinique statistiquement significatif d'Afinitor *versus* placebo par un allongement de 2,4 fois de la survie sans progression (SSP) médiane (11,04 mois *versus* 4,6 mois ; HR 0,35 ; IC à 95 % : 0,27, 0,45 ; p < 0,0001) : cf tableau 5 et figure 2.

L'étude RADIANT-3 a été conduite chez des patients atteints de pNET avancées bien et moyennement différenciées dont la maladie avait progressé au cours des 12 mois précédents. Le traitement par analogues de la somatostatine était autorisé comme pouvant faire partie du meilleur traitement de soutien.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la SSP évaluée au moyen des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Après progression radiologique documentée, la levée de l'aveugle pour les patients concernés pouvait être faite par l'investigateur. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont alors pu recevoir Afinitor en ouvert.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la sécurité d'emploi, le taux de réponse objective, la durée de la réponse et la survie globale (SG).

Au total, 410 patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit Afinitor 10 mg/jour (n = 207) soit un placebo (n = 203). Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées (âge médian 58 ans, hommes 55 %, Caucasiens 78,5 %). 58 % des patients des deux groupes avaient reçu un traitement systémique antérieur. La durée médiane du traitement en aveugle était de 37,8 semaines (intervalle : 1,1-129,9 semaines) pour les patients qui ont reçu l'évérolimus et 16,1 semaines (intervalle : 0,4-147,0 semaines) pour ceux qui ont reçu un placebo.

Suite à une progression de la maladie ou après levée de l'aveugle, 172 des 203 patients (84,7 %) initialement randomisés dans le bras placebo ont reçu Afinitor en ouvert. La durée médiane de traitement en ouvert était de 47,7 semaines pour l'ensemble des patients ; 67,1 semaines chez les 53 patients randomisés dans le bras évérolimus qui ont reçu évérolimus en ouvert et 44,1 semaines chez les 172 patients randomisés dans le bras placebo qui ont reçu évérolimus en ouvert.

Tableau 5 : RADIANT-3 - Résultats en termes d'efficacité

Population	Afinitor n = 207	Placebo n = 203	Hazard ratio (rapport de risque) (IC à 95 %)	Valeur de *p*
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)				
Évaluation radiologique de l'investigateur	11,04 (8,41-13,86)	4,60 (3,06-5,39)	0,35 (0,27-0,45)	< 0,0001
Évaluation radiologique indépendante	13,67 (11,17-18,79)	5,68 (5,39-8,31)	0,38 (0,28-0,51)	< 0,0001
Médiane de survie globale (mois) (IC à 95 %)				
Médiane de survie globale	44,02 (35,61-51,75)	37,68 (29,14-45,77)	0,94 (0,73-1,20)	0,300

Figure 2 : RADIANT-3 - Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (revue radiologique par l'investigateur)

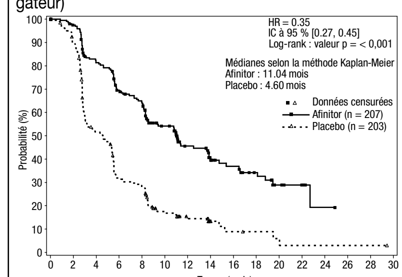

Nombre de patients encore à risque

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Tumeurs neuroendocrines avancées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire :

RADIANT-4 (étude CRAD001T2302), étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle évaluant Afinitor plus meilleur traitement de soutien (BSC - Best Supportive Care) *versus* placebo plus BSC a été conduite chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire, bien différenciées (grade 1 ou grade 2), non fonctionnelles, sans syndrome carcinoïde antérieur ou en cours.

Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) sur la base d'une évaluation radiologique indépendante selon les critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides (RECIST). Une analyse complémentaire de la SSP était basée sur l'évaluation locale par les investigateurs. Les critères secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse global, le taux de contrôle de la maladie, la sécurité d'emploi, la modification de la qualité de vie (FACT-G) et le délai de détérioration de l'indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé (IP OMS).

Au total, 302 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit évérolimus (10 mg par jour) (n = 205) soit le placebo (n = 97). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient dans l'ensemble équilibrées (âge médian de 63 ans [intervalle 22 à 86], 76 % de caucasiens, utilisation antérieure d'analogues de la somatostatine [ASS]). La durée médiane du traitement en aveugle était de 40,4 semaines pour les patients ayant reçu Afinitor et de 19,6 semaines pour ceux ayant reçu le placebo. Les patients du groupe placebo ne pouvaient pas bénéficier de cross over vers le groupe évérolimus au moment de la progression de la maladie.

Les résultats d'efficacité pour le critère principal d'évaluation ont été obtenus à partir de l'analyse finale de la SSP (voir tableau 6 et figure 3).

Tableau 6 : RADIANT-4 - Résultats en termes de survie sans progression

Population	Afinitor n = 205	Placebo n = 97	Hazard ratio (IC à 95 %)	Valeur de p[a]
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)				
Évaluation indépendante radiologique	11,01 (9,2-13,3)	3,91 (3,6-7,4)	0,48 (0,35-0,67)	< 0,0001
Évaluation radiologique par l'investigateur	13,96 (11,2-17,7)	5,45 (3,7-7,4)	0,39 (0,28-0,54)	< 0,0001

a) Valeur du *p* d'après un test du log-rank stratifié unilatéral.

Figure 3 : RADIANT-4 - Courbes de survie sans progression Kaplan-Meier (revue radiologique indépendante)

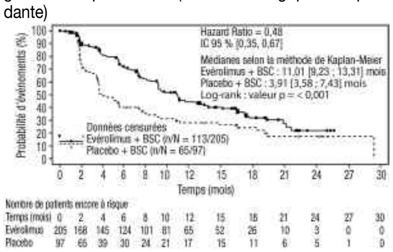

Dans les analyses complémentaires, l'effet positif du traitement a été observé dans tous les sous-groupes à l'exception du sous-groupe de patients chez lesquels le site tumoral primitif était l'iléon (Iléon : HR = 1,22 [IC à 95 % : 0,56 à 2,65] ; Hors iléon : HR = 0,34 [IC à 95 % : 0,22 à 0,54] ; Poumon : HR = 0,43 [IC à 95 % : 0,24 à 0,79]) (voir figure 4).

Figure 4 : RADIANT-4 - Résultats en termes de survie sans progression par sous-groupes de patients prédéfinis (independent radiological review)

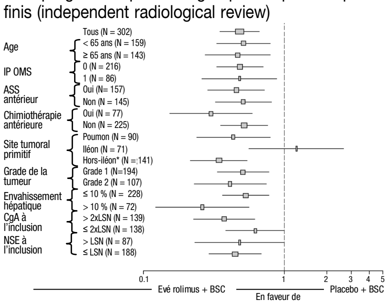

*Hors-iléon : estomac, colon, rectum, appendice, cæcum, duodenum, jejunum, carcinome d'origine primitive inconnue et autres origines gastro-intestinales.

LSN : Limite supérieure de la normale

CgA : Chromogranine A.

NSE : Enolase neurone spécifique.

Rapport de risque (HR) (IC à 95 %) d'après le modèle de COX stratifié.

L'analyse intermédiaire planifiée de la survie globale après 101 décès (sur 191 requis pour l'analyse finale) et après 33 mois de suivi est en faveur du bras évérolimus ; néanmoins, aucune différence statistiquement significative de la survie globale n'a été observée (HR = 0,73 [IC à 95 % : 0,48 à 1,11 ; p = 0,071]).

Aucune différence du délai de détérioration définitive de l'indice de performance de l'OMS (⩾ 1 point) ni du délai de détérioration définitive de la qualité de vie (score FACT-G total ⩾ 7 points) n'a été observée entre les deux bras.

Cancer du rein avancé :

RECORD-1 (étude CRAD001C2240), une étude de phase III multicentrique internationale randomisée en double aveugle a été menée comparant Afinitor 10 mg/jour au placebo, administrés tous les deux en association avec un traitement symptomatique optimal (BSC - Best Supportive Care) chez des patients ayant un cancer du rein métastatique dont la maladie avait progressé sous ou après un traitement par un VEGFR-TKI (inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (sunitinib, sorafénib ou sunitinib plus sorafénib). Un traitement antérieur par le bévacizumab et l'interféron-α était également autorisé. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (groupes à risque faible *versus* intermédiaire *versus* élevé) et du traitement anticancéreux antérieur (1 *versus* 2 VEGFR-TKI).

Le critère principal était la survie sans progression, documentée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et évaluée en aveugle par un comité d'évaluation centralisé indépendant. Les critères secondaires étaient la sécurité d'emploi, le taux de réponse tumorale objective, la survie globale, les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie. Après documentation d'une progression radiologique, l'aveugle pouvait être levé par l'investigateur : les patients randomisés dans le groupe placebo ont pu alors recevoir Afinitor 10 mg/jour en ouvert. Le comité indépendant de surveillance a recommandé d'arrêter cette étude au moment de la deuxième analyse intermédiaire car le critère principal avait été atteint.

Au total, 416 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Afinitor (n = 277) ou le placebo (n = 139). Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées (âge médian 61 ans ; [intervalle 27-85 ans], hommes 78 %, Caucasiens 88 %, nombre de traitements antérieurs par un VEGFR-TKI [1 -74 %, 2 -26 %]). La durée moyenne du traitement en aveugle était de 141 jours (intervalle 19-451 jours) pour les patients recevant l'évérolimus et de 60 jours (intervalle 21-295 jours) pour ceux ayant reçu le placebo.

Afinitor était supérieur au placebo sur le critère principal de survie sans progression, avec une réduction statistiquement significative de 67 % du risque de progression ou décès (voir tableau 7 et figure 5).

Tableau 7 : RECORD-1 - Résultats en termes de survie sans progression

Population	n	Afinitor n = 277	Placebo n = 139	HR (IC à 95 %)	Valeur de p[a]
		Médiane de survie sans progression en mois (IC à 95 %)			
Analyse principale					
Tous patients (évaluation centrale indépendante en aveugle)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	< 0,0001[a]
Analyses de confirmation/de sensibilité					
Tous patients (évaluation locale par l'investigateur)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	< 0,0001[a]
Score pronostique MSKCC (revue centralisée indépendante en aveugle)					
Faible risque	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	< 0,0001
Risque intermédiaire	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	< 0,0001
Haut risque	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

a) Test log-rank stratifié.

Figure 5 : RECORD-1 - Courbes de survie sans progression Kaplan-Meier (revue centralisée indépendante)

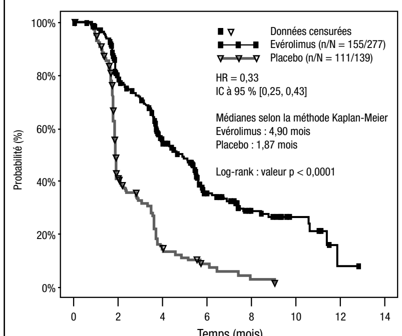

Nombre de patients encore à risque								
Temps (mois)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient de 36 % dans le groupe Afinitor comparé à 9 % dans le groupe placebo.

Des réponses tumorales objectives confirmées ont été observées chez 5 patients (2 %) traités par Afinitor et chez aucun patient recevant le placebo. Ainsi, le bénéfice en termes de survie sans progression concerne essentiellement la population présentant une stabilisation de la maladie (correspondant à 67 % du groupe de traitement par Afinitor).

Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été observée sur la survie globale (*Hazard ratio* 0,87, intervalle de confiance [0,65-1,17] ; P = 0,177). Le traitement par Afinitor en ouvert après progression chez les patients qui avaient reçu préalablement du placebo (cross over) ne permettait pas la mise en évidence d'une différence pour le critère de survie globale entre les deux bras.

Autres études :

La stomatite est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par Afinitor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Dans une étude post-autorisation en simple bras chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé (N = 92), un traitement local avec une solution orale de dexaméthasone 0,5 mg/5 ml sans alcool a été administré en bain de bouche (4 fois par jour pendant les 8 premières semaines de traitement) à partir de l'initiation du traitement par Afinitor (10 mg/jour) plus exémestane (25 mg/jour) pour réduire l'incidence et la gravité des stomatites. L'incidence des stomatites de Grade ⩾ 2 après 8 semaines de traitement était de 2,4 % (n = 2/85 patients évaluables), ce qui était inférieur à l'incidence historiquement rapportée. L'incidence des stomatites de Grade 1 était de 18,8 % (n = 16/85) et aucun cas de stomatite de Grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Le profil de sécurité global était cohérent avec celui qui avait été établi pour évérolimus en oncologie et dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), à l'exception d'une légère augmentation de la fréquence des candidoses buccales rapportées chez 2,2 % (n = 2/92) des patients.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Afinitor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, de tumeurs neuroendocrines d'origine thoracique et de cancer du rein (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez les patients ayant des tumeurs solides avancées, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes à une durée médiane d'une heure après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 10 mg à jeun ou avec un repas léger sans matières grasses. La Cmax est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. L'évérolimus est un substrat et un inhibiteur modéré de la PgP.

Effet des aliments : chez les volontaires, l'exposition systémique avec l'évérolimus 10 mg (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic plasmatique de la Cmax est diminué de 54 % lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses. Avec un repas léger, l'ASC est diminuée de 32 % et la Cmax est diminuée de 42 %. Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase postabsorption.

Distribution :

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5000 ng/ml). Environ 20 % de la concentration de l'évérolimus dans le sang total est retrouvée dans le compartiment plasmatique chez les patients cancéreux recevant de l'évérolimus 10 mg par jour. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Biotransformation :

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la PgP. Après administration orale, l'évérolimus est le composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

Élimination :

La valeur moyenne de la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides recevant 10 mg par jour était de 24,5 l/h. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était approximativement de 30 heures.

Il n'a pas été mené d'études d'excrétion spécifiques chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué en association avec la ciclosporine, 80 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 5 % ont été excrétés dans les urines. La molécule mère n'a pas été détectée dans les urines ou dans les fèces.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre :

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'$ASC_{0-\tau}$ a été dose-proportionnelle dans l'intervalle de dose quotidienne de 5 mg à 10 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines. La Cmax est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. Le tmax est atteint 1 à 2 heures après l'administration. Il a été observé une corrélation significative entre l'$ASC_{0-\tau}$ et la concentration résiduelle prédose à l'état d'équilibre.

Populations particulières :

- Insuffisance hépatique :
  La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'évérolimus ont été évaluées dans deux études avec administration d'Afinitor comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets présentant une insuffisance hépatique comparés à des sujets ayant une fonction hépatique normale.
  Dans la première étude, l'ASC moyenne de l'évérolimus chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) était deux fois plus importante que celle retrouvée chez les 8 sujets présentant une fonction hépatique normale.
  Dans la seconde étude réalisée chez 34 sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'exposition (c'est-à-dire $ASC_{0-\infty}$) de 1,6 fois, 3,3 fois et 3,6 fois a été observée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique respectivement légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux sujets normaux.
  Les simulations de pharmacocinétique en dose multiples viennent à l'appui des recommandations de doses chez les sujets présentant une insuffisance hépatique déterminée selon leur statut Child-Pugh.
  A partir des résultats de ces deux études, une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale : dans une analyse de pharmacocinétique de population chez 170 patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25-178 ml/min) n'a été observé sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus. Une insuffisance rénale post-transplantation (clairance de la créatinine comprise entre 11 ml/min et 107 ml/min) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'évérolimus chez des patients transplantés.
- Patients âgés : dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, aucun effet significatif de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale de l'évérolimus n'a été observé.
- Groupe ethnique : la clairance orale (Cl/F) est similaire chez les patients cancéreux japonais et caucasiens ayant une fonction hépatique comparable. Selon une analyse de pharmacocinétique de population, Cl/F est supérieure de 20 % en moyenne chez les patients transplantés de race noire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le cochon nain, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épididymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, les poumons (prolifération des macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris ; le pancréas (dégranulation et apparition de vacuoles dans les cellules exocrines chez les singes et cochons nains, dégénération des cellules des ilôts de Langerhans chez les singes), et les yeux (opacités des fibres antérieures du cristallin) chez les rats seulement. Des modifications rénales mineures ont été observées chez le rat (exacerbation liée à l'âge de la lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, augmentations de l'hydronéphrose) et la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé chez le singe et le cochon nain.

L'évérolimus a semblé exacerber spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection du plasma et du cœur par le virus coxsackie chez le singe, infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces effets ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus, et la motilité, le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, ce qui a entraîné une diminution de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles.

Au cours des études portant sur la fonction de reproduction réalisées chez l'animal, la fertilité des femelles n'a pas été affectée. Cependant, chez le rat femelle, les doses orales d'évérolimus > 0,1 mg/kg (environ 4 % de l'ASC_{0-24h} des patients recevant 10 mg par jour) ont entraîné une augmentation des pertes pré-implantatoires.

L'évérolimus a traversé la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryo/fœtotoxicité se manifestant par une mortalité et une réduction du poids fœtal à un niveau d'exposition systémique inférieur au niveau thérapeutique. L'incidence de modifications et de malformations du squelette (fente sternale par exemple) a été augmentée aux doses de 0,3 mg/kg et 0,9 mg/kg. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Les études de génotoxicité évaluant les critères pertinents n'ont pas mis en évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a pas indiqué de potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 3,9 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/09/538/009 ; CIP 3400926788414 (RCP rév 29.06.17) cp à 2,5 mg.

EU /1/09/538/001 ; CIP 3400939628110 (RCP rév 29.06.17) cp à 5 mg.
EU /1/09/538/004 ; CIP 3400939628288 (RCP rév 29.06.17) cp à 10 mg.

Prix : 1408,95 € (30 comprimés à 2,5 mg).
2716,59 € (30 comprimés à 5 mg).
3500,11 € (30 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans les indications suivantes :
- cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs ;
- tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique ;
- cancer du rein.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire » à la date du 11.09.17 (demandes à l'étude).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

AGRIPPAL voie parentérale
antigènes de surface du virus grippal

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

AGYRAX®
méclozine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*
Méclozine chlorhydrate .... 25 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, talc, povidone K 30, stéarate de calcium, silice colloïdale anhydre.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Chez l'adulte :
- Traitement symptomatique de la crise vertigineuse.
- Prévention et traitement du mal des transports.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :

Crise vertigineuse :
1 à 3 comprimés par jour à prendre avant les repas.

Mal des transports :
La 1ère prise doit s'effectuer 1 heure avant le voyage : 1 à 4 comprimés par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Avaler sans croquer avec un peu d'eau ou une autre boisson non alcoolisée.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la méclozine, à un des composants du produit ou à un des dérivés de la pipérazine.
- Insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
- Liée à l'effet anticholinergique :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
  - risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En raison de ses propriétés anticholinergiques, Agyrax doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant :
- une sténose du pylore ;
- une diminution de la motilité gastro-intestinale ;
- une myasthénie ;
- une démence.

Le produit doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé plus sensible aux effets anticholinergiques de la méclozine ; il est donc préférable de commencer le traitement à la plus petite dose recommandée.

Le produit doit être utilisé avec précaution chez le patient épileptique.

Le traitement par Agyrax devra être arrêté 4 jours avant des tests allergiques pour éviter d'influer sur les résultats des tests.

L'absorption de boissons alcoolisées est déconseillée pendant le traitement.

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :

Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation du chlorhydrate de méclozine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du nouveau-né.

ALLAITEMENT :
Le passage du chlorhydrate de méclozine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Agyrax peut provoquer une somnolence. Il importe d'en tenir compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machine, chez lesquels l'association à l'alcool ou d'autres médicaments sédatifs est par ailleurs déconseillée (cf Interactions).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables d'Agyrax sont principalement liés à son action sur le système nerveux central, à ses effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité qu'il peut provoquer. Ils sont listés ci-dessous par classe d'organes. Les effets indésirables considérés comme pouvant être les plus fréquents sont la somnolence ou la sédation. La sécheresse de la bouche est un effet indésirable fréquent. Une vision trouble, nausées et vomissements surviennent rarement.
- Affections cardiaques : palpitations, tachycardie.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, vertiges.
- Affections oculaires : diplopie, vision trouble.
- Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements.
- Troubles généraux : fatigue, faiblesse.
- Affections du système immunitaire : choc anaphylactique.
- Investigations : prise de poids.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, augmentation de l'appétit.
- Affections du système nerveux : étourdissements, maux de tête, paresthésie, sédation, somnolence, troubles du mouvement (y compris syndrome Parkinsonien).
- Affections psychiatriques : anxiété, humeur euphorique, excitabilité, hallucinations, insomnie, troubles psychotiques, troubles de la mémoire, désorientation, confusion et paranoïa.
- Troubles rénaux et urinaires : dysurie, polyurie, rétention urinaire.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : gorge sèche, sécheresse nasale.
- Troubles vasculaires : hypotension.
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : rash, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Comme avec les autres traitements antihistaminiques, les symptômes observés en cas de surdosage résultent de l'action sur le système nerveux central : assoupissement, coma ou excitation, crise convulsive et dépression post-ictale.

Des effets de surdosage en anticholinergiques peuvent également être observés tels que pupilles dilatées, rougeur brusque du visage, bouche sèche, excitation, hallucination, crise tonicoclonique. D'autres effets ont également été observés : ataxie, tremblements, psychoses, hyperthermie, hypotension, hypertension, tachycardie et arythmie. Des syndromes extrapyramidaux ont été rapportés.

Les symptômes observés en cas de surdosage important incluent : œdème cérébral, coma profond, dépression respiratoire, collapsus cardiorespiratoire, voire décès.

Prise en charge :
Il n'y a pas d'antidote spécifique. Une surveillance des fonctions vitales, et, si nécessaire, un traitement symptomatique devront être mis en place en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, code ATC : R06AE05.

La méclozine est un dérivé de la pipérazine.

Vertiges, nausées et vomissements ne sont pas des maladies mais des symptômes témoignant d'un dysfonctionnement de l'organisme ou d'un mauvais fonctionnement organique. Le traitement de la cause dépend de la maladie sous-jacente et peut ou pas nécessiter de traiter.

Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action antiémétique, en cas de mal des transports et en cas de vertiges de la méclozine, n'est pas complètement élucidé mais probablement lié à son activité centrale anticholinergique et à son action dépressive sur le système nerveux central.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Administré sous forme de sirop ou de comprimé, la méclozine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal chez le sujet à jeun. Le pic plasmatique (C_{max}) est obtenu en 1,5 h (solution orale) à 2,2 h (comprimé) après administration orale. Après administration orale unique de 50 mg chez l'adulte sous forme de comprimé, la C_{max} est de 92 ng/ml.

Distribution :
Il n'y a pas de donnée disponible chez l'homme.

Biotransformation :
La méclozine est largement métabolisée. Les voies métaboliques incluent la N-oxydation, la N-déalkylation oxydative, la méthyloxydation, l'hydroxylation aromatique, la O-méthylation, les glucuro et taurine-conjugaisons.

Élimination :
La demi-vie de la méclozine chez l'adulte est approximativement de 5,7 à 11 h. La clairance corporelle totale apparente suite à l'administration de 50 mg de solution est de 59 L/h. La méclozine n'est pas excrétée inchangée dans l'urine.

Population particulière :
La pharmacocinétique de la méclozine n'a pas été étudiée ni chez le sujet âgé, ni chez l'enfant.

Insuffisant rénal :
La méclozine n'est pas excrétée inchangée dans l'urine. En conséquence, une fonction rénale altérée aura peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la méclozine.

Insuffisant hépatique :
L'influence d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de la méclozine n'a pas été évaluée. Étant donné qu'il semble exister une contribution hépatique à l'élimination de la méclozine, une atteinte hépatique pourra avoir des effets sur la pharmacocinétique de la méclozine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des études de toxicité aiguë et en administrations répétées menées chez le rat et le chien n'ont pas mis en évidence de risque particulier chez l'homme. Des études de toxicité de la reproduction montrent un effet tératogène chez le rat mais pas chez les autres espèces à des doses correspondant à 25-50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Une activité antiarythmique et des effets sur la conduction cardiaque ont été observés lors d'expérimentations animales à des niveaux d'exposition considérés comme excessifs par rapport à l'exposition humaine maximale ce qui montre peu de pertinence par rapport à l'utilisation clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933488383 (1992, RCP rév 21.08.17).
Prix : 1,78 € (15 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

TERALI PRODUCTS
ZA La Haute-Limougère. 23, rue Christophe-Plantin
BP 24. 37230 Fondettes
Tél : 02 47 49 34 00. Fax : 02 47 49 34 33

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

AIROMIR® AUTOHALER® 100 µg/dose
salbutamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension pour inhalation à 100 µg/dose : Flacon pressurisé de 200 doses, muni d'une valve doseuse et d'un embout buccal (système Autohaler*), boîte unitaire.
* Marque déposée par 3M.

COMPOSITION *p dose*
Salbutamol (DCI) .... 100 µg
(sous forme de sulfate : 120 µg/dose)

Excipients : acide oléique, éthanol. *Gaz de pressurisation :* tétrafluoroéthane (HFA 134a).

Une dose calibrée de 25 microlitres délivre 120 microgrammes de sulfate de salbutamol correspondant à 100 microgrammes de salbutamol.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.
- Prévention de l'asthme d'effort.
- Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

Remarque : Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols-doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :

Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations :
Dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées.
Cette dose est généralement suffisante ; en cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

Prévention de l'asthme d'effort :
Inhalation de 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'exercice.

La dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 15 bouffées par 24 heures. Au-delà de cette dose, le patient doit être informé qu'une consultation médicale est nécessaire afin de réévaluer la conduite thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil.

Après avoir agité l'appareil, enlevé le capuchon protecteur de l'embout buccal et mis le levier en position « relevée », le patient devra :
- expirer normalement ;
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche et refermer les lèvres autour.

Une dose de salbutamol est délivrée dans le poumon lorsque le patient inspire profondément par l'embout buccal.

Une apnée de quelques secondes devra être maintenue après chaque inspiration.

Après usage, le levier sera remis en position fermée et le couvercle protecteur sera replacé sur l'embout buccal. Par mesure d'hygiène, l'embout buccal doit être nettoyé après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.
- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Informer le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé (l'efficacité habituelle d'une dose efficace est d'au moins 3 heures) ou si l'état du patient asthmatique se détériore malgré le traitement par salbutamol.
- Le patient doit apprendre à utiliser correctement l'aérosol doseur et sa technique d'inhalation doit être vérifiée afin de s'assurer que la substance active atteint bien les zones cibles à traiter dans les poumons.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir, au préalable, dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Le patient ne doit en aucun cas augmenter la dose ou la fréquence des inhalations de son propre chef, sans avoir préalablement consulté un médecin.
- Les patients nécessitant un traitement à long terme avec le salbutamol seront soumis à un suivi régulier.
- Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être

envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques par voie inhalée. Le patient doit, dans ce cas, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
- Sportifs : l'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- Le salbutamol administré par voie inhalée en aérosol doseur peut être administré avec précaution chez les malades atteints d'une thyrotoxicose, de troubles coronariens, de cardiomyopathie obstructive hypertrophique, d'hypertension artérielle, de tachyarythmie, en cas d'association avec des glycosides cardiotoniques ou en cas de diabète.
- Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec des médicaments sympathomimétiques, tels que le salbutamol. Les données issues de la pharmacovigilance et de la littérature rapportent de rares cas d'ischémie du myocarde associé à l'administration de salbutamol. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire grave sous-jacente (par exemple cardiopathie ischémique, tachyarythmie ou insuffisance cardiaque grave) et traités par salbutamol pour une maladie respiratoire devront être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de douleurs thoraciques ou autres symptômes évocateurs d'une aggravation de la pathologie cardiaque. Une attention particulière doit être accordée à la survenue de symptômes tels que dyspnée et douleurs thoraciques, car ils peuvent être d'origine respiratoire ou cardiaque.
- Il faut tenir compte du fait qu'une thérapie par des bêta-2 agonistes, notamment en cas d'administration parentérale et d'administration à l'aide d'un nébuliseur, peut potentiellement causer une hypokaliémie sévère. Une prudence particulière est recommandée en cas d'asthme aigu grave car cet effet peut être potentialisé en cas d'hypoxie et d'administration simultanée de dérivés de la xanthine, de stéroïdes et de diurétiques. Dans ces situations, il est recommandé de surveiller le taux sérique de potassium.
- De même que les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, le salbutamol peut provoquer des modifications métaboliques réversibles telles qu'une augmentation du taux de glucose sanguin. Les patients diabétiques pourraient ne pas pouvoir compenser cette augmentation du taux de glucose sanguin et des cas de développement d'acidocétose ont été rapportés.
- Comme pour d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut apparaître. Si le patient souffre de bronchospasme paradoxal, le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être instauré. Des solutions qui ne sont pas au pH neutre peuvent rarement causer des bronchospasmes paradoxaux chez certains patients. Le salbutamol et des bêtabloquants non sélectifs tels que le propranolol ne doivent habituellement pas être prescrits ensemble.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Halotane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, troubles du rythme ventriculaires graves, par augmentation de la réactivité cardiaque. Interrompre le traitement par bêta-2 mimétiques si l'anesthésie doit se faire sous halothane.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Insuline : élévation de la glycémie par le bêta-2 mimétique. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire.
- Sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie par le bêta-2 mimétique. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline, le cas échéant.

A prendre en compte :
- Le propranolol et les autres agents bloquants des récepteurs bêta-adrénergiques non cardiosélectifs antagonisent les effets du salbutamol, et ne devraient pas être prescrits de manière concomitante.
- Les inhibiteurs de MAO, les antidépresseurs tricycliques, la digoxine : risque d'effets cardiovasculaires augmentés.
- Les patients doivent être informés de cesser le salbutamol au moins 6 heures avant une anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, autant que possible
- Une hypokaliémie survenant avec des bêta-2-mimétiques peut être exacerbée par un traitement avec de la xanthine, des stéroïdes, des diurétiques et des laxatifs sur le long terme.
- A cause de la teneur en éthanol, il pourrait survenir une interaction chez les patients prenant du disulfirame ou du métronidazole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'administration du salbutamol durant la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu chez la mère est supérieur aux risques possibles chez le fœtus. Lors de l'administration pendant la grossesse : l'accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observée parallèlement à la tachycardie maternelle. Des doses systémiques élevées à la fin de la grossesse peuvent induire une inhibition du travail, en plus des effets bêta-2-spécifiques fœtaux/néonatals tels que la tachycardie et l'hypoglycémie. Ces effets indésirables induits par le traitement par inhalation à la fin de la grossesse ne sont pas attendus aux doses recommandées.

En cas d'administration avant l'accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques.

Tétrafluoroéthane (ou HFA 134a) [gaz propulseur] :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de HFA 134a ou tétrafluoroéthane contenu dans ce médicament. Néanmoins, chez la femme enceinte, le retentissement de l'administration de HFA 134a en cours de grossesse n'est pas connu.

ALLAITEMENT :

Les bêta-2 mimétiques peuvent passer dans le lait maternel. Le salbutamol ne doit être utilisé chez la femme allaitante que dans les cas où le bénéfice attendu pour la mère est susceptible d'être supérieur au risque encouru par le nouveau-né. Le risque du salbutamol sur le nouveau-né n'est pas connu.

Tétrafluoroéthane (ou HFA 134a) [gaz propulseur] :

Le passage du HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des études sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été réalisées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100), rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, prurit, bronchospasme, hypotension, collapsus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie* (en particulier en association avec les dérivés de la xanthine, les stéroïdes, les diurétiques et les laxatifs sur le long terme) Taux de lactate sérique augmenté et acidose lactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées et tremblements (particulièrement au début du traitement), étourdissements
Affections psychiatriques	
Fréquent	Nervosité (au début du traitement)
Très rare	Troubles du comportement : agitation, insomnie
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie Palpitations (particulièrement au début du traitement)
Très rare	Arythmies cardiaques, incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles surtout en cas d'utilisation concomitante avec les bêta-2 mimétiques
Fréquence indéterminée	Ischémie du myocarde*** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Rare	Vasodilatation périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Bronchospasme paradoxal** (avec un accroissement immédiat de la respiration sifflante après administration)
Affections gastro-intestinales	
Rare	Irritation de la bouche et de la gorge Nausées, vomissements, sécheresse buccale, douleurs buccales
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Crampes musculaires

* Les bêta-2 mimétiques administrés à très fortes doses peuvent entraîner des hypokaliémies.

** Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation. Ne pas renouveler l'administration de ce médicament et utiliser un autre bronchodilatateur à action rapide pour soulager le bronchospasme. Le traitement devra alors être réévalué pour envisager, le cas échéant, la prescription d'une alternative thérapeutique.

*** Rapporté spontanément dans les données de pharmacovigilance donc la fréquence est considérée comme indéterminée.

Les bêta-2 mimétiques à fortes doses peuvent entraîner des hyperglycémies réversibles à l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique :

Affections du système nerveux :

Rare : hyperactivité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables.

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Le surdosage peut entraîner des tremblements des muscles squelettiques, tachycardie, nervosité, et céphalées et vasodilatation périphérique.

Suite à un surdosage, une hypokaliémie peut survenir. Les taux de potassium sériques doivent être surveillés. Une hyperglycémie et une agitation ont également été rapportées après un surdosage au salbutamol.

L'antidote à privilégier pour le surdosage au salbutamol est un agent bloquant cardiosélectif des adrénorécepteurs β. Les bêtabloquants doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des antécédents de bronchospasme, car ils peuvent menacer le pronostic vital.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée (code ATC : R03AC02 ; R : système respiratoire).

Mécanisme d'action :

Le salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2.

Après inhalation, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Salbutamol :

Absorption :

Après inhalation, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées *per os* ou en injection).

Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité.

Élimination :

Après résorption pulmonaire, l'élimination essentiellement urinaire se fait en partie sous forme active et en partie sous forme de métabolites inactifs.

Tétrafluoroéthane (ou HFA 134a) [gaz propulseur] :

Absorption :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide ; la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Biotransformation :

Un très faible métabolisme hépatique, avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde, a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Récipient sous pression : Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer. Ne pas jeter au feu, même vide. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934060335 (1996, RCP rév 13.04.17).

Prix : 8,33 € (flacon 200 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

AKINETON LP® 4 mg

bipéridène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Bipéridène (DCI) chlorhydrate .... 4 mg

Excipients : Noyau : amidon de maïs, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, hypromellose (20 000 mPa.s), eau purifiée. *Pelliculage :* talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E 171), hypromellose (6 mPa.s), hypromellose (15 mPa.s), hydroxypropylcellulose, macrogol 400, macrogol 6000, docusate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), cire de carnauba.

DC INDICATIONS
- Maladie de Parkinson.
- Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

1 à 2 comprimés par jour en prise matinale unique, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Sensibilité particulière aux anticholinergiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Cardiopathie décompensée.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Chez les sujets âgés qui peuvent être plus sensibles à l'action des substances parasympatholytiques, ajuster la posologie d'une façon très précise.
- Si le malade présente des signes d'intolérance, diminuer les doses ou suspendre provisoirement le traitement.
- Ne pas interrompre le traitement de façon brutale, en raison du risque de décompensation de la maladie.
- Risque d'aggravation d'une détérioration intellectuelle dans les démences, en particulier chez les parkinsoniens.
- L'association de deux antiparkinsoniens anticholinergiques doit être évitée dans la mesure où elle ne peut qu'augmenter les effets secondaires sans augmenter l'efficacité thérapeutique.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lisuride : risque d'apparition de confusion mentale. Surveillance clinique régulière.

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H$_1$ sédatifs, antispasmodiques atropiniques, autres antiparkinsoniens anticholinergiques, méquitazine, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales sont insuffisantes pour conclure. Au cours du 1er trimestre de la grossesse, les données cliniques pour le bipéridène, à ce jour, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.

Chez le nouveau-né, un traitement par le bipéridène en fin de grossesse peut être responsable d'effets liés à ses propriétés atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, rétention urinaire, retard à l'émission de méconium).

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le bipéridène au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme.

S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par le bipéridène au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite, du fait d'une diminution de la sécrétion lactée et du risque d'effets anticholinergiques chez le nourrisson (tachycardie, constipation, épaississement des sécrétions bronchiques).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences suivantes sont utilisées comme base pour l'évaluation des effets secondaires : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets secondaires peuvent survenir en particulier au début du traitement et si la dose est augmentée trop

rapidement. En raison du nombre inconnu d'utilisateurs, la fréquence en pourcentage des effets secondaires spontanément enregistrés ne peut être déterminée exactement.

Infections et infestations :
- Fréquence indéterminée : parotidite.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : hypersensibilité.

Affections psychiatriques :
- Rare : aux doses élevées excitation, agitation, peur, confusion, syndromes délirants, hallucinations, insomnie.
  Les effets centraux d'excitation sont fréquemment observés chez les patients présentant des symptômes de déficience cérébrale et peuvent nécessiter une diminution de la posologie. Il y a eu des cas de diminution temporaire du sommeil paradoxal (phase de sommeil avec mouvements oculaires rapides), caractérisée par une augmentation du temps nécessaire pour atteindre ce stade et une diminution de la durée de cette phase dans le sommeil total.
- Très rare : nervosité, euphorie.

Affections du système nerveux :
- Rare : fatigue, étourdissements et troubles de la mémoire.
- Très rare : maux de tête, dyskinésie, ataxie et troubles de la parole, prédisposition accrue aux crises épileptiques et convulsions.

Affections oculaires :
- Très rare : troubles de l'accommodation, mydriase, et photosensibilité. Possibilité de glaucome à angle fermé (contrôle de la pression intraoculaire).

Affections cardiaques :
- Rare : tachycardie.
- Très rare : bradycardie.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : sécheresse de la bouche, nausées, troubles gastriques.
- Très rare : constipation.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Très rare : diminution de la transpiration, éruption cutanée allergique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Rare : contractions musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très rare : troubles mictionnels, particulièrement chez les patients avec adénome de la prostate (réduction de la dose), plus rarement rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : somnolence.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : ceux de l'intoxication aiguë par les anticholinergiques : mydriase, agitation, confusion mentale, hallucinations, convulsions, hyperventilation, tachycardie et hyperthermie.
Conduite à tenir : traitement symptomatique en milieu hospitalier spécialisé avec surveillance cardiaque et respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsonien anticholinergique (N : système nerveux central ; code ATC : N04AA02).
Bipéridène : anticholinergique central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale d'un comprimé dosé à 4 mg, il s'établit un plateau de concentration dont la maximale (0,7 ng/ml) est atteinte au bout de 10 h.
La biodisponibilité du bipéridène par voie orale est faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931498896 (1976/97, RCP rév 27.10.15).
Prix : 2,83 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

AKYNZEO ®

nétupitant, palonosétron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 300 mg/0,5 mg (en gélatine, opaque, de taille « 0 », de 21,7 mm de longueur, ayant un corps blanc et une coiffe de couleur caramel, portant la mention « HE1 » imprimée sur le corps ; la gélule contient trois comprimés et une capsule molle) : Boîte unitaire, sous plaquette.

COMPOSITION

	p gélule
Nétupitant	300 mg
Palonosétron chlorhydrate exprimé en palonosétron	0,5 mg

Excipients :
Gélule contenant :
- Nétupitant comprimés : cellulose microcristalline (E460), esters de saccharose et d'acide laurique, povidone K-30, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée, fumarate de stéaryle sodique, stéarate de magnésium.
- Palonosétron capsule molle : *Contenu de la capsule :* monocaprylocaprate de glycérol (type I), glycérol, oléate de polyglycérol, eau purifiée, butylhydroxyanisole (E320). *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbitol, 1,4-sorbitane, dioxyde de titane (E171).

Enveloppe de la gélule :
Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). *Encre d'impression :* gomme laque (partiellement estérifiée), oxyde de fer noir (E172), propylène-glycol (E1520).
Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 7 mg de sorbitol et 20 mg de saccharose.

DC INDICATIONS

Akynzeo est indiqué chez l'adulte dans :
- La prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.
- La prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :
Une gélule de 300 mg/0,5 mg doit être administrée environ une heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie.
La dose recommandée de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec Akynzeo (cf Interactions et le schéma d'administration dans les études cliniques à la rubrique Pharmacodynamie).

Personnes âgées :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. La prudence s'impose en cas d'utilisation de ce médicament chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison de la longue demi-vie des substances actives et de l'expérience limitée dans cette population.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Akynzeo chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. L'élimination rénale du nétupitant est négligeable. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L'exposition systémique totale au palonosétron administré par voie intraveineuse est augmentée d'environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. La pharmacocinétique du palonosétron ou du nétupitant n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse et il n'existe pas de données concernant l'efficacité ou la sécurité d'Akynzeo dans cette population. Par conséquent, son utilisation chez ces patients doit être évitée.

Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score 5 à 8 de Child-Pugh). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score ⩾ 9 de Child-Pugh) sont limitées. L'exposition au nétupitant pouvant être augmentée en cas d'insuffisance hépatique sévère, Akynzeo doit être utilisé avec précaution chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
La gélule doit être avalée entière. Elle peut être prise au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Constipation :
Le palonosétron pouvant augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration. Des cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de palonosétron 0,75 mg.

Syndrome sérotoninergique :
Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique.

Allongement de l'intervalle QT :
Une étude ECG a été menée chez des hommes et femmes adultes volontaires sains avec le nétupitant oral aux doses de 200 mg ou 600 mg, administré en association avec le palonosétron oral 0,5 mg ou 1,5 mg respectivement. L'étude n'a pas montré d'effets cliniquement importants sur les paramètres de l'ECG : l'estimation ponctuelle la plus importante de l'intervalle QTc corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était de 7,0 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 8,8 ms), observée 16 heures après l'administration de doses suprathérapeutiques (600 mg de nétupitant et 1,5 mg de palonosétron). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des estimations ponctuelles de l'intervalle QTcI corrigé pour les valeurs à l'inclusion et sous placebo était constamment dans les 10 ms à tous les temps d'évaluation pendant les deux jours suivant l'administration du médicament expérimental.
Cependant, puisqu'Akynzeo contient un antagoniste des récepteurs 5-HT_3, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Cela inclut les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les patients présentant des déséquilibres électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies, des troubles de la conduction et les patients recevant des antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des déséquilibres électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration.
Ce médicament ne doit pas être utilisé pour la prévention des nausées et vomissements au cours des jours suivant la chimiothérapie s'il n'est pas associé à l'administration d'une autre chimiothérapie.
Il ne doit pas être utilisé pour traiter les nausées et vomissements après la chimiothérapie.
La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car les données disponibles chez ces patients sont limitées.
Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisées essentiellement par le CYP3A4 telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (cf Interactions).

Médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4 :
Le nétupitant est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et il peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, par exemple le docétaxel (cf Interactions). Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter une augmentation de la toxicité des médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, dont l'irinotécan. De plus, le nétupitant peut également modifier l'efficacité des médicaments de chimiothérapie qui nécessitent une activation métabolique par le CYP3A4.

Excipients :
Akynzeo contient du sorbitol et du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).
Il peut également contenir des traces de lécithine de soja. Par conséquent, les patients présentant une hypersensibilité connue à l'arachide ou au soja doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de réaction allergique.

DC INTERACTIONS

En cas d'administration concomitante d'Akynzeo avec un autre inhibiteur du CYP3A4, la concentration plasmatique de nétupitant peut être augmentée. En cas d'administration concomitante d'Akynzeo avec des médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4, la concentration plasmatique de nétupitant peut être diminuée et cela peut entraîner une diminution de l'efficacité. Ce médicament peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par le CYP3A4.
Chez l'Homme, le nétupitant est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique par le CYP3A4, avec une élimination rénale marginale. A la dose de 300 mg chez l'Homme, le nétupitant est un substrat et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le palonosétron est éliminé par excrétion rénale et par les voies métaboliques de plusieurs isoenzymes CYP. Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Selon les études *in vitro*, le palonosétron n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Interactions entre le nétupitant oral et le palonosétron oral :
Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes entre le nétupitant oral et le palonosétron oral.

Interactions avec les substrats du CYP3A4 :
Dexaméthasone :
L'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg de nétupitant avec la dexaméthasone (20 mg le jour 1, puis 8 mg deux fois par jour du jour 2 au jour 4) a augmenté significativement l'exposition à la dexaméthasone de façon temps- et dose-dépendant(e). L'ASC_{0-24} (jour 1), l'ASC_{24-36} (jour 2) et les ASC_{84-108} et $ASC_{84-\infty}$ (jour 4) de la dexaméthasone ont été augmentées de 2,4 fois après l'administration concomitante de 300 mg de nétupitant. Le profil pharmacocinétique du nétupitant administré en association avec la dexaméthasone n'a pas été modifié.
Par conséquent, la dose de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec Akynzeo (cf Posologie/Mode d'administration).
Médicaments de chimiothérapie (docétaxel, étoposide, cyclophosphamide) :
L'exposition au docétaxel et à l'étoposide a été augmentée de respectivement 37 % et 21 % après administration concomitante avec Akynzeo. Il n'a pas été observé d'effet uniforme avec le cyclophosphamide après l'administration concomitante de nétupitant.
Contraceptifs oraux :
Akynzeo administré avec une dose orale unique de 60 µg d'éthinylestradiol et 300 µg de lévonorgestrel n'a pas eu d'effet significatif sur l'ASC de l'éthinylestradiol et a augmenté de 1,4 fois l'ASC du lévonorgestrel ; des effets cliniques sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont peu probables. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique du nétupitant et du palonosétron.
Érythromycine et midazolam :
L'exposition à l'érythromycine et au midazolam a été augmentée d'environ 1,3 fois et 2,4 fois respectivement lorsque chaque médicament était co-administré avec le nétupitant. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Le profil pharmacocinétique du nétupitant n'a pas été modifié par l'administration concomitante de midazolam ou d'érythromycine. Les effets potentiels de l'augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être pris en compte en cas d'administration concomitante de ces substances actives avec Akynzeo.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN) :
Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'Akynzeo :
Le nétupitant est métabolisé essentiellement par le CYP3A4 ; l'administration concomitante avec des médicaments qui inhibent ou induisent l'activité du CYP3A4 peut donc modifier les concentrations plasmatiques de nétupitant. Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée.

Effet du kétoconazole et de la rifampicine :
L'administration de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, avec Akynzeo a augmenté de 1,8 fois l'ASC et de 1,3 fois la C_{max} du nétupitant par rapport à l'administration d'Akynzeo seul. L'administration concomitante avec le kétoconazole n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron.
L'administration de rifampicine, un inducteur du CYP3A4, avec Akynzeo seul a diminué de 5,2 fois l'ASC et de 2,6 fois la C_{max} du nétupitant. L'administration concomitante de rifampicine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron.
Par conséquent, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole) doit être envisagée avec précaution et l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine) doit être évitée.

Autres interactions :
Des interactions d'Akynzeo avec les médicaments qui sont des substrats de la P-gp sont peu probables. Le nétupitant n'est pas un substrat de la P-gp. Il n'a pas été observé de modifications de la pharmacocinétique de la digoxine lorsque le nétupitant a été administré le jour 8 d'un traitement de 12 jours par la digoxine.
L'inhibition du transporteur d'efflux BCRP et de l'isoenzyme de glucuroconjugaison UGT2B7 par le nétupitant et ses métabolites est peu probable et aurait peu de pertinence clinique.

Les données *in vitro* montrent que le nétupitant inhibe l'UGT2B7 ; l'importance de cet effet en clinique n'est pas établie. La prudence est recommandée en cas d'association du nétupitant avec un substrat de cette enzyme administré par voie orale (par exemple zidovudine, acide valproïque, morphine).

Les données *in vitro* semblent indiquer que le nétupitant inhibe l'efflux par le transporteur BCRP. La pertinence clinique de cet effet n'est pas établie.

Les données *in vitro* montrent que le nétupitant est un inhibiteur de la P-gp. Dans une étude menée chez des volontaires sains, le nétupitant n'a pas modifié l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, tandis qu'il a augmenté de 1,09 fois sa C_{max} [IC à 90 % : 0,9 ; 1,31]. Il n'est pas exclu que cet effet puisse être plus prononcé, et donc cliniquement pertinent, chez les patients atteints d'un cancer, en particulier chez ceux ayant une fonction rénale anormale. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'association du nétupitant avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran ou la colchicine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être ou devenir enceintes pendant le traitement par Akynzeo. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes non ménopausées avant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement par ce médicament.

GROSSESSE :

Nétupitant :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du nétupitant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes chez le lapin sans marge de sécurité (cf Sécurité préclinique).

Palonosétron :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Akynzeo est contre-indiqué pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le palonosétron ou le nétupitant sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Akynzeo ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Akynzeo et pendant un mois après la dernière dose.

FERTILITÉ :

Nétupitant :

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité dans les études effectuées chez l'animal.

Palonosétron :

Une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été observée dans une étude chez le rat (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Akynzeo a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament pouvant provoquer des étourdissements, une somnolence ou une fatigue, les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables fréquents rapportés avec Akynzeo étaient des céphalées (3,6 %), une constipation (3,0 %) et une fatigue (1,2 %). Aucun de ces événements n'a été grave.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le profil de sécurité d'Akynzeo a été évalué chez 1169 patients atteints d'un cancer recevant au moins un cycle de chimiothérapie hautement ou modérément émétisante dans trois études en double aveugle contrôlées contre comparateur actif. Les effets indésirables rapportés avec une incidence plus élevée avec Akynzeo qu'avec le palonosétron oral 0,5 mg seul sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et fréquence.

Les fréquences sont classées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Rare	Cystite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie, leucocytose
Rare	Leucopénie, lymphocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Psychose aiguë, modifications de l'humeur, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses
Rare	Hypoesthésie
Affections oculaires	
Rare	Conjonctivite, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré, cardiomyopathie, troubles de la conduction
Rare	Arythmies, bloc auriculo-ventriculaire du 2e degré, bloc de branche, insuffisance mitrale, ischémie myocardique, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Hoquet
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulences, nausées
Rare	Dysphagie, langue saburrale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Dorsalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Sensation de chaleur, douleur thoracique non cardiaque, dysgueusie médicamenteuse
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des transaminases hépatiques, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation de la créatininémie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG
Rare	Élévation de la bilirubinémie, augmentation du taux sanguin de créatine kinase MB, sous-décalage du segment ST à l'ECG, anomalies du segment ST-T à l'ECG, élévation du taux de troponine

Description de certains effets indésirables :

Aucun des effets indésirables fréquents n'est imputable au nétupitant, le nouveau composant de l'association fixe, puisque leur fréquence a été comparable à celle observée avec le palonosétron oral seul. De plus, des effets indésirables d'œdème oculaire, de dyspnée et de myalgies ont été rapportés avec le palonosétron oral, mais n'ont pas été observés au cours du développement d'Akynzeo. Tous ces effets indésirables ont été peu fréquents.

De très rares cas d'anaphylaxie, de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et de choc ont été rapportés lors de l'utilisation de palonosétron intraveineux après la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'informations spécifiques concernant le traitement d'un surdosage d'Akynzeo. Des doses de nétupitant allant jusqu'à 600 mg et des doses de palonosétron allant jusqu'à 6 mg ont été utilisées dans les études cliniques sans signaux de sécurité. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être arrêtée et un traitement symptomatique et de soutien général et une surveillance doivent être instaurés. En raison de l'action antiémétique du nétupitant et du palonosétron, l'induction des vomissements par un médicament peut ne pas être efficace. Il n'a pas été réalisé d'études de la dialyse. Cependant, du fait du grand volume de distribution du palonosétron et du nétupitant, il est peu probable que la dialyse soit efficace en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT_3). Code ATC : A04AA55.

Mécanisme d'action :

Le nétupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs à la neurokinine 1/substance P (NK_1) humains.

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT_3 ayant une forte affinité de liaison à ces récepteurs et peu ou pas d'affinité pour les autres récepteurs. Les médicaments de chimiothérapie induisent des nausées et vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. La sérotonine active alors les récepteurs 5-HT_3 situés sur les fibres vagales afférentes pour déclencher le réflexe de vomissement.

Les vomissements retardés ont été associés à l'activation par la substance P des récepteurs à la neurokinine 1 (NK_1) de la famille des tachykinines (largement distribués dans le système nerveux central et périphérique). Comme le montrent les études *in vitro* et *in vivo*, le nétupitant inhibe les réponses induites par la substance P.

Le nétupitant traverse la barrière hémato-encéphalique, avec un taux d'occupation des récepteurs NK_1 de respectivement 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % et 76,0 % dans le striatum 6, 24, 48, 72 et 96 heures après administration de 300 mg de nétupitant.

Efficacité et sécurité clinique :

Il a été démontré lors de deux études pivots distinctes que l'administration par voie orale d'Akynzeo en association avec la dexaméthasone prévient les nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies hautement et modérément émétisantes.

Étude dans les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE) :

Dans une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 694 patients, l'efficacité et la sécurité de doses uniques de nétupitant oral en association avec le palonosétron oral ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron chez des patients atteints d'un cancer recevant un protocole de chimiothérapie comportant le cisplatine (dose médiane : 75 mg/m^2). L'efficacité d'Akynzeo a été évaluée chez 135 patients qui avaient reçu une dose orale unique (nétupitant 300 mg et palonosétron 0,5 mg) et 136 patients qui avaient reçu le palonosétron oral 0,5 mg seul.

Le tableau ci-dessous présente les schémas thérapeutiques pour les groupes Akynzeo et palonosétron 0,5 mg.

Schéma du traitement antiémétique oral - Étude dans les CHE :

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 4
Akynzeo	Akynzeo (nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Dexaméthasone 8 mg une fois par jour
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Dexaméthasone 8 mg deux fois par jour

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse complète (RC) (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et pas de recours à un médicament de secours) dans les 120 heures (phase totale) suivant le début de l'administration de la chimiothérapie hautement émétisante. Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine répondeurs, par groupe de traitement et phase :

	Akynzeo N = 135 %	Palonosétron 0,5 mg N = 136 %	Valeur p
Critère principal :			
Réponse complète :			
- Phase totale[c]	89,6	76,5	0,004
Principaux critères secondaires :			
Réponse complète :			
- Phase aiguë[a]	98,5	89,7	0,007
- Phase retardée[b]	90,4	80,1	0,018
Absence de vomissements :			
- Phase aiguë	98,5	89,7	0,007
- Phase retardée	91,9	80,1	0,006
- Phase totale	91,1	76,5	0,001
Absence de nausées significatives :			
- Phase aiguë	98,5	93,4	0,050
- Phase retardée	90,4	80,9	0,004
- Phase totale	89,6	79,4	0,021

a) Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration de cisplatine.

b) Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

c) Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration de cisplatine.

Étude dans les chimiothérapies modérément émétisantes (CME) :

Dans une étude de supériorité multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, en groupes parallèles, l'efficacité et la sécurité d'une dose orale unique d'Akynzeo ont été comparées à celles d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez des patients atteints d'un cancer qui devaient recevoir le premier cycle programmé d'un protocole à base d'anthracycline et de cyclophosphamide pour le traitement d'une tumeur solide. Au moment de l'étude, les protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et le cyclophosphamide étaient considérés comme modérément émétisants. Des recommandations récentes ont classifié dorénavant ces protocoles comme hautement émétisants.

Tous les patients ont reçu une dose orale unique de dexaméthasone.

Schéma du traitement antiémétique oral - Étude dans les CME :

Schéma thérapeutique	Jour 1	Jours 2 à 3
Akynzeo	Akynzeo (nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg) Dexaméthasone 12 mg	Pas de traitement antiémétique
Palonosétron	Palonosétron 0,5 mg Dexaméthasone 20 mg	Pas de traitement antiémétique

A l'issue du cycle 1, les patients avaient l'option de participer à une extension sur plusieurs cycles, en recevant le même traitement que celui attribué pendant le cycle 1. Il n'y avait pas de limite prédéfinie du nombre de cycles consécutifs répétés pour un patient. Au total, 1450 patients (Akynzeo, n = 725 ; palonosétron, n = 725) ont reçu le traitement à l'étude. Sur ceux-ci, 1438 patients (98,8 %) ont terminé le cycle 1 et 1286 patients (88,4 %) ont poursuivi le traitement dans l'extension sur plusieurs cycles. Au total, 907 patients (62,3 %) ont terminé l'extension sur plusieurs cycles jusqu'à un maximum de huit cycles de traitement.

Au total, 724 patients (99,9 %) recevaient le cyclophosphamide. Tous les patients étaient traités de plus par la doxorubicine (68 %) ou l'épirubicine (32 %).

Le critère d'efficacité principal était le taux de RC dans la phase retardée, 25 à 120 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie.

Une synthèse des principaux résultats de cette étude est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide répondeurs, par groupe de traitement et phase - cycle 1 :

	Akynzeo N = 724 %	Palonosétron 0,5 mg N = 725 %	Valeur p*
Critère principal :			
Réponse complète :			
- Phase retardée[b]	76,9	69,5	0,001
Principaux critères secondaires :			
Réponse complète :			
- Phase aiguë[a]	88,4	85,0	0,047
- Phase totale[c]	74,3	66,6	0,001
Absence de vomissements :			
- Phase aiguë	90,9	87,3	0,025
- Phase retardée	81,8	75,6	0,004
- Phase totale	79,8	72,1	< 0,001
Absence de nausées significatives :			
- Phase aiguë	87,3	87,9	NS
- Phase retardée	76,9	71,3	0,014
- Phase totale	74,6	69,1	0,020

* Valeur p d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec stratification par tranche d'âge et région.

a) Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

b) Phase retardée : 25 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

c) Phase totale : 0 à 120 heures après l'administration d'anthracycline et de cyclophosphamide.

Les patients ont poursuivi dans l'extension sur plusieurs cycles pendant un maximum de 7 cycles de chimiothérapie supplémentaires. L'activité antiémétique d'Akynzeo a été maintenue pendant tous les cycles répétés chez les patients poursuivant le traitement lors de chacun des cycles.

L'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide du questionnaire *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Le pourcentage de patients ayant un score « pas d'impact dans l'ensemble sur la vie quotidienne » était supérieur de 6,3 % (valeur p = 0,005) dans le groupe Akynzeo (78,5 %) par rapport au groupe palonosétron (72,1 %).

Étude de la sécurité sur plusieurs cycles chez des patients recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante :

Dans une étude séparée, 413 patients au total recevant le premier cycle et des cycles répétés de chimiothérapie (incluant des protocoles à base de carboplatine, de cisplatine, d'oxaliplatine et de doxorubicine) ont été randomisés pour recevoir Akynzeo (n = 309) ou l'aprépitant et le palonosétron (n = 104). Au total, 412 patients ont reçu le traitement à l'étude (Akynzeo, n = 309 ; aprépitant et palonosétron, n = 104). La sécurité et l'efficacité ont été maintenues pendant tous les cycles.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Akynzeo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses à base de cisplatine hautement émétisantes et aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
- Nétupitant :
Il n'existe pas de données concernant la biodisponibilité absolue du nétupitant chez l'homme ; sur la base des données de deux études menées avec le nétupitant intraveineux, il est estimé que la biodisponibilité chez l'homme est supérieure à 60 %.
Dans les études à doses orales uniques, le nétupitant était mesurable dans le plasma 15 minutes à 3 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques suivaient un processus d'absorption de premier ordre, la C_{max} étant atteinte en 5 heures environ. Il a été observé une augmentation plus que dose-proportionnelle des paramètres C_{max} et ASC pour les doses allant de 10 mg à 300 mg.
Après administration d'une dose orale unique de nétupitant 300 mg chez 82 volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du nétupitant était de 486 ± 268 ng/ml (moyenne ± ET) et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) médian de 5,25 heures ; l'ASC était de 15 032 ± 6858 h.ng/ml. Dans une analyse combinée, l'exposition au nétupitant était plus élevée chez les femmes que chez les hommes ; la C_{max} était augmentée de 1,31 fois, l'ASC de 1,02 fois et la demi-vie de 1,36 fois.
Après administration avec un repas riche en graisses, l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} ont été augmentées de respectivement 1,1 fois et 1,2 fois.
- Palonosétron :
Après administration orale, le palonosétron est bien absorbé, sa biodisponibilité absolue atteignant 97 %. Après administration de doses orales uniques avec une solution tamponnée chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique *versus* temps ($ASC_{0-\infty}$) étaient dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 3,0 à 80 µg/kg.
Après administration d'une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg chez 36 hommes et femmes volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 0,81 ± 1,66 ng/ml (moyenne ± ET) et le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de 5,1 ± 1,7 heures. L'ASC moyenne était plus élevée de 35 % et la C_{max} moyenne de 26 % chez les femmes (n = 18) que chez les hommes (n = 18). Chez 12 patients atteints d'un cancer ayant reçu une dose orale unique de palonosétron 0,5 mg une heure avant la chimiothérapie, la C_{max} était de 0,93 ± 0,34 ng/ml et le T_{max} de 5,1 ± 5,9 heures. L'ASC était plus élevée de 30 % chez les patients atteints d'un cancer que chez les volontaires sains. Un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC du palonosétron oral.

Distribution :
- Nétupitant :
Après administration d'une dose orale unique de 300 mg chez des patients atteints d'un cancer, l'élimination du nétupitant a été caractérisée par un modèle bicompartimental, avec une clairance systémique médiane estimée de 20,5 l/h et un grand volume de distribution dans le compartiment central (486 litres). La liaison du nétupitant et de ses deux principaux métabolites M1 et M3 aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99 % aux concentrations allant de 10 ng/ml à 1500 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques du troisième principal métabolite, M2, est supérieure à 97 %.
- Palonosétron :
Le volume de distribution du palonosétron est d'environ 8,3 ± 2,5 l/kg. La liaison du palonosétron aux protéines plasmatiques est d'environ 62 %.

Biotransformation :
- Nétupitant :
Après administration de doses orales de nétupitant ⩾ 30 mg, trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain (le dérivé desméthyl, M1 ; le dérivé N-oxyde, M2 ; le dérivé OH-méthyle, M3). Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, les CYP2D6 et CYP2C9, sont impliqués dans le métabolisme du nétupitant. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de nétupitant, les rapports moyens concentration plasmatique de nétupitant/radioactivité plasmatique étaient de 0,13 à 0,49 pendant la période de 96 heures post-dose. Les rapports étaient dose-dépendants, avec des valeurs diminuant progressivement après 24 heures post-dose, ce qui indique que le nétupitant est métabolisé rapidement. La C_{max} moyenne des métabolites M1, M2 et M3 représentait environ 11 %, 47 % et 16 % respectivement de celle de la molécule mère ; l'ASC de M2 était la plus faible par rapport à celle de la molécule mère (14 %), tandis que les ASC de M1 et M3 représentaient environ 29 % et 33 % respectivement de celle de la molécule mère.
Les métabolites M1, M2 et M3 étaient tous pharmacologiquement actifs dans un modèle animal de pharmacodynamie, dans lequel M3 était le plus actif et M2 le moins actif.
- Palonosétron :
Le palonosétron est éliminé par plusieurs voies, 50 % environ étant métabolisés pour former deux métabolites principaux : le N-oxyde-palonosétron et le 6-S-hydroxy-palonosétron. Ces métabolites possèdent chacun moins de 1 % de l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT_3 du palonosétron. Les études de métabolisme *in vitro* ont semblé indiquer que le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4 et le CYP1A2, sont impliqués dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques cliniques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6.

Élimination :
- Nétupitant :
Après administration d'une dose unique d'Akynzeo, le nétupitant est éliminé de façon multi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination apparente moyenne de 88 heures chez les patients atteints d'un cancer.
La clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante des molécules apparentées au nétupitant. La fraction moyenne d'une dose orale de nétupitant éliminée sous forme inchangée dans les urines est inférieure à 1 % ; au total, 3,95 % et 70,7 % de la dose radioactive sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement.
Environ la moitié de la radioactivité administrée par voie orale sous forme de [^{14}C]-nétupitant est récupérée dans les urines et les fèces dans les 120 heures suivant l'administration. Il est estimé que l'élimination par les deux voies est terminée le jour 29 ou 30 post-dose.
- Palonosétron :
Après administration d'une dose orale unique de 0,75 mg de [^{14}C]-palonosétron chez 6 volontaires sains, 85 % à 93 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et 5 % à 8 % dans les fèces. La quantité de palonosétron éliminé sous forme inchangée dans les urines représentait environ 40 % de la dose administrée. Après administration de palonosétron 0,5 mg capsules molles, la demi-vie terminale d'élimination ($t_{1/2}$) était de 37 ± 12 heures (moyenne ± ET) chez les volontaires sains et de 48 ± 19 heures chez les patients atteints d'un cancer. Après administration d'une dose unique d'environ 0,75 mg de palonosétron intraveineux, la clairance corporelle totale chez les volontaires sains était de 160 ± 35 ml/h/kg (moyenne ± ET) et la clairance rénale de 66,5 ± 18,2 ml/h/kg.

Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
- Nétupitant :
Les concentrations maximales et l'exposition totale au nétupitant étaient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 8), modérée (n = 8) et sévère (n = 2) par rapport aux volontaires sains appariés, bien qu'il ait été observé une variabilité individuelle importante, tant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les volontaires sains. L'exposition au nétupitant (C_{max}, $ASC_{0-\tau}$ et $ASC_{0-\infty}$) était supérieure de respectivement 11 %, 28 % et 19 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 70 %, 88 % et 143 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score ⩾ 9 de Child-Pugh) sont limitées.
- Palonosétron :
Par rapport aux volontaires sains, l'insuffisance hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron. Bien que la demi-vie d'élimination terminale et l'exposition systémique moyenne du palonosétron soient augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une réduction de la dose n'est pas justifiée.

Insuffisance rénale :
- Nétupitant :
Il n'a pas été mené d'études spécifiques pour évaluer le nétupitant chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans l'étude ADME, moins de 5 % de toutes les substances apparentées au nétupitant ont été excrétées dans les urines et moins de 1 % de la dose de nétupitant a été éliminée sous forme inchangée dans les urines ; par conséquent, l'accumulation du nétupitant ou de ses métabolites après une dose unique serait négligeable. De plus, l'étude de pharmacocinétique de population n'a pas montré de corrélation entre les paramètres PK du nétupitant et les marqueurs de l'insuffisance rénale.
- Palonosétron :
L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. L'exposition systémique totale au palonosétron intraveineux est augmentée d'environ 28 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux volontaires sains. Dans une étude PK de population, la clairance du palonosétron était diminuée chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (Cl_{CR}), mais cette réduction ne devrait pas entraîner une modification significative de l'exposition au palonosétron.
Par conséquent, Akynzeo peut être administré sans adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.
Ni le nétupitant ni le palonosétron n'ont été évalués chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Palonosétron :
Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les études précliniques indiquent que le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. Une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été associée au palonosétron lors d'une étude de toxicité à doses répétées par voie orale d'une durée d'un mois chez le rat. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal. Il n'existe que des données limitées d'études effectuées chez l'animal concernant le passage transplacentaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Le palonosétron n'est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 15 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasies endocriniennes (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullo-surrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais du fait des doses élevées utilisées et puisque le médicament est destiné à une administration unique chez l'homme, ces observations sont considérées comme n'ayant pas de signification clinique.

Nétupitant et association avec le palonosétron :
Dans les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration unique et répétée, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Une phospholipidose (macrophages spumeux) a été observée après administrations répétées de nétupitant chez le rat et le chien. Les effets ont été réversibles ou partiellement réversibles après la période de récupération. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.
Les études précliniques indiquent que le nétupitant et ses métabolites et l'association avec le palonosétron, à des concentrations très élevées seulement, peuvent bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. Les études de reproduction chez l'animal menées avec le nétupitant n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la parturition ou le développement postnatal. Une augmentation de l'incidence de malposition des membres et des pattes, de sternèbres soudées et d'agénésie du lobe pulmonaire accessoire a été observée chez les fœtus après administration quotidienne de nétupitant chez des lapines à des doses ⩾ 10 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Dans une étude pilote de recherche de dose chez le lapin, une fissure palatine, une microphtalmie et une aphakie ont été observées chez quatre fœtus d'une portée, dans le groupe de dose 30 mg/kg/jour. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue. Il n'existe pas de données d'études effectuées chez l'animal avec le nétupitant concernant le passage transplacentaire et l'allaitement. Le nétupitant n'est pas mutagène.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 4 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/15/1001/001 ; CIP 3400930038628 (2015, RCP rév 16.06.16).
Prix : 71,51 €.
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 % et Collect dans l'indication : « Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés uniquement lorsqu'ils sont associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine ».
Titulaire de l'AMM : Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irlande.

VIFOR France
Tour Franklin. 100-101, Terrasse Boieldieu
La Défense 8. 92042 Paris - La Défense cdx
Tél : 01 41 06 58 90. Fax : 01 41 06 58 99
Info médic : Tél : 0 800 400 160
Pharmacovigilance : Tél : 0 800 300 037

ALCAPHOR®

trométamol, citrates de sodium et de potassium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION *p c à s*

Trométamol* (DCI) citrate	4,12 g
Citrate disodique anhydre	238 mg
Citrate dipotassique anhydre	543 mg

Excipients : acide benzoïque, cyclamate de sodium, caramel, eau.
Teneur en trométamol : 2,3 g/c à s (ou 10 mEq ou mmol) ; en sodium : 46 mg/c à s (ou 2 mEq ou mmol) ; en potassium : 157 mg/c à s (ou 4 mEq ou mmol).
* Ou tri-(hydroxyméthyl) amino-méthane ou THAM.

DC **INDICATIONS**

- Prévention de la formation des lithiases d'acide urique et de cystine.
- Traitement adjuvant de la dissolution des lithiases d'acide urique et de cystine.
- Adjuvant des thérapeutiques uricosuriques et uricolytiques.
- Traitement adjuvant des troubles induits par une pathologie du métabolisme de l'acide urique.
- Traitement des acidoses d'origine rénale, chez l'adulte et chez l'enfant, même au cours des insuffisances rénales sévères.

Alcaphor peut être employé chez les diabétiques et les obèses, et chez les patients soumis à un régime sans sel.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

La posologie moyenne est de 2 à 4 cuillères à soupe par jour. Faire établir une courbe du pH urinaire par le patient. Il faut obtenir un pH urinaire entre 6,5 et 7. Si nécessaire, la posologie doit être réduite ou augmentée. Alcaphor peut être administré pur ou dilué dans un demi-verre d'eau et doit être absorbé par petites gorgées au cours des repas.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Anuries et insuffisances rénales graves avec clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.
- Alcaloses.
- Diarrhées et troubles du transit des gastrectomisés et des colectomisés.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le pH urinaire doit être surveillé régulièrement.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Quinidine : l'alcalinisation des urines induite par Alcaphor diminue l'excrétion rénale de la quinidine et peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de quinidine.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Le transit intestinal peut être accéléré durant les premiers jours de traitements ; la prescription d'un antidiarrhéique peut être utile durant quelques jours.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, il faut surveiller l'équilibre acido-basique sanguin et la diurèse. Un traitement symptomatique peut être prescrit.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Solution citratée contenant du THAM, substance tampon et alcalinisante (pH = 8,2).
Alcaphor, une fois absorbé, agit en captant des ions H^+, Alcaphor se comporte comme un cation, qui sera éliminé par le rein avec une quantité équimoléculaire d'anion bicarbonaté. Il en résulte une alcalinisation des urines qui est proportionnelle à la quantité ingérée et qui permet le plus souvent d'obtenir un pH urinaire compris entre 6,5 et 7, dans un délai de 48 heures.
Alcaphor permet ainsi de prévenir la formation des lithiases d'acide urique ou de cystine et peut rendre possible la dissolution des lithiases de même nature.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Après administration orale, 15 à 25 % du THAM ingéré sont éliminés par voie fécale. Le reste, 75 à 85 %, est absorbé par la muqueuse digestive pour être ensuite excrété dans les urines dans les 12 heures qui suivent.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931268949 (1969).
Non remb Séc soc.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

ALCOOL A USAGE MÉDICAL GILBERT®
compresse imprégnée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Compresse imprégnée de 0,5 ml ou 2,5 ml : Sachets, boîtes de 12.
Modèle hospitalier : Boîte de 200 compresses de 2,5 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Alcool éthylique à 70° .... 100 ml
Excipients : camphre synthétique, tartrazine.
Compresse d'ouate de cellulose de 50 mm sur 60 mm imprégnée de 0,5 ml de solution ou de 135 mm sur 160 mm imprégnée de 2,5 ml de solution.

DC INDICATIONS

- Antisepsie des petites plaies superficielles et peu étendues.
- Préparation de la peau avant injection ou ponction.

Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Extraire la compresse de son emballage et appliquer sur la partie à traiter.
Jeter la compresse après usage.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Tout antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants, notamment à la tartrazine (ou sensibilisation de groupe).
- Liées à la présence de dérivé terpénique (camphre) :
  - nourrissons de moins de 30 mois,
  - enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Usage externe. Ne pas avaler.
L'alcool ne doit pas être utilisé pour la pratique des alcoolémies.
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner à doses excessives des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.
Respecter les conseils de posologie et d'utilisation, en particulier :
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Tenir compte de la présence d'un colorant azoïque (tartrazine E102) dans cette formule, en particulier chez les sujets polysensibilisés.
- Ne pas appliquer sur les muqueuses (alcool éthylique à 70°).
- Ne pas utiliser sous pansement occlusif (majoration du risque de sensibilisation).
- L'alcool peut être irritant sur les tissus lésés.
- En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), l'emploi simultané ou successif avec d'autres antiseptiques est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La tartrazine est susceptible d'entraîner une sensibilisation.
Les réactions sont croisées entre la tartrazine et l'aspirine.
Risque de réactions allergiques, notamment cutanées.
En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptique de faible activité (D : dermatologie).
L'alcool éthylique à 70° exerce une activité antibactérienne rapide. Il est partiellement inactivé par les matières organiques (sang, sérum, pus...).
Non bactéricide.
Ce médicament contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933865894 (1995, RCP rév 21.10.13) 0,5 ml, bte de 12.
3400931865254 (1971/95, RCP rév 27.09.12) 2,5 ml, bte de 12.
3400956081950 (1998, RCP rév 27.09.12) 2,5 ml, bte de 200.
Collect (2,5 ml).

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

ALDACTAZINE®
spironolactone, altizide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Spironolactone (DCI) .... 25 mg
Altizide (DCI) .... 15 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de riz, laurylsulfate de sodium, polyméthacrylate de potassium, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Hypertension artérielle :
½ à 1 comprimé par jour.
Le traitement est initié à la dose d'un demi-comprimé par jour, en cas d'inefficacité, après 6 à 8 semaines de traitement, la posologie est augmentée à 1 comprimé/jour.
Œdèmes d'origine cardiaque et rénale :
- Traitement d'attaque : 3 à 4 comprimés par jour. Ces doses seront ensuite abaissées en fonction de la réponse du malade.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 comprimés par jour.

Œdèmes d'origine hépatique :
- Traitement d'attaque : 4 à 6 comprimés par jour.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 comprimés par jour.

Dans le cas des œdèmes, ces doses seront adaptées à la réponse obtenue (diurèse, poids) et au bilan électrolytique du malade.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide.
- Maladie d'Addison.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité à la spironolactone, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) tels que : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène sauf s'il existe une hypokaliémie (cf Interactions).
- Association au potassium en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium (cf Interactions).
- Association au mitotane (cf Interactions).
- Hypercalcémie importante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'association d'un diurétique épargneur de potassium et d'un natriurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une hypokaliémie.
Hypokaliémie :
Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque comme les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ces cas l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.
Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier des torsades de pointes potentiellement létales).
Surveiller la kaliémie lors de l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour augmenter le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.
Hyperkaliémie :
L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie et l'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.
Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (cf également Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
- diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) et affections connues à l'origine d'hyperkaliémie.
- association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques et de régime riche en potassium. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie sévère en association avec la spironolactone : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime ou tout autre médicament pouvant entraîner une hyperkaliémie.
- événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement, ou lors de survenue d'un événement intercurrent.
Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose. Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.
Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).
En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Glaucome aigu à angle fermé :
L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Équilibre hydroélectrolytique :
- Natrémie :
  Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, plus particulièrement chez les sujets âgés et les cirrhotiques chez lesquels l'administration est déconseillée lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Calcémie :
  Les diurétiques thiazidiques et apparentés diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Aldactazine doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Aldactazine doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
- Acide urique :
  Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crises de gouttes, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale :
La spironolactone et l'altizide ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l soit 220 µmol/l pour un adulte).
La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
Anesthésie :
Prudence au cours de l'anesthésie ; la sensibilité à la noréphédrine peut être diminuée, celle à la tubocurarine peut être augmentée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à la spironolactone :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Certaines substances ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.
Outre les autres médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et d'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

Contre-indiquées :
- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Contre-indiquée sauf s'il existe une hypokaliémie.
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Association contre-indiquée en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Mitotane : risque de blocage de l'action du mitotane par la spironolactone.

Déconseillées :
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Association déconseillée en cas d'hypokaliémie ou d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
  Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :
  Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 mg à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.
  Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.
  Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite).
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.
  Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

Liées à l'altizide :
- Médicaments hyponatrémiants : certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie.
  Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
  Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

Dans *l'hypertension artérielle* : lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans *l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques* (ne concerne que l'association aux IEC) : commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.
  Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline) : l'hyperglycémie induite par les thiazidiques peut compromettre le contrôle de la glycémie. La déplétion potassique augmente l'intolérance au glucose.
  Une surveillance de la glycémie et une supplémentation potassique doivent être envisagées si besoin, afin de maintenir des concentrations sériques de potassium adéquates et adapter le traitement antidiabétique selon le besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :
- Calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

Liées à l'association :

Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 µmol/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 µmol/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.
  Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Digoxine : la spironolactone pourrait augmenter la demi-vie de la digoxine.
  Les perturbations électrolytiques induites par les thiazidiques, telles que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut conduire à des événements arythmiques mortels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alpha-bloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques, de la lévodopa, du baclofène, de l'amifostine... Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Effets liés à la spironolactone :

Chez le rongeur femelle, l'administration de la spironolactone a réduit la fertilité.

GROSSESSE :

L'administration de ce produit est déconseillée pendant la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

Les diurétiques peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Effets liés à la spironolactone :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; toutefois, à fortes doses, une féminisation des fœtus mâles a été décrite lors de l'administration de spironolactone pendant toute la vie fœtale, c'est-à-dire après l'organogenèse.

En clinique, le risque n'est pas connu ; cependant, à ce jour, aucun cas de féminisation des fœtus mâles n'a été rapporté.

En l'absence de données cliniques, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Effets liés à l'altizide :

Les études chez les animaux sont insuffisantes.

Les thiazides traversent la barrière placentaire.

Les données cliniques concernant l'administration des thiazides lors de la grossesse et notamment, lors du premier trimestre, sont limitées. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique des thiazides, l'utilisation de l'altizide pendant le deuxième et troisième trimestre peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, désordres hydroélectrolytiques et thrombocytopénie.

Les thiazides ne doivent pas être utilisées en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire.

Les thiazides ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Aldactazine ne doit pas être utilisé en période d'allaitement.

Effets liés à la spironolactone :

La canrénone, principal métabolite (actif) de la spironolactone, apparaît dans le lait maternel.

La spironolactone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel.

Néanmoins, elle ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :
- d'une diminution, voire d'une suppression de la sécrétion lactée,
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

Effets liés à l'altizide :

Les thiazides sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, ils ne sont pas recommandés en période d'allaitement en raison :
- d'une diurèse intense pouvant entraîner une suppression de la sécrétion lactée lorsqu'ils sont administrés à fortes doses,
- de leurs effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie),
- de leur appartenance aux sulfamides avec risques d'allergie et d'ictère nucléaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la spironolactone :

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :

Au plan clinique :

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone : son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas, elle peut persister.

D'autres effets indésirables, rares et généralement réversibles à l'arrêt de la spironolactone, ont été rencontrés ; il s'agit de :
- Affections gastro-intestinales : intolérance digestive.
- Affections hépato-biliaires : hépatite.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs.
- Affections du système nerveux : somnolence.
- Affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme, impuissance chez l'homme.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS), éruption cutanée, pemphigoïde.
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique :

Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'altizide :

Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont, pour la plupart, dose-dépendants et peuvent être réduits par la recherche de la dose minimale efficace, en particulier dans l'hypertension artérielle.

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent entraîner :

Au plan biologique :
- une déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- une hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles ;
- une élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques ;
- des troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique ;
- une hypercalcémie exceptionnelle.

Au plan clinique :
- en cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques, chez des sujets prédisposés aux manifestations allergiques et asthmatiques ;
- des cas de réaction de photosensibilité (peu fréquent) ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- éruptions maculopapuleuses, purpura, possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant ;
- nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, rarement constatés et cédant le plus souvent à une réduction de la posologie ;
- exceptionnellement : pancréatite.
- affections oculaires : glaucome aigu à angle fermé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).

Au plan clinique, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, état confusionnel, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé, puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique thiazidique et diurétique épargneur potassique en association, code ATC : C03EA04 : Système cardiovasculaire.

Mécanisme d'action :

L'association altizide (diurétique apparenté aux thiazidiques) et spironolactone (diurétique épargneur de potassium à action anti-hormone) permet d'obtenir une faible natriurèse avec un effet d'épargne potassique diminuant ainsi la perte de potassium induite par l'altizide.

L'altizide agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action anti hypertensive.

La spironolactone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau des récepteurs de l'hormone minéralocorticoïde.

En bloquant l'échange sodium potassium au niveau du tubule contourné distal, elle réduit la réabsorption des ions sodium et l'excrétion des ions potassium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Spironolactone :

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.

Suite à l'administration par voie orale de 500 mg de spironolactone marquée au tritium chez cinq hommes volontaires sains (à jeun), le pic plasmatique de radioactivité totale a été atteint entre 25 et 40 minutes. Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les concentrations plasmatiques maximales de la spironolactone ont été atteintes à environ 1,2 heures.

Alors que la biodisponibilité absolue de la spironolactone n'était pas déterminée, on a estimé que l'absorption devait être de 75 % car 53 % de la dose était excrétée dans l'urine au bout de 6 jours et environ 20 % dans la bile.

Comparée à l'administration à jeun, la prise accompagnée de nourriture se traduisait par une exposition supérieure. Suite à l'administration orale unique de 200 mg de spironolactone chez quatre volontaires sains, l'ASC (0 à 24 heures) moyenne (± ET) du médicament mère a augmenté, passant de 288 ± 138 (estomac vide) à 493 ± 105 ng ml^{-1} h (accompagné de nourriture) ($p < 0{,}001$).

Altizide :

Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), l'altizide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et ses concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes à environ 2,5 heures.

Distribution :

Spironolactone :

La spironolactone se lie aux protéines à environ 90 % selon la dialyse à l'équilibre. La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Altizide :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'altizide dans la liaison aux protéines. L'altizide peut traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Biotransformation :

Spironolactone :

La spironolactone est métabolisée à la fois par les reins et le foie. Après la désacétylation et la S-méthylation, la spironolactone est transformée en 7 α-thiométhylspironolactone, métabolite actif contenant du soufre et considéré comme le principal métabolite de la spironolactone dans le sang. Entre 25 % et 30 % de la spironolactone est aussi transformée en canrénone par déthioacétylation (métabolite actif ne contenant pas de soufre).

Altizide :

Le métabolisme de l'altizide est lié à celui des diurétiques thiazidiques.

Elimination :

Spironolactone :

Dans une étude pharmacocinétique incluant cinq hommes volontaires sains recevant 500 mg de spirono-

lactone, 47 % à 57 % de la dose a été excrétée dans l'urine au bout de 6 jours et la quantité restante a été retrouvée dans les selles (récupération totale de 90 %).
Dans une autre étude incluant cinq hommes volontaires sains, on a administré une dose unique de 200 mg de spironolactone (avec traceur radioactif). En 5 jours, 31,6 % ± 5,87 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine, principalement sous la forme de métabolites, et 22,7 % ± 14,1 % dans les selles. Suite à l'administration par voie orale de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination pour la spironolactone étaient de 0,71 à 0,86 heures.
Les principaux métabolites urinaires sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6 β-OH sulfoxide,
- le 6 β-OH thiométhyl dérivé,
- le 15 α-hydroxycanrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures ; son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.
Altizide :
L'altizide est excrétée par les reins. Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination pour l'altizide étaient de 2,36 à 2,38 heures.
Populations particulières :
Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec la spironolactone/altizide chez les personnes âgées, dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La spironolactone est transformée partiellement dans l'organisme en canrénone ou aldadiène et en nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7 α-thiospironolactone et le 7 α-thiométhylspironolactone.
Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents.
Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine. Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.
Chez le rat, l'administration orale de spironolactone pendant 18 mois a induit une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes et des tumeurs des cellules de Leydig. La pertinence clinique de ces lésions n'est pas connue.
Chez la souris, la spironolactone induisait une diminution de la fertilité des femelles par inhibition de l'ovulation et de l'implantation. Chez le rat, une perturbation du cycle estral était observée. Les effets sur la fertilité mâle n'ont pas fait l'objet d'une étude spécifique.
Aucun effet n'était rapporté sur le développement embryo-fœtal chez la souris traitée à des doses inférieures à la dose équivalente à la posologie maximale recommandée. Chez le rat, une augmentation de la mortalité fœtale était observée après administration quotidienne d'une dose équivalente à 25 fois la posologie maximale recommandée. Une féminisation des fœtus mâles était rapportée après administration quotidienne d'une dose équivalente à 10 fois la posologie maximale recommandée, en lien probable avec l'activité anti-androgénique connue de la spironolactone. Une autre étude montrait que l'exposition prénatale à la spironolactone induisait chez le rat mâle et femelle des effets sur l'appareil reproducteur mâle (diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales) et femelle (augmentation du poids des ovaires et de l'utérus) persistants à l'âge adulte. Chez le lapin, une augmentation des résorptions était observée après administration quotidienne d'une dose équivalente à 2 fois la posologie maximale recommandée.
L'administration de spironolactone à des rats femelles sexuellement immatures a induit un retard pubertaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400935125514 (1999, RCP rév 19.10.16) 30 cp.
3400937233484 (2006, RCP rév 19.10.16) 90 cp.
3400955345688 (1995, RCP rév 19.10.16) 100 cp.
Prix : 3,28 € (30 comprimés).
8,97 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %.
Boîte de 90 cp : Non remb Séc soc dans l'indication « Œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique ».
Boîte de 30 cp : Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ALDACTONE ® 50 et 75
spironolactone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 50 mg et à 75 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 100.

COMPOSITION *p cp*
Spironolactone (DCI) micronisée .... 50 mg
ou 75 mg
Excipients (communs) : amidon de riz, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyméthacrylate de potassium, laurilsulfate de sodium pur (cp 50 mg), laurilsulfate de sodium (cp 75 mg).
Excipient à effet notoire : lactose (75 mg/cp à 50 mg ; 112,50 mg/cp à 75 mg).

DC INDICATIONS
Chez l'adulte et l'enfant :
- Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- États œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire :
  - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
  - ascite cirrhotique,
  - syndrome néphrotique,
  - œdème cyclique idiopathique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Chez l'adulte :
Hyperaldostéronisme :
Le traitement usuel est de 300 mg par jour. Les doses seront adaptées en fonction de la réponse du malade.
Hypertension artérielle essentielle :
La dose initiale est de 50 mg par jour. Après 6 à 8 semaines de traitement, cette posologie sera augmentée si nécessaire à 75 mg par jour, voire, après un nouveau palier de 6 à 8 semaines, à 100 mg par jour. A chaque étape, en cas de contrôle tensionnel insuffisant, comme alternative à l'augmentation posologique, un autre antihypertenseur pourra être associé.
État œdémateux et ascite de l'insuffisance cardiaque :
La spironolactone peut être administrée seule ou associée à un autre diurétique. La dose habituelle quotidienne est de 50 à 100 mg en continu.
Dans les cas sévères, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg, la dose d'entretien se situant entre 50 et 150 mg par jour.
Ascite cirrhotique :
- Traitement d'attaque : 200 à 300 mg par jour.
- Traitement d'entretien : 50 à 150 mg par jour.

Dans les deux cas, les doses seront adaptées à la réponse diurétique et au bilan électrolytique du malade.
Syndromes néphrotiques :
La dose moyenne est de 50 à 150 mg par jour.
Œdèmes cycliques idiopathiques :
150 à 300 mg par jour au moment des poussées, puis 50 à 100 mg par jour en traitement d'entretien.
Myasthénie :
50 à 300 mg par jour en moyenne.
Chez l'enfant :
Le traitement doit être assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des enfants. Les données pédiatriques sont limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
La posologie doit être déterminée individuellement et adaptée en fonction des besoins du patient et de la prise éventuelle d'autres traitements, notamment diurétiques.
La dose usuelle est de 1,5 à 3 mg/kg/jour en 1 à 2 prises/jour et peut être augmentée jusqu'à 100 mg/jour.
Pour l'enfant de moins de 6 ans, il est nécessaire d'écraser le comprimé (ou la fraction de comprimé) de manière à faire une suspension dans un liquide (le liquide sera préférentiellement un sirop ou une solution de méthylcellulose de 20 % de manière à favoriser la mise en suspension).

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë, notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide.
- Insuffisance rénale modérée chez l'enfant.
- Maladie d'Addison.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) tels que : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène, sauf s'il existe une hypokaliémie (cf Interactions).
- Association au potassium en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium (cf Interactions).
- Association au mitotane (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé :
- Chez le cirrhotique, quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Hyperkaliémie :
L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.
Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf également Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans), autres affections connues à l'origine d'hyperkaliémie.
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
- Avant l'instauration du traitement, puis une semaine à 15 jours après.
- De même, avant et après chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement, ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.
Un bilan hépatique est indispensable chez les malades graves.
Fonction rénale :
La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Certaines substances ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
Outre les autres médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.
Contre-indiquées :
- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Contre-indiquées, sauf s'il existe une hypokaliémie.
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Association contre-indiquée en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Mitotane : risque de blocage de l'action du mitotane par la spironolactone.

Déconseillées :
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Association déconseillée en cas d'hypokaliémie ou d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'hypokaliémie). Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse) : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique, antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Autres médicaments hyponatrémiants (diurétiques, desmopressine, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, carbamazépine, oxcarbazépine) : majoration du risque d'hyponatrémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; toutefois, à fortes doses,

une féminisation des fœtus mâles a été décrite lors de l'administration de spironolactone pendant toute la vie fœtale, c'est-à-dire après l'organogenèse.
En clinique, le risque n'est pas connu ; cependant, à ce jour, aucun cas de féminisation des fœtus mâles n'a été rapporté.
En l'absence de données cliniques, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.
En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT :
La spironolactone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, elle ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :
- d'une diminution, voire d'une suppression, de la sécrétion lactée,
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :
Au plan clinique :
Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone, son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas, elle peut persister.
D'autres effets indésirables ont été rapportés avec la spironolactone ; il s'agit de :
- Affections gastro-intestinales : intolérance digestive.
- Affections hépatobiliaires : hépatite.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs.
- Affections du système nerveux : somnolence.
- Affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme, impuissance chez l'homme.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS), pemphigoïde.
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique :
Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.
Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que, dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera ajusté ou arrêté dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la NYHA (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Somnolence, nausées et vomissements, diarrhée.
Les cas d'hyponatrémie ou d'hyperkaliémie sont rares.
Traitement :
- Procéder à un lavage gastrique.
- Corriger les éventuelles variations des électrolytes.

PP PHARMACODYNAMIE
Diurétiques épargneurs potassiques (C03DA01 : système cardiovasculaire).
La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, les informations disponibles issues des études cliniques avec la spironolactone sont limitées.
Ceci est le résultat de plusieurs facteurs : le nombre limité d'essais effectués dans la population pédiatrique, l'utilisation de la spironolactone en association avec d'autres médicaments, le nombre limité de patients évalués dans chaque essai, et les différentes indications étudiées.
Les recommandations posologiques chez les enfants sont basées sur l'expérience clinique et sur des études de cas documentées dans la littérature scientifique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.
Elle est rapidement transformée en métabolites sanguins, dont les deux principaux sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- le β-OH thiométhyl dérivé,

et plusieurs autres métabolites identifiés.
L'élimination de la spironolactone se fait par voie urinaire (31 % en moyenne en 5 jours) et dans les fèces (22 % en moyenne en 5 jours).
Les principaux métabolites urinaires sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6 β-OH sulfoxyde,
- le 6 β-OH thiométhyl dérivé,
- le 15 α-hydroxycanrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures, son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.
La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.
Population pédiatrique :
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur l'utilisation dans la population pédiatrique. Les recommandations posologiques chez les enfants sont basées sur l'expérience clinique et sur des études de cas documentées dans la littérature scientifique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La spironolactone est transformée partiellement dans l'organisme en canrénone ou aldadiène et en de nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7 α-thiospironolactone et le 7 α-thiométhylspironolactone.
Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents.
Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine. Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400935125392 (1999) 30 cp 50 mg.
3400937233545 (2006) 90 cp 50 mg.
3400955245704 (1989) 100 cp 50 mg.
3400935125453 (1999) 30 cp 75 mg.
3400937296069 (2006) 90 cp 75 mg.
3400932608072 (1982) 100 cp 75 mg.
RCP révisés le 22.07.16.
Prix : 7,60 € (30 comprimés à 50 mg).
8,14 € (90 comprimés à 50 mg).
11,42 € (30 comprimés à 75 mg).
11,75 € (90 comprimés à 75 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,00 € (30 cp 50 mg), 8,14 € (90 cp 50 mg), 4,22 € (30 cp 75 mg), 11,75 € (90 cp 75 mg). Collect (sauf 90 cp).
Boîtes de 90 cp : Non remb Séc soc dans les indications « État œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire » et « Thérapeutique adjuvante de la myasthénie ».
Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ALDACTONE ® 25
spironolactone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Spironolactone (DCI) .... 25 mg
Excipients : amidon de riz, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyméthylacrylate de potassium, laurylsufate de sodium.
Excipient à effet notoire : lactose (100 mg/cp).

DC INDICATIONS
Chez l'adulte et l'enfant :
- Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
- Hypertension artérielle essentielle.
- État œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire :
  - œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
  - syndrome néphrotique,
  - ascite cirrhotique.
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés en potassium.

Chez l'adulte seulement :
Traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique $\leqslant$ 35 %), en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas.
Le traitement par Aldactone 25 mg au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude Rales (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Chez l'enfant :
Le traitement doit être assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des enfants. Les données pédiatriques sont limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
La posologie doit être déterminée individuellement et adaptée en fonction des besoins du patient et de la prise éventuelle d'autres traitements, notamment diurétiques.
La dose usuelle est de 1,5 à 3 mg/kg/jour en 1 à 2 prises/jour et peut être augmentée jusqu'à 100 mg/jour.
Pour l'enfant de moins de 6 ans, il est nécessaire d'écraser le comprimé (ou la fraction de comprimé) de manière à faire une suspension dans un liquide (le liquide sera préférentiellement un sirop ou une solution de méthylcellulose de 20 % de manière à favoriser la mise en suspension).
Chez l'adulte :
Insuffisance cardiaque stade III ou IV :
En accord avec la thérapie standard selon la classification de la NYHA, le traitement sera initialement administré à la posologie de 25 mg de spironolactone en une prise par jour, après avoir vérifié que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l et la créatininémie inférieure à 220 µmol/l. La kaliémie et la créatininémie seront mesurées une semaine après l'initiation du traitement, à 4 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à 3 mois, puis tous les 3 mois pendant la 1re année, puis tous les 6 mois.
En cas de rétention hydrosodée persistant 8 semaines après le début du traitement, et à condition que la kaliémie reste inférieure à 5 mmol/l, la dose pourra être augmentée à 50 mg par jour en 1 prise en contrôlant la kaliémie et la créatininémie une semaine après.
Si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/l ou la créatininémie supérieure à 220 µmol/l, la dose de spironolactone devra être réduite à 25 mg un jour sur deux.
En cas de kaliémie supérieure ou égale à 6 mmol/l ou de créatininémie supérieure à 350 µmol/l, il est recommandé d'arrêter la spironolactone.
Hyperaldostéronisme :
Le traitement usuel est de 300 mg par jour. Les doses seront adaptées en fonction de la réponse du malade.
Hypertension artérielle essentielle :
La dose initiale est de 50 mg par jour. Après 6 à 8 semaines de traitement, cette posologie sera augmentée si nécessaire à 75 mg par jour, voire, après un nouveau palier de 6 à 8 semaines, à 100 mg par jour. A chaque étape, en cas de contrôle tensionnel insuffisant, comme alternative à l'augmentation posologique, un autre antihypertenseur pourra être associé.
État œdémateux et ascite de l'insuffisance cardiaque :
La spironolactone peut être administrée seule ou associée à un autre diurétique. La dose habituelle quotidienne est de 50 à 100 mg en continu.
Dans les cas sévères, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg, la dose d'entretien se situant entre 50 et 150 mg par jour.
Ascite cirrhotique :
- Traitement d'attaque : 200 à 300 mg par jour.
- Traitement d'entretien : 50 à 150 mg par jour.

Dans les deux cas, les doses seront adaptées à la réponse diurétique et au bilan électrolytique du malade.
Syndromes néphrotiques :
La dose moyenne est de 50 à 150 mg par jour.
Œdèmes cycliques idiopathiques :
150 à 300 mg par jour au moment des poussées, puis 50 à 100 mg par jour en traitement d'entretien.
Myasthénie :
50 à 300 mg par jour en moyenne.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë, notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide.
- Insuffisance rénale modérée chez l'enfant.
- Maladie d'Addison.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) tels que : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène, sauf s'il existe une hypokaliémie (cf Interactions).
- Association au potassium en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium (cf Interactions).
- Association au mitotane (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé :
- Chez le cirrhotique, quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Hyperkaliémie :
L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.
Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf également Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans), autres affections connues à l'origine d'hyperkaliémie.
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
- Avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après.
- De même, avant et après chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.
Un bilan hépatique est indispensable chez les malades graves.
Fonction rénale :
La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
Diurétiques de l'anse :
En cas d'insuffisance cardiaque sévère traitée par un IEC, l'administration de spironolactone ne peut être envisagée qu'en cas de traitement concomitant par un diurétique de l'anse, à dose suffisante. En cas de diminution de la dose de diurétique sous traitement par la spironolactone, la kaliémie sera surveillée de façon plus stricte.
Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée :
Il n'existe pas actuellement de données permettant d'établir le bénéfice d'un traitement par la spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée.
La surveillance de l'ionogramme sanguin (en particulier la kaliémie) et urinaire, un bilan rénal et hépatique sont indispensables chez les malades graves. Cette surveillance est justifiée chez tous les patients en cas de traitement simultané par un diurétique puissant.
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Sujets très âgés (> 75 ans) :
  La tolérance de la spironolactone n'ayant pas été étudiée chez le sujet très âgé présentant une insuffisance cardiaque, la spironolactone devra être utilisée avec précaution chez ce type de patients, en raison de la détérioration physiologique de la fonction rénale.
- En cas de diabète, l'hyperglycémie favorise le risque d'hyperkaliémie.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyper-

kaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Certaines substances ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
Outre les autres médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

Contre-indiquées :
- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Contre-indiquées, sauf s'il existe une hypokaliémie.
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Association contre-indiquée en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Mitotane : risque de blocage de l'action du mitotane par la spironolactone.

Déconseillées :
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Association déconseillée en cas d'hypokaliémie ou d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'hypokaliémie). Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse) : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique, antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Autres médicaments hyponatrémiants (diurétiques, desmopressine, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, carbamazépine, oxcarbazépine) : majoration du risque d'hyponatrémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène : toutefois, à fortes doses, il a été décrit une féminisation des fœtus mâles lors de l'administration de spironolactone pendant toute la vie fœtale, c'est-à-dire après l'organogenèse.
En clinique, le risque n'est pas connu ; cependant, à ce jour, aucun cas de féminisation des fœtus mâles n'a été rapporté.
En l'absence de données cliniques, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.
En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constitue pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse, car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT :
La spironolactone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, elle ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :
- d'une diminution, voire d'une suppression, de la sécrétion lactée ;
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :
Au plan clinique :
Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone, son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas, elle peut persister.
D'autres effets indésirables ont été rapportés avec la spironolactone ; il s'agit de :
- Affections gastro-intestinales : intolérance digestive.
- Affections hépatobiliaires : hépatite.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs.
- Affections du système nerveux : somnolence.
- Affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme, impuissance chez l'homme.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS), pemphigoïde.
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique :
Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.
Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera ajusté ou arrêté dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la NYHA (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Somnolence, nausées et vomissements, diarrhées.
Les cas d'hyponatrémie ou d'hyperkaliémie sont rares.
Traitement :
- Procéder à un lavage gastrique.
- Corriger les éventuelles variations des électrolytes.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétiques épargneurs potassiques (C03DA01 : Système cardiovasculaire).
La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.
Une étude (Rales) multicentrique, randomisée, en double insu, a comparé la spironolactone au placebo dans une population d'insuffisants cardiaques sévères en classe III de la NYHA (70,5 %) ou IV (29 %) par dysfonction systolique (fraction d'éjection < 35 %), traités conjointement par un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un digitalique dans la majorité des cas. Seulement 15 % d'entre eux recevaient un traitement bêtabloquant. Le critère principal était la mortalité totale.
1663 patients (âge moyen : 65 ans) ont été randomisés (822 sous spironolactone et 841 sous placebo).
L'étude a été prématurément arrêtée au vu des résultats d'une analyse intermédiaire, qui a mis en évidence un effet bénéfique du traitement par la spironolactone après 2 ans de suivi.
284 (34,5 %) décès ont été observés dans le groupe spironolactone par rapport à 386 (45,9 %) décès dans le groupe placebo (p < 0,001) : le traitement de 1000 patients par la spironolactone pendant 2 ans permet d'éviter 113 (70, 152) décès, soit une réduction de la mortalité globale de 30 %.
Cette différence s'explique essentiellement par une diminution significative des décès d'origine cardiaque, 226 (27,5 %) au lieu de 314 (37,3 %), soit une réduction de 31 %, notamment par aggravation de l'insuffisance cardiaque (15,5 % vs 22,5 %, soit une réduction de 36 %) ou, dans une moindre mesure, par mort subite (10 % vs 13,1 %, soit une réduction de 29 %).
Une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a également été observée, ainsi qu'une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification de la NYHA.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, les informations disponibles issues des études cliniques avec la spironolactone sont limitées.
Ceci est le résultat de plusieurs facteurs : le nombre limité d'essais effectués dans la population pédiatrique, l'utilisation de la spironolactone en association avec d'autres médicaments, le nombre limité de patients évalués dans chaque essai, et les différentes indications étudiées.
Les recommandations posologiques chez les enfants sont basées sur l'expérience clinique et sur des études de cas documentées dans la littérature scientifique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.
Elle est rapidement transformée en métabolites sanguins, dont les principaux sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- le β-OH thiométhyl dérivé,

et plusieurs autres métabolites identifiés.
L'élimination de la spironolactone se fait par voie urinaire (31 % en moyenne en 5 jours) et dans les fèces (22 % en moyenne en 5 jours).
Les principaux métabolites urinaires sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6 β-OH sulfoxyde,
- le 6 β-OH thiométhyl dérivé,
- le 15 α-hydroxy-canrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures, son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.
La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.
Population pédiatrique :
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur l'utilisation dans la population pédiatrique. Les recommandations posologiques chez les enfants sont basées sur l'expérience clinique et sur des études de cas documentées dans la littérature scientifique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La spironolactone est transformée partiellement dans l'organisme en canrénone (ou aldadiène) et en nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7 α-thiospironolactone et le 7 α-thiométhylspironolactone.
Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents.
Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine. Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934466304 (1997, RCP rév 22.07.16) 30 cp.
3400937295987 (2006, RCP rév 22.07.16) 90 cp.
3400956097630 (1997, RCP rév 22.07.16) 100 cp.
Prix : 4,41 € (30 comprimés).
12,32 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîte de 90 cp : Non remb Séc soc dans les indications « État œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire » et « Thérapeutique adjuvante de la myasthénie ».
Modèle hospitalier : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ALDALIX voie orale

furosémide, spironolactone micronisée

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque
- Urologie, Néphrologie / Diurétiques

ALDARA ®

imiquimod

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème (blanche à légèrement jaune) *à 5 % :* Sachets de 250 mg à usage unique, boîte de 12.

COMPOSITION	*p sachet*
Imiquimod (DCI)	12,5 mg

Excipients : acide isostéarique, alcool benzylique, alcool cétylique, alcool stéarylique, paraffine, polysorbate 60, stéarate de sorbitan, glycérol, hydroxybenzoate de méthyle (E218), hydroxybenzoate de propyle (E216), gomme xanthane, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : hydroxybenzoate de méthyle E218 (2,0 mg/g), hydroxybenzoate de propyle E216 (0,2 mg/g), alcool cétylique (22,0 mg/g), alcool stéarylique (31,0 mg/g).
100 mg de crème contiennent 5 mg d'imiquimod.

DC INDICATIONS

Traitement topique des :
- verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte ;
- petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte ;
- kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La fréquence des applications et la durée du traitement par la crème à l'imiquimod sont différentes pour chaque indication.
Verrues génitales externes de l'adulte :
La crème à l'imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple : le lundi, le mercredi et le vendredi ; ou bien le mardi, le jeudi et le samedi) avant l'heure normale du coucher et doit rester au contact de la peau pendant 6 à 10 heures. Le traitement par la crème à l'imiquimod doit être poursuivi jusqu'à disparition des verrues génitales ou périanales visibles ou pendant une durée maximale de 16 semaines par épisode de verrues.
Pour la quantité à appliquer, cf Mode d'administration.
Carcinome basocellulaire superficiel de l'adulte :
Appliquer la crème à l'imiquimod pendant 6 semaines, 5 fois par semaine (par exemple, du lundi au vendredi), avant l'heure normale du coucher, et la laisser au contact de la peau pendant une huitaine d'heures.
Pour la quantité à appliquer, cf Mode d'administration.
Kératose actinique de l'adulte :
Le traitement doit être initié et suivi par un médecin. La crème Imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple : lundi, mercredi et vendredi) pendant 4 semaines avant l'heure du coucher et rester en contact pendant une huitaine d'heures. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour recouvrir toute la zone à traiter. La disparition de la kératose doit être évaluée 4 semaines après la période de traitement.
La dose maximale recommandée est de un sachet.
Une interruption du traitement doit être envisagée si les réactions inflammatoires locales se développent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou si une infection est observée au site d'application. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de prendre des mesures appropriées.
Même en cas d'oubli ou de périodes de repos le traitement ne doit pas être étendu au-delà de 4 semaines.
Si la zone traitée n'apparaît pas complètement guérie lors de l'examen de suivi à environ 8 semaines après le dernier traitement de 4 semaines, un traitement additionnel de 4 semaines par Aldara peut être envisagé.
Une autre thérapie est recommandée si la (les) lésion(s) traitée(s) montre(nt) une réponse insuffisante à Aldara.
Les lésions de kératose actinique guéries après une ou deux périodes de traitement et qui réapparaissent ultérieurement peuvent être retraitées avec la crème Aldara pendant une ou deux autres périodes de traitement après une période de repos d'au moins 12 semaines (cf Pharmacodynamie).
Informations applicables à toutes les indications :
En cas d'oubli d'une administration, le patient devra appliquer la crème dès que possible puis continuer le rythme habituel d'applications. Cependant, il convient de ne pas appliquer la crème plus d'une fois par jour.

Population pédiatrique :
L'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée. Aucune donnée sur l'utilisation de l'imiquimod chez l'enfant et l'adolescent n'est disponible dans les indications approuvées. Aldara ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant un Molluscum contagiosum en raison de l'absence d'efficacité dans cette indication (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Verrues génitales externes :
La crème à l'imiquimod doit être appliquée en couche mince sur la zone atteinte, en massant jusqu'à pénétration de la crème. Limiter l'application aux régions atteintes en évitant toute application sur les surfaces internes. La crème à l'imiquimod doit être appliquée avant l'heure normale du coucher. Durant les 6 à 10 heures de traitement, les bains et douches doivent être évités. Après cette période, il est indispensable d'enlever la crème à l'imiquimod avec de l'eau et un savon doux. L'application d'une quantité excessive de crème ou un contact prolongé avec la peau peut provoquer une réaction locale sévère au site d'application (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage). Un sachet à usage unique suffit à recouvrir une zone de verrues de 20 cm^2. Les sachets ne doivent pas être réutilisés une fois ouverts. Il est nécessaire de se laver soigneusement les mains avant et après l'application de la crème.
Les hommes non circoncis traités pour des verrues sous-préputiales doivent décalotter le gland et laver la région concernée quotidiennement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Carcinome basocellulaire superficiel :
Avant d'appliquer la crème à l'imiquimod, les patients doivent nettoyer la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux et la sécher soigneusement. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour recouvrir toute la zone à traiter plus une marge de peau de 1 cm tout autour de la tumeur. Masser pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter. La crème doit être appliquée avant l'heure normale du coucher et rester en contact avec la peau pendant une huitaine d'heures. Il convient d'éviter les douches et les bains pendant cette période. Il est indispensable ensuite d'enlever la crème à l'imiquimod avec de l'eau et un savon doux.
Les sachets ne doivent pas être réutilisés une fois ouverts. Il est nécessaire de bien se laver les mains avant et après l'application de la crème.
La réponse de la tumeur traitée à la crème à l'imiquimod doit être évaluée 12 semaines après la fin du traitement. Si la réponse de la tumeur traitée est incomplète, un autre traitement doit être essayé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une période de repos de plusieurs jours peut être décidée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) si la réaction cutanée locale à la crème à l'imiquimod cause une gêne excessive au patient ou en cas d'une infection au site d'application. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de prendre des mesures appropriées.

Kératose actinique :
Avant d'appliquer la crème à l'imiquimod, les patients doivent nettoyer la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux et la sécher soigneusement. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour recouvrir toute la zone à traiter. Masser pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter. La crème doit être appliquée avant l'heure normale du coucher et rester en contact avec la peau pendant une huitaine d'heures. Il convient d'éviter les douches et les bains pendant cette période. Il est indispensable ensuite d'enlever la crème à l'imiquimod avec de l'eau et un savon doux. Les sachets ne doivent pas être réutilisés une fois ouverts. Il est nécessaire de bien se laver les mains avant et après l'application de la crème.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients de la crème mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Verrues génitales externes, carcinome basocellulaire superficiel et kératose actinique :

- Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines.
- La crème à l'imiquimod est susceptible d'exacerber les affections cutanées inflammatoires.
- La crème à l'imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une maladie auto-immune (cf Interactions). Le rapport bénéfice/risque du traitement par imiquimod doit être évalué chez ces patients au regard du risque d'aggravation de leur condition auto-immunitaire.
- La crème à l'imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une transplantation d'organe (cf Interactions). Le rapport bénéfice/risque du traitement par imiquimod doit être évalué chez ces patients au regard de la possibilité de risque de rejet de greffe ou d'une réaction du greffon contre l'hôte.
- L'emploi de la crème à l'imiquimod est déconseillé tant que la peau n'a pas cicatrisé après un traitement médicamenteux ou chirurgical antérieur. L'application sur peau lésée pourrait entraîner une augmentation de l'absorption systémique avec un risque accru d'effets indésirables (cf Effets indésirables, Surdosage).
- L'utilisation d'un pansement occlusif est déconseillée avec le traitement par la crème à l'imiquimod.
- Les excipients suivants : méthylhydroxybenzoate (E218) et propylhydroxybenzoate (E216) peuvent entraîner des réactions allergiques (éventuellement retardées). L'alcool cétylique et l'alcool stéarylique peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact).
- Rarement, des réactions locales inflammatoires intenses, tel qu'un exsudat ou une érosion, peuvent apparaître après quelques applications seulement de la crème à l'imiquimod. Ces réactions inflammatoires locales peuvent être accompagnées ou précédées de signes pseudogrippaux et de symptômes tels que malaise, fièvre, nausée, myalgie et frissons. L'interruption du traitement doit être envisagée.
- L'imiquimod doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une réserve hématologique réduite (cf Effets indésirables : Événements indésirables applicables à toutes les indications).

Verrues génitales externes :

- L'expérience de l'utilisation de la crème à l'imiquimod est limitée dans le traitement des verrues situées au niveau du prépuce chez l'homme. Les données de sécurité, chez les hommes non circoncis recevant la crème à l'imiquimod trois fois par semaine et procédant quotidiennement à des soins d'hygiène du prépuce, portent sur moins de 100 patients. Dans d'autres études, réalisées en l'absence de soins d'hygiène quotidiens du prépuce, sont survenus deux cas de phimosis serrés et un cas de sténose de l'anneau préputial ayant nécessité une circoncision. Dans cette population de patients, le traitement n'est recommandé que pour les hommes capables ou volontaires pour procéder à des soins d'hygiène quotidiens du prépuce. Des signes précoces de sténose peuvent inclure des réactions cutanées locales (par exemple érosion, ulcération, œdème, induration) ou une difficulté croissante de rétractation du prépuce. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement devra être immédiatement interrompu.
- En l'état des connaissances actuelles, il n'est pas recommandé de traiter les condylomes urétraux, intravaginaux, cervicaux, rectaux ou intra-anaux. Le traitement par la crème à l'imiquimod ne doit pas être entrepris sur des tissus présentant des plaies ou des lésions ouvertes avant leur cicatrisation.
- Les réactions cutanées locales telles qu'érythème, érosion, excoriation, desquamation et œdème sont fréquentes. D'autres réactions locales telles qu'induration, ulcération, apparition de croûtes ou de vésicules ont également été rapportées. En cas de survenue d'une réaction cutanée intolérable, la crème doit être enlevée par lavage avec de l'eau et un savon doux. Le traitement par la crème à l'imiquimod pourra être repris après atténuation de la réaction cutanée.
- Le risque de réaction cutanée locale sévère peut être augmenté lors de l'utilisation d'imiquimod à des doses supérieures à celles recommandées (cf Posologie/Mode d'administration). Dans de rares cas cependant, des réactions locales sévères qui ont nécessité un traitement et/ou entraîné une incapacité temporaire ont été observées chez des patients ayant utilisé l'imiquimod conformément aux instructions. En cas de réaction siégeant au niveau du méat urétral, certaines femmes ont présenté des difficultés pour uriner, nécessitant parfois un sondage en urgence et le traitement de la région atteinte.
- Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de la crème à l'imiquimod immédiatement après traitement des verrues génitales et péri-anales externes par d'autres médicaments topiques. La crème à l'imiquimod doit être éliminée par lavage de la peau avant toute activité sexuelle. La crème à l'imiquimod peut fragiliser les préservatifs et diaphragmes ; par conséquent, leur utilisation concomitante avec la crème à l'imiquimod est déconseillée. D'autres méthodes de contraception doivent être envisagées.
- Chez les patients immunodéprimés, la répétition du traitement par la crème à l'imiquimod n'est pas recommandée.
- La crème à l'imiquimod n'est pas aussi efficace en terme d'élimination des verrues chez les patients VIH-positifs bien que des données limitées aient montré un taux accru de réduction des verrues dans cette population.

Carcinome basocellulaire superficiel :

- L'imiquimod n'a pas été évalué pour le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels situés à moins de 1 cm des paupières, du nez, des lèvres ou de la lisière des cheveux.
- Pendant le traitement et jusqu'à la cicatrisation, la peau peut avoir un aspect très différent de celui de la peau saine. Les réactions cutanées locales sont fréquentes, mais leur intensité diminue généralement en cours de traitement ou elles cessent après l'arrêt de l'application de la crème à l'imiquimod. Une relation a été établie entre le taux d'élimination complète et l'intensité des réactions cutanées locales (un érythème par exemple). Ces réactions cutanées locales peuvent être liées à la stimulation de la réponse immunitaire locale. Si la gêne occasionnée ou l'intensité de la réaction cutanée locale le requièrent, une période de repos de plusieurs jours peut être prescrite. Le traitement par la crème à l'imiquimod peut être repris après atténuation de la réaction cutanée.
- Le résultat clinique du traitement peut être déterminé après la régénération de la peau traitée, une douzaine de semaines après la fin du traitement.
- Il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation de la crème à l'imiquimod chez les patients immunodéprimés.
- Il n'y a aucune expérience clinique de l'emploi de la crème à l'imiquimod chez les patients présentant des carcinomes basocellulaires superficiels récidivants et déjà traités ; par conséquent, son utilisation sur les tumeurs déjà traitées n'est donc pas recommandée.
- Les données d'un essai clinique réalisé en ouvert suggèrent que les tumeurs de grande taille (> 7,25 cm^2) ont moins de chance de répondre au traitement par imiquimod.
- La zone traitée doit être protégée de l'exposition solaire.

Kératose actinique :

- Les lésions cliniquement atypiques de KA ou évoquant un cancer doivent être biopsiées pour établir le traitement le plus approprié.
- L'imiquimod n'a pas été évalué pour le traitement des kératoses actiniques des paupières, de l'intérieur des narines ou des oreilles, ou de la zone des lèvres à l'intérieur du vermillon.
- Il existe très peu de données disponibles sur l'utilisation de l'imiquimod dans le traitement des kératoses actiniques situées ailleurs que sur le visage et le cuir chevelu. Les résultats obtenus dans le traitement des avant-bras et des mains ne confirmant pas son efficacité dans cette indication, son utilisation dans ce cadre n'est pas recommandé.
- L'imiquimod n'est pas recommandé pour le traitement des lésions de KA avec hyperkératose ou hypertrophie marquée comme dans le cas des cornes cutanées.
- Pendant le traitement et jusqu'à la cicatrisation, la peau peut avoir un aspect très différent de celui de la peau saine. Les réactions cutanées locales sont fréquentes, mais leur intensité diminue généralement en cours de traitement ou elles cessent après l'arrêt de l'application de la crème à l'imiquimod. Une relation a été établie entre le taux d'élimination complète et l'intensité des réactions cutanées locales (un érythème par exemple). Ces réactions cutanées locales peuvent être liées à la stimulation de la réponse immunitaire locale. Si la gêne occasionnée ou l'intensité de la réaction cutanée locale le requièrent, une période de repos de plusieurs jours peut être prescrite. Le traitement par la crème à l'imiquimod peut être repris après atténuation de la réaction cutanée.
- Chaque période de traitement ne doit pas être prolongée au-delà de 4 semaines, même en cas d'oublis de doses et de périodes de repos.
- Le résultat clinique du traitement peut être déterminé après la régénération de la peau traitée, environ 4 à 8 semaines après la fin du traitement.
- Il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation de la crème à l'imiquimod chez les patients immunodéprimés.
- Les informations sur le re-traitement des lésions de kératose actinique qui ont guéri après une ou deux cures de traitement et qui réapparaissent ultérieurement sont présentées dans les rubriques Posologie/Mode d'administration et Pharmacodynamie.
- Les données d'un essai clinique réalisé en ouvert suggèrent que la présence de plus de 8 lésions de KA a moins de chance de répondre au traitement par imiquimod.
- La zone traitée doit être protégée de l'exposition solaire.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec les immunosuppresseurs. De telles interactions avec des médicaments administrés par voie générale seraient limitées du fait de l'absorption percutanée minime de la crème à l'imiquimod.
Du fait de ses propriétés immunostimulantes, la crème à l'imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'imiquimod chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).
Aldara 5 % crème ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :
Dans la mesure où aucune concentration quantifiable d'imiquimod (> 5 ng/ml) ne peut être détectée dans le sérum après administration locale unique ou réitérée, aucun conseil spécifique ne peut être donné pour une utilisation éventuelle chez les femmes allaitantes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aldara crème n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description générale :

Verrues génitales externes :
Dans les études pivot utilisant une application trois fois par semaine, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées et jugées probablement ou possiblement imputables au traitement par la crème à l'imiquimod ont été des réactions locales au site de traitement des verrues (33,7 % des patients traités avec imiquimod). Quelques réactions indésirables systémiques, à type de céphalées (3,7 %), de syndrome pseudogrippal (1,1 %) et de myalgies (1,5 %), ont également été rapportées.
Les réactions indésirables rapportées chez les 2292 patients traités par la crème à l'imiquimod dans des études cliniques contrôlées contre placebo ou ouvertes sont présentées ci-après. L'imputabilité de ces événements indésirables au traitement par imiquimod est jugée au moins possible.

Carcinome basocellulaire superficiel :
Dans des essais utilisant une application cinq fois par semaine, 58 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et jugés possiblement ou probablement imputables à la crème à l'imiquimod sont des anomalies au site d'application, avec une fréquence de 28,1 %. Quelques réactions systémiques, incluant des lombalgies (1,1 %) et des symptômes pseudo-grippaux (0,5 %) par exemple, ont été rapportées par des patients utilisant la crème à l'imiquimod.
Les réactions indésirables rapportées par 185 patients traités avec la crème à l'imiquimod pour un carcinome basocellulaire superficiel dans des études cliniques en phase III, contrôlées contre placebo, sont présentées ci-après. L'imputabilité de ces événements indésirables au traitement par imiquimod est jugée au moins possible.

Kératose actinique :
Dans les études pivot utilisant une application de crème à l'imiquimod 3 fois par semaine pendant 2 cures de 4 semaines chacune, 56 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées et jugées probablement ou possiblement imputables au traitement par la crème à l'imiquimod ont été des réactions locales au site d'application (22 % des patients traités avec imiquimod). Quelques réactions indésirables systémiques, à type de myalgies (2 %), ont également été rapportées.
Les réactions indésirables rapportées chez les 252 patients traités par la crème à l'imiquimod pour une kératose actinique dans des études cliniques de phase III contrôlées contre placebo sont présentées ci-après. L'imputabilité de ces événements indésirables au traitement par imiquimod est jugée au moins possible.

Tableau des événements indésirables :
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100). Les fréquences moindres observées dans les essais cliniques ne sont pas rapportées ici.

	Verrues génitales externes (x 3/sem, 16 sem) N = 2292	Carcinome basocellulaire superficiel (x 5/sem, 6 sem) N = 185	Kératose actinique (x 3/sem, 4 ou 8 sem) N = 252
Infections et infestations :			
Infection	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Pustules	-	Fréquent	Peu fréquent
Herpes simplex	Peu fréquent	-	-
Candidose génitale	Peu fréquent	-	-
Vaginite	Peu fréquent	-	-
Infection bactérienne	Peu fréquent	-	-
Mycose	Peu fréquent	-	-
Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	-	-
Vulvite	Peu fréquent	-	-
Rhinite	-	-	Peu fréquent
Grippe	-	-	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique :			
Lymphadénopathie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition :			
Anorexie	Peu fréquent	-	Fréquent
Affections psychiatriques :			
Insomnie	Peu fréquent	-	-
Dépression	Peu fréquent	-	Peu fréquent
Irritabilité	-	Peu fréquent	-
Affections du système nerveux :			
Céphalées	Fréquent	-	Fréquent
Paresthésies	Peu fréquent	-	-
Vertiges	Peu fréquent	-	-
Migraine	Peu fréquent	-	-
Somnolence	Peu fréquent	-	-
Affections oculaires :			
Irritation conjonctivale	-	-	Peu fréquent
Œdème des paupières	-	-	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe :			
Acouphènes	Peu fréquent	-	-
Affections vasculaires :			
Bouffées vasomotrices	Peu fréquent	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :			
Pharyngite	Peu fréquent	-	-
Rhinite	Peu fréquent	-	-
Congestion nasale	-	-	Peu fréquent
Douleur pharyngolaryngée	-	-	Peu fréquent

Affections gastro-intestinales :			
Nausées	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Peu fréquent	-	-
Diarrhée	Peu fréquent	-	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	-	-
Troubles rectaux	Peu fréquent	-	-
Ténesme rectal	Peu fréquent	-	-
Sécheresse buccale	-	Peu fréquent	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :			
Prurit	Peu fréquent	-	-
Dermatite	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Folliculite	Peu fréquent	-	-
Éruption érythémateuse	Peu fréquent	-	-
Eczéma	Peu fréquent	-	-
Éruption cutanée	Peu fréquent	-	-
Hypersudation	Peu fréquent	-	-
Urticaire	Peu fréquent	-	-
Kératose actinique	-	-	Peu fréquent
Érythème	-	-	Peu fréquent
Œdème du visage	-	-	Peu fréquent
Ulcère cutané	-	-	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques :			
Myalgies	Fréquent	-	Fréquent
Arthralgies	Peu fréquent	-	Fréquent
Lombalgies	Peu fréquent	Fréquent	-
Douleur des extrémités	-	-	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires :			
Dysurie	Peu fréquent	-	-
Affections des organes de reproduction et du sein :			
Douleurs génitales chez l'homme	Peu fréquent	-	-
Troubles péniens	Peu fréquent	-	-
Dyspareunie	Peu fréquent	-	-
Troubles de l'érection	Peu fréquent	-	-
Prolapsus utéro-vaginal	Peu fréquent	-	-
Douleurs vaginales	Peu fréquent	-	-
Vaginite atrophique	Peu fréquent	-	-
Troubles vulvaires	Peu fréquent	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :			
Prurit au s.a *	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs au s.a *	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Brûlure au s.a *	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Irritation au s.a *	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Érythème au s.a *	-	Fréquent	Fréquent
Réaction au s.a *	-	-	Fréquent
Saignement au s.a *	-	Fréquent	Peu fréquent
Papules au s.a *	-	Fréquent	Peu fréquent
Paresthésies au s.a *	-	Fréquent	Peu fréquent
Éruption au s.a *	-	Fréquent	-
Fatigue	Fréquent	-	Fréquent
Fièvre	Peu fréquent	-	Peu fréquent
Syndrome pseudogrippal	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Douleur	Peu fréquent	-	-
Asthénie	Peu fréquent	-	Peu fréquent
Malaise	Peu fréquent	-	-
Frissons	Peu fréquent	-	Peu fréquent
Dermatite au s.a *	-	-	Peu fréquent
Écoulement au s.a *	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Hyperesthésie au s.a *	-	-	Peu fréquent
Inflammation au s.a *	-	Peu fréquent	-
Œdème au s.a *	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Desquamation au s.a *	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Cicatrice au s.a *	-	-	Peu fréquent
Effraction cutanée au s.a *	-	Peu fréquent	-
Tuméfaction au s.a *	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcération au s.a *	-	-	Peu fréquent
Vésicules au s.a *	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Chaleur au s.a *	-	-	Peu fréquent
Léthargie	-	Peu fréquent	-
Gêne	-	-	Peu fréquent
Inflammation	-	-	Peu fréquent

* au site d'application.

Événements indésirables fréquents :

Verrues génitales externes :

Il était demandé aux investigateurs des essais contrôlés versus placebo d'évaluer les signes cliniques mentionnés par le protocole (réactions cutanées). Ces évaluations montrent que les réactions cutanées locales incluant les érythèmes (61 %), les érosions (30 %), l'excoriation/la desquamation (23 %) et les œdèmes (14 %) ont été fréquentes dans ces essais cliniques contrôlés versus placebo avec la crème à l'imiquimod appliquée trois fois par semaine (pour plus de détails, cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les réactions cutanées locales, l'érythème par exemple, sont probablement une conséquence des effets pharmacologiques de la crème à l'imiquimod.

Des réactions cutanées à distance, essentiellement un érythème (44 %), ont également été rapportées dans les essais contrôlés contre placebo. Ces réactions ont affecté des zones dépourvues de verrues qui pourraient avoir été en contact avec la crème à l'imiquimod. La plupart des réactions cutanées ont été d'intensité légère à modérée et ont disparu dans les 2 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. Dans certains cas cependant, ces réactions ont été sévères et ont nécessité un traitement et/ou ont entraîné une incapacité. Dans de très rares cas, des réactions sévères au niveau du méat urétral ont provoqué une dysurie chez des femmes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Carcinome basocellulaire superficiel :

Il était demandé aux investigateurs des essais cliniques contrôlés versus placebo d'évaluer les signes cliniques mentionnés par le protocole (réactions cutanées). Ces évaluations montrent qu'un érythème sévère (31 %), des érosions sévères (13 %) et une desquamation/formation de croûtes sévères (19 %) ont été très fréquents dans ces essais avec la crème à l'imiquimod appliquée 5 fois par semaine. Les réactions cutanées locales, l'érythème par exemple, sont probablement une conséquence des effets pharmacologiques de la crème à l'imiquimod.

Des infections cutanées ont été observées pendant le traitement par imiquimod. Bien qu'aucune séquelle grave n'en ait résulté, le risque d'une infection au niveau d'une effraction cutanée doit toujours être envisagé.

Kératose actinique :

Dans les essais cliniques avec application de la crème à l'imiquimod 3 fois par semaine pendant 4 ou 8 semaines, les réactions indésirables les plus fréquentes au site d'application étaient les démangeaisons (14 %) et les brûlures (5 %). Les érythèmes sévères (24 %) et l'excoriation/la desquamation sévères (20 %) ont été très fréquents. Les réactions cutanées locales, tel que l'érythème, sont probablement une conséquence des effets pharmacologiques de la crème à l'imiquimod. Cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus de détails sur les périodes de repos.

Des infections cutanées ont été observées pendant le traitement par imiquimod. Bien qu'aucune séquelle grave n'ait été observée, la possibilité d'infection de la peau endommagée doit toujours être envisagée.

Événements indésirables applicables à toutes les indications :

Des cas d'hypopigmentation et d'hyperpigmentation localisées ont été rapportés après utilisation de la crème à l'imiquimod. Les données de suivi suggèrent que ces modifications de la coloration de la peau pourraient être définitives chez certains patients. Lors d'un suivi de 162 patients traités pour CBCs sur cinq ans, une hypopigmentation légère a été observée chez 37 % des patients et une hypopigmentation modérée chez 6 %. 56 % des patients n'avaient pas d'hypopigmentation, aucune hyperpigmentation n'a été rapportée.

Les études cliniques examinant l'utilisation de l'imiquimod dans le traitement de la kératose actinique ont détecté l'apparition d'une alopécie dans 0,4 % des cas (5/1214) au site d'application ou dans la zone environnante. Il existe en outre des rapports de pharmacovigilance concernant des suspicions d'alopécie pendant le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels et les verrues génitales externes.

Des diminutions de l'hémoglobine, du nombre de leucocytes, du nombre absolu de granulocytes neutrophiles et du nombre de plaquettes ont été observées dans les essais cliniques. Ces diminutions ne sont pas jugées cliniquement significatives chez les patients ayant une réserve hématologique normale. Les patients présentant des réserves hématologiques réduites n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques. Les rapports de pharmacovigilance ont fait état de diminutions des paramètres hématologiques nécessitant une intervention clinique. Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été signalés après la mise sur le marché.

De rares cas de poussées de maladies auto-immunes ont été rapportés.

De rares cas de réactions dermatologiques éloignées du site d'application, incluant l'érythème multiforme, ont été reportés dans les essais cliniques. Depuis sa première mise sur le marché, l'imiquimod a fait l'objet de rapports de réactions cutanées graves, dont d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson ou de lupus érythémateux cutané.

Population pédiatrique :

L'imiquimod a été étudié dans des études cliniques contrôlées chez des enfants (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). Il n'a pas été observé de réactions systémiques. Des réactions au site d'application sont apparues plus fréquemment avec l'imiquimod qu'avec l'excipient, néanmoins la fréquence et l'intensité de ces réactions n'ont pas été différentes de celles qui sont observées chez l'adulte dans les indications approuvées. Il n'a pas été constaté d'effets indésirables graves causés par l'imiquimod chez l'enfant.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'absorption percutanée étant minime, un surdosage systémique est peu probable après application locale de la crème à l'imiquimod. Les études réalisées chez le lapin ont mis en évidence une dose létale par voie cutanée supérieure à 5 g/kg. Un surdosage cutané persistant de crème à l'imiquimod pourrait conduire à des réactions cutanées locales sévères.

Après ingestion accidentelle, des nausées, des vomissements, des céphalées, des myalgies et de la fièvre pourraient survenir après une prise unique de 200 mg d'imiquimod, ce qui correspond au contenu d'environ 16 sachets. Les événements indésirables les plus graves, rapportés après prise orale réitérée de doses supérieures ou égales à 200 mg, ont été représentés par des hypotensions corrigées par administration orale ou intraveineuse de solutés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Chimiothérapie à usage topique, antiviraux (code ATC : D06BB10).

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire. Les études d'affinité évoquent l'existence d'un récepteur membranaire de l'imiquimod à la surface des cellules immunitaires répondeuses. L'imiquimod n'a pas d'activité antivirale directe. Dans des modèles animaux, l'imiquimod est efficace contre les infections virales et se comporte comme un agent antitumoral, principalement par induction de l'interféron alpha et d'autres cytokines. L'induction d'interféron alpha et d'autres cytokines après application de la crème à l'imiquimod sur les verrues génitales a également été démontrée dans des études cliniques.

Des augmentations de la concentration systémique de l'interféron alpha et d'autres cytokines après application topique d'imiquimod ont été observées dans une étude pharmacocinétique.

Verrues génitales externes :

Efficacité clinique :

Les résultats de trois études cliniques pivot d'efficacité de phase III ont montré qu'un traitement par imiquimod jusqu'à 16 semaines était significativement plus efficace qu'un traitement par placebo sur la disparition totale des verrues.

Chez 119 patients de sexe féminin, traitées par imiquimod, le taux de disparition totale des verrues était de 60 % en comparaison avec un taux de 20 % chez 105 patientes ayant reçu le placebo (IC 95 % de la différence : [20 % - 61 %] ; p < 0,001). Chez les patientes traitées par imiquimod et dont les verrues ont totalement disparu, la durée médiane de disparition des verrues était de 8 semaines.

Chez 157 patients de sexe masculin, traités par imiquimod, le taux de disparition totale des verrues était de 23 % en comparaison avec un taux de 5 % chez 161 patients ayant reçu le placebo (IC 95 % de la différence : [3 % - 36 %] ; p < 0,001). Chez les patients traités par imiquimod et dont les verrues ont totalement disparu, la durée médiane de disparition des verrues était de 12 semaines.

Carcinome basocellulaire superficiel :

Efficacité clinique :

L'efficacité de l'imiquimod administré 5 fois par semaine pendant 6 semaines a été étudiée dans deux essais cliniques en double insu, contrôlés versus placebo. Les tumeurs cibles étaient des carcinomes basocellulaires superficiels primitifs uniques, confirmés par l'examen histologique, ayant une taille minimale de 0,5 cm^2 et un diamètre maximal de 2 cm. Les tumeurs situées à moins de 1 cm des yeux, du nez, de la bouche, des oreilles ou de la lisière des cheveux étaient exclues. Dans une méta-analyse de ces deux études, une disparition histologique a été constatée chez 82 % (152/185) des patients. En prenant en compte l'évaluation clinique, une disparition des lésions, jugée par ce critère de jugement composite, a été notée chez 75 % (139/185) des patients. Ces résultats sont statistiquement significatifs (p < 0,001) par rapport au groupe placebo (3 % [6/179] et 2 % [3/179] respectivement). On a établi une relation significative entre l'intensité des réactions cutanées locales (un érythème par exemple) au cours de la période de traitement et la disparition complète des carcinomes basocellulaires superficiels.

Les données à cinq ans d'une étude à long terme, ouverte et non contrôlée, estiment à 77,9 % (IC à 95 % [71,9 %, 83,8 %]) le taux de disparition clinique se prolongeant jusqu'à 60 mois chez les sujets initialement traités.

Kératose actinique :

Efficacité clinique :

L'efficacité de l'imiquimod appliqué 3 fois par semaine pendant une ou 2 cures, séparé par une période de repos de 4 semaines, a été étudiée dans deux études cliniques menées en double aveugle contre excipient. Les patients avaient des kératoses actiniques visibles, cliniquement typiques, non confluentes, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, sur la calvitie ou sur la face sur une surface traitée contiguë de 25 cm^2. 4 à 8 lésions ont été traitées. La disparition complète (effet imiquimod moins effet excipient) dans les essais cumulés est de 46,1 % (IC 39,0 %, 53,1 %).

Les données à un an issues de deux études observationnelles indiquent un taux de récidive de 27 % (35/128) chez les patients ne présentant plus de lésions après une ou deux cures de traitement. Le taux de récidive des lésions individuelles était de 5,6 % (41/737). Le taux correspondant de récidive pour l'excipient était de 47 % (8/17 patients) et de 7.5 % (6/80 lésions).

Deux études cliniques en ouvert, randomisées, contrôlées, ont comparé les effets à long terme de l'imiquimod avec ceux du diclofénac topique chez des patients ayant une kératose actinique à l'égard du risque de progression vers un carcinome à cellules squameuses *in situ* ou invasif (CCS). Les traitements ont été administrés selon les recommandations officielles. Si la zone de kératose actinique traitée n'était pas complètement guérie des lésions, des cures de traitement additionnelles pouvaient être initiées. Tous les patients étaient suivis jusqu'à la sortie de l'essai ou jusqu'à 3 ans après la randomisation. Les résultats sont issus d'une méta-analyse des deux études.

Un total de 482 patients ont été inclus dans les études, parmi lesquels 481 patients ont reçu les traitements de l'étude, et dont 243 patients étaient traités avec de l'imiquimod et 238 patients avec du diclofénac topique. La zone de kératose actinique traitée était localisée sur le cuir chevelu avec une calvitie ou sur le visage avec une surface contiguë d'environ 40 cm^2 pour les deux groupes de traitement présentant un nombre médian de 7 lésions de kératose actinique cliniquement typiques à l'inclusion. 90 patients ont eu au moins 3 cures de traitement avec l'imiquimod, 80 patients ont reçu au moins 5 cures de traitement avec l'imiquimod durant les 3 ans d'étude.

En ce qui concerne le critère primaire, la progression histologique, au global 13 des 242 patients (5,4 %) du groupe imiquimod et 26 des 237 patients (11,0 %) du groupe diclofénac ont montré une progression histologique vers un CCS *in situ* ou invasif dans les 3 ans, une différence de −5,6 % (95 % IC : −10,7 % à −0,7 %). De ceux-ci, 4 des 242 patients (1,7 %) du groupe imiquimod et 7 des 237 patients (3,0 %) du groupe diclofénac ont montré une progression histologique vers un CCS invasif dans les 3 ans.

Un total de 126 des 242 patients traités avec imiquimod (52,1 %) et 84 des 237 patients traités par du diclofénac topique (35,4 %) ont montré une guérison clinique complète de la zone de kératose actinique traitée à la semaine 20 (à savoir environ 8 semaines après la fin de la cure de traitement initiale) ; une différence de 16,6 % (95 % IC : 7,7 % à 25,1 %). La récurrence des lésions de kératose actinique a été évaluée chez les patients dont la zone traitée a été cliniquement complètement guérie. Un patient était considéré comme récurrent dans ces études si au moins une lésion de kératose actinique était observée dans la zone complètement guérie et une lésion récurrente pouvait être une lésion qui apparaissait au même endroit que la lésion précédemment guérie ou une nouvelle lésion identifiée n'importe où dans la zone traitée. Le risque de récurrence des lésions de kératose actinique dans la zone traitée (comme définie ci-dessus) était de 39,7 % (50 des 126 patients) jusqu'à 12 mois pour les patients traités avec de l'imiquimod comparé à 50,0 % (42 des 84 patients) pour les patients traités avec du diclofénac topique, une différence de −10,3 % (95 % IC : −23,6 % à 3,3 %) ; et 66,7 % (84 des 126 patients) pour un traitement avec de l'imiquimod et 73,8 % (62 des 84 patients) pour le diclofénac topique jusqu'à 36 mois, une différence de −7,1 % (95 % IC : −19,0 % à 5,7 %).

Un patient avec des lésions de kératose actinique récurrentes (comme définies ci-dessus) dans la zone qui a été complètement guérie avait une probabilité d'environ 80 % d'obtenir à nouveau une guérison complète après une cure de traitement additionnelle par imiquimod comparé à environ 50 % pour un retraitement avec du diclofénac topique.

Population pédiatrique :

Les indications approuvées : verrues génitales, kératose actinique et carcinome basocellulaire superficiel ne sont généralement pas observées chez l'enfant et n'ont pas été étudiées. Aldara crème a été évalué dans 4 essais randomisés, contrôlés, en double aveugle chez des enfants de 2 à 15 ans atteints de Molluscum contagiosum (imiquimod n = 576, excipient n = 313). Ces études n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de l'imiquimod, quelle que soit la posologie utilisée (3 fois/semaine pendant ⩽ 16 semaines ou 7 fois/semaine pendant ⩽ 8 semaines).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Verrues génitales externes, carcinome basocellulaire superficiel et kératose actinique :

Moins de 0,9 % d'une dose unique d'imiquimod radiomarqué appliquée localement a été absorbée à travers la peau des volontaires sains. La faible quantité de principe actif retrouvé dans la circulation générale a été rapidement excrétée par voies rénale et digestive dans un rapport moyen d'environ 3 à 1. Aucune concentration quantifiable (> 5 ng/ml) de principe actif n'a été détectée dans le sérum après application locale unique ou réitérée.

L'exposition systémique (pénétration percutanée) a été calculée à partir de l'élimination dans les urines et les fèces de l'imiquimod marqué au carbone 14.

Une faible absorption systémique de la crème à l'imiquimod à 5 % à travers la peau de 58 patients présentant une kératose actinique a été observée avec l'administration trois fois par semaine pendant 16 semaines. Le taux d'absorption percutanée n'a pas varié significativement entre la première et la dernière dose de cette étude. Le pic de concentration sérique à la fin de la 16e semaine a été observé entre 9 à 12 heures et a été de 0,1, 0,2 et 1,6 ng/ml respectivement pour les applications sur le visage (12,5 mg, 1 sachet à usage unique), sur le cuir chevelu (25 mg, 2 sachets) et sur les mains/bras (75 mg, 6 sachets). La surface de la zone d'application n'était pas contrôlée dans les groupes d'application sur le cuir chevelu et les mains/bras. Aucune proportionnalité avec la dose n'a été observée. Une demi-vie apparente a été calculée, qui a été 10 fois supérieure environ à la demi-vie de deux heures observée après administration sous-cutanée dans une étude précédente, ce qui suggère une rétention prolongée du médicament dans la peau. L'élimination urinaire a été inférieure à 0,6 % de la dose appliquée à la semaine 16 chez ces patients.

Population pédiatrique :

Les propriétés pharmacocinétiques de l'imiquimod ont été étudiées après application locale unique ou répétée chez l'enfant atteint de Molluscum contagiosum (MC). Les données d'exposition systémique démontrent que l'absorption de l'imiquimod après application locale sur des lésions de MC chez l'enfant de 6 à 12 ans est faible et comparable à celle qui est observée chez le volontaire sain et l'adulte atteint de kératose actinique ou de carcinome basocellulaire superficiel. Chez des patients plus jeunes de 2 à 5 ans, l'absorption, évaluée par les valeurs de Cmax, est supérieure par rapport à celle de l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques, obtenues dans des études classiques de la pharmacologie, de la tolérance et du potentiel mutagène et carcinogène, n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme.

Dans une étude de quatre mois de la toxicité dermique chez le rat, on a observé une diminution significative du poids corporel et une augmentation du poids de la rate avec les doses de 0,5 et 2,5 mg/kg ; aucun effet comparable n'a été constaté dans une étude de quatre mois de la toxicité dermique chez la souris. Une irritation dermique locale a été observée dans ces deux espèces, en particulier avec les doses élevées.

Lors d'une étude de carcinogénicité de deux ans réalisée chez la souris, l'application cutanée 3 jours par semaine n'a pas entraîné l'apparition de tumeurs dans la zone d'application. Chez les animaux traités, cependant, la fréquence des tumeurs hépatocellulaires a été plus élevée que chez les témoins. Le mécanisme n'est pas connu, mais l'absorption systémique de l'imiquimod à partir de la peau humaine étant minime et l'imiquimod n'étant pas mutagène, le risque pour l'homme résultant d'une exposition systémique apparaît faible. De plus, aucune tumeur n'a été décelée en quelque endroit que ce soit dans une étude de carcinogénicité par voie orale pendant deux ans chez le rat.

La crème à l'imiquimod a été évaluée dans un test biologique de la photocarcinogénicité réalisé sur des souris albinos nues exposées à des rayons ultraviolets artificiels. Les animaux ont reçu la crème à l'imiquimod 3 fois par semaine et ont été irradiés 5 jours par semaine pendant 40 semaines. Les souris ont été conservées pendant 12 semaines de plus, soit un total de 52 semaines. Des tumeurs sont apparues plus précocement et en plus grand nombre dans le groupe des souris recevant la crème placebo que dans le groupe témoin exposé à un faible rayonnement UV. La signification de cette observation pour l'homme n'est pas connue. L'administration locale de la crème à l'imiquimod n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs, à quelque dose que ce soit, par rapport au groupe recevant la crème placebo.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas réutiliser les sachets déjà ouverts.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/080/001 ; CIP 3400934920448 (RCP rév 12.12.16).

Prix : 58,98 € (12 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Dans l'indication « Petits carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte », remb Séc soc à 65 % lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ALDOMET ®

méthyldopa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 250 mg (rond, biconvexe, jaune gravé avec « ALDOMET » sur une face et « 250 » sur l'autre) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé enrobé à 500 mg (rond, biconvexe, jaune gravé avec « ALDOMET » sur une face et « 500 » sur l'autre) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Méthyldopa (DCI) anhydre	250 mg
ou	500 mg

(sous forme sesquihydratée : 282,5 mg/cp 250 mg ; 565 mg/cp 500 mg)

Excipients (communs) : acide citrique anhydre, calcium édétate de sodium, éthylcellulose, galactomannane du guar, cellulose en poudre, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* Opadry jaune (acide citrique monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge, propylèneglycol, talc) (E172), cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle modérée ou sévère.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

Débuter habituellement par 250 mg de méthyldopa 2 ou 3 fois par jour pendant les 48 premières heures.

Ensuite, adapter la posologie quotidienne en augmentant, si besoin, par paliers de 48 heures au moins, jusqu'à obtention d'un résultat thérapeutique satisfaisant. La posologie habituelle est de 750 mg à 1,5 g par jour sans dépasser 3 g par jour.

On peut commencer le traitement par la méthyldopa chez la plupart des malades déjà traités par d'autres antihypertenseurs, en cessant l'administration de ces médicaments, d'une façon progressive si nécessaire. Lorsque la méthyldopa prend le relais d'un autre antihypertenseur, sa posologie devra être limitée au début à 500 mg au plus par jour, puis augmentée en fonction des besoins, chaque augmentation des doses devant être séparée de la précédente par un intervalle d'au moins 2 jours.

Population pédiatrique :

Administrer au début 10 mg/kg de poids corporel et par jour, en 2 à 4 prises.

Ensuite, adapter la posologie (augmenter ou réduire les doses) de façon à obtenir un résultat satisfaisant. La posologie maximale est de 65 mg/kg, sans dépasser une dose totale de 3 g par jour.

De nombreux malades ressentent un effet sédatif, au moins au début du traitement ou lors de l'augmentation des doses du médicament. En conséquence, il apparaît souhaitable que l'augmentation des doses porte d'abord sur la prise du soir.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les cas suivants :

- État dépressif grave.
- Antécédents d'hépatite médicamenteuse ou de troubles hépatiques associés à la méthyldopa.
- Maladie hépatique évolutive telle qu'hépatite aiguë et chronique ou cirrhose.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Anémie hémolytique.
- Tumeur sécrétant des catécholamines comme un phéochromocytome ou un paragangliome.
- Porphyrie.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'association à l'alcool et aux médicaments contenant de l'alcool.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contrôle du bilan hématologique :

- Une anémie hémolytique acquise a rarement été rapportée en association avec un traitement par la méthyldopa.
  Devant des symptômes évoquant une anémie, la mesure de l'hémoglobine et (ou) de l'hématocrite doit être effectuée. En cas d'anémie, les examens biologiques appropriés doivent être faits afin de déterminer l'existence d'une hémolyse.
  Une anémie hémolytique est une indication à l'arrêt du traitement. L'arrêt de la méthyldopa ou l'instauration d'une corticothérapie entraîne habituellement une rémission rapide de l'anémie. Cependant, des décès ont été rapportés.
- La fréquence d'un test de Coombs positif chez les malades sous méthyldopa au long cours est de 10 à 20 %. Il est peu probable de l'observer lors d'une administration continue s'il ne se développe pas dans les 12 premiers mois.
  La pratique d'un test de Coombs direct peut être utile à titre systématique pour détecter une auto-immunisation latente. Elle est indispensable en cas d'anémie pour confirmer le mécanisme auto-immun de l'hémolyse.
  Ce phénomène est dose-dépendant : l'incidence la plus basse est observée chez les patients recevant une dose inférieure ou égale à 1 g/jour de méthyldopa. La négativation du test de Coombs survient dans les semaines ou dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.
  En cas de test de Coombs direct positif avant une transfusion sanguine, réaliser un test de Coombs indirect. S'il est négatif, la transfusion peut être entreprise ; dans le cas contraire, il convient de prendre un avis spécialisé.
- Rarement, une diminution réversible du nombre des globules blancs portant principalement sur les granulocytes a été observée. Le nombre de granulocytes est rapidement retourné à la normale après l'arrêt du traitement. Une thrombopénie réversible a rarement été rapportée.

Contrôle du bilan hépatique :

- Occasionnellement, une fièvre est survenue pendant les trois premières semaines de traitement par la méthyldopa. Dans quelques cas, cette fièvre a été associée à une hyperéosinophilie ou à des anomalies d'un ou de plusieurs tests fonctionnels hépatiques. Un ictère, avec ou sans fièvre, peut également survenir ; il débute habituellement dans les deux ou trois premiers mois de traitement. Chez quelques malades, les résultats des examens sont compatibles avec ceux d'une cholestase. De rares cas de nécroses hépatiques mortelles ont été rapportés. Des biopsies hépatiques effectuées chez plusieurs patients ayant des anomalies de la fonction hépatique ont montré une nécrose focale microscopique, compatible avec une hypersensibilité médicamenteuse.
- Explorer la fonction hépatique (transaminases) et faire pratiquer une numération et une formule sanguines à intervalles réguliers au cours des 6 à 12 premières semaines de traitement ou s'il apparaît une fièvre inexpliquée (cf Effets indésirables). La survenue d'une fièvre, d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques ou d'un ictère doit entraîner l'arrêt du traitement par la méthyldopa. La fièvre et les anomalies des tests fonctionnels hépatiques liées à la prise de méthyldopa sont normalisées à l'arrêt du traitement, qui ne doit pas être réintroduit chez ces malades. La méthyldopa doit être employée avec précaution chez les malades avec des antécédents d'affection hépatique.

Populations à risque :

- En cas d'insuffisance rénale, diminuer les doses.
  Par ailleurs, la dialyse éliminant la méthyldopa, elle peut être suivie d'une réapparition de l'hypertension artérielle.
- Chez les sujets âgés, en raison d'une sensibilité accrue (syncope), utiliser des doses faibles.
- Chez les malades atteints d'une affection vasculaire cérébrale bilatérale grave, on a pu observer de façon rare des mouvements choréoathétosiques. En pareil cas, arrêter le traitement.
- Des cas de dépression après l'administration de méthyldopa ont été rapportés. Des précautions doivent être prises pour surveiller l'apparition de signes de dépression, en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression.

Anesthésie :

- Des doses moindres d'anesthésiques peuvent être nécessaires chez les patients traités par la méthyldopa ; si une hypotension survenait pendant l'anesthésie, elle devrait être contrôlée par des vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement avec la méthyldopa.

Examens paracliniques :

- La méthyldopa peut fausser le dosage de l'acide urique urinaire par la méthode du phosphotungstène, de la créatinine sérique par la méthode du picrate alcalin et des SGOT par colorimétrie. On n'a pas signalé d'interférence avec les méthodes spectrophotométriques pour l'analyse des SGOT.
- La méthyldopa peut donner lieu à des valeurs faussement positives lors du dosage des catécholamines urinaires : la méthyldopa résonne en fluorescence dans les mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, ce qui peut brouiller le diagnostic des tumeurs sécrétant des catécholamines comme un phéochromocytome ou un paragangliome.
- La méthyldopa ne fausse pas le dosage des VMA (acide vanillylmandélique) par les méthodes basées sur la conversion de l'acide vanillylmandélique en vanilline. La méthyldopa est contre-indiquée pour le traitement des patients atteints d'une tumeur sécrétant des catécholamines comme un phéochromocytome ou un paragangliome (cf Contre-indications).
- Dans de rares cas, les urines exposées à l'air peuvent noircir du fait de la décomposition de la méthyldopa ou de ses métabolites.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

+ Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.

Associations à prendre en compte :

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Corticoïdes et tétracosactide (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiame, étifoxine) ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antidépresseurs sédatifs ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la méthyldopa. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, la méthyldopa peut être prescrite pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel existe mais est faible. Malgré l'absence de suivi épidémiologique, aucun effet indésirable particulier n'a été rapporté à ce jour chez le nouveau-né de mère traitée.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une sédation habituellement transitoire peut se produire au cours de la période initiale de traitement ou lorsque la dose est augmentée. Céphalées, asthénie ou faiblesse peuvent être notés comme des symptômes précoces et transitoires.

Les effets indésirables ci-dessous ont été classés comme suit par la fréquence de leur occurrence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles).

Infections et infestations :

Fréquence indéterminée : inflammation des glandes salivaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : anémie hémolytique, aplasie médullaire, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie.

Affections endocriniennes :

Fréquence indéterminée : hyperprolactinémie.

Affections psychiatriques :

Fréquence indéterminée : troubles psychiques avec cauchemars, états psychotiques ou dépressifs réversibles.

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée : sédation, céphalées, étourdissements.

Paresthésies, perturbation de l'acuité mentale.

Syndrome parkinsonien, paralysie faciale périphérique, mouvements choréoathétosiques, symptômes d'insuffisance vasculaire cérébrale (pouvant être en rapport avec la baisse de la pression artérielle).

Sensation de tête vide.

Affections cardiaques :

Fréquence indéterminée : bradycardie, aggravation d'une angine de poitrine, myocardite, péricardite.

Bloc auriculo-ventriculaire.

Affections vasculaires :

Fréquence indéterminée : Hypotension orthostatique, œdèmes (et prise de poids) régressant habituellement sous l'effet d'un diurétique (arrêter le traitement par la méthyldopa si les œdèmes s'accentuent ou s'il apparaît des signes d'insuffisance cardiaque).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquence indéterminée : congestion nasale.

Affections gastro-intestinales :

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée, sécheresse modérée de la bouche. Ballonnement abdominal, constipation, flatulence, colite, langue saburrale ou « noire », pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Les biopsies hépatiques effectuées chez plusieurs malades ayant des troubles fonctionnels hépatiques ont révélé une nécrose focale microscopique compatible avec une hypersensibilité médicamenteuse. Dans quelques cas, un ictère cholestatique a été observé. Anomalies des tests fonctionnels hépatiques avec ictère et lésions hépatocellulaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : syndrome lupique, signes cutanés de type eczémateux ou lichénoïde, nécrose épidermique toxique.

Angiœdème, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquence indéterminée : asthénie.

Arthralgies discrètes avec ou sans tuméfaction de l'articulation, myalgies.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Fréquence indéterminée : impuissance sexuelle, baisse de la libido.

Gonflement des seins, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée : fièvre médicamenteuse. Sensation de faiblesse.

Investigations :

Fréquence indéterminée : test de Coombs positif.

Présence d'anticorps antinucléaires, des cellules LE, et du facteur rhumatoïde, élévation de l'urée sanguine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une hypotension marquée ainsi que des signes neurologiques et digestifs (effet sédatif excessif, sensation de faiblesse ou de tête vide,

bradycardie, étourdissements, constipation, ballonnement abdominal, flatulence, diarrhée, nausée, vomissements).

Traitement :

- pas d'antidote spécifique ;
- lavage gastrique ou induction de vomissements si l'ingestion est récente ;
- perfusion si l'ingestion est moins récente afin de favoriser l'excrétion urinaire ;
- veiller au maintien du rythme et du débit cardiaques, de la volémie, de l'équilibre électrolytique, de la fonction urinaire et de l'activité cérébrale ;
- surveiller la survenue d'un iléus paralytique ;
- administrer si besoin des sympathomimétiques : noradrénaline, adrénaline, bitartrate de métaraminol.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur sympatolytique d'action centrale (Code ATC : C02AB02 - système cardiovasculaire).

La méthyldopa est un antihypertenseur central qui inhibe le tonus sympathique : la baisse de la pression artérielle résulte de la stimulation des récepteurs alpha-2-adrénergiques centraux, éventuellement par l'intermédiaire de « faux neurotransmetteurs ».

L'effet de la méthyldopa sur l'équilibre des amines adrénergiques dû, semble-t-il, exclusivement à l'isomère gauche, est réversible.

Elle n'a pas d'effet direct sur les fonctions cardiaque ou rénale, ne réduit pas habituellement la filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal, la fraction de filtration.

L'arrêt du traitement est suivi, habituellement dans les 48 heures, d'un retour progressif aux chiffres tensionnels antérieurs, en général sans rebond hypertensif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- L'absorption de la méthyldopa montre des variations interindividuelles importantes et se situe en moyenne autour de 50 %.
- La baisse maximale de la pression artérielle a lieu entre 4 et 6 heures après l'administration orale.
- L'excrétion de la méthyldopa est essentiellement rénale. Environ 70 % de la quantité de produit absorbé sont excrétés dans les urines sous forme de méthyldopa et de son métabolite sulfoconjugué.
  La clairance rénale est de l'ordre de 130 ml/min chez le sujet normal ; elle est diminuée chez l'insuffisant rénal. Après administration orale, l'excrétion est quasi complète au bout de 36 heures.
- La méthyldopa traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930021989 (1990, RCP rév 03.07.17) 30 cp 250 mg.
3400931738015 (1990, RCP rév 03.07.17) 30 cp 500 mg.

Prix : 2,91 € (30 comprimés à 250 mg).
5,34 € (30 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

ALEPSAL ®

phénobarbital, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 15 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg (blanc) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées de 15.

COMPOSITION

Par comprimé :	*15 mg*	*50 mg*	*100 mg*	*150 mg*
Phénobarbital (DCI) ..	15 mg	50 mg	100 mg	150 mg
Caféine anhydre	3,75 mg	12,5 mg	25 mg	37,5 mg

Excipients : polymère de la carboxyméthylcellulose sodique (Acdisol), polysorbate 80, povidone (Plasdone KW 29-32), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (Emcocell), caramel, chlorophylle cuivrique 100 %.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte et l'enfant :

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique :
  - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques ;
  - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'efficacité du médicament ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement.

Il en sera de même pour toute modification de la posologie.

Lorsque la clinique le justifie, contrôler la barbitémie en effectuant le prélèvement de préférence le matin (en général 65 à 130 µmol/l chez l'adulte soit 15 à 30 mg/l et 85 µmol/l chez l'enfant, soit 20 mg/l).

Enfants (selon le poids) :

- inférieur à 20 kg : 5 mg/kg par jour,
- entre 20 kg et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour,
- au-dessus de 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour.

Adultes :

2 à 3 mg/kg par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé sera écrasé et mélangé aux aliments avant administration en raison du risque de fausse route.

Chez l'adulte, une seule prise par jour (cf Pharmacocinétique) au coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, barbituriques ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyries.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Traitement par le saquinavir et l'ifosfamide (phénobarbital utilisé à visée prophylactique).
- En association avec le millepertuis.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- En association avec l'alcool et les estroprogestatifs et progestatifs utilisés comme contraceptifs (cf Interactions).
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le phénobarbital n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce, indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le phénobarbital, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il ne peut pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

La prise prolongée de phénobarbital peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. Dans le cas où le patient devrait arrêter le traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie. Comme avec tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition des crises et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté.

L'administration de phénobarbital sera interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique.

Diminuer éventuellement la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques.

L'absorption de boissons alcoolisées est fortement déconseillée pendant le traitement (potentialisation réciproque).

Chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme : vitamine D_2 (1200 à 2000 UI/jour) ou 25 OH-vitamine D_3.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Saquinavir : risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Ifosfamide (phénobarbital à visée prophylactique) : risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par le phénobarbital.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du phénobarbital. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide valproïque, valpromide : augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital, avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital. Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital, dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques.
- Anticoagulants oraux : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral, pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt.
- Antidépresseurs imipraminiques : les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées. Surveillance clinique et augmentation éventuelle des doses d'antiépileptiques.
- Ciclosporine, tacrolimus (par extrapolation à partir de la rifampicine) : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunodépresseur et de son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie à l'arrêt de l'inducteur.
- Corticoïdes (gluco, minéralo) voie générale (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique : adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt du phénobarbital ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie.
- Disopyramide : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de disopyramide. Si besoin, adaptation de la posologie du disopyramide pendant le traitement par le phénobarbital et après son arrêt.
- Dihydropyridines : diminution des concentrations plasmatiques de la dihydropyridine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Doxycycline : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Estrogènes et progestatifs (non contraceptifs) : diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'estrogène ou du progestatif pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Folates : diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital par augmentation de son métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie du phénobarbital pendant la supplémentation folique et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes : décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine. Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T_3 et de la T_4. Surveillance des concentrations sériques de T_3 et de T_4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Hydroquinidine, quinidine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des quinidiniques (augmentation du métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Ifosfamide : risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par le phénobarbital. En cas de traitement par le phénobarbital antérieur à la chimiothérapie : surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'anticancéreux.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique et, si besoin, dosage de l'itraconazole plasmatique et adaptation éventuelle de la posologie.
- Méthadone : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. Par ailleurs, diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition de syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.
- Progabide : augmentation possible des concentrations plasmatiques du phénobarbital. Diminution vraisemblable des concentrations plasmatiques de progabide (non vérifiée). Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques du phénobarbital. Adaptation éventuelle des posologies.
- Théophylline (base et sels) et aminophylline : diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Zidovudine (par extrapolation à partir de la rifampicine) : risque de diminution de l'efficacité de la zidovudine par accélération de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique régulière.

A prendre en compte :

- Alprénolol, métoprolol, propranolol (bêtabloquants) : diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leurs effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique). A prendre en compte pour ces bêtabloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique.
- Autres antidépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Carbamazépine : diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale. A prendre en compte, en particulier pour l'interprétation des concentrations plasmatiques.
- Méthotrexate : augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase.
- Morphiniques (analgésiques), benzodiazépines : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Phénytoïne :
  - En cas de traitement antérieur par le phénobarbital et adjonction de phénytoïne, augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital pouvant entraîner des signes toxiques (inhibition du métabolisme par compétition).
  - En cas de traitement antérieur par la phénytoïne et adjonction de phénobarbital, variations imprévisibles :
    - Les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont le plus souvent diminuées (augmentation du métabolisme) sans que cette diminution affecte défavorablement l'activité anticonvulsivante. A l'arrêt du phénobarbital, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne.
    - Quelquefois, les concentrations de phénytoïne peuvent être augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).
- Procarbazine : augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (cf Interactions).

Si une grossesse est envisagée, le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé.

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse.

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves. Une monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et est, en particulier, plus important avec le valproate.

Risque lié au phénobarbital :

Chez l'animal : l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine (cf Sécurité préclinique).

Dans l'espèce humaine : les données disponibles vont dans le sens d'une augmentation de l'incidence de malformations congénitales, en particulier de fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiovasculaires et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des ongles ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer.

Compte tenu de ces données, le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Chez les femmes en âge de procréer :

Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes ;

En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital :

- on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte,
- les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse,
- les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 45 jours après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par Alepsal peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (cf Interactions).

Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :
Une visite préconceptionnelle est recommandée.
L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.
La patiente doit être pleinement informée des risques.
Si le traitement par phénobarbital devait absolument être maintenu pendant la grossesse :
- il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace,
- l'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au phénobarbital en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée avant et pendant la grossesse,
- en cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée afin de détecter la survenue de malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Nouveau-né :
Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer :
- parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K1 10 à 20 mg/24 heures per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent efficaces ;
- des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion ;
- rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace).

ALLAITEMENT :
Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi du phénobarbital.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Somnolence en début de journée.
- Réveil difficile avec, parfois, difficultés pour articuler.
- Troubles de la coordination et de l'équilibre.
- Rarement, vertiges avec céphalées.
- Réactions cutanées, le plus souvent sous forme d'éruptions maculopapuleuses morbilliformes ou scarlatiniformes.
- Possibilité de réactions cutanées graves incluant de très rares cas de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson.
- Effets hépatiques : une augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase, liée au caractère inducteur enzymatique hépatique du phénobarbital, peut être observée. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation, isolée et modérée, d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines est très occasionnellement observée. Très rares cas d'hépatites.
- Syndrome d'hypersensibilité : des réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique ont été rapportées. L'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine doit rendre prudent le remplacement de phénobarbital par l'une ou l'autre des molécules.
- Arthralgies (syndrome épaule-main ou « rhumatisme gardénalique »).
- Troubles de l'humeur.
- Anémie mégaloblastique par carence d'acide folique.
- La prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance.

Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Dans l'heure suivant une prise massive, surviennent : nausées, vomissements, céphalées, obnubilation, confusion mentale, voire coma accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique (bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique, hypotension artérielle).
Traitement : diurèse forcée, alcalinisation, assistance respiratoire, antibiothérapie, apport potassique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique ; code ATC : N03AA02 (N : système nerveux central).
Alepsal est constitué par :
- du phénobarbital : le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques ;
- de la caféine : atténue la somnolence des débuts de traitement selon la sensibilité du sujet.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Environ 80 % du phénobarbital administré par voie orale sont absorbés par le tractus gastro-intestinal ; le pic plasmatique est atteint en 8 heures environ chez l'adulte et en 4 heures environ chez l'enfant.
La demi-vie plasmatique est de 50 à 140 h chez l'adulte et de 40 à 70 h chez l'enfant. Elle augmente en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé.
Le phénobarbital diffuse dans tout l'organisme, notamment dans le cerveau en raison de sa liposolubilité ; il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Le phénobarbital est partiellement lié aux protéines plasmatiques (50 % chez l'adulte et 60 % chez l'enfant).
Il est à la fois métabolisé dans le foie (en un dérivé hydroxylé inactif, qui est ensuite glucuro ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée (d'autant plus que les urines sont alcalines).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Comprimés à 15 mg, 50 mg et 100 mg : A conserver à l'abri de l'humidité.
Comprimé à 150 mg : A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C. A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932896271 (1989, RCP rév 21.09.17) 30 cp 15 mg.
3400930022290 (1989, RCP rév 21.09.17) 30 cp 50 mg.
3400932896103 (1989, RCP rév 21.09.17) 30 cp 100 mg.
3400933133085 (1989, RCP rév 21.09.17) 30 cp 150 mg.
Prix : 1,25 € (30 comprimés à 15 mg).
1,26 € (30 comprimés à 50 mg).
1,89 € (30 comprimés à 100 mg).
3,38 € (30 comprimés à 150 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

ALEVETABS ®
naproxène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 220 mg : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Naproxène (DCI) sodique	220 mg

Excipients : cellulose microcristalline, povidone K30, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry bleu YS-1-4215 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, laque aluminique d'indigotine).

DC INDICATIONS
Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
1 comprimé à 220 mg, à renouveler si nécessaire toutes les 8 à 12 heures.
En cas de douleur ou de fièvre intenses : 2 comprimés à 220 mg en une prise.
Ne pas dépasser 3 comprimés à 220 mg, soit 660 mg par jour.
Sujet âgé :
- Une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- Une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'environ 8 heures.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante d'Alevetabs 220 mg comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Alevetabs 220 mg comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le naproxène qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Alevetabs 220 mg comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 %) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.
Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés.
Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :
- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme

facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée de naproxène sodique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant les 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère et retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Alevetabs 220 mg comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Effets gastro-intestinaux :
Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, généralement légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de ballonnements abdominaux et exceptionnellement d'ulcères, d'hémorragies gastro-intestinales et/ou de perforations. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoires : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut-être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.
- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Effets sur le système nerveux central :
Céphalées, vertiges, insomnies, acouphènes, troubles de l'audition, difficultés de concentration, des troubles de l'idéation, troubles visuels.
Réactions cutanées :
Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Jonhson et le syndrome de Lyell) ont été observées.
Effets rénaux :
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Autres :
- Pneumonies à éosinophiles.
- Stomatites ulcéreuses.
- Méningites aseptiques.
- Survenue possible d'œdèmes périphériques légers, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hématologiques : granulocytopénie, thrombocytopénie, anémie aplasique et hémolytique.
- Hépatiques : ictère, exceptionnellement hépatite sévère ; quelques cas de modifications transitoires et réversibles des tests de la fonction hépatique ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques : Somnolence, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements.
Conduite à tenir :
- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique ;
- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autre analgésique et antipyrétique (N : système nerveux central).
Le naproxène sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide arylcarboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité inhibitrice des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Les études cliniques ont montré une efficacité antalgique, notamment en cas de douleurs dentaires, dysménorrhées, céphalées et douleurs ostéo-articulaires, et une efficacité antipyrétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption est rapide et complète.
La concentration plasmatique maximale de naproxène est atteinte environ 1 à 2 heures après administration.
La demi-vie plasmatique est d'environ 13 heures.
La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 %.
La cinétique chez le sujet âgé : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
L'élimination de la dose administrée se fait essentiellement par les urines :
- 70 % sous forme inchangée ou conjuguée,
- 28 % sous une forme déméthylée, soit inchangée soit conjuguée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400927428692 (1998, RCP rév 03.07.14).
Prix : 2,02 € (24 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ALFALASTIN ®

alpha-1 antitrypsine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IV à 33,33 mg/ml : Flacon de poudre de 1 g + flacon de 30 ml de solvant, avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et une aiguille-filtre, boîte unitaire.
Flacon de poudre de 4 g + flacon de 120 ml de solvant, avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire pour perfusion muni d'un filtre, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p ml**
Alpha-1 antitrypsine humaine	33,33 mg

Excipients : chlorure de sodium, trométamol, glycine.

Solvant : eau ppi.
Teneur en sodium : 3,4 mmol (ou 78 mg) par flacon de 30 ml, 13,6 mmol (ou 312 mg) par flacon de 120 ml.
* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement est à mettre en œuvre le plus tôt possible à partir du moment où se manifestent les premiers signes d'emphysème.
Ce traitement est à poursuivre :
- soit de façon continue surtout en cas d'emphysème très évolutif ;
- soit par cures discontinues lors des poussées infectieuses bronchopulmonaires.

L'exposition continue ou récurrente à des aérocontaminants susceptibles d'accroître la charge protéasique intrapulmonaire est le seul facteur connu de développement de l'emphysème. L'arrêt du tabac est donc impératif et la protection du sujet à l'égard d'éventuels aérocontaminants professionnels est fortement recommandée.

POSOLOGIE :
Une dose de 60 mg/kg d'Alfalastin, injectée une fois par semaine, par voie intraveineuse, permet d'obtenir un taux plasmatique d'alpha-1 antitrypsine comparable à celui des sujets non déficitaires.
Des dosages d'alpha-1 antitrypsine doivent être effectués chez le malade traité une fois par mois pendant les six premiers mois du traitement puis ultérieurement tous les trois à quatre mois. Les doses à injecter seront éventuellement corrigées de façon à obtenir le maintien d'un taux plasmatique minimum de 11 µmol/l (0,50 g/l) à 15 µmol/l (0,70 g/l).

MODE D'ADMINISTRATION :
Alfalastin est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables, selon les modalités décrites dans le paragraphe « Modalités de manipulation ».
Alfalastin doit être injecté exclusivement par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/min.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement substitutif des déficits constitutionnels avec Alfalastin doit être pris en charge ou surveillé par un pneumologue.
Il est conseillé de surveiller le patient pendant une heure et demie après l'injection.
L'administration d'Alfalastin peut provoquer la survenue de réactions allergiques.
Les malades doivent être informés des signes des réactions d'hypersensibilité tels qu'œdèmes, urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.
Dans ce cas, l'administration doit être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
Alfalastin contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.
Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.
Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement Alfalastin est recommandée.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse avec Alfalastin n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange préalable avec d'autres produits et/ou médicaments est formellement déconseillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité d'Alfalastin chez la femme enceinte n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement postnatal.
Par conséquent, Alfalastin ne sera prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère qu'Alfalastin diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables a été définie selon les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut être calculé à partir des données disponibles).

- Affections cardiaques :
  Fréquence inconnue : dyspnée.
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
  Fréquence inconnue : éruption cutanée, urticaire.
- Affections du système immunitaire :
  Fréquence inconnue : hypersensibilité.
- Affections du système nerveux :
  Fréquence inconnue : céphalée, somnolence.
- Affections musculosquelettiques et systémiques :
  Fréquence inconnue : myalgie.
- Affections vasculaires :
  Fréquence inconnue : hypotension, hypertension.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  Fréquence inconnue : œdème localisé, œdème généralisé, douleur au point d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéase, alpha-1 antitrypsine humaine (code ATC : B02AB02).
L'alpha-1 antitrypsine est l'inhibiteur physiologique de l'élastase (90 % de l'activité anti-élastasique), ainsi que de la trypsine, la chymotrypsine, la thrombine et les protéases bactériennes. Elle contrôle la dégradation des tissus et son rôle est donc fondamental dans le maintien des structures anatomiques normales du poumon.
Alfalastin agit comme l'alpha-1 antitrypsine endogène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Sa demi-vie est d'environ 4 jours.
Une dose de 60 mg/kg/semaine permet d'obtenir la stabilisation du taux d'alpha-1 antitrypsine circulant entre 11 µmol/l et 15 µmol/l soit 0,5 et 0,7 g/l pour des patients présentant un taux initial de 2,2 µmol/l à 4,4 µmol/l soit 0,1 à 0,2 g/l.
Ce taux plasmatique obtenu s'accompagne, au niveau du parenchyme pulmonaire, d'une activité anti-élastasique suffisante pour protéger la structure conjonctive interalvéolaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Chez l'animal, le test de toxicité à dose unique n'est pas pertinent, car des doses plus importantes conduiraient à des surcharges, de même les tests de toxicité à doses réitérées ne peuvent être pratiqués en raison de la spécificité d'espèce.
Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de ce médicament.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois la stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Reconstitution :
Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La mise en solution est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes.
La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
Administration :
- Flacon de 1 g/30 ml :
  Aspirer le produit dans une seringue stérile à l'aide de l'aiguille-filtre fournie.
  Retirer l'aiguille-filtre de la seringue et la remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
  Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Flacon de 4 g/120 ml :
  Équiper le flacon contenant la solution reconstituée avec le nécessaire pour perfusion fourni.

Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/min.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400956611898 (2005, RCP rév 27.03.14) 1 g/30 ml.
3400957937614 (2011, RCP rév 27.03.14) 4 g/120 ml.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9275715 (flacon de 1 g/30 ml) : 444,209 €.
UCD 9382084 (flacon de 4 g/120 ml) : 1776,839 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

ALFATIL ®
ALFATIL ® LP
céfaclor

FORMES/PRÉSENTATIONS
Alfatil :
Gélule à 250 mg (mauve et blanc) : Boîte de 12, sous plaquette thermoformée.
Poudre pour suspension buvable à 125 mg/5 ml : Flacon de 60 ml de suspension reconstituée + cuillère-mesure (5 ml) + mesurette graduée (1 graduation = 25 mg).
Poudre pour suspension buvable à 250 mg/5 ml : Flacon de 60 ml de suspension reconstituée + cuillère-mesure (5 ml) + mesurette graduée (1 graduation = 50 mg).
Alfatil LP :
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 375 mg et 500 mg (bleu) : Boîtes de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION
Alfatil :
Gélule : *p gélule*
Céfaclor (DCF) monohydraté
exprimé en produit anhydre .... 250 mg
Excipients : diméticone, stéarate de magnésium, amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* glycérine, érythrosine, bleu patenté V, dioxyde de titane, anhydride sulfureux, parahydroxybenzoates de méthyle et d'éthyle, gélatine. *Calibrage :* n° 2.

Poudre p susp buvable :	*p c mes*	*p grad*
Céfaclor (DCF)	125 mg	25 mg
ou	250 mg	50 mg

Excipients (communs) : gomme xanthane, diméticone, amidon modifié, laque aluminique d'érythrosine (E 127), laurylsulfate de sodium, méthylcellulose 15, arôme artificiel de fraise, saccharose.
Teneur en saccharose : environ 3 g/5 ml soit par c mes ou par dose de 125 mg ou de 250 mg.

Alfatil LP :
Comprimé : *p cp*
Céfaclor (DCF) .... 375 mg
ou 500 mg
(sous forme monohydratée : 392,3 mg/cp à 375 mg ; 523 mg/cp à 500 mg)
Excipients (communs) : mannitol, hypromellose, hyprolose, copolymère de l'acide métacrylique, acide stéarique, stéarate de magnésium, propylèneglycol, colorant bleu nuit.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfaclor. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Alfatil :
Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles, lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :
- les infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites, otites ;
- les infections respiratoires basses :
  - surinfections des bronchites aiguës ;
  - exacerbations des bronchites chroniques ;
  - pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteur de risques, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de S. pneumoniae à la pénicilline, en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique ;
- les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

Alfatil LP :
Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :
- les infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- les infections respiratoires basses : surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques ;
- les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Alfatil :
Sujet aux fonctions rénales normales :
- Adulte :
  La posologie journalière habituelle est de 250 mg toutes les 8 heures, soit 750 mg/jour : 1 gélule 3 fois par jour toutes les 8 heures.
  Pour des infections plus sévères ou celles dues à des bactéries de sensibilité intermédiaire, les doses peuvent être doublées (500 mg toutes les 8 heures, soit 1,5 g/jour).
- Enfant :
  La posologie usuelle journalière recommandée est de 20 mg/kg/jour, une dose toutes les 8 heures.
  Pour des infections plus sévères, en particulier les otites moyennes, et celles dues à des bactéries de sensibilité intermédiaire, des doses de 40 mg/kg/jour, divisées en trois prises, sont recommandées avec une dose maximale de 1 g/jour.

Sujet insuffisant rénal :
En cas d'insuffisance rénale, la posologie est adaptée en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf tableau).

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m^2)	Posologie quotidienne
20 < Ccr < 40	500 mg toutes les 12 h
Ccr < 20	réduite au tiers de la posologie normale ou à la moitié

Durée du traitement :
La durée de traitement est de 7 à 10 jours en moyenne pour l'ensemble des indications thérapeutiques, pouvant aller jusqu'à 14 jours pour les pneumopathies.
La durée de traitement des angines est de 10 jours.
Alfatil LP :
Réservé à l'adulte.
Chez le sujet aux fonctions rénales normales :
- Infections ORL (angines) : 375 mg deux fois par jour pendant 10 jours.
- Surinfections des bronchites aiguës : 375 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours en moyenne.
- Exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg deux fois par jour ou 750 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours en moyenne.
- Infections urinaires non compliquées, excepté prostatites et pyélonéphrites : 375 mg deux fois par jour ou 500 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours en moyenne.

MODE D'ADMINISTRATION :
Gélule : Avaler les gélules avec un peu d'eau.
Suspension buvable :
L'administration se fait soit avec une mesurette graduée (graduée en mg de principe actif), particulièrement adaptée au petit enfant, soit avec une cuillère-mesure (5 ml) adaptée à l'enfant.
En cas d'administration avec la mesurette graduée, la dose par prise se lit directement sur les graduations du piston de la mesurette. Ainsi, la dose indiquée correspond à la dose pour une prise.
Trois prises par 24 heures sont nécessaires.
S'assurer que le piston est complètement enfoncé et introduire la mesurette dans le flacon. Tirer sur le piston jusqu'à ce que le trait indiquant le volume correspondant à la dose prescrite apparaisse.
Par exemple, en cas de prescription d'une dose de 125 mg (Alfatil 125 mg/5 ml) ou de 250 mg (Alfatil 250 mg/5 ml) pour une prise, le piston de la mesurette sera tiré jusqu'à ce que la graduation marquée 125 ou 250 mg (= 5 ml) soit au niveau de la lecture (collerette de la mesurette), et ce, trois fois par 24 heures.
En cas d'administration avec la cuillère-mesure : une mesure de 5 ml = 125 mg (Alfatil 125 mg/5 ml) ou 250 mg (Alfatil 250 mg/5 ml).
Comprimé :
Avaler les comprimés avec un peu d'eau.
Il est recommandé de prendre ce médicament juste après un repas ou au maximum une heure après.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- Enfant de moins de 6 ans (gélule).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.
- L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
  - l'emploi des céphalosporines et des pénicillines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration afin de traiter l'accident anaphylactique possible ;
  - les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.
- Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées lors d'antibiothérapie à large spectre. Ce diagnostic doit être évoqué chez des patients ayant une diarrhée persistante au cours d'un traitement antibiotique. L'arrêt du traitement entraîne la guérison des troubles mineurs. Dans les cas sévères, des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées doivent être prises.
- Suspension buvable : en raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cours de traitement en cas d'association du céfaclor avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou à des diurétiques type furosémide ou acide étacrynique.
- Gélule et suspension buvable : En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf Posologie/Mode d'administration).
- Suspension buvable :
  - contient du sodium : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict ;
  - contient environ 3 g de saccharose par cuillère-mesure (= 5 ml) ou par dose de 125 ou 250 mg (= 5 ml) : en tenir compte dans la ration journalière.

Examens paracliniques :
- Une positivation du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêta-lactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par le céfaclor.
- Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes spécifiques à la glucose-oxydase.

DC INTERACTIONS
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de cet antibiotique. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.
Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose, ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Manifestations allergiques :
- Réactions fébriles.

- Éruptions cutanées, éruption morbilliforme, prurit.
- Urticaires, œdème de Quincke et, rarement, choc anaphylactique. Les réactions anaphylactiques sont plus fréquentes chez les patients déjà sensibilisés à la pénicilline.
- Des réactions allergiques sévères du type syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique ont été signalées dans de rares cas.
- De rares cas de réactions à type de maladie sérique ont été rapportés. Il s'agit d'éruptions cutanées le plus souvent urticariennes, exceptionnellement à type d'érythème polymorphe, associées à des arthralgies/arthrites, avec ou sans fièvre, survenant habituellement au cours ou au décours d'une deuxième administration (ou plus) du médicament. Ces symptômes, qui ont été décrits plus fréquemment chez les jeunes enfants, régressent sans séquelles quelques jours après l'arrêt du traitement. L'efficacité des antihistaminiques et de la corticothérapie n'a pas été démontrée. Des hospitalisations courtes ont parfois été jugées nécessaires.

  Cette symptomatologie, qui pourrait être liée à une réaction d'hypersensibilité, diffère du tableau typique de la maladie sérique qu'elle est rarement liée à des lymphadénopathies et à une protéinurie, et que les complexes immuns circulants n'ont pas été retrouvés dans les rares cas où ils ont été recherchés.

Manifestations digestives :
- Diarrhées, nausées, vomissements, candidoses.
- Comme avec d'autres antibiotiques de cette classe, des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec le céfaclor.

Manifestations hépatiques : Élévation transitoire des transaminases (ALAT et ASAT) et des phosphatases alcalines.

Manifestations hématologiques : Rares cas de neutropénie et d'agranulocytose.

Manifestations génitales : Prurit vaginal ou vaginite, avec ou sans candidose.

Néphrotoxicité :
- Des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques.
- De rares cas de néphropathie interstitielle réversible ont été signalés.

Comme pour tout antibiotique, un usage prolongé du médicament peut entraîner un phénomène de résistance des germes impliqués.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques et des diarrhées peuvent survenir à la suite d'un surdosage par le céfaclor.

La sévérité des douleurs épigastriques et des diarrhées est dose-dépendante.

Si d'autres symptômes sont constatés, ceux-ci sont probablement secondaires à une maladie sous-jacente, à une réaction allergique ou aux effets d'une autre intoxication.

Un traitement en milieu spécialisé peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01DA08).

Le céfaclor est un antibiotique antibactérien de la famille des bêtalactamines du groupe des céphalosporines de 1re génération.

Cet antibiotique bactéricide agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : $S \leqslant 2$ mg/l et $R > 8$ mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acnes, staphylococcus méti-S, streptococcus, Streptococcus pneumoniae (30 - 70 %).
- Aérobies à Gram − : Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli (20 - 30 %), klebsiella (0 - 30 %), Neisseria gonorrhoeae, pasteurella.
- Anaérobies : fusobacterium (10 - 20 %), prevotella (60 - 70 %).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis.
- Anaérobies : Clostridium perfringens, peptostreptococcus.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-R*.
- Aérobies à Gram − : acinetobacter, Citrobacter freundii, enterobacter, Morganella morganii, Proteus vulgaris, providencia, pseudomonas, serratia.
- Anaérobies : bacteroides, Clostridium difficile.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Alfatil :

Absorption :
Le céfaclor est bien absorbé par voie digestive après administration orale chez le sujet à jeun.

Le pic apparaît au bout de 60 à 70 minutes. L'absorption digestive est d'environ 80 % à 90 % de la dose administrée par voie orale.

Quand le céfaclor est absorbé au moment des repas, le pic de concentration sérique atteint 50 à 75 % du pic sérique obtenu chez le sujet à jeun et son apparition est retardée de trois quarts d'heure à une heure, mais la biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

Concentrations sériques :
Après une administration orale de 250 mg, 500 mg et 1 g chez le sujet à jeun, les concentrations maximales sériques sont respectivement de 5 à 9 mg/l, 10 à 15 mg/l et 20 à 30 mg/l.

Après administration à dose unique de 15 mg/kg, le pic sérique atteint à 30 minutes est de 13 mg/l chez l'enfant à jeun, et de 11 mg/l chez le nourrisson après prise lactée.

Distribution :
Le taux de liaison protéique est d'environ 25 à 50 %.

Diffusion humorale et tissulaire :
- après administration d'une dose de 20 mg/kg, les concentrations obtenues dans l'oreille moyenne et les végétations adénoïdes sont respectivement de 2 à 5,1 et 2,5 à 7,5 mg/l après 50 min, et après une dose unique de 40 mg/kg, ces concentrations sont respectivement de 1,3 à 7,8 et 6 à 12 mg/l après 2 heures, pour des pics sériques variant de 20 à 30 mg/l ;
- après administration d'une dose de 500 mg, les concentrations dans les amygdales et la muqueuse sinusienne sont de l'ordre de 5 à 6 µg/g après 2 heures et d'environ 1 µg/g après administration d'une dose de 250 mg ;
- après administration de 250 mg, 500 mg ou 1 g, les concentrations moyennes dans la muqueuse bronchique sont de 3,8, 4,4 et 7,7 mg/l ;
- après administration répétée de 15 mg/kg, les concentrations salivaires varient de 1,7 à 0,2 mg/l entre la 2e et la 6e heure ;
- après administration de 1 g, la concentration biliaire moyenne est de 10 mg/l ;
- le céfaclor diffuse faiblement dans le lait ;
- le céfaclor ne diffuse pas dans le liquide céphalorachidien ;
- le passage placentaire n'a pas été étudié.

Élimination :
Il n'existe pas de métabolites connus.

L'élimination se fait essentiellement par voie rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La plus grande proportion est excrétée dans les deux premières heures. Après administration de 250 mg, 500 mg et 1 g, les concentrations urinaires sont respectivement de 600, 900 et 1900 mg/l, lors des 8 premières heures. La demi-vie sérique chez le sujet normal est de 0,6 à 0,9 heure. Chez le patient anurique, elle est de 2,3 à 3,4 heures. L'hémodialyse raccourcit la demi-vie de 25 à 50 %.

Alfatil LP :
Ce médicament est une formulation à libération prolongée du céfaclor.

Il se distingue du céfaclor standard par une dissolution plus lente du produit, qui entraîne des pics sériques plus bas et des concentrations sériques mesurables de façon plus prolongée permettant une administration en deux prises par jour.

Absorption :
- Administré à jeun, la biodisponibilité du céfaclor LP est égale à 77 % de celle du céfaclor standard. Les pics sériques moyens sont inférieurs de 20 à 30 % à ceux du céfaclor standard et sont atteints 45 à 60 minutes plus tard.
- Administré une heure après la fin du repas, la biodisponibilité de ce médicament est de 91 à 94 %, par rapport au céfaclor standard.
- Il est donc recommandé de prendre ce médicament juste après un repas ou au maximum 1 heure après.

Concentrations sériques :
- Après une administration de 375 mg et de 500 mg chez le sujet non à jeun, les pics sériques moyens sont de 4 et 8 mg/l et sont obtenus deux heures et demi à trois heures après administration.

  Lors d'une administration répétée de ce médicament, il n'a pas été observé d'accumulation du produit.

Élimination :
Il n'existe pas de métabolites connus.

La demi-vie chez le volontaire sain est d'environ 1 heure. Une adaptation de la posologie de ce médicament chez le sujet âgé présentant une insuffisance rénale modérée ne semble pas justifiée étant donné la courte demi-vie et le large index thérapeutique du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Poudre pour suspension buvable :
Après reconstitution :
La suspension ne peut être conservée plus de 14 jours au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 375 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932332366 (1981, RCP rév 23.08.05) 250 mg gél.
3400932332427 (1981, RCP rév 24.08.05) 125 mg/5 ml pdre fl.
3400932456246 (1981, RCP rév 23.08.05) 250 mg/5 ml pdre fl.
3400933575762 (1993, RCP rév 15.12.16) 375 mg cp LP.
3400933575991 (1993, RCP rév 23.08.05) 500 mg cp LP.

Prix : 6,64 € (12 gélules).
2,77 € (flacon poudre/125 mg).
4,51 € (flacon poudre/250 mg).
8,84 € (8 comprimés à 375 mg).
10,57 € (8 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,77 € (fl pdre/125 mg), 4,51 € (fl pdre/250 mg).

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

ALGÉSAL BAUME ®

acide salicylique, diéthylamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 40 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Acide salicylique	6,54 g
Diéthylamine	3,46 g

Excipients : paraffine liquide légère, monostéarate d'éthylèneglycol, acide stéarique, vaseline, cire microcristalline, monostéarate de glycérol, trolamine, composition lavandin (huile essentielle de lavandin grosso, huile essentielle et fractions d'huile essentielle d'eucalyptus de Chine, linalol, acétate de linalyle, camphre racémique), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendinoligamentaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.
Appliquer en massages locaux sur la zone douloureuse 2 à 3 fois par jour, jusqu'à pénétration complète.
Se laver les mains après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux salicylés, aux substances d'activité proche ou à un autre composant.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, un eczéma, une lésion infectée ou une plaie, ni sous pansement occlusif.

Liées à la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques :
- nourrisson de moins de 30 mois ;
- enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessive, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ;
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait :
- de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Éventuelle réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

A visée antalgique (M : système locomoteur).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934159312 (1996, RCP rév 17.02.97).
Non remb Séc soc.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

ALGÉSAL SURACTIVÉ ®

acide salicylique, diéthylamine, myrtécaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tubes de 40 g et de 100 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Acide salicylique	6,54 g
Diéthylamine	3,46 g
Myrtécaïne (DCI)	1 g

Excipients : monostéarate d'éthylèneglycol, paraffine liquide légère, alcool cétylique, huile de ricin polyoxyéthylénée, stéarate de macrogol 300, glycérides polyglycosés saturés, monostéarate de glycérol, composition lavandin (huile essentielle de lavandin grosso, huile essentielle et fractions d'huile essentielle d'eucalyptus de Chine, linalol, acétate de linalyle, camphre racémique), acide chlorhydrique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.
Appliquer en massages locaux sur la zone douloureuse 2 à 3 fois par jour, jusqu'à pénétration complète.
Se laver les mains après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux salicylés, aux substances d'activité proche ou à un autre composant (anesthésiques locaux...).
- Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, un eczéma, une lésion infectée ou une plaie ni sous pansement occlusif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient de l'huile de ricin et de l'alcool cétylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à dose excessive, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, un eczéma, une lésion infectée ou une plaie, ni sous pansement occlusif.

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ;
- ne pas appliquer en cas d'allaitement.

Après usage, il est nécessaire de se laver les mains pour éviter tout contact involontaire du produit avec les yeux et les muqueuses.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait :
- de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité

du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

A visée antalgique (M : système locomoteur).
Association de salicylate de diéthylamine, à visée antalgique, et de myrtécaïne, anesthésique local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934159770 (1998, RCP rév 18.02.11) 40 g.
3400934160080 (1998, RCP rév 18.02.11) 100 g.
Non remb Séc soc.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

ALGOTROPYL ®
paracétamol, prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p suppos*

Paracétamol (DCI)	200 mg
Prométhazine (DCI) chlorhydrate	5 mg

Excipients : glycérides hémisynthétiques solides (type WI W25).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'hypersécrétion nasale au cours des affections aiguës rhinopharyngées avec maux de tête et/ou fièvre.
NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'enfant pesant entre 13 et 16 kg (soit environ de 2 à 5 ans).
Voie rectale.
Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant : elle est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.
En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et le traitement par voie rectale doit être le plus court possible.
En cas de diarrhée, l'administration de suppositoire n'est pas recommandée.
La posologie est de 1 suppositoire à 200 mg de paracétamol à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.
Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine, surtout en début de traitement.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent récent de rectites, d'anites ou de rectorragies.

Liées au paracétamol :
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire.

Liées à la prométhazine :
- Hypersensibilité à la prométhazine.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétraux.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas de persistance des symptômes, de l'apparition de signes de surinfection bactérienne, le traitement sera réévalué.
Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie est forte.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.
- Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de mort subite du nourrisson, il est recommandé de ne pas les utiliser chez les enfants à risque d'apnée âgés de moins de 1 an.
- La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
- La prométhazine doit être utilisée avec prudence :
  - chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines,
  - en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).
- L'absorption de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.
- Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques. Éviter la prise de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central (analgésiques et antitussifs morphiniques, certains antidépresseurs, antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques phénothiaziniques, anxiolytiques autres que benzodiazépines) : majoration de la dépression centrale.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, la plupart des antihistaminiques H_1, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

EXAMENS PARACLINIQUES :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études chez l'animal n'ont pas établi de données fiables de tératogenèse pour la prométhazine ni pour le paracétamol.
En clinique :
- L'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
- Les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique comme la prométhazine ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mises en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).
Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse ; il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3e trimestre, à un usage ponctuel.
Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Compte tenu d'un passage faible mais réel des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence de paracétamol :
- Quelques rares cas d'accidents allergiques se manifestent par de simples rashs cutanés avec érythème ou urticaire et nécessitent l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés.

Liés à la forme suppositoire :
Possible irritation rectale ou anale.
Liés à la présence de prométhazine :
Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :
Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement et notamment chez le nourrisson, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- photosensibilisation.

Troubles hématologiques :
- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) chez qui elle peut être mortelle.
Symptômes :
- d'un surdosage en prométhazine : risque de convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), de troubles de la conscience et de coma ;
- d'un surdosage en paracétamol : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Bien que la forme suppositoire soit un facteur limitant des risques de surdosage accidentel ou intentionnel en paracétamol, il faut savoir qu'un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque :
  - une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort ;
  - une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol.
- Le traitement du surdosage en paracétamol comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Un traitement symptomatique sera institué.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique périphérique et antipyrétique, antihistaminique inhibiteur des récepteurs H_1 (N : système nerveux central ; R : système respiratoire).
Association d'un antalgique, le paracétamol, et d'un antihistaminique à structure phénothiazine, la prométhazine.
Prométhazine : antihistaminique H_1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques,
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les bronches, l'intestin, et les vaisseaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie rectale est moins rapide que par la voie orale. Elle est toutefois totale.
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine, rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. Lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire. 90 % de la dose de paracétamol ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination plasmatique du paracétamol en voie rectale est de 4 à 5 heures. Celle des antihistaminiques est très variable, mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne.
Variations physiopathologiques :
Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.
Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Prométhazine :
La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.
Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.
Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.
La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75-80 %.
La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.
Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.
La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.
Variations physiopathologiques : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934583667 (1956/98, RCP rév 26.01.15).
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ALIMTA ®
pémétrexed

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisée ; de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre) *pour solution à diluer pour perfusion à 100 mg et à 500 mg :* Flacons, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Pémétrexed (DCI) disodique exprimé en pémétrexed	100 mg
ou	500 mg

Excipients (communs) : mannitol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.
Après reconstitution (cf Modalités manipulation/élimination), chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.
Excipient à effet notoire : sodium (approximativement 11 mg/fl à 100 mg et 54 mg/fl à 500 mg).

DC INDICATIONS

Mésothéliome pleural malin :
- Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules :
- Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (cf Pharmacodynamie).
- Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (cf Pharmacodynamie).
- Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Alimta doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Alimta en association avec le cisplatine :
La posologie recommandée d'Alimta est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.
La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pémétrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. **Les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine** (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).
Alimta en monothérapie :
Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée d'Alimta est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.
Prémédication :
Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pémétrexed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, 2 fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Afin de réduire la toxicité du pémétrexed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 µg) quotidiennement. Au moins 5 doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pémétrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pémétrexed. Les patients doivent également recevoir 1 injection intramusculaire de vitamine B_{12} (1000 µg) dans la semaine précédant la première dose de pémétrexed, puis 1 fois tous les 3 cycles. Les injections ultérieures de vitamine B_{12} peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pémétrexed.
Surveillance :
Avant chaque administration de pémétrexed, une numération formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.
Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³.
La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.
Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.
Ajustements de la dose :
Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observées au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération. Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent Alimta utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.
Tableau 1

Modification des doses d'Alimta (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques	
Au nadir : PNN < 500/mm³ et plaquettes ⩾ 50 000/mm³	75 % de la dose précédente (pour Alimta et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm³ quel que soit le taux de PNN	75 % de la dose précédente (pour Alimta et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm³ avec saignement *, quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour Alimta et le cisplatine)

* Ces critères répondent à la définition des saignements ⩾ grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998).
En cas de toxicités non hématologiques ⩾ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par Alimta doit être suspendu jusqu'à résolution à un niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.
Tableau 2

Modification des doses d'Alimta (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non hématologiques *		
	Dose d'Alimta (mg/m²)	Dose de cisplatine (mg/m²)
Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite de grade 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

* Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998). A l'exclusion d'une neurotoxicité.
En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses d'Alimta et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.
Tableau 3

Modification des doses d'Alimta (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité		
Grade CTC *	Dose d'Alimta (mg/m²)	Dose de cisplatine (mg/m²)
0 - 1	100 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
2	100 % de la dose précédente	50 % de la dose précédente

* Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998).
Le traitement par Alimta doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après deux réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.
Sujets âgés :
Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Alimta dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.
Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) :
Le pémétrexed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était ⩾ 45 ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pémétrexed n'est donc pas recommandée chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisants hépatiques :
Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pémétrexed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).
MODE D'ADMINISTRATION :
Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration d'Alimta, cf Modalités manipulation/élimination.
Alimta doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution d'Alimta avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le pémétrexed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (cf Effets indésirables). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myélosuppression pendant le traitement, et le pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur ⩾ 1500 cellules/mm³ et leur taux de plaquettes à une valeur ⩾ 100 000 cellules/mm³. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (cf Posologie/Mode d'administration).
Une moindre toxicité et une réduction des toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B_{12} était administrée. Tous les patients traités par le pémétrexed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B_{12} comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (cf Posologie/Mode d'administration).
Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pémétrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique (> 1,3 g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (cf Interactions).
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétrexed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (cf Interactions).
Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque rénaux, incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants.
L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétrexed n'est pas entièrement défini. Une étude de phase 2 du pémétrexed conduite chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un troisième secteur liquidien stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance du pémétrexed, comparés aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétrexed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.
En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétrexed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. En conséquence, les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement.
Des effets cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (cf Effets indésirables).
L'immunodépression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (cf Contre-indications, Interactions).
Le pémétrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débuter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pémétrexed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.
Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.
Excipients :
Alimta 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par flacon (23 mg), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium » (cf Composition).
Alimta 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion : Ce médicament contient approximativement 54 mg de sodium par flacon. Ceci est à prendre en considération chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium (cf Composition).

DC INTERACTIONS

Le pémétrexed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pémétrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.
L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pémétrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétrexed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.
Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène > 1600 mg/jour) et d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée (⩾ 1,3 g/jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min).
Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétrexed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofécoxib, leur administration concomitante avec le pémétrexed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastro-intestinale, et de la myélosuppression du pémétrexed.
Le pémétrexed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétrexed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.
Interactions communes à tous les cytotoxiques :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalized Ratio).
Association concomitante contre-indiquée :
Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (cf Contre-indications).
Association concomitante déconseillée :
Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed.
Le pémétrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées.
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pémétrexed chez la femme enceinte, cependant le pémétrexed, comme d'autres antimétabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le pémétrexed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
L'excrétion du pémétrexed dans le lait maternel est inconnue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité, l'allaitement doit être interrompu lors d'un traitement par le pémétrexed (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débuter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pémétrexed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par pémétrexed en monothérapie ou en association, ont été une dépression médullaire à type d'anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ; ainsi que des toxicités gastro-intestinales, à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopécie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 168 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pémétrexed et des 163 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, ces patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été supplémentés en acide folique et en vitamine B_{12}.
Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

Classe de système d'organe Fréquence - Effet indésirable*	Pémétrexed/ cisplatine (N = 168)		Cisplatine (N = 163)	
	Toxicité %			
	tous grades	grade 3-4	tous grades	grade 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Très fréquent :				
- Neutropénie/granulocytopénie	56,0	23,2	13,5	3,1
- Leucopénie	53,0	14,9	16,6	0,6
- Anémie	26,2	4,2	10,4	0,0
- Thrombopénie	23,2	5,4	8,6	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Fréquent :				
- Déshydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Affections du système nerveux				
Très fréquent :				
- Neuropathie sensitive	10,1	0,0	9,8	0,6
Fréquent :				
- Trouble du goût	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Affections oculaires				
Fréquent :				
- Conjonctivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Affections gastro-intestinales				
Très fréquent :				
- Diarrhée	16,7	3,6	8,0	0,0
- Vomissements	56,5	10,7	49,7	4,3
- Stomatite/pharyngite	23,2	3,0	6,1	0,0
- Nausées	82,1	11,9	76,7	5,5
- Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
- Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
Fréquent :				
- Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Très fréquent :				
- Éruption cutanée	16,1	0,6	4,9	0,0
- Alopécie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Affections du rein et des voies urinaires				
Très fréquent :				
- Élévation de la créatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
- Diminution de la clairance de la créatinine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent :				
- Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2

* Se référer à la version 2 des critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité, excepté pour le terme « Diminution de la clairance de la créatinine ».
** Dérivé du terme « Affection rénale/génito-urinaire-autre ».
*** Selon les critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998), trouble du goût et alopécie doivent être rapportés en grade 1 ou 2 seulement.
Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pémétrexed et de cisplatine par le rapporteur.
Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez ⩾ 1 % et ⩽ 5 % des patients inclus dans le bras recevant du pémétrexed et du cisplatine ont inclus : insuffisance rénale, infection, fièvre, neutropénie fébrile, augmentation des ALAT, ASAT et GGT, urticaire et douleur thoracique.
Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez < 1 % des patients inclus dans le bras recevant du pémétrexed et du cisplatine ont inclus arythmie et neuropathie motrice.
Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 265 patients inclus dans le bras recevant du pémétrexed avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B_{12} et des 276 patients inclus dans le bras recevant du docétaxel. Tous les patients étaient atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de système d'organe Fréquence - Effet indésirable*	Pémétrexed (N = 265)		Docétaxel (N = 276)	
	Toxicité %			
	tous grades	grade 3-4	tous grades	grade 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Très fréquent :				
- Neutropénie/granulocytopénie	10,9	5,3	45,3	40,2
- Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
- Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
Fréquent :				
- Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales				
Très fréquent :				
- Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
- Vomissements	16,2	1,5	12,0	1,1
- Stomatite/pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
- Nausées	30,9	2,6	16,7	1,8
- Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
Fréquent :				
- Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Affections hépatobiliaires				
Fréquent :				
- Élévation des SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
- Élévation des SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Très fréquent :				
- Éruption cutanée/desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
Fréquent :				
- Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
- Alopécie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent :				
- Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
Fréquent :				
- Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0

* Se référer à la version 2 des critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.
** Selon les critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998), alopécie doit être rapportée en grade 1 ou 2 seulement.
Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pémétrexed par le rapporteur.
Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez ⩾ 1 % et ⩽ 5 % des patients inclus dans le bras recevant du pémétrexed ont inclus : infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensitive, érythème polymorphe, et douleur abdominale.
Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez < 1 % des patients inclus dans le bras recevant du pémétrexed ont inclus des arythmies supraventriculaires.
Les toxicités biologiques de grade 3 et 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase 2 du pémétrexed en monothérapie (n = 164) et les résultats de l'étude de phase 3 du pémétrexed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (respectivement 12,8 % *versus* 5,3 %) et de l'élévation de l'alanine aminotransférase (respectivement 15,2 % *versus* 1,9 %). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase 2 ont inclus à la fois des patientes atteintes de cancer du sein n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et des patientes atteintes de cancer du sein lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de la fonction hépatique anormal avant traitement.
Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés comme possiblement reliés au traitement à l'étude, observés chez plus de 5 % des 839 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pémétrexed et 830 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le bras recevant du cisplatine et de la gemcitabine. Tous les patients recevaient la thérapie étudiée comme traitement initial du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dans les deux groupes de traitement, les patients ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B_{12}.

Classe de système d'organe Fréquence - Effet indésirable**	Pémétrexed/ cisplatine (N = 839)		Gemcitabine/ cisplatine (N = 830)	
	Toxicité %			
	tous grades	grade 3-4	tous grades	grade 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Très fréquent :				
- Anémie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
- Neutropénie/granulocytopénie	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
- Leucopénie	17,8	4,8*	20,6	7,6*
- Thrombopénie	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Affections du système nerveux				
Fréquent :				
- Neuropathie sensitive	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
- Trouble du goût	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Affections gastro-intestinales				
Très fréquent :				
- Nausées	56,1	7,2*	53,4	3,9*
- Vomissements	39,7	6,1	35,5	6,1
- Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
- Constipation	21,0	0,8	19,5	0,4
- Stomatite/pharyngite	13,5	0,8	12,4	0,1
- Diarrhée sans colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
Fréquent :				
- Dyspepsie/pyrosis	5,2	0,1	5,9	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Très fréquent :				
- Alopécie	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
Fréquent :				
- Éruption cutanée/desquamation	6,6	0,1	8,0	0,5
Affections du rein et des voies urinaires				
Très fréquent :				
- Élévation de la créatinine	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent :				
- Fatigue	42,7	6,7	44,9	4,9

* Valeurs de p < 0,05 comparant pémétrexed/cisplatine à gemcitabine/cisplatine, en utilisant le Test de Fisher exact.
** Se référer aux critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998) pour chaque grade de toxicité.
*** Selon les critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998), trouble du goût et alopécie doivent être rapportés en grade 1 ou 2 seulement.
Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant possiblement liés à l'administration de pémétrexed et cisplatine par le rapporteur.
Les toxicités cliniquement significatives rapportées chez ⩾ 1 % et ⩽ 5 % des patients inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pémétrexed ont inclus : augmentation des ASAT, augmentation des ALAT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, pyrexie, déshydratation, conjonctivite et diminution de la clairance de la créatinine.
Les toxicités cliniquement significatives rapportées chez < 1 % des patients inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pémétrexed ont inclus : augmentation des GGT, douleur thoracique, arythmie et neuropathie motrice.
Les toxicités cliniquement significatives selon le sexe étaient similaires dans l'ensemble de la population des patients recevant pémétrexed plus cisplatine.
Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés comme possiblement reliés au traitement étudié, observés chez plus de 5 % des 800 patients randomisés pour recevoir le pémétrexed seul et 402 patients randomisés pour recevoir le placebo dans l'essai avec le pémétrexed uniquement donné en maintenance (essai JMEN : N = 663) et dans l'essai avec le pémétrexed poursuivi en maintenance (essai PARAMOUNT : N = 539). Tous les patients ont été diagnostiqués avec un CBNPC de stade IIIb ou IV et avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de sel de platine. Les patients ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B_{12} dans les deux bras de traitement.

Classe de système d'organe Fréquence* - Effet indésirable**	Pémétrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
	Toxicité %			
	tous grades	grade 3-4	tous grades	grade 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Très fréquent :				
- Anémie	18,0	4,5	5,2	0,5
Fréquent :				
- Leucopénie	5,8	1,9	0,7	0,2
- Neutropénie	8,4	4,4	0,2	0,0
Affections du système nerveux				
Fréquent :				
- Neuropathie sensitive	7,4	0,6	5,0	0,2
Affections gastro-intestinales				
Très fréquent :				
- Nausées	17,3	0,8	4,0	0,2
- Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
Fréquent :				
- Vomissements	8,4	0,3	1,5	0,0
- Mucite/Stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Affections hépatobiliaires				
Fréquent :				
- Élévation des SGPT (ALAT)	6,5	0,1	2,2	0,0
- Élévation des SGOT (ASAT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Fréquent :				
- Éruption cutanée/desquamation	8,1	0,1	3,7	0,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent :				
- Fatigue	24,1	5,3	10,9	0,7
Fréquent :				
- Douleurs	7,6	0,9	4,5	0,0
- Œdèmes	5,6	0,0	1,5	0,0
Affections du rein et des voies urinaires				
Fréquent :				
- Troubles rénaux****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abréviations : ALAT = alanine-aminotransférase ; ASAT = aspartate-aminotransférase ; CTCAE = Critères Communs de Terminologie des Événements indésirables ; NCI = National Cancer Institute ; SGOT = sérum glutamo-oxaloacétate aminotransférase ; SGPT = sérum glutamopyruvate aminotransférase.
* Définition des fréquences : très fréquent : ⩾ 10 % ; fréquent : > 5 % et < 10 %. Dans ce tableau, une limite de 5 % a été utilisée pour inclure tous les effets indésirables considérés comme étant possiblement reliés à l'administration du pémétrexed par le rapporteur.
** Se référer aux critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (version 3.0; NCI 2003) pour chaque grade de toxicité. Les pourcentages des effets rapportés sont présentés selon la version 3.0 des critères CTC.
*** Le tableau des effets indésirables combine les résultats des essais avec pémétrexed en traitement de maintenance (essai JMEN : N = 663) et avec pémétrexed poursuivi en traitement de maintenance (essai PARAMOUNT : N = 539).
**** Le terme regroupe et inclut : augmentation de la créatinine sérique/sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale et affection rénale/génito-urinaire-autre.
Les toxicités de tous grades selon les critères CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez ⩾ 1 % et ⩽ 5 % des patients qui ont été randomisés dans le bras pémétrexed incluent : neutropénie fébrile, infection, baisse du taux de plaquettes, diarrhée, constipation, alopécie, prurit/démangeaison, fièvre (en l'absence de neutropénie), affection de la surface oculaire (incluant conjonctivite), hypersécrétion lacrymale, sensations vertigineuses et neuropathie motrice.
Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez < 1 % des patients qui ont été randomisés dans le bras pémétrexed incluent : réaction allergique/hypersensibilité, érythème polymorphe, arythmie supraventriculaire et embolie pulmonaire.
La tolérance a été évaluée chez les patients randomisés recevant du pémétrexed (N = 800). L'incidence des effets indésirables a été évaluée chez les patients traités en maintenance ayant reçu ⩽ 6 cycles de pémétrexed (N = 519), et comparée à celle des patients ayant reçu > 6 cycles de pémétrexed (N = 281). Une augmentation du nombre d'effets indésirables (tous grades) a été observée lors d'une plus longue exposition. Une augmentation significative de l'incidence des neutropénies de grade 3/4 possiblement dues au traitement à l'étude a été observée lors d'une exposition prolongée au pémétrexed (⩽ 6 cycles : 3,3 % ; > 6 cycles : 6,4 % ; p = 0,046). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant les autres effets indésirables, pour chacun des autres grades 3/4/5, lors d'une exposition prolongée.
Des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire, ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.
De rares cas d'hépatites, potentiellement graves, ont été rapportés au cours des études cliniques avec le pémétrexed.
La survenue d'une pancytopénie a été peu fréquemment rapportée au cours des études cliniques avec le pémétrexed.
Dans des essais cliniques, des cas de colite (incluant saignement intestinal et rectal, parfois fatal, perforation intestinale, nécrose intestinale et colite neutropénique)

ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle avec insuffisance respiratoire, parfois fatale, ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétrexed.

Des cas peu fréquents d'œdème ont été rapportés chez des patients traités par pémétrexed.

Des œsophagites/œsophagites radiques ont été peu fréquemment rapportées au cours des essais cliniques avec le pémétrexed.

Un sepsis, parfois fatal, a été fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec le pémétrexed.

Pendant la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par le pémétrexed :

- des cas peu fréquents d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- des cas peu fréquents de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pémétrexed (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- des cas rares de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- des cas peu fréquents d'ischémie périphérique conduisant parfois à une nécrose des extrémités ont été rapportés ;
- des cas rares d'atteintes bulleuses ont été rapportés tels un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome de Lyell, dont certains cas étaient fatals ;
- rarement, une anémie hémolytique d'origine immunologique a été rapportée chez des patients traités par pémétrexed ;
- de rares cas de choc anaphylactique ont été rapportés ;
- un œdème érythémateux, principalement des membres inférieurs, a été rapporté avec une fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en œuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pémétrexed doit être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'acide folique (code ATC : L01BA04).

Alimta est un agent antinéoplasique antifolate multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed se comporte comme un antifolate multicible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pémétrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Alimta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (cf Posologie/Mode d'administration).

Efficacité clinique :

Mésothéliome :

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle, EMPHACIS comparant Alimta plus cisplatine *versus* cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par Alimta et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en termes de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul. Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B12 a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B12 pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats d'efficacité d'Alimta + cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	Alimta/ cisplatine (N = 226)	Cisplatine (N = 222)	Alimta/ cisplatine (N = 168)	Cisplatine (N = 163)
Survie globale médiane (mois) [IC 95 %]	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Test du log-rank (p *)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) [IC 95 %]	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Test du log-rank (p *)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois) [IC 95 %]	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Test du log-rank (p *)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale ** [IC 95 %]	41,3 % (34,8-48,1)	16,7 % (12,0-22,2)	45,5 % (37,8-53,4)	19,6 % (13,8-26,6)
Test exact de Fisher (p *)	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

* La valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras.

** Dans le bras Alimta/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients supplémentés totalement (N = 167).

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras Alimta/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras Alimta/cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par Alimta seul sont limitées. Alimta a été étudié à la dose de 500 mg/m² en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement en seconde ligne :

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant Alimta *versus* docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure, a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par Alimta (population en intention de traiter n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population en intention de traiter n = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas Alimta. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a été réalisée. Les résultats étaient en faveur d'Alimta comparé au docétaxel dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 *versus* 8,0 mois, risque relatif ajusté = 0,78 ; 95 % IC = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel dès lors que l'histologie était de type carcinome à cellules épidermoïdes (n = 172, 6,2 *versus* 7,4 mois, risque relatif ajusté = 1,56 ; 95 % IC = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité d'Alimta.

Des données cliniques limitées d'une étude à part, de phase 3, contrôlée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) de pémétrexed sont similaires entre les patients précédemment prétraités par docétaxel (n = 41) et les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par docétaxel (n = 540).

Résultats d'efficacité d'Alimta *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en intention de traiter

	Alimta	Docétaxel
Survie (mois) - Médiane (mois) - IC 95 % pour la médiane - Risque relatif - IC 95 % pour le risque relatif - Test de non-infériorité (risque relatif) valeur du p	(N = 283) 8,3 (7,0-9,4) 0,99 (0,82-1,20) 0,226	(N = 288) 7,9 (6,3-9,2)
Survie sans progression (mois) - Médiane - Risque relatif (IC 95 %)	(N = 283) 2,9 0,97 (0,82-1,16)	(N = 288) 2,9
Temps jusqu'à échec du traitement (mois) - Médian - Risque relatif (IC 95 %)	(N = 283) 2,3 0,84 (0,71-0,997)	(N = 288) 2,1
Réponse (n : qualifié pour la réponse) - Taux de réponse (%) [IC 95 %] - Maladie stable (%)	(N = 264) 9,1 (5,9-13,2) 45,8	(N = 274) 8,8 (5,7-12,8) 46,4

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; N = population totale.

CBNPC, traitement en première ligne :

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant Alimta plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine chez les patients chimionaïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré qu'Alimta plus cisplatine (population en intention de traiter (ITT) : n = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT : n = 863) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; 95 % IC = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1.

L'analyse primaire d'efficacité était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont été également évaluées sur la population Qualifiée au Protocole (QP). Les analyses d'efficacité utilisant la population QP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et soutiennent la non-infériorité d'Alimta-cisplatine *versus* gemcitabine-cisplatine.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour Alimta plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; 95 % IC = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95 % IC = 27,3-33,9) pour Alimta plus cisplatine *versus* 28,2 % (95 % IC = 25,0-31,4) pour gemcitabine plus cisplatine. Les données sur la SSP étaient partiellement confirmées par une revue indépendante (400/1725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cette revue). L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

Résultats d'efficacité d'Alimta plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule - population en ITT et sous-groupes histologiques

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Médiane de survie globale en mois (95 % IC)				Risque relatif ajusté (95 % IC)	Supériorité valeur p
	A + C		G + C			
Population en ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 - 10,9)	N = 863	0,94 * (0,84 - 1,05)	0,259
Adénocarcinome (N = 847)	12,6 (10,7 - 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 - 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 - 0,99)	0,033
Grandes cellules (N = 153)	10,4 (8,6 - 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 - 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 - 0,96)	0,027
Autre (N = 252)	8,6 (6,8 - 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 - 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 - 1,45)	0,586
Cellules squameuses (N = 473)	9,4 (8,4 - 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 - 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 - 1,51)	0,050

Abréviations : A = Alimta ; C = cisplatine ; G = gemcitabine ; IC = intervalle de confiance ; ITT = population en intention de traiter ; N = taille population totale.

* Statistiquement significatif pour la non-infériorité, un intervalle de confiance entier pour le risque relatif bien en dessous de 1,17645 fois la marge de non-infériorité (p < 0,001).

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie

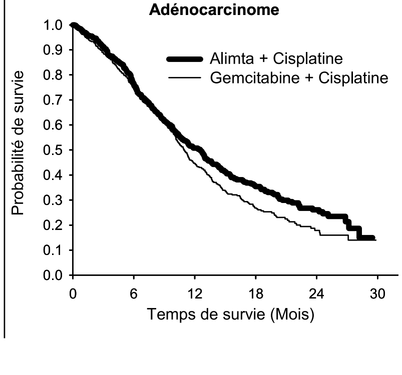

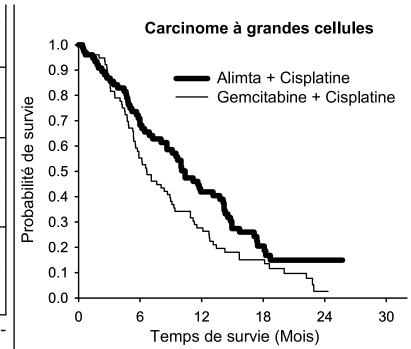

Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité d'Alimta plus cisplatine.

Les patients traités avec Alimta et cisplatine nécessitaient moins de transfusions (16,4 % *versus* 28,9 %, p < 0,001), de transfusions de globules rouges (16,1 % *versus* 27,3 %, p < 0,001) et de transfusions de plaquettes (1,8 % *versus* 4,5 %, p = 0,002). Les patients nécessitaient également une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % *versus* 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % *versus* 6,1 %, p = 0,004) et de préparations à base de fer (4,3 % *versus* 7,0 %, p = 0,021).

CBNPC, traitement de maintenance :

JMEN :

Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement de maintenance par Alimta plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 441) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 222) chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première ligne contenant Alimta n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). La médiane du nombre de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras Alimta et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a complété ⩾ 6 cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a complété ⩾ 10 cycles de traitement avec Alimta.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras Alimta par rapport au bras placebo (n = 581, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, 95 % IC = 0,49-0,73, p < 0,00001). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. La survie globale médiane pour la population globale (n = 663) était de 13,4 mois pour le bras Alimta et 10,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,79 (95 % IC = 0,65-0,95 ; p = 0,01192).

En accord avec les autres études cliniques avec Alimta, une différence en terme d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue indépendamment), la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras Alimta et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (95 % IC = 0,37-0,60, p = 0,00001). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois pour le bras Alimta et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (95 % IC = 0,56-0,88, p = 0,002). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras Alimta et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (95 % IC = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats sur la SSP et la survie globale chez les patients avec une histologie de type épidermoïde n'ont suggéré aucun avantage pour Alimta par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité d'Alimta au sein des sous-groupes histologiques.

JMEN : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale *versus* placebo

chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde

Survie sans progression

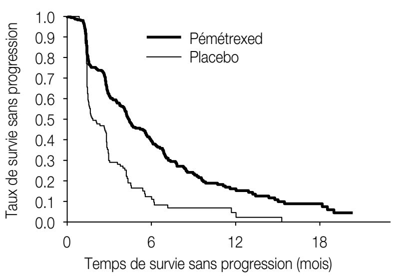

Survie globale

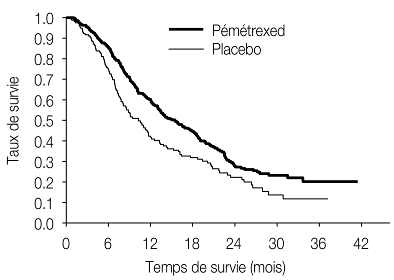

PARAMOUNT :

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité d'Alimta poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet Alimta associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par Alimta plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétrexed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9 % avaient une réponse complète ou partielle et 51,9 % avaient une maladie stable suite au traitement Alimta plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement Alimta plus cisplatine en induction et le début du traitement de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétrexed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement de maintenance avec Alimta et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles d'Alimta en traitement de maintenance, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles d'Alimta.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras Alimta par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP.

Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par Alimta plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras Alimta et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95 % = 0,47-0,74).

Suite à un traitement d'induction avec Alimta plus cisplatine (4 cycles), le traitement par Alimta était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois *versus* 11,0 mois, HR = 0,78, 95 % IC = 0,64-0,96, p = 0,0195). Au moment de l'analyse finale de la survie, 28,7 % des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras Alimta *versus* 21,7 % dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par Alimta était constant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous Alimta étaient de 58 % et 32 % respectivement, comparés à 45 % et 21 % pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement d'induction de première ligne avec Alimta plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras Alimta et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR = 0,78, 95 % IC = 0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3 % pour Alimta et 71,7 % pour le placebo.

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la Survie Globale (SG) pour Alimta poursuivi en maintenance *versus* placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation)

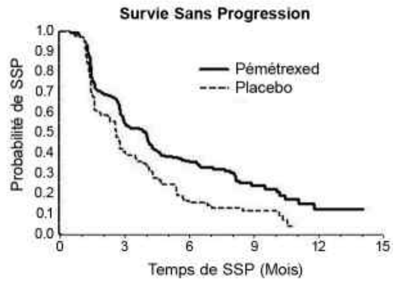

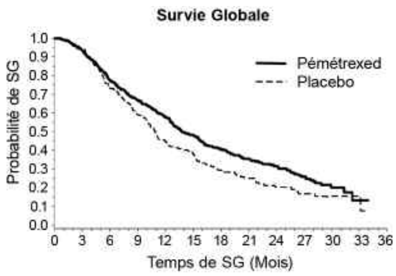

Les profils de sécurité d'Alimta en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes. Le pémétrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétrexed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit. Le métabolisme hépatique du pémétrexed est limité. Le pémétrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétrexed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité interindividuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétrexed sont constantes d'un cycle à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B_{12} par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétrexed.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration de pémétrexed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des fœtus, une diminution du poids des fœtus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pémétrexed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pémétrexed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n'a pas été étudiée.

Le pémétrexed n'a pas montré de potentiel mutagène, que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pémétrexed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pémétrexed.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le pémétrexed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'autres études de compatibilité, le pémétrexed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des flacons de poudre non entamés : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée et solution diluée : Lorsqu'elles sont préparées selon les instructions, les solutions reconstituées et diluées d'Alimta ne contiennent pas de conservateur antibactérien. La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'Alimta nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Reconstituer les flacons de 100 mg ou de 500 mg avec, respectivement, 4,2 ml ou 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pémétrexed. Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**
4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétrexed doit être à nouveau dilué pour atteindre 100 ml, avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions pour perfusion de pémétrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pémétrexed sont à usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration :

Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pémétrexed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Le pémétrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétrexed. Quelques cas d'extravasation de pémétrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/04/290/002 ; 3400938308020 (RCP rév 14.01.17) poudre à 100 mg.
EU /1/04/290/001 ; 3400956582532 (RCP rév 14.01.17) poudre à 500 mg.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893116708 (flacon à 100 mg) : 215,681 €.
UCD 3400892617718 (flacon à 500 mg) : 1026,000 €.

Inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrits sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ, Utrecht, Pays-Bas.

Exploitant :

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

ALKA-SELTZER ®

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Boîtes de 20 et de 40, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

p cp

Acide acétylsalicylique .... 324 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, acide citrique anhydre.

Teneur en sodium : 477 mg/cp.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ à partir de 6 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

- Enfant ayant un poids de 20 à 26 kg (environ 6 à 10 ans), la posologie est de 1 unité par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 unités par jour.
- Enfant ayant un poids de 27 à 36 kg (environ 8 à 12 ans), la posologie est de 1 unité par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 unités par jour.
- Enfant ayant un poids de 37 à 50 kg (environ 11 à 15 ans), la posologie est de 2 unités par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 unités par jour.
- Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 9 unités par jour. La posologie usuelle est de 2 unités à 324 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 9 unités par jour.
- Sujet âgé : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 6 unités par jour. La posologie usuelle est de 1 unité à 324 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 unités par jour.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre ; les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures. Se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

Durée de traitement :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs, sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions), et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé fragile, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Les comprimés effervescents à 324 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 20 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie, notamment lors de la mise en route du traitement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) ;
  - les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) ;
  - les héparines de bas poids moléculaires (et apparentés) et les héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ;
  - la ticlopidine ;
  - les uricosuriques (cf Interactions).
- Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine et le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide et l'iloprost, le tirofiban, la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées (par exemple hirudine), aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

Contre-indiquées :

- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).
- Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

Déconseillées :

- Anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique. Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaires, apparentés et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire.
- Pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 mg à 375 mg par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

A prendre en compte :

- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/jour) : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodénal.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour d'acide acétylsalicylique) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaires (et apparentés) et héparines non fractionnées, à doses curatives et/ou chez le sujet âgé, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Héparines de bas poids moléculaires (et apparentés) et héparines non fractionnées, à doses préventives: l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (soit environ 6 ans). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants.

D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement, du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :

- douleurs abdominales ;
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :

- céphalées, vertiges ;
- sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- bourdonnements d'oreille ;

qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques :

- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.

Réactions d'hypersensibilité :

- urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

Syndrome de Reye chez l'enfant : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés, et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,
- décontamination digestive et administration de charbon activé,
- contrôle de l'équilibre acide base,
- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8 ; possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves,
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01 ; N : système nerveux central).

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale.

Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et de 90 % pour les doses supérieures à 1 g, en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.

L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, et de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.
Métabolisme - excrétion :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Potentiel mutagène et cancérogène :
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées in vitro et in vivo dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932926879 (1987/91, RCP rév 23.07.14) 20 cp.
3400932911042 (1987/91, RCP rév 23.07.14) 40 cp.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ALKÉRAN ® comprimé
melphalan

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 2 mg : Flacon de 50, muni d'un bouchon sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*
Melphalan (DCI) .... 2 mg
Excipients : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, Opadry white YS-1-18097-A (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol).

DC INDICATIONS
- Myélome multiple.
- Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés.
- Carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie dépend du protocole thérapeutique appliqué au malade et tient compte de l'indication et des éventuelles thérapeutiques associées. La posologie quotidienne doit être fractionnée en plusieurs prises. La prise 15 à 30 minutes avant un repas est préférable.
Il n'y a pas de preuve qu'un traitement continu soit plus ou moins efficace qu'un traitement discontinu.
Myélome multiple :
En association avec 40 mg par jour de prednisone : 0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours, en dose fractionnée. Le traitement est repris toutes les 4 à 6 semaines. La prolongation du traitement au-delà d'un an chez le sujet répondeur n'améliore pas les résultats.
Adénocarcinome ovarien :
Cures de 0,2 mg/kg/j pendant 5 jours, renouvelées toutes les 4 et 8 semaines, en fonction de la numération sanguine.
Stade avancé du carcinome du sein :
0,15 mg/kg de poids corporel par jour ou 6 mg/m^2 de surface corporelle pendant 4 à 6 jours, à renouveler toutes les 6 semaines. La posologie sera diminuée en cas d'apparition de myélotoxicité.
Chez le sujet insuffisant rénal :
La clairance d'Alkéran, bien que variable, est diminuée chez l'insuffisant rénal. Les données de pharmacocinétique disponibles ne justifient pas une réduction de posologie chez ces patients. Néanmoins, par prudence, une diminution de la posologie initiale peut être envisagée jusqu'à ce que la tolérance au traitement soit établie.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au melphalan ou à l'un des constituants.
- Femme enceinte ou qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Alkéran est un agent cytotoxique à n'utiliser que sous la surveillance d'un praticien expérimenté.
Surveillance du traitement :
En raison de l'effet myélosuppresseur d'Alkéran, une surveillance étroite de l'hémogramme s'impose et la posologie devra être adaptée, si nécessaire, pour éviter les risques d'hypoplasie médullaire profonde ou d'aplasie médullaire irréversible. La cytopénie pouvant continuer à s'aggraver après l'arrêt du traitement, celui-ci sera temporairement interrompu dès la survenue d'une leucopénie ou d'une thrombopénie profonde.
Alkéran doit être utilisé avec précaution chez les patients récemment traités par radiothérapie ou par chimiothérapie cytostatique (risque de majoration de l'effet cytopéniant).
Insuffisance rénale :
Une insuffisance médullaire marquée pouvant être observée chez l'insuffisant rénal, une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Ciclosporine, tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : détérioration importante de la fonction rénale (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

A prendre en compte :
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, des précautions contraceptives adéquates doivent être conseillées lors d'un traitement par Alkéran.
L'utilisation d'Alkéran devra être autant que possible évitée durant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Le bénéfice du traitement devra, dans chaque cas, être évalué en fonction du risque potentiel encouru par le fœtus.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est déconseillé en cours de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Effets hématologiques :
  L'incidence des leucémies aiguës est accrue chez les sujets traités au long cours par des produits alkylants tels qu'Alkéran.
  L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie.
  Quelques rares cas d'anémie hémolytique après traitement par Alkéran ont été rapportés.
- Effets gastro-intestinaux :
  Troubles digestifs tels que nausées, vomissements, plus rarement diarrhées et stomatites.
- Réactions allergiques :
  De rares cas de réactions allergiques (urticaires, œdèmes, éruptions cutanées et chocs anaphylactiques) ont été rapportés chez des patients traités au long cours. Chez deux patients, ces réactions ont été associées à la survenue d'un arrêt cardiaque d'évolution favorable.
  Des éruptions maculopapuleuses et des cas de prurit ont été notés de façon occasionnelle.
- Des atteintes hépatiques allant d'anomalies des tests biologiques hépatiques à des manifestations cliniques, dont l'ictère, ont été décrites.
- Des cas isolés de pneumonie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont l'évolution peut être fatale, ont également été décrits.
- Chez l'insuffisant rénal en début de traitement pour myélome, une dégradation transitoire des fonctions rénales a pu être observée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Des cas d'alopécie réversible ont été rapportés, mais rarement aux posologie usuelles.
- Possible modification de la fonction ovarienne chez la femme préménopausée avec possibles inductions d'aménorrhées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Les effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées sont les signes immédiats d'un surdosage aigu par voie orale. Une atteinte de la muqueuse gastro-intestinale peut en résulter. Une diarrhée, parfois sanglante, a été rapportée.
Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire avec anémie, neutropénie et thrombopénie.
Traitement :
Il n'existe pas de traitement spécifique. L'hémogramme devra être surveillé étroitement pendant au moins quatre semaines après le surdosage.
Le traitement sera symptomatique : transfusion sanguine, antibiothérapie, facteurs de croissance hématopoïétiques si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique et immunomodulateur (code ATC : L01AA03).
- Alkéran est un agent alkylant du groupe des moutardes azotées.
- Mécanisme d'action : le melphalan, agent alkylant cytostatique bifonctionnel, empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses deux groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- Administré par voie orale, l'absorption du melphalan présente de grandes variations interindividuelles. L'ingestion simultanée d'aliments retarde le T_{max} et diminue l'aire sous la courbe d'environ 39 à 45 %.
- La demi-vie est d'environ 90 minutes.
- Le melphalan est fortement métabolisé.
- La dose administrée est principalement éliminée dans les 24 premières heures sous forme inchangée ou métabolisée. Dans les urines, en 24 heures, on ne retrouve en moyenne que 13 % de la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pouvoir mutagène :
Alkéran est mutagène chez l'animal ; des aberrations chromosomiques ont été observées chez des patients traités par Alkéran injectable.
Pouvoir cancérogène :
Comme tout agent alkylant, le melphalan est potentiellement leucémogène chez l'homme. Des cas de leucémies aiguës survenant après traitement prolongé par le melphalan pour des maladies telles que l'amylose, le mélanome malin, la macroglobulinémie, la maladie des agglutinines froides et le cancer ovarien ont été rapportés.
Le bénéfice du traitement devra être évalué en fonction du risque potentiel encouru.
Pouvoir tératogène :
Le potentiel tératogène d'Alkéran n'a pas été étudié. En raison de ses propriétés mutagènes et de sa similitude structurelle avec des produits tératogènes connus, le melphalan est susceptible de provoquer des malformations congénitales dans la descendance de patients traités par Alkéran (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Manipulation restreinte des comprimés avec les mains.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936075993 (1966/98, RCP rév 30.05.17).
Prix : 116,37 € (50 comprimés).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

ALKÉRAN ® injectable
melphalan

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lyophilisat et solution pour usage parentéral IV à 50 mg/10 ml : Flacon de lyophilisat + flacon de solution de 10 ml.

COMPOSITION
Lyophilisat : *p flacon*
Melphalan (DCI) .... 50 mg
Excipients : acide chlorhydrique, povidone K 12.
Solvant : citrate de sodium, propylèneglycol, alcool, eau ppi.

DC INDICATIONS
Intensification thérapeutique, utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de :
- myélome multiple,
- lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens),
- leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique,
- neuroblastome de l'enfant,
- adénocarcinome ovarien,
- adénocarcinome mammaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Myélome multiple, lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens), leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique, adénocarcinome mammaire, adénocarcinome ovarien en intensification thérapeutique :
  Le schéma posologique est le suivant : une dose de 100 à 200 mg/m^2 de surface corporelle (environ 2,5 à 5 mg/kg de poids corporel). La dose peut être répartie sur deux ou trois jours consécutifs. Une autogreffe de cellules souches du sang est indispensable à partir d'une dose d'environ 140 mg/m^2.
- Traitement du neuroblastome de l'enfant :
  Pour consolider une réponse obtenue avec le traitement conventionnel, à une dose comprise entre 100 et 240 mg/m^2 de surface corporelle (parfois répartie en 3 jours consécutifs) avec autogreffe médullaire, la perfusion est utilisée soit seule, soit en association avec une radiothérapie et/ou d'autres produits cytostatiques.

Chez le sujet âgé : il n'existe pas de recommandation posologique pour l'utilisation d'Alkéran.
Chez le sujet insuffisant rénal modéré ou sévère : la posologie doit dans tous les cas être réduite de moitié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Alkéran ne doit être administré que par voie intraveineuse.
Un risque d'extravasation est possible avec l'administration d'Alkéran par voie intraveineuse périphérique.
L'administration sera interrompue immédiatement, en cas d'extravasation.
Il est recommandé d'injecter la solution d'Alkéran lentement, habituellement dans une voie veineuse centrale. Pour l'administration de fortes doses, l'injection directe par voie centrale est recommandée.
La solution d'Alkéran peut être aussi administrée diluée dans une poche de perfusion si l'administration directe n'est pas possible.
La solution doit être diluée uniquement dans du chlorure de sodium à 0,9 % (m/v) et l'administration doit être terminée dans l'heure et demie suivant la reconstitution. Il est recommandé de faire passer la perfusion à une température ambiante proche de 25 °C.
En cas d'apparition d'un trouble ou d'une cristallisation visibles dans la solution diluée, la préparation devra être jetée.
La solution d'Alkéran a une stabilité réduite lorsqu'elle est diluée dans un soluté de perfusion et le taux de dégradation augmente rapidement avec l'élévation de la température.
MODALITÉS DE MANIPULATION :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné, ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger et de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et doivent éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et sera considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98, n° 98/188, du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au melphalan ou à l'un des constituants.
- Femme enceinte ou qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Alkéran est un agent cytotoxique actif à n'utiliser que sous la surveillance d'un praticien expérimenté.
Surveillance du traitement :
En raison de l'effet myélosuppresseur d'Alkéran, une surveillance étroite de l'hémogramme s'impose et la posologie devra être adaptée si nécessaire, pour éviter les risques d'hypoplasie médullaire profonde ou d'aplasie médullaire irréversible.
La cytopénie peut continuer à s'aggraver après l'arrêt du traitement. Le traitement sera temporairement interrompu dès la survenue d'une leucopénie ou d'une thrombopénie profonde.
Alkéran doit être utilisé avec précaution chez les patients récemment traités par radiothérapie ou par chimiothérapie cytostatique (risque de majoration de l'effet cytopéniant).
Il est recommandé d'associer une diurèse adéquate et d'administrer des traitements prophylactiques antibactériens. Des produits sanguins devront être administrés au besoin.
Il est recommandé de vérifier l'état général et rénal de toutes personnes devant recevoir de fortes doses d'Alkéran.
Insuffisance rénale : Une insuffisance médullaire marquée pouvant être observée chez l'insuffisant rénal, une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'administration d'Alkéran, à fortes doses, par voie intraveineuse, et d'acide nalidixique chez l'enfant peut provoquer des entérocolites hémorragiques fatales.
Déconseillées :
- Ciclosporine, tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : détérioration importante de la fonction rénale (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

A prendre en compte :
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, des précautions contraceptives adéquates doivent être conseillées lors d'un traitement par Alkéran.

L'utilisation d'Alkéran devra être autant que possible évitée durant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Le bénéfice du traitement devra, dans chaque cas, être évalué en fonction du risque potentiel encouru pour le fœtus.
L'allaitement est déconseillé en cours de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets hématologiques :
  L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie.
  Quelques rares cas d'anémie hémolytique après traitement par Alkéran ont été rapportés.
- Effets gastro-intestinaux :
  Les effets le plus fréquemment rencontrés sont les nausées, vomissements, diarrhées et stomatites dont l'incidence augmente chez les patients recevant de fortes doses intraveineuses d'Alkéran.
  Il a été démontré qu'un prétraitement par du cyclophosphamide réduisait la sévérité des atteintes digestives.
- Réactions allergiques :
  De rares cas de réactions allergiques (urticaires, œdèmes, éruptions cutanées et chocs anaphylactiques) ont été rapportés chez des patients traités au long cours.
  Chez 2 patients, ces réactions ont été associées à la survenue d'un arrêt cardiaque d'évolution favorable.
  Des éruptions maculopapuleuses et prurit ont été notés de façon occasionnelle.
- Des atteintes hépatiques allant d'anomalies des tests biologiques hépatiques à des manifestations cliniques, dont l'ictère, ont été décrites.
- Des cas isolés de pneumonie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont l'évolution peut être fatale, ont également été décrits.
- Chez l'insuffisant rénal en début de traitement pour myélome, une dégradation transitoire des fonctions rénales a pu être observée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Des cas d'alopécie réversible ont été rapportés.
- Une sensation subjective et transitoire de chaleur, et/ou de picotements, a été décrite chez environ 2/3 des patients atteints de troubles hématologiques graves, recevant de fortes doses d'Alkéran par voie centrale.
- Possible modification de la fonction ovarienne chez la femme préménopausée avec possible induction d'aménorrhées, chez un nombre significatif de patientes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les effets gastro-intestinaux avec nausées et vomissements sont les signes immédiats d'un surdosage aigu par voie intraveineuse. Une atteinte de la muqueuse gastro-intestinale peut en résulter. Une diarrhée, parfois sanglante, a été rapportée après surdosage intraveineux.
Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire avec anémie, neutropénie et thrombopénie.
Traitement :
Il n'existe pas de traitement spécifique. L'hémogramme devra être surveillé étroitement pendant au moins quatre semaines après le surdosage.
Le traitement sera symptomatique : transfusion sanguine, antibiothérapie, facteurs de croissance hématopoïétiques si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique et immunomodulateur (code ATC : L01AA03).
Alkéran est un agent alkylant du groupe des moutardes azotées.
Mécanisme d'action : le melphalan, agent alkylant cytostatique bifonctionnel, empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses deux groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration IV, les concentrations plasmatiques de melphalan évoluent de façon bi-exponentielle. Les demi-vies d'élimination initiale et terminale sont d'environ 8 minutes et 90 minutes respectivement.
Le melphalan est fortement métabolisé et subit probablement une dégradation spontanée, plutôt qu'un métabolisme enzymatique.
Des produits de dégradation (monohydroxymelphalan et dihydroxymelphalan) ont été détectés dans le plasma des patients ; les pics plasmatiques se situent respectivement environ 60 minutes et 105 minutes après l'injection.
Le melphalan se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme.
La fixation aux protéines plasmatiques varie de 30 à 60 %.
L'élimination urinaire est la voie prépondérante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pouvoir mutagène :
Alkéran est mutagène chez l'animal ; des aberrations chromosomiques ont été observées chez des patients traités par Alkéran injectable.
Pouvoir cancérogène :
Comme tout agent alkylant, le melphalan est potentiellement leucémogène chez l'homme. Des cas de leucémies aiguës survenant après traitement prolongé par le melphalan pour des maladies telles que l'amylose, le mélanome malin, la macroglobulinémie, la maladie des agglutinines froides et le cancer ovarien ont été rapportés. Le bénéfice du traitement devra être évalué en fonction du risque potentiel encouru.
Pouvoir tératogène :
Le potentiel tératogène d'Alkéran n'a pas été étudié. En raison de ses propriétés mutagènes et de sa similitude structurelle avec des produits tératogènes connus, le melphalan est susceptible de provoquer des malformations congénitales dans la descendance de patients traités par Alkéran (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP INCOMPATIBILITÉS

Alkéran est incompatible avec les solutions de perfusion à base de glucose.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
Le délai maximal entre la reconstitution de la solution et la fin de la perfusion est de 1 heure 30 dans le chlorure de sodium.
Ne pas congeler la solution reconstituée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).
Préparation de la solution d'Alkéran :
La préparation s'effectue à température ambiante, en reconstituant le lyophilisat avec 10 ml de solvant-diluant et en agitant vigoureusement jusqu'à dissolution complète.
La solution obtenue contient 5 mg/ml de melphalan anhydre à un pH d'environ 6,5.
La solution d'Alkéran a une stabilité limitée et devra être préparée extemporanément.
Le délai maximal entre la reconstitution de la solution et la fin de la perfusion est de 1 h 30 dans le chlorure de sodium.
Toute solution inutilisée devra être jetée. La solution reconstituée ne devra pas être réfrigérée en raison d'un risque de précipitation. En cas d'apparition d'un trouble ou d'une cristallisation visibles dans la solution reconstituée, la préparation devra être jetée.
Ne pas congeler la solution.
Manipulation et destruction :
Alkéran ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.
Les procédures de manipulation et de destruction appropriées doivent être respectées. Elles doivent se conformer aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques. Toute fraction de produit non utilisée doit être incinérée.
Des précautions doivent être prises lors des manipulations et de la préparation de la solution d'Alkéran. Le port de gants en latex et de lunettes de sécurité est recommandé afin d'éviter une exposition au produit en cas de bris du flacon ou d'autre incident. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement les zones avec de l'eau et du savon. En cas de projection accidentelle dans les yeux, rincer à l'eau. L'inhalation du produit doit être évitée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400955952688 (1996, RCP rév 16.01.12).
Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

ALKOCORTENBIOFORM voie cutanée

clioquinol, flumétasone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Dermocorticoïdes

ALKOSALEN voie cutanée

acide salicylique, flumétasone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Dermocorticoïdes
- Dermatologie / Psoriasis

ALKOTAR voie cutanée

acide salicylique, flumétasone, goudron de houille

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Dermocorticoïdes
- Dermatologie / Psoriasis

ALLERGÈNES ALK-ABELLO

FORMES/PRÉSENTATIONS

Extraits allergéniques préparés spécialement pour un seul individu (APSI) :
Solutions à usage diagnostique.
Solutions à usage thérapeutique par voie sublinguale.
Suspensions à usage thérapeutique, par voie injectable (SC).
Allergènes à usage diagnostique :
Usage professionnel.
Solution glycérolée phénolée pour tests cutanés par la technique du prick-test : Flacons compte-gouttes de 1 ml ou de 3 ml.
Allergènes à usage thérapeutique :
APSI, sur prescription médicale.
OSIRIS : solution glycérolée d'allergènes pour voie sublinguale : Flacon de 10 ml (pipette orale graduée).
IRIS : suspension aqueuse d'allergènes adsorbés sur hydroxyde d'aluminium, injectable (SC) : Flacon de 5 ml.
L'utilisation des produits APSI doit respecter les précautions d'emploi, mises en garde et contre-indications générales liées aux bonnes pratiques d'allergologie.
Les informations relatives aux extraits allergéniques entrant dans la composition des préparations d'allergènes sont accessibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.
Liste des extraits allergéniques (pollens, phanères d'animaux, moisissures, aliments, acariens, insectes,...), présentations, concentrations, prix : informations sur demande à : serviceclient@alk.net.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

ALK-Abelló
ZA Les Vignes des Côtes
55270 Varennes-en-Argonne
Tél : 03 29 80 24 24
Info médic et pharmacovigilance :
E-mail : pvinfomed@alk.net

ALLERGÈNES STALLERGENES®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) :
Solutions à usage diagnostique.
Solutions à usage thérapeutique par voie sublinguale.
Suspensions à usage thérapeutique par voie injectable (SC).
Allergènes à usage diagnostique :
Usage professionnel.
Prick-test cutané : solution glycéro-saline pour prick-test cutané : Flacon compte-gouttes de 3 ml.
Allergènes à usage thérapeutique :
APSI sur prescription médicale.
STALORAL : solution sublinguale d'extrait allergénique pour immunothérapie allergénique : Flacon de 10 ml avec pompe doseuse.
ALUSTAL : suspension injectable d'extrait allergénique adsorbé sur hydroxyde d'aluminium pour immunothérapie allergénique : Flacon de 5 ml.
PHOSTAL : suspension injectable d'extrait allergénique adsorbé sur gel de phosphate de calcium pour immunothérapie allergénique : Flacon de 5 ml.
L'utilisation des produits APSI doit respecter les précautions générales d'emploi, mises en garde et contre-indications générales liées aux Bonnes Pratiques d'allergologie et, le cas échéant, celles spécifiques aux préparations mère entrant dans leur composition.
Les informations relatives aux extraits allergéniques entrant dans la composition des préparations d'allergènes sont accessibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.
Liste des extraits allergéniques (pollens, phanères d'animaux, moisissures, aliments...), présentations, concentrations et prix, ainsi que conditions d'utilisation et données de sécurité : informations sur demande auprès du laboratoire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

STALLERGENES
6, rue Alexis-de-Tocqueville. 92160 Antony
Tél : 01 55 59 20 60. Fax : 01 55 59 20 01

ALLERGIFLASH®

lévocabastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,05 % (solution limpide, incolore) : Récipients unidoses de 0,3 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p unidose*

Lévocabastine (DCI) chlorhydrate
exprimé en lévocabastine .... 0,15 mg
Excipients : hydroxypropylbétadex, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Conjonctivites allergiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte et enfant :
La dose usuelle recommandée est de 1 goutte dans chaque œil, 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée, si nécessaire, à 1 goutte 3 à 4 fois par jour. Le traitement ne devra pas être prolongé au-delà de 5 jours sans avis médical.
MODE D'ADMINISTRATION :
Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :
- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose.
- Instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Afin d'éviter les effets systémiques, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation.
- Jeter le récipient unidose immédiatement après usage.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
La quantité de collyre contenue dans une unidose est suffisante pour le traitement des deux yeux.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allergiflash 0,05 % ne doit pas être utilisé en injection.
Allergiflash 0,05 % ne contient pas de conservateur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune donnée concernant l'espèce humaine n'est disponible. Compte tenu du passage systémique négligeable et du fait qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors d'expérimentation animale, l'utilisation d'Allergiflash 0,05 % est envisageable avec précaution durant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Du fait de l'absence de données, l'utilisation de la lévocabastine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère due à une légère irritation à l'instillation d'Allergiflash 0,05 % peut être ressentie par le patient. Dans ce cas, il est recommandé d'attendre le retour à une vision normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables issus des essais cliniques, des études épidémiologiques et des données de post-marketing sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).
Les fréquences des effets rapportés après commercialisation ne sont pas connues.
Affections oculaires :
- Fréquent : douleur oculaire, vision floue.
- Peu fréquent : œdème des paupières.
- Très rare : conjonctivite, gonflement des yeux, blépharite, hyperémie oculaire, larmoiement des yeux.
  Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés en association avec l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération importante de la cornée.

Troubles généraux et anomalie au site d'administration :
- Fréquent : réaction au site d'administration incluant sensation de brûlure/picotement, irritation oculaire.
- Très rare : réaction au site d'administration incluant rougeur des yeux, prurit oculaire.

Affection du système immunitaire :
- Très rare : œdème de Quincke, hypersensibilité.

Troubles cutanés et sous-cutanés :
- Très rare : dermatite de contact, urticaire.

Trouble du système nerveux :
- Très rare : maux de tête.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des sédations après un surdosage accidentel ne peuvent être exclues. En cas de surdosage, rincer abondamment au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiallergique (code ATC : S01GX02).
- La lévocabastine est un antihistaminique H_1 sélectif, puissant et dont l'action est rapide et prolongée.
- Après instillation oculaire, elle soulage rapidement et pendant plusieurs heures les symptômes de la conjonctivite allergique (prurit, érythème, larmoiement, œdème palpébral, chémosis).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse.
Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques de la lévocabastine issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, réalisées par voie orale, intraveineuse, dermique et oculaire, chez différentes espèces animales (rat, chien, lapin), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de reproduction effectuées chez la souris et le rat par voie orale ont montré que la lévocabastine est dépourvue d'effet indésirable sur la reproduction jusqu'à 20 mg/kg/j chez le rat et jusqu'à 40 mg/kg/j chez la souris.
La lévocabastine n'a pas montré de potentiel mutagène ou carcinogène.
Aucune anomalie ophtalmologique n'a été observée chez le lapin après instillation d'une goutte d'Allergiflash 0,05 % collyre en solution 4 fois par jour pendant 4 semaines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Ne pas réutiliser un récipient unidose entamé.
Utiliser le récipient unidose immédiatement après ouverture et le jeter après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934691638 (2010, RCP rév 27.11.15).
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

ALLERGOCOMOD®
cromoglycate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Flacon de 10 ml avec pompe airless.

COMPOSITION *p flacon*

Cromoglycate de sodium .... 200 mg
(soit en acide cromoglicique [DCI] : 183 mg/flacon)
Excipients : édétate de sodium, sorbitol, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.
En instillation oculaire.
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Adulte et enfant : selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
Chez l'enfant un avis médical est nécessaire.
Reboucher le flacon, après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au cromoglycate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Ne pas dépasser la posologie recommandée.
En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Reboucher le flacon, après utilisation.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du cromoglycate de sodium. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, le cromoglycate de sodium peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglycate de sodium dans le lait maternel.
Toutefois, en raison d'une résorption très partielle au niveau de la muqueuse respiratoire d'une part, d'une absorption digestive négligeable d'autre part, et compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité au cromoglycate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-allergique local (S : organe sensoriel).
Le cromoglycate de sodium possède des propriétés anti-allergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques, responsable des réactions anaphylactiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le cromoglycate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Après la première ouverture du flacon : La solution ophtalmique stérile ne doit pas être utilisée pendant plus de 12 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935429315 (1998, RCP rév 15.09.15).
Prix : 6,17 € (flacon 10 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Ursapharm SAS, 7, rue Denis-Papin, 57200 Sarreguemines. France.

Laboratoires DELBERT
3, villa Poirier. 75015 Paris
Tél : 01 46 99 68 20. Fax : 09 83 62 84 24

ALLI voie orale
orlistat

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Médicaments de l'obésité

ALLOCHRYSINE voie parentérale
sodium aurothiopropanolsulfonate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Rhumatologie / Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires

ALMIDE voie ophtalmique
lodoxamide trométamol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Ophtalmologie / Antiallergiques locaux

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ALMOGRAN®
almotriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rond ; biconvexe ; lettre « A » gravée en creux sur une face ; blanc) *à 12,5 mg :* Boîtes de 6 et de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Almotriptan (DCI) D-L hydrogéno-malate
exprimé en almotriptan .... 12,50 mg
Excipients : Noyau : mannitol (E 421), cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le comprimé d'almotriptan doit être pris avec de l'eau aussi précocement que possible après le début de la crise de céphalée migraineuse, mais il est également efficace quand il est pris à un stade ultérieur.
Le comprimé d'almotriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.
Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
Adulte (de 18 à 65 ans) :
La dose recommandée est de 1 comprimé à 12,5 mg d'almotriptan.
Si les symptômes de la migraine réapparaissent dans les 24 heures, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises.
L'efficacité d'une deuxième dose pour le traitement d'une même crise lorsque la première dose n'a pas été efficace n'a pas été étudiée au cours des essais cliniques. Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une deuxième dose ne doit pas être prise pour la même crise.
La dose maximale recommandée est de deux comprimés par 24 heures.
Enfant et adolescent (de moins de 18 ans) :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'almotriptan chez les enfants et les adolescents. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.
Patient âgé (de plus de 65 ans) :
Aucun ajustement de la posologie n'est requis pour le patient âgé. La sécurité et l'efficacité de l'almotriptan n'ont pas été systématiquement évaluées chez le patient âgé de plus de 65 ans.
Insuffisant rénal :
Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre plus de 1 comprimé à 12,5 mg d'almotriptan par 24 heures.
Insuffisant hépatique :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'almotriptan chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'almotriptan ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Comme pour d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine ($5HT_{1B/1D}$) : antécédents, symptômes ou signes de pathologie cardiaque ischémique (infarctus du myocarde, angine de poitrine, ischémie silencieuse documentée, angor de Prinzmetal), ou hypertension sévère ou hypertension bénigne ou modérée non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), ou pathologie vasculaire périphérique.
- L'administration concomitante d'almotriptan avec l'ergotamine, les dérivés de l'ergotamine (incluant le méthysergide) ou d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine ($5HT_{1B/1D}$) est contre-indiquée.
- Insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'almotriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.
- Il ne doit pas être utilisé pour le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.
- Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Des accidents cérébrovasculaires ont été rapportés chez les patients traités par agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$. Il est à noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC ou AIT).
- Dans de très rares cas, comme avec les autres agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, des vasospasmes des artères coronaires et des infarctus du myocarde ont été rapportés, par conséquent l'almotriptan ne doit pas être administré aux patients qui pourraient être atteints d'une pathologie coronarienne non diagnostiquée sans la recherche préalable d'une potentielle pathologie cardiovasculaire sous-jacente. Ces patients incluent les femmes ménopausées, les hommes de plus de 40 ans et les patients présentant d'autres facteurs de risques de pathologie coronarienne tels que l'hypertension non contrôlée, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète, le tabagisme ou des antécédents familiaux clairs de pathologies cardiaques.
- Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes $5HT_{1B/1D}$.
- Après administration, la prise d'almotriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires d'almotriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.
- Une attention particulière doit être portée, lors de la prescription d'almotriptan, chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Un syndrome sérotoninergique (incluant troubles mentaux, dysfonctionnement du système nerveux autonome et anomalies neuromusculaires) a été rapporté après le traitement concomitant par triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ces réactions peuvent être graves. Si le traitement concomitant par almotriptan et un SSRI ou SNRI est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est conseillée, particulièrement à l'initiation du traitement, d'augmentation des doses, ou avec ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).
- Il est recommandé d'attendre au moins 6 heures après l'administration d'almotriptan pour administrer un produit à base d'ergotamine. Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de donner de l'almotriptan. Bien qu'un risque accru de vasospasme n'ait pas été observé dans l'essai clinique incluant 12 sujets sains recevant par voie orale de l'almotriptan et de l'ergotamine, un tel risque est théoriquement possible (cf Contre-indications).
- Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre plus de 1 comprimé à 12,5 mg d'almotriptan sur 24 heures.
- Une attention particulière est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le traitement par almotriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).
- La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des préparations contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).
- Comme les autres agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, l'almotriptan peut entraîner une augmentation légère et transitoire de la tension artérielle. Cette augmentation peut être plus prononcée chez les patients âgés.
- L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.
- La dose maximale recommandée d'almotriptan ne doit pas être dépassée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Des études d'interaction ont été conduites avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase A, des bêtabloquants, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs calciques et avec des inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450. Il n'y a pas eu d'étude d'interaction in vivo permettant d'évaluer l'effet de l'almotriptan sur d'autres médicaments.
- Comme avec tous les agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, le risque potentiel de survenue d'un syndrome sérotoninergique dû à une interaction pharmacodynamique en cas de traitement concomitant avec un IMAO est une possibilité qui ne peut être écartée.
- Comme avec tous les agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, le risque potentiel de survenue d'un syndrome sérotoninergique dû à une interaction pharmacodynamique en cas de traitement concomitant avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ou avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est une possibilité qui ne peut être écartée.
- Des rapports ont décrit des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles mentaux, dysfonctionnement du système nerveux autonome et anomalies neuromusculaires) après le traitement concomitant par triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de

sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- L'administration répétée d'un inhibiteur calcique, le vérapamil, substrat du cytochrome CYP3A4 a entraîné une augmentation de 20 % de la Cmax et de l'aire sous la courbe de l'almotriptan. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée.
- L'administration répétée de propranolol n'a pas influencé la pharmacocinétique de l'almotriptan. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée.
- Des études in vitro conduites pour évaluer la capacité de l'almotriptan à inhiber les enzymes majeures du cytochrome P450 des microsomes hépatiques humains et de la monoamine-oxydase (MAO) ont montré que l'almotriptan n'altérait probablement pas le métabolisme des produits métabolisés par le cytochrome P450 ou par les monoamine-oxydases A et B.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données très limitées sont disponibles concernant les grossesses sous almotriptan. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects ni sur la grossesse, le développement embryofœtal, sur l'accouchement ni sur le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
Une attention particulière doit être portée lors de la prescription d'almotriptan pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'almotriptan dans le lait maternel.
Les études conduites chez la rate allaitante ont montré que l'almotriptan et/ou ses métabolites apparentés étaient excrétés dans le lait.
Une attention particulière doit être portée lors de la prescription d'almotriptan pendant l'allaitement. L'exposition du nouveau-né peut être minimisée en évitant l'allaitement maternel dans les 24 heures après le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas d'étude concernant l'effet de l'almotriptan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Cependant, comme une somnolence peut survenir au cours d'une crise de migraine et a été rapportée comme un effet indésirable du traitement par l'almotriptan, la prudence est recommandée chez les patients effectuant des tâches nécessitant une certaine habileté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'almotriptan a été évalué sur plus de 2700 patients au cours d'essais cliniques allant jusqu'à un an. Les effets indésirables les plus fréquents à la dose thérapeutique ont été : étourdissement, somnolence, nausée, vomissement et fatigue. Aucun de ces effets indésirables n'est survenu à une fréquence supérieure à 1,5 %.
Dans la liste ci-dessous sont présentés les effets indésirables apparus chez les patients au cours d'essais cliniques et/ou après commercialisation.
Ces effets indésirables sont présentés par classes de système-organe et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée avec les données disponibles).

Système organe classe Fréquence/Effets indésirables	
Système immunitaire	
Indéterminé	Réactions d'hypersensibilité (incluant des angio-œdèmes), réactions anaphylactiques
Système nerveux central	
Fréquent	Vertige, somnolence
Peu fréquent	Paresthésies, céphalées
Indéterminé	Convulsions
Affections oculaires	
Indéterminé	Atteinte visuelle*, vision trouble*
Appareil auditif et vestibulaire	
Peu fréquent	Acouphènes
Système cardiovasculaire	
Peu fréquent	Palpitations
Très rare	Vasospasme des artères coronaires, infarctus du myocarde, tachycardie
Système respiratoire, thorax et médiastin	
Peu fréquent	Sensation de gorge serrée
Système digestif	
Fréquent	Nausée, vomissement
Peu fréquent	Diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche
Indéterminé	Ischémie intestinale
Appareil musculosquelettique, tissu conjonctif	
Peu fréquent	Myalgie, douleurs osseuses
Troubles généraux	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Asthénie, douleur dans la poitrine

* Cependant, les troubles visuels peuvent aussi survenir au cours de la crise de migraine elle-même.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients recevant 150 mg d'almotriptan (la plus forte dose qui ait été administrée à des patients) était la somnolence. Les effets liés à un surdosage doivent être traités de façon symptomatique et les fonctions vitales doivent être maintenues. Comme la demi-vie est d'à peu près 3,5 heures, une surveillance du patient doit être maintenue pendant au moins 12 heures ou tant que les symptômes ou signes de surdosage persistent.

PP PHARMACODYNAMIE

Antimigraineux/Agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 (code ATC : N02CC05).
Mécanisme d'action :
L'almotriptan est un agoniste sélectif des récepteurs $5HT_{1B}$ et $5HT_{1D}$. Ces récepteurs sont impliqués dans la vasoconstriction de certains vaisseaux sanguins intracrâniens comme cela a été démontré dans des études conduites sur des préparations isolées de tissus humains.
L'almotriptan interagit également avec le système vasculaire trigéminal inhibant la sortie des protéines plasmatiques des vaisseaux de la dure-mère liée à une stimulation du ganglion trigéminal qui entraîne une inflammation des neurones, laquelle semble être impliquée dans la physiopathologie de la migraine.
L'almotriptan n'a pas d'activité significative sur les autres sous-types de récepteurs 5HT ni sur les sites de liaison à l'adrénaline, l'adénosine, l'angiotensine, la dopamine, l'endothéline ou la tachykinine.
Effets pharmacodynamiques :
L'efficacité de l'almotriptan dans le traitement de la crise de migraine a été établie dans 4 essais cliniques multicentriques contrôlés versus placebo incluant plus de 700 patients auxquels ont été administrés 12,5 mg d'almotriptan. La diminution de la douleur a débuté 30 minutes après l'administration et le pourcentage de réponse (passage d'une céphalée d'intensité sévère à modérée à une céphalée d'intensité légère ou absente) après 2 heures était de 57-70 % avec l'almotriptan et de 32-42 % avec le placebo. De plus, l'almotriptan a diminué les nausées, la photophobie et la phonophobie associées à la crise de migraine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'almotriptan est bien absorbé avec une biodisponibilité orale d'environ 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes à peu près entre 1,5 et 3 heures après l'administration. La vitesse d'absorption et la quantité absorbée ne sont pas affectées par l'ingestion concomitante de nourriture. Chez des sujets sains recevant des doses uniques administrées par voie orale allant de 5 mg à 200 mg, les valeurs des Cmax et les aires sous la courbe (AUC) ont été proportionnelles à la dose, indiquant une pharmacocinétique linéaire.
La demi-vie d'élimination est d'environ 3,5 heures chez les sujets sains. Il n'existe aucune preuve d'un effet lié au sexe du sujet sur la pharmacocinétique de l'almotriptan.
Plus de 75 % de la dose administrée est éliminée dans les urines et le reste dans les selles. Environ 50 % de l'excrétion rénale ou fécale est de l'almotriptan inchangé. La principale voie de biotransformation passe par la désamination oxydative grâce à la monoamine-oxydase A, produisant le métabolite indole-acétique. Le cytochrome P450 (isoenzymes 3A4 et 2D6) et la flavine mono-oxydase sont d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme de l'almotriptan. Aucun des métabolites ne présente une activité pharmacologique significative.
Après administration par voie intraveineuse d'almotriptan à des sujets sains, les valeurs moyennes du volume de distribution, de la clairance totale et de la demi-vie d'élimination ont été respectivement de 195 l, 40 l/h et 3,4 h. La clairance rénale (CLR) représente environ les deux tiers de la clairance totale, et la sécrétion tubulaire rénale est probablement également impliquée. La clairance rénale est bien corrélée à la fonction rénale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 60-90 ml/min), modérée (clairance de la créatinine : 30-59 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine : < 30 ml/min).
L'augmentation de la valeur moyenne de $T_{1/2}$ (jusqu'à 7 heures) est statistiquement et cliniquement significative uniquement pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Comparativement aux sujets sains, l'augmentation de la concentration maximale (Cmax) de l'almotriptan était de 9 %, 84 % et 72 % alors que l'augmentation de l'exposition (aire sous la courbe AUC) était de 23 %, 80 % et 195 % pour les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Selon ces résultats, la réduction de la clairance totale de l'almotriptan étaient de − 20 %, − 40 % et − 65 % pour les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Comme prévu, les clairances totale (CL) et rénale (CLR) ont été diminuées, mais sans signification clinique, chez les volontaires sains âgés par rapport à un groupe témoin jeune.
Au vu des données concernant la clairance de l'almotriptan chez l'homme, il ressort qu'environ 45 % de l'élimination de l'almotriptan semble être liée à un métabolisme hépatique. Par conséquent, même si ces mécanismes de clairance étaient totalement ou en partie bloqués, les concentrations plasmatiques d'almotriptan seraient augmentées de 2 fois au maximum, sachant que la fonction rénale - et la clairance rénale de l'almotriptan - ne sont pas altérées par un dysfonctionnement hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la valeur de la Cmax est multipliée par 2 et celle de l'aire sous la courbe (AUC) à peu près multipliée par trois par rapport aux sujets sains. Les modifications des paramètres cinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique significative ne doivent pas excéder ces valeurs. Pour cette raison, aucune étude de pharmacocinétique de l'almotriptan chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique n'a été conduite.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études de toxicité en administration unique et réitérée, et des études de reproduction, des effets indésirables ont été observés à des taux d'exposition bien supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme.
L'almotriptan n'a pas montré d'activité mutagène dans le cadre d'une batterie standard de tests de génotoxicité conduits in vitro et in vivo, et aucun potentiel carcinogène n'a été montré au cours des études conduites chez le rat et la souris.
Comme avec les autres agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, l'almotriptan se lie à la mélanine. Cependant, aucun effet indésirable oculaire associé à l'almotriptan n'a été observé chez le chien après un traitement allant jusqu'à un an.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935561466 (2000, RCP rév 07.07.15) 6 cp.
3400935860705 (2000, RCP rév 07.07.15) 12 cp.
Prix : 8,41 € (6 comprimés).
17,32 € (12 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,41 € (6 cp), 17,32 € (12 cp). Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

ALODONT®

cétylpyridinium chlorure, chlorobutanol, eugénol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche : Flacons de 200 ml (verre et PET) et flacon de 500 ml (PET), avec godet-doseur gradué à 15 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Cétylpyridinium chlorure (DCI)	5 mg
Chlorobutanol (DCI) hémihydraté	50 mg
Eugénol	4 mg

Excipients : alcool, hydroxyde de sodium, acide citrique monohydraté, huile de ricin hydrogénée et polyoxyéthylénée 25, saccharine sodique, huile essentielle de menthe poivrée, bleu patenté V (E 131), eau purifiée.
Titre alcoolique : 21 % v/v.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.
Utilisation locale en bains de bouche. Ne pas avaler.
Adulte : 3 bains de bouche par jour avec du produit pur ; garder le produit une minute dans la bouche.
Enfant de 7 à 12 ans : 3 bains de bouche par jour avec du produit dilué à 50 % avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.
Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées : risque de convulsions chez l'enfant et possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.
Très rare (⩽ 0,01 %) :
- Affections gastro-intestinales : irritation de la bouche.
- Affections du système immunitaire : réaction allergique systémique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion).
Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stomatologie, traitement local à visée antiseptique (A : appareil digestif et métabolisme).
Ce médicament contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931639039 (1974/96, RCP rév 30.07.15) 200 ml.
3400930019993 (1974/96, RCP rév 30.07.15) 200 ml.
3400934585388 (1974/96, RCP rév 30.07.15) 500 ml.
Mis sur le marché en 1975 (200 ml verre), 2015 (200 ml PET) et en 2000 (500 ml PET).
Non remb Séc soc.

Laboratoires TONIPHARM
3, rue des Quatre-Cheminées
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32
Pharmacovigilance : Tél : 01 47 61 56 81

ALOPEXY® 50 mg/ml

minoxidil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 50 mg/ml (limpide, légèrement jaune) : Flacon de 60 ml, avec pipette graduée à 1 ml et pompe doseuse avec applicateur, boîte de 3.

COMPOSITION	*p ml*	*p 100 ml*
Minoxidil (DCI)	50 mg	5 g

Excipients : propylèneglycol, éthanol à 96 pour cent, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : propylène glycol.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué en cas de chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) chez le sujet de sexe masculin.
Remarque : ce médicament n'est pas recommandé chez la femme en raison de sa faible efficacité et de la fréquence importante des hypertrichoses (37 % des cas) à distance des sites d'application.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Appliquer 2 fois par jour une dose de 1 ml sur le cuir chevelu en prenant pour point de départ le centre de la zone à traiter. Cette dose doit être respectée quelle que soit l'étendue de la zone concernée.
La dose quotidienne ne doit pas dépasser 2 ml.
Étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter.
Avant et après application de la solution, se laver soigneusement les mains.
Appliquer sur des cheveux et un cuir chevelu parfaitement secs.

Ne pas appliquer sur une autre partie du corps.
Un traitement d'une durée de 2 mois à raison de 2 applications par jour peut être nécessaire avant que soit mise en évidence une stimulation de la pousse des cheveux. Le début et le degré de la réponse sont variables d'un patient à l'autre.
Toutefois certaines données suggèrent que les utilisateurs les plus jeunes dont la calvitie a débuté plus récemment ou dont la calvitie sur le sommet du crâne est moins étendue, répondent mieux au traitement. Les réponses individuelles au traitement ne sont pas prévisibles.
Selon certaines observations, un retour à l'état initial apparaîtrait en 3 ou 4 mois en cas d'arrêt du traitement.
Alopexy 50 mg/ml ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans et chez les sujets de plus de 65 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.
Utilisation de la pipette :
Une pipette permet de prélever avec précision 1 ml de solution à répartir sur l'ensemble de la zone à traiter.
Utilisation de la pompe avec applicateur :
- Retirer le capot du flacon et dévisser le bouchon qui ferme le flacon.
- Adapter, par vissage, la pompe doseuse au flacon.
- Pour l'application : diriger la pompe vers le centre de la zone à traiter, presser une seule fois et étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération 6 fois afin d'appliquer une dose de 1 ml.
- Rincer la canule à l'eau chaude après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cuir chevelu pathologique.
- Mauvaise tolérance à la forme à 2 %, quelle que soit la symptomatologie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Chez le sujet présentant une dermatose du cuir chevelu, une absorption percutanée accrue du minoxidil est possible (cf Contre-indications).
- Bien que la survenue d'effets systémiques liés au minoxidil n'ait pas été observée lors de l'utilisation de la solution, la possibilité d'apparition de tels effets ne peut être exclue. Il convient, par mesure de prudence, de surveiller régulièrement l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs d'effets systémiques, tels que diminution de la pression artérielle, tachycardie, signes de rétention hydrosodée.
- L'étude des antécédents et un examen physique devront être faits avant l'utilisation du produit. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée ou des arythmies cardiaques doivent contacter un médecin avant d'utiliser le minoxidil. Ils doivent en particulier être informés des possibles effets indésirables et de la possibilité de survenue de tachycardie, rétention hydrosodée ou prise de poids ou autres effets systémiques, pour lesquels ils devront rester attentifs.
- La surveillance doit se faire en début de traitement, puis de façon régulière. En cas d'apparition d'effets systémiques ou de réactions dermatologiques sévères, le traitement devra être interrompu.
- Le risque d'hypertrichose à distance justifie de ne pas utiliser cette spécialité chez les femmes.
- Le minoxidil n'est pas indiqué en l'absence d'antécédents familiaux d'alopécie, en cas de chute de cheveux subite et/ou en plaques, de chute de cheveux à la suite d'un accouchement ou de chute de cheveux due à une cause inconnue.
- Le patient doit arrêter d'utiliser ce médicament et consulter un médecin en cas de découverte d'une hypotension, en cas de douleur thoracique, de rythme cardiaque rapide, d'évanouissement ou d'étourdissements, de prise de poids subite inexpliquée, d'œdème des mains ou des pieds ou de rougeur ou d'irritation persistante du cuir chevelu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le minoxidil ne doit être utilisé que sur un cuir chevelu normal et sain. Il ne doit pas être utilisé si le cuir chevelu présente une rougeur, une inflammation, une infection, une irritation ou s'il est douloureux, ou si d'autres traitements sont appliqués sur le cuir chevelu.
- En cas de contact de l'œil, la solution (contenant de l'alcool éthylique) peut provoquer une sensation de brûlure et une irritation. En cas de contact avec les surfaces sensibles (œil, peau lésée, muqueuses), rincer abondamment avec l'eau courante froide.
- L'inhalation de la brume pulvérisée doit être évitée.
- L'ingestion accidentelle est susceptible d'entraîner des effets indésirables cardiaques graves (cf Surdosage).
- Par conséquent, ce médicament doit être tenu hors de la portée des enfants.
- Des patients ont constaté une modification de la couleur et/ou de la texture de leurs cheveux.
- L'exposition solaire est déconseillée en cas d'application de minoxidil.
- Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les études d'interactions pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que l'absorption percutanée du minoxidil est augmentée par la trétinoïne et l'anthraline en raison de l'augmentation de la perméabilité de la couche cornée ; le dipropionate de bétaméthasone augmente les concentrations tissulaires locales du minoxidil et diminue son absorption systémique.
Bien que non cliniquement prouvé, on ne peut exclure le risque d'apparition d'une hypotension orthostatique chez des patients traités par ailleurs par des vasodilatateurs périphériques.
Par voie cutanée, la résorption du minoxidil est contrôlée et limitée par le Stratum corneum. L'utilisation concomitante de médicaments d'application cutanée ayant un impact sur la barrière constituée par le Stratum corneum peut entraîner une augmentation de la résorption du minoxidil appliqué. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'Alopexy et d'autres médicaments par voie cutanée n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'a pas été mené d'études contrôlées adéquates chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence un risque pour le fœtus à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux attendus chez l'homme. Un risque faible, bien que peu probable, d'effets délétères sur le fœtus est possible chez l'homme (cf Sécurité préclinique). Cependant, ce médicament n'est pas recommandé chez la femme (cf Indications).
Le minoxidil topique ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus ou l'enfant allaité.
ALLAITEMENT :
Le minoxidil absorbé au niveau systémique est excrété dans le lait maternel.
Le minoxidil topique ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus ou l'enfant allaité.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des effets sont peu probables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables ainsi que leur fréquence ont été déterminés à partir d'une étude clinique randomisée, en double aveugle versus placebo, avec 393 patients comparant le minoxidil 5 % (157 patients) au minoxidil 2 % (158 patients) et placebo (78 patients). Les fréquences des effets indésirables rapportés au cours de la commercialisation du minoxidil en application cutanée sont inconnues.
Les effets indésirables ainsi que leur fréquence sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les réactions les plus fréquemment observées consistent en des réactions cutanées mineures.
Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau, en raison de la présence d'éthanol.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Infection de l'oreille, otite externe, rhinite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réactions allergiques (y compris angiœdème)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquence indéterminée	Névrite, picotements, dysgueusie, sensation de brûlure
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision trouble, irritation oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Étourdissement
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Tachycardie, douleur thoracique, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hypertrichose (à distance du site d'application)
Fréquent	Eczéma de contact (en raison de la présence de propylèneglycol), prurit, dermatose inflammatoire, éruption cutanée acnéiforme
Fréquence indéterminée	Érythème généralisé, alopécie, répartition irrégulière des cheveux, modifications de la texture des cheveux, modifications de la couleur des cheveux
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs musculosquelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Calculs rénaux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'application : irritation, exfoliation, dermite, érythème, sécheresse, prurit ; œdème périphérique, douleur
Fréquence indéterminée	Œdème de la face, œdème, asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il n'existe pas de données indiquant que le minoxidil appliqué localement est absorbé en quantité suffisante pour entraîner des effets systémiques. Un surdosage est peu probable lorsque le médicament est utilisé conformément aux instructions.
Si ce médicament est appliqué sur une zone où l'intégrité de la barrière cutanée est diminuée en raison d'une blessure, d'une inflammation ou d'une pathologie de la peau, des effets systémiques de surdosage sont possibles.
Les effets indésirables ci-dessous, très rares, peuvent survenir en raison des effets systémiques du minoxidil :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Très rare	Étourdissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très rare	Rétention hydrique entraînant une prise de poids
Troubles cardiaques	
Très rare	Fréquence cardiaque augmentée, hypotension

L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets systémiques dus à l'action vasodilatatrice du minoxidil (5 ml de solution contiennent 250 mg de minoxidil, soit 2,5 fois la dose maximale utilisée pour une administration par voie orale chez l'adulte traité pour hypertension artérielle).
Traitement :
En cas de surdosage de minoxidil, le traitement doit être symptomatique et supportif.
Une rétention hydrosodée peut être traitée par une thérapeutique diurétique appropriée, une tachycardie et un angor par un agent bêtabloqueur ou un autre inhibiteur du système nerveux sympathique. Une hypotension symptomatique pourrait être traitée par administration intraveineuse de solution isotonique de chlorure de sodium. Il convient d'éviter l'utilisation de sympathomimétiques tels que la noradrénaline et l'adrénaline en raison d'une trop grande stimulation cardiaque.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments dermatologiques, code ATC : D11AX01.
Appliqué par voie topique, le minoxidil stimule la croissance des kératinocytes in vitro et in vivo et la pousse des cheveux chez certains sujets présentant une alopécie androgénétique. L'apparition de ce phénomène a lieu après environ 2 mois d'utilisation du produit et varie en fonction des sujets.
A l'arrêt du traitement, la repousse cesse et un retour à l'état initial est prévisible sous 3 ou 4 mois. Le mécanisme précis d'action n'est pas connu.
L'application topique de minoxidil au cours des essais cliniques contrôlés chez des patients normotendus ou hypertendus non traités n'a pas donné lieu à l'observation de manifestations systémiques liées à une absorption du minoxidil.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le minoxidil, lorsqu'il est appliqué par voie topique, n'est que faiblement absorbé : une quantité moyenne de 1,7 % (pour des valeurs allant de 0,3 à 4,5 %) de la dose appliquée parvient à la circulation générale.
A titre de comparaison, lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de comprimés (dans le traitement de certaines hypertensions), le minoxidil est pratiquement complètement résorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Une dose de 1 ml de solution, correspondant à une application sur la peau de 50 mg de minoxidil, résulterait donc en une absorption d'environ 0,85 mg de minoxidil.
L'influence sur l'absorption de minoxidil d'affections dermiques concomitantes n'a pas été déterminée.
Les taux sériques de minoxidil consécutifs à une administration topique sont dépendants du taux d'absorption percutanée. Après arrêt de l'application topique, environ 95 % du minoxidil absorbé sont éliminés en 4 jours. La biotransformation du minoxidil absorbé après application topique n'est pas entièrement connue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie par administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.
Lors d'études de toxicité à doses répétées, des effets cardiaques spécifiques chez le chien ont été observés à faible dose conduisant à des effets hémodynamiques importants associés à des modifications cardiaques. Les données disponibles n'ont pas montré d'effets semblables chez l'Homme traité par le minoxidil, par voie orale ou cutanée.
Les études de fertilité, de toxicité péri et postnatale chez le rat ont révélé des signes de toxicité chez la mère et le fœtus. Ces effets n'ont été observés que chez l'animal à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, et ont par conséquent peu de signification clinique.
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Durée de conservation après ouverture : 1 mois.
Produit inflammable.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400938440461 (2005, RCP rév 14.04.17).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologiques Ducray.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ALOPEXY® 2 %
minoxidil

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour application cutanée à 2 % : Flacon (PET) de 60 ml, avec pipette graduée à 1 ml et pompe doseuse avec applicateur, boîte de 3.

COMPOSITION	*p ml*	*p 100 ml*
Minoxidil (DCI)	20 mg	2 g

Excipients : γ-cyclodextrine, éthanol à 96 pour cent, propylèneglycol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : propylèneglycol (4,82 ml pour 100 ml de solution).

DC INDICATIONS
Ce médicament est indiqué en cas de chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme. Il favorise la pousse des cheveux et stabilise le phénomène de chute.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie cutanée.
RÉSERVÉ A L'ADULTE.
Appliquer 2 fois par jour une dose de 1 ml sur le cuir chevelu en prenant pour point de départ le centre de la zone à traiter.
La dose quotidienne ne doit pas dépasser 2 ml.
Étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter.
Avant et après application de la solution, se laver soigneusement les mains.
Appliquer sur des cheveux et un cuir chevelu parfaitement secs.
Utilisation de la pipette :
Une pipette permet de prélever avec précision 1 ml de solution à répartir sur l'ensemble de la zone à traiter.
Utilisation de la pompe avec applicateur :
Retirer le capot du flacon et dévisser le bouchon qui ferme le flacon.
Adapter, par vissage, la pompe doseuse au flacon.
Pour l'application : diriger la pompe vers le centre de la zone à traiter, presser une seule fois et étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter.
Répéter l'opération 6 fois afin d'appliquer une dose de 1 ml.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au minoxidil ou à l'un des autres composants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Une absorption percutanée accrue du minoxidil, pouvant provoquer des effets systémiques, est possible en cas :
- de dermatose ou lésion du cuir chevelu,

– d'augmentation de la dose appliquée et/ou augmentation de la fréquence des applications : il est impératif de respecter la posologie et le mode d'administration.

De même, bien que l'utilisation extensive du minoxidil solution n'ait pas révélé d'effets systémiques, on ne peut exclure qu'une absorption plus importante liée à une variabilité individuelle ou une sensibilité inhabituelle puisse provoquer des effets systémiques. Les patients devront en être avertis.

Le patient doit arrêter d'utiliser ce médicament et consulter un médecin en cas de découverte d'une hypotension, en cas de douleur thoracique, de rythme cardiaque rapide, d'évanouissement ou d'étourdissements, de prise de poids subite inexpliquée, d'œdème des mains ou des pieds ou de rougeur ou d'irritation persistante du cuir chevelu.

Chez les sujets ayant des antécédents cardiaques, le bénéfice du traitement doit être pesé. Ils devront être plus particulièrement avertis des effets indésirables potentiels afin d'interrompre le traitement dès l'apparition de l'un d'eux et d'avertir un médecin.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée ou des arythmies cardiaques doivent contacter un médecin avant d'utiliser le minoxidil.

Le minoxidil n'est pas indiqué en l'absence d'antécédents familiaux d'alopécie, en cas de chute de cheveux subite et/ou en plaques, de chute de cheveux à la suite d'un accouchement ou de chute de cheveux due à une cause inconnue.

Ne pas appliquer de minoxidil sur une autre partie du corps.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le minoxidil ne doit être utilisé que sur un cuir chevelu normal et sain. Il ne doit pas être utilisé si le cuir chevelu présente une rougeur, une inflammation, une infection, une irritation ou s'il est douloureux, ou si d'autres traitements sont appliqués sur le cuir chevelu.

L'ingestion accidentelle est susceptible d'entraîner des effets indésirables cardiaques graves (cf Surdosage). Par conséquent, ce médicament doit être tenu hors de la portée des enfants.

En cas de contact accidentel avec les surfaces sensibles (œil, peau lésée, muqueuse), la solution contenant de l'éthanol peut provoquer une sensation de brûlure et une irritation : rincer abondamment avec de l'eau courante froide.

L'inhalation de la brume pulvérisée doit être évitée.

L'exposition solaire est déconseillée en cas d'application de minoxidil.

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

Les études d'interactions pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que l'absorption percutanée du minoxidil est augmentée par la trétinoïne et l'anthraline en raison de l'augmentation de la perméabilité de la couche cornée ; le dipropionate de bétaméthasone augmente les concentrations tissulaires locales du minoxidil et diminue son absorption systémique.

Bien que non cliniquement prouvé, on ne peut exclure le risque d'apparition d'une hypotension orthostatique chez des patients traités par ailleurs par des vasodilatateurs périphériques.

Par voie cutanée, la résorption du minoxidil est contrôlée et limitée par le *Stratum corneum*. L'utilisation concomitante de médicaments d'application cutanée ayant un impact sur la barrière constituée par le *Stratum corneum* peut entraîner une augmentation de la résorption du minoxidil. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'Alopexy et d'autres médicaments par voie cutanée n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'a pas été mené d'études contrôlées adéquates chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence un risque pour le fœtus à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux attendus chez l'Homme. Un risque faible, bien que peu probable, d'effets délétères sur le fœtus est possible chez l'Homme (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Le minoxidil absorbé au niveau systémique est excrété dans le lait maternel.

En conséquence, le minoxidil topique ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus ou l'enfant allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont peu probables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions les plus fréquemment observées consistent en des réactions cutanées mineures.

Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau, en raison de la présence d'éthanol.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après utilisation de la solution de minoxidil à 2 % et à 5 % chez des hommes et des femmes avec une incidence supérieure à 1 % et supérieure au groupe placebo dans 7 études cliniques versus placebo.

Par ailleurs, les événements indésirables notifiés post-commercialisation ont été rapportés avec une fréquence indéterminée.

Les effets indésirables ainsi que leur fréquence sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et Infestations	
Fréquence indéterminée	Infection de l'oreille, otite externe, rhinite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité ; réactions allergiques, y compris angiœdème
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquence indéterminée	Névrite, picotements, dysgueusie, sensation de brûlure, étourdissement
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision trouble, irritation oculaire
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Tachycardie, douleur thoracique, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hypertrichose (à distance du site d'application), eczéma de contact (en raison de la présence de propylèneglycol), prurit, dermatose inflammatoire, éruption acnéiforme
Fréquence indéterminée	Érythème généralisé, alopécie, répartition irrégulière des cheveux, modifications de la texture des cheveux, modifications de la couleur des cheveux
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs musculosquelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'application : irritation, exfoliation, dermite, érythème, sécheresse, prurit, œdème périphérique, douleur
Fréquence indéterminée	Œdème de la face, œdème, asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données indiquant que le minoxidil appliqué localement est absorbé en quantité suffisante pour entraîner des effets systémiques. Un surdosage est peu probable lorsque le médicament est utilisé conformément aux instructions.

Si ce médicament est appliqué sur une zone où l'intégrité de la barrière cutanée est diminuée en raison d'une blessure, d'une inflammation ou d'une pathologie de la peau, des effets systémiques de surdosage sont possibles.

En cas de surdosage, de très rares cas d'étourdissements, de rétention hydrique entraînant une prise de poids, d'augmentation de la fréquence cardiaque et d'hypotension peuvent survenir, en raison des effets systémiques du minoxidil.

L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets systémiques dus à l'action vasodilatatrice du minoxidil (5 ml de solution contiennent 100 mg de minoxidil, soit la dose maximale utilisée pour une administration par voie orale chez l'adulte traité pour hypertension artérielle).

Traitement :

En cas de surdosage en minoxidil, un traitement symptomatique ainsi que des mesures complémentaires doivent être mis en place.

Une rétention hydrosodée peut être traitée par une thérapeutique diurétique appropriée, une tachycardie et un angor par un agent bêtabloqueur ou un autre inhibiteur du système nerveux sympathique. Une hypotension symptomatique pourrait être traitée par une administration intraveineuse de soluté isotonique de chlorure de sodium. Il convient d'éviter l'utilisation de sympathomimétiques tels que la noradrénaline et l'adrénaline en raison d'une trop grande stimulation cardiaque.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments dermatologiques (code ATC : D11AX01).

L'efficacité et la tolérance chez les sujets âgés de moins de 18 ans et de plus de 65 ans n'ont pas été étudiées.

Appliqué par voie topique, le minoxidil stimule la croissance des kératinocytes in vitro et in vivo et la pousse des cheveux chez certains sujets présentant une alopécie androgénétique. L'apparition de ce phénomène a lieu après environ 4 mois (ou davantage) d'utilisation du produit et varie en fonction des sujets.

A l'arrêt du traitement, la repousse cesse et un retour à l'état initial est prévisible sous 3 ou 4 mois. Le mécanisme précis d'action n'est pas connu. L'application topique de minoxidil au cours des essais cliniques contrôlés chez les patients normotendus ou hypertendus n'a pas donné lieu à l'observation de manifestations systémiques liées à une absorption du minoxidil.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le minoxidil, lorsqu'il est appliqué par voie topique, n'est que faiblement absorbé : une quantité moyenne de 1,4 % (pour des valeurs allant de 0,3 à 4,5 %) de la dose appliquée parvient à la circulation générale. Ainsi pour une dose de 1 ml de solution à 2 % (soit une application sur la peau de 20 mg de minoxidil), la quantité de minoxidil absorbée correspond à environ 0,28 mg.

A titre de comparaison, lorsqu'il est administré par voie orale (dans le traitement de certaines hypertensions), le minoxidil est pratiquement complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Il a été montré par ailleurs que la plus petite dose de minoxidil administrée par voie IV induisant des effets hémodynamiques cliniquement significatifs chez des patients ayant une hypertension légère à modérée est de 6,86 mg.

Les résultats des études pharmacocinétiques indiquent que les trois facteurs principaux qui augmentent l'absorption du minoxidil topique sont les suivants :

- augmentation quantitative de la dose appliquée,
- augmentation de la fréquence des applications,
- diminution de la fonction barrière de la couche cornée de l'épiderme.

Cette augmentation est rapidement limitée par un effet de saturation.

L'absorption du minoxidil après application topique n'est pas modifiée en fonction du sexe, après une exposition aux UV, en cas d'application simultanée d'un produit hydratant, sous occlusion (port d'une prothèse capillaire), avec l'effet de l'évaporation du solvant (sèche-cheveux) ou en fonction de la surface d'application.

Les taux sériques de minoxidil consécutifs à une administration topique sont dépendants du taux d'absorption percutanée. Après arrêt de l'application topique, environ 95 % du minoxidil absorbé sont éliminés en 4 jours.

La biotransformation du minoxidil absorbé après application topique n'est pas entièrement connue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie par administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Des effets cardiaques spécifiques chez le chien ont été observés à faible dose conduisant à des effets hémodynamiques importants associés à des modifications cardiaques. Les données disponibles n'ont pas montré d'effets semblables chez l'Homme traité par le minoxidil, par voie orale ou cutanée.

Les études de fertilité, de toxicité péri et postnatales chez le rat ont révélé des signes de toxicité chez la mère et le fœtus. Ces effets n'ont été observés que chez l'animal à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, et ont par conséquent peu de signification clinique.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936430754 (1987, RCP rév 08.06.17).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologiques Ducray.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

Pharmacovigilance :

Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ALOPLASTINE voie cutanée

glycérol, talc, zinc oxyde

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Dermatologie / Protecteurs cutanés

ALOXI ®

palonosétron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 250 µg (limpide ; incolore) : Flacon de 5 ml à usage unique, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Palonosétron (DCI) chlorhydrate
exprimé en palonosétron .... 50 µg

Excipients : mannitol, édétate disodique, citrate de sodium, acide citrique monohydrate, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Chaque flacon de 5 ml de solution contient 250 µg de palonosétron (sous forme de chlorhydrate).

DC INDICATIONS

Aloxi est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ;
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Aloxi est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ;
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Aloxi ne doit être administré qu'avant la chimiothérapie. Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé sous surveillance médicale appropriée.

POSOLOGIE :

Adultes :

250 µg de palonosétron en administration unique sous forme de bolus intraveineux 30 minutes environ avant le début de la chimiothérapie. Aloxi doit être administré en 30 secondes.

Dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisantes, la coadministration d'un corticoïde avant la chimiothérapie peut améliorer l'efficacité d'Aloxi.

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) :

20 µg/kg (la dose totale maximale ne doit pas dépasser 1500 µg) de palonosétron en administration unique sous forme de perfusion intraveineuse de 15 minutes commençant environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

La sécurité et l'efficacité d'Aloxi chez les enfants âgés de moins de 1 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les données concernant l'utilisation d'Aloxi dans la prévention des nausées et vomissements chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les patients sous hémodialyse présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme le palonosétron peut augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration d'Aloxi. Deux cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de 750 µg de palonosétron.

Quelle que soit la posologie étudiée, le palonosétron n'a pas entraîné d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc. Une étude approfondie spécifique de l'intervalle QT/QTc a été menée chez des volontaires sains pour obtenir des données définitives démontrant l'effet du palonosétron sur l'intervalle QT/QTc (cf Pharmacodynamie).

Cependant, comme pour d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, il est recommandé d'être prudent en cas d'utilisation de palonosétron chez des patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque sont notam-

ment des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, les déséquilibres électrolytiques, l'insuffisance cardiaque congestive, les bradyarythmies, les troubles de la conduction et l'administration d'antiarythmiques ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_3.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter des symptômes de type syndrome sérotoninergique.

Aloxi ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement des nausées et vomissements au cours des jours suivants la chimiothérapie, si une autre chimiothérapie n'est pas prévue.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le palonosétron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Sur la base des études in vitro, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur de l'isoenzyme du cytochrome P450 aux concentrations cliniques.

Agents anticancéreux :

Dans les études précliniques, le palonosétron n'a pas inhibé l'activité antitumorale des cinq agents anticancéreux testés (cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine et mitomycine C).

Métoclopramide :

Dans une étude clinique, il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique significative entre une administration unique par voie intraveineuse de palonosétron et le métoclopramide à l'état d'équilibre par voie orale qui est un inhibiteur du CYP2D6.

Inducteurs et inhibiteurs du CYP2D6 :

Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé d'effet significatif sur la clairance du palonosétron en cas d'administration concomitante avec des inducteurs (dexaméthasone et rifampicine) et des inhibiteurs du CYP2D6 (incluant l'amiodarone, le célécoxib, la chlorpromazine, la cimétidine, la doxorubicine, la fluoxétine, l'halopéridol, la paroxétine, la quinidine, la ranitidine, le ritonavir, la sertraline ou la terbinafine).

Corticoïdes :

Il n'a pas été observé d'effet indésirable en cas d'administration concomitante de palonosétron et de corticoïdes.

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN) :

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSN).

Autres médicaments :

L'administration concomitante de palonosétron et de médicaments analgésiques, antiémétiques/antinauséeux, antispasmodiques et anticholinergiques a été bien tolérée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas et le développement postnatal. Les données concernant le passage transplacentaire issues des études animales sont limitées (cf Sécurité préclinique).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du palonosétron chez la femme enceinte. Par conséquent, le palonosétron ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du palonosétron dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant l'effet du palonosétron sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme le palonosétron peut provoquer des vertiges, de la somnolence ou une fatigue, les patients doivent être avertis s'ils doivent conduire un véhicule ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques menées chez des patients adultes à la dose de 250 microgrammes (633 patients au total), les réactions indésirables les plus fréquentes considérées comme ayant une relation au moins possible avec Aloxi ont été des céphalées (9 %) et une constipation (5 %).

Dans les études cliniques, les effets indésirables (EI) ci-dessous ont été jugés comme ayant une relation possible ou probable avec Aloxi. Ils ont été classés comme comme fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) ou peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100). Des effets indésirables très rares (< 1/10 000) ont été notifiés après commercialisation.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare[(1)]	Hypersensibilité, anaphylaxie, réactions et chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie, troubles métaboliques, hypocalcémie, hypokaliémie, anorexie, hyperglycémie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, euphorie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Peu fréquent	Somnolence, insomnie, paresthésies, hypersomnie, neuropathie sensitive périphérique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire, amblyopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Cinépathie, acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, bradycardie, extrasystoles, ischémie myocardique, tachycardie sinusale, arythmie sinusale, extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, hypertension, coloration anormale des veines, turgescence veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Hoquet
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, diarrhées
Peu fréquent	Dyspepsie, douleurs abdominales, gastralgies, sécheresse de la bouche, flatulences
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite allergique, éruption prurigineuse
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire, glycosurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, pyrexie, fatigue, sensation fiévreuse, syndrome grippal
Très rare[(1)]	Réaction au site d'injection[(2)]
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des transaminases, allongement de l'intervalle QT à l'ECG

(1) Données recueillies après commercialisation.
(2) Incluant : brûlure, induration, gêne et douleur.

Population pédiatrique :

Dans les études cliniques menées dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie modérément ou hautement émétisante, 402 patients ont reçu une dose unique de palonosétron (3, 10 ou 20 µg/kg). Les effets indésirables fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) et peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ci-dessous ont été rapportés avec le palonosétron, aucun n'ayant été observé avec une fréquence > 1 %.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, dyskinésie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG, troubles de la conduction, tachycardie sinusale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, dyspnée, épistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite allergique, prurit, affections cutanées, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Pyrexie, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, douleur

Les effets indésirables ont été évalués chez des patients pédiatriques recevant le palonosétron pendant 4 cycles de chimiothérapie au maximum.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses allant jusqu'à 6 mg ont été utilisées lors des études cliniques menées chez des patients adultes. L'incidence d'effets indésirables dans le groupe recevant la dose la plus élevée a été comparable à celle observée dans les autres groupes de dose et aucun effet dose-réponse n'a été observé. Dans le cas peu probable d'un surdosage avec Aloxi, un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. Il n'a pas été réalisé d'études relatives à la dialyse ; cependant, étant donné le gros volume de distribution, la dialyse risque de n'être d'aucune utilité en cas de surdosage avec Aloxi.

Population pédiatrique :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5HT3) (code ATC : A04AA05).

Le palonosétron est un antagoniste sélectif à haute affinité des récepteurs 5HT3 de la sérotonine. Lors de deux études randomisées en double aveugle menées chez 1132 patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante, incluant cisplatine à ⩽ 50 mg/m^2, carboplatine, cyclophosphamide à ⩽ 1500 mg/m^2 et doxorubicine à > 25 mg/m^2, le palonosétron (250 µg et 750 µg) a été comparé à ondansétron 32 mg (demi-vie de 4 heures) ou dolasétron 100 mg (demi-vie de 7,3 heures) administré par voie intraveineuse le premier jour, sans dexaméthasone. Lors d'une étude randomisée en double aveugle conduite sur 667 patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante incluant cisplatine à ⩾ 60 mg/m^2, cyclophosphamide à > 1500 mg/m^2 et dacarbazine, le palonosétron 250 µg et 750 µg a été comparé à l'ondansétron 32 mg administré par voie intraveineuse le premier jour. Un traitement prophylactique par la dexaméthasone a été administré avant la chimiothérapie chez 67 % des patients.

Les études pivots n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité du palonosétron pour les nausées et les vomissements à apparition retardée. L'action antiémétique a été observée pendant 0-24 heures, 24-120 heures et 0-120 heures. Les résultats des études sur la chimiothérapie modérément émétisante et de l'étude sur la chimiothérapie hautement émétisante sont récapitulés dans les tableaux ci-dessous.

Dans les deux contextes, traitements modérément et hautement émétisants, le palonosétron n'a pas été inférieur aux comparateurs dans la phase aiguë des vomissements.

Bien que l'efficacité comparative du palonosétron lors de cycles multiples n'ait pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées, 875 patients inclus dans les trois essais de phase III ont continué de recevoir du palonosétron, à la dose de 750 µg, dans le cadre d'un essai en ouvert visant à suivre la tolérance du produit, au maximum lors des 9 cycles supplémentaires de chimiothérapies. Le palonosétron a été bien toléré pendant tous les cycles.

Tableau 1 : Pourcentage de patients[(a)] répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans les études de chimiothérapie modérément émétisante *versus* ondansétron)

	Aloxi 250 µg (n = 189)	Ondansétron 32 mg (n = 185)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)				IC à 97,5 %[(b)]
0-24 heures	81,0	68,6	12,4	[1,8 %, 22,8 %]
24-120 heures	74,0	55,1	19,0	[7,5 %, 30,3 %]
0-120 heures	69,3	50,3	19,0	[7,4 %, 30,7 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				valeur p[(c)]
0-24 heures	76,2	65,4	10,8	NS
24-120 heures	66,7	50,3	16,4	0,001
0-120 heures	63,0	44,9	18,1	0,001
Absence de nausées (échelle de Likert)				valeur p[(c)]
0-24 heures	60,3	56,8	3,5	NS
24-120 heures	51,9	39,5	12,4	NS
0-120 heures	45,0	36,2	8,8	NS

a) Cohorte Intention de traiter.
b) L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure > - 15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.
c) Test du Chi^2. Niveau de significativité à $\alpha = 0{,}05$.

Tableau 2 : Pourcentage de patients[(a)] répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans les études de chimiothérapie modérément émétisante *versus* dolasétron)

	Aloxi 250 µg (n = 185)	Dolasétron 100 mg (n = 191)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)				IC à 97,5 %[(b)]
0-24 heures	63,0	52,9	10,1	[-1,7 %, 21,9 %]
24-120 heures	54,0	38,7	15,3	[3,4 %, 27,1 %]
0-120 heures	46,0	34,0	12,0	[0,3 %, 23,7 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				valeur p[(c)]
0-24 heures	57,1	47,6	9,5	NS
24-120 heures	48,1	36,1	12,0	0,018
0-120 heures	41,8	30,9	10,9	0,027
Absence de nausées (échelle de Likert)				valeur p[(c)]
0-24 heures	48,7	41,4	7,3	NS
24-120 heures	41,8	26,2	15,6	0,001
0-120 heures	33,9	22,5	11,4	0,014

a) Cohorte Intention de traiter.
b) L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure > - 15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.
c) Test du Chi^2. Niveau de significativité à $\alpha = 0{,}05$.

Tableau 3 : Pourcentage de patients[(a)] répondeurs par groupe de traitement et par phase (dans l'étude de chimiothérapie fortement émétisante *versus* ondansétron)

	Aloxi 250 µg (n = 223)	Ondansétron 32 mg (n = 221)	Delta	
	%	%	%	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)				IC à 97,5 %[(b)]
0-24 heures	59,2	57,0	2,2	[-8,8 %, 13,1 %]
24-120 heures	45,3	38,9	6,4	[-4,6 %, 17,3 %]
0-120 heures	40,8	33,0	7,8	[-2,9 %, 18,5 %]
Contrôle complet (réponse complète et seulement quelques nausées modérées)				valeur p[(c)]
0-24 heures	56,5	51,6	4,9	NS
24-120 heures	40,8	35,3	5,5	NS
0-120 heures	37,7	29,0	8,7	NS
Absence de nausées (échelle de Likert)				valeur p[(c)]
0-24 heures	53,8	49,3	4,5	NS
24-120 heures	35,4	32,1	3,3	NS
0-120 heures	33,6	32,1	1,5	NS

a) Cohorte Intention de traiter.
b) L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure > - 15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.
c) Test du Chi^2. Niveau de significativité à $\alpha = 0{,}05$.

L'effet du palonosétron sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres ECG, incluant l'intervalle QTc, a été comparable à celui de l'ondansétron et du dolasétron au cours des études cliniques des NVIC. Lors des études précliniques, le palonosétron peut inhiber les canaux ioniques impliqués dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires et prolonger la durée du potentiel d'action. L'effet du palonosétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine) sur des groupes parallèles composés d'hommes et de femmes adultes. L'objectif était d'évaluer les effets du palonosétron sur les paramètres ECG lorsqu'il est administré par voie IV en doses uniques de 0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg chez 221 volontaires sains. L'étude a démontré l'absence d'effet du palonosétron à des doses allant jusqu'à 2,25 mg sur la durée de l'intervalle QT/QTc et sur tous les autres intervalles ECG. Aucune modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque, de la conduction auriculoventriculaire (AV) et de la repolarisation cardiaque n'a été observée.

Population pédiatrique :

Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) :

La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 3 µg/kg et 10 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique

menée chez 72 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (12 patients), 2 à 11 ans (31 patients) et 12 à 17 ans (29 patients), recevant une chimiothérapie modérément ou fortement émétisante. Aucun problème de tolérance n'a été observé, quelle que soit la dose. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse complète (définie par l'absence de vomissements et l'absence de recours à un médicament de secours) au cours des premières 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie. L'efficacité a été respectivement de 54,1 % et 37,1 % avec le palonosétron 10 µg/kg et 3 µg/kg.

L'efficacité d'Aloxi pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer a été démontrée dans une seconde étude pivot de non-infériorité comparant une perfusion intraveineuse unique de palonosétron à un traitement par l'ondansétron IV. Au total, 493 enfants et adolescents âgés de 64 jours à 16,9 ans recevant une chimiothérapie modérément (69,2 %) ou hautement (30,8 %) émétisante ont été traités par le palonosétron 10 µg/kg (dose maximale : 0,75 mg), le palonosétron 20 µg/kg (dose maximale : 1,5 mg) ou l'ondansétron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale maximale : 32 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante pendant le cycle 1. Dans tous les groupes de traitement, la majorité des patients (78,5 %) avait reçu une chimiothérapie antérieure. Les chimiothérapies émétisantes administrées étaient : doxorubicine, cyclophosphamide (< 1500 mg/m^2), ifosfamide, cisplatine, dactinomycine, carboplatine et daunorubicine. Une corticothérapie adjuvante, dont la dexaméthasone, était administrée avec la chimiothérapie chez 55 % des patients. Le critère principal d'efficacité était la réponse complète dans la phase aiguë du premier cycle de chimiothérapie, définie par l'absence de vomissements, de haut-le-cœur et l'absence de recours à un médicament de secours au cours des premières 24 heures suivant le début de la chimiothérapie. L'efficacité était fondée sur la démonstration de la non-infériorité du palonosétron IV par rapport à l'ondansétron IV. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % pour la différence dans les taux de réponse complète entre le palonosétron IV moins l'ondansétron IV était supérieure à – 15 %. Les pourcentages de patients présentant une réponse complète pendant la période 0-24 heures ($RC_{0\text{-}24h}$) ont été de 54,2 %, 59,4 % et 58,6 % dans les groupes palonosétron 10 µg/kg, palonosétron 20 µg/kg et ondansétron. Puisque l'intervalle de confiance à 97,5 % (test de Mantel-Haenszel avec ajustement en fonction de la strate) de la différence dans les taux de $RC_{0\text{-}24h}$ entre le palonosétron 20 µg/kg et l'ondansétron était [– 11,7 % ; 12,4 %], la non-infériorité du palonosétron à la dose de 20 µg/kg par rapport à l'ondansétron a été démontrée.

Bien que cette étude ait montré que les patients pédiatriques ont besoin d'une dose de palonosétron plus élevée que les adultes pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, le profil de tolérance concorde avec celui qui a été établi chez les patients adultes (cf Effets indésirables). Les données pharmacocinétiques sont présentées à la rubrique Pharmacocinétique.

Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) :

Deux études ont été menées chez des patients pédiatriques. La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 1 µg/kg et 3 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 150 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (7 patients), 2 à 11 ans (96 patients) et 12 à 16 ans (47 patients), devant subir une intervention chirurgicale programmée. Aucun problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement. Les pourcentages de patients exempts de vomissements pendant la période postopératoire de 0 à 72 heures ont été similaires avec le palonosétron 1 µg/kg ou 3 µg/kg (88 % *versus* 84 %).

La seconde étude chez des patients pédiatriques était une étude de non-infériorité à dose unique multicentrique, randomisée en double aveugle, à double placebo, en groupes parallèles, contrôlée contre comparateur actif, comparant le palonosétron par voie IV (1 µg/kg, dose maximale : 0,075 mg) à l'ondansétron par voie IV. Au total, 670 enfants et adolescents âgés de 30 jours à 16,9 ans ayant subi une intervention chirurgicale ont été inclus dans l'étude. Le critère principal d'efficacité, la réponse complète (RC : absence de vomissements et de haut-le-cœur et absence de recours à un médicament antiémétique de secours) au cours des premières 24 heures postopératoires a été atteint chez 78,2 % des patients du groupe palonosétron et 82,7 % des patients du groupe ondansétron. Étant donné la marge de non-infériorité prédéfinie de – 10 %, l'intervalle de confiance de la non-infériorité statistique selon le test de Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la strate pour la différence dans le critère principal, c'est-à-dire la réponse complète (RC), était [– 10,5 % ; 1,7 %] ; par conséquent, la non-infériorité n'a pas été démontrée. Aucun nouveau problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement.

Se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une administration intraveineuse, la diminution initiale des concentrations plasmatiques est suivie d'une élimination corporelle lente, avec une demi-vie d'élimination terminale de 40 heures environ. La concentration plasmatique maximale moyenne (Cmax) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps ($ASC_{0-\infty}$) sont généralement dose-proportionnelles dans l'éventail de doses de 0,3-90 µg/kg chez les sujets sains et chez les patients cancéreux.

Après administration intraveineuse de 0,25 mg de palonosétron tous les deux jours pour un total de trois doses chez 11 patients présentant un cancer testiculaire, l'augmentation moyenne (± ET) de la concentration plasmatique du jour 1 au jour 5 a été de 42 ± 34 %. Après administration intraveineuse de 0,25 mg de palonosétron une fois par jour pendant trois jours chez 12 volontaires sains, l'augmentation moyenne (± ET) de la concentration plasmatique du jour 1 au jour 3 a été de 110 ± 45 %.

Les simulations pharmacocinétiques indiquent qu'après administration de 0,25 mg de palonosétron intraveineux une fois par jour pendant trois jours consécutifs, l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est comparable à celle d'une dose intraveineuse unique de 0,75 mg, bien que la Cmax d'une dose unique de 0,75 mg soit plus élevée.

Distribution :

A la dose recommandée, le palonosétron est largement distribué dans l'organisme, avec un volume de distribution d'environ 6,9 à 7,9 l/kg. Environ 62 % du palonosétron sont liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

Le palonosétron est éliminé par deux voies : environ 40 % sont éliminés par le rein et environ 50 % sont métabolisés pour former deux métabolites principaux qui ont moins de 1 % de l'activité antagoniste du récepteur $5HT_3$ du palonosétron. Les études de métabolisme in vitro ont montré que les isoenzymes CYP2D6 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP1A2, sont impliquées dans le métabolisme du palonosétron. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6. Aux concentrations cliniques, le palonosétron n'est ni inducteur ni inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450.

Élimination :

Après une dose intraveineuse unique de 10 µg/kg de [^{14}C]-palonosétron, près de 80 % de la dose ont été récupérés dans l'urine dans les 144 heures, le palonosétron représentant 40 % environ de la dose administrée, sous forme de substance active inchangée. Après une administration unique en bolus intraveineux chez des sujets sains, la clairance corporelle totale du palonosétron a été de 173 ± 73 ml/m et la clairance rénale de 53 ± 29 ml/mn. La faible clairance corporelle totale et l'important volume de distribution se sont traduits par une demi-vie plasmatique d'élimination terminale de 40 heures environ. Chez 10 % des patients, la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été supérieure à 100 heures.

Pharmacocinétique chez les populations particulières :

Personnes âgées :

L'âge n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Sexe :

Le sexe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du palonosétron. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques d'Aloxi administré par voie IV en une dose unique sont issues d'un sous-groupe de patients pédiatriques atteints d'un cancer (n = 280) qui ont reçu 10 µg/kg ou 20 µg/kg. Une augmentation dose-proportionnelle de l'ASC moyenne a été observée lorsque la dose a été augmentée de 10 µg/kg à 20 µg/kg. Après une perfusion intraveineuse unique d'Aloxi 20 µg/kg, les concentrations plasmatiques maximales (CT) observées à la fin de la perfusion de 15 minutes ont été très variables dans toutes les tranches d'âge et avaient tendance à être plus faibles chez les patients âgés de moins de 6 ans que chez les patients pédiatriques plus âgés. Après administration d'une dose de 20 µg/kg, la demi-vie médiane était de 29,5 heures dans la population totale et allait de 20 à 30 heures selon les tranches d'âge.

Chez les patients âgés de 12 à 17 ans, la clairance corporelle totale (l/h/kg) a été comparable à celle observée chez des volontaires sains adultes. Il n'a pas été constaté de différences apparentes du volume de distribution exprimé en l/kg.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques atteints d'un cancer après une perfusion intraveineuse d'Aloxi à la dose de 20 µg/kg en 15 minutes et chez des patients adultes atteints d'un cancer recevant des doses de 3 µg/kg et 10 µg/kg de palonosétron en bolus intraveineux

	Patients pédiatriques atteints d'un cancer[a]				Patients adultes atteints d'un cancer[b]	
	<2 ans	2 à <6 ans	6 à <12 ans	12 à <17 ans	3 µg/kg	10 µg/kg
	N = 3	N = 5	N = 7	N = 10	N = 6	N = 5
$ASC_{0-\infty}$, h·µg/l	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
$t_{1/2}$, heures	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N = 6	N = 14	N = 13	N = 19	N = 6	N = 5
Clairance[c], l/h/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Volume de distribution[c](d), l/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

a) Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne géométrique (CV), sauf pour les valeurs du $t_{1/2}$ qui sont les valeurs médianes.

b) Paramètres PK exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ET).

c) La clairance et le volume de distribution chez les patients pédiatriques ont été calculés à partir des deux groupes de doses 10 µg/kg et 20 µg/kg combinés avec ajustement en fonction du poids. Chez les adultes, les différentes doses sont indiquées dans le titre de la colonne.

d) Le Vss est présenté pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer, tandis que le Vz est présenté pour les patients adultes atteints d'un cancer.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du palonosétron. En cas d'insuffisance rénale sévère, la clairance rénale est diminuée mais la clairance corporelle totale est similaire à celle observée chez des sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance corporelle totale du palonosétron, comparativement aux valeurs observées chez des sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, bien que la demi-vie d'élimination terminale et l'exposition systémique moyenne du palonosétron soient plus longues, une réduction de la dose n'est pas nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études précliniques indiquent que le palonosétron, seulement à de très fortes concentrations, peut bloquer les canaux ioniques qui interviennent dans la dépolarisation et la repolarisation ventriculaires, et prolonger la durée du potentiel d'action.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas et le développement postnatal. Les données concernant le passage transplacentaire issues des études animales sont limitées (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le palonosétron n'est pas mutagène. Des doses élevées de palonosétron (représentant chacune au moins 30 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme) administrées quotidiennement pendant deux ans ont induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques, de néoplasmes endocriniens (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullosurrénale) et de tumeurs cutanées chez le rat, mais pas chez la souris. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés, mais étant donné les doses élevées utilisées et l'administration en dose unique d'Aloxi chez l'homme, ces observations sont considérées comme n'ayant pas de signification clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Utiliser immédiatement après l'ouverture du flacon ; toute solution non utilisée doit être éliminée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

À usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/04/306/001 ; CIP 3400937548281 (RCP rév 24.02.15).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irlande.

Exploitant :

VIFOR France

Tour Franklin. 100-101, Terrasse Boieldieu

La Défense 8. 92042 Paris - La Défense cdx

Tél : 01 41 06 58 90. Fax : 01 41 06 58 99

Info médic : Tél : 0 800 400 160

Pharmacovigilance : Tél : 0 800 300 037

ALPAGELLE ®

chlorure de miristalkonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème vaginale (blanche) :

Tube de 80 g, avec ou sans applicateur.

Ampoules-canules de 6,30 g, boîte de 6.

COMPOSITION *p 100 g*

Miristalkonium chlorure (DCI) .... 0,9 g

Excipients : acide borique, stéarates de glycol et polyglycol, huile essentielle de lavande, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.

L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.

Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception et en particulier :

- lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception hormonale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;
- après un accouchement, une interruption de grossesse, lors de l'allaitement, au cours de la préménopause ;
- lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;
- comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme, cape cervicale) ou par DIU (en particulier en cas de traitement au long cours par certains médicaments, tels que les AINS) ;
- lorsqu'une méthode contraceptive complémentaire locale est recommandée dans les situations d'oubli ou de retard de prise de la contraception orale. Dans ce cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle menstruel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Application locale (voie vaginale).
- La protection obtenue par Alpagelle est immédiate. Renouveler l'application avant chaque rapport.
- Après les rapports, une toilette externe immédiate à l'eau pure est possible, mais on attendra 1 h au moins si on veut faire une irrigation intravaginale.
- La spécialité Alpagelle peut être utilisée seule ou éventuellement avec tout type d'obturateur (Alpagelle n'altérant pas le caoutchouc).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, voir rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.

S'il est utilisé correctement à chaque rapport sexuel, Alpagelle est efficace pour diminuer le risque de grossesse. Cependant, l'efficacité de cette méthode de contraception locale est inférieure à celle de la contraception hormonale, du dispositif intra-utérin, du diaphragme, de la cape cervicale et du préservatif.

L'efficacité contraceptive dépend essentiellement d'une utilisation correcte. En conséquence, il est important d'expliquer précisément le mode d'emploi à la patiente et de s'assurer de sa bonne compréhension.

Ce type de contraception sera évité chez toute personne ne pouvant ni la comprendre, ni l'accepter.

Si ce type de contraception est utilisé en cas d'oubli ou de retard à la prise d'une contraception orale, il est recommandé d'expliquer à nouveau à la patiente la nécessité de continuer sa contraception orale habituelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Éviter les injections vaginales et l'utilisation locale de savon entre 12 heures avant et 1 heure après les rapports.

En raison de la présence de chlorure de miristalkonium, interrompre le traitement en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale.

En cas de traitement par voie vaginale, attendre la fin de ce traitement pour utiliser Alpagelle. Un autre mode de contraception sera alors conseillé.

Eviter de prendre un bain, se baigner dans la mer, dans une piscine ou autre car l'action contraceptive peut être diminuée.

Cette méthode de contraception ne protège pas contre les infections sexuellement transmissibles (IST) ni contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise). Correctement utilisé lors des relations sexuelles, le préservatif (masculin ou féminin) est le seul moyen contraceptif qui protège également des IST et du VIH/SIDA.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Médicaments utilisés par voie vaginale : Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
- Savons : Ce spermicide est détruit par les savons : s'abstenir de tout lavage avec un savon car les savons, même à l'état de traces, détruisent le principe actif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation fortuite de ce spermicide au début de la grossesse.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et en cas de non respect des doses préconisées, possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif à usage local (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles). Le chlorure de miristalkonium est à la fois un spermicide et un antiseptique.

Le principe actif provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. Sur le plan physiologique, la destruction du spermatozoïde s'effectue en deux temps : d'abord destruction du flagelle, puis éclatement de la tête. Cette particularité garantit l'impossibilité d'une fécondation par un spermatozoïde altéré. L'efficacité clinique s'évalue par un taux de Pearl corrigé inférieur à 1, si le produit est correctement utilisé, les échecs étant dus pour la plupart à une utilisation incorrecte ou à une absence d'utilisation.

L'efficacité théorique évaluée au laboratoire est de 100 %, car toute vie spermatozoïdaire est impossible en présence du principe actif, même à l'état de trace.

L'efficacité de la méthode varie, elle, suivant la rigueur de l'observation des indications et la précision du dialogue précédent la prescription.

Il n'y a pas de modification de la flore saprophyte : le bacille de Döderlein est respecté.

Le chlorure de miristalkonium possède aussi une activité antiseptique :

- *In vitro*, le produit est actif sur un certain nombre d'agents infectieux responsable des maladies sexuellement transmissibles notamment : Gonocoques, Chlamydiae, Herpès virus type 2, HIV, Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus. En revanche, l'activité est nulle sur les Mycoplasmes et faible sur Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi et Treponema pallidum.
- *In vivo*, des éléments font état d'une certaine activité dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles sans que l'on ait la preuve de cette action préventive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le principe actif ne peut pas être absorbé par la muqueuse vaginale. Il est seulement absorbé sur les parois vaginales et est éliminé par simple lavage à l'eau ou par le flux physiologique normal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932404087 (1980, RCP rév 20.01.16) tube 80 g avec applic.
3400932330065 (1980, RCP rév 20.01.16) tube 80 g sans applic.
3400932650064 (1983/86, RCP rév 20.01.16) 6 amp-canules.

Non remb Séc soc : prix libre.

C.A.G Pharma
8, rue de la Source. 92310 Sèvres
Tél/Fax : 01 46 23 84 50
Site web : www.cagpharma.com

ALPRESS ® LP

prazosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé osmotique à libération prolongée à 2,5 mg et à 5 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION

Comprimé à 2,5 mg :	*p cp*
Prazosine (DCI)	2,5 mg
(sous forme de chlorhydrate de prazosine : 3,01 mg/cp)	
Comprimé à 5 mg :	*p cp*
Prazosine (DCI)	5 mg
(sous forme de chlorhydrate de prazosine : 6,03 mg/cp)	

Excipients (communs) : oxyde de polyéthylène, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, chlorure de sodium, oxyde de fer rouge, acétate de cellulose, polyéthylèneglycol.

Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une prise par jour :

Hypertension artérielle :

La dose moyenne efficace est de 5 mg/jour.

Commencer le traitement par 2,5 mg/jour. Cette posologie peut être suffisante pour certains malades (en particulier les sujets âgés), elle pourra être augmentée jusqu'à 5 mg/jour et dans certains cas à 10 mg/jour.

Ne pas dépasser 20 mg/jour.

Population pédiatrique :

En l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi, l'utilisation de la prazosine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

MODE D'ADMINISTRATION :

Important : Les comprimés seront avalés entiers. Ils ne seront ni cassés, ni broyés, ni mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux quinazolines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Pour exercer son plein effet antihypertenseur, le comprimé de prazosine à libération prolongée nécessite un temps de transit gastro-intestinal normal. En cas de temps de transit raccourci, le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique peut être altéré, diminuant l'efficacité antihypertensive.
- Une hypotension orthostatique, de degrés de sévérité variables, peut occasionnellement se produire. Une attention particulière sera exercée chez les patients présentant des vertiges ou des malaises.
- L'effet antihypertenseur de la prazosine peut être majoré par l'association à un diurétique, à un vasodilatateur ou à un autre antihypertenseur (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase (par exemple : sildénafil, tadalafil, vardénafil) et de Alpress LP, comprimé osmotique à libération prolongée, peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, le patient devra être stabilisé par le traitement alphabloquant avant de débuter l'administration d'inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase.
- Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres alpha-1-bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Étant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments alpha-1-bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.
- Pathologie digestive : une réduction marquée du temps de rétention digestive d'Alpress peut influencer le profil pharmacocinétique et donc l'efficacité clinique du médicament. Comme avec toute forme de comprimé osmotique, la prudence est recommandée chez les patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère (pathologique ou iatrogène). De rares cas de syndrome obstructif ont été rapportés chez des patients présentant une sténose connue à la suite de l'ingestion d'un autre principe actif sous cette même forme.
- Priapisme : depuis la commercialisation, des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés avec les alpha-1 bloquants, dont la prazosine. Si une érection persiste plus de 4 heures, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions des tissus péniens et une impuissance permanente peuvent en résulter.
- Information du patient : le patient doit être informé que les comprimés doivent être avalés en entier. Le patient ne doit ni mâcher, ni couper, ni écraser les comprimés. Le patient ne doit pas s'inquiéter s'il remarque parfois dans ses selles quelque chose qui ressemble à un comprimé ; le médicament est contenu dans une matrice non absorbable spécialement conçue pour libérer lentement le principe actif de façon à permettre son absorption par l'organisme. La matrice épuisée est ensuite éliminée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 14,57 mg de sodium par comprimé à 2,5 mg et 29,13 mg de sodium par comprimé à 5 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (exemple : sildénafil, tadalafil, vardénafil), cf Mises en garde/Précautions d'emploi : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.
- Inhibiteurs calciques : un effet additif est possible en cas d'association avec un autre antihypertenseur, notamment un inhibiteur calcique.

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs, sauf alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Anesthésiques généraux : en cas d'utilisation d'anesthésiques généraux, tenir compte d'une majoration des effets sur la pression artérielle.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée au cours des études cliniques à ce jour avec les médications suivantes : digitaliques (digitaline et digoxine) ; hypoglycémiantes (insuline, chlorpropamide, tolbutamide) ; tranquillisantes et sédatives (chlordiazépoxide, diazépam, phénobarbital) ; antigoutteuses (allopurinol, colchicine, probénécide) ; antiarythmiques (procaïnamide, propranolol, quinidine) ; analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Interaction avec les tests biochimiques :

Des résultats faussement positifs peuvent survenir dans les tests de dépistage des phéochromocytomes (acide vanylmandélique : VMA et méthoxyhydroxyphénylglycol : MHPG) chez les patients traités par la prazosine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Les études réalisées sur 2 espèces animales n'ont pas mis en évidence de risque tératogène (cf Sécurité préclinique).

Bien que l'administration à l'animal n'ait causé aucune malformation fœtale, l'innocuité d'un tel traitement n'a pas été établie chez la femme enceinte et en période d'allaitement. Il est donc préférable de n'utiliser la prazosine chez la femme enceinte et en période d'allaitement qu'après avoir évalué les avantages attendus, d'une part, et l'éventuel risque thérapeutique d'autre part.

FERTILITÉ :

Chez l'animal, il a été démontré que le chlorhydrate de prazosine pouvait altérer la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent survenir et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise, sueurs.
- Affections cardiaques : hypotension orthostatique, accompagnée exceptionnellement de perte de connaissance, angine de poitrine, hypotension, syncope, bradycardie, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs, rougeurs de la face.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions allergiques, éruption cutanée de type prurit, urticaire.
- Affections du système nerveux : vertiges, céphalées, acouphènes, somnolence, insomnie, troubles visuels, paresthésies, aggravation d'une narcolepsie préexistante (maladie de Gélineau) associée à un traitement par la prazosine a été décrite dans la littérature.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, constipation, diarrhée, épigastralgies, bouche sèche.
- Affections de la sphère ORL et ophtalmiques : congestion nasale ou oculaire, épistaxis.
- Affections du rein et des voies urinaires : priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire.
- Affections des organes de la reproduction et du sein : impuissance, gynécomastie.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : arthralgie.
- Investigations : réaction positive aux anticorps antinucléaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Du fait de sa forte liaison aux protéines, la prazosine n'est pas dialysable. Un surdosage peut entraîner une hypotension. Elle peut être combattue par une mise du patient en décubitus et un traitement symptomatique approprié (remplissage vasculaire, vasopresseurs). La fonction rénale sera surveillée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Alpha-1-bloquant vasodilatateur (code ATC : C02CA01).

La prazosine est un dérivé chimique de la quinazoline, premier produit d'une nouvelle famille d'antihypertenseurs.

La prazosine est un antihypertenseur par réduction des résistances totales périphériques mais son mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement connu. Les études de pharmacologie indiquent que l'effet vasodilatateur de la prazosine est principalement lié à un blocage des récepteurs alpha-1 post-synaptiques.

Des études hémodynamiques ont été réalisées chez l'homme hypertendu, après administration unique ou au cours d'un traitement à long terme. Les résultats de ces études confirment que l'effet thérapeutique habituel est une baisse de la pression artérielle sans modification cliniquement significative du débit cardiaque, du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire. Le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ne sont pas modifiés au cours d'une administration à long terme de prazosine : on peut donc utiliser la prazosine en cas d'insuffisance rénale.

A l'inverse de ce qui est observé avec d'autres vasodilatateurs, l'activité de la prazosine ne s'accompagne pas de tachycardie réflexe.

La plupart des études montrent qu'un traitement au long cours a peu d'effet sur l'activité rénine plasmatique. L'interruption brusque du traitement n'entraîne pas de rebond de la pression artérielle.

Par son action vasodilatatrice, la prazosine accroît la perfusion des tissus affectés par les phénomènes de Raynaud, en améliore les signes et les symptômes et réduit le nombre et la durée des accès paroxystiques.

Certaines études cliniques montrent que la prazosine diminue le taux de cholestérol LDL + VLDL et ne modifie pas ou augmente le taux de cholestérol HDL. La prazosine est donc susceptible d'exercer un effet favorable sur le rapport athérogène C.HDL/(C.LDL + C.VLDL).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après absorption orale d'une dose thérapeutique de prazosine à libération prolongée chez l'homme normal, les concentrations plasmatiques de prazosine s'élèvent progressivement après un temps de latence de 4 heures. Elles se maintiennent en plateau de la 6e à la 24e heure puis décroissent lentement. Ce plateau de concentration est lié à la technologie du comprimé à pompe osmotique qui permet de libérer régulièrement le principe actif en supprimant les pics de concentration et en diminuant les variations de concentrations sur 24 heures.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses absorbées.

Les études chez l'animal montrent que la prazosine est fortement métabolisée par déméthylation et conjugaison et excrétée principalement par la bile et les fèces. Les études effectuées chez l'homme semblent indiquer un métabolisme et une excrétion similaires.

La biodisponibilité de la prazosine à libération prolongée en une dose unique est de 50 % de celle de la prazosine à libération immédiate.

Des données limitées indiquent une diminution de la clairance du produit chez les patients âgés et chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, ces différences n'ont eu aucune traduction clinique. Un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire.

Après ingestion, la membrane semi-perméable biologiquement inerte du comprimé reste intacte pendant le transit intestinal et est éliminée dans les fèces sous forme d'une enveloppe molle insoluble.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conventionnelles de génotoxicité sur le chlorhydrate de prazosine se sont révélées négatives. Les études de toxicité à doses répétées ont montré des modifications au niveau des testicules (atrophie et nécrose) chez le rat et le chien à des doses de 25 mg/kg/jour (correspondant à respectivement 12 et 40 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme). Dans les études conventionnelles de fertilité et de toxicité péri- et postnatale menées chez le rat, on observait respectivement une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la taille des portées

depuis la naissance jusqu'au sevrage à la forte dose de 75 mg/kg/jour (correspondant à 36 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme). Ces effets n'étaient pas observés à la dose de 25 mg/kg/jour (correspondant à 12 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme). La prazosine ne s'est pas montrée tératogène chez le rat et le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933117757 (1988, RCP rév 10.02.17) 30 cp 2,5 mg.
3400937296588 (2006, RCP rév 10.02.17) 90 cp 2,5 mg.
3400933117238 (1988, RCP rév 10.02.17) 30 cp 5 mg.
3400937296649 (2006, RCP rév 10.02.17) 90 cp 5 mg.
Prix : 9,65 € (30 comprimés à 2,5 mg).
27,29 € (90 comprimés à 2,5 mg).
16,72 € (30 comprimés à 5 mg).
47,24 € (90 comprimés à 5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect (30 comprimés).

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ALVESCO ®
ciclésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution (limpide et incolore) *pour inhalation à 80 microgrammes/dose et à 160 microgrammes/dose :* Flacons pressurisés de 60 doses.

COMPOSITION	*p dose mesurée*
Ciclésonide	100 µg(1)
ou	200 µg(1)

Excipients : norflurane (HFA-134a), éthanol anhydre.
(1) Soit 80 microgrammes/dose ou 160 microgrammes/dose délivrée au travers de l'embout buccal.

DC INDICATIONS

Traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent (12 ans et plus).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée uniquement.

POSOLOGIE :

Posologie chez les adultes et les adolescents :
La dose recommandée d'Alvesco est de 160 microgrammes une fois par jour, qui permet un contrôle de l'asthme chez la majorité des patients. Chez les patients souffrant d'asthme sévère, et pendant la décroissance ou l'arrêt des corticoïdes oraux, une dose plus élevée allant jusqu'à 640 microgrammes par jour (320 microgrammes 2 fois par jour) peut être utilisée (cf Pharmacodynamie). Les patients doivent recevoir une dose inhalée de ciclésonide adaptée à la sévérité de leur maladie. L'amélioration des symptômes intervient dans les 24 heures suivant le traitement. Lorsque l'asthme est contrôlé, il convient d'adapter la posologie à la dose minimale efficace assurant le contrôle des symptômes de l'asthme. Chez certains patients, une dose réduite jusqu'à 80 microgrammes une fois par jour peut suffire pour le traitement d'entretien.
La prise d'Alvesco se fera préférentiellement le soir mais elle est également possible le matin en fonction du cas clinique laissé à l'appréciation du médecin.
Les patients présentant un asthme sévère sont particulièrement sujets à la survenue de crise d'asthme aiguë. Ils devront être régulièrement suivis sur le plan clinique avec éventuellement une surveillance à l'aide d'explorations fonctionnelles respiratoires si besoin. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à action rapide pour soulager les symptômes d'asthme doit faire évoquer une déstabilisation de l'asthme. Les patients devront être informés qu'une consultation médicale est nécessaire s'ils n'obtiennent plus une amélioration suffisante de leurs symptômes avec les bronchodilatateurs d'action rapide qu'ils utilisent habituellement ou s'ils doivent en augmenter la consommation quotidienne. Il conviendra alors de réévaluer la conduite thérapeutique et une augmentation du traitement anti-inflammatoire devra être envisagée (exemples : augmentation de la dose d'Alvesco pendant une durée limitée (cf Pharmacodynamie) ou cure de corticothérapie orale). En cas de survenue d'exacerbations sévères, le traitement adapté conventionnel doit être instauré.
En cas de difficulté de synchronisation main/poumon pour utiliser le dispositif, Alvesco peut être utilisé avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®.
CTJ : 0,23 € (80 µg) ; 0,40 à 1,60 € (160 µg)

Patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale :
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés ou en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique :
L'utilisation d'Alvesco n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, en raison de l'insuffisance de données d'efficacité et de sécurité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Il convient d'expliquer au patient comment utiliser correctement l'inhalateur.
Lors de la première utilisation du dispositif ou s'il n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine, le dispositif sera amorcé appuyant trois fois dans le vide. Il est inutile d'agiter le flacon avant l'utilisation car le produit se présente sous forme de solution.
L'inhalation devra être réalisée, de préférence, en position assise ou debout en tenant l'inhalateur en position verticale, le pouce étant placé sur la base de l'inhalateur, sous l'embout buccal.
Retirer le capuchon de l'embout buccal, placer l'inhalateur dans la bouche en enserrant l'embout buccal entre les lèvres et inspirer lentement et profondément tout en appuyant sur la partie supérieure de l'inhalateur.
Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration au minimum pendant 10 secondes ou jusqu'à ce que se manifeste une gêne respiratoire. Ne pas expirer dans le dispositif.
Puis, expirer lentement hors du dispositif et remettre le capuchon de l'embout buccal.
L'embout buccal doit être nettoyé avec du papier absorbant ou un chiffon sec une fois par semaine.
L'inhalateur ne doit ni être rincé à l'eau, ni plongé dans l'eau.
Pour des instructions détaillées, se référer à la notice dans la boîte.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au ciclésonide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comme tous les corticoïdes inhalés, Alvesco doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infections fongiques, virales ou bactériennes et ne sera utilisé que si ces infections sont correctement traitées.
- Alvesco est un corticoïde par voie inhalée et il ne constitue donc pas le traitement adapté de l'état de mal asthmatique ou des autres épisodes asthmatiques aigus qui requièrent un traitement intensif.
- Il n'est pas destiné à être utilisé pour apporter un soulagement immédiat des symptômes aigus, situations au cours desquelles il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide par voie inhalée. Il convient d'avertir les patients qu'ils doivent toujours garder sur eux à disposition leur médicament bronchodilatateur à action rapide pour traiter en urgence des symptômes d'apparition aiguë.
- Les corticoïdes inhalés peuvent provoquer des effets systémiques, notamment en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses. Ces effets indésirables sont néanmoins moins fréquents qu'avec les corticoïdes oraux. Ils consistent notamment en : inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, et plus rarement, troubles psychologiques ou comportementaux comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, ou agressivité (en particulier chez les enfants). Il importe donc de veiller à toujours rechercher la dose minimale du corticoïde inhalé permettant le maintien d'un contrôle efficace de l'asthme.
- La taille des enfants et adolescents traités de façon prolongée par corticoïdes inhalés devra être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement sera réévalué afin d'envisager une réduction de la corticothérapie inhalée jusqu'à une dose minimale permettant le maintien d'un contrôle efficace de l'asthme. L'avis d'un pneumo-pédiatre est recommandé.
- Il n'y a pas de données disponibles concernant l'insuffisance hépatique sévère. Dans ce cas, une augmentation de l'exposition systémique est attendue, et la survenue d'effets indésirables doit être attentivement surveillée dans ces situations.
- L'effet obtenu par l'utilisation de ciclésonide par voie inhalée conduit généralement à diminuer le besoin en corticoïdes oraux. Toutefois, la mise en route d'une corticothérapie par voie inhalée ne constitue pas une thérapie substitutive en cas d'inhibition de la fonction surrénalienne induite par une corticothérapie orale préalable. Le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë ou subaiguë liée à l'inhibition des glandes surrénales persiste un certain temps après le relais par corticothérapie par voie inhalée. Un avis spécialisé peut être requis afin d'évaluer l'intensité du retentissement sur la fonction surrénalienne et la prise en charge thérapeutique adaptée. La possibilité d'insuffisance surrénalienne doit être évoquée dans les situations d'urgence (médicale ou chirurgicale) ou susceptible d'induire un stress ; une corticothérapie de substitution adaptée peut être nécessaire.
- Relais d'une corticothérapie orale :
  Chez les patients corticodépendants, l'effet inhibiteur sur les fonctions corticosurrénaliennes induit par la corticothérapie orale peut persister de façon prolongée, ce qui doit conduire à la plus grande prudence et à une surveillance médicale attentive. Les fonctions corticosurrénaliennes peuvent être inhibées lors des traitements par corticoïdes oraux à fortes doses ou au long cours. Lors du transfert à la corticothérapie inhalée, la réduction de la corticothérapie orale ne doit être envisagée que progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë ou subaiguë).
  Après environ une semaine, les doses de corticoïdes oraux seront diminuées progressivement par palier de 1 mg équivalent de prednisolone par semaine. Il est possible, si la dose quotidienne préalable dépasse 10 mg équivalent de prednisolone, d'envisager avec précaution une réduction hebdomadaire de la dose plus importante.
  Certains patients peuvent ressentir une sensation de malaise atypique au cours de la période de sevrage, alors que leur état respiratoire reste stable ou même s'améliore. Sauf si des signes objectifs d'insuffisance surrénale sont objectivés, les patients devront être encouragés à poursuivre la corticothérapie inhalée et à poursuivre le sevrage de la corticothérapie orale.
  Les patients recevant un traitement inhalé en relais d'une corticothérapie orale et chez qui la fonction corticosurrénalienne reste perturbée devront porter sur eux une carte indiquant qu'ils peuvent nécessiter une supplémentation par corticothérapie systémique s'ils sont en situations de stress telles que l'aggravation d'une crise d'asthme, une infection bronchopulmonaire, une maladie intercurrente sévère, ou une intervention chirurgicale, un traumatisme, etc.
  Le remplacement de la corticothérapie systémique par un traitement par voie inhalée peut démasquer les symptômes d'une maladie allergique telle que la rhinite allergique ou l'eczéma, préalablement contrôlés par la corticothérapie systémique.
- La survenue d'un bronchospasme paradoxal avec augmentation des sifflements respiratoires ou autres symptômes de bronchoconstriction immédiatement après l'inhalation du médicament nécessite le recours à un traitement par un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action qui doit apporter un soulagement rapide des symptômes. Dans ces cas, la conduite thérapeutique devra être réévaluée afin d'établir le bien-fondé à maintenir ou non le traitement par Alvesco. Il existe une certaine corrélation entre la réactivité bronchique et la sévérité de l'asthme sous-jacent qu'il convient de garder en mémoire (cf Effets indésirables).
- La technique d'utilisation de l'inhalateur par les patients devra régulièrement être contrôlée afin de s'assurer de la bonne synchronisation main/poumon pour une délivrance optimale du produit jusqu'au poumon.
- Un traitement concomitant par le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur l'augmentation du risque d'effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Les études menées *in vitro* montrent que le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du métabolite actif du ciclésonide M1 chez l'homme.
Une étude de l'interaction médicamenteuse entre ciclésonide et kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, a montré, à l'état d'équilibre, une augmentation d'un facteur d'environ 3,5 de l'exposition systémique du métabolite actif M1, sans modification de l'exposition systémique du ciclésonide. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (tels que kétoconazole, itraconazole, ritonavir ou nelfinavir) doit donc être évitée sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur l'augmentation du risque d'effets indésirables systémiques de la corticothérapie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ ET GROSSESSE :
Il n'existe pas de données fiables chez les femmes enceintes.
Des études ont montré que les glucocorticoïdes induisent des malformations chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Ces observations ne sont probablement pas pertinentes concernant les doses thérapeutiques par voie inhalée préconisées en clinique humaine.
Comme avec les autres glucocorticoïdes, le ciclésonide ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice maternel attendu justifie les risques potentiels pour le fœtus. Le traitement devra être administré à la dose minimale assurant un contrôle efficace de l'asthme.
Une surveillance attentive des nouveau-nés de mères traitées par corticoïde pendant la grossesse est préconisée à la recherche de signe d'une éventuelle insuffisance corticosurrénale.

ALLAITEMENT :
L'excrétion du ciclésonide dans le lait humain n'est pas connue. L'administration de ciclésonide à des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si le bénéfice maternel attendu l'emporte sur les risques éventuels pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le ciclésonide inhalé n'a aucun ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques, des effets indésirables ont été rapportés chez environ 5 % des patients traités par Alvesco à des doses allant de 40 à 1280 microgrammes par jour. Dans la majorité des cas, ils ont été d'intensité légère et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par Alvesco.
Fréquence : peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence de survenue indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations **
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, vomissements *, sensation de mauvais goût dans la bouche
Rare	Douleur abdominale *, dyspepsie *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réactions locales, sécheresse locale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, œdème de Quincke
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection fongique buccale *
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées *
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, modification du comportement (en particulier chez les enfants)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dysphonie, toux après l'inhalation *, bronchospasme paradoxal *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Irritation et eczéma
Affections vasculaires	
Rare	Hypertension

* Fréquence égale ou inférieure *versus* placebo.
** Les palpitations au cours des essais cliniques ont été observées pour des cas d'administration concomitante avec des médicaments ayant des effets cardiaques reconnus (théophylline ou salbutamol).

Un bronchospasme peut survenir immédiatement après l'inhalation. Il s'agit d'une réaction aiguë non spécifique, qui est possible avec tous les médicaments inhalés, et qui peut être lié au principe actif, aux excipients ou au refroidissement lié à l'aérosolisation des produits en aérosols doseurs pressurisés. Dans les cas sévères, le traitement par Alvesco doit être interrompu.
Des effets systémiques peuvent survenir avec les corticoïdes inhalés, en particulier avec les traitements de durée prolongée et à doses fortes. Les éventuels effets systémiques sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aigu :
Une dose de 2880 microgrammes de ciclésonide administrée par voie inhalée a été bien tolérée chez des volontaires sains.
Le risque d'effets toxiques aigus après un surdosage en ciclésonide par inhalation est faible. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire après un surdosage aigu.

Chronique :
Il n'a pas été observé de signe clinique d'insuffisance corticosurrénalienne après l'administration prolongée de 1280 microgrammes de ciclésonide par voie inhalée. Cependant, le risque de freination surrénalienne ne peut être exclu en cas d'utilisation prolongée à des doses supérieures à la dose préconisée en thérapeutique humaine. Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut s'avérer nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, glucocorticoïdes (code ATC : R03BA08).
Le ciclésonide a une faible affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes. Après inhalation orale, le ciclésonide subit un métabolisme enzymatique dans les poumons. Son principal métabolite, le C21-déméthylpropionyl-ciclésonide, exerçant un effet anti-inflammatoire important est considéré comme le métabolite actif.

Dans 4 essais cliniques réalisés avec tests de provocation au monophosphate d'adénosine, une réduction de l'hyperréactivité bronchique a été retrouvée après inhalation de ciclésonide, l'effet maximal observé étant retrouvé à la dose de 640 microgrammes. Dans un autre essai, une diminution significative des réactions précoces et tardives après provocation allergénique par voie inhalée était observée après un traitement préalable de 7 jours par le ciclésonide. La quantité de cellules inflammatoires (nombre total d'éosinophiles) et les médiateurs de l'inflammation mesurés dans l'expectoration induite étaient moins augmentés.

Une étude contrôlée contre placebo a permis de comparer l'aire sous courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en cortisol mesurées sur 24 heures chez 26 sujets asthmatiques adultes après 7 jours de traitement. Comparativement au placebo, le traitement par 320, 640 et 1280 microgrammes par jour de ciclésonide n'a pas provoqué de réduction significative de la cortisolémie moyenne sur 24 heures (ASC (0-24)/24 heures), et il n'a pas été observé de retentissement dose-dépendant.

Dans un essai clinique portant sur 164 asthmatiques adultes des deux sexes, le ciclésonide a été administré à des doses de 320 ou 640 microgrammes par jour pendant 12 semaines. Après stimulation par 1 et 250 microgrammes de Synacthène, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la cortisolémie par rapport au placebo.

Lors d'essais de 12 semaines, en double insu et contrôlés contre placebo, menés chez des adultes et adolescents, le traitement par le ciclésonide a amélioré la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS et le débit expiratoire de pointe, a amélioré le contrôle des symptômes d'asthme et a diminué la consommation en bronchodilatateurs bêta-2 agonistes par voie inhalée.

Dans une étude de 12 semaines chez 680 patients atteints d'asthme sévère et précédemment traités par 500-1000 microgrammes par jour de propionate de fluticasone ou équivalent, respectivement 87,3 % et 93,3 % des patients recevant 160 ou 640 microgrammes de ciclésonide n'ont pas eu d'exacerbations. Au terme de la période d'étude de 12 semaines, une différence statistiquement significative entre les groupes traités par 160 et 640 microgrammes par jour de ciclésonide a été observée pour ce qui est de la survenue des crises d'asthme après le premier jour de l'étude : 43 patients/339 (12,7 %) dans le groupe de patients traités par 160 microgrammes par jour contre 23 patients/341 (6,7 %) dans le groupe de sujets traités par 640 microgrammes par jour (rapport de risque : 0,526 ; p = 0,0134). Au bout de 12 semaines, les valeurs du VEMS étaient comparables avec les deux doses de ciclésonide. Des événements indésirables imputables au traitement ont été constatés chez respectivement 3,8 % et 5 % des patients traités par 160 ou 640 microgrammes/jour.

Une autre étude de 52 semaines chez 367 patients atteints d'asthme léger à modéré n'a pas réussi à démontrer une différence significative de l'effet des doses plus élevés de ciclésonide (320 ou 640 microgrammes par jour) comparées à une dose plus faible (160 microgrammes par jour) sur le contrôle de l'asthme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le ciclésonide se présente sous forme d'une solution libérée sous forme d'aérosol avec un gaz propulseur (HFA-134a) et de l'éthanol. Il existe une relation linéaire entre les différentes doses délivrées, le dosage unitaire par bouffée et l'exposition systémique.

Absorption :

Des études menées après administration orale et intraveineuse de ciclésonide radiomarqué montrent que l'absorption orale est incomplète (24,5 %). La biodisponibilité orale du ciclésonide et du métabolite actif est négligeable (< 0,5 % pour le ciclésonide, < 1 % pour le métabolite). Les résultats d'une étude menée par scintigraphie gamma montrent un dépôt pulmonaire de 52 % chez des sujets sains. La biodisponibilité systémique du métabolite actif est > 50 % avec l'aérosol doseur de ciclésonide. La biodisponibilité orale du métabolite actif étant < 1 %, la fraction déglutie du ciclésonide inhalé ne contribue pas à l'exposition systémique.

Distribution :

Après administration intraveineuse chez des sujets sains, le produit se distribue rapidement dans l'organisme du fait de sa forte lipophilie. Le volume de distribution était en moyenne de 2,9 l/kg. La clairance sérique totale du ciclésonide est élevée (en moyenne 2,0 l/h/kg), correspondant à un effet de premier passage hépatique important. Le taux de liaison du ciclésonide aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 99 % et celui de son métabolite actif de 98-99 %, ce qui correspond à une liaison quasi-complète du ciclésonide circulant/son métabolite actif aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

Le ciclésonide est essentiellement hydrolysé en son métabolite biologiquement actif par des estérases pulmonaires. L'étude enzymologique du métabolisme sur microsomes hépatiques humains a montré que le produit est ensuite hydroxylé en composé inactif essentiellement par le CYP 3A4. De plus, des esters d'acides gras conjugués des métabolites actifs ont été retrouvés au niveau des poumons.

Élimination :

Après administration orale et intraveineuse, le ciclésonide est essentiellement excrété dans les fèces (67 %), ce qui permet de conclure à une voie d'élimination essentiellement par voie biliaire.

Caractéristiques pharmacocinétiques dans des groupes particuliers de patients :

Asthmatiques :

La pharmacocinétique du ciclésonide ne varie pas en cas d'asthme léger par rapport au sujet sain.

Patients âgés :

Au vu des données de pharmacocinétiques de population, l'âge ne semble pas influencer l'exposition systémique au métabolite actif.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Une altération de la fonction hépatique peut retarder l'élimination des corticoïdes. Une étude incluant des patients insuffisants hépatiques cirrhotiques a montré une augmentation de l'exposition systémique du métabolite actif.

Le métabolite actif n'étant pas éliminé par voie rénale, il n'a pas été mené d'études chez des insuffisants rénaux.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études animales concernant la toxicité sur la reproduction montrent que les glucocorticoïdes induisent des malformations (fentes palatines, malformations du squelette). Cependant, ces observations animales ne semblent pas s'appliquer aux doses thérapeutiques recommandées en clinique humaine.

Lors de deux études de 12 mois chez le chien, un effet ovarien (atrophie ovarienne) imputable au produit a été enregistré à la forte dose. Cet effet a été observé à des expositions systémiques représentant 5,27 à 8,34 fois celle observée avec une dose de 160 microgrammes par jour. La signification de cette observation pour l'homme est inconnue.

Des études menées chez l'animal avec d'autres glucocorticoïdes indiquent que l'administration de doses pharmacologiques de glucocorticoïdes pendant la gestation peut augmenter le risque de retard de croissance intra-utérin, de maladie cardiovasculaire et/ou métabolique à l'âge adulte et/ou d'anomalies permanentes de la densité des récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement ou du comportement des neurotransmetteurs. La signification de ces observations pour l'utilisation clinique du ciclésonide en inhalation est inconnue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer, ouvrir ou brûler la cartouche, même si elle semble vide.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le mode d'emploi de l'inhalateur doit être soigneusement expliqué aux patients (cf notice).

Comme pour la plupart des médicaments inhalés contenus dans des récipients pressurisés, l'effet thérapeutique de ce médicament peut diminuer si la cartouche est froide. Toutefois, la dose délivrée par Alvesco reste constante à des températures allant de − 10 °C à 40 °C.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939002538 (2009, RCP rév 23.06.17) 60 doses à 80 µg/dose.
3400939002996 (2009, RCP rév 23.06.17) 60 doses à 160 µg/dose.

Prix : 13,74 € (1 fl 60 doses à 80 µg/dose).
23,90 € (1 fl 60 doses à 160 µg/dose).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ALYOSTAL VENINS

abeille Apis mellifera, guêpes Vespula, guêpes Polistes

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable (SC) à 110 µg et à 550 µg : Flacon de poudre et flacon de solvant.

COMPOSITION

Poudre à 110 µg :	*p flacon*
Venin*	110 µg

Excipients : albumine humaine, mannitol.

Flacon contenant 100 µg de venin par ml après reconstitution par 1,1 ml de solvant.

Poudre à 550 µg :	*p flacon*
Venin*	550 µg

Excipients : albumine humaine, mannitol.

Flacon contenant 100 µg de venin par ml après reconstitution par 5,5 ml de solvant.

Solvants (communs) : chlorure de sodium, phénol, eau ppi.

* Abeille Apis mellifera ou guêpes Vespula ou guêpes Polistes. Les principaux allergènes protéiques du venin d'abeille sont la phospholipase A2, la hyaluronidase et la phosphatase acide. Les peptides sont la mellitine, l'apamine, et le mastocyte MDC peptide.

Venin de guêpes Vespula provenant d'un mélange de plusieurs espèces (composition en protéines : phospholipase A_1, hyaluronidase, antigène 5 phosphatase acide ; les peptides sont le mastocyte MDC peptide, kinine).

Venin de guêpes Polistes provenant d'un mélange de venins de différentes espèces de guêpes Polistes dont les 3 principales protéines sont l'antigène 5, la hyaluronidase et la phospholipase A_1.

DC INDICATIONS

- Diagnostic cutané des allergies aux piqûres de l'hyménoptère identifié.
- Hyposensibilisation par immunothérapie spécifique des manifestations d'allergie au venin d'hyménoptères identifié.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tableau donné à titre purement indicatif, le schéma thérapeutique devant être impérativement établi par l'allergologue qui a posé l'indication de l'hyposensibilisation spécifique.

- Alyostal Venin peut être injecté à doses progressives par voie sous-cutanée jusqu'à la dose maximale bien tolérée (maximum 100 µg).
- La concentration de départ sera 10 fois inférieure à la concentration « seuil de réactivité », ayant donné une IDR positive (dans le cas où elle a été effectuée).
- La progression des doses, le volume de produit injecté ainsi que la fréquence des injections sont fonction de la sensibilité et du contexte d'utilisation du produit.
- Le schéma par rush-désensibilisation est laissé à la seule initiative de l'allergologue et doit être appliqué en milieu hospitalier.

Tableau de traitement :

Concentration	Volume injecté	Intervalle	Conservation
0,000001 µg/ml (10^{-6})	0,1 ml	2 injections par semaine	A préparer extemporanément
0,00001 µg/ml (10^{-5})	0,1 ml		
0,0001 µg/ml (10^{-4})	0,1 ml		
0,001 µg/ml (10^{-3})	0,1 ml		
0,01 µg/ml (10^{-2})	0,1 ml		
0,1 µg/ml (10^{-1})	0,1 ml		
1 µg/ml	0,1 ml 0,2 ml 0,4 ml 0,8 ml		
10 µg/ml	0,1 ml 0,2 ml 0,4 ml 0,8 ml	1 injection tous les 4 à 6 jours	
100 µg/ml	0,1 ml 0,2 ml 0,3 ml 0,4 ml 0,5 ml 0,6 ml 0,7 ml 0,8 ml 0,9 ml 1,0 ml		Environ 6 mois

MODE D'ADMINISTRATION :

- Nettoyer la peau et le bouchon perforable du flacon à l'alcool à 70°.
- Pour les venins à 110 µg, prélever 1,1 ml de solvant et pour les venins à 550 µg, prélever 5,5 ml de solvant avec une seringue graduée au 1/100 munie d'une aiguille 15-5/10 et remettre en solution la poudre contenant le venin. L'excès de solvant doit être jeté. Agiter doucement par un mouvement de rotation pendant quelques minutes en évitant la formation de mousse.
- Ponctionner et mesurer avec précision la dose à injecter.
- Injecter par voie sous-cutanée à la face externe du bras ou dans la région deltoïdienne, en prenant soin de ne pas faire une injection intraveineuse (procéder à cet effet à une légère aspiration préalable).
- Garder le patient sous observation une demi-heure après chaque injection.

DC CONTRE-INDICATIONS

Cachexie, affections malignes, néphropathies, vascularite systémique (dont périartérite noueuse), déficience immunitaire grave, phase aiguë d'un état morbide quelconque.

Traitement par immunosuppresseurs ou corticoïdes, traitement par les bêtabloquants.

En cas de poussée fébrile, de crise d'asthme ou d'asthme mal stabilisé, l'injection ne sera faite qu'après le retour à la normale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Les tests ne peuvent être faits que par des spécialistes très entraînés en raison du risque de réactions systémiques qui doivent être traitées d'urgence.
- La mise en route du traitement ne peut être faite que par des spécialistes et dans un milieu offrant toutes les conditions de sécurité nécessaires (milieu hospitalier avec possibilité de soins intensifs).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ne jamais injecter par voie intraveineuse (aspirer par rétroaction du piston avant chaque injection pour vérifier l'absence de sang dans la seringue).
- Adapter la posologie à la sensibilité du malade (dose et dilution).
- Respecter la progression prescrite par le spécialiste. La réduire si une réaction locale importante est constatée. Revenir au besoin à la dilution précédente.
- Demander l'avis du spécialiste chaque fois que la poursuite du traitement pose un problème.
- Conserver le malade sous surveillance directe une demi-heure après chaque injection.
- Éviter un repas copieux le jour de l'injection.
- Éviter un effort physique violent le même jour.
- Chez les patients très sensibles présentant des réactions locales gênantes, administrer un antihistaminique 1 à 2 h avant l'injection.
- Avoir toujours à portée de main : adrénaline injectable, corticoïde injectable, antihistaminique injectable (cf Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : Éviter d'entreprendre un test ou une cure d'hyposensibilisation au cours de la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions locales (érythème, prurit, œdème local) disparaissent dans les 48 heures.

Les réactions systémiques accompagnées d'hyperthermie modérée et d'asthénie sont peu fréquentes et généralement sans gravité :

- si elles se manifestent, reprendre le traitement à la dose antérieure bien tolérée, augmenter ensuite progressivement les doses ;
- en cas de réactions répétées, ne pas dépasser la dose bien tolérée.

Choc anaphylactique :

Bien qu'exceptionnel, sa particulière gravité doit demeurer toujours à l'esprit lorsqu'on pratique une injection d'extrait de venin d'hyménoptères.

- Pratiquer immédiatement une injection SC ou IM de 0,25 à 1 ml d'adrénaline à 1/1000 (et éventuellement une injection IV ou IM d'une ampoule d'un corticoïde soluble injectable).
- Les traitements symptomatiques par antihistaminique ou corticoïde injectable ne doivent pas retarder l'injection d'adrénaline en cas de choc anaphylactique.

DC SURDOSAGE

En cas de réaction immédiate que peut exceptionnellement déterminer un surdosage accidentel, il faut pratiquer rapidement :

- une injection SC de 0,25 à 1 ml d'adrénaline à 1/1000 ;
- et éventuellement une injection IV ou IM d'une ampoule d'un corticoïde soluble injectable.

Les traitements symptomatiques par antihistaminique ou corticoïde injectable ne doivent pas retarder l'injection d'adrénaline en cas de choc anaphylactique.

PP PHARMACODYNAMIE

Les venins d'hyménoptères injectés par voie sous-cutanée favorisent la synthèse des anticorps IgG circulants, dits bloquants, lesquels interceptent les allergènes avant que ces derniers puissent atteindre les IgE fixées sur les basophiles et les mastocytes et qui, de plus, les protègent contre les facteurs de dégranulation.

Les injections répétées de venin parviennent à empêcher progressivement la fabrication excessive des anticorps IgE, probablement par stimulation des lymphocytes T suppresseurs, véritables freins dont on connaît la défaillance au cours de l'allergie.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933282677 (1990 rév 14.06.00) abeille Apis mellifera 110 µg.
3400933282967 (1990 rév 20.09.00) abeille Apis mellifera 550 µg.
3400933282509 (1990 rév 25.04.00) guêpes Vespula 110 µg.
3400933282738 (1990 rév 20.09.00) guêpes Vespula 550 µg.
3400933283049 (1990 rév 25.04.00) guêpes Polistes 110 µg.
3400933283100 (1990 rév 20.09.00) guêpes Polistes 550 µg.

Prix : 16,10 € (abeille Apis mellifera 110 µg).
19,89 € (guêpes Vespula 110 µg).
24,91 € (guêpes Polistes 110 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Présentation à 550 µg : Collect. AP.

STALLERGENES
6, rue Alexis-de-Tocqueville. 92160 Antony
Tél : 01 55 59 20 60. Fax : 01 55 59 20 01

AMARANCE voie orale

éthinylestradiol, lévonorgestrel

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gynécologie, Obstétrique / Contraception

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

AMAREL ®

glimépiride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 1 mg* (oblong avec une barrette de fractionnement sur les 2 faces ; rose) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 2 mg* (oblong avec une barrette de fractionnement sur les 2 faces ; vert) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 3 mg* (oblong avec une barrette de fractionnement sur les 2 faces ; jaune pâle) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 4 mg* (oblong avec une barrette de fractionnement sur les 2 faces ; bleu clair) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Glimépiride (DCI)	1 mg
ou	2 mg
ou	3 mg
ou	4 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, povidone 25000, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Colorants :* oxyde de fer rouge (E 172 ; cp 1 mg) ; oxyde de fer jaune (E 172 ; cp 2 mg et 3 mg), laque aluminique d'indigotine (E 132 ; cp 2 mg et 4 mg).

Teneur en lactose monohydraté : 69 mg/cp 1 mg ; 137,2 mg/cp 2 mg ; 137 mg/cp 3 mg ; 135,9 mg/cp 4 mg.

DC INDICATIONS

Amarel est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
La base d'un traitement efficace du diabète est un régime alimentaire adapté, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers.
Le non-respect du régime alimentaire ne peut être compensé par la prise de comprimés ou un traitement par l'insuline.

POSOLOGIE :

La posologie dépend des résultats de la glycémie et de la glycosurie.
Pour les différentes posologies, plusieurs dosages sont disponibles.
La posologie initiale de glimépiride est de 1 mg par jour, soit 1 comprimé à 1 mg par jour :
- Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien.
- Si le contrôle glycémique est insuffisant, la posologie doit être augmentée en fonction du bilan glycémique à 2, 3 ou 4 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Une posologie supérieure à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels. La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.
Chez des patients insuffisamment équilibrés par des doses journalières ou quotidiennes maximales de metformine, l'association du glimépiride peut être initiée. Tout en maintenant la posologie de la metformine, le glimépiride sera commencé à faibles doses, puis augmenté progressivement jusqu'à des doses maximales en fonction de l'équilibre métabolique recherché. L'association sera débutée sous contrôle médical strict.
Chez les patients insuffisamment équilibrés par Amarel à la dose maximale, un traitement par l'insuline peut être associé si nécessaire. L'insulinothérapie sera débutée à faible dose tout en maintenant la posologie du glimépiride.
La dose d'insuline sera adaptée en fonction du niveau de contrôle glycémique souhaité. L'association à l'insuline devra être instaurée sous stricte surveillance médicale.
En règle générale, une prise unique quotidienne d'Amarel suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit déjeuner substantiel ou - si le patient ne prend pas de petit déjeuner - immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.
L'oubli d'une dose ne doit jamais être compensé par la prise d'une dose plus élevée.
Si le patient présente une réaction hypoglycémique après la prise d'un comprimé d'Amarel 1 mg, un traitement par régime seul peut être envisagé chez ce patient.
Les besoins en Amarel peuvent diminuer au cours du traitement, l'amélioration du contrôle glycémique entraînant une plus grande sensibilité à l'insuline. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, une diminution de la posologie ou une interruption du traitement peut alors être envisagée.
Une modification de la posologie peut être également nécessaire dans les cas suivants : modification du poids du patient, modification du mode de vie, apparition de facteurs susceptibles d'augmenter les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par Amarel :
Le relais d'un antidiabétique oral par Amarel peut généralement être envisagé.
Pour le passage à Amarel, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte. Dans certains cas, en particulier avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits, risquant d'entraîner une hypoglycémie.
Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par Amarel, c'est-à-dire de commencer à la posologie de 1 mg/jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.
Relais de l'insuline par Amarel :
Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type 2 équilibrés par l'insuline, un relais par Amarel peut être indiqué.
Ce relais doit être réalisé sous stricte surveillance médicale.
Populations particulières :
- Patients avec insuffisance rénale ou hépatique : cf Contre-indications.
- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du glimépiride chez les patients de moins de 8 ans. Chez les enfants de 8 à 17 ans, les données sur l'utilisation du glimépiride en monothérapie sont limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
  L'utilisation du glimépiride n'est pas recommandée dans la population pédiatrique étant donné l'absence de données suffisantes de tolérance et d'efficacité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler sans croquer avec un peu de liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Diabète insulinodépendant.
- Coma diabétique.
- Acidocétose.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Amarel doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.
En cas de repas pris à intervalles irréguliers, et tout particulièrement en cas de saut d'un repas, le traitement par Amarel peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation de faiblesse, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, somnolence et perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.
De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.
Le tableau clinique d'un malaise hypoglycémique sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral.
Les symptômes disparaissent en général après absorption d'hydrates de carbone (sucre). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver.
En cas d'hypoglycémie sévère, ou prolongée, même si elle est temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat, voire une hospitalisation, peuvent s'imposer.
Facteurs favorisant l'hypoglycémie :
- refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer,
- malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou périodes de jeûne,
- modification du régime,
- déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone,
- consommation d'alcool, particulièrement en l'absence de repas,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique sévère,
- surdosage en Amarel,
- certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisances hypophysaire ou surrénalienne),
- administration concomitante de certains autres médicaments (cf Interactions).

Le traitement par Amarel nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, le dosage du taux d'hémoglobine glycosylée est recommandé.
Un contrôle régulier de la numération sanguine (en particulier leucocytes et plaquettes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par Amarel. Dans des situations de stress (accident, opérations graves, infections avec fièvre, etc.), un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.
Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Amarel chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.
Le traitement par un médicament de la classe des sulfonylurées peut entraîner une anémie hémolytique chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Le glimépiride appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement appartenant à une classe thérapeutique autre que les sulfamides hypoglycémiants doit être envisagé.
En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de déficit en lactase, ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La prise simultanée d'Amarel avec d'autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non souhaitée de l'effet hypoglycémiant du glimépiride. Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'avec l'accord (ou sur prescription) d'un médecin.
Le glimépiride est métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Son métabolisme est modifié en cas d'association avec des inducteurs du CYP2C9 (ex : rifampicine) ou des inhibiteurs (ex : fluconazole).
D'après les résultats d'une étude publiée d'interactions *in vivo*, l'aire sous la courbe (AUC) du glimépiride est environ doublée en présence de fluconazole, l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP2C9.
D'après l'expérience connue avec Amarel et les sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées :
- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant et, dans ce cas, une hypoglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :
  - phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone,
  - insuline et antidiabétiques oraux, tels que la metformine,
  - salicylés et acide para-amino salicylique,
  - stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles,
  - chloramphénicol, certains sulfamides à durée d'action prolongée, tétracyclines, antibiotiques de la famille des quinolones et clarithromycine,
  - anticoagulants coumariniques,
  - disopyramide,
  - fenfluramine,
  - fibrates,
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
  - fluoxétine, IMAO,
  - allopurinol, probénécide, sulfinpyrazone,
  - sympatholytiques,
  - cyclophosphamide, trophosphamide et iphosphamides,
  - miconazole, fluconazole,
  - pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale),
  - tritoqualine.
- Diminution de l'effet hypoglycémiant et, dans ce cas, une hyperglycémie peut survenir lorsqu'un des traitements suivants est pris :
  - œstrogènes et progestatifs,
  - salidiurétiques et diurétiques thiazidiques,
  - thyréomimétiques, glucocorticoïdes,
  - dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine,
  - adrénaline et sympathicomimétiques,
  - acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique,
  - laxatifs (usage à long terme),
  - phénytoïne, diazoxide,
  - glucagon, barbituriques et rifampicine,
  - acétazolamide.
- Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :
  - anti-H_2,
  - bêtabloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus, les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents sous l'influence des médicaments sympatholytiques,
  - la prise d'alcool peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.
- Autres interactions :
  - le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques,
  - le colesevelam se lie au glimépiride et réduit son absorption par le tractus gastro-intestinal. Aucune interaction n'a été observée lorsque le glimépiride a été pris au moins 4 heures avant le colesevelam. Par conséquent, le glimépiride doit être administré au moins 4 heures avant le colesevelam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié au diabète :
Une glycémie anormale pendant la grossesse est associée à une augmentation de l'incidence des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. La glycémie doit être étroitement surveillée pendant la grossesse pour réduire le risque tératogène. Le diabète chez la femme enceinte nécessite une insulinothérapie. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.
Risque lié au glimépiride :
Il n'existe pas actuellement de données suffisantes sur l'utilisation du glimépiride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité probablement liée à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du glimépiride (cf Sécurité préclinique).
En conséquence, le glimépiride ne doit pas être utilisé pendant toute la durée de la grossesse.
Si une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse lors du traitement par glimépiride, le traitement doit être remplacé le plus rapidement possible par une insuline.

ALLAITEMENT :

Chez la femme, aucune donnée concernant le passage du glimépiride dans le lait maternel n'est disponible.
Chez la rate, le glimépiride est excrété dans le lait maternel. Étant donné que d'autres sulfonylurées sont excrétées dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, rapportés lors des études cliniques et basés sur les données disponibles avec le glimépiride et les autres sulfonylurées, sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et suivant un ordre décroissant de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Atteintes hématologiques :
- Rare : thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, érythrocytopénie, anémie hémolytique et pancytopénie, en général réversibles à l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes < 10 000/mm^3 ou 10 giga/l) et purpura thrombocytopénique.

Atteintes du système immunitaire :
- Très rare : angéite leucocytoclasique, réactions modérées d'hypersensibilité pouvant évoluer vers des réactions plus graves avec dyspnée, chute tensionnelle, voire choc.
- Fréquence indéterminée : une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et leurs dérivés est possible.

Troubles métaboliques et nutritionnels :
- Rare : hypoglycémies.
  Ces hypoglycémies apparaissent le plus souvent d'emblée, pouvant être sévères et parfois difficiles à corriger. La survenue de ces hypoglycémies dépend, comme pour tout traitement hypoglycémiant, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires et de la dose de l'hypoglycémiant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles visuels :
- Fréquence indéterminée : les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles visuels transitoires.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très rare : nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale, inconfort abdominal et douleurs abdominales, pouvant exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement.

Troubles hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : élévation des enzymes hépatiques.
- Très rare : atteinte de la fonction hépatique (avec par exemple cholestase et ictère), voire hépatite pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique.

Atteintes cutanées :
- Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, éruptions cutanées et photosensibilité) peuvent survenir.

Autres effets indésirables :
- Très rare : hyponatrémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Un surdosage conduit à une hypoglycémie pouvant durer de 12 à 72 h et récidiver après récupération. Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 h après l'inges-

tion. En général, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée.
Des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs épigastriques peuvent survenir. L'hypoglycémie peut généralement s'accompagner de symptômes neurologiques tels qu'agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.
Afin d'empêcher l'absorption gastrique du glimépiride, le traitement initial consiste à provoquer des vomissements, puis à faire boire au patient de l'eau ou de la limonade contenant du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).
Dans le cas où d'importantes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement.
Conduite à tenir :
En cas de surdosage important (grave), une hospitalisation dans une unité de soins intensifs s'impose. Une administration de glucose doit être commencée dès que possible en commençant, si besoin est, par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus, suivie d'une solution à 10 % en perfusion sous contrôle strict de la glycémie. Poursuivre ensuite par un traitement symptomatique.
Lors du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'Amarel chez les nourrissons et les jeunes enfants, la quantité de glucose ingérée doit être soigneusement recherchée et dosée afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie dangereuse pour l'enfant. Une surveillance étroite de la glycémie doit être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antidiabétiques, excluant les insulines : sulfamides, dérivés de l'urée (code ATC : A10BB12).
Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète sucré non insulinodépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Comme les autres sulfonylurées, cet effet repose sur une augmentation de la réponse de ces cellules au stimulus physiologique dû au glucose.
De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer d'importants effets extrapancréatiques.
Effets sur la libération d'insuline :
Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendant de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques). L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.
Le glimépiride se lie (avec un renouvellement rapide) à une protéine membranaire de la cellule bêta. Cependant, la protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP, est différente de celle des autres sulfonylurées.
Effets extrapancréatiques :
Les effets extrapancréatiques sont une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation d'insuline par le foie.
La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes se fait par l'intermédiaire de protéines de transport membranaires localisées dans les membranes cellulaires, la captation du glucose limitant la vitesse d'utilisation du glucose.
Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.
Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosylphosphatidylinositol ; cette augmentation pourrait être en rapport avec la lipogenèse et la glycogénogenèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en augmentant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui, à son tour, inhibe la néoglucogenèse.
Action générale :
Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort, c'est-à-dire une diminution de l'insulinosécrétion, persiste sous glimépiride.
L'effet est similaire, si le médicament est administré au moment du repas ou 30 minutes avant celui-ci. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.
Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant et ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.
En association à un traitement par metformine :
Une étude a montré que, chez des patients insuffisamment équilibrés par des doses maximales de metformine, l'association au glimépiride entraînait un meilleur contrôle glycémique par rapport à la metformine seule.
En association à l'insuline :
Les données relatives à une association à un traitement par l'insuline sont limitées. Chez les patients insuffisamment contrôlés avec une posologie maximale de glimépiride, une association à l'insuline peut être instaurée.
Deux études ont montré que cette association entraîne un contrôle métabolique identique au traitement par insuline seule ; cependant, la dose moyenne d'insuline utilisée a été plus faible avec l'association.
Populations particulières (population pédiatrique) :
Une étude clinique contrôlée versus produit actif (glimépiride jusqu'à 8 mg par jour ou metformine jusqu'à 2000 mg par jour) d'une durée de 24 semaines, a été réalisée chez 285 enfants (de 8 à 17 ans) diabétiques de type 2. Le glimépiride et la metformine ont tous les deux montré une diminution significative de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale (glimépiride – 0,95 [erreur standard 0,41] ; metformine – 1,39 [erreur standard 0,40]). Cependant, la non-infériorité du glimépiride par rapport à la metformine n'a pas été démontrée sur le critère de variation moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. La différence entre les traitements était de 0,44 % en faveur de la metformine. La limite supérieure (1,05) de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence n'était pas en dessous de la limite de non infériorité de 0,3 %.
A la suite du traitement par glimépiride, il n'a pas été noté chez les enfants de nouveau problème de tolérance par rapport à ceux observés chez les adultes diabétiques de type 2.
Aucune étude d'efficacité et de tolérance à long terme n'est disponible chez les enfants et les adolescents.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2 h 30 après la prise (en moyenne 0,3 µg/ml après administration répétée d'une dose journalière de 4 mg).
Il existe une relation linéaire entre la dose administrée, la valeur de la Cmax et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC).
Distribution :
Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l), comparable à celui de l'albumine, une fixation aux protéines plasmatiques importante (> 99 %) ainsi qu'une clairance faible (approximativement 48 ml/min).
Chez l'animal, le glimépiride est retrouvé dans le lait maternel.
Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.
Biotransformation et élimination :
En cas d'administrations répétées, la demi-vie d'élimination est de 5 à 8 heures. Cependant, à très fortes doses, des demi-vies légèrement plus longues ont été observées.
Après administration de glimépiride radiomarqué, 58 % de la radioactivité est retrouvé dans les urines et 35 % dans les fèces. Les urines ne contiennent aucune trace de produit initial. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fèces. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales d'élimination des deux métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 heures et 5 et 6 heures.
Il n'a pas été observé de différence des paramètres cinétiques après administration orale unique ou répétée de glimépiride (1 prise quotidienne), la variabilité intra-individuelle étant très faible. Aucune donnée faisant suspecter un risque d'accumulation n'a été observée.
Populations particulières :
Aucune modification des paramètres cinétiques n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge (plus de 65 ans).
Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente alors que les concentrations plasmatiques moyennes diminuent, en raison d'une élimination plus rapide due à une diminution de la fixation protéique. Ainsi, l'élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Cependant, il ne semble pas y avoir de risque d'accumulation chez ces patients.
La cinétique du glimépiride chez 5 patients non diabétiques ayant subi une intervention chirurgicale au niveau des canaux biliaires est identique à celle observée chez des sujets sains.
Population pédiatrique :
Une étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance d'une dose unique de 1 mg de glimépiride chez 30 patients diabétiques de type 2 non à jeun (4 enfants âgés de 10 à 12 ans et 26 adolescents âgés de 12 à 17 ans), a montré que les $AUC_{(0\text{-dernier})}$, Cmax et $t_{1/2}$ moyens étaient similaires à ceux observés précédemment chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets observés chez l'animal ont peu de signification chez l'homme, ces effets ayant été observés avec des expositions bien plus importantes que l'exposition maximale chez l'homme. Ces effets sont dus à l'action pharmacologique (hypoglycémie) du produit. Les données précliniques sont basées sur des études pharmacologiques usuelles de sécurité d'emploi : études après administrations répétées, génotoxicité, carcinogénicité et de reproduction.
Les effets observés dans les études de reproduction (études d'embryotoxicité, de tératogénicité, et de développement fœtal) sont considérés comme secondaires aux effets hypoglycémiants induits par le produit chez les mères et les nouveau-nés.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934210211 (1996) 30 cp 1 mg.
3400936685147 (2005) 90 cp 1 mg.
3400934210389 (1996) 30 cp 2 mg.
3400936685666 (2005) 90 cp 2 mg.
3400934210440 (1996) 30 cp 3 mg.
3400936686038 (2005) 90 cp 3 mg.
3400934210501 (1996) 30 cp 4 mg.
3400936686557 (2005) 90 cp 4 mg.
RCP révisés le 21.02.14.
Mis sur le marché en 1997.
Prix : 3,20 € (30 comprimés 1 mg).
8,74 € (90 comprimés 1 mg).
5,38 € (30 comprimés 2 mg).
15,22 € (90 comprimés 2 mg).
7,18 € (30 comprimés 3 mg).
20,32 € (90 comprimés 3 mg).
8,37 € (30 comprimés 4 mg).
23,67 € (90 comprimés 4 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

AMBISOME ®

amphotéricine B liposomale

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension de liposomes pour perfusion à 50 mg : Flacons unidoses de 15 ml avec filtre stérile, boîte de 10.

COMPOSITION	*p flacon*
Amphotéricine B (DCI)	50 mg

Excipients : liposomes (phosphatidylcholine de soja hydrogénée, cholestérol, distéaroylphosphatidylglycérol, sel de sodium, alphatocophérol), saccharose, succinate disodique hexahydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique qsp pH 5 à 6.
Teneur en saccharose : environ 0,9 g/flacon.

DC INDICATIONS

Ambisome est un médicament antifongique indiqué chez l'adulte et l'enfant comme suit :
- Traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole.
- Traitement des infections fongiques invasives à *Candida* et des cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH :
  - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par :
    l'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 µmol/l ;
    ou l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min,
  - en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par :
    la créatininémie supérieure à 220 µmol/l ;
    ou la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.
- Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* et *Candida* : la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.
- Traitement des cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH : la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles : la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.
- Traitement des leishmanioses viscérales : la dose cumulative recommandée est de 18 à 24 mg/kg en 6 perfusions : une perfusion par jour pendant 5 jours consécutifs et une 6e perfusion le 10e jour chez l'enfant et le sujet immunocompétent.

Chez le sujet immunodéprimé, les données sont limitées. Des doses jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours consécutifs ont été administrées.
En cas d'aggravation de la fonction rénale sous Ambisome, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'Ambisome à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.
Enfants : Les études cliniques montrent qu'en pédiatrie les doses sont identiques à celles utilisées chez l'adulte, rapportées au kilo de poids corporel.
Sujets âgés : Aucune donnée chez le sujet âgé (⩾ 65 ans) ne permet de recommander un schéma posologique différent de celui de l'adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Ambisome doit être administré en perfusion intraveineuse stricte de 30 à 60 minutes. Si le patient ressent une gêne au cours de cette perfusion, la durée de la perfusion peut être prolongée. La concentration recommandée pour la perfusion intraveineuse est comprise entre 0,20 mg/ml et 2 mg/ml d'Ambisome.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'amphotéricine B ou à tout autre constituant.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est soumis à prescription hospitalière.
Les premières doses, jusqu'à l'équilibration du traitement, sont administrées sous surveillance médicale afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate et de déterminer la posologie et le débit optimaux.
Les réactions d'hypersensibilité qui peuvent survenir au cours de la perfusion peuvent revêtir une gravité très variable :
- Réactions mettant en jeu le pronostic vital (comme le choc anaphylactique) : elles sont rares. Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient ne devra plus recevoir d'autre perfusion d'Ambisome ;
- Réactions généralement non graves : dans ce cas, des mesures de précaution devront être prises afin de prévenir ou de traiter ces réactions chez les patients recevant Ambisome. Le recours à une vitesse de perfusion plus lente (sur deux heures) ou l'utilisation de paracétamol, d'antihistaminiques, d'antiémétiques ou de corticoïdes aux doses usuelles se sont montrés efficaces dans la prévention ou le traitement de ces réactions.

Les études ayant comparé la dose de 3 mg/kg/jour d'Ambisome à des doses supérieures (5, 6 ou 10 mg/kg/jour) ont révélé une incidence nettement plus élevée des hausses de la créatininémie, des hypokaliémies et des hypomagnésémies dans les groupes recevant une forte dose.
Une évaluation biologique régulière de l'équilibre électrolytique, en particulier du potassium et du magnésium, ainsi que des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques doit être réalisée. Ceci est particulièrement important chez les patients recevant en même temps des médicaments néphrotoxiques (cf Interactions). En raison des risques d'hypokaliémie, l'administration d'un complément potassique adapté pourra être nécessaire pendant le traitement par Ambisome. En cas d'altération cliniquement significative des fonctions rénales ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie, d'interrompre ou d'arrêter le traitement.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase. Pour les patients diabétiques, il faut noter que chaque flacon d'Ambisome contient environ 900 mg de saccharose.
Ambisome peut se révéler néphrotoxique, l'aggravation significative de la fonction rénale au cours du traitement par Ambisome doit conduire à diminuer la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'au retour à l'état antérieur ; cette décision doit toutefois tenir compte des éventuels autres traitements pris simultanément par le patient et qui pourraient eux-mêmes être néphrotoxiques.
Hémodialyse chronique : l'administration d'Ambisome ne devra être commencée qu'après la fin de l'hémodialyse. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez des patients sous hémofiltration.
Ce médicament est généralement déconseillé avec le sultopride (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Au cours d'une étude clinique, l'amphotéricine B liposomale s'est révélée significativement moins néphrotoxique que l'amphotéricine B conventionnelle chez le sujet ayant reçu une greffe de moelle en cas d'association à la ciclosporine et/ou à certains aminosides (gentamycine, tobramycine, amikacine).
Hypokaliémiants : L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
Médicaments néphrotoxiques : L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est

nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

Association déconseillée :

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Autres hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie et si besoin correction, notamment en cas de traitement digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (sauf sultopride) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, amisulpride, tiapride, sulpiride, halopéridol, dropéridol, pimozide), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, véralipride, vincamine IV... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Zidovudine : augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Contrôle plus fréquent de l'hémogramme.

Associations à prendre en compte :

- Aminosides : risque accru de néphrotoxicité.
- Ciclosporine, tacrolimus : augmentation de la créatininémie plus importante que sous l'immunodépresseur seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'amphotéricine B liposomale lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle de ce médicament pour le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Ambisome sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Certains des effets indésirables d'Ambisome cités ci-après risquent d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été attribuées à Ambisome d'après les données des essais cliniques et celles obtenues depuis la commercialisation du produit. La fréquence indiquée est basée sur l'analyse des données regroupées d'essais cliniques.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 et < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Réactions survenant au cours de la perfusion :

- Très fréquent : frissons, fièvre.
- Fréquent : céphalées, dorsalgies, douleurs thoraciques, dyspnée, hypotension, vasodilatation, bouffées vasomotrices, tachycardie, éruption cutanée, œdème de Quincke.
- Peu fréquent : bronchospasme.
- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, douleurs musculosquelettiques (décrites comme des arthralgies ou des douleurs osseuses).

Les effets indésirables autres que les réactions survenant au cours de la perfusion sont répertoriés ci-dessous par classe d'organes selon la classification MedDRA :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : thrombocytopénie.
- Fréquence indéterminée : anémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très fréquent : hypokaliémie.
- Fréquent : hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperglycémie.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Fréquence indéterminée : convulsions.

Affections cardiaques :

- Fréquent : tachycardie.
- Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque, arythmie.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : anomalies des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, élévation des phosphatases alcalines.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : dorsalgie.
- Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse (associée à l'hypokaliémie), douleurs musculosquelettiques (décrites comme des arthralgies ou des douleurs osseuses).

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : élévation de la créatinine, hausse de l'urée sanguine.
- Fréquence indéterminée : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale.

Investigations :

- Pseudohyperphosphatémie : il s'agit d'une interférence analytique lorsque le dosage du phosphore inorganique est réalisé par la méthode PHOSm sur les analyseurs Beckman Coulter équipés du système LX20.

Par ailleurs, les effets suivants ont été rapportés lors de l'utilisation d'amphotéricine B mais peuvent éventuellement survenir avec Ambisome :

- Généraux : malaise, perte de poids.
- Rénaux : acidose tubulaire distale.
- Gastro-intestinaux : anorexie, dyspepsie.
- Pulmonaires : œdème pulmonaire non cardiogénique.
- Neurologiques : perte d'audition, bourdonnement d'oreilles, troubles de la vision ou diplopie, vertiges, neuropathies périphériques.
- Locomoteurs : douleurs musculaires et articulaires.
- Cardiovasculaires : hypertension.
- Hématologiques : agranulocytose, leucopénie, éosinophilie.
- Locaux : douleurs au point d'injection avec ou sans phlébite ou thrombophlébite.
- Dermatologiques : prurit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, on peut craindre principalement une atteinte rénale et des troubles électrolytiques. Dans ces cas, les perfusions seront arrêtées et un traitement symptomatique sera instauré. Un surdosage en amphotéricine B peut provoquer un arrêt cardiocirculatoire notamment chez l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Antimycosique à usage systémique (code ATC : J02AA01).

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique de la famille des polyènes macrocycliques, produit par une souche de *Streptomyces nodosus*.

Les liposomes sont des vésicules closes, sphériques, obtenues en mélangeant des proportions spécifiques de substances amphiphiles, telles que phospholipides et cholestérol, qui vont former des bicouches uniques ou multiples lorsqu'elles se trouvent en solution aqueuse. Ambisome est constitué de petits liposomes unilamellaires (SUVs : small unilamellar vesicles), d'un diamètre inférieur à 100 nm. L'amphotéricine B est intercalée dans la membrane, et stabilisée par un complexe de transfert de charges avec le distéaroylphosphatidylglycérol et par la présence de cholestérol. Le principe actif fait partie intégrante de la structure globale des liposomes d'Ambisome.

Le mécanisme d'action spécifique (ciblage de l'infection fongique) d'Ambisome est dû à plusieurs facteurs aboutissant à une concentration fongicide d'amphotéricine B délivrée au niveau de la membrane cellulaire du champignon. L'amphotéricine B est fermement insérée dans la bicouche des liposomes. Ambisome, de par sa stabilité, reste intact dans la circulation à fortes concentrations pendant des périodes de temps prolongées. Ceci entraîne une distribution tissulaire élevée comparativement à celle de l'amphotéricine B non liposomale. Ambisome interagit directement avec les champignons en exerçant un effet fongicide renforcé. Les liposomes adhèrent à la paroi cellulaire du champignon, site de l'interaction locale avec Ambisome. Cette interaction rompt le liposome et l'amphotéricine B est libérée et endommage la membrane cellulaire du champignon, entraînant sa mort.

Activité microbiologique :

L'amphotéricine B a démontré une activité contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes :

Candida albicans, *rhodotorula*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor mucedo*, *Absidia*, *Rhizopus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose disséminée, *Coccidioïdes immitis*.

L'amphotéricine B a démontré une activité faible ou relative (variable) contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes :

Candida non albicans, en particulier *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus* dans l'aspergillome, *Conidiobolus*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose lymphocutanée, *Coccidioïdes immitis* dans les atteintes pulmonaires diffuses.

L'activité *in vitro* d'Ambisome sur les souches fongiques pathogènes est comparable à celle de l'amphotéricine B. Toutefois, l'activité *in vitro* d'Ambisome n'est pas prédictive de son efficacité sur la cellule d'hôte infectée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique d'Ambisome a été évalué chez des patients atteints de neutropénie fébrile ou ayant eu une transplantation de moelle osseuse, qui ont reçu des perfusions d'1 à 2 heures de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour d'Ambisome pendant 3 à 20 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques d'Ambisome (moyenne $\pm$ écart-type) après la première et la dernière administration varient de :

- Cmax : 7,3 µg/ml ($\pm$ 3,8) à 83,7 µg/ml ($\pm$ 43,0).
- $T_{1/2}$: 6,3 heures ($\pm$ 2,0) à 10,7 heures ($\pm$ 6,4).
- $AUC_{0\text{-}24}$: 27 µg x h/ml ($\pm$ 14) à 555 µg x h/ml ($\pm$ 311).
- Clairance : 11 ml/h/kg ($\pm$ 6) à 51ml/h/kg ($\pm$ 44).
- Volume de distribution : 0,10 l/kg ($\pm$ 0,07) à 0,44 l/kg ($\pm$ 0,27).

Les valeurs pharmacocinétiques minimales et maximales ne résultent pas nécessairement des doses respectivement les plus faibles et les plus fortes.

Les concentrations sériques et AUC sont plus élevées avec Ambisome qu'avec l'amphotéricine B classique. L'$AUC_{0\text{-}24}$ moyenne à l'équilibre n'est pas dose-dépendante. Elle augmente de façon plus importante que les doses. La clairance moyenne à l'équilibre est indépendante de la dose. Après la dernière perfusion, l'amphotéricine B reste décelable au-delà d'un mois chez quelques patients. La distribution hors du compartiment plasmatique est très importante. Les concentrations moyennes minimales d'amphotéricine B, bien que variables, restent relativement constantes lors d'administrations réitérées d'une même dose comprise entre 1,0 et 7,5 mg/kg/jour. L'accumulation d'Ambisome dans les tissus n'a pas été étudiée.

Les données relatives à la diffusion tissulaire montrent que le produit est concentré dans le système réticulo-endothélial. Considérant les faibles concentrations sériques résiduelles d'Ambisome après arrêt du traitement, le risque potentiel d'effet indésirable au niveau des tissus n'est pas éliminé. Les voies métaboliques de l'amphotéricine B non liposomale et d'Ambisome ne sont pas connues. Les voies d'élimination d'Ambisome n'ont pas été étudiées. La demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures après administration répétée. En raison de la taille des liposomes, il n'y a pas de filtration glomérulaire et d'élimination rénale. L'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Ambisome n'a pas été spécifiquement étudié.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études de toxicité sub-chronique effectuées par voie IV chez le chien (1 mois), le lapin (1 mois) et le rat (3 mois), les doses sans effets toxiques se sont révélées inférieures aux doses thérapeutiques. Les organes cibles ont été le foie et le rein qui sont ceux connus pour la toxicité de l'amphotéricine B.

Ambisome s'est révélé dénué de potentialité mutagène ou clastogène.

Il n'a pas été conduit d'étude de carcinogénicité avec Ambisome.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur les fonctions de reproduction des rats mâles et des rats femelles.

Cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas reconstituer le produit avec du sérum physiologique, ne pas ajouter de sérum physiologique au produit reconstitué, ne pas mélanger avec d'autres produits.

L'utilisation de toute autre solution que celles recommandées ou d'agent bactériostatique (comme l'alcool benzylique) dans la solution peut entraîner une précipitation d'Ambisome.

Tous les dispositifs d'administration intraveineuse doivent être lavés avec une solution injectable de glucose à 5 % préalablement à la perfusion d'Ambisome. En cas d'impossibilité, Ambisome devra être administré par une autre voie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Durée de conservation après reconstitution :

- Suspension reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables :

  La stabilité physicochimique de la suspension d'Ambisome reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables a été démontrée dans le flacon initial pendant 24 heures à une température comprise entre 23 °C et 27 °C exposé à la lumière et pendant 7 jours exposé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans le flacon initial ou dans une seringue en polyéthylène. Ne pas congeler.

  Ambisome est fourni en flacon à usage unique.

  Ne pas conserver de flacon partiellement utilisé pour d'autres patients si la solution suspension n'est pas utilisée immédiatement.
- Suspension diluée dans une solution de glucose à 5 % :

  La stabilité physicochimique de la suspension d'Ambisome reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables puis diluée entre 0,20 mg/ml et 2 mg/ml avec une solution de glucose à 5 % a été démontrée pour des températures comprises entre 23 °C et 27 °C pendant 72 heures et pour des températures comprises entre 2 °C et 8 °C pendant 7 jours si la solution n'est pas utilisée immédiatement.

  Ne pas congeler.

Comme Ambisome ne contient pas d'agent bactériostatique, d'un point de vue microbiologique, la suspension reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement. Si la suspension n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant administration sont de la responsabilité de l'utilisateur. Ambisome ne doit normalement pas être conservé plus de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant toute reconstitution, lire attentivement la totalité de ce paragraphe.

Ambisome n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de l'amphotéricine B.

Ambisome doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables (ne contenant aucun produit bactériostatique) et doit être dilué uniquement avec une solution injectable de glucose (à 5 %, 10 % ou 20 %).

L'utilisation de toute autre solution que celles recommandées ou la présence d'un agent bactériostatique (alcool benzylique par exemple) dans la solution peut entraîner une précipitation d'Ambisome.

Ambisome n'est pas compatible avec le chlorure de sodium à 0,9 %, que ce soit pour la reconstitution ou pour la dilution. Ambisome ne doit pas être administré par une ligne intraveineuse ayant contenu du chlorure de sodium à 0,9 % sauf si cette ligne a d'abord été rincée avec une solution injectable de glucose (à 5 %, 10 % ou 20 %). Si cela n'est pas possible, Ambisome doit être administré par une autre ligne de perfusion.

Ne pas mélanger Ambisome avec d'autres médicaments ou avec des électrolytes.

Compte tenu de l'absence de conservateur ou d'agent bactériostatique dans Ambisome ou dans les produits indiqués pour la reconstitution et la dilution, une technique aseptique doit être respectée strictement pour toutes les manipulations.

La préparation d'Ambisome nécessite 2 étapes : la reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (ne contenant aucun produit bactériostatique) et la dilution avec une solution injectable de glucose uniquement (à 5 %, 10 % ou 20 %).

Reconstitution :

1. Ajouter 12 ml d'eau pour préparations injectables à chaque flacon d'Ambisome pour obtenir une préparation contenant 4 mg/ml d'amphotéricine.

Étape 1 :

2. Agiter vigoureusement chaque flacon immédiatement après la reconstitution pendant au moins 30 secondes afin de bien disperser la préparation. Après reconstitution, le concentré se présente sous forme de suspension jaune transparente. Examiner le flacon pour vérifier qu'il ne contient pas de particules et continuer à agiter jusqu'à dispersion complète. Ne pas utiliser en cas de précipitation de particules étrangères.

Étape 2 :

Dilution et filtration :

3. Calculer le volume à prélever de la suspension d'Ambisome reconstituée (4 mg/ml) devant être ultérieurement diluée (voir tableau ci-dessous).
4. La solution pour perfusion est préparée en diluant la suspension d'Ambisome reconstituée avec une (1) à dix-neuf (19) parts de solution injectable de glucose (à 5 %, 10 % ou 20 %) par volume, pour obtenir une concentration finale comprise dans l'intervalle recommandé de 0,20 mg/ml à 2 mg/ml d'amphotéricine sous forme d'Ambisome (voir tableau ci-dessous).
5. Prélever le volume calculé de suspension d'Ambisome reconstituée dans une seringue stérile.

Étape 5 :

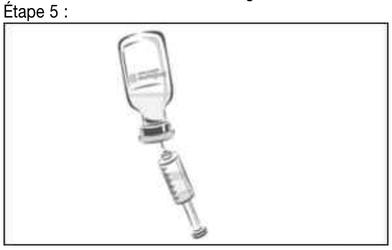

6. En utilisant le filtre de 5 microns fourni, instiller la suspension d'Ambisome reconstituée dans un récipient stérile contenant le volume correct de solution injectable de glucose (à 5 %, 10 % ou 20 %). (N'utiliser qu'un seul filtre par flacon d'Ambisome.)

Étape 6 :

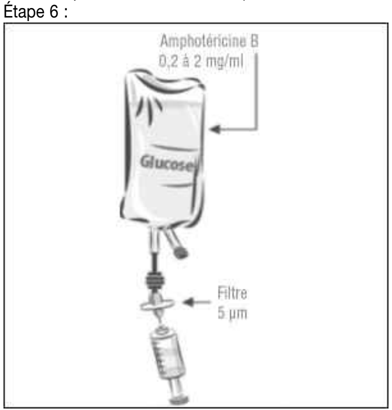

Attention : jeter tous les flacons partiellement utilisés. Une membrane filtrante sur le trajet du cathéter peut être utilisée lors de la perfusion intraveineuse d'Ambisome. Cependant, le diamètre moyen des pores du filtre ne devra pas être inférieur à 1,0 micron.

Exemple de préparation de la solution pour perfusion d'Ambisome à la dose de 3 mg/kg dans une solution injectable de glucose :

Reconstitution			
Poids du patient (kg)	Nbre de flacons à reconstituer (12 ml d'eau ppi/fl)	Quantité d'Ambisome à prélever pour la dilution ultérieure	
		En mg	Correspondant au volume de suspension reconstituée (ml)
10	1	30	7,5
25	2	75	18,75
40	3	120	30
55	4	165	41,25
70	5	210	52,5
85	6	255	63,75

Dilution pour obtenir une concentration de 0,20 mg/ml (dilution 1:19)			
Poids du patient (kg)	Volume de la suspension reconstituée d'Ambisome (ml)	Volume nécessaire de solution de glucose (ml)	Volume total (Ambisome + solution de glucose) (ml)
10	7,5	142,5	150
25	18,75	356,25	375
40	30	570	600
55	41,25	783,75	825
70	52,5	997,5	1050
85	63,75	1211,25	1275

Dilution pour obtenir une concentration de 2 mg/ml (dilution 1:1)			
Poids du patient (kg)	Volume de la suspension reconstituée d'Ambisome (ml)	Volume nécessaire de solution de glucose (ml)	Volume total (Ambisome + solution de glucose) (ml)
10	7,5	7,5	15
25	18,75	18,75	37,5
40	30	30	60
55	41,25	41,25	82,5
70	52,5	52,5	105
85	63,75	63,75	127,5

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400956240821 (1998, RCP rév 12.02.14).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892182612 (flacon) : 141,360 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

AMIKLIN voie parentérale

amikacine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Aminosides et apparentés

AMINOMIX®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Aminomix 500E et 800E :

Solution pour perfusion (limpide, incolore à légèrement jaunâtre) :

Poches* de 1 l, boîtes de 6.
Poches* de 1,5 l, boîtes de 4.
Poches* de 2 l, boîtes de 4 (Aminomix 800E).

* Bicompartimentées suremballées. La poche est séparée en deux compartiments par une soudure pelable. Un absorbeur d'oxygène est placé entre la poche elle-même et le suremballage.

COMPOSITION

Aminomix se compose d'une solution d'acides aminés et d'une solution d'hydrates de carbone, combinée à des électrolytes, dans un rapport volumique de 1:1.

Composition pour 1 l de solution :

Compartiment de solution d'acides aminés		Aminomix	
		500E	800E
Chlorhydrate de lysine .... équivalent à lysine	g g	4,125 3,30	4,125 3,30
Isoleucine	g	2,50	2,50
Leucine	g	3,70	3,70
Méthionine	g	2,15	2,15
Phénylalanine	g	2,55	2,55
Thréonine	g	2,20	2,20
Tryptophane	g	1,00	1,00
Valine	g	3,10	3,10
Arginine	g	6,00	6,00
Histidine	g	1,50	1,50
Glycine	g	5,50	5,50
Sérine	g	3,25	3,25
Tyrosine	g	0,20	0,20
Taurine	g	0,50	0,50
Alanine	g	7,00	7,00
Proline	g	5,60	5,60
Acide acétique glacial	g	4,50	4,50
Glycérophosphate de sodium H_2O	g	4,59	4,59
Hydroxyde de potassium	g	1,981	1,981
Acide chlorhydrique 25 %	ml	1,47	1,47
Compartiment de solution de glucose			
Glucose monohydraté .... équivalent à glucose anhydre	g g	132,0 120,0	220,0 200,0
Chlorure de sodium	g	1,169	1,169
Chlorure de calcium $2H_2O$	g	0,294	0,294
Chlorure de magnésium $6H_2O$	g	0,61	0,61
Chlorure de zinc	mg	5,45	5,45

Composition de la solution reconstituée :

		Aminomix	
		500E	800E
Na^+	mmol/l	50	50
K^+	mmol/l	30	30
Ca^{++}	mmol/l	2	2
Mg^{++}	mmol/l	3	3
Zn^{++}	mmol/l	0,04	0,04
Cl^-	mmol/l	64	64
Acétate	mmol/l	75	75
Glycérophosphate	mmol/l	15	15
Acides aminés totaux	g	50	50
Teneur totale en azote	g	8	8
Énergie non protéique	kcal	480	800
Teneur totale en énergie	kcal	680	1000
Osmolalité	mOsm/kg	1330-1470	1826-2018
Osmolarité	mOsm/l	1335	1779
Acidité titrable (après mélange) .	mmol NaOH/l	18,0-33,0	18,0-33,0
pH (après mélange)		5,5-6,0	5,5-6,0

Excipients : hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

DC INDICATIONS

Aminomix est indiqué pour répondre aux besoins quotidiens en azote (acides aminés), glucose, électrolytes et besoins liquidiens des adultes et des enfants de plus de 2 ans, nécessitant une nutrition parentérale (c'est-à-dire lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée).

Aminomix 500 E est particulièrement adapté aux patients avec tolérance au glucose limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion intraveineuse par voie centrale.

La posologie est fonction des besoins en acides aminés, hydrates de carbone, électrolytes et besoins liquidiens et dépend de l'état clinique du patient (nutritionnel, et sévérité du catabolisme créé par le désordre métabolique).

En cas de besoins énergétiques supplémentaires, il est recommandé d'administrer des émulsions lipidiques.

Débuter la perfusion à un débit en dessous du débit désiré puis augmenter jusqu'au débit recommandé sur une période de 2 à 3 jours.

Adultes (dont sujets âgés) et adolescents de plus de 14 ans :

Se conformer à la prescription médicale.

La posologie recommandée est de 20 ml par kg de poids corporel et par jour, correspondant à :

- Aminomix 500E : 1 g d'acides aminés et 2,4 g de glucose par kg de poids corporel et par jour ;
  Aminomix 800E : 1 g d'acides aminés et 4 g de glucose par kg de poids corporel et par jour.
- 1400 ml par jour pour un patient de 70 kg.

Débit maximal de perfusion :

- Aminomix 500E : 2 ml par kg de poids corporel et par heure, ce qui correspond à 0,1 g d'acides aminés et 0,24 g de glucose par kg de poids corporel et par heure.
- Aminomix 800E : 1,25 ml par kg de poids corporel et par heure, ce qui correspond à 0,06 g d'acides aminés et 0,25 g de glucose par kg de poids corporel et par heure.

Posologie maximale quotidienne (Aminomix 500E) :

40 ml par kg de poids corporel, ce qui correspond à :

- 2 g d'acides aminés et 4,8 g de glucose par kg de poids corporel ;
- 2800 ml pour un patient de 70 kg ;
- 140 g d'acides aminés et 336 g de glucose chez un patient de 70 kg.

Posologie maximale quotidienne (Aminomix 800E) :

30 ml par kg de poids corporel, ce qui correspond à :

- 1,5 g d'acides aminés et 6 g de glucose par kg de poids corporel ;
- 2100 ml pour un patient de 70 kg ;
- 105 g d'acides aminés et 420 g de glucose chez un patient de 70 kg.

Les principes généraux d'utilisation et de posologie pour les hydrates de carbone ainsi que les recommandations générales pour les besoins liquidiens doivent être pris en compte.

Dans des conditions métaboliques normales, l'apport total quotidien en hydrates de carbone doit être limité à 300-400 g. Cette limite correspond à la capacité maximale d'oxydation. Si cette posologie est dépassée, des effets indésirables hépatiques peuvent se produire.

Dans des conditions métaboliques détériorées (post-traumatisme, hypoxie, insuffisance organique), la dose journalière d'hydrates de carbone sera ramenée à 200-300 g (équivalent à 3 g par kg de poids corporel) ; l'adaptation individuelle de la posologie nécessite une surveillance adéquate du patient.

Les restrictions suivantes pour le glucose doivent être strictement respectées chez l'adulte : 0,25 g par kg de poids corporel et par heure et jusqu'à 6 g par kg de poids corporel et par jour.

Lors de l'administration de solutions d'hydrates de carbone, quelle que soit la concentration, la surveillance des taux sanguins est fortement recommandée. Pour éviter un surdosage, en particulier en cas d'utilisation de solutions hyperconcentrées, la perfusion par pompe est recommandée.

Enfants et adolescents de moins de 14 ans :

La posologie recommandée chez l'enfant ne représente qu'une orientation basée sur des valeurs moyennes. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction de l'âge de l'enfant, de son développement et de l'existence d'un désordre sous-jacent.

Dose journalière chez l'enfant de 2 à 5 ans :

- Aminomix 500E : 25 ml par kg de poids corporel, ce qui correspond à 1,25 g d'acides aminés et 3 g de glucose par kg de poids corporel et par jour.
- Aminomix 800E : 25 ml par kg de poids corporel, ce qui correspond à 1,25 g d'acides aminés et 5 g de glucose par kg de poids corporel et par jour.

Dose journalière chez l'enfant de 5 à 14 ans :

- Aminomix 500E : 20 ml par kg de poids corporel, ce qui correspond à 1 g d'acides aminés et 2,4 g de glucose par kg de poids corporel et par jour
- Aminomix 800E : 20 ml par kg de poids corporel, ce qui correspond à 1 g d'acides aminés et 4 g de glucose par kg de poids corporel et par jour.

Débit maximal de perfusion :

- Aminomix 500E : 1,25 ml par kg de poids corporel et par heure, ce qui correspond à 0,06 g d'acides aminés et 0,15 g de glucose par kg de poids corporel et par heure.
- Aminomix 800E : 1,25 ml par kg de poids corporel et par heure, ce qui correspond à 0,06 g d'acides aminés et 0,25 g de glucose par kg de poids corporel et par heure.

Aucune étude clinique confirmant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de la solution d'Aminomix n'a été conduite ni chez l'enfant ni chez l'adolescent.

Durée de traitement :

Uniquement pour nutrition parentérale à court et moyen terme, si Aminomix est la seule solution pour nutrition parentérale administrée à la posologie recommandée, en fonction de l'état général du patient et de l'étendue du catabolisme.

Cependant, un apport complémentaire en lipides, vitamines et oligoéléments doit être considéré dès le début du traitement.

La solution peut être également administrée dans les mêmes indications thérapeutiques quand la nutrition orale ou entérale est insuffisante ou impossible pendant une plus longue durée, si un apport suffisant en lipides, vitamines et oligoéléments est assuré.

DC CONTRE-INDICATIONS

Aminomix 500E et 800E sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère, en l'absence d'hémodialyse, hémofiltration ou hémodiafiltration.
- Hyperkaliémie, hypernatrémie.
- Métabolisme instable (par exemple catabolisme sévère, diabète instable, état comateux non défini).
- Hyperglycémie sévère par insulinorésistance, avec faible tolérance au glucose malgré l'administration de quantités importantes d'insuline.
- Hypersensibilité à une substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Contre-indications générales de la nutrition parentérale :

- Instabilité circulatoire mettant en jeu le pronostic vital (collapsus et choc).
- Hypoxie cellulaire ou acidose métabolique.
- Hyperhydratation/surcharge circulatoire et/ou œdème pulmonaire aigu.
- Insuffisance cardiaque décompensée/insuffisance cardiaque congestive.

Une hyponatrémie existante doit être compensée avant le début du traitement.

En raison de leur composition (acides aminés), Aminomix 500E et 800E sont contre-indiqués chez les nouveau-nés et enfants âgés de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'administration de la perfusion sur une durée inférieure à 24 heures, la vitesse de perfusion doit être augmentée progressivement durant la 1[re] heure et diminuée progressivement durant la dernière heure, pour éviter des variations brutales de la glycémie.

L'adaptation individuelle de la posologie est recommandée chez les patients avec insuffisance hépatique, rénale, surrénalienne, cardiaque ou pulmonaire.

Pendant toute la durée de traitement, la glycémie, l'ionogramme, l'équilibre acido-basique, le bilan liquidien et la numération sanguine doivent être régulièrement surveillés. En cas d'augmentation significative de la glycémie, la perfusion doit être interrompue et les pics glycémiques doivent être traités si nécessaire. En particulier, une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire chez les patients avec :

- trouble du métabolisme des acides aminés ;
- insuffisance hépatique (tenant compte des risques de troubles neurologiques ou d'aggravation de troubles neurologiques préexistants en relation avec une hyperammoniémie) ;
- insuffisance rénale, en particulier en cas d'hyperkaliémie préexistante, s'il existe des risques d'apparition ou d'aggravation d'acidose métabolique et d'hyperazotémie, résultant de troubles de la clairance rénale ;
- diabète (glycémie, glycosurie, cétonurie, dosage de l'insuline) ;
- acidose lactique et hyperosmolarité.

En cas d'utilisation de longue durée (plusieurs semaines), numération sanguine et facteurs de la coagulation doivent être surveillés.

Population pédiatrique :

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge, de l'état nutritionnel et de l'existence d'un trouble sous-

jacent et, si nécessaire, une supplémentation orale ou parentérale en protéines sera administrée.
Pour l'administration chez l'enfant de plus de 2 ans, il est essentiel d'utiliser un conditionnement qui permet d'apporter l'équivalent de la posologie requise par jour dans un seul récipient.
De plus, il est important que le traitement soit supplémenté en préparations apportant énergie, vitamines et oligoéléments. Les formulations pédiatriques doivent être utilisées pour cette supplémentation.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'est actuellement connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée clinique concernant l'administration d'Aminomix chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'est disponible. Des études chez l'animal pour évaluer la toxicité de reproduction d'Aminomix n'ont pas été réalisées. Il est donc préférable de ne pas administrer Aminomix durant la grossesse ou l'allaitement.
Cependant, si l'administration d'Aminomix est absolument nécessaire, après évaluation du rapport bénéfices/risques, Aminomix devra être administré avec précaution au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable d'Aminomix n'est connu, si correctement administré.
Cependant, des effets indésirables, qui ne sont pas spécifiquement liés au produit, mais à la nutrition parentérale en général, peuvent se produire, particulièrement en début de traitement :

	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Maux de tête, frissons, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration incorrecte (posologie ou débit), des signes d'hyperglycémie, d'hyperhydratation et d'hyperosmolarité ainsi que des perturbations de l'équilibre acidobasique et du bilan électrolytique peuvent être observés.
Comme avec les autres solutions contenant des acides aminés, une perfusion trop rapide peut également susciter des frissons, des nausées, des vomissements et une augmentation de la déperdition urinaire en acides aminés.
En cas de survenue de ces manifestations, la perfusion doit être immédiatement arrêtée ou poursuivie à plus bas débit, selon l'attitude la plus appropriée.
En cas d'hyperkaliémie, la perfusion de 200 à 500 ml de solution de glucose à 10 % avec ajout de 1 à 3 UI d'insuline non modifiée par 3 à 5 g de glucose est recommandée. En cas d'échec de toutes les tentatives, l'administration d'un échangeur de cations chélateur du potassium peut être indiquée. Une dialyse est inévitable dans les cas extrêmes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : solutions pour nutrition parentérale (code ATC : B05BA10).
Comme les acides aminés provenant de l'ingestion et de l'assimilation des protéines alimentaires, ceux administrés par voie parentérale entrent dans le stock des acides aminés libres ainsi que dans toutes les voies métaboliques consécutives.
Aminomix contient tous les acides aminés essentiels et divers acides aminés non essentiels en proportion similaire à celle présente dans les autres solutions standard d'acides aminés. Ils sont utilisés pour la protéosynthèse endogène. De plus, certains acides aminés exercent des fonctions physiologiques particulières.
Le glucose est métabolisé à titre de transporteur d'énergie par la quasi-totalité des tissus. Il entre dans le cycle de la glycolyse après phosphorylation. Le métabolisme du glucose à titre de substrat énergétique ou de précurseur de la synthèse endogène est bien documenté.
Les électrolytes sont des nutriments indispensables au maintien et à la correction de l'homéostasie hydro-électrolytique.
Le zinc est un oligoélément qui assure différentes fonctions physiologiques et joue un rôle particulier dans la cicatrisation des plaies et les défenses immunitaires chez la majorité des patients malnutris.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité d'Aminomix est de 100 %.
Distribution :
Les acides aminés entrent dans le stock plasmatique des acides aminés correspondants, se répartissant selon les besoins dans le liquide interstitiel et le compartiment intracellulaire des différents tissus, où ils sont soumis à des réactions métaboliques telles que la protéosynthèse et l'oxydation. L'azote peut être utilisé pour la synthèse d'acides aminés non essentiels ou être éliminé sous forme d'urée.
Les concentrations plasmatiques et intracellulaires en acides aminés sont régulées de façon endogène dans d'étroites limites dépendant de la situation pathologique du patient. Les solutions équilibrées d'acides aminés telles qu'Aminomix ne modifient pas significativement l'aminogramme quand elles sont perfusées à bas débit constant.
Chez les sujets en bonne santé, l'insuline maintient la glycémie dans les limites de la normale, ce qui facilite le passage du glucose à travers les membranes cellulaires et d'autres mécanismes homéostatiques. La tolérance du glucose est souvent réduite chez les patients qui nécessitent une nutrition parentérale, imposant l'administration d'insuline.
La distribution des électrolytes est régulée en fonction des concentrations intra et extracellulaires de chacun des ions.
Élimination :
Seule une faible proportion des acides aminés perfusés est éliminée par voie rénale. Pour la majorité des acides aminés, des demi-vies plasmatiques de 10 à 30 minutes ont été rapportées. Dans certaines situations pathologiques, le glucose peut être éliminé par voie rénale en cas de dépassement de la capacité maximale de réabsorption tubulaire. L'élimination des électrolytes dépend des besoins individuels, de la situation métabolique et de la fonction rénale du patient.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aminomix n'a pas fait l'objet d'études précliniques. Cependant, aucune toxicité du produit n'est attendue aux doses recommandées.

DP INCOMPATIBILITÉS

Des incompatibilités peuvent survenir à la suite de l'ajout de cations polyvalents, par exemple calcium, particulièrement en cas d'association à l'héparine. Ne pas ajouter de phosphate inorganique en raison d'un risque de précipitation de phosphate de calcium et de magnésium.
Pour des raisons de sécurité microbiologique et de risque d'incompatibilité, Aminomix ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Aminomix peut être mélangé de façon aseptique à d'autres nutriments, par exemple lipides, électrolytes additionnels, oligoéléments et vitamines. Il faut veiller à assurer un mélange adéquat et particulièrement à éviter toute incompatibilité.
Le produit peut être conservé sur la base des données de stabilité fournies par le fabricant, mais uniquement si le mélange a été effectué dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.
Aucune substance ne doit être ajoutée au système de perfusion sans vérification préalable de la compatibilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du produit dans son conditionnement commercial : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver dans le suremballage.
Conserver la poche dans l'emballage extérieur (carton) à l'abri de la lumière.
Pour des raisons de sécurité microbiologique, le mélange doit être utilisé immédiatement après ajout des additifs. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée et les conditions de conservation avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution reconstituée ne doit habituellement pas être conservée plus de 24 heures à 4-8 °C, sauf si des ajouts ont été effectués dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.
Des données sur la stabilité chimique et physique de plusieurs préparations « tout-en-un » conservées à 4 °C pendant des durées allant jusqu'à 7 jours sont disponibles sur demande auprès du fabricant.
Durée de conservation après reconstitution conformément aux instructions :
Il a été démontré que le mélange des solutions des 2 chambres était chimiquement et physiquement stable 24 heures à une température de 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement lorsque les tubulures sont connectées à la poche. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée de conservation et les conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les deux solutions contenues dans la poche doivent être mélangées immédiatement avant administration.
Instructions pour la manipulation :
1. Enlever l'emballage extérieur et placer la poche sur une surface solide.
2. Faire rouler la poche doucement sur elle-même à partir de la poignée et presser jusqu'à rupture de la soudure verticale. Bien mélanger.

Administrer uniquement si la solution d'acides aminés et la solution de glucose sont limpides et si les conditionnements ne sont pas endommagés.
A utiliser immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Toute solution non utilisée doit être éliminée.
Des lipides, des électrolytes, des oligoéléments et des vitamines peuvent être ajoutés, dans des conditions aseptiques, à Aminomix 500E et 800E. Une attention particulière devra être portée au mélange de la poche ainsi qu'à la compatibilité avec les solutions ajoutées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936987746 (2005) Aminomix 500E, 6 x 1 l.
3400936987807 (2005) Aminomix 500E, 4 x 1,5 l.
3400936988057 (2005) Aminomix 800E, 6 x 1 l.
3400936988118 (2005) Aminomix 800E, 4 x 1,5 l.
3400936988286 (2005) Aminomix 800E, 4 x 2 l.
RCP révisés le 23.09.15.
Prix : 160,12 € (500E, 6 poches de 1 l).
125,31 € (500E, 4 poches de 1,5 l).
160,12 € (800E, 6 poches de 1 l).
125,31 € (800E, 4 poches de 1,5 l).
142,71 € (800E, 4 poches de 2 l).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

AMLOR ®
amlodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 5 mg (jaune et blanche, portant l'impression noire AML 5 sur une face et le logo Pfizer sur l'autre face) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Gélule à 10 mg (grise, portant l'impression noire AML 10 sur une face et le logo Pfizer sur l'autre face) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p gélule
Amlodipine	5 mg
ou	10 mg

(sous forme de bésilate : 6,944 mg/gél à 5 mg ; 13,889 mg/gél à 10 mg)
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, amidon de maïs desséché, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule : 5 mg :* gélatine, jaune de quinoléine, oxyde de fer noir, dioxyde de titane. *10 mg :* gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane. *Encre d'impression :* gomme laque, oxyde de fer noir.

DC INDICATIONS

- Hypertension.
- Angor chronique stable.
- Angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
Pour l'hypertension et l'angor, la posologie initiale habituelle est de 5 mg d'Amlor une fois par jour, qui peut être augmentée jusqu'à une posologie maximale de 10 mg en fonction de la réponse individuelle du patient.
Chez les patients hypertendus, Amlor a été utilisé en association avec un diurétique thiazidique, un alphabloquant, un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans l'angor, Amlor peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antiangineux chez les patients présentant un angor réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants.
Aucun ajustement posologique d'Amlor n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Populations particulières :
Patients âgés :
Amlor, utilisé à des doses similaires, montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée donc la dose doit être choisie avec précaution et doit démarrer à la dose efficace la plus faible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
Patients atteints d'insuffisance rénale :
Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale, une posologie usuelle est donc recommandée. L'amlodipine n'est pas dialysable.
Population pédiatrique :
Enfants et adolescents hypertendus de 6 ans à 17 ans :
La posologie antihypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après quatre semaines. Des posologies supérieures à 5 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Une posologie d'amlodipine de 2,5 mg n'est pas possible avec ce médicament.
Enfants de moins de 6 ans :
Il n'existe pas de donnée disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Gélule pour administration orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant :
- Une hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Une hypotension sévère.
- Un choc (y compris choc cardiogénique).
- Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de degré élevé).
- Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.
Patients atteints d'insuffisance cardiaque :
Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (cf Pharmacodynamie). Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.
Patients atteints d'insuffisance hépatique :
La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.
Patients âgés :
Chez les sujets âgés, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Patients atteints d'insuffisance rénale :
L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

DC INTERACTIONS

Effets des autres médicaments sur l'amlodipine :
Inhibiteurs du CYP3A4 :
L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine entraînant un risque accru d'hypotension.
La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
Inducteurs du CYP3A4 :
Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis *[Hypericum perforatum])* peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.
Dantrolène (perfusion) :
Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments :
Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.
Tacrolimus :
Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

Ciclosporine :
Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.
Simvastatine :
L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par l'amlodipine.
Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.
Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.
ALLAITEMENT :
La présence d'amlodipine a été identifiée chez des nourrissons allaités par des femmes sous traitement. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.
FERTILITÉ :
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cours de traitement sont des somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.
Liste des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'amlodipine selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, changement de l'humeur (y compris anxiété), insomnie
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement)
Peu fréquent	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Fréquent	Trouble visuel (y compris, diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Très rare	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffée vasomotrice
Peu fréquent	Hypotension
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation)
Peu fréquent	Vomissement, sécheresse buccale
Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, ictère, élévation de l'enzyme hépatique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
Très rare	Angio-œdème, érythème polymorphe, dermite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Œdème des chevilles, crampes musculaires
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème
Fréquent	Fatigue, asthénie
Peu fréquent	Douleur thoracique, douleur, malaise
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du poids, diminution du poids

* Évoquant généralement une cholestase.
Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée.
Symptômes :
Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.
Traitement :
Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une élévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.
Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.
Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.
Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur calcique sélectif à effet principalement vasculaire, code ATC : C08CA01.
L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.
Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

1. L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.
2. Le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Chez les patients hypertendus, l'administration en une prise unique journalière apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en décubitus dorsal et en position debout pendant un intervalle de 24 heures. Grâce au délai d'action lent, une hypotension aiguë n'est pas associée à l'administration d'amlodipine.
Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.
L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.
Utilisation chez les patients atteints de coronaropathie :
L'efficacité de l'amlodipine pour la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo menée chez 1997 patients : l'étude CAMELOT (Comparison of Amlodipine *vs* Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thrombose). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril 10-20 mg, et 655 par placebo, en complément d'un traitement standard par les statines, les bêtabloquants, les diurétiques et l'aspirine pendant deux ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par l'amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez les patients atteints de coronaropathies.
Tableau 1 : Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT

Critères d'évaluation	Taux d'événements cardiovasculaires, nombre (%)			Amlodipine *versus* placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Critère principal					
Événements indésirables cardiovasculaires	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Composants individuels					
Revascularisation coronaire	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalisation pour angor	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IDM non fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
AVC ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Mortalité cardiovasculaire	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalisation pour ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abréviations : ICC, insuffisance cardiaque congestive ; IC, intervalle de confiance ; IDM, infarctus du myocarde ; AIT, accidents ischémiques transitoires ; AVC, accident vasculaire cérébral.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque :
Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA II-IV ont montré qu'Amlor n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.
Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III-IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que Amlor n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.
Dans une étude de suivi à long terme contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) sur Amlor chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, Amlor n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, Amlor a été associé à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.
Étude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (Treatement to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) :
L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, étude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première ligne par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.
Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).
Le critère d'évaluation principal composite a regroupé les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC à 95 % [0,90 à 1,07] ; p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardiovasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2 % *versus* 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p < 0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.
Utilisation chez l'enfant (âgé d'au moins six ans) :
Dans une étude portant sur 268 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une hypertension secondaire prédominante, une dose de 2,5 mg et une dose de 5,0 mg d'amlodipine ont été comparées à un placebo. Il est apparu que les deux doses réduisaient la pression artérielle systolique de manière significativement plus importante qu'un placebo. La différence entre les deux doses n'a pas été statistiquement significative.
Les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme d'un traitement à base d'amlodipine chez l'enfant destiné à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire à l'âge adulte n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques :
Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.
La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.
Biotransformation/élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière. L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine.
Insuffisance hépatique :
Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les

patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %.

Patients âgés :
Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

Population pédiatrique :
Une étude pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (34 patients étant âgés de 6 à 12 ans et 28 patients de 13 à 17 ans), traités par une posologie d'amlodipine comprise entre 1,25 et 20 mg administrée une fois ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) a été respectivement de 22,5 et 27,4 l/h chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h chez les filles. Une large variabilité de l'exposition entre les individus a été observée. Les données disponibles chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont limitées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Reprotoxicité :
Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité :
Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basé en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène :
Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.
Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933313586 (1990, RCP rév 10.07.17) 30 gél 5 mg.
3400937243711 (2006, RCP rév 10.07.17) 90 gél 5 mg.
3400933313357 (1990, RCP rév 10.07.17) 30 gél 10 mg.
3400937243889 (2006, RCP rév 10.07.17) 90 gél 10 mg.
Prix : 5,33 € (30 gélules à 5 mg ou à 10 mg).
15,06 € (90 gélules à 5 mg ou à 10 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect (30 gélules).

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

AMUKINE ®

hypochlorite de sodium, chlorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à 0,06 % pour application cutanée :
Flacons de 60 ml, de 200 ml, de 500 ml et de 1000 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Hypochlorite de sodium et chlorure de sodium en solution aqueuse obtenue par électrolyse	5 ml

(soit en chlore actif : 60 mg/100 ml)
Excipient : eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies.
Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les applications locales d'Amukine se font sans dilution :
- soit en lavages, en bains locaux ou en irrigations,
- soit en compresses imbibées ou en pansements humides.

Renouveler le traitement selon les besoins.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'hypochlorite de sodium (au chlore).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est réservé à l'usage externe.
Un passage transcutané ne peut être exclu ; par conséquent, l'utilisation d'Amukine doit se faire avec précaution dans certaines situations : sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée).
Irritation possible sous pansement occlusif.
Dès l'ouverture du flacon, une contamination microbienne est possible. Ne pas garder trop longtemps un flacon d'antiseptique entamé.
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Sensation de brûlure ou d'irritation principalement sur peau lésée (plaies importantes, chirurgie gynécologique) ne justifiant pas habituellement l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion accidentelle, l'antidote est le bicarbonate de sodium.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptiques et désinfectants (code ATC : DO8AX07 ; D : dermatologie).
Antiseptique local du groupe chimique des chlorés à large spectre d'activité : bactéricide, fongicide, virucide.
Impropre à la désinfection du matériel médico-chirurgical.
Les matières organiques (protéines, sérum, sang) diminuent l'activité antiseptique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter sans un rinçage soigneux intermédiaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935515513 (2000, RCP rév 29.10.13) fl 60 ml.
3400933683443 (1993, RCP rév 29.10.13) fl 200 ml.
3400933683672 (1993, RCP rév 29.10.13) fl 500 ml.
3400933683733 (1993, RCP rév 29.10.13) fl 1000 ml.
Non remb Séc soc. Collect.

GIFRER BARBEZAT
8-10, rue Paul-Bert
69153 Décines cdx. Tél : 09 70 80 93 39

AMYCOR ®

bifonazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème pour application locale à 1 % : Tube de 15 g.
Poudre pour application locale à 1 % : Flacon poudreur de 15 g.
Solution pour application locale à 1 % : Flacon pulvérisateur de 15 ml.

COMPOSITION

Crème pour application locale :	*p tube*
Bifonazole (DCI)	150 mg

Excipients : monostéarate de sorbitan (Arlacel 60), polysorbate 60, blanc de baleine synthétique, alcool cétostéarylique (Lanette 0), octyldodécanol (Eutanol G), alcool benzylique, eau purifiée qs.
Excipient à effet notoire : alcool cétostéarylique.

Poudre pour application locale :	*p flacon*
Bifonazole (DCI)	150 mg

Excipient : amidon de riz.

Solution pour application locale :	*p flacon*
Bifonazole (DCI)	150 mg

Excipients : éthanol à 96 %, myristate d'isopropyle.

DC INDICATIONS

Crème pour application locale :
Traitement local des mycoses cutanéomuqueuses dues à :
- Dermatophytes.
- *Pityriasis versicolor.*
- *Candida.*

Poudre pour application locale :
La forme Amycor 1 % est adaptée au traitement local des mycoses cutanéomuqueuses des grands plis et des petits plis, plus particulièrement associées à une macération.
Candidoses :
Les candidoses rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence de *candida* sur la peau ne peut constituer en soi une indication.
Traitement des intertrigos :
- génitaux-cruraux, anaux et périanaux ;
- sous-mammaires ;
- interdigitaux.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
Dermatophyties :
- Traitement des intertrigos génitaux et cruraux.
- Traitement des intertrigos des orteils (pied d'athlète), prophylaxie des rechutes.

Solution pour application locale :
Pityriasis versicolor.
Candidoses :
- Intertrigos des grands plis : génitaux, cruraux, interfessiers, axillaires et sous-mammaires.
- Intertrigos des petits plis : interdigitaux, interorteils.
- Onyxis ou périonyxis pour lesquels un traitement systémique antifongique peut être discuté.

Dans certains cas, et en particulier dans les mycoses de la sphère péribuccale et périanogénitale, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
Dermatophytoses :
- Dermatophytoses en peau glabre : herpès circiné.
- Intertrigos des grands plis (eczéma marginé de Hebra) et des orteils (pied d'athlète).
- Traitement d'appoint pour :
  - teignes et sycosis dermatophytiques (cuir chevelu, barbe) ;
  - onyxis dermatophytique : un traitement systémique antifongique peut être nécessaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Crème pour application locale :
Amycor 1 % crème pour application locale sera appliquée une fois par jour, matin ou soir, après toilette et séchage des lésions à traiter, en massant légèrement les lésions, ainsi que leur périphérie. Dans les intertrigos, la crème sera appliquée en petites quantités de façon à éviter toute macération.
La durée de traitement est fonction des organismes infectants et des sites d'infection : généralement 3 semaines pour les dermatophytoses et candidoses, et 2 semaines pour *Pityriasis versicolor.*
Poudre pour application locale :
Amycor poudre sera appliqué une fois par jour, matin ou soir, après toilette et séchage de la peau.
La durée de traitement est fonction des organismes infectants et des sites d'infection : généralement 3 semaines pour les dermatophytoses, et 2 à 3 semaines pour les candidoses. Dans la prophylaxie des rechutes (pied d'athlète, intertrigos interorteils) : 1 application par jour sur les pieds et dans les chaussures pendant 6 mois.
Solution pour application locale :
Amycor solution en flacon pulvérisateur est particulièrement adapté au traitement de *Pityriasis versicolor* et des formes étendues de dermatophytoses.
Amycor solution sera appliqué une fois par jour, matin ou soir, après toilette et séchage de la peau.
La durée de traitement est fonction des organismes infectants et des sites d'infection : généralement 3 semaines pour les dermatophytoses, et 2 semaines pour *Pityriasis versicolor* et les candidoses.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à un antimycosique du groupe des imidazolés ou à un composant de la crème, de la poudre ou de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Malgré les données cliniques disponibles, rassurantes en la matière, et un passage transcutané faible, il convient de relever la toxicité hépatique expérimentale de ce principe actif administré par voie générale chez plusieurs espèces animales.
- L'apparition d'effets systémiques est peu probable en raison du très faible taux de résorption au niveau de la peau saine. Cependant, sur une peau lésée, sur une grande surface ou chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), la prudence s'impose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Dans certains cas et en particulier dans les mycoses de la sphère péribuccale et périanogénitale, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
- Crème : en cas de réaction d'hypersensibilité, l'application devra être interrompue.
- Crème et solution : elles ne sont pas destinées à un usage ophtalmique.
- Solution : du fait de la présence d'alcool dans l'excipient, l'emploi d'Amycor solution est déconseillé chez le nourrisson ; ne pas appliquer sur les muqueuses.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé au cours des études animales, il est recommandé de ne pas administrer ce produit au cours du premier trimestre de la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques signes d'irritation locale (prurit, brûlure, érythème) et de dyshidrose ont été rapportés, le plus souvent modérés et transitoires ; ils cèdent spontanément à l'arrêt du traitement.
Solution : en cas d'application sur une peau lésée, possibilité de sensation de brûlure ou de picotements, en raison de la présence d'alcool dans l'excipient.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Poudre et solution : cependant, un surdosage éventuel risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antifongique à usage topique (D : médicaments dermatologiques). Code ATC : D01AC10.
Antimycosique imidazolé, le bifonazole possède un large spectre comprenant dermatophytes, levures, moisissures, certains champignons (*Malassezia furfur*) et des bactéries Gram + telles que *corynebacterium* et *staphylococcus.*
L'activité du bifonazole est fongicide *in vitro* sur les dermatophytes au-delà de la concentration de 5 µg/ml.
Les essais *in vitro* n'ont pas mis en évidence de résistance acquise.
Poudre : le pouvoir hygroscopique de l'amidon de riz s'oppose à la macération.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Crème et solution pour application locale :
Après une application de bifonazole, des concentrations de 150 à 1000 µg/ml ont été observées au niveau de la couche supérieure de l'épiderme. Une concentration de 2 à 3 µg/ml est encore évaluée au niveau du derme profond. Ces concentrations sont supérieures aux concentrations inhibitrices mesurées *in vitro.*
L'absorption cutanée du bifonazole, étudiée après application maintenue 6 heures sous pansement occlusif, est de l'ordre de 1 % sur peau saine et de 4 à 5 fois plus élevée sur peau inflammatoire. Ces concentrations sériques obtenues, de l'ordre du ng/ml, rendent peu probable un effet systémique.
Poudre pour application locale :
La recherche du passage systémique d'Amycor 1 % poudre, menée sur peau saine et sous occlusion maintenue pendant 6 heures, n'a pas permis de détecter du bifonazole dans le plasma. Ces données permettent de conclure au très faible passage systémique du bifonazole avec la forme poudre, rendant peu probable un effet systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La DL_{50} du bifonazole par voie orale est > 2000 mg/kg chez le rat et la souris et > 500 mg/kg chez le lapin et le chien.
Les études de toxicité subchronique et chronique, réalisées par voie orale chez le rat, le chien et le singe, n'ont pas montré de toxicité significative, hormis une polarité hépatique observée aux fortes doses et caractérisée par une légère élévation des enzymes hépatiques sans modification histopathologique. Ces observations sont liées à un effet inducteur enzymatique du produit.
Une surcharge graisseuse hépatique et un trouble généralisé de la maturation ont été notés chez le chien aux fortes doses, supérieures à celles utilisées dans les formulations topiques.
Des études de tolérance locale ont été menées chez le lapin jusqu'à des doses de 3 mg/kg de poids corporel de bifonazole. Aucune altération imputable au bifonazole n'a été notée.
Pour certaines formulations (crème, solution), il a été observé de légers signes d'irritation cutanée imputable aux excipients utilisés (2-octododécanol ou myristate d'isopropyle).
Aucun effet spécifique n'a été observé dans les études de reproduction et de mutagenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Poudre : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Solution : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932748501 (1984, RCP rév 27.02.14) crème p appl locale.
3400933494186 (1992, RCP rév 27.02.14) pdre p appl locale.
3400933228569 (1989, RCP rév 27.02.14) sol p appl locale.

Prix : 3,63 € (crème pour application locale).
3,63 € (poudre pour application locale).
3,47 € (solution pour application locale).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

AMYCOR ONYCHOSET ®
bifonazole, urée

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pommade : Tube de 10 g, avec un grattoir et 20 pansements adhésifs.

COMPOSITION	*p tube*
Bifonazole (DCI)	0,1 g
Urée	4 g

Excipients : graisse de laine, cire d'abeille blanche, vaseline.
Excipient à effet notoire : graisse de laine (lanoline).

DC INDICATIONS
Traitement local des mycoses unguéales des mains et des pieds.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Baigner le pied et/ou la main environ 10 minutes dans l'eau chaude.
Appliquer une fois par jour sur l'ongle infecté la quantité nécessaire de pommade Amycor Onychoset pour recouvrir tout l'ongle. Maintenir en place sous pansement occlusif pendant 24 heures.
Après avoir ôté le pansement et avant chaque renouvellement, baigner l'ongle environ 10 minutes dans l'eau chaude et éliminer la partie ramollie à l'aide du grattoir.
Renouveler ainsi l'application d'Amycor Onychoset toutes les 24 heures jusqu'à élimination complète de la partie infectée de l'ongle. Selon l'étendue de l'atteinte et l'épaisseur de l'ongle, 1 à 3 semaines de traitement sont nécessaires.
Amycor Onychoset n'agit que sur la partie infectée de l'ongle et est sans effet sur les zones saines.
Après élimination de l'ongle, le traitement antifongique doit être poursuivi par l'application quotidienne d'Amycor crème à 1 % pendant 4 à 8 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à un antimycosique du groupe des imidazolés ou à un composant de la pommade.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Malgré les données cliniques disponibles, rassurantes en la matière, et un passage transcutané faible, il convient de relever la toxicité hépatique expérimentale de ce principe actif administré par voie générale chez plusieurs espèces animales.
- L'apparition d'effets systémiques est peu probable en raison du faible taux de résorption du bifonazole lors de la lyse de l'ongle pathologique par Amycor Onychoset.
- Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.
- Se laver les mains après utilisation.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé au cours des études animales, il est recommandé de ne pas administrer ce produit au cours du premier trimestre de la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Quelques signes d'irritation locale (rougeur, irritation, macération, desquamation) et de dyshidrose ont été rapportés, le plus souvent modérés et transitoires, ils cessent spontanément à l'arrêt du traitement.
- Possibilité d'allergie, notamment à la lanoline ou au pansement adhésif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage éventuel risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : association d'un antifongique (bifonazole) et d'une substance kératolytique (urée). Code ATC : D01AC60.
Antimycosique imidazolé, le bifonazole possède un large spectre comprenant dermatophytes, levures, moisissures, certains champignons (*Malassezia furfur*) et des bactéries Gram + telles que *corynebacterium* et *staphylococcus.* L'activité du bifonazole est fongicide *in vitro* sur les dermatophytes au-delà de la concentration de 5 µg/ml. Les essais *in vitro* n'ont pas mis en évidence de résistance acquise.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chez des patients présentant une onychomycose, les concentrations plasmatiques de bifonazole, mesurées après application d'Amycor Onychoset (sous pansement occlusif renouvelé toutes les 24 heures pendant 10 jours en moyenne), ont été inférieures à 1 ng/ml.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La DL_{50} du bifonazole par voie orale est > 2000 mg/kg chez le rat et la souris et > 500 mg/kg chez le lapin et le chien.
Les études de toxicité subchronique et chronique, réalisées par voie orale chez le rat, le chien et le singe, n'ont pas montré de toxicité significative, hormis une polarité hépatique observée aux fortes doses et caractérisée par une légère élévation des enzymes hépatiques sans modification histopathologique. Ces observations sont liées à un effet inducteur enzymatique du produit. Une surcharge graisseuse hépatique et un trouble généralisé de la maturation ont été notés chez le chien aux fortes doses, supérieures à celles utilisées dans les formulations topiques.
Des études de tolérance locale ont été menées chez le lapin jusqu'à des doses de 3 mg/kg de poids corporel de bifonazole. Aucune altération imputable au bifonazole n'a été notée.
Pour certaines formulations (crème, solution), il a été observé de légers signes d'irritation cutanée imputable aux excipients utilisés (2-octododécanol ou myristate d'isopropyle).
Aucun effet spécifique n'a été observé dans les études de reproduction et de mutagenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans un récipient bien fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933808884 (1994, RCP rév 27.02.14).
Prix : 23,27 € (tube de 10 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

ANAFRANIL ®
clomipramine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 25 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p ampoule*
Clomipramine chlorhydrate	25 mg

Excipients : glycérol à 99 %, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS
- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Douleurs neuropathiques de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Dépression et troubles obsessionnels compulsifs de l'adulte :
Posologie et mode d'administration :
Le traitement d'attaque est initié en milieu hospitalier (pour la voie IV) jusqu'à amélioration.
Voie IM :
Débuter le traitement à doses progressives pendant une semaine, pour atteindre une posologie de 4 à 6 ampoules par jour (100 à 150 mg par jour).
L'amélioration une fois obtenue, remplacer progressivement chaque ampoule par deux comprimés dosés à 25 mg (dose équivalente).
Perfusion IV :
Administrer en perfusion intraveineuse lente (2 heures 30 à 3 heures) 2 à 3 ampoules diluées dans 250 ml de soluté isotonique.
Laisser le malade alité environ une heure après la fin de la perfusion.
L'amélioration une fois obtenue, relayer les perfusions par la voie orale à doses bioéquivalentes, soit 2 comprimés à 25 mg à la place d'une ampoule.
Durée de traitement :
Le traitement par antidépresseur est symptomatique.
Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.
Douleurs neuropathiques de l'adulte :
Le traitement doit être initié en milieu hospitalier pour la voie IV.
Administrer en perfusion intraveineuse lente (2 heures 30 à 3 heures) ½ à 1 ampoule diluée dans 100 ml de soluté isotonique.
Laisser le malade alité environ une heure après la fin de la perfusion.
Le traitement doit débuter à doses faibles pendant une semaine. La dose est ensuite progressivement augmentée par paliers de 10 à 25 mg toutes les semaines, selon la tolérance. La posologie est individuelle (de 10 à 75 mg de solution par jour), et doit tenir compte des traitements analgésiques éventuellement associés.
L'amélioration une fois obtenue, remplacer progressivement chaque ampoule par une dose bioéquivalente en comprimés, soit 2 comprimés à 25 mg pour une ampoule.
Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace, et l'intérêt du traitement doit être réévalué de façon périodique.
Troubles obsessionnels compulsifs de l'enfant et l'adolescent :
Enfant et adolescent :
Des données limitées existent, issues d'essais cliniques à court terme chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent. La dose initiale de 25 mg par jour sera augmentée progressivement si besoin en fonction de la tolérance. La posologie maximale quotidienne est de 3 mg/kg/jour. La posologie ne pourra dépasser 100 mg/jour au cours des 2 premières semaines et 200 mg/jour au-delà.
L'intérêt du traitement devra être réévalué périodiquement.
Populations particulières :
Sujet âgé :
La capacité à métaboliser et éliminer les médicaments peut être réduite, ce qui entraîne un risque d'augmentation des taux plasmatiques aux doses thérapeutiques. Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (cf Pharmacocinétique). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques (en particulier effets anticholinergiques, neurologiques et psychiatriques) peuvent en effet avoir des conséquences graves chez le sujet âgé (chutes, confusion).
Insuffisants hépatiques et rénaux :
Il convient de diminuer la posologie (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament **ne doit jamais être prescrit** dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Associations aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et au sultopride (neuroleptique benzamide) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cas d'hypokaliémie, celle-ci doit être corrigée avant de débuter le traitement.
Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Anafranil est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.
En cas de virage maniaque franc, le traitement par la clomipramine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.
Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
La clomipramine doit être utilisée avec prudence :
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits. Un bilan cardiovasculaire initial complet, incluant un ECG, est recommandé ;
- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS
Syndrome sérotoninergique :
Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.
Ces médicaments sont essentiellement représentés par :
- le linézolide ;
- le bleu de méthylène ;
- le millepertuis ;
- la péthidine et le tramadol ;
- la plupart des antidépresseurs ;
- la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;
- certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine) ;
- les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine) ;
- avec indications autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan ;
- les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire exceptionnellement entraîner le décès.
Ces symptômes peuvent être d'ordre :
- digestif (diarrhée) ;
- neuropsychique (agitation, confusion, hypomanie) ;
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
- végétatif (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.
Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.
Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :
Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.
Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
Associations contre-indiquées :
(Cf Contre-indications.)
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur et le début du traitement par l'IMAO.

Associations déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Clonidine, guanfacine (*décrit pour désipramine et imipramine*) : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- IMAO-A sélectifs (moclobémide, toloxatone), y compris linézolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, confusion, voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Sympathomimétiques alpha et bêta (voies IM et IV) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Adrénaline (voie bucco-dentaire ou sous-cutanée) : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : augmentation des concentrations plasmatiques de la clomipramine avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables. Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.
- Bupropion : risque d'augmentation des effets indésirables de la clomipramine, par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la clomipramine pendant le traitement par le bupropion.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration d'effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions
- Baclofène : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.
A ce jour, les données semblent exclure un risque malformatif particulier de la clomipramine.
Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :
- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnées, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.
Compte tenu de ces données, l'utilisation de clomipramine est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Il peut être difficile de distinguer certains effets indésirables de certains symptômes de la dépression comme l'asthénie, les troubles du sommeil, l'agitation, l'anxiété, la constipation et la sécheresse de la bouche, l'apparition d'épisodes maniaques ou hypomaniaques.
Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 %, < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 %, < 1 %), rare (⩾ 0,01 %, < 0,1 %), très rare (< 0,01 %).

Manifestations générales :
- Très fréquent : asthénie souvent associée à d'autres effets indésirables de la clomipramine.
- Très rare : fièvre parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin.

Effets psychiatriques :
- Très fréquent : somnolence.
- Fréquent : confusion, agitation (parfois dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique ou malin), délires, troubles de la mémoire, insomnie.
- Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par Anafranil ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des cas d'agressivité ont été rapportés de manière occasionnelle.

Effets neurologiques et musculaires :
- Très fréquent : vertiges, tremblements, myoclonie.
- Fréquent : céphalée, paresthésies.
- Peu fréquent : convulsions (dont le risque d'apparition augmente avec la posologie et notamment au-dessus de 250 mg par jour), ataxie.
- Très rare : modification infraclinique des fréquences encéphalographiques.
- Des cas de dysarthrie et de syncopes ont été rapportés.
  Des hypertonies et hypotonies musculaires, parfois dans le cadre de syndrome sérotoninergique ou malin, ont été rapportées.
  Des akathisies ont été rapportées.

Effets anticholinergiques :
- Très fréquent : sécheresse de la bouche, constipation, vision floue, trouble de l'accommodation, trouble de la miction.
- Fréquent : bouffées de chaleur, sueur, mydriase.
- Très rare : glaucome, rétention urinaire.

Troubles cardiovasculaires :
- Très fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquent : tachycardie, palpitation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : troubles de la conduction ou du rythme, cardiomyopathie.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, douleurs abdominales, anorexie.

Effets hépatiques :
- Fréquent : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques.
- Très rare : hépatites cholestatiques ou cytolytiques.

Effets cutanés :
- Fréquent : réactions cutanées incluant urticaire, éruption maculopapuleuse, vascularite et prurit.
- Rare : réaction de photosensibilité pouvant entraîner une pigmentation cutanée.
- Très rare : alopécie.
- Des réactions au point d'injection ont été rapportées.

Troubles endocriniens :
- Très fréquent : prise de poids, trouble de la libido, impuissance.
- Rare : galactorrhée, hypertrophie mammaire.
- Très rare : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, œdèmes périphériques.

Manifestations pulmonaires :
- Très rare : pneumopathie infiltrante.

Réaction d'hypersensibilité :
- Très rare : réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.

Effets hématologiques :
- Très rare : leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique, éosinophilie.

Organes des sens :
- Fréquent : altération du goût, acouphènes.

Autres :
- Réaction de sevrage avec les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, insomnie, céphalées, nervosité, anxiété, surviennent fréquemment à l'arrêt brutal du traitement ou lors d'une réduction de posologie.
- Syndrome sérotoninergique, exceptionnellement en monothérapie, le plus souvent décrit en cas d'interaction médicamenteuse ou de surdosage (cf Interactions, Surdosage).
- Effet de classe : des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations d'un surdosage en clomipramine sont semblables à celles rapportées avec les autres antidépresseurs tricycliques. Des anomalies cardiaques et des troubles neurologiques représentent les principales complications. Chez l'enfant, l'ingestion accidentelle doit être considérée comme sérieuse et potentiellement fatale, quelle que soit la dose ingérée.

Symptômes :
Ils apparaissent généralement dans les 4 heures après l'ingestion pour atteindre une sévérité maximale après 24 heures. En raison de l'absorption retardée du médicament (due à un effet anticholinergique), de sa longue demi-vie et d'un cycle entérohépatique, le patient peut être en danger pendant 4 à 6 jours.
Les symptômes suivants sont possibles :
- Système nerveux central : somnolence, stupeur, coma, ataxie, agitation, hyperréflexie, rigidité musculaire et mouvements choréo-athétosiques, convulsions. Des symptômes en rapport avec un syndrome sérotoninergique (hyperpyrexie, myoclonies, délire et coma) peuvent également être observés.
- Système cardiovasculaire : hypotension, tachycardie, allongement du QT et troubles du rythme incluant torsades de pointes, troubles de la conduction, état de choc, insuffisance cardiaque, et, dans de très rares cas, arrêt cardiaque.

Dépression respiratoire, cyanose, vomissement, fièvre, mydriase, sueurs et oligurie ou anurie peuvent survenir.

Traitement :
Il n'existe pas d'antidote spécifique, et le traitement est essentiellement symptomatique. Toute personne suspecte de surdosage en clomipramine (en particulier s'il s'agit d'un enfant), doit être hospitalisée et maintenue sous surveillance médicale stricte pendant au moins 72 heures.
Si le patient est conscient, pratiquer un lavage gastrique ou induire des vomissements dès que possible. Si le patient est inconscient, assurer la liberté des voies aériennes grâce à une sonde endotrachéale avant de commencer le lavage, et ne pas provoquer de vomissements. Ces mesures sont recommandées dans les 12 heures voire plus suivant le surdosage, car l'effet anticholinergique peut retarder la vidange gastrique. L'administration de charbon activé peut aider à réduire l'absorption.
Le traitement symptomatique fait appel à des soins médicaux intensifs, comportant une surveillance continue de la fonction cardiaque, des gaz du sang et des électrolytes, et si nécessaire des mesures d'urgence comme un traitement anticonvulsivant, une réanimation respiratoire ou cardiaque. L'administration de physostigmine est déconseillée, car elle peut provoquer une bradycardie sévère, une asystolie et des convulsions.
L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale sont inefficaces en raison des faibles concentrations plasmatiques de clomipramine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine (code ATC : N06AA04).
Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.
L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.
Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.
Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.
L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.
La clomipramine a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En évitant l'effet important de premier passage hépatique, la biodisponibilité de la clomipramine par voie parentérale est environ doublée par rapport à celle d'une administration par voie orale.

Distribution :
Le volume de distribution est élevé, en moyenne de 12 l/kg. La clairance totale plasmatique de la clomipramine, calculée après administration intraveineuse, est de 0,73 l/min.
La clomipramine passe la barrière hémato-encéphalique.
La concentration de clomipramine dans le lait maternel est égale ou supérieure à celle du sang.

Liaison aux protéines plasmatiques :
La liaison aux protéines est importante : 98 %.

Demi-vie d'élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique de la clomipramine est d'environ 21 heures.

Métabolisme :
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique :
- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min),
- la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

Le métabolite principal de la clomipramine est la desméthylclomipramine, composé actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule mère (entre 25 et 50 heures). L'inactivation de la clomipramine ou de la desméthylclomipramine se fait par oxydation puis par conjugaison avec l'acide glucuronique, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines ou la bile.

Élimination :
Deux tiers des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et environ un tiers dans les fèces. Seulement 1 % environ de la dose est excrété inchangé. Également 1 % de la dose est excrété sous forme de desméthylclomipramine.

Relation concentration-activité :
Pour la clomipramine, la fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 40 et 80 ng/ml, 250 à 500 ng/ml pour la somme clomipramine/desméthylclomipramine. En pratique courante, le dosage plasmatique de la clomipramine n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique. Toutefois, on distingue 2 groupes de malades pour lesquels le monitoring des concentrations plasmatiques peut être souhaitable :
- Les patients à risque : sujet âgé, pathologie cardiaque, hépatique, rénale, enfant... (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les patients résistant au traitement ou chez lesquels les effets indésirables sont marqués ou encore polymédiqués (cf Interactions).

Populations à risque :
- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisants hépatiques et rénaux : il convient de diminuer la posologie de la clomipramine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Le produit est sensible à la lumière, le conserver dans son emballage extérieur.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930043462 (1991, RCP rév 23.06.17).
Prix : 1,91 € (5 ampoules sol inj 25 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

ANANDRON ®
nilutamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 50 mg (blanc) : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 150 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nilutamide (DCI)	50 mg
ou	150 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, lactose, polyvidone excipient, docusate de sodium, stéarate de magnésium, talc.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate métastasé en coprescription avec la castration chirurgicale ou chimique, l'efficacité s'observant chez les patients non traités antérieurement (moins de 10 % de réponses lorsqu'une première thérapeutique hormonale a été tentée et s'est avérée inefficace ou dépassée).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par le nilutamide doit être débuté dès la castration, qu'elle soit médicale ou chirurgicale.
Traitement d'attaque : 300 mg/jour durant 4 semaines.
Traitement d'entretien : 150 mg/jour.
La dose quotidienne peut être indifféremment absorbée en 1 ou plusieurs prises.
Le passage au traitement d'entretien peut être plus précoce en cas de survenue d'effets indésirables, en particulier digestifs.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au nilutamide ou à l'un de ses composants.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Antécédent d'atteinte hépatique lié à la prise de nilutamide.
- Insuffisance respiratoire sévère.

En raison de son indication, Anandron n'est pas indiqué chez les femmes ou les enfants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Un contrôle des transaminases doit être pratiqué avant la mise en route du traitement. Le malade sera informé de la nécessité d'avertir immédiatement le médecin traitant en cas d'apparition de symptômes ou de signes

pouvant faire suspecter une atteinte hépatique (cf Précautions d'emploi).
Ce contrôle devra être répété périodiquement lors des bilans de contrôle ultérieurs. Une élévation de l'activité sérique des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale doit faire arrêter le traitement.
L'examen approfondi des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) est nécessaire afin d'écarter le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle. Le traitement par Anandron doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes et un traitement médical approprié de la dyspnée doit être initié.
Le traitement par privation androgénique peut allonger l'intervalle QT.
Chez les patients avec un antécédent ou des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant concomitamment des médicaments qui pourraient allonger l'intervalle QT (cf Interactions), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice risque, y compris le risque de torsades de pointes, avant d'initier Anandron.
En cas d'allongement de l'intervalle QT, le traitement doit être arrêté (cf Interactions, Effets indésirables).
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Avant traitement :

La fonction hépatique et l'état respiratoire du malade doivent être évalués et le malade sera informé de la nécessité de signaler tout signe clinique faisant suspecter une atteinte hépatique ou respiratoire.

En cours de traitement :

La découverte d'une pneumopathie interstitielle doit faire arrêter définitivement le traitement afin de réduire le risque de progression vers une fibrose pulmonaire.
L'administration de corticoïdes peut être envisagée chez les patients ayant des gaz du sang fortement perturbés.
En cas de signes cliniques faisant suspecter une hépatite (nausées ou vomissements, douleurs abdominales, ictère ou urines foncées, prurit, asthénie, anorexie, syndrome pseudogrippal), il est recommandé de faire doser immédiatement les transaminases. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure à la normale doit faire définitivement interrompre le traitement.
La prise d'alcool doit être évitée si des manifestations d'intolérance telles que malaise et bouffées vasomotrices apparaissent.
Syndrome de sevrage aux antiandrogènes : chez les patients ayant progressé sous traitement par un antiandrogène, l'arrêt de l'antiandrogène peut provoquer un syndrome de sevrage. Dans un sous-groupe de patients, l'arrêt du traitement antiandrogène diminue les valeurs du PSA et améliore l'état clinique ; cependant le mécanisme n'est pas clairement défini et on ne sait pas si cela se traduit par une survie prolongée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le nilutamide, en agissant peut-être sur certains mécanismes enzymatiques microsomaux, peut réduire le métabolisme hépatique de certaines substances telles que : antivitamines K, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxide, diazépam et théophylline, dont l'élimination peut ainsi être retardée et les taux sanguins augmentés.
La posologie de ces médicaments, ou d'autres ayant un métabolisme semblable, peut nécessiter un ajustement lorsqu'ils sont coadministrés avec le nilutamide.
En cas de traitement conjoint par les antivitamines K, il est recommandé de contrôler attentivement la coagulation (taux de prothrombine, INR) et de réduire, le cas échéant, la posologie des antivitamines K durant le traitement par le nilutamide.
Puisqu'un traitement par privation androgénique peut allonger l'intervalle QT, le traitement par Anandron doit être évalué avec prudence en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que les médicaments antiarythmiques de la classe IA (ex : quinidine, disopyramide) ou de la classe III (ex : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. En cas d'association avec de tels médicaments, l'intervalle QT doit être étroitement surveillé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une intolérance à l'alcool peut apparaître pendant le traitement par le nilutamide (malaise et bouffées vasomotrices).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, chez les conducteurs de véhicules et chez les utilisateurs de machines, sur les possibilités de troubles oculaires et d'effet antabuse (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables rapportés ci-dessous sont classées comme très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou indéterminé (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).
Affections oculaires :
- Très fréquent :
  Troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs (environ 25 % des malades traités), nécessitant rarement l'arrêt du traitement.
  Ces troubles, qui peuvent diminuer malgré la poursuite du traitement, sont peu graves et toujours réversibles à l'arrêt du traitement. Ils peuvent être améliorés par le port de verres teintés.
- Fréquent : cécité nocturne.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : maladie interstitielle pulmonaire (incluant pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire pouvant être fatale).
  Des cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec une incidence de 1 à 2 % au cours des essais cliniques. L'apparition survient habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement. Typiquement, les patients présentent une dyspnée progressive parfois accompagnée de toux, de douleurs thoraciques et/ou de fièvre. La radiographie pulmonaire montre des anomalies interstitielles ou alvéolo-interstitielles.
- Très rare :
  La pneumopathie s'installe brutalement avec une insuffisance respiratoire aiguë ou évolue vers une insuffisance respiratoire aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Un arrêt précoce de l'Anandron, avec ou sans corticothérapie, entraîne habituellement la régression des symptômes.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : augmentation des transaminases pouvant être transitoire.
- Rare : possibilité d'hépatite cytolytique ou mixte, exceptionnellement hépatite fulminante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces atteintes surviennent principalement pendant les 6 premiers mois de traitement.

Atteintes de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquent : hypersudation, alopécie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : anémie aplasique.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissements.

Affections du système de reproduction et des seins :
- Très fréquent : impuissance.
- Fréquence indéterminée : gynécomastie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : baisse de la libido.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : intolérance à l'alcool : malaise avec bouffées vasomotrices.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'absorption de doses supérieures à 300 mg/j peut entraîner des effets secondaires tels que troubles digestifs (nausées et vomissements) et/ou, vertiges qui cèdent en arrêtant ou réduisant la prise.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihormones (code ATC : L02BB02).
Le nilutamide est un antiandrogène spécifique non stéroïdien, sans action sur les récepteurs stéroïdiens (estrogène, progestérone, minéralo et glucocorticoïdes), et donc dépourvu de toute autre activité hormonale ou antihormonale.
In vitro, il se fixe au récepteur androgène, empêchant ainsi les androgènes de se lier à lui.
In vivo, grâce à sa biodisponibilité et à sa cinétique, il interagit de manière permanente avec ce récepteur sans effet androgène (peu de translocation nucléaire).
Cela se traduit par une activité antiandrogène périphérique complète lorsqu'est associée une castration chirurgicale ou chimique (par analogue de la LH-RH) avec comme conséquences :
- inhibition des effets des androgènes d'origine surrénalienne (dont la sécrétion est conservée quel que soit le mode de castration) ;
- inhibition des effets potentiels de l'augmentation de la testostérone entraînée par un analogue de la LH-RH, dans les premiers jours de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration unique :
- le nilutamide est rapidement et totalement absorbé ;
- le produit circulant est essentiellement du produit inchangé ;
- la demi-vie d'élimination est en moyenne de 56 heures chez les patients ;
- le nilutamide est fixé à 80-84 % sur les protéines plasmatiques par une liaison non saturable, à des concentrations comprises entre 0,32 et 32,1 mg/l ; dans le sang total, il est fixé à 36 % sur les érythrocytes ;
- le produit est essentiellement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites glucuro et/ou sulfoconjugués, la proportion de produit inchangé dans les urines est négligeable ;
- les études du métabolisme chez l'homme montrent que le nilutamide est lentement mais presque totalement biotransformé. 5 métabolites ont été identifiés dans les urines dont les plus importants sont les dérivés aminés et hydroxyméthylé.

Après administration répétée chez le malade :
- l'état stable est atteint en 2 semaines sans qu'on observe par la suite d'accumulation ;
- les concentrations plasmatiques observées à l'équilibre sont proportionnelles aux doses, indépendantes de la créatininémie et indépendantes du nombre de prises par jour à dose quotidienne constante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932882724 (1986, RCP rév 17.08.16) 50 mg.
3400933264529 (1990, RCP rév 17.08.16) 150 mg.
Prix : 134,79 € (90 comprimés à 50 mg).
125,83 € (30 comprimés à 150 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ANAPEN ®

adrénaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 300 microgrammes/0,3 ml et à 150 microgrammes/0,3 ml (claire, incolore, pratiquement exempte de particules) : Seringues préremplies de 1 ml, avec aiguille d'une longueur de 10 mm ± 1,5 mm, contenues dans un dispositif d'auto-injection à usage unique qui délivre 0,3 ml de solution, boîtes de 2.

COMPOSITION	p dose	p ml
Épinéphrine ou adrénaline	300 µg	1 mg
ou	150 µg	0,5 mg

Excipients : chlorure de sodium, métabisulfite de sodium (E223), acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium (E223), chlorure de sodium.

DC INDICATIONS

Traitement d'urgence des symptômes du choc anaphylactique provoqué par les cacahuètes ou par d'autres aliments, médicaments, morsure ou piqûre d'insectes, autres allergènes, ainsi que du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il est nécessaire que le patient dispose toujours de deux auto-injecteurs. En effet, dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 5 à 15 minutes.

POSOLOGIE :

La dose habituellement efficace se situe entre 0,005 à 0,01 mg/kg mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas.

Anapen 300 microgrammes/0,3 ml :

Utilisation chez l'adulte :

La dose usuelle est de 300 microgrammes.
Une injection supplémentaire peut être nécessaire chez les patients dont le poids est élevé.
En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur d'Anapen peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection. Il est recommandé de prescrire 2 stylos d'Anapen aux patients qui devront toujours les avoir sur eux.

Anapen 150 microgrammes/0,3 ml et Anapen 300 microgrammes/0,3 ml :

Utilisation chez l'enfant :

La dose appropriée est de 150 microgrammes (Anapen 150 microgrammes/0,3 ml) ou 300 microgrammes (Anapen 300 microgrammes/0,3 ml) d'adrénaline selon le poids corporel de l'enfant et la décision du médecin.
L'Anapen contenant la dose de 300 microgrammes (Anapen 300 microgrammes/0,3 ml) doit être prescrit chez les enfants et les adolescents de plus de 30 kg.
Une injection supplémentaire peut être nécessaire chez les enfants dont le poids est élevé.
En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur d'Anapen peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection. Il est recommandé de prescrire 2 stylos d'Anapen aux patients qui devront toujours les avoir sur eux.
L'auto-injecteur Anapen 150 microgrammes/0,3 ml est conçu pour délivrer une dose unique de 150 microgrammes d'adrénaline.
L'utilisation n'est pas recommandée chez des enfants pesant moins de 15 kg, sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin, une dose inférieure à 150 microgrammes d'adrénaline ne pouvant être administrée avec précision chez ces enfants.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire uniquement.
Anapen est constitué d'une seringue préremplie d'adrénaline contenue dans un dispositif d'auto-injection. Le tout constitue un auto-injecteur.
L'injection d'Anapen doit être effectuée en intramusculaire, sans attendre, dès l'apparition des signes précurseurs et symptômes du choc anaphylactique. Ceux-ci peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. Ils se manifestent le plus souvent par une urticaire, des bouffées de chaleur ou un angio-œdème. Des réactions plus sévères peuvent toucher les systèmes circulatoire et pulmonaire.
Injecter Anapen uniquement dans la face antérolatérale de la cuisse et non dans le muscle fessier. La zone d'injection peut être massée légèrement pendant 10 secondes après l'administration pour accélérer l'absorption. L'administration peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au contact de la peau.
Les auto-injecteurs Anapen 150 microgrammes/0,3 ml et 300 microgrammes/0,3 ml sont destinés à l'auto administration immédiate par une personne présentant un antécédent de réaction anaphylactique. Ils sont conçus pour délivrer respectivement une dose unique de 150 microgrammes (0,3 ml) ou 300 microgrammes (0,3 ml) d'adrénaline. Pour des raisons de stabilité, un volume de 0,75 ml reste inutilisé dans la seringue après utilisation. Le dispositif ne doit cependant pas être réutilisé et doit être jeté avec les précautions de sécurité qui s'imposent.
Le patient/soignant doit être informé que, après chaque utilisation d'Anapen :
- Ils doivent appeler immédiatement une assistance médicale ; appeler le 15 (pour la France) ou le 112 (numéro international), et demander l'intervention du SAMU en précisant « choc anaphylactique » même si les symptômes s'améliorent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les patients conscients doivent de préférence être allongés sur le dos avec les jambes relevées mais être en position assise si ils ont des difficultés respiratoires. Les patients inconscients doivent être placés sur le côté en position latérale de sécurité.
- Le patient doit si possible rester sous le contrôle d'une autre personne jusqu'à l'arrivée de l'assistance médicale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'adrénaline ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus d'informations sur le métabisulfite de sodium). Il n'y a pas de contre-indication absolue connue à l'utilisation d'Anapen en cas d'urgence allergique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les patients sensibilisés au métabisulfite de sodium, en particulier chez les asthmatiques, Anapen peut provoquer des réactions de type allergique (symptômes anaphylactique, bronchospasme). Les patients susceptibles de présenter ces réactions doivent être parfaitement informés des circonstances dans lesquelles Anapen doit être utilisé.
Tous les patients qui ont une prescription d'Anapen devront être parfaitement formés afin d'en comprendre les indications et la méthode correcte d'administration (cf Modalités manipulation/élimination). Il est également fortement recommandé de former l'entourage immédiat du patient (parents, personnels soignants, enseignants) à la manipulation correcte d'Anapen pour apporter un éventuel soutien en cas de situation d'urgence.
Anapen est uniquement indiqué comme traitement d'urgence. Un suivi médical est indispensable après administration afin de bénéficier d'une surveillance médicale attentive de l'épisode anaphylactique et recevoir un traitement complémentaire si nécessaire.
Le patient/soignant doit être informé de la possibilité d'un choc anaphylactique biphasique défini comme une récurrence des symptômes anaphylactiques survenant quelques heures plus tard après la résolution initiale.
Les patients souffrant d'asthme peuvent être plus à risque de réactions anaphylactiques sévères.
- Utiliser avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque, c'est-à-dire une maladie coronaire, une atteinte myocardique (déclenchement possible d'angine de poitrine), une insuffisance ventriculaire droite, des troubles du rythme cardiaque ou une tachycardie.
- Après administration d'adrénaline, des effets secondaires peuvent survenir chez des patients hyperthyroïdiens, cardiaques (angine de poitrine sévère, cardiomyopathie obstructive, arythmie ventriculaire et hypertension), souffrant de phéochromocytome, de glaucome, d'insuffisance rénale sévère, d'adénome prostatique avec rétention d'urine, d'hypercalcémie, d'hypokaliémie, chez les diabétiques, les personnes âgées et les femmes enceintes.

- Des injections locales répétées peuvent provoquer une nécrose au niveau des points d'injection par vasoconstriction.
- Une injection intravasculaire accidentelle peut entraîner une hémorragie cérébrale suite à une augmentation de la pression artérielle.
- Une injection accidentelle dans la main ou le pied peut par vasoconstriction provoquer un défaut d'irrigation sanguine de l'extrémité du membre concerné.

Anapen contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et est donc considéré « sans sodium ».
Les patients doivent être avertis des allergènes impliqués et doivent être suivis si possible afin d'identifier les allergènes spécifiques.

DC INTERACTIONS

- Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés par les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs sérotoninergiques-noradrénergiques comme la venlafaxine, la sibutramine ou le milnacipran, et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (augmentation brusque de la pression artérielle et risque d'arythmie), les agents bloquants de la COMT, les hormones thyroïdiennes, la théophylline, l'oxytocine, les parasympatholytiques, certains antihistaminiques (diphenhydramine, chlorphéniramine), la lévodopa et l'alcool.
- Une hypertension artérielle sévère et une bradycardie peuvent se produire si l'adrénaline est administrée en association avec des médicaments bêtabloquants non sélectifs.
- L'association à des médicaments sympathomimétiques peut potentialiser les effets de l'adrénaline.
- Utiliser Anapen avec précaution chez les patients recevant un traitement pouvant favoriser une arythmie, par exemple : les digitaliques, la quinidine, les anesthésiques halogénés.
- Les effets vasopresseurs de l'adrénaline peuvent être annulés par l'administration de vasodilatateurs à action rapide ou de médicaments bloquant les récepteurs alpha adrénergiques.
- Les effets antianaphylactiques peuvent être antagonisés par des agents bêtabloquants, en particulier les bêtabloquants non sélectifs.
- L'adrénaline inhibant la sécrétion d'insuline, il peut être nécessaire d'ajuster le traitement par l'insuline ou par d'autres traitements hypoglycémiants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude spécifique contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte.
L'adrénaline ne doit être utilisée chez la femme enceinte que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.
L'adrénaline peut diminuer, de manière importante, le flux sanguin placentaire, ce qui peut aussi se produire lors d'un choc anaphylactique.
ALLAITEMENT :
L'adrénaline n'est pas biodisponible par voie orale ; l'adrénaline excrétée dans le lait maternel ne devrait pas avoir d'effet chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison des symptômes consécutifs au choc anaphylactique, la conduite ou l'utilisation des machines n'est pas recommandée après l'administration d'adrénaline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables dépendent de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée.

- A faible dose, les effets indésirables fréquents sont : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, difficultés respiratoires, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété, refroidissement des extrémités.
  Les effets moins fréquents sont : hallucinations, syncopes, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique, mydriase, difficulté mictionnelle avec rétention urinaire, tremblements musculaires.
- A forte dose ou chez les patients sensibles à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque (fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), voire une vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins).
- Anapen contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions de type allergique dont des symptômes anaphylactiques, voire un risque vital. Des crises d'asthme peu sévères chez certains patients sensibles au sulfite peuvent également se produire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage ou une injection intravasculaire accidentelle d'adrénaline peut provoquer une hémorragie cérébrale par augmentation brusque de la pression artérielle. La mort peut résulter d'un œdème pulmonaire aigu dû à la vasoconstriction périphérique et à la stimulation cardiaque.
Les effets vasopresseurs de l'adrénaline peuvent être antagonisés par l'administration de vasodilatateurs à action rapide ou de médicaments alphabloquants adrénergiques. Malgré ces mesures, en cas d'hypotension artérielle réactionnelle prolongée, il peut être nécessaire d'administrer un autre médicament vasopresseur tel que de la noradrénaline.
En cas de surdosage, un œdème pulmonaire aigu avec obstruction des voies respiratoires peut être traité par l'administration de médicaments alphabloquants adrénergiques à action rapide tels que la phentolamine et/ou la pratique de la ventilation assistée en pression positive.
Un surdosage d'adrénaline peut provoquer une bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie pouvant conduire à une arythmie pouvant être fatale. Cette arythmie peut être traitée par l'administration de bêtabloquants adrénergiques précédés ou associés à des alphabloquants adrénergiques permettant de contrôler des effets circulatoires périphériques alpha-adrénergiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stimulants cardiaques à l'exclusion des glycosides cardiaques. Agents adrénergiques et dopaminergiques, adrénaline (code ATC : C01CA24).
L'adrénaline est une catécholamine naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. C'est une amine sympathomimétique à action directe, ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques et dont les effets sur les organes cibles sont complexes. C'est le médicament de choix pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort.
L'adrénaline a une action vasoconstrictrice par stimulation alpha-adrénergique importante. Elle permet de lutter contre la vasodilatation et l'excès de la perméabilité vasculaire responsables d'une perte liquidienne intravasculaire et d'une hypotension, symptômes pharmacotoxiques prépondérants du choc anaphylactique.
Par son action stimulante des récepteurs bronchiaux bêta-adrénergiques, l'adrénaline provoque une puissante bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline diminue également le prurit, l'urticaire et l'angio-œdème associés au choc.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'adrénaline est rapidement inactivée dans l'organisme, principalement par les enzymes hépatiques COMT et MAO.
La majorité d'une dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.
La demi-vie plasmatique est d'environ 2 à 3 minutes. Cependant, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la vasoconstriction locale peut légèrement retarder l'absorption et les effets peuvent durer plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'adrénaline a été largement utilisée depuis des années pour le traitement des réactions anaphylactiques. Il n'existe pas d'autre donnée préclinique utile au prescripteur ne figurant pas déjà dans le RCP.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Solution injectable à 300 microgrammes/0,3 ml : 2 ans.
- Solution injectable à 150 microgrammes/0,3 ml : 21 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver l'auto-injecteur dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les instructions dispensées au patient/soignant concernant les actions à mener après chaque utilisation d'Anapen.
Usage unique. Jeter le dispositif immédiatement après utilisation en prenant les précautions de sécurité qui s'imposent.
Un graphique explicatif figure sur la notice et l'étiquette collée sur l'auto-injecteur.
Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille, ce qui entraîne la gaine protectrice de l'aiguille.
Retirer le bouchon gris de sécurité pour découvrir le bouton rouge déclencheur d'injection.
Maintenir l'extrémité qui contient l'aiguille fermement appliquée sur la face antérieure de la cuisse, puis appuyer sur le bouton déclencheur rouge. Si nécessaire, l'injection peut être pratiquée à travers le vêtement lorsqu'il est en tissu léger.
Maintenir en position pendant 10 secondes puis retirer. Remettre le bouchon noir protecteur de l'aiguille en place après utilisation.
Immédiatement après l'utilisation d'Anapen, le patient doit appeler les urgences, demander le SAMU et dire qu'il fait un « choc anaphylactique ». Le patient doit expliquer aux personnels médicaux qu'il/elle a reçu une injection d'adrénaline dans le muscle de la cuisse et leur montrer la boîte et les instructions d'utilisation.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936157422 (2003, RCP rév 27.04.17) 300 microgrammes/0,3 ml.
3400936157361 (2003, RCP rév 27.04.17) 150 microgrammes/0,3 ml.
Prix : 66,91 € (300 microgrammes/0,3 ml, boîte de 2).
66,91 € (150 microgrammes/0,3 ml, boîte de 2).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

ANDRACTIM ®

androstanolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application locale (voie percutanée) : Tube gradué de 80 g (16 doses-graduation de 5 g).

COMPOSITION *p 5 g*

Androstanolone* (DCI) .... 125 mg
Excipients : carbomère 934, triéthanolamine, alcool à 95 %, eau purifiée.
* ou dihydrotestostérone.

DC INDICATIONS

En traitement général chez l'homme :
Déficits androgéniques généraux, permanents ou transitoires, en particulier : hypogonadismes organiques et fonctionnels.
En traitement local :
- chez l'homme : lichen scléro-atrophique, gynécomastie ;
- chez la femme : lichen scléro-atrophique vulvaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement général chez l'homme :
Administration quotidienne sur le thorax et/ou l'abdomen de 5 à 10 grammes de gel par jour en évitant le lavage de la zone pendant les six heures suivant l'administration.
En application locale (homme et femme) :
2,5 g un jour sur deux sur la région malade, en évitant l'application sur des zones muqueuses.
CTJ : 0,39 à 3,10 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Chez l'homme : cancer de la prostate.
- Chez la femme : l'utilisation d'Andractim est à proscrire formellement dans le cadre d'une androgénothérapie générale, en raison du risque de virilisation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Chez l'homme âgé : Comme chez tout homme âgé traité par des androgènes, une surveillance clinique de la prostate régulière est recommandée.
Chez les personnes présentant des problèmes cardiaques (ou présentant des facteurs de risque) : L'utilisation d'androgènes devra se faire avec précaution.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'androgène et après son arrêt.

INTERACTIONS AVEC LES ANALYSES DE LABORATOIRE :
Les androgènes peuvent diminuer les taux de thyroxin-binding globulin, entraînant une réduction des taux plasmatiques de T4 et une augmentation du captage sur résine de la T3 et de la T4. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés et sans manifestation clinique d'insuffisance thyroïdienne.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Andractim ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles d'êtres enceintes, ni chez les femmes qui allaitent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux d'une hyperactivité androgénique au niveau des tissus androgénodépendants, contrôlables par une diminution de la posologie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage éventuel risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Androgènes ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles (code ATC : G03BB02).
La testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), androgènes endogènes, sont responsables de la croissance normale et du développement des organes génitaux masculins ainsi que du maintien des caractères sexuels secondaires. Les effets des androgènes endogènes incluent : la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum, le développement de la pilosité masculine au niveau du visage, de la poitrine, des aisselles et du pubis, l'élargissement du larynx et la mue de la voix, le développement de la musculature et la distribution des graisses corporelles.
Une sécrétion insuffisante de testostérone due à une insuffisance testiculaire, à une pathologie hypophysaire ou à un déficit en GnRH, conduit à un hypogonadisme masculin et à une concentration plasmatique de testostérone basse. Les symptômes associés à une testostéronémie basse sont : baisse de libido accompagnée ou non d'impuissance, fatigue, perte de la masse musculaire, humeur dépressive et régression des caractères sexuels secondaires. Le rétablissement des taux de testostérone à des valeurs normales peut conduire après un certain temps à une augmentation de la masse musculaire, à une amélioration de l'humeur, du désir sexuel et de la libido, des fonctions sexuelles incluant la performance sexuelle et le nombre d'érections spontanées.
Lors de l'apport exogène de testostérone à des hommes en bonne santé, la sécrétion de testostérone endogène peut diminuer du fait de l'inhibition, par rétrocontrôle négatif, de l'hormone lutéinisante (LH) hypophysaire. En cas d'administration de fortes doses d'androgènes exogènes, la spermatogenèse peut également être supprimée en raison de l'inhibition de l'hormone folliculostimulante (FSH) hypophysaire.
L'administration d'androgènes induit une rétention de sodium, d'azote, de potassium, de phosphore et une diminution de l'excrétion urinaire de calcium. Il a été rapporté que les androgènes augmentent l'anabolisme protéique et diminuent le catabolisme protéique. L'équilibre azoté n'est amélioré qu'après un apport suffisant en calories et protéines. Il semble que les androgènes stimulent la synthèse des globules rouges par augmentation de la production d'érythropoïétine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études de toxicité chronique chez le lapin et le rat, la dihydrotestostérone a montré une excellente tolérance locale, les modifications décrites sur le plan histologique sont liées à la surcharge hormonale, constat d'une bonne pénétration du produit par voie dermique sans critère de toxicité notable.
Aucune étude de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'a été réalisée avec la dihydrotestostérone. La fonction de reproduction ainsi que le potentiel mutagène ou carcinogène n'ont pas été évalués.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie, en gynécologie ou en dermatologie. Renouvellement non restreint.
AMM 3400932428731 (1981, RCP rév 02.10.13).
Prix : 23,79 € (tube de 80 g).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 30 % dans la seule indication « Traitement local de la gynécomastie idiopathique chez le sujet masculin ». Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

ANDROCUR ® 100 mg

cyprotérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (avec une barre de cassure sur une face, permettant de le diviser en deux demi-doses égales, et la marque « LA » de part et d'autre de la barre de cassure, avec un hexagone régulier sur l'autre face ; blanc à légèrement jaune) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées de 20.

COMPOSITION *p cp*

Cyprotérone (DCI) acétate .... 100,0 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K 25, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate.
- Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies, en association à une prise en charge psychothérapeutique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
POSOLOGIE :
Dans le cancer de la prostate :
200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.
La posologie maximale est de 300 mg par jour.

Dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :
Il est nécessaire d'associer ce traitement à une prise en charge psychothérapeutique.
Le traitement sera instauré à la dose de 100 mg/jour.
La dose peut être augmentée à 200 mg/jour et jusqu'à 300 mg/jour sur une courte période. La recherche de la dose minimale efficace (qui peut être de 50 mg/jour) sera effectuée dès que possible.
Lors de l'arrêt du traitement, une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée.
Population pédiatrique :
Chez l'adolescent, une vérification de l'âge osseux est nécessaire avant une éventuelle instauration du traitement, Androcur 100 mg étant contre-indiqué chez l'adolescent en cours de croissance (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Aucune donnée ne suggère la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés.
Insuffisants hépatiques :
L'utilisation d'Androcur est contre-indiquée chez les patients ayant une affection hépatique sévère (cf Contre-indications).
Insuffisants rénaux :
Aucune donnée ne suggère la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections hépatiques sévères, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques.
- Dépression chronique sévère.
- Anémie à hématies falciformes.
- Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies chez l'adolescent en cours de croissance.
- Existence ou antécédents de méningiomes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Androcur 100 mg peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.
De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'Androcur 100 mg. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.
Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.
Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les patients atteints :
- d'affections hépatiques chroniques (cf Effets indésirables),
- de diabète ou d'intolérance au glucose.

La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.
La survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous Androcur 100 mg, sans que la responsabilité d'Androcur 100 mg soit établie. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/thromboemboliques artériels ou veineux (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde) ou d'accidents cérébro-vasculaires ou souffrant de maladie maligne avancée ont un risque thromboembolique augmenté (cf Contre-indications).
Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :
- ictère ou élévation des transaminases ;
- troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine) ;
- accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels ;
- céphalées importantes.

Des cas d'anémie ont été rapportés avec Androcur 100 mg chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement.
Pendant les traitements à fortes doses ($\geqslant$ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoid-like » d'Androcur100 mg.
Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus.
Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur 100 mg, le traitement devra être arrêté (cf Contre-indications).
Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :
- Une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue.
- L'efficacité d'Androcur peut être diminuée par la désinhibition liée à la prise de boissons alcoolisées.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
- Millepertuis : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants) : effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.
- Oxcarbazépine : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par l'oxcarbazépine et après son arrêt.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de sensation de fatigue pouvant altérer les facultés de concentration.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'Androcur 100 mg sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thromboemboliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affection des organes de reproduction et du sein :
- Inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire).
- Gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement.
- Impuissance.
- Baisse de la libido.
- Modification des caractères sexuels secondaires réversible à l'arrêt du traitement (diminution de la pilosité, atrophie testiculaire, diminution de la musculature).

Affections endocriniennes :
- Variation de poids.
- Comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme d'Androcur 100 mg peut induire une perte osseuse, laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. De très rares cas ont été rapportés lors d'un traitement prolongé par Androcur 100 mg à la posologie moyenne de 100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée.

Affections psychiatriques :
- États d'agitation, humeur dépressive.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Dyspnée.

Affections vasculaires :
- Aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Événements thromboemboliques.

Affections du système nerveux :
- Migraines et céphalées.

Affections hépatobiliaires :
- Ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique.
- Des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voire des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fatigabilité, asthénie.
- Bouffées de chaleur et sudation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Éruption (rash).

Affections du système immunitaire :
- Réaction d'hypersensibilité.

Troubles du système sanguin et lymphatique :
- Anémie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiandrogènes non associés (code ATC : G03HA01).
L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17 α-hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5 α-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.
Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur les organes cibles androgénodépendants tels que la prostate.
L'acétate de cyprotérone a un effet inhibiteur central. Cet effet antigonadotrope entraîne une réduction de la synthèse de la testostérone par les testicules et donc de la testostéronémie.
Occasionnellement, on a pu observer une légère augmentation de la prolactinémie aux fortes doses.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique, sans important effet de premier passage hépatique (la C_{max} est atteinte au bout de 3 à 4 heures). Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il présente une certaine affinité pour le tissu adipeux, d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ, après métabolisation principalement hépatique.
L'élimination complète, pour $\frac{1}{3}$ urinaire et $\frac{2}{3}$ fécale, se fait à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15 β-hydroxycyprotérone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.
La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.
L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.
Les tests classiques de mutagenèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ou génotoxique. Cependant, d'autres études ont montré que l'acétate de cyprotérone induit la formation d'adduits à l'ADN, sur des cellules hépatiques de rat et de singe (*ex vivo* et *in vivo*), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à un niveau d'exposition comparable à l'exposition thérapeutique humaine.
Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, potentiellement prénéoplasiques et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.
La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934041754 (1996, RCP rév 26.06.17).
Prix : 80,87 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ANDROCUR ® 50 mg
cyprotérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (avec une barre de cassure sur une face, permettant de le diviser en deux demi-doses égales, et la marque « BV » dans un hexagone régulier sur l'autre face ; blanc à légèrement jaune) : Étui de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Cyprotérone (DCI) acétate .... 50 mg
Excipients : lactose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, polyvidone, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.
- Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'homme :
Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.
Chez la femme :
Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Androcur 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.
Chez la femme en période d'activité génitale, Androcur 50 mg doit être associé à un estrogène.
Dose d'instauration du traitement :
- Du 1er au 20e jour du cycle : prendre 1 comprimé d'Androcur 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.
- Du 21e au 28e jour du cycle : ne prendre aucun traitement.

Dose d'entretien :
1 comprimé par jour d'Androcur 50 mg ou réduction de la dose à $\frac{1}{2}$ comprimé par jour d'Androcur 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'Androcur 50 mg.
En cas d'absence de saignement de privation pendant les 8 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.
En cas d'oubli, si l'heure de prise est dépassée de plus de 12 heures, l'action contraceptive d'Androcur 50 mg n'est plus garantie. Poursuivre le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit mais associer des mesures contraceptives supplémentaires (préservatif ou autre) jusqu'à la fin du cycle en cours. En fin de cycle, en cas d'absence de saignement de privation, confirmer l'absence d'une grossesse avant la reprise du traitement.
Après la ménopause : $\frac{1}{2}$ à 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur 28 si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections hépatiques sévères, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques.
- Dépression chronique sévère.
- Anémie à hématies falciformes.
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse.
- Antécédents d'herpès gestationis.
- Existence ou antécédents de méningiomes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Androcur 50 mg peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.
De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'Androcur 50 mg. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.
Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.
Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les patients atteints :
- d'affections hépatiques chroniques (cf Effets indésirables),
- de diabète ou d'intolérance au glucose.

La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.
La survenue d'événements thromboemboliques a été

rapportée chez des patients sous Androcur 50 mg sans que la responsabilité d'Androcur 50 mg soit établie. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/thromboemboliques artériels ou veineux (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde) ou d'accidents cérébrovasculaires ou souffrant de maladie maligne avancée ont un risque thromboembolique augmenté (cf Contre-indications).

Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :
- ictère ou élévation des transaminases ;
- troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine) ;
- accidents thromboemboliques veineux ou artériels ;
- céphalées importantes.

Des cas d'anémie ont été rapportés avec Androcur 50 mg chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.

Pendant les traitements à fortes doses ($\geqslant$ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'Androcur 50 mg.

Chez la femme, une surveillance médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus) est nécessaire. Si des spottings surviennent pendant le traitement combiné, la prise des comprimés ne doit pas être interrompue.

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus.

Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur 50 mg, le traitement devra être arrêté (cf Contre-indications).

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Androcur 50 mg. Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

L'utilisation d'Androcur 50 mg est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
- Millepertuis : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Ulipristal, **dans l'indication contraception d'urgence** : antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de prise d'Androcur moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence.
- Pérampanel, pour des doses de pérampanel $\geqslant$ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, névirapine, éfavirenz, dabrafénib et enzalutamide) : risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'administration avec l'inhibiteur de protéase et après son arrêt.
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et si possible adaptation de la posologie de la cyprotérone pendant l'administration avec le bosentan et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :
- Ulipristal : antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Androcur 50 mg n'a pas d'indication pendant la grossesse.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence, chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose-dépendant de l'acétate de cyprotérone.

En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration d'Androcur 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées.

Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée in utero.

En conséquence, l'utilisation d'Androcur 50 mg est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.

Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle. Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.

ALLAITEMENT :

Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de sensation de fatigue pouvant altérer les facultés de concentration.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'Androcur 50 mg sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thromboemboliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'association d'Androcur 50 mg avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique Effets indésirables du Résumé des caractéristiques du produit de l'estrogène utilisé.

Affection des organes de reproduction et du sein :

Chez l'homme :
- Inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire).
- Gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement.
- Impuissance.
- Baisse de la libido.

Chez la femme :
- L'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents (spottings) ou aménorrhée.
- Inhibition de l'ovulation.
- Tension mammaire.
- Augmentation ou diminution de la libido.

Troubles du système sanguin et lymphatique :

Chez l'homme : anémie.

Affections endocriniennes :
- Variation de poids.
- Comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme d'Androcur 50 mg peut induire une perte osseuse, laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. De très rares cas ont été rapportés lors d'un traitement prolongé par Androcur 50 mg à la posologie moyenne de 100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée.

Affections psychiatriques :
- États d'agitation, humeur dépressive.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Dyspnée.

Affections vasculaires :
- Aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Événements thromboemboliques.

Affections du système nerveux :
- Migraines et céphalées.

Affections hépatobiliaires :
- Ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique.
- Des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voire des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fatigabilité, asthénie.
- Bouffées de chaleur et sudation (chez l'homme).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Éruption (rash).

Affections du système immunitaire :
- Réaction d'hypersensibilité.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiandrogènes non associés (code ATC : G03HA01).

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse antiandrogène et antigonadotrope.

L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17-α-hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5-α-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate.

Chez la femme, l'hyperpilosité pathologique que l'on rencontre dans l'hirsutisme est très réduite, de même que l'hyperfonctionnement des glandes sébacées.

L'action progestative s'exerce au niveau des récepteurs mammaires et endométriaux, en particulier par une importante transformation sécrétoire de l'endomètre.

Il possède également une action antigonadotrope relativement puissante puisqu'il suffit d'une dose de 1 mg par jour pendant 21 jours par cycle pour inhiber l'ovulation chez la femme.

L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action œstrogénique mais un effet antiœstrogène. Il n'a pas d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique ; l'effet de premier passage hépatique est peu important.

La C_{max} est atteinte au bout de 3 à 4 heures.

La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'acétate de cyprotérone présente une certaine affinité pour le tissu adipeux d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ, après métabolisation principalement hépatique. L'élimination complète, pour ⅓ urinaire et ⅔ fécale, se fait à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est la 15-β-hydroxycyprotérone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.

La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.

L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.

Les tests classiques de mutagenèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ou génotoxique. Cependant, d'autres études ont montré que l'acétate de cyprotérone induit la formation d'adduits à l'ADN, sur des cellules hépatiques de rat et de singe (*ex vivo* et *in vivo*), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à un niveau d'exposition comparable à l'exposition thérapeutique humaine.

Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, potentiellement prénéoplasiques et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932351008 (1980, RCP rév 26.07.17).

Prix : 11,00 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 11,00 €. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ANDROGEL ® 25 mg et 50 mg
testostérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel (transparent ou légèrement opalescent, incolore) *à 25 mg :* Sachets-dose de 2,5 g, boîte de 30.

Gel (transparent ou légèrement opalescent, incolore) *à 50 mg :* Sachets-dose de 5 g, boîte de 30.

COMPOSITION	*p sachet*
Testostérone (DCI)	25 mg
ou	50 mg

Excipients (communs) : carbomère 980, myristate d'isopropyle, éthanol à 96 %, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Application cutanée.

Adulte et sujet âgé :

La posologie recommandée est de 5 g de gel (soit 50 mg de testostérone) appliqué une fois par jour à peu près à la même heure, de préférence le matin.

La dose quotidienne sera adaptée par le médecin en fonction de la réponse clinique ou biologique de chaque patient, sans dépasser 10 g de gel par jour. L'ajustement de la posologie devra être effectué par paliers de 2,5 g de gel.

L'application doit se faire par le patient lui-même, sur une peau propre, sèche et saine, sur les épaules, les bras ou l'abdomen.

Après l'ouverture des sachets, le contenu total doit être extrait du sachet et appliqué immédiatement sur la peau. Le gel doit être étalé simplement en couche mince sur la peau. Il n'est pas nécessaire de frotter la peau. Laisser sécher au moins 3 à 5 minutes avant de s'habiller. Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application. Ne pas appliquer sur les parties génitales en raison de la teneur importante d'alcool qui peut entraîner une irritation locale.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de testostérone est atteint environ à partir du 2e jour du traitement par Androgel. L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la testostéronémie, mesurée à partir du 3e jour de traitement le matin avant l'application (et jusqu'à une semaine). Si la concentration plasmatique en testostérone est élevée, la posologie peut être diminuée. Si la concentration est basse, la posologie peut être augmentée, sans dépasser 10 g de gel par jour.

Enfant :

Androgel n'est pas indiqué chez l'enfant et n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les garçons de moins de 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Androgel est contre-indiqué :
- En cas de cancer de la prostate ou de carcinome mammaire, supposé ou confirmé.
- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Androgel ne doit être utilisé que si un hypogonadisme (hypo ou hypergonadotrophique) a été démontré et si les autres étiologies, pouvant être à l'origine de la symptomatologie, ont été exclues avant de démarrer le traitement. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, il devrait être pris en compte que les valeurs physiologiques de testostéronémie diminuent avec l'âge.
- En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.
- Androgel n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine ou de l'impuissance.
- Avant d'instaurer un traitement à base de testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écarter tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être conduite selon les méthodes recommandées (toucher rectal et dosage du PSA - antigène spécifique de la prostate) au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux).
- Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.
- Androgel doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée), liée à des métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.
- Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement. De plus, un traitement diurétique pourra s'avérer nécessaire.
- Androgel devrait être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique.
- La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, Androgel doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension.
- Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.
- Chez les patients recevant un traitement androgénique au long court, les paramètres biologiques suivants devraient être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématocrite (pour détecter une polyglobulie), fonction hépatique et bilan lipidique.

- L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité d'Androgel utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.
- Androgel doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine, car leur état pourrait être aggravé.
- Il a été rapporté dans la littérature des risques d'augmentation d'apnée du sommeil lors de traitement par les esters de testostérone chez les sujets traités pour hypogonadisme, en particulier chez les sujets à risques présentant une obésité ou une pathologie respiratoire chronique.
- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par androgènes et ayant obtenu des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement.
- Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner d'une androgénisation trop intense et nécessiter une adaptation posologique.
- En cas de réaction cutanée sévère, le traitement devrait être reconsidéré et arrêté si nécessaire.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (testostérone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Androgel ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants.

Risque de transfert de testostérone :

Si aucune précaution n'est prise, un transfert de testostérone à une autre personne peut se produire lors d'un contact cutané étroit avec la zone d'application du gel, induisant une augmentation du taux de testostérone et, en cas de contact répété (androgénisation accidentelle), de possibles effets indésirables (par exemple augmentation de la pilosité sur le visage et/ou le corps, mue de la voix, irrégularités du cycle menstruel).

Le médecin devra informer le patient sur ce risque de transfert de testostérone et sur les précautions d'utilisation (cf ci-dessous). Androgel ne devra pas être prescrit chez les patients présentant un risque majeur de non-observance des précautions d'utilisation (par exemple dans les cas d'alcoolisme sévère, d'usage de drogues, de troubles psychiatriques sévères).

Le port d'un vêtement recouvrant la zone d'application ou la prise d'une douche préalablement au contact permet d'éviter ce transfert.

En conséquence, les précautions suivantes sont recommandées :

Pour le patient :
- Prendre une douche préalablement à toute circonstance où un tel contact est prévisible.
- Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel.
- Recouvrir la zone d'application avec un vêtement après que le gel a séché.

Pour les personnes non traitées par Androgel :
- En cas de contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte d'un vêtement, laver, dès que possible, à l'eau et au savon, la surface cutanée sur laquelle un transfert de testostérone a pu se produire.
- Signaler l'apparition de signes d'androgénisation tels que acné ou modification du système pileux.

D'après les études d'absorption *in vitro* de la testostérone effectuées avec Androgel, il apparaît préférable que les patients respectent un délai d'au moins 6 heures entre l'application du gel et la prise d'un bain ou d'une douche. Cependant, un bain ou une douche pris occasionnellement entre 1 et 6 heures après l'application du gel ne devraient pas influencer de façon notable le cours du traitement.

Pour prévenir tout risque de transfert chez sa partenaire, le patient devrait être informé, par exemple, soit de respecter un long délai entre l'application d'Androgel et le rapport sexuel, soit de porter un vêtement recouvrant la zone d'application pendant la durée du contact, soit de se laver avant un rapport sexuel.

De plus, en cas de contact avec un enfant, il est également recommandé de porter un vêtement recouvrant la zone d'application afin d'éviter tout risque de transfert.

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application d'Androgel.

En cas de grossesse chez sa partenaire, le patient devra être d'autant plus vigilant quant aux précautions d'utilisation (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Anticoagulants oraux : Modification de l'effet anticoagulant (augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation et inhibition compétitive au niveau des liaisons aux protéines plasmatiques) : un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR est recommandé. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent une surveillance attentive, particulièrement au début ou à l'arrêt du traitement par les androgènes.
- L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH ou de corticoïdes peut augmenter le risque d'apparition d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments devraient être administrés avec prudence, en particulier chez les patients souffrant de maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

INTERACTIONS AVEC LES ANALYSES DE LABORATOIRE :

Les androgènes peuvent diminuer les taux de thyroxin binding globulin, entraînant une réduction des taux plasmatiques de T_4 et une augmentation du captage sur résine de la T_3 et de la T_4. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés et sans manifestation clinique d'insuffisance thyroïdienne.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Androgel est destiné aux hommes uniquement.

Androgel n'est pas indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez la femme avec ce traitement.

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application d'Androgel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce produit peut avoir des effets indésirables virilisants sur le fœtus. En cas de contact, laver avec de l'eau et du savon dès que possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A la posologie recommandée de 5 g de gel par jour, les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été les réactions cutanées (10 %) : réaction au site d'application, érythème, acné, sécheresse cutanée.

Les autres effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés avec Androgel (fréquence : 1 %- < 10 %) sont :

Système d'organe	Effets indésirables fréquents (1/100, <1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Altérations du bilan biologique (polyglobulie, lipides), augmentation de l'hématocrite, augmentation de la numération des globules rouges, augmentation du taux d'hémoglobine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Céphalées
Affections du rein et des voies urinaires	Troubles prostatiques
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, mastodynie
Affections du système nerveux	Vertiges, paresthésie, amnésie, hyperesthésie
Affections psychiatriques	Troubles de l'humeur
Affections vasculaires	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, urticaire

Chez les patients traités pour hypogonadisme, il est fréquent d'observer une gynécomastie, qui peut persister.

D'autres effets indésirables connus des traitements à base de testostérone par voie orale ou injectable ont été décrits dans la littérature et sont :

Système d'organe	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids, modifications des électrolytes (rétention de sodium, chlorure, potassium, calcium, phosphate inorganique et eau) lors de posologie élevée et/ou de traitement prolongé
Affections musculosquelettiques	Crampes musculaires
Affections du système nerveux	Nervosité, dépression, agressivité
Affections respiratoires	Apnée du sommeil
Affections hépatobiliaires	Très rares cas d'ictère et de perturbation des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et de ses annexes	Diverses réactions cutanées telles que acné, séborrhée et calvitie
Affections des organes de reproduction et du sein	Modification de la libido, augmentation de la fréquence des érections ; des doses élevées de testostérone induisent fréquemment une interruption ou une diminution réversibles de la spermatogenèse, se traduisant par une diminution de la taille des testicules. Un traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme masculin peut dans de rares cas entraîner des érections persistantes et douloureuses (priapisme), des anomalies de la prostate, un cancer de la prostate, une obstruction urinaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	L'administration de testostérone à posologie élevée ou à long terme peut occasionnellement majorer la survenue de rétention d'eau et d'œdèmes ; des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.

Les données relatives au risque de cancer de la prostate associé à un traitement par testostérone ne permettent pas de conclure à une relation de causalité.

Les autres effets indésirables connus, bien que rares, associés à des posologies excessives de testostérone incluent les néoplasmes hépatiques.

En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un seul cas de surdosage aigu en testostérone, consécutif à une injection, a été rapporté dans la littérature. Il s'agissait d'un cas d'accident cérébrovasculaire chez un patient présentant une concentration plasmatique en testostérone élevée, de 114 ng/ml (395 nmol/l).

Il est tout à fait improbable que le traitement par voie transdermique puisse entraîner de telles concentrations plasmatiques de testostérone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe thérapeutique : Androgènes (code ATC : G03BA03).

Les androgènes endogènes, principalement la testostérone, sécrétés par les testicules, et son principal métabolite, la DHT (dihydrotestostérone), sont responsables du développement des organes génitaux, externes et internes, et du maintien des caractères sexuels secondaires (développement de la pilosité, mue de la voix, apparition de la libido), de l'effet général d'anabolisme protidique, du développement de la musculature squelettique et de la distribution de la graisse corporelle, de la réduction de l'élimination urinaire d'azote, de sodium, de potassium, de chlore, de phosphore et d'eau.

La testostérone n'entraîne pas le développement testiculaire : elle diminue la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines.

Les effets de la testostérone sur certains organes cibles ne se manifestent qu'après conversion au niveau périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs nucléaires des estrogènes des cellules cibles, par exemple, dans l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, l'os et les cellules de Leydig dans le testicule.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption percutanée de la testostérone varie de 9 à 14 % environ de la dose appliquée.

Après absorption par la peau, la testostérone diffuse dans la circulation générale à des taux relativement constants au cours du nycthémère.

La concentration sérique de testostérone augmente dès la 1re heure après l'application, pour atteindre l'état d'équilibre à partir du 2e jour. Les variations quotidiennes du taux de testostérone sont alors d'amplitude similaire à celles observées au cours du rythme circadien de la testostérone endogène. La voie percutanée évite ainsi les pics de diffusion sanguine induits par les voies injectables. Elle n'entraîne pas de concentrations hépatiques supraphysiologiques du stéroïde, contrairement à l'androgénothérapie par voie orale.

L'administration de 5 g d'Androgel correspond à une augmentation moyenne du taux de testostérone plasmatique d'environ 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l).

A l'arrêt du traitement, la décroissance du taux de testostérone commence environ 24 heures après la dernière administration. Le retour au taux de base s'effectue en 72 à 96 heures après la dernière administration.

Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont la dihydrotestostérone et l'estradiol.

L'élimination de la testostérone se fait sous la forme de métabolites conjugués par voie urinaire principalement, et par voie fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La testostérone s'est révélée non mutagène *in vitro* selon le modèle des mutations réverses (test d'Ames) ou des cellules ovariennes de hamster. Lors des études chez les animaux de laboratoire, il est apparu un lien entre le traitement par les androgènes et certains cancers. Des données expérimentales chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après traitement par la testostérone.

Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. L'existence d'une corrélation entre ces données et le risque effectif pour l'homme n'a pas été établie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie, ou en gynécologie. Renouvellement non restreint.

AMM 3400935753625 (2001, RCP rév 13.10.15) 30 sach 2,5 g.
3400935753854 (2001, RCP rév 05.11.15) 30 sach 5 g.

Non remb Séc soc.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

ANDROGEL ® 16,2 mg/g
testostérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 16,2 mg/g (transparent ou légèrement opalescent, incolore) : Récipient multidose, avec pompe doseuse (délivrant au minimum 60 doses), boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose*

Testostérone .... 20,25 mg

Excipients : carbomère 980, myristate d'isopropyle, éthanol à 96 %, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Androgel 16,2 mg/g, gel est indiqué chez l'adulte comme traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utilisation transdermique.

POSOLOGIE :

Adulte et sujet âgé :

La posologie recommandée est de deux pressions sur la pompe (soit 40,5 mg de testostérone) appliquées une fois par jour, environ à la même heure, de préférence le matin. La dose quotidienne sera adaptée par le médecin en fonction de la réponse clinique ou biologique de chaque patient, sans dépasser quatre pressions sur la pompe, soit 81 mg de testostérone par jour. L'ajustement de la posologie devra être effectué par paliers d'une pression sur la pompe.

La dose doit être déterminée sur la base des concentrations sanguines matinales en testostérone avant l'administration. L'état d'équilibre des concentrations sanguines de testostérone est atteint environ à partir du 2e jour du traitement par Androgel 16,2 mg/g, gel. L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la testostéronémie, mesurée le matin avant l'application du produit, une fois l'état d'équilibre atteint. Les concentrations sanguines en testostérone doivent être évaluées périodiquement. La posologie peut être diminuée si la testostéronémie dépasse le niveau souhaité. Si la concentration est faible, la posologie peut être augmentée par étapes sans dépasser 81 mg de testostérone (quatre pressions sur la pompe).

Le traitement doit être arrêté si la testostéronémie dépasse constamment la plage normale à la dose quotidienne la plus faible de 20,25 mg (1,25 g de gel, soit une pression sur la pompe) ou si une testostéronémie normale n'est pas obtenue avec la dose la plus élevée de 81 mg (5 g de gel, soit quatre pressions sur la pompe).

Patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère :

Veuillez consulter la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Androgel 16,2 mg/g, gel chez les garçons de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'application doit être faite par le patient lui-même, sur une peau propre, sèche et saine, sur les épaules, et les bras.
- Avant d'obtenir une première dose complète, il est nécessaire d'amorcer la pompe du réservoir. Pour ce faire, le réservoir étant en position verticale, appuyer lentement et complètement sur le piston à trois reprises. Éliminer le gel issu des trois premières pressions en toute sécurité. L'amorçage de la pompe est uniquement nécessaire avant la première dose.
- Après l'amorçage, appuyer complètement sur le piston pour délivrer 1,25 g d'Androgel 16,2 mg/g, gel dans la paume de la main et appliquer le gel sur les épaules et les bras. Le gel doit être étalé simplement en couche mince sur la peau. Il n'est pas nécessaire de frotter la peau. Laisser sécher le gel au moins 3 à 5 minutes avant de s'habiller.
- Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application et couvrir le(s) site(s) d'application avec un vêtement après que le gel a séché.
- Laver soigneusement le site d'application à l'eau et au savon avant tout contact du site d'application avec la peau d'une autre personne. Pour plus d'informations sur le lavage après l'administration, cf Mises en garde/Précautions d'emploi (sous-rubrique Transfert possible de testostérone).

Ne pas appliquer le gel sur les organes génitaux, la quantité importante d'alcool dans le gel pouvant entraîner une irritation locale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Androgel 16,2 mg/g, gel est contre-indiqué :
- en cas de cancer de la prostate ou de carcinome mammaire, suspecté ou confirmé ;
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Androgel 16,2 mg/g, gel ne doit être utilisé que si un hypogonadisme (hypo- ou hypergonadotrophique) a été démontré et si les autres étiologies, pouvant être à l'origine de la symptomatologie, ont été exclues avant de démarrer le traitement. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile, etc.) et confirmée par 2 dosages séparés de la testostéronémie. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs normales de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, il devrait être pris en compte que les valeurs physiologiques de la testostéronémie diminuent avec l'âge.
En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.
Androgel 16,2 mg/g, gel n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine ou de l'impuissance.
Avant d'instaurer un traitement à base de testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écarter tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être conduite selon les méthodes recommandées (toucher rectal et dosage du PSA - antigène spécifique de la prostate) au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux).
Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.
Androgel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée), liée à des métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement. De plus, un traitement diurétique pourra s'avérer nécessaire.
Androgel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique.
La testostérone peut entraîner une élévation de la pression artérielle. Par conséquent Androgel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les hommes présentant une hypertension.
Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. Les cliniciens doivent ajuster la posologie à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.
Chez les patients suivant un traitement androgénique au long cours, outre les dosages biologiques de la testostéronémie, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématocrite (pour détecter une polyglobulie), fonction hépatique et bilan lipidique.
L'expérience disponible concernant l'innocuité et l'efficacité d'Androgel 16,2 mg/g, gel utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.
Androgel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine car leur état pourrait être aggravé.
Il a été rapporté dans la littérature des risques d'augmentation d'apnée du sommeil lors de traitement par les esters de testostérone chez les sujets traités pour hypogonadisme, en particulier chez les sujets à risques présentant une obésité ou une pathologie respiratoire chronique.
Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par androgènes et peut nécessiter une diminution de la posologie des antidiabétiques.
Certains signes cliniques de type : irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner d'une androgénisation trop intense et nécessiter une adaptation posologique.
En cas de réaction sévère au niveau du site d'application, le traitement doit être reconsidéré et arrêté si nécessaire.
Avec des doses importantes d'androgènes exogènes, la spermatogenèse peut être supprimée par rétroaction de l'hormone folliculo-stimulante hypophysaire (FSH), ce qui peut potentiellement conduire à des effets indésirables sur les paramètres séminaux dont la numération des spermatozoïdes.
Une gynécomastie peut parfois se développer et persister chez les patients traités par androgènes pour hypogonadisme.
Androgel 16,2 mg/g, gel ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants.
L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif (testostérone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Risque de transfert accidentel de testostérone :
Si aucune précaution n'est prise, un transfert de testostérone à une autre personne peut se produire à tout moment après l'administration lors d'un contact cutané étroit avec la zone d'application du gel, induisant une augmentation du taux de testostérone et, en cas de contact répété (androgénisation accidentelle), de possibles effets indésirables (par exemple, augmentation de la pilosité sur le visage et/ou le corps, mue de la voix, irrégularités du cycle menstruel chez la femme, puberté prématurée et développement des organes génitaux chez l'enfant). Si une virilisation se produit, le traitement par la testostérone doit être rapidement arrêté jusqu'à ce que la cause de cette dernière ait été identifiée.
Le médecin devra informer le patient sur ce risque de transfert de testostérone et sur les précautions d'utilisation (voir ci-dessous). Androgel 16,2 mg/g, gel ne devra pas être prescrit chez les patients présentant un risque majeur de non-observance des précautions d'utilisation (par exemple, dans les cas d'alcoolisme sévère, d'usage de drogues, de troubles psychiatriques sévères).
Le risque possible de transfert est considérablement réduit (mais pas éliminé) par le port d'un vêtement (comme une chemise à manches) couvrant la zone d'application. La majorité de la testostérone résiduelle est éliminée de la surface cutanée par un lavage à l'eau et au savon avant le contact.
En conséquence, les précautions suivantes sont recommandées :
Pour le patient :
- Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel.
- Recouvrir la zone d'application avec un vêtement (comme une chemise à manches) après que le gel a séché.
- Prendre une douche et laver soigneusement le(s) site(s) d'application à l'eau et au savon afin d'éliminer tous les résidus de testostérone préalablement à toute circonstance où un tel contact est prévu.

Pour les personnes non traitées par Androgel 16,2 mg/g :
- En cas de contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte d'un vêtement, laver dès que possible, à l'eau et au savon, la surface cutanée sur laquelle un transfert de testostérone a pu se produire.
- Signaler l'apparition de signes d'androgénisation tels que l'acné ou la modification du système pileux.

D'après les études d'absorption *in vivo* de la testostérone effectuées avec Androgel 16,2 mg/g, il apparaît préférable que les patients respectent un délai d'au moins 2 heures entre l'application du gel et la prise d'un bain ou d'une douche. Cependant, un bain ou une douche pris occasionnellement entre 2 et 6 heures après l'application du gel ne devrait pas influencer de façon notable l'effet du traitement.
Pour améliorer la sécurité de sa partenaire, le patient doit être informé, par exemple, de laver la zone d'application à l'eau et au savon avant un rapport sexuel ou, si ce n'est pas possible, de porter un vêtement, comme un T-shirt, couvrant le site d'application pendant la durée de contact.
En outre, il est recommandé de porter des vêtements couvrant le site d'application (comme une chemise à manches) pendant les durées de contact avec les enfants afin de réduire le risque de contamination de la peau des enfants.
Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application d'Androgel 16,2 mg/g, gel. En cas de grossesse de sa partenaire, le patient devra être d'autant plus vigilant quant aux précautions d'utilisation décrites ci-dessus (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

En raison des modifications de l'effet anticoagulant (augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation et inhibition compétitive au niveau des liaisons aux protéines plasmatiques), un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et du rapport international normalisé (INR) est recommandé. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent une surveillance attentive particulièrement au début ou à l'arrêt du traitement par androgènes.
L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH ou de corticostéroïdes peut augmenter le risque d'apparition d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les patients souffrant de maladie cardiaque, rénale ou hépatique.
Interaction avec les analyses de laboratoire : les androgènes peuvent diminuer les taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), entraînant une réduction des concentrations sériques de T_4 et une augmentation du captage sur résine de la T_3 et de la T_4. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés et sans manifestation clinique d'insuffisance thyroïdienne.
Des modifications de la sensibilité à l'insuline, de la tolérance au glucose, du contrôle glycémique, de la glycémie et du taux d'hémoglobine ont été rapportées avec les androgènes. Chez les patients diabétiques, une réduction des médicaments antidiabétiques devra peut-être être envisagée.
L'application d'un écran solaire ou d'une lotion ne réduit pas l'efficacité du médicament.
Un lavage 2 heures après l'application n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sanguines de testostérone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Androgel 16,2 mg/g, gel est destiné exclusivement aux hommes.
Androgel 16,2 mg/g, gel n'est pas indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en raison des effets potentiellement virilisants pour le fœtus.
Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application d'Androgel 16,2 mg/g, gel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de contact, laver avec de l'eau et du savon dès que possible.
La spermatogenèse peut être supprimée de façon réversible par Androgel 16,2 mg/g, gel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Androgel 16,2 mg/g, gel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

À la posologie recommandée, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Androgel 16,2 mg/g, gel ont été des troubles psychiatriques et des réactions cutanées au site d'application.
Le tableau ci-dessous indique les réactions indésirables signalées au cours de la période de 182 jours en double insu d'un essai clinique de Phase III d'Androgel 16,2 mg/g, gel et plus fréquemment dans le groupe traité par Androgel 16,2 mg/g, gel (n = 234) que dans le groupe traité par placebo (n = 40).
Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et rare (⩾ 1/1000 à < 1/100).
Tableau 1 : Fréquence des réactions indésirables de l'étude de Phase III menée sur Androgel 16,2 mg/g, gel

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Termes préférés
Affections psychiatriques	
Fréquent	Symptômes émotionnels * (sautes d'humeur, troubles affectifs, colère, agressivité, impatience, insomnie, rêves anormaux, augmentation de la libido)
Affections vasculaires	
Rare	Hypertension maligne, bouffées vasomotrices, phlébite
Affections gastro-intestinales	
Rare	Diarrhée, distension abdominale, douleurs buccales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées * (acné, alopécie, sècheresse de la peau, lésions cutanées, dermatite de contact, modifications de la couleur des cheveux, éruption cutanée, hypersensibilité, prurit au niveau du site d'application)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie, troubles au niveau des mamelons, douleurs testiculaires, érections accrues
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Œdème qui prend le godet
Investigations	
Fréquent	PSA accru, augmentation de l'hématocrite ou de l'hémoglobine

* Événements regroupés.
En raison de la présence d'alcool dans ce médicament, des applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sècheresse de la peau.
Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant la période post-autorisation de mise sur le marché d'Androgel 16,2 mg/g, gel. Comme ces effets indésirables sont rapportés sur une base volontaire depuis une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir une relation causale claire avec l'exposition au médicament.
Tableau 2 : Effets indésirables signalés spontanément avec Androgel 16,2 mg/g, gel

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effets indésirables Termes préférés
Affections hématologiques et du système lymphatique	Polyglobulie, anémie
Affections psychiatriques	Insomnie, dépression, anxiété, agressivité
Affections du système nerveux	Maux de tête, vertiges, paresthésie
Affections vasculaires	Vasodilatation (bouffées de chaleur), thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction au site d'application, acné, alopécie, sudation, hypertrichose
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculo-squelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	Difficultés à la miction
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, troubles testiculaires, grossissement de la prostate, oligospermie, hyperplasie bénigne de la prostate
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, œdème, malaise
Investigations	Prise de poids, PSA accru, hématocrite ou hémoglobine élevés

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant la période post-autorisation de mise sur le marché des produits contenant de la testostérone.
Tableau 3 : Effets indésirables avec les produits contenant de la testostérone

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables/Termes préférés
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hématocrite accru, numération érythrocytaire accrue, hémoglobine accrue

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un seul cas de surdosage aigu en testostérone, consécutif à une injection, a été rapporté dans la littérature. Il s'agissait d'un cas d'accident vasculaire cérébral chez un patient présentant une concentration plasmatique en testostérone élevée, de 114 ng/ml (395 nmol/l). Il est tout à fait improbable que le traitement par voie transdermique puisse entraîner de telles concentrations plasmatiques de testostérone.
Le traitement d'un surdosage consiste en un arrêt d'Androgel 16,2 mg/g, gel associé à des soins symptomatiques appropriés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes, code ATC : G03BA03.
Les androgènes endogènes, principalement la testostérone, sécrétés par les testicules et son principal métabolite, la DHT, sont responsables du développement des organes génitaux externes et internes et du maintien des caractères sexuels secondaires (développement de la pilosité, mue de la voix, apparition de la libido). Les androgènes ont également un effet sur l'anabolisme protidique, le développement de la musculature squelettique et de la distribution de la graisse corporelle, la réduction de l'élimination urinaire d'azote, de sodium, de potassium, de chlorures, de phosphore et d'eau.
La testostérone diminue la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines.
Les effets de la testostérone sur certains organes cibles ne se manifestent qu'après conversion au niveau périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs nucléaires des œstrogènes des cellules cibles, par exemple, dans l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, l'os et les cellules de Leydig dans le testicule.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption percutanée de la testostérone après administration d'Androgel 16,2 mg/g, gel varie entre 1 % et 8,5 %.
Après absorption percutanée, la testostérone diffuse dans la circulation générale à des taux relativement constants au cours du nycthémère.
La concentration sanguine de testostérone augmente dès la première heure après l'application pour atteindre l'état d'équilibre à partir du deuxième jour. Les variations quotidiennes du taux de testostérone sont alors d'amplitude similaire à celles observées au cours du rythme circadien de la testostérone endogène. La voie percutanée évite ainsi les pics de distribution sanguine induits par les injections. Elle n'entraîne pas de concentrations hépatiques supra-physiologiques du stéroïde, contrairement à l'androgénothérapie par voie orale.
L'administration de 5 g d'Androgel 16,2 mg/g, gel produit une augmentation moyenne du taux de testostérone plasmatique d'environ 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l).
À l'arrêt du traitement, la décroissance du taux de testostérone commence environ 2 h après la dernière administration. Le retour au taux de base s'effectue en environ 72 à 96 heures après la dernière administration.

Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont la dihydrotestostérone et l'œstradiol.
La testostérone est principalement éliminée dans l'urine sous forme de métabolites conjugués, une faible quantité étant éliminée sous forme inchangée dans les fèces.
Au cours de l'étude de phase III, menée à double insu, à la fin d'une période de traitement de 112 jours, pendant laquelle la dose d'Androgel 16,2 mg/g, gel, gel pouvait être déterminée sur la base des concentrations en testostérone totale, 81,6 % (IC 75,1-87,0 %) des hommes avaient une concentration en testostérone totale dans la plage normale des jeunes hommes eugonadiques (300-1000 ng/dl). Chez les patients prenant une dose quotidienne d'Androgel 16,2 mg/g, gel, la moyenne (± ET) de la concentration quotidienne en testostérone au jour 112 (C_{av}) était de 561 (± 259) ng/dl, la C_{max} moyenne était de 845 (± 480) ng/dl et la C_{min} moyenne était de 334 (± 155) ng/dl. Les concentrations correspondantes au jour 182 (période de double insu) étaient C_{av} 536 (± 236) ng/dl, C_{max} moyenne 810 (± 497) ng/dl et C_{min} moyenne 330 (± 147) ng/dl.
Au cours de l'étude de phase III, menée en ouvert, à la fin d'une période de traitement de 264 jours, pendant laquelle la dose d'Androgel 16,2 mg/g, gel, gel pouvait être déterminée sur la base de la concentration totale en testostérone, 77 % (IC 69,8-83,2 %) des hommes avaient une concentration totale en testostérone dans la plage normale des jeunes hommes eugonadiques (300-1000 ng/dl).
Chez les patients prenant une dose quotidienne d'Androgel 16,2 mg/g, gel, la moyenne (± ET) de la concentration quotidienne en testostérone au jour 266 (C_{av}) était de 459 (± 218) ng/dl, la C_{max} moyenne était de 689 (± 414) ng/dl et la C_{min} moyenne était de 305 (± 121) ng/dl. Les concentrations correspondantes au jour 364 (extension de la période en ouvert) étaient C_{av} 454 (± 193) ng/dl, C_{max} moyenne 698 (± 382) ng/dl et C_{min} moyenne 302 (± 126) ng/dl.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La testostérone s'est révélée non mutagène *in vitro* selon le modèle des mutations réverses (test d'Ames) ou des cellules ovariennes de hamster. Lors des études chez les animaux de laboratoire, il est apparu un lien entre le traitement par les androgènes et certains cancers. Des données expérimentales chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après traitement par la testostérone.
Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. L'importance de ces résultats et le risque réel pour l'être humain n'ont pas été élucidés.
Il a été rapporté que l'administration de testostérone exogène supprimait la spermatogenèse chez le rat, le chien et les primates non humains, cette suppression étant réversible à l'arrêt du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie, ou en gynécologie. Renouvellement non restreint.
AMM 3400930053706 (2015).
Non remb Séc soc.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

ANDROTARDYL ®
testostérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 250 mg/1 ml (huileuse) : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p amp*

Testostérone (DCI) énanthate .... 250 mg
Excipients : huile de ricin, benzylbenzoate.
Excipient à effet notoire : huile de ricin.

DC INDICATIONS

Traitement substitutif des hypogonadismes masculins, quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La solution huileuse doit être administrée très lentement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et immédiatement après l'ouverture de l'ampoule. Il est conseillé d'utiliser, pour l'injection, une seringue de verre.
POSOLOGIE :
250 mg IM toutes les 2 à 4 semaines.
Les taux de testostérone sériques doivent être mesurés avant le début du traitement et occasionnellement pendant le traitement à la fin de l'intervalle entre deux injections. Des taux sériques en dessous de la normale pourraient indiquer qu'il est nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections. En cas de taux sériques élevés, une augmentation de l'intervalle de temps entre les injections peut être envisagée.
Populations particulières :
Enfant et adolescent :
Androtardyl n'est pas indiqué chez l'enfant ni l'adolescent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'efficacité et la tolérance d'Androtardyl n'ont pas été suffisamment établies dans cette population.
Patient âgé :
Des données limitées ne suggèrent pas la nécessité d'adapter les doses chez les patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation d'Androtardyl est contre-indiquée en cas de tumeur hépatique, d'antécédents de tumeur hépatique ou d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. L'utilisation d'Androtardyl est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer androgénodépendant de la prostate ou du sein chez l'homme.
- Adénome prostatique.
- Hypercalcémie associée à une tumeur maligne.
- Tumeur hépatique ou antécédents de tumeur hépatique.
- Insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévères.
- Hypersensibilité connue à la testostérone ou à l'un des excipients (listés en rubrique Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :
Chez l'enfant, la testostérone, en plus de la virilisation, peut entraîner une accélération de la croissance et de la maturation osseuse ainsi qu'une soudure précoce des cartilages de conjugaison, ceci conduisant à une diminution de la taille définitive. En conséquence, l'utilisation d'Androtardyl n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.
Diagnostic :
Le traitement par Androtardyl ne doit être débuté que si un hypogonadisme (hypo ou hypergonadotrophique) a été confirmé et si les autres étiologies pouvant être à l'origine de la symptomatologie ont été exclues. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie.
Patients âgés :
L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité d'Androtardyl utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.
Examen médical et examens biologiques :
Examen médical :
Avant d'instaurer un traitement par la testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écarter tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être effectuée selon les méthodes usuelles recommandées (toucher rectal et dosage du PSA - antigène spécifique de la prostate), au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux).
Examens biologiques :
Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique. Par ailleurs, en raison de la variabilité des résultats d'analyse entre les différents laboratoires, tous les dosages de testostérone doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.
Chez les patients recevant un traitement androgénique au long cours, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine et hématocrite (afin de détecter des cas éventuels de polyglobulie, cf Effets indésirables), fonction hépatique et bilan lipidique.
Tumeurs :
Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.
A ce jour, il n'existe pas de preuve qu'ils augmentent le risque de cancer de la prostate ou d'hyperplasie bénigne de la prostate. De même, il n'existe pas de preuve qu'ils peuvent convertir un cancer de la prostate infraclinique en un cancer de la prostate cliniquement détectable, même si cela ne peut être totalement exclu à ce jour.
Par conséquent, il est impératif d'éliminer un cancer de la prostate avant de débuter un traitement avec des préparations à base de testostérone.
Androtardyl doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.
Rarement, des tumeurs hépatiques bénignes et malignes ont été signalées, parfois compliquées d'hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital, en particulier lors d'une utilisation à fortes doses (mésusage) : cf Effets indésirables.
En cas de douleurs abdominales sévères, d'hépatomégalie, ou de signes d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être considérée dans le diagnostic différentiel.
Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, l'utilisation d'Androtardyl est contre-indiquée (cf Contre-indications). Androtardyl pouvant entraîner une rétention hydrosodée, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiaque, hépatique ou rénale ou des facteurs de risque d'œdèmes (cf Contre-indications). Chez les patients atteints de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement.
La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, Androtardyl doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension. En règle générale, les restrictions à l'utilisation d'injections intramusculaires chez les patients ayant des anomalies acquises ou héréditaires de la coagulation sanguine doivent être observées.
Autres :
Androtardyl ne doit pas être utilisé chez la femme, car en fonction de la sensibilité individuelle aux androgènes, elle peut développer des signes de virilisation tels qu'acné, hirsutisme, modification de la voix (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Si dans des cas individuels, des érections fréquentes ou persistantes surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu afin d'éviter des lésions du pénis (cf Effets indésirables).
Une apnée du sommeil préexistante peut s'aggraver sous traitement.
Les androgènes ne doivent pas être utilisés pour développer la masse musculaire des sujets en bonne santé, ni pour augmenter les capacités physiques.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Administration :
Comme avec toutes les solutions huileuses, Androtardyl doit uniquement être injecté par voie intramusculaire et très lentement. Une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, douleurs thoraciques. D'autres signes et symptômes incluant des réactions vasovagales peuvent survenir, tels que malaise, hyperhidrose, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Le traitement est généralement symptomatique, par exemple par oxygénothérapie.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut induire des réactions allergiques sévères.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par androgène et à son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Androtardyl n'est pas indiqué chez la femme et ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent (cf Sécurité préclinique).
FERTILITÉ :
Un traitement de substitution à la testostérone peut réduire la spermatogenèse de manière réversible (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation d'androgènes, voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous traitement par Androtardyl sont les réactions au site d'injection et les troubles généraux liés à l'administration.
Le tableau ci-dessous inclut les réactions indésirables issues des notifications spontanées et de la littérature scientifique pour lesquelles il n'est pas possible d'estimer une fréquence à partir des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes(1)	Fréquence inconnue
Tumeurs bénignes et malignes	Tumeurs du foie bénignes et malignes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la numération des globules rouges (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation de l'hématocrite
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections hépatobiliaires	Tests de la fonction hépatique anormaux, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, alopécie, rash, urticaire, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Divers types de réactions au site d'injection(2)
Affections des organes de reproduction et du sein	Augmentation des antigènes prostatiques spécifiques (PSA), augmentation de la libido, diminution de la libido, gynécomastie

(1) Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire une certaine réaction indésirable et ses synonymes ou maladies associées est basé sur la version MedDRA 13.1.
(2) Douleur, érythème, inflammation au point d'injection.
Description de certains effets indésirables particuliers :
Des injections de solutions huileuses telles qu'Androtardyl ont été associées à des réactions systémiques de type micro-embolie pulmonaire pouvant entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, douleur thoracique. D'autres signes et symptômes incluant des réactions vasovagales peuvent survenir tels que malaise, hyperhidrose, étourdissements, paresthésies ou syncope (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un traitement à fortes doses ou à long terme avec la testostérone (notamment Androtardyl) augmente la tendance à la rétention hydrosodée et aux œdèmes (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
La spermatogenèse est inhibée de façon réversible par le traitement à long terme et à fortes doses par Androtardyl (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des érections fréquentes ou persistantes ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'utilisation d'Androtardyl pourrait être associée à un risque fréquent d'augmentation de l'hématocrite, de la numération des globules rouges et du taux d'hémoglobine. Cette fréquence a été reliée à l'utilisation de médicaments contenant de la testostérone.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune mesure thérapeutique autre que l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose n'est nécessaire après un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Androgène (code ATC : G03BA03 : H : hormones sexuelles).
Chez les sujets hypogonadiques, la testostérone produit : un arrêt de croissance osseuse, par soudure des cartilages de conjugaison, généralement précédé d'une poussée de croissance, un développement des organes génitaux externes et internes, une poussée de la pilosité, une mue de la voix, l'apparition de la libido, un effet général d'anabolisme protidique, un développement de la musculature squelettique, une réduction de l'élimination urinaire d'azote, sodium, potassium, chlore, phosphore et eau.
NB : la testostérone n'entraîne pas le développement testiculaire : elle diminue la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après injection intramusculaire, l'énanthate de testostérone devient complètement disponible au niveau systémique. Le composé est graduellement libéré avec une demi-vie d'environ 4,5 jours et clivé en testostérone et en acide énanthique. Une dose de 250 mg d'énanthate de testostérone correspond à 180 mg de testostérone. Après environ 4 semaines, la testostérone est complètement libérée à partir du site d'injection.
Distribution :
Des concentrations maximales en testostérone de 20 ng/ml ont été mesurées 1,5 à 3 jours après l'administration IM de 250 mg d'énanthate de testostérone à des hommes jeunes. Par la suite, les taux de testostérone plasmatique diminuent avec une demi-vie d'environ 4,5 jours, ce qui correspond au taux de libération de la solution huileuse. Les concentrations de testostérone ⩾ 2 ng/ml ont été maintenues pendant 20 jours et celles ⩾ 1 ng/ml pendant 26 jours.
La testostérone est fortement liée aux protéines sériques, en particulier à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) et à l'albumine.
Métabolisme :
La testostérone, obtenue par clivage de la liaison ester de l'énanthate de testostérone, est métabolisée et excrétée de la même manière que la testostérone endogène. La biodisponibilité absolue de la testostérone à partir de l'ester est presque complète, indiquant un clivage rapide et efficace de l'ester. L'acide énanthique est métabolisé par β-oxydation de la même manière que les autres acides carboxyliques aliphatiques.

Élimination :
La clairance métabolique calculée de la testostérone est de 16 ml/min/kg $\pm$ 7 et se réfère au métabolisme hépatique et extra-hépatique de la testostérone. Les métabolites de la testostérone sont éliminés avec une demi-vie de 7,8 jours. Environ 90 % sont excrétés par voie rénale et environ 10 % par voie biliaire.
État d'équilibre :
L'injection de 250 mg d'énanthate de testostérone toutes les 3 à 4 semaines n'entraîne aucune accumulation cliniquement significative de testostérone sérique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Les recherches sur la tolérance systémique suite à une administration répétée n'ont révélé aucun élément s'opposant à l'utilisation des substances actives aux doses thérapeutiques.
Potentiel mutagène et tumorigène :
Des études in vitro sur l'effet mutagène de la testostérone issue de l'énanthate de testostérone n'ont révélé aucun potentiel mutagène. De plus, sur la base des résultats négatifs des études de mutagénicité réalisées avec d'autres hormones stéroïdiennes, un tel risque n'est pas à envisager avec Androtardyl.
Aucune étude visant à évaluer un éventuel effet cancérigène à la suite d'une administration répétée d'Androtardyl n'a été réalisée. De telles études n'ont pas été jugées nécessaires au vu des données négatives de tolérance systémique obtenues après administration répétée chez le rat et le chien sur une période de six mois. De plus, l'expérience clinique acquise avec Androtardyl n'a révélé aucun élément en faveur d'un effet cancérigène chez l'homme. Cependant, et d'une façon générale, il convient de rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.
Toxicité sur les fonctions de reproduction :
Aucune étude de fertilité étudiant les dommages cellulaires sur les cellules germinales n'a été effectuée avec Androtardyl. De telles études n'ont pas été jugées nécessaires étant donné que les études de tolérance systémique à long terme n'ont pas indiqué d'effet toxique sur les testicules, mais uniquement une inhibition centrale de la spermatogenèse et de l'ovogenèse. D'autre part, l'inhibition temporaire de la spermatogenèse après traitement par Androtardyl chez l'homme n'a donné aucun élément en faveur de dommages sur la lignée spermatique pouvant conduire à des malformations ou à une altération de la fertilité chez la descendance.
L'administration d'Androtardyl est contre-indiquée pendant la grossesse en raison du risque de virilisation du fœtus féminin. Cependant, les recherches sur les effets embryotoxiques, en particulier sur les effets tératogènes, n'ont fourni aucun élément laissant prévoir un trouble ultérieur du développement organique.
Tolérance locale :
Des études de tolérance locale suite à une administration intramusculaire ont montré que l'énanthate de testostérone n'augmente pas l'effet irritant déjà provoqué par le solvant seul. Le solvant d'Androtardyl est utilisé depuis plusieurs années dans de nombreuses préparations utilisées chez l'homme. A ce jour, aucun effet irritant local susceptible de remettre en question son utilisation n'a été observé.
Les études utilisant le solvant huileux contenu dans Androtardyl n'ont montré aucun effet sensibilisant. Aucune autre étude n'a été effectuée sur l'effet sensibilisant de l'énanthate de testostérone. L'expérience clinique ne montre que quelques cas sporadiques de réactions allergiques. Aucun effet sensibilisant n'a été clairement prouvé.
Les résultats toxicologiques disponibles ne présentent aucune objection à l'utilisation d'Androtardyl chez l'homme, dans le respect de son indication et de la dose autorisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Ce produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie ou en gynécologie. Renouvellement non restreint.
AMM 3400930046135 (1953/96, RCP rév 06.10.15).
Prix : 8,95 € (1 ampoule).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ANESDERM ® Gé

lidocaïne, prilocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 5 % : Tube de 5 g + 2 pansements adhésifs, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Tube de 5 g + 2 pansements adhésifs, boîte de 5.

COMPOSITION *p 100 g*

Lidocaïne .... 2,5 g
Prilocaïne .... 2,5 g
Excipients : carbomère 980, hydroxystéarate de macrogolglycérol 40 (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée), hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : huile de ricin polyoxyl hydrogénée.

DC INDICATIONS

Anesderm Gé est indiqué pour :
- L'anesthésie topique de la peau lors de :
  - l'insertion d'aiguilles, par exemple insertion de cathéters intraveineux ou prélèvements sanguins ;
  - procédures chirurgicales superficielles ;

  chez les adultes et dans la population pédiatrique.
- L'anesthésie topique des muqueuses génitales, par exemple avant des procédures chirurgicales superficielles ou une anesthésie par infiltration chez les adultes et les adolescents $\geqslant$ 12 ans.
- L'anesthésie topique des ulcères de jambe afin de faciliter le nettoyage mécanique/débridement chez les adultes uniquement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et adolescents :
Les détails des indications ou des procédures d'utilisation, ainsi que la dose et la durée d'application sont fournis dans les Tableaux 1 et 2.
Pour plus de renseignements sur l'utilisation appropriée du produit selon de telles procédures, veuillez vous référer au Mode d'administration.
Tableau 1 : Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Indication/Procédure	Dose et durée d'application
Peau	
Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	2 g (approximativement un demi tube de 5 g) ou approximativement 1,5 g/10 cm^2 pendant 1 à 5 heures(1)
Interventions dermatologiques sur peau récemment rasée sur de larges parties du corps, par exemple l'épilation au laser (auto-application par le patient)	Dose maximale recommandée : 60 g Surface traitée maximale recommandée : 600 cm^2 pendant au moins 1 heure, maximum 5 heures(1)
Interventions chirurgicales dermatologiques sur de plus grandes surfaces, par exemple greffe de peau mince en milieu hospitalier	Approximativement 1,5-2 g/10 cm^2 pendant 2 à 5 heures(1)
Peau des organes génitaux chez l'homme, avant injection d'anesthésiques locaux	1 g/10 cm^2 pendant 15 minutes
Peau des organes génitaux chez la femme, avant injection d'anesthésiques locaux(2)	1-2 g/10 cm^2 pendant 60 minutes
Muqueuses génitales	
Traitement chirurgical de lésions localisées, par exemple ablation de verrues génitales (condylomes acuminés) et avant injection d'anesthésiques locaux	Approximativement 5-10 g de crème pendant 5-10 minutes(1)(3)(4)
Avant curetage cervical	10 g de crème doivent être administrés au niveau du cul-de-sac vaginal latéral pendant 10 minutes
Ulcère(s) de jambe	
Adultes uniquement : Nettoyage mécanique/débridement	Approximativement 1-2 g/10 cm^2 jusqu'à un total de 10 g sur le ou les ulcère(s) de jambe(3)(5) Temps d'application : 30-60 minutes

(1) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.
(2) Sur la peau des organes génitaux chez la femme, l'application seule d'Anesderm Gé pendant 60 ou 90 minutes ne permet pas une anesthésie suffisante pour le traitement de verrues génitales par thermocautérisation ou diathermie.
(3) Les concentrations plasmatiques n'ont pas été déterminées chez les patients traités avec des doses > à 10 g (cf aussi Pharmacocinétique).
(4) Chez les adolescents pesant moins de 20 kg, la dose maximale d'Anesderm Gé à appliquer sur les muqueuses génitales doit être proportionnellement réduite.
(5) Anesderm Gé a été utilisé pour le traitement des ulcères de jambe jusqu'à 15 reprises sur une période de 1 à 2 mois sans perte d'efficacité ni augmentation du nombre ou de la sévérité des événements indésirables.

Population pédiatrique :
Tableau 2 : Patients pédiatriques âgés de 0 à 11 ans

Groupe d'âge	Procédure	Dosage et temps d'application
	Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	Approximativement 1 g/10 cm^2 pendant 1 heure (voir détails ci-dessous)
Nouveau-nés et nourrissons 0-2 mois(1)(2)(3)		Jusqu'à 1 g/10 cm^2 pendant 1 heure(4)
Nourrissons 3-11 mois(2)		Jusqu'à 2 g/20 cm^2 pendant 1 heure(5)
Jeunes enfants et enfants 1-5 ans		Jusqu'à 10 g/100 cm^2 pendant 1-5 heures(6)
Enfants 6-11 ans		Jusqu'à 20 g/200 cm^2 pendant 1-5 heures(6)
Patients pédiatriques avec dermatite atopique	Avant curetage de molluscum	Temps d'application : 30 minutes

(1) Chez les nouveau-nés nés à terme et les nourrissons de moins de 3 mois, une unique dose devra seulement être appliquée sur une période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, un maximum de 2 doses, séparées d'au moins 12 heures, peut être donné sur une période de 24 heures, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
(2) Anesderm Gé ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois qui sont traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine, pour des raisons de sécurité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
(3) Anesderm Gé ne doit pas être utilisé chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel, pour des raisons de sécurité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(4) Un temps d'application > 1 heure n'a pas été étudié.
(5) Aucune augmentation cliniquement significative des taux de méthémoglobine après application d'Anesderm Gé pendant maximum 4 heures sur 16 cm^2 n'a été observée.
(6) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'Anesderm Gé sur la peau des organes génitaux et les muqueuses génitales n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas d'efficacité adéquate pour la circoncision.
Patients âgés :
Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Atteinte de la fonction hépatique :
Une réduction de dose unique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique).
Atteinte de la fonction rénale :
Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée.
La membrane de protection du tube est perforée à l'aide du bouchon.
Un gramme d'Anesderm Gé correspond approximativement à 3,5 cm de longueur de crème prélevée dans un tube de 30 g. Si le dosage requiert un niveau de précision élevé pour éviter un surdosage (par exemple à des doses proches de la limite maximale chez le nouveau-né ou si deux applications peuvent être requises sur une durée de 24 heures), il est possible d'utiliser une seringue, sachant que 1 ml = 1 g.
Une couche épaisse d'Anesderm Gé doit être appliquée sur la peau, incluant la peau des organes génitaux, sous un pansement occlusif. Pour l'application sur des zones plus étendues, telle que pour la greffe de peau mince, un bandage élastique doit être appliqué au-dessus du pansement occlusif pour assurer une distribution uniforme de la crème et protéger la zone. En présence d'une dermatite atopique, la durée d'application doit être réduite.
Pour les interventions concernant les muqueuses génitales, il n'est pas nécessaire d'utiliser un pansement occlusif. L'intervention doit commencer immédiatement après le retrait de la crème.
Pour les interventions concernant les ulcères de jambe, Anesderm Gé doit être appliqué en couche épaisse sous un pansement occlusif. Le nettoyage doit débuter sans délai après le retrait de la crème.
Le tube d'Anesderm Gé est destiné à un usage unique lorsqu'il est utilisé pour traiter les ulcères de jambe : le tube ainsi que le contenu restant doivent être jetés à chaque fois qu'un patient a été traité.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux anesthésiques locaux de type amide.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients souffrant d'un déficit congénital en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou de méthémoglobinémie idiopathique sont plus susceptibles de présenter des signes de méthémoglobinémie induite par la substance active. Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, l'antidote bleu de méthylène est inefficace pour diminuer le taux de méthémoglobine et peut oxyder l'hémoglobine elle-même. Par conséquent, une thérapie par le bleu de méthylène ne peut pas être effectuée.
En raison de données insuffisantes sur son absorption, Anesderm Gé ne doit pas être appliqué sur les blessures ouvertes (excepté les ulcères de jambe).
En raison de l'absorption potentiellement plus importante sur la peau récemment rasée, il est important de respecter la posologie, la zone et le temps d'application recommandés (cf Posologie/Mode d'administration).
Il faut faire attention lors de l'application d'Anesderm Gé chez les patients atteints de dermatite atopique. Un temps d'application réduit à 15-30 minutes peut être suffisant (cf Pharmacodynamie). Des temps d'application supérieurs à 30 minutes chez des patients atteints de dermatite atopique peuvent conduire à une augmentation de l'incidence des réactions vasculaires locales, en particulier rougeur au site d'application et dans certains cas pétéchies et purpura (cf Effets indésirables).
Avant le curetage de molluscum chez les enfants atteints de dermatite atopique, un temps d'application de 30 minutes est recommandé.
Lors de son application à proximité des yeux, Anesderm Gé doit être utilisé avec précaution car cela peut provoquer des irritations au niveau des yeux. La perte des réflexes de protection des yeux peut également conduire à une irritation de la cornée et à une potentielle abrasion. En cas de contact oculaire, les yeux doivent être immédiatement rincés avec de l'eau ou une solution saline et protégés jusqu'au retour de la sensibilité.
Anesderm Gé ne doit pas être utilisé sur une membrane tympanique endommagée. Des tests effectués sur des animaux de laboratoire ont révélé une ototoxicité d'Anesderm Gé lors de son instillation dans l'oreille moyenne. Cependant, chez les animaux avec une membrane tympanique intacte, aucune anomalie n'a été montrée lors de l'application d'Anesderm Gé au niveau du canal auditif externe.
Les patients traités avec des médicaments anti-arythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone) doivent être étroitement surveillés et une surveillance ECG doit être envisagée car les effets cardiaques peuvent être additifs.
La lidocaïne et la prilocaïne ont des propriétés bactéricides et antivirales à des concentrations supérieures à 0,5-2 %. C'est pourquoi, bien que les résultats d'une étude clinique suggèrent que l'utilisation d'Anesderm Gé avant une vaccination contre la tuberculose (BCG) n'influence pas la réponse immunitaire, évaluée par la formation d'une papule locale, il est nécessaire de suivre le résultat d'injections intradermiques de vaccins vivants.
Anesderm Gé contient de l'huile de ricin polyoxyl hydrogénée, qui peut causer des réactions cutanées.
Population pédiatrique :
Lors d'études, l'efficacité d'Anesderm Gé lors des prélèvements capillaires au talon chez les nouveau-nés n'a pas été démontrée.
Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire dépourvue de signification clinique des taux de méthémoglobine est couramment observée, jusqu'à 12 heures après application de la dose recommandée d'Anesderm Gé.
Si la dose recommandée est dépassée, le patient doit être surveillé en cas de survenue d'effets indésirables systémiques secondaires à une méthémoglobinémie (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Surdosage).
Anesderm Gé ne doit pas être utilisé :
- chez les nouveau-nés/nourrissons de 0 à 12 mois traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine ;
- chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel car ils risquent de développer des taux élevés de méthémoglobine.

La sécurité et l'efficacité de l'application d'Anesderm Gé sur la peau des organes génitaux et sur les muqueuses génitales n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas d'efficacité adéquate pour la circoncision.

DC INTERACTIONS

De fortes doses de prilocaïne peuvent augmenter les taux de méthémoglobine, en particulier chez des patients traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex. sulfamides, nitrofurantine, phénytoïne, phénobarbital). Cette liste n'est pas exhaustive.
Avec des doses élevées d'Anesderm Gé, le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux, puisque les effets toxiques sont additifs.
Des études d'interaction spécifique avec la lidocaïne/prilocaïne et des anti-arythmiques de classe III (par exemple l'amiodarone) n'ont pas été réalisées mais une précaution particulière est conseillée (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine ou les bêta-bloquants) peuvent causer des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est donnée à fortes doses répétées sur une longue période.

Population pédiatrique :
Des études d'interaction spécifiques chez les enfants n'ont pas été réalisées. Les interactions sont probablement similaires à celles de la population adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien qu'une application topique soit uniquement associée à un faible taux d'absorption systémique, l'utilisation d'Anesderm Gé chez les femmes enceintes doit être considérée avec précaution car les données disponibles concernant l'utilisation d'Anesderm Gé chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Cependant, des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Une toxicité de reproduction a été montrée lors d'une administration sous-cutanée/intramusculaire de fortes doses de lidocaïne ou de prilocaïne excédant considérablement l'exposition lors d'une application topique (cf Sécurité préclinique).
La lidocaïne et la prilocaïne traversent la barrière placentaire, et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Il est raisonnable de penser que la lidocaïne et la prilocaïne ont été utilisées chez de nombreuses femmes enceintes ou en âge de procréer. Jusqu'à présent, aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice n'a été rapporté par exemple une incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
La lidocaïne et, en toute probabilité, la prilocaïne sont excrétées dans le lait maternel mais en quantités si faibles qu'il n'y a généralement pas de risque que l'enfant soit affecté à des doses thérapeutiques. Anesderm Gé peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

FERTILITÉ :
Des études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Anesderm Gé n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand il est utilisé aux doses recommandées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au site d'administration (réactions locales transitoires au site d'application) et sont rapportés comme fréquents.
Liste des réactions indésirables sous forme de tableau :
Les incidences des effets indésirables (EIs) associés à un traitement par Anesderm Gé sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les évènements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commerciale. Les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, selon la terminologie MedDRA par Classe de Système d'Organe (SOC), au niveau des termes préférés.
Dans chaque Classe de Système d'Organe, les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de sévérité décroissante.
Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de Système d'Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Méthémoglobinémie(1)
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité(1)(2)(3)
Affections oculaires	
Rare	Irritation de la cornée(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Purpura(1), pétéchies(1) (en particulier après des durées d'application plus longues chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou de molluscum contagiosum)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de brûlure(2)(3), prurit au site d'application(2)(3), érythème au site d'application(1)(2)(3), œdème au site d'application(1)(2)(3), chaleur au site d'application(2)(3), pâleur au site d'application(1)(2)(3)
Peu fréquent	Sensation de brûlure(1), irritation au site d'application(3), prurit au site d'application(1), paresthésie au site d'application(2) telle que fourmillements, chaleur au site d'application(1)

(1) Peau.
(2) Muqueuses génitales.
(3) Ulcère de jambe.

Population pédiatrique :
La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobinémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage (cf Surdosage), chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De rares cas de méthémoglobinémie cliniquement significative ont été rapportés. La prilocaïne à fortes doses peut causer une augmentation des taux de méthémoglobine, en particulier chez les individus sensibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), avec une administration trop fréquente chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois (cf Posologie/Mode d'administration) et traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne et phénobarbital). Il convient de tenir compte du fait que les valeurs de saturation à l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène dans le cas d'une augmentation de la fraction de méthémoglobine ; par conséquent, si une méthémoglobinémie est suspectée, il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par co-oxymétrie.
Une méthémoglobinémie cliniquement significative devra être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène (cf également Mises en garde/ Précautions d'emploi).
Si d'autres symptômes de toxicité systémique survenaient, les signes devraient être similaires à ceux qui se produiraient suite à l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies d'administration. La toxicité d'un anesthésique local se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux central et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et dépression cardiovasculaire. Des symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants ; les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation.
Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux, amides, Code ATC : N01BB20.
Mécanisme d'action :
Anesderm Gé produit une anesthésie de la peau par libération de lidocaïne et de prilocaïne à partir de la crème dans les couches épidermique et dermique de la peau et à proximité des récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses.
La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de type amide. Ces deux composants stabilisent les membranes neuronales en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale. La qualité de l'anesthésie dépend du temps d'application et de la dose utilisée.
Peau :
Anesderm Gé est appliqué sur la peau intacte sous un pansement occlusif. Le temps nécessaire pour réaliser une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention. L'effet anesthésique local est renforcé avec des durées d'application plus longues de 1 à 2 heures sur la plupart des parties du corps, à l'exception de la peau du visage et des parties génitales masculines. Compte tenu de la finesse de la peau du visage et d'une irrigation sanguine élevée des tissus, un effet anesthésique local maximal est obtenu après 30 à 60 minutes sur le front et les joues. De même, une anesthésie locale des parties génitales masculines est obtenue en 15 minutes. La durée de l'anesthésie après l'application d'Anesderm Gé pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait du pansement, excepté sur le visage où ce délai est plus court. Anesderm Gé est tout aussi efficace et a le même temps de déclenchement de l'effet anesthésiant quel que soit le niveau de pigmentation de la peau de claire à foncée (types de peau de I à VI).
Au cours des études cliniques avec application d'Anesderm Gé sur la peau intacte, aucune différence de sécurité ou d'efficacité (y compris le délai avant le début de l'anesthésie) n'a été observée entre les patients gériatriques (de 65 à 96 ans) et les patients plus jeunes.
Anesderm Gé produit une réponse vasculaire biphasique impliquant une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation au site d'application (cf Effets indésirables). Indépendamment de la réponse vasculaire, Anesderm Gé facilite l'insertion de l'aiguille par rapport à une crème placebo. Chez les patients atteints de dermatite atopique, une réaction vasculaire similaire mais plus courte a été observée, avec apparition d'un érythème après 30-60 minutes, indiquant une absorption plus rapide à travers la peau (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi). Anesderm Gé peut causer une augmentation transitoire de l'épaisseur cutanée, provoquée en partie par l'hydratation de la peau sous le pansement occlusif. L'épaisseur de la peau se réduit au cours des 15 minutes suivant l'exposition à l'air.
La profondeur de l'anesthésie cutanée augmente avec le temps d'application. Chez 90 % des patients, l'anesthésie est suffisante pour l'insertion d'un poinçon de biopsie (de 4 mm de diamètre) à une profondeur de 2 mm après 60 minutes et 3 mm après 120 minutes de traitement par Anesderm Gé.
L'utilisation d'Anesderm Gé, avant une vaccination rougeole-oreillons-rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie-coqueluche-tétanos-poliovirus-Haemophilus influenzae b ou un vaccin contre l'hépatite B, n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.
Muqueuses génitales :
L'absorption sur les muqueuses génitales est plus rapide, et le délai de survenue de l'anesthésie est plus court qu'après application sur la peau.
Après une application de 5-10 minutes d'Anesderm Gé sur la muqueuse génitale de la femme, la durée moyenne de l'analgésie efficace à un stimulus au laser à argon qui produit une douleur vive avec sensation de piqûre était de 15 à 20 minutes (variations individuelles dans l'intervalle 5-45 minutes).
Ulcères de jambe :
Une anesthésie fiable dans le cas du nettoyage des ulcères de jambe est obtenue après un temps d'application de 30 minutes chez la plupart des patients. Une application d'une durée de 60 minutes peut améliorer davantage l'anesthésie. Le nettoyage doit commencer dans les 10 minutes qui suivent le retrait de la crème. Des données cliniques relatives à des temps d'attente plus longs ne sont pas disponibles. Anesderm Gé réduit la douleur postopératoire jusqu'à 4 heures après débridement. Anesderm Gé réduit le nombre de séances de nettoyage nécessaires pour obtenir un ulcère propre par comparaison au débridement obtenu avec une crème placebo. On n'a observé aucun effet négatif sur la guérison de l'ulcère ou sur la flore bactérienne.
Population pédiatrique :
Des études cliniques impliquant plus de 2300 patients pédiatriques de tout âge ont démontré une efficacité pour la douleur liée à l'aiguille (prélèvement sanguin veineux, cathétérisme, vaccination sous-cutanée et intramusculaire, ponction lombaire), pour le traitement des lésions vasculaires au laser, et le curetage des molluscum contagiosum. Anesderm Gé a diminué la douleur lors de l'insertion d'aiguilles et lors de l'injection de vaccins. L'efficacité analgésique a augmenté d'une application de 15 minutes à une application de 90 minutes sur une peau normale ; mais sur des lésions vasculaires, une application de 90 minutes n'a pas fourni de bénéfice supérieur à une application de 60 minutes. Anesderm Gé ne montre pas de bénéfice versus placebo concernant la cryothérapie à l'azote liquide des verrues communes. Aucune efficacité suffisante pour la circoncision n'a pu être démontrée.
Onze études cliniques réalisées chez des nouveau-nés et des nourrissons ont montré que les pics de concentrations de méthémoglobine qui survenaient environ 8 heures après l'administration épicutanée d'Anesderm Gé, étaient cliniquement non significatifs au dosage recommandé et revenaient à des valeurs normales après environ 12-13 heures. La formation de méthémoglobine est associée à la quantité cumulée de prilocaïne absorbée par voie percutanée et peut donc augmenter en fonction de l'allongement de la durée d'application d'Anesderm Gé.
L'utilisation d'Anesderm Gé, avant une vaccination rougeole-oreillons-rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie-coqueluche-tétanos-poliovirus-Haemophilus influenzae b ou un vaccin contre l'hépatite B, n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution, biotransformation et élimination :
L'absorption systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne à partir d'Anesderm Gé est fonction de la dose, de la surface d'application et du temps d'application. Des facteurs additionnels incluent l'épaisseur de la peau (qui varie selon les parties du corps) ainsi que d'autres facteurs tels que les maladies de la peau, et le rasage. Après application sur des ulcères de jambe, les caractéristiques des ulcères peuvent également affecter l'absorption. Les concentrations plasmatiques après traitement par Anesderm Gé sont de 20 à 60 % inférieures pour la prilocaïne par rapport à la lidocaïne en raison d'un volume de distribution supérieur et d'une clairance plus rapide. La voie d'élimination principale de la lidocaïne et de la prilocaïne est le métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés par voie rénale. Toutefois, les taux de métabolisation et d'élimination des anesthésiques locaux après une application topique d'Anesderm Gé dépendent de la vitesse d'absorption. Par conséquent, une réduction de la clairance, notamment chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction hépatique, a des effets limités sur les concentrations plasmatiques systémiques après administration d'une dose unique d'Anesderm Gé et après administrations réitérées une fois par jour de doses uniques à court terme (jusqu'à 10 jours).
Les symptômes de toxicité anesthésique locale deviennent de plus en plus marqués lorsque la concentration plasmatique augmente de 5 à 10 µg/ml de l'une ou l'autre des substances actives. Il convient de considérer que la toxicité de la lidocaïne et celle de la prilocaïne sont additives.
Peau intacte :
Après application sur la cuisse chez l'adulte (60 g de crème/400 cm² pendant 3 heures), le degré d'absorption de la lidocaïne et de la prilocaïne était d'environ 5 %. Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,12 et 0,07 µg/ml) ont été atteintes en approximativement 2-6 heures après l'application.
Le degré d'absorption systémique était d'environ 10 % après application sur le visage (10 g/100 cm² pendant 2 heures). Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,16 et 0,06 µg/ml) ont été atteintes après environ 1,5-3 heures.
Dans des études de greffe de peau mince chez les adultes une application de 7 heures 40 minutes au niveau de la cuisse ou de l'avant-bras jusqu'à une surface de 1 500 cm² a conduit des concentrations plasmatiques maximales ne dépassant pas 1,1 µg/ml de lidocaïne et 0,2 µg/ml de prilocaïne.
Muqueuses génitales :
Après application de 10 g d'Anesderm Gé pendant 10 minutes sur la muqueuse vaginale, les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne (en moyenne respectivement 0,18 µg/ml et 0,15 µg/ml) ont été atteintes après 20-45 minutes.
Ulcère de jambe :
Suite à une application unique de 5 à 10 g d'Anesderm Gé sur des ulcères de jambe d'une surface s'étendant jusqu'à 64 cm² pendant 30 minutes, les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne (intervalle de 0,05 à 0,25 µg/ml avec une valeur individuelle de 0,84 µg/ml) et de prilocaïne (0,02-0,08 µg/ml) ont été atteintes en 1 à 2,5 heures.
Après un temps d'application de 24 heures sur les ulcères de jambe sur une zone s'étendant jusqu'à 50 à 100 cm², les concentrations plasmatiques maximales pour la lidocaïne (0,19-0,71 µg/ml) et pour la prilocaïne (0,06-0,28 µg/ml) ont été généralement atteintes en 2 à 4 heures.
Des applications répétées de 2-10 g d'Anesderm Gé sur des ulcères de jambe sur une surface s'étendant jusqu'à 62 cm² pendant 30-60 minutes 3-7 fois par semaine jusqu'à 15 doses sur une période d'un mois, n'ont pas montré d'accumulation plasmatique apparente de lidocaïne ni de ses métabolites monoglycinexylidide et 2,6-xylidine ou de prilocaïne ni de son métabolite l'ortho-toluidine. Les concentrations plasmatiques maximales observées de lidocaïne, de monoglycinexylidide et de 2,6-xylidine étaient respectivement de 0,41 µg/ml, de 0,03 µg/ml et de 0,01 µg/ml. Les concentrations plasmatiques maximales observées de prilocaïne et d'ortho-toluidine étaient respectivement de 0,08 µg/ml et de 0,01 µg/ml.
Après une application répétée de 10 g d'Anesderm Gé sur des ulcères de jambe chroniques sur une surface comprise entre 62 et 160 cm² pendant 60 minutes une fois par jour pendant 10 jours consécutifs, la concentration plasmatique maximale moyenne résultant de la somme des concentrations de lidocaïne et de prilocaïne était de 0,6 µg/ml. La concentration maximale ne dépend pas de l'âge du patient mais est significativement (p < 0,01) associée à la taille de la surface de l'ulcère. L'augmentation de la surface de l'ulcère de 1 cm² entraîne une augmentation de la valeur Cmax de la somme des concentrations de lidocaïne et de prilocaïne de 7,2 ng/ml. La somme des concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne est inférieure d'un tiers à celle associée aux réactions toxiques et aucune accumulation n'est apparemment observée sur 10 jours.
Populations spéciales :
Patients âgés :
Après application d'Anesderm Gé sur la peau intacte de patients gériatriques ou sur d'autres patients non gériatriques, les concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne sont très basses et nettement inférieures aux niveaux toxiques potentiels.
Population pédiatrique :
Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne après application d'Anesderm Gé chez les patients pédiatriques de différents âges étaient également en dessous des niveaux potentiellement toxiques. Voir tableau 4.
Tableau 4 : Concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les groupes pédiatriques âgés de 0 mois à 8 ans

Age	Quantité de crème appliquée	Temps d'application de la crème sur la peau	Concentration plasmatique [ng/ml]	
			Lidocaïne	Prilocaïne
0-3 mois	1 g/10 cm²	1 heure	135	107
3-12 mois	2 g/16 cm²	4 heures	155	131
2-3 ans	10 g/100 cm²	2 heures	315	215
6-8 ans	10-16 g/ 100-160 cm² (1 g/10 cm²)	2 heures	299	110

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études chez l'animal, la toxicité observée après administrations de doses élevées de lidocaïne ou de prilocaïne, en association ou non, s'est manifestée par des effets sur le système nerveux central et sur le système cardio-vasculaire. Lorsque la lidocaïne et la prilocaïne étaient administrées en association, seuls des effets additifs ont été observés, sans indication de synergie ou de toxicité inattendue. Après ingestion involontaire d'Anesderm Gé, les deux substances actives présentaient une faible toxicité orale aiguë avec une bonne marge de sécurité. Dans des études de toxicité sur la reproduction, des effets embryotoxiques ou fœto-toxiques ont été détectés à des doses de 25 mg/kg de lidocaïne par voie sous-cutanée chez le lapin ; et à partir des doses de 100 mg/kg de prilocaïne par voie intramusculaire chez le rat. A des doses inférieures à la dose maternelle toxique chez le rat, la lidocaïne n'a pas d'effet sur le développement postnatal des petits. La fertilité chez les rats mâles ou femelles traités par la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas été altérée. La lidocaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. Le rapport entre la dose embryo-fœtale et les concentrations sériques de la mère est de 0,4 à 1,3.

Aucun des deux anesthésiques locaux n'a présenté de potentiel génotoxique lors des tests de génotoxicité in vitro ou in vivo. Étant donné l'indication et la durée d'utilisation thérapeutique de ces substances actives, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la lidocaïne ou la prilocaïne, seules ou en association. Un métabolite de la lidocaïne, le 2,6-diméthylaniline, et un métabolite de la prilocaïne, l'o-toluidine, ont fait preuve d'une activité génotoxique. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ces métabolites ont montré un potentiel cancérogène. Les évaluations du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors de l'utilisation intermittente de lidocaïne et de prilocaïne à l'exposition au cours des études précliniques, indiquent une grande marge de sécurité lors de l'utilisation clinique.

Des études de tolérance locale avec des mélanges de lidocaïne et de prilocaïne 1:1 (m/m) sous forme d'émulsion, de crème ou de gel ont montré que ces formulations sont bien tolérées par la peau intacte et lésée et par les muqueuses.

Lors d'une étude chez l'animal, une réaction irritative prononcée a été observée après application unique dans l'œil d'une émulsion contenant 50 mg/g de lidocaïne + prilocaïne 1:1 (m/m). La concentration en anesthésiques locaux était identique et la formulation similaire à celles d'Anesderm Gé. Cette réaction oculaire peut avoir été influencée par le pH élevé de la formulation de l'émulsion (environ 9) mais il est probable qu'elle soit due en partie au pouvoir irritant propre des anesthésiques locaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.
Ne pas congeler.
Après ouverture : 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

Les personnes qui appliquent ou enlèvent fréquemment la crème doivent veiller à ce que le contact soit évité afin de prévenir le développement d'hypersensibilité.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400936863637 (2005, RCP rév 06.06.17) 1 tube.
3400956640065 (2005, RCP rév 06.06.17) 5 tubes.
Prix : 3,15 € (1 tube + 2 pansements adhésifs).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ANEXATE voie parentérale

flumazénil

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale
• Toxicologie / Traitements spécifiques

ANGELIQ ®

estradiol, drospirénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg/2 mg (rond, de couleur rouge pâle, à faces convexes, inscription en creux sur une face des lettres DL dans un hexagone régulier) : Boîte de 1 plaquette-calendrier de 28.

COMPOSITION	*p cp*
Estradiol hémihydraté	
exprimé en estradiol	1,00 mg
Drospirénone	2,00 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone, stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose (E464), macrogol 6000, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).
Excipient à effet notoire : lactose (46 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

(cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

S'il s'agit d'une première prescription chez des femmes n'ayant jamais reçu de traitement hormonal substitutif (THS) ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé à n'importe quel moment. En revanche, s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné séquentiel ou cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du traitement précédent.

POSOLOGIE :

Un comprimé par jour. Chaque plaquette contient le traitement nécessaire pour 28 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu de liquide, pendant ou en dehors des repas. Le traitement est continu, ce qui signifie que la plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente. Les comprimés doivent être pris, de préférence, à la même heure chaque jour. En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible. Au-delà de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. Si plusieurs comprimés sont oubliés, des saignements vaginaux peuvent apparaître.

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, la dose minimale efficace doit être utilisée.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT LES POPULATIONS PARTICULIÈRES :

Population pédiatrique :
ANGELIQ n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées :
Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire chez les personnes âgées.
Pour les femmes âgées de 65 ans ou plus, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée, la drospirénone est bien tolérée (cf Pharmacocinétique). ANGELIQ est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (cf Contre-indications).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Chez les femmes atteintes d'une insuffisance rénale légère à modérée, une légère augmentation de l'exposition à la drospirénone a été observée, toutefois sans pertinence clinique (cf Pharmacocinétique). ANGELIQ est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- insuffisance rénale sévère ou altération rénale aiguë ;
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice / risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par ANGELIQ en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète de type 2 avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Il a été rapporté une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes utilisant des estrogènes seuls. Cette augmentation est de 2 à 12 fois supérieure comparée aux femmes ne prenant pas d'estrogène, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estro-progestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

L'ensemble des données disponibles suggère une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estro-progestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée du THS.

Une étude randomisée *versus* placebo, la « Women's Health Initiative (WHI) Study », et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements estro-progestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic radiologique de cancer du sein.

Cancer des ovaires :

Le cancer des ovaires est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent un risque légèrement plus élevé chez les femmes utilisant des THS à base d'estrogènes seuls ou des THS estroprogestatifs combinés, ce risque devient évident dans les 5 ans suivants le début de l'utilisation et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, dont l'essai WHI, suggèrent que l'utilisation de THS combinés serait associée à un risque similaire ou légèrement inférieur (cf Effets indésirables).

Accidents thrombo-emboliques veineux :

Le THS est associé à un risque relatif accru (1,3 à 3 fois) d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont notamment : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, antécédents personnels ou familiaux, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-embolique veineux.

Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine III, protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes suivant un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association estroprogestative ou par des estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estro-progestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association estro-progestative ou par des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante de taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, entraînant une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticosteroid-binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding

globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.
La composante progestative d'ANGELIQ est un antagoniste de l'aldostérone, doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la majorité des cas, la concentration sérique de potassium demeure inchangée. Cependant, au cours d'une étude clinique, l'utilisation concomitante d'épargneurs potassiques (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, ou les AINS) chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée a engendré une légère augmentation non significative de la concentration sérique de potassium, durant la prise de drospirénone.
De ce fait, il est recommandé de surveiller la kaliémie lors du premier mois de traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale et une kaliémie initiale à la limite supérieure de la normale, et particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'épargneurs de potassium (cf également Interactions).
Chez les femmes ayant une pression artérielle élevée, on peut observer une diminution de la pression artérielle sous traitement avec ANGELIQ en raison de l'activité anti-aldostérone de la drospirénone (cf Pharmacodynamie). Toutefois, ANGELIQ ne doit pas être utilisée pour traiter l'hypertension. Les femmes souffrant d'hypertension doivent être traitées selon les recommandations en vigueur pour le traitement de l'hypertension.
Un chloasma peut parfois survenir, essentiellement chez des patientes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes sujettes au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV pendant la prise d'un THS.
Ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou en cas de régime dépourvu de lactose.

DC INTERACTIONS

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

Effets des autres médicaments sur ANGELIQ :

Molécules augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique) :
Le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté en cas d'association à des médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier les isoenzymes du cytochrome P450, tels que les anticonvulsivants (les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine, par exemple) et les anti-infectieux (la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz, par exemple) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
Le métabolisme accru des estrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique et des modifications du profil des saignements utérins.
L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Molécules ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :
L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes ou des progestatifs. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences cliniques significatives.
Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.

Molécules diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :
Les inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : le fluconazole, l'itraconazole, le ketoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des progestatifs et/ou des estrogènes. Au cours d'une étude à doses répétées, l'administration concomitante d'une association de drospirénone (3 mg/jour) et d'estradiol (1,5 mg/jour) avec un inhibiteur puissant du cytochrome P3A4, le kétoconazole, pendant 10 jours, a augmenté l'ASC (0 - 24 heures) de la drospirénone de 2,3 fois (intervalle de confiance à 90 % : 2,08 - 2,54). Aucune modification n'a été observée pour l'estradiol, cependant une augmentation de l'ASC de son métabolite le moins puissant, l'estrone, de 1,39 fois a été observée (intervalle de confiance à 90 % : 1,27 - 1,52).

Influence d'ANGELIQ sur d'autres médicaments :
In vitro, la drospirénone peut inhiber de façon faible à modérée les enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.
D'après les résultats d'études d'interaction *in vivo* chez des femmes volontaires recevant de l'oméprazole, de la simvastatine ou du midazolam comme marqueur, une interaction cliniquement significative entre la drospirénone à des doses de 3 mg et d'autres médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 est peu probable.
Une augmentation de la kaliémie lors de l'utilisation concomitante d'ANGELIQ et d'AINS, d'IEC ou d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II est peu probable. Cependant, l'utilisation concomitante de ces trois types de traitements peut entraîner une légère augmentation de la kaliémie, plus prononcée chez les femmes diabétiques.
Chez les femmes hypertendues recevant un traitement antihypertenseur, il est possible qu'ANGELIQ augmente la baisse de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres interactions :
Examens biologiques :
La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests de la fonction hépatique, thyroïdien, surrénalien et rénal, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. La drospirénone provoque une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique induite par son activité antiminéralocorticoide légère.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
ANGELIQ n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par ANGELIQ impose l'arrêt immédiat du traitement. Aucune donnée clinique sur l'exposition à la drospirénone au cours de la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les risques potentiels chez l'être humain ne sont pas connus.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations d'estrogènes et de progestatifs.

ALLAITEMENT :
ANGELIQ n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

ANGELIQ n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables classés selon la classification par discipline médicale MedDRA (MedDRA System Organ Class). Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques.
Les effets indésirables ont été enregistrés lors de 7 études cliniques de phase III (n = 2 424 femmes) et ont été considérés comme pouvant être liés à ANGELIQ (1 mg d'estradiol associé à 0,5 ; 1 ; 2 ou 3 mg de drospirénone).
Les effets indésirables les plus communément rapportés ont été des mastodynies (> 10 %) et, durant les premiers mois de traitement, des saignements et des spottings (> 10 %). Les saignements irréguliers diminuent habituellement et leur fréquence décroît lors de la poursuite du traitement (cf Pharmacodynamie).

Classification Système organe	Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100)	Rare (< 1/1000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids ou perte de poids, anorexie, augmentation de l'appétit, hyperlipémie	
Affections psychiatriques	Dépression, labilité émotionnelle, nervosité	Troubles du sommeil, anxiété, diminution de la libido	
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies, altération des capacités de concentration, sensations vertigineuses	Vertiges
Affections oculaires		Affections oculaires, troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections vasculaires		Embolie, thromboses veineuses, hypertension artérielle, migraine, thrombophlébites, varices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées, gonflements abdominaux	Troubles gastro-intestinaux, diarrhées, constipation, vomissements, sécheresse buccale, flatulence, dysgueusie	
Affections hépatobiliaires		Tests de la fonction hépatique anormaux	Lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Troubles cutanés, acné, alopécie, prurit, rash, hirsutisme, troubles du système pileux	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs des extrémités, douleurs dorsales, arthralgie, crampes musculaires	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Troubles urinaires, infections urinaires	
Affections des organes de reproduction et du sein	Tumeurs mammaires bénignes, augmentation du volume mammaire, augmentation des fibromes utérins, tumeurs bénignes du col utérin, troubles menstruels, leucorrhée	Carcinome mammaire, hyperplasie de l'endomètre, tumeur bénigne de l'utérus, sein fibrokystique, affections utérines, affections ovariennes, affections du col, douleur pelvienne, affections vulvo-vaginales, candidose vaginale, vaginite, sécheresse vaginale	Salpingite, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, œdème localisé	Œdème généralisé, douleur dans la poitrine, malaise, hypersudation	Frissons

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Information complémentaire sur certaines populations :
Les effets indésirables suivants, considérés par l'investigateur comme pouvant être liés au traitement par ANGELIQ, ont été enregistrés lors de deux études cliniques chez des femmes hypertendues.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Hyperkaliémie.
Affections cardiaques :
Insuffisance cardiaque, flutter auriculaire, allongement de l'intervalle QT, cardiomégalie.
Investigations :
Augmentation de l'aldostéronémie.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec les THS : érythème noueux, érythème multiforme, chloasma, dermatite hémorragique.

Risque de cancer du sein :
Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives. Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après :

Etude « Million Women Study » – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans[a]	Risque relatif[b]	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

a) Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.
b) Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée d'utilisation.
Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Études WHI aux États-Unis : risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[a]
Estrogène et progestatif CEE+MPA[b]			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

a) Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.
b) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :
Femmes ménopausées non hystérectomisées :
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer de l'ovaire :
L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative a été associée à un risque légèrement augmenté d'un diagnostic de cancer de l'ovaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS comparé aux femmes qui n'ont jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC à 95 % : 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans utilisant un THS pendant 5 ans, ce résultat correspond à environ 1 cas supplémentaire sur 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans n'utilisant pas de THS, un cancer de l'ovaire sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI - risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale[a]			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Association estroprogestative orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

a) Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique : L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Études WHI combinées : risque additionnel d'AVC[a] ischémiques sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

a) Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Lors d'études cliniques menées chez des volontaires de sexe masculin, la drospirénone a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 100 mg. Sur la base de l'expérience acquise avec les contraceptifs oraux estroprogestatifs, les symptômes susceptibles d'apparaître à la suite d'un surdosage sont des nausées et des vomissements et - chez les jeunes filles et certaines femmes - des hémorragies vaginales. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit donc être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03FA17.
Estradiol :
Angeliq contient du 17β-estradiol synthétique, chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse suite à la ménopause ou à une ovariectomie.
Drospirénone :
La drospirénone est un progestatif synthétique.
Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et, sans opposition, majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées permet de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes sans toutefois l'éliminer.
La drospirénone est dotée d'une activité anti-aldostérone et peut donc entraîner une augmentation de l'excrétion hydrosodée et une diminution de l'excrétion potassique.
Lors d'études menées chez l'animal, la drospirénone n'a fait preuve d'aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde.
Résultats d'essais cliniques :
Soulagement des symptômes de déficit en estrogènes et des saignements :
- Le soulagement des symptômes de la ménopause est apparu dès les premières semaines de traitement.
- Une aménorrhée a été rapportée chez 73 % des femmes sur la période du 10ème au 12ème mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont apparus chez 59 % des femmes lors des 3 premiers mois de traitement et chez 27 % sur la période du 10ème au 12ème mois de traitement.

Prévention de l'ostéoporose :
- Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tant que le traitement est maintenu. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
- Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
- Au bout de 2 ans de traitement par ANGELIQ, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche a été de 3,96 ± 3,15 % (moyenne ± ET) chez des patientes ostéopéniques et de 2,78 ± 1,89 % (moyenne ± ET) chez des patientes non ostéopéniques. Dans ces deux sous populations, le pourcentage de femmes dont la DMO de la hanche est restée identique ou a augmenté au cours du traitement a été de respectivement 94,4 % et 96,4 %.
- ANGELIQ a également eu un effet sur la DMO du rachis lombaire. L'augmentation au bout de 2 ans de traitement a été de 5,61 ± 3,34 % (moyenne ± ET) chez les femmes ostéopéniques et de 4,92 ± 3,02 % (moyenne ± ET) chez les non ostéopéniques, les pourcentages de femmes dont la DMO au niveau lombaire est restée identique ou a augmenté au cours du traitement étant respectivement de 100 % et 96,4 %.

Activité anti-minéralocorticoïde :
- La drospirénone possède des propriétés anti-aldostérone qui peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle chez les femmes hypertendues. Une étude contrôlée en double aveugle versus placebo chez des femmes ménopausées hypertendues traitées par ANGELIQ (n = 123) pendant 8 semaines, a montré une diminution significative des valeurs de PA systolique et diastolique (valeurs mesurées au cabinet : -12/ -9 mmHg par rapport à l'état basal, et -3/-4mmHg après correction de l'effet placebo ; mesures effectuées en ambulatoire sur 24h : -5/-3 mm Hg par rapport à l'état basal et -3/-2 mm Hg après correction de l'effet placebo).

ANGELIQ ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension. Les femmes souffrant d'hypertension doivent être traitées selon les recommandations en vigueur pour le traitement de l'hypertension.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
DROSPIRENONE :
Absorption :
L'absorption de la drospirénone, administrée par voie orale, est rapide et complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique, d'environ 21,9 ng/ml, est atteint au bout d'une heure environ. En cas d'administrations répétées, la concentration maximale à l'état d'équilibre de 35,9 ng/ml est atteinte au bout d'environ 10 jours. La biodisponibilité absolue de la drospirénone est comprise entre 76 et 85 % et n'est pas altérée par la prise concomitante d'aliments.
Distribution :
Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent selon un schéma biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 35 - 39 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais non à la SHBG (sex-hormone binding globulin) ou à la CBG (corticosteroid binding globulin). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales du produit se retrouvent sous forme de stéroïde libre. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 - 4,2 l/kg.
Biotransformation :
La drospirénone subit une métabolisation intense après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone, formé par réduction puis sulfatation. Ces deux métabolites majeurs sont inactifs sur le plan pharmacologique. La drospirénone fait également l'objet d'un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP 3A4.
Élimination :
La vitesse de clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,2 - 1,5 ml/min/kg, avec une variabilité inter-sujet d'environ 25 %. La drospirénone est excrétée sous forme inchangée uniquement à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.
Etat d'équilibre et linéarité :
Après administration orale quotidienne d'ANGELIQ, les concentrations de la drospirénone atteignent l'état d'équilibre après environ 10 jours. Les taux sériques de la drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 2 à 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises. Les taux sériques moyens de la drospirénone à l'état d'équilibre varient entre 14 et 36 ng/ml après administration d'ANGELIQ. La pharmacocinétique de la drospirénone est proportionnelle à la dose pour les doses comprises entre 1 et 4 mg.
ESTRADIOL :
Absorption :
Après administration orale, l'estradiol est rapidement et complètement absorbé. Il subit un important métabolisme au cours de l'absorption et du premier passage hépatique, ce qui réduit sa biodisponibilité absolue à environ 5 % de la dose après administration orale. Après administration orale unique d'ANGELIQ, les concentrations maximales de l'estradiol, d'environ 22 pg/ml, sont atteintes au bout de 6 à 8 heures. Les aliments n'ont aucune influence sur la biodisponibilité de l'estradiol, comparativement à une prise à jeun.
Distribution :
Après administration orale d'ANGELIQ, les concentrations sériques de l'estradiol ne varient que graduellement entre les prises à intervalles de 24 heures. En raison de la quantité importante d'estrogènes circulants sous forme de dérivés sulfates et glucuronides et du recyclage entéro-hépatique de ces dérivés, la demi-vie terminale de l'estradiol est un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et varie entre 13 et 20 heures après administration orale.
L'estradiol se fixe de façon non spécifique à l'albumine sérique et de façon spécifique à la SHBG. Environ 1 - 2 % seulement de l'estradiol circulant se trouvent sous la forme de stéroïde libre, 40 - 45 % étant liés à la SHBG. Après administration intraveineuse unique, le volume de distribution apparent de l'estradiol est d'environ 1 l/kg.
Biotransformation :
L'estradiol est rapidement métabolisé, en un grand nombre de métabolites et de conjugués, en plus de l'estrone et du sulfate d'estrone. L'estrone et l'estriol sont des métabolites pharmacologiquement actifs connus de l'estradiol, mais seul l'estrone atteint des concentrations plasmatiques significatives. Les concentrations sériques de l'estrone sont environ six fois supérieures à celles de l'estradiol, alors que celles des conjugués de l'estrone sont environ 26 fois supérieures aux concentrations correspondantes de l'estrone libre.
Élimination :
La clairance métabolique est d'environ 30 ml/min/kg. Les métabolites de l'estradiol sont excrétés par voies urinaire et biliaire, avec une demi-vie d'environ 24 heures.
Etat d'équilibre et linéarité :
Après administration orale quotidienne d'ANGELIQ, les concentrations de l'estradiol atteignent l'état d'équilibre au bout d'environ 5 jours. L'estradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2. L'administration orale d'estradiol stimule la formation de SHBG, ce qui influence sa distribution entre les protéines sériques, entraînant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine et de la fraction libre, traduisant ainsi une non-linéarité des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol après ingestion d'ANGELIQ. Avec un intervalle de 24 heures entre les prises d'ANGELIQ, les concentrations sériques moyennes d'estradiol à l'équilibre sont comprises entre 20 et 43 pg/ml. La pharmacocinétique de l'estradiol est dose-dépendante aux doses de 1 et 2 mg.
Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 3 mg de drospirénone associée à 1 mg d'estradiol a été évaluée chez 10 femmes présentant une insuffisance hépatique modérée (child pugh B) et chez 10 femmes appariées pour l'âge, le poids et le tabagisme. La cinétique de la drospirénone était comparable entre les deux groupes pendant les phases d'absorption et de distribution avec des valeurs C_{max} et T_{max} identiques, suggérant que le dysfonctionnement hépatique ne modifie pas le taux d'absorption. La demi-vie moyenne d'élimination était environ 1,8 fois plus élevée. Une diminution d'environ 50 % de la clairance apparente (CL/f) a été observée chez les volontaires atteintes d'insuffisance hépatique modérée, comparées à celles dont la fonction hépatique était normale.
Insuffisance rénale :
Les conséquences d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la drospirénone (3 mg par jour pendant 14 jours) ont été évaluées chez des sujets sains et chez des patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée. A l'état d'équilibre, les concentrations sériques moyennes de la drospirénone chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance créatinine (Clcr), 50 - 80 ml/min) étaient comparables aux concentrations sériques chez les sujets sains (Clcr > 80 ml/min). Ces concentrations sériques étaient en moyenne supérieures de 37 % pour les sujets ayant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30 - 50 ml/min). L'analyse de la régression linéaire des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) de la drospirénone (0 - 24h) en fonction de la clairance de la créatinine a révélé une augmentation de 3,5 % pour une diminution de 10 ml/min de la clairance de la créatinine. Cette légère augmentation devrait être sans conséquence clinique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études menées chez l'animal avec la drospirénone et l'estradiol ont confirmé les effets estrogéniques et progestomimétiques attendus. Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles figurant déjà dans le RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936350298 (2004, RCP rév 21.03.17).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ANGIPAX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé orodispersible : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Apis mellifica 4 DH	12,5 mg
Belladonna 4 DH	12,5 mg
Mercurius corrosivus 8 DH	12,5 mg
Mercurius solubilis 8 DH	12,5 mg
Phytolacca decandra 4 DH	12,5 mg
Pulsatilla vulgaris 4 DH	12,5 mg

Excipients : mannitol (E421), lactose, sucralose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des angines non bactériennes (inflammation, douleur, rougeur, fièvre).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adulte : 2 comprimés 2 à 4 fois par jour.
Enfant : 1 comprimé 2 à 4 fois par jour.
Chez l'enfant de moins de 3 ans, un avis médical est recommandé.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie sublinguale.
Laisser fondre le comprimé sous la langue, de préférence en dehors des repas.
Chez l'enfant de moins de 6 ans, faire dissoudre le comprimé dans un peu d'eau avant la prise en raison du risque de fausse-route.
Répéter la prise toutes les 3 à 6 heures. Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.
Durée maximale du traitement : 5 jours.
Si les symptômes s'aggravent ou persistent après 48 heures, consulter un médecin.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Compte tenu de la présence de la souche *Pulsatilla* dans la formule, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'otite ou de sinusite sans avis médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesures de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel des préparations qui le composent.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 ºC.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400939794969 (2009, RCP rév 11.05.17)
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ANORO

uméclidinium, vilantérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation à 55 µg/22 µg (blanche) *en récipient unidose :* Boîte de 1 inhalateur (Ellipta) x 30 doses (gris clair avec un couvercle rouge et un compteur de doses).

COMPOSITION	p dose	p dose délivrée
Uméclidinium bromure	74,2 µg	65 µg
soit en uméclidinium	62,5 µg	55 µg
Vilantérol (DCI) trifénatate exprimé en vilantérol	25 µg	22 µg

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (approximativement 25 mg/dose délivrée) sous forme monohydratée.

DC INDICATIONS

Anoro est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :
La dose recommandée est une inhalation d'Anoro 55/22 µg une fois par jour.
Anoro doit être administré une fois par jour, tous les jours à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation.
La dose maximale est une inhalation d'Anoro 55/22 µg une fois par jour.
CTJ : 1,57 €.

Populations spécifiques :
Patients âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation d'Anoro n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère et ce médicament doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Anoro dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO.

MODE D'ADMINISTRATION :

Anoro est destiné à une utilisation par inhalation exclusivement.

Instructions pour l'utilisation :
Les instructions étape par étape de l'inhalateur 30 doses sont décrites ci-dessous.
L'inhalateur Ellipta contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi.
L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit être ni avalé, ni inhalé. Le patient devra être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette pour en sortir l'inhalateur que lorsqu'il est prêt à débuter son traitement.
Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position « fermé ». La date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. Cette date est déterminée à compter de 6 semaines après l'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée dès sa première ouverture.
Si le couvercle du dispositif est ouvert puis refermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation.
Le surdosage accidentel, ou la prise d'une dose double, en une seule inhalation n'est pas possible avec ce médicament.

1. Préparer une dose :
   Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. L'inhalateur ne doit pas être secoué.
   Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de dose affiche une dose en moins pour le confirmer.
   Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien.
2. Comment prendre le médicament :
   Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur.
   Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. La grille d'aération ne doit pas être bloquée avec les doigts.
   - Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes).
   - Retirer l'inhalateur de la bouche.
   - Expirer lentement et doucement.

   Il est possible de ne pas ressentir ni le produit ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement.
3. Fermer l'inhalateur :
   L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle.
   Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout buccal.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Asthme :
L'uméclidinium/vilantérol ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Bronchospasme paradoxal :
Comme les autres traitements par inhalation, l'administration d'uméclidinium/vilantérol peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par l'association uméclidinium/vilantérol doit être immédiatement interrompu et remplacé par un autre traitement si nécessaire.

Ne pas utiliser pour traiter un épisode aigu :
L'uméclidinium/vilantérol n'est pas destiné à traiter un épisode aigu de bronchospasme.

Aggravation de la maladie :
Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par uméclidinium/vilantérol, l'état clinique du patient et son traitement de la BPCO devront être réévalués.

Effets cardiovasculaires :
Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés avec les antagonistes des récepteurs muscariniques et les sympathomimétiques, dont l'association uméclidinium/vilantérol. Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire non contrôlée et cliniquement pertinente ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'uméclidinium/vilantérol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère.

Activité antimuscarinique :
Du fait de son activité antimuscarinique, l'association uméclidinium/vilantérol doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé.

Hypokaliémie :
La prise d'agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peut entraîner une hypokaliémie significative chez certains patients et donc, potentiellement, des effets indésirables cardiovasculaires. Dans la majorité des cas, la diminution de la kaliémie est transitoire et ne nécessite pas de supplémentation.
Dans les essais cliniques avec l'association uméclidinium/vilantérol, aucun effet cliniquement significatif lié à l'hypokaliémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. L'uméclidinium/vilantérol doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments pouvant également entraîner une hypokaliémie (cf Interactions).

Hyperglycémie :
La prise d'agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peut entraîner une hyperglycémie transitoire chez certains patients.
Dans les essais cliniques conduits avec l'association uméclidinium/vilantérol, aucun effet cliniquement significatif sur la glycémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être étroitement surveillée lors de l'initiation du traitement par l'association uméclidinium/vilantérol.

Pathologies associées :
L'association uméclidinium/vilantérol doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, et chez les patients présentant une réactivité exagérée aux agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques.

Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (déficit rare en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Antagonistes bêta-adrénergiques :
Les médicaments contenant des antagonistes bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta$_2$-adrénergiques, comme le vilantérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'utilisation concomitante des antagonistes bêta-adrénergiques sélectifs ou non sélectifs doit être évitée.

Interactions métaboliques ou avec les transporteurs :
Le vilantérol est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que : kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, ritonavir, télithromycine) peut inhiber le métabolisme du vilantérol et augmenter l'exposition systémique à celui-ci. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de kétoconazole (400 mg) a augmenté l'ASC$_{(0-t)}$ et la C_{max} moyennes du vilantérol respectivement de 65 % et 22 %. L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a pas été associée à une augmentation des effets systémiques liés aux agonistes bêta-adrénergiques sur la fréquence cardiaque, la kaliémie ou l'intervalle QT (corrigé à l'aide de la méthode de Fridericia). La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de l'association uméclidinium/vilantérol avec du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique du vilantérol et de survenue d'effets indésirables. Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4, n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du vilantérol.
L'uméclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique de l'uméclidinium à l'état d'équilibre a été évaluée chez des volontaires sains déficients en CYP2D6 (métaboliseurs lents). Aucun effet n'a été observé sur l'ASC ou la C_{max} de l'uméclidinium administré à une dose 8 fois plus élevée. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,3 a été observée à une dose 16 fois plus élevée, sans effet sur la C_{max}. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque l'association uméclidinium/vilantérol est administrée de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou lorsqu'elle est administrée à des patients génétiquement déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents).
L'uméclidinium et le vilantérol sont des substrats du transporteur glycoprotéine P (P-gp). L'effet du vérapamil (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré de la P-gp, sur la pharmacocinétique de l'uméclidinium et du vilantérol à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires sains. Aucun effet du vérapamil n'a été observé sur la C_{max} de l'uméclidinium ou du vilantérol. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,4 a été observée après administration de vérapamil sans que soit observé d'effet sur l'ASC du vilantérol. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque l'association uméclidinium/vilantérol est administrée de façon concomitante avec les inhibiteurs de la P-gp.

Autres antimuscariniques et sympathomimétiques :
L'administration concomitante de l'association uméclidinium/vilantérol avec d'autres antagonistes muscariniques de longue durée d'action, des agonistes bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action ou des médicaments contenant un de ces agents n'a pas été étudiée. Elle n'est pas recommandée en raison de la potentialisation du risque de survenue des effets indésirables des antagonistes des récepteurs muscariniques ou des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques inhalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

Hypokaliémie :
L'effet hypokaliémiant possible des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peut être potentialisé par l'association avec un traitement hypokaliémiant à base de dérivés de la méthylxanthine, de corticostéroïdes ou de diurétiques non épargneurs de potassium ; par conséquent, ces médicaments devront être utilisés avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres médicaments de la BPCO :
Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'ait été conduite *in vivo*, l'association uméclidinium/vilantérol inhalé a été utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments de la BPCO, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte durée d'action et des corticoïdes inhalés, sans que ne soient mises en évidence d'interactions médicamenteuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'uméclidinium/vilantérol chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal avec des doses de vilantérol supérieures à celles utilisées en thérapeutique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
L'administration de l'association uméclidinium/vilantérol aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de l'uméclidinium ou du vilantérol dans le lait maternel n'est pas connue. Cependant, d'autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques sont détectés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par uméclidinium/vilantérol devra tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets de l'association uméclidinium/vilantérol sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'uméclidinium ou du vilantérol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'association uméclidinium/vilantérol n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec l'association uméclidinium/vilantérol a été la rhinopharyngite (9 %).

Liste tabulée des effets indésirables :
Le profil de tolérance d'Anoro est basé sur l'expérience acquise avec l'association uméclidinium/vilantérol et ses composants individuels, à partir du programme de développement clinique ayant inclus 6855 patients atteints de BPCO et de la notification spontanée des effets indésirables. Au cours du programme de développement clinique, 2354 patients ont reçu l'association uméclidinium/vilantérol une fois par jour dans les essais cliniques de phase III sur 24 semaines et plus, dont 1296 patients ayant reçu la dose recommandée de 55/22 µg dans les études sur 24 semaines, 832 patients ayant reçu une dose plus élevée de 113/22 µg dans les études sur 24 semaines et 226 patients ayant reçu 113/22 µg dans l'étude de 12 mois.
Les fréquences associées aux effets indésirables identifiés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des taux d'incidence bruts observés dans le cadre de cinq études cliniques sur 24 semaines et dans l'étude de tolérance de 12 mois.
La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire, sinusite, rhinopharyngite, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant : Éruption cutanée
Rare	Réactions d'hypersensibilité incluant : Anaphylaxie, angiœdème et urticaire
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Glaucome
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, rythme idioventriculaire accéléré, tachycardie, extrasystoles supraventriculaires, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Rétention urinaire, dysurie, obstacle sous-vésical

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets potentiels d'un surdosage avec l'association uméclidinium/vilantérol sont l'apparition des signes et symptômes dus à l'action de ses composants individuels, qui sont les effets indésirables connus des antagonistes muscariniques inhalés (tels que : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie) ou ceux observés en cas de surdosage avec les autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques (tels que : troubles du rythme cardiaque, tremblements, maux de tête, palpitations, nausées, hyperglycémie et hypokaliémie).
En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et doit être placé sous surveillance si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments des pathologies respiratoires obstructives, adrénergiques associés à des anticholinergiques (code ATC : R03AL03).

Mécanisme d'action :
L'association uméclidinium/vilantérol est constituée d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action et d'un agoniste des récepteurs

bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action (LAMA/LABA) administrés par voie inhalée. Après inhalation, les deux composés exercent une action locale sur les voies aériennes induisant une bronchodilatation par des mécanismes d'action distincts.

Uméclidinium :

L'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (également appelé anticholinergique) de longue durée d'action. Ce dérivé de la quinuclidine agit sur de multiples sous-types de récepteurs muscariniques. L'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques au niveau des muscles lisses bronchiques. Les données *in vitro* ont mis en évidence une réversibilité lente au niveau du récepteur muscarinique M3 humain et une durée d'action prolongée *in vivo* lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

Vilantérol :

Le vilantérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action (agoniste bêta$_2$-adrénergique).

L'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, parmi lesquels le vilantérol, est au moins en partie liée à la stimulation de l'adénylate cyclase intracellulaire qui agit au niveau de la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique-3',5' (AMP cyclique) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). L'augmentation de l'AMP cyclique entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques et une inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par diverses cellules, en particulier les mastocytes.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les études de phase III conduites sur une durée de 6 mois, l'association uméclidinium/vilantérol en une prise par jour a entraîné une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire par rapport au placebo (mesurée par le volume expiratoire maximal en 1 seconde [VEMS]) sur 24 heures. L'amélioration moyenne de 112 ml par rapport au placebo (p < 0,001 *) était mise en évidence 15 minutes après administration de la première dose. La moyenne des améliorations maximales du VEMS mesuré au cours des 6 premières heures après l'administration était de 224 ml par rapport au placebo (p < 0,001 *) à 24 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie au cours de la durée d'administration d'Anoro.

Électrophysiologie cardiaque :

L'effet de l'association uméclidinium/vilantérol sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude spécifique portant sur l'intervalle QT, contrôlée contre placebo et traitement actif (moxifloxacine), utilisant une administration quotidienne de l'association uméclidinium/vilantérol 113/22 µg ou 500/100 µg (soit huit fois la dose recommandée avec l'uméclidinium et quatre fois la dose recommandée avec le vilantérol, exprimée en dose unitaire) pendant 10 jours chez 103 volontaires sains. La différence moyenne maximale par rapport au placebo de l'allongement de l'intervalle QT corrigé (méthode de Fridericia, QT_cF), ajustée sur la valeur à l'inclusion, était de 4,3 millisecondes [IC 90 % : 2,2 ; 6,4] 10 minutes après administration de la dose de 113/22 µg d'uméclidinium/vilantérol, et de 8,2 millisecondes [IC 90 % : 6,2 ; 10,2] 30 minutes après administration de la dose de 500/100 µg d'uméclidinium/vilantérol. Par conséquent, aucun potentiel proarythmique cliniquement significatif lié à un allongement de l'intervalle QT n'a été observé avec la dose de 113/22 µg d'uméclidinium/vilantérol.

Une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a également été observée. La différence moyenne maximale par rapport au placebo de la fréquence cardiaque, ajustée sur la valeur à l'inclusion, était de 8,4 battements/minute [IC 90 % : 7,0 ; 9,8] 10 minutes après administration de 113/22 µg, et de 20,3 battements/minute [IC 90 % : 18,9 ; 21,7] 10 minutes après administration de 500/100 µg d'uméclidinium/vilantérol.

En outre, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque au cours d'un enregistrement Holter de 24 heures dans une étude conduite chez 53 patients atteints de BPCO, qui étaient traités avec l'association uméclidinium/vilantérol à la dose 55/22 µg une fois par jour pendant 6 mois ; ni dans une autre étude conduite chez 55 patients traités à la dose de 113/22 µg une fois par jour pendant 6 mois, ni dans l'étude incluant 226 patients traités à la dose de 113/22 µg une fois par jour pendant 12 mois.

* Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.

Efficacité clinique :

L'efficacité clinique de l'association uméclidinium/vilantérol administrée une fois par jour a été évaluée dans huit études cliniques de phase III regroupant un total de 6835 patients adultes atteints de BPCO. 5618 patients sont issus de cinq études sur 6 mois (deux études contrôlées contre placebo et trois études contrôlées contre comparateur actif [tiotropium]). 655 patients sont issus de deux études de 3 mois évaluant la tolérance à l'effort/la fonction pulmonaire et 562 patients sont issus d'une étude non contrôlée de 12 mois.

Effets sur la fonction pulmonaire :

Plusieurs études ont montré que la prise d'Anoro était associée à des améliorations de la fonction pulmonaire (définies par une modification du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion). Dans une étude de phase III de 6 mois, Anoro a entraîné des améliorations statistiquement significatives du VEMS résiduel (critère de jugement principal) à 24 semaines comparativement au placebo et à chacun des composants administrés en monothérapie. De plus, Anoro a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives du VEMS résiduel par rapport au tiotropium dans deux des trois études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 6 mois, et des améliorations numériquement plus importantes par rapport au tiotropium dans la troisième étude contrôlée contre comparateur actif (voir tableau 1). Aucune atténuation de l'effet bronchodilatateur n'a été mise en évidence à l'issue de la durée de traitement.

Résultats sur les symptômes :

Dyspnée :

La prise d'Anoro a entraîné une diminution cliniquement et statistiquement significative de la dyspnée évaluée par une augmentation du score focal TDI à 24 semaines (critère d'évaluation secondaire) par rapport au placebo (voir tableau 1). Les améliorations du score focal TDI comparativement à chaque composant administré en monothérapie et au tiotropium n'étaient pas statistiquement significatives (voir tableau 1).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la différence minimale cliniquement importante (DMCI) d'1 unité du score focal du TDI à 24 semaines était plus élevée avec Anoro (58 %) qu'avec le placebo (41 %) et qu'avec chacun des composants en monothérapie (53 % pour l'uméclidinium et 51 % pour le vilantérol).

Qualité de vie liée à la santé :

Anoro a également entraîné une amélioration de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ; une diminution du score SGRQ total a été observée à 24 semaines comparativement au placebo et à chacun des composants administré en monothérapie (voir tableau 1). Anoro a montré une diminution statistiquement significative du score SGRQ total comparativement au tiotropium dans une des trois études contrôlées avec comparateur actif (voir tableau 1).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la DMCI du score SGRQ (défini par une diminution de 4 unités par rapport au score initial) à 24 semaines était supérieure pour Anoro (49 %) comparativement au placebo (34 %) et à chacun des composants administré en monothérapie (44 % pour l'uméclidinium et 48 % pour le vilantérol). Dans une étude avec comparateur actif, un pourcentage plus élevé de patients recevant Anoro a obtenu une amélioration cliniquement pertinente du score SGRQ à la semaine 24 (53 %) comparativement au tiotropium (46 %). Dans les deux autres études contrôlées contre comparateur actif, une proportion identique de patients a atteint au moins la DMCI avec Anoro et tiotropium ; 49 % et 54 % pour la dose de 55 µg/22 µg d'Anoro et 52 % et 55 % pour le tiotropium.

Utilisation de médicaments dits « de secours » :

Une diminution de l'utilisation de salbutamol utilisé comme médicament de secours pendant les semaines 1 à 24 par rapport aux données recueillies en début d'étude, a été observée dans le groupe traité par Anoro comparativement aux groupes placebo et uméclidinium (voir tableau 1). Une augmentation de la proportion de jours sans recours au médicament de secours (en moyenne 11,1 %) a été observée dans le groupe Anoro, alors qu'une diminution était observée dans le groupe placebo (en moyenne 0,9 %).

Dans les trois études de 6 mois contre comparateur actif, Anoro a entraîné une diminution de l'utilisation du salbutamol en tant que médicament de secours comparativement au tiotropium avec des réductions statistiquement significatives observées dans deux de ces études (voir tableau 1). Anoro a également été associé à une plus forte augmentation de la proportion de jours sans recours au médicament de secours, par rapport aux données recueillies en début d'étude dans les trois études (moyenne comprise entre 17,6 % et 21,5 %) comparativement au tiotropium (moyenne comprise entre 11,7 % et 13,4 %).

Tableau 1 : Résultats sur la fonction pulmonaire, les symptômes et la qualité de vie à la semaine 24

Comparaison de traitements avec Anoro 55/22 µg			
Différence entre les traitements(1) (intervalles de confiance de 95 %, valeur p)			
VEMS résiduel (ml)	TDI score focal	SGRQ score total	Utilisation de médicaments dits « de secours »(3)
Anoro (N = 413) versus placebo (N = 280)			
167 (128 ; 207) < 0,001	1,2 (0,7 ; 1,7) < 0,001	-5,51 (-7,88 ; -3,13) < 0,001 *	-0,8 (-1,3 ; -0,3) 0,001 *
Anoro (N = 413) versus uméclidinium 55 µg (N = 418)			
52 (17 ; 87) 0,004	0,3 (-0,2 ; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90 ; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0 ; -0,1) 0,014 *
Anoro (N = 413 versus vilantérol 22 µg (N = 421)			
95 (60 ; 130) < 0,001	0,4 (-0,1 ; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41 ; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3 ; 0,5) 0,675
Anoro (N = 454) versus tiotropium 18 µg (N = 451) (étude ZEP117115)			
112 (81 ; 144) < 0,001	n/e	-2,10 (-3,61 ; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7 ; -0,2) < 0,001
Anoro (N = 207) versus tiotropium 18 µg (N = 203) (étude DB2113360)			
90 (39 ; 141) < 0,001	0,1(2) (-0,4 ; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12 ; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2 ; -0,1) 0,022
Anoro (N = 217) versus tiotropium 18 µg (N = 215) (étude DB2113374)			
60 (10 ; 109) 0,018 *	0,1(2) (-0,4 ; 0,5) 0,817	-0,17 (-2,85 ; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2 ; 0,0) 0,069

N = effectif de la population en intention de traiter.
µg = microgrammes.
n/e = non évalué.
(1) Moyenne des moindres carrés.
(2) Données regroupées issues des études DB2113360 et DB2113374.
(3) Différence dans la moyenne du nombre de bouffées par jour sur la période des semaines 1 à 24.

Une dose plus élevée de l'association uméclidinium/vilantérol (113/22 µg) a également été étudiée dans une étude clinique contrôlée contre placebo et dans deux des trois études contrôlées contre traitement actif sur 24 semaines. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour cette dose d'Anoro et fournissent des données supplémentaires concernant l'efficacité d'Anoro.

Exacerbations de la BPCO :

Anoro a diminué le risque d'exacerbation de la BPCO de 50 % comparativement au placebo sur la base de l'analyse du délai avant première exacerbation : rapport de risque (hazard ratio ; HR) = 0,5 (p = 0,004 *) ; de 20 % par rapport à l'uméclidinium : HR = 0,8 (p = 0,391) ; et de 30 % comparativement au vilantérol : HR = 0,7 (p = 0,121). Dans les trois études avec comparateur actif, le risque d'exacerbation de la BPCO a été diminué de 50 % par rapport au tiotropium dans une étude : HR = 0,5 (p = 0,044) et a été augmenté de 20 % et de 90 % dans deux études : HR = 1,2 (p = 0,709) et HR = 1,9 (p = 0,062). Ces études n'étaient pas conçues pour juger de l'effet des traitements sur les exacerbations de la BPCO et les patients étaient sortis de l'étude en cas d'exacerbation.

Tolérance à l'effort et volume pulmonaire :

Anoro 55/22 µg a amélioré la tolérance à l'effort évaluée par un test d'endurance sur tapis roulant, dans une étude clinique, mais pas dans l'autre, comparativement au placebo, et a amélioré les mesures du volume pulmonaire comparativement au placebo dans les deux études, chez des patients adultes atteints de BPCO avec hyperinflation (capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] > 120 %). Dans la première étude, Anoro 55/22 µg a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative (basée sur la différence minimale cliniquement importante [DMCI] comprise entre 45 et 85 secondes) par rapport au placebo en termes de durée d'effort 3 heures après l'administration du traitement à la 12^e semaine (69,4 secondes [p = 0,003]). Une amélioration de la durée d'endurance à l'effort par rapport au placebo a été observée au jour 2 et s'est maintenue à 6 semaines et à 12 semaines. Dans la deuxième étude, la différence des durées d'endurance à l'effort entre Anoro 55/22 µg et le placebo était de 21,9 secondes (p = 0,234) à la semaine 12.

Dans la première étude, Anoro 55/22 µg a également démontré une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo en termes de variation à 12 semaines par rapport à l'inclusion des volumes pulmonaires mesurés en résiduel et 3 heures après administration (capacité inspiratoire : 237 ml et 316 ml respectivement, volume résiduel : -466 ml et -643 ml respectivement et capacité fonctionnelle résiduelle : -351 ml et -522 ml respectivement ; dans tous les cas, p < 0,001). Dans la deuxième étude, Anoro 55/22 µg a entraîné des améliorations comparativement au placebo en termes de variation à 12 semaines par rapport à l'inclusion des volumes pulmonaires mesurés en résiduel et 3 heures après administration (capacité inspiratoire : 198 ml et 238 ml respectivement, volume résiduel : -295 ml et -351 ml respectivement et capacité fonctionnelle résiduelle : -238 ml et -302 ml respectivement ; dans tous les cas, p < 0,001 *).

* Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Anoro dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lorsque l'uméclidinium et le vilantérol ont été administrés en association par voie inhalée, les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant étaient similaires à celles observées lorsque chaque substance était administrée séparément. Les résultats des études de pharmacocinétique peuvent donc être interprétés pour chaque composant individuellement.

Absorption :

Uméclidinium :

Après administration par voie inhalée d'uméclidinium à des volontaires sains, la C_{max} a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue de l'uméclidinium inhalé était en moyenne de 13 % de la dose, l'absorption orale étant négligeable. Après administration réitérée de doses d'uméclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 1,5 à 1,8.

Vilantérol :

Après administration par voie inhalée de vilantérol à des volontaires sains, la C_{max} a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue du vilantérol inhalé était de 27 %, l'absorption orale étant négligeable. Après administration réitérée de doses de vilantérol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 2,4.

Distribution :

Uméclidinium :

Après administration intraveineuse à des volontaires sains, le volume moyen de distribution était de 86 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 89 %.

Vilantérol :

Après administration intraveineuse à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 165 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 94 %.

Biotransformation :

Uméclidinium :

Des études *in vitro* ont montré que l'uméclidinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). L'uméclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Vilantérol :

Des études *in vitro* ont montré que le vilantérol est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). Le vilantérol est principalement métabolisé par O-désalkylation, aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité agoniste bêta$_1$- et bêta$_2$-adrénergique est significativement réduite. Les profils métaboliques plasmatiques établis après l'administration orale du vilantérol radiomarqué chez l'homme ont mis en évidence un effet de premier passage hépatique important. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Élimination :

Uméclidinium :

La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarquée administrée (ou 73 % de la radioactivité récupérée) étaient éliminés dans les fèces, environ 192 heures après l'administration. L'élimination urinaire représentait 22 % de la dose radiomarquée administrée, environ 168 heures après l'administration (soit 27 % de la radioactivité récupérée). L'excrétion de dérivés dans les fèces après administration intraveineuse reflétait une sécrétion biliaire. Après administration orale à des volontaires sains de sexe masculin, la radioactivité était principalement éliminée dans les fèces (92 % de la dose radiomarquée administrée ou 99 % de la radioactivité récupérée), environ 168 heures après l'administration. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale (1 % de la radioactivité récupérée) était éliminé dans l'urine, suggérant une absorption négligeable après administration orale. Chez les volontaires sains, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'uméclidinium était en moyenne de 19 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours, 3 à 4 % étant éliminés sous forme inchangée dans l'urine à l'état d'équilibre.

Vilantérol :

La clairance plasmatique du vilantérol, après administration intraveineuse, était de 108 litres/heure. Après administration orale du vilantérol radiomarqué, 70 % de la substance radiomarquée étaient retrouvés dans l'urine et 30 % dans les fèces. Le vilantérol est éliminé principalement par le métabolisme, puis par l'excrétion des métabolites dans l'urine et dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du vilantérol était en moyenne de 11 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours.

Caractéristiques dans des populations spécifiques de volontaires sains ou de patients :

Patients âgés :

Une analyse de pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique de l'uméclidinium et du vilantérol était comparable chez les patients atteints de BPCO âgés de 65 ans et plus, et chez ceux âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium ou au vilantérol (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence après administration de l'association uméclidinium/vilantérol, avec une dose d'uméclidinium double de celle recommandée et avec la dose recommandée de vilantérol. La liaison aux

protéines n'a pas été modifiée chez les patients insuffisants rénaux sévères comparativement aux volontaires sains.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe Child-Pugh B), aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium ou au vilantérol (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence après administration de l'association uméclidinium/vilantérol, avec une dose d'uméclidinium double de celle recommandée et avec la dose recommandée de vilantérol. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients insuffisants hépatiques modérés comparativement aux volontaires sains. L'association uméclidinium/vilantérol n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Autres populations spécifiques :

Une analyse de pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'uméclidinium en fonction de l'âge, de la race, du sexe, de l'utilisation de corticoïdes inhalés ou du poids. Une étude conduite chez des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur l'exposition systémique à l'uméclidinium.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les résultats des études non cliniques réalisées avec l'uméclidinium et le vilantérol, seuls ou en association, sont liés à l'action pharmacologique principale respectivement des antimuscariniques ou des agonistes bêta$_2$-adrénergiques et/ou à l'irritation locale. Les données ci-dessous correspondent à des études effectuées avec les substances seules.

Génotoxicité et cancérogenèse :

L'uméclidinium n'est pas génotoxique dans une batterie standard de tests de génotoxicité et il n'a pas montré de potentiel cancérogène dans des études de toxicité par inhalation conduites chez la souris et le rat durant toute leur vie, à des expositions respectivement $\geqslant$ 26 ou $\geqslant$ 22 fois l'exposition clinique humaine à une dose de 55 µg d'uméclidinium sur la base de l'ASC, respectivement.

Dans les études de génotoxicité, le vilantérol (sous forme alpha-phénylcinnamate) et l'acide triphénylacétique n'étaient pas génotoxiques, ce qui indique que le vilantérol (sous forme de trifénatate) ne comporte pas de risque de génotoxicité pour l'homme. Comme observé dans les études de toxicité par inhalation et réalisées pendant toute la durée de la vie avec d'autres agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, le trifénatate de vilantérol a provoqué des effets prolifératifs sur le système reproducteur du rat et de la souris femelles et sur l'hypophyse du rat. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée chez le rat ou la souris avec des expositions respectivement 0,5 ou 13 fois supérieures à l'exposition clinique humaine à une dose de 22 µg de vilantérol sur la base de l'ASC.

Toxicité sur la reproduction :

L'uméclidinium n'a pas montré de potentiel tératogène chez les rats ou les lapins. Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, une administration sous-cutanée d'uméclidinium a provoqué une diminution du gain de poids maternel et de la consommation de nourriture ainsi qu'une légère diminution du poids chez les petits nés de mères traitées à la dose de 180 µg/kg/jour (environ 80 fois supérieure à l'exposition clinique humaine à une dose de 55 µg d'uméclidinium sur la base de l'ASC).

Le vilantérol n'a pas induit d'effet tératogène chez le rat. Dans des études de toxicité par inhalation menées chez le lapin, le vilantérol a induit des effets similaires à ceux observés avec d'autres agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes, fusion de sternèbres et flexion/rotation anormale des membres) à une exposition 6 fois supérieure à l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC. Après administration sous-cutanée, aucun effet n'a été observé avec une exposition 36 fois supérieure à l'exposition clinique humaine de 22 µg de vilantérol sur la base de l'ASC.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester à température ambiante pendant au moins une heure avant utilisation.

Conserver l'inhalateur dans la barquette scellée afin de le protéger de l'humidité et ne le retirer qu'au moment de la première utilisation.

Durée de conservation après ouverture de la barquette : 6 semaines.

A utiliser dans les 6 semaines suivant la première ouverture de la barquette.

Inscrire sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet, la date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La date doit être inscrite lors de l'ouverture de la barquette pour la première utilisation de l'inhalateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les instructions d'utilisation, cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/14/898/002 ; CIP 3400930004593 (2014, RCP rév 22.09.16).

Prix : 46,98 € (boîte de 1 inhalateur).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ANSATIPINE ®

rifabutine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 150 mg (rouge-brun) *:* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Rifabutine (DCI)	150 mg

Excipients : cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, gel de silice. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge. *Calibrage :* n° 0.

DC INDICATIONS

- Traitement préventif des infections à mycobactéries dues à Mycobacterium avium complex (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH et présentant un taux de CD4 inférieur à 100/mm^3.
- Traitement curatif des infections à mycobactéries dues à Mycobacterium avium complex (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH dans le cadre d'une polychimiothérapie.
- Traitement de la tuberculose multirésistante, en particulier à la rifampicine.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Administration par voie orale en prise unique.

Il n'est pas nécessaire de tenir compte de l'horaire de la prise d'aliments.

Adulte :

Doses recommandées :

Traitement préventif :

- Infections à mycobactéries dues à Mycobacterium avium complex chez les sujets infectés par le virus VIH : 2 gélules à 150 mg, soit 300 mg de rifabutine par jour en une prise.
  Ce traitement doit être continu. Mais, en cas de survenue d'une mycobactériose, un traitement curatif est nécessaire.

La posologie de la rifabutine doit être réduite à 150 mg/j, lorsqu'elle est donnée en prophylaxie, et en association avec l'indinavir.

La posologie de la rifabutine doit être réduite à 150 mg/j, lorsqu'elle est donnée en prophylaxie, et en association avec le nelfinavir.

CTJ : 3,398 à 6,796 €.

Traitement curatif :

Dans tous les cas, Ansatipine sera prescrite dans le cadre d'une polythérapie antimycobactérienne.

- Infections à mycobactéries dues à Mycobacterium avium complex chez les sujets infectés par le virus VIH : 4 gélules, soit 600 mg de rifabutine par jour pour les sujets pesant plus de 50 kg et 3 gélules, soit 450 mg de rifabutine par jour pour les sujets pesant moins de 50 kg au moins pendant 6 mois après négativation des dernières cultures.
  En cas d'association avec la clarithromycine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
  CTJ : 10,194 à 13,592 €.
- Tuberculose multirésistante : la posologie optimale n'est pas définitivement établie. Elle semble être au moins de 450 mg/24 heures, soit 3 gélules par jour, et probablement de 600 mg/24 heures, soit 4 gélules par jour.
  CTJ : 10,194 à 13,592 €.

Sujet âgé :

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

Enfant :

L'utilisation de la rifabutine n'est pas recommandée étant donné l'absence d'études réalisées chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux rifamycines.
- Insuffisance rénale.
- Utilisation concomitante de saquinavir : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il est recommandé avant la mise sous traitement prophylactique des infections à MAC par la rifabutine de s'assurer que le patient ne relève pas d'un traitement curatif d'une mycobactériose atypique ou d'une tuberculose et, avant la mise sous traitement curatif des infections à MAC par la rifabutine, que le patient ne relève pas d'un traitement curatif d'une tuberculose. En effet, il n'a pas été démontré que l'utilisation de la rifabutine apporte un bénéfice par rapport à la rifampicine dans la tuberculose commune en première intention.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Une surveillance régulière de la numération des plaquettes, de l'hémogramme et des fonctions hépatiques est nécessaire au cours du traitement.
- Insuffisance hépatique : une insuffisance hépatique modérée ne justifie pas une réduction de la dose administrée. Par contre, une diminution de la dose de rifabutine devra être réalisée en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Associations médicamenteuses :
  Étant donné la possibilité d'apparition d'uvéite, les patients doivent être suivis régulièrement lorsque la rifabutine est administrée en association avec la clarithromycine (ou avec d'autres macrolides), le fluconazole (ou médicaments apparentés), l'indinavir ou le nelfinavir.
  Lorsque la rifabutine est donnée en association avec la clarithromycine, sa posologie doit être réduite à 300 mg/jour.
  En cas d'apparition d'uvéite, le patient doit être adressé à un ophtalmologiste et, si nécessaire, le traitement par la rifabutine doit être interrompu (cf Interactions, Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

De par un effet inducteur enzymatique, la rifabutine peut accélérer le métabolisme des médicaments, principalement ceux dont le métabolisme implique la sous-famille du cytochrome P450 3A.

Contre-indiquées :

- Saquinavir : risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Déconseillées :

- Estroprogestatifs et progestatifs (utilisés comme contraceptifs) : une autre méthode de contraception doit être envisagée.
- Ritonavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase, d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéites) de la rifabutine, d'autre part.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Indinavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéites) de la rifabutine d'autre part. Durant l'association, diminuer la posologie de la rifabutine lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique.
- Nelfinavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéites) de la rifabutine d'autre part. Durant l'association, diminuer la posologie de la rifabutine lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique.
- Clarithromycine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique.

Interactions peu probables :

- Éthambutol, théophylline, sulfamides, pyrazinamide : le métabolisme de chacun de ces produits ne faisant pas, ou peu, intervenir le cytochrome P450, notamment la sous-famille 3A, une interaction avec la rifabutine est peu probable.
- Zalcitabine (ddC) : éliminée en grande partie dans l'urine sous forme inchangée, il est probable que la rifabutine ne donne pas d'interaction pharmacocinétique avec la ddC.
- Zidovudine, didanosine (ddI), isoniazide, fluconazole : bien que des études pharmacocinétiques aient montré que la rifabutine réduisait les concentrations plasmatiques de la zidovudine (AZT) lorsque les deux produits étaient associés, une importante étude clinique contrôlée a montré que cet effet n'avait pas d'implication sur le plan clinique. Des études cliniques ont également montré qu'Ansatipine n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine (ddI), de l'isoniazide et du fluconazole.
  Cependant, le fluconazole augmente les taux plasmatiques de rifabutine. Les conséquences cliniques de cette augmentation n'étant pas évaluées, cette association doit faire l'objet d'une précaution d'emploi.
  La zidovudine et la didanosine n'ont, quant à elles, pas montré d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de la rifabutine.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

de nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune information n'est actuellement disponible concernant le passage de la rifabutine à travers la barrière placentaire ou dans le lait maternel. Des travaux expérimentaux chez le rat ont montré qu'il n'y avait aucun taux décelable de rifabutine dans le liquide amniotique et seulement des traces chez le fœtus.

Par mesure de prudence, il est recommandé de ne pas prescrire Ansatipine chez la femme enceinte et chez la femme allaitante, à moins que le bénéfice thérapeutique apparaisse supérieur au risque encouru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ansatipine peut colorer en rouge-orange les urines, les selles, la peau et les sécrétions (dont les larmes), avec un risque de coloration définitive des lentilles de contact souples).

Effets indésirables les plus fréquents :

- myalgies, arthralgies,
- rash,
- modification du goût,
- neutropénie ayant nécessité l'arrêt du traitement chez 2 % des patients traités.

Autres effets indésirables :

Des uvéites réversibles d'intensité modérée à sévère ont été rapportées. Leur risque d'apparition est très faible lorsque la rifabutine est utilisée à la dose de 300 mg/j, en monothérapie, pour la prévention des infections à MAC, mais il augmente lorsque la rifabutine est administrée à dose plus élevée en association avec la clarithromycine (ou d'autres macrolides). Le rôle éventuel du fluconazole (ou des médicaments apparentés) dans l'augmentation de ce risque n'a pas encore été établi. Aucun cas n'a été rapporté chez les patients traités par Ansatipine (150 à 600 mg/j) en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Autres effets indésirables observés lors de l'association à d'autres antituberculeux :

- troubles digestifs (nausées, vomissements) : 8 à 12 %,
- troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques, ictère) : 8 à 12 %,
- thrombocytopénie, anémie : 4 à 9 %,
- fièvre : 2 à 4 %.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, on procédera aux mesures habituelles d'élimination des produits ingérés, associées à un traitement symptomatique et à une surveillance en service spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotique de la famille des rifamycines. La rifabutine est active sur les bacilles acido-alcoolo-résistants, y compris les mycobactéries multirésistantes, ainsi que les mycobactéries atypiques. Aux doses thérapeutiques recommandées, la rifabutine a un effet bactériostatique.

La rifabutine agit en inhibant l'ARN-polymérase ADN-dépendante, elle aurait également une action inhibitrice sur la synthèse de l'ADN bactérien.

In vitro, les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la rifabutine sur Mycobacterium tuberculosis sont :

- pour les souches sensibles à la rifampicine : comprises entre 0,03 et 0,06 µg/ml en milieu 7H11 ;
- pour les souches résistantes à la rifampicine : comprises entre 0,25 et 16 µg/ml.

La concentration minimale bactéricide (CMB) est 4 fois plus élevée que la CMI.

La résistance croisée avec la rifampicine est incomplète, au moins ⅓ des souches de Mycobacterium tuberculosis résistantes à la rifampicine étant sensibles à la rifabutine.

La rifabutine est active sur les mycobactéries atypiques telles que Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium xenopi, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium-intracellulare (MAI), avec notamment pour MAI des valeurs de CMI comprises entre 1 et 2 µg/ml.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez l'homme, après administration orale, la rifabutine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures. La pharmacocinétique de la rifabutine est linéaire après prise unique de 300 mg, 450 mg ou 600 mg chez des volontaires sains. La concentration maximale est de 0,375 µg/ml, 0,568 µg/ml et 0,724 µg/ml respectivement pour les doses 300 mg, 450 mg et 600 mg.

Les taux plasmatiques de rifabutine se maintiennent au-dessus des CMI pour Mycobacterium tuberculosis pendant environ 30 heures.

La prise simultanée de nourriture diminue plus la vitesse que la valeur totale de l'absorption de la rifabutine.

Liaison aux protéines :

La rifabutine est très liée aux protéines plasmatiques : aux concentrations de 0,1 à 10 µg/ml, le pourcentage de rifabutine liée in vitro est de 91 à 94 %.

Distribution :

Chez l'animal, la rifabutine diffuse bien dans tous les organes à l'exception du cerveau. Chez l'homme, les concentrations pulmonaires sont 5 à 10 fois supérieures

aux taux plasmatiques, et ce, jusqu'à 24 heures au moins après administration.
La pénétration intracellulaire de la rifabutine est très importante : le rapport concentration intracellulaire/extracellulaire varie d'un facteur 9 dans les neutrophiles, à 15 dans les monocytes.
Élimination :
Chez l'homme, la rifabutine et ses métabolites sont éliminés majoritairement par voie urinaire. La demi-vie d'élimination (t½β) de la rifabutine est de 35 à 40 heures. Les paramètres pharmacocinétiques de la rifabutine ne sont pas modifiés de façon significative chez les sujets âgés et chez les sujets atteints de troubles hépatiques modérés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933606961 (1993, RCP rév 30.04.01).
Mis sur le marché en 1993.
Prix : 101,94 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

ANTADYS®
flurbiprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (bleu) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Flurbiprofène (DCI) .... 100 mg
Excipients : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, cire de carnauba, dioxyde de titane, indigotine sur laque, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du flurbiprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :
Traitement symptomatique au long cours :
- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- arthroses,
- lombalgies,
- radiculalgies.

Dysménorrhées après recherche étiologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections rhumatismales :
- Traitement d'attaque : 1 comprimé à 100 mg, 3 fois par jour, soit 300 mg par jour.
- Traitement d'entretien : 1 comprimé à 100 mg, 1 à 2 fois par jour, soit 100 à 200 mg par jour.

Dysménorrhées :
1 comprimé à 100 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg par jour dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels, sans les croquer, avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.

RELATIVES :
- Association avec les anticoagulants oraux, les autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), les héparines (voie parentérale), le lithium, le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, le pémétrexed.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante d'Antadys 100 mg comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Antadys 100 mg comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le flurbiprofène.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le flurbiprofène qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Antadys 100 mg comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujet âgé ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le flurbiprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée de flurbiprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le flurbiprofène ne doit donc pas être prescrit pendant les 5 premiers mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée). Si du flurbiprofène est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios ;
- En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
  - un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
  - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le flurbiprofène est contre-indiqué au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions d'hypersensibilité :

- Générales : réaction anaphylactique, œdème de Quincke.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Réactions cutanées :

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportées : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Effets rénaux :

- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le système nerveux central :

- Vertiges, céphalées.

Autres :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Rarement, troubles de la vue.
- Augmentation des transaminases.
- Exceptionnellement : agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopénie.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du flurbiprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : système locomoteur).

Le flurbiprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide arylcarboxylique, appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La vitesse d'absorption est rapide et complète : le pic sérique est atteint 1 h 30 après administration par voie orale.

La pharmacocinétique du flurbiprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Aucune accumulation du produit n'est observée après administration réitérée.

Distribution :

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.

Le flurbiprofène diffuse dans le liquide synovial. Un plateau de concentration synoviale est atteint 6 heures après l'administration et persiste pendant plus de 6 heures. Les concentrations maximales obtenues sont environ ¼ des concentrations plasmatiques maximales.

Métabolisme :

Le flurbiprofène est fortement métabolisé par glycuroconjugaison. Le flurbiprofène n'est pas un inducteur enzymatique.

Le métabolisme n'est pas modifié en fonction de l'âge. Des études menées chez le sujet âgé ne montrent pas de différence avec l'adulte jeune.

Excrétion :

L'élimination du flurbiprofène est uniquement urinaire (100 %), essentiellement sous forme de métabolites glycuroconjugués (75 à 80 %).

La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 3 h 30 à 4 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932676729 (1984, RCP rév 18.09.12).

Prix : 2,27 € (15 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

ANTALCALM®

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Emplâtre médicamenteux à 140 mg (10 cm x 14 cm, autoadhésif, constitué d'un support non tissé d'un côté et de papier de l'autre ; blanc) : Boîte de 5, sous sachets individuels scellés.

COMPOSITION *p emplâtre*

Diclofénac (DCI) sodique .... 140 mg

Excipients : Couche adhésive : copolymère basique de méthacrylate de butyle, copolymère d'acrylates et de vinylacétate, stéarate de macrogol 600, oléate de sorbitan. *Couche support :* non tissé polyester. *Film protecteur :* papier enduit d'une monocouche de silicone.

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée (maximum 7 jours).

Traitement local symptomatique de courte durée de la douleur liée aux entorses, foulures et contusions aiguës des membres faisant suite à un traumatisme brutal, par exemple une blessure sportive chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents à partir de 16 ans :

Un emplâtre médicamenteux doit être appliqué sur la région douloureuse deux fois par jour, le matin et le soir. La posologie maximale par jour est de 2 emplâtres médicamenteux, même lorsqu'il existe plus d'une région à traiter. Il n'est donc pas possible de traiter plus d'une région douloureuse à la fois.

Durée d'utilisation :

Antalcalm est destiné à un traitement de courte durée. La durée d'utilisation ne doit pas dépasser 7 jours. Le bénéfice thérapeutique d'une utilisation plus longue n'est pas établi.

En l'absence d'amélioration pendant la durée d'utilisation recommandée ou en cas d'aggravation des symptômes, il convient de consulter un médecin.

La durée d'utilisation d'Antalcalm doit être la plus courte possible pour soulager les symptômes en fonction de l'indication.

Patients âgés et patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique :

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés qui sont davantage sujets aux effets indésirables (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi). Pour le traitement des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

Antalcalm n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité (cf aussi Contre-indications).

Chez l'adolescent de 16 ans et plus, si le produit est utilisé pendant plus de 7 jours pour soulager la douleur, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé à l'adolescent/aux parents de consulter un docteur.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie cutanée uniquement.

Le produit doit être appliqué uniquement sur une peau intacte, non lésée, et ne doit pas être porté pendant le bain ou la douche.

L'emplâtre médicamenteux ne doit pas être découpé. Si nécessaire, l'emplâtre médicamenteux peut être maintenu en place à l'aide d'un bandage non occlusif. L'emplâtre médicamenteux ne doit pas être utilisé avec un pansement occlusif.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë après la prise d'acide acétylsalicylique ou de tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Patient souffrant d'un ulcère gastroduodénal.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatose suintante, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Dernier trimestre de la grossesse.

Enfants et adolescents :

L'utilisation est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si les symptômes persistent plus de 7 jours ou s'aggravent, consulter un médecin.

L'emplâtre médicamenteux ne doit pas être mis en contact ni être appliqué sur les yeux ou les muqueuses. Il doit être appliqué uniquement sur une peau intacte non lésée et jamais sur des plaies ou lésions ouvertes.

Le diclofénac topique peut être utilisé avec un bandage non occlusif mais ne doit pas être placé sous un pansement occlusif imperméable à l'air.

Afin de minimiser la survenue d'effets indésirables, il est recommandé d'utiliser la posologie minimale efficace pour contrôler les symptômes pendant la période la plus courte possible (cf Posologie/Mode d'administration).

L'apparition d'une éruption cutanée après application de l'emplâtre médicamenteux impose l'arrêt immédiat du traitement.

Afin de réduire tout risque de photosensibilisation après retrait de l'emplâtre, les patients doivent être informés d'éviter toute exposition aux rayonnements solaires (soleil ou cabines UV).

La possibilité d'effets indésirables systémiques liés à l'application de l'emplâtre médicamenteux au diclofénac ne peut être exclue si la préparation est appliquée sur une surface de peau relativement étendue et pendant une durée prolongée (voir les informations sur les formes systémiques du diclofénac).

Bien que la survenue d'effets indésirables d'ordre systémique soit rare, l'emplâtre médicamenteux doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque, rénale ou hépatique, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de diathèse hémorragique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables.

L'administration concomitante de médicaments contenant du diclofénac ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), que ce soit par voie topique ou par voie systémique, est à proscrire.

Population pédiatrique :

Antalcalm n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors de l'usage de l'emplâtre médicamenteux, le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives est négligeable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La concentration systémique de diclofénac est plus faible après une administration topique qu'avec les formulations orales. Par extrapolation avec les autres voies d'administration, les recommandations suivantes sont détaillées :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet négatif sur la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Les résultats des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire augmenterait de moins d'1 % à environ 1,5 %. On pense que le risque augmente proportionnellement à la posologie et à la durée du traitement. Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la mortalité embryo-fœtale. De plus, on note, une incidence accrue de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez les animaux sous inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Le diclofénac ne doit pas être prescrit pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse sauf si cela est vraiment nécessaire. En cas d'utilisation du diclofénac chez une femme qui planifie une grossesse, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la posologie doit être la plus faible possible et le traitement le plus court possible.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont susceptibles d'exposer :

- le fœtus aux effets suivants :
  - toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
  - trouble de la fonction rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios.
- la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, aux effets suivants :
  - allongement possible du temps de saignement, du fait de l'action antiagrégante, pouvant survenir même à très faible dose ;
  - inhibition des contractions utérines entraînant une prolongation de la grossesse ou de l'accouchement.

Par conséquent, le diclofénac est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Comme les autres AINS, le diclofénac est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Toutefois, aucun effet sur le nourrisson n'est attendu aux posologies thérapeutiques de l'emplâtre médicamenteux.

Étant donné le manque d'études contrôlées chez les femmes allaitantes, le produit ne doit être utilisé pendant l'allaitement que sur avis d'un professionnel de santé. Dans ces circonstances, Antalcalm ne doit pas être appliqué sur la poitrine des mères allaitantes, ni ailleurs sur une surface de peau relativement étendue ou pendant une période prolongée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Antalcalm n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

On utilise les catégories de fréquence suivantes pour évaluer les effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Très rare	Éruption pustuleuse
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité (dont urticaire), œdème angioneurotique, réaction de type anaphylactique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, eczéma, érythème, dermatite (dont dermatite allergique et de contact), prurit
Rare	Dermatite bulleuse (par exemple érythème bulleux), sécheresse cutanée
Très rare	Réaction de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'application

Les taux plasmatiques de diclofénac mesurés pendant l'utilisation de l'emplâtre médicamenteux sont très faibles comparés à ceux obtenus après la prise orale de diclofénac. Le risque de développer les effets indésirables induits par un traitement systémique (comme des troubles gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux) pendant l'utilisation de l'emplâtre semble donc faible. Toutefois, dans certains cas particuliers, lorsque l'emplâtre médicamenteux est appliqué sur une surface de peau relativement étendue et pendant une période prolongée, la possibilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique ne peut être exclue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'expérience de surdosage avec l'emplâtre médicamenteux au diclofénac.

Dans le cas où des effets indésirables systémiques significatifs se produiraient suite à une utilisation incorrecte de ce médicament ou à un surdosage accidentel (par exemple chez un enfant), les précautions qui conviennent pour une intoxication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens devront être suivies.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Topiques pour douleurs articulaires et musculaires ; anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique (code ATC : M02AA15).

Le diclofénac est un analgésique/anti-inflammatoire non stéroïdien qui agit par inhibition de la synthèse des prostaglandines et dont l'efficacité a été démontrée sur des modèles d'inflammation chez l'animal. Chez l'homme, le diclofénac diminue la douleur liée à l'inflammation, le gonflement et la fièvre. De plus, le diclofénac produit une inhibition réversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lors de l'application cutanée, le diclofénac est absorbé de manière lente et incomplète. Les concentrations plasmatiques de diclofénac à l'état d'équilibre reflètent une libération continue du diclofénac à partir de l'emplâtre, que celui-ci soit appliqué le matin ou le soir. Après l'application cutanée, le diclofénac peut être absorbé sous forme d'un dépôt dermique, d'où il est lentement libéré dans le compartiment central. L'absorption systémique des produits topiques est de l'ordre de 2-10 % de celle obtenue avec l'administration orale de la même dose.

L'efficacité thérapeutique observée est essentiellement due aux concentrations tissulaires thérapeutiques du principe actif au niveau du site d'application. La pénétration jusqu'au site d'action dépend de l'étendue et de la nature de l'atteinte ainsi que des sites d'application et d'action.

A l'état d'équilibre, les concentrations moyennes sont d'environ 3 ng/ml. Le taux de liaison du diclofénac aux protéines plasmatiques est élevé (99 %). Le métabolisme et l'élimination sont comparables après application cutanée et administration orale. Après un métabolisme hépatique rapide (hydroxylation et liaison à l'acide glucuronique), $\frac{2}{3}$ du principe actif sont éliminés par voie rénale et $\frac{1}{3}$ par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité, la génotoxicité et le potentiel cancérigène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en dehors de ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit. Dans les études animales, la toxicité chronique du diclofénac après administration systémique s'est essentiellement manifestée par des lésions et ulcères gastro-intestinaux. Une étude de toxicité menée pendant deux ans chez le rat traité avec du diclofénac a montré une augmentation dose-dépendante de la fréquence des occlusions thrombotiques des vaisseaux cardiaques.

Dans les études de reprotoxicité menées chez l'animal, l'administration systémique de diclofénac a inhibé l'ovulation chez la lapine et perturbé l'implantation et le développement embryonnaire initial chez la rate. Le diclofénac a allongé la durée de la gestation et de la mise-bas. Le potentiel embryotoxique du diclofénac a été étudié chez trois espèces animales (rat, souris, lapin). Des morts fœtales et un retard de croissance ont été observés aux doses toxiques pour la mère. En l'état actuel des connaissances, le diclofénac est considéré comme non tératogène. Les doses inférieures aux doses toxiques pour la mère n'avaient pas d'influence sur le développement des petits.

Les études classiques de tolérance locale ne montrent aucun risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Maintenir le sachet hermétiquement fermé pour protéger du dessèchement et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les emplâtres utilisés doivent être repliés en deux, face adhésive vers l'intérieur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927620621 (2014).

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ANTALNOX® Gé

naproxène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 550 mg : Boîte de 16, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

p cp

Naproxène (DCI) sodique anhydre .... 550 mg

Excipients : cellulose microcristalline, povidone, talc, stéarate de magnésium, dioxyde de silice. *Pelliculage :* Opadry OY-S-7399 (hypromellose 2910, dioxyde de titane, macrogol 8000).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - arthroses,
  - lombalgies,
  - radiculalgies,
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.
- Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rhumatologie, gynécologie :

- Traitement d'attaque : 2 comprimés à 550 mg, soit 1100 mg par jour.
- Traitement d'entretien : 1 comprimé à 550 mg, soit 550 mg par jour.

Stomatologie :

$\frac{1}{2}$ à 2 comprimés par jour, soit 275 mg à 1100 mg par 24 heures.

CTJ : 0,06 à 0,24 €.

Sujets âgés :

- une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus), cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante d'Antalnox Gé 550 mg, comprimé pelliculé sécable avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Antalnox Gé 550 mg, comprimé pelliculé sécable, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par naproxène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Antalnox Gé 550 mg, comprimé pelliculé sécable devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 %) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé, en effet :

- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :

- ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ;
- les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase, doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.

Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance

rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestre) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et 3e trimestre expose à :
- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée,
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero.
  Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité).
  Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation d'Antalnox Gé 550 mg, comprimé pelliculé sécable ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :
- Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses.
- Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologique : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoire : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées :
- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de pseudoporphyries ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central :
- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence.
- Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Manifestations rénales :
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie avec possibilité d'œdèmes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques :
- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif :
- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires :
- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

Effets sur le système respiratoire :
- Pneumonies à éosinophiles.

Manifestations hématologiques :
- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, aplasie médullaire et anémie hémolytique.

Manifestations hépatiques :
- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques d'un surdosage :

Somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

Signes biologiques de surdosage :

Altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.

Conduite à tenir :
- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique ;
- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : muscle et squelette).

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- anti-inflammatoire ;
- antalgique ;
- antipyrétique ;
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est de 99,4 µg/ml après administration d'un comprimé à 550 mg. Le maximum du taux plasmatique est atteint en moins d'une heure après administration.

A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du naproxène n'est pas proportionnelle à la dose ingérée.

Distribution :

La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 %.

Métabolisme :

Le naproxène est essentiellement métabolisé par le foie sous forme de déméthyl-naproxène.

Élimination :

L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :
- 70 % sous forme de naproxène.
- 28 % sous la forme déméthylée.

La clairance plasmatique du naproxène est d'environ 0,13 ml/min/kg.

La demi-vie plasmatique est de 13 heures.

Variations physiopathologiques :

Sujet âgé, insuffisant rénal : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400941628115 (2011, RCP rév 19.10.12).

Prix : 1,97 € (16 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,97 € (16 comprimés). Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ANTALYRE ®

acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Récipients unidoses de 0,4 ml (en barrettes de 5), boîte de 10.

COMPOSITION

	p unidose
Acide salicylique	0,4 mg

Excipients : borax, acide borique, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Irritations conjonctivales chroniques non infectieuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instiller 1 goutte de collyre 2 à 4 fois par jour dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.

Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante pour traiter les deux yeux.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'hypersensibilité, arrêt du traitement.
- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Le traitement ne dépassera pas 10 jours ; au-delà, la conduite à tenir doit être réévaluée. En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC INTERACTIONS

L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée d'un autre collyre.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère (picotements, brûlures) peut être ressentie après instillation du collyre.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions allergiques comme pour tous les autres collyres.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires non stéroïdiens (code ATC : S01BC08).

Collyre astringent léger.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans le suremballage, à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Après ouverture du récipient unidose : Le produit doit être utilisé immédiatement.

Jeter le récipient unidose après utilisation.

Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936417458 (2004, RCP rév 13.10.16).

Non remb Séc soc.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

ANTARÈNE ®
ANTARÈNE ® Gé

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Antarène :

Comprimé pelliculé à 100 mg (blanc) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

Antarène Gé :

Suspension buvable à 20 mg/ml pour nourrissons et enfants : Flacon de 150 ml, avec seringue de 5 ml pour administration orale, graduée en kg de poids corporel.

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 400 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé :		*p cp*
Ibuprofène (DCI)		100 mg
	ou	200 mg
	ou	400 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* Opadry blanc OYL 28900 (lactose, hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol 4000) [cp à 100 mg et à 400 mg], Opadry blanc (dioxyde de titane, hypromellose) [cp à 200 mg], cire de carnauba.

Suspension buvable :	*p ml*
Ibuprofène (DCI)	20 mg

Excipients : acide citrique monohydraté, phosphate disodique dodécahydraté, carraghénates, sorbitol, polysorbate 85, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, saccharine sodique, rouge cochenille A (E 124), arôme fraise des bois, eau purifiée.

Teneur en sodium : 1,5 mg/ml.

1 graduation de 1 kg correspond à 0,5 ml de suspension buvable et contient 10 mg d'ibuprofène.

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.

Comprimé à 100 mg :

Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans) dans le :
- traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses ;
- traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile.

Suspension buvable à 20 mg/ml :
- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.
- Traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile.

Comprimé à 200 mg :

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Comprimé à 400 mg :

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au :
- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique ;
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites ;
  - arthroses ;
  - arthrites microcristallines ;
  - lombalgies ;
  - radiculalgies ;
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

Comprimé à 100 mg : Adapté à l'enfant de 20 à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans).
Suspension buvable : Réservé au nourrisson et à l'enfant, de 3 mois à 12 ans (soit environ 30 kg).
Comprimé à 200 mg : Adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ 6 ans).
Comprimé à 400 mg : Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Affections douloureuses et/ou états fébriles (tous dosages) :

Suspension buvable à 20 mg/ml :
La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour)
Comprimé à 100 mg :
Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) :
La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour) : 2 comprimés à 100 mg (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés à 100 mg par jour (600 mg).
Comprimé à 200 mg :
- Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) : La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour) : 1 comprimé à 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés à 200 mg par jour (600 mg).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) : 1 à 2 comprimés à 200 mg (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés à 200 mg par jour (1200 mg).

Durée du traitement (cp à 100 mg et à 200 mg) :
Si la douleur persiste plus de 5 jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de 3 jours, ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.
Comprimé à 400 mg :
1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire sans dépasser 3 comprimés à 400 mg (soit 1200 mg par jour).

Arthrite chronique juvénile (cp à 100 mg, suspension buvable) :
La posologie usuelle est de 30 à 40 mg/kg/jour, en 4 prises par jour.

Indications rhumatologiques chez l'adulte de plus de 15 ans (cp à 400 mg) :
- Traitement d'attaque : 2 comprimés à 400 mg, 3 fois par jour, soit 2400 mg par jour.
- Traitement d'entretien : 1 comprimé à 400 mg, 3 à 4 fois par jour, soit 1200 à 1600 mg par jour.

Dysménorrhée (cp à 400 mg) :
1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 4 comprimés à 400 mg par jour, soit 1600 mg par jour.

Sujet âgé :
L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant, des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures (cp à 100 mg, à 200 mg et à 400 mg) et de 8 heures (suspension buvable).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimé (tous dosages) :
Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Suspension buvable :
Bien agiter le flacon avant emploi.
Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale de 5 ml (graduée en kg) qui délivre une dose de 10 mg/kg par prise.
Administration avec la seringue pour administration orale :
La seringue pour administration orale est graduée en kg de poids corporel. L'usage de la seringue pour administration orale est strictement réservé à l'administration de cette suspension pédiatrique d'ibuprofène. La seringue pour administration orale doit être démontée, rincée et séchée après chaque utilisation.
La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.
Pour chaque prise :
- Jusqu'à 10 kg : remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant.
- Au-delà de 10 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 10 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (par exemple : pour un enfant de 30 kg, remplir trois fois la seringue jusqu'à 10 kg).
- Au-delà de 30 kg (soit environ 12 ans) : il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante d'Antarène avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration, et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Antarène le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (⩽ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Antarène devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Comprimés à 100 mg, 200 mg et suspension buvable :
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'Antarène en cas de varicelle (cf Effets indésirables).
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
- Comprimés à 400 mg et à 100 mg : Ces médicaments contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Suspension buvable :
  Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.
  Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
  Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,50 mg de sodium par ml de suspension buvable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour

ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Antarène ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde audelà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'ibuprofène :

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés :
- Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
- Comprimés à 100 mg et 200 mg, suspension buvable : Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets sur le système nerveux central : L'ibuprofène peut, exceptionnellement, être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Liés aux excipients (suspension buvable) :
- Risque de réactions allergiques en raison de la présence de rouge cochenille A (E 124).
- Possibilités de troubles digestifs et de diarrhées, en raison de la présence de sorbitol.

DC SURDOSAGE

Signes :
- Effets non graves : nausées, vomissements.
- Effets graves : dépression du SNC, convulsions, atteintes digestives, bradycardie, atteintes rénales et acidose métabolique.

Conduite à tenir :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Comprimés à 100 mg et 200 mg, suspension buvable : Classe pharmacothérapeutique : autre analgésique et antipyrétique (code ATC : N02B).

Comprimé à 400 mg : Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : muscle et squelette).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :
- antalgique ;
- antipyrétique ;
- anti-inflammatoire ;
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :
- L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.
- Comprimé à 100 mg : Chez l'enfant, les concentrations sériques maximales sont atteintes 1 à 2 heures environ après administration par voie orale des comprimés. Elles sont proportionnelles à la dose (Cmax entre 38 à 65 µg/ml pour des doses de 10 à 20 mg/kg/prise).
- Suspension buvable : La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (Cmax entre 25 et 50 µg/ml pour la dose de 10 mg/kg).
- Comprimés à 400 mg et 200 mg : La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (Cmax = 14 µg/ml ± 3,5 pour un comprimé de 200 mg et 30,3 µg/ml ± 4,7 pour un comprimé de 400 mg).

Distribution :
- L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.
- Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2e et la 8e heure après la prise, la Cmax synoviale étant environ égale au tiers de la Cmax plasmatique.
- Comprimés à 400 mg et 200 mg : Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Excrétion :
- L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
- Comprimé à 100 mg et suspension buvable : La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures environ.
- Comprimés à 200 mg et à 400 mg : La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
- Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation (tous dosages) : 3 ans.

Comprimés :

Pas de précautions particulières de conservation.

Suspension buvable :

Après ouverture : La suspension se conserve pendant 6 mois maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II (comprimé à 400 mg)

AMM 3400935193759 (1999, RCP rév 12.09.11) cp 400 mg.
3400933665814 (1994, RCP rév 12.04.11) cp 200 mg.
3400935199904 (1999, RCP rév 12.04.11) cp 100 mg.
3400936192959 (2003, RCP rév 28.11.11) susp buv.

Prix : 1,80 € (30 comprimés à 400 mg).
1,25 € (30 comprimés à 200 mg).
1,81 € (40 comprimés à 100 mg).
1,41 € (suspension buvable, flacon de 150 ml).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,25 € (30 cp à 200 mg). Collect.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

ANTARÈNE ® gel

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 5 % : Tubes de 50 g et de 100 g.

COMPOSITION	*p 50 g*	*p 100 g*
Ibuprofène (DCI)	2,5 g	5 g

Excipients : hyétellose, hydroxyde de sodium, alcool benzylique, alcool isopropylique, eau purifiée.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Voie locale.

POSOLOGIE :

1 application, 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Appliquer le gel, par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- A partir du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie à l'ibuprofène et aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Le port de gants par le masseur-kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour l'ibuprofène per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par extrapolation avec les autres voies d'administration :

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Liés à la voie d'administration : réactions cutanées locales d'hypersensibilité, de type prurit ou érythème localisé.
- Réactions d'hypersensibilité :
  - dermatologiques ;
  - respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications) ;
  - générales : réactions de type anaphylactique.
- Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif, et donc de la quantité du gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

L'application de trop fortes doses peut entraîner l'exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique (M : muscle et squelette).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Sous forme de gel pour application cutanée, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité relative du gel à 5 % d'ibuprofène par rapport à une administration orale est de 5 à 7,4 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935562708 (2000, RCP rév 13.04.04) 50 g.
3400936438040 (2000, RCP rév 13.04.04) 100 g.

Prix : 1,72 € (tube de 50 g).
3,04 € (tube de 100 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

ANTARÈNE CODÉINE ®

ibuprofène, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg/30 mg (de forme lenticulaire et d'aspect brillant ; orangé) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 400 mg/60 mg (de forme lenticulaire et d'aspect brillant ; orangé) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*	
Ibuprofène (DCI)	200 mg	400 mg
Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	60 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* Sepifilm (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), Sepisperse orange (hypromellose, cellulose microcristalline, dioxyde de titane E 171, jaune orangé S E 110).

DC INDICATIONS

Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réservé à l'adulte.
- Comprimé à 200 mg/30 mg : 1 ou 2 comprimés lors de la première prise selon l'intensité des douleurs puis 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 6 comprimés par jour.
- Comprimé à 400 mg/60 mg : 1 comprimé lors de la première prise puis 1 comprimé toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 3 comprimés par jour.

Sujet âgé : L'âge ne modifiant pas la cinétique de

l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur : elles doivent être régulièrement espacées de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures pour les comprimés dosés à 200 mg/30 mg et d'au moins 6 heures pour les comprimés dosés à 400 mg/60 mg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 15 ans.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) ; cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Insuffisance respiratoire quel qu'en soit le degré en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement.
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Liées à l'ibuprofène :

Mises en garde :

L'utilisation concomitante d'Antarène codéine avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf Interactions et ci-dessous).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Antarène codéine, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène ($\leqslant$ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Antarène codéine devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

Précautions d'emploi :

- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Liées à la codéine :

- L'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance.
- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé : Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée et l'augmenter secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'ibuprofène :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

Liées à la codéine :

Déconseillées :

- Agonistes antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes : alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphine vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs, dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Liée à l'ibuprofène :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Antarène Codéine ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Liée à la codéine :
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel que soit le terme, mais son utilisation chronique doit être évitée.
En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

ALLAITEMENT :
L'ibuprofène et la codéine passent dans le lait maternel. Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques. En conséquence ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.
Les risques de somnolence peuvent rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés à l'ibuprofène :
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Effets gastro-intestinaux :
Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
Réactions d'hypersensibilité :
- dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique ;
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications) ;
- générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés :
Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Effets sur le système nerveux central :
L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.
Autres :
- quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés ;
- oligurie, insuffisance rénale ;
- la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- hépatiques : rarement, élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite ;
- hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Liés à la codéine :
Aux doses thérapeutiques :
Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.
Possibilité de :
- Sédation, euphorie, dysphorie.
- Myosis, rétention urinaire.
- Réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).
- Constipation, nausées, vomissements.
- Somnolence, états vertigineux.
- Bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Aux doses supra-thérapeutiques :
Risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

DC SURDOSAGE
Lié à l'ibuprofène :
Symptômes :
- Effets non graves : nausées, vomissements, somnolence, léthargie.
- Effets graves : convulsions, atteintes digestives, atteintes rénales.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique et administration de charbon activé.
- Traitement symptomatique.

Lié à la codéine :
Symptômes :
- Chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie ; plus rarement œdème pulmonaire.
- Chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : myosis, bradypnée, pause respiratoire, convulsions, flush et œdème du visage, éruption urticarienne, collapsus, rétention d'urine.

Conduite d'urgence :
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques opioïdes (code ATC : N02AA59).
Association de deux principes actifs :
- Ibuprofène : anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Codéine phosphate : analgésique opioïde.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique.
Il possède les propriétés suivantes :
- Antalgique.
- Antipyrétique.
- Anti-inflammatoire.
- Inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
La codéine est un agoniste morphinique pur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Liée à l'ibuprofène :
La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.
Absorption :
- La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (Cmax = 30,3 µg/ml ± 4,7 après 400 mg.
- L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :
- L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.
- Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2e et la 8e heure après la prise, la Cmax synoviale étant environ égale au tiers de la Cmax plasmatique.
- Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme :
L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.
Excrétion :
- L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
- La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.
Liée à la codéine :
Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 à 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.
L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (85 à 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lient aux protéines plasmatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400939755588 (2009, RCP rév 14.09.11) 200 mg/30 mg.
3400939755878 (2009, RCP rév 14.09.11) 400 mg/60 mg.
Prix : 1,86 € (20 comprimés à 200 mg/30 mg).
1,86 € (10 comprimés à 400 mg/60 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

ANTIBIO-SYNALAR ®
fluocinolone acétonide, polymyxine B, néomycine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour instillation auriculaire : Flacon de 10 ml, avec embout compte-gouttes.

COMPOSITION

	p flacon
Fluocinolone acétonide (DCI)	2,5 mg
Polymyxine B (DCI) sulfate	100 000 UI
Néomycine (DCI) sulfate	35 000 UI

Excipients : acide citrique monohydraté, propylèneglycol, eau purifiée. *Conservateur :* nitrate de phénylmercure (0,2 mg/flacon).

DC INDICATIONS
Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Instiller chaque matin 3 à 6 gouttes dans le conduit auditif de l'oreille atteinte et renouveler l'opération le soir.
La durée du traitement est habituellement de 7 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale.
Instillation auriculaire.
Tiédir le flacon au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main, afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille.
Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille.
Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe. Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille.
Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament sous forte pression.
A la fin du traitement, le reste du flacon doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la néomycine ou à un autre produit de la famille des aminosides.
- Hypersensibilité à la polymyxine B.
- Hypersensibilité à la fluocinolone ou à tout autre constituant de la solution.
- Perforation tympanique connue ou suspectée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Infections virales du conduit auditif externe incluant la varicelle et les infections à Herpes simplex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
S'assurer de l'intégrité tympanique avant toute prescription.
En cas de destruction tympanique, l'administration intra-auriculaire risque de mettre en contact le produit avec les structures de l'oreille moyenne et d'être à l'origine d'effets indésirables irréversibles d'ototoxicité (surdité, troubles de l'équilibre).
L'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales.
La présence d'un corticoïde n'empêche pas les manifestations d'allergie à l'antibiotique, mais peut modifier leur expression clinique.
Interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (la fluocinolone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Au moment de l'emploi, éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.
Il est conseillé de ne pas associer ce médicament à un autre traitement local.
Si au bout de 10 jours les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'existe pas d'études animales et cliniques. Toutefois, à ce jour, aucun effet nocif n'a été rapporté chez la femme enceinte. De plus, le passage systémique, en l'absence de brèche tympanique, est peu probable.
En conséquence, ce médicament peut, en cas de besoin, être administré en cours de grossesse ou d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Réactions locales (irritation).
- Allergie aux antibiotiques (néomycine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté.
- En raison de la présence de phénylmercure, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité ; risque d'irritation de la peau.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sélection de germes résistants et développement de mycose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : médicaments otologiques ; corticoïde et anti-infectieux en association ; fluocinolone et anti-infectieux (code ATC : S02CA05).
- Fluocinolone : anti-inflammatoire stéroïdien.
- Néomycine : antibiotique de la famille des aminosides.
- Polymyxine B : antibiotique de la famille des polypeptides.

Spectre d'activité antibactérienne :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et, ces dernières des résistantes : S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, aeromonas, alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, enterobacter, Escherichia coli, klebsiella, moraxella, Pseudomonas aeruginosa*, salmonella, shigella, Stenotrophomonas maltophilia (0 - 30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, legionella, morganella neisseria, proteus, providencia, serratia, Vibrio cholerae El Tor.
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la néomycine.

Néomycine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de

la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : corynebacterium, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-S*.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter (50-75 %) essentiellement Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii (20-25 %), Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes (?), Enterobacter cloacae (10-20 %), Escherichia coli (15-25 %), Haemophilus influenzae (25-35 %), klebsiella (10-15 %), Morganella morganii (10-20 %), Proteus mirabilis (20-50 %), Proteus vulgaris (?), Providencia rettgeri (?), salmonella (?), serratia (?), shigella (?), yersinia (?).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : pasteurella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, Nocardia asteroides, staphylococcus méti-R**, streptococcus.
- Aérobies à Gram – : Alcaligenes denitrificans, burkholderia, flavobacterium sp, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : chlamydia, mycoplasmes, rickettsies.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la polymyxine B.
** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques d'antibiotiques appartenant à la famille des aminosides et des polypeptides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En l'absence de brèche tympanique, il n'existe pas de passage systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930053287 (1965/96, RCP rév 14.02.06).
Prix : 1,85 € (10 ml de solution).
Remb Séc soc à 30 %. Collect

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

ANTIBIOTREX voie cutanée

érythromycine, isotrétinoïne

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

ANTIGONE ® Gé

désogestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 75 µg (cylindrique, biconvexe, d'un diamètre approximatif de 6 mm ; blanc) *:* Boîtes de 1, de 2 et de 3 plaquettes thermoformées de 28.

COMPOSITION *p cp*

Désogestrel (DCI) .... 0,075 mg
Excipients : Noyau : silice colloïdale anhydre, alphatocophérol, lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone (PVP K30), acide stéarique. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane (E 171).
Teneur en lactose monohydraté : 67,25 mg/cp.

DC INDICATIONS

Contraception.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comment prendre Antigone 0,075 mg, comprimé pelliculé :
Un comprimé par jour sans interruption, à la même heure de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.
Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles.
Par la suite, un comprimé doit être pris tous les jours de façon continue, sans tenir compte de possibles saignements.
Une nouvelle plaquette doit être commencée directement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Comment débuter Antigone 0,075 mg, comprimé pelliculé :
Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent) :
La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle menstruel de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles). Le traitement peut aussi être débuté entre le 2e et le 5e jour du cycle, à condition d'utiliser une méthode contraceptive mécanique (par exemple le préservatif) pendant les sept premiers jours de prise d'Antigone.
Après un avortement du premier trimestre :
Après un avortement du premier trimestre, il est recommandé de débuter le traitement immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire mécanique.
Après un accouchement ou après un avortement du second trimestre :
Le traitement contraceptif par Antigone après un accouchement peut être débuté avant le retour des règles. Si plus de 21 jours se sont écoulés depuis l'accouchement, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débuter la prise d'Antigone et une méthode contraceptive supplémentaire mécanique doit être utilisée au cours de la première semaine de la prise des comprimés contraceptifs.
Pour des informations additionnelles sur l'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Comment débuter Antigone 0,075 mg comprimé pelliculé en relais d'autres méthodes contraceptives :
Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou patch transdermique) :
La femme devra commencer Antigone de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est-à-dire le dernier comprimé contenant de la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, l'utilisation d'une contraception supplémentaire mécanique n'est pas nécessaire.
Toutes les méthodes contraceptives peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays de l'Union européenne.
La femme peut également commencer Antigone au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire mécanique est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.
Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou dispositif intra-utérin libérant un progestatif) :
En relais d'une pilule microprogestative, la femme pourra faire le relais n'importe quel jour (en relais de l'implant ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif, le jour de leur retrait ; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour la prochaine injection).

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé :
La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.
Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle.
Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de 2 comprimés en même temps. De plus, une méthode de contraception mécanique (par exemple le préservatif) devra être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :
Dans le cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption peut ne pas être complète et des mesures de contraception supplémentaires doivent être prises.
Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi concernant l'oubli d'un comprimé doivent être suivis.

Surveillance du traitement :
Avant toute prescription, il est nécessaire d'effectuer un recueil des antécédents personnels et familiaux et un examen gynécologique est recommandé afin d'écarter une grossesse. Des troubles des règles, tels qu'oligoménorrhée ou aménorrhée, doivent être recherchés avant la prescription.
L'intervalle entre les examens dépend des circonstances dans chaque cas individuel. Si le traitement prescrit peut influencer une maladie latente ou manifeste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), les examens de contrôle doivent être programmés en conséquence.
Lors de la prise régulière d'Antigone, des saignements irréguliers peuvent apparaître. Si les saignements sont très fréquents ou irréguliers, une autre méthode de contraception doit être envisagée. Si les symptômes persistent, une cause organique doit être écartée.
La gestion de l'aménorrhée lors du traitement dépend si les comprimés ont bien été pris selon les instructions et peut inclure un test de grossesse.
Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une grossesse.
Les femmes doivent être averties qu'Antigone ne protège pas du VIH (Sida) ni des autres maladies sexuellement transmissibles.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du désogestrel chez l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Grossesse connue ou suspectée.
- Accidents thromboemboliques veineux évolutifs.
- Présence ou antécédent de pathologie hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Tumeurs connues ou suspectées sensibles aux stéroïdes sexuels.
- Hémorragie vaginale inexpliquée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En présence de l'une des affections ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les bénéfices de l'utilisation d'un progestatif devront être mesurés par rapport aux risques éventuels pour chaque patiente et discutés avec celle-ci avant qu'elle ne décide de commencer Antigone. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'une première apparition de l'une de ces affections, la patiente devra contacter son médecin. Le médecin devra alors décider de l'arrêt éventuel de l'utilisation d'Antigone.
Cancer du sein :
Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Durant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COCs), le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du traitement et n'est pas liée à la durée d'utilisation mais à l'âge de la femme au moment de cette utilisation. Le nombre de cas diagnostiqués attendus pour 10 000 femmes utilisant des COCs (jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement), comparé aux femmes n'ayant pas pris de COCs durant la même période, a été calculé pour chaque classe d'âge et est présenté dans le tableau ci-dessous.

Classe d'âge	Nombre de cas attendus chez les femmes utilisant des COCs	Nombre de cas attendus chez les femmes n'utilisant pas de COCs
16-19 ans	4,5	4
20-24 ans	17,5	16
25-29 ans	48,7	44
30-34 ans	110	100
35-39 ans	180	160
40-44 ans	260	230

Le risque chez les utilisatrices de contraceptifs uniquement progestatifs, tel qu'Antigone, est potentiellement similaire à celui associé à la prise de COCs. Cependant, pour une contraception uniquement progestative, les preuves sont moins concluantes. Comparé au risque de développer un cancer du sein au cours de la vie, l'augmentation du risque associée aux COCs est faible. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs ont tendance à être moins avancés que chez les femmes qui n'en ont pas pris. L'augmentation du risque chez les utilisatrices de COCs peut être due à un diagnostic plus précoce, à des effets biologiques de la pilule ou à l'association des deux.
Troubles hépatiques :
Un effet biologique des progestatifs sur le cancer du foie ne pouvant être exclu, le rapport bénéfice/risque doit être évalué individuellement chez les femmes atteintes d'un cancer du foie.
En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour examen et conseil.
Thromboses :
Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COCs à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thromboemboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un estrogène ne soit pas connue, Antigone doit être arrêté en cas de thrombose. L'arrêt d'Antigone doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Les femmes ayant des antécédents de troubles thromboemboliques veineux doivent être averties de la possibilité d'une récidive.
Patientes diabétiques :
Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma posologique chez les femmes diabétiques utilisant des pilules ne contenant que des progestatifs. Cependant, les patientes diabétiques doivent être attentivement surveillées durant les premiers mois d'utilisation d'Antigone.
Patientes hypertendues :
Si une hypertension artérielle persistante se développe au cours de l'utilisation d'Antigone, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à un traitement antihypertenseur, l'arrêt d'Antigone doit être envisagé.
Autres affections :
Le traitement par Antigone conduit à une diminution du taux sérique d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. A ce jour, on ne sait pas si cette diminution a un effet clinique pertinent sur la densité minérale osseuse.
Avec les pilules traditionnelles uniquement progestatives, la protection vis-à-vis des grossesses ectopiques n'est pas aussi bonne qu'avec les COCs, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de l'utilisation des pilules uniquement progestatives. Bien qu'Antigone inhibe l'ovulation de façon constante, une grossesse ectopique doit être envisagée pour le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.
Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant présenté un antécédent de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance à avoir des chloasmas doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV lors de la prise d'Antigone.
Les affections suivantes ont été rapportées à la fois pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais une corrélation avec la prise des progestatifs n'a pas été établie : ictère et/ou prurit lié à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationnel, perte d'audition liée à une otospongiose, angiœdème (héréditaire).
Ce médicament contient du lactose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les interactions entre les contraceptifs hormonaux et les autres médicaments peuvent conduire à des métrorragies et/ou à un échec de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec les contraceptifs oraux combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs uniquement progestatifs).
Métabolisme hépatique : Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent des enzymes microsomiales, lesquelles peuvent conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (comme les hydantoïnes [par exemple phénytoïne], les barbituriques (par exemple phénobarbital), la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, et aussi éventuellement l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, le ritonavir, le nelfinavir, la griséofulvine et les produits contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).
L'induction enzymatique maximale n'est généralement observée qu'au bout de 2 à 3 semaines, mais elle peut persister pendant au moins 4 semaines ou plus après l'arrêt du traitement. Les femmes traitées avec l'un de ces médicaments devront temporairement utiliser une méthode contraceptive mécanique en complément d'Antigone. Cette méthode contraceptive mécanique devra être utilisée pendant toute la durée d'administration concomitante du traitement inducteur d'enzymes microsomiales et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci.
Chez les femmes traitées à long terme avec des inducteurs enzymatiques hépatiques, l'utilisation d'une méthode non hormonale doit être envisagée.
Au cours d'un traitement par du charbon activé, l'absorption des stéroïdes contenus dans les comprimés peut être réduite et, par conséquent, l'efficacité contraceptive peut l'être également. Dans ces circonstances, les conseils concernant l'oubli d'un comprimé sont applicables (cf Posologie/Mode d'administration).
Les contraceptifs hormonaux peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être augmentées (exemple : ciclosporine) ou diminuées.
Note : Le résumé des caractéristiques du produit des médicaments administrés concomitamment doit être consulté afin d'identifier les interactions éventuelles.

EXAMENS BIOLOGIQUES :
Les données obtenues avec les COCs ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent affecter les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, les tests thyroïdiens, les tests des fonctions surrénaliennes et rénales, les taux sériques de protéines (porteuses) telles que la corticosteroid binding globulin (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides ainsi que les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale. On ne sait pas dans quelle mesure elles s'appliquent aussi aux contraceptifs uniquement progestatifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Des études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent entraîner une masculinisation des fœtus féminins.
Des études épidémiologiques de grande envergure

n'ont pas montré de risque accru de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COCs avant la grossesse, ni d'effet tératogène quand les COCs étaient utilisés par inadvertance en début de grossesse. Les données de pharmacovigilance collectées sur les différents COCs contenant du désogestrel n'indiquent pas non plus une augmentation de risque.
Le désogestrel n'a pas d'influence sur la production ou la qualité du lait maternel (concentration en protéines, en lactose ou en lipides). Cependant, de faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. En conséquence, une dose de 0,01 à 0,05 µg d'étonogestrel par kg de poids corporel et par jour peut être ingérée par l'enfant (en se basant sur une ingestion quotidienne de lait de 150 ml/kg).
Des données à long terme limitées sont disponibles chez les enfants dont les mères ont commencé à prendre du désogestrel entre la 4e et la 8e semaine du post-partum. Ils ont été allaités pendant 7 mois et suivis jusqu'à l'âge de 1 an et demi (n = 32) ou 2 ans et demi (n = 14). L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré aucune différence comparativement aux enfants allaités dont les mères avaient utilisé un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. D'après les données disponibles, Antigone peut être utilisé pendant l'allaitement. Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant nourri au sein dont la mère utilise Antigone devront être suivis attentivement.

[DC] CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Antigone n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques est l'irrégularité des saignements. Jusqu'à 50 % des femmes utilisant le désogestrel ont rapporté des irrégularités de saignement. Comme le désogestrel entraîne une inhibition de l'ovulation proche de 100 %, contrairement aux autres pilules uniquement progestatives, l'irrégularité des saignements est plus fréquente qu'avec ces autres pilules. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20 % des femmes les saignements peuvent devenir moins fréquents voire totalement absents. Les saignements vaginaux peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, les saignements tendent à être moins fréquents. Des informations, des conseils et un carnet patient de suivi des saignements peuvent aider les femmes à mieux les accepter.
Les autres effets indésirables le plus fréquemment rapportés (fréquence > 2,5 %) lors des essais cliniques avec le désogestrel sont les suivants : acné, modification de l'humeur, mastodynies, nausées et prise de poids.
Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous, ont été considérés par les investigateurs comme ayant un lien de causalité certain, probable ou possible avec le traitement.
Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes (MedDRA) version 12.0 : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) et rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections vaginales
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Peu fréquent	Intolérance aux lentilles de contact
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Alopécie
Rare	Rash, urticaire, érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée
Peu fréquent	Dysménorrhée, kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Un écoulement mammaire peut survenir au cours de l'utilisation d'Antigone. Dans de rares cas, des grossesses ectopiques ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux (combinés), un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent : troubles thromboemboliques veineux, troubles thromboemboliques artériels, tumeurs hormonodépendantes (par exemple : tumeurs hépatiques, cancer du sein) et chloasma, dont certains sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

[DC] SURDOSAGE

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves rapportés à la suite d'un surdosage. Les symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements, et, chez les jeunes filles, des saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : contraceptif hormonal monocomposé (progestatif) ; code ATC : G03AC09.
Antigone est un contraceptif uniquement progestatif, contenant du désogestrel.
Comme les autres contraceptifs uniquement progestatifs, Antigone convient le mieux aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser d'estrogènes. Contrairement aux autres contraceptifs uniquement progestatifs traditionnels, l'effet contraceptif d'Antigone est essentiellement lié à une inhibition de l'ovulation. Les autres effets incluent une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.
Au cours d'une étude menée sur deux cycles, où l'ovulation a été définie par des taux de progestérone supérieurs à 16 nmol/l pendant 5 jours consécutifs, la fréquence de l'ovulation a été de 1 % (1/103) avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 % - 5,29 % dans le groupe en intention de traiter (ITT ; en prenant en compte les erreurs des utilisatrices et les échecs de la méthode). L'inhibition de l'ovulation a été obtenue dès le premier cycle d'utilisation. Dans cette étude, après interruption du désogestrel au bout de 2 cycles (56 jours consécutifs), le retour de l'ovulation s'est produit en moyenne après 17 jours (entre 7 et 30 jours).
Dans un essai comparatif sur l'efficacité (avec un délai de prise d'un comprimé oublié à 3 heures maximum), l'indice de Pearl du désogestrel calculé sur la population en ITT était de 0,4 (intervalle de confiance à 95 % de 0,09 à 1,20), comparé à 1,6 (intervalle de confiance à 95 % de 0,42 à 3,96) pour 30 µg de lévonorgestrel.
L'indice de Pearl du désogestrel est comparable à celui que l'on retrouve historiquement pour les COCs dans la population générale les utilisant.
Le traitement avec Antigone conduit à une diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. Aucun effet clinique sur le métabolisme des glucides, des lipides et de l'hémostase n'a été observé.
Population pédiatrique :
Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez l'adolescente âgée de moins de 18 ans.

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après une prise orale, le désogestrel (DSG) est rapidement absorbé et converti en étonogestrel (ENG). A l'état d'équilibre, les pics sériques sont atteints 1,8 heure après la prise du comprimé et la biodisponibilité absolue de l'étonogestrel est approximativement de 70 %.
Distribution :
L'ENG est lié à 95,5-99 % aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine et dans une proportion moindre à la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin).
Métabolisme :
Le DSG est métabolisé par hydroxylation et déshydrogénation en un métabolite actif, l'ENG. L'ENG est métabolisé par sulfoconjugaison et glucuroconjugaison.
Élimination :
L'ENG est éliminé avec une demi-vie moyenne d'approximativement 30 heures, aucune différence n'étant observée entre la prise de doses uniques ou multiples. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours. La clairance sérique après une administration IV d'ENG est approximativement de 10 l/heure.
L'excrétion d'ENG et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou conjugués, est urinaire et fécale (avec un ratio de 1,5/1). Chez la femme qui allaite, l'ENG est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,37/0,55. D'après ces données, et avec une ingestion quotidienne estimée à 150 ml/kg de lait, un enfant peut ingérer de 0,01 à 0,05 µg d'ENG par kg/jour.

[PP] SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales du désogestrel.

[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400922474144 (2012) 1 plaquette.
3400922474205 (2012) 2 plaquettes.
3400922474373 (2012) 3 plaquettes.
Prix : 1,14 € (boîte de 1 plaquette).
2,83 € (boîte de 3 plaquettes).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîte de 2 plaquettes : Non remb Séc soc et non agréé Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

ANTISTAX®
vigne rouge

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 360 mg : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Vigne rouge (*Vitis vinifera L.*),
extrait sec de feuille .... 360 mg
Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium anhydre, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hypromellose, tristéarate de glycéryle, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172).
Solvant d'extraction : eau.
Rapport drogue/extrait : 4-6 : 1.

[DC] INDICATIONS

Médicament à base de plantes indiqué dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique caractérisée par un gonflement des jambes, des varices, une sensation de lourdeur, une douleur, de la fatigue, des démangeaisons, une tension et des crampes aux mollets.

[DC] POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale. Réservé à l'adulte.
La posologie recommandée est de 1 comprimé enrobé par jour à prendre le matin avec un grand verre d'eau avant le petit déjeuner. La posologie peut être augmentée jusqu'à 2 comprimés par jour.
La durée de traitement recommandée est de 12 semaines. 2 à 3 semaines de traitement peuvent être nécessaires afin d'observer des effets bénéfiques.
Une utilisation prolongée est possible après consultation du médecin. Le traitement ne pourra pas dépasser 6 mois.
L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée.

[DC] CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

[DC] MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'inflammation de la peau, de thrombophlébite ou d'induration sous-cutanée, de douleur sévère, d'ulcères, de gonflement soudain dans l'une ou les deux jambes, d'insuffisance cardiaque ou rénale. Le patient doit être informé qu'un avis médical est nécessaire
- En cas de réponse symptomatique inadéquate ou non satisfaisante dans les deux semaines, un avis médical doit être sollicité.
- La persistance d'œdème dans les deux jambes peut être due à d'autres causes qui doivent être évaluées par un médecin.

[DC] FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données disponibles.

[DC] CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes :
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : nausées, gêne gastrique et autres symptômes de l'appareil digestif.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée prurigineuse généralisée, urticaire.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : hypersensibilité.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : maux de tête.

En cas de survenue d'effets non souhaités ou gênants non mentionnés dans la liste ci-dessus, le patient doit être informé qu'il doit consulter son médecin ou son pharmacien.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

[DC] SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. Aucun effet indésirable sérieux n'a été rapporté avec ce médicament.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : système veineux (code ATC : C05CP02).
L'efficacité de l'extrait sec de feuille de vigne rouge (4-6 : 1), administré par voie orale, dans la réduction des œdèmes a été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (IVC, grade I ou II).
L'extrait sec de feuille de vigne rouge améliore la microcirculation chez les patients souffrant d'IVC.

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

Pas de données disponibles.

[PP] SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun signe de toxicité aiguë n'a été constaté chez le rat ou chez la souris après administration orale d'une dose de 10 000 mg/kg de poids corporel.
Aucune toxicité n'a été observée chez le rat à des doses quotidiennes atteignant 2000 mg/kg de poids corporel pendant 4 semaines et 250 mg/kg de poids corporel pendant 13 semaines et aucune toxicité n'a été observée chez le miniporc à des doses quotidiennes atteignant 3000 mg/kg de poids corporel pendant 39 semaines.
L'extrait de feuille de vigne rouge s'est avéré non mutagène dans le test du micronoyau, le test de mutation génétique sur cellules V79 de hamster chinois et le test d'Ames.
L'étude de tératogénicité réalisée chez la lapine (traitement du 6e au 18e jour de gestation) n'a révélé aucun effet toxique à des doses allant jusqu'à 3000 mg/kg de poids corporel.
Les tests de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction n'ont révélé aucun signe inquiétant.
Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'extrait de vigne rouge.

[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine.
Ne pas retirer de la plaquette thermoformée avant emploi.

[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927715693 (2014, RCP rév 29.02.16) 30 cp.
3400927715815 (2014, RCP rév 29.02.16) 60 cp.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

AOTAL®
acamprosate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 333 mg (blanc) : Boîtes de 60 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acamprosate (DCI) sel de calcium .... 333 mg
Excipients : crospovidone (Kollidon CL), cellulose microcristalline (Avicel PH 101), silicate de magnésium (Compressil), carboxyméthylamidon sodique (Explotab), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), stéarate de magnésium. *Enrobage :* copolymérisat anionique d'acide polyméthacrylique et d'ester d'acide acrylique (Eudragit L 30 D), talc, propylèneglycol.
Teneur en calcium : 33,3 mg/cp.

[DC] INDICATIONS

L'acamprosate est indiqué dans le « maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant ». Il doit être associé à la prise en charge psychologique.

[DC] POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est de 2 comprimés matin, midi et soir, pour un sujet de poids supérieur à 60 kg.
Elle est de 2 comprimés le matin, un à midi et un le soir, pour un sujet de poids inférieur à 60 kg.
Il est préférable d'administrer le comprimé à distance des repas si la tolérance digestive est bonne (cf Pharmacocinétique).
Le traitement par acamprosate doit être instauré dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool. Une réalcoolisation épisodique ne contre-indique pas le maintien du traitement.
L'administration de l'acamprosate au cours du repas diminue la biodisponibilité du médicament.
La durée recommandée du traitement est de 1 an.

[DC] CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'acamprosate ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale (créatininémie > 120 µmol/l).
- Femme qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

[DC] MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'acamprosate n'est pas un traitement des symptômes aigus du sevrage alcoolique.
- En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé chez les

patients de moins de 18 ans et chez les sujets âgés de plus de 65 ans.
- En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Groupe C de la classification de Child-Plugh).
- Alcool, dépression et suicide étant étroitement liés, il convient de surveiller tout changement d'humeur ou de comportement chez les patients en cours de sevrage sous acamprosate.

Abus et dépendance :

Les études non cliniques suggèrent que l'acamprosate a peu ou pas de potentiel d'abus. Aucune preuve de dépendance à l'acamprosate n'a été trouvée dans les études cliniques, démontrant ainsi l'absence de potentiel significatif de dépendance à l'acamprosate.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Aucun changement dans la fréquence des réactions indésirables cliniques et/ou biologiques n'a été observé en cas d'administration concomitante de disulfiram, oxazépam, tétrabamate ou méprobamate.
- Lors des études cliniques, l'acamprosate a été administré avec plusieurs classes de médicaments (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, analgésiques non opioïdes, etc.), sans problème de tolérance.
- La prise concomitante d'alcool avec l'acamprosate ne modifie pas la pharmacocinétique de l'acamprosate ou de l'alcool.
- L'acamprosate ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du diazépam, ni de l'imipramine.
- Le retentissement d'un traitement par l'acamprosate sur les paramètres pharmacocinétiques du disulfiram n'est pas connu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation d'Aotal chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets fœtotoxiques ou tératogènes. Aotal peut donc être administré pendant la grossesse seulement après avoir évalué avec soin le rapport risque/bénéfice lorsque la patiente ne peut s'abstenir de consommer de l'alcool sans être traitée avec Aotal et que, par conséquent, il existe un risque de fœtotoxicité ou de tératogenèse dû à l'alcool.

ALLAITEMENT :

Aotal est excrété dans le lait maternel chez l'animal. L'excrétion de l'acamprosate dans le lait maternel de la femme n'est pas connue. Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de l'acamprosate chez le nourrisson. Par conséquent, Aotal ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

Si une femme qui allaite ne peut s'abstenir de consommer de l'alcool sans être traitée avec l'acamprosate, il faudra décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement, en prenant en considération l'importance du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la fertilité. L'effet de l'acamprosate sur la fertilité chez l'homme et la femme n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aotal n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Selon les données collectées pendant les études cliniques et les notifications spontanées depuis l'autorisation de mise sur le marché, les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement avec Aotal.

Les effets indésirables ont été classés selon la fréquence utilisée ci-après : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhée.
- Fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulence.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : prurit, rash maculopapuleux.
- Indéterminé : éruptions vésiculobulleuses.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité comprenant urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : frigidité et impuissance.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : diminution de la libido.
- Peu fréquent : augmentation de la libido.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les surdosages aigus en acamprosate sont habituellement bénins. Dans les cas rapportés, le seul symptôme, pouvant être raisonnablement lié au surdosage, est la diarrhée. Lors de ces surdosages, aucun cas d'hypercalcémie n'a été décrit. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique (code ATC : N07BB03).

L'acamprosate (acétylhomotaurinate de calcium) a une structure similaire à celle des acides aminés neuromédiateurs tels que la taurine ou l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il comporte une acétylation permettant son passage à travers la barrière hématoencéphalique. Il a été montré que l'acamprosate stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate.

Les études réalisées chez l'animal ont établi que l'acamprosate a un effet spécifique sur la dépendance alcoolique puisqu'il diminue l'absorption volontaire d'alcool chez le rat rendu alcoolo-dépendant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption d'acamprosate à travers le tractus gastro-intestinal est modérée. Elle est lente et soutenue, avec une importante variabilité interindividuelle. L'administration d'acamprosate avec des aliments diminue la biodisponibilité du médicament par rapport à son administration à jeun.

L'état d'équilibre est atteint en 5 à 7 jours après administration orale répétée.

L'acamprosate n'est pas lié aux protéines plasmatiques.

L'élimination de l'acamprosate s'effectue exclusivement par voie rénale et sous forme inchangée, la clairance rénale de l'acamprosate étant quasiment identique à la clairance plasmatique totale. De plus, la prise d'acamprosate par voie injectable montre qu'il existe une relation linéaire entre le degré d'insuffisance rénale et l'allongement de la demi-vie d'élimination plasmatique. Tandis que l'absorption digestive est prolongée, l'élimination de l'acamprosate est rapide. La demi-vie comprise entre 15 et 30 heures est donc plus représentative de l'absorption que de l'élimination.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acamprosate ne sont pas modifiés par une altération de la fonction hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques, les signes de toxicité sont liés à une absorption excessive de calcium et non à l'acétylhomotaurine. Des troubles du métabolisme phosphocalcique tels que diarrhées, calcification des tissus mous, lésions rénales et cardiaques ont été observés. Chez l'animal, l'acamprosate ne présente pas de potentiel mutagène ou carcinogène, pas d'effet tératogène ni d'effet indésirable sur les fonctions de reproduction du mâle ou de la femelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932976157 (1987, RCP rév 07.09.12) 60 cp.
3400937517065 (2010, RCP rév 07.09.12) 180 cp.

Prix : 11,12 € (60 comprimés).
33,84 € (180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Admis AP de Paris.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO

37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08

Tél : 04 72 78 25 25

Info médic/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 Service & appel gratuits

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Site web : www.merckserono.fr

APAROXAL voie orale

phénobarbital

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Neurologie / Antiépileptiques

APIDRA ®

Voir :

INSULINES SANOFI APIDRA ®

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

APOKINON ®

apomorphine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 30 mg/3 ml (1 %) : Stylos injecteurs préremplis avec cartouche de 3 ml, boîtes de 1 et de 5.

Solution injectable SC à 5 mg/ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p cartouche*	*p ampoule*
Apomorphine chlorhydrate	30 mg	50 mg

Excipients : métabisulfite de sodium (E223), acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : métabisulfite de sodium (E223). Ampoule : 0,5 mg de métabisulfite de sodium (E223) pour 1 ml de solution.

DC INDICATIONS

Traitement des fluctuations motrices (phénomène « on-off ») chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Sélection de patients candidats au traitement par Apokinon :

> Les patients chez qui le traitement par Apokinon est indiqué doivent pouvoir reconnaître les symptômes annonciateurs de la phase « off » et être capables de se faire leurs injections ou disposer d'un accompagnant capable de faire les injections à leur place si nécessaire.
>
> Le traitement par l'apomorphine doit être instauré par un spécialiste. Le patient doit être suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson (neurologue). Le traitement du patient par la lévodopa, seule ou en association avec d'autres agonistes dopaminergiques, doit être optimisé avant le début du traitement par Apokinon.
>
> Chez les patients traités par l'apomorphine, l'administration de dompéridone doit généralement débuter au moins deux jours avant le début du traitement.
>
> La dose de dompéridone doit être ajustée à la dose minimale efficace et le traitement arrêté dès que possible. Avant la décision d'instaurer le traitement par dompéridone et apomorphine, les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT doivent être évalués soigneusement chez chaque patient afin de s'assurer que le bénéfice est supérieur au risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

Adultes :

Stylo injecteur :

Détermination de la dose optimale :

La dose optimale doit être déterminée de la façon suivante :

Injecter 1 mg d'apomorphine (0,1 ml), soit environ 15 à 20 microgrammes/kg, en sous-cutané, durant une phase hypokinétique ou « off » et observer la réponse clinique du patient pendant 30 minutes.

En l'absence d'efficacité (passage en phase « on » dans les 10 minutes suivant l'injection) ou en cas de réponse insuffisante, une deuxième dose de 2 mg d'apomorphine (0,2 ml) peut être injectée ; observer la réponse motrice du patient pendant une demi-heure.

Les doses peuvent être augmentées par paliers de 1 mg, avec un intervalle d'au moins quarante minutes entre deux injections successives, jusqu'à l'obtention d'un effet de déblocage satisfaisant.

Mise en place du traitement :

Une fois que la dose optimale a été déterminée, on peut administrer une injection unique en sous-cutané dans le bas de l'abdomen ou l'extérieur de la cuisse dès les premiers signes d'un épisode « off ». On ne peut exclure une variation de l'absorption, chez un même individu, selon les sites d'injection. En conséquence, il convient d'observer le patient pendant l'heure suivante pour évaluer la qualité de sa réponse au traitement. La dose peut être modifiée en fonction de la réponse du patient.

La posologie optimale d'apomorphine varie d'un patient à l'autre, mais une fois établie, elle reste relativement constante pour un patient donné.

Précautions pour la poursuite du traitement :

La dose quotidienne d'Apokinon 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo prérempli, est très variable d'un patient à l'autre, généralement entre 3 et 30 mg administrés en une à dix injections, voire même parfois douze injections par jour.

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale d'apomorphine de 100 mg par jour.

Une fois le traitement établi, chez certains patients on peut réduire progressivement le traitement par la dompéridone, voire le supprimer complètement, sans vomissements ou hypotension, pour un petit nombre uniquement.

Perfusion continue :

Les patients ayant montré une bonne réponse en période « on » en début de traitement, mais dont le contrôle demeure globalement insatisfaisant par les injections intermittentes ou bien ayant besoin d'injections fréquentes et nombreuses, peuvent démarrer ou passer à une perfusion sous-cutanée continue par minipompe ou par pousse-seringue.

Les patients peuvent avoir besoin de compléter leur perfusion continue par des bolus intermittents, selon les directives du médecin.

Ampoule :

Perfusion continue :

Chez les patients qui ont présenté une bonne réponse sous forme de période « on » au cours du stade d'instauration du traitement par l'apomorphine mais chez qui le contrôle global demeure insuffisant en recourant à des injections intermittentes ou qui nécessitent des injections nombreuses et fréquentes, on peut débuter immédiatement par un traitement par perfusion sous-cutanée continue au moyen d'une minipompe et/ou d'un pousse-seringue ou passer à cette forme de traitement en procédant comme suit :

Le choix de la minipompe et/ou du pousse-seringue à utiliser et les paramètres d'administration requis seront déterminés par le médecin en fonction des besoins spécifiques du patient.

La dose seuil pour la perfusion continue doit être déterminée comme suit :

La perfusion continue débutera à raison de 1 mg d'apomorphine HCl (0,2 ml) par heure, après quoi on augmentera chaque jour la vitesse de perfusion en fonction de la réponse individuelle.

L'augmentation de la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 0,5 mg par heure avec des intervalles d'au moins 4 heures.

La perfusion ne doit être administrée que durant les périodes d'éveil.

Une perfusion 24 heures sur 24 est déconseillée, sauf si le patient est confronté à de graves problèmes pendant la nuit.

Une tolérance au traitement ne semble pas apparaître dans la mesure où l'on respecte une période nocturne sans traitement d'au moins 4 heures.

Dans tous les cas, il est nécessaire de changer de site de perfusion toutes les 12 heures.

Les patients peuvent avoir besoin de compléter leur perfusion continue par des bolus intermittents si nécessaire selon les directives du médecin.

Une réduction de la posologie des autres agonistes dopaminergiques peut être envisagée pendant la perfusion continue.

Mise en place du traitement :

On peut procéder à des ajustements de la posologie en fonction de la réponse du patient.

La dose optimale de chlorhydrate d'apomorphine varie selon les individus mais, une fois établie, elle demeure relativement constante pour chaque patient.

Précautions pour la poursuite du traitement :

Les vitesses de perfusion sont généralement comprises entre 1 et 7 mg/h, avec un maximum de 200 à 300 mg par jour.

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière totale de 100 mg d'apomorphine.

Dans les études, il a été possible de réduire dans une certaine mesure la dose de lévodopa ; cette diminution varie considérablement selon les patients et doit être réalisée avec précaution sous le contrôle d'un médecin expérimenté.

Une fois le traitement établi, chez certains patients on peut réduire progressivement le traitement par la dompéridone, voire le supprimer complètement, sans vomissements ou hypotension, pour un petit nombre uniquement.

Enfants et adolescents :

Apokinon, solution injectable, est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les sujets âgés constituent une population importante de patients atteints de la maladie de Parkinson et une proportion importante des sujets inclus dans les études cliniques d'apomorphine. La prise en charge des patients âgés traités par apomorphine ne diffère pas de celle des patients plus jeunes. Une attention particulière est toutefois recommandée chez ces patients lors de l'instauration du traitement en raison des risques d'hypotension orthostatique.

Insuffisance rénale :

Un schéma posologique similaire à celui recommandé pour les adultes et les sujets âgés peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'apomorphine ne doit pas être utilisée par voie intraveineuse.

Stylo injecteur :

Apokinon 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo prérempli, est utilisé par voie sous-cutanée par injection intermittente de bolus.

Ampoule :

Apokinon 5 mg/ml solution injectable, est destiné à être utilisé sans dilution sous forme de perfusion sous-cutanée à l'aide d'une minipompe et/ou d'un pousse-seringue

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité à l'apomorphine ou aux excipients du produit.
- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.
- Insuffisance hépatique.
- Dépression respiratoire.
- Démence.
- Confusion mentale.
- Manifestations psychotiques.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques (cf Interactions).

Stylo injecteur : un traitement intermittent à l'apomorphine n'est pas indiqué pour les patients ayant une réaction « on » à la lévodopa accompagnée de dyskinésies ou dystonies sévères.

Ampoule : un traitement intermittent à l'apomorphine, additionnel à la perfusion continue, n'est pas indiqué pour les patients ayant une réaction « on » à la lévodopa accompagnée de dyskinésies ou dystonies sévères.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Stylo injecteur et ampoule :

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par apomorphine et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets (cf Conduite/Utilisation de machines).

L'apomorphine doit être utilisée avec prudence en cas d'antécédents de troubles psychiques après administration d'antiparkinsoniens, d'affections cardiovasculaires récentes et sévères.

L'apomorphine, en particulier à doses élevées, pouvant augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie de type torsades de pointes.

En cas d'utilisation en association avec la dompéridone, les facteurs de risque doivent être évalués soigneusement chez chaque patient. Cela doit être fait avant le début du traitement et pendant le traitement. Les facteurs de risque importants comprennent les affections cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance hépatique sévère ou les déséquilibres électrolytiques significatifs. De plus, un traitement ayant un effet possible sur l'équilibre électrolytique, le métabolisme par le CYP3A4 ou l'intervalle QT doit être évalué. La surveillance d'un effet sur l'intervalle QTc est recommandée. Un ECG doit être réalisé :

- avant le traitement par la dompéridone ;
- pendant la phase d'instauration du traitement ;
- lorsqu'il est cliniquement indiqué par la suite.

Le patient doit être informé qu'il doit signaler les symptômes cardiaques éventuels incluant palpitations, syncope ou lipothymie. Ils doivent également signaler les modifications cliniques susceptibles d'entraîner une hypokaliémie telles que gastro-entérite ou instauration d'un traitement diurétique.

Lors de chaque consultation, les facteurs de risque doivent être réévalués.

Les troubles digestifs et l'hypotension orthostatique seront prévenus par l'administration de dompéridone par voie orale. Il existe une légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone. Ce risque a particulièrement été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Troubles du contrôle des impulsions :

Les patients doivent être contrôlés régulièrement en cas de développement des troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les personnes qui les soignent doivent prendre conscience que les symptômes du comportement dans les troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses et achats compulsifs, la frénésie alimentaire, la boulimie peuvent apparaître chez des patients traités avec des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, y compris l'association lévodopa-bensérazide. Il convient de revoir le traitement en cas d'apparition de ces symptômes.

Chez certains patients traités par apomorphine, il a été observé des cas de syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD). Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble de l'addiction résultant en une utilisation excessive du produit. Aussi, avant l'instauration du traitement, les patients et les aidants doivent être avertis du risque potentiel de survenue de ce type de syndrome.

Stylo injecteur :

En administration discontinue, l'apomorphine n'impose pas une réduction de la posologie des autres médicaments dopaminergiques.

Ampoule :

En cas de perfusion sous-cutanée continue, une réduction de la posologie des autres médicaments dopaminergiques doit être prévue.

En raison de la possibilité de survenue de nodules sous-cutanés inflammatoires chez les patients en perfusion continue, le site de perfusion doit être changé toutes les 12 heures environ. Les sites d'injection possibles sont : abdominal antérieur, dorsal sous- ou sub-scapulaire, face antérolatérale des cuisses, épaules. L'injection doit être faite en sous-cutanée profonde.

MISES EN GARDE :

Ces médicaments contiennent du métabisulfite de sodium et peuvent provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Stylo injecteur :

Comme tous les instruments de précision, le stylo doit être entretenu avec soin.

Éviter l'exposition du stylo à la poussière et aux températures extrêmes. Entre deux utilisations, veiller à ce que le capuchon du stylo soit mis.

Après une chute du stylo, il est important de vérifier son bon fonctionnement et l'absence de fuite de médicament. Il est important qu'une personne de l'entourage du patient ait également appris à utiliser le stylo, au cas où le patient n'aurait pas la possibilité de réaliser lui-même l'injection.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées :

- Il est recommandé d'éviter l'association d'apomorphine avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT.
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'apomorphine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez la femme enceinte, même si l'âge de la population concernée rend la survenue d'une grossesse improbable.

ALLAITEMENT :

Ce médicament passant dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les principaux effets indésirables sont liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : éosinophilie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : en raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : hallucinations.
- Fréquent : troubles psychiques (incluant état confusionnel) devant faire réduire la posologie, voire interrompre le traitement.
- Fréquence indéterminée : agressivité, agitation ; troubles du contrôle des impulsions : des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris Apokinon (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : une somnolence ainsi que des accès de sommeil ont été rapportés lors du traitement par l'apomorphine.
- Fréquence indéterminée : syncope.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : pâleur.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquence indéterminée : constipations, hypersalivation.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Réactions au point d'injection :
  - Très fréquent : prurit, érythème, nodules.
  - Peu fréquent : nécroses cutanées.
- Fréquence indéterminée : asthénie, hyperhidrose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Dépression respiratoire sévère : traitement par la naloxone.
- Bradycardie : traitement par l'atropine.
- Hypotension : traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsonien dopaminergique (code ATC : N04BC07 ; N : système nerveux).

Apomorphine : agoniste dopaminergique stimulant les récepteurs D1 et D2 :

- Au niveau nigrostrié, en stimulant les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques, l'apomorphine exerce une action antiparkinsonienne.
- En stimulant les récepteurs dopaminergiques de l'area postrema, elle exerce un puissant effet émétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Par voie parentérale, le délai d'action est rapide (2 à 10 minutes), la demi-vie d'élimination est de 34 minutes. La durée d'action est courte (45 à 90 minutes selon les sujets).

L'apomorphine est métabolisée par conjugaison avec l'acide glucuronique.

Elle est excrétée dans l'urine, principalement sous forme glucuronoconjuguée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ampoules : En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Ampoules :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Stylo injecteur :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas utiliser plus de 1 mois après la 1re utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser si le produit présente une coloration verte.

Ce produit est à manipuler avec précaution car, bien qu'incolore, il est sensible à l'oxydation et provoque des taches indélébiles des textiles et des revêtements (apparition non immédiate).

Stylo injecteur :

La présentation et l'utilisation du stylo sont décrites dans un document remis au médecin et dans la notice d'utilisation.

Présentation du stylo :

Ce stylo est fourni sans aiguille ; utiliser des aiguilles pour stylo injecteur, de préférence de 28G. Ce stylo contient déjà une cartouche de 3 ml (30 mg) d'apomorphine. Il est ainsi prêt à l'emploi.

La dose prescrite par le médecin est réglée grâce au repère situé sur le bouton doseur gradué de 1 à 10. Le chiffre sélectionné fixe la dose (exemple : si le chiffre 5 est sélectionné, une dose de 5 mg pourra être injectée). Les doses peuvent être fixées par paliers de 1 mg.

Ce stylo permet plusieurs injections. **La cartouche n'est pas rechargeable et le stylo doit être jeté lorsque la cartouche est vide ou si la quantité de solution d'apomorphine disponible n'est plus suffisante.**

Utilisation du stylo :

Mise en place de l'aiguille :
- Une nouvelle aiguille doit être utilisée à chaque injection.
- Poser sur une surface propre une aiguille, un morceau de coton et de l'alcool.
- Prendre un stylo. Ôter le capuchon du stylo. Désinfecter la membrane avec un coton imbibé d'alcool. Prendre une aiguille. Enlever la pellicule protectrice en papier. En tenant le stylo, visser l'aiguille à fond sur la membrane. L'aiguille doit impérativement être introduite bien dans l'axe du stylo.

Réglage de la dose :
- La dose à injecter est indiquée par les chiffres allant de « 1 » (soit 1 mg) à « 10 » (soit 10 mg).
- Appuyer et tourner simultanément le bouton doseur **dans le sens des aiguilles d'une montre**, jusqu'à amener le repère mauve en face du chiffre correspondant à la dose prescrite. Vérifier le dosage sélectionné.
- Les « clics » sonores indiquent que le repère mauve est bien en face du chiffre sélectionné.

Important :
- Lors de la première utilisation du stylo, si la dose prescrite est de **1 mg (dose « 1 ») et uniquement dans ce cas,** ne pas injecter cette première dose, mais vider celle-ci (par exemple dans un papier absorbant).
- Si l'on dépasse la dose à sélectionner, il suffit de continuer à tourner le bouton doseur toujours dans le même sens de façon à revenir à la dose désirée.

Injection :
- Armer le stylo en tirant doucement le bouton doseur jusqu'en butée. Le trait de la graduation correspondant à la dose choisie apparaît en limite du corps.
- Ne jamais essayer de modifier la dose lorsque le stylo est en position « armé ». En cas d'erreur dans la sélection de la dose, éliminer la dose erronée, par exemple dans un papier absorbant, puis sélectionner la dose correcte comme décrit au paragraphe « réglage de la dose ».
- Désinfecter la peau à l'endroit où va être pratiquée l'injection. Ôter le capuchon de l'aiguille. Ôter la protection de l'aiguille.
- Piquer dans le lieu de l'injection. Pour injecter, appuyer sur le bouton doseur à fond jusqu'en butée, de préférence avec le pouce. Une fois en butée, compter jusqu'à 3 avant de retirer le stylo du lieu d'injection.
- Remettre le capuchon de l'aiguille sur l'aiguille utilisée.
- Dévisser le tout dans le sens inverse des aiguilles d'une montre en tenant fermement le stylo ; jeter l'aiguille avec son capuchon. Remettre le capuchon du stylo. Le stylo est prêt pour la prochaine utilisation.

Utilisations suivantes du stylo :
- Réglage de la dose :
  En général, la dose sélectionnée pour la première utilisation du stylo n'est pas à modifier pour les utilisations suivantes. On peut vérifier une nouvelle fois que le repère mauve est bien en face du chiffre correspondant à la dose prescrite.
- Injection :
  Tirer doucement le bouton doseur jusqu'en butée : si la dose à injecter est disponible, le trait de la graduation correspondant à la dose choisie apparaît en limite du corps. Mettre alors l'aiguille en place, se reporter à ce qui a été décrit pour la première utilisation.
  Si la dose à injecter n'est plus disponible, le trait de la graduation correspondant à la dose choisie n'apparaît pas en limite du corps. Remettre alors le capuchon du stylo. Jeter le stylo. Utiliser alors un autre stylo pour injecter la dose prescrite.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933870577 (1995, RCP rév 23.11.16) 1 cart 3 ml + stylo inj (sol inj 30 mg/3 ml).
3400933870638 (1995, RCP rév 23.11.16) 5 cart 3 ml + stylo inj (sol inj 30 mg/3 ml).
3400949740642 (2010, RCP rév 10.11.16) 10 amp 10 ml (sol inj 5 mg/ml).

Prix : 28,45 € (1 stylo).
125,40 € (5 stylos).
115,17 € (10 ampoules de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect (5 stylos et 10 ampoules).

Laboratoire AGUETTANT
1, rue Alexander-Fleming. 69007 Lyon
Tél : 04 78 61 51 41

APRANAX ®

naproxène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 750 mg (orangé) : Boîte de 15.
Comprimé pelliculé sécable à 550 mg (orangé) : Boîte de 16.
Comprimé pelliculé à 275 mg (bleu) : Boîte de 30.

COMPOSITION

Comprimé à 750 mg :	*p cp*
Naproxène (DCI)	750 mg

Comprimé à 550 mg et 275 mg :	*p cp*
Naproxène (DCI) sodique anhydre	550 mg
ou	275 mg

Excipients :
Cp à 750 mg : hypromellose, stéarate de magnésium, jaune orangé S ;
Cp à 550 mg : cellulose microcristalline, povidone, talc, stéarate de magnésium, eau purifiée, Opadry orange OY-3437 (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, talc, jaune orangé S) ;
Cp à 275 mg : cellulose microcristalline, povidone, talc, stéarate de magnésium, eau purifiée, Opadry bleu YS-1-4215 (laque d'indigotine, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 8000).
Excipients à effet notoire : sodium (50 mg/cp à 550 mg ; 25 mg/cp à 275 mg), jaune orangé S (cp à 750 mg et à 550 mg).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Adulte et enfant à partir de 15 ans :

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

Comprimés à 750 mg, 550 mg et à 275 mg :
- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique ;
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

Comprimés à 550 mg et à 275 mg :
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites ;
  - arthroses ;
  - lombalgies ;
  - radiculalgies ;
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

Enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans) :
Comprimé à 275 mg :
Elles sont limitées, chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sujets âgés :
- Une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée, bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- Une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

Comprimé à 750 mg :
1 comprimé à 750 mg/jour.
Comprimés à 550 mg et à 275 mg :
Adulte :
- Rhumatologie, gynécologie :
  - traitement d'attaque : 2 comprimés à 550 mg ou 4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg par jour ;
  - traitement d'entretien : 1 comprimé à 550 mg ou 2 comprimés à 275 mg, soit 550 mg par jour.
- Stomatologie : ½ à 2 comprimés à 550 mg ou 1 à 4 comprimés à 275 mg, soit 275 à 1100 mg par 24 heures.

Enfant à partir de 25 kg (comprimé à 275 mg) :
- Polyarthrite chronique juvénile : la posologie moyenne est de 10 mg/kg par jour.

Fréquence d'administration :
La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels, sans les croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (deux épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans (comprimés à 750 mg et à 550 mg).
- Enfant de moins de 25 kg (soit environ de moins de 8 ans), en raison du caractère inadapté du dosage unitaire (comprimé à 275 mg).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante d'Apranax avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Apranax, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par naproxène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Apranax devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 %) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.
Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :
- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :
- ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ;
- les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.
Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
Comprimés à 550 mg et à 750 mg : Ce médicament contient du jaune orangé S et peut provoquer des réactions allergiques.
Comprimés à 550 mg et à 275 mg : Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2e et 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale *in utero*.
  Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité).
  Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Apranax ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :
- Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses.
- Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologique : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoire : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées :
- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité, incluant de rares cas de « pseudoporphyries », ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Jonhson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central :
- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence.
- Ont été également rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Manifestations rénales :
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie avec possibilité d'œdèmes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques :
- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif :
- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires :
- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

Effets sur le système respiratoire :
- Pneumonies à éosinophiles.

Manifestations hématologiques :
- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, aplasie médullaire et anémie hémolytique.

Manifestations hépatiques :
- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale), ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques : Somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.
Signes biologiques : Altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.
Conduite à tenir :
- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : muscle et squelette).
Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- anti-inflammatoire,
- antalgique,
- antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est de 70 µg/ml (dosage à 750 mg), de 99,4 µg/ml (dosages à 550 mg) et de 77,4 µg/ml (dosages à 275 mg). Elle est atteinte environ 5 heures après administration (dosage à 750 mg). Le maximum du taux plasmatique est atteint en moins d'une heure après administration (dosages à 550 mg et à 275 mg).
A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du naproxène n'est pas proportionnelle à la dose ingérée (cp à 550 mg et à 275 mg).
Distribution :
La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 %.
Métabolisme :
Le naproxène est essentiellement métabolisé par le foie sous forme de déméthyl-naproxène.
Élimination :
L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :
- 70 % sous forme de naproxène,
- 28 % sous forme déméthylée.

La clairance plasmatique du naproxène est d'environ 0,13 ml/min/kg.
La demi-vie plasmatique est de 15 heures (dosage à 750 mg) et de 13 heures (dosages à 550 mg et à 275 mg).
Variations physiopathologiques :
Sujet âgé, insuffisant rénal : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimés à 550 mg et à 275 mg : 3 ans.
- Comprimé à 750 mg : 4 ans.

A conserver à température ambiante (entre 10 et 25 °C) et à l'abri de la lumière (comprimés à 550 mg et à 275 mg).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933536442 (1992, RCP rév 13.01.16) cp 750 mg.
3400932661350 (1983, RCP rév 13.01.16) cp 550 mg.
3400932500390 (1981, RCP rév 13.01.16) cp 275 mg.
Prix : 5,10 € (15 comprimés à 750 mg).
1,97 € (16 comprimés à 550 mg).
3,32 € (30 comprimés à 275 mg).
Remb Séc soc à 65 %.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,97 € (comprimé à 550 mg).
Collect.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

APROKAM®

céfuroxime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable à 50 mg (blanche à presque blanche) : Flacons, avec aiguilles filtres de 5 microns, stériles, boîte de 10.

COMPOSITION

	p flacon
Céfuroxime (DCI)	50 mg

(sous forme sodique : 52,6 mg/flacon)
Après reconstitution avec 5 ml de solvant (cf Modalités manipulation/élimination), 0,1 ml de solution contient 1 mg de céfuroxime.

DC INDICATIONS

Antibioprophylaxie des endophtalmies postopératoires après une chirurgie de la cataracte (cf Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens, incluant celles sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intracamérulaire.
Un flacon pour un usage unique seulement.

POSOLOGIE :
Adulte :
La posologie recommandée est de 0,1 ml de solution reconstituée (cf Modalités manipulation/élimination), c'est-à-dire de 1 mg de céfuroxime.
Ne pas injecter une dose supérieure a celle recommandée (cf Surdosage).
Population pédiatrique :
La posologie optimale et la sécurité d'emploi d'Aprokam n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Sujet âgé :
L'adaptation posologique n'est pas nécessaire.
Insuffisant rénal et hépatique :
Considérant la faible dose et le passage systémique négligeable de céfuroxime attendu après utilisation d'Aprokam, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :
Aprokam doit être administré après reconstitution, par injection intraoculaire dans la chambre antérieure de l'œil (voie intracamérulaire), par un chirurgien ophtalmologiste, dans les conditions d'asepsie recommandées pour la chirurgie de la cataracte.
Après reconstitution, Aprokam doit être contrôlé visuellement afin de rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant administration.
Injecter lentement 0,1 ml de solution reconstituée dans la chambre antérieure de l'œil en fin de chirurgie de la cataracte.
Pour les instructions concernant la reconstitution d'Aprokam avant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la céfuroxime ou aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aprokam doit être utilisé uniquement par voie intracamérulaire.
En raison d'un possible risque de réaction allergique croisée, une précaution particulière doit être prise chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux pénicillines ou aux autres bêtalactamines.
Chez les patients à risque d'infections dues à des souches résistantes, par exemple les patients ayant eu une infection ou une colonisation avec un SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), un autre traitement antibiotique prophylactique doit être envisagé.
En l'absence de données chez des groupes de patients particuliers (patients à haut risque d'infection, patients avec des cataractes compliquées, patients devant subir des interventions combinées à la chirurgie de la cataracte, patients ayant une maladie sévère de la thyroïde, patients ayant moins de 2000 cellules endothéliales cornéennes), Aprokam doit être uniquement utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
L'utilisation de la céfuroxime ne doit pas être considérée comme une mesure isolée, car d'autres précautions sont tout aussi importantes, comme le traitement prophylactique antiseptique.
Aucune toxicité endothéliale cornéenne n'a été rapportée à la concentration recommandée de céfuroxime ; néanmoins, ce risque ne peut être exclu et durant la surveillance postopératoire, les médecins doivent garder à l'esprit ce risque potentiel.

DC INTERACTIONS

L'exposition systémique attendue étant négligeable, les interactions systémiques sont peu probables.
Aucune incompatibilité avec les produits le plus fréquemment utilisés dans la chirurgie de la cataracte n'a été rapportée dans la littérature.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de la céfuroxime chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet délétère sur le développement embryonnaire ou fœtal. La céfuroxime atteint l'embryon ou le fœtus au travers du placenta. Aucun effet pendant la grossesse n'est à prévoir étant donné que l'exposition systémique à la céfuroxime suite à l'utilisation d'Aprokam est négligeable. Aprokam peut être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
La céfuroxime peut être excrétée dans le lait maternel en très faible quantité. Des effets indésirables aux doses thérapeutiques ne sont pas attendus après l'utilisation d'Aprokam. La céfuroxime peut être utilisée pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données sur les effets de la céfuroxime sodique sur la fertilité chez l'Homme. Des études sur la reproduction chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable particulier n'a été rapporté dans la littérature quand la céfuroxime est administrée par injection intraoculaire, sauf le suivant :
Affections du système immunitaire :
Très rare (< 1/10 000) : réaction anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas de surdosage rapportés sont ceux décrits dans la littérature après dilution incorrecte et utilisation non autorisée de céfuroxime destinée à un usage systémique.
Une dose excessive de céfuroxime (3 fois la dose recommandée) a été administrée par inadvertance par voie intracamérulaire chez 6 patients suite à une erreur de dilution d'une préparation magistrale de céfuroxime. Ces injections n'ont provoqué aucun effet indésirable détectable, chez tous les patients, même au niveau des tissus oculaires.
Des données de toxicité sont disponibles, suite à l'injection intracamérulaire pendant la chirurgie de la cataracte de doses 40 à 50 fois supérieures à celle recommandée en céfuroxime, chez 6 patients, après des erreurs de dilution. L'acuité visuelle moyenne initiale était de 20/200. Une inflammation sévère du segment antérieur était présente, et la tomographie en cohérence optique de la rétine a montré un important œdème maculaire. Six semaines après la chirurgie, l'acuité visuelle moyenne atteignait 20/25. Le profil maculaire en tomographie en cohérence optique revint à la normale. Une diminution de 30 % de l'électrorétinographie scotopique a cependant été observée chez tous les patients.
L'administration de céfuroxime incorrectement diluée (10-100 mg par œil) chez 16 patients a entraîné une toxicité oculaire avec un œdème cornéen qui s'est résorbé en quelques semaines, une augmentation transitoire de la pression oculaire, une perte de cellules endothéliales cornéennes et des modifications à l'électrorétinographie. Un certain nombre de ces patients ont eu une perte de vision sévère et permanente.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Organes sensoriels ; médicaments ophtalmologiques ; anti-infectieux ; antibiotiques (code ATC : S01AA27).
Mécanisme d'action :
La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Ceci conduit à un arrêt de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) entraînant une lyse cellulaire et la mort de la bactérie.
Relations pharmacodynamiques/pharmacocinétiques :
Pour les céphalosporines, il a été montré que l'index pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité *in vivo* était le pourcentage de temps (T%) pendant lequel la concentration de la forme libre en céfuroxime se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour des bactéries cibles (c'est-à-dire T% > CMI).
Après injection intracamérulaire de 1 mg de céfuroxime, les taux en céfuroxime dans l'humeur aqueuse étaient supérieurs aux CMI de plusieurs espèces concernées jusqu'à 4 à 5 heures après la chirurgie.
Mécanismes de résistance :
La résistance bactérienne à la céfuroxime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :
- Hydrolyse par des bêtalactamases. La céfuroxime peut être hydrolysée efficacement par certaines bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et par des bêtalactamases chromosomiques (AmpC) qui peuvent être induites ou déréprimées de façon stable chez certaines espèces de bactéries aérobies à Gram négatif.
- Diminution de l'affinité des protéines de liaison aux pénicillines pour la céfuroxime.
- Imperméabilité de la paroi externe, qui restreint l'accès de la céfuroxime aux protéines de liaison aux pénicillines chez des bactéries Gram négatif.
- Pompes à efflux bactériennes.

Les *Staphylococcus* résistants à la méticilline (SARM) sont résistants aux bêtalactamines actuellement disponibles, dont la céfuroxime.
Les *Streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline ont une résistance croisée aux céphalosporines comme la céfuroxime, par une altération des protéines de liaison aux pénicillines.
Des souches de *Haemophilus influenzae* résistantes à l'ampicilline sans production de bêtalactamase (BLNAR) devraient être considérées résistantes à la céfuroxime malgré une apparente sensibilité *in vitro.*
Concentrations critiques :
La liste des micro-organismes présentés ci-après a tenu compte de l'indication (cf Indications).
Aprokam doit être utilisé uniquement par voie intracamérulaire et ne doit pas être utilisé pour traiter des infections systémiques (cf Pharmacocinétique) ; les concentrations critiques cliniques ne sont pas transposables à cette voie d'administration. Les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF), distinguant la population des

souches sauvages des souches isolées avec des résistances acquises, sont les suivantes :

	ECOFF (mg/l)
Staphylococcus aureus	⩽ 4
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,125
Escherichia coli	⩽ 8
Proteus mirabilis	⩽ 4
Haemophilus influenzae	⩽ 2

La sensibilité des *Staphylococcus* à la céfuroxime est déduite de la sensibilité à la méticilline.

La sensibilité des *Streptococcus* de groupes A, B, C et G peut être déduite de leur sensibilité à la benzylpénicilline.

Informations issues des essais cliniques :

Une étude prospective randomisée, dont l'aveugle n'a été que partiel, multicentrique, menée dans la chirurgie de la cataracte, a été réalisée sur 16 603 patients. Vingt-neuf patients (24 dans le groupe « sans céfuroxime » et 5 dans le groupe « céfuroxime par injection intracamérulaire ») ont présenté une endophtalmie dont 20 (17 dans le groupe « sans céfuroxime » et 3 dans le groupe « céfuroxime par injection intracamérulaire ») furent considérés comme ayant une endophtalmie infectieuse prouvée. Parmi ces 20 endophtalmies prouvées : 10 patients sont dans le groupe « collyre de placebo et sans céfuroxime », 7 patients dans le groupe « lévofloxacine collyre et sans céfuroxime », 2 patients dans le groupe « collyre de placebo et céfuroxime intracamérulaire » et 1 patient dans le groupe « lévofloxacine collyre et céfuroxime intracamérulaire ». L'administration prophylactique d'une solution à 1 mg de céfuroxime par 0,1 ml de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) par voie intracamérulaire a permis de diminuer le risque d'endophtalmies postopératoires d'un facteur égal à 4,92.

Deux études prospectives (Wedje 2005 et Lundström 2007) et 5 études rétrospectives sont en support de l'étude pivotale ESCRS, permettant d'étayer d'avantage l'efficacité de la céfuroxime administrée en intracamérulaire dans la prévention des endophtalmies postopératoires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'exposition systémique suite à une injection intracamérulaire n'a pas été étudiée, mais devrait être négligeable.

Après injection unique intracamérulaire de la dose recommandée de 0,1 ml d'une solution à 10 mg/ml de céfuroxime chez des patients atteints de cataracte, la concentration moyenne intracamérulaire était de 2614 ± 209 mg/l (10 patients) à 30 secondes et de 1027 ± 43 mg/l (9 patients) à 60 minutes après administration de la solution.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors d'études précliniques, des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, et ont eu peu de traduction clinique.

Trente minutes suivant l'injection intravitréenne de 1 mg de céfuroxime chez des lapins albinos, des taux de 19-35 mg/l et de 600-780 mg/l ont été retrouvés respectivement dans l'humeur aqueuse et dans le vitré. Ces taux après 6 heures diminuent à 1,9-7,3 mg/l et 190-260 mg/l respectivement dans ces deux structures. Il n'y a pas d'augmentation de la pression intraoculaire pendant les 3 premiers jours. L'histopathologie n'a montré aucune modification dégénérative en comparaison avec la solution saline.

Électrorétinogramme (ERG) : les ondes a-, b- et c- diminuent jusqu'au 14e jour aussi bien dans le groupe « témoin » que dans le groupe « œil avec injection d'antibiotique ».

Le retour à la normale est observé mais il peut être plus lent que dans le groupe « témoin ». L'ERG n'a montré aucun changement définitif suggérant une toxicité rétinienne jusqu'à 55 jours après l'administration intravitréenne.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution et ne doit pas être réutilisé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Aprokam doit être administré par injection intracamérulaire, par un chirurgien ophtalmologiste, dans les conditions d'asepsie recommandées de la chirurgie de la cataracte.

Flacon pour usage unique seulement.

Utiliser un flacon pour un patient. Coller l'étiquette drapeau du flacon dans le dossier patient.

Pour préparer le produit pour l'administration intracamérulaire, suivre de façon stricte les instructions suivantes :

1. Retirer la capsule flip-off.
2. Avant d'insérer l'aiguille stérile, désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.
3. Enfoncer l'aiguille verticalement au centre du bouchon, en maintenant le flacon en position verticale. Ensuite, injecter dans le flacon 5 ml de solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) en suivant les règles d'asepsie.
4. Secouer doucement le flacon jusqu'à ce que la solution soit sans particule visible.
5. Fixer une aiguille-filtre de 5 microns stérile (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, filtre de 5 microns en copolymère acrylique sur nylon non-tissé) sur une seringue stérile de 1 ml. Enfoncer l'aiguille verticalement au centre du bouchon, en maintenant le flacon en position verticale.
6. Aspirer de façon aseptique au moins 0,1 ml de solution.
7. Déconnecter l'aiguille-filtre de 5 microns stérile de la seringue et assembler la seringue sur une canule appropriée pour la chambre antérieure.
8. Expulser doucement l'air de la seringue et ajuster la dose à la marque 0,1 ml de la seringue. La seringue est prête pour l'injection.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement et doit être utilisée uniquement si elle est incolore à jaunâtre et sans particule visible. Elle a un pH et une osmolalité proche des valeurs physiologiques (pH d'environ 7,3 et osmolalité d'environ 335 mOsm/kg).

Après utilisation, jeter la solution reconstituée restante. Ne pas la garder pour une utilisation ultérieure.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Jeter les aiguilles usagées dans un conteneur pour objets piquants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM 3400955028512 (2012, RCP rév 09.12.16).

Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

APROVEL ®
irbésartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 75 mg (biconvexe, ovale, avec un cœur sur une face, et le numéro 2871 gravé sur l'autre face ; blanc à blanc crème) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 15.

Comprimé pelliculé à 150 mg (biconvexe, ovale, avec un cœur sur une face, et le numéro 2872 gravé sur l'autre face ; blanc à blanc crème) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 15.

Comprimé pelliculé à 300 mg (biconvexe, ovale, avec un cœur sur une face, et le numéro 2873 gravé sur l'autre face ; blanc à blanc crème) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîtes de 56 x 1 comprimé sous plaquettes thermoformées de 8 pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Irbésartan (DCI) .... 75 mg
ou 150 mg
ou 300 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, dioxyde de silicone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3000, cire de carnauba.

Teneur en lactose monohydraté : 25,50 mg/cp à 75 mg, 51 mg/cp à 150 mg, 102 mg/cp à 300 mg.

DC INDICATIONS

- Aprovel est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Il est également indiqué dans le traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie initiale et d'entretien habituelle recommandée est de 150 mg, administrée en une seule prise par jour, au cours ou en dehors des repas. Aprovel à la dose de 150 mg une fois par jour permet généralement un meilleur contrôle de la pression artérielle sur 24 heures que la dose de 75 mg. Cependant, l'initiation du traitement avec 75 mg par jour pourra être envisagée, particulièrement chez les patients hémodialysés ou les patients âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose de 150 mg une fois par jour, la posologie peut être augmentée à 300 mg ou un autre agent antihypertenseur peut être ajouté (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). En particulier, il a été démontré que l'addition d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide a un effet additif avec Aprovel (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, le traitement doit être initié à la dose de 150 mg d'irbésartan une fois par jour et augmenté à 300 mg une fois par jour, dose d'entretien préférable pour le traitement de l'atteinte rénale. La démonstration du bénéfice rénal d'Aprovel chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 est basée sur des études dans lesquelles l'irbésartan était utilisé, si nécessaire, en addition à d'autres antihypertenseurs pour atteindre un objectif tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Une dose de départ plus faible (75 mg) devra être envisagée chez les patients sous hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Personne âgée :

En dehors du sujet âgé de plus de 75 ans, chez lequel le traitement pourra être initié à la dose de 75 mg/j, aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire chez la personne âgée.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance d'Aprovel chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition).
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association d'Aprovel à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Hypovolémie : une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'administration d'Aprovel.
- Hypertension artérielle rénovasculaire : il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique reçoivent des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien que cela n'ait pas été documenté avec Aprovel, un phénomène similaire est à prévoir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
- Insuffisance rénale et transplantation rénale : quand Aprovel est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique du potassium et de la créatinine sériques est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Aprovel chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente.
- Patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une atteinte rénale : dans une analyse faite sur une étude menée chez des patients ayant une atteinte rénale avancée, les effets de l'irbésartan à la fois sur les événements rénaux et cardiovasculaires n'ont pas été uniformes à travers tous les sous-groupes. En particulier, ils sont apparus moins favorables chez les femmes et chez les patients non blancs (cf Pharmacodynamie).
- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
  Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
- Hyperkaliémie : comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir au cours d'un traitement par Aprovel, en particulier en présence d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie avérée liée à une atteinte rénale due au diabète, et/ou d'une insuffisance cardiaque. Un contrôle rapproché du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé (cf Interactions).
- Lithium : l'association du lithium et d'Aprovel est déconseillée (cf Interactions).
- Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique : comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.
- Hyperaldostéronisme primaire : les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'Aprovel n'est pas recommandée.
- Général : chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, à une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Interactions). Comme avec n'importe quels agents antihypertenseurs, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
  Comme observé avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'irbésartan et les autres antagonistes de l'angiotensine semblent moins efficaces pour baisser la pression artérielle chez les sujets noirs par rapport aux sujets non noirs, probablement à cause d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population hypertendue noire (cf Pharmacodynamie).
- Grossesse : les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), dont Aprovel, ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Lactose : en raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en lactase.
- Population pédiatrique : l'irbésartan a été étudié dans des populations pédiatriques de 6 à 16 ans, mais les données actuelles sont insuffisantes pour supporter une extension d'utilisation chez l'enfant jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Diurétiques et autres antihypertenseurs : d'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter les effets hypotenseurs de l'irbésartan. Cependant, Aprovel a été associé sans problème à d'autres antihypertenseurs tels que des bêtabloquants, des antagonistes calciques à longue durée d'action et des diurétiques thiazidiques. Un traitement antérieur par des diurétiques à une dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par Aprovel est mis en route (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Supplémentation en potassium ou diurétiques épargneurs de potassium : en vertu de l'expérience acquise avec les autres substances intervenant dans le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante d'Aprovel avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique (par exemple héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie et donc n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A ce jour, des effets similaires ont été très rarement rapportés avec l'irbésartan. Par conséquent, cette association est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association se révèle

nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
  Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 [COX-2], l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur de l'irbésartan peut se produire.
  Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.
- Autres informations sur les interactions de l'irbésartan : dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux ARAII au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.
En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mère traitée par un ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Aprovel au cours de l'allaitement, Aprovel n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.
On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, menés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables ne présentaient pas de différence entre le groupe traité par irbésartan (56,2 %) et le groupe recevant un placebo (56,5 %). Les interruptions de traitement dues aux événements indésirables d'ordre clinique ou biologique étaient moins fréquentes chez les patients traités par irbésartan (3,3 %) que chez les patients sous placebo (4,5 %). L'incidence des événements indésirables était indépendante de la posologie (dans la fourchette des posologies recommandées), du sexe, de l'âge, de la race ou de la durée du traitement.
Chez les patients hypertendus diabétiques présentant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, des vertiges orthostatiques et des hypotensions orthostatiques ont été rapportés chez 0,5 % (c'est-à-dire peu fréquemment) des patients, mais en excès par rapport au placebo.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques versus placebo dans lesquelles 1965 patients ont reçu de l'irbésartan. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, les effets indésirables marqués d'un astérisque (*) ont été rapportés en plus chez plus de 2 % des patients et en excès par rapport au placebo.
La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Les effets indésirables supplémentaires rapportés après commercialisation sont également listés. Ces effets indésirables proviennent des déclarations spontanées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, tels angio-œdème, rash, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : sensation de vertige, vertige orthostatique*.
- Fréquence indéterminée : vertige, céphalée.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : acouphène.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie .

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension orthostatique*.
- Peu fréquent : bouffée vasomotrice.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausée/vomissement.
- Peu fréquent : diarrhée, dyspepsie/brûlure d'estomac.
- Fréquence indéterminée : dysgueusie.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : ictère.
- Fréquence indéterminée : hépatite, anomalie de la fonction hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : vascularite leukocytoclasique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : douleur musculosquelettique*.
- Fréquence indéterminée : arthralgie, myalgie (associée dans certains cas à une augmentation des taux plasmatiques de créatine kinase), crampe musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : altération de la fonction rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : dysfonctionnement sexuel.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : douleur thoracique.

Investigations :
- Très fréquent : Une hyperkaliémie* est survenue plus souvent chez les patients diabétiques traités par irbésartan que chez ceux traités par placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, une hyperkaliémie (⩾ 5,5 mEq/l) est survenue chez 29,4 % (c'est-à-dire très fréquemment) des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22 % des patients du groupe placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, une hyperkaliémie (⩾ 5,5 mEq/l) est survenue chez 46,3 % des patients du groupe irbésartan et 26,3 % des patients du groupe placebo.
- Fréquent : Des augmentations significatives de la créatine kinase plasmatique ont été observées fréquemment (1,7 %) chez les sujets traités par irbésartan. Aucune de ces augmentations n'a été associée à des événements musculosquelettiques cliniquement identifiables.
  Chez 1,7 % des patients hypertendus ayant une atteinte rénale diabétique avancée traitée par l'irbésartan, une diminution de l'hémoglobine*, non cliniquement significative, a été observée.

Population pédiatrique :

Dans une étude randomisée ayant inclus 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant la phase en double aveugle de 3 semaines : céphalées (7,9 %), hypotension (2,2 %), vertiges (1,9 %), toux (0,9 %). Dans la période en ouvert de 26 semaines de cette étude, les anomalies biologiques le plus fréquemment observées ont été des augmentations de la créatinine (6,5 %) et des valeurs de CK augmentées chez 2 % des enfants recevant le produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune toxicité n'a été rapportée suite à l'exposition d'adultes à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines. En cas de surdosage, les signes cliniques les plus probables seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir.
Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par l'irbésartan. Le patient doit être placé sous étroite surveillance et un traitement symptomatique et de soutien devrait être instauré. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage.
L'irbésartan n'est pas hémodialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (code ATC : C09CA04).

Mécanisme d'action :

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1), actif par voie orale. L'irbésartan bloque tous les effets de l'angiotensine II, faisant intervenir les récepteurs AT_1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas une activation métabolique pour être actif.

Efficacité clinique :

- Hypertension : l'irbésartan abaisse la pression artérielle en entraînant des changements minimes de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est dose-dépendante avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg, en une seule prise par jour. Des doses de 150 à 300 mg, en une prise quotidienne, abaissent les valeurs de la pression artérielle, en position couchée ou assise, en moyenne de 8-13/5-8 mm Hg (PAS/PAD) à la 24e heure après la prise (vallée). Cette baisse est supérieure à celle observée sous placebo.
  La baisse maximale de la pression artérielle est obtenue dans les 3 à 6 heures après l'administration du produit. L'effet antihypertenseur se maintient pendant au moins 24 heures. A 24 heures, la baisse de la pression artérielle est encore de 60 à 70 % des chiffres diastolique et systolique au pic, aux doses recommandées. Une dose de 150 mg, en une prise par jour, produit des effets similaires sur la pression artérielle 24 heures après la prise (vallée) et sur la pression artérielle moyenne sur 24 heures que la même dose répartie en 2 prises par jour.
  L'effet antihypertenseur d'Aprovel se manifeste en une à deux semaines, l'effet maximal étant observé quatre à six semaines après le début du traitement. Les effets antihypertenseurs se maintiennent lors des traitements au long cours. La pression artérielle revient progressivement à son état initial après arrêt du traitement. Un arrêt du traitement n'entraîne pas d'effet rebond.
  Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques thiazidiques sont additifs. Chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par l'irbésartan seul, l'addition d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) à l'irbésartan en une prise quotidienne produit une baisse plus importante de la PA, ajustée par rapport au placebo, 24 heures après la prise (vallée), de 7-10/3-6 mm Hg (PAS/PAD).
  L'efficacité d'Aprovel est indépendante de l'âge ou du sexe. Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients noirs hypertendus présentent une réponse notablement moindre à l'irbésartan administré seul. Quand l'irbésartan est administré en association avec une faible dose d'hydrochlorothiazide (par exemple 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des patients noirs rejoint celle des patients blancs.
  Il n'y a pas d'effet cliniquement significatif sur l'uricémie ou sur l'uricurie.
- Population pédiatrique :
  La baisse de pression artérielle obtenue après titration avec des doses cibles d'irbésartan de 0,5 mg/kg (faible), 1,5 mg/kg (moyenne) et 4,5 mg/kg (forte) a été évaluée chez 318 enfants et adolescents hypertendus ou à risque (diabétiques, antécédents familiaux d'hypertension) âgés de 6 à 16 ans sur une période de trois semaines. A la fin des trois semaines, la baisse moyenne par rapport à la valeur initiale du critère principal d'efficacité, pression artérielle systolique en position assise à la vallée (PAS ass), était de 11,7 mm Hg (faible dose), 9,3 mm Hg (dose moyenne), et de 13,2 mm Hg (forte dose). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces doses. La baisse moyenne ajustée de la pression artérielle diastolique en position assise à la vallée (PAD ass) était la suivante : 3,8 mm Hg (faible dose), 3,2 mm Hg (dose moyenne), et 5,6 mm Hg (forte dose). Sur une période ultérieure de deux semaines pendant laquelle les patients ont été rerandomisés sous la substance active ou le placebo, les patients sous placebo ont eu une augmentation de la PAS ass de 2,4 mm Hg et de la PAD ass de 2,0 mm Hg, comparée à une modification de + 0,1 et − 0,3 mm Hg, respectivement, pour les patients sous irbésartan toutes doses (cf Posologie/Mode d'administration).
- Hypertension et diabète de type 2 avec atteinte rénale : l'étude « Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) » montre que l'irbésartan ralentit la progression de l'atteinte rénale chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée. IDNT est une étude de morbimortalité en double aveugle, contrôlée, comparant Aprovel, amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (en moyenne 2,6 ans) d'Aprovel sur la progression de l'atteinte rénale et sur la mortalité toute cause ont été étudiés chez 1715 patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une protéinurie ⩾ 900 mg/jour et une créatininémie comprise entre 1 et 3 mg/dl. Les patients ont reçu des doses progressives, en fonction de la tolérance, de 75 mg jusqu'à une dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 2,5 mg jusqu'à une dose de 10 mg d'amlodipine, ou un placebo.
  Dans tous les groupes de traitement, les patients ont reçu en général 2 à 4 antihypertenseurs (par exemple diurétiques, bêtabloquants, alphabloquants) afin d'atteindre un objectif tensionnel prédéfini ⩽ 135/85 mm Hg ou une réduction de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique si celle-ci était > 160 mm Hg à l'état basal. Soixante pour cent (60 %) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif tensionnel, et respectivement 76 % et 78 % dans les groupes irbésartan et amlodipine. L'irbésartan a réduit significativement le risque relatif du critère principal combiné : doublement de la créatininémie, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause. Environ 33 % des patients du groupe irbésartan ont atteint ce critère principal combiné rénal comparativement à 39 % et 41 % dans les groupes placebo et amlodipine (réduction du risque relatif de 20 % versus placebo [p = 0,024] et réduction du risque relatif de 23 % par rapport à l'amlodipine [p = 0,006]). Lors de l'analyse individuelle des composants du critère principal, aucun effet sur la mortalité toute cause n'a été observé, alors qu'une tendance positive sur la réduction de l'IRT et une réduction significative du doublement de la créatininémie ont été observées.
  L'effet du traitement a été évalué dans des sous-groupes tenant compte du sexe, de la race, de l'âge, de la durée du diabète, de la pression artérielle à l'état basal, de la créatininémie et du taux d'albuminurie. Chez les femmes et dans le sous-groupe des patients noirs, qui représentaient respectivement 32 % et 26 % de la population totale de l'étude, le bénéfice rénal n'était pas évident, bien que les intervalles de confiance ne l'excluaient pas. De même, pour le critère secondaire constitué des événements cardiovasculaires fatals ou non, il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes sur la population totale, alors qu'une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les femmes et qu'une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les hommes dans le groupe irbésartan versus le traitement comportant le placebo. Une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels et d'accidents vasculaires cérébraux a été observée chez les femmes dans le groupe de traitement comportant irbésartan versus le groupe de traitement comportant amlodipine, alors que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été réduites sur la population globale. Toutefois, aucune explication particulière de ces résultats chez la femme n'a été identifiée.
  L'étude « Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2) » montre que l'irbésartan 300 mg retarde la progression vers une protéinurie avérée chez des patients ayant une microalbuminurie. IRMA 2 est une étude de morbidité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 590 patients ayant un diabète de type 2, une microalbuminurie (30-300 mg/jour) et une fonction rénale normale (créatininémie ⩽ 1,5 mg/dl chez les hommes et < 1,1 mg/dl chez les femmes). L'étude a évalué les effets à long terme (2 ans) d'Aprovel sur la progression vers une protéi-

nurie clinique, avérée (taux d'excrétion urinaire d'albumine [TEUA] > 300 mg/jour et augmentation du TEUA d'au moins 30 % de la valeur basale). L'objectif tensionnel prédéfini était ⩽ 135/85 mm Hg. D'autres antihypertenseurs (à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine) étaient ajoutés si besoin pour permettre l'atteinte de l'objectif tensionnel. Alors qu'une pression artérielle comparable a été atteinte dans tous les groupes de traitement, moins de patients ont atteint le critère de protéinurie avérée dans le groupe irbésartan 300 mg (5,2 %) que dans les groupes placebo (14,9 %) ou irbésartan 150 mg (9,7 %), démontrant ainsi, pour la plus haute dose, une réduction du risque relatif de 70 % versus placebo (p = 0,0004). Une amélioration concomitante du taux de filtration glomérulaire (TFG) n'a pas été observée pendant les trois premiers mois de traitement. Le ralentissement de la progression vers une protéinurie clinique a été évidente dès le troisième mois et s'est poursuivi sur une période de 2 ans. Une régression vers une albuminurie normale (< 30 mg/jour) a été plus fréquente dans le groupe Aprovel 300 mg (34 %) que dans le groupe placebo (21 %).

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
  En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
  Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
  Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
  L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'irbésartan est bien absorbé après administration orale : des études de la biodisponibilité absolue donnent des valeurs d'environ 60 à 80 %. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas de façon significative la biodisponibilité de l'irbésartan.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution est de 53 à 93 litres.

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peuvent être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études in vitro ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P_{450}. L'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg (deux fois la dose maximale recommandée), on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale : la cause en est inconnue. Les pics de concentration plasmatique sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157 à 176 et de 3 à 3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11 à 15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la femme. Les valeurs des AUC et Cmax de l'irbésartan furent un peu plus grandes chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) que chez les sujets jeunes (18 à 40 ans). Cependant, la demi-vie terminale ne fut pas significativement modifiée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la personne âgée.

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, approximativement 20 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'irbésartan a été évaluée chez 23 enfants hypertendus après l'administration de doses d'irbésartan quotidiennes uniques ou multiples (2 mg/kg) jusqu'à une dose quotidienne maximale de 150 mg pendant quatre semaines. Parmi ces 23 enfants, 21 étaient évaluables pour une comparaison avec les données pharmacocinétiques chez l'adulte (douze enfants de plus de 12 ans, neuf enfants entre 6 et 12 ans). Les résultats montrent que la Cmax, l'AUC et les taux de clairance étaient comparables à ceux observés chez des adultes recevant 150 mg d'irbésartan par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (18 %) dans le plasma a été observée avec des doses répétées en une prise par jour.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les insuffisants rénaux ou chez les patients soumis à une hémodialyse. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe n'a été mise en évidence aux posologies cliniquement appropriées. Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d'irbésartan (⩾ 250 mg/kg/jour chez le rat et ⩾ 100 mg/kg/jour chez le macaque) ont causé des réductions sur la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très forte dose (⩾ 500 mg/kg/jour), des modifications dégénératives du rein (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) furent induites par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets furent considérés comme secondaires à une diminution de la perfusion rénale due aux effets hypotenseurs du médicament. De plus, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat à doses ⩾ 90 mg/kg/jour et chez le macaque à doses ⩾ 10 mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée comme étant la cause de toutes ces modifications. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques d'irbésartan, une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires ne paraît pas avoir d'implication.

L'irbésartan n'a montré aucun signe de mutagénicité, de clastogénicité et de carcinogénicité.

Dans les études cliniques menées chez le rat, mâle et femelle, la fécondité et la performance de reproduction n'ont pas été affectées même à des doses orales d'irbésartan entraînant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour), y compris la mortalité à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de corpora lutea, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance. Les études chez l'animal démontrent que l'irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus chez le rat et chez le lapin. Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait.

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous-cutanés) chez les fœtus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants, y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/97/046/034 ; CIP 3400938014563 (30 cp à 75 mg).
EU /1/97/046/019 ; CIP 3400956494323 (56 cp à 75 mg).
EU /1/97/046/037 ; CIP 3400938014624 (90 cp à 75 mg).
EU /1/97/046/035 ; CIP 3400938014792 (30 cp à 150 mg).
EU /1/97/046/024 ; CIP 3400956494613 (56 cp à 150 mg).
EU /1/97/046/038 ; CIP 3400938014853 (90 cp à 150 mg).
EU /1/97/046/036 ; CIP 3400938014914 (30 cp à 300 mg).
EU /1/97/046/029 ; CIP 3400956494903 (56 cp à 300 mg).
EU /1/97/046/039 ; CIP 3400938015164 (90 cp à 300 mg).

RCP révisés le 24.06.16.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 75 mg).
18,91 € (90 comprimés à 75 mg).
6,39 € (30 comprimés à 150 mg).
18,91 € (90 comprimés à 150 mg).
6,39 € (30 comprimés à 300 mg).
18,91 € (90 comprimés à 300 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
Titulaire de l'AMM : Sanofi Clir SNC.
Exploitant :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

APSOR voie cutanée

tacalcitol monohydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Psoriasis

APTIVUS®

tipranavir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 250 mg (rose, de forme allongée, portant l'inscription « TPV 250 » de couleur noire) : Flacon de 120, muni d'un bouchon obturateur de sécurité, boîte unitaire.

Solution buvable à 100 mg/ml (liquide visqueux, jaune clair) : Flacon de 95 ml muni d'un bouchon obturateur de sécurité + 1 seringue pour administration orale de 5 ml + 1 capuchon de seringue + 1 adaptateur flacon-seringue, boîte unitaire.

COMPOSITION

Capsule molle :	*p capsule*
Tipranavir (DCI)	250 mg

Excipients : ricinoléate de macrogolglycérol, éthanol, mono/diglycérides d'acide caprylique/caprique, propylèneglycol, eau purifiée, trométamol, gallate de propyle. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, oxyde de fer rouge (E 172), propylèneglycol, eau purifiée, mélange spécial de glycérine et de sorbitol (d-sorbitol,1,4 sorbitan, mannitol et glycérine), dioxyde de titane (E 171). *Encre d'impression noire :* propylèneglycol, oxyde de fer noir (E 172), acétate phtalate de polyvinyle, macrogol, hydroxyde d'ammonium.

Excipients à effet notoire :
Teneur en éthanol : 7 % (soit 100 mg/capsule ou 200 mg/dose).
Teneur en ricinoléate de macrogolglycérol : 455 mg/capsule.
Teneur en sorbitol : 12,6 mg/capsule.

Solution buvable :	*p ml*
Tipranavir (DCI)	100 mg

Excipients : macrogol, vitamine E succinate de polyéthylène glycol, eau purifiée, propylène glycol, mono/diglycérides d'acide caprylique/caprique, sucralose, acide ascorbique. *Arômes :* beurre menthe, beurre caramel.

DC INDICATIONS

Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus (capsule) et chez les enfants de 2 à 12 ans (solution buvable), lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase. Aptivus doit être utilisé uniquement dans le cadre d'un association de traitements antirétroviraux chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Lors de l'instauration du traitement par Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et l'analyse des profils de mutations associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation d'Aptivus. Lors de l'initiation du traitement, les combinaisons de mutations pouvant avoir un impact négatif sur la réponse virologique au traitement par Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, doivent être prises en compte (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Aptivus doit toujours être administré avec du ritonavir à faible dose en tant que « booster » pharmacocinétique, et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le résumé des caractéristiques du produit du ritonavir doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par Aptivus (en particulier en ce qui concerne les rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Aptivus doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Aptivus associé au ritonavir ne doit pas être utilisé chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral.

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents [âgés de 12 à 18 ans] (capsules molles) :

La dose recommandée d'Aptivus est de 500 mg, coadministrée avec 200 mg de ritonavir (ritonavir à faible dose), deux fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les mesures de précaution chez les adolescents).

Des doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne devront pas être utilisées, en raison du risque d'altération du profil d'efficacité de l'association.

Compte tenu des données limitées d'efficacité et de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les adolescents (cf Pharmacodynamie), une surveillance étroite de la réponse virologique et de la tolérance est particulièrement nécessaire chez ce groupe de patients.

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

- Capsule :
  La sécurité et l'efficacité d'Aptivus capsules molles chez les enfants âgés de 2 à 12 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
  De plus, chez l'enfant de moins de 12 ans, une adaptation des doses ne peut pas être effectuée avec Aptivus capsules. Aptivus solution buvable est disponible pour les enfants âgés entre 2 et 12 ans (se référer au RCP correspondant pour obtenir plus de détails).
- Solution buvable :
  La posologie recommandée pour les enfants (âgés de 2 à 12 ans) est de 375 mg/m^2 d'Aptivus coadministré avec 150 mg/m^2 de ritonavir, deux fois par jour.
  Les posologies pédiatriques ne doivent pas excéder 500 mg/200 mg.
  Dose d'Aptivus/ritonavir (375 mg/m^2 d'Aptivus + 150 mg/ m^2 de ritonavir)

Surface corporelle (m^2)	Aptivus		Ritonavir	
	Dose (mg)	Volume (ml)	Dose (mg)	Volume (ml)
0,37 - 0,42	140	1,4	56	0,7
0,43 - 0,47	160	1,6	63	0,8
0,48 - 0,52	180	1,8	71	0,9
0,53 - 0,58	200	2	79	1
0,59 - 0,63	220	2,2	87	1,1
0,64 - 0,68	240	2,4	95	1,2
0,69 - 0,74	260	2,6	103	1,3
0,75 - 0,79	280	2,8	111	1,4
0,80 - 0,84	300	3	119	1,5
0,85 - 0,90	320	3,2	127	1,6
0,91 - 0,95	340	3,4	135	1,7
0,96 - 1,00	360	3,6	143	1,8
1,01 - 1,06	380	3,8	151	1,9
1,07 - 1,11	400	4	159	2
1,12 - 1,16	420	4,2	167	2,1
1,17 - 1,22	440	4,4	174	2,2
1,23 - 1,27	460	4,6	182	2,3
1,28 - 1,32	480	4,8	190	2,4
> 1,33	500	5	200	2,5

  Des posologies de ritonavir inférieures à 150 mg/m^2 deux fois par jour, ne doivent pas être utilisées, car elles pourraient altérer le profil d'efficacité de l'association.

Aptivus est disponible sous forme de capsules molles pour les adultes et les adolescents à partir de 12 ans (voir ci-dessus). Les patients traités par Aptivus et arrivant à l'âge de 12 ans doivent passer à la forme capsule (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité d'Aptivus chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Oubli de doses :

Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre Aptivus et le ritonavir tous les jours conformément à la prescription. Si une dose a été oubliée depuis plus de 5 heures par rapport à l'heure de prise prévue, le patient doit attendre puis prendre la dose suivante d'Aptivus et de ritonavir à l'heure de prise habituelle.

Si une dose a été oubliée depuis moins de 5 heures par rapport à l'heure de prise prévue, le patient doit prendre la dose oubliée immédiatement, puis prendre la dose suivante d'Aptivus et de ritonavir à l'heure de prise habituelle.

Personnes âgées (capsules molles) :

Les études cliniques conduites avec Aptivus n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient différemment par rapport aux sujets plus jeunes (cf Pharmacodynamie).

D'une façon générale, la prudence s'impose lors de l'administration et du suivi d'Aptivus chez les sujets

âgés, chez qui la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, les maladies concomitantes ou les thérapeutiques associées sont plus fréquentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Le tipranavir est métabolisé par voie hépatique. Une insuffisance hépatique peut donc entraîner une augmentation de l'exposition au tipranavir, et une aggravation de son profil de tolérance. Par conséquent, Aptivus doit être utilisé avec précaution, et avec une surveillance accrue, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A). Aptivus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B ou C) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, doit être administré en présence de nourriture (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B ou C).
- L'utilisation concomitante de rifampicine et d'Aptivus associé au ritonavir à faible dose est contre-indiquée (cf Interactions).
- Les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis *(Hypericum perforatum)*, car elles risquent de réduire les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique du tipranavir (cf Interactions).
- La coadministration d'Aptivus avec le ritonavir à faible dose et les substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A, pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces substances actives incluent les antiarythmiques (tels que l'amiodarone, le bépridil, la quinidine), les antihistaminiques (tels que l'astémizole, la terfénadine), les dérivés de l'ergot de seigle (tels que la dihydroergotamine, l'ergonovine, l'ergotamine, la méthylergonovine), les stimulants de la motricité gastro-intestinale (tels que le cisapride), les antipsychotiques (tels que le pimozide, le sertindole, la quétiapine), les sédatifs/hypnotiques (tels que le midazolam administré par voie orale et le triazolam) et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que la simvastatine et la lovastatine) (cf Interactions).
- L'utilisation d'alfuzosine, un antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques, ainsi que celle du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- La coadministration d'Aptivus avec le ritonavir à faible dose et les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP2D6, tels que certains antiarythmiques (flécaïnide, propafénone et métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque) (cf Interactions).
- La coadministration de la colchicine avec Aptivus/ritonavir chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aptivus doit être administré avec le ritonavir à faible dose afin d'assurer son efficacité thérapeutique (cf Posologie/Mode d'administration). Une coadministration incorrecte du tipranavir et du ritonavir entraînerait des taux plasmatiques réduits du tipranavir, pouvant être insuffisants pour atteindre l'effet antiviral souhaité. Les patients devront être informés en conséquence.

Aptivus n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH-1 ou du sida. Les patients recevant Aptivus ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH-1.

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Passage d'Aptivus capsules molles à Aptivus solution buvable :

Aptivus capsules molles n'est pas interchangeable avec la solution buvable. En comparaison avec les capsules, l'exposition au tipranavir est plus importante lors de l'administration d'une même dose de solution buvable. De plus, la composition de la solution buvable est différente de celle des capsules, avec notamment une teneur élevée en vitamine E. Ces deux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation du risque d'effets indésirables (type, fréquence, et/ou sévérité). Par conséquent, les patients ne doivent pas passer d'Aptivus capsules molles à Aptivus solution buvable (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Passage d'Aptivus solution buvable à Aptivus capsules molles :

Aptivus solution buvable n'est pas interchangeable avec Aptivus capsules molles. En comparaison avec la solution buvable l'exposition au tipranavir est plus faible lors de l'administration d'une même dose avec les capsules. Cependant, les enfants précédemment traités par Aptivus solution buvable et qui arrivent à l'âge de 12 ans, doivent passer à la forme capsule, en raison notamment du profil de sécurité plus favorable des capsules. Il est à noter que le passage de la forme solution buvable à la forme capsule d'Aptivus peut être associé à une diminution de l'exposition. Par conséquent, chez les patients passant d'Aptivus solution buvable à Aptivus capsules molles à l'âge de 12 ans, une étroite surveillance de la réponse virologique à leur traitement antiviral est recommandée (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Maladie hépatique :

Aptivus est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B ou C). Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C, sont limitées. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et traités par une association d'antirétroviraux ont un risque plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. Aptivus devra être utilisé dans cette population de patients seulement si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel, et si celui-ci est associé à une surveillance clinique et biologique accrue. Dans le cadre d'un traitement antiviral concomitant de l'hépatite B ou C, se référer également aux résumés des caractéristiques des produits correspondant à ces médicaments.

Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) doivent être étroitement suivis.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, tel qu'une hépatite chronique active, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique sous association médicamenteuse et doivent être suivis selon la pratique courante. Aptivus associé au ritonavir doit être arrêté en cas d'apparition de signes d'aggravation de la fonction hépatique chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante.

Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, a été associé à des cas d'hépatites cliniques et de décompensation hépatique, dont certains cas ont été fatals. Ces cas sont généralement survenus chez des patients infectés par le VIH à un stade avancé de leur maladie, prenant de façon concomitante de nombreux médicaments. Une attention particulière devra être portée lors de l'administration d'Aptivus à des patients présentant des anomalies des enzymes hépatiques ou avec des antécédents d'hépatite. Une surveillance accrue des taux d'ALAT/ASAT doit être envisagée chez ces patients.

Un traitement par Aptivus ne devra pas être instauré chez les patients présentant des taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) jusqu'à ce que le taux de base d'ASAT/ALAT soit stabilisé et ne dépasse pas 5 fois la LSN, à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel.

Le traitement par Aptivus devra être arrêté chez les patients présentant une élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT supérieure à 10 fois la LSN, ou développant des signes ou symptômes d'hépatite clinique au cours du traitement. Si une autre cause est identifiée (par exemple une hépatite virale aiguë A, B ou C, une atteinte de la vésicule biliaire, d'autres traitements), la réadministration d'Aptivus pourra être envisagée lorsque les taux d'ASAT/ALAT du patient seront retournés à leurs valeurs initiales.

Surveillance hépatique :

Une surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée avant l'instauration du traitement, après 2 semaines, 4 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la 24^e semaine de traitement, puis ensuite toutes les 8 à 12 semaines de traitement. Une surveillance accrue (c'est-à-dire avant l'initiation du traitement, toutes les 2 semaines durant les trois premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la 48^e semaine de traitement, puis ensuite toutes les 8 à 12 semaines de traitement) est nécessaire lors de l'administration d'Aptivus et du ritonavir à faible dose chez les patients présentant des taux d'ASAT et d'ALAT élevés, une insuffisance hépatique légère, une hépatite chronique B ou C ou toute autre atteinte hépatique sous-jacente.

Patients naïfs de traitement antirétroviral :

Au cours d'une étude conduite chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral, la dose de 500 mg de tipranavir associée à 200 mg de ritonavir deux fois par jour, par comparaison au lopinavir/ritonavir, a été associée à une augmentation de la survenue d'élévations significatives des transaminases (grades 3 et 4) sans avantage en termes d'efficacité (tendance à une plus faible efficacité). L'étude a été arrêtée prématurément après 60 semaines.

Par conséquent, le tipranavir associé au ritonavir ne doit pas être utilisé chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

La clairance rénale du tipranavir étant négligeable, une augmentation des concentrations plasmatiques n'est pas attendue chez les insuffisants rénaux.

Hémophilie :

Des cas d'augmentation de saignements, tels que des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, l'administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de l'éventualité d'une augmentation des saignements.

Saignements :

Une tendance à un risque plus élevé de saignements a été observée chez les patients de RESIST recevant Aptivus associé au ritonavir ; le risque relatif à 24 semaines était de 1,98 (95 % IC = 1,03 ; 3,80). A 48 semaines, le risque relatif a diminué à 1,27 (95 % IC = 0,76 ; 2,12). Il n'y a eu aucun signe d'événements hémorragiques et aucune différence au niveau des paramètres de la coagulation entre les groupes de traitement. Un suivi approfondi est en cours sur la pertinence de ces données.

Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients recevant Aptivus ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle d'Aptivus ne peut être exclu. Aucune anomalie hématologique ou des paramètres de la coagulation n'a été observée en général chez les patients traités par Aptivus, ni avant la survenue d'une HIC. Par conséquent, la surveillance, en routine, des paramètres de la coagulation, n'est actuellement pas indiquée chez les patients sous Aptivus.

Un risque accru d'HIC a déjà été observé chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH-1/sida, patients comparables à ceux traités par Aptivus dans ces essais cliniques.

Au cours d'études *in vitro*, il a été observé que le tipranavir inhibait l'agrégation des plaquettes humaines à des concentrations comparables à l'exposition observée chez des patients recevant Aptivus associé au ritonavir.

Chez le rat, la coadministration de vitamine E a augmenté les effets hémorragiques du tipranavir (cf Sécurité préclinique).

Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de saignement en raison d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'antécédents médicaux autres, ou chez ceux recevant des traitements connus pour augmenter le risque de saignement tels que les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, ou chez ceux qui prennent de la vitamine E.

Capsule : en se basant sur les valeurs limites d'exposition disponibles d'après les essais cliniques, il est recommandé de ne pas coadministrer chez des patients une dose de vitamine E journalière supérieure à 1200 UI.

Solution buvable : les patients prenant Aptivus solution buvable ne doivent prendre aucun supplément en vitamine E.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Une augmentation plus importante des lipides sanguins a été observée avec le tipranavir/ritonavir par rapport aux comparateurs (autres inhibiteurs de protéase) dans les essais cliniques. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. De plus, une réactivation des virus de l'herpès et du zona a été observée au cours d'études cliniques avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Atteintes cutanées :

Des éruptions cutanées légères à modérées telles que des éruptions urticariennes, des éruptions maculopapuleuses et une photosensibilité ont été rapportées chez des patients recevant Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Au cours des études de phase III à 48 semaines, des éruptions cutanées de types variés ont été observées chez 15,5 % des hommes et 20,5 % des femmes recevant Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose. De plus, dans une étude d'interaction conduite chez des volontaires sains de sexe féminin, recevant une dose unique d'éthinylestradiol puis d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, 33 % des sujets ont développé une éruption cutanée. Des éruptions cutanées accompagnées d'une douleur articulaire ou d'une raideur, d'une constriction de la gorge ou d'un prurit généralisé ont été rapportées à la fois chez les hommes et chez les femmes recevant Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose.

Dans l'étude clinique pédiatrique, la fréquence des éruptions cutanées (de tous grades et de toutes causes), au cours des 48 semaines de traitement a été plus élevée que chez les patients adultes.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Interactions :

Le profil d'interaction du tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, est complexe. Les mécanismes potentiels et avérés contribuant au profil d'interaction du tipranavir sont décrits, cf Interactions.

Abacavir et zidovudine :

L'utilisation concomitante de la zidovudine ou de l'abacavir avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques de ces deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Par conséquent, l'utilisation concomitante de la zidovudine ou de l'abacavir avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée, à moins qu'il n'existe pas d'autres INTI disponibles et adaptés à la prise en charge thérapeutique du patient (cf Interactions).

Inhibiteurs de protéase :

L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, avec les inhibiteurs de protéase tels que l'amprénavir, le lopinavir ou le saquinavir (chacun coadministré avec le ritonavir à faible dose) dans le cadre d'une association de deux inhibiteurs de protéase boostés, entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de protéase. Une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir et une augmentation importante des concentrations de tipranavir et de ritonavir ont été observées lorsque Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, était associé avec l'atazanavir (cf Interactions). Aucune donnée n'est actuellement disponible sur les interactions du tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose et les inhibiteurs de protéase autres que ceux listés ci-dessus. Par conséquent, la coadministration de tipranavir avec le ritonavir à faible dose et les inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée.

Contraceptifs oraux et estrogènes :

Étant donné la diminution des taux plasmatiques d'éthinylestradiol, l'administration d'Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée. D'autres méthodes de contraception alternatives ou complémentaires doivent être utilisées lorsque des contraceptifs oraux à base d'estrogène sont coadministrés avec Aptivus, associé au ritonavir à faible dose (cf Interactions). Les patientes utilisant des estrogènes comme traitement hormonal substitutif doivent être cliniquement suivies en cas d'insuffisance estrogénique. Les femmes utilisant des estrogènes peuvent présenter un risque accru d'éruption cutanée non grave.

Anticonvulsivants :

Une attention particulière devra être portée en cas de prescription de carbamazépine, de phénobarbital et de phénytoïne. La diminution des concentrations plasmatiques du tipranavir chez les patients prenant ces médicaments de façon concomitante peut entraîner une diminution de l'efficacité d'Aptivus.

Halofantrine, luméfantrine :

L'administration d'halofantrine et de luméfantrine n'est pas recommandée avec Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, étant donné leur profil métabolique et le risque inhérent d'apparition de torsades de pointes.

Disulfirame/métronidazole :

Les capsules molles d'Aptivus contiennent de l'alcool (7 % d'éthanol, soit 100 mg par capsule ou 200 mg par dose), qui peut induire des réactions de type antabuse en cas d'administration concomitante avec le disulfirame ou d'autres médicaments à effet antabuse (par exemple, métronidazole).

Fluticasone :

L'utilisation concomitante de tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose et la fluticasone ou les autres glucocorticoïdes qui sont métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu du traitement ne l'emporte sur le risque d'effet systémique des corticostéroïdes tels que le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne (cf Interactions).

Atorvastatine :
Le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, augmente les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (cf Interactions). Cette association n'est pas recommandée. L'utilisation d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine, doit être envisagée (cf Interactions). Cependant, si l'atorvastatine est spécifiquement requise pour la prise en charge thérapeutique du patient, elle doit être initiée à la plus faible dose et une surveillance attentive est nécessaire.
Oméprazole et autres inhibiteurs de la pompe à protons :
L'utilisation concomitante d'Aptivus associé au ritonavir avec l'oméprazole, l'ésoméprazole ou un autre inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf Interactions).
Colchicine :
Chez les patients dont la fonction rénale et la fonction hépatique sont normales, une diminution de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée lors de la coadministration avec Aptivus/ritonavir (cf Interactions).
Salmétérol :
L'utilisation concomitante de salmétérol et d'Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose n'est pas recommandée (cf Interactions).
Bosentan :
Compte tenu de la forte hépatotoxicité du bosentan et de l'augmentation potentielle de la toxicité hépatique associée à Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose, cette association n'est pas recommandée.
Mises en garde concernant certains excipients (Aptivus capsules molles) :
- Aptivus contenant de petites quantités de sorbitol, les patients ayant des problèmes, rares, d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Aptivus contient du ricinoléate de macrogolglycérol, qui peut entraîner des troubles gastriques et des diarrhées.
- Ce médicament contient 7 % vol. d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 400 mg par dose quotidienne, ce qui équivaut à 8 ml de bière ou à moins de 4 ml de vin. Ceci peut être nocif pour les personnes souffrant d'alcoolisme. Ceci est à prendre en compte chez la femme enceinte ou qui allaite, chez l'enfant et dans les groupes à risque élevé tels que les patients atteints de maladie hépatique ou d'épilepsie.

DC INTERACTIONS

> Le profil d'interaction d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, est complexe et nécessite une attention particulière spécialement lors de l'association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Profil métabolique du tipranavir :
Le tipranavir est un substrat, inducteur et inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A du système du cytochrome P_{450}. Lors de son administration avec le ritonavir à la dose recommandée (cf Posologie/Mode d'administration), il se produit une inhibition marquée de cette enzyme. La coadministration d'Aptivus avec le ritonavir à faible dose et les agents principalement métabolisés par le CYP3A peut provoquer une modification des concentrations plasmatiques du tipranavir ou des autres agents, pouvant altérer leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables (voir la liste et le détail des médicaments concernés ci-dessous). Les agents spécifiquement contre-indiqués en raison de l'importance attendue des interactions avec le tipranavir et de la survenue éventuelle d'effets indésirables graves sont détaillés dans cette rubrique et listés dans la rubrique Contre-indications.
Une étude d'interaction utilisant un cocktail de substrats de CYP a été menée chez 16 volontaires sains recevant 500 mg de tipranavir associé à 200 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 10 jours, afin d'évaluer l'effet résultant sur l'activité des CYP hépatiques 1A2 (caféine), 2C9 (warfarine), 2D6 (dextrométhorphane), des CYP3A4 hépatiques et intestinaux (midazolam) et de la P-glycoprotéine [P-gp] (digoxine). A l'état d'équilibre, il y a eu une induction significative du CYP1A2 et une légère induction du CYP2C9. Une puissante inhibition de l'activité du CYP2D6 et du CYP3A4 intestinal et hépatique a été observée. L'activité de la P-gp a été significativement inhibée après la dose initiale, mais il y a eu une légère induction à l'état d'équilibre. Les recommandations pratiques découlant de cette étude sont décrites ci-dessous.
Solution buvable : cette étude a également été conduite avec une dose de 500 mg d'Aptivus solution buvable associé à 200 mg de ritonavir et a montré les mêmes interactions avec le CYP P_{450} et la Pgp que la dose de 500 mg d'Aptivus capsules molles associé à 200 mg de ritonavir. Sur la base des résultats de cette étude, Aptivus solution buvable pourrait avoir un profil d'interaction similaire à celui des capsules.
Des études sur les microsomes hépatiques humains ont indiqué que le tipranavir est un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6. L'effet potentiel résultant du tipranavir associé au ritonavir sur le CYP2D6 est une inhibition, le ritonavir étant également un inhibiteur du CYP2D6. L'effet résultant *in vivo* du tipranavir associé au ritonavir sur le CYP1A2, le CYP2C9 et le CYP2C19 suggère, d'après une étude préliminaire, un potentiel inducteur du tipranavir associé au ritonavir sur le CYP1A2 et, dans une plus faible mesure, sur le CYP2C9 et la P-gp après plusieurs jours de traitement. Aucune donnée n'est disponible afin de déterminer si le tipranavir inhibe ou induit les glucuronosyl transférases. Des études réalisées *in vitro* montrent que le tipranavir est un substrat et aussi un inhibiteur de la P-gp.
Il est difficile de prédire l'effet résultant d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, sur la biodisponibilité orale et les concentrations plasmatiques d'agents qui sont à la fois substrat du CYP3A et de la P-gp. L'effet résultant pourra varier en fonction de l'affinité relative pour le CYP3A et la P-gp de la substance coadministrée, et de l'importance du premier passage intestinal et/ou hépatique.
La coadministration d'Aptivus et d'agents inducteurs du CYP3A et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations de tipranavir et réduire son effet thérapeutique (voir la liste et le détail des médicaments concernés ci-dessous). La coadministration d'Aptivus et de médicaments qui inhibent la P-gp peut augmenter les concentrations plasmatiques de tipranavir.
Les interactions connues et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux sont listées dans le tableau ci-dessous.
Tableau d'interaction :
Les interactions entre Aptivus et les médicaments coadministrés sont listées dans le tableau ci-dessous (l'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ », pas de changement par « ↔ »). Sauf indication contraire, les études détaillées ci-dessous ont été réalisées avec la dose recommandée d'Aptivus/r (soit 500/200 mg deux fois par jour). Cependant, certaines études d'interaction pharmacocinétique n'ont pas été effectuées avec cette dose recommandée. Néanmoins, les résultats de beaucoup de ces études d'interaction peuvent être extrapolés à la posologie recommandée car les doses utilisées (par exemple, TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) représentent les extrêmes de l'induction et de l'inhibition des enzymes hépatiques et encadraient la dose recommandée d'Aptivus/r.

Médicaments par classe thérapeutique	Modification quantitative (%) de la Cmax, l'ASC, la Cmin Mécanisme de l'interaction
Anti-infectieux	
Antirétroviraux	
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)	
Étant donné que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques n'ont aucun impact significatif sur les enzymes du système du cytochrome P_{450}, aucune adaptation posologique d'Aptivus n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ces agents.	
Abacavir 300 mg deux fois par jour (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Abacavir Cmax ↓ 46 % Abacavir ASC ↓ 36 % La pertinence clinique de cette réduction n'a pas été établie, mais elle peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'abacavir. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose et d'abacavir, n'est pas recommandée, à moins qu'il n'existe pas d'autres INTIs disponibles adaptés à la prise en charge thérapeutique du patient. Dans ce cas, aucun ajustement posologique de l'abacavir ne peut être recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Didanosine 200 mg deux fois par jour, ⩾ 60 kg (TPV/r 250/200 mg deux fois par jour) -125 mg deux fois par jour, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Didanosine Cmax ↓ 43 % Didanosine ASC ↓ 33 % Didanosine Cmax ↓ 24 % Didanosine ASC ↔ La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de didanosine n'a pas été établie. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : Les comprimés gastrorésistants de didanosine doivent être administrés au moins 2 heures avant ou après la prise d'Aptivus capsules molles, coadministré avec le ritonavir à faible dose, afin d'éviter une incompatibilité des formulations.	
Emtricitabine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Des interactions potentielles avec les transporteurs rénaux ne peuvent être totalement exclues.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'administration concomitante de l'emtricitabine et d'Aptivus/ritonavir, la fonction rénale doit être évaluée avant d'initier l'association.	
Lamivudine 150 mg deux fois par jour (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Stavudine 40 mg deux fois par jour ⩾ 60 kg 30 mg deux fois par jour < 60 kg (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Zidovudine 300 mg deux fois par jour (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Zidovudine Cmax ↓ 49 % Zidovudine ASC ↓ 36 % La pertinence clinique de cette réduction n'a pas été établie, mais elle peut entraîner une diminution de l'efficacité de la zidovudine. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de zidovudine n'est pas recommandée, à moins qu'il n'existe pas d'autres INTIs disponibles adaptés à la prise en charge thérapeutique du patient. Dans ce cas, aucun ajustement posologique de la zidovudine ne peut être recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Ténofovir 300 mg une fois par jour (TPV/r 750/200 mg deux fois par jour)	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)	
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Etravirine	Etravirine Cmax ↓ 71 % Etravirine ASC ↓ 76 % Etravirine Cmin ↓ 82 % L'administration concomitante d'étravirine et d'Aptivus/ritonavir entraîne une diminution de l'exposition à l'étravirine pouvant affecter significativement la réponse virologique à l'étravirine.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante d'étravirine et d'Aptivus/ritonavir n'est pas recommandée.	
Névirapine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Les données limitées issues d'une étude de phase IIa chez des patients infectés par le VIH suggèrent qu'aucune interaction significative n'est attendue entre la névirapine et TPV/r. De plus, une étude menée avec TPV/r et un autre INNTI (éfavirenz) n'a pas montré d'interaction cliniquement pertinente (voir ci-dessus).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Rilpivirine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Il a été démontré qu'une utilisation concomitante de la rilpivirine avec certains inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de la rilpivirine.
Recommandations concernant la coadministration : Une surveillance étroite des signes de toxicité de la rilpivirine et un éventuel ajustement de la dose de rilpivirine est recommandée en cas de coadministration avec Aptivus/ritonavir.	
Inhibiteurs de protéase (IPs)	
Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une double thérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.	
Amprénavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour	Amprénavir Cmax ↓ 39 % Amprénavir ASC ↓ 44 % Amprénavir Cmin ↓ 55 % La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de l'amprénavir n'a pas été établie. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et d'amprénavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques de l'amprénavir est fortement recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour (TPV/r 500/100 mg deux fois par jour)	Atazanavir Cmax ↓ 57 % Atazanavir ASC ↓ 68 % Atazanavir Cmin ↓ 81 % Mécanisme inconnu. Tipranavir Cmax ↑ 8% Tipranavir ASC ↑ 20% Tipranavir Cmin ↑ 75% Inhibition du CYP 3A4 par atazanavir/ritonavir et induction par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et d'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, une surveillance étroite de la sécurité d'emploi du tipranavir et un suivi des concentrations plasmatiques de l'atazanavir sont fortement recommandés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Lopinavir Cmax ↓ 47 % Lopinavir ASC ↓ 55 % Lopinavir Cmin ↓ 70 % La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de lopinavir n'a pas été établie. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques du lopinavir est fortement recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Saquinavir/ritonavir 600/100 mg une fois par jour	Saquinavir Cmax ↓ 70 % Saquinavir ASC ↓ 76 % Saquinavir Cmin ↓ 82 % La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de saquinavir n'a pas été établie. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de saquinavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques du saquinavir est fortement recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Inhibiteurs de protéase autres que ceux listés ci-dessus	Aucune donnée n'est actuellement disponible sur les interactions du tipranavir, associé au ritonavir à faible dose, avec des inhibiteurs de protéase autres que ceux listés ci-dessus.
Recommandations concernant la coadministration : L'association à Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Inhibiteurs de fusion	
Enfuvirtide Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Lors d'études où le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, était administré avec ou sans enfuvirtide, il a été observé que la Cmin du tipranavir à l'état d'équilibre des patients recevant l'enfuvirtide était de 45 % supérieure à celle des patients ne recevant pas l'enfuvirtide. Aucune information n'est disponible concernant les paramètres ASC et Cmax. Au vu des propriétés pharmacocinétiques des médicaments, une interaction pharmacocinétique n'est pas attendue et l'interaction n'a pas été confirmée dans le cadre d'une étude contrôlée d'interaction.
Recommandations concernant la coadministration : L'impact clinique des données observées, notamment sur le profil de sécurité du tipranavir associé au ritonavir, n'est pas connu. Néanmoins, les données cliniques disponibles des études RESIST n'ont pas suggéré de modification significative du profil de sécurité de l'association tipranavir avec le ritonavir combiné à l'enfuvirtide, en comparaison avec les patients traités par l'association tipranavir avec le ritonavir sans enfuvirtide.	
Inhibiteurs de l'intégrase	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Raltégravir Cmax ↔ Raltégravir ASC_{0-12} ↔ Raltégravir C_{12h} ↓ 45 % Malgré une réduction de près de moitié de la C_{12h}, les études cliniques antérieures menées avec cette association n'ont pas mis en évidence d'impact clinique en lien avec cette diminution de la C_{12h}. Le mécanisme d'action supposé est l'induction de la glucuronosyltransférase par le tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé.	
Stimulant pharmacocinétique	
Cobicistat et produits contenant du cobicistat	Lorsqu'ils sont coadministrés, l'exposition au tipranavir et au cobicistat est nettement inférieure à celle du tipranavir boosté par une faible dose de ritonavir.
Recommandations concernant la coadministration : Aptivus/ritonavir ne doit pas être coadministré avec le cobicistat ou des produits contenant du cobicistat.	
Antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C	
Bocéprévir Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains, le bocéprévir a diminué l'exposition au ritonavir et à certains inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir. L'exposition au bocéprévir a été réduite lors de la coadministration avec le lopinavir boosté par le ritonavir ou avec le darunavir boosté par le ritonavir. Ces interactions médicamenteuses peuvent réduire l'efficacité des inhibiteurs de protéase du VIH et/ou du bocéprévir lorsqu'ils sont coadministrés.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de bocéprévir et d'Aptivus/ritonavir n'est pas recommandée.	

Télaprévir Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Le télaprévir est métabolisé au niveau du foie par le CYP3A et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) mais d'autres enzymes peuvent être impliquées dans son métabolisme. Lors de l'administration concomitante du télaprévir avec Aptivus/tipranavir, une diminution ou une augmentation de l'exposition au télaprévir peut être observée. Le télaprévir a un effet variable sur les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, selon l'inhibiteur de protéase avec lequel il est administré. Par conséquent, une modification de l'exposition à Aptivus ne peut pas être exclue.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de télaprévir et d'Aptivus/ritonavir n'est pas recommandée.	
Antifongiques	
Fluconazole 200 mg une fois par jour (le premier jour) puis 100 mg une fois par jour	Fluconazole ↔ Tipranavir Cmax ↑ 32 % Tipranavir ASC ↑ 50 % Tipranavir Cmin ↑ 69 % Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est recommandée. L'utilisation de doses de fluconazole supérieures à 200 mg/jour n'est pas recommandée.	
Itraconazole Kétoconazole Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations d'itraconazole ou de kétoconazole est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de tipranavir ou de ritonavir peut survenir lors de la coadministration avec l'itraconazole ou le kétoconazole.
Recommandations concernant la coadministration : L'itraconazole ou le kétoconazole doivent être utilisés avec précaution (l'utilisation de doses supérieures à 200 mg/jour n'est pas recommandée).	
Voriconazole Aucune étude d'interaction n'a été conduite	En raison des nombreux systèmes d'isoenzymes CYP impliqués dans le métabolisme du voriconazole, il est difficile de prédire le type d'interaction avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose.
Recommandations concernant la coadministration : Sur la base de l'interaction connue entre le voriconazole et le ritonavir à faible dose (voir le RCP du voriconazole) la coadministration de tipranavir/r et de voriconazole doit être évitée, à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole.	
Antigoutteux	
Colchicine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, les concentrations de colchicine peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec le tipranavir associé au ritonavir à faible dose, en raison de l'inhibition enzymatique du CYP3A et de la P-gp induite par le tipranavir/ritonavir. Cependant, une diminution des concentrations de la colchicine ne peut être exclue en raison du potentiel d'induction enzymatique du CYP3A et de la P-gp induite par le tipranavir et le ritonavir. La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (transporteur transmembranaire intestinal).
Recommandations concernant la coadministration : Une diminution de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients ayant une fonction rénale ou une fonction hépatique normale si le traitement par Aptivus/ritonavir est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, la coadministration de la colchicine avec Aptivus/ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Antibiotiques	
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	Clarithromycine Cmax ↔ Clarithromycine ASC ↑ 19 % Clarithromycine Cmin ↑ 68 % 14-hydroxyl-clarithromycine Cmax ↓ 97 % 14-hydroxyl-clarithromycine ASC ↓ 97 % 14-hydroxyl-clarithromycine Cmin ↓ 95 % Tipranavir Cmax ↑ 40 % Tipranavir ASC ↑ 66 % Tipranavir Cmin ↑ 100 % Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r et inhibition du P-gp (transporteur d'efflux intestinal) par la clarithromycine
Recommandations concernant la coadministration : Bien que la modification des paramètres de la clarithromycine ne soit pas considérée cliniquement significative, la réduction de l'ASC du métabolite 14-hydroxylé doit être prise en compte pour le traitement des infections à *Haemophilus influenzae*, dans lesquelles le métabolite 14- hydroxylé est le plus actif. L'augmentation de la Cmin de tipranavir peut être cliniquement significative. L'apparition de signes de toxicité de la clarithromycine et de tipranavir doit être étroitement surveillée chez les patients sous clarithromycine à des doses supérieures à 500 mg deux fois par jour. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée (voir le RCP de la clarithromycine et du ritonavir).	
Rifabutine 150 mg une fois par jour	Rifabutine Cmax ↑ 70 % Rifabutine ASC ↑ 190 % Rifabutine Cmin ↑ 114 % 25-O-desacétylrifabutine Cmax ↑ 3,2 fois 25-O-desacétylrifabutine ASC ↑ 21 fois 25-O-desacétylrifabutine Cmin ↑ 7,8 fois Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r. Aucun changement, cliniquement significatif, des paramètres pharmacocinétiques du tipranavir n'est observé.
Recommandations concernant la coadministration : Des diminutions posologiques de la rifabutine, d'au moins 75 % de la posologie usuelle de 300 mg/jour (c'est à dire 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine) sont recommandées. Les patients recevant de la rifabutine associée à Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, doivent être étroitement suivis en cas d'apparition d'effets indésirables associés au traitement par la rifabutine. Une diminution posologique supplémentaire peut s'avérer nécessaire.	
Rifampicine	La coadministration d'inhibiteurs de la protéase avec la rifampicine diminue considérablement les concentrations des inhibiteurs de la protéase. L'utilisation concomitante de tipranavir coadministré avec ritonavir à faible dose, et de rifampicine, conduirait à des concentrations sous-optimales de tipranavir, ce qui entraînerait une perte de la réponse virologique et une possible résistance au tipranavir.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de rifampicine est contre-indiquée (cf Contre-indications). L'utilisation d'autres agents antimycobactériens tel que la rifabutine doit être envisagée.	
Antipaludiques	
Halofantrine Luméfantrine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de l'halofantrine et de luméfantrine est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : En raison de leur profil métabolique et du risque inhérent d'apparition de torsades de pointes, l'administration d'halofantrine et de luméfantrine avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Anticonvulsivants	
Carbamazépine 200 mg deux fois par jour	Carbamazépine totale* Cmax ↑ 13 % Carbamazépine totale* ASC ↑ 16 % Carbamazépine totale* Cmin ↑ 23 % Il n'est pas attendu que l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la carbamazépine ait des conséquences cliniques. * carbamazépine totale = somme de carbamazépine et d'époxy-carbamazépine (fractions pharmacologiquement actives) Tipranavir Cmin ↓ 61 % (par rapport aux contrôles historiques) La diminution des concentrations de tipranavir peut entraîner une diminution de l'efficacité. La carbamazépine induit le CYP3A4.
Recommandations concernant la coadministration : La carbamazépine doit être utilisée avec prudence en cas d'association avec Aptivus, coadministré avec ritonavir à faible dose. De plus fortes doses de carbamazépine (> 200 mg) peuvent entraîner une diminution encore plus importante des concentrations plasmatiques de tipranavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Phénobarbital Phénytoïne Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Le phénobarbital et la phénytoïne induisent le CYP3A4.
Recommandations concernant la coadministration : Le phénobarbital et la phénytoïne doivent être utilisés avec prudence en cas d'association avec Aptivus, coadministré avec ritonavir à faible dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Antispasmodiques	
Toltérodine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de la toltérodine est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 et du CYP 2D6 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration n'est pas recommandée.	
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	
Bosentan	Sur la base de considérations théoriques, les concentrations de bosentan peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le tipranavir associé au ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de bosentan et d'Aptivus associé au ritonavir à faible dose n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	
Atorvastatine 10 mg une fois par jour	Atorvastatine Cmax ↑ 8,6 fois Atorvastatine ASC ↑ 9,4 fois Atorvastatine Cmin ↑ 5,2 fois Tipranavir ↔ Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration d'atorvastatine et d'Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée. L'utilisation d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être envisagée tels que la pravastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine. (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et les recommandations pour la rosuvastatine et la pravastatine). Dans les cas où la coadministration est nécessaire, la dose de 10 mg d'atorvastatine par jour ne doit pas être dépassée. Il est recommandé de commencer le traitement par la dose la plus faible et de mettre en place une surveillance clinique attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Rosuvastatine 10 mg une fois par jour	Rosuvastatine Cmax ↑ 123 % Rosuvastatine ASC ↑ 37 % Rosuvastatine Cmin ↑ 6 % Tipranavir ↔ Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration d'Aptivus coadministré avec ritonavir à faible dose, et de rosuvastatine, doit être initiée avec la plus faible dose de rosuvastatine (5 mg/jour), ajustée en fonction de la réponse au traitement et accompagnée d'une surveillance clinique attentive des symptômes associés à la rosuvastatine comme décrit sur la notice de la rosuvastatine.	
Pravastatine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base des similarités d'élimination entre la pravastatine et la rosuvastatine, TPV/r peut augmenter les concentrations plasmatiques de la pravastatine. Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration d'Aptivus coadministré avec ritonavir à faible dose, et de pravastatine, doit être initiée avec la plus faible dose de pravastatine (10 mg/jour), ajustée en fonction de la réponse au traitement et accompagnée d'une surveillance clinique attentive des symptômes associés à la pravastatine comme décrit sur la notice de la pravastatine.	
Simvastatine Lovastatine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine est fortement dépendant du CYP3A
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de simvastatine ou de lovastatine est contre-indiquée en raison du risque accru de myopathie y compris la rhabdomyolyse (cf Contre-indications).	
Produits de phytothérapie	
Millepertuis *(Hypericum perforatum)* Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Les concentrations plasmatiques du tipranavir, peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis *(Hypericum perforatum)* en raison de l'induction des enzymes métaboliques par le millepertuis.
Recommandations concernant la coadministration : Les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis ne doivent pas être combinées avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Il est attendu que la coadministration d'Aptivus associé au ritonavir avec le millepertuis diminue considérablement les concentrations de tipranavir et de ritonavir, conduisant à des concentrations sous-optimales de tipranavir ce qui peut entraîner une perte de la réponse virologique et une possible résistance au tipranavir.	
Bêta-agonistes inhalés	
Salmétérol	L'administration concomitante avec le tipranavir associé au ritonavir à faible dose peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, y compris un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante avec Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose n'est pas recommandée.	
Contraceptifs oraux/œstrogènes	
Éthinylœstradiol 0,035 mg/Noréthindrone 1,0 mg une fois par jour (TPV/r 750/200 mg deux fois par jour)	Éthinylœstradiol Cmax ↓ 52% Éthinylœstradiol ASC ↓ 43% Mécanisme inconnu. Noréthindrone Cmax ↔ Norethindrone ASC ↑ 27% Tipranavir ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée. D'autres méthodes de contraception alternatives ou complémentaires doivent être utilisées lorsque des contraceptifs oraux à base d'œstrogènes sont coadministrés avec Aptivus, associé au ritonavir à faible dose. Les patientes utilisant des œstrogènes comme traitement hormonal substitutif doivent être suivies pour détecter les signes cliniques d'insuffisance œstrogénique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).	
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE5)	
Sildénafil Vardénafil Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Il est attendu que la coadministration de tipranavir avec le ritonavir à faible dose et les inhibiteurs de la PDE5 augmente considérablement les concentrations de PDE5 pouvant résulter en une augmentation des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme. Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : Chez les patients recevant Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose, le sildénafil ou le vardénafil, inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE5), doivent être prescrits avec une précaution particulière. Une posologie sûre et efficace n'a pas été établie en association avec Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose. Il existe une augmentation potentielle des effets indésirables associés aux IPDE5 (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope). L'administration concomitante d'Aptivus/ritonavir et de sildénafil, lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée.	
Tadalafil 10 mg une fois par jour	Tadalafil première dose Cmax ↓ 22 % Tadalafil première dose ASC ↑ 133 % Inhibition et induction du CYP 3A4 par tipranavir/r. Tadalafil à l'état d'équilibre Cmax ↓ 30 % Tadalafil à l'état d'équilibre ASC ↔ Aucun changement, cliniquement significatif, des paramètres pharmacocinétiques du tipranavir n'est observé.
Recommandations concernant la coadministration : Il est recommandé de prescrire le tadalafil après au moins 7 jours de traitement par Aptivus associé au ritonavir. Une posologie sûre et efficace n'a pas été établie en association avec Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose. Il existe une augmentation potentielle des effets indésirables associés aux IPDE5 (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope).	
Analgésiques narcotiques	
Méthadone 5 mg une fois par jour	Méthadone Cmax ↓ 55 % Méthadone ASC ↓ 53% Méthadone Cmin ↓ 50% R-méthadone Cmax ↓ 46% R-méthadone ASC ↓ 48% S-méthadone Cmax ↓ 62% S-méthadone ASC ↓ 63% Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : Les patients devront être suivis attentivement pour détecter un syndrome de sevrage aux opiacés. Une augmentation posologique de la méthadone peut s'avérer nécessaire.	
Mépéridine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, diminuerait les concentrations de la mépéridine et augmenterait les concentrations de son métabolite, la normépéridine.
Recommandations concernant la coadministration : L'augmentation posologique de la mépéridine et son utilisation à long terme avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, ne sont pas recommandées, en raison de l'augmentation des concentrations de son métabolite, la normépéridine, ayant à la fois une activité analgésique et stimulante sur le SNC (par exemple, effets convulsivants).	

Buprénorphine/Naloxone	Buprénorphine ↔ Norbuprénorphine ASC ↓ 79 % Norbuprénorphine Cmax ↓ 80 % Norbuprénorphine Cmin ↓ 80 %
Recommandations concernant la coadministration : En raison de la diminution des concentrations du métabolite actif, la norbuprénorphine, l'association d'Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose, avec la buprénorphine/naloxone, peut entraîner une diminution de l'efficacité clinique de la buprénorphine. Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter un syndrome de sevrage aux opiacés.	
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus Aucune étude d'interaction n'a été conduite	On ne peut pas prévoir les concentrations attendues de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus lors de leur coadministration avec le tipranavir, associé au ritonavir à faible dose, en raison de l'effet antagoniste du tipranavir, associé au ritonavir à faible dose, sur le CYP 3A et la P-gp.
Recommandations concernant la coadministration : Une surveillance plus fréquente des concentrations de ces médicaments est recommandée jusqu'à ce que les concentrations sanguines soient stabilisées.	
Antithrombotiques	
Warfarine 10 mg une fois par jour	Première dose de tipranavir/r : S-warfarine Cmax ↔ S-warfarine AUC ↑ 18 % Tipranavir/r à l'état d'équilibre : S-warfarine Cmax ↓ 17 % S-warfarine AUC ↓ 12 % Inhibition du CYP 2C9 avec la première dose de tipranavir/r, puis induction du CYP 2C9 à l'état d'équilibre de tipranavir/r
Recommandations concernant la coadministration : Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, combiné à la warfarine, peut être associé à une modification des valeurs de l'INR (International Normalized Ratio), et peut altérer l'effet anticoagulant (effet thrombogène) ou augmenter le risque de saignements. Une étroite surveillance clinique et biologique (mesure de l'INR) est recommandée lors de l'association du tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose à la warfarine.	
Antiacides	
Antiacide à base d'aluminium et de magnésium. Administré une fois par jour	Tipranavir Cmax ↓ 25 % Tipranavir ASC ↓ 27 % Mécanisme inconnu.
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration d'Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, avec les antiacides doit être séparée par un intervalle d'au moins 2 heures.	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)	
Oméprazole 40 mg une fois par jour	Oméprazole Cmax ↓ 73 % Oméprazole ASC ↓ 70 % Des effets similaires ont été observés avec le S-énantiomère, l'ésoméprazole. Induction du CYP 2C19 par tipranavir/r. Tipranavir ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et d'oméprazole ou d'ésoméprazole n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Quand la coadministration ne peut être évitée, une augmentation de la dose d'oméprazole ou d'ésoméprazole peut être envisagée sur la base de la réponse clinique au traitement. Aucune donnée n'est disponible pour indiquer si l'ajustement de la dose d'oméprazole ou d'ésoméprazole peut permettre de compenser les effets de l'interaction pharmacocinétique observée. Pour des recommandations sur les doses maximales d'oméprazole ou d'ésoméprazole qui peuvent être administrées, se référer à l'information fournie pour ces médicaments. Aucun ajustement posologique de tipranavir associé au ritonavir n'est nécessaire.	
Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base des profils métaboliques du tipranavir/r et des inhibiteurs de la pompe à protons, une interaction peut être attendue. En raison de l'inhibition du CYP 3A4 et de l'induction du CYP 2C19 par tipranavir/r, les concentrations plasmatiques du lansoprazole et du pantoprazole sont difficiles à prédire. Les concentrations plasmatiques du rabéprazole pourraient diminuer en raison de l'induction du CYP 2C19 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation combinée d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si la coadministration est jugée inévitable, elle devrait se faire sous étroite surveillance clinique.	

Antagonistes des récepteurs H_2	
Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Aucune donnée n'est disponible concernant l'association du tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, avec les antagonistes des récepteurs H_2.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun effet sur les concentrations plasmatiques de tipranavir n'est attendu de l'augmentation du pH gastrique résultant du traitement par les antagonistes des récepteurs H_2.	
Antiarythmiques	
Amiodarone Bépridil Quinidine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de l'amiodarone, du bépridil et de la quinidine est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et d'amiodarone, de bépridil ou de quinidine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (cf Contre-indications).	
Flécaïnide Propafénone Métoprolol (dans l'insuffisance cardiaque) Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de la flécaïnide, propafénone et métoprolol est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 2D6 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de flécaïnide ou de propafénone ou de métoprolol est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Antihistaminiques	
Astémizole Terfénadine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de l'astémizole et du terfénadine est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et d'astémizole ou de terfénadine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (cf Contre-indications).	
Dérivés de l'ergot de seigle	
Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Méthylergonovine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de dihydroergotamine, d'ergonovine, d'ergotamine et de méthylergonovine est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de dihydroergotamine, d'ergonovine, d'ergotamine, ou de méthylergonovine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (cf Contre-indications).	
Agents de la motilité gastro-intestinale	
Cisapride Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations du cisapride est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de cisapride est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (cf Contre-indications).	
Antipsychotiques	
Pimozide Sertindole Quétiapine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations du pimozide, du sertindole et de la quétiapine est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et du pimozide, du sertindole ou de la quétiapine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital, y compris le coma (cf Contre-indications).	

Sédatifs/Hypnotiques	
Midazolam 2 mg une fois par jour (IV)	Première dose de tipranavir/r : Midazolam Cmax ↔ Midazolam ASC ↑ 5,1 fois Tipranavir/r à l'état d'équilibre : Midazolam Cmax ↓ 13 % Midazolam ASC ↑ 181 %
Midazolam 5 mg une fois par jour (par voie orale)	Première dose de tipranavir/r : Midazolam Cmax ↑ 5,0 fois Midazolam ASC ↑ 27 fois Tipranavir/r à l'état d'équilibre : Midazolam Cmax ↑ 3,7 fois Midazolam ASC ↑ 9,8 fois Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP 3A4 et perturbe de ce fait les médicaments métabolisés par cette enzyme.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec ritonavir à faible dose, et de midazolam administré par voie orale est contre-indiquée (cf Contre-indications). Lorsqu'Aptivus associé au ritonavir est administré avec le midazolam par voie parentérale, un suivi clinique attentif de l'apparition d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée doit être instauré, et un ajustement de la dose doit être envisagé.	
Triazolam Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations du triazolam est attendue avec le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et du triazolam est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (cf Contre-indications).	
Inhibiteurs nucléosidiques de l'ADN polymérase	
Valaciclovir 500 mg en dose unique	La coadministration de valaciclovir et de tipranavir associé au ritonavir à faible dose n'a pas été associée à des effets pharmacocinétiques cliniquement significatifs. Tipranavir ↔ Valaciclovir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Le valaciclovir et Aptivus associé au ritonavir à faible dose peuvent être coadministrés sans ajustement de dose.	
Antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques	
Alfuzosine	Sur la base de considérations théoriques, l'administration concomitante de tipranavir associé au ritonavir à faible dose et d'alfuzosine conduit à une augmentation des concentrations d'alfuzosine et peut entraîner une hypotension. Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante d'aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et d'alfuzosine est contre-indiquée.	
Autres	
Théophylline Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Sur la base des données de l'étude d'interaction utilisant un cocktail de substrats de CYP où l'ASC de la caféine (substrat du CYP 1A2) a été réduite de 43 %, une diminution des concentrations de théophylline est attendue avec le tipranavir associé au ritonavir. Induction du CYP 1A2 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : Les concentrations plasmatiques de théophylline doivent être suivies au cours des deux premières semaines de la coadministration avec Aptivus coadministré avec le ritonavir à faible dose, et la dose de théophylline doit être augmentée si nécessaire.	
Désipramine Aucune étude d'interaction n'a été conduite	Une augmentation des concentrations de désipramine est attendue lors de la coadministration avec le tipranavir, associé au ritonavir à faible dose. Inhibition du CYP 2D6 par tipranavir/r.
Recommandations concernant la coadministration : Une diminution posologique et une surveillance des concentrations de désipramine sont recommandées.	
Digoxine 0,25 mg une fois par jour (IV)	Première dose de tipranavir/r : Digoxine Cmax ↔ Digoxine ASC ↔ Tipranavir/r à l'état d'équilibre : Digoxine Cmax ↓ 20 % Digoxine ASC ↔
Digoxine 0,25 mg une fois par jour (voie orale)	Première dose de tipranavir/r : Digoxine Cmax ↑ 93 % Digoxine ASC ↑ 91 % Inhibition transitoire de la P-gp par tipranavir/r, suivie par l'induction de la P-gp par tipranavir/r à l'état d'équilibre. Tipranavir/r à l'état d'équilibre : Digoxine Cmax ↓ 38 % Digoxine ASC ↔

Recommandations concernant la coadministration : Un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandé jusqu'à obtention de l'état d'équilibre.	
Trazodone Étude d'interaction conduite uniquement avec le ritonavir	Au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante de ritonavir à faible dose (200 mg deux fois par jour) et d'une dose unique de trazodone a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de trazodone (ASC augmentée de 2,4 fois). Des effets indésirables (nausées, sensation vertigineuse, hypotension et syncope) ont été observés au cours de cette étude suite à la coadministration de trazodone et de ritonavir. Cependant, il n'est pas connu si l'association tipranavir associé au ritonavir pourrait entraîner une plus grande augmentation de l'exposition à la trazodone.
Recommandations concernant la coadministration : L'association doit être utilisée avec prudence, et l'administration d'une plus faible dose de trazodone doit être envisagée.	
Bupropion 150 mg deux fois par jour	Bupropion Cmax ↓ 51 % Bupropion ASC ↓ 56 % Tipranavir ↔ La réduction des concentrations plasmatiques de bupropion est probablement due à l'induction du CYP 2B6 et de l'UGT par le RTV.
Recommandations concernant la coadministration : Si l'association avec le bupropion est jugée inévitable, elle doit être réalisée sous étroite surveillance clinique de l'efficacité du bupropion, sans dépasser la dose recommandée, malgré l'induction métabolique observée.	
Lopéramide 16 mg une fois par jour	Lopéramide Cmax ↓ 61 % Lopéramide ASC ↓ 51 % Mécanisme inconnu. Tipranavir Cmax ↔ Tipranavir ASC ↔ Tipranavir Cmin ↓ 26 %
Recommandations concernant la coadministration : Une étude d'interaction pharmacodynamique réalisée chez des volontaires sains a démontré que l'administration de lopéramide et d'Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, ne provoque aucune modification cliniquement significative de la réponse respiratoire au dioxyde de carbone. La pertinence clinique de la diminution de la concentration plasmatique du lopéramide est inconnue.	
Fluticasone propionate Étude d'interaction conduite uniquement avec ritonavir	Dans une étude clinique conduite chez des sujets sains au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant 7 jours, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide. Il n'est pas connu si la combinaison du tipranavir associé au ritonavir pourrait entraîner une augmentation plus importante de l'exposition au fluticasone.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes accompagnée d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques devront être envisagées ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP 3A4 (par exemple, la béclométasone) sera à prévoir. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les concentrations plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.	

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Il existe une interaction médicamenteuse entre le tipranavir et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement (cf Interactions).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tipranavir chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le tipranavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.

ALLAITEMENT :

Conformément aux recommandations déconseillant aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leurs nourrissons quelles que soient les circonstances et afin d'éviter tout risque de transmission postnatale du VIH, les mères doivent arrêter l'allaitement lors d'un traitement par Aptivus.

FERTILITÉ; :

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur la fécondité pour le tipranavir. Des études précliniques menées avec le tipranavir n'ont montré aucun effet indésirable sur la fécondité (cf Sécurité préclinique)

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une sensation de vertige, une somnolence et une fatigue ont été rapportées chez certains patients. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Les patients présentant une fatigue, une sensation de vertige ou une somnolence doivent éviter les activités potentiellement dangereuses comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Parmi les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pour Aptivus, on note des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée et nausée ainsi que des hyperlipidémies. Les effets indésirables les plus graves comprennent l'insuffisance hépatique et la toxicité hépatique. La survenue d'hémorragie intracrânienne (HIC) a seulement été observée au cours de la surveillance depuis la commercialisation du médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

> Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, a été associé à des cas de toxicité hépatique significative. Dans les essais cliniques de phase III RESIST, la fréquence des élévations de transaminases a été significativement augmentée dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur. Une surveillance étroite est par conséquent nécessaire chez les patients traités avec Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
> Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C sont limitées. Aptivus doit être utilisé avec prudence chez les patients co-infectés par une hépatite B ou C. Aptivus ne devra être utilisé dans cette population de patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel et si la surveillance clinique et biologique est accrue.

Tableau résumé des effets indésirables :

L'évaluation des effets indésirables observés au cours des essais cliniques sur le VIH-1 est basée sur les données de tous les essais cliniques de phase II et III chez les adultes traités par une dose de 500 mg de tipranavir associée à 200 mg de ritonavir deux fois par jour (n = 1397). Les effets indésirables sont listés ci-après par classe-organe et fréquence conformément aux catégories suivantes :

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Tableau résumant les effets indésirables associés à Aptivus basé sur les essais cliniques et la surveillance depuis la commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperlipidémie
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, hyperamylasémie, hypercholestérolémie, diabète, hyperglycémie
Rare	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Étourdissement, neuropathie périphérique, somnolence
Rare	Hémorragie intracrânienne *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausée
Fréquent	Vomissement, flatulence, douleur abdominale, distension abdominale, dyspepsie
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, pancréatite
Rare	Augmentation de la lipase
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), hépatite cytolytique, test de la fonction hépatique anormal (ALAT, ASAT), hépatite toxique
Rare	Insuffisance hépatique (y compris d'évolution fatale), hépatite, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Prurit, exanthème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie, contracture musculaire
Affection du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Pyrexie, syndrome pseudogrippal, malaise

* Voir la section « Description de certains effets indésirables », rubrique « Saignements » pour plus d'informations.

Description de certains effets indésirables :

Les éléments de tolérance clinique suivants (hépatotoxicité, hyperlipidémie, saignements, éruptions cutanées) ont été relevés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par tipranavir associé au ritonavir par rapport aux patients traités dans le bras comparateur, lors des essais cliniques RESIST, ou ont été observés au cours de l'administration de tipranavir associé au ritonavir. La significativité clinique de ces observations n'a pas encore été complètement explorée.

Hépatotoxicité :

- Après 48 semaines de suivi, la fréquence des anomalies au niveau des ALAT et/ou des ASAT de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients traités par tipranavir associé au ritonavir par rapport aux patients traités dans le bras comparateur (10 % et 3,4 %, respectivement). Des analyses multivariées ont montré que des taux de base d'ALAT ou d'ASAT au-dessus d'un grade 1 DAIDS et une co-infection avec une hépatite B ou C étaient des facteurs de risque de ces élévations. La plupart des patients ont pu continuer le traitement avec tipranavir associé au ritonavir.

Paramètres métaboliques :

- Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hyperlipidémie :

- Des élévations de triglycérides de grade 3 ou 4 sont survenues plus fréquemment dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur. A 48 semaines, ces taux étaient de 25,2 % chez les patients du bras tipranavir associé au ritonavir et de 15,6 % dans le bras comparateur.

Saignements :

- Cet effet indésirable a été identifié depuis la commercialisation d'Aptivus mais n'a pas été observé au cours des essais cliniques contrôlés randomisés (n = 6300). Une tendance à un risque plus élevé de saignements a été observée chez les patients de RESIST recevant le tipranavir associé au ritonavir ; le risque relatif à 24 semaines était de 1,98 (95 % IC = 1,03 ; 3,80). A 48 semaines, le risque relatif a diminué à 1,27 (95 % IC = 0,76 ; 2,12). Il n'y a eu aucun signe d'événements hémorragiques et aucune différence au niveau des paramètres de la coagulation entre les groupes de traitement. Un suivi approfondi est en cours sur la pertinence de ces données.
- Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients recevant du tipranavir ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle du tipranavir ne peut être exclu. Aucune anomalie hématologique ou des paramètres de la coagulation n'a été observée en général chez les patients traités par Aptivus, ni avant la survenue d'une HIC. Par conséquent, la surveillance, en routine, des paramètres de la coagulation, n'est actuellement pas indiquée chez les patients sous Aptivus.
  Un risque accru d'HIC a déjà été observé chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH-1/sida, patients comparables à ceux traités par Aptivus dans ces essais cliniques.

Éruptions cutanées :

- Une étude d'interaction entre le tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, et l'éthinylestradiol/noréthindrone conduite chez les femmes, a montré une fréquence élevée d'éruptions cutanées non graves. Dans les essais cliniques RESIST, le risque d'éruption cutanée a été similaire entre les bras tipranavir associé au ritonavir et comparateur (16,3 % versus 12,5 %, respectivement ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson ni de syndrome de Lyell n'a été rapporté dans le programme de développement clinique du tipranavir.

Anomalies biologiques :

Les fréquences des anomalies biologiques cliniquement prononcées (grade 3 ou 4), rapportées chez au moins 2 % des patients dans les bras tipranavir associé au ritonavir, au cours des essais cliniques de phase III (RESIST-1 et RESIST-2) après 48 semaines, correspondaient à une augmentation des ASAT (6,1 %), des ALAT (9,7 %), de l'amylase (6,0 %), du cholestérol (4,2 %), des triglycérides (24,9 %), et une diminution du nombre de globules blancs (5,7 %).

Une augmentation des taux de CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les inhibiteurs de protéase, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une réactivation des virus de l'herpès et du zona a été observée au cours des essais RESIST.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique de recherche de doses, en ouvert, portant sur le tipranavir plus ritonavir (étude 1182.14), 28 enfants âgés de 12 ans et plus ont reçu Aptivus capsules molles, et 62 enfants âgés de moins de 12 ans ont reçu Aptivus solution buvable. D'une manière générale, les effets indésirables ont été similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des vomissements, des éruptions cutanées et de la pyrexie qui ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte. Les effets indésirables modérés ou sévères le plus fréquemment rapportés au cours de l'analyse à 48 semaines sont présentés ci-dessous.

Effets indésirables modérés ou sévères rapportés le plus fréquemment chez les patients pédiatriques âgés de 12 à 18 ans ayant reçu Aptivus capsules molles (rapportés chez au moins 2 enfants, étude 1182.14, analyses à 48 semaines, Full Analysis Set) :

Nombre total de patients traités (N)	28
Événements [N (%)] :	
- Vomissements/haut-le-cœur	3 (10,7)
- Nausées	2 (7,1)
- Douleur abdominale *	2 (7,1)
- Éruption cutanée **	3 (10,7)
- Insomnie	2 (7,1)
- Augmentation des ALAT	4 (14,3)

* Comprend douleur abdominale (N = 1) et dyspepsie (N = 1).

** Le terme éruption cutanée comprend un ou plusieurs des termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption médicamenteuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, érythème, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse et urticaire.

Effets indésirables modérés ou sévères rapportés le plus fréquemment chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 12 ans ayant reçu Aptivus solution buvable (rapportés chez au moins 2 enfants, étude 1182.14, analyses sur 48 semaines, Full Analysis Set) :

Nombre total de patients traités (N)	62
Événements [N (%)] :	
- Diarrhée	4 (6,5)
- Vomissements	3 (4,8)
- Nausées	3 (4,8)
- Douleur abdominale *	3 (4,8)
- Pyrexie	4 (6,5)
- Éruption cutanée **	4 (6,5)
- Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	4 (6,5)
- Augmentation des ALAT	2 (3,2)
- Anémie	2 (3,2)

* Comprend douleurs abdominales (N = 1), dysphagie (N = 1) et gêne épigastrique (N = 1).

** Le terme éruption cutanée comprend un ou plusieurs des termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption médicamenteuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, érythème, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience de surdosage chez l'homme avec le tipranavir est très limitée. Aucun signe ou symptôme spécifique de surdosage n'est connu. D'une manière générale, le surdosage pourrait se traduire par une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables.

Il n'y a pas d'antidote connu au tipranavir en cas de surdosage. Le traitement du surdosage doit comporter des mesures générales de surveillance, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Si cela est indiqué, l'élimination du tipranavir non absorbé doit être obtenue par vomissement ou lavage gastrique. L'administration de charbon activé peut également être utilisée afin d'aider à l'élimination de la substance non absorbée. Le tipranavir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour une élimination significative de ce médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiprotéase, code ATC : J05AE09.

Mécanisme d'action :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) code pour une aspartyl protéase essentielle pour le clivage et la maturation du précurseur des protéines virales. Le tipranavir est un inhibiteur non peptidique de la protéase du VIH-1, qui inhibe la réplication virale en empêchant la maturation des particules virales.

Activité antivirale in vitro :

Le tipranavir inhibe la réplication des souches de laboratoire de VIH-1 et des isolats cliniques dans les modèles aigus d'infection des lymphocytes T, avec des concentrations efficaces à 50 % (CE_{50}) et à 90 % (CE_{90}) comprises entre 0,03 - 0,07 µM (18 à 42 ng/ml) et 0,07 - 0,18 µM (42 à 108 ng/ml), respectivement. Le tipranavir a démontré une activité antivirale *in vitro* contre un large panel d'isolats du VIH-1 du groupe M sous type non-B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Les isolats du groupe O et du VIH-2 ont, *in vitro*, une sensibilité réduite au tipranavir, avec des CE_{50} comprises entre 0,164-1 µM et 0,233-0,522 µM, respectivement. Les études de liaison aux protéines ont montré une diminution de l'activité antivirale du tipranavir, d'un facteur de 3,75 en moyenne, en présence de sérum humain.

Résistance :

L'apparition de résistance *in vitro* au tipranavir est un phénomène lent et complexe. En particulier, lors d'une étude de résistance *in vitro*, un isolat du VIH-1 ayant une résistance au tipranavir multipliée par un facteur 87 a été sélectionné au bout de 9 mois et présentait 10 mutations au niveau de la protéase (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L et I84V), ainsi qu'une mutation au niveau du site de clivage de la polyprotéine gag CA/P2. Des études de génétique inverse ont montré que la présence d'au moins 6 mutations du gène de la protéase (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) était nécessaire pour conférer une résistance au tipranavir multipliée par un facteur > 10, alors qu'un génotype présentant la totalité des 10 mutations conférait une résistance au tipranavir multipliée par un facteur 69. *In vitro*, il existe une corrélation inverse entre le degré de résistance au tipranavir et la capacité de réplication des virus. Des virus recombinants, montrant une résistance au tipranavir multipliée par un facteur ⩾ 3, ont un taux de réplication inférieur à 1 % par rapport à celui détecté dans les mêmes conditions, chez le VIH-1 de type sauvage. L'émergence *in vitro* de virus résistants au tipranavir, à partir du VIH-1 de type sauvage, a montré une diminution de la sensibilité aux inhibiteurs de protéase suivants, l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir et le ritonavir, la sensibilité au saquinavir étant maintenue.

Une série d'analyses de régression multivariée regroupant toutes les études cliniques, portant sur les génotypes déterminés à l'inclusion et au cours du traitement, a montré que 16 acides aminés ont été associés à la diminution de la sensibilité au tipranavir et/ou à une diminution de la réponse virologique au bout de 48 semaines : 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D et 84V. Les isolats cliniques ayant une sensibilité au tipranavir diminuée d'un facteur ⩾ 10, présentaient des mutations associées au tipranavir au nombre de 8 ou plus. Lors des essais cliniques de phase II et de phase III, les génotypes obtenus en cours de traitement chez 276 patients ont démontré que les principales mutations émergentes sous tipranavir sont L33F/I/V, V82T/L et I84V. L'association de ces trois mutations est généralement nécessaire pour une réduction de la sensibilité. Les mutations en position 82 surviennent selon deux mécanismes : l'un par la mutation 82A préexistante qui sélectionne la

mutation 82T et l'autre par un virus de type sauvage présentant la mutation 82V qui sélectionne la mutation 82L.

Résistance croisée :

Le tipranavir maintient une activité antivirale significative (résistance 4 fois plus basse) sur la majorité des isolats cliniques du VIH-1, ayant montré après traitement une diminution de la sensibilité aux inhibiteurs de protéase actuellement disponibles, l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le nelfinavir et le saquinavir. Chez les virus provenant de patients lourdement prétraités et ayant reçu de nombreux inhibiteurs de protéase peptidiques, il est peu fréquent (moins de 2,5 % des isolats testés) d'observer une augmentation de la résistance au tipranavir d'un facteur supérieur à 10.

Évaluation de l'ECG :

L'effet du tipranavir associé au ritonavir à faible dose sur l'intervalle QTcF a été mesuré lors d'une étude au cours de laquelle 81 sujets sains ont reçus deux fois par jour pendant 2,5 jours les traitements suivants : tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir à une dose suprathérapeutique (750/200 mg) et placebo/ritonavir (-/200 mg). Après ajustement en fonction des valeurs initiales et du placebo, la modification moyenne maximale du QTcF était de 3,2 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 5,6 ms) pour la dose de 500/200 mg et de 8,3 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 10,8 ms) pour la dose suprathérapeutique de 750/200 mg. Ainsi, le tipranavir à une dose thérapeutique associé au ritonavir à faible dose n'a pas prolongé l'intervalle QTc, mais pourrait prolonger l'intervalle QTc à une dose suprathérapeutique.

Données de pharmacodynamie clinique :

Capsule : cette indication est basée sur les résultats de deux études de phase III, conduites chez des patients adultes hautement prétraités (ayant reçu précédemment un nombre médian de 12 agents antirétroviraux) et porteurs d'un virus résistant aux inhibiteurs de protéase et sur les résultats d'une étude de phase II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité d'Aptivus chez des patients adolescents âgés de 12 à 18 ans le plus souvent prétraités.

Solution buvable : cette indication est basée sur les résultats d'une étude de phase II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité d'Aptivus solution buvable chez des enfants âgés de 2 à 12 ans le plus souvent prétraités.

Les données cliniques suivantes sont issues des analyses à 48 semaines des essais cliniques en cours (RESIST-1 et RESIST-2), mesurant les effets sur le taux plasmatique d'ARN du VIH et le taux de CD4. RESIST-1 et RESIST-2 sont des essais en cours, randomisés, ouverts, multicentriques, conduits chez des patients VIH positifs prétraités par les trois classes d'antirétroviraux. Ces études évaluent le traitement par 500 mg de tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose (200 mg, deux fois par jour), en association avec un traitement de base optimisé (TBO) individuellement et défini pour chaque patient sur la base des tests de résistance génotypique et des antécédents du patient. Le traitement comparateur comportait un IP boosté par le ritonavir (également défini individuellement) en association avec le TBO. L'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir était sélectionné parmi le saquinavir, l'amprénavir, l'indinavir ou le lopinavir/ritonavir. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins deux traitements antirétroviraux contenant un IP et étaient en échec d'un traitement contenant un IP au moment de l'entrée dans l'étude. A l'inclusion, au moins une mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M devait être présente, et pas plus de deux mutations au niveau des codons 33, 82, 84 ou 90. Après la 8e semaine, les patients du bras comparateur présentant une réponse virologique initiale insuffisante, critère défini par le protocole, avaient la possibilité d'arrêter le traitement et de changer pour le tipranavir associé au ritonavir dans une étude de suivi à long terme.

Les 1483 patients inclus dans l'analyse primaire avaient une moyenne d'âge de 43 ans (intervalle : 17 à 80 ans), étaient des hommes à 86 %, étaient blancs à 75 %, noirs à 13 % et asiatiques à 1 %. Dans les bras tipranavir et comparateurs, les taux médians de CD4 à l'inclusion étaient de 158 cellules/mm^3 et de 166 cellules/mm^3, respectivement (intervalles : 1-1893 et 1-1184 cellules/mm^3), les taux plasmatiques médians d'ARN du VIH-1 à l'inclusion étaient de 4,79 $\log_{10}$ copies/ml et de 4,80 $\log_{10}$ copies/ml, respectivement (intervalles : 2,34 - 6,52 et 2,01 - 6,76 $\log_{10}$ copies/ml).

Auparavant, les patients avaient été traités en médiane par 6 INTI, 1 INNTI et 4 IP. Dans les 2 études, un total de 67 % de virus des patients étaient résistants et 22 % étaient potentiellement résistants à l'IP comparateur présélectionné. Au total, 10 % des patients avaient été préalablement traités par enfuvirtide. A l'inclusion, les patients présentant des isolats du VIH-1 avec une médiane de 16 mutations sur le gène de la protéase, et une médiane de 3 mutations primaires du gène de la protéase parmi D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V et L90M. Concernant les mutations au niveau des codons 33, 82, 84 et 90, environ 4 % des patients ne présentaient aucune de ces mutations, 24 % avaient des mutations au niveau des codons 82 (moins de 1 % avaient la mutation V82L) et 90, 18 % avaient des mutations au niveau des codons 84 et 90 et 53 % avaient au moins une mutation clé au niveau du codon 90. Un patient dans le bras tipranavir présentait les 4 mutations. De plus, la majorité des participants avaient des mutations associées à la résistance aux INTI et aux INNTI. La sensibilité phénotypique à l'inclusion a été évaluée par des prélèvements à l'inclusion chez 454 patients. Il y avait une diminution moyenne de la sensibilité des virus par rapport au virus sauvage d'un facteur 2 pour le tipranavir, d'un facteur 12 pour l'amprénavir, d'un facteur 55 pour l'atazanavir, d'un facteur 41 pour l'indinavir, d'un facteur 87 pour le lopinavir, d'un facteur 41 pour le nelfinavir, d'un facteur 195 pour le ritonavir et d'un facteur 20 pour le saquinavir.

A 48 semaines, le critère de réponse combinée au traitement (critère composite défini par le pourcentage de patients présentant une diminution confirmée ⩾ 1 log de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement) pour les 2 études était de 34 % dans le bras tipranavir associé au ritonavir et de 15 % dans le bras comparateur. La réponse au traitement est présentée dans le tableau ci-dessous pour l'ensemble de la population (selon l'utilisation d'enfuvirtide ou non), et est détaillée par strate d'IP pour le sous-groupe de patients ayant génotypiquement des souches résistantes.

Réponse au traitement* à 48 semaines (résultats compilés des essais RESIST-1 et RESIST-2 chez les patients prétraités) :

Essai RESIST	Tipranavir/RTV		IPC/RTV**		Valeur du p
	n (%)	N	n (%)	N	
Population totale - FAS - PP	 255 (34,2) 171 (37,7)	 746 454	 114 (15,5) 74 (17,1)	 737 432	 < 0,0001 < 0,0001
avec ENF (FAS) sans ENF (FAS)	85 (50,0) 170 (29,5)	170 576	28 (20,7) 86 (14,3)	135 602	< 0,0001 < 0,0001
Génotypiquement résistant					
LPV/rtv - FAS - PP	 66 (28,9) 47 (32,2)	 228 146	 23 (9,5) 13 (9,1)	 242 143	 < 0,0001 < 0,0001
APV/rtv - FAS - PP	 50 (33,3) 38 (39,2)	 150 97	 22 (14,9) 17 (18,3)	 148 93	 < 0,0001 0,0010
SQV/rtv - FAS - PP	 22 (30,6) 11 (28,2)	 72 39	 5 (7,0) 2 (5,7)	 71 35	 < 0,0001 0,0650
IDV/rtv - FAS - PP	 6 (46,2) 3 (50,0)	 13 6	 1 (5,3) 1 (7,1)	 19 14	 0,0026 0,0650

ENF : Enfuvirtide ; FAS : Full Analysis Set ; PP : Per Protocol ; APV/rtv : Amprénavir/ritonavir ; IDV/rtv : Indinavir/ritonavir ; LPV/rtv : Lopinavir/ritonavir ; SQV/rtv : Saquinavir/ritonavir.

* Critère composite défini comme les patients présentant une diminution confirmée ⩾ 1 log de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion, et sans manifestation d'échec au traitement.

** Comparateur IP/RTV : LPV/r 400 mg/100 mg deux fois/jour (n = 358), IDV/r 800 mg/100 mg deux fois/jour (n = 23), SQV/r 1000 mg/100 mg deux fois/jour ou 800 mg/200 mg deux fois/jour (n = 162), APV/r 600 mg/100 mg deux fois/jour (n = 194).

A 48 semaines, le délai médian combiné d'échec au traitement pour les deux études était de 115 jours dans le bras tipranavir associé au ritonavir et de 0 jours dans le bras comparateur (aucune réponse au traitement était associée au jour 0).

Après 48 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml était respectivement de 30 % et de 14 % dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur IP/ritonavir, et le pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml était respectivement de 23 % et de 10 %. Parmi tous les patients randomisés et traités, la variation médiane de l'ARN du VIH-1 entre l'inclusion et la dernière valeur mesurée jusqu'à la 48e semaine, était de – 0,64 $\log_{10}$ copies/ml chez les patients recevant du tipranavir associé au ritonavir versus – 0,22 $\log_{10}$ copies/ml dans le bras comparateur IP/ritonavir.

Parmi tous les patients randomisés et traités, la variation médiane du taux de CD4+ entre l'inclusion et la dernière valeur mesurée jusqu'à la 48e semaine était de + 23 cellules/mm^3 chez les patients recevant du tipranavir associé au ritonavir (n = 740) versus + 4 cellules/mm^3 dans le bras comparateur IP/ritonavir (n = 727).

La supériorité du tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, par rapport au bras comparateur inhibiteur de la protéase/ritonavir était observée pour tous les paramètres d'efficacité à 48 semaines. Chez les patients porteurs de souches virales sensibles aux inhibiteurs de protéase du bras comparateur, il n'a pas été montré que le tipranavir était supérieur à ces inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir. Les données de RESIST ont également démontré que la réponse à 48 semaines au traitement par tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, était meilleure lorsque le traitement de base comportait un antirétroviral pour lequel le virus était génotypiquement sensible (par exemple enfuvirtide).

A ce jour, il n'y a pas de résultats provenant d'études contrôlées évaluant l'effet du tipranavir sur la progression clinique du VIH.

Population pédiatrique :

Les patients pédiatriques infectés par le VIH, âgés de 2 à 18 ans, ont été étudiés dans une étude clinique, randomisée, en ouvert, multicentrique (essai 1182.14). Les patients devaient présenter une charge virale initiale d'ARN du VIH-1 d'au moins 1500 copies/ml ; ils ont été stratifiés par âge (2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à 18 ans) et randomisés pour recevoir l'un des deux schémas posologiques de tipranavir associé au ritonavir suivants : dose de 375 mg par m^2/150 mg par m^2, ou dose de 290 mg par m^2/115 mg par m^2, plus un traitement de fond constitué d'au moins deux antirétroviraux n'appartenant pas à la famille des inhibiteurs de protéase, optimisé par la réalisation initiale d'un test de résistance génotypique. Tous les patients ont reçu initialement Aptivus solution buvable. Les patients qui étaient âgés de 12 ans et plus et qui recevaient la dose maximale de 500 mg/200 mg deux fois par jour pouvaient ensuite changer pour Aptivus capsules molles au jour 28 de l'étude. L'étude a évalué les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi et la tolérance, ainsi que les réponses virologiques et immunologiques pendant les 48 semaines.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Aptivus capsules molles chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Les données cliniques disponibles ne sont pas en faveur d'une utilisation d'Aptivus solution buvable chez les adolescents ou les adultes. En comparaison avec les capsules, l'exposition au tipranavir est plus élevée lors de l'administration de la même dose de solution buvable (cf Pharmacocinétique). De plus, la solution buvable a une teneur élevée en vitamine E. Pour ces raisons, le risque d'effets indésirables (type, fréquence et/ou sévérité) peut être plus élevé qu'avec la forme capsule. Cependant, chez les patients âgés de moins de 12 ans, la solution buvable est la seule option disponible pour le traitement par tipranavir, puisqu'il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Aptivus capsules molles chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Aptivus capsules molles et solution buvable n'étant pas bioéquivalents, les résultats obtenus avec la solution buvable ne peuvent être extrapolés aux capsules (cf Pharmacocinétique également). De plus, chez les patients ayant une surface corporelle inférieure à 1,33 m^2, un ajustement approprié de la dose ne peut pas être effectué avec la forme capsule. Ces éléments conduisent à la conclusion que pour Aptivus solution buvable, les bénéfices dépassent les risques uniquement chez les enfants âgés de 2 à 12 ans et sans autre alternative thérapeutique (cf Indications).

Les caractéristiques initiales et les principaux résultats d'efficacité à 48 semaines concernant les patients pédiatriques recevant Aptivus capsules molles ou Aptivus solution buvable sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Les données relatives aux 29 patients ayant changé pour les capsules au cours des 48 premières semaines sont présentées. Compte tenu des limites du schéma de l'étude (notamment, changement non randomisé autorisé sur décision du patient/du clinicien), toute comparaison entre les patients ayant reçu la forme capsule et ceux ayant reçu la solution buvable n'est pas significative.

Caractéristiques initiales des patients âgés de 12 à 18 ans ayant reçu la forme capsule :

Paramètre		Valeur
Nombre de patients		29
Âge médian (ans)		15,1
Sexe	% hommes	48,3 %
Race	% blancs % noirs % asiatiques	69,0 % 31,0 % 0,0 %
Charge virale initiale de l'ARN du VIH-1 ($\log_{10}$ copies/ml)	Médiane (Min-Max)	4,6 (3,0-6,8)
	% avec charge virale > 100 000 copies/ml	27,6 %
Numération initiale des CD4+ (cellules/mm^3)	Médiane (Min-Max)	330 (12-593)
	% ⩽ 200	27,6 %
Pourcentage initial de cellules CD4+	Médiane (Min-Max)	18,5 % (3,1 %-37,4 %)
ADI* antérieure	% avec catégorie C	29,2 %
Antécédents thérapeutiques	% déjà traités par un ARV	96,6 %
	Nombre médian d'INTI antérieurs	5
	Nombre médian d'INNTI antérieurs	1
	Nombre médian d'IP antérieurs	3

Caractéristiques initiales des patients âgés de 2 à < 12 ans traités par Aptivus solution buvable :

Paramètre		Valeur
Nombre de patients		62
Âge médian (ans)		8,1
Sexe	% hommes	59,7 %
Race	% blancs % noirs % asiatiques	71,0 % 25,8 % 3,2 %
Charge virale initiale de l'ARN du VIH-1 ($\log_{10}$ copies/ml)	Médiane (Min-Max)	4,8 (3,3-6,0)
	% avec charge virale > 100 000 copies/ml	37,1 %
Numération initiale des CD4+ (lymphocytes/mm^3)	Médiane (Min-Max)	600 (24-2578)
	% ⩽ 200	15,5 %
Pourcentage initial de cellules CD4+	Médiane (Min-Max)	21,9 % (1,5 %-44,0 %)
ADI* antérieure	% avec catégorie C	48,4 %
Antécédents thérapeutiques	% déjà traités par un ARV	96,8 %
	Nombre médian d'INTI antérieurs	4
	Nombre médian d'INNTI antérieurs	1
	Nombre médian d'IP antérieurs	1

* AIDS defining illness (pathologie définissant le SIDA)

Principaux résultats d'efficacité à 48 semaines chez les patients âgés de 12 à 18 ans ayant reçu la forme capsule :

Critère d'évaluation	Résultat
Nombre de patients	29
Critère d'efficacité principal : % avec charge virale < 400	31,0 %
Changement médian par rapport aux valeurs initiales du $\log_{10}$ ARN VIH-1 (copies/ml)	- 0,79
Changement médian par rapport aux valeurs initiales de la numération des lymphocytes CD4+ (cellules/mm^3)	39
Changement médian par rapport aux valeurs initiales du % de lymphocytes CD4+	3 %

Résultats principaux d'efficacité à 48 semaines chez les patients âgés de 2 à < 12 ans ayant reçu Aptivus solution buvable :

Critère d'évaluation	Résultat
Nombre de patients	62
Critère d'efficacité principal : % avec charge virale < 400	50,0 %
Changement médian par rapport à la valeur initiale du $\log_{10}$ d'ARN VIH-1 (copies/ml)	- 2,06
Changement médian par rapport à la valeur initiale de la numération des lymphocytes CD4+ (lymphocytes/mm^3)	167
Changement médian par rapport à la valeur initiale du % de lymphocytes CD4+	5 %

Analyses de la résistance au tipranavir chez les patients prétraités :

Les taux de réponse au tipranavir associé au ritonavir dans les essais RESIST ont été évalués en fonction du génotype et du phénotype pour le tipranavir à l'inclusion. Les relations entre la sensibilité phénotypique au tipranavir à l'inclusion, les mutations primaires aux IP, les mutations de la protéase aux codons 33, 82, 84 et 90, les mutations associées à la résistance au tipranavir, et la réponse au traitement par tipranavir associé au ritonavir ont été évaluées.

Il est à noter que les patients des essais RESIST avaient à l'inclusion un profil de mutation spécifique, comportant au moins une mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les codons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, et pas plus de deux mutations aux codons 33, 82, 84 ou 90.

Les observations suivantes ont été faites :

- Mutations primaires aux IP :
  Des analyses ont été conduites pour évaluer la réponse virologique en fonction du nombre de mutations primaires aux IP (tout changement au niveau des codons de la protéase 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 et 90) présentes à l'inclusion. Les taux de réponse étaient supérieurs dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur IP/ritonavir que les patients initient ou pas de l'enfuvirtide. Cependant, certains des patients qui n'ont pas initié un traitement par l'enfuvirtide ont commencé à avoir une perte d'efficacité antivirale entre la semaine 4 et la semaine 8.
- Mutations de la protéase aux codons 33, 82, 84 et 90 :
  Une diminution de la réponse virologique a été observée chez les patients dont les souches virales comportaient deux mutations ou plus au niveau des codons 33, 82, 84 ou 90 de la protéase du VIH, et qui n'avaient pas initié un traitement par enfuvirtide.

– Mutations associées à la résistance au tipranavir :
La réponse virologique au traitement par tipranavir associé au ritonavir a été évaluée à l'aide d'un score de mutation associé au tipranavir basé sur le génotype à l'inclusion des patients des essais RESIST-1 et RESIST-2. Ce score (incluant les 16 acides aminés ayant été associés à une réduction de la sensibilité au tipranavir et/ou à une réduction de la réponse en terme de charge virale : 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D et 84V) a été appliqué aux séquences de la protéase virale à l'inclusion. Une corrélation entre le score de mutation au tipranavir et la réponse au traitement par Aptivus/ritonavir à la 48e semaine a été établie.
Ce score a été déterminé à partir des patients sélectionnés dans les essais RESIST qui présentaient des critères d'inclusion spécifiques au niveau des mutations ; de ce fait, une extrapolation à une plus large population requiert des précautions.
A la 48e semaine, un pourcentage plus élevé de patients recevant le tipranavir associé au ritonavir a obtenu une réponse au traitement par rapport au comparateur inhibiteur de la protéase/ritonavir, pour presque toutes les combinaisons possibles de mutations de résistance génotypique (voir le tableau ci-dessous).
Proportion de patients obtenant une réponse au traitement à la 48e semaine (diminution confirmée de la charge virale ⩾ 1 log_{10} copies/ml par rapport à l'inclusion), en fonction du score de mutation au tipranavir à l'inclusion et de l'utilisation d'enfuvirtide chez les patients de RESIST

	Initiation d'ENF	Pas d'initiation d'ENF*
Score de mutation au TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
⩾ 5	47 %	13 %
Tous les patients	61 %	29 %

ENF = Enfuvirtide ; TPV/r = Tipranavir avec ritonavir.
* Inclus les patients qui n'ont pas reçu d'ENF et ceux qui étaient préalablement traités par ENF et l'ont continué.
** Mutations sur la protéase du VIH aux positions L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V.
Des diminutions prolongées de l'ARN du VIH-1 jusqu'à la 48e semaine ont été observées principalement chez des patients recevant du tipranavir associé au ritonavir et initiant de l'enfuvirtide. Chez les patients traités par tipranavir associé au ritonavir, n'ayant pas initié l'enfuvirtide, une diminution de la réponse au traitement était observée à la 48e semaine, par rapport aux patients ayant initié l'enfuvirtide (voir le tableau ci-dessous).
Diminution moyenne de la charge virale à la 48e semaine par rapport à l'inclusion, en fonction du score de mutation au tipranavir à l'inclusion et de l'utilisation d'enfuvirtide chez les patients de RESIST.

	Initiation d'ENF	Pas d'initiation d'ENF*
Score de mutation au TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
⩾ 5	-1,9	-0,6
Tous les patients	-2,0	-1,0

ENF = Enfuvirtide ; TPV/r = Tipranavir avec ritonavir.
* Inclus les patients qui n'ont pas reçu d'ENF et ceux qui étaient préalablement traités par ENF et l'ont continué.
** Mutations sur la protéase du VIH aux positions L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V.

– Résistance phénotypique au tipranavir :
La réduction de la sensibilité phénotypique au tipranavir des isolats est corrélée à la diminution de la réponse virologique. Les isolats avec un score phénotypique compris entre > 0 et 3 sont considérés comme sensibles ; les isolats avec un score compris entre > 3 et 10 ont une sensibilité diminuée ; les isolats avec un score > 10 sont résistants.

Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutation particuliers sont susceptibles de modifications sur la base de données additionnelles ; il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés lors de l'analyse des résultats des tests de résistance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Afin d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces de tipranavir et un traitement quotidien en deux prises par jour, la coadministration de tipranavir avec le ritonavir à faible dose deux fois par jour est indispensable (cf Posologie/Mode d'administration). Le ritonavir agit par inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 hépatique, de la pompe d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) intestinale et peut-être également de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 intestinal. Comme il a été démontré lors d'une étude d'escalade de doses conduite chez 113 volontaires sains hommes et femmes VIH-négatifs, le ritonavir augmente l'ASC_{0-12h}, la C_{max} et la C_{min} et diminue la clairance du tipranavir. La dose de 500 mg de tipranavir, coadministrée avec le ritonavir à faible dose (200 mg ; deux fois par jour), a été associée à une augmentation de 29 fois la moyenne géométrique des taux plasmatiques résiduels matinaux moyens à l'état d'équilibre, par rapport au tipranavir 500 mg deux fois par jour, sans le ritonavir.

Absorption :
L'absorption du tipranavir chez l'homme est limitée bien qu'elle n'ait pas encore été quantifiée de façon absolue. Le tipranavir est un substrat de la P-gp, un faible inhibiteur de la P-gp et semble être également un puissant inducteur de la P-gp. Des données suggèrent que, bien que le ritonavir soit un inhibiteur de la P-gp, l'effet résultant d'Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, à la dose de traitement proposée à l'état d'équilibre, est l'induction de la P-gp. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 5 heures après l'administration de la dose, selon la posologie utilisée. Avec des doses répétées, les concentrations plasmatiques du tipranavir sont inférieures à celles prédites par les données obtenues lors d'une administration unique, probablement en raison de l'induction des enzymes hépatiques. L'état d'équilibre est atteint chez la plupart des sujets après 7 jours de traitement. La pharmacocinétique du tipranavir, coadministré avec du ritonavir à faible dose, est linéaire à l'état d'équilibre.
L'administration concomitante de 500 mg d'Aptivus capsules molles deux fois par jour et de 200 mg de ritonavir 2 fois par jour pendant 2 à 4 semaines, sans restriction alimentaire, a entraîné une concentration plasmatique maximale de tipranavir (C_{max}) moyenne de 94,8 ± 22,8 µM chez les femmes (n = 14) et de 77,6 ± 16,6 µM chez les hommes (n = 106), apparaissant environ 3 heures après l'administration. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre avant la prise du matin était de 41,6 ± 24,3 µM chez les femmes et de 35,6 ± 16,7 µM chez les hommes. L'ASC du tipranavir après un intervalle de 12 heures suivant l'administration a été en moyenne de 851 ± 309 µM x h (CL = 1,15 l/h) chez les femmes, et de 710 ± 207 µM x h (CL = 1,27 l/h) chez les hommes. La demi-vie moyenne a été de 5,5 heures (chez les femmes) ou 6,0 heures (chez les hommes).

Effets de la nourriture sur l'absorption orale :
La nourriture améliore la tolérance du tipranavir associé au ritonavir. Par conséquent, Aptivus, coadministré avec le ritonavir à faible dose, doit être administré en présence de nourriture.
L'absorption du tipranavir, coadministré avec le ritonavir à faible dose, est diminuée en présence d'antiacides (cf Interactions).

Distribution :
Le tipranavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,9 %). D'après les prélèvements cliniques obtenus chez des volontaires sains et des patients VIH-1-positifs ayant reçu le tipranavir sans le ritonavir, la fraction plasmatique moyenne de tipranavir non lié a été comparable dans les deux populations (volontaires sains : 0,015 % ± 0,006 ; sujets VIH-positifs : 0,019 % ± 0,076). Les concentrations plasmatiques totales de tipranavir de ces échantillons étaient comprises entre 9 et 82 µM. La fraction non liée de tipranavir semblait indépendante de la concentration totale du médicament dans cette zone de concentrations.
Aucune étude n'a été effectuée chez l'homme pour déterminer la distribution du tipranavir dans le LCR ou le sperme.

Biotransformation :
Les études de métabolisme *in vitro* effectuées sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que l'isoenzyme CYP3A4 constitue l'isoforme CYP prédominante impliquée dans le métabolisme du tipranavir.
La clairance orale du tipranavir a diminué après l'addition de ritonavir, ce qui peut correspondre à une diminution de la clairance de premier passage de la substance au niveau gastro-intestinal et/ou hépatique.
En présence de ritonavir à faible dose, le métabolisme du tipranavir est minime. Lors d'une étude clinique menée avec du tipranavir marqué au ^{14}C (500 mg de ^{14}C-tipranavir avec 200 mg de ritonavir, deux fois par jour), le tipranavir inchangé a été prédominant et a représenté 98,4 % ou plus de la radioactivité plasmatique circulante totale 3, 8 ou 12 heures après l'administration. Seuls quelques métabolites ont été retrouvés dans le plasma, tous à l'état de traces (⩽ 0,2 % de la radioactivité plasmatique). Le tipranavir non métabolisé a également constitué la majorité de la radioactivité retrouvée dans les fèces (79,9 % de la radioactivité fécale). Dans les fèces, le métabolite fécal le plus abondant, correspondant à 4,9 % de la radioactivité retrouvée dans les selles (soit 3,2 % de la dose administrée), était un métabolite hydroxylé du tipranavir. Dans l'urine, le tipranavir inchangé n'a été retrouvé qu'à l'état de traces (0,5 % de la radioactivité urinaire). Le métabolite urinaire le plus abondant, correspondant à 11 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine (soit 0,5 % de la dose administrée) était un glucuroconjugué du tipranavir.

Élimination :
L'administration du tipranavir marqué au ^{14}C chez des sujets (n = 8) ayant reçu l'association 500 mg de tipranavir avec 200 mg de ritonavir deux fois par jour à l'état d'équilibre, a démontré que la majorité de la radioactivité (médiane 82,3 %) se retrouvait au niveau des fèces, alors que seulement une médiane de 4,4 % de la dose radioactive était retrouvée dans l'urine. De plus, la majeure partie de la radioactivité (56 %) était excrétée entre 24 et 96 heures après l'administration. La demi-vie moyenne d'élimination efficace de l'association tipranavir avec ritonavir (500 mg/200 mg deux fois par jour avec un repas léger) chez des volontaires sains (n = 67) et des patients adultes infectés par le VIH (n = 120) a été approximativement de 4,8 et 6,0 heures respectivement, à l'état d'équilibre.

Populations particulières :
Bien que les données actuellement disponibles soient limitées pour permettre une analyse définitive à ce stade, elles suggèrent que le profil pharmacocinétique est inchangé chez les sujets âgés et est comparable entre les races. Par opposition, l'évaluation à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques résiduelles du tipranavir 10-14 heures après la prise, dans les essais RESIST-1 et RESIST-2, démontre que les femmes ont généralement des concentrations de tipranavir plus élevées que les hommes. Après 4 semaines de traitement par Aptivus 500 mg associé à 200 mg de ritonavir (2 fois par jour), la concentration plasmatique résiduelle médiane de tipranavir était de 43,9 µM chez les femmes et de 31,1 µM chez les hommes. Cette différence des concentrations ne nécessite pas d'ajustement posologique.

Insuffisance rénale :
Les paramètres pharmacocinétiques du tipranavir n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, la clairance rénale du tipranavir étant négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale n'est pas attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :
Dans une étude comparant 9 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) et 9 témoins, l'exposition au tipranavir et au ritonavir, administrés en dose unique et en doses répétées, a augmenté chez les insuffisants hépatiques, tout en restant dans l'intervalle observé au cours des études cliniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, mais les patients doivent être étroitement suivis (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'influence d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C) sur la pharmacocinétique du tipranavir ou du ritonavir, après administration en doses répétées, n'a pas encore été étudiée. Le tipranavir est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Population pédiatrique :
Il a été démontré que la solution buvable a une biodisponibilité supérieure à celle de la forme capsule molle.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chez l'animal ont été conduites avec le tipranavir seul chez la souris, le rat et le chien, et en association avec le ritonavir (3,75:1, m/m) chez le rat et le chien. Les études portant sur l'association du tipranavir et du ritonavir n'ont pas révélé d'effets toxiques supplémentaires comparativement à ceux observés dans les études avec le tipranavir seul.
Chez toutes les espèces étudiées, les effets prédominants de l'administration répétée de tipranavir concernaient le système gastro-intestinal (vomissements, selles molles, diarrhées) et le foie (hypertrophie). Les effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Les autres modifications observées ont été des hémorragies chez le rat à fortes doses (effet spécifique aux rongeurs). Les hémorragies observées chez le rat ont été associées à une prolongation du temps de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activée (TCA) et à une diminution de certains facteurs vitamine K dépendants. La coadministration chez le rat de tipranavir avec de la vitamine E sous forme de TPGS (succinate d'alphatocophérol de polyéthylène glycol 1000) à des doses de 2322 UI/m² et au-delà a entraîné une augmentation significative des modifications des paramètres de la coagulation, des évènements hémorragiques et des cas mortels. Il n'a pas été observé d'effet sur les paramètres de la coagulation lors d'études précliniques chez le chien. La coadministration de tipranavir et de vitamine E n'a pas été étudiée chez le chien.
La majorité de ces effets dans les études de toxicité à doses répétées est apparue à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou même inférieurs à ceux observés chez l'homme, à la dose recommandée en clinique.
Au cours d'études *in vitro*, il a été montré que le tipranavir inhibait l'agrégation des plaquettes dans un modèle cellulaire *in vitro* utilisant des plaquettes humaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ainsi que la fixation du thromboxane A2, à des concentrations comparables à celles observées chez des patients recevant Aptivus associé au ritonavir. Les conséquences cliniques de ces résultats ne sont pas connues.
Dans une étude menée chez le rat avec le tipranavir à des niveaux d'exposition systémiques (ASC) équivalents à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée en clinique, aucun effet indésirable sur la reproduction ou la fertilité n'a été observé. A des doses produisant chez la femelle des taux d'exposition systémique similaires ou inférieurs à ceux obtenus chez l'homme, à la dose recommandée en clinique, le tipranavir n'a pas entraîné d'effet tératogène. Chez le rat, à des niveaux d'exposition à tipranavir équivalents à 0,8 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée en clinique, une toxicité fœtale (diminution de l'ossification du sternum et du poids corporel) a été observée. Dans les études de développement pré et postnatales chez le rat menées avec le tipranavir, une inhibition de la croissance de la portée a été observée à des doses maternelles toxiques équivalentes à environ 0,8 fois l'exposition chez l'homme.
Des études de carcinogenèse menées avec le tipranavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique pour ces espèces, considéré comme sans pertinence clinique. Le tipranavir n'a pas présenté de signes de toxicité génétique dans la batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la capsule : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conservation en cours d'utilisation : 60 jours (à une température ne dépassant pas 25 °C) après la première ouverture du flacon. Il est conseillé au patient d'inscrire la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette et/ou sur l'emballage.
Durée de conservation de la solution buvable : 30 mois.
Ne pas conserver à une température inférieure à 15 °C.
Ne pas réfrigérer, ne pas congeler.
Conservation en cours d'utilisation : 60 jours après la première ouverture du flacon. Il est conseillé au patient d'inscrire la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette et/ou sur l'emballage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Capsules :
Pas d'exigences particulières.
Solution buvable :
Avant de prendre Aptivus, il convient de vérifier que la solution buvable est limpide et de déterminer si des cristaux ou d'autres particules sont visibles au fond du flacon. Une petite quantité de cristaux peut être observée dans le flacon n'affectant pas l'activité thérapeutique ni la sécurité d'emploi du produit. Lorsque des cristaux sont visibles, ils forment généralement une couche fine comme du papier recouvrant le fond du flacon, lorsque celui-ci est stocké en position verticale. L'administration à l'aide du matériel de mesure reste précise même lorsque des cristaux sont présents. Si les cristaux forment plus qu'une fine couche au fond du flacon ou en cas d'incertitude sur la quantité de cristaux visibles, le flacon doit être renvoyé et remplacé le plus tôt possible. Les patients doivent continuer à prendre les doses habituelles de la solution buvable jusqu'à ce que le flacon soit échangé. Les patients doivent être avertis qu'il faut observer attentivement le flacon afin de détecter la présence éventuelle de cristaux.
La dose exacte doit être mesurée à l'aide de la seringue de mesure et de l'adaptateur fournis, de la manière suivante :
1. Ouvrir le flacon en appuyant sur le capuchon et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Prendre la seringue pour administration orale, retirer le capuchon qui recouvre son extrémité (le capuchon n'est pas attaché si la seringue pour administration orale est utilisée pour la première fois), puis insérer la seringue pour administration orale dans l'adaptateur situé dans le col du flacon. Vérifier que la seringue pour administration orale est fermement insérée.
3. Renverser le flacon tête en bas, puis prélever doucement la quantité nécessaire d'Aptivus solution buvable.
4. Administrer Aptivus solution buvable immédiatement. Le volume maximum pouvant être prélevé en une seule fois est de 5 ml (équivalent à 500 mg de tipranavir), c'est-à-dire la dose maximale pour un enfant ayant une surface corporelle > 1,33 m².
5. Après avoir utilisé la seringue pour administration orale, remettre son capuchon en place.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/05/315/001 ; CIP 3400936925243 (RCP rév 25.07.17) caps.
EU /1/05/315/002 ; CIP 3400939588384 (2009, RCP rév 25.07.17) sol buv.
Prix : 807,34 € (120 capsules).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Solution buvable : Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9280596 (capsule) : 5,923 €.
UCD 9339295 (solution buvable) : 225,070 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim-am-Rhein. Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

APURONE ®
fluméquine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé (blanc) : Boîte de 30.

COMPOSITION *p cp*

Fluméquine (DCI) .... 400 mg
Excipients : lactose, cellulose microcristalline, amidon prégélifié et stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Apurone comprimé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la fluméquine avant d'initier le traitement.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
Adulte :
– Cystites aiguës simples non compliquées.
– Cystites récidivantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Femme adulte :
1200 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg 3 fois par jour.
Population pédiatrique :
Apurone comprimé est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (cf Contre-indications).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau. Ils sont à prendre de préférence après les repas pour éviter les troubles digestifs.

DC CONTRE-INDICATIONS
– Enfants ou adolescents.
– Patients ayant une hypersensibilité à la fluméquine, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (cf Composition).
– En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Infections urinaires :
La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.
Population pédiatrique :
Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la fluméquine chez l'enfant.
Photosensibilité :
Les quinolones peuvent provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par fluméquine doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par fluméquine en raison du risque éventuel de photosensibilisation décrit pour toutes les quinolones.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec des quinolones. Elles peuvent survenir dès la première prise et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des manifestations allergiques ont été rapportées avec Apurone (cf Effets indésirables). Si de tels symptômes se produisent avec Apurone, le traitement doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.
Système nerveux central :
La fluméquine doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions.
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) :
Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec des quinolones. Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec la fluméquine, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.
Patients insuffisants hépatiques :
La fluméquine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Patients insuffisants rénaux :
La fluméquine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Grossesse :
L'utilisation de la fluméquine est déconseillée pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Interactions avec les tests de laboratoire :
La recherche de glucose dans les urines par technique de réduction (type Clini-test) n'est pas rendue positive par la prise de fluméquine.
L'influence de la fluméquine sur la recherche des 17 cétostéroïdes urinaires et celle de l'acide vanylmandélique urinaire n'est pas documentée.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
– Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la quinolone et après son arrêt.
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation de la fluméquine est déconseillée pendant la grossesse.
En effet, les données cliniques sont insuffisantes, et les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (fentes palatines) dans une espèce (cf Sécurité préclinique). Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse, car lorsqu'il existe un effet malformatif chez l'animal, il n'est pas systématiquement retrouvé chez l'Homme.
En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale orientée sur la face peut être envisagée.
Par ailleurs, des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.
ALLAITEMENT :
L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des quinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurosensorielles (cf Effets indésirables), il convient d'avertir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines de ce risque potentiel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
– Troubles digestifs : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée. Ces effets peuvent être prévenus ou minorés par l'administration des comprimés après les repas.
– Manifestations allergiques : érythème localisé, prurit, rash ; exceptionnellement, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– Manifestations neurosensorielles : étourdissement passager, vision floue, vertiges.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Quinolones (code ATC : J01MB07).
La fluméquine est un antibiotique de synthèse de la famille des quinolones.
Mode d'action :
La fluméquine est bactéricide.
Concentrations critiques :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :
Recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) :
S ⩽ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la fluméquine :
Espèces habituellement sensibles :
– Aérobies à Gram – : *Morganella morganii.*
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
– Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii*)*, *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia**, *Serratia**.
Espèces naturellement résistantes :
– Aérobies à Gram + : *Cocci* et bacilles.
– Aérobies à Gram – : *Pseudomonas aeruginosa.*
* La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration par voie orale de 400 mg de fluméquine, le produit est rapidement et fortement absorbé, avec apparition de la fluméquine en 30 minutes environ dans le sang.
Distribution :
– Pic plasmatique atteint entre 2 et 3 heures.
– Concentration sérique maximale de l'ordre de 17 µg/ml.
– Concentration urinaire maximale de l'ordre de 280 µg/ml.
– Volume apparent de distribution : 34 l ± 7,7.
– Clairance corporelle : 2,34 l/heure.
– Demi-vie : environ 10 heures, avec des concentrations plasmatiques et tissulaires élevées de façon prolongée.
– Liaison aux protéines : 70 % environ.
– Liposolubilité permettant en particulier la pénétration parenchymateuse prostatique.
– Diffusion tissulaire : au septième jour de traitement à raison de 1,20 g de fluméquine/jour :
 - tissu rénal : 6,50 µg/g de tissu sec ;
 - tissu prostatique : 2,65 µg/g de tissu sec.
Biotransformation :
– Hydroxylation et glycuroconjugaison du dérivé formé.
Excrétion :
– Urines : apparition de fluméquine dès la 2e heure suivant l'administration orale. Dans les 24 heures, environ 60 à 70 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, dont 10 % sous formes actives. Après administration unique, la concentration maximale, voisine de 280 µg/ml, est atteinte entre la 3e et la 6e heure. La présence de fluméquine est encore notable au-delà de la 12e heure.
– Fèces : dans les 24 heures, l'excrétion fécale est voisine de 5 à 10 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932009756 (1976/83, RCP rév 04.12.14).
Prix : 10,20 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

ARACYTINE ® 500 mg, 1 g, 2 g
cytarabine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 500 mg, à 1 g ou à 2 g : Flacons, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Cytarabine (DCI) .... 500 mg
ou 1 g
ou 2 g

DC INDICATIONS
– Leucémies aiguës myéloblastiques, notamment en rechute.
– Leucémies aiguës myéloblastiques dites réfractaires (rechutant en cours de traitement).
– Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute et leucémies secondaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La cytarabine doit être administrée en milieu hospitalier, sous stricte surveillance médicale.
- Avant utilisation, la cytarabine peut être reconstituée avec le solvant ci-dessous :
 - eau pour préparation injectable.
- Les volumes de solvant à utiliser pour la reconstitution sont comme suit :
 - Cytarabine 500 mg est reconstituée avec 10 ml de solvant.
 - Cytarabine 1 g est reconstituée avec 10 ml de solvant.
 - Cytarabine 2 g est reconstituée avec 20 ml de solvant.
- A ces forts dosages, la cytarabine est administrée en perfusion intraveineuse, dans 250 ml de solution isotonique de glucose ou de solution isotonique de chlorure de sodium d'une durée de 1 à 3 heures, à une posologie de 2 à 3 g/m^2 toutes les 12 heures ; soit 4 à 6 g/m^2/24 heures pendant 6 jours (soit 12 doses au total par cure).
- Ne pas utiliser de solvant contenant de l'alcool benzylique.

Adaptation posologique :
- La fréquence des cures est fonction du résultat thérapeutique et de la toxicité hématologique et extrahématologique.
- Des contrôles répétés, sanguins et médullaires devront être effectués, surtout en début de traitement. Les fonctions hépatiques et rénales seront également surveillées.
- L'adaptation de la posologie se fait en fonction des résultats des examens sanguins et médullaires (myélogramme). Habituellement le traitement est interrompu si :
 - les plaquettes sont inférieures à 50 000/mm^3,
 - les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1000/mm^3.
- La reprise du traitement se fait dès que les chiffres des numérations le permettent et dès que les cellules blastiques réapparaissent dans le sang ou dans la moelle. Le fait d'attendre la normalisation de la numération pour reprendre le traitement est préjudiciable au contrôle ultérieur de la maladie.
- Les posologies seront aussi modifiées en cas de phénomènes toxiques autres qu'hématologiques et en cas d'association à d'autres agents chimiothérapiques.
- La cytarabine peut être utilisée en monothérapie et en association. Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés. L'ARA-C, à la dose de 3 g/m^2 en perfusion IV de 1 à 3 heures toutes les 12 heures pendant 4 à 6 jours, a pu être associée à de l'adriamycine (30 mg/m^2 J_6 et J_7), à de l'asparaginase (6 000 unités/m^2), à de la rubidazone, à de l'amsacrine (150 à 200 mg/m^2/jour x 3), avec des résultats thérapeutiques significatifs. La toxicité hématologique est souvent plus prononcée, de même que la toxicité digestive, notamment sous forme de mucite.

Attention : Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose des tissus environnants. Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.
Modalités de manipulation :

> La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 n° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Celles communes à toute thérapeutique cytotoxique.
- Aplasie médullaire préexistante.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques, notamment après emploi du méthotrexate ou du traitement par les radiations ionisantes.
- Allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle-zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant

l'arrêt de la chimiothérapie (cf Interactions) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La cytarabine doit être administrée sous stricte surveillance médicale, en particulier au cours du traitement d'induction : on pratiquera de façon répétée une numération formule sanguine, examens médullaires (myélogramme) afin d'apprécier les résultats thérapeutiques et la toxicité hématologique du traitement.
- La cytarabine est un puissant myélosuppresseur : elle peut entraîner une hypoplasie ou une aplasie médullaire dont la sévérité dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé.
- Insuffisance médullaire préexistante :
  La cytarabine peut être administrée en cas de nécessité absolue.
  Le traitement doit dans ce cas être initié avec prudence.
  Les patients recevant ce traitement doivent être placés sous surveillance médicale stricte.
  Pendant la phase d'induction, une numération des globules blancs et des plaquettes doit être réalisée quotidiennement. Des examens médullaires doivent être réalisés fréquemment une fois que les cellules blastiques ont disparu du sang périphérique.
  Il conviendra de considérer la possibilité de suspendre ou de modifier le traitement lorsque l'insuffisance médullaire médicamenteuse entraîne une réduction du nombre de plaquettes à moins de 50 000 ou de polynucléaires neutrophiles à moins de 1000/mm^3. Il se peut que le nombre d'éléments figurés continue à diminuer après l'arrêt du traitement pour atteindre les valeurs les plus basses après une période sans traitement de 12 à 24 jours. Si cela est indiqué, la reprise du traitement peut se faire lorsque des signes nets de réparation médullaire apparaissent.
  Un équipement spécial doit être disponible afin de pouvoir gérer les complications, potentiellement fatales de l'insuffisance médullaire (infections résultant d'une granulopénie et autre diminution des défenses de l'organisme, hémorragies secondaires à la thrombopénie).
- On surveillera les fonctions hépatiques et rénales. Les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale présentent un risque plus important de toxicité sur le système nerveux central après administration de fortes doses de cytarabine. Il faudra donc utiliser le produit avec précaution en réduisant les doses chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.
- Syndrome de lyse tumorale : comme toute chimiothérapie antileucémique, la cytarabine induit une hyperuricémie secondaire à la lyse cellulaire : on surveillera le taux d'acide urique pendant le traitement et on préviendra l'hyperuricémie.
- Les patients recevant des doses élevées de cytarabine doivent être suivis afin de détecter des signes de neuropathie, car il peut être nécessaire de modifier le schéma d'administration et les doses pour éviter des troubles neurologiques irréversibles (cf Effets indésirables).
- La vaccination avec un vaccin vivant est contre-indiquée chez les patients recevant de la cytarabine (cf Interactions).
- L'association de ce médicament est déconseillée avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) : cf Interactions.

Femmes en âge de procréer traitées (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :
Les femmes en âge de procréer traitées par la cytarabine doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et un mois après la fin du traitement.
Hommes traités (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :
Il est souhaitable que les hommes traités par la cytarabine ou leur partenaire utilisent une méthode contraceptive de manière à éviter une conception pendant le traitement du patient et dans les 3 mois suivant la fin du traitement.
Les patients traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, impose, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tioclomarol, warfarine).
Interactions communes à tous les cytotoxiques :
Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle-zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les femmes en âge de procréer traitées par la cytarabine doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et un mois après la fin du traitement.
Compte tenu des données disponibles, la cytarabine ne sera administrée pendant la grossesse que si la pathologie met en jeu le pronostic vital de la mère. En effet, les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez différentes espèces animales ont montré que la cytarabine est embryotoxique et a des effets tératogènes principalement sur le cerveau et le squelette.
Quelques cas de malformations congénitales des membres et de l'oreille externe ont été rapportés lors de l'exposition au premier trimestre de grossesse. En cas d'exposition au premier trimestre, une surveillance échographique orientée est donc recommandée.
Des cas de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin ont été signalés.
A la naissance, la survenue d'ictère, d'insuffisance médullaire et d'hyperéosinophilie transitoires a été rapportée. Une surveillance biologique est donc indiquée dans les premières semaines de vie.
ALLAITEMENT :
L'excrétion de la cytarabine dans le lait maternel n'est pas connue. En raison des effets indésirables potentiellement graves pouvant être entraînés par la cytarabine chez les enfants allaités, la prise de cytarabine doit être contre-indiquée au cours de l'allaitement.
FERTILITÉ :
La cytarabine est mutagène et peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes.
Les patients traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.
Il est souhaitable que les hommes traités par la cytarabine ou leur partenaire utilisent une méthode contraceptive de manière à éviter une conception pendant le traitement du patient et dans les 3 mois suivant la fin du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, sur la base des effets indésirables notifiés, les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine sans l'avis d'un professionnel de santé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Affections hématologiques et du système lymphatique :
La cytarabine est un agent antinéoplasique qui entraîne une myélodépression. Son administration entraîne donc une aplasie ou une hypoplasie médullaire responsable d'anémie, granulopénie, thrombopénie, mégaloblastose et chute du taux de réticulocytes.
La sévérité de l'aplasie dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé. En relation avec l'aplasie, des complications hémorragiques ou infectieuses graves peuvent venir compliquer secondairement la cure de chimiothérapie.
Infections et infestations :
Des infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires et saprophytiques peuvent être associées à l'utilisation de la cytarabine seule ou en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs affectant l'immunité cellulaire ou humorale. Ces infections peuvent être légères, mais elles peuvent aussi être graves et parfois fatales.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
De rares cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés chez des patients traités avec des doses intermédiaires de cytarabine associée ou non à d'autres agents de chimiothérapie, sans que cela ait pu être associé de façon claire à la cytarabine.
Affections gastro-intestinales :
Les nausées et vomissements sont plus fréquents à la suite d'une perfusion rapide.
Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients traités avec de la cytarabine en association avec d'autres médicaments.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Le syndrome cytarabine se caractérise par élévation thermique, myalgies, douleurs osseuses accompagnées dans certains cas par des douleurs thoraciques, rashs maculopapuleux, conjonctivite et sensation de malaise général. Ce syndrome survient 6 à 12 heures après l'administration du produit.
Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.
Investigations :
Dans de rares cas, une hyperuricémie secondaire à la lyse blastique peut être induite par le traitement à la cytarabine ; il sera donc nécessaire de surveiller le taux d'acide urique dans le sang et les urines.
Les données de sécurité sont issues des bases de données internes de pharmacovigilance et des recherches bibliographiques.
Tableau récapitulatif des effets indésirables (doses conventionnelles et fortes doses) :
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Très fréquent	Septicémie, pneumonie, infection[a]
Fréquence indéterminée	Cellulite au point d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Aplasie, insuffisance médullaire, thrombocytopénie, anémie, anémie mégaloblastique, leucopénie, neutropénie, diminution du taux de réticulocytes
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Conjonctivite (voir syndrome cytarabine)[b]
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Péricardite, bradycardie sinusale
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Pneumopathie interstitielle
Fréquence indéterminée	Dyspnée, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite, ulcère buccal, ulcère anal, inflammation anale, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale, mucite
Fréquence indéterminée	Pancréatite, ulcère de l'œsophage, œsophagite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Fonction hépatique anormale
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, rash
Fréquent	Ulcère cutané
Fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire, prurit, éphélides, dermite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Syndrome cytarabine
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection[c]
Investigations	
Très fréquent	Biopsie de la moelle osseuse anormale, frottis sanguin anormal
Rare	Hyperuricémie

a) Infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires, parfois mortelles.
b) Peut apparaître avec une éruption et peut être hémorragique en cas de thérapie à forte dose.
c) Douleur et inflammation au site d'injection sous-cutanée.

Description d'effets indésirables particuliers :
Effets indésirables associés à la voie intrathécale :
Les effets les plus fréquemment rapportés après administration par voie intrathécale sont des nausées, des vomissements et de la fièvre. Ces réactions sont légères.
Des accidents de neurotoxicité graves dont des paraplégies ont été rapportés lors d'administrations intrathécales combinées avec du méthotrexate et des corticostéroïdes et lors d'association d'injection intrathécale avec une administration systémique de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine.
Des cas de leucoencéphalites nécrosantes avec ou sans convulsion ont été rapportés. Certains de ces patients ont aussi été traités par méthotrexate et/ou hydrocortisone par voie intrathécale et par irradiation encéphalique.
Deux cas de cécité ont été décrits chez des sujets mis en rémission après polychimiothérapie intraveineuse et traitement préventif des greffes méningées avec cytarabine intrathécale et radiothérapie de l'encéphale.
Effets indésirables associés aux fortes doses :
Affections du système nerveux :
Toxicité neurologique à forte dose.
Atteintes cérébelleuses de formes légère (dysarthrie et nystagmus) à grave (ataxie sévère pouvant être d'apparition retardée et dans certains cas définitive). Des épisodes de comas et des neuropathies périphériques sensitives et motrices ont aussi été rapportés. Des effets graves à mortels ont été observés chez des malades ayant antérieurement reçu d'autres traitements sur le système nerveux central (irradiation encéphalique) : il est recommandé de ne pas dépasser la dose individuelle recommandée et d'être très prudent chez les patients ayant déjà été traités par radiothérapie ou par voie intrathécale.
La toxicité neurologique semble associée au débit rapide d'administration.
Affections oculaires :
Des atteintes réversibles de la cornée et des conjonctivites hémorragiques ont été décrites après utilisation de fortes doses de cytarabine. Ces effets peuvent être prévenus ou diminués par l'instillation d'un collyre contenant des corticoïdes.
Affections cardiaques :
Des cas de cardiomyopathie pouvant être fatals ont été rapportés suite à l'utilisation expérimentale d'un traitement utilisé dans le cadre de transplantation médullaire, associant de fortes doses de cytarabine à du cyclophosphamide.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Une toxicité pulmonaire sévère, parfois fatale, un syndrome de détresse respiratoire et un œdème pulmonaire ont été rapportés après utilisation de fortes doses de cytarabine.
Tableau récapitulatif des effets indésirables (fortes doses seulement) :
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Abcès hépatique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Trouble cérébral, trouble cérébelleux, somnolence
Fréquence indéterminée	Coma, convulsion, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitive périphérique
Affections oculaires	
Très fréquent	Affection de la cornée
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, toxicité pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Colite nécrosante
Fréquence indéterminée	Nécrose gastro-intestinale, pneumatose de l'intestin, péritonite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatique, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Desquamation cutanée

a) Pouvant entraîner le décès.

Population pédiatrique :
Le profil des effets indésirables de la cytarabine a été similaire dans la population pédiatrique par rapport aux adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La dose de 4,5 g/m^2 en perfusion IV d'une heure toutes les 12 heures en 12 doses provoque une toxicité du système nerveux central irréversible et létale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la pyrimidine (code ATC : L01BC01).
Antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire).
La cytotoxicité de la cytarabine dépend de son métabolite actif, l'ARA-CTP qui, incorporé à l'ADN, en bloque la synthèse. La molécule d'ADN, comprenant de l'ARA-CTP, présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases.
L'utilisation de hautes doses de cytarabine a montré qu'elles permettent de vaincre la résistance des cellules leucémiques ne répondant plus aux doses conventionnelles du produit. Plusieurs mécanismes semblent intervenir pour vaincre cette résistance :
- augmentation de la quantité de substrat ;
- augmentation du pool intracellulaire d'ARA-CTP : il existe une corrélation positive entre la rétention intracellulaire d'ARA-CTP et le pourcentage de cellules en phase S.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique de la cytarabine utilisée à haute dose : la pharmacocinétique de la cytarabine à haute dose (H.D ARA-C) est bicompartimentale (modèle à 2 compartiments).
Après administration intraveineuse d'une dose de 2 à 3 g/m^2 toutes les 12 heures en perfusion d'une heure sur 5 à 6 jours (10 à 12 doses), les concentrations plasmatiques en fin de perfusion sont de l'ordre de : 19,96 $\pm$ 8,02 µg/ml et 35 $\pm$ 2,8 µg/ml. Les concentrations plasmatiques décroissent à l'arrêt de la perfusion, selon une courbe biexponentielle. Six heures après la fin de la perfusion, les concentrations obtenues correspondent à celles mesurées au « steady-state » après une perfusion continue de 24 heures de 100 mg/m^2 de cytarabine.
Par comparaison avec la cinétique de la cytarabine à dose conventionnelle, les hautes doses produisent un pic 200 fois supérieur.
De même, le pic d'apparition d'ARA-U, métabolite inactif, est retardé avec les hautes doses puisqu'il n'apparaît qu'au bout de 15 minutes.
Aux doses conventionnelles :
- la T ½ A est de l'ordre de quelques minutes (10 en moyenne),
- la T ½ B est de l'ordre de quelques heures (1 à 3).

Liaison aux protéines : 14 % de la cytarabine environ est lié aux protéines plasmatiques.
Clairance rénale plus lente avec les hautes doses, de l'ordre de 232 $\pm$ 33,4 ml/min/m^2.
La cytarabine administrée par voie générale (IV) passe la barrière hémato-encéphalique : après une dose de 1 à 3 g/m^2 en perfusion de 1 à 3 heures, les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont de l'ordre de 100 à 300 ng/ml.
Le produit diffuse aussi dans la salive, la rate, les reins, le tube digestif, le thymus, la moelle osseuse et les larmes. On ne sait pas si la cytarabine passe dans le lait maternel.
Activation de la cytarabine en ARA-CTP métabolite actif :
Passage de la membrane cellulaire par une diffusion facilitée selon le gradient de concentration à haute concentration, par un mécanisme utilisant un transporteur à faible concentration.
Activation enzymatique par phosphorylations successives : les enzymes qui activent l'ARA-C sont celles qui assurent l'activation du ribonucléoside naturel, la déoxycytidine.
Deux enzymes jouent un rôle important : déoxycytidine-kinase (ARA-C → ARA-CMP) et déoxycytidilate-kinase (ARA-CMP → ARA-CDP).
Le métabolite actif formé est l'ARA-CTP (arabinofuranosylcytosine tri-phosphate). La formation de l'ARA-CTP est une condition nécessaire à la cytotoxicité du produit mais n'est semble-t-il pas la seule : d'autres mécanismes interviennent.
Catabolisme :
La cytarabine est dégradée en ARA-U (arabinofuranosyl uracile), métabolite inactif, par la cytidine désaminase, enzyme présente dans de nombreux tissus mais principalement dans le foie et aussi dans les cellules leucémiques et la moelle. Cette enzyme est la cible de nombreux phénomènes d'activation ou d'inhibition.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chez la souris, le rat et le chien par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et intra-articulaire ont montré que les organes cibles sont : le système hématopoïétique (mégaloblastose, réticulocytopénie, leucopénie, thrombocytopénie, et anémie), le cerveau (destruction des fonctions cérébrales et cérébelleuses) et dans une moindre mesure le foie (élévation modérée des enzymes hépatiques à insuffisance hépatique) et les reins (néphrotoxicité). La sévérité de la toxicité est dose-dépendante. Les autres effets observés sont : une toxicité pulmonaire, gastro-intestinale (diarrhées, ulcérations), cardiomyopathie, des conjonctivites et des rashs cutanés.
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée, mais des effets sur la fertilité mâle ont été rapportés chez la souris.
La cytarabine est embryotoxique et tératogène (cerveau et squelette) et est responsable d'une toxicité péri et postnatale chez de nombreuses espèces. Administrée à des rats nouveau-nés à la dose de 4 mg/kg/j, la cytarabine a provoqué des retards de développement.
La cytarabine est mutagène et clastogène.
Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il existe une incompatibilité physico-chimique de la cytarabine avec l'héparine, l'insuline, le 5-fluoro-uracile, la nafcilline, l'oxacilline, la pénicilline G, le solu-B (solution injectable de vitamines du groupe B, de vitamines C et PP) et l'hémisuccinate de méthylprednisolone.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination. S'assurer de la compatibilité avant de le mélanger ou de l'associer à toute autre substance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture/reconstitution : 5 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.
Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).
Ne pas utiliser une solution dans laquelle un léger trouble serait apparu.
La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 Gauges). L'utilisation d'une aiguille de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon ou de fragments de bouchon dans le flacon.
A l'aide de l'aiguille, percez au centre de l'opercule de façon perpendiculaire au bouchon selon le schéma donné ci-dessous :

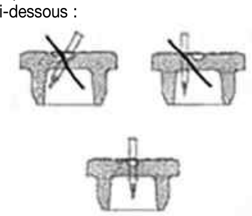

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier. Réservé aux spécialistes en oncologie, hématologie et en médecine interne.
AMM 3400956201501 (1985, RCP rév 25.04.17) 500 mg.
3400956201679 (1987, RCP rév 25.04.17) 1 g.
3400956264834 (1987, RCP rév 25.04.17) 2 g.
Mis sur le marché en 1986 (500 mg) et 1988 (1 g et 2 g).
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ARACYTINE ® 100 mg

cytarabine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 100 mg : Flacon de poudre de 10 ml + ampoule de solvant de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Cytarabine (DCI)	100 mg

Solvant : alcool benzylique, eau ppi.
Excipient à effet notoire : alcool benzylique (47,25 mg/ampoule de 5 ml).

DC INDICATIONS

- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie.
- Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie et le mode d'administration varient selon le protocole d'associations thérapeutiques utilisées.

POSOLOGIE :

Différents schémas thérapeutiques utilisant la cytarabine ont été proposés :
Leucémies aiguës myéloblastiques et transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies :
Les posologies données en mg/m^2 de surface corporelle sont utilisables chez l'adulte et l'enfant.
- Induction :
  Chimiothérapie d'association (toujours avec une anthracycline, parfois avec d'autres antinéoplasiques) : 100 mg/m^2/j pendant 7 à 10 jours ou 200 mg/m^2/j pendant 5 à 7 jours.
  Une deuxième cure peut être administrée en cas d'échec de la première.
- Entretien et consolidation :
  Une consolidation peut être faite avec le même protocole de chimiothérapie que celui qui a permis d'obtenir la rémission. La cytarabine peut être administrée à des doses inférieures, seule ou en association avec d'autres antinéoplasiques, par cures espacées de 4 à 6 semaines lors des traitements d'entretien.
  Dans les traitements d'entretien, la voie sous-cutanée peut être utilisée : 20 mg/m^2/jour, administrés en 1 ou 2 injections pendant 5 à 10 jours.

Leucémies aiguës lymphoblastiques :
- Traitement d'induction et d'entretien :
  Les protocoles utilisés sont assez voisins de ceux du traitement des leucémies aiguës myéloïdes. Ils utilisent des associations comprenant principalement : cytarabine-vincristine-prednisolone.
- Traitement des localisations méningées par voie intrathécale :
  - A titre préventif, on propose la cytarabine : 20 mg/m^2, parfois associée au méthotrexate et à l'hydrocortisone.
    Pour l'enfant de moins de 3 ans, la dose de cytarabine est de 30 mg/m^2.
  - A titre curatif, on utilise habituellement la dose de 20 mg/m^2 une à deux fois par semaine.

L'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou pour une administration chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans (cf Mode d'administration).

Adaptation posologique :
- La fréquence des cures est fonction du résultat thérapeutique et de la toxicité hématologique et extrahématologique.
- Des contrôles répétés, sanguins et médullaires devront être effectués, surtout en début de traitement. Les fonctions hépatiques et rénales seront également surveillées.
- L'adaptation de la posologie se fait en fonction des résultats des examens sanguins et médullaires (myélogramme).
  Habituellement, le traitement est interrompu si :
  - les plaquettes sont inférieures à 50 000/mm^3 ;
  - les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1000/mm^3.
- La reprise du traitement se fait dès que les chiffres des numérations le permettent et dès que les cellules blastiques réapparaissent dans le sang ou dans la moelle. Le fait d'attendre la normalisation de la numération pour reprendre le traitement est préjudiciable au contrôle ultérieur de la maladie.
- Les posologies seront aussi modifiées en cas de phénomènes toxiques autres qu'hématologiques et en cas d'association à d'autres agents chimiothérapiques.

MODE D'ADMINISTRATION :

La cytarabine peut être utilisée par différentes voies d'administration.
- Voie intraveineuse en injection directe ou en perfusion continue : lorsque la cytarabine est administrée rapidement, les doses injectées peuvent être plus importantes que celles qui le seraient par perfusion lente ; ceci est dû à l'inactivation rapide du produit et à sa durée de contact très courte avec les cellules néoplasiques et normales sensibles.
- Voie sous-cutanée : la cytarabine est particulièrement bien tolérée. On observe très rarement douleur et inflammation au point d'injection.
- Voie intrathécale : la cytarabine est utilisée dans le traitement préventif et curatif des localisations méningées des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

En cas d'utilisation par voie intrathécale, la reconstitution se fait avec du LCR autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.
L'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou dans le cas d'une administration intraveineuse à fort dosage ou pour une administration chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). La reconstitution se fait avec du LCR autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.
Quelle que soit la voie d'administration, l'expérience clinique acquise suggère que les résultats obtenus par la cytarabine dépendent étroitement des modifications posologiques de façon à détruire le plus de cellules blastiques avec le moins d'effet toxique. Une association polychimiothérapique entraîne des modifications de posologie pour chacun des constituants du protocole.
Modalités de manipulation :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 n° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.
Instruction pour une ouverture correcte des ampoules :
Important : l'ampoule est prélimée en un point de l'étranglement. La tache colorée sur l'olive permet l'orientation de celle-ci (figure 1). Saisir l'ampoule, le point coloré dirigé vers soi, l'ampoule s'ouvre facilement en plaçant le pouce sur le point coloré et en exerçant une légère flexion du haut vers le bas (figure 2). Ne pas ouvrir l'ampoule au niveau du trait.

Figure 1 Figure 2

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Celles communes à toute thérapeutique cytotoxique.
- Aplasie médullaire préexistante.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques, notamment après emploi du méthotrexate ou de traitement par les radiations ionisantes.
- Patients avec une infection méningée évolutive.
- Allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle-zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (cf Interactions) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle).
- Le solvant à base d'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou intraveineuse à fort dosage. Dans les autres cas, la solution reconstituée avec ce solvant est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La cytarabine doit être administrée sous stricte surveillance médicale, en particulier au cours du traitement d'induction : on pratiquera de façon répétée une numération de la formule sanguine, examens médullaires (myélogramme) afin d'apprécier les résultats thérapeutiques et la toxicité hématologique du traitement.
- La cytarabine est un puissant myélosuppresseur : elle peut entraîner une hypoplasie ou une aplasie médullaire dont la sévérité dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé.
- Insuffisance médullaire préexistante :
  La cytarabine peut être administrée en cas de nécessité absolue. Le traitement doit dans ce cas être initié avec prudence.
  Les patients recevant ce traitement doivent être placés sous surveillance médicale stricte.
  Pendant la phase d'induction, une numération des globules blancs et des plaquettes doit être réalisée quotidiennement. Des examens médullaires doivent être réalisés fréquemment une fois que les cellules blastiques ont disparu du sang périphérique.
  Il conviendra de considérer la possibilité de suspendre ou de modifier le traitement lorsque l'insuffisance médullaire médicamenteuse entraîne une réduction du nombre de plaquettes à moins de 50 000 ou de polynucléaires neutrophiles à moins de 1000/mm^3. Il se peut que le nombre d'éléments figurés continue à

diminuer après l'arrêt du traitement pour atteindre les valeurs les plus basses après une période sans traitement de 12 à 24 jours. Si cela est indiqué, la reprise du traitement peut se faire lorsque des signes nets de réparation médullaire apparaissent.

Un équipement spécial doit être disponible afin de pouvoir gérer les complications, potentiellement fatales, de l'insuffisance médullaire (infections résultant d'une granulopénie et autre diminution des défenses de l'organisme, hémorragies secondaires à la thrombopénie).

- On surveillera les fonctions hépatiques et rénales. Les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale présentent un risque plus important de toxicité sur le système nerveux central après administration de fortes doses de cytarabine. Il faudra donc utiliser le produit avec précaution en réduisant les doses chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.
- Syndrome de lyse tumorale : comme toute chimiothérapie antileucémique, la cytarabine induit une hyperuricémie secondaire à la lyse cellulaire : on surveillera le taux d'acide urique pendant le traitement et on préviendra l'hyperuricémie.
- Neurologie : des cas d'effets indésirables neurologiques sévères allant de la céphalée à une paralysie, un coma et des épisodes de type accident vasculaire cérébral ont été rapportés principalement chez les jeunes et les adolescents, à la suite de l'administration de cytarabine par voie intraveineuse en association à du méthotrexate par voie intrathécale.
- Les patients recevant des doses élevées de cytarabine doivent être suivis afin de détecter des signes de neuropathie, car il peut être nécessaire de modifier le schéma d'administration et les doses pour éviter des troubles neurologiques irréversibles (cf Effets indésirables).
- La vaccination avec un vaccin vivant est contre-indiquée chez les patients recevant de la cytarabine (cf Interactions).
- L'association de ce médicament est déconseillée avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) : cf Interactions.
- Femmes en âge de procréer traitées (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :
  Les femmes en âge de procréer traitées par la cytarabine doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et un mois après la fin du traitement.
- Hommes traités (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :
  Il est souhaitable que les hommes traités par la cytarabine ou leur partenaire utilisent une méthode contraceptive de manière à éviter une conception pendant le traitement du patient et dans les 3 mois suivant la fin du traitement.
  Les patients traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.
- Toxicité liée à l'alcool benzylique :

> Une ampoule de solvant de 5 ml contient 47,25 mg d'alcool benzylique.
> Ce solvant ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou intraveineuse à fort dosage, et chez les nouveau-nés et enfants de moins de 3 ans.

Dans les autres cas, la solution reconstituée avec ce solvant peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

L'alcool benzylique, un conservateur, a été associé à des événements indésirables graves y compris un syndrome de respiration haletante (ou « gasping syndrome ») et des décès au sein de la population pédiatrique.

Bien qu'aux doses thérapeutiques usuelles, les quantités d'alcool benzylique administrées sont considérablement plus faibles que celles qui sont à l'origine du syndrome de respiration haletante, la quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle une toxicité peut survenir n'est pas connue.

Le risque de toxicité par l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité de détoxification hépatique du produit.

Les prématurés et les nouveau-nés de faibles poids ont davantage de risque de développer une telle toxicité.

La reconstitution se fait avec du LCR autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.

- Voie intrathécale : la cytarabine, lorsqu'elle est administrée par voie intrathécale, peut être associée à des nausées, des vomissements et à une grave toxicité du système nerveux central qui peut aboutir à un déficit permanent, incluant une cécité et d'autres toxicités neurologiques.
- Il est recommandé de ne pas dépasser la dose individuelle validée et d'être très prudent chez les patients ayant reçu un traitement radiothérapique ou intrathécal. Cf Effets indésirables.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, impose, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tioclomarol, warfarine).

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle-zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :

- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les femmes en âge de procréer traitées par la cytarabine doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et un mois après la fin du traitement.

Compte tenu des données disponibles, la cytarabine ne sera administrée pendant la grossesse que si la pathologie met en jeu le pronostic vital de la mère. En effet, les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez différentes espèces animales ont montré que la cytarabine est embryotoxique et a des effets tératogènes, principalement sur le cerveau et le squelette.

Quelques cas de malformations congénitales des membres et de l'oreille externe ont été rapportés lors de l'exposition au premier trimestre de grossesse. En cas d'exposition au premier trimestre, une surveillance échographique orientée est donc recommandée.

Des cas de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin ont été signalés.

A la naissance, la survenue d'ictère, d'insuffisance médullaire et d'hyperéosinophilie transitoires a été rapportée. Une surveillance biologique est donc indiquée dans les premières semaines de vie.

L'alcool benzylique, présent dans le solvant, traverse la barrière placentaire.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la cytarabine dans le lait maternel n'est pas connue. En raison des effets indésirables potentiellement graves pouvant être entraînés par la cytarabine chez les enfants allaités, la prise de cytarabine doit être contre-indiquée au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

La cytarabine est mutagène et peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes.

Les patients traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.

Il est souhaitable que les hommes traités par la cytarabine ou leur partenaire utilisent une méthode contraceptive de manière à éviter une conception pendant le traitement du patient et dans les 3 mois suivant la fin du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, sur la base des effets indésirables notifiés, les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine sans l'avis d'un professionnel de santé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La cytarabine est un agent antinéoplasique qui entraîne une myélodépression. Son administration entraîne donc une aplasie ou une hypoplasie médullaire responsable d'anémie, granulopénie, thrombopénie, mégaloblastose et chute du taux de réticulocytes.

La sévérité de l'aplasie dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé. En relation avec l'aplasie, des complications hémorragiques ou infectieuses graves peuvent venir compliquer secondairement la cure de chimiothérapie.

Infections et infestations :

Des infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires et saprophytiques peuvent être associées à l'utilisation de la cytarabine seule ou en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs affectant l'immunité cellulaire ou humorale. Ces infections peuvent être légères, mais elles peuvent aussi être graves et parfois fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés chez des patients traités avec des doses intermédiaires de cytarabine associée ou non à d'autres agents de chimiothérapie, sans que cela ait pu être associé de façon claire à la cytarabine.

Affections gastro-intestinales :

Les nausées et vomissements sont plus fréquents à la suite d'une perfusion rapide.

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients traités avec de la cytarabine en association avec d'autres médicaments.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Le syndrome cytarabine se caractérise par élévation thermique, myalgies, douleurs osseuses accompagnées dans certains cas par des douleurs thoraciques, rashs maculopapuleux, conjonctivite et sensation de malaise général. Ce syndrome survient 6 à 12 heures après l'administration du produit.

Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.

Investigations :

Dans de rares cas, une hyperuricémie secondaire à la lyse blastique peut être induite par le traitement à la cytarabine ; il sera donc nécessaire de surveiller le taux d'acide urique dans le sang et les urines.

Les données de sécurité sont issues des bases de données internes de pharmacovigilance et des recherches bibliographiques.

Tableau récapitulatif des effets indésirables (doses conventionnelles et fortes doses) :

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effet
Infections et infestations	
Très fréquent	Septicémie, pneumonie, infection[a]
Fréquence indéterminée	Cellulite au point d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Aplasie, insuffisance médullaire, thrombocytopénie, anémie, anémie mégaloblastique, leucopénie, neutropénie, diminution du taux de réticulocytes
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Conjonctivite (voir syndrome cytarabine)[b]
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Péricardite, bradycardie sinusale
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Pneumopathie interstitielle
Fréquence indéterminée	Dyspnée, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite, ulcère buccal, ulcère anal, inflammation anale, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale, mucite
Fréquence indéterminée	Pancréatite, ulcère de l'œsophage, œsophagite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Fonction hépatique anormale
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, rash
Fréquent	Ulcère cutané
Fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire, prurit, éphélides, dermite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Syndrome cytarabine
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection[c]
Investigations	
Très fréquent	Biopsie de la moelle osseuse anormale, frottis sanguin anormal
Rare	Hyperuricémie

a) Infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires, parfois mortelles.
b) Peut apparaître avec une éruption et peut être hémorragique en cas de thérapie à forte dose.
c) Douleur et inflammation au site d'injection sous-cutanée.

Description d'effets indésirables particuliers :

Effets indésirables associés à la voie intrathécale :

Les effets les plus fréquemment rapportés après administration par voie intrathécale sont des nausées, des vomissements et de la fièvre. Ces réactions sont légères.

Des accidents de neurotoxicité graves dont des paraplégies ont été rapportés lors d'administrations intrathécales combinées avec du méthotrexate et des corticostéroïdes et lors d'association d'injection intrathécale avec une administration systémique de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine.

Des cas de leucoencéphalites nécrosantes avec ou sans convulsion ont été rapportés. Certains de ces patients ont aussi été traités par méthotrexate et/ou hydrocortisone par voie intrathécale et par irradiation encéphalique.

Deux cas de cécité ont été décrits chez des sujets mis en rémission après polychimiothérapie intraveineuse et traitement préventif des greffes méningées avec cytarabine intrathécale et radiothérapie de l'encéphale.

Effets indésirables associés aux fortes doses :

Affections du système nerveux :

Toxicité neurologique à forte dose.

Atteintes cérébelleuses de formes légère (dysarthrie et nystagmus) à grave (ataxie sévère pouvant être d'apparition retardée et dans certains cas définitive). Des épisodes de comas et des neuropathies périphériques sensitives et motrices ont aussi été rapportés. Des effets graves à mortels ont été observés chez des malades ayant antérieurement reçu d'autres traitements sur le système nerveux central (irradiation encéphalique) : il est recommandé de ne pas dépasser la dose individuelle recommandée et d'être très prudent chez les patients ayant déjà été traités par radiothérapie ou par voie intrathécale.

La toxicité neurologique semble associée au débit rapide d'administration.

Affections oculaires :

Des atteintes réversibles de la cornée et des conjonctivites hémorragiques ont été décrites après utilisation de fortes doses de cytarabine. Ces effets peuvent être prévenus ou diminués par l'instillation d'un collyre contenant des corticoïdes.

Affections cardiaques :

Des cas de cardiomyopathie pouvant être fatals ont été rapportés suite à l'utilisation expérimentale d'un traitement utilisé dans le cadre de transplantation médullaire, associant de fortes doses de cytarabine à du cyclophosphamide.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Une toxicité pulmonaire sévère, parfois fatale, un syndrome de détresse respiratoire et un œdème pulmonaire ont été rapportés après utilisation de fortes doses de cytarabine.

Tableau récapitulatif des effets indésirables (fortes doses seulement) :

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effet
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Abcès hépatique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Trouble cérébral, trouble cérébelleux, somnolence
Fréquence indéterminée	Coma, convulsion, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitive périphérique

Affections oculaires	
Très fréquent	Affection de la cornée
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, toxicité pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Colite nécrosante
Fréquence indéterminée	Nécrose gastro-intestinale, pneumatose de l'intestin, péritonite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatique, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Desquamation cutanée

a) Pouvant entraîner le décès.

Population pédiatrique :

Le profil des effets indésirables de la cytarabine a été similaire dans la population pédiatrique par rapport aux adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La dose de 4,5 g/m^2 en perfusion IV d'une heure toutes les 12 heures en 12 doses provoque une toxicité du système nerveux central irréversible et létale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogue de la pyrimidine (code ATC : L01BC01).

- Antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire).
- La cytotoxicité de la cytarabine dépend de son métabolite actif l'ARA-CTP qui, incorporé à l'ADN, en bloque la synthèse. La molécule d'ADN comprenant de l'ARA-CTP présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases.
- L'utilisation de hautes doses de cytarabine a montré qu'elles permettent de vaincre la résistance des cellules leucémiques ne répondant plus aux doses conventionnelles du produit.

Plusieurs mécanismes semblent intervenir pour vaincre cette résistance :

- augmentation de la quantité de substrat ;
- augmentation du pool intracellulaire d'ARA-CTP : il existe une corrélation positive entre la rétention intracellulaire d'ARA-CTP et le pourcentage de cellules en phase S.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique de la cytarabine utilisée à haute dose : la pharmacocinétique de la cytarabine à haute dose (H.D ARA C) est bicompartimentale (modèle à 2 compartiments).

Après administration intraveineuse d'une dose de 2 à 3 g/m^2 toutes les 12 heures en perfusion d'une heure sur 5 à 6 jours (10 à 12 doses), les concentrations plasmatiques en fin de perfusion sont de l'ordre de : 19,96 µg/ml ± 8,02 et 35 µg/ml ± 2,8. Les concentrations plasmatiques décroissent à l'arrêt de la perfusion, selon une courbe biexponentielle. Six heures après la fin de la perfusion, les concentrations obtenues correspondent à celles mesurées au « steady-state » après une perfusion continue de 24 heures de 100 mg/m^2 de cytarabine.

Par comparaison avec la cinétique de la cytarabine à dose conventionnelle, les hautes doses produisent un pic 200 fois supérieur.

De même, le pic d'apparition d'ARA-U métabolite inactif est retardé avec les hautes doses puisqu'il n'apparaît qu'au bout de 15 minutes.

Aux doses conventionnelles :

- la T ½ A est de l'ordre de quelques minutes (10 en moyenne) ;
- la T ½ B est de l'ordre de quelques heures (1 à 3).

Liaison aux protéines : 14 % de la cytarabine environ est lié aux protéines plasmatiques.

Clairance rénale plus lente avec les hautes doses, de l'ordre de 232 ml/min/m^2 + 33,4.

La cytarabine administrée par voie générale (IV) passe la barrière hématoencéphalique : après une dose de 1 à 3 g/m^2 en perfusion de 1 à 3 heures, les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont de l'ordre de 100 à 300 ng/ml.

Le produit diffuse aussi dans la salive, la rate, les reins, le tube digestif, le thymus, la moelle osseuse et les larmes. On ne sait pas si la cytarabine passe dans le lait maternel.

Activation de la cytarabine en ARA-CTP métabolite actif : passage de la membrane cellulaire par une diffusion facilitée selon le gradient de concentration à haute concentration, par un mécanisme utilisant un transporteur à faible concentration.

Activation enzymatique par phosphorylations successives : les enzymes qui activent l'ARA-C sont celles qui assurent l'activation du ribonucléoside naturel, la déoxycytidine.

Deux enzymes jouent un rôle important : déoxycytidine kinase (ARA-C → ARA-CMP) et déoxycytidilate kinase (ARA-CMP → ARA-CDP).

Le métabolite actif formé est l'ARA-CTP (arabinofuranosylcytosine triphosphate). La formation de l'ARA-CTP est une condition nécessaire à la cytotoxicité du produit mais n'est, semble-t-il, pas la seule : d'autres mécanismes interviennent.

Catabolisme : la cytarabine est dégradée en ARA-U (arabinofuranosyl uracile), métabolite inactif, par la cytidine déaminase, enzyme présente dans de nombreux tissus mais principalement dans le foie et aussi dans les cellules leucémiques et la moelle. Cette enzyme est la cible de nombreux phénomènes d'activation ou d'inhibition.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chez la souris, le rat et le chien par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et intra-articulaire ont montré que les organes cibles sont : le système hématopoïétique (mégaloblastose, réticulocytopénie, leucopénie, thrombocytopénie, et anémie), le cerveau (destruction des fonctions cérébrales et cérébelleuses) et dans une moindre mesure le foie (élévation modérée des enzymes hépatiques à insuffisance hépatique) et les reins (néphrotoxicité). La sévérité de la toxicité est dose-dépendante. Les autres effets observés sont : une toxicité pulmonaire, gastro-intestinale (diarrhées, ulcérations), cardiomyopathie, des conjonctivites et des rashs cutanés. Aucune étude de fertilité n'a été réalisée, mais des effets sur la fertilité mâle ont été rapportés chez la souris. La cytarabine est embryotoxique et tératogène (cerveau et squelette) et est responsable d'une toxicité péri et postnatale chez de nombreuses espèces. Administrée à des rats nouveau-nés à la dose de 4 mg/kg/j, la cytarabine a provoqué des retards de développement. La cytarabine est mutagène et clastogène.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il existe une incompatibilité physico-chimique de la cytarabine avec l'héparine, l'insuline, le 5-fluoro-uracile, la nafcilline, l'oxacilline, la pénicilline G, le solu-B (solution injectable de vitamines du groupe B, de vitamines C et PP) et l'hémisuccinate de méthylprednisolone.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination. S'assurer de la compatibilité avant de le mélanger ou de l'associer à toute autre substance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

La solution reconstituée de cytarabine ne contient aucun agent antimicrobien. Il est par conséquent recommandé que la reconstitution soit effectuée immédiatement avant l'utilisation de la solution injectable et que la perfusion soit commencée dès que possible.

La perfusion doit être terminée dans les 24 heures qui suivent la reconstitution et toute solution non utilisée doit être jetée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser une solution dans laquelle un léger trouble serait apparu.

La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 Gauges). L'utilisation d'une aiguille de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon ou de fragments de bouchon dans le flacon. A l'aide de l'aiguille, percez au centre de l'opercule de façon perpendiculaire au bouchon selon le schéma donné ci-dessous :

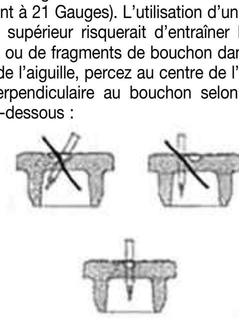

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930267219 (1976/97, RCP rév 12.05.17).

Mis sur le marché en 1972.

Prix : 4,31 € (1 flacon + solvant).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ARANESP ®

darbepoetin alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 10 µg (25 µg/ml) :* Seringue préremplie* de 0,4 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 20 µg (40 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,5 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 30 µg (100 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,3 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 40 µg (100 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,4 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 40 µg (100 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 0,4 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 50 µg (100 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,5 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 60 µg (200 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,3 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 60 µg (200 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 0,3 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 80 µg (200 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,4 ml avec aiguille 27G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 80 µg (200 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 0,4 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 100 µg (200 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,5 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 100 µg (200 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 0,5 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 130 µg (200 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,65 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 150 µg (500 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,3 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 150 µg (500 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 0,3 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 300 µg (500 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 0,6 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 300 µg (500 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 0,6 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC ou IV (claire, incolore) *à 500 µg (500 µg/ml) :* Seringue préremplie* sécurisée de 1 ml avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore) *à 500 µg (500 µg/ml) :* Stylo prérempli* (SureClick) de 1 ml contenant une seringue avec aiguille 27 G, boîte unitaire.

* Le capuchon de protection de la seringue préremplie ou du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

COMPOSITION		*p seringue*	*p stylo*
Darbepoetin alfa*		10 µg	-
	ou	20 µg	-
	ou	30 µg	-
	ou	40 µg	40 µg
	ou	50 µg	-
	ou	60 µg	60 µg
	ou	80 µg	80 µg
	ou	100 µg	100 µg
	ou	130 µg	-
	ou	150 µg	150 µg
	ou	300 µg	300 µg
	ou	500 µg	500 µg

* Produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients (communs) : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium (1,14 mg/ser ou stylo de 0,3 ml ; 1,52 mg/ser ou stylo de 0,4 ml ; 1,90 mg/ser ou stylo de 0,5 ml ; 2,27 mg/ser ou stylo de 0,6 ml ; 2,46 mg/ser de 0,65 ml ; 3,79 mg/ser ou stylo de 1 ml).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration).
- Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Aranesp doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

POSOLOGIE :

Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique :

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution. Aranesp peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobinémie à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à privilégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'Aranesp est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie tout en maintenant une hémoglobinémie inférieure ou égale à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Des mesures de prudence sont requises lors de l'augmentation des doses d'Aranesp chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. Des explications alternatives à la faible réponse au traitement doivent être recherchées chez les patients traités par Aranesp qui présentent une augmentation insuffisante du taux d'hémoglobine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au-dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont détaillées ci-après. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologie doit être ajustée.

Le traitement avec Aranesp est divisé en deux phases : phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants.

Adultes insuffisants rénaux chroniques :

- Phase correctrice :

  La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, les doses initiales suivantes peuvent aussi être administrées par voie sous-cutanée en une injection unique : 0,75 µg/kg une fois toutes les deux semaines ou 1,5 µg/kg une fois par mois. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en 4 semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25 %. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les 4 semaines.

  Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

  Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

- Phase d'entretien :

  Chez les patients dialysés, Aranesp peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les 2 semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'Aranesp toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale d'Aranesp équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée.

  Chez les patients non dialysés, Aranesp peut continuer à être administré en une injection unique une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines ou une fois par mois. Chez les patients traités par Aranesp une fois toutes les 2 semaines, et après que le taux cible d'hémoglobine a été atteint, Aranesp peut ensuite être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les 2 semaines.

  La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

  Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente.

  Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25 % en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'adminis-

tration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les 2 semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les 2 semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les 2 semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration d'Aranesp une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire d'Aranesp (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale d'Aranesp administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Aranesp, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les 2 semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques :

Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié dans les essais cliniques randomisés (cf Pharmacodynamie).

- Phase correctrice :

Chez les enfants à partir de 1 an, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les 2 semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en 4 semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25 %. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les 4 semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

La correction de l'anémie chez les patients pédiatriques selon une fréquence d'administration mensuelle d'Aranesp n'a pas été étudiée.

- Phase d'entretien :

Chez les enfants à partir de 1 an, pendant la phase d'entretien, Aranesp peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les 2 semaines. Chez les patients âgés de moins de 6 ans, des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour le maintien du taux d'hémoglobine cible par rapport aux patients âgés de 6 ans et plus. Les patients dialysés traités par une injection d'Aranesp toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale d'Aranesp équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients âgés de 11 ans et plus, non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les 2 semaines, Aranesp peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les 2 semaines.

Les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration d'Aranesp une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration d'Aranesp une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire d'Aranesp (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. La dose initiale d'Aranesp (µg/semaine) à administrer toutes les 2 semaines en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale de r-HuEPO (UI/semaine) sur 2 semaines par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Aranesp, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les 2 semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25 % en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Les patients commençant une dialyse pendant le traitement par Aranesp doivent être surveillés étroitement pour un contrôle adéquat de leur taux d'hémoglobine.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les 2 semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les 2 semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les 2 semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux :

Aranesp doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par exemple taux d'hémoglobine ⩽ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Aranesp doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50 % afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'Aranesp est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé. Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50 %. Le traitement par Aranesp devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25 % inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50 %.

MODE D'ADMINISTRATION :

Aranesp peut être administré par voie sous-cutanée par le patient lui-même ou par un aidant/soignant après avoir été formé par un médecin, un(e) infirmier(ère) ou un pharmacien.

Aranesp est présenté soit en seringue préremplie prête à l'injection, soit en stylo prérempli prêt à l'injection.

- Aranesp en seringue préremplie est administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse tel que décrit à la rubrique Posologie.
- Aranesp en stylo prérempli est destiné à l'administration sous-cutanée uniquement.

Alterner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des seringues et des stylos, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypertension artérielle mal contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), le nom commercial de l'ASE administré devrait être clairement inscrit dans le dossier du patient.

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Aranesp. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections d'Aranesp (se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration). Des cas d'hypertension sévère, y compris des crises hypertensives, encéphalopathie hypertensive, et convulsions ont été observés chez des patients IRC traités par Aranesp.

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement ; une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Aranesp doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B_{12} diminue l'efficacité des ASE et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes et symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Aranesp doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation d'Aranesp, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'Aranesp chez ce patient.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont été rapportés avec les ASE, incluant Aranesp. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres époétines et un traitement relais par Aranesp ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (cf Effets indésirables).

Une diminution paradoxale de l'hémoglobine et le développement d'une anémie sévère associés à un nombre faible de réticulocytes doit inciter à interrompre rapidement le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C et traités par interféron et ribavirine, lorsque les époétines sont utilisées de façon concomitante. Les époétines ne sont pas indiquées dans le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C.

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Aranesp. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination de la darbepoetin alfa et de la r-HuEPO, Aranesp doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Aranesp doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Un usage détourné d'Aranesp chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Le capuchon de protection de la seringue préremplie et du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Aranesp devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Aranesp.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (cf Composition), c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

Patients insuffisants rénaux chroniques :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique Posologie/Mode d'administration. Au cours des études cliniques, une augmentation du nombre de décès, des événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves, y compris des AVC, et de thromboses vasculaires au point d'accès a été observée lorsque des ASE étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La prudence s'impose en cas d'escalade de dose d'Aranesp chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, car des doses cumulatives d'époétine élevées peuvent être associées à un risque accru de mortalité et d'événements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients ayant une réponse faible aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérés (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des époétines, lorsque les taux d'hémoglobine étaient augmentés au-delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20 %.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Aranesp. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Aranesp, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration d'Aranesp jusqu'à normalisation de la kaliémie.

Patients cancéreux :

Effet sur la croissance tumorale :

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les époétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des époétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez des patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation d'Aranesp et d'autres ASE a montré :

- un raccourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASE étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASE ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients ;
- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASE étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l) ;
- une augmentation du risque de décès lorsque les ASE étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des époétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (cf Pharmacodynamie).

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

DC INTERACTIONS

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre la darbepoetin alfa et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les substances ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si Aranesp est administré en même temps que l'un de ces traitements, leurs taux sanguins devront être sur-

veillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'études pertinentes et bien conduites concernant l'utilisation d'Aranesp chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Aucune altération de la fécondité n'a été détectée.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription d'Aranesp chez la femme enceinte.

Les femmes dont la grossesse survient au cours du traitement par Aranesp doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de surveillance des grossesses d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Aranesp est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Aranesp doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aranesp n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables identifiés associés à Aranesp sont l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, les événements thromboemboliques, les convulsions, les réactions allergiques, un rash/érythème et une érythroblastopénie : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Aranesp a été administré par voie sous-cutanée. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données sont présentées séparément pour les patients atteints d'IRC et pour les patients cancéreux en raison des profils d'effets indésirables différents dans ces populations.

Patients insuffisants rénaux chroniques :

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Aranesp et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Aranesp, 83 % ont été dialysés et 17 % n'ont pas été dialysés. Les accidents vasculaires cérébraux ont été identifiés comme effets indésirables dans une étude clinique supplémentaire (TREAT, cf Pharmacodynamie).

L'incidence des effets indésirables au travers des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence non connue*	Érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	Très fréquent*	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Accidents vasculaires cérébraux
	Peu fréquent*	Convulsions
Affections cardiaques	Très fréquent	Hypertension artérielle
Affections vasculaires	Peu fréquent	Événements thromboemboliques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash/érythème
	Fréquence non connue*	SSJ/Syndrome de Lyell, érythème polymorphe, cloques, exfoliation cutanée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur au point d'injection
	Fréquence non connue	Ecchymose au point d'injection, hémorragie au point d'injection

* Cf Description de certains effets indésirables et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patients cancéreux :

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de 7 études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Aranesp et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du côlon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables au travers des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très fréquent*	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent*	Convulsions
Affections cardiaques	Fréquent*	Hypertension artérielle
Affections vasculaires	Fréquent	Événements thromboemboliques y compris embolie pulmonaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash/érythème
	Fréquence non connue*	SSJ/Syndrome de Lyell, érythème polymorphe, cloques, exfoliation cutanée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème
	Fréquent	Douleur au point d'injection
	Fréquence non connue	Ecchymose au point d'injection, hémorragie au point d'injection

* Cf Description de certains effets indésirables et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description de certains effets indésirables :

Patients insuffisants rénaux chroniques :

Les accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés comme fréquents chez les patients atteints d'IRC dans l'étude TREAT (cf Pharmacodynamie).

Des cas isolés d'érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients atteints d'IRC traités par Aranesp par voie sous-cutanée. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Aranesp doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fréquence de toutes les réactions d'hypersensibilité a été estimée d'après les données des essais cliniques comme très fréquente chez les patients atteints d'IRC. Des cas de réactions allergiques graves ont été rapportés, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire, associés à la darbepoetin alfa.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant la darbepoetin alfa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme peu fréquente chez les patients atteints d'IRC.

Patients cancéreux :

Une hypertension artérielle a été observée chez les patients cancéreux lors de l'expérience après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme fréquente chez les patients cancéreux et était également fréquente dans les groupes placebo.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez les patients cancéreux lors de l'expérience après commercialisation. La fréquence de toutes les réactions allergiques a été estimée d'après les données des essais cliniques comme très fréquente chez les patients cancéreux. Les réactions allergiques ont également été très fréquentes dans les groupes placebo. Des cas de réactions allergiques graves ont été rapportés, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire, associés à la darbepoetin alfa.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant la darbepoetin alfa lors de l'expérience après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme peu fréquente chez les patients cancéreux. Les convulsions ont été fréquentes dans les groupes placebo.

Population pédiatrique en insuffisance rénale chronique :

Dans toutes les études cliniques chez les enfants atteints d'IRC, aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié chez les enfants par rapport à ceux rapportés précédemment chez les adultes (cf Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La quantité maximale d'Aranesp qui peut être administrée en toute sécurité à des doses uniques ou multiples n'a pas été déterminée. Le traitement par Aranesp peut entraîner une polyglobulie si le taux d'hémoglobine n'est pas étroitement surveillé et la dose correctement ajustée. Des cas d'hypertension artérielle sévère ont été observés après un surdosage avec Aranesp (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de polyglobulie, le traitement par Aranesp devra être temporairement interrompu (cf Posologie/Mode d'administration). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation antianémique, autres préparations antianémiques (code ATC : B03XA02).

Mécanisme d'action :

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie.

Effets pharmacodynamiques :

La darbepoetin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène.

La darbepoetin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoetin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et, par conséquent, une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine.

Efficacité et sécurité clinique :

Patients insuffisants rénaux chroniques :

Au cours de deux études cliniques, un plus grand risque de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASE étaient administrés chez des patients IRC avec des taux cibles d'hémoglobine plus élevés par rapport à des objectifs inférieurs : 13,5 g/dl (8,4 mmol/l) par rapport à 11,3 g/dl (7,1 mmol/l) ; 14 g/dl (8,7 mmol/l) par rapport à 10 g/dl (6,2 mmol/l).

Dans une étude randomisée en double aveugle (n = 358) de correction de l'anémie, comparant les schémas posologiques une injection toutes les deux semaines et une injection une fois par mois chez les patients atteints d'IRC non dialysés, le schéma d'administration une injection une fois par mois de darbepoetin alfa n'était pas inférieur au schéma d'administration une injection toutes les deux semaines. Le temps médian (1er quartile ; 3e quartile) pour atteindre une correction de l'hémoglobine (⩾ 10,0 g/dl et ⩾ 1,0 g/dl augmentation par rapport au niveau de référence) était de 5 semaines pour les deux schémas d'administration une injection toutes les deux semaines (3 ; 7 semaines) et une injection une fois par mois (3 ; 9 semaines). Au cours de la période d'évaluation (semaines 29-33), la dose moyenne (IC 95 %) équivalente hebdomadaire était de 0,20 (0,17 ; 0,24) µg/kg dans le bras une injection toutes les deux semaines et de 0,27 (0,23 ; 0,32) µg/kg dans le bras une injection une fois par mois.

Lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (TREAT) menée chez 4038 patients atteints d'IRC, non dialysés, souffrant de diabète de type 2 et avec des taux d'hémoglobine ⩽ 11 g/dl, les patients ont reçu soit un traitement par darbepoetin alfa afin d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 13 g/dl, soit le placebo (avec une délivrance de darbepoetin alfa si le taux d'hémoglobine était inférieur à 9 g/dl). L'étude n'a pas atteint l'objectif principal de démontrer une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues, de morbidité cardiovasculaire (darbepoetin alfa *versus* placebo ; RR : 1,05 [IC 95 % : 0,94-1,17]), ou de la mortalité toutes causes ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) (darbepoetin alfa *versus* placebo ; RR : 1,06 [IC 95 % : 0,95-1,19]). L'analyse des différents composants des critères d'évaluation composites a montré les résultats suivants RR [IC 95 %] : mort : 1,05 [0,92-1,21] ; insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 0,89 [0,74-1,08] ; infarctus du myocarde (IDM) : 0,96 [0,75-1,23] ; AVC : 1,92 [1,38-2,68] ; hospitalisation pour ischémie myocardique : 0,84 [0,55-1,27] ; IRT : 1,02 [0,87-1,18].

L'analyse combinée post-hoc des études cliniques concernant les ASE a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (dialysés, non-dialysés, diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues, des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, a été observée en association avec des doses cumulatives d'ASE élevées mais indépendamment du fait que les patients soient dialysés ou diabétiques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Lors d'une étude clinique randomisée, 114 enfants insuffisants rénaux chroniques âgés de 2 à 18 ans, dialysés ou non, présentant une anémie (hémoglobinémie < 10,0 g/dl) et non traités par ASE ont reçu une administration de darbepoetin alfa hebdomadaire (n = 58) ou une fois toutes les deux semaines (n = 56) pour la correction de l'anémie. La correction du taux d'hémoglobine (⩾ 10 g/dl) a été obtenue chez plus de 98 % (p < 0,001) des enfants ayant reçu une administration hebdomadaire et chez 84 % (p = 0,293) des enfants ayant reçu une administration une fois toutes les deux semaines. Lorsque le taux d'hémoglobine ⩾ 10,0 g/dl a été atteint pour la première fois, la dose moyenne ajustée en fonction du poids (DS) était de 0,48 (0,24) µg/kg (intervalle de 0,0 à 1,7 µg/kg) hebdomadaire dans le groupe recevant une administration hebdomadaire et de 0,76 (0,21) µg/kg (intervalle de 0,3 à 1,5 µg/kg) bihebdomadaire dans le groupe recevant une administration une fois toutes les deux semaines.

Au cours d'une étude clinique menée chez 124 enfants insuffisants rénaux chroniques âgés de 1 à 18 ans, dialysés ou non, les patients stabilisés sous époétine alfa ont été randomisés soit pour recevoir de la darbepoetin alfa administrée de façon hebdomadaire (voie sous-cutanée ou intraveineuse) en utilisant un ratio de conversion de dose de 238 : 1, soit pour continuer le traitement par époétine alfa sans modification de la dose, du schéma posologique et de la voie d'administration. Le critère d'efficacité primaire [variation du taux d'hémoglobine entre la valeur initiale et la période d'évaluation (semaines 21-28)] a été comparable entre les deux groupes. Le taux moyen d'hémoglobine pour r-HuEPO et darbepoetin alfa à l'inclusion était de 11,1 (DS 0,7) g/dl et 11,3 (DS 0,6) g/dl, respectivement. Le taux moyen d'hémoglobine pour la r-HuEPO et la darbepoetin alfa à la semaine 28 était de 11,1 (DS 1,4) g/dl et 11,1 (DS 1,1) g/dl, respectivement.

Lors d'une étude observationnelle européenne menée chez 319 enfants insuffisants rénaux chroniques (13 (4,1 %) sujets âgés de moins d'1 an, 83 (26,0 %) sujets âgés de 1 à < 6 ans, 90 (28,2%) sujets âgés de 6 à < 12 ans, et 133 (41,7 %) sujets âgés de 12 ans ou plus) recevant de la darbepoetin alfa, le taux d'hémoglobine moyen se situait entre 11,3 et 11,5 g/dl et la dose moyenne ajustée en fonction du poids est restée relativement constante (entre 2,31 µg/kg/mois et 2,67 µg/kg/mois) sur la période de l'étude dans l'ensemble de la population étudiée.

Dans ces études, il n'a pas été identifié de différence significative entre le profil de sécurité chez les enfants et celui précédemment établi chez les adultes (cf Effets indésirables).

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie :

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée (p < 0,001).

Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoetin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les 3 semaines, une fois toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit.

La tolérance et l'efficacité d'Aranesp, administré une fois toutes les 3 semaines, mesurée par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir Aranesp, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg/kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40 % par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation

du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1 g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les 3 semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement.

Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées (p < 0,001). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées *versus* placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95 % : 0,99 ; 1,18], 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques (RR : 1,67 [IC 95 % : 1,35 ; 2,06], 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

Une analyse des données de plus de 13 900 patients atteints de cancer (chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie, ou aucun traitement) issues de 53 essais cliniques contrôlés impliquant plusieurs époétines a été effectuée. La méta-analyse des données de survie globale a établi un risque relatif de 1,06 en faveur des groupes contrôles ([IC 95 % : 1,00 ; 1,12], 53 essais et 13 933 patients), un risque relatif de 1,04 ([IC 95 % : 0,97 ; 1,11], 38 essais et 10 441 patients) pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie. Les méta-analyses indiquent également un risque relatif significativement accru d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer recevant une érythropoïétine recombinante humaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoetin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoetin alfa afin d'obtenir une même activité biologique.

Patients insuffisants rénaux chroniques :

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoetin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard [DS] = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoetin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37 % par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoetin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24).La demi-vie terminale prolongée de la darbepoetin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous-cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée, quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2 % de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique.

Les données provenant de 809 patients, ayant reçu Aranesp dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa chez des enfants (2 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une ou deux administrations par voie sous-cutanée ou intraveineuse ont été évaluées pour des périodes allant jusqu'à deux semaines (336 heures). Sur une même période, les données pharmacocinétiques et la modélisation pharmacocinétique de cette population ont permis de démontrer que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoetin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques.

Dans une étude pharmacocinétique de phase 1, après administration intraveineuse, une différence d'environ 25 % a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini ($AUC_{[0-\infty]}$) entre l'enfant et l'adulte ; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC $(_{0-\infty})$ observée chez l'enfant. L'AUC $(_{0-\infty})$ chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée ; il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie :

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoetin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les 2 semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les 2 semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoetin alfa de 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, la darbepoetin alfa a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés. L'utilisation de la darbepoetin alfa n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoetin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme.

Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Aranesp peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Une fois que la seringue préremplie ou le stylo prérempli ont été sortis du réfrigérateur et ont atteint la température ambiante (jusqu'à 25 °C), ils doivent être utilisés dans les 7 jours ou éliminés.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Aranesp est une solution stérile mais sans conservateur. Avant administration, la solution d'Aranesp doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie ou le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection.

Chaque emballage contient une notice avec toutes les instructions d'utilisation et de manipulation.

Seringues préremplies :

Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté.

Stylos préremplis :

Le stylo prérempli Aranesp (SureClick) délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation. Ne pas administrer plus d'une dose par stylo. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un centre de dialyse à domicile est également autorisée.

AMM EU /1/01/185/001 ; CIP 3400935678133 (ser de 10 µg).
EU /1/01/185/078 ; CIP 3400939591575 (ser sécurisée de 20 µg).
EU /1/01/185/080 ; CIP 3400939591865 (ser sécurisée de 30 µg).
EU /1/01/185/082 ; CIP 3400939592008 (ser sécurisée de 40 µg).
EU /1/01/185/049 ; CIP 3400936588523 (stylo de 40 µg).
EU /1/01/185/084 ; CIP 3400939592237 (ser sécurisée de 50 µg).
EU /1/01/185/086 ; CIP 3400939592527 (ser sécurisée de 60 µg).
EU /1/01/185/051 ; CIP 3400936588752 (stylo de 60 µg).
EU /1/01/185/088 ; CIP 3400939592756 (ser sécurisée de 80 µg).
EU /1/01/185/052 ; CIP 3400936593145 (stylo de 80 µg).
EU /1/01/185/090 ; CIP 3400939592985 (ser sécurisée de 100 µg).
EU /1/01/185/053 ; CIP 3400936593206 (stylo de 100 µg).
EU /1/01/185/092 ; CIP 3400939593128 (ser sécurisée de 130 µg).
EU /1/01/185/094 ; CIP 3400939593357 (ser sécurisée de 150 µg).
EU /1/01/185/054 ; CIP 3400936593374 (stylo de 150 µg).
EU /1/01/185/096 ; CIP 3400939593586 (ser sécurisée de 300 µg).
EU /1/01/185/055 ; CIP 3400936593435 (stylo de 300 µg).
EU /1/01/185/098 ; CIP 3400939593708 (ser sécurisée de 500 µg).
EU /1/01/185/056 ; CIP 3400936593664 (stylo de 500 µg).

RCP révisés le 14.09.17.

Prix : 15,89 € (1 seringue de 10 µg).
32,01 € (1 seringue sécurisée de 20 µg).
46,30 € (1 seringue sécurisée de 30 µg).
60,57 € (1 seringue sécurisée de 40 µg).
60,57 € (1 stylo de 40 µg).
74,84 € (1 seringue sécurisée de 50 µg).
89,10 € (1 seringue sécurisée de 60 µg).
89,10 € (1 stylo de 60 µg).
117,65 € (1 seringue sécurisée de 80 µg).
117,65 € (1 stylo de 80 µg).
146,20 € (1 seringue sécurisée de 100 µg).
146,20 € (1 stylo de 100 µg).
188,81 € (1 seringue sécurisée de 130 µg).
216,72 € (1 seringue sécurisée de 150 µg).
216,72 € (1 stylo de 150 µg).
426,17 € (1 seringue sécurisée de 300 µg).
426,17 € (1 stylo de 300 µg).
694,71 € (1 seringue sécurisée de 500 µg).
694,71 € (1 stylo de 500 µg).

Médicament d'exception : Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ARAVA ®
léflunomide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (rond ; imprimé « ZBN » sur une face ; blanc à pratiquement blanc) : Flacon de 30.

Comprimé pelliculé à 20 mg (triangulaire ; imprimé « ZBO » sur une face ; jaunâtre à ocre) : Flacon de 30.

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond ; imprimé « ZBP » sur une face ; blanc à pratiquement blanc) : Boîte de 3, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Léflunomide (DCI)	10 mg
ou	20 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, povidone (E 1201), crospovidone (E 1202), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E 470b), lactose monohydraté, talc (E 553b ; cp à 100 mg). *Pelliculage :* talc (E 553b), hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E 172 ; cp à 20 mg). *Excipient à effet notoire :* lactose monohydraté (78 mg/cp à 10 mg ; 72 mg/cp à 20 mg ; 138, 42 mg/cp à 100 mg).

DC INDICATIONS

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte dans :
- la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond ;
- le traitement du rhumatisme psoriasique actif.

Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer cet aspect bénéfices/risques.

Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de washout (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement ne doit être initié et suivi que par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

L'alanine aminotransférase (ALAT), ou sérum glutamopyruvate transférase (SGPT), et la numération globulaire complète, comprenant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doivent être contrôlées en même temps et avec la même régularité : avant le début du traitement par le léflunomide ; toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, et ensuite toutes les 8 semaines : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Dans la polyarthrite rhumatoïde : le traitement par le léflunomide est généralement débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours. L'omission de la dose de charge peut diminuer le risque de survenue d'effets indésirables (cf Pharmacodynamie).
  La dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg de léflunomide une fois par jour suivant la gravité (activité) de la maladie.
- Dans le rhumatisme psoriasique : le traitement par le léflunomide est débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours.
  La dose d'entretien recommandée est de 20 mg de léflunomide une fois par jour (cf Pharmacodynamie).

L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les sujets de plus de 65 ans.

Population pédiatrique :

Arava est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans, son efficacité et sa tolérance dans l'arthropathie idiopathique juvénile n'ayant pas été démontrées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés d'Arava sont administrés par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.

L'absorption du léflunomide n'est pas affectée par l'ingestion simultanée d'aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) à la substance active, au principal métabolite actif, le tériflunomide, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients présentant une insuffisance hépatique.
- Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple patients atteints du sida.
- Patients présentant une dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.

- Patients souffrant d'infections graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.
- Patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.
- Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/L (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement par le léflunomide.
- Allaitement maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration concomitante de traitements de fond hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable.

Le métabolite actif du léflunomide, le A771726, a une demi-vie longue, habituellement de 1 à 4 semaines. Des effets indésirables graves peuvent survenir (par exemple : réactions hépatotoxiques, hématotoxiques ou réactions allergiques, cf ci-dessous), même après l'arrêt du traitement par le léflunomide. Par conséquent, lorsque de tels effets toxiques surviennent ou lorsque, pour toute autre raison l'A771726 doit être rapidement éliminé, la procédure de washout devra être suivie. Cette procédure d'élimination peut être répétée en fonction de l'état clinique du patient.

Concernant la procédure de washout et les mesures recommandées en cas de grossesse désirée ou non, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Réactions hépatiques :

Il a été rapporté au cours du traitement par le léflunomide de rares cas d'atteintes hépatiques sévères, y compris des cas d'évolution fatale. La plupart des cas sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement. D'autres produits hépatotoxiques étaient fréquemment coprescrits. Il est donc indispensable de se conformer strictement aux recommandations de surveillance indiquées.

Les ALAT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement par le léflunomide, puis avec la même régularité que la numération globulaire complète (toutes les 2 semaines) pendant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines.

En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de washout doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours d'un traitement par le léflunomide.

L'A771726, métabolite actif du léflunomide, étant fortement lié aux protéines plasmatiques et éliminé par métabolisation hépatique et excrétion biliaire, les taux plasmatiques de l'A771726 peuvent être plus élevés chez les patients présentant une hypoprotéinémie. Arava est contre-indiqué chez les patients présentant une hypoprotéinémie sévère ou une insuffisance hépatique (cf Contre-indications).

Réactions hématologiques :

En même temps que les ALAT, une numération globulaire complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines.

Chez les patients ayant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombocytopénie préexistantes, ainsi que chez les patients présentant des anomalies de la fonction médullaire ou un risque d'insuffisance médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est augmenté. Si de tels effets surviennent, une procédure de washout doit être envisagée (voir ci-dessous) pour réduire les taux plasmatiques de l'A771726.

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopénie, Arava et tout traitement associé par immunosuppresseur doivent être arrêtés et une procédure de washout du léflunomide doit être débutée.

Associations avec d'autres traitements :

L'utilisation de léflunomide en association avec les antipaludiques utilisés dans les affections rhumatismales (par exemple : chloroquine ou hydroxychloroquine), les sels d'or administrés par voie orale ou intramusculaire, la D-pénicillamine, l'azathioprine ou d'autres immunosuppresseurs, y compris les inhibiteurs alpha du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF alpha), n'a pas été suffisamment étudiée à ce jour dans les essais cliniques randomisés (à l'exception du méthotrexate, cf Interactions).

Le risque lié à une association de traitements de fond, en particulier lors de traitement à long terme, est inconnu. Puisqu'une telle thérapeutique peut conduire à une toxicité additive ou même synergique (exemple : hépatotoxicité ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable.

L'administration concomitante de tériflunomide et de léflunomide n'est pas recommandée, car le léflunomide est le composé d'origine du tériflunomide.

Remplacement par d'autres traitements :

Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme, son remplacement par un autre traitement de fond (par exemple par le méthotrexate) sans effectuer la procédure de washout (voir ci-dessous) peut présenter des risques additifs, même longtemps après l'arrêt du léflunomide (par exemple : interaction pharmacocinétique, toxicité spécifique d'organe).

De même, un traitement récent par des médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple : le méthotrexate) pourrait augmenter les effets secondaires ; aussi, l'instauration d'un traitement par le léflunomide doit être envisagée avec prudence, en prenant en compte ces aspects bénéfices/risques et une surveillance plus attentive est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide.

Réactions cutanées :

En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration de léflunomide doit être arrêtée.

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Arava et tout autre traitement associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de washout doit être débutée immédiatement. Un washout complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas.

Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Le psoriasis pustuleux et l'aggravation de psoriasis ont été rapportés après l'utilisation de léflunomide. L'arrêt du traitement peut être envisagé en fonction de la maladie du patient et de ses antécédents.

Infections :

Les traitements à visée immunosuppressive, tels que le léflunomide, peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure de washout décrite ci-dessous.

De rares cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LMP) ont été rapportés chez des patients recevant du léflunomide parmi d'autres immunosuppresseurs.

Avant de commencer un traitement, une recherche de tuberculose active et inactive (« latente ») doit être réalisée chez tous les patients, selon les recommandations locales. Celle-ci peut inclure les antécédents médicaux, un éventuel contact antérieur avec la tuberculose, et/ou un dépistage approprié tel qu'une radiographie pulmonaire, un test à la tuberculine et/ou un test de libération de l'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de faux négatifs dans les résultats au test à la tuberculine, en particulier chez des patients gravement malades ou immunodéprimés. Les patients présentant des antécédents de tuberculose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en raison de la possibilité d'une réactivation de l'infection.

Réactions respiratoires :

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, ainsi que de rares cas d'hypertension pulmonaire, ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (cf Effets indésirables). Le risque de survenue peut être augmenté chez les patients ayant un antécédent d'atteinte pulmonaire interstitielle. L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt du traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées.

Neuropathie périphérique :

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés chez des patients traités par Arava. La plupart des patients se sont améliorés après l'arrêt d'Arava. Toutefois, il existe une importante variabilité dans l'évolution finale : chez certains patients, la neuropathie a disparu alors que d'autres ont présenté des symptômes persistants. Un âge supérieur à 60 ans, l'administration concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter le risque de neuropathie périphérique. Si un patient traité par Arava développe une neuropathie périphérique, l'arrêt du traitement par Arava et l'instauration de la procédure de washout doivent être envisagés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Colites :

Des cas de colite, y compris de colite microscopique, ont été rapportés chez des patients traités par léflunomide. Devant un patient traité par léflunomide qui présente une diarrhée chronique inexpliquée, des procédures de diagnostic appropriées doivent être effectuées.

Pression artérielle :

La pression artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par le léflunomide puis de façon régulière.

Procréation (recommandations chez l'homme) :

Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité fœtale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.

Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine.

Il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez l'animal pour évaluer ce risque. Afin de réduire tout risque éventuel, les hommes souhaitant procréer devraient envisager d'interrompre le traitement par le léflunomide et de prendre de la colestyramine à la dose de 8 g, 3 fois par jour, pendant 11 jours, ou du charbon activé en poudre à la dose de 50 g, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques de l'A771726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l'A771726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/L, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité fœtale est très faible.

Procédure de washout :

Soit par administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, ou par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure de washout complète est habituellement de 11 jours.

Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Lactose :

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Interférence avec la détermination des taux de calcium ionisé :

Le mesurage des taux de calcium ionisé peut aboutir à des valeurs faussement plus faibles sous traitement par léflunomide et/ou tériflunomide (le métabolite actif de léflunomide) selon le type d'analyseur de calcium ionisé utilisé (par exemple, analyseur des gaz du sang). Dès lors, il est nécessaire de remettre en question la plausibilité des taux de calcium ionisé plus faibles observés chez les patients traités par léflunomide ou tériflunomide. En cas de résultats douteux, il est recommandé de déterminer la concentration en calcium sérique totale corrigée en fonction de l'albumine.

DC INTERACTIONS

Les études d'interactions ont été réalisées chez les adultes.

Une augmentation des effets secondaires peut survenir en cas d'administration récente ou concomitante de médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques, ou lorsqu'un traitement par le léflunomide est mis en route après l'administration de ces médicaments sans qu'il y ait eu entre temps de période de washout (cf conduite à tenir en cas d'association à d'autres traitements, Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, une surveillance attentive des enzymes hépatiques et des paramètres hématologiques est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide.

Méthotrexate :

Dans une étude conduite chez 30 patients et étudiant l'association du léflunomide (à la dose de 10 à 20 mg par jour) au méthotrexate (à la dose de 10 à 25 mg par semaine), une augmentation des enzymes hépatiques de 2 à 3 fois au-delà de la limite supérieure de la normale a été observée chez 5 des 30 patients. Ces anomalies ont été réversibles, chez 2 patients pour lesquels l'administration des deux médicaments a été poursuivie et chez 3 patients pour lesquels le léflunomide seul a été interrompu.

Une augmentation des enzymes hépatiques à plus de 3 fois la valeur supérieure de la normale a été observée chez 5 autres patients. Ces anomalies ont été réversibles, pour 2 d'entre elles alors que les 2 traitements étaient poursuivis et pour les 3 autres après arrêt du léflunomide.

Chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre le léflunomide (à la dose de 10 à 20 mg par jour) et le méthotrexate (à la dose de 10 à 25 mg par semaine).

Vaccinations :

Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité des vaccinations au cours d'un traitement par le léflunomide n'est disponible. Cependant, les vaccinations avec un vaccin vivant atténué ne sont pas recommandées. La demi-vie prolongée du léflunomide doit être prise en compte avant d'envisager une vaccination avec un vaccin vivant atténué après arrêt du traitement par le léflunomide.

Warfarine et autres anticoagulants coumariniques :

Des cas d'augmentation du taux de prothrombine ont été rapportés, lorsque le léflunomide et la warfarine étaient coadministrés. Une interaction pharmacodynamique avec la warfarine a été observée avec l'A771726 au cours d'une étude clinique de pharmacologie (voir ci-dessous). De ce fait, en cas d'administration concomitante de warfarine ou d'un autre anticoagulant coumarinique, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement le rapport international normalisé (INR : International Normalized Ratio).

AINS/corticoïdes :

Si le patient est déjà traité par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou par des corticoïdes, ceux-ci peuvent être poursuivis après la mise en route du traitement par le léflunomide.

Effet d'autres médicaments sur le léflunomide :

Colestyramine ou charbon activé :

Il est recommandé aux patients traités par le léflunomide d'éviter de prendre de la colestyramine ou du charbon activé en poudre, ces produits entraînant une baisse rapide et significative des taux plasmatiques de l'A771726 (le métabolite actif du léflunomide ; cf également Pharmacocinétique). Le mécanisme implique vraisemblablement l'interruption du cycle entérohépatique et/ou la survenue d'une dialyse gastro-intestinale de l'A771726.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450 :

Des études d'inhibition *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains suggèrent que les cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C19 et 3A4 sont impliqués dans le métabolisme du léflunomide. Une étude d'interaction *in vivo* avec le léflunomide et la cimétidine (un inhibiteur faible non spécifique des cytochromes P450 [CYP]) n'a pas mis en évidence un impact significatif sur l'exposition à l'A771726. Après administration d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant des doses multiples de rifampicine (un inducteur non spécifique des cytochromes P450), les taux plasmatiques de l'A771726 ont été augmentés d'environ 40 %, sans modification significative des aires sous la courbe. Le mécanisme en cause n'est pas clairement expliqué.

Effet du léflunomide sur d'autres médicaments :

Contraceptifs oraux :

Lors d'une étude dans laquelle des volontaires saines ont reçu du léflunomide associé à une pilule contraceptive orale triphasique contenant 30 µg d'éthinylestradiol, aucune réduction de l'activité contraceptive de la pilule n'a été observée, et la pharmacocinétique de l'A771726 est demeurée dans les limites attendues. Une interaction pharmacocinétique avec les contraceptifs oraux a été observée avec l'A771726 (voir ci-dessous).

Les études d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique suivantes ont été réalisées avec l'A771726 (principal métabolite actif du léflunomide). Comme une interaction médicamenteuse similaire ne peut pas être écartée avec le léflunomide aux doses recommandées, les résultats d'études suivants ainsi que les recommandations suivantes doivent être pris en compte chez les patients traités par le léflunomide :

Effet sur le répaglinide (substrat du CYP2C8) :

Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC (aire sous la courbe) moyennes du répaglinide (1,7 et 2,4 fois respectivement), ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur du CYP2C8 *in vivo*. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les patients traités de façon concomitante par des médicaments métabolisés par le CYP2C8, tels que le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone car l'exposition à ces médicaments peut être plus importante.

Effet sur la caféine (substrat du CYP1A2) :

Des administrations répétées d'A771726 ont diminué la Cmax et l'ASC moyennes de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18 % et 55 % respectivement, ce qui suggère que l'A771726 pourrait être un inducteur faible du CYP1A2 *in vivo*. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec précaution au cours du traitement, car cela pourrait conduire à une baisse de l'efficacité de ces produits.

Effet sur les substrats du transporteur 3 des anions organiques (Organic Anion Transporter 3, OAT3) :

Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC moyennes du céfaclor (1,43 et 1,54 fois, respectivement), ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur de l'OAT3 *in vivo*. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante avec des substrats de l'OAT3 tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate, la zidovudine.

Effet sur la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) et/ou sur les substrats des polypeptides B1 et B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1/B3) :

Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine (2,65 et 2,51 fois, respectivement). Cependant, il n'y a pas eu d'impact apparent de cette augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. En cas d'utilisation concomitante, la dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour. Pour les autres substrats de la BCRP (par ex., le méthotrexate, le topotécan, la sulfasalazine, la daunorubicine, la doxorubicine) et la famille des OATP, notamment les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex., la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, le méthotrexate, le natéglinide, le répaglinide, la rifampicine), l'administration concomitante devra également être réalisée avec pru-

dence. Les signes et les symptômes d'une exposition excessive aux médicaments devront être étroitement surveillés chez les patients et une réduction de la dose de ces médicaments devra être envisagée si nécessaire.

Effet sur les contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel) :

Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC_{0-24} moyennes de l'éthinylestradiol (1,58 et 1,54 fois, respectivement) et de la Cmax et de l'ASC_{0-24} moyennes du lévonorgestrel (1,33 et 1,41 fois, respectivement). Bien qu'il ne soit pas attendu que cette interaction ait un impact défavorable sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient de prendre en considération le type de contraceptif oral utilisé.

Effet sur la warfarine (substrat du CYP2C9) :

Des administrations répétées d'A771726 n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la S-warfarine, ce qui indique que l'A771726 n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP2C9. Cependant, une diminution de 25 % du pic de l'INR (International Normalized Ratio) été observée lors de la coadministration de l'A771726 avec la warfarine par comparaison à la warfarine seule. Par conséquent, en cas de coadministration de warfarine, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le métabolite actif du léflunomide, A771726, est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Arava est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement (cf infra Période d'attente) ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement (cf infra Procédure de washout).

Les patientes doivent être informées qu'en cas de retard menstruel, ou autre motif faisant suspecter une grossesse, elles doivent avertir immédiatement leur médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si celui-ci est positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse en cours.

Si la procédure du washout décrite ci-dessous est instaurée dès qu'on constate un retard menstruel, il est possible que la diminution rapide du taux sanguin du métabolite actif permette de diminuer le risque que le léflunomide peut avoir pour le fœtus.

Dans une étude prospective conduite chez 64 patientes ayant débuté accidentellement une grossesse alors qu'elles étaient traitées par léflunomide, avec une exposition au léflunomide d'au plus 3 semaines après la conception, et ayant suivi une procédure d'élimination du métabolite actif, aucune différence significative (p = 0,13) n'a été observée dans le taux d'anomalies structurelles majeur (5,4 %) en comparaison avec les autres groupes (4,2 % dans le groupe malade correspondant [n = 108] et 4,2 % dans le groupe de femmes enceintes en bonne santé [n = 78]).

Chez les femmes sous traitement par le léflunomide et souhaitant avoir un enfant, l'une des modalités suivantes est recommandée, afin de s'assurer que le fœtus n'est pas exposé à des concentrations toxiques de l'A771726 (concentration-seuil inférieure à 0,02 mg/L) :

Période d'attente :

Les concentrations plasmatiques de l'A771726 peuvent être supérieures à 0,02 mg/L pendant une durée prolongée. On peut s'attendre à ce que les concentrations décroissent en dessous de 0,02 mg/L, environ 2 ans après l'arrêt du traitement par le léflunomide.

Après une période d'attente de 2 ans, les concentrations plasmatiques de l'A771726 sont mesurées une première fois.

Ensuite, les taux plasmatiques de l'A771726 doivent être contrôlés à nouveau après un délai d'au moins 14 jours. Si, lors des 2 dosages, les concentrations sont inférieures à 0,02 mg/L, le risque tératogène est négligeable.

Pour de plus amples informations sur les examens de contrôle, contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (cf Titulaire de l'AMM).

Procédure de washout :

Après l'arrêt du traitement par le léflunomide :

- soit par administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, sur une période de 11 jours ;
- soit par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour, sur une période de 11 jours.

Quelle que soit la procédure, on contrôlera les taux plasmatiques à deux reprises à un intervalle d'au moins 14 jours et on respectera une période d'attente d'un mois et demi entre le 1er taux inférieur à 0,02 mg/L et la grossesse.

Les femmes en âge de procréer devront être averties de la nécessité d'une période d'attente de 2 ans après l'arrêt du traitement avant d'envisager une grossesse. Si une période d'environ 2 ans sous contraception fiable n'est pas envisageable, une prophylaxie par washout peut être conseillée.

La colestyramine et le charbon activé en poudre pouvant influencer l'absorption des estrogènes et des progestatifs, on ne peut pas garantir qu'une telle contraception soit efficace durant la période de washout par la colestyramine ou le charbon activé en poudre. Il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive.

ALLAITEMENT :

Les études animales indiquent que le léflunomide ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Par conséquent, les femmes qui allaitent ne doivent pas être traitées par le léflunomide.

FERTILITÉ :

Des études chez l'animal ont montré que le léflunomide n'avait pas d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles, mais des effets toxiques sur les organes de reproduction masculins ont été rapportés dans des études de toxicité à dose répétée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La survenue d'effets secondaires tels que des étourdissements pourrait altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir convenablement. Dans ce cas, les patients doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le léflunomide sont : augmentation modérée de la pression artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales, accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite, augmentation de la CPK, anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie, réactions allergiques modérées et élévation des paramètres hépatiques (transaminases [en particulier ALAT], plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine).

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :

- Rare : infections sévères, y compris états septiques pouvant être fatals.
  Comme les autres produits potentiellement immunosuppresseurs, le léflunomide peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris aux infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi l'incidence globale des infections peut augmenter (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Le risque d'affections malignes, et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : leucopénie (avec leucocytes > 2 G/L).
- Peu fréquent : anémie, thrombopénie modérée (plaquettes < 100 G/L).
- Rare : pancytopénie (probablement par mécanisme antiprolifératif), leucopénie (avec leucocytes < 2 G/L), éosinophilie.
- Très rare : agranulocytose.

L'utilisation récente, concomitante ou consécutive de produits potentiellement myélotoxiques peut être associée à un risque majoré d'effets hématologiques.

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : réactions allergiques modérées.
- Très rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : augmentation de la CPK.
- Peu fréquent : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie.
- Rare : augmentation de la LDH.
- Fréquence indéterminée : hypo-uricémie.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : anxiété.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées, étourdissements, paresthésies, neuropathie périphérique.

Affections cardiaques :

- Fréquent : augmentation modérée de la pression artérielle.
- Rare : hypertension artérielle sévère.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale.
- Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : colites, y compris les colites microscopiques comme la colite lymphocytaire et la colite collagène, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales.
- Peu fréquent : perturbations du goût.
- Très rare : pancréatites.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : élévation des paramètres hépatiques (transaminases, en particulier ALAT, plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine).
- Rare : hépatite, ictère/cholestase.
- Très rare : atteintes hépatiques sévères, notamment insuffisance hépatique aiguë et nécrose hépatique aiguë pouvant être d'évolution fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : accentuation de la chute naturelle des cheveux, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit, eczéma, sécheresse cutanée.
- Peu fréquent : urticaire.
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe.
- Fréquence indéterminée : lupus cutané érythémateux, psoriasis pustuleux ou aggravation de psoriasis, syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

- Fréquent : ténosynovite.
- Peu fréquent : rupture tendineuse.

Affections du rein et voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquence indéterminée : diminution faible et réversible de la concentration du sperme en spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des cas de surdosage prolongé chez des patients ayant pris quotidiennement jusqu'à 5 fois la dose journalière recommandée d'Arava, ainsi que des cas de surdosage aigu chez des adultes et des enfants, ont été rapportés. Dans la majorité de ces cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Les effets indésirables suivants ont été observés, ne différant pas du profil habituel de tolérance du léflunomide : douleur abdominale, nausée, diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, anémie, leucopénie, prurit et rash.

Conduite à tenir :

En cas de survenue d'un surdosage ou d'une toxicité, il est conseillé d'administrer de la colestyramine ou du charbon activé pour accélérer l'élimination. La colestyramine administrée par voie orale à la dose de 8 g, trois fois par jour, pendant 24 heures à 3 volontaires sains a permis d'abaisser les taux plasmatiques de l'A771726 d'environ 40 % en 24 heures et de 49 à 65 % en 48 heures.

L'administration de charbon activé (poudre mise en suspension) par voie orale ou par sonde nasogastrique (50 g toutes les 6 heures pendant 24 heures) s'est avérée abaisser les taux plasmatiques du métabolite actif A771726 de 37 % en 24 heures et de 48 % en 48 heures. Ces modalités d'élimination peuvent être répétées en fonction de l'état clinique de la personne.

Les études réalisées tant chez les patients hémodialysés que chez les patients sous DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) montrent que l'A771726, métabolite principal du léflunomide, n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA13).

Pharmacologie humaine :

Le léflunomide est un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde possédant des propriétés antiprolifératives.

Pharmacologie animale :

Le léflunomide est efficace dans les modèles animaux d'arthrite, ainsi que dans des maladies auto-immunes et en transplantation, principalement s'il est administré en phase de sensibilisation. Il présente des caractéristiques immunomodulatrices/immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires. Dans les modèles animaux, le léflunomide a montré les meilleurs effets protecteurs vis-à-vis des maladies auto-immunes quand il était administré à la phase précoce de progression de la maladie. *In vivo*, il est rapidement et presque totalement métabolisé en A771726, actif *in vitro*, et que l'on suppose être le responsable de l'effet thérapeutique.

Mécanisme d'action :

Le métabolite actif du léflunomide, l'A771726, inhibe l'enzyme humaine dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH) et a une action antiproliférative.

Efficacité et sécurité clinique :

Polyarthrite rhumatoïde :

L'efficacité d'Arava dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée dans 4 études contrôlées (1 de phase II et 3 de phase III). L'étude de phase II, étude YU203 randomisée, a porté sur 402 sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités sous placebo (n = 102), léflunomide 5 mg/jour (n = 95), 10 mg/jour (n = 101) ou 25 mg/jour (n = 104). La durée du traitement était de 6 mois.

Tous les patients sous léflunomide dans les essais de phase III ont reçu une dose initiale de 100 mg pendant 3 jours.

L'étude MN301 randomisée a porté sur 358 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, et traités par léflunomide 20 mg/jour (n = 133), sulfasalazine 2 g/jour (n = 133) ou placebo (n = 92). La durée du traitement était de 6 mois.

L'étude MN303 était une poursuite facultative de l'étude MN301, en aveugle, sur 6 mois, sans bras placebo, permettant ainsi une comparaison sur 12 mois du léflunomide *versus* sulfasalazine.

L'étude MN302 randomisée a porté sur 999 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par léflunomide 20 mg/jour (n = 501) ou méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté jusqu'à 15 mg/semaine (n = 498). Une supplémentation folique était facultative et utilisée uniquement chez 10 % des patients. La durée du traitement était de 12 mois.

L'étude US301 randomisée a porté sur 482 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par léflunomide 20 mg/jour (n = 182), méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté jusqu'à 15 mg/semaine (n = 182) ou placebo (n = 118). Tous les patients ont reçu des folates à la dose de 1 mg deux fois par jour. La durée du traitement était de 12 mois.

Le léflunomide à la dose journalière d'au moins 10 mg (10 à 25 mg dans l'étude YU203, 20 mg dans les études MN301 et US301) a été significativement supérieur au placebo dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde dans les 3 essais contrôlés *versus* placebo. Le taux de réponse ACR (American College of Rheumatology) dans l'étude YU203 était de 27,7 % pour le placebo, 31,9 % pour le léflunomide 5 mg, 50,5 % pour le léflunomide 10 mg et 54,5 % pour le léflunomide 25 mg/jour. Dans les essais de phase III, les taux de réponses ACR pour le léflunomide 20 mg/jour *versus* placebo étaient respectivement de 54,6 % *versus* 28,6 % (étude MN301), et 49,4 % *versus* 26,3 % (étude US301). Après 12 mois de traitement actif, les taux de réponse ACR chez les patients sous léflunomide étaient de 52,3 % (étude MN301/303), 50,5 % (étude MN302) et 49,4 % (étude US301), comparé à 53,8 % (étude MN301/303) chez les patients sous sulfasalazine, 64,8 % (étude MN302) et 43,9 % (étude US301) chez les patients sous méthotrexate. Dans l'étude MN302, le léflunomide était significativement moins efficace que le méthotrexate. Cependant, dans l'étude US301, aucune différence significative n'a été observée entre le léflunomide et le méthotrexate sur les critères principaux d'efficacité. Aucune différence n'a été observée entre le léflunomide et la sulfasalazine (étude MN301). L'effet du traitement par le léflunomide est significatif à 1 mois, stabilisé entre 3 et 6 mois et se poursuit tout au long du traitement.

Une étude randomisée de non-infériorité, en double aveugle, en groupes parallèles, a comparé l'efficacité relative de deux doses journalières d'entretien de léflunomide, 10 mg et 20 mg. Les résultats indiquent que la dose d'entretien à 20 mg/jour a été plus efficace et que la dose d'entretien à 10 mg/jour a été mieux tolérée.

Population pédiatrique :

Le léflunomide a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée chez 94 patients (47 par bras) présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les patients étaient âgés de 3 à 17 ans avec une arthropathie idiopathique juvénile, quel que soit le mode de survenue de la maladie, et sans traitement antérieur par méthotrexate ou léflunomide. Dans cette étude, les doses de charge et d'entretien de léflunomide ont été établies selon trois catégories de poids : < 20 kg, entre 20 et 40 kg et > 40 kg. Après 16 semaines de traitement, la différence de taux de réponse a été statistiquement significative en faveur du méthotrexate selon le DOI (Definition of Improvement ⩾ 30 % ; p = 0,02). Chez les patients répondeurs, l'amélioration a été maintenue pendant 48 semaines (cf Posologie/Mode d'administration).

Les profils de tolérance du léflunomide et du méthotrexate semblent être comparables, mais les doses utilisées chez les patients de faible poids ont conduit à une exposition relativement faible (cf Pharmacocinétique). Ces données ne permettent pas de recommander une dose efficace et sûre.

Rhumatisme psoriasique :

L'efficacité d'Arava a été démontrée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, étude 3L01, chez 188 patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par léflunomide 20 mg/jour. La durée du traitement était de 6 mois.

Le léflunomide 20 mg/jour a été significativement supérieur au placebo dans la réduction des symptômes de la maladie chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique : le taux de répondeurs PsARC (Critère de

réponse du traitement du rhumatisme psoriasique) était de 59 % dans le groupe léflunomide et de 29,7 % dans le groupe placebo à 6 mois (p < 0,0001). L'effet du léflunomide sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle et sur la réduction des lésions cutanées a été modeste.

Études post-marketing :

Une étude randomisée a évalué le taux de réponse en termes d'efficacité clinique chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde débutante, naïfs de traitement de fond antirhumatismal (n = 121), qui ont reçu 20 mg ou 100 mg de léflunomide dans deux groupes parallèles, pendant la période initiale de trois jours en double aveugle. La période initiale a été suivie par une période d'entretien en ouvert de trois mois, pendant laquelle les deux groupes ont reçu 20 mg de léflunomide par jour. Aucun bénéfice global supplémentaire n'a été observé dans la population étudiée avec l'utilisation de la dose de charge. Les données de tolérance obtenues pour les deux groupes de traitement étaient en accord avec le profil de tolérance connu du léflunomide, cependant l'incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux et d'élévation des enzymes hépatiques tend à être plus élevée chez les patients ayant reçu la dose de charge de 100 mg de léflunomide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le léflunomide est rapidement transformé en un métabolite actif, l'A771726, par un métabolisme de premier passage (ouverture du cycle) au niveau de la paroi intestinale et du foie. Lors d'une étude ayant utilisé le léflunomide radiomarqué au ^{14}C chez 3 volontaires sains, aucune quantité de léflunomide inchangé n'a été décelée dans le plasma, les urines ou les fèces. Dans d'autres études, des taux de léflunomide inchangé ont cependant été rarement détectés dans le plasma, à des niveaux plasmatiques de l'ordre du ng/ml. Le seul métabolite plasmatique radiomarqué détecté était l'A771726. Ce métabolite est responsable de la plupart de l'activité *in vivo* d'Arava.

Absorption :

Les données sur l'excrétion obtenues dans l'étude avec le léflunomide radiomarqué montrent qu'au moins 82 à 95 % de la dose est absorbée. Le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques de l'A771726 est très variable. Les niveaux plasmatiques au pic peuvent être atteints entre 1 et 24 heures après administration unique. Le léflunomide peut être administré avec les repas, la quantité absorbée étant comparable à jeun et en postprandial. Du fait de la demi-vie très longue de l'A771726 (environ 2 semaines), une dose de charge de 100 mg par jour, pendant 3 jours, a été utilisée pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques à l'équilibre de l'A771726. En l'absence d'une dose de charge, on estime qu'une période d'environ 2 mois de traitement pourrait être nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre.

Dans les études en doses répétées conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les paramètres pharmacocinétiques de l'A771726 étaient linéaires pour les doses comprises entre 5 et 25 mg. Dans ces études, l'effet clinique s'est révélé étroitement lié aux taux plasmatiques de l'A771726 et à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg par jour, la concentration plasmatique moyenne de l'A771726 à l'équilibre est d'environ 35 µg/ml. Les taux d'équilibre plasmatique après doses répétées sont 33 à 35 fois ceux observés après dose unique.

Distribution :

Dans le plasma humain, l'A771726 est lié de façon importante aux protéines (à l'albumine). La fraction non liée de l'A771726 est de 0,62 %. La liaison de l'A771726 est linéaire pour les concentrations plasmatiques thérapeutiques. La liaison plasmatique de l'A771726 est apparue légèrement diminuée et plus variable chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'insuffisance rénale chronique. La liaison protéique importante de l'A771726 est susceptible d'entraîner un déplacement d'autres médicaments à forte liaison protéique. Les études d'interaction au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques, réalisées *in vitro* avec la warfarine à des concentrations équivalentes à celles obtenues en clinique, n'ont toutefois montré aucune interaction. Des études similaires ont montré que l'ibuprofène et le diclofénac ne déplaçaient pas l'A771726, alors que la fraction non liée de l'A771726 était doublée ou triplée en présence de tolbutamide. L'A771726 a déplacé l'ibuprofène, le diclofénac et le tolbutamide, mais la fraction non liée de ces médicaments n'a été augmentée que de 10 à 50 %. Aucun élément n'indique que ces effets aient une signification clinique. En accord avec sa forte liaison protéique, l'A771726 a présenté un faible volume de distribution apparent (d'environ 11 l). Il n'y a pas de capture préférentielle par les érythrocytes.

Biotransformation :

Le léflunomide est métabolisé en un métabolite principal (l'A771726) et en plusieurs métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhyl-aniline). La biotransformation métabolique du léflunomide en A771726 et la métabolisation par la suite de l'A771726 ne sont pas contrôlées par une seule enzyme et ont lieu au niveau des fractions cellulaires microsomiques et cytosoliques. Les études d'interaction avec la cimétidine (inhibiteur non spécifique des cytochromes P_{450}) et la rifampicine (inducteur non spécifique des cytochromes P_{450}) montrent que, *in vivo,* les enzymes CYP ne sont que faiblement impliquées dans le métabolisme du léflunomide.

Élimination :

L'élimination de l'A771726 est lente et caractérisée par une clairance apparente d'environ 31 ml/h. La demi-vie d'élimination chez les patients est d'environ 2 semaines. Après administration d'une dose de léflunomide radiomarquée, la radioactivité a été retrouvée à parts égales dans les selles, probablement par excrétion biliaire, et dans les urines. L'A771726 était toujours détectable dans les urines et dans les selles 36 jours après une administration unique. Les principaux métabolites urinaires ont été les dérivés glucuroconjugués du léflunomide (principalement dans les échantillons de 0 à 24 heures) et un dérivé de l'acide oxanilique de l'A771726. Le principal composant fécal a été l'A771726.

Chez l'homme, il a été montré que l'administration d'une suspension orale de charbon activé en poudre ou de colestyramine entraîne une augmentation rapide et significative de l'élimination de l'A771726 et une diminution des concentrations plasmatiques (cf Surdosage). On suppose que cela fait appel à un mécanisme de dialyse gastro-intestinale et/ou à l'interruption du cycle entérohépatique.

Insuffisant rénal :

Le léflunomide a été administré à la dose orale unique de 100 mg à 3 patients hémodialysés et 3 patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Les paramètres pharmacocinétiques de l'A771726 chez les patients sous DPCA semblent être similaires à ceux constatés chez les volontaires sains. Une élimination plus rapide de l'A771726 a été observée chez les patients hémodialysés, qui n'était pas due à l'extraction du médicament dans le dialysat.

Insuffisant hépatique :

Aucune donnée n'est disponible quant au traitement des patients insuffisants hépatiques. Le métabolite actif A771726 se lie de manière importante aux protéines et il est éliminé par métabolisme hépatique et sécrétion biliaire. Ces processus sont susceptibles d'être affectés par un dysfonctionnement hépatique.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'A771726, après une administration orale de léflunomide, a été évaluée chez 73 patients âgés de 3 à 17 ans, présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les résultats d'une analyse de cinétique de population ont démontré que les patients ayant un poids corporel ⩽ 40 kg ont une concentration plasmatique de l'A771726 (concentration à l'état d'équilibre) réduite par rapport aux patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Il y a peu de données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets âgés (> 65 ans) mais elles sont toutes conformes à celles observées chez les sujets plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le léflunomide, administré par voie orale ou intrapéritonéale, a été évalué par des études de toxicité aiguë chez la souris et le rat. Une administration orale répétée de léflunomide à la souris sur une période allant jusqu'à 3 mois, chez le rat et le chien jusqu'à 6 mois et chez le singe jusqu'à 1 mois, a montré que les principaux organes cibles pour la toxicité étaient la moelle osseuse, le sang, le tractus digestif, la peau, la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques. Les principaux effets observés étaient une anémie, une leucopénie, une diminution du nombre de plaquettes et une insuffisance médullaire globale ; ceci reflète le mode d'action du produit (inhibition de la synthèse de l'ADN). Chez le rat et le chien, des corps de Heinz et/ou de Howell-Jolly ont été observés. D'autres effets observés sur le cœur, le foie, la cornée, et l'appareil respiratoire pourraient être expliqués par des infections dues à l'immunosuppression. La toxicité chez les animaux a été observée à des doses équivalentes aux doses thérapeutiques humaines.

Le léflunomide n'était pas mutagène. Cependant, le métabolite mineur TFMA (4-trifluorométhylaniline) s'est avéré clastogénique et mutagène *in vitro*, sans information suffisante permettant de se prononcer sur cet effet potentiel *in vivo*.

Le léflunomide n'a fait preuve d'aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité chez le rat. Lors d'une étude du potentiel carcinogène chez la souris, une incidence accrue de lymphomes malins a été observée chez les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée, considérée comme due à l'action immunosuppressive du léflunomide. Chez les souris femelles, une incidence accrue, dose-dépendante, d'adénomes bronchiolo-alvéolaires et de cancers du poumon a été observée. La pertinence de ces résultats observés chez la souris sur l'utilisation clinique du léflunomide est incertaine.

Le léflunomide ne s'est pas avéré antigénique dans les modèles animaux.

Le léflunomide est embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin à des doses correspondant aux doses thérapeutiques humaines et il a montré des effets toxiques sur les organes de reproduction masculins dans les études de toxicité à dose répétée. La fertilité n'a pas été réduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Flacon : Conserver le flacon soigneusement fermé.

Plaquettes thermoformées : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement ; prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne.

AMM EU /1/99/118/003 ; CIP 3400935416476 (RCP rév 14.07.17) 10 mg.
EU /1/99/118/007 ; CIP 3400935416995 (RCP rév 14.07.17) 20 mg.
EU /1/99/118/009 ; CIP 3400935417138 (RCP rév 14.07.17) 100 mg.

Prix : 38,47 € (30 comprimés à 10 mg).
38,47 € (30 comprimés à 20 mg).
42,54 € (3 comprimés à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Sanofi-aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ARCALION ®

sulbutiamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 200 mg (orange) : Boîtes de 30 sous plaquette thermoformée ou en pilulier, et de 60 sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Sulbutiamine (DCI) .... 200 mg

Excipients : amidon de maïs, empois d'amidon, glucose anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc, bicarbonate de sodium, carmellose sodique, cire d'abeille blanche, dioxyde de titane (E171), éthylcellulose, laque aluminique de jaune orangé S (E110), monooléate de glycérol, polysorbate 80, povidone, saccharose, silice colloïdale anhydre (Aerosil 130).

Excipients à effet notoire : glucose, lactose, laque aluminique de jaune orangé S (E110), saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement de certains états d'inhibition physique ou psychique avec baisse d'activité et apathie.

En cas d'épisode dépressif avéré, ce médicament ne dispense pas d'un traitement spécifique par antidépresseur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

2 à 3 comprimés par jour.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, en répartissant les prises aux repas du matin et du midi.

Durée de traitement limitée à 4 semaines.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Arcalion chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies, Arcalion ne doit pas être utilisé dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose, du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose ou au fructose, un déficit en lactase de Lapp, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interaction avec Arcalion n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte :

- Diurétiques : augmentation de l'excrétion urinaire de la thiamine (métabolite de la sulbutiamine).
- Agents bloquants neuromusculaires : augmentation possible des effets des agents bloquants neuromusculaires en cas de prise concomitante avec la thiamine (métabolite de la sulbutiamine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la sulbutiamine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Arcalion pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la sulbutiamine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Arcalion ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant les effets de la sulbutiamine sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables ou évènements suivants ont été rapportés et listés selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classification MedDRA Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Agitation
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, tremblements
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, vomissements
Indéterminée	Gastralgies, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Malaise

Description de certains effets indésirables :

En raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage : agitation avec euphorie et tremblement des extrémités. Ces symptômes sont transitoires.

Traitement :

Les symptômes de surdosage peuvent être traités selon l'appréciation du médecin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine B_1, non associée, code ATC : A11DA02.

Chez l'homme :

Ce médicament a fait l'objet en clinique d'essais contrôlés contre placebo ou produits de référence, en utilisant des tests et des échelles d'évaluation psychométriques. Ces essais témoignent d'un effet psychoactif de ce médicament avec une action prépondérante sur l'inhibition psychique et l'inhibition physique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La sulbutiamine est rapidement absorbée et la concentration sanguine maximale est atteinte entre 1 et 2 heures après administration. La demi-vie est de 5 heures environ. L'élimination est urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun risque particulier pour l'homme n'a été révélé par les données non cliniques portant sur la toxicité aiguë, la toxicité subchronique, la toxicité chronique et la toxicité sur la reproduction (les études effectuées chez les espèces gestantes suivantes : souris, rats et lapins, n'ont pas montré de potentiel tératogène). La sulbutiamine n'a pas démontré d'effet mutagène dans le test d'Ames. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Plaquette thermoformée : 3 ans.
- Pilulier : 2 ans.

Les comprimés sous plaquette thermoformée doivent être conservés à une température ne dépassant pas 25 °C (zones climatiques I et II).

Les comprimés en pilulier doivent être conservés à une température ne dépassant pas 30 °C (zones climatiques III et IV).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931408888 (1973/96, RCP rév 17.08.17) 30 cp (plaq).
3400939885612 (1973/96, RCP rév 17.08.17) 30 cp (pilulier).
3400931408949 (1973/96, RCP rév 17.08.17) 60 cp (plaq).
Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

ARCOXIA ®
étoricoxib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 30 mg (biconvexe, en forme de pomme, bleu-vert, gravé « 101 » sur une face et « ACX 30 » sur l'autre) *ou à 60 mg* (biconvexe, en forme de pomme, vert foncé, gravé « 200 » sur une face et « ARCOXIA 60 » sur l'autre) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Étoricoxib .... 30 mg
ou 60 mg

Excipients (communs) : hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* cire de carnauba, lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, laque carmin d'indigo (E132), oxyde de fer jaune (E172).
Excipient à effet notoire : lactose sous forme monohydratée (1,3 mg/cp à 30 mg ; 2,7 mg/cp à 60 mg).

DC INDICATIONS

Arcoxia est indiqué chez les adultes dans le traitement symptomatique de l'arthrose.
La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'étoricoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour. Chez certains patients, lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 60 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés.
Des doses supérieures à celles recommandées n'ont pas, soit démontré d'efficacité supplémentaire, soit été étudiées. Par conséquent, dans l'arthrose, la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée.

Populations particulières :

Patients âgés :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Comme avec d'autres médicaments, la prudence est requise chez les patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients avec insuffisance hépatique :
Chez les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la dose de 30 mg une fois par jour ne sera pas dépassée.
L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et la prudence est recommandée. Il n'y a aucune expérience clinique chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh ⩾ 10) ; par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Patients avec insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min (cf Pharmacocinétique). L'utilisation d'étoricoxib est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
L'étoricoxib est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Arcoxia est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. L'effet du médicament apparaît plus rapidement si l'étoricoxib est pris sans aliments. Ceci est à prendre en compte lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Patients qui, après la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2), présentent un bronchospasme, une rhinite aiguë, des polypes nasaux, un œdème de Quincke, une urticaire ou des réactions de type allergique.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ⩾ 10).
- Clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.
- Enfant et adolescent de moins de 16 ans.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Hypertension artérielle non convenablement contrôlée et dont les valeurs sont, de façon persistante, supérieures à 140/90 mmHg.
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets gastro-intestinaux :

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par l'étoricoxib.
La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels qu'ulcère et hémorragie.
Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque l'étoricoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (y compris à faible dose). Dans les essais cliniques à long terme, il n'a pas été démontré de différence significative en termes de tolérance gastro-intestinale entre l'association « inhibiteurs sélectifs de la COX-2/acide acétylsalicylique » et l'association « AINS/acide acétylsalicylique » (cf Pharmacodynamie).

Effets cardiovasculaires :

En comparaison au placebo et à certains AINS, des essais cliniques suggèrent que les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être associés à un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires avec la dose utilisée d'étoricoxib et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Les patients présentant des facteurs de risque spécifiques aux pathologies cardiovasculaires (par exemple, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne devront être traités par l'étoricoxib qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Pharmacodynamie).
En raison de leur absence d'effet antiplaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques.
Par conséquent, les traitements antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Effets rénaux :

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas de détérioration de la fonction rénale, l'administration d'étoricoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal, provoquant une insuffisance rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée.

Rétention hydrique, œdèmes et hypertension artérielle :

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique, des œdèmes et une hypertension artérielle ont été observés chez des patients traités par l'étoricoxib. Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'étoricoxib, peuvent être associés à la survenue ou à la réapparition d'une insuffisance cardiaque congestive. Pour plus d'information concernant la relation effet/dose, cf Pharmacodynamie.
L'étoricoxib devra être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, ou d'hypertension artérielle et chez les patients ayant des œdèmes préexistants quelle qu'en soit l'origine. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib doit être envisagé s'il existe des signes cliniques d'une quelconque détérioration fonctionnelle de l'état de ces patients.
L'étoricoxib, en particulier à dose élevée, peut être associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec d'autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Par conséquent, toute hypertension artérielle devra être contrôlée avant de débuter un traitement par l'étoricoxib (cf Contre-indications) et une attention particulière sera portée à sa surveillance pendant le traitement. La pression artérielle sera contrôlée dans les deux semaines suivant le début du traitement et régulièrement par la suite. En cas d'augmentation significative, un autre traitement doit être envisagé.

Effets hépatiques :

Des élévations (approximativement égales ou supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale) de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des études cliniques réalisées avec l'étoricoxib à 30, 60 et 90 mg par jour pendant une période allant jusqu'à un an.
En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, la surveillance de ces patients est de rigueur. En cas de survenue de signes d'insuffisance hépatique, ou lorsque les élévations (trois fois la limite supérieure de la normale) des tests évaluant la fonction hépatique sont persistantes, le traitement par l'étoricoxib doit être arrêté.

Précautions générales :

- Au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle d'un des organes sus-mentionnés. Une surveillance médicale appropriée doit être effectuée lors de l'utilisation d'étoricoxib chez le sujet âgé et chez les patients ayant une atteinte rénale, hépatique ou cardiaque.
- Chez les patients déshydratés, l'instauration d'un traitement par l'étoricoxib sera effectuée avec prudence. Le cas échéant, il est conseillé de réhydrater les patients avant de débuter tout traitement par l'étoricoxib.
- Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS et de certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Ces observations ont été faites au cours de la surveillance après commercialisation (cf Effets indésirables). Le risque de survenue de ces événements indésirables semble être plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant de l'étoricoxib (cf Effets indésirables). Certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru de réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse. L'étoricoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- L'étoricoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.
- La prudence sera de rigueur en cas de coadministration de l'étoricoxib avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (cf Interactions).
- L'utilisation de l'étoricoxib, comme celle de tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques :

- Anticoagulants oraux : chez des sujets stabilisés traités au long cours par la warfarine, l'administration de 120 mg par jour d'étoricoxib s'est accompagnée d'une augmentation d'environ 13 % du temps de Quick exprimé en INR. Par conséquent, le temps de Quick exprimé en INR des patients recevant des anticoagulants oraux sera étroitement surveillé, particulièrement pendant les tout premiers jours de l'instauration du traitement par l'étoricoxib ou lors d'un changement de posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine II : les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple, patients déshydratés ou sujets âgés présentant une insuffisance rénale), la coadministration d'un IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut entraîner une augmentation de la détérioration de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à une éventuelle insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Ces interactions seront prises en compte chez les patients traités de façon concomitante par l'étoricoxib et IEC ou antagoniste de l'angiotensine II. Par conséquent, ces traitements seront associés avec prudence, surtout chez le sujet âgé. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.
- Acide acétylsalicylique : dans une étude chez des sujets sains, à l'état d'équilibre, l'administration de 120 mg d'étoricoxib par jour n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique (81 mg une fois par jour). L'étoricoxib peut être administré en même temps que l'acide acétylsalicylique aux doses utilisées en prévention cardiovasculaire (faibles doses d'acide acétylsalicylique). Cependant, l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique et d'étoricoxib peut entraîner une fréquence accrue d'ulcérations gastro-intestinales ou d'autres complications, comparée à l'utilisation d'étoricoxib seul. L'administration concomitante d'étoricoxib et de doses d'acide acétylsalicylique supérieures à celles utilisées en prévention cardiovasculaire ou avec d'autres AINS est déconseillée (cf Pharmacodynamie, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ciclosporine et tacrolimus : bien que cette interaction n'ait pas été étudiée avec l'étoricoxib, la coadministration de ciclosporine ou de tacrolimus avec tout AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale sera surveillée en cas d'utilisation concomitante de l'étoricoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques :

Effet de l'étoricoxib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

- Lithium : les AINS diminuent l'excrétion rénale du lithium et par conséquent augmentent les taux plasmatiques du lithium. Si nécessaire, contrôler étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et à l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate : deux études ont évalué les effets de 60, 90 ou 120 mg d'étoricoxib administré une fois par jour pendant sept jours chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant des doses de méthotrexate de 7,5 à 20 mg une fois par semaine. L'étoricoxib aux doses de 60 mg et 90 mg n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate ou sur la clairance rénale. Dans une étude, l'étoricoxib à la dose de 120 mg n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de méthotrexate, ni sur la clairance rénale alors que dans une autre étude, l'étoricoxib à la dose de 120 mg a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate de 28 % et a diminué la clairance rénale du méthotrexate de 13 %. Une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate est recommandée lorsque l'étoricoxib et le méthotrexate sont administrés de façon concomitante.
- Contraceptifs oraux : l'étoricoxib 60 mg, administré pendant 21 jours avec un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinylestradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthindrone, a augmenté l'$ASC_{0-24\ h}$ à l'état d'équilibre de l'EE de 37 %. L'étoricoxib 120 mg administré avec le même contraceptif oral, de manière concomitante, ou avec un intervalle de 12 heures, a augmenté l'$ASC_{0-24\ h}$ à l'état d'équilibre de l'EE de 50 à 60 %. Cette augmentation de la concentration d'EE doit être prise en compte lors du choix d'un contraceptif oral approprié, en cas de traitement par l'étoricoxib. L'exposition plus importante à l'EE peut augmenter l'incidence d'événements indésirables associés aux contraceptifs oraux (par exemple, événements thromboemboliques veineux chez les femmes à risque).
- Traitement hormonal substitutif (THS) : l'administration d'étoricoxib 120 mg et d'un traitement hormonal substitutif avec des œstrogènes sulfoconjugués équins à la dose de 0,625 mg pendant 28 jours a augmenté la moyenne de l'$ASC_{0-24\ h}$ à l'état d'équilibre de l'estrone non conjugué (41 %), du composé équin (76 %), et du 17-β-estradiol (22 %). L'effet des doses recommandées d'étoricoxib (30, 60 et 90 mg) n'a pas été étudié au long cours. Les effets d'étoricoxib 120 mg sur l'exposition ($ASC_{0-24\ h}$) de ces composés œstrogéniques ont représenté moins de la moitié de ceux observés lorsque les œstrogènes sulfoconjugués équins sont administrés seuls en augmentant la dose de 0,625 mg à 1,25 mg. La conséquence clinique de ces augmentations est inconnue, et des doses supérieures d'œstrogènes sulfoconjugués équins n'ont pas été étudiées en association avec l'étoricoxib. Ces augmentations de la concentration en œstrogènes doivent être prises en considération lors du choix d'un traitement hormonal de la ménopause en cas de traitement par l'étoricoxib, car l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes pourrait accroître le risque d'effets indésirables associés au THS.
- Prednisone/prednisolone : dans des études d'interactions médicamenteuses, l'étoricoxib n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de la prednisone/prednisolone.

- Digoxine : l'étoricoxib 120 mg administré une fois par jour pendant 10 jours à des volontaires sains n'a pas modifié l'$ASC_{0\text{-}24\,h}$ plasmatique à l'état d'équilibre, ni l'élimination rénale de la digoxine. Une augmentation de la Cmax de la digoxine (environ 33 %) a été observée. Cette augmentation n'est généralement pas importante pour la plupart des patients. Cependant, les patients ayant des facteurs de risque favorisant la toxicité de la digoxine seront surveillés pour cette raison lorsque l'étoricoxib et la digoxine sont administrés de façon concomitante.

Effet de l'étoricoxib sur les médicaments métabolisés par des sulfotransférases :
L'étoricoxib est un inhibiteur de l'activité des sulfotransférases humaines, en particulier SULT1E1, et a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques sériques de l'éthinylestradiol. Comme les connaissances sur les effets de multiples sulfotransférases sont actuellement limitées et que les conséquences cliniques pour de nombreux médicaments sont encore en cours d'évaluation, il peut être prudent de prendre des précautions lorsque l'étoricoxib est administré de façon simultanée avec d'autres médicaments métabolisés principalement par des sulfotransférases humaines (par exemple, salbutamol par voie orale et minoxidil).

Effet de l'étoricoxib sur les médicaments métabolisés par des isoenzymes du CYP :
Sur la base d'études *in vitro*, une inhibition des cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 par l'étoricoxib n'est pas attendue. Dans une étude effectuée chez des sujets sains, l'administration quotidienne d'étoricoxib 120 mg n'a pas entraîné d'altération de l'activité hépatique du CYP3A4 évaluée par le test respiratoire à l'érythromycine.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'étoricoxib :
La voie métabolique principale de l'étoricoxib est dépendante des enzymes du CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'étoricoxib *in vivo*. Des études *in vitro* indiquent que les CYP 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 peuvent aussi catalyser la voie métabolique principale, mais leur importance quantitative n'a pas été étudiée *in vivo*.

- Kétoconazole : le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré à 400 mg une fois par jour pendant 11 jours à des volontaires sains n'a eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 60 mg d'étoricoxib (augmentation de 43 % de l'ASC).
- Voriconazole et miconazole : la coadministration de voriconazole par voie orale ou de miconazole gel buccal à usage local, inhibiteurs puissants du CYP3A4, et d'étoricoxib entraîne une légère augmentation de l'exposition à l'étoricoxib mais n'est pas considérée comme cliniquement significative d'après les données publiées.
- Rifampicine : la coadministration d'étoricoxib et de rifampicine, un puissant inducteur des enzymes du CYP, a entraîné une diminution de 65 % des concentrations plasmatiques de l'étoricoxib. Cette interaction peut entraîner une récurrence des symptômes en cas de coadministration avec la rifampicine. Bien que cette information puisse suggérer l'intérêt d'augmenter la dose, des doses d'étoricoxib plus élevées que celle mentionnée pour l'arthrose n'ont pas été étudiées en association avec la rifampicine ; par conséquent, elles ne sont pas recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).
- Antiacides : les antiacides n'entraînent pas de modifications cliniquement pertinentes des paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune donnée clinique chez les femmes enceintes exposées à l'étoricoxib. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour la femme enceinte n'est pas connu.
Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, l'étoricoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel pendant le dernier trimestre. L'utilisation d'étoricoxib est contre-indiquée pendant la grossesse (cf Contre-indications). En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, l'étoricoxib sera arrêté.

ALLAITEMENT :
Le passage de l'étoricoxib dans le lait maternel humain n'est pas connu. L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes. Les femmes qui prennent de l'étoricoxib ne doivent pas allaiter (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :
L'utilisation d'étoricoxib, comme tout médicament connu pour inhiber la COX-2, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement par l'étoricoxib doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi de l'étoricoxib a été évaluée chez 9295 sujets, dont 6757 atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde (PR), de lombalgies chroniques basses ou de spondylarthrite ankylosante (environ 600 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant un an ou plus).
Dans un programme évaluant la sécurité cardiovasculaire à partir des résultats poolés de trois études contrôlées *versus* comparateur actif, 17 412 patients présentant une arthrose ou une PR ont été traités par l'étoricoxib (60 ou 90 mg) pendant une durée moyenne d'environ 18 mois. Les données de sécurité et les détails de ce programme sont présentés en Pharmacodynamie.
Dans des études cliniques portant sur la douleur dentaire aiguë postopératoire après chirurgie et incluant 614 patients traités par étoricoxib (90 mg ou 120 mg), le profil des événements indésirables dans ces études a été, de façon générale, similaire à celui rapporté dans les études combinées portant sur l'arthrose, la PR et les lombalgies chroniques basses.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :
Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo lors des études cliniques, chez des patients atteints d'arthrose, de PR, de lombalgies chroniques basses ou de spondylarthrite ankylosante traités par l'étoricoxib 30 mg, 60 mg ou 90 mg jusqu'à la dose recommandée pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, dans les études du programme MEDAL pendant une période allant jusqu'à 3,5 ans, dans les études de courte durée portant sur la douleur aiguë pendant une période allant jusqu'à 7 jours ainsi que depuis la mise sur le marché du médicament (voir tableau 1) :

Tableau 1 :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence*	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Alvéolite
Peu fréquent	Gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie (essentiellement en relation avec des saignements gastro-intestinaux), leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité[a][c]
Rare	Angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris choc[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Œdème/rétention hydrique
Peu fréquent	Augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, dépression, diminution de l'acuité intellectuelle, hallucinations[a]
Rare	Confusion[a], agitation[a]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Dysgueusie, insomnie, paresthésie/hypoesthésie, somnolence
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations, arythmie[a]
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie[a], insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG, angor[a], infarctus du myocarde[d]
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, accident vasculaire cérébral[d], accident ischémique cérébral transitoire, poussée hypertensive[a], vascularite[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bronchospasme[a]
Peu fréquent	Toux, dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Constipation, flatulence, gastrite, brûlures épigastriques/reflux acide, diarrhée, dyspepsie/gêne épigastrique, nausées, vomissements, œsophagite, ulcération buccale
Peu fréquent	Ballonnement abdominal, modification du péristaltisme, sécheresse buccale, ulcère gastro-duodénal, ulcères gastriques y compris perforation gastro-intestinale et hémorragie, syndrome du côlon irritable, pancréatite[a]
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT
Rare	Hépatite[a]
Rare[b]	Insuffisance hépatique[a], ictère[a]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Ecchymoses
Peu fréquent	Œdème facial, prurit, rash cutané, érythème[a], urticaire[a]
Rare[b]	Syndrome de Stevens-Johnson[a], nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)[a], érythème pigmenté fixe[a]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires/spasme, douleur musculo-squelettique/raideur
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Protéinurie, élévation de la créatininémie, insuffisance rénale/altération rénale[a] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie/fatigue, syndrome pseudogrippal
Peu fréquent	Douleur thoracique
Investigations	
Peu fréquent	Élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatine phosphokinase, hyperkaliémie, élévation de l'acide urique
Rare	Diminution de la natrémie

* Catégorie de fréquence, définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée lors des essais cliniques : Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

a) Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance post-commercialisation. La fréquence rapportée a été estimée d'après la fréquence la plus élevée observée dans les données issues des essais cliniques regroupées par indication et dose approuvée.

b) La catégorie de fréquence « Rare » a été définie selon les recommandations relatives au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (rév. 2 sept. 2009) d'après une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour 0 événement compte tenu du nombre de sujets traités par Arcoxia dans l'analyse des données de phase III regroupées par dose et indication (N = 15 470).

c) L'hypersensibilité inclut les termes « allergie », « allergie médicamenteuse », « hypersensibilité médicamenteuse », « hypersensibilité », « hypersensibilité non spécifiée », « réaction d'hypersensibilité » et « allergie non spécifique ».

d) D'après l'analyse d'essais cliniques au long cours effectués contre placebo et comparateur actif, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru d'événements artériels thrombotiques graves, dont infarctus du myocarde et accident ischémique cérébral. D'après les données existantes, l'augmentation du risque absolu pour de tels événements ne devrait pas dépasser 1 % par an (peu fréquent).

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation d'AINS et ne peuvent être exclus pour l'étoricoxib : néphrotoxicité y compris néphrite interstitielle et syndrome néphrotique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des études cliniques, l'administration de doses uniques d'étoricoxib allant jusqu'à 500 mg et de doses multiples allant jusqu'à 150 mg par jour pendant 21 jours, n'a pas entraîné de toxicité significative. Des cas de surdosage aigu ont été rapportés avec l'étoricoxib, bien que, dans la plupart des cas, aucun effet indésirable n'ait été rapporté. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient cohérents avec le profil de sécurité de l'étoricoxib (par exemple, effets gastro-intestinaux, effets cardiorénaux).
En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de prise en charge habituelles, par exemple évacuation gastrique de la substance non absorbée, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique.
L'étoricoxib n'est pas dialysable par hémodialyse ; la possibilité de dialyser l'étoricoxib par dialyse péritonéale n'est pas connue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs, code ATC : M01AH05.

Mécanisme d'action :
Aux doses thérapeutiques, l'étoricoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2).
Au cours des études de pharmacologie clinique, l'étoricoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2, sans inhibition de la COX-1, à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour. L'étoricoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.
La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

Efficacité et sécurité clinique :
Efficacité :
Chez des patients atteints d'arthrose, l'étoricoxib 60 mg une fois par jour a entraîné une diminution significative de la douleur et une amélioration de l'état de la maladie évalué par le patient. Ces effets bénéfiques ont été observés dès le deuxième jour de traitement et se sont maintenus jusqu'à 52 semaines. Des études réalisées avec l'étoricoxib 30 mg une fois par jour ont mis en évidence une efficacité supérieure à celle du placebo sur une période de 12 semaines de traitement (critères d'évaluation similaires aux études ci-dessus). Dans une étude de recherche de dose, l'étoricoxib 60 mg a démontré une amélioration significativement supérieure à celle obtenue avec la dose de 30 mg sur les 3 principaux critères de jugement, pendant les 6 semaines de traitement. La dose de 30 mg n'a pas été étudiée dans l'arthrose de la main.

Sécurité d'emploi :
Programme MEDAL (Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term [Programme international au long cours de l'étoricoxib et du diclofénac dans l'arthrite]) :
Le programme MEDAL représente l'évaluation prospective de la tolérance cardiovasculaire (CV) à partir des résultats poolés de trois études randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* comparateur actif, que sont les études MEDAL, EDGE et EDGE II.
L'étude MEDAL était une étude ayant comme critère d'évaluation le suivi de la sécurité CV, menée chez 17 804 patients atteints d'arthrose et 5700 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par l'étoricoxib 60 mg (arthrose) ou 90 mg (arthrose et PR), ou le diclofénac 150 mg par jour sur une période moyenne de 20,3 mois (maximum 42,3 mois, médiane 21,3 mois). Dans cette étude, seuls les événements indésirables graves et les arrêts de traitement pour événements indésirables étaient rapportés.
Les études EDGE et EDGE II ont comparé la tolérance gastro-intestinale de l'étoricoxib à celle du diclofénac. L'étude EDGE a inclus 7111 patients atteints d'arthrose traités par une dose de 90 mg par jour d'étoricoxib (1,5 fois la dose recommandée dans l'arthrose) ou 150 mg par jour de diclofénac pendant une période moyenne de 9,1 mois (maximum 16,6 mois, médiane 11,4 mois). L'étude EDGE II a inclus 4086 patients atteints de PR traités par l'étoricoxib 90 mg par jour ou par le diclofénac 150 mg par jour pendant une période moyenne de 19,2 mois (maximum 33,1 mois, médiane 24 mois).
Dans le programme MEDAL, 34 701 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant une période moyenne de 17,9 mois (maximum 42,3 mois, médiane 16,3 mois), avec environ 12 800 patients traités pendant plus de 24 mois. Les patients inclus dans le programme présentaient à l'inclusion de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et gastro-intestinaux. Les patients avec un infarctus du myocarde récent, un pontage aortocoronarien ou une intervention coronaire percutanée au cours des 6 mois précédant l'inclusion étaient exclus. L'utilisation de médicaments gastroprotecteurs et d'aspirine à faible dose était autorisée pendant les études.

Sécurité d'emploi globale :
Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac en ce qui concerne le taux d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Les événements indésirables cardiorénaux ont été observés plus fréquemment avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac, et cet effet était dose-dépendant (voir les résultats spécifiques ci-après). Les événements indésirables gastro-intestinaux et hépatiques ont été observés avec une fréquence significativement plus élevée avec le diclofénac qu'avec l'étoricoxib. L'incidence des événements indésirables dans les études EDGE et EDGE II et des événements indésirables considérés comme graves ou ayant entraîné une sortie de l'étude MEDAL était plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac.

Résultats de sécurité cardiovasculaire :
Le taux d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques objectivés (comprenant les événements indésirables cardiaques, vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques) a été comparable entre l'étoricoxib et le diclofénac ; les données sont résumées dans le tableau ci-après. Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative concernant les taux d'événements thrombotiques entre l'étoricoxib et le diclofénac dans tous les sous-groupes analysés, y compris les différentes catégories de patients en fonction du risque cardiovasculaire initial. Le risque relatif d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques objectivés a été similaire entre l'étoricoxib 60 mg ou 90 mg et le diclofénac 150 mg pris séparément.

Tableau 2 : Taux des événements CV thrombotiques objectivés (programme MEDAL)

	Étoricoxib (N = 16 819) 25 836 patients-années	Diclofénac (N = 16 483) 24 766 patients-années	Comparaison entre traitements
	Taux * (IC à 95 %)	Taux * (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)
Événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques objectivés :			
Per protocole	1,24 (1,11 ; 1,38)	1,30 (1,17 ; 1,45)	0,95 (0,81 ; 1,11)
En intention de traiter	1,25 (1,14 ; 1,36)	1,19 (1,08 ; 1,30)	1,05 (0,93 ; 1,19)
Événements cardiaques objectivés :			
Per protocole	0,71 (0,61 ; 0,82)	0,78 (0,68 ; 0,90)	0,90 (0,74 ; 1,10)
En intention de traiter	0,69 (0,61 ; 0,78)	0,70 (0,62 ; 0,79)	0,99 (0,84 ; 1,17)
Événements vasculaires cérébraux objectivés :			
Per protocole	0,34 (0,28 ; 0,42)	0,32 (0,25 ; 0,40)	1,08 (0,80 ; 1,46)
En intention de traiter	0,33 (0,28 ; 0,39)	0,29 (0,24 ; 0,35)	1,12 (0,87 ; 1,44)
Événements vasculaires périphériques objectivés :			
Per protocole	0,20 (0,15 ; 0,27)	0,22 (0,17 ; 0,29)	0,92 (0,63 ; 1,35)
En intention de traiter	0,24 (0,20 ; 0,30)	0,23 (0,18 ; 0,28)	1,08 (0,81 ; 1,44)

* Événements pour 100 patients-années.
IC = intervalle de confiance.
N = nombre total de patients inclus dans l'analyse per protocole.
Per protocole : tout événement survenu pendant le traitement ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de celui-ci (ont été exclus les patients qui ont pris moins de 75 % du traitement à l'étude ou qui ont pris des AINS non prévus dans le protocole pendant plus de 10 % du temps).
En intention de traiter : tous les événements objectivés jusqu'à la fin de l'étude (y compris les patients potentiellement exposés à des interventions non prévues dans l'étude suite à un arrêt du traitement). Nombre total de patients randomisés, n = 17 412 dans le groupe étoricoxib et 17 289 dans le groupe diclofénac.

La mortalité CV, ainsi que la mortalité globale, ont été similaires entre les groupes de traitement par l'étoricoxib et par le diclofénac.

Événements cardiorénaux :
Environ 50 % des patients inclus dans l'étude MEDAL avaient un antécédent d'hypertension artérielle à l'inclusion. Au cours de l'étude, l'incidence des arrêts de traitement en raison d'événements indésirables dus à une hypertension artérielle a été statistiquement significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac. L'incidence des événements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive (arrêts de traitement et événements graves) a été similaire avec l'étoricoxib 60 mg comparée au diclofénac 150 mg mais a été supérieure avec l'étoricoxib 90 mg comparée au diclofénac 150 mg (statistiquement significative pour l'étoricoxib 90 mg par rapport au diclofénac 150 mg dans le groupe de patients atteints d'arthrose de MEDAL). L'incidence des événements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive objectivée (événements graves et ayant entraîné une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgence) n'a pas été significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg, et cet effet était dose-dépendant. L'incidence des arrêts de traitement en raison d'événements indésirables dus à un œdème a été plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg et cet effet était dose-dépendant (statistiquement significatif pour l'étoricoxib 90 mg mais pas pour l'étoricoxib 60 mg).
Les résultats cardiorénaux des études EDGE et EDGE II ont été cohérents avec ceux décrits dans l'étude MEDAL.
Dans les études individuelles du programme MEDAL, concernant l'étoricoxib (60 mg ou 90 mg), l'incidence absolue d'arrêts de traitement dans chaque groupe de traitement était au plus de 2,6 % pour l'hypertension artérielle, 1,9 % pour l'œdème et 1,1 % pour l'insuffisance cardiaque congestive, avec des taux d'arrêts de traitement plus élevés avec l'étoricoxib 90 mg qu'avec l'étoricoxib 60 mg.

Résultats de tolérance gastro-intestinale du programme MEDAL :
Un taux significativement plus faible d'arrêts de traitement pour événement indésirable gastro-intestinal (par exemple, dyspepsie, douleurs abdominales, ulcère) a été observé avec l'étoricoxib comparé au diclofénac dans chacune des trois études composant le programme MEDAL. Les taux d'arrêts de traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux pour 100 patients-années sur la période totale de l'étude ont été les suivants : 3,23 pour l'étoricoxib et 4,96 pour le diclofénac dans l'étude MEDAL ; 9,12 pour l'étoricoxib et 12,28 pour le diclofénac dans l'étude EDGE ; et 3,71 pour l'étoricoxib et 4,81 pour le diclofénac dans l'étude EDGE II.

Résultats de sécurité gastro-intestinale du programme MEDAL :
L'ensemble des événements digestifs hauts ont été définis comme les perforations, les ulcères et les saignements. Le sous-groupe de l'ensemble des événements digestifs hauts considérés comme compliqués a inclus les perforations, les obstructions et les saignements compliqués ; le sous-groupe des événements digestifs hauts considérés comme non compliqués a inclus les saignements non compliqués et les ulcères non compliqués. Un taux significativement moins élevé d'événements digestifs hauts globaux a été observé avec l'étoricoxib comparé au diclofénac. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac concernant le taux d'événements compliqués. Pour le sous-groupe des événements digestifs hauts hémorragiques (association des événements compliqués et non compliqués), il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac.
Chez les patients prenant de façon concomitante de l'aspirine à faible dose (approximativement 33 % des patients), le bénéfice de l'étoricoxib sur les événements digestifs hauts comparé au diclofénac n'était pas statistiquement significatif.
Les taux pour 100 patients-années d'événements indésirables digestifs hauts objectivés compliqués et non compliqués (perforations, ulcères et saignement : PUS) ont été de 0,67 (IC à 95 % 0,57 ; 0,77) avec l'étoricoxib et 0,97 (IC à 95 % 0,85 ; 1,10) avec le diclofénac, soit un risque relatif de 0,69 (IC à 95 % 0,57 ; 0,83).
Les taux d'événements digestifs hauts objectivés chez les patients âgés ont été évalués et la réduction la plus importante a été observée chez les patients de 75 ans et plus (respectivement 1,35 [IC à 95 % 0,94 ; 1,87] *versus* 2,78 [IC à 95 % 2,14 ; 3,56] événements pour 100 patients-années avec l'étoricoxib et le diclofénac).
Les taux des événements indésirables digestifs bas objectivés (perforations de l'intestin grêle ou du côlon, obstructions ou hémorragies : POS) n'ont pas été significativement différents entre l'étoricoxib et le diclofénac.

Résultats de sécurité hépatique du programme MEDAL :
En ce qui concerne les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables hépatiques, l'étoricoxib a été associé à un taux statistiquement significativement plus faible que le diclofénac. Dans le programme MEDAL, 0,3 % des patients sous étoricoxib et 2,7 % des patients sous diclofénac ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables hépatiques. Le taux pour 100 patients-années a été de 0,22 pour l'étoricoxib et de 1,84 pour le diclofénac (valeur de p < 0,001 pour l'étoricoxib *versus* le diclofénac). Cependant, la plupart des événements indésirables hépatiques dans le programme MEDAL n'étaient pas graves.

Données supplémentaires de tolérance cardiovasculaire thrombotique :
Dans les études cliniques, à l'exception des études du programme MEDAL, environ 3100 patients ont été traités par l'étoricoxib à une posologie ⩾ 60 mg par jour, pendant 12 semaines ou plus. Aucune différence notable n'a été observée dans l'incidence des événements cardiovasculaires thrombotiques graves objectivés entre les patients recevant de l'étoricoxib à une posologie ⩾ 60 mg, un placebo, ou des AINS autres que le naproxène. Cependant, l'incidence de ces événements a été plus élevée chez les patients recevant l'étoricoxib que chez ceux recevant le naproxène 500 mg deux fois par jour. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une conséquence clinique chez des patients ayant un risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Données supplémentaires de sécurité gastro-intestinale :
Au cours de deux études endoscopiques en double aveugle d'une durée de 12 semaines, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux a été significativement plus faible chez les patients traités par étoricoxib 120 mg une fois par jour, que chez les patients traités soit par naproxène 500 mg deux fois par jour, soit par ibuprofène 800 mg trois fois par jour. L'incidence des ulcères a été plus élevée sous étoricoxib que sous placebo.

Étude de la fonction rénale chez le sujet âgé :
Une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, en groupes parallèles, a évalué les effets d'un traitement de 15 jours d'étoricoxib (90 mg), de célécoxib (200 mg 2 fois par jour), de naproxène (500 mg 2 fois par jour) et d'un placebo sur l'excrétion urinaire du sodium, la pression artérielle, ainsi que sur d'autres paramètres de la fonction rénale. Cette étude a été faite chez des sujets de 60 à 85 ans, placés sous un régime apportant 200 mEq par jour de sodium. L'étoricoxib, le célécoxib, et le naproxène ont eu des effets similaires sur l'excrétion urinaire du sodium pendant les 2 semaines de traitement. Une augmentation de la pression artérielle systolique a été observée avec tous les comparateurs actifs par rapport au placebo ; cependant l'étoricoxib a été associé à une augmentation statistiquement significative le 14e jour par rapport au célécoxib et au naproxène (variation moyenne de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale : étoricoxib 7,7 mmHg, célécoxib 2,4 mmHg, naproxène 3,6 mmHg).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Administré par voie orale, l'étoricoxib est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Après administration chez des adultes à jeun d'une dose de 120 mg, le pic de concentration plasmatique à l'état d'équilibre (moyenne géométrique Cmax = 3,6 µg/ml) a été observé après environ 1 heure (Tmax). La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe ($ASC_{0-24\ h}$) a été de 37,8 µg.h/ml. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib sont linéaires pour l'intervalle des doses thérapeutiques utilisées.
La prise de nourriture (repas riches en graisses) n'a pas eu d'effet sur l'importance de l'absorption de l'étoricoxib après administration d'une dose de 120 mg. Le taux d'absorption a été modifié, entraînant une diminution de 36 % de la Cmax et une augmentation de 2 heures du Tmax. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Au cours des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré sans tenir compte de la prise d'aliments.

Distribution :
La liaison de l'étoricoxib aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 92 %, à des concentrations de 0,05 à 5 µg/ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 120 litres chez l'homme. L'étoricoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin, ainsi que la barrière hématoencéphalique chez le rat.

Biotransformation :
L'étoricoxib est très largement métabolisé avec moins de 1 % de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La principale voie métabolique pour former le dérivé 6'- hydroxyméthyl est catalysée par des enzymes CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'étoricoxib *in vivo.* Des études *in vitro* indiquent que les CYP2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 peuvent aussi catalyser la voie métabolique principale, mais leur importance quantitative n'a pas été étudiée *in vivo.*
Cinq métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le principal métabolite est le dérivé 6'-acide carboxylique de l'étoricoxib formé par oxydation supplémentaire du dérivé 6'-hydroxyméthyl. Ces principaux métabolites n'ont pas démontré d'activité mesurable ou n'ont démontré qu'une faible activité en tant qu'inhibiteurs de la COX-2. Aucun de ces métabolites n'inhibe la COX-1.

Élimination :
Après administration d'une dose unique intraveineuse radiomarquée de 25 mg d'étoricoxib à des sujets sains, 70 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 20 % dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Moins de 2 % ont été retrouvés sous forme inchangée.
L'étoricoxib est presque exclusivement éliminé sous forme de métabolites par voie rénale. A l'état d'équilibre, les concentrations d'étoricoxib sont atteintes en sept jours après l'administration de 120 mg une fois par jour, avec un rapport d'accumulation d'environ 2, ce qui correspond à une demi-vie d'accumulation d'environ 22 heures. La clairance plasmatique est estimée à environ 50 ml/min pour une dose intraveineuse de 25 mg.

Particularités liées aux patients :
- Patients âgés : les paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé (65 ans ou plus) sont similaires à ceux du sujet jeune.
- Sexe : les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib sont comparables entre hommes et femmes.
- Insuffisance hépatique : les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ayant reçu 60 mg d'étoricoxib une fois par jour, ont eu une ASC moyenne d'environ 16 % supérieure à celle des sujets sains ayant reçu la même posologie. Les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ayant reçu une dose de 60 mg d'étoricoxib un jour sur deux ont eu une ASC moyenne semblable à celle des sujets sains ayant reçu 60 mg d'étoricoxib une fois par jour ; l'étoricoxib 30 mg administré une fois par jour n'a pas été étudié dans cette population. Il n'y a pas de données cliniques ou pharmacocinétiques chez des patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh ⩾ 10) (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
- Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 120 mg d'étoricoxib chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez des patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse n'ont pas été significativement différents de ceux des sujets sains. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination (clairance sous dialyse d'environ 50 ml/min) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfants : les paramètres pharmacocinétiques de l'étoricoxib chez les enfants (âge < 12 ans) n'ont pas été étudiés.
  Dans une étude pharmacocinétique (n = 16) menée chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans), les paramètres pharmacocinétiques des adolescents pesant de 40 à 60 kg ayant reçu 60 mg d'étoricoxib une fois par jour, et ceux des adolescents ayant un poids > 60 kg ayant reçu 90 mg d'étoricoxib une fois par jour ont été similaires à ceux observés chez l'adulte ayant reçu 90 mg d'étoricoxib une fois par jour. La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'étoricoxib administré à des enfants n'ont pas été établies (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques, l'étoricoxib ne s'est pas avéré génotoxique. L'étoricoxib n'a pas été carcinogène chez la souris. Des rats ont développé des adénomes hépatocellulaires et folliculaires thyroïdiens à des doses supérieures à 2 fois la dose thérapeutique quotidienne chez l'homme (90 mg) sur la base d'une exposition systémique obtenue par administration quotidienne pendant environ deux ans. Les adénomes hépatocellulaires et folliculaires thyroïdiens observés chez le rat sont une conséquence spécifique à l'espèce due à l'induction des enzymes hépatiques du CYP chez le rat. L'étoricoxib n'a pas entraîné d'induction des enzymes hépatiques du CYP3A chez l'homme.
Chez le rat, la toxicité gastro-intestinale a augmenté avec la dose et la durée de l'exposition. Dans une étude de toxicité de 14 semaines, l'étoricoxib a provoqué des ulcères gastro-intestinaux pour des expositions supérieures à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique.
Dans les études de toxicité de 53 et 106 semaines, des ulcères gastro-intestinaux ont été également observés pour des expositions comparables à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique. Chez le chien, des anomalies rénales et gastro-intestinales ont été observées pour des expositions élevées.
L'étoricoxib n'a pas été tératogène dans les études de reproduction effectuées chez le rat à 15 mg/kg/jour (ce qui représente environ 1,5 fois la dose quotidienne chez l'homme (90 mg) sur la base d'une exposition systémique). Chez le lapin, une augmentation des malformations cardiovasculaires liée au traitement a été observée pour des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition clinique à la dose thérapeutique quotidienne chez l'homme (90 mg). Cependant, aucune malformation fœtale externe ou du squelette liée au traitement n'a été observée. Chez le rat et le lapin, il y a eu une augmentation liée à la dose des pertes embryonnaires après la nidation pour des expositions supérieures ou égales à 1,5 fois l'exposition chez l'homme (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
L'étoricoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations environ deux fois celles du plasma. Le poids des jeunes rats a diminué lorsqu'ils ont été nourris par des mères ayant reçu de l'étoricoxib pendant l'allaitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938798081 (2008, RCP rév 27.04.17) 28 cp 30 mg.
3400938792577 (2008, RCP rév 27.04.17) 28 cp 60 mg.
Prix : 10,31 € (28 comprimés à 30 mg).
16,70 € (28 comprimés à 60 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Sharp et Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

ARGANOVA ®

argatroban

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 100 mg/ml (limpide, incolore à jaune pâle) : Flacon contenant 2,5 ml, boîtes de 1 et de 6.

COMPOSITION *p ml*

Argatroban (DCI) monohydraté .... 100 mg
Excipients : sorbitol (E 420i), éthanol anhydre, eau ppi. Teneur en éthanol : 400 mg/ml soit (50 % en volume). Teneur en sorbitol : 300 mg/ml.
1 flacon de 2,5 ml de solution à diluer pour perfusion contient 250 mg d'argatroban monohydraté. La concentration finale en argatroban après dilution réalisée selon les recommandations est de 1 mg/ml (cf Modalités manipulation/élimination).

DC INDICATIONS

Anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Le diagnostic doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent. Cependant, cette confirmation ne doit pas retarder le début du traitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dose initiale :

Le traitement par Arganova doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des troubles de la coagulation.
La dose initiale dans la TIH de type II chez des adultes sans insuffisance hépatique est de 2 µg/kg/min, administrée en perfusion continue (cf Mode d'administration).
Avant d'administrer Arganova, il faut arrêter toute héparinothérapie et déterminer le temps de céphaline avec activateur (TCA) initial.

Recommandations :

Suivi :
Le suivi du traitement par Arganova se fait généralement par la surveillance du temps de céphaline avec activateur (TCA). Les tests évaluant l'effet anticoagulant (tel que le TCA) atteignent généralement l'état d'équilibre entre 1 et 3 heures suivant l'initiation du traitement par Arganova. L'intervalle ciblé pour l'état d'équilibre du TCA doit être de 1,5 à 3 fois la valeur initiale, sans dépasser les 100 secondes.
Il peut être nécessaire d'ajuster la dose afin d'obtenir le TCA cible (cf ci-après : Adaptation des doses). Le TCA devra être vérifié 2 heures après le début de la perfusion afin de confirmer qu'il est dans l'intervalle thérapeutique souhaité. Ensuite, il convient de contrôler le TCA au moins 1 fois par jour.

Adaptation des doses :

Une fois la dose initiale d'Arganova administrée, la dose peut être ajustée selon l'évolution clinique jusqu'à atteindre l'état d'équilibre du TCA dans l'intervalle thérapeutique souhaité (1,5 à 3 fois la valeur initiale sans dépasser les 100 sec). En cas de TCA élevé (plus de 3 fois la valeur initiale ou 100 sec), la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que le TCA soit de nouveau compris dans l'intervalle souhaité de 1,5 à 3 fois la valeur initiale (généralement dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion).
La perfusion sera ensuite réinstaurée avec un débit diminué de moitié par rapport au débit initial. Le TCA devra être de nouveau vérifié au bout de 2 heures.
La dose maximale recommandée est de 10 µg/kg/min.
La durée maximale de traitement recommandée est de 14 jours, bien qu'il existe une expérience clinique limitée pour une administration sur de plus longues périodes (cf Pharmacodynamie).

TCA	Calendrier d'administration standard Débit de perfusion initial 2 µg/kg/min	
	Modification du débit de perfusion	TCA suivant
< 1,5 fois la valeur initiale	Augmentation de 0,5 µg/kg/min	2 heures
1,5-3 fois la valeur initiale (sans dépasser 100 sec)	Pas de modification	2 heures ; puis, après 2 TCA consécutifs dans la fourchette cible, vérifier au moins une fois par jour
> 3 fois la valeur initiale ou > 100 sec	Arrêter la perfusion jusqu'à ce que le TCA soit égal à 1,5-3 fois la valeur initiale. Reprendre la perfusion avec un débit inférieur de moitié au débit antérieur	2 heures

TCA	Patients dans un état critique/insuffisants hépatiques Débit de perfusion initial 0,5 µg/kg/min	
	Modification du débit de perfusion	TCA suivant
< 1,5 fois la valeur initiale	Augmentation de 0,1 µg/kg/min	4 heures
1,5-3 fois la valeur initiale (sans dépasser 100 sec)	Pas de modification	4 heures ; puis, après 2 TCA consécutifs dans la fourchette cible, vérifier au moins une fois par jour
> 3 fois la valeur initiale ou > 100 sec	Arrêter la perfusion jusqu'à ce que le TCA soit égal à 1,5-3 fois la valeur initiale. Reprendre la perfusion avec un débit inférieur de moitié au débit antérieur	4 heures

Informations complémentaires sur des populations particulières :

Sujets âgés :
La dose initiale standard recommandée chez les adultes s'applique également aux sujets âgés.
Enfants et adolescents (< 18 ans) :
Il existe peu de données publiées disponibles. Les données disponibles sont issues d'une étude clinique prospective réalisée chez 18 enfants (des enfants âgés de 0 à 16 ans, nouveau-nés inclus).
Ni la dose efficace et bien tolérée d'Arganova, ni l'intervalle cible du temps de céphaline avec activateur (TCA) ou du temps de coagulation activé (ACT) n'ont été clairement établis dans cette population de patients (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
La dose initiale standard recommandée chez l'adulte s'applique également aux patients atteints d'une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Il existe peu de données sur l'utilisation d'Arganova en hémodialyse. Sur la base des données disponibles, le traitement pourra être initié avec un bolus initial (250 µg/kg), suivi d'une perfusion continue de 2 µg/kg/min. La perfusion sera arrêtée 1 heure avant la fin de la procédure. L'intervalle cible du temps de coagulation activé (ACT) est de 170 à 230 sec (mesuré à l'aide d'un appareil de type Haemotec).
Chez les patients déjà traités par Arganova, l'administration initiale en bolus n'est pas nécessaire.
La clairance d'Arganova par les membranes à haut flux utilisées en hémodialyse et en hémofiltration veino-veineuse continue s'est avérée être non cliniquement significative.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B), une dose initiale de 0,5 µg/kg/min est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Le TCA doit faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose doit être ajustée selon l'évolution clinique. Arganova est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.
Patients atteints d'une TIH de type II après une intervention cardiaque et les patients en état critique :
Il existe peu de données disponibles concernant l'utilisation d'Arganova chez les patients ayant une TIH de type II suite à une intervention cardiaque et chez les patients en état critique (patients en unité de soins intensifs avec défaillance [multi]viscérale).
Sur la base des données disponibles, le traitement pourra être initié à un débit de 0,5 µg/kg/min (maximum de 10 µg/kg/min) et ajusté de façon à atteindre un TCA cible de 1,5 à 3 fois la valeur initiale (sans dépasser les 100 secondes).
Pour les patients en état critique/patients en unité de soins intensifs avec défaillance (multi)viscérale (évalué selon les scores SOFA, APACHE-II ou comparables), une dose d'entretien réduite est recommandée.
L'état clinique du patient et en particulier les modifications aiguës de la fonction hépatique, doivent être pris en considération et le débit de perfusion doit être soigneusement ajusté afin de maintenir le TCA dans l'intervalle souhaité.
Il est recommandé d'augmenter la fréquence de surveillance afin de s'assurer que la valeur de TCA cible soit atteinte et maintenue.
Patients atteints d'une TIH de type II bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (PCI) :
Il existe peu de données disponibles concernant l'utilisation d'Arganova chez des patients atteints de TIH de type II et bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée de façon concomitante. Sur la base des données disponibles, et s'il n'y a pas d'alternative, le traitement pourra être débuté par un bolus de 350 µg/kg sur 3 à 5 minutes, suivi d'une perfusion de 25 µg/kg/min.
Le temps de coagulation activé (ACT) sera vérifié 5 à 10 min après la fin du bolus. La procédure peut être poursuivie si le temps de coagulation activé (ACT) est supérieur à 300 sec. Si le temps de coagulation activé (ACT) est inférieur à 300 sec, un bolus supplémentaire de 150 µg/kg devra être administré. Le débit de perfusion pourra alors être augmenté à 30 µg/kg/min et le temps de coagulation activé (ACT) sera contrôlé 5 à 10 min plus tard. Si le temps de coagulation activé (ACT) est supérieur à 450 sec, le débit de perfusion sera diminué à 15 µg/kg/min et le temps de coagulation activé (ACT) contrôlé 5 à 10 min plus tard. Une fois que le temps de coagulation activé (ACT) se situe entre 300 et 450 sec, la perfusion sera poursuivie pendant toute la durée de la procédure. Les mesures du temps de coagulation activé (ACT) ont été enregistrées en utilisant les deux appareils suivants : Haemotec et Haemochrom.
L'efficacité et la tolérance d'Arganova en association avec des inhibiteurs de la GPIIb/IIIa n'ont pas été établies.

Poids corporel (kg)	Pour un temps de coagulation activé (ACT) de 300 à 450 sec Dose initiale : 25µg/kg/min			Si temps de coagulation activé (ACT) < 300 sec Ajustement de la dose : 30 µg/kg/min *			Si temps de coagulation activé (ACT) > 450 sec Ajustement de la dose : 15 µg/kg/min	
	Bolus (µg)	Perf (µg/min)	Débit de perf (ml/h)	Bolus (µg)	Perf (µg/min)	Débit de perf (ml/h)	Perf (µg/min)	Débit de perf (ml/h)
50	17 500	1250	75	7500	1500	90	750	45
60	21 000	1500	90	9000	1800	108	900	54
70	24 500	1750	105	10 500	2100	126	1050	63
80	28 000	2000	120	12 000	2400	144	1200	72
90	31 500	2250	135	13 500	2700	162	1350	81
100	35 000	2500	150	15 000	3000	180	1500	90
110	38 500	2750	165	16 500	3300	198	1650	99
120	42 000	3000	180	18 000	3600	216	1800	108
130	45 500	3250	195	19 500	3900	234	1950	117
140	49 000	3500	210	21 000	4200	252	2100	126

Remarque : Le concentré d'Arganova est à diluer à 1 mg/ml avant l'utilisation = 1000 µg/ml.
* Bolus IV supplémentaire de 150 µg/kg à administrer si temps de coagulation activé (ACT) < 300 sec.
Il n'existe pas de données disponibles concernant la posologie spécifique à utiliser chez les patients insuffisants hépatiques au cours d'une PCI. Par conséquent, l'utilisation d'Arganova pour le traitement de patients insuffisants hépatiques nécessitant une PCI n'est pas recommandée
Recommandations d'utilisation chez les patients dont le passage à une anticoagulation par voie orale est planifiée :
L'utilisation d'anticoagulants oraux (de type coumarinique) doit être retardée jusqu'à une résolution significative de la thrombopénie (par exemple, taux de plaquettes > 100 x 10^9/l) afin d'éviter la survenue de thromboses microvasculaires associée et d'une gangrène veineuse des membres. La dose d'entretien prévue doit être débutée sans dose de charge.

Dosage du temps de prothrombine (TP) par le temps de Quick	Dosage du TP par le temps d'Owren
Pour le dosage du TP par le temps de Quick, les recommandations ci-dessous doivent être prises en considération : – L'administration concomitante d'Arganova et d'anticoagulants oraux de type coumarinique produit un effet additif sur l'INR (rapport international normalisé) lorsque le TP est mesuré à l'aide d'un dosage par le temps de Quick. – L'INR dépend à la fois de la dose d'Arganova et de l'indice de sensibilité international (ISI) du réactif de thromboplastine utilisé. – En général, pour des doses d'Arganova jusqu'à 2 µg/kg/min, Arganova peut être arrêté lorsque l'INR aura atteint la valeur de 4 sous traitement concomitant.	Quand la méthode d'analyse du TP utilise le temps d'Owren, les échantillons de plasma sont considérablement dilués avant l'analyse et les recommandations ci-dessous doivent être prises en considération : – Les tests in vitro indiquent qu'il n'y a pas d'effet clinique significatif d'Arganova sur l'INR avant d'atteindre une concentration plasmatique qui est obtenue avec une dose d'environ 2 µg/kg/min. Cependant, des concentrations d'Arganova plus élevées pourraient induire une augmentation de l'INR. – La valeur cible d'INR lors d'une thérapie concomitante correspond à celle recommandée en cas d'utilisation d'un anticoagulant seul (c'est-à-dire, INR entre 2 et 3).

Pour les dosages de TP par le temps de Quick et le temps d'Owren.
L'administration concomitante d'Arganova et des anticoagulants oraux (de type coumarinique) est recommandée pendant un minimum de 5 jours. L'INR doit être contrôlé quotidiennement pendant la période d'administration concomitante d'Arganova et d'anticoagulants oraux. Lors d'un traitement concomitant, l'INR cible doit se situer dans l'intervalle thérapeutique selon le type de test utilisé pour doser le TP (cf tableau ci-dessus) pendant au moins 2 jours avant l'arrêt d'Arganova.
Le dosage de l'INR doit être répété 4 à 6 heures après l'arrêt d'Arganova. Si le résultat de ce nouveau dosage d'INR est en dessous de l'intervalle thérapeutique souhaité, le traitement par Arganova doit être reprise et la procédure répétée quotidiennement jusqu'à l'obtention de l'intervalle thérapeutique souhaité sous anticoagulants oraux seuls.
Pour des doses supérieures à 2 µg/kg/min, la corrélation entre l'INR sous anticoagulants oraux seuls et l'INR sous anticoagulants oraux associés à Arganova est moins prévisible. A des doses aussi élevées, la posologie d'Arganova doit être temporairement réduite à 2 µg/kg/min afin d'améliorer la prédictibilité de l'INR sous anticoagulants oraux seuls (voir ci-dessus). L'INR sous Arganova associé à des anticoagulants oraux doit être contrôlé entre 4 et 6 heures après la réduction de posologie d'Arganova.

MODE D'ADMINISTRATION :

Arganova se présente sous la forme d'un concentré (250 mg/2,5 ml) à diluer au 1/100 avant la perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 1 mg/ml (cf Modalités manipulation/élimination).
Les débits standards de perfusion pour la dose initiale recommandée de 2 µg/kg/min (concentration finale de 1 mg/ml) sont détaillés dans le tableau ci-dessous. Les débits standards de perfusion à respecter chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B), les patients ayant eu une chirurgie cardiaque et les patients dans un état critique, pour lesquels le débit de perfusion initial recommandé est de 0,5 µg/kg/min, sont également présentés dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Débit de perfusion (ml/h)	
	2 µg/kg/min	0,5 µg/kg/min
50	6	1,5
60	7	1,8
70	8	2,1
80	10	2,4
90	11	2,7
100	12	3,0
110	13	3,3
120	14	3,6
130	16	3,9
140	17	4,2

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hémorragie non contrôlée.
- Hypersensibilité à l'argatroban ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Arganova induit généralement une tendance accrue aux saignements. Toute chute inexpliquée de l'hématocrite, de la pression artérielle ou l'apparition de tout autre symptôme inexpliqué, doit conduire à envisager un épisode hémorragique.
- Arganova doit être utilisé avec la plus grande précaution dans des états pathologiques et dans toute autre situation dans laquelle il existe un risque hémorragique accru. Ceci inclut le traitement d'une hypertension sévère, une rétinopathie diabétique, les suites immédiates d'une ponction lombaire, une rachianesthésie, une intervention chirurgicale majeure, plus précisément celle impliquant le cerveau, la moelle épinière ou l'œil, les troubles hématologiques associés à une tendance accrue aux saignements tels que les troubles de l'hémostase congénitaux ou acquis et les lésions gastro-intestinales telles que les ulcérations.
- Anticoagulants par voie parentérale : tout anticoagulant administré par voie parentérale doit être arrêté avant l'administration d'Arganova. Un délai suffisant doit être respecté après l'arrêt d'une héparinothérapie afin de permettre une réduction de l'effet de l'héparine sur le TCA avant de débuter le traitement par Arganova (environ 1 à 2 heures).
- Insuffisance hépatique : Arganova doit être utilisé avec précaution chez des patients ayant une pathologie hépatique, en débutant le traitement par une dose inférieure et en augmentant prudemment la posologie jusqu'à l'obtention du niveau souhaité d'anticoagulation (cf Posologie/Mode d'administration). Par ailleurs, à l'arrêt de la perfusion d'Arganova chez les patients en insuffisance hépatique, la correction complète des effets anticoagulants pourrait nécessiter plus de 4 heures en raison d'une diminution de la clairance d'argatroban.
- Analyses biologiques : Les dosages de TCA sont recommandés pour la surveillance de la perfusion. Bien que d'autres tests de coagulation plasmatique, tels que le temps de prothrombine (TP, exprimé par exemple en rapport international normalisé [INR]), le temps de coagulation activé (ACT) et le temps de thrombine (TT), soient modifiés par Arganova, les intervalles thérapeutiques pour ces tests n'ont pas été définis. Par ailleurs, les taux plasmatiques d'argatroban sont bien corrélés aux effets anticoagulants. L'utilisation concomitante d'Arganova et d'anticoagulants oraux peut rallonger le TP (INR) par rapport à l'effet des anticoagulants oraux seuls. Cf Posologie/Mode d'administration pour des approches alternatives de surveillance de traitement associant Arganova et des anticoagulants oraux.
- Éthanol : Arganova contient de l'éthanol. Un patient de 70 kg chez qui la dose maximale recommandée (10 µg/kg/min) est administrée recevra une dose d'environ 4 g d'éthanol par jour.
- Sorbitol : Ce médicament contient du sorbitol. Les patients ayant des pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce médicament.
- Il n'y a pas d'antidote spécifique disponible pour Arganova.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Une utilisation concomitante avec des agents antiplaquettaires, thrombolytiques et autres anticoagulants peut augmenter le risque hémorragique.
- Agents anticoagulants oraux : Il n'a pas été démontré d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques entre Arganova et la warfarine (dose unique orale de 7,5 mg). Cependant, l'utilisation concomitante d'Arganova et de warfarine (dose initiale orale de 5 à 7,5 mg, suivie de 2,5 à 6 mg/jour par voie orale pendant 6 à 10 jours) induit une augmentation du rapport international normalisé (INR). Cf Posologie/Mode d'administration pour des recommandations concernant la gestion du passage d'Arganova à des anticoagulants oraux.
- Agents thrombolytiques, antiplaquettaires et autres : La tolérance et l'efficacité d'Arganova en association avec des agents thrombolytiques n'ont pas été établies.
- Les risques d'interactions avec l'argatroban n'ont pas été évalués. La prudence est de rigueur lors de l'instauration de médicaments concomitants.
- Arganova contenant de l'éthanol, une interaction avec le métronidazole ou le disulfirame ne peut être exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'Arganova chez les femmes enceintes. L'effet de l'argatroban sur la reproduction a été étudié de façon incomplète dans des études expérimentales chez l'animal, notamment à cause de l'exposition systémique limitée (cf Sécurité préclinique pour les résultats des études chez l'animal).

Du fait du risque hémorragique accru, le traitement par Arganova peut présenter un risque au cours de la grossesse.

Arganova contient de l'éthanol. Un patient de 70 kg chez qui la dose maximale journalière recommandée (10 µg/kg/min) est administrée recevra une dose d'environ 4 g d'éthanol par jour. Arganova ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas d'information disponible concernant le passage de l'argatroban dans le lait maternel. Des études chez l'animal utilisant de l'argatroban radiomarqué ont montré que les taux de radioactivité dans le lait maternel sont plus élevés que dans le sang maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La présence d'éthanol dans la formulation (1 g par flacon) peut diminuer en théorie l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, pour des patients recevant un traitement par Arganova, ceci n'a pas de réelle pertinence clinique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les complications hémorragiques, qui sont attendues en raison des propriétés pharmacologiques, constituent les principaux effets indésirables. Dans les études cliniques impliquant des patients ayant une TIH de type II et traités par Arganova, l'incidence d'évènements hémorragiques majeurs était de 31/568 (5,5 %) et celle des évènements hémorragiques mineurs de 221/568 (38,9 %). L'incidence des évènements hémorragiques majeurs était presque trois fois plus élevée chez les patients dont la valeur du TCA était supérieure à plus de trois fois la valeur de base par rapport aux patients pour qui le TCA se situait dans l'intervalle thérapeutique. La dose d'Arganova doit être ajustée afin d'obtenir un TCA cible de 1,5 à 3 fois la valeur initiale, sans dépasser les 100 secondes (cf Posologie/Mode d'administration).

L'incidence des effets indésirables considérés comme possiblement liés à Arganova dans les études cliniques (568 patients atteints d'une TIH de type II) est présentée ci-dessous : fréquent (⩾ 1/100, ⩽ 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100).

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
- Peu fréquent	Infections, infections urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Fréquent - Peu fréquent	Anémie Coagulopathie, thrombopénie, leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
- Peu fréquent	Anorexie, hypoglycémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
- Peu fréquent	Confusion
Affections du système nerveux	
- Peu fréquent	Vertiges, céphalées, syncope, accident vasculaire cérébral, hypotonie, troubles de la parole
Affections oculaires	
- Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
- Peu fréquent	Surdité
Affections cardiaques	
- Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, arythmie supraventriculaire, épanchement péricardique, tachycardie ventriculaire, hypertension, hypotension
Affections vasculaires	
- Fréquent - Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde, hémorragie Thrombose, phlébite, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle de membre inférieur, choc, ischémie périphérique, embolie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Peu fréquent	Hypoxie, embolie pulmonaire, dyspnée, hémorragie pulmonaire, épanchement pleural, hoquet
Affections gastro-intestinales	
- Fréquent - Peu fréquent	Nausées Vomissements, constipation, diarrhée, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, melæna, dysphagie, affection de la langue
Affections hépatobiliaires	
- Peu fréquent	Fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie, insuffisance hépatique, hépatomégalie, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Fréquent - Peu fréquent	Purpura Éruption, hypersudation, dermatose bulleuse, alopécie, manifestations cutanées, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
- Peu fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
- Peu fréquent	Hématurie, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Peu fréquent	Pyrexie, douleurs, fatigue, réaction au point d'application, réaction au point d'injection, œdème périphérique
Investigations	
- Peu fréquent	Taux du complexe prothrombique diminué, allongement du temps de coagulation, aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, phosphatases alcalines sanguines augmentées, lactate déshydrogénase sanguine augmentée
Traumatisme, intoxication et complications liées aux procédures	
- Peu fréquent	Sécrétions de la plaie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une anticoagulation excessive, avec ou sans saignement, peut être contrôlée en arrêtant Arganova ou en diminuant le débit de perfusion. Dans les études cliniques, les paramètres d'anticoagulation retournent à leur valeur initiale dans les 2 à 4 heures suivant l'arrêt d'Arganova. La correction de l'effet anticoagulant pourrait prendre plus de temps chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Il n'y a pas d'antidote spécifique disponible pour Arganova. En cas d'hémorragie engageant le pronostic vital, associée à une suspicion de taux plasmatique d'argatroban excessif, le traitement par Arganova doit être arrêté immédiatement et un TCA ainsi que d'autres tests de coagulation doivent être effectués. Un traitement symptomatique doit être instauré chez le patient.

Les doses létales unitaires par voie intraveineuse chez la souris, le rat, le lapin et le chien, étaient respectivement de 200, 124, 150 et 200 mg/kg. Les symptômes d'une toxicité aiguë étaient la perte du réflexe de redressement, des tremblements, des convulsions cloniques, une paralysie des membres postérieurs et le coma.

Chaque flacon contient 1g d'éthanol.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine (code ATC : B01AE03).

L'argatroban, un dérivé synthétique de la L-arginine, est un inhibiteur direct de la thrombine (masse moléculaire : 526,65) qui se lie de façon réversible à la thrombine. L'argatroban exerce son effet anticoagulant indépendamment de l'antithrombine et inhibe la formation de fibrine, l'activation des facteurs de coagulation V, VIII et XIII, l'activation de la protéine C et l'agrégation plaquettaire.

L'argatroban agit de manière très sélective sur la thrombine. Dans des études in vitro avec des tripeptides synthétiques, la constante d'inhibition (Ki) varie entre 5 et 39 nM.

L'argatroban est capable d'inhiber l'action de la thrombine libre et de celle liée à un caillot. Il n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine. Aucune formation d'anticorps contre l'argatroban n'a été mise en évidence chez des patients ayant reçu de multiples doses d'argatroban.

L'efficacité d'Arganova dans la TIH de type II a été démontrée par deux études cliniques dans lesquelles un total de 568 patients ont été traités par Arganova. La durée de traitement moyenne pratiquée dans ces études cliniques a été de 6 jours, avec un maximum de 14 jours. Dans le premier essai prospectif, une amélioration du critère composite à 37 jours (mort, amputation, nouvelle thrombose) a été constatée dans le groupe traité par Arganova versus contrôles historiques. La réduction de l'incidence du critère d'évaluation primaire était constante dans les sous-groupes de patients atteints d'une TIH de type II sans complication thromboembolique (25,6 % vs 38,8 %, p = 0,014 selon l'analyse des données catégorielles ; p = 0,007 selon l'analyse du délai jusqu'à l'événement) ou atteints d'une TIH de type II avec complications thromboemboliques (43,8 % vs 56,5 %, p = 0,131 selon l'analyse des données catégorielles, p = 0,018 selon l'analyse du délai jusqu'à l'événement). Pour les patients atteints d'une TIH de type II avec complications thromboemboliques, l'analyse des données catégorielles était non significative du fait du faible nombre de patients dans le groupe contrôles historiques (n = 46).

La puissance statistique des études était insuffisante pour tous les critères d'évaluation. Toutefois, dans la première étude prospective, la réduction de l'incidence des critères d'évaluation individuels chez les patients atteints d'une TIH de type II avec ou sans complications thromboemboliques a été respectivement la suivante : mortalité (16,9 % vs 21,8 %, ns) et (18,1 % vs. 28,3 %, ns), amputation (1,9 % vs 2,0 %, ns) et (11,1 % vs 8,7 %, ns), nouvelles thromboses (6,9 % vs 15 %, p = 0,027) et (14,6 % vs 19,6 %, ns).

Dans la deuxième étude de suivi, des résultats similaires ont été observés.

L'efficacité et la sécurité d'Arganova chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Cependant, il existe des résultats limités provenant d'une étude clinique prospective menée aux États-Unis chez 18 patients, appartenant à la population pédiatrique, dans un état très grave impliquant une TIH de type II (suspectée) et nécessitant une alternative à l'anticoagulation par l'héparine. Les fourchettes d'âge des patients ayant participé à cette étude ont été de moins de 6 mois (8 patients), de 6 mois à moins de 8 ans (6 patients) et de 8 à 16 ans (4 patients). Tous les patients avaient des pathologies sous-jacentes graves et recevaient de multiples traitements concomitants.

13 patients ont reçu Arganova uniquement par perfusion continue (sans dose bolus). Chez la majorité de ces 13 patients, le traitement a été initié à 1 µg/kg/min afin d'obtenir un TCA de 1,5 à 3 fois la valeur initiale (sans dépasser les 100 secondes). De multiples ajustements de dose ont été nécessaires chez la plupart des patients afin de maintenir les paramètres d'anticoagulation dans l'intervalle souhaité.

Pendant les 30 jours de l'étude, des évènements thrombotiques sont survenus pendant l'administration d'Arganova chez 2 patients et après l'arrêt d'Arganova chez 3 autres patients. Des évènements hémorragiques majeurs sont survenus chez 2 patients : un patient a présenté une hémorragie intracrânienne à la suite de 4 jours de traitement par Arganova, dans un contexte de sepsis et de thrombocytopénie. Un autre patient a terminé les 14 jours de traitement, mais a présenté une hémorragie intracrânienne sous traitement par Arganova après la fin de la période de traitement dans l'étude.

En raison du peu de données disponibles, un débit initial de perfusion continue de 0,75 µg/kg/min a été proposé pour le traitement de la population pédiatrique dans un état grave avec une fonction hépatique normale. Une dose initiale réduite de 0,2 µg/kg/min pourrait être suggérée chez la population pédiatrique dans un état grave avec une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique). La dose a été ajustée afin d'obtenir un TCA cible de 1,5 à 3 fois la valeur initiale, sans dépasser les 100 secondes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les taux d'argatroban et l'effet anticoagulant atteignent généralement l'état d'équilibre dans les 1 à 3 heures et sont maintenus jusqu'à l'arrêt de la perfusion ou l'ajustement de la dose. Les concentrations plasmatiques d'argatroban à l'état d'équilibre augmentent proportionnellement avec la dose (pour la perfusion de doses allant jusqu'à 40 µg/kg/min chez des sujets sains) et sont bien corrélées aux effets anticoagulants à l'état d'équilibre. Pour la perfusion de doses allant jusqu'à 40 µg/kg/min, l'argatroban augmente de manière dose-dépendante le temps de céphaline avec activateur (TCA), le temps de coagulation activé (ACT), le rapport international normalisé (INR) et le temps de thrombine (TT) chez les volontaires sains et les patients atteints de pathologies cardiaques.

Distribution :

L'argatroban se distribue principalement dans le liquide extracellulaire. Le volume de distribution (Vd) est de 391 ml/kg ± 155 (moyenne ± écart-type). L'argatroban se lie à 54 % aux protéines sériques humaines, dont l'albumine à 20 % et l'α1 glycoprotéine acide à 34 %.

Métabolisme :

Le métabolisme de l'argatroban n'a pas encore été complètement élucidé. Les métabolites identifiés (M-1, M-2, et M-3) sont formés par l'hydroxylation et l'aromatisation de l'anneau de 3-méthyle-tétrahydroquinoline dans le foie. La formation des métabolites est catalysée in vitro par les enzymes CYP 3A4/5 du cytochrome P450, bien que ceci ne représente pas une voie majeure d'élimination in vivo. Les effets antithrombiques du métabolite principal (M1) sont 40 fois plus faibles que ceux de l'argatroban. Les métabolites M-1, M-2 et M-3 sont détectés dans les urines et le M-1 est détecté dans le plasma et les selles.

Il n'y a pas d'interconversion des diastéréo-isomères 21-(R) et 21-(S). Le rapport des diastéréo-isomères, se situant à 65:35 (± 2 %), n'est pas modifié par le métabolisme ou l'insuffisance hépatique.

Excrétion :

Après l'arrêt de la perfusion, la concentration d'argatroban diminue rapidement. La demi-vie terminale d'élimination apparente (moyenne ± écart-type) est de 52 min ± 16. La clairance (moyenne ± écart-type) est de 5,2 ml/kg/min ± 1,3.

L'argatroban est excrété principalement dans les selles, vraisemblablement par la voie de la sécrétion biliaire. Après une perfusion intraveineuse d'argatroban radiomarqué au ^{14}C, 21,8 % ± 5,8 de la dose se retrouve excrété dans les urines et 65,4 % ± 7,1 dans les selles.

Populations particulières :

- Sujets âgés : La clairance est environ 15 % inférieure à celle des sujets plus jeunes. Aucun ajustement de dose en fonction de l'âge n'est nécessaire.
- Insuffisance rénale :
  Comparée aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min) et une demi-vie terminale de 47 min ± 22, la demi-vie terminale n'est que très légèrement augmentée (65 min ± 35) chez les patients ayant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ⩽ 29 ml/min).
  Un ajustement de la dose initiale selon la fonction rénale n'est pas nécessaire.
- Insuffisance hépatique : Chez les patients ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh de 7 à 11), la clairance est à 26 % de celle observée chez des volontaires sains. Il est nécessaire de réduire la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Arganova est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave.
- Population pédiatrique : La clairance de l'argatroban est diminuée chez ces patients dans un état grave. Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique de population, la clairance dans cette population (0,17 l/h/kg) est à 50 % de celle observée chez des adultes sains (0,31 l/h/kg). Les données pharmacocinétiques de cette population indiquent également que le débit de perfusion doit être ajusté en fonction du poids corporel.
- Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique, les patients ayant des taux de bilirubine élevés (suite à des complications cardiaques ou une insuffisance hépatique) ont, en moyenne, une clairance qui est 80 % inférieure (0,03 l/h/kg) à celle observée chez la population pédiatrique ayant des taux de bilirubine normaux.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité réalisées par administrations intraveineuses continues et les études de toxicité sur la reproduction menées avec des injections intraveineuses quotidiennes en bolus n'ont montré qu'une exposition systémique limitée à l'argatroban (2 fois l'exposition observée chez l'homme). Ces études ne suggèrent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, leur valeur est limitée du fait de la faible exposition systémique atteinte.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 3 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Solution diluée :

Les solutions diluées ne doivent pas être exposées à la lumière directe du soleil.

La stabilité physicochimique de la solution diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou une solution pour perfusion intraveineuse de lactate de sodium (cf Modalités manipulation/élimination) a été démontrée pendant 14 jours à 25 °C et entre 2 et 8 °C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépas-

ser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Arganova est à diluer dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou une solution pour perfusion intraveineuse de lactate de sodium pour obtenir une concentration finale de 1 mg/ml. Si la solution est trouble ou si un précipité insoluble est observé, éliminer le flacon.

Chaque flacon de 2,5 ml est à diluer à 1/100 en mélangeant le contenu à 250 ml de solvant. Le flacon est à usage unique. Utiliser 250 mg (2,5 ml) par 250 ml de solvant ou 500 mg (5 ml) par 500 ml de solvant. La solution ainsi préparée doit être mélangée par retournement répété de la poche ou du flacon de solvant pendant une minute. La solution diluée doit être limpide et pratiquement exempte de particules visibles. Une fois préparée, la solution peut présenter un trouble léger mais bref suite à la formation de microprécipités qui se dissolvent rapidement en mélangeant. Le pH de la solution intraveineuse préparée selon les recommandations est compris entre 3,2 et 7,5.

Aucune mesure de protection vis-à-vis de la lumière telle que l'utilisation de papier aluminium sur les lignes intraveineuses n'est nécessaire. Aucune perte d'activité n'a été observée à la suite de l'administration simulée de la solution à travers des lignes intraveineuses.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400941696879 (2011, RCP rév 28.04.15) bte de 1.
3400941696930 (2011, RCP rév 28.04.15) bte de 6. Collect.

Titulaire de l'AMM : MITSUBISHI TANABE Pharma Europe LTD, 69 Old Broad Street, Dashwood House, EC2M 1QS Londres, Royaume-Uni.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

ARGININE VEYRON ®
solution buvable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable :
Ampoules de 5 ml, boîte de 20.
Flacon de 250 ml.

COMPOSITION	*p amp*	*p c à c*
Arginine (DCI) chlorhydrate	1 g	0,918 g
soit en L(+) Arginine	0,827 g	0,759 g

Excipients (communs) : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), solution de saccharose à 67 % (m/m), saccharine, eau purifiée, arôme caramel (caramel, extraits de café, de fenugrec et de cacao, vanilline, éthylvanilline, benzaldéhyde, pipéronal, furfural, diacétylecétone, méthyléthylcétone, γ-nonalactone, dihydroxycoumarine, glycérol, éthanol et eau).

Excipients à effet notoire : Saccharose : 0,80 g/amp ; 0,80 g/c à c. Éthanol (contenu dans l'arôme caramel) : 0,020 g/amp ; 0,023 g/c à c. Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : 0,0075 g/amp ; 0,0075 g/c à c.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.
Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dyspepsie :
- Adulte : 1 à 2 ampoules ou 1 à 2 cuillères à café, avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles.

Asthénie :
- Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 ampoule ou 1 cuillère à café, 2 à 3 fois par jour.
  La durée du traitement ne devra pas dépasser 4 semaines.

Hyperammoniémies congénitales :
250 à 500 mg/kg/jour, soit :
- Chez le nourrisson : 1 à 5 ampoules ou 1 à 5 cuillères à café par jour, à diluer dans de l'eau ou dans le biberon.
- Chez l'enfant : 5 à 10 ampoules ou 5 à 10 cuillères à café par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler avec un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser ce médicament avec précaution en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépatocellulaire grave.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de diarrhée à forte dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Risque de diarrhée à forte dose.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Cholagogue-cholérétique, antiasthénique, hypoammoniémiant (code ATC : A : appareil digestif et métabolisme).

Dans le cas des déficits héréditaires de l'uréogenèse, l'arginine permet la détoxification et l'élimination de l'ammoniaque sous forme de citrulline ou d'acide argino-succinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930062852 (1964/96, RCP rév 21.04.15) amp.
3400930063163 (1960/96, RCP rév 21.04.15) fl.

Prix : 2,60 € (20 amp buv).
4,23 € (fl 250 ml).

Remb Séc soc à 65 % uniquement dans le traitement des hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ARICEPT ®
donépézil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé orodispersible à 5 mg (gravé « 5 » sur une face et « Aricept » sur l'autre ; blanc) *et à 10 mg* (gravé « 10 » sur une face et « Aricept » sur l'autre ; jaune) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers : Cp orodispers à 10 mg, boîtes de 50, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 5 mg (rond, biconvexe, gravé en creux « Aricept » sur une face et « 5 » sur l'autre ; blanc) *et à 10 mg* (rond, biconvexe, gravé en creux « Aricept » sur une face et « 10 » sur l'autre ; jaune) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Donépézil (DCI) chlorhydrate	5 mg
ou	10 mg

(soit en donépézil : 4,56 mg/cp à 5 mg ou 9,12 mg/cp à 10 mg)

Excipients :

Comprimé orodispersible : mannitol, silice colloïdale anhydre, k-carraghénine, alcool polyvinylique, oxyde de fer jaune E 172 (cp à 10 mg).

Comprimé pelliculé : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hyprolose, stéarate de magnésium. *Pelliculage : Cp à 5 mg :* Opadry YS-1R-18134-A (talc, macrogol, hypromellose, dioxyde de titane E 171). *Cp à 10 mg :* Opadry jaune YS-1R-12700-A (talc, macrogol, hypromellose, dioxyde de titane E 171 et oxyde de fer jaune E 172).

Teneur en lactose : 87,17 mg/cp pelliculé à 5 mg ; 174,33 mg/cp pelliculé à 10 mg.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte, sujet âgé :

Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). Aricept doit être administré par voie orale, le soir, avant le coucher. (Le comprimé orodispersible doit être placé sur la langue pour permettre sa désintégration avant de l'avaler, avec ou sans eau, selon la préférence du patient.) La posologie de 5 mg/jour sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose d'Aricept pourra être augmentée à 10 mg/jour (en une prise par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera porté en accord avec les critères en vigueur (par exemple DSM IV, ICD 10). Le traitement par le donépézil ne doit être entrepris qu'en présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence, le bénéfice clinique doit être réévalué de façon régulière. La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible.

A l'arrêt du traitement, il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le donépézil.

Insuffisance rénale et hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie. En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, en raison d'une possible augmentation de l'exposition au donépézil (cf Pharmacocinétique), l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle au produit. Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Enfant :

L'utilisation d'Aricept chez l'enfant n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation de donépézil chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'autres types de démence ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée.

Anesthésie :
Le donépézil, comme tout inhibiteur de la cholinestérase, peut majorer la relaxation musculaire induite par les traitements du type succinylcholine lors d'anesthésies.

Troubles cardiovasculaires :
En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supraventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Il a été rapporté des cas de syncope et de convulsions. Lors de l'examen de ces patients, la possibilité de bloc cardiaque ou de pauses sinusales prolongées doit être envisagée.

Troubles gastro-intestinaux :
Les patients présentant un risque particulier d'ulcère, comme par exemple ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), doivent faire l'objet d'une surveillance symptomatique attentive. Cependant, les études cliniques conduites avec le donépézil n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux comparativement au placebo.

Troubles génito-urinaires :
Bien que non observée lors des études conduites avec le donépézil, les cholinomimétiques peuvent induire une rétention urinaire.

Troubles neurologiques :
Convulsions : les cholinomimétiques sont décrits comme potentiellement responsables de crises convulsives généralisées. Toutefois, les convulsions peuvent aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Les cholinomimétiques peuvent avoir le potentiel d'exacerber ou d'induire des symptômes extrapyramidaux.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :
Le SMN, syndrome potentiellement mortel caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été très rarement rapporté avec le donépézil, en particulier chez les patients recevant également des antipsychotiques de manière concomitante. D'autres signes peuvent s'ajouter, tels qu'une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou symptômes évoquant un SMN, ou présente une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, le traitement doit être interrompu.

Troubles bronchopulmonaires :
Du fait de leur activité cholinomimétique, les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de maladie bronchopulmonaire obstructive.

L'administration concomitante de donépézil et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, d'agonistes ou d'antagonistes du système cholinergique est à éviter.

Insuffisance hépatique sévère :
Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Mortalité au cours des études menées dans la démence vasculaire :
Trois études cliniques d'une durée de six mois ont été menées chez des patients répondant aux critères NINDS-AIREN de démence vasculaire (DVa) probable ou possible. Les critères NINDS-AIREN sont conçus pour identifier les patients dont la démence serait uniquement liée à des causes vasculaires et exclure les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer.

Dans la première étude, le taux de mortalité était de 2/198 (1,0 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, de 5/206 (2,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg, et de 7/199 (3,5 %) sous placebo. Dans la deuxième étude, le taux de mortalité était de 4/208 (1,9 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, de 3/215 (1,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg, et de 1/193 (0,5 %) sous placebo. Dans la troisième étude, le taux de mortalité était de 11/648 (1,7 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg et de 0/326 (0 %) sous placebo. Le taux de mortalité dans les trois études réunies était plus élevé dans le groupe donépézil (1,7 %) que dans le groupe placebo (1,1 %) ; cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Il apparaît que la majorité des décès chez les patients recevant soit le donépézil soit le placebo résultait de causes vasculaires diverses, ce qui était prévisible dans cette population âgée souffrant de pathologies vasculaires préexistantes. Une analyse de tous les événements vasculaires graves ayant ou non entraîné un décès n'a pas montré de différence sur leur taux de survenue entre le groupe donépézil et le groupe placebo.

Dans des études menées avec le chlorhydrate de donépézil dans la maladie d'Alzheimer d'une part (n = 4146) et dans l'ensemble des démences, y compris les démences vasculaires, d'autre part (n total = 6888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes donépézil.

Comprimé pelliculé : Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le donépézil et/ou ses métabolites n'inhibent pas le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la digoxine chez l'homme.

Le métabolisme du donépézil n'est pas modifié par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine. Les études in vitro ont montré que le système du cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6) est impliqué dans le métabolisme du donépézil.

Les études d'interactions médicamenteuses in vitro ont montré que le kétoconazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et 2D6 respectivement, inhibent le métabolisme du donépézil. En conséquence, ceux-ci et les autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donépézil. Dans une étude chez le volontaire sain, les concentrations moyennes en donépézil ont été augmentées de 30 % environ par le kétoconazole.

Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent diminuer les concentrations de donépézil. En l'absence de données quant à l'amplitude de ces effets inducteurs ou inhibiteurs, de telles associations médicamenteuses sont à utiliser avec précaution.

Le donépézil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques. Il peut également se produire une potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuromusculaire ou d'agonistes cholinergiques, ou de bêtabloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

On ne dispose pas de données sur l'administration du donépézil chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène mais ont mis en évidence une toxicité péri et postnatale (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Aricept ne doit pas être prescrit pendant la grossesse à moins d'être clairement nécessaire.

ALLAITEMENT : Le donépézil est excrété dans le lait

maternel chez le rat. Le passage du donépézil dans le lait maternel n'est pas documenté et il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, les femmes qui reçoivent du donépézil ne doivent pas allaiter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le donépézil a une influence mineure à modérée sur la capacité à la conduite automobile et à l'utilisation de machines.
La maladie d'Alzheimer peut être à l'origine d'une altération de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. De plus, le donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, notamment lors de l'instauration ou de l'augmentation posologique. L'aptitude à poursuivre la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par donépézil doit être régulièrement évaluée par le médecin traitant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus souvent observés ont été : diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et insomnie.
Les effets indésirables qui ont été rapportés plus d'une fois sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définis ci-après : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence inconnue (impossible à estimer avec les données disponibles).

Système-organe/ Fréquence	Effet indésirable
Infections	
Fréquent	Rhume
Métabolisme et nutrition	
Fréquent	Anorexie
Psychiatrie	
Fréquent	Hallucinations**, agitation**, agressivité**, rêves anormaux et cauchemars**
Système nerveux	
Fréquent	Syncope*, vertiges, insomnie
Peu fréquent	Convulsions*
Rare	Symptômes extrapyramidaux
Très rare	Syndrome malin des neuroleptiques
Cardiaque	
Peu fréquent	Bradycardie
Rare	Bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire
Gastro-intestinal	
Très fréquent	Diarrhée, nausée
Fréquent	Vomissements, troubles abdominaux
Peu fréquent	Hémorragies gastro-intestinales, ulcère gastrique et duodénal
Hépatobiliaire	
Rare	Atteinte hépatique incluant hépatites***
Peau et phanères	
Fréquent	Rash, prurit
Musculosquelettique	
Fréquent	Crampes musculaires
Urogénital	
Fréquent	Incontinence urinaire
Généraux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Fatigue, douleurs
Examen biologique	
Peu fréquent	Légère augmentation des concentrations sériques en créatinine kinase musculaire
Traumatisme et empoisonnement	
Fréquent	Accident

* Lors de l'examen des patients ayant présenté syncope ou convulsions, la possibilité de bloc cardiaque ou de pause sinusale prolongée doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
** Les cas rapportés d'hallucinations, de rêves anormaux, de cauchemars, d'agitation et d'agressivité ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.
*** En cas d'hépatite d'étiologie inconnue, l'arrêt d'Aricept doit être envisagé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose létale médiane de chlorhydrate de donépézil après administration unique par voie orale chez la souris et chez le rat est estimée, respectivement, à 45 et 32 mg/kg, soit environ 225 et 160 fois la posologie maximale recommandée chez l'homme (10 mg/jour). Des signes dose-dépendants de stimulation cholinergique ont été observés chez l'animal, dont une réduction de la motricité spontanée, une prostration, une démarche chancelante, un larmoiement, des convulsions cloniques, une dépression respiratoire, une salivation, un myosis, une fasciculation et une baisse de la température corporelle.
Le surdosage par les inhibiteurs de la cholinestérase peut donner lieu à des crises cholinergiques caractérisées par des nausées sévères, des vomissements, une salivation, une transpiration, une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire croissante est possible, qui peut conduire au décès si les muscles respiratoires sont atteints.
En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Des anticholinergiques tertiaires, telle l'atropine, peuvent être utilisés comme antidote lors d'un surdosage par le donépézil. L'administration intraveineuse de sulfate d'atropine est recommandée à la dose initiale de 1,0 et 2,0 mg IV, à renouveler si nécessaire en adaptant la dose en fonction de la réponse clinique. Des réponses atypiques au niveau de la pression artérielle et du rythme cardiaque ont pu être observées avec d'autres cholinomimétiques lors d'administration concomitante avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate.
L'élimination par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) du donépézil et/ou de ses métabolites n'est pas documentée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de la démence, anticholinestérasique (code ATC : N06DA02).
Le donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau. Il présente, in vitro, une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase 1000 fois supérieure à celle qu'il a sur la butyrylcholinestérase, cholinestérase prédominante hors du système nerveux central.
Maladie d'Alzheimer :
Chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer qui ont été inclus dans les études cliniques, l'administration d'une dose unique quotidienne de 5 ou 10 mg de donépézil a produit une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée dans les membranes des hématies) respectivement de 63,6 % et de 77,3 %, mesurée à l'état d'équilibre juste avant la prise suivante. Il a été montré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les globules rouges par le donépézil est corrélée au changement sur l'ADAS-Cog, échelle sensible de mesure de certains paramètres de la cognition. La possibilité que le donépézil modifie le cours de l'affection neuropathologique sous-jacente n'a pas été étudiée. En conséquence, le donépézil ne peut être considéré comme ayant un effet sur la progression de la maladie.
L'efficacité du traitement par donépézil a été étudiée lors de 4 essais cliniques contrôlés contre placebo, 2 essais d'une durée de 6 mois et 2 essais d'une durée de 1 an.
Une analyse a été conduite au terme de 6 mois d'essai clinique de traitement par le donépézil sur une combinaison de trois critères d'efficacité : ADAS-Cog (échelle de mesure de la performance cognitive), l'impression clinique globale de changement évalué par un clinicien et l'entourage (CIBIC - échelle de mesure de la fonction globale) et la sous-échelle des activités de vie quotidienne de la CDR (échelle de mesure des activités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses passe-temps et à son hygiène personnelle).
Les patients qui ont satisfait aux critères suivants ont été considérés comme répondeurs au traitement.
Répondeurs :
- Amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog.
- Pas de détérioration sur l'échelle CIBIC.
- Pas de détérioration sur la sous-échelle d'activités de la vie quotidienne de la CDR.

	Pourcentage de répondeurs	
	Population en « intention de traiter » n = 365	Population évaluable n = 352
Placebo	10 %	10 %
Aricept 5 mg	18 %*	18 %*
Aricept 10 mg	21 %*	22 %**

* p < 0,05.
** p < 0,01.

Le donépézil conduit à une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage des patients considérés comme répondeurs au traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 4 heures environ après administration orale. Les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement à la dose. La demi-vie d'élimination terminale (T ½) est d'environ 70 heures et l'état d'équilibre est donc atteint graduellement par l'administration répétée de prises uniques quotidiennes. L'état d'équilibre est atteint en 3 semaines environ après l'instauration du traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de donépézil et l'activité pharmacologique qui lui est associée présentent une faible variabilité au cours de la journée.
L'alimentation n'a pas d'influence sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.
Distribution :
Le donépézil est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 95 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du métabolite 6-O-déméthyldonépézil n'est pas connu. La distribution du donépézil dans les différents tissus de l'organisme n'est pas complètement documentée.
Cependant, au cours d'une étude chez le volontaire sain de sexe mâle, environ 28 % d'une dose unique de 5 mg de donépézil marqué au ^{14}C n'est pas retrouvée 240 heures après administration unique, ce qui suggère la persistance, au-delà de 10 jours, du donépézil et/ou de ses métabolites dans l'organisme.
Métabolisme, excrétion :
Le donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P_{450} qui n'ont pas tous été identifiés. Après administration d'une dose unique de 5 mg de donépézil marqué au ^{14}C, la radioactivité plasmatique, exprimée en pourcentage de la dose administrée, a été principalement présente sous forme de donépézil inchangé (30 %), de 6-O-déméthyl-donépézil (11 %, seul métabolite présentant une activité similaire à celle du donépézil), de dérivé oxyde-N-cis-donépézil (9 %), de dérivé 5-O-déméthyl-donépézil (7 %) et de forme glucuronoconjuguée du dérivé 5-O-déméthyl-donépézil (3 %). Environ 57 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les urines (17 % sous forme inchangée) et 14,5 % dans les fèces, ce qui suggère que la voie d'élimination principale se fonde sur la biotransformation et l'excrétion urinaire. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un second cycle entéro-hépatique du donépézil et/ou d'un de ses métabolites.
Le chlorhydrate de donépézil a une demi-vie plasmatique de 70 heures environ.
Le sexe, la race et le tabagisme n'ont pas d'influence clinique significative sur les concentrations plasmatiques du donépézil. La pharmacocinétique du donépézil n'a pas été formellement étudiée chez le volontaire sain âgé ou chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire. Toutefois, les taux plasmatiques moyens chez ces patients concordent étroitement à ceux observés chez le volontaire sain jeune.
Chez l'insuffisant hépatique léger à modéré, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne et la concentration maximale (Cmax) moyenne à l'état d'équilibre peuvent être augmentées de 48 % et 39 % respectivement (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les nombreuses études effectuées chez l'animal ont démontré que le donépézil provoque peu d'effets autres que les effets pharmacologiques attendus, compatibles avec son activité de stimulation cholinergique (cf Surdosage).
Le donépézil n'est pas mutagène sur les tests sur bactérie et sur cellule de mammifère. Des effets clastogènes ont été observés in vitro à des concentrations très fortement toxiques pour la cellule elle-même et plus de 3000 fois supérieures à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Le donépézil n'a pas montré d'effet clastogène ou d'autres effets génotoxiques dans le test du micronoyau in vivo chez la souris. Les études de carcinogenèse à long terme n'ont pas révélé de potentiel carcinogène chez le rat ou la souris.
Le chlorhydrate de donépézil n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat et ne présente pas d'effet tératogène chez le rat et le lapin, mais a un léger effet sur le nombre d'embryons mort-nés et le taux de survie des nouveau-nés lorsqu'il est administré à des rates gravides à une dose 50 fois supérieure à la posologie chez l'homme (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé pelliculé :
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Comprimé orodispersible :
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.
Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.

AMM 3400937306096 (2006) 28 cp orodispers 5 mg.
3400937306447 (2006) 28 cp orodispers 10 mg.
3400938083699 (2006) 50 cp orodispers 10 mg.
3400934449093 (1997) 28 cp pellic 5 mg.
3400934449505 (1997) 28 cp pellic 10 mg.
RCP révisés le 05.05.14.
Prix : 27,72 € (28 comprimés orodispersibles à 5 mg).
27,72 € (28 comprimés orodispersibles à 10 mg).
27,72 € (28 comprimés pelliculés 5 mg).
27,72 € (28 comprimés pelliculés 10 mg).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

ARIDOL voie respiratoire
mannitol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Produits de diagnostic / Autres produits de diagnostic

ARIMIDEX® 1 mg
anastrozole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (blanc, rond, biconvexe, d'environ 6,1 mm avec l'inscription « A » sur une face et « Adx 1» sur l'autre face) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Anastrozole (DCI) .... 1 mg
Excipients : lactose monohydraté, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (93 mg/cp). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Arimidex est indiqué dans :
- Le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.
- Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée.
- Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie recommandée d'Arimidex chez les adultes, y compris le sujet âgé, est de un comprimé à 1 mg une fois par jour.
CTJ : 2,33 à 2,54 €.
Dans le cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez les femmes ménopausées, la durée recommandée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans.
Populations spéciales :
- Population pédiatrique : Arimidex n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents en raison de données de tolérance et d'efficacité insuffisantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Insuffisance rénale : Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'Arimidex devra s'effectuer avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une affection hépatique légère. Une précaution est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Arimidex doit être pris par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Arimidex est contre-indiqué chez :
- les femmes enceintes ou allaitantes.
- les patientes ayant une hypersensibilité connue à l'anastrozole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :
Arimidex ne doit pas être utilisé chez les femmes préménopausées. La ménopause doit être biologiquement confirmée (taux d'hormone lutéinisante [LH], taux d'hormone folliculo-stimulante [FSH] et/ou taux d'estradiol) chez toute patiente en cas de doute sur son statut ménopausique. Il n'existe pas de données supportant l'utilisation d'Arimidex en association aux analogues de la LHRH.
L'administration concomitante d'Arimidex avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogè-

nes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Effet sur la densité minérale osseuse :

Arimidex abaissant les taux des estrogènes circulants, il peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse avec comme conséquence possible un risque accru de fracture (cf Effets indésirables).

Chez les femmes ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être rigoureusement évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers. Un traitement ou une prévention appropriés de l'ostéoporose doit être instauré et surveillé attentivement. L'utilisation de traitements spécifiques tels que des bisphosphonates peut arrêter la perte minérale osseuse due à Arimidex chez la femme ménopausée et peut être envisagée (cf Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Arimidex n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'exposition à l'anastrozole peut être augmentée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique) ; l'administration d'Arimidex chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère doit être effectuée avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement doit être basé sur une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patiente individuellement.

Insuffisance rénale :

Arimidex n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale sévère. L'exposition à l'anastrozole chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas augmentée (taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min, cf Pharmacocinétique) ; chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'Arimidex doit être effectuée avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Arimidex n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents car sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (cf Pharmacodynamie).

Arimidex ne doit pas être administré en association à un traitement par hormone de croissance chez les garçons présentant un déficit en hormone de croissance. Dans l'étude clinique pivot, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées (cf Pharmacodynamie). L'anastrozole réduisant les taux d'estradiol, Arimidex ne doit pas être administré en association à un traitement par hormone de croissance chez les filles présentant un déficit en hormone de croissance. Aucune donnée de sécurité d'emploi à long terme chez l'enfant et l'adolescent n'est disponible.

Hypersensibilité au lactose :

Ce produit contient du lactose. Les patientes souffrant de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

In vitro, l'anastrozole inhibe les cytochromes CYP1A2, 2C8/9 et 3A4. Les études cliniques avec l'antipyrine et la warfarine ont montré que l'anastrozole à la dose de 1 mg n'inhibait pas de façon significative le métabolisme de l'antipyrine et de la warfarine (R et S), indiquant qu'il est peu probable que l'administration d'Arimidex avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP.

Les enzymes responsables du métabolisme de l'anastrozole n'ont pas été identifiées. La cimétidine, un inhibiteur faible et non spécifique des cytochromes CYP, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'anastrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP est inconnu.

Une revue de la base de données de tolérance issues des études cliniques n'a pas révélé d'interaction cliniquement significative chez les patientes sous Arimidex recevant également d'autres médicaments fréquemment prescrits. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec les bisphosphonates (cf Pharmacodynamie).

L'administration concomitante d'Arimidex avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'Arimidex chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité de reproduction (cf Sécurité préclinique). Arimidex est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'Arimidex pendant l'allaitement. Arimidex est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les effets d'Arimidex sur la fécondité dans l'espèce humaine n'ont pas été étudiés. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Arimidex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il a été signalé des cas d'asthénie et de somnolence associés à l'utilisation d'Arimidex. La prudence est donc recommandée lors de la conduite d'automobiles ou de l'utilisation de machines tant que ce type de symptômes persiste.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant présente les effets indésirables issus des études cliniques, des études post-commercialisation ou des déclarations spontanées. Sauf si spécifié, les groupes de fréquence ont été calculés à partir du nombre d'événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, conduite chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable ayant reçu un traitement adjuvant pendant 5 ans (étude ATAC : Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combinaison study).

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), et très rare (< 1/10 000). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées, bouffées de chaleur, nausées, éruptions cutanées, arthralgies, raideurs articulaires, arthrite et asthénie.

Tableau 1 : Effets indésirables par SOC et fréquence

Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Anorexie, hypercholestérolémie
Peu fréquent	Hypercalcémie (avec ou sans augmentation de l'hormone parathyroïdienne)
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, syndrome du canal carpien*, troubles sensoriels (dont paresthésie, perte et perversion du goût)
Affections vasculaires :	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhées, vomissements
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent	Augmentations des taux de phosphatases alcalines, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Augmentations des taux de gamma-GT et de bilirubine, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent	Éruption cutanée
Fréquent	Raréfaction des cheveux (alopécie), réactions allergiques
Peu fréquent	Urticaire
Rare	Érythème polymorphe, réaction anaphylactoïde, vascularite cutanée (incluant quelques cas de purpura de Henoch-Schönlein)**
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, angio-œdème
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Très fréquent	Arthralgie/raideur articulaire, arthrite, ostéoporose
Fréquent	Douleur osseuse, myalgie
Peu fréquent	Doigt à ressort
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquent	Sécheresse vaginale, saignement vaginal***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent	Asthénie

* Des événements du type syndrome du canal carpien ont été rapportés en plus grand nombre chez des patientes traitées par Arimidex dans les essais cliniques que parmi celles recevant un traitement par le tamoxifène. Cependant, la majorité de ces événements sont survenus chez des patientes ayant des facteurs de risque identifiables pour l'apparition de ces événements.

** Aucun cas de vascularite cutanée ou de purpura d'Henoch-Schönlein n'ayant été observé dans l'étude ATAC, la fréquence de ces événements peut donc être considérée comme « rare » (⩾ 0,01 % et < 0,1 %) sur la base de l'estimation la moins favorable.

*** Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment, principalement chez les patientes ayant un cancer du sein avancé, au cours des toutes premières semaines suivant le relais du traitement hormonal existant par Arimidex. En cas de persistance des saignements, il convient d'envisager des explorations complémentaires.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des événements indésirables préspécifiés dans l'étude ATAC après un suivi médian de 68 mois, indépendamment de la causalité au traitement, observés chez les patientes recevant le traitement de l'étude et jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement de l'étude.

Tableau 2 : Événements indésirables préspécifiés dans l'étude ATAC

Effets indésirables	Arimidex (N = 3092)	Tamoxifène (N = 3094)
Bouffées de chaleur	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Douleur/raideur articulaire	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Trouble de l'humeur	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Fatigue/asthénie	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Nausées et vomissements	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Fractures	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Fractures du rachis, de la hanche ou du poignet (Pouteau-Colles)	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Fractures du poignet/Pouteau-Colles	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Fractures du rachis	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Fractures de la hanche	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Cataractes	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Saignement vaginal	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Maladie cardiovasculaire ischémique	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angine de poitrine	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarctus du myocarde	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Coronaropathie	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischémie myocardique	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Pertes vaginales	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Tout événement thromboembolique veineux	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Événement thromboembolique veineux profond, y compris embolie pulmonaire	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Événements vasculaires cérébraux ischémiques	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Cancer de l'endomètre	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Après un suivi médian de 68 mois, les taux de fractures observés ont été respectivement de 22 pour 1000 patientes-années et 15 pour 1000 patientes-années dans les groupes Arimidex et tamoxifène. Le taux de fractures observé sous Arimidex est similaire à celui rapporté dans les populations de femmes ménopausées d'âges correspondants. L'incidence de l'ostéoporose était de 10,5 % chez les patientes traitées par Arimidex, et de 7,3 % chez les patientes traitées par le tamoxifène.

Il n'a pas pu être établi si les taux de fractures et d'ostéoporose observés dans l'étude ATAC chez les patientes sous Arimidex traduisent un effet protecteur du tamoxifène, un effet spécifique d'Arimidex, ou les deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience clinique liée à un surdosage accidentel est limitée. Dans les études chez l'animal, l'anastrozole a démontré une faible toxicité aiguë. Les essais cliniques ont été conduits avec différents dosages d'Arimidex jusqu'à une dose maximale de 60 mg en administration unique à des volontaires sains de sexe masculin et jusqu'à une dose journalière maximale de 10 mg administrée à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé ; ces doses ont été bien tolérées. Aucune dose unique d'Arimidex entraînant des symptômes engageant le pronostic vital n'a été identifiée. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique. La conduite à adopter face à un surdosage doit tenir compte de l'éventualité de l'ingestion simultanée de plusieurs produits. Si la patiente est consciente, des vomissements peuvent être provoqués. La dialyse peut s'avérer utile, Arimidex n'étant pas fortement lié aux protéines. Les mesures habituelles de prise en charge, incluant la surveillance des fonctions vitales et la surveillance attentive de la patiente sont indiquées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs enzymatiques (code ATC : L02BG03).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Arimidex est un puissant et hautement sélectif inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol résulte principalement de la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en estrone via le complexe enzymatique de l'aromatase. L'estrone est ensuite convertie en estradiol. Il a été démontré qu'une réduction du taux d'estradiol circulant avait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, Arimidex, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg, a supprimé de plus de 80 % la production de l'estradiol mesuré par une méthode de dosage hautement sensible.

Arimidex est dénué de toute activité progestative, androgénique ou estrogénique.

Des doses journalières d'Arimidex jusqu'à 10 mg par jour n'ont eu aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après le test standard de stimulation à l'hormone adréno-cortico-tropique (ACTH). Une supplémentation en corticoïde n'est donc pas nécessaire.

Efficacité et sécurité clinique :

Cancer du sein à un stade avancé :

Traitement de première ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées :

Deux études cliniques en double aveugle et contrôlées de schéma similaire (étude 1033IL/0030 et étude 1033IL/0027) ont été menées afin de comparer l'efficacité d'Arimidex à celle du tamoxifène en première ligne de traitement chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs ou inconnus. Au total, 1021 patientes ont été randomisées pour recevoir 1 mg d'Arimidex une fois par jour ou 20 mg de tamoxifène une fois par jour. Les critères principaux des deux essais étaient le temps jusqu'à progression tumorale, le taux de réponse objective tumorale et la tolérance.

Pour les critères principaux, l'étude 1033IL/0030 a montré un avantage statistiquement significatif pour Arimidex comparativement au tamoxifène en terme de temps jusqu'à progression tumorale (Hazard ratio [HR] 1,42 ; Intervalle de confiance [IC] à 95 % [1,11 ; 1,82], temps médian jusqu'à progression de 11,1 et 5,6 mois pour Arimidex et le tamoxifène respectivement, p = 0,006) ; les taux de réponse objective tumorale étaient similaires pour Arimidex et le tamoxifène. Dans l'étude 1033IL/0027, les taux de réponse objective tumorale et les temps jusqu'à progression tumorale ont été similaires pour Arimidex et le tamoxifène. Les résultats sur les critères secondaires ont conforté les résultats sur les critères principaux d'efficacité. Le nombre des décès survenus dans l'ensemble des groupes de traitement des deux essais était trop faible pour permettre des conclusions quant à une différence sur la survie globale.

Traitement de deuxième ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées :

Arimidex a été étudié dans deux essais cliniques contrôlés (étude 0004 et étude 0005) chez des femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade avancé ayant progressé à la suite d'un traitement par le tamoxifène pour le cancer du sein à un stade avancé ou précoce. Au total, 764 patientes ont été randomisées pour recevoir une dose quotidienne unique de 1 mg ou de 10 mg d'Arimidex ou 40 mg d'acétate de mégestrol quatre fois par jour. Les principaux critères d'efficacité étaient le temps jusqu'à progression et le taux de réponse objective. Le taux de maladie stable prolongée (plus de 24 semaines), le taux de progression et la survie ont également été calculés. Dans les deux études, il n'y a eu aucune différence significative entre les bras de traitement, quels que soient les paramètres d'efficacité.

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs :

Dans une large étude de phase III réalisée chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable et traitées pendant 5 ans (voir ci-dessous), Arimidex s'est montré statistiquement supérieur au tamoxifène en terme de survie sans maladie. Un bénéfice encore plus important a été observé en terme de survie sans maladie en faveur d'Arimidex versus tamoxifène dans la population de patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs, définie prospectivement.

Tableau 3 : Résumé des critères d'évaluation d'ATAC ; analyse après réalisation de 5 ans de traitement

Critères d'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)			
	Population en ITT (intention de traitement)		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	Arimidex (N = 3125)	Tamoxifène (N = 3116)	Arimidex (N = 2618)	Tamoxifène (N = 2598)
Survie sans maladie[(a)] *:*	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
- Hazard ratio	0,87		0,83	
- IC à 95 % bilatéral	0,78 à 0,97		0,73 à 0,94	

- Valeur de p	0,0127		0,0049	
Survie sans récidive à distance[b] :	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
- Hazard ratio	0,94		0,93	
- IC à 95 % bilatéral	0,83 à 1,06		0,80 à 1,07	
- Valeur de p	0,2850		0,2838	
Temps jusqu'à récidive[c] :	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
- Hazard ratio	0,79		0,74	
- IC à 95 % bilatéral	0,70 à 0,90		0,64 à 0,87	
- Valeur de p	0,0005		0,0002	
Temps jusqu'à récidive à distance[d] :	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
- Hazard ratio	0,86		0,84	
- IC à 95 % bilatéral	0,74 à 0,99		0,70 à 1,00	
- Valeur de p	0,0427		0,0559	
Cancer du sein primitif controlatéral :	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
- Odds ratio	0,59		0,47	
- IC à 95 % bilatéral	0,39 à 0,89		0,30 à 0,76	
- Valeur de p	0,0131		0,0018	
Survie globale[e] :	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
- Hazard ratio	0,97		0,97	
- IC à 95 % bilatéral	0,85 à 1,12		0,83 à 1,14	
- Valeur de p	0,7142		0,7339	

a) La survie sans maladie inclut toutes les récidives et est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).

b) La survie sans maladie à distance est définie comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).

c) Le temps jusqu'à récidive est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.

d) Le temps jusqu'à récidive à distance est défini comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.

e) Nombre de patientes (%) qui sont décédées.

L'association Arimidex et tamoxifène n'a démontré aucun bénéfice en terme d'efficacité en comparaison au tamoxifène chez l'ensemble des patientes comme dans la population possédant des récepteurs hormonaux positifs. Ce bras de traitement a été arrêté lors de cette étude.

Avec une mise à jour des résultats à 10 ans de suivi médian, la comparaison à long terme des effets du traitement d'Arimidex par rapport au tamoxifène sont en accord avec ceux des analyses précédentes.

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez des patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs et ayant été traitées par le tamoxifène en adjuvant :

Dans une étude de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 - ABCSG 8) conduite chez 2579 femmes ménopausées avec cancer du sein précoce, à récepteurs hormonaux positifs, ayant été traitées par chirurgie avec ou sans radiothérapie et sans chimiothérapie (voir ci-dessous), le passage sous Arimidex après 2 ans d'un traitement adjuvant par tamoxifène était statistiquement supérieur pour la survie sans maladie comparativement à celles poursuivant le traitement par tamoxifène, après un suivi médian de 24 mois.

Tableau 4 : Critères d'évaluation de l'étude ABCSG 8 et résumé des résultats

Critères d'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)	
	Arimidex (N = 1297)	Tamoxifène (N = 1282)
Survie sans maladie :	65 (5,0)	93 (7,3)
- Hazard ratio	0,67	
- IC à 95 % bilatéral	0,49 à 0,92	
- Valeur de p	0,014	
Temps jusqu'à récidive (toutes causes) :	36 (2,8)	66 (5,1)
- Hazard ratio	0,53	
- IC à 95 % bilatéral	0,35 à 0,79	
- Valeur de p	0,002	
Temps jusqu'à récidive à distance :	22 (1,7)	41 (3,2)
- Hazard ratio	0,52	
- IC à 95 % bilatéral	0,31 à 0,88	
- Valeur de p	0,015	
Nouveau cancer du sein controlatéral :	7 (0,5)	15 (1,2)
- Odds ratio	0,46	
- IC à 95 % bilatéral	0,19 à 1,13	
- Valeur de p	0,090	
Survie globale :	43 (3,3)	45 (3,5)
- Hazard ratio	0,96	
- IC à 95 % bilatéral	0,63 à 1,46	
- Valeur de p	0,840	

Deux autres études similaires (GABG/ARNO 95 et ITA), dont pour l'une les patientes avaient été traitées par chirurgie et par chimiothérapie, ainsi qu'une analyse combinée des études ABCSG 8 et GABG/ARNO 95 ont confirmé ces résultats.

Dans ces 3 études, le profil de sécurité d'emploi d'Arimidex était cohérent avec le profil de sécurité d'emploi connu, établi chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs.

Densité minérale osseuse (DMO) :

Dans l'étude de phase III/IV SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate), 234 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et éligibles au traitement par Arimidex 1 mg par jour ont été stratifiées dans des groupes à risque faible, modéré et élevé en fonction de leur risque existant de fragilité fracturaire. Le paramètre principal d'efficacité analysé était la densité minérale osseuse du rachis lombaire déterminée par DEXA scan. Toutes les patientes ont reçu un traitement par vitamine D et calcium. Les patientes du groupe à faible risque ont reçu Arimidex seul (n = 42), celles du groupe à risque modéré ont été randomisées pour recevoir Arimidex plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 77) ou Arimidex plus un placebo (n = 77), et celles du groupe à risque élevé ont reçu Arimidex plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 38). Le critère principal était la modification de la densité minérale osseuse du rachis lombaire à 12 mois par rapport à l'entrée dans l'étude.

L'analyse principale à 12 mois a montré que les patientes déjà exposées à un risque modéré à élevé de fragilité fracturaire n'avaient présenté aucune diminution de leur densité minérale osseuse (mesurée au rachis lombaire par DEXA scan) lorsque traitées par Arimidex 1 mg/jour en association au risédronate 35 mg une fois par semaine. De plus, une diminution non statistiquement significative de la DMO a été observée dans le groupe à faible risque traité par Arimidex 1 mg/jour seul. La modification de la DMO totale de la hanche à 12 mois par rapport à l'inclusion dans l'étude (critère secondaire d'efficacité) a été en accord avec ces résultats.

Cette étude a apporté les preuves que l'administration de bisphosphonates pourrait être envisagée dans la prise en charge d'une éventuelle perte minérale osseuse chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade précoce éligibles à un traitement par Arimidex.

Population pédiatrique :

Arimidex n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants et les adolescents. L'efficacité n'a pas été établie dans les populations pédiatriques étudiées (voir ci-dessous). Le nombre d'enfants traités était trop limité pour permettre de tirer des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi. Aucune donnée sur les effets potentiels d'un traitement à long terme par Arimidex chez les enfants et les adolescents n'est disponible (cf également Sécurité préclinique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Arimidex dans un ou plusieurs sous-groupes d'enfants présentant une petite taille en raison d'un déficit en hormone de croissance, d'une testotoxicose, d'une gynécomastie ou d'un syndrome de McCune-Albright (cf Posologie/Mode d'administration).

Petite taille due à un déficit en hormone de croissance :

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, a évalué 52 garçons pubères (âgés de 11 à 16 ans inclus) présentant un déficit en hormone de croissance traités par 1 mg/jour d'Arimidex ou placebo pendant 12 à 36 mois en association avec une hormone de croissance. Seuls 14 sujets sous Arimidex ont terminé les 36 mois de traitement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo sur les paramètres liés à la croissance (la taille adulte prédite, la taille, la taille SDS [score de déviation standard de la taille] et la vitesse de croissance). Les données sur la taille finale n'étaient pas disponibles. Bien que le nombre d'enfants traités soit trop limité pour permettre des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi, une augmentation du taux de fractures et une tendance à la diminution de la densité minérale osseuse ont été observées chez les enfants traités par Arimidex, par rapport à ceux sous placebo.

Testotoxicose :

Une étude multicentrique en ouvert, non comparative, a évalué 14 enfants de sexe masculin (âgés de 2 à 9 ans) présentant une puberté précoce familiale limitée aux garçons, aussi appelée testotoxicose, traités par l'association Arimidex et bicalutamide. L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association pendant 12 mois. Sur les 14 patients inclus dans l'étude, 13 ont terminé le traitement de 12 mois avec l'association (1 patient a été perdu de vue). Après 12 mois de traitement, aucune différence significative sur le taux de croissance n'a été observée en comparaison aux 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Études portant sur la gynécomastie :

L'essai 0006 était une étude randomisée, multicentrique en double aveugle, concernant 82 garçons pubères (âgés de 11 à 18 ans inclus) ayant une gynécomastie présente depuis au moins 12 mois recevant soit Arimidex 1 mg par jour soit un placebo pendant au moins 6 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par Arimidex 1 mg et le groupe placebo en terme de nombre de patients ayant une réduction du volume total des seins supérieure ou égale à 50 % après 6 mois de traitement.

L'essai 001 était une étude de pharmacocinétique ouverte à doses multiples d'Arimidex 1 mg/jour chez 36 garçons pubères présentant une gynécomastie depuis moins de 12 mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du volume combiné des deux seins, calculé entre le premier jour d'inclusion et le sixième mois de traitement, et de déterminer la tolérance et la sécurité d'emploi de ce traitement. Une diminution de 50 % ou plus du volume total des seins a été observée chez 56 % (20/36) des garçons après 6 mois.

Étude dans le syndrome de McCune-Albright :

L'essai 0046 était un essai exploratoire international, multicentrique, en ouvert, chez 28 filles (âgées de 2 à 10 ans inclus) présentant un syndrome de McCune-Albright (SMA) traitées par Arimidex. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'Arimidex 1 mg/jour chez des patientes présentant un SMA. L'efficacité du traitement de l'étude a été déterminée sur la base de la proportion de patientes satisfaisant à des critères prédéfinis ayant trait aux saignements vaginaux, à l'âge osseux et à la vitesse de la croissance. Aucune modification statistiquement significative de la fréquence du nombre jours de saignements vaginaux n'a été observée sous traitement. Aucune modification cliniquement significative du stade de Tanner, du volume ovarien moyen ou du volume utérin moyen n'a été constatée. Aucune modification statistiquement significative du taux d'augmentation de l'âge osseux sous traitement comparativement à la période initiale n'a été observée. Le taux de croissance (en cm/année) a significativement diminué (p < 0,05) du mois 0 au mois 12 et pendant la seconde période de 6 mois (du mois 7 au mois 12) par rapport à sa valeur avant traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de l'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques atteignent typiquement leur maximum dans les deux heures suivant l'administration (patiente à jeun). L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption sans influer cependant sur l'ampleur de celle-ci. Cette légère modification du taux d'absorption ne devrait pas exercer un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre au cours d'un traitement par des comprimés d'Arimidex à raison d'une prise par jour. Les concentrations plasmatiques en anastrozole atteignent le niveau d'équilibre au bout de 7 prises quotidiennes dans environ 90 à 95 % des cas, et l'accumulation est de 3 à 4 fois. Rien n'indique que les paramètres pharmacocinétiques caractérisant l'anastrozole soient fonction du temps ou de la dose.

La pharmacocinétique de l'anastrozole est indépendante de l'âge chez la femme ménopausée.

Distribution :

La liaison de l'anastrozole aux protéines plasmatiques est de 40 % environ.

Élimination :

L'anastrozole est éliminé lentement avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 à 50 heures. L'anastrozole subit chez la femme ménopausée un métabolisme intense, moins de 10 % de la dose étant excrété dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuronoconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, principal métabolite plasmatique, n'inhibe pas l'aromatase.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Après administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole était approximativement 30 % plus basse chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique stabilisée par rapport au groupe contrôle (étude 1033IL/0014). Cependant, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique étaient comprises dans la fourchette des concentrations observées chez les sujets sains dans les autres essais. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées dans les essais cliniques d'efficacité à long terme chez des patientes avec une insuffisance hépatique étaient dans la fourchette des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance hépatique.

Après administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole n'était pas modifiée chez les volontaires ayant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min) dans l'étude 1033IL/0018, en accord avec le fait que l'anastrozole est majoritairement éliminé par métabolisation. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées dans les essais cliniques d'efficacité à long terme chez des patientes avec une insuffisance rénale étaient dans la fourchette des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance rénale. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'Arimidex devra s'effectuer avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Chez les garçons (10-17 ans) présentant une gynécomastie pubère, l'anastrozole était rapidement absorbé, largement distribué et était éliminé lentement avec une demi-vie d'environ 2 jours. La clairance de l'anastrozole est plus basse chez les filles (3-10 ans) que chez les garçons plus âgés et l'exposition plus élevée. Chez les filles, l'anastrozole présente une distribution importante et une élimination lente.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène, et toxicité sur la reproduction dans la population indiquée.

Toxicité aiguë :

Dans les études chez l'animal, la toxicité n'a été observée qu'à des doses élevées. Chez les rongeurs, lors d'études de toxicité aiguë, la dose létale médiane d'anastrozole était supérieure à 100 mg/kg/jour, par voie orale, et à 50 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale. Dans une étude de la toxicité orale aiguë chez le chien, la dose létale médiane était supérieure à 45 mg/kg/jour.

Toxicité chronique :

Dans les études chez l'animal, des effets indésirables n'ont été observés qu'à des doses élevées. Les études de toxicité par administration réitérée ont été réalisées chez le rat et le chien. Au cours des études de toxicité, il n'a pas été établi de dose sans effet pour l'anastrozole, mais les effets qui ont été observés aux doses faibles (1 mg/kg/jour) et moyennes (chien : 3 mg/kg/jour ; rat : 5 mg/kg/jour) étaient liés soit aux propriétés pharmacologiques, soit aux propriétés d'induction enzymatique de l'anastrozole, et n'étaient pas accompagnés de modification toxique ou dégénérative significative.

Mutagénicité :

Les études de toxicologie génétique montrent que l'anastrozole n'est ni mutagène ni clastogène.

Étude toxicologique de la reproduction :

Dans une étude portant sur la fertilité, des rats mâles sevrés ont reçu pendant 10 semaines par voie orale 50 ou 400 mg/l d'anastrozole dans leur eau d'alimentation. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées étaient respectivement de 44,4 (± 14,7) ng/ml et de 165 (± 90) ng/ml. Les indicateurs d'accouplement étaient affectés négativement dans les deux groupes de traitement, une diminution de la fertilité était observée uniquement à la dose de 400 mg/l. Cette diminution était passagère car, après une période de récupération de 9 semaines sans traitement, tous les paramètres d'accouplement et de fertilité étaient comparables aux valeurs du groupe témoin.

L'administration orale d'anastrozole chez la rate a entraîné une forte augmentation de l'infertilité à 1 mg/kg/jour et une diminution de la nidation à 0,02 mg/kg/jour. Ces effets se sont produits à des doses cliniquement significatives. Un effet chez l'homme ne peut être exclu. Ces effets étaient liés à la pharmacologie du produit et étaient totalement réversibles 5 semaines après l'arrêt de son administration.

L'administration orale d'anastrozole à des rates et des lapines gravides n'a pas induit d'effets tératogènes à des doses allant jusqu'à 1,0 et 0,2 mg/kg/jour respectivement. Les effets observés (augmentation du placenta chez les rates et interruption de la gestation chez les lapines) étaient en rapport avec la pharmacologie du produit.

La survie de la portée de rates qui avaient reçu au moins 0,02 mg/kg/jour d'anastrozole (du 17[e] jour de la gestation au 22[e] jour post-partum) a été compromise. Ces effets étaient liés aux effets pharmacologiques de l'anastrozole sur la mise bas. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur le comportement ni sur la performance reproductive de la première génération de jeunes rats, qui pourraient être attribués à l'administration d'anastrozole à la mère.

Cancérogénicité :

Dans une étude d'oncogénicité chez le rat d'une durée de 2 ans, seules des doses élevées (25 mg/kg/jour) ont induit une augmentation de l'incidence de néoplasies hépatiques et de polypes interstitiels au niveau de l'utérus de rates et de l'incidence des adénomes thyroïdiens chez les rats mâles. Ces modifications se sont

produites avec une dose correspondant à 100 fois l'exposition de doses thérapeutiques chez l'être humain et elles ne sont pas considérées comme cliniquement significatives pour le traitement de patientes par anastrozole.

Une étude d'oncogénicité d'une durée de 2 ans réalisée sur des souris a donné lieu à l'apparition de tumeurs ovariennes bénignes et à une perturbation de l'incidence des néoplasies lymphoréticulaires (moins de sarcomes histiocytiques chez les souris femelles et davantage de décès consécutifs aux lymphomes). Ces modifications sont considérées comme des effets spécifiques à la souris de l'inhibition de l'aromatase et comme non cliniquement significatifs pour le traitement de patientes par anastrozole.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934236525 (1996, RCP rév 30.09.15) 30 cp.
3400939095219 (2008, RCP rév 30.09.15) 90 cp.

Prix : 44,38 € (30 comprimés).
120,04 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % sur la base du TFR : 44,38 € (30 cp), 120,04 € (90 cp) dans l'indication : Traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs :
- soit en traitement adjuvant ;
- soit à un stade avancé.

Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ARIXTRA®
5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml, 10 mg/0,8 ml
fondaparinux sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 5 mg/0,4 ml, à 7,5 mg/0,6 ml et à 10 mg/0,8 ml (limpide, incolore à légèrement jaune) : Seringues préremplies, avec piston orange (5 mg/0,4 ml), magenta (7,5 mg/0,6 ml) ou violet (10 mg/0,8 ml), et avec aiguille* et système de sécurité automatique, boîtes de 2 et de 10.

* Le protège-aiguille contient du latex de caoutchouc naturel.

COMPOSITION

	p seringue 0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
Fondaparinux sodique (DCI)	5 mg	7,5 mg	10 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, eau ppi, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

Teneur en sodium : moins de 1 mmol (23 mg) par dose, et, par conséquent, considéré comme exempt de sodium.

DC INDICATIONS

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée de fondaparinux est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.

Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (International Normalized Ratio compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.

Populations particulières :
- Sujets âgés : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients de 75 ans et plus, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale :
  Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients de poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Dans ce sous-groupe, après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications.
- Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Pédiatrie : l'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue préremplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Voie sous-cutanée uniquement. Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

L'expérience du traitement des patients hémodynamiquement instables par le fondaparinux est limitée, et il n'y a pas d'expérience chez les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave.

Hémorragie :

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

Comme pour les autres anticoagulants, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont bénéficié d'une intervention chirurgicale récente (< 3 jours) et seulement lorsqu'une hémostase chirurgicale a été établie.

Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Lors du traitement d'événements thromboemboliques veineux, un traitement concomitant par antivitamine K sera administré selon les modalités définies à la rubrique Interactions. Les autres médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

Rachianesthésie/anesthésie péridurale :

Chez les patients recevant du fondaparinux à titre curatif pour le traitement d'événements thromboemboliques veineux, à la différence du traitement préventif, les anesthésies péridurales ou les rachianesthésies ne doivent pas être utilisées lors d'actes chirurgicaux.

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (cf Pharmacocinétique). Chez les patients de moins de 65 ans, de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans, traités aux doses recommandées pour des TVP ou des EP, l'incidence des hémorragies était respectivement de 3,0 %, 4,5 % et 6,5 %. Les incidences correspondantes pour les patients recevant l'énoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,5 %, 3,6 % et 8,3 %, alors que les incidences chez les patients recevant une héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient respectivement 5,5 %, 6,6 % et 7,4 %. Chez les patients âgés, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets de faible poids :

L'expérience clinique est limitée chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution et à une posologie quotidienne de 5 mg dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Le risque de saignement augmente avec la dégradation de la fonction rénale. Le fondaparinux est essentiellement excrété par le rein. L'incidence des hémorragies chez les patients traités aux doses recommandées pour une TVP ou une EP, et ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, était respectivement de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) et 14,5 % (8/55). Les incidences correspondantes pour les patients traités par l'énoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) et 11,1 % (2/18), alors que les incidences chez les patients traités par une héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient de respectivement 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) et 10,7 % (3/28).

Le fondaparinux est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal modéré (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). La durée de traitement ne doit pas être supérieure à celle évaluée dans les études cliniques (en moyenne 7 jours) : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique.

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients ayant à la fois un poids élevé (> 100 kg) et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique sévère :

L'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû au déficit en facteurs de coagulation chez l'insuffisant hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine :

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (thrombocytopénie induite par l'héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur IV plaquettaire et il n'existe pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées. À ce jour, le lien de causalité entre le traitement par fondaparinux et la survenue de TIH n'a pas été établi.

Allergie au latex :

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue préremplie contient du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études cliniques réalisées avec du fondaparinux, les anticoagulants oraux (warfarine) n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux ; à la dose de 10 mg, utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR.

Les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée clinique concernant des grossesses exposées n'est actuellement disponible. Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal, du fait d'une exposition limitée. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait, mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.

FÉCONDITÉ :

Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez 2517 patients traités pour des événements thromboemboliques veineux pendant en moyenne 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les complications hémorragiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés au fondaparinux sont présentés au sein de chaque classe-organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 , très rare : < 1/10 000) et de sévérité.

Classe-organe MedDRA	Effets indésirables chez des patients traités pour des événements thromboemboliques veineux (ETV)*
Affections hématologiques et du système lymphatique	- Fréquent : saignement (gastro-intestinal, hématurie, hématome, épistaxis, hémoptysie, hémorragie utérovaginale, hémarthrose, oculaire, purpura, ecchymose) - Peu fréquent : anémie, thrombocytopénie - Rare : autres saignements (hépatique, rétropéritonéal, intracrânien/intracérébral), thrombocytémie
Affections du système immunitaire	- Rare : réaction allergique (incluant de très rares cas d'angiœdème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Rare : augmentation de l'azote non protéique (ANP)**
Affections du système nerveux	- Peu fréquent : céphalée - Rare : vertige
Affections gastro-intestinales	- Peu fréquent : nausée, vomissements - Rare : douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	- Peu fréquent : anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Rare : éruption érythémateuse, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	- Peu fréquent : douleur, œdème - Rare : réaction au point d'injection

* Les effets indésirables rapportés isolément n'ont pas été pris en compte sauf s'ils étaient médicalement pertinents.

** ANP signifie azote non protéique comme l'urée, l'acide urique, l'acide aminé, etc.

Au cours de la surveillance postmarketing, de rares cas de gastrite, de constipation, de diarrhée et de bilirubinémie ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.

Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié, tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antithrombotique (code ATC : B01AX05).

Effets pharmacodynamiques :

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du

Facteur Xa par l'antithrombine III (antithrombine). En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Aux doses utilisées pour le traitement, le fondaparinux ne modifie pas, de façon cliniquement pertinente, les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation activé (ACT), ou le taux de prothrombine (TP)/International Normalized Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. A doses plus élevées, le TCA peut être modifié de façon modérée. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié, de façon significative, l'effet de la warfarine sur l'INR.

Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.

Études cliniques :

Le programme de développement clinique du fondaparinux dans le traitement des événements thrombo-emboliques veineux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP). Plus de 4874 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phase II et III.

Traitement des thromboses veineuses profondes :

- Dans un essai clinique, randomisé, en double-aveugle, chez des patients ayant un diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique, le fondaparinux, administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'énoxaparine 1 mg/kg administré en injection sous-cutanée deux fois par jour. Un total de 2192 patients ont été traité ; dans les 2 groupes les patients ont été traités au moins 5 jours, et jusqu'à 26 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration des produits étudiés et continué pendant 90 jours ± 7, avec des adaptations régulières de posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récidive confirmée d'événements thromboemboliques veineux (ETEV) symptomatiques non fatals et ETEV fatals rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non inférieur à l'énoxaparine (taux d'ETEV de 3,9 % et 4,1 % respectivement).
- Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,1 % des patients traités par le fondaparinux et 1,2 % de ceux traités par l'énoxaparine.

Traitement des embolies pulmonaires :

- Un essai clinique randomisé, en ouvert, a été mené chez des patients ayant une embolie pulmonaire aiguë symptomatique. Le diagnostic a été confirmé par des tests objectifs (scanner pulmonaire, angiographie pulmonaire ou tomodensitométrie hélicoïdale). Les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave ont été exclus. Les patients randomisés pouvaient avoir été traités dans un premier temps par une héparine non fractionnée pendant la phase de sélection, mais les patients, traités pendant plus de 24 heures avec des anticoagulants à doses thérapeutiques ou ayant une hypertension non contrôlée, étaient exclus. Le fondaparinux, administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'héparine non fractionnée, administrée en bolus IV (5000 UI) suivi d'une perfusion IV continue ajustée pour maintenir le TCA entre 1,5 et 2,5 fois la valeur témoin. Un total de 2184 patients ont été traités ; dans les deux groupes, les patients ont été traités au moins 5 jours et jusqu'à 22 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration du produit étudié et continué pendant 90 jours ± 7, avec des adaptations régulières de la posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récidive confirmée d'ETEV symptomatique non fatal et ETEV fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non inférieur à l'héparine non fractionnée (taux d'ETEV de 3,8 % et 5,0 % respectivement).
- Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,3 % des patients traités par le fondaparinux et 1,1 % de ceux traités par l'héparine non fractionnée.

Étude pharmacocinétique pilote de recherche de dose du fondaparinux chez les enfants atteints de thrombose veineuse profonde :

Une étude clinique a été réalisée en ouvert chez 24 enfants (10 âgés de 1 à 5 ans, avec un poids compris entre 8 et 20 kg ; 7 âgés de 6 à 12 ans avec un poids compris entre 17 et 47 kg et 7 âgés de 13 à 18 ans avec un poids compris entre 47 et 130 kg) présentant une thrombose veineuse diagnostiquée à l'inclusion et traités par du fondaparinux.

La plupart des enfants étaient d'origine hispanique (67 %) et de sexe masculin (58 %). Le fondaparinux a été administré à une dose initiale de 0,1 mg/kg en sous-cutanée une fois par jour ; la dose a été adaptée pour atteindre des concentrations maximales de fondaparinux sodique de 0,5 à 1 mg/l après 4 heures. La durée médiane de traitement dans cette étude était de 3,5 jours.

La plupart des enfants (88 %) ont atteint les concentrations cibles de fondaparinux 4 heures après la première dose de fondaparinux. Deux patients ont présenté des saignements pendant l'étude. L'un a présenté une encéphalopathie hypertensive accompagnée d'une hémorragie intracrânienne au 5e jour du traitement, conduisant à l'arrêt du fondaparinux. Une hémorragie gastro-intestinale mineure a été signalée chez un autre patient au 5e jour du traitement, entraînant l'arrêt temporaire du fondaparinux.

Aucune conclusion sur l'efficacité clinique ne peut être tirée de cette étude non contrôlée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux sodique ont été déterminés à partir des concentrations plasmatiques de fondaparinux quantifiées par l'activité anti-Xa. Seul le fondaparinux peut être utilisé pour étalonner le test anti-Xa (les standards internationaux des héparines, ou des HBPM ne sont pas appropriés dans ce cas). Par conséquent, la concentration en fondaparinux est exprimée en milligrammes (mg).

Absorption :

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (Cmax moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la Cmax moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.

Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une Cmax et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.

Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux (moyennes [coef. variation]) estimés à l'état d'équilibre sont : Cmax (mg/l) : 0,39 (31 %), Tmax (h) : 2,8 (18 %) et Cmin (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : Cmax (mg/l) : 0,50 (32 %) et Cmin (mg/l) : 0,19 (58 %).

Dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, chez les patients traités par le fondaparinux 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg) une fois par jour, l'ajustement de la posologie selon le poids du patient permet une exposition au produit similaire quelle que soit la catégorie de poids. Chez les patients ayant un ETEV et recevant quotidiennement le fondaparinux à la posologie proposée, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux (moyennes [coef. variation]) estimés à l'état d'équilibre sont : Cmax (mg/l) : 1,41 (23 %) ; Tmax (h) : 2,4 (8 %) ; Cmin (mg/l) : 0,52 (45 %). Les 5e et 95e percentiles associés sont respectivement 0,97 et 1,92 pour Cmax (mg/l), et 0,24 et 0,95 pour Cmin (mg/l).

Distribution :

Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).

Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'antithrombine, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Biotransformation :

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux et, en particulier, de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.

Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P_{450} (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.

Élimination :

La demi-vie (t½) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

Populations particulières :

- Pédiatrie : des données limitées sont disponibles dans la population pédiatrique (cf Pharmacodynamie).
- Sujets âgés : compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.
- Insuffisance rénale : comparée aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min) ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.
- Poids corporel : la clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de poids).
- Sexe : après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.
- Origine ethnique : les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.
- Insuffisance hépatique :
  Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la Cmax et l'AUC des concentrations totales (ie liées et non liées) ont diminué respectivement de 22 % et 39 %, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.
  La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité par administration réitérée et les études sur la reproduction n'ont pas révélé de risques particuliers, mais n'ont pas permis d'établir de façon adéquate des marges de sécurité, du fait d'une exposition limitée des espèces animales.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.

Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.

Les instructions pour auto-administration sont présentées dans la notice.

Le système de sécurité des seringues préremplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Ce médicament est prévu pour un usage unique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/206/009 ; CIP 3400936564749 (RCP rév 15.09.16) 5 mg/0,4 ml, 2 seringues.
EU /1/02/206/011 ; CIP 3400936564978 (RCP rév 15.09.16) 5 mg/0,4 ml, 10 seringues.
EU /1/02/206/012 ; CIP 3400936565050 (RCP rév 15.09.16) 7,5 mg/0,6 ml, 2 seringues.
EU /1/02/206/014 ; CIP 3400936565289 (RCP rév 15.09.16) 7,5 mg/0,6 ml, 10 seringues.
EU /1/02/206/015 ; CIP 3400936565340 (RCP rév 15.09.16) 10 mg/0,8 ml, 2 seringues.
EU /1/02/206/017 ; CIP 3400936565579 (RCP rév 15.09.16) 10 mg/0,8 ml, 10 seringues.

Prix : 22,07 € (2 seringues à 5 mg/0,4 ml).
101,78 € (10 seringues à 5 mg/0,4 ml).
28,32 € (2 seringues à 7,5 mg/0,6 ml).
129,03 € (10 seringues à 7,5 mg/0,6 ml).
28,32 € (2 seringues à 10 mg/0,8 ml).
129,03 € (10 seringues à 10 mg/0,8 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Ltd, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

ARIXTRA ® 2,5 mg/0,5 ml

fondaparinux sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC, IV à 2,5 mg/0,5 ml (limpide, incolore) *:* Seringues préremplies de 0,5 ml avec piston bleu, et avec aiguille* et système de sécurité automatique, boîtes de 2 et de 7.

Modèle hospitalier : Boîte de 10.

* L'embout protecteur de l'aiguille peut contenir du latex de caoutchouc naturel.

COMPOSITION

	p seringue
Fondaparinux sodique (DCI)	2,5 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

Teneur en sodium : moins de 1 mmol (23 mg) par dose, et, par conséquent, considéré comme exempt de sodium.

DC INDICATIONS

- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer (cf Pharmacodynamie).
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.
- Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST−) chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale :

La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en postopératoire par injection sous-cutanée.

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thromboembolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thromboembolique veineux persiste au-delà du 9e jour postopératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par fondaparinux sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires (cf Pharmacodynamie).

Patients en milieu médical, à haut risque d'événements thromboemboliques selon une évaluation du risque individuel :
La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical (cf Pharmacodynamie).
Traitement de l'angor instable/de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST−) :
La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours au maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme.
Si un patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP), de l'héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement présenté par le patient, incluant le temps écoulé depuis la dernière injection de fondaparinux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être recommencée après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot AI/IDM ST−, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 2 heures après retrait du cathéter.
Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) :
La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour. La première dose de fondaparinux sera administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme.
Si le patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP) non primaire, de l'héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement du patient incluant le temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose de fondaparinux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être reprise après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot IDM ST+, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 3 heures après retrait du cathéter.
Patients bénéficiant d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC) : si le patient IDM ST+ ou AI/IDM ST− doit bénéficier d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC), le fondaparinux, si possible, ne devra pas être administré pendant les 24 heures précédant l'acte chirurgical et ne pourra être réadministré que 48 heures après.
Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
La dose recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée. Les patients susceptibles de recevoir un traitement par fondaparinux 2,5 mg doivent présenter une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par un examen échographique ou d'autres méthodes objectives.
Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une thrombose veineuse profonde (TVP) concomitante ou d'une thrombose veineuse superficielle à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.
Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 30 jours et au plus 45 jours chez les patients présentant un risque élevé de complications thromboemboliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Les patients pourront s'auto-administrer le produit s'ils le souhaitent et sont capables de le faire. Les médecins fourniront des instructions claires pour l'auto-injection.
Patients subissant une chirurgie ou toute autre intervention invasive : chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle et qui doivent subir une intervention chirurgicale ou un autre geste chirurgical invasif, le fondaparinux ne doit pas être administré, dans la mesure du possible, dans les 24 heures précédant l'intervention. Le traitement par fondaparinux ne peut être repris qu'au moins 6 heures après l'intervention, à condition que l'hémostase soit effective.
Populations particulières :
Prévention des événements thromboemboliques veineux survenant après une intervention chirurgicale :
Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie, l'heure d'administration de la première injection de fondaparinux doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min.
La première injection de fondaparinux ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
- Prévention des ETV (événements thromboemboliques) :
  Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (cf Contre-indications), le fondaparinux ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).
- Traitement de l'angor instable/IDM ST− et IDM ST+ :
  Le fondaparinux ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (cf Contre-indications). Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min.
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
  Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (cf Contre-indications). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :
- Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDM ST− et IDM ST+ :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pédiatrie :
L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.
Faible poids corporel :
- Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDM ST− et IDMST+ :
  Les patients d'un poids inférieur à 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux diminuant avec le poids, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
  Chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Administration sous-cutanée :
Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.
Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue préremplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.
Administration par voie intraveineuse (première injection chez les patients présentant un IDM ST+ uniquement) :
L'administration intraveineuse de fondaparinux devra être réalisée via une voie veineuse préexistante, soit directement dans la voie, soit en utilisant une mini-poche de solution saline à 0,9 % de petit volume (25 ou 50 ml). Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue préremplie de fondaparinux, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. Il faudra injecter de la solution saline en quantité suffisante dans le cathéter pour s'assurer que le médicament a été administré dans sa totalité. En cas d'administration par mini-poche, la perfusion devra être maintenue pendant 1 à 2 minutes supplémentaires.
Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.
Hémorragie :
Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm^3), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.
En prévention des événements thromboemboliques veineux, les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Si un traitement concomitant par antivitamine K est nécessaire, il sera administré selon les modalités définies à la rubrique Interactions. Les autres médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.
Pour le traitement de l'AI/IDM ST− et IDM ST+, le fondaparinux devra être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement concomitant par d'autres agents susceptibles d'accroître le risque hémorragique (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa ou les thrombolytiques).
Traitement de la thrombose veineuse superficielle : le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant en association d'autres médicaments augmentant le risque hémorragique.
Intervention coronaire percutanée (ICP) et risque de thrombus sur cathéter guidé :
En cas d'ICP primaire chez les patients présentant un IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. De la même manière, chez les patients présentant un AI/IDM ST− avec une affection mettant en jeu le pronostic vital qui requiert une revascularisation urgente, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. Ces patients sont ceux présentant un angor réfractaire ou récurrent associé à une déviation dynamique du segment ST, à une insuffisance cardiaque, à des troubles majeurs du rythme mettant en jeu le pronostic vital ou à une instabilité hémodynamique.
En cas d'ICP non primaire chez les patients présentant un AI/IDM ST− et IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux comme unique anticoagulant pendant l'ICP n'est pas recommandée en raison d'un risque accru de thrombus sur cathéter guidé (cf Pharmacodynamie : Études cliniques). Par conséquent, pendant une ICP non primaire, l'HNF devra être ajoutée conformément aux pratiques médicales standard (cf Posologie/Mode d'administration : Posologie).
Patients atteints de thrombose veineuse superficielle :
Avant d'instaurer un traitement par fondaparinux, la présence d'une thrombose veineuse superficielle située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale doit être confirmée par échographie de compression ou d'autres méthodes objectives. Ces méthodes devront exclure également toute TVP associée.
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du fondaparinux 2,5 mg chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle associée à une TVP ou présentant une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
La tolérance et l'efficacité de la dose de 2,5 mg de fondaparinux n'ont pas été étudiées dans les groupes de patients suivants : patients présentant une thrombose veineuse superficielle après sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intraveineuse, patients ayant un antécédent de thrombose veineuse superficielle au cours des 3 mois précédents, patients ayant un antécédent de maladie thromboembolique au cours des 6 mois précédents, ou patients ayant un cancer en cours d'évolution (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Rachianesthésie/anesthésie péridurale :
Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes rachidiens ou péridaux, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration du fondaparinux au décours d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase.
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (cf Pharmacocinétique). Chez les patients âgés, le fondaparinux sera utilisé avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujets de faible poids :
- Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDM ST− et IDM ST+ :
  Les patients d'un poids inférieur à 50 kg présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, le fondaparinux sera utilisé avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration).
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
  Aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :
L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale.
- Prévention des ETV :
  Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min présentent un risque hémorragique accru ainsi qu'un risque accru d'événements thromboemboliques veineux et seront traités avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique). Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les données cliniques disponibles sont limitées.
- Traitement de l'angor instable/IDM ST− et IDM ST+ :
  Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 30 ml/min, les données disponibles sur l'utilisation du fondaparinux à la dose de 2,5 mg une fois par jour en ce qui concerne le traitement des AI/IDM ST− et IDM ST+ sont limitées. Par conséquent, il incombe au médecin d'évaluer si le bénéfice attendu du traitement est supérieur au risque encouru (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
  Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (cf Contre-indications). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique sévère :
- Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDM ST− et IDM ST+ :
  Aucune adaptation posologique du fondaparinux n'est nécessaire. Cependant, l'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû à la déficience en facteurs de coagulation chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle :
  Aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine :
Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (thrombocytopénie induite par l'héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez des patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire et il n'existe pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées. À ce jour, le lien de causalité entre le traitement par fondaparinux et la survenue de TIH n'a pas été établi.
Allergie au latex :
L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue préremplie peut contenir du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les anticoagulants oraux (warfarine), les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. La dose de fondaparinux (10 mg) utilisée dans les études d'interaction était plus élevée que la dose recommandée dans les indications actuelles. Le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR, ni le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

Relais par un autre médicament anticoagulant :
Si un relais doit être initié avec de l'héparine ou une HBPM, la première injection sera, en règle générale, administrée 24 heures après la dernière injection du fondaparinux.
Si un relais par les antivitamines K est nécessaire, le traitement par le fondaparinux doit être poursuivi jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone cible.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal, du fait d'une exposition limitée. Il n'existe pas de donnée suffisamment pertinente concernant l'administration du fondaparinux chez la femme enceinte. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait, mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.
FÉCONDITÉ :
Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux) et d'anémie. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La tolérance du fondaparinux 2,5 mg a été évaluée chez :
- 3595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximum de 9 jours ;
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après une période initiale d'une semaine ;
- 1407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours ;
- 425 patients en milieu médical, à risque d'événements thromboemboliques traités jusqu'à 14 jours ;
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST−) ;
- 6036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+).

En ce qui concerne la prévention des événements thromboemboliques veineux, les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés au fondaparinux sont présentés au sein de chaque classe-organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (très fréquent : $\geq$ 1/10 ; fréquent : $\geq$ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : $\geq$ 1/1000 à < 1/100 ; rare : $\geq$ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000) et de sévérité ; ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical.

Classe-organe MedDRA	*Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale*	*Effets indésirables chez des patients en milieu médical*
Infections et infestations	- Rare : infection de la cicatrice chirurgicale	
Affections hématologiques et du système lymphatique	- Fréquent : hémorragie postopératoire, anémie - Peu fréquent : saignement (épistaxis, saignement gastro-intestinal, hémoptysie, hématurie, hématome), thrombopénie, purpura, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	- Fréquent : saignement (hématome, hématurie, hémoptysie, saignement gingival) - Peu fréquent : anémie
Affections du système immunitaire	- Rare : réaction allergique (incluant de très rares cas d'angiœdème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique)	- Rare : réaction allergique (incluant de très rares cas d'angiœdème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Rare : hypokaliémie	
Affections du système nerveux	- Rare : anxiété, somnolence, vertige, étourdissement, céphalées, confusion	
Affections vasculaires	- Rare : hypotension	
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	- Rare : dyspnée, toux	- Peu fréquent : dyspnée
Affections gastro-intestinales	- Peu fréquent : nausées, vomissements - Rare : douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées	
Affections hépatobiliaires	- Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique - Rare : hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Peu fréquent : rash, prurit	- Peu fréquent : rash, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	- Peu fréquent : œdème, œdème périphérique, fièvre, suintement de la cicatrice - Rare : douleur thoracique, fatigue, douleur dans les jambes, œdème génital, bouffées de chaleur et rougeurs, syncope	- Peu fréquent : douleur thoracique

De rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux ont été rapportés dans le cadre du développement clinique ou de la surveillance post-commercialisation.
Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thromboemboliques veineux.
Des saignements sont fréquemment rapportés chez les patients présentant un AI/IDM ST− et IDM ST+. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un AI/IDM ST−, l'incidence des saignements jugés majeurs a été de 2,1 % (fondaparinux) *vs* 4,1 % (énoxaparine) jusqu'au 9e jour inclus. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un IDM ST+, l'incidence des hémorragies jugées sévères selon les critères TIMI modifiés a été de 1,1 % (fondaparinux) *vs* 1,4 % (contrôle [HNF/placebo]) jusqu'au 9e jour inclus.
Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un AI/IDM ST−, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés autres que les saignements (rapportés chez au moins 1 % des sujets recevant le fondaparinux) ont été : céphalée, douleur thoracique et fibrillation auriculaire.
Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un IDM ST+, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés autres que les saignements (chez au moins 1 % des patients traités par fondaparinux), ont été : fibrillation auriculaire, fièvre, douleur thoracique, céphalée, tachycardie ventriculaire, vomissement et hypotension.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.
Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié, tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antithrombotique (code ATC : B01AX05).
Effets pharmacodynamiques :
Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (ATIII). En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'ATIII. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.
A la dose de 2,5 mg, le fondaparinux ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), l'« activated clotting time » ou temps de coagulation activé (ACT), ou le taux de prothrombine (TP)/International Normalized Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées.
Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.
Études cliniques :
- Prévention pour une durée maximale de 9 jours des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :
  Le programme de développement clinique du fondaparinux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETV), c'est-à-dire : thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et embolies pulmonaires (EP) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.
  Plus de 8000 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phases II et III (fracture de hanche : 1711 patients, prothèse de hanche : 5829 patients, chirurgie majeure du genou : 1367 patients). Le fondaparinux 2,5 mg une fois par jour débuté 6 à 8 heures après l'intervention était comparé à l'énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention, ou à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour débuté 12 à 24 heures après l'intervention.
  Une analyse de l'ensemble des données de ces études a montré que le fondaparinux à la dose recommandée réduit significativement (de 54 % − [IC 95 % : 44 % − 63 %]) l'incidence des événements thromboemboliques veineux (ETV) par rapport à l'énoxaparine dans les 11 jours suivant l'intervention, et ce, quel que soit le type d'intervention. La majorité des événements du critère de jugement a été diagnostiquée lors d'une phlébographie préprogrammée et était essentiellement constituée de TVP distales. L'incidence des TVP proximales a été également significativement réduite. L'incidence des ETV symptomatiques, incluant les EP, n'était pas significativement différente entre les groupes.
  Dans les études *versus* énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention, un saignement majeur a été observé chez 2,8 % des patients du groupe fondaparinux traités par la dose recommandée, et chez 2,6 % des patients du groupe énoxaparine.
- Prévention pendant les 24 jours suivant une période initiale d'une semaine de prophylaxie, des événements thromboemboliques veineux en chirurgie pour fracture de hanche :
  Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, 737 patients ont reçu du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour pendant 7 jours $\pm$ 1 après chirurgie pour fracture de hanche. A l'issue de cette période, 656 patients ont été randomisés pour recevoir du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour ou un placebo pendant 21 jours $\pm$ 2 supplémentaires. Le fondaparinux réduit significativement l'incidence totale des événements thromboemboliques veineux (ETV) par rapport au placebo (respectivement 3 patients [1,4 %] *vs* 77 patients [35 %]). La majorité des événements thromboemboliques veineux observés (70/80) était des thromboses veineuses profondes asymptomatiques détectées par phlébographie. Le fondaparinux réduit également de façon significative l'incidence des événements thromboemboliques veineux symptomatiques (TVP, et/ou EP) ; respectivement, 1 patient (0,3 %) *vs* 9 (2,7 %), dont 2 EP fatales, dans le groupe placebo.
  Les saignements majeurs, tous observés au niveau du site opératoire, ont été observés chez 8 patients (2,4 %) du groupe fondaparinux 2,5 mg et 2 (0,6 %) du groupe placebo. Aucun saignement fatal n'a été rapporté.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer :
  Dans une étude clinique, randomisée en double aveugle, 2927 patients ont reçu, pendant 7 jours $\pm$ 2, le fondaparinux 2,5 mg une fois par jour ou daltéparine 5000 UI une fois par jour, avec une injection préopératoire de 2500 UI et une première injection postopératoire de 2500 UI. Les principaux sites de chirurgie ont été : côlon/rectum, estomac, foie, vésicule biliaire et voies biliaires. 69 % des patients ont été opérés pour un cancer. Les patients ayant subi une chirurgie urologique (autre que rénale) ou gynécologique, laparoscopique ou vasculaire, n'ont pas été inclus dans l'étude.
  Dans cette étude, l'incidence totale des ETV a été de 4,6 % (47/1027) avec le fondaparinux, *versus* 6,1 % (62/1021) avec daltéparine ; la réduction de l'odds ratio [IC 95 %] = -25,8 % [- 49,7 %, 9,5 %]. Cette différence d'incidence totale des ETV entre les groupes de traitement est statistiquement non significative, et principalement due à la réduction de l'incidence des TVP asymptomatiques d'origine distale. L'incidence des TVP symptomatiques s'est révélée similaire entre les groupes de traitement : 6 patients (0,4 %) dans le groupe fondaparinux *versus* 5 patients (0,3 %) dans le groupe daltéparine. Dans l'important sous-groupe de patients opérés pour cancer (69 % de la population de patients), l'incidence des ETV a été de 4,7 % dans le groupe fondaparinux, *versus* 7,7 % dans le groupe daltéparine.
  Des saignements majeurs ont été observés chez 3,4 % des patients dans le groupe fondaparinux et chez 2,4 % dans le groupe daltéparine.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë :
  Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, 839 patients ont reçu du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour, ou du placebo pendant 6 à 14 jours. Cette étude incluait des patients souffrant de pathologies aiguës, âgés d'au moins 60 ans, nécessitant de rester alités pendant une période d'au moins 4 jours, et hospitalisés pour insuffisance cardiaque congestive de stade III/IV selon la classification de la NYHA et/ou maladie respiratoire aiguë et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.
  Le fondaparinux réduit significativement le taux global d'événements thromboemboliques veineux comparé au placebo (respectivement 18 patients [5,6 %] *versus* 34 patients [10,5 %]). La majorité des événements étaient des thromboses veineuses profondes distales asymptomatiques. Le fondaparinux réduit aussi significativement le taux d'embolies pulmonaires fatales associées (respectivement 0 patient [0,0 %] *versus* 5 patients [1,2 %]). Des saignements majeurs ont été observés chez 1 patient (0,2 %) de chaque groupe.
- Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST−) :
  Oasis 5 est une étude randomisée, en double aveugle, de non-infériorité, conduite chez environ 20 000 patients présentant un AI/IDM ST− et recevant 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour en sous-cutané *versus* 1 mg/kg d'énoxaparine en sous-cutané deux fois par jour. Tous les patients ont reçu le traitement médical standard pour l'AI/IDM ST−, parmi eux 34 % ont bénéficié d'une ICP et 9 % d'un pontage aorto-coronarien. La durée moyenne de traitement était de 5,5 jours dans le groupe fondaparinux et de 5,2 jours dans le groupe énoxaparine. En cas d'ICP, en fonction du moment de l'administration de la dernière dose en sous-cutanée et de l'utilisation planifiée d'anti-GP IIb/IIIa, les patients recevaient un traitement adjuvant, soit de fondaparinux par voie intraveineuse (patients fondaparinux), soit d'HNF, adapté en fonction du poids, par voie intraveineuse (patients énoxaparine). La moyenne d'âge des patients était de 67 ans, et environ 60 % étaient âgés d'au moins 65 ans. Environ 40 % et 17 % des patients avaient respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine $\geq$ 50 à < 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine $\geq$ 30 à < 50 ml/min).
  Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant décès, infarctus du myocarde (IDM) et ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation. Parmi les patients du groupe fondaparinux, 5,8 % ont expérimenté un événement au 9e jour par rapport à 5,7 % pour les patients traités par énoxaparine (hasard ratio 1,01 ; IC 95 % : 0,90 - 1,13, valeur de p - non infériorité unilatérale = 0,003).
  Au 30e jour, l'incidence de la mortalité, toutes causes confondues, a été réduite de manière significative, de 3,5 % dans le groupe énoxaparine à 2,9 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio : 0,83 ; IC 95 % : 0,71 - 0,97 ; p = 0,02). Les incidences d'IDM et d'ischémie réfractaire n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes traités par fondaparinux et énoxaparine.
  Au 9e jour, l'incidence des saignements majeurs dans les groupes fondaparinux et énoxaparine ont été respectivement de 2,1 % et de 4,1 % (hazard ratio : 0,52 ; IC 95 % : 0,44 - 0,61 ; p < 0,001).
  Dans les sous-groupes prédéfinis tels que sujets âgés, patients insuffisants rénaux, patients recevant un traitement concomitant antiagrégant plaquettaire (aspirine, thiénopyridines ou anti GP IIb/IIIa), les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi (saignements majeurs) étaient concordants. Dans le sous-groupe de patients traités par fondaparinux ou énoxaparine ayant bénéficié d'une ICP, 8,8 % et 8,2 %, respectivement, ont présenté un décès, un IDM ou une ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation (hazard ratio : 1,08 ; IC 95 % : 0,92 - 1,27). Dans ce sous-groupe, l'incidence des saignements majeurs sous fondaparinux ou énoxaparine a été respectivement de 2,2 % et de 5,0 % au 9e jour (hazard ratio : 0,43 ; IC 95 % : 0,33 - 0,57). Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP, l'incidence des thrombus sur cathéter guidé adjudiqués a été respectivement de 1,0 % sous fondaparinux *versus* 0,3 % sous énoxaparine.
- Traitement de l'angor instable (AI) ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDM ST−) chez les patients ayant une ICP programmée avec adjonction d'HNF :
  Oasis 8/Futura est une étude réalisée chez 3235 patients avec un AI/IDM ST− à haut risque, devant subir une coronarographie et traités en ouvert

par le fondaparinux. Dans cette étude, les 2026 patients pour lesquels une ICP était indiquée ont été randomisés en double aveugle pour recevoir l'adjonction d'HNF selon deux schémas posologiques différents.
Tous les patients inclus ont reçu 2,5 mg de fondaparinux sous-cutané, une fois par jour, pendant 8 jours maximum, ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les patients randomisés ont reçu soit « une faible dose » d'HNF (50 UI/kg quelle que soit l'utilisation prévue d'anti-GP IIb/IIIa; sans tenir compte du TCA) soit « une dose standard » d'HNF (85 UI/kg sans utilisation d'anti-GP IIb/IIIa, en fonction du TCA ; 60 UI/kg si utilisation prévue d'anti-GP IIb/IIIa, en fonction du TCA) immédiatement avant le début de l'ICP.
Les caractéristiques à l'inclusion et la durée du traitement par le fondaparinux étaient comparables dans les deux groupes d'HNF. Chez les patients randomisés à « dose standard » d'HNF ou à « faible dose » d'HNF, la dose médiane d'HNF a été respectivement de 85 UI/kg et de 50 UI/kg.
Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant, pendant la période périprocédurale (définie de la randomisation jusqu'à 48 heures post-ICP), les saignements majeurs ou mineurs adjudiqués, ou des complications majeures au site d'accès vasculaire.

Résultats	Incidence		Odds ratio(1) (95 % IC)	Valeur du p
	Dose faible HNF N = 1024	Dose standard HNF N = 1002		
Critère principal :				
Saignements majeurs ou mineurs, ou complications majeures au site d'accès vasculaire en péri-ICP	4,7 %	5,8 %	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Critères secondaires :				
Saignements majeurs en péri-ICP	1,4 %	1,2 %	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Saignements mineurs en péri-ICP	0,7 %	1,7 %	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Complications majeures au site d'accès vasculaire	3,2 %	4,3 %	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Saignements majeurs ou décès, IDM ou RCV au 30e jour en péri-ICP	5,8 %	3,9 %	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Décès, IDM ou RCV au 30e jour	4,5 %	2,9 %	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

(1) Odds ratio : dose faible/dose standard.
Note : IDM = infarctus du myocarde. RCV = revascularisation du vaisseau cible.
Chez les patients randomisés, l'incidence des thrombus sur cathéter guidé adjudiqués au cours d'une ICP a été respectivement de 0,1 % (1/1002) avec la « dose standard » et de 0,5 % (5/1024) avec la « faible dose » d'HNF.
Quatre patients non randomisés (0,3 %) ont présenté un thrombus sur le cathéter pour le diagnostic au cours de la coronarographie. Douze patients inclus (0,37 %) ont présenté un thrombus du guide artériel, dont 7 ont été décrits pendant l'angiographie et 5 pendant l'ICP.

- Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) :

Oasis 6, une étude en double aveugle, randomisée, a été conduite chez environ 12 000 patients présentant un IDM ST+ afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour *versus* un traitement habituel (placebo [47 %] ou HNF [53 %]).
Tous les patients ont reçu les traitements standards pour l'IDM ST+, incluant les ICP primaires (31 %), les thrombolytiques (45 %) ou l'absence de reperfusion (24 %). Parmi les patients traités par un thrombolytique, 84 % étaient traités par un agent non spécifique de la fibrine, principalement la streptokinase. La durée moyenne de traitement était de 6,2 jours dans le groupe fondaparinux. La moyenne d'âge des patients était de 61 ans, et environ 40 % étaient âgés d'au moins 65 ans. Environ 40 % et 14 % des patients avaient respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ⩾ 50 à < 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 à < 50 ml/min).
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est un critère composite regroupant décès et récidives d'IDM dans les 30 jours suivant la randomisation.
L'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour a été significativement réduite, de 11,1 % dans le groupe contrôle à 9,7 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio : 0,86 ; IC 95 % : 0,77 - 0,96 ; p = 0,008). Dans la tranche de population prédéfinie pour comparer le fondaparinux au placebo (c'est-à-dire des patients traités par fibrinolytiques non spécifiques [77,3 %], des patients non reperfusés [22 %], des patients traités par fibrinolytiques spécifiques [0,3 %], et des patients traités par ICP primaire [0,4 %]), l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour a été significativement réduite, de 14,0 % dans le groupe placebo à 11,3 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio : 0,80 ; IC 95 % : 0,69 - 0,93 ; p = 0,003).
Dans la tranche de population prédéfinie pour comparer le fondaparinux à l'HNF (c'est-à-dire des patients traités par ICP primaire [58,5 %], des patients traités par fibrinolytiques spécifiques [13 %], des patients traités par fibrinolytiques non spécifiques [2,6 %] et des patients non reperfusés [25,9 %]), les effets du fondaparinux et de l'HNF sur l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour n'ont pas été statistiquement différents : 8,3 % *vs* 8,7 % respectivement (hazard ratio : 0,94 ; IC 95 % : 0,79 - 1,11 ; p = 0,460). Toutefois, dans la tranche de population évoquée précédemment, dans le sous-groupe de patients identifiés pour être thrombolysés ou ne pas être reperfusés (c'est-à-dire les patients ne bénéficiant pas d'ICP primaire), sous-groupe pour lequel le fondaparinux est indiqué, l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour a été significativement réduite, de 14,3 % dans le groupe HNF à 11,5 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio : 0,79 ; IC 95 % : 0,64 - 0,98 p = 0,003).
Au 30e jour, l'incidence de la mortalité, toutes causes confondues, a également été réduite significativement, de 8,9 % dans le groupe contrôle à 7,8 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio : 0,87 ; IC 95 % : 0,77 - 0,98 ; p = 0,02). La différence de mortalité observée entre les groupes a été statistiquement significative dans la première tranche de population (comparateur placebo), mais pas dans la seconde (comparateur HNF). Les bénéfices observés en termes de mortalité dans le groupe fondaparinux ont été maintenus jusqu'à la fin du suivi, au 180e jour.
Chez les patients revascularisés par thrombolyse, le fondaparinux a réduit significativement l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour, de 13,6 % dans le groupe contrôle à 10,9 % (hazard ratio : 0,79 ; IC 95 % : 0,68 - 0,93 ; p = 0,003). Parmi les patients initialement non reperfusés, l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour a été significativement réduite, de 15 % dans le groupe contrôle à 12,1 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio : 0,79 ; IC 95 % : 0,65 - 0,97 ; p = 0,023). Chez les patients traités par ICP primaire, l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30e jour n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes [6,0 % dans le groupe fondaparinux *vs* 4,8 % dans le groupe contrôle ; hazard ratio : 1,26 ; IC 95 % : 0,96 - 1,66].
Au 9e jour, 1,1 % des patients traités par fondaparinux et 1,4 % des patients du groupe contrôle ont présenté une hémorragie sévère. Chez les patients thrombolysés, une hémorragie sévère est survenue chez 1,3 % des patients traités par fondaparinux et chez 2,0 % des patients des groupes contrôle. Chez les patients initialement non reperfusés, l'incidence des hémorragies sévères a été de 1,2 % dans le groupe fondaparinux *vs* 1,5 % dans les groupes contrôle. Chez les patients bénéficiant d'une ICP primaire, l'incidence des hémorragies sévères a été de 1,0 % dans le groupe fondaparinux et de 0,4 % dans les groupes contrôle.
Chez les patients bénéficiant d'une ICP primaire, l'incidence des thrombus sur cathéter guidé adjudiqués a été respectivement de 1,2 % pour les patients traités par le fondaparinux *versus* 0 % pour les patients du groupe contrôle.
Dans les sous-groupes prédéfinis tels que sujets âgés, patients insuffisants rénaux, patients recevant un traitement concomitant antiagrégant plaquettaire (aspirine, thiénopyridines), les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi (hémorragies sévères) étaient concordants.

- Traitement des patients présentant une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique sans thrombose veineuse profonde (TVP) associée :

Une étude clinique randomisée, en double aveugle (CALISTO) a inclus 3002 patients présentant une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par une échographie de compression. Les patients n'étaient pas inclus lorsqu'ils présentaient une TVP associée ou une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.
Les patients étaient exclus s'ils présentaient une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), un faible poids (< 50 kg), un cancer en cours d'évolution, une EP (embolie pulmonaire) symptomatique, un antécédent récent de TVP/EP (< 6 mois) ou de thrombose veineuse superficielle (< 90 jours) ou de thrombose veineuse superficielle associée à une sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intraveineuse, ou s'ils présentaient un risque hémorragique élevé.
Les patients randomisés ont reçu soit 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour soit un placebo pendant 45 jours en plus de bas de contention, d'analgésiques et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à action locale.
Les patients ont été suivis jusqu'au jour 77.
64 % de la population étaient des femmes, d'un âge médian de 58 ans, 4,4 % des patients présentaient une clairance de la créatinine < 50 ml/min.
Le critère principal d'évaluation, un critère composite associant EP symptomatique, TVP symptomatique, extension de la thrombose veineuse superficielle symptomatique, récidive de thrombose veineuse superficielle symptomatique ou décès jusqu'au jour 47, a diminué significativement de 5,9 % chez les patients sous placebo à 0,9 % chez les patients recevant 2,5 mg de fondaparinux (diminution du risque relatif de 85,2 % ; IC à 95 % : 73,7 %-91,7 %, p < 0,001).
L'incidence de chaque composante thromboembolique du critère principal d'évaluation a aussi été significativement diminuée chez les patients recevant du fondaparinux, comme suit :
EP symptomatique (0 [0 %] *versus* 5 [0,3 %], p = 0,031), TVP symptomatique (3 [0,2 %] *versus* 18 [1,2 %] ; diminution du risque relatif de 83,4 %, p < 0,001), extension de la thrombose veineuse superficielle symptomatique (4 [0,3 %] *versus* 51 [3,4 %] ; diminution du risque relatif de 92,2 %, p < 0,001), récidive de thrombose veineuse superficielle symptomatique (5 [0,3 %] *versus* 24 [1,6 %] ; diminution du risque relatif de 79,2 %, p < 0,001).
Les taux de mortalité ont été faibles et similaires entre les groupes de traitement avec 2 décès (0,1 %) dans le groupe fondaparinux contre 1 (0,1 %) dans le groupe placebo.
L'efficacité s'est maintenue jusqu'au jour 77 ; cette efficacité s'est également maintenue dans tous les sous-groupes étudiés tels que les patients présentant des varices et les patients présentant une thrombose veineuse superficielle en dessous du genou.
Une hémorragie majeure est survenue pendant le traitement chez un patient recevant du fondaparinux (0,1 %) et un patient sous placebo (0,1 %).
Une hémorragie non majeure cliniquement significative est survenue chez 5 patients recevant du fondaparinux (0,3 %) et 8 patients sous placebo (0,5 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (Cmax moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la Cmax moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.
Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection sous-cutanée par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une Cmax et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.
Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : Cmax (mg/l) : 0,39 (31 %), Tmax (h) : 2,8 (18 %) et Cmin (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : Cmax (mg/l) : 0,50 (32 %) et Cmin (mg/l) : 0,19 (58 %).
Distribution :
Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).
Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'ATIII, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.
Biotransformation :
Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux et, en particulier, de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.
Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P_{450} (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.
Élimination :
La demi-vie (t½) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.
Populations particulières :
Pédiatrie : Le fondaparinux n'a pas été étudié dans cette population pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux ou pour le traitement d'une thrombose veineuse superficielle ou du syndrome coronaire aigu.
Sujet âgé : Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans.
Insuffisance rénale : Comparée aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères.
Sexe : Après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.
Origine ethnique : Les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.
Poids corporel : La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de poids).
Insuffisance hépatique :
Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la Cmax et l'AUC des concentrations totales (par exemple, liées et non liées) ont diminué respectivement de 22 % et 39 %, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.
Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII, secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.
La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi)

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, de toxicité par administration réitérée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études chez l'animal ne permettent pas de conclure concernant la toxicité sur les fonctions de reproduction du fait d'une exposition limitée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Si du fondaparinux sodique est ajouté à une mini-poche de solution saline à 0,9 %, cette dernière devra idéalement être perfusée immédiatement ; toutefois, elle pourra être conservée à température ambiante jusqu'à 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.
L'administration intraveineuse devra se faire via une voie veineuse préexistante, soit directement dans la voie, soit en utilisant une mini-poche de solution saline à 0,9 % de petit volume (25 ou 50 ml).
Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.
Les instructions pour auto-administration par injection sous-cutanée sont présentées dans la notice.
Le système de sécurité des seringues préremplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/206/001 ; CIP 3400935922540 (RCP rév 15.09.16) 2 ser.
EU /1/02/206/002 ; CIP 3400935922601 (RCP rév 15.09.16) 7 ser.
EU /1/02/206/003 ; CIP 3400956361977 (RCP rév 15.09.16) 10 ser.

Prix : 10,53 € (2 ser préremplies à 2,5 mg/0,5 ml).
37,13 € (7 ser préremplies à 2,5 mg/0,5 ml).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications :

- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche pour une durée de traitement allant jusqu'à 24 jours supplémentaires suivant une période initiale de traitement, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.

Modèle hospitalier : Collect dans toutes les indications de l'AMM.

Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Ltd, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

Exploitant :

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

ARKOGÉLULES® AUBÉPINE

aubépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule : Flacons de 45 et de 150.

COMPOSITION	*p gélule*
Aubépine (*Crataegus monogyna* Jacq. et/ou *C. laevigata* DC) (poudre de sommité fleurie d')	350 mg

Enveloppe de la gélule : hypromellose.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans les états de tension nerveuse légère et les troubles mineurs du sommeil.
Arkogélules Aubépine est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.
Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :
1 gélule 3 fois par jour à prendre au moment des repas. La posologie peut être portée à 5 gélules par jour si nécessaire.

Adolescents de plus de 12 ans :
2 gélules par jour, à prendre le soir (1 gélule au moment du repas et 1 gélule au coucher).

Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 12 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler la gélule avec un grand verre d'eau.

DURÉE DU TRAITEMENT :
1 mois.
Si les symptômes persistent plus de 2 semaines durant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contenus dans ce médicament et mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.
Bien qu'aucune donnée clinique concernant une éventuelle interaction de l'aubépine avec des antihypertenseurs n'ait été confirmée, l'utilisation de ce médicament en association avec les digitaliques, des bêtabloquants, et d'autres médicaments hypotenseurs est déconseillée, sauf sur avis médical. La modification de la posologie peut être nécessaire.

Population pédiatrique :
En l'absence de données suffisantes, ce médicament est déconseillé chez l'enfant de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
La sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été décrit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité conduites *in vitro* avec les extraits préparés à partir de la poudre de sommité fleurie d'aubépine contenue dans la spécialité Arkogélules Aubépine ont révélé dans le test d'Ames des effets mutagènes exclusivement attribuables à la présence de quercétine (non mutagène *in vivo*) et considérés sans préoccupation génotoxique pour la santé humaine (exposition journalière à la quercétine liée à la prise d'Arkogélules Aubépine faible par rapport aux quantités journalières de quercétine ingérées via l'alimentation).
Aucune étude de cancérogénicité et de toxicité de la reproduction n'a été publiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934634918 (1997, RCP rév 17.07.17) 45 gél.
3400934635397 (1997, RCP rév 17.07.17) 150 gél.
Non remb Séc soc.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOGÉLULES® CHARBON VÉGÉTAL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule : Flacons de 45 et de 150.

COMPOSITION	*p gélule*
Charbon activé	162 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* hypromellose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

POSOLOGIE :
Adulte :
4 gélules par jour.
La posologie peut être portée à 6 gélules par jour si nécessaire.
Enfant de plus de 12 ans : 1 à 4 gélules par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
A prendre entre les repas avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de diarrhée associée, la nécessité d'une réhydratation devra être évaluée. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer tout autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de ce médicament.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, l'utilisation du charbon sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.
En conséquence, mais compte tenu de l'absence de résorption du charbon, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.

PP PHARMACODYNAMIE

Adsorbant intestinal (A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A l'abri de l'humidité et à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933502492 (1997, RCP rév 30.07.03) 45 gél.
3400933502553 (1997, RCP rév 30.07.03) 150 gél.
Non remb Séc soc.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOGÉLULES® HARPAGOPHYTON®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule : Piluliers de 45 et de 150.

COMPOSITION	*p gélule*
Harpagophyton* (poudre de racine d')	435 mg

Excipients : stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée. *Enveloppe de la gélule :* hypromellose.

* *Harpagophytum procumbens* DC. et/ou *Harpagophytum zeyheri* Decne.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les douleurs articulaires mineures.
Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.
Arkogélules Harpagophyton est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Adultes : 1 gélule 3 fois par jour à prendre au moment des repas.
- Population pédiatrique : ce médicament est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Durée du traitement :
1 mois.
Si les symptômes persistent durant l'utilisation de ce traitement, un médecin doit être consulté.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler la gélule avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une douleur articulaire accompagnée d'un gonflement des articulations, une rougeur ou de la fièvre nécessitent un examen médical.
D'une manière générale, les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal ne doivent pas prendre de médicament à base de racine d'harpagophyton.
Des précautions sont à prendre quand un médicament à base de racine d'harpagophyton est administré à des patients ayant des troubles cardiovasculaires.
Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

Population pédiatrique :
En l'absence de données suffisantes, ce médicament est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
La sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous, en fonction de la nature de l'affection.
Affections gastro-intestinales :
Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale).
Affections du système nerveux :
Fréquence indéterminée : céphalée, vertige.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : réactions cutanées de type allergique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité conduites avec les extraits préparés à partir de la poudre de racine d'harpagophyton contenue dans la spécialité Arkogélules Harpagophyton ont démontré une faible positivité *in vitro* (Test d'Ames et MLA/TK) obtenue uniquement avec l'extrait aqueux. Cependant, cette faible positivité n'a pas été confirmée dans un essai de micronoyaux *in vivo* chez le rat. L'analyse de l'ensemble de ces résultats permet donc de conclure qu'il n'existe aucune préoccupation génotoxique chez l'homme.
Aucune étude de cancérogénicité et de toxicité de la reproduction n'a été publiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934635168 (1997, RCP rév 16.12.16) 45 gél.
3400934635229 (1997, RCP rév 16.12.16) 150 gél.
Non remb Séc soc.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOGÉLULES® VALÉRIANE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule : Flacons de 45 et de 150.

COMPOSITION	*p gélule*
Valériane (*Valeriana officinalis* L.s.l.) (poudre de racine de)	350 mg

Enveloppe de la gélule : hypromellose.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans les états de tension nerveuse légère et les troubles mineurs du sommeil.
Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.
Arkogélules Valériane est indiqué chez l'adulte et l'adolescent.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :
Tension nerveuse : 2 gélules le soir au moment du repas et 2 gélules au coucher. La posologie peut être portée à 6 gélules par jour si nécessaire.
Troubles mineurs du sommeil : 2 gélules une demi-heure avant le coucher et 2 gélules le soir au moment du repas si nécessaire.

Population pédiatrique :
Ce médicament est déconseillé chez l'enfant de moins de 12 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale. Avaler la gélule avec un grand verre d'eau.

DURÉE DU TRAITEMENT
1 mois.
Si les symptômes persistent pendant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

Population pédiatrique :
En l'absence de données suffisantes, ce médicament est déconseillé chez l'enfant de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
La sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Ce médicament peut, chez certaines personnes, provoquer une somnolence rendant dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Les patients affectés ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous, en fonction de la nature de l'affection.
Affections gastro-intestinales :
Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux (nausée, douleur abdominale).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Un cas de surdosage rapporté dans la littérature montre que la prise d'environ 20 g de poudre de valériane a provoqué des symptômes bénins (fatigue, crampes abdominales, sensation d'oppression, étourdissements, tremblement des mains et mydriase) qui ont disparu dans les 24 heures.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les études de génotoxicité conduites *in vitro* avec des extraits représentatifs des deux extrémités de la gamme de polarité n'ont pas révélé de risque dans le test d'AMES.
Les études de génotoxicité conduites avec les extraits préparés à partir de la poudre contenue dans la spécialité Arkogélules Valériane ainsi que l'évaluation du risque vis-à-vis de l'exposition aux valépotriates et à leurs produits de dégradation ont permis de conclure qu'il n'y a pas de préoccupation génotoxique chez l'homme.
Aucune étude de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction n'a été réalisée.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933119997 (1997, RCP rév 29.05.17) 45 gél.
3400933643980 (1997, RCP rév 29.05.17) 150 gél.
Non remb Séc soc.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARNICA MONTANA TEINTURE MÈRE WELEDA

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacon de 60 ml, muni d'un compte-gouttes.

COMPOSITION

Arnica montana, teinture mère.
Excipients : éthanol à 96 % v/v, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement local des traumatismes fermés (contusions, ecchymoses, hématomes).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée.
Solution externe à appliquer sur la peau.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus d'un an. L'administration chez l'enfant nécessite un avis médical.
Adulte : 50 gouttes (2,5 ml) de teinture mère sur une compresse.
Enfants et personnes présentant un terrain allergique : diluer la teinture mère d'Arnica montana au 1/10.
Le traitement ne devra pas dépasser une semaine sauf avis médical.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Allergie aux plantes de la famille des Astéraceae.
- Enfant de moins d'un an.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Ne pas appliquer sur les plaies ou les lésions surinfectées.
Ne pas appliquer sur les yeux et les muqueuses.
Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Possibilité de réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement.
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.
Prélever le nombre de gouttes de teinture mère correspondant à la posologie indiquée à l'aide du compte-gouttes sur une compresse.
Bien refermer le flacon, par vissage du bouchon sur son pas de vis après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939564722 (2009, RCP rév 19.07.12).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

ARNICAGEL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel : Tube de 25 g.

COMPOSITION	*p tube*
Arnica, teinture	5 g

Excipients : eau purifiée, glycérol, éthanol à 96 % v/v, gomme xanthane, huile essentielle de lavande, huile essentielle de romarin.

DC **INDICATIONS**

Traditionnellement utilisé pour le traitement symptomatique des ecchymoses.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Appliquer sur la zone concernée immédiatement après le traumatisme. Faire pénétrer en massant légèrement. Renouveler l'application 1 heure plus tard, puis 3 à 4 fois par jour jusqu'à complète disparition des symptômes.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Ne pas appliquer sur les muqueuses, sur les yeux, sur une plaie ou sur une lésion suintante ou infectée.
- Allergie connue à l'arnica ou à un autre constituant.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Après usage, se laver soigneusement les mains afin d'éviter tout contact avec les yeux ou les muqueuses.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Possibilité de réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement.
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.
- Risque de dermatose pour les personnes sensibles à l'arnica.

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION**

Conserver le tube soigneusement fermé.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Lors de la première utilisation, percer la membrane de protection à l'aide du bouchon renversé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937754057 (2004, RCP rév 25.10.06).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

AROMASINE®
exemestane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 25 mg (rond, biconvexe, « 7663 » imprimé sur un côté, blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Exemestane (DCI)	25 mg

Excipients : Noyau : silice colloïdale hydratée, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), polysorbate 80. *Enrobage :* hypromellose, alcool polyvinylique, siméticone, macrogol 6000, saccharose, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), cire d'esters cétyliques, talc, cire de carnauba. *Encre d'impression :* alcool éthylique, gomme-laque, oxydes de fer (E 172), oxyde de titane (E 171).
Teneur en saccharose : 30,2 mg/cp.
Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) : 0,003 mg/cp.

DC **INDICATIONS**

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.
- Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Adultes et personnes âgées :
La dose recommandée d'Aromasine est de 1 comprimé à 25 mg à prendre une fois par jour, de préférence après un repas. Le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur.
Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à une durée totale de cinq ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'Aromasine). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur.
Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur.
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Aromasine est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou aux excipients mentionnés à la rubrique Composition, chez la femme en préménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Aromasine ne doit pas être administré chez la femme en préménopause. Par conséquent, des dosages de LH, FSH et estradiol devront être effectués pour confirmer la ménopause, si nécessaire.
Aromasine doit être utilisé avec précaution chez des patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale.
Les comprimés d'Aromasine contiennent du saccharose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
Les comprimés d'Aromasine contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle qui peut être à l'origine de réactions allergiques (réactions retardées possibles).
Aromasine est un puissant inhibiteur de la synthèse estrogénique, et une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une augmentation de l'incidence des fractures ont été observées après son administration (cf Pharmacodynamie). Au début d'un traitement adjuvant par Aromasine, les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose doivent bénéficier d'une évaluation médicale de la densité minérale osseuse, selon la pratique et les recommandations cliniques actuelles. Les patientes atteintes d'une maladie à un stade avancé, doivent bénéficier d'une évaluation de la densité minérale osseuse au cas par cas. Malgré l'absence de données sur les effets d'un traitement sur la diminution de la densité minérale osseuse induite par Aromasine, les patientes traitées par Aromasine devront être surveillées étroitement, et un traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose devra être mis en place chez les patientes à risque.
Il convient d'envisager une évaluation de routine du taux de 25-hydroxy-vitamine D avant le début du traitement par inhibiteur de l'aromatase en raison de la prévalence élevée du déficit sévère chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce. Les femmes qui présentent un déficit en vitamine D doivent recevoir un supplément de vitamine D.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
In vitro, il a été montré que le médicament est métabolisé par le cytochrome P_{450} CYP 3A4 et par les aldocétoréductases (cf Pharmacocinétique) et qu'il n'inhibe aucune des principales isoenzymes du CYP.
Dans une étude de pharmacocinétique clinique, l'inhibition spécifique du CYP3A4 par le kétoconazole n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'exemestane.
Dans une étude d'interaction avec la rifampicine, puissant inducteur du CYP450, administrée à la dose de 600 mg/jour avec une dose unique de 25 mg d'exemestane, l'aire sous la courbe (AUC) de l'exemestane a été réduite de 54 % et sa concentration maximale (Cmax) de 41 %. La pertinence clinique de cette interaction n'ayant pas été évaluée, une coadministration avec des médicaments connus comme inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, les anticonvulsivants (par exemple phénytoïne et carbamazépine) et les préparations à base de millepertuis (Hypericum perforatum), pourrait réduire l'efficacité d'Aromasine.
Aromasine doit être utilisé avec précaution en coadministration avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite. Il n'y a pas d'expérience clinique d'une utilisation concomitante d'Aromasine avec d'autres médicaments anticancéreux.
Aromasine ne doit pas être coadministré avec des médicaments contenant des estrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à Aromasine n'est disponible. Certains effets toxiques d'Aromasine ont été démontrés lors des études de reproduction réalisées chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, Aromasine est contre-indiqué pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Étant donné que l'excrétion d'exemestane dans le lait maternel n'est pas connue, Aromasine ne doit pas être administré pendant l'allaitement.
FEMMES EN PÉRIMÉNOPAUSE OU EN ÂGE DE PROCRÉER :
Le médecin discutera de la nécessité de mettre en place une contraception adaptée avec les patientes susceptibles d'être enceintes, incluant les patientes en périménopause ou les patientes récemment ménopausées, jusqu'à ce que la ménopause soit clairement établie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Des cas d'assoupissement, de somnolence, d'asthénie et de vertiges ont été rapportés lors de l'utilisation de ce médicament. Les patientes doivent être averties que, si ces effets apparaissent, leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser les machines ou conduire une voiture peuvent être altérées.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans toutes les études cliniques menées à la dose conventionnelle de 25 mg par jour, Aromasine a généralement été bien toléré ; les effets indésirables étaient généralement légers à modérés. Le taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables est de 7,4 % chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce et recevant un traitement adjuvant par Aromasine après un traitement adjuvant initial par tamoxifène. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (22 %), arthralgies (18 %) et fatigue (16 %).
Dans la population globale de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables est de 2,8 %.
Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (14 %) et nausées (12 %).
La plupart des effets indésirables peut être attribuée aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (bouffées de chaleur, par exemple).
Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et après la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.
Leur fréquence est définie comme suit : très fréquents ($\geq$1/10), fréquents ($\geq$1/100 à <1/10), peu fréquents ($\geq$1/1000 à <1/100), rares ($\geq$1/10 000 à <1/1 000), très rares (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : leucopénie**.
- Fréquent : thrombocytopénie**.
- Fréquence indéterminée : diminution du taux de lymphocytes**.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : dépression, insomnie.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées, sensations vertigineuses.
- Fréquent : syndrome du canal carpien, paresthésie.
- Rare : somnolence.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : douleurs abdominales, nausées.
- Fréquent : vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : enzyme hépatique augmentée, bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée
- Rare : hépatite(1), hépatite cholestatique(1)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : augmentation de la sudation.
- Fréquent : alopécie, éruption cutanée transitoire, urticaire, prurit.
- Rare : pustulose exanthématique aigüe généralisée(1).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : douleurs articulaires et musculosquelettiques*.
- Fréquent : fractures, ostéoporose.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur, fatigue.
- Fréquent : œdème périphérique, asthénie.

* Incluent : arthralgies et, moins fréquemment, douleurs au niveau des extrémités, ostéoarthrite, douleurs dorsales, arthrite, myalgie et raideurs articulaires.

** Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, des cas de thrombocytopénies et de leucopénies ont été rarement rapportés. Une diminution occasionnelle des lymphocytes chez approximativement 20 % des patientes recevant Aromasine a été observée, en particulier chez celles présentant déjà une lymphocytopénie. Cependant, les valeurs moyennes des lymphocytes chez ces patientes n'ont pas changé significativement au cours du temps, et aucune augmentation des infections virales n'a été observée. Ces effets n'ont pas été observés dans les études sur le cancer du sein à un stade précoce.

(1) Fréquence calculée au moyen de la règle de 3.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des événements indésirables et affections prédéfinis dans l'étude sur le cancer du sein à un stade précoce Intergroup Exemestane Study (IES), quelle que soit la causalité, rapportés chez les patientes sous traitement et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

Événements indésirables et affections	Exemestane (n = 2249)	Tamoxifène (n = 2279)
Bouffées de chaleur	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Fatigue	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Céphalées	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Insomnie	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Augmentation de la sudation	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Affections gynécologiques	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Sensations vertigineuses	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Nausées	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Ostéoporose	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Hémorragie vaginale	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Autre cancer primitif	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Vomissements	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Troubles de la vision	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Complications thromboemboliques	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Fracture ostéoporotique	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Infarctus du myocarde	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

Dans l'étude IES, la fréquence des événements cardiaques ischémiques dans les groupes de traitement par exemestane et par tamoxifène est respectivement de 4,5 % et 4,2 %. Aucune différence significative n'a été observée pour les événements cardiovasculaires incluant l'hypertension artérielle (9,9 % versus 8,4 %), l'infarctus du myocarde (0,6 % versus 0,2 %) et l'insuffisance cardiaque (1,1 % versus 0,7 %).

Dans l'étude IES, l'exemestane est associé à une incidence plus élevée d'hypercholestérolémie comparativement à tamoxifène (3,7 % vs 2,1 %).

Dans une autre étude randomisée, en double aveugle, menée chez les femmes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce à faible risque et traitées par exemestane (N = 73) ou placebo (N = 73) sur 24 mois, l'exemestane est associé en moyenne à une réduction de 7-9 % du HDL-cholestérol plasmatique, versus une augmentation de 1 % pour le placebo. Une réduction de 5-6 % de l'apolipoprotéine A1 a été observée dans le groupe exemestane versus 0-2 % pour le groupe placebo. L'effet sur les autres paramètres lipidiques analysés (cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides, apolipoprotéine B et lipoprotéine a) est très similaire dans les 2 groupes. La signification clinique de ces résultats n'est pas clairement déterminée.

Dans l'étude IES, la fréquence des ulcères gastriques est plus élevée dans le groupe traité par exemestane que dans le groupe par tamoxifène (0,7 % versus < 0,1 %). Dans la plupart des cas, les patientes traitées par exemestane qui ont développé un ulcère gastrique recevaient de façon concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou avaient des antécédents d'ulcère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des études cliniques ont été conduites avec Aromasine donné en dose unique jusqu'à 800 mg chez des volontaires saines, et en dose quotidienne jusqu'à 600 mg chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein avancé ; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'Aromasine susceptible de provoquer des symptômes menaçant le pronostic vital n'est pas connue. Chez le rat et le chien, une létalité a été observée après administration orale de doses uniques équivalentes respectivement à 2000 et 4000 fois celle recommandée chez la femme sur une base de mg/m^2. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage et le traitement doit être symptomatique. Un traitement symptomatique général incluant un contrôle fréquent des paramètres vitaux et une surveillance étroite de la patiente est indiqué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur stéroïdien de l'aromatase ; agent antinéoplasique (code ATC : L02BG06).

Mécanisme d'action :

L'exemestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté au substrat naturel, l'androstènedione. Chez les femmes ménopausées, les estrogènes sont produits principalement par la conversion des androgènes en estrogènes, grâce à l'aromatase dans les tissus périphériques. La carence en estrogènes induite par l'inhibition de l'aromatase constitue un traitement efficace et sélectif du cancer du sein hormonodépendant chez les femmes ménopausées.

Chez les femmes ménopausées, Aromasine p.o. a diminué significativement les concentrations sériques en estrogènes à partir d'une dose de 5 mg, atteignant une suppression maximale (> 90 %) avec une dose comprise entre 10 et 25 mg. Chez les patientes ménopausées présentant un cancer du sein, traitées avec une dose journalière de 25 mg, l'aromatisation dans l'ensemble de l'organisme a été réduite de 98 %.

L'exemestane ne possède aucune activité progestative ou estrogénique. Une légère activité androgénique, probablement due au dérivé 17-hydro, a été observée principalement aux doses élevées. Dans des études portant sur l'administration de doses quotidiennes multiples, Aromasine n'a pas eu d'effet décelable sur la biosynthèse surrénalienne du cortisol ou de l'aldostérone, mesurée avant et après épreuve à l'ACTH ; ce qui démontre sa sélectivité vis-à-vis des autres enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse.

La substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde n'est donc pas nécessaire. Une légère augmentation non dose-dépendante des taux sériques de LH et de FSH a été observée même à faibles doses : cet effet est toutefois attendu pour la classe pharmacologique et résulte probablement d'un rétrocontrôle au niveau hypophysaire suite à une réduction des taux d'estrogènes qui stimule la sécrétion pituitaire des gonadotrophines également chez les femmes ménopausées.

Efficacité et sécurité cliniques :

Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce :

Lors d'une étude (IES) multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 4724 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou inconnus, les patientes n'ayant pas récidivé après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène ont été randomisées pour recevoir 3 à 2 ans de traitement par Aromasine (25 mg/jour) ou tamoxifène (20 ou 30 mg/jour) afin d'obtenir une hormonothérapie d'une durée totale de 5 ans.

IES suivi médian de 52 mois :

Après une durée médiane de traitement de 30 mois et un suivi médian d'environ 52 mois, le traitement séquentiel avec Aromasine, après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène, est associé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans maladie (DFS) par rapport à la poursuite du traitement par tamoxifène. Sur la période observée, l'analyse montre qu'Aromasine réduit de 24 % le risque de récidive de cancer du sein par rapport au tamoxifène (risque relatif [RR] [hazard ratio (HR)] : 0,76 ; p = 0,00015). L'effet bénéfique de l'exemestane par rapport au tamoxifène en ce qui concerne la DFS est manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou le traitement éventuel antérieur par chimiothérapie.

Aromasine réduit également significativement le risque de cancer du sein controlatéral (hazard ratio : 0,57 ; p = 0,04158).

Dans l'ensemble de la population étudiée, une tendance à une amélioration de la survie globale a été observée avec l'exemestane (222 décès) par rapport au tamoxifène (262 décès), avec un risque relatif de 0,85 (test du log-rang : p = 0,07362), représentant une réduction du risque de décès de 15 % en faveur de l'exemestane. Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 23 % (risque relatif pour la survie globale ; 0,77, test du Chi^2 de Wald : p = 0,0069) a été observée avec l'exemestane par rapport au tamoxifène après ajustement des facteurs pronostiques prédéfinis (statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation d'un THS et administration de bisphosphonates).

Principaux résultats d'efficacité à 52 mois chez l'ensemble des patientes (en intention de traiter) et chez les patientes exprimant des récepteurs aux estrogènes

Critère d'évaluation Population	Exemestane Événements/N (%)	Tamoxifène Événements/N (%)	Hazard ratio (95 % IC)	Valeur de p*
Survie sans maladie[a] : Ensemble des patientes	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Patientes RE+	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Cancer du sein controlatéral : Ensemble des patientes	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Patientes RE+	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Survie sans cancer du sein[b] : Ensemble des patientes	289/2352 (12,3 %)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Patientes RE+	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Survie sans récidive à distance[c] : Ensemble des patientes	248/2352 (10,5 %)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Patientes RE+	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Survie globale[d] : Ensemble des patientes	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Patientes RE+	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test du log-rank ; patientes RE+ = patientes dont les cellules tumorales expriment des récepteurs aux estrogènes.

a) La survie sans maladie est définie comme étant la première apparition de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès de toute cause.

b) La survie sans cancer du sein est définie comme étant la première survenue de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès dû au cancer du sein.

c) La survie sans récidive à distance est définie comme étant la première survenue de récidive à distance ou de décès dû au cancer du sein.

d) La survie globale est définie comme étant la survenue du décès de toute cause.

Dans l'analyse complémentaire de la sous-population des patientes exprimant des récepteurs aux estrogènes ou de statut hormonal inconnu, le risque relatif de survie globale non ajusté est de 0,83 (test du log-rank : p = 0,04250), ce qui représente une réduction cliniquement et statistiquement significative de 17 % du risque de décès.

Les résultats de la sous-étude IES sur l'os montrent que les femmes traitées par Aromasine après avoir suivi un traitement par tamoxifène durant 2 à 3 ans présentent une diminution modérée de la densité minérale osseuse. Dans l'étude globale, l'incidence des fractures sur 30 mois de traitement a été plus élevée chez les patientes traitées par Aromasine que chez celles recevant du tamoxifène (4,5 % et 3,3 % respectivement, p = 0,038).

Les résultats de la sous-étude IES sur l'endomètre indiquent, après 2 ans de traitement, une diminution médiane de l'épaisseur de l'endomètre de 33 % chez les patientes recevant Aromasine et pas de variation notable chez les patientes traitées par tamoxifène. L'épaississement de l'endomètre, rapporté au début de l'étude, est revenu à la normale (< 5 mm) pour 54 % des patientes traitées par Aromasine.

IES suivi médian de 87 mois :

Après une durée médiane de traitement de 30 mois environ et un suivi médian de 87 mois environ, les résultats ont montré qu'un traitement séquentiel par exemestane après 2 à 3 ans de thérapie adjuvante par tamoxifène était associé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la DFS, par rapport à la poursuite d'un traitement par tamoxifène. Les résultats ont montré que sur la période d'étude observée, Aromasine a permis une réduction significative du risque de récidive de cancer du sein de 16 % comparé au tamoxifène (risque relatif [RR] [hazard ratio (HR)] : 0,84 ; p = 0,002).

De façon générale, l'effet bénéfique de l'exemestane par rapport au tamoxifène sur la DFS était manifeste, indépendamment du statut ganglionnaire ou d'un traitement antérieur par chimiothérapie ou hormonothérapie.

Dans quelques sous-groupes de faible taille d'échantillon, la différence n'est pas restée significative. Ces résultats tendent à montrer une tendance en faveur de l'exemestane chez les patientes présentant plus de 9 ganglions positifs, ou ayant été précédemment traitées par une chimiothérapie de type CMF. Chez les patientes avec un statut ganglionnaire inconnu, une chimiothérapie antérieure différente, ou également une hormonothérapie antérieure inconnue ou manquante, une tendance non statistiquement significative en faveur du tamoxifène a été observée.

De plus, l'exemestane a également prolongé de manière significative la survie sans cancer du sein (risque relatif [RR] [hazard ratio (HR)] : 0,82 ; p = 0,00263) et la survie sans récidive à distance (hazard ratio 0,85 ; p = 0,02425).

Aromasine a réduit également le risque de cancer du sein controlatéral, bien que cet effet n'était plus statistiquement significatif sur la période d'étude observée (risque relatif [RR] [hazard ratio (HR)] : 0,74 ; p = 0,12983).

Dans la population entière de l'étude, une tendance à l'amélioration de la survie globale a été observée avec l'exemestane (373 décès), par rapport au tamoxifène (420 décès) avec un hazard ratio de 0,89 (test du log-rank : p = 0,08972), ce qui représente une réduction du risque de décès de 11 % en faveur de l'exemestane. Après ajustement des facteurs pronostiques prédéfinis (statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation d'un THS et administration de bisphosphonates), une réduction statistiquement significative du risque de décès de 18 % (risque relatif pour la survie globale : 0,82 ; test du Chi^2 de Wald : p = 0,0082) a été observée avec l'exemestane par rapport au tamoxifène dans la population entière de l'étude.

Dans l'analyse complémentaire de la sous-population des patientes exprimant des récepteurs aux estrogènes ou avec statut hormonal inconnu, le risque relatif de survie globale non ajusté était de 0,86 (test du log-rank : p = 0,04262), ce qui représente une réduction cliniquement et statistiquement significative de 14 % du risque de décès.

Les résultats de la sous-étude sur l'os indiquent qu'un traitement par exemestane pendant 2 à 3 ans suite à un traitement par tamoxifène de 2 à 3 ans augmente la perte osseuse durant la période sous traitement (% de modification moyenne de la densité minérale osseuse [DMO] à 36 mois par rapport à la valeur de base : exemestane : – 3,37 [colonne vertébrale], – 2,96 [hanche totale] et tamoxifène : – 1,29 [colonne vertébrale], – 2,02 [hanche totale]). Cependant, 24 mois après la fin de la période de traitement, des différences minimes dans la modification de la DMO par rapport à la valeur de base ont été observées dans les 2 groupes de traitement, le bras tamoxifène présentant une réduction finale de la DMO légèrement plus importante sur tous les sites (% de modification moyenne de la DMO par rapport à la valeur de base à 24 mois après traitement : exemestane : – 2,17 [colonne vertébrale], – 3,06 [hanche totale] et tamoxifène : – 3,44 [colonne vertébrale], – 4,15 [hanche totale]).

Le nombre de fractures rapportées pendant les périodes de traitement et pendant le suivi a été significativement plus important dans le groupe exemestane que dans le groupe tamoxifène (169 [7,3 %] versus 122 [5,2 %] ; p = 0,004), mais aucune différence n'a été relevée dans le nombre de fractures considérées comme ostéoporotiques.

Traitement du cancer du sein à un stade avancé :

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée et soumise à un panel de relecture indépendant, Aromasine à la dose quotidienne de 25 mg a démontré un allongement statistiquement significatif de la survie, du délai jusqu'à progression, et du temps jusqu'à échec du traitement par rapport au traitement hormonal de référence : l'acétate de mégestrol. L'étude a été conduite chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé progressant après ou pendant un traitement par le tamoxifène, donné en adjuvant ou en première intention devant une maladie avancée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une administration orale des comprimés d'Aromasine, l'exemestane est rapidement absorbé. La fraction de la dose absorbée par le tractus gastro-intestinal est importante. La biodisponibilité absolue chez l'homme n'est pas connue, mais l'on s'attend à ce qu'elle soit limitée due à un important effet de premier passage hépatique. Chez le rat et le chien, un effet similaire est apparu avec une biodisponibilité absolue de 5 %. Après administration d'une dose unique de 25 mg, les taux plasmatiques maximum de 18 ng/ml sont atteints après deux heures. L'ingestion concomitante d'aliments augmente la biodisponibilité de 40 %.

Distribution :

Le volume de distribution de l'exemestane, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale, est d'environ 20 000 litres. La cinétique est linéaire et la demi-vie terminale d'élimination est d'environ 24 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % et est indépendante de la concentration. L'exemestane et ses métabolites ne se fixent pas aux cellules sanguines.

L'exemestane ne s'accumule pas d'une façon inattendue après des doses réitérées.

Elimination :

L'exemestane est métabolisé par oxydation de la fonction méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP3A4 et/ou par réduction de la fonction 17-céto par l'aldocétoréductase après conjugaison. La clairance de l'exemestane est d'environ 500 l/h, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale.

Les métabolites sont soit inactifs, soit moins actifs que le composé parent pour l'inhibition de l'aromatase.
La quantité de substance éliminée sous forme inchangée dans les urines représente moins de 1 % de la dose. Après une semaine, des quantités égales (40 %) d'exemestane radiomarqué au ^{14}C ont été retrouvées dans les urines et les fèces.
Populations spéciales :
- Age : aucune corrélation significative entre l'exposition systémique à Aromasine et l'âge des sujets n'a été observée.
- Insuffisance rénale : chez les patientes présentant une insuffisance rénale grave (Clcr < 30 ml/min), l'exposition systémique à l'exemestane a été le double de celle observée chez les volontaires saines.
  Étant donné le profil de tolérance de l'exemestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.
- Insuffisance hépatique : chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, l'exposition à l'exemestane est 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les volontaires saines.
  Étant donné le profil de tolérance de l'exemestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Études de toxicité : Les résultats obtenus à partir des études de toxicité par administration réitérée chez le rat et le chien étaient généralement liés à l'activité pharmacologique de l'exemestane, tels que les effets sur les organes reproducteurs et leurs annexes.
Les autres effets toxicologiques (sur le foie, les reins ou le système nerveux central) ont été uniquement observés pour des expositions considérées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, si bien que leur apparition en clinique est peu probable.
Mutagenèse : L'exemestane n'a pas été génotoxique pour les bactéries (test d'Ames), les cellules de hamster chinois V79, les hépatocytes de rat ou dans le test du micronucleus de souris. Bien que l'exemestane soit clastogène sur les lymphocytes in vitro, il ne l'était pas dans deux études in vivo.
Toxicité sur la reproduction : Chez le rat et le lapin, Aromasine a été embryotoxique pour des niveaux d'exposition systémique similaires à ceux obtenus chez l'homme pour une prise de 25 mg/jour. Il n'y a eu aucun signe de tératogénicité.
Carcinogénicité : Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat femelle, aucune tumeur liée au traitement n'a été observée. Chez le rat mâle, l'étude a été arrêtée à la semaine 92 pour cause de mort prématurée par néphropathie chronique. Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez la souris, une augmentation de l'incidence des néoplasmes hépatiques a été observée pour les 2 sexes à des doses intermédiaires et fortes (150 et 450 mg/kg/jour). Ces résultats sont considérés comme étant liés à l'induction des enzymes microsomales hépatiques, cet effet étant observé chez la souris mais pas dans les études cliniques. Par ailleurs, une augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires rénaux a été observée chez la souris mâle à forte dose (450 mg/kg/jour). Ce changement est considéré comme étant espèce et sexe-dépendant. Il apparaît à une dose qui représente 63 fois l'exposition de l'homme aux doses thérapeutiques. Aucun des effets observés n'est considéré comme étant cliniquement pertinent pour le traitement des patients par exemestane.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935279668 (1999, RCP rév 08.07.15).
Prix : 65,56 € (boîte de 30 comprimés).
Remb Séc soc à 100 % sur la base du TFR : 65,56 € (boîte de 30 comprimés) Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

AROMASOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour inhalation par fumigation : Flacon de 45 ml muni d'un bouchon compte-gouttes.

COMPOSITION *p flacon*
Huiles essentielles de :

- cannelle de Ceylan	0,434 g
- girofle	1,738 g
- lavande	0,745 g
- menthe poivrée	1,738 g
- sapin	0,745 g
- romarin	0,434 g
- serpolet	0,372 g

Excipients : propylèneglycol, alcool.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
Inhalation par fumigation :
Diluer 50 gouttes dans un récipient d'eau chaude et inhaler les vapeurs. Répéter les inhalations 3 fois par jour.
Ne pas avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Épilepsies et antécédents convulsifs.
- Hypersensibilité au produit.
- Contre-indication due à la présence de dérivés terpéniques : enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
Ne pas avaler.
En cas de réaction allergique, suspendre le traitement.
En cas de persistance des symptômes et/ou d'apparition de signes de surinfection, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner, à doses excessives :
- des accidents à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Respecter les conseils d'utilisation et de posologie, en particulier ne jamais dépasser les doses recommandées.
Il est recommandé de ne pas utiliser Aromasol dans un espace clos.
Aromasol n'est pas recommandé au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait de la présence de dérivés terpéniques :
A prendre en compte :
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Aromasol contient des dérivés terpéniques. Il n'y a pas ou peu de données d'utilisation des dérivés terpéniques chez la femme enceinte. Aromasol est déconseillé au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'informations suffisantes sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait maternel et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité d'irritation locale, d'allergie.
En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
A visée décongestionnante (R : système respiratoire).
Ce médicament contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930065754 (1996, RCP rév 20.11.14).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Département NATURACTIVE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)
Site web : www.naturactive.fr

ART ® 50
diacéréine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (bleue) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*
Diacéréine (DCI) .... 50 mg
Excipients : stéarate de magnésium, lactose. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132), gélatine. *Calibrage :* n° 1.
Excipient à effet notoire : lactose (240 mg/gélule).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.
Le traitement avec la diacéréine est déconseillé chez les patients atteints de coxarthrose à destruction rapide, car ils sont susceptibles de présenter une réponse plus faible à ce médicament.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans le traitement de l'arthrose.
Voie orale.
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
La diacéréine est déconseillée chez les patients âgés de plus de 65 ans.
Comme certains patients peuvent présenter des selles molles ou des diarrhées, la dose initiale recommandée est de 50 mg une fois par jour au dîner pendant les 2 à 4 premières semaines de traitement, puis la dose journalière recommandée est de 50 mg deux fois par jour.
Le traitement doit être pris avec des aliments, une gélule au petit déjeuner et l'autre gélule au dîner. Les gélules doivent être avalées telles quelles, sans les ouvrir, avec un verre d'eau.
Chez la personne âgée, et chez l'insuffisant rénal modéré, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.
Chez le patient insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les posologies quotidiennes sont à réduire de moitié.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Colopathie organique inflammatoire (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).
- Syndrome occlusif ou subocclusif.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Hypersensibilité à la rhéine et aux substances d'activité proche.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Épisode actuel et/ou antécédent de maladie hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Diarrhée :
La prise de diacéréine entraîne fréquemment des diarrhées (cf Effets indésirables) qui peuvent conduire à une déshydratation et à une hypokaliémie.
En cas de diarrhée, il est recommandé aux patients d'arrêter le traitement avec la diacéréine et de contacter leur médecin afin d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques.
Les patients traités par diurétiques nécessitent des précautions particulières en raison des risques de déshydratation et d'hypokaliémie.
Les patients traités avec des glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doivent également faire l'objet de précautions particulières en cas d'hypokaliémie (cf Interactions).
Éviter la prise concomitante de laxatifs.
Hépatotoxicité :
Des taux élevés d'enzymes hépatiques sériques et des lésions hépatiques aiguës symptomatiques ont été observés avec la diacéréine dans la période post-commercialisation (cf Effets indésirables).
Avant d'initier le traitement avec la diacéréine, le médecin doit interroger le patient sur les comorbidités éventuelles, sur les maladies hépatiques en cours, sur les antécédents hépatiques et dépister les causes majeures d'atteinte hépatique active. Un diagnostic de maladie hépatique est une contre-indication à l'utilisation de la diacéréine (cf Contre-indications).
Les signes d'atteinte hépatique doivent être surveillés et la diacéréine doit être utilisée avec précaution en cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments entraînant des lésions hépatiques. Il est recommandé aux patients de limiter leur consommation d'alcool pendant le traitement avec la diacéréine.
Le traitement avec la diacéréine doit être arrêté en cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques ou de signes ou symptômes suspectés de lésion hépatique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hépatotoxicité et qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de symptômes évoquant des lésions hépatiques.
Autres mises en garde :
Art 50 mg gélule ne doit pas être administré aux enfants de moins de 15 ans.
Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium) : diminution de l'absorption digestive de la diacéréine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la diacéréine (plus de 2 heures, si possible).
- Diurétiques et/ou glucosides cardiotoniques : la prise de diacéréine peut entraîner des diarrhées et une hypokaliémie. L'administration concomitante de diurétiques (diurétiques de la branche ascendante de l'anse de Henle et thiazidiques) et/ou glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doit faire l'objet de précautions particulières en raison de l'augmentation du risque d'arythmie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Chez l'animal, une étude expérimentale a montré un retard d'ossification chez le fœtus, dû à un effet maternotoxique à fortes doses.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la diacéréine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il est déconseillé d'administrer ce produit à la femme en période d'allaitement, le passage des dérivés anthraquinoniques dans le lait maternel dans des proportions minimes ayant été mis en évidence dans la littérature.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Effets gastro-intestinaux :
- Très fréquent (> 1/10) : diarrhée, douleur abdominale.
- Fréquent (> 1/100 et < 1/10) : selles fréquentes, flatulence.

En règle générale, ces effets diminuent au cours du traitement. Dans certains cas, la diarrhée est sévère, avec des complications telles qu'une déshydratation et des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique.
Une pigmentation de la muqueuse rectocolique (mélanose colique) a été rarement observée.
Affections hépatobiliaires :
- Rare (⩾ 1/1000 et < 1/100) : cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques.

Réactions cutanées et sous-cutanées :
- Fréquent (> 1/100 et < 1/10) : prurit, éruptions, eczéma.

Autres :
Une coloration foncée des urines en rapport avec la structure de la molécule et sans valeur pathologique peut être observée.
Donnée issues de la surveillance post-commercialisation :
Des cas de lésion hépatique aiguë, avec des taux élevés d'enzymes hépatiques ont été rapportés dans la période post-commercialisation avec la diacéréine. La plupart des cas sont apparus au cours des premiers mois de traitement. Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et des symptômes de lésion hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage peut survenir une diarrhée profuse. Un traitement symptomatique sera institué : corriger les troubles hydroélectrolytiques si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Antiarthrosique (M : muscle et squelette).
La diacéréine est un dérivé anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée.
Elle est anti-inflammatoire à fortes doses, sans effet irritant sur l'estomac.
Son action est lente : elle apparaît vers le 30e jour de traitement et est significative vers le 45e jour.
L'effet est additif, en association avec les AINS.
In vitro, la diacéréine a montré les propriétés suivantes :
- une inhibition de la phagocytose et de la migration des macrophages,
- une inhibition de la production de l'interleukine 1,
- une réduction de l'activité collagénolytique.

Dans certains modèles, la diacéréine stimule la synthèse des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique.
Une action favorable sur le cartilage a été mise en évidence sur plusieurs modèles animaux.
Une étude multicentrique, randomisée, en double insu (étude ECHODIAH) visant à évaluer l'effet de la diacéréine sur la progression du pincement articulaire a été réalisée

pendant une durée de 3 ans chez 507 patients souffrant de coxarthrose. Elle a comparé la prise matin et soir de 50 mg de diacéréine (n = 255) à celle d'un placebo (n = 252).
L'efficacité a été évaluée selon les deux critères principaux suivants :
- pourcentage de patients aggravés radiologiquement (définis par une diminution radiologique de plus de 0,5 mm de l'interligne articulaire) ;
- vitesse annuelle de pincement de l'interligne articulaire (mm/an).

269 patients ont terminé l'étude.
A 3 ans, selon l'analyse en intention de traiter :
- la proportion de patients subissant une progression radiologique de plus de 0,5 mm est significativement moindre dans le groupe diacéréine que dans le groupe placebo (50,7 % *versus* 60,4 %, p = 0,036) ;
- la vitesse annuelle de pincement (0,39 mm/an) n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

La signification clinique de ces résultats en termes de pronostic n'est pas connue.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La diacéréine, après administration orale, subit l'effet de premier passage hépatique et est désacétylée en totalité sous forme de rhéine. Celle-ci est sulfoconjuguée.
Après absorption d'une dose unique de 50 mg de diacéréine, le pic plasmatique survient en moyenne au bout de 2,5 heures et la Cmax est de l'ordre de 3 mg/l.
La prise d'Art 50 mg gélule au cours du repas augmente la biodisponibilité (l'aire sous la courbe augmente de près de 25 %) et l'absorption est retardée.
Pour des doses comprises entre 50 et 200 mg d'Art 50 mg gélule en prise unique, tous les paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose.
La fixation protéique est très élevée (99 %). Il s'agit essentiellement d'une liaison à forte affinité sur l'albumine.
La demi-vie d'élimination de la rhéine est approximativement de 4,5 heures. La quantité totale excrétée dans les urines est de 30 % environ. La rhéine est éliminée dans les urines à 80 % sous formes sulfo- et glucuroconjuguées et à 20 % sous forme inchangée.
A doses répétées (50 mg x 2 par jour), Art 50 mg gélule présente une accumulation faible.
Chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les aires sous courbe et la demi-vie d'élimination sont doublées et l'élimination urinaire est réduite de moitié.
Chez les sujets âgés, compte tenu de la bonne tolérance du produit, il n'est pas nécessaire de modifier la dose, malgré l'élimination plus lente.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933552930 (1992, RCP rév 19.01.15).
Non remb Séc soc.

Laboratoires NEGMA
Buroplus 3. ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1 bis, av Jean d'Alembert. 78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 16
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 23

ARTANE ®
trihexyphénidyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2 mg (blanc) : Boîte de 50.
Comprimé à 5 mg (blanc) : Boîte de 20.
Solution buvable à 0,4 % : Flacon de 30 ml, muni d'un bouchon sécurité enfant, avec seringue pour administration orale graduée en gouttes (1200 gouttes).
Solution injectable à 10 mg : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Trihexyphénidyle (DCI) chlorhydrate	2 mg
ou	5 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de blé, silice hydratée (lévilite), talc, stéarate de magnésium.

Solution buvable :	*p 10 gouttes*
Trihexyphénidyle (DCI) chlorhydrate	1 mg

Excipients : éthanol à 96 %, huile essentielle d'orange douce, saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, glycérol, eau purifiée.
1 ml correspond à 40 gouttes contenant 4 mg de chlorhydrate de trihexyphénidyle.
Titre alcoolique volumique de la solution : 9,3 % (m/v).

Solution injectable :	*p ampoule*
Trihexyphénidyle (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipients : propylèneglycol, acide acétique, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Maladie de Parkinson.
- Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimés à 2 mg et 5 mg, solution buvable :
Voie orale.
Maladie de Parkinson :
4 à 10 mg par jour en 2 à 3 prises.
Syndromes extrapyramidaux des neuroleptiques :
- Adulte : 4 à 15 mg par jour en 2 à 3 prises.
- Sujet âgé : ne pas dépasser 10 mg par jour en 2 prises.
- Enfant : 2 à 6 mg par jour selon l'âge en 2 à 3 prises.

Solution injectable :
½ à 3 ampoules par jour par voie IM (soit 5 à 30 mg par jour). Le solvant de la spécialité étant hydro-organique (présence de propylèneglycol), dans le cas de l'emploi d'une seringue en matière plastique, l'injection doit être immédiatement effectuée après introduction de la solution dans la seringue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Cardiopathie décompensée.
- Allergie connue à l'un des composants de ce médicament.

Comprimés à 2 et 5 mg :
- Hypersensibilité ou intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Comprimés à 2 et 5 mg : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Solution buvable : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Des perturbations psychiques peuvent provenir de l'emploi inconsidéré d'Artane utilisé dans le but d'obtenir un état euphorique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les sujets âgés qui peuvent être plus sensibles à l'action des substances parasympatholytiques, ajuster la posologie d'une façon très précise.
- Chez les malades souffrant de maladies obstructives intestinales et du tractus urinaire, administrer Artane avec prudence.
- Risque d'aggravation d'une détérioration intellectuelle dans les démences, en particulier chez les parkinsoniens.
- Si le malade présente des signes d'intolérance, diminuer les doses ou suspendre provisoirement le traitement.

Comprimés à 2 et 5 mg et solution injectable :
- Éviter toute interruption brutale du traitement anticholinergique : risque de déséquilibre de la correction du syndrome parkinsonien.
- L'association de deux antiparkinsoniens anticholinergiques doit être évitée dans la mesure où elle ne peut qu'augmenter les effets secondaires, sans augmenter l'efficacité thérapeutique.

Solution buvable :
- L'interruption brutale d'un traitement anticholinergique peut comporter des risques et doit être évitée.
- Ce médicament, contenant de l'alcool, est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques : risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1 sédatifs, antispasmodiques atropiniques, autres antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques, clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données animales sont insuffisantes pour conclure.
Au cours du 1er trimestre de la grossesse, les données cliniques pour le trihexyphénidyle, à ce jour, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.
Chez le nouveau-né, un traitement par le trihexyphénidyle en fin de grossesse peut être responsable d'effets liés à ses propriétés atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, rétention urinaire, retard à l'émission de méconium).
Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le trihexyphénidyle au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme.
S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par trihexyphénidyle au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.
Solution buvable : En raison de la présence d'alcool, la solution buvable est déconseillée pendant la grossesse. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.
ALLAITEMENT : En raison de l'effet atropinique, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'usage d'Artane ne contre-indique pas la conduite automobile, sauf en cas de trouble de l'accommodation ou d'état euphorique.
Il faut toutefois remarquer que les indications d'Artane concernent le plus souvent des malades pour lesquels la conduite de véhicules n'est pas recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses habituellement utilisées en thérapeutique, des effets indésirables, le plus souvent de type atropinique, peuvent être observés tels que : sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, hypertonie oculaire, troubles mictionnels et constipation.
En général, ces effets sont plus fréquents chez les personnes âgées qui peuvent présenter hallucination et confusion mentale.
Ont été signalés quelques cas de :
- Parotidites suppuratives secondaires à la sécheresse de bouche.
- Éruptions cutanées.
- Dilatation du côlon.
- Iléus paralytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Ce sont ceux des atropiniques avec sécheresse de la bouche, mydriase, paralysie de l'accommodation, tarissement des sécrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion mentale et hallucinations, dépression respiratoire.
Traitement : Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiparkinsonien anticholinergique.
Antiparkinsonien à action anticholinergique centrale et périphérique. Il estompe le tremblement et l'hypertonie mais n'a que peu d'effet sur l'akinésie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il a été montré qu'environ 60 % de la dose de trihexyphénidyle administrée sont excrétés dans les urines sous forme métabolisée (dérivés hydroxylés) et que le taux de trihexyphénidyle non métabolisé est trop faible pour être mesuré par les techniques actuelles.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Comprimé à 2 mg : à conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Solution injectable : pas de précautions particulières de conservation.
Ampoule de solution injectable, après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930066874 (1956/91, RCP rév 23.08.10) cp 2 mg.
3400930066935 (1956/91, RCP rév 03.03.08) cp 5 mg.
3400931895930 (1975/89, RCP rév 03.09.10) sol buv.
3400932430741 (1972/91, RCP rév 03.03.08) sol inj.
Prix : 1,65 € (50 comprimés à 2 mg).
1,65 € (20 comprimés à 5 mg).
2,79 € (solution buvable 30 ml).
4,74 € (solution injectable, 5 amp).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ARTELAC ®
hypromellose

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 1,6 mg/0,5 ml : Récipients unidoses de 0,5 ml, boîte de 60.

COMPOSITION	*p unidose*
Hypromellose	1,60 mg

Excipients : sorbitol, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale. En instillation oculaire.
Instiller 1 goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas, 4 à 6 fois par jour, en fonction des troubles oculaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.
- Jeter l'unidose immédiatement après utilisation.
- Après ouverture, ne pas conserver l'unidose pour une administration ultérieure.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Après l'instillation du collyre, la vision peut être brouillée pendant quelques minutes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de légers picotements à l'instillation.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : substitut lacrymal (S : organe des sens).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934035890 (1996, RCP rév 20.09.13).
Prix : 5,82 € (60 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

ARTEX ®
tertatolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé sécable (blanc) : Boîte de 30.

COMPOSITION	*p cp*
Tertatolol (DCI) chlorhydrate	5 mg

Excipients : acide stéarique, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, cire d'abeille blanche, glycérol, hydrogénophosphate de calcium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, laurylsulfate de sodium, oxyde de titane, polyoxyméthylène-glycol 6000, silice colloïdale, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Un comprimé par jour en une prise matinale.
En cas d'hypertension artérielle sévère, une posologie supérieure pourra être prescrite.
Le tertatolol peut être associé aux autres thérapeutiques antihypertensives.

Populations particulières :
Sujet âgé :
Le traitement doit être initié à des doses faibles et sous étroite surveillance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Aucun ajustement de posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisant hépatique :
Chez l'insuffisant hépatique (taux de prothrombine inférieur à 70 %), la posologie sera réduite à un demi-comprimé par jour (cf Pharmacocinétique).
Insuffisant rénal :
Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 10 ml/min (cf Pharmacocinétique).
En l'absence d'études actuellement disponibles, le tertatolol est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale très sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, cf Contre-indications).
Insuffisant cardiaque :
Artex sera administré à de très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patient diabétique :
Le patient devra renforcer son autosurveillance glycémique à l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Patients atteints de bradycardie :
La posologie du tertatolol doit être diminuée lorsque la fréquence cardiaque au repos est inférieure à 50 - 55 battements par minute et lorsque le patient présente les symptômes liés à la bradycardie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Artex peut être pris avant, pendant, ou après le petit déjeuner, la prise alimentaire n'en modifiant pas la biodisponibilité.

En cas d'arrêt du traitement, la posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45 - 50 contractions par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Insuffisance rénale très sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, par précaution en l'absence d'études actuellement disponibles).
- Antécédent de réaction anaphylactique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Arrêt du traitement :

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Insuffisance cardiaque :

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le tertatolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie :

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50 - 55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée (cf Posologie/Mode d'administration).

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome :

L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite (cf Posologie/Mode d'administration).

Patient insuffisant hépatique :

Une adaptation de la posologie est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet diabétique :

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis :

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'utilisation doit être évaluée avec précaution.

Réactions allergiques :

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier au cours de traitements désensibilisants, le traitement par bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :

Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement par bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :

Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Diltiazem : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Insuline, glinides, gliptines et sulfamides hypoglycémiants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne, avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole, avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect tératogène :

Les données sont limitées (moins de 300 grossesses) concernant l'utilisation du tertatolol chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du tertatolol durant la grossesse.

Aspect néonatal :

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le tertatolol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du tertatolol et de ses métabolites dans le lait. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué. En conséquence, le tertatolol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études sur la reproduction chez le rat mâle et femelle n'ont pas montré d'effets sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir au cours d'un traitement par des médicaments sympatholytiques antagonistes des récepteurs bêta (bêtabloquants). Les patients susceptibles de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines doivent être prudents, en particulier à l'instauration du traitement, après une augmentation de la posologie, ou lorsqu'un autre médicament antihypertenseur est ajouté, et ce, jusqu'à ce qu'ils connaissent les effets du traitement sur leur organisme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques et observés avec le tertatolol sont : insomnie, cauchemars, bradycardie, troubles digestifs (gastralgies, nausée, vomissement), impuissance, asthénie, froideur des extrémités.

Tableau des effets indésirables :

Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, cauchemars
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie (possiblement sévère)
Très rare	Bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Froideur des extrémités
Très rare	Hypotension, claudication intermittente, phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles digestifs (gastralgie, nausée, vomissement)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Très rare	Réactions cutanées (dont la dermatite psoriasiforme)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Rare	Apparition d'anticorps antinucléaires (ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques de type syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage, il est nécessaire de surveiller l'apparition des effets suivants : hypotension, troubles du rythme et de la conduction cardiaque (bradycardie, bloc auriculoventriculaire, et allongement du complexe QRS), diminution du débit cardiaque, léthargie, altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions, insuffisance respiratoire et hypoglycémie.

Prise en charge :

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, le traitement suivant doit être administré :

- atropine 1 à 2 mg IV,
- glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivis, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant, non sélectif (code ATC : C07AA16 ; C : système cardiovasculaire).

Le tertatolol se caractérise par deux propriétés pharmacologiques :

- l'absence d'activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Le tertatolol préserve ou améliore l'hémodynamique rénale de l'hypertendu, avec ou sans insuffisance rénale, comme le montre l'augmentation de la clairance de l'acide para-amino-hippurique (mesurant le flux plasmatique rénal) et de l'inuline (débit de filtration glomérulaire).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption est rapide (le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1 heure). La biodisponibilité absolue est de 60 % et n'est pas modifiée par la prise alimentaire. La cinétique est linéaire pour des doses comprises entre 1 et 10 mg.

Distribution :

Le tertatolol est lié à 95 % aux protéines plasmatiques, essentiellement sur l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le volume de distribution est de 0,4 l/kg. La distribution tissulaire, étudiée chez le rat, est prédominante au niveau du foie et du rein. Le tertatolol passe la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation :

Le tertatolol est métabolisé dans le foie. Trois métabolites ont été identifiés chez l'homme, dont le 4-hydroxytertatolol, métabolite doté d'une activité bêtabloquante comparable à celle de la molécule mère.

Élimination :

Les métabolites sont éliminés par le rein, le tertatolol inchangé représentant 1 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 heures (mais l'activité bêtabloquante couvre le nycthémère). Par conséquent, les concentrations après administrations répétées de tertatolol ne diffèrent pas de celles observées après une administration unique.

Populations à risque :

- Sujet âgé : chez le sujet âgé de plus de 60 ans, les paramètres pharmacocinétiques diffèrent de ceux de l'adulte jeune sans que cela impose de modification de la posologie.
- Insuffisant hépatique : la demi-vie est d'autant plus allongée que l'insuffisance hépatique est sévère, ce qui nécessite un ajustement posologique (cf Posologie/Mode d'administration).

- Insuffisant rénal :
  Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques, notamment d'élimination, du tertatolol ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale objectivé par la clairance de la créatinine.
  Ces notions, associées à une bonne acceptabilité clinique chez ce type de patients traités au long cours, conduisent à maintenir la posologie usuelle en cas d'insuffisance rénale.
  Pour rappel, le tertatolol est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale très sévère (CL < 10 ml/min) (cf Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932851218 (1986, RCP rév 25.10.16).
Prix : 11,00 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

ARTHROCINE ®
sulindac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 100 mg : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé sécable à 200 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	p cp
Sulindac (DCI)	100 mg
ou	200 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du sulindac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées chez l'adulte (à partir de 15 ans) au :
Traitement symptomatique au long cours :
- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites,
- arthroses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques et certaines arthroses douloureuses et invalidantes : la dose initiale est de 200 à 400 mg/jour. La posologie peut être adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires et arthroses : 4 comprimés à 100 mg ou 2 comprimés à 200 mg, soit 400 mg par jour.

La dose quotidienne totale de sulindac ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée ci-dessus, soit 400 mg/jour.
Fréquence d'administration :
La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises par jour.
Mode d'administration :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante d'Arthrocine avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et, infra, « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires »).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Arthrocine, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le sulindac.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le sulindac qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Arthrocine devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose l'arrêt immédiat et la non-reprise d'Arthrocine (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'insuffisance hépatique ou en cas de dysfonctionnement hépatique, une surveillance étroite doit être effectuée chez ces patients, chez qui une réduction de posologie peut être nécessaire.
Faire un bilan hépatique chaque fois qu'un malade sous Arthrocine présente une fièvre inexpliquée, un rash ou d'autres signes cutanés, ou des signes généraux. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté et non repris (cf Effets indésirables).
Le sulindac sera administré avec prudence chez les malades ayant des antécédents de lithiase rénale. Une bonne hydratation de ces patients est nécessaire.
Dans certaines lithiases rénales, les métabolites du sulindac ont été rarement retrouvés comme composants principaux ou mineurs associés aux autres composants des calculs urinaires.
Le sulindac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée du sulindac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
  Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibitions des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
  Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
  Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios,
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.
En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et d'obnubilations.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions cutanées :

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportées : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites, pouvant inclure des signes généraux (fièvre, anaphylaxie, œdème de Quincke), des signes cutanés (rash, prurit, vascularite allergique), des signes pulmonaires (crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), des signes rénaux, des anomalies hématologiques, des anomalies d'un ou plusieurs tests hépatiques. Des décès sont survenus chez quelques patients.

Effets hépatiques :

Des élévations des enzymes hépatiques et des cas d'hépatites et/ou d'ictère avec ou sans fièvre peuvent survenir, dans la plupart des cas, dans les trois premiers mois de traitement. Chez quelques patients, les résultats d'examen sont compatibles avec le diagnostic d'hépatite cholestatique.

Effets sur le système nerveux central :

Céphalées, vertiges, hallucinations sensorielles exceptionnelles. Des troubles visuels (vision floue, diplopie) ont été décrits.

Effets rénaux :

Hématurie, protéinurie, cristallurie, insuffisance rénale aiguë.

Effets hématologiques :

Thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire.

Effets divers :

Épistaxis, gynécomastie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du sulindac et ainsi en réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien, code ATC : M01AB02 (M : Muscle et Squelette).

Le sulindac est un anti-inflammatoire non stéroïdien indénique du groupe des indoliques. Il possède les propriétés suivantes :

- antalgique,
- antipyrétique,
- anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption digestive du sulindac est bonne (environ 90 %). La prise concomitante d'aliments ralentit son absorption.

Distribution :

Le sulindac ainsi que ses métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 97 %).

Métabolisme, excrétion :

Le sulindac est une prodrogue. Il est métabolisé dans l'organisme en deux principaux métabolites : le thiométhyl sulindac, biologiquement actif, et un dérivé sulfone, inactif.

Le pic plasmatique du métabolite actif est atteint environ 2 heures après administration *per os*.

Élimination :

Le sulindac est majoritairement excrété par le rein, soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites sulfone libre et glucuroconjugué. Moins de 1 % de thiométhyl sulindac est retrouvé dans les urines. L'excrétion fécale est d'environ 25 %, sous forme de métabolites sulfure et sulfone.

La demi-vie d'élimination plasmatique du sulindac est de 8 heures en moyenne, celle de son métabolite actif est d'environ 16 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931906339 (1975/96, RCP rév 21.06.17) 40 cp à 100 mg.
3400931906568 (1975/96, RCP rév 21.06.17) 30 cp à 200 mg.

Prix : 4,28 € (40 comprimés à 100 mg).
6,98 € (30 comprimés à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MEDAC SAS
23, rue Pierre-Gilles-de-Gennes. 69007 Lyon
Tél Info médic : 04 37 66 14 70
Fax : 04 37 66 28 78
Site web : www.medac.fr

ARTHRODONT ® 1 % pâte gingivale

énoxolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pâte gingivale : Tubes de 40 g et de 80 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Énoxolone (DCI) .... 1 g

Excipients : carbonate de calcium, glycérol, laurylsulfate de sodium, alginate de sodium, carraghénates, silicate de sodium hydraté, huile essentielle de menthe poivrée, huile essentielle de badiane, lévomenthol, saccharine, parahydroxybenzoate de propyle, eugénol, arôme framboise (propylèneglycol, substances aromatisantes constituées essentiellement de framboinone, alfa-ionone, vanilline, cis-hexenol-3, alcool phényléthylique, acétate d'éthyle, acétate d'amyle), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : dérivés terpéniques, parahydroxybenzoate de propyle, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Décongestionnant et antalgique au cours des affections gingivales et blessures par prothèse.

Arthrodont est indiqué chez les enfants de plus de 3 ans et chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Brossage suivi d'un massage des gencives après chaque repas, pendant quelques minutes, puis rincer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Enfant de moins de 3 ans (présence de menthol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
- Ce médicament contient des « parahydroxybenzoates » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :

- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez le nourrisson et l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : A01AD11 : autres médicaments pour le traitement oral local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930067826 (1996, RCP rév 12.05.15) tube de 40 g.
3400932592999 (1996, RCP rév 12.05.15) tube de 80 g.

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ARTIREM ®

acide gadotérique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable intra-articulaire à 0,0025 mmol/ml (limpide ; incolore à jaune pâle) *:* Seringue préremplie de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Acide gadotérique (DCI) * .... 1,397 mg
correspondant à :
- DOTA : 1,012 mg.
- Oxyde de gadolinium : 0,453 mg.

Excipients : méglumine, chlorure de sodium, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (qsp > pH 6,5-8), eau ppi.

* Complexe de gadolinium de l'acide 1, 4, 7, 10 tétra-azacyclododécane N, N', N'', N''' tétra-acétique.

Concentration en produit de contraste : 0,0025 mmol/ml.
Osmolalité : 250 à 320 mOsm/kg.
pH : 5 à 9.
Teneur en sodium : 70 mg/seringue.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Arthrographie en imagerie par résonance magnétique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée dépend du territoire à explorer et de la taille de l'articulation :

Articulation	Volume recommandé (ml)
Épaule	5 à 25
Hanche	5 à 25
Coude	4 à 10
Genou	20 à 40
Poignet	3 à 9
Cheville	4 à 19

L'imagerie est optimale dans les 45 minutes environ après l'injection.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance d'Artirem n'ont pas été établies chez des sujets âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Effets indésirables mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le produit doit être administré en injection intra-articulaire dans de strictes conditions aseptiques, éventuellement après une injection d'une petite quantité de produit de contraste iodé pour visualiser la cavité intra-articulaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'acide gadotérique, à la méglumine ou à tout produit contenant du gadolinium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Artirem doit être injecté par voie intra-articulaire stricte. Toute précaution doit être prise afin d'éviter une injection extra-articulaire accidentelle.

Artirem ne doit pas être injecté par voie sous-arachnoïdienne (ou épidurale).

Ne pas injecter Artirem dans une articulation infectée.

Les précautions habituelles concernant tout examen IRM doivent être prises : exclusion des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque, d'un clip vasculaire ferromagnétique, d'une pompe à perfusion, d'un stimulateur nerveux ou d'un implant cochléaire, ou chez qui la présence de corps étrangers métalliques intracorporels est suspectée, particulièrement dans les yeux.

Il existe un risque d'hypersensibilité quelle que soit la dose injectée.

Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir et certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques si graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes) ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.

Afin de permettre une intervention d'urgence, les médicaments appropriés (par exemple adrénaline, antihistaminiques) et une canule endotrachéale ainsi qu'un respirateur doivent pouvoir être utilisés immédiatement.

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium sont exposés à un risque accru de nouvelle réaction en cas de réadministration du même produit, voire d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à haut risque.

L'injection d'Artirem peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients présentant un asthme non contrôlé par le traitement, la décision d'administrer Artirem ne doit être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Avant l'injection de tout produit de contraste, le patient doit être interrogé à la recherche d'antécédents d'allergie (par exemple allergie aux fruits de mer, pollinose, urticaire), de sensibilité aux produits de contraste et d'asthme, car l'incidence rapportée des réactions indésirables aux produits de contraste est plus élevée chez les patients présentant ces affections, et une prémédication par un antihistaminique et/ou un corticoïde peut être envisagée.

Excipient à effet notoire :

En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte de l'apport en sodium : une seringue de 20 ml contient 70 mg de sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été observée. Aucune étude formelle d'interactions n'a été menée.

En l'absence d'étude spécifique, Artirem ne doit pas être mélangé avec d'autres substances.

Un produit de contraste iodé ne doit pas être administré en même temps qu'Artirem, car l'efficacité d'Artirem pourrait être réduite (cf Modalités manipulation/élimination).

A prendre en compte :

- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de complexe de gadolinium et disposer des moyens de réanimation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide gadotérique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal par voie intraveineuse à des doses élevées d'acide gadotérique n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Artirem ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si la situation clinique de la femme nécessite l'utilisation d'Artirem.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (cf Sécurité préclinique). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale.

La dose d'acide gadotérique injectée dans le cas d'un examen arthrographique étant très faible et de plus administrée par une voie locale (intra-articulaire), il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement maternel suite à un examen pratiqué avec Artirem.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne sont pas attendus. Un épanchement articulaire peut toutefois altérer l'aptitude à conduire un véhicule en raison de la réduction de la mobilité de l'articulation.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables liés à l'utilisation d'Artirem sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés lors de l'administration d'Artirem depuis sa commercialisation sont des douleurs légères ou sensation d'inconfort local au niveau de l'articulation imagée, et des réactions d'hypersensibilité.

Les réactions d'hypersensibilité les plus souvent observées ont été des éruptions cutanées localisées, étendues ou généralisées. Ces réactions sont le plus souvent immédiates (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) mais sont parfois retardées (une heure à plusieurs jours après l'injection), et se présentent alors sous forme de réactions cutanées indésirables.

Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent être annonciatrices d'un état de choc débutant et entraîner très rarement le décès.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à 1 < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à 1 < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences présentées proviennent d'une étude observationnelle chez 463 patients.

Système organe classe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent : arthralgie

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste intra-articulaires. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec Artirem :

Système organe classe	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Céphalées, sensation vertigineuse
Affections vasculaires	Réactions vasovagales
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'injection

Effets indésirables chez l'enfant :

La nature attendue des effets indésirables liés à Artirem est identique à celle des effets rapportés chez l'adulte. Leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun signe d'intoxication secondaire à un surdosage n'a été observé à ce jour ou rapporté en pratique clinique avec Artirem.

Sur la base des résultats des études de la toxicité de solutions d'acide gadotérique à forte concentration, un risque d'intoxication aiguë est hautement improbable à la suite d'une injection intra-articulaire d'Artirem.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste paramagnétique pour IRM (code ATC : V08CA02).

L'acide gadotérique possède des propriétés paramagnétiques qui permettent le rehaussement du contraste en IRM. Il n'a pas d'activité pharmacodynamique spécifique et se révèle d'une grande inertie biologique.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Injecté par voie intraveineuse, l'acide gadotérique se distribue principalement dans l'ensemble des liquides extracellulaires de l'organisme. Il n'est pas lié à l'albumine plasmatique et ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique saine.

Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique est d'environ 90 minutes. L'élimination se fait par filtration glomérulaire sous forme inchangée.

La clairance plasmatique est ralentie en cas d'insuffisance rénale.

L'acide gadotérique est faiblement excrété dans le lait et passe lentement la barrière placentaire.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Par voie intraveineuse, la toxicité aiguë de l'acide gadotérique, étudiée chez la souris et le rat, montrent que l'apparition d'effets (signes convulsifs, troubles respiratoires fugaces) survient pour des doses très éloignées de celles prévues en clinique.

L'administration d'acide gadotérique à des doses quotidiennes allant jusqu'à 15 fois la dose envisagée en clinique et pendant 28 jours ne provoque pas d'effet notable en dehors d'une vacuolisation réversible des cellules tubulaires proximales du rein.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin.

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence sur les systèmes réactifs utilisés.

Par voie intra-articulaire, l'étude de la tolérance locale de l'acide gadotérique chez le chien a montré l'absence d'effet sur l'os, le cartilage et la composition du liquide synovial.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas congeler.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Visser la tige du piston sur la seringue et injecter par voie intra-articulaire la quantité de produit nécessaire à l'examen.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935991386 (2002, RCP rév 11.05.15).

Prix : 47,58 € (seringue de 20 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE

22, av des Nations. 93420 Villepinte

Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

ARTISIAL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation endobuccale : Flacon pressurisé de 100 ml, avec bouton poussoir.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorure de potassium	62,450 mg
Chlorure de sodium	86,550 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté	5,875 mg
Chlorure de calcium dihydraté	16,625 mg
Phosphate dipotassique	80,325 mg
Phosphate monopotassique	32,600 mg

Excipients : sorbitol, carmellose sodique, eau purifiée. *Conservateur :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218). *Gaz de pressurisation :* azote stérile.

DC **INDICATIONS**

Hyposialies ou asialies, notamment celles secondaires à l'irradiation des voies supérieures aérodigestives.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

A utiliser en pulvérisations endobuccales. Environ 6 à 8 pulvérisations par jour.

Tenir le flacon bien verticalement lors de la pulvérisation, diffuseur en haut et dirigé vers l'intérieur de la bouche. Exercer une pression sur le diffuseur pour obtenir une pulvérisation.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Dans le cas d'hyposialies entraînant des lésions des muqueuses, informer le patient de la nécessité d'avoir une hygiène buccodentaire stricte et d'associer éventuellement un traitement fluoré topique par l'application de gels fluorés à l'aide de gouttières.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Quelques cas de picotements, nausées et brûlures ont été signalés. Ces phénomènes, dont l'apparition est exceptionnelle, cèdent spontanément à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique, code ATC : A01AD11.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.

Récipient sous pression : à protéger des rayons du soleil, ne pas exposer à plus de 50 °C. Ne pas brûler ou percer, même après usage.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932454006 (1981, RCP rév 10.12.14).

Prix : 3,63 € (flacon de 100 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

BIOCODEX

7, av Gallieni. 94250 Gentilly

Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01

Site web : http://www.biocodex.fr

ARTOTEC ®

diclofénac, misoprostol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 75 mg/0,2 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé gastrorésistant à 50 mg/0,2 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Diclofénac (DCI) sodique	75 mg
ou	50 mg
Misoprostol (DCI)	0,2 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hydroxyde de sodium, talc, citrate de triéthyle, crospovidone, silice colloïdale anhydre, huile de ricin hydrogénée ; copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1 (Eudragit L 100-55), hypromellose (cp à 75 mg/0,2 mg) ; copolymère d'acide méthacrylique de type C (cp à 50 mg/0,2 mg).

DC **INDICATIONS**

Comprimé à 75 mg/0,2 mg :

Traitement symptomatique des poussées aiguës des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Comprimé à 50 mg/0,2 mg :

Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Comprimé à 75 mg/0,2 mg : 1 comprimé, 2 fois par jour.
- Comprimé à 50 mg/0,2 mg : 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour.

La dose quotidienne maximale de 150 mg de diclofénac ne doit pas être dépassée.

Fréquence d'administration :

- Comprimé à 75 mg/0,2 mg : la posologie est à répartir en 2 prises par jour, au cours des repas.
  La durée de traitement ne doit pas dépasser 10 jours.
- Comprimé à 50 mg/0,2 mg : la posologie est à répartir en 2 à 3 prises par jour, au cours des repas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients du produit.

Liées au misoprostol :

- Hypersensibilité aux prostaglandines.
- Grossesse : ce médicament ayant une puissante activité sur la contractilité utérine, il peut entraîner une interruption de grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femme en période d'activité génitale, en l'absence de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées au diclofénac :

- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de diclofénac et de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

Liée à l'huile de ricin :

- Occlusion intestinale.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante d'Artotec avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ci-dessous).

Sujets asthmatiques :

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés : Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible.

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Bien que le misoprostol soit un antiulcéreux antisécrétoire cytoprotecteur, en raison de la gravité des hémorragies gastro-intestinales, une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Artotec, le traitement doit être arrêté. Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents digestifs de maladies gastro-intestinales (ulcère gastroduodénal, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (150 mg par jour) et pendant une longue durée de traitement peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par diclofénac qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Artotec devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action

vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée : Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
Effet hépatique : Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'association misoprostol-diclofénac est réservée aux adultes à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS).
Cette association sera administrée avec prudence et sous étroite surveillance chez ces malades.
Elle sera administrée avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades ayant des antécédents de perturbations hématologiques ou des troubles de la coagulation.
Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, la fonction hépatique et rénale.
Contrairement aux autres prostaglandines du type E, le misoprostol n'entraîne pas d'hypotension aux doses thérapeutiques. Le misoprostol devra cependant être prescrit avec précaution dans les affections où l'apparition d'une hypotension peut provoquer des complications.
En cas d'utilisation chez la femme en période d'activité génitale, s'assurer de l'absence de grossesse en cours et prescrire une contraception orale efficace.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées au diclofénac :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Héparines non fractionnées (à doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Lié au misoprostol :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une fœtotoxicité à doses élevées.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du misoprostol lorsqu'il est administré pendant la grossesse dans le cadre d'une prescription par voie orale. Cependant, quelques cas de grossesses exposées dans le cadre d'une automédication à visée abortive (voie orale et/ou vaginale) évoquent un effet délétère du misoprostol utilisé dans ces conditions : anomalies des membres, de la mobilité fœtale et des paires crâniennes (hypomimie, anomalies de la succion, de la déglutition et des mouvements oculaires). A ce jour, la possibilité d'un risque malformatif n'est pas à exclure.
Lié au diclofénac :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

Par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée tout au long de la grossesse. Cet élément ne constitue pas un argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse en cas de prise par mégarde de misoprostol au début de celle-ci, mais doit conduire, dans ce contexte, à une grande prudence et à une surveillance périnatale orientée (échographie des organes cibles).

ALLAITEMENT :
Lié au diclofénac :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au diclofénac :
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (150 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Effets cardiovasculaires :
- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :
- Peu fréquents : en début de traitement, nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs épigastriques, dyspepsie, anorexie, éructations.
- Rares : ulcère gastroduodénal, perforation ou hémorragie digestive. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Cas isolés : affections abdominales basses, telles que colite hémorragique non spécifique, exacerbation de colite ulcéreuse. Ont été signalés des pancréatites, des cas de constipation.

Effets cutanés :
- Cas isolés : chutes de cheveux, réactions de photosensibilisation.
- Très rarement : des réactions bulleuses (Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruption cutanée, urticaire, eczéma.
- Respiratoires : bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité.
- Autres : cas isolés de vascularite, y compris purpura allergique, d'hypotension.
- Générales : très rares réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique.

Effets sur le système nerveux central :
- Peu fréquents : céphalées, étourdissements ou vertiges.
- Rares : somnolence.
- Cas isolés : convulsions, méningite aseptique. Ont été rapportés des troubles de type insomnie, irritabilité, asthénie, tremblements.
  Cas isolés de troubles sensoriels: paresthésies, troubles visuels (flou visuel, diplopie), bourdonnements d'oreilles.

Effets sur le rein :
- Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le foie :
- Peu fréquents : augmentation des transaminases sériques.
- Rares : hépatite avec ou sans ictère.
- Cas isolés : hépatites fulminantes.

Effets sur le sang :
- Très rares : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique.

Liés au misoprostol :
- Effets gastro-intestinaux : diarrhée modérée, nausées (transitoires et modérées), gêne abdominale.
- Effets sur le système nerveux central : céphalées, vertiges.
- Effets sur l'appareil de reproduction : plus rarement, troubles menstruels, spasme utérin, saignement vaginal postménopausique.

Liés à l'huile de ricin :
Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
- Liés au diclofénac : céphalées, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ; convulsions, surtout chez l'enfant en bas âge ; douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématémèses, diarrhée, ulcère gastroduodénal ; troubles de la fonction hépatique ; oligurie.
- Liés au misoprostol : fièvre, troubles tensionnels, nausées, crampes abdominales et tremblements.

Conduite à tenir :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Évacuation rapide du produit ingéré et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien associé à un analogue de prostaglandine (M : muscle et squelette).
Diclofénac :
Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique, du groupe des acides aryl-carboxyliques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Misoprostol :
Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E_1.
Une activité antisécrétoire et cytoprotectrice a été mise en évidence sur des modèles animaux et lors d'études de pharmacologie clinique chez l'homme. Chez ce dernier, l'action antisécrétoire s'exerce sur la sécrétion acide spontanée diurne ou nocturne et sur la sécrétion stimulée par l'histamine, la pentagastrine, le repas protéique ou le café.
L'action cytoprotectrice évaluée chez l'animal et chez l'homme montre une protection gastroduodénale vis-à-vis de l'aspirine, de l'alcool et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique de cette association est comparable aux profils du diclofénac et du misoprostol administrés séparément.
Absorption :
Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. La biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 50 % en raison de l'effet de premier passage hépatique.
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et se situent autour de 1,5 mg/l pour un comprimé à 50 mg.
Les doses répétées ne conduisent à aucune accumulation de diclofénac dans le plasma.
Le misoprostol marqué est rapidement absorbé après administration par voie orale (Tmax : 30 minutes).
Distribution :
Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est biphasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et une phase plus lente d'élimination.

Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique.
La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Le diclofénac passe en faible quantité dans le lait maternel.
Métabolisme :
Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuroconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.
Excrétion :
L'excrétion du diclofénac est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/minute.
La demi-vie du misoprostol est de 1 heure 30 minutes. 73 % du produit radioactif sont excrétés dans les urines et 15 % dans les fèces.
Environ 56 % sont éliminés dans les urines en 8 heures suivant l'administration.
Variations physiopathologiques :
La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935265470 (1999, RCP rév 29.06.15) 75 mg/0,2 mg.
3400933649265 (1993, RCP rév 29.06.15) 50 mg/0,2 mg.
Prix : 5,79 € (20 cp 75 mg/0,2 mg).
7,71 € (30 cp 50 mg/0,2 mg).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ARZERRA®
ofatumumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 100 mg (stérile, limpide à opalescente ; incolore à jaune pâle) : Flacons de 5 ml, boîte de 3.
Solution à diluer pour perfusion à 1000 mg (stérile, limpide à opalescente ; incolore à jaune pâle) : Flacon de 50 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Ofatumumab* (DCI) .... 20 mg
Excipients : arginine, acétate de sodium (E 262), chlorure de sodium, polysorbate 80 (E 433), édétate disodique (E 386), acide chlorhydrique (E 507) pour l'ajustement du pH, eau ppi.
Un flacon de 5 ml contient 100 mg d'ofatumumab.
Un flacon de 50 ml contient 1000 mg d'ofatumumab.
Excipient à effet notoire : sodium (34,8 mg/dose de 300 mg ; 116 mg/dose de 1000 mg ; 232 mg/dose de 2000 mg).
* Anticorps monoclonal humain produit à partir d'une lignée de cellules murines recombinantes (NS0).

DC INDICATIONS

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée :
Arzerra est indiqué, en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.
Cf Pharmacodynamie pour plus d'informations.
LLC en rechute :
Arzerra est indiqué en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC en rechute.
Cf Pharmacodynamie pour plus d'informations.
LLC réfractaire :
Arzerra est indiqué dans le traitement de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.
Cf Pharmacodynamie pour plus d'informations.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Arzerra doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.
Surveillance :
Les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'administration d'ofatumumab afin de déceler des réactions liées à la perfusion, incluant un syndrome de relargage des cytokines, en particulier lors de la première perfusion.
Prémédication :
Les patients doivent recevoir les médicaments de prémédication suivants entre 30 minutes et 2 heures avant chaque perfusion d'Arzerra, conformément aux schémas posologiques suivants :
Schéma de prémédication pour Arzerra :

<table>
<tr><th colspan="4">LLC non précédemment traitée ou LLC en rechute</th></tr>
<tr><td colspan="4">Perfusion</td></tr>
<tr><td colspan="2">1 et 2</td><td colspan="2">3 à n*</td></tr>
<tr><td colspan="4">Corticoïdes par voie intraveineuse (prednisolone ou équivalent)</td></tr>
<tr><td colspan="2">50 mg</td><td colspan="2">0 à 50 mg**</td></tr>
<tr><td colspan="4">Paracétamol par voie orale (acétaminophène)</td></tr>
<tr><td colspan="4">1000 mg</td></tr>
<tr><td colspan="4">Anti-histaminique par voie orale ou intraveineuse</td></tr>
<tr><td colspan="4">50 mg de diphénhydramine
ou
10 mg de cétirizine (ou équivalent)</td></tr>
<tr><th colspan="4">LLC réfractaire</th></tr>
<tr><td colspan="4">Perfusion</td></tr>
<tr><td>1 et 2</td><td>3 à 8</td><td>9</td><td>10 à 12</td></tr>
<tr><td colspan="4">Corticoïdes par voie intraveineuse (prednisolone ou équivalent)</td></tr>
<tr><td>100 mg</td><td>0 à 100 mg**</td><td>100 mg</td><td>50 à 100 mg***</td></tr>
<tr><td colspan="4">Paracétamol par voie orale (acétaminophène)</td></tr>
<tr><td colspan="4">1000 mg</td></tr>
<tr><td colspan="4">Anti-histaminique par voie orale ou intraveineuse</td></tr>
<tr><td colspan="4">50 mg de diphénhydramine
ou
10 mg de cétirizine (ou équivalent)</td></tr>
</table>

* Jusqu'à 13 perfusions dans la LLC non précédemment traitée ; jusqu'à 7 perfusions dans la LLC en rechute.
** Le médecin peut décider de diminuer la dose de corticoïdes ou de ne pas administrer de corticoïdes, si aucun effet indésirable grave (EIG) lié à la perfusion n'a été observé avec la(es) perfusion(s) précédente(s).
*** Le médecin peut décider de diminuer la dose de corticoïdes, si aucun effet indésirable (EI) grave lié à la perfusion n'a été observé avec la(es) perfusion(s) précédente(s).

Posologie :
LLC non précédemment traitée :
Pour la LLC non précédemment traitée, le schéma posologique recommandé est :
- Cycle 1 : 300 mg le premier jour, suivi de 1000 mg une semaine plus tard, le huitième jour.
- Cycles suivants (jusqu'à obtention de la meilleure réponse au traitement ou un maximum de 12 cycles) : 1000 mg le premier jour, tous les 28 jours.

Chaque cycle dure 28 jours et débute à partir du premier jour du cycle (J1).
La meilleure réponse est la réponse clinique qui ne s'est pas améliorée à l'issue de 3 cycles supplémentaires de traitement.
LLC en rechute :
Pour la LLC en rechute, le schéma posologique recommandé est :
- Cycle 1 : 300 mg le premier jour, suivi de 1000 mg une semaine plus tard, le huitième jour.
- Cycles suivants (jusqu'à un maximum de 6 cycles au total) : 1 000 mg le premier jour, tous les 28 jours.

LLC non précédemment traitée et LLC en rechute :
Première perfusion :
La première d'Arzerra doit être initiée à un débit de 12 ml/h. Pendant la perfusion, le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h (cf Modalités manipulation/élimination). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».
Perfusions suivantes :
Si la (les) perfusion(s) précédente(s) ne s'est (se sont) accompagnée(s) d'aucun EI grave lié à la perfusion, les perfusions suivantes peuvent être initiées à un débit de 25 ml/h. Le débit doit être ensuite augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h (cf Modalités manipulation/élimination). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».
Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion :
En cas d'EI léger à modéré, la perfusion doit être interrompue et reprise à un débit réduit de moitié par rapport au moment de l'interruption, une fois l'état du patient stabilisé. Si le débit initial de la perfusion de 12 ml/h n'a pas été augmenté avant un arrêt dû à un EI, il faut redémarrer la perfusion au débit de 12 ml/h, taux standard de débit de perfusion initial. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standards, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans doubler ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).
En cas d'EI sévère, la perfusion doit être interrompue et redémarrée au débit de 12 ml/h, quand l'état du patient est stable. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et de la tolérance du patient (sans augmenter ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).
Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une réaction anaphylactique au médicament.
LLC réfractaire :
La dose recommandée et le schéma posologique se compose de 12 doses administrées de la façon suivante :
- 300 mg le premier jour, suivis 1 semaine plus tard de,
- 2000 mg par semaine à 7 reprises (perfusions 2 à 8), suivis 4-5 semaines plus tard par,
- 2000 mg tous les 28 jours à 4 reprises (perfusions 9 à 12).

Première et seconde perfusions :
La première et de la seconde perfusion d'Arzerra doivent être initiées à un débit de 12 ml/h. Au cours de la perfusion, le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 200 ml/h (cf Modalités manipulation/élimination). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».
Perfusions suivantes :
Si la (les) perfusion(s) précédente(s) ne s'est (se sont) accompagnée(s) d'aucun EI grave lié à la perfusion, les perfusions suivantes peuvent être initiées à un débit de 25 ml/h. Le débit doit être ensuite augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 ml/h (cf Modalités manipulation/élimination). Si un EI lié à la perfusion est observé pendant la perfusion, voir ci-dessous la section « Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion ».
Modification de la dose et réinitiation du traitement après un EI lié à la perfusion :
En cas d'EI léger à modéré, la perfusion doit être interrompue et reprise à un débit réduit de moitié par rapport au moment de l'interruption, une fois l'état du patient stabilisé. Si le débit initial de la perfusion de 12 ml/h n'a pas été augmenté avant un arrêt dû à un EI, il faut redémarrer la perfusion au débit de 12 ml/h, taux standard de débit de perfusion initial. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans doubler ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).
En cas d'EI sévère, la perfusion doit être interrompue et redémarrée au débit de 12 ml/h, une fois l'état du patient stabilisé. Le débit de la perfusion peut continuer à être augmenté selon les procédures standard, l'appréciation du médecin et la tolérance du patient (sans augmenter ce débit plus fréquemment que toutes les 30 minutes).
Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une réaction anaphylactique au médicament.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Arzerra chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Par conséquent, l'utilisation d'Arzerra n'est pas recommandée dans cette population de patients.
Sujets âgés :
Aucune différence significative de sécurité et d'efficacité liée à l'âge n'a été rapportée (cf Pharmacodynamie). Selon les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les personnes âgées, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune étude spécifique n'a été menée avec Arzerra chez des patients ayant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min), (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune étude spécifique n'a été menée avec Arzerra chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Toutefois, il est peu probable qu'une modification de dose soit nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Mode d'administration :
Arzerra s'administre par perfusion intraveineuse et doit être dilué avant administration. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'ofatumumab ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions liées à la perfusion :
L'administration d'ofatumumab par voie intraveineuse a été associée à des réactions liées à la perfusion. Ces réactions peuvent conduire à l'arrêt temporaire ou définitif du traitement. La prémédication atténue les réactions liées à la perfusion, cependant ces réactions peuvent néanmoins survenir, principalement lors de la première perfusion. Les réactions liées à la perfusion peuvent inclure, sans pour autant s'y limiter, des événements anaphylactoïdes, un brochospasme, des événements cardiaques (par exemple : ischémie myocardique/infarctus du myocarde, bradycardie), des frissons/tremblements, une toux, un syndrome de relargage des cytokines, des diarrhées, une dyspnée, une fatigue, des rougeurs, une hypertension, une hypotension, des nausées, des douleurs, un œdème pulmonaire, un prurit, une fièvre, des éruptions cutanées, et une urticaire. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être d'évolution fatale. Malgré une prémédication, des réactions graves, incluant un syndrome de relargage de cytokines, ont été rapportées après utilisation d'ofatumumab. En cas de réaction sévère liée à la perfusion, la perfusion d'Arzerra doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré (cf Posologie/Mode d'administration).
En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, Arzerra doit être immédiatement et définitivement arrêté et un traitement médical approprié doit être initié.
Les réactions liées à la perfusion surviennent principalement lors de la première perfusion et tendent à diminuer au cours des perfusions suivantes. Les patients ayant une fonction pulmonaire diminuée peuvent présenter un risque de complications pulmonaires plus important lors de réactions sévères liées à la perfusion et doivent être étroitement surveillés lors d'une perfusion d'Arzerra.
Syndrome de lyse tumorale :
Chez les patients présentant une LLC, un syndrome de lyse tumorale (SLT) peut survenir lors de l'utilisation d'Arzerra. Les facteurs de risque du SLT incluent une importante charge tumorale, des concentrations élevées de cellules circulantes ($\geqslant$ 25 000/mm^3), une hypovolémie, une insuffisance rénale, des taux élevés d'acide urique avant traitement et des taux élevés de lactates déshydrogénases. La prise en charge du SLT inclut la correction des anomalies électrolytiques, la surveillance de la fonction rénale, le maintien du bilan hydrique et des soins appropriés.
Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive :
Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'évolution fatale et décès ont été rapportés chez des patients atteints de LLC ayant reçu un traitement cytotoxique, incluant l'ofatumumab. Un diagnostic de LEMP doit être envisagé chez les patients traités par Arzerra présentant des signes et symptômes neurologiques ou des modifications de signes et symptômes neurologiques pré-existants. Si un diagnostic de LEMP est suspecté, le traitement par Arzerra doit être interrompu et un avis neurologique doit être envisagé.
Immunisations :
La sécurité et la possibilité de générer une réponse à une primovaccination ou à un rappel par des vaccins vivants atténués ou inactivés au cours du traitement par ofatumumab n'ont pas été étudiées. La réponse à la vaccination peut être altérée lorsque la quantité de cellules B est diminuée. En raison du risque d'infection, l'administration de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant et après le traitement par ofatumumab, jusqu'à normalisation du nombre de cellules B. Les risques et les bénéfices d'une vaccination des patients au cours d'un traitement par Arzerra doivent être pris en compte.
Hépatite B :
Des cas d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et de réactivation du VHB, évoluant pour certains vers une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments de la classe des anticorps cytolytiques anti-CD20, dont Arzerra. Ces cas ont été rapportés chez des patients présentant une sérologie positive pour l'antigène de surface du VHB (AgHBs positif), ainsi que chez des patients présentant une sérologie positive pour l'anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du VHB mais une sérologie négative pour l'antigène de surface du VHB (Ac anti-HBc positif/AgHBs négatif). Une réactivation du VHB est également survenue chez des patients dont l'infection par le virus de l'hépatite B semblait résolue (c'est-à-dire sérologie AgHBs négatif, Ac anti-HBc positif et Ac anti-HBs positif).
Une réactivation du VHB est définie par une brutale augmentation de la réplication du VHB se manifestant, soit par une augmentation rapide des taux sériques d'ADN du VHB, soit par la détection de l'AgHBs chez un sujet dont la sérologie était jusqu'alors AgHBs négatif et Ac anti-HBc positif. Une réactivation de la réplication du VHB est souvent suivie d'une hépatite, c'est-à-dire d'une augmentation des taux des transaminases et, pour les cas sévères, d'une augmentation des taux de bilirubine, d'une insuffisance hépatique pouvant conduire au décès.
Tous les patients doivent faire l'objet, préalablement à l'instauration du traitement par Arzerra, d'un dépistage d'une infection par le VHB reposant sur la mesure des AgHBs et des Ac anti-HBc. Les patients ayant des antécédents avérés d'infection par le VHB (AgHBs négatif/Ac anti-HBc positif), doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le VHB. Le traitement par Arzerra ne doit pas être initié chez les patients présentant une hépatite B

active (AgHBs positif) tant que l'infection n'a pas été traitée de manière appropriée.
Les patients ayant un antécédent avéré d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un suivi particulier pendant le traitement par Arzerra, ainsi que pendant 6 à 12 mois suivant la dernière perfusion d'Arzerra, afin de détecter les signes cliniques et biologiques révélateurs d'une hépatite ou d'une réactivation du VHB. Une réactivation du VHB a été rapportée jusqu'à 12 mois après la fin du traitement par Arzerra. L'arrêt du traitement antiviral contre le VHB doit être discuté avec un médecin spécialisé en hépatologie.
Chez les patients présentant une réactivation du VHB sous Arzerra, le traitement par Arzerra doit être immédiatement interrompu, de même que toute autre chimiothérapie concomitante, et un traitement approprié doit être instauré. Les données de sécurité concernant une reprise éventuelle du traitement par Arzerra chez les patients présentant une réactivation du VHB sont à ce jour insuffisantes. La reprise du traitement par Arzerra chez ces patients doit être discutée avec des médecins spécialisés en hépatologie.

Système cardiovasculaire :
Les patients présentant des antécédents de pathologie cardiaque doivent être étroitement suivis. Le traitement par Arzerra doit être arrêté chez les patients présentant des arythmies cardiaques graves ou mettant en jeu le pronostic vital.
L'effet de l'administration de doses multiples d'Arzerra sur l'intervalle QTc a été évalué dans une analyse poolée de trois études cliniques, en ouvert, chez des patients atteints d'une LLC (N = 85). Dans cette analyse poolée, des allongements de l'intervalle QT/QTc médian/moyen de plus de 5 msec ont été observés. Aucune modification importante de l'intervalle QTc moyen (à savoir > 20 millisecondes) n'a été constatée. Aucun patient n'a présenté un allongement du QTc > 500 msec. Aucun allongement du QTc concentration-dépendant n'a été détecté. La mesure des taux d'électrolytes, tels que le potassium et le magnésium, est recommandée avant et pendant l'administration d'ofatumumab. Toute anomalie électrolytique devra être corrigée. L'effet de l'ofatumumab chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT (par exemple, acquis ou congénital) n'est pas connu.

Occlusion intestinale :
Des occlusions intestinales ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20, incluant l'ofatumumab. Les patients souffrant de douleurs abdominales, plus particulièrement en début de traitement par ofatumumab, doivent être examinés et un traitement approprié doit être instauré.

Surveillance des résultats de laboratoire :
Des cytopénies, y compris des neutropénies prolongées ou d'apparition tardive, ont été rapportées pendant le traitement par ofatumumab. Des hémogrammes complets, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, doivent être effectués à intervalles réguliers au cours du traitement par Arzerra et plus fréquemment chez les patients qui développent des cytopénies.

Teneur en sodium :
Ce médicament contient 34,8 mg de sodium pour une dose de 300 mg, 116 mg de sodium pour une dose de 1000 mg et 232 mg de sodium pour une dose de 2 000 mg. La teneur en sodium doit être prise en compte en cas de régime désodé ou hyposodé.

DC INTERACTIONS

Bien que les données d'interaction médicamenteuse avec l'ofatumumab soient limitées, aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments n'a été rapportée. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ofatumumab et la fludarabine, le cyclophosphamide, la bendamustine, le chlorambucil ou son métabolite actif, la moutarde d'acide phénylacétique.
L'efficacité des vaccins vivants atténués ou inactivés peut être altérée par l'ofatumumab. En conséquence, il conviendra d'éviter l'utilisation concomitante de ces vaccins avec l'ofatumumab. Si la vaccination est inévitable, il conviendra d'évaluer les bénéfices et les risques d'une vaccination lors du traitement par ofatumumab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER :
Étant donné que l'ofatumumab peut causer une déplétion du nombre de cellules B chez le fœtus, une contraception efficace (méthodes dont le taux de grossesse est inférieur à 1 %) doit être utilisée pendant le traitement par Arzerra et pendant les 12 mois suivant la dernière dose d'Arzerra. Après cette période, la planification d'une grossesse doit être évaluée par le médecin traitant en prenant en compte la maladie sous-jacente.

GROSSESSE :
Sur la base des résultats des études menées chez l'animal et de son mécanisme d'action, l'ofatumumab peut provoquer une déplétion du taux de cellules B chez le fœtus (cf Pharmacodynamie).
Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte pour détecter un risque associé au produit. Il n'a pas été observé de tératogénicité ni de toxicité maternelle dans une étude de reprotoxicité animale, lors de l'administration d'ofatumumab à des femelles singes gravides (cf Sécurité préclinique). L'ofatumumab ne doit pas être administré chez la femme enceinte à moins que les bénéfices attendus pour la mère ne l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.
L'administration de vaccins vivants aux nouveau-nés et aux nourrissons exposés à l'ofatumumab *in utero* doit être évitée jusqu'à normalisation du taux de cellules B (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

ALLAITEMENT :
Le passage d'Arzerra dans le lait maternel n'est pas connu, cependant les IgG humaines passent dans le lait maternel. L'innocuité de l'ofatumumab chez la femme durant l'allaitement n'a pas été établie. Le passage de l'ofatumumab dans le lait n'a pas été étudié chez les animaux. Des données publiées suggèrent que la consommation de lait maternel par le nouveau-né et le nourrisson n'entraîne pas d'absorption substantielle des anticorps maternels dans la circulation. Un risque chez les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Arzerra et au cours des 12 mois suivant le traitement.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur les effets de l'ofatumumab sur la fertilité chez l'Homme. Les effets sur la fertilité mâle ou femelle n'ont pas été évalués au cours des études chez les animaux.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Arzerra sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet néfaste sur ces activités n'est prédictible de la pharmacologie de l'ofatumumab. Il faut tenir compte de l'état clinique du patient et de son profil de sécurité par rapport à l'ofatumumab lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer certaines tâches qui requièrent des aptitudes cognitives, motrices ou de jugement (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Le profil de sécurité global de l'ofatumumab est basé sur les données recueillies chez 1168 patients au cours des essais cliniques dans la LLC (cf Pharmacodynamie). Parmi ces patients, 643 ont été traités par ofatumumab en monothérapie (patients ayant une LLC en rechute ou réfractaire) et 525 par ofatumumab en association avec une chimiothérapie (chlorambucil ou bendamustine ou fludarabine et cyclophosphamide).

Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés avec ofatumumab chez les patients traités en monothérapie et par ofatumumab en association avec une chimiothérapie, sont listés par classe-organe (classification MedDRA) et par fréquence, utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité.

Convention MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires basses, (incluant la pneumonie), infection des voies respiratoires hautes
Fréquent	Sepsis, (incluant sepsis neutropénique et choc septique), infection virale à herpès, infection urinaire
Peu fréquent	Infection par le VHB, réactivation du VHB, leucoencéphalopathie multifocale progressive
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, anémie
Fréquent	Neutropénie fébrile, thrombocytopénie, leucopénie
Peu fréquent	Agranulocytose, troubles de la coagulation, érythroblastopénie, lymphopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité*
Peu fréquent	Réactions anaphylactiques (incluant des chocs anaphylactiques)*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie*
Peu fréquent	Bradycardie*
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension*, hypertension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée*, toux*
Fréquent	Bronchospasme*, gêne thoracique*, douleur oropharyngée*, congestion nasale*
Très fréquent	Œdème pulmonaire*, hypoxie*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée*, diarrhées*
Peu fréquent	Occlusion de l'intestin grêle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash*
Fréquent	Urticaire*, prurit*, rougeurs*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur dorsale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre*, fatigue*
Fréquent	Syndrome de relargage des cytokines*, frissons (incluant des tremblements)*, hyperhidrose*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Réaction liée à la perfusion*

* Ces évènements peuvent être imputables à l'ofatumumab dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion, apparaissant typiquement après le début de la perfusion et dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables :

Réactions liées à la perfusion :
Chez les 1168 patients traités par l'ofatumumab au cours des essais cliniques dans la LLC, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions liées à la perfusion survenues chez 711 patients (61 %), à tout moment au cours du traitement. La majorité des réactions liées à la perfusion était de Grade 1 ou de Grade 2. Sept pour cent des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de Grade 3 et plus, à tout moment au cours du traitement. Deux pour cent des réactions liées à la perfusion ont nécessité l'interruption du traitement. Aucune réaction liée à la perfusion d'issue fatale n'a été rapportée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections :
Sur les 1168 patients traités par ofatumumab au cours des essais cliniques dans la LLC, 682 (58 %) ont présenté une infection, dont des infections bactériennes, virales et fongiques. Deux cent soixante-huit (23 %) des 1168 patients ont présenté des infections de Grade 3 et plus. Soixante cinq (6 %) des 1168 patients ont présenté une infection d'évolution fatale.

Neutropénie :
Parmi les 1168 patients traités par ofatumumab au cours des essais cliniques, 420 (36 %) ont présenté un événement indésirable associé à une diminution du nombre de neutrophiles ; 129 (11 %) ont présenté un événement indésirable grave associé à une diminution du nombre de neutrophiles.
Dans une étude pivot réalisée chez des patients ayant une LLC non précédemment traitée (OMB110911 ; ofatumumab + chlorambucil chez 217 patients, chlorambucil seul chez 227 patients), une neutropénie prolongée (définie par une neutropénie de Grade 3 ou 4 non résolue entre 24 et 42 jours après la dernière dose administrée du produit à l'étude) a été rapportée chez 41 patients (9 %) (23 patients [11 %] traités par ofatumumab en association avec le chlorambucil, et 18 patients [8 %] traités avec le chlorambucil seul). Une neutropénie tardive (définie par une neutropénie de Grade 3 ou 4 survenue au moins 42 jours après la dernière administration) a été rapportée chez neuf patients (4 %) traités par ofatumumab en association avec le chlorambucil, et trois patients traités avec le chlorambucil seul. Dans une étude pivot réalisée chez des patients en rechute de leur LLC (OMB110913, ofatumumab + fludarabine et cyclophosphamide chez 181 patients ; fludarabine et cyclophosphamide chez 178 patients), une neutropénie prolongée a été rapportée chez 38 patients (11 %) (18 patients [10 %] traités par ofatumumab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide comparé à 20 patients [11 %] dans le bras fludarabine et cyclophosphamide). Une neutropénie tardive a été rapportée chez treize patients (7 %) traités par ofatumumab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide, et cinq patients (3 %) traités par fludarabine et cyclophosphamide.

Effets cardiovasculaires :
L'effet de l'administration de doses multiples d'Arzerra sur l'intervalle QTc a été évalué dans une analyse poolée de trois études cliniques, en ouvert, chez des patients atteints d'une LLC (N = 85). Dans cette analyse poolée, des allongements de l'intervalle QT/QTc médian/moyen de plus de 5 msec ont été observés. Aucune modification importante de l'intervalle QTc moyen (à savoir > 20 millisecondes) n'a été constatée. Aucun patient n'a présenté un allongement du QTc > 500 msec. Aucun allongement du QTc concentration-dépendant n'a été détecté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux (code ATC : L01XC10).

Mécanisme d'action :
L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain (IgG1) qui se lie spécifiquement à un épitope distinct incluant à la fois la petite et la grande boucle extracellulaire de l'antigène CD20.
L'antigène CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire exprimée sur les lymphocytes B depuis le stade des prélymphocytes B jusqu'aux lymphocytes B matures et sur les tumeurs à cellules B. Les tumeurs à cellules B incluent la LLC (associée généralement à des taux d'expression plus faibles de CD20) et les lymphomes non Hodgkiniens (où plus de 90 % des tumeurs ont des taux d'expression élevés de CD20). L'antigène CD20 n'est pas libéré de la surface cellulaire et n'est pas internalisé après la liaison avec l'anticorps.
La liaison de l'ofatumumab à l'épitope membranaire proximal de la petite boucle de l'antigène CD20 induit le recrutement et l'activation du complément à la surface de la cellule, pouvant conduire à une cytotoxicité dépendante du complément résultant en la lyse des cellules cancéreuses. Il a été montré que l'ofatumumab induisait une lyse cellulaire substantielle des cellules ayant une expression élevée de molécules de défense du complément. L'ofatumumab a également démontré sa capacité à provoquer la lyse cellulaire aussi bien dans les cellules à expression élevée et basse de CD20 que dans les cellules résistantes au rituximab. De plus, la liaison de l'ofatumumab permet le recrutement des cellules « natural killer » permettant l'induction de la mort des cellules par l'intermédiaire de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps.

Effets pharmacodynamiques :
Le nombre de cellules B périphériques diminue après la première perfusion d'ofatumumab chez les patients atteints de pathologies hématologiques malignes. Chez tous les patients atteints de LLC, l'ofatumumab a induit une déplétion rapide et profonde du nombre de cellules B, qu'il soit administré seul ou en association.
Lorsque l'ofatumumab a été administré seul chez les patients ayant une LLC réfractaire, la diminution du nombre de cellules B (médiane) a été de 22 % après la première perfusion et de 92 % à la huitième perfusion hebdomadaire. Le nombre de cellules B périphériques est resté peu élevé au cours du reste du traitement chez la plupart des patients, et est resté inférieur à l'état initial jusqu'à 15 mois après la dernière perfusion chez les patients répondant au traitement.
Lorsque l'ofatumumab a été administré en association avec le chlorambucil chez les patients ayant une LLC non précédemment traitée, la diminution du nombre de cellules B (médiane) après le premier cycle et avant le sixième cycle mensuel a été de 94 % et > 99 %. Six mois après la dernière perfusion, la diminution du nombre de cellules B (médiane) a été > 99 %.
Lorsque l'ofatumumab a été administré en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide chez les patients en rechute de leur LLC, la diminution par rapport à l'inclusion (médiane) a été de 60 % après la première perfusion et la déplétion complète (100 %) a été atteinte après 4 cycles.

Immunogénicité :
Il existe un potentiel d'immunogénicité avec les protéines thérapeutiques comme l'ofatumumab. Des prélèvements de sérum provenant de plus de 1000 patients inclus dans le programme clinique de la LLC ont été testés pour la détection d'anticorps anti-ofatumumab pendant et après les périodes de traitement s'étendant de 8 semaines à 2 ans. La formation d'anticorps anti-ofatumumab a été mise en évidence chez moins de 0,5 % des patients atteints de LLC après le traitement par ofatumumab.

Efficacité et sécurité cliniques :

LLC non précédemment traitée :
L'étude OMB110911 (étude randomisée, en ouvert, bras parallèles, multicentrique) a évalué l'efficacité d'Arzerra en association avec le chlorambucil comparé au chlorambucil seul chez 447 patients ayant une LLC non précédemment traitée, pour lesquels un traitement à base de fludarabine était considéré comme inapproprié (par exemple du fait d'un âge avancé ou de la présence de comorbidités), avec une maladie active et éligibles au traitement. Les patients ont reçu soit Arzerra en perfusion intraveineuse une fois par mois (Cycle 1 : 300 mg le jour 1 et 1000 mg le jour 8. Cycles suivants : 1000 mg le jour 1, tous les 28 jours) en association avec le chlorambucil (10 mg/m^2 par voie orale les jours 1 à 7,

tous les 28 jours), soit le chlorambucil seul (10 mg/m^2 par voie orale les jours 1 à 7, tous les 28 jours). Les patients ont reçu le traitement pendant un minimum de 3 mois jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse ou jusqu'à un maximum de 12 cycles. L'âge médian était de 69 ans (entre 35 et 92 ans), 27 % des patients avaient 75 ans ou plus, 63 % étaient des hommes et 89 % étaient de race blanche. Le score médian du « Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics » (CIRS-G) a été de 9 et 31 % des patients ont eu un score CIRS-G > 10. La médiane de la clairance de la créatinine (Clcr), évaluée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault, était de 70 ml/min et 48 % des patients avaient une Clcr < à 70 ml/min. Les patients ayant un score de performance « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG) de 0 à 2 ont été inclus dans l'étude ; 91 % d'entre eux avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Environ 60 % des patients ont reçu 3 à 6 cycles d'Arzerra et 32 % ont reçu 7 à 12 cycles. Le nombre médian de cycles effectué par les patients a été de 6 (dose totale d'Arzerra de 6300 mg).

Le critère d'évaluation principal était la médiane de survie sans progression (PFS) évaluée, en aveugle, par un Comité de revue indépendant (IRC), en utilisant les recommandations de 2008 de l'« International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia » (IWCLL) mettant à jour les recommandations du « National Cancer Institute-sponsored Working Group » (NCI-WG). Le taux de réponse globale comprenant la réponse complète a également été évalué par un IRC en utilisant les recommandations IWCLL de 2008.

Arzerra en association avec le chlorambucil a montré une amélioration statistiquement significative (71 %) de la médiane de PFS comparé au chlorambucil seul (HR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,45-0,72) (voir Tableau 1 et Figure 1). Le bénéfice sur la PFS de l'ajout d'Arzerra a été observé chez tous les patients, y compris ceux ayant des facteurs biologiques de mauvais pronostic (comme une délétion 17p ou 11q, IGVH non muté, β2M > 3500 µg/l et expression de ZAP-70).

Tableau 1 : Résumé de la PFS d'Arzerra en association avec le chlorambucil comparé au chlorambucil dans le traitement de la LLC non précédemment traitée

Analyse primaire et en sous-groupe de la PFS (en mois) évaluée par un IRC	Chlorambucil (N = 226)	Arzerra et chlorambucil (N = 221)
Médiane, tous les patients	13,1	22,4
IC à 95 %	(10,6 ; 13,8)	(19,0 ; 25,2)
Hazard Ratio	0,57 (0,45 ; 0,72)	
Valeur de p	p < 0,001	
Age ⩾ 75 ans (n = 119)	12,2	23,8
Comorbidité 0 ou 1 (n = 126)	10,9	23,0
Comorbidités 2 ou plus (n = 321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n = 411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n = 35)	7,9	20,9
CIRS-G ⩽ 10 (n = 310)	13,1	21,7
CIRS-G > 10 (n = 137)	12,2	23,2
Clcr < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
Clcr ⩾ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
Délétion 17p ou 11q (n = 90)	7,9	13,6
IGVH muté (⩽ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
IGVH non muté (> 98 %) (n = 227)	11,7	17,3
β2M ⩽ 3500 µg/l (n = 109)	13,8	25,5
β2M > 3500 µg/l (n = 322)	11,6	19,6
ZAP-70 positive (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermédiaire (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 négative (n = 100)	13,8	25,6
IGVH muté et ZAP-70 négative (n = 60)	10,5	NA
IGVH muté et ZAP-70 positive (n = 35)	7,9	27,2
IGVH non muté et ZAP-70 négative (n = 27)	16,7	16,2
IGVH non muté et ZAP-70 positive (n = 122)	11,2	16,2

Abréviations : β2M = bêta-2-microglobuline ; IC = intervalle de confiance ; CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics ; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; Clcr = clairance de la créatinine ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; IGVH = région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines ; IRC = Comité de revue indépendant ; N = nombre ; NR = non atteint ; PFS = survie sans progression ; ZAP-70 = protéine kinase 70 associée à la chaîne zêta.

Des données limitées sont disponibles dans la population hétérogène de race non blanche et chez les patients ayant un score de performance ECOG = 2.

Figure 1. Estimation de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par un IRC dans la LLC non précédemment traitée

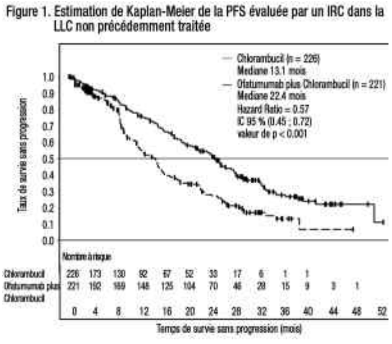

Tableau 2 : Résumé des critères d'évaluation secondaires d'Arzerra en association avec le chlorambucil comparé au chlorambucil dans le traitement de la LLC non précédemment traitée

Critère d'évaluation secondaire évalué par un IRC	Chlorambucil (N = 226)	Arzerra et chlorambucil (N = 221)
ORR (%)	69	82
IC à 95 %	(62,1 ; 74,6)	(76,7 ; 87,1)
Valeur de p	p < 0,001	
RC (%)	1	12
RC avec MRD négative (% de RC)	0	37
Durée médiane de la réponse, tous patients (en mois)	13,2	22,1
IC à 95 %	(10,8 ; 16,4)	(19,1 ; 24,6)
Valeur de p	p < 0,001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; RC = réponse complète ; IRC = Comité de revue indépendant ; MRD = maladie résiduelle minimale ; N = nombre ; ORR = taux de réponse globale.

L'étude OMB115991 a évalué l'efficacité d'Arzerra en association avec la bendamustine chez 44 patients atteints d'une LLC non précédemment traitée, considérés comme inappropriés à recevoir un traitement à base de fludarabine. Les patients ont reçu Arzerra en perfusion intraveineuse une fois par mois (Cycle 1 : 300 mg le jour 1 et 1000 mg le jour 8. Cycles suivants : 1000 mg le jour 1, tous les 28 jours) en association avec la bendamustine par voie intraveineuse (90 mg/m^2 les jours 1 et 2, tous les 28 jours). Les patients ont reçu le traitement pendant un maximum de 6 cycles. Le nombre médian de cycles effectué par les patients a été de 6 (dose totale d'Arzerra de 6300 mg).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale, évalué par l'investigateur conformément aux recommandations IWCLL de 2008.

Les résultats de l'étude ont démontré qu'Arzerra en association avec la bendamustine est un traitement efficace avec un taux de réponse globale de 95 % (IC à 95 % : 85 ; 99) et une réponse complète de 43 %. Plus de la moitié des patients (56 %) avec une réponse complète avaient une maladie résiduelle minimale (MRD) négative à la fin du traitement de l'étude.

Il n'existe pas de donnée comparant Arzerra en association avec la bendamustine ou avec le chlorambucil versus un traitement à base de rituximab, tel que le rituximab en association avec le chlorambucil. Par conséquent, le bénéfice de cette nouvelle association par rapport à un traitement à base de rituximab n'est pas connu.

LLC en rechute :

L'étude OMB110913 (étude randomisée, en ouvert, bras parallèles, multicentrique) a évalué l'efficacité de l'ofatumumab en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide comparé à la fludarabine et au cyclophosphamide chez 365 patients ayant une LLC en rechute (définie comme un patient ayant reçu au moins un premier traitement pour sa LLC et ayant précédemment atteint une réponse/rémission complète ou partielle mais présentant la preuve d'une maladie en progression après une période de six mois ou plus). Les caractéristiques de la maladie à l'initiation et les marqueurs pronostic étaient équilibrés entre les bras de traitement et représentatifs d'une population LLC en rechute. L'âge médian des patients était de 61 ans (entre 32 et 90 ans, 7 % étaient âgés de 75 ans ou plus), 60 % étaient des hommes et 16 %, 55 % et 28 % des patients étaient respectivement au stade Binet A, B et C. La majorité des patients (81 %) avait reçu 1 à 2 lignes de traitement précédentes (parmi lesquels approximativement 50 % n'en avaient reçu qu'1) et 21 % des patients avaient reçu précédemment du rituximab. Le score médian du CIRS a été de 7 (entre 4 et 17), 36 % des patients avaient une Clcr < 70 ml/min, 93 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Des données limitées sont disponibles pour la population non-caucasienne et chez les patients avec un score de performance ECOG de 2.

Les patients ont reçu ofatumumab en perfusions intraveineuses (Cycle 1 : 300 mg le premier jour et 1000 mg le huitième jour, puis 1000 mg le premier jour de chaque cycle suivant tous les 28 jours). Approximativement 90 % des patients ont reçu 3 à 6 cycles d'ofatumumab et 66 % ont terminé les 6 cycles.

La survie sans progression (PFS), critère d'évaluation principal évalué en aveugle par un comité de revue indépendant (IRC) selon les recommandations du « National Cancer Institute-sponsored Working Group » (NCI-WG) mises à jour (2008), a été prolongée dans le bras ofatumumab + fludarabine-cyclophosphamide (OFA + FC) comparé au bras fludarabine-cyclophosphamide (FC) (28,9 mois versus 18,8 mois ; HR = 0,67 ; IC à 95 % : 0,51 - 0,88, p = 0,0032) résultant en une amélioration de 10 mois de la PFS médiane (voir Figure 2). Sur la base d'une évaluation locale (par l'investigateur), la PFS était conforme avec le critère d'évaluation principal et résultait en une amélioration d'environ 11 mois de la PFS médiane (27,2 mois pour OFA + FC versus 16,8 mois pour FC ; HR = 0,66 ; IC à 95 % : 0,51 - 0,85, p = 0,0009).

Figure 2. Estimation de Kaplan-Meier de la PFS dans la LLC en rechute

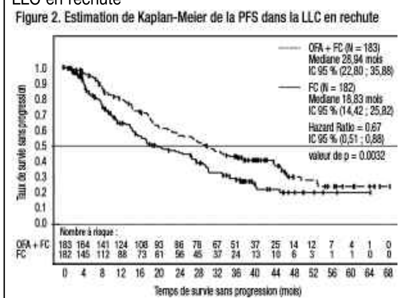

Le taux de réponse globale (ORR) était également évalué par un IRC selon les recommandations du NCI-WG de 2008. L'ORR a été supérieur pour OFA + FC versus FC (84 % versus 68 %, p = 0,0003). Le délai médian jusqu'au prochain traitement a été plus long dans le bras OFA + FC versus FC (48,1 mois versus 40,1 mois ; HR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,51-1,05). Le délai médian jusqu'à progression a été plus long dans le bras OFA + FC versus FC (42,1 mois versus 26,8 mois ; HR = 0,63 ; IC à 95 % : 0,45-0,87).

Avec un suivi médian d'approximativement 34 mois, 67 décès (37 %) dans le bras OFA + FC et 69 décès (38 %) dans le bras FC ont été rapportés. Les résultats de survie globale ont montré un HR = 0,78 (56,4 mois versus 45,8 mois pour le bras OFA + FC versus le bras FC ; IC à 95 % : 0,56 - 1,09 ; p = 0,1410).

LLC réfractaire :

Arzerra a été administré en monothérapie à 223 patients ayant une LLC réfractaire (étude Hx-CD20-406). L'âge des patients (médiane) était de 64 ans (intervalle d'âge entre 41 et 87 ans), et la majorité d'entre eux étaient de sexe masculin (73 %) et de race blanche (96 %). Le nombre de traitements antérieurs reçus (médiane) était de 5, incluant du rituximab (57 %). Sur ces 223 patients, 95 étaient réfractaires au traitement par fludarabine et alemtuzumab (défini comme l'échec d'obtenir au moins une réponse partielle au traitement par fludarabine ou alemtuzumab ou comme la progression de la maladie dans les 6 mois suivant la dernière administration de fludarabine ou d'alemtuzumab). Des données cytogénétiques (FISH) ont été obtenues à l'inclusion pour 209 patients. 36 patients présentaient un caryotype normal et des aberrations chromosomiques ont été détectées chez 174 patients ; 47 patients présentaient une délétion 17p, 73 une délétion 11q, 23 une trisomie 12q et 31 une délétion 13q comme seule aberration.

Le taux de réponse globale était de 49 % chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (voir Tableau 3 résumant les données d'efficacité de l'étude). Le taux de réponse au traitement par Arzerra chez les patients ayant reçu précédemment un traitement par rituximab, soit en monothérapie soit en association avec d'autres médicaments, était similaire à celui des patients qui n'avaient pas reçu précédemment de traitement par rituximab.

Tableau 3 : Résumé des réponses au traitement par Arzerra chez les patients ayant une LLC réfractaire

Critère de jugement (principal)[1]	Patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab n = 95
Taux de réponse globale : - Répondeurs, n (%) - IC à 95,3 % (%)	 47 (49) 39 - 60
Taux de réponse chez les patients ayant préalablement reçu un traitement par rituximab : - Répondeurs, n (%) - IC à 95 % (%)	 25/56 (45) 31 - 59
Taux de réponse chez les patients présentant une anomalie chromosomique - Délétion 17p : - Répondeurs, n (%) - IC à 95 % (%) - Délétion 11q : - Répondeurs, n (%) - IC à 95 % (%)	 10/27 (37) 19 - 58 15/32 (47) 29 - 65
Survie globale médiane : - Mois - IC à 95 %	 13,9 9,9 - 18,6
Survie sans progression : - Mois - IC à 95 %	 4,6 3,9 - 6,3
Durée de réponse médiane : - Mois - IC à 95 %	 5,5 3,7 - 7,2
Temps médian jusqu'au prochain traitement pour LLC : - Mois - IC à 95 %	 8,5 7,2 - 9,9

(1) Le taux de réponse globale a été évalué par un Comité de réponse indépendant se conformant aux recommandations du NCIWG sur la LLC.

Des améliorations ont également été démontrées au niveau des composantes du critère de réponse du NCIWG. Celles-ci comprenaient des améliorations associées aux symptômes constitutionnels, lymphadénopathie, organomégalie ou cytopénie (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résumé des améliorations cliniques d'une durée minimum de 2 mois chez les patients réfractaires présentant des anomalies à l'inclusion

Critère d'efficacité ou paramètres hématologiques[a]	Patients avec bénéfice/patients avec anomalies à l'inclusion (%) Patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab
Nombre de lymphocytes - Diminution ⩾ 50 % - Normalisation (⩽ 4 x 10^9/l)	 49/71 (69) 36/71 (51)
Résolution complète des symptômes constitutionnels[b]	21/47 (45)
Lymphadénopathie[c] - Amélioration ⩾ 50 % - Résolution complète	 51/88 (58) 17/88 (19)
Splénomégalie - Amélioration ⩾ 50 % - Résolution complète	 27/47 (57) 23/47 (49)
Hépatomégalie - Amélioration ⩾ 50 % - Résolution complète	 14/24 (58) 11/24 (46)
Hémoglobine < 11 g/dl à l'inclusion jusqu'à > 11 g/dl après l'inclusion	12/49 (24)
Nombre de plaquettes ⩽ 100 x 10^9/l à l'inclusion jusqu'à > 50 % d'augmentation ou > 100 x 10^9/l après l'inclusion	19/50 (38)
Neutrophiles ⩽ 1 x 10^9/l à l'inclusion jusqu'à > 1,5 x 10^9/l	1/17 (6)

a) Sont exclues les visites de patients depuis la date de la première transfusion, un traitement par érythropoïétine ou un traitement par des facteurs de croissance. Pour les patients dont les données à l'inclusion sont manquantes, ont été prises en compte pour l'inclusion les dernières données obtenues à la randomisation ou à un moment non prévu par le calendrier.
b) La résolution complète des symptômes constitutionnels (fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, perte de poids) est définie comme la présence de tous symptômes à l'inclusion, suivie d'une absence de ces symptômes.
c) La lymphadénopathie est mesurée par la somme des produits de plus grands diamètres (SPD) telle qu'évaluée au cours de l'examen médical.

Arzerra a aussi été administré à un groupe de patients (n = 112) avec une importante lymphadénopathie (« bulky ») défini par au moins un ganglion lymphatique > 5 cm qui était également réfractaire à la fludarabine. Le taux de réponse globale dans ce groupe était de 43 % (IC à 95,3 % : 33 - 53). La survie sans progression (médiane) était de 5,5 mois (IC à 95 % : 4,6 - 6,4) et la survie globale (médiane) était de 17,4 mois (IC à 95 % : 15,0 - 24,0). Le taux de réponse chez les patients ayant reçu préalablement un traitement par rituximab était de 38 % (IC à 95 % : 23 - 61). Ces patients présentaient également une amélioration clinique comparable aux patients réfractaires à la fois à la fludarabine et à l'alemtuzumab, sur les critères d'efficacité et les paramètres hématologiques décrits ci-dessus.

De plus, un groupe de patients (n = 16) qui était inéligible/intolérant au traitement par fludarabine et/ou intolérant au traitement par alemtuzumab a été traité par Arzerra. Le taux de réponse globale dans ce groupe était de 63 % (IC à 95,3 % : 35 - 85).

Une étude randomisée, en ouvert, à deux bras (OMB114242), a été conduite chez des patients présentant une LLC avec une lymphadénopathie volumineuse (« Bulky ») réfractaire à la fludarabine, en échec après au moins deux traitements antérieurs (n = 122), afin de comparer le traitement par Arzerra en monothérapie (n = 79) à un autre traitement laissé au choix

du médecin (n = 43). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence au niveau de la PFS, critère d'évaluation principal évalué par un Comité de revue indépendant (IRC) (5,4 versus 3,6 mois ; HR = 0,79 ; p = 0,27). La PFS observée dans le bras Arzerra en monothérapie était comparable aux résultats observés avec Arzerra en monothérapie dans l'étude Hx-CD20-406.
Une étude de détermination de dose (Hx-CD20-402) a été menée sur 33 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaire. L'âge des patients (médiane) était de 61 ans (intervalle d'âge entre 27 et 82 ans), la majorité était de sexe masculin (58 %), et tous de race blanche. Le traitement par Arzerra (administré à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines) a conduit à un taux de réponse objective de 50 % dans le groupe ayant reçu la plus forte dose (1[re] dose : 500 mg ; 2[e], 3[e] et 4[e] doses : 2 000 mg), avec 12 rémissions partielles et une rémission nodulaire partielle. Pour le groupe ayant reçu la plus forte dose, le temps jusqu'à progression (médiane) était de 15,6 semaines (IC à 95 % : 15 - 22,6) dans la population totale analysée, et de 23 semaines (IC : 20 - 31) chez les répondeurs. La durée de réponse était de 16 semaines (IC : 13 - 19) et le temps jusqu'au prochain traitement pour LLC était de 52,4 semaines (IC : 36,9 - non estimable).

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Arzerra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la leucémie lymphoïde chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Globalement, le profil pharmacocinétique de l'ofatumumab était cohérent entre les indications, que le produit soit administré seul ou en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide ou le chlorambucil. L'ofatumumab avait un profil pharmacocinétique non linéaire du fait de la diminution de sa clairance au cours du temps.

Absorption :
Arzerra étant administré en perfusion intraveineuse ; il n'y a pas d'absorption.

Distribution :
L'ofatumumab a un faible volume de distribution, avec des valeurs moyennes de Vss allant de 1,7 à 8,1 l selon les études, les niveaux de doses et le nombre de perfusions.

Biotransformation :
L'ofatumumab est une protéine dont le métabolisme attendu est la dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. Il n'a pas été mené d'étude de biotransformation classique.

Élimination :
L'ofatumumab s'élimine de deux façons : soit par une voie indépendante de la cible comme les autres IgG, soit par une voie influencée par la cible qui correspond à une liaison aux cellules B. Une diminution rapide et soutenue du nombre de cellules B CD20+ a été constatée après la première perfusion d'ofatumumab, ne laissant qu'un nombre réduit d'antigènes CD20+ disponibles pour se combiner à l'anticorps pendant les perfusions suivantes. En conséquence, les valeurs de clairance (CL) de l'ofatumumab étaient plus basses et les valeurs de demi-vie ($t_{1/2}$) étaient beaucoup plus importantes après les perfusions suivantes qu'après la première perfusion ; au cours des perfusions répétées sur plusieurs semaines, les valeurs de C_{max} et d'ASC de l'ofatumumab ont davantage augmenté que les valeurs cumulées attendues au vu des données de la première perfusion.
Les paramètres pharmacocinétiques principaux de l'ofatumumab seul ou en association sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ofatumumab (moyenne géométrique)

Cycle(1)	C_{max} (µg/ml)	ASC (µg·h/ml)	CL (ml/h)	$t_{1/2}$ (jours)
LLC réfractaire (ofatumumab) : - Cycle 1 : 1[re] perfusion (300 mg). - 12[e] dose : 2000 mg en 1 perfusion par semaine pendant 8 semaines, puis 1 perfusion par mois pendant 4 mois.				
Cycle 1	61,4			
12[e] dose	827	166 000	12,1	11,5
Patients non précédemment traités (ofatumumab + chlorambucil) : - Cycle 1 : 1[re] perfusion (300 mg). - Cycle 4 : perfusion de 1000 mg par mois.				
Cycle 1	51,8	2 620		
Cycle 4	285	65 100	15,4	18,5
LLC en rechute (ofatumumab + FC) : - Cycle 1 : 1[re] perfusion (300 mg). - Cycle 4 : 1000 mg le 8[e] jour du cycle 1, puis des perfusions de 1000 mg 1 fois par mois.				
Cycle 1	61,4	3 560		
Cycle 4	313	89 100	11,2	19,9

(1) Cycle pour lequel les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans ce tableau.
C_{max} : concentration maximale d'ofatumumab à la fin de la perfusion ; ASC : exposition à l'ofatumumab pendant la durée d'une dose ; CL : clairance de l'ofatumumab après des doses multiples ; $T_{1/2}$: demi-vie finale.
Nombres arrondis à 3 chiffres significatifs.

Populations particulières :
Personnes âgées (⩾ 65 ans) :
L'analyse de pharmacocinétique de population dans une étude croisée de patients âgés de 21 à 87 ans a montré que l'âge n'est pas un facteur significatif sur la pharmacocinétique de l'ofatumumab.
Population pédiatrique :
Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible en pédiatrie.
Sexe :
L'analyse de population d'une étude croisée a montré que le sexe n'a qu'un effet modeste (12 %) sur le volume central de distribution de l'ofatumumab avec des valeurs de C_{max} et d'ASC plus élevées chez les patients de sexe féminin (48 % des patients de cette analyse étaient des patients de sexe masculin et 52 % de sexe féminin) ; ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, et par conséquent aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale :
La clairance de la créatinine calculée à l'inclusion ne s'est pas révélée être un facteur significatif sur la pharmacocinétique de l'ofatumumab dans une analyse de population d'une étude croisée chez des patients dont les valeurs de clairance de la créatinine s'échelonnaient de 26 à 287 ml/min. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). Il existe des données de pharmacocinétique limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
Insuffisance hépatique :
Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Les IgG1 comme l'ofatumumab sont catabolisées par des enzymes protéolytiques ubiquitaires, qui ne se trouvent pas uniquement dans les tissus hépatiques ; en conséquence, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination de l'ofatumumab.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.
L'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée à des singes a montré une diminution attendue du nombre de cellules B des tissus lymphoïde et périphérique sans autre manifestation toxicologique associée. Comme prévu, une diminution de la réponse immunitaire humorale IgG à une hémocyanine KLH (« Keyhole Limpet Haemocyanin ») a été observée, mais aucun effet n'a été observé sur les réponses d'hypersensibilité de type retardé. Chez un petit nombre d'animaux, on a pu observer une plus grande destruction des globules rouges vraisemblablement à cause des anticorps anti-médicament enveloppant les globules rouges des singes. Le nombre de réticulocytes a augmenté chez ces singes, indiquant une réponse régénérative de la moelle osseuse.
L'administration de l'ofatumumab par voie intraveineuse à des singes cynomolgus gravides à la dose de 100 mg/kg une fois par semaine du 20[e] au 50[e] jour de gestation n'a engendré ni toxicité maternelle, ni toxicité pour le fœtus, ni tératogénicité. À la fin de l'organogenèse (48[e] jour de gestation), l'exposition à l'ofatumumab (ASC_{inf}) correspondait de 0,46 à 3,6 fois l'exposition chez l'homme après la huitième perfusion de la dose maximale recommandée chez l'homme de 2000 mg. Au 100[e] jour de gestation, une diminution du nombre de cellules B liée à l'activité pharmacologique de l'ofatumumab a été observée au niveau du cordon ombilical et des tissus spléniques fœtaux. Les poids des rates ont diminué d'environ 15 % dans le groupe recevant une faible dose et d'environ 30 % dans le groupe recevant une forte dose, en comparaison aux valeurs chez le témoin. Aucune étude sur le développement pré- et post-natal n'a été réalisée. La récupération post-natale n'a donc pas pu être démontrée.
Étant donné que l'ofatumumab est un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 3 ans.
À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Solution diluée pour perfusion :
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures à température ambiante (inférieure à 25 °C).
D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas immédiatement utilisé, la durée et les conditions de conservation avant administration sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution/dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Dilution :
Arzerra solution à diluer pour perfusion ne contient pas de conservateur ; par conséquent, la dilution doit être réalisée dans des conditions aseptiques. La solution diluée pour perfusion doit être administrée dans les 24 heures qui suivent la préparation. Toute solution non utilisée après ce délai doit être jetée.
Avant dilution d'Arzerra :
Avant dilution, vérifier que la solution d'Arzerra ne contient pas de particule et qu'il n'y a pas eu de changement de couleur du produit. La solution d'ofatumumab doit être incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser la solution d'Arzerra s'il y a un changement de couleur.
Ne pas agiter le flacon d'ofatumumab au cours de cette vérification.
Comment diluer la solution pour perfusion :
La solution d'Arzerra doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant administration, dans des conditions aseptiques.
- *Arzerra 100 mg solution à diluer pour perfusion* :
  Utiliser 3 flacons (15 ml au total, soit 5 ml par flacon) :
  - prélever et jeter 15 ml d'une poche de 1000 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
  - prélever 5 ml d'ofatumumab de chacun des 3 flacons et injecter dans la poche de 1000 ml ;
  - ne pas agiter ; mélanger la solution diluée en effectuant de lents retournements.
- *Arzerra 1000 mg solution à diluer pour perfusion* :
  Dose de 300 mg : Utiliser 3 flacons (15 ml au total, soit 5 ml par flacon) :
  - prélever et jeter 50 ml d'une poche de 1000 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
  - prélever 50 ml d'ofatumumab du flacon et injecter dans la poche de 1000 ml ;
  - ne pas agiter ; mélanger la solution diluée en effectuant de lents retournements.
- *Dose de 2000 mg : Utiliser 2 flacons (100 ml au total, soit 50 ml par flacon)* :
  - prélever et jeter 100 ml d'une poche de 1000 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
  - prélever 50 ml d'ofatumumab de chacun des 2 flacons et injecter dans la poche de 1000 ml ;
  - ne pas agiter, mélanger la solution diluée en effectuant de lents retournements.

Comment administrer la solution diluée :
Arzerra ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus. Administrer à l'aide d'une pompe pour perfusion IV.
La perfusion doit être administrée dans les 24 heures qui suivent la préparation. Toute solution non utilisée après ce délai doit être jetée.
Arzerra ne doit pas être mélangé, ou administré en perfusion avec d'autres médicaments ou d'autres solutions par voie intraveineuse. Pour éviter un tel risque, bien rincer la voie avant et après administration d'ofatumumab avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

LLC non précédemment traitée et LLC en rechute :
Pour la première perfusion, administrer sur 4 heures et 30 minutes (cf Posologie/Mode d'administration), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma suivant :
Si la première perfusion ne s'accompagnait d'aucun effet indésirable grave, les perfusions suivantes de 1000 mg doivent être administrées sur 4 heures (cf Posologie/Mode d'administration), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma ci-dessous. Si un quelconque effet indésirable lié à la perfusion se manifeste, la perfusion doit être interrompue puis reprise quand l'état du patient est stable (cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations).
Schéma de perfusion :

Temps après le début de la perfusion (minutes)	Perfusion 1	Perfusions suivantes*
	Débit de perfusion (ml/heure)	Débit de perfusion (ml/heure)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400

* Si la perfusion précédente ne s'accompagnait d'aucun effet indésirable grave lié à la perfusion. Si un effet indésirable quelconque lié à la perfusion est observé, la perfusion doit être interrompue et reprise lorsque l'état du patient est stabilisé (cf Posologie/Mode d'administration du RCP).

LLC réfractaire :
Pour la première et la seconde perfusion, administrer sur 6 heures et 30 minutes (cf Posologie/Mode d'administration), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma suivant :
Si la seconde perfusion ne s'accompagnait d'aucun effet indésirable grave, les perfusions suivantes (3 à 12) doivent être administrées sur 4 heures (cf Posologie/Mode d'administration), à l'aide d'une voie centrale ou périphérique, selon le schéma ci-dessous. Si un quelconque effet indésirable lié à la perfusion se manifeste, la perfusion doit être interrompue puis reprise quand l'état du patient est stable (cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations).
Schéma de perfusion :

Temps après le début de la perfusion (minutes)	Perfusion 1 et 2	Perfusions 3* à 12
	Débit de perfusion (ml/heure)	Débit de perfusion (ml/heure)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

* Si la deuxième perfusion ne s'accompagne d'aucun effet indésirable grave lié à la perfusion. Si un effet indésirable quelconque lié à la perfusion est observé, la perfusion doit être interrompue et reprise lorsque l'état du patient est revenu à la normale (cf Posologie/Mode d'administration du RCP).

Si des effets indésirables ont été observés, les débits de perfusion doivent être diminués (cf Posologie/Mode d'administration).

Élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/10/625/001 ; CIP 3400958702723 (2010, RCP rév 20.07.17) 3 flacons 100 mg.
EU /1/10/625/003 ; CIP 3400958702891 (2011, RCP rév 20.07.17) 1 flacon 1000 mg.
Collect.
Non agréé Collect dans l'indication LLC en rechute à la date du 01.09.2017 (demande à l'étude).
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) http://www.ema.europa.eu/ .
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.
Exploitant :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

ASASANTINE LP ®

dipyridamole, acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (ivoire et bordeaux) *à libération prolongée (microgranules et comprimé en gélule) à 200 mg/25 mg :* Flacon de 60.

COMPOSITION

Microgranules : p gélule
Dipyridamole (DCI) .... 200 mg
Excipients : acide tartrique, gomme arabique, povidone, copolymère d'acide méthacrylique type B (Eudragit S), hypromellose, phtalate d'hypromellose, triacétine, talc, diméticone, acide stéarique.

Comprimé : p gélule
Acide acétylsalicylique .... 25 mg
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate d'aluminium. *Pelliculage :* saccharose, gomme arabique, dioxyde de titane, talc. *Enveloppe de la gélule : Tête :* oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, gélatine ; *corps :* oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, gélatine. *Calibrage :* n° 0.

DC INDICATIONS

Prévention de l'accident vasculaire cérébral après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
La posologie recommandée est de 1 gélule deux fois par jour, en règle générale 1 le matin et 1 le soir, de préférence au cours des repas.
Les gélules doivent être avalées entières, sans être croquées.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants ou aux salicylés (bronchospasme, réaction anaphylactique).

Liées à la présence d'aspirine :
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Méthotrexate si celui-ci est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (cf Interactions).

RELATIVES :
Liées à la présence d'aspirine :
- Anticoagulants oraux, héparines, ticlopidine, uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : cf Interactions.
- Goutte.
- Métrorragies et/ou ménorragies, car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En raison de la présence de lactose et de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase ou en sucrase-isomaltase.
Liées au dipyridamole :
- Le dipyridamole pouvant provoquer des douleurs angineuses chez les patients présentant une coronaropathie sévère (angor instable ou infarctus du myocarde récent, par exemple), ou une cardiomyopathie obstructive gauche, ou une instabilité hémodynamique (insuffisance cardiaque), le traitement devra être arrêté devant l'apparition de douleurs pouvant évoquer une ischémie cardiaque.
- Les patients traités par Asasantine LP aux doses habituelles ne doivent pas être traités en plus par dipyridamole en solution injectable.
  Si un test d'exploration fonctionnelle avec le dipyridamole par voie intraveineuse est jugé nécessaire chez un patient coronarien, le traitement par Asasantine LP devra être arrêté 24 heures avant le test, sans quoi la sensibilité au test intraveineux pourrait être diminuée.
- Chez les patients présentant une myasthénie gravis, une adaptation de la posologie d'Asasantine LP peut être nécessaire.
- En raison de la possibilité de survenue de manifestations biliaires chez les personnes âgées présentant des antécédents cardiaques et soumises à un traitement au long cours, il convient de surveiller l'apparition d'une symptomatologie biliaire. En cas de lithiase biliaire, le traitement par le dipyridamole doit être interrompu.
- Le dipyridamole étant susceptible d'induire des bronchospasmes, il devra être utilisé avec précaution chez les patients asthmatiques ou porteurs d'une bronchopneumopathie obstructive.

Liées à l'aspirine :
- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'asthme, de rhinite allergique, de polypes nasaux, d'insuffisance rénale, d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, d'hémorragies digestives.
- L'aspirine à la dose utilisée dans Asasantine LP n'a pas été étudiée dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).

Déconseillées :
- Autres AINS et aspirine à fortes doses (⩾ 3 g/j) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique des anticoagulants oraux (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés).
- Ticlopidine : augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique (par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux). Utiliser un autre analgésique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.
- Antidiabétiques (insuline, chlorpropamide) : majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Glucocorticoïdes par voie générale : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après leur arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes). Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

A prendre en compte :
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines. Prendre à distance (2 heures) des salicylés.
- Dispositif intra-utérin : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Données animales :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'aspirine.
Concernant le dipyridamole, il n'existe pas de données fiables de tératogenèse.
Données cliniques :
Données disponibles avec le dipyridamole :
Pendant toute la grossesse : il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dipyridamole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Données disponibles avec l'aspirine :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
- L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de l'aspirine administrée en traitement chronique à faibles doses (moins de 150 mg/j). Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :
- L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet fœtotoxique particulier de l'aspirine administrée en traitement chronique à faibles doses (moins de 150 mg/j), à l'exception de l'effet antiagrégant plaquettaire qui persiste en moyenne 8 à 10 jours après la dernière prise.
- L'acide acétylsalicylique, au-delà de 150 mg/j et à partir du 6e mois de la grossesse, expose le fœtus à une toxicité cardiaque ou rénale liée aux propriétés inhibitrices de la synthèse des prostaglandines de ces doses.

En conséquence :
Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Asasantine LP pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le dipyridamole et les salicylés sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé au cours du traitement par Asasantine LP.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au dipyridamole :
- Sont rapportés : nausées, vomissements, diarrhée, sensations vertigineuses, céphalées, éruption cutanée.
  Ces effets disparaissent dans la plupart des cas lors de la poursuite du traitement.
- En raison de ses propriétés vasodilatatrices, le dipyridamole peut également induire hypotension, bouffées de chaleur et tachycardie, voire rarement une aggravation de la symptomatologie coronarienne.
- De très rares cas de myalgies ont été décrits chez des patients traités par le dipyridamole.
- Le dipyridamole peut être incorporé dans des calculs biliaires.
- Des réactions d'hypersensibilité telles que éruption cutanée, urticaire, et angiœdème ont été rapportées.
- Le dipyridamole peut entraîner des bronchospasmes.
- Des cas isolés de thrombopénie ont été rapportés en association au traitement par le dipyridamole.

Liés à l'aspirine :
- Effets sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage (notamment chez le sujet âgé).
- Effets gastro-intestinaux : ulcères gastriques, hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive.
  Ces effets indésirables apparaissent plus fréquemment avec des doses élevées, mais peuvent également se produire avec de faibles doses.
- Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste quelques jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Réaction d'hypersensibilité : accidents de sensibilisation (urticaire, asthme, œdème de Quincke, accident anaphylactique).
- Autres : douleurs abdominales.

Liés à l'association :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (fréquence ⩾ 2 %) chez 1650 patients traités par l'association aspirine-dipyridamole aux doses préconisées (Asasantine), indépendamment de leur lien de causalité avec le traitement, dans l'étude ESPS 2 (6602 patients ; durée : 2 ans), ont été classés en utilisant la classification système organe-classe (MedDRA) et la classification en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).
Troubles du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée, étourdissement.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : dyspepsie, douleur épigastrique, nausée, diarrhée.
- Fréquent : vomissement.

Troubles du système sanguin et lymphatique :
- Fréquent : saignement.

Le tableau ci-après donne la fréquence des effets observés dans le groupe traité par Asasantine comparativement au groupe placebo :

Effets indésirables observés dans l'étude ESPS 2 (Fréquence ⩾ 2 %)	Groupe ASA + dipyridamole (n = 1650) % patients	Groupe Placebo (n = 1649) % patients
Céphalée	38,2	32,4
Étourdissement	29,4	30,9
Dyspepsie	17,6	16,1
Douleur épigastrique	16,6	13,3
Nausée	15,4	13,7
Diarrhée	12,1	9,3
Vomissement	8,1	6,6
Saignement	8,7	4,5

Les effets indésirables déjà observés pour chacune des substances actives prise individuellement peuvent survenir en cas de traitement par Asasantine, même s'ils n'ont pas été observés au cours de cette étude clinique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience d'un surdosage en dipyridamole est limitée.
On peut s'attendre à des symptômes tels que : sensation de chaleur, rougeurs, sueurs, tachycardie, agitation, sensation de faiblesse, sensations vertigineuses et manifestations angineuses. On peut observer une diminution de la pression artérielle.
Les signes et symptômes d'un surdosage aigu et peu important en acide acétylsalicylique sont les suivants : hyperventilation, acouphènes, nausées, vomissements, troubles de la vision et de l'audition, sensations vertigineuses et confusion.
Un surdosage sévère peut entraîner les phénomènes suivants : delirium tremens, dyspnée, sueurs, saignements, déshydratation, déséquilibre acidobasique et altération de l'ionogramme sanguin, hypothermie et coma.
L'administration de dérivés xanthiques (comme l'aminophylline) peut normaliser les effets hémodynamiques d'un surdosage en dipyridamole. En raison de la distribution tissulaire importante et du métabolisme essentiellement hépatique du produit, l'élimination du dipyridamole ne semble pas pouvoir être accrue par les méthodes classiques d'épuration sanguine.
Outre les mesures générales (lavage gastrique par exemple), le traitement d'un surdosage en acide acétylsalicylique consiste essentiellement à prendre des mesures permettant l'accélération de l'élimination du produit (diurèse alcaline forcée), la restauration de l'équilibre acidobasique et de l'équilibre électrolytique. On peut avoir recours à des perfusions de solutions de bicarbonate de sodium et de chlorure de potassium et, dans les cas sévères, une hémodialyse peut s'avérer nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC07 ; B : sang et organes hématopoïétiques).
- Le dipyridamole possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires mises en évidence in vitro. Il ne modifie cependant pas le temps de saignement in vivo. Ses propriétés vasodilatatrices coronariennes s'accompagnent d'une augmentation du débit coronarien global et d'un accroissement de l'apport d'oxygène.
- L'acide acétylsalicylique est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, il inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.
- Le dipyridamole n'exerce aucun effet sur la cyclo-oxygénase des plaquettes humaines.
- Un essai de prévention secondaire (ESPS 2) a été mené en double insu chez 7054 patients ayant présenté un premier accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine ischémique, transitoire ou constitué, dans les 3 mois précédant l'inclusion.
  Les patients étaient répartis en 4 groupes parallèles :
  - aspirine : 25 mg x 2/jour,
  - dipyridamole 200 mg LP x 2/jour,
  - association aspirine-dipyridamole LP aux mêmes doses que ci-dessus,
  - placebo.

  Une supériorité significative a été objectivée en faveur de l'association dipyridamole 400 mg/jour - aspirine 50 mg/jour sur le critère AVC et AVC/décès (critère combiné), par rapport à chacun des constituants utilisé seul à la même dose.
  Le traitement de 1000 patients pendant 2 ans a permis d'éviter :
  - un AVC chez 26 patients du groupe dipyridamole LP,
  - un AVC chez 28 patients du groupe aspirine,
  - un AVC chez 58 patients du groupe aspirine dipyridamole LP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipyridamole :
- Absorption : après administration d'Asasantine LP en 2 prises par jour, la concentration plasmatique maximale du dipyridamole est obtenue en 2 à 3 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint dans les 3 jours, la concentration minimale à l'équilibre (0,5 mg/l) est supérieure à celle obtenue après l'administration de comprimés de dipyridamole à la même dose quotidienne, répartie en 3 à 4 prises. La biodisponibilité est pratiquement complète. La nourriture a peu de répercussion sur l'absorption du dipyridamole.
- Distribution : le dipyridamole est lié à 91-97 % aux protéines plasmatiques, albumine et α-1-glycoprotéine. Le volume de distribution est voisin de 2 l/kg.
- Métabolisme : le dipyridamole est métabolisé dans le foie essentiellement en dérivés glucuroconjugués, représentant 20 à 25 % des concentrations plasmatiques.
- Élimination : l'élimination du dipyridamole est essentiellement biliaire et fécale, sous forme de métabolites glucuroconjugués. L'élimination rénale est très faible (5 % de la dose). La demi-vie d'élimination plasmatique est voisine de 12 h.
- Populations à risques :
  En l'absence d'études spécifiques dans cette population, et compte tenu de la faible élimination rénale du dipyridamole, une modification des paramètres cinétiques chez l'insuffisant rénal n'est pas attendue. Une analyse de cinétique de population n'a pas démontré de modification chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 100 ml/min.
  Chez les sujets âgés, les concentrations plasmatiques sont augmentées de 30 % par rapport à celles observées chez des sujets jeunes.
  Les répercussions de l'insuffisance hépatique ne sont pas connues.

Acide acétylsalicylique :
- Absorption : après administration biquotidienne d'Asasantine LP, les concentrations plasmatiques maximales d'acide acétylsalicylique sont atteintes en 30 minutes, la valeur à l'état d'équilibre est de 200 ng/ml. Les concentrations plasmatiques maximales d'acide salicylique sont atteintes en 60 à 90 min. La nourriture ne modifie pas les quantités d'acide acétylsalicylique absorbées et d'acide salicylique formées, le retentissement sur les concentrations plasmatiques maximales (diminution de 50 %) n'a pas de répercussion pharmacodynamique (inhibition du thromboxane B_2).
- Distribution : l'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique sont fortement liés aux protéines plasmatiques, 90 % de l'acide salicylique sont liés à l'albumine.
- Métabolisme : l'acide acétylsalicylique est rapidement métabolisé par des estérases non spécifiques en acide salicylique. Ce dernier est ensuite métabolisé par conjugaison à l'acide glycuronique et à la glycine.

- Élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide acétylsalicylique est de 15 à 20 min, celle de l'acide salicylique est de 2 à 3 h. 90 % de la dose d'acide acétylsalicylique sont éliminés sous forme de métabolites par voie rénale.
- Populations à risques : chez les patients souffrant de néphropathie, on a décrit une multiplication de la demi-vie par un facteur de 2 à 3.

Les paramètres pharmacocinétiques de chacun des deux principes actifs ne semblent pas modifiés par leur association dans Asasantine LP.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études concernant l'administration répétée d'un mélange de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique dans une proportion allant de 1:4 à 1:5 pendant une durée maximale de 6 mois, on a utilisé des doses allant jusqu'à 400 mg/kg chez le rat et jusqu'à 80/320 mg/kg chez le chien. Chez le chien, les doses égales et supérieures à 200 mg/kg ont été toxiques : elles ont induit des anomalies gastro-intestinales et des anomalies myocardiques et endocardiques ainsi qu'une néphrite. Des anomalies comparables ont également été observées après l'administration de chacune des composantes et l'association à des doses comparables.

Des études de tératogénicité ont été menées chez le rat et le lapin par voie orale avec des doses allant jusqu'aux doses toxiques pour la mère. La proportion de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique était de 1:5. Du fait de la toxicité maternelle observée sous traitement par l'association à fortes doses (75/330 mg/kg chez le rat et 25/110 mg/kg chez le lapin), le taux de résorptions a été augmenté et le poids des portées a été réduit. Aucune malformation n'a été constatée dans les groupes traités par l'association dipyridamole/acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique est connu pour être tératogène chez l'animal.

Des études concernant l'effet sur la fertilité et sur la période périnatale et post-natale ont été menées, mais uniquement avec chacune des composantes individuelles de l'association. Aucune perturbation de la fertilité n'a été constatée.

Des études menées in vitro et in vivo n'ont révélé aucun indice de mutagénicité.

Pour rechercher un éventuel effet oncogène, on a administré à des rats et souris des doses maximales de 450 mg/kg/jour, ce qui représente 90 mg/kg/jour de dipyridamole et 360 mg/kg/jour d'acide acétylsalicylique. Ces études n'ont révélé aucun indice évocateur d'un potentiel oncogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- 3 ans en zone climatique I et II ;
- 2 ans en zone climatique III et IV.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 ºC.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934323492 (1997, RCP rév 27.02.12).

Prix : 13,46 € (60 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13

Info médic et pharmacovigilance :

12, rue André-Huet. 51100 Reims

Info médic : Tél : 03 26 50 45 33

Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

ASCABIOL ®

benzoate de benzyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion à 10 % pour application cutanée (laiteuse, présentant une odeur aromatique caractéristique ; blanche) : Flacon de 125 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Benzoate de benzyle .... 10 g

Excipients : éthanol à 96 %, polysorbate 80, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : éthanol à 96 % (10 g/100 ml).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés à partir de 1 mois dans le traitement :

- de la gale due à l'infestation par *Sarcoptes scabiei* ;
- de la trombidiose automnale (rougets ou aoûtats).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la trombidiose automnale :

Appliquer Ascabiol sur les lésions au moyen d'un coton-tige à 1 ou 2 reprises.

Traitement de la gale :

Le traitement par Ascabiol consiste en 2 applications à 8 jours d'intervalle, soit J0 et J8 :

Pour l'adulte :

Jour zéro (J0) : jour de la 1re application d'Ascabiol	- Prendre un bain ou une douche le soir et se sécher. Il est important d'utiliser du linge propre (vêtements, serviette de bain) après la douche et de changer le linge de lit afin d'éviter une nouvelle contamination. - Appliquer Ascabiol avec une compresse (ne pas utiliser de ouate de coton ou de lingette imprégnée) **en 2 couches successives à 10-15 minutes d'intervalle** (correspondant au temps de séchage) sur la totalité de la surface corporelle en insistant sur les lésions, sans oublier les plis cutanés, les espaces interdigitaux, sous les seins, le nombril, les parties génitales externes, sous les ongles, le cuir chevelu et en évitant le visage et les muqueuses. - Un temps de contact de 24 heures doit être respecté. - Après 24 heures, prendre une douche et se rincer abondamment. Il est de nouveau nécessaire de prendre une serviette de bain propre. Prendre des vêtements propres et changer les draps de lit une nouvelle fois.
Jour un (J1) : traitement de la literie, du linge et de l'environnement	- Traitement de l'environnement : le matin suivant l'application d'Ascabiol, procéder au nettoyage classique des locaux et, en cas de gale profuse ou hyperkératosique, à une désinfection par un acaricide de la literie (matelas, sommier), de la moquette et autres mobiliers adsorbants. - Traitement des vêtements et du linge : rassembler le linge utilisé jusqu'à ce jour (y compris serviettes de toilette, draps, taies...) et le laver en machine à laver à 60 °C ou le désinfecter avec un acaricide (stockage en sac plastique fermé pendant au moins trois heures) ou par mise en quarantaine de trois jours (en cas de gale commune) ou de huit jours (en cas de gale profuse ou hyperkératosique) dans un sac plastique fermé qui sera gardé à température supérieure à 20 °C. - Ne pas oublier de traiter les objets qui peuvent avoir été en contact avec le corps tels que : brassard de tensiomètre, chaussures, peluches... - Passer l'aspirateur énergiquement sur les tapis et les coussins.
Jour huit (J8) : jour de la 2e application d'Ascabiol	Appliquer à nouveau Ascabiol selon les mêmes modalités qu'au jour zéro (voir J0).
Jour neuf (J9) : traitement de la literie, du linge et de l'environnement	Voir J1 pour les mesures de décontamination du linge et de l'environnement.

Pour la femme enceinte :

Même schéma que celui de l'adulte avec l'application d'une seule couche et un temps de contact de 24 heures à J0 et à J8.

Pour un enfant âgé de plus de 2 ans :

Même schéma que celui de l'adulte.

Pour un enfant âgé de moins de 2 ans :

Même schéma que celui de l'adulte avec l'application d'une seule couche et un temps de contact de 12 heures voire 6 heures chez les très jeunes enfants selon l'étendue des lésions scabieuses (gale commune, hyperkératosique ou profuse) et selon la tolérance individuelle de l'enfant âgé de moins de 2 ans.

Il est recommandé d'envelopper les mains de l'enfant en bas âge dans des moufles afin d'éviter l'ingestion d'Ascabiol et afin de limiter les lésions de grattage.

Population pédiatrique âgée de moins d'1 mois :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés âgés de moins d'1 mois en raison de la présence d'alcool benzylique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), sauf en cas de nécessité absolue.

MODE D'ADMINISTRATION :

Bien agiter le flacon avant emploi.

A titre indicatif, dans le cas du traitement de la gale, 1 flacon permet l'application de 2 couches pour un adulte de taille et de corpulence moyenne (exemple 175 cm - 77 kg), soit 2 flacons pour un traitement complet (J0 et J8) pour un adulte.

Dans le cas où le lavage des mains est nécessaire, il faut réaliser une nouvelle application sur les mains. Faire de même pour toute autre partie du corps.

Après le temps de contact recommandé, prendre une douche et se rincer abondamment. Il est de nouveau nécessaire de prendre une serviette de bain propre. Prendre des vêtements propres et changer les draps de lit une nouvelle fois.

Ne pas mettre ce médicament au contact de matières plastiques lors de son utilisation (baignoire, récipients, gants et applicateur...). En effet, il existe un risque d'altération importante de certaines matières plastiques. Le cas échéant, utiliser un récipient en verre pour manipuler ce médicament.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à l'alcool benzylique ou à l'acide benzoïque (qui proviennent de la substance active).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il convient de prendre en compte la présence d'alcool benzylique (quantité maximale de 12,5 mg par flacon) et d'acide benzoïque (quantité maximale de 12,5 mg par flacon) qui proviennent tous deux de la substance active, le benzoate de benzyle :

- En raison de l'absorption cutanée importante de l'alcool benzylique, ce médicament peut provoquer une irritation modérée de la peau, des yeux et des muqueuses et des réactions anaphylactoïdes. De plus, son administration intraveineuse étant associée à des effets indésirables graves et des décès chez les nouveau-nés, Ascabiol ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés (nés à terme ou prématurés), sauf en cas de nécessité absolue. En effet, dans cette situation, ont été observés les effets suivants : dépression du système nerveux central, acidose métabolique, respiration haletante, arrêt cardiovasculaire et anomalies hématologiques définissant un syndrome de suffocation (« gasping syndrome »).
- En raison de l'immaturité de la peau des nouveau-nés, l'absorption cutanée de l'acide benzoïque et du benzoate de benzyle est importante. Ascabiol peut provoquer une irritation légère de la peau, des yeux et des muqueuses et des réactions allergiques immédiates de contact non immunologiques par un mécanisme possiblement cholinergique. De plus, l'acide benzoïque déplaçant la bilirubine de l'albumine, une augmentation de la bilirubinémie peut augmenter l'ictère néonatal pouvant s'aggraver en ictère nucléaire (accumulation de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral du nouveau-né).

En raison de la présence d'éthanol à 96 % (100 mg par ml) comme excipient, Ascabiol peut provoquer des irritations cutanées. De plus, chez les nouveau-nés (nés à terme ou prématurés) et les nourrissons (âgés de moins de 2 ans), les effets cutanés et généraux de l'alcool sont accrus en raison d'une plus forte absorption par leur peau immature.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ascabiol ne doit pas être appliqué sur les muqueuses.
- En cas de gale infectée : traiter l'impétiginisation en priorité.
- En cas de gale irritée ou eczématisée : Ascabiol peut aggraver temporairement l'irritation ou l'eczématisation dues à la gale. Elles peuvent être soulagées par un traitement approprié, notamment un corticoïde local, 24 heures après l'application d'Ascabiol.
- Après traitement, le prurit régresse le plus souvent en deux à trois jours. Cependant, les démangeaisons peuvent persister quelques semaines sans pour autant être un signe d'échec du traitement.
- Ne pas avaler pour éviter le risque de survenue d'effets neurotoxiques de type convulsions dus au benzoate de benzyle.

La gale est une maladie parasitaire contagieuse. Afin d'éviter le risque de réinfestation et de dissémination, il est important de prendre des mesures adéquates d'hygiène et de traitement de l'entourage. Les mesures d'hygiène et le traitement de l'entourage dépendent de la forme clinique de la maladie (gale commune, hyperkératosique, profuse) et du degré de proximité avec le cas index.

Les personnes qui sont entrées en contact avec la personne atteinte de la gale, en particulier des membres de la famille et le/la partenaire, doivent être examinées le plus tôt possible par un médecin et, le cas échéant, recevoir un traitement antiscabieux. En cas de contact étroit avec des malades ou de multiplications endémiques des cas, il peut être utile de traiter également les personnes de contact asymptomatiques afin d'éviter de nouvelles infestations.

De plus, les patients doivent :

- Avoir les ongles courts et bien propres.
- Après chaque application d'Ascabiol (J1 et J9), changer de vêtements, de draps et de serviettes et les laver à au moins 60 °C. Ceci permet de décontaminer efficacement le linge.
- Désinfecter dans le même temps les vêtements et le linge de lit de toutes les personnes vivant sous le même toit, utilisé depuis moins de 72 heures en cas de gale commune.
- Dans le cas où le linge ne peut être lavé en machine à cette température, l'utilisation d'un acaricide permet de procéder à une désinfection du linge dans un délai relativement court. Le linge peut également être laissé dans un sac pendant au moins 72 heures à température intérieure (> 20 °) (cf Posologie/Mode d'administration).
- Passer l'aspirateur énergiquement sur les tapis et les coussins.

Population pédiatrique :

cf Mises en garde.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique, pour le fœtus ou le nouveau-né, du benzoate de benzyle.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

La prescription d'Ascabiol peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le benzoate de benzyle et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Ascabiol afin d'éviter la contamination de l'enfant.

FERTILITÉ :

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Dans les conditions normales d'utilisation, il est improbable qu'Ascabiol puisse avoir des conséquences sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Manifestations locales :

- Sensation possible de cuisson immédiate.
- Eczématisation possible, particulièrement accrue en cas d'applications itératives.
- Possibilité de rares réactions cutanées à type de pustulose aiguë généralisée.
- Possibilité de réactions d'hypersensibilité.

Le prurit post-scabieux peut persister jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement, ce qui est généralement considéré comme une réaction allergique aux parasites morts et non nécessairement indicateur d'un échec de traitement.

Manifestations générales :

- Convulsions :
  - en cas d'ingestion accidentelle ;
  - en cas de passage cutané : le risque systémique augmente en fonction de l'importance des lésions cutanées et chez l'enfant de moins de 2 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'eczématisation ont été rapportés lors d'applications itératives.

En cas d'ingestion accidentelle, un lavage gastrique peut être utile s'il est pratiqué dans les heures suivant l'ingestion. Si nécessaire, un traitement symptomatique sera institué en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparasitaires externes, scabicides inclus (code ATC : P03AX01 - benzoate de benzyle).

Mécanisme d'action :

Les études *in vitro* indiquent que le benzoate de benzyle est actif sur les acariens, sarcoptes de la gale et aoûtats. Il a une action acaricide mais son efficacité sur les œufs de sarcoptes n'est pas démontrée, ce qui justifie la répétition du traitement après 8 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le risque de passage systémique d'Ascabiol (substance active et excipients) augmente en fonction de l'importance des lésions cutanées et chez l'enfant de moins de 2 ans.

Le benzoate de benzyle est rapidement hydrolysé en acide benzoïque et alcool benzylique qui, après conjugaison avec la glycine, sont excrétés sous forme d'acide hippurique. On ne dispose d'aucune donnée sur la résorption après application épidermique chez l'Homme.

L'absorption percutanée du benzoate de benzyle et de l'alcool benzylique a été étudiée chez le singe (10 mg/cm^2). L'absorption cutanée sous occlusion est de l'ordre de 70 % après une application de 24 heures et de 57 % sans occlusion.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors d'administrations orales et d'applications cutanées répétées, le benzoate de benzyle a également montré une toxicité modérée. Le benzoate de benzyle est irritant pour les muqueuses et les yeux.

Les études *in vitro* du test d'Ames sur le potentiel génotoxique du benzoate de benzyle ont donné des résultats négatifs.

On ne dispose d'aucune étude sur le potentiel cancérogène du benzoate de benzyle.

La toxicité du benzoate de benzyle sur la reproduction n'a pas été suffisamment étudiée. On ne dispose d'aucune étude sur la fertilité ainsi que sur le développement péri- et postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après première ouverture du flacon : le médicament doit être conservé maximum 10 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas mettre Ascabiol au contact de matières plastiques lors de son utilisation (baignoire, récipients, gants

et applicateur...). En effet, il existe un risque d'altération importante de certaines matières plastiques. Le cas échéant, utiliser un récipient en verre pour manipuler Ascabiol.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930020012 (2015).
Prix : 14,62 € (1 flacon de 125 ml).
Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans la seule indication « traitement de la gale due à l'infestation par *Sarcoptes scabiei* chez les adultes, les adolescents, les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés à partir de 1 mois ».

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

ASCOFER ®
ascorbate ferreux

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (rouge brique et noir) : Flacon de 30.

COMPOSITION	*p gélule*
Ascorbate ferreux	245 mg

(soit en fer ferreux : 33 mg ou 0,6 mmol/gélule)
Excipient : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxydes de fer rouge et noir (E 172). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS
Anémie par carence martiale.
Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.
Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de prendre ce médicament avant les repas, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.
1 gélule contient 33 mg de fer ferreux.
Traitement curatif :
- Adulte et enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 3 à 6 gélules par jour.
- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, en moyenne 3 à 4 gélules par jour.

Traitement préventif :
- Femme enceinte : De l'ordre de 50 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 gélules par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).

Durée du traitement :
Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.

DC CONTRE-INDICATIONS
Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.
Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prévention de la carence martiale du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.
La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.
Un contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement : il doit porter sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Fer (sels de), voie injectable : lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer et de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Calcium, avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Cyclines, utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Entacapone : diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone. Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures, si possible).
- Fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Lévodopa : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures, si possible).
- Méthyldopa : diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa (plus de 2 heures, si possible).
- Bisphosphonates : pour les sels de fer administrés par voie orale, diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques gastro-intestinaux ou antiacides à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer. Prendre les sels de fer à distance du zinc (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Acide acétohydroxamique : diminution de l'absorption digestive de ces 2 médicaments par chélation du fer.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Des données cliniques négatives, portant sur quelques milliers de femmes traitées, semblent exclure un effet néfaste de l'ascorbate ferreux.
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage de l'ascorbate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation ou diarrhées. Coloration habituelle des selles en noir ou gris-noir.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'ingestion massive de sels de fer, des cas de surdosage ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans.
- La symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif.
- A distance de l'intoxication, des sténoses digestives sont possibles.
- Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.
- L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, principalement lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/ml. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acidobasiques sont traités de façon classique.

PP PHARMACODYNAMIE
Préparations martiales (code ATC : B03AA10).
Le fer est un constituant essentiel de l'organisme ; il est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation des tissus vivants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'ascorbate ferreux, comme les sels ferreux en général, est faiblement absorbé (10 à 20 % de la dose ingérée). Cette absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.
L'absorption a lieu surtout au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930069608 (1967/97, RCP rév 18.06.14).
Prix : 2,25 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect dans les indications suivantes :
- traitement de l'anémie par carence martiale ;
- traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

Laboratoire TRADIPHAR
176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : http://www.tradiphar.com

ASMABEC CLICKHALER
voie respiratoire
béclométasone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

ASMANEX TWISTHALER ®
mométasone furoate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre (agglomérats de poudre blanche à blanc cassé) *pour inhalation à 200 µg/dose :* Inhalateur coloré en blanc avec une base rose, boîte de 30 ou de 60 doses.
Poudre (agglomérats de poudre blanche à blanc cassé) *pour inhalation à 400 µg/dose :* Inhalateur coloré en blanc avec une base bordeaux, boîtes de 30 ou de 60 doses.

COMPOSITION	*p dose*
Mométasone furoate	200 µg
ou	400 µg

Excipients (communs) : lactose anhydre (contenant des traces de protéines de lait).
Excipient à effet notoire : la dose quotidienne maximale recommandée contient 4,64 mg de lactose.

DC INDICATIONS
Asmanex Twisthaler est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement continu de l'asthme persistant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie sera adaptée en fonction de la sévérité de l'asthme (voir ci-dessous).
Patients atteints d'asthme persistant léger à modéré :
La posologie initiale recommandée pour la plupart des patients est de 400 microgrammes une fois par jour. Des données suggèrent un meilleur contrôle de l'asthme lorsque la dose journalière est administrée le soir. Certains patients seront mieux contrôlés par l'administration de 400 microgrammes en deux prises par jour (200 microgrammes matin et soir).
La posologie d'Asmanex Twisthaler est individuelle et la dose minimale efficace devra toujours être recherchée. La posologie de 200 microgrammes une fois par jour administrée le soir peut être une dose d'entretien suffisante pour certains patients.
Patients atteints d'asthme persistant sévère :
La posologie initiale recommandée est de 400 microgrammes deux fois par jour et correspond à la dose maximale recommandée. Lorsque les symptômes sont contrôlés, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.
Chez les patients atteints d'asthme sévère et recevant une corticothérapie orale, Asmanex Twisthaler sera initié en association avec le traitement corticoïde en cours. Après une semaine environ, la diminution progressive de la corticothérapie orale pourra être envisagée en réduisant la dose quotidienne ou en ne l'administrant qu'un jour sur deux. En fonction de la réponse du patient, cette dose sera maintenue une à deux semaines avant d'envisager le palier suivant. Dans la majorité des cas, chaque réduction de dose ne doit pas dépasser 2,5 mg de prednisone par jour, ou son équivalent.
Toute tentative de sevrage de la corticothérapie orale ne devra être envisagée que très progressivement. Durant la période de réduction de la corticothérapie orale, il convient de rester vigilant sur le risque de déstabilisation de l'asthme (avec éventuellement des mesures objectives des fonctions ventilatoires), ou d'insuffisance surrénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il conviendra d'informer le patient qu'Asmanex Twisthaler n'est pas destiné à être utilisé « à la demande » pour le traitement des symptômes aigus mais qu'il doit être administré en continu pour assurer le maintien du bénéfice thérapeutique même lorsque les symptômes ont régressé.
Critères :
- *Asthme persistant léger :* symptômes plus de 1 fois par semaine mais moins de 1 fois par jour ; survenue de crises pouvant affecter l'activité et le sommeil ; symptômes d'asthme nocturne plus de 2 fois par mois ; DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP entre 20-30 %.
- *Asthme persistant modéré :* symptômes quotidiens ; crises retentissant sur l'activité et le sommeil ; symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine ; utilisation quotidienne d'un bêta-2-mimétique d'action brève ; DEP ou VEMS > 60 % et < 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP > 30 %.
- *Asthme persistant sévère :* symptômes permanents ; crises fréquentes ; symptômes d'asthme nocturne fréquents ; activités physiques limitées par les symptômes d'asthme ; DEP ou VEMS ⩽ 60 % des valeurs prédites, variabilité > 30 %.

Populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Asmanex Twisthaler chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Patients de plus de 65 ans :
Aucune adaptation de posologie n'est à prévoir.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie inhalée exclusivement.
Pour une utilisation correcte, il conviendra d'informer le patient du mode de fonctionnement de l'inhalateur (voir ci-dessous).
Les patients doivent être en position verticale lors de l'inhalation du produit.
Avant de retirer le capuchon de l'embout buccal, s'assurer que le compteur et le pointeur du capuchon sont alignés. L'inhalateur s'ouvre en dévissant le capuchon blanc dans le sens inverse des aiguilles d'une montre tandis que l'appareil est maintenu en position verticale (la base de couleur rose [inhaleur à 200 µg] ou bordeaux [inhaleur à 400 µg] située en bas). Le compteur décomptera une unité. Il conviendra d'expliquer au patient qu'il doit d'abord placer l'inhalateur dans la bouche, en fermant les lèvres sur l'embout buccal, puis inspirer rapidement et profondément. Après avoir retiré l'inhalateur de la bouche, le patient devra retenir sa respiration pendant environ 10 secondes si possible. Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur. Pour fermer le dispositif, replacer immédiatement le capuchon sur sa base après chaque inhalation, tout en maintenant le dispositif en position verticale ; la dose suivante sera chargée par vissage du capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre et en maintenant une légère pression vers le bas jusqu'à ce qu'un déclic soit perçu et que le capuchon soit complètement fermé. La flèche sur le capuchon sera complètement alignée sur la fenêtre du compteur. Il est conseillé de se rincer la bouche après l'inhalation en recrachant l'eau afin de réduire les risques de candidose buccale.
L'affichage digital indique quand la dernière dose a été délivrée ; après la dose 01, le compteur indique 00 et le capuchon se bloque, l'inhalateur peut alors être jeté. L'inhalateur doit rester propre et sec en permanence. L'extérieur de l'embout buccal sera nettoyé avec un tissu sec ; ne pas laver l'inhalateur ; éviter tout contact avec l'eau.
Pour des instructions détaillées, voir la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Candidoses buccales :
Au cours des essais cliniques, des cas de candidoses buccales, déjà décrites avec la corticothérapie par voie inhalée, ont été rapportés chez certains patients. Un traitement antifongique approprié et chez certains patients l'arrêt du traitement par Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation peuvent être nécessaires (cf Effets indésirables).
Effets systémiques des corticoïdes inhalés :
Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes inhalés, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose pendant des périodes prolongées. Le risque de retentissement systémique reste moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier d'un patient à l'autre et en fonction du corticoïde. Les effets systémiques potentiels peuvent inclure syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, insuffisance surrénale, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataractes, glaucomes et, plus rarement, troubles psychologiques et comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou agressivité (en particulier chez les enfants). Par conséquent, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.
En relais d'une corticothérapie par voie systémique :
Une attention particulière est recommandée chez les patients asthmatiques recevant initialement une corticothérapie par voie systémique lors du relais par le furoate de mométasone inhalé. En effet, des cas de décès par insuffisance surrénale ont été rapportés chez des patients asthmatiques initialement traités par corticoïdes par voie systémique lorsqu'ils étaient transférés à la corticothérapie par voie inhalée dont le passage systémique est plus faible. Après l'arrêt des corticoïdes systémiques, plusieurs mois sont nécessaires pour le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
Pendant la période de diminution de la corticothérapie

orale, certains patients peuvent ressentir des symptômes liés au sevrage des corticoïdes tels que douleurs musculaires et articulaires, asthénie et état dépressif, alors que la fonction ventilatoire reste stable ou même s'améliore. Ces patients devront être encouragés à continuer le traitement par Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation ainsi qu'à poursuivre la diminution progressive de la corticothérapie par voie systémique sauf si des signes objectifs d'insuffisance surrénale apparaissent. En cas d'insuffisance surrénale avérée, il conviendra de ré-augmenter la dose de corticoïde systémique avant de reprendre la diminution des doses par palier progressif.

En situation de stress telle que la survenue d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, d'une infection, ou d'une crise d'asthme grave, les patients récemment sevrés de la corticothérapie systémique pourront nécessiter une supplémentation par une cure courte de corticoïdes administrés par voie systémique. Celle-ci sera ensuite progressivement diminuée en fonction de la réduction des symptômes.

De tels patients devront disposer de corticoïdes oraux si nécessaire et il leur sera recommandé de se munir d'une carte personnelle spécifiant leur besoin éventuel d'une supplémentation en corticoïde et le dosage recommandé en situation de stress. Le contrôle régulier de la fonction cortico-surrénale avec dosage spécifique du cortisol plasmatique matinal, est recommandé.

Chez des patients traités au préalable par voie systémique, le transfert à la corticothérapie inhalée par Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation peut parfois démasquer des allergies jusque-là contrôlées par la corticothérapie systémique. Un traitement symptomatique est alors recommandé.

Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

L'utilisation d'Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation permettra souvent de contrôler les symptômes de l'asthme avec une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien moindre comparée à celle entraînée par l'administration de prednisone orale à dose équivalente. Bien que sa biodisponibilité systémique par voie inhalée soit faible à la dose recommandée, le furoate de mométasone est néanmoins absorbé et peut exercer un effet systémique lorsque des doses plus élevées sont administrées. Ainsi, pour que le retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien reste faible, il conviendra de ne pas dépasser les doses recommandées et de toujours rechercher la dose minimale efficace pour chaque patient.

Bronchospasme :

Comme avec d'autres médicaments administrés par voie inhalée pour l'asthme, un bronchospasme peut survenir immédiatement après l'administration d'Asmanex. Si un bronchospasme survient après l'administration d'Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation, il conviendra d'avoir immédiatement recours à un bronchodilatateur inhalé d'action rapide ; il doit être conseillé au patient de toujours garder à portée de main son médicament bronchodilatateur par voie inhalée, destiné à traiter les symptômes aigus. Dans ce cas, le traitement par Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation doit être immédiatement interrompu et un traitement alternatif doit être envisagé.

Le furoate de mométasone n'a pas les propriétés d'un bronchodilatateur, il n'est pas indiqué en traitement d'urgence pour soulager les symptômes aigus ; les patients doivent être informés de toujours garder à disposition un médicament bronchodilatateur de courte durée d'action par voie inhalée en cas de besoin.

Il convient également d'informer les patients qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement des symptômes d'asthme n'est pas obtenu avec la dose habituellement efficace de bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action et/ou si le débit de pointe chute. Ceci peut être le signe d'une exacerbation de l'asthme. De tels épisodes peuvent nécessiter l'utilisation d'une corticothérapie par voie systémique. Chez ces patients, il convient d'envisager une augmentation de la posologie du furoate de mométasone inhalé jusqu'à la dose maximale recommandée.

Immunosuppression :

Des précautions particulières doivent être envisagées chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou latente ainsi que ceux présentant une infection virale, bactérienne et/ou fongique non traitée ou un herpès ophtalmique.

Il conviendra d'informer les patients ayant reçu des corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs des risques encourus en cas d'exposition à certaines infections (ex : varicelle, rougeole) et de la nécessité de prendre un avis médical s'ils sont confrontés à de telles situations. Cette recommandation est d'autant plus importante chez les enfants.

Effets sur la croissance :

Un contrôle insuffisant de l'asthme, aussi bien que la corticothérapie elle-même, peuvent être à l'origine d'un ralentissement de la croissance chez les enfants ou les adolescents. Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des adolescents traités par corticoïdes quelle que soit la voie d'administration. Il conviendra également avant tout de considérer le bénéfice d'une corticothérapie et du contrôle des symptômes de l'asthme face à l'incertitude d'un arrêt de la croissance lorsqu'apparaît un ralentissement chez un adolescent.

Si un ralentissement de la croissance est observé, le traitement devra être ré-évalué afin de déterminer la posologie minimale efficace pour le contrôle des symptômes. L'avis d'un pédiatre spécialisé en pneumologie est recommandé.

Effets sur l'axe corticosurrénalien :

Une freination de l'axe corticosurrénalien cliniquement significative est possible avec les corticoïdes administrés par voie inhalée en particulier lors de traitement prolongé à forte dose, et ceci d'autant plus que les doses sont supérieures à celles recommandées. Cela doit être pris en compte lors des périodes de stress ou de chirurgie facultative où des corticoïdes systémiques supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires. Lors des essais cliniques, il n'a pas été signalé d'observations de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après un traitement prolongé par le furoate de mométasone inhalé pour des doses ⩽ 800 microgrammes par jour.

Recommandations posologiques :

En cas de non-réponse au traitement ou en cas d'exacerbations sévères d'asthme, la dose d'entretien de furoate de mométasone par voie inhalée devra être augmentée. Si nécessaire, une corticothérapie par voie systémique et/ou une antibiothérapie en cas de suspicion d'infection devront être envisagées en association au traitement par bêta-2-mimétiques.

Il conviendra d'informer le patient de ne pas interrompre brutalement le traitement par Asmanex Twisthaler, poudre pour inhalation.

Il n'existe pas de preuve que l'administration de ce produit à des doses supérieures aux doses recommandées améliore l'efficacité.

Patients intolérants au lactose :

La dose quotidienne maximale recommandée contient 4,64 mg de lactose. Cette quantité ne provoque normalement pas de problème chez les personnes intolérantes au lactose.

DC INTERACTIONS

Compte tenu des très faibles concentrations plasmatiques atteintes après inhalation d'une dose, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives est peu probable. Cependant, l'exposition systémique au furoate de mométasone peut être augmentée en cas d'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, nelfinavir, ritonavir, cobicistat). L'association de furoate de mométasone inhalé et de kétoconazole, un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, entraîne des diminutions faibles mais légèrement significatives (p = 0,09) de l'$ASC_{(0-24)}$ du cortisol plasmatique et une augmentation d'un facteur 2 environ de la concentration plasmatique de furoate de mométasone.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du furoate de mométasone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec le furoate de mométasone, comme avec les autres glucocorticoïdes, ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Comme les autres corticoïdes inhalés, le furoate de mométasone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque éventuel pour le fœtus ou le nourrisson. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticoïdes pendant la grossesse doivent être étroitement surveillés afin de prévoir l'éventualité d'une insuffisance surrénale.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le furoate de mométasone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du furoate de mométasone dans le lait (cf Sécurité préclinique). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le furoate de mométasone en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Dans les études de reproduction chez le rat, aucun effet n'a été observé sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Asmanex Twisthaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours des essais cliniques contre placebo, une candidose buccale a été très fréquemment observée (> 10 %) chez les patients du groupe traité par 400 microgrammes deux fois par jour ; les autres effets indésirables fréquents (1 à 10 %) liés au traitement étaient pharyngite, céphalée et dysphonie. Les effets indésirables liés au traitement observés au cours des essais cliniques et ceux rapportés depuis la commercialisation d'Asmanex Twisthaler poudre pour inhalation sont listés ci-après.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation sont listés dans le tableau suivant par posologie, sévérité, classe de systèmes d'organes et terme normalisé. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Dose quotidienne (1 prise par jour)		Dose quotidienne (2 prises par jour)	
	200 µg	400 µg	200 µg	400 µg
Infections et infestations				
Candidose	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections du système immunitaire				
Réaction d'hypersensibilité incluant rash cutané, prurit, angio-œdème et réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques				
Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Pharyngite	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dysphonie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Exacerbation des symptômes d'asthme tels que toux, dyspnée, sibilants et bronchospasmes	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Maux de tête	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Chez des patients cortico-dépendants (corticothérapie orale) qui ont été traités par Asmanex Twisthaler 400 microgrammes deux fois par jour pendant 12 semaines, une candidose buccale est survenue chez 20 % des patients et une dysphonie chez 7 %. Ces effets étaient considérés comme liés au traitement.

Les effets indésirables rapportés comme étant peu fréquents étaient bouche et gorge sèches, dyspepsie, augmentation pondérale et palpitations.

Comme avec d'autres médicaments administrés par voie inhalée, un bronchospasme peut survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il conviendra d'avoir immédiatement recours à un bronchodilatateur inhalé d'action rapide pour le traiter. Le traitement par Asmanex sera immédiatement interrompu et la conduite thérapeutique sera réévaluée après examen clinique pour instituer si nécessaire un traitement alternatif.

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes inhalés, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose pendant des périodes prolongées. Les effets systémiques potentiels sont insuffisance surrénale, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse.

Comme avec d'autres corticoïdes administrés par voie inhalée, de rares cas de glaucome, d'augmentation de la pression intra-oculaire et/ou de cataracte ont été rapportés.

Comme avec d'autres glucocorticoïdes, le risque de réactions d'hypersensibilité incluant rashs cutanés, urticaire, prurit, érythème et œdème oculaire, de la face, des lèvres et de la gorge n'est pas exclu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison de la faible biodisponibilité systémique de ce produit, un surdosage ne conduit pas à la mise en place d'un traitement particulier, mais à une simple surveillance clinique. La corticothérapie sera ensuite reprise à dose adaptée. Des doses excessives de corticoïdes administrées par inhalation ou par voie orale peuvent entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Prise en charge :

La prise en charge d'un surdosage du furoate de mométasone par voie inhalée inclut la surveillance de la fonction surrénale. Le traitement par le furoate de mométasone à une dose suffisante pour contrôler l'asthme pourra ensuite être repris.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antiasthmatiques inhalants, Glucocorticoïdes (code ATC : R03BA07).

Mécanisme d'action :

Le furoate de mométasone est un glucocorticoïde qui exerce un effet anti-inflammatoire local.

Le mécanisme d'action du furoate de mométasone est probablement lié à sa capacité à inhiber la libération des médiateurs de l'inflammation. *In vitro*, le furoate de mométasone inhibe la libération des leucotriènes (LT) issus des leucocytes de patients allergiques. Sur les cultures cellulaires, le furoate de mométasone exerce une puissante inhibition de la synthèse et de la libération d'IL-1, IL-5, IL-6, et TNF-alpha ; il exerce également une puissante inhibition sur la production des LT et des cytokines Th2, IL-4 et IL-5, issues des cellules humaines T CD4+.

Effets pharmacodynamiques :

In vitro, il a été mis en évidence une affinité de liaison du furoate de mométasone pour le récepteur humain des glucocorticoïdes environ 12 fois supérieure à celle observée avec la dexaméthasone, 7 fois supérieure à celle de l'acétonide de triamcinolone, 5 fois à celle du budésonide et 1,5 fois à celle de la fluticasone.

Lors d'un essai clinique, il a été montré que le furoate de mométasone inhalé réduisait la réactivité bronchique à l'adénosine monophosphate chez les patients présentant une hyperréactivité. Dans un autre essai, le traitement par Asmanex Twisthaler pendant 5 jours a atténué de façon significative les réponses précoces et tardives après un test de provocation aux allergènes inhalés et a également entraîné une diminution de l'hyperréactivité à la méthacholine induite par un allergène.

Il a également été montré que le traitement par le furoate de mométasone inhalé atténue l'augmentation du nombre des cellules inflammatoires (éosinophiles totaux et activés) dans les crachats induits lors de tests de provocation allergénique et lors des tests à la méthacholine. La signification clinique de ces observations n'est pas établie.

Efficacité et sécurité cliniques :

Chez les patients asthmatiques, il n'a pas été mis en évidence de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après administration répétée de furoate de mométasone inhalé pendant 4 semaines à des doses allant de 200 microgrammes deux fois par jour à 1200 microgrammes une fois par jour quelle que soit la dose utilisée. Un effet systémique n'était décelé qu'à la dose de 1600 microgrammes par jour.

Au cours des essais cliniques menés à long terme avec des doses allant jusqu'à 800 microgrammes par jour, aucune freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien n'a été mise en évidence par les tests à la corticotropine (ACTH) visant à rechercher une réduction du taux de cortisol plasmatique matinal ou une réponse anormale.

Dans un essai clinique sur 28 jours chez 60 patients asthmatiques, l'administration de doses d'Asmanex Twisthaler à 400 microgrammes, 800 microgrammes ou 1200 microgrammes une fois par jour, ou 200 microgrammes deux fois par jour, n'a pas conduit à une diminution statistiquement significative de l'ASC du cortisol plasmatique sur 24 heures.

Les éventuels effets systémiques dus à l'administration deux fois par jour de furoate de mométasone ont été évalués lors d'une étude contrôlée contre placebo qui a comparé l'ASC du cortisol plasmatique sur 24 heures chez 64 patients asthmatiques adultes traités pendant 28 jours par du furoate de mométasone 400 microgrammes deux fois par jour, 800 microgrammes deux fois par jour, ou de la prednisone 10 mg une fois par jour. Le traitement par 400 microgrammes de furoate de mométasone deux fois par jour a réduit les $ASC_{(0-24)}$ de cortisol sérique de 10-25 % par rapport au placebo. Le traitement par 800 microgrammes de furoate de mométasone deux fois par jour a réduit les valeurs d'$ASC_{(0-24)}$ de cortisol sérique de 21-40 % par rapport au placebo. La diminution du cortisol était significativement plus prononcée après l'administration de 10 mg de prednisone une fois par jour qu'avec le placebo ou avec le furoate de mométasone quel que soit le groupe de traitement.

Des essais contrôlés contre placebo en double-aveugle d'une durée de 12 semaines ont montré que le traitement par Asmanex Twisthaler aux posologies comprises entre 200 microgrammes (une fois par jour, le soir) et 800 microgrammes par jour s'est traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire déterminée par le VEMS et le DEP, une amélioration du contrôle des symptômes de l'asthme et une diminution du besoin en bêta-2-mimétique inhalé. Chez certains patients, l'amélioration de la fonction pulmonaire a été observée dans les 24 heures suivant le début du traitement, bien que

le bénéfice maximum n'ait pas été atteint avant 1 à 2 semaines ou plus. L'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue pendant la durée du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité systémique du furoate de mométasone après inhalation est faible chez le volontaire sain, du fait d'une faible absorption au niveau du poumon et du tractus digestif et d'un effet de premier passage important. Les concentrations plasmatiques de la mométasone après inhalation des doses recommandées de 200 microgrammes à 400 microgrammes par jour étaient très variables et en général proches ou inférieures aux limites de quantification (50 pg/ml) de la méthode analytique de dosage utilisée.

Distribution :

Après administration d'un bolus intraveineux, le volume de distribution est de 332 litres. *In vitro*, la fixation du furoate de mométasone aux protéines est forte, 98 % à 99 % pour des concentrations allant de 5 à 500 ng/ml.

Biotransformation :

La fraction déglutie de furoate de mométasone administré par voie inhalée est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et subit un important métabolisme aboutissant à la formation de nombreux métabolites. Il n'y a pas de métabolites majeurs détectables dans le plasma. Sur microsomes hépatiques humains, la mométasone est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

Élimination :

Après administration d'un bolus intraveineux, la demi-vie terminale d'élimination du furoate de mométasone est d'environ 4,5 heures. L'administration d'une dose radioactive par inhalation par la bouche est excrétée en majorité dans les fèces (74 %) et en moindre quantité dans les urines (8 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Toxicologie générale :

Tous les effets observés dans les essais de toxicologie étaient ceux attendus avec cette classe de produits et liés à l'exacerbation des effets pharmacologiques des glucocorticoïdes.

Tératogénicité :

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Les effets observés ont été l'apparition de hernies ombilicales chez le rat, de fentes palatines chez la souris, d'agénésies de la vésicule biliaire, de hernies ombilicales et de fléchissements des pattes avant chez les lapins. Le gain de poids maternel était diminué. Il a été observé un effet sur la croissance fœtale (faible poids fœtal et/ou ossification retardée) chez les rats, les lapins et les souris, ainsi qu'une baisse de la survie de la progéniture chez les souris.

Fonction de reproduction :

Dans les études sur la fonction de reproduction, l'injection sous-cutanée de furoate de mométasone, à la dose de 15 microgrammes/kg, a entraîné un allongement de la gestation ainsi qu'un travail plus long et difficile avec une réduction de la survie et du poids ou de l'évolution du poids de la progéniture. Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité.

Allaitement :

Le furoate de mométasone est excrété à de faibles doses dans le lait des rates allaitantes.

Cancérogenèse :

Dans des études de cancérogenèse menées chez les souris et les rats, le furoate de mométasone inhalé n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs.

Génotoxicité :

Des batteries d'études standardisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que le furoate de mométasone n'a pas d'effet mutagène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

– Conditionné pour la vente : 2 ans.
– Après la première ouverture : 3 mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935924322 (2002, RCP rév 23.10.17) 30 doses à 200 µg.
3400935924490 (2002, RCP rév 23.10.17) 60 doses à 200 µg.
3400935924551 (2002, RCP rév 23.10.17) 30 doses à 400 µg.
3400935924612 (2002, RCP rév 23.10.17) 60 doses à 400 µg.

Prix : 8,61 € (30 doses à 200 µg).
17,72 € (60 doses à 200 µg).
17,72 € (30 doses à 400 µg).
35,23 € (60 doses à 400 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ASMASAL CLICKHALER
voie respiratoire
salbutamol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

ASPÉGIC ® ORAL 500 mg et 1000 mg
acétylsalicylate de DL-lysine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 500 mg : Sachets-dose, boîtes de 20 et de 30.

Poudre pour solution buvable adulte à 1000 mg : Sachets-dose, boîtes de 15, de 20 et de 30.

COMPOSITION

	p sachet
Acide acétylsalicylique	500 mg
ou	1000 mg

(sous forme d'acétylsalicylate de DL-lysine : 900 mg/sachet de 500 mg ; 1800 mg/sachet de 1000 mg)

Excipients (communs) : glycine, arôme mandarine*, glycyrrhizate d'ammonium.

Excipient à effet notoire : lactose.

* lactose, jus d'orange, huile essentielle de mandarine.

DC INDICATIONS

Poudre pour solution buvable à 500 mg :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.

Poudre pour solution buvable adulte à 1000 mg :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

<u>Poudre pour solution buvable à 500 mg :</u>

Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg** (environ 9 à 15 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

- Pour les enfants ayant un poids de 30 à 40 kg (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.
- Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 6 sachets par jour.
  La posologie usuelle est de 1 sachet à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
  En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 sachets à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 sachets par jour.
- Pour les sujets âgés : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 4 sachets par jour.
  La posologie usuelle est de 1 sachet à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
  En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 sachets à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 4 sachets par jour.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'adulte : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.
- Chez l'enfant : les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

Durée de traitement :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

Affections rhumatismales :

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg.

- Chez l'adulte : 3 à 6 g maximum par jour, à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum. Chez le sujet âgé, la posologie sera réduite.
- Chez l'enfant : cette présentation est réservée à l'enfant à partir de 20 kg : 50 mg/kg à 100 mg/kg maximum par jour à répartir en 4 à 6 prises espacées de 4 heures minimum.

<u>Poudre pour solution buvable à 1000 mg :</u>

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans).

Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

- Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 3 sachets par jour.
  La posologie usuelle est de 1 sachet à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 sachets par jour.
- Pour les sujets âgés : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 2 sachets par jour.
  La posologie usuelle est de 1 sachet à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 2 sachets par jour.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : elles doivent être régulièrement espacées d'au moins 4 heures.

Durée de traitement :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et plus de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

Affections rhumatismales :

3 à 6 g maximum par jour, à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum.

Chez le sujet âgé, la posologie sera réduite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Verser le contenu du sachet dans un verre, puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).
- Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entrainer des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de l'acide acétylsalicylique. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée.

- En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Interactions).
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
  L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants et des adolescents avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants et ces adolescents que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.
  En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical strict.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie (doses anti-inflammatoires), il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreille, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie, notamment lors de la mise en route du traitement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.
- La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) est déconseillée avec :
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) ;

- les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) ;
- les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et les héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé, et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
- le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ;
- la ticlopidine ;
- les uricosuriques (cf Interactions).
- l'anagrélide (cf Interactions).

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du lactose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Les sachets à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour l'indication « douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles », et à l'enfant de moins de 20 kg pour l'indication « affections rhumatismales ». Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés.
- Les sachets dosés à 1000 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 50 kg.
- La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, le cangrélor, le cilostazol, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, protéine C activée recombinante, protéine C humaine, le tirofiban, la ticlopidine et le prasugrel.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :
- Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Acétazolamide : majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.
- Anagrélide : majoration des évènements hémorragiques.
- Anticoagulants oraux: pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Défibrotide : risque hémorragique accru.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Pémétrexed, en cas de fonction rénale faible à modérée : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
- Probénécide : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Ticagrélor en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.
- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g/j, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Diurétiques : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ; pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g/prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3g/jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ticagrélor dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux ou antiacides à distance (plus de 2 heures si possible) de l'acide acétylsalicylique.
- Métamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante.
- Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :
- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodénal.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) en une ou plusieurs prises : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Déférasirox, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour), ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé : pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques (amitriptylline, clomipramine, duloxétine, imipramine, milnacipran, oxitriptan, venlafaxine) : majoration du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.
- Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Aspect malformatif : 1er trimestre :
Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- **une toxicité cardiopulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- **une atteinte fonctionnelle rénale** :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence pour les doses supérieures à 100 mg/j :
- Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : toute prise d'acide acétylsalicylique, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut pas être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales peuvent également survenir.
- Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.
- Thrombopénie
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité.
- Réactions anaphylactiques.
- Asthme.
- Œdème de Quincke.

Affections du système nerveux :
- Céphalées, vertiges.
- Sensation de baisse de l'acuité auditive.
- Bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Hémorragies intracrâniennes.
  Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections gastro-intestinales :
- Douleurs abdominales.
- Hémorragies digestives patentes ou occultes (hématémèse, melæna...), responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.
  - Troubles du tube digestif haut : œsophagites, duodénite érosive, gastrite érosive, ulcération œsophagienne, perforation.
  - Troubles du tube digestif bas : ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale.

  Ces réactions peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la

dose d'acide acétylsalicylique et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents digestifs graves.
- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires :
- Atteinte du foie, principalement hépatocellulaire.
- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Hépatite chronique.

Affections cardiaques :
- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires :
- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Urticaire.
- Réactions cutanées.
- Érythème pigmenté fixe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein :
- Hématospermie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

Symptômes :
- Intoxication modérée : bourdonnement d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables). Cet effet indésirable peut être fatal en cas de surdosage :

Symptômes :
- détresse respiratoire avec notamment dyspnée, tachycardie.

Conduite d'urgence :
- hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé,
- traitement approprié tel que ventilation en décubitus ventral avec pression expiratoire positive, hémodialyse et inhalation de monoxyde d'azote.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylsalicylate de DL-lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait sous forme d'acide acétylsalicylique.

Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

Métabolisme, excrétion :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène :
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et conserver les sachets dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931226895 (1970/96, RCP rév 31.07.17) 20 sach 500 mg.
3400934736155 (1970/96, RCP rév 31.07.17) 30 sach 500 mg.
3400934735905 (1970/96, RCP rév 31.07.17) 15 sach 1000 mg.
3400931898191 (1970/96, RCP rév 31.07.17) 20 sach 1000 mg.
3400935706720 (1970/96, RCP rév 31.07.17) 30 sach 1000 mg.

Prix : 1,69 € (20 sachets 500 mg).
3,06 € (20 sachets 1000 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîtes de 30 sachets à 500 mg et de 15 et 30 sachets à 1000 mg : Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ASPÉGIC ® ORAL 100 mg NOURRISSONS 250 mg ENFANTS

acétylsalicylate de DL-lysine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable nourrisson à 100 mg : Sachets-dose, boîte de 20.
Poudre pour solution buvable enfant à 250 mg : Sachets-dose, boîte de 20.

COMPOSITION

	p sachet nourrisson	p sachet enfant
Acétylsalicylate de DL-lysine	180 mg	450 mg

(soit en acide acétylsalicylique : 100 mg/sach nour ; 250 mg/sach enf)
Excipients : glycine, arôme de mandarine*, glycyrrhizate d'ammonium.
Excipient à effet notoire : lactose.
* Essence de mandarine, jus d'agrumes, lactose.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

POSOLOGIE :
Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :
Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Aspégic Nourrissons 100 mg :
Cette présentation est réservée à l'enfant de 6 à 22 kg (environ 3 mois à 7 ans).
- Enfant de 6 à 8 kg (environ 3 à 9 mois) : 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.
- Enfant de 9 à 11 kg (environ 9 à 24 mois) : 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.
- Enfant de 12 à 16 kg (environ 18 mois à 5 ans) : 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.
- Enfant de 17 à 22 kg (environ 4 à 7 ans) : 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour.

Aspégic Enfants 250 mg :
Cette présentation est réservée à l'enfant de 15 à 50 kg (environ 3 à 15 ans).
- Enfant de 15 à 20 kg (environ 3 à 7 ans) : 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.
- Enfant de 21 à 27 kg (environ 6 à 10 ans) : 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.
- Enfant de 28 à 40 kg (environ 9 à 13 ans) : 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.
- Enfant de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans) : 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

Durée de traitement :
Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et plus de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu :
50 mg/kg à 100 mg/kg maximum par jour, à répartir en 4 à 6 prises espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).
- Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entrainer des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient de l'acide acétylsalicylique. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée.
Les sachets dosés à 100 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 kg et de plus de 22 kg pour lesquels il existe des dosages mieux adaptés.
Les sachets dosés à 250 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 15 kg et plus de 50 kg pour lesquels il existe des dosages mieux adaptés.
En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Interactions).
En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants et des adolescents avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants et ces adolescents que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique, en cas de déficit en G6PD, doit se faire sous contrôle médical strict.
Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- Antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite.
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.
- Métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).
L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
Aux fortes doses utilisées en rhumatologie (doses anti-inflammatoires), il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie, notamment lors de la mise en route du traitement.
L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.
La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) est déconseillée avec :
- les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
- les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
- le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) ;
- les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) ;
- les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et les héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé, et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques

ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
- le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ;
- la ticlopidine ;
- les uricosuriques (cf Interactions) ;
- l'anagrélide (cf Interactions).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (voir rubrique Interactions).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, le cangrélor, le cilostazol, le clopidogrel, l'epoprostenol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trometamol, protéine C activée recombinante, protéine C humaine, le tirofiban, la ticlopidine et le prasugrel.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :

+ Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

+ Acétazolamide : majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

+ Anagrélide : majoration des évènements hémorragiques.

+ Anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal : majoration du risque hémorragique.

Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Défibrotide : risque hémorragique accru.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé) pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pemetrexed, en cas de fonction rénale faible à modérée : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).

+ Probénécide : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

+ Ticagrélor, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

+ Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.

+ Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g/jour, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales.

Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Diurétiques, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ticagrélor dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique.

Prendre les topiques gastro-intestinaux ou antiacides à distance (plus de 2 heures si possible) de l'acide acétylsalicylique.

+ Metamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante.

+ Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :

+ Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastro-duodénal.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) en une ou plusieurs prises : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Déférasirox, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour), ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées à doses curatives et/ou pour sujet âgé, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'acide acétylsalicylique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées à doses préventives : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.

+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques (amitriptylline, clomipramine, duloxétine, imipramine, milnacipran, oxitriptan, venlafaxine) : majoration du risque hémorragique.

+ Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

+ Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.

+ Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.

+ Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné au nourrisson et/ou à l'enfant. Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants :

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses inférieures allant jusqu'à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Aspect malformatif – 1er trimestre :

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré- et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Aspect fœtotoxique et néonatal – 2e et 3e trimestres :

Au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence pour les doses supérieures à 100 mg/j :

- Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : toute prise d'acide acétylsalicylique, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut pas être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales peuvent également survenir.
- Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.
- Thrombopénie.
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.

Affections du système immunitaire :

- Réactions d'hypersensibilité.
- Réactions anaphylactiques.
- Asthme.
- Œdème de Quincke.

Affections du système nerveux :

- Céphalées, vertiges.
- Sensation de baisse de l'acuité auditive.
- Bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Hémorragies intracrâniennes.
- Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections cardiaques :

- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires :

- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

Affections gastro-intestinales :

- Douleurs abdominales.
- Hémorragies digestives patentes ou occultes (hématémèse, melæna...), responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.
- Troubles du tube digestif haut : œsophagite, duodénite érosive, gastrite érosive, ulcération œsophagienne, perforation.
- Troubles du tube digestif bas : ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale.

  Ces réactions peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'acide acétylsalicylique, et chez les patients

avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents digestifs graves.
- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires :
- Atteinte du foie, principalement hépatocellulaire.
- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Urticaire.
- Réactions cutanées.
- Erythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein :
- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), où elle peut être mortelle.

Symptômes :
- Intoxication modérée :
  bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère :
  Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.
  Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables). Cet effet indésirable peut être fatal en cas de surdosage.

Symptômes :
Détresse respiratoire avec notamment dyspnée, tachycardie.

Conduite d'urgence :
- Hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé,
- traitement approprié tel que ventilation en décubitus ventral avec pression expiratoire positive, hémodialyse et inhalation de monoxyde d'azote.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylsalicylate de DL-lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait sous forme d'acide acétylsalicylique.

Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.
L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

Métabolisme de l'excrétion :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène :
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées in vitro et in vivo dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Conserver les sachets dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931893639 (1970/95, RCP rév 31.07.17) nour.
3400932703616 (1984/97, RCP rév 31.07.17) enf.
Prix : 1,38 € (20 sachets nourrisson).
1,44 € (20 sachets enfant).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ASPÉGIC® INJECTABLE 500 mg/5 ml et 1000 mg/5 ml
acétylsalicylate de lysine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre et solution pour usage parentéral à 500 mg : Flacon de poudre + ampoule de solvant (5 ml) : boîte de 20.
Poudre et solution pour usage parentéral à 1000 mg : Flacon de poudre + ampoule de solvant (5 ml) : boîte de 6.

COMPOSITION

Poudre :	p flacon
Acétylsalicylate de lysine	900 mg
ou	1800 mg

(soit en acide acétylsalicylique : 500 mg/fl 500 mg ; 1000 mg/fl 1000 mg)
Excipient (commun) : glycine.
Excipient à effet notoire : aucun.
Solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Traitement de courte durée des douleurs intenses.
- Traitement des rhumatismes inflammatoires.
- Traitement symptomatique de la fièvre lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
900 mg d'acétylsalicylate de DL-Lysine correspond à 500 mg d'acide acétylsalicylique (aspirine).
Les flacons d'aspirine injectable existent à deux concentrations : 500 mg/5 ml et 1000 mg/5 ml.

Douleurs intenses et fièvre :
- Adulte : la posologie quotidienne maximale est de 3000 mg d'aspirine.
  A titre indicatif : 500 mg ou 1000 mg d'aspirine par administration, sans dépasser 3000 mg par jour.
- Sujet âgé : la posologie quotidienne maximale est de 2000 mg d'aspirine.
  A titre indicatif : 500 mg ou 1000 mg d'aspirine par administration, sans dépasser 2000 mg par jour.

Affections rhumatismales :
- Adulte : 3000 à 6000 mg d'aspirine **maximum** par jour, à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum.
- Sujet âgé : la posologie devra être réduite.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie injectable.
Dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.
L'administration peut se faire soit en IM profonde, soit en IV directe, soit en perfusion IV à l'aide d'un soluté véhicule (soluté de chlorure de sodium, de glucose ou de sorbitol).
Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue ce médicament avec d'autres spécialités injectables.
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est **contre-indiqué** dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).
- Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de l'acide acétylsalicylique. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée.
En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Interactions).
En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants et des adolescents avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants et ces adolescents que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical strict.
Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
- insuffisance rénale ou hépatique ;
- asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
- métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
Aux fortes doses utilisées en rhumatologie (doses anti-inflammatoires), il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie, notamment lors de la mise en route du traitement.
L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.
La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) est déconseillée avec :
- les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
- les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
- le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) ;
- les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) ;
- les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et les héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
- le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ;
- la ticlopidine ;
- les uricosuriques (cf Interactions).
- l'anagrélide (cf Interactions).

Les flacons d'aspirine injectable sont réservés à l'adulte.
La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, le cangrélor, le cilostazol, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, la protéine C activée recombinante, la protéine C humaine, le tirofiban, la ticlopidine et le prasugrel.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Acétazolamide : majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.
- Anagrélide : majoration des évènements hémorragiques.

- Anticoagulants oraux: pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Défibrotide : risque hémorragique accru.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Pémétrexed, en cas de fonction rénale faible à modérée : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
- Probénécide : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Ticagrélor en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.
- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g/j, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans le syndrome coronarien aigu) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Diurétiques, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ticagrélor dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux ou antiacides à distance (plus de 2 heures si possible) de l'acide acétylsalicylique.
- Métamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante.
- Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :

- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodénal.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) en une ou plusieurs prises : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Déférasirox, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées, doses curatives et/ou sujet âgé, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques (amitriptylline, clomipramine, duloxétine, imipramine, milnacipran, oxitriptan, venlafaxine) : majoration du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.
- Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Aspect malformatif : 1er trimestre :

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :

Au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- **une toxicité cardiopulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- **une atteinte fonctionnelle rénale :**
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence pour les doses supérieures à 100 mg/j :

- Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : toute prise d'acide acétylsalicylique, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut pas être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales peuvent également survenir.
- Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.
- Thrombopénie
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.

Affections du système immunitaire :

- Réactions d'hypersensibilité.
- Réactions anaphylactiques.
- Asthme.
- Œdème de Quincke.

Affections du système nerveux :

- Céphalées, vertiges.
- Sensation de baisse de l'acuité auditive.
- Bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Des hémorragies intracrâniennes peuvent également survenir.
  Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections cardiaques :

- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires :

- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

Affections gastro-intestinales :

- Douleurs abdominales.
- Hémorragies digestives patentes (hématémèse, méléna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.
- Troubles du tube digestif haut : œsophagites, duodénite érosive, gastrite érosive, ulcération œsophagienne, perforation.
- Troubles du tube digestif bas : ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale.

Ces réactions peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'acide acétylsalicylique et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents digestifs graves.

- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires :

- Augmentation des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire.
- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Urticaire.
- Réactions cutanées.
- Érythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein :

- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Possibilités de douleur au point d'injection et de réactions locales.
- Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

Symptômes :

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère :
  Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.
  Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide-base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables). Cet effet indésirable peut être fatal en cas de surdosage.

Symptômes : Détresse respiratoire avec notamment dyspnée, tachycardie.

Conduite d'urgence :
- Hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé.
- Traitement approprié tel que ventilation en décubitus ventral avec pression expiratoire positive, hémodialyse et inhalation de monoxyde d'azote.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoire à dose élevée (N : système nerveux central/M : appareil locomoteur).

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylsalicylate de lysine se scinde en acide acétylsalicylique et en lysine dans le plasma.

L'acide acétylsalicylique est rapidement absorbé et hydrolysé en acide salicylique.

Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma. Un quart d'heure après l'injection de 1 g d'aspirine par voie IV, on obtient une salicylémie de 220 mg/l. Par voie IM, un quart d'heure après l'injection de 1 g d'aspirine, on obtient une salicylémie de 110 mg/l.

L'élimination urinaire augmente avec le pH urinaire. La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est d'environ 30 minutes. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène :

L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.

Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Pdre et solv pour sol inj à 500 mg : 30 mois.
- Pdre et solv pour sol inj à 1000 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture :

Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

3400955314981 (1975/96, RCP rév 31.07.17) 20 fl 500 mg.
3400932610204 (1982, RCP rév 31.07.17) 6 fl 1000 mg.

Prix : 7,99 € (6 fl + amp 1000 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers (boîte de 20 flacons + ampoules à 500 mg) : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ASPIRINE DU RHÔNE® 500 mg

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg : Boîtes de 20 et de 50, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à croquer à 500 mg : Boîte de 20, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 500 mg

Excipients :

Comprimé : amidon de maïs, poudre de cellulose granulée (Elcéma G250).

Comprimé à croquer : 1re couche : stéarate de calcium, amidon de maïs, mannitol, laque jaune orangé S (E110) ; *2e couche :* aspartam, stéarate de calcium, acide ascorbique, acide citrique anhydre, carbonate de magnésium*, amidon prégélatinisé*, mannitol, carbonate de sodium anhydre, carmellose sodique, laque jaune orangé S (E110). *Arômes :* mandarine (acétaldéhyde, acide acétique, citral, alcool éthylique, butyrate d'éthyle, gomme arabique, huiles essentielles de mandarine et d'orange, tocophérol DL-alpha, triacétine, valencène), orange (gomme arabique, maltodextrine, huile essentielle d'orange, tocophérol DL-alpha) et arôme sec (acide silicilique, fructose, Frescolat® ML).

Excipients à effet notoire (comprimé à croquer) : aspartam, fructose, colorant jaune orangé (E110).

* Ces deux composants sont introduits sous la forme d'un mélange désigné sous le nom de « carbonate de magnésium 90 ».

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

Réservé à l'adulte et à l'enfant **à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans).**

- *Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans)* :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
  En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.
- *Pour les sujets âgés* :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
  En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- *Chez l'enfant de 30 à 50 kg (environ 9 à 15 ans)* :
  Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
  La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, **soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.
  - Pour les enfants ayant un poids de **30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
  - Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

- *Comprimé à croquer* : les comprimés sont à croquer et à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit), de préférence au cours des repas.
- *Comprimé* : les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit), de préférence au cours des repas.

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- Chez l'enfant (de 30 kg à 50 kg, soit environ de 9 à 15 ans) : les prises doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures (se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus).
- Chez l'adulte : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Durée de traitement :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proches, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions), et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
- Anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).
- Enfant de moins de 6 ans : risque de fausse-route ; utiliser une autre présentation.

Comprimé à croquer :

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
- L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.
  En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.
  En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) ;
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et les héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ;
  - la ticlopidine ;
  - les uricosuriques (cf Interactions).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.
- Les comprimés à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.

Comprimé à croquer :

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine (acide acétylsalicylique), le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le tirofiban et la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées :

Cf Contre-indications.
- Anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Associations déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Diurétiques, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

Associations à prendre en compte :
- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) en une ou plusieurs prises : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestive.
- Déférasirox : avec l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour). Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives. L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
- *Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :*
  Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.
- *Doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour :*
  L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.
- *Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :*
  L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.
  Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspirine du Rhône 500 mg n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :
- douleurs abdominales,
- hémorragies digestives patentes, (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée,
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :
- céphalées, vertiges,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille,

qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques :
Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réactions d'hypersensibilité :
Urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

Syndrome de Reye chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

Symptômes :
- Intoxication modérée :
  Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère :
  Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.
  Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale.
Les pics plasmatiques sont atteints en 25 à 60 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.
L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

Biotransformation :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique.

Elimination :
Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène.
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées in vitro et in vivo dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935146793 (1974/93, RCP rév 01.06.17) 20 cp.
3400935146854 (1992/93, RCP rév 01.06.17) 50 cp.
3400933424800 (1991, RCP rév 22.06.17) 20 cp à croquer.
Comprimé : Non remb Séc soc. Collect.
Comprimé à croquer : Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ASPIRINE PROTECT ® 300 mg

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 300 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 300 mg
Excipients : amidon de maïs, poudre de cellulose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1 (Eudragit L30D), talc, citrate de triéthyle.

DC INDICATIONS

Aspirine Protect est indiqué chez l'adulte pour les indications suivantes :
- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique) :
- Prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie ou intervention vasculaire tels que angioplastie coronaire transluminale, pontage aortocoronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux ;
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Réservé à l'adulte. Voie orale.

POSOLOGIE :
Les comprimés doivent être avalés entiers de préférence au moins 30 minutes avant les repas avec un verre d'eau plein.
En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni cassés ni mâchés pour permettre la libération du principe actif dans le milieu alcalin de l'intestin.
L'enrobage prévient des effets irritants locaux sur la muqueuse stomacale.

En traitement chronique :
La posologie recommandée est de 300 mg (soit 1 comprimé) par jour à avaler avec un verre d'eau préférentiellement avant le repas.

Sujet âgé :
En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra être revu régulièrement.

Population pédiatrique :
L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :
L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants rénaux :
L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications). L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :
- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients (cf Composition), ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée),
- antécédents d'asthme induit par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- ulcère gastro-duodénal évolutif,
- maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise dont hémorragies digestives, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénie,
- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée soit 5 mois révolus pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour d'acide acétylsalicylique (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement),
- risque hémorragique,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide

acétylsalicylique (AAS) dans la composition des autres médicaments.
L'association d'aspirine aux doses antiagrégantes plaquettaires est déconseillée avec les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires (en dehors de certaines indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus), l'anagrélide et les uricosuriques (cf Interactions).
Des anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène et le naproxène, peuvent atténuer ou limiter l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Il est conseillé aux patients traités par Aspirine Protect de prendre contact avec leur médecin s'ils prévoient de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf Interactions).
L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sujet âgé :
Le risque hémorragique sous AAS semble constant d'une indication à l'autre et indépendant du niveau de risque cardiovasculaire de base, mais ce risque varie étroitement avec l'âge et est nettement augmenté chez les sujets âgés (cf Effets indésirables).

Patients hypertendus :
Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte tenu de l'augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés (cf Effets indésirables).

Intervention chirurgicale (y compris une extraction dentaire) :
Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex. : extraction dentaire). La durée de l'interruption du traitement avant l'intervention doit être déterminée au cas par cas.
Un syndrome de Reye, pathologie très rare, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a été observé chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes de syndrome grippal) et recevant de l'acide acétylsalicylique.
L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (cf Posologie/Mode d'administration).
Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont susceptibles d'entraîner une hémolyse ou une anémie hémolytique. En cas de déficit en G6PD, l'administration d'acide acétylsalicylique doit se faire sous contrôle médical.
La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite. Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive doivent éviter de prendre de l'acide acétylsalicylique en raison du risque d'irritation et de saignement au niveau du tractus digestif, et notamment en association avec les boissons alcoolisées. Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique ;
- asthme/hypersensibilité : une étroite surveillance médicale est nécessaire chez les patients présentant un asthme ou une rhinite allergique. La survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique peut provoquer un bronchospasme et induire des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont des antécédents d'asthme, de rhinite allergique, de polypes nasaux ou de maladie respiratoire chronique (cf Effets indésirables) ;
- des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement des symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le patient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs ;
- métro-ménorragies : l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution en cas de saignements très importants (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires :
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires (abciximab, acide acétylsalicylique, cilostazol, clopidogrel, époprosténol, eptifibatide, iloprost, iloprost trométamol, prasugrel, ticagrélor, ticlopidine, tirofiban) majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Déconseillées :
- Anticoagulants oraux (en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal) : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Anagrélide : majoration des évènements hémorragiques et diminution des évènements antithrombotiques.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Méthotrexate (aux doses > 20 mg/semaine) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Clopidogrel, dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

A prendre en compte :
- Anticoagulants oraux (en l'absence d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses préventives) : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
  Des données expérimentales suggèrent que des AINS, comme l'ibuprofène et le naproxène, peuvent inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier des AINS. Par ailleurs, en ce qui concerne les AINS comme l'ibuprofène ou le naproxène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg d'AAS par jour est insuffisante.
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.
Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée.
Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.
Sauf nécessité absolue, l'AAS ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si de l'AAS est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (durant les 24 premières semaines d'aménorrhée), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire),
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament,
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'AAS à des doses de 100 mg par jour ou plus est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspirine Protect n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections du système immunitaire :
Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke, rhinite, éruption cutanée, urticaire, et parfois détresse cardio-respiratoire voire choc anaphylactique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (hématome, hémorragie urogénitale, épistaxis, gingivorragies, purpura ...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale. Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir (particulièrement chez des patients avec une hypertension non contrôlée).
Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé.
Des accidents hémolytiques graves ont été observés après administration de fortes doses d'AAS chez des sujets atteints d'un déficit en G6PD.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central :
Effets sur le système nerveux central : céphalées, sensation vertigineuse, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (cf Surdosage).
Hémorragie intracrânienne.

Affections gastro-intestinales :
Des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une gastrite, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique.
La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes.
L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action anti-thrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.

Affections hépatobiliaires :
Élévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire (insuffisance hépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Urticaire, réactions cutanées, pouvant être sévères (érythème polymorphe exsudatif).

Troubles rénaux et des voies urinaires :
Insuffisance rénale aiguë, particulièrement chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, une décompensation cardiaque, ou en cas de traitement diurétique concomitant.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présent dans Aspirine Protect. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés, potentiellement d'évolution fatale, peuvent se présenter comme décrits ci-dessous :

Symptômes :
- intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont les signes d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie ;
- intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire.

Les manifestations suivantes peuvent également apparaître : hyperthermie et hypersudation aboutissant à une déshydratation, agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie.
Une dépression du système nerveux central peut aboutir à un coma, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt respiratoire.

Conduite d'urgence :
- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,
- décontamination digestive et administration de charbon activé,
- contrôle de l'équilibre acide base,
- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8,
- possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves,
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques/inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC06 : sang, organes hématopoïétiques).
L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.
Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.
L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après arrêt du traitement.
A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie, semble-t-il.
L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.
Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation du thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).
Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardio-vasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice/risque favorable en prévention primaire. Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (Étude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (300 mg de vitamine E associée à 250 mg de Vitamine C et 10 mg de bêta-carotène) à un placebo chez des patients présentant une Artériopathie des Membres Inférieurs (AOMI) de stade III ou IV (ou pathologie artérielle périphérique). Le critère de jugement principal était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals, ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 64 % (p = 0,016 ou HR = 0,35 (IC 95 % : 0,15-0,82).

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement une diminution significative (p < 0,0001) d'environ 22 % du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire ou de cause inconnue) et de toutes les composantes de ce critère de jugement (p < 0,0001), dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC aigu, autres patients à haut risque, p < 0,0001). La réduction du risque était d'environ 25 % dans les 188 essais (94 819 patients) réalisés en dehors de la phase aiguë de l'AVC. Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais comparant l'aspirine seule et comprenant l'étude CLIPS, réalisée chez des patients atteints d'une AOMI, a regroupé 46 études ayant inclus 86 662 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée. Les résultats de cette méta-analyse confirment que l'aspirine apporte un bénéfice comparable à celui de l'ensemble des antiagrégants en termes d'événements vasculaires (environ 21 %, p < 0,0001), d'infarctus non mortel (environ 40 %, p < 0,0001), d'AVC non mortel (environ 22 %, p < 0,0001) et de mortalité toutes causes (environ 14 %, p < 0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine d'environ 87 % (p < 0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI, l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire d'environ 50 % (p < 0,001) et d'AVC non mortel d'environ 74 % (p = 0,03). Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives, mais étaient compatibles avec celles observées dans l'ensemble des patients à haut risque cardiovasculaire.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie anti-thrombotique ont été réalisées chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22 % pour l'aspirine [95 % CI, 2 %-38 %] contre 62 % pour la warfarine [95 % CI, 48 %-72 %]). Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

* Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu'un seul facteur de risque modéré tels que l'âge ⩾ 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ⩽ 35 % et le diabète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Durant et après absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en acide salicylique, son principal métabolite.

En raison de l'enrobage du comprimé gastrorésistant d'Aspirine Protect, l'acide acétylsalicylique n'est pas libéré dans l'estomac mais dans le milieu alcalin de l'intestin. La concentration maximale plasmatique de l'acide acétylsalicylique, atteinte 2 - 7 heures après l'administration du comprimé gastrorésistant, est retardée comparativement à un comprimé à libération immédiate.

L'ingestion simultanée d'aliments conduit à une absorption retardée mais complète de l'acide acétylsalicylique. Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'AAS, le retard d'absorption des comprimés gastrorésistants Aspirine Protect n'est pas considéré comme limitant pour d'obtenir une inhibition adéquate de l'agrégation plaquettaire dans le traitement chronique à faible dose avec Aspirine Protect. Néanmoins, afin d'assurer le bénéfice de la galénique, les comprimés gastrorésistants Aspirine Protect doivent être pris de préférence (30 minutes ou plus) avant les repas, avec un verre d'eau plein (cf Posologie/Mode d'administration).

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans l'organisme. L'acide salicylique passe dans le lait maternel et traverse le placenta.

L'acide acétylsalicylique est converti en son principal métabolite l'acide salicylique. Le groupe acétyle de l'acide acétylsalicylique commence à se fragmenter par hydrolyse lors de son passage au niveau du tractus intestinal mais la majeure partie de son métabolisme est hépatique. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique salicylique, le glucuronide salicylacyl, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

L'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, son métabolisme étant limité par la capacité enzymatique hépatique. La demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures pour de faibles doses, jusqu'à 15 heures pour des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont excrétés principalement par voie rénale. Les données pharmacocinétiques disponibles de l'acide acétylsalicylique n'indiquent pas de différence cliniquement significative pour une posologie comprise entre 100 mg et 500 mg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.

Dans des études chez l'animal, les salicylates ont causé des atteintes rénales à doses élevées mais pas d'autres lésions organiques.

La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée *in vitro* et *in vivo*. Un potentiel mutagène n'a pas été trouvé. Il en est de même pour les études de carcinogénicité.

Les salicylates ont montré des effets tératogènes dans des études chez l'animal et sur différentes espèces. Des troubles de l'implantation, des effets embryo et fœtotoxiques et des troubles de l'apprentissage chez la progéniture après une exposition prénatale ont été décrits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934300141 (1997, RCP rév 20.07.17) 30 cp.
Prix : 1,72 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ASPIRINE PROTECT ® 100 mg
acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé gastrorésistant à 100 mg (rond ; 7 mm de diamètre ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes. Modèle hospitalier : Boîte de 50.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 100 mg
Excipients : amidon de maïs, poudre de cellulose. *Pelliculage :* copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1, polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, talc, citrate de triéthyle.

DC INDICATIONS

Aspirine Protect est indiqué chez l'adulte pour les indications suivantes :
- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- Prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie ou intervention vasculaires telles que angioplastie coronaire transluminale, pontage aortocoronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Réservé à l'adulte. Voie orale.

POSOLOGIE :

Les comprimés doivent être avalés entiers de préférence au moins 30 minutes avant les repas avec un verre d'eau plein.

En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni cassés ni mâchés pour permettre la libération du principe actif dans le milieu alcalin de l'intestin.

L'enrobage prévient des effets irritants locaux sur la muqueuse stomacale.

En traitement chronique :

La posologie recommandée est de 100 mg à 300 mg par jour à avaler avec un verre d'eau préférentiellement avant le repas.

Sujet âgé :

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra être revu régulièrement.

Population pédiatrique :

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :

L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants rénaux :

L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications). L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients (cf Composition), ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
- Antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastro-duodénal évolutif.
- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise dont hémorragies digestives, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénie.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée soit 5 mois révolus pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour d'acide acétylsalicylique (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Risque hémorragique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique (AAS) dans la composition des autres médicaments.

L'association d'aspirine aux doses antiagrégantes plaquettaires est déconseillée avec les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires (en dehors de certaines indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus), l'anagrélide et les uricosuriques (cf Interactions).

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène et le naproxène, peuvent atténuer ou limiter l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Il est conseillé aux patients traités par Aspirine Protect de prendre contact avec leur médecin s'ils prévoient de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf Interactions).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sujet âgé :

Le risque hémorragique sous AAS semble constant d'une indication à l'autre et indépendant du niveau de risque cardiovasculaire de base, mais ce risque varie étroitement avec l'âge et est nettement augmenté chez les sujets âgés (cf Effets indésirables).

Patients hypertendus :

Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte tenu de l'augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés (cf Effets indésirables).

Intervention chirurgicale (y compris une extraction dentaire) :

Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). La durée de l'interruption du traitement avant l'intervention doit être déterminée au cas par cas.

Un syndrome de Reye, pathologie très rare, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a été observé chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes de syndrome grippal) et recevant de l'acide acétylsalicylique.

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont susceptibles d'entraîner une hémolyse ou une anémie hémolytique. En cas de déficit en G6PD, l'administration d'acide acétylsalicylique doit se faire sous contrôle médical.

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- Antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite. Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive doivent éviter de prendre de l'acide acétylsalicylique en raison du risque d'irritation et de saignement au niveau du tractus digestif, et notamment en association avec les boissons alcoolisées. Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique.
- Asthme/hypersensibilité : une étroite surveillance médicale est nécessaire chez les patients présentant un asthme ou une rhinite allergique. La survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique peut provoquer un bronchospasme et induire des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont des antécédents d'asthme, de rhinite allergique, de polypes nasaux ou de maladie respiratoire chronique (cf Effets indésirables).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le patient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs.
- Métro-ménorragies : l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution en cas de saignements très importants (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires :

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires (abciximab, acide acétylsalicylique, cilostazol, clopidogrel, époprosténol, eptifibatide, iloprost, iloprost trométamol, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine, tirofiban) majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Déconseillées :
- Anticoagulants oraux (en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal) : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.
- Anagrélide : majoration des évènements hémorragiques et diminution des évènements antithrombotiques.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Méthotrexate (aux doses > 20 mg/semaine) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Clopidogrel, dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

A prendre en compte :
- Anticoagulants oraux (en l'absence d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses préventives) : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
  Des données expérimentales suggèrent que des AINS, comme l'ibuprofène et le naproxène, peuvent inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier des AINS. Par ailleurs, en ce qui concerne les AINS comme l'ibuprofène ou le naproxène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg d'AAS par jour est insuffisante.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Sauf nécessité absolue, l'AAS ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si de l'AAS est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (durant les 24 premières semaines d'aménorrhée), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire),
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydroamnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament,
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'AAS à des doses de 100 mg par jour ou plus est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : cf Contre-indications.

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspirine Protect n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections du système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke, rhinite, éruption cutanée, urticaire, et parfois détresse cardio-respiratoire voire choc anaphylactique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (hématome, hémorragie urogénitale, épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale. Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir (particulièrement chez des patients avec une hypertension non contrôlée).

Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé.

Des accidents hémolytiques graves ont été observés après administration de fortes doses d'AAS chez des sujets atteints d'un déficit en G6PD.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central :

Effets sur le système nerveux central : céphalées, sensation vertigineuse, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (cf Surdosage).

Hémorragie intracrânienne.

Affections gastro-intestinales :

Des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une gastrite, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique. La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes. L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action antithrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.

Affections hépatobiliaires :

Élévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire (insuffisance hépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Urticaire, réactions cutanées, pouvant être sévères (érythème polymorphe exsudatif).

Troubles rénaux et des voies urinaires :

Insuffisance rénale aiguë, particulièrement chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, une décompensation cardiaque, ou en cas de traitement diurétique concomitant.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans Aspirine Protect. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés, potentiellement d'évolution fatale, peuvent se présenter comme décrits ci-dessous.

Symptômes :
- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont les signes d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire.

Les manifestations suivantes peuvent également apparaître : hyperthermie et hypersudation aboutissant à une déshydratation, agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie.

Une dépression du système nerveux central peut aboutir à un coma, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt respiratoire.

Conduite d'urgence :
- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,
- décontamination digestive et administration de charbon activé,
- contrôle de l'équilibre acide base,
- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8,
- possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves,
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques/inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC06 : sang, organes hématopoïétiques).

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation de la thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice risque favorable en prévention primaire. Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (étude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (300 mg de vitamine E associée à 250 mg de vitamine C et 10 mg de bêtacarotène) à un placebo chez des patients présentant une Artériopathie des Membres Inférieurs (AOMI) de stade III ou IV (ou pathologie artérielle périphérique). Le critère de jugement principal était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals, ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 64 % ($p = 0{,}016$ ou HR = 0,35 [IC 95 % : 0,15-0,82]).

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement une diminution significative ($p < 0{,}0001$) d'environ 22 % du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire ou de cause inconnue) et de toutes les composantes de ce critère de jugement ($p < 0{,}0001$), dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC aigu, autres patients à haut risque, $p < 0{,}0001$). La réduction du risque était d'environ 25 % dans les 188 essais (94 819 patients) réalisés en dehors de la phase aiguë de l'AVC.

Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais comparant l'aspirine seule et comprenant l'étude CLIPS, réalisée chez des patients atteints d'une AOMI, a regroupé 46 études ayant inclus 86 662 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée. Les résultats de cette méta-analyse confirment que l'aspirine apporte un bénéfice comparable à celui de l'ensemble des antiagrégants en termes d'événements vasculaires (environ 21 %, $p < 0{,}0001$), d'infarctus non mortel (environ 40 %, $p < 0{,}0001$), d'AVC non mortel (environ 22 %, $p < 0{,}0001$) et de mortalité toutes causes (environ 14 %, $p < 0{,}0001$). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine d'environ 87 % ($p < 0{,}0001$). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI, l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire d'environ 50 % ($p < 0{,}001$) et d'AVC non mortel d'environ 74 % ($p = 0{,}03$). Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives, mais étaient compatibles avec celles observées dans l'ensemble des patients à haut risque cardiovasculaire.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie antithrombotique ont été réalisées chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22 % pour l'aspirine [95 % CI, 2 %-38 %] contre 62 % pour la warfarine [95 % CI, 48 %-72 %]). Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

* Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu' un seul facteur de risque modéré tels que l'âge ⩾ 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ⩽ 35 % et le diabète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Durant et après absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en acide salicylique, son principal métabolite.

En raison de l'enrobage du comprimé gastrorésistant d'Aspirine Protect, l'acide acétylsalicylique n'est pas libéré dans l'estomac mais dans le milieu alcalin de l'intestin. La concentration maximale plasmatique de l'acide acétylsalicylique, atteinte 2 - 7 heures après l'administration du comprimé gastrorésistant, est retardée comparativement à un comprimé à libération immédiate.

L'ingestion simultanée d'aliments conduit à une absorption retardée mais complète de l'acide acétylsalicylique. Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'AAS, le retard d'absorption des comprimés gastrorésistants Aspirine Protect n'est pas considéré comme limitant pour obtenir une inhibition adéquate de l'agrégation plaquettaire dans le traitement chronique à faible dose avec Aspirine Protect. Néanmoins, afin d'assurer le bénéfice de la galénique, les comprimés gastrorésistants Aspirine Protect doivent être pris de préférence (30 minutes ou plus) avant les repas, avec un verre d'eau plein (cf Posologie/Mode d'administration).

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans l'organisme. L'acide salicylique passe dans le lait maternel et traverse le placenta.

L'acide acétylsalicylique est converti en son principal métabolite l'acide salicylique. Le groupe acétyle de l'acide acétylsalicylique commence à se fragmenter par hydrolyse lors de son passage au niveau du tractus intestinal mais la majeure partie de son métabolisme est hépatique. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique salicylique, le glucuronide salicylacyl, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

L'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, son métabolisme étant limité par la capacité enzymatique hépatique. La demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures pour de faibles doses, jusqu'à 15 heures pour des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont excrétés principalement par voie rénale. Les données pharmacocinétiques disponibles de l'acide acétylsalicylique n'indiquent pas de différence cliniquement significative pour une posologie comprise entre 100 mg et 500 mg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.

Dans des études chez l'animal, les salicylates ont causé des atteintes rénales à doses élevées mais pas d'autres lésions organiques.

La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée in vitro et in vivo. Un potentiel mutagène n'a pas été trouvé. Il en est de même pour les études de carcinogénicité.

Les salicylates ont montré des effets tératogènes dans des études chez l'animal et sur différentes espèces. Des troubles de l'implantation, des effets embryo et fœtotoxiques et des troubles de l'apprentissage chez la progéniture après une exposition prénatale ont été décrits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400926939939 (2013, RCP rév 20.07.17) 30 cp à 100 mg.
3400926940010 (2013, RCP rév 20.07.17) 50 cp à 100 mg.

Prix : 1,72 € (30 comprimés à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ASPIRINE UPSA ® 1000 mg tamponnée effervescente
acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 10.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 1000 mg
Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de potassium, lactose anhydre, aspartam, povidone, crospovidone, arôme orange.
Excipients à effet notoire : un comprimé contient 20 mg d'aspartam (E951), 1601 mg de lactose, 4,86 mg de potassium et 460 mg de sodium.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

- Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 3 comprimés effervescents par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 1000 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 3 comprimés effervescents par jour**.
- Pour les **sujets âgés** :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 2 comprimés effervescents par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 1000 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 2 comprimés effervescents par jour**.

Mode d'aministration :

Voie orale.
Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : elles doivent être espacées **d'au moins 4 heures**.

Durée de traitement :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

Rhumatismes inflammatoires :

3 à 6 g **maximum** par jour à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum. Chez le sujet âgé, la posologie sera réduite.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Dernier trimestre de la grossesse ($\geq$ 500 mg par jour et par prise) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (**cf Interactions**) pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles) ;
  - utilisation d'un stérilet (cf Interactions).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 460 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 4,86 mg de potassium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémant.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - l'acétazolamide ;
  - l'anagrélide ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un **patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal** ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un **patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal** (cf Interactions) ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) ;
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) ;
  - les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - le ticagrélor ;
  - la ticlopidine ;
  - les uricosuriques (cf Interactions).
- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf Interactions) :
  - anticoagulants oraux et aspirine à faibles doses ;
  - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) ;
  - antiagrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insulines), diurétiques et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour l'aspirine à fortes doses, supérieures à 3 g/j), méthotrexate (à doses inférieures à 20 mg/semaine), pémétrexed.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, l'époprosténol, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost et l'iloprost trométamol.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :

+ Anticoagulants oraux :
Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour), des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :
Pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
Majoration de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées :

+ Acétazolamide :
Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

+ Anagrélide :
Majoration des évènements hémorragiques.

+ Anticoagulants oraux :
Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal, des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
Pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour).
Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :
Pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pémétrexed :
Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit $\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour).

+ Ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Uricosuriques : benzbromarone, probénécide :
Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

+ Diurétiques :
Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :
Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :
Pour des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :
Pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour).
Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pémétrexed :
Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ticagrélor (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
Surveillance clinique.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants :
Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique.
Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou les adsorbants à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

Associations à prendre en compte :

+ Anticoagulants oraux
Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour).
Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Déférasirox :
Avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :
Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives :
L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :
Majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques :
Augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'acide acétylsalicylique.

Premier et deuxième trimestres :
- *Acide acétylsalicylique en traitement ponctuel :* les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'acide acétylsalicylique.
- *Acide acétylsalicylique en traitement chronique :* il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'acide acétylsalicylique lorsqu'il est administré en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.

En conséquence :
- L'acide acétylsalicylique peut être prescrit en traitement ponctuel en cas de besoin.
- Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.

Troisième trimestre :
L'acide acétylsalicylique à des doses supérieures ou égales à 500 mg par prise et par jour, comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :
- Le fœtus à :
  - une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire),
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios.
- La mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses.

En conséquence :
En dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient un avis médical et une surveillance spécialisée, **tout médicament contenant de l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse**.

ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspirine UPSA tamponnée effervescente 1000 mg, comprimé effervescent n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :
- douleurs abdominales ;
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :
- céphalées, vertiges ;
- sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- bourdonnements d'oreille,
  qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques :
Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réactions d'hypersensibilité :
Urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et **surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente)** où elle peut être mortelle.

Symptômes :
- *Intoxication modérée :* bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- *Intoxication sévère :*
  Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.
  Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- décontamination digestive et administration de charbon activé ;
- contrôle de l'équilibre acide base ;
- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8 ; possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BA01 (N : Système nerveux central).

Mécanisme d'action :
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et de 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.
L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique.

Biotransformation - Élimination :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène :
- L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
- Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933531539 (1992, RCP rév 06.07.17).
Prix : 2,49 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

ASPIRINE UPSA® 500 mg comprimé effervescent

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 20, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 500 mg
Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, citrate monosodique anhydre, carbonate de sodium anhydre, aspartam, polyvidone, polyvinylpyrrolidone, arôme orange.
Excipients à effet notoire : un comprimé contient 10 mg d'aspartam (E951) et 388,5 mg de sodium.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg** (environ 9 ans) dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg** pour les affections rhumatismales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

<u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :</u>

Posologie :

Population pédiatrique :
- Chez **l'enfant de 30 à 50 kg** (environ 9 à 15 ans) :
  Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
  La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
  - Pour les enfants ayant un poids de **30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.
  - Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

Pour les sujets âgés :
La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés effervescents par jour.
La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.

Mode d'administration :
Voie orale.
Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- Chez l'enfant (de 30 à 50 kg, soit environ de 9 ans à 15 ans), elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de **préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Durée de traitement :
Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

<u>Affections rhumatismales :</u>

Posologie :

Population pédiatrique :
Cette présentation est réservée à l'enfant à partir de 20 kg : 50 mg/kg à 100 mg/kg **maximum** par jour à répartir en 4 à 6 prises espacées de 4 heures minimum.

Adultes :
3 à 6 g **maximum** par jour à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum. Chez le sujet âgé la posologie sera réduite.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Dernier trimestre de la grossesse (⩾ 500 mg par jour et par prise) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastro-duodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.
  En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.
  En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles) ;
  - utilisation d'un stérilet (cf Interactions).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Les comprimés effervescents à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour l'indication « douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états

fébriles » et à l'enfant de moins de 20 kg pour l'indication « affections rhumatismales ». Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés.

- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 388,5 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - l'acétazolamide,
  - l'anagrélide,
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un **patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal**,
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un **patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal** (cf Interactions),
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien),
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions),
  - les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration),
  - le ticagrélor,
  - la ticlopidine,
  - les uricosuriques (cf Interactions).
- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf Interactions) :
  - anticoagulants oraux et aspirine à faibles doses ;
  - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) ;
  - antiagrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insulines), diurétiques et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (cf aspirine à fortes doses, supérieures à 3 g/j), méthotrexate (à doses inférieures à 20 mg/semaine), le pémétrexed.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, l'époprosténol, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost et l'iloprost trométamol.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

<u>Associations contre-indiquées</u> (cf Contre-indications) :

+ Anticoagulants oraux :

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

<u>**Associations déconseillées**</u> (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

+ Acétazolamide :

Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

+ Anagrélide :

Majoration des évènements hémorragiques.

+ Anticoagulants oraux :

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal, des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pémétrexed :

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration), risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

+ Ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) :

Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

<u>**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**</u>

+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

+ Diurétiques :

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez les malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour).

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pémétrexed :

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ticagrélor (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants :

Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique.

Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou les adsorbants à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

<u>**Associations à prendre en compte :**</u>

+ Anticoagulants oraux :

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour).

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Déférasirox :

Avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives :

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :

Majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques :

Augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures ; et est destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg dans le traitement de certaines affections rhumatismales. Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants :

D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'acide acétylsalicylique.

Premier trimestre et deuxième trimestre :

- *Acide acétylsalicylique en traitement ponctuel :* les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'acide acétylsalicylique.
- *Acide acétylsalicylique en traitement chronique :* il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'acide acétylsalicylique lorsqu'il est administré en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.

En conséquence :

- l'acide acétylsalicylique peut être prescrit en traitement ponctuel en cas de besoin ;
- par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.

Troisième trimestre :

L'acide acétylsalicylique à des doses supérieures ou égales à 500 mg par prise et par jour, comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :

- le fœtus à :
  - une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses.

En conséquence :

En dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient un avis médical et une surveillance spécialisée, **tout médicament contenant de l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse**.

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspirine UPSA 500 mg, comprimé effervescent n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- ***Effets gastro-intestinaux :***
  - douleurs abdominales ;
  - hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
  - ulcères gastriques et perforations.
- **Effets sur le système nerveux central :**
  - céphalées, vertiges ;
  - sensation de baisse de l'acuité auditive ;
  - bourdonnements d'oreille ;

  qui sont habituellement la **marque d'un surdosage**.
- ***Effets hématologiques :***
  - syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- ***Réaction d'hypersensibilité :*** urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.
- ***Syndrome de Reye*** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et **surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente)** où elle peut être mortelle.

Symptômes :

- *Intoxication modérée :* bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- *Intoxication sévère :* chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.

- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BA01, N : Système nerveux central).

Mécanisme d'action :

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.

L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique.

Biotransformation - Élimination :

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène.

L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.

Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933515102 (1992, RCP rév 23.06.17).

Prix : 1,46 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

ASPIRINE UPSA ® VITAMINÉE C tamponnée effervescente

acide acétylsalicylique, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 10.

COMPOSITION	*p cp*
Acide acétylsalicylique	330 mg
Acide ascorbique	200 mg

Excipients : glycine, acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, benzoate de sodium, povidone.

Excipient à effet notoire : sodium (485 mg/cp efferv).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient de l'aspirine et de la vitamine C. Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg** (environ à partir de 6 ans) dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

<u>Posologie :</u>

Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

Population pédiatrique :

- Chez l'**enfant**, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

- Pour les enfants ayant un poids de **20 à 26 kg** (environ 6 à 10 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids de **27 à 36 kg** (environ 8 à 12 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids de **37 à 50 kg** (environ 11 à 15 ans), la posologie est de 2 comprimés effervescents par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 8 comprimés effervescents par jour**.

***Pour les* adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :**

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 9 comprimés effervescents par jour.

La posologie usuelle est de 2 comprimés effervescents à 330 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 9 comprimés effervescents par jour**.

***Pour les* sujets âgés :**

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 6 comprimés effervescents par jour.

La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 330 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 330 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

<u>Mode d'administration :</u>

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

<u>Fréquence d'administration :</u>

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'**enfant**, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de **préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.
- Chez l'**adulte**, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.

<u>Durée de traitement :</u>

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Les comprimés à 330 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 20 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.

  En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.

  En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire (cf Interactions).

  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 485 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- En raison d'un léger effet stimulant, dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - l'acétazolamide ;
  - l'anagrélide ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un **patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal** ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez **un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal** (cf Interactions) ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) ;
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (cf Interactions) ;
  - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - le ticagrélor ;
  - la ticlopidine ;
  - les uricosuriques (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions avec l'aspirine :

Risque lié à l'effet anti-agrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés anti-agrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le tirofiban et la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs anti-agrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) **:**

+ Anticoagulants oraux :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ***:***

+ Acétazolamide :

Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

+ Anagrélide :

Majoration des évènements hémorragiques.

+ Anticoagulants oraux :

- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

  Majoration du risque hémorragique.
- Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

  Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pémétrexed :

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

+ Ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) :

Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.
Surveillance clinique.
+ Diurétiques :
Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :
Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :
Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :
Pour des doses anti-agrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
+ Pémétrexed :
Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti- inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
Surveillance biologique de la fonction rénale.
+ Ticagrélor (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :
Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.
Surveillance clinique.
+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants :
Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique.
Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou les adsorbants à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
Associations à prendre en compte :
+ Anticoagulants oraux :
Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour).
Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodénal.
+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestive.
+ Déférasirox :
Avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
Majoration du risque hémorragique.
+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :
Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) :
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives :
L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaire et apparentés ou des héparines non fractionnées), à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) :
Majoration du risque hémorragique.
+ Thrombolytiques :
Augmentation du risque hémorragique.
Interactions avec la vitamine C :
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Déféroxamine :
Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (soit environ 6 ans). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants : d'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.
GROSSESSE :
Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.
Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.
Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.
Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardio-vasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse. Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).
ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aspirine UPSA vitaminée C tamponnée effervescente, comprimé effervescent n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés à l'aspirine :
Effets gastro-intestinaux :
- douleurs abdominales ;
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :
- céphalées, vertiges,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille,

qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
Effets hématologiques :
- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réactions d'hypersensibilité :
- urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

Syndrome de Reye :
- Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Liés à la vitamine C :
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
Des cas d'étourdissements, d'urticaire, de rashs et de chromaturie ont été rapportés.
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Lié à l'aspirine :
L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et **surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente)** où elle peut être mortelle.
Symptômes :
- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Lié à la vitamine C :
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BA01. (N : Système nerveux central)
Mécanisme d'action :
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Liées à l'aspirine :
Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et de 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.
L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).
Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.
Biotransformation - Élimination :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.
Liées à la vitamine C :
L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Potentiel mutagène et cancérogène.
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Conserver le tube soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930076811 (1959/95, RCP rév 23.06.17).
Non remb Séc soc.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 01 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

ASPIRINE 500 mg VITAMINE C OBERLIN ®
acide acétylsalicylique, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 15.

COMPOSITION	*p cp*
Acide acétylsalicylique	500 mg
Acide ascorbique	200 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, glycine, povidone.
Excipient à effet notoire : sodium (391 mg/cp efferv).

DC INDICATIONS
Ce médicament contient de l'aspirine et de la vitamine C.
Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg** (soit environ entre 9 et 15 ans) dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :
- Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
  La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
  - Pour les enfants ayant un poids de 30 à 40 kg (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
  - Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé

effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

- Pour **les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.
- Pour **les sujets âgés** :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés effervescents par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour.

Mode d'administration :

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

- **Chez l'enfant**, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.
- **Chez l'adulte**, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.

Durée de traitement :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses > 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique, constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses > 20 mg/semaine (cf Interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.
  En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Les comprimés effervescents à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 391 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
- En raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - l'acétazolamide ;
  - l'anagrélide ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) ;
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - le ticagrélor ;
  - la ticlopidine ;
  - les uricosuriques (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions avec l'aspirine :

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le tirofiban et la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) **:**

+ Anticoagulants oraux :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ***:***

+ Acétazolamide :

Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

+ Anagrélide :

Majoration des évènements hémorragiques.

+ Anticoagulants oraux :

- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
  Majoration du risque hémorragique.
- Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
  Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pémétrexed :

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Posologie/Mode d'administration), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

+ Ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) :

Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Diurétiques :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :

Pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pémétrexed :

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ticagrélor (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants :

Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique.

Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou les adsorbants à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

Associations à prendre en compte :

+ Anticoagulants oraux :

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour).

Majoration du risque hémorragique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestive.

+ Déférasirox :

Avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé :

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives :

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) :
Majoration du risque hémorragique.
+ Thrombolytiques :
Augmentation du risque hémorragique.
Interactions avec la vitamine C :
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Déféroxamine :
Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (soit environ entre 9 et 15 ans). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants :
D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.
GROSSESSE :
Faibles doses, < 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses < 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.
Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.
Doses ⩾ 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhées (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).
ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspirine 500 mg vitamine C Oberlin, comprimé effervescent n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'aspirine :
Effets gastro-intestinaux :
- douleurs abdominales ;
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :
- céphalées, vertiges ;
- sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- bourdonnements d'oreille,

qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
Effets hématologiques :
- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité :
- urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

Syndrome de Reye chez l'enfant :
- Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Liés à la vitamine C :
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
Des cas d'étourdissements, d'urticaire, de rashs et de chromaturie ont été rapportés.
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à l'aspirine :
L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.
Symptômes :
- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Lié à la vitamine C :
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose oxydase).
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides. Code ATC : N02BA01. (N : Système nerveux central)
Mécanisme d'action :
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées à l'aspirine :
Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et de 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.
L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).
Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).
La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.
Biotransformation - Élimination :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.
Liées à la vitamine C :
L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène.
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932888757 (1967/95, RCP rév 03.07.17).
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

ASPRO® 500 EFFERVESCENT
acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 500 mg : Boîtes de 20 et de 36, sous films thermosoudés.

COMPOSITION

Comprimé effervescent :	*p cp efferv*
Acide acétylsalicylique	500 mg

Excipients : mannitol, acide malique, polyvidone, dioctyl sulfosuccinate de sodium, acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate disodique, saccharinate de sodium, arôme citron (acide ascorbique, citral, huile essentielle de citron, maltodextrine, saccharose, amidon modifié E 1450).
Excipients à effet notoire : sodium (250 mg/cp), saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans).
- Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés effervescents par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.**
- Pour **les sujets âgés** :
  La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés effervescents par jour.
  La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour.**
- Chez **l'enfant de 30 à 50 kg** (environ 9 à 15 ans) :
  Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
  La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
  - Pour les enfants ayant un poids de **30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour.**
  - Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans) : la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.**

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- Chez l'adulte : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.
- Chez l'enfant (de 30 à 50 kg, soit environ de 9 ans à 15 ans) : les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ; se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

Durée de traitement :
Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastro-duodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions), et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
  L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.
  En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.
  En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles) ;

- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement, sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal,
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal,
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien),
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min),
  - la ticlopidine,
  - les uricosuriques (cf Interactions).
- Les comprimés à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 250 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine (acide acétylsalicylique), le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le tirofiban et la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Diurétiques, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

A prendre en compte :

- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) en une ou plusieurs prises : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Deferasirox : avec l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives. L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhées (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT : L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspro 500, comprimé effervescent n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets gastro-intestinaux :
  - douleurs abdominales,
  - hémorragies digestives patentes (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée,
  - ulcères gastriques et perforations.
- Effets sur le système nerveux central : céphalées, vertiges, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.
- Réactions d'hypersensibilité : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.
- Syndrome de Reye chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

Symptômes :

- Intoxication modérée :
  Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère :
  Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.
  Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale.

Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.

L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière

placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

Métabolisme, excrétion :

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène.

L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.

Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932062454 (1976, RCP rév 08.08.17) 20 cp efferv 500 mg.
3400932062515 (1976, RCP rév 08.08.17) 36 cp efferv 500 mg.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220 avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ASPRO ® 320 mg comprimé

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 320 mg : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 320 mg

Excipients : amidon de pomme de terre, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ à partir de 6 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.**

- Pour les **enfants ayant un poids de 20 à 26 kg** (environ 6 à 10 ans) : la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- Pour les **enfants ayant un poids de 27 à 36 kg** (environ 8 à 12 ans) : la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.
- Pour les **enfants ayant un poids de 37 à 50 kg** (environ 11 à 15 ans) : la posologie est de 2 comprimés par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 8 comprimés par jour**.
- Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 9 comprimés par jour. La posologie usuelle est de 2 comprimés à 320 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 9 comprimés par jour**.
- Pour les **sujets âgés** : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 6 comprimés par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé à 320 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

DURÉE DE TRAITEMENT :

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Enfant de moins de 6 ans : risque de fausse-route ; utiliser une autre présentation.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (cf Grossesse/Allaitement).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.
  En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.
- En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.
- Les comprimés à 320 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 20 kg, pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- La prise concomitante d'acide acétylsalicylique, à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) est déconseillée (cf Interactions) avec :
  - les anticoagulants oraux pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal ;
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ;
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens) ;
  - les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ;
  - le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ;
  - la ticlopidine ;
  - les uricosuriques (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost, l'iloprost trométamol, la ticlopidine et le tirofiban.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Anticoagulants oraux :
  - Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
  - Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Diurétiques, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : surveillance biologique de la fonction rénale.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

Associations à prendre en compte :

- Anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodénal.
- Déférasirox, avec l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou anti-

pyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour d'acide acétylsalicylique) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés et héparines non fractionnées, doses préventives : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives (de bas poids moléculaire et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné à l'enfant à partir de 20 kg (soit environ 6 ans). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants.
D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.
Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.
Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse. Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aspro 320 mg, comprimé n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets gastro-intestinaux :
  - douleurs abdominales ;
  - hémorragies digestives patentes, (hématémèse, mélæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
  - ulcères gastriques et perforations.
- Effets sur le système nerveux central :
  - céphalées, vertiges ;
  - sensation de baisse de l'acuité auditive ;
  - bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.
- Réaction d'hypersensibilité : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.
- Syndrome de Reye chez l'enfant (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.
Symptômes cliniques :
- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide-base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).
L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 25 à 60 minutes.
La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.
L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).
Distribution :
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.
L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %). La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique.
Biotransformation :
L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène.
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées in vitro et in vivo dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930078181 (1966/95, RCP rév 02.08.17).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ASPRO CAFÉINE ®

acide acétylsalicylique, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent sécable (blanc) *à 500 mg/50 mg :* Étui de 20, sous film thermosoudé.
Comprimé sécable (blanc) *à 500 mg/50 mg :* Étui de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Comprimé effervescent :	*p cp*
Acide acétylsalicylique	500 mg
(sous forme enrobée : 583,3 mg/cp efferv)	
Caféine	50 mg

Excipients : mannitol, acide malique, polyvidone, docusate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, saccharine sodique, arôme citron (huile essentielle de citron, maltodextrine, saccharose, amidon modifié, acide ascorbique). *Excipients à effet notoire :* saccharose, sodium (250 mg/cp effervescent).

Comprimé :	*p cp*
Acide acétylsalicylique	500 mg
Caféine	50 mg

Excipients : amidon de pomme de terre, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :
Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 unités par jour.
La posologie usuelle est de 1 unité à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 unités à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 unités par jour.
Sujet âgé :
La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 unités par jour.
La posologie usuelle est de 1 unité à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 unités à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 4 unités par jour.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.
Durée de traitement :
Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Comprimé effervescent sécable :
Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.
Comprimé sécable :
Les comprimés, si besoin après avoir été cassés en deux, sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Méthotrexate à des doses ⩾ 15 mg/semaine.
- Anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ne jamais laisser à la portée des enfants.
- En raison de la présence de saccharose, le comprimé effervescent ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à l'acide acétylsalicylique (aspirine) :
- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ou hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/ perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical, même mineur (exemple : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- L'utilisation de ce traitement est déconseillée en cas d'allaitement.

Liées à la caféine :
- En raison de sa teneur en caféine, le médicament n'est pas adapté à l'enfant (moins de 15 ans).
- Ce médicament peut entraîner une insomnie, il ne doit pas être pris en fin de journée.

Comprimé effervescent sécable :
Ce médicament contient 250 mg de sodium/comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'acide acétylsalicylique (aspirine) :
Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine et le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide et l'iloprost, la protéine C activée recombinante, la protéine C humaine, le tirofiban, la ticlopidine.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées (par exemple hirudine), aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

Contre-indiquées :
- Anticoagulants oraux : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique).

Déconseillées :
- Anticoagulants oraux : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Héparines de bas poids moléculaires et héparines non fractionnées aux doses curatives et/ou chez le sujet de plus de 65 ans : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et, par extrapolation, antagonistes de l'angiotensine II : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 mg/semaine : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

A prendre en compte :
- Héparines de bas poids moléculaires et non fractionnées, aux doses préventives et chez le sujet de moins de 65 ans : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveau de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Topiques gastro-intestinaux et antiacides (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines. Prendre le topique à distance (2 heures) de l'aspirine.

Liées à la caféine :

Déconseillées :
- Énoxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, pouvant entraîner excitations et hallucinations, par diminution de son métabolisme hépatique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Stiripentol : augmentation possible des concentrations plasmatiques de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la caféine.

A prendre en compte :
- Ciprofloxacine, norfloxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution de son métabolisme hépatique.
- Mexilétine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la mexilétine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré- et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'acide acétylsalicylique (aspirine) :

Effets gastro-intestinaux :
- douleurs abdominales ;
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ;
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :
- céphalées, vertiges ;
- sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- bourdonnements d'oreille ;

qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

Liés à la caféine :
- Possibilité d'excitation, d'insomnie, de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), où elle peut être mortelle.

Symptômes :
- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère :
  Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.
  Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique périphérique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire (N : système nerveux ; M : muscle et squelette ; B : sang et organes hématopoïétiques).

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale.

Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes pour le comprimé effervescent et en 25 à 60 minutes pour le comprimé.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

Métabolisme-excrétion :

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

La caféine est rapidement et complètement absorbée. Ses concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre quelques minutes et 60 minutes après ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène et cancérogène.

L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo*, dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.

Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé effervescent :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Comprimé :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, et à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé :

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933973407 (1995, RCP rév 27.11.15) cp efferv.
3400934156359 (1996, RCP rév 27.11.15) cp.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ASPROFLASH ® 500 mg comprimé

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 500 mg (rond, de 12 mm d'épaisseur, biconvexe, blanc à blanc cassé, avec l'impression de « BA500 » sur une face et de la croix Bayer sur l'autre) : Boîte de 20, sous film thermoformé.

COMPOSITION *p cp*

Acide acétylsalicylique .... 500 mg

Excipients : Noyau du comprimé : dioxyde de silice colloïdale, carbonate de sodium anhydre. *Enrobage :* cire de carnauba, hypromellose, stéarate de zinc.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des états fébriles et/ou des douleurs d'intensité légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents de plus de 16 ans :

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. La posologie quotidienne maximale ne doit pas excéder 6 comprimés par jour.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

La posologie usuelle est de 1 comprimé, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. La posologie quotidienne maximale ne doit pas excéder 4 comprimés par jour.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans (40 à 50 kg) :

La posologie usuelle est de 1 comprimé, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. La posologie quotidienne maximale ne doit pas excéder 6 comprimés par jour.

En l'absence d'avis médical, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être pris plus de 3 jours consécutifs en cas de fièvre et 3 - 4 jours en cas de douleurs.

Populations pédiatriques :

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans (en dessous de 40 kg) sans prescription médicale.

La dose quotidienne recommandée est de 60 mg/kg/j, à répartir en 4 à 6 doses, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un dysfonctionnement de la fonction rénale ou hépatique ou ayant des problèmes de circulation sanguine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à prendre avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou autres salicylés ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme ou de réactions d'hypersensibilité (telles qu'urticaire, angiœdème, rhinite sévère ou choc anaphylactique) provoqués par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En cas de coadministration du méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine avec de l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques (cf Interactions).
- En cas de coadministration d'anticoagulants oraux avec de l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions).
- Dès le début du 6e mois de la grossesse (dès la 24e semaine d'aménorrhée) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'association avec d'autres médicaments, afin d'éviter le risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants présentant des signes d'infection virale (en particulier varicelle, épisodes d'allure grippale) avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou de comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être arrêté.
- En cas d'administration à long terme d'antalgiques à fortes doses, l'apparition de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
- L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier sous forme d'association, peut conduire à des lésions rénales persistantes entraînant un risque d'insuffisance rénale.

- Dans certaines formes graves de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. En cas de déficit en G6PD, l'administration d'acide acétylsalicylique doit se faire sous contrôle médical.
- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
  - insuffisance rénale ;
  - insuffisance hépatique ;
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué (cf Contre-indications) ;
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des menstruations).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents chez le patient. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade recevant un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il est nécessaire de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).
- Aux doses antalgiques ou antipyrétiques, l'acide acétylsalicylique inhibe l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie (doses anti-inflammatoires), l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique.
- L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'administration d'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée avec :
- les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal (cf Interactions) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) (cf Interactions) ;
- les héparines de bas poids moléculaire (et molécules apparentées) et les héparines non fractionnées à doses curatives, ou chez les patients âgés ($\geqslant$ 65 ans) quelle que soit la dose d'héparine et pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) (cf Interactions) ;
- le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) (cf Interactions) ;
- la ticlopidine (cf Interactions) ;
- les uricosuriques (cf Interactions) ;
- les glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) (cf Interactions) ;
- le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) (cf Interactions) ;
- l'anagrélide : augmentation du risque hémorragique et diminution de l'effet antithrombotique (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dans la suite de cette rubrique, les définitions suivantes sont applicables :
- Les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique sont définies comme étant « $\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour ».
- Les doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique sont définies comme étant « $\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour ».

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : abciximab, acide acétylsalicylique, cilostazol, clopidogrel, époprosténol, eptifibatide, iloprost, trométamol, prasugrel, ticlopidine, tirofiban, ticagrelor.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres antithrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Contre-indiquées :
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine pour des doses anti-inflammatoires ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).
- Anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires, et chez des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal pour des doses antalgiques et antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique.

Déconseillées :
- Anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques et antipyrétiques d'acide acétylsalicylique en l'absence d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pour des doses anti-inflammatoires ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration du risque d'ulcère gastro-intestinal et d'hémorragies.
- Héparines de bas poids moléculaire (et molécules apparentées) et héparines non fractionnées à doses curatives, ou chez les patients âgés ($\geqslant$ 65 ans) quelle que soit la dose d'héparine et pour des doses anti-inflammatoires ou antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique (inhibition de l'agrégation plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Un autre anti-inflammatoire ou antalgique ou antipyrétique doit être utilisé.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) : majoration du risque hémorragique. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance clinique est recommandée.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance clinique est recommandée.
- Uricosuriques (benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet uricosurique due à une compétition de l'élimination de l'acide urique dans les tubules rénaux.
- Glucocorticoïdes, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif) : majoration du risque hémorragique.
- Pémétrexed, chez des patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (dû à une diminution de la clairance rénale du pémétrexed par l'acide acétylsalicylique) à des doses anti-inflammatoires de l'acide acétylsalicylique.
- Anagrélide : majoration du risque hémorragique et diminution de l'effet antithrombotique. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance clinique est recommandée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II pour des doses anti-inflammatoires ou antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : une insuffisance rénale aiguë peut survenir chez le malade déshydraté par une diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. De plus, une diminution de l'effet hypertenseur peut apparaître. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses $\leqslant$ 20 mg par semaine pour des doses anti-inflammatoires ou antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité du méthotrexate, en particulier de la toxicité hématologique (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme doit être effectué durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) : majoration du risque hémorragique. Une surveillance clinique est recommandée.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : majoration de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par une alcalinisation des urines. Administrer les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et le charbon à distance (au moins deux heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Pémétrexed, chez des patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (par diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique) pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique. La fonction rénale doit être surveillée.

A prendre en compte :
- Glucocorticoïdes (sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses antalgiques et antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique
- Déférasirox, pour des doses anti-inflammatoires ou antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique : majoration du risque d'ulcères gastro-intestinaux et d'hémorragie.
- Héparines de bas poids moléculaire (et molécules apparentées) et héparines non fractionnées à doses préventives chez des patients de moins de 65 ans : une administration concomitante à différents niveaux de l'hémostase augmente le risque hémorragique. Par conséquent, chez les patients de moins de 65 ans, une administration concomitante d'héparine (et apparentés) à doses préventives et d'acide acétylsalicylique quelle que soit la dose doit être prise en compte par une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Thrombolytiques : majoration du risque hémorragique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données provenant des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastrochisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée. Si l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 24 semaines d'aménorrhée, la dose devra être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Au-delà des 24 semaines d'aménorrhée, tous les inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- une prolongation du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses d'acide acétylsalicylique ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 5 mois de grossesse révolus (dès la 24e semaine d'aménorrhée) (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passe dans le lait maternel. L'acide acétylsalicylique n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il a été démontré que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase/synthèse des prostaglandines peuvent causer des troubles de la fertilité de la femme par effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'acide acétylsalicylique n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables n'a pas pu être estimée compte tenu des données disponibles.

Système sanguin et lymphatique :
- Tendance au saignement et à l'hémorragie (épistaxis, saignement des gencives, purpura, etc.) avec une augmentation du temps de saignement. Ce risque peut persister de 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Cela peut provoquer un risque hémorragique accru en cas d'intervention chirurgicale. Des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales peuvent survenir.

Système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, angiœdème.

Système nerveux :
- Céphalées, vertiges, sensation de perte d'audition, acouphènes qui sont généralement le signe de surdosage.
- Hémorragie intracrânienne.

Effets gastro-intestinaux :
- Douleurs abdominales.
- Hémorragies digestives patentes (hématémèse, melæna, etc.) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Le risque de saignement est dose-dépendant.
- Ulcères gastriques et perforations.

Troubles hépatobiliaires :
- Augmentation des enzymes hépatiques généralement réversible à l'arrêt du traitement, lésions hépatiques généralement hépatocellulaires.

Effets cutanés et sous-cutanés :
- Urticaires, réactions cutanées.

Troubles généraux :
- Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et particulièrement chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou plus fréquemment intoxication accidentelle) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :
- Intoxication modérée : des symptômes tels que bourdonnement d'oreilles, sensation de baisse de l'audition, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par la réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acido-basique.
- Diurèse alcaline avec surveillance du pH urinaire.
- Possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système nerveux, autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes de la cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

Des études cliniques avec l'acide acétylsalicylique à des doses orales allant généralement de 0,3 g à 1 g ont montré une efficacité dans le soulagement de la douleur telle que les céphalées de tension, les migraines, les douleurs dentaires, les maux de gorge, la dysménorrhée primaire, les douleurs musculaires et articulaires, et une réduction de la température corporelle dans les cas d'états fébriles, comme le rhume ou la grippe. Il est également utilisé dans les pathologies inflammatoires aiguës et chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante.

L'acide acétylsalicylique inhibe aussi l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2. Ainsi, il est utilisé dans de nombreuses indications vasculaires à des doses allant de 75 à 300 mg par jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Cette formulation procure un soulagement rapide des douleurs d'intensité légère à modérée. Le soulagement rapide de la douleur s'explique par une rapidité d'action due à une diminution du temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales. Cette formulation combine des particules d'acide acétylsalicylique broyées à un agent effervescent, obtenant ainsi un noyau à désintégration rapide. En raison de la dissolution rapide du produit, une absorption plus rapide de l'acide acétylsalicylique est obtenue (marque déposée MicroActive).

Après une administration orale, l'acide acétylsalicylique contenu dans cette formulation est rapidement et complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.

Durant et après absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en acide salicylique, son principal métabolite actif. Les concentrations maximales moyennes sont atteintes approximativement en 17,5 minutes pour l'acide acétylsalicylique et approximativement en 45 minutes pour l'acide salicylique comme mesuré lors les études de biodisponibilité.

En comparaison aux comprimés d'acide acétylsalicylique classiques (Aspirine®), le temps pour atteindre la concentration maximale plasmatique d'acide acétylsalicylique et d'acide salicylique est respectivement diminué par un facteur de 2,6 et 4,0 avec cette formulation. L'action plus rapide de cette formulation a été démontrée dans des études cliniques comparatives d'efficacité réalisées avec plus de 1000 patients présentant une douleur dentaire postchirurgicale. Dans ces études, le

temps pour atteindre une 1re perception de soulagement de la douleur, le temps pour confirmer cette 1re perception de soulagement et le temps pour atteindre un soulagement significatif de la douleur ont été comparés à ceux obtenus avec des comprimés d'acide acétylsalicylique classiques. Ces temps ont été significativement diminués grâce à cette formulation alors que la durée et l'intensité de l'effet n'ont pas été modifiées. Comparé aux comprimés d'acide acétylsalicylique classiques, le temps pour atteindre un soulagement significatif de la douleur a été diminué de moitié (49 minutes pour cette formulation *versus* 99 minutes pour les comprimés classiques).

Distribution :

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans l'organisme. L'acide salicylique passe dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire.

Élimination :

L'acide salicylique est éliminé de façon prédominante par un métabolisme hépatique. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique salicylique, le glucuronide salicylacyl, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, son métabolisme étant limité par la capacité enzymatique du foie. La demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures pour de faibles doses jusqu'à 15 heures pour des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.

Dans les études chez l'animal, les salicylates ont entraîné des atteintes rénales à doses élevées, mais pas d'autres lésions organiques.

La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée *in vitro* et *in vivo*. Un potentiel mutagène n'a pas été trouvé. Il en est de même pour les études de carcinogénicité.

Les salicylates ont montré des effets tératogènes dans les études chez l'animal sur différentes espèces (malformations cardiaques, osseuses, défaut de fermeture du tube neural). Des troubles de l'implantation, des effets embryo- et fœtotoxiques et des troubles de l'apprentissage chez la progéniture après une exposition prénatale ont été décrits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927907104 (2014, RCP rév 19.01.17). 20 cp. Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ATACAND®

candésartan cilexetil

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé sécable** (rond, Ø 7 mm) *à 4 mg* (portant la mention A/CF sur une face et 004 sur l'autre face ; blanc), *à 8 mg* (portant la mention A/CG sur une face et 008 sur l'autre face ; rose clair) *et à 16 mg* (portant la mention A/CH sur une face et 016 sur l'autre face ; rose) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 98.

Comprimé sécable à 32 mg* (rond, Ø 9,5 mm, portant la mention A/CL sur une face et 032 sur l'autre face ; rose) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Candésartan (DCI) cilexetil	4 mg
ou	8 mg
ou	16 mg
ou	32 mg

Excipients : carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, macrogol, oxyde de fer rouge-brun (E172) (cp à 8 mg, à 16 mg et à 32 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (93,4 mg/cp à 4 mg, 89,4 mg/cp à 8 mg, 81,4 mg/cp à 16 mg, 163 mg/cp à 32 mg).

DC INDICATIONS

Atacand est indiqué dans :

- Le traitement de l'hypertension artérielle primaire chez l'adulte.
- Le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents âgés de 6 à < 18 ans.
- Le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 40 %) :
  - en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
  - en cas d'intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, comme traitement additionnel à un traitement par IEC chez des patients symptomatiques, malgré l'utilisation d'une thérapie optimale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension artérielle :

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée d'Atacand est de 8 mg par jour en une prise. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients pour lesquels la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 16 mg une fois par jour et jusqu'à un maximum de 32 mg une fois par jour. Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse tensionnelle.

Atacand peut également être administré en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie). L'ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses d'Atacand.

CTJ : 0,21 €.

Sujets âgés :

Aucun ajustement initial posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients présentant une déplétion du volume intravasculaire :

Une dose initiale de 4 mg peut être envisagée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

La dose initiale est de 4 mg chez les insuffisants rénaux, y compris chez les patients hémodialysés. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Une dose initiale de 4 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse. Atacand est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Patients noirs :

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les autres patients. En conséquence, l'augmentation des doses d'Atacand et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux autres patients (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

- Enfants et adolescents âgés de 6 à < 18 ans :
  La dose d'initiation recommandée est de 4 mg une fois par jour.
  - Pour les patients pesant moins de 50 kg : chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 8 mg une fois par jour.
  - Pour les patients pesant au moins 50 kg : chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour puis à 16 mg une fois par jour si nécessaire (cf Pharmacodynamie).

  Des doses supérieures à 32 mg n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

  L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines.

  Pour les enfants présentant une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, les patients traités avec des diurétiques, en particulier ceux présentant une altération de la fonction rénale), le traitement avec Atacand devra être initié sous surveillance médicale étroite et une dose d'initiation plus faible que la dose initiale habituellement recommandée (voir ci-dessus) devra être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Atacand n'a pas été étudié chez les enfants présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients pédiatriques noirs :
  L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les autres patients (cf Pharmacodynamie).
- Enfants âgés de moins d'1 an à < 6 ans :
  - La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie mais ne permettent pas de recommandations sur une posologie.
  - Atacand est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins d'un an (cf Contre-indications).

Insuffisance cardiaque :

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg par jour en une prise. La posologie sera augmentée jusqu'à la dose cible de 32 mg une fois par jour (posologie maximale) ou jusqu'à la plus forte dose tolérée en doublant la dose à intervalles d'au moins 2 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit toujours inclure des évaluations de la fonction rénale, dont le suivi des taux sériques de créatinine et de potassium. Atacand peut être administré avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des bêtabloquants, des diurétiques, des digitaliques, ou avec une association de ces médicaments. Chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement conventionnel optimal pour l'insuffisance cardiaque et présentant une intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, Atacand peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'association d'un IEC, d'un diurétique épargneur de potassium (par ex. la spironolactone) et d'Atacand n'est pas recommandée et doit être envisagée uniquement après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques potentiels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

CTJ : 0,21 €.

Populations particulières :

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés ou les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'Atacand chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration orale.

Atacand doit être administré en une seule prise par jour, pendant ou en dehors des repas.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au candésartan cilexetil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Enfants âgés de moins d'un an (cf Sécurité préclinique).
- L'association d'Atacand à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale :

Chez les patients traités par Atacand, comme avec les autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, une altération de la fonction rénale peut survenir chez les patients présentant des facteurs de risque.

Quand Atacand est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min). Chez ces patients, la dose d'Atacand doit être ajustée en procédant à une surveillance étroite de la pression artérielle.

L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit inclure des évaluations périodiques de la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés de 75 ans et plus, ainsi que chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Lors de l'augmentation de la dose d'Atacand, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium et de créatinine. Les essais cliniques réalisés dans l'insuffisance cardiaque n'incluaient aucun patient avec une créatinine sérique > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Population pédiatrique, incluant les patients pédiatriques présentant une atteinte de la fonction rénale :

Atacand n'a pas été étudié chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (cf Posologie/Mode d'administration).

Traitement associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque :

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'hypotension, d'hyperkaliémie, et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand Atacand est utilisé en association avec un IEC.

La triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du candésartan n'est pas recommandée. L'utilisation de ces associations doit être faite sous le contrôle d'un spécialiste et il faut surveiller régulièrement la fonction rénale, l'ionogramme sanguin et la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Hémodialyse :

Durant la dialyse, la pression artérielle peut être particulièrement sensible au blocage des récepteurs AT_1, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses d'Atacand doivent être ajustées progressivement avec une surveillance étroite de la pression artérielle des patients hémodialysés.

Sténose des artères rénales :

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

Transplantation rénale :

L'expérience clinique est limitée en ce qui concerne l'administration d'Atacand chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Hypotension :

Pendant un traitement par Atacand, une hypotension peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques. Une hypotension peut également survenir chez les patients hypertendus présentant une déplétion du volume intravasculaire, par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses. L'initiation du traitement doit se faire avec prudence et en s'efforçant de corriger l'hypovolémie.

Chez les enfants présentant une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, les patients traités avec des diurétiques, en particulier ceux présentant une fonction rénale altérée), le traitement avec Atacand devra être initié sous surveillance médicale étroite et une dose d'initiation plus faible devra être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Anesthésie et intervention chirurgicale :

Chez des patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique) :

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation d'Atacand n'est pas recommandée pour cette population.

Hyperkaliémie :

L'utilisation concomitante d'Atacand et de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium et de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine, le cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus. La surveillance de la kaliémie devra être réalisée, si nécessaire.

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques traités par Atacand. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et d'Atacand n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques éventuels.

En général :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires ne peuvent être exclus avec les ARA II. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments ayant des propriétés

antihypertensives, qu'ils soient prescrits comme antihypertenseurs ou pour d'autres indications.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Grossesse :

Les ARA II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Chez les patientes, après l'apparition des premières menstruations, l'éventualité d'une grossesse devra être évaluée de manière régulière. Une information appropriée devra être donnée et/ou des actions devront être prises pour prévenir tout risque d'exposition pendant la grossesse (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

Les composants ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique incluent l'hydrochlorothiazide, la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide, la nifédipine et l'énalapril. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée.
L'utilisation concomitante de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments (par exemple l'héparine) peut augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Un effet similaire peut survenir avec les ARA II. L'utilisation du candésartan et du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.
Lorsque des ARA II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (c'est-à-dire des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour] et des AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué.
Comme pour les IEC, l'utilisation concomitante d'ARA II et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque d'utilisation des ARA II ; cependant, un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) [cf Sécurité préclinique]. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Atacand au cours de l'allaitement, Atacand est déconseillé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Atacand doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Traitement de l'hypertension artérielle :

Dans les essais cliniques contrôlés, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil (3,1 %) ou placebo (3,2 %).
Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexetil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1 % à celle observée avec un placebo. Selon cette définition, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les étourdissements/vertiges, les céphalées et les infections respiratoires.
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.
Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique Effets indésirables sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	
Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Biologie :

En général, l'administration d'Atacand n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des données biologiques usuelles. Comme pour d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de légères baisses de l'hémoglobine ont été observées lors d'une utilisation prolongée. Aucune surveillance régulière des paramètres biologiques n'est généralement nécessaire pour les patients recevant Atacand. Toutefois, chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

Population pédiatrique

La tolérance du candésartan cilexetil a été suivie chez 255 enfants et adolescents hypertendus, âgés de 6 à < 18 ans, au cours d'une étude clinique sur l'efficacité de 4 semaines et d'une étude en ouvert d'un an (cf Pharmacodynamie). Dans presque toutes les différentes classes de systèmes d'organes, les fréquences des événements indésirables chez les enfants sont généralement « fréquentes » ou « peu fréquentes ». Bien que la nature et la sévérité des effets indésirables soient similaires à celles des adultes (voir tableau ci-dessus), la fréquence de tous les effets indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, en particulier :

- Les céphalées, les sensations vertigineuses et les infections des voies respiratoires supérieures sont « très fréquentes » (⩾ 1/10) chez les enfants et « fréquentes » (⩾ 1/100 à < 1/10) chez les adultes.
- La toux est « très fréquente » (⩾ 1/10) chez les enfants et « très rare » (< 1/10 000) chez les adultes.
- Les éruptions cutanées sont « fréquentes » (⩾ 1/100 à < 1/10) chez les enfants et « très rares » (< 1/10 000) chez les adultes.
- Les hyperkaliémies, les hyponatrémies et les anomalies de la fonction hépatique sont « peu fréquentes » (⩾ 1/1000 à < 1/100) et « très rares » (< 1/10 000) chez les adultes.
- Des arythmies sinusales, des nasopharyngites et de la fièvre ont été rapportées de façon « fréquente » (⩾ 1/100 à < 1/10) et des douleurs oropharyngées de façon « très fréquente » (⩾ 1/10) chez les enfants, mais aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté chez les adultes. Cependant, ces effets sont temporaires et correspondent à des maladies répandues chez les enfants.

Le profil général de tolérance du candésartan cilexetil chez les patients pédiatriques ne diffère pas de façon significative du profil de tolérance chez les adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque :

Le profil des événements indésirables d'Atacand chez les patients adultes insuffisants cardiaques était cohérent avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant Atacand à des doses allant jusqu'à 32 mg (n = 3803) à un placebo (n = 3796), 21,0 % des patients du groupe candésartan cilexetil et 16,1 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale.
Ces événements sont plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, les diabétiques, ou les sujets ayant reçu d'autres traitements qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier les IEC et/ou la spironolactone.
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperkaliémie
Très rare	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Très rare	Étourdissement, céphalées
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	
Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Biologie :

L'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale sont fréquentes chez les patients traités par Atacand pour une insuffisance cardiaque. Une surveillance périodique des taux sériques de créatinine et de potassium est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les principales manifestations attendues d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Les rapports de cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexetil) indiquent que les patients adultes se sont rétablis sans incident particulier.

Conduite à tenir :

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant par exemple une solution saline isotonique. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.
Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (code ATC : C09CA06).

Mécanisme d'action :

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres affections cardiovasculaires. Elle participe également à la pathogenèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostase hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT_1).

Effets pharmacodynamiques :

Le candésartan cilexetil est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARA II, sélectif des récepteurs AT_1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.
Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'a aucun effet sur l'enzyme de conversion et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartan cilexetil. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II, et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Efficacité et sécurité clinique :

Hypertension artérielle :

Dans l'hypertension artérielle, le candésartan entraîne une réduction dose-dépendante prolongée de la pression artérielle. L'activité antihypertensive est due à la diminution des résistances périphériques systémiques, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement.
Après administration d'une dose unique de candésartan cilexetil, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle, quelle que soit la dose, est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Selon une méta-analyse, l'effet additif moyen d'une augmentation de la dose de 16 mg à 32 mg une fois par jour est faible. En tenant compte de la variabilité interindividuelle, un effet supérieur à la moyenne est à prévoir chez certains patients. Administré une fois par jour, le candésartan cilexetil entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle sur 24 heures avec peu d'écart entre les effets maximal et minimal dans l'intervalle de doses.
L'effet antihypertenseur et la tolérance du candésartan et du losartan ont été comparés dans deux études randomisées en double aveugle, incluant un total de 1268 patients présentant une hypertension légère à modérée. La réduction de la pression artérielle au nadir (systolique/diastolique) a été de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexetil 32 mg une fois par jour et de 10,0/8,7 avec le losartan potassique 100 mg une fois par jour (différence de réduction de la pression artérielle de 3,1/1,8 mmHg, p < 0,0001/p < 0,0001).
Lorsque le candésartan cilexetil est associé à l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexetil est associé à l'amlodipine ou à la félodipine.
Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients noirs (généralement une population à rénine basse) que chez les autres patients.

C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai clinique en ouvert de 5156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la réduction de la pression artérielle pendant un traitement par candésartan a été significativement plus faible chez les patients noirs que chez les autres patients (14,4/10,3 mmHg contre 19,0/12,7 mmHg, p < 0,0001/p < 0,0001).
Le candésartan augmente le flux sanguin rénal et maintient ou augmente le taux de filtration glomérulaire tandis que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration sont diminuées. Dans un essai clinique de 3 mois chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et de microalbuminurie, le traitement antihypertenseur par candésartan cilexetil a réduit la sécrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine, moyenne de 30 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 15 à 42 %). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'effet du candésartan sur l'évolution de la néphropathie diabétique.
Les effets du candésartan cilexetil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire ont été évalués dans un essai clinique randomisé de 4937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexetil ou un placebo en addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle a été réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0 événements pour 1000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95 % de 0,75 à 1,06, p = 0,19).
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Population pédiatrique-hypertension :
Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez les enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et de 6 à < 17 ans dans deux études randomisées par séries de doses, en double aveugle, multicentriques, pendant quatre semaines.
Chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans, 93 patients, dont 74 % présentant une affection rénale, ont été randomisés afin de recevoir une suspension orale de candésartan cilexetil à la dose de 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg une fois par jour. La principale méthode d'analyse était la mesure de la variation de la pression artérielle systolique (PAS) en fonction de la dose. La pression artérielle systolique (PAS) a diminué d'un minimum de 6,0 mmHg à un maximum de 12,0 mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) de 5,2 à 11,1 mmHg par rapport à la mesure initiale dans les trois groupes, quelles que soient les doses de candésartan cilexetil. Cependant, puisqu'il n'y avait pas de groupe placebo, la véritable ampleur de l'effet du candésartan cilexetil sur la pression artérielle reste incertaine, ce qui rend difficile une évaluation concluante du rapport bénéfice-risque dans ce groupe d'âge.
Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 240 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo soit une faible, moyenne ou forte dose de candésartan cilexetil suivant le ratio 1 : 2 : 2 : 2. Chez les enfants dont le poids était inférieur à 50 kg, les doses de candésartan cilexetil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour.
Chez les enfants dont le poids était supérieur à 50 kg, les doses de candésartan cilexetil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Le candésartan, dans l'ensemble des groupes, quelque soit la dose, a réduit la PAS en position assise de 10,2 mmHg (p < 0,0001) et la PAD en position assise de 6,6 mmHg (p = 0,0029), à partir de la valeur initiale. Dans le groupe placebo, une réduction a également été notée, de 3,7 mmHg pour la PAS en position assise (p = 0,0074) et de 1,80 mmHg pour la PAD en position assise (p = 0,0992) à partir de la valeur initiale. Malgré l'effet placebo notable, l'effet observé avec les doses individuelles de candésartan, quelque soit la dose (et toutes les doses regroupées) était significativement supérieur au placebo. La réponse maximale de réduction de la pression artérielle chez les enfants de moins et de plus de 50 kg a été atteinte avec des doses de 8 mg et 16 mg respectivement, et l'effet a atteint un plateau après celles-ci.
Parmi les enfants enrôlés dans l'étude, 47 % étaient des patients noirs et 29 % étaient de sexe féminin ; l'âge moyen ± écart-type était de 12,9 ± 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, il y avait une tendance à un effet moindre sur la pression artérielle chez les patients noirs par rapport aux autres patients.
Insuffisance cardiaque :
Le traitement par candésartan cilexetil réduit la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque et améliore les symptômes des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, comme démontré dans le programme d'études CHARM (Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity).
Ce programme d'essais en double aveugle contrôlés *versus* placebo, conduit chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA, était constitué de trois études distinctes : CHARM-Alternative (n = 2028) chez des patients ayant une FEVG ⩽ 40 % non traités par IEC en raison d'une intolérance (essentiellement en raison de la toux, 72 %), CHARM-Added (n = 2548) chez des patients ayant une FEVG ⩽ 40 % traités par IEC et CHARM-Preserved (n = 3023) chez des patients ayant une FEVG > 40 %. Les patients bénéficiant d'un traitement optimal de leur ICC au début de l'étude ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du candésartan cilexetil (dose allant de 4 mg ou 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour ou jusqu'à la plus forte dose tolérée, dose moyenne de 24 mg) et ont été suivis pendant une durée médiane de 37,7 mois. Après 6 mois de traitement, 63 % des patients qui prenaient toujours du candésartan cilexetil (89 %) recevaient la dose cible de 32 mg.
Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, risque relatif RR 0,77 (IC 95 % de 0,67 à 0,89, p < 0,001). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 23 %. Le critère principal est survenu chez 33 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 30,1 à 36,0) et 40 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 37,0 à 43,1), la différence absolue était de 7,0 % (IC à 95 % de 11,2 à 2,8). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 14 patients ont dû être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan, RR 0,80 (IC à 95 % de 0,70 à 0,92, p = 0,001). Le critère principal est survenu chez 36,6 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 33,7 à 39,7) et 42,7 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 39,6 à 45,8), la différence absolue était de 6,0 % (IC à 95 % de 10,3 à 1,8).
Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité (hospitalisation pour ICC) ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p = 0,008).
Dans l'étude CHARM-Added, le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, RR 0,85 (IC à 95 % de 0,75 à 0,96, p = 0,011). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 15 %. Le critère principal est survenu chez 37,9 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 35,2 à 40,6) et 42,3 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 39,6 à 45,1), la différence absolue était de 4,4 % (IC à 95 % de 8,2 à 0,6). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 23 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était également significativement réduit avec le candésartan, RR 0,87 (IC à 95 % de 0,78 à 0,98, p = 0,021). Le critère principal est survenu chez 42,2 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 39,5 à 45,0) et 46,1 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 43,4 à 48,9), la différence absolue était de 3,9 % (IC à 95 % de 7,8 à 0,1). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité, ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p = 0,020).
Dans l'étude CHARM-Preserved, aucune réduction statistiquement significative n'a été obtenue pour le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC, RR 0,89 (IC à 95 % 0,77-1,03, p = 0,118).
La mortalité toutes causes n'était pas statistiquement significative lorsqu'elle a été analysée séparément dans chacune des trois études CHARM. Toutefois, la mortalité toutes causes a également été évaluée en regroupant les populations : CHARM-Alternative et CHARM-Added, RR 0,88 (IC à 95 % 0,79-0,98, p = 0,018) ainsi que dans les trois études, RR 0,91 (IC à 95 % 0,83-1,00, p = 0,055).
Les effets bénéfiques du candésartan ont été observés quels que soient l'âge, le sexe et la nature des traitements associés. Le candésartan a par ailleurs été efficace chez les patients prenant à la fois des bêtabloquants et des IEC, et le bénéfice a été obtenu que les IEC aient été pris à la dose cible recommandée ou non.
Chez les patients présentant une ICC et une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG ⩽ 40 %), le candésartan diminue les résistances vasculaires systémiques et la pression capillaire pulmonaire, augmente l'activité rénine plasmatique et la concentration de l'angiotensine II et diminue le taux d'aldostérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :
Après administration orale, le candésartan cilexetil est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexetil. La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34 % avec une très faible variabilité. La biodisponibilité absolue estimée du comprimé est donc de 14 %. La concentration sérique maximale moyenne (Cmax) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan.
L'aire sous courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas.
Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.
La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.
Biotransformation et élimination :
Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les données *in vitro,* on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées.
La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexetil marqué au C^{14}, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.
Pharmacocinétique dans les populations particulières :
Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), la Cmax et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50 % et 80 % comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée d'Atacand chez les patients jeunes et les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la Cmax et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. L'AUC du candésartan des patients hémodialysés est similaire à celle des patients en insuffisance rénale sévère.
Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20 % pour une étude et de 80 % pour l'autre étude a été mise en évidence (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Population pédiatrique :
Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez les enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et chez ceux âgés de 6 à < 17 ans dans deux études de pharmacocinétique à dose unique.
Chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans, 10 enfants pesant entre 10 et < 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg de candésartan sous forme de suspension orale. Aucune corrélation n'a été relevée pour la Cmax et l'ASC avec l'âge ou le poids. Aucune donnée sur la clairance n'a été collectée ; de ce fait, la possibilité d'une corrélation entre la clairance et le poids/âge dans cette population n'est pas connue.
Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg de candésartan sous forme comprimé. Aucune corrélation n'a été relevée entre la Cmax et l'âge et entre l'ASC et l'âge. Cependant, le poids semble être corrélé de façon significative avec la Cmax (p = 0,012) et l'ASC (p = 0,011). Aucune donnée sur la clairance n'a été collectée ; de ce fait, la possibilité d'une corrélation entre la clairance et le poids/âge dans cette population n'est pas connue.
L'exposition chez les enfants âgés de plus de 6 ans a été similaire à celle des adultes pour une même dose.
La pharmacocinétique du candésartan cilexetil n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 1 an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune preuve de toxicité systémique ou des organes cibles anormale n'a été observée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a entraîné une réduction des paramètres de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Les effets sur les reins (notamment néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles ; hausse des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) provoqués par le candésartan pourraient être secondaires à l'effet hypotenseur conduisant à des altérations de la perfusion rénale. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme étant induites par l'action pharmacologique du candésartan. Pour les doses thérapeutiques de candésartan chez l'homme, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires ne semble pas pertinente.
Lors d'études précliniques chez des rats nouveau-nés et juvéniles non hypertendus, le candésartan a entraîné une réduction du poids corporel et cardiaque. Tout comme chez les animaux adultes, ces effets sont considérés comme résultant de l'action pharmacologique du candésartan. A la dose la plus faible de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan était 12 à 78 fois supérieure aux concentrations retrouvées chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans ayant reçu du candésartan cilexetil à la dose de 0,2 mg/kg et 7 à 54 fois supérieure à celles retrouvées chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans ayant reçu du candésartan cilexetil à la dose de 16 mg. Comme aucune dose sans effet observé n'a été identifiée dans ces études, la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur et la pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.
Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les données issues de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan n'exerce aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.
Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité.
Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle critique dans le développement du rein *in utero.* Il a été démontré que l'inhibition de ce système entraînait un développement anormal du rein chez les très jeunes souris. L'administration de médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut donc altérer le développement normal du rein. De ce fait, les enfants de moins de 1 an ne doivent pas recevoir Atacand (cf Contre-indications).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937202909 (2005) 30 cp 4 mg.
3400937203159 (2005) 90 cp 4 mg.
3400934572203 (1998) 98 cp 4 mg.
3400937153201 (2005) 30 cp 8 mg.
3400937153430 (2005) 90 cp 8 mg.
3400934572890 (2005) 98 cp 8 mg.
3400937152778 (2005) 30 cp 16 mg.
3400937153089 (2005) 90 cp 16 mg.
3400956163618 (1999) 98 cp 16 mg.
3400937205689 (2005) 30 cp 32 mg.
RCP révisés le 21.07.17.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 4 mg).
18,91 € (90 comprimés à 4 mg).
6,39 € (30 comprimés à 8 mg).
18,91 € (90 comprimés à 8 mg).
6,39 € (30 comprimés à 16 mg).
18,91 € (90 comprimés à 16 mg).
6,39 € (30 comprimés à 32 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Comprimé à 32 mg : Non remb Séc soc dans le « traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte ».
Modèles hospitaliers : Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ATARAX® formes orales
hydroxyzine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 25 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Sirop : Flacon de 200 ml, avec seringue pour administration orale graduée de 0,25 ml en 0,25 ml.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Hydroxyzine (DCI) dichlorhydrate .... 25 mg
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry Y-1-7000 white (hypromellose 2910, macrogol 400, dioxyde de titane E171).
Excipient à effet notoire : lactose.

Sirop : *p ml*
Hydroxyzine (DCI) dichlorhydrate .... 2 mg
Excipients : éthanol à 95°, saccharose, benzoate de sodium, lévomenthol, eau purifiée. *Arôme :* noisette.
Excipients à effet notoire : éthanol (inférieur à 100 mg pour 60 ml [dose quotidienne maximale]), saccharose (700 mg/ml).

DC INDICATIONS

- Manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte.
- Prémédication à l'anesthésie générale.
- Traitement symptomatique de l'urticaire.
- Chez l'enfant de plus de 3 ans (sirop) ou 6 ans (comprimé), traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :

Atarax doit être pris à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible.

Comprimé :

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).
Adulte :
- Manifestations mineures de l'anxiété : la dose moyenne est de 50 à 100 mg par jour.
- Urticaire : la dose moyenne est de 50 à 100 mg par jour.
- Prémédication à l'anesthésie générale : 100 mg chez l'adulte.

Chez l'adulte, la dose maximale journalière est 100 mg.
Population pédiatrique :
- Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 6 ans, la posologie proposée à titre indicatif est de 1 mg/kg/jour, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).
- Dans les autres indications chez l'enfant de 6 ans à 15 ans, la dose recommandée est de 1 mg/kg/jour.

Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsque seul un effet momentané est souhaité.
Chez l'enfant jusqu'à 40 kg, la dose maximale est 2 mg/kg/jour.
Chez l'enfant de plus de 40 kg, la dose maximale journalière est 100 mg.

Sirop :

1 ml de sirop correspond à 2 mg de dichlorhydrate d'hydroxyzine.
La quantité de sirop sera mesurée à l'aide de la seringue pour administration orale, graduée de 0,25 ml en 0,25 ml.
Adulte :
La dose moyenne est de 30 à 100 mg/jour, soit 15 à 50 ml de sirop par jour.
Chez l'adulte, la dose maximale journalière est 100 mg.
Population pédiatrique :
- Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 3 ans, la posologie proposée à titre indicatif est de 1 mg/kg/jour, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).
- Dans les autres indications, chez l'enfant de 30 mois à 15 ans, la dose recommandée est de 1 mg/kg/jour, soit suivant l'âge et le poids :
  - de 30 mois à 6 ans (10 à 20 kg) : 5 à 10 ml de sirop par jour ;
  - de 6 à 10 ans (20 à 30 kg) : 10 à 15 ml de sirop par jour ;
  - de 10 à 15 ans (30 à 40 kg) : 15 à 20 ml de sirop.

Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsque seul un effet momentané est souhaité.
Chez l'enfant jusqu'à 40 kg, la dose maximale est 2 mg/kg/jour.
Chez l'enfant de plus de 40 kg, la dose maximale journalière est 100 mg.

Comprimé et sirop :

Sujet âgé :
La dose maximale journalière est 50 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisant hépatique ou rénal sévère :
Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du médicament, à l'un de ses métabolites, à un autre dérivé de la pipérazine, à l'aminophylline, ou à l'éthylène diamine.
- Liées à l'effet anticholinergique :
  - Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
  - Risque de rétention urinaire lié à un trouble urétro-prostatique.
- Patients souffrant de porphyrie.
- Patients présentant un allongement acquis ou congénital connu de l'intervalle QT.
- Patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, incluant une pathologie cardiovasculaire connue, des troubles électrolytiques significatifs (hypokaliémie, hypomagnésémie), des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, une bradycardie significative, et un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptible d'induire des torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Allongement de l'espace QT :

L'hydroxyzine est associée à un allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme. Lors de la surveillance postmarketing, des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes ont été rapportés chez des patients prenant de l'hydroxyzine. La plupart de ces patients présentaient d'autres facteurs de risque, des anomalies électrolytiques et la prise d'un traitement concomitant pouvant y avoir contribué (cf Effets indésirables).
L'hydroxyzine doit être utilisée à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible.
Le traitement par hydroxyzine doit être interrompu en cas de survenue de signes ou de symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et les patients doivent immédiatement consulter un médecin.
Les patients devront être informés de la nécessité de déclarer rapidement tout symptôme cardiaque.

Sujets âgés :

L'hydroxyzine n'est pas recommandée chez les patients âgés en raison de la diminution de l'élimination de l'hydroxyzine dans cette population par comparaison à la population adulte et du risque plus élevé d'effets indésirables (par ex. effets anticholinergiques) (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Alcool :

Il convient de déconseiller aux patients l'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement.

Population pédiatrique :

Dans le traitement des insomnies d'endormissement chez l'enfant :
- L'hydroxyzine ne constitue pas un traitement adapté pour les insomnies de cause neurologique, certaines insomnies d'origine organique (syndrome d'apnées obstructives du sommeil [SAOS] de l'enfant, reflux gastro-œsophagien [RGO], infection ORL...), et les insomnies d'origine psychiatrique.
- En cas de troubles de la vigilance le matin suivant une prise, le traitement par l'hydroxyzine devra être interrompu.
- En l'absence de réponse thérapeutique au traitement médicamenteux bien conduit, un avis spécialisé est recommandé.

Comprimé :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sirop :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 0,7 g de saccharose par ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg pour 60 ml (dose quotidienne maximale).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'hydroxyzine ne constitue pas un traitement adapté pour les insomnies de cause neurologique, certaines insomnies d'origine organique (cf Mises en garde), et les insomnies d'origine psychiatrique.
Les principaux signes cliniques suivants, évocateurs d'une cause organique, seront donc recherchés avant toute prescription d'hydroxyzine chez un enfant présentant des troubles du sommeil :
- Ronflement sonore, troubles alimentaires, régurgitations anormales.
- Éveils nocturnes prolongés (supérieurs à 15 minutes), ou éveils apparaissant dès la première partie de la nuit, sommeil agité entre les éveils, pleurs inconsolables.
- Fatigue diurne, siestes inopinées, activité excessive, ou troubles du comportement.
- Retard staturopondéral ou cassure de la courbe de poids, ou examen neurologique ou psychomoteur anormal.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence :
- chez les jeunes enfants, qui sont plus particulièrement sensibles aux effets sur le système nerveux central (notamment convulsions) ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation (cf Posologie/Mode d'administration).

Par ailleurs, l'administration d'Atarax est déconseillée chez les patients présentant des troubles cognitifs ou un syndrome confusionnel, en raison du risque d'aggravation lié aux propriétés pharmacodynamiques du produit.
En raison de ses potentiels effets anticholinergiques, l'hydroxyzine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de glaucome, de rétention urinaire, de diminution de la motilité gastro-intestinale, de myasthénie grave, ou de démence.
Le traitement doit être interrompu au moins 5 jours (7 jours chez le sujet âgé) avant la réalisation d'un test allergique ou d'un test de provocation bronchique à la méthacholine, afin d'éviter un effet sur le résultat du test.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

La co-administration d'hydroxyzine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou induisant des torsades de pointes, par exemple des antiarythmiques de classe IA (par ex. quinidine, disopyramide) et de classe III (par ex. amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains antipsychotiques (par ex. halopéridol), certains antidépresseurs (par ex. citalopram et escitalopram), certains antipaludéens (par ex. méfloquine et hydroxychloroquine), certains antibiotiques (par ex. érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine), certains antifongiques (par ex. pentamidine), certains médicaments gastro-intestinaux (par ex. prucalopride), certains anticancéreux (par ex. torémifène, vandétanib) et la méthadone, augmentent le risque d'arythmie cardiaque. Par conséquent, ces associations sont contre-indiquées (cf Contre-indications).

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments susceptibles d'induire une bradycardie et une hypokaliémie.
- L'hydroxyzine est métabolisée par l'alcool déshydrogénase et les CYP3A4/5 et une augmentation de la concentration sanguine en hydroxyzine peut être attendue lorsque l'hydroxyzine est coadministrée avec des médicaments connus pour être de puissants inhibiteurs de ces enzymes.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; barbituriques ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier de l'hydroxyzine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de l'hydroxyzine ne doit être envisagée au cours du premier trimestre de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage de l'hydroxyzine dans le lait maternel, et compte tenu des propriétés sédatives et atropiniques de cette substance, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement à base d'hydroxyzine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Atarax peut provoquer une somnolence. Il importe d'en tenir compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, chez lesquels l'association à d'autres médicaments sédatifs est par ailleurs déconseillée. Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables d'Atarax sont principalement liés à son action sur le système nerveux central, à ses effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité qu'il peut provoquer.
Lors d'études contrôlées versus placebo, les événements indésirables, quelle qu'en soit l'imputabilité, dont la fréquence était supérieure ou égale à 1 % au cours du traitement *per os* par l'hydroxyzine ont été les suivants :

Événements indésirables	% de patients	
	Hydroxyzine (N = 735)	Placebo (N = 630)
Somnolence	13,74	2,70
Céphalées	1,64	1,90
Fatigue	1,36	0,63
Sécheresse buccale	1,22	0,63

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'Atarax sont :
- Réactions cutanées : érythème, prurit, éruption maculo-papulaire, eczéma ; très rarement : érythème pigmenté fixe, pustulose exanthématique aiguë généralisée, dermatoses bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et/ou syndromes de Lyell, érythème polymorphe).
- Manifestations allergiques : urticaire ; plus rarement : bronchospasme, œdème de Quincke, réaction anaphylactoïde.
- Effets psychiatriques : confusion ; plus rarement : excitation, hallucinations, désorientation.
- Effets neurologiques : rarement : convulsions, dyskinésies, perte de connaissance (syncope), tremblements, vertiges, insomnie.
- Effets ophtalmologiques : troubles de l'accommodation.
- Effets cardiaques : tachycardie ; fréquence indéterminée : arythmies ventriculaires (par ex. torsade de pointes), allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Effets vasculaires : hypotension.
- Affections hépatobiliaires : fréquence indéterminée : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et de la bilirubine.
- Effets gastro-intestinaux : nausées, constipation, vomissements.
- Effets urologiques : rétention urinaire.
- Troubles généraux et condition au site d'administration : malaise, pyrexie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes observés en cas de surdosage important incluent : nausées, vomissements, tachycardie, somnolence, troubles de l'accommodation, tremblements, confusion, hallucinations et parfois, troubles de la conscience, voire coma, dépression respiratoire, convulsions, hypotension, troubles du rythme cardiaque comprenant bradycardie, voire arrêt cardio-respiratoire.
Il faut toujours penser à une polyintoxication médicamenteuse.
Une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaque avec un enregistrement ECG et, si nécessaire, un traitement symptomatique devront être mis en place en milieu spécialisé.
Le vomissement sera provoqué s'il ne survient pas spontanément. Un lavage gastrique immédiat est également conseillé.
Il n'y a pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques. Code ATC : N05BB01 (N : système nerveux central).
L'hydroxyzine est un dérivé de la pipérazine non apparentée chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines.

Mécanisme d'action :

L'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H_1 centraux et périphériques présentant des propriétés anticholinergiques.

Efficacité et sécurité clinique :
L'hydroxyzine a montré son efficacité chez l'homme dans l'urticaire.
L'hydroxyzine présente un effet sédatif mis en évidence par des enregistrements EEG chez des volontaires sains.
L'hydroxyzine présente une activité sur les symptômes mineurs d'anxiété.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est obtenu environ 2 heures après la prise d'une forme orale (sirop, comprimé). Après administration orale de 25 et 50 mg, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est de 30 et 70 ng/ml respectivement. Les concentrations sont augmentées d'environ 30 % après administration répétée.
Distribution :
L'hydroxyzine présente une large diffusion avec un volume apparent de distribution d'environ 16 l/kg chez l'adulte. L'hydroxyzine diffuse au niveau cutané et traverse la barrière hématoencéphalique.
Biotransformation :
L'hydroxyzine subit un important effet de premier passage hépatique.
L'hydroxyzine est fortement métabolisée, par oxydation, en différents métabolites dont la cétirizine, métabolite actif. Les autres métabolites qui ont été mis en évidence sont notamment des dérivés O- ou N-désalkylés.
Élimination :
La clairance totale est de 10 ml/min/kg chez le sujet sain et de 32 ml/min/kg chez l'enfant. Selon les études, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est d'environ 13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé, expliquant la nécessité d'une adaptation posologique chez ce dernier.
Population particulière :
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, la cinétique de l'hydroxyzine se modifie au cours du développement : la demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures à 1 an, et d'environ 11 heures à 14 ans.
De ce fait, une adaptation posologique est nécessaire chez l'enfant.
Insuffisant hépatique :
Chez l'insuffisant hépatique, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est augmentée à environ 37 heures.
Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est peu modifiée, mais la clairance rénale de la cétirizine est très ralentie.
Une adaptation posologique est donc nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de reproduction chez l'animal ont montré un effet tératogène à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme.
Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des études de toxicité à dose unique et doses répétées.
Le test d'AMES n'a révélé aucun effet mutagène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Sirop :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières d'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.
AMM 3400930081372 (1988, RCP rév 03.07.17) boîte 30 cp.
3400930081433 (1988, RCP rév 08.06.17) sirop.
Prix : 1,84 € (30 comprimés à 25 mg).
1,78 € (flacon de 200 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

ATARAX voie parentérale
hydroxyzine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale
• Psychiatrie / Anxiolytiques

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ATÉBÉMYXINE ®
néomycine, polymyxine B

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Flacon de 10 ml.
Pommade ophtalmique : Tube de 5 g.

COMPOSITION

Collyre :	*p flacon*
Néomycine (DCI) sulfate	34 000 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	100 000 UI

Excipients : citrate acide de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium (5 mg/100 ml).
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

Pommade :	*p tube*
Néomycine (DCI) sulfate	17 000 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	50 000 UI

Excipients : vaseline, paraffine liquide.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des conjonctivites sévères, des kératites et des ulcères cornéens dus à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Collyre :
1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 3 à 8 fois par jour selon la gravité pendant 7 jours en moyenne.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.
Pommade :
1 ruban d'un demi-centimètre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 1 à 5 fois par jour selon la gravité pendant 7 jours en moyenne.
En traitement de complément de la forme collyre, la pommade peut être appliquée une fois, le soir au coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'hypersensibilité, arrêt du traitement.
- En cas d'infection de l'œil, le port des lentilles est formellement contre-indiqué pendant la durée du traitement.
- En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
- Le collyre et la pommade ne doivent pas être employés en injection ou application péri ou intra-oculaire.
- En cas de traitement concomitant par voie oculaire ou de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, appliquer la pommade ou instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.
- Collyre : en raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible.
La présence de néomycine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et d'allaitement.
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une atteinte cochléovestibulaire après administration parentérale de la néomycine. En clinique, quelques cas d'atteinte cochléovestibulaire fœtale ont été décrits avec d'autres aminosides après administration parentérale.
En conséquence, l'utilisation d'Atébémyxine est à éviter par prudence au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
Atébémyxine peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Collyre :
La vision peut être brouillée juste après l'instillation.
Pommade ophtalmique :
Un trouble visuel transitoire lié à la forme pharmaceutique d'Atébémyxine pommade ophtalmique peut être ressenti après administration du produit. Dans ce cas, il est conseillé au patient de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'irritation transitoire.
- Risque de réaction d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des instillations (collyre) ou des applications (pommade) répétées de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, en outre d'une exacerbation des effets indésirables locaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologie, anti-infectieux, antibiotiques (S : organe des sens). Code ATC : S01AA30.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France ($\geqslant$ 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia* (0 - 30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.*
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

Néomycine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France ($\geqslant$ 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter,* essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50 - 75 %), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20 - 25 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (?), *Enterobacter cloacae* (10 - 20 %), *Escherichia coli* (15 - 25 %), *Haemophilus influenzae* (25 - 35 %), *Klebsiella* (10 - 15 %), *Morganella morganii* (10 - 20 %), *Proteus mirabilis* (20 - 50 %), *Proteus vulgaris* (?), *Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En usage topique, la néomycine et la polymyxine B pénètrent mal la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Collyre :
Durée de conservation avant ouverture : 1 an.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après la 1re ouverture : 15 jours.
Pommade :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934324383 (1997, RCP rév 12.07.16) collyre.
3400934056604 (1996, RCP rév 23.02.16) pom.
Mis sur le marché respectivement en 1998 et en 1996.
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

ATÉPADÈNE ®
adénosine triphosphate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 30 mg (rouge) : Tube de 30.

COMPOSITION *p gélule*

Adénosine triphosphate disodique trihydraté, exprimé en triphosphate disodique .... 30 mg
Excipients : cellulose microcristalline (Avicel PH 101), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, azorubine (E122), dioxyde de titane. *Calibrage :* n° 3.
Excipient à effet notoire : azorubine (E122).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des dorsalgies primitives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Posologie usuelle : 2 à 3 gélules par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122), et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans la littérature, des cas de nausées et d'arythmie ont été rapportés avec l'adénosine. Par ailleurs, l'expérience post-commercialisation a rapporté de très rares cas de réactions allergiques cutanées, telles que les éruptions érythémateuses et les urticaires.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant (M : muscle et squelette).
L'adénosine triphosphate intervient dans le métabolisme du tissu musculaire et du tissu nerveux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.
A conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922031507 (1992, RCP rév 02.02.16).
Non remb Séc soc.

LABORATOIRE X.O
170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud
Tél : 01 85 74 20 13

ATHYMIL voie orale

miansérine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Psychiatrie / Antidépresseurs

ATIMOS voie respiratoire

formotérol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ATRIANCE ®

nélarabine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion à 5 mg/ml (limpide et incolore) : Flacon de 50 ml, boîte de 6.

COMPOSITION — p ml

Nélarabine (DCI) .... 5 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : sodium : 1,725 mg (75 micromoles) pour 1 ml de solution.

Chaque flacon contient 250 mg de nélarabine.

DC INDICATIONS

La nélarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.

En raison de la faible population de patients dans ces pathologies, les informations étayant ces indications sont basées sur des données limitées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La nélarabine doit être administrée sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques.

POSOLOGIE :

L'hémogramme comprenant la numération plaquettaire doit être régulièrement contrôlé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Adultes et adolescents (âgés de 16 ans ou plus) :

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans et plus, la posologie recommandée de nélarabine est de 1500 mg/m², administrés par voie intraveineuse durant 2 heures par jour, les 1er, 3e et 5e jours, et ce, tous les 21 jours.

Enfants et adolescents (âgés de 21 ans ou moins) :

Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 21 ans ou moins), la posologie recommandée de nélarabine est de 650 mg/m², administrés par voie intraveineuse durant 1 heure par jour, pendant 5 jours consécutifs, et ce, tous les 21 jours.

Dans les études cliniques, les posologies de 650 mg/m² et 1500 mg/m² ont été étudiées chez les patients âgés de 16 à 21 ans. L'efficacité et la tolérance ont été similaires pour les 2 schémas posologiques. Le médecin devra considérer la posologie la plus adaptée quand il traite un patient dans cette tranche d'âge.

Les données de pharmacologie clinique sont limitées chez les patients âgés de moins de 4 ans (cf Pharmacocinétique).

Modification de la posologie :

Le traitement par nélarabine doit être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'effet indésirable neurologique de grade 2 ou plus, défini selon la classification NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event). En cas de survenue d'autres toxicités, y compris hématologiques, le report de la cure suivante peut être envisagé.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus traités par nélarabine n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

La nélarabine n'a pas été étudiée chez les sujets ayant une insuffisance rénale. La nélarabine et la 9-β-D-arabinofuranosyl guanine (ara-G) sont partiellement excrétées par les reins (cf Pharmacocinétique). Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation en terme d'ajustement posologique chez les patients dont la clairance rénale de la créatinine ClCr est inférieure à 50 ml/min. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuelles toxicités sous traitement par nélarabine.

Insuffisance hépatique :

La nélarabine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Ces patients devront faire l'objet d'une attention particulière.

MODE D'ADMINISTRATION :

La nélarabine doit être administrée par voie intraveineuse uniquement et ne doit pas être diluée avant administration. La dose requise de nélarabine doit être transférée dans des poches pour perfusion en plastique (PVC ou EVA) ou dans des flacons en verre, et administrée par voie intraveineuse en perfusion de deux heures chez l'adulte, et d'une heure chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets indésirables neurologiques :

Des effets indésirables neurologiques sévères ont été rapportés avec la nélarabine. Ces effets comprenaient : des altérations de l'état mental incluant une somnolence importante, une confusion mentale et un coma, des effets sur le système nerveux central avec des convulsions, une ataxie et un état de mal épileptique, et une neuropathie périphérique incluant une hypoesthésie pouvant aller d'un engourdissement et de paresthésies jusqu'à une faiblesse musculaire et une paralysie. Des effets indésirables associés à une démyélinisation et des neuropathies périphériques ascendantes d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré ont également été rapportés (cf Effets indésirables).

La neurotoxicité est la toxicité dose-limitante de la nélarabine. L'arrêt du traitement par nélarabine n'a pas toujours permis une récupération complète suite à la survenue de ces effets indésirables. Par conséquent, il est fortement recommandé de surveiller attentivement les éventuels effets indésirables neurologiques, et le traitement par nélarabine devra être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'effet indésirable neurologique de grade 2 ou plus selon la classification NCI-CTCAE.

Les patients préalablement ou simultanément traités par chimiothérapie intrathécale ou ayant été préalablement traités par irradiation craniospinale sont potentiellement plus à risque de développer des effets indésirables neurologiques (cf Posologie/Mode d'administration : Modification de la posologie) ; par conséquent, un traitement concomitant par voie intrathécale et/ou par irradiation craniospinale n'est pas recommandé.

Une immunisation par un vaccin vivant peut potentiellement être à l'origine d'une infection chez les sujets immunodéprimés. C'est pourquoi les vaccins vivants ne sont pas recommandés.

Des leucopénies, thrombocytopénies, anémies et neutropénies (incluant des neutropénies fébriles) ont été associées à un traitement par nélarabine. L'hémogramme comprenant la numération plaquettaire doit être régulièrement contrôlé (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Il est recommandé aux patients traités par nélarabine de recevoir une hydratation intraveineuse conformément aux pratiques médicales usuelles pour la prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients à risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Pour les patients susceptibles de développer une hyperuricémie, l'utilisation de l'allopurinol doit être envisagée.

Sujets âgés :

Les études cliniques réalisées avec la nélarabine n'ont pas permis d'inclure un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients plus jeunes. Une analyse exploratoire a mis en évidence que l'âge, plus particulièrement à partir de 65 ans, semble être associé à une augmentation de la fréquence des effets indésirables neurologiques.

Carcinogénicité et Mutagénicité :

Aucun essai de carcinogénicité n'a été réalisé avec la nélarabine. Cependant, la nélarabine est connue pour être génotoxique au niveau des cellules de mammifères (cf Sécurité préclinique).

Mise en garde relative au sodium :

Ce médicament contient 1,725 mg/ml (75 micromoles/ml) de sodium. Les patients suivant un régime pauvre en sel devront tenir compte de cette information.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

In vitro, la nélarabine et l'ara-G n'inhibent pas significativement l'activité des isoenzymes du principal cytochrome hépatique P450 (CYP) : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4.

L'administration concomitante de la nélarabine et des inhibiteurs de l'adénosine désaminase, tel que la pentostatine, n'est pas recommandée. L'administration concomitante peut réduire l'efficacité de la nélarabine et/ou modifier le profil des effets indésirables de chacune de ces substances actives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les hommes et femmes en âge de procréer devront avoir recours à des méthodes efficaces de contraception tout au long du traitement par la nélarabine et pendant au moins trois mois après son arrêt.

GROSSESSE :

Il n'existe qu'une quantité limitée de données concernant l'utilisation de la nélarabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu, cependant, un traitement par nélarabine pendant la grossesse conduira probablement à des anomalies et malformations du fœtus.

La nélarabine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Si une grossesse survient au cours du traitement par nélarabine, la patiente devra être informée des risques potentiels encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée sur le passage de la nélarabine ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est disponible. Les risques pour le nouveau né/nourrisson ne peuvent être exclus. Il est préférable d'interrompre l'allaitement pendant la durée du traitement par Atriance.

FERTILITÉ :

Chez l'Homme, l'effet de la nélarabine sur la fertilité n'est pas connu. De par l'action pharmacologique du produit, des effets indésirables sur la fertilité sont possibles. Si la conception d'un enfant est envisagée, sa planification devra être discutée avec les patients.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La nélarabine a un effet majeur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients traités par nélarabine peuvent éventuellement présenter des somnolences pendant leur traitement ainsi que plusieurs jours après le traitement. Les patients doivent être alertés sur le fait qu'une somnolence peut altérer leur capacité à effectuer certaines tâches, comme la conduite de véhicules.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité déterminé dans les études cliniques pivots aux doses de nélarabine recommandées chez l'adulte (1500 mg/m²) et chez l'enfant (650 mg/m²) est basé sur les données obtenues respectivement chez 103 adultes et 84 enfants. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : fatigue, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, troubles respiratoires, troubles du système nerveux (somnolence, troubles neurologiques périphériques [sensitif et moteur], vertiges, hypoesthésie, paresthésie, céphalée), et pyrexie. La neurotoxicité est la toxicité dose-limitante de la nélarabine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Résumé tabulé des effets indésirables :

La convention suivante a été utilisée pour leur classification : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (NA : non applicable ; ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Effet(s) indésirable(s)	Adultes (1500 mg/m²) N = 103	Enfants (650 mg/m²) N = 84
Infections et infestations :		
Infection (incluant entre autres : sepsis, bactériémie, pneumopathie, infection fongique).	Très fréquent : 40 (39 %)	Très fréquent : 13 (15 %)
Tumeurs bénignes, malignes et non définies (incluant kystes et polypes) :		
Syndrome de lyse tumorale (voir également les données issues du programme de mise à disposition précoce et des études non-pivots)	Fréquent : 1 (1 %)	NA
Affections hématologiques et du système lymphatique :		
Neutropénie fébrile	Très fréquent : 12 (12 %)	Fréquent : 1 (1 %)
Neutropénie	Très fréquent : 83 (81 %)	Très fréquent : 79 (94 %)
Leucopénie	Fréquent : 3 (3 %)	Très fréquent : 32 (38 %)
Thrombocytopénie	Très fréquent : 89 (86 %)	Très fréquent : 74 (88 %)
Anémie	Très fréquent : 102 (99 %)	Très fréquent : 80 (95 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :		
Hypoglycémie	NA	Fréquent : 5 (6 %)
Hypocalcémie	Fréquent : 3 (3 %)	Fréquent : 7 (8 %)
Hypomagnésémie	Fréquent : 4 (4 %)	Fréquent : 5 (6 %)
Hypokaliémie	Fréquent : 4 (4 %)	Très fréquent : 9 (11 %)
Anorexie	Fréquent : 9 (9 %)	NA
Affections psychiatriques :		
Confusion mentale	Fréquent : 8 (8 %)	Fréquent : 2 (2 %)
Affections du système nerveux :		
Crises convulsives (incluant convulsions, convulsions de type « grand mal », état de mal épileptique)	Fréquent : 1 (1 %)	Fréquent : 5 (6 %)
Amnésie	Fréquent : 3 (3 %)	NA
Somnolence	Très fréquent : 24 (23 %)	Fréquent : 6 (7 %)
Troubles neurologiques périphériques (sensitifs et moteurs)	Très fréquent : 22 (21 %)	Très fréquent : 10 (12 %)
Hypoesthésie	Très fréquent : 18 (17 %)	Fréquent : 5 (6 %)
Paresthésie	Très fréquent : 15 (15 %)	Fréquent : 3 (4 %)
Ataxie	Fréquent : 9 (9 %)	Fréquent : 2 (2 %)
Troubles de l'équilibre	Fréquent : 2 (2 %)	NA
Tremblements	Fréquent : 5 (5 %)	Fréquent : 3 (4 %)
Sensation de vertige	Très fréquent : 22 (21 %)	NA
Céphalées	Très fréquent : 15 (15 %)	Très fréquent : 14 (17 %)
Dysgueusie	Fréquent : 3 (3 %)	NA
Affections oculaires :		
Vision floue	Fréquent : 4 (4 %)	NA
Affections vasculaires :		
Hypotension	Fréquent : 8 (8 %)	NA
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Épanchement pleural	Fréquent : 10 (10 %)	NA
Respiration bruyante ou sifflante	Fréquent : 5 (5 %)	NA
Dyspnée	Très fréquent : 21 (20 %)	NA
Toux	Très fréquent : 26 (25 %)	NA
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent : 23 (22 %)	Fréquent : 2 (2 %)
Stomatite	Fréquent : 8 (8 %)	Fréquent : 1 (1 %)
Vomissements	Très fréquent : 23 (22 %)	Fréquent : 8 (10 %)
Douleur abdominales	Fréquent : 9 (9 %)	NA
Constipation	Très fréquent : 22 (21 %)	Fréquent : 1 (1 %)
Nausées	Très fréquent : 42 (41 %)	Fréquent : 2 (2 %)
Affections hépatobiliaires :		
Hyperbilirubinémie	Fréquent : 3 (3 %)	Fréquent : 8 (10 %)
Élévation des transaminases	NA	Très Fréquent : 10 (12 %)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent : 6 (6 %)	NA
Affections musculosquelettiques et systémiques :		
Faiblesse musculaire	Fréquent : 8 (8 %)	NA
Myalgie	Très fréquent : 13 (13 %)	NA
Arthralgie	Fréquent : 9 (9 %)	Fréquent : 1 (1 %)
Douleurs dorsales	Fréquent : 8 (8 %)	NA
Douleurs au niveau des extrémités	Fréquent : 7 (7 %)	Fréquent : 2 (2 %)
Rhabdomyolyse, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (voir Données post-commercialisation)	Rare : NA	Rare : NA
Affections du rein et des voies urinaires :		
Élévation de la créatininémie	Fréquent : 2 (2 %)	Fréquent : 5 (6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :		
Œdème	Très fréquent : 11 (11 %)	NA
Troubles de la marche	Fréquent : 6 (6 %)	NA
Œdème périphérique	Très fréquent : 15 (15 %)	NA
Pyrexie	Très fréquent : 24 (23 %)	Fréquent : 2 (2 %)
Douleurs	Très fréquent : 11 (11 %)	NA
Fatigue	Très fréquent : 51 (50 %)	Fréquent : 1 (1 %)
Asthénie	Très fréquent : 18 (17 %)	Fréquent : 5 (6 %)

Description de certains effets indésirables :

Infections et infestations :

Un seul cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmé par biopsie a été rapporté chez l'adulte.

Des cas d'infections opportunistes, parfois fatales, ont été rapportés chez des patients traités par nélarabine.

Affections du système nerveux :

Des effets indésirables associés à une démyélinisation ainsi que des neuropathies périphériques ascendantes, d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés. Un enfant est décédé suite à un état de mal épileptique.

Données issues des études réalisées par le NCI (National Cancer Institute)/programme de mise à disposition précoce et des études de phase I :

En plus des effets indésirables observés dans les études cliniques pivots, des données ont également été obtenues à partir de 875 patients inclus dans des études du NCI/programme de mise à disposition précoce du produit (694 patients) et des études de phase I (181 patients) réalisées avec la nélarabine.

Les effets indésirables suivants ont également été observés :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) ; syndrome de lyse tumorale : 7 cas (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données post-commercialisation :

Des cas de rhabdomyolyse et d'augmentation de la créatinine phosphokinase sérique ont été identifiés avec la nélarabine depuis sa mise sur le marché. Ils incluent les cas provenant de la notification spontanée, ainsi que les événements indésirables graves observés dans les essais cliniques en cours.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national

de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Dans les études cliniques, la nélarabine a été administrée à une posologie allant jusqu'à 75 mg/kg (approximativement 2250 mg/m^2) par jour pendant 5 jours chez un enfant, à une posologie allant jusqu'à 60 mg/kg (approximativement 2400 mg/m^2) par jour pendant 5 jours chez 5 patients adultes et à une posologie allant jusqu'à 2900 mg/m^2, les jours 1, 3 et 5 chez 2 autres patients adultes.

Signes et symptômes :

Un surdosage par nélarabine est susceptible d'entraîner une neurotoxicité grave (pouvant inclure une paralysie, un coma), une myélosuppression et être éventuellement fatal. A la dose de 2200 mg/m^2 administrée les jours 1, 3 et 5 de chaque période de 21 jours, 2 patients ont développé une neuropathie sensitive ascendante de grade 3. Les examens par IRM de ces 2 patients évoquaient un processus de démyélinisation de la moelle cervicale.

Traitement :

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage par nélarabine. Des soins appropriés devront être prodigués conformément aux bonnes pratiques cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues des purines (code ATC : L01BB07).

La nélarabine est une prodrogue de l'analogue désoxyguanosine : ara-G. La nélarabine est rapidement déméthylée par l'adénosine désaminase (ADA) en ara-G puis phosphorylée au niveau intracellulaire par la désoxyguanosine kinase et la désoxycytidine kinase en son métabolite 5'-monophosphate. Le métabolite monophosphate est ensuite converti en son conjugué actif 5'-triphosphate, ara-GTP. L'accumulation d'ara-GTP dans les blastes leucémiques permet l'incorporation préférentielle d'ara-GTP dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ADN et résultant en une mort cellulaire. D'autres mécanismes peuvent contribuer aux effets cytotoxiques de la nélarabine. *In vitro*, les cellules T sont plus sensibles que les cellules B aux effets cytotoxiques de la nélarabine.

Efficacité et données cliniques :

Études chez l'adulte :

Dans une étude en ouvert conduite par le « Cancer and Leukaemia Group B » et le « Southwest Oncology Group », la tolérance et l'efficacité de la nélarabine ont été évaluées chez 39 adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T. 28 patients sur les 39 étaient en rechute ou réfractaires à au moins 2 traitements d'induction antérieurs et âgés de 16 à 65 ans (moyenne d'âge : 34 ans). Une dose de 1500 mg/m^2/jour de nélarabine a été administrée par voie intraveineuse pendant 2 heures, les jours 1, 3 et 5 d'un cycle de 21 jours. Cinq des 28 patients (18 %) [IC 95 % : 6 % - 37 %] traités par nélarabine ont obtenu une réponse complète (nombre de blastes dans la moelle osseuse ⩽ 5 %, sans autre manifestation de la maladie et récupération complète du nombre de cellules sanguines périphériques). Un total de 6 patients (21 %) [IC 95 % : 8 % - 41 %] ont obtenu une réponse complète, avec ou sans récupération hématologique. Dans les deux catégories de réponse, le temps nécessaire à l'obtention d'une réponse complète était de 2,9 à 11,7 semaines. Les durées de réponse (dans les deux catégories de réponse, n = 5) étaient comprises entre 15 semaines et plus de 195 semaines. La médiane de survie globale était de 20,6 semaines [IC 95 % : 10,4 - 36,4]. Le taux de survie à 1 an était de 29 % [IC 95 % : 12 % - 45 %].

Études pédiatriques :

Dans une étude multicentrique en ouvert conduite par le « Children Oncology Group », la nélarabine a été administrée par voie intraveineuse durant 1 heure, pendant 5 jours consécutifs à 151 patients âgés de 21 ans ou moins parmi lesquels 149 avaient une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, en rechute ou réfractaire. Quatre-vingt-quatre patients, parmi lesquels 39 avaient préalablement reçu au moins 2 traitements d'induction antérieurs et 31, un seul traitement d'induction antérieur, ont été traités par 650 mg/m^2/jour de nélarabine, administrés par voie intraveineuse durant 1 heure par jour, pendant 5 jours consécutifs, et ce, tous les 21 jours. Parmi les 39 patients ayant reçu au moins 2 traitements d'induction antérieurs, 5 (13 %) [IC 95 % : 4 % - 27 %] ont obtenu une réponse complète (nombre de blastes dans la moelle osseuse ⩽ 5 %, sans autre manifestation de la maladie et récupération complète des cellules sanguines périphériques) et 9 (23 %) [IC 95 % : 11 % - 39 %] ont obtenu une réponse complète avec ou sans récupération hématologique complète. Dans les deux catégories de réponse, les durées de réponse étaient comprises entre 4,7 et 36,4 semaines et la médiane de survie globale était de 13,1 semaines [IC 95 % : 8,7 - 17,4] ; la survie à 1 an était de 14 % [IC 95 % : 3 % - 26 %].

Au total, 13 (42 %) des 31 patients ayant reçu un traitement d'induction antérieur ont obtenu une réponse complète. Neuf de ces 31 patients n'avaient pas obtenu de réponse au traitement d'induction antérieur (patients réfractaires). Quatre (44 %) des 9 patients réfractaires ont obtenu une réponse complète au traitement par nélarabine.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La nélarabine est une prodrogue de l'analogue désoxyguanosine : ara-G. La nélarabine est rapidement déméthylée par l'adénosine désaminase (ADA) en ara-G puis phosphorylée au niveau intracellulaire par la désoxyguanosine kinase et la désoxycytidine kinase en son métabolite 5'-monophosphate. Le métabolite monophosphate est ensuite converti en son conjugué actif 5'-triphosphate, ara-GTP. L'accumulation d'ara-GTP dans les blastes leucémiques permet l'incorporation préférentielle d'ara-GTP dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ADN et résultant en une mort cellulaire. D'autres mécanismes peuvent contribuer aux effets cytotoxiques de la nélarabine. *In vitro*, les cellules T sont plus sensibles que les cellules B aux effets cytotoxiques de la nélarabine.

Une analyse croisée utilisant les données de 4 études de phase I a permis de déterminer la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G chez des patients âgés de moins de 18 ans et adultes ayant une leucémie ou un lymphome réfractaire.

Absorption :

Adultes :

Les valeurs plasmatiques de Cmax de l'ara-G ont généralement été obtenues à la fin de la perfusion de nélarabine et se sont révélées généralement plus élevées que celles de la nélarabine, ce qui laisse supposer une conversion rapide et importante de la nélarabine en ara-G. Après une perfusion de 1500 mg/m^2 de nélarabine pendant 2 heures chez des patients adultes, les valeurs plasmatiques moyennes (% CV) de Cmax et d'ASC_{inf} de la nélarabine étaient respectivement de 13,9 µM (81 %) et 13,5 µM/h (56 %). Les valeurs plasmatiques moyennes de Cmax et d'ASC_{inf} de l'ara-G étaient respectivement de 115 µM (16 %) et 571 µM/h (30 %).

La Cmax intracellulaire de l'ara-GTP est apparue entre 3 à 25 heures, le jour 1. A cette posologie, les valeurs moyennes de Cmax et d'ASC de l'ara-GTP étaient de 95,6 µM (139 %) et 2214 µM/h (263 %).

Patients pédiatriques :

Après perfusion de 400 ou 650 mg/m^2 de nélarabine pendant 1 heure chez 6 patients pédiatriques, les valeurs plasmatiques moyennes (% CV) de Cmax et d'ASC_{inf} de la nélarabine, ajustées à une dose de 650 mg/m^2, étaient respectivement de 45,0 µM (40 %) et 38,0 µM/h (39 %). Les valeurs plasmatiques moyennes de Cmax et d'ASC_{inf} de l'ara-G étaient respectivement de 60,1 µM (17 %) et 212 µM/h (18 %).

Distribution :

D'après les données combinées de pharmacocinétique des études de phase I avec administration de doses de nélarabine allant de 104 à 2900 mg/m^2, la nélarabine et l'ara-G sont largement distribuées dans le corps. En ce qui concerne la nélarabine, les valeurs moyennes (% CV) de Vss chez les adultes et les enfants étaient respectivement de 115 l/m^2 (159 %) et 89,4 l/m^2 (278 %). En ce qui concerne l'ara-G, les valeurs moyennes Vss/F chez les adultes et les enfants étaient respectivement de 44,8 l/m^2 (32 %) et 32,1 l/m^2 (25 %).

In vitro, la nélarabine et l'ara-G sont peu liés aux protéines plasmatiques humaines (moins de 25 %), et jusqu'à 600 µM, la liaison est indépendante des concentrations de nélarabine ou d'ara-G. Après administration de nélarabine selon un schéma posologique en une prise quotidienne ou aux jours 1, 3 et 5, aucune accumulation de nélarabine ni d'ara-G n'a été retrouvée dans le plasma. Les concentrations intracellulaires de l'ara-GTP dans les blastes leucémiques étaient mesurables sur une longue période après administration de nélarabine. Après administration répétée de nélarabine, l'ara-GTP est accumulée au niveau intracellulaire. Après administration de nélarabine selon le schéma posologique aux jours 1, 3 et 5, les valeurs de Cmax et d'$ASC_{(0-t)}$ étaient au jour 3 respectivement d'environ 50 % et 30 % supérieures aux valeurs de Cmax et d'$ASC_{(0-t)}$ relevées au jour 1.

Biotransformation :

La nélarabine est principalement métabolisée par O-déméthylation par l'adénosine désaminase pour former l'ara-G, lui-même transformé en guanine par hydrolyse. De plus, une partie de la nélarabine est hydrolysée pour former la méthylguanine, qui est O-déméthylée pour former la guanine. La guanine est N-désaminée pour former la xanthine, qui est ensuite oxydée pour former l'acide urique.

Élimination :

La nélarabine et l'ara-G sont rapidement éliminés avec une demi-vie plasmatique respectivement de 30 minutes et 3 heures environ. Ceci a été montré chez des patients ayant une leucémie ou un lymphome réfractaires, après administration d'une dose de 1500 mg/m^2 de nélarabine (adultes) ou de 650 mg/m^2 (enfants).

Les données combinées de pharmacocinétique des études de phase I, à des doses de nélarabine allant de 104 à 2900 mg/m^2, indiquent des valeurs de clairance (Cl) moyennes (% CV) de nélarabine chez les patients adultes et les patients pédiatriques de respectivement 138 l/h/m^2 (104 %) et 125 l/h/m^2 (214 %) au jour 1 (n = 65 patients adultes, n = 21 patients pédiatriques). Au jour 1, la clairance apparente de l'ara-G (Cl/F) est comparable entre les deux groupes : 9,5 l/h/m^2 (35 %) chez les patients adultes et de 10,8 l/h/m^2 (36 %) chez les patients pédiatriques.

La nélarabine et l'ara-G sont partiellement éliminés par les reins. Chez 28 patients adultes, 24 heures après la perfusion de nélarabine à J1, l'excrétion urinaire moyenne de la nélarabine et de l'ara-G était respectivement de 5,3 % et 23,2 % de la dose administrée. Chez 21 patients adultes, les valeurs moyennes de la clairance rénale étaient de 9,0 l/h/m^2 (151 %) pour la nélarabine et de 2,6 l/h/m^2 (83 %) pour l'ara-G.

Le temps de présence de l'ara-GTP au niveau intracellulaire étant prolongé, sa demi-vie d'élimination n'a pas pu être évaluée avec précision.

Population pédiatrique :

Les données de pharmacologie clinique sont limitées chez les patients âgés de moins de 4 ans. A des doses de nélarabine de 104 à 2900 mg/m^2, les données combinées de pharmacocinétique des études de phase I indiquent des valeurs de clairance (Cl) et de Vss de la nélarabine et de l'ara-G comparables entre les deux groupes. Des données supplémentaires sur la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G dans la population pédiatrique sont fournies dans les autres sous-rubriques.

Sexe :

Le sexe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique plasmatique de la nélarabine ou de l'ara-G. A posologie équivalente, les valeurs intracellulaires de Cmax et d'$ASC_{(0-t)}$ de l'ara-GTP étaient 2 à 3 fois plus importantes chez les patients adultes de sexe féminin que chez les patients adultes de sexe masculin.

Groupe ethnique :

L'impact du groupe ethnique sur la pharmacocinétique de la nélarabine ou de l'ara-G n'a pas été spécifiquement étudié. Une analyse croisée de pharmacocinétique/pharmacodynamie a montré que l'ethnie n'influe apparemment pas sur la pharmacocinétique de la nélarabine, de l'ara-G ou de l'ara-GTP intracellulaire.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés. La nélarabine est faiblement éliminée par les reins (5 à 10 % de la dose administrée). L'ara-G est davantage éliminée par les reins (20 à 30 % de la dose de nélarabine administrée). Dans les études cliniques, les adultes et les enfants ont été répartis dans 3 groupes selon le degré d'insuffisance rénale : fonction rénale normale avec ClCr supérieure à 80 ml/min (n = 56), insuffisance rénale légère avec ClCr de 50 à 80 ml/min (n = 12) et insuffisance rénale modérée avec ClCr inférieure à 50 ml/min (n = 2). La clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'ara-G était inférieure d'environ 7 % chez les patients ayant une insuffisance rénale légère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'existe pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique chez les patients dont la ClCr est inférieure à 50 ml/min.

Sujets âgés :

L'âge n'influe pas sur la pharmacocinétique de la nélarabine ni de l'ara-G. Une diminution de la fonction rénale, plus fréquente chez le sujet âgé, peut diminuer la clairance de l'ara-G (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Bien que non observés dans les études cliniques, des effets indésirables ont été constatés chez l'animal à des taux d'exposition similaires aux taux d'exposition en clinique et sont donc potentiellement transposables à la pratique clinique : la nélarabine a entraîné des modifications histopathologiques au niveau de la formation de vacuoles du système nerveux central (substance blanche) et des modifications dégénératives au niveau du cerveau, du cervelet et de la moelle épinière des singes après administration quotidienne de nélarabine pendant 23 jours, à des doses inférieures aux doses thérapeutiques chez l'Homme. La nélarabine a montré une cytotoxicité *in vitro* sur les monocytes et les macrophages.

Carcinogénicité :

Aucun essai de carcinogénicité n'a été réalisé avec la nélarabine.

Mutagénicité :

La nélarabine s'est révélée mutagène au niveau des cellules de lymphomes L5178Y/TK de la souris, avec et sans activation métabolique.

Toxicité de la reproduction :

Par rapport aux contrôles, la nélarabine a entraîné une incidence accrue de malformations fœtales, d'anomalies et de modifications chez les lapins recevant des doses égales à environ 24 % de la dose pour un adulte, déterminée en mg/m^2, pendant la période d'organogenèse. Des fentes palatines ont été observées chez les lapins recevant une dose d'environ 2 fois la dose pour un adulte, l'absence de pouces a été observée chez les lapins recevant une dose égale à environ 79 % de la dose pour un adulte tandis que l'absence de vésicule biliaire, des lobes pulmonaires accessoires, des segments du sternum surnuméraires ou fusionnés, un retard de l'ossification ont été observés à toutes les doses. La prise de poids de la mère et du fœtus était plus faible chez les lapins recevant une dose d'environ 2 fois celle administrée chez l'Homme adulte.

Fertilité :

Aucune étude destinée à évaluer les effets de la nélarabine sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé au niveau des testicules ou des ovaires des singes recevant de la nélarabine par voie intraveineuse à des doses égales à environ 32 % de la dose administrée à l'Homme adulte, déterminée en mg/m^2 pendant 30 jours consécutifs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Après ouverture : Atriance est stable 8 heures à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire :

- Formation du personnel pour la manipulation et le transfert de la solution.
- Pas de manipulation du médicament par des employées enceintes.
- Lors de la manipulation/du transfert du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants.
- Tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à haut risque et être incinérés à température élevée. Tout déchet liquide issu de la préparation de la solution pour perfusion de nélarabine peut être évacué dans les canalisations d'eau en lavant à grande eau.
- En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/07/403/001 ; CIP 3400957134891 (RCP rév 16.06.17).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9304718 (flacon) : 291,816 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) http://www.ema.europa.eu/ .

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Exploitant :

SANDOZ

49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

ATRICAN ® 250 mg

ténonitrozole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle gastro-résistante : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p capsule*

Ténonitrozole .... 250 mg

Excipients : huile d'arachide, huile de soja partiellement hydrogénée, lécithine de soja, gélatine, solution de sorbitol et sorbitans, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), glycérol, copolymère d'acide méthacrylique, talc, silice colloïdal anhydre, bicarbonate de sodium, laurylsulfate de sodium, triacétine.

Excipient à effet notoire : sorbitol, huile d'arachide, huile de soja.

DC INDICATIONS

Trichomonases uro-génitales.

Atrican 250 mg, capsule molle gastro-résistante est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 capsule matin et soir au moment des repas pendant 4 jours.

Il est impératif de traiter simultanément le partenaire, qu'il présente ou non des signes cliniques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au ténonitrozole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique.

En raison de la présence d'huile d'arachide et de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Éviter l'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Ce médicament contient de l'huile d'arachide et de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de troubles hématologiques et de traitements répétés.
- Ne pas porter de lentilles de contact pendant le traitement.
- Le traitement simultané du partenaire est indispensable pour assurer une efficacité totale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de son passage dans le lait, l'administration du ténonitrozole est déconseillée pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rarement :

- Troubles digestifs bénins : nausées, sensations de pesanteur gastrique, inappétence.
- Coloration jaune des lentilles de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparasitaire, code ATC : P01AX08 (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Le ténonitrozole est un dérivé du thiazole. Il possède une activité antiparasitaire trichomonacide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C en zones climatiques III et IV.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution de conservation concernant la température en zones climatiques I et II.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934189708 (1997, RCP rév 12.05.17).

Prix : 2,10 € (8 capsules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Produit non commercialisé en France.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL

22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil

Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15

Pharmacovigilance et Info médic :

0 800 100 229 Service & appel gratuits

Fax : 01 46 15 18 28

E-mail : information.vigilance@innothera.com

ATRIPLA®

éfavirenz, emtricitabine, ténofovir disoproxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg/200 mg/245 mg (rose ; oblong ; biconvexe ; de 20 mm x 10,4 mm de dimensions ; portant l'inscription « 123 » gravée sur une face et aucune inscription sur l'autre face) : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant et déshydratant de gel de silice, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p cp
Éfavirenz (DCI)	600 mg
Emtricitabine (DCI)	200 mg
Ténofovir (DCI) disoproxil fumarate exprimé en ténofovir disoproxil	245 mg

Excipients : Comprimé nu : croscarmellose sodique, hyprolose, stéarate de magnésium (E572), cellulose microcristalline (E460), lauryl sulfate sodique. *Pelliculage :* oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, macrogol 3350, polyvinyl alcool, talc, dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : sodium (1 mmol (23,6 mg)/cp).

DC INDICATIONS

Atripla est une association fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, indiquée pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus contrôlés virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'Atripla (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

La démonstration du bénéfice d'Atripla est principalement basée sur les données à 48 semaines d'une étude clinique dans laquelle les patients présentant un contrôle virologique stable, traités par association d'antirétroviraux, ont changé leur traitement pour Atripla (cf Pharmacodynamie). Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec Atripla chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'association d'Atripla avec d'autres agents antirétroviraux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adultes :

La dose recommandée d'Atripla est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale.

Si un patient oublie de prendre une dose d'Atripla et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Atripla dès que possible, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose d'Atripla et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise d'Atripla, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise d'Atripla, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Il est recommandé de prendre Atripla à jeun, car la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Afin d'améliorer la tolérance de l'éfavirenz en termes d'effets indésirables sur le système nerveux, il est recommandé de prendre le médicament au coucher (cf Effets indésirables).

Il est attendu qu'après administration d'Atripla à jeun, l'exposition au ténofovir (ASC) sera inférieure d'environ 30 % à celle du composant individuel fumarate de ténofovir disoproxil pris avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique). On ne dispose pas de données sur les conséquences cliniques de la diminution de l'exposition pharmacocinétique. Chez les patients virologiquement contrôlés, on peut s'attendre à ce que la pertinence clinique de cette diminution soit limitée (cf Pharmacodynamie).

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'Atripla est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations individuelles d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

En cas d'arrêt du traitement par Atripla, il faut tenir compte de la longue demi-vie de l'éfavirenz (cf Pharmacocinétique) ainsi que des longues demi-vies intracellulaires du ténofovir et de l'emtricitabine. En raison de la variabilité interindividuelle de ces paramètres et en raison de la possibilité du développement de résistances, les recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique du VIH doivent être consultées, et le motif de l'arrêt du traitement doit être pris en considération.

Adaptation posologique :

Une administration supplémentaire d'éfavirenz de 200 mg/jour (800 mg au total) peut être envisagée lorsque la rifampicine est co-administrée avec Atripla chez les patients pesant 50 kg ou plus (cf Interactions).

Populations particulières :

- *Personnes âgées :* Atripla doit être administré avec prudence chez les patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Insuffisance rénale :* Atripla n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] < 50 mL/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle d'administration de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec le comprimé de l'association fixe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- *Insuffisance hépatique :* La pharmacocinétique d'Atripla n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une maladie hépatique légère (Child-Pugh-Turcotte [CPT], classe A) peuvent être traités par la posologie habituellement recommandée d'Atripla (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Les effets indésirables, notamment ceux liés à l'éfavirenz affectant le système nerveux, devront être suivis avec attention chez ces patients (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Si Atripla est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité d'Atripla chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés d'Atripla doivent être avalés en entier avec de l'eau, une fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère (CPT, classe C) (cf Pharmacocinétique).
- Co-administration avec la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le midazolam, le triazolam, le pimozide, le bépridil, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et le méthylergonovine). La fixation compétitive de l'éfavirenz sur le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est susceptible d'inhiber leur métabolisme et d'engendrer des effets indésirables potentiellement graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (par exemple, troubles du rythme, sédation prolongée ou détresse respiratoire) (cf Interactions).
- Co-administration avec du voriconazole. L'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. Atripla étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée (cf Interactions).
- Co-administration avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction de l'efficacité clinique de l'éfavirenz (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Co-administration avec d'autres médicaments :

En tant qu'association médicamenteuse fixe, Atripla ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant les mêmes composants actifs que la préparation, à savoir l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil. Atripla ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant de l'éfavirenz à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire, par exemple avec la rifampicine (cf Posologie/Mode d'administration). En raison de similarités avec l'emtricitabine, Atripla ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine, tels que la lamivudine (cf Interactions). Atripla ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ni avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

La co-administration d'Atripla et de didanosine n'est pas recommandée étant donné que l'exposition à la didanosine est significativement augmentée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

La co-administration d'Atripla et de sofosbuvir/velpatasvir n'est pas recommandée étant donné que la concentration plasmatique de velpatasvir pourrait diminuer en cas de co-administration avec l'éfavirenz, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique de sofosbuvir/velpatasvir (cf Interactions).

Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Atripla administré en association avec d'autres agents antirétroviraux.

L'utilisation concomitante d'extraits de Ginkgo biloba n'est pas recommandée (cf Interactions).

Changement depuis un traitement antirétroviral à base d'IP :

Les données actuellement disponibles montrent que, chez les patients recevant un traitement antirétroviral à base d'IP, le changement de traitement pour Atripla pourrait entraîner une diminution de la réponse thérapeutique (cf Pharmacodynamie). Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'une augmentation de la charge virale et d'effets indésirables, puisque le profil de sécurité d'emploi de l'éfavirenz diffère de celui des inhibiteurs de protéase.

Infections opportunistes :

Le développement d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Atripla ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et les maladies associées demeure donc nécessaire.

Transmission du VIH :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Effet de la nourriture :

L'administration d'Atripla avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz (cf Pharmacocinétique) et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (cf Effets indésirables). Il est recommandé de prendre Atripla à jeun, de préférence au coucher.

Maladie hépatique :

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Atripla n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique). Atripla est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications) et n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Étant donné que l'éfavirenz est principalement métabolisé par le système du CYP, Atripla doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'effets indésirables liés à la prise d'éfavirenz, en particulier les symptômes affectant le système nerveux. Des examens de laboratoire devront être effectués à intervalles réguliers pour évaluer la fonction hépatique de ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. En cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique ou d'élévation persistante des transaminases sériques au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale, l'intérêt de maintenir un traitement par Atripla doit être réévalué en prenant en compte le risque potentiel de toxicité hépatique. Chez de tels patients, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé (cf Effets indésirables).

Une surveillance des enzymes hépatiques est aussi recommandée chez les patients traités par d'autres médicaments présentant une toxicité hépatique.

Événements hépatiques :

Des cas d'insuffisance hépatique rapportés après commercialisation ont également été observés chez des patients ne présentant pas de maladie hépatique préexistante ni aucun autre facteur de risque identifiable (cf Effets indésirables). Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée chez tous les patients, indépendamment de troubles préexistants de la fonction hépatique ou d'autres facteurs de risque.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC) :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le VHB.

En cas de co-administration d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Atripla n'ont pas été étudiées dans le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir, administrés seuls et en association, étaient actifs sur le VHB (cf Pharmacodynamie). Une expérience clinique limitée suggère que l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ont une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une association antirétrovirale pour contrôler l'infection par le VIH. L'arrêt du traitement par Atripla chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Atripla doivent être étroitement surveillés aux plans clinique et biologique pendant au

moins quatre mois après l'arrêt d'un traitement par Atripla. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Symptômes psychiatriques :
Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz. Les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques semblent présenter un risque accru de survenue de ces effets indésirables psychiatriques graves. En particulier, une dépression sévère était plus fréquente chez les patients présentant des antécédents dépressifs. Des cas de dépressions sévères, de décès par suicide, de délires et de comportements pseudo-psychotiques ont également été rapportés après commercialisation. Les patients doivent être informés que s'ils ressentent des symptômes tels qu'une dépression sévère, une psychose ou des idées suicidaires, ils doivent contacter leur médecin immédiatement, qui évaluera si ces symptômes peuvent être liés à la prise de l'éfavirenz, et dans ce cas, si le risque de poursuivre le traitement l'emporte sur les bénéfices (cf Effets indésirables).

Symptômes affectant le système nerveux :
Des symptômes incluant, entre autres, sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et rêves anormaux sont des effets indésirables fréquemment rapportés par les patients recevant 600 mg par jour d'éfavirenz au cours d'études cliniques. Des sensations vertigineuses ont aussi été observées dans des études cliniques sur l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Des céphalées ont été rapportées dans des études cliniques avec l'emtricitabine (cf Effets indésirables). Les symptômes affectant le système nerveux associés à l'éfavirenz apparaissent généralement durant les deux premiers jours de traitement et disparaissent en général après les 2 à 4 premières semaines de traitement. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes fréquents, ceux-ci ont des chances de s'améliorer avec la poursuite du traitement et ne préjugent pas de la survenue ultérieure de symptômes psychiatriques plus rares.

Épilepsie :
Des convulsions ont été observées chez des patients recevant de l'éfavirenz, généralement chez des patients ayant des antécédents connus d'épilepsie. Les patients recevant de manière concomitante des médicaments anticonvulsivants principalement métabolisés par le foie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, peuvent nécessiter un contrôle régulier de leurs concentrations plasmatiques. Dans une étude d'interaction de médicaments, les concentrations plasmatiques de carbamazépine ont diminué lors de sa co-administration avec l'éfavirenz (cf Interactions). Des précautions doivent être prises chez tout patient ayant des antécédents d'épilepsie.

Insuffisance rénale :
Atripla n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ont besoin d'une adaptation de posologie pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec le comprimé de l'association fixe (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). L'utilisation d'Atripla doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Dans le cas où l'utilisation concomitante d'Atripla et d'un médicament néphrotoxique (par exemple, les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir, l'interleukine-2) est inévitable, la fonction rénale doit être surveillée chaque semaine (cf Interactions).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale. Si Atripla est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Atripla et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un antécédent ou à risque d'altération de la fonction rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ou si la clairance de la créatinine est diminuée à < 50 mL/min chez un patient recevant Atripla, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, et devra comporter des dosages de la glycémie, de la kaliémie et de la glycosurie (cf Effets indésirables, tubulopathie proximale). Atripla étant une association de médicaments et l'intervalle posologique des composants individuels de l'association ne pouvant être modifié, le traitement par Atripla doit être interrompu chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine confirmée inférieure à 50 mL/min ou le taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruption du traitement par Atripla doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée. Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'Atripla est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations individuelles d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles.

Effets osseux :
Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. À 144 semaines, les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Réactions cutanées :
Des rashs légers à modérés ont été rapportés avec les composants individuels d'Atripla. Les rashs associés à l'éfavirenz régressent généralement avec la poursuite du traitement. L'usage d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes appropriés est susceptible d'améliorer la tolérance et d'accélérer la résolution des rashs. Des rashs sévères accompagnés de phlyctènes, de desquamation ou d'ulcérations ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par l'éfavirenz (cf Effets indésirables). L'incidence de l'érythème polymorphe ou du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1 % environ. Le traitement par Atripla doit être interrompu chez les patients présentant un rash sévère accompagné de phlyctènes, de desquamation, de lésions muqueuses ou de fièvre. L'expérience, chez des patients ayant reçu l'éfavirenz après avoir cessé d'utiliser d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI, est limitée. Atripla n'est pas recommandé chez les patients ayant un antécédent de réaction cutanée menaçant le pronostic vital (par exemple syndrome de Stevens-Johnson) alors qu'ils prenaient un INNTI.

Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose :
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients infectés par une souche de VIH-1 présentant des mutations :
Atripla doit être évité chez les patients porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R, M184V/I ou K103N (cf Indications, Pharmacodynamie).

Personnes âgées :
Atripla n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction hépatique ou rénale diminuée. L'administration d'Atripla à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipients :
Ce médicament contient 1 mmol (23,6 mg) de sodium par dose. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Étant donné qu'Atripla contient de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec Atripla. Les études d'interaction avec ces agents n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Atripla étant une association fixe, le médicament ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant ses composants, à savoir l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil. Atripla ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant de l'éfavirenz à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire, par exemple avec la rifampicine (cf Posologie/Mode d'administration). En raison de similarités avec l'emtricitabine, Atripla ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine. Atripla ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ni avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

L'éfavirenz est un inducteur *in vivo* du CYP3A4, du CYP2B6 et de l'UGT1A1. Les composés qui sont des substrats de ces enzymes sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec l'éfavirenz. L'éfavirenz peut être un inducteur du CYP2C19 et du CYP2C9 ; toutefois, une inhibition a également été observée *in vitro* et l'effet réel lors de co-administration avec les substrats de ces enzymes n'est pas clairement défini (cf Pharmacocinétique).

L'exposition à l'éfavirenz peut être augmentée lorsque ce produit est administré en association à d'autres médicaments (par exemple, le ritonavir) ou aliments (par exemple, le jus de pamplemousse) qui inhibent l'activité du CYP3A4 ou du CYP2B6. Les composés ou les préparations à base de plantes (par exemple les extraits de Ginkgo biloba et le millepertuis) qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. L'utilisation concomitante de millepertuis est contre-indiquée (cf Contre-indications). L'utilisation concomitante d'extraits de Ginkgo biloba n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des études *in vitro* et des études d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions liées au CYP impliquant l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments est faible.

Interaction avec les tests pour cannabinoïdes :
L'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. Lors de tests urinaires, des faux positifs ont été rapportés avec certains tests de dépistage chez des sujets non infectés et des sujets infectés par le VIH recevant de l'éfavirenz. Un test de confirmation à l'aide d'une méthode plus spécifique, telle que la chromatographie en phase gazeuse/la spectrométrie de masse, est recommandé dans ce cas.

Contre-indications d'utilisation concomitante :
- Atripla ne doit pas être administré en association avec terfénadine, astémizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bépridil, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) car l'inhibition de leur métabolisme peut donner lieu à des événements graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Contre-indications).
- *Voriconazole :* La co-administration de doses standards d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiquée. Atripla étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée ; en conséquence, le voriconazole et Atripla ne doivent pas être co-administrés (cf Contre-indications et Tableau 1).
- *Millepertuis (Hypericum perforatum) :* La co-administration d'Atripla et de millepertuis ou de préparation à base de plantes contenant du millepertuis est contre-indiquée. Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de millepertuis en raison d'une induction par le millepertuis des enzymes métabolisant les médicaments et/ou des protéines de transport. Si le patient prend déjà du millepertuis, celui-ci doit être arrêté, une vérification de la charge virale doit être faite ainsi que, si possible, un dosage des concentrations d'éfavirenz. Les concentrations d'éfavirenz peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur du millepertuis peut persister au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement (cf Contre-indications).

Utilisation concomitante non recommandée :
- *Atazanavir/ritonavir :* Les données disponibles permettant de faire une recommandation posologique pour atazanavir/ritonavir en association avec Atripla sont insuffisantes. Par conséquent, la co-administration d'atazanavir/ritonavir et d'Atripla n'est pas recommandée (voir Tableau 1).
- *Didanosine :* La co-administration d'Atripla et de didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 1).
- *Sofosbuvir/velpatasvir :* La co-administration d'Atripla et de sofosbuvir/velpatasvir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 1).
- *Médicaments éliminés par voie rénale :* Étant donné que l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein, la co-administration d'Atripla et de médicaments qui réduisent la fonction rénale ou exercent une compétition pour la sécrétion tubulaire active (par exemple, le cidofovir) peut augmenter les concentrations sériques d'emtricitabine, de ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.
- L'utilisation d'Atripla doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Certains exemples incluent, entre autres, les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres interactions :
Les interactions entre Atripla ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour, « q.d. » une fois par jour et « q8h » toutes les 8 heures). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90 % sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 1 : Interactions entre Atripla ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)
ANTI-INFECTIEUX	
Antiviraux contre le VIH	
Inhibiteurs de protéase	
Atazanavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % (↓ 42 à ↓ 3) C_{max} : ↓ 28 % (↓ 50 à ↑ 5) C_{min} : ↓ 26 % (↓ 46 à ↑ 10) La co-administration d'atazanavir/ritonavir et de ténofovir a donné lieu à une exposition accrue au ténofovir. Des concentrations plus importantes de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables liés au ténofovir y compris les troubles rénaux.

Atazanavir/Ritonavir/Éfavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., tous administrés avec de la nourriture) Atazanavir/Ritonavir/Éfavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., tous administrés avec de la nourriture)	Atazanavir (pm) : ASC : ↔ * (↓ 9 % à ↑ 10 %) C_{max} : ↑ 17 % * (↑ 8 à ↑ 27) C_{min} : ↓ 42 % * (↓ 31 à ↓ 51) Atazanavir (pm) : ASC : ↔ */** (↓ 10 % à ↑ 26 %) C_{max} : ↔ */** (↓ 5 % à ↑ 26 %) C_{min} : ↑ 12 % */** (↓ 16 à ↑ 49) (induction du CYP3A4). * Comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. le soir sans éfavirenz. Cette diminution de la C_{min} d'atazanavir pourrait avoir un impact négatif sur l'efficacité de l'atazanavir. ** Sur la base de comparaisons historiques. La co-administration d'éfavirenz avec l'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée.
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : La co-administration d'atazanavir/ritonavir et Atripla n'est pas recommandée.	
Darunavir/Ritonavir/Éfavirenz (300 mg b.i.d. */100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * Doses inférieures aux doses recommandées ; des résultats similaires sont attendus avec les doses recommandées.	Darunavir : ASC : ↓ 13 % C_{min} : ↓ 31 % C_{max} : ↓ 15 % (induction du CYP3A4) Éfavirenz : ASC : ↑ 21 % C_{min} : ↑ 17 % C_{max} : ↑ 15 % (inhibition du CYP3A4)
Darunavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg b.i.d. */100 mg b.i.d./300 mg q.d.) * Dose inférieure à la dose recommandée.	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée. Aucune interaction n'est attendue car les voies d'élimination sont différentes.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : L'administration d'Atripla en association avec le darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour peut entraîner une C_{min} suboptimale du darunavir. Si Atripla doit être utilisé en association avec le darunavir/ritonavir, il convient d'utiliser le traitement darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour. Le darunavir/ritonavir doit être utilisé avec prudence en association avec Atripla. Voir la ligne « Ritonavir » ci-dessous. Une surveillance de la fonction rénale peut être indiquée, en particulier chez les patients atteints d'une maladie systémique ou rénale sous-jacente ou chez ceux prenant des médicaments néphrotoxiques.	
Fosamprénavir/Ritonavir/Éfavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.
Fosamprénavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Fosamprénavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et le fosamprénavir/ritonavir peuvent être co-administrés sans ajustement posologique. Voir la ligne « Ritonavir » ci-dessous.	
Indinavir/Éfavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Indinavir : ASC : ↓ 31 % (↓ 8 à ↓ 47) C_{min} : ↓ 40 % Une baisse similaire de l'exposition à l'indinavir a été observée lorsque 1000 mg d'indinavir ont été administrés q8h avec 600 mg d'éfavirenz q.d. (induction du CYP3A4). Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessous la rubrique concernant le ritonavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔
Indinavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (800 mg q8h/300 mg q.d.)	Indinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔

Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Les données disponibles sont insuffisantes pour faire une recommandation posologique pour l'administration d'indinavir avec Atripla. Bien que la signification clinique de la diminution des concentrations d'indinavir ne soit pas établie, l'ampleur de l'interaction pharmacocinétique observée doit être prise en considération lorsque le traitement associe l'éfavirenz, un composant d'Atripla, et l'indinavir.	
Lopinavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32 % (↑ 25 à ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 % (↑ 37 à ↑ 66) Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables liés au ténofovir, y compris les troubles rénaux.
Lopinavir/Ritonavir en capsules molles ou solution buvable/Éfavirenz Lopinavir/Ritonavir en comprimés/Éfavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Diminution substantielle de l'exposition au lopinavir, nécessitant une adaptation de la posologie du lopinavir/ritonavir. Lors de l'association avec de l'éfavirenz et deux INTIs, l'association lopinavir/ritonavir en capsules molles à la dose de 533/133 mg deux fois par jour a conduit à des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles obtenues avec le lopinavir/ritonavir en capsules molles à la dose de 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz (données historiques). Concentrations du lopinavir : ↓30-40 % Concentrations du lopinavir : similaires à lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz. Une adaptation de la posologie du lopinavir/ritonavir est nécessaire en cas de co-administration avec l'éfavirenz. Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessous la rubrique concernant le ritonavir.
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Les données disponibles sont insuffisantes pour faire une recommandation posologique pour l'administration de lopinavir/ritonavir avec Atripla. La co-administration de lopinavir/ritonavir et Atripla n'est pas recommandée.	
Ritonavir/Éfavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir : Matin ASC : ↑ 18 % (↑ 6 à ↑ 33) Soir ASC : ↔ Matin C_{max} : ↑ 24 % (↑ 12 à ↑ 38) Soir C_{max} : ↔ Matin C_{min} : ↑ 42 % (↑ 9 à ↑ 86) Soir C_{min} : ↑ 24 % (↑ 3 à ↑ 50) Éfavirenz : ASC : ↑ 21 % (↑ 10 à ↑ 34) C_{max} : ↑ 14 % (↑ 4 à ↑ 26) C_{min} : ↑ 25 % (↑ 7 à ↑ 46) (inhibition du métabolisme oxydatif médié par les CYP) L'administration d'éfavirenz et de ritonavir, 500 mg ou 600 mg deux fois par jour, n'était pas bien tolérée (survenue par exemple de sensations vertigineuses, nausées, paresthésie et élévation des enzymes hépatiques). Il n'y a pas suffisamment de données disponibles sur la tolérance de l'éfavirenz administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg une ou deux fois par jour).
Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : La co-administration de ritonavir à une dose de 600 mg et d'Atripla n'est pas recommandée. Lors de l'utilisation d'Atripla avec de faibles doses de ritonavir, la possibilité d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à l'éfavirenz doit être prise en compte du fait de possibles interactions pharmacodynamiques.	
Saquinavir/Ritonavir/Éfavirenz	Interaction non étudiée. Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessus la rubrique concernant le ritonavir.

Saquinavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil	Il n'y a eu aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec le saquinavir potentialisé par ritonavir.
Saquinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Les données disponibles sont insuffisantes pour faire une recommandation posologique pour l'administration de saquinavir/ritonavir avec Atripla. La co-administration de saquinavir/ritonavir et Atripla n'est pas recommandée. L'utilisation d'Atripla associé au saquinavir comme seul inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.	
Antagoniste du CCR5	
Maraviroc/Éfavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc : ASC_{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 à ↓ 51) C_{max} : ↓ 51 % (↓ 37 à ↓ 62) Les concentrations d'éfavirenz n'ont pas été mesurées. Aucun effet attendu.
Maraviroc/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Maraviroc : ASC_{12h} : ↔ C_{max} : ↔ Les concentrations de ténofovir n'ont pas été mesurées. Aucun effet attendu.
Maraviroc/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant le maraviroc.	
Inhibiteur de l'intégrase (transfert de brin)	
Raltégravir/Éfavirenz (400 mg en dose unique/-)	Raltégravir : ASC : ↓ 36 % C_{12h} : ↓ 21 % C_{max} : ↓ 36 % (induction de l'UGT1A1)
Raltégravir/Fumarate de ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltégravir : ASC : ↑ 49 % C_{12h} : ↑ 3 % C_{max} : ↑ 64 % (mécanisme d'interaction inconnu) Ténofovir : ASC : ↓ 10 % C_{12h} : ↓ 13 % C_{max} : ↓ 23 %
Raltégravir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et le raltégravir peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.	
INTIs et INNTIs	
INTIs/Éfavirenz	Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'éfavirenz et des INTIs autres que la lamivudine, la zidovudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée ni n'est attendue puisque les INTIs sont métabolisés par une autre voie que l'éfavirenz et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : En raison de la similitude entre la lamivudine et l'emtricitabine, un composant d'Atripla, Atripla ne doit pas être co-administré avec la lamivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
INNTIs/Éfavirenz	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Étant donné que l'utilisation de deux INNTIs n'a pas montré de bénéfice en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi, la co-administration d'Atripla et d'un autre INNTI n'est pas recommandée.	
Didanosine/Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire augmentant les concentrations de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Didanosine/Éfavirenz	Interaction non étudiée.
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : La co-administration d'Atripla et de didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Antiviraux contre l'hépatite C	
Bocéprévir/Éfavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Bocéprévir : ASC : ↔ 19 % * C_{max} : ↔ 8 % C_{min} : ↓ 44 % Éfavirenz : ASC : ↔ 20 % C_{max} : ↔ 11 % (induction du CYP3A - effet sur le bocéprévir) * 0-8 heures. L'absence d'effet (↔) correspond à une diminution de l'estimation du rapport moyen ⩽ 20 % ou à une augmentation de l'estimation du rapport moyen ⩽ 25 %.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Les concentrations plasmatiques minimales de bocéprévir ont été diminuées en cas de co-administration avec l'éfavirenz, un composant d'Atripla. Le résultat clinique de cette diminution n'a pas été évalué directement.	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↓ 34 % (↓ 41 à ↓ 25) C_{max} : ↓ 34 % (↓ 41 à ↑ 25) C_{min} : ↓ 34 % (↓ 43 à ↑ 24) Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98 % (↑ 77 à ↑ 123) C_{max} : ↑ 79 % (↑ 56 à ↑ 104) C_{min} : ↑ 163 % (↑ 137 à ↑ 197)
Recommandations concernant la co-administration avec Atripla[1] : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 38 % (↑ 14 à ↑ 67) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↓ 53 % (↓ 61 à ↓ 43) C_{max} : ↓ 47 % (↓ 57 à ↓ 36) C_{min} : ↓ 57 % (↓ 64 à ↓ 48) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 81 % (↑ 68 à ↑ 94) C_{max} : ↑ 77 % (↑ 53 à ↑ 104) C_{min} : ↑ 121 % (↑ 100 à ↑ 143)
Recommandations concernant la co-administration avec Atripla[1] : L'administration concomitante d'Atripla et de sofosbuvir/velpatasvir pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co- administration d'Atripla avec sofosbuvir/velpatasvir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19 % (↓ 40 à ↑ 10) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23 % (↓ 30 à ↑ 16) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25 % (↑ 8 à ↑ 45) C_{min} : ↔
Recommandations concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et le sofosbuvir peuvent être co-administrés sans adaptation de la posologie.	

Télaprévir/Éfavirenz (1125 mg q8h/600 mg q.d.)	Télaprévir (par rapport à 750 mg q8h) : ASC : ↓ 18 % (↓ 8 à ↓ 27) C_{max} : ↓ 14 % (↓ 3 à ↓ 24) C_{min} : ↓ 25 % (↓ 14 à ↓ 34) Éfavirenz : ASC : ↓ 18 % (↓ 10 à ↓ 26) C_{max} : ↓ 24 % (↓ 15 à ↓ 32) C_{min} : ↓ 10 % (↑ 1 à ↓ 19) (induction du CYP3A par l'éfavirenz).
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Si Atripla et le télaprévir sont co-administrés, il convient d'utiliser une dose de télaprévir de 1125 mg q8h.	
Siméprévir/Éfavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Siméprévir : ASC : ↓ 71 % (↓ 67 à ↓ 74) C_{max} : ↓ 51 % (↓ 46 à ↓ 56) C_{min} : ↓ 91 % (↓ 88 à ↓ 92) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ L'absence d'effet (↔) correspond à une diminution de l'estimation du rapport moyen ⩽ 20 % ou à une augmentation de l'estimation du rapport moyen ⩽ 25 % (induction du CYP3A4).
Siméprévir/Emtricitabine	Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue dans la mesure où le siméprévir et l'emtricitabine sont éliminés par des voies différentes.
Siméprévir/Fumarate de ténofovir disoproxil (150 mg q.d./300 mg q.d.)	Siméprévir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ L'absence d'effet (↔) correspond à une diminution de l'estimation du rapport moyen ⩽ 20 % ou à une augmentation de l'estimation du rapport moyen ⩽ 25 %.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : L'administration concomitante de siméprévir avec l'éfavirenz, un composant d'Atripla, a entraîné une diminution significative des concentrations plasmatiques du siméprévir en raison de l'induction du CYP3A par l'éfavirenz, pouvant aboutir à une perte de l'effet thérapeutique du siméprévir. La co-administration du siméprévir avec Atripla n'est pas recommandée.	
Antibiotiques	
Clarithromycine/Éfavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycine : ASC : ↓ 39 % (↓ 30 à ↓ 46) C_{max} : ↓ 26 % (↓ 15 à ↓ 35) Métabolite 14-hydroxy-clarithromycine : ASC : ↑ 34 % (↑ 18 à ↑ 53) C_{max} : ↑ 49 % (↑ 32 à ↑ 69) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 11 % (↑ 3 à ↑ 19) (induction du CYP3A4) Un rash s'est développé chez 46 % des volontaires non infectés lors d'un traitement associant l'éfavirenz à la clarithromycine.
Clarithromycine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Clarithromycine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : La signification clinique de ces variations de concentrations plasmatiques de clarithromycine n'est pas connue. Un traitement alternatif à la clarithromycine (par exemple azithromycine) peut être envisagé. D'autres antibiotiques macrolides, comme l'érythromycine, n'ont pas été étudiés en association avec Atripla.	
Antimycobactériens	
Rifabutine/Éfavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutine : ASC : ↓ 38 % (↓ 28 à ↓ 47) C_{max} : ↓ 32 % (↓ 15 à ↓ 46) C_{min} : ↓ 45 % (↓ 31 à ↓ 56) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 12 % (↓ 24 à ↑ 1) (induction du CYP3A4)
Rifabutine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Rifabutine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : La dose journalière de rifabutine doit être augmentée de 50 % si elle est administrée en association avec Atripla. Il faudra envisager de doubler la dose de rifabutine lorsqu'elle est administrée 2 ou 3 fois par semaine en association avec Atripla. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été évalué de façon appropriée. Lors de l'ajustement posologique, il faut prendre en compte la tolérance et la réponse virologique individuelles (cf Pharmacocinétique).	
Rifampicine/Éfavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Éfavirenz : ASC : ↓ 26 % (↓ 15 à ↓ 36) C_{max} : ↓ 20 % (↓ 11 à ↓ 28) C_{min} : ↓ 32 % (↓ 15 à ↓ 46) (induction du CYP3A4 et du CYP2B6)
Rifampicine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg q.d./300 mg q.d.)	Rifampicine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔
Rifampicine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : En cas de prise concomitante d'Atripla avec la rifampicine chez les patients pesant 50 kg ou plus, une administration supplémentaire de 200 mg/jour (soit 800 mg au total) d'éfavirenz pourrait entraîner une exposition comparable à une posologie journalière de 600 mg d'éfavirenz prise sans rifampicine. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été évalué de façon appropriée. Lors de l'ajustement posologique il faut prendre en compte la tolérance et la réponse virologique individuelles (cf Pharmacocinétique). Aucun ajustement posologique de rifampicine n'est recommandé lors de la co-administration avec Atripla.	
Agents antifongiques	
Itraconazole/Éfavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazole : ASC : ↓ 39 % (↓ 21 à ↓ 53) C_{max} : ↓ 37 % (↓ 20 à ↓ 51) C_{min} : ↓ 44 % (↓ 27 à ↓ 58) (diminution des concentrations d'itraconazole : induction du CYP3A4) Hydroxy-itraconazole : ASC : ↓ 37 % (↓ 14 à ↓ 55) C_{max} : ↓ 35 % (↓ 12 à ↓ 52) C_{min} : ↓ 43 % (↓ 18 à ↓ 60) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔
Itraconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Itraconazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Aucune recommandation posologique ne pouvant être faite pour l'itraconazole utilisé en association avec Atripla, un autre traitement antifongique devra être envisagé.	
Posaconazole/Éfavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazole : ASC : ↓ 50 % C_{max} : ↓ 45 % (induction de UDP-G)
Posaconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Posaconazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : L'utilisation concomitante de posaconazole et d'Atripla doit être évitée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque.	
Voriconazole/Éfavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazole : ASC : ↓ 77 % C_{max} : ↓ 61 % Éfavirenz : ASC : ↑ 44 % C_{max} : ↑ 38 % (inhibition compétitive du métabolisme oxydatif) La co-administration de doses standards d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Voriconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Voriconazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée ; en conséquence, le voriconazole et Atripla ne doivent pas être co-administrés.	
Antipaludiques	
Artéméther/Luméfantrine/Éfavirenz (comprimé de 20/120 mg, 6 doses de 4 comprimés chacune pendant 3 jours/600 mg q.d.)	Artéméther : ASC : ↓ 51 % C_{max} : ↓ 21 % Dihydroartémisinine (métabolite actif) : ASC : ↓ 46 % C_{max} : ↓ 38 % Luméfantrine : ASC : ↓ 21 % C_{max} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↓ 17 % C_{max} : ↔ (induction du CYP3A4)
Artéméther/Luméfantrine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Artéméther/Luméfantrine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Étant donné que la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, la prudence est recommandée lorsqu'Atripla et les comprimés d'artéméther/de luméfantrine sont co-administrés.	
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Éfavirenz (250/100 mg en dose unique/600 mg q.d.)	Atovaquone : ASC : ↓ 75 % (↓ 62 à ↓ 84) C_{max} : ↓ 44 % (↓ 20 à ↓ 61) Proguanil : ASC : ↓ 43 % (↓ 7 à ↓ 65) C_{max} : ↔
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil avec Atripla doit être évitée autant que possible.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine/Éfavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazépine : ASC : ↓ 27 % (↓ 20 à ↓ 33) C_{max} : ↓ 20 % (↓ 15 à ↓ 24) C_{min} : ↓ 35 % (↓ 24 à ↓ 44) Éfavirenz : ASC : ↓ 36 % (↓ 32 à ↓ 40) C_{max} : ↓ 21 % (↓ 15 à ↓ 26) C_{min} : ↓ 47 % (↓ 41 à ↓ 53) (diminution des concentrations de carbamazépine : induction du CYP3A4 ; diminution des concentrations d'éfavirenz : induction du CYP3A4 et du CYP2B6) La co-administration de posologies plus élevées d'éfavirenz ou de carbamazépine n'a pas été étudiée.
Carbamazépine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Carbamazépine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour l'utilisation d'Atripla avec la carbamazépine. Un autre traitement anticonvulsivant devra être envisagé. Les concentrations plasmatiques de carbamazépine devront être surveillées régulièrement.	
Phénytoïne, Phénobarbital, et autres anticonvulsivants qui sont des substrats des isozymes CYP	Interaction non étudiée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine, ou le fumarate de ténofovir disoproxil. Avec l'éfavirenz, il peut y avoir une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne, de phénobarbital ou d'autres médicaments anticonvulsivants qui sont des substrats des isozymes CYP.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Lorsque Atripla est co-administré avec un anticonvulsivant qui est un substrat des isozymes CYP, des contrôles réguliers des concentrations d'anticonvulsivants devront être effectués.	
Acide valproïque/Éfavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz. Les données disponibles sont limitées mais elles suggèrent l'absence d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque.
Acide valproïque/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Acide valproïque/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et l'acide valproïque peuvent être co-administrés sans ajustement posologique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à prévenir les épisodes épileptiques.	
Vigabatrine/Éfavirenz Gabapentine/Éfavirenz	Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue puisque la vigabatrine et la gabapentine sont éliminées exclusivement sous forme inchangée par voie urinaire et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination que l'éfavirenz.
Vigabatrine/Emtricitabine Gabapentine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Vigabatrine/Fumarate de ténofovir disoproxil Gabapentine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et la vigabatrine ou la gabapentine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.	
ANTICOAGULANTS	
Warfarine/Éfavirenz Acénocoumarol/Éfavirenz	Interaction non étudiée. L'éfavirenz est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations plasmatiques et les effets de la warfarine ou de l'acénocoumarol.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Un ajustement posologique de la warfarine ou de l'acénocoumarol peut être nécessaire en cas de co-administration avec Atripla.	
ANTIDÉPRESSEURS	
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRSs)	
Sertraline/Éfavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline : ASC : ↓ 39 % (↓ 27 à ↓ 50) C_{max} : ↓ 29 % (↓ 15 à ↓ 40) C_{min} : ↓ 46 % (↓ 31 à ↓ 58) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 11 % (↑ 6 à ↑ 16) C_{min} : ↔ (induction du CYP3A4)
Sertraline/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Sertraline/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : En cas de co-administration avec Atripla, l'augmentation de la dose de sertraline doit être guidée par la réponse clinique.	
Paroxétine/Éfavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxétine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔
Paroxétine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Paroxétine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et la paroxétine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.	
Fluoxétine/Éfavirenz	Interaction non étudiée. Puisque la fluoxétine présente un profil métabolique similaire à la paroxétine, c'est-à-dire un effet inhibiteur puissant sur le CYP2D6, une absence d'interaction est également attendue pour la fluoxétine.
Fluoxétine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Fluoxétine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Atripla et la fluoxétine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.	
Inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la dopamine	
Bupropion/Éfavirenz [150 mg en dose unique (libération prolongée)/600 mg q.d.]	Bupropion : ASC : ↓ 55 % (↓ 48 à ↓ 62) C_{max} : ↓ 34 % (↓ 21 à ↓ 47) Hydroxybupropion : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 50 % (↑ 20 à ↑ 80) (induction du CYP2B6)
Bupropion/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Bupropion/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Les augmentations de la posologie du bupropion doivent être guidées par la réponse clinique, mais la dose maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.	
AGENTS CARDIOVASCULAIRES	
Inhibiteurs des canaux calciques	
Diltiazem/Éfavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem : ASC : ↓ 69 % (↓ 55 à ↓ 79) C_{max} : ↓ 60 % (↓ 50 à ↓ 68) C_{min} : ↓ 63 % (↓ 44 à ↓ 75) Desacetyl diltiazem : ASC : ↓ 75 % (↓ 59 à ↓ 84) C_{max} : ↓ 64 % (↓ 57 à ↓ 69) C_{min} : ↓ 62 % (↓ 44 à ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem : ASC : ↓ 37 % (↓ 17 à ↓ 52) C_{max} : ↓ 28 % (↓ 7 à ↓ 44) C_{min} : ↓ 37 % (↓ 17 à ↓ 52) Éfavirenz : ASC : ↑ 11 % (↑ 5 à ↑ 18) C_{max} : ↑ 16 % (↑ 6 à ↑ 26) C_{min} : ↑ 13 % (↑ 1 à ↑ 26) (induction du CYP3A4) L'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz n'est pas considérée comme cliniquement significative.
Diltiazem/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Diltiazem/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Un ajustement posologique du diltiazem en cas de co-administration avec Atripla doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du diltiazem).	
Vérapamil, Félodipine, Nifédipine et Nicardipine	Interaction non étudiée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil. Quand l'éfavirenz est co-administré avec un inhibiteur des canaux calciques qui est un substrat de l'enzyme CYP3A4, il existe un risque potentiel de réduction de la concentration plasmatique de l'inhibiteur des canaux calciques.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[1] : Un ajustement posologique des inhibiteurs des canaux calciques en cas de co-administration avec Atripla doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur des canaux calciques).	

HYPOLIPÉMIANTS	
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	
Atorvastatine/Éfavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatine : ASC : ↓ 43 % (↓ 34 à ↓ 50) C_{max} : ↓ 12 % (↓ 1 à ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatine : ASC : ↓ 35 % (↓ 13 à ↓ 40) C_{max} : ↓ 13 % (↓ 0 à ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatine : ASC : ↓ 4 % (↓ 0 à ↓ 31) C_{max} : ↓ 47 % (↓ 9 à ↓ 51) Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sous forme active totale : ASC : ↓ 34 % (↓ 21 à ↓ 41) C_{max} : ↓ 20 % (↓ 2 à ↓ 26)
Atorvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Atorvastatine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Des ajustements posologiques de l'atorvastatine peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec Atripla (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'atorvastatine).	
Pravastatine/Éfavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatine : ASC : ↓ 40 % (↓ 26 à ↓ 57) C_{max} : ↓ 18 % (↓ 59 à ↑ 12)
Pravastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Pravastatine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Des ajustements posologiques de la pravastatine peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec Atripla (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la pravastatine).	
Simvastatine/Éfavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatine : ASC : ↓ 69 % (↓ 62 à ↓ 73) C_{max} : ↓ 76 % (↓ 63 à ↓ 79) Simvastatine sous forme acide : ASC : ↓ 58 % (↓ 39 à ↓ 68) C_{max} : ↓ 51 % (↓ 32 à ↓ 58) Totalité des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sous forme active : ASC : ↓ 60 % (↓ 52 à ↓ 68) C_{max} : ↓ 62 % (↓ 55 à ↓ 78) (induction du CYP3A4) La co-administration de l'éfavirenz avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine n'a pas modifié l'ASC ou la C_{max} de l'éfavirenz.
Simvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Simvastatine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Des ajustements posologiques de la simvastatine peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec Atripla (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la simvastatine).	
Rosuvastatine/Éfavirenz	Interaction non étudiée. La rosuvastatine est en grande partie excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Par conséquent, aucune interaction avec l'éfavirenz n'est attendue.
Rosuvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Rosuvastatine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Atripla et la rosuvastatine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.	
CONTRACEPTIFS HORMONAUX	
En prise orale :	
Éthinylœstradiol + Norgestimate/Éfavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Éthinylœstradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 8 % (↑ 14 à ↓ 25) Norelgestromine (métabolite actif) : ASC : ↓ 64 % (↓ 62 à ↓ 67) C_{max} : ↓ 46 % (↓ 39 à ↓ 52) C_{min} : ↓ 82 % (↓ 79 à ↓ 85) Lévonorgestrel (métabolite actif) : ASC : ↓ 83 % (↓ 79 à ↓ 87) C_{max} : ↓ 80 % (↓ 77 à ↓ 83) C_{min} : ↓ 86 % (↓ 80 à ↓ 90) (induction du métabolisme) Éfavirenz : aucune interaction cliniquement significative. La signification clinique de ces effets n'est pas connue.
Éthinylœstradiol/Fumarate de ténofovir disoproxil (–/300 mg q.d.)	Éthinylœstradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔
Norgestimate/Éthinylœstradiol/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Il est impératif d'utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus des contraceptifs hormonaux (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).	
Injectable :	
Acétate de dépomédroxyprogestérone (DMPA)/Éfavirenz (150 mg de DMPA en dose unique IM)	Dans une étude d'interaction médicamenteuse de 3 mois, aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'a été mise en évidence entre les sujets recevant un traitement antirétroviral contenant de l'éfavirenz et ceux ne bénéficiant d'aucun traitement antirétroviral. D'autres investigateurs ont observé des résultats similaires, bien que les concentrations plasmatiques du MPA aient été plus variables dans la seconde étude. Dans les deux études, les concentrations plasmatiques de la progestérone chez les sujets recevant de l'éfavirenz et du DMPA étaient restées faibles, ce qui était compatible avec la suppression de l'ovulation.
DMPA/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
DMPA/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Étant donné le peu d'informations disponibles, il est impératif d'utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus des contraceptifs hormonaux (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).	
Implant :	
Étonogestrel/Éfavirenz	Interaction non étudiée. Une exposition réduite à l'étonogestrel peut être attendue (induction du CYP3A4). Quelques échecs de la contraception par l'étonogestrel chez les patientes exposées à l'éfavirenz ont été rapportés après commercialisation.
Étonogestrel/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Étonogestrel/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Il est impératif d'utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus des contraceptifs hormonaux (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (par exemple ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Éfavirenz	Interaction non étudiée. ↓ de l'exposition à l'immunosuppresseur possible (induction du CYP3A4). On ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs aient un impact sur l'exposition à l'éfavirenz.
Tacrolimus/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/300 mg q.d.)	Tacrolimus : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔ Fumarate de ténofovir disoproxil : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Un ajustement posologique de l'immunosuppresseur peut être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes) lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement avec Atripla.	
OPIACÉS	
Méthadone/Éfavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Méthadone : ASC : ↓ 52 % (↓ 33 à ↓ 66) C_{max} : ↓ 45 % (↓ 25 à ↓ 59) (induction du CYP3A4) Dans une étude chez des toxicomanes infectés par le VIH, la co-administration d'éfavirenz et de méthadone a montré une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et des symptômes de sevrage aux opiacés sont survenus. La dose de méthadone a été augmentée de 22 % en moyenne pour atténuer les symptômes de sevrage.
Méthadone/Fumarate de ténofovir disoproxil (40-110 mg q.d./300 mg q.d.)	Méthadone : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔
Méthadone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Les patients recevant conjointement de la méthadone et Atripla doivent être surveillés pour l'apparition de symptômes de sevrage et leur dose de méthadone doit être augmentée de façon adaptée afin d'atténuer ces symptômes.	
Buprénorphine/Naloxone/Éfavirenz	Buprénorphine : ASC : ↓ 50 % Norbuprénorphine : ASC : ↓ 71 % Éfavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.
Buprénorphine/Naloxone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Buprénorphine/Naloxone/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Atripla[(1)] *:* Malgré la diminution de l'exposition à la buprénorphine, aucun patient n'a présenté de symptômes de sevrage. Un ajustement posologique de la buprénorphine peut ne pas être nécessaire en cas de co-administration avec Atripla.	

(1) Atripla : éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg.

(2) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études conduites avec d'autres médicaments :

Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a été retrouvée lorsque l'éfavirenz était associé aux substances suivantes : azithromycine, cétirizine, fosamprénavir/ritonavir, lorazépam, nelfinavir, zidovudine, anti-acides à base d'hydroxyde d'aluminium/magnésium, famotidine ou fluconazole. Le potentiel d'interaction avec l'éfavirenz et d'autres antifongiques azolés, comme le kétoconazole n'a pas été étudié. Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a été retrouvée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec la stavudine, la zidovudine ou le famciclovir. Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a été retrouvée lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été co-administré avec l'emtricitabine, le nelfinavir ou la ribavirine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

(Cf ci-dessous et la rubrique Sécurité préclinique.)

Les femmes traitées par Atripla doivent éviter toute grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation du traitement par Atripla.

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Une méthode de contraception mécanique devra toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes contraceptives (par exemple contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal, cf Interactions) pendant le traitement par Atripla. En raison de la longue demi-vie de l'éfavirenz, il est recommandé d'utiliser des mesures contraceptives adéquates pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement par Atripla.

GROSSESSE :

Éfavirenz :

Il y a eu 7 cas rétrospectifs en lien avec des anomalies du tube neural, dont des méningomyélocèles, tous chez des mères exposées à des associations comprenant de l'éfavirenz (à l'exclusion des comprimés de l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz) au premier trimestre. Deux cas supplémentaires (1 prospectif et 1 rétrospectif) en lien avec des anomalies du tube neural ont été rapportés avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Une relation de causalité de ces anomalies avec l'utilisation de l'éfavirenz n'a pas été établie, et le dénominateur n'est pas connu. Sachant que les anomalies du tube neural apparaissent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (période de fermeture du tube neural), le risque potentiel concernerait les femmes exposées à l'éfavirenz pendant le premier trimestre de la grossesse.

En juillet 2013, le registre des grossesses sous antirétroviraux a répertorié des données prospectives de 904 grossesses exposées à des associations comprenant éfavirenz, au cours du premier trimestre de grossesse, aboutissant à 766 naissances. Une anomalie du tube neural a été rapportée chez un enfant, la fréquence et le type des autres malformations étaient comparables à ceux observés chez les enfants exposés à des associations ne comprenant pas d'éfavirenz, ainsi que comparables à ceux observés chez des témoins VIH négatifs. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale se situe autour de 0,5-1 cas pour 1000 naissances.

Des malformations ont été observées chez des fœtus de singes traités par éfavirenz (cf Sécurité préclinique).

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal sur l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Atripla ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

ALLAITEMENT :

Il a été montré que l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Atripla ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

FERTILITÉ :

Aucune donnée relative à l'effet d'Atripla sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'éfavirenz, de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par l'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. L'éfavirenz peut également provoquer des troubles de la concentration et/ou une somnolence. Les patients doivent être informés que s'ils présentent ces symptômes ils doivent éviter d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

La combinaison de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil a été étudiée chez 460 patients soit avec le comprimé de l'association fixe Atripla (étude AI266073), soit avec les composants individuels d'Atripla (étude GS-01-934). Les effets indésirables correspondaient de manière générale à ceux observés dans les études précédemment effectuées avec chacun des composants individuels. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par Atripla a été considérée comme possible ou probable parmi les patients traités jusqu'à 48 semaines dans l'étude AI266073 étaient des affections psychiatriques (16 %), des affections du système nerveux (13 %) et des affections gastro-intestinales (7 %).

Des réactions cutanées sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe, des effets indésirables neuropsychiatriques (incluant dépression sévère, décès par suicide, comportements pseudo-psychotiques, épilepsie), des événements hépatiques sévères, des cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés.

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont également été rapportés. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Atripla (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'arrêt du traitement par Atripla chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration d'Atripla avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables provenant des études cliniques et de l'expérience après commercialisation avec Atripla et chacun des composants individuels d'Atripla dans des associations d'antirétroviraux figurent dans le Tableau 2 ci-dessous par classe d'organes, par fréquence et par composant d'Atripla auquel les effets indésirables sont imputables. Au sein de chaque groupe de fréquence classe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés ⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Effets indésirables associés à l'utilisation d'Atripla :

Les effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à Atripla au cours de l'étude AI266073 (sur 48 semaines ; n = 203), et qui

n'ont pas été associés à l'un des composants individuels d'Atripla, comprennent :
- Fréquent : anorexie.
- Peu fréquent : sécheresse buccale ; incohérence du discours ; augmentation de l'appétit ; diminution de la libido ; myalgie.

Tableau 2 : Effets indésirables associés à Atripla listés par composants d'Atripla auxquels les effets indésirables sont imputables

	Atripla		
	Éfavirenz	Emtricitabine	Fumarate de ténofovir disoproxil
Affections hématologiques et du système lymphatique :			
Fréquent		Neutropénie	
Peu fréquent		Anémie[1]	
Affections du système immunitaire :			
Fréquent		Réaction allergique	
Peu fréquent	Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition :			
Très fréquent			Hypophosphatémie[2]
Fréquent	Hypertriglycéridémie[3]	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie[3]		Hypokaliémie[2]
Rare			Acidose lactique
Affections psychiatriques :			
Fréquent	Dépression (sévère dans 1,6 % des cas)[3], anxiété[3], rêves anormaux[3], insomnie[3]	Rêves anormaux, insomnie	
Peu fréquent	Tentative de suicide[3], idée suicidaire[3], psychose[3], réaction maniaque[3], réaction paranoïaque[3], hallucination[3], euphorie[3], labilité émotionnelle[3], état confusionnel[3], comportement agressif[3]		
Rare	Suicide[3][4], délire[3][4], névrose[3][4]		
Affections du système nerveux :			
Très fréquent		Céphalées	Sensations vertigineuses
Fréquent	Troubles cérébelleux de la coordination et de l'équilibre[3], somnolence (2,0 %)[3], céphalées (5,7 %)[3], trouble de l'attention (3,6 %)[3], sensations vertigineuses (8,5 %)[3]	Sensations vertigineuses	Céphalées
Peu fréquent	Convulsion[3], amnésie[3], troubles de la pensée[3], ataxie[3], troubles de la coordination[3], agitation[3], tremblements		
Affections oculaires :			
Peu fréquent	Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Peu fréquent	Acouphènes, vertiges		
Affections vasculaires :			
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices		
Affections gastro-intestinales :			
Très fréquent		Diarrhées, nausées	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées	Augmentation de l'amylase y compris de l'amylase pancréatique, augmentation de la lipase sérique, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie	Douleur abdominale, distension abdominale, flatulence
Peu fréquent	Pancréatite		Pancréatite
Affections hépatobiliaires :			
Fréquent	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (GGT)	Augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	Augmentation du taux de transaminases
Peu fréquent	Hépatite aiguë		
Rare	Insuffisance hépatique[3][4]		Stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :			
Très fréquent	Rash (modéré à sévère, 11,6 % ; tous les grades, 18 %)[3]		Rash
Fréquent	Prurit	Éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculo-papuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1]	
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe[3], rash sévère (< 1 %)	Angiœdème[4]	
Rare	Dermatite photo-allergique		Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques :			
Très fréquent		Augmentation de la créatine kinase	
Peu fréquent			Rhabdomyolyse[2], faiblesse musculaire[2]
Rare			Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[2][4], myopathie[2]
Affections du rein et des voies urinaires :			
Peu fréquent			Augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi
Rare			Insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[4], diabète insipide néphrogénique
Affections des organes de reproduction et du sein :			
Peu fréquent	Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :			
Très fréquent			Asthénie
Fréquent	Fatigue	Douleur, asthénie	

(1) L'anémie a été fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) a été très fréquente lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.
(2) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme imputable au fumarate de ténofovir disoproxil.
(3) Cf Effets indésirables : Description de certains effets indésirables, pour plus de précisions.
(4) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation pour l'éfavirenz, ou l'emtricitabine, ou le fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence de cet effet indésirable a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients traités par l'éfavirenz dans les études cliniques (n = 3969) ou traités par l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1563) ou traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7319).

Description de certains effets indésirables :

Rash :

Dans les études cliniques avec l'éfavirenz, les rashs ont été généralement de type maculo-papuleux d'intensité légère à modérée, et apparaissent lors des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz. Chez la plupart des patients, ces rashs ont disparu au bout d'un mois malgré la poursuite de l'éfavirenz. Il est possible de réadministrer Atripla après une interruption du traitement pour cause de rash. Il est recommandé d'utiliser des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes appropriés lors de la reprise d'Atripla.

Symptômes psychiatriques :

Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ont un risque accru d'effets indésirables psychiatriques graves (présentés dans la colonne Éfavirenz du Tableau 2).

Symptômes affectant le système nerveux :

Les symptômes affectant le système nerveux sont fréquents avec l'éfavirenz, l'un des composants d'Atripla. Dans les études cliniques contrôlées avec l'éfavirenz, des symptômes affectant le système nerveux d'intensité modérée à sévère ont été observés chez 19 % (intensité sévère 2 %) des patients ; 2 % des patients ont interrompu leur traitement en raison de ces symptômes. Ils apparaissent généralement durant les deux premiers jours du traitement avec l'éfavirenz et disparaissent souvent après les 2 à 4 premières semaines de traitement. Ils peuvent survenir plus fréquemment lorsqu'Atripla est pris concomitamment avec de la nourriture, du fait d'une possible augmentation des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (cf Pharmacocinétique). La prise au coucher semble améliorer la tolérance à ces symptômes (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique avec l'éfavirenz :

Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés après commercialisation, incluant des cas chez des patients ne présentant pas de maladie hépatique préexistante ni aucun autre facteur de risque identifiable, et pour lesquels une évolution fulminante, avec une progression dans quelques cas vers une transplantation ou le décès a parfois été rapportée.

Insuffisance rénale :

Atripla pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables Résumé du profil de sécurité d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec la didanosine :

La co-administration d'Atripla avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique de la didanosine pouvant majorer le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation d'Atripla n'est pas recommandée dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Autres populations particulières :

Personnes âgées :

Atripla n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction hépatique ou rénale diminuée. L'administration d'Atripla à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère traités par Atripla (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC :

Seul un nombre limité de patients étaient co-infectés par le VHB (n = 13) ou le VHC (n = 26) dans l'étude GS-01-934. Le profil des effets indésirables de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette population de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite peuvent être observées après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Certains patients ayant pris par erreur 600 mg d'éfavirenz deux fois par jour ont signalé une aggravation des symptômes affectant le système nerveux. Un patient a éprouvé des contractions musculaires involontaires.

En cas de surdosage le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (cf Effets indésirables) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

L'administration de charbon activé est susceptible de faciliter l'élimination de l'éfavirenz non absorbé. L'éfavirenz n'a pas d'antidote spécifique. L'éfavirenz étant fortement lié aux protéines, il est peu probable qu'une dialyse entraîne une élimination significative du produit dans le sang.

On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. Il n'est pas connu si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR06.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
L'éfavirenz est un INNTI du VIH-1. L'éfavirenz inhibe de manière non compétitive la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 et il n'inhibe pas de manière significative la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine-2 (VIH-2), et les acides désoxyribonucléiques (ADN) polymérases α, β, γ et δ cellulaires.
L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate.
L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir peuvent être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.
L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des polymérases de l'ADN des mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.
Activité antivirale in vitro :
L'éfavirenz a montré une activité antivirale contre la plupart des isolats de sous-type non B (sous-types A, AE, AG, C, D, F, G, J et N), mais a présenté une activité antivirale réduite contre les virus du groupe O. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1. Le ténofovir a présenté une activité antivirale contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1. L'emtricitabine et le ténofovir ont tous deux montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 et une activité antivirale contre le VHB.
Dans les études d'association évaluant l'activité antivirale *in vitro* des associations éfavirenz plus emtricitabine, éfavirenz plus ténofovir, et emtricitabine plus ténofovir, des effets antiviraux additifs, voire synergiques ont été observés.
Résistance :
La résistance à l'éfavirenz peut être sélectionnée *in vitro* et entraîner des substitutions simples ou multiples d'acides aminés de la TI du VIH-1, y compris L100I, V108I, V179D et Y181C. K103N était la substitution la plus fréquente de la TI sur les isolats viraux de patients présentant une remontée de leur charge virale pendant les études cliniques de l'éfavirenz. Des substitutions de la TI au niveau des codons 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 ont également été observées, mais à des fréquences moindres, et le plus souvent uniquement associées à la mutation K103N. Les profils de résistance croisée de l'éfavirenz, de la névirapine et de la délavirdine *in vitro* ont montré que la substitution K103N confère une perte de sensibilité aux trois INNTIs.
La possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les INTIs est faible en raison des sites de liaison différents utilisés sur la cible et des différents mécanismes d'action. La possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les IPs est faible car ces molécules font appel à des cibles enzymatiques différentes.
Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 suite au développement d'une substitution M184V ou M184I de la TI avec l'emtricitabine ou une substitution K65R de la TI avec le ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir et la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Les souches virales présentant les deux mutations K65R et M184V/I restent pleinement sensibles à l'éfavirenz. Par ailleurs, une substitution K70E de la TI du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.
Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant une substitution soit M41L, soit L210W de la TI, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.
Résistance in vivo (patients naïfs de tout traitement antirétroviral) :
Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée de 144 semaines (GS-01-934) chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, dans laquelle l'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient utilisés sous leur forme individuelle (ou utilisés comme éfavirenz et une association fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (Truvada) de la semaine 96 à la semaine 144), un génotypage a été effectué sur des isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les patients ayant un ARN-VIH-1 > 400 copies/mL confirmé à 144 semaines ou ayant dû arrêter le médicament en cas de sortie d'étude prématurée (cf paragraphe *Expérience clinique*).
Au cours des 144 semaines :
- La mutation M184V/I est survenue pour 2 isolats sur 19 (10,5 %) analysés, provenant de patients du groupe éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, et pour 10 isolats sur 29 (34,5 %) analysés provenant du groupe éfavirenz + lamivudine/zidovudine ($p < 0,05$, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les patients).
- Aucun des virus analysés ne contenait les mutations K65R ou K70E.
- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, avec de façon prédominante la mutation K103N, s'est développée pour les virus de 13 patients sur 19 (68 %) du groupe éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, et pour les virus de 21 patients sur 29 (72 %) du groupe éfavirenz + lamivudine/zidovudine. Le Tableau 3 résume le développement de mutation de résistance.

Tableau 3 : Développement de résistances dans l'étude GS-01-934 sur les 144 semaines

	Éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (N = 244)	Éfavirenz + lamivudine/zidovudine (N = 243)
Analyse des résistances à la semaine 144	19	31
Génotypes sous traitement	19 (100 %)	29 (100 %)
Résistances à l'éfavirenz[(1)]	13 (68 %)	21 (72 %)
K103N	8 (42 %)	18 * (62 %)
K101E	3 (16 %)	3 (10 %)
G190A/S	2 (10,5 %)	4 (14 %)
Y188C/H	1 (5 %)	2 (7 %)
V108I	1 (5 %)	1 (3 %)
P225H	0	2 (7 %)
M184V/I	2 (10,5 %)	10 * (34,5 %)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs[(2)]	0	2 (7 %)

* $p < 0,05$, test exact de Fisher comparant le groupe éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil au groupe éfavirenz + lamivudine/zidovudine parmi tous les patients.
(1) Les autres mutations de résistance à l'éfavirenz comprenaient les mutations A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) et M230L (n = 1).
(2) Les mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenaient les mutations D67N (n = 1) et K70R (n = 1).

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude GS-01-934, dans laquelle les patients ont reçu Atripla à jeun, 3 cas supplémentaires de résistance ont été observés. Les 3 patients avaient tous reçu préalablement une association fixe de lamivudine et zidovudine (Combivir) et de l'éfavirenz pendant 144 semaines avant de changer pour un traitement par Atripla. Deux patients présentant un rebond virologique confirmé ont développé des substitutions associées à une résistance à l'éfavirenz, dont les substitutions de la transcriptase inverse K103N, V106V/I/M et Y188Y/C à la semaine 240 (96 semaines sous Atripla) et 204 (60 semaines sous Atripla). Un troisième patient présentait à l'entrée dans la phase d'extension d'Atripla des substitutions préexistantes associées à une résistance à l'éfavirenz et la substitution de la transcriptase inverse M184V associée à une résistance à l'emtricitabine. Ce patient a présenté une réponse virologique suboptimale, et a développé les substitutions K65K/R, S68N et K70K/E associées à une résistance aux INTI à la semaine 180 (36 semaines sous Atripla).
Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces composants individuels pour des informations supplémentaires concernant la résistance *in vivo* à ces médicaments.
Efficacité et sécurité clinique :
Dans une étude clinique, en ouvert, randomisée de 144 semaines (GS-01-934), des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu soit éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour, soit une association fixe de lamivudine et zidovudine (Combivir) deux fois par jour associée à l'éfavirenz une fois par jour (veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Truvada). Les patients ayant terminé les 144 semaines de traitement dans l'étude clinique GS-01-934, quel que soit leur groupe de traitement, se sont vus proposer l'option de continuer leur traitement avec Atripla à jeun, dans une phase d'extension en ouvert de l'étude. Des données sont disponibles chez 286 patients ayant changé pour un traitement par Atripla : 160 d'entre eux avaient reçu préalablement éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, et 126 avaient reçu préalablement Combivir et éfavirenz. Des taux élevés de contrôle virologique ont été maintenus chez les patients qui ont reçu Atripla dans la phase d'extension en ouvert de l'étude, quel que soit le groupe de traitement initial. Après 96 semaines de traitement par Atripla, les concentrations plasmatiques d'ARN-VIH-1 sont restées < 50 copies/mL chez 82 % des patients et < 400 copies/mL chez 85 % des patients (analyse en intention de traiter [ITT, *intention to treat*], donnée manquante = échec).
L'étude AI266073 était une étude clinique, en ouvert, randomisée de 48 semaines menée sur des patients infectés par le VIH, comparant l'efficacité d'Atripla à celle d'un traitement antirétroviral associant au moins deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs) à un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), mais toutefois pas un traitement contenant tous les composants d'Atripla (éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil). Atripla a été administré à jeun (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients n'avaient jamais présenté d'échec virologique lors d'un traitement antirétroviral antérieur, n'avaient pas de mutations du VIH-1 connues conférant une résistance à l'un des trois composants d'Atripla, et étaient virologiquement contrôlés depuis au moins trois mois à l'initiation du traitement par Atripla. Les patients devaient soit changer pour un traitement par Atripla (N = 203), soit poursuivre leur traitement antirétroviral en cours (N = 97). Les données recueillies sur 48 semaines ont montré que les niveaux élevés de contrôle virologique, comparables à ceux observés avec le traitement original, étaient maintenus chez les patients ayant changé leur traitement pour Atripla (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Données d'efficacité à 48 semaines de l'étude AI266073 dans laquelle Atripla était administré à des patients virologiquement contrôlés sous traitement par association d'antirétroviraux

Critère	Groupe de traitement: Atripla (N = 203) n/N (%)	Groupe de traitement: Conservation du traitement original (N = 97) n/N (%)	Différence entre Atripla et le traitement original (IC 95 %)
	Patients ayant un ARN-VIH-1 < 50 copies/mL		
RVP (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (– 7,7 % à 25,6 %)
M = Exclus	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (– 2,3 % à 6,7 %)
M = Échec	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (– 7,0 % à 9,3 %)
LOCF modifiée	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	– 3,3 % (– 8,3 % à 2,7 %)
	Patients ayant un ARN-VIH-1 < 200 copies/mL		
RVP (KM)	98,4 %	98,9 %	– 0,5 % (– 3,2 % à 2,2 %)
M = Exclus	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (– 2,4 % à 4,2 %)
M = Échec	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	– 0,5 % (– 7,6 % à 7,9 %)

RVP (KM) : réponse virologique pure évaluée d'après la méthode de Kaplan Meier (KM).
M : Données Manquantes.
LOCF modifiée : Analyse post hoc considérant comme des échecs les patients en échec virologique ou ayant arrêté le traitement du fait d'effets indésirables ; pour les autres sorties d'étude, la méthode LOCF (*last observation carried forward*, méthode de la dernière observation rapportée) a été utilisée.

Lorsque les deux strates ont été analysées séparément, le taux de réponse dans la strate correspondant au traitement préalable par IP était numériquement plus bas pour les patients ayant changé leur traitement pour Atripla [RVP i.e. Réponse Virologique Pure (analyse de sensibilité) de, respectivement, 92,4 % et 94,0 % pour Atripla et pour les patients ayant conservé leur traitement original ; soit une différence (IC 95 %) de – 1,6 % (– 10,0 %, 6,7 %)). Dans la strate correspondant au traitement préalable par INNTI, le taux de réponse était, respectivement, de 98,9 % et 97,4 % pour Atripla et pour les patients ayant conservé leur traitement original ; soit une différence (IC 95 %) de 1,4 % (– 4,0 %, 6,9 %).
Une tendance similaire a été observée lors de l'analyse d'un sous-groupe de patients pré-traités qui présentaient un taux d'ARN-VIH-1 < 75 copies/mL à l'initiation du traitement dans le cadre d'une étude de cohorte rétrospective (données recueillies sur 20 mois, voir Tableau 5).

Tableau 5 : Maintien d'une réponse virologique pure (% Kaplan Meier (erreur type) [IC 95 %]) en fonction du type de traitement antirétroviral antérieur, à la semaine 48, chez des patients pré-traités qui présentaient un taux d'ARN-VIH-1 < 75 copies/mL à l'initiation du traitement et qui ont changé leur traitement pour Atripla (base de données patient Kaiser Permanente)

Traitement antérieur par les composants d'Atripla (N = 299)	Traitement antérieur à base d'INNTI (N = 104)	Traitement antérieur à base d'IP (N = 34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec Atripla chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités. Il n'y a aucune expérience clinique avec Atripla chez des patients connaissant un échec virologique lors d'un traitement antirétroviral de première intention ou en association avec d'autres agents antirétroviraux.
Patients co-infectés par le VIH et le VHB :
L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une association antirétrovirale ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte également en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 log_{10} et de 4 à 5 log_{10}) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Atripla chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les formes pharmaceutiques individuelles d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ont été utilisées pour déterminer la pharmacocinétique de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil administrés séparément chez des patients infectés par le VIH. La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé d'Atripla d'une part et d'un comprimé pelliculé d'éfavirenz dosé à 600 mg plus une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg plus un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg (équivalent à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) administrés ensemble d'autre part, a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains à jeun au cours de l'étude GS-US-177-0105 (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résumé des données pharmacocinétiques de l'étude GS-US-177-0105

	Paramètres: C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-last} (ng.h/mL)	ASC_{inf} (ng.h/mL)	$T_{½}$ (h)
Éfavirenz (n = 45) :				
- Test	2264,3 (26,8)	125 623,6 (25,7)	146 074,9 (33,1)	180,6 (45,3)
- Référence	2308,6 (30,3)	132 795,7 (27,0)	155 518,6 (34,6)	182,5 (38,3)
- GMR (%) (IC 90 %)	98,79 (92,28 ; 105,76)	95,84 (90,73 ; 101,23)	95,87 (89,63 ; 102,55)	
Emtricitabine (n = 45) :				
- Test	2130,6 (25,3)	10 682,6 (18,1)	10 854,9 (17,9)	14,5 (53,8)
- Référence	2384,4 (20,4)	10 874,4 (14,9)	11 054,3 (14,9)	14,6 (47,8)
- GMR (%) (IC 90 %)	88,84 (84,02 ; 93,94)	97,98 (94,90 ; 101,16)	97,96 (94,86 ; 101,16)	
Fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) :				
- Test	325,1 (34,2)	1948,8 (32,9)	2314,0 (29,2)	18,9 (20,8)
- Référence	352,9 (29,6)	1969,0 (32,8)	2319,4 (30,3)	17,8 (22,6)
- GMR (%) (IC 90 %)	91,46 (84,64 ; 98,83)	99,29 (91,02 ; 108,32)	100,45 (93,22 ; 108,23)	

Test : comprimé unique de l'association fixe, pris à jeun.
Référence : dose unique d'un comprimé de 600 mg d'éfavirenz, d'une gélule de 200 mg d'emtricitabine et d'un comprimé de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil pris à jeun.
Les valeurs indiquées pour Test et Référence sont des valeurs moyennes (% coefficient de variation).
GMR : geometric least-squares mean ratio (rapport moyen des moindres carrés géométriques), IC = intervalle de confiance.

Absorption :
Chez des patients infectés par le VIH, les C_{max} d'éfavirenz ont été atteintes au bout de cinq heures et les concentrations à l'état d'équilibre au bout de six à sept jours. Chez 35 patients recevant une fois par jour 600 mg d'éfavirenz, la C_{max} mesurée à l'état d'équilibre était de 12,9 $\pm$ 3,7 µM (29 %) [moyenne $\pm$ écart type (ET) (coefficient de variation (% CV))], la C_{min} mesurée à l'état d'équilibre était de 5,6 $\pm$ 3,2 µM (57 %), et l'ASC de 184 $\pm$ 73 µM.h (40 %).
L'emtricitabine est rapidement absorbée avec des C_{max} mesurées 1 à 2 heures après l'administration de la dose. Après administration réitérée par voie orale d'emtricitabine à 20 patients infectés par le VIH, la C_{max} mesurée à l'état d'équilibre était de 1,8 $\pm$ 0,7 µg/mL (moyenne

± ET) (39 % CV), la C_{min} mesurée à l'état d'équilibre était de 0,09 ± 0,07 µg/mL (80 %) et l'ASC était de 10,0 ± 3,1 µg.h/mL (31 %) pour un intervalle de dose de 24 heures.
Après administration orale d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil à jeun, à des patients infectés par le VIH-1, les concentrations maximales de ténofovir ont été atteintes en une heure et les valeurs de la C_{max} et l'ASC (moyenne ± ET) (% CV) étaient respectivement de 296 ± 90 ng/mL (30 %) et de 2287 ± 685 ng.h/mL (30 %). La biodisponibilité orale du ténofovir provenant du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients à jeun était approximativement de 25 %.

Effet de la nourriture :
Atripla n'a pas été évalué en présence de nourriture.
L'administration de gélules d'éfavirenz avec un repas riche en graisses a augmenté les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} d'éfavirenz respectivement de 28 % et 79 %, en comparaison avec l'administration à jeun. Comparé à l'administration à jeun, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil et d'emtricitabine, associés soit avec un repas riche en graisses soit avec un repas léger a augmenté les valeurs moyennes de l'ASC du ténofovir respectivement de 43,6 % et de 40,5 %, et la C_{max} respectivement de 16 % et de 13,5 %, sans modifier les expositions à l'emtricitabine.
Il est recommandé de prendre Atripla à jeun, car la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz et entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Il est attendu qu'après administration d'Atripla à jeun, l'exposition au ténofovir (ASC) sera inférieure d'environ 30 % à celle du composant individuel fumarate de ténofovir disoproxil pris avec de la nourriture (cf Pharmacodynamie).

Distribution :
L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 99 %), principalement à l'albumine.
La liaison de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines, mesurée *in vitro*, est < 4 % et est indépendante des concentrations sur l'intervalle 0,02 à 200 µg/mL. Après administration intraveineuse, le volume de distribution de l'emtricitabine est approximativement de 1,4 L/kg. Après administration orale, l'emtricitabine est largement distribuée dans tout l'organisme. Le rapport moyen de la concentration plasmatique à la concentration sanguine était approximativement de 1,0 et le rapport moyen de la concentration dans le sperme à la concentration plasmatique était approximativement de 4,0.
La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines, mesurée *in vitro*, est < à 0,7 % et 7,2 %, respectivement, sur l'intervalle des concentrations du ténofovir de 0,01 à 25 µg/mL. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir était approximativement de 800 mL/kg. Après administration orale, le ténofovir est largement distribué dans tout l'organisme.

Biotransformation :
Des études réalisées chez l'homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'éfavirenz était principalement métabolisé par le système du CYP en métabolites hydroxylés avec glucuronidation ultérieure de ces métabolites hydroxylés. Ces métabolites sont essentiellement inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2B6 sont les principales isozymes responsables du métabolisme de l'éfavirenz et que ce dernier inhibe les isozymes 2C9, 2C19 et 3A4 du CYP. Dans des études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé le CYP2E1 et a inhibé les CYP2D6 et CYP1A2 uniquement à des concentrations bien supérieures à celles obtenues cliniquement.
L'exposition plasmatique à l'éfavirenz peut être augmentée chez des patients présentant la variante génétique homozygote G516T de l'isozyme CYP2B6. Les implications cliniques de cette association sont inconnues ; néanmoins, la possibilité d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables liés à l'éfavirenz ne peut être exclue.
Il a été montré que l'éfavirenz induit le CYP3A4 et le CYP2B6, résultant dans l'induction de son propre métabolisme, ce qui peut être cliniquement pertinent chez certains patients. Chez les volontaires non infectés, l'administration réitérée de 200 à 400 mg par jour, pendant 10 jours, s'est traduite par une accumulation inférieure (de 22 à 42 %) à celle prévue et des demi-vies d'élimination plus courtes de 40 à 55 heures (la demi-vie d'élimination après une dose unique est de 52 à 76 heures). Il a également été montré que l'éfavirenz induit l'UGT1A1. L'exposition au raltégravir (un substrat de l'UGT1A1) est réduite en présence de l'éfavirenz (cf Interactions, Tableau 1). Bien que les données *in vitro* suggèrent que l'éfavirenz inhibe le CYP2C9 et le CYP2C19, il existe des rapports contradictoires indiquant aussi bien une augmentation qu'une réduction de l'exposition aux substrats de ces enzymes lors d'une co-administration avec l'éfavirenz *in vivo*. L'effet réel lors de la co-administration n'est pas clairement défini.
Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP. Ni l'emtricitabine ni le ténofovir n'ont inhibé *in vitro* le métabolisme médié par chacune des principales isozymes du CYP humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase, l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination :
L'éfavirenz possède une demi-vie d'élimination terminale relativement longue, d'au moins 52 heures après administration de doses uniques (voir également les données de l'étude de bioéquivalence décrite ci-dessus), et de 40 à 55 heures après administration réitérée. Environ 14 à 34 % d'une dose radiomarquée d'éfavirenz sont retrouvés dans les urines et moins de 1 % de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines.
Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures. L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose de l'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique d'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min.
Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ. Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans les urines après administration intraveineuse. La clairance apparente du ténofovir a été estimée à environ 307 mL/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 mL/min, ce qui est supérieur au taux de filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir.

Âge :
Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir chez les patients âgés (de plus de 65 ans).

Sexe :
Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe. Des données limitées suggèrent que les femmes sont susceptibles d'avoir une exposition à l'éfavirenz supérieure, mais elles ne semblent pas présenter une tolérance moindre à l'éfavirenz.

Origine ethnique :
Des données limitées suggèrent que les patients d'origine asiatique et des îles du Pacifique sont susceptibles d'avoir une exposition à l'éfavirenz supérieure, mais ils ne semblent pas présenter une tolérance moindre à l'éfavirenz.

Population pédiatrique :
Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec Atripla chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :
La pharmacocinétique de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, après co-administration des formes pharmaceutiques individuelles ou d'Atripla, n'a pas été étudiée chez des patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale.
Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après administration de doses uniques des formes individuelles de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil à des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine (fonction rénale normale : clairance de la créatinine > 80 mL/min ; insuffisance rénale légère : clairance de la créatinine = 50 à 79 mL/min ; insuffisance rénale modérée : clairance de la créatinine = 30 à 49 mL/min et insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine = 10 à 29 mL/min).
L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 µg.h/mL (25 %) chez les sujets à fonction rénale normale à 20 µg.h/mL (6 %), 25 µg.h/mL (23 %) et 34 µg.h/mL (6 %) chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère.
L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2185 ng.h/mL (12 %) chez les patients ayant une fonction rénale normale à 3064 ng.h/mL (30 %), 6009 ng.h/mL (42 %) et 15 985 ng.h/mL (45 %) chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.
Chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, l'exposition moyenne à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 72 heures atteignant 53 µg.h/mL (19 %) d'emtricitabine et sur 48 heures atteignant 42 857 ng.h/mL (29 %) de ténofovir.
La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, moins de 1 % d'une dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines donc l'impact de l'insuffisance rénale sur l'exposition à l'éfavirenz devrait être minime.
Atripla n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Ces patients nécessitent un ajustement de l'intervalle d'administration de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenu avec le comprimé de l'association fixe (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique d'Atripla n'a pas été étudiée chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique. Atripla doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Atripla ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications) et n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Dans une étude avec une dose unique d'éfavirenz, la demi-vie de l'éfavirenz était deux fois plus importante chez le seul patient étudié qui présentait une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh-Turcotte, classe C), ce qui indique la possibilité d'une accumulation bien supérieure. Une étude avec prises répétées d'éfavirenz n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients présentant une maladie hépatique légère (Child-Pugh-Turcotte, classe A) par rapport au groupe témoin. Les données n'étaient pas suffisantes pour déterminer si l'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh-Turcotte, classe B ou C) a un effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz.
La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des patients non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les patients infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH.
Une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, définis selon la classification de CPT. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du fumarate de ténofovir disoproxil chez ces sujets.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Éfavirenz :
Pour l'éfavirenz, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans des études de toxicologie en administration répétée, une hyperplasie biliaire a été observée chez des singes cynomolgus ayant reçu, sur des périodes ⩾ 1 an, une dose d'éfavirenz conduisant à des valeurs moyennes d'ASC environ 2 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée. L'hyperplasie biliaire a régressé à l'arrêt du traitement. Une fibrose biliaire a été observée chez les rats. Des convulsions de courte durée ont été observées chez certains singes recevant de l'éfavirenz sur des périodes ⩾ 1 an, à des doses conduisant à des valeurs plasmatiques d'ASC 4 à 13 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée.
Les tests de génotoxicité conventionnels n'ont pas révélé d'effet mutagène ou clastogène de l'éfavirenz. Les études de carcinogénicité ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques et pulmonaires chez les souris femelles, mais pas chez les souris mâles. Le mécanisme de développement des tumeurs et la pertinence clinique chez l'homme ne sont pas connus. Les études de carcinogénicité chez les souris mâles et chez les rats mâles et femelles se sont révélées négatives.
Des études de toxicité sur la reproduction ont révélé une augmentation des résorptions fœtales chez le rat. Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates et de lapines traitées par l'éfavirenz. Cependant, des malformations ont été observées chez 3 des 20 fœtus/nouveau-nés de singes cynomolgus traités par éfavirenz ayant reçu des doses entraînant des concentrations plasmatiques en éfavirenz similaires à celles observées chez l'homme. Une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale avec hypertrophie secondaire de la langue ont été observées chez un fœtus et une microphtalmie a été décelée chez un deuxième fœtus, tandis qu'un troisième a présenté une fente palatine.

Emtricitabine :
Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fumarate de ténofovir disoproxil :
Pour le fumarate de ténofovir disoproxil, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à ceux utilisés pour l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients, enfants ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.
Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.
Des études de cancérogenèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.
Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

Association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil :
Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association de ces deux composants n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/07/430/001 ; CIP 3400938306996 (RCP rév 21.04.17).
Prix : 608,68 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893086797 (comprimé) : 17,577 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited, IDA Business & Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Irlande.
Exploitant :

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

ATROPINE ALCON®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,3 %, à 0,5 % et à 1 % : Flacons de 10 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p goutte
Atropine (DCI) sulfate exprimé en atropine	93 µg
ou	155 µg
ou	310 µg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, nitrate phénylmercurique, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : nitrate phénylmercurique.

DC INDICATIONS

- Traitement des inflammations uvéales :
  - uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures,
  - réactions uvéales secondaires à une agression ou un traitement chirurgical.
- Cycloplégie pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique), en particulier en présence d'un strabisme accommodatif ;
- Dans certains cas, utilisation pour réaliser une pénalisation optique dans le traitement de l'amblyopie en particulier unilatérale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 à 2 gouttes, 2 à 4 fois par jour.
La dose maximale pour l'enfant de 30 mois à 15 ans correspond à l'instillation de 3 fois 2 gouttes d'atropine à 0,3 % par 24 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Pour éviter l'ingestion surtout chez l'enfant, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage d'atropine dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue.
- Refermer le flacon après utilisation.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'atropine ou à l'un des excipients du collyre (notamment aux dérivés mercuriels).
- Patient à risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En cas d'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> L'atropine 1 % en collyre est réservée à l'adolescent et à l'adulte (de plus de 12 ans). Les formes « collyre » 0,3 % et 0,5 % sont adaptées à l'enfant de moins 12 ans.

- Ne pas laisser à la portée des enfants, car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Avec le collyre, il existe un passage de l'atropine dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage d'atropine dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue (cf Posologie/Mode d'administration).
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'atropine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Glaucome à angle ouvert : l'atropine en collyre peut être utilisée dans le glaucome chronique après avoir vérifié que l'angle est bien ouvert.
- L'atropine en collyre doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central, ce médicament pouvant entraîner des troubles du système nerveux central, **surtout chez les jeunes enfants.**
- L'atropine en collyre doit être utilisée avec précaution en cas d'adénome prostatique.
- Ce collyre contient un composé organomercuriel, le nitrate phénylmercurique, qui peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.

A prendre en compte :

- Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche, etc.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées.

En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'atropine dans le lait maternel peut entraîner un surdosage chez le nourrisson avec, notamment, des signes de toxicité neurologique. De surcroît, l'atropine diminue la sécrétion lactée. En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît réellement indispensable, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'instillation d'atropine en collyre entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables oculaires :

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle (cf Contre-indications).
- Mydriase gênante, troubles de l'accommodation prolongés.
- Irritation locale, picotement, possibilité de réaction allergique.

Liés à l'excipient :

En raison de la présence de nitrate phénylmercurique : risque d'eczéma de contact, de dépigmentation.

Effets indésirables systémiques :

L'atropine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont essentiellement neurologiques et psychiatriques :

- En particulier : agitation, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, confusion.
- Plus rarement, à posologies thérapeutiques : convulsions et hallucinations.
- L'enfant et le sujet âgé ont des réponses variables aux collyres atropiniques.

D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents :

- Rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale.
- Fièvre chez l'enfant, rarement sévère, sauf en cas de surdosage.
- Troubles digestifs :
  - constipation, en particulier chez le sujet âgé ;
  - chez le nouveau-né prématuré : distension abdominale, iléus, occlusion.

Une grande prudence d'administration est indispensable dans cette population de nouveau-nés prématurés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Deux situations sont possibles :

- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors d'instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Les signes « rougeur de la face, sécheresse de la bouche et mydriase » aident au diagnostic. La gravité est liée aux troubles de régulation thermique, à la toxicité neurologique et psychiatrique : convulsions, délire, voire coma.

La prise en charge est symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mydriatiques et cycloplégiques, anticholinergiques (code ATC : S01FA01).

L'atropine bloque les réponses aux stimulations cholinergiques du sphincter irien et du muscle ciliaire responsable de l'accommodation.

Elle produit ainsi une dilatation de la pupille (mydriase) et une paralysie de l'accommodation (cycloplégie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 15 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930853795 (1986, RCP rév 20.01.17) 0,3 %.
3400930853856 (1986, RCP rév 20.01.17) 0,5 %.
3400930853627 (1986, RCP rév 20.01.17) 1 %.

Prix : 1,58 € (1 flacon 0,3 %).
2,47 € (1 flacon 0,5 %).
2,47 € (1 flacon 1 %).

Remb Séc soc à 65 %.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

ATROPINE FAURE® 1 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 1 % : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 100.

COMPOSITION

	p unidose
Atropine sulfate	4 mg

Excipients : glycine, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Les indications sont limitées à :

- En diagnostic : dilatation pour examen au cabinet de l'ophtalmologiste.
- En thérapeutique : kératites, uvéites, iridocyclites.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 goutte de collyre contient 500 µg de principe actif (atropine).

1 à 2 gouttes, 2 à 4 fois par jour.

La dose maximale pour l'enfant de 30 mois à 15 ans correspond à l'instillation de 3 fois 2 gouttes d'atropine à 0,3 % par 24 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Pour éviter l'ingestion surtout chez l'enfant, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage d'atropine dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue.
- Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas réutiliser une unidose ouverte pour une administration ultérieure.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'atropine ou à l'un des excipients du collyre.
- Patients à risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> L'atropine 1 % en collyre est réservée aux adolescents et adultes (plus de 12 ans). Les formes collyre 0,3 % et 0,5 % sont adaptées à l'enfant de moins de 12 ans.

- Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Avec le collyre, il existe un passage de l'atropine dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage d'atropine dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue (cf Posologie/Mode d'administration).
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'atropine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Glaucome à angle ouvert : l'atropine en collyre peut être utilisée dans le glaucome chronique après avoir vérifié que l'angle est bien ouvert.
- L'atropine en collyre doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central, ce médicament pouvant entraîner des troubles du système nerveux central, surtout chez les jeunes enfants.
- L'atropine en collyre doit être utilisée avec précaution en cas d'adénome prostatique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.

A prendre en compte :

- Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche, etc.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées. En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'atropine dans le lait maternel peut entraîner un surdosage chez le nourrisson, avec notamment des signes de toxicité neurologique. De surcroît, l'atropine diminue la sécrétion lactée. En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît réellement indispensable, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'instillation d'atropine en collyre entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables oculaires :

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle (cf Contre-indications).
- Mydriase gênante, troubles de l'accommodation prolongés.
- Irritation locale, picotement, possibilité de réaction allergique.

Effets indésirables systémiques :

L'atropine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont essentiellement neurologiques et psychiatriques :

- en particulier : agitation, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, confusion ;
- plus rarement à posologies thérapeutiques : convulsions et hallucinations ;
- l'enfant et le sujet âgé ont des réponses variables aux collyres atropiniques.

D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents :

- Rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale.
- Fièvre chez l'enfant, rarement sévère sauf en cas de surdosage.
- Troubles digestifs :
  - constipation, en particulier chez le sujet âgé ;
  - chez le nouveau-né prématuré : distension abdominale, iléus, occlusion.

Une grande prudence d'administration est indispensable dans cette population de nouveau-nés prématurés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Deux situations sont possibles :

- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors d'instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Les signes « rougeur de la face, sécheresse de la bouche et mydriase » aident au diagnostic. La gravité est liée aux troubles de régulation thermique, à la toxicité neurologique et psychiatrique : convulsions, délire, voire coma.

La prise en charge est symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : mydriatiques et cycloplégiques, anticholinergiques (code ATC : S01FA01).

L'atropine bloque les réponses aux stimulations cholinergiques du sphincter irien et du muscle ciliaire responsable de l'accommodation.

Elle produit ainsi une dilatation de la pupille (mydriase) et une paralysie de l'accommodation (cycloplégie).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932276325 (1979, RCP rév 28.03.11).

Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires EUROPHTA

2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco

Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

ATROPINE (Sulfate) PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES 2 mg/mL, solution injectable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV ou IM à 2 mg/mL (limpide et incolore) : Ampoules-bouteille de 20 mL, boîte de 5.

COMPOSITION *p ml*

Atropine (DCI) sulfate .... 2 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : sodium (3,5 mg/mL soit 0,154 mmol/mL ; 70 mg soit 3,08 mmol de sodium/ampoule de 20 mL).

Une ampoule de 20 mL contient 40 mg de sulfate d'atropine. pH 3,5-4,5.

DC INDICATIONS

Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organophosphorés, neurotoxiques de guerre et carbamates) ou par les médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques, dans un contexte d'urgence ou de catastrophe nécessitant la prise en charge simultanée d'un nombre important de victimes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Atropine (Sulfate) Pharmacie Centrale des Armées 2 mg/ml, solution injectable doit être administrée sous surveillance médicale.

POSOLOGIE :

Adultes :

2 mg IV ou IM, d'emblée initialement ; cette dose doit être répétée à une fréquence déterminée par les signes de sévérité jusqu'à obtention des signes de blocage muscarinique (assèchement des sécrétions, levée de la bronchoconstriction et légère augmentation de la fréquence cardiaque).

Population pédiatrique :

Chez l'enfant 0,05 à 0,1 mg/kg, d'emblée initialement ; cette dose doit être répétée à une fréquence déterminée par les signes de sévérité jusqu'à obtention des signes de blocage muscarinique (assèchement des sécrétions, levée de la bronchoconstriction et légère augmentation de la fréquence cardiaque).

MODE D'ADMINISTRATION :

L'atropine est administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être administré en cas de :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Glaucome à angle fermé.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- *Myasthenia gravis*, sauf si administré en association avec un anticholinestérasique.
- Achalasie de l'œsophage.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament est généralement déconseillé au cours du dernier trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Utiliser avec prudence en cas de : hypertrophie prostatique, insuffisance rénale et/ou hépatique, insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie, bronchite chronique (en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques), iléus paralytique, atonie intestinale chez les sujets âgés, mégacôlon toxique, sténose du pylore ; fièvre, ou lorsque la température ambiante est élevée ; chez les personnes âgées, plus susceptibles de présenter des effets indésirables. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments au moment de l'emploi.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 3,08 mmol de sodium (70 mg) par ampoule. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

Autres médicaments avec une activité anticholinergique, tels qu'antidépresseurs tricycliques, certains antihistaminiques H1, antiparkinsoniens, disopyramide, méquitazine, phénothiazines, neuroleptiques, antispasmodiques atropiniques, clozapine et quinidine, en raison du risque de potentialisation des effets indésirables de l'atropine (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études chez l'animal ont révélé un effet tératogène de l'atropine chez une seule espèce à des doses très élevées.

Les données provenant d'un nombre limité de grossesses exposées n'ont indiqué aucun effet indésirable de l'atropine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

L'atropine passe la barrière placentaire.

A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique n'est disponible.

Il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

L'atropine est excrétée dans le lait maternel et peut provoquer une toxicité neurologique chez le nourrisson. En outre, l'atropine inhibe la lactation.

Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué en cas d'utilisation d'atropine.

FÉRTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée préclinique sur la fécondité avec l'atropine, ni aucune donnée épidémiologique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'atropine peut provoquer une confusion ou une vision trouble et les patients doivent en être avertis.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont dus à l'action de l'atropine sur les récepteurs muscariniques et à haute dose sur les récepteurs nicotiniques. Ces effets sont liés à la dose et sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- Affections du système immunitaire : Anaphylaxie.
- Affections du système nerveux : Nervosité, confusion mentale, en particulier chez les personnes âgées. A des doses plus élevées, hallucinations, agitation, délire.
- Affections oculaires : Dilatation des pupilles accompagnée d'une perte d'accommodation et de photophobie, diminution de la sécrétion lacrymale, augmentation de la pression intraoculaire.
- Affections cardiaques : Tachycardie, palpitations, arythmie.
- Affections vasculaires : Rougeurs.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Épaississement des sécrétions bronchiques.
- Affections gastro-intestinales : Sécheresse buccale, nausées, vomissements, constipation.
- Affections du rein et des voies urinaires : Rétention urinaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Sécheresse cutanée.
- Troubles généraux : Soif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Rougeurs et sécheresse cutanée, dilatation des pupilles, sécheresse de la bouche et de la langue, tachycardie, respiration accélérée, hyperthermie, nausées, vomissements. Les symptômes de la stimulation du SNC incluent une agitation, une confusion, des hallucinations, des réactions paranoïaques et psychotiques, des troubles de la coordination, des délires et parfois des convulsions. En cas de surdosage grave, une dépression du SNC peut survenir accompagnée d'un coma, d'une insuffisance circulatoire et respiratoire et d'un décès.

Traitement :

Le traitement doit être un traitement symptomatique. Les voies respiratoires doivent être maintenues dégagées. Le diazépam peut être administré pour contrôler l'excitation et les convulsions mais le risque de dépression du SNC doit être pris en compte.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes (V divers ; code ATC : V03AB).

L'atropine est un agent antimuscarinique, un antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses postganglionnaires, affectant par conséquent les récepteurs des glandes exocrines, du muscle lisse, du muscle cardiaque et du système nerveux central.

Les effets périphériques incluent une diminution de la production de la salive, de la transpiration, des sécrétions nasales, lacrymales et gastriques, une diminution de la motilité intestinale et une inhibition de la miction. L'atropine augmente la fréquence sinusale et la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire.

La fréquence cardiaque est généralement augmentée mais avec la possibilité d'une bradycardie initiale.

L'atropine inhibe les sécrétions des voies respiratoires et relâche le muscle lisse bronchique produisant une bronchodilatation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration intraveineuse, le pic d'augmentation de la fréquence cardiaque est atteint au bout de 2 à 4 minutes. Le pic des concentrations plasmatiques de l'atropine après administration intramusculaire, est atteint au bout de 30 minutes, bien que les effets maximum sur le cœur, la transpiration et la salivation puissent survenir 1 heure après l'administration intramusculaire.

Distribution :

Les taux plasmatiques après une injection intramusculaire et intraveineuse sont comparables à 1 heure.

L'atropine est largement distribuée au sein de l'organisme et traverse la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 à 5 heures. Jusqu'à 50 % de la dose est liée aux protéines.

La demi-vie d'élimination est plus que doublée chez les enfants de moins de 2 ans et les sujets âgés, ce qui peut expliquer qu'ils soient plus sensibles à l'atropine, avec un risque accru d'effets indésirables.

Biotransformation :

L'atropine est partiellement métabolisée dans le foie et est excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé et de métabolites. Environ 50 % de la dose est excrétée dans les 4 heures et 90 % dans les 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles déjà incluses dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Mode d'emploi :

La spécialité Atropine (Sulfate) Pharmacie Centrale des Armées 2 mg/ml, solution injectable permet la préparation extemporanée de plusieurs doses de sulfate d'atropine permettant la prise en charge simultanée et/ou la poursuite du traitement de plusieurs patients, en particulier dans des conditions amenant les personnels soignants à intervenir avec des tenues de protection spécifique.

En raison de l'absence de conservateur dans la solution, l'ampoule une fois ouverte servira à préparer **de façon extemporanée** les moyens de prise en charge nécessaires au traitement simultané de plusieurs victimes intoxiquées. Si la solution contenue dans l'ampoule n'est pas intégralement utilisée, l'ampoule et le reste de son contenu doivent être **immédiatement** éliminés. Tout produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400955013778 (2015, RCP rév 12.01.16).

Non agréé Collect à la date du 30.06.16.

PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES
TSA 30004. 45404 Fleury-les-Aubrais cdx
Pharmacovigilance : Tél : 02 38 60 73 56
Tél 24 h/24 : 02 38 60 72 12

ATROVENT® inhalation en flacon

ipratropium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 20 µg/dose (liquide limpide, incolore et dépourvu de particules en suspension) : Flacon pressurisé avec valve doseuse et embout buccal (200 doses).

COMPOSITION *p dose*

Ipratropium bromure (DCI) anhydre .... 20 µg
(sous forme de bromure d'ipratropium monohydraté)

Excipients : acide citrique anhydre, eau purifiée, éthanol anhydre. *Gaz de pressurisation :* tétrafluoroéthane (HFA 134a).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la crise d'asthme, en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive, en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée.
- Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée aux besoins individuels et le traitement doit être administré aux patients sous surveillance médicale. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée, que ce soit pendant la phase aiguë de traitement ou d'entretien.

Si le traitement n'apporte pas d'amélioration significative ou si l'état clinique du patient s'aggrave, il convient de demander conseil à un médecin afin d'établir un nouveau plan de traitement. Le patient doit être informé qu'en cas de dyspnée aiguë ou présentant une aggravation rapide, un médecin doit être consulté immédiatement.

Les posologies recommandées sont les suivantes :
- Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations en association à un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée : dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées. Cette dose est généralement suffisante. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.
- Traitement symptomatique continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive : inhalation de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour réparties régulièrement dans la journée.

La dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 16 bouffées par 24 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Veuillez lire attentivement les instructions d'utilisation pour une administration correcte.

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient.

En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée.

Lors de la première utilisation du flacon pressurisé, appuyer deux fois sur l'embout buccal après avoir ôté le capuchon protecteur, et cela sans inhaler les deux bouffées expulsées.

Si le flacon pressurisé n'a pas été utilisé pendant trois jours, réamorcer la valve en appuyant une fois sur l'embout buccal, sans inhaler la bouffée expulsée.

1. Après avoir enlevé le capuchon le patient devra :
2. Expirer profondément.
3. Présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut.

(Fig. 1)

4. Commencer à inspirer et presser sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément.
   Retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes. L'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.
5. Replacer le capuchon protecteur après utilisation.
6. Lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant trois jours, la valve doit être actionnée une fois.

Le récipient n'étant pas transparent, il n'est pas possible de voir lorsqu'il est vide. L'inhalateur délivrera 200 bouffées. Ensuite, la cartouche peut sembler contenir encore une petite quantité de liquide. L'inhalateur doit toutefois être remplacé, car la quantité délivrée risque d'être incorrecte.

La quantité de traitement dans l'inhalateur peut être contrôlée en procédant comme suit :
- Agiter la cartouche pour savoir s'il reste du liquide.
- Vous pouvez aussi retirer la cartouche de l'embout buccal en plastique et la placer dans un récipient d'eau. Le contenu de la cartouche peut être estimé en observant sa position dans l'eau.

(Fig. 2)

Nettoyer votre inhalateur au moins une fois par semaine. Il est important de maintenir l'embout buccal de l'inhalateur propre, afin d'éviter l'accumulation de médicament susceptible de bloquer le pulvérisateur.

Pour le nettoyage, commencer par retirer le capuchon antipoussière, puis retirer la cartouche de l'inhalateur. Rincer l'inhalateur abondamment à l'eau chaude jusqu'à ce qu'aucune accumulation de médicament ni de poussière ne soit visible.

(Fig. 3)

Une fois le nettoyage terminé, secouer l'inhalateur et laisser-le sécher à l'air sans utiliser de système de

chauffage. Lorsque l'embout buccal est sec, replacer la cartouche et le capuchon antipoussière.

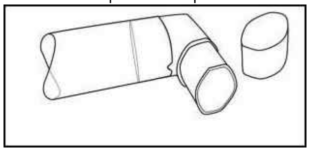

(Fig. 4)

L'embout buccal en plastique est spécifiquement conçu pour être utilisé avec l'aérosol doseur Atrovent, solution pour inhalation en flacon pressurisé afin de garantir l'administration de la quantité correcte de médicament. L'embout buccal ne doit jamais être utilisé avec un autre aérosol doseur et l'aérosol doseur Atrovent ne doit jamais être utilisé avec un embout buccal autre que celui fourni avec le produit. Le récipient est sous pression et ne doit en aucun cas être ouvert de force ni exposé à des températures supérieures à 50 °C.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à l'atropine ou ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'action bronchodilatatrice de l'ipratropium est moins puissante que celle des bêta-2 mimétiques par voie inhalée. Il convient en cas de crise d'asthme de ne pas l'utiliser en première intention ou seul et par conséquent de bien rappeler au patient d'avoir recours aux bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques par voie inhalée de courte durée d'action pour traiter les symptômes aigus.
- Informer le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation de ces traitements.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent très irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable, dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques. Le patient doit, dans ce cas, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée sans avis médical.
- En raison de son activité anticholinergique, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projections intraoculaires de ce médicament.
- L'apparition de signes de glaucome par fermeture de l'angle (douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception d'images colorées, rougeur conjonctivale, congestion de la cornée) nécessite l'interruption du traitement et un avis médical spécialisé immédiat.
- Comme avec les autres médicaments inhalés, Atrovent peut entrainer un bronchospasme paradoxal pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal survient, Atrovent doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'obstruction des voies urinaires (par exemple, un adénome prostatique ou une obstruction urétrale).
- Le bromure d'ipratropium sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.
- Veillez à éviter la pénétration du brumisat dans les yeux. L'aérosol doseur étant utilisé par l'intermédiaire d'un embout buccal et commandé manuellement, le risque de pénétration de brumisat dans les yeux est limité.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

Médicaments atropiniques :

L'administration concomitante chronique d'Atrovent avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au bromure d'ipratropium est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation du bromure d'ipratropium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques de cette molécule.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait de l'ipratropium, et compte tenu de ses propriétés atropiniques, son utilisation est déconseillée durant l'allaitement sauf nécessité absolue.

FERTILITÉ :

Les études précliniques réalisées avec le bromure d'ipratropium n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes sur la fertilité (cf Sécurité préclinique). Les données cliniques sur la fertilité ne sont pas disponibles pour le bromure d'ipratropium.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, les patients doivent être informés de la possibilité de développement d'effets indésirables de type vertiges, troubles de l'accommodation, mydriase et vision trouble au cours du traitement par Atrovent. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Beaucoup d'effets indésirables listés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques d'Atrovent.

Comme tous les traitements par inhalation, Atrovent peut engendrer des symptômes d'irritation locale. Les effets indésirables ont été identifiés à partir des données d'essais cliniques et de pharmacovigilance obtenues durant l'utilisation du médicament après sa mise sur le marché.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient les céphalées, les irritations de la gorge, la toux, la sécheresse de la bouche, les troubles de la motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée et vomissement), les nausées et les vertiges.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Terme usuel MedDRA	Fréquence
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent
Affections oculaires	
Glaucome par fermeture de l'angle	Peu fréquent
Augmentation de la pression intraoculaire	Peu fréquent
Mydriase	Peu fréquent
Douleur oculaire	Peu fréquent
Œdème cornéen	Peu fréquent
Hyperémie conjonctivale	Peu fréquent
Vision de halo	Peu fréquent
Vision trouble	Peu fréquent
Troubles de l'accommodation visuelle	Rare
Troubles cardiaques	
Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Fibrillation auriculaire	Rare
Tachycardie	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Irritation pharyngée	Fréquent
Bronchospasme-paradoxal	Peu fréquent
Bronchospasme	Peu fréquent
Laryngospasme	Peu fréquent
Œdème pharyngé	Peu fréquent
Sécheresse de la gorge	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Sécheresse de la bouche	Fréquent
Nausées	Fréquent
Troubles de la motilité gastro-intestinale	Fréquent
Constipation	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Diarrhées	Peu fréquent
Œdème buccal	Peu fréquent
Stomatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rashs cutanés	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Œdème de Quincke	Peu fréquent
Urticaire	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	
Rétention urinaire	Peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables locaux (sécheresse buccale, irritation pharyngée) et la survenue d'effets systémiques anticholinergiques.

L'emploi à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation médicale rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANTICHOLINERGIQUES, code ATC : R03BB01.

Ce médicament est un bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée.

Administré par voie inhalée, le bromure d'ipratropium exerce une action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympatholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. Son effet bronchodilatateur est moins puissant que celui des bêta-2 mimétiques par voie inhalée.

L'action bronchospasmolytique apparaît rapidement (environ 3 minutes) et persiste pendant 4 à 6 heures.

Les anticholinergiques préviennent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca++ provoquée par l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique. La libération de Ca++ a pour médiateur le système de second messager constitué d'IP3 (inositol triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

La bronchodilatation faisant suite à l'inhalation d'Atrovent (bromure d'ipratropium) est principalement locale et spécifique au poumon, et non systémique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive. Après administration orale, cette absorption peut être évaluée entre 15 et 30 % de la quantité administrée. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 à 4 heures. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire.

Après administration par voie inhalée, le passage de la barrière hémato-encéphalique est très faible.

L'excrétion rénale cumulée (0 à 24 heures) du composé parent est d'environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, de moins de 1 % d'une dose orale et environ 3 à 13 % d'une dose inhalée. Sur la base de ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses orales et inhalées de bromure d'ipratropium est estimée à respectivement 2 % et 7 à 28 %.

De ce fait, les portions de dose de bromure d'ipratropium avalées ne contribuent pas de manière importante à l'exposition systémique.

Distribution :

Les paramètres cinétiques décrivant le sort de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration i.v. Une baisse biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (Vdss) est d'environ 176 L (environ 2,4 L/kg). Le médicament se lie de manière minimale (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. Les données précliniques indiquent que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas le placenta ni la barrière hématoencéphalique.

Biotransformation :

Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés, probablement la majeure partie dans le foie par oxydation.

Les métabolites connus, qui sont formés par hydrolyse, deshydratation ou élimination du groupe hydroxy-méthyle dans le fragment acide tropique, montrent très peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques et doivent être considérés comme inefficaces.

Elimination :

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure.

L'ipratropium possède une clairance totale de 2,3 L/min et une clairance rénale de 0,9 L/min.

Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant le composé parent et tous ses métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation. La radioactivité totale excrétée via les selles était de 6,3 % après administration intraveineuse, de 88,5 % après administration orale et de 69,4 % après inhalation. En ce qui concerne l'excrétion de la radioactivité liée au médicament après administration intraveineuse, l'excrétion principale se produit via les reins. La demi-vie d'élimination de la radioactivité liée au médicament (composé parent et métabolites) est de 3,6 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La tolérance locale et systémique du bromure d'ipratropium a été étudiée de manière approfondie dans plusieurs espèces animales, en utilisant diverses voies d'administration.

Toxicité à dose unique :

La toxicité aiguë par inhalation, administration orale et administration intraveineuse a été évaluée dans plusieurs espèces de rongeurs et de non-rongeurs.

En cas d'inhalation, la dose létale minimale chez le cochon d'Inde mâle est de 199 mg/kg.

Chez le rat, aucune mortalité n'a été observée jusqu'aux doses les plus élevées techniquement possibles (c'est-à-dire 0,05 mg/kg après 4 h d'administration ou 160 bouffées de bromure d'ipratropium, 0,02 mg/bouffée).

Les valeurs de DL 50 orale chez la souris, le rat et le lapin sont respectivement de 1 585, 1 925 et 1 920 mg/kg. La DL 50 intraveineuse chez la souris, le rat et le chien est, respectivement, de 13,6, 15,8 et environ 18,2 mg/kg. Les signes cliniques incluent une mydriase, une sécheresse de la muqueuse buccale, une dyspnée, des tremblements, des spasmes et/ou une tachycardie.

Toxicité à dose répétée :

Des études de toxicité à dose répétée ont été menées chez des rats, des lapins, des chiens et des singes Rhésus.

Dans les études d'inhalation d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats, des chiens et des singes Rhésus, la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) était de respectivement 0,38 mg/kg/jour, 0,18 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour. Une sécheresse de la muqueuse buccale et une tachycardie ont été notées chez les chiens. Aucune lésion histopathologique liée à la substance n'a été observée dans l'appareil bronchopulmonaire ni aucun autre organe. Chez le rat, la NOAEL après 18 mois d'administration orale était de 0,5 mg/kg/jour.

Des études de toxicité de l'inhalation à dose répétée, d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats et 3 mois chez des chiens, utilisant d'autres formulations (intranasale, avec propulseur HFA 134a et avec poudre de lactose) n'ont révélé aucune information supplémentaire sur le profil général de toxicité du bromure d'ipratropium. L'administration intranasale pendant une durée allant jusqu'à 6 mois a révélé une NOEL (dose sans aucun effet) > 0,20 mg/kg/jour chez les chiens et a confirmé de précédentes études portant sur une administration intranasale pendant une durée allant jusqu'à 13 semaines. Des études de toxicité à dose répétée du bromure d'ipratropium ont montré que les profils toxicologiques de la formulation au HFA et de la préparation classique au CFC sont similaires.

Tolérance locale :

Une solution aqueuse de bromure d'ipratropium (0,05 mg/kg) a été bien tolérée localement lors de l'administration à des rats par inhalation (administration unique sur 4 h). Dans les études de toxicité à dose répétée, le bromure d'ipratropium a été bien toléré localement.

Immunogénicité :

Aucune anaphylaxie active ni réaction anaphylactique cutanée passive n'a été démontrée chez des cochons d'Inde.

Génotoxicité et carcinogénicité :

Il n'a pas été observé de génotoxicité in vitro (test d'Ames), ni in vivo (test du micronoyau, test létal dominant chez la souris, essai cytogénétique sur des cellules de moelle osseuse de hamsters chinois).

Aucun effet tumorigène ni carcinogène n'a été démontré lors d'études à long terme chez des souris et des rats.

Toxicité de la reproduction et du développement :

Des études visant à explorer l'influence possible du bromure d'ipratropium sur la fertilité, la toxicité embryonnaire et fœtale et le développement péri-/postnatal ont été conduites chez des souris, des rats et des lapins.

Des niveaux de dose orale élevés, c'est-à-dire de 1 000 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin, ont été associés à une toxicité maternelle dans les deux espèces et à une toxicité embryonnaire/fœtale chez le rat, où le poids des fœtus a été réduit. Il n'a pas été observé de malformations liées au traitement.

Les doses les plus élevées techniquement possibles pour l'inhalation au moyen de l'aérosol doseur, de

1,5 mg/kg/jour chez les rats et de 1,8 mg/kg/jour chez les lapins, n'ont été associées à aucun effet indésirable sur la reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- 2 ans en zones climatiques I et II.
- 18 mois en zones climatiques III et IV.

Récipient sous pression :

- A protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 25 °C.
- Ne pas percer ou brûler, même après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936079786 (2003, RCP rév 24.08.16).

Non remb Séc soc.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

ATROVENT ® inhalation en unidoses pour nébuliseur

ipratropium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Atrovent enfant :

Solution pour inhalation par nébuliseur à 0,25 mg/1 ml : Récipients unidoses de 1 ml, boîte de 30.

Solution pour inhalation par nébuliseur à 0,25 mg/2 ml : Récipients unidoses de 2 ml, boîte de 10.

Atrovent adulte :

Solution pour inhalation par nébuliseur à 0,5 mg/1 ml : Récipients unidoses de 1 ml, boîte de 30.

Solution pour inhalation par nébuliseur à 0,5 mg/2 ml : Récipients unidoses de 2 ml avec un suremballage, boîte de 10.

COMPOSITION

Atrovent enfant : *p unidose de 1 ml ou 2 ml*

Ipratropium bromure (DCI) anhydre .... 0,25 mg
(sous forme de bromure d'ipratropium : 0,261 mg/unidose à 0,25 mg)

Atrovent adulte : *p unidose de 1 ml ou 2 ml*

Ipratropium bromure (DCI) anhydre .... 0,5 mg
(sous forme de bromure d'ipratropium : 0,522 mg/unidose à 0,5 mg)

Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique qsp pH = 3,4, eau purifiée ou eau ppi.

DC INDICATIONS

Atrovent enfant :

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'enfant en association avec un bêta-2-mimétique d'action rapide.

Atrovent adulte :

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte, en association avec un bêta-2-mimétique d'action rapide.

Remarque : L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Enfant : La dose usuelle est de 0,25 mg par nébulisation, soit 1 dose unitaire de 1 ml (Atrovent 0,25 mg/1 ml) ou de 2 ml (Atrovent 0,25 mg/2 ml) diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4 ml.
- Adulte : La dose usuelle est de 0,5 mg par nébulisation, soit 1 dose unitaire de 1 ml (Atrovent 0,5 mg/1 ml) ou de 2 ml (Atrovent 0,5 mg/2 ml) diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 ml.

Les nébulisations peuvent être répétées toutes les 20 à 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Cette solution d'ipratropium doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Ne pas injecter. Ne pas avaler.

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Diluer la quantité nécessaire d'ipratropium dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 4 ml (Atrovent enfant 0,25 mg/1 ml ou 0,25 mg/2 ml) ou de 5 ml (Atrovent adulte 0,5 mg/1 ml ou 0,5 mg/2 ml).

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres/minute) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au bromure d'ipratropium, à l'atropine ou ses dérivés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'action bronchodilatatrice de l'ipratropium par voie inhalée est moins puissante que celle des bêta-2-mimétiques par voie inhalée. Il convient en cas de crise d'asthme ou de bronchospasme aigu de ne pas l'utiliser en première intention ou seul mais d'administrer également un bêta-2-mimétique.

L'administration d'ipratropium à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée. Ces situations nécessitent une surveillance médicale avec possibilité de mise en place d'une réanimation (abord veineux et assistance respiratoire) ; une oxygénothérapie et corticothérapie par voie systémique doivent généralement y être associées.

L'apparition de signes de glaucome par fermeture de l'angle (douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception d'images colorées, rougeur conjonctivale, congestion de la cornée) nécessite l'interruption du traitement et un avis médical spécialisé immédiat.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En raison de l'activité anticholinergique de l'ipratropium, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projections intraoculaires de ce médicament (exemple : port de lunettes). Il est préférable d'administrer la solution nébulisée d'ipratropium par l'intermédiaire d'un embout buccal. Un masque d'inhalation peut également être utilisé à condition qu'il soit étanche.

Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'adénome prostatique ou d'obstruction urétrale.

Le bromure d'ipratropium sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Médicaments atropiniques : il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
  Les divers médicaments atropiniques sont les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au bromure d'ipratropium est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation du bromure d'ipratropium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques de cette molécule.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait de l'ipratropium, et compte tenu de ses propriétés atropiniques, son utilisation est déconseillée durant l'allaitement sauf nécessité absolue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de : sécheresse de la bouche, irritation pharyngée.
- De rares cas de céphalées, de nausées et de diarrhées ont été décrits lors du traitement par le bromure d'ipratropium.
- Malgré une faible absorption systémique du bromure d'ipratropium, solution pour inhalation, des effets indésirables anticholinergiques : tachycardie, palpitations, tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire, troubles de l'accommodation visuelle, rétention urinaire, vertiges et troubles de la motilité gastro-intestinale (tels que constipation et vomissements) peuvent survenir.
- Risque de survenue de troubles oculaires (mydriase, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire et glaucome par fermeture de l'angle) en cas de projection dans les yeux suite à une utilisation inadaptée du bromure d'ipratropium.
- Des cas de toux, d'irritation locale ont été rapportés et plus rarement, des cas de bronchoconstriction paradoxale nécessitant l'interruption du traitement. Dans ce cas, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique et d'envisager la prescription d'alternative thérapeutique.
- Risque de réactions d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire, de prurit, de rashs cutanés, d'œdème de Quincke, d'œdème de la face, de la langue, des lèvres et du larynx.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables locaux (sécheresse buccale, irritation pharyngée) et la survenue d'effets systémiques anticholinergiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anticholinergiques (code ATC : R03BB01).

L'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée.

Administré par voie inhalée, le bromure d'ipratropium exerce une action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympatholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. Son effet bronchodilatateur est moins puissant que celui exercé par les bêta-2-mimétiques par voie inhalée.

L'action bronchospasmolytique apparaît rapidement (3 minutes) et persiste pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive. Après administration orale, cette absorption peut être évaluée entre 15 et 30 % de la quantité administrée. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 heures. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire.

Après administration par voie inhalée, le passage de la barrière hémato-encéphalique est très faible.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé à une solution contenant du chlorure de benzalkonium en raison du risque d'incompatibilité physicochimique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Solution pour inhalation à 0,25 mg/1 ml et 0,5 mg/1 ml :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution pour inhalation à 0,25 mg/2 ml :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution pour inhalation à 0,5 mg/2 ml :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie. Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400936581319 (2002, RCP rév 08.10.09) 0,25 mg/1 ml.
3400936573154 (1992, RCP rév 08.10.09) 0,25 mg/2 ml.
3400936580947 (2002, RCP rév 05.12.08) 0,5 mg/1 ml.
3400936573093 (1992, RCP rév 27.12.11) 0,5 mg/2 ml.

Prix : 12,26 € (30 unidoses à 0,25 mg/1 ml).
4,29 € (10 unidoses à 0,25 mg/2 ml).
19,75 € (30 unidoses à 0,5 mg/1 ml).
4,47 € (10 unidoses à 0,5 mg/2 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,73 € (30 unidoses à 0,25 mg/1 ml).

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

ATROVENT ® nasal 0,03 %

ipratropium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml avec valve doseuse.

COMPOSITION *p pulv**

Ipratropium bromure anhydre .... 21 µg
(sous forme hydratée : 31,31 mg/100 ml)

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, dihydrate d'édétate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

* Chaque pulvérisation délivre 70 µl, soit 21 µg de bromure d'ipratropium.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites vasomotrices non infectées non allergiques.
- Traitement d'appoint de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites allergiques non infectées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

2 pulvérisations (42 µg) dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Se moucher avant chaque administration.

L'embout nasal devra être nettoyé avant et après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'atropine ou ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Rhinites infectieuses (risque de sinusite favorisée par l'assèchement de la pituitaire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Il n'existe aucun bénéfice thérapeutique à multiplier le nombre de prises par jour.
- En l'absence de données chez l'enfant, Atrovent nasal 0,03 %, solution nasale en flacon pulvérisateur ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.
- En raison de son activité anticholinergique, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique et expose les sujets prédisposés à un risque de crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle.
- L'apparition de signes de glaucome par fermeture de l'angle (douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception d'images colorées, rougeur conjonctivale, congestion de la cornée) nécessite l'interruption du traitement et un avis médical spécialisé immédiat.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'infection bactérienne, le risque de survenue de sinusite est favorisé par l'assèchement de la pituitaire lié à l'administration du produit.
- Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'obstruction des voies urinaires (par exemple, un adénome prostatique ou une obstruction urétrale).
- Le bromure d'ipratropium sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.
- Les patients doivent être formés à une utilisation correcte d'Atrovent nasal 0,03 %, solution nasale en flacon pulvérisateur.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Les études précliniques réalisées avec l'ipratropium n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste sur la fécondité (cf Sécurité préclinique). Les données cliniques sur la fécondité ne sont pas disponibles pour l'ipratropium.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au bromure d'ipratropium est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation du bromure d'ipratropium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques de cette molécule.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait de l'ipratropium, et compte tenu de ses propriétés atropiniques, son utilisation est déconseillée durant l'allaitement sauf nécessité absolue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients doivent être informés de la survenue possible d'effets indésirables à type de sensation vertigineuse, troubles de l'accommodation, mydriase et vision trouble au cours du traitement par Atrovent. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine. En cas d'apparition des effets indésirables mentionnés précédemment, les patients doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Un grand nombre d'effets indésirables listés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques d'Atrovent nasal 0,03 %, solution nasale en flacon pulvérisateur. Comme tous les traitements par voie topique, Atrovent nasal 0,03 %, solution nasale en flacon pulvérisateur peut engendrer des symptômes d'irritation locale. Les effets indésirables ont été identifiés à partir des données obtenues d'essais cliniques et de pharmacovigilance durant l'utilisation du médicament après sa mise sur le marché.
Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient l'épistaxis, la sécheresse nasale, les céphalées, la gêne nasale et l'irritation de la gorge.
Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Terme usuel MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de l'accommodation visuelle, mydriase, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome par fermeture de l'angle, vision trouble, vision de halo, hyperémie conjonctivale, œdème cornéen
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie
Rare	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis, sécheresse nasale, irritation pharyngée, gêne nasale
Peu fréquent	Bronchospasme, laryngospasme, œdème pharyngé, sécheresse de la gorge
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Sécheresse buccale, nausées, troubles de la motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée, vomissement), œdème buccal, stomatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, œdème de Quincke
Rare	Prurit, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition d'effets indésirables, notamment sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, tachycardie.
Conduite à tenir : traitement symptomatique des troubles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bronchodilatateur anticholinergique par voie nasale (code ATC : R03BB01).
Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine. Il exerce un effet anticholinergique par action antagoniste muscarinique. Il réduit directement la sécrétion des glandes nasales muqueuses et séromuqueuses, en particulier en cas d'hypersécrétion.
Dans une étude de 8 semaines menée chez des adultes atteints de rhinite allergique, des doses allant jusqu'à 168 µg/narine 2 fois par jour ont été bien tolérées et efficaces, avec un début d'action plus rapide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'ipratropium est une amine quaternaire, qui est rapidement mais faiblement absorbée depuis la muqueuse nasale. Chez des volontaires sains, moins de 10 % d'une dose administrée par voie nasale ont été excrétés sous forme inchangée dans l'urine sur 24 heures.
La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive. Après administration orale, cette absorption peut être évaluée entre 15 et 30 % de la quantité administrée.
La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 20 %.
La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 à 4 heures.
L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire.
Après administration par voie inhalée, le passage de la barrière hémato-encéphalique est très faible.
L'absorption systémique de l'ipratropium à travers la muqueuse nasale inflammatoire, telle qu'elle est estimée à partir de l'excrétion rénale de l'ipratropium sur 24 heures, n'a pas été modifiée par un rhume induit expérimentalement. Après une dose unique ou une administration 4 fois par jour, 6 à 8 % de l'ipratropium ont été excrétés sous forme inchangée chez des volontaires sains comme chez des volontaires infectés. Après administration chronique chez des patients atteints de rhinite, la quantité d'ipratropium inchangé excrétée dans l'urine sur une période de 24 heures à l'équilibre était de 4 à 6 % de la dose. Si l'on applique la valeur trouvée dans la littérature de 50 % de la dose excrétée dans l'urine après une administration intraveineuse, la biodisponibilité estimée de l'ipratropium après administration nasale est inférieure à 20 %.
Les paramètres cinétiques décrivant le sort de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV.
Une baisse biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (Vdss) est d'environ 176 l (2,4 l/kg). Le médicament se lie de manière minimale (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.
La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure.
L'ipratropium présente une clairance totale de 2,3 l/min et une clairance rénale de 0,9 l/min. Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés, probablement la majeure partie dans le foie par oxydation.
Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant le composé parent et tous ses métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation. La radioactivité totale excrétée via les selles était de 6,3 % après administration intraveineuse, de 88,5 % après administration orale et de 69,4 % après inhalation.
L'excrétion dominante de la radioactivité liée au médicament se produit donc via les reins. Les principaux métabolites urinaires se lient peu aux récepteurs muscariniques et doivent être considérés comme inefficaces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La tolérance locale et systémique du bromure d'ipratropium a été étudiée de manière approfondie dans plusieurs espèces animales, en utilisant diverses voies d'administration. La toxicité aiguë par inhalation, administration orale et administration intraveineuse a été évaluée dans plusieurs espèces de rongeurs et de non-rongeurs.
En cas d'inhalation, la dose létale minimale chez le cochon d'Inde mâle est de 199 mg/kg. Chez le rat, aucune mortalité n'a été observée jusqu'aux doses les plus élevées techniquement possibles (c'est-à-dire 0,05 mg/kg après 4 h d'administration ou 160 bouffées de bromure d'ipratropium, 0,02 mg/bouffée). Les valeurs de DL50 orale chez la souris, le rat et le lapin sont respectivement de 1585, 1925 et 1920 mg/kg. La DL50 intraveineuse chez la souris, le rat et le chien est, respectivement, de 13,6, 15,8 et environ 18,2 mg/kg.
Les signes cliniques incluent une mydriase, une sécheresse de la muqueuse buccale, une dyspnée, des tremblements, des spasmes et/ou une tachycardie. Des études de toxicité à dose répétée ont été menées chez des rats, des lapins, des chiens et des singes Rhésus.
Dans les études d'inhalation d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats, des chiens et des singes Rhésus, la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) était de respectivement 0,38 mg/kg/jour, 0,18 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour. Une sécheresse de la muqueuse buccale et une tachycardie ont été notées chez les chiens. Aucune lésion histopathologique liée à la substance n'a été observée dans l'appareil bronchopulmonaire ni aucun autre organe. Chez le rat, la NOAEL après 18 mois d'administration orale était de 0,5 mg/kg/jour.
Des études de toxicité de l'inhalation à dose répétée, d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats et 3 mois chez des chiens, utilisant d'autres formulations (intranasale, avec propulseur HFA 134a et avec poudre de lactose) n'ont révélé aucune information supplémentaire sur le profil général de toxicité du bromure d'ipratropium.
L'administration intranasale pendant une durée allant jusqu'à 6 mois a révélé une NOEL (dose sans aucun effet) > 0,20 mg/kg/jour chez les chiens et a confirmé de précédentes études portant sur une administration intranasale pendant une durée allant jusqu'à 13 semaines. Des études de toxicité à dose répétée du bromure d'ipratropium ont montré que les profils toxicologiques de la formulation au HFA et de la préparation classique au CFC sont similaires.
Une solution aqueuse de bromure d'ipratropium (0,05 mg/kg) a été bien tolérée localement lors de l'administration à des rats par inhalation (administration unique sur 4 h). Dans les études de toxicité à dose répétée, le bromure d'ipratropium a été bien toléré localement.
Aucune anaphylaxie active ni réaction anaphylactique cutanée passive n'a été démontrée chez des cochons d'Inde. Il n'a pas été observé de génotoxicité *in vitro* (test d'Ames), ni *in vivo* (test du micronoyau, test létal dominant chez la souris, essai cytogénétique sur des cellules de moelle osseuse de hamsters chinois). Aucun effet tumorigène ni carcinogène n'a été démontré lors d'études à long terme chez des souris et des rats.
Des études visant à explorer l'influence possible du bromure d'ipratropium sur la fertilité, la toxicité embryonnaire et fœtale et le développement péri/postnatal ont été conduites chez des souris, des rats et des lapins.
Des niveaux de dose orale élevés, c'est-à-dire de 1000 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin, ont été associés à une toxicité maternelle dans les deux espèces et à une toxicité embryonnaire/fœtale chez le rat, où le poids des fœtus a été réduit. Il n'a pas été observé de malformations liées au traitement.
Les doses les plus élevées techniquement possibles pour l'inhalation au moyen de l'aérosol doseur, de 1,5 mg/kg/jour chez les rats et de 1,8 mg/kg/jour chez les lapins, n'ont été associées à aucun effet indésirable sur la reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après ouverture : La solution nasale est stable 6 semaines.
Ne pas exposer à une chaleur excessive.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

1. Ôter le capuchon protecteur en plastique clair.
2. Avant la première utilisation d'Atrovent nasal, il faut amorcer la valve. Pour ce faire, placer le pouce sur le fond de la cartouche et l'index et le majeur sur l'épaulement blanc. S'assurer que le flacon est en position verticale et qu'il n'est pas dirigé vers les yeux. Appuyer fermement et rapidement avec le pouce à 7 reprises. La valve est alors amorcée. Il ne sera plus nécessaire de la réamorcer, sauf en cas de non-utilisation pendant plus de 24 heures. Le réamorçage ne nécessite qu'une ou deux pressions.
3. Avant de pulvériser Atrovent nasal, se moucher doucement pour éliminer les sécrétions nasales.
4. Boucher une narine en appuyant doucement avec un doigt sur l'aile du nez. Incliner légèrement la tête en avant et, tout en maintenant le flacon bien droit, insérer l'embout nasal dans l'autre narine. Diriger l'embout vers le fond et la face externe du nez.
5. Appuyer fermement et rapidement avec le pouce sur le fond de la cartouche, l'index et le majeur étant placés de part et d'autre de l'épaulement blanc. Après chaque bouffée, inspirer profondément puis expirer par la bouche.
6. Après la pulvérisation, sortir l'embout de la narine et pencher la tête en arrière pendant quelques secondes afin de laisser le produit diffuser dans le fond du nez.
7. Répéter les étapes 4 à 6 dans l'autre narine.
8. Remettre en place le capuchon protecteur en plastique clair.
9. Nettoyage du flacon : l'embout nasal doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé régulièrement. Ôter le capuchon protecteur clair. Nettoyer l'embout sous le robinet d'eau tiède pendant environ une minute. Sécher l'embout, réamorcer la valve, puis remettre le capuchon protecteur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933927561 (1995, RCP rév 20.04.17).
Prix : 4,22 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ATURGYL ®

oxymétazoline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale à 0,05 % : Flacon pulvérisateur de 15 ml.

COMPOSITION

p flacon

Oxymétazoline chlorhydrate .... 7,5 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et adolescent de plus de 15 ans.
Adulte et adolescents de plus de 15 ans : 1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.
La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant afin d'éviter d'avaler le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine...) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la présence d'oxymétazoline :
Ne pas avaler.
Ne pas utiliser de façon prolongée, en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.
Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.
Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Contre-indications).
Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.
La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha, avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) ;
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou methysergide).

Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :
- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

Liées à la présence d'excipient :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC INTERACTIONS

Liées à la présence d'oxymétazoline :
Associations contre-indiquées :
- Sympathomimétiques indirects (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine) et méthylphénidate : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'utilisation de l'oxymétazoline au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.
Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, en raison de la longue durée d'action de ce médicament et de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictives de cette molécule, l'utilisation de l'oxymétazoline est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel de l'oxymétazoline. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer l'oxymétazoline pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence d'oxymétazoline :
- Troubles cardiaques : palpitations ; tachycardie ; infarctus du myocarde.
- Troubles visuels : crise de glaucome par fermeture de l'angle.
- Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale ; nausées ; vomissements.
- Troubles du système nerveux : accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires ; accidents vasculaires ischémiques ; céphalées ; convulsions.
- Troubles psychiatriques : anxiété ; agitation ; troubles du comportement ; hallucinations ; insomnie.
 Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles urinaires : dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques) ; rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Troubles cutanés : sueurs ; exanthème ; prurit ; urticaire.
- Troubles vasculaires : hypertension (poussée hypertensive).
- Effets Locaux : sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.

Liés à la présence de chlorure de benzalkonium :
- Risque de bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration réitérée ou abusive, l'oxymétazoline peut provoquer, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : sympathomimétiques non associés (code ATC : R01AA05).
Ce médicament est un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant par voie nasale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administrée par voie nasale, l'oxymétazoline est résorbée au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930084564 (1962/96, RCP rév 02.10.17).
Prix : 1,34 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

AUBAGIO ®
tériflunomide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 14 mg (pentagonal, marqué d'un côté (« 14 ») et gravé d'un logo de société de l'autre ; bleu pâle à bleu pastel) *:* Boîte de 28, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p cp*
Tériflunomide (DCI)	14 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol 8000, carmin d'indigo (E 132) sur laque d'aluminium.
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 72 mg/cp.

DC INDICATIONS

Aubagio est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).
Voir la rubrique Pharmacodynamie qui contient des informations importantes sur la population pour laquelle l'efficacité a été établie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques.

POSOLOGIE :
La posologie recommandée est de 14 mg une fois par jour.

Populations spécifiques :
Patients âgés :
Chez les patients âgés de 65 ans et plus, Aubagio doit être utilisé avec prudence en raison de données insuffisantes de sécurité d'emploi et d'efficacité dans cette population.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et non dialysés.
Les patients insuffisants rénaux sévères dialysés n'ont pas été évalués. Le tériflunomide est donc contre-indiqué dans cette population (cf Contre-indications).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité du tériflunomide chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de pertinence à administrer le tériflunomide chez les enfants de moins de 10 ans pour le traitement de la sclérose en plaques. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu d'eau. Aubagio peut être pris avec ou sans aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).
- Grossesse ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception fiable pendant le traitement par tériflunomide et tant que la concentration plasmatique de tériflunomide est supérieure à 0,02 mg/l (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Une grossesse doit être exclue avant de débuter le traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients en état d'immunodéficience sévère, par exemple le sida.
- Patients atteints d'insuffisance médullaire ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombopénie significative.
- Patients atteints d'une infection active sévère non résolue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients insuffisants rénaux sévères dialysés, en l'absence d'expérience clinique suffisante dans cette population.
- Patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance :
Avant le traitement :
Avant de commencer le traitement par le tériflunomide, il convient d'évaluer les paramètres suivants :
- Pression artérielle.
- Alanine aminotransférase (ALAT/SGPT).
- Formule sanguine complète, incluant formule leucocytaire et numération plaquettaire.

Pendant le traitement :
Pendant le traitement par le tériflunomide, les paramètres suivants doivent être contrôlés :
- Pression artérielle.
- Alanine aminotransférase (ALAT/SGPT).
- Une formule sanguine complète doit être réalisée en fonction des signes et symptômes (par exemple infections) apparaissant pendant le traitement.

Procédure d'élimination accélérée :
Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. En l'absence de procédure d'élimination accélérée, 8 mois en moyenne sont nécessaires pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/l ; cependant, chez certains patients, la clairance de la substance peut durer jusqu'à 2 ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être mise en place à tout moment après l'arrêt du traitement par le tériflunomide (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacocinétique pour les détails de la procédure).
Effets hépatiques :
Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide (cf Effets indésirables). Ces élévations sont principalement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant l'instauration du traitement par le tériflunomide : toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 8 semaines ou en fonction de l'apparition de signes et symptômes cliniques évocateurs tels que vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, nausées inexpliquées, jaunisse et/ou urines foncées. En cas d'ALAT (SGPT) augmentées entre 2 et 3 fois la normale, le dosage doit être effectué toutes les semaines. Le traitement par le tériflunomide doit être interrompu en cas de suspicion d'atteinte hépatique et en cas de confirmation d'élévation des enzymes hépatiques (supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale : LSN). Les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante peuvent présenter un risque accru de développer une augmentation des enzymes hépatiques lors d'un traitement par le tériflunomide et doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe d'atteinte hépatique.
Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment de grandes quantités d'alcool.
Le tériflunomide se liant fortement aux protéines et la liaison étant influencée par les concentrations d'albumine, les concentrations plasmatiques du tériflunomide libre devraient augmenter chez les patients atteints d'hypoprotéinémie, par exemple en cas de syndrome néphrotique. Le tériflunomide est déconseillé chez les patients atteints d'hypoprotéinémie sévère.
Pression artérielle :
La pression artérielle peut augmenter au cours du traitement par le tériflunomide (cf Effets indésirables). La pression artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement par le tériflunomide et à intervalles réguliers par la suite. Toute élévation de la pression artérielle doit être prise en charge de façon appropriée avant et pendant le traitement par le tériflunomide.
Infections :
L'instauration du traitement par le tériflunomide doit être retardée chez les patients atteints d'une infection active sévère non résolue.
Dans des études contrôlées contre placebo, aucune augmentation du nombre d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide (cf Effets indésirables). Néanmoins, compte tenu de l'effet immunomodulateur d'Aubagio, en cas d'infection grave il convient d'envisager une interruption du traitement et le rapport bénéfice risque doit être réévalué avant toute reprise du traitement. En raison de sa demi-vie longue, une procédure d'élimination accélérée par administration de colestyramine ou de charbon actif peut être envisagée.
Les patients traités par Aubagio doivent être informés de la nécessité de signaler tout symptôme d'infection à un médecin. Les patients atteints d'infections aiguës ou chroniques actives ne doivent pas commencer le traitement par Aubagio avant la résolution des infections.
La sécurité d'emploi d'Aubagio chez des personnes porteuses d'une infection latente par la tuberculose est inconnue, le dépistage de la tuberculose n'étant pas systématiquement réalisé dans les études cliniques. Les patients ayant un dépistage de tuberculose positif, doivent recevoir un traitement médical approprié avant l'instauration d'Aubagio.
Réactions respiratoires :
Un cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) a été rapporté après la commercialisation. Des PID et des aggravations de PID préexistantes ont été signalées chez des patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur du tériflunomide. Le risque de PID est plus élevé chez les patients traités par léflunomide et présentant des antécédents de PID.
Une PID peut survenir à tout moment pendant le traitement avec un tableau clinique variable.
Une PID peut être d'issue fatale. L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires, tels que toux persistante et dyspnée, peuvent justifier un arrêt du traitement et des examens complémentaires, si nécessaire. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, envisager une procédure d'élimination accélérée.
Effets hématologiques :
Une diminution moyenne du nombre des globules blancs (GB) inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales a été observée dans les études cliniques contrôlées contre placebo. Par mesure de précaution, il conviendra de disposer d'une numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire récente avant d'instaurer un traitement par Aubagio et d'en réaliser au cours du traitement en fonction des signes et symptômes cliniques (par exemple infections).
Le risque de trouble hématologique est accru chez les patients présentant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombopénie préexistante, ainsi que chez ceux atteints de troubles médullaires ou à risque d'aplasie médullaire. En présence de ces effets, la procédure d'élimination accélérée (voir ci-dessus) visant à réduire les concentrations plasmatiques de tériflunomide doit être envisagée.
En cas de réactions hématologiques sévères, y compris de pancytopénie, Aubagio et tout traitement myélosuppresseur concomitant doivent être interrompus et une procédure d'élimination accélérée du tériflunomide doit être envisagée.
Réactions cutanées :
Des cas de réactions cutanées sévères (y compris de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés avec le tériflunomide depuis la commercialisation.
Chez les patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur, de très rares cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ont été également rapportés.
En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration du tériflunomide doit être interrompue. En présence de réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses faisant soupçonner des réactions cutanées généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell]), le tériflunomide, et tout autre traitement potentiellement responsable, doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être mise en place immédiatement. Dans ce cas, les patients ne devront plus être réexposés au tériflunomide (cf Contre-indications).
Neuropathie périphérique :
Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez les patients traités par Aubagio (cf Effets indésirables). L'état de la plupart des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement par Aubagio. Cependant, une grande variabilité entre les patients a été observée concernant l'évolution ; pour certains d'entre eux la neuropathie a été résolutive et pour d'autres des symptômes ont persisté. Si un patient sous Aubagio développe une neuropathie périphérique confirmée, l'arrêt du traitement par Aubagio et l'initiation d'une procédure d'élimination accélérée doivent être envisagés.
Vaccination :
Deux études cliniques ont montré la sécurité d'emploi et l'efficacité de la vaccination par néoantigènes inactivés (première vaccination), ou antigène de rappel (réexposition) lors d'un traitement par Aubagio. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit par conséquent être évitée.
Traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs :
Le léflunomide étant la molécule précurseur du tériflunomide, il est déconseillé de les administrer en même temps.
L'administration concomitante de traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la SEP n'a pas été évaluée. Des études de sécurité d'emploi, au cours desquelles le tériflunomide

a été administré en association avec de l'interféron bêta ou avec de l'acétate de glatiramère pendant un maximum d'un an, n'ont révélé aucun risque particulier. Une fréquence d'effets indésirables plus élevée a été observée dans le groupe tériflunomide associé à ces traitements comparé au groupe tériflunomide en monothérapie. La sécurité d'emploi à long terme de ces associations dans le traitement de la sclérose en plaques n'a pas été établie.

Changement de traitement :

Sur la base des données cliniques relatives à l'administration de tériflunomide, en association avec un interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, aucune fenêtre thérapeutique n'est nécessaire lors d'un changement de traitement d'un interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère au tériflunomide ou vice versa.

En raison de la demi-vie longue du natalizumab, une exposition concomitante et, par conséquent, les effets immunitaires cumulatifs pourraient être prolongés jusqu'à 2 ou 3 mois après l'interruption du natalizumab en cas de relais du traitement par Aubagio. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par natalizumab à Aubagio.

Compte tenu de la demi-vie du fingolimod, une fenêtre thérapeutique de 6 semaines est nécessaire afin d'assurer l'élimination du produit. Un délai de 1 à 2 mois est requis pour permettre aux lymphocytes de revenir à un taux normal après l'arrêt du fingolimod. L'initiation du traitement par Aubagio pendant cet intervalle entraînerait une exposition concomitante au fingolimod. Il convient d'être prudent à l'initiation du traitement par Aubagio après arrêt d'un traitement par le fingolimod compte tenu de l'effet cumulatif possible sur le système immunitaire.

Chez les patients atteints de SEP, après une administration répétée de doses de 14 mg, la demi-vie d'élimination médiane était d'environ 19 jours. En cas d'arrêt du traitement par Aubagio, l'initiation d'un autre traitement dans un intervalle d'environ 3,5 mois (soit 5 demi-vies bien que ce délai puisse être plus long chez certains patients) entraînerait une exposition concomitante à Aubagio. Il convient d'être prudent compte tenu d'un possible effet additif sur le système immunitaire.

Lactose :

Les comprimés d'Aubagio contenant du lactose, ce médicament est déconseillé chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp, ou la malabsorption du glucose/galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacocinétiques d'autres substances avec le tériflunomide :

La voie de biotransformation principale du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation constituant une voie secondaire.

- Inducteurs puissants des cytochromes P450 (CYP) et des protéines de transport : l'administration concomitante et répétée de doses (600 mg une fois par jour pendant 22 jours) de rifampicine (un inducteur de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), ainsi que d'un inducteur des transporteurs d'efflux P-glycoprotéine [P-gp] et protéine de résistance du cancer du sein [BCRP], avec du tériflunomide (70 mg en dose unique) a entraîné une baisse d'environ 40 % de l'exposition au tériflunomide. La rifampicine et d'autres inducteurs puissants connus des CYP et des transporteurs, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis, doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide.
- Colestyramine ou charbon actif : il est déconseillé de traiter les patients sous tériflunomide avec de la colestyramine ou du charbon actif car cela entraîne une diminution rapide et significative de la concentration plasmatique, à moins que l'élimination accélérée soit le but recherché. Le mécanisme pourrait impliquer l'interruption du cycle entérohépatique et/ou la dialyse gastro-intestinale du tériflunomide.

Interactions pharmacocinétiques du tériflunomide avec d'autres substances :

- Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP2C8 (répaglinide) : la Cmax moyenne et l'ASC du répaglinide ont augmenté (multiplication par 1,7 et 2,4, respectivement) après l'administration répétée de doses de tériflunomide, suggérant que le tériflunomide inhibe le CYP2C8 *in vivo*. Les médicaments métabolisés par le CYP2C8, tels que le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone, doivent donc être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide.
- Effet du tériflunomide sur le contraceptif oral (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel) : une augmentation de la Cmax moyenne et de l'ASC_{0-24} (multiplication par 1,58 et 1,54, respectivement) de l'éthinylestradiol, et une augmentation de la Cmax moyenne et de l'ASC_{0-24} (multiplication par 1,33 et 1,41, respectivement) du lévonorgestrel ont été observées après l'administration répétée de doses de tériflunomide. Bien que cette interaction avec le tériflunomide ne soit pas supposée nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient d'en tenir compte lors du choix ou de l'adaptation d'un traitement par contraceptif oral utilisé en association avec le tériflunomide.
- Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP1A2 (caféine) : l'administration de doses répétées de tériflunomide a diminué la Cmax moyenne et l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18 % et 55 %, respectivement. Le tériflunomide pourrait donc être un faible inducteur du CYP1A2 *in vivo*. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide, car leur efficacité pourrait être diminuée.
- Effet du tériflunomide sur la warfarine : l'administration de doses répétées de tériflunomide n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la S-warfarine, indiquant que le tériflunomide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP2C9. Néanmoins, une baisse de 25 % du rapport normalisé international (INR) a été observée lors de l'administration concomitante du tériflunomide avec la warfarine par comparaison avec la warfarine seule. En cas de coadministration de la warfarine avec le tériflunomide, un suivi particulier et une surveillance de l'INR sont donc recommandés.
- Effet du tériflunomide sur les substrats des transporteurs d'anions organiques de type 3 (OAT3) : la Cmax moyenne et l'ASC du céfaclor ont augmenté (multiplication par 1,43 et 1,54, respectivement) après l'administration de doses répétées de tériflunomide, suggérant que le tériflunomide inhibe l'OAT3 *in vivo*. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante du tériflunomide avec des substrats de l'OAT3, tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate, la zidovudine.
- Effet du tériflunomide sur la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) et/ou sur les polypeptides transporteurs d'anions organiques B1 et B3 (OATP1B1/B3) : la Cmax moyenne et l'ASC de la rosuvastatine ont augmenté (multiplication par 2,65 et 2,51, respectivement) après l'administration de doses répétées de tériflunomide. Cette augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine n'a toutefois eu aucun impact apparent sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. Il est recommandé de réduire la dose de rosuvastatine de 50 % en cas de coadministration avec le tériflunomide. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de tériflunomide avec d'autres substrats du BCRP (par exemple méthotrexate, topotécan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) et de la famille OATP, en particulier les inhibiteurs de l'HMG-Co réductase (par exemple simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampicine) et de surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe ou symptôme d'exposition excessive aux médicaments et d'envisager une réduction de dose le cas échéant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

EXPOSITION PATERNELLE :

Le risque de toxicité embryofœtale via le père traité par le tériflunomide est considéré comme faible (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du tériflunomide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le tériflunomide peut provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Le tériflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide, tant que la concentration plasmatique en tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/l. Pendant cette période, tout projet d'interruption ou de changement de contraception doit être discuté avec le médecin traitant.

La patiente doit être informée qu'elle doit immédiatement avertir son médecin en cas de retard des règles ou de tout autre signe évocateur d'un début de grossesse, afin de pratiquer un test de grossesse. En cas de résultat positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse. La procédure d'élimination accélérée décrite ci-dessous permet, dès le 1[er] retard des règles, de réduire le risque encouru par le fœtus en diminuant rapidement la concentration plasmatique en tériflunomide chez la mère.

Les femmes traitées par le tériflunomide qui désirent une grossesse doivent arrêter le traitement et entamer une procédure d'élimination accélérée afin de diminuer plus rapidement la concentration en tériflunomide en dessous du seuil de 0,02 mg/l (voir ci-dessous) : en l'absence de procédure d'élimination accélérée, les concentrations plasmatiques de tériflunomide restent généralement supérieures à 0,02 mg/l pendant 8 mois en moyenne, bien que chez certaines patientes ce délai puisse atteindre 2 ans. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être dosées avant tout projet de grossesse. Lorsque la concentration plasmatique de tériflunomide est inférieure à 0,02 mg/l, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Aucun risque pour le fœtus n'est attendu si la concentration plasmatique de tériflunomide lors de ces 2 dosages est inférieure à 0,02 mg/l. Pour plus d'informations sur le dosage des échantillons, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local.

Procédure d'élimination accélérée :

Après l'arrêt du traitement par le tériflunomide :

- administration de 8 g de colestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours (ou 4 g de colestyramine 3 fois par jour en cas de problème de tolérance) ;
- il est également possible d'administrer 50 g de poudre de charbon actif par voie orale toutes les 12 heures pendant 11 jours.

Après avoir suivi l'une ou l'autre des procédures d'élimination accélérée, il est cependant nécessaire de vérifier la concentration plasmatique à l'aide de 2 dosages réalisés à au moins 14 jours d'intervalle et de prévoir 1 mois et demi entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0,02 mg/l et la date de fécondation. La colestyramine et la poudre de charbon actif pouvant influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, la fiabilité des contraceptifs oraux ne peut pas être garantie pendant la procédure d'élimination accélérée. L'utilisation d'autres moyens de contraception est recommandée.

ALLAITEMENT :

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence un passage du tériflunomide dans le lait maternel. Les femmes traitées par le tériflunomide ne doivent donc pas allaiter.

FÉCONDITÉ :

Les résultats d'études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fécondité (cf Sécurité préclinique). Malgré le manque de données chez l'homme, aucun effet n'est attendu sur la fécondité de l'homme ou de la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aubagio n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que les sensations vertigineuses ont été rapportés avec le léflunomide la molécule précurseur. Ce type d'effets peut affecter la capacité de concentration du patient et sa vitesse de réaction. Dans ce cas, les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Au total, 2267 patients ont été exposés au tériflunomide (1155 à une dose de 7 mg et 1112 à une dose de 14 mg) une fois par jour pendant une durée médiane d'environ 672 jours dans le cadre de quatre études contrôlées contre placebo (1045 et 1002 patients dans les groupes tériflunomide 7 mg et 14 mg, respectivement) et d'une étude avec comparateur actif (110 patients dans chacun des groupes tériflunomide) portant sur des patients atteints de formes SEP évoluant avec poussées.

Le tériflunomide est le principal métabolite du léflunomide. Le profil de sécurité d'emploi du léflunomide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique peut être pris en considération en cas de prescription du tériflunomide à des patients atteints de SEP.

L'analyse poolée des études contrôlées contre placebo a été réalisée sur 2047 patients atteints de sclérose en plaques récurrente et traités par du tériflunomide une fois par jour. Dans cette population, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par du tériflunomide étaient : céphalées, diarrhée, augmentation des ALT, nausées et alopécie. En général, les céphalées, la diarrhée, les nausées et l'alopécie étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitant rarement l'interruption du traitement.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés avec Aubagio dans le cadre d'études contrôlées contre placebo, survenus sous tériflunomide 7 mg ou 14 mg à un taux ⩾ 1 % supérieur au placebo, sont rapportés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupement de fréquences, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Fréquent	Grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, bronchite, sinusite, pharyngite, cystite, gastro-entérite virale, herpès buccal, infection dentaire, laryngite, tinea pedis (pied d'athlète)
Fréquence inconnue	Infections sévères y compris les sepsis[a]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), anémie
Peu fréquent	Thrombopénie légère (plaquettes < 100 G/l)
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions allergiques légères
Fréquence inconnue	Réactions d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angiœdème
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Paresthésies, sciatique, syndrome du canal carpien
Peu fréquent	Hyperesthésie, névralgie, neuropathie périphérique
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence inconnue	Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales hautes, vomissements, douleur dentaire
Fréquence inconnue	Pancréatite, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Alanine aminotransférases (ALAT) augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquent	Augmentation des gamma-glutamyl-transférases (gamma-GT) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation des aspartate aminotransférases (ASAT) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence inconnue	Hépatite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Éruption cutanée, acné
Fréquence inconnue	Réactions cutanées sévères[a], atteintes unguéales
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur musculosquelettique, myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur
Fréquence inconnue	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, diminution des neutrophiles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et des globules blancs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de la créatine phosphokinase (CPK)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Douleur post-traumatique

a) Veuillez-vous référer au paragraphe correspondant pour une description détaillée.

Description de certains effets indésirables :

Alopécie :

Une alopécie rapportée sous la forme d'un amincissement des cheveux, d'une diminution de la masse capillaire ou d'une chute de cheveux, associée ou non à un changement de texture des cheveux, a été observée chez 13,9 % des patients traités par 14 mg de tériflunomide, contre 5,1 % des patients sous placebo. La plupart des cas ont été décrits comme une chute de cheveux diffuse ou généralisée sur l'ensemble du cuir chevelu (aucune perte de cheveux complète n'a été signalée), sont généralement survenus au cours des 6 premiers mois, avec une résolution observée chez 121 patients sur 139 (87,1 %) traités par le tériflunomide 14 mg. Le traitement a été interrompu en raison d'une alopécie chez 1,3 % des patients du groupe tériflunomide 14 mg, respectivement, contre 0,1 % dans le groupe placebo.

Effets hépatiques :

Les résultats suivants ont été obtenus au cours des études contrôlées contre placebo :

ALAT augmentées (sur base des résultats de laboratoire) par rapport aux valeurs initiales - Population de sécurité d'emploi des études contrôlées contre placebo		
	Placebo (N = 997)	Tériflunomide 14 mg (N = 1002)
> 3 LSN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 LSN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 LSN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 LSN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALAT > 3 LSN et bilirubine totale > 2 LSN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

De faibles augmentations des transaminases et des ALAT inférieures ou égales à 3 fois la LSN ont été plus fréquemment observées dans les groupes traités par tériflunomide que dans le groupe placebo. La fréquence des élévations supérieures à 3 fois la LSN était comparable entre les groupes de traitement. Ces élévations de transaminases sont généralement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement et étaient réversibles après l'arrêt du traitement avec un retour à la normale dans un délai de plusieurs mois à plusieurs années.

Effets sur la pression artérielle :

Les résultats suivants ont été obtenus au cours des études contrôlées contre placebo :

- la pression artérielle systolique était > 140 mm Hg chez 19,9 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 15,5 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle systolique était > 160 mm Hg chez 3,8 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 2,0 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle diastolique était > 90 mm Hg chez 21,4 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 13,6 % des patients du groupe placebo.

Infections :

Dans les études contrôlées contre placebo, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infections graves avec le tériflunomide 14 mg (2,7 %) comparé au groupe placebo (2,2 %). Des infections opportunistes graves sont apparues chez 0,2 % des patients dans chaque groupe de traitement. Des infections sévères incluant les sepsis, parfois d'évolution fatale ont été rapportées après la commercialisation.

Effets hématologiques :

Une diminution moyenne du nombre des globules blancs (GB) < 15 % par rapport aux valeurs initiales et concernant essentiellement les neutrophiles et les lymphocytes a été observée dans les essais contrôlés contre placebo, une diminution plus importante a cependant été constatée chez certains patients. En moyenne, la diminution du nombre de globules blancs est apparue pendant les 6 premières semaines et s'est stabilisée au cours du traitement à un taux toutefois inférieur aux valeurs initiales (diminution inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales). L'effet sur la numération des globules rouges (GR) (< 2 %) et plaquettaire (< 10 %) était moins prononcé.

Neuropathie périphérique :

Dans les études contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique, y compris de polyneuropathie et de mononeuropathie (par exemple syndrome du canal carpien), ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients du groupe placebo. Dans les études pivots contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique ont été confirmés par des études de conduction nerveuse chez 1,9 % (17 patients sur 898) des sujets traités par du tériflunomide 14 mg, contre 0,4 % (4 patients sur 898) des sujets du groupe placebo. Le traitement a été arrêté chez 5 patients atteints de neuropathie périphérique traités par le tériflunomide 14 mg. Une guérison a été observée chez 4 patients après l'arrêt du traitement.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes) :

Bien que le tériflunomide ne semble pas augmenter le risque d'apparition d'une affection maligne dans les études cliniques, d'autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire augmentent ce risque, en particulier le risque de pathologies lymphoprolifératives (effet de classe).

Réactions cutanées sévères :

Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés avec le tériflunomide depuis la commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Il n'existe aucune expérience concernant un surdosage ou une intoxication par le tériflunomide chez l'homme. Une dose quotidienne de 70 mg de tériflunomide a été administrée pendant maximum 14 jours à des sujets sains. Les effets indésirables observés étaient comparables à ceux observés chez les patients atteints de SEP et traités par le tériflunomide aux doses indiquées.

Prise en charge :

En cas de surdosage ou d'intoxication, l'administration de colestyramine ou de charbon actif est recommandée pour accélérer l'élimination. La procédure d'élimination accélérée recommandée consiste à administrer 8 g de colestyramine trois fois par jour pendant 11 jours. Si la dose de 8 g de colestyramine trois fois par jour est mal tolérée, il est possible de la réduire à 4 g trois fois par jour pendant 11 jours. En l'absence de colestyramine, il est également possible d'administrer 50 g de charbon actif deux fois par jour pendant 11 jours. En cas de problèmes de tolérance, les jours de prise ne doivent pas nécessairement être des jours consécutifs (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA31).

Mécanisme d'action :

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. Par conséquent, le tériflunomide diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier. Le mécanisme d'action exact du tériflunomide dans la SEP est encore mal connu et pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes activés.

Effets pharmacodynamiques :

Système immunitaire :

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang : dans les études contrôlées contre placebo, une dose de 14 mg de tériflunomide une fois par jour a entraîné une faible diminution moyenne du nombre de lymphocytes, inférieure à $0,3 \times 10^9$/l, survenue au cours des 3 premiers mois de traitement. Ces valeurs sont restées stables jusqu'à la fin du traitement.

Risque de prolongation de l'intervalle QT :

Dans une étude contrôlée contre placebo approfondie sur l'intervalle QT menée chez des sujets sains avec le tériflunomide à la concentration moyenne à l'équilibre, il n'a pas été démontré de potentiel de prolongation de l'intervalle QTc par rapport au placebo : la principale différence moyenne appariée dans le temps observée entre le tériflunomide et le placebo était de 3,45 ms, la limite supérieure de l'IC à 90 % étant de 6,45 ms.

Effet sur la fonction des tubules rénaux :

Dans les études contrôlées contre placebo, des diminutions moyennes de l'uricémie de l'ordre de 20 % à 30 % ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide par rapport au groupe placebo. Une diminution moyenne de la phosphorémie de l'ordre de 10 % a été observée dans le groupe tériflunomide par rapport au groupe placebo. Ces effets sont considérés comme liés à l'excrétion tubulaire et non à des modifications de la fonction glomérulaire.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité d'Aubagio a été démontrée dans deux études contrôlées contre placebo, les études TEMSO et TOWER, évaluant l'administration de doses quotidiennes uniques de tériflunomide 7 mg et 14 mg chez des patients atteints de SEP récurrente.

Au total, 1088 patients souffrant de SEP rémittente (SEP-RR) et progressive avec poussées dans l'étude TEMSO ont été randomisés dans des groupes recevant 7 mg (n = 366) ou 14 mg (n = 359) de tériflunomide ou un placebo (n = 363) pendant 108 semaines. Tous les patients présentaient un diagnostic de SEP confirmé et un tableau clinique de SEP (d'après les critères Mc Donald 2001) avec ou sans progression et avaient connu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'étude ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes. A l'inclusion, les patients avaient un score ⩽ 5.5 sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. La majorité des patients était atteinte de sclérose en plaques rémittente (91,5 %) mais un sous-groupe de patients était atteint de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (4,7 %) ou primaire progressive avec poussée (3,9 %). Le nombre moyen de poussées dans l'année précédant le traitement était de 1,4 avec 36,2 % des patients présentant des lésions rehaussées par le gadolinium à l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2.50 ; 249 patients (22,9 %) avaient un score > 3.5 à l'inclusion. La durée moyenne de la maladie depuis les premiers symptômes était de 7,7 ans. La majorité des patients (73 %) n'avait pas reçu de traitement de fond pendant les 2 années précédant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

Au total, 1169 patients atteints de SEP rémittente (SEP-RR) et progressive avec poussées dans l'étude TOWER ont été randomisés dans des groupes recevant 7 mg (n = 408) ou 14 mg (n = 372) de tériflunomide ou un placebo (n = 389) pendant une durée de traitement variable se terminant 48 semaines après la randomisation du dernier patient. Tous les patients présentaient un diagnostic de SEP confirmé (d'après les critères Mc Donald 2005) et un tableau clinique de SEP avec ou sans progression, avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'étude ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes. A l'inclusion, les patients avaient un score ⩽ 5.5 sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. La majorité des patients était atteinte de sclérose en plaques rémittente (97,5 %) mais un sous-groupe de patients était atteint de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (0,8 %) ou primaire progressive avec poussées (1,7 %). Le nombre moyen de poussées dans l'année précédant le traitement était de 1,4. Aucune donnée n'est disponible concernant le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2.50 ; 298 patients (25,5 %) avaient un score EDSS > 3.5 à l'inclusion. La durée moyenne de la maladie depuis les premiers symptômes était de 8,0 ans. La majorité des patients (67,2 %) n'avait pas reçu de traitement de fond pendant les 2 années précédant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats principaux (pour la dose approuvée, population en ITT)

	Étude TEMSO		Étude TOWER	
	Tériflunomide 14 mg N = 358	Placebo N = 363	Tériflunomide 14 mg N = 370	Placebo N = 388
Critères cliniques :				
Taux annualisé de poussées :	0,37	0,54	0,32	0,50
Différence de risque (IC 95 %)	– 0,17 (– 0,26 ; – 0,08) ***		– 0,18 (– 0,27 ; – 0,09) ****	
Patients sans poussée, semaine 108 :	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Risque relatif (IC 95 %)	0,72 (0,58 ; 0,89) **		0,63 (0,50 ; 0,79) ****	
Progression du handicap confirmée à 3 mois, semaine 108 :	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Risque relatif (IC 95 %)	0,70 (0,51 ; 0,97) *		0,68 (0,47 ; 1,00) *	
Progression du handicap confirmée à 6 mois, semaine 108 :	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Risque relatif (IC 95 %)	0,75 (0,50 ; 1,11)		0,84 (0,53 ; 1,33)	
Critères IRM :				
Augmentation de la charge lésionnelle, semaine 108[(1)] :	0,72	2,21	Non évalué	
Réduction par rapport au placebo (IC 95 %)	67 % ***			
Nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 108 semaines :	0,38	1,18		
Réduction par rapport au placebo (IC 95 %)	– 0,80 (– 1,20 ; – 0,39) ****			
Nombre de lésion active unique/IRM :	0,75	2,46		
Réduction par rapport au placebo (IC 95 %)	69 % (59 % ; 77 %) ****			

**** p < 0,0001

*** p < 0,001

** p < 0,01

* p < 0,05 *versus* placebo

(1) Charge lésionnelle : volume total des lésions (T2 et T1 hypo-intense) en ml.

Efficacité chez les patients présentant des formes très actives de la maladie :

Un effet du traitement sur les poussées et sur la progression du handicap confirmé à 3 mois a également été observé dans un sous-groupe de patients présentant une forme très active de la maladie. D'après la méthodologie de l'étude, la forme très active de la maladie était définie par 2 poussées ou plus sur 1 an, et avec au moins une lésion rehaussée par le gadolinium identifiée à l'IRM cérébrale. Aucune analyse de sous-groupe similaire n'a été effectuée dans l'étude TOWER car les données IRM n'étaient pas disponibles. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (traitement d'au moins 1 an) et ayant eu sous traitement au cours de l'année précédente au moins 1 poussée et au moins 9 lésions hyper-intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium, ou chez les patients ayant eu un taux de poussée inchangé ou augmenté l'année précédente par rapport aux 2 années antérieures.

L'étude TOPIC était une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo qui a évalué le tériflunomide aux doses de 7 mg ou 14 mg en une prise par jour pendant une période allant jusqu'à 108 semaines chez des patients ayant eu un 1[er] évènement démyélinisant (âge moyen 32,1 ans). Le critère primaire était le délai de survenue d'un second évènement clinique (poussée). Au total 618 patients ont été randomisés pour recevoir du tériflunomide 7 mg (205) ou 14 mg (216) ou le placebo (197). Le risque d'apparition d'un second évènement clinique sur 2 ans était de 35,9 % dans le groupe placebo et 24,0 % dans le groupe tériflunomide 14 mg (risque relatif 0,57 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,38 à 0,87, p=0,0087). Les résultats de l'étude TOPIC ont confirmé l'efficacité du tériflunomide chez les patients atteints de SEP rémittente (incluant les SEP rémittentes à un stade précoce ayant eu un 1[er] évènement clinique démyélinisant et des lésions IRM disséminées dans le temps et dans l'espace).

L'efficacité du tériflunomide a été comparée à celle d'un traitement par interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (à la dose recommandée de 44 µg trois fois par semaine) chez 324 patients randomisés dans le cadre d'une étude (TENERE) dont la durée de traitement était de 48 semaines minimum (114 semaines maximum). Le risque d'échec (poussée confirmée ou arrêt définitif du traitement, selon l'évènement survenu en premier) était le principal critère d'évaluation. Le nombre de patients ayant arrêté définitivement le traitement dans le groupe tériflunomide 14 mg était de 22 sur 111 (19,8 %), les raisons étant évènements indésirables (10,8 %), manque d'efficacité (3,6 %), autres raisons (4,5 %) et perdus de vue (0,9 %). Le nombre de patients ayant arrêté le traitement définitivement dans le groupe interféron bêta-1a en sous-cutané était de 30 sur 104 (28,8 %), les raisons étant évènements indésirables (21,2 %), manque d'efficacité (1,9 %), autres raisons (4,8 %) et non-respect du protocole (1 %). Le tériflunomide à la dose de 14 mg/jour n'était pas supérieure à l'interféron bêta-1a pour le critère d'évaluation principal : le pourcentage estimé de patients présentant un échec du traitement à 96 semaines selon la technique de Kaplan-Meier était de 41,1 % *versus* 44,4 % (tériflunomide 14 mg *versus* interféron bêta-1a, p = 0,5955).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aubagio chez les enfants de moins de 10 ans atteints de sclérose en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aubagio chez certains sous-groupes d'enfants atteints de sclérose en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le temps médian nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est de 1 à 4 heures après l'administration répétée d'une dose de tériflunomide par voie orale, avec une biodisponibilité élevée (environ 100 %).

L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques du tériflunomide.

D'après les paramètres pharmacocinétiques moyens attendus, calculés à partir d'une pharmacocinétique de population (PopPK) sur la base de données recueillies chez des volontaires sains et chez des patients atteints de SEP, le temps nécessaire pour atteindre la concentration à l'équilibre est assez long (environ 100 jours (3,5 mois) pour atteindre 95 % de la concentration à l'équilibre) et le taux d'accumulation moyen estimé de l'ASC est de 34.

Distribution :

Le tériflunomide est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), probablement à l'albumine, et est distribué essentiellement dans le plasma. Le volume de distribution est de 11 l après une administration unique par voie intraveineuse (IV). Toutefois, ce volume est probablement sous-estimé car une distribution tissulaire importante a été observée chez le rat.

Biotransformation :

Modérément métabolisé, le tériflunomide est le seul composant détecté dans le sang. La voie de biotransformation principale du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation constituant une voie secondaire. Les voies secondaires impliquent l'oxydation, la N-acétylation et la conjugaison du sulfate.

Élimination :

Le tériflunomide est excrété par voie gastro-intestinale, essentiellement biliaire, sous forme inchangée, et très probablement par sécrétion directe. Le tériflunomide est un substrat du transporteur d'efflux BCRP, qui pourrait intervenir dans la sécrétion directe. En 21 jours, 60,1 % de la dose administrée sont excrétés dans les fèces (37,5 %) et l'urine (22,6 %). Après la procédure d'élimination accélérée à l'aide de colestyramine, 23,1 % supplémentaires ont été éliminés (essentiellement dans les fèces). Sur la base des paramètres pharmacocinétiques reposant sur le modèle PopPK du tériflunomide chez des volontaires sains et des patients atteints de SEP, la demi-vie médiane était d'environ 19 jours après une administration répétée de doses de 14 mg. Après une administration unique par voie IV, la clairance corporelle totale du tériflunomide est de 30,5 ml/h.

Procédure d'élimination accélérée (colestyramine et charbon actif) :

L'élimination du tériflunomide de la circulation peut être accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon actif, probablement grâce à l'interruption des processus de réabsorption au niveau intestinal. Les concentrations de tériflunomide mesurées au cours d'une procédure d'élimination accélérée de 11 jours utilisant 8 ou 4 g de colestyramine trois fois par jour ou 50 g de charbon actif deux fois par jour après l'arrêt du traitement par tériflunomide ont démontré que ces mesures permettaient d'accélérer efficacement l'élimination du tériflunomide, réduisant ainsi de plus de 98 % les concentrations plasmatiques de tériflunomide (plus rapidement avec la colestyramine qu'avec le charbon actif). Après l'arrêt du tériflunomide et l'administration de 8 g de colestyramine trois fois par jour, la concentration plasmatique de tériflunomide est réduite de 52 % à la fin du jour 1, de 91 % à la fin du jour 3, de 99,2 % à la fin du jour 7 et de 99,9 % à la fin du jour 11. Le choix entre les procédures d'élimination dépend de leur tolérance par le patient. En cas de problèmes de tolérance lors de l'administration de 8 g de colestyramine trois fois par jour, il est possible de diminuer la dose à 4 g trois fois par jour. Il est également possible d'utiliser du charbon actif (les 11 jours d'administration ne doivent pas nécessairement être consécutifs, sauf si la concentration de tériflunomide doit être diminuée rapidement).

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition systémique augmente de façon proportionnelle à la dose après l'administration par voie orale d'une dose de 7 à 14 mg de tériflunomide.

Caractéristiques dans des groupes de patients spécifiques :

Selon le sexe ou l'âge (patients âgés ou pédiatriques) : Plusieurs sources de variabilité intrinsèque ont été identifiées chez des sujets sains et des patients atteints de SEP, selon l'analyse PopPK : l'âge, le poids corporel, le sexe, la race, ainsi que les taux d'albumine et de bilirubine. Leur impact reste toutefois limité (⩽ 31 %).

Insuffisance hépatique :

Une insuffisance hépatique légère ou modérée n'avait pas d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques du tériflunomide. Aucun ajustement de dose n'est donc à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Cependant, le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Une atteinte sévère de la fonction rénale n'a pas eu d'impact sur les paramètres pharmacocinétiques du tériflunomide. Aucun ajustement de dose n'est donc à prévoir chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration répétée de tériflunomide par voie orale à des souris, des rats et des chiens pendant une durée maximale de 3, 6, et 12 mois, respectivement, a révélé que la toxicité ciblait principalement la moelle osseuse, les organes lymphoïdes, la cavité buccale/le tractus gastro-intestinal, les organes reproducteurs et le pancréas. Des signes d'un effet oxydant sur les globules rouges ont également été observés. Des cas d'anémie, de diminution de la numération plaquettaire et d'atteintes du système immunitaire, notamment leucopénie, lymphopénie et infections secondaires, étaient liés aux effets du médicament sur la moelle osseuse et/ou les organes lymphoïdes. La plupart des effets sont dus au mode d'action fondamental du composé (inhibition de la division cellulaire). Les animaux sont plus sensibles que les humains aux effets pharmacologiques du tériflunomide, et donc à la toxicité. Une toxicité chez l'animal a donc été observée à des concentrations équivalentes ou inférieures aux concentrations thérapeutiques chez l'homme.

Le tériflunomide n'est pas mutagène *in vitro* ni clastogène *in vivo*. La clastogénicité observée *in vitro* a été considérée comme indirectement liée au déséquilibre du pool de nucléotides résultant de l'inhibition de la DHO-DH. Le métabolite mineur TFMA (4-trifluorométhylaniline) a entraîné une mutagénicité et une clastogénicité *in vitro* mais pas *in vivo*.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé ni chez les rats ni chez les souris.

La fécondité n'a pas été affectée chez le rat, en dépit des effets indésirables du tériflunomide sur les organes reproducteurs mâles, notamment la diminution du nombre de spermatozoïdes. Aucune malformation externe n'a été relevée chez la progéniture des rats mâles qui avaient reçu du tériflunomide avant l'accouplement avec des rats femelles non traitées. Le tériflunomide s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin à des doses situées proches des doses thérapeutiques pour l'homme. Des effets indésirables sur la progéniture ont également été observés lors de l'administration du tériflunomide à des rats femelles gravides pendant la gestation et l'allaitement. Le risque de toxicité embryofœtale transmis par l'homme et due au traitement par le tériflunomide est considéré comme faible. Selon les estimations, l'exposition plasmatique de la femme via le sperme d'un patient traité serait 100 fois inférieure à celle résultant de l'administration de 14 mg de tériflunomide par voie orale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/838/002 ; CIP 3400927499890 (2013, RCP rév 15.06.17).

Prix : 760,16 € (boîte de 28 comprimés).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Sanofi-Aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, France.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

AUGMENTIN oral

amoxicilline, acide clavulanique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg/62,5 mg :* Boîtes de 16 et de 24, sous plaquettes.

Poudre pour suspension buvable à 1 g/125 mg :* Sachets-dose, boîtes de 8 et de 12.

*Poudre pour suspension buvable enfants à 100 mg/12,5 mg par ml** (de couleur blanc cassé) *:* Flacon correspondant à 60 ml de suspension buvable reconstituée, avec cuillère-mesure ou seringue doseuse graduée en kg incluse.

*Poudre pour suspension buvable nourrissons à 100 mg/12,5 mg par ml** (de couleur blanc cassé) *:* Flacon correspondant à 30 ml de suspension buvable reconstituée, avec cuillère-mesure ou seringue doseuse graduée en kg incluse.

* Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1.

COMPOSITION

Comprimé à 500 mg/62,5 mg :*	*p cp*
Amoxicilline trihydratée exprimée en amoxicilline	500 mg
Acide clavulanique sel de potassium exprimé en acide clavulanique	62,5 mg

Excipients : crospovidone, silice colloïdale hydratée, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose faiblement substituée. *Pelliculage :* Opadry OY-S-7300 ou Sepifilm 805 blanc (hypromellose, macrogol 4000, macrogol 6000, dioxyde de titane E 171).

Teneur en potassium : 12,27 mg, soit 0,31 mmol/cp (soit 24,54 mg/prise).

* 1 prise = 2 cp.

Poudre p susp buvable à 1 g/125 mg :	*p sachet*
Amoxicilline trihydratée exprimée en amoxicilline	1 g
Acide clavulanique sel de potassium exprimé en acide clavulanique	125 mg

Excipients : crospovidone, silice précipitée hydratée, aspartam E 951, arôme pêche-citron-fraise (huiles essentielles d'orange, de bergamote et de citron, vanilline, butylhydroxyanisole E 320, maltodextrine).

Teneur en potassium : 24,54 mg, soit 0,63 mmol/sachet.

Poudre p susp buvable enfants, nourrissons à 100 mg/12,5 mg/ml :	*p ml***
Amoxicilline trihydratée exprimée en amoxicilline	100 mg
Acide clavulanique clavulanate de potassium exprimé en acide clavulanique	12,5 mg

** De suspension reconstituée.

Excipients (communs) : crospovidone, carmellose sodique, gomme xanthane, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, benzoate de sodium, aspartam (E951), arôme fraise (incluant de la maltodextrine), gel de silice.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951) (3,2 mg/ml), maltodextrine (glucose).

Teneur en potassium : 2,454 mg/ml, soit 0,063 mmol/ml de suspension reconstituée.

Teneur en sodium : 1,05 mg/ml, soit 0,046 mmol/ml de suspension reconstituée.

DC INDICATIONS

Augmentin est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- otite moyenne aiguë,
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite ;
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose d'Augmentin choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- la sévérité et le foyer de l'infection,
- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations d'Augmentin (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les *enfants ⩾ 40 kg* doivent être traités avec les formulations utilisées chez l'adulte.

Comprimé à 500 mg/62,5 mg et poudre pour suspension buvable à 1 g/125 mg :

Pour l'adulte et l'enfant ⩾ 40 kg, ces formulations d'Augmentin fournissent une dose quotidienne totale de 2000 mg d'amoxicilline/250 mg d'acide clavulanique, en deux prises quotidiennes, et 3000 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, en trois prises quotidiennes, lorsqu'elles sont administrées conformément aux recommandations ci-dessous.

Adultes et enfants ⩾ 40 kg :

Doses recommandées :

- dose standard (pour toutes les indications) : 1000 mg/125 mg trois fois par jour ;
- dose plus faible (en particulier pour les infections de la peau et des tissus mous, et les sinusites non sévères) : 1000 mg/125 mg deux fois par jour.

CTJ : 1,40 à 2,12 € (2 g) ; 2,10 à 3,18 € (3 g).

Poudres pour suspension buvable enfants, nourrissons à 100 mg/12,5 mg/ml :

Pour l'enfant < 40 kg, ces formulations d'Augmentin fournissent une dose quotidienne maximale de 1600-3000 mg d'amoxicilline/200-400 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elles sont administrées conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation d'Augmentin afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Enfants < 40 kg :

Chez l'enfant, utiliser Augmentin en comprimé, suspension ou sachet pédiatrique.

Dose recommandée :

- de 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/375 mg par jour) en trois prises, selon la sévérité de l'infection.

CTJ : 0,04 à 0,10 €/kg ; 3,18 à 3,83 € (max 3 g/j).

Durée du traitement :

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (cf Mises en garde/Précautions d'emploi sur le traitement prolongé).

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations d'Augmentin ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 8/1 n'est pas recommandée, car aucune recommandation d'adaptation posologique n'est disponible.

Patients insuffisants hépatiques :

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Augmentin est destiné à une administration orale.

Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale selon le RCP de la formulation IV et poursuivi avec une formulation pour administration orale.

Poudre pour suspension buvable à 1 g/125 mg :

Le contenu du sachet-dose est à disperser dans un demi-verre d'eau avant ingestion.

Poudre pour suspension buvable enfants, nourrissons à 100 mg/12,5 mg/ml :

Agiter pour détacher la poudre, ajouter de l'eau conformément aux instructions, retourner et agiter.

Agiter le flacon avant chaque utilisation (cf Modalités manipulation/élimination).

Cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration.

La seringue doseuse fournie avec ce médicament est réservée à l'usage d'Augmentin et de ses noms associés. Elle est graduée en kilogrammes (par exemple, pour un enfant pesant 4 kg, administrer le volume correspondant à la graduation 4 kg sur la seringue). Chaque graduation représente 0,267 ml (ou 26,7 mg d'amoxicilline), sur la base de la posologie de 80 mg/10 mg/kg/jour en trois prises. Les doses inférieures devront être calculées en conséquence.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêtalactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).
- Antécédent d'ictère/atteinte hépatique lié à l'amoxicilline/acide clavulanique (cf Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêtalactamines (cf Contre-indications, Effets indésirables).
- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.
- En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline seule, selon les recommandations officielles.
- Ces formulations d'Augmentin peuvent ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêtalactamines, sans médiation par les bêtalactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Ces formulations peuvent ne pas convenir pour traiter S. pneumoniae résistant à la pénicilline.
- Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (cf Effets indésirables).
- L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.
- L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques.
- L'utilisation prolongée d'Augmentin peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.
- La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Effets indésirables). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par Augmentin, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.
- L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables).
- Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (cf Effets indésirables).
- Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens y

compris l'amoxicilline ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

- En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.
- De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (cf Interactions, Effets indésirables).
- Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (cf Posologie/Mode d'administration).
- De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (cf Surdosage).
- Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.
- La présence d'acide clavulanique dans Augmentin peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.
- Il a été rapporté une positivation du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-Aspergillus ont été signalés lors du test de dosage immuno-enzymatique Aspergillus Platelia du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.
- Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose). Les patients atteints du syndrome de malabsorption du glucose-galactose (rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Poudre pour suspension buvable à 1 g/125 mg :

Augmentin 1 g/125 mg contient 30 mg d'aspartam (E 951) par sachet, qui est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

Poudres pour suspension buvable enfants, nourrissons à 100 mg/12,5 mg/ml :

Augmentin 100 mg/12,5 mg/ml contient 3,2 mg d'aspartam (E 951) par ml, qui est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

Ce médicament contient 2,454 mg de potassium par ml de solution reconstituée (soit 0,063 mmol/ml) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Ce médicament contient 1,05 mg de sodium par ml de solution reconstituée (soit 0,046 mmol/ml) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Anticoagulants oraux :

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou de l'arrêt de l'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Méthotrexate :

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Probénécide :

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

Mycophénolate mofétil :

Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'éventualité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation d'Augmentin sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Candidose cutanéo-muqueuse	Fréquent
Développement excessif d'organismes non sensibles	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie réversible (y compris neutropénie)	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Fréquence indéterminée
Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick[1]	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire[10]	
Œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Hyperactivité réversible	Fréquence indéterminée
Convulsions[2]	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Très fréquent (cp à 500 mg/62,5 mg et pdre p susp buv à 1 g/125 mg) Fréquent (pdre p susp buv enf et nour à 100 mg/12,5 mg/ml)
Nausée[3]	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques[4]	Fréquence indéterminée
Glossophytie	Fréquence indéterminée
Colorations dentaires[11] (pdre p susp buv enf, nour à 100 mg/12,5 mg/ml)	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT[5]	Peu fréquent
Hépatite[6]	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique[6]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané[7]	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Épidermolyse nécrosante suraiguë	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse ou exfoliatrice	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[9]	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie[8]	Fréquence indéterminée

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(3) Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant l'association amoxicilline/acide clavulanique au début d'un repas.

(4) Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(5) Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêtalactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.

(6) Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(7) En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(8) Cf Surdosage.

(9) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(10) Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

(11) Les colorations dentaires superficielles ont été très rarement constatées chez des enfants.

Une bonne hygiène buccale aide à prévenir les colorations dentaires, car celles-ci peuvent généralement être éliminées au brossage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes de surdosage :

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique sont possibles.

Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement de l'intoxication :

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydroélectrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêtalactamase (code ATC : J01CR02).

Mécanisme d'action :

L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaire.

L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêtalactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêtalactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêtalactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mécanismes de résistance :

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique sont :

- Inactivation par les bêtalactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D.
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Valeurs critiques :

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Sensibilité intermédiaire	Résistant
Haemophilus influenzae[1]	⩽ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	⩽ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	⩽ 2	-	> 2
Staphylocoques négatifs pour la coagulase[2]	⩽ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	⩽ 4	8	> 8
Streptocoque des groupes A, B, C, G[5]	⩽ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	⩽ 0,5	1-2	> 2
Entérobactéries[1][4]	-	-	> 8
Anaérobies à Gram négatif[1]	⩽ 4	8	> 8
Anaérobies à Gram positif[1]	⩽ 4	8	> 8
Concentrations critiques indépendantes de l'espèce[1]	⩽ 2	4-8	> 8

(1) Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

(2) Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.

(3) Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de l'ampicilline.

(4) La concentration critique de résistance R > 8 mg/l garantit que tous les isolats ayant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.

(5) Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Classes :

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline)*, Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méthicilline), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* et autres streptocoques bêtahémolytiques, groupe des *Streptococcus viridans*.
- Aérobies à Gram – : *Capnocytophaga spp*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecium***.
- Aérobies à Gram – : *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp.*, *Legionella pneumophila*,

Morganella morganii, *Providencia spp.*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia.*
- Autres : *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*

* Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

** Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

(1) Il est possible que cette formulation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

(2) L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale.

L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (Tmax) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle l'association amoxicilline/acide clavulanique (poudre pour suspension buvable en sachet 1000 mg/125 mg, trois fois par jour) était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS)					
Substances actives administrées	Dose (mg)	C_{max} (µg/ml)	T_{max} * (h)	$ASC_{(0-\infty)}$ (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoxicilline					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	1000	14,4 ± 3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 ± 8,0	1,1 ± 0,2
Acide clavulanique					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	125	3,2 ± 0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 ± 1,8	0,91 ± 0,09

AMX : amoxicilline. AC : acide clavulanique.

* Médiane (intervalle).

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec l'association amoxicilline/acide clavulanique sont similaires à celles obtenues après administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline ou d'acide clavulanique seuls.

Distribution :

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines.

Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Il a été montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Biotransformation :

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination :

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration de comprimés uniques d'Augmentin 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (cf Interactions).

Age :

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe :

Après administration orale d'amoxicilline/acide clavulanique à des hommes et des femmes sains, le sexe n'a pas d'incidence significative sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline ni de l'acide clavulanique.

Patients insuffisants rénaux :

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients insuffisants hépatiques :

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association amoxicilline/acide clavulanique ou ses constituants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé à 500 mg/62,5 mg :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Poudre pour suspension buvable à 1 g/125 mg en sachet-dose :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Poudre pour suspension buvable enfants, nourrissons à 100 mg/12,5 mg/ml en flacon :

Durée de conservation avant reconstitution, soit poudre sèche : 2 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après reconstitution de la suspension :

La suspension reconstituée doit être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (sans être congelée), pendant au maximum 7 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Comprimé à 500 mg/62,5 mg et poudre pour suspension buvable à 1 g/125 mg en sachet :

Pas d'exigences particulières.

Poudres pour suspension buvable enfants, nourrissons à 100 g/12,5 mg/ml en flacon :

Avant utilisation, s'assurer que le bouchon est parfaitement scellé. Agiter le flacon pour détacher la poudre. Ajouter le volume d'eau (comme indiqué ci-dessous). Retourner le flacon et bien agiter.

Une autre possibilité consiste à : agiter le flacon pour détacher la poudre puis ajouter l'eau jusqu'au dessous du trait figurant sur le flacon ou sur l'étiquette, puis retourner le flacon et bien l'agiter. Compléter avec de l'eau jusqu'à ce que le niveau atteint se situe exactement sur la ligne. De nouveau, retourner le flacon et bien le secouer.

Concentration	Volume d'eau à ajouter au moment de la reconstitution (ml)	Volume final de la suspension buvable reconstituée (ml)
100 mg/12,5 mg/ml	26	30
	34	40
	52	60
	103	120

Bien agiter le flacon avant chaque utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription médicale.

AMM 3400935337023 (2000, RCP rév 22.06.17) 16 cp.
3400935337252 (2000, RCP rév 22.06.17) 24 cp.
3400934450853 (1997, RCP rév 22.06.17) 8 sach-dose.
3400934451164 (1997, RCP rév 22.06.17) 12 sach-dose.
3400934392511 (1997, RCP rév 17.12.15) fl enf.
3400933314019 (1990, RCP rév 17.12.15) fl nour.

Prix : 5,78 € (boîte de 16 comprimés).
7,38 € (boîte de 24 comprimés).
5,78 € (8 sachets-dose).
7,38 € (12 sachets-dose).
5,33 € (flacon 60 ml enfant).
2,81 € (flacon 30 ml nourrisson).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

AUGMENTIN injectable/perfusion IV

amoxicilline, acide clavulanique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg : Flacon* + ampoule de solvant de 20 ml, boîte unitaire.

Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg : Flacons*, boîte de 10.

Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 2 g/200 mg adulte : Flacons*, boîte de 10.

Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg : Flacons*, boîte de 10.

* Les flacons contiennent une poudre stérile de couleur blanc à blanc cassé.

COMPOSITION

Pdre et solv p sol inj ou perf (IV) 1 g/200 mg :	*p flacon*
Amoxicilline (DCI) sel de sodium exprimée en amoxicilline	1 g
Acide clavulanique (DCI) sel de potassium exprimé en acide clavulanique	200 mg

Solvant : eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire :

Teneur en sodium : 62,9 mg (2,7 mmol) par flacon.

Teneur en potassium : 39,3 mg (1,0 mmol) par flacon.

Pdre p sol inj ou perf (IV) 1 g/200 mg :	*p flacon*
Amoxicilline (DCI) sel de sodium exprimée en amoxicilline	1 g
Acide clavulanique (DCI) sel de potassium exprimé en acide clavulanique	200 mg

Excipients à effet notoire :

Teneur en sodium : 62,9 mg (2,7 mmol) par flacon.

Teneur en potassium : 39,3 mg (1,0 mmol) par flacon.

Pdre p sol p perf 2 g/200 mg ad :	*p flacon*
Amoxicilline (DCI) sel de sodium exprimée en amoxicilline	2 g
Acide clavulanique (DCI) sel de potassium exprimé en acide clavulanique	200 mg

Excipients à effet notoire :

Teneur en sodium : 125,9 mg (5,5 mmol) par flacon.

Teneur en potassium : 39,3 mg (1,0 mmol) par flacon.

Pdre p sol inj ou perf (IV) 500 mg/50 mg :	*p flacon*
Amoxicilline (DCI) sel de sodium exprimée en amoxicilline	500 mg
Acide clavulanique (DCI) sel de potassium exprimé en acide clavulanique	50 mg

Excipients à effet notoire :

Teneur en sodium : 31,5 mg (1,4 mmol) par flacon.

Teneur en potassium : 9,8 mg (0,3 mmol) par flacon.

DC INDICATIONS

Augmentin est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- infections sévères ORL (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères),
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite,
- infections intra-abdominales,
- infections génitales de la femme.

Prophylaxie des infections postopératoires chez l'adulte impliquant :

- l'appareil digestif,
- la cavité pelvienne,
- la tête et le cou,
- le système biliaire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose d'Augmentin choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- la sévérité et le foyer de l'infection,
- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations d'Augmentin (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Augmentin poudre pour solution injectable ou pour perfusion à 1 g/200 mg fournit une dose quotidienne totale de 3 g d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous.

Augmentin poudre pour solutions injectables ou pour perfusion à 500 mg/50 mg et poudre pour solution pour perfusion 2 g/200 mg fournissent une dose quotidienne totale de 6 g d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elles sont administrées conformément aux recommandations ci-dessous.

Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation intraveineuse d'Augmentin afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique.

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (cf Mises en garde/Précautions d'emploi sur le traitement prolongé).

Il convient de tenir compte des recommandations locales concernant la fréquence des prises d'amoxicilline/d'acide clavulanique.

Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg ou poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg :

Adultes et enfants ⩾ 40 kg :

Pour le traitement des infections, comme indiqué à la rubrique Indications : 1 g/200 mg toutes les 8 heures.

En prophylaxie chirurgicale	Pour les interventions de durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée d'Augmentin est de 1 g/200 mg à 2 g/200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie (pour obtenir des doses de 2 g/200 mg, utiliser une autre formulation IV d'Augmentin). Pour les interventions de durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée d'Augmentin est de 1 g/200 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1 g/200 mg en 24 heures. Les signes cliniques d'infection au cours de l'intervention nécessiteront l'administration postopératoire d'un traitement curatif intraveineux ou oral.

CTJ : 12,51 €

Enfants < 40 kg :

Doses recommandées :

- Enfants de 3 mois et plus : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures.
- Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux :

Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants ⩾ 40 kg

ClCr : 10 à 30 ml/min	Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg deux fois par jour
ClCr < 10 ml/min	Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures
Hémodialyse	Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Enfants < 40 kg

ClCr : 10 à 30 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures
ClCr < 10 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures
Hémodialyse	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Patients insuffisants hépatiques :

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg et poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :

Adultes et enfants ⩾ 40 kg :

Doses recommandées pour le traitement des infections, comme indiqué à la rubrique Indications :

- 1 g/100 mg toutes les 8 à 12 heures
  ou
- 2 g/200 mg toutes les 12 heures.

CTJ : 2,72 à 5,45 € (2 g/200 mg) ou 5,70 à 11,40 € (500 mg/50 mg).

En cas d'infection très grave, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 2 g/200 mg administré toutes les 8 heures.

En prophylaxie chirurgicale	Pour les interventions de durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée d'Augmentin est de 1 g/100 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie.
	Pour les interventions de durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée d'Augmentin est de 1 g/100 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1 g/100 mg en 24 heures. Les signes cliniques d'infection au cours de l'intervention nécessiteront l'administration postopératoire d'un traitement curatif intraveineux ou oral.

CTJ : 8,17 € (2 g/200 mg) ou 17,10 € (500 mg/50 mg).

Enfants < 40 kg :

Doses recommandées :

- Enfants de 3 mois et plus : 50 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures.
  CTJ : 0,43 €/kg.
- Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 50 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.
  CTJ : 0,29 €/kg.

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux :

Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

- Augmentin poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations d'Augmentin ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 10/1 n'est pas recommandée car aucune adaptation posologique n'est disponible. Chez ces patients, les formulations d'Augmentin ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 5/1 sont recommandées.
- Augmentin poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg ne doit être utilisé pour la prophylaxie chirurgicale chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min que lorsqu'il doit être administré en une perfusion.

Patients insuffisants hépatiques :

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Augmentin est destiné à une administration intraveineuse.

Poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg : Augmentin 2 g/200 mg doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 40 minutes.

Augmentin n'est pas adapté à une administration intramusculaire.

Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg et poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg : Augmentin peut être administré soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 minutes directement dans une veine ou en perfusion de 30 à 40 minutes. Augmentin n'est pas adapté à une administration intramusculaire.

Chez l'enfant de moins de 3 mois, Augmentin doit être administré en perfusion uniquement.

Le traitement par Augmentin peut être débuté par une formulation intraveineuse et complété par une formulation orale appropriée, selon le patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêtalactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).
- Antécédents d'ictère/atteinte hépatique liés à l'association amoxicilline/acide clavulanique (cf Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêtalactamines (cf Contre-indications, Effets indésirables).
- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.
- En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles.
- Ces formulations d'Augmentin peuvent ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêtalactamines, sans médiation par les bêtalactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique.
  - Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg et poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg :
    Comme aucune donnée spécifique sur le T > MIC (Temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice) n'est disponible et comme les données de formulations orales comparables sont insuffisantes, ces formulations (sans ajout supplémentaire d'amoxicilline) peuvent ne pas convenir au traitement de S. pneumoniae résistant à la pénicilline.
  - Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg et poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
    Aux doses recommandées maximales de 1 g/100 mg toutes les 8 heures, ces présentations peuvent ne pas convenir au traitement de S. pneumoniae résistant à la pénicilline.

  Pour couvrir ce pathogène, une dose minimale de 2 g/200 mg toutes les 12 heures est nécessaire.
- Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (cf Effets indésirables).
- L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.
- L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques.
- L'utilisation prolongée d'Augmentin peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.
- La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Effets indésirables). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par Augmentin, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.
- L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables).
- Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (cf Effets indésirables).
- Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit être immédiatement arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.
- En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.
- De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (cf Interactions, Effets indésirables).
- Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (cf Posologie/Mode d'administration).
- De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (cf Surdosage).
- Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.
- La présence d'acide clavulanique dans Augmentin peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.
- Il a été rapporté une positivation du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-*Aspergillus* ont été signalées lors du test de dosage immuno-enzymatique *Aspergillus platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.
- Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg :
  Ces médicaments contiennent 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  Ces médicaments contiennent 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients suivant un régime hypokaliémiant.
- Poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
  Ce médicament contient 125,9 mg (5,5 mmol) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients suivant un régime hypokaliémiant.
- Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg :
  Ce médicament contient 31,5 mg (1,4 mmol) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  Ce médicament contient 9,8 mg (0,3 mmol) de potassium par flacon. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients suivant un régime hypokaliémiant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Anticoagulants oraux : les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Méthotrexate : les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.
- Probénécide : l'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.
- Mycophénolate mofétil : chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveaunés. L'éventualité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne la considère nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation d'Augmentin sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Candidose cutanéomuqueuse	Fréquent
Développement excessif d'organismes non sensibles	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie réversible (y compris neutropénie)	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Fréquence indéterminée
Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick(1)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire(10)	
Œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Convulsions(2)	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Troubles vasculaires	
Thrombophlébite(3)	Rare
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Fréquent
Nausée	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques(4)	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT(5)	Peu fréquent

Hépatite[6]	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique[6]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané[7]	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Épidermolyse nécrosante suraiguë	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse ou exfoliatrice	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[9]	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie[8]	Fréquence indéterminée

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) Au site d'injection.
(4) Y compris colite pseudomembraneuse et colite hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(5) Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêtalactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.
(6) Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(7) En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(8) Cf Surdosage.
(9) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(10) Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes de surdosage :
Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique sont possibles.
Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.
Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement de l'intoxication :
Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydroélectrolytique.
L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêtalactamase (code ATC : J01CR02).
Mécanisme d'action :
L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaires.
L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêtalactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.
L'acide clavulanique est une bêtalactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêtalactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.
Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.
Mécanismes de résistance :
Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique sont :
- Inactivation par les bêtalactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D.
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.
Valeurs critiques :
Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Sensibilité intermédiaire	Résistant
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques négatifs pour la coagulase[2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptocoque des groupes A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1-2	> 2
Entérobactéries[1][4]	-	-	> 8
Anaérobies à Gram négatif[1]	≤ 4	8	> 8
Anaérobies à Gram positif[1]	≤ 4	8	> 8
Concentrations critiques indépendantes de l'espèce[1]	≤ 2	4-8	> 8

(1) Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.
(2) Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.
(3) Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de l'ampicilline.
(4) La concentration critique de résistance R > 8 mg/l garantit que tous les isolats ayant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.
(5) Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.
Classes :
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)*, Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méthicilline), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae[1], Streptococcus pyogenes et autres streptocoques bêtahémolytiques, groupe des Streptococcus viridans.
- Aérobies à Gram − : Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga spp, Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae[2], Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae**, Pasteurella multocida.
- Anaérobies : Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.

Espèces inconstamment sensibles (par résistance acquise > 10 %) :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecium***.
- Aérobies à Gram − : Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram − : Acinetobacter sp., Citrobacter freundii, Enterobacter sp., Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas sp., Serratia sp., Stenotrophomonas maltophilia.
- Autres : Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.

* Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique.
** Toutes les souches résistantes à l'amoxicilline, sans médiation par les bêtalactamases, sont résistantes à l'association amoxicilline/acide clavulanique.
*** Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.
(1) Il est possible que ces présentations de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne conviennent pas au traitement de Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
(2) L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg et poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
Les résultats pharmacocinétiques d'études dans lesquelles l'association amoxicilline/acide clavulanique était administrée à des groupes de volontaires sains sous forme d'une perfusion intraveineuse de 2 g/200 mg sur 30 minutes sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS) *Perfusion intraveineuse sur 30 minutes*					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Conc. sérique moyenne au pic (µg/ml)	T 1/2 (h)	ASC (h.mg/l)	Récupération urinaire (%, 0 à 6 h)
AMX/AC 2 g/200 mg	2 g	108 ± 21	-	119 ± 10,6	74,7
Acide clavulanique					
AMX/AC 2 g/200 mg	200 mg	13,9 ± 2,8	-	18,2 ± 3,0	51,4

AMX : amoxicilline. AC : acide clavulanique.
Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg et poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg :
Les résultats pharmacocinétiques d'études dans lesquelles l'association amoxicilline/acide clavulanique était administrée à des groupes de volontaires sains soit sous forme d'une injection intraveineuse en bolus de 500 mg/100 mg ou de 1 g/200 mg sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS) *Injection intraveineuse en bolus*					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Conc. sérique moyenne au pic (µg/ml)	T 1/2 (h)	ASC (h.mg/l)	Récupération urinaire (%, 0 à 6 h)
AMX/AC 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/AC 1 g/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Acide clavulanique					
AMX/AC 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/AC 1 g/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

AMX : amoxicilline. AC : acide clavulanique.
Distribution :
Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines.
Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.
Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.
Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Il a été démontré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Biotransformation :
L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.
Élimination :
La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.
L'association amoxicilline/acide clavulanique possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration d'une dose unique de 500/100 mg ou une injection intraveineuse en bolus unique de 1 g/200 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.
L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (cf Interactions).
Age :
La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.
Patients insuffisants rénaux :
La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (cf Posologie/Mode d'administration).
Patients insuffisants hépatiques :
L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.
Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association amoxicilline/acide clavulanique ou ses constituants.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.
Augmentin ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins ni avec d'autres liquides protéiques tels que les hydrolysats de protéine ou les émulsions lipidiques intraveineuses. Dans le cas où Augmentin serait prescrit avec un aminoglycoside, ces deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés, ni dans la seringue, ni dans le flacon de perfusion ni dans le nécessaire de perfusion, car cela entraînerait une perte d'activité de l'aminoglycoside.
Les solutions d'Augmentin ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
Avant reconstitution :
Poudre en flacon : 2 ans.
Avant ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
Après reconstitution :
Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg et poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
- Solution reconstituée (pour injection intraveineuse ou avant dilution pour perfusion) poudre pour solution injectable à 500 mg/50 mg :
  La solution reconstituée (avec 10 ml d'eau pour préparations injectables) doit être utilisée ou diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes.
- Solution reconstituée (avant dilution pour perfusion) poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
  La solution reconstituée (avec 20 ml d'eau pour préparations injectables) doit être utilisée ou diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes.
- Solution diluée pour perfusion intraveineuse poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg et poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
  La stabilité physicochimique après dilution a été démontrée pendant 1-2 heures à une température de 25 °C.
  D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué, dilué dans un liquide de perfusion d'un volume de 50 ml minimum pour la poudre pour solution injectable 500 mg/50 mg ; 1 flacon reconstitué, dilué dans un liquide de perfusion d'un volume de 100 ml minimum pour la poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg) doit être utilisée immédiatement.
  Les perfusions par voie intraveineuse d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être préparées à l'aide de différents liquides de perfusion. La conservation des solutions reconstituées d'antibiotiques, à température ambiante (25 °C), dans les volumes des solutions injectables indiquées ci-dessous, maintient une

concentration d'antibiotique satisfaisante. Si le produit reconstitué, dilué est conservé à une température de 25 °C, les durées de perfusion ne devraient pas dépasser les durées indiquées dans le tableau ci-dessous :

Solutions pour perfusion intraveineuse	Stabilité à 25 °C (heures)
Eau pour préparations injectables Ph.Eur.	2 heures
Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml)	2 heures
Solution injectable composée de chlorure de sodium (solution de Ringer)	1 heure
Solution de lactate de sodium (Ringer-Lactate : Hartmann's)	2 heures

Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg ; poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg :
- Solution reconstituée avec le solvant (pour injection intraveineuse ou avant dilution pour perfusion) :
  La solution reconstituée (avec 20 ml d'eau pour préparations injectables pour Augmentin 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) ; avec le solvant contenant 20 ml d'eau pour préparations injectables pour Augmentin 1 g/200 mg, poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV)) doit être utilisée ou diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes.
- Solution diluée pour perfusion intraveineuse :
  La stabilité physicochimique après dilution a été démontrée pendant 2-3 heures à une température de 25 °C, ou à 8 heures à une température de 5 °C.
  D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué, dilué dans un liquide de perfusion d'un volume de 100 ml minimum) doit être utilisée immédiatement.
  Les perfusions par voie intraveineuse d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être préparées à l'aide de différents liquides de perfusion. La conservation des solutions reconstituées d'antibiotiques, à une température de 5 °C ou à température ambiante (25 °C), dans les volumes recommandés des solutions injectables indiquées ci-dessous, maintient une concentration d'antibiotique satisfaisante. Si le produit reconstitué, dilué est conservé à une température de 25 °C, les durées de perfusion ne devraient pas dépasser les durées indiquées dans le tableau ci-dessous :

Solutions pour perfusion intraveineuse	Stabilité à 25 °C (heures)
Eau pour préparations injectables Ph.Eur.	3 heures
Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml)	3 heures
Solution injectable composée de chlorure de sodium (solution de Ringer)	2 heures
Solution de lactate de sodium (Ringer-Lactate : Hartmann's)	2 heures
Solution composée de chlorure de potassium à 0,3 % et de solution de chlorure de sodium à 0,9 % (3 mg/ml et 9 mg/ml)	2 heures

  Pour une conservation à une température de 5 °C, les solutions reconstituées d'Augmentin IV peuvent être transférées dans des poches pour perfusion pré-réfrigérées contenant soit une eau pour préparations injectables Ph. Eur., soit une solution de chlorure de sodium (0,9 %), et peuvent alors être conservées jusqu'à 8 heures. Les solutions pour perfusion doivent par la suite être administrées immédiatement après avoir atteint le niveau de la température ambiante.

Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg ; poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) 1 g/200 mg ; poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg ; poudre pour solution pour perfusion 2 g/200 mg :
La stabilité des solutions d'Augmentin IV dépend de leur concentration. Dans le cas où le recours à des solutions plus concentrées s'avère nécessaire, la durée de stabilité doit être ajustée en conséquence.
Augmentin IV est moins stable lorsqu'il est utilisé en perfusion avec des solutions injectables à base de glucose, de dextran ou de bicarbonate. Les solutions reconstituées d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être injectées dans le système de goutte-à-goutte pendant 3 à 4 minutes.
Toute solution antibiotique non utilisée doit être éliminée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.
La reconstitution/dilution doit être faite dans des conditions aseptiques. Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient aucune particule et ne présente aucune altération de la couleur. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et qu'aucune particule n'est visible.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation des solutions pour injection intraveineuse :
Poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
Augmentin 2 g/200 mg ne doit pas être utilisé pour des injections en bolus. Il est réservé aux perfusions intraveineuses.
Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg et poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg :
L'eau pour préparations injectables Ph.Eur. est le solvant à utiliser.
- Augmentin 1 g/200 mg doit être dissous dans 20 ml de solvant, ce qui conduit à la préparation d'environ 20,9 ml de solution pour administration en dose unique.
- Augmentin 500 mg/50 mg doit être dissous dans 10 ml de solvant, ce qui conduit à la préparation d'environ 10,5 ml de solution pour administration en dose unique.

Une coloration rose transitoire peut se développer ou non pendant la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou jaune paille clair (Augmentin 500 mg/50 mg) à jaune (Augmentin 1 g/200 mg).
Augmentin doit être administré dans les 20 minutes suivant la reconstitution.
Préparation des solutions pour perfusion intraveineuse :
Les flacons d'Augmentin ne sont pas adaptés à une administration multidose.
Poudre pour solution pour perfusion à 2 g/200 mg :
Augmentin 2 g/200 mg doit être reconstitué dans 20 ml d'eau pour préparations injectables Ph.Eur (volume minimum recommandé). Une coloration rose de nature transitoire peut ou non être observée au cours de la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou jaune paille clair.
La solution reconstituée doit être immédiatement ajoutée à 100 ml de liquide pour perfusion par l'intermédiaire d'une mini-poche ou un perfuseur à burette.
Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 1 g/200 mg ; poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion (IV) 1 g/200 mg :
Augmentin 1 g/200 mg doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection.
La solution reconstituée doit être immédiatement ajoutée à 100 ml de liquide de perfusion en utilisant une petite poche ou un perfuseur à burette.
Poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg :
Augmentin doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection.
La solution reconstituée doit être immédiatement ajoutée à 50 ml de liquide de perfusion en utilisant une petite poche ou un perfuseur à burette.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933040314 (1985, RCP rév 17.12.15) 1 fl 1 g/200 mg + solv.
3400935077455 (1987, RCP rév 17.12.15) 10 fl 1 g/200 mg.
3400935082077 (1985, RCP rév 17.12.15) 10 fl 2 g/200 mg.
3400935081827 (1985, RCP rév 17.12.15) 10 fl 500 mg/50 mg.
Prix : 3,15 € (1 flacon + solvant 1 g/200 mg).
26,22 € (boîte de 10 flacons 2 g/200 mg).
13,23 € (boîte de 10 flacons 500 mg/50 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Poudre p sol inj à 1 g/200 mg : Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

AURÉOMYCINE EVANS® 3 %
chlortétracycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p tube*

Chlortétracycline chlorhydrate .... 450 mg
Excipients : paraffine liquide, lanoline (graisse de laine), vaseline.
Excipient à effet notoire : graisse de laine.

DC INDICATIONS

Infections de la peau dues à staphylocoque et streptocoque :
- Impétigos et dermatoses impétiginisées :
  - en traitement local uniquement dans les formes localisées à petit nombre de lésions ;
  - en traitement local d'appoint en association à une antibiothérapie générale adaptée dans les formes les plus étendues.
- Désinfection des gîtes microbiens cutanéomuqueux, chez les porteurs sains de staphylocoques, et après staphylococcie, notamment furonculose.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
2 ou 3 applications par jour.
La durée du traitement n'excédera pas 8 jours en raison du risque de sélection de germes résistants.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants, en particulier à la graisse de laine ou lanoline.
- Infections mammaires, lors de l'allaitement, en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'infection streptococcique, une antibiothérapie par voie générale devra être envisagée.
- La sensibilisation par voie cutanée peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale d'un antibiotique de la même famille.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En raison du risque de photosensibilisation, éviter l'exposition aux rayonnements UV solaires ou artificiels.
- Risque de sélection de germes résistants en cas de traitement prolongé.
- Cette forme pommade n'est pas adaptée au traitement des lésions suintantes, macérées, des plis ni des ulcères de jambe.
- Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :
Ne pas utiliser en cas d'infections mammaires lors de l'allaitement, en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'eczéma allergique de contact.
  Les lésions d'eczéma peuvent disséminer à distance des zones traitées.
- Risque de photosensibilisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiothérapie locale (D : dermatologie).
La chlortétracycline est un antibiotique de la famille des cyclines.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *bacillus*, entérocoques (40 - 80 %), *staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *streptococcus* A (20 %), *streptococcus* B (80 - 90 %), *Streptococcus pneumoniae* (20 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, brucella, Escherichia coli* (20 - 40 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *klebsiella* (10 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, Coxiella burnetii, leptospira, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, pseudomonas, serratia.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934213281 (1974/97, RCP rév 27.07.17).
Non remb Séc soc. Collect.
Titulaire de l'AMM : SCA Pharma.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

AURÉOMYCINE EVANS® 1 %
chlortétracycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade ophtalmique : Tube de 5 g.

COMPOSITION *p tube*

Chlortétracycline chlorhydrate .... 50 mg
Excipients : paraffine liquide, lanoline, vaseline.
Excipient à effet notoire : graisse de laine (lanoline).

DC INDICATIONS

- Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet dus à des germes sensibles à la chlortétracycline.
- Traitement du trachome.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 à 2 applications par jour, dont une application le soir de préférence, pendant 7 jours en moyenne.
Cas particulier : trachome :
1 application 2 fois par jour pendant 6 semaines.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale. En application oculaire.
Appliquer une quantité équivalente à un ruban d'un demi-centimètre de pommade dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil ou des yeux malade(s) et éventuellement sur le bord de la paupière. Pour ce faire, tirer la paupière vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer la pommade entre la paupière et le globe oculaire.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'extrémité du tube.
Reboucher le tube de pommade après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'hypersensibilité, arrêt du traitement.
Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
L'emploi de ce médicament est à éviter chez l'enfant de moins de 8 ans (risque de dyschromie dentaire) ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante (risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible. Un effet tératogène des cyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante.
L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. En conséquence, l'utilisation d'Auréomycine Evans 1 %, pommade ophtalmique, est envisageable au cours du premier trimestre de la grossesse, et à éviter par prudence à partir du deuxième trimestre.
ALLAITEMENT :
Durant l'allaitement, l'utilisation d'Auréomycine Evans 1 %, pommade ophtalmique, est à éviter par prudence au-delà de 10 jours de traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Un trouble visuel transitoire lié à la forme pharmaceutique d'Auréomycine Evans 1 %, pommade ophtalmique, peut être ressenti après administration du produit. Dans ce cas, il est conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'irritation transitoire à type de sensation de brûlure conjonctivale.
- Risque de réaction d'hypersensibilité et d'eczéma de contact en cas d'emploi prolongé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des instillations répétées de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, en plus d'une exacerbation des effets indésirables locaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : La chlortétracycline est un antibiotique bactériostatique de la famille des tétracyclines.
Son activité antibactérienne s'exerce par inhibition de la synthèse protéique.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leqslant 4$ mg/l et $R > 8$ mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus,* Entérocoques (40 - 80 %), *Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *Streptococcus* A (20 %), *Streptococcus* B (80 - 90 %), *Streptococcus pneumoniae* (20 - 40 %).
- Aérobies à Gram − : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Escherichia coli* (20 - 40 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *Klebsiella* (10 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella burnetii, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas, Serratia.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de cet antibiotique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La chlortétracycline présente une mauvaise pénétration transcornéenne sur l'œil sain. Cette pénétration augmente de façon significative en cas de lésion de l'épithélium cornéen.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934213342 (1992, RCP rév 27.07.17).
Non remb Séc soc. Collect.
Titulaire de l'AMM : SCA Pharma.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

AURICULARUM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire : Flacon de poudre + ampoule de 10 ml de solvant, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Oxytétracycline (DCI) chlorhydrate	100 mg
Polymyxine B (DCI) sulfate	12,3 mg
Dexaméthasone (DCI) phosphate sodique	10 mg
Nystatine (DCI)	1 000 000 UI

Excipient : laurilsulfate de sodium.

Solvant : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local :

- des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ;
- des otites chroniques :
  en pré-opératoire pour assèchement,
  en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétromastoïdien avec ou sans tympanoplastie.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale auriculaire.

POSOLOGIE :

Sous forme de poudre :
Insuffler une dose de produit obtenue par une pression sur le flacon (cf Mode d'administration) 1 à 2 fois par jour, ou tous les 2 à 3 jours.

Sous forme de suspension :
Instiller 5 à 10 gouttes de la suspension obtenue (cf Mode d'administration) dans le conduit auditif de l'oreille atteinte, une à deux fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sous forme de poudre :
Orienter le flacon souple, tête en bas ; ramener en tassant la totalité de la poudre vers la partie du col.
Exercer une pression sur le flacon pour obtenir une dose de produit.

Sous forme de suspension :
Dans certains cas particuliers, il est possible d'utiliser la poudre mise en suspension avec le contenu de l'ampoule de solvant.

- Cette suspension auriculaire préparée au moment de l'emploi conserve son activité pendant 8 jours entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
- Tiédir le flacon au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main, afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille. Bien agiter avant utilisation.
- Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille. Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe. Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille.

A la fin du traitement, le reste du flacon doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

Durée du traitement :
La durée du traitement est habituellement de 7 jours, pouvant aller jusqu'à 15 jours maximum dans le traitement de l'otomycose.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, ou à un autre produit de la famille des cyclines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Perforation tympanique sèche (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Infections virales du conduit auditif externe incluant la varicelle et les infections à *Herpes simplex.*

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Vérifier l'état tympanique avant toute prescription.
- Ce produit contient de l'oxytétracycline, antibiotique appartenant à la famille des cyclines connue, lors d'administration par voie générale, pour sa toxicité sur les dents chez l'enfant de moins de 8 ans, ainsi que pour son risque de photosensibilisation.
  En l'absence de donnée avec ce médicament administré sous forme de poudre ou de suspension auriculaire, ces risques ne peuvent être totalement écartés mais sont sûrement minimes, vu les quantités administrées ; le passage d'oxytétracycline dans la circulation générale est encore plus aléatoire lorsque ce médicament est administré sous forme de poudre.
- L'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales.
  La présence d'un corticoïde n'empêche pas les manifestations d'allergie à l'antibiotique, mais peut modifier leur expression clinique.
  Interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (la dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
- La persistance d'un dépôt de poudre brunâtre dans le conduit auditif externe peut nécessiter un nettoyage.
  Une attention particulière sera portée aux patients porteurs d'appareils auditifs ; en effet, la persistance de ce dépôt peut gêner le bon fonctionnement de l'appareil.
- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Au moment de l'emploi, éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.
- Il est conseillé de ne pas associer ce médicament à un autre traitement local.
- Si au bout de 10 jours, voire 15 jours en cas d'otomycose, les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de ce médicament ne sera envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Ce médicament peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Exceptionnellement : sensation de cuisson ou de prurit en début de traitement, allergie locale, sensation vertigineuse.
- Persistance de résidus brunâtres dans le conduit auditif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sélection de germes résistants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments otologiques ; corticoïde et anti-infectieux en association ; dexaméthasone et anti-infectieux (code ATC : S02CA06).
La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien.
L'oxytétracycline est un antibiotique de la famille des cyclines.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La nystatine est un antifongique.
Activité antibiotique, antifongique et anti-inflammatoire en otologie due aux propriétés anti-inflammatoires de la dexaméthasone, au pouvoir antifongique de la nystatine et au pouvoir antibactérien de deux antibiotiques d'activité complémentaire.
L'association de ces deux antibiotiques se justifie par leur bonne tolérance locale et par la flore microbienne rencontrée dans les infections de l'oreille moyenne. De plus, l'association d'oxytétracycline et de polymyxine B est synergique. Cette propriété permet d'élargir le spectre aux pseudomonas et à tous les proteus.

Spectre d'activité antibactérienne de l'oxytétracycline et de la polymyxine B :
Oxytétracycline :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leqslant 4$ mg/l et $R > 8$ mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée ci-dessous entre parenthèses (> 10 % ; valeurs extrêmes).
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Bacillus, Entérocoques (40-80 %), Staphylococcus méti-S*, Staphylococcus méti-R** (70-80 %), Streptococcus A (20 %), Streptococcus B (80-90 %), Streptococcus pneumoniae (20-40 %).
- Aérobies à Gram − : Branhamella catarrhalis, Brucella, Escherichia coli (20-40 %), Haemophilus influenzae (10 %), Klebsiella (10-30 %), Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella burnetii, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram − : Acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas, Serratia.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la polymyxine B.
** La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leqslant 2$ mg/l et $R > 2$ mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée ci-dessous entre parenthèses (> 10 % ; valeurs extrêmes).
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram − : Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa*, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia (0-30 %).

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram − : Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec l'oxytétracycline.

Remarque : ce spectre correspond à celui de la forme systémique de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit in situ.

Nystatine :
Antifongique de contact de la famille des polyènes, extrait de culture de Streptomyces noursei.
La nystatine agirait par fixation sur une fraction stérolique de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire.
Spectre d'action antifongique : la nystatine est active sur une large variété de champignons levuriformes et filamenteux, incluant les principaux agents responsables d'otomycose (Candida, Aspergillus).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En cas de brèche tympanique, il n'existe pas de passage systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Après reconstitution : La suspension pour instillation auriculaire doit être conservée au maximum 8 jours entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936401488 (1987, RCP rév 10.08.17).
Prix : 5,52 € (flacon poudre + ampoule solvant).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

AVADENE voie orale

estradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estroprogestatifs non contraceptifs
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

AVAMYS

fluticasone furoate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 27,5 µg/pulvérisation (suspension blanche) : Flacon pulvérisateur, avec pompe doseuse assurant 120 doses.

COMPOSITION

	p pulvérisation
Fluticasone furoate	27,5 µg

Excipients : glucose anhydre, cellulose dispersible, polysorbate 80, chlorure de benzalkonium, édétate disodique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Avamys est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans).
Avamys est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) :

La posologie initiale recommandée est de deux pulvérisations (27,5 µg de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 110 µg).

Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, une réduction de la posologie à une pulvérisation dans chaque narine (dose journalière totale = 55 µg) peut être efficace en traitement d'entretien.

La dose doit être ajustée à la dose minimale efficace permettant de maintenir le contrôle des symptômes.

CTJ : 0,29 €.

Enfants (de 6 à 11 ans) :

La posologie initiale recommandée est d'une pulvérisation (27,5 µg de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 µg).

Les enfants ne répondant pas complètement au traitement par une pulvérisation dans chaque narine une fois par jour (dose journalière totale = 55 µg) peuvent augmenter la posologie à deux pulvérisations dans chaque narine en une prise par jour (dose journalière totale = 110 µg).

Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, il est recommandé de réduire la posologie à une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 µg).

CTJ : 0,14 €.

Pour obtenir l'effet thérapeutique optimal, une utilisation régulière est recommandée. Un effet apparaît dès 8 heures après la première administration. Cependant, plusieurs jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'efficacité maximale, et le patient doit être informé que ses symptômes s'amélioreront grâce à une prise régulière et continue du traitement (cf Pharmacodynamie). La durée du traitement devra être limitée à la période d'exposition allergénique.

Enfants de moins de 6 ans :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Avamys chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Avamys en suspension pour pulvérisation nasale est destiné à une administration par voie nasale uniquement.

Le pulvérisateur nasal doit être agité avant utilisation. Lors du premier usage, il est amorcé en pressant le bouton latéral au moins six fois (jusqu'à l'apparition d'une fine brume), en tenant le dispositif bien droit. Un réamorçage (environ 6 pulvérisations jusqu'à l'apparition d'une fine brume) est nécessaire si le capuchon a été enlevé pendant 5 jours ou si le pulvérisateur n'a pas été utilisé pendant au moins 30 jours.

Après chaque utilisation, le pulvérisateur doit être nettoyé et le capuchon remis en place.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets systémiques liés aux corticoïdes :

Les effets systémiques liés aux corticoïdes administrés par voie nasale peuvent apparaître, en particulier en cas de fortes doses prescrites sur des périodes prolongées. Le risque de survenue de ces effets est beaucoup moins important qu'avec les corticoïdes administrés par voie orale et ces effets peuvent varier en fonction des patients et des préparations de corticoïdes utilisées. Les effets systémiques potentiels peuvent inclure un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte, un glaucome et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux, incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Un traitement par corticoïdes administrés par voie nasale à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une freination corticosurrénalienne avec retentissement clinique. Si des doses supérieures à celles recommandées doivent être utilisées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale devra être envisagée pendant les périodes de stress ou en cas d'intervention chirurgicale. Aucune freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) n'a été observé chez les sujets adultes, adolescents ou enfants recevant le furoate de fluticasone à la dose de 110 µg en une prise par jour. Cependant, il convient de toujours réduire la dose de furoate de fluticasone administrée par voie nasale à la dose minimale permettant un maintien du contrôle efficace des symptômes de la rhinite. Comme avec tous les corticoïdes par voie nasale, il convient de rester vigilant sur l'exposition systémique totale qui peut résulter d'une corticothérapie associée par d'autres voies d'administration.

En cas de suspicion d'une altération des fonctions surrénaliennes, la prudence est recommandée lors d'un relais d'une corticothérapie systémique par le furoate de fluticasone par voie nasale.

Troubles visuels :

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Retard de croissance :

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants ayant reçu des corticoïdes par voie nasale à la posologie préconisée. Un ralentissement de la croissance a été observé chez les enfants traités par furoate de fluticasone à la dose de 110 µg par jour pendant un an (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Il convient par conséquent de rechercher la dose minimale efficace pour contrôler les symptômes chez les enfants (cf Posologie/Mode d'administration).

La surveillance régulière de la croissance des enfants recevant une corticothérapie par voie nasale au long cours est donc recommandée. Si un ralentissement de la croissance est observé, le traitement devra être réévalué afin de réduire, si possible, la dose de corticoïdes par voie nasale à la dose minimale permettant un maintien du contrôle des symptômes de la rhinite. De plus, il conviendra d'envisager l'orientation du patient vers un pédiatre (cf Pharmacodynamie).

Patients sous traitement par ritonavir :

L'administration concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interaction avec les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 :

Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé par un effet de premier passage hépatique important, médié par le cytochrome P450 3A4.

Par analogie avec les résultats observés avec un autre corticoïde (propionate de fluticasone), également métabolisé par le CYP3A4, l'administration concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de furoate de fluticasone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (incluant les médicaments contenant du cobicistat) car une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables systémiques est attendue. Leur co-administration doit être évitée à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque accru de survenue d'effets indésirables systémiques des corticoïdes ; si cela devait être le cas, les patients devront être surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes. Une étude d'interaction du furoate de fluticasone administré par voie nasale avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré que le nombre de sujets présentant des concentrations mesurables de furoate de fluticasone était plus important dans le groupe de sujets traités par kétoconazole (6 sujets sur 20) que dans le groupe des sujets recevant le placebo (1 sujet sur 20). Cette légère augmentation de l'exposition systémique n'a pas entraîné de différence statistiquement significative sur la cortisolémie des 24 heures entre les deux groupes.

Les données relatives à l'effet inducteur ou inhibiteur du furoate de fluticasone suggèrent, en théorie, l'absence de risque d'interaction potentielle aux doses préconisées par voie nasale avec les autres composés métabolisés par le cytochrome P450. En conséquence, aucune étude clinique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données fiables concernant l'utilisation du furoate de fluticasone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont montré la survenue de malformations avec fente palatine et des retards de croissance intra-utérine. La signification clinique de ces observations pour l'homme n'est pas établie compte tenu des faibles taux plasmatiques avec le produit administré par voie nasale (cf Pharmacocinétique). Le furoate de fluticasone ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus ou le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le passage du furoate de fluticasone dans le lait maternel après administration par voie nasale n'est pas connu.

L'administration de furoate de fluticasone aux femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le nouveau-né ou le nourrisson.

FÉCONDITÉ :

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du furoate de fluticasone sur la fécondité dans l'espèce humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Avamys sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont négligeables, voire nuls.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Épistaxis, ulcération nasale et céphalées sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par furoate de fluticasone. Les effets indésirables les plus graves rapportés sont de rares cas de réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques (moins de 1 cas pour 1000 patients).

Présentation tabulée des effets indésirables :

Plus de 2700 patients ont été traités par furoate de fluticasone dans les études d'efficacité et de sécurité dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle. La population pédiatrique exposée au furoate de fluticasone dans les études d'efficacité et de sécurité dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle a inclus 243 patients âgés de 12 à moins de 18 ans, 790 patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 241 patients âgés de 2 à moins de 6 ans.

Les fréquences des effets indésirables mentionnés ci-dessous sont issues des études cliniques. La convention suivante a été utilisée afin d'établir une classification des fréquences : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.

Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, œdème de Quincke, rash, et urticaire
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Troubles oculaires	
Fréquence indéterminée	Modifications oculaires transitoires (cf Expérience clinique), vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Épistaxis*
Fréquent	Ulcération nasale
Peu fréquent	Rhinalgie, gêne au niveau des fosses nasales (incluant sensation de brûlure, irritation et douleur), sécheresse de la muqueuse nasale
Très rare	Perforation de la cloison nasale
Troubles musculo-squelettiques et systémiques (enfants)	
Fréquence indéterminée	Retard de croissance** (cf Expérience clinique)

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Épistaxis :

* L'épistaxis était en général d'intensité faible à modérée. Chez les adultes et les adolescents, l'incidence d'épistaxis était supérieure lors d'une utilisation au long cours (plus de 6 semaines) par rapport à une utilisation à court terme (jusqu'à 6 semaines).

Effets systémiques :

L'administration de corticoïdes par voie nasale, notamment quand ils sont prescrits à fortes doses pendant une période prolongée, peut entraîner des effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de retard de croissance ont été rapportés chez les enfants sous corticothérapie par voie nasale.

Population pédiatrique :

La sécurité chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été entièrement établie. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique sont similaires à ceux observés dans la population adulte.

Épistaxis :

* Dans les études cliniques pédiatriques d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, l'incidence des cas d'épistaxis était similaire pour les enfants traités par furoate de fluticasone et par placebo.

Retard de croissance :

** Au cours d'une étude clinique d'un an évaluant la croissance chez des enfants prépubères recevant 110 µg de furoate de fluticasone une fois par jour, une différence moyenne de la vitesse de croissance de – 0,27 cm par an a été observée dans le groupe de traitement par rapport au placebo (cf Efficacité clinique et sécurité ci-dessous).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours d'une étude de biodisponibilité, il n'a pas été observé de réaction indésirable systémique après administration pendant 3 jours de doses intranasales allant jusqu'à 2640 µg par jour (cf Pharmacocinétique).

Un surdosage aigu ne nécessite pas en général de mesure particulière autre que la surveillance du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations nasales, corticoïdes (code ATC : R01AD12).

Mécanisme d'action :

Le furoate de fluticasone est un corticoïde synthétique trifluoré ayant une très grande affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes et exerçant une activité anti-inflammatoire puissante.

Efficacité et sécurité cliniques :

Rhinite allergique saisonnière chez les adultes et adolescents :

Comparé au placebo, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg en une prise par jour a significativement amélioré les symptômes nasaux (incluant rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements et prurit nasal) et les symptômes oculaires (incluant prurit/brûlure, larmoiement/écoulement et rougeur des yeux) dans chacune des quatre études réalisées. L'efficacité a été maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration du produit en une prise par jour. Un effet thérapeutique est apparu dès 8 heures après la première administration, avec une amélioration supplémentaire au cours de l'administration les jours suivants.

Dans chacune des quatre études réalisées, la réponse globale au traitement perçue par les patients ainsi que leur évaluation sur une échelle de qualité de vie (RQLQ : « Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire », questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite) étaient significativement améliorées avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale.

Rhinite allergique perannuelle chez les adultes et adolescents :

Dans trois études, les symptômes nasaux et la réponse globale au traitement perçue par les patients étaient significativement améliorés avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg en une prise par jour par rapport au placebo.

Dans une étude, les symptômes oculaires ainsi que la qualité de vie (RQLQ) étaient significativement améliorés avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg en une prise par jour par rapport au placebo.

L'efficacité a été maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration du produit en une prise par jour.

Dans une étude de deux ans évaluant la tolérance oculaire du furoate de fluticasone (110 µg une fois par jour en pulvérisation intranasale), des adultes et des adolescents présentant une rhinite allergique perannuelle ont reçu soit du furoate de fluticasone (n = 367) soit un placebo (n = 181). Les principaux résultats (délai d'apparition d'une opacification sous-capsulaire postérieure du cristallin [⩾ 0,3 par rapport aux valeurs initiales - selon le système de classification des opacités du cristallin (Lens Opacities Classification System), version III (grade LOCS III)] et délai d'apparition d'une augmentation de la pression intraoculaire [PIO : ⩾ 7 mmHg par rapport aux valeurs initiales]) n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Des augmentations de l'opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin (⩾ 0,3 par rapport aux valeurs initiales) ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par 110 µg de furoate de fluticasone (14 [4 %]) que chez les sujets recevant le placebo (4 [2 %]) ; ces augmentations ont été transitoires pour 10 sujets du groupe furoate de fluticasone et pour 2 sujets du groupe placebo. Des augmentations de la PIO (⩾ 7 mmHg par rapport aux valeurs initiales) ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par 110 µg de furoate de fluticasone une fois par jour : n = 7 (2 %) que dans le groupe placebo : n = 1 (< 1 %). Ces évènements ont été transitoires pour 6 sujets du groupe furoate de fluticasone et 1 sujet du groupe placebo. Une opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin dans la limite de ± 0,1 par rapport aux valeurs initiales a été observée pour chaque œil chez 95 % des sujets des deux groupes de traitement aux semaines 52 et 104, et une augmentation de l'opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin ⩾ 0,3 par rapport aux valeurs initiales a été observée chez ⩽ 1 % des sujets des deux groupes de traitement à la semaine 104. Des valeurs de PIO dans la limite de ± 5 mmHg par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez la majorité des sujets (> 95 %) aux semaines 52 et 104. Les augmentations de l'opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin ou de la PIO n'ont été accompagnées d'aucun effet indésirable de type cataractes ou glaucomes.

Population pédiatrique :

Rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les enfants :

La posologie pédiatrique repose sur l'évaluation de données d'efficacité chez des enfants ayant une rhinite allergique.

Dans la rhinite allergique saisonnière, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg en une prise par jour s'est montré efficace. A la dose de 55 µg en une prise par jour, aucune différence significative n'a été observée entre le furoate de fluticasone et le placebo sur l'ensemble des critères de jugement.
Dans la rhinite allergique perannuelle, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 55 µg en une prise par jour s'est montré plus efficace que le furoate de fluticasone à la dose de 110 µg en une prise par jour sur les 4 semaines de traitement. Une analyse *post hoc* des données recueillies à 6 et 12 semaines dans cette étude, ainsi qu'une étude de tolérance de 6 semaines sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ont montré l'efficacité du furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg en une prise par jour.
Dans une étude sur 6 semaines ayant évalué l'effet du furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg en une prise par jour sur la fonction surrénalienne chez des enfants âgés de 2 à 11 ans, aucun effet significatif sur la cortisolémie des 24 heures n'a été mis en évidence par rapport au placebo.
Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a évalué les effets d'un traitement par furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 µg une fois par jour pendant un an sur la vitesse de croissance avec stadiométrie, chez 474 enfants prépubères (âgés de 5 à 7,5 ans pour les filles et de 5 à 8,5 ans pour les garçons). Sur une période de traitement de 52 semaines, une vitesse de croissance moyenne plus faible a été observée chez les patients recevant le furoate de fluticasone (5,19 cm/an) par rapport à ceux recevant le placebo (5,46 cm/an). La différence moyenne observée dans le groupe de traitement était de - 0,27 cm/an (IC 95 % : - 0,48 à - 0,06).

Rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les enfants (de moins de 6 ans) :
Des études de tolérance et d'efficacité ont été réalisées dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez un total de 271 patients âgés de 2 à 5 ans, parmi lesquels 176 ont été exposés au furoate de fluticasone. La tolérance et l'efficacité n'ont pas été clairement établies dans cette tranche d'âge.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le furoate de fluticasone est partiellement absorbé par voie digestive et subit un effet de premier passage hépatique et intestinal important qui conduit à une exposition systémique négligeable. Une dose journalière intranasale de 110 µg n'entraîne pas habituellement des concentrations plasmatiques quantifiables (< 10 pg/ml). La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone administré par voie nasale est de 0,50 %, ce qui signifie que moins de 1 microgramme de furoate de fluticasone serait disponible au niveau systémique après l'administration de 110 µg par voie nasale (cf Surdosage).
Distribution :
La liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. Le furoate de fluticasone est largement distribué avec un volume de distribution à l'état d'équilibre qui atteint, en moyenne, 608 l.
Biotransformation :
Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé (clairance plasmatique totale de 58,7 l/h) de la circulation systémique principalement par métabolisation hépatique, par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, en un métabolite 17β-carboxylé inactif (GW694301X). La principale voie métabolique est une hydrolyse de la fonction S-fluorométhyl-carbothioate en un acide 17β-carboxylique inactif. Les études *in vivo* n'ont pas montré de clivage du composé furoate pour former la fluticasone.
Élimination :
Après administration par voies orale et intraveineuse, l'élimination est principalement fécale indiquant une excrétion du furoate de fluticasone et de ses métabolites par la bile. Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination est en moyenne de 15,1 heures. L'excrétion urinaire correspond approximativement à 1 et 2 % de la dose administrée respectivement par voie orale et intraveineuse.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
Chez la majorité des patients, le furoate de fluticasone n'est pas quantifiable (< 10 pg/ml) après administration nasale d'une dose journalière de 110 µg. Des concentrations plasmatiques mesurables ont été observées chez 15,1 % des patients pédiatriques après administration nasale d'une dose journalière de 110 µg et chez seulement 6,8 % des patients pédiatriques après administration d'une dose journalière de 55 µg. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation des concentrations de furoate de fluticasone chez les plus jeunes enfants (moins de 6 ans). Chez les sujets chez qui les taux plasmatiques étaient mesurables, les valeurs médianes de la concentration en furoate de fluticasone étaient de 18,4 pg/ml et de 18,9 pg/ml chez les enfants âgés respectivement de 2 à 5 ans et 6 à 11 ans après administration de 55 µg.
A la dose de 110 µg, les concentrations moyennes chez les sujets ayant des taux quantifiables étaient de 14,3 pg/ml et de 14,4 pg/ml chez les enfants âgés respectivement de 2 à 5 ans et 6 à 11 ans. Ces valeurs sont superposables à celles observées chez les adultes (plus de 12 ans) pour lesquels les concentrations moyennes chez les sujets ayant des taux mesurables étaient respectivement de 15,4 pg/ml et de 21,8 pg/ml aux doses de 55 µg et de 110 µg.
Personnes âgées :
Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour un faible nombre de patients âgés (⩾ 65 ans, n = 23/872 ; 2,6 %). Il n'a pas été observé une incidence accrue de patients âgés chez qui le furoate de fluticasone plasmatique a pu être quantifié par rapport aux patients plus jeunes.
Insuffisance rénale :
Le furoate de fluticasone n'a pas été détecté dans les urines des volontaires sains après administration par voie nasale. Moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Aussi, une insuffisance rénale ne devrait pas avoir de retentissement sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone.
Insuffisance hépatique :
Il n'existe pas de donnée après administration par voie nasale du furoate de fluticasone chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Les données disponibles ont été obtenues après administration de furoate de fluticasone (sous forme de furoate de fluticasone ou de l'association fixe furoate de fluticasone/vilantérol) par voie inhalée chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Elles peuvent être extrapolées à l'administration du furoate de fluticasone par voie nasale. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), une étude portant sur l'inhalation orale d'une dose unique de 400 µg de furoate de fluticasone a montré une augmentation de la C_{max} (42 %) et de l'$ASC_{0-\infty}$ (172 %) et une diminution modérée (23 % en moyenne) des taux de cortisol chez ces patients par rapport aux sujets sains. Après administration répétée de furoate de fluticasone/vilantérol par voie inhalée pendant 7 jours, l'exposition systémique du furoate de fluticasone (mesurée par l'$ASC_{(0-24)}$) était augmentée (en moyenne d'un facteur deux), chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) par rapport aux sujets sains. L'augmentation de l'exposition systémique du furoate de fluticasone chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol à la dose de 200/25 µg) a été associée à une réduction de la cortisolémie de 34 % en moyenne par rapport aux sujets sains. Aucun effet sur la cortisolémie n'a été observé chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol à la dose de 100/12,5 µg). Ces observations suggèrent que l'exposition moyenne attendue avec une dose de 110 µg de furoate de fluticasone par voie nasale ne devrait pas avoir d'effet inhibiteur sur le cortisol dans cette population.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les résultats des études de toxicologie générale sont similaires à ceux observés avec d'autres corticoïdes et sont le reflet d'une amplification des effets pharmacologiques. Les doses préconisées par voie nasale chez l'homme conduisant à une exposition systémique faible, ces observations ne sont pas extrapolées aux effets de l'administration chez l'homme. Aucun effet génotoxique du furoate de fluticasone n'a été observé au cours des tests conventionnels de génotoxicité. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé d'augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs au cours des études menées sur 2 ans de traitement par inhalation chez les rats et les souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Maintenir en position verticale.
Toujours garder le capuchon sur le pulvérisateur.
Durée de conservation après première utilisation : 2 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU 1/07/434/003 ; CIP 3400938322446 (RCP rév 18.08.17).
Prix : 7,65 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

AVAXIM® 160 U

vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (trouble et blanchâtre) : Seringue préremplie de 0,5 ml, avec bouchon-piston et 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose vaccinante*

Virus de l'hépatite A
souche GBM(1), inactivé(2) .... 160 unités(3)
Excipients : 2-phénoxyéthanol, formaldéhyde, milieu 199 Hanks(4) (sans rouge phénol) supplémenté avec du polysorbate 80.

(1) Cultivée sur cellules diploïdes humaines MRC-5.
(2) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3 mg d'aluminium).
(3) En l'absence de référence internationale standardisée, le contenu antigénique est exprimé à l'aide d'une référence interne.
(4) Mélange complexe d'acides aminés (incluant la phénylalanine), de sels minéraux, de vitamines, et d'autres composants, dilué dans de l'eau pour préparations injectables et avec un pH ajusté avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez l'adolescent à partir de 16 ans et chez l'adulte.
Ce vaccin doit être administré conformément aux recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée pour les sujets à partir de 16 ans est de 0,5 ml.
La protection initiale est obtenue après une seule injection.
Afin d'obtenir une protection à long terme contre les infections causées par le virus de l'hépatite A, chez l'adolescent à partir de 16 ans et chez l'adulte, une deuxième dose (rappel) doit être administrée de préférence 6 à 12 mois après la première vaccination, et peut l'être jusqu'à 36 mois après la première vaccination (cf Pharmacodynamie). Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au-delà de 10 ans) après la seconde dose (rappel).
Ce vaccin peut également être administré en dose de rappel de la vaccination hépatite A chez les sujets à partir de 16 ans ayant reçu une première injection avec le vaccin combiné typhoïdique (polyosidique Vi purifié) et hépatite A (inactivé) 6 à 36 mois plus tôt.
MODE D'ADMINISTRATION :
- Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire (IM). Le site d'injection recommandé est la région du deltoïde.
- Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.
- Le vaccin ne doit pas être administré dans le muscle fessier en raison de la quantité variable de tissu graisseux dans cette région, pouvant être à l'origine d'une variabilité de l'efficacité du vaccin.
- Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
- Ne pas injecter par voie intradermique.
- Cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions de préparation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ou à la néomycine (qui peut être présente dans chaque dose à l'état de trace due à son utilisation lors de la fabrication).
- Hypersensibilité à la suite d'une injection antérieure de ce vaccin.
- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile sévère aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.
- Avaxim 160 U n'a pas été étudié chez les patients présentant une immunité diminuée.
- Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en particulier chez les adolescents. Cela peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme des troubles transitoires de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.
- Un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience peut induire une diminution de la réponse immunitaire au vaccin.
Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner ou de s'assurer de la bonne protection du sujet. Néanmoins, la vaccination de sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée bien que la réponse en anticorps puisse être limitée.
- Du fait de la durée d'incubation de l'hépatite A, l'infection peut être présente mais asymptomatique au moment de la vaccination. L'effet de l'administration d'Avaxim 160 U pendant la période d'incubation de l'hépatite A n'a pas été documenté. Dans ce cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite A.
- L'utilisation de ce vaccin chez les sujets ayant une atteinte hépatique devra être considérée avec attention, aucune étude n'ayant été effectuée chez ces sujets.
- Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.
- Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'administration simultanée d'immunoglobulines avec ce vaccin en deux sites séparés peut être pratiquée. Les taux de séroprotection ne sont pas modifiés mais les titres d'anticorps peuvent être inférieurs à ceux obtenus lorsque ce vaccin est administré isolément.
Quand l'administration concomitante est considérée comme nécessaire, Avaxim 160 U ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans une même seringue ; les autres vaccins doivent être administrés en des sites différents avec des seringues et des aiguilles différentes.
Ce vaccin étant inactivé, l'association avec un(d') autre(s) vaccin(s) inactivé(s) en utilisant un site d'injection différent n'entraîne généralement pas d'interférence.
Ce vaccin peut être administré simultanément, mais en deux sites séparés, avec un vaccin typhoïdique polyosidique (Typhim Vi) sans que la réponse immunitaire à l'un ou à l'autre des antigènes ne soit modifiée.
Ce vaccin peut être administré simultanément, mais en deux sites séparés, avec un vaccin vivant contre la fièvre jaune.
Ce vaccin peut être utilisé en rappel chez les sujets ayant reçu une primovaccination avec un autre vaccin inactivé contre l'hépatite A.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin contre l'hépatite A lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce vaccin pendant la grossesse sauf en situation de risque de contamination important.
ALLAITEMENT : L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont issus des études cliniques et de l'expérience après commercialisation dans le monde.
Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante :
Très fréquent (⩾ 1/10).
Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10).
Peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100).
Rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000).
Très rare (< 10 000), y compris les cas isolés.
Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
Affections du système nerveux :
Fréquent : céphalées.
Fréquence indéterminée : syncope vasovagale en réponse à l'injection.
Affections gastro-intestinales :
Fréquent : nausées, vomissements, diminution de l'appétit, diarrhées, douleurs abdominales.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : urticaire, rash associé ou non à un prurit.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Fréquent : myalgies, arthralgies.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : asthénie, douleur légère au site d'injection.
- Fréquent : fièvre légère.
- Peu fréquent : érythème au site d'injection.
- Rare : nodule au site d'injection.

Investigations :
Rare : élévation des transaminases sériques (légère et transitoire).
Les réactions ont été moins fréquemment rapportées après l'injection de rappel qu'après la première dose.
Ce vaccin a été aussi bien toléré chez les sujets séropositifs, vis-à-vis du virus de l'hépatite A, que chez les sujets séronégatifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec Avaxim 160 U, sans événement indésirable spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre l'hépatite A (code ATC : J07BC02).
Ce vaccin est préparé à partir du virus de l'hépatite A cultivé, purifié, puis inactivé par le formaldéhyde.
Il confère une immunité vis-à-vis du virus de l'hépatite A en induisant une réponse d'anticorps supérieure à celle obtenue après immunisation passive par des immunoglobulines. Les anticorps apparaissent rapidement après la première injection et 14 jours après la vaccination, plus de 90 % des sujets immunocompétents sont séroprotégés (titre supérieur à 20 mUI/ml). Un mois après la première injection, près de 100 % des sujets ont un titre supérieur à 20 mUI/ml. L'immunité peut persister jusqu'au 36e mois. Dans une étude de 103 sujets sains dont la sérologie a été suivie pendant 3 ans après la première injection d'Avaxim 160 U, 99 % avaient encore, au 36e mois, un titre en anticorps contre le virus de l'hépatite A d'au moins 20 mUI/ml.
La persistance à long terme d'un niveau protecteur d'anticorps contre le virus hépatite A après une seconde dose (rappel) d'Avaxim 160 U n'est actuellement pas établie. Toutefois, les données disponibles suggèrent que les anticorps contre le virus de l'hépatite A persistent au-delà de 10 ans après la seconde dose chez les personnes saines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale et hypersensibilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. S'il est congelé, le vaccin doit être éliminé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant injection, jusqu'à obtention d'une suspension homogène.
Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille séparée doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
Le vaccin doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules étrangères.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937082020 (1996, RCP rév 08.11.16).
Prix : 23,51 € (1 seringue préremplie de 0,5 ml).
Remb Séc soc à 65 % pour les populations suivantes :
- patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques) ;
- patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C.

Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

AVAXIM ® 80 U PÉDIATRIQUE
vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (trouble et blanchâtre) *:* Seringue préremplie de 0,5 ml, munie d'un bouchon-piston, avec 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.
Seringue préremplie de 0,5 ml, munie d'un bouchon-piston, avec 1 aiguille attachée, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose vaccinante*

Virus de l'hépatite A
souche GBM(1), inactivé(2) .... 80 unités(3)
Excipients : 2-phénoxyéthanol, formaldéhyde, milieu 199 Hanks (le milieu 199 Hanks est un mélange complexe d'acides aminés (incluant la phénylalanine), de sels minéraux, de vitamines et d'autres composants, dilué dans de l'eau pour préparations injectables et avec un pH ajusté avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium) [sans rouge phénol] supplémenté avec du polysorbate 80.

(1) Cultivée sur cellules diploïdes humaines MRC-5.
(2) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,15 mg d'aluminium).
(3) En l'absence de référence internationale standardisée, le contenu antigénique est exprimé à l'aide d'une référence interne.

DC INDICATIONS

Avaxim 80 U Pédiatrique est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez l'enfant âgé de 12 mois à 15 ans inclus.
Ce vaccin doit être administré conformément aux recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La primovaccination est assurée par une seule dose de vaccin. La dose recommandée est de 0,5 ml pour chaque injection. Afin d'assurer une protection à long terme, il est recommandé d'administrer une dose de rappel 6 à 36 mois après la première injection.
Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au-delà de 10 ans) après la seconde dose (rappel).
MODE D'ADMINISTRATION :
Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site d'injection recommandé est la région du deltoïde. Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.
Le vaccin ne doit pas être administré dans le muscle fessier en raison de la quantité variable de tissu graisseux dans cette région, pouvant être à l'origine d'une variabilité de l'efficacité du vaccin.
Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
Ne pas injecter par voie intradermique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients, à la néomycine (qui peut être présente dans chaque dose à l'état de trace, due à son utilisation lors de la fabrication).
- Hypersensibilité à la suite d'une injection antérieure de ce vaccin.
- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile sévère aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en particulier chez les adolescents. Cela peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme des troubles transitoires de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.
Avaxim 80 U Pédiatrique n'a pas été étudié chez les patients présentant une immunité diminuée.
Un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience peut induire une diminution de la réponse immunitaire au vaccin. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner ou de s'assurer de la bonne protection du sujet. Néanmoins, la vaccination de sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée bien que la réponse en anticorps puisse être limitée.
Du fait de la durée d'incubation de l'hépatite A, l'infection peut être présente mais asymptomatique au moment de la vaccination.
L'effet de l'administration d'Avaxim 80 U Pédiatrique pendant la période d'incubation de l'hépatite A n'a pas été documenté.
Dans ce cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite A.
L'utilisation de ce vaccin chez les sujets ayant une atteinte hépatique devra être considérée avec attention, aucune étude n'ayant été effectuée chez ces sujets.
Comme avec tous les vaccins, la vaccination peut ne pas générer une réponse protectrice chez certains vaccinés.
Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite B, de hépatite C, de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'administration simultanée d'immunoglobulines avec ce vaccin en deux sites séparés peut être pratiquée. Les taux de séroprotection ne sont pas modifiés mais les titres d'anticorps peuvent être inférieurs à ceux obtenus lorsque ce vaccin est administré isolément.
En cas d'administration simultanée, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue. Ce vaccin peut être administré simultanément, en deux sites séparés avec le rappel des vaccins de routine de l'enfant dans sa deuxième année, soit les différents vaccins contenant une ou plusieurs des valences diphtérie, tétanos, coqueluche (acellulaire ou germes entiers), *Haemophilus influenza* de type b et poliomyélite inactivée ou poliomyélite orale.
Le vaccin peut être administré simultanément, mais en deux sites d'injection séparés, avec un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.
Ce vaccin peut être utilisé en rappel chez les sujets ayant reçu une primovaccination avec un autre vaccin inactivé contre l'hépatite A.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin contre l'hépatite A lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce vaccin pendant la grossesse, sauf en situation de risque de contamination important.
ALLAITEMENT :
L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont issus des études cliniques et de l'expérience après commercialisation dans le monde.
Dans chaque classe de système d'organes, les effets sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes en premier, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) y compris des cas isolés.
Études cliniques :
Au cours des études cliniques, plus de 3500 enfants âgés de 12 mois à 15 ans ont été vaccinés avec ce vaccin (environ 7000 doses administrées).
Tous les effets indésirables ont été modérés et limités aux premiers jours suivant la vaccination avec régression spontanée. Des réactions ont été plus rarement rapportées après administration de la dose de rappel qu'après la première dose.
Cependant, comme pour toute spécialité pharmaceutique, il se peut que des effets indésirables plus rares soient rapportés lors d'une utilisation plus étendue du vaccin.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : diminution de l'appétit.

Affections psychiatriques
- Fréquent : irritabilité, insomnies.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgies, myalgies.

Troubles généraux et anomalie au site d'administration :
- Fréquent : réactions locales au point d'injection, telles que douleur, rougeur, œdème ou induration, fièvre, asthénie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash, urticaire.

Expérience après commercialisation :
Basé sur des déclarations spontanées, les effets indésirables suivants ont été également rapportés pendant la commercialisation d'Avaxim 80 U Pédiatrique. Ces effets ont été rapportés très rarement. Cependant, l'incidence exacte n'est pas connue (elle ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).
Affections du système nerveux :
- Syncope vasovagale en réponse à l'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il est improbable qu'un surdosage provoque un effet nocif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin viral (code ATC : J07BC02).
Ce vaccin est préparé à partir du virus de l'hépatite A cultivé, récolté et inactivé par le formaldéhyde.
Il confère une immunité vis-à-vis du virus de l'hépatite A en induisant des titres d'anticorps plus durables et plus élevés que ceux obtenus après une immunisation passive par des immunoglobulines. Ce vaccin confère des titres d'anticorps protecteurs vis-à-vis du virus de l'hépatite A (⩾ 20 mUI/ml) dans les deux semaines suivant l'injection chez plus de 95 % des sujets et chez 100 % des sujets avant administration de la dose de rappel.
L'immunité persiste 6 à 36 mois et est renforcée par une dose de rappel.
La persistance à long terme d'un niveau protecteur des anticorps contre le virus hépatite A après une seconde dose (rappel) d'Avaxim 80 U Pédiatrique n'est actuellement pas établie. Toutefois, les données disponibles suggèrent que les anticorps contre le virus hépatite A persistent au-delà de 10 ans après la seconde dose, chez les personnes saines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale et hypersensibilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant l'injection pour obtenir une suspension homogène.
Le vaccin doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules étrangères.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400922459585 (2001, RCP rév 28.01.16) ser préremplie + 2 aiguilles séparées.
3400935677242 (2001, RCP rév 28.01.16) ser préremplie + 1 aiguille attachée.
Prix : 15,24 € (1 seringue préremplie + 2 aiguilles séparées).
15,24 € (1 seringue préremplie + 1 aiguille attachée).
Remb Séc soc à 65 % dans les populations suivantes :
- patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques) ;
- patients atteints d'hépatopathies chroniques actives, notamment dues aux virus des hépatites B et C.

Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

AVENA SATIVA TEINTURE MÈRE WELEDA

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes : Flacon de 60 ml, muni d'un compte-gouttes.

COMPOSITION

Avena sativa, teinture mère.
Excipients : eau purifiée, éthanol à 96 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique, réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, traditionnellement utilisé dans les troubles du sommeil, notamment par suite de surmenage nerveux, ainsi que dans les cas d'asthénie passagère.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans :
- Asthénie : 20 gouttes, 3 fois par jour.
- Troubles du sommeil : 20 gouttes, 3 fois par jour, et 40 gouttes au coucher.

Voie orale.
Espacer les prises dès l'amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.
Le traitement ne devra pas dépasser un mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de l'éthanol : 45 % v/v, c'est-à-dire 0,4 g d'alcool par unité de prise (20 gouttes).
L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tout produit actif, ce médicament peut entraîner chez certaines personnes des effets plus ou moins gênants, notamment une allergie nécessitant l'arrêt du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le

bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.

Prélever le nombre de gouttes de teinture mère correspondant à la posologie indiquée à l'aide du compte-gouttes.

Bien refermer le flacon, par vissage du bouchon sur son pas de vis après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939560410 (2009, RCP rév 17.09.12).

Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire

9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue

Tél : 03 89 69 68 00

Site web : www.weleda.fr

AVLOCARDYL voie orale

propranolol chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antiarythmiques
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Cirrhose
- Neurologie / Algie vasculaire de la face
- Neurologie / Antimigraineux

AVLOCARDYL LP voie orale

propranolol chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antiarythmiques
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Cirrhose
- Neurologie / Antimigraineux

AVODART

dutastéride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 0,5 mg (opaque, de forme oblongue ; marquée « GX CE2 » ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes opaques.

COMPOSITION *p capsule*

Dutastéride (DCI) .... 0,5 mg

Excipients : mono et diglycérides d'acides caprylique/caprique, butylhydroxytoluène (E 321). *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), triglycérides à chaînes moyennes, lécithine (peut contenir de l'huile de soja). *Composition de l'encre d'impression rouge :* oxyde de fer rouge (E 172) comme colorant, acétophtalate de polyvinyle, propylène glycol et macrogol 400.

Excipient à effet notoire : chaque capsule contient de la lécithine (qui peut contenir de l'huile de soja).

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).
- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.

Pour les informations sur les effets du traitement et les populations étudiées au cours des essais cliniques, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Avodart peut être administré seul ou en association avec l'alphabloquant tamsulosine (0,4 mg) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie.

Adultes (incluant les patients âgés) :

La posologie recommandée d'Avodart est d'une capsule (0,5 mg) par jour par voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes car le contact avec le contenu de la capsule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée. Les capsules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

Même si une amélioration rapide peut être constatée, un traitement d'au moins 6 mois peut être nécessaire pour obtenir une réponse optimale.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

CTJ : 0,66 €.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Toutefois, il n'est pas nécessaire de prévoir une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique, ainsi des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du dutastéride est contre-indiquée (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

Avodart est contre-indiqué chez :

- les femmes, les enfants et les adolescents (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- les patients ayant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, au soja, à la cacahuète ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une association thérapeutique doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque du fait d'une augmentation possible d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque) et ceci après avoir envisagé les autres alternatives, y compris les monothérapies (cf Posologie/Mode d'administration).

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

L'étude REDUCE, essai sur 4 ans, multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo visait à étudier l'effet du dutastéride à un dosage de 0,5 mg par jour chez des patients ayant un risque élevé de cancer de la prostate (incluant des hommes de 50 à 75 ans avec un taux de PSA compris entre 2,5 et 10 ng/ml et une biopsie de la prostate négative 6 mois avant l'inclusion dans l'étude). Les résultats de l'étude ont montré une incidence plus élevée de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8-10 chez les hommes traités par dutastéride (n = 29, 0,9 %) en comparaison à ceux prenant un placebo (n = 19, 0,6 %). La relation entre le dutastéride et les cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8-10 n'est pas clairement établie. En conséquence, les hommes traités par Avodart doivent faire l'objet d'une évaluation régulière concernant le cancer de la prostate (cf Pharmacodynamie).

Antigène spécifique de prostate (PSA) :

Le taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) est un examen important dans le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, Avodart entraîne une diminution des taux sériques moyens de PSA d'environ 50 %.

Un nouveau dosage de référence du PSA doit être effectué après 6 mois de traitement chez les patients recevant Avodart. Il est recommandé par la suite de surveiller régulièrement les valeurs de PSA. Au cours d'un traitement par Avodart, toute augmentation confirmée du taux de PSA par rapport à sa valeur la plus basse peut signaler la présence d'un cancer de la prostate ou être due à une non-observance du traitement par Avodart. Cette augmentation doit être interprétée avec attention, même si ces valeurs restent dans la normale pour des hommes ne prenant pas un inhibiteur de la 5-alpha réductase (cf Pharmacodynamie). Pour interpréter une valeur de PSA chez un patient recevant Avodart, il faut rechercher les valeurs antérieures de PSA afin d'effectuer une comparaison.

Le traitement par Avodart n'interfère pas avec l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate une fois qu'une nouvelle valeur de base a été établie.

Le taux sérique de PSA total revient à son niveau de base dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant même pendant le traitement par Avodart. Si le clinicien choisit d'utiliser le pourcentage de PSA libre comme outil de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par Avodart, aucun ajustement de cette valeur n'apparaît nécessaire.

Un toucher rectal ainsi que d'autres examens pour le dépistage du cancer de la prostate doivent être effectués, chez les patients, avant de commencer tout traitement par Avodart et périodiquement par la suite.

Évènements indésirables cardiovasculaires :

Dans deux études cliniques d'une durée de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était légèrement plus élevée chez les sujets prenant l'association Avodart et un alphabloquant, principalement la tamsulosine, que chez les sujets ne prenant pas l'association. Cependant, l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans ces études était plus faible dans tous les groupes de traitement actif en comparaison avec le groupe placebo, et d'autres données disponibles pour le dutastéride ou des alphabloquants ne permettent pas de conclure à une augmentation des risques cardiovasculaires (voir aussi Pharmacodynamie).

Cancer du sein :

Des cas de cancer du sein ont été rarement rapportés chez des hommes prenant du dutastéride dans des essais cliniques et après sa commercialisation. Cependant des études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez l'homme traité par des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (cf Pharmacodynamie). Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter rapidement tout changement au niveau de leur tissu mammaire comme par exemple l'apparition d'une grosseur ou la survenue d'un écoulement au niveau du mamelon.

Capsules endommagées :

Comme le dutastéride est absorbé au niveau cutané, les femmes, les enfants et les adolescents doivent éviter tout contact avec des capsules endommagées (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). En cas de contact avec des capsules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon.

Insuffisance hépatique :

Le dutastéride n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration du dutastéride chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Pour les informations concernant la diminution des taux sériques de PSA durant le traitement par dutastéride et les conseils concernant la détection du cancer de la prostate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride :

Utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P :

Le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme. Des études *in vitro* indiquent que ce métabolisme est catalysé par les CYP3A4 et CYP3A5. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Cependant, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient, en moyenne, de 1,6 à 1,8 fois plus importantes chez un petit nombre de patients traités de manière concomitante, respectivement par vérapamil ou par diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P) que chez les autres patients.

L'association au long cours du dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques du dutastéride.

Une inhibition plus importante de la 5-alpha réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable.

Cependant, une diminution de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée en cas de survenue d'effet indésirable. Il faut noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être encore augmentée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être nécessaires pour atteindre un nouvel état d'équilibre. L'administration de 12 g de cholestyramine 1 heure après une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Le dutastéride n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou de la digoxine. Ceci indique que le dutastéride n'inhibe/n'induit pas le CYP2C9 ou la glycoprotéine P. Des études d'interaction *in vitro* montrent que le dutastéride n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4.

Dans une petite étude (n = 24) d'une durée de 2 semaines, chez un homme sain, le dutastéride (0,5 mg/jour) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. Il n'y avait également pas de signe indiquant une interaction pharmacodynamique dans cette étude.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Avodart est contre-indiqué chez la femme.

GROSSESSE :

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, et peut, s'il est administré à une femme enceinte portant un fœtus mâle, inhiber le développement des organes génitaux externes de ce fœtus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des sujets recevant une dose de 0,5 mg par jour d'Avodart.

On ne sait pas si un fœtus mâle est affecté lorsque sa mère est exposée au dutastéride contenu dans le sperme d'un patient traité (le risque étant plus grand pendant les 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha réductase, il est recommandé que le patient utilise un préservatif si sa partenaire est, ou peut être, potentiellement enceinte.

Pour les informations sur les données précliniques, cf Sécurité préclinique.

ALLAITEMENT :

Le passage du dutastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

FERTILITÉ :

Le dutastéride peut modifier les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes) chez l'homme sain (cf Pharmacodynamie). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Étant donné les propriétés pharmacodynamiques du dutastéride, le traitement par le dutastéride n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Avodart en monothérapie :

Environ 19 % des 2167 patients qui ont reçu du dutastéride dans les essais contrôlés de phase III versus placebo sur 2 ans ont développé des effets indésirables durant la première année de traitement. La majorité des effets étaient légers à modérés et concernaient le système reproducteur. Aucune modification du profil de tolérance n'est apparue au cours de l'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires des études cliniques.

Le tableau suivant décrit les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés et après commercialisation.

Les effets indésirables listés, rapportés au cours des essais cliniques ont été jugés par les investigateurs comme étant liés au traitement (avec une incidence supérieure ou égale à 1 %), avec une incidence plus élevée chez les patients traités par dutastéride que chez les patients sous placebo pendant la première année de traitement. L'incidence des effets indésirables rapportés après commercialisation n'est pas connue car elle correspond à un taux estimé issu des notifications spontanées plutôt qu'à une incidence réelle.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) : indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Système organe	Effet indésirable	Incidence de l'effet indésirable rapporté au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la 1re année de traitement (n = 2167)	Incidence pendant la 2e année de traitement (n = 1744)
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance *	6,0 %	1,7 %
	Modification (diminution) de la libido *	3,7 %	0,6 %
	Troubles de l'éjaculation *	1,8 %	0,5 %
	Affections du sein **	1,3 %	1,3 %
		Incidence de l'effet indésirable rapporté après commercialisation	
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème	Indéterminée	
Affections psychiatriques	Humeur dépressive	Indéterminée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose	Peu fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et gonflement testiculaire	Indéterminée	

* Ces événements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces événements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

** Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

Avodart en association avec l'alphabloquant tamsulosine :

Les données issues de l'étude CombAT sur 4 ans, comparant le dutastéride 0,5 mg seul (n = 1623), la tamsulosine 0,4 mg seule (n = 1611) administrés une fois par jour et en association (n = 1610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement, selon l'investigateur, pendant la première, la deuxième la troisième et la quatrième année de traitement était respectivement de 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie, et 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie.

L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe association durant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation.

Les effets indésirables suivants liés au traitement (selon l'investigateur) ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1 % pendant la première année de traitement de l'étude CombAT. L'incidence des effets indésirables durant les quatre années de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous :

Système classe organe Effets indésirables	Incidence pendant la période de traitement			
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 3
Association * (n) Dutastéride Tamsulosine	(n = 1610) (n = 1623) (n = 1611)	(n = 1428) (n = 1464) (n = 1468)	(n = 1283) (n = 1325) (n = 1281)	(n = 1200) (n = 1200) (n = 1112)
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses : - Association * - Dutastéride - Tamsulosine	 1,4 % 0,7 % 1,3 %	 0,1 % 0,1 % 0,4 %	 < 0,1 % < 0,1 % < 0,1 %	 0,2 % < 0,1 % 0 %

Affections cardiaques				
Insuffisance cardiaque (terme composite **) : - Association * - Dutastéride - Tamsulosine	 0,2 % <0,1 % 0,1 %	 0,4 % 0,1 % <0,1 %	 0,2 % <0,1 % 0,4 %	 0,2 % 0 % 0,2 %
Affections des organes de reproduction et du sein, affection psychiatriques, investigations				
Impuissance *** : - Association * - Dutastéride - Tamsulosine	 6,3 % 5,1 % 3,3 %	 1,8 % 1,6 % 1,0 %	 0,9 % 0,6 % 0,6 %	 0,4 % 0,3 % 1,1 %
Modification (diminution) de la libido *** : - Association * - Dutastéride - Tamsulosine	 5,3 % 3,8 % 2,5 %	 0,8 % 1,0 % 0,7 %	 0,2 % 0,2 % 0,2 %	 0 % 0 % <0,1 %
Troubles de l'éjaculation *** : - Association * - Dutastéride - Tamsulosine	 9,0 % 1,5 % 2,7 %	 1,0 % 0,5 % 0,5 %	 0,5 % 0,2 % 0,2 %	 <0,1 % 0,3 % 0,3 %
Affections du sein **** : - Association * - Dutastéride - Tamsulosine	 2,1 % 1,7 % 0,8 %	 0,8 % 1,2 % 0,4 %	 0,9 % 0,5 % 0,2 %	 0,6 % 0,7 % 0 %

* Association = dutastéride 0,5 mg une fois par jour et tamsulosine 0,4 mg une fois par jour.

** Le terme composite de l'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque aiguë, le choc cardiogénique, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, l'insuffisance ventriculaire droite, l'insuffisance ventriculaire droite aiguë, l'insuffisance ventriculaire, l'insuffisance cardiopulmonaire et la cardiomyopathie congestive.

*** Ces événements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces événements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

**** Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

Autres données :

Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans l'étude REDUCE chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux sous placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la réduction du volume de la prostate ou si des facteurs liés à l'étude ont eu un impact sur les résultats de cette étude.

L'effet suivant a été rapporté dans les essais cliniques et en post commercialisation : cancer du sein chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études avec Avodart effectuées auprès de volontaires sains, des doses quotidiennes uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg/jour (80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème significatif de tolérance. Dans les études cliniques, des doses quotidiennes de 5 mg ont été administrées aux sujets pendant 6 mois sans autres effets indésirables que ceux observés aux doses thérapeutiques de 0,5 mg.

Il n'existe pas d'antidote spécifique d'Avodart, par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être administré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la 5-alpha-testostérone réductase (code ATC : G04CB02).

Le dutastéride diminue les taux circulants de dihydrotestostérone (DHT) en inhibant les isoenzymes de type 1 et de type 2 de la 5-alpha réductase, responsables de la transformation de la testostérone en DHT.

Avodart en monothérapie :

Effets sur DHT/testostérone :

L'effet de prises quotidiennes d'Avodart sur la réduction de DHT est dose-dépendant ; il est observé en 1 à 2 semaines (respectivement 85 % et 90 % de réduction).

Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride à 0,5 mg/jour, la réduction médiane des concentrations sériques de DHT est de 94 % à 1 an et de 93 % à 2 ans, et l'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone est de 19 % à 1 et 2 ans.

Effets sur le volume prostatique :

Une réduction significative du volume prostatique a été décelée dès 1 mois après la mise en route du traitement et cette réduction s'est poursuivie jusqu'au 24e mois (p < 0,001). Avodart a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % au 12e mois (d'une valeur de base de 54,9 ml à 42,1 ml), comparée à une réduction moyenne de 0,5 % dans le groupe placebo (de 54,0 ml à 53,7 ml).

Des réductions significatives (p < 0,001) du volume de la zone transitionnelle prostatique se sont produites dès le premier mois et jusqu'au 24e mois avec une réduction moyenne de volume de la zone transitionnelle prostatique de 17,8 % dans le groupe Avodart (de 26,8 ml en valeur de base à 21,4 ml), comparée à une augmentation moyenne de 7,9 % dans le groupe placebo (de 26,8 ml à 27,5 ml) au 12e mois. La réduction du volume prostatique observée pendant le traitement en double aveugle sur les 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires. La réduction du volume prostatique s'accompagne de l'amélioration des symptômes et de la réduction du risque de rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en rapport avec l'HBP.

Efficacité et sécurité clinique :

Le traitement par Avodart 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4325 sujets masculins avec des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostates ⩾ 30 ml et un taux sérique de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans 3 principales études multicentriques internationales d'efficacité menées sur 2 ans en double aveugle et contrôlées versus placebo. Les études ont été poursuivies en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg. Trente sept pour cent des patients initialement randomisés dans le groupe placebo, et 40 % des patients randomisés dans le groupe dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La majorité (71 %) des 2340 patients de l'extension en ouvert a poursuivi le traitement pendant les 2 années supplémentaires.

Les paramètres cliniques les plus importants étaient le questionnaire AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), le débit urinaire maximum (Qmax) et l'incidence de rétention aiguë d'urine et de chirurgie en rapport avec l'HBP.

L'AUA-SI est un questionnaire de sept items sur les symptômes liés à l'HBP dont le score maximal est de 35.

Au début des études, les patients avaient un score moyen d'environ 17. Après 6 mois, 1 et 2 ans de traitement, le groupe placebo avait une amélioration moyenne respectivement de 2,5, 2,5 et 2,3 points, alors que le groupe Avodart avait une amélioration respectivement de 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de l'AUA-SI observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Qmax (débit urinaire maximum) :

La valeur de base moyenne du Qmax lors des études était d'environ 10 ml/sec (Qmax normal ⩾ 15 ml/sec). Après 1 et 2 ans de traitement, le débit urinaire dans le groupe placebo avait augmenté respectivement de 0,8 ml/sec et 0,9 ml/sec, et respectivement de 1,7 ml/sec et 2,0 ml/sec dans le groupe Avodart. La différence était statistiquement significative entre les 2 groupes du 1er au 24e mois. L'augmentation du débit urinaire maximum observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale :

Après 2 ans de traitement, l'incidence de la rétention aiguë d'urine est de 4,2 % dans le groupe placebo et de 1,8 % dans le groupe Avodart (diminution du risque de 57 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 42 patients (IC 95 % [30-73]) doivent être traités pendant 2 ans pour éviter un cas de rétention aiguë d'urine.

L'incidence de la chirurgie liée à l'HBP après 2 ans de traitement est de 4,1 % dans le groupe placebo et de 2,2 % dans le groupe Avodart (diminution du risque de 48 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 51 patients (IC 95 % [33-109]) doivent être traités pendant 2 ans pour éviter une intervention chirurgicale.

Distribution des cheveux :

L'effet du dutastéride sur la distribution des cheveux n'a pas été formellement étudié pendant le programme d'études de phase III. Cependant, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase peuvent réduire la perte des cheveux et peuvent induire la repousse des cheveux chez les sujets avec une alopécie de type masculin (alopécie androgénique masculine).

Fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans une étude sur un an chez le volontaire sain. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont légèrement augmenté (de 0,4 MCIU/ml) comparés au placebo à l'issue de l'année de traitement. Cependant, comme les taux de TSH ont été variables, les écarts médians de TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) sont restés dans les limites de la normale (0,5-5/6 MCIU/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le dutastéride ; les changements sur la TSH n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Dans toutes les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'altération de la fonction thyroïdienne par le dutastéride.

Cancer du sein :

Au cours des essais cliniques d'une durée de 2 ans, qui correspondent à une exposition de 3374 patient-années, ainsi que dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, il y a eu 2 cas de cancer du sein chez les patients traités par dutastéride et 1 cas chez un patient qui a reçu le placebo. Dans les essais cliniques d'une durée de 4 ans, CombAT et REDUCE, pour lesquels l'exposition totale a été de 17 489 patient-années au dutastéride et 5027 patient-années pour l'association dutastéride et tamsulosine, aucun cas de cancer du sein n'a été rapporté quel que soit le groupe de traitement.

Deux études épidémiologiques cas-témoins menées à partir de résultats provenant de bases de données de santé n'ont pas montré d'augmentation du risque de développer un cancer du sein chez l'homme traité par inhibiteurs de la 5-alpha réductase ; l'une était conduite aux États-Unis (n = 339 cas de cancer du sein et n = 6780 contrôles) et l'autre au Royaume-Uni (n = 398 cas de cancer du sein et n = 3930 contrôles) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats de la 1re étude n'ont pas permis d'identifier une corrélation en faveur entre l'utilisation des inhibiteurs de la 5-alpha réductase et la survenue du cancer du sein chez l'homme (risque relatif de 0,70 ; IC 95 % : 0,34-1,45, pour une utilisation ⩾ 1 année avant le diagnostic de cancer du sein en comparaison avec une utilisation < 1 année). Dans la 2de étude, l'odds ratio estimé du cancer du sein chez l'homme associé à un traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase en comparaison à la non-utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase était de 1,08 ; IC 95 % : 0,62-1,87.

Aucune relation causale entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'a été établie.

Effets sur la fertilité masculine :

Les effets du dutastéride à la posologie de 0,5 mg/jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires sains âgés de 18 à 52 ans (n = 27 sous dutastéride, n = 23 sous placebo) pendant 52 semaines de traitement et 24 semaines de suivi après l'arrêt du traitement.

A la 52e semaine, les pourcentages moyens de réduction par rapport aux valeurs initiales, du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe dutastéride par rapport au groupe placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes étaient inchangées.

Après 24 semaines de suivi, une diminution moyenne du nombre total de spermatozoïdes de 23 %, par rapport aux valeurs initiales, persistait dans le groupe dutastéride.

Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres étudiés du sperme restaient dans les valeurs normales à tout moment et n'atteignaient pas les critères prédéfinis d'un changement cliniquement significatif (30 %), 2 sujets sous dutastéride ont présenté à la 52e semaine une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport à la valeur initiale, avec une récupération partielle à la 24e semaine de suivi.

La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Avodart en association avec l'alphabloquant tamsulosine :

Les traitements par Avodart 0,5 mg/j (n = 1623), tamsulosine 0,4 mg/j (n = 1611) ou l'association Avodart 0,5 mg + tamsulosine 0,4 mg (n = 1610) ont été évalués chez des hommes ayant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique ⩾ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles (étude CombAT). Environ 53 % des sujets avaient déjà été traités par un inhibiteur de la 5-alpha réductase ou par un alphabloquant. Le critère principal d'efficacité pendant les deux premières années de traitement était la modification du score international des symptômes de la prostate (IPSS). L'IPSS est un score basé sur 8 items issus du questionnaire AUA-SI avec une question supplémentaire sur la qualité de vie.

Les critères secondaires d'efficacité pendant les 2 premières années de traitement comprenaient le débit urinaire maximum (Qmax) et le volume prostatique.

Le score d'IPSS était significatif au 3e mois avec l'association en comparaison à Avodart seul et au 9e mois en comparaison à la tamsulosine.

A partir du 6e mois, la valeur du Qmax était significative avec l'association en comparaison à Avodart et à la tamsulosine.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue d'un premier épisode de rétention aiguë d'urine (RAU) ou d'une chirurgie liée à l'HBP.

Après 4 ans de traitement, l'association a significativement réduit le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (65,8 % de réduction du risque p < 0,001 ; IC 95 % [54,7 %-74,1 %]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. A 4 ans, l''incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP était de 4,2 % pour l'association et de 11,9 % pour la tamsulosine (p < 0,001).

L'association a diminué le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6 % (p = 0,18 ; IC 95 % [-10,9 %-41,7 %]), en comparaison à Avodart en monothérapie.

L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2 % pour l'association et de 5,2 % pour Avodart.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (critère composite incluant : détérioration de l'IPSS ⩾ 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale), le changement du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximum (Qmax) et le volume prostatique.

Les résultats du traitement à 4 ans sont présentés ci-dessous :

Paramètres	Moment de l'évaluation	Association	Avodart	Tamsulosine
RAU ou chirurgie liée à l'HBP (%)	Incidence à 48 mois	4,2	5,2	11,9 (a)
Progression clinique * (%)	48 mois	12,6	17,8 (b)	21,5 (a)
IPSS (unités)	[Niveau de référence]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	− 6,3	− 5,3 (b)	− 3,8 (a)
Qmax (ml/sec)	[Niveau de référence]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	2,4	2,0	0,7 (a)
Volume prostatique (ml)	[Niveau de référence]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	− 27,3	− 28,0	+ 4,6 (a)
Volume de la zone transitionnelle prostatique ** (ml)	[Niveau de référence]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	− 17,9	− 26,5	18,2 (a)
BPH Index Impact (BII) [unités]	[Niveau de référence]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	− 2,2	− 1,8 (b)	− 1,2 (a)
IPSS question 8 : qualité de vie dans l'HBP (unités)	[Niveau de référence]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	− 1,5	− 1,3 (b)	− 1,1 (a)

Les valeurs des niveaux de référence sont des valeurs moyennes et les variations par rapport au niveau de référence sont des variations ajustées à la moyenne.

a) Significativité de l'association (p < 0,001) vs tamsulosine à 48 mois.

b) Significativité de l'association (p < 0,001) vs Avodart à 48 mois.

* La progression clinique a été définie comme un critère composite incluant : détérioration de l'IPSS ⩾ 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale.

** Mesurés sur des sites sélectionnés (13 % des patients randomisés).

Évènements indésirables cardiovasculaires :

Dans une étude (étude CombAT), d'une durée de 4 ans réalisée dans l'HBP avec Avodart en association à la tamsulosine chez 4844 hommes, l'incidence du critère composite « insuffisance cardiaque » dans le groupe traité par l'association (14/1610, 0,9 %) était plus élevée que dans les groupes recevant du dutastéride (4/1623, 0,2 %) ou de la tamsulosine (10/1611, 0,6 %) en monothérapie.

Dans une autre étude (étude REDUCE), d'une durée de 4 ans, réalisée chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans, les résultats ont montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets prenant 0,5 mg d'Avodart par jour (30/4105, 0,7 %) que chez les sujets prenant un placebo (16/4126, 0,4 %).

Une analyse réalisée a posteriori de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets recevant Avodart en association avec un alphabloquant (12/1152, 1,0 %) que chez les sujets recevant Avodart (18/2953, 0,6 %), ou un alphabloquant (1/1399, < 0,1 %), ou un placebo (15/2727, 0,6 %) en monothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo ou comparateurs (n = 18 802), évaluant les risques de survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation d'Avodart (par comparaison avec les bras contrôle), aucune augmentation statistiquement significative et cohérente du risque d'insuffisance cardiaque (RR 1,05 ; IC 95 % 0,71-1,57), d'infarctus aigu du myocarde (RR

1,00 ; IC 95 % 0,77-1,30) ou d'accident vasculaire cérébral (RR 1,20 ; IC 95 % 0,88-1,64) n'a été observée.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

Après 4 années de traitement, une comparaison d'Avodart à un placebo chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans (étude REDUCE) a été effectuée. 6706 sujets ont eu des données disponibles d'une biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement prévues par le protocole) pour déterminer les scores de Gleason. Dans l'étude, un diagnostic de cancer de la prostate a été effectué chez 1517 sujets. La majorité des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les 2 groupes de traitement étaient considérés comme de bas grade (Gleason 5 et 6, 70 %).

Une incidence plus élevée de cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans le groupe Avodart (n = 29, 0,9 %) en comparaison au groupe placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15).

Après une année et deux années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était identique dans le groupe Avodart (n = 17, 0,5 %) et le groupe placebo (n = 18, 0,5 %). Après trois et quatre années de traitement, le nombre de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe Avodart (n = 12, 0,5 %) que dans le groupe placebo (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'Avodart au-delà de 4 ans de traitement.

Le pourcentage de sujets diagnostiqués avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe Avodart (0,5 % à chaque période). Dans le groupe placebo, le pourcentage de sujets présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible à 3 et à 4 ans qu'après une et deux années de traitement (< 0,1 % versus 0,5 %, respectivement) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence des cancers avec un score de Gleason de 7 à 10 (p = 0,81). Le suivi additionnel de 2 ans de l'étude REDUCE n'a pas identifié de nouveaux cas de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10.

Dans une étude sur 4 ans réalisée dans l'HBP (étude CombAT), sans biopsie initialement prévue par le protocole et où tous les diagnostics de cancers de la prostate ont été établis sur des biopsies « pour cause », les taux de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 étaient de 0,5 % (n = 8) avec Avodart, de 0,7 % (n = 11) avec la tamsulosine et de 0,3 % (n = 5) avec l'association. Quatre études de population épidémiologiques différentes (2 d'entre elles étaient basées sur une population totale de 174 895, une sur une population de 13 892 et une sur une population de 38 058) ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase n'est associée ni à la survenue d'un cancer de la prostate de haut grade, ni à celle de la mortalité liée à un cancer de la prostate ou de la mortalité globale.

La relation entre Avodart et un cancer de la prostate de haut grade n'est pas clairement établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale d'une dose unique de 0,5 mg de dutastéride, la concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 60 %. La biodisponibilité du dutastéride n'est pas affectée par la prise alimentaire.

Distribution :

Le dutastéride a un important volume de distribution (300 à 500 L), et il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Suite à une prise quotidienne, les concentrations sériques de dutastéride atteignent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre en 1 mois et environ 90 % en 3 mois.

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre (Css), de l'ordre de 40 ng/mL, sont atteintes après 6 mois de traitement à 0,5 mg en une prise par jour. Le passage du dutastéride du sérum vers le sperme est en moyenne de 11,5 %.

Biotransformation :

Le dutastéride est fortement métabolisé *in vivo. In vitro,* le dutastéride est métabolisé par les cytochromes P_{450} 3A4 et 3A5 en trois métabolites monohydroxylés et un métabolite dihydroxylé.

Suite à l'administration orale de 0,5 mg de dutastéride par jour jusqu'à l'état d'équilibre, 1,0 % à 15,4 % (moyenne de 5,4 %) de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de quatre métabolites majeurs représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % de la dose administrée et six métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Le dutastéride est seulement retrouvé à l'état de traces (moins de 0,1 % de la dose administrée) dans les urines.

Élimination :

L'élimination du dutastéride est dose-dépendante et le processus semble emprunter deux voies parallèles d'élimination, une voie saturable aux concentrations cliniques et une voie non saturable.

A des concentrations sériques basses (moins de 3 ng/mL), le dutastéride est éliminé rapidement par les deux voies parallèles d'élimination, concentration-dépendante et concentration-indépendante. Des doses uniques de 5 mg ou moins ont montré une clairance rapide et une demi-vie d'élimination courte de 3 à 9 jours.

Aux concentrations thérapeutiques suivant une administration répétée de 0,5 mg par jour, la voie d'élimination lente, linéaire est prépondérante et la demi-vie d'élimination est d'environ 3 à 5 semaines.

Sujet âgé :

La pharmacocinétique du dutastéride a été évaluée chez 36 sujets sains de sexe masculin âgés de 24 à 87 ans après administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride. Aucune influence significative de l'âge n'a été observée sur l'imprégnation systémique au dutastéride, mais la demi-vie d'élimination était plus courte chez les hommes de moins de 50 ans. La demi-vie d'élimination n'était pas significativement différente entre le groupe 50-69 ans et le groupe de plus de 70 ans.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Cependant, moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre est retrouvée dans les urines, donc aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dutastéride n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques du dutastéride et un allongement de la demi-vie sont attendus chez les insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études actuelles de toxicité générale, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez les rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, ainsi qu'une diminution de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une baisse des indices de fertilité (liée à l'effet pharmacologique du dutastéride). La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, une féminisation des fœtus mâles chez les rats et les lapins a été observée lors de l'administration du dutastéride au cours de la gestation.

Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités.

Lorsque le dutastéride a été administré à des primates pendant la gestation, aucune féminisation de fœtus mâles n'a été observée à des niveaux d'exposition systémique suffisamment supérieurs à ceux qui pourraient être atteints via le sperme humain. Il est peu probable qu'un fœtus mâle puisse être affecté par le passage du dutastéride dans le sperme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le dutastéride étant absorbé au niveau cutané, tout contact avec des capsules endommagées doit être évité. En cas de contact avec des capsules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936182554 (2003, RCP rév 11.06.17).

Prix : 18,67 € (30 capsules).

Remb Séc soc à 30 %, en seconde intention, après échec du traitement avec les médicaments de phytothérapie et/ou avec les alphabloquants. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

AVONEX®

interféron bêta-1a

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) à 30 microgrammes/0,5 mL (limpide et incolore) :

Seringues préremplies de 1 mL remplies à 0,5 mL avec aiguille pour injection intramusculaire, boîte de 4.

Stylos injecteurs à usage unique Avonex Pen contenant 1 seringue préremplie de 1 mL remplie à 0,5 mL avec aiguille pour injection intramusculaire et capuchon de stylo, boîte de 4.

COMPOSITION	*p seringue ou stylo*
Interféron bêta-1a*	30 µg
soit	6 M UI

Excipients (communs) : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau ppi.

* Conformément au standard international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur les interférons, 30 microgrammes d'Avonex contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis-à-vis d'autres standards n'est pas connue.

DC INDICATIONS

Avonex est indiqué dans le traitement :

- Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; Avonex ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.
- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf Pharmacodynamie).

Le traitement par Avonex doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra être initié par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.

POSOLOGIE :

Adulte :

La posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 mL de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine (cf Modalités manipulation/élimination). Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.

Titration :

Pour aider les patients à réduire l'incidence et la sévérité des symptômes pseudo-grippaux (cf Effets indésirables), il est possible d'effectuer une titration à l'instauration du traitement. La titration utilisant la seringue préremplie peut être réalisée en instaurant le traitement par paliers d'¼ de dose par semaine, de manière à atteindre la dose totale (30 microgrammes/semaine) à la quatrième semaine.

Un autre schéma de titration consiste à instaurer le traitement avec approximativement une ½ dose d'Avonex une fois par semaine avant de passer à la dose totale. Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période de titration initiale.

Dès que la dose totale de 30 microgrammes est atteinte, les patients peuvent commencer à utiliser Avonex Pen.

Le kit de titration Avostartclip a été conçu pour être utilisé uniquement avec la seringue préremplie. Il peut être utilisé pour instaurer le traitement par paliers de ¼ de dose ou de ½ dose. Chaque Avostartclip est à usage unique. Il doit être jeté avec la seringue d'Avonex.

Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par Avonex, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 heures suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Avonex chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Effets indésirables et à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité d'Avonex chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé :

Les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.

A ce jour, la durée totale du traitement n'est pas connue. Les patients devront être examinés au plan clinique après deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de SEP.

MODE D'ADMINISTRATION :

Seringue :

Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine (cf Sécurité préclinique).

Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de taille 25G pour les patients chez qui cette aiguille est plus appropriée pour l'injection intramusculaire.

Stylo :

Avonex Pen est un stylo prérempli, à usage unique, qui ne doit être utilisé qu'après une formation appropriée (cf Pharmacodynamie).

Le site d'injection intramusculaire recommandé lorsqu'on utilise Avonex Pen est le muscle supéro-externe de la cuisse. Il convient de changer le site d'injection chaque semaine.

Pour utiliser Avonex Pen, suivre les instructions de la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Initiation du traitement pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons β naturels ou recombinants ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avonex doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires (cf Contre-indications). L'incidence des dépressions et des idées suicidaires est accrue chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par des interférons. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant.

Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par Avonex devra être envisagé (cf aussi Contre-indications, Effets indésirables).

La prudence s'impose lors de l'administration d'Avonex chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et /ou sous traitement antiépileptique, en particulier si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement antiépileptique (cf Interactions, Effets indésirables).

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et des patients présentant une myélosuppression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Microangiopathie thrombotique (MAT) : des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces évènements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extramembraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Une atteinte hépatique avec élévation des taux sériques des enzymes hépatiques, une hépatite, une hépatite

auto-immune et une insuffisance hépatique, ont été rapportées sous traitement par interféron bêta après commercialisation (cf Effets indésirables). Dans certains cas, ces événements sont apparus en présence d'autres médicaments connus pour entraîner des atteintes hépatiques. Le risque de potentialisation des effets dus à la prise multiple de médicaments différents ou d'autres substances hépatotoxiques (par exemple l'alcool) n'a pas été établi. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et la prudence est de rigueur lorsque des interférons sont administrés en même temps que d'autres médicaments connus pour provoquer une atteinte hépatique.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque telle que angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler une aggravation éventuelle de leur état clinique durant le traitement par Avonex. Les symptômes pseudo-grippaux observés lors du traitement par Avonex peuvent entraîner un risque de décompensation pour les patients atteints de troubles cardiaques sous-jacents.

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés au cours du suivi des patients souffrant de SEP, il est recommandé d'effectuer, durant le traitement par Avonex, une numération formule sanguine et plaquettaire, ainsi que des tests de la fonction hépatique. Chez les patients immunodéprimés, un contrôle plus fréquent des numérations formule sanguine et plaquettaire peut éventuellement être nécessaire.

Des patients sont susceptibles de développer des anticorps contre Avonex. Chez certains de ces patients, ces anticorps réduisent l'activité de l'interféron bêta-1a *in vitro* (anticorps neutralisants). Les anticorps neutralisants sont associés à une diminution de l'activité biologique *in vivo* d'Avonex et peuvent potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique. On estime que l'incidence de la formation d'anticorps neutralisants atteint un plateau après 12 mois de traitement. Des données récentes émanant de patients traités jusqu'à 3 ans avec Avonex suggèrent qu'environ 5 à 8 % d'entre eux développent des anticorps neutralisants.

Le fait d'utiliser différentes méthodes de dosage pour détecter les anticorps sériques contre les interférons limite la possibilité de comparer l'antigénicité des différents produits entre eux.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

L'interaction entre Avonex et les corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ou corticostimuline ou ACTH) n'a pas été étudiée de façon systématique. L'expérience clinique a montré que les patients atteints de SEP peuvent recevoir Avonex et des corticostéroïdes ou de l'ACTH, au cours des poussées.

Il a été signalé, chez l'homme et l'animal, que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450. L'action d'Avonex, administré à hautes doses, sur le métabolisme lié au cytochrome P450 a été évaluée chez le singe et aucune modification du métabolisme hépatique n'a été mise en évidence. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée d'Avonex avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P450 comme, par exemple, certaines classes d'antiépileptiques et d'antidépresseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Avonex pendant la grossesse. Les données disponibles traduisent l'éventualité d'un risque accru d'avortement spontané. L'initiation du traitement est contre-indiquée en cours de grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer devront utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Si la patiente est enceinte ou projette une grossesse pendant un traitement par Avonex, elle devra être informée des risques potentiels et l'interruption du traitement devra être envisagée (cf Sécurité préclinique). Chez les patientes sujettes à un taux élevé de poussées avant le traitement, il y a lieu de mettre en balance le risque d'une poussée sévère en cas d'arrêt du traitement lié à la grossesse et le risque éventuel d'un avortement spontané si le traitement est poursuivi.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Avonex est excrété dans le lait maternel. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Avonex.

FERTILITÉ :

Des études sur la fertilité et le développement ont été menées chez le singe rhésus avec une forme associée d'interféron bêta-1a. Avec des doses très élevées, on a observé des effets anovulatoires et abortifs chez les animaux testés (cf Sécurité préclinique).

Aucune information concernant les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Avonex sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Chez les sujets sensibles, les effets indésirables sur le système nerveux central peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment associés au traitement par Avonex sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux le plus fréquemment rapportés sont : des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. La titration à l'instauration du traitement par Avonex a démontré une réduction de la sévérité et de l'incidence des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.

Des symptômes neurologiques transitoires pouvant simuler des poussées de SEP peuvent apparaître après les injections. Des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Ces épisodes sont de durée limitée, sont liés aux injections et peuvent réapparaître lors d'injections ultérieures. Dans certains cas, ces symptômes sont associés à des symptômes pseudo-grippaux.

La fréquence des effets indésirables est exprimée en année-patient, conformément aux catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10 année-patient), fréquent (≥ 1/100, < 1/10 année-patient), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100 année-patient), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000 année-patient), très rare (< 1/10 000 année-patient), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La durée-patient est la somme des unités de temps individuelles durant lesquelles le patient a été exposé à Avonex avant de présenter l'effet indésirable. Par exemple, 100 année-patients ont pu être observées chez 100 patients traités pendant un an ou chez 200 patients traités pendant 6 mois.

Le tableau ci-dessous rassemble les effets indésirables identifiés au cours des études (études cliniques et études observationnelles avec une période de suivi comprise entre deux et six ans) ainsi que les autres effets indésirables identifiés grâce aux rapports spontanés, mais dont la fréquence est inconnue.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Investigations	
Fréquent	Lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine
Peu fréquent	Thrombopénie
Fréquence indéterminée	Perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), palpitations, arythmie, tachycardie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Pancytopénie, thrombopénie
Rare	Microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique*
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée[2]
Fréquent	Spasticité musculaire, hypoesthésie
Fréquence indéterminée	Symptômes neurologiques, syncope[3], hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinorrhée
Rare	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire**
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée, nausées[2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions cutanées, hypersudation, contusion
Peu fréquent	Alopécie
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires, cervicalgie, myalgie[2], arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Abcès au site d'injection[1]
Affections vasculaires	
Fréquent	Rougeur du visage
Fréquence indéterminée	Vasodilatation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Syndrome pseudo-grippal, fièvre[2], frissons[2], hypersudation[2]
Fréquent	Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie[2], douleur, fatigue[2], malaise, sueurs nocturnes
Peu fréquent	Sensation de brûlure au site d'injection
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection[1], nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite, hépatite auto-immune
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Métrorragie, ménorragie
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Dépression (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle

* Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

** Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

(1) Des réactions au site d'injection incluant douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ont également été rapportées.

(2) La fréquence est plus importante au début du traitement.

(3) Une syncope peut survenir après injection d'Avonex ; il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et qui ne se reproduit pas avec les injections suivantes.

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces évènements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Population pédiatrique :

Des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les adolescents de 12 à 16 ans recevant 30 microgrammes d'Avonex par voie IM une fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, en cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour observation et un traitement symptomatique approprié leur sera administré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Interférons (code ATC : L03AB07).

Les interférons sont une famille de protéines d'origine naturelle produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. On peut distinguer trois formes majeures d'interférons : les interférons alpha, bêta et gamma. Les interférons alpha et bêta sont classés en Type I et l'interféron gamma en Type II. Ces interférons ont des activités biologiques qui se chevauchent tout en étant clairement identifiables. Ils peuvent également se différencier par leurs sites cellulaires de synthèse.

L'interféron bêta est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. L'interféron bêta naturel et Avonex (interféron bêta-1a) sont glycosylés et disposent d'un seul complexe carbohydraté lié à une terminaison azotée. La glycosylation d'autres protéines est connue pour modifier leur stabilité, leur activité, leur distribution et leur demi-vie plasmatique. Cependant, les effets de l'interféron bêta liés à la glycosylation ne sont pas complètement élucidés.

Mécanisme d'action :

Avonex exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la β-2-microglobuline et la néoptérine. Certains de ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les cellules sanguines recueillies chez des patients traités par Avonex. Après l'administration intramusculaire d'une dose unique d'Avonex, les taux sériques de ces produits restent élevés pendant au moins quatre jours et jusqu'à une semaine.

Sachant que la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action d'Avonex dans la SEP correspond au même processus que celui des effets biologiques décrits ci-dessus.

Efficacité et sécurité cliniques :

Les effets du traitement par Avonex ont été démontrés dans une étude contrôlée *versus* placebo, chez 301 patients (Avonex, n = 158 ; placebo, n = 143) présentant une forme de SEP évoluant par poussées caractérisée par au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes ou au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude si l'ancienneté de la maladie était inférieure à 3 ans. Les patients avec un EDSS compris entre 1.0 et 3.5 à l'inclusion ont été inclus dans l'essai. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des durées variables. Cent cinquante patients traités par Avonex ont été traités pendant un an et quatre-vingt-cinq pendant deux ans. Dans cette étude, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap à la fin des deux ans (selon l'analyse par courbes de survie de Kaplan-Meier) était de 35 % pour les patients du groupe placebo et de 22 % pour les patients traités par Avonex. La progression du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS *(Expanded Disability Status Scale),* maintenue pendant au moins six mois. Il a aussi été démontré une réduction d'un tiers du taux de poussées annualisé. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement.

Une étude randomisée en double aveugle de comparaison de doses incluant 802 patients atteints de SEP rémittente (Avonex 30 microgrammes, n = 402 ; Avonex 60 microgrammes, n = 400) n'a montré aucune différence statistiquement significative ou tendance à une différence entre les doses de 30 microgrammes et de 60 microgrammes d'Avonex sur les paramètres cliniques et en général sur les paramètres IRM.

Les effets du traitement par Avonex dans la SEP ont également été démontrés dans une étude randomisée en double insu conduite chez 383 patients (Avonex, n = 193 ; placebo, n = 190) ayant présenté un seul événement démyélinisant associé à au moins deux lésions IRM cérébrales compatibles avec un diagnostic de SEP. Une réduction du risque de présenter un second évènement a été observée dans le groupe traité par Avonex. Un effet sur les paramètres IRM a également été observé. Le risque estimé de survenue d'un deuxième évènement démyélinisant était de 50 % à trois ans et de 39 % à deux ans dans le groupe placebo et de 35 % (trois ans) et 21 % (deux ans) dans le groupe traité par Avonex. Une analyse post-hoc a montré que les patients dont l'IRM initiale comportait au moins une lésion rehaussée par le gadolinium et neuf lésions T2 avaient un risque de présenter un deuxième évènement à deux ans de 56 % dans le groupe placebo et 21 % dans le groupe traité par Avonex. Cependant, l'impact d'un traitement précoce par Avonex est inconnu, même dans ce sous-groupe à haut risque, car l'étude a été principalement conçue pour évaluer le délai d'apparition d'un second évènement plutôt que l'évolution à long terme de la maladie. De plus, il n'y a pas, à ce jour, de définition bien établie des patients à haut risque, bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins neuf lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au

moins trois mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne sera envisagé que pour les patients classés à haut risque.

Population pédiatrique :

Des données limitées sur l'efficacité/sécurité d'utilisation de 15 microgrammes d'Avonex par voie IM une fois par semaine (n = 8), comparativement à l'« absence de traitement » (n = 8), avec un suivi allant jusqu'à 4 ans sont disponibles. Les résultats dans la population pédiatrique sont comparables à ceux obtenus chez les adultes, bien que le score EDSS ait augmenté au cours des 4 ans de suivi dans le groupe traité, montrant ainsi une progression de la maladie. Aucune comparaison directe avec la dose actuellement recommandée chez l'adulte n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique d'Avonex a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.

Le pic d'activité antivirale sérique d'Avonex survient normalement entre cinq et quinze heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ dix heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogenèse :

Aucune donnée de carcinogénicité concernant l'interféron bêta-1a n'est disponible chez l'animal ou chez l'homme.

Toxicité chronique : Une étude de toxicologie en administration répétée a été menée chez le singe rhésus pendant 26 semaines. Avonex a été administré par voie intramusculaire une fois par semaine en association avec un autre immunomodulateur, un anticorps monoclonal anti-ligand CD 40. Aucune réponse immunitaire dirigée contre l'interféron bêta 1-a et aucun signe de toxicité chronique n'ont été observés.

Tolérance locale :

L'effet irritant intramusculaire chez l'animal, suite à des injections répétées au même site d'injection, n'a pas été étudié.

Potentiel mutagène :

Des tests limités mais pertinents ont été réalisés. Les résultats ont été négatifs.

Atteinte de la fertilité :

Des études de fertilité et de développement ont été conduites chez le singe rhésus avec une forme apparentée d'interféron bêta-1a. A très hautes doses, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez les animaux traités. Des effets dose-dépendants similaires sur la reproduction ont été observés avec d'autres formes d'interférons alpha et bêta. Aucun effet tératogène ou sur le développement fœtal n'a été observé, mais les données relatives à l'interféron bêta-1a sur les périodes péri- et post-natales sont limitées.

Aucune information n'est disponible sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Avonex Pen contient une seringue préremplie d'Avonex et doit être conservé au réfrigérateur.

En l'absence de réfrigérateur, Avonex et Avonex Pen peuvent être conservés à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

A conserver dans l'emballage d'origine (barquette plastique scellée pour Avonex en seringue préremplie), à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Une fois sorti du réfrigérateur, Avonex en seringue préremplie ou Avonex Pen doivent être amenés à température ambiante (15 °C-30 °C) environ 30 minutes avant l'injection.

Ne pas utiliser de source externe de chaleur comme, par exemple, de l'eau chaude pour réchauffer Avonex 30 microgrammes, solution injectable.

- Avonex en seringue préremplie : Avonex seringue préremplie est fourni sous forme d'une solution injectable prête à l'emploi, en seringue préremplie. Si la solution contient des particules en suspension ou si elle n'est pas limpide et incolore, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée. L'aiguille pour l'injection intramusculaire est fournie. La solution ne contient pas de conservateur. Chaque seringue préremplie contient une seule dose d'Avonex. Éliminer toute fraction inutilisée.
- Avonex en stylo prérempli : pour usage unique seulement, la solution injectable en seringue préremplie est contenue dans l'Avonex Pen. Chaque stylo prérempli à usage unique, jetable, contient une seule dose d'Avonex. La solution injectable peut être observée à travers la fenêtre d'affichage ovale située sur Avonex Pen. Si la solution à injecter contient des particules en suspension ou si elle n'est pas limpide et incolore, le stylo prérempli ne doit pas être utilisé. L'aiguille pour l'injection est fournie. La solution ne contient pas de conservateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement.

AMM EU /1/97/033/003 ; CIP 3400934323263 (RCP rév 21.05.17) seringue.
EU /1/97/033/005 ; CIP 3400921609080 (RCP rév 21.05.17) stylo.

Prix : 779,30 € (4 seringues ou 4 stylos).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Biogen Idec Limited, Innovation House, 70, Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Royaume-Uni.

BIOGEN FRANCE SAS
55, av des Champs-Pierreux. 92012 Nanterre cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 84 16 64

AZACTAM ®
aztréonam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour usage parentéral à 1 g : Flacon de poudre, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Aztréonam, quantité correspondant à aztréonam titrant 1000 µg/mg .... 1 g

Excipient : Poudre : L-arginine.

DC INDICATIONS

Réservé à l'adulte.

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'aztréonam.

Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

1. Elles sont limitées chez l'adulte :
   - Infections des voies urinaires hautes et basses, compliquées ou non.
   - Prostatites aiguës.
   - Urétrites gonococciques.
2. Elles sont limitées chez l'adulte aux infections sévères à bactéries à Gram (–) sensibles, à l'exclusion des méningites :
   - Infections des voies urinaires hautes et basses, compliquées ou non.
   - Infections broncho-pulmonaires.
   - Septicémies.
   - Infections de la peau et des parties molles.
   - Infections intra-abdominales.
   - Infections gynéco-obstétricales.

   Au cours, d'une part, des infections abdominales et gynéco-obstétricales souvent à flore mixte, d'autre part, dans les traitements de première intention, notamment dans les infections broncho-pulmonaires et dans les infections de la peau et des parties molles, l'aztréonam, en raison de son spectre étroit, devrait être associé à un autre antibiotique.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

L'aztréonam s'administre par voie intramusculaire ou intraveineuse. Le choix de la posologie et de la voie d'administration dépend de la sensibilité des germes en cause, de la localisation et de la sévérité de l'infection.

- ***Chez le malade ambulatoire la voie intra-musculaire*** est la plus particulièrement indiquée :
  - Dans les cystites aiguës ou les infections gonococciques non compliquées à la posologie d'une dose unique de 1 gramme.
  - Dans les infections urinaires hautes et/ou compliquées, à la posologie de 1 gramme deux fois par jour.
- ***Pour les infections sévères,*** l'aztréonam sera le plus souvent utilisé par voie intraveineuse directe ou perfusion courte à la posologie usuelle de 2 à 3 g par jour (1 gramme toutes les 12 à 8 heures).

  Dans les infections graves, les infections à Pseudomonas ou à germes de sensibilité intermédiaire, cette posologie pourra être portée à 6 ou 8 grammes maximum par 24 heures en 3 ou 4 injections.

En cas d'infections à germes multiples, l'association avec un antibiotique actif sur les germes à Gram positif et/ou les anaérobies est possible et souhaitable.

Sujet âgé :

Les malades âgés ont normalement une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min et ils recevront donc la dose normalement recommandée. Si la fonction rénale est inférieure à ce niveau, le schéma posologique sera ajusté (voir « Insuffisance rénale »).

Insuffisance rénale :

L'aztréonam étant éliminé principalement par le rein, il est recommandé d'administrer une dose initiale normale et les doses suivantes en se référant au tableau ci-après.

Ajustement posologique recommandé :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose (mg)
30 et plus	Dose normale
10 à 30	½ dose
Moins de 10	¼ dose
Malades hémodialysés	⅛ dose après hémodialyse

Chez les malades qui, comme les hémodialysés, ont une clairance de la créatinine correspondant à une insuffisance rénale sévère (< 10 ml/min), une dose de charge de 1 ou 2 g sera donnée au départ. Les doses d'entretien seront du quart de la dose initiale, administrées à intervalles fixes de 6, 8 ou 12 heures.

Pour les infections graves, un huitième de la dose initiale sera ajouté après chaque hémodialyse.

Reconstitution :

L'aztréonam s'administre par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse.

Voie intramusculaire :

L'aztréonam sera dissous dans de l'eau pour préparation injectable, aucun agent anesthésique local n'étant nécessaire : 3 ml pour 1 g.

Pour une bonne reconstitution, la solution doit être secouée vigoureusement.

Voie intraveineuse :

- *Injection intraveineuse directe :*

  Aztréonam 1 g sera dissous dans 10 ml d'eau pour préparation injectable. La solution sera injectée lentement en 3 à 5 minutes.
- *Perfusion de 20 à 60 minutes :*

  Après dissolution dans 3 ml d'eau pour préparation injectable, la solution sera diluée dans le soluté de perfusion choisi pour obtenir une dilution de 50 ml à 100 ml par gramme d'aztréonam.

  L'injection peut être administrée dans la tubulure de perfusion à condition d'interrompre l'administration d'une éventuelle autre drogue.

Compatibilités :

L'aztréonam peut être dilué dans la plupart des solutés de perfusion et en particulier : NaCl 4,5 et 9 pour mille ; glucose 5 et 10 pour cent ; mannitol 5 à 10 pour cent.

L'aztréonam ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou antibiotiques.

Dans les cas de perfusion simultanée de deux solutions par une tubulure en Y, cesser provisoirement l'administration de l'autre soluté pendant la perfusion d'aztréonam.

Mode d'administration :

Voie intraveineuse.

Voie intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'aztréonam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (crises convulsives, confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- ***Sujets présentant une hypersensibilité aux bêtalactamines (pénicillines-céphalosporines) :*** l'utilisation de l'aztréonam doit être extrêmement prudente.
- ***Sujets présentant une insuffisance rénale :***
  - L'aztréonam étant éliminé principalement par le rein, la posologie sera adaptée au degré de l'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
  - L'aztréonam est dialysable, environ 50 pour cent de la dose en 4 heures.
- ***Sujets présentant une insuffisance hépatique :*** L'expérience de l'utilisation de l'aztréonam est limitée. Chez ce type de malade, une surveillance biologique appropriée est donc recommandée.

L'aztréonam ne contient pas de sodium.

DC INTERACTIONS

- L'administration concomitante de probénécide ou de furosémide et d'aztréonam entraîne des augmentations faibles des taux sériques d'aztréonam.
- Les études pharmacocinétiques concernant les doses uniques n'ont pas indiqué d'interactions cinétiques importantes entre l'aztréonam et la gentamicine, la nafcilline sodique, la céfradine, la clindamycine ou le métronidazole.
- Aucun effet antabuse n'a été noté lors d'ingestion d'alcool. Cependant, éviter la prise de boissons alcoolisées.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Acide valproïque, valpromide : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque ou du valpromide. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelles de la posologie de l'acide valproïque ou du valpromide.

Interactions avec les examens paracliniques :

Éosinophilies transitoires.

Élévation des transaminases (SGOT - SGPT) et des phosphatases alcalines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'aztréonam peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, bien que les données cliniques soient insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel est très faible. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (ex : convulsions, confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations cutanées d'origine allergique.
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhées.
- Manifestations hématologiques transitoires : essentiellement éosinophilie.
- Manifestations hépatiques : élévation transitoire des ASAT et ALAT, phosphatases alcalines.
- Réaction locale au site d'injection.
- Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (crises convulsives, confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (crises convulsives, confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

En cas de surdosage avéré et si nécessaire, une hémodialyse peut être appliquée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres bêtalactamines, monobactames, code ATC : J01DF01.

L'aztréonam est une **bêtalactamine monocyclique de la famille Monobactame**.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

S ⩽ 4 mg/l et R > 32 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter freundii* (20-30 %), *Citrobacter koseri*, *enterobacter* (20-40 %), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *klebsiella* (0-20 %), *Morganella morganii*, *neisseria*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *providencia*, *Pseudomonas aeruginosa* (20-40 %), *salmonella*, *serratia*, *shigella*, *yersinia*.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas malbottomhilia.*
- Anaérobies : *cocci* à Gram +.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'aztréonam, du fait de sa résorption intestinale pratiquement nulle (< 1 pour cent), est administré par voie parentérale.

La résorption musculaire, après injection intramusculaire, est voisine de 100 pour cent.

Distribution :

Concentrations sériques chez le sujet sain :

- Voie intramusculaire : après injection de 1 g, le pic sérique atteint au bout d'une heure est de 46 microgrammes/ml. Les taux sériques restent supérieurs à 4 microgrammes/ml pendant huit heures et à 1 microgramme/ml pendant douze heures.
- Voie intraveineuse : après injection de 1 g et de 2 g, les concentrations sériques respectives sont de 125 et 242 microgrammes/ml dès la 5e minute. Huit heures après, les taux sériques respectifs sont de : 3 et 6 microgrammes/ml. Douze heures après une perfusion courte de 1 à 2 g, les taux résiduels sont respectivement de l'ordre de 0,9 et 1,8 microgrammes/ml, excédant encore les CMI 90 de la plupart des entérobactéries, *Neisseria* et *Haemophilus.*
- Une heure après une injection IM ou IV d'une même dose les concentrations sériques sont comparables puis diminuent suivant des pentes similaires.
- L'administration de doses réitérées toutes les huit heures pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation sérique.

Demi-vie plasmatique :

1,7 heure en moyenne (1,6 à 2 heures) indépendamment de la dose et de la voie d'administration.

Diffusions humorale et tissulaire :

L'aztréonam diffuse dans tous les secteurs de l'organisme (liquides biologiques et tissus).

Concentrations extravasculaires d'aztréonam après une dose parentérale unique :

Liquides biologiques ou tissus corporels	Dose (g)	Voie	Nombre d'heures après injection	Concentration moyenne (µg/ml ou µg/g)
Liquides biologiques :				
- salive	1	IV	0,5	0,2
- bile	1	IV	2	39
- liquide interstitiel	1	IV	1	20
- sécrétion bronchique	2	IV	4	5
- liquide céphalo-rachidien (méninges enflammées)	2	IV	0,9 - 4,3	3
- liquide péricardique	2	IV	1	33
- liquide pleural	2	IV	1,1 - 3,0	51
- liquide synovial	2	IV	0,8 - 1,9	83
- liquide amniotique	1	IV	6 - 8	2
- liquide péritonéal	2	IV	6 - 8	12 à 90
Tissus :				
- cordage valvulaire	2	IV	0,9 - 1,6	22
- endomètre	2	IV	0,7 - 1,9	9
- trompes de Fallope	2	IV	0,7 - 1,9	12
- myomètre	2	IV	0,7 - 1,9	11
- ovaire	2	IV	0,7 - 1,9	13
- prostate	1	IM	0,8 - 3,0	8
- sternum	2	IV	1	6
- fémur	2	IV	1,0 - 2,1	16
- muscle squelettique	2	IV	0,3 - 0,7	16
- peau	2	IV	0,0 - 1,0	25
- tissu graisseux	2	IV	1,3 - 2,0	5
- vésicule biliaire	2	IV	0,8 - 1,3	23
- foie	2	IV	0,9 - 2,0	47
- côlon	2	IV	0,8 - 1,9	12
- poumon	2	IV	1,2 - 2,1	22
- rein	2	IV	2,4 - 5,6	67

Liaison aux protéines plasmatiques : 56 %.

Biotransformation :

L'aztréonam est faiblement métabolisé. 87 pour cent sont éliminés par le rein et en faible proportion par la bile sous forme inchangée ; les métabolites sont inactifs.

Élimination :

- Urine : l'élimination se fait principalement par le rein (60 à 70 pour cent d'une dose intramusculaire ou intraveineuse sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine au cours des huit premières heures).
- Fèces : environ 12 pour cent d'une dose unique d'aztréonam marqué sont retrouvés dans les fèces, à la fois sous forme active et inactive.

DP INCOMPATIBILITÉS

La solution reconstituée d'aztréonam est incompatible avec la céfradine, le métronidazole et la nafcilline.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à température ambiante (15 °C à 25 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400936920859 (1987, RCP rév 07.07.17).

Prix : 21,23 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

AZADOSE®

azithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg (blanc) : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Azithromycine (DCI) .... 600 mg

(sous forme dihydratée : 628,93 mg/cp)

Excipients : Noyau : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Pelliculage :* Opadry blanc (lactose, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine).

DC INDICATIONS

Prophylaxie des infections à Mycobacterium avium-intracellulare (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

Pour la prophylaxie des infections à MAC chez les patients infectés par le VIH, la posologie est de 1200 mg une fois par semaine.

Sujet âgé :

La posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

La même posologie sera utilisée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 40 ml/min).

Il n'y a pas de donnée disponible pour les patients atteints d'une insuffisance rénale plus sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

La dose de 1200 mg par semaine sera utilisée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfant :

L'efficacité et la tolérance de l'azithromycine dans la prophylaxie des infections à MAC n'ont pas été étudiées chez l'enfant. D'après les données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant, une dose de 20 mg/kg devrait représenter la même exposition que la dose de 1200 mg chez l'adulte, mais avec une concentration maximale supérieure.

MODE D'ADMINISTRATION :

Azadose sera administré en dose unique. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Cependant, l'administration avant un repas peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale du produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Association avec le cisapride, la colchicine (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association avec la rifabutine ne sera considérée que chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine à un stade avancé.

Prolongation de l'intervalle QT :

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (cf Effets indésirables). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté ;
- recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions) ;
- présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ;
- présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité :

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées :

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital, telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité :

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (cf Effets indésirables). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson :

Des cas de sténose hypertrophique du pylore ont été rapportés avec l'utilisation d'azithromycine chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à 42 jours de vie. Les parents doivent être informés de l'importance de prévenir immédiatement leur médecin en cas de vomissements ou d'irritabilité des nouveau-nés pendant l'alimentation.

Diarrhées associées à Clostridium difficile :

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile.*

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie :

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (cf Effets indésirables).

Surinfection :

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle :

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (cf Contre-indications, Interactions).

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Enfants :

La sécurité d'emploi et l'efficacité dans la prévention ou le traitement de l'infection par *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC) chez l'enfant n'ont pas été établies.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dihydroergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Autres :

- Zidovudine : chez les patients HIV positifs traités par la zidovudine, lors d'une étude cinétique où l'azithromycine était donnée en association à raison de 1 g par semaine en une seule prise, aucune modification des paramètres cinétiques de la zidovudine et de son métabolite glucuronide n'a été montrée. Seule une réduction du temps pour atteindre la concentration maximale d'azithromycine a été notée chez certains patients.
- Didanosine : l'azithromycine ne modifie pas la pharmacocinétique de la didanosine.
- Efavirenz : l'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz une fois par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques significatives sur le plan clinique.
- Indinavir : l'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'indinavir, administré trois fois par jour pendant cinq jours à la dose de 800 mg.
- Triméthoprime/sulfaméthoxazole : l'administration concomitante de triméthoprime et de sulfaméthoxa-

zole (160 mg /800 mg) pendant 7 jours, et d'azithromycine 1200 mg au 7[e] jour, n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations maximales, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques d'azithromycine ont été similaires à celles observées dans d'autres études.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

1[er] trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du second trimestre :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du premier trimestre.

ALLAITEMENT :

Absence de données sur le passage dans le lait maternel.

L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieures aux risques encourus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs, au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché

Classes de systèmes organes	
Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	
Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastro-entérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale	Peu fréquent
Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminé
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie, neutropénie, éosinophilie	Peu fréquent
Thrombocytopénie, anémie hémolytique	Indéterminé
Affections du système immunitaire	
Angio-œdème, hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Nervosité, insomnie	Peu fréquent
Agitation	Rare
Agressivité, anxiété, délire, hallucination	Indéterminé
Affections du système nerveux	
Céphalée	Fréquent
Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie	Peu fréquent
Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminé
Affections oculaires	
Troubles visuels	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Troubles de l'oreille, vertiges	Peu fréquent
Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes	Indéterminé
Affections cardiaques	
Palpitations	Peu fréquent
Torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminé
Affections vasculaires	
Bouffée de chaleur	Peu fréquent
Hypotension	Indéterminé
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, épistaxis	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Très fréquent
Vomissements, douleur abdominale, nausées	Fréquent
Constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme	Peu fréquent
Pancréatite, décoloration de la langue	Indéterminé
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique	Rare
Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose	Peu fréquent
Réaction de photosensibilité	Rare
Syndrome DRESS * (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)	Très rare
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme	Indéterminé
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie	Peu fréquent
Arthralgie	Indéterminé
Affections du rein et des voies urinaires	
Dysurie, douleur rénale	Peu fréquent
Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle	Indéterminé
Affections des organes de reproduction et du sein	
Métrorragie, trouble testiculaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique	Peu fréquent
Investigations	
Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés	Fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des chlorures, augmentation du glucose, augmentation des plaquettes, diminution de l'hématocrite, augmentation des bicarbonates, taux de sodium anormal	Peu fréquent
Lésions et intoxications	
Complication post-procédure	Peu fréquent

* Effet indésirable rapporté après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage : lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA10 ; J : Anti-infectieux).

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

S ⩽ 0,5 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de la résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), *streptococcus B, streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption - Distribution :

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI_{90} des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Élimination :

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryofœtal chez la souris et le rat, et sur le développement postnatal chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas les 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés d'Azadose doivent être avalés ou écrasés pour les patients présentant des difficultés à la déglutition.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934333729 (1997, RCP rév 20.03.17).

Prix : 56,60 € (8 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

AZANTAC oral

ranitidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 150 mg (blanc à jaune pâle) : Boîte de 30, en tube.

Comprimé effervescent à 300 mg (blanc à jaune pâle) : Boîte de 14, en tube.

COMPOSITION

Comprimé effervescent à 150 mg :	*p cp*
Ranitidine (DCI)	150 mg

(sous forme de chlorhydrate de ranitidine)

Comprimé effervescent à 300 mg :	*p cp*
Ranitidine (DCI)	300 mg

(sous forme de chlorhydrate de ranitidine)

Excipients (communs) : citrate monosodique anhydre, bicarbonate de sodium, aspartam, povidone K30, benzoate de sodium, arôme orange (contenant notamment du sorbitol), arôme pamplemousse (contenant notamment du sorbitol).

Excipients à effet notoire : aspartam (30 mg/cp efferv à 150 mg ; 45 mg/cp efferv à 300 mg), sodium (327 mg/cp efferv à 150 mg ; 476 mg/cp efferv à 300 mg), sorbitol.

DC INDICATIONS

Dosage à 150 mg :

Adultes :

- Ulcère gastrique ou duodénal évolutif.
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Enfants (3 à 18 ans) :

- Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien.

Dosage à 300 mg :

Adultes :

- En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection).
- Ulcère gastrique ou duodénal évolutif.
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Enfants (3 à 18 ans) :

- Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dosage à 150 mg :

Adultes :

Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal :

1 comprimé de ranitidine 150 mg par jour, le soir.

CTJ : 0,36 à 0,37 €.

Dosage à 300 mg :

Adultes :

Éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale :

Sont recommandés les schémas posologiques suivants :

300 mg de ranitidine matin et soir associés pendant 14 jours à :

- soit 1 g d'amoxicilline matin et soir et 500 mg de clarithromycine matin et soir ;
- soit 500 mg de clarithromycine matin et soir associés à, soit 500 mg de métronidazole ou de tinidazole matin et soir, soit 1000 mg de tétracycline matin et soir ;
- soit, en alternative aux schémas précédents, 1 g d'amoxicilline matin et soir et 500 mg de métronidazole ou de tinidazole matin et soir.

Cette trithérapie sera suivie par 300 mg de ranitidine par jour pendant 2 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif, ou 2 à 4 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

CTJ : 1,41 à 1,48 €.

Dosages à 150 mg et 300 mg :

Adultes :

Syndrome de Zollinger-Ellison :

La dose initiale recommandée est de 600 mg par jour. La dose doit être ajustée individuellement, si nécessaire, jusqu'à 1200 mg/jour, et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

CTJ : 1,41 à 3,00 €.

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus :

Le dosage pour adulte est adapté aux enfants âgés de 12 ans et plus.

Ulcère duodénal évolutif :

1 comprimé de ranitidine 150 mg le matin et 1 le soir, ou 1 comprimé de ranitidine 300 mg ou 2 comprimés de ranitidine 150 mg le soir, pendant 4 semaines.

CTJ : 0,71 à 0,75 €.

Ulcère gastrique évolutif :

1 comprimé de ranitidine 150 mg le matin et 1 le soir, ou 1 comprimé de ranitidine 300 mg ou 2 comprimés de ranitidine 150 mg le soir, pendant 4 à 6 semaines.

CTJ : 0,71 à 0,75 €.

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien :

1 comprimé de ranitidine 150 mg 2 fois par jour, ou 1 comprimé de ranitidine 300 mg ou 2 comprimés de ranitidine 150 mg le soir, pendant 4 semaines, avec une éventuelle seconde période de 4 semaines à la même posologie en fonction des résultats endoscopiques.

CTJ : 0,71 à 0,75 €.

Enfants de 3 à 11 ans et de plus de 30 kg :

Cf Pharmacocinétique - Populations spéciales de patients.

Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal aigu :

La posologie par voie orale recommandée pour le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal chez les enfants est de 4 mg/kg/jour à 8 mg/kg/jour administrés en deux doses séparées, avec une dose maximale de 300 mg par jour de ranitidine durant 4 semaines.

Pour les patients ayant une guérison incomplète, 4 semaines supplémentaires de traitement sont indiquées, étant donné que la guérison survient généralement après 8 premières semaines de traitement.

CTJ : 0,01 €/kg à 0,02 €/kg.

Reflux gastro-œsophagien :

La posologie par voie orale recommandée pour le traitement du reflux gastro-œsophagien chez les enfants est de 5 mg/kg/jour à 10 mg/kg/jour administrés en deux doses séparées, avec une dose maximale de 600 mg par jour (la posologie maximale susceptible de s'appliquer aux enfants et aux adolescents de poids élevé et ayant des symptômes sévères).

CTJ : 0,01 €/kg à 0,02 €/kg.

Nouveau-nés :

La sécurité et l'efficacité chez les nouveau-nés n'ont pas été établies.

Patients âgés de 50 ans et plus :

Cf Pharmacocinétique - Populations spéciales de patients.

Insuffisants rénaux :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min), il se produit une accumulation de ranitidine conduisant à une élévation des concentrations plasmatiques. La dose quotidienne de ranitidine recommandée chez ces patients est de 150 mg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau.

L'absorption n'étant pas influencée par l'alimentation, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La possibilité de malignité de la lésion devra être exclue avant toute instauration de traitement chez les patients présentant un ulcère gastrique, le traitement par la ranitidine pouvant masquer les symptômes d'un carcinome gastrique.
- La ranitidine est éliminée par voie rénale, aussi les taux plasmatiques du médicament augmentent chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être ajustée (cf Posologie/Mode d'administration).
- De rares rapports cliniques suggèrent que la ranitidine peut précipiter des crises de porphyrie aiguë. Il convient donc de s'abstenir d'utiliser ce médicament chez les personnes ayant des antécédents de porphyrie aiguë.
- Chez les patients tels que les sujets âgés, les sujets atteints d'une maladie pulmonaire chronique, de diabète ou immunodéprimés, il pourrait y avoir un risque accru de développer une pneumonie communautaire acquise.
- Une large étude épidémiologique a montré une augmentation du risque de développer une pneumonie communautaire acquise chez les sujets prenant de la ranitidine seule en comparaison avec ceux qui avaient arrêté le traitement, avec un risque relatif ajusté de 1,82 (95 % IC 1,26-2,64).
- Une surveillance régulière des patients prenant de façon concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de la ranitidine est recommandée, plus particulièrement chez les sujets âgés et chez les patients présentant des antécédents d'ulcère gastroduodénal.

Liées aux excipients :

- Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Posaconazole : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'antihistaminique H_2. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance de l'antihistaminique H_2 (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Atazanavir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'atazanavir.
- Itraconazole, kétoconazole : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.
- Cyanocobalamine : risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B_{12}.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La ranitidine traverse le placenta. En clinique, les données sur un grand nombre de femmes enceintes exposées (plus de 1000 issues de grossesses) à la ranitidine n'indiquent aucun effet malformatif ni fœtotoxique.

Azantac peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La ranitidine est excrétée dans le lait mais sa demi-vie d'élimination est courte (environ 3 heures).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'enfant allaité.

En conséquence, Azantac peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur l'effet de la ranitidine sur la fertilité chez l'Homme n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences des effets indésirables ont été estimées à partir des notifications spontanées après commercialisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : modifications de la numération formule sanguine (leucopénies et thrombocytopénies) généralement réversibles ; agranulocytose ou pancytopénie, avec parfois hypoplasie ou aplasie médullaire.

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème angioneurotique [œdème de Quincke], fièvre, bronchospasme, hypotension et douleur thoracique).
- Très rare : choc anaphylactique.
- Fréquence indéterminée : dyspnée.

Ces effets ont été rapportés après administration d'une dose unique de ranitidine.

Affections psychiatriques :

- Très rare : confusion mentale réversible, dépression et hallucinations rapportées principalement chez les sujets très malades, les sujets âgés et les sujets présentant une néphropathie.

Affections du système nerveux :

- Très rare : céphalées (parfois sévères), sensations vertigineuses et mouvements involontaires réversibles.

Affections oculaires :

- Très rare : vision floue réversible, suggérant dans certains cas une modification de l'accommodation.

Affections cardiaques :

- Très rare : comme avec d'autres antagonistes des récepteurs H_2, bradycardie, bloc auriculoventriculaire et tachycardie.

Affections vasculaires :

- Très rare : vascularite.

Affections gastro-intestinales :

- Peu fréquent : douleurs abdominales, constipation, nausées (la plupart de ces symptômes s'améliorent en poursuivant le traitement).
- Très rare : pancréatite aiguë, diarrhée.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : changements transitoires et réversibles des tests de la fonction hépatique.
- Très rare : hépatite (cytolytique, cholestatique ou mixte) avec ou sans ictère, habituellement réversible.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : éruption cutanée.
- Très rare : érythème polymorphe, alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très rare : symptômes musculosquelettiques tels que myalgie et arthralgie.

Affections des reins et des voies urinaires :

- Très rare : néphrite aiguë interstitielle.
- Rare : élévation de la créatinine plasmatique (habituellement légère ; normalisée en poursuivant le traitement).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Très rare : impuissance réversible, gynécomastie et galactorrhée.

Population pédiatrique :

Les données de sécurité d'emploi de la ranitidine ont été évaluées chez des enfants âgés de 0 à 16 ans, ayant des troubles liés à l'acidité. La ranitidine a un profil d'effets indésirables proche de celui des adultes. Il existe peu de données de sécurité à long terme disponibles, notamment sur la croissance et le développement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :

La ranitidine a une action très spécifique et aucun problème particulier n'est attendu suite à un surdosage quelle que soit la formulation de ranitidine.

Traitement :

Un traitement symptomatique et de soutien devra être administré si besoin.

PP PHARMACODYNAMIE

Antagoniste des récepteurs H_2 (code ATC : A02BA02 ; A : appareil digestif et métabolisme).

- La ranitidine est un antagoniste des récepteurs H_2 à l'histamine.
- La ranitidine inhibe la sécrétion d'acide gastrique provoquée non seulement par l'histamine, mais également par la pentagastrine, l'insuline, la caféine ou par les aliments.
- La ranitidine n'altère pas la production de mucus, n'affecte pas la sécrétion pancréatique et semble sans effet sur le sphincter inférieur de l'œsophage.
- Activité antiacide supportée par le couple effervescent « citrate/bicarbonate » :
  - la capacité antiacide maximale théorique est de 70 mmol d'ions H^+ pour 1 comprimé à 150 mg, et 71,2 mmol d'ions H^+ pour 1 comprimé à 300 mg ;
  - le pouvoir neutralisant est d'environ 95 à 96 % de l'activité antiacide totale ;
  - le pouvoir tampon est d'environ 4 à 5 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Suite à l'administration orale de 150 mg de ranitidine, les concentrations maximales plasmatiques (300 à 550 ng/ml) sont atteintes en 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de la ranitidine est de 50-60 % et les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement jusqu'à la dose de 300 mg.

Distribution :

La ranitidine est faiblement liée aux protéines circulantes (15 %) et le volume de distribution est de 96 à 142 l.

Biotransformation :

La ranitidine est faiblement métabolisée. La fraction de la dose retrouvée dans les urines sous forme de métabolites est identique après administration orale ou IV et représente 11-12 % de la dose administrée.

Élimination :

La diminution des concentrations plasmatiques de la ranitidine est biexponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 2 et 3 heures. L'élimination se fait essentiellement par voie rénale. Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la ranitidine est de 70 % de la dose absorbée, dont 35 % sous forme inchangée. Après administration IV, l'élimination urinaire moyenne de la ranitidine est de 93 % de la dose absorbée, dont 70 % sous forme inchangée.

La clairance rénale est approximativement de 500 ml/min, celle-ci dépasse la filtration glomérulaire et indique une nette sécrétion tubulaire rénale.

Populations spéciales de patients :

Enfants de 3 ans et plus :

Les données parcellaires de pharmacocinétique ont montré, après correction de la masse corporelle, qu'il n'y avait pas de différence significative relative à la demi-vie (comprise entre 1,7 h et 2,2 h pour les enfants de 3 ans et plus) ou à la clairance plasmatique (comprise entre 9 et 22 ml/min/kg pour les enfants de 3 ans et plus) entre la population pédiatrique et les adultes volontaires sains recevant de la ranitidine par voie orale.

Patients de 50 ans et plus :

Chez les patients de 50 ans et plus, la demi-vie est prolongée (3-4 h) et la clairance diminuée, en raison du déclin de la fonction rénale lié à l'âge. Cependant, l'exposition systémique et l'accumulation des produits de la ranitidine est supérieure de 50 %. Cette différence dépasse l'effet lié au déclin de la fonction rénale et augmente la biodisponibilité de la ranitidine chez les patients âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité avec des doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le tube soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933208578 (1989, RCP rév 18.12.15) 30 cp efferv à 150 mg.
3400934249822 (1996, RCP rév 18.12.15) 14 cp efferv à 300 mg.

Prix : 9,68 € (30 comprimés effervescents à 150 mg).
8,86 € (14 comprimés effervescents à 300 mg).

Remb Séc soc à 15 % sur la base du TFR : 7,75 € (30 cp efferv 150 mg), 7,07 € (14 cp efferv 300 mg).

Collect.

Non Remb Séc soc chez l'enfant de 3 à 18 ans.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

AZANTAC injectable

ranitidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM et IV à 50 mg/2 ml (limpide, incolore à jaune pâle) : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p ampoule*
Ranitidine (DCI)	50 mg

(sous forme de chlorhydrate : 56 mg/amp)

Excipients : chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, phosphate disodique anhydre, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Adultes :

- Ulcère gastrique ou duodénal évolutif.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Lésions gastroduodénales liées au stress.

Enfants et nourrissons (de 6 mois à 18 ans) :

- Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes :

- En injection intramusculaire (IM) : 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.

- En injection intraveineuse (IV) lente (au moins 2 minutes), après dilution d'une ampoule à 50 mg dans 20 ml de solution injectable : 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.
  CTJ : 1,04 à 4,17 €.
- En perfusion IV : 0,125 à 0,250 mg/kg/heure.

Si nécessaire, le relais sera pris par les comprimés dès que possible.

Les doses peuvent être augmentées dans les états hypersécrétoires (syndrome de Zollinger-Ellison).

Insuffisants rénaux :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min), il se produit une accumulation de ranitidine conduisant à une élévation des concentrations plasmatiques. Il est recommandé d'administrer des doses de 25 mg chez ces patients.

Enfants (de 12 à 18 ans) :

En injection IV lente (au moins 2 minutes), après dilution d'une ampoule à 50 mg dans 20 ml de solution injectable : 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.

Enfants et nourrissons (de 6 mois à 11 ans) :

Cf Pharmacocinétique - Populations spéciales de patients.

Azantac injectable peut être administré en injection IV lente (au moins 2 minutes) avec un maximum de 50 mg toutes les 6 à 8 heures.

Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux et traitement du reflux gastro-œsophagien : Le traitement par voie intraveineuse chez l'enfant atteint de maladie ulcéreuse est indiqué uniquement lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas possible.

Pour le traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux et le traitement du reflux gastro-œsophagien chez l'enfant, Azantac injectable peut être administré à des doses qui se sont montrées efficaces chez l'adulte dans le traitement de ces pathologies et efficaces dans la diminution de la sécrétion acide chez l'enfant sévèrement atteint. La dose initiale (2,0 mg/kg ou 2,5 mg/kg, avec un maximum de 50 mg) peut être administrée en injection intraveineuse lente sur 10 minutes, soit à l'aide d'une seringue électrique suivie d'un rinçage par 3 ml de sérum physiologique pendant 5 minutes, soit après dilution dans 20 ml de sérum physiologique. Un maintien du pH > 4 peut être atteint par perfusion intermittente de 1,5 mg/kg toutes les 6 à 8 heures. Le traitement peut également être administré de manière continue, à l'aide d'une dose de charge de 0,45 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 0,15 mg/kg/heure.

Nouveau-nés (moins d'un mois) :

Cf Pharmacocinétique - Populations spéciales de patients.

Patients âgés de 50 ans et plus :

Cf Pharmacocinétique - Populations spéciales de patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation par voie IV de doses d'antagonistes H_2 supérieures à celles recommandées a été associée à une élévation des enzymes hépatiques lorsque le traitement a été prolongé au-delà de cinq jours.

Une bradycardie lors de l'administration rapide de ranitidine a été rarement rapportée, en général, chez des patients ayant des facteurs prédisposant à des troubles du rythme cardiaque. Les vitesses d'administration recommandées ne doivent pas être dépassées.

La possibilité de malignité de la lésion devra être exclue avant toute instauration de traitement chez les patients présentant un ulcère gastrique, le traitement par la ranitidine pouvant masquer les symptômes d'un carcinome gastrique.

La ranitidine est éliminée par voie rénale, aussi les taux plasmatiques du médicament augmentent chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être ajustée (cf Posologie/Mode d'administration).

De rares rapports cliniques suggèrent que la ranitidine peut précipiter des crises de porphyrie aiguë. Il convient donc de s'abstenir d'utiliser ce médicament chez les personnes ayant des antécédents de porphyrie aiguë.

Chez les patients tels que les sujets âgés, les sujets atteints d'une maladie pulmonaire chronique, de diabète ou immunodéprimés, il pourrait y avoir un risque accru de développer une pneumonie communautaire acquise. Une large étude épidémiologique a montré une augmentation du risque de développer une pneumonie communautaire acquise chez les sujets prenant de la ranitidine seule en comparaison avec ceux qui avaient arrêté le traitement, avec un risque relatif ajusté de 1,82 (95 % IC 1,26-2,64).

Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par ampoule, c'est-à-dire « sans potassium ».

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ampoule, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Posaconazole : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

A prendre en compte :

- Atazanavir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'atazanavir.
- Itraconazole : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.
- Kétoconazole : diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.
- Cyanocobalamine : risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B_{12}.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La ranitidine traverse le placenta. En clinique, les données sur un grand nombre de femmes enceintes exposées (plus de 1000 issues de grossesses) à la ranitidine n'indique aucun effet malformatif ni fœtotoxique.

Azantac peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La ranitidine est excrétée dans le lait mais sa demi-vie d'élimination est courte (environ 3 heures).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'enfant allaité.

En conséquence, Azantac peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur l'effet de la ranitidine sur la fertilité chez l'Homme n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences des effets indésirables ont été estimées à partir des notifications spontanées après commercialisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : modifications de la numération formule sanguine (leucopénies et thrombocytopénies) généralement réversibles ; agranulocytose ou pancytopénie, avec parfois hypoplasie ou aplasie médullaire.

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème angioneurotique [œdème de Quincke], fièvre, bronchospasme, hypotension et douleur thoracique).
- Très rare : choc anaphylactique.
- Fréquence indéterminée : dyspnée.

Ces effets ont été rapportés après administration d'une dose unique de ranitidine.

Affections psychiatriques :

- Très rare : confusion mentale réversible, dépression et hallucinations rapportées principalement chez les sujets très malades, les sujets âgés et les sujets présentant une néphropathie.

Affections du système nerveux :

- Très rare : céphalées (parfois sévères), sensations vertigineuses et mouvements involontaires réversibles.

Affections oculaires :

- Très rare : vision floue réversible, suggérant dans certains cas une modification de l'accommodation.

Affections cardiaques :

- Très rare : comme avec d'autres antagonistes des récepteurs H_2, bradycardie, bloc auriculoventriculaire, tachycardie et asystolie.

Affections vasculaires :

- Très rare : vascularite.

Affections gastro-intestinales :

- Peu fréquent : douleurs abdominales, constipation, nausées (la plupart de ces symptômes s'améliorent en poursuivant le traitement).
- Très rare : pancréatite aiguë, diarrhée.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : changements transitoires et réversibles des tests de la fonction hépatique.
- Très rare : hépatite (cytolytique, cholestatique ou mixte) avec ou sans ictère, habituellement réversible.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : éruption cutanée.
- Très rare : érythème polymorphe, alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très rare : symptômes musculosquelettiques tels que myalgie et arthralgie.

Affections des reins et des voies urinaires :

- Rare : élévation de la créatinine plasmatique (habituellement légère ; normalisée en poursuivant le traitement).
- Très rare : néphrite aiguë interstitielle.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Très rare : impuissance réversible, gynécomastie et galactorrhée.

Population pédiatrique :

Les données de sécurité d'emploi de la ranitidine ont été évaluées chez les enfants âgés de 0 à 16 ans, ayant des troubles liés à l'acidité. La ranitidine a un profil d'effets indésirables proche de celui des adultes. Il existe peu de données de sécurité à long terme disponibles, notamment sur la croissance et le développement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :

La ranitidine a une action très spécifique et aucun problème particulier n'est attendu suite à un surdosage quelle que soit la formulation de ranitidine.

Traitement :

Un traitement symptomatique et de soutien devra être administré si besoin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste des récepteurs H_2 (code ATC : A02BA02 ; A : appareil digestif et métabolisme).

- La ranitidine est un antagoniste des récepteurs H_2 à l'histamine.
- La ranitidine inhibe la sécrétion d'acide gastrique provoquée non seulement par l'histamine, mais également par la pentagastrine, l'insuline, la caféine ou par les aliments.
- La ranitidine n'altère pas la production de mucus, n'affecte pas la sécrétion pancréatique et semble sans effet sur le sphincter inférieur de l'œsophage.
- Une étude conduite chez 1200 patients sous ventilation mécanique (*Cook et al...*) a montré que le traitement par ranitidine 50 mg en bolus IV (toutes les 8 - 12 ou 24 heures selon la clairance de la créatinine) a diminué, par rapport au traitement par sucralfate 1 g (par voie orale ou par sonde nasogastrique toutes les 6 heures), la survenue d'hémorragies digestives durant la période de ventilation.
  Le traitement de 100 patients a permis d'éviter en moyenne 2,1 hémorragies (p = 0,02) par rapport au sucralfate.

Population pédiatrique :

Quelques données cliniques sur l'utilisation de la ranitidine chez l'enfant dans la prévention de l'ulcère de stress sont disponibles, mais il n'existe aucune preuve directe sur la prévention de l'ulcère de stress. Le traitement pour ces patients est basé sur l'observation d'un pH supérieur à 4 après administration de la ranitidine. La valeur de ce paramètre prédictif chez les enfants atteints d'ulcères de stress reste à établir.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de la ranitidine après injection intramusculaire est rapide : obtention du pic plasmatique en 15 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 heures.

Suite à l'administration orale de 150 mg de ranitidine, les concentrations maximales plasmatiques (300 à 550 ng/ml) sont atteintes en 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de la ranitidine est de 50-60 % et les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement jusqu'à la dose de 300 mg.

Distribution :

La ranitidine est faiblement liée aux protéines circulantes (15 %) et le volume de distribution est de 96 à 142 L.

Biotransformation :

La ranitidine est faiblement métabolisée. La fraction de la dose retrouvée dans les urines sous forme de métabolites est identique après administration orale ou IV et représente 11-12 % de la dose administrée.

Élimination :

La diminution des concentrations plasmatiques de la ranitidine est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 2 et 3 heures. L'élimination se fait essentiellement par voie rénale. Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la ranitidine est de 70 % de la dose absorbée, dont 35 % sous forme inchangée. Après administration IV, l'élimination urinaire moyenne de la ranitidine est de 93 % de la dose absorbée, dont 70 % sous forme inchangée.

La clairance rénale est approximativement de 500 ml/min, celle-ci dépasse la filtration glomérulaire et indique une nette sécrétion tubulaire rénale.

Populations spéciales de patients :

Enfants de 6 mois et plus :

Les données parcellaires de pharmacocinétique ont montré, après correction de la masse corporelle, qu'il n'y avait pas de différences significatives relatives à la demi-vie (comprise entre 1,7 h et 2,2 h pour les enfants de 3 ans et plus) ou à la clairance plasmatique (comprise entre 9 et 22 ml/min/kg pour les enfants de 3 ans et plus) entre la population pédiatrique et les adultes volontaires sains recevant de la ranitidine par voie IV. Les données pharmacocinétiques chez les nourrissons sont très limitées mais semblent correspondre à celles obtenues chez les enfants plus âgés.

Nouveau-nés (moins d'un mois) :

Des données pharmacocinétiques issues de nouveau-nés à terme sous ECMO (oxygénateur extra corporel à membrane) suggèrent que la clairance plasmatique suivant une administration IV peut être réduite (1,5 à 8,2 ml/min/kg) et la demi-vie augmentée chez le nouveau-né. La clairance de la ranitidine semble liée au taux de filtration glomérulaire estimé chez les nouveau-nés.

Patients de 50 ans et plus :

Chez les patients de 50 ans et plus, la demi-vie est prolongée (3-4 h) et la clairance diminuée, en raison du déclin de la fonction rénale lié à l'âge. Cependant, l'exposition systémique et l'accumulation des produits de la ranitidine sont supérieures de 50 %. Cette différence dépasse l'effet lié au déclin de la fonction rénale et augmente la biodisponibilité de la ranitidine chez les patients âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité avec des doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Il n'est pas nécessaire de protéger de la lumière les flacons pendant la perfusion.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932682751 (1984, RCP rév 18.12.15).

Mis sur le marché en 1985.

Prix : 4,19 € (5 ampoules).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Non remb Séc soc chez l'enfant et le nourrisson de 6 mois à 18 ans.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

AZARGA®

brinzolamide, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en suspension (uniforme ; blanche à blanchâtre) : Flacon de 5 ml, avec embout de dispensation, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p ml
Brinzolamide (DCI)	10 mg
Timolol (DCI) maléate exprimé en timolol ...	5 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, mannitol (E 421), carbopol 974P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,10 mg/ml de suspension).

DC INDICATIONS

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés :

La posologie est d'une goutte d'Azarga dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas excéder une goutte deux fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomateux ophtalmique par Azarga, interrompre l'autre médicament et commencer Azarga le jour suivant.

Populations spécifiques :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Azarga chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique et rénale :

Aucune étude n'a été effectuée avec Azarga ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Azarga n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique (cf Contre-indications). Étant donné que le brinzolamide et son principal métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, Azarga est par conséquent contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (cf Contre-indications).

Azarga doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie oculaire.

Les patients doivent être informés de la nécessité de bien agiter le flacon avant utilisation. Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon est trop lâche, retirez-le avant d'utiliser ce produit.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Les patients doivent être informés de la nécessité de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicament doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité aux autres bêtabloquants
- Hypersensibilité aux sulfonamides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, insuffisance cardiaque confirmée ou choc cardiogénique.
- Rhinite allergique sévère.
- Acidose hyperchlorémique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets systémiques :

Le brinzolamide et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un bêta-bloquant, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bêta-bloquants administrés par voie systémique peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Des réactions d'hypersensibilité communes à tous les dérivés des sulfonamides peuvent se produire chez des patients recevant Azarga, car il passe dans la circulation générale.

Troubles cardiaques :

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêtabloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

Troubles vasculaires :

Les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire de formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Hyperthyroïdie :

Les bêtabloquants peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Faiblesse musculaire :

Il a été rapporté que les médicaments bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par exemple, diplopie, ptosis et faiblesse générale).

Troubles respiratoires :

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

Azarga doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète :

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Troubles acidobasiques :

Azarga contient du brinzolamide, qui est un sulfonamide. Les réactions indésirables attribuables aux sulfonamides peuvent être observées avec la voie locale. Des déséquilibres acidobasiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez des patients ayant un risque d'insuffisance rénale en raison du risque possible d'acidose métabolique. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, ce médicament doit être arrêté.

Vigilance mentale :

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique. AZARGA présentant une absorption systémique ceci peut aussi se produire après administration locale.

Réactions anaphylactiques :

Les patients, traités par bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes, peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde :

Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (exemple : timolol, acétazolamide).

Anesthésie chirurgicale :

Les bêtabloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Traitement concomitant :

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêtabloquants topiques ou de deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique locaux n'est pas recommandée (cf Interactions).

Il existe des effets additionnels par rapport aux effets systémiques connus d'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients prenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et Azarga. L'administration concomitante d'Azarga et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (cf Interactions).

Effets oculaires :

L'expérience du traitement par Azarga chez des patients présentant un glaucome pseudo-exfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée. Il conviendra de faire particulièrement attention lors du traitement de ces patients et une surveillance étroite de la PIO est recommandée.

Azarga n'a pas été évalué chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. Une surveillance attentive est recommandée chez les patients ayant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies cornéennes.

Le port de lentilles de contact est possible lors de l'utilisation d'Azarga mais sous étroite surveillance (voir ci-dessous : Chlorure de benzalkonium).

Chlorure de benzalkonium :

Azarga contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'il doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation d'Azarga et qu'ils attendent 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.

Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcératives toxiques ont aussi été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors d'une utilisation fréquente ou prolongée.

Insuffisance hépatique :

Azarga doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec AZARGA.

- Azarga contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec Azarga.
- Chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et du brinzolamide en collyre, il existe un risque de potentialisation des effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Il n'est pas recommandé d'administrer de façon concomitante un collyre contenant du brinzolamide et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale.
- Les iso-enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est donc attendu que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et le troléandomycine puissent inhiber le métabolisme du brinzolamide via le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque les inhibiteurs du CYP3A4 sont donnés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des iso-enzymes du cytochrome P450.
- Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêtabloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale.
- Les bêta-bloquants peuvent diminuer la réponse à l'adrénaline utilisée pour traiter des réactions anaphylactiques. Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant des antécédents d'atopie ou d'anaphylaxie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêtabloquants. Une attention particulière est recommandée lors de l'utilisation concomitante de ce médicament et de la clonidine.
- Une potentialisation de l'effet bêtabloquant systémique (par exemple, diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple, quinidine, fluoxétine et paroxétine) et de timolol. Une attention particulière est recommandée.
- Les bêtabloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêtabloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du brinzolamide ou du timolol administrés par voie oculaire chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec le brinzolamide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique, cf Sécurité préclinique. Azarga ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (par exemple, bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si Azarga est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie.

ALLAITEMENT :

Il n'a pas été établi que le brinzolamide était excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal après administration orale ont montré que le brinzolamide était excrété dans le lait maternel, cf Sécurité préclinique.

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Cependant, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Azarga en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études non cliniques n'ont pas démontré d'effet du brinzolamide ou du timolol sur la fécondité masculine ou féminine. Aucun effet de l'utilisation d'Azarga sur la fécondité masculine ou féminine n'est anticipé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Azarga a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient une vision floue, une irritation oculaire et une douleur oculaire, survenant chez environ 2 % à 7 % des patients.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation d'Azarga et de ses composants, brinzolamide et timolol, pris individuellement. Ils ont été classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou indéterminée (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (Termes préférés MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Rhinopharyngite[3], pharyngite[3], sinusite[3], rhinite[3]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution du nombre de globules rouges[3], augmentation du taux de chlorure dans le sang[3]
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie[2], réaction allergique systémique incluant angiœdème[2], rash localisé et généralisé[2], hypersensibilité[1], urticaire[2], prurit[2]
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Fréquence indéterminée	Hypoglycémie[2]
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie[1]
Fréquence indéterminée	Dépression[1], perte de mémoire[2], apathie[3], humeur dépressive[3], diminution de la libido[3], cauchemar[2][3], nervosité[3]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie[1]
Fréquence indéterminée	Ischémie cérébrale[2], accident cérébrovasculaire[2], syncope[2], augmentation des signes et des symptômes de la myasthénie grave[2], somnolence[3] , dysfonctionnement de la motricité[3], amnésie[3], atteinte de la mémoire[3], paresthésie[2][3], tremblement[3], hypoesthésie[3], agueusie[3], vertiges[1], maux de tête[1]
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue[1], douleur oculaire[1], irritation oculaire[1]
Peu fréquent	Érosion cornéenne[1], kératite ponctuée[1], photophobie[1], œil sec[1], écoulement oculaire[1], prurit oculaire[1], sensation de corps étranger dans les yeux[1], hyperhémie oculaire[1], hyperhémie sclérale[1], larmoiement augmenté[1], inflammation de la chambre antérieure de l'œil[1], hyperhémie conjonctivale[1], érythème de la paupière[1]

Fréquence indéterminée	Augmentation du rapport excavation papillaire/disque du nerf optique[3], détachement choroïdal après une chirurgie filtrante[2] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), kératite[2][3], kératopathie[3], anomalie de l'épithélium cornéen[3], affection de l'épithélium cornéen[3], augmentation de la pression intraoculaire[3], dépôt oculaire[3], coloration cornéenne[3], œdème cornéen[3], diminution de la sensibilité cornéenne[2], conjonctivite[3], meibomite[3], diplopie[2][3], éblouissements[3], photopsie[3], baisse d'acuité visuelle[3], déficience visuelle[1], ptérygion[3], gêne oculaire[3], kératoconjonctivite sèche[3], hypoesthésie oculaire[3], pigmentation sclérale[3], kyste sous-conjonctival[3], trouble visuel[3], gonflement oculaire[3], allergie oculaire[3], madarose[3], affection de la paupière[3], œdème de la paupière[1], ptôsis[2]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Vertiges[3], acouphène[3]
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque[2], insuffisance cardiaque[2], insuffisance cardiaque congestive[2], bloc atrioventriculaire[2], détresse cardiorespiratoire[3], angine de poitrine[3], bradycardie[2][3], fréquence cardiaque irrégulière[3], arythmie[2][3], palpitations[2][3], tachycardie[3], augmentation de la fréquence cardiaque[3], douleur thoracique[2], œdème[2]
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Diminution de la pression artérielle[1]
Fréquence indéterminée	Hypotension[2], hypertension[3], augmentation de la pression artérielle[1], syndrome de Raynaud[2], mains et pieds froids[2]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux[1]
Fréquence indéterminée	Bronchospasme[2] (prédominant chez les patients ayant une maladie bronchospastique), dyspnée[1], asthme[3], épistaxis[1], hyperactivité bronchique[3], irritation de la gorge[3], congestion nasale[3], congestion des voies respiratoires supérieures[3], rhinorrhée postérieure[3], éternuement[3], sécheresse nasale[3]
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquence indéterminée	Vomissements[2][3], douleur abdominale haute[1], douleur abdominale[2], diarrhée[1], bouche sèche[1], nausée[1], œsophagite[3], dyspepsie[2][3], gêne abdominale[3], gêne au niveau de l'estomac[3], mouvements intestinaux fréquents[3], affection gastro-intestinale[3], hypoesthésie orale[3], paresthésie orale[3], flatulence[3]
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Bilan hépatique anormal[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Urticaire[3], rash maculopapuleux[3], prurit généralisé[3], tiraillements cutanés[3], dermatite[3], alopécie[1], éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis[2], éruption cutanée[1], érythème[1]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Myalgie[1], spasmes musculaires[3], arthralgie[3], mal de dos[3], douleur aux extrémités[3]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Douleurs rénales[3], pollakiurie[3]
Affections des organes de reproduction et troubles mammaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction érectile[3], dysfonction sexuelle[2], diminution de la libido[2]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique[1], douleur[3], fatigue[1], asthénie[2][3], malaise[3], gêne thoracique[3], sensations de mal-être[3], sensation de nervosité[3], irritabilité[3], œdème périphérique[3], résidu de médicament[3]
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation du taux de potassium dans le sang[1], augmentation du taux de lactico-déshydrogénase dans le sang[1]

(1) Réactions indésirables rencontrées avec Azarga.

(2) Réactions indésirables supplémentaires observées avec le timolol en monothérapie.

(3) Réactions indésirables supplémentaires observées avec le brinzolamide en monothérapie

Description de certains effets indésirables :

Un effet indésirable systémique fréquemment rapporté au cours des études cliniques avec Azarga a été la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrymal et il est imputable au brinzolamide. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut contribuer à réduire la fréquence de cet effet (cf Posologie/Mode d'administration).

Azarga contient du brinzolamide qui est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique. Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale.

Le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut entraîner des réactions indésirables semblables à celles des médicaments bêtabloquants pris par voie systémique. Les réactions indésirables mentionnées comprennent des réactions rencontrées dans la classe des bêtabloquants ophtalmiques. D'autres effets indésirables liés à l'utilisation d'un des composants, qui peuvent éventuellement survenir avec Azarga, sont mentionnés dans le tableau ci-dessus. L'incidence des réactions indésirables systémiques après une administration topique ophtalmique est inférieure à celle d'une administration systémique. Afin de réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Population pédiatrique :

Azarga n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bêta-bloquants peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque et bronchospasme.

En cas de surdosage avec Azarga collyre, le traitement devra être symptomatique et de soutien. A cause du brinzolamide, un déséquilibre hydroélectrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin devront être surveillés. Des études ont montré que le timolol ne dialyse pas rapidement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, préparations antiglaucomateuses et myotiques (code ATC : S01ED51).

Mécanisme d'action :

Azarga associe deux principes actifs : le brinzolamide et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la PIO élevée principalement en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse, ceci par différents mécanismes d'action. L'effet combiné de ces deux principes actifs permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la pression intraoculaire par rapport à chaque composant pris isolément.

Le brinzolamide est un inhibiteur puissant de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'iso-enzyme prédominant de l'œil. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet stabilisant de membrane. Des études tomographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et une légère augmentation de l'écoulement.

Effets pharmacodynamiques :

Effets cliniques :

Dans une étude contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire qui présentaient une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, et pour lesquels l'investigateur considérait qu'un traitement combiné serait bénéfique, la baisse moyenne de PIO sous Azarga administré deux fois par jour était de 7 à 9 mmHg. La non-infériorité d'Azarga par rapport au dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps pour toutes les visites.

Dans une étude contrôlée de 6 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire, et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse moyenne de PIO sous Azarga administré deux fois par jour était de 7 à 9 mmHg et pouvait atteindre 3 mmHg de plus qu'avec le brinzolamide 10 mg/ml administré deux fois par jour et 2 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml administré deux fois par jour. La réduction de PIO moyenne était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le brinzolamide et le timolol à tous les temps et pour toutes les visites de l'étude.

Dans trois études cliniques contrôlées, la gêne oculaire lors de l'instillation d'Azarga était significativement plus faible que lors de l'instillation de dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Suite à l'administration locale oculaire, le brinzolamide et le timolol sont absorbés à travers la cornée et dans la circulation générale. Dans une étude pharmacocinétique, des volontaires sains ont reçu du brinzolamide par voie orale (1 mg) deux fois par jour pendant 2 semaines avant de débuter l'administration d'Azarga pour diminuer le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. Après deux administrations quotidiennes d'Azarga pendant 13 semaines, les concentrations de brinzolamide dans les globules rouges (concentrations érythrocytaires) étaient d'environ 18,8 µM $\pm$ 3,29, 18,1 µM $\pm$ 2,68 et 18,4 µM $\pm$ 3,01 aux semaines 4, 10 et 15 respectivement, indiquant que les concentrations érythrocytaires de brinzolamide à l'état d'équilibre étaient maintenues.

A l'état d'équilibre, à la suite de l'administration d'Azarga, les valeurs plasmatiques moyennes Cmax et l'ASC_{0-12h} du timolol étaient respectivement 27 % et 28 % inférieures (Cmax : 0,824 ng/ml $\pm$ 0,453 ; ASC_{0-12h} : 4,71 ng.h/ml $\pm$ 4,29) à celles obtenues suite à l'administration du timolol 5 mg/ml (Cmax : 1,13 ng/ml $\pm$ 0,494 ; ASC_{0-12h} : 6,58 ng.h/ml $\pm$ 3,18). La plus faible exposition systémique au timolol suite à l'administration d'Azarga n'est pas cliniquement pertinente. Suite à l'administration d'Azarga, la Cmax moyenne du timolol était atteinte à 0,79 heures $\pm$ 0,45.

Distribution :

La liaison du brinzolamide aux protéines plasmatiques est modérée (environ 60 %). Le brinzolamide est séquestré dans les globules rouges en raison de sa forte affinité pour l'AC-II et dans une moindre mesure pour l'AC-I. Le métabolite actif N-déséthyl brinzolamide s'accumule aussi dans les globules rouges où il se lie principalement à l'AC-I. L'affinité du brinzolamide et de son métabolite pour les globules rouges et l'AC tissulaire conduit à de faibles concentrations plasmatiques.

Chez le lapin, les données de distribution dans les tissus oculaires ont montré que le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse jusqu'à 48 heures après administration d'Azarga. A l'état d'équilibre, le timolol est détecté dans le plasma humain jusqu'à 12 heures après administration d'Azarga.

Biotransformation :

Les voies métaboliques du brinzolamide impliquent une N-désalkylation, une O-désalkylation et une oxydation de sa chaîne N-propyl. Le N-déséthyl brinzolamide est un des principaux métabolites du brinzolamide formé chez l'homme, qui se lie aussi à l'AC-I en présence de brinzolamide et s'accumule dans les globules rouges. Des études *in vitro* montrent que le métabolisme du brinzolamide implique principalement le CYP3A4 ainsi qu'au moins quatre autres isoenzymes (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9).

Le timolol est métabolisé selon 2 voies. La première conduit à une chaîne éthanolamine sur le cycle thiadiazole et la seconde conduit à une chaîne éthanolique sur l'azote morpholine et une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. Le métabolisme du timolol est assuré principalement par le CYP2D6.

Élimination :

Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60 %). Environ 20 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthyl brinzolamide sont les principaux composants retrouvés dans les urines accompagnés des métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl à l'état de traces (< 1 %).

Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20 % d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine sous forme métabolisée. Après administration d'Azarga, la demi-vie plasmatique du timolol est de 4,8 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Brinzolamide :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier du brinzolamide pour l'homme.

Des études de toxicité chez le lapin recevant des doses de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (214 fois la dose ophtalmique thérapeutique journalière recommandée de 28 µg/kg/jour) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal malgré une toxicité maternelle significative. Des études similaires chez le rat ont conduit à de légères réductions de l'ossification du crâne et des barres sternales des fœtus des mères recevant du brinzolamide aux doses de 18 mg/kg/jour (642 fois la dose thérapeutique journalière recommandée) ; ces réductions n'ont pas été observées à 6 mg/kg/jour. Ces résultats sont apparus à des doses entraînant des acidoses métaboliques avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Chez les petits de mères recevant du brinzolamide par voie orale, des diminutions dose dépendantes des poids fœtaux ont été observées, allant d'une légère diminution (environ 5-6 %) à la dose de 2 mg/kg/jour à près de 14 % à la dose de 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.

Timolol :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier du timolol pour l'homme. Des études de toxicité de reproduction avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet sur le développement postnatal chez le rat (à 50 mg/kg/jour ou 3500 fois la dose thérapeutique journalière de 14 µg/kg/jour) et des augmentations de résorptions fœtales chez le lapin (à 90 mg/kg/jour ou 6400 fois la dose thérapeutique journalière).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne requiert pas de précaution particulière de conservation.

Après la première ouverture : 4 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/482/001 ; CIP 3400939126647 (RCP rév 20.03.14).

Prix : 15,56 € (flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Alcon laboratories (UK) Ltd., Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

AZILECT ®

rasagiline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 1 mg (rond ; plat ; biseauté ; avec « GIL » et « 1 » gravés sur une face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Rasagiline (DCI) mésilate

exprimé en rasagiline .... 1 mg

Excipients : mannitol, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, talc.

DC INDICATIONS

Traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans la lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La rasagiline est administrée par voie orale, à la dose de 1 mg par jour en une prise, avec ou sans lévodopa. Le médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujets âgés :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique :

L'utilisation d'Azilect chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, le traitement par rasagiline doit être interrompu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris IMAO-A réversibles dont linézolide et bleu de méthylène, les produits médicamenteux à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis ; péthidine (cf Interactions). Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre

l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.
- Neuroleptiques antiémétiques, bupropion, et triptans métabolisés par la MAO (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (cf Interactions). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.

Des troubles du contrôle des pulsions peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques. Des cas similaires de troubles du contrôle des pulsions ont également été rapportés après la commercialisation de la rasagiline. Les patients doivent être régulièrement suivis à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des pulsions. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions observés chez les patients traités par rasagiline, incluant la compulsion, les pensées obsessionnelles, le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les comportements impulsifs et les dépenses ou les achats compulsifs.

Comme la rasagiline potentialise les effets de la lévodopa, les effets indésirables de la lévodopa peuvent être augmentés et les dyskinésies pré-existantes peuvent être exacerbées. Une diminution de la posologie de la lévodopa pourrait améliorer ces effets secondaires.

Des cas d'hypotension ont été rapportés lors de prise de rasagiline en association à la lévodopa. Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement vulnérables à l'hypotension à cause de leurs troubles de la marche.

L'association de rasagiline et de dextrométhorphane ou de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale et orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (cf Interactions).

Lors du développement clinique, la survenue de cas de mélanome a conduit à la recherche d'une éventuelle relation avec la rasagiline. Les données recueillies suggèrent que la maladie de Parkinson est associée à un risque plus élevé de cancer de la peau (pas uniquement de mélanome) sans relation avec un médicament en particulier. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste.

Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, la rasagiline doit être interrompue (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

De nombreuses interactions entre les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et d'autres médicaments sont connues.

Contre-indiquées :
- Autres inhibiteurs de la MAO : la rasagiline ne doit pas être administrée en association avec d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris les produits médicamenteux et ceux à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) dans la mesure où il existe un risque d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer des crises hypertensives (cf Contre-indications).
- Péthidine : des effets indésirables graves (manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma) ont été rapportés lors de l'administration concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la MAO, dont un autre inhibiteur sélectif de la MAO-B. L'association de rasagiline et de péthidine est par conséquent contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un neuroleptique dénué d'effets extrapyramidaux (cf Contre-indications).
- Bupropion : risque de crises hypertensives (cf Contre-indications).
- IMAO-A sélectifs, y compris linézolide et bleu de méthylène : risque de poussée hypertensive, par perte de la sélectivité sur la monoamine-oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine [fromage, bière...] (cf Contre-indications).
- Triptans métabolisés par la MAO : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire (cf Contre-indications).

Déconseillées :
- Sympathomimétiques : des cas d'interactions médicamenteuses ont été notifiés lors de l'administration simultanée de sympathomimétiques avec des inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dextrométhorphane : des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorphane et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de dextrométhorphane n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fluoxétine et fluvoxamine : l'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
- Triptans non métabolisés par la MAO : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) : pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) dans les essais cliniques, cf Effets indésirables
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et inhibiteurs de la MAO : des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, les antidépresseurs doivent être administrés avec précaution.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption de certains autres médicaments ingérés simultanément.

A prendre en compte :
- Tramadol : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

Autres :

Lors de l'administration chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant un traitement au long cours par la lévodopa, aucun effet cliniquement significatif de la lévodopa sur la clairance de la rasagiline n'a été observé.

Les études *in vitro* sur le métabolisme ont montré que le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline. L'administration concomitante de rasagiline et de ciprofloxacine (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2) a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la rasagiline de 83 %. L'administration concomitante de rasagiline et de théophylline (un substrat de l'isoenzyme CYP1A2) n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux produits. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP1A2 sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés avec précaution.

En raison de l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2 chez les patients fumeurs, les taux plasmatiques de rasagiline peuvent être réduits.

Les études *in vitro* ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 µg/ml (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la Cmax moyenne ~ 5,9-8,5 ng/ml obtenu chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que les concentrations thérapeutiques de rasagiline entraînent une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes.

L'administration concomitante de rasagiline et d'entacapone a augmenté la clairance orale de la rasagiline de 28 %.

Interaction entre la tyramine et la rasagiline :

La rasagiline peut être utilisée de façon sûre sans restriction alimentaire de tyramine. Cela a été montré par les résultats de 5 études portant sur l'administration d'épreuve de tyramine (chez des volontaires et des patients souffrant de la maladie de Parkinson), ainsi que les résultats d'une surveillance à domicile de la pression artérielle après les repas (chez 464 patients traités par 0,5 ou 1 mg/jour de rasagiline ou par un placebo en association à la lévodopa pendant 6 mois sans restriction de tyramine), et le fait qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse entre la tyramine et la rasagiline n'ait été rapporté au cours des études cliniques effectuées sans restriction de tyramine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la rasagiline chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). L'administration de rasagiline chez la femme enceinte devra être faite avec précaution.

Les données expérimentales indiquent que la rasagiline inhibe la sécrétion de prolactine et, par conséquent, peut inhiber la lactation. Il n'a pas été établi si la rasagiline était excrétée dans le lait maternel. L'administration de rasagiline chez la femme qui allaite devra être faite avec précaution.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être mis en garde concernant l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à avoir la certitude qu'Azilect n'entraîne pas d'effet délétère chez eux.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours du développement clinique de la rasagiline, au total 1361 patients ont été traités par la rasagiline, soit 3076,4 patients-année. Au cours des études en double aveugle contrôlées *versus* placebo, 529 patients ont été traités par la rasagiline à la dose de 1 mg par jour (soit 212 patients-année), et 539 patients ont reçu le placebo (soit 213 patients-année).

Monothérapie :

La liste ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées *versus* placebo (groupe traité par la rasagiline n = 149, groupe recevant le placebo n = 151).

Les effets indésirables observés avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo figurent avec une astérisque (*). Entre parenthèses est indiquée l'incidence des effets indésirables (en pourcentage de patients) respectivement avec la rasagiline *versus* le placebo.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence en appliquant les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations :
- Fréquent : syndrome grippal (4,7 % vs 0,7 %)*.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Fréquent : carcinome cutané (1,3 % vs 0,7 %).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie (1,3 % vs 0 %).

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réaction allergique (1,3 % vs 0,7 %).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : diminution de l'appétit (0,7 % vs 0 %).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression (5,4 % vs 2 %)*, hallucinations (1,3 % vs 0,7 %).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées (14,1 % vs 11,9 %)*.
- Peu fréquent : accident vasculaire cérébral (0,7 % vs 0 %).

Affections oculaires :
- Fréquent : conjonctivite (2,7 % vs 0,7 %)*.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges (2,7 % vs 1,3 %).

Affections cardiaques :
- Fréquent : angine de poitrine (1,3 % vs 0 %).
- Peu fréquent : infarctus du myocarde (0,7 % vs 0 %).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : rhinite (3,4 % vs 0,7 %).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : flatulences (1,3 % vs 0 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : dermatite (2,0 % vs 0 %)*.
- Peu fréquent : éruption cutanée vésiculobulleuse (0,7 % vs 0 %).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : douleur musculosquelettique (6,7 % vs 2,6 %)*, douleur de la nuque (2,7 % vs 0 %)*, arthrite (1,3 % vs 0,7 %).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : miction impérieuse (1,3 % vs 0,7 %).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fièvre (2,7 % vs 1,3 %), malaise (2 % vs 0 %)*.

En association :

La liste ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées *versus* placebo (groupe traité par la rasagiline n = 380, groupe recevant le placebo n = 388). Entre parenthèses est indiquée l'incidence des effets indésirables (en pourcentage de patients) respectivement avec la rasagiline et le placebo. Les effets indésirables observés avec une différence supérieure d'au moins 2 % *versus* le placebo figurent avec une astérisque (*).

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence en appliquant les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Peu fréquent : mélanome cutané (0,5 % vs 0,3 %).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : diminution de l'appétit (2,4 % vs 0,8 %).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : hallucinations (2,9 % vs 2,1 %), rêves anormaux (2,1 % vs 0,8 %).
- Peu fréquent : confusion (0,8 % vs 0,5 %).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : dyskinésie (10,5 % vs 6,2 %)*.
- Fréquent : dystonie (2,4 % vs 0,8 %), syndrome du canal carpien (1,3 % vs 0 %), troubles de l'équilibre (1,6 % vs 0,3 %).
- Peu fréquent : accident vasculaire cérébral (0,5 % vs 0,3 %).

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : angine de poitrine (0,5 % vs 0 %).

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension orthostatique (3,9 % vs 0,8 %)*.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale (4,2 % vs 1,3 %)*, constipation (4,2 % vs 2,1 %)*, nausées et vomissements (8,4 % vs 6,2 %)*, sécheresse de la bouche (3,4 % vs 1,8 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée (1,1 % vs 0,3 %).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie (2,4 % vs 2,1 %), douleur de la nuque (1,3 % vs 0,5 %).

Investigations :
- Fréquent : perte de poids (4,5 % vs 1,5 %)*.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Fréquent : chutes (4,7 % vs 3,4 %).

La maladie de Parkinson est associée à des symptômes à type d'hallucinations et de confusion. Au cours du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces symptômes ont également été observés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson traités par la rasagiline.

Des effets indésirables graves connus ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques avec des inhibiteurs de la MAO. Depuis sa commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique associés à de l'agitation, des confusions, de la rigidité, de la fièvre et des myoclonies ont été notifiés chez des patients traités par antidépresseurs/IRSNA en association avec la rasagiline.

Lors des essais cliniques de la rasagiline, l'utilisation concomitante de fluoxétine ou de fluvoxamine et de rasagiline n'était pas autorisée, mais les antidépresseurs suivants étaient autorisés aux posologies recommandées : amitriptyline ⩽ 50 mg/jour, trazodone ⩽ 100 mg/jour, citalopram ⩽ 20 mg/jour, sertraline ⩽ 100 mg/jour, et paroxétine ⩽ 30 mg/jour. Aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a été notifié au cours du développement clinique de la rasagiline dans lequel 115 et 141 patients ont été exposés respectivement, de façon concomitante, à la rasagiline et aux tricycliques ou à la rasagiline et aux ISRS/IRSNA.

Depuis sa commercialisation, des cas d'élévation de la pression artérielle ont été rapportés chez les patients traités par rasagiline, dont de rares cas de crises hypertensives associées à l'ingestion d'une quantité inconnue d'aliments riches en tyramine.

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration concomitante de médicaments sympathomimétiques et d'inhibiteurs de la MAO.

Depuis sa commercialisation, un cas d'élévation de la

pression artérielle a été rapporté chez un patient traité par le vasoconstricteur ophtalmique hydrochlorhydrate de tétryzoline avec de la rasagiline.

Troubles du contrôle des pulsions :

Des symptômes tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. Des troubles similaires incluant des troubles compulsifs, des pensées obsessionnelles et un comportement impulsif, ont été rapportés après la commercialisation de la rasagiline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Surdosage : les symptômes rapportés lors de surdosage à des posologies comprises entre 3 mg et 100 mg ont inclus de la dysphorie, des états hypomanes, des crises hypertensives et des syndromes sérotoninergiques.

Un surdosage peut être associé à une inhibition significative à la fois de la MAO-A et de la MAO-B. Au cours d'une étude à dose unique, des volontaires sains ont reçu 20 mg/jour et au cours d'une étude de 10 jours, des volontaires sains ont reçu 10 mg/jour. Les événements indésirables ont été légers ou modérés et n'ont pas été imputables au traitement par la rasagiline. Au cours d'une étude d'augmentation de dose chez des patients sous traitement au long cours par la lévodopa recevant de la rasagiline à la posologie de 10 mg/jour, il a été notifié des effets indésirables cardiovasculaires (comprenant hypertension et hypotension orthostatique) qui ont disparu après l'interruption du traitement. Ces symptômes s'apparentent à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être mis en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, inhibiteurs de la monoamine oxydase B (code ATC : N04BD02).

Mécanisme d'action :

Il a été montré que la rasagiline est un inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO-B qui pourrait provoquer une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum. L'augmentation de la concentration de dopamine et l'accroissement consécutif de l'activité dopaminergique sont vraisemblablement responsables des effets bénéfiques de la rasagiline observés dans des modèles de dysfonctionnement moteur dopaminergique.

Le 1-amino-indane, principal métabolite actif, n'est pas un inhibiteur de la MAO-B.

Études cliniques :

L'efficacité de la rasagiline a été établie dans trois études : en monothérapie dans l'étude I, et en association à la lévodopa dans les études II et III.

Monothérapie :

Dans l'étude I, 404 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo (138 patients), soit la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (134 patients), ou à la dose de 2 mg/jour (132 patients) ; ils ont été traités pendant 26 semaines, il n'y avait pas de comparateur actif.

Au cours de cette étude, le critère principal d'efficacité a été le changement par rapport aux valeurs initiales du score total de l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, parties I-III). La différence entre le changement moyen par rapport aux valeurs initiales à la semaine 26 ou à l'arrêt du protocole (en LOCF : dernière observation reportée) a été statistiquement significative (UPDRS, parties I-III : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo − 4,2 ; IC à 95 % [− 5,7 ; − 2,7] ; p < 0,0001 ; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo − 3,6 ; IC à 95 % [− 5,0 ; − 2,1] ; p < 0,0001). UPDRS Moteur, partie II : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo − 2,7 ; IC à 95 % [− 3,87 ; − 1,55] ; p < 0,0001 ; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo − 1,68 ; IC à 95 % [− 2,85 ; − 0,51] ; p = 0,0050). L'effet fut évident bien que d'amplitude modeste dans cette population de patients présentant une maladie légère. L'effet sur la qualité de vie fut significatif et bénéfique (mesure avec l'échelle PD-QUALIF).

En association :

Dans l'étude II, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (229 patients), soit de la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (231 patients), soit un inhibiteur de la catéchol-O-métyl transférase (COMT), l'entacapone, à la dose de 200 mg, administrés en association à des posologies programmées de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase (227 patients), et ont été traités pendant 18 semaines. Dans l'étude III, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (159 patients), de la rasagiline à la dose de 0,5 mg/jour (164 patients), ou à la dose de 1 mg/jour (149 patients), et ont été traités pendant 26 semaines. Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été le changement pendant la période de traitement (par rapport aux valeurs initiales) du nombre moyen d'heures passées en période « OFF » au cours de la journée (déterminé par des agendas sur « 24 heures » complétés à domicile pendant les trois jours précédant chaque visite d'évaluation).

Dans l'étude II, la différence moyenne du nombre d'heures passées en période « OFF » par rapport au placebo a été de − 0,78 h, IC à 95 % [− 1,18 ; − 0,39], p = 0,0001.

La diminution moyenne quotidienne totale du temps « OFF » a été similaire dans le groupe entacapone (− 0,80 h, IC à 95 % [− 1,20 ; − 0,41] ; p < 0,0001) à celle observée dans le groupe rasagiline à 1 mg. Dans l'étude III, la différence moyenne par rapport au placebo a été de − 0,94 h, IC à 95 % [− 1,36 ; − 0,51] ; p < 0,0001. Il a également été observé une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe rasagiline 0,5 mg, bien que l'amplitude de l'amélioration ait été plus faible. La robustesse des résultats pour le critère d'efficacité primaire a été confirmée dans une batterie de modèles statistiques supplémentaires, et a été démontrée dans trois cohortes (en intention de traiter, per protocole et chez les patients ayant complété l'étude).

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus les évaluations globales de l'amélioration par l'examinateur, les scores de la sous-échelle des activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, ADL) pendant les périodes « OFF » et l'UPDRS symptômes moteurs pendant les périodes « ON ». La rasagiline a apporté un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La rasagiline est rapidement absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale (Cmax) en approximativement 0,5 heure. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de rasagiline est d'environ 36 %. L'alimentation n'affecte pas le Tmax de la rasagiline, bien que la Cmax et l'exposition (ASC) soient diminuées respectivement d'environ 60 % et 20 % lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses. Dans la mesure où l'ASC n'est pas considérablement modifiée, la rasagiline peut être administrée pendant ou en dehors de repas.

Distribution :

Le volume moyen de distribution après une administration intraveineuse unique de rasagiline est de 243 l. La liaison aux protéines plasmatiques après administration orale d'une dose unique de rasagiline marquée au ^{14}C est d'environ 60 à 70 %.

Métabolisme :

La rasagiline est métabolisée presque complètement dans le foie avant son excrétion. Le métabolisme de la rasagiline est effectué par deux voies principales : une N-désalkylation et/ou une hydroxylation conduisant à la formation des dérivés : 1-amino-indane, 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane et 3-hydroxy-1-amino-indane. Les expérimentations *in vitro* ont indiqué que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P_{450}, la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline étant CYP1A2. La conjugaison de la rasagiline et de ses métabolites est également une voie majeure d'élimination, entraînant la formation de glucuronoconjugués.

Excrétion :

Après l'administration orale de rasagiline marquée au ^{14}C, l'élimination se fait principalement par voie urinaire (62,6 %), et secondairement par les fèces (21,8 %), avec une récupération totale de 84,4 % de la dose sur une période de 38 jours. Moins de 1 % de la rasagiline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Linéarité/Non-linéarité :

La pharmacocinétique de la rasagiline est linéaire dans un intervalle de dose compris entre 0,5 et 2 mg. Sa demi-vie terminale est de 0,6-2 heures.

Populations particulières :

- Patients présentant une insuffisance hépatique : chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC et la Cmax ont été respectivement augmentées de 80 % et de 38 %. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC et la Cmax ont été respectivement augmentées de 568 % et de 83 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients présentant une insuffisance rénale : les caractéristiques pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50-80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min) ont été similaires à celles des sujets sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La rasagiline n'a pas montré de risque génotoxique ni *in vivo*, ni dans plusieurs études *in vitro* sur des bactéries ou des hépatocytes. En cas d'activation métabolique, à des concentrations hautement cytotoxiques qui ne seront pas atteintes lors de l'utilisation clinique, la rasagiline a entraîné une augmentation des aberrations chromosomiques.

La rasagiline ne s'est pas montrée carcinogène chez le rat à des expositions systémiques 84 à 339 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour. Chez la souris, une augmentation des incidences des associations d'adénomes bronchio-alvéolaires et/ou de carcinomes a été observée à des expositions systémiques 144 à 213 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/04/304/004 ; CIP 3400936578357 (2005, RCP rév 22.02.16).

Prix : 63,12 € (boîte de 30).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (nº Vert) : 08 00 51 34 11

AZOPT ®

brinzolamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en suspension (blanche à blanchâtre) *à 10 mg/ml :* Flacon de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p flacon
Brinzolamide (DCI)	50 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, mannitol (E 421), carbomère 974 P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.

Teneur en chlorure de benzalkonium : 0,1 mg/ml.

DC INDICATIONS

Azopt est indiqué pour diminuer la pression intraoculaire élevée en cas :

- d'hypertension intraoculaire,
- de glaucome à angle ouvert,

en monothérapie chez les patients adultes ne répondant pas aux bêtabloquants ou chez les patients adultes pour qui les bêtabloquants sont contre-indiqués, ou bien en association avec les bêtabloquants ou les analogues des prostaglandines (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monothérapie ou en association, la posologie est de 1 goutte d'Azopt dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s) deux fois par jour. Certains patients peuvent avoir une meilleure réponse avec 1 goutte trois fois par jour.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique et rénale :

Azopt n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique et, par conséquent, n'est pas recommandé chez ces patients.

Azopt n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Étant donné que le brinzolamide et ses principaux métabolites sont majoritairement excrétés par le rein, Azopt est par conséquent contre-indiqué chez ces patients (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Azopt chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Des données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie.

L'utilisation d'Azopt n'est pas recommandée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie oculaire.

Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets secondaires systémiques.

Demander aux patients de bien agiter le flacon avant usage. Après avoir retiré le capuchon, si la bague de sécurité est trop lâche, la retirer avant utilisation du produit.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la suspension, il faut faire attention à ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Indiquer aux patients de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux ophtalmique par Azopt, interrompre l'autre médicament et commencer Azopt le jour suivant.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie oculaire, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante, comme prévu. La posologie ne doit pas excéder 1 goutte trois fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue aux sulfonamides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale sévère.
- Acidose hyperchlorémique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets systémiques :

Azopt est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, même administré localement, est absorbé par voie générale. Les effets indésirables des sulfonamides peuvent aussi être observés avec la voie locale. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, ce médicament doit être arrêté.

Des perturbations acidobasiques ont été rapportées suite à l'administration orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Utiliser avec précaution chez les patients à risque d'insuffisance rénale en raison du risque potentiel d'acidose métabolique (cf Posologie/Mode d'administration).

Le brinzolamide n'a été étudié ni chez les prématurés (moins de 36 semaines d'âge gestationnel), ni chez les enfants âgés de moins d'une semaine. En raison du risque possible d'acidose métabolique, les patients présentant une immaturité ou des anomalies tubulaires rénales significatives ne peuvent être traités par le brinzolamide qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique. Ces effets peuvent aussi se produire après administration topique puisqu'Azopt présente une absorption systémique.

Traitement concomitant :

Chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et Azopt, il y a une possibilité d'addition des effets systémiques inhérents à l'inhibition de l'anhydrase carbonique.

L'administration simultanée d'Azopt et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (cf Interactions).

En association, Azopt a été évalué principalement avec le timolol lors du traitement du glaucome. Par ailleurs, l'effet d'Azopt associé à l'analogue des prostaglandines travoprost sur la réduction de la PIO a été étudié. Il n'existe pas de données à long terme quant à l'association concomitante d'Azopt et du travoprost (cf Pharmacodynamie).

L'expérience du traitement par Azopt chez des patients présentant un glaucome pseudoexfoliatif ou un glaucome pigmentaire est limitée. Il conviendra de faire particulièrement attention lors du traitement de ces patients et une surveillance étroite de la pression intraoculaire (PIO) est recommandée. Azopt n'a pas été évalué chez les patients présentant un glaucome à angle étroit et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide, étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. De même, une surveillance attentive est recommandée chez les patients présentant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies de la cornée.

Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcératives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium, qui est couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. Azopt contenant du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite est nécessaire lors d'utilisation fréquente ou prolongée chez les patients ayant les yeux secs ou une cornée fragilisée.

Azopt n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles de contact. Azopt contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Il convient de demander aux patients d'enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation d'Azopt et d'attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.

Les effets rebonds potentiels à l'arrêt du traitement avec Azopt n'ont pas été étudiés ; l'abaissement de la PIO est supposé durer 5 à 7 jours.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Azopt chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique des interactions avec d'autres médicaments n'a été effectuée avec Azopt. Lors des études cliniques, Azopt a été utilisé avec des préparations ophtalmiques d'analogues des prostaglandines et de timolol sans mettre en évidence d'interactions médicamenteuses. L'association d'Azopt à des myotiques ou des agonistes adrénergiques n'a pas été évaluée au cours de traitements du glaucome.

Azopt est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acidobasiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec Azopt.

Les isoenzymes cytochrome P_{450} responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est supposé que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine inhiberont le métabolisme du brinzolamide par le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque les inhibiteurs du CYP3A4 sont donnés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P_{450}.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation ophtalmique du brinzolamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique (cf Sécurité préclinique).

Azopt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du brinzolamide et de ses métabolites dans le lait maternel, après administration topique oculaire, n'est pas connue. Des études chez l'animal ont mis en évidence un faible niveau d'excrétion du brinzolamide dans le lait maternel après administration orale.

L'existence d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement, ou d'arrêter/suspendre le traitement Azopt, doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant ainsi que le bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont démontré aucun effet sur la fertilité. Les études n'ont pas permis d'évaluer l'effet d'une administration oculaire topique du brinzolamide sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Azopt a une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (cf Effets indésirables). En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude à réaliser des tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques incluant plus de 2732 patients traités avec Azopt en monothérapie ou en association avec du maléate de timolol 5 mg/ml étaient : dysgueusie (6,0 %) (goût amer ou inhabituel, voir description ci-dessous), et trouble de la vision survenant de façon transitoire lors de l'instillation et durant quelques secondes à quelques minutes (5,4 %) ; cf Conduite/Utilisation de machines.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été déclarés avec le brinzolamide 10 mg/ml collyre en suspension, et sont classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Terme préféré MedDRA (v15.1)
Infections et infestations	
Peu fréquent	Rhinopharyngite, pharyngite, sinusite
Fréquence indéterminée	Rhinite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Diminution du nombre de globules rouges, augmentation du taux de chlorure dans le sang
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections métaboliques et nutritionnelles	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Apathie, dépression, troubles de l'humeur, diminution de la libido, cauchemars, nervosité
Rare	Insomnie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Troubles de l'appareil locomoteur, amnésie, vertiges, paresthésie, maux de tête
Rare	Troubles de la mémoire, somnolence
Fréquence indéterminée	Tremblements, hypoesthésie, agueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, irritation oculaire, douleur oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperhémie oculaire
Peu fréquent	Érosion cornéenne, kératite, kératite ponctuée, kératopathie, dépôt oculaire, coloration cornéenne, atteinte de l'épithélium cornéen, blépharites, prurit oculaire, conjonctivite, gonflement oculaire, meibomite, éblouissements, photophobie, œil sec, conjonctivite allergique, ptérygion, pigmentation sclérale, asthénopie, gêne oculaire, sensation anormale dans l'œil, kératoconjonctivite sèche, kyste sous-conjonctival, hyperhémie conjonctivale, prurit des paupières, écoulement de l'œil, formation de croûtes sur le bord de la paupière, augmentation du larmoiement
Rare	Œdème cornéen, diplopie, baisse de l'acuité visuelle, photopsie, hypoesthésie oculaire, œdème péri-orbital, augmentation de la pression intraoculaire, augmentation du ratio cup/disc du nerf optique
Fréquence indéterminée	Affection de la cornée, trouble visuel, allergie oculaire, madarose, affection de la paupière, érythème de la paupière
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Tinnitus
Fréquence indéterminée	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Détresse respiratoire, bradycardie, palpitations
Rare	Angine de poitrine, rythme cardiaque irrégulier
Fréquence indéterminée	Arythmie, tachycardie, hypertension, augmentation de la pression artérielle, diminution de la tension artérielle, accélération du rythme cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, douleur oropharyngée, douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée, éternuements
Rare	Hyperréactivité bronchique, congestion des voies respiratoires supérieures, congestion sinusale, congestion nasale, toux, sécheresse nasale
Fréquence indéterminée	Asthme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dysgueusie
Peu fréquent	Œsophagite, diarrhée, nausée, vomissement, dyspepsie, douleur abdominale haute, gêne abdominale, maux d'estomac, flatulences, selles fréquentes, troubles gastro-intestinaux, hypoesthésie orale, paresthésie orale, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Bilan hépatique anormal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, rash maculopapuleux, tiraillements cutanés
Rare	Urticaire, alopécie, prurit généralisé
Fréquence indéterminée	Dermatite, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Maux de dos, spasmes musculaires, myalgie
Fréquence indéterminée	Arthralgie, douleur des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Douleurs rénales
Fréquence indéterminée	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs, gêne thoracique, fatigue, sensation de mal-être
Rare	Douleur thoracique, sensation de nervosité, irritabilité
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique, malaise
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Corps étranger dans l'œil

L'effet indésirable systémique le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec Azopt a été la dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrymal. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut aider à réduire l'incidence de cet effet (cf Posologie/Mode d'administration).

Azopt est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique.

Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale.

Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé avec Azopt utilisé en association avec le travoprost. Les effets indésirables observés avec le traitement concomitant ont été ceux rapportés avec chacune des substances actives prise séparément.

Population pédiatrique :

Au cours de petites études cliniques à court terme, approximativement 12,5 % des patients pédiatriques ont présenté des effets indésirables, la majorité d'entre eux étant des effets oculaires locaux et non graves tels qu'une hyperhémie conjonctivale, une irritation oculaire, un écoulement oculaire et une augmentation du larmoiement (cf Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le traitement devra être symptomatique et général. Un déséquilibre hydroélectrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (code ATC : S01EC04).

Mécanisme d'action :

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme retrouvée dans de nombreux tissus de l'organisme, y compris dans l'œil. L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique.

Sécurité et efficacité clinique :

L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des ions bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau. Le résultat est une diminution de la pression intraoculaire (PIO) qui est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel d'origine glaucomateuse. Le brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'isoenzyme prédominante de l'œil, avec un CI_{50} in vitro de 3,2 nM et un Ki de 0,13 nM vis-à-vis de l'AC-II.

L'effet d'Azopt associé à l'analogue des prostaglandines travoprost sur la réduction de la PIO a été étudié. Après une période de 4 semaines de traitement par travoprost, les patients qui avaient une PIO ⩾ 19 mmHg ont été randomisés afin de recevoir un traitement additionnel par brinzolamide ou par timolol. Des baisses supplémentaires de la PIO moyenne diurne, allant de 3,2 à 3,4 mmHg dans le groupe brinzolamide et de 3,2 à 4,2 mmHg dans le groupe timolol, ont été observées. L'incidence globale des effets indésirables oculaires non graves, représentés essentiellement par des signes d'irritation locale, a été plus élevée dans les groupes brinzolamide/travoprost. Les effets ont été modérés et n'ont pas modifié les taux de sortie d'études (cf Effets indésirables).

Une étude clinique a été conduite avec Azopt chez 32 patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans, pour lesquels un glaucome ou une hypertension oculaire avait été diagnostiqué. Certains patients n'avaient jamais reçu de médicament antiglaucomateux alors que d'autres en prenaient déjà. Pour les patients déjà traités, il n'y a pas eu de fenêtre thérapeutique avant initiation de la monothérapie avec Azopt. Chez les patients naïfs (10 patients), l'efficacité d'Azopt était similaire à celle observée préalablement chez les adultes, avec des réductions moyennes de PIO allant jusqu'à 5 mm Hg. Chez les patients déjà sous médicaments antiglaucomateux (22 patients), la PIO moyenne a légèrement augmenté par rapport à la valeur initiale dans le groupe Azopt.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après instillation oculaire, le brinzolamide est absorbé dans la circulation générale. En raison de sa forte affinité pour l'AC-II, le brinzolamide se distribue de façon importante dans les globules rouges et possède une demi-vie prolongée dans le sang total (moyenne d'environ 24 semaines). Chez l'homme, il se forme le métabolite N-déséthyl brinzolamide, qui se lie également à l'anhydrase carbonique et s'accumule dans les globules rouges. Ce métabolite se lie principalement à l'AC-I en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de N-déséthyl brinzolamide sont faibles et généralement inférieures au seuil de quantification de la méthode de dosage (< 7,5 ng/ml).

La liaison aux protéines plasmatiques est peu importante (environ 60 %). Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60 %). Environ 20 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthyl brinzolamide sont les principaux composants retrouvés dans les urines avec des traces (< 1 %) de métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl.

Dans une étude pharmacocinétique par administration orale, des volontaires sains ont reçu des gélules de brinzolamide à 1 mg, deux fois par jour, pendant une durée atteignant 32 semaines, et l'activité de l'anhydrase carbonique a été déterminée dans les globules rouges afin d'évaluer le degré d'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique.

La saturation par le brinzolamide de l'AC-II érythrocytaire a été obtenue en 4 semaines (concentrations intraérythrocytaires d'environ 20 µM). Le N-déséthyl brinzolamide s'accumulait dans les globules rouges pour atteindre un état d'équilibre en 20-28 semaines, jusqu'à des concentrations de 6 à 30 µM. A l'état d'équilibre, l'inhibition de l'activité de l'AC érythrocytaire totale était d'environ 70-75 %.

Des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute) ont reçu 1 mg de brinzolamide par voie orale deux fois par jour pendant une durée atteignant 54 semaines. Les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient comprises entre 20 et 40 µM à la quatrième semaine de traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et de son métabolite étaient respectivement comprises entre 22 et 46,1 µM et 17,1 et 88,6 µM.

Les concentrations érythrocytaires en N-déséthyl brinzolamide étaient augmentées et l'activité de l'AC érythrocytaire totale était diminuée lorsque la clairance de la créatinine diminuait, mais les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et l'activité de l'AC-II restaient inchangées. Chez les sujets présentant l'insuffisance rénale la plus sévère, l'inhibition de l'activité de l'anhydrase carbonique totale était plus importante bien qu'inférieure à 90 % à l'état d'équilibre.

Dans une étude utilisant la voie oculaire, à l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient similaires à celles observées dans l'étude par voie orale, mais les concentrations du N-déséthyl brinzolamide étaient plus faibles. L'activité de l'anhydrase carbonique était environ à 40 à 70 % de sa valeur avant traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité chez le lapin recevant des doses de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique thérapeutique journalière recommandée) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal malgré une toxicité maternelle significative. Des études similaires chez le rat ont conduit à de légères réductions de l'ossification du crâne et des barres sternales des fœtus des mères recevant du brinzolamide aux doses

de 18 mg/kg/jour (375 fois la dose humaine ophtalmique recommandée) ; ces réductions n'ont pas été observées à 6 mg/kg/jour. Ces résultats sont apparus à des doses entraînant des acidoses métaboliques avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Chez les petits de mères recevant du brinzolamide par voie orale, des diminutions dose-dépendantes des poids fœtaux ont été observées, allant d'une légère diminution (environ 5-6 %) à la dose de 2 mg/kg/jour à près de 14 % à la dose de 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne requiert pas de précaution particulière de conservation.

Durée de conservation après la première ouverture : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/00/129/001 ; CIP 3400935434975 (RCP rév 31.05.17).

Prix : 9,35 € (flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

AZYTER ®

azithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 15 mg/g en solution (huileuse, limpide ; incolore à légèrement jaune) : Récipients unidoses sous sachet, boîte de 6.

COMPOSITION *p g*

Azithromycine dihydrate	15 mg

(soit en azythromycine : 14,3 mg)

Excipients : triglycérides à chaîne moyenne.

Un récipient unidose de 250 mg de solution contient 3,75 mg d'azithromycine dihydrate.

DC INDICATIONS

Azyter est indiqué pour le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes.
- Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi « Utilisation chez les nouveau-nés »).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours.

Il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 3 jours.

Le respect de la posologie est important pour le succès du traitement.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

Il doit être recommandé au patient :

- de se laver les mains soigneusement avant et après l'instillation ;
- d'éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose ;
- de jeter le récipient unidose après utilisation, et de ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active (azithromycine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le collyre ne doit pas être injecté, ni avalé.

Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intra-oculaire.

En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté.

Le patient doit être prévenu qu'il n'est pas nécessaire de continuer les instillations du collyre après la fin du traitement au-delà du troisième jour, même s'il subsiste des signes résiduels de conjonctivite bactérienne.

Un soulagement des symptômes est généralement observé dans les 3 jours. En l'absence de signe d'amélioration après 3 jours, il faut reconsidérer le diagnostic. Les lentilles de contacts ne doivent pas être utilisées en cas de conjonctivite bactérienne.

Des cas d'hépatites fulminantes, pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital, ont été rapportés lors de l'administration d'azithromycine par voie systémique. Par voie ophtalmique, ce risque n'est pas attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la substance active est négligeable (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Concernant le traitement de la conjonctivite trachomateuse, aucune étude comparative d'efficacité ou de sécurité n'a été réalisée avec Azyter chez les enfants âgés de moins de 1 an. Cependant, il n'y a pas de problèmes connus de tolérance ou de différence dans la physiopathologie de la maladie conduisant à exclure son utilisation chez les enfants de moins de 1 an dans cette indication, si l'on tient compte de l'expérience clinique acquise avec Azyter d'une part chez les enfants âgés de plus de 1 an dans le cadre du traitement de la conjonctivite trachomateuse et, d'autre part, chez les enfants à partir de la naissance dans le cadre d'un traitement de la conjonctivite bactérienne purulente.

Utilisation chez les nouveau-nés :

Selon le consensus international sur les maladies de l'œil et du tractus génital susceptibles d'être transmises aux nouveau-nés, les conjonctivites non trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis* et les conjonctivites dues à *Neisseria gonorrhoeae* requièrent un traitement systémique.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une conjonctivite peut accompagner une infection systémique (par exemple : pneumonie, bactériémie) due à *Chlamydia trachomatis*. En cas de suspicion, un traitement systémique est requis.

Le traitement n'est pas destiné à être utilisé en prophylaxie des conjonctivites bactériennes du nouveau-né.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec Azyter.

Compte tenu de l'absence de taux plasmatique détectable d'azithromycine lors de l'administration d'Azyter par voie ophtalmique (cf Pharmacocinétique), aucune interaction médicamenteuse décrite avec l'azithromycine administrée par voie orale n'est attendue avec le collyre.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle. Azyter doit être le dernier produit instillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à l'azithromycine est négligeable.

Azyter peut être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

D'après des données limitées, l'azithromycine est excrétée dans le lait maternel, mais les doses et la quantité disponible au niveau systémique sont faibles. De ce fait, les quantités absorbées par le nouveau-né sont négligeables. En conséquence, l'allaitement est possible pendant le traitement.

FERTILITÉ :

Les données obtenues chez l'animal ne suggèrent pas d'effet d'un traitement par l'azithromycine sur la fécondité mâle ou femelle. Les données chez l'Homme sont manquantes. Cependant, aucun effet sur la fécondité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à l'azithromycine est négligeable.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La vision peut être brouillée de façon transitoire après instillation. Il est alors recommandé au patient de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines jusqu'à ce que la vision normale soit rétablie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques réalisées avec Azyter et conformément aux données de sécurité d'emploi après sa mise sur le marché, les signes et symptômes suivants liés au traitement ont été rapportés :

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) : angiœdème*, hypersensibilité.

Troubles oculaires :

- Très fréquent (⩾ 1/10) : gêne oculaire (prurit, brûlures, picotements) à l'instillation.
- Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) : vision floue, sensation d'œil collé, sensation de corps étranger à l'instillation.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) : conjonctivite*, conjonctivite allergique*, kératite*, eczéma des paupières*, œdème des paupières*, allergie oculaire*, hyperhémie conjonctivale, augmentation des larmoiements à l'instillation, érythème des paupières.

* Effets indésirables n'ayant pas été observés au cours des études cliniques menées avec Azyter. L'inclusion de ces effets indésirables est basée sur les données après commercialisation. La fréquence a été établie sur la base de 3/X, avec X représentant la taille totale de la population traitée sur l'ensemble des études et essais cliniques concernés, soit 3/879 correspondant à la fréquence « peu fréquent ».

Population pédiatrique :

Dans les études cliniques pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité dans les différents sous-groupes pédiatriques restaient comparables (cf Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après administration malencontreuse intraveineuse ou orale, la quantité totale d'azithromycine dans un récipient unidose, suffisante pour traiter les deux yeux, est trop faible pour induire des effets secondaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques (code ATC : S01AA26).

Mécanisme d'action :

L'azithromycine est un macrolide de seconde génération, appartenant à la classe des azalides.

Cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Mécanismes de résistance :

Il est généralement rapporté que la résistance de différentes espèces bactériennes aux macrolides est associée à trois mécanismes : modification de la cible, inactivation de l'antibiotique ou altération du transport antibiotique (efflux). Différents systèmes de pompes à efflux ont été décrits chez les bactéries. Chez les streptocoques, un système d'efflux important contrôlé par les gènes *mef* aboutit à une résistance limitée aux macrolides (phénotype M). La modification de la cible par des méthylases contrôlées par les gènes *erm* (phénotype MLS_B) peut entraîner une résistance croisée vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques (voir ci-après).

La résistance croisée est totale entre l'érythromycine, l'azithromycine, les autres macrolides et les lincosamides et les streptogramines B pour *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, *Enterrococcus* spp. et *Staphylococcus aureus*, y compris *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Des mutants constitutifs de souches présentant une résistance inductible avec *erm*(A) ou *erm*(C) peuvent être sélectionnés *in vitro* à des fréquences basses ~ 10^{-7} ufc en présence d'azithromycine.

Concentrations critiques :

L'établissement de la liste des micro-organismes présentée ci-dessous a tenu compte des indications (cf Indications).

Les concentrations critiques et le spectre d'activité *in vitro* présentés ci-dessous sont applicables à l'utilisation systémique. Ces concentrations ne sont pas directement transposables à l'utilisation topique oculaire en raison des concentrations atteintes *in situ* et des conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité générale de l'antibiotique au site d'application. Selon l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), les concentrations critiques suivantes ont été définies pour l'azithromycine :

- *Haemophilus influenzae* : sensible ⩽ 0,12 mg/l et résistant > 4 mg/l.
- *Moraxella catarrhalis* : sensible ⩽ 0,5 mg/l et résistant > 0,5 mg/l.
- *Neisseria gonorrhoeae* : sensible ⩽ 0,25 mg/l et résistant > 0,5 mg/l.
- *Staphylococcus spp.* * : sensible ⩽ 1,0 mg/l et résistant > 2,0 mg/l.
- *Streptococcus pneumoniae :* sensible ⩽ 0,25 mg/l et résistant > 0,5 mg/l.
- *Streptococcus A, B, C, G :* sensible ⩽ 0,25 mg/l et résistant > 0,5 mg/l.

* spp. inclut toutes les espèces du genre.

Pour les autres espèces listées, l'EUCAST indique que les sensibilités obtenues pour l'érythromycine peuvent être utilisées pour l'azithromycine.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Spectre d'activité antibactérienne de l'azithromycine pour des espèces bactériennes correspondant aux indications :

- Espèces habituellement sensibles :
  - Aérobies à Gram négatif : *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*(1), *Haemophilus influenzae*(2), *Haemophilus para-influenzae*(2).
  - Autres : *Chlamydia trachomatis*(3).
- Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
  - Aérobies à Gram positif : *Staphylococcus aureus* (méticilline-résistant et méticilline-sensible), *Staphylococcus* coagulase négative (méticilline-résistant et méticilline-sensible), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococci viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* groupe G.
- Espèces naturellement résistantes :
  - Aérobies à Gram positif : *Corynebacterium* spp., *Enterococcus faecium*.
  - Aérobies à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*.

(1) Les conjonctivites dues à *Neisseria gonorrhoeae* requièrent un traitement systémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(2) Espèce naturellement intermédiaire.

(3) Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles isolées dans les indications approuvées.

Informations issues des essais cliniques :

Conjonctivites trachomateuses dues à Chlamydia trachomatis :

Azyter a été évalué dans une étude randomisée, menée sur 2 mois, réalisée en double insu et comparant Azyter à une dose unique d'azithromycine administrée par voie orale, chez 670 enfants (âgés de 1 à 10 ans) ayant un trachome. Le critère principal d'efficacité était la guérison clinique à J60, soit le stade TF0 (TF = inflammation trachomateuse-folliculaire) (selon l'échelle simplifiée de l'OMS). A J60, le taux de guérison clinique avec Azyter instillé 2 fois par jour pendant 3 jours (96,3 %) était non inférieur à celui de l'azithromycine orale (96,6 %).

L'efficacité clinique d'Azyter (instillé deux fois par jour pendant 3 jours) dans le traitement de masse curatif et prophylactique du trachome d'une population entière (à partir de la naissance) a été évaluée dans une étude de phase IV multicentrique, ouverte, simple bras menée dans une région au nord du Cameroun (112 000 patients). Trois périodes de traitement annuel ont été réalisées. Le critère principal d'efficacité était la prévalence du trachome actif, c'est-à-dire le trachome inflammatoire folliculaire ou le trachome inflammatoire intense (TF+TI0 ou TF+TI+). Pour l'analyse, l'évaluation clinique du trachome a été réalisée chaque année sur un échantillon de 2400 enfants âgés de ⩾ 1 an à < 10 ans sélectionnés par randomisation. La prévalence du trachome actif (TF+TI0 ou TF+TI+) qui était de 31,1 % pour l'Année 0 (avant les installations d'Azyter) a chuté à 6,3 % pour l'Année 1 et à 3,1% pour les Années 2 et 3.

Dans toute la population traitée, il n'y a pas eu d'effets indésirables sérieux en relation avec le produit de l'étude.

Conjonctivites bactériennes purulentes :

Azyter a été évalué dans une étude randomisée, les investigateurs en insu, comparant Azyter instillé 2 fois par jour pendant 3 jours, à la tobramycine 0,3 % collyre instillée toutes les 2 heures pendant 2 jours puis 4 fois par jour pendant 5 jours, chez 1043 sujets (population en intention de traiter) ayant une conjonctivite bactérienne purulente. Parmi eux, ont été inclus 109 enfants âgés de 11 ans maximum, dont 5 nouveau-nés (0 à 27 jours) et 38 nourrissons et jeunes enfants (28 jours à 23 mois). Dans la population per protocole (n = 471), il n'y avait aucun nouveau-né et seulement 16 nourrissons et jeunes enfants. L'étude clinique a été réalisée dans différentes zones géographiques en Europe, Afrique du Nord et Inde. Le critère principal d'efficacité était la guérison clinique à J9 (population per protocole), définie par un score de 0 pour l'hyperhémie conjonctivale bulbaire et les sécrétions purulentes. A J9, le taux de guérison clinique avec Azyter (87,8 %) était non inférieur à celui observé sous tobramycine (89,4 %). Le taux de guérison microbiologique sous Azyter était comparable à celui obtenu avec la tobramycine.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'Azyter ont été démontrées chez les patients pédiatriques ⩽ 18 ans dans une étude randomisée, en simple insu (investigateur masqué). Cette étude comparait Azyter à la tobramycine chez les 282 patients analysés répondant au diagnostic de conjonctivite bactérienne purulente (le sous-groupe 0 jour - < 24 mois incluait 148 patients). Les patients ont reçu soit Azyter, instillé deux fois par jour pendant 3 jours, soit de la tobramycine 0,3 % collyre, instillée toutes les deux heures pendant 2 jours puis quatre fois par jour pendant 5 jours. Le critère d'efficacité principal était la guérison clinique de l'œil le plus affecté à J3 pour les patients ayant une culture bactérienne positive à J0. La guérison clinique de l'œil le plus affecté à J3 a été significativement supérieure dans le groupe Azyter (47 %) par rapport au groupe tobramycine (28 %). A J7, 89 % des patients traités par Azyter étaient guéris contre 78 % des patients traités par tobramycine. Concernant la résolution bactériologique à J7, aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les deux groupes de traitement.

Azyter (instillé deux fois par jour pendant 3 jours) a été bien toléré dans tous les groupes d'âge de cette importante étude réalisée dans une population pédiatrique. Les effets observés chez les patients pédiatriques ont déjà été observés chez les adultes ; aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié chez les sujets pédiatriques. De plus, pour l'évolution clinique, aucune tendance liée à l'âge n'a pu être mise en évidence. La

courte durée du traitement avec l'azithromycine à 1,5 %, le faible nombre d'instillations nécessaires et la facilité d'instillation des gouttes chez les enfants ont été appréciés aussi bien par les enfants que par les parents.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'azithromycine n'est pas détectée dans le sang des patients présentant une conjonctivite bactérienne après instillation d'Azyter à la posologie préconisée (limite de détection : 0,0002 µg/ml de plasma).

Population pédiatrique :

Les études de pharmacocinétique n'ont été réalisées que chez les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, l'azithromycine a causé une phospholipidose réversible. Cet effet a été observé après des expositions par voie orale environ 300 fois supérieures à l'exposition humaine maximale après administration oculaire, ce qui indique peu de pertinence par rapport à l'usage clinique.

Les investigations électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine prolonge l'intervalle QT.

Potentiel carcinogène :

Aucune étude à long terme n'a été menée sur l'animal pour évaluer le potentiel carcinogénique.

Potentiel mutagène :

Aucun effet délétère sur les gènes et les chromosomes n'a été identifié dans des tests *in vivo* et *in vitro*.

Reproduction :

Aucun effet tératogène n'a été observé lors des études d'embryotoxicité effectuées sur le rat, après administration orale d'azithromycine. Chez le rat, les doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour ont conduit à un léger retard de l'ossification fœtale et à de la prise de poids maternel. Toujours chez le rat, les études péri- et post-natales comprenant un traitement de 50 mg/kg/jour d'azithromycine et au-delà ont révélé un léger retard de développement. Ces effets ont été observés après administration orale à des expositions environ 1000 fois supérieures aux expositions observées après administration oculaire chez l'homme. En raison de cette marge de sécurité élevée, ces effets ne présagent pas d'un risque quelconque pour la reproduction chez l'homme.

Toxicité oculaire :

L'administration oculaire d'Azyter deux ou trois fois par jour pendant 28 jours chez l'animal n'a pas eu d'effet toxique local ou systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les récipients unidoses dans le sachet, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture du récipient unidose :

La solution doit être utilisée immédiatement.

Jeter le récipient unidose ouvert immédiatement après premier usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938203820 (2007, RCP rév 03.08.17).

Prix : 4,93 € (6 récipients unidoses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA

12, rue Louis-Blériot

63017 Clermont-Ferrand cdx 2

Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38

Site web : http://www.laboratoires-thea.com

B

BACICOLINE A LA BACITRACINE
voie ophtalmique
bacitracine, colistiméthate, hydrocortisone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Anti-inflammatoires locaux
• Ophtalmologie / Chirurgie du globe oculaire

BACTOX® formes orales
amoxicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 500 mg (jaune et rouge) : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.
Poudre pour suspension buvable à 500 mg/5 ml, 250 mg/5 ml et 125 mg/5 ml : Flacons de 60 ml de suspension reconstituée (12 cuillères-mesure de 5 ml), avec cuillère-mesure graduée à 2,5 ml et à 5 ml.

COMPOSITION
Gélule :	*p gélule*
Amoxicilline (DCI) trihydrate, exprimé en amoxicilline	500 mg

Excipient : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine, indigotine, dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer noir, jaune, rouge.

Poudre pour suspension buvable :	*p c mes**
Amoxicilline (DCI) trihydrate, exprimé en amoxicilline	500 mg
ou	250 mg
ou	125 mg

Excipients (communs) : acide citrique anhydre, citrate trisodique (anhydre), benzoate de sodium, talc, guar (galactomannane du), aspartam, dioxyde de silicone. *Arômes :* orange, citron, pêche-abricot.
Teneur en sodium : 6,26 mg/c mes.
Teneur en aspartam : 8,5 mg/c mes.
* de suspension buvable reconstituée.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
Adulte et enfant :
- Traitement initial des :
  - pneumopathies aiguës,
  - surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques,
  - infections ORL (otite, sinusite, angine documentée à streptocoque A bêta-hémolytique) et stomatologiques,
  - infections urinaires,
  - infections génitales masculines et infections gynécologiques,
  - infections digestives et biliaires,
  - maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...).
- Traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies.
- Traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne.

Adulte uniquement :
- Éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale de l'adulte en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La gélule est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il existe d'autres présentations d'amoxicilline plus adaptées aux posologies supérieures à 2 g par jour.
POSOLOGIE :
Adulte normorénal :
La posologie usuelle est de 1 à 1,5 g ou 2 g/jour, en 2 ou 3 prises.
Cas particuliers :
- Angines : 2 g/jour en 2 prises journalières.
  La durée de traitement des angines est de 6 jours.
- Pneumopathies aiguës : 3 g/jour, soit 1 g toutes les 8 heures.
- Maladie de Lyme :
  - érythème chronique migrant strictement isolé : 4 g/jour ;
  - en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de Borrelia burgdorferi, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/jour.

  La durée du traitement sera de 15 à 21 jours.
- Endocardites et septicémies (relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 g par 24 heures en au moins 3 prises.
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne :
  - protocole oral : 3 g en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque ;
  - relais du protocole parentéral : 1 g per os 6 heures après l'administration parentérale.
- Éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale : les schémas posologiques suivants sont recommandés :
  - amoxicilline 1 g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et oméprazole 20 mg matin et soir pendant 7 jours, puis 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif,

    ou
  - amoxicilline 1 g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours, puis 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

  L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

Enfant normorénal :
La posologie usuelle est la suivante :
- Enfant < 30 mois : 50 à 100 mg/kg/jour, en 3 prises espacées de 8 heures.
- Enfant > 30 mois : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 ou, mieux, 3 prises, sans dépasser la posologie de 3 g/jour.

Dans d'autres infections, la posologie recommandée est de 80 à 100 mg/kg/jour en 3 prises :
- Otites moyennes aiguës : en cas d'échec d'un traitement probabiliste de 72 heures et de documentation bactériologique d'un Streptococcus pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline G : la posologie recommandée est de 150 mg/kg/jour en 3 prises pendant 10 jours. Des données cliniques actualisées ont montré à cette posologie une éradication bactérienne pour des souches de Streptococcus pneumoniae ayant une CMI à l'amoxicilline ⩽ 2 mg/l.
- Pneumonies.

Pour les infections plus sévères, ainsi que pour les endocardites et septicémies (en relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 150 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser la posologie de 6 g/jour.
Cas particuliers :
- Angines (chez l'enfant de plus de 30 mois) : 50 mg/kg/jour, en 2 prises journalières.
  La durée de traitement des angines est de 6 jours.
- Maladie de Lyme :
  - érythème chronique migrant strictement isolé : 50 mg/kg/jour ;
  - en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de Borrelia burgdorferi, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 100 mg/kg/jour sans dépasser 6 g/jour.

  La durée de traitement sera de 15 à 21 jours.
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne :
  - protocole oral : 75 mg/kg en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque ;
  - relais du protocole parentéral : 25 mg/kg per os 6 heures après l'administration parentérale.

Insuffisant rénal :
Administrer une première dose de charge (Do) équivalente à la dose normalement prescrite puis, selon le degré de sévérité de la pathologie :

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
> 30 ml/min	Pas d'adaptation : continuer le traitement avec la dose habituelle et la fréquence recommandée
de 10 à 30 ml/min	Do/2 toutes les 12 heures
< 10 ml/min	Do/2 toutes les 24 heures

Hémodialyse : Do puis Do/2 par jour. Les jours de dialyse, administrer Do/2 après la séance de dialyse.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Ce médicament peut être pris pendant ou entre les repas.
Les gélules doivent être avalées, sans les ouvrir, avec un verre d'eau.
Suspension buvable : utiliser la cuillère-mesure fournie avec le flacon.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'un des autres constituants.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (poudre pour suspension buvable).

RELATIVES :
- Méthotrexate (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.
- Des réactions immunoallergiques, dont des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les bêtalactamines.
  Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.
  Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
- L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.
- La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Comme avec toutes les bêtalactamines, contrôler régulièrement la formule sanguine en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline.
- L'administration de fortes doses de bêtalactamines, chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées peut exceptionnellement entraîner des convulsions.
- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'existence d'un faible débit urinaire est un facteur de risque de survenue d'une cristallurie.
- En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport hydrique suffisant doit être assuré, pour réduire les risques de cristallurie.
- Traitement de la maladie de Lyme : des réactions de Jarisch-Herxheimer peuvent survenir.
- La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route.
- Suspension buvable : tenir compte de la teneur en sodium chez les personnes suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).

EXAMENS PARACLINIQUES :
Incidences sur les paramètres biologiques :
Une positivation du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêtalactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'amoxicilline.
A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :
- diminuer les résultats des dosages de la glycémie ;
- interférer dans les déterminations du taux de protides totaux du sérum par réaction colorée ;
- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

A prendre en compte :
- Allopurinol : risque accru de réactions cutanées.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'amoxicilline. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'amoxicilline peut être prescrite pendant la grossesse, si besoin.
ALLAITEMENT :
Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées sont très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.
Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La classification des effets indésirables utilisée est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.
- Fréquence indéterminée : éosinophilie.

Affections du système nerveux :
- Très rare : convulsions.
- Fréquence indéterminée : vertiges, céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée, nausées.
- Peu fréquent : vomissements.
- Très rare : colite pseudomembraneuse, colite hémorragique.
- Fréquence indéterminée : coloration dentaire superficielle chez l'enfant, habituellement réversible après brossage des dents (poudres pour suspension buvable).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : néphrite interstitielle aiguë et cristallurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée.
- Peu fréquent : urticaire et prurit.
- Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative. Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections et infestations :
- Fréquent : candidose cutanéo-muqueuse.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : manifestations allergiques, dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : hépatite, ictère cholestatique.
- Fréquence indéterminée : augmentation modérée et transitoire des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales (cristallurie - cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et gastro-intestinales.
Le traitement en est symptomatique, en surveillant particulièrement l'équilibre hydroélectrolytique. L'amoxicilline peut être éliminée par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre (code ATC : J01CA04).
L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l ; CMI pneumocoque : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium diphteriae, Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides (50 - 80 %), Streptococcus, Streptococcus bovis, Streptococcus pneumoniae (15 - 35 %).
- Aérobies à Gram – : Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bordetella pertussis, Capnocytophaga, Eikenella, Escherichia coli (30 - 50 %), Haemophilus influenzae (20 - 35 %), Haemophilus para-influenzae

(10 - 20 %), Helicobacter pylori, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis (10 - 40 %), Salmonella (0 - 40 %), Shigella (0 - 30 %), Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : Actinomyces, Clostridium, Eubacterium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella (60 - 70 %), Propionibacterium acnes, Veillonella.
- Autres : Bartonella, Borrelia, Leptospira, Treponema.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecium (40 - 80 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Staphylococcus.
- Aérobies à Gram – : Acinetobacter, Alcaligenes, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas, Serratia, Yersinia enterocolitica.
- Anaérobies : Bacteroides fragilis.
- Autres : Chlamydia, Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Prise par voie orale, l'amoxicilline est résorbée environ à 80 %. Cette résorption n'est pas influencée par les aliments.
Distribution :
Le pic sérique, 2 heures après la prise, atteint un taux de 7 à 10 µg/ml pour une prise de 500 mg et de 13 à 15 µg/ml pour une prise de 1 g. Les taux sériques augmentent avec la dose. Chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales, la demi-vie est d'une heure en moyenne.
Diffusion dans la plupart des tissus et milieux biologiques : présence d'antibiotique à taux thérapeutiques constatée dans les sécrétions bronchiques, les sinus, le liquide amniotique, la salive, l'humeur aqueuse, le LCR, les séreuses, l'oreille moyenne.
L'amoxicilline a une bonne diffusion dans les amygdales, fonction des concentrations sériques : entre 1,5 et 3 heures après la prise de 1 g d'amoxicilline chez l'adulte, les concentrations amygdaliennes sont en moyenne de 3 à 4 µg/g.
L'amoxicilline traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Taux de liaison aux protéines : 17 %.
Biotransformation :
L'amoxicilline est en partie transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque correspondant. On retrouve environ 20 % de la dose administrée sous cette forme dans les urines.
Excrétion :
La partie absorbée est excrétée sous forme active, en grande partie dans les urines (en 6 heures environ, 70 à 80 % de la dose absorbée) et dans la bile (5 à 10 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Poudre pour suspension buvable :
Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après reconstitution :
La suspension peut être conservée pendant 14 jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932603978 (1982, RCP rév 06.12.13) gél 500 mg.
3400934089251 (1996, RCP rév 21.10.14) pdre p susp buv 500 mg.
3400933358761 (1991, RCP rév 21.10.14) pdre p susp buv 250 mg.
3400933358822 (1991, RCP rév 21.10.14) pdre p susp buv 125 mg.
Produits commercialisés uniquement à l'export.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

BACTRIM ® formes orales
sulfaméthoxazole, triméthoprime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Bactrim adulte :
Comprimé : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Bactrim nourrisson et enfant :
Suspension buvable : Flacon de 100 ml, avec cuillère-mesure (soit 20 cuillères-mesure de 5 ml).
Bactrim Forte :
Comprimé : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Bactrim adulte :

Comprimé :	*p cp*
Sulfaméthoxazole	400 mg
Triméthoprime	80 mg

Excipients : carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, povidone K30, docusate de sodium.

Bactrim nourrisson et enfant :

Suspension buvable :	*p c mes*
Sulfaméthoxazole	200 mg
Triméthoprime	40 mg

Excipients : saccharose, glycérol, cellulose microcristalline, carmellose sodique, polysorbate 80, arôme Tutti Frutti 73 621/H (acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle et autres substances arômatisantes identiques aux naturelles et naturelles, éthylvanilline et capronate d'allyle, propylène glycol, eau), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), arôme crème d'œuf 73 463/H (éthylvanilline, vanilline, acétyl méthyl carbinol, acide butyrique, butyrate d'éthyle, maltol, gamma nonalactone, propylène glycol), édulcorant Gesweet (saccharine sodique [80], gluconate de sodium [2], glucono-delta lactone [18]), eau purifiée.
Excipients à effets notoire : saccharose (2,5 g/c mes), glycérol (0,75 g/c mes), parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Bactrim Forte :

Comprimé :	*p cp*
Sulfaméthoxazole	800 mg
Triméthoprime	160 mg

Excipients : carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, povidone K30, docusate de sodium.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire du produit, des caractéristiques pharmacocinétiques du sulfaméthoxazole et du triméthoprime, du risque d'effets indésirables (hématologiques et cutanés en particulier) et doivent tenir compte, dans un pays donné, de l'évolution de la sensibilité des germes vis-à-vis du produit et des autres antibiotiques disponibles. Selon les indications et les germes en cause, il convient d'utiliser en première intention l'antibiotique présentant le meilleur rapport bénéfice/risque.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
Bactrim adultes et Bactrim forte :
Elles sont limitées aux infections de l'adulte dues aux germes sensibles (cf Posologie/Mode d'administration, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables et Composition).
Tout particulièrement :
- Traitement curatif :
  - des infections à *Pneumocystis jirovecii* ;
  - des infections urogénitales de l'homme, notamment les prostatites.
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé, et notamment :
  - chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose. Dans ces cas, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale semble également diminuée au cours d'études menées chez les patients qui reçoivent l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et le tolèrent pendant de longues périodes ;
  - en cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe.

D'autre part, en tenant compte du rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, de l'épidémiologie et des résistances bactériennes observées dans ces pathologies, en traitement :
- des infections urinaires hautes et basses de la femme, notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- de certaines infections bronchopulmonaires ;
- des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.

Bactrim nourrissons et enfants :
Elles sont limitées aux infections de l'enfant dues aux germes sensibles (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables et Composition).
Tout particulièrement :
- Traitement curatif des infections à *Pneumocystis jirovecii* ;
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé.

D'autre part, en tenant compte du rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, de l'épidémiologie et des résistances bactériennes observées dans ces pathologies, en traitement :
- des infections urinaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- de certaines infections bronchopulmonaires ;
- des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Bactrim adultes (comprimés à 400 mg de sulfaméthoxazole + 80 mg de triméthoprime) :
Sujet adulte normorénal :
La posologie habituelle est de 2 comprimés toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises en cas d'infections sévères.
Cas particuliers :
- Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans : 6 comprimés en prise unique.
- Traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii* : 80 à 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 16 à 20 mg/kg/j de triméthoprime en 3 à 4 prises.
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* : d'une façon générale, notamment chez les sujets infectés par le VIH, 1 à 2 comprimés par jour ;
  - chez les greffés de moelle osseuse : 2 comprimés 2 fois par jour, 2 jours consécutifs par semaine pendant au moins 6 mois après la greffe ;
  - chez les receveurs de greffe d'organe : de 2 comprimés par jour à 2 comprimés 3 fois par semaine.

Sujet adulte insuffisant rénal :
- Clairance de la créatinine > 30 ml/min : posologie normale.
- 15 ml/min < clairance de la créatinine < 30 ml/min : demi-dose (même posologie unitaire, mais en une seule prise par jour), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Clairance de la créatinine < 15 ml/min (en dehors de la dialyse) : Bactrim ne doit pas être utilisé (cf Contre-indications).
- Patients dialysés : chez les patients hémodialysés, la posologie usuelle est réduite de moitié, administrée après dialyse ; une vérification régulière des concentrations plasmatiques est recommandée.

Bactrim Forte (comprimés à 800 mg de sulfaméthoxazole + 160 mg de triméthoprime) :
Sujet adulte normorénal :
La posologie habituelle est de 1 comprimé toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 3 comprimés par jour en cas d'infections sévères.
Cas particuliers :
- Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans : 3 comprimés en prise unique.
- Traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii* : 80 à 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 16 à 20 mg/kg/j de triméthoprime en 3 à 4 prises.
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* : d'une façon générale, notamment chez les sujets infectés par le VIH, 1 comprimé 3 fois par semaine à 1 comprimé par jour ;
  - chez les greffés de moelle osseuse : 1 comprimé 2 fois par jour, 2 jours consécutifs par semaine pendant au moins 6 mois après la greffe.
  - Chez les receveurs de greffe d'organe : de 1 comprimé par jour à 2 comprimés 3 fois par semaine.

Sujet adulte insuffisant rénal :
- Clairance de la créatinine > 30 ml/min : posologie normale.
- 15 ml/min < clairance de la créatinine < 30 ml/min : demi-dose (même posologie unitaire, mais en une seule prise par jour), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Clairance de la créatinine < 15 ml/min (en dehors de la dialyse) : Bactrim ne doit pas être utilisé (cf Contre-indications).
- Patients dialysés : chez les patients hémodialysés, la posologie usuelle est réduite de moitié, administrée après dialyse ; une vérification régulière des concentrations plasmatiques est recommandée.

Bactrim nourrissons et enfants (suspension buvable à 200 mg de sulfaméthoxazole + 40 mg de triméthoprime par cuillère-mesure) :
Sujet normorénal :
La posologie normale est la suivante :
- de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprime en 2 prises par jour.
- En cas d'infections sévères, la posologie peut être augmentée de la moitié.

Cas particuliers :
- Traitement curatif des infections à *Pneumocystis jirovecii* : 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 20 mg/kg/j de triméthoprime en 2 prises par jour.
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez les enfants séropositifs pour le VIH, à partir d'un chiffre de lymphocytes CD4 dépendant de l'âge, ou un chiffre de lymphocytes inférieur à 15 % des lymphocytes totaux :

Age	CD4 (cellules/mm^3)
moins de 1 an	<750
1 an à 5 ans	<500
plus de 6 ans	<200

20 à 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 4 à 6 mg/kg/j de triméthoprime 3 fois par semaine à 1 fois par jour.
Sujet insuffisant rénal :
- Clairance de la créatinine > 30 ml/min : posologie normale.
- 15 ml/min < clairance de la créatinine < 30 ml/min : demi-dose (même posologie unitaire, mais en une seule prise par jour), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Clairance de la créatinine < 15 ml/min (en dehors de la dialyse) : Bactrim ne doit pas être utilisé (cf Contre-indications).
- Patients dialysés : chez les patients hémodialysés, la posologie usuelle est réduite de moitié, administrée après dialyse ; une vérification régulière des concentrations plasmatiques est recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :
L'administration se fera de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** :
- Chez les prématurés et nouveau-nés, en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques.
- Pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois.
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (en particulier, hypersensibilité aux sulfamides).
- En cas de déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse.
- En cas d'association avec le méthotrexate (cf Interactions).
- En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique.
- En cas d'insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine < 15mL/min, en dehors de la dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament **ne doit généralement pas être utilisé** :
- En période d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec la phénytoïne, les hyperkaliémiants (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité :
Le bénéfice d'un traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, en particulier pour des infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations relatives au profil de risque de cet antibiotique et aux données épidémiologiques. En effet la gravité éventuelle des accidents doit faire pondérer le bénéfice thérapeutique attendu par le risque encouru. Des cas de décès liés à certains effets indésirables graves ont été rapportés avec Bactrim, en particulier des atteintes hématologiques (aplasie médullaire, agranulocytose, thrombopénie), des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et des atteintes hépatiques potentiellement fatales.
Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques qui peuvent limiter l'usage de cet antibiotique notamment dans le traitement d'infections urinaires et d'infections ORL.
Mises en garde spéciales :
Les manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.
La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de triméthoprime seul ou associé.
Les accidents hématologiques sont plus fréquents :
- Chez les sujets âgés.
- Chez les sujets ayant une carence préexistante en folates (sujet âgé, grossesse, alcoolisme, insuffisance hépatique chronique, dénutrition, malabsorption chronique et patients traités par anti-épileptiques, inducteurs enzymatiques et autres médicaments inducteurs, tels les médicaments de la famille de la rifampicine). Ces modifications hématologiques sont réversibles après traitement par acide folinique.

Chez ces patients, il est recommandé de ne pas dépasser dix jours de traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.
Un contrôle hématologique périodique est nécessaire en cas de :
- Traitement prolongé ou itératif.
- Sujets de plus de 65 ans.
- Sujets carencés en folates.

L'utilisation de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole n'est pas recommandée en cas d'anémie macrocytaire.
Des cas de pancytopénie ont été rapportés chez des patients ayant pris de façon concomitante l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et méthotrexate (cf Interactions).
Chez les patients atteints de porphyrie, Bactrim est fortement déconseillé. Il ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque.
La présence d'infiltrats pulmonaires rapportés dans un contexte d'alvéolite éosinophilique ou allergique peut se manifester par des symptômes tels que la toux ou l'essoufflement. Si ces symptômes apparaissent ou s'aggravent de façon inattendue, le patient doit être réévalué et l'arrêt du traitement par Bactrim doit être envisagé.
Effets rénaux :
les sulfamides, dont Bactrim, peuvent augmenter la diurèse, en particulier chez les patients souffrant d'un œdème d'origine cardiaque.
Populations particulières :
Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire avec une clairance de la créatinine de

15-30 mL/min) et recevant Bactrim, une surveillance est recommandée.

Précautions d'emploi :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie doit être réduite (cf Posologie/Mode d'administration).

Une surveillance biologique particulière doit être effectuée en cas d'insuffisance hépatique (transaminases et bilirubine), d'antécédents hématologiques (hémogramme, plaquettes, réticulocytes) et d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine).

Une surveillance étroite de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire chez les patients recevant une dose élevée de Bactrim, comme dans le cadre d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii,* les patients recevant une dose standard de Bactrim et présentant des troubles sous-jacents du métabolisme potassique ou une insuffisance rénal, les patients infectés par le VIH, les sujets âgés, les patients recevant d'autres médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Pendant le traitement, assurer un apport hydrique suffisant (au moins 2 litres par jour) afin de prévenir d'éventuelles cristalluries.

Les patients devront être informés du risque de réactions de photosensibilité (cf Effets indésirables). L'exposition au soleil ou aux rayonnements UV devra être évitée et le port de vêtement pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil est recommandé pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois jours suivant l'arrêt.

Interférences biologiques (examens paracliniques) :

Le triméthoprime peut interférer avec le dosage de la créatinine plasmatique quand la réaction à l'acide picrique est utilisée. Il en résulte une surestimation de l'ordre de 10 %.

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et plus spécifiquement le triméthoprime, peut interférer avec le dosage du méthotrexate qui utilise la méthode compétitive de liaison protéique, lorsque la dihydrofolate-réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Cependant, il n'y a pas d'interférence si le méthotrexate est dosé par une méthode radio-immunologique (cf Interactions).

Excipients (Bactrim nourrisson et enfant) :

Ce médicament contient du saccharose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient 2,5 g de saccharose par cuillère-mesure de suspension buvable pédiatrique dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée).

Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Interactions propres au triméthoprime :

+ Médicaments hyperkaliémiants : certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce paragraphe.

Association contre-indiquée (cf Contre-indications) :

+ Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et diminution de son excrétion rénale, ainsi que par l'inhibition additive de la dihydrofolate-réductase.

Association déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

+ Répaglinide : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide par inhibition de son métabolisme hépatique par le triméthoprime. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi :

+ Metformine : augmentation des concentrations de la metformine par le triméthoprime. Surveillance clinique et biologique notamment chez les patients insuffisants rénaux.

+ Paclitaxel : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du paclitaxel par inhibition de son métabolisme hépatique par le triméthoprime. Surveillance clinique et biologique étroite et, éventuellement, adaptation de la posologie du paclitaxel pendant l'association.

+ Pyriméthamine : anémie mégaloblastique plus particulièrement à fortes doses des deux produits (déficit en acide folique par l'association de deux 2-4 diaminopyrimidines). Contrôle régulier de l'hémogramme et association d'un traitement par l'acide folique (injections IM régulières).

Associations à prendre en compte :

+ Autre hyperkaliémiant : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Ciclosporine : avec le triméthoprime (seul ou associé) par voie orale : augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations sanguines de ciclosporine.

Interactions propres au sulfaméthoxazole :

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

+ Antivitamines K (acenocoumarol, fluindione, warfarine) : augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt.

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme). Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux, sinon surveillance clinique étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par les sulfamides anti-infectieux et après son arrêt.

Association à prendre en compte :

+ Autres médicaments méthémoglobinisants : risque d'addition des effets méthémoglobinisants.

Interactions communes au sulfamethoxazole et triméthoprime :

Association déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointes : risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, contrôles cliniques et électrocardiographiques réguliers.

Association à prendre en compte :

+ Sulfamides hypoglycémiants : rares survenues d'hypoglycémies, notamment chez le sujet âgé, dénutri ou insuffisant rénal.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime au cours du 1[er] trimestre de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (cf Sécurité préclinique). Les études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de Bactrim ont produit des malformations fœtales typiques de l'antagonisme de l'acide folique, notamment des fentes palatines.

Chez les femmes en début de grossesse, le risque de malformations congénitales n'a pas été démontré systématiquement avec Bactrim.

Deux études récentes évoquent une possibilité d'atteintes spécifiques touchant le tube neural et le cœur, en cas d'exposition au cours des trois mois suivant les dernières règles. Le mécanisme d'action incriminé serait celui d'une interférence avec les folates. Ces résultats doivent être confirmés et ne justifient pas à eux seuls de conseiller une interruption de grossesse. Néanmoins, si l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est utilisée en début de grossesse ou chez les femmes envisageant une grossesse, une supplémentation en acide folique de 5 mg/jour est recommandée par précaution pendant la durée du traitement (cf Pharmacocinétique) ;

Aux 2[e] et 3[e] trimestres, l'utilisation peut être envisagée si besoin. Néanmoins, durant le dernier trimestre de grossesse, Bactrim doit être évité autant que possible en raison du risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nouveau-né (cf Pharmacocinétique). Cet effet a été signalé avec certains sulfamides à demi-vie longue, ce qui n'est pas le cas du sulfaméthoxazole. Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec cette association lors de l'administration à proximité de l'accouchement. En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible.

ALLAITEMENT :

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole passe dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique).

L'allaitement est contre-indiqué dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

Avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né.

En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois. Au-delà de cet âge, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la population générale traitée par Bactrim. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, anémie (mégaloblastique, hémolytique/auto-immune, aplasique)
Très rare	Méthémoglobinémie, agranulocytose, pancytopénie
Affections cardiaques	
Très rare	Myocardite allergique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Acouphènes, vertiges
Affections oculaires	
Très rare	Uvéite
Indéterminée	Vascularite rétinienne
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements
Peu fréquent	Diarrhée, colite pseudomembraneuse
Rare	Glossite, stomatite
Indéterminée	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Transaminases élevées
Peu fréquent	Bilirubine élevée, hépatite
Rare	Cholestase
Très rare	Nécrose du foie
Indéterminée	Ductopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité/réactions allergiques (fièvre, angio-œdème, réactions anaphylactoïdes, maladies sériques)
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections fongiques, comme les candidoses
Investigations	
Indéterminée	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypoglycémie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Rhabdomyolyse
Indéterminée	Arthralgie, myalgie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Convulsions
Rare	Neuropathies (y compris neuropathie périphérique et paresthésie)
Très rare	Ataxie, méningite aseptique/symptômes pseudo-méningés
Indéterminée	Vascularite cérébrale
Affections psychiatriques	
Rare	Hallucinations
Affections rénales et des voies urinaires	
Fréquent	Augmentation du taux d'azote uréique sanguin, augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Altération de la fonction rénale
Rare	Cristallurie
Très rare	Néphropathie interstitielle, augmentation de la diurèse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Infiltrats pulmonaires
Indéterminée	Vascularites pulmonaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Erythème pigmenté fixe, dermatite exfoliative, rash, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, érythème, prurit
Peu fréquent	Urticaire
Très rare	Erythème polymorphe, photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS
Affections vasculaires	
Très rare	Purpura, purpura de Henoch-Schönlein
Indéterminée	Vascularite

Des cas de décès liés à certains effets indésirables graves ont été rapportés avec Bactrim, en particulier des atteintes hématologiques (aplasie médullaire, agranulocytose, thrombopénie), des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et des atteintes hépatiques potentiellement fatales.

Description de certains effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés, par ordre de fréquence décroissante, sont les suivants :

Troubles généraux :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées : hyperthermie, œdème de Quincke, choc anaphylactique et réactions anaphylactoïdes.

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés.

Affections respiratoires :

La présence d'infiltrats pulmonaires rapportés dans un contexte d'alvéolite éosinophilique ou allergique peut se manifester par des symptômes tels que la toux ou l'essoufflement. (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Manifestations cutanées :

Comme avec tout autre médicament, des réactions allergiques telles que éruption cutanée prurigineuse et urticaire peuvent se produire chez les patients présentant une hypersensibilité aux composants du médicament. Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comme d'autres médicaments contenant des sulfamides, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime a été associée à des manifestations cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème pigmenté fixe, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome de DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et purpura vasculaire.

Des réactions de photosensibilité peuvent être observées avec Bactrim (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles digestifs :

Epigastralgies.

Parmi les patients atteints de pancréatite aiguë, plusieurs présentaient des maladies graves, notamment le SIDA.

Troubles hépatiques :

Atteintes hépatiques aiguës cytolytiques (nécrose hépatique), cholestatiques et/ou mixtes parfois graves et rarement d'évolution fatale.

Manifestations hématologiques :

Les cas de thrombopénie avec ou sans purpura, leuconeutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique semblent relever préférentiellement d'un mécanisme immuno-allergique.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou carencés en folates, ces accidents hématologiques, en particulier les cas d'anémie mégaloblastique et de cytopénies, semblent plutôt relever d'un mécanisme toxique, dose et durée dépendant. En effet, le produit peut interférer avec le métabolisme des folates (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Manifestations neurologiques :

De rares cas de tremblements ont été signalés.

Troubles métaboliques :

L'administration de fortes doses de Bactrim, comme dans les pneumocystoses à *Pneumocystis jirovecii*, entraine une augmentation progressive mais réversible du potassium sérique chez un nombre substantiel de patients.

L'administration de Bactrim même aux doses recommandées peut entrainer une hyperkaliémie chez les patients présentant des troubles sous-jacents du métabolisme potassique, souffrant d'une insuffisance rénale, ou prenant des médicaments hyperkaliémiants.

Dans ces cas, l'augmentation de la kaliémie a été progressive et réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'hyponatrémie et d'acidose métabolique ont été signalés.

Chez des patients non diabétiques, de rares cas d'hypoglycémie survenant habituellement après quelque jours de traitement ont été observés (cf Interactions). Les patients ayant une fonction rénale altérée, une maladie du foie, souffrant de malnutrition ou recevant des doses élevées de Bactrim sont particulièrement à risque.

Manifestations chez les patients atteints d'infection par le VIH/Sida :

Dans la population de patients atteints d'infection par le VIH/SIDA, les effets indésirables observés sont les mêmes que ceux observés dans la population générale. Toutefois certains effets indésirables peuvent survenir avec une fréquence supérieure et un tableau clinique différent.

Les différences de fréquence concernent les classes de système organe suivants :

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre (généralement associée à un rash maculopapuleux)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Transaminases élevées
Investigations	
Très fréquent	Hyperkaliémie
Peu fréquent	Hyponatrémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash maculopapuleux, prurit

Des cas de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant par ailleurs des traitements susceptibles d'entraîner de tels effets

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes de surdosage ne sont pas différents des effets indésirables décrits précédemment. Dans le cas d'un surdosage chronique, une dépression médullaire se manifestant par une thrombopénie ou une leucopénie ou une autre dyscrasie sanguine due à la carence en acide folique peut survenir.

Traitement :

En fonction des symptômes, les mesures thérapeutiques suivantes peuvent être considérées : lavage gastrique, traitement émétique, induction de l'excrétion rénale par diurèse forcée, hémodialyse (la dialyse péritonéale n'est pas efficace), surveillance hématologique et électrolytique. Si une dyscrasie sanguine significative survient ou si un ictère apparaît, un traitement spécifique devra être institué pour ces complications. Des injections intramusculaires d'acide folinique peuvent être indiquées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association de sulfamides et triméthoprime (code ATC : J01EE01).

Ce médicament est une association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, à une diaminopyrimidine, le triméthoprime, dans la proportion de 5/1.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime agissent en synergie dans les proportions incluses entre 100/1 et 10/1.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Triméthoprime - sulfaméthoxazole : S ⩽ 2 mg/l et R > 8 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : corynébactéries, entérocoques, Listeria, Staphylococcus aureus, Staphylococcus à coagulase négative (5 - 40 %), Streptococcus (5 - 20 %), Streptococcus pneumoniae (10 - 50 %).
- Aérobies à Gram – : Citrobacter freundii (10 - 40 %), Enterobacter (10 - 40 %), Escherichia coli (5 - 30 %), Haemophilus (5 - 15 %), Klebsiella (10 - 40 %), Morganella (10 - 20 %), Pasteurella, Proteus (20 - 40 %), Salmonella, Shigella.
- Anaérobies : Peptostreptococcus.
- Autres : Mycobacterium (sauf tuberculosis, avium intracellulare), Borrelia, Isospora belli, Pneumocystis carinii, spirochètes, Toxoplasma.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas.

L'association sulfamides-triméthoprime présente un effet fortement synergique vis-à-vis de la plupart des bactéries, y compris les souches résistantes à l'un des deux produits. Ceci explique l'activité de l'association sur les Nocardia et les Stenotrophomonas mais aussi sur Escherichia coli ayant une résistance acquise aux sulfamides (résistance même de haut niveau).

Cette synergie est maximale dans le rapport de leur CMI, c'est-à-dire 1/20 triméthoprime-sulfamide pour les entérobactéries et staphylocoques. En revanche, vis-à-vis des bactéries naturellement résistantes au triméthoprime (Nocardia, Stenotrophomonas, Neisseria), le rapport optimal doit être de 1/1 ou 2/1 triméthoprime-sulfamide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Administrés par voie orale, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont rapidement absorbés à 90 %. Les concentrations plasmatiques sont atteintes en 2 à 4 heures.

Distribution :

Après administration orale d'une seule dose de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole comprimés adultes ou comprimés à dosage fort (800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime), les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 40 et 60 µg/ml pour le sulfaméthoxazole et entre 1 et 2 µg/ml pour le triméthoprime. Après administration orale d'une seule prise de 10 mg/kg de sulfaméthoxazole et de 2 mg/kg de triméthoprime, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 35 et 40 µg/ml pour le sulfaméthoxazole et entre 0,5 µg/ml et 1 µg/ml pour le triméthoprime.

La demi-vie du sulfaméthoxazole est de 9 à 11 heures et celle du triméthoprime de 10 à 12 heures. Par rapport à l'adulte, la demi-vie plasmatique des deux constituants est plus courte chez l'enfant.

Ce médicament diffuse rapidement dans les tissus et dans les sécrétions : le liquide céphalorachidien, l'oreille moyenne, les amygdales et la salive, les poumons et les sécrétions bronchiques, la prostate et le liquide séminal, les sécrétions vaginales, l'os.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 66 % pour le sulfaméthoxazole et de 45 % pour le triméthoprime. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime traversent le placenta et passent dans le lait maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Biotransformation :

Dans le sang et l'urine on retrouve le sulfaméthoxazole sous sa forme initiale et sous forme métabolisée (environ 85 %) ; les métabolites seraient bactériologiquement inactifs.

On retrouve le triméthoprime principalement sous forme non métabolisée ainsi que métabolisée (25% environ) ; certains dérivés seraient bactériologiquement actifs.

Le triméthoprime est un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT2), et un inhibiteur faible du CYP2C8. Le sulfaméthoxazole est un inhibiteur faible du CYP2C9.

Élimination :

L'élimination de ce médicament est essentiellement urinaire (80 % de la dose administrée en 72 heures) sous forme métabolisée et sous forme inchangée (20 % pour le sulfaméthoxazole et 50 % pour le triméthoprime). Une partie est excrétée par la bile où les concentrations sont proches des concentrations plasmatiques mais, étant donné la réabsorption intestinale, seule une faible fraction de triméthoprime (4 %) est éliminée dans les fèces.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont hémodialysables.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 ml/min), les demi-vies d'élimination du triméthoprime et du sulfaméthoxazole sont augmentées et nécessitent un ajustement de la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées chez l'Homme, sont observées chez le rat, avec le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, des fentes palatines et d'autres anomalies fœtales typiques des antagonistes des folates. Ces effets, lorsqu'ils sont induits par le triméthoprime, peuvent être prévenus par la prise de folates. Chez le lapin, des pertes fœtales ont été observées à des doses de triméthoprime supérieures aux doses thérapeutiques chez l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Bactrim Adulte et Bactrim Forte : 5 ans.
- Bactrim nourrisson et enfant : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930010693 (1970, RCP rév 07.06.17) 20 cp Bactrim.
3400931305361 (1972, RCP rév 07.06.17) susp nour/enf.
3400932197040 (1978, RCP rév 07.06.17) 10 cp Bactrim Forte.

Prix : 1,73 € (10 comprimés Bactrim Forte).
2,06 € (20 comprimés Bactrim).
1,91 € (suspension buvable nour/enfant Bactrim).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

BACTROBAN ®

mupirocine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade nasale à 2 % : Tube de 3 g, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 100 g*

Mupirocine (DCI) .... 2 g
(sous forme de mupirocine calcique : 2,15 g/100 g)
Excipients : vaseline, esters de glycérol (Softisan 649).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la mupirocine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées au traitement de :

- l'éradication du portage nasal de *Staphylococcus aureus* dans les staphylococcies cutanées récidivantes chez le porteur chronique de staphylocoques, en administration discontinue ;
- la prévention des auto-infections à *Staphylococcus aureus* chez les hémodialysés. Il semble que l'administration continue ait donné de meilleurs résultats que la prescription fondée sur l'isolement de *Staphylococcus aureus* par écouvillonnage nasal ;
- essentiellement en milieu hospitalier, contrôle des épidémies ou états hyperendémiques à *Staphylococcus aureus* méti-R en complément des mesures d'hygiène recommandées.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie nasale.

POSOLOGIE :

Adultes et enfants :

2 à 3 applications par jour de l'équivalent d'une tête d'allumette de pommade.

CTJ : 1,98 €/g.

Durée du traitement :

Le traitement sera poursuivi en règle générale pendant 5 jours.

La durée de traitement a été dans certains cas de 7 jours avec un maximum de 10 jours.

Le portage nasal de *Staphylococcus aureus* est généralement éradiqué en 3 à 5 jours de traitement.

Le produit restant à la fin du traitement ne doit pas être conservé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Prendre l'équivalent d'une tête d'allumette de pommade sur le bout du doigt ou tout matériel approprié et l'introduire dans les deux narines, puis presser le nez pour répartir la pommade sur la muqueuse nasale (partie antérieure épithélialisée).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cette pommade ne doit pas être utilisée en ophtalmologie.

Dans les rares cas d'une possible réaction de sensibilisation ou d'irritation locale sévère survenant avec l'utilisation de ce produit, le traitement doit être interrompu, le produit doit être essuyé et un traitement alternatif approprié pour traiter l'infection doit être mis en place.

Résistance à la mupirocine :

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation prolongée peut entraîner le développement de résistances bactériennes.

Colite pseudomembraneuse :

Des cas de colites pseudomembraneuses dont la sévérité peut varier de légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés avec l'utilisation d'antibiotiques. En conséquence, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'utilisation d'antibiotiques. Bien que cela soit moins susceptible de se produire suite à l'application topique de la mupirocine, en cas de survenue de diarrhée prolongée ou importante ou en cas de survenue de crampes abdominales, le traitement doit être arrêté immédiatement et des examens complémentaires doivent être réalisés.

Éviter tout contact avec les yeux.

DC INTERACTIONS

Ne pas incorporer à cette pommade nasale d'autres substances actives ni la mélanger avec d'autres pommades intranasales, au risque d'une dilution du produit entraînant une diminution de l'activité antibactérienne, d'une altération des caractéristiques de pénétration de l'autre produit à travers la muqueuse et d'une perte de stabilité de la pommade.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la mupirocine sur la fertilité humaine. Des études réalisées chez les rats n'ont montré aucun effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

L'utilisation de mupirocine peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, bien que les données cliniques soient encore insuffisantes à ce jour, les données animales sont rassurantes (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Ce médicament peut être utilisé au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par Systèmes Classe Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

Très rare : réaction d'hypersensibilité avec effets systémiques : éruption cutanée généralisée, urticaire, prurit et angiœdème.

La fréquence a été estimée à partir des données obtenues après la commercialisation.

Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration :

Peu fréquent : irritation de la muqueuse nasale.

La fréquence a été établie à partir des données de sécurité clinique recueillies dans une population de 422 patients traités au cours de 12 études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'éventualité d'un surdosage avec cette pommade est improbable, mais s'il se produit, une irrigation nasale est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacologique : Antibiotiques à usage topique (code ATC : D06AX09).

Mode d'action :

La mupirocine est un antibiotique d'origine naturelle produit par fermentation de *Pseudomonas fluorescens*. Il inhibe la synthèse des protéines bactériennes par liaison réversible et spécifique de l'isoleucyl-tRNA synthétase.

En raison de son mode d'action original, et de sa structure chimique unique, la mupirocine ne présente aucune résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotiques.

La mupirocine possède des propriétés bactériostatiques aux concentrations minimales inhibitrices et des propriétés bactéricides aux concentrations plus élevées atteintes par application locale.

Mécanisme de résistance :

La résistance de bas niveau des staphylocoques (CMI de 8 à 256 mg/l) résulte de mutations ponctuelles sur le gène ileS du chromosome staphylococcique codant pour l'isoleucyl-tRNA synthétase. La résistance de haut niveau des staphylocoques (CMI ⩾ 512 mg/l) est due à un plasmide distinct, codant pour l'isoleucyl-tRNA synthétase.

La résistance intrinsèque des bactéries Gram-négatives comme les *Enterobacteriaceae* serait due à la faible pénétration de la mupirocine à travers la membrane externe de leur paroi.

Sensibilité microbiologique :

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et au cours du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale particulièrement lorsque l'on traite des infections sévères. L'avis d'un expert peut être sollicité si nécessaire lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de la spécialité dans le traitement de certaines infections est discutable.

Espèces habituellement sensibles :
Staphylococcus aureus *
Streptococcus spp.
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème :
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)
Staphylococci coagulase négative résistant à la méticilline
Espèces naturellement résistantes :
Corynebacterium spp.
Micrococcus spp.

* L'efficacité clinique a été démontrée pour les isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.

Concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la mupirocine pour *Staphylococcus aureus* :
- Sensible : inférieur ou égal à 1 mg/L.
- Résistant : supérieur à 256 mg/L.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption systémique de mupirocine après application sur la peau est très limitée.
Après administration orale et parentérale, la mupirocine est rapidement métabolisée en un métabolite sans activité antimicrobienne, l'acide monique, éliminé par voie rénale.
En conséquence, elle est réservée exclusivement à l'usage topique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogenèse :
Des études de carcinogenèse avec la mupirocine n'ont pas été menées.
Génotoxicité :
La mupirocine n'était pas mutagène sur *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli* (test d'Ames). Dans un test de Yahagi, de petites augmentations de *Salmonella typhimurium* TA98 ont été observées à des concentrations hautement cytotoxiques. Dans un essai *in vitro* de mutation génique de mammifères (MLA), aucune augmentation de la fréquence de mutation n'a été observée en l'absence d'activation métabolique. En présence d'activation métabolique, de petites augmentations de la fréquence de mutation ont été observées à des concentrations hautement cytotoxiques. Cependant, aucun effet n'a été observé dans des tests de conversion de gène/mutation chez la levure, dans un test *in vitro* avec des lymphocytes humains ou dans un test *in vitro* sur la synthèse non programmée de l'ADN (UDS). Par ailleurs, les résultats négatifs d'un test *in vivo* sur les micronoyaux de souris (détérioration chromosomique) et d'un test des comètes sur le rat (cassure des brins d'ADN) indiquent que les faibles augmentations observées *in vitro* à des concentrations hautement cytotoxiques ne se transposent pas à la situation *in vivo.*
Fécondité :
La mupirocine administrée par voie sous-cutanée à des rats mâles 10 semaines avant l'accouplement et à des rats femelles 15 jours avant l'accouplement et jusqu'à 20 jours après à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fertilité.
Grossesse :
Dans des études de développement embryo-fœtal chez le rat, aucune preuve de développement toxique n'a été montrée suite à l'administration de doses allant jusqu'à 375 mg/kg/jour par voie sous-cutanée.
Dans une étude sur le développement embryo-fœtal chez les lapins à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 160 mg/kg/jour, une toxicité maternelle (insuffisance de prise de poids et irritation sévère au point d'injection) observée à la dose élevée a conduit soit à un avortement, soit à une moindre performance de la portée. Cependant, aucune preuve de toxicité sur le développement des fœtus chez les lapines poursuivant une gestation jusqu'à son terme n'a été montrée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936341654 (1991, RCP rév 09.02.17).
Prix : 4,93 € (1 tube de 3 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

BALSAMORHINOL ®

chlorobutanol, lévomenthol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour instillation nasale : Flacon compte-gouttes de 20 ml.

COMPOSITION	p flacon
Chlorobutanol (DCI) hémihydraté	70 mg
Lévomenthol (DCI)	21 mg

Excipients : paraffine liquide, huile essentielle de bergamote, huile essentielle d'orange douce, arôme de néroli (huile essentielle de feuille et de tige d'orange amère partiellement déterpénée, huile essentielle de citron déterpénée, huile essentielle d'orange douce déterpénée, linalol, acétate de linalyle, géraniol, α-terpinéol, anthranylate de méthyle, 7-hydroxycitronellal, méthylionone).

DC INDICATIONS

Traitement des rhinites croûteuses post-traumatiques et soins post-opératoires de chirurgie endonasale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte : 3 gouttes dans chaque narine 2 à 5 fois par jour.
Enfant de 30 mois à 6 ans : 1 goutte dans chaque narine 1 à 2 fois par jour.
Enfant de 6 à 15 ans : 2 gouttes dans chaque narine 1 à 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
En instillation nasale, après s'être mouché.

DC CONTRE-INDICATIONS

- En raison de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol) :
  - enfant de moins de 30 mois,
  - enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (lévomenthol) qui peuvent entraîner à dose excessive :
- des accidents à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Il conviendra d'avertir le patient de respecter les conseils d'utilisation et les posologies préconisées, et de ne jamais dépasser les doses recommandées.
Des pneumopathies huileuses par dépôt pulmonaire suite à des instillations nasales répétées et en usage chronique (le plus souvent plus de 1 mois de traitement) ont été décrites. Il conviendra donc de s'assurer que le patient ne fait pas un usage abusif de ce médicament et de toujours restreindre la prescription à la durée d'utilisation minimale.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Dès l'ouverture du conditionnement et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
- En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
- L'indication ne justifie pas de traitement prolongé.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions d'hypersensibilité.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez le nourrisson et l'enfant,
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.
- Les instillations nasales répétées, en particulier lors d'un usage chronique, favorisent la survenue de pneumopathies huileuses d'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

En cas d'utilisation prolongée (plus de 1 mois de traitement), des pneumopathies huileuses ont été rapportées.
Un surdosage peut entraîner des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant en raison de la présence de dérivés terpéniques. Une toxicité aiguë en chlorobutanol (à doses excessives) pourra entraîner une dépression neurologique, une dépression respiratoire et perte de connaissance. Un traitement symptomatique devra être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation nasale pour usage local (R : système respiratoire).
Le lévomenthol est un dérivé terpénique. Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.
La paraffine est une huile minérale constituée d'hydrocarbures aliphatiques saturés à longues chaînes qui ne sont ni résorbables ni métabolisables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : - Avant ouverture : 2 ans.
- Après ouverture : 30 jours.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934131806 (1974/98, RCP rév 22.01.15).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

BARITEKAL ®

prilocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 20 mg/ml (limpide, incolore) : Ampoules de 5 ml (verre de type I transparent et incolore), boîte de 10.

COMPOSITION	p ampoule
Prilocaïne (DCI) chlorhydrate	100 mg

Excipients : glucose anhydre, hydroxyde de sodium 1N (pour ajustement du pH), eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (0,0086 mg/ml de solution).
1 ml de solution injectable contient 20 mg de chlorhydrate de prilocaïne (équivalent à 2 %).
Le pH de la solution se situe entre 5,0 et 5,6. La solution est hyperbare avec une osmolalité comprise entre 490 et 540 mOsm/kg.

DC INDICATIONS

Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale de courte durée (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'usage hospitalier.
L'anesthésie intrathécale doit être pratiquée exclusivement par un personnel médical (ou sous sa supervision) spécialisé disposant des connaissances et de l'expérience nécessaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le matériel, les médicaments et le personnel qualifié pour prendre en charge une situation d'urgence, par exemple pour assurer le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et administrer de l'oxygène, doivent être disponibles immédiatement car, dans de rares cas, des réactions graves, parfois avec issue fatale, ont été décrites après utilisation d'anesthésiques locaux, même en l'absence d'antécédents d'hypersensibilité individuelle chez le patient.
En cas de signes de toxicité systémique aiguë ou de bloc spinal complet, l'injection d'anesthésique local doit être arrêtée immédiatement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
POSOLOGIE :
La posologie doit être déterminée individuellement en fonction des caractéristiques spécifiques du patient. Lors de la détermination de la dose, il convient de tenir compte de l'état physique du patient et de l'administration concomitante d'autres médicaments. Il convient d'utiliser la dose la plus faible possible.
La durée d'action est dose-dépendante.
Les doses ci-dessous sont recommandées chez des patients adultes d'une taille et d'un poids moyens (environ 70 kg) pour obtenir un bloc efficace en administration unique. En ce qui concerne l'intensité et la durée d'action, d'importantes variations individuelles sont observées. L'expérience de l'anesthésiste ainsi que la connaissance de l'état général du patient sont des éléments essentiels pour la détermination de la dose.
Les recommandations posologiques sont les suivantes :
Posologie chez l'adulte :

Niveau du bloc sensitif requis T10	ml	mg	Durée d'action moyenne (minutes)
	2-3	40-60	Approximativement 100-130

La dose maximale recommandée est de 80 mg de chlorhydrate de prilocaïne (= 4 ml de Baritekal).
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité de Baritekal dans la population pédiatrique n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.
L'utilisation de Baritekal n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents.
L'utilisation de Baritekal chez les enfants de moins de six mois est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Populations particulières :
Il est conseillé de diminuer la dose chez les patients dont l'état général est altéré.
Par ailleurs, la posologie doit être diminuée en présence de maladies concomitantes (par exemple occlusion vasculaire, artériosclérose, polyneuropathie diabétique).
Si le patient présente une fonction hépatique ou rénale altérée, il est recommandé d'administrer une dose plus faible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Baritekal contenant du glucose, il ne doit être utilisé que par voie intrathécale. Baritekal n'est pas recommandé pour une utilisation par voie épidurale. Injecter Baritekal par voie intrathécale dans les espaces intervertébraux L2/L3, L3/L4 et L4/L5.
Administrer le produit lentement après avoir aspiré une quantité minimale de liquide céphalorachidien pour s'assurer du positionnement correct de l'aiguille, et contrôler très attentivement les fonctions vitales du patient en maintenant un contact verbal continu avec celui-ci.
En cas de signes de toxicité systémique aiguë ou de bloc spinal complet, l'injection d'anesthésique local doit être arrêtée immédiatement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si le patient est en position assise, la solution injectée diffuse principalement dans la direction caudale (dans la direction du sacrum). Si le patient est en position couchée, l'anesthésique diffuse par gravité en fonction de la position du patient (Trendelenburg et anti-Trendelenburg).
La densité de Baritekal, par la présence de glucose comme excipient, est de 1,026 g/g à 20 °C, équivalant à 1,021 g/g à 37 °C.

DC CONTRE-INDICATIONS

Baritekal ne doit pas être utilisé chez les patients présentant :
- Une hypersensibilité au chlorhydrate de prilocaïne, à d'autres anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Des anomalies sévères de la conduction cardiaque.
- Une anémie sévère.
- Une insuffisance cardiaque décompensée.
- Un choc cardiogénique et hypovolémique.
- Une méthémoglobinémie congénitale ou acquise.
- Un traitement concomitant par anticoagulants.
- Des contre-indications générales et spécifiques à la technique d'anesthésie rachidienne.

L'utilisation de Baritekal chez les enfants de moins de six mois est contre-indiquée du fait de l'augmentation du risque de développer une méthémoglobinémie.
L'injection intravasculaire de Baritekal est contre-indiquée. Baritekal ne doit pas être injecté dans des zones infectées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Baritekal contenant du glucose, il ne doit être utilisé que par voie intrathécale. Baritekal n'est pas recommandé pour une utilisation par voie épidurale.
Baritekal peut potentialiser la formation de méthémoglobine par des médicaments connus pour augmenter la méthémoglobine (cf Interactions).
L'anesthésie intrathécale doit être pratiquée exclusivement par un personnel médical spécialisé (ou sous sa supervision) disposant des connaissances et de l'expérience nécessaires. Il incombe au médecin responsable de prendre les mesures nécessaires pour éviter une injection intravasculaire.
En outre, il est essentiel que le médecin soit à même d'identifier et de traiter les effets indésirables, la toxicité systémique et les autres complications. En cas de signes de toxicité systémique aiguë ou de bloc spinal complet, l'injection de l'anesthésique local doit être arrêtée immédiatement (cf Surdosage).
Certains patients nécessitent une attention particulière afin de réduire le risque d'effets indésirables graves, même lorsqu'une anesthésie locorégionale correspond au choix optimal pour l'intervention chirurgicale :
- Patients présentant un bloc de branche total ou partiel car les anesthésiques locaux sont susceptibles de supprimer la conduction myocardique.
- Patients présentant une décompensation cardiaque sévère. Le risque de méthémoglobinémie doit aussi être pris en considération (cf Effets indésirables).
- Patients présentant une pathologie hépatique ou rénale sévère.
- Patients âgés et patients dont l'état général est altéré.
- Patients traités par des antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et d'un monitorage électrocardiographique car les effets cardiaques peuvent s'ajouter (cf Interactions).
- Chez les patients présentant une porphyrie aiguë, Baritekal ne doit être administré qu'en cas d'indication absolue à son utilisation car Baritekal est potentiellement à même d'aggraver la porphyrie. Il convient de prendre des précautions appropriées chez tous les patients présentant une porphyrie.

Il est obligatoire de s'assurer de la présence d'une voie d'abord veineuse fonctionnelle.
Comme avec tous les anesthésiques locaux, une chute de la tension artérielle peut survenir et la fréquence cardiaque peut ralentir.
Chez les patients à haut risque, la recommandation consiste à améliorer l'état général avant l'intervention.
Un effet indésirable rare mais grave de l'anesthésie intrathécale est un bloc spinal haut ou total avec pour conséquence une dépression cardiovasculaire et respiratoire. La dépression cardiovasculaire est induite par un blocage prolongé du système nerveux sympathique susceptible d'induire une hypotension sévère et une bradycardie pouvant aller jusqu'à un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire est induite par le blocage des muscles respiratoires et du diaphragme.
Plus particulièrement chez les patients âgés et les patientes dans la dernière période de la grossesse, il existe un risque accru de bloc spinal haut ou total : il est par conséquent recommandé de réduire la dose d'anesthésique.
En particulier chez les patients âgés, une chute inattendue de la tension artérielle est une complication potentielle de l'anesthésie intrathécale.
Dans de rares cas, des dommages neurologiques peuvent survenir après une anesthésie intrathécale. Ils se manifestent par des paresthésies, une perte de sensibilité, une faiblesse motrice et une paralysie. Occasionnellement, ces symptômes peuvent être persistants.
Il n'y a aucune raison de suspecter que des troubles neurologiques tels qu'une sclérose en plaques, une hémiplégie, une paraplégie ou des troubles neuromusculaires puissent être aggravés par une anesthésie intrathécale. Néanmoins, ce type d'anesthésie doit être utilisé avec prudence. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est recommandée avant le traitement.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium

(23 mg) par dose (la dose maximale est de 4 ml de Baritekal), autrement dit, il est considéré comme « exempt de sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Baritekal peut potentialiser la formation de méthémoglobine par des médicaments augmentant la méthémoglobine (par exemple sulfonamides, antipaludiques, nitroprussiate de sodium et nitroglycérine).

Dans le cas d'une utilisation concomitante de Baritekal avec d'autres anesthésiques locaux ou de médicaments ayant une structure chimique similaire à celle de Baritekal (par exemple certains antiarythmiques tels qu'aprindine, lidocaïne, mexilétine et tocaïnide), des effets indésirables peuvent s'additionner.

Il n'y a pas eu d'études sur les interactions entre la prilocaïne et les antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone), mais la prudence est également nécessaire dans ce cas (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'association de plusieurs anesthésiques locaux conduit à une accumulation des effets qui affectent le système cardiovasculaire et le système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée adéquate n'est disponible sur l'utilisation de la prilocaïne durant une grossesse. La prilocaïne peut passer la barrière placentaire.

Des cas de méthémoglobinémie néonatale nécessitant un traitement ont été rapportés après utilisation de la prilocaïne dans le cadre d'une utilisation obstétrique afin d'effectuer un bloc paracervical ou une anesthésie pudendale.

Des cas de bradycardies fœtales entraînant un décès sont survenus avec d'autres anesthésiques locaux de type amide suite à un bloc paracervical.

Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (cf Sécurité préclinique). Baritekal ne peut par conséquent être administré qu'en cas d'indication absolue à son utilisation. L'utilisation de la prilocaïne dans le cadre d'un bloc paracervical ou d'une anesthésie pudendale doit être évitée.

ALLAITEMENT :

On ignore si la prilocaïne est éliminée dans le lait maternel. Si son utilisation est requise durant la lactation, l'allaitement peut être repris environ 24 h après le traitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée chez l'Homme n'est disponible concernant l'effet de la prilocaïne sur la fertilité. La prilocaïne n'a pas d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En cas d'utilisation de Baritekal, il est de la responsabilité du médecin de décider pour chaque cas si le patient peut conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables potentiels associés à l'utilisation de Baritekal sont généralement similaires à ceux des autres anesthésiques locaux du groupe des amides lors d'une anesthésie intrathécale. Les effets indésirables induits par le médicament sont difficiles à distinguer des effets physiologiques du bloc lui-même (par exemple baisse de la pression artérielle, bradycardie, rétention urinaire temporaire), des effets directs (par exemple hématome spinal) ou des effets indirects (par exemple méningite) de l'injection ou des effets dus à la perte de liquide céphalo-rachidien (par exemple céphalées après anesthésie intrathécale).

La fréquence des effets indésirables cités ci-après est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système sanguin et lymphatique	
Rare	Méthémoglobinémie, cyanose
Affections du système immunitaire	
Rare	Choc anaphylactique, réactions anaphylactiques, réactions allergiques, démangeaisons
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésie, vertiges
Peu fréquent	Signes et symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central (convulsions, paresthésie circumorale, perte de conscience, tremblements, sensation d'engourdissement de la langue, troubles d'élocution, troubles auditifs, acouphènes, troubles visuels)
Rare	Arachnoïdite, neuropathie, lésions des nerfs périphériques
Affections oculaires	
Rare	Diplopie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Rare	Arrêt cardiaque, arythmie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dépression respiratoire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Douleurs dorsales, faiblesse musculaire temporaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements

Les signes d'intoxication à un anesthésique local sont similaires quelle que soit la préparation administrée, aussi bien dans la façon dont ils se manifestent que de leur traitement.

Malgré la haute tolérance cliniquement démontrée de Baritekal, des effets indésirables toxiques ne peuvent être exclus en présence de concentrations plasmatiques supérieures à un seuil critique. Ces effets indésirables se manifestent principalement par des symptômes affectant les systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Les mesures prophylactiques les plus efficaces sont le respect scrupuleux de la posologie recommandée pour Baritekal, mais aussi le contrôle indispensable par le médecin de son action (contact visuel et verbal avec le patient), ainsi qu'une aspiration minutieuse avant injection.

De légers effets indésirables (sensation de vertiges ou d'hébétude) peuvent être attribués à un surdosage modéré et disparaissent généralement de manière rapide après réduction de la dose ou arrêt de l'administration de Baritekal.

Des effets indésirables graves sont attribuables à un surdosage important et/ou une injection accidentelle de l'anesthésique local dans un vaisseau sanguin. Ils se manifestent par des symptômes affectant les systèmes nerveux central (agitation, troubles de l'élocution, désorientation, vertiges, contractions musculaires, crampes, vomissements, perte de conscience, arrêt respiratoire et mydriase) et cardiovasculaire (augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, arythmie, chute de la pression artérielle, asystolie) suite à une irritation et/ou une dépression du cortex et de la moelle cérébrale (cf Surdosage).

En outre, suite à l'inhibition ou à un bloc du système de conduction cardiaque, la fréquence cardiaque peut ralentir et une dépression du myocarde peut survenir.

Tous les troubles liés au métabolisme (foie) ou à l'excrétion (rein) de Baritekal doivent également être considérés comme d'autres causes possibles d'effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il est peu probable que Baritekal, aux doses recommandées, conduise à des taux plasmatiques capables de provoquer une toxicité systémique.

Toxicité systémique aiguë :

Les effets indésirables systémiques, qui peuvent survenir en présence d'un niveau plasmatique de prilocaïne/ml supérieur à 5-10 microgrammes, sont d'origines iatrogénique, pharmacodynamique ou pharmacocinétique et affectent les systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Des effets indésirables iatrogènes peuvent survenir :

- suite à l'injection d'une quantité excessive de solution ;
- suite à une injection accidentelle intravasculaire ;
- en raison d'un positionnement incorrect du patient ;
- suite à une anesthésie intrathécale haute (chute marquée de la tension artérielle).

En cas d'injection intraveineuse accidentelle, l'effet toxique apparaît dans les 1 à 3 minutes qui suivent. A l'opposé, en cas de surdosage, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 20 à 30 minutes, en fonction du site d'injection, et l'apparition des signes de toxicité est retardée.

Les signes de surdosage peuvent être classés en deux groupes de symptômes distincts qui diffèrent en termes d'identité et d'intensité :

a) Symptômes affectant le système nerveux central :

En général, les premiers symptômes sont des paresthésies de la région buccale, une sensation d'engourdissement de la langue, une sensation d'hébétude, des troubles auditifs et des acouphènes. Les troubles visuels et les contractions musculaires sont plus graves et précèdent des convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus à tort avec des manifestations psychiatriques (névroses). Une perte de conscience et une crise tonico-clonique peuvent survenir ensuite ; elles durent généralement de quelques secondes à quelques minutes. Les convulsions sont immédiatement suivies d'une hypoxie et d'une élévation de la concentration en dioxyde de carbone dans le sang (hypercapnie), dues à une augmentation de l'activité musculaire associée à des troubles respiratoires. Dans les cas graves, un arrêt respiratoire peut se produire. L'acidose potentialise les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La diminution ou l'amélioration des symptômes affectant le système nerveux central peut être attribuée à la redistribution de l'anesthésique local en dehors du système nerveux central, avec pour conséquence sa métabolisation et son excrétion. La régression des symptômes peut être rapide, sauf si les quantités utilisées sont très importantes.

b) Symptômes cardiovasculaires :

Dans les cas graves, une toxicité cardiovasculaire est susceptible de survenir. Une hypotension, une bradycardie, des arythmies et même un arrêt cardiaque peuvent survenir en présence d'une concentration systémique élevée d'anesthésiques locaux.

Les premiers signes de toxicité affectant le système nerveux central précèdent généralement ceux du système cardiovasculaire. Cette affirmation ne vaut pas si le patient est sous anesthésie générale ou sous forte sédation par des médicaments tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.

Prise en charge de la toxicité systémique aiguë :

Il convient de prendre immédiatement les mesures suivantes :

- Arrêter l'administration de Baritekal.
- Assurer une oxygénation adaptée : maintenir la perméabilité des voies respiratoires, administrer de l'O_2, instaurer une ventilation artificielle (intubation) si nécessaire.

En cas de dépression cardiovasculaire, la circulation doit être stabilisée. Si des convulsions surviennent et ne disparaissent pas spontanément après 15 à 20 secondes, l'administration d'un anticonvulsivant par voie intraveineuse est recommandée.

Les analeptiques à action centrale sont contre-indiqués en cas d'intoxication par des anesthésiques locaux.

En cas de complications graves, lors du traitement du patient, il est conseillé de recourir à l'assistance d'un médecin spécialisé en médecine d'urgence et réanimation (par exemple un anesthésiste).

Méthémoglobinémie :

Une méthémoglobinémie peut survenir suite à l'administration de prilocaïne. Baritekal est contre-indiqué dans les techniques d'anesthésie locorégionale nécessitant une administration continue. Les doses utilisées pour l'anesthésie rachidienne ne peuvent pas induire des taux sanguins capables d'entraîner l'apparition d'une méthémoglobinémie, qui se produit si la quantité de chlorhydrate de prilocaïne administrée est égale ou supérieure à 600 mg.

Un métabolite de la prilocaïne, l'o-toluidine, peut entraîner la formation de méthémoglobine. En général, la formation de méthémoglobine est cliniquement négligeable, excepté en cas d'anémie très sévère et d'une décompensation cardiaque sévère.

Les patients atteints d'anémie sévère peuvent développer une hypoxie. Il est important d'exclure d'autres causes graves de cyanose, par exemple une hypoxie aiguë et/ou une insuffisance cardiaque.

Prise en charge de la méthémoglobinémie :

Une méthémoglobinémie avérée régresse 15 minutes après une injection IV de 2-4 mg/kg de masse corporelle de bleu de toluidine.

Informations complémentaires : Même de faibles concentrations de méthémoglobine peuvent altérer les mesures de pulsoxymétrie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux ; amides. Code ATC : N01BB04.

Mécanisme d'action :

La prilocaïne est un anesthésique local de type amide. La prilocaïne inhibe les structures excitables (par exemple tous les types de fibres nerveuses [fibres nerveuses sensorielle, motrice, autonome]).

Effets pharmacodynamiques :

La prilocaïne bloque l'excitabilité des récepteurs sensoriels à la douleur et la conduction des fibres nerveuses sensorielles, à un niveau local et de manière réversible, en réduisant la perception de la douleur, et donc, par conséquent, celle du froid, de la chaleur, du toucher et de la pression.

Efficacité et sécurité clinique :

La prilocaïne réduit la perméabilité membranaire au sodium. Cela entraîne une réduction de l'excitabilité des fibres nerveuses, en fonction de la dose administrée, en réduisant le pic de perméabilité au sodium, nécessaire à la formation des potentiels d'action. L'effet dépend du pH de la substance et du pH de l'environnement. L'effet de l'anesthésique local est dû à la forme protonée. Dans les tissus enflammés, l'effet des anesthésiques locaux est inférieur à cause du faible pH de l'environnement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

La concentration plasmatique est généralement négligeable après administration intrathécale.

Biotransformation et élimination :

La prilocaïne se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 55 % environ.

La biodisponibilité de la prilocaïne au site d'injection est de 100 %.

Les métabolites principaux de la prilocaïne sont l'o-toluidine et la N-n-propylalanine, tous les deux produits dans le foie et les reins par des amidases. L'o-toluidine subit un important métabolisme hydrolytique *in vivo*, la majeure partie de la dose étant excrétée dans les urines dans les 24 heures. Comme les autres amines aromatiques, il est structuré pour subir une activation métabolique initiale via une N-hydroxylation, conduisant à une liaison covalente aux macromolécules tissulaires. L'o-toluidine est un oxydant puissant du fer ferrique de l'hémoglobine.

La demi-vie d'élimination de la prilocaïne est de 1,6 heure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La dose thérapeutique utilisée localement chez l'Homme est proche de la dose toxique pour les animaux après administration par voie intraveineuse. Chez l'animal, les signes de toxicité aiguë sont les suivants : activité réduite, convulsions, dyspnée, cyanose et décès suite à une insuffisance cardiaque.

L'injection sous-cutanée de 3 ml/kg de masse corporelle de chlorhydrate de prilocaïne a induit une nécrose locale réversible chez le rat. A la même posologie, aucun effet néfaste n'a été observé chez le singe.

L'administration de 60 mg/kg de masse corporelle de prilocaïne pendant 5 jours par semaine, et ce, pendant 7 semaines a induit une légère perte de poids chez le rat.

Durant les tests de mutagenèse, la prilocaïne n'a pas démontré d'effet mutagène. Les indices d'un potentiel mutagène sont basés sur les connaissances relatives au métabolite o-toluidine, qui a entraîné des dommages génétiques et une prolifération cellulaire (mutations chromosomiques, aneuploïdie, réparation de l'ADN, conversion cellulaire) dans différents tests *in vitro.*

Lors des études de carcinogénicité réalisées chez le rat et la souris avec des doses élevées du métabolite o-toluidine, a été observée une augmentation de la fréquence des tumeurs de la rate et de la vessie.

Les résultats ne semblent pas significatifs pour l'Homme dans le cas d'une utilisation thérapeutique à court terme de la prilocaïne, néanmoins, pour des raisons de sécurité, il est recommandé d'éviter l'administration de doses élevées durant de longues périodes.

La prilocaïne n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles. Cependant, la survie postnatale de la descendance des femelles traitées a été réduite. Dans une étude d'embryotoxicité chez le rat, il a été observé des effets létaux sur les fœtus, et une hydronéphrose dose-dépendante s'est produite chez les fœtus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture : Le médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ampoule à usage unique exclusivement.

Ce médicament ne doit pas être administré si l'on constate que la solution n'est pas limpide et exempte de particules.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400958589638 (2014, RCP rév 13.01.15).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Pays-Bas.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

BASEAL voie cutanée

chlorhexidine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiseptiques locaux

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

BAVENCIO ®

avélumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer (stérile) *pour perfusion IV à 20 mg/mL* (limpide, incolore à légèrement jaune) *:* Flacon de 10 mL, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solution à diluer pour perfusion :	*p flacon*
Avélumab*	200 mg

Excipients : mannitol, acide acétique glacial, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

pH : entre 5,0 et 5,6.
Osmolalité : entre 270 et 330 mOsm/kg.

* Avélumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain dirigé

contre la protéine de surface immunomodulatrice PD-L1, ligand du récepteur PD-1. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l 'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté en matière de traitement du cancer.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Bavencio est de 10 mg/kg de masse corporelle à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines.

L'administration de Bavencio doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant une progression radiologique de la maladie non associée à une détérioration clinique significative, c'est-à-dire les patients ne présentant pas de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes existants dont l'indice de performance n'a pas évolué depuis plus de deux semaines et ne nécessitant pas de traitement de rattrapage, peuvent poursuivre le traitement.

Prémédication :

Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un antihistaminique et de paracétamol avant les 4 premières perfusions de Bavencio. Si la quatrième perfusion a pu être réalisée sans que survienne de réaction liée à la perfusion, l'administration de la prémédication avant les doses suivantes sera laissée à l'appréciation du médecin.

Modifications du traitement :

Les augmentations ou réductions de la dose ne sont pas recommandées. Un report ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires au cas par cas, en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance ; voir le tableau 1.

Les recommandations précises pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont présentées dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableau 1 : Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de Bavencio

Effet indésirable lié au traitement	
Réaction liée à la perfusion	
Sévérité *	Modification du traitement
Réaction liée à la perfusion de grade 1	Réduire le débit de perfusion de 50 %
Réaction liée à la perfusion de grade 2	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0-1 ; reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 %
Réaction liée à la perfusion de grade 3 ou de grade 4	Arrêter définitivement le traitement
Pneumopathie	
Sévérité *	Modification du traitement
Pneumopathie de grade 2	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0 - 1
Pneumopathie de grade 3 ou de grade 4, ou pneumopathie récurrente de grade 2	Arrêter définitivement le traitement
Hépatite	
Sévérité *	Modification du traitement
Aspartate aminotransférases (ASAT) ou alanine aminotransférases (ALAT) supérieures à 3 fois et inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou bilirubine totale supérieure à 1,5 fois et inférieure ou égale à 3 fois la LSN	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0-1
ASAT ou ALAT supérieures à 5 fois la LSN ou bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN	Arrêter définitivement le traitement
Colite	
Sévérité *	Modification du traitement
Colite ou diarrhée de grade 2 ou de grade 3	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0-1
Colite ou diarrhée de grade 4 ou colite récurrente de grade 3	Arrêter définitivement le traitement
Endocrinopathies (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hyperglycémie)	
Endocrinopathies de grade 3 ou de grade 4	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0-1
Néphrite et dysfonction rénale	
Sévérité *	Modification du traitement
Taux de créatinine sérique compris entre 1,5 fois et 6 fois la LSN	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0-1
Taux de créatinine sérique supérieur à 6 fois la LSN	Arrêter définitivement le traitement
Autres effets indésirables d'origine immunologique (dont myocardite, myosite, hypopituitarisme, uvéite, syndrome de Guillain-Barré)	
Sévérité *	Modification du traitement
Pour les effets suivants : - Signes ou symptômes cliniques de grade 2 ou de grade 3 d'un effet indésirable d'origine immunologique non décrit ci-dessus.	Suspendre le traitement jusqu'au retour des effets indésirables à un grade 0-1
Pour les effets suivants : - Effet indésirable de grade 4 ou engageant le pronostic vital (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif) - Effet indésirable d'origine immunologique récurrent de grade 3 - Nécessité d'administrer 10 mg/jour ou plus de prednisone ou équivalent pendant plus de 12 semaines - Effets indésirables à médiation immunitaire de grade 2 ou de grade 3 persistants pendant 12 semaines ou plus	Arrêter définitivement le traitement

* Toxicité évaluée selon les Critères Communs de Terminologie pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

Populations particulières :

Personnes âgées :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (⩾ 65 ans) (cf Pharmacodynamie, et Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Bavencio chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (cf Pharmacocinétique). Les données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont insuffisantes pour donner des recommandations posologiques.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique). Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère sont insuffisantes pour donner des recommandations posologiques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Bavencio est destiné à être utilisé en perfusion intraveineuse exclusivement. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide, ni en bolus intraveineux.

Bavencio doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %). Il sera ensuite administré en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes en utilisant un filtre intégré ou additionnel stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 micromètre.

Pour les instructions concernant la préparation et l'administration du médicament, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions liées à la perfusion :

Des réactions liées à la perfusion, pouvant être sévères, ont été signalées chez des patients traités par avélumab (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion, notamment fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, hypotension, dyspnée, sifflement respiratoire, dorsalgie, douleur abdominale et urticaire.

En cas de réaction liée à la perfusion de grade 3 ou de grade 4, la perfusion doit être interrompue et le traitement par avélumab doit être définitivement arrêté (cf Posologie/Mode d'administration).

Pour les réactions liées à la perfusion de grade 1, le débit de perfusion doit être réduit de 50 % pour la perfusion en cours. En cas de réaction liée à la perfusion de grade 2, la perfusion doit être provisoirement arrêtée jusqu'au retour à un grade 1 ou jusqu'à disparition de la réaction, et elle sera reprise ensuite à un débit de perfusion réduit de 50 % (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de réapparition d'une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou de grade 2, le patient pourra continuer à recevoir avélumab sous étroite surveillance, après ajustement adéquat du débit de perfusion et administration d'une prémédication par paracétamol et antihistaminique (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez 98,6 % (433/439) des patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion au cours des essais cliniques, la première réaction s'est produite lors des 4 premières perfusions dont 2,7 % (12/439) étaient de grade ⩾ 3. Chez les 1,4 % (6/439) de patients restants, les réactions liées à la perfusion se sont produites après les 4 premières perfusions et étaient toutes de grade 1 ou de grade 2.

Effets indésirables d'origine immunologique :

La plupart des effets indésirables d'origine immunologique survenus avec avélumab ont été réversibles et ont pu être gérés au moyen d'interruptions temporaires ou définitives du traitement par avélumab, de l'administration de corticoïdes et/ou de soins de support.

Lorsqu'un effet indésirable d'origine immunologique est suspecté, une évaluation adéquate doit être réalisée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure les autres causes. Selon la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par avélumab devra être suspendu et une corticothérapie administrée. Si des corticoïdes sont utilisés pour traiter un effet indésirable, une réduction progressive de leurs doses doit être initiée sur une période d'au moins 1 mois à partir de l'amélioration.

Lorsque les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pas pu être contrôlés par la corticothérapie, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques pourra être envisagée.

Pneumopathie d'origine immunologique :

Des cas de pneumopathie d'origine immunologique ont été observés chez des patients traités par avélumab. Un cas avec une issue fatale a été signalé chez des patients traités par avélumab (cf Effets indésirables).

Les signes et symptômes de pneumopathie d'origine immunologique doivent être surveillés chez les patients et les causes de pneumopathie autres qu'une origine immunologique doivent être exclues. En cas de suspicion, la pneumopathie doit être confirmée par un examen radiographique.

Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événement de grade ⩾ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas de pneumopathie d'origine immunologique de grade 2 et définitivement arrêté en cas de pneumopathie d'origine immunologique de grade 3, de grade 4, ou de grade 2 si elle est récurrente (cf Posologie/Mode d'administration).

Hépatite d'origine immunologique :

Des cas d'hépatite d'origine immunologique ont été observés chez des patients traités par avélumab. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par avélumab (cf Effets indésirables).

Les altérations de la fonction hépatique et les symptômes d'hépatite d'origine immunologique doivent être surveillés chez les patients et les causes d'hépatite autres que l'origine immunologique doivent être exclues.

Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événements de grade ⩾ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas d'hépatite d'origine immunologique de grade 2 et définitivement arrêté en cas d'hépatite d'origine immunologique de grade 3 ou de grade 4 (cf Posologie/Mode d'administration).

Colite d'origine immunologique :

Des cas de colite d'origine immunologique ont été signalés chez des patients traités par avélumab (cf Effets indésirables).

Les signes et symptômes de colite d'origine immunologique doivent être surveillés chez les patients et les causes de colite autres qu'une origine immunologique doivent être exclues. Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événements de grade ⩾ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas de colite d'origine immunologique de grade 2 ou de grade 3 et définitivement arrêté en cas de colite d'origine immunologique de grade 4, ou de grade 3, si elle est récurrente (cf Posologie/Mode d'administration).

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Des cas de troubles thyroïdiens d'origine immunologique, d'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique et de diabète de type 1 ont été rapportés chez des patients traités par avélumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et symptômes cliniques d'endocrinopathies. Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas d'endocrinopathies de grade 3 ou de grade 4 (cf Posologie/Mode d'administration).

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie) :

Des troubles thyroïdiens peuvent survenir à tout moment pendant le traitement (cf Effets indésirables).

Les altérations de la fonction thyroïdienne doivent être surveillées chez les patients (en début de traitement, régulièrement au cours du traitement et dès lors qu'un suivi est indiqué en fonction de l'évaluation clinique), ainsi que les signes cliniques et les symptômes de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie doit être prise en charge au moyen d'un traitement hormonal substitutif et l'hyperthyroïdie, au moyen d'un médicament antithyroïdien, selon les besoins.

Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas de troubles thyroïdiens de grade 3 ou de grade 4 (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance surrénalienne :

Les signes et symptômes d'insuffisance surrénalienne doivent être surveillés chez les patients pendant et après le traitement. Une corticothérapie doit être administrée (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone par voie intraveineuse ou équivalent oral) en cas d'insuffisance surrénalienne de grade ⩾ 3, suivie d'une réduction progressive de la dose jusqu'à ⩽ 10 mg/jour.

Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de grade 3 ou de grade 4 (cf Posologie/Mode d'administration).

Diabète de type 1 :

Avélumab peut provoquer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être surveillés pour rechercher une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. Un traitement par insuline doit être instauré pour le diabète de type 1. En cas d'hyperglycémie de grade ⩾ 3, le traitement par avélumab doit être suspendu et des anti-hyperglycémiants doivent être administrés. Le traitement par avélumab pourra être repris après obtention du contrôle métabolique sous insulinothérapie.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique :

Avélumab peut provoquer une néphrite d'origine immunologique (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être surveillés pour rechercher des taux sériques élevés de créatinine avant le traitement et, à intervalles réguliers, pendant le traitement. En cas de néphrite de grade ⩾ 2, des corticoïdes doivent être administrés (dose initiale de 1 à 2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de néphrite de grade 2 ou de grade 3, le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'au retour à un grade ⩽ 1. En cas de néphrite de grade 4, le traitement par avélumab doit être arrêté définitivement.

Autres effets indésirables d'origine immunologique :

D'autres effets indésirables d'origine immunologique cliniquement importants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients : myocardite dont certains cas avec issue fatale, myosite, hypopituitarisme, uvéite et syndrome de Guillain-Barré (cf Effets indésirables).

Lorsqu'un effet indésirable d'origine immunologique est suspecté, une évaluation adéquate doit être réalisée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Selon la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par avélumab devra être suspendu et une corticothérapie devra être administrée. Le traitement par avélumab devra être repris une fois que l'effet indésirable d'origine immunologique sera revenu à un grade 1 ou inférieur, après réduction progressive du corticoïde. Le traitement par avélumab doit être définitivement arrêté en cas de récidive d'un effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 et en cas d'effet indésirable d'origine immunologique de grade 4 (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients exclus des études cliniques :

Les patients atteints des affections suivantes ont été exclus des essais cliniques : métastases actives dans le système nerveux central (SNC), maladie auto-immune active ou antérieure, antécédents d'autres tumeurs malignes au cours des 5 années précédentes, greffe d'organe, affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou infection active par le VIH, ou hépatite B ou C.

Teneur en sodium :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec avélumab.

Avélumab étant principalement métabolisé par des voies du catabolisme, aucune interaction pharmacocinétique entre avélumab et d'autres médicaments n'est attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant qu'elles reçoivent avélumab. Elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par avélumab et pendant au moins 1 mois après la dernière dose d'avélumab.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'avélumab chez la femme enceinte.

Aucune étude des effets d'avélumab sur la reproduction animale n'a été effectuée. Cependant, il a été démontré chez les modèles murins gravides que le blocage de la voie de signalisation PD-L1 entraînait une perturbation de la tolérance fœto-maternelle, aboutissant à une augmentation des pertes fœtales (cf Sécurité préclinique). Ces résultats indiquent que l'administration d'avélumab pendant la grossesse, étant donné son mécanisme d'action, expose à un risque potentiel d'effets délétères sur le fœtus, notamment à des taux plus élevés d'avortement ou de mort-né.

Les immunoglobulines IgG1 humaines sont connues pour traverser la barrière placentaire. Avélumab est donc susceptible de passer de la mère au fœtus en cours de développement. Il n'est pas recommandé d'utiliser

avélumab pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par avélumab.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si avélumab est excrété dans le lait maternel. Dans la mesure où l'on sait que les anticorps peuvent être sécrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Il doit être conseillé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose en raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.

FERTILITÉ :

Les effets d'avélumab sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas connus.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour évaluer les effets d'avélumab sur la fertilité, il n'a été constaté aucun effet notable sur les organes reproducteurs des singes femelles lors des études de toxicologie en administration répétée sur 1 mois et 3 mois (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Avélumab a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue ont été signalés après l'administration d'avélumab (cf Effets indésirables). Il doit être conseillé aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines tant qu'ils ne sont pas certains que le traitement par avélumab n'altère pas leur vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Avélumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après instauration d'un traitement médical approprié ou arrêt d'avélumab (voir « Description de certains effets indésirables particuliers » ci-dessous).

La sécurité d'emploi d'avélumab a été évaluée chez 1 738 patients atteints de tumeurs solides, y compris de CCM métastatique, ayant reçu 10 mg/kg d'avélumab toutes les 2 semaines dans des études cliniques. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents avec avélumab étaient des cas de fatigue (32,4 %), des nausées (25,1 %), des diarrhées (18,9 %), une diminution de l'appétit (18,4 %), une constipation (18,4 %), des réactions liées à la perfusion (17,1 %), une perte de poids (16,6 %) et des vomissements (16,2 %).

Les effets indésirables de grade ⩾ 3 les plus fréquents étaient une anémie (6,0 %), une dyspnée (3,9 %) et des douleurs abdominales (3,0 %). Les effets indésirables graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés chez 88 patients atteints de CCM métastatique et traités par 10 mg/kg d'avélumab, ainsi que les effets indésirables rapportés chez 1 650 patients atteints d'autres tumeurs solides dans une étude de phase I sont présentés dans le tableau 2.

Ces réactions sont présentées par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez les patients traités par avélumab au cours de l'étude clinique EMR100070-003 et effets indésirables observés lors de l'étude de phase I (EMR100070-001) chez des patients atteints d'autres tumeurs solides

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Lymphopénie
Peu fréquent	Thrombocytopénie, éosinophilie[(a)]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique/d'hypersensibilité, hypersensibilité de type I
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie*
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie*, thyroïdite*, thyroïdite auto-immune*, insuffisance corticosurrénalienne aiguë*, hypothyroïdie auto-immune*, hypopituitarisme.*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diabète*, diabète de type I*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, vertiges, neuropathie périphérique
Peu fréquent	Syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	
Peu fréquent	Uvéite*
Affections cardiaques	
Rare	Myocardite*
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Pneumopathie*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, vomissements, douleur abdominale
Fréquent	Sécheresse buccale
Peu fréquent	Colite*, colite auto-immune*, entérocolite*, iléus
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite auto-immune*, insuffisance hépatique aiguë*, insuffisance hépatique*, hépatite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée*, prurit*, éruption maculo-papuleuse*, sécheresse de la peau
Peu fréquent	Éruption prurigineuse*, érythème*, éruption généralisée*, psoriasis*, éruption érythémateuse*, éruption maculaire*, éruption papuleuse*, dermatite exfoliative*, érythème polymorphe*, pemphigoïde*, prurit généralisé*, eczéma, dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Dorsalgie, arthralgie
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Myosite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Néphrite tubulo-interstitielle*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, fièvre, œdème périphérique
Fréquent	Asthénie, frissons, syndrome pseudo-grippal
Peu fréquent	Syndrome de réponse inflammatoire généralisée*
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Élévation des taux de gamma-glutamyltransférase, élévation de la phosphatase alcaline plasmatique, élévation de l'amylase, élévation de la lipase, élévation de la créatinine plasmatique
Peu fréquent	Élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT)*, élévation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)*, élévation de la créatine phosphokinase plasmatique* et élévation des taux de transaminases plasmatiques*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Réaction liée à la perfusion

* Effet indésirable d'origine immunologique d'après la revue médicale.

a) Réaction uniquement observée dans l'étude EMR100070-003 (partie B) après la date limite de recueil des données, il s'agit donc d'une estimation de la fréquence.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Les données relatives aux effets indésirables d'origine immunologique suivants reposent sur les 1 650 patients atteints d'autres tumeurs solides dans l'étude de phase I EMR100070-001 et les 88 patients dans l'étude EMR100070-003 ayant reçu avélumab (cf Pharmacodynamie).

Les recommandations pour la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Pneumopathie d'origine immunologique :

Dans les différentes études cliniques, des pneumopathies d'origine immunologique ont été observées chez 1,2 % (21/1 738) des patients. L'issue a été fatale pour 1 de ces patients (0,1 %). La pneumopathie d'origine immunologique était de grade 4 chez 1 patient (0,1 %) et de grade 3 chez 5 patients (0,3 %).

Le délai médian d'apparition de la pneumopathie d'origine immunologique était de 2,5 mois (intervalle : 3 jours à 11 mois). La durée médiane de la réaction était de 7 semaines (intervalle : 4 jours à plus de 4 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,3 % (6/1 738) des patients en raison d'une pneumopathie d'origine immunologique. Les 21 patients ayant présenté une pneumopathie d'origine immunologique ont tous été traités par corticothérapie et 17 (81 %) des 21 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 8 jours (intervalle : 1 jour à 2,3 mois). La pneumopathie d'origine immunologique était résolue chez 12 (57 %) des 21 patients à la date limite de recueil des données.

Hépatite d'origine immunologique :

Dans les différentes études cliniques, des hépatites d'origine immunologique ont été observées chez 0,9 % (16/1 738) des patients. L'issue a été fatale pour 2 de ces patients (0,1 %), et l'hépatite d'origine immunologique était de grade 3 chez 11 patients (0,6 %).

Le délai médian d'apparition de l'hépatite d'origine immunologique était de 3,2 mois (intervalle : 1 semaine à 15 mois). La durée médiane de la réaction était de 2,5 mois (intervalle : 1 jour à plus de 7,4 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,5 % (9/1 738) des patients en raison d'une hépatite d'origine immunologique. Les 16 patients ayant présenté une hépatite d'origine immunologique ont tous été traités par corticothérapie et 15 (94 %) des 16 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 14 jours (intervalle : 1 jour à 2,5 mois). L'hépatite d'origine immunologique était résolue chez 9 (56 %) des 16 patients à la date limite de recueil des données.

Colite d'origine immunologique :

Dans les différentes études cliniques, des colites d'origine immunologique ont été observées chez 1,5 % (26/1 738) des patients. Chez 7 de ces patients (0,4 %), la colite d'origine immunologique a été de grade 3.

Le délai médian d'apparition de la colite d'origine immunologique était de 2,1 mois (intervalle : 2 jours à 11 mois). La durée médiane de la réaction était de 6 semaines (intervalle : 1 jour à plus de 14 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,5 % (9/1 738) des patients en raison d'une colite d'origine immunologique. Les 26 patients ayant présenté une colite d'origine immunologique ont tous été traités par corticothérapie et 15 (58 %) des 26 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 19 jours (intervalle : 1 jour à 2,3 mois). La colite d'origine immunologique était résolue chez 18 (70 %) des 26 patients à la date limite de recueil des données.

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Troubles thyroïdiens :

Dans les différentes études cliniques, 6 % (98/1 738) des patients ont présenté des troubles thyroïdiens d'origine immunologique, dont 90 cas (5 %) d'hypothyroïdie, 7 cas (0,4 %) d'hyperthyroïdie et 4 cas (0,2 %) de thyroïdite. Les troubles thyroïdiens d'origine immunologique ont été de grade 3 chez 3 patients (0,2 %).

Le délai médian d'apparition des troubles thyroïdiens était de 2,8 mois (intervalle : 2 semaines à 13 mois). La durée médiane de la réaction n'a pu être évaluée (intervalle : 1 jour à plus de 26 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,1 % (2/1 738) des patients en raison de troubles thyroïdiens d'origine immunologique. Les troubles thyroïdiens étaient résolus chez 7 (7 %) des 98 patients à la date limite de recueil des données.

Insuffisance surrénalienne :

Dans les différentes études cliniques, une insuffisance surrénalienne d'origine immunologique a été observée chez 0,5 % (8/1 738) des patients. La réaction a été de grade 3 chez 1 patient (0,1 %).

Le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique était de 2,5 mois (intervalle : 1 jour à 8 mois). La durée médiane de la réaction n'a pu être évaluée (intervalle : 2 jours à plus de 6 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,1 % (2/1 738) des patients en raison d'une insuffisance surrénalienne d'origine immunologique. Les 8 patients ayant présenté une insuffisance surrénalienne d'origine immunologique ont tous été traités par corticothérapie, et 4 (50 %) des 8 patients ont reçu de fortes doses de corticoïdes à action systémique (⩾ 40 mg de prednisone ou équivalent) suivies d'une diminution progressive sur une durée médiane de 1 jour (intervalle : 1 jour à 24 jours). L'insuffisance surrénalienne était résolue chez 1 patient sous corticothérapie à la date limite de recueil des données.

Diabète de type 1 :

Des cas de diabète de type 1 sans autre étiologie connue ont été observés chez 0,1 % (2/1 738) des patients ; les deux réactions étaient de grade 3 et ont entraîné l'arrêt définitif d'avélumab.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique :

Des cas de néphrite d'origine immunologique ont été observés chez 0,1 % (1/1 738) des patients traités par avélumab, entraînant l'arrêt définitif d'avélumab.

Immunogénicité :

Sur les 1 738 patients traités par avélumab à 10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines, 1 627 étaient évaluables pour la détection d'anticorps anti-médicament (AAM) apparus sous traitement et le résultat était positif pour 96 (5,9 %) d'entre eux. Chez les patients AAM positifs, il peut y avoir un risque accru de réactions liées à la perfusion (environ 40 % chez les patients toujours AAM positifs et 25 % chez les patients jamais AAM positifs). D'après les données disponibles, notamment la faible incidence de l'immunogénicité, l'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité du médicament est incertain alors que l'impact sur les anticorps neutralisants (AcN) n'est pas connu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage a été rapporté chez trois patients qui ont reçu une dose d'avélumab entre 5 % à 10 % supérieure à la dose recommandée. Les patients n'ont présenté aucun symptôme, le surdosage n'a nécessité aucun traitement et l'administration d'avélumab a été poursuivie.

En cas de surdosage, les signes ou symptômes d'effets indésirables doivent être étroitement surveillés chez les patients. Le traitement visera à prendre en charge les symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux ; Code ATC : L01XC31.

Mécanisme d'action :

Avélumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre le ligand de la protéine de mort programmée 1 (PD-L1). Avélumab se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs, PD-1 (protéine de mort programmée 1) et B7.1. Cela conduit à la suppression des effets inhibiteurs du PD-L1 sur les lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques, rétablissant ainsi les réponses anti-tumorales des lymphocytes T.

Il a également été montré qu'avélumab induisait une lyse directe des cellules tumorales par les cellules Natural Killer (NK) via la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (CCDA).

Efficacité et sécurité cliniques :

Carcinome à cellules de Merkel (étude EMR100070-003) :

L'efficacité et la sécurité d'avélumab ont été évaluées dans le cadre de l'étude EMR100070-003, une étude en deux parties. La partie A était une étude multicentrique monobras menée chez des patients atteints de CCM métastatique confirmé histologiquement, dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie administrée pour traiter les métastases à distance et qui présentaient une espérance de vie de plus de 3 mois. La partie B incluait des patients atteints de CCM métastatique confirmé histologiquement n'ayant jamais reçu de traitement systémique dans le cadre de la maladie métastatique.

Les patients présentant des métastases actives ou des antécédents de métastases dans le système nerveux central (SNC), une maladie auto-immune active ou antérieure, des antécédents d'autres tumeurs malignes dans les 5 années précédentes, une greffe d'organe, une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou une infection active par le VIH, ou une hépatite B ou C ont été exclus.

Les patients ont reçu avélumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant une progression radiologique de la maladie non associée à une détérioration clinique significative, c'est-à-dire les patients ne présentant pas de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes existants, dont l'indice de performance n'a pas évolué depuis plus de deux semaines et ne nécessitant pas de traitement de rattrapage, ont pu poursuivre le traitement.

Des évaluations de la réponse tumorale ont été menées toutes les 6 semaines à l'aide des critères RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides), par un IERC (*Independent Endpoint Review Committee*, comité indépendant de revue des critères d'évaluation).

Pour la partie A, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la meilleure réponse globale (MRG) confirmée ; les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la durée de réponse (DDR) et la survie sans progression (SSP).

Pour la partie A, l'analyse de l'efficacité a été réalisée chez l'ensemble des 88 patients après une durée de suivi minimale de 18 mois. Les patients ont reçu un nombre médian de 7 doses d'avélumab (intervalle : 1 dose à 61 doses) et la durée médiane du traitement a été de 17 semaines (intervalle : 2 semaines à 132 semaines).

Parmi les 88 patients, 65 (74 %) étaient de sexe masculin ; l'âge médian était de 73 ans (intervalle : 33 ans à 88 ans) ; 81 patients (92 %) étaient caucasiens ; 49 patients (56 %) et 39 patients (44 %) présentaient un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 et 1, respectivement.

Globalement, 52 (59 %) patients avaient reçu au préalable 1 traitement anticancéreux pour leur CCM métastatique, 26 (30 %) avaient reçu 2 traitements, et 10 (11 %) avaient reçu 3 traitements ou plus. Quarante-sept (53 %) patients présentaient des métastases viscérales.

Le tableau 3 résume les résultats de l'évaluation des critères d'efficacité chez les patients traités par avélumab à la dose recommandée dans la partie A de l'étude EMR100070-003.

Tableau 3 : Réponse au traitement par avélumab à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (partie A)

Critères d'efficacité (partie A) (critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC)	Résultats (N = 88)
Taux de réponse objective (TRO)	
- Taux de réponse, RC + RP* n (%) - (IC à 95 %)	29 (33,0 %) (23,3 ; 43,8)

Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
- Réponse complète (RC) * n (%) - Réponse partielle (RP) * n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Durée de réponse (DDR)[(a)]	
- Médiane, mois - (IC à 95 %) - Minimale, maximale - ⩾ 6 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %) - ⩾ 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	NA (18 ; NE) 2,8 ; 24,9⁺ 93 % (75 ; 98) 71 % (51 ; 85)
Survie sans progression (SSP)	
- SSP médiane, mois - (IC à 95 %) - Taux de SSP à 6 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %) - Taux de SSP à 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	2,7 (1,4 ; 6,9) 40 % (29 ; 50) 29 % (19 ; 39)

IC : intervalle de confiance ; RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) ; IERC : *Independent Endpoint Review Committee* (comité indépendant de revue des critères d'évaluation) ; K-M : Kaplan-Meier ; NA : non atteinte ; NE : non évaluable ; le signe ⁺ signale une valeur censurée

* La RC ou la RP a été confirmée lors d'une évaluation ultérieure de la tumeur.

a) Basée sur le nombre de patients ayant présenté une réponse confirmée (RC ou RP).

Le délai médian d'apparition de la réponse a été de 6 semaines (intervalle : 6 semaines à 36 semaines) après la première dose d'avélumab. Chez 22 des 29 patients (76 %) ayant répondu au traitement, la réponse a été obtenue dans les 7 semaines après la première dose d'avélumab.

La courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP chez les 88 patients (partie A) atteints de CCM métastatique est présentée dans la Figure 1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC (partie A)

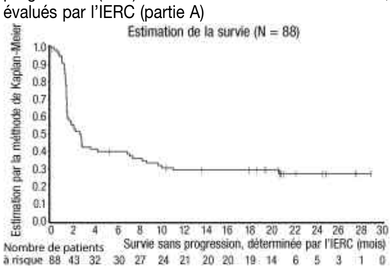

Des échantillons tumoraux ont été analysés afin d'évaluer l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales ainsi que la présence du polyomavirus de la cellule de Merkel (MCV) en utilisant un test d'immunohistochimie (IHC) expérimental. Le tableau 4 résume l'expression de PD-L1 et le statut du MCV chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (partie A).

Tableau 4 : Taux de réponse objective selon l'expression de PD-L1 et le statut du MCV chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (partie A)

	Avélumab TRO (IC à 95 %)
Expression de PD-L1, seuil de 1 % - Positive (n = 58) - Négative (n = 16)	N = 74[(a)] 36,2 % (24,0 ; 49,9) 18,8 % (4,0 ; 45,6)
Expression de PD-L1, seuil de 5 % - Positive (n = 19) - Négative (n = 55)	N = 74[(a)] 57,9 % (33,5 ; 79,7) 23,6 % (13,2 ; 37,0)
Statut tumoral du MCV par IHC - Positive (n = 46) - Négative (n = 31)	N = 77[(b)] 28,3 % (16,0 ; 43,5) 35,5 % (19,2 ; 54,6)

IHC : immunohistochimie ; MCV : polyomavirus de Merkel ; TRO : taux de réponse objective.

a) Basé sur les données des patients évaluables pour l'expression de PD-L1

b) Basé sur les données des patients évaluables pour la recherche de MCV par immunohistochimie (IHC)

L'utilité clinique du PD-L1 comme biomarqueur prédictif dans le cadre du CCM n'a pas été établie.

Pour la partie B, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'obtention d'une réponse durable, définie comme une réponse objective (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) d'une durée d'au moins 6 mois ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient la MRG, la DDR, la SSP et la SG.

Pour la partie B, une analyse intermédiaire de l'efficacité a été réalisée chez 39 patients ayant reçu au moins une dose. Parmi ces derniers, 30 (77 %) étaient de sexe masculin, leur âge médian était de 75 ans (intervalle : 47 ans à 88 ans), 33 patients (85 %) étaient caucasiens et 31 patients (79 %) et 8 patients (21 %) présentaient un indice de performance ECOG de 0 et 1, respectivement. Vingt-neuf patients avaient été suivis sur une durée d'au moins 13 semaines à la date limite de prise en compte des données.

Le tableau 5 résume les résultats de l'évaluation des critères d'efficacité chez les patients traités par avélumab à la dose recommandée dans la partie B de l'étude EMR100070-003.

Tableau 5 : Réponse au traitement par avélumab à 10 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (partie B)

Critères d'efficacité (partie B) (critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC)	Résultats
Taux de réponse objective (TRO) Taux de réponse, RC + RP * n (%) (IC à 95 %)	(N = 29) 18 (62,1 %) (42,3 ; 79,3)
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée Réponse complète (RC) * n (%) Réponse partielle (RC) * n (%)	(N = 29) 4 (13,8 %) 14 (48,3 %)
Durée de réponse (DDR) :[(a)] Médiane, mois (IC à 95 %) Minimale, maximale ⩾ 3 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	(N = 29) NA (4,0 ; NE) 1,2⁺ ; 8,3⁺ 93 % (61 ; 99)
Survie sans progression (SSP) SSP médiane, mois (IC à 95 %) Taux de SSP à 3 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	(N = 39) 9,1 (1,9 ; NE) 67 % (48 ; 80)

IC : intervalle de confiance ; RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) ; IERC : *Independent Endpoint Review Committee* (comité indépendant de revue des critères d'évaluation) ; K-M : Kaplan-Meier ; NA : non atteinte ; NE : non évaluable ; le signe ⁺ signale une valeur censurée.

* La RC ou la RP a été confirmée lors d'une évaluation ultérieure de la tumeur.

a) Basée sur le nombre de patients ayant présenté une réponse confirmée (RC ou RP).

La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP pour les 39 patients inclus dans la partie B qui avaient reçu au moins une dose du médicament étudié avant la date limite de prise en compte des données pour l'analyse intermédiaire.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC (partie B)

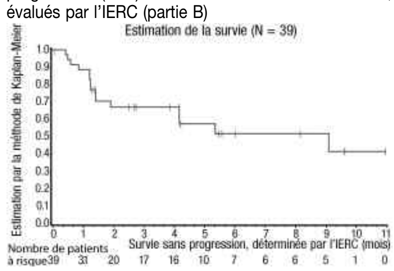

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bavencio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Une distribution d'avélumab dans la circulation générale est escomptée et, dans une moindre mesure, dans le compartiment extracellulaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 4,72 L.

En cohérence avec la distribution extravasculaire limitée, le volume de distribution d'avélumab à l'état d'équilibre est faible. Comme attendu pour un anticorps, avélumab ne se lie pas de façon spécifique aux protéines plasmatiques.

Élimination :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez 1 629 patients, la clairance systémique totale (CL) est de 0,59 L/jour. Lors de l'analyse complémentaire, il a été observé que la CL d'avélumab diminuait avec le temps : la réduction maximale moyenne la plus importante (coefficient de variation [CV %]) par rapport à la valeur initiale avec différents types de tumeurs a été d'environ 32,1 % (CV de 36,2 %).

Les concentrations d'avélumab ont atteint l'état d'équilibre au bout d'environ 4 à 6 semaines (2 à 3 cycles) d'administration répétée à 10 mg/kg toutes les 2 semaines et une accumulation systémique d'un facteur 1,25 environ a été observée.

A la dose recommandée, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 6,1 jours, d'après l'analyse PK de population.

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition à avélumab augmente de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 10 mg/kg à 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Populations particulières :

L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence au niveau de la clairance systémique totale d'avélumab en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du statut PD-L1, de la charge tumorale, de la présence d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique légère ou modérée.

La clairance systémique totale augmente avec le poids corporel. L'exposition à l'état d'équilibre était approximativement uniforme sur un large intervalle de poids corporels (30 à 204 kg) pour une dose normalisée au poids corporel.

Insuffisance rénale :

Aucune différence cliniquement notable n'a été constatée au niveau de la clairance d'avélumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] de 60 à 89 mL/min, clairance de la créatinine [ClCr] selon la formule de Cockcroft-Gault ; n = 623), modérée (DFG de 30 à 59 mL/min, n = 320) et les patients présentant une fonction rénale normale (DFG ⩾ 90 mL/min, n = 671). Avélumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min).

Insuffisance hépatique :

Aucune différence cliniquement notable n'a été constatée au niveau de la clairance d'avélumab entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ⩽ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine comprise entre 1 et 1,5 fois la LSN, n = 217) et ceux présentant une fonction hépatique normale (bilirubine et ASAT ⩽ LSN, n = 1 388) lors de l'analyse PK de population. L'insuffisance hépatique était définie selon les critères du *National Cancer Institute* (NCI) pour l'évaluation de la dysfonction hépatique.

Avélumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN) ou d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la LSN).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée chez des singes cynomolgus traités par voie intraveineuse à des doses de 20, 60 ou 140 mg/kg une fois par semaine pendant 1 mois et 3 mois, avec une période de récupération de 2 mois après la période d'administration de 3 mois, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées a été observée dans le cerveau et la moelle épinière des singes traités par avélumab à une dose ⩾ 20 mg/kg pendant 3 mois. Bien qu'aucune relation dose-réponse claire n'ait été mise en évidence, un lien entre cette observation et le traitement par avélumab ne peut être exclu.

Aucune étude des effets d'avélumab sur la reproduction animale n'a été effectuée. La voie PD-1/PD-L1 pourrait être impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus tout au long de la grossesse. Il a été montré, chez les modèles murins gravides, que le blocage de la voie de signalisation du PD-L1 perturbait la tolérance au fœtus, entraînant une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent que l'administration d'avélumab pendant la grossesse expose à un risque potentiel d'effets délétères sur le fœtus, notamment à des taux plus élevés d'avortement ou de mort-née.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène ou génotoxique d'avélumab.

Les effets d'avélumab sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Les études de toxicologie en administration répétée sur 1 mois et 3 mois chez le singe n'ont révélé aucun effet notable sur les organes reproducteurs femelles. Un grand nombre des singes mâles utilisés au cours de ces études étaient sexuellement immatures ; par conséquent, aucune conclusion explicite ne peut être tirée concernant les effets sur les organes reproducteurs mâles.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Flacon non ouvert : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture : d'un point de vue microbiologique, après ouverture, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement.

Après préparation de la solution pour perfusion : la stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée sur une durée de 24 heures à une température comprise entre 20 °C et 25 °C, et sous éclairage intérieur. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution utilisée ne permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, la solution diluée doit être perfusée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Bavencio est compatible avec les poches de perfusion en polyéthylène, en polypropylène et en éthylène-acétate de vinyle, avec les flacons en verre, le matériel de perfusion en polychlorure de vinyle et les filtres intégrés avec membranes en polyéther sulfone dotées de pores d'un diamètre de 0,2 micromètre.

La solution diluée peut être conservée pendant un maximum de 24 heures au total dans les conditions de réfrigération (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 8 heures maximum à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). En cas de réfrigération, laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

Instructions de manipulation :

La solution pour perfusion doit être préparée en respectant les règles d'asepsie.

- Le flacon doit être inspecté visuellement afin de rechercher les possibles particules ou changements de coloration. Bavencio est une solution limpide, incolore à légèrement jaune. Si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules, le flacon doit être éliminé.
- Une poche de perfusion de dimension appropriée (de préférence 250 mL) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) doit être utilisée. Le volume nécessaire de Bavencio doit être prélevé dans le(s) flacon(s) et transféré dans la poche de perfusion. Tout flacon entamé ou vide doit être éliminé.
- La solution diluée doit être mélangée en retournant délicatement la poche de façon à éviter de faire mousser la solution ou de la soumettre à une force de cisaillement trop importante.
- La solution doit être inspectée afin de vérifier qu'elle est limpide, incolore et exempte de particules visibles. Une fois préparée, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.
- Les autres médicaments ne doivent pas être coadministrés dans la même ligne de perfusion intraveineuse. La perfusion doit être administrée en utilisant un filtre intégré à la ligne de perfusion ou additionnel stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 micromètre comme indiqué dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Après l'administration de Bavencio, la ligne de perfusion doit être purgée à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou d'une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %).

Ne pas congeler, ni agiter la solution diluée.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/17/1214/001 ; 3400955041528 (2017)

Non agréé Collect à la date du 23.10.17 (demande d'agrément à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Royaume -Uni.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

BCG-MEDAC ®

BCG bacille de Calmette-Guérin

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et solvant pour suspension* (solution incolore et limpide) *pour administration intravésicale :* Flacon (verre de type I) de poudre avec bouchon en caoutchouc + poche (PVC) de 50 ml de solvant avec connecteur et adaptateur Luer-Lock pour cathéter + cathéter, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon **

Bactéries BCG** .... 2×10^8 à 3×10^9 UV***

Excipients : Poudre : polygéline, glucose anhydre, polysorbate 80. *Solvant :* chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

* Après reconstitution.

** Bacille de Calmette-Guérin, germe RIVM provenant du germe 1173-P2.

*** Unités viables.

DC INDICATIONS

Traitement du carcinome urothélial non invasif de la vessie :

- Traitement curatif du carcinome *in situ.*
- Traitement prophylactique de la récidive du :
  - carcinome urothélial limité à la muqueuse :
    - pTa G1-G2 s'il s'agit d'une tumeur multifocale et/ou récidivante ;
    - pTa G3.
  - carcinome urothélial envahissant la lamina propria mais non la musculeuse de la vessie (pT1) ;
  - carcinome *in situ.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le contenu d'un flacon est requis pour une instillation vésicale.

Durée :

Carcinome in situ :

Le schéma d'un traitement standard comprend une instillation intravésicale de BCG-medac par semaine pendant six semaines consécutives en traitement d'induction. Le traitement par BCG ne doit débuter que 2 à 3 semaines après la résection transurétrale (RTU). Après une fenêtre thérapeutique de 4 semaines, l'adminis-

tration intravésicale doit être reprise dans le cadre d'un traitement d'entretien pendant au moins un an. Les schémas de traitement d'entretien sont décrits ci-dessous.

Traitement d'induction (traitement prophylactique de la récurrence) :

Le traitement par BCG doit être instauré environ 2 à 3 semaines après la RTU ou après la biopsie vésicale sans cathétérisme traumatique et doit être répété chaque semaine pendant 6 semaines. Cette thérapie doit être suivie d'un traitement d'entretien pour les tumeurs à risque intermédiaire et élevé.

Traitement d'entretien :

Un schéma comprend une thérapie mensuelle de 12 mois. Un autre schéma thérapeutique d'entretien consiste en 1 instillation par semaine pendant 3 semaines administrées sur un minimum d'1 an et jusqu'à 3 ans aux 3e, 6e, 12e, 18e, 24e, 30e et 36e mois. Dans le cadre de ce schéma, 27 instillations au maximum sont administrées pendant une période de trois ans.

Les schémas thérapeutiques mentionnés avec différentes souches de BCG ont été étudiés dans le cadre d'études cliniques incluant un grand nombre de patients. A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'indiquer lequel de ces schémas est le meilleur.

Bien que le traitement d'entretien réduise les récidives et puisse réduire la progression de la maladie, les effets indésirables et l'inconfort liés au traitement peuvent l'emporter sur les bénéfices chez certains patients. Par conséquent, il est important d'évaluer le rapport bénéfice/risque et de prendre en compte les préférences du patient avant de débuter ou de poursuivre le traitement d'entretien.

MODE D'ADMINISTRATION :

BCG-medac doit être administré dans les conditions requises pour l'endoscopie intravésicale.

Le patient ne doit pas boire au cours des 4 heures qui précèdent l'instillation et pendant 2 heures après l'instillation. La vessie doit être vidée avant l'instillation du BCG. BCG-medac est introduit dans la vessie au moyen d'un cathéter et à basse pression. La suspension de BCG-medac instillée doit rester dans la vessie pendant 2 heures si possible. Pendant ce temps, la suspension doit rester en contact suffisant avec toute la surface de la muqueuse vésicale. Par conséquent, le patient doit être mobilisé autant que possible. Deux heures plus tard, le patient doit éliminer la suspension instillée de préférence en position assise.

S'il n'existe pas de contre-indication médicale spécifique, une hyperhydratation du patient est conseillée pendant les 48 heures qui suivent chaque instillation.

La sécurité et l'efficacité de BCG-medac chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, BCG-medac ne doit pas être utilisé chez cette population.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant l'utilisation du produit chez le patient âgé.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- BCG-medac ne doit pas être utilisé chez les immunodéprimés ou les personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis causé par la pathologie concomitante (par exemple un sérodiagnostic du VIH positif, une leucémie ou un lymphome), un traitement cancéreux (par exemple par des médicaments cytostatiques, une radiothérapie) ou un traitement immunosuppresseur (par exemple par des corticostéroïdes).
- BCG-medac ne doit pas être administré à des personnes atteintes d'une tuberculose évolutive. La présence d'une tuberculose évolutive doit être exclue au moyen d'une anamnèse appropriée et, si cela est indiqué, par les tests diagnostiques pratiqués conformément aux recommandations locales.
- Antécédents de radiothérapie de la vessie.
- Le traitement par BCG-medac est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- BCG-medac ne doit être instillé que 2 à 3 semaines après une RTU, une biopsie vésicale ou un cathétérisme traumatique.
- Perforation de la vessie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Infection urinaire aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

BCG-medac ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse ou sous forme de vaccin.

Traitement des symptômes, signes ou syndromes :
Cf Effets indésirables.

Nombre d'instillations du BCG :

Les effets indésirables du traitement par BCG sont fréquents mais généralement bénins et transitoires. Les réactions indésirables augmentent généralement avec le nombre d'instillations du BCG.

Infection/réaction systémique sévère au BCG :

On a rarement rapporté des infections/réactions systémiques au BCG. Il s'agit de fièvre de plus de 39,5 °C pendant au moins 12 heures, fièvre de plus de 38,5 °C pendant au moins 48 heures, miliaire à BCG, hépatite granulomateuse, perturbation du bilan biologique hépatique, dysfonctionnement organique en dehors de l'appareil génito-urinaire avec inflammation granulomateuse à la biopsie, syndrome de Reiter.

La présence possible d'infections systémiques sévères dues au BCG doit être envisagée avant l'instauration du traitement.

Une instillation traumatique peut provoquer une septicémie due au BCG accompagnée éventuellement d'un choc septique pouvant conduire au décès.

Une infection des voies urinaires doit être exclue avant chaque instillation vésicale du BCG (une inflammation de la muqueuse vésicale peut accroître le risque d'une dissémination hématogène du BCG). Si une infection des voies urinaires est diagnostiquée pendant le traitement par BCG, il doit être interrompu jusqu'à l'obtention d'une culture urinaire négative et jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.

Des cas d'infection d'implants et de greffons ont été rapportés chez les patients atteints d'un anévrisme ou porteurs d'une prothèse.

Persistance du BCG :

Des cas isolés de persistance du BCG dans les voies urinaires pendant plus de 16 mois ont été rapportés.

Fièvre ou hématurie macroscopique :

Le traitement doit être reporté jusqu'à la disparition de la fièvre concomitante ou de l'hématurie macroscopique.

Faible capacité vésicale :

Les patients dont la capacité vésicale est faible courent un risque accru de contracture de la vessie.

HLA-B27 :

Chez les patients qui sont HLA-B27 positifs, la survenue d'une arthrite réactionnelle ou syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter est plus fréquente.

Précautions relatives à la manipulation :

BCG-medac ne doit pas être manipulé dans la même pièce et par le même personnel que celui qui prépare des médicaments cytotoxiques pour administration intraveineuse. BCG-medac ne doit pas être manipulé par une personne atteinte d'un déficit immunitaire connu. Le contact de BCG-medac avec la peau ou les muqueuses doit être évité. Une contamination peut entraîner une réaction d'hypersensibilité ou une infection de la région concernée.

Patients immunodéficients :

Les patients présentant un déficit immunitaire connu doivent éviter tout contact avec des patients traités par BCG. Cependant, aucun cas de transmission de personne à personne n'a été signalé à ce jour.

Tests à la tuberculine intradermiques :

Le traitement intravésical par BCG-medac peut induire une sensibilité à la tuberculine et compliquer l'interprétation ultérieure des tests à la tuberculine intradermiques réalisés pour diagnostiquer une infection mycobactérienne. Aussi, la détermination de la réactivité du patient à la tuberculine pourrait être réalisée avant l'administration de BCG-medac.

Grossesse :

BCG-medac n'est pas recommandé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Transmission sexuelle :

Jusqu'à présent, une transmission sexuelle du BCG n'a pas été rapportée mais il est recommandé d'utiliser un préservatif pendant les rapports sexuels pendant une semaine après le traitement par BCG.

Hygiène générale :

Il est recommandé de se laver les mains et la région génitale après les mictions. Cela s'applique en particulier aux premières mictions suivant l'instillation de BCG-medac. En cas de contamination de lésions cutanées, il est recommandé d'utiliser un désinfectant approprié.

Renversement accidentel de BCG-medac :

En cas de renversement accidentel d'une suspension de BCG-medac, traiter avec un désinfectant possédant une activité démontrée contre les mycobactéries. Les éclaboussures sur la peau doivent être traitées avec un désinfectant approprié.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les bactéries BCG sont sensibles aux médicaments antituberculeux (par exemple l'éthambutol, la streptomycine, l'acide p-aminosalicylique [PAS], l'isoniazide [INH] et la rifampicine), aux antibiotiques et aux antiseptiques. Une résistance au pyrazinamide et à la cyclosérine a été décrite.

L'administration concomitante d'antituberculeux et d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, la doxycycline ou la gentamicine doit être évitée pendant le traitement par instillation intravésicale du BCG en raison de la sensibilité du BCG à ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du BCG chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction n'a été effectuée chez l'animal. BCG-medac n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du BCG/métabolites dans le lait maternel. BCG-medac est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Il a été observé que le traitement intravésical par BCG avait des effets nocifs sur la spermatogenèse et pouvait entraîner une oligospermie ou une azoospermie. Les études effectuées chez l'animal suggèrent que ces effets pourraient être transitoires et réversibles. Cependant, il est souhaitable que les hommes se fassent conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant de débuter le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des symptômes locaux ou systémiques pendant un traitement par BCG-medac peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Cystite et réactions inflammatoires (granulomes) de la vessie
Peu fréquent	Infection urinaire, orchite, infection/réaction systémique sévère au BCG, septicémie à BCG, miliaire, abcès cutané, syndrome de Reiter (conjonctivite, oligoarthrite asymétrique et cystite)
Rare	Infection vasculaire (par exemple anévrisme infecté), abcès rénal
Très rare	Infection par le BCG des implants et tissus environnants (par exemple infection d'un greffon aortique, d'un défibrillateur cardiaque, d'une prothèse de hanche ou de genou), lymphadénite cervicale, infection des ganglions lymphatiques locaux, ostéomyélite, infection de la moelle osseuse, abcès du psoas, infection du gland du pénis, orchite ou épididymite résistant à un traitement antituberculeux
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Cytopénie, anémie
Fréquence indéterminée	Syndrome hémophagocytaire
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Réaction systémique au BCG transitoire (fièvre < 38,5 °C, syndrome pseudogrippal incluant malaise, fièvre, frissons, inconfort général)
Très rare	Réaction d'hypersensibilité (par exemple œdème des paupières, toux)
Affections oculaires	
Très rare	Choriorétinite, conjonctivite, uvéite
Affections vasculaires	
Très rare	Fistule vasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Granulome pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Très rare	Vomissements, fistule intestinale, péritonite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthrite, arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Mictions fréquentes avec gêne et douleur
Peu fréquent	Hématurie macroscopique, rétention vésicale, obstruction des voies urinaires, vessie contractée
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, pyélonéphrite, néphrite (dont néphrite tubulo-interstitielle, néphrite interstitielle et glomérulonéphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Prostatite granulomateuse asymptomatique
Peu fréquent	Épididymite, prostatite granulomateuse symptomatique
Fréquence indéterminée	Troubles génitaux (par exemple douleur vaginale, dyspareunie), oligospermie, azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre > 38,5 °C
Peu fréquent	Hypotension

Les effets indésirables d'un traitement par BCG sont fréquents mais généralement bénins et transitoires. Les effets indésirables augmentent généralement avec le nombre d'instillations du BCG.

Peu fréquemment, une arthrite/arthralgie et un rash cutané peuvent survenir. Dans la majorité des cas d'arthrite, d'arthralgie et de rash cutané, ils peuvent être attribués à des réactions d'hypersensibilité au BCG. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'arrêter l'administration de BCG-medac.

Effets indésirables locaux :

Une gêne et des douleurs à la miction ainsi qu'une fréquence mictionnelle excessive surviennent chez près de 90 % des patients. La cystite et la réaction inflammatoire (granulomes) peuvent constituer une part essentielle de l'activité antitumorale. Autres effets indésirables locaux peu fréquemment observés : hématurie macroscopique, infection urinaire, rétraction vésicale, obstruction urinaire, contracture vésicale, prostatite granulomateuse symptomatique, orchite et épididymite. Des abcès rénaux sont rarement observés. En outre, des troubles génitaux (par exemple douleur vaginale, dyspareunie) peuvent survenir à une fréquence indéterminée.

Réaction systémique au BCG transitoire :

Un état subfébrile, un syndrome pseudogrippal et une sensation d'inconfort général peuvent survenir. Ces symptômes disparaissent dans les 24 à 48 heures et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique standard. Ces réactions sont les signes du début d'une réaction immunitaire. Tous les patients recevant le produit doivent être surveillés étroitement et il convient de leur conseiller de signaler toute apparition de fièvre et de manifestations autres qu'urinaires.

Infections/effets indésirables systémiques sévères :

Les infections/effets indésirables systémiques sont définis comme suit : fièvre > 39,5 °C pendant au moins 12 heures, fièvre > 38,5 °C pendant au moins 48 heures, miliaire à BCG, hépatite granulomateuse, anomalies des enzymes hépatiques, dysfonction organique (en dehors de l'appareil urogénital) avec inflammation granulomateuse à la biopsie, syndrome de Reiter. Une infection/réaction systémique au BCG sévère peut entraîner une septicémie à BCG pouvant engager le pronostic vital. Recommandations thérapeutiques, voir le tableau ci-dessous.

Traitement des symptômes, signes et syndromes	
Symptômes, signes ou syndromes	Traitement
1) Symptômes d'une irritation vésicale durant moins de 48 heures	Traitement symptomatique.
2) Symptômes d'irritation vésicale durant au moins 48 heures	Arrêter le traitement par BCG-medac et instaurer un traitement par des quinolones. S'il n'y a pas disparition complète des symptômes après 10 jours, administrer de l'isoniazide (INH)* pendant 3 mois. En cas de traitement antituberculeux, le traitement par BCG-medac doit être définitivement interrompu.
3) Infection bactérienne concomitante des voies urinaires	Différer le traitement par BCG-medac jusqu'à l'obtention d'une culture urinaire négative et jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.
4) Autres effets indésirables génito-urinaires : prostatite granulomateuse symptomatique, épididymite et orchite, obstruction urétrale et abcès rénal	Arrêter le traitement par BCG-medac. Administrer de l'isoniazide (INH)* et de la rifampicine*, pendant 3 à 6 mois en fonction de la sévérité des symptômes. En cas de traitement antituberculeux, le traitement par BCG-medac doit être définitivement interrompu.
5) Fièvre de moins de 38,5 °C durant moins de 48 heures	Traitement symptomatique par le paracétamol.
6) Éruption cutanée, arthralgies ou arthrite ou syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter	Arrêter le traitement par BCG-medac. Administrer un antihistaminique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En l'absence de réponse, administrer de l'isoniazide* pendant 3 mois. En cas de traitement antituberculeux, le traitement par BCG-medac doit être définitivement interrompu.
7) Infection/réaction systémique au BCG** sans signes de choc septique ** Voir la définition d'une infection/réaction systémique au BCG.	Interrompre définitivement le traitement par BCG-medac. Prévoir une consultation chez un spécialiste des maladies infectieuses. Administrer une trithérapie antituberculeuse* pendant 6 mois.
8) Infection/réaction systémique au BCG avec signes de choc septique	Interrompre définitivement le traitement par BCG-medac. Administrer immédiatement une trithérapie antituberculeuse* associée à des corticoïdes d'action rapide à dose élevée. Demander l'avis d'un spécialiste des maladies infectieuses.

* Attention : les bactéries BCG sont sensibles à tous les médicaments antituberculeux actuellement utilisés sauf le pyrazinamide. Si une trithérapie antituberculeuse est nécessaire, l'association normalement recommandée est l'isoniazide (INH), la rifampicine et l'éthambutol.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage est peu probable car un flacon de BCG-medac correspond à une dose.

Il n'existe pas de données indiquant qu'un surdosage peut provoquer d'autres symptômes que les effets indésirables décrits.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres cytokines et immunomodulateurs (code ATC : L03AX03).

BCG-medac est une suspension lyophilisée de la souche bacillaire vivante de Calmette-Guérin à faible potentiel infectieux provenant de *Mycobacterium bovis*, souche RIVM.

BCG-medac stimule le système immunitaire et a une activité antitumorale.

Les résultats d'études indiquent que le BCG agit comme un immunostimulant non spécifique, que son action n'est pas unique mais qu'il a plusieurs actions impliquant les cellules du système immunitaire. Le BCG a un effet stimulateur sur la rate, il majore la fonction macrophage dans la rate et active les NK (cellules tueuses naturelles). L'instillation du BCG stimule le taux des granulocytes, monocytes/macrophages et de lymphocytes T, ce qui indique une activation locale du système immunitaire. Les cytokines IL1, IL2, IL6 et TNFα sont également augmentées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La plupart des bacilles sont éliminés dans les urines dans les premières heures après l'instillation. Le passage à travers la paroi urothéliale intacte des mycobactéries reste inconnu. Des cas isolés de persistance du BCG dans les voies urinaires pendant plus de 16 mois ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité, les propriétés d'immunostimulation et l'activité antitumorale de la souche RIVM du BCG ont été étudiées chez différents animaux. Des doses élevées de BCG ont provoqué un retard pondéral chez la souris et des troubles hépatiques ont également été observés. L'injection intraveineuse chez le lapin semblait être pyrogène. Des instillations répétées chez le cobaye ont induit des réactions inflammatoires dans la paroi vésicale. Des effets indésirables comme des lésions granulomateuses du foie et des poumons sont survenues aux doses élevées. L'administration intravésicale chez le chien indiquait des petites lésions mécaniques de l'urothélium alors qu'aucun signe d'inflammation active n'a été observé dans le stroma sous-urothélial.

Aucune étude sur la mutagenèse, la carcinogenèse et la reproduction n'a été faite.

DP INCOMPATIBILITÉS

BCG-medac ne doit pas être mélangé avec les solutions hypotoniques et hypertoniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans ou 3 ans si le nombre des unités vivantes lors de la libération est plus grand que 5 x 10^8 CFU/flacon, en tout cas pas au-delà de 4 ans à partir de la date de récolte.

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour l'utilisation/la manipulation :

La mise en place du cathéter doit être réalisée avec précaution afin d'éviter des lésions de l'épithélium qui pourraient entraîner l'apparition d'une infection systémique par le BCG. L'utilisation d'un lubrifiant doit être envisagée afin de limiter au maximum le risque de cathétérisme traumatique. La quantité de lubrifiant nécessaire peut être moins importante chez les femmes que chez les hommes. Le drainage de la vessie après le cathétérisme permet de réduire les résidus de lubrifiant avant d'appliquer le BCG.

Avant utilisation, le produit doit être remis en suspension dans des conditions d'asepsie avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile (voir ci-dessous). Mélanger à nouveau la suspension avant son utilisation en faisant délicatement tourner le flacon. Éviter le contact de BCG-medac avec la peau. Le port de gants est recommandé.

Les particules macroscopiques visibles n'affectent pas l'efficacité ni la sécurité d'emploi du produit.

Les instructions de manipulation ci-dessous concernent le système avec adaptateur Luer-Lock.

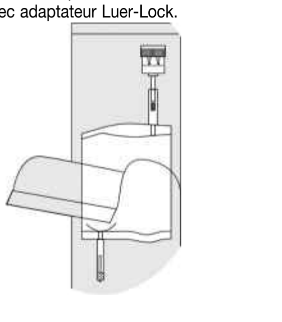

1. Déchirer la poche de protection mais ne pas la retirer complètement ! Ceci empêchera la contamination de l'extrémité du système d'instillation jusqu'à la dernière minute.

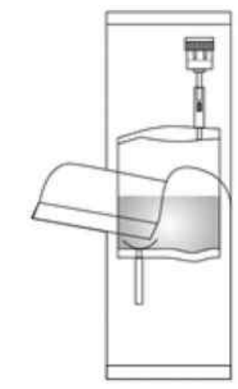

2. Enlever les opercules du flacon et du système d'instillation. Préparer un sac pour l'élimination de déchets.

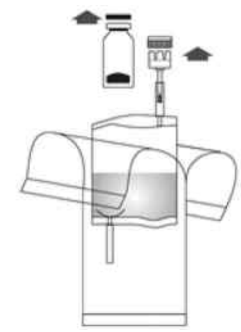

3. Bien enfoncer le flacon de BCG-medac en position verticale sur l'adaptateur du système d'instillation. Tourner le flacon 3 ou 4 fois dans les deux sens.

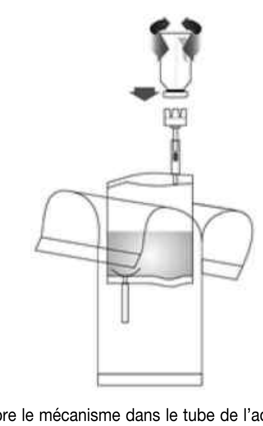

4. Rompre le mécanisme dans le tube de l'adaptateur en le courbant plusieurs fois dans les deux sens. Ceci établit la connexion. Tenir le tube et non le flacon pendant ce processus !

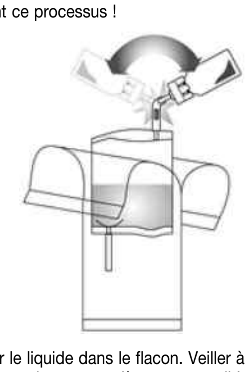

5. Pomper le liquide dans le flacon. Veiller à ce que le flacon ne soit pas complètement rempli !

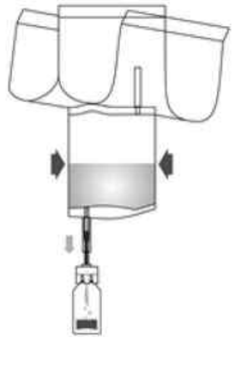

6. Renverser l'ensemble du système. Pomper au niveau de l'air avec le flacon au-dessus. Faire passer le BCG reconstitué dans le système d'instillation. Ne pas retirer le flacon.

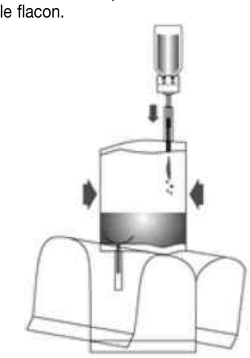

7. Maintenir le système d'instillation droit. Puis, retirer complètement la poche de protection. Connecter l'adaptateur au cathéter. Rompre le mécanisme de fermeture dans le tube en le courbant dans les deux sens et instiller le médicament. A la fin de l'instillation, désobstruer le cathéter en y faisant passer de l'air. Continuer à comprimer la poche de solvant et la placer avec le cathéter dans le sac à déchets.

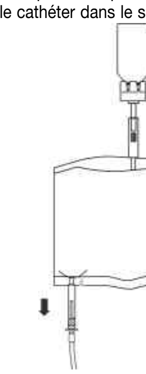

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en oncologie médicale ou en urologie.

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière tous les 6 mois.

Renouvellement uniquement par des spécialistes (exerçant en Ville et/ou à l'Hôpital)

AMM 3400930018644 (2002, RCP rév 21.03.16).

Prix : 103,75 € (boîte de 1 + cathéter).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Compte tenu de la situation de pénurie et jusqu'au 31.12.2016, rétrocédable à titre dérogatoire et transitoire selon la lettre ministérielle du 29.12.2015, uniquement par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé autorisées à vendre des médicaments au public, avec prise en charge à 100 % sur la base du prix fabricant HT publié au JO du 12.02.2016 (85,27 €).

Titulaire de l'AMM : Medac, Gesellschaft für Klinische, Spezialpräparate mbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Allemagne.

MEDAC SAS
23, rue Pierre-Gilles-de-Gennes. 69007 Lyon
Tél Info médic : 04 37 66 14 70
Fax : 04 37 66 28 78
Site web : www.medac.fr

BÉAGYNE ® Gé

fluconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 150 mg (blanche) : Boîte unitaire, sous plaquette.

COMPOSITION	*p gélule*
Fluconazole (DCI)	150 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), encre noire d'impression Tekprint SW-90008 (gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, eau purifiée, solution concentrée d'ammoniac, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (149,12 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Béagyne 150 mg, gélule est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (cf Pharmacodynamie) :

- Candidoses vaginales aiguës lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Dose unique de 150 mg.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Lorsqu'aucune insuffisance rénale n'a été mise en évidence, les doses normales recommandées doivent être utilisées.

Insuffisance rénale :

Le fluconazole est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Aucun ajustement du traitement à dose unique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique :

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique pour l'indication candidoses génitales n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites dans la rubrique Effets indésirables. Si le traitement est impératif chez l'adolescent (de 12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle recommandée chez l'adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules doivent être avalées entières et indépendamment de la prise alimentaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés azolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Béagyne à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Système rénal :

Béagyne doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance surrénale :

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale qui peut également s'observer avec le fluconazole, même si les cas sont rares.

L'insuffisance surrénale liée à un traitement concomitant par prednisone est décrite dans la rubrique Interactions : Effet du fluconazole sur d'autres médicaments.

Système hépatobiliaire :

Béagyne doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Béagyne est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

Système cardiovasculaire :

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Le fluconazole entraîne un allongement de l'intervalle QT par inhibition du courant du canal potassique à rectification (Ikr). L'allongement de l'intervalle QT entraîné par d'autres médicaments (tel que l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Béagyne. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée ont un risque plus élevé de développer des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et des torsades de pointes.

Béagyne doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes potentielles. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).

Halofantrine :

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (cf Interactions).

Réactions dermatologiques :

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un érythème multiforme apparaissent.

Hypersensibilité :

Dans de rares cas une réaction anaphylactique a été rapportée (cf Contre-indications).

Cytochrome P450 :

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Béagyne et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (cf Interactions).

Terfénadine :

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (cf Contre-indications, Interactions).

Excipients :

Les gélules contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints d'anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Cisapride : des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Terfénadine : en raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (cf Contre-indications). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.
- Astémizole : l'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Pimozide : bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Quinidine : bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Érythromycine : l'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Associations déconseillées :

- Halofantrine : le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations nécessitant une précaution d'emploi :

- Amiodarone : l'administration concomitante du fluconazole et de l'amiodarone peut entraîner un allongement du QT. Par conséquent, la prudence est recommandée si l'utilisation concomitante de ces 2 produits est nécessaire, notamment en cas de forte dose de fluconazole (800 mg).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi et nécessitant un ajustement de dose :

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole :

- Rifampicine : la prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.
- Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.
- Hydrochlorothiazide : dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la coadministration de doses répétées d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté de 40 % la concentration plasmatique du fluconazole. Un effet de cette ampleur ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie du fluconazole chez les sujets recevant simultanément des diurétiques.

Effet du fluconazole sur d'autres médicaments :

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ($t_{1/2}$) du fluconazole (cf Contre-indications).

- Alfentanil : durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC_{10} de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.
- Amitriptyline, nortriptyline : le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.
- Amphotéricine B : l'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *Aspergillus fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.
- Anticoagulants : depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des augmentations du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique ou indanedione de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.
- Benzodiazépines (à courte durée d'action) telles que midazolam, triazolam : après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.
- Carbamazépine : le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.
- Antagonistes des canaux calciques : certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.
- Célécoxib : lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célécoxib (200 mg), la C_{max} et l'ASC du célécoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célécoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.
- Cyclophosphamide : le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.
- Fentanyl : un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine. Si un traitement concomitant est nécessaire, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.
- Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus) :
  - Ciclosporine : le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg/kg/jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.
  - Évérolimus : bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.
  - Sirolimus : le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.
  - Tacrolimus : le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.
- Losartan : le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.
- Méthadone : le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : la C_{max} et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la C_{max} et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.
  Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.
- Phénytoïne : le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC_{24} de la phénytoïne de 75 % et de la C_{min} de 128 %. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.
- Prednisone : un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.
- Rifabutine : le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.
- Saquinavir : le fluconazole augmente l'ASC et la C_{max} du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. L'interaction avec le saquinavir/ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.
- Sulfamides hypoglycémiants : le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.
- Théophylline : dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.
- Vinca-alcaloïdes : bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.
- Vitamine A : d'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-rétinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.
- Voriconazole (inhibiteurs de CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) : l'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1er jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1er jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la C_{max} et ASC du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI : 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI : 40 %, 128 %). La réduction de la dose et/ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.
- Zidovudine : le fluconazole augmente la C_{max} et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients

recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

- Azithromycine : une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le fluconazole et l'azithromycine.
- Contraceptifs oraux : deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.
- Ivacaftor : l'association à l'ivacaftor, un régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), a augmenté de 3 fois l'exposition à l'ivacaftor et a augmenté de 1,9 fois l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1). Une réduction de la dose d'ivacaftor à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Une étude d'observation a suggéré un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par fluconazole au cours du premier trimestre.

Des cas d'anomalies congénitales multiples (bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) ont été rapportées chez les nourrissons dont les mères avaient été traitées par fortes doses de fluconazole (400 - 800 mg/jour) pendant 3 mois ou plus, dans le traitement des coccidioïdomycoses. La relation entre l'administration de fluconazole et ces effets n'est pas prouvée.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le fluconazole administré à des doses standard et les traitements à court terme ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

L'administration de fluconazole à fortes doses et/ou en traitement prolongé doit être réservée, au cours de grossesse, aux cas mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

ALLAITEMENT :

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

FERTILITÉ :

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (cf Effets indésirables) pendant le traitement par Béagyne et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1/10) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Béagyne avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Somnolence, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût
Rare	Tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Rare	Torsade de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées
Peu fréquent	Constipation, dyspepsie, flatulences, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de l'aspartate aminotransférase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Cholestase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ictère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de la bilirubine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), nécrose hépatocellulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), lésion hépatocellulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Eruption médicamenteuse * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), prurit, hypersudation
Rare	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome de Stevens-Johnson (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dermatite exfoliative, angiœdème, œdème de la face, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, malaise, asthénie, fièvre

* Y compris éruption fixe d'origine médicamenteuse.

Population pédiatrique :

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage avec Béagyne ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines ; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50 %.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC : J02AC01.

Mécanisme d'action :

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14-alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P450 chez les mammifères. Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

Sensibilité in vitro :

In vitro, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis.*

Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamique :

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

Mécanismes de résistance :

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

Concentrations critiques (selon l'EUCAST) :

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2)). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S ⩽/R >)					Concentrations critiques non liées à une espèce[a] S ⩽/R >
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

a) Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

S = sensible, R = résistant.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

Absorption :

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution :

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation :

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (cf Interactions). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

Pharmacocinétique chez l'enfant :

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à

1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé :

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La C_{max} a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de 76,4 ± 20,3 µg.h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la C_{max}. De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés lors des études non cliniques qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Cancérogenèse :

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse :

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, était négatif au test de mutagénicité effectué sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur le système lymphatique L5178Y de la souris. Les études cytogénétiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse de souris après l'administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 µg/ml) n'ont montré aucune preuve de mutation chromosomique.

Toxicité sur la reproduction :

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles traités par voie orale à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou à des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg.

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (cf Pharmacodynamie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936281011 (2003, RCP rév 09.05.17).

Prix : 2,38 €

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Dans l'indication « balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible », non remboursable et non agréé Collect à la date du 22.05.17.

EFFIK

Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

BÉCILAN®

pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 250 mg (blanc) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

Solution injectable IM ou IV à 250 mg/5 ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate ou vitamine B_6	250 mg

Excipients : amidon de blé, saccharine sodique, sucre glace amylacé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

Solution injectable :	*p ampoule*
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate ou vitamine B_6	250 mg

Excipients : sulfite de sodium anhydre, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, eau ppi. *Gaz d'inertage :* azote.

DC INDICATIONS

Comprimé : Traitement des carences avérées en vitamine B_6.

Solution injectable : Traitement des carences avérées en vitamine B_6, lorsque la voie orale n'est pas possible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Comprimé :

Voie orale.

1 à 4 comprimés par jour, à avaler avec un peu d'eau.

Solution injectable :

Voie IM ou IV.

1 à 2 ampoules par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Lévodopa (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La solution injectable contient des sulfites pouvant éventuellement entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée.

En raison de la présence de pyridoxine, l'association à la lévodopa, qui peut réduire l'activité de la L-Dopa, nécessite des précautions d'emploi (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Lévodopa : inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La vitamine B_6 passant dans le lait est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des manifestations neurologiques exceptionnelles et réversibles à l'arrêt du traitement ont été signalées après de fortes doses et/ou en cures prolongées de vitamine B_6.

DC SURDOSAGE

Des manifestations neurologiques à type de somnolence et/ou de paresthésie ont été signalées à fortes doses et/ou en cures prolongées de chlorhydrate de pyridoxine. Ces manifestations sont réversibles à l'arrêt du traitement. Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vitamine B_6 (code ATC : A11HA02 ; A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pyridoxine est absorbée au niveau de l'intestin grêle (comprimé).

Elle est phosphorylée en dérivés actifs : la pyridoxine-phosphate, puis en pyridoxal phosphate. Elle est stockée essentiellement au niveau du foie, puis éliminée dans les urines, principalement sous forme de métabolites.

La pyridoxine traverse le placenta et passe dans le lait.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution injectable :

Durée de conservation avant ouverture : 5 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930102466 (1956/97, RCP rév 27.05.10) cp.
3400932725496 (1956/97, RCP rév 25.03.11) sol inj.

Prix : 1,99 € (5 ampoules injectables).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Boîte de 40 comprimés : Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires DB PHARMA

1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

BECLOJET®

béclométasone dipropionate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 250 µg/dose : Flacon pressurisé de 200 doses avec valve doseuse.

COMPOSITION

	p dose
Béclométasone (DCI) dipropionate	250 µg

Excipients : éthanol, glycérol. *Gaz propulseur :* norflurane (HFA 134a).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

Dans l'asthme persistant léger de l'enfant, en l'absence de données définitives sur les conséquences sur la croissance et le métabolisme osseux de l'administration d'un corticoïde par voie inhalée, il est souhaitable de débuter un traitement continu de fond par une cromone avant de passer, en cas d'échec, à un traitement corticoïde inhalé.

* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif :

- Dans l'asthme persistant léger à modéré, la dose initiale préconisée se situe entre :
  - chez l'adulte : 500 et 1000 µg par jour ;
  - chez l'enfant : 250 et 500 µg par jour.

  (L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.

  L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)
- Dans l'asthme persistant sévère, la dose initiale préconisée se situe jusqu'à :
  - chez l'adulte : 2000 µg par jour ;
  - chez l'enfant : 1000 µg par jour.

  (L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)

$$\frac{\text{DEP du soir} - \text{DEP du matin}}{\tfrac{1}{2}\,(\text{DEP du soir} + \text{DEP du matin})}$$

* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée (voir ci-dessus) ou sur une semaine.

Rythme d'administration :

La dose quotidienne peut être répartie en 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur muni d'une petite chambre d'inhalation avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient.

Après avoir agité l'appareil et enlevé le capuchon de l'embout buccal, le patient devra :

- expirer profondément ;
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut ;
- appuyer sur le fond de la cartouche ;
- inspirer lentement et profondément ;
- retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes ;
- refermer la chambre d'inhalation avec le capuchon de protection ;
- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi ;
- se rincer la bouche à l'eau après inhalation du produit.

Chaque pression sur le fond de la cartouche délivre une dose précise. La durée de la pression n'a donc pas d'importance.

Nettoyage : s'il est nécessaire, retirer la cartouche, rincer la chambre d'inhalation à l'eau tiède, sécher et remettre la cartouche.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE SPÉCIALES :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

Les patients devront être informés que ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol et de glycérol. Toutefois, aux posologies usuelles, les quantités d'éthanol et de glycérol sont négligeables.

DC INTERACTIONS

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dipropionate de béclométasone :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet du dipropionate de béclométasone sur la reproduction.

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique. L'utilisation de dipropionate de béclométasone au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu par la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait mais la quantité est inconnue. Par conséquent la béclométasone sera prescrite avec précaution chez la femme allaitante.

Le passage du gaz propulseur (HFA 134a) et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par organe et par fréquence. La définition des fréquences est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (⩽ 1/10 000) et inconnu (fréquence non déterminée ou non disponible).

Classe d'organes	
Fréquence	Réaction indésirable
Infection et infestation	
Très fréquent	Candidose buccale, candidose oropharyngée
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité, y compris rash, urticaire, prurit, érythème
Très rare	Œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx
Affections endocriniennes	
Très rare	Insuffisance surrénalienne *, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent *, diminution de la densité osseuse *
Affections psychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Inconnue	Agitation, hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)
Affections du système nerveux	
Inconnue	Céphalées *
Affections oculaires	
Très rare	Cataracte *, glaucome *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dysphonie, irritation de la gorge
Très rare	Bronchospasme paradoxal, sifflement, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Inconnue	Nausées *

* Voir effets systémiques.

Effets locaux :

- Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), de raréfaction du tissu osseux et plus rarement, cataracte, glaucome, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Les conséquences cliniques d'une administration à long terme, notamment sur le tissu osseux et la croissance, ne sont pas clairement établies.

L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.

Troubles oculaires :

- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Troubles psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique. L'inhalation de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Ces doses doivent être réduites si les symptômes apparaissent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie inhalée, antiasthmatique (R : système respiratoire) ; code ATC : R03BA01.

En inhalation buccale, le dipropionate de béclométasone exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local. Son effet freinateur sur l'axe hypophyso-surrénalien ne se manifeste qu'à une posologie égale ou supérieure à 2000 µg par 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de béclométasone :

Une partie de la dose, dépendant largement d'une correcte utilisation de l'appareil, est déglutie et éliminée par les fèces. L'autre pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets puis passe dans la circulation générale. Le dipropionate de béclométasone est métabolisé dans le foie en monopropionate et béclométasone-alcool, puis est excrété sous forme de métabolites dans la bile et les urines.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption du HFA 134a est très faible et rapide ; la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rat).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients, après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Récipient sous pression : à protéger des rayons du soleil et ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer ni brûler, même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933773205 (1994, RCP rév 28.07.17).

Mis sur le marché en 1996.

Prix : 19,50 € (200 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS

17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes

Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

BECLOSPIN ®

béclométasone dipropionate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension (blanchâtre) *pour inhalation par nébuliseur à 400 µg/1 ml et à 800 µg/2 ml :* Récipients unidoses *. Les récipients sont conditionnés par 5 dans un sachet thermoscellé de PET/Al/PE (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène).

Chaque boîte contient 4 sachets, soit 20 récipients.

Chaque récipient en polyéthylène contient 1 ml (Beclospin 400 µg) ou 2 ml (Beclospin 800 µg) de suspension pour inhalation par nébuliseur.

* Le récipient de Beclospin 800 microgrammes comporte un repère indiquant la moitié du contenu (correspondant à 400 microgrammes).

COMPOSITION *p unidose*

Béclométasone (DCI) dipropionate anhydre ..	400 µg
ou	800 µg

Excipients (communs) : polysorbate 20, laurate de sorbitan, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Beclospin est indiqué :

- en traitement continu de l'asthme chez l'adulte et l'enfant, lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés ;
- en traitement des enfants âgés de 5 ans ou moins, ayant des épisodes récurrents de sibilances (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose initiale de dipropionate de béclométasone en nébulisation sera déterminée en fonction de la fréquence et de la sévérité des symptômes.

Les doses initiales recommandées sont :

- Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) : 800 à 1600 microgrammes deux fois par jour, soit 1 à 2 récipients unidoses de 800 µg/2 ml à nébuliser 2 fois par jour ou 2 à 4 récipients unidoses de 400 µg/1 ml à nébuliser 2 fois par jour (correspondant à une dose journalière totale de 1600 à 3200 microgrammes).
- Enfants (jusqu'à 11 ans) : 400 à 800 microgrammes deux fois par jour, soit ½ à 1 récipient unidose de 800 µg/2 ml à nébuliser 2 fois par jour ou 1 à 2 récipients unidoses de 400 µg/1 ml à nébuliser 2 fois par jour (correspondant à une dose journalière totale de 800 à 1600 microgrammes).

Dans la majorité des cas, les doses quotidiennes de 3200 microgrammes chez l'adulte et l'adolescent et de 1600 microgrammes chez l'enfant jusqu'à l'âge de 11 ans ne doivent pas être dépassées.

Dès l'amélioration du contrôle de l'asthme ou la disparition des sibilants, il convient de réduire la dose journalière jusqu'à la dose minimale efficace et d'envisager l'administration en une seule prise par jour.

Beclospin doit être administré quotidiennement et de façon régulière ; la durée du traitement sera fonction des symptômes.

Chez les enfants présentant des épisodes récurrents de sifflements bronchiques, le traitement par Beclospin devra être arrêté si aucun bénéfice clinique n'est observé dans les 2-3 mois. Sauf si le diagnostic d'asthme est confirmé, le traitement par Beclospin ne doit pas être maintenu plus de 3 mois pour éviter une exposition prolongée injustifiée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée exclusivement.

Beclospin ne doit pas être injecté, ni administré par voie orale.

Beclospin doit être administré à l'aide d'un embout buccal ou d'un masque facial adapté relié à un nébuliseur à air comprimé (ou pneumatique) associé à un compresseur.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent suivre attentivement les instructions du fabricant pour l'utilisation de l'appareil de nébulisation. Une mauvaise utilisation de l'appareil de nébulisation peut conduire à l'administration inadaptée du traitement.

L'utilisation de nébuliseurs ultrasoniques n'est pas recommandée car ils ne sont pas adaptés pour l'administration de Beclospin.

Instructions concernant la préparation et la dilution du médicament : voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Il doit être recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque séance de nébulisation afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement de l'asthme s'effectue par paliers successifs en fonction de la réponse clinique et des résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Beclospin n'est pas destiné à soulager les symptômes aigus d'asthme. Dans ces situations, il faut avoir recours à un bêta-2 agoniste inhalé de courte durée d'action que chaque patient doit avoir à sa disposition en permanence en tant que traitement de secours.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs pour soulager les symptômes, en particulier de bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action, est le signe d'une détérioration du contrôle de l'asthme. Si le patient ressent une diminution de l'effet de son traitement de secours ou s'il a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations que d'habitude, un avis médical est requis. La conduite thérapeutique doit être réévaluée et une augmentation du traitement anti-inflammatoire (augmentation de la dose de corticoïdes inhalés ou corticoïdes oraux en cure courte) doit être envisagée.

Les exacerbations sévères d'asthme relèvent du traitement standard (c'est-à-dire augmentation de la dose de dipropionate de béclométasone inhalée et, si nécessaire, corticothérapie systémique et/ou antibiothérapie, et recours aux bêta-2 agonistes).

Des effets systémiques peuvent apparaître lors d'un traitement par corticostéroïde inhalé, particulièrement lorsque des doses élevées sont administrées au long cours. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et comportementaux incluant : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez les enfants). Par conséquent, il convient de surveiller l'état clinique des patients régulièrement et de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.

A l'arrêt de la corticothérapie systémique certains patients peuvent ressentir une sensation de malaise général pendant environ 2 semaines alors même que leur fonction respiratoire est stable, voire s'améliore. Ces patients doivent être encouragés à continuer le traitement par dipropionate de béclométasone par voie inhalée sans reprendre la corticothérapie systémique, sauf si apparaissent des signes cliniques d'insuffisance surrénale.

La mise en route d'un traitement par Beclospin en relais d'une corticothérapie systémique prolongée ou à fortes doses doit être réalisée avec précautions car l'inhibition de la fonction cortico-surrénalienne peut persister pendant un certain temps. Dans tous les cas, le dipropionate de béclométasone sera administré sans interrompre la corticothérapie systémique. Après environ une semaine, celle-ci sera progressivement diminuée selon un rythme déterminé en fonction de la dose d'entretien de la corticothérapie systémique et sous surveillance régulière, avec éventuellement des tests de la fonction cortico-surrénalienne afin d'ajuster la dose de dipropionate de béclométasone inhalée.

La prudence est requise chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire évolutive ou latente ou d'autres types d'infections. Les patients présentant une tuberculose doivent recevoir un traitement antituberculeux lors de la mise en route du traitement par le dipropionate de béclométasone.

La prudence est requise chez les patients présentant des infections virales, bactériennes ou fongiques de l'œil, de la bouche ou des voies respiratoires. En cas d'infection bactérienne des voies respiratoires, une antibiothérapie adaptée concomitante pourra être nécessaire.

La survenue de candidoses oropharyngée semble être d'autant plus fréquente que la dose est élevée et que le traitement est prolongé. Cette infection répond en général à un traitement antifongique adapté administré en application locale, sans interrompre le dipropionate de béclométasone.

Il doit être recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau immédiatement après l'inhalation pour réduire le risque de survenue de candidoses buccales.

L'enrouement est réversible et disparaît à l'arrêt du traitement et/ou avec la mise au repos de la voix.

Un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme doit être immédiatement traité par bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Beclospin devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, le cas échéant, un traitement alternatif.

La diminution ou la suppression de la corticothérapie orale peut révéler des signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Churg-Strauss ou une hyperéosinophilie.

Le remplacement d'une corticothérapie par voie systémique par un traitement inhalé peut parfois révéler l'existence d'allergies se manifestant par une rhinite allergique ou un eczéma précédemment contrôlé(e) par la corticothérapie systémique. Un traitement symptomatique incluant des antihistaminiques et/ou un traitement corticoïde par voie topique sont préconisés.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Population pédiatrique :

La décision d'instaurer un traitement inhalé par dipropionate de béclométasone chez l'enfant de moins de 5 ans présentant des épisodes récurrents de sifflements bronchiques doit tenir compte de la sévérité et de la fréquence des épisodes de sibilants. Un suivi régulier est essentiel afin de réévaluer la réponse au traitement.

Si aucun bénéfice clinique n'est observé sous traitement dans les 2-3 mois, ou si le diagnostic d'asthme n'est pas confirmé, le traitement par Beclospin devrait être arrêté afin d'éviter une exposition prolongée non justifiée aux corticostéroides inhalés et les risques associés de retard de croissance (cf Effets indésirables).
La croissance des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes inhalés doit être régulièrement contrôlée. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué afin de réduire la dose du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement évaluer les bénéfices attendus de la corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste en pneumo-pédiatrie peut être requis.
Les données concernant l'effet de la corticothérapie inhalé sur la croissance des nourrissons et les jeunes enfants de moins de 2 ans sont limitées.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :
Aucune étude pharmacocinétique spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite.
Le dipropionate de béclométasone subit un métabolisme pré-systémique très rapide par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450.
Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple ritonavir, cobicistat), le risque d'effets systémiques ne peut pas être exclu. La prudence et une surveillance adaptées sont requises en cas de traitement concomitant.
Interactions pharmacodynamiques :
L'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques ou intranasaux exerce un effet inhibiteur additif sur la fonction surrénalienne.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Selon des données publiées, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez la femme enceinte utilisant la béclométasone en inhalation. Un éventuel effet sur le développement du fœtus après inhalation d'une forte dose de dipropionate de béclométasone ne peut cependant être exclu.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Les risques éventuels pour le fœtus ou le nouveau-né devront être pris en considération au regard du bénéfice éventuel de l'inhalation du dipropionate de béclométasone pour la mère. Si le traitement s'avère nécessaire au cours de la grossesse, la dose efficace la plus faible de dipropionate de béclométasone devra être utilisée.
Les nouveau-nés et nourrissons nés de mère ayant reçu des doses significatives de dipropionate de béclométasone pendant la grossesse devront être surveillés afin de détecter une éventuelle inhibition de la fonction surrénalienne.
ALLAITEMENT :
Comme les autres corticoïdes, il est probable que le dipropionate de béclométasone et ses métabolites soient excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, à la dose thérapeutique de dipropionate de béclométasone, aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.
Aucun effet délétère des glucocorticoïdes n'a été mis en évidence chez les nourrissons allaités. Les bénéfices de l'allaitement doivent prévaloir sur un risque théorique.
Le dipropionate de béclométasone peut être utilisé pendant l'allaitement. Il est cependant préférable, en cas d'inhalation d'une forte dose de dipropionate de béclométasone, d'éviter d'allaiter dans les 4 h suivant l'administration.
FERTILITÉ :
Aucune étude spécifique n'a été menée concernant l'effet du dipropionate de béclométasone sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une certaine diminution de la fertilité, mais ne survenant qu'à de fortes doses.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Beclospin n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents observés lors des essais cliniques avec le dipropionate de beclométasone dans le traitement de l'asthme et chez les enfants ayant des sifflements bronchiques ont été des laryngites, des pharyngites et des candidoses bucco-pharyngées.
De rares cas de réactions d'hypersensibilité graves incluant un œdème des paupières, du visage, des lèvres et de la gorge (œdème de Quincke) ont été signalés.
Un bronchospasme paradoxal peut apparaître suite à l'administration du produit.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables observés dans les essais cliniques réalisés avec la béclométasone par voie inhalée dans le traitement de l'asthme et des sifflements bronchiques de l'enfant sont listés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Très fréquent	Laryngite, pharyngite
Fréquent	Candidose bucco-pharyngée
Rare*	Herpès simplex
Troubles endocriniens	
Très rare	Inhibition de la fonction surrénalienne**
Troubles du système immunitaire	
Rare*	Réactions d'hypersensibilité : angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Troubles psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalée
Rare*	Tremblement
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Irritation de la gorge, enrouement, dysphonie, bronchospasme paradoxal, sibilants
Rare	Dyspnée
Troubles oculaires	
Très rare	Cataracte**, glaucome**
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Nausée, dyspepsie
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très rare	Retard de croissance* (chez enfant et adolescent), baisse de la densité minérale osseuse*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare*	Asthénie

* Effets indésirables issus des notifications spontanées.
** Effets systémiques des corticostéroïdes inhalés.

Description de certains effets indésirables :
Les effets systémiques des corticoïdes inhalés (tels que le dipropionate de béclométasone) peuvent survenir particulièrement en cas d'administration au long cours de fortes doses. Sont rapportés inhibition surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les précautions visant à réduire le risque de survenue de candidose, enrouement et bronchospasme paradoxal sont décrites en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Population pédiatrique :
Un retard de croissance et des troubles du comportement sont plus fréquemment observés chez les enfants que chez les adultes, en particulier en cas d'administration de fortes doses au long cours.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'utilisation de ce médicament à des doses supérieures aux doses recommandées pendant une longue période peut entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller la fonction surrénalienne. L'inhibition de la fonction surrénalienne nécessite un traitement corticoïde substitutif.
Le traitement par Beclospin peut être poursuivi à la dose minimale efficace permettant le contrôle des symptômes (asthme ou sibilants) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'administration d'une forte dose de corticoïdes sur une très courte période peut entraîner une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans ce cas, il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique d'urgence. La fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est rétablie dans la majorité des cas en 1 à 2 jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation ; glucocorticoïdes (code ATC : R03 BA01).
Mécanisme d'action :
L'affinité du dipropionate de béclométasone et de son principal métabolite actif, le monopropionate de béclométasone (17-MPB), pour le récepteur aux glucocorticoïdes humain est établie. La puissance du 17-MPB est environ 30 fois supérieure à celle de la molécule mère. Par conséquent, la majorité des effets observés est liée à l'exposition systémique au 17-MPB.
Effets pharmacodynamiques :
Le dipropionate de béclométasone est un glucocorticoïde ayant une activité anti-inflammatoire puissante et une activité minéralocorticoïde limitée. Après administration par voie inhalée, un effet local est obtenu au niveau des voies respiratoires basses.
Les effets pharmacodynamiques systémiques du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif 17-MPB ont été évalués en mesurant les effets sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
Les résultats obtenus chez le volontaire sain ont montré l'absence d'effet sur l'excrétion du cortisol urinaire pendant 24 h après administration par nébulisation d'une dose unique de 1600 µg de dipropionate de béclométasone, alors qu'une diminution d'environ 10 % de l'excrétion du cortisol urinaire était observée après une dose unique de 3200 µg, sans différence significative entre les deux doses. Il n'a pas été rapporté d'effet significatif sur les taux de cortisol sérique du matin après administration par nébulisation de doses de 1600 et 3200 µg répartis en 2 prises par jour pendant 3 semaines chez des patients asthmatiques.
Efficacité et sécurité clinique :
Les études décrites ci-dessous sont issues de la littérature en tant que données s'ajoutant à l'expérience acquise par l'utilisation ancienne de la béclométasone inhalée dans le traitement de l'asthme et des sifflements bronchiques.
Asthme :
Une étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de Beclospin en nébulisation par rapport à une suspension pour nébulisation de propionate de fluticasone a été menée chez 205 adultes asthmatiques (âgés de 18 à 65 ans) randomisés sur une période de 12 semaines de traitement. Les résultats présentés montrent une efficacité similaire entre les deux traitements sur le contrôle de l'asthme à la fin de l'étude en termes de fonction respiratoire, d'exacerbations d'asthme, de symptômes et de consommation de salbutamol en traitement symptomatique à la demande (*Terzano et al.*, 2003).
Population pédiatrique :
Asthme :
Une étude multicentrique, en double aveugle, double placebo, randomisée, en deux groupes parallèles a comparé l'efficacité de Beclospin en nébulisation et du dipropionate de béclométasone administrés à l'aide d'un aérosol-doseur chez 151 patients âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme modéré à sévère et traités pendant 4 semaines. L'amélioration entre le début et la fin de l'étude étaient similaire entre les deux groupes de traitements en termes de débit expiratoire de pointe matinal (critère primaire), de scores des symptômes et de consommation de salbutamol en traitement symptomatique à la demande. Les deux traitements ont été bien tolérés, de façon équivalente (*Bisca et al,* 2003).
L'efficacité et la sécurité de Beclospin dans le traitement de l'asthme persistant sévère du nourrisson et du jeune enfant âgés de 6 mois à 6 ans ont été évaluées en comparaison avec une suspension pour nébulisation de budésonide dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique, randomisée et contrôlée sur 14 semaines. Dans cette étude, respectivement 40,4 % et 51,7 % des patients des groupes Beclospin et budésonide n'ont pas présenté d'exacerbation sévère (critère primaire). Les deux traitements ont été associés à une diminution significative des sifflements bronchiques nocturnes et du nombre de jours d'utilisation des corticostéroïdes. Les deux traitements n'ont pas eu d'effet sur le cortisol urinaire, ni sur les courbes de taille et de poids. L'absence d'effet du dipropionate de béclométasone nébulisé sur le métabolisme osseux a été confirmé (*Delacourt et al,* 2003).
Épisodes de sifflements bronchiques :
Le dipropionate de béclométasone en nébulisation a été évalué chez 276 enfants âgés de 1 à 4 ans présentant des épidoses fréquents de sibilants dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé de 12 semaines. Une augmentation significative du pourcentage de jours sans symptômes (critère principal défini par l'absence de sifflements bronchiques, toux, dyspnée et réveil nocturne des enfants/parents sur 24 heures) a été observée dans le groupe traité par le dipropionate de béclométasone administré par nébulisations régulières associé au salbutamol en traitement symptomatique à la demande (69,6 % ± 20,89 [SD] ; p = 0,034) comparativement au groupe de patients recevant un placebo associé au salbutamol en traitement symptomatique à la demande (61,0 ± 24,83 [SD]). Il n'a pas été retrouvé de différence comparativement au groupe traité par dipropionate de béclométasone en nébulisation et salbutamol, tous deux administrés en traitement symptomatique à la demande (64,9 ± 24,74 [SD]). Ces résultats n'étaient pas influencés par la présence de facteurs favorisant la survenue de symptômes d'asthme. En outre, le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme était plus long chez les enfants traités par Beclospin.
En termes de sécurité, il n'a pas été mis en évidence de variation dans les valeurs du cortisol salivaire matinal (*Papi et al.,* 2009).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dipropionate de béclométasone (DPB) est une prodrogue qui est majoritairement hydrolysée par des enzymes estérases en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (17-MPB).
Absorption :
Après inhalation, le DPB est absorbé sous forme inchangée principalement au niveau du poumon. L'absorption digestive de la fraction déglutie est négligeable. Le principal métabolite actif circulant, le 17-MPB, résulte de la déposition pulmonaire et de l'absorption digestive de la fraction déglutie.
La biodisponibilité du DPB administré par voie orale est négligeable, mais environ 40 % de la partie déglutie sont absorbés sous forme de 17-MPB. La biodisponibilité absolue après inhalation est respectivement d'environ 2 % et 62 % de la dose nominale pour le DPB et le 17-MPB.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est modérée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du DPB et de son métabolite actif, le 17-MPB, est importante (respectivement 150 L/h et 120 L/h), avec un faible volume de distribution à l'état d'équilibre pour le DPB (20 L) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 L).
Biotransformation :
Le principal métabolite est le métabolite actif (17-MPB). Des métabolites inactifs, le 21-monopropionate de béclométasone (21-MPB) et la béclométasone (BOH), sont également formés en faible quantité mais contribuent peu à l'exposition systémique.
Élimination :
Le DPB est très rapidement éliminé de la circulation systémique après métabolisation par des enzymes estérases localisées dans la plupart des tissus de l'organisme. L'excrétion rénale du DPB et de ses métabolites est négligeable ; l'excrétion fécale est la principale voie d'élimination du DPB, essentiellement sous forme de métabolites polaires. Les demi-vies d'élimination terminales sont respectivement de 0,5 h et 2,7 h pour le DPB et le 17-MPB.
Linéarité/non-linéarité :
Les concentrations plasmatiques mesurées du métabolite actif 17-MPB montrent une cinétique quasi linéaire.
Populations particulières :
La pharmacocinétique du DPB n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cependant, le DPB est très rapidement métabolisé en métabolites polaires 21-MPB, 17-MPB et BOH par les enzymes estérases digestives, sériques, pulmonaires et hépatiques. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification de la pharmacocinétique, ni du profil de sécurité du DPB en cas d'insuffisance hépatique. Aucune trace de DPB ou de ses métabolites n'ayant été retrouvée dans les urines, il n'est pas attendu d'augmentation de l'exposition systémique chez les patients insuffisants rénaux.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En préclinique, les effets toxiques du dipropionate de béclométasone se sont limités aux effets associés à une exacerbation des effets pharmacodynamiques connus. Dans les études de toxicité en doses répétées, l'administration par nébulisation du dipropionate de béclométasone chez des rats (pendant 180 jours) et chez des chiens (pendant 90 jours) n'a pas eu d'effet sur le poids corporel et les cellules sanguines ou sur la muqueuse des voies aériennes. Les fonctions hépatique et rénale sont restées dans les limites des valeurs normales.
Une embryolétalité et un effet tératogène ont été retrouvés après administration de béclométasone par voie sous-cutanée ou par voie orale chez l'animal. Les études effectuées chez l'animal indiquent que l'administration de glucocorticoïdes pendant la gestation peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, l'apparition de troubles cardiovasculaires et/ou métaboliques et/ou des troubles neurocomportementaux chez les animaux adultes.
Il n'a pas été mis en évidence d'effet génotoxique du dipropionate de béclométasone.
Une étude de 95 semaines chez des rats traités par inhalation n'a pas mis en évidence d'effet carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Conserver les récipients unidoses en position verticale dans l'emballage d'origine (étui en carton) afin de les protéger de la lumière.
Utiliser les récipients dans les 3 mois suivant la première ouverture du sachet.
Après la 1re ouverture du récipient de Beclospin 800 µg/2 ml : Celui-ci devra être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). La quantité restante de suspension doit être utilisée dans les 12 heures suivant la première ouverture du récipient.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le flacon doit être utilisé conformément aux instructions suivantes :

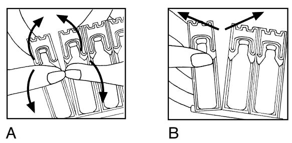

A B

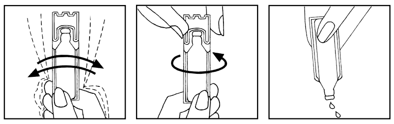

C D E

1. Plier le récipient vers l'arrière et vers l'avant (Figure A).
2. Détacher soigneusement un nouveau récipient de la plaquette, en commençant par le haut, puis le milieu (Figure B), en laissant les autres récipients dans le sachet.
3. Agiter vigoureusement et retourner de haut en bas le récipient afin d'homogénéiser la suspension. Renouveler cette opération jusqu'à ce que la totalité du contenu soit complètement dispersée et mélangée (Figure C).
4. Ouvrir le récipient en tournant la partie supérieure, comme indiqué par la flèche ci-dessus (Figure D).
5. Appuyer doucement sur le récipient pour en verser le contenu dans le réservoir du nébuliseur (Figure E).

Le récipient doit être ouvert immédiatement avant l'administration.

Le récipient de 400 microgrammes est à usage unique.

Si seule la moitié de la dose de Beclospin 800 microgrammes est nécessaire, retourner le récipient en s'assurant que le repère de graduation est clairement visible puis appuyer modérément sur le récipient. Verser prudemment le contenu jusqu'à atteindre le repère de graduation sans le dépasser. Une fois la moitié du contenu versé, remettre le bouchon en poussant sur le récipient. Le récipient ainsi fermé doit être conservé entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur) et la quantité restante doit être utilisée dans les 12 heures suivant la première ouverture du récipient.

Beclospin peut être dilué. Dans ce cas, le contenu du récipient doit être vidé dans le réservoir du nébuliseur. La quantité requise de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) y sera ajoutée. Après avoir refermé le réservoir du nébuliseur, agiter délicatement le nébuliseur pour mélanger le contenu.

Seule une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée.

Suivre les instructions du fabricant pour l'utilisation, l'entretien et le nettoyage du nébuliseur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936963443 (2006, RCP rév 11.09.17) 400 µg/1 ml.
3400936963504 (2006, RCP rév 11.09.17) 800 µg/2 ml.

Prix : 27,07 € (20 unidoses à 400 µg/1 ml).
38,11 € (20 unidoses à 800 µg/2 ml).

Dans l'indication « Traitement de l'asthme chez l'enfant » : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Dans les indications :
- « Traitement de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans) » ;
- « Traitement des enfants de 5 ans ou moins ayant des épisodes récurrents de sibilances » :

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 03.05.2017 (demandes à l'étude).

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

BECLOSPRAY ®

béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 50 µg/dose et à 250 µg/dose : Flacons pressurisés (200 doses), avec valve doseuse et embout buccal.

COMPOSITION	*p dose*
Béclométasone (DCI) dipropionate	50 µg
ou	250 µg

Excipients (communs) : glycérol, éthanol anhydre. *Gaz propulseur :* norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

La dose délivrée de dipropionate de béclométasone à l'embout buccal est de 47 µg (dosage à 50 µg) ou de 223 µg (dosage à 250 µg).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes pluri-hebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif :
- Dans l'asthme persistant léger à modéré la dose initiale préconisée se situe :
  - Chez l'adulte : entre 500 et 1000 µg par jour.
  - Chez l'enfant : entre 250 et 500 µg par jour.

  L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un débit expiratoire de pointe (DEP) ou un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.

  L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.
- Dans l'asthme persistant sévère la dose initiale préconisée se situe :
  - Chez l'adulte : jusqu'à 2000 µg par jour.
  - Chez l'enfant : jusqu'à 1000 µg par jour.

  L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.

$$\frac{\text{DEP du soir} - \text{DEP du matin}}{\frac{1}{2}\,(\text{DEP du soir} + \text{DEP du matin})}$$

* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée (voir ci-dessus) ou sur une semaine.

La présentation plus fortement dosée est mieux adaptée pour l'administration des posologies élevées.

Fréquence d'administration :

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises devront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Il est souhaitable que le médecin s'assure, par lui-même, de l'utilisation correcte du système d'inhalation par le patient.

Chez les petits enfants et d'une manière générale, lorsqu'il est mis en évidence chez le patient une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation adaptée est indiquée.

Après avoir agité l'appareil et enlevé le capuchon de l'embout buccal, le patient devra :
- expirer profondément,
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
- se rincer la bouche après inhalation du produit ;
- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi, après avoir retiré la cartouche, rincer l'embout à l'eau tiède, sécher et remettre la cartouche,
- replacer le capuchon de protection sur l'embout buccal.

Si le dispositif est utilisé pour la première fois ou s'il n'a pas été utilisé depuis au moins 3 jours, libérer une bouffée dans l'air sans inhaler la bouffée expulsée, afin de s'assurer de son bon fonctionnement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

Les patients devront être informés que ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol et de glycérol. Toutefois, aux posologies usuelles, les quantités d'éthanol et de glycérol sont négligeables.

DC INTERACTIONS

Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dipropionate de béclométasone :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet du dipropionate de béclométasone sur la reproduction.

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes, variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique. L'utilisation de dipropionate de béclométasone au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu par la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Dipropionate de béclométasone :

Les corticoïdes passent dans le lait mais la quantité est inconnue. Par conséquent la béclométasone sera prescrite avec précaution chez la femme allaitante.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur :

Le passage du gaz propulseur (HFA 134a) et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par organe et par fréquence. La définition des fréquences est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (⩽ 1/10 000) et fréquence indéterminée (qui ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organes	
Fréquence	Réaction indésirable
Infection & infestation	
Très fréquent	Candidose buccale, candidose oropharyngée
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité, y compris rash, urticaire, prurit, érythème
Très rare	Œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx
Affections endocriniennes	
Très rare	Insuffisance surrénalienne*, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent*, diminution de la densité osseuse*
Affections psychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Fréquence indéterminée	Agitation, hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Céphalées*
Affections oculaires	
Très rare	Cataracte*, glaucome*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dysphonie, irritation de la gorge
Très rare	Bronchospasme paradoxal, sifflement, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées*

* Voir « Effets systémiques ».

Effets locaux :
- Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et, rarement, de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), de raréfaction du tissu osseux et plus rarement, cataracte, glaucome, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).
- Les conséquences cliniques d'une administration à long terme notamment sur le tissu osseux et la croissance ne sont pas clairement établies.
- L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.
- En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.
- Troubles psychiatriques :
  Fréquence indéterminée : hyperactivité psychomo-

trice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique. L'inhalation de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Ces doses doivent être réduites si les symptômes apparaissent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïde par voie inhalée, antiasthmatique, code ATC : R03BA01 (R : système respiratoire).
Le dipropionate de béclométasone en inhalation exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local sur la muqueuse bronchique. Chez l'adulte, son effet freinateur sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie égale ou supérieure à 2000 µg par 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de béclométasone :
Une partie de la dose, dépendant largement d'une correcte utilisation de l'appareil, est déglutie et éliminée par les fèces. L'autre pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets, puis passe dans la circulation générale. Le dipropionate de béclométasone est métabolisé dans le foie en monopropionate et en béclométasone-alcool, puis est excrété sous forme de métabolites dans la bile et les urines.
Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur :
Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.
Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats). Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, la toxicité du dipropionate de béclométasone est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.
Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformations squelettiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
Récipient sous pression : à protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C.
Ne pas percer ou brûler, même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936985674 (2005, RCP rév 21.03.17) 50 µg.
3400937016315 (2005, RCP rév 21.03.17) 250 µg.
Prix : 2,82 € (50 µg).
19,73 € (250 µg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

BÉCONASE 50 µg
suspension pour pulvérisation nasale
béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 50 µg : Flacon pulvérisateur avec pompe doseuse assurant 200 pulvérisations.

COMPOSITION *p dose*

Béclométasone (DCI) dipropionate monohydraté micronisé exprimé en béclométasone dipropionate .... 50 µg
Excipients : cellulose microcristalline, carmellose sodique, glucose anhydre, chlorure de benzalkonium, alcool phényléthylique, polysorbate 80, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières.
- Rhinites inflammatoires, en particulier rhinites à éosinophiles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 pulvérisation = 50 µg.
Adulte et enfant de plus de 12 ans :
Dose moyenne : 400 µg par jour à raison d'une pulvérisation dans chaque narine, 4 fois par jour, en répartissant les prises.
CTJ : 0,29 à 0,59 €.
Les formes aiguës de rhinite allergique peuvent nécessiter des doses de 600 à 800 µg par jour (soit 2 pulvérisations dans chaque narine, 3 à 4 fois par jour). Dans les formes chroniques, on s'efforcera d'abaisser progressivement les doses à 300 ou 200 µg par jour.
Enfant à partir de 3 ans :
Dose moyenne : 200 à 400 µg par jour (6 à 13 µg par kg/jour).
CTJ : 0,15 à 0,29 €.
Il est recommandé de ne pas dépasser 1 mg par jour chez l'adulte et 600 µg par jour chez l'enfant de moins de 12 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie nasale.
Agiter légèrement le flacon avant emploi.
Lors du premier usage ou si la pompe est restée inutilisée pendant plusieurs jours, il est nécessaire d'amorcer la pompe et de presser la collerette jusqu'à l'obtention d'une fine giclée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Troubles de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée.
- Ulcère digestif en évolution non traité.
- Enfant de moins de 3 ans.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par herpès simplex virus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).
- L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénalienne aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.
- Le risque d'effet systémique, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou a fortiori par voie systémique.
- La survenue d'une infection bronchopulmonaire concomitante bactérienne, virale ou mycosique, impose l'arrêt de la corticothérapie locale et l'instauration d'un traitement adéquat.
- L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.
- En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
- Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier et continu et qu'un délai de quelques jours peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite.
- En cas de traitement prolongé, des examens détaillés de la muqueuse nasale sont recommandés. Si une atrophie de la muqueuse nasale est constatée, il conviendra d'envisager la diminution des doses de corticoïdes locaux, voire l'interruption du traitement.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence, comme avec tous les corticoïdes, un effet tératogène variable selon les espèces.
En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation du béclométasone au cours du premier trimestre de la grossesse.
Les problèmes néonataux décrits avec la corticothérapie par voie générale (retard de croissance intra-utérin, insuffisance surrénale néonatale) n'ont pas été rapportés, à ce jour, lors d'une administration de corticoïdes par cette voie d'administration.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :
- Possibilité d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasales et de la gorge, d'épistaxis, de céphalées, de goût et d'odeur désagréables.
- Des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées (bronchospasmes, éruptions cutanées, œdème de Quincke).
- Ont également été décrits des cas d'infections à Candida albicans nasales et pharyngées lors d'un traitement local par corticoïde. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.
- De rares cas d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Effets systémiques :
- Le risque d'effets systémiques lié au dipropionate de béclométasone administré par voie nasale n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou, a fortiori, par voie systémique.
- Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra ainsi être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il peut entraîner une freination hypophysosurrénalienne et, s'il se prolonge, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement qui doit être progressif.

PP PHARMACODYNAMIE

Corticoïdes (code ATC : R01AD01).
Après administration par voie nasale, le dipropionate de béclométasone possède une activité anti-inflammatoire sur les muqueuses nasales.
Le dipropionate de béclométasone exerce un effet thérapeutique local à des doses quotidiennes moyennes de 400 µg chez l'adulte, tandis que son effet freinateur sur l'axe hypophyso-surrénalien par la voie nasale ne se manifeste qu'à une posologie égale ou supérieure à 8000 µg (8 mg). La différence entre les doses thérapeutiques et celles susceptibles d'entraîner des effets hormonaux, ainsi que l'inactivation métabolique de ce produit, expliquent l'absence d'effets généraux indésirables à la posologie recommandée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie nasale, le dipropionate de béclométasone est en partie absorbé par la muqueuse nasale et en partie dégluti. Il est métabolisé dans le foie en monopropionate et béclométasone-alcool, puis excrété sous forme de métabolites inactifs dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932929252 (1987, RCP rév 15.02.13).
Mis sur le marché en 1994.
Prix : 6,33 € (flacon 200 pulvérisations).
Remb Séc soc à 30 %.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

BÉCOTIDE 250 µg
béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 250 µg/dose : Flacon pressurisé avec valve doseuse et embout buccal, assurant 200 doses.

COMPOSITION *p dose*

Béclométasone dipropionate .... 250 µg
Excipients : glycérol, éthanol anhydre. *Gaz propulseur :* norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).
Excipient à effet notoire : alcool (éthanol anhydre).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.
* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.
Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.
A titre indicatif :
Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans :
- Dans l'asthme persistant léger à modéré, la dose initiale préconisée se situe entre 500 et 1000 µg par jour.
  L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.
  L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.
- Dans l'asthme persistant sévère, la dose initiale préconisée peut aller jusqu'à : 2000 µg par jour.
  L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.

* (DEP du soir − DEP du matin) / ½ (DEP du soir + DEP du matin). La variabilité du DEP s'évalue sur la journée ou sur une semaine.

Chez l'enfant de plus de 4 ans :
Dans l'asthme persistant, la dose initiale préconisée peut aller jusqu'à 500 µg par jour en doses fractionnées. Les enfants doivent recevoir une dose initiale de dipropionate de béclométasone adaptée à la sévérité de leur maladie.
La dose initiale peut ensuite être ajustée ou réduite de façon à obtenir un contrôle de leur asthme avec la dose minimale quotidienne efficace ajustée selon la réponse du patient.
Fréquence d'administration :
La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.
En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises devront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.
Mode d'administration :
Inhalation par distributeur avec embout buccal.
Il est souhaitable que le médecin s'assure, par lui-même, du bon usage du système d'inhalation par le patient.
Chez les petits enfants et d'une manière générale, lorsqu'il est mis en évidence chez le patient une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenche-

ment de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée.

Utilisation du dispositif :

Après avoir enlevé le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté de celui-ci, le patient devra :

- vérifier l'absence de corps étrangers à l'intérieur et à l'extérieur de l'aérosol, y compris dans l'embout buccal,
- bien agiter l'aérosol afin de s'assurer de l'absence de tout corps étranger et que les composants de l'aérosol ont été correctement mélangés,
- expirer profondément,
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
- repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position,
- se rincer la bouche après inhalation du produit,
- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (dipropionate de béclométasone) ou à l'un des excipients.
- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut engager le pronostic vital et une augmentation de la dose de corticoïdes doit être envisagée. Chez les patients considérés à risque, un contrôle journalier du débit expiratoire de pointe peut être institué.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Ce médicament contient de faibles quantités d'alcool (éthanol anhydre) inférieures à 100 mg par dose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître en particulier lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

De même le remplacement de la corticothérapie systémique par la thérapie inhalée peut mettre en évidence des allergies comme des rhinites allergiques ou de l'eczéma, jusqu'alors contrôlées par le traitement systémique. Les symptômes de ces allergies doivent être traités avec des antihistaminiques et/ou des préparations topiques, incluant les stéroïdes topiques.

Comme avec tous les corticoïdes inhalés, les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Comme avec tout autre traitement par voie inhalée, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par une augmentation immédiate des sifflements après la prise. Il doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée par voie inhalée. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de béclométasone, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Aux doses recommandées, la béclométasone administrée par voie inhalée n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dipropionate de béclométasone :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes, variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre, bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Dipropionate de béclométasone : L'excrétion de béclométasone dans le lait n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal. On peut supposer qu'aux doses recommandées par voie inhalée, les taux de béclométasone excrétés dans le lait ne seraient pas significatifs.

L'utilisation de béclométasone au cours de l'allaitement ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur :

Le passage de l'HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence.

Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données des essais cliniques.

L'incidence correspondante dans le bras placebo et dans le bras comparateur n'a pas été prise en considération dans l'évaluation des fréquences.

Les effets rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées.

Infections et infestations :

Très fréquent :

- Candidose buccale et pharyngée.
- Candidose oropharyngée cédant le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié. Il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées se manifestant par :

- Peu fréquent : Éruption cutanée, urticaire, prurit, érythème.
- Très rare : Angiœdème, symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme) et réactions anaphylactoïde/anaphylactique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : Raucité de la voix.
- Très rare : Bronchospasme paradoxal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections endocriniennes :

Possibilité de survenue d'effets systémiques :

- Très rare : Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures).

L'administration de fortes doses au long cours peut nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

Affections psychiatriques :

- Fréquence très rare : Anxiété, troubles du sommeil, modification du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants).
- Fréquence indéterminée : Dépression, agressivité (principalement chez les enfants).

La recherche de la posologie minimale efficace doit toujours être recommandée en considérant le risque d'un contrôle insuffisant de l'asthme qui devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La prise en charge doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre national antipoison, le cas échéant.

Il n'existe aucun traitement spécifique pour un surdosage en béclométasone. En cas de surdosage, le patient doit être pris en charge et surveillé de manière appropriée.

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Une exposition aiguë à des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Cela ne nécessite cependant pas de prise en charge urgente, car comme les dosages de cortisol plasmatique le montrent, la fonction surrénalienne se régularise en quelques jours.

Cependant le traitement à des doses supérieures aux doses recommandées sur des durées prolongées peut entraîner un certain degré d'insuffisance surrénalienne. La surveillance de la réserve surrénalienne peut être nécessaire. Dans les cas de surdosage en dipropionate de béclométasone, le traitement peut toujours être poursuivi à une posologie appropriée pour le contrôle des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, code ATC : R03BA01.

Glucocorticoïde par voie inhalée. Anti-asthmatique.

Le dipropionate de béclométasone (BDP) est une prodrogue à faible affinité de liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes. Il est hydrolysé par les estérases en un métabolite actif, le béclométasone-17-monopropionate (B-17-MP), qui a une forte activité anti-inflammatoire topique.

Le dipropionate de béclométasone en inhalation exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local sur la muqueuse bronchique. Chez l'adulte, son effet freinateur sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie égale ou supérieure à 2000 µg par 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de béclométasone :

Une partie de la dose, dépendant largement d'une correcte utilisation de l'appareil, est déglutie et éliminée par les fèces. L'autre pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets, puis passe dans la circulation générale.

Le dipropionate de béclométasone est métabolisé dans le foie en monopropionate et en béclométasone-alcool, puis est excrété sous forme de métabolites dans la bile et les urines.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats). Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Récipient sous pression : ne pas exposer à une chaleur excessive.

Ne pas percer, ni jeter au feu, même vide.

Protéger du gel et des rayons directs du soleil.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932902866 (1986, RCP rév 16.05.17).

Mis sur le marché en 1999.

Prix : 19,92 € (flacon 250 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

BECOZYME ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées de 10.

Solution injectable : Ampoules de 2 mL, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Thiamine ou vitamine B1, nitrate	15 mg
Riboflavine ou vitamine B2	15 mg
Nicotinamide ou vitamine PP	50 mg
Pyridoxine ou vitamine B6, chlorhydrate ..	10 mg
Pantothénate de calcium ou vitamine B5	25 mg

Excipients : povidone K90, povidone K30, oxyde de magnésium léger, talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté. *Enrobage :* laque de copolymère (solution alcoolique d'acide polyméthacrylique et de méthyl ester d'acide méthacrylique polymérisé), amidon de riz, talc, gomme arabique, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, paraffine solide, paraffine liquide, saccharose.

Excipients à effets notoires : lactose, saccharose.

Solution injectable :	*p ampoule*
Thiamine ou vitamine B1, chlorhydrate	10 mg
Riboflavine ou vitamine B2, phosphate sodique	5,47 mg
Nicotinamide ou vitamine PP	40 mg
Pyridoxine ou vitamine B6, chlorhydrate ..	4 mg
Dexpanthénol ou vitamine B5	6 mg

Excipients : phénol, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Voie orale : traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
- Voie injectable : prévention de l'avitaminose B en nutrition parentérale exclusive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :

Posologie : Réservé à l'adulte. 2 à 4 comprimés par jour. La durée du traitement sera limitée à 4 semaines.

Mode d'administration : Voie orale. Avaler les comprimés avec un peu d'eau.

Solution injectable :

Posologie : 1 à 2 ampoules par jour.

Mode d'administration : voie IM, IV ou perfusion IV.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec la lévodopa (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas dépasser la posologie recommandée.

Un surdosage aigu ou chronique augmente le risque d'apparition d'effets indésirables.

Les apports journaliers recommandés doivent être pris en compte en cas d'administration de ces vitamines en provenance d'autres sources notamment les aliments enrichis, les compléments alimentaires et autres traitements concomitants (cf Surdosage).

Une consultation médicale préalable à l'utilisation du produit est fortement recommandée pour les patients recevant une supplémentation vitaminique (seule ou combinée), ou sous régime, sous traitement, ou tout autre soin médical (cf Contre-indications, Interactions, Surdosage).

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) doivent consulter un professionnel de santé avant l'utilisation de ce médicament. Une adaptation posologique pourrait être nécessaire. Une attention

particulière doit être accordée aux posologies liées à la vitamine B6.
Les vitamines B1 et B6 peuvent interférer avec les tests effectués en laboratoire et peuvent mener à une lecture erronée des résultats. Si des tests en laboratoire sont à prévoir, informez votre médecin ou tout autre professionnel de santé lors de la prise de ce traitement (cf Interactions)
Comprimé :
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Solution injectable :
Le risque de réaction d'hypersensibilité est augmenté en cas d'injections IM ou IV répétées. Par conséquent, l'administration orale est à privilégier dans la mesure du possible.

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :
+ Lévodopa : inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inbiteur de la dopadécarboxylase périphérique.
Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.
Associations à prendre en compte :
+ Urobilinogène : la vitamine B1 et la vitamine B6 peuvent entrainer de faux positifs lors de tests utilisant le réactif d'Ehrlich.
Solution injectable :
De multiples interactions ont été reportées pour chaque substance active de ce médicament. Avant d'initier un traitement, une consultation est recommandée pour les patients sous traitement médical ou sous surveillance médicale.
Aucune interaction spécifique n'a été détectée lors de la prise de ce traitement aux posologies recommandées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
L'utilisation de Becozyme est généralement considérée comme sans danger chez la femme enceinte et chez la femme allaitante lorsqu'il est utilisé aux posologies recommandées.
Cependant, le manque d'études contrôlées ne permettant pas d'évaluer le risque chez la femme enceinte ou allaitante, ce médicament ne devrait être utilisé que lorsqu'il est cliniquement indiqué et recommandé par un médecin.
La dose administrée ne doit pas dépasser la posologie recommandée. En effet, un surdosage pourrait être délétère chez le fœtus et le nouveau-né. Les apports journaliers recommandés doivent être respectés notamment lors de la prise de vitamines et ce quelle que soit la source de ces dernières.
Les vitamines présentes dans Becozyme sont excrétées dans le lait maternel. Ceci doit être pris en compte en cas d'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données suggérant que les taux endogènes de vitamines présentes dans Becozyme puissent affecter la fertilité chez l'humain.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Becozyme solution injectable en ampoule n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivant ont été identifiés lors de la phase de commercialisation de Becozyme.
Ces évènements ayant été reporté spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.
Troubles gastro-intestinaux :
Douleurs gastro-intestinales et abdominales, nausées, vomissements, constipations, et diarrhées.
Troubles immunologiques :
Réactions allergiques, réaction anaphylactiques, chocs anaphylactiques.
Réactions d'hypersensibilité incluant les manifestations suivante : asthme, réactions modérées affectant la peau, le tractus respiratoire, le tractus gastro-intestinal, et/ou le système cardiovasculaire. Les symptômes peuvent inclure les rashs, l'urticaire, un œdème facial, prurit, respiration sifflante, érythème, détresse cardio-respiratoire, et des réactions sévères incluant les chocs anaphylactiques.
Dans le cadre d'un épisode de type allergique, le traitement doit être immédiatement arrêté et un professionnel de santé doit être consulté.
Troubles du système nerveux :
Maux de tête.
Troubles de la fonction rénale et urinaire :
Chromaturie : une légère coloration des urines peut être observée. Cet effet est sans conséquences cliniques et est dû à la présence de vitamine B2 dans ce médicament.
Solution injectable - Troubles lié aux conditions d'administration :
Réaction modérée au site d'injection.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il n'existe pas de preuves que Becozyme puisse mener à un surdosage lorsqu'il est utilisé aux posologies recommandées.
Les apports journaliers recommandés doivent être respectées en cas de prises de vitamines provenant d'autres sources.
Les symptômes généraux de surdosage peuvent inclure une confusion, des troubles gastro-intestinaux comme la constipation, des diarrhées, des nausées et des vomissements.
Si de tels symptômes apparaissent, interrompre le traitement et consulter un médecin.
Les overdoses aiguës ou chroniques (c'est-à-dire supérieur à 2 fois la dose préconisée pour le comprimé et supérieur à 10 fois la doses préconisée pour la solution injectable) peuvent entraîner une toxicité si le traitement est associé à de la vitamine C ou à de la vitamine B6.
Les signes cliniques et symptômes spécifiques, les résultats d'analyses biologiques et les conséquences d'un surdosage sont divers et dépendent de la susceptibilité des patients et des circonstances associées.
Si un surdosage est suspecté, le traitement doit être interrompu et une consultation médicale envisagée afin de traiter les manifestations cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamines (A : appareil digestif et métabolisme), code ATC : A11EA.
Mécanisme d'action :
Les vitamines sont essentielles au bon fonctionnement de tout type de cellules à travers leur implication dans les voies métaboliques et cruciales par le maintien d'un équilibre par leur rôle de coordination.
Elles sont donc indispensables pour le maintien d'une bonne santé et de la vie dans tous les organismes vivants.
Le corps humain a perdu la capacité de synthétiser les vitamines et est donc dépendant d'un apport continu exogène. Un apport adéquat est particulièrement important pour les vitamines solubles comme les vitamines B par exemple qui ne sont pas stockées de manière suffisante dans l'organisme.
Les vitamines appartenant à la famille des vitamines B présentes dans ce traitement font partie d'un système enzymatique régulant de nombreuses voies du métabolisme telles que celle des carbohydrates, lipides et protéines du métabolisme. Chacun de ces composants joue un rôle biologique spécifique.
Dans le métabolisme intermédiaire, les systèmes enzymatiques tels que les coenzymes sont formées d'unités fonctionnelles dont font partie les vitamines B.
Le temps de réaction global de chacun de ces systèmes étant déterminé par l'étape la plus lente de la chaîne de réaction concernée, la perte d'activité d'un seul facteur peut retarder le fonctionnement du système entier, alors qu'à l'inverse, la synthèse d'apoenzyme peut être induite par l'administration de co-enzymes.
Les principes actifs de Becozyme ont une fonction de co-enzyme dans plus d'une centaine de chaînes d'enzymatiques, dont certaines d'entre elles sont extrêmement importantes et généralement essentielles pour la vie des cellules.
En l'absence de carence vitaminique clairement établie, l'administration simultanée de multi-vitamines est plus rationnelle que l'administration séparée de celles-ci. L'administration de ce traitement lutte contre les troubles de respiration cellulaire, et les troubles du métabolisme des protéines, d'amino-acides, des carbohydrates et des lipides causés par un déficit en co-enzyme.
Les actions multiples de ce médicament permettent une utilisation dans de nombreuses situations de carences. En effet ces dernières apparaissent dans de nombreuses pathologies ou après la prise d'un médicament (i.e. antibiotiques ou autre traitement induisant une carence), dans les pertes d'appétits, lors de régimes inadaptés ou non, lors de troubles de l'absorption et d'augmentation des besoins (par exemple lors de la croissance), ou lors d'absorptions inadéquates.
De plus, au regard du rôle important de ces composés en tant que catalyseurs de réactions énergétiques présentes dans le métabolisme secondaire et dans la chaîne respiratoire, leur utilisation est également préconisée chez les patients convalescents.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'élimination est urinaire sous forme de métabolites.
Comprimé : Les vitamines B sont absorbées au niveau de l'intestin.

DP INCOMPATIBILITÉS
Solution injectable :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimé :
Durée de conservation : 4 ans (zones climatiques I & II) ou 3 ans (zones climatiques III & IV).
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution injectable :
Durée de conservation : 3 ans (zones climatiques I & II) ou 2 ans (zones climatiques III & IV).
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930102756 (1960/96, RCP rév 29.06.17) 20 cp.
3400930102695 (1956/96, RCP rév 29.06.17) 12 amp.
Non remb Séc soc. Collect (solution injectable).
Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220 avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BEDELIX ®
montmorillonite beidellitique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour suspension buvable : Sachets, boîte de 30 et coffret de 60.

COMPOSITION *p sachet*
Montmorillonite beidellitique .... 3 g
Excipients : gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, extrait de réglisse, vanilline, saccharine sodique, glucose hydraté.
Excipient à effet notoire : glucose.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des colopathies fonctionnelles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale :
- Adulte : 3 sachets par jour en moyenne.
- Enfant :
  - avant 2 ans : un demi-sachet 1 à 2 fois par jour ;
  - de 2 à 5 ans : un demi-sachet 2 à 3 fois par jour ;
  - de 5 à 10 ans : 1 sachet 2 fois par jour.

Voie rectale :
1 à 3 lavements à garder par jour. Pour chaque lavement : 1 à 3 sachets dans 100 ml d'eau tiède.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale : le contenu d'un sachet peut être délayé dans un demi-verre d'eau ou mélangé à un aliment semi-liquide comme bouillie, purée, etc.
Administrer de préférence entre les repas ou un peu avant.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections sténosantes du tube digestif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Bien que la dose d'hydroxyde d'aluminium soit minime, en tenir compte chez les dialysés chroniques (des cas d'encéphalopathies ayant été décrits après des traitements importants et prolongés par l'hydroxyde d'aluminium).
On sait que l'absorption d'aluminium pourrait à long terme être à l'origine de déplétion phosphorée, mais, au cours d'essais cliniques récents, aucune élévation de l'aluminium sanguin ou urinaire n'a été signalée sous traitement. Les dosages du bilan phosphocalcique ne sont pas modifiés.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Les topiques gastro-intestinaux, le charbon et les antiacides, associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément.
Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance des médicaments suivants :
- Acide acétylsalicylique, antisécrétoire antihistaminiques H_2, aténolol, biphosphonates (voie orale), cation-résine sulfo sodique (réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal), chloroquine, cyclines, digitaliques, éthambutol, fer, fexofénadine, fluor, fluoroquinolones, glucocorticoïdes sauf hydrocortisone en traitement substitutif (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone), hormones thyroïdiennes, indométacine, isoniazide, kétoconazole (diminution de l'absorption digestive par élévation du pH gastrique), lansoprazole, lincosanides, métoprolol, neuroleptiques phénothiaziniques, pénicillamine, phosphore, propranolol, sulpiride.

A prendre en compte :
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal par diminution de son absorption.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Depuis la commercialisation de Bedelix, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence non connue) :
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, angio-œdème, prurit et urticaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'adulte. Un nombre très limité de cas de surdosage a été rapporté chez l'enfant. Les symptômes associés étaient un bézoard et des vomissements.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres adsorbants intestinaux (code ATC : A07BC05).
La montmorillonite beidellitique entre dans la classe des argiles naturelles.
En raison de sa structure lamellaire, de la finesse de ses particules et de sa haute viscosité, elle tapisse parfaitement et complètement la muqueuse digestive.
In vitro, elle active les facteurs VII et XII de la coagulation et réduit les suffusions hémorragiques.
Son pouvoir adsorbant est puissant vis-à-vis des différentes toxines microbiennes et lui confère un important pouvoir détoxifiant.
Bedelix a un pouvoir gonflant très faible et n'a pas d'effet sur le transit intestinal physiologique.
Chimiquement neutre, il est radiotransparent et ne modifie pas la coloration des selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Pansement intestinal ; n'est pas absorbé ; est éliminé par voie digestive.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932297085 (1979, RCP rév 23.06.16) 30 sach.
3400932297146 (1979, RCP rév 23.06.16) 60 sach.
Mis sur le marché en 1980.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

BÉFIZAL ®
bézafibrate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 200 mg (gravé « G6 » ; blanc) : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé enrobé à libération prolongée à 400 mg (gravé « D9 » ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION
Comprimé : *p cp*
Bézafibrate .... 200 mg
Excipients : amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc II 85F18422 (alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc).

Comprimé LP : *p cp*
Bézafibrate .... 400 mg
Excipients : lactose monohydraté, povidone K25, laurylsulfate de sodium, hypromellose 100 mPas, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 3 mPas, poly(ethylacrylate, methylacrylate)*, lactose monohydraté, macrogol 10 000, talc, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80, citrate de sodium.
* Correspond à « Polyacrylate dispersion 30% ».
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Befizal est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :
- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.
Comprimé à 200 mg :
La posologie est en moyenne de 3 comprimés par jour, pris de préférence au cours des repas.
En cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique) : la

posologie doit être adaptée en fonction de la créatininémie et de la clairance de la créatinine * selon le schéma posologique ci-dessous :

Clairance de la créatinine * (ml/min)	Créatinine sérique (µmol/l)	Dose quotidienne
> 60	< 135 (15 mg/l)	3 cp à 200 mg
60 à 40	136 à 225 (16 à 25 mg/l)	2 cp à 200 mg
40 à 15	226 à 530 (25 à 60 mg/l)	1 cp à 200 mg ou tous les 2 jours
< 15	> 530 (60 mg/l)	Contre-indiqué

* Réelle ou si besoin estimée par la formule de Cockroft : valeur de la créatininémie ajustée sur l'âge, le poids et le sexe : Clcr = (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie avec l'âge exprimé en années, le poids en kilos, la créatininémie en micromol/l.
Cette formule est valable pour les sujets âgés, de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Chez les patients dialysés, la posologie doit être réduite à 200 mg tous les 3 jours, le bézafibrate n'étant pas dialysable.

Comprimé LP à 400 mg :
La posologie est de 1 comprimé par jour, pris de préférence au cours d'un repas.
En cas d'insuffisance rénale, le comprimé LP à 400 mg ne doit pas être utilisé (cf Contre-indications). Utiliser les comprimés à 200 mg de bézafibrate qui permettent une adaptation de la posologie en fonction de la créatininémie et/ou de la clairance de la créatinine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité au bézafibrate, à un de ses composants mentionnés à la rubrique Composition ou aux autres fibrates.
- Réactions de photosensibilité ou de photoallergie connues aux fibrates.
- En association avec les autres fibrates (cf Interactions).
- Affection de la vésicule biliaire avec ou sans cholélithiase (car une atteinte hépatique ne peut être exclue).

Comprimé à 200 mg :
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère avec créatininémie > 60 mg/l (> 530 µmol/l) ou clairance de la créatinine < 15 ml/min.

Comprimé LP à 400 mg :
- Insuffisance rénale avec créatininémie > 15 mg/l (135 µmol/l) ou clairance de la créatinine < 60 ml/min et patients sous dialyse.
- Insuffisance hépatique chez l'enfant.

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Des atteintes musculaires (myalgie, faiblesse et crampes musculaires) souvent accompagnées d'une élévation importante de la CPK (créatine phosphokinase) peuvent se produire. Dans des cas isolés des dommages musculaires graves (rhabdomyolyse) ont été rapportés.
> Dans la plupart des cas, ces atteintes résultent d'un surdosage en bézafibrate ou de l'utilisation inappropriée de bézafibrate à libération prolongée, le plus souvent en présence d'une insuffisance rénale ou d'une hypoalbuminémie.
> Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (supérieure à 5 fois la normale) ; dans ces conditions, le traitement doit être arrêté.
> En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (cf Contre-indications, Interactions).

L'association à un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des facteurs prédisposants de myopathies (insuffisance rénale, infection sévère, traumatismes, chirurgie, troubles hormonaux ou électrolytiques) (cf Contre-indications).

Comprimé LP à 400 mg : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les patients présentant une hypoalbuminémie par exemple lors d'un syndrome néphrotique, et chez les patients ayant une fonction rénale diminuée, la forme Befizal comprimé à libération prolongée doit être remplacée par la forme à libération immédiate à une posologie plus faible et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement. Chez les patients souffrant d'une atteinte rénale, une insuffisance rénale aiguë peut se développer si les recommandations posologiques en fonction de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ne sont pas strictement respectées.
- Pour les patients hyperlipidémiques sous œstrogènes ou sous contraceptifs contenant des œstrogènes, il convient de s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux de lipides provoquée par l'administration orale d'œstrogènes).
- Si après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.
- Des augmentations des transaminases ont été observées de manière généralement transitoire chez certains malades. Dans l'état actuel des connaissances, elles paraissent justifier :
  - un contrôle systématique des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement,
  - un arrêt de traitement en cas d'augmentation des ASAT et des ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Le bézafibrate altère la composition de la bile. Des cas isolés de lithiases biliaires ont été observés. De ce fait, une surveillance appropriée doit être envisagée en cas d'apparition de signes cliniques.
- En cas de traitement conjoint par les antivitamines K, ceux-ci doivent être donnés à des doses réduites ajustées en fonction de l'INR (cf Interactions).

Comprimé à 200 mg :
- Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement. Aucune recommandation posologique bien définie ne peut être donnée chez l'enfant.
- En cas d'insuffisance rénale, la posologie est adaptée à la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
+ Autres fibrates :
Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse et d'antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules.

Associations déconseillées :
+ Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase :
Risque d'addition d'effets indésirables musculaires (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Anticoagulant oraux :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par bézafibrate et 8 jours après son arrêt.
+ Colchicine :
Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, particulièrement au début de l'association.

Associations à prendre en compte :
- L'action des sulfonylurées et de l'insuline peut être potentialisée par le bézafibrate. Cela est dû à une amélioration de l'utilisation du glucose avec simultanément une réduction du besoin en insuline.
- Des cas isolés de détérioration marquée, quoique réversible, de la fonction rénale (accompagnée d'une augmentation correspondante du taux de créatinine sérique) ont été rapportés lors de transplantation d'organe chez des patients recevant à la fois une thérapie immunosuppressive et du bézafibrate. En conséquence, la fonction rénale chez ces patients doit être étroitement surveillée et dans le cas d'une variation significative des constantes biologiques le bézafibrate doit être, si nécessaire, arrêté.
- Lorsque le bézafibrate est donné en association avec des résines échangeuses d'ions (par exemple cholestyramine), il faut espacer la prise des deux médicaments d'au moins deux heures car l'absorption du bézafibrate peut être affectée par la résine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées au bézafibrate est insuffisant pour exclure tout risque.
Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures (> 10 g/l) insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas d'informations sur le passage du bézafibrate dans le lait maternel. La prescription est en conséquence déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être avertis que le bézafibrate peut réduire la capacité de réaction et l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cela est dû à des effets secondaires possibles tels que vertiges, fatigue et faiblesse musculaire (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil d'innocuité global du bézafibrate est fondé à la fois sur les données cliniques et sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché.
La fréquence des effets indésirables selon la classification MedDRA est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Très rare : leucopénie, thrombocytopénie.
Rare : anémie, pancytopénie.
Affections du système immunitaire :
Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité y compris réactions anaphylactiques.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Peu fréquent : diminution de l'appétit.
Troubles psychiatriques :
Rare : dépression, insomnie.
Affections du système nerveux :
Peu fréquent : vertiges, maux de tête.
Rare : neuropathie périphérique, paresthésie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Très rare : pneumopathie interstitielle.
Affections gastro-intestinales :
Fréquent : troubles gastro-intestinaux.
Peu fréquent : distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausée.
Rare : pancréatite.
Troubles hépatobiliaires :
Peu fréquent : cholestase, cholélithiase.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Peu fréquent : prurit, urticaire, alopécie, éruption cutanée.
Rare : réaction de photosensibilité.
Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :
Peu fréquent : faiblesse musculaire, myalgie, crampe musculaire.
Très rare : rhabdomyolyse (notamment chez les patients ayant des problèmes rénaux).
Affections du rein et des voies urinaires :
Rare : insuffisance rénale aiguë.
Affections de l'appareil reproducteur et du sein :
Peu fréquent : impuissance.
Investigations :
Peu fréquent : élévation du taux sanguin de la créatinine phosphokinase, élévation du taux sanguin de la créatinine, élévation du taux de la phosphatase alcaline, diminution du taux sanguin de la phosphatase alcaline, diminution de la gamma-glutamyl transférase.
Très rare : diminution de l'hémoglobine, élévation de la gamma-glutamyl transférase, élévation des transaminases (ASAT, ALAT).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau clinique spécifique de l'intoxication avec le bézafibrate n'est pas connu à l'exception de la rhabdomyolyse. Par conséquent, un traitement symptomatique approprié est nécessaire en cas de surdosage. Il n'y a pas d'antidote spécifique.
Dans les cas de rhabdomyolyse (principalement chez les patients insuffisants rénaux), l'administration de bézafibrate doit être arrêtée et la fonction rénale doit être attentivement surveillée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidémiant/hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant/fibrate, code ATC : C10AB02 (Système cardiovasculaire).
Le bézafibrate inhibe la biosynthèse du cholestérol et des acides gras (triglycérides).
Chez l'homme, en présence d'hyperlipidémie, on observe une baisse du cholestérol et des triglycérides liés aux lipoprotéines de faible densité (VLDL et LDL).
Chez le sujet hyperlipidémique comme chez le sujet sain, on note une augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de forte densité (HDL).
Il a été mis en évidence que le traitement par les fibrates peut réduire la survenue d'évènements coronaires. Cependant, les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité des comprimés est de l'ordre de 90 % (cp à 200 mg) et 60 % (cp LP à 400 mg).
Dans le sang, le bézafibrate est fortement lié (95 %) aux protéines plasmatiques d'élimination.
La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures (cp à 200 mg).
Le bézafibrate est presque entièrement éliminé par voie urinaire, sous forme inchangée ou sous forme de glycuronide.
L'élimination du bézafibrate étant réduite en cas d'insuffisance rénale :
- la posologie du comprimé à 200 mg doit être adaptée à la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- le comprimé LP à 400 mg est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Comprimé à 200 mg : A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
Comprimé LP à 400 mg : Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932621729 (1982, RCP rév 07.08.17) 84 cp à 200 mg.
3400932931491 (1987, RCP rév 22.05.17) 30 cp LP à 400 mg.
3400937177382 (2005, RCP rév 22.05.17) 90 cp LP à 400 mg.
Prix : 5,63 € (84 comprimés à 200 mg).
6,86 € (30 comprimés LP à 400 mg).
19,40 € (90 comprimés LP à 400 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ARROW GÉNÉRIQUES
26, av Tony-Garnier. 69007 Lyon
Tél : 04 72 72 60 72. Fax ; 04 72 72 60 70
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com

BÉFLAVINE ®

riboflavine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Riboflavine (DCI) ou vitamine B_2 .... 10 mg
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, talc, stéarate de magnésium. *Enrobage :* riboflavine, saccharose, amidon de riz, talc, colophane, gomme laque, gomme arabique, paraffine solide, paraffine liquide légère.

DC INDICATIONS

Traitement des carences en vitamine B_2.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
2 à 3 comprimés par jour, à avaler, sans croquer, avec un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En l'absence de données, à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Coloration jaune des urines.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vitamine B_2 (A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La riboflavine est facilement absorbée au niveau de l'intestin grêle. Elle est largement distribuée dans les tissus, mais peu stockée. La riboflavine est convertie en 2 coenzymes : la flavine mononucléotide (FMN) et la flavine adénine dinucléotide (FAD), dont 60 % sont liés aux protéines plasmatiques. Elle est éliminée dans les urines en partie sous forme de métabolites.
La riboflavine traverse le placenta et est excrétée dans le lait.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930102817 (1944/96, RCP rév 03.07.14).
Non remb Séc soc. Collect.
Titulaire de l'AMM : Bayer HealthCare SAS, 220 avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BELIVAIR RHUME PELARGONIUM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rond, rouge-brun, lisse, biconvexe) : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Pélargonium (*Pelargonium sidoides* DC
ou mélange de *P. sidoides* DC avec
P. reniforme Curt.), extrait sec de racine .... 20 mg
Excipients : Noyau : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 6000. *Adjuvants de l'extrait :* cellulose en poudre, silice colloïdale anhydre.
Solvant d'extraction : éthanol 14 % v/v.
Rapport drogue/extrait : 4-7:1.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans le traitement symptomatique du rhume.
Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.
Belivair Rhume Pelargonium est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et adolescents de plus de 12 ans :
Un comprimé 3 fois par jour (matin, midi et soir).
Enfants de 6 à 12 ans :
Un comprimé 2 fois par jour (matin et soir).
Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans en raison de l'absence de données.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler le comprimé sans le croquer avec une quantité suffisante de liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie hépatique ou rénale sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si les symptômes s'aggravent au cours de l'utilisation de ce médicament, le patient devra consulter un médecin ou un pharmacien.
Des cas d'hépatotoxicité et d'hépatite ont été rapportés lors de l'administration de ce médicament. Si des signes d'hépatotoxicité apparaissent, l'administration du produit devra être interrompue immédiatement et un médecin devra être consulté.
Considérant la structure chimique de la substance active, des précautions particulières devront être prises chez les patients sous traitement anticoagulant (cf Interactions).
Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans en raison de l'absence de données.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée.
Cependant, Belivair Rhume Pelargonium peut avoir une influence sur les paramètres de la coagulation et, par conséquent, interagir sur les effets des anticoagulants (tel que warfarine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de Belivair Rhume Pelargonium est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de Belivair Rhume Pelargonium est déconseillée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous sur la base des catégories de fréquences MedDRA : très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
- Des troubles gastro-intestinaux modérés (diarrhée, inconfort épigastrique, nausées ou vomissements, dysphagie), de légers saignements des gencives et du nez ainsi que des réactions allergiques ont été rapportés. La fréquence de ces cas était très rare.
- Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. La fréquence est indéterminée.

Si d'autres effets indésirables, non mentionnés ci-dessus, apparaissent, consulter un médecin ou un pharmacien.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité menées avec l'extrait sec de racine de pélargonium, contenu dans Belivair Rhume Pelargonium, n'ont pas révélé d'activité mutagène dans le test Ames.
Les études toxicologiques sur les fonctions de la reproduction et les études de cancérogénicité n'ont pas été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930031377 (2015).
Non remb Séc soc.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

BeneFIX ®
nonacog alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche ou presque blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable IV à 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI ou 3000 UI :* 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de solvant (de 5 ml de solution de chlorure de sodium) pour reconstitution avec un piston + 1 dispositif de reconstitution avec 1 adaptateur pour flacon stérile, 1 nécessaire stérile de perfusion, 2 tampons d'alcool, 1 pansement et 1 compresse de gaze ; boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*
Nonacog alfa * (DCI)
(facteur IX de coagulation recombinant) ... 250 UI
ou 500 UI
ou 1000 UI
ou 2000 UI
ou 3000 UI
Excipients (communs) : saccharose, glycine, L-histidine, polysorbate 80.

Solvant : solution de chlorure de sodium à 0,234 %.

La solution reconstituée contient approximativement 50 UI/ml (BeneFIX 250 UI), 100 UI/ml (BeneFIX 500 UI), 200 UI/ml (BeneFIX 1000 UI), 400 UI/ml (BeneFIX 2000 UI) ou 600 UI/ml (BeneFIX 3000 UI) de nonacog alfa.
L'activité (UI) a été déterminée en utilisant le test de coagulation en une étape de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de BeneFIX n'est pas inférieure à 200 UI/mg de protéine.
* Protéine purifiée, formée d'une seule chaîne de 415 acides aminés. Elle présente une séquence primaire d'acides aminés comparable à la forme allélique Ala[148] du facteur IX dérivée du plasma et certaines modifications post-traductionnelles de la molécule recombinante sont différentes de celles de la molécule dérivée du plasma. Le facteur IX de coagulation recombinant est une glycoprotéine sécrétée par des cellules de mammifères génétiquement modifiées, dérivées d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).
BeneFIX peut être utilisé dans tous les groupes d'âge.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être sous la surveillance d'un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hémophilie.
Surveillance du traitement :
Au cours du traitement, il est conseillé de mesurer de manière appropriée le taux de facteur IX afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse de chaque patient au facteur IX peut varier, avec des demi-vies et des niveaux de récupération différents. La dose en fonction du poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant un surpoids ou un faible poids. Il est indispensable d'effectuer une surveillance précise du traitement substitutif au moyen d'une mesure de l'activité coagulante (activité plasmatique du facteur IX), notamment dans le cas d'interventions chirurgicales majeures.
Lors de l'utilisation d'un test de coagulation *in vitro* en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA) pour déterminer l'activité du facteur IX dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur IX peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisé. Cela est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le test.
POSOLOGIE :
La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.
Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), calculées par rapport à l'étalon OMS pour le facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) soit en Unités Internationales (par rapport à un étalon international de facteur IX dans le plasma).
Une Unité Internationale (UI) d'activité facteur IX correspond à la quantité de facteur IX présente dans 1 ml de plasma humain normal.
Traitement à la demande :
Le calcul de la dose de BeneFIX nécessaire repose sur l'observation qu'une unité d'activité facteur IX par kg de poids corporel augmente le taux circulant de facteur IX de 0,8 UI/dl en moyenne (intervalle compris entre 0,4 UI/dl et 1,4 UI/dl) chez des patients ⩾ 12 ans (cf Pharmacocinétique).
La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :
Nombre d'UI de facteur IX nécessaire = Poids corporel (en kg) x Augmentation souhaitée en facteur IX (% ou UI/dl) x Inverse de la récupération observée.
Exemple : pour une récupération de 0,8 UI/dl, la formule est :
Nombre d'UI de facteur IX nécessaire = Poids corporel (en kg) x Augmentation souhaitée en facteur IX (% ou UI/dl) x 1,3 UI/kg.
La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité clinique.
En cas de survenue des épisodes hémorragiques suivants, l'activité facteur IX ne doit pas diminuer en deçà de niveaux d'activité plasmatique établis (en % d'un taux normal ou en UI/dl) et pendant une période correspondante.
Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies en cas d'accidents hémorragiques et en chirurgie.

Degré d'hémorragie/ Type de chirurgie	Niveau de facteur IX nécessaire (%) ou (UI/dl)	Fréquence des injections (heures)/ durée du traitement (jours)
Hémorragie : Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures, au moins pendant un jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique révélé par la douleur ou jusqu'à la cicatrisation
Hémarthrose plus importante, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter l'injection toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou davantage, jusqu'à la disparition de la douleur et de la gêne aiguë
Hémorragies menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'arrêt du risque hémorragique
Chirurgie : Mineure : Y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins pendant un jour, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
Majeure :	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à un niveau de cicatrisation suffisant, puis continuer le traitement pendant au moins 7 jours afin de conserver une activité facteur IX de 30 % à 60 % (UI/dl).

Prophylaxie :
BeneFIX peut être administré dans le cadre d'une prophylaxie à long terme visant à prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B. Au cours d'une étude clinique dans la prophylaxie secondaire, la dose moyenne pour les patients préalablement traités (PTP) était de 40 UI/kg (extrêmes : 13 à 78 UI/kg) deux à trois fois par semaine.
Dans certains cas, en particulier chez les plus jeunes patients, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.
Population pédiatrique :
Chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans traités par BeneFIX, les données disponibles sont limitées, en ce qui concerne le traitement à la demande et en chirurgie.
La posologie moyenne (± écart type) en prophylaxie était de 63,7 (± 19,1) UI/kg à des intervalles de 3 à 7 jours. Chez les patients plus jeunes, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La consommation de facteur IX en prophylaxie de routine chez 22 patients évaluables était de 4607 (± 1849) UI/kg par an et de 378 (± 152) UI/kg par mois.
Une surveillance étroite de l'activité plasmatique en facteur IX en fonction de l'indication clinique et le calcul des paramètres pharmacocinétiques tels que récupération et demi-vie doivent être effectués, afin d'ajuster correctement les doses.
Population âgée :
Les essais cliniques menés avec BeneFIX n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Comme avec tous les patients qui reçoivent BeneFIX, la dose à administrer chez les patients âgés doit être déterminée en fonction de chaque individu.
MODE D'ADMINISTRATION :
BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution du lyophilisat avec une solution de chlorure de sodium (0,234 %) : cf Modalités manipulation/élimination.
BeneFIX doit être administré lentement. Dans la plupart des cas, un débit ⩽ 4 ml/min a été utilisé. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.
Si une réaction d'hypersensibilité suspectée semble liée à l'administration de BeneFIX, le débit de perfusion doit être réduit ou la perfusion interrompue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue :
Des cas d'agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue lors de l'administration de BeneFIX ont été rapportés, sans effet indésirable associé. Pour minimiser la possibilité d'agglutination, il est important de limiter le volume de sang entrant dans la tubulure. Le sang ne doit pas entrer dans la seringue. Si une agglutination de globules rouges survient dans la tubulure ou la seringue, tout le matériel (tubulure, seringue, solution de BeneFIX) doit être jeté et l'administration doit être reprise en utilisant un nouveau kit.
Perfusion continue :
L'administration en perfusion continue n'a pas été approuvée et n'est donc pas recommandée (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Modalités manipulation/élimination).
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :
Des réactions allergiques de type hypersensibilité peuvent apparaître avec BeneFIX. Ce médicament contient des traces de protéines de hamster. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pouvant menacer le pronostic vital sont survenues avec des facteurs IX, y compris BeneFIX. Si des symptômes d'hypersensibilité surviennent, il doit être recommandé aux patients d'arrêter immédiatement l'utilisation du médicament et de consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité : gêne respiratoire, dyspnée, œdème, urticaire, urticaire généralisée, prurit, oppression thoracique, bronchospasme, laryngospasme, respiration asthmatiforme, hypotension, vision trouble et anaphylaxie.
Dans certains cas, ces réactions ont pu évoluer vers une anaphylaxie sévère. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
En cas de réactions allergiques sévères, un traitement substitutif doit être envisagé.
Inhibiteurs :
L'apparition d'inhibiteurs est rare chez les patients préalablement traités (PTPs) par des préparations de facteur IX. Néanmoins, l'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur IX doit être étroitement surveillée chez les patients traités par BeneFIX. En effet, au cours des essais cliniques, un PTP traité par BeneFIX a développé un inhibiteur cliniquement significatif de faible titre, et compte tenu que l'expérience de l'antigénicité du facteur IX recombinant est encore limitée, une surveillance étroite du développement d'inhibiteurs anti-facteur IX doit être effectuée. Le titre de l'inhibiteur devra être mesuré en Unités Bethesda à l'aide de tests biologiques appropriés.
Une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Ainsi, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques.
A noter que les patients avec inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie lors d'expositions répétées au facteur IX. Les données préliminaires permettent de penser qu'il pourrait exister une relation entre la présence de mutations de délétion majeures sur le gène du facteur IX d'un patient et un risque accru de formation d'un inhibiteur et de réactions d'hypersensibilité aiguë. Les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité aiguë doivent être surveillés étroitement chez les patients présentant des mutations de délétion majeures du gène du facteur IX, notamment pendant les premières phases d'exposition au produit.
En raison du risque de réactions allergiques pouvant survenir avec les préparations de facteur IX, les premières administrations doivent, selon avis médical, être réalisées en milieu hospitalier où un traitement des réactions allergiques peut être pris en charge.

Thrombose :

Bien que BeneFIX ne contienne que du facteur IX, il existe un risque potentiel de thrombose et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'utilisation des concentrés de complexes facteur IX a été associée dans le passé à des complications thromboemboliques. Aussi, l'utilisation de produits contenant du facteur IX peut entraîner un risque potentiel chez les patients présentant des signes de fibrinolyse ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En raison du risque potentiel de complications thrombotiques, une surveillance clinique des premiers signes de thrombose ou de coagulopathie de consommation et des tests biologiques appropriés doivent être effectués lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de maladies hépatiques, en postopératoire, aux nouveau-nés ou à des patients à risque de thrombose ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par le facteur IX recombinant doit être évalué par rapport au risque de complications.

La sécurité et l'efficacité d'une administration de BeneFIX en perfusion continue n'ont pas été établies (cf aussi Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Lors du suivi post-commercialisation, des cas d'événements thrombotiques, incluant un syndrome de la veine cave supérieure (VCS) mettant en jeu le pronostic vital chez des nouveau-nés gravement malades recevant BeneFIX en perfusion continue avec un cathéter, ont été rapportés (cf aussi Effets indésirables).

Événements cardiovasculaires :

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, un traitement substitutif par Facteur IX peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Syndrome néphrotique :

L'apparition d'un syndrome néphrotique après induction d'une tolérance immune avec de fortes doses de facteur IX plasmatique humain a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de BeneFIX pour l'induction d'une tolérance immune n'ont pas été établies.

Populations spéciales :

Les études cliniques avec BeneFIX n'ont pas permis d'obtenir des données suffisantes chez les patients non préalablement traités (PUPs).

Enregistrement de la prescription :

Il est vivement recommandé, lors de chaque administration de BeneFIX à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit afin d'assurer la traçabilité entre le patient et le lot de médicament. Les patients peuvent utiliser l'une des étiquettes détachables du flacon afin d'indiquer le numéro de lot dans leur carnet ou pour signaler des effets indésirables.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été signalée entre le facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr) et d'autres médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude expérimentale de reproduction n'a été conduite chez l'animal. L'incidence de l'hémophilie B étant rare chez la femme, aucune expérience de l'utilisation du facteur IX lors de la grossesse et de l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur IX recombinant ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

L'effet de BeneFIX sur la fécondité n'a pas été établi.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

BeneFIX n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (pouvant inclure angiœdème, sensation de brûlure et de picotement au site de perfusion, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont été observées et peuvent parfois évoluer vers une anaphylaxie sévère (notamment un état de choc). Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère et se sont produites concomitamment au développement d'inhibiteurs du facteur IX (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). L'apparition d'un syndrome néphrotique après la tentative d'induction d'une tolérance immune a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

Dans de très rares cas, le développement d'anticorps aux protéines de hamster avec des réactions d'hypersensibilité associées a été observé.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX. L'apparition d'inhibiteurs peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.

Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous est conforme à la classification du système d'organes de MedDRA *(System Organ Class [SOC] et Preferred Term [PT])*. Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau énumère les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients précédemment traités et les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché. Les fréquences reposent sur les effets indésirables apparus sous traitement, toutes causes confondues, lors d'essais cliniques regroupés portant sur 224 sujets.

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de système d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Peu fréquent	Cellulite au site de perfusion[(a)]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Inhibition du facteur IX[(b)]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité[(c)]
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique *
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée[(d)]
Fréquent	Sensation vertigineuse ; dysgueusie
Peu fréquent	Somnolence ; tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels[(e)]
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie[(f)]
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite ; bouffée vasomotrice[(g)]
Peu fréquent	Hypotension[(h)]
Fréquence indéterminée	Syndrome de la veine cave supérieure[(i)] * ; thrombose veineuse profonde * ; thrombose * ; thrombophlébite *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux[(j)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissement ; nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash[(k)] ; urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Infarctus rénal[(l)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Gêne thoracique[(o)] ; réaction au site de perfusion[(n)] ; douleur au site de perfusion[(m)]
Fréquence indéterminée	Réponse thérapeutique inadéquate *
Investigations	
Fréquence indéterminée	Récupération en facteur IX inadéquate[(p)] *

* El identifié après la mise sur le marché

a) y compris cellulite

b) formation transitoire d'inhibiteurs de faible titre

c) y compris hypersensibilité médicamenteuse, angiœdème, bronchospasme, respiration asthmatiforme, dyspnée et laryngospasme

d) y compris migraine, céphalée d'origine sinusienne

e) y compris scotome scintillant et vision trouble

f) y compris fréquence cardiaque augmentée, tachycardie sinusale

g) y compris bouffées de chaleur, sensation de chaleur, chaleur cutanée

h) y compris pression artérielle diminuée

i) syndrome de la veine cave supérieure (VCS) chez des nouveau-nés dans un état critique, pendant une perfusion continue de BeneFIX via un cathéter veineux central

j) y compris toux productive

k) y compris éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse

l) développé chez un patient positif aux anticorps de l'hépatite C 12 jours après une dose de BeneFIX pour un épisode hémorragique

m) y compris douleur au site d'injection, gêne au site de perfusion

n) y compris prurit au site de perfusion, érythème au site de perfusion

o) y compris douleur thoracique et oppression thoracique

p) terme tel que rapporté. Aucun PT de MedDRA 17.1 n'a été identifié

Description de certains effets indésirables :

Hypersensibilité/réactions allergiques :

Si une réaction d'hypersensibilité suspectée semble liée à l'administration de BeneFIX, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Développement d'inhibiteurs :

Un inhibiteur cliniquement significatif de faible titre a été détecté chez un patient parmi 65 patients traités par BeneFIX (dont 9 ne participant qu'à l'étude chirurgicale) qui avaient antérieurement reçu des dérivés plasmatiques. Le traitement par BeneFIX a pu être poursuivi chez ce patient sans réaction anamnestique ou anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les réactions allergiques peuvent survenir plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes.

Les données sont insuffisantes pour documenter l'incidence d'apparition d'inhibiteurs chez les PUPs (cf également Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec des facteurs IX de coagulation recombinants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Facteur IX de coagulation antihémorragique (code ATC : B02BD04).

Mécanisme d'action :

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog alfa). Le facteur IX recombinant est formé d'une simple chaîne glycoprotéique, de poids moléculaire d'environ 55 000 daltons et appartient à la famille des sérine-protéases des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. Le facteur IX recombinant est une protéine obtenue à partir d'un ADN recombinant, ayant des caractéristiques structurelles et fonctionnelles comparables à celles du facteur IX endogène. Le facteur IX est activé par le complexe facteur tissulaire/facteur VII dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Ceci aboutit finalement à la conversion de la prothrombine en thrombine.

La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation du caillot. L'activité facteur IX est absente ou réduite de façon très importante chez les patients atteints d'hémophilie B chez qui un traitement substitutif peut être nécessaire.

Effets pharmacodynamiques :

L'hémophilie B est un trouble de la coagulation sanguine héréditaire lié au sexe dû à une diminution du taux de facteur IX et qui se traduit par des hémorragies abondantes au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite de traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Grâce au traitement substitutif, les taux plasmatiques de facteur IX sont augmentés, permettant ainsi de corriger de façon temporaire le déficit en facteur IX et les prédispositions hémorragiques.

Population pédiatrique :

L'analyse de l'efficacité dans l'étude 3090A1-301-WW a été réalisée sur 22 sujets pédiatriques évaluables sous traitement prophylactique, dont 4 patients sous traitement à la demande chez lesquels une prophylaxie a été rapidement instaurée. Deux patients ont subi des interventions chirurgicales (circoncision et pose d'un cathéter à chambre implantable). L'analyse de sécurité incluant 25 patients évaluables a été conforme au profil de sécurité attendu. Le seul événement indésirable grave documenté sous BeneFIX provient du seul PUP inclus, chez lequel une hypersensibilité et le développement d'inhibiteurs ont été observés.

Dans deux études menées en ouvert, BeneFIX a été administré avec une sécurité d'emploi à 100 UI/kg une fois par semaine. Toutefois, la demi-vie du produit (cf Pharmacocinétique) et les données pharmacocinétiques limitées de cette étude pour l'administration une fois par semaine ne permettent pas de recommander ce schéma posologique en général pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'hémophilie B sévère.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude pharmacocinétique croisée randomisée, BeneFIX reconstitué dans une solution de chlorure de sodium à 0,234 % s'est révélé équivalent sur le plan pharmacocinétique à la précédente formulation de BeneFIX commercialisée (reconstituée dans de l'eau stérile) chez 24 patients précédemment traités (⩾ 12 ans) à une dose de 75 UI/kg. Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques ont été contrôlés chez 23 de ces patients après une administration répétée de BeneFIX pendant six mois et se sont révélés similaires à ceux relevés lors de l'évaluation initiale. Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Estimations des paramètres pharmacocinétiques pour BeneFIX (75 UI/kg) au début de l'étude et à 6 mois chez des patients atteints d'hémophilie B précédemment traités

Paramètre	Début de l'étude n = 24 Moyenne ± ET	6 mois n = 23 Moyenne ± ET
C_{max} (UI/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
ASC∞ (UI.h/dl)	940 ± 237	923 ± 205
$t_{½}$ (h)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Récupération (UI/dl par UI/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Abréviations : ASC∞ = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de zéro à l'infini ; C_{max} = pic de concentration ; $t_{½}$ = demi-vie d'élimination plasmatique ; CL = clairance ; ET = Écart-Type		

Un modèle de pharmacocinétique de population a été développé à partir des données recueillies chez 73 patients âgés de 7 mois à 60 ans. Les paramètres calculés à l'aide du modèle final à deux compartiments sont présentés dans le Tableau 2. Les nourrissons et les enfants ont présenté une clairance plus élevée, un volume de distribution plus important, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible que les adolescents et les adultes. La phase terminale de pharmacocinétique n'a pas été étudiée, en raison d'une absence de données de pharmacocinétique au-delà de 24 heures chez les sujets pédiatriques < 6 ans.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques : moyenne ± ET calculée à partir des extrapolations bayésiennes individuelles de l'analyse pharmacocinétique de population

Groupe d'âge (années)	Nourrissons < 2	Enfants 2 à < 6	Enfants 6 à < 12	Adolescents 12 à < 18	Adultes 18 à 60
Nombre de sujets	7	16	1	19	30
Clairance (ml/kg/h)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Vd à l'état d'équilibre (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Demi-vie d'élimination (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Récupération (UI/dl par UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de carcinogenèse sur les fonctions de reproduction et sur le développement fœtal n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Seul le nécessaire de perfusion fourni doit être utilisé. Des échecs de traitement peuvent survenir suite à l'adsorption de facteur IX de coagulation humain au niveau des surfaces internes de certains nécessaires de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Après reconstitution : Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et doit être utilisé immédiatement, sans dépasser les 3 heures après reconstitution. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à des températures ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution de la poudre injectable lyophilisée avec le solvant fourni (0,234 % m/v de solution de chlorure de sodium) en seringue préremplie (cf aussi rubrique 3 de la notice pour les instructions de reconstitution).

BeneFIX, une fois reconstitué, contient du polysorbate-80 qui est connu pour augmenter le taux d'extraction de di-(2-éthylhéxyl)phtalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyle (PVC). Ceci doit être pris en considération lors de la préparation et de l'administration de BeneFIX. Il est important que les recommandations figurant en rubrique Posologie/Mode d'administration soient suivies rigoureusement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Parce que l'utilisation de BeneFIX par perfusion continue n'a pas été évaluée, BeneFIX ne doit pas être mélangé avec des solutions pour perfusion ou donné dans un goutte-à-goutte.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU /1/97/047/004 ; CIP 3400957115623 (RCP rév 02.06.17) 250 UI (flacon + seringue).

EU /1/97/047/005 ; CIP 3400957115791 (RCP rév 02.06.17) 500 UI (flacon + seringue).

EU /1/97/047/006 ; CIP 3400957115852 (RCP rév 02.06.17) 1000 UI (flacon + seringue).
EU /1/97/047/007 ; CIP 3400957115913 (RCP rév 02.06.17) 2000 UI (flacon + seringue).
EU /1/97/047/008 ; CIP 3400958343940 (RCP rév 02.06.17) 3000 UI (flacon + seringue).
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.
Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited.
Exploitant :

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

BENEMIDE voie orale
probénécide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : pénicillines
- Rhumatologie / Goutte : Traitement hypo-uricémiant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

BENLYSTA
bélimumab

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 120 mg (blanche à blanc cassé) : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.
Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 400 mg (blanche à blanc cassé) : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon**
Bélimumab (DCI) .... 120 mg
ou 400 mg
Excipients (communs) : acide citrique monohydraté (E 330), citrate de sodium (E 331), saccharose, polysorbate 80.
Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ, produit dans une lignée cellulaire de mammifères (NS0) par la technique de l'ADN recombinant.
* Après reconstitution, la solution contient 80 mg de bélimumab par ml.

DC INDICATIONS
Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Benlysta doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Les perfusions de Benlysta doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion.
L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.
Les patients traités par Benlysta doivent être informés du risque potentiel d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital et de la possibilité d'une apparition retardée ou d'une récurrence des symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :
Une prémédication avec un antihistaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La posologie recommandée de Benlysta est de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines.
L'état du patient doit être régulièrement évalué. L'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement par Benlysta.

Populations spéciales :
- Sujets âgés (> 65 ans) :
  L'efficacité et la tolérance de Benlysta n'ont pas été établies chez les sujets âgés. Les données chez les sujets de plus de 65 ans concernent moins de 1,6 % de la population étudiée. L'utilisation de Benlysta chez les sujets âgés n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques. Si l'administration de Benlysta à des sujets âgés est jugée nécessaire, aucun ajustement posologique n'est requis (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale :
  Le bélimumab a été évalué chez un nombre limité de patients ayant un lupus systémique avec une insuffisance rénale.
  Sur la base des informations disponibles, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère en raison de l'absence de données dans cette population (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique :
  Aucune étude spécifique n'a été menée avec Benlysta chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Il est peu probable qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de Benlysta chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans) n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Benlysta est administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant son administration. Pour les instructions de reconstitution, de dilution et de conservation du médicament avant son administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Benlysta doit être administré par perfusion pendant 1 heure.
Benlysta ne doit pas être administré par injection intraveineuse en bolus.
Le débit de la perfusion peut être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion. La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente un effet indésirable susceptible d'engager le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Benlysta n'a pas été étudié chez les groupes de patients suivants, et n'est donc pas recommandé en cas de :
- lupus systémique avec atteinte neurologique centrale sévère et active ;
- lupus systémique avec néphropathie lupique sévère et active (cf Pharmacodynamie) ;
- infection par le VIH ;
- antécédents ou hépatite B ou C active ;
- hypogammaglobulinémie (IgG < 400 mg/dl) ou déficit en IgA (IgA < 10 mg/dl) ;
- antécédents de greffe d'un organe majeur, de greffe de cellules souches hématopoïétiques/moelle osseuse ou de greffe rénale.

Utilisation concomitante avec un traitement ciblant les lymphocytes B ou avec le cyclophosphamide :
Benlysta n'a pas été étudié en association avec d'autres traitements ciblant les lymphocytes B ou en association avec le cyclophosphamide administré par voie intraveineuse. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de Benlysta avec d'autres traitements ciblant les lymphocytes B ou avec le cyclophosphamide.
Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité :
L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères voire fatales. En cas de réaction sévère, l'administration de Benlysta doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être administré (cf Posologie/Mode d'administration). Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important avec les deux premières perfusions ; néanmoins, ce risque doit être envisagé à chaque perfusion. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.
Une prémédication avec un antihistaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta. Cependant, les données sont insuffisantes pour déterminer si la prémédication diminue la fréquence et la sévérité des réactions à la perfusion
Au cours des essais cliniques, environ 0,9 % des patients ont présenté des réactions graves liées à la perfusion et des réactions graves d'hypersensibilité incluant : réaction anaphylactique, bradycardie, hypotension, angio-œdème et dyspnée. Les réactions liées à la perfusion sont plus fréquemment survenues au cours des deux premières perfusions et ont eu tendance à être moins fréquentes lors des perfusions suivantes (cf Effets indésirables). La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives, après un traitement initial approprié, des symptômes a également été observée (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum, compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée. Les patients doivent être informés que des réactions d'hypersensibilité sont possibles le jour de la perfusion ou le jour suivant, et doivent être informés des signes et symptômes potentiels, et de leur possible récurrence. Les patients doivent être avertis de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un de ces symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (cf Posologie/Mode d'administration).
Des réactions d'hypersensibilité retardée non aiguës ont également été observées, incluant des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, myalgies, céphalées et œdème facial.
Infections :
Le mécanisme d'action du belimumab peut accroître le risque de développer des infections, notamment des infections opportunistes. Des infections sévères, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportées chez les patients lupiques traités par immunosuppresseurs dont le belimumab (cf Effets indésirables). Les médecins doivent être prudents lors de l'utilisation de Benlysta en cas d'infections sévères ou chroniques ou d'antécédents d'infection récurrente. Les patients qui développent une infection au cours d'un traitement par Benlysta doivent être étroitement surveillés et un arrêt de la thérapie immunosuppressive incluant le belimumab doit être attentivement envisagé jusqu'à résolution de l'infection. On ne connaît pas le risque lié à l'utilisation de Benlysta chez des patients ayant une tuberculose active ou latente.
Leucoencéphalopathie multifocale progressive :
La survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez des patients lupiques traités par Benlysta. Les médecins doivent être particulièrement attentifs à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, signes ou symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes ou signes.
Si de tels symptômes/signes surviennent, l'avis d'un neurologue et les examens nécessaires au diagnostic de LEMP doivent être envisagés. Si une leucoencéphalopathie multifocale progressive est suspectée, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu.
Immunisation :
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés dans les 30 jours précédant l'administration de Benlysta, ou en même temps que Benlysta, car la tolérance clinique n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible concernant la transmission secondaire d'infection de personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par Benlysta.
En raison de son mécanisme d'action, le bélimumab peut interférer avec la réponse immunitaire consécutive à la vaccination. Toutefois, dans une petite étude évaluant la réponse à un vaccin pneumococcique à 23 valences, la réponse immunitaire globale aux différents sérotypes était similaire, chez les patients lupiques traités par Benlysta comparés à ceux recevant un traitement immunosuppresseur standard au moment de la vaccination. Ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions quant à la réponse à d'autres vaccins.
Des données limitées suggèrent que Benlysta n'affecte pas significativement la réponse immunitaire obtenue par des vaccinations antérieures à l'administration de Benlysta. Une sous-étude menée sur un petit groupe de patients auparavant vaccinés contre le tétanos, le pneumocoque ou la grippe a montré un maintien des titres protecteurs d'anticorps après un traitement par Benlysta.
Cancers et syndromes lymphoprolifératifs :
Les médicaments immunomodulateurs (y compris le bélimumab) peuvent augmenter le risque de cancer. La prudence s'impose lorsqu'un traitement par bélimumab est envisagé chez les patients ayant des antécédents de cancer ou lorsque l'on envisage la poursuite du traitement chez les patients qui développent une tumeur maligne. Les patients ayant présenté une tumeur maligne au cours des 5 dernières années n'ont pas été étudiés, à l'exception de ceux ayant eu un cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou un cancer du col de l'utérus correctement pris en charge.
Teneur en sodium :
Chaque dose de Benlysta contient moins de 23 mg de sodium, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interactions n'a été menée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Benlysta et cela jusqu'à au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :
Les données relatives à l'utilisation de Benlysta chez les femmes enceintes sont limitées. Aucune étude spécifique n'a été menée. Outre les effets pharmacologiques prévisibles, comme par exemple la diminution des lymphocytes B, les études chez l'animal (singes) n'ont pas montré de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Benlysta ne doit uniquement être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si Benlysta est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé de façon systémique après ingestion. Le bélimumab a toutefois été détecté dans le lait de singes femelles après administration de 150 mg/kg toutes les 2 semaines.
Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère par Benlysta si un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du traitement par Benlysta.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur les effets du belimumab sur la fertilité chez l'Homme. Les effets sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été formellement évalués au cours des études chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La pharmacologie de Benlysta n'indique aucun effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables de Benlysta doivent être pris en compte lors de la détermination de l'aptitude du patient à effectuer certaines tâches requérant des compétences d'évaluation, motrices ou cognitives.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de tolérance :
La tolérance de Benlysta chez les patients présentant un lupus systémique a été évaluée au cours de 3 études contrôlées versus placebo.
Les données ci-dessous décrivent une exposition à Benlysta à raison de 10 mg/kg chez 674 patients présentant un lupus systémique, dont 472 ont été exposés pendant au moins 52 semaines. Les données de tolérance présentées couvrent des périodes pouvant dépasser 52 semaines chez certains patients.
Les données après commercialisation sont également incluses.
Benlysta a été administré à ces patients par perfusion intraveineuse pendant 1 heure, à raison de 10 mg/kg, aux jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours pendant 52 semaines.
La majorité des patients recevait également un ou plusieurs traitements concomitants pour le lupus systémique comme : corticoïdes, immunosuppresseurs, antipaludéens, anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Des effets indésirables ont été rapportés chez 93 % des patients traités par Benlysta et 92 % des patients sous placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (incidence d'au moins 10 % chez les patients présentant un lupus systémique traités par Benlysta conjointement aux traitements standards et supérieure d'au moins 1 % par rapport au bras placebo) étaient les nausées, les diarrhées et la fièvre. La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7 % pour les patients traités par Benlysta ainsi que pour ceux sous placebo.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).
Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections bactériennes, par exemple, bronchite, cystite.
Fréquent	Gastro-entérite virale, pharyngite, rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions d'hypersensibilité*
Peu fréquent	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Rare	Réactions d'hypersensibilité retardée non aiguës
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Migraine

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, rash
Affections musculosquelettiques et maladies du tissu conjonctif	
Fréquent	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions liées à la perfusion *, fièvre

* Réactions d'hypersensibilité : regroupent un ensemble de termes incluant notamment l'anaphylaxie, et pouvant se manifester par différents symptômes tels qu'hypotension, angio-œdème, urticaire ou autre rash, prurit et dyspnée
Réactions liées à la perfusion : regroupent un ensemble de termes pouvant se manifester par différents symptômes tels que bradycardie, myalgie, maux de tête, rash, urticaire, pyrexie, hypotension, hypertension, vertiges et arthralgies. Du fait d'une similitude des signes et symptômes, il n'est pas toujours possible de différencier les réactions d'hypersensibilité des réactions liées à la perfusion.

Description de certains effets indésirables :

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité :
L'incidence des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité survenant le jour de la perfusion ou pendant la perfusion a été de 17 % dans le groupe recevant Benlysta et de 15 % dans le groupe placebo, et respectivement 1 % et 0,3 % ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Ces réactions ont été généralement observées le jour de la perfusion, mais des réactions d'hypersensibilité aiguë peuvent également survenir le jour suivant. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être sujets à un risque accru de réactions.

Infections :
L'incidence globale des infections a été de 70 % dans le groupe recevant Benlysta et de 67 % dans le groupe placebo. Les infections survenues chez au moins 3 % des patients recevant Benlysta et avec une incidence supérieure d'au moins 1 % par rapport à l'incidence dans le bras placebo ont été les suivantes : rhinopharyngite, bronchite, pharyngite, cystite et gastroentérite virale. 5 % des patients recevant Benlysta ou du placebo ont eu des infections graves. Des infections entraînant l'arrêt du traitement sont survenues chez 0,6 % des patients recevant Benlysta et 1 % de ceux recevant le placebo. Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par Benlysta. Certaines infections étaient sévères ou d'issue fatale.

Leucopénie :
L'incidence de la leucopénie rapportée en tant qu'effet indésirable a été de 4 % dans le groupe recevant Benlysta et de 2 % dans celui sous placebo.

Troubles psychiatriques :
Une insomnie est survenue chez 7 % des patients traités par Benlysta et 5 % chez ceux recevant le placebo. Une dépression a été rapportée chez 5 % des patients traités par Benlysta et 4 % chez ceux recevant le placebo.

Troubles gastro-intestinaux :
les patients en surpoids (IMC > 30 kg/m^2) traités par Benlysta ont présenté plus fréquemment des nausées, vomissements et diarrhées que ceux sous placebo, comparativement aux patients de poids normal (IMC ⩾ 18,5 à ⩽ 30 kg/m^2). Aucun des troubles gastro-intestinaux survenus chez les patients en surpoids n'a été grave.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience clinique relative au surdosage de Benlysta est limitée. Les effets indésirables rapportés dans les cas de surdosage étaient semblables à ceux attendus avec le bélimumab.
Deux doses atteignant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées à des patients à 21 jours d'intervalle par perfusion intraveineuse. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'a été observée chez ces patients comparativement à ceux traités avec des doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.
En cas de surdosage accidentel, les patients doivent être attentivement surveillés et un traitement adapté pourra être administré si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA26).

Mécanisme d'action :
Benlysta est un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Benlysta bloque la liaison de la protéine soluble BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B) à ses récepteurs sur les lymphocytes B. Benlysta ne se lie pas directement aux lymphocytes B mais, en se liant à BLyS, Benlysta inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.
Les taux de BLyS sont élevés chez les patients souffrant de lupus systémique et d'autres maladies auto-immunes. Il existe un lien entre le taux plasmatique de BLyS et l'activité du lupus systémique. La contribution relative des taux de BLyS à la physiopathologie du lupus systémique n'est pas totalement élucidée.

Effets pharmacodynamiques :
Des modifications des biomarqueurs ont été observées au cours des essais cliniques. Chez les patients présentant une hypergammaglobulinémie, une normalisation du taux d'IgG a été observée à la semaine 52 chez 49% des patients sous Benlysta et chez 20 % de ceux sous placebo.
Parmi les patients présentant des anticorps anti-ADN natifs, les taux en anticorps anti-ADN natifs se sont négativés chez 16 % des patients sous Benlysta, contre seulement 7 % des patients sous placebo à la semaine 52.
Chez les patients présentant des taux de complément bas, une normalisation des taux de C3 et C4 a été observée à la semaine 52 chez respectivement 38 % et 44 % des patients sous Benlysta et chez 17 % et 19 % de ceux sous placebo.
Parmi les anticorps anti-phospholipides, seuls les anticorps anticardiolipine ont été mesurés. Pour les anticorps IgA anticardiolipine une réduction de 37 % (p = 0,0003) a été observée à la semaine 52, pour les anticorps IgG anti-cardiolipine une réduction de 26 % (p = 0,0324) a été observée à la semaine 52 et pour les anticorps IgM anticardiolipine une réduction de 25% (p = NS ; 0,46) a été observée.
Les modifications des taux de lymphocytes B (comprenant les lymphocytes B naïfs, B mémoires et activés, et les plasmocytes) et d'IgG apparaissant chez des patients traités par du belimumab administré par voie intraveineuse ont été évaluées dans une étude d'extension non contrôlée à long terme. Après 7 ans et demi de traitement (incluant l'étude pivot de 72 semaines), une diminution substantielle et prolongée des différentes sous-populations de lymphocytes B a été observée, conduisant à une réduction médiane de 87 % des lymphocytes B naïfs, de 67 % des lymphocytes B mémoires, de 99 % des lymphocytes B activés, et une réduction médiane de 92 % des cellules plasmatiques après plus de 7 ans de traitement. Après environ 7 ans, une réduction médiane de 28 % des taux d'IgG a été observée, avec 1,6 % des sujets ayant présenté une diminution des taux d'IgG en-dessous de 400 mg/dl. Au cours de l'étude, l'incidence rapportée des effets indésirables est restée globalement stable ou a diminué.

Immunogénicité :
La sensibilité du test pour les anticorps neutralisants et les auto-anticorps anti-bélimumab non spécifiques (Anti-Drug Antibody : ADA) est limitée par la présence du médicament dans les échantillons prélevés. L'apparition d'anticorps neutralisants et d'anticorps non spécifiques anti-bélimumab dans la population étudiée n'est donc pas connue.
Au cours des deux études de phase III, des anticorps anti-bélimumab ont été détectés de façon persistante chez 4 patients sur 563 (0,7 %) appartenant au groupe recevant 10 mg/kg de bélimumab et 27 patients sur 559 (4,8 %) appartenant au groupe recevant 1 mg/kg de bélimumab.
Parmi les patients de ces études de phase III ayant des taux persistants d'anticorps, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) et 1/4 (25 %) des patients appartenant respectivement au groupe placebo, 1 mg/kg et 10 mg/kg, ont présenté des effets indésirables le jour de l'administration du bélimumab. Ces réactions liées à la perfusion n'ont pas été jugées graves et présentaient une gravité légère à modérée. Peu de patients ayant des ADA positifs ont développé des effets indésirables graves/sévères. La fréquence des réactions liées à la perfusion chez les patients ayant des ADA positifs persistants est comparable à celle des patients n'ayant pas d'ADA : 75/552 (14 %) des patients sous placebo, 78/523 (15 %) des patients recevant 1 mg/kg et 83/559 (15 %) des patients recevant 10 mg/kg.

Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité de Benlysta a été évaluée lors de 2 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, menées chez 1684 patients ayant un diagnostic de lupus systémique, en accord avec les critères de classification de l'American College of Rheumatology. Les patients ayant une maladie lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment ; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ⩾ 6 et des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs [titre AAN ⩾ 1:80] et/ou des anticorps anti-ADN natifs positifs [⩾ 30 unités/ml]). Les patients recevaient un traitement pour leur maladie lupique comportant (seuls ou en association) : corticoïdes, antipaludéens, AINS ou immunosuppresseurs. Le protocole de ces deux études était similaire sauf pour la durée de traitement : l'étude BLISS-76 étant sur une période de 76 semaines et l'étude BLISS-52 sur 52 semaines. Pour ces deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été déterminé au bout de 52 semaines.
Les patients atteints de néphrite lupique sévère active et ceux qui présentaient des manifestations sévères et actives du CNS liées au lupus ont été exclus.
BLISS-76 a été menée principalement en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Les patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes (76 % ; > 7,5 mg/jour : 46 %), des immunosuppresseurs (56 %) et des antipaludéens (63 %).
BLISS-52 a été menée principalement en Amérique du Sud, en Europe de l'Est, en Asie et en Australie. Les patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes (96 % ; > 7,5 mg/jour : 69 %), des immunosuppresseurs (42 %) et des antipaludéens (67 %).
Le jour de l'inclusion, 52 % des patients avaient un lupus systémique très actif (score SELENA-SLEDAI ⩾ 10), 59 % d'entre eux présentaient des atteintes cutanéomuqueuses, 60 % des atteintes musculoarticulaires, 16 % des troubles hématologiques, 11 % une atteinte rénale et 9 % des atteintes vasculaires (BILAG A ou B à l'inclusion).
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite (SRI = SLE Responder Index) défini par une réponse à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, pour chacun des critères suivants :
- réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI ;
  et
- pas de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou 2 BILAG B ;
  et
- pas d'aggravation de l'état de santé global du patient selon le jugement du médecin (défini par une augmentation > 0,30 point sur l'échelle visuelle analogique PGA [Physician's Global Assessment]).

Cet index (SRI) mesure la réduction de l'activité de la maladie lupique, sans atteinte d'un nouvel organe ou système ni aggravation de l'état de santé global du patient.

Tableau 1 : Taux de réponse à 52 semaines

BLISS-76		BLISS-52		Analyse poolée des études BLISS-76 et BLISS-52	
Placebo * (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg * (n = 273)	Placebo * (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg * (n = 290)	Placebo * (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg * (n = 563)
Réponse					
Taux de réponse (SRI)					
33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Différence observée versus placebo					
	9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo					
	1,52 (1,07-2,15)		1,83 (1,30-2,59)		1,68 (1,32-2,15)
Composantes du SRI					
Pourcentage de patients avec une diminution ⩾ 4 points du score SELENA-SLEDAI					
35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG (1A ou 2B)					
65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA)					
62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

* Avec traitement standard/prise en charge habituelle.

L'analyse poolée des deux études a montré que le pourcentage de patients recevant > 7,5 mg/jour de prednisone (ou équivalent) le jour de l'inclusion, et dont la dose moyenne de corticoïde a été diminuée d'au moins 25 % pour atteindre une dose de prednisone (ou équivalent) ⩽ 7,5 mg/jour au cours des semaines 40 à 52, était de 17,9 % pour le groupe Benlysta et de 12,3 % pour le groupe placebo (p = 0,0451).
Les poussées lupiques ont été définies par l'index « Modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index ». Dans l'analyse poolée, le délai moyen jusqu'à la première poussée a été retardé chez les patients recevant le bélimumab, comparés à ceux recevant le placebo (110 contre 84 jours, risque relatif = 0,84, p = 0,012). Des poussées sévères ont été observées chez 15,6 % des patients du groupe Benlysta et chez 23,7 % des patients du groupe placebo après 52 semaines (différence de traitement observée = - 8,1 % ; risque relatif = 0,64, p = 0,0011).
Dans l'analyse poolée, Benlysta a montré comparativement au placebo, une réduction de la fatigue mesurée sur l'échelle de fatigue (FACIT-F). La variation moyenne du score à la semaine 52 par rapport à l'inclusion est significativement plus importante dans le groupe Benlysta comparativement au groupe placebo (4,70 vs 2,46, p = 0,0006).
Les analyses univariées et multivariées du critère principal au sein de sous-groupes prédéfinis ont montré que le bénéfice le plus important avait été observé chez les patients présentant une maladie fortement active, notamment les patients avec un score SELENA-SLEDAI ⩾ 10, les patients nécessitant des corticoïdes pour contrôler leur maladie et ceux présentant des taux de complément bas.
Une analyse post-hoc a identifié des sous-populations de patients fortement répondeurs, tels que les patients présentant à l'inclusion, un taux de complément bas et des anticorps anti-ADN natifs positifs, voir tableau 2. Parmi ces patients, 64,5 % avaient un score SELENA-SLEDAI ⩾ 10 à l'inclusion.

Tableau 2 : Patients avec un taux de complément bas et présence d'anticorps anti-ADN natifs à l'inclusion

Sous-population	Anticorps anti-ADN natifs et taux de complément bas	
Données poolées des études BLISS-76 et BLISS-52	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
- Taux de réponse (SRI) à 52 semaines (%) - Différence observée versus placebo (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001) 19,8
- Taux de réponse SRI (excluant les variations du taux de complément et d'anticorps anti-ADN natifs) à 52 semaines (%) - Différence observée versus placebo (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001) 17,3
Poussées sévères sur 52 semaines : - Patients présentant une poussée sévère (%) - Différence observée versus placebo (%) - Délai écoulé jusqu'à la poussée sévère [Risque Relatif (IC 95 %)]	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44, 0,85) [p = 0,0038]
- Réduction de prednisone de ⩾ 25 % par rapport à l'inclusion à ⩽ 7,5 mg/jour au cours des semaines 40 à 52 * (%) - Différence observée versus placebo (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964) 6,3
- Réduction de la fatigue (score FACIT) entre le jour de l'inclusion et la semaine 52 (moyenne) - Différence observée versus placebo (différence moyenne)	1,99	4,21 (p = 0,0048) 2,21
Étude BLISS-76 uniquement	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
- Taux de réponse (SRI) à 76 semaines (%) - Différence observée versus placebo (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160) 12,1

* Parmi les patients prenant une dose de prednisone > 7,5 mg/jour à l'inclusion.

Age et race :
Il y avait trop peu de patients âgés de plus de 65 ans ou noirs/afro-américains inclus dans les essais cliniques pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes sur les effets de l'âge ou de la race sur les résultats cliniques.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Benlysta dans une ou plusieurs sous-populations pédiatriques atteintes du lupus systémique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques mentionnés ci-dessous ont été calculés à partir des paramètres de populations estimés chez 563 patients ayant reçu 10 mg/kg de Benlysta dans les deux études de phase III.

Absorption :
Benlysta est administré par perfusion intraveineuse. Les concentrations sériques maximales de bélimumab ont généralement été observées à la fin, ou juste après, la perfusion. La concentration sérique maximale était de 313 µg/ml (intervalle : 173-573 µg/ml), basée sur la simulation du profil des concentrations en fonction du temps, en utilisant les valeurs typiques des paramètres du modèle de pharmacocinétique de population.

Distribution :
Le volume de distribution global du bélimumab dans les tissus est de 5,29 litres.

Biotransformation :
Le bélimumab est une protéine dont le métabolisme escompté se fait par dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques largement distribués. Aucune étude classique sur le métabolisme n'a été menée.

Élimination :
Les concentrations sériques de bélimumab diminuent de manière bi-exponentielle, avec une demi-vie de distribution de 1,75 jour et une demi-vie terminale de 19,4 jours. La clairance systémique est de 215 ml/jour (intervalle : 69-622 ml/jour).

Populations particulières :

Population pédiatrique :
Aucune donnée pharmacocinétique relative aux patients pédiatriques n'est disponible.

Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Benlysta a été étudié chez un nombre restreint de patients âgés. Sur l'ensemble de la population étudiée atteinte de lupus systémique et traitée par voie intraveineuse, l'âge n'a pas eu d'incidence sur l'imprégnation en bélimumab selon l'analyse de pharmacocinétique de population. Toutefois, étant donné le nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus, l'incidence de l'âge ne peut être exclue définitivement.

Insuffisance rénale :
Aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de Benlysta. Au cours du développement clinique, Benlysta a été étudié chez les patients souffrant d'un lupus systémique et insuffisants rénaux (261 patients ayant une insuffisance rénale modérée, avec une clairance de la créatinine ⩾ 30 et < 60 ml/min ; 14 patients ayant une insuffisance rénale sévère, avec une clairance

de la créatinine ⩾ 15 et < 30 ml/min). La diminution de la clairance systémique estimée selon le modèle de pharmacocinétique de population pour les patients dans la partie moyenne des catégories d'insuffisance rénale comparée aux patients avec une clairance moyenne de la créatinine (79,9 ml/min) était de 1,4 % en cas d'insuffisance rénale légère (75 ml/min), 11,7 % en cas d'insuffisance rénale modérée (45 ml/min) et 24,0 % en cas d'insuffisance rénale sévère (22,5 ml/min). Bien que la protéinurie (⩾ 2 g/jour) augmente la clairance du bélimumab et que la diminution de la clairance de la créatinine diminue la clairance du bélimumab, ces effets sont compris dans l'intervalle attendu de la variabilité. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bélimumab. Les enzymes protéiques largement distribués catabolisent les molécules IgG1 telles que le bélimumab. Ces enzymes ne sont pas limitées aux tissus hépatiques et les variations de la fonction hépatique sont peu susceptibles d'affecter l'élimination du bélimumab.

Poids/IMC :

Le dosage du bélimumab adapté au poids permet de réduire l'imprégnation chez les patients présentant une insuffisance pondérale (IMC < 18,5) et d'accroître celle des patients en surpoids (IMC ⩾ 30).

Les variations de l'imprégnation en fonction de l'IMC n'ont pas induit de changement dans l'efficacité. L'imprégnation accrue chez les patients en surpoids recevant 10 mg/kg de bélimumab n'a pas entraîné d'augmentation globale des fréquences d'effets indésirables ou des effets indésirables graves, comparés aux patients en surpoids recevant un placebo. Cependant, une fréquence élevée de nausées, vomissements et diarrhées a été observée chez les patients en surpoids. Aucun des troubles digestifs dont ont souffert les patients en surpoids n'a été grave.

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients en insuffisance pondérale ou en surpoids.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité en doses répétées et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

L'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée chez les singes a permis d'obtenir la diminution attendue du nombre de lymphocytes B périphériques et du tissu lymphoïde sans incidence toxicologique associée.

Des études sur la reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus femelles gestantes qui ont reçu du bélimumab à la dose de 150 mg/kg par voie intraveineuse (environ 9 fois l'exposition clinique maximale prévue pour l'homme), toutes les 2 semaines pendant 21 semaines. Le traitement par Benlysta n'a été associé à aucun effet délétère direct ou indirect sur la toxicité maternelle, la toxicité pour le développement ou la tératogénicité. Les résultats liés à ce traitement sont limités en raison de la diminution réversible attendue des lymphocytes B chez les mères et les bébés, ainsi que de la diminution réversible du taux d'IgM chez les bébés singes. Le nombre de lymphocytes B est rétabli après l'arrêt du traitement par bélimumab 1 an environ post-partum chez les femelles singes adultes et chez les bébés singes après 3 mois environ de vie. Les taux d'IgM chez les bébés singes exposés au bélimumab in utero sont restaurés après 6 mois.

Des études de toxicologie à doses répétées de bélimumab menées pendant 6 mois à doses inférieures ou égales à 50 mg/kg ont permis d'évaluer les effets sur la fertilité des singes mâles et femelles. Aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles sexuellement matures. Une évaluation informelle du cycle menstruel des femelles n'a mis en évidence aucune modification liée au bélimumab.

Le bélimumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude sur sa génotoxicité n'a été menée. De même, aucune étude sur sa carcinogénicité ou sur les effets sur la fertilité (des hommes ou des femmes) n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le bélimumab n'est pas compatible avec le glucose à 5 %.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacons non ouverts :

Durée de conservation : 5 ans.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée :

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, la solution reconstituée, si non utilisée immédiatement, doit être conservée à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Solution reconstituée et diluée pour la perfusion :

La solution de Benlysta diluée dans une solution injectable (chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9 %], chlorure de sodium à 4,5 mg/ml [0,45 %] ou Ringer Lactate) peut être conservée entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Le temps total entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation de la solution pour perfusion :

Reconstitution :

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

Laisser le flacon pendant 10 à 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Lors des étapes de reconstitution et de dilution, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 21 - 25 G pour percer le bouchon du flacon.

- Benlysta 120 mg : Le flacon à usage unique de 120 mg de bélimumab est reconstitué avec 1,5 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/ml.
- Benlysta 400 mg : Le flacon à usage unique de 400 mg de bélimumab est reconstitué avec 4,8 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/ml.

Le jet de l'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi du flacon pour limiter la formation de mousse. Remuer doucement le flacon pendant 60 secondes. Amener le flacon à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant la reconstitution, remuer doucement pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. **Ne pas secouer.** La reconstitution dure normalement 10 à 15 minutes après l'injection d'eau ppi. Elle peut cependant nécessiter jusqu'à 30 minutes.

Protéger la solution reconstituée de la lumière.

Si un dispositif mécanique de reconstitution est utilisé pour reconstituer Benlysta, sa vitesse de rotation doit être inférieure à 500 rpm et le temps de rotation ne doit pas durer plus de 30 minutes.

Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore à jaune pâle, sans particules. De petites bulles d'air sont toutefois attendues et sont considérées comme acceptables.

- Benlysta 120 mg : Après la reconstitution, un volume de 1,5 ml (correspondant à 120 mg de bélimumab) peut être prélevé de chaque flacon.
- Benlysta 400 mg : Après la reconstitution, un volume de 5 ml (correspondant à 400 mg de bélimumab) peut être prélevé de chaque flacon.

Dilution :

Le médicament reconstitué est dilué dans 250 ml de solution injectable : chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou Ringer Lactate.

Les solutions pour voie intraveineuse contenant du glucose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées.

Dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml de solution injectable (chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9 %], chlorure de sodium à 4,5 mg/ml [0,45 %] ou Ringer Lactate), prélever et jeter un volume égal au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose du patient. Ajouter ensuite le volume requis de la solution reconstituée de Benlysta dans la poche ou le flacon de perfusion. Retourner doucement la poche ou le flacon pour mélanger la solution. Toute solution non utilisée dans les flacons doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution de Benlysta pour mettre en évidence la présence de particule ou un changement de coloration avant l'administration. Jeter la solution si des particules ou une décoloration sont observées.

Le temps écoulé entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

Mode d'administration :

Benlysta est administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré conjointement à d'autres produits par la même voie intraveineuse.

Aucune étude sur la compatibilité physique ou biochimique n'a été menée afin d'évaluer la coadministration de Benlysta avec d'autres produits.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Benlysta et les poches en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie.

AMM EU /1/11/700/001 ; CIP 3400958087585 (RCP rév 20.03.17) 120 mg.
EU /1/11/700/002 ; CIP 3400958087646 (RCP rév 20.03.17) 400 mg.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Exploitant :

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

BENZATHINE BENZYLPÉNICILLINE SANDOZ ®

benzathine benzylpénicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (de couleur blanc-crème) *et solvant pour suspension injectable IM à 1,2 MUI et à 2,4 MUI :* Flacon de poudre + ampoule de solvant de 5 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*par flacon*	
Benzathine benzylpénicilline (DCI)	1,2 MUI	2,4 MUI

Excipients : povidone, siméthicone, citrate de sodium, mannitol (E421).

Solvant :	*par ampoule*
Eau pour préparations injectables	5 ml

Excipients à effet notoire : phospholipides de soja.

DC INDICATIONS

Benzathine Benzylpénicilline Sandoz est indiqué chez les adultes, adolescents, enfants et nouveau-nés dans le traitement et la prophylaxie des infections suivantes dues à des bactéries sensibles à la pénicilline (cf Pharmacodynamie) :

Pour le traitement de :
- érysipèle,
- syphilis : syphilis précoce (primaire et secondaire),
- syphilis tardive (à l'exception de la neurosyphilis et d'anomalies du LCR),
- pian,
- pinta.

Pour la prophylaxie de :
- rhumatisme articulaire aigu (chorée, cardiopathie rhumatismale),
- glomérulonéphrite post-streptococcique,
- érysipèle.

Lors de l'utilisation de Benzathine Benzylpénicilline Sandoz, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses recommandées dépendent de la sévérité et du type d'infection, de l'âge et de la fonction hépatique et rénale du patient. Les recommandations internationales doivent être prises en compte en plus des recommandations nationales ou locales pour certaines indications spécifiques (par exemple syphilis : prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu).

Dose et durée du traitement :

Traitement général :
- Adultes et adolescents : 1,2 MUI une fois par semaine.
- Enfants > 30 kg de poids corporel : 1,2 MUI une fois par semaine.
- Enfants < 30 kg de poids corporel : 600 000 UI une fois par semaine.

Durée du traitement : dose unique.

(Dans les maladies d'origine streptococcique, un traitement d'au moins 10 jours est conseillé pour éviter des complications secondaires. Une injection unique est généralement suffisante pour un traitement avec Benzathine Benzylpénicilline Sandoz 600 000 UI*, poudre et solvant pour suspension injectable (IM), Benzathine Benzylpénicilline Sandoz 1,2 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) ou Benzathine Benzylpénicilline Sandoz 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (IM)).

* Ce dosage n'est pas commercialisé en France.

Traitement de la syphilis :

Stade primaire et secondaire :
- Adultes et adolescents : 1 x 2,4 MUI.
- Enfants : 50 000 UI/kg de poids corporel, sans toutefois dépasser 2,4 MUI.

(Le traitement doit être répété si les symptômes cliniques réapparaissent ou si les résultats de laboratoire restent fortement positifs.)

Durée du traitement : dose unique.

Syphilis stade tardif (syphilis séropositive latente) :
- Adultes et adolescents : 2,4 MUI une fois par semaine.
- Enfants : 50 000 UI/kg de poids corporel, sans dépasser 2,4 MUI.

Durée du traitement : 3 semaines.

Traitement de la syphilis congénitale : sans atteinte neurologique :
- Nouveau-nés et nourrissons : 1 x 50 000 UI/kg de poids corporel.

Durée du traitement : dose unique.

Traitement du pian et de la pinta :
- Adultes et adolescents : 1 x 1,2 MUI.
- Enfants > 30 kg de poids corporel : 1 x 1,2 MUI.
- Enfants < 30 kg de poids corporel : 1 x 600 000 UI.

Durée du traitement : dose unique.

Prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu, de la glomérulonéphrite post-streptococcique et de l'érysipèle :
- Adultes et adolescents : 1 x 1,2 MUI toutes les 3 à 4 semaines.
- Enfants > 30 kg de poids corporel : 1 x 1,2 MUI toutes les 3 à 4 semaines.
- Enfants < 30 kg de poids corporel : 1 x 600 000 UI toutes les 3 à 4 semaines.

Durée du traitement :
a) sans atteinte cardiaque : au moins 5 ans ou jusqu'à l'âge de 21 ans (la durée la plus longue devra être retenue),
b) atteinte cardiaque transitoire : au moins 10 ans ou jusqu'à l'âge de 21 ans (la durée la plus longue devra être retenue),
c) atteinte cardiaque persistante : au moins 10 ans ou jusqu'à l'âge de 40 ans (la durée la plus longue devra être retenue) ; une prophylaxie à vie est parfois nécessaire.

Populations particulières :

Patients insuffisants rénaux :

Benzathine Benzylpénicilline Sandoz : dose pour adultes, adolescents et enfants selon la clairance de la créatinine			
Clairance de la créatinine en mL/min	100 - 60	50 - 10	< 10
Créatinine sérique en mg %	0,8 - 1,5	1,5 - 8,0	15
Proportion de la dose quotidienne normale de Benzathine Benzylpénicilline Sandoz	100 %	75 %	20 - 50 % (1 - 3 MUI/j max.)
Intervalle d'administration	en 1 adminis-tration unique	en 1 adminis-tration unique	en 2 - 3 adminis-trations uniques

Patients hémodialysés :

La benzathine benzylpénicilline peut être éliminée par hémodialyse. On ne dispose pas de données sur l'influence de la dialyse sur les niveaux plasmatiques de benzylpénicilline. La décision de traiter des patients dialysés avec Benzathine Benzylpénicilline Sandoz doit donc être évaluée au cas par cas.

Patients insuffisants hépatiques :

Dans les cas d'insuffisance hépatique et rénale très sévères, il peut exister un délai entre la dégradation et l'élimination des pénicillines.

MODE D'ADMINISTRATION :

La préparation est **strictement destinée à l'injection intramusculaire** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'injection ne doit pas être administrée dans des tissus mal perfusés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Benzathine Benzylpénicilline Sandoz doit être administrée par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supéro-externe du muscle grand fessier ou dans la zone ventro-glutéale de Hochstetter avec l'aiguille orientée vers la crête iliaque ou selon la méthode de Hochstetter. L'aiguille doit être aussi verticale que possible par rapport à la surface de la peau et l'injection aussi loin que possible des principaux vaisseaux. Dans tous les cas, une aspiration doit être effectuée avant l'injection. Si une aspiration de sang ou une douleur surviennent pendant l'injection, celle-ci doit être arrêtée.

Chez les enfants, les muscles médio-latéraux de la cuisse (quadriceps fémoral) constituent le site d'injection recommandé.

L'injection dans le muscle deltoïde n'est appropriée que si la masse musculaire est adéquate ; dans ce cas, il convient de faire attention au nerf radial.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, la zone périphérique du quadrant supéro-externe de la région fessière ne doit être utilisée comme zone d'injection que dans des cas exceptionnels (par exemple brûlures étendues) afin d'éviter des lésions du nerf sciatique.

Pour les préparations retard, un volume total de 5 mL par site d'injection est considéré comme la limite tolérée. Ainsi, ne pas administrer plus de 5 mL de la suspension prête à être injectée en un site unique, quel que soit le moment.

L'injection doit être effectuée le plus lentement possible et seulement en exerçant une faible pression. Il faut éviter de « frotter » après l'injection.

Des réactions locales sévères peuvent survenir pendant l'administration intramusculaire, en particulier chez les jeunes enfants. Dans la mesure du possible, en prenant notamment en compte les indications thérapeutiques et les schémas d'administration et en estimant le rapport bénéfice-risque, des traitements alternatifs, tels qu'un traitement intraveineux avec une pénicilline appropriée, devraient être pris en considération (voir également rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active benzathine benzylpénicilline, aux autres pénicillines, au soja, à la cacahuète ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Antécédents de réactions d'hypersensibilité immédiate sévère (par exemple une anaphylaxie) aux autres bêta-lactamines (exemples : céphalosporines, carbapénèmes ou monobactames).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Benzathine Benzylpenicilline Sandoz ne doit pas être utilisée dans des tissus dont la perfusion est réduite.

Avant de débuter un traitement par Benzathine Benzyl-

penicilline Sandoz, il convient de rechercher attentivement l'existence d'antécédents de réactions allergiques aux pénicillines, céphalosporines ou autres bêta-lactamines (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par les pénicillines. Ces réactions sont plus fréquentes chez des individus présentant des antécédents d'allergie à la pénicilline et chez des sujets atopiques. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par Benzathine Benzylpenicilline Sandoz et la mise en place d'un traitement adapté.
Si possible, un test d'hypersensibilité devrait être pratiqué avant le traitement. Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de symptômes allergiques et de la nécessité de les signaler. Il convient d'être prudent chez les patients atteints des pathologies suivantes :
- terrain allergique ou asthme bronchique : il existe un risque accru de réaction d'hypersensibilité,
- insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration pour l'ajustement posologique),
- insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

De manière générale, en particulier chez certains patients exposés, une surveillance médicale doit être assurée si possible pendant au moins une demi-heure après l'administration de l'antibiotique étant donné que des réactions allergiques immédiates sévères graves peuvent survenir même après la première administration.
Lors du traitement de la syphilis, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir en raison de l'action bactéricide de la pénicilline sur les bactéries. 2 à 12 heures après l'administration, des céphalées, de la fièvre, des sueurs, des frissons, des myalgies, des arthralgies, des nausées, une tachycardie, une hypertension suivie d'une hypotension peuvent survenir. Ces symptômes disparaissent au bout de 10 à 12 heures. Les patients doivent être informés qu'il s'agit d'une réaction habituelle, transitoire de l'antibiothérapie. Un traitement approprié doit être instauré pour mettre fin ou atténuer une réaction de Jarisch-Herxheimer (cf Effets indésirables).
En cas de traitement à long terme (plus de 5 jours), une surveillance de la formule sanguine et des tests de la fonction rénale sont recommandés.
Une vigilance est requise pour éviter la prolifération de germes résistants. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de survenue d'infections secondaires.
En cas de diarrhée sévère et persistante, une colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques (diarrhée sanglante/mucoïde, aqueuse, douleurs abdominales sourdes diffuses à spasmodiques, fièvre, ténesme occasionnel) doit être envisagée, celle-ci pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, le traitement par Benzathine Benzylpenicilline Sandoz doit être immédiatement arrêté et un traitement doit être instauré en fonction des résultats microbiologiques. Il ne faut pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.
Si une atteinte neurologique ne peut être exclue chez les patients ayant une syphilis congénitale, des pénicillines qui permettent d'atteindre des concentrations plus élevées dans le liquide céphalo-rachidien doivent être utilisées.
Dans des maladies telles que la pneumonie sévère, l'empyème, la septicémie, la méningite ou la péritonite qui nécessitent des concentrations sériques de pénicilline plus élevées, un traitement alternatif tel qu'un sel alcalin hydrosoluble de la benzylpénicilline devrait être envisagé.
Remarques sur l'administration de Benzathine Benzylpenicilline Sandoz :
Une induration douloureuse peut survenir en cas d'administration sous-cutanée accidentelle. Des poches de glace sont utiles dans de tels cas.
Un syndrome de Hoigné peut survenir en cas d'injection intravasculaire involontaire (symptômes de choc avec sensation de mort, confusion, hallucinations, éventuellement cyanose, tachycardie et troubles moteurs, mais sans collapsus circulatoire), provoqué par des microemboles de la suspension. Les symptômes régressent en une heure. Si l'aggravation est importante, l'administration parentérale de sédatifs est indiquée.
En cas d'injection intra-artérielle involontaire, en particulier chez les enfants, des complications graves peuvent survenir telles qu'une occlusion vasculaire, une thrombose et une gangrène. Les signes initiaux sont des plaques pâles dans la zone cutanée de la région fessière. Suite à une forte pression lors de l'injection, une administration rétrograde du liquide injecté dans l'artère iliaque commune, l'aorte ou les artères spinales peut se produire.
Les injections répétées dans une zone limitée du tissu musculaire, associées au traitement à long terme avec des pénicillines-retard (par exemple dans le traitement de la syphilis) peuvent induire des lésions tissulaires et une vascularisation locale accrue. Les injections suivantes favorisent la pénétration de la substance dans le sang, soit par injection directe dans un vaisseau sanguin, soit provoquée par la pression de l'injection elle-même, soit par « frottement » du dépôt. Pendant le traitement à long terme il est donc recommandé d'administrer chaque injection à bonne distance de l'injection précédente.
Une diminution de l'élimination de la povidone (PVP) doit être envisagée en cas de dysfonctionnement de la fonction rénale. En raison de la quantité de povidone, il n'est pas exclu que l'administration fréquente ou prolongée puisse entraîner dans de très rares cas une accumulation de povidone dans le système réticulo-endothélial (SRE), ou un dépôt localisé et une formation de granulomes qui pourraient être confondus avec des tumeurs.
Effet sur les tests de diagnostic de laboratoire :
- Un test de Coombs direct positif se produit souvent (⩾ 1 % à < 10 %) chez les patients recevant 10 MUI (équivalent à 6 g) de benzylpénicilline ou davantage par jour. Après l'arrêt de la pénicilline, le test direct à l'antiglobuline peut rester encore positif pendant 6 à 8 semaines (cf Effets indésirables).
- La détermination des protéines urinaires avec les techniques de précipitation (acide sulfosalicylique, acide trichloroacétique), la méthode de Folin-Ciocalteu-Lowry ou la méthode du biuret peuvent donner des résultats faussement positifs. Les protéines urinaires doivent donc être déterminées par d'autres méthodes.
- La détermination des acides aminés urinaires par la méthode à la ninhydrine peut de la même manière, donner des résultats faussement positifs.
- Les pénicillines se lient à l'albumine. Une pseudo-bisalbuminémie peut donc être simulée lors de l'utilisation de méthodes électrophorétiques de détermination de l'albumine.
- Pendant le traitement par Benzathine Benzylpenicilline Sandoz, la détection non-enzymatique du glucose urinaire et la détection de l'urobilinogène peuvent s'avérer faussement positives.
- Lors de la détermination des 17-cétostéroïdes (par la réaction de Zimmermann) dans l'urine, des valeurs augmentées peuvent être observées pendant le traitement par Benzathine Benzylpenicilline Sandoz.

Ce médicament contient des phospholipides de soja, il convient de considérer un risque de réactions d'hypersensibilité.

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de la benzathine benzylpénicilline est déconseillée avec :
Sur la base du principe général de ne pas associer des antibiotiques bactéricides et bactériostatiques, Benzathine Benzylpénicilline Sandoz ne doit pas être associée avec des antibiotiques bactériostatiques.
La prudence est requise lors de la coadministration des médicaments suivants :
Probénécide : l'administration de probénécide entraîne l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la benzylpénicilline, avec comme résultat une augmentation de la concentration sérique et une prolongation de la demi-vie d'élimination. Le probénécide inhibe également le transport de la pénicilline à partir du liquide céphalorachidien, ce qui fait que l'administration concomitante de probénécide réduit encore davantage la pénétration de la benzylpénicilline dans le tissu cérébral.
Méthotrexate : lors d'une administration avec la benzathine benzylpénicilline, l'excrétion du méthotrexate est réduite. Cela peut entraîner une augmentation des effets de la toxicité du méthotrexate. L'association avec le méthotrexate n'est pas recommandée.
Anticoagulants : l'utilisation concomitante avec des anticoagulants oraux peut augmenter l'effet des anti-vitamines K et le risque de saignement. Il est recommandé de contrôler régulièrement l'*International Normalized Ratio* (INR) et d'ajuster la posologie des anti-vitamines K en conséquence, pendant et après le traitement avec Benzathine Benzylpénicilline Sandoz.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La benzathine benzylpénicilline traverse le placenta. Les études menées chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. Benzathine Benzylpénicilline Sandoz peut être utilisé pendant la grossesse si l'indication est justifiée et avec une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques.
ALLAITEMENT :
La benzathine benzylpénicilline est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. La concentration dans le lait maternel peut atteindre 2 à 15 % des concentrations sériques de la mère.
Bien qu'aucun effet indésirable chez les nourrissons allaités au lait maternel n'ait été rapporté jusqu'ici, il faut cependant tenir compte de la possibilité d'une sensibilisation ou d'une interférence avec la flore intestinale.
L'allaitement devra être interrompu en cas de survenue de diarrhée, candidose ou d'éruption cutanée chez l'enfant.
Chez les nourrissons qui sont également alimentés avec des aliments infantiles, les mères doivent tirer et jeter le lait maternel pendant le traitement par la benzathine benzylpénicilline. L'allaitement maternel peut être repris 24 heures après l'arrêt du traitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude sur la fertilité n'a été menée chez les humains. Les études sur les fonctions de reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'ont pas montré d'effet nocif sur la fertilité. On ne dispose d'aucune étude de fertilité à long terme menée sur des animaux.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la survenue de possibles effets indésirables graves (par exemple choc anaphylactique avec collapsus et réactions anaphylactoïdes, voir également rubrique Effets indésirables), Benzathine Benzylpénicilline Sandoz peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système d'organe et leur fréquence est classée de la manière suivante :
Très fréquent : ⩾ 1/10.
Fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10.
Peu fréquent : ⩾ 1/1 000, < 1/100.
Rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1 000.
Très rare : < 1/10 000.
Indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles.
Infections et infestations :
- Fréquent : candidoses.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie, agranulocytose.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions allergiques : urticaire, angiœdème, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, fièvre, arthralgie, choc anaphylactique avec collapsus et réactions anaphylactoïdes (asthme, purpura, symptômes gastro-intestinaux).
- Indéterminée : maladie sérique. Lors du traitement de la syphilis, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir en raison de la lyse bactérienne, caractérisée par de la fièvre, des frissons, des symptômes généraux et focaux. Chez les patients atteints de mycose cutanée, des réactions para-allergiques peuvent survenir, étant donné qu'une antigénicité commune peut exister entre les pénicillines et les métabolites des dermatophytes.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée, nausées.
- Peu fréquent : stomatite et glossite, vomissements.
- Indéterminée : colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :
- Indéterminée : hépatite, cholestase.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : néphropathie, néphrite interstitielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Indéterminée : douleur au site d'injection, infiltrats au site d'injection. Syndrome de Hoigné et Syndrome de Nicolau.

Investigations :
Fréquent :
- test de Coombs direct positif,
- tests de détermination des protéines urinaires faussement positifs avec des techniques de précipitation (méthode de Folin-Ciocalteu-Lowry, méthode du biuret),
- tests de détermination des acides aminés urinaires faussement positifs (méthode à la ninhydrine),
- simulation de pseudo-bisalbuminémie lors de la détermination de l'albumine par des méthodes électrophorétiques,
- tests non-enzymatiques de la détection du glucose urinaire et tests de l'urobilinogène faussement positifs,
- valeurs élevées lors de la détermination des 17-cétostéroïdes dans l'urine (lorsque la réaction de Zimmermann est utilisée) (cf Interactions).

Des réactions locales sont possibles chez les nourrissons. On ne peut exclure que dans de très rares cas et en raison de la teneur en povidone, il y ait une accumulation de la povidone dans le système réticulo-endothélial (SRE) ou un dépôt localisé et une formation de granulomes qui pourraient être confondus avec des tumeurs.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A des doses extrêmement élevées, les pénicillines peuvent induire une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions épileptiformes. En cas de suspicion de surdosage, une surveillance clinique et des mesures symptomatiques sont indiquées.
La benzylpénicilline peut être hémodialysée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antibactériens à usage systémique, pénicillines sensibles aux bêta-lactamases (code ATC : J01CE08).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action de la benzathine benzylpénicilline repose sur une inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne (pendant la phase de croissance) par fixation aux protéines de liaison à la pénicilline (PLPs), telle que l'inhibition des transpeptidases. Il en résulte une action bactéricide.
Relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie :
L'efficacité dépend dans une grande mesure du temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la CMI de la bactérie.
Mécanismes de résistance :
La résistance à la benzathine benzylpénicilline peut être due aux mécanismes suivants :
- Inactivation par les bêtalactamases : la benzathine benzylpénicilline n'est pas résistante aux bêtalactamases et n'a donc pas d'effet contre les bactéries productrices de bêtalactamases (par exemple staphylocoques ou gonocoques),
- Affinité réduite des PLPs pour la benzathine benzylpénicilline : la résistance acquise chez les pneumocoques et quelques autres streptocoques à la benzathine benzylpénicilline est due à des modifications des PLPs existantes par mutation. Toutefois, la formation d'une PLP supplémentaire avec une affinité réduite pour la benzathine benzylpénicilline est responsable de la résistance chez les staphylocoques résistant à la méthicilline (oxacilline),
- Chez les bactéries à Gram négatif, la pénétration inadéquate de la benzathine benzylpénicilline à travers la paroi cellulaire externe peut entraîner une inhibition insuffisante des PLPs,
- La benzathine benzylpénicilline peut être transportée activement hors de la cellule par des pompes d'efflux,
- La benzathine benzylpénicilline est partiellement ou totalement cross-résistante aux autres pénicillines et céphalosporines.

Concentrations critiques :
La détermination de la sensibilité à la benzylpénicilline est effectuée en utilisant des dilutions en série standards. Les résultats sont évalués sur la base des concentrations critiques établies pour la benzylpénicilline. Les concentrations minimales inhibitrices suivantes ont été établies pour les bactéries sensibles et résistantes :
Concentrations critiques EUCAST *(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)*

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Staphylococcus spp	⩽ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Streptococcus spp (Groupes A, B, C, G)	⩽ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae *	⩽ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptocoques du groupe « *Viridans* »	⩽ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria meningitidis	⩽ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	⩽ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
Anaérobies à Gram négatif	⩽ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Anaérobies à Gram positif	⩽ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Concentrations critiques non spécifiques d'espèces **	⩽ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

* Infections autres que méningite.
** Basés essentiellement sur la pharmacocinétique sérique.
Prévalence de la résistance acquise :
La prévalence de la résistance acquise pour une espèce peut varier en fonction de la géographie et du temps. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament peut être mis en cause du fait du niveau des prévalences de la résistance locale dans certains types d'infections, en particulier dans des infections graves ou lors de traitements inefficaces, situations pour lesquelles un diagnostic microbiologique devrait être posé, avec l'identification de la bactérie et de sa sensibilité à la benzylpénicilline.

Espèces habituellement sensibles
Micro-organismes aérobies à Gram positif :
Streptococcus pyogènes
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*(1) (streptocoques Groupe C et G)
Streptocoques du groupe *Viridans*(1) (2)
Autres micro-organismes :
Treponema pallidum(1)

(1) Information recueillie des données de la littérature, de l'expérience clinique et des recommandations thérapeutiques.
(2) Nom collectif pour un groupe hétérogène d'espèces de streptocoques. Le taux de résistance peut varier en fonction des espèces de streptocoques présentes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique issues du dossier du médicament de référence Retarpen sont anciennes et l'information en dérivant sont limitées. Cependant, les données de la littérature sur la benzathine benzylpénicilline, l'expérience clinique et les recommandations thérapeutiques peuvent être prises en considération.
Absorption :
Après l'administration intramusculaire de Benzathine Benzylpénicilline Sandoz, l'absorption de la benzylpénicilline est très lente.
Benzathine Benzylpénicilline Sandoz est une pénicilline retard ayant la plus longue durée d'action. Une à deux injections par mois sont suffisantes pour de nombreuses indications. En conséquence, la fréquence des injections et les réactions locales qui en résultent sont réduites. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 24 heures (enfants) ou 48 heures (adultes) après injection.

Distribution :
Environ 55 % de la dose administrée est liée aux protéines plasmatiques. Lorsqu'un traitement par la pénicilline à fortes doses est administré, des concentrations thérapeutiquement efficaces sont atteintes même dans les tissus peu accessibles, tels que les valves cardiaques, les os, ainsi que dans le liquide céphalorachidien ou dans l'empyème, etc. La benzylpénicilline traverse le placenta. 10 à 30 % des concentrations plasmatiques maternelles sont retrouvées dans la circulation fœtale. Des concentrations élevées sont également atteintes dans le liquide amniotique. A l'inverse, le passage dans le lait est faible. Le volume de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg chez l'adulte et d'environ 0,75 l/kg chez les enfants. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %.
Biotransformation et élimination :
L'élimination s'effectue principalement (50 à 80 %) sous forme de substance non modifiée par les reins (85 à 95 %) et, dans une moindre mesure, sous forme active avec la bile (environ 5 %).
La demi-vie plasmatique chez les adultes ayant une fonction rénale normale est d'environ 30 minutes.
Cinétique dans des groupes de patients particuliers :
- Prématurés et nouveau-nés : en raison de l'immaturité des reins et du foie à cet âge, la demi-vie sérique peut aller jusqu'à trois heures (et davantage). L'intervalle d'administration ne doit donc pas être inférieur à 8 à 12 heures (en fonction du degré de maturité).
- Patients âgés : les processus d'élimination peuvent également être retardés avec l'âge avancé. Le dosage doit donc être adapté à la fonction rénale du patient.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études sur les fonctions de reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'ont pas montré d'effet nocif sur la fertilité ou sur les fœtus. On ne dispose pas d'études à long terme chez des animaux sur la carcinogénicité, ni d'étude sur la mutagénicité et la fertilité.

DP INCOMPATIBILITÉS
Les données de compatibilité ne sont disponibles qu'avec l'eau pour préparations injectables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.
La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pour l'injection IM, préparer aseptiquement la suspension en introduisant dans le flacon :
- au moins 3 mL d'eau pour préparations injectables pour une dose de 1 200 000 UI ;
- au moins 5 mL d'eau pour préparations injectables pour une dose de 2 400 000 UI.

Cette suspension doit être agitée soigneusement pendant au moins 20 secondes jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène puis utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, agiter à nouveau la suspension pendant au moins 20 secondes jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. La taille de l'aiguille doit être d'au moins 0,9 mm (aiguille N° 1). Uniquement pour un seul prélèvement, utiliser immédiatement les suspensions dès qu'elles sont préparées. Avant l'injection, il convient de pratiquer une aspiration pour éviter l'administration intravasculaire. Le site d'injection doit être changé en cas d'injections répétées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930002841 (2014, RCP rév 03.08.16) 1,2 MUI/1 fl + 1 amp.
3400930002858 (2014, RCP rév 03.08.16) 2,4 MUI/1 fl + 1 amp.
Prix : 11,14 € (1,2 MUI/1 fl + 1 amp).
11,14 € (2,4 MUI/1 fl + 1 amp).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

BEPANTHEN ® 5 % crème
dexpanthénol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème : Tube de 100 g.

COMPOSITION *p 100 g*
Dexpanthénol (DCI) ou vitamine B_5 .... 5 g
Excipients : DL-pantolactone, phénoxyéthanol, amphisol K (hexadécyl phosphate dipotassique), alcool cétylique, alcool stéarylique, graisse de laine, myristate d'isopropyle, propylèneglycol, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement des dermatites d'irritation.
Réservé à l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Appliquer en massant légèrement une à plusieurs fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Dermatose infectée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
En raison de la présence de propylèneglycol et de lanoline (graisse de laine), risque d'eczéma de contact.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
D03AX : Autres cicatrisants ; D : dermatologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935887788 (1999, RCP rév 03.07.14).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BEPANTHEN ® 5 % pommade
dexpanthénol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pommade : Tube de 30 g, boîte unitaire ; tubes de 100 g, boîtes de 1 et de 2.
Modèle hospitalier : Tube de 3,5 g.

COMPOSITION *p 100 g*
Dexpanthénol (DCI) .... 5 g
Excipients : Protegin X (paraffine liquide légère, vaseline, cire microcristalline [THG], mono-oléate de glycérol, alcools de graisse de laine), vaseline, graisse de laine, cire d'abeille blanche, huile d'amande, alcool cétylique, alcool stéarylique, paraffine liquide, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Irritations de la peau, notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie cutanée.
Appliquer en massant légèrement une ou plusieurs fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants. Dermatose infectée ou suintante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple : eczéma).
Éviter tout contact avec les yeux.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Chez la femme qui allaite, en cas d'application sur les seins, nettoyer la peau avant chaque tétée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Rare manifestation cutanée allergique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Protecteur cutané (code ATC : D03AX ; D : dermatologie).
Dexpanthénol : constituant de la coenzyme A.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935939920 (1974/95, RCP rév 03.07.14) 30 g.
3400935940179 (1974/95, RCP rév 03.07.14) 100 g.
3400939199917 (1974/95, RCP rév 03.07.14) 2x 100 g.
3400933830076 (1974/95, RCP rév 03.07.14) 3,5 g.
Non remb Séc soc. Collect (sauf 2 tubes de 100 g). AP.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BÉPANTHÈNE ®
dexpanthénol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 100 mg (blanc) : Étui de 60.
Solution injectable IM à 250 mg/ml : Ampoules-bouteilles autocassables de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION
Comprimé : *p cp*
Dexpanthénol (DCI) ou vitamine B_5 .... 100 mg
Excipients : silice colloïdale hydratée, gomme arabique, lactose monohydraté, amidon de maïs, acide stéarique, stéarate de magnésium.

Solution injectable : *p ampoule*
Dexpanthénol (DCI) ou vitamine B_5 .... 500 mg
Excipients : pantolactone, eau ppi.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des alopécies diffuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
- 3 comprimés par jour pendant 6 semaines.
- 1 à 2 ampoules en injection IM 3 fois par semaine pendant 6 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients souffrant d'iléus mécanique (solution injectable).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Comprimé : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Comprimé : Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions allergiques cutanées à type d'urticaire, d'érythème (comprimé et solution injectable), œdème de Quincke et bronchospasme (solution injectable).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : réaction au site d'injection (solution injectable).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Comprimé : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamine B_5 ; code ATC : A11HA30 (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation du comprimé : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation de la solution injectable : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932949243 (1987/97, RCP rév 26.05.14) 60 cp.
3400930107089 (1964/97, RCP rév 04.02.16) 6 amp.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BERIPLAST voie intralésionnelle

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Hémostase, Hématopoïèse, Hémoglobinopathies / Antihémorragiques

BEROCCA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé effervescent sans sucre édulcoré à l'aspartam et à l'acésulfame de potassium : Boîtes de 30 en tubes et de 60 (4 tubes de 15).
Comprimé pelliculé : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé effervescent sans sucre :	*p cp*
Ester phosphorique du chlorhydrate de thiamine exprimé en thiamine chlorhydrate ou vit B1 ..	15 mg
Phosphate sodique de riboflavine exprimé en riboflavine ou vit B2	15 mg
Pyridoxine chlorhydrate ou vit B6	10 mg
Cyanocobalamine à 0,1 % WS* exprimé en cyanocobalamine ou vit B12	0,01 mg
Nicotinamide ou vit PP ou B3	50 mg
Pantothénate de calcium exprimé en acide pantothénique ou vit B5 ..	23 mg
Biotine ou vit B8 ou H	0,15 mg
Acide folique ou vit B9	0,4 mg
Acide ascorbique ou vit C	500 mg
Calcium	100 mg
- sous forme de pantothénate	2,31 %
- sous forme de carbonate	97,69 %
Magnésium	100 mg
- sous forme de carbonate de magnésium lourd ...	49 %
- sous forme de sulfate de magnésium dihydraté ..	51 %
Citrate de zinc trihydraté exprimé en zinc	10 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, chlorure de sodium, acésulfame de potassium, aspartam, rouge de betterave (E162), β-carotène 1 % SD, arôme orange (huile essentielle d'orange, maltodextrine, gomme arabique), polysorbate 60, mannitol, sorbitol, isomalt.
Excipients à effet notoire : aspartam (25,0 mg/cp) ; sodium (263,0 mg/cp) ; sorbitol (158,5 mg/cp) ; isomalt (265,5 mg/cp).

Comprimé pelliculé :	*p cp*
Thiamine nitrate** ou vit B1	14,565 mg
Riboflavine ou vit B2	15 mg
Pyridoxine chlorhydrate ou vit B6	10 mg
Cyanocobalamine à 0,1 % WS* exprimé en cyanocobalamine ou vit B12	0,01 mg
Nicotinamide ou vit PP ou B3	50 mg
Pantothénate de calcium exprimé en acide pantothénique ou vit B 5 ..	23 mg
Biotine diluée à 1 % dans le mannitol exprimé en biotine ou vit B8 ou H	0,15 mg
Acide ascorbique ou vit C	500 mg
Acide folique dilué à 5 % dans le mannitol exprimé en acide folique ou vit B9	0,4 mg
Calcium	100 mg
- sous forme de pantothénate	2,3 %
- sous forme de carbonate	97,7 %
Magnésium	100 mg
- sous forme de carbonate de magnésium lourd ...	30,6 %
- sous forme d'oxyde de magnésium léger ...	69,4 %
Citrate de zinc exprimé en zinc	10 mg

Excipients : lactose monohydraté, povidone K90, croscarmellose sodique, mannitol, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry II brun : polydextrose (E1200), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), huile de coco raffinée, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté.

* Cyanocobalamine, citrate de sodium, acide citrique anhydre, dextrine.
** La quantité de vitamine B1 apportée par 14,565 mg de nitrate de thiamine est équivalente à celle apportée par 15 mg de chlorhydrate de thiamine.

DC INDICATIONS
Ce médicament contient du magnésium.
Il est indiqué pour des troubles en rapport avec un déficit en magnésium, notamment chez l'adulte de plus de 15 ans. Ce médicament contient aussi du calcium, du zinc et des vitamines B et C.
L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :
- Nervosité, irritabilité, anxiété légère, émotivité, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil.

- Manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain).
- Crampes musculaires, fourmillements.

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes. En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 à 2 comprimés par jour :

Comprimé effervescent sans sucre : à dissoudre dans un verre d'eau.

Comprimé pelliculé : à prendre avec un verre d'eau.

La durée habituelle de traitement est de 1 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, notamment à la vitamine B1 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypervitaminose à toute vitamine contenue dans ce médicament.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Néphrolithiase ou antécédent de néphrolithiase.
- Hyperoxalurie.
- Hypercalcémie sévère, hypercalciurie, traitement, pathologie et/ou troubles entraînant une hypercalcémie sévère et/ou une hypercalciurie (ex., tumeur, métastase osseuse, hyperparathyroïdie primaire, granulomatose, lithiase calcique, calcification tissulaire... etc.).
- Enfants et adolescents de moins 15 ans.
- *Comprimé effervescent sans sucre :* en cas de phénylcétonurie : en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des réactions d'hypersensibilité à certains constituants de Berocca, d'intensité légère à sévère, ont été rapportées (pouvant notamment être liées aux vitamines B1, B2, B12, B9) (cf Effets indésirables). Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, le traitement doit être immédiatement arrêté et une prise en charge médicale appropriée mise en œuvre.

Comprimé pelliculé :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Comprimé effervescent sans sucre :

- Ce médicament contient 263 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient 4 mg de potassium par comprimé. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol pour 2 comprimés, c'est-à-dire « sans potassium ».
- Ce médicament contient de l'isomalt et du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Prendre en compte les apports en vitamines et minéraux issus d'autres sources, comme les médicaments, les aliments enrichis et les compléments alimentaires (cf Interactions et Surdosage).
- L'acide ascorbique (vitamine C) augmente l'absorption gastro-intestinale du fer. En cas d'hémochromatose, l'utilisation de ce médicament doit faire l'objet de précautions strictes. (cf Interactions).
- Des doses élevées en vitamine C (supérieures à 1 gramme par jour) chez les individus présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase favorisent le risque d'apparition d'une anémie hémolytique (cf Surdosage).
- Liée à la présence de vitamine B12 et de vitamine B9 : la prise de ce médicament peut masquer une anémie par déficit en vitamine B12 et en retarder le diagnostic.
- L'acide ascorbique peut fausser les résultats des tests de contrôle du glucose sanguin et urinaire (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Liée à la présence d'acide ascorbique :

+ Déféroxamine :

Augmentation du risque d'insuffisance cardiaque induite par le fer en raison d'une augmentation de la mobilisation du fer par une supplémentation supraphysiologique en vitamine C.

En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

Liées à la présence d'acide folique :

+ Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) :

Diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital, de la phénytoïne, de la fosphénytoïne et de la primidone, par augmentation de leur métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs, ce qui augmente le risque de convulsions.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques en phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, ou primidone. Adaptation éventuelle de leur posologie pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

Liées à la présence de calcium :

+ Bisphosphonates (acide alendronique, acide clodronique, acide étidronique, acide ibandronique, acide médronique, acide oxydronique, acide pamidronique, acide risédronique, acide tiludronique, acide zolédronique) :

Pour les sels de calcium administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.

Prendre les sels de calcium et antiacides à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).

+ Cyclines :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).

+ Digitaliques :

Risque de troubles du rythme graves.

Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.

+ Estramustine :

Diminution de l'absorption digestive de l'estramustine.

Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).

+ Fer :

Avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

+ Hormones thyroïdiennes :

Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).

+ Strontium :

Avec les sels de calcium administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de deux heures, si possible).

+ Zinc :

Diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium.

Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

Liées à la présence de zinc :

+ Cyclines :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).

+ Fer :

Diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer.

Prendre les sels de fer à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

+ Fluoroquinolones :

Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones.

Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

+ Strontium :

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des sels de zinc (plus de deux heures, si possible).

Associations à prendre en compte :

Liées à la présence de cyanocobalamine :

+ Antisécrétoires antihistaminiques H2 :

Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons :

Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.

Liées à la présence de calcium :

+ Diurétiques thiazidiques et apparentés :

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Liées à la présence de pyridoxine :

+ Antagonistes de la pyridoxine (incluant l'isoniazide, la pénicillamine) :

Peut entraîner une carence en pyridoxine.

Liées à la présence d'acide folique :

+ Fluorouracile (et, par extrapolation, autres fluoropyrimidines) (capécitabine, fluorouracile, giméracil, otéracil, tégafur) :

Potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du fluorouracile.

+ Antagonistes des folates (ex., méthotrexate, sulfasalazine, pyriméthamine, triamtérène, triméthoprime) et doses élevées de cathéchines du thé :

Blocage de la conversion des folates en leurs métabolites actifs et réduction de l'efficacité de la supplémentation.

Interactions avec d'autres supplémentations en vitamines et/ou minéraux :

Certains médicaments peuvent interagir avec certaines vitamines et/ou minéraux à des doses nettement plus élevées que celles présentes dans Berocca. Ceci doit être pris en compte chez les patients recevant des vitamines et/ou minéraux issus de plusieurs sources ; le cas échéant, les patients devront être surveillés vis-à-vis de ces interactions et pris en charge de façon appropriée.

Autres formes d'interactions :

En fonction des réactifs utilisés, la présence d'acide ascorbique dans le sang et l'urine peut fausser les résultats de certains systèmes de contrôle du glucose sanguin et urinaire, notamment les bandelettes de tests et les glucomètres portables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Berocca chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Berocca pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les vitamines et les minéraux du produit sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur leurs effets chez les nouveau-nés/nourrissons.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données relatives aux effets de Berocca sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Berocca n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système de classes d'organes (SOC)	Terme MedDRA préférentiel (PT)	Fréquence
Affection du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité essentiellement liées à la présence de vitamine B1, notamment réaction/choc anaphylactique*	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie liée à la présence de vitamine B2 (riboflavine) : risque de coloration jaune des urines sans conséquence clinique	Indéterminée

* Réaction d'hypersensibilité d'intensité légère à sévère incluant notamment des symptômes du type éruption cutanée, urticaire, œdème, prurit, détresse cardio-respiratoire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage aigu ou chronique en vitamines (en particulier B6 et C) et en minéraux (calcium, magnésium, zinc) contenus dans Berocca peut provoquer une hypervitaminose.

La prise de vitamines et minéraux par d'autres sources doit être prise en compte.

Les symptômes généraux de surdosage peuvent inclure des troubles gastro-intestinaux tels que constipation, diarrhée, nausée et vomissements.

Calcium, magnésium :

Hypercalcémie et hypermagnésémie en cas de surdosage massif et/ou chronique.

Vitamine C :

La consommation chronique de doses élevées d'acide ascorbique (> 500 mg/jour) peut aggraver une surcharge en fer et peut mener à des lésions tissulaires chez les patients atteints d'hémochromatose.

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ; troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques) ; hémolyse chez les sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Vitamine B6 :

L'utilisation prolongée de vitamine B6 et/ou la consommation chronique de doses élevées de vitamine B6 (> 50 mg/jour) augmente le risque de neuropathie sensorielle axonale. Des effets centraux ont également été décrits. Les neuropathies ont été le plus fréquemment rapportées après l'ingestion chronique de 200 à 6000 mg/jour de pyridoxine pendant des mois/années. La neuropathie est progressivement réversible à l'arrêt de la pyridoxine.

Zinc :

Le surdosage en zinc peut entraîner des diarrhées, l'irritation et la corrosion du tractus gastro-intestinal, une nécrose tubulaire rénale aiguë, une néphrite interstitielle, une carence en cuivre, une anémie sidéroblastique et une myéloneuropathie.

Si un surdosage est suspecté, Berocca doit être arrêté et une prise en charge médicale initiée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Polyvitamines avec éléments minéraux, code ATC : A11AA03 (A-Voies digestives et métabolisme).

Association de magnésium, calcium, zinc et vitamines hydrosolubles.

Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.

Le calcium est important non seulement pour le développement des os et des dents, mais également pour le métabolisme dans sa totalité et pour l'intégrité fonctionnelle des nerfs et des muscles.

Le zinc est un oligo-élément important dans l'organisme et intervient comme composant catalytique dans plus de 200 enzymes et comme constituant naturel de nombreuses protéines, hormones, neuropeptides et récepteurs hormonaux. Le zinc est, entre autres, directement associé à la synthèse des coenzymes dérivés de la vitamine B6 (pyridoxine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il n'y a pas d'étude spécifique avec ce produit, mais les propriétés pharmacocinétiques de chaque composé ont été documentées de manière extensive.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Comprimé effervescent : 2 ans.

Comprimé pelliculé : 3 ans.

Garder hors de portée des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935709042 (1999, RCP rév 13.06.17) 30 cp efferv.
3400927935947 (2014, RCP rév 13.06.17) 60 cp efferv (4 tubes de 15).
3400935277947 (1999, RCP rév 13.06.17) 30 cp pellic.
3400930009031 (1999, RCP rév 13.06.17) 60 cp pellic.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BETA ADALATE voie orale

aténolol, nifédipine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

BETADINE® 10 % bain de bouche et gargarisme
BETADINE® 10 % bain de bouche

povidone iodée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche : Flacon de 125 ml.

Solution pour bain de bouche et gargarisme : Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p flacon*	*p unidose*
Povidone (DCI) iodée	12,5 g	1 g

Excipients (communs) : solution alcoolique de menthe poivrée, glycérol à 85 %, saccharine sodique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Utilisation locale en bain de bouche.

Ne pas avaler.

Solution pour bain de bouche :

4 bains de bouche par jour, après avoir dilué 1 à 2 cuillères à café du produit dans un verre d'eau tiède.

Solution pour bain de bouche et gargarisme :

1 dose dans un verre d'eau tiède, en gargarismes ou en bains de bouche, 4 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contrastes iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine 10 %, solution pour gargarisme ou bain de bouche.
- Nouveau-né prématuré et nourrisson de moins d'un mois.

- De façon prolongée pendant le 2e et le 3e trimestre de la grossesse.
- Allaitement (en cas de traitement prolongé).

RELATIVES :
- Enfant de moins de 6 ans.
- Antiseptiques dérivés du mercure (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être évaluée à nouveau.

En raison d'une résorption possible de l'iode à travers les muqueuses, un traitement répété ou prolongé peut exposer à un risque d'effets systémiques (cf Effets indésirables), en particulier à un dysfonctionnement thyroïdien.

En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques (arôme menthe).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.

Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter.

Possible interférence avec les explorations fonctionnelles de la thyroïde (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Antiseptiques mercuriels : érythème, phlyctènes, voire nécroses cutanéomuqueuses (formation d'un complexe caustique en cas d'utilisation concomitante d'antiseptiques iodés et mercuriels). L'interaction dépend de la stabilité de l'organomercuriel au niveau cutané et de la sensibilité individuelle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée lorsqu'elle est administrée au 1er trimestre de la grossesse.

La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode après 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables.

La surcharge iodée, très vraisemblable avec l'utilisation prolongée de ce produit passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goitre).

En conséquence, l'utilisation prolongée de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2e trimestre. Son utilisation, à titre ponctuel, ne doit être envisagée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait et de la toxicité neurologique potentielle sur le nourrisson.

De plus, l'iode passe dans le lait maternel à des concentrations supérieures à celles du plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, un traitement prolongé par ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, ont été décrites avec des produits contenant de la povidone, dont les spécialités Betadine.
- Possibilité d'irritations se manifestant au niveau des muqueuses.
- En cas d'administrations répétées et d'usage exagéré, ce produit peut, d'une part se révéler irritant pour les muqueuses, d'autre part il peut se produire une surcharge iodée susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées, possibilité d'agitation et de confusion mentale chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation.

Solution pour bain de bouche :

En cas d'ingestion orale massive susceptible d'entraîner une intoxication grave, celle-ci est à traiter en milieu spécialisé : troubles gastro-intestinaux et/ou électrolytiques, en particulier chez les insuffisants rénaux. Une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparations pour l'odontostomatologie/autres agents pour traitement oral local/divers (code ATC : A01AD11).

La povidone iodée est un produit iodophore.

Il s'agit d'un complexe organique composé d'environ 10 % d'iode disponible actif.

Son spectre d'activité est celui de l'iode (antiseptique bactéricide sur l'ensemble des bactéries et fongicide sur les levures et les champignons filamenteux).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iode disponible de la povidone iodée peut passer la barrière cutanée et a fortiori les muqueuses.

Un passage systémique de la povidone iodée ne peut avoir lieu dans les conditions normales d'utilisation de ce médicament.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées en aigu chez la souris et le rat par voies orale et intrapéritonéale montrent que la povidone iodée (PVP-I) est peu toxique.

La DL50 chez le rongeur est supérieure à 200 mg/kg d'iode disponible (équivalent à 20 ml par kg d'une solution pure à 10 % de PVP-I) et par voie intrapéritonéale, supérieure à 30 mg d'iode disponible par kg (équivalent à 3 ml par kg d'une solution non diluée de PVP-I à 10 %).

En traitement chronique par voie IP chez le rat à partir d'une dose de 5 mg/kg de PVP-I, on observe des péritonites sévères avec adhérence des organes intra-abdominaux pouvant conduire à la mort de l'animal.

La PVP-I n'est pas tératogène et ne possède aucun pouvoir mutagène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Solution pour bain de bouche :

Durée de conservation : 3 ans.

Avant ouverture : pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture du flacon, ce médicament doit être conservé maximum 6 mois à une température ambiante.

Solution pour bain de bouche et gargarisme :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931528746 (1973/97 rév 20.07.17) bain de bouche.
3400935176660 (1999 rév 20.07.17) bain bouche/gargarisme.

Non remb Séc soc. Collect.

Sous licence NAPP, Laboratories Ltd/UK.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BETADINE ® dermique 10 %

povidone iodée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale (brune) : Flacon de 125 ml.

Modèle hospitalier : Flacon de 500 ml.

Solution pour application cutanée en récipient unidose : Récipients unidoses de 5 ml, boîte de 10.

Modèle hospitalier : Boîte de 50 récipients unidoses de 10 ml.

COMPOSITION

Solution p appl locale :	*p 100 ml*
Povidone (DCI) iodée	10 g

Solution p appl cutanée :	*p unidose de 5 ml*	*de 10 ml*
Povidone (DCI) iodée	0,5 g	1 g

Excipients (communs) : glycérol, éther laurique de macrogol (9), phosphate disodique dihydraté, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Antisepsie des plaies ou brûlures superficielles et peu étendues.
- Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Antisepsie de la peau du champ opératoire.

Remarque : les agents antiseptiques ne sont pas stérilisants. Ils réduisent temporairement le nombre des micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

A utiliser pure ou diluée :
- Utilisation pure : en badigeonnage sur la peau.
- Utilisation diluée : diluer la solution au 1/10 avec de l'eau ou du sérum physiologique stérile pour le lavage des plaies et à 2 % dans du sérum physiologique stérile pour les irrigations des plaies.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine dermique 10 %.
- Désinfection du matériel médicochirurgical.
- Nouveau-né de moins de 1 mois.
- Utilisation de façon prolongée pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse.
- Allaitement, en cas de traitement prolongé.

RELATIVES :
- Antiseptiques dérivés du mercure : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la résorption transcutanée de l'iode, l'utilisation de cette spécialité peut exposer à des effets systémiques (cf Effets indésirables).

Ces effets systémiques, favorisés par la répétition des applications, sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).

Une attention spéciale est nécessaire lors d'applications régulières réalisées sur peau lésée chez des patients présentant une insuffisance rénale, en particulier chez les grands brûlés (cf Effets indésirables).

Contre-indiquée chez le nouveau-né, l'utilisation chez l'enfant de moins de 30 mois, si elle s'avère indispensable, se limitera à une application brève et peu étendue et sera suivie d'un lavage à l'eau stérile.

Solution pour application locale en flacon :

Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

Le volume des flacons supérieur à 250 ml expose à un risque de contamination de la solution en cas d'utilisation prolongée après ouverture.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Dans la préparation de l'opéré, éviter les coulures et la macération entre le patient et le drap de table. Un contact prolongé avec la solution non séchée peut entraîner une irritation et rarement des réactions cutanées sévères à type de brûlures.

Solution pour application locale en flacon :

A utiliser avec prudence dans toutes les conditions susceptibles de favoriser le passage systémique, et tout particulièrement chez l'enfant de moins de 30 mois.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter.

Interférence possible avec les explorations fonctionnelles de la thyroïde (cf Effets indésirables).

Déconseillées :
- Antiseptiques mercuriels : érythème, phlyctènes, voire nécroses cutanéomuqueuses (formation d'un complexe caustique en cas d'utilisation concomitante d'antiseptiques iodés et mercuriels).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée lorsqu'elle est administrée pendant le 1er trimestre de la grossesse.

La thyroïde fœtale commence à fixer l'iode après 14 semaines d'aménorrhée. La surcharge iodée, très vraisemblable avec l'utilisation prolongée de ce produit passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique. Celle-ci est réversible si l'administration a lieu au cours du 2e trimestre mais, en fin de grossesse, elle peut donner lieu à un goitre.

En conséquence, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser ce médicament pendant le 1er trimestre de la grossesse. En cas d'utilisation prolongée, son utilisation est contre-indiquée à partir du 2e trimestre.

Son utilisation, à titre ponctuel, ne doit être envisagée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

L'iode passe dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement prolongé par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- En cas d'administrations répétées et prolongées, il peut se produire une surcharge iodée susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien, notamment chez le prématuré et le grand brûlé.
- Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde) ont été décrites avec des produits contenant de la povidone, dont la Betadine dermique 10 %.
- En cas d'application sur de larges surfaces et chez les grands brûlés, des effets systémiques ont été observés : trouble de la fonction rénale avec acidose métabolique.
- Des réactions cutanées locales peuvent se produire : dermites caustiques à type de brûlures en cas de macération et eczéma de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion orale massive, susceptible d'entraîner une intoxication grave, est à traiter en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptiques et désinfectants (code ATC : D08AG02).

Flacon : antiseptique à large spectre, bactéricide, fongicide, virucide.

Unidoses : antiseptique bactéricide, fongicide, virucide.

Groupe antiseptique : dérivés iodés.

La povidone iodée est un iodophore, complexe organique à 10 % environ d'iode disponible actif.

Son spectre d'activité est celui de l'iode, libéré lentement et progressivement : bactéricide sur l'ensemble des bactéries, et létal sur candida en moins d'une minute *in vitro*.

Les matières organiques (protéines, sérum, sang...) diminuent l'activité de l'iode libre, forme active de cette spécialité.

Les iodophores sont instables à pH alcalin.

La peau enduite de povidone iodée prend une coloration brune qui s'élimine facilement à l'eau.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière cutanée. Son élimination se fera principalement par voie urinaire.

La povidone seule ne peut en aucun cas donner lieu à un passage systémique.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'association iode-mercuriels est à proscrire (risque de composés caustiques).

L'iode est un oxydant (incompatibilités chimiques avec les réducteurs).

Inactivé par le thiosulfate de sodium (antidote possible), la chaleur, la lumière et un pH alcalin (instabilité).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Solution pour application locale :

Avant ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après première ouverture du flacon, ce médicament doit être conservé maximum 6 mois à une température ambiante.

Solution pour application cutanée :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931499787 (1973/91, RCP rév 20.07.17) flacon de 125 ml.
3400931499909 (1973/91, RCP rév 20.07.17) flacon de 500 ml.
3400935983862 (1997, RCP rév 20.07.17) 10 unidoses de 5 ml.
3400934264269 (1997, RCP rév 20.07.17) 50 unidoses de 10 ml.

Prix : 1,69 € (1 flacon de 125 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

10 unidoses 5 ml : Non remb Séc soc. Collect.

Modèles hospitaliers (1 flacon 500 ml et 50 unidoses 10 ml) : Collect.

Sous licence NAPP, Laboratories Ltd/UK.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BETADINE ® 10 % solution vaginale

povidone iodée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution vaginale à 10 % : Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 10.

Modèle hospitalier : Boîte de 50.

COMPOSITION	*p 10 ml*
Povidone (DCI) iodée (titrée à 10 % d'iode) ..	1 g

Excipients : éther laurique de macrogol (9), hydroxyde de sodium (qsp pH = 2), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles et préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utilisation diluée avec un nécessaire à injections vaginales :

1 ou 2 injections vaginales quotidiennes à la dilution de 1 dose dans ⅓ de litre d'eau tiède.

Utilisation pure :

Badigeonnages internes ou externes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les situations suivantes :
- Antécédents d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réaction croisée avec les produits de contraste iodés. Les antécédents d'accidents de type allergique aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine 10 % solution vaginale en récipient unidose.
- Pendant le 2e et le 3e trimestre de la grossesse, en cas d'utilisation prolongée.
- Pendant l'allaitement, en cas d'utilisation prolongée.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec des produits spermicides ainsi qu'avec les antiseptiques dérivés du mercure.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la résorption transmuqueuse de l'iode, l'utilisation prolongée de cette spécialité peut exposer à des effets systémiques (cf Effets indésirables).
Ces effets systémiques sont favorisés par la répétition des applications et en cas d'insuffisance rénale.
Éviter un usage prolongé ou répété.
Éviter les coulures. Un contact prolongé avec la solution non séchée peut entraîner une irritation et rarement des réactions cutanées sévères à type de brûlures.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les antiseptiques gynécologiques peuvent inactiver les spermicides locaux et entraver leur activité contraceptive.
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter.
Déconseillées :
+ **Spermicides et médicaments utilisés par voie vaginale** (antifongiques, antitrichomonas, antibactériens, antiseptiques, antiherpétiques et estrogènes locaux) : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
+ **Antiseptiques mercuriels :** érythème, phlyctènes, voire nécroses cutanéo-muqueuses (formation d'un complexe caustique en cas d'utilisation concomitante d'antiseptiques iodés et mercuriels). L'interaction dépend de la stabilité de l'organo-mercuriel au niveau cutané et de la sensibilité individuelle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse.
La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode à partir de 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables.
La surcharge iodée, très vraisemblable avec l'utilisation prolongée de ce produit passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goitre).
En conséquence, l'utilisation prolongée de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2e trimestre.
Son utilisation à titre ponctuel ne doit être envisagée que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
L'iode passe dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement prolongé par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas d'administrations répétées et prolongées, il peut se produire une surcharge iodée susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien et une interférence lors de l'exploration fonctionnelle de la thyroïde.
Par ailleurs, peut exister une irritation des muqueuses.
Exceptionnellement des réactions d'hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde ont été décrits avec des produits contenant de la povidone, dont Betadine 10 % solution vaginale en récipient unidose.
Des réactions cutanées locales peuvent se produire : dermites caustiques à type de brûlures en cas de macération et eczéma de contact.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptique iodé (G01A : système génito-urinaire).
Antiseptique à large spectre, bactéricide, fongicide.
L'activité virucide (dont le VIH) de Betadine 10 % solution vaginale a été établie *in vitro*, mais non *in vivo*.
La povidone iodée est un iodophore, complexe organique à 10 % environ d'iode disponible actif.
Les matières organiques (protéines, sérum, sang...) diminuent l'activité de l'iode libre, forme active de cette spécialité.
Les iodophores sont instables à pH alcalin.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iode disponible de la povidone iodée peut donner lieu à un passage transmuqueux.
L'iode traverse la barrière placentaire. Son élimination se fera principalement par voie urinaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les iodophores sont instables à pH alcalin.
L'association iode/mercuriels est à proscrire (risque de formation de composés caustiques).
Inactivé par le thiosulfate de sodium (antidote possible).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Bétadine solution vaginale peut être éliminée par simple lavage à l'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934928314 (2000, RCP rév 20.07.17) 10 unidoses.
3400956193363 (2000, RCP rév 20.07.17) 50 unidoses.
Boîte de 10 : Non remb Séc soc. Collect.
Boîte de 50 (modèle hospitalier) : Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BETADINE ® 5 % solution pour irrigation oculaire
povidone iodée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour irrigation oculaire : Récipients unidoses de 20 ml, boîte de 20.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Povidone (DCI) iodée (titrée à 10 % d'iode disponible actif)	5 g

Excipients : glycérol, éther laurique de macrogol (9), phosphate disodique anhydre, acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (qsp pH 5,5 - 5,8), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie préopératoire, cutanée périoculaire et conjonctivale, en chirurgie ophtalmique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Badigeonner les téguments périoculaires.
- Irriguer avec une seringue non montée la conjonctive et les culs-de-sac conjonctivaux.
- Laisser en contact 2 minutes.
- Rincer abondamment avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile (avec une seringue) jusqu'à disparition de la coloration caractéristique de Betadine.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les antécédents d'accidents de type allergique aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine.
- Nouveau-né (0 à 1 mois).
- Ne pas administrer en injections intraoculaires et périoculaires.
- Ne pas administrer de façon concomitante à des topiques à usage ophtalmologique contenant des conservateurs mercuriels (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Betadine 5 % solution pour irrigation oculaire est strictement réservé à l'antisepsie cutanée-conjonctivale de surface.
- Ce produit ne doit jamais être utilisé comme collyre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Après 2 minutes de contact avec la conjonctive et les culs-de-sac conjonctivaux, rincer abondamment avec une solution de chlorure de sodium 0,9 % stérile.
- A utiliser avec prudence dans toutes les conditions susceptibles de favoriser le passage systémique et tout particulièrement chez l'enfant de moins de 30 mois (cf Mises en garde, Contre-indications).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Générales :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter.
Particulières :
Prendre garde aux incompatibilités de l'iode, en particulier ne pas utiliser dans le même temps un dérivé mercuriel : l'association iode/mercuriels est à proscrire, en raison du risque de formation de composés caustiques.
Prendre en compte, notamment, la présence de conservateurs mercuriels contenus dans de nombreuses spécialités à usage ophtalmologique.
Interférence possible avec l'exploration fonctionnelle de la thyroïde (cf Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données, il est conseillé de ne pas utiliser Betadine 5 % solution pour irrigation oculaire au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse et au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- De rares cas d'hyperhémie conjonctivale, de kératite ponctuée superficielle ont été rapportés.
- Une coloration jaune résiduelle de la conjonctive peut se produire.
- Des cas de coloration brune de la peau réversible et transitoire ont été rapportés ; cette coloration s'élimine à l'eau.
- Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde ont été décrites avec des produits contenant de la povidone, dont Betadine.
- Une certaine cytotoxicité peut se manifester au niveau des muqueuses et des tissus profonds.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle massive, susceptible d'entraîner une intoxication grave, est à traiter en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres anti-infectieux (code ATC : S01AX18).
Solution aqueuse stérile pour irrigation oculaire.
Antiseptique à large spectre, bactéricide, virucide et fongicide.
Groupe antiseptique : oxydant halogène.
La povidone iodée est un iodophore, complexe organique à 10 % environ d'iode disponible actif.
Son spectre d'activité est celui de l'iode, libéré lentement et progressivement :
- bactéricide en moins de 5 minutes in vitro, sur l'ensemble des bactéries,
- fongicide sur les levures et champignons filamenteux.

Les matières organiques (protéines, sérum, sang...) diminuent l'activité de l'iode libre, forme active de cette spécialité.
Les iodophores sont instables à pH alcalin.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière conjonctivale.
Son élimination se fait principalement par voie urinaire.
La povidone seule ne peut en aucun cas donner lieu à un passage systémique.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'association iode/mercuriels est à proscrire (risque de composés caustiques).
L'iode est un oxydant (incompatibilités chimiques).
Inactivé par le thiosulfate de sodium (antidote possible), la chaleur, la lumière et un pH alcalin (instabilité).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Réservé à l'usage professionnel.
AMM 3400956230945 (1999, RCP rév 20.07.17).
Collect.
Sous licence NAPP, Laboratories Ltd/UK.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BETADINE ® ALCOOLIQUE 5 %
povidone iodée, éthanol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 5 % :
Flacon (PEHD) de 125 ml.
Modèles hospitaliers : Flacons (PEHD) de 125 ml et de 500 ml.
Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 10.
Modèle hospitalier : Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 40.

COMPOSITION	*p 100 ml*	*p unidose*
Povidone (DCI) iodée	5 g	0,5 g
Éthanol à 96 %	72 ml	7,2 ml

Excipients (communs) : glycérol à 85 %, éther laurique de macrogol (9), eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie ou avant certains gestes invasifs tels que ponctions et injections. Il convient de respecter les recommandations thérapeutiques officielles en vigueur.
- Antisepsie chirurgicale : préparation du champ opératoire.

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Environ 5 ml de produit doit être appliqué sur la surface de la peau avec une compresse stérile pendant au moins 10 secondes et laisser sécher environ 30 secondes avant l'acte de petite chirurgie ou avant certains gestes invasifs tels que ponctions et injections.
Antisepsie chirurgicale :
Préparation du champ opératoire :
- Détersion cutanée par une solution pour application cutanée moussante à base de povidone iodée.
- Rinçage par 10 ml de sérum physiologique.
- Séchage par compresse stérile.
- Antisepsie cutanée en 2 applications successives d'une minute de Betadine alcoolique 5 % séparées par un temps de séchage spontané d'une minute à l'air.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les situations suivantes :
- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine.
- Prématuré et nouveau-né (âgé de moins de 1 mois).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Ce produit est destiné à l'usage par les professionnels de santé.

En raison de la résorption transcutanée de l'iode, l'utilisation de cette spécialité peut exposer à des effets systémiques (cf Effets indésirables).
Ces effets systémiques, favorisés par la répétition des applications, sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
Une attention spéciale est nécessaire lors d'applications régulières réalisées sur peau lésée chez des patients présentant une insuffisance rénale.
Betadine alcoolique 5 % ne doit pas être utilisée chez les grands brûlés (cf Effets indésirables).
L'utilisation chez l'enfant de 1 à 30 mois, si elle s'avère indispensable, se limitera à une application brève, peu étendue, et sera suivie d'un rinçage à l'eau stérile.
Ne pas utiliser à proximité d'une source de chaleur ou d'une flamme en raison du risque d'inflammabilité lié à la présence d'alcool.
Des cas de brûlures ont été rapportés lors de l'utilisation de bistouri électrique après application de Betadine alcoolique 5 %, liés à la présence de produit résiduel. Il convient donc de s'assurer, après la préparation du champ opératoire, du séchage complet du produit et de l'absence de quantités résiduelles de produit qui auraient pu couler, notamment au niveau des plis cutanés, et du drap de la table.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'iode contenu dans Betadine alcoolique 5 % peut interférer en cas d'examen de la fonction thyroïdienne.
Dans la préparation de l'opéré, éviter les coulures et la macération entre le patient et le drap de table. Un contact prolongé avec la solution non séchée peut entraîner une irritation et rarement des réactions cutanées sévères à type de brûlures.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Générales :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif de principes actifs antiseptiques différents est à éviter.
Particulières :
Prendre garde aux incompatibilités de l'iode, en particulier ne pas utiliser dans le même temps un dérivé mercuriel (cf Incompatibilités).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les médicaments à base d'iode ne doivent pas être administrés pendant le 3e trimestre de la grossesse. En effet, leur utilisation, soit prolongée, soit proche du terme, entraîne une résorption significative de l'iode avec, pour conséquence, un risque de retentissement fœtal (hypothyroïdie ou goitre néonatal).
En conséquence, par mesure de précaution, l'utilisation du médicament est déconseillée tout au long de la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'iode passant dans le lait, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- En cas d'administrations répétées et prolongées, il peut se produire une surcharge iodée susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien, notamment chez le prématuré, le nourrisson.
- Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde ont été décrites avec des produits contenant de la povidone, dont Betadine.
- En cas d'application sur de larges surfaces, des effets systémiques ont été observés : trouble de la fonction rénale avec acidose métabolique.
- Des réactions cutanées locales peuvent se produire : dermites caustiques à type de brûlures en cas de macération et eczéma de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle massive, susceptible d'entraîner une intoxication grave, est à traiter en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptiques et désinfectants (code ATC : D08AG02).
Antiseptique bactéricide, fongicide, virucide. Appartient à la fois à la classe des dérivés iodés et à la classe des alcools.
La polyvidone iodée est un iodophore, complexe organique à 10 % environ d'iode disponible actif.
Les matières organiques (protéines, sérum, sang...) diminuent l'activité de l'iode libre, forme active de cette spécialité.
Les iodophores sont instables à pH alcalin.
La peau enduite de polyvidone iodée prend une coloration brune qui s'élimine facilement à l'eau.
Efficacité dans l'antisepsie chirurgicale du champ opératoire :
L'efficacité microbiologique a été mesurée à des temps de prélèvement 2 min, 1 h et 3 h après la deuxième application de Betadine alcoolique selon le protocole. Cette étude a montré une décroissance encore importante du nombre de germes présents sur la peau au temps 3 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière cutanée.
Son élimination se fera principalement par voie urinaire. La povidone seule ne peut en aucun cas donner lieu à un passage systémique.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'association iode/mercuriels est à proscrire : risque de formation de composés caustiques.
L'iode est un oxydant (incompatibilités chimiques avec les réducteurs).
L'iode est inactivé par le thiosulfate de sodium (antidote possible).
Le produit est instable à la chaleur, à la lumière et à pH alcalin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon et récipient unidose :
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Avant ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Flacon :
Après première ouverture, le flacon doit être conservé maximum 6 mois à une température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930061374 (2016, RCP rév 20.07.17) fl 125 ml.
3400956164448 (1999, RCP rév 20.07.17) fl 125 ml.
3400956311712 (2001, RCP rév 20.07.17) fl 500 ml.
3400936409354 (2004, RCP rév 20.07.17) 10 unidoses.
3400956552085 (2004, RCP rév 20.07.17) 40 unidoses.
Boîte de 10 unidoses et flacon de 125 ml : Non remb Séc soc. Collect.
Modèles hospitaliers (flacons de 125 ml et de 500 ml ; boîte de 40 unidoses) : Collect.
Sous licence NAPP, Laboratories LTD/UK.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BETADINE ® SCRUB 4 %

povidone iodée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 4 % : Récipients unidoses de 10 ml, boîtes de 10 et de 50.
Solution moussante pour application cutanée à 4 % (brune) : Flacon de 125 ml.
Modèle hospitalier : Flacon de 500 ml.

COMPOSITION	*p unidose*	*p 100 ml*
Povidone (DCI) iodée	0,4 g	4 g

Excipients (communs) : solution à 60 % de sel d'ammonium de l'ester sulfurique d'alkylphénoxypolyéthylène éthane (sel d'ammonium de l'ester sulfurique d'alkylphénoxypolyéthylène éthane, éthanol dénaturé par du méthanol, eau purifiée), bis (hydroxyéthyl) lauramide, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Nettoyage et traitement d'appoint dans les affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Lavage antiseptique des mains du personnel soignant et des mains du chirurgien.
- Solution moussante pour application cutanée à 4 % en flacon : lavage antiseptique préopératoire.

Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre des micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
- Pour le lavage hygiénique des mains, le produit s'utilise pur à raison de 4 ml versés sur les mains préalablement mouillées. Frotter pendant 1 minute et rincer soigneusement à l'eau.
- Pour le lavage chirurgical des mains, renouveler ce protocole pendant 3 à 5 minutes sur les mains et les avant-bras.
- Pour la détersion des plaies souillées, utiliser le produit dilué au tiers. Rincer soigneusement à l'eau.

Solution moussante pour application cutanée à 4 % en flacon :
Préparation de l'opéré :
La préparation de l'opéré doit être effectuée moins de deux heures avant l'intervention ; une douche est pratiquée le matin de l'intervention avec le produit pur :
- Mouiller soigneusement la tête, les cheveux et l'ensemble du corps sous la douche.
- Effectuer le lavage antiseptique en quatre temps :
  - Frotter la tête et les cheveux avec 10 ml de Betadine Scrub 4 % jusqu'à décoloration de la mousse. Ne pas rincer.
  - Frotter jusqu'à décoloration de la mousse le tronc et les membres supérieurs avec 10 ml de Betadine Scrub 4 % en insistant au niveau des aisselles et du nombril. Ne pas rincer.
  - Frotter jusqu'à décoloration de la mousse la région génitale et les membres inférieurs avec 10 ml de Betadine Scrub 4 %, en insistant au niveau des organes génitaux, du pli interfessier et entre les orteils. Ne pas rincer.
  - Rincer abondamment l'ensemble du corps.
- Renouveler les opérations de lavage en respectant le même protocole. Rincer puis sécher avec une serviette propre et mettre des vêtements propres.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Betadine Scrub 4 %.
- Désinfection du matériel médicochirurgical.
- Nouveau-né de moins de 1 mois.
- Utilisation de façon prolongée pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse.
- Allaitement, en cas de traitement prolongé.

RELATIVES :
- En association avec les antiseptiques dérivés du mercure (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison de la résorption transcutanée de l'iode, l'utilisation de cette spécialité peut exposer à des effets systémiques (cf Effets indésirables).
Ces effets systémiques, favorisés par la répétition des applications, sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
Une attention spéciale est nécessaire lors d'applications régulières réalisées sur peau lésée chez des patients présentant une insuffisance rénale, en particulier chez les grands brûlés (cf Effets indésirables).
Contre-indiquée chez le nouveau-né, l'utilisation chez l'enfant de moins de 30 mois, si elle s'avère indispensable, se limitera à une application brève et peu étendue et sera suivie d'un lavage à l'eau stérile.
Solution pour application cutanée (récipient unidose) : Éviter les coulures. Un contact prolongé avec la solution non séchée peut entraîner une irritation et rarement des réactions cutanées sévères à type de brûlures.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Rincer après usage.
Solution moussante pour application cutanée (flacon) : Dans la préparation de l'opéré, éviter les coulures et la macération entre le patient et le drap de table. Un contact prolongé avec la solution non séchée peut entraîner une irritation et rarement des réactions cutanées sévères à type de brûlures.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter.
Interférence possible avec les explorations fonctionnelles de la thyroïde (cf Effets indésirables).
Déconseillées :
- Antiseptiques mercuriels : érythème, phlyctènes, voire nécroses cutanéomuqueuses (formation d'un complexe caustique en cas d'utilisation concomitante d'antiseptiques iodés et mercuriels). L'interaction dépend de la stabilité de l'organomercuriel au niveau cutané et de la sensibilité individuelle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse.
La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode après 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables. La surcharge iodée, très vraisemblable avec l'utilisation prolongée de ce produit passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goitre).
En conséquence, l'utilisation prolongée de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2e trimestre.
Son utilisation, à titre ponctuel, ne doit être envisagée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
L'iode passe dans le lait à des concentrations supérieures à celles du plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement prolongé par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas d'administrations répétées et prolongées, il peut se produire une surcharge iodée susceptible d'entraîner un dysfonctionnement thyroïdien, notamment chez le prématuré et le grand brûlé.
Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde) ont été décrites avec des produits contenant de la povidone, dont Betadine Scrub 4 %.
En cas d'application sur de larges surfaces et chez les grands brûlés, des effets systémiques ont été observés : trouble de la fonction rénale avec acidose métabolique.
Des réactions cutanées locales peuvent se produire : dermites caustiques à type de brûlures en cas de macération et eczéma de contact.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion orale massive, susceptible d'entraîner une intoxication grave, est à traiter en milieu spécialisé. Compte tenu du caractère moussant de cette solution, ne pas faire de lavage gastrique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptiques et désinfectants (code ATC : D08AG02).
Antiseptique à large spectre bactéricide, fongicide et virucide.
Groupe antiseptique : dérivés iodés.
Excipient tensio-actif.
La povidone iodée est un iodophore, complexe organique à 10 % environ d'iode disponible actif.
Son spectre d'activité est celui de l'iode, libéré lentement et progressivement :
- bactéricide en moins de 5 minutes in vitro, sur l'ensemble des bactéries ;
- fongicide sur les levures et champignons filamenteux.

Les matières organiques (protéines, sérum, sang...) diminuent l'activité de l'iode libre, forme active de cette spécialité.
Les iodophores sont instables à pH alcalin.
La peau enduite de povidone iodée prend une coloration brune qui s'élimine facilement à l'eau.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière cutanée.
Son élimination se fera principalement par voie urinaire. La povidone seule ne peut en aucun cas donner lieu à un passage systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon et récipient unidose :
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Avant ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Flacon :
Après première ouverture, le flacon doit être conservé maximum 6 mois à une température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935355980 (2000, RCP rév 20.07.17) 10 unidoses.
3400956240999 (2000, RCP rév 20.07.17) 50 unidoses.
3400930108611 (1974/97, RCP rév 20.07.17) fl 125 ml.
3400955238959 (1974/97, RCP rév 20.07.17) fl 500 ml.
Prix : 1,54 € (flacon de 125 ml).
Solution moussante en flacon : Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Solution en récipients unidoses : Collect.
Sous licence NAPP, Laboratories Ltd/UK.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BETAFACT ®

facteur IX

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 50 UI/ml : Flacon de poudre + flacon de solvant de 5 ml, de 10 ml ou de 20 ml, avec un système de transfert et une aiguille-filtre, boîtes unitaires.
Poudre et solvant pour solution injectable à 100 UI/ml : Flacon de poudre + flacon de solvant de 5 ml ou de 10 ml, avec un dispositif de transfert Mix2Vial, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon**		
	de 5 ml	*de 10 ml*	*de 20 ml*
Facteur IX de coagulation humain ..	250 UI	500 UI	1000 UI
ou	500 UI	1000 UI	

Excipients (communs) : chlorure de sodium, héparine sodique, chlorhydrate de lysine, arginine, citrate de sodium.

Solvant : eau ppi.
Excipients à effet notoire : sodium (2,6 mg/ml [50 UI/ml] ; (5,2 mg/ml [100 UI/ml]), héparine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Poudre pour solution injectable à 50 UI/ml : après reconstitution, avec 5, 10 ou 20 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient approximativement 50 UI (250 UI/5 ml, 500 UI/10 ml ou 1000 UI/20 ml) de facteur IX de coagulation humain.
- Poudre pour solution injectable à 100 UI/ml : après reconstitution, avec 5 ou 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient approximativement 100 UI (500 UI/5 ml ou 1000 UI/10 ml) de facteur IX de coagulation humain.

L'activité (UI) est déterminée selon la méthode de coagulation en un temps de la Pharmacopée européenne.
L'activité spécifique de Betafact est en moyenne de 110 UI/mg de protéines.
Fabriqué à partir de plasma issu de dons humains.
* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Traitement et prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hémophilie.

POSOLOGIE :
La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.
Le nombre d'unités de facteur IX administré est exprimé en unités internationales (UI), calculées par rapport à l'étalon OMS pour le facteur IX.
L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en unités internationales (par rapport à l'étalon international pour le facteur IX plasmatique).
Une unité internationale (UI) d'activité facteur IX correspond à la quantité de facteur IX contenue dans un ml de plasma humain normal.
Traitement à la demande :
Le calcul de la dose nécessaire repose sur l'observation empirique selon laquelle une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1,08 % par rapport à l'activité normale. Cette dose est déterminée à l'aide de la formule suivante :
Nombre d'unités à administrer = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en facteur IX (%) (UI/dl) x 0,93.
La dose et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité clinique.
L'activité du facteur IX doit être maintenue à des taux d'activité plasmatique établis et pendant une période dépendant des épisodes hémorragiques à traiter. Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie dans les situations hémorragiques et chirurgicales suivantes :

Intensité de l'hémorragie/ Type de l'intervention chirurgicale	Taux plasmatique de facteur IX nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures)/ Durée du traitement (jours)
Hémorragies :		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter l'injection toutes les 24 heures, pendant 1 jour au moins, jusqu'à l'arrêt des douleurs ou jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie ou des douleurs révélant l'épisode hémorragique ou jusqu'à cicatrisation
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 à 60	Répéter l'injection toutes les 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la gêne et de la douleur
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque hémorragique

Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, pendant 1 jour au moins, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
Chirurgie majeure	80 à 100 (pré et postopératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation de la plaie, puis poursuivre le traitement au moins 7 jours supplémentaires de manière à maintenir l'activité de facteur IX entre 30 et 60 % (UI/dl)

Selon les circonstances, des doses plus importantes de Betafact que celles calculées peuvent être nécessaires, en particulier lors de l'injection initiale.

Prophylaxie :

En prophylaxie à long terme pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses usuelles sont 20 à 40 UI de facteur IX par kg de poids corporel tous les 3 à 4 jours. Dans certains cas, spécialement chez les sujets jeunes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie ou de raccourcir l'intervalle entre deux injections.

Au cours du traitement, il est recommandé de contrôler le taux de facteur IX afin d'adapter la posologie et la fréquence des injections. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, le traitement de substitution nécessite une surveillance particulière avec contrôle de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX). La réponse au traitement par le facteur IX et notamment les taux de récupération *in vivo* et les demi-vies observées peuvent varier selon les individus.

Patients non préalablement traités :

Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Effets indésirables. Cependant, aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Population pédiatrique :

Dans un essai clinique, 13 enfants de moins de 6 ans ont été traités par Betafact à des posologies similaires à celles utilisées chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

L'apparition d'un inhibiteur du facteur IX doit être surveillée. Si les taux plasmatiques de facteur IX désirés ne peuvent être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose appropriée, il faut réaliser des tests biologiques pour détecter la présence d'un inhibiteur. En cas d'apparition d'un inhibiteur à un taux inférieur à 10 unités Bethesda (UB), l'augmentation de la dose de facteur IX de coagulation humain injectée peut être suffisante pour neutraliser l'inhibiteur. Chez les patients présentant un inhibiteur du FIX de titre élevé, le traitement par facteur IX peut être inefficace et d'autres thérapeutiques doivent être envisagées. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie B.

MODE D'ADMINISTRATION :

Injecter par voie intraveineuse.

Il est recommandé de ne pas administrer le facteur IX à un débit supérieur à 4 ml/minute.

Pour les instructions sur la reconstitution du produit avant administration, se reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition, notamment à l'héparine ou à ses dérivés incluant les héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine ou (TIH) grave de type II.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Ce médicament peut entraîner la survenue de réactions allergiques de type hypersensibilité. Il contient des traces de protéines humaines autres que le facteur IX. Les patients doivent être prévenus de la nécessité d'arrêter le traitement immédiatement et de consulter leur médecin dès l'apparition de signes d'hypersensibilité.

Les patients doivent être informés des symptômes annonciateurs d'une réaction d'hypersensibilité : réactions urticariennes (prurit), urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration asthmatiforme, hypotension artérielle et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Inhibiteurs :

Chez les patients recevant régulièrement des préparations de facteur IX de coagulation humain, la recherche d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) doit être effectuée par des tests biologiques appropriés avec mesure du titre de l'inhibiteur en unités Bethesda.

La corrélation entre la présence d'un inhibiteur du facteur IX et l'apparition de réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Ainsi, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques. Les patients présentant un inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque accru de réaction anaphylactique lors d'une injection ultérieure de facteur IX.

En raison du risque d'allergie lors de l'administration de préparations de facteur IX, les premières injections de facteur IX doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de traitement approprié et immédiat en cas de réaction allergique.

Thromboembolisme :

En raison du risque potentiel de complications thromboemboliques, une surveillance clinique des premiers signes de thrombose et de coagulopathie de consommation devra être instaurée avec des tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit chez les patients atteints de maladies hépatiques, en période postopératoire, chez les nouveau-nés ou chez des patients présentant un risque thromboembolique ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement doit être évalué par rapport aux risques de complication.

Agents transmissibles :

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.

Excipients à effet notoire :

Ces médicaments contiennent du sodium :

- Betafact 50 UI/ml : Ce médicament contient environ 2,6 mg de sodium par ml de produit (13 mg ou 0,56 mmol par flacon de Betafact 250 UI/5 ml - 26 mg ou 1,13 mmol par flacon de Betafact 500 UI/10 ml - 52 mg ou 2,26 mmol par flacon de Betafact 1000 UI/20 ml).
- Betafact 100 UI/ml : Ce médicament contient environ 5,2 mg de sodium par ml de produit (26 mg ou 1,13 mmol par flacon de Betafact 500 UI/5 ml - 52 mg ou 2,26 mmol par flacon de Betafact 1000 UI/10 ml).

A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ces médicaments contiennent de l'héparine et peuvent provoquer des réactions allergiques, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH) et des troubles de la coagulation.

Population pédiatrique :

Les résultats cliniques recueillis chez les patients non préalablement traités et chez les enfants de moins de 6 ans sont limités mais cohérents avec ceux des patients plus âgés. Les mises en garde et précautions d'emploi sont les mêmes chez les adultes et les enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction du facteur IX de coagulation humain avec d'autres spécialités pharmaceutiques n'a été observée jusqu'à présent.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les effets du facteur IX sur la reproduction et la lactation n'ont pas fait l'objet d'études expérimentales chez l'animal. Étant donné la rareté de l'hémophilie B chez la femme, aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du facteur IX au cours de la grossesse et de l'allaitement. Par conséquent, le facteur IX ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que le facteur IX diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité (effet de classe) :

Les effets mentionnés dans le résumé du profil de tolérance ont été décrits lors de l'administration de facteurs IX.

- Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles qu'angiœdème, sensations de brûlure et picotement au site d'injection, frissons, rougeur, urticaire généralisée, céphalées, réactions urticariennes, hypotension artérielle, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont rarement été observées et peuvent évoluer dans certains cas vers une anaphylaxie sévère (y compris le choc). Dans certains cas, ces réactions ont abouti à une réaction anaphylactique sévère, associée à l'apparition simultanée d'inhibiteur du facteur IX (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il a été décrit, à la suite de l'induction d'une tolérance immune, l'apparition d'un syndrome néphrotique chez des patients atteints d'hémophilie B présentant un inhibiteur du facteur IX et des antécédents de réaction allergique.
- Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) anti-facteur IX. L'apparition de tels inhibiteurs se traduit par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.
- L'administration de facteur IX comprend un risque potentiel de complications thromboemboliques, en particulier avec les préparations de faible pureté. La survenue d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire a pu être corrélée à l'utilisation de préparations de facteur IX de faible pureté.
  L'administration de facteur IX hautement purifié, tel que Betafact, est rarement associée à de tels effets indésirables.
- Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Liste des effets indésirables :

Au cours des études cliniques avec Betafact 50 UI/ml et Betafact 100 UI/ml, 17 effets indésirables ont été recensés chez 8/109 (7,3 %) patients ayant reçu un total de 8054 jours de traitement.

Les effets indésirables sont présentés conformément à la classification MedDRA (classes de système d'organes et termes préférentiels). La plupart concernent les affections du système immunitaire et les troubles généraux et anomalies au site d'administration et ont rarement été observés.

La fréquence de survenue des effets indésirables a été estimée sur la base du nombre de journées d'exposition au traitement selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnue (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Système - Organe	
Fréquence basée sur le nombre de journées de traitement	Réactions indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Œdème allergique
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Malaise, douleur à la poitrine, réaction au site d'injection, réaction liée à l'injection

Patients non préalablement traités :

Dans une étude clinique, 11 patients non préalablement traités ont été traités avec Betafact. L'exposition à Betafact a représenté un total de 662 journées d'exposition. Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs.

Sur l'ensemble des études cliniques, aucun des 14 patients (dont 6 patients non préalablement traités) atteints d'hémophilie B sévère (FIX inférieur à 1 %) et traités exclusivement par Betafact n'a développé d'inhibiteurs du facteur IX. Le nombre médian de journées d'exposition à la dernière visite était de 63 jours (extrêmes 5-205) avec un suivi d'au moins 8 mois.

Depuis la mise sur le marché de Betafact, 2 cas d'anticorps à activité neutralisante (inhibiteurs) chez un patient non préalablement traité et un patient préalablement traité ont été rapportés.

Population pédiatrique :

Parmi les 109 patients inclus dans l'analyse de la tolérance, 44 avaient moins de 12 ans dont 24 de moins de 6 ans à la première injection.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants ne sont pas différents de ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le facteur IX de coagulation humain.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques : facteur IX de coagulation sanguine (code ATC : B02BD04).

Le facteur IX est une glycoprotéine monocaténaire d'un poids moléculaire d'environ 68 000 Dalton. Il s'agit d'un facteur de coagulation vitamine K dépendant, synthétisé par le foie.

Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie endogène de coagulation et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie exogène. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation du caillot.

L'hémophilie B est un déficit héréditaire en facteur IX, lié au sexe, caractérisé par des hémorragies au niveau des articulations, des muscles, des organes internes ; ces hémorragies peuvent être spontanées, accidentelles ou liées à une intervention chirurgicale. Le traitement de substitution permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur IX, palliant temporairement le déficit et corrigeant les tendances hémorragiques.

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique, 13 enfants âgés de moins de 6 ans (dont 10 étaient non préalablement traités) ont été traités avec Betafact. La dose médiane d'exposition par journée de traitement pour les hémorragies mineures, ou pour la prophylaxie était comprise entre 37 et 39 UI/kg de poids corporel.

Lors d'une étude postmarketing, 11 enfants âgés de 6 à 12 ans ont reçu Betafact à une dose similaire à celle administrée chez 4 adolescents âgés de 12 à 18 ans et chez 27 adultes âgés de 18 à 65 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude pharmacocinétique avec Betafact a été réalisée chez 11 patients atteints d'hémophilie B de plus de 12 ans. Chaque patient a reçu une injection intraveineuse de 60 UI FIX : C/kg de Betafact. L'analyse des échantillons de plasma a été réalisée en laboratoire centralisé par la méthode de coagulation en un temps.

Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés ci-dessous :

- Le pic plasmatique du facteur IX est habituellement observé entre 15 et 30 minutes après l'injection.
- Le taux de récupération est de 1,08 $\pm$ 0,21 UI/dl par UI/kg de poids corporel.
- L'aire sous la courbe $0 \rightarrow \infty$ est de 1888 $\pm$ 387 UI.h/dl. Le temps de résidence moyen est de 44,2 $\pm$ 4,9 h.
- La demi-vie terminale est de 33 $\pm$ 4 heures.
- La clairance est de 3,3 $\pm$ 0,5 ml/h/kg.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques chez la population pédiatrique sont limitées. Le taux de récupération déterminé chez 8 enfants âgés de 6 à 11 ans est semblable à celui observé chez les adolescents et les adultes. Le taux de récupération moyen chez 8 enfants de moins de 6 ans semble être plus bas que chez les sujets plus âgés (0,72 $\pm$ 0,17 UI/dl par UI/kg de poids corporel).

En raison de l'expérience limitée, une surveillance rapprochée des taux de facteur IX est recommandée pour orienter les doses et la fréquence lors d'administrations répétées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le facteur IX contenu dans cette préparation est un constituant normal du plasma humain et il se comporte comme le facteur IX endogène.

Il n'a pas été effectué d'études sur la reproduction chez l'animal.

Les données précliniques (test d'Ames) ne laissent supposer aucun potentiel mutagène de Betafact. Une étude de tolérance locale chez le lapin montre que Betafact est bien toléré lors de l'injection intraveineuse, mais aussi lors de l'injection accidentelle périveineuse ou intra-artérielle.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit être mélangé avec aucun autre produit ou médicament.

Seuls les dispositifs d'injection/perfusion en polypropylène doivent être utilisés, car l'adsorption du facteur IX de coagulation humain sur la surface interne de certains matériels de perfusion peut être responsable d'un échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant ouverture : Pour l'usage ambulatoire, le produit peut être sorti du réfrigérateur, sans y être replacé, pendant une période maximale de 6 mois à une température ne dépassant pas 25 °C. La date à laquelle le médicament est sorti et la nouvelle date de péremption doivent être inscrites sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. Si le médicament n'a pas été utilisé avant la nouvelle date de péremption, il doit être éliminé.

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois la stabilité physicochimique de Betafact a été démontrée pendant 12 heures (Betafact 100 UI/ml) et pendant 3 heures (Betafact 50 UI/ml) à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur le conditionnement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Betafact 50 UI/ml :

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

- Si nécessaire, amener les deux flacons (solvant et poudre) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé

au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- En maintenant les deux flacons en position horizontale (évent vers le haut), enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- La poudre se dissout généralement instantanément et doit être complètement dissoute en moins de 5 minutes.
- Aspirer le produit dans une seringue stérile à l'aide de l'aiguille-filtre fournie.
- Retirer l'aiguille de la seringue.

Le produit reconstitué doit être examiné visuellement afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules et qu'il ne présente pas de coloration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration :

Une fois reconstituée, la solution doit être administrée immédiatement par voie intraveineuse en une seule fois.
- Adapter la seringue à une aiguille intraveineuse ou à une aiguille épicrânienne ; expulser l'air de la seringue, désinfecter la peau et injecter dans la veine.
- Injecter lentement par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/min.

Betafact 100 UI/ml :

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Si nécessaire, amener les deux flacons (solvant et poudre) à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher l'extrémité bleue du Mix2Vial sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre par la partie transparente du dispositif. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution ainsi opérée est généralement instantanée et doit être totale en moins de 5 minutes.
Le produit reconstitué doit être examiné visuellement afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules et qu'il ne présente pas de coloration.
La solution obtenue est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration :

La solution une fois reconstituée doit être administrée immédiatement par voie intraveineuse en une seule fois.
- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial.
- Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue, piquer la veine après désinfection.

Injecter lentement Betafact 100 UI/ml par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/min (soit 400 UI/min).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

La prescription initiale hospitalière (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang inclus) de ce médicament est limitée à 6 mois afin d'assurer notamment l'adaptation posologique, la recherche et le suivi des inhibiteurs, ainsi que la recherche des marqueurs d'une éventuelle transmission d'agents infectieux.
La délivrance de ce médicament est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités, en application des dispositions de l'article L 1223-1 du Code de la Santé publique.

AMM 3400956230716 (1998, RCP rév 02.02.16) 250 UI/5 ml.
3400956230655 (1994, RCP rév 02.02.16) 500 UI/10 ml.
3400956230884 (1994, RCP rév 02.02.16) 1000 UI/20 ml.
3400957441883 (2009, RCP rév 02.02.16) 500 UI/5 ml.
3400957441944 (2009, RCP rév 02.02.16) 1000 UI/10 ml.
Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892321431 (flacon 250 UI/5 ml) : 162,00 €.
UCD 3400892321202 (flacon 500 UI/10 ml) : 324,00 €.
UCD 3400892321370 (flacon 1000 UI/20 ml) : 648,00 €.
UCD 3400893313428 (flacon 500 UI/5 ml) : 324,00 €.
UCD 3400893313367 (flacon 1000 UI/10 ml) : 648,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

BETAFERON ®
interféron bêta-1b

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (stérile ; blanche à blanc cassé) *et solvant pour solution injectable SC à 250 µg/ml :* Flacon de poudre + seringue préremplie contenant 1,2 ml de solvant + adaptateur pour flacon avec aiguille + 2 tampons imbibés d'alcool, boîte de 15.

COMPOSITION *p ml**

Interféron β-1b recombinant**	250 µg
ou	8 M UI

Excipients : albumine humaine, mannitol.

Solvant : solution de chlorure de sodium (chlorure de sodium, eau ppi) à 5,4 mg/ml, soit 0,54 % p/v.
1 flacon de Betaferon contient 300 µg d'interféron β-1b recombinant (9,6 M UI).

* De solution reconstituée.
** Produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli.*

DC INDICATIONS

Betaferon est indiqué dans le traitement :
- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf Pharmacodynamie).
- Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Betaferon doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie.

POSOLOGIE :
- Adulte :
  La dose de Betaferon recommandée est de 250 µg (8 M UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (cf Modalités manipulation/élimination).
- Population pédiatrique :
  Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité de Betaferon chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par 8,0 M UI, en sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Il n'existe pas d'information chez l'enfant de moins de 12 ans. Par conséquent, Betaferon ne doit pas être utilisé dans cette population.

Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement.
La dose initiale est de 62,5 µg (0,25 ml) en injection sous-cutanée tous les 2 jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 µg (1,0 ml) administrés tous les 2 jours (voir tableau A). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 250 µg (1,0 ml) tous les 2 jours devra être atteinte.

Tableau A : Schéma d'augmentation progressive de dose*

Jour de traitement	Dose	Volume
1, 3, 5	62,5 µg	0,25 ml
7, 9, 11	125 µg	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 µg	0,75 ml
19, 21, 23 et les jours suivants	250 µg	1,0 ml

* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif.

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.
En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (cf Pharmacodynamie). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité de Betaferon a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité de Betaferon sur l'ensemble de cette période.
Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, la conversion en une sclérose en plaques cliniquement définie a été significativement retardée sur une période de cinq ans.
Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années.
Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score EDSS pendant 6 mois ; recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'ACTH en un an de traitement par Betaferon.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour injection sous-cutanée.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Initiation du traitement au cours de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patient présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Décompensation d'une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections du système immunitaire :

L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale.

Affections gastro-intestinales :

Dans de rares cas, l'utilisation de Betaferon a été associée à une pancréatite s'accompagnant souvent d'hypertriglycéridémie.

Affections du système nerveux :

Betaferon doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (cf Contre-indications). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Betaferon doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Betaferon. L'arrêt du traitement par Betaferon devra être envisagé (voir également Contre-indications, Effets indésirables).
Betaferon doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques et chez ceux traités par anti-épileptiques, en particulier si leur épilepsie n'est pas contrôlée par anti-épileptiques (cf Interactions, Effets indésirables).
Ce produit contient de l'albumine humaine et est, par conséquent, associé à un risque potentiel de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ne peut être exclu.

Examens biologiques :

Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer régulièrement un bilan thyroïdien.
Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, une numération formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple ASAT [SGOT], ALAT [SGPT] et γ-GT), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Betaferon puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.
Les patients ayant une anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de thrombocytopénies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires :

Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Betaferon au cours des essais cliniques.
Comme pour les autres interférons bêta, des atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique, ont été rapportés rarement chez les patients traités par Betaferon. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connus pour être hépatotoxiques ou en cas de comorbidités (par exemple maladie maligne métastasique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).
Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption de Betaferon devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.

Affections du rein et des voies urinaires :

L'interféron bêta devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Syndrome néphrotique :

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (*minimal change disease*), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extramembraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Affections cardiaques :

Betaferon doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques préexistants. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Betaferon.
Bien que Betaferon soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudogrippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés lors de l'initiation du traitement par Betaferon.
De rares cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation de Betaferon est suspectée, le traitement devra être interrompu.

Microangiopathie thrombotique (MAT) :

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Dans de rares cas, il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères, le traitement par Betaferon devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré.
Une nécrose au point d'injection a été rapportée chez des patients sous Betaferon (cf Effets indésirables). Cette nécrose peut atteindre les fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut, par conséquent, provoquer la formation d'une cicatrice. Rarement, un

débridement et, plus rarement, une greffe de peau sont nécessaires, et la cicatrisation peut prendre 6 mois.

En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections de Betaferon.

Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Betaferon à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue ; en effet, chez certains patients, les nécroses au site d'injection ont pu cicatriser, bien que le traitement par Betaferon ait été poursuivi.

Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients :

– d'utiliser une technique d'injection aseptique ;
– de changer de site d'injection lors de chaque administration.

La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un auto-injecteur.

Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un auto-injecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions ainsi que les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots.

Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent.

Immunogénicité :

Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour surveiller le développement des anticorps dirigés contre Betaferon.

Lors des différents essais cliniques contrôlés portant sur la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et la sclérose en plaques de forme secondairement progressive, entre 23 % et 41 % des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron β-1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43 % et 55 % de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'étude.

L'apparition de ces anticorps neutralisants lors de ces études est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée.

Dans l'étude sur des patients ayant présenté un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32 % (89) des patients traités immédiatement par Betaferon ; chez 60 % (53) d'entre eux la recherche d'anticorps est redevenue négative d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative des lésions nouvellement actives et de la taille des lésions T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition des anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie [SEPCD], du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées).

La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants.

Il a été démontré, *in vitro*, qu'il existe une réaction croisée entre Betaferon et l'interféron β naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié *in vivo* et la signification clinique reste incertaine.

Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont terminé leur traitement par Betaferon sont rares et peu concluantes.

La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur tous les aspects caractérisant le statut de la maladie chez le patient plutôt que sur la seule activité des anticorps sériques neutralisants.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les 2 jours de Betaferon à la dose de 250 µg (8 M UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'association à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours de périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée.

En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques, l'utilisation concomitante de Betaferon et d'immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée.

L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les anti-épileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique.

Il n'y a eu aucune étude d'interaction avec les anti-convulsivants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation de Betaferon au cours de la grossesse sont limitées. Les données disponibles montrent la possibilité d'une augmentation du risque d'avortement spontané. L'initiation du traitement par Betaferon est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours de l'utilisation de Betaferon, la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré (cf Sécurité préclinique). Chez les patientes à fort taux de poussées avant le début du traitement, le risque d'une poussée sévère après l'arrêt de Betaferon dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'interféron β-1b est excrété dans le lait maternel. Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement par Betaferon.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude concernant les effets de Betaferon sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Cependant, il n'est pas exclu que chez certains patients présentant une sensibilité particulière, des effets indésirables liés à l'utilisation de Betaferon et affectant le système nerveux central puissent altérer la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudogrippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie), dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables le plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après administration de Betaferon. Rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associés à un traitement par 250 µg (8 M UI) de Betaferon. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance à Betaferon (cf Posologie/Mode d'administration). Les symptômes pseudogrippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un auto-injecteur.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques (tableau 1 : *Evènements indésirables cliniques et biologiques*) et des rapports de pharmacovigilance lors d'un traitement par Betaferon (tableau 2 : *Effets indésirables signalés depuis la commercialisation de Betaferon ; fréquences – lorsque celles-ci sont connues – établies sur la base des essais cliniques poolés*). L'expérience encore limitée de Betaferon chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés.

Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence ⩾ 10 % et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence < 10 % mais statistiquement significatifs, rapportés dans les essais cliniques.

Classe de systèmes d'organes				
Événements indésirables cliniques et biologiques	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (Benefit)[1]	Sclérose en plaques secondairement progressive (étude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (étude nord-américaine)	Sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente
	Betaferon 250 µg (placebo) n = 292 (n = 176)	Betaferon 250 µg (placebo) n = 360 (n = 358)	Betaferon 250 µg (placebo) n = 317 (n = 308)	Betaferon 250 µg (placebo) n = 124 (n = 123)
Infections et infestations				
- Infections	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
- Abcès	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
- Baisse de la numération des lymphocytes (< 1500/mm^3)[2][3][4]	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
- Baisse de la numération des neutrophiles (< 1500/mm^3)[2][3][4][5]	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
- Baisse de la numération des leucocytes (< 3000/mm^3)[2][3][4][5]	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
- Lymphadénopathie	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
- Baisse de la glycémie (< 55 mg/dl)[3]	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
Affections psychiatriques				
- Dépression	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
- Anxiété	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
Affections du système nerveux				
- Céphalées[2]	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
- Vertiges	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
- Insomnie	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
- Migraine	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
- Paresthésie	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
Affections oculaires				
- Conjonctivite	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
- Vision anormale[2]	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
- Douleurs auriculaires	0 % (1 %)	< 1 % (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
Affections cardiaques				
- Palpitations[5]	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
Affections vasculaires				
- Vasodilatation	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
- Hypertension[4]	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
- Infection des voies respiratoires supérieures	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
- Sinusite	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
- Majoration de la toux	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
- Dyspnée[5]	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
Affections gastro-intestinales				
- Diarrhée	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
- Constipation	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
- Nausées	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
- Vomissements[2]	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
- Douleurs abdominales[4]	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
Affections hépatobiliaires				
- Augmentation de l'alanine amino-transférase (SGPT > 5 fois la valeur initiale)[2][3][4][5]	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)
- Augmentation de l'aspartate amino-transférase (SGOT > 5 fois la valeur initiale)[2][3][4][5]	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
- Troubles cutanés	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
- Érythème (rash)[2][4]	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
Affections musculosquelettiques et systémiques				
- Hypertonie[4]	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
- Myalgie[4][5]	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
- Fatigue musculaire	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
- Lombalgies	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
- Douleurs au niveau des extrémités	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
Affections du rein et des voies urinaires				
- Rétention urinaire	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	
- Protéinurie positive (> 1+)[3]	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
- Pollakiurie	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
- Incontinence urinaire	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
- Miction impérieuse	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
Affections des organes de reproduction et du sein				
- Dysménorrhée	2 % (0 %)	< 1 % (< 1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
- Troubles menstruels[5]	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
- Métrorragie	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
- Impuissance	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
- Réaction au site d'injection (de différents types)[2][4][5][6]	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
- Nécrose au site d'injection[4][5]	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
- Syndrome pseudogrippal[2][4][5][7]	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
- Fièvre[2][4][5]	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
- Douleurs	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
- Douleurs thoraciques[4]	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
- Œdèmes périphériques	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
- Asthénie[5]	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
- Frissons[2][4][5]	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
- Sueurs[5]	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
- Malaise général[5]	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

(1) Pendant l'étude de suivi BENEFIT, aucune modification du profil de risque connu du Betaferon n'a été observée.

(2) Relation significative avec le traitement par Betaferon pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, $p < 0,05$.

(3) Modifications biologiques.

(4) Relation significative ($p < 0,05$) avec le traitement par Betaferon pour la SEP secondairement progressive.

(5) Relation significative ($p < 0,05$) avec le traitement par Betaferon pour la SEP de forme rémittente-récurrente.

(6) Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est-à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, œdème au point d'injection et atrophie au point d'injection.

(7) Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les affections qui lui sont associées.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés depuis la commercialisation de Betaferon (fréquences[1] [très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100, rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000, très rare < 1/10 000], lorsque celles-ci sont connues, calculées à partir des données des essais cliniques poolés, N = 1093)

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique[3]
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Fréquence indéterminée	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammapathie monoclonale préexistante[2]
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie, troubles thyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation de la triglycéridémie
Rare	Anorexie[2]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Confusion
Peu fréquent	Tentative de suicide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), instabilité émotionnelle
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Convulsions
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Rare	Cardiomyopathie[2]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme[2]
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire[4]
Affections gastro-intestinales	
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de la bilirubinémie
Peu fréquent	Augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γ-GT), hépatite
Rare	Atteinte hépatique (y compris hépatite), insuffisance hépatique[2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, prurit, alopécie
Peu fréquent	Changement de coloration de la peau

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(2)(3)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Ménorragie

(1) Fréquences établies sur la base des essais cliniques poolés.

(2) Effets indésirables signalés uniquement depuis la commercialisation de Betaferon.

(3) Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(4) Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les affections qui lui sont associées.

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration intraveineuse de doses élevées d'interféron β-1b allant jusqu'à 5500 µg (176 M UI) 3 fois par semaine, chez des adultes atteints de cancer, n'a pas provoqué d'effets indésirables graves menaçant les fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Cytokines, interférons (code ATC : L03AB08).

Mécanisme d'action :

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines, qui sont des protéines naturelles. Les interférons ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 Da. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les activités biologiques des interférons alpha, bêta et gamma se recouvrent partiellement mais sont néanmoins distinctes. Les activités de l'interféron β-1b sont spécifiques d'espèce. L'information pharmacologique la plus pertinente sur l'interféron β-1b résulte donc d'études sur cultures de cellules humaines ou chez l'homme *in vivo*.

L'interféron β-1b a montré des activités à la fois antivirales et immunorégulatrices. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron β-1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron β-1b à ces récepteurs induit l'expression de certains gènes supposés être les médiateurs biologiques de l'action de l'interféron β-1b. Un certain nombre de ces produits a été mesuré dans le sérum et les fractions cellulaires sanguines de patients traités par l'interféron β-1b. L'interféron β-1b agit sur les récepteurs de l'interféron γ en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. L'interféron β-1b augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononucléées du sang périphérique.

Il n'y a pas eu de recherches spécifiques concernant l'influence de Betaferon sur le système cardiovasculaire et respiratoire et sur les fonctions endocriniennes.

Efficacité et sécurité cliniques :

Sclérose en plaques rémittente-récurrente :

Un essai clinique contrôlé de Betaferon a été mené chez des patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et capables de marcher sans aide (score EDSS initial entre 0 et 5,5). Le traitement par Betaferon a été associé à une diminution de la fréquence (30 %) et de la sévérité des poussées, ainsi que du nombre des hospitalisations dues à la maladie. De plus, l'intervalle entre les poussées a été prolongé. Il n'existe aucun élément indiquant une action de Betaferon sur la durée des poussées ou sur la symptomatologie entre deux poussées, et aucun effet significatif n'a été observé sur la progression de la maladie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques.

Sclérose en plaques secondairement progressive :

Deux essais cliniques contrôlés de Betaferon dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques ont été menés sur un total de 1657 patients, dont le score EDSS initial était compris entre 3 et 6,5 (patients capables de marcher). Les cas de maladie discrète et les patients incapables de marcher ont été exclus des études. Les deux études ont donné des résultats divergents concernant le critère principal de jugement (c'est-à-dire le temps de progression confirmée de la maladie ou délai de progression vers le handicap).

L'une des deux études a montré un retard statistiquement significatif de la progression de la maladie chez les patients traités par Betaferon (risque relatif = 0,69, intervalle de confiance à 95 % : 0,55 - 0,86, p = 0,0010, soit une diminution de 31 % du risque sous Betaferon) et du délai jusqu'au confinement au fauteuil roulant (risque relatif = 0,61, intervalle de confiance à 95 % : 0,44 - 0,85, p = 0,0036, soit une diminution de 39 % du risque sous Betaferon). Cet effet s'est maintenu pendant la période d'observation allant jusqu'à 33 mois. L'effet du traitement a été observé à tous les niveaux de handicap étudiés et quelle que soit l'activité des poussées.

La seconde étude de Betaferon dans le traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques n'a pas mis en évidence de délai sur la progression de la maladie. Il est toutefois évident que la maladie des patients inclus dans cette étude était moins active que celle des patients de la précédente étude.

Les méta-analyses rétrospectives regroupant les résultats des deux études font apparaître un effet global statistiquement significatif du traitement (p = 0,0076 ; Betaferon 8 M UI *versus* l'ensemble des patients sous placebo).

Des analyses rétrospectives de sous-groupes ont montré que le traitement produit plus vraisemblablement un effet sur la progression de la maladie lorsque celle-ci est active avant le début du traitement (risque relatif = 0,72, intervalle de confiance à 95 % : 0,59 - 0,88, p = 0,0011, soit une diminution de 28 % du risque par Betaferon chez des patients présentant des poussées ou une aggravation prononcée du score EDSS ; Betaferon 8 M UI *versus* l'ensemble des patients sous placebo). Ces analyses rétrospectives de sous-groupes ont également montré que la présence de poussées ou d'une détérioration prononcée du score EDSS (> 1 point ou > 0,5 point pour un score ⩾ 6 au cours des 2 dernières années) permettait d'identifier les patients dont la maladie était active.

Dans les deux études du traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques, Betaferon a entraîné une diminution de la fréquence (30 %) des poussées, mais n'a pas démontré d'effet sur la durée des poussées.

Événement unique démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques :

Un essai clinique contrôlé de Betaferon a été mené chez des patients ayant présenté un événement clinique isolé avec des résultats d'IRM évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2). Cet essai a inclus des patients présentant un début de SEP monofocal ou multifocal (c'est-à-dire des patients présentant respectivement une seule lésion ou au moins deux lésions cliniquement confirmées du système nerveux central). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. Cette étude comportait deux phases : une phase contrôlée contre placebo puis une phase de suivi prospective. La phase *versus* placebo s'est déroulée sur une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à ce que le patient développe une sclérose en plaques cliniquement définie. À l'issue de la phase contrôlée contre placebo, les patients intégraient une phase de suivi prospective sous Betaferon. Celle-ci visait à évaluer les effets du traitement immédiat par Betaferon par rapport au traitement à début différé en comparant les patients initialement randomisés dans le groupe Betaferon (« groupe de traitement immédiat ») à ceux randomisés dans le groupe placebo (« groupe de traitement différé »). L'aveugle a été maintenu, pour les patients et les investigateurs, quant au traitement initialement affecté.

Tableau 3 : Résultats des critères primaires d'efficacité de l'étude BENEFIT et son suivi à 5 ans

Résultats de l'année 2 Phase contrôlée contre placebo		Résultats de l'année 3 Suivi en ouvert		Résultats de l'année 5 Suivi en ouvert	
Betaferon 250 µg n = 292	Placebo n = 176	Traitement immédiat par Betaferon 250 µg n = 292	Traitement différé par Betaferon 250 µg n = 176	Traitement immédiat par Betaferon 250 µg n = 292	Traitement différé par Betaferon 250 µg n = 176
Nombre de patients ayant été au terme de la phase d'étude					
271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
Variables d'efficacité primaires :					
Délai avant SEPCD :					
Estimations Kaplan-Meier :					
28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
Réduction du risque :					
47 % vs placebo		41 % vs le traitement différé par Betaferon		37 % vs le traitement différé par Betaferon	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95 % :					
RR = 0,53 [0,39-0,73]		RR = 0,59 [0,42-0,83]		RR = 0,63 [0,48-0,83]	
Test du log-rank :					
p < 0,0001 *		p = 0,0011		p = 0,0027	
Délai avant SEP répondant aux critères de McDonald :					
Estimations Kaplan-Meier :					
69 %	85 %	Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)			
Réduction du risque :					
43 % vs placebo					
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95 % :					
RR = 0,57 [0,46-0,71]					
Test du log-rank :					
p < 0,00001					
Délai avant progression confirmée du score EDSS :					
Estimations Kaplan-Meier :					
Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		16 %	24 %	25 %	29 %
Réduction du risque :					
Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		40 % vs le traitement différé par Betaferon		24 % vs le traitement différé par Betaferon	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95 % :					
Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		RR = 0,60 [0,39-0,92]		RR = 0,76 [0,52-1,11]	
Test du log-rank :					
Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		p = 0,022		p = 0,177	

* Betaferon a prolongé le délai avant SEPCD de 363 jours, le faisant passer de 255 jours dans le groupe sous placebo à 618 jours dans le groupe sous Betaferon (sur la base du 25e percentile).

Lors de la phase *versus* placebo, Betaferon a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une SEPCD. L'effet du médicament a également été démontrée par l'allongement du délai avant progression vers une sclérose en plaques selon les critères de McDonald (tableau 3).

Les analyses des sous-groupes selon les données initiales ont montré une efficacité sur l'évolution vers une SEPCD dans tous les sous-groupes évalués. Le risque d'évolution en SEP cliniquement définie dans les deux années était plus élevé chez les patients ayant présenté un début monofocal avec au moins 9 lésions en T2 ou rehaussement par le gadolinium à l'IRM cérébrale à l'inclusion. Chez les patients ayant présenté un début multifocal, le risque de SEP cliniquement définie était indépendant des résultats de l'IRM à l'inclusion. Ces patients étaient considérés comme présentant un risque élevé de SEP cliniquement définie en raison de la dissémination de leur maladie, mise en évidence par les résultats cliniques. Il n'existe à l'heure actuelle aucune définition établie d'un « patient à risque élevé », bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins 9 lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, un traitement doit être envisagé pour les patients considérés comme étant à haut risque.

Le traitement par Betaferon a été bien accepté, comme le montre le taux élevé de patients ayant terminé l'étude (93 % dans le groupe traité par Betaferon). Afin d'améliorer la tolérance au Betaferon, une augmentation progressive de dose a été réalisée et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés au début du traitement. En outre, un auto-injecteur a été utilisé chez la majorité des patients pendant l'étude.

Lors de la phase de suivi en ouvert de l'étude, l'effet du traitement sur la SEPCD était toujours manifeste au bout de 3 et 5 ans (tableau 3), même si la majorité des patients du groupe placebo a été traitée par Betaferon au moins à partir de la deuxième année. La progression du score EDSS (augmentation confirmée du score EDSS d'au moins un point par rapport à l'inclusion) a été inférieure dans le groupe sous traitement immédiat (tableau 3, effet significatif au bout de 3 ans, pas d'effet significatif à 5 ans). La majorité des patients des deux groupes de traitement n'a connu aucune progression du handicap sur la période de 5 ans. Les effets bénéfiques sur ce critère d'évaluation n'ont pas pu être mis en évidence de façon nette pour le traitement « immédiat ». Aucun bénéfice, imputable au traitement immédiat par le Betaferon, en terme de qualité de vie (mesurée d'après l'indice d'évaluation fonctionnelle FAMS : Functional Assessment of MS ; treatment outcomes index) n'a été observé.

SEP rémittente-récurrente, SEP secondairement progressive et événement clinique unique démyélinisant évocateur d'une SEP :

Dans toutes les études sur la sclérose en plaques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré l'efficacité de Betaferon pour réduire l'activité de la maladie (inflammation aiguë du système nerveux central et lésions tissulaires permanentes). Dans l'état actuel des connaissances, la relation entre l'activité sur la sclérose en plaques, mesurée par IRM, et l'évolution clinique de la maladie n'est pas entièrement élucidée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques ont été mesurées chez des patients et des volontaires au moyen d'une méthode biologique incomplètement spécifique. Des pics sériques d'environ 40 UI/ml ont été trouvés 1 à 8 heures après injection sous-cutanée de 500 µg d'interféron β-1b (16 M UI). A partir de différentes études, les valeurs maximales moyennes des clairances et demi-vies sériques ont été estimées à respectivement 30 ml/min/kg et 5 heures. L'injection tous les 2 jours de Betaferon n'augmente pas les taux sériques et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés pendant le traitement.

La biodisponibilité absolue de l'interféron β-1b administré par voie sous-cutanée est d'environ 50 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas eu d'étude de toxicologie aiguë. Dans la mesure où les rongeurs ne réagissent pas à l'interféron β humain, les études de toxicité en administration réitérée ont été menées chez le singe Rhésus. Des hyperthermies transitoires ont été observées, ainsi qu'une élévation significative du taux de lymphocytes et une baisse significative des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Il n'y a pas eu d'étude de toxicité à long terme.

Les études de reproduction chez le singe Rhésus ont révélé une toxicité maternelle et une fréquence accrue d'avortements spontanés , aboutissant à une mortalité prénatale. Aucune malformation n'a été observée chez les animaux survivants. Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée. Chez le singe Rhésus femelle, Betaferon n'entraîne pas de modification du cycle œstral. L'expérience acquise avec les autres interférons suggère que la fertilité mâle et femelle peut être altérée.

La seule étude de génotoxicité (test d'Ames) n'a pas montré d'effet mutagène. Aucune étude de carcinogenèse n'a été réalisée. Un essai de transformation cellulaire *in vitro* n'a pas montré de potentiel tumorigène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception du solvant fourni (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, le produit s'est montré stable pendant 3 heures à 2-8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :

Pour reconstituer le lyophilisat d'interféron bêta-1b, raccorder l'adaptateur pour flacon avec l'aiguille au flacon. Raccorder la seringue préremplie de solvant à l'adaptateur pour flacon et injecter les 1,2 ml de solvant (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/ml ([0,54 % p/v]) dans le flacon de Betaferon. Laisser dissoudre complètement le produit sans agiter le flacon.

Après reconstitution, aspirer 1 ml du contenu du flacon dans la seringue pour administrer 250 µg de Betaferon.

Pour l'augmentation progressive de la dose, en début de traitement, aspirer le volume requis comme indiqué dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Retirer le flacon et l'adaptateur pour flacon de la seringue préremplie avant l'injection.

Betaferon peut également être administré à l'aide d'un auto-injecteur adapté.

Inspection avant utilisation :

Avant utilisation, examiner le produit reconstitué à l'œil nu. Le produit reconstitué est incolore ou jaune pâle et légèrement opalescent, voire opalescent.

En cas de coloration anormale ou de présence de particules, ne pas l'utiliser.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

AMM EU /1/95/003/005 ; CIP 3400937720229 (RCP rév 28.07.17).

Prix : 832,16 € (15 fl pdre + 15 ser + 15 adaptateurs + 30 tampons).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS

Parc Eurasanté

220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx

Standard : Tél : 03 28 16 34 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54

Site web : www.bayer.fr

BETANOL voie ophtalmique

métipranolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiglaucomateux

BETASERC ®

bétahistine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 24 mg (blanc cassé, rond, biconvexe, sécable * et biseauté, diamètre de 10 mm, « 289 » inscrit sur un des deux côtés du biseau) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

* La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Bétahistine dichlorhydrate .... 24 mg
Excipients : cellulose microcristalline, mannitol, acide citrique monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Cette forme est réservée aux patients nécessitant une posologie de 48 mg par jour de bétahistine. Dans les autres cas, utiliser un dosage inférieur.
Betaserc 24 mg comprimé sera administré à raison de 1 comprimé 2 fois par jour, de préférence au milieu du repas.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Betaserc 24 mg chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.
Sujets âgés :
Les données disponibles étant limitées, la bétahistine doit être utilisée avec prudence chez le sujet âgé.
Insuffisance rénale :
Il n'y a pas de donnée disponible chez le patient insuffisant rénal.
Insuffisance hépatique :
Il n'y a pas de donnée disponible chez le patient insuffisant hépatique.
Durée du traitement :
La durée du traitement recommandée est de 2 à 3 mois, à renouveler éventuellement, suivant l'évolution de la maladie, en cures continues ou discontinues.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés sans être croqués avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Phéochromocytome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les asthmatiques, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière (risque de bronchoconstriction).
Chez les patients ayant un antécédent d'ulcère gastroduodénal, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement.
La prise du médicament au milieu des repas permet d'éviter des gastralgies.
La bétahistine ne constitue pas le traitement adapté des pathologies suivantes :
- vertige paroxystique bénin,
- vertige en relation avec une affection du système nerveux central.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. D'après les données *in vitro*, aucune inhibition des enzymes du cytochrome P450 n'est attendue *in vivo*.
Les données *in vitro* montrent une inhibition du métabolisme de la bétahistine par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), incluant les IMAO-B (tels que la sélégéline). Une attention particulière est recommandée lors de l'utilisation concomitante de la bétahistine avec les IMAO (notamment IMAO-B sélectifs).
La bétahistine étant un analogue de l'histamine, la prise de bétahistine avec des antihistaminiques peut théoriquement affecter l'efficacité d'un des médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la bétahistine chez la femme enceinte. Les études sur l'animal sont insuffisantes pour évoquer des effets de la bétahistine sur la grossesse, sur le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement post-natal. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. La bétahistine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique ne justifie ce traitement.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la bétahistine dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'existe pas d'études chez l'animal concernant le passage de la bétahistine dans le lait maternel. L'intérêt d'instaurer un traitement chez la femme qui allaite doit être apprécié face aux bénéfices de l'allaitement et aux risques potentiels pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La bétahistine est indiquée dans le traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire. Ces symptômes peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au cours d'essais cliniques spécifiquement conçus pour étudier les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, la bétahistine n'a montré aucun effet ou qu'un effet négligeable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par bétahistine au cours d'essais cliniques contrôlés contre placebo avec les fréquences indiquées ci-après : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).
Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées et dyspepsies.
Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
Outre ces évènements observés pendant les essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément pendant la phase de commercialisation du médicament et dans la littérature scientifique. Leur fréquence ne peut pas être estimée compte tenu des données disponibles (fréquence inconnue).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité (des cas d'anaphylaxie ont été rapportés).
Affections gastro-intestinales :
- Des troubles gastriques bénins ont été rapportés (comme gastralgies, vomissements, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, distension et ballonnement abdominaux). Ces effets sont généralement résorbés en prenant le comprimé au cours d'un repas ou en diminuant la dose.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Des réactions d'hypersensibilité cutanée et sous-cutanée ont été observées, en particulier œdème de Quincke, urticaire, rash et prurit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Certains patients ont éprouvé des symptômes d'intensité légère à modérée avec des doses allant jusqu'à 640 mg (comme nausées, somnolence, douleurs abdominales). Des complications plus sérieuses (de type convulsion, complication cardiaque ou pulmonaire) ont été observées notamment dans des cas de surdosage volontaire de bétahistine en association avec de fortes doses d'autres médicaments. Le surdosage doit être traité par les mesures correctives habituelles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations anti-vertigineuses, code ATC : N07CA01.

Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action de la bétahistine n'est que partiellement connu. Il existe plusieurs hypothèses envisagées sur la base des études chez l'animal et des données chez l'homme :
- La bétahistine modifie le système histaminergique : la bétahistine agit à la fois comme un agoniste partiel des récepteurs histaminergiques H1 et comme antagoniste des récepteurs histaminergiques H3, également dans le tissu neuronal, et a une action négligeable sur les récepteurs H2. La bétahistine augmente le renouvellement et la libération de l'histamine en bloquant les récepteurs H3 présynaptiques et en réduisant le nombre de récepteurs H3.
- La bétahistine pourrait augmenter le débit sanguin dans la région cochléaire ainsi que dans tout le cerveau : les essais pharmacologiques chez l'animal ont montré que la circulation sanguine est améliorée dans les stries vasculaires de l'oreille interne, probablement par un relâchement des sphincters précapillaires de la microcirculation de l'oreille interne. Il a été également montré une augmentation par la bétahistine du débit sanguin cérébral chez l'homme.
- La bétahistine facilite la compensation vestibulaire : la bétahistine accélère la récupération vestibulaire après une neurotomie unilatérale chez l'animal, en favorisant et facilitant la compensation vestibulaire centrale ; cet effet caractérisé par une augmentation du renouvellement et de la libération de l'histamine, est réalisé via l'antagonisme des récepteurs H3. Chez l'homme, le délai de récupération après une neurotomie vestibulaire a également été réduit lors d'un traitement par la bétahistine.
- La bétahistine modifie les décharges neuronales dans les noyaux vestibulaires : il a été montré que la bétahistine a un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'apparition des potentiels d'action au niveau neuronal dans les noyaux vestibulaires médial et latéral.

In vitro, la bétahistine facilite la transmission histaminergique par son effet agoniste partiel sur les récepteurs H1, et un effet antagoniste des récepteurs de type H3. La bétahistine diminue l'activité électrique des neurones polysynaptiques des noyaux vestibulaires après administration IV chez l'animal.
La bétahistine n'a pas d'effet sédatif. Les propriétés pharmacologiques démontrées chez l'animal peuvent contribuer à l'effet thérapeutique de la bétahistine dans le système vestibulaire.

Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité de la bétahistine a été démontrée dans les études cliniques chez des patients atteints de vertiges vestibulaires ou de maladie de Ménière, par une amélioration de la sévérité et de la fréquence des crises de vertige.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Administrée par voie orale, la bétahistine est rapidement et presque complètement absorbée dans tout le tractus gastro-intestinal. Après absorption, la substance est rapidement et presque complètement métabolisée en acide 2-pyridyl acétique (2-PAA). Les taux plasmatiques de bétahistine sont très faibles. Les données de pharmacocinétique sont donc basées sur les taux urinaires et plasmatiques de 2-PAA. Lorsque la bétahistine est prise pendant un repas, la Cmax est plus faible que lorsqu'elle est prise à jeun. Cependant, les quantités absorbées de bétahistine sont similaires dans les deux conditions, ce qui indique que la prise d'aliments ne fait que ralentir l'absorption de la bétahistine.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de moins de 5 %.
Biotransformation :
Après absorption, la bétahistine est rapidement et presque complètement métabolisée en 2-PAA (qui n'a pas d'activité pharmacologique). Après administration orale de bétahistine, la concentration plasmatique (et urinaire) en 2-PAA atteint son maximum 1 heure après l'administration et diminue avec une demi-vie d'environ 3,5 heures.
Élimination :
Le 2-PAA est rapidement excrété dans les urines. Pour une dose orale comprise entre 8 et 48 mg, environ 85 % de la dose initiale est retrouvée dans les urines. L'élimination rénale et fécale de la bétahistine est peu importante.
Linéarité/non-linéarité :
Pour une dose orale comprise entre 8 et 48 mg, les taux retrouvés sont constants, ce qui suggère que la pharmacocinétique de la bétahistine est linéaire et que la voie métabolique impliquée n'est pas saturée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Des effets indésirables sur le système nerveux central ont été observés chez le chien et le babouin à des doses supérieures ou égales à 120 mg/kg par intraveineuse.
Les études de toxicité chronique par voie orale avec le dichlorhydrate de bétahistine ont été effectuées chez le rat pendant 18 mois et chez le chien pendant 6 mois. Des doses de 500 mg/kg chez le rat et de 25 mg/kg chez le chien ont été tolérées sans modification des paramètres chimiques, cliniques et hématologiques. Aucun résultat histologique lié au traitement n'a été trouvé à ces doses. Des vomissements ont été observés chez le chien lors de l'augmentation de la dose à 300 mg/kg. Selon les données de la littérature, dans une étude expérimentale d'administration de la bétahistine chez le rat pendant plus de 6 mois à des doses supérieures ou égales à 39 mg/kg, il a été rapporté une hyperémie dans certains tissus. Les données de cette publication sont limitées et par conséquent, l'impact de ces résultats n'est pas clair.
Potentiels mutagène et carcinogène :
La bétahistine n'a pas d'effet mutagène.
Aucune étude particulière de carcinogenèse n'a été réalisée avec le dichlorhydrate de bétahistine. Cependant, les études de toxicité chronique pendant 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence de tumeurs, de néoplasmes ou d'hyperplasie lors des examens histopathologiques. Par conséquent, il n'a pas été mis en évidence de potentiel carcinogène du dichlorhydrate de bétahistine à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg dans cette étude limitée à 18 mois.
Toxicité sur la reproduction :
Les données disponibles pour la bétahistine sur la reproduction sont limitées. Dans une étude sur 1 génération de rat, une dose orale de 250 mg/kg/jour de bétahistine n'a pas eu d'effet indésirable sur la fertilité du mâle ou de la femelle, sur l'implantation fœtale, la parturition ou la viabilité des petits pendant l'allaitement. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats sevrés. Chez les lapines gravides traitées par voie orale avec 10 ou 100 mg/kg de bétahistine, aucun effet indésirable n'a été noté sur l'implantation, la vitalité ou le poids des fœtus, et aucune anomalie fœtale n'a été observée sur les tissus squelettiques ou mous. D'après ces études, on peut conclure que la bétahistine n'a pas d'effet visible sur les paramètres pertinents de la reproduction chez le rat et le lapin. La bétahistine n'est pas tératogène. Cependant, en raison du caractère expérimental de ces études, un risque ne peut être entièrement exclu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935564719 (2000, RCP rév 09.05.17).
Prix : 6,20 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 6,20 € (60 cp). Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

BETATOP ® Gé

aténolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 50 mg (blanc) *:* Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées de 14.

COMPOSITION *p cp*

Aténolol .... 50 mg
Excipients : hydrogénophosphate de calcium anhydre, carbonate de magnésium lourd, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique. *Pelliculage :* Opaspray blanc Y-1-7000 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400).

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle :
Ce dosage est particulièrement adapté à l'insuffisant rénal, chez lequel la posologie doit être ajustée au degré de l'insuffisance rénale.
Arythmies supraventriculaires :
- tachycardies supraventriculaires paroxystiques (en traitement préventif ou curatif) ;
- fibrillation ou flutter auriculaires en cas de réponse insuffisante aux digitaliques à doses maximales et dans les cas où les digitaliques sont contre-indiqués ou présentent un rapport bénéfice/risque défavorable.
Arythmies ventriculaires :
- extrasystoles ventriculaires (traitement préventif ou curatif) en cas d'extrasystoles résultant d'une augmentation de l'activité sympathique ;
- tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires (traitement préventif), en particulier lorsque l'anomalie ventriculaire résulte d'une activité sympathique importante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Hypertension artérielle :
La posologie recommandée est de 100 mg par jour en une prise (soit 2 comprimés à 50 mg).
Cependant, dans les cas d'hypertension sévère, une posologie supérieure pourra être nécessaire.
L'association aux autres thérapeutiques antihypertensives, par exemple aux diurétiques, est possible.
Troubles du rythme :
Après contrôle des troubles du rythme par l'aténolol administré par voie intraveineuse (si indiqué), l'aténolol sera administré par voie orale et la dose d'entretien recommandée sera de 50 à 100 mg/jour.
En cas d'insuffisance rénale :
La posologie est ajustée aux valeurs de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine selon le tableau ci-dessous :

Créatinine sérique		Clairance de la créatinine (Clcr) en ml/min/1,73 m²	Posologie
mg/l	mmol/l		
< 25	< 0,3	⩾ 35	inchangée (2 x 50 mg/j) en 1 prise
25 - 50	0,3 - 0,6	15 ⩽ Clcr < 35	1 x 50 mg/j
> 50	> 0,6	< 15	1 x 25 mg/j, soit ½ cp à 50 mg/j, ou 1 x 50 mg tous les 2 jours
Hémodialyse chronique : traitement initié en milieu hospitalier			50 mg après chaque séance

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais** être utilisé dans les cas suivants :
- Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à l'aténolol.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Association à la floctafénine, au sultopride (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'association à l'amiodarone (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Arrêt du traitement :

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.

La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives :

Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêta-mimétiques.

Insuffisance cardiaque :

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'aténolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie :

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré :

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal :

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles artériels périphériques :

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome :

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisant rénal :

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).

Sujet diabétique :

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis :

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques :

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC **INTERACTIONS**

Associations contre-indiquées :

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :

- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Antiarythmiques (propafénone et classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation. Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive de l'aténolol. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance du bêta-bloquant (plus de 2 heures si possible).
- Tacrine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.

Associations à prendre en compte :

- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Méfloquine : risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie, mais le plus souvent cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, les bêta-bloquants, dans les conditions normales d'utilisation, peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique).

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Au plan clinique :

Le plus fréquemment rapportés :

- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, sévère le cas échéant,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance.

Beaucoup plus rarement :

- ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- aggravation d'une claudication intermittente existante,
- diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan biologique :

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Exceptionnelles élévations des transaminases hépatiques (ainsi que quelques cas de cholestases intrahépatiques).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus,
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent suivie si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure,
- puis, si nécessaire, soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg, l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg, soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Bêta-bloquant sélectif (C07AB03 : système cardiovasculaire).

L'aténolol se caractérise par 3 propriétés pharmacologiques :

- activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Biodisponibilité d'environ 50 %, avec une très faible variabilité interindividuelle.

La demi-vie d'élimination est de 9 heures mais l'activité antihypertensive couvre le nycthémère.

Le volume de distribution est d'environ 75 l/1,73 m^2 et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73 m^2.

La molécule est hydrophile et pénètre peu dans le LCR.

L'aténolol est lié aux protéines de façon négligeable (< 10 %). La fraction absorbée est excrétée pratiquement inchangée par le rein, ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'aténolol traverse le placenta et se retrouve dans le sang du cordon (concentration supérieure de 50 % à celle du sang maternel).

L'aténolol passe dans le lait où on le retrouve à une concentration trois à cinq fois supérieure à la concentration maternelle.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933061593 (1988, RCP rév 30.06.17) cp 50 mg.

Prix : 2,59 € (28 comprimés à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE

14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76

E-mail : contact.fr@alfasigma.com

Site web : www.alfasigma.fr

BETESIL ®

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Emplâtre médicamenteux à 2,25 mg (7,5 cm x 10 cm ; transparent) : Sachets, boîte de 8 (avec sparadraps pour fixer l'emplâtre).

COMPOSITION *p emplâtre*

Bétaméthasone (DCI) valérate .... 2,250 mg

(soit en bétaméthasone : 1,845 mg/emplâtre)

Excipients : Support : non tissé (polypropylène/polyéthylène et fibres cellulosiques), laminé avec un film copolymère d'éthylène-méthyle méthacrylate. *Couche adhésive :* hyaluronate de sodium, 1,3-butylène glycol, glycérol, édétate disodique, acide tartrique, glycinate d'aluminium, acide polyacrylique, polyacrylate sodique, hyprolose, carmellose sodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), eau purifiée. *Film protecteur :* film de polyéthylène téréphtalate.

Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle : 2,25 mg.

Teneur en parahydroxybenzoate de propyle : 1,125 mg.

DC **INDICATIONS**

Betesil est indiqué chez l'adulte uniquement.

- Traitement des dermatoses inflammatoires qui ne répondent pas aux corticoïdes de niveau d'activité inférieur, telles qu'eczéma, lichénification, lichen plan, granulome annulaire, pustulose palmaire et plantaire et mycosis fongoïde.
- Du fait de sa forme pharmaceutique particulière, Betesil est adapté au traitement du psoriasis chronique en plaques, localisé aux endroits difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur une surface ne dépassant pas 5 % de la surface corporelle).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Adulte :

Appliquer l'emplâtre médicamenteux une fois par jour sur la surface à traiter. Ne pas dépasser la dose maximale journalière de six emplâtres médicamenteux et une durée de traitement de 30 jours maximum.

Un nouvel emplâtre médicamenteux doit être appliqué toutes les 24 heures. Il est également conseillé d'attendre au moins 30 minutes entre une application et la suivante.

Lorsqu'une amélioration notable est obtenue, il est possible d'arrêter les applications et de poursuivre le traitement avec un corticoïde de niveau d'activité inférieur.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Betesil chez l'enfant de moins de 18 ans n'a pas encore été établie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Instruction pour l'utilisation :

Précautions à prendre avant d'utiliser ou d'administrer ce médicament :

Nettoyer et sécher précautionneusement la surface à traiter avant chaque application afin que l'emplâtre médicamenteux adhère bien à la peau.

Ouvrir l'enveloppe contenant l'emplâtre médicamenteux et découper l'emplâtre si besoin, afin qu'il corresponde à la surface à traiter. Retirer le film protecteur et appliquer la partie adhésive de l'emplâtre sur la surface concernée.

Toute partie non utilisée de l'emplâtre doit être remise dans l'enveloppe pour être conservée et pouvoir être utilisée lors de la prochaine application (cf Modalités de conservation).

L'emplâtre médicamenteux ne doit pas être retiré et réutilisé.

Lorsque l'emplâtre est appliqué, la peau ne doit pas être mouillée. Il est conseillé de prendre son bain ou sa douche entre les applications.

Par ailleurs, si l'emplâtre médicamenteux est appliqué

sur des surfaces particulièrement mobiles (coude ou genou) et que les bords commencent à se décoller, il est conseillé d'appliquer, sur les parties détachées uniquement, un petit morceau de pansement adhésif fourni dans l'emballage.
Ne jamais couvrir l'emplâtre médicamenteux complètement avec un matériel occlusif ou une compresse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listé à la rubrique Composition.
- Tuberculose cutanée et infections cutanées virales (dont pustules vaccinales, zona et Herpes simplex).
- Lésions suintantes et lésions cutanées primaires causées par des infections fongiques ou bactériennes. Acné, acné rosacée, dermatites péri-orales, ulcères cutanés, brûlures et engelures.
- Ne pas appliquer sur le visage.
- Ne pas utiliser chez les patients de moins de 18 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- De manière générale, l'utilisation de corticoïdes topiques sur une surface corporelle étendue et sur des périodes prolongées, ainsi que l'utilisation d'un pansement occlusif, peuvent causer une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, conduisant à un hypoadrénalisme secondaire et un hypercorticisme surrénalien, dont syndrome de Cushing. Dans ces situations, le traitement doit être arrêté progressivement et sous surveillance médicale stricte du fait du risque d'insuffisance surrénalienne aiguë. L'arrêt brutal du traitement chez les patients psoriasiques peut également conduire à une exacerbation des symptômes ou à un psoriasis pustuleux généralisé.
- L'utilisation prolongée de Betesil n'est pas recommandée dans le cas de psoriasis diffus (excepté le traitement de plaques isolées) ou d'eczéma diffus, ou l'application sur des lésions situées dans les plis de la peau, car ces conditions peuvent favoriser l'absorption systémique. L'utilisation de pansements occlusifs, en particulier avec matériau en plastique, peut augmenter cet effet. Les symptômes correspondants sont : rougeur du visage, changement de poids (prise de poids au niveau du corps et du visage et perte au niveau des jambes et des bras), stries rougeâtres au niveau de l'estomac, maux de tête, altérations du cycle menstruel, ou une augmentation indésirable de la pilosité au niveau du visage et du corps. A cet égard, il est connu que certaines surfaces de peau (visage, paupières, aisselles, cuir chevelu et scrotum) absorbent plus facilement que d'autres (peau des genoux, coudes, paume des mains et plante des pieds).
- L'application de produits topiques, en particulier si elle est prolongée, peut causer des réactions d'hypersensibilité. L'atrophie cutanée a également été rapportée après des périodes de trois semaines de traitement.
- En cas d'intolérance au produit, par exemple apparition d'une irritation cutanée ou d'une dermatite de contact pendant le traitement, il est nécessaire d'arrêter l'application de l'emplâtre et de commencer un traitement approprié (cf Effets indésirables).
- Les corticoïdes peuvent affecter les résultats du test NTB (nitroblue tetrazolium test), pour le diagnostic d'infections bactériennes, en produisant de faux négatifs.
- Les médicaments contenant des corticoïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients immunodéprimés (lymphocytes T) ou chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur.
- Le produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent causer des réactions allergiques (pouvant être retardées).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Aux doses recommandées, la bétaméthasone valérate pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.
Betesil n'a pas donné lieu à une absorption systémique significative de la bétaméthasone valérate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation par voie topique des corticostéroïdes sur l'animal gravide de laboratoire peut entraîner une insuffisance de la maturation fœtale. L'importance de ces données précliniques n'a pas été évaluée chez l'homme : cependant, les stéroïdes par voie topique ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte sur de larges surfaces de peau, et particulièrement en grandes quantités ou pendant de longues périodes.
Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue et sous stricte surveillance médicale, après évaluation du bénéfice réel pour la mère par rapport aux risques potentiels pour le fœtus, et après avoir évalué la durée du traitement et la taille de la surface de la peau à traiter.
ALLAITEMENT :
Les corticoïdes par voie systémique sont excrétés dans le lait humain.
Le passage des corticoïdes par voie topique dans le lait humain n'est pas connu. Par conséquent, les corticoïdes topiques doivent également être utilisés avec précaution chez les femmes qui allaitent et ne doivent pas être appliqués sur la poitrine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Betesil n'a pas ou peu d'effet sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables fréquents sont des affections de la peau et du tissu sous-cutané, survenant chez environ 15 % des patients traités. Ces effets indésirables sont principalement dus aux effets pharmacologiques du produit. Ce sont des effets locaux cutanés au site d'application de l'emplâtre médicamenteux. Aucun effet systémique n'a été observé.
La liste des effets indésirables ci-dessous a été observée au cours des études cliniques contrôlées. Les cas d'effets indésirables rapportés ont été classés par fréquence d'apparition conformément à la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, ⩽ 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, ⩽ 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).
Tous les cas reportés ont été fréquents. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : atrophie cutanée, télangiectasie, pustules, papules, furoncle, érythème, prurit, érosion cutanée.

D'autres effets indésirables non observés avec Betesil mais rapportés avec les corticoïdes par voie topique sont : dermatite de contact, hypersensibilité, œdème, purpura, vergetures, peau sèche, desquamation, fragilité capillaire, irritation cutanée, hypertrichoses, hyperesthésie, dermatite péri-orale, sensation de brûlure ou de tiraillement, folliculite et dépigmentation de la peau.
L'utilisation des corticoïdes topiques sur une surface corporelle étendue et sur des périodes prolongées, ainsi que l'utilisation d'un pansement occlusif, peuvent causer une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, conduisant à un hypoadrénalisme secondaire et à un hypercorticisme surrénalien incluant le syndrome de Cushing. Dans ces situations, le traitement doit être arrêté progressivement et sous surveillance médicale stricte du fait du risque d'insuffisance surrénalienne aiguë.
L'arrêt brutal du traitement chez les patients psoriasiques peut également conduire à une exacerbation des symptômes ou à un psoriasis pustuleux généralisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas d'hypersensibilité au matériel plastique occlusif ont été rarement observés.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Du fait des caractéristiques du produit et de sa voie d'administration, la survenue de symptômes ou signes d'un surdosage en corticoïde est improbable. Cependant, une utilisation prolongée de corticoïdes topiques peut causer une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, provoquant une insuffisance surrénalienne secondaire. Les symptômes d'un hypercorticisme sont spontanément réversibles et leur traitement est symptomatique. Si nécessaire, rétablir la balance hydroélectrique. En cas de toxicité chronique, éliminer lentement le corticoïde de l'organisme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticostéroïdes, préparations dermatologiques : corticoïdes (groupe III ; code ATC : D07AC01).
La bétaméthasone valérate pour application topique est active dans le traitement des dermatoses corticosensibles, du fait de son activité anti-inflammatoire, antiprurigineuse et vasoconstrictrice.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, les corticoïdes sont principalement retenus dans la couche cornée, seules de faibles quantités atteignent le derme où ils peuvent être absorbés. Plusieurs facteurs peuvent cependant favoriser l'absorption : l'endroit traité et sa surface, le type de lésion, la durée du traitement et toute utilisation de pansement occlusif.
Au cours d'une étude comparative menée chez des volontaires sains chez lesquels étaient appliqués 6 emplâtres médicamenteux par jour ou une quantité équivalente en crème pendant 21 jours consécutifs, les taux de bétaméthasone (BM) mesurés dans le sang après 4 et 21 jours étaient mesurables chez 11 patients sur 17 dans le groupe emplâtre médicamenteux et chez 4 patients sur 10 dans le groupe crème (LOQ = 50 pg/ml). Lorsqu'il était mesurable, le taux sanguin de BM était légèrement plus élevé chez les patients ayant appliqué l'emplâtre médicamenteux par rapport à ceux traités par la crème. Cependant, cette différence en termes d'exposition systémique n'a pas eu d'impact sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le profil du cortisol sur 24h et l'augmentation du cortisol après un test de stimulation à l'ACTH, évalués chez ces mêmes sujets, n'ayant pas été modifiés après 4 ou 21 jours de traitement, en comparaison aux valeurs de l'état initial.
La bétaméthasone valérate est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle est inactivée. Puis elle est sulfo- ou glucurono-conjuguée aux niveaux hépatique et rénal, et est excrétée dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas de données issues d'études précliniques suffisamment pertinentes pour les médecins en dehors des données déjà mentionnées dans les autres sections du Résumé des caractéristiques du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Après ouverture du sachet : 1 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver l'emplâtre médicamenteux dans son sachet d'origine afin de préserver son intégrité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les emplâtres médicamenteux usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes.
Les emplâtres doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937797740 (2007, RCP rév 09.08.13).
Prix : 21,10 € (boîte de 8 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

BETMIGA ®
mirabégron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 25 mg (ovale, gravé avec le logo de la société et la mention « 325 » sur la même face ; marron) *et à 50 mg* (ovale, gravé avec le logo de la société et la mention « 355 » sur la même face ; jaune) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Mirabégron .... 25 mg
ou 50 mg
Excipients : Noyau : macrogol 8000 et 2000000, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 2910 (6 mPa.s), macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) (cp 25 mg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes (y compris les patients âgés) :
La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour.
Populations particulières :
Insuffisance rénale et hépatique :
Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m^2 ou chez les patients sous hémodialyse) ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).
Tableau 1 : Recommandations de dosage quotidien pour les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique en l'absence et en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A

	Inhibiteurs puissants du CYP3A[(3)]	
	Sans inhibiteur	Avec inhibiteur
Insuffisance rénale[(1)]		
Légère	50 mg	25 mg
Modérée	50 mg	25 mg
Sévère	25 mg	Non recommandé
Insuffisance hépatique[(2)]		
Légère	50 mg	25 mg
Modérée	25 mg	Non recommandé

(1) Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m^2 ; modérée : DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m^2 ; sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2.
(2) Légère : classe A de Child-Pugh ; modérée : classe B de Child-Pugh.
(3) Inhibiteurs puissants du CYP3A : cf Interactions.

Sexe :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du mirabégron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé doit être pris avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée définie par une pression artérielle systolique ⩾ 180 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ⩾ 110 mmHg.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale :
Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m^2 ou chez les patients sous hémodialyse) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2) ; une réduction de la posologie à 25 mg est recommandée dans cette population sur la base d'une étude de pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (cf Interactions).
Insuffisance hépatique :
Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (cf Interactions).
Hypertension artérielle :
Le mirabégron peut augmenter la pression artérielle. Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabégron, en particulier chez les patients atteints d'hypertension artérielle. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique ⩾ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ⩾ 100 mmHg).
Patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis :
Betmiga, à des doses thérapeutiques, n'a pas démontré d'allongement significatif du QT dans les essais cliniques (cf Pharmacodynamie). Cependant, comme les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabégron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est recommandée lorsque le mirabégron est administré chez ces patients.
Patients présentant une obstruction sous-vésicale et patients prenant des médicaments antimuscariniques pour une HAV :
Une rétention urinaire, chez des patients ayant une obstruction sous-vésicale et chez des patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV, a été observée après commercialisation chez des patients prenant du mirabégron. Une étude clinique contrôlée de tolérance chez des patients ayant une obstruction sous-vésicale n'a pas démontré une rétention urinaire augmentée chez les patients traités par Betmiga ; cependant, Betmiga doit être administré avec précaution chez les patients ayant une obstruction sous-vésicale significative. Betmiga doit également être administré avec précaution chez les patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV.

DC INTERACTIONS

Données in vitro :
Le mirabégron est transporté et métabolisé par plusieurs voies. Le mirabégron est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, du CYP2D6, de la butyrylcholinestérase, des uridines diphosphoglucuronosyltransférases (UGT), du transporteur du flux sortant glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs du flux entrant de cations organiques (TCO) TCO1, TCO2 et TCO3. Les études du mirabégron réalisées avec des microsomes hépatiques humains et des enzymes du CYP humain recombinantes ont montré que le mirabégron est un inhibiteur modéré et temps-dépendant du CYP2D6 et qu'il est un inhibiteur faible du CYP3A. Aux concentrations élevées, le transport des médicaments par la P-gp a été inhibé par le mirabégron.
Données in vivo :
Interactions médicamenteuses :
L'effet des médicaments coadministrés sur la pharmacocinétique du mirabégron et l'effet du mirabégron sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ont été examinés dans des études à dose unique et à des doses répétées. La plupart des interactions médicamenteuses ont été étudiées en utilisant une dose de 100 mg de mirabégron administrée sous forme de comprimés à libération prolongée (formulation OCAS : « *Oral Controlled Absorption System* »). Les études d'interactions du mirabégron avec le métoprolol et la metformine ont été réalisées avec une dose de 160 mg de mirabégron à libération immédiate (LI).
Il n'est pas prévu d'interactions cliniquement pertinentes entre le mirabégron et les médicaments inhibiteurs et inducteurs des transporteurs ou des substrats de l'une

des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), à l'exception de l'effet inhibiteur du mirabégron sur le métabolisme des substrats du CYP2D6.

Effets des inhibiteurs enzymatiques :

L'exposition au mirabégron (AUC) a augmenté de 1,8 fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A/P-gp kétoconazole chez des volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand Betmiga est associé avec des inhibiteurs du CYP3A et/ou P-gp. Cependant, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m^2) ou atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir et la clarithromycine, la dose recommandée est de 25 mg par jour, indifféremment pendant ou en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration). Betmiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2) ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets des inducteurs enzymatiques :

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A ou du P-gp diminuent les concentrations plasmatiques du mirabégron. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand le mirabégron est administré avec de la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A ou du P-gp aux doses thérapeutiques.

Polymorphisme du CYP2D6 :

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabégron (cf Pharmacocinétique). Une interaction du mirabégron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabégron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

Effets du mirabégron sur les substrats du CYP2D6 :

Chez des volontaires sains, l'effet inhibiteur du mirabégron vis-à-vis du CYP2D6 est modéré et l'activité du CYP2D6 est rétablie dans les 15 jours suivant l'arrêt du mirabégron. Des doses quotidiennes répétées de mirabégron à libération immédiate ont entraîné une augmentation de 90 % de la C_{max} et une augmentation de 229 % de l'AUC d'une dose unique de métoprolol. Des doses quotidiennes répétées de mirabégron ont entraîné une augmentation de 79 % de la C_{max} et une augmentation de 241 % de l'AUC d'une dose unique de désipramine.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du mirabégron avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés de façon importante par le CYP2D6, tels que la thioridazine, les antiarythmiques de type 1C (par exemple flécaïnide, propafénone) et les antidépresseurs tricycliques (par exemple imipramine, désipramine). La prudence est également recommandée en cas d'administration concomitante du mirabégron avec des substrats du CYP2D6 dont les doses sont individuellement titrées.

Effets du mirabégron sur les transporteurs :

Le mirabégron est un inhibiteur faible du P-gp. Les valeurs de la C_{max} et de l'AUC du mirabégron sont augmentées, respectivement, de 29 % et 27 % chez les volontaires sains avec la digoxine, un substrat de la P-gp. En cas d'instauration d'un traitement par le mirabégron en association avec la digoxine, la dose initiale de digoxine doit être la plus faible possible. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour la titration de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité. Le potentiel d'inhibition du P-gp par mirabégron doit être pris en considération quand Betmiga est associé avec des substrats sensibles de la P-gp comme par exemple le dabigatran.

Autres interactions :

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée quand le mirabégron était administré en association avec de la solifénacine, de la tamsulosine, de la warfarine, de la metformine ou des contraceptifs oraux de type combiné contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel à des doses thérapeutiques. Une adaptation posologique n'est pas recommandée.

Une augmentation de l'exposition au mirabégron liée à des interactions médicamenteuses peut favoriser une augmentation du rythme cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER :

Betmiga n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Betmiga chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le mirabégron est excrété dans le lait chez les rongeurs et il est donc prévisible qu'il soit présent dans le lait maternel humain (cf Sécurité préclinique). Il n'a pas été mené d'études pour évaluer l'effet du mirabégron sur la lactation chez la femme, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité.

Betmiga ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'a pas été observé d'effets liés au traitement sur la fertilité chez les animaux recevant le mirabégron (cf Sécurité préclinique). L'effet du mirabégron sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Betmiga n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Betmiga a été évaluée chez 8433 patients souffrant d'une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabégron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu Betmiga pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo d'une durée de 12 semaines, 88 % des patients ont terminé le traitement par ce médicament et 4 % des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables était légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par Betmiga 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par Betmiga 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par Betmiga 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2 %).

Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée *versus* comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée de 1 an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec mirabégron dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire
Peu fréquent	Infection vaginale, cystite
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Insomnie *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée *, sensation vertigineuse *
Affections oculaires	
Rare	Œdème palpébral
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Palpitations, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Très rare	Crise hypertensive *
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées *, constipation *, diarrhée *
Peu fréquent	Dyspepsie, gastrite
Rare	Œdème labial
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption papuleuse, prurit
Rare	Vascularite leucocytoclasique, purpura, angiœdème *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Œdème articulaire
Affections rénales et urinaires	
Rare	Rétention urinaire *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Prurit vulvovaginal
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, augmentation des GGT, augmentation des ASAT, augmentation des ALAT

* Observé après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des monodoses de mirabégron allant jusqu'à 400 mg ont été administrées à des volontaires sains. A cette dose, les événements indésirables rapportés ont inclus des palpitations (1 sujet sur 6) et une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute (bpm) (3 sujets sur 6). Chez des volontaires sains, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique ont été observées après l'administration de doses répétées de mirabégron allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 10 jours.

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, une surveillance de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, Antispasmodiques urinaires (code ATC : G04BD12).

Mécanisme d'action :

Le mirabégron est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques. Le mirabégron a induit le relâchement du détrusor chez le rat et du tissu humain isolé, augmenté les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans le tissu vésical de rat et exercé un effet myorelaxant sur la vessie dans des modèles de fonction vésicale chez le rat. Le mirabégron a augmenté le volume mictionnel moyen et diminué la fréquence des contractions non mictionnelles, sans avoir d'effet sur la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel dans des modèles d'hyperactivité vésicale chez le rat. Le mirabégron a diminué la fréquence des mictions dans un modèle chez le singe. Ces résultats indiquent que le mirabégron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta-3-adrénergiques de la vessie.

Lorsque l'urine s'accumule dans la vessie pendant la phase de remplissage, la stimulation du système nerveux sympathique prédomine. La noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses, ce qui entraîne essentiellement l'activation des récepteurs bêta-3-adrénergiques dans le muscle vésical et donc la relaxation du détrusor. Pendant la phase mictionnelle, la vessie est contrôlée essentiellement par le système nerveux parasympathique. L'acétylcholine, libérée par les terminaisons nerveuses pelviennes, stimule les récepteurs cholinergiques M2 et M3, ce qui induit la contraction de la vessie. L'activation de la voie M2 inhibe également l'augmentation de l'AMPc induite par les récepteurs bêta 3-adrénergiques. Par conséquent, la stimulation de ces récepteurs ne devrait pas interférer avec le processus mictionnel. Cela a été confirmé chez des rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabégron a diminué la fréquence des contractions non mictionnelles sans modifier le volume mictionnel, la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel.

Effets pharmacodynamiques :

Urodynamique :

Betmiga administré aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines chez des hommes présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) et une obstruction sous-vésicale (OSV) n'a pas eu d'effet sur les paramètres cystométriques et il a été bien toléré. Les effets du mirabégron sur le débit urinaire maximum et sur la pression du détrusor au débit maximum ont été évalués dans cette étude urodynamique menée chez 200 hommes présentant des SBAU/OSV. L'administration du mirabégron aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines n'a pas eu d'effet négatif sur le débit maximum ou la pression du détrusor au débit maximum. Dans cette étude chez des patients masculins souffrant de SBAU/OSV, la variation moyenne ajustée (erreur standard) du volume du résidu postmictionnel entre l'état initial et la fin du traitement était de 0,55 mL (10,702), 17,89 mL (10,190), 30,77 mL (10,598) pour les groupes placebo, mirabégron 50 mg et mirabégron 100 mg.

Effet sur l'intervalle QT :

Betmiga aux doses de 50 mg ou 100 mg n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QT corrigé individuellement pour la fréquence cardiaque (intervalle QTcI) que ce soit dans la population totale étudiée ou chez les patients de chacun des deux sexes.

Une étude approfondie portant sur l'intervalle QT (TQT) (n = 164 hommes volontaires sains et n = 153 femmes volontaires saines d'un âge moyen de 33 ans) a été menée pour évaluer l'effet de l'administration orale répétée du mirabégron à la dose indiquée (50 mg une fois par jour) et à deux doses supra-thérapeutiques (100 mg et 200 mg une fois par jour) sur l'intervalle QTcI. Les doses suprathérapeutiques représentent environ 2,6 et 6,5 fois respectivement l'exposition à la dose thérapeutique. Une dose unique de 400 mg de moxifloxacine a été utilisée comme contrôle positif. Chaque palier de dose de mirabégron et de moxifloxacine a été évalué dans des groupes de traitement séparés incluant chacun un contrôle par placebo (plan croisé en groupes parallèles). Chez les hommes et les femmes recevant le mirabégron aux doses de 50 mg et 100 mg, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation pour la plus grande différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo à un temps d'évaluation donné. Chez les femmes recevant le mirabégron à la dose de 50 mg, la différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo 5 heures après la dose a été de 3,67 msec (limite supérieure de l'IC 95 % unilatéral : 5,72 msec). Chez les hommes, la différence a été de 2,89 msec (limite supérieure de l'IC 95 % unilatéral : 4,90 msec). A la dose de 200 mg de mirabégron, l'intervalle QTcI n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation chez les hommes, tandis que chez les femmes, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a pas excédé 10 msec entre 0,5 et 6 heures, avec une différence maximale par rapport au placebo après 5 heures, où l'effet moyen a été de 10,42 msec (limite supérieure de l'IC 95 % unilatéral : 13,44 msec). Les résultats pour les intervalles QTcF et QTcIf ont concordé avec ceux observés pour le QTcI.

Dans cette étude TQT, le mirabégron a induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque sur l'ECG dans l'intervalle des doses de 50 mg à 200 mg étudiées. Chez les volontaires sains, la différence moyenne maximale de la fréquence cardiaque par rapport au placebo a été de 6,7 bpm avec le mirabégron 50 mg à 17,3 bpm avec le mirabégron 200 mg.

Effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients présentant une hyperactivité vésicale :

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale (âge moyen = 59 ans) inclus dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, recevant Betmiga 50 mg une fois par jour, il a été observé une augmentation de la différence moyenne par rapport au placebo d'environ 1 bpm pour la fréquence cardiaque et d'environ 1 mmHg ou moins pour la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD). Les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Effet sur la pression intraoculaire (PIO) :

Chez des volontaires sains, le mirabégron administré à raison de 100 mg une fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation de la PIO après 56 jours de traitement. Dans une étude de phase I menée pour évaluer l'effet de Betmiga sur la PIO à l'aide d'un tonomètre à aplanation de Goldmann chez 310 volontaires sains, la dose de mirabégron 100 mg a été non inférieure au placebo pour le critère principal, à savoir la différence moyenne de la PIO moyenne mesurée à J 56 par rapport à l'état initial ; la limite supérieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence entre le mirabégron 100 mg et le placebo a été de 0,3 mmHg.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité de Betmiga a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes d'impériosité urinaire et de pollakiurie avec ou sans incontinence urinaire dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chacune d'une durée de 12 semaines. Des femmes (72 %) et des hommes (28 %) d'un âge moyen de 59 ans (extrêmes : 18-95 ans) ont été inclus. La population étudiée était composée d'environ 48 % de patients naïfs de traitement antimuscarinique et d'environ 52 % de patients traités antérieurement par un médicament antimuscarinique. Dans l'une de ces études, 495 patients ont reçu un contrôle actif (toltérodine, formulation à libération prolongée).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient (1) la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement et (2) la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement, sur la base d'un calendrier mictionnel rempli pendant 3 jours consécutifs. Le mirabégron a induit des améliorations significatives, statistiquement supérieures par rapport au placebo pour les deux co-critères principaux et pour les critères secondaires (voir tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études combinées mesurés à la fin du traitement

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabégron 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)		
n	878	862
Valeur initiale moyenne	2,73	2,71
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale[1]	– 1,10	– 1,49
Différence moyenne par rapport au placebo[1] (IC 95 %)	-	– 0,40 (– 0,58 ; – 0,21)
Valeur de p	-	< 0,001[2]
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)		
n	1328	1324
Valeur initiale moyenne	11,58	11,70
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale[1]	– 1,20	– 1,75
Différence moyenne par rapport au placebo[1] (IC 95 %)	-	– 0,55 (– 0,75 ; – 0,36)
Valeur de p	-	< 0,001[2]

Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)		
n	1328	1322
Valeur initiale moyenne	159,2	159,0
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	9,4	21,4
Différence moyenne par rapport au placebo(1) (IC 95 %)	-	11,9 (8,3 ; 15,5)
Valeur de p	-	< 0,001(2)
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)		
n	1325	1323
Valeur initiale moyenne	2,39	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,15	− 0,26
Différence moyenne par rapport au placebo(1) (IC 95 %)	-	− 0,11 (− 0,16 ; − 0,07)
Valeur de p	-	< 0,001(2)
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)		
n	858	834
Valeur initiale moyenne	2,42	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,98	− 1,38
Différence moyenne par rapport au placebo(1) (IC 95 %)	-	− 0,40 (− 0,57 ; − 0,23)
Valeur de p	-	< 0,001(2)
Nombre moyen d'épisodes d'urgenturie de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)		
n	1324	1320
Valeur initiale moyenne	5,61	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 1,29	− 1,93
Différence moyenne par rapport au placebo(1) (IC 95 %)	-	− 0,64 (− 0,89 ; − 0,39)
Valeur de p	-	< 0,001(2)
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Échelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)		
n	1195	1189
Valeur initiale moyenne	4,87	4,82
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	1,25	2,01
Différence moyenne par rapport au placebo(1) (IC 95 %)	-	0,76 (0,52 ; 1,01)
Valeur de p	-	< 0,001(3)

Les études combinées comprenaient les études 046 (Europe/Australie), 047 (Amérique du Nord) et 074 (Europe/Amérique du Nord).

(1) Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe et l'étude.

(2) Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

(3) Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 sans ajustement de multiplicité.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

IC : intervalle de confiance.

Tableau 3 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études 046, 047 et 074 mesurés à la fin du traitement

Paramètre	Étude 046			Étude 047		Étude 074	
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Valeur initiale moyenne	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 1,17	− 1,57	− 1,27	− 1,13	− 1,47	− 0,96	− 1,38
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,41	− 0,10	-	− 0,34	-	− 0,42
IC 95 %	-	(− 0,72 ; − 0,09)	(− 0,42 ; 0,21)	-	(− 0,66 ; − 0,03)	-	(− 0,76 ; − 0,08)
Valeur de p	-	0,003(2)	0,11	-	0,026(2)	-	0,001(2)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valeur initiale moyenne	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 1,34	− 1,93	− 1,59	− 1,05	− 1,66	− 1,18	− 1,60
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,60	− 0,25	-	− 0,61	-	− 0,42
IC 95 %	-	(− 0,90 ; − 0,29)	(− 0,55 ; 0,06)	-	(− 0,98 ; − 0,24)	-	(− 0,76 ; − 0,08)
Valeur de p	-	< 0,001(2)	0,11	-	0,001(2)	-	0,015(2)
Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valeur initiale moyenne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	11,9	12,6	-	11,1	-	12,4
IC 95 %	-	(6,3 ; 17,4)	(7,1 ; 18,2)	-	(4,4 ; 17,9)	-	(6,3 ; 18,6)
Valeur de p	-	< 0,001(2)	< 0,001(3)	-	0,001(2)	-	< 0,001(2)
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valeur initiale moyenne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,22	− 0,31	− 0,29	− 0,08	− 0,19	− 0,15	− 0,29
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,09	− 0,07	-	− 0,11	-	− 0,14
IC 95 %	-	(− 0,17 ; − 0,02)	(− 0,15 ; 0,01)	-	(− 0,18 ; − 0,04)	-	(− 0,22 ; 0,06)
Valeur de p	-	0,018(3)	0,085	-	0,004(3)	-	< 0,001(4)
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valeur initiale moyenne	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 1,11	− 1,46	− 1,18	− 0,89	− 1,32	− 0,95	− 1,33
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,35	− 0,07	-	− 0,43	-	− 0,39
IC 95 %	-	(− 0,62 ; − 0,05)	(− 0,38 ; − 0,33)	-	(− 0,72 ; 0,15)	-	(− 0,69 ; − 0,08)
Valeur de p	-	0,003(3)	0,26	-	0,005(3)	-	0,002(4)
Nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valeur initiale moyenne	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 1,65	− 2,25	− 2,07	− 0,82	− 1,57	− 1,35	− 1,94
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,60	− 0,42	-	− 0,75	-	− 0,59
IC 95 %	-	(− 1,02 ; − 0,18)	(− 0,84 ; − 0,00)	-	(− 1.20 ; − 0,30)	-	(− 1,01 ; − 0,16)
Valeur de p	-	0,005(3)	0,050(3)	-	0,001(3)	-	0,007(4)
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Échelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valeur initiale moyenne	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	0,66	0,55	-	0,8	-	0,83
IC 95 %	-	(0,25 ; 1,07)	(0,14 ; 0,95)	-	(0,4 ; 1,3)	-	(0,41 ; 1,25)
Valeur de p	-	0,001(3)	0,008(3)	-	< 0,001(3)	-	< 0,001(3)

(1) Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe et la région géographique.

(2) Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

(3) Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 sans ajustement de multiplicité.

(4) Pas statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

Betmiga 50 mg une fois par jour a été efficace au premier temps d'évaluation après 4 semaines et l'efficacité a été maintenue pendant toute la période de traitement de 12 semaines. Une étude à long terme randomisée, *versus* contrôle actif, a démontré que l'efficacité était maintenue sur une période de traitement d'un an.

Amélioration subjective de la qualité de vie liée à la santé :

Dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale par le mirabégron administré une fois par jour s'est accompagné d'une amélioration statistiquement significative des mesures suivantes de la qualité de vie liée à la santé par rapport au placebo : satisfaction vis-à-vis du traitement et gêne liée aux symptômes.

Efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ayant reçu ou non un traitement antimuscarinique antérieurement :

L'efficacité a été démontrée chez les patients ayant reçu ou non un médicament antimuscarinique antérieurement pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. De plus, le mirabégron a été efficace chez les patients qui avaient arrêté le traitement antimuscarinique antérieur en raison d'un effet insuffisant (voir tableau 4).

Tableau 4 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale et ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)		Étude 046		
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur					
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Valeur initiale moyenne	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,92	− 1,49	− 1,00	− 1,48	− 1,10
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,57	-	− 0,48	− 0,10
IC 95 %	-	(− 0,81 ; − 0,33)	-	(− 0,90 ; − 0,06)	(− 0,52 ; 0,32)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Valeur initiale moyenne	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,93	− 1,67	− 1,06	− 1,74	− 1,26
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,74	-	− 0,68	− 0,20
IC 95 %	-	(− 1,01 ; − 0,47)	-	(− 1,12 ; 0,25)	(− 0,64 ; 0,23)
Patients traités préalablement par un antimuscarinique et ayant arrêté ce dernier en raison d'un effet insuffisant					
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Valeur initiale moyenne	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,86	− 1,56	− 0,87	− 1,63	− 0,93
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,70	-	− 0,76	− 0,06
IC 95 %	-	(− 1,01 ; − 0,38)	-	(− 1,32 ; − 0,19)	(− 0,63 ; 0,50)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Valeur initiale moyenne	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale(1)	− 0,86	− 1,54	− 1,03	− 1,62	− 1,11
Différence moyenne par rapport au placebo(1)	-	− 0,67	-	− 0,59	− 0,08
IC 95 %	-	(− 0,99 ; − 0,36)	-	(− 1,15 ; − 0,04)	(− 0,64 ; 0,47)

Les études combinées comprenaient les études 046 (Europe/Australie), 047 (Amérique du Nord) et 074 (Europe/Amérique du Nord).

(1) Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe, l'étude, le sous groupe, le sous groupe de l'interaction du traitement pour les études combinées et moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe, la région géographique, le sous groupe, le sous groupe de l'interaction du traitement pour l'étude 046.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Betmiga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique et dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale du mirabégron chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 3 à 4 heures. La biodisponibilité absolue augmente de 29 % pour la dose de 25 mg jusqu'à 35 % pour la dose de 50 mg. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC augmentent de façon plus que proportionnelle dans l'intervalle de doses testées. Dans la population globale d'hommes et de femmes, le doublement de la dose de 50 mg à 100 mg de mirabégron a entraîné une augmentation d'environ 2,9 et 2,6 fois respectivement les valeurs de la C_{max} et de l'AUC_{0-24}, tandis qu'une multiplication par 4 de la dose de 50 mg à 200 mg a augmenté d'environ 8,4 et 6,5 fois respectivement les valeurs de la C_{max} et l'AUC_{0-24}. En cas d'administration de mirabégron une fois par jour, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours. Après une administration de mirabégron une fois par jour, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ le double de celle observée après une dose unique.

Effet des aliments sur l'absorption :

L'administration d'un comprimé de 50 mg avec un repas à haute teneur en lipides a diminué la C_{max} et l'AUC de respectivement 45 % et 17 %. Un repas à faible teneur en lipides a diminué la C_{max} et l'AUC du mirabégron de respectivement 75 % et 51 %. Dans les études de phase III, le mirabégron a été administré pendant ou en dehors des repas et s'est révélé bien toléré et efficace. Par conséquent, le mirabégron peut être pris pendant ou en dehors des repas à la dose recommandée.

Distribution :

Le mirabégron est fortement distribué. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VAD) est d'environ 1670 L. Le mirabégron est lié aux protéines plasmatiques (à 71 % environ) et présente une affinité modérée pour l'albumine et pour l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le mirabégron se distribue dans les érythrocytes. *In vitro*, les concentrations érythrocytaires de ^{14}C-mirabégron ont été environ 2 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Biotransformation :

Le mirabégron est métabolisé par plusieurs voies impliquant une désalkylation, une oxydation, une glucuroconjugaison (directe) et une hydrolyse des groupements amides. Après administration d'une dose unique de ^{14}C-mirabégron, la molécule mère est le principal composant en circulation. Deux principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain ; ce sont tous les deux des glycuroconjugués de phase II qui repré-

sentent 16 % et 11 % de l'exposition totale. Ces métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs.

Sur la base d'études *in vitro*, il est peu probable que le mirabégron inhibe le métabolisme des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2E1 du cytochrome P450 car il n'inhibe pas l'activité de ces enzymes aux concentrations cliniquement pertinentes. Le mirabégron n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou des CYP3A. Il n'est pas prévu que le mirabégron entraîne une inhibition cliniquement pertinente du transport des médicaments par les TCO.

Bien que les études *in vitro* semblent suggérer une contribution du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme oxydatif du mirabégron, les résultats *in vivo* indiquent que ces isoenzymes jouent un rôle limité dans l'élimination globale. Les études *in vitro* et *ex vivo* ont montré l'implication de la butyrylcholinestérase, de l'UGT et éventuellement de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le métabolisme du mirabégron, en plus des CYP3A4 et CYP2D6.

Polymorphisme du CYP2D6 :

Après administration d'une dose unique de 160 mg d'une formulation de mirabégron à libération immédiate (LI) chez les volontaires sains ayant un génotype de métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 (servant de substituts pour l'inhibition du CYP2D6), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC_{inf} ont été plus élevées de 14 % et 19 % que chez les métaboliseurs rapides, ce qui indique que le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabégron. Une interaction du mirabégron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabégron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

Élimination :

La clairance corporelle totale (Cl_{tot}) du plasma est d'environ 57 L/h. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 50 heures. La clairance rénale (Cl_R) est d'environ 13 L/h, soit près de 25 % de la Cl_{tot}. L'élimination rénale du mirabégron s'effectue essentiellement par sécrétion tubulaire active et filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire du mirabégron sous forme inchangée est dose-dépendante et elle est de l'ordre de 6,0 % après une dose quotidienne de 25 mg à 12,2 % après une dose quotidienne de 100 mg. Après l'administration de 160 mg de ^{14}C-mirabégron chez des volontaires sains, environ 55 % du radiomarqueur sont récupérés dans les urines et 34 % dans les fèces. Le mirabégron sous forme inchangée représente 45 % de la radioactivité urinaire, ce qui indique la présence de métabolites. Le mirabégron sous forme inchangée représente la majorité de la radioactivité fécale.

Age :

Après administration orale de doses répétées chez des volontaires âgés ($\geqslant$ 65 ans), la C_{max} et l'AUC du mirabégron et de ses métabolites sont similaires à celles observées chez des volontaires plus jeunes (18 à 45 ans).

Sexe :

La C_{max} et l'AUC sont plus élevées d'environ 40 % à 50 % chez les femmes que chez les hommes. Les différences des valeurs de la C_{max} et de l'AUC observées entre les sexes ont été imputées aux différences de poids corporel et de biodisponibilité.

Appartenance ethnique :

L'appartenance ethnique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du mirabégron.

Insuffisance rénale :

Après administration d'une dose unique de 100 mg de Betmiga chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m^2), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont augmentées respectivement de 6 % et 31 % par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m^2), les valeurs de la C_{max} et de l'AUC sont augmentées respectivement de 23 % et 66 %. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe-MDRD de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont supérieures de 92 % et 118 %. Le mirabégron n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m^2 ou chez les patients sous hémodialyse).

Insuffisance hépatique :

Après administration d'une dose unique de 100 mg de Betmiga chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont augmentées respectivement de 9 % et 19 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont supérieures respectivement de 175 % et 65 %. La pharmacocinétique du mirabégron n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques ont identifié des organes cibles sensibles à la toxicité du médicament qui concordent avec les observations cliniques. Des élévations transitoires des taux sanguins d'enzymes hépatiques et des modifications des hépatocytes (nécrose et diminution des particules de glycogène) ont été observées chez le rat. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée chez le rat, le lapin, le chien et le singe. Les études de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique ou cancérogène *in vivo*.

Aucun effet sur la fécondité n'a été observé aux doses sub-létales (équivalentes à 19 fois la dose maximale humaine recommandée (DMHR)). Les principales observations de l'étude de développement embryofœtal chez le lapin ont inclus des malformations cardiaques (dilatation de l'aorte, cardiomégalie) à des expositions systémiques 36 fois supérieures à celles observées à la DMHR. De plus, des malformations pulmonaires (absence d'un lobe pulmonaire accessoire) et l'augmentation des pertes postimplantation ont été observées chez le lapin à des expositions systémiques 14 fois supérieures à celles observées à la DMHR, alors que chez le rat, des ossifications réversibles ont été notées (côtes ondulées, ossification retardée, diminution du nombre de sternèbres, de métacarpes, ou de métatarses ossifiés) à des expositions systémiques 22 fois plus élevées que celles observées à la DMHR. La toxicité embryofœtale observée apparaît à des doses toxiques chez la mère. Les malformations cardiovasculaires observées chez le lapin se sont révélées être médiées par l'activation de l'adrénocepteur bêta-1.

Les études pharmacocinétiques réalisées avec le mirabégron radiomarqué ont montré que la molécule mère et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate, à des concentrations environ 1,7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques, 4 heures après la dose (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/12/809/003 ; CIP 3400927318252 (RCP rév 18.09.17) 30 cp à 25 mg.
EU /1/12/809/010 ; CIP 3400927318313 (RCP rév 18.09.17) 30 cp à 50 mg.

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

Représentant local :

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx

Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

BETNESOL® 4 mg/1 ml solution injectable

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Ampoules-bouteilles autocassables de 1 ml, boîte de 3.

COMPOSITION *p ampoule*

Bétaméthasone (DCI) .... 4 mg
(sous forme de phosphate disodique : 5,3 mg/amp)

Excipients : chlorure de sodium, phénol, édétate de sodium, métabisulfite de sodium (E 223) exprimé en SO2 : 0,67 mg/amp, soluté d'hydroxyde de sodium officinal, eau pour préparations injectables.

Teneur en sodium : 3,32 mg/amp.

DC INDICATIONS

Usage systémique :

- Ce sont celles de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience).
- Affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :
  Allergiques :
  - Œdème de Quincke sévère, en complément des antihistaminiques.
  - Choc anaphylactique, en complément de l'adrénaline.

  Infectieuses :
  - Fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma.
  - Laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

  Neurologiques :
  - Œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...).

  ORL :
  - Dyspnée laryngée.

Usage local :

- Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.
- Affections :
  - Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
  - OPH : injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire.
  - ORL : irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.
  - Rhumatologiques :
    - injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ;
    - injections périarticulaires : tendinites, bursites ;
    - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.

Usage systémique :

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

Injection intraveineuse ou intramusculaire.

En urgence : injection par voie veineuse directe ou perfusion de 1 à 5 ampoules, renouvelable dans les 24 heures chez l'adulte. Cette dose peut éventuellement être augmentée.

Enfant : 0,1 à 0,3 mg/kg/24 heures.

La période d'urgence passée, diminuer la posologie pendant 24 à 48 heures, par injections intraveineuses ou intramusculaires.

Prendre le relais par des comprimés dès que le recours à la voie orale est possible.

Usage local :

Voies intra et périarticulaire : 0,25 ml à 1 ml selon la taille de l'articulation ou de la zone à traiter. Le rythme des injections sera de 1 ou 2 injections par semaine à 1 injection toutes les 3 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

Usage systémique :

ABSOLUES :

- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intramusculaire.

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

RELATIVES :

- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

Usage local :

ABSOLUES :

- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Usage systémique :

- De rares cas de réactions de type pseudo-anaphylactique étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.
- Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration de corticoïdes par voie injectable. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à deux semaines) et tardive (à six mois) après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones, et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone ; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Usage local :

En l'absence de données concernant le risque de calcification, il est préférable d'éviter l'administration d'un corticoïde en intradiscal.

Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :

- certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona),
- états psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- vaccins vivants.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.

Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Usage systémique :

- Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
- Tenir compte de la teneur en sodium de ce médicament (cf Composition) chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

Usage local :

- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
- L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
- Ne pas injecter en intratendineux.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'usage systémique :

Déconseillées :

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
  Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique par voie générale (et, par extrapolation, autres salicylés) : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes).
  Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique et électrocardiographique.
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^e^ jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).
  Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction : à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
  Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Héparines (voie parentérale) : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.
  Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois acidocétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).
  Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.
  Surveillance clinique et biologique.

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs, sauf bêtabloquants : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alfa : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Curares non dépolarisants : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

Liées à l'usage local :

Les risques d'interactions des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Usage systémique :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

Usage local :

Le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme : avec les corticoïdes par voie systémique un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été observée exceptionnellement après corticothérapie à dose élevée.

ALLAITEMENT :

Usage systémique :

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

Usage local :

En cas de traitement à doses importantes, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de métabisulfite de sodium (E 223), risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

Usage systémique :

De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.

Autres effets :

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
  Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : hoquet, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Usage local :

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections.

- Risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites...
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons.
- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques locales et générales.
- Flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Corticoïdes à usage systémique non associés (code ATC : H02AB01).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la bétaméthasone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire.

A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le phosphate disodique de bétaméthasone est un sel soluble, utilisable par voies IV et IM ainsi qu'en injections locales. Sa résorption est complète et rapide. En partie liée aux protéines (60 % environ) et en partie sous forme libre, la bétaméthasone est métabolisée par le foie et éliminée par le rein.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930109670 (1963/97, RCP rév 09.08.17).

Mis sur le marché en 1964.

Prix : 1,99 € (3 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE

14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76

E-mail : contact.fr@alfasigma.com

Site web : www.alfasigma.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

BETNESOL® solution rectale

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution rectale à 5 mg/100 ml : Poche de 100 ml, avec canule, boîte unitaire.

COMPOSITION .... *p poche*

Bétaméthasone .... 5 mg

(sous forme de phosphate disodique : 6,6 mg/poche)

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, édétate disodique, citrate trisodique dihydraté, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS

- Rectocolite hémorragique.
- Maladie de Crohn colique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la poussée :

Un lavement par jour. La durée moyenne d'une cure est de 15 à 20 jours.

Traitement d'entretien :

4 à 6 lavements par mois.

Betnesol solution rectale est prêt à l'emploi immédiat.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'administration se fera de préférence le soir au coucher afin de garder le lavement le plus longtemps possible. Le malade couché sur le côté introduit doucement dans l'anus la canule préalablement lubrifiée en la faisant pénétrer jusqu'à la moitié de sa longueur.

Puis le malade enroule progressivement la poche sur elle-même ; le passage dans le rectum de la solution qu'elle contient est ainsi réalisé en 1 à 2 minutes environ. L'opération terminée, le malade se met à plat ventre pendant 3 à 5 minutes, puis se remet dans sa position habituelle de recherche du sommeil.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce sont celles de la corticothérapie générale ; en particulier :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections ou mycoses non contrôlées par un traitement spécifique.
- Certaines viroses en évolution, notamment herpès et zona à manifestations oculaires.
- Goutte.
- Ulcère gastrique ou duodénal évolutif.
- États psychotiques.
- Cirrhose alcoolique avec ascite.
- Hépatite aiguë à virus A, B, ou non A non B.
- Immunisation par les vaccins vivants ; les autres procédures d'immunisation ne sont pas recommandées chez les patients recevant des glucocorticoïdes, notamment à des doses élevées, étant donné que la réponse peut être atténuée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Pendant les cures prolongées de corticothérapie, les patients doivent être examinés régulièrement.
- La prudence est recommandée lors de l'administration de corticoïdes dans les situations suivantes : ulcère gastrique actif ou latent ; insuffisance rénale ; insuffisance hépatique ; anastomose intestinale récente ; colite ulcéreuse aspécifique, avec menace de perforation ; diverticulite ; myasthénie grave ; myopathie induite par les stéroïdes. En cas d'infarctus du myocarde récent, une vigilance extrême est recommandée (risque possible de rupture de la paroi libre du ventricule gauche), abcès et infections pyogéniques en général.
- Un traitement par corticoïdes peut entraîner une aggravation de l'hypertension, ostéoporose, diabète, glaucome, épilepsie.
- L'administration sera prudente chez les patients atteints de rectocolites ulcéreuses, en raison du risque de perforation de la paroi intestinale.
- En présence d'une tuberculose active, l'utilisation doit être limitée aux cas de maladie fulminante ou disséminée, et les corticoïdes doivent être co-administrés avec une thérapie antituberculeuse adaptée. Les patients sous glucocorticoïdes présentant une tuberculose latente ou une réactivité à la tuberculine doivent faire l'objet d'un contrôle étroit, car la maladie peut être réactivée. En cas de traitement à long terme, ces patients doivent recevoir une chimioprophylaxie. Les patients prenant des doses immunosuppressives de corticoïdes doivent être alertés qu'ils doivent éviter toute exposition à la varicelle ou à la rougeole, et s'ils sont exposés, doivent consulter un médecin. Ceci est particulièrement important chez les enfants.
- Le diabète n'est pas une contre-indication. Le traitement pouvant entraîner un déséquilibre, il convient de réévaluer la prise en charge.
- Toute insuffisance surrénalienne secondaire induite par les glucocorticoïdes peut être minimisée par une diminution progressive de la posologie. Ce type d'insuffisance secondaire peut persister pendant une durée allant jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. En conséquence, dans toute situation de stress pendant cette période, la corticothérapie doit être reprise.
- En raison du risque de rétention hydrique, la prudence est particulièrement de rigueur en cas d'administration de corticostéroïdes à des patients avec insuffisance cardiaque congestive. Pendant les traitements de longue durée, à fortes doses, en cas d'altération du bilan électrolytique, il est recommandé d'ajuster l'apport de sodium et de potassium.
- Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion du calcium.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures, des parasites (anguillules...) et au bacille de Koch. Il importe donc, avant sa mise en route, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, voire d'instituer un traitement de principe tout en surveillant leur survenue en cours de traitement corticoïde. Ne pas vacciner par les vaccins vivants durant le traitement.
- En cas d'hypothyroïdie ou cirrhose hépatique, l'effet des glucocorticoïdes peut être renforcé.
- Chez les enfants et adolescents recevant un traitement à long terme, la croissance et le développement devront être soigneusement surveillés. Le traitement devrait être aussi bref et la dose aussi faible que possible. Afin de minimiser la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et les retards de croissance, il faut envisager de procéder à une seule administration tous les deux jours.
- Les enfants présentent un risque particulier de développer une pression intracrânienne accrue.
- La thérapie chez les sujets âgés, notamment si elle est de longue durée, doit être planifiée de manière à tenir compte d'une incidence plus élevée d'effets indésirables, y compris ostéoporose, aggravation du diabète, hypertension, sensibilité accrue aux infections, et amincissement de la peau. La dose d'entretien doit toujours strictement se situer au niveau le plus bas capable de contrôler les symptômes ; toute réduction posologique doit être faite par paliers, pendant quelques semaines ou mois, selon la dose préalablement administrée et la durée thérapeutique.
- ***Sevrage des corticoïdes :***
  Toute insuffisance surrénalienne secondaire induite par les glucocorticoïdes peut être minimisée par une diminution progressive de la posologie. L'étendue et la vitesse de la réduction posologique dans le sevrage des corticoïdes doivent être établies au cas par cas, en prenant en compte la situation sous-jacente traitée, et les facteurs propres au patient, tels que la probabilité de rebond de la maladie et la durée de la corticothérapie. Le sevrage progressif des corticoïdes systémiques doit être envisagé chez les personnes dont la maladie ne devrait pas se réactiver et qui ont :
  - reçu plus de 40 mg de prednisolone (ou équivalent) chaque jour pendant plus d'une semaine ;
  - reçu des doses répétées le soir ;
  - reçu plus de 3 semaines de traitement ;
  - récemment reçu des cures répétées (notamment si la durée est supérieure à 3 semaines) ;
  - reçu une cure de courte durée, dans l'année de l'arrêt de la thérapie à long terme ;
  - d'autres causes possibles de suppression surrénalienne.

  Les corticoïdes systémiques peuvent être arrêtés brusquement chez les personnes dont la maladie ne peut se réactiver et qui ont reçu un traitement pendant 3 semaines ou moins et qui ne font pas partie des groupes de patients décrits ci-dessus. Pendant le sevrage des corticoïdes, la dose peut être réduite rapidement à des doses physiologiques (équivalentes à 1 mg de bétaméthasone par jour) puis réduites plus lentement. Il peut être nécessaire d'évaluer la maladie pendant le sevrage pour s'assurer qu'aucune rechute ne se produit.
  Ce type d'insuffisance secondaire peut persister pendant une durée allant jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. En conséquence, dans toute situation de stress pendant cette période, la corticothérapie doit être reprise.
- La corticothérapie peut entraîner divers troubles psychiques se manifestant sous forme d'euphorie, d'insomnie, de sautes d'humeur ou de modifications de la personnalité ; des dépressions graves aboutissant à des psychoses manifestes peuvent survenir. Les corticoïdes risquent de renforcer une labilité psychique ou des tendances psychotiques déjà existantes.
- Chez les patients insuffisants hépatiques, les taux sanguins de corticoïdes peuvent augmenter, comme cela se produit avec d'autres substances métabolisées dans le foie.
- Prudence en cas de troubles de la balance hydro-électrolytique (rétention hydrosodée, fuite potassique), de même qu'en cas d'hypercatabolisme protidique et de fuite calcique.
- Ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage chez les sportifs.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Du fait de la possibilité de passage systémique, il convient de tenir compte des interactions médicamenteuses habituelles des corticoïdes.

Associations déconseillées :

- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour).

- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme des anticoagulants oraux et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire), à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- L'utilisation concomitante de corticostéroïdes et de ciclosporine augmente la concentration plasmatique de l'un et l'autre médicament.
- L'effet des corticostéroïdes peut être augmenté par le ritonavir et le kétoconazole.
- Il peut s'avérer nécessaire de changer ou généralement de diminuer la dose d'anticoagulants administrés simultanément.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique avec des doses antalgiques et antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Curares non dépolarisants, avec les glucocorticoïdes par voie IV : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Des études précoces chez les animaux ont mis en évidence une augmentation de la division palatine fœtale après l'ingestion par la mère de doses élevées de corticoïdes.

Une revue des données de sécurité des corticoïdes systémiques utilisés pendant la grossesse et l'allaitement, conduite par le Comité sur la Sécurité des médicaments, a conclu qu'il n'y a pas de preuve convaincante indiquant que les corticoïdes provoquent une incidence accrue d'anomalie congénitale. L'utilisation prolongée ou répétée pendant la grossesse augmente réellement le risque de retard de croissance intra-utérine mais cela ne semble pas représenter un risque après un traitement à court terme. On a relevé également que les corticoïdes varient au niveau de leur capacité à franchir la barrière placentaire ; la bétaméthasone et la dexaméthasone traversent immédiatement le placenta, tandis que 88 % de la prednisolone sont inactivés lorsqu'elle traverse le placenta.

Dans l'espèce humaine, les études n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre, bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

La nécessité d'allaiter doit être soigneusement évaluée chez les patientes recevant des doses élevées de corticoïdes, car ils passent dans le lait maternel.

Excrétés dans le lait maternel, les corticoïdes sont à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

On ne connaît pas l'influence directe de la substance sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines ; toutefois, elle peut être réduite dans de rares cas en raison des effets secondaires neurologiques.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Betnesol solution rectale est habituellement bien toléré.

En cas de traitement prolongé ou de posologie élevée, surveiller l'apparition éventuelle de signes cliniques d'hypercorticisme, témoignant d'une absorption du produit par la muqueuse érodée.

Par ailleurs, une gêne ou une légère douleur peuvent apparaître en début de traitement lors de l'administration du produit.

La fréquence des effets secondaires est définie comme suit : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000), non déterminés (la fréquence ne peut être définie sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants sont tirés de la littérature (rapports de cas) ou rapportés volontairement et spontanément par une population dont le taux exact d'exposition est inconnu.

Étant donné qu'il est impossible d'estimer la véritable fréquence des effets indésirables avec l'exposition à la bétaméthasone, leur incidence a été indiquée comme « non déterminée ».

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes MedDRA et listés par ordre de gravité décroissante.

Lors d'une corticothérapie, notamment intense et à long terme, certains des effets suivants peuvent apparaître :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Troubles cardiaques	
Fréquence non déterminée	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients prédisposés, en raison de l'effet des corticoïdes sur le bilan électrolytique)
Troubles endocriniens	
Fréquence non déterminée	Suppression surrénale, atrophie surrénale, hyperadrénocorticisme, syndrome de Cushing, diabète, hyperglycémie, hirsutisme
Troubles oculaires	
Fréquence non déterminée	Glaucome, cataracte sous-capsulaire
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquence non déterminée	Perforation d'un ulcère gastroduodénal, ulcère gastrique, pancréatite, œsophagite, nausées
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	
Fréquence non déterminée	Retard de cicatrisation
Système immunitaire	
Fréquence non déterminée	Réaction anaphylactique, urticaire, dermatite allergique
Infections et infestations	
Fréquence non déterminée	Tuberculose (réactivation), infection fongique, infection virale
Investigations	
Fréquence non déterminée	Baisse du potassium, bilan azoté négatif, baisse des protéines totales, baisse de la numération lymphocytaire, diminution de la tolérance au glucose, prise/perte de poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence non déterminée	Ostéoporose, œdème, augmentation de l'appétit
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquence non déterminée	Ostéonécrose, retard de croissance, myopathie, trouble du collagène, fracture, rupture des tendons
Troubles du système nerveux	
Fréquence non déterminée	Augmentation de la pression intracrânienne, œdème papillaire, hypertension intracrânienne bénigne, vertiges, céphalées
Troubles psychiatriques	
Fréquence non déterminée	Troubles psychotiques, anxiété, irritabilité
Troubles des organes de reproduction et des seins	
Fréquence non déterminée	Irrégularités menstruelles
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquence non déterminée	Atrophie cutanée, acné, ecchymoses, érythème, hyperhidrose
Troubles vasculaires	
Fréquence non déterminée	Hypertension (chez les patients prédisposés, en raison de l'effet des corticoïdes sur le bilan électrolytique)

Les effets indésirables systémiques peuvent apparaître en cas d'administration à long terme et/ou d'administration de doses élevées, en raison de l'absorption partielle du bétaméthasone-21-dihydrogène phosphate, sel disodique, à travers la paroi intestinale.

Le méthyl-4-hydroxybenzoate (Ph.Eur.) et propyl-4-hydroxybenzoate (Ph.Eur.) peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions retardées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage des glucocorticoïdes, dont la bétaméthasone, ne compromet pas le pronostic vital. A l'exception de doses extrêmement élevées, un surdosage de corticoïdes pendant quelques jours n'est pas susceptible d'induire un état dangereux, en l'absence de contre-indications spécifiques, telles que diabète, glaucome, ou ulcère gastrique actif, ou en l'absence d'un traitement concomitant par digitaline, coumarine ou diurétiques qui induisent une déplétion potassique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires intestinaux, code ATC : A07EA04 (A : voie digestive et métabolisme).

La bétaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse utilisé principalement pour son effet anti-inflammatoire (cet effet est environ 40 fois celui de l'hydrocortisone et 10 fois celui de la prednisolone).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La bétaméthasone se lie aux protéines à 60 %, est métabolisée par le foie et éliminée par le rein.

Bien que le phosphate disodique soit un sel soluble, rapidement absorbé par voie orale, il est probable que l'absorption rectale soit beaucoup plus limitée, le valérate de bétaméthasone, par exemple, ne permettant que 3 à 4 % d'absorption.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930109960 (1964/93, RCP rév 09.08.17).

Mis sur le marché en 1964.

Prix : 2,29 € (1 poche de 100 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Alfasigma S.p.A., Viale Sarca, N. 223, 20126 Milano (MI), Italie.

ALFASIGMA FRANCE

14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76

E-mail : contact.fr@alfasigma.com

Site web : www.alfasigma.fr

BETNEVAL 0,1 %

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Betneval 0,1 % :

Crème et pommade : Tubes de 10 g et de 30 g.

Modèle hospitalier : Tube de 100 g.

Betneval Lotion 0,1 % :

Émulsion pour application cutanée : Flacon compte-gouttes de 15 g.

COMPOSITION

Crème et pommade :	*p tube*
Bétaméthasone (DCI) valérate exprimé en bétaméthasone	10 mg
ou	30 mg
ou	100 mg

Excipients :

Crème : chlorocrésol, cétomacrogol 1000, alcool cétostéarylique, vaseline, paraffine liquide, phosphate monosodique dihydraté, acide phosphorique concentré ou solution d'hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Pommade : paraffine liquide, vaseline.

Excipients à effet notoire (crème) : alcool cétostéarylique, chlorocrésol.

Lotion :	*p flacon*
Bétaméthasone (DCI)	15 mg

(sous forme de valérate : 18,3 mg/fl)

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), gomme xanthane, alcool cétostéarylique, paraffine liquide, cétomacrogol 1000, glycérol, alcool isopropylique, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), alcool cétostéarylique.

DC INDICATIONS

Crème, pommade :

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- eczéma de contact,
- dermatite atopique.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :

- dermite de stase,
- psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues),
- lichen,
- prurigo non parasitaire,
- dyshidrose,
- lichen scléro-atrophique génital,
- granulome annulaire,
- lupus érythémateux discoïde,
- dermite séborrhéique à l'exception du visage,
- traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.
- Pommade : pustuloses amicrobiennes palmo-plantaires.

Indications de circonstance pour une durée brève :

- piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

La forme pommade est adaptée aux lésions sèches, squameuses.

Lotion :

Dermatoses corticosensibles du cuir chevelu :

- psoriasis,
- dermite séborrhéique.

La forme émulsion est plus particulièrement adaptée aux lésions des régions pileuses et du cuir chevelu.

Remarque :

Chaque dermatose doit être traitée par un corticoïde de niveau le mieux approprié en sachant qu'en fonction des résultats, on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer une à deux fois par jour en fine couche sur la surface à traiter et faire pénétrer par léger massage, jusqu'à ce que la crème, la pommade ou la lotion soit entièrement absorbée. Se laver les mains après application.

- Lotion : la lotion doit être appliquée raie par raie, en petite quantité, directement sur le cuir chevelu.
  En raison de la nature inflammable de l'application de valérate de bétaméthasone lotion, les patients doivent éviter de fumer ou d'être à proximité d'une flamme durant l'application et immédiatement après utilisation.
- Crème et pommade : le traitement des grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

Une augmentation trop importante du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 2 à 4 semaines, le traitement et le diagnostic doivent être réévalués.

Lorsqu'un épisode aigu a été traité efficacement avec un traitement continu de corticoïde local, un traitement intermittent peut être envisagé. En cas d'utilisation intermittente chronique, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien devra être évaluée régulièrement.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable l'arrêt progressif du corticoïde local. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections non traitées.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Dermatite péri-orale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des manifestations d'hypercorticisme (Syndrome de Cushing) et une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, engendrant une insuffisance corticosurrénalienne, peuvent se produire chez certains sujets en raison d'une augmentation de l'absorption systémique des corticoïdes locaux. Dans l'un ou l'autre cas, il conviendra d'arrêter progressivement le médicament en réduisant la fréquence d'application, ou en lui substituant un corticoïde d'activité moins forte. Un arrêt brutal du traitement peut engendrer une insuffisance surrénalienne (cf Effets indésirables).

Les facteurs susceptibles d'accroître les effets systémiques sont les suivants :

- Activité et formulation du corticoïde local.
- Durée de l'exposition.
- Application sur une zone étendue.
- Application cutanée sous occlusion (par ex., sur des zones intertrigineuses ou sous pansement occlusif (chez les nourrissons, les couches peuvent avoir les mêmes conséquences qu'un pansement occlusif).
- Augmentation de l'hydratation de la couche cornée de la peau.
- Application sur des surfaces cutanées fines comme le visage.
- Application sur des lésions cutanées ou autres situations impliquant une altération de la barrière cutanée.
- Comparé à l'adulte, l'enfant, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge peut absorber des quantités proportionnellement plus importantes de corticoïdes locaux et est donc davantage exposé aux effets indésirables systémiques (syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance). Ceci s'explique par le fait que les enfants ont une barrière cutanée immature et un ratio surface corporelle/poids plus important comparé à l'adulte. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Risque d'infection en cas d'occlusion :

Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité forte. Il faut se méfier particulièrement

des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.

L'infection bactérienne est favorisée par la chaleur et l'humidité présentes dans les plis cutanés ou sous un pansement occlusif. En cas d'utilisation d'un pansement occlusif, la peau devra être nettoyée avant chaque changement du pansement.

Emploi en cas de psoriasis :

Les corticoïdes locaux doivent être utilisés avec prudence dans les cas de psoriasis, car des effets rebond, le développement d'une accoutumance, un risque de psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à l'altération de la barrière cutanée ont été rapportés dans certains cas. Une utilisation dans le traitement du psoriasis impose une surveillance médicale attentive.

Application sur le visage :

Une application prolongée sur le visage est déconseillée, cette zone étant davantage sujette aux risques d'atrophie cutanée. L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement cortico-sensible avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.

Application sur les paupières :

Une application prolongée sur les paupières est déconseillée en raison du risque de cataracte et de glaucome. En cas d'application sur cette zone, il conviendra de veiller à ce que le dermocorticoïde ne pénètre pas dans l'œil.

Infection concomitante :

Un traitement antimicrobien approprié devra être utilisé chaque fois que les lésions inflammatoires traitées s'infectent. Une propagation de l'infection impose l'interruption de la corticothérapie locale et l'administration d'un traitement antimicrobien adapté.

Ulcères chroniques de jambe :

Les corticoïdes locaux sont parfois utilisés en traitement des dermatites entourant les ulcères chroniques de jambe. Cet usage peut être associé à une augmentation des réactions d'hypersensibilité locale et du risque d'infection locale.

Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

Eviter tout contact avec les yeux et les muqueuses.

Excipients :

Crème et lotion :

Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

Crème :

Ce médicament contient du chlorocrésol et peut provoquer des réactions allergiques.

Lotion :

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Des troubles métaboliques comme une diminution de la tolérance au glucose sont observés lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes locaux et d'antidiabétiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal par voie systémique ont mis en évidence un effet tératogène. Cependant un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) exposées par voie systémique aux corticoïdes n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique du valérate de bétaméthasone pour le fœtus ou le nouveau-né. Aussi l'utilisation de Betneval peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait maternel après administration par voie systémique. Par voie locale, le passage transdermique et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

Aussi compte tenu de l'utilisation par voie topique l'application de Betneval est possible en cours d'allaitement.

Le contact prolongé du nourrisson avec la zone de peau traitée de la mère devra être évité.

En cas d'application sur les seins, la peau devra être nettoyée avant chaque tétée afin d'éviter toute ingestion accidentelle par le nourrisson.

FERTILITÉ :

Après exposition prénatale au valérate de bétaméthasone par voie intramusculaire, une diminution de la qualité spermatique, du taux de testostérone plasmatique et de la fertilité a été observée chez le rat mâle. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas clairement établie et difficilement extrapolable à la voie cutanée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude évaluant l'effet du valérate de bétaméthasone sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Un effet néfaste sur ces activités ne peut pas être anticipé d'après le profil des effets indésirables connus du valérate de bétaméthasone par voie topique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification système organe MedDRA et selon leur fréquence. Les fréquences sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) incluant les notifications de cas isolés.

Infections et infestations :

- Fréquence indéterminée : des infections secondaires particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis et des dermatoses allergiques de contact ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : hypersensibilité locale.

Affections endocriniennes :

- Fréquence indéterminée : insuffisance surrénalienne à l'arrêt brutal du traitement par freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Syndrome cushingoïde (qui se traduit notamment par un faciès lunaire, une obésité centrale) et dont les troubles cutanés sont : atrophie cutanée, amincissement de la peau, sécheresse cutanée, vergetures, télangiectasies.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit, brûlure cutanée locale.
- Fréquence indéterminée : modifications de la pigmentation, hypertrichose, dermatite de contact allergique/dermatite, psoriasis pustuleux, érythème, éruptions cutanées, urticaire.

L'utilisation prolongée de dermocorticoïdes d'activité forte peut entraîner un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie cutanée ainsi qu'une fragilité cutanée. Des dermatites allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux. En cas d'application sur le visage, les dermocorticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des phénomènes de folliculite ont été rapportés.

Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Affections générales et conditions d'administration locale :

- Fréquence indéterminée : irritation au site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

L'absorption de valérate de bétaméthasone appliqué localement peut être suffisante pour engendrer des effets systémiques. Un surdosage aigu est peu probable mais, en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des symptômes d'hypercorticisme peuvent apparaître (cf Effets indésirables).

Traitement :

En cas de surdosage, le valérate de bétaméthasone devra être arrêté progressivement, en réduisant les fréquences d'application ou en lui substituant un dermocorticoïde d'activité moins forte, en raison du risque d'insuffisance surrénalienne (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïde d'activité forte (groupe III), code ATC : D07AC01.

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.

Le valérate de bétaméthasone, substance active de Betneval 0,1 % crème, pommade et Betneval Lotion 0,1 %, émulsion est d'activité forte.

Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

Mécanisme d'action :

Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires reposant sur des mécanismes multiples ; ils inhibent la phase tardive des réactions allergiques, diminuent notamment la densité des mastocytes, la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles, diminuent la production de cytokines par les lymphocytes, les monocytes, les mastocytes et les éosinophiles, et inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique.

Effets pharmacodynamiques :

Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

Absorption :

Les corticoïdes locaux peuvent être absorbés par une peau saine et passer dans la circulation générale. L'importance de l'absorption percutanée des corticoïdes locaux dépend de facteurs divers, comme le véhicule et l'intégrité de la barrière épidermique. Une application sous occlusion, une inflammation et/ou d'autres processus pathologiques cutanés peuvent également augmenter l'absorption percutanée.

Certains facteurs sont susceptibles d'accroître les effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Métabolisme :

Une fois absorbés à travers la peau, les corticoïdes locaux suivent les mêmes voies pharmacocinétiques que les corticoïdes administrés par voie générale. Ils sont métabolisés principalement par le foie.

Elimination :

Les corticoïdes locaux sont excrétés par les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène du valérate de bétaméthasone, le potentiel génotoxique et l'effet du valérate de bétaméthasone sur la fertilité.

L'administration sous-cutanée de valérate de bétaméthasone à des souris ou à des rates, à des doses ⩾ 0,1 mg/kg/jour, ainsi qu'à des lapines, à des doses ⩾ 12 microgrammes/kg/jour pendant la gestation a entraîné des anomalies fœtales, parmi lesquelles des fentes palatines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Crème :

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Pommade :

Pas de précautions particulières de conservation.

Lotion :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Gardez le récipient bien fermé lorsque celui-ci n'est pas utilisé. Le contenu est inflammable. Gardez-le éloigné de toutes sources de feu, des flammes ou de la chaleur. Ne laissez pas le flacon de valérate de bétaméthasone lotion en plein soleil.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930110041 (1964/97, RCP rév 15.03.17) crème 10 g.
3400932473335 (1964/97, RCP rév 15.03.17) crème 30 g.
3400955270027 (1964/97, RCP rév 15.03.17) crème 100 g.
3400930110102 (1966/97, RCP rév 15.03.17) lotion 15 g.
3400930110621 (val 1993, RCP rév 15.03.17) pom 10 g.
3400932473564 (val 1993, RCP rév 15.03.17) pom 30 g.
3400955270256 (val 1993, RCP rév 15.03.17) pom 100 g.

Mis sur le marché en 1964 (crème 10 g et lotion), 1965 (pommade 10 g) et 1983 (crème et pommade 30 g).

Prix : 1,24 € (crème, tube de 10 g).
1,97 € (crème, tube de 30 g).
1,52 € (lotion, flacon de 15 g).
1,24 € (pommade, tube de 10 g).
1,95 € (pommade, tube de 30 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers (crème et pommade) : Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

BETOPTIC ® 0,5 % collyre

bétaxolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Flacon compte-gouttes de 3 ml.

COMPOSITION

	p flacon
Bétaxolol (DCI)	15 mg

(sous forme de chlorhydrate : 16,8 mg/flacon)

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate de sodium, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Glaucome chronique à angle ouvert.
- Hypertonie intraoculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- La posologie conseillée est d'une goutte de Betoptic 0,5 % dans l'œil malade, deux fois par jour (matin et soir).
- Chez certains patients, la normalisation de la pression intraoculaire par Betoptic 0,5 % requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une détermination de la pression intraoculaire après une période de traitement par Betoptic 0,5 % d'un mois. Par la suite, le contrôle de la pression intraoculaire sera effectué en fonction du malade, selon une fréquence laissée à l'appréciation du médecin.
- En raison des variations normales nycthémérales de la tension intraoculaire, il est préférable d'évaluer l'efficacité de Betoptic 0,5 % en mesurant la tension à différents moments de la journée.
- Dans le cas où Betoptic 0,5 % doit prendre le relais d'un traitement antiglaucomateux antérieur, superposer les deux traitements pendant une journée. Le lendemain, on peut supprimer le traitement antérieur et poursuivre avec Betoptic 0,5 % seul.
- Quand on doit substituer Betoptic 0,5 % à plusieurs médicaments antiglaucomateux associés, le médecin peut, en fonction du cas, en interrompre certains ou décider de les arrêter tous. Cependant, les suppressions seront successives et ne doivent impliquer qu'un seul médicament à la fois, en respectant un intervalle d'une semaine au minimum entre deux suppressions successives.
- L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer au traitement par Betoptic 0,5 % :
  - soit un collyre antiglaucomateux sympatho ou parasympathomimétique,
  - soit un traitement par voie générale à l'aide d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique,

  pour obtenir un résultat maximal.
- Le malade se conformera strictement à la prescription médicale qui sera accompagnée de la surveillance de la pression intraoculaire, surtout durant la période d'ajustement de la posologie.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.
- Bloc auriculoventriculaire de haut degré (non appareillé).
- Bradycardie importante (< 45 à 50 batt/min).
- Hypersensibilité à l'un des composants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La sélectivité bêta-1-bloquante (myocardique) du bétaxolol réduit le risque de certains effets systémiques.

  Néanmoins, la prudence reste recommandée en cas d'asthme, bronchopathie chronique obstructive sévère, diabète non équilibré, dysthyroïdies, phénomènes de Raynaud.
- Prendre toujours en compte le risque de survenue d'un effet bêta-bloquant (pathologies associées, interactions médicamenteuses, traitement associé à l'amiodarone...).
- Surveiller l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque, surtout en cas d'antécédents de cet ordre, en cas de gros cœur et chez les sujets âgés.
- Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase).
- Bien que Betoptic 0,5 %, utilisé chez les glaucomateux porteurs de lentilles de contact ainsi que chez les aphaques, ait été bien toléré, au cours du traitement, le port de lentilles de contact est déconseillé d'une manière générale, en raison du risque de :
  - diminution de la sécrétion lacrymale liée, d'une manière générale, aux bêta-bloquants ;
  - adsorption sur la lentille de certains composants du collyre.
- Une diminution de la réceptivité au bétaxolol pourrait apparaître après traitement prolongé ; l'augmentation des doses serait sans effet.

  Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence « d'échappement thérapeutique ».

Utilisation chez l'enfant :

Absence d'études cliniques pédiatriques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce collyre n'a pas été étudié chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

La possibilité d'un passage dans le lait n'a pas été étudiée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Les effets indésirables liés aux effets systémiques des bêta-bloquants sont rares (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'insomnie et de dépression ont été observés.
- Une légère sensation désagréable de courte durée peut être observée occasionnellement à l'instillation.
- Comme pour tous les collyres bêta-bloquants, il peut être observé une diminution de la sécrétion lacrymale et une hypoesthésie cornéenne.
- Quelques cas de larmoiement, d'hyperhémie conjonctivale, de kératite ponctuée superficielle et de photophobie ont été rapportés.
- De rares cas d'anisocorie et de diminution de la sensibilité cornéenne ont été observés.

PP PHARMACODYNAMIE

Le collyre Betoptic 0,5 % abaisse la tension intraoculaire, associée ou non à un glaucome.

Une chute de la pression est obtenue 30 minutes après l'instillation unique d'une goutte de Betoptic 0,5 %, l'effet maximum intervient au bout de 2 heures et la baisse est toujours significative 12 heures après. La stabilité de l'effet hypotenseur a été observée sur une période de 3 ans, ce qui tendrait à démontrer sinon l'absence de tachyphylaxie au bétaxolol du moins la faible fréquence des cas « d'échappement thérapeutique ».

Betoptic 0,5 % n'entraîne pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire et de l'accommodation. Aucun cas de vision floue ni d'héméralopie, habituelles aux myotiques, n'a été observé et les sujets atteints d'opacités nucléaires du cristallin ne souffrent pas de gêne visuelle causée par un myosis.

Les caractéristiques pharmacologiques du bétaxolol, principe actif de Betoptic 0,5 %, sont :
- β_1-sélectivité ou « cardiosélectivité » : d'où une importante marge de sécurité chez les sujets présentant une hyper-réactivité bronchique,
- l'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI),
- un effet anesthésique local (stabilisant de membrane) négligeable.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- La concentration maximale au niveau de l'humeur aqueuse, de la cornée et du cristallin est atteinte au bout de 30 minutes et au bout de 45 minutes au niveau de l'iris et du corps ciliaire (étude chez le lapin albinos).
- L'étude chez l'homme des effets systémiques, consécutifs au passage dans la circulation générale du bétaxolol après instillation oculaire, a montré que les paramètres cardiovasculaires et pulmonaires n'avaient pas été affectés de manière significative.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon à l'abri de la lumière.
Après ouverture du flacon : A utiliser dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932904587 (1986, RCP rév 31.03.17).
Prix : 3,92 € (flacon de 3 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

BÉVITINE ®

thiamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 250 mg (rose) : Tube de 20.
Solution injectable à 100 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé : p cp
Thiamine (DCI) chlorhydrate anhydre .... 250 mg
(soit en chlorhydrate de thiamine : 260 mg/cp)
Excipients : amidon de blé (gluten), sucre glace amylacé, gomme d'acacia, érythrosine (E 127), stéarate de magnésium. *Enrobage :* polyacétate de vinyle, gomme d'acacia, talc, amidon de blé (gluten), saccharose, érythrosine, cire de carnauba.

Solution injectable : p ampoule
Thiamine (DCI) chlorhydrate anhydre .... 100 mg
(sous forme de thiamine chlorhydrate : 104 mg/amp)
Excipients : acide thiomalique, hydroxyde de sodium, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS

Comprimé :
- Traitement de la carence en vitamine B1 : Béribéri.
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke, en relais d'un traitement parentéral.

Solution injectable :
- Traitement des carences en vitamine B1 lorsque la voie orale n'est pas possible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Comprimé :
Voie orale.
1 à 2 comprimés par jour, à avaler sans croquer avec un peu d'eau.
Solution injectable :
Voie IM/IV.
1 à 2 ampoules de 100 mg par jour. Dans certains cas, une posologie quotidienne plus élevée par voie intraveineuse peut être nécessaire (jusqu'à 1000 mg/jour). Si la posologie dépasse 2 ampoules par jour, la dose doit être répartie sur les 24 heures.
En cas d'administration par voie intraveineuse, le produit doit être injecté lentement sur plus de 10 minutes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Comprimé : patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Solution injectable :
La thiamine peut entraîner des réactions de type choc anaphylactique. Le prescripteur doit pouvoir disposer de moyens de réanimation adaptés.
Comprimé :
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

Comprimé :
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La thiamine passant dans le lait et en l'absence de données sur les conséquences de ce passage, ce traitement est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comprimé :
- Troubles du système immunitaire : Des cas isolés de réactions allergiques de type choc anaphylactique, prurit, urticaire, démangeaisons, angiœdèmes, douleurs abdominales, détresse respiratoire, tachycardie, palpitations, collapsus, ont été rapportés.
- Troubles gastro-intestinaux : Des événements gastro-intestinaux bénins ont été rapportés (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales).

Solution injectable :
- Hypotension fugace.
- Exceptionnellement : chocs anaphylactiques.

DC SURDOSAGE

Comprimé :
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, à très fortes doses, la thiamine pourra entraîner des maux de tête, nausées, irritabilité et hypotension.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vitamine B1 (A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La thiamine est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Elle diffuse dans tous les tissus. Elle n'est pas stockée, même en cas d'excès d'apport. L'élimination se fait dans les urines sous forme de métabolites.
La thiamine passe dans le lait.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.
Solution injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930111390 (1958/96, RCP rév 20.05.11) cp.
3400930111161 (1948/96, RCP rév 26.01.10) sol inj.
Prix : 1,97 € (5 ampoules injectables).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Comprimés : Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

BEXSERO

vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM profonde (liquide, blanche, opalescente) *:* Seringue préremplie de 0,5 ml, avec aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose (0,5 ml)*

Protéine de fusion recombinante NHBA de *Neisseria meningitidis* groupe B[(1)(2)(3)] .... 50 µg
Protéine recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* groupe B[(1)(2)(3)] .... 50 µg
Protéine de fusion recombinante fHbp de *Neisseria meningitidis* groupe B[(1)(2)(3)] .... 50 µg
Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4[(2)] ... 25 µg
Excipients : chlorure de sodium, histidine, saccharose, eau ppi.

(1) Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.
(2) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al^{3+}).
(3) NHBA (antigène de liaison à l'héparine de Neisseria), NadA (adhésine A de Neisseria), fHbp (protéine de liaison du facteur H).

DC INDICATIONS

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Cf Pharmacodynamie pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B.
Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Tableau 1 : Résumé de la posologie

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	3 doses de 0,5 ml chacune, avec une 1re dose administrée à l'âge de 2 mois[(a)]	1 mois minimum	Oui, une dose entre 12 et 15 mois[(b)(c)]
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la 2e année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel[(c)]
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel[(c)]
Enfants de 2 à 10 ans	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi[(d)]
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes *	2 doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi[(d)]

a) La première dose doit être administrée à l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de Bexsero chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
b) En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de 24 mois.
c) Cf Pharmacodynamie. La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.
d) Cf Pharmacodynamie.
* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés.
Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés simultanément.
Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ni intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.
Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Coût par injection : 89,17 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Bexsero doit être reportée chez des sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.
Ne pas injecter par voie intravasculaire.
Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.
Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncopes), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (cf Effets indésirables). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement. Ce vaccin ne doit pas être administré aux patients ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.
Comme tout vaccin, la vaccination avec Bexsero peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Il n'est pas attendu que Bexsero assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation (cf Pharmacodynamie).
Comme pour de nombreux vaccins, les professionnels de santé doivent savoir qu'une élévation de la température corporelle peut survenir suite à la vaccination des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans). L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions fébriles postvaccinales. Un traitement antipyrétique doit être mis en place conformément aux recommandations locales chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans).
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets dont la réponse immunitaire est altérée. Chez les patients immunodéprimés, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse suffisante en anticorps protecteurs.
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets de plus de 50 ans ou atteints de maladies chroniques.
Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent soigneusement être pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Bien que le risque de développer des réactions allergiques soit très faible, les professionnels de santé doivent évaluer le rapport bénéfices/risques avant d'administrer ce vaccin à des sujets présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex.
La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 µg par dose.
L'innocuité de Bexsero chez les sujets sensibles à la kanamycine n'a pas été établie.

DC INTERACTIONS

Utilisation avec d'autres vaccins :
- Bexsero peut être administré de manière concomitante avec tous les antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.
- Des études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires des vaccins de routine coadministrés n'étaient pas affectées par l'administration concomitante de Bexsero, leurs taux de réponse en anticorps étant non inférieurs à ceux des vaccins de routine administrés seuls. Des résultats contradictoires ont été obtenus d'une étude à l'autre concernant les réponses au poliovirus inactivé de type 2 et au sérotype 6B du vaccin pneumococcique conjugué, et des titres inférieurs d'anticorps contre un des antigènes de la coqueluche, la pertactine, ont également été constatés, mais ces données ne suggèrent pas une interférence cliniquement significative.
- En raison d'un risque accru de fièvre, de sensibilité au niveau du site d'injection, de changements d'habitudes alimentaires et d'irritabilité lorsque Bexsero est coadministré avec les vaccins ci-dessus, des vaccinations séparées peuvent être envisagées lorsque cela est possible. L'utilisation prophylactique de paracétamol réduit l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de Bexsero ou des vaccins de routine. L'effet des antipyrétiques autres que le paracétamol sur la réponse immunitaire n'a pas été étudié.
- L'administration concomitante de Bexsero avec des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.
- En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, Bexsero doit être injecté dans un site distinct (cf Posologie/Mode d'administration).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données cliniques disponibles sur les grossesses exposées au vaccin sont insuffisantes.
Le risque potentiel pour les femmes enceintes est inconnu. Néanmoins, la vaccination ne doit pas être écartée en présence d'un risque manifeste d'exposition à une infection méningococcique.
Une étude au cours de laquelle des lapines ont reçu une dose de Bexsero environ 10 fois plus élevée que la dose humaine équivalente rapportée à la masse corporelle n'a montré aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale et aucun effet sur la grossesse, le comportement maternel, la fécondité de la femelle ni sur le développement postnatal.
ALLAITEMENT :
Aucune information n'est disponible sur la sécurité du

vaccin chez la femme et son enfant pendant l'allaitement. Le rapport bénéfices/risques doit être examiné avant de prendre la décision de vacciner pendant l'allaitement.
Aucune réaction indésirable n'a été constatée chez les lapines vaccinées en gestation ni chez leur descendance jusqu'au 29ᵉ jour d'allaitement. Bexsero était immunogène chez les animaux en gestation vaccinés avant l'allaitement et des anticorps ont été détectés chez leur descendance, bien que les taux d'anticorps dans le lait n'aient pas été déterminés.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée sur la fécondité chez l'humain. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été constaté dans les études effectuées chez l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bexsero n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, certains des effets mentionnés dans la rubrique Effets indésirables peuvent affecter temporairement la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité de Bexsero a été évaluée lors de 14 études, dont 10 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 8776 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de Bexsero. Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 5849 étaient des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans), 250 étaient des enfants (entre 2 et 10 ans) et 2677 étaient des adolescents et des adultes. Parmi les nourrissons ayant reçu les doses de primovaccination de Bexsero, 3285 ont reçu une dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie. En outre, les données d'une étude ultérieure portant sur 207 enfants exposés à Bexsero ont été évaluées.
Chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans), les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées lors des essais cliniques étaient : sensibilité et érythème au site d'injection, fièvre et irritabilité.
Dans les études cliniques menées chez les nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois, la fièvre (⩾ 38 °C) était rapportée chez 69 % à 79 % des sujets lorsque Bexsero était coadministré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : pneumocoque heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b), contre 44 % à 59 % des sujets recevant les vaccins de routine seuls. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés avec Bexsero et des vaccins de routine. Lorsque Bexsero était administré seul, la fréquence de la fièvre était similaire à celle associée aux vaccins de routine administrés aux nourrissons pendant les essais cliniques. Les cas de fièvre suivaient généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.
Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée.
Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables (consécutifs à la primovaccination ou à la dose de rappel) considérés comme étant au moins probablement liés à la vaccination ont été classés par fréquence.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.
Outre les événements rapportés lors des essais cliniques, les réactions spontanées rapportées dans le monde pour Bexsero depuis sa commercialisation sont décrites dans la liste ci dessous. Comme ces réactions ont été rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence. Ces réactions sont, en conséquence, listées avec une fréquence indéterminée.

Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans) :

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : troubles alimentaires.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels, céphalée.
- Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles).

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel).
- Rare : syndrome de Kawasaki.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : rash (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel).
- Fréquent : rash (nourrissons et enfants âgés de 2 à 10 ans).
- Peu fréquent : eczéma.
- Rare : urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fièvre (⩾ 38 °C), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité.
- Peu fréquent : fièvre (⩾ 40 °C).
- Fréquence indéterminée : vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection.

Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes :

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée.
- Fréquence indéterminée : syncope ou réaction vasovagale à l'injection.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : myalgies et arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise.
- Fréquence indéterminée : vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience concernant le surdosage est limitée. En cas de surdosage, le contrôle des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins méningococciques (code ATC : J07AH09).

Mécanisme d'action :

L'immunisation avec Bexsero vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (l'antigène immunodominant présent dans le composant OMV) et sont considérés comme protecteurs contre l'infection invasive à méningocoque (IIM). Comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, les méningocoques qui les expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps produits par le vaccin. Le MATS (Meningococcal Antigen Typing System) a été développé pour corréler les profils antigéniques de différentes souches de bactéries méningococciques B à la destruction de ces souches lors de l'étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). L'analyse d'environ 1000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre 2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87 % des isolats de méningocoques B présentaient un profil antigénique MATS couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78 % (intervalle de confiance à 95 % entre 63 et 90 %) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination.

Efficacité clinique :

L'efficacité de Bexsero n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux (cf ci-dessous : Immunogénicité).

Immunogénicité :

Les réponses en anticorps bactéricides du sérum à chacun des antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 ont été évaluées en utilisant quatre souches de référence de méningocoques B. Les anticorps bactéricides contre ces souches ont été mesurés par l'étude de l'activité bactéricide du sérum en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA). Nous ne disposons pas de données pour tous les schémas vaccinaux utilisant la souche de référence pour le NHBA.
La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

Immunogénicité chez les nourrissons et les enfants :

Dans les études sur des nourrissons, les participants ont reçu trois doses de Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie, dès l'âge de 12 mois. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin (voir tableau 2) et un mois après la dose de rappel (voir tableau 3). Dans une étude d'extension, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée un an après la dose de rappel (voir tableau 3). Les enfants non préalablement vaccinés ont également reçu deux doses dans leur deuxième année de vie, la persistance des anticorps étant mesurée un an après la deuxième dose (voir tableau 4). L'immunogénicité après deux doses a également été documentée dans une autre étude menée sur des nourrissons âgés de 6 à 8 mois à l'inclusion (voir tableau 4).

Immunogénicité chez les nourrissons entre 2 et 6 mois :

Les résultats d'immunogénicité un mois après trois doses de Bexsero administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 2, 4 et 6 mois sont résumés dans le tableau 2. Les réponses en anticorps bactéricides un mois après la troisième dose de vaccin contre les souches méningococciques de référence étaient élevées contre les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4 dans les deux schémas vaccinaux de Bexsero. Les réponses bactéricides contre l'antigène NHBA étaient également élevées chez les nourrissons vaccinés selon le schéma à 2, 4, 6 mois, mais cet antigène semblait moins immunogène dans le schéma à 2, 3, 4 mois. Les conséquences cliniques de l'immunogénicité réduite de l'antigène NHBA dans ce schéma sont inconnues.

Tableau 2 : Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques un mois après la troisième dose de Bexsero administrée selon le schéma à 2, 3, 4 mois ou à 2, 4, 6 mois

Antigène		Étude V72P13 2, 4, 6 mois	Étude V72P12 2, 3, 4 mois	Étude V72P16 2, 3, 4 mois
fHbp	% séropositifs* (IC à 95 %)	N = 1149 100 % (99-100)	N = 273 99 % (97-100)	N = 170 100 % (98-100)
	MGT** hSBA (IC à 95 %)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% séropositifs (IC à 95 %)	N = 1152 100 % (99-100)	N = 275 100 % (99-100)	N = 165 99 % (97-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% séropositifs (IC à 95 %)	N = 1152 84 % (82-86)	N = 274 81 % (76-86)	N = 171 78 % (71-84)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% séropositifs (IC à 95 %)	N = 100 84 % (75-91)	N = 112 37 % (28-46)	N = 35 43 % (26-61)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA ⩾ 1:5.
** MGT = moyenne géométrique des titres.

Les données sur la persistance des anticorps bactéricides 8 mois après la vaccination avec Bexsero à l'âge de 2, 3 et 4 mois, et 6 mois après la vaccination avec Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois (avant le rappel), ainsi que les données de rappel après l'administration d'une quatrième dose de Bexsero à l'âge de 12 mois, sont résumées dans le tableau 3. La persistance de la réponse immunitaire un an après la dose de rappel est également présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques après un rappel à 12 mois suivant une primovaccination administrée selon le schéma à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel

Antigène		2, 3, 4, 12 mois	2, 4, 6, 12 mois
fHbp	Avant le rappel* % séropositifs** (IC à 95 %) MGT*** hSBA (IC à 95 %)	N = 81 58 % (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N = 426 82 % (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 83 100 % (96-100) 135 (108-170)	N = 422 100 % (99-100) 128 (118-139)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Avant le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 79 97 % (91-100) 63 (49-83)	N = 423 99 % (97-100) 81 (74-89)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 84 100 % (96-100) 1558 (1262-1923)	N = 421 100 % (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	Avant le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 83 19 % (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N = 426 22 % (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 86 97 % (90-99) 47 (36-62)	N = 424 95 % (93-97) 35 (31-39)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Avant le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 69 25 % (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N = 100 61 % (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 67 76 % (64-86) 12 (8,52-17)	N = 100 98 % (93-100) 42 (36-50)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 291 36 % (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

* Les données précédant le rappel à 12 mois = persistance des anticorps bactéricides 8 mois (schéma 2-3-4 mois) ou 6 mois (schéma 2-4-6 mois) après la dernière dose.
** % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA ⩾ 1:5.
*** MGT = moyenne géométrique des titres.

Une diminution des titres d'anticorps contre les antigènes PorA P1.4 et fHbp (atteignant respectivement 9 à 10 % et 12 à 20 % des sujets avec un hSBA ⩾ 1:5) a été observée lors d'une étude supplémentaire chez des enfants de 4 ans qui avaient reçu les doses de primovaccination et les doses de rappel lorsqu'ils étaient nourrissons. Dans la même étude, la réponse à une dose de rappel témoignait d'une mémoire immunitaire puisque 81 % à 95 % des sujets ont obtenu un hSBA ⩾ 1:5 pour l'antigène PorA P1.4 et 97 % à 100 % pour l'antigène fHbp après une dose de rappel. La signification clinique de cette observation et la nécessité de doses de rappel supplémentaires afin de maintenir une protection immunitaire à plus long terme n'ont pas été établis.

Immunogénicité chez les enfants entre 6 et 11 mois, entre 12 et 23 mois et entre 2 et 10 ans :

L'immunogénicité après l'administration de deux doses à deux mois d'intervalle chez des enfants âgés de 6 à 26 mois a été documentée dans trois études dont les résultats sont résumés dans le tableau 4. Les taux de séroréponse et les MGT hSBA contre chacun des antigènes vaccinaux étaient élevés et similaires après le schéma à deux doses chez les nourrissons de 6 à 8 mois et chez les enfants de 13 à 15 mois et de 24 à 26 mois. Les données sur la persistance des anticorps un an après les deux doses à l'âge de 13 et 15 mois sont également résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réponses en anticorps bactéricides sériques après une vaccination avec Bexsero à l'âge de 6 et 8 mois, 13 et 15 mois ou 24 et 26 mois et persistance des anticorps bactéricides un an après les deux doses à 13 et 15 mois

Antigène		Tranche d'âge		
		6 à 11 mois	12 à 23 mois	2 à 10 ans
		Age de la vaccination		
		6, 8 mois	13, 15 mois	24, 26 mois
fHbp	1 mois après la 2ᵉ dose % séropositifs* (IC à 95 %) MGT** hSBA (IC à 95 %)	N = 23 100 % (85-100) 250 (173-361)	N = 163 100 % (98-100) 271 (237-310)	N = 105 100 % (97-100) 220 (186-261)
	12 mois après la 2ᵉ dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)	-

NadA	1 mois après la 2e dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 23 100 % (85-100) 534 (395-721)	N = 164 100 % (98-100) 599 (520-690)	N = 103 99 % (95-100) 455 (372-556)
	12 mois après la 2e dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 68 97 % (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	1 mois après la 2e dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 22 95 % (77-100) 27 (21-36)	N = 164 100 % (98-100) 43 (38-49)	N = 108 98 % (93-100) 27 (23-32)
	12 mois après la 2e dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	1 mois après la 2e dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)	N = 100 97 % (91-99) 38 (32-45)
	12 mois après la 2e dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA $\geq$ 1:4 (dans la tranche d'âge de 6 à 11 mois) et un hSBA $\geq$ 1:5 (dans la tranche d'âge de 12 à 23 mois et 2 à 10 ans).

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans un groupe supplémentaire de 67 enfants évalués après vaccination avec Bexsero à l'âge de 40 à 44 mois dans deux études d'extension (N = 36 et N = 29-31 respectivement), une augmentation des titres hSBA des quatre antigènes de référence a été observée. Les pourcentages de sujets séropositifs étaient de 100 % pour les antigènes fHbp et NadA ; de 94 % et de 90 % pour le PorA P1.4 ; de 89 % et de 72 % pour le NHBA.

Immunogénicité chez les adolescents (à partir de 11 ans) et les adultes :

Des adolescents ont reçu deux doses de Bexsero avec des intervalles de un, deux ou six mois entre les doses ; ces données sont résumées dans les tableaux 5 et 6.

Dans des études chez les adultes, les données ont été recueillies après deux doses de Bexsero avec un intervalle d'un ou deux mois entre les doses (voir tableau 7).

Les schémas vaccinaux à deux doses administrées avec un intervalle d'un ou deux mois ont montré des réponses immunitaires similaires chez les adultes et les adolescents. Des réponses similaires ont également été observées chez les adolescents ayant reçu deux doses de Bexsero avec un intervalle de six mois.

Tableau 5 : Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adolescents un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses et persistance des anticorps bactéricides 18 à 23 mois après la deuxième dose

Antigène		Adolescents		
		0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	1 mois après la 2e dose	N = 638	N = 319	N = 86
	% séropositifs * (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (99-100)
	MGT ** hSBA (IC à 95 %)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 mois après la 2e dose	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropositifs (IC à 95 %)	82 % (74-89)	81 % (72-88)	84 % (70-93)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mois après la 2e dose	N = 639	N = 320	N = 86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	99 % (98-100)	99 % (94-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 mois après la 2e dose	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropositifs (IC à 95 %)	93 % (86-97)	95 % (89-98)	94 % (83-99)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mois après la 2e dose	N = 639	N = 319	N = 86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (96-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 mois après la 2e dose	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropositifs (IC à 95 %)	75 % (65-83)	75 % (66-83)	86 % (73-94)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mois après la 2e dose	N = 46	N = 46	-
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	-
	MGT hSBA (IC à 95 %)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq$ 1:4.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans l'étude portant sur les adolescents, les réponses bactéricides après l'administration de deux doses de Bexsero ont été stratifiées selon que leurs titres hSBA initiaux étaient inférieurs ou égaux ou supérieurs à 1:4. Les taux de séroréponse et les pourcentages de sujets présentant au moins un titre hSBA multiplié par 4 par rapport au titre initial un mois après la deuxième dose de Bexsero sont résumés dans le tableau 6. Après la vaccination avec Bexsero, un pourcentage élevé de sujets étaient séropositifs et présentaient des titres hSBA multipliés par 4, indépendamment du statut avant la vaccination.

Tableau 6 : Pourcentage d'adolescents présentant une séroréponse et des titres bactéricides au moins multipliés par 4 un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses, stratifiés selon les titres prévaccinaux

Antigène			0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	% séropositifs après la 2e dose * (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 269 100 % (99-100)	N = 140 100 % (97-100)	N = 31 100 % (89-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 268 90 % (86-93)	N = 140 86 % (80-92)	N = 31 90 % (74-98)
NadA	% séropositifs après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 427 100 % (99-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 109 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 212 96 % (93-98)	N = 109 95 % (90-98)	N = 22 95 % (77-100)
PorA P1.4	% séropositifs après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 427 100 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 111 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 211 81 % (75-86)	N = 111 77 % (68-84)	N = 22 82 % (60-95)
NHBA	% séropositifs après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 100 % (66-100)	-
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 44 100 % (92-100)	N = 37 100 % (91-100)	-
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2e dose (IC à 95 %)	titres prévaccinaux < 1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 89 % (52-100)	-
		titres prévaccinaux $\geq$ 1:4	N = 44 30 % (17-45)	N = 37 19 % (8-35)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq$ 1:4.

Tableau 7 : Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adultes après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois
fHbp	1 mois après la 2e dose	N = 28	N = 46
	% séropositifs * (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT ** hSBA (IC à 95 %)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mois après la 2e dose	N = 28	N = 46
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mois après la 2e dose	N = 28	N = 46
	% séropositifs (IC à 95 %)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq$ 1:4.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

La réponse bactéricide sérique à l'antigène NHBA n'a pas été évaluée.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bexsero dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique sur la prévention de l'infection méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pendant la conservation, un léger dépôt blanchâtre peut être observé dans la seringue préremplie contenant la suspension.

Avant son utilisation, la seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension homogène.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin. Si l'emballage contient deux aiguilles de longueur différente, choisir l'aiguille adéquate qui permettra une administration en intramusculaire.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/12/812/001 ; CIP 3400926863036 (RCP rév 28.01.16).

Prix : 88,15 € (boîte de 1 seringue).

Remb Séc soc à 65 % et agréé aux collectivités dans les seules indications suivantes :

Prévention des infections invasives méningococciques (IIM) par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir :

1) Personnes à risque élevé de contracter une IIM :
- les personnes ayant un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par éculizumab (SOLIRIS) ;
- les personnes ayant un déficit en properdine ;
- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2) Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques prévues dans l'instruction N° DGS/R1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : GSK Vaccines S.R.L, Via Fiorentina 1, 53100 Sienne, Italie.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

BIAFINE ®

trolamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion pour application cutanée : Tubes de 93 g et de 186 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Trolamine .... 0,67 g

Excipients : stéarate d'éthylène glycol, acide stéarique, palmitate de cétyle, paraffine solide, paraffine liquide, perhydrosqualène, propylèneglycol, huile d'avocat, alginate de trolamine et de sodium, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217), arôme Yerbatone*, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : propylèneglycol, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217).

* *Composition de l'arôme Yerbatone* : Huile essentielle d'orange déterpénée, huile essentielle de galbanum, huile essentielle de petitgrain déterpéné, huile essentielle de lemongrass, célestolide, acétate de paratertiobutyl cyclohexyle, lyral, aldéhyde alpha hexyl cinnamique, citral, limonène, alcool phényléthylique, traséolide, hercolyn, acétate de phényléthyle, méthylionone, dipropylène glycol, myristate d'isopropyle, dihydrojasmonate de méthyle.

DC INDICATIONS

- Érythèmes secondaires à des traitements radiothérapiques.
- Brûlures du premier et second degré et toute autre plaie cutanée non infectée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Érythèmes secondaires à des traitements radiothérapiques : 2 à 3 applications quotidiennes, régulièrement espacées, en faisant pénétrer par un léger massage.
- Brûlures du second degré et autres plaies cutanées : après nettoyage de la plaie, appliquer en couche épaisse en débordant largement la surface de la lésion et renouveler les applications afin de maintenir toujours un excédent d'émulsion sur la lésion. Recouvrir si besoin d'une compresse humidifiée et terminer le pansement. Ne pas utiliser de pansement absorbant sec.
- Brûlures du premier degré : appliquer en couche épaisse jusqu'à refus de la peau. Faire pénétrer par un léger massage. Renouveler 2 à 4 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Plaie hémorragique.
- Lésion infectée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas de brûlure du second degré ou de plaie cutanée non infectée, la conduite à tenir sera fonction de l'étendue de la lésion, de sa localisation, de l'âge et des antécédents du patient, des lésions associées et de l'étiologie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament n'est pas un protecteur solaire.

Ce médicament ne doit pas être utilisé comme crème de soins sur une peau saine.

Ne pas appliquer près des yeux.

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient du sorbate de potassium et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données chez la femme enceinte. Cependant, aucun effet n'est attendu chez la femme enceinte, ni sur le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données chez la femme qui allaite. Cependant, aucun effet n'est attendu chez la femme allaitante, ni sur le nourrisson allaité.

Il n'y a pas de données sur le passage de la trolamine ou de ses métabolites dans le lait.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : peu fréquents ($\geq$ 1/1000, < 1/100), rares ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : douleurs modérées et transitoires de type picotement après application.
- Rare : allergie de contact.
- Très rare : eczéma de contact nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Protecteur cutané, (D : Dermatologie).
La trolamine, associée à des acides gras comme l'acide stéarique, agit comme un émulsifiant. Après application cutanée, elle développe des propriétés occlusives et hydratantes, augmente le recrutement des macrophages au niveau de la plaie, favorise la cicatrisation au niveau du derme et la formation de tissu de granulation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les effets de ce médicament se limitent aux couches superficielles de l'épiderme et favorisent l'hydratation. Aucun effet systémique n'est attendu.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les tests *in vitro* de mutagénicité et d'aberrations chromosomiques conduits avec la trolamine ont été négatifs.
Les résultats des études de cancérogénicité chez le rongeur sont équivoques. Il n'existe pas de données chez l'Homme.
La trolamine s'est révélée embryotoxique dans une étude de reproduction chez le poulet. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931922827 (1976/97, RCP rév 16.06.17) 93 g.
3400932857012 (1986/97, RCP rév 16.06.17) 186 g.
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

BIAFINEACT®
trolamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Émulsion pour application cutanée : Tube de 139,5 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Trolamine	0,67 g

Excipients : stéarate d'éthylène glycol, acide stéarique, palmitate de cétyle, paraffine solide, paraffine liquide, perhydrosqualène, propylèneglycol, huile d'avocat, alginate de trolamine et de sodium, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), arôme Yerbatone*, eau purifiée.
* *Arôme Yerbatone :* huile essentielle d'orange déterpénée, huile essentielle de galbanum, huile essentielle de petitgrain déterpéné, huile essentielle de lemongrass, célestolide, acétate de paratertiobutyl cyclohexyle, lyral, aldéhyde alpha hexyl cinnamique, citral, limonène, alcool phényléthylique, traséolide, hercolyn, acétate de phényléthyle, méthylionone, dipropylène glycol, myristate d'isopropyle, dihydrojasmonate de méthyle.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).

DC INDICATIONS
- Traitement des brûlures superficielles et peu étendues, dont coups de soleil localisés.
- Plaies cutanées non infectées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie cutanée.
- Traitement des brûlures superficielles et peu étendues, dont coups de soleil localisés : appliquer en couche épaisse jusqu'à refus de la peau. Faire pénétrer par un léger massage. Renouveler 2 à 4 fois par jour.
- Plaies cutanées non infectées : après nettoyage de la plaie, appliquer en couche épaisse en débordant largement la surface de la lésion et renouveler les applications afin de maintenir toujours un excédent d'émulsion sur la lésion.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Plaie hémorragique.
- Lésion infectée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cas de brûlure superficielle ou de plaie cutanée non infectée, la conduite à tenir sera fonction de l'étendue de la lésion, de sa localisation, de l'âge et des antécédents du patient, des lésions associées et de l'étiologie.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament n'est pas un protecteur solaire.
Ce médicament ne doit pas être utilisé comme crème de soins sur une peau saine.
Ne pas appliquer près des yeux.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
Ce médicament contient du sorbate de potassium et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données chez la femme enceinte. Cependant, aucun effet n'est attendu chez la femme enceinte, ni sur le fœtus.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données chez la femme qui allaite. Cependant, aucun effet n'est attendu chez la femme allaitante, ni sur le nourrisson allaité.
Il n'y a pas de données sur le passage de la trolamine ou de ses métabolites dans le lait.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : douleurs modérées et transitoires de type picotement après application.
- Rare : allergie de contact.
- Très rare : eczéma de contact nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Protecteur cutané (D : dermatologie).
La trolamine, associée à des acides gras comme l'acide stéarique, agit comme un émulsifiant. Après application cutanée, elle développe des propriétés occlusives et hydratantes, augmente le recrutement des macrophages au niveau de la plaie, favorise la cicatrisation au niveau du derme et la formation de tissu de granulation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les effets de ce médicament se limitent aux couches superficielles de l'épiderme et favorisent l'hydratation. Aucun effet systémique n'est attendu.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les tests *in vitro* de mutagénicité et d'aberrations chromosomiques conduits avec la trolamine ont été négatifs.
Les résultats des études de cancérogénicité chez le rongeur sont équivoques. Il n'existe pas de données chez l'homme.
La trolamine s'est révélée embryotoxique dans une étude de reproduction chez le poulet. Il n'existe pas de données chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400937832090 (2007, RCP rév 25.07.17) tube.
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

BICARBONATE DE SODIUM LAVOISIER® 1,4 %

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour perfusion :
Ampoules bouteilles de 10 ml, boîte de 10.
Flacons de 250 ml et 500 ml, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers :
Ampoules bouteilles de 10 ml, boîte de 100.
Flacons de 250 ml et 500 ml, boîtes de 12.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Bicarbonate de sodium	1,4 g

Excipient : eau ppi.
Teneur en sodium : 166,6 mmol/l.
Teneur en bicarbonate : 166,6 mmol/l.
Osmolarité : 333 mOsm/l.
pH compris entre 7 et 8,5.

DC INDICATIONS
- Acidose métabolique.
- Intoxication par le phénobarbital.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie IV, en perfusion lente.
La posologie est variable et doit être adaptée en quantité selon l'étiologie, l'état du malade, l'importance des perturbations de l'équilibre acido-basique.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Alcalose métabolique.
- Acidose respiratoire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'apport de cette solution risque d'aggraver une hypokaliémie ou de la démasquer.
En raison de l'alcalinité de la solution, vérifier la compatibilité avant d'effectuer les mélanges de médicaments à administrer de façon concomitante dans la perfusion et vérifier la limpidité et la couleur de la solution avant de perfuser (cf Interactions).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Utiliser avec prudence en cas de rétention hydrosodée, d'insuffisance cardiaque, de syndrome œdématoascitique des cirrhoses.
Effectuer un contrôle fréquent de l'ionogramme et de l'équilibre acido-basique sanguin.
En cas d'hypokaliémie, associer un sel de potassium.
Tenir compte de l'apport de sodium.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Lors de la préparation de mélanges de médicaments administrés par voie IV, tenir compte du pH alcalin de la solution et de la présence d'ions sodium et bicarbonate.
Les incompatibilités les plus fréquentes sont dues aux :
- médicaments donnant une réaction acide en solution (chlorhydrates, insuline, etc.) ;
- médicaments dont la forme base est insoluble (alcaloïdes, antibiotiques, etc.).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Quinidiniques (hydroxyquinidine, quinidine) : augmentation des concentrations plasmatiques de quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la quinidémie : si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'administration de bicarbonate de sodium par voie IV est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, ce produit ne devra pas être administré au cours de la grossesse sauf si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur un éventuel passage dans le lait maternel, il est préférable d'éviter d'allaiter pendant le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Alcalose métabolique et hypokaliémie en cas d'apports excessifs.
- Risque de surcharge sodique en cas d'élimination sodique rénale ou extra-rénale insuffisante.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Alcalose métabolique et dépression respiratoire, hypokaliémie, insuffisance cardiaque, œdème aigu du poumon.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Produit d'apport alcalin (code ATC : B05XA02 ; B : sang et organes hématopoïétiques).
La solution de bicarbonate de sodium permet de réguler l'équilibre acidobasique du plasma.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pas de données particulières, le bicarbonate de sodium étant un composé physiologique du plasma.

DP INCOMPATIBILITÉS
- Vérifier un éventuel changement de couleur et/ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.
- Avant adjonction d'un médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle de la solution de bicarbonate de sodium 1,4 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 5 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant ouverture.
Après ouverture :
Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936675902 (1997, RCP rév 02.05.16) 10 amp 10 ml.
3400936379565 (1997, RCP rév 02.05.16) 100 amp 10 ml.
3400930575031 (1997, RCP rév 02.05.16) 1 fl 250 ml.
3400955350651 (1997, RCP rév 02.05.16) 12 fl 250 ml.
3400930575260 (1997, RCP rév 02.05.16) 1 fl 500 ml.
3400955350712 (1997, RCP rév 02.05.16) 12 fl 500 ml.
Prix : 1,56 € (1 flacon de 250 ml).
1,74 € (1 flacon de 500 ml).
Remb Séc soc à 65 %.
10 ampoules de 10 ml : Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

BICIRKAN®
petit houx, hespéridine méthylchalcone, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (oblong ; rose) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Petit houx, extrait sec	80 mg
Hespéridine méthyl chalcone	200 mg
Acide ascorbique (DCI)	400 mg

Excipients : Comprimé nu : hypromellose, cellulose microcristalline, copovidone, crospovidone, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, éthylcellulose, triéthylcitrate, dioxyde de titane (E171), laque rouge de cochenille (E124).
Excipient à effet notoire : rouge cochenille (E124).

DC INDICATIONS
Indiqué chez l'adulte :
- Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus).
- Traitement d'appoint des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
2 comprimés par jour en deux prises au cours des repas, soit 1 comprimé le matin, 1 comprimé le midi.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Le comprimé est à avaler tel quel, avec un verre d'eau, au cours du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles du stockage du fer (thalassémie, hémochromatose, anémie sidéroblastique) du fait de la présence d'acide ascorbique dans la composition du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
La survenue d'une diarrhée impose l'arrêt du traitement.
Crise hémorroïdaire : le traitement doit être de courte durée. L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
Interférence avec les tests biologiques :
L'acide ascorbique est un agent réducteur qui peut influencer les résultats des tests biologiques, comme la glycémie, la bilirubinémie, la mesure de l'activité des transaminases, des lactates ainsi que d'autres paramètres.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le rouge cochenille (E124), et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments ou avec les aliments n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de Bicirkan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Bicirkan pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si les métabolites de Bicirkan sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par mesure de précaution, Bicirkan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'y a aucune donnée de fertilité disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors des études cliniques :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant les études cliniques :

Les effets indésirables sont listés selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les règles suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Les effets les plus fréquents qui ont été rapportés sont la diarrhée et la douleur abdominale.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : insomnie.
- Rare : nervosité.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : vertige.

Affections vasculaires :
- Rare : froideur des extrémités, douleur veineuse.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent :
  - Diarrhées parfois sévères (exposant à un risque d'amaigrissement et de troubles hydroélectrolytiques si le traitement est poursuivi), rapidement réversibles à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Douleur abdominale.
- Peu fréquent : dyspepsie, nausée.
- Rare : troubles gastro-intestinaux, stomatite aphteuse.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : alanine aminotransférase augmentée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : érythème, prurit.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : contracture musculaire, extrémités douloureuses.

Effets indésirables rapportés lors de la notification spontanée (fréquence : non connue) :

Affections gastro-intestinales :
- Dans certains cas (ou chez certains patients), une colite microscopique principalement de type lymphocytaire et réversible a été identifiée.
- Gastralgie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Des cas d'érythèmes maculopapuleux et d'urticaires ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des doses excessives d'acide ascorbique peuvent conduire à une anémie hémolytique chez les sujets déficients en G6PD.

Prise en charge :

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre médicament agissant sur les capillaires (code ATC : C05CX).

Veinotonique et vasculoprotecteur (entraîne une vasoconstriction, augmente la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude pharmacocinétique chez l'homme n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée. Cependant, chez la souris, l'hespéridine méthyl chalcone seule n'a montré aucun effet cancérogène après 96 semaines d'administration par voie orale (à une dose de 5 % de l'alimentation soit 20 g/kg de poids corporel).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C et conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936309609 (2003, RCP rév 19.04.17) 30 cp.
3400939167220 (2003, RCP rév 19.04.17) 60 cp.

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

BICNU ®

carmustine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution pour perfusion : Flacon de poudre + flacon de solvant de 3 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Carmustine (DCI)	100 mg

Solvant : éthanol anhydre.

DC INDICATIONS

Conséquence de ses propriétés, le traitement des tumeurs du système nerveux central constitue son indication préférentielle. Bicnu est utilisé seul ou en association dans le traitement des :
- tumeurs cérébrales primitives ou secondaires,
- myélomes multiples,
- lymphomes hodgkiniens,
- lymphomes non hodgkiniens,
- mélanomes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dans toutes les modalités d'administration en monothérapie ou en polychimiothérapie, le délai entre les cures contenant du Bicnu ne devra pas être inférieur à 6 semaines.

Dans la majorité des cas, Bicnu est prescrit en polychimiothérapie à la posologie moyenne de 150 mg/m^2 toutes les 6 semaines.

Le produit peut être administré en monothérapie (tumeurs cérébrales primitives).

La posologie chez des sujets non antérieurement traités est de 200 mg/m^2 par voie IV, toutes les 6 semaines. Cette dose est habituellement prescrite en une seule injection, mais elle peut être divisée en 2 injections de 100 mg/m^2 administrées pendant 2 jours consécutifs.

Population pédiatrique :

Bicnu ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Dissoudre le contenu du flacon de Bicnu à l'aide de 3 ml de solvant alcoolique stérile. Puis diluer la solution obtenue avec 27 ml d'eau stérile apyrogène. Bien agiter.
  Chaque millilitre de la solution reconstituée contient 3,3 mg de Bicnu dans une solution aqueuse à 10 % d'éthanol et possède un pH compris entre 5,6 et 6.
  La solution, ainsi reconstituée, est claire et incolore. Elle doit être à nouveau diluée dans du sérum salé isotonique à 9 ‰ ou glucosé isotonique à 5 %, pour l'administration en perfusion IV.
- La solution ainsi préparée ne devra être injectée que par voie IV, sous la forme d'une perfusion lente, d'une durée comprise entre 1 et 2 heures.
- Bicnu doit être administré en perfusion intraveineuse lente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des perfusions de durée plus courte peuvent entraîner des douleurs intenses et des brûlures au site d'injection ainsi que des rougeurs intenses de la peau et une suffusion de la conjonctive survenant dans les 2 heures et durant environ 4 heures.
- Bicnu se présente sous forme de poudre lyophilisée et ne contient pas de conservateur : il faudra donc préparer la solution extemporanément.

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Remarque : Bicnu ayant un point de fusion de 30,5 °C à 32 °C, toute exposition à une température supérieure a pour conséquence de le liquéfier ; ceci se manifeste par la présence d'une pellicule huileuse dans le fond du flacon, signe de décomposition qui en écartera l'utilisation.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

MODALITÉS DE MANIPULATION :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ne pas administrer aux personnes ayant présenté une diminution du nombre de plaquettes, leucocytes ou érythrocytes lors d'une précédente chimiothérapie ou pour d'autres causes : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Enfant de moins de 5 ans.
- Grossesse et allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- En association avec le vaccin antiamarile (fièvre jaune) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toxicité pulmonaire : cf Effets indésirables.

Les injections ne seront répétées que lorsque le nombre de plaquettes et de granulocytes sera redevenu acceptable, respectivement 100 000/mm^3 et 2000/mm^3, habituellement après 6 semaines. Les numérations sanguines seront effectuées fréquemment et la cure suivante ne sera pas administrée avant 6 semaines du fait de la toxicité retardée.

Les doses seront ajustées en fonction de la réponse hématologique du malade aux doses précédentes. Le schéma suivant peut servir de guide pour ajuster les doses.

Après la 1re dose		% 1re dose à administrer pour renouvellement
Leucocytes	Plaquettes	
> 4000	> 100 000	100 %
3000 - 3999	75 000 - 99 999	100 %
2000 - 2999	25 000 - 74 999	70 %
< 2000	< 25 000	50 %

Chez les patients traités par nitroso-urées, des cas de leucémies aiguës et de dysplasie de la moelle osseuse ont été rapportés.

Les fonctions rénale et hépatique doivent être surveillées régulièrement.

La carmustine peut entraîner des effets génotoxiques et provoquer des dégénérescences testiculaires chez plusieurs modèles animaux. Par conséquent, les hommes devant être traités par Bicnu doivent être avertis du risque encouru en cas de conception d'un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. Une cryoconservation de leur sperme peut être envisagée avant le traitement en raison de la possibilité d'infertilité irréversible dû au traitement par Bicnu.

Suite à un contact cutané accidentel avec la solution reconstituée, une hyperpigmentation transitoire des zones atteintes a été rapportée. En cas de contact de la poudre lyophilisée ou de la solution avec la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne ou la fosphénytoïne, avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j (cf Interactions).

Bicnu contient 10 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 2367 mg par flacon de solution reconstituée (ou dose), ce qui équivaut à environ 60 ml de bière ou environ 24 ml de vin par flacon de solution reconstituée. L'utilisation de ce médicament est dangereux chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Bicnu doit être administré en injection intraveineuse lente d'une durée comprise entre 1 à 2 heures.

Des réactions au site d'injection peuvent survenir durant l'administration de Bicnu (cf Effets indésirables). Compte tenu du risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion pour rechercher des signes d'infiltration durant l'administration du produit. Il n'existe pas de traitement spécifique des réactions d'extravasation à ce jour.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.
- Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués sauf antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Spécifique à la carmustine :

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Cimétidine : avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j, toxicité médullaire accrue (inhibition du métabolisme de la carmustine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de carmustine est contre-indiquée au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

ALLAITEMENT :

On ignore si la carmustine est excrétée dans le lait. En raison des potentiels effets indésirables graves pouvant survenir chez l'enfant nourri au sein, l'allaitement doit être interrompu pendant la prise de Bicnu.

FERTILITÉ :

En effet, Bicnu s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin à des doses équivalentes à celles utilisées dans l'espèce humaine. La carmustine peut entraîner des effets génotoxiques et provoquer des dégénérescences testiculaires chez plusieurs modèles animaux.

Les données cliniques sont très limitées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Population pédiatrique :

Maladie pulmonaire plus fréquente chez les enfants.

Troubles hématologiques principalement :

Toxicité hématologique retardée caractérisée par une thrombocytopénie et par une leucopénie survenant respectivement 4 à 5 semaines et 5 à 6 semaines après l'injection. La thrombopénie est en général plus sévère que la leucopénie. Une anémie peut également se produire mais elle est en général moins sévère. Cette toxicité est dose-dépendante et peut devenir cumulative lorsque les traitements se répètent.

La survenue de leucémies aiguës ou de dysplasies médullaires a été signalée chez des malades recevant un traitement au long cours.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquemment observés dans les 2 heures suivant l'injection : nausées et vomissements pouvant durer 4 à 6 heures, étant dose-dépendants et nécessitant l'utilisation d'antiémétiques.

Troubles respiratoires :

La toxicité pulmonaire induite par la carmustine a été rapportée avec une fréquence allant jusqu'à 30 %. Les manifestations précoces surviennent généralement dans les 3 ans de traitement et sont caractérisées par des infiltrats et/ou une fibrose pulmonaire ; des cas d'évolution fatale ont été rapportés. Des cas de fibrose pulmonaire retardée survenant jusque 17 ans après le traitement ont également été rapportés. Ces troubles surviennent quel que soit l'âge des patients.

La toxicité pulmonaire est dose-dépendante, des doses cumulatives totales comprises entre 1200 et 1500 mg/m^2 étant associées à un risque accru de fibrose pulmonaire.

Les facteurs de risque incluent le tabagisme, l'existence d'une pathologie respiratoire, des anomalies radiologiques préexistantes, une irradiation thoracique séquentielle ou concomitante et l'association avec d'autres facteurs entraînant des troubles pulmonaires.

Les patients présentant une capacité vitale ou une capacité de diffusion du monoxyde de carbone inférieure de 70 % aux valeurs théoriques sont particulièrement à risque.

Une surveillance pulmonaire particulière pourra être envisagée.

La toxicité pulmonaire se manifeste également par une pneumopathie inflammatoire et une pneumopathie interstitielle au cours de l'expérience post-commercialisation.

Troubles hépatiques :

Lors de l'administration de fortes doses de Bicnu, rares élévations transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Troubles rénaux :

Altérations rénales (diminution du volume rénal, azotémie, insuffisance rénale) après des doses élevées et prolongées. Ces altérations ont aussi été notées chez les malades recevant des doses plus faibles.

Troubles cardiovasculaires :

Hypotension, tachycardie.

Également notés :
- Brûlures sur le trajet veineux.
- Des perfusions rapides peuvent entraîner des rougeurs de la peau intenses et une suffusion de la conjonctive dans les 2 heures et durant environ 4 heures.
- Aménorrhée, azoospermie.
- Quelques cas de neurorétinite, douleur thoracique, céphalées, réactions allergiques ont été rapportés.

- Réaction au point d'injection :
  Une toxicité locale des tissus mous consécutive à l'extravasation de Bicnu a été rapportée. L'infiltration de Bicnu peut entraîner gonflement, douleur, érythème, sensation de brûlure et exceptionnellement nécrose de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anticancéreux, immunomodulateur, agent alkylant nitroso-uré. Code ATC : L01AD01.
Bicnu est un antinéoplasique cytostatique alkylant appartenant au groupe des nitroso-urées.
Il agit essentiellement par alkylation de l'ADN et de l'ARN ainsi que par carbamylation des protéines.
L'intérêt particulier de Bicnu dans le domaine des cytostatiques est représenté notamment par sa grande solubilité dans les graisses qui favorise alors son passage à travers la barrière hématoencéphalique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Administré par voie IV, Bicnu est rapidement métabolisé et, après 15 min, il n'est pas retrouvé dans le sang de produit non dégradé.
Cependant après administration du produit marqué au ^{14}C, des taux prolongés de l'isotope sont retrouvés dans le plasma et les tissus.
L'activité et la toxicité du produit sont vraisemblablement dues à ses métabolites.
Distribution :
Du fait de sa grande solubilité dans les lipides et de son absence d'ionisation au pH physiologique, Bicnu traverse la barrière méningée.
Élimination :
Environ 60 à 70 % de la dose totale est excrété dans les urines après 96 heures, et environ 10 % est éliminé par voie respiratoire sous forme de CO_2.
Les taux de radioactivité retrouvés dans le liquide céphalorachidien représentent 50 % ou plus des taux plasmatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Dissoudre le contenu du flacon de Bicnu à l'aide de 3 ml de solvant alcoolique stérile. Puis diluer la solution obtenue avec 27 ml d'eau stérile apyrogène. Bien agiter.
- Chaque millilitre de la solution reconstituée contient 3,3 mg de Bicnu dans une solution aqueuse à 10 % d'éthanol et possède un pH compris entre 5,6 et 6.
- La solution, ainsi reconstituée, est claire et incolore.
- Elle doit être à nouveau rediluée dans du sérum salé isotonique à 9 ‰ ou glucosé isotonique à 5 %, pour l'administration en perfusion IV.
- La solution ainsi préparée ne devra être injectée que par voie IV, sous la forme d'une perfusion lente, d'une durée comprise entre 1 et 2 heures.
- La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).
- Bicnu se présente sous forme de poudre lyophilisée et ne contient pas de conservateur : il faudra donc préparer la solution extemporanément.
- Bicnu ayant un point de fusion de 30,5 °C à 32 °C, toute exposition à une température supérieure à pour conséquence de le liquéfier ; ceci se manifeste par la présence d'une pellicule huileuse dans le fond du flacon, signe de décomposition qui en écartera l'utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400956199167 (1981, RCP rév 08.07.16).
Collect.
Titulaire de l'AMM : Emcure Pharma UK limited, 3 Howard Road, Eaton Socon - St. Neots, Cambridgeshire PE 19 8ET, Royaume-Uni.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

BIGONIST voie parentérale

buséréline acétate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
• Urologie, Néphrologie / Cancer de la prostate

BILASKA®

bilastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 20 mg (blanc, ovale, biconvexe [longueur 10 mm, largeur 5 mm], avec une barre de cassure*) : Boîtes de 10 et de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.
* La barre de cassure est destinée à faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Bilastine (DCI) .... 20 mg
Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A) [dérivé de la pomme de terre], silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et adolescents (12 ans et plus) :
La posologie recommandée est de 20 mg de bilastine (un comprimé) une fois par jour.
Le comprimé doit être pris 1 heure avant ou 2 heures après la prise de nourriture ou de jus de fruit (cf Interactions).
Populations spécifiques :
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients insuffisants hépatiques.
Compte tenu de l'absence de métabolisation de la bilastine et de son élimination en majorité par voie urinaire, il n'est pas attendu d'augmentation significative de l'exposition systémique en cas d'insuffisance hépatique au-delà des marges de sécurité.
Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la bilastine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans les indications de rhino-conjonctivite allergique et d'urticaire.
La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
Durée du traitement :
L'utilisation de la bilastine dans le traitement de la rhinite allergique devra être limitée à la période d'exposition aux allergènes.
En cas de rhinite allergique saisonnière, le traitement pourra être arrêté après la disparition des symptômes et sera repris au moment de leur réapparition.
En cas de rhinite allergique perannuelle, un traitement continu pourrait être proposé aux patients durant les périodes d'exposition aux allergènes.
En cas d'urticaire, la durée du traitement dépendra de la nature, de la durée et de l'évolution de la symptomatologie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Le comprimé doit être avalé avec de l'eau. Il est recommandé d'administrer la dose quotidienne en une seule prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :
L'efficacité et la tolérance de la bilastine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, le ritonavir ou le diltiazem, peut augmenter les taux plasmatiques de bilastine et par conséquent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables de la bilastine. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

DC INTERACTIONS

Interaction avec la nourriture :
La prise de nourriture réduit significativement la biodisponibilité orale de la bilastine de 30 %.
Interaction avec le jus de pamplemousse :
L'administration concomitante de jus de pamplemousse réduit la biodisponibilité de la bilastine de 30 %. Cet effet peut également être observé avec d'autres jus de fruit. La diminution de la biodisponibilité peut varier en fonction des fabricants de jus de fruits et du type de fruits. Le mécanisme de cette interaction est l'inhibition de l'OATP1A2, un transporteur au niveau de l'absorption dont la bilastine est un substrat (cf Pharmacocinétique). Les médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de l'OATP1A2, tels que le ritonavir ou la rifampicine, peuvent également entraîner une réduction de la concentration plasmatique de bilastine.
Interaction avec le kétoconazole ou l'érythromycine :
L'administration concomitante de kétoconazole ou d'érythromycine multiplie par 2 l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques et par 2-3 la concentration maximale plasmatique (C_{max}) de la bilastine. Compte tenu du fait que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas métabolisée (cf Pharmacocinétique), ces observations peuvent s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux. Ces modifications ne sont pas de nature à affecter le profil de sécurité de la bilastine, du kétoconazole ou de l'érythromycine. Les autres médicaments substrats ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine, tels que la ciclosporine, pourraient également augmenter les concentrations plasmatiques de la bilastine.
Interaction avec le diltiazem :
L'administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 60 mg de diltiazem a augmenté la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la bilastine de 50 %. Cet effet peut s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux (cf Pharmacocinétique), et ne semble pas avoir d'effet significatif sur le profil de sécurité de la bilastine.
Interaction avec l'alcool :
Les performances psychomotrices après administration concomitante d'alcool et de 20 mg de bilastine étaient comparables à celles observées après administration concomitante d'alcool et du placebo.
Interaction avec le lorazépam :
Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation de l'effet dépresseur du lorazépam sur le système nerveux central après administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 3 mg de lorazépam durant 8 jours.
Population pédiatrique :
Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. Le niveau d'importance des interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions attendues est considéré comme similaire dans la population pédiatrique de 12 à 17 ans.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de la bilastine chez la femme enceinte.
Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction, la mise bas ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser Bilaska au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'excrétion de la bilastine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'homme. Les données de pharmacocinétique disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de la bilastine dans le lait (cf Sécurité préclinique). Une décision d'interrompre/d'éviter le traitement par Bilaska doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par bilastine pour la mère.
FERTILITÉ :
Il n'y a aucune donnée clinique ou elles sont très limitées. Une étude menée chez le rat n'a pas montré d'effets toxiques sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une étude réalisée pour évaluer les effets de la bilastine sur l'aptitude à conduire des véhicules a démontré qu'un traitement avec 20 mg n'affectait pas les performances de la conduite. Cependant, les patients doivent être informés que, très rarement, quelques personnes ont ressenti de la somnolence, ce qui pourrait affecter leur aptitude à conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Au cours des études cliniques, la fréquence des événements indésirables observés chez les patients souffrant de rhinoconjonctivite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique traités par bilastine 20 mg a été comparable à celle observée sous placebo (12,7 % *versus* 12,8 %).
Les études cliniques de phase II et III réalisées pendant le développement clinique ont inclus 2525 patients traités avec différentes doses de bilastine, dont 1697 ont reçu 20 mg de bilastine. Au cours de ces études, 1362 patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les indications rhinoconjonctivite allergique ou urticaire chronique idiopathique ont été : maux de tête, somnolence, sensations vertigineuses et fatigue. La fréquence de ces événements indésirables a été la même dans le groupe placebo.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables au moins probablement liés à la bilastine et dont la fréquence était supérieure à 0,1 % chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les études réalisées durant le développement clinique (N = 1697) sont présentés dans le tableau ci-dessous :
Les définitions suivantes ont été utilisées afin de classer les effets indésirables par ordre de fréquence : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables rares, très rares et ceux dont la fréquence n'est pas connue ne sont pas reportés dans le tableau.

Organes		Bilastine 20 mg N = 1697	Bilastine (tous dosages) N = 2525
Fréquence	Effet indésirable		
Infections et infestations :			
Peu fréquent	Herpès buccal	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :			
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
Troubles psychiatriques :			
Peu fréquent	Anxiété	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
	Insomnie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Troubles du système nerveux :			
Fréquent	Somnolence	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
	Céphalées	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
Peu fréquent	Sensation vertigineuse	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe :			
Peu fréquent	Acouphènes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Vertige	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
Troubles cardiaques :			
Peu fréquent	Bloc de branche droit	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)
	Arythmie sinusale	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Allongement de l'intervalle QT	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)
	Autres anomalies de l'ECG	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :			
Peu fréquent	Dyspnée	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Gêne nasale	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Sécheresse nasale	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)
Troubles gastro-intestinaux :			
Peu fréquent	Douleur abdominale haute	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)
	Douleur abdominale	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Nausée	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)
	Sensation de gêne gastrique	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Diarrhée	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)
	Sécheresse buccale	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)
	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
	Gastrite	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :			
Peu fréquent	Prurit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :			
Peu fréquent	Fatigue	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)
	Soif	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Affection préexistante améliorée	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Fièvre	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)
	Asthénie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
Investigations :			
Peu fréquent	Augmentation des gamma GT	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)
	Augmentation des ALAT	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Augmentation des ASAT	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
	Augmentation de la créatininémie	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Augmentation des triglycérides	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Prise de poids	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)

Fréquence de survenue indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : palpitations et tachycardie qui ont été observées depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables d'intérêt :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : somnolence et mal de tête (fréquent) ; vertige et fatigue (peu fréquent). Comparativement au placebo, leur fréquence de survenue était : somnolence : 3,06 % (placebo : 2,86 %) ; céphalées : 4,01 % (placebo : 3,38 %) ; vertige : 0,83 % (placebo : 0,59 %) ; et sensation de fatigue : 0,83 % (placebo : 1,32 %).
La plupart des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessus ont été observés avec une fréquence similaire chez des patients traités par bilastine 20 mg ou placebo.
Les informations recueillies depuis la commercialisation ont confirmé le profil de tolérance observé pendant le développement clinique.
Population pédiatrique :
Pendant le développement clinique la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les adolescents (de 12 à 17 ans) ont été les mêmes que ceux observés chez les adultes. Les informations recueillies dans cette population (adolescents) depuis la commercialisation ont confirmé les résultats des essais cliniques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les données relatives au surdosage de bilastine sont issues de l'expérience acquise au cours des études cliniques conduites lors du développement et par la surveillance depuis la commercialisation. Dans les essais cliniques, après administration chez des volontaires sains de la bilastine à des doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique (220 mg en administration unique ou 200 mg/jour pendant 7 jours), la fréquence des effets indésirables a été deux fois supérieure à celle observée sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : sensations vertigineuses, céphalées et nausées. Il n'a pas été observé d'effet indésirable grave ni d'allongement significatif de l'intervalle QTc. Les informations recueillies depuis la commercialisation sont en accord avec les données issues des essais cliniques.
L'effet de l'administration répétée de bilastine (100 mg pendant 4 jours) sur la repolarisation ventriculaire a été mesuré au cours d'une étude spécifique du QT/QTc conduite en cross-over chez 30 volontaires sains. Cette étude n'a pas montré d'allongement significatif de l'intervalle QTc.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance des fonctions vitales sont recommandés.
Il n'existe pas d'antidote connu de la bilastine.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres antihistaminiques pour usage systémique (code ATC : R06AX29).
La bilastine est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H_1 périphériques, et dénué d'affinité pour les récepteurs muscariniques.
La bilastine administrée en dose unique inhibe les réactions érythématopapuleuses induites par l'histamine pendant 24 heures.
Dans les études cliniques conduites chez l'adulte et l'adolescent présentant une rhinoconjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle), la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 14 à 28 jours a amélioré les symptômes tels que éternuements, rhinorrhée, démangeaisons nasales, congestion nasale, démangeaisons oculaires, larmoiement et rougeurs oculaires. L'effet sur l'amélioration des symptômes était maintenu pendant 24 heures.
Dans deux études cliniques conduites chez des patients présentant une urticaire chronique idiopathique, la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 28 jours a amélioré l'intensité des démangeaisons, le nombre et la taille des papules, ainsi que l'inconfort dû à l'urticaire. La qualité du sommeil ainsi que la qualité de vie des patients ont été améliorées.
Il n'a pas été observé d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc ni aucun autre effet cardiovasculaire au cours des études cliniques conduites avec la bilastine avec des doses allant jusqu'à 200 mg/jour (10 fois la dose thérapeutique) administrées à 9 sujets pendant 7 jours, ou encore lors d'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, tels le kétoconazole (chez 24 sujets) et l'érythromycine (chez 24 sujets). De plus, une étude spécifique de l'intervalle QT a été conduite chez 30 volontaires sains.
Dans les études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil de sécurité sur le système nerveux central de la bilastine était similaire au placebo et l'incidence de la somnolence n'a pas été statistiquement différente par rapport au groupe placebo. Avec des doses allant jusqu'à 40 mg/jour, il n'a pas été mis en évidence d'altération des facultés psychomotrices au cours des essais cliniques, ni d'effet sur l'aptitude à la conduite des véhicules au cours des tests réalisés.
Au cours des études de phase II et III, l'efficacité et la tolérance chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) n'ont pas été différentes de celles des sujets plus jeunes. Une étude post-autorisation chez 146 sujets âgés n'a pas montré de différence dans le profil de tolérance par rapport à la population adulte.
Population pédiatrique :
Des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont été inclus dans les études conduites au cours du développement clinique. Parmi eux, 128 adolescents ont reçu de la bilastine (dont 81 au cours des études en double *insu* conduites dans la rhinoconjonctivite allergique). 116 adolescents supplémentaires ont été randomisés pour recevoir un comparateur actif ou un placebo. Il n'a pas été observé de différence entre adultes et adolescents en termes d'efficacité et de tolérance.
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bilaska dans un sous-groupe de la population pédiatrique dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique et de l'urticaire (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration orale, la bilastine est absorbée rapidement, avec un Tmax d'environ 1,3 heure. Il n'a pas été observé d'accumulation. La valeur moyenne de la biodisponibilité de la bilastine retrouvée après administration par voie orale est de 61 %.
Distribution :
Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine (cf Interactions : « Interaction avec le kétoconazole, l'érythromycine, et le diltiazem ») et de l'OATP (cf Interactions : « Interaction avec le jus de pamplemousse »). La bilastine ne semble pas être un substrat du transporteur BCRP ou des transporteurs rénaux OCT2, OAT1 et OAT3. Sur la base des résultats obtenus *in vitro,* la bilastine ne devrait pas inhiber les transporteurs suivants dans la circulation sanguine : P-glycoprotéine, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et NTCP, dès lors qu'une légère inhibition a été détectée pour la P-glycoprotéine, l'OATP2B1 et l'OCT1, avec une $IC_{50} \geqslant 300$ μM, beaucoup plus élevée que la Cmax plasmatique calculée et donc, par conséquent, ces interactions ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Cependant, sur la base de ces résultats, l'inhibition par la bilastine des transporteurs présents dans la muqueuse intestinale, par exemple la P-glycoprotéine, ne peut être exclue.
A la dose thérapeutique, le taux de liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques est de 84-90 %.
Métabolisation :
Dans les études *in vitro,* la bilastine n'a pas induit ni inhibé l'activité des isoenzymes du CYP450.
Élimination :
Après administration d'une dose de 20 mg de bilastine marquée au ^{14}C chez des volontaires sains, environ 95 % de la dose ont été retrouvés dans les urines (28,3 %) et les fèces (66,5 %) sous forme inchangée, confirmant que la bilastine n'est pas significativement métabolisée chez l'Homme. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez le volontaire sain a été de 14,5 heures.
Linéarité :
La cinétique de la bilastine est linéaire entre l'intervalle de doses étudiées (5 à 220 mg) avec une faible variabilité interindividuelle.
Insuffisance rénale :
Dans une étude conduite chez les patients insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne (± écart-type) est passée de 737,4 ng x h/ml (± 260,8), mesurée chez les patients sans insuffisance rénale ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) > 80 ml/min/1,73 m^2, à 967,4 ng x h/ml (± 140,2) chez les patients avec une insuffisance rénale légère (DFG : 50-80 ml/min/1,73 m^2), 1384,2 ng x h/ml (± 263,23) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG : 30-50 ml/min/1,73 m^2) et 1708,5 ng x h/ml (± 699,0) chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2).
La demi-vie moyenne (± écart-type) de la bilastine a été de 9,3 h (± 2,8) chez les patients sans insuffisance rénale, 15,1 h (± 7,7) chez les patients avec une insuffisance rénale légère, 10,5 h (± 2,3) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée et 18,4 h (± 11,4) chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. L'élimination urinaire de la bilastine a été complète après 48-72 heures chez tous les sujets. Ces modifications pharmacocinétiques ne sont a priori pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur la sécurité de la bilastine, au vu des taux plasmatiques de bilastine observés qui restent dans la marge de sécurité de la bilastine.
Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée chez l'homme. Les résultats des études chez l'insuffisant rénal ayant montré que la bilastine est éliminée principalement par voie urinaire, il est attendu que son élimination par voie biliaire soit très faible. Par conséquent, les modifications de la fonction hépatique ne sont pas susceptibles d'avoir un retentissement clinique significatif sur la pharmacocinétique de la bilastine.
Sujets âgés :
Les données pharmacocinétiques chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la pharmacocinétique de la bilastine chez les sujets âgés de plus de 65 ans et la population adulte âgée entre 18 et 35 ans.
Population pédiatrique :
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les adolescents (de 12 à 17 ans). L'extrapolation à partir des données des adultes a été considérée comme suffisante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques de la bilastine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et de cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Au cours des études toxicologiques sur la reproduction, les effets toxiques de la bilastine sur le fœtus (perte embryonnaire pré et post-implantation chez le rat, ossification incomplète des os crâniens, des sternèbres et des membres chez le lapin) n'ont été observés qu'aux doses materno-toxiques. Chez l'animal, l'exposition systémique obtenue avec la dose sans effet toxique observable (NOAEL) était plus de 30 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.
Lors d'une étude sur l'allaitement, la bilastine a été identifiée dans le lait de rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique (20 mg/kg). Les concentrations de bilastine dans le lait représentaient environ la moitié des concentrations dans le plasma maternel. La pertinence de ces résultats pour l'homme est inconnue.
Dans une étude de fertilité chez le rat, la bilastine administrée par voie orale jusqu'à des doses de 1000 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur les organes de reproduction mâles et femelles. Les indices d'accouplement, de fertilité et de gestation n'ont pas été affectés.
Une étude de distribution menée chez le rat avec détermination des concentrations du médicament par autoradiographie n'a pas montré d'accumulation de la bilastine dans le système nerveux central.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400949913589 (2011, RCP rév 03.04.17) 10 cp.
3400949913701 (2011, RCP rév 03.04.17) 30 cp.
Prix : 2,05 € (boîte de 10 comprimés).
6,43 € (boîte de 30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Menarini International, Opérations Luxembourg SA, 1, avenue de la Gare, 1611 Luxembourg, Luxembourg.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

BILTRICIDE ®
praziquantel

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé quadrisécable à 600 mg (oblong ; blanc) : Flacon de 6.

COMPOSITION *p cp*
Praziquantel (DCI) .... 600 mg
Excipients : amidon de maïs, polyvidone excipient, laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyoxyéthylène glycol 4000, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS
Infestations parasitaires par les trématodes dont :
- bilharzioses : *Schistosoma hæmatobium, Schistosoma intercalatum, Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni ;*
- distomatoses : *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Paragonimus westermani.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie est variable selon le parasite :

Schistosoma hæmatobium	1 dose unique de 40 mg par kg de poids corporel
Schistosoma mansoni Schistosoma intercalatum	1 dose unique de 40 mg ou 2 doses de 20 mg par kg de poids corporel administrées en 24 heures
Schistosoma japonicum	1 dose unique de 60 mg ou 2 doses de 30 mg par kg de poids corporel en 24 heures
Clonorchis sinensis Opisthorchis viverrini	3 doses de 25 mg par kg de poids corporel réparties sur 24 heures
Paragonimus westermani	3 x 25 mg/jour par kg de poids corporel pendant 2 jours

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être pris avec un peu de liquide sans les croquer, pendant ou à la suite d'un repas si possible.
En cas de prise unique, une prise le soir est recommandée.
En cas de prises répétées dans la même journée, l'intervalle entre chaque prise ne doit pas être inférieur à 4 heures et ne doit pas dépasser 6 heures.
Le nombre de comprimés nécessaires peut être calculé à partir du tableau suivant :

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés équivalant à		
	20 mg/kg	25 mg/kg	30 mg/kg
20-25/26	¾	-	-
22-26	-	1	-
24-28	-	-	1¼
26-27/33	1	-	-
27-33	-	1¼	-
29-33	-	-	1½
34-41	1¼	-	-
34-38	-	1½	-
34-37	-	-	1¾
42-48	1½	-	-
39-44	-	1¾	-
38-43	-	-	2
49-56	1¾	-	-
45-50	-	2	-
44-48	-	-	2¼
57-63	2	-	-
51-56	-	2¼	-
49-53	-	-	2½
64-70	2¼	-	-
57-62	-	2½	-
54-56	-	-	2¾
71-78	2½	-	-
63-68	-	2¾	-
58-63	-	-	3
79-86	2¾	-	-
69-75	-	3	-
64-67	-	-	3¼

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cysticercose oculaire.
- Coadministration avec la rifampicine : la rifampicine étant un inducteur puissant du cytochrome P450, des taux plasmatiques efficaces de praziquantel peuvent ne pas être atteints en cas de coadministration (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Bilharziose en phase d'invasion :
Le praziquantel est inactif sur les *Schistosomules* lors de la phase d'invasion. Par conséquent, le médicament n'est pas efficace en phase aiguë. De plus, l'utilisation du praziquantel lors de la phase aiguë de la schistosomiase peut être associée à des réactions paradoxales (réactions de type Jarisch-Herxheimer : réponse immunitaire inflammatoire soudaine, suspectée d'être causée par la libération d'antigènes schistosomiaux). Ces réactions peuvent entraîner une myocardite, une encéphalite et des complications pulmonaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.
Risque de troubles du système nerveux :
Lorsque la schistosomiase ou la distomatose est détectée chez des patients vivant ou en provenance de régions où la cysticercose est endémique, il est conseillé d'hospitaliser le patient pendant toute la durée du traitement. En raison de son activité sur les larves de *Taenia solium*, le praziquantel peut exacerber une potentielle cysticercose oculaire ou une atteinte du système nerveux central. Le praziquantel peut exacerber des troubles du système nerveux central dus à une schistosomiase, une paragonimose ou une cysticercose à *Taenia solium* et ne doit, en règle générale, pas être administré aux patients ayant des antécédents d'épilepsie et/ou présentant des signes d'atteinte potentielle du système nerveux central tels que des nodules sous-cutanés évoquant une cysticercose.
Troubles du rythme cardiaque :
Lors d'un traitement par praziquantel, les patients présentant des troubles du rythme cardiaque ou ayant des antécédents de troubles du rythme doivent être surveillés.
Insuffisance rénale :
Dans la mesure où 80 % du praziquantel et de ses métabolites sont excrétés par voie rénale, l'excrétion pourrait être retardée chez les insuffisants rénaux.
Insuffisance hépatique et bilharziose hépatosplénique :
Le praziquantel doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients présentant une schistosomiase hépatosplénique ; en effet, des concentrations sanguines considérablement plus élevées et persistantes de praziquantel non métabolisé peuvent être observées du fait de la diminution du métabolisme hépatique du praziquantel aboutissant ainsi à une prolongation de sa demi-vie plasmatique.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Rifampicine : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque

d'échec du traitement par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.

Déconseillées :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone) : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Dexaméthasone : diminution des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la dexaméthasone.
  Le traitement par la dexaméthasone doit être interrompu au moins une semaine avant l'administration du praziquantel.
- L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du cytochrome P450, comme par exemple la cimétidine, peut augmenter les concentrations plasmatiques de praziquantel en diminuant le métabolisme hépatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet embryotoxique ou tératogène. Les données rapportées dans la littérature font état d'un nombre important de femmes traitées sans effet délétère.

Des analyses publiées par l'OMS sur le rapport bénéfice/risque du praziquantel, dans des zones où les schistosomiases et les helminthoses à transmission tellurique sont endémiques, ont révélé que les avantages du traitement des femmes en âge de procréer ou enceintes compensaient largement le risque pour leur santé et celle de leur enfant. Le bénéfice du traitement d'une femme enceinte comprend une réduction de l'anémie maternelle, une amélioration du poids de naissance et de la survie du nouveau-né. Par conséquent, le praziquantel peut être utilisé pendant la grossesse, si cela est cliniquement justifié.

ALLAITEMENT :

Le praziquantel est excrété dans le lait maternel à 0,0008 % de la dose administrée chez la mère.

La possibilité d'un effet pharmacologique chez le nourrisson allaité n'est pas déterminée.

Lors d'un traitement court, l'allaitement doit être interrompu le(s) jour(s) de traitement ainsi que durant les 24 heures suivantes.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité.

Le praziquantel n'a montré aucun effet sur la fertilité lors des études chez l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Biltricide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis que des effets indésirables tels que des étourdissements, vertiges ou somnolence peuvent survenir après la prise de praziquantel. C'est pourquoi il est recommandé d'éviter la conduite de véhicules et l'utilisation de machines pendant la durée du traitement et durant les 24 heures qui suivent son arrêt (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du praziquantel varient en fonction de la dose et de la durée du traitement. Ils dépendent également du parasite en cause et de sa localisation ainsi que de l'étendue et de l'ancienneté de la parasitose. Les réactions indésirables ci-dessous ont été décrites dans des publications et/ou sont issues de notifications spontanées.

Les réactions indésirables identifiées lors de la surveillance après la commercialisation et pour lesquelles une fréquence ne peut pas être estimée, sont listées en fréquence « indéterminée ».

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réactions allergiques
Affections du système nerveux	
Indéterminée	Céphalées Étourdissements Vertiges Somnolence Convulsions
Affections cardiaques	
Indéterminée	Arythmie
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Douleurs gastro-intestinales et abdominales Nausées Vomissements Anorexie Diarrhée Diarrhée sanglante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Urticaire Prurit Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminée	Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée	Fatigue Malaise Fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihelminthiques (code ATC : P02BA01).

Le praziquantel agit sur la plupart des trématodes pathogènes pour l'homme, tels que :

- *Schistosoma hæmatobium, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum, Schistosoma intercalatum* ;
- d'autres espèces de trématodes comme les douves du foie, telles que *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini ;*
- les douves pulmonaires telles que *Paragonimus westermani.*

Les expérimentations *in vitro* ont permis de définir le mode d'action du praziquantel : à partir de 0,4 µg/ml, on observe une contraction immédiate suivie d'une immobilisation du parasite dès qu'il entre en contact avec la solution du produit. Il se produit une vacuolisation intense du tégument du schistosome.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le praziquantel est rapidement résorbé après administration orale. La concentration sérique maximale est atteinte 1 à 3 heures après la prise. Le principe actif est rapidement et complètement métabolisé, la demi-vie d'élimination du praziquantel non modifié du sérum étant de 1 h à 1 h 30. Plus de 80 % de la dose administrée est éliminée en 4 jours par voie rénale, dont 90 % au cours des 24 premières heures.

Chez les femmes qui allaitent, les concentrations plasmatiques du praziquantel sont en moyenne 4 fois plus élevées que celles trouvées dans le lait. Seulement 0,0008 % de la dose administrée est éliminé dans le lait.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion du praziquantel (assurée à 80 % par le rein) peut être retardée.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, la diminution du métabolisme du praziquantel peut entraîner une augmentation de sa demi-vie plasmatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932513819 (1981, RCP rév 04.04.17).

Mis sur le marché en 1983.

Prix : 25,14 € (6 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

BI MISSILOR ® Gé

spiramycine, métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1,5 MUI/250 mg : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Spiramycine (DCI)	1,5 MUI
Métronidazole (DCI)	250 mg

Excipients : Noyau : carboxyméthylamidon sodique (type A), mannitol, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* sépifilm blanc [hypromellose (E464), macrogol 6000, dioxyde de titane (E171)].

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Traitement curatif :

Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes :

- Abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péricoronarites.
- Gingivites, stomatites.
- Parodontites.
- Parotidites, sous-maxillites.

Traitement préventif :

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odontostomatologique.

L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement curatif :

Enfant de plus de 15 ans et adulte :

- 2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit 3 à 4,5 MUI de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 comprimés par jour.

CTJ : 1,08 à 2,17 €.

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odontostomatologique :

Enfant de plus de 15 ans et adulte :

2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas.

CTJ : 1,08 à 1,63 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux imidazolés, à la spiramycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.

Ce médicament est **généralement déconseillé** en association avec le disulfirame et l'alcool ou les médicaments en contenant (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.
- Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.
- La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.
- Éviter les boissons alcoolisées (effet antabuse) (cf Interactions).
- Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges, de confusion mentale.
- En raison de la présence de métronidazole, tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée.
- En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement contrôle de la formule leucocytaire.
- En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.
- En cas de traitement prolongé, surveiller l'apparition de signes évocateurs d'effet indésirable à type de neuropathies centrale ou périphérique (paresthésies, ataxie, vertige, crises convulsives).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liée à la spiramycine :

A prendre en compte :

- Lévodopa (associée à la carbidopa) : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

Liées au métronidazole :

Déconseillées :

- Disulfirame : bouffées délirantes, état confusionnel.
- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ce médicament et 8 jours après son arrêt.

A prendre en compte :

- Fluoro-uracile : augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

INTERACTIONS AVEC LES EXAMENS PARACLINIGUES :

Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme.

Métronidazole :

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.

Spiramycine :

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

ALLAITEMENT : Le métronidazole et la spiramycine passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations ou de convulsions et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la spiramycine :

Système gastro-intestinal :

- Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée et très rares cas de colites pseudomembraneuses.

Peau et annexes :

- Éruptions, urticaire, prurit.
- Très rarement œdème de Quincke, chocs anaphylactiques.
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Système nerveux central et périphérique :

- Paresthésies occasionnelles et transitoires.

Manifestations hépatiques :

- Très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.

Lignée sanguine :

- De très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés au métronidazole :

Système gastro-intestinal :

- Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée).
- Glossite avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatite, goût métallique, anorexie.
- Exceptionnellement, cas de pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.

Peau et annexes :

- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile.
- Urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique.

Système nerveux central et périphérique :

- Céphalées.
- Neuropathies sensitives périphériques.
- Convulsions, vertiges, ataxie.

Troubles psychiatriques :

- Confusion, hallucinations.

Lignée sanguine :

- Très rares cas de neutropénie, d'agranulocytose, et de thrombopénie.

Manifestations hépatiques :

- Très rares cas d'anomalies réversibles des fonctions hépatiques et d'hépatites cholestatiques.

Divers :

- Apparition d'une coloration brun rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la spiramycine ni le métronidazole.
En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.
Troubles liés à la spiramycine :
Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine. Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.
Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).
Troubles liés au métronidazole :
Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel. Les symptômes se sont limités à des vomissements, ataxie et légère désorientation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : associations d'antibactériens (code ATC : J01RA).
Ce médicament est une association de spiramycine, antibiotique de la famille des macrolides, et de métronidazole, antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés, réservée à la pathologie infectieuse buccodentaire.
Spectre d'activité antimicrobienne :
Spiramycine :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
La fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) est indiquée par catégorie, et lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance est connue pour une espèce bactérienne, elle est précisée (valeurs extrêmes entre parenthèses).
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae*, entérocoques (50-70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70-80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *Actinomyces, bacteroides* (30-60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30-40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella*, leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroïdes.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *haemophilus, pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

La spiramycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*
* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Métronidazole :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S ⩽ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
La fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) est indiquée par catégorie, et lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance est connue pour une espèce bactérienne, elle est précisée (valeurs extrêmes entre parenthèses).
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Helicobacter pylori* (30 %).
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, bifidobacterium* (60-70 %), *bilophila, clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, eubacterium* (20-30 %), *fusobacterium, peptostreptococcus, prevotella, porphyromonas, veillonella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *actinomyces.*
- Anaérobies : *mobiluncus, Propionibacterium acnes.*

Activité antiparasitaire :
- *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.*

Synergie :
La moyenne des CMI des deux produits isolés et associés montre qu'il existe une synergie pour inhiber certaines souches bactériennes sensibles.
Sur *Bacteroides fragilis*, il suffit donc d'environ 16 fois moins de spiramycine et 4 fois moins de métronidazole.

CMI en µg/ml		
Souches Bacteroides	mélaninogénique	Bacteroides fragilis
Métronidazole seul	0,25	0,5
Métronidazole + spiramycine 0,125 µg/ml	0,062	0,125
Spiramycine seule	2	32
Spiramycine + métronidazole 0,125 µg/ml	0,125	2

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Spiramycine :
Absorption :
L'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.
Distribution :
Après administration per os de 6 MUI, la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est voisine de 8 heures.
La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.
La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons : 20-60 µg/g, amygdales : 20-80 µg/g, sinus infectés : 75-110 µg/g, os : 5-100 µg/g).
Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.
Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.
Biotransformation :
La spiramycine est métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.
Excrétion :
- Urine : 10 % de la dose ingérée.
- Élimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques.
- La spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

Métronidazole :
Absorption :
Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure. Les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.
La biodisponibilité par voie orale est de 100 %. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.
Distribution :
Environ 1 heure après la prise unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est, en moyenne, de 10 µg/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines sanguines est faible: inférieure à 20 %.
Le volume apparent de distribution est important aux environs de 40 l (soit 0,65 l/kg).
La diffusion est rapide et importante, avec des concentrations proches des taux sériques, dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Biotransformation :
Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés :
- le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 % de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 heures ;
- le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5 % de celle du métronidazole.

Excrétion :
Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35 à 65 % de la dose administrée.
Diffusion dans la sphère buccodentaire :
Les deux constituants de ce médicament se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire.
Les concentrations en spiramycine et métronidazole ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux 2 heures après administration de deux comprimés dosés à 750 000 UI de spiramycine et 125 mg de métronidazole ; les résultats obtenus, exprimés en microgrammes/ml ou microgrammes/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive	Os alvéolaire
Spiramycine	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Métronidazole	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937110266 (2005, RCP rév 31.01.17).
Prix : 5,42 € (10 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

BINOCRIT ®

époétine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 1000 UI/0,5 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 0,5 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 2000 UI/1 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 1 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 3000 UI/0,3 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 0,3 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 4000 UI/0,4 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 0,4 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 5000 UI/0,5 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 0,5 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 6000 UI/0,6 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 0,6 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 8000 UI/0,8 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 0,8 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 10 000 UI/1 ml (limpide ; incolore) : Seringues préremplies de 1 ml, boîtes de 1 et de 6.
Solution injectable à 20 000 UI/0,5 ml (limpide ; incolore) : Seringue préremplie de 0,5 ml, avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité, boîte unitaire.
Solution injectable à 30 000 UI/0,75 ml (limpide ; incolore) : Seringue préremplie de 0,75 ml, avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité, boîte unitaire.
Solution injectable à 40 000 UI/1 ml (limpide ; incolore) : Seringue préremplie de 1 ml, avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité, boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Époétine alfa* (DCI) :
- 1000 UI/0,5 ml .... 8,4 µg
- 2000 UI/1 ml .... 16,8 µg
- 3000 UI/0,3 ml .... 25,2 µg
- 4000 UI/0,4 ml .... 33,6 µg
- 5000 UI/0,5 ml .... 42,0 µg
- 6000 UI/0,6 ml .... 50,4 µg
- 8000 UI/0,8 ml .... 67,2 µg
- 10 000 UI/1 ml .... 84 µg
- 20 000 UI/0,5 ml .... 168 µg
- 30 000 UI/0,75 ml .... 252 µg
- 40 000 UI/1 ml .... 336 µg

Excipients (communs) : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, eau ppi, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).
Solution à 1000 UI/0,5 ml et 2000 UI/1 ml : chaque ml de solution contient 2000 UI d'époétine alfa*, soit 16,8 µg/ml.
Solution à 3000 UI/0,3 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10 000 UI/1 ml : chaque ml de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa*, soit 84,0 µg/ml.
Solution à 20 000 UI/0,5 ml, 30 000 UI/0,75 ml et 40 000 UI/1 ml : chaque ml de solution contient 40 000 UI d'époétine alfa*, soit 336 µg/ml.
* Produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

- Binocrit est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) :
  - chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Binocrit est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie) pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels.
- Binocrit est indiqué chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang autologue. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée (intervalle des concentrations en hémoglobine [Hb] compris entre 10 et 13 g/dl [entre 6,2 et 8,1 mmol/l], sans carence en fer), si les procédures d'épargne sanguine ne sont pas disponibles ou pas suffisantes lorsque l'intervention majeure non urgente prévue nécessite un volume important de sang (4 unités sanguines ou plus chez la femme, 5 unités ou plus chez l'homme).
- Binocrit est indiqué chez les adultes sans carence martiale devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles, pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, intervalle des concentrations en hémoglobine compris entre 10 et 13 g/dl ou entre 6,2 et 8,1 mmol/l) qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Binocrit doit être commencé sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.
POSOLOGIE :
Toutes les autres causes d'anémie (carence en fer, acide folique ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elle soit) doivent être examinées et traitées avant d'initier le traitement par époétine alfa et au moment de décider d'augmenter la dose. Afin d'assurer une réponse optimale au traitement par époétine alfa, il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes et un apport complémentaire en fer doit être administré si besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte en insuffisance rénale chronique :
Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et les affections médicales concomitantes ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire.
L'intervalle des concentrations en hémoglobine souhaitées recommandé est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l). Binocrit doit être administré en vue d'augmenter la concentration en hémoglobine jusqu'à un maximum de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si une telle élévation se produit, un ajustement posologique approprié devra être effectué comme indiqué.
En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des concentrations en hémoglobine supérieures ou inférieures à l'intervalle des concentrations souhaitées soient observées. La variabilité de la concentration en hémoglobine doit être prise en charge par le biais d'ajustements de la dose, en tenant compte de l'intervalle des concentrations en hémoglobine compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Toute concentration en hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évitée. Si la concentration en hémoglobine connaissait une élévation supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois ou si elle dépassait durablement 12 g/dl (7,5 mmol/l), il conviendrait de réduire la dose de Binocrit de 25 %. Si la concentration en hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que cette concentration redescende en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l), après quoi le traitement par Binocrit pourra être réinstauré à une dose 25 % inférieure
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose efficace de Binocrit possible soit utilisée et permette de contrôler convenablement les symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration en hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dl (7,45 mmol/l).
La prudence s'impose en cas d'escalade de dose de Binocrit chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible à Binocrit, faible en matière d'hémoglobine, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérées (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Le traitement par Binocrit se déroule en deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.
Patients adultes en hémodialyse :
Chez les patients en hémodialyse chez qui l'accès intraveineux est facilement disponible, l'administration par voie intraveineuse est préférable.

- Phase correctrice : la posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par semaine.
  Si nécessaire, la dose doit être augmentée ou diminuée de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à ce que la concentration en hémoglobine souhaitée soit comprise dans l'intervalle de 10 g/dl à 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l) (cet ajustement de la dose doit être effectué par paliers d'au moins 4 semaines).
- Phase d'entretien : la dose hebdomadaire totale recommandée est comprise entre 75 UI/kg et 300 UI/kg.
  Un ajustement approprié de la posologie doit être effectué de façon à maintenir la concentration en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l).
  Les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est très faible (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que les patients dont l'anémie initiale est moins sévère (> 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés :
Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible, Binocrit peut être administré par voie sous-cutanée.
- Phase correctrice : la posologie initiale est de 50 UI/kg, 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation de la posologie par paliers de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palier d'au moins 4 semaines).
- Phase d'entretien : au cours de la phase d'entretien, Binocrit peut être administré soit 3 fois par semaine, soit, dans le cas d'une administration sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines.
  Un ajustement approprié de la dose et des intervalles entre les doses doit être effectué de façon à maintenir l'hémoglobine à la concentration désirée : Hb comprise entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l). En cas d'allongement de l'intervalle entre les doses, une augmentation de la dose peut être nécessaire.
  La posologie maximale ne doit pas excéder 150 UI/kg, 3 fois par semaine, 240 UI/kg (jusqu'à un maximum de 20 000 UI) une fois par semaine, ou 480 UI/kg (jusqu'à un maximum de 40 000 UI) une fois toutes les 2 semaines.

Patients adultes en dialyse péritonéale :
Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible, Binocrit peut être administré par voie sous-cutanée.
- Phase correctrice : la posologie initiale est de 50 UI/kg, 2 fois par semaine.
- Phase d'entretien : la dose d'entretien recommandée est comprise entre 25 UI/kg et 50 UI/kg, 2 fois par semaine en 2 injections égales.
  Un ajustement approprié de la dose doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l).

Traitement des patients adultes présentant une anémie induite par la chimiothérapie :
Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire.
Binocrit doit être administré aux patients atteints d'anémie (par exemple, concentration en hémoglobine ⩽ 10 g/dl [6,2 mmol/l]).
La posologie initiale est de 150 UI/kg, par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine.
Il est également possible d'administrer Binocrit à une posologie initiale de 450 UI/kg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine.
Un ajustement approprié de la dose doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l).
En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des concentrations en hémoglobine supérieures ou inférieures à l'intervalle des concentrations souhaitées soient observés. La variabilité de la concentration en hémoglobine doit être prise en charge par le biais d'ajustements de la dose, en tenant compte de l'intervalle des concentrations en hémoglobine souhaitées compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Toute concentration en hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; les recommandations de conduite à tenir en cas de concentration d'hémoglobine supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.
- Si la concentration en hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou si le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, après 4 semaines de traitement, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.
- Si l'augmentation de la concentration en hémoglobine est inférieure à 1 g/dL (< 0,62 mmol/l) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, la dose doit être portée à 300 UI/kg 3 fois par semaine. Si après 4 semaines supplémentaires de traitement à 300 UI/kg 3 fois par semaine, la concentration en hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (⩾ 0,62 mmol/l) ou si le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40 000 cellules/µl, la dose de 300 UI/kg 3 fois par semaine doit être maintenue.
- Si la concentration en hémoglobine a augmenté de < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, la réponse au traitement est improbable et le traitement doit être arrêté.

Ajustement posologique pour maintenir la concentration en hémoglobine entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l)
Si la concentration en hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois ou si la concentration en hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), réduire la dose de Binocrit d'environ 25 à 50 %.
Si la concentration en hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que cette concentration redescende en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) après quoi le traitement par Binocrit pourra être réinstauré à une dose 25 % inférieure à la dose précédente.
Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après :

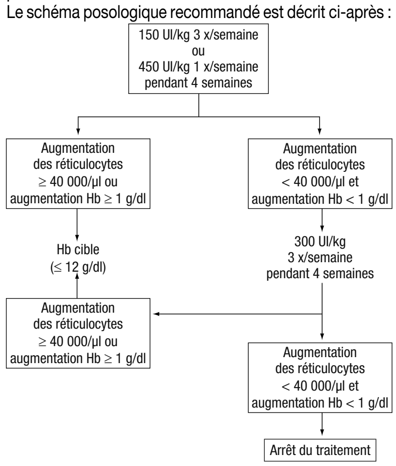

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose d'agent stimulant l'érythropoïèse (ESA) possible soit utilisée et permette de contrôler convenablement les symptômes de l'anémie.
Le traitement par époétine alfa doit être poursuivi pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie.

Traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées :
Les patients légèrement anémiques (hématocrite de 33 à 39 %) nécessitant un prélèvement préalable de ⩾ 4 unités sanguines doivent être traités par Binocrit à la dose de 600 UI/kg par voie intraveineuse, 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale. Binocrit doit être administré une fois la procédure de don terminée.

Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :
La posologie recommandée est de 600 UI/kg de Binocrit, administré par voie sous-cutanée, une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention chirurgicale (jours J - 21, J - 14 et J - 7), ainsi que le jour de l'intervention (jour J).
Dans le cas où le délai avant l'intervention doit être réduit pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, Binocrit doit être administré par voie sous-cutanée quotidiennement à la dose de 300 UI/kg pendant 10 jours consécutifs avant l'intervention, ainsi que le jour de l'intervention et pendant les 4 jours suivant l'intervention.
Si la concentration en hémoglobine atteint 15 g/dl (9,38 mmol/l) ou plus pendant la période préopératoire, l'administration de Binocrit doit être arrêtée et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être administrées.

Population pédiatrique :

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients en insuffisance rénale chronique hémodialysés :
Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et les affections médicales concomitantes ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire.
Chez les patients pédiatriques, les concentrations en hémoglobine recommandées sont comprises dans un intervalle allant de 9,5 g/dl à 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l).
Binocrit doit être administré en vue d'augmenter la concentration en hémoglobine jusqu'à un maximum de 11 g/dl (6,8 mmol/l). Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si une telle élévation se produit, un ajustement posologique approprié devra être effectué comme indiqué.
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose de Binocrit soit utilisée et permette de contrôler de façon adéquate l'anémie et les symptômes de l'anémie.
Le traitement par Binocrit se déroule en deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.
Chez les patients pédiatriques en hémodialyse chez qui l'accès intraveineux est facilement disponible, l'administration par voie intraveineuse est préférable.
- Phase correctrice : la posologie initiale est de 50 UI/kg par voie intraveineuse, 3 fois par semaine.
  Si nécessaire, la dose doit être augmentée ou diminuée de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à ce que la concentration en hémoglobine souhaitée soit comprise dans l'intervalle allant de 9,5 g/dl à 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l) (il est recommandé de procéder par paliers d'au moins 4 semaines).
- Phase d'entretien : un ajustement approprié de la posologie doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées comprises entre 9,5 g/dl et 11 g/dl (entre 5,9 et 6,8 mmol/l).
  Généralement, les enfants de moins de 30 kg nécessitent des doses d'entretien plus importantes que les enfants de plus de 30 kg et que les adultes.
  Les patients pédiatriques dont la concentration en hémoglobine initiale est très faible (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est plus élevée (> 6,8 g/dl ou 4,25 mmol/l).

Traitement des patients pédiatriques présentant une anémie induite par la chimiothérapie :
La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients pédiatriques sous chimiothérapie n'ont pas été établies.

Traitement des patients pédiatriques devant subir une intervention chirugicale et participant à un programme de transfusions autologues différées :
La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Traitement des patients pédiatriques devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :
La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.
Avant utilisation, laisser la seringue de Binocrit sortie jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Ceci prend habituellement 15 à 30 minutes.
Comme avec tout autre produit injectable, vérifier que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. Binocrit est un produit stérile, mais sans conservateur, destiné strictement à un usage unique. Administrer la quantité requise.

Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte en insuffisance rénale chronique :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique chez qui l'accès intraveineux est couramment disponible (patients en hémodialyse), l'administration de Binocrit par voie intraveineuse est préférable.
Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible (patients non encore dialysés et patients en dialyse péritonéale), Binocrit peut être administré par injection sous-cutanée.

Traitement de patients adultes présentant une anémie induite par la chimiothérapie :
Binocrit doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées :
Binocrit doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :
Binocrit doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique hémodialysés :
Binocrit doit être administré par voie intraveineuse.

- **Administration par voie intraveineuse :**
  Administrer en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients hémodialysés, une injection en bolus peut être réalisée pendant la séance de dialyse au site d'injection veineuse approprié de la ligne de dialyse. Une autre possibilité consiste à pratiquer l'injection à la suite de la dialyse dans la tubulure de l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'une injection de 10 ml de soluté isotonique afin de rincer la tubulure et d'assurer le passage correct du produit dans la circulation (voir Posologie/Mode d'administration, Patients adultes en hémodialyse). Une administration plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement par des symptômes pseudogrippaux (voir Effets indésirables).
  Ne pas administrer Binocrit par perfusion intraveineuse ou concomitamment à d'autres solutions médicamenteuses (veuillez vous reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour plus d'informations).
- **Administration par voie sous-cutanée :**
  Un volume maximal de 1 ml par site d'injection ne doit pas être dépassé de façon générale. En cas de volume plus important, utiliser plusieurs sites d'injection. Les injections doivent être effectuées au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.
  Dans les cas où le médecin estime qu'un patient ou son aidant peut administrer lui-même Binocrit par voie sous-cutanée en toute sécurité et avec efficacité, des instructions sur la posologie et le mode d'administration appropriés doivent être fournies.
  Les « Instructions pour pratiquer soi-même les injections » de Binocrit se trouvent à la fin de la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par Binocrit ou par toute autre érythropoïétine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypertension non contrôlée.
- Toutes les contre-indications associées aux programmes de prélèvement autologue différé doivent être respectées chez les patients recevant une supplémentation par Binocrit.
- Si les patients doivent bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participent pas à un programme de prélèvement autologue différé, l'utilisation de Binocrit est contre-indiquée en cas de pathologie vasculaire sévère coronarienne, carotidienne, des artères périphériques, ou cérébrale, y compris chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Patients en chirurgie qui, quelle qu'en soit la raison, ne peuvent pas recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Généralités :
Chez tous les patients traités par époétine alfa, la tension artérielle doit être surveillée étroitement et contrôlée de façon appropriée. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement antihypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.
Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par l'époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (cf Effets indésirables).
L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou ayant des pathologies associées à une prédisposition aux convulsions, comme les infections du SNC et les métastases cérébrales.
L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique. La sécurité de l'époétine alfa n'a pas été établie chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique.
Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (cf Effets indésirables). Ces événements incluent les thromboses veineuses et artérielles et les embolies (dont certaines avec une issue fatale), telles que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne et infarctus du myocarde. Par ailleurs, des accidents vasculaires cérébraux (incluant infarctus cérébral, hémorragie cérébrale et accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés.
Le risque rapporté d'EVT doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (par ex, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral).
Les concentrations en hémoglobine doivent être étroitement surveillées chez l'ensemble des patients en raison du risque potentiellement accru d'accidents thromboemboliques et d'issue fatale lorsque le traitement est administré en présence de concentrations en hémoglobine supérieures à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.
Lors d'un traitement par époétine alfa, il est possible d'observer une augmentation de la numération plaquettaire modérée dose-dépendante, dans les limites de la normale. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. En outre, une thrombocytémie supérieure aux limites de la normale a été rapportée. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.
Toutes les autres causes d'anémie (carence en fer, folate ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'initier le traitement par époétine alfa et de décider d'augmenter la posologie.
Dans la plupart des cas, les concentrations en ferritine sérique chutent parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite. Afin d'obtenir une réponse optimale au traitement par époétine alfa, il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes et une supplémentation en fer doit être administré si besoin (cf Posologie/Mode d'administration) :
- Pour les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer (200 à 300 mg/jour de fer élément per os chez l'adulte et 100 à 200 mg/jour per os chez l'enfant) est recommandée si les concentrations en ferritine sérique sont inférieures à 100 ng/ml.
- Pour les patients atteints d'un cancer, une supplémentation en fer (200 à 300 mg/jour de fer élément

per os) est recommandée si le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.
- Pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer (200 mg/jour de fer élément per os) doit être administré plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par l'époétine alfa.
- Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (200 mg/jour de fer élément per os) doit être administrée pendant toute la durée du traitement par l'époétine alfa. Si possible, la supplémentation en fer doit être instaurée avant le début du traitement par l'époétine alfa afin de constituer des réserves en fer suffisantes.

Dans de très rares cas, l'apparition ou l'exacerbation d'une porphyrie a été observée chez des patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), le nom de l'ESA administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient.

Un changement d'ESA chez un patient doit être effectué exclusivement sous surveillance appropriée.

Érythroblastopénies :

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou années de traitement par époétine par voie sous-cutanée, principalement chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Des cas ont également été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'ESA chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine. L'époétine alfa n'a pas été approuvée dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dl par mois ou 0,62 à 1,25 mmol/l par mois), avec augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes devra être réalisée et les causes habituelles de non-réponse (par exemple carence en fer, acide folique ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) devront être recherchées.

L'apparition d'une diminution paradoxale de la concentration en hémoglobine et d'une anémie sévère associée à de faibles numérations des réticulocytes impose d'arrêter le traitement par époétine alfa et de rechercher des anticorps anti-érythropoïétine. Un examen de la moelle osseuse devra également être envisagé pour le diagnostic d'une éventuelle érythroblastopénie.

Aucun autre traitement par ESA ne doit être initié en raison du risque de réaction croisée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients adultes et pédiatriques en insuffisance rénale chronique :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par l'époétine alfa, les concentrations en hémoglobine doivent être mesurées régulièrement jusqu'à ce qu'une concentration stable soit atteinte, et de façon périodique par la suite.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration en hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dl (0,62 mmol/l) par mois et ne pas dépasser 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois afin de limiter au maximum les risques d'aggravation d'une hypertension.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration en hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations en hémoglobine recommandé dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque des ESA ont été administrés en vue d'atteindre une concentration en hémoglobine supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs attribuables à l'administration des époétines lorsque la concentration en hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

La prudence s'impose en cas d'escalade de doses de Binocrit chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées d'époétine élevées peuvent être associées à un risque accru de mortalité et d'événements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients ayant une réponse faible aux époétines, d'autres facteurs expliquant cette faible réponse devront être considérés (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa par voie sous-cutanée doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de perte d'efficacité ; celle-ci est définie comme l'absence ou la diminution de la réponse au traitement par époétine alfa chez les patients qui répondaient précédemment à ce type de traitement. Ce phénomène est caractérisé par une baisse soutenue de l'hémoglobine malgré l'augmentation de la dose de l'époétine alfa (cf Effets indésirables).

Chez certains patients, lorsque l'intervalle entre les doses d'époétine alfa est plus long (supérieur à une semaine), la concentration en hémoglobine peut ne pas se maintenir à un niveau adéquat (cf Pharmacodynamie) et il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'époétine alfa. La concentration en hémoglobine doit être régulièrement contrôlée.

Des thromboses du shunt se sont produites chez des patients sous hémodialyse, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artérioveineuse (par ex., sténoses, anévrismes, etc.). Une révision anticipée du shunt et une prophylaxie antithrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, est recommandée chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. L'ionogramme sanguin doit être contrôlé chez les insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie, l'arrêt de l'administration d'époétine alfa doit être envisagé jusqu'à correction de la concentration sérique en potassium.

Lors d'un traitement par époétine alfa, l'augmentation de l'hématocrite rend souvent nécessaire d'augmenter les doses d'héparine pendant l'hémodialyse. Une obstruction du système de dialyse peut survenir si l'héparinisation n'est pas optimale.

D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par époétine alfa chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie :

Chez les patients atteints d'un cancer traités par l'époétine alfa, les concentrations en hémoglobine doivent être mesurées régulièrement jusqu'à ce qu'elles se stabilisent, et de façon périodique par la suite.

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, il n'est pas exclu que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs. Lors de plusieurs essais contrôlés, les époétines n'ont pas fait la preuve de leur capacité à améliorer le taux de survie globale ou à réduire le risque de progression tumorale chez les patients atteints d'anémie associée au cancer.

Lors des essais cliniques contrôlés de l'époétine alfa et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse, les résultats suivants ont été mis en évidence :
- réduction du contrôle locorégional chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie lorsque l'administration visait une concentration en hémoglobine supérieure à 14 g/dl (8,7 mmol/l) ;
- raccourcissement de la durée de survie globale et augmentation des décès imputables à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints de cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un intervalle de concentrations en hémoglobine de 12 à 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/ml) ;
- augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait une concentration en hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints de tumeurs actives et ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. L'utilisation des ESA n'est pas indiquée chez cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients atteints d'un cancer. La décision d'administrer le traitement par érythropoïétine recombinante doit être déterminée sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (cf Pharmacodynamie).

Lors de l'évaluation du caractère approprié d'un traitement par époétine alfa chez les patients atteints d'un cancer traités par chimiothérapie (patients à risque d'être transfusés), il faut tenir compte du fait que l'apparition des globules rouges suit l'administration de l'ESA avec un délai de 2 à 3 semaines.

Transfusions autologues programmées chez les patients devant subir une intervention chirurgicale :

Toutes les mises en garde et précautions d'emploi particulières associées aux transfusions autologues programmées, en particulier celles liées au remplissage vasculaire de routine, doivent être respectées.

Patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :

Les Bonnes Pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

Les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thromboemboliques peuvent survenir chez ces patients, particulièrement en présence d'une pathologie cardiovasculaire sous-jacente. En outre, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des TVP. De plus, chez les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est supérieure à 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thromboemboliques postopératoires ne peut être exclue. En conséquence, l'époétine alfa ne doit pas être utilisée chez les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est supérieure à 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Il n'existe aucune donnée indiquant une éventuelle interaction de l'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments.

Les médicaments qui réduisent l'érythropoïèse peuvent entraîner une diminution de la réponse à l'époétine alfa.

Etant donné que la ciclosporine se lie aux hématies, une interaction médicamenteuse demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les concentrations sanguines en ciclosporine doivent être surveillées et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe aucune donnée indiquant une interaction entre le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) ou le facteur de croissance des granulocytes et macrophages (GM-CSF) et l'époétine alfa en ce qui concerne la différenciation ou la prolifération hématologique des échantillons de biopsies tumorales *in vitro*.

Chez les patientes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique, l'administration concomitante de 40 000 UI/ml d'époétine alfa par voie sous-cutanée et de 6 mg/kg de trastuzumab n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'époétine alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

En conséquence, l'époétine alfa ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice escompté contrebalance le risque potentiel pour le fœtus. L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée en cas de grossesse chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait maternel.

L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les femmes qui allaitent. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'époétine alfa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par l'époétine alfa pour la femme.

L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée en cas d'allaitement chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée.

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a évalué l'effet potentiel de l'époétine alfa sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Binocrit n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'effet indésirable le plus fréquent pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. La pression artérielle doit être surveillée, en particulier en début de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant été observées dans les essais cliniques de l'époétine alfa ont été des diarrhées, des nausées, des vomissements, des pyrexies et des céphalées. Des symptômes pseudo-grippaux peuvent apparaître en particulier en début de traitement.

Des cas de congestion des voies respiratoires, incluant des événements de congestion des voies respiratoires supérieures, de congestion nasale et de rhinopharyngite, ont été signalés dans les études où l'intervalle entre les doses était plus long, chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale mais non encore dialysés.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Sur un total de 3262 sujets ayant participé à 23 études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ou traitement de référence, le profil de sécurité global de l'époétine alfa a été évalué chez 1992 sujets anémiques. Ces derniers étaient répartis comme suit : 228 sujets atteints d'IRC traités par époétine alfa dans le cadre de 4 études conduites dans l'insuffisance rénale chronique (2 études en prédialyse [N = 131 sujets atteints d'IRC exposés] et 2 réalisées alors que les patients étaient en dialyse [N = 97 sujets atteints d'IRC exposés] ; 1404 sujets atteints d'un cancer exposés dans le cadre de 16 études conduites dans l'anémie chimio-induite ; 147 sujets exposés dans 2 études relatives au programme de transfusion autologue différée ; et 213 sujets exposés dans une étude péri-opératoire. Les effets indésirables qui ont été rapportés chez ⩾ 1 % des sujets traités par l'époétine alfa dans ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Fréquences estimées : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Erythroblastopénie induite par un anticorps anti- érythropoïétine(1)(4) Thrombocytémie(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie(2)
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique(4) Hypersensibilité(4)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Convulsions
Affections vasculaires	
Fréquent	Thromboses veineuses et artérielles(3) Hypertension
Fréquence indéterminée	Crise hypertensive(4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Congestion des voies respiratoires
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées Nausées Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke(4) Urticaire(4)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie Douleurs osseuses Myalgie Extrémités douloureuses
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquence indéterminée	Porphyrie(4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Frissons Symptômes pseudogrippaux Réaction au site d'injection Œdème périphérique
Fréquence indéterminée	Inefficacité médicamenteuse(4)

(1) Identifiée après la commercialisation et catégorie de fréquence estimée à partir des taux de notification spontanée.

(2) Fréquent en dialyse.

(3) Comprend des évènements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (notamment infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires et thromboses du shunt (y compris liées au matériel de dialyse) ainsi que thrombose au niveau d'anévrismes de shunts artério-veineux

(4) présentés dans la sous-rubrique ci-dessous et/ou dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description d'effets indésirables particuliers :
- Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas de rash (y compris urticaire), de réactions anaphylactiques et d'œdèmes de Quincke, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par l'époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme possible signal d'alarme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des érythroblastopénies avec anticorps ont été très rarement rapportées dans moins d'un cas pour 10 000 patient-année après des mois ou années de traitement par l'époétine alfa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale chronique en hémodialyse :
L'exposition des patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique sous hémodialyse dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament est limitée. Aucun effet indésirable spécifique de la population pédiatrique non mentionné précédemment dans le tableau ci-dessus ou non cohérent avec la pathologie sous-jacente n'a été rapporté dans cette population.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La marge thérapeutique de l'époétine alfa est très large. Un surdosage d'époétine alfa peut entraîner une exacerbation des effets pharmacologiques de l'hormone. Une phlébotomie peut être pratiquée si une concentration excessive en hémoglobine est atteinte. Tout autre traitement médical nécessaire doit être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, érythropoïétine (code ATC : B03XA01).
Binocrit est un médicament biosimilaire.
Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.
Mécanisme d'action :
L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique qui est principalement produite par les reins en réponse à une hypoxie. Il s'agit en outre du principal régulateur de la production des globules rouges (GR). L'EPO intervient à tous les stades du développement érythroïde et exerce son effet principal au niveau des précurseurs érythroïdes. Une fois l'EPO liée à son récepteur présent à la surface des cellules, elle active les voies de transduction du signal qui interfèrent avec l'apoptose et stimule la prolifération des cellules érythroïdes.
L'EPO humaine recombinante (époétine alfa), produite dans les cellules d'ovaires de hamster chinois, est constituée de 165 acides aminés dont la séquence est identique à celle de l'EPO humaine retrouvée dans les urines ; les 2 molécules ne peuvent pas être différenciées à partir de tests fonctionnels.
Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32 000 et 40 000 daltons.
L'érythopoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules malignes.
Effets pharmacodynamiques :
Volontaires sains :
Après l'administration de doses uniques (20 000 à 160 000 UI par voie sous-cutanée) d'époétine alfa, une réponse dose-dépendante a été observée pour les marqueurs pharmacodynamiques étudiés, parmi lesquels : les réticulocytes, les globules rouges et l'hémoglobine. Les variations du pourcentage de réticulocytes ont dessiné une courbe des concentrations en fonction du temps bien définie, avec un pic et un retour aux valeurs initiales. Les globules rouges et l'hémoglobine ont été associés à une courbe moins bien définie. De manière générale, tous les marqueurs pharmacodynamiques ont augmenté de manière linéaire, la réponse atteinte étant maximale aux niveaux de dose les plus élevés.
D'autres études pharmacodynamiques ont comparé l'administration de 40 000 UI une fois par semaine à l'administration de 150 UI/kg 3 fois par semaine. Malgré des différences en ce qui concerne les courbes des concentrations en fonction du temps, la réponse pharmacodynamique (telle que mesurée par les variations du pourcentage de réticulocytes, d'hémoglobine et du nombre total de globules rouges) a été similaire entre ces schémas posologiques. Des études supplémentaires ont comparé le schéma posologique de 40 000 UI d'époétine alfa une fois par semaine à l'administration par voie sous-cutanée de doses allant de 80 000 à 120 000 UI toutes les deux semaines. Globalement, d'après les résultats de ces études pharmacodynamiques menées chez des sujets sains, le schéma posologique de 40 000 UI une fois par semaine semble être plus efficace en ce qui concerne la production de globules rouges que les schémas d'administration toutes les deux semaines, bien qu'avec les schémas d'administration une fois par semaine et toutes les deux semaines, la production de réticulocytes observée ait été similaire.
Insuffisance rénale chronique (IRC) :
Il a été démontré que l'époétine alfa stimule l'érythropoïèse chez les patients en IRC anémiques, y compris chez les patients sous dialyse ou non encore dialysés. Le premier signe d'une réponse à l'époétine alfa est une augmentation de la numération des réticulocytes dans les 10 jours, suivie d'une augmentation de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, habituellement dans les 2 à 6 semaines. La réponse, en ce qui concerne l'hémoglobine, est variable selon les patients et peut être influencée par les réserves en fer et la présence de problèmes médicaux concomitants.
Anémie induite par la chimiothérapie :
Il a été démontré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine ou 1 fois par semaine augmente la concentration en hémoglobine et diminue les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients atteints d'un cancer anémiques sous chimiothérapie.
Dans une étude comparant les schémas posologiques 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets sains et des sujets atteints d'un cancer anémiques, les profils de variations en fonction du temps du pourcentage de réticulocytes, d'hémoglobine et de globules rouges ont été similaires entre les deux schémas posologiques chez les sujets sains comme chez les sujets atteints d'un cancer anémiques. Les ASC de chacun des paramètres pharmacodynamiques ont été similaires entre les schémas posologiques 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains, et également chez les sujets atteints d'un cancer anémiques.
Patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées :
Il a été démontré que l'époétine alfa stimule la production de globules rouges afin d'accroître le recueil de sang autologue et de limiter la baisse de l'hémoglobine chez les patients adultes devant bénéficier d'une intervention majeure non urgente programmée pour lesquels on pense que le prélèvement de sang préalable ne sera pas suffisant pour satisfaire l'ensemble de leurs besoins périopératoires en sang. Les effets les plus importants sont observés chez les patients dont la concentration en hémoglobine est faible (⩽ 13 g/dl).
Traitement de patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :
Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure non urgente programmée qui présentent une concentration en hémoglobine pré-traitement > 10 g/dl et ⩽ 13 g/dl, il a été démontré que l'époétine alfa diminue le risque de recevoir des transfusions homologues et accélère la reconstitution érythroïde (augmentation des concentrations en hémoglobine, des concentrations en hématocrite et du nombre de réticulocytes).
Efficacité et sécurité cliniques :
Insuffisance rénale chronique :
L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques menés chez des patients adultes anémiques en IRC, y compris des patients sous hémodialyse et non encore dialysés, pour traiter l'anémie et maintenir l'hématocrite dans un intervalle de concentrations cibles allant de 30 à 36 %.
Dans les essais cliniques, avec des posologies initiales de 50 à 150 UI/kg, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu au traitement avec une augmentation de l'hématocrite cliniquement significative. Après deux mois de traitement environ, pratiquement tous les patients n'étaient plus dépendants de transfusions. Une fois que l'hématocrite cible a été atteint, la dose d'entretien a été déterminée individuellement pour chaque patient.
Dans les trois essais cliniques les plus importants menés chez des patients adultes sous dialyse, la dose d'entretien médiane nécessaire pour maintenir l'hématocrite entre 30 et 36 % a été approximativement de 75 UI/kg administrée 3 fois par semaine.
Dans une étude multicentrique sur la qualité de vie, contrôlée contre placebo et menée en double aveugle chez des patients en IRC sous hémodialyse, une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée chez les patients traités par l'époétine alfa, par rapport au groupe ayant reçu le placebo, lors des mesures de la fatigue, des symptômes physiques, des relations sociales et de la dépression (questionnaire KDQ, *Kidney Disease Questionnaire*) après six mois de traitement. Les patients du groupe traité par l'époétine alfa ont également été recrutés dans une extension d'étude en ouvert qui a mis en évidence que l'amélioration de leur qualité de vie était maintenue pendant 12 mois supplémentaires.
Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés :
Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'IRC non encore dialysés traités par époétine alfa, la durée moyenne du traitement a été de près de cinq mois. Ces patients ont répondu au traitement par l'époétine alfa de manière similaire à ce qui a été observé chez les patients en dialyse. Les patients atteints d'IRC non encore dialysés ont présenté une augmentation dose-dépendante et durable de l'hématocrite lorsque l'époétine alfa a été administrée par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. L'hématocrite a augmenté à des niveaux similaires lorsque l'époétine alfa a été administrée par l'une ou l'autre des deux voies. De plus, il a été montré que des doses d'époétine alfa allant de 75 à 150 UI/kg par semaine maintenaient l'hématocrite à des concentrations de 36 à 38 % pendant une durée pouvant aller jusqu'à six mois.
Dans 2 études avec un intervalle prolongé entre les doses d'époétine alfa (3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines et une fois toutes les 4 semaines), certains patients chez lesquels l'intervalle entre les doses était plus long n'ont pas maintenu des concentrations en hémoglobine suffisantes et ont fini par répondre aux critères de sortie de l'étude définis par le protocole (0 % dans le groupe traité une fois par semaine, 3,7 % dans le groupe traité une fois toutes les 2 semaines et 3,3 % dans le groupe traité une fois toutes les 4 semaines).
Un essai prospectif randomisé a évalué 1432 patients insuffisants rénaux chroniques anémiques non dialysés. Les patients ont été assignés à un traitement par époétine alfa visant à maintenir un concentration en hémoglobine de 13,5 g/dl (supérieure à la concentration en hémoglobine recommandée) ou de 11,3 g/dl. Un évènement cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive) est survenu chez 125 (18 %) des 715 patients du groupe visant la concentration en hémoglobine plus élevée, contre 97 (14 %) des 717 patients du groupe visant la concentration en hémoglobine plus basse (rapport de risque [HR pour *hazard ratio*] : 1,3 ; IC à 95 % : 1,0 - 1,7 ; p = 0,03).
Des analyses post-hoc groupées des études cliniques sur les époétines ont été réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, diabétiques et non diabétiques). Il a été observé que le plus souvent, les estimations du risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires associées à des doses cumulées d'époétine plus élevées étaient accrues, indépendamment du statut vis-à-vis du diabète ou de la dialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie :
L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques menés chez des patients adultes atteints d'un cancer et anémiques présentant des tumeurs lymphoïdes et solides, et recevant divers protocoles de chimiothérapie, dont des protocoles contenant ou non du platine. Dans ces essais, il a été montré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine et une fois par semaine augmentait l'hémoglobine et diminuait les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients atteints d'un cancer anémiques. Dans certaines études, la phase en double aveugle a été suivie d'une phase en ouvert durant laquelle tous les patients ont reçu l'époétine alfa et une persistance de l'effet a été observée.
Les données disponibles semblent indiquer que les patients souffrant d'hémopathies malignes et de tumeurs solides répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa, et que les patients avec ou sans infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les essais portant sur la chimiothérapie, deux paramètres ont permis de démontrer que l'intensité de la chimiothérapie était comparable entre les groupes traités par époétine alfa et les groupes sous placebo : l'aire sous la courbe de la numération des neutrophiles en fonction du temps a été similaire chez les patients traités par époétine alfa et chez les patients sous placebo et la proportion de patients dont la numération absolue des neutrophiles est tombée en dessous de 1000 et de 500 cellules/µl a également été similaire dans les groupes traités par époétine alfa et sous placebo.
Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, conduite chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïdes, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple, fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivants : échelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an et échelle analogique linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études randomisées, contrôlées contre placebo, d'effectifs plus réduit, n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS, respectivement.
La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes essais cliniques contrôlés portant au total sur 2833 patients, dont quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo et un essai ouvert. Les études ont recruté des patients traités par chimiothérapie (deux études) ou se sont basées sur des populations de patients chez lesquelles l'utilisation d'ESA n'est pas indiquée : anémie touchant des patients atteints d'un cancer non traités par chimiothérapie et patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans deux des études, la concentration en hémoglobine souhaitée était > 13 g/dl (8,1 mmol/l) ; dans les trois autres études, elle était 12 à 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). Dans l'essai ouvert, aucune différence n'a été notée en termes de survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets témoins. Dans les quatre essais contrôlés contre placebo, les rapports de risque pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes témoins. Ces études ont fait apparaître de façon cohérente un surplus statistiquement significatif et inexpliqué de mortalité chez les patients atteints d'anémie associée à divers cancers courants et recevant une érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les sujets témoins. Les différences d'incidence des thromboses et complications associées entre les sujets recevant l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets du groupe témoin ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats des essais concernant la survie globale.
Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients atteints d'un cancer (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 essais cliniques contrôlés portant sur plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a donné un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,06 en faveur des sujets témoins (IC à 95 % : 1,00, 1,12 ; 53 essais et 13 933 patients) et, chez les patients atteints d'un cancer sous chimiothérapie, le rapport de risque de la survie globale a été de 1,04 (IC à 95 % : 0,97, 1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'accident thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer recevant une érythropoïétine humaine recombinante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Programme de transfusions autologues différées :
L'effet de l'époétine alfa pour faciliter le don de sang autologue chez des patients présentant un hématocrite bas (⩽ 39 % et sans anémie sous-jacente due à une carence en fer) et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée a été évalué dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo chez 204 patients et dans une étude en simple aveugle contrôlée contre placebo chez 55 patients.
Dans l'étude en double aveugle, les patients ont été traités par 600 UI/kg d'époétine alfa ou par placebo, par voie intraveineuse, en une administration quotidienne tous les 3 à 4 jours sur une période de 3 semaines (6 doses au total). En moyenne, il a été possible d'effectuer un prélèvement préalable de significativement plus d'unités de sang chez les patients traités par époétine alfa (4,5 unités) que chez les patients traités par placebo (3,0 unités).
Dans l'étude en simple aveugle, les patients ont été traités par 300 UI/kg ou 600 UI/kg d'époétine alfa, ou par placebo, par voie intraveineuse, en une administration quotidienne tous les 3 à 4 jours sur une période de 3 semaines (6 doses au total). Il a également été possible d'effectuer un prélèvement préalable de significativement plus d'unités de sang chez les patients traités par époétine alfa (300 UI/kg d'époétine alfa = 4,4 unités ; 600 UI/kg d'époétine alfa = 4,7 unités) que chez les patients traités par placebo (2,9 unités).
Le traitement par l'époétine alfa a réduit le risque d'exposition au sang homologue de 50 % par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'époétine alfa.
Intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :
L'effet de l'époétine alfa (300 UI/kg ou 100 UI/kg) sur l'exposition à des transfusions de sang homologue a été évalué dans un essai clinique en double aveugle contrôlé contre placebo mené chez des patients adultes sans carence martiale devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure non urgente programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant quatre jours après l'intervention. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur concentration en hémoglobine initiale (⩽ 10 g/dl, > 10 g/dl et ⩽ 13 g/dl, et > 13 g/dl).
L'époétine alfa à 300 UI/kg a significativement réduit le risque de transfusion homologue chez les patients dont la concentration en hémoglobine pré-traitement était > 10 g/dl et ⩽ 13 g/dl. Au total, 16 % des patients traités par 300 UI/kg d'époétine alfa, 23 % des patients traités par 100 UI/kg d'époétine alfa et 45 % des patients traités par placebo ont eu besoin de transfusions.
Un essai en ouvert mené sur des groupes parallèles chez des sujets adultes sans carence martiale présentant une concentration en hémoglobine pré-traitement ⩾ 10 g/dl et ⩽ 13 g/dl et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou a comparé l'administration de 300 UI/kg par jour d'époétine alfa par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant quatre jours après l'intervention à l'administration de 600 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention et le jour de l'intervention.
Entre les périodes pré-traitement et pré-intervention, l'augmentation moyenne de l'hémoglobine dans le groupe traité par 600 UI/kg par semaine (1,44 g/dl) a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe traité par 300 UI/kg par jour (0,73 g/dl). Les concentrations en hémoglobine moyennes ont été similaires dans les deux groupes de traitement pendant toute la période postopératoire.
La réponse érythropoïétique observée dans les deux groupes de traitement a entraîné des taux de transfusion similaires (16 % dans le groupe traité par 600 UI/kg par semaine et 20 % dans le groupe traité par 300 UI/kg par jour).
Population pédiatrique :
Insuffisance rénale chronique :
L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique en ouvert, non randomisée, avec un intervalle de dose flexible, sur 52 semaines, chez des patients pédiatriques en IRC hémodialysés. L'âge médian des patients recrutés dans l'étude était de 11,6 ans (intervalle : 0,5 à 20,1 ans).

L'époétine alfa a été administrée à la dose de 75 UI/kg/semaine par voie intraveineuse, en 2 ou 3 doses distinctes après la dialyse, avec un ajustement de la dose par paliers de 75 UI/kg/semaine toutes les 4 semaines (jusqu'à un maximum de 300 UI/kg/semaine), de manière à atteindre une augmentation de l'hémoglobine de 1 g/dl/mois. L'intervalle des concentrations en hémoglobine souhaitées était compris entre 9,6 et 11,2 g/dl. La concentration en hémoglobine visée a été atteinte chez 81 % des patients. Le délai médian d'obtention de la concentration cible a été de 11 semaines et la dose médiane au moment de l'obtention de la concentration cible était de 150 UI/kg/semaine. Chez 90 % des patients ayant atteint la concentration cible, le schéma posologique reçu à ce moment était de 3 administrations par semaine.
Après 52 semaines, 57 % des patients étaient restés dans l'étude, recevant une dose médiane de 200 UI/kg/semaine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après injection sous-cutanée, les concentrations sériques en époétine alfa atteignent un pic entre 12 et 18 heures post-administration. Aucune accumulation ne s'est produite après l'administration répétée de 600 UI/kg par semaine par voie sous-cutanée.
La biodisponibilité absolue de l'époétine alfa injectable par voie sous-cutanée est d'environ 20 % chez les sujets sains.
Distribution :
Le volume de distribution moyen a été de 49,3 ml/kg après l'administration intraveineuse de doses de 50 et 100 UI/kg chez des sujets sains. Après administration intraveineuse d'époétine alfa chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, le volume de distribution a été compris respectivement entre 57 et 107 ml/kg après administration unique (12 UI/kg) et entre 42 et 64 ml/kg après administration répétée (48 à 192 UI/kg). Par conséquent, le volume de distribution est légèrement plus important que le compartiment plasmatique.
Élimination :
- La demi-vie de l'époétine alfa après administration intraveineuse répétée est de 4 heures environ chez les sujets sains.
- La demi-vie pour la voie sous-cutanée est estimée à environ 24 heures chez les sujets sains.

La clairance apparente (CL/F) moyenne pour les schémas posologiques de 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains a été respectivement de 31,2 et 12,6 ml/h/kg. La CL/F moyenne pour les schémas posologiques de 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets atteints d'un cancer anémiques a été respectivement de 45,8 et 11,3 ml/h/kg. Chez la plupart des sujets atteints d'un cancer anémiques recevant une chimiothérapie cyclique, la CL/F après l'administration sous-cutanée de doses de 40 000 UI une fois par semaine et de 150 UI/kg 3 fois par semaine a été inférieure aux valeurs obtenues chez les sujets sains.
Linéarité/non-linéarité :
Chez les sujets sains, une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations sériques d'époétine alfa a été observée après l'administration intraveineuse de 150 et 300 UI/kg 3 fois par semaine.
L'administration de doses uniques de 300 à 2400 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée a abouti à un rapport linéaire entre la Cmax moyenne et la dose et entre l'ASC moyenne et la dose. Un rapport inverse entre la clairance apparente et la dose a été constaté chez les sujets sains.
Dans les études menées pour examiner la prolongation de l'intervalle entre les doses (40 000 UI une fois par semaine et 80 000, 100 000 et 120 000 UI toutes les 2 semaines), une relation linéaire mais non proportionnelle à la dose a été observée entre la Cmax moyenne et la dose et entre l'ASC moyenne et la dose à l'état d'équilibre.
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
L'époétine alfa présente un effet lié à la dose sur les paramètres hématologiques, indépendamment de la voie d'administration.
Population pédiatrique :
Une demi-vie d'environ 6,2 à 8,7 heures a été rapportée chez les sujets pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique après administration intraveineuse répétée d'époétine alfa. Le profil pharmacocinétique de l'époétine alfa chez les enfants et les adolescents semble être similaire à celui des adultes.
Insuffisance rénale :
Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la demi-vie de l'époétine alfa administrée par voie intraveineuse est légèrement prolongée, atteignant environ 5 heures, par rapport aux sujets sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études de toxicologie en administration répétée chez le chien et le rat, mais pas chez le singe, le traitement par époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse. La fibrose médullaire est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'être humain et pourrait être liée à une hyperparathyroïdie secondaire ou à des facteurs encore inconnus. L'incidence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients sous hémodialyse traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe témoin apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par époétine alfa.
L'époétine alfa n'induit pas de mutations génétiques chez les bactéries (test d'Ames), d'aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères, de micronoyaux chez la souris, ni de mutations génétiques au locus HGPRT.
Les études de cancérogénicité à long terme n'ont pas été réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, fondés sur des observations *in vitro* portant sur des échantillons de tumeurs humaines, semblent indiquer que les érythropoïétines pourraient jouer un rôle dans la prolifération tumorale. Leur pertinence en pratique clinique est incertaine.
Dans les cultures de cellules de moelle osseuse humaine, l'époétine alfa stimule spécifiquement l'érythropoïèse sans avoir d'effets sur la leucopoïèse. Aucune action cytotoxique de l'époétine alfa sur les cellules de moelle osseuse humaine n'a été détectée.
Chez l'animal, il a été démontré que l'époétine alfa, à une dose hebdomadaire environ 20 fois supérieure à la dose hebdomadaire recommandée chez l'être humain, diminuait le poids fœtal, retardait l'ossification et augmentait la mortalité fœtale.
Ces modifications seraient secondaires à la diminution de la prise de poids chez la mère et leur pertinence en pratique clinique n'est pas connue aux doses thérapeutiques utilisées.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Cet intervalle de températures doit être expressément maintenu jusqu'à ce que le médicament soit administré au patient.
Pour l'usage ambulatoire, le produit peut être sorti du réfrigérateur, sans y être remis, pendant une période maximale de 3 jours à une température ne dépassant pas 25 °C. Si le médicament n'a pas été utilisé dans ce laps de temps, il doit être éliminé.
Ne pas congeler ni agiter.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Binocrit ne doit pas être utilisé et doit être éliminé :
- si le liquide est coloré ou si vous remarquez des particules flottant à l'intérieur ;
- si le conditionnement est endommagé ;
- si vous savez qu'il a été ou pensez qu'il pourrait avoir été accidentellement congelé ;
- si le réfrigérateur a subi une panne.

Les seringues préremplies sont prêtes à l'emploi (cf Posologie/Mode d'administration). La seringue préremplie ne doit pas être secouée. Des graduations sont gravées sur les seringues afin de permettre une utilisation partielle si nécessaire. Chaque graduation correspond à un volume de 0,1 ml. Le produit est à usage unique strict. Prendre une dose de Binocrit uniquement dans chaque seringue, et jeter la solution restante avant l'injection.
Utilisation de la seringue préremplie munie d'un dispositif de sécurité (dosages à 20 000 UI/0,5 ml, 30 000 UI/0,75 ml et 40 000 UI/1 ml) :
Le dispositif de sécurité de l'aiguille couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure. Le dispositif de sécurité n'affecte en rien le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.
Utilisation de la seringue préremplie sans dispositif de sécurité :
Administrer la dose selon le protocole standard.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.
AMM EU /1/07/410/001 ; CIP 3400938214536 (1 x 1000 UI).
EU /1/07/410/002 ; CIP 3400938214765 (6 x 1000 UI).
EU /1/07/410/003 ; CIP 3400938214826 (1 x 2000 UI).
EU /1/07/410/004 ; CIP 3400938214994 (6 x 2000 UI).
EU /1/07/410/005 ; CIP 3400938215076 (1 x 3000 UI).
EU /1/07/410/006 ; CIP 3400938215137 (6 x 3000 UI).
EU /1/07/410/007 ; CIP 3400938215366 (1 x 4000 UI).
EU /1/07/410/008 ; CIP 3400938215427 (6 x 4000 UI).
EU /1/07/410/009 ; CIP 3400938215595 (1 x 5000 UI).
EU /1/07/410/010 ; CIP 3400938215656 (6 x 5000 UI).
EU /1/07/410/011 ; CIP 3400938215717 (1 x 6000 UI).
EU /1/07/410/012 ; CIP 3400938215885 (6 x 6000 UI).
EU /1/07/410/013 ; CIP 3400938216028 (1 x 8000 UI).
EU /1/07/410/014 ; CIP 3400938216318 (6 x 8000 UI).
EU /1/07/410/015 ; CIP 3400938216776 (1 x 10 000 UI).
EU /1/07/410/016 ; CIP 3400938216837 (6 x 10 000 UI).
EU /1/07/410/047 ; CIP 3400949818396 (1 x 20 000 UI), avec dispositif de sécurité.
EU /1/07/410/049 ; CIP 3400949818518 (1 x 30 000 UI), avec dispositif de sécurité.
EU /1/07/410/051 ; CIP 3400949818747 (1 x 40 000 UI), avec dispositif de sécurité.
RCP révisés le 31.03.16.

Prix : 6,45 € (1 seringue à 1000 UI/0,5 ml).
39,80 € (6 seringues à 1000 UI/0,5 ml).
13,40 € (1 seringue à 2000 UI/1 ml).
76,13 € (6 seringues à 2000 UI/1 ml).
20,34 € (1 seringue à 3000 UI/0,3 ml).
112,44 € (6 seringues à 3000 UI/0,3 ml).
27,29 € (1 seringue à 4000 UI/0,4 ml).
148,77 € (6 seringues à 4000 UI/0,4 ml).
33,75 € (1 seringue à 5000 UI/0,5 ml).
184,98 € (6 seringues à 5000 UI/0,5 ml).
39,80 € (1 seringue à 6000 UI/0,6 ml).
220,52 € (6 seringues à 6000 UI/0,6 ml).
51,90 € (1 seringue à 8000 UI/0,8 ml).
291,58 € (6 seringues à 8000 UI/0,8 ml).
64,02 € (1 seringue à 10 000 UI/1 ml).
362,66 € (6 seringues à 10 000 UI/1 ml).
124,56 € (1 seringue à 20 000 UI/0,5 ml).
184,97 € (1 seringue à 30 000 UI/0,75 ml).
244,20 € (1 seringue à 40 000 UI/1 ml).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Autriche.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

BIOCADEXTRO® 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE

dextrométhorphane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 1 mg/ml, édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide : Flacon de 100 ml, avec godet doseur gradué à 2,5 ml et 5 ml.

COMPOSITION *p ml*

Bromhydrate de dextrométhorphane .... 1 mg
Excipients : saccharine sodique, maltitol liquide, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), arôme vanille (vanilline, éthyle vanilline, propylèneglycol), arôme abricot (safrol, éthanol, acide acétique, propylèneglycol), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : maltitol liquide, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), éthanol (alcool).
La graduation de 5 ml du godet doseur contient 5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane (le godet doseur comprend deux graduations : 2,5 ml et 5 ml).

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'enfant de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'enfant de 6 à 15 ans et pesant plus de 20 kg. Un godet doseur rempli à la graduation 5 ml contient 5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.
Chez l'enfant, la dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 0,25 mg/kg, la dose quotidienne maximale est de 1 mg/kg, soit :
- Enfant de plus de 20 kg jusqu'à 40 kg, soit de plus de 6 ans jusqu'à environ 13 ans : 1 godet doseur par prise, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures, sans dépasser 4 godets doseurs par jour.
- Enfant de 40 à 50 kg, soit environ de 13 à 15 ans : 2 godets doseurs par prise, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures, sans dépasser 8 godets doseurs par jour.

En cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
La durée du traitement doit être courte (limitée à 5 jours). Le traitement doit être limité aux horaires où survient la toux, sans dépasser les doses préconisées.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Insuffisance respiratoire, dépression respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles (cf Interactions),
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
- Chez les patients ayant une maladie neurologique, associée à une réduction importante du réflexe de la toux (comme un AVC, la maladie de Parkinson et la démence) le traitement de la toux par ce médicament doit être administré avec précaution et uniquement après avoir évalué le rapport bénéfice/risque (cf Interactions).
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec les IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène, ou avec l'oxybate de sodium (cf Interactions).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
- La prise d'alcool (boissons ou comme excipient) est déconseillée (cf Interactions).
- Le dextrométhorphane peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphane à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphane doit faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Le dextrométhorphane est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphane. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale sera diminuée de moitié (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Contre-indiquées :
(Cf Contre-indications).
- IMAO irréversibles : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
- Cinacalcet : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de dextrométhorphane avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- IMAO-A réversibles, linézolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du dextrométhorphane. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs (cf. paragraphe introductif ci-dessus) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Analgésiques morphiniques agonistes : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Méthadone : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques, benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Inhibiteurs du CYP2D6 : le dextrométhorphane est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphane plusieurs fois supérieures à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphane ont augmenté jusqu'à 20 fois, entrainant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol et la perphénazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphane. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphane ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphane.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphane.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphane par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En conséquence, l'utilisation **ponctuelle** du dextrométhorphane ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Le dextrométhorphane passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses suprathérapeutiques.

En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Vertiges, somnolence.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke ; exceptionnellement, bronchospasme.
- En raison de la présence de maltitol liquide, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Clinique :

Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.

Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.

Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.

Traitement :

En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :

- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.

Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.

Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antitussifs, sauf associations aux expectorants, alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).

Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.

Le dextrométhorphane possède de faibles propriétés sérotoninergiques.

Le dextrométhorphane fait effet entre 15 à 30 minutes après la prise et l'effet dure environ 3 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dextrométhorphane est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie, et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

Après administration par voie orale, le dextrométhorphane subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.

Différents phénotypes d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Le dextrométhorphane non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphane (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.

Le dextrorphane, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Certains sujets présentent un métabolisme ralenti conduisant à la présence prolongée de dextrométhorphane inchangé dans le sang et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture : 5 jours.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934851339 (1998, RCP rév 15.03.17).

Prix : 1,53 € (1 flacon de 100 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ZAMBON FRANCE

13, rue René-Jacques

92138 Issy-les-Moulineaux cdx

Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00

Site web : www.zambon.fr

BIOCALYPTOL ® sirop

pholcodine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 200 ml, avec godet doseur de 15 ml, gradué à 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml, 10 ml et 15 ml.

COMPOSITION *p dose*

	2,5 ml	*15 ml*
Pholcodine	3,275 mg	19,65 mg

Excipients : cinéole, colorant vert menthe (bleu patenté V [E 131], jaune orangé S [E 110], jaune de quinoléine [E 104], chlorure de sodium), éthanol à 96 %, solution de saccharose, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E110), éthanol à 96 pour cent (< 100 mg/godet doseur de 15 ml), solution de saccharose (12,52 g/godet doseur de 15 ml).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.

1 godet doseur (15 ml) contient 19,65 mg de pholcodine.

Chaque graduation de 2,5 ml correspond à 3,275 mg de pholcodine.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

La dose thérapeutique **maximale** de pholcodine est :

- chez l'adulte : 90 mg par jour :
- chez l'enfant de 6 à 15 ans : 1 mg/kg par jour ;
- chez l'enfant de 30 mois à 6 ans : 0,5 mg/kg par jour.

Dans tous les cas, les prises doivent être espacées d'environ 4 heures minimum.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose usuelle de Biocalyptol sirop est :

- ***chez l'adulte :*** 15 ml (1 godet doseur) par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 4 prises par jour ;
- ***chez l'enfant de 35 à 50 kg (12 à 15 ans) :*** 5 ml (2 graduations du godet doseur) par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 6 prises par jour ;
- ***chez l'enfant de 20 à 35 kg (6 à 12 ans) :*** 2,5 ml (1 graduation du godet doseur) par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 6 prises par jour ;
- ***chez l'enfant de 15 à 20 kg (30 mois à 6 ans) :*** 2,5 ml (1 graduation du godet doseur) par prise, à renouveler si besoin 2 à 3 fois par jour. La dose maximale par jour est de 5 à 7,5 ml selon le poids.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Cette spécialité contient, en tant qu'excipient, un dérivé terpénique (cinéole), qui peut abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient 12,52 g de saccharose par godet doseur de 15 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par godet doseur de 15 ml.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Sujets âgés/insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
- La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est déconseillée.
- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipient, d'un dérivé terpénique, le cinéole.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques, anxiolytiques autres que benzodiazépines, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines : risque de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de pholcodine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la pholcodine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pholcodine passe dans le lait maternel ; avec la codéine, quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de doses suprathérapeutiques. En cas d'allaitement, et par extrapolation avec la codéine, la prise de ce médicament est contre-indiquée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la pholcodine :

Rares cas de :

Affections du système immunitaire :

- Réaction d'hypersensibilité incluant prurit, urticaire, angiœdème et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux :

- Somnolence.
- Vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Bronchospasme.
- Dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

- Constipation.
- Nausées.
- Vomissements.

Liés au cinéole (dérivé terpénique) :

En cas de non-respect des doses préconisées :

Affections du système nerveux :

- risque de convulsions chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez les personnes âgées.

Liés à d'autres excipients :

En raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la pholcodine :

Signes : coma, dépression respiratoire, convulsions après absorption massive.

Traitement :

- évacuation gastrique,
- en cas de dépression respiratoire : naloxone, assistance respiratoire,
- en cas de convulsions : benzodiazépines.

Lié au cinéole :

Les signes d'intoxication associent brûlures épigastriques, nausées, vomissements, étourdissements, faiblesse musculaire, tachycardie et sensation de suffocation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs (code ATC : R05DA08).

Pholcodine : dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pholcodine est complètement absorbée après administration orale.

L'élimination s'effectue principalement dans les urines et 30 à 50 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée.

Le cinéole est absorbé par les muqueuses du tractus gastro-intestinal.

Son élimination s'effectue par voie urinaire et pulmonaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Rincer soigneusement le godet doseur après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935721518 (2001, RCP rév 30.06.17).

Prix : 2,27 € (flacon 200 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ZAMBON FRANCE

13, rue René-Jacques

92138 Issy-les-Moulineaux cdx

Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00

Site web : www.zambon.fr

BIOCALYPTOL ® sans sucre sirop

pholcodine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop (édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide) à 6,55 mg/5 ml : Flacon de 200 ml, avec godet doseur de 15 ml, gradué à 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml, 10 ml et 15 ml.

COMPOSITION *p dose*

	2,5 ml	*15 ml*
Pholcodine	3,275 mg	19,65 mg

Excipients : cinéole, colorant vert menthe (bleu patenté V [E131], jaune orangé S [E110], jaune de quinoléine [E104], chlorure de sodium), poloxamère 407, povidone, maltitol liquide, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), acide citrique monohydraté, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E110), maltitol liquide, sodium (0,706 mg/graduation de 2,5 ml ; 4,239 mg/gobelet doseur de 15 ml), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.
1 godet doseur (15 ml) contient 19,65 mg de pholcodine.
Chaque graduation de 2,5 ml correspond à 3,275 mg de pholcodine.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
La dose thérapeutique **maximale** de pholcodine est :
- chez l'adulte : 90 mg par jour ;
- chez l'enfant de 6 à 15 ans : 1 mg/kg par jour ;
- chez l'enfant de 30 mois à 6 ans : 0,5 mg/kg par jour.

Dans tous les cas, les prises doivent être espacées d'environ 4 heures minimum.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose usuelle de Biocalyptol 6,55 mg/5 ml sans sucre, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide, est :
- ***chez l'adulte :*** 15 ml (1 godet doseur) par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 4 prises par jour ;
- ***chez l'enfant de 35 à 50 kg (12 à 15 ans) :*** 5 ml (2 graduations du godet doseur) par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 6 prises par jour ;
- ***chez l'enfant de 20 à 35 kg (6 à 12 ans) :*** 2,5 ml (1 graduation du godet doseur) par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 6 prises par jour ;
- ***chez l'enfant de 15 à 20 kg (30 mois à 6 ans) :*** 2,5 ml (1 graduation du godet doseur) par prise, à renouveler si besoin 2 à 3 fois par jour. La dose maximale par jour est de 5 à 7,5 ml selon le poids.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Cette spécialité contient, en tant qu'excipient, un dérivé terpénique (cinéole), qui peut abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
- Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Valeur calorique 2,3 kcal/g de sirop de glucose hydrogéné. Ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Sujets suivant un régime hyposodé strict : une graduation de 2,5 ml correspond à 0,706 mg de sodium. Un godet doseur (15 ml) contient 4,239 mg de sodium.
- Sujets âgés/insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
- La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est déconseillée.
- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipient, d'un dérivé terpénique, le cinéole.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques, anxiolytiques autres que benzodiazépines, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines : risque de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de pholcodine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la pholcodine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pholcodine passe dans le lait maternel ; avec la codéine, quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques. En cas d'allaitement, et par extrapolation avec la codéine, la prise de ce médicament est contre-indiquée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la pholcodine :
Rares cas de :
Affections du système immunitaire :
- Réaction d'hypersensibilité incluant prurit, urticaire, angiœdème et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux :
- Somnolence.
- Vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Bronchospasme.
- Dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Constipation.
- Nausées.
- Vomissements.

Liés au cinéole (dérivé terpénique) :
En cas de non-respect des doses préconisées :
Affections du système nerveux :
- risque de convulsions chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez les personnes âgées.

Liés à d'autres excipients :
En raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques.
En raison de la présence de maltitol liquide, risque de troubles digestifs et de diarrhée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la pholcodine :
Signes : coma, dépression respiratoire, convulsions après absorption massive.
Traitement :
- évacuation gastrique,
- en cas de dépression respiratoire : naloxone, assistance respiratoire,
- en cas de convulsions : benzodiazépines.

Lié au cinéole :
Les signes d'intoxication associent brûlures épigastriques, nausées, vomissements, étourdissements, faiblesse musculaire, tachycardie et sensation de suffocation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs (code ATC : R05DA08).
Pholcodine : dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pholcodine est complètement absorbée après administration orale.
L'élimination s'effectue principalement dans les urines et 30 à 50 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée.
Le cinéole est absorbé par les muqueuses du tractus gastro-intestinal.
Son élimination s'effectue par voie urinaire et pulmonaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après première ouverture : A conserver pendant 10 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Rincer soigneusement le godet doseur après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935845276 (2002, RCP rév 30.06.17).
Prix : 2,06 € (flacon 200 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

BIOCIDAN ® collyre

céthexonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre :
Flacon de 10 ml, boîte unitaire.
Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p unidose*	*p flacon*
Céthexonium (DCF) bromure ...	0,1 mg	2,5 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement antiseptique des affections superficielles de l'œil et de ses annexes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En instillation oculaire.
Instiller 1 goutte, dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant la paupière inférieure légèrement vers le bas et en regardant vers le haut, 3 à 4 fois par jour, pendant 7 jours en moyenne.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'allergie au céthexonium ou autres ammoniums quaternaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement.
- Le traitement doit être limité à 15 jours : l'utilisation intensive ou prolongée peut être à l'origine d'altérations de l'épithélium conjonctival et (ou) cornéen. La prudence s'impose notamment en cas d'anomalies épithéliales.
- Éviter l'utilisation chez les porteurs de lentilles de contact : les ammoniums quaternaires peuvent être adsorbés par les lentilles hydrophiles et être à l'origine d'intolérance locale.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, espacer de 15 minutes les instillations.
- L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une réutilisation lors des administrations suivantes.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout de l'unidose.

DC INTERACTIONS

Ne pas associer deux antiseptiques.
En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, espacer de 15 minutes les instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de réaction d'intolérance locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Risque de réaction d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique local réservé à l'usage ophtalmologique.
Le céthexonium est un antiseptique appartenant à la classe des ammoniums quaternaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés mouillantes des ammoniums quaternaires favorisent leur passage à travers la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon :
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de conditions particulières de conservation.
Après première ouverture du flacon : Ce médicament ne doit pas être conservé plus de 28 jours.
Unidose :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Ce médicament doit être jeté après usage et ne pas être conservé après ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque récipient unidose contient environ 10 gouttes.
Pour utiliser l'unidose, procéder de la manière suivante :
- lors de la première utilisation, ouvrir l'enveloppe dans laquelle est conditionnée une plaquette d'unidoses ;
- sortir la plaquette de son enveloppe protectrice et en détacher une unidose ;
- pour ouvrir l'unidose, effectuer vigoureusement une rotation complète de la partie plate afin de rompre la soudure ;
- renverser l'unidose, afin d'en faire descendre le contenu vers l'extrémité ouverte ;
- instiller le collyre dans l'œil ou les yeux à traiter en pressant légèrement l'unidose.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930116944 (1949/91, RCP rév 04.04.16) fl 10 ml.
3400933834968 (1994, RCP rév 04.04.16) 10 fl unidoses.
Prix : 1,58 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Non remb Séc soc (flacons unidoses) : prix libre.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

BIOCIDAN ®

solution pour pulvérisation nasale

céthexonium, phényltoloxamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml (environ 200 pulvérisations).

COMPOSITION	*p flacon*
Céthexonium (DCF) bromure	7,5 mg
Phényltoloxamine (DCI) citrate	26,1 mg

Excipients : édétate de sodium, chlorure de sodium, glycérol, éthylvanilline, solution concentrée d'hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint antiseptique et antiallergique des rhinites.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie nasale.
Adulte : 1 pulvérisation dans chaque narine 4 à 6 fois par jour.
Enfant : 1 pulvérisation dans chaque narine 2 à 3 fois par jour.
Nourrisson : 1 pulvérisation dans chaque narine 1 à 2 fois par jour.
Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale.
La durée du traitement doit être courte.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à l'un des composants et en particulier à la famille des ammoniums quaternaires ou des antihistaminiques.
- En raison de la présence de phényltoloxamine :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
  - risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

Ce médicament est généralement déconseillé :
- Pendant le premier trimestre de la grossesse.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

L'indication ne justifie pas de traitement prolongé.
Devant des signes cliniques généraux associés, un traitement par voie générale doit être envisagé.
Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Bien qu'administrée par voie locale, la phényltoloxamine peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs (dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens, anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques et clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

La présence de phényltoloxamine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse.
GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
- Chez l'animal, il n'y a pas de données fiables de tératogenèse.
- En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la phényltoloxamine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits :
- des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale...),
- des syndromes extrapyramidaux.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est **déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse**. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3e trimestre, à un usage **ponctuel**.
Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Éternuements répétés allergiques avec écoulement nasal, irritation locale.
- Manifestations allergiques cutanées et locales (eczéma, prurit, purpura, urticaire).

Bien que la résorption par voie nasale soit faible, on ne peut exclure le risque d'effets systémiques de la phényltoloxamine :
- Risque de somnolence.
- A fortes doses ou en cas de traitement prolongé :
  - effets anticholinergiques (sécheresse des muqueuses, constipation, troubles visuels, palpitations cardiaques),
  - hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre.
- Ont été notés avec l'utilisation des antihistaminiques par voie orale des effets hématologiques de type : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
En cas de surdosage, un avis médical est nécessaire.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : préparation nasale pour usage local (R : système respiratoire).
Bromure de céthexonium : Antiseptique local de la classe des ammoniums quaternaires.
Phényltoloxamine : Antihistaminique H_1, à structure éthanolamine, ayant la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932323890 (1957/97, RCP rév 24.06.14).
Non remb Séc soc : prix libre.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

BIODALGIC ® Gé
tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 50 mg (blanc) : Boîte de 2 tubes de 15.

COMPOSITION *p cp*

Tramadol (DCI) chlorhydrate .... 50 mg
Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium anhydre, lactose monohydraté, macrogol 6000, carbonate de sodium anhydre, cyclamate de sodium, povidone K 25, aspartam, siméticone, arôme orange (huile d'orange, huile essentielle d'orange, acide citrique monohydraté, butylhydroxyanisole, dextrine, gomme arabique).
Teneur en sodium : 214 mg/cp.

DC **INDICATIONS**

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du tramadol doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.
- Douleurs aiguës :
  La dose d'attaque est de 100 mg (2 comprimés) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 comprimés) toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg/24 h (8 comprimés).
- Douleurs chroniques :
  La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 comprimés) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 comprimés) toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg/24 h (8 comprimés).
  A partir de 75 ans, il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (toutes les 9 heures).
  En cas d'insuffisance hépatique : réduire la dose unitaire de moitié ou augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 h).
  En cas d'insuffisance rénale : augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures pour une clairance de la créatinine < 30 ml/min).
  Éviter d'utiliser le tramadol si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

ABSOLUES :
- Hypersensibilité connue au tramadol ou aux opiacés.
- Intoxication aiguë ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques...).
- Traitement simultané ou récent (arrêt de moins de 15 jours) par les IMAO.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Allaitement si un traitement au long cours est nécessaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).
- Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (cf Interactions).

RELATIVES :
- Pendant la grossesse.
- Carbamazépine.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :
- L'utilisation prolongée sur plusieurs mois peut éventuellement conduire à un état de dépendance. Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale stricte.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de sevrage ou de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions).
  Les patients épileptiques contrôlés ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par le tramadol qu'en cas de nécessité absolue.
- La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).
- Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypertension intracrânienne, un traumatisme crânien, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire.
- Tenir compte, chez les personnes suivant un régime hyposodé strict, de la teneur en sodium d'un comprimé (cf Composition).
- Ce médicament contient du lactose et de l'aspartam.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma. En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 15 jours avant la mise en route d'un traitement par tramadol.
- IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- IMAO sélectifs B (sélégiline) : manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- Linézolide, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

Déconseillées :
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

A prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Benzodiazépines : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Venlafaxine : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène, notamment les antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénone), la méfloquine, le bupropion : risque accru de convulsions.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer l'effet tératogène du tramadol au cours du premier trimestre de la grossesse. Une fœtotoxicité due à une toxicité maternelle a été observée.
Il est préférable de ne pas utiliser Biodalgic pendant le premier trimestre de la grossesse. A partir du deuxième trimestre, une utilisation prudente est ponctuellement possible.
Comme pour les autres antalgiques opiacés :
Durant le dernier trimestre, l'utilisation chronique du tramadol peut induire, quelle que soit la dose, un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. A la fin de la grossesse, des doses élevées, même pour un traitement de courte durée, peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait. Une administration ponctuelle de tramadol semble être sûre pour le nouveau-né. Si un traitement est nécessaire pendant plusieurs jours, l'allaitement doit être interrompu. En cas de traitement au long cours par tramadol, l'allaitement est contre-indiqué (cf Contre-indications).

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

L'altération possible de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, notamment en cas d'absorption concomitante de boissons alcoolisées ou de médicaments dépresseurs du système nerveux central.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Il est à noter :
- des cas de troubles neuropsychiques (en fonction de la réactivité individuelle et principalement chez les personnes âgées) à type de confusion et, exceptionnellement, à type d'hallucination et/ou de délire ;
- des convulsions, principalement après l'administration de doses élevées ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil épileptogène ou qui déclenchent euxmêmes des convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont ceux de la classe des opiacés, tels que :
- nausées, vomissements ;
- somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise ;
- sécheresse buccale ;
- constipation en cas de prise prolongée.

Plus rarement ont été rapportés :
- douleurs abdominales, rash, asthénie, euphorie, troubles mineurs de la vision ;
- troubles de la régulation cardiovasculaire : tachycardie, hypotension, palpitations, élévation de la pression artérielle.

Très rarement ont été rapportés :
- réaction anaphylactique à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme ainsi que des cas exceptionnels de choc anaphylactique pouvant être fatal ;
- troubles mictionnels à type de dysurie et/ou de rétention urinaire ;
- troubles de la fréquence respiratoire. Une dépression respiratoire peut survenir si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées ou si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante ;
- cas de dépendance, de syndrome de sevrage après utilisation au long cours, comportant des symptômes tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux ;
- d'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.

Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Les signes de surdosage sont : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, coma et convulsions.
Les premiers gestes thérapeutiques seront le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, et le transfert en urgence en milieu hospitalier.
La naloxone peut être utilisée en cas de dépression respiratoire, sous couvert d'un contrôle des fonctions respiratoires.
Le diazépam peut être utilisé en cas de convulsions.
Le tramadol est peu ou pas hémodialysable.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Autres opioïdes (N : système nerveux central ; code ATC : N02AX02).
Le tramadol est un analgésique central dont l'efficacité est due à la synergie, aux doses thérapeutiques :
- d'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type µ,
- d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine,

mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale.
Comme les autres produits de cette classe, le tramadol possède des propriétés antitussives. Les effets sur le tractus gastro-intestinal sont faibles aux doses thérapeutiques. Les effets dépresseurs respiratoires du tramadol sont moindres que ceux de la morphine. Les études réalisées chez l'animal ont montré un potentiel de dépendance réduit par rapport à celui de la morphine et un potentiel de tolérance très faible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.
Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.
Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (Cmax) et est atteint après environ 2 heures (Tmax).
La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg).
Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).
La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures chez le volontaire sain ; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie ; un des métabolites deméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.
Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.
La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.
Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.
Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les signes d'intoxication qui apparaissent après administration répétée à doses élevées sont compatibles avec une intoxication morphinique.
Certains des tests de mutagénicité in vitro conduits avec le tramadol se sont avérés positifs.
Toutefois, les essais in vivo chez la souris, le rat et le hamster chinois au niveau de la moelle osseuse et des cellules germinales ont permis d'exclure un potentiel mutagène in vivo du tramadol.
Les études de reproduction ont mis en évidence une élévation du taux de mortalité néonatale et un retard du développement de certains organes pour des doses très supérieures à celles utilisées en clinique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935067340 (1999, RCP rév 12.06.15).
Prix : 3,40 € (30 comprimés effervescents).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,40 €. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

BIOMAG AGRUMES®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer : Boîte de 90, 6 plaquettes thermoformées de 15.

COMPOSITION	*p cp*
Magnesia muriatica 1 DH	50 mg
Magnesia bromata 4 DH	10 mg
Magnesia phosphorica 1 DH	50 mg
Plumbum metallicum 8 DH	10 mg
Kalium phosphoricum 5 DH	10 mg
Ambra grisea 8 DH	10 mg

Excipients : lactose, stéarate de magnésium, amidon de riz, saccharose, arôme naturel d'agrumes.
Teneur en lactose : 755,50 mg/cp.
Teneur en saccharose : 62,50 mg/cp.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les manifestations de l'anxiété, du stress et dans les états de fatigue passagère.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Traitement d'attaque pendant 15 jours :
- Adulte : 2 comprimés, 3 fois par jour.
- Enfant de plus de 6 ans : 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour.

Traitement d'entretien pendant 1 mois :
- Adulte : 1 comprimé, 3 fois par jour.
- Enfant de plus de 6 ans : 1 à 2 comprimés par jour.

Comprimé à croquer et à laisser fondre sous la langue, de préférence en dehors des repas.
Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà de 4 semaines sans avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse-route lié à la forme pharmaceutique.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934025785 (1966, RCP rév 22.01.13).
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

BIORGASEPT®
chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 0,5 % : Flacon pulvérisateur de 60 ml et flacon de 250 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) digluconate	0,5 g

(sous forme de solution aqueuse à 20 % : 2,5 ml/100 ml)
Excipients : alcool, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques.
- Traitement d'appoint des affections cutanées primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie.

Remarque : Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Ne pas avaler.
Utiliser la solution pure 2 fois par jour en badigeonnage sur la peau. Ne pas rincer.
En cas d'antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie : appliquer la solution pure à l'aide d'une compresse stérile.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique).
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles, sur les muqueuses.
- Ne pas utiliser pour la désinfection du matériel médicochirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Usage externe exclusivement.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu.
  Ces effets systémiques pourraient être favorisés par la répétition des applications, par l'utilisation sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La chlorhexidine se comporte comme un cationique : compte tenu des interactions possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter, notamment avec tous les dérivés anioniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque d'effets systémiques (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Quelques rares cas d'idiosyncrasie ont été observés avec la chlorhexidine.
- Possibilité d'eczéma allergique de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë per os de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (D : dermatologie).
- Antiseptique bactéricide à large spectre appartenant à la famille des bisdiguanides.
- Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce en moins de 5 minutes, in vitro, une activité bactéricide sur les germes Gram + et, à un moindre degré, Gram –.
- Activité fongicide sur Candida albicans.
- Son activité est partiellement inhibée par les matières organiques (sérum...) et les phospholipides.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée par la peau normale est négligeable, même chez le nouveau-né.
L'absorption digestive est pratiquement nulle (environ 99 % de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les fèces).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949666041 (2010, RCP rév 03.04.14) fl de 60 ml.
3400936043077 (1998, RCP rév 03.04.14) fl de 250 ml.
Prix : 2,40 € (flacon de 250 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Flacon de 60 ml : Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

BIOTINE BAYER

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (blanc) : Étui de 60, sous plaquettes thermoformées de 10.
Solution injectable IM à 0,5 % : Ampoules-bouteilles autocassables de 1 ml, boîte de 6.

COMPOSITION	
Comprimé :	*p comprimé*
Biotine (DCI) ou vitamine H	5 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, acide stéarique, stéarate de magnésium.

Solution injectable :	*p ampoule*
Biotine (DCI) ou vitamine H	5 mg

Excipients : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, bicarbonate de sodium, eau pour préparations injectables. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des alopécies diffuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Comprimé : 3 comprimés par jour pendant 6 semaines. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.
Solution injectable IM : 1 ou 2 ampoules 3 fois par semaine pendant 6 semaines par voie IM.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Comprimé : Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Solution injectable IM : Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment aux parabens.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimé : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Solution injectable IM : Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des manifestations d'hypersensibilité d'allure allergique, principalement cutanées (urticaire, angiœdème, éruption, prurit), ont été rapportées.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun risque spécifique de surdosage en biotine n'a été décrit.

PP PHARMACODYNAMIE

Vitamine H (D : dermatologie).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Absence de résultats d'étude de toxicité chez l'animal. Cependant, la tolérance de la biotine est largement documentée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution injectable IM :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936909274 (1987/97, RCP rév 08.09.11) 60 cp.
3400936909045 (1957/97, RCP rév 09.07.15) 6 amp.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BIPERIDYS voie orale
dompéridone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Nausées et vomissements
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

BIPERIDYSFLASH voie orale
dompéridone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Nausées et vomissements
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

BIPRETERAX® 10 mg/2,5 mg
périndopril arginine, indapamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg/2,5 mg (rond ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90 (3 piluliers de 30).

COMPOSITION	*p cp*
Périndopril arginine	10 mg
(soit en périndopril : 6,79 mg/cp)	
Indapamide	2,5 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470B), maltodextrine, silice colloïdale anhydre (E551), glycolate d'amidon sodique (type A). *Pelliculage :* glycérol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E470B), dioxyde de titane (E171).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (142,66 mg/cp).

DC INDICATIONS

Bipreterax 10 mg/2,5 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Un comprimé de Bipreterax 10 mg/2,5 mg par jour en une prise quotidienne, de préférence le matin et avant le repas.

Populations particulières :

Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Chez le sujet âgé, la créatininémie doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe. Chez le sujet âgé, le traitement peut être initié si la fonction rénale est normale et après prise en compte de la réponse tensionnelle.

Insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Le suivi médical habituel comprendra un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Bipreterax 10 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Bipreterax 10 mg/2,5 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Liées au périndopril :

- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Bipreterax 10 mg/2,5 mg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Liées à l'indapamide :

- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère et modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.
- En règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointe (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à Bipreterax 10 mg/2,5 mg :

- Hypersensibilité à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison du manque de données, Bipreterax 10 mg/2,5 mg ne doit pas être utilisé chez :
  - les patients dialysés,
  - les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Lithium :

L'utilisation de lithium avec l'association de périndopril et d'indapamide n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Liées au périndopril :

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium :

L'association de périndopril avec un épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie :

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est rare qu'une neutropénie survienne chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de risque. Le périndopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est utilisé chez de tels patients, une surveillance régulière de la formule sanguine (comptage des globules blancs) est conseillée et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple : mal de gorge, fièvre) (cf Interactions, Effets indésirables).

Hypersensibilité/angio-œdème :

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le périndopril (cf Effets indésirables). Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes. La fréquence d'angio-œdèmes rapportés est plus élevée chez les patients noirs que chez les patients non noirs.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple : sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation :

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin). Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) :

Rarement, des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en suspendant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple : AN 69®) et traités avec un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à l'indapamide :

Encéphalopathie hépatique :

Si la fonction hépatique est altérée, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité :

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques ou apparentés (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si l'administration d'un diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil et des UVA artificiels.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être interrompu et éventuellement repris soit à la faible dose soit avec un seul des constituants.

Chez ces patients, le suivi habituel comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, après 15 jours de traitement puis tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique. L'insuffisance rénale a été principalement rapportée chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou présentant une insuffisance rénale sous-jacente, en particulier par sténose de l'artère rénale.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de rein fonctionnel unique.

Hypotension et déplétion hydrosodée :

Il existe un risque d'hypotension soudaine en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront donc systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie :

L'association de périndopril et d'indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier des taux de potassium plasmatique doit être effectué.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Liées au périndopril :

Toux :

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou associé, n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la pression artérielle était initialement basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Occasionnellement, ceci peut survenir, bien que rarement, de façon aiguë à tout moment du traitement.

Chez ces patients, le traitement doit être initié à faible dose et augmenté progressivement.

Sujet âgé :

La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. La posologie sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute survenue brutale d'une hypotension.

Athérosclérose :

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais une attention particulière sera apportée aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en initiant le traitement à faible dose.

Hypertension rénovasculaire :

Le traitement de l'hypertension rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire et qui sont dans l'attente d'une chirurgie correctrice ou lorsque la chirurgie n'est pas possible.

Le traitement par Bipreterax 10 mg/2,5 mg n'est pas adapté aux patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement devant être instauré à l'hôpital à un dosage plus faible que celui du Bipreterax 10 mg/2,5 mg.

Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque sévère :

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV), Bipreterax 10 mg/2,5 mg n'est pas recommandé car le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite. Le traitement par bêta-bloquant d'un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne ne doit pas être arrêté : l'IEC doit être ajouté au bêta-bloquant.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), Bipreterax 10 mg/2,5 mg n'est pas recommandé car le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.

Il ne faut pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement avec un IEC (cf Interactions).

Particularités ethniques :

Comme pour les autres IEC, le périndopril est apparemment moins efficace sur la baisse de pression artérielle chez les patients noirs que chez les patients non noirs, probablement en raison de la fréquence plus élevée des états de rénine basse dans la population de race noire.

Chirurgie/anesthésie :

Les IEC sont susceptibles de provoquer une hypotension en cas d'anesthésie, en particulier si l'agent anesthésique utilisé possède un potentiel hypotenseur.

Il est donc recommandé d'interrompre les IEC de longue durée d'action comme le périndopril si possible la veille de l'intervention.

Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique :

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (cf Effets indésirables).

Hyperkaliémie :

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride...), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparines, autres IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, acide acétylsalicylique $\geqslant$ 3 g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Liées à l'indapamide :

Équilibre hydro-électrolytique :

Natrémie :

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers. La baisse de la natrémie peut initialement être asymptomatique et un contrôle régulier est donc indispensable. Il doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage). Tout traitement diurétique peut provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie associée

à une hypovolémie peut entraîner une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions Chlore peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

Kaliémie :

Une déplétion potassique avec hypokaliémie constitue un risque majeur avec les diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque telles que les sujets âgés et/ou dénutris qu'ils soient polymédicamentés ou non, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques.

Dans de tels cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1re semaine de traitement.

Si une hypokaliémie est détectée, elle doit être corrigée.

Calcémie :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont susceptibles de diminuer l'excrétion urinaire du calcium et d'entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie importante peut être reliée à une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :

Le contrôle de la glycémie est important chez les diabétiques, en particulier lorsque les taux de potassium plasmatiques sont bas.

Acide urique :

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être ajustée pour tenir compte de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

avec : l'âge exprimé en années, le poids en Kg et la créatininémie en µmol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, résultant de la perte en eau et en sodium provoquée par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation des taux plasmatiques d'urée et de créatinine. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients dont la fonction rénale est normale mais peut cependant aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.

DC INTERACTIONS

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Associations déconseillées :

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithémie devra être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (aspirine ⩾ 3 g/jour) : quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations à prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

Liées au périndopril :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments entraînant une hyperkaliémie :

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Associations déconseillées :

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement associant un IEC avec un ARA II : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.
  Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Estramustine : risque d'augmentation des effets indésirables tels qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).
- Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : triamtérène, amiloride...), potassium (sels de) : hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du périndopril et de ces médicaments n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous « Associations nécessitant des précautions d'emploi ».

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Diurétiques non épargneurs de potassium : les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.
  Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.
  Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.
- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) : avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :
  Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.
  Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.
- Racécadotril : les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguë).
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :

- Antihypertenseurs et vasodilatateurs : la prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.
- Allopurinol, agents cytostatiques ou immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procaïnamide : l'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anesthésiques : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) : augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'indapamide :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Médicaments induisant des torsades de pointe : en raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointe comme les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol) ; certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres substances telles que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine. Prévention de l'hypokaliémie et correction si besoin : surveillance de l'espace QT.
- Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et correction si besoin ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Digitaliques : les faibles taux de potassium favorisent les effets toxiques des digitaliques. La kaliémie et l'ECG doivent être contrôlés et le traitement reconsidéré si nécessaire.

Associations à prendre en compte :

- Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène) : dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, provoquée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et en particulier aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromoles/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Une réhydratation doit être effectuée avant administration du produit iodé.
- Calcium (sels de) : risque d'augmentation de la calcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Bipreterax 10 mg/2,5 mg n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de grossesse. Bipreterax 10 mg/2,5 mg est contre-indiqué pendant le deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Bipreterax 10 mg/2,5 mg est contre-indiqué pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

GROSSESSE :

Liés au périndopril :

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'indapamide :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte.

Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire pouvant entraîner une ischémie fœto-placentaire et un retard de croissance.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Bipreterax 10 mg/2,5 mg est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

Liés au périndopril :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de périndopril au cours de l'allaitement, périndopril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Liés à l'indapamide :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques auxquels ont été associés une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d'allaitement.

L'indapamide est contre-indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Liés au périndopril et à l'indapamide :

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez les rats femelles et mâles (cf Sécurité préclinique). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lié au périndopril, à l'indapamide et à Bipreterax 10 mg/2,5 mg :

Ni l'un des deux principes actifs ni Bipreterax 10 mg/2,5 mg n'affectent la vigilance, mais des réactions individuelles en relation avec une faible pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique provoquée par l'indapamide. Six pour cent des patients traités par Bipreterax ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le périndopril : étourdissement, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie,
- avec l'indapamide : réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM et classés selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système organe		
Effets indésirables	**Fréquence**	
	Périndopril	**Indapamide**
Infections et infestations		
Rhinite	Très rare	–
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Éosinophilie	Peu fréquent*	–
Agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Anémie aplasique	–	Très rare
Pancytopénie	Très rare	–
Leucopénie	Très rare	Très rare
Neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
Thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques)	–	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	Peu fréquent*	–
Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent*	–
Hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent*	Inconnu
Hypercalcémie	–	Très rare
Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Affections psychiatriques		
Changement d'humeur	Peu fréquent	–
Troubles du sommeil	Peu fréquent	–
Confusion	Très rare	–
Affections du système nerveux		
Étourdissements	Fréquent	–
Céphalées	Fréquent	Rare
Paresthésie	Fréquent	Rare
Dysgueusie	Fréquent	–
Somnolence	Peu fréquent*	–
Syncope	Peu fréquent*	Inconnu
Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Affections oculaires		
Troubles visuels	Fréquent	Inconnu
Myopie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Vision trouble	–	Inconnu
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	Fréquent	Rare
Acouphènes	Fréquent	–
Affections cardiaques		
Palpitations	Peu fréquent*	–
Tachycardie	Peu fréquent*	–
Angor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Torsades de pointes (potentiellement fatales) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	–	Inconnu
Affections vasculaires		
Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquent	Très rare
Vascularite	Peu fréquent*	–
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquent	–
Dyspnée	Fréquent	–
Bronchospasme	Peu fréquent	–
Pneumonie à éosinophiles	Très rare	–
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales	Fréquent	–
Constipation	Fréquent	Rare
Diarrhée	Fréquent	–
Dyspepsie	Fréquent	–
Nausées	Fréquent	Rare
Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
Pancréatite	Très rare	Très rare
Affections hépato-biliaires		
Hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Inconnu
Anomalies de la fonction hépatique	–	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	Fréquent	–
Rash	Fréquent	–
Rash maculo-papuleux	–	Fréquent
Urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Très rare
Angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Très rare
Purpura	–	Peu fréquent
Hyperhidrose	Peu fréquent	–
Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Inconnu
Pemphigoïde	Peu fréquent*	–
Aggravation du psoriasis	Rare*	–
Érythème multiforme	Très rare	–
Nécrolyse épidermique toxique	–	Très rare
Syndrome de Stevens-Johnson	–	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Crampes musculaires	Fréquent	–
Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	–	Inconnu
Arthralgie	Peu fréquent*	–
Myalgie	Peu fréquent*	–
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	Peu fréquent	–
Insuffisance rénale aiguë	Très rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysérection	Peu fréquent	–
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Fréquent	–
Douleur thoracique	Peu fréquent*	–
Malaise	Peu fréquent*	–
Œdème périphérique	Peu fréquent*	–
Fièvre	Peu fréquent*	–
Fatigue	–	Rare
Investigations		
Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	–
Augmentation de la créatinémie	Peu fréquent*	–
Élévation de la bilirubine sérique	Rare	–
Élévation des enzymes hépatiques	Rare	Inconnu
Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Élévation de la glycémie	–	Inconnu
Élévation de l'uricémie	–	Inconnu
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	–	Inconnu
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Chutes	Peu fréquent*	–

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'événement le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

Conduite à tenir :

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé, puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus en position déclive. Si nécessaire, une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium peut être administrée ou tout autre moyen d'expansion volémique peut être utilisé.

Le périndoprilate, la forme active du périndopril, est dialysable (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Périndopril et diurétiques (code ATC : C09BA04).

Bipreterax 10 mg/2,5 mg est une association de périndopril sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé. Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive synergique des deux produits associés.

Mécanisme d'action :

Lié au périndopril :

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, et la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du périndopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites sont inactifs.

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré-charge,
- par une diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaires gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.

Lié à l'indapamide :

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Effets pharmacodynamiques :

Liés à Bipreterax 10 mg/2,5 mg :

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, Bipreterax 10 mg/2,5 mg exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique que ce soit en position couchée ou en position debout.

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche [IMVG] > 120 g/m^2 chez l'homme et > 100 g/m^2 chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour 1 an de traitement : périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34 % des sujets sont restés traités avec périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20 % avec énalapril 10 mg).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (− 10,1 g/m^2) que dans le groupe énalapril (− 1,1 g/m^2) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de − 8,3 g/m^2 (IC 95 % [− 11,5, − 5,0], p < 0,0001).

Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint à la dose de périndopril 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg.

Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de − 5,8 mmHg (IC 95 % [− 7,9, − 3,7], p < 0,0001) pour la pression artérielle systolique et de − 2,3 mmHg (IC 95 % [− 3,6, − 0,9], p = 0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

Liés au périndopril :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère à modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se prolonge pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la pression artérielle est normalisée au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices, restaure l'élasticité des principaux troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques des artères de résistance et réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie de type additif.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Liés à l'indapamide :

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet apparaît à des doses où ses propriétés diurétiques sont minimes.

Son activité antihypertensive est proportionnelle à une amélioration de la compliance artérielle et à une diminution des résistances vasculaires périphériques totale et artériolaire.
L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.
Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il ne faut donc pas chercher à augmenter les doses.
En outre, il a été démontré, à court, moyen et long termes chez l'hypertendu, que l'indapamide :
- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Population pédiatrique :
Aucune donnée d'utilisation de Bipreterax chez les enfants n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées à Bipreterax 10 mg/2,5 mg :
La co-administration de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur administration séparée.
Liées au périndopril :
Absorption et biodisponibilité :
Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.
La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.
Distribution :
Le volume de distribution est d'approximativement 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais est concentration-dépendante.
Biotransformation :
Le périndopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.
Élimination :
Le périndoprilate est éliminé par voie urinaire et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.
Linéarité/non-linéarité :
Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.
Populations particulières :
Sujets âgés :
L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.
Insuffisants rénaux :
Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré d'altération (clairance de la créatinine).
En cas de dialyse :
La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.
Pour les patients atteints de cirrhose :
Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas diminuée et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liées à l'indapamide :
Absorption :
L'indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.
Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'homme environ une heure après la prise orale du produit.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.
Biotransformation et Élimination :
La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.
Populations particulières :
Insuffisants rénaux :
Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Bipreterax 10 mg/2,5 mg a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et des effets maternotoxiques sans effets tératogènes chez le rat.
Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses largement supérieurs à ceux utilisés en thérapeutique.
Liées au périndopril :
Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.
Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.
Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.
Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.
Liées à l'indapamide :
L'administration orale à forte dose (40 à 8000 fois supérieure à la dose thérapeutique) chez différentes espèces animales a montré une exacerbation des propriétés diurétiques de l'indapamide. Les principaux symptômes observés au cours des études de toxicité aiguë après administration d'indapamide en intraveineuse ou intrapéritonéale étaient liés à l'action pharmacologique de l'indapamide, i.e. bradypnée et vasodilatation périphérique.
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité et la fertilité n'a pas été altérée.
L'indapamide ne présente pas de propriétés mutagènes ou carcinogènes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400939315492 (2009, RCP rév 18.05.17) 30 cp.
3400939315843 (2009, RCP rév 18.05.17) 90 cp.
Prix : 17,79 € (30 comprimés).
50,25 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

BIPRETERAX® 5 mg/1,25 mg

périndopril arginine, indapamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg/1,25 mg (en forme de bâtonnet ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90 (3 piluliers de 30).

COMPOSITION

	p cp
Périndopril arginine	5 mg
(soit en périndopril : 3,395 mg/cp)	
Indapamide	1,25 mg

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470B), maltodextrine, silice colloïdale anhydre (E551), glycolate d'amidon sodique (type A). *Pelliculage :* glycérol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E470B), dioxyde de titane (E171).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (71,33 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Bipreterax 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par périndopril seul.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Un comprimé pelliculé de Bipreterax 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé par jour en une prise quotidienne de préférence le matin et avant le repas.
Quand cela est possible, il est recommandé d'administrer les constituants de l'association à des posologies adaptées individuellement. Bipreterax 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé doit être utilisé lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec Preterax 2,5 mg/0,625 mg, comprimé pelliculé (si ce dosage est disponible sur le marché).
Dans les cas cliniquement appropriés, le passage direct de la monothérapie à Bipreterax 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé peut être envisagé.
Populations particulières :
Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Le traitement doit être initié en fonction de la réponse tensionnelle et de l'état de la fonction rénale.
Insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min), il est recommandé d'initier le traitement à la posologie appropriée de l'association libre. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
La pratique médicale courante comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.
Insuffisant hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :
En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de périndopril arginine/indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Bipreterax 5 mg/1,25 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Liées au périndopril :
- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Bipreterax 5 mg/1,25 mg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Liées à l'indapamide :
- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.
- En règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointe (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à Bipreterax 5 mg/1,25 mg :
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison du manque de données, Bipreterax 5 mg/1,25 mg ne doit pas être utilisé chez :
  - les patients dialysés,
  - les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Communes au périndopril et à l'indapamide :
Lithium :
L'utilisation de lithium avec l'association de périndopril et d'indapamide n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).
Liées au périndopril :
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium :
L'association de périndopril avec un épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).
Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie :
Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est rare qu'une neutropénie survienne chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de risque. Le périndopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est utilisé chez de tels patients, une surveillance régulière de la formule sanguine (comptage des globules blancs) est conseillée et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple : mal de gorge, fièvre) (cf Interactions, Effets indésirables).
Hypersensibilité/angio-œdème :
Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le périndopril (cf Effets indésirables). Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.
L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes. La fréquence d'angio-œdèmes rapportés est plus élevée chez les patients noirs que chez les patients non noirs.
Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).
Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple : sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :
Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).
Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation :
Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolon-

gées, menaçant la vie du patient, lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes) ont été signalés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin).
Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) :
Rarement, des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en suspendant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés :
Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple : AN 69®) et traités avec un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients.

Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à l'indapamide :

Encéphalopathie hépatique :
En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité :
Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques ou apparentés (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si l'administration d'un diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil et des UVA artificiels.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.
Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.
Chez ces patients, la pratique médicale courante comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, après 15 jours de traitement puis tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique.
L'insuffisance rénale a été principalement rapportée chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance rénale sous-jacente avec sténose de l'artère rénale.
Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de rein fonctionnel unique.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique :
Il existe un risque de brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale).
Ainsi, les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhées ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.
Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.
Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite, soit avec un seul des constituants.

Kaliémie :
L'association de périndopril et d'indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier du potassium plasmatique doit être effectué.

Excipients ayant un effet notoire :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Liées au périndopril :

Toux :
Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avérerait indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique :
L'efficacité et la tolérance du périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou associé, n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :
Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.
Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des 2 premières semaines de traitement, une brusque chute de la pression artérielle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Parfois elle peut être aiguë lors de sa survenue et, bien que rarement, elle peut apparaître dans un délai variable.
Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être à posologie plus faible et l'augmentation progressive.

Sujet âgé :
La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement. La posologie initiale est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Athérosclérose :
Le risque d'hypotension existe chez tous les patients mais une attention particulière doit être portée chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à une faible posologie.

Hypertension rénovasculaire :
Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente d'une intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.
Si Bipreterax 5 mg/1,25 mg est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque sévère :
Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. Il ne faut pas interrompre un traitement par bêtabloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Patients diabétiques :
Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.
Chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement avec un IEC (cf Interactions).

Particularités ethniques :
Comme pour les autres IEC, le périndopril est apparemment moins efficace sur la baisse de la pression artérielle chez les patients noirs que chez les patients non noirs, probablement en raison de la fréquence plus élevée des états de rénine basse dans la population noire.

Intervention chirurgicale/anesthésie :
En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent entraîner une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme le périndopril.

Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique :
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique :
Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (cf Effets indésirables).

Hyperkaliémie :
Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride...), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparines, autres IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, acide acétylsalicylique ⩾ 3 g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Liées à l'indapamide :

Équilibre hydro-électrolytique :

Natrémie :
Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage). Tout traitement diurétique peut provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie associée à une hypovolémie peut entraîner une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions Chlore peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

Kaliémie :
La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques.
Dans ces cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointe, potentiellement fatales.
Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1re semaine qui suit la mise en route du traitement.
La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

Calcémie :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :
Il importe chez les diabétiques de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

Acide urique :
Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).
Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

avec : l'âge exprimé en années, le poids en Kg et la créatininémie en µmol/l.
Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.
Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut cependant aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :
Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.

DC INTERACTIONS

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Associations déconseillées :
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif des taux de lithémie devra être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris aspirine ⩾ 3 g/jour) : quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations à prendre en compte :
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

Liées au périndopril :
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments entraînant une hyperkaliémie :
Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Associations déconseillées :
- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement associant un IEC avec un ARA II : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Estramustine : risque d'augmentation des effets indésirables tels qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).
- Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : triamtérène, amiloride...), potassium (sels de) : hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du périndopril et de ces médicaments n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous « Associations nécessitant des précautions d'emploi ».

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) décrit pour le captopril et l'énalapril : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Diurétiques non épargneurs de potassium : les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.
  Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.
  Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.
- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) : avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :
  Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.
  Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.
- Racécadotril : les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguë).
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :

- Antihypertenseurs et vasodilatateurs : la prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.
- Allopurinol, agents cytostatiques ou immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procaïnamide : une administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anesthésiques : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Gliptines : (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) : augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
- Sel d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont le périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'indapamide :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Médicaments induisant des torsades de pointe : en raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointe comme les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol) ; certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres substances telles que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine. Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT.
- Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et de l'ECG et, si nécessaire, reconsidérer le traitement.

Associations à prendre en compte :

- Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène) : dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Bipreterax 5 mg/1,25 mg n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. Bipreterax 5 mg/1,25 mg est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse.

Bipreterax 5 mg/1,25 mg est contre-indiqué pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

GROSSESSE :

Liés au périndopril :

> L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique).

En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'indapamide :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte.

Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire pouvant entraîner une ischémie fœto-placentaire et un retard de croissance.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Bipreterax 5 mg/1,25 mg est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

Liés au périndopril :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, Bipreterax 5 mg/1,25 mg est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Liés à l'indapamide :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques auxquels ont été associés une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d'allaitement.

L'indapamide est contre-indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Liés au périndopril et à l'indapamide :

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez les rats femelles et mâles (cf Sécurité préclinique). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Liés au périndopril, à l'indapamide et à Bipreterax 5 mg/1,25 mg :

Les deux principes actifs, pris séparément ou associés dans Bipreterax 5 mg/1,25 mg, ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide. Quatre pour cent des patients traités par Bipreterax 5 mg/1,25 mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le périndopril : étourdissement, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie,
- avec l'indapamide : réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM et classés selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

MedDRA Système organe		
Effets indésirables	Fréquence	
	Périndopril	Indapamide
Infections et infestations		
Rhinite	Très rare	–
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Éosinophilie	Peu fréquent *	–
Agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Anémie aplasique	–	Très rare
Pancytopénie	Très rare	–
Leucopénie	Très rare	Très rare
Neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
Thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques)	–	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	Peu fréquent *	–
Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent *	–
Hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent *	Inconnu
Hypercalcémie	–	Très rare
Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Affections psychiatriques		
Changement d'humeur	Peu fréquent	–
Troubles du sommeil	Peu fréquent	–
Confusion	Très rare	–
Affections du système nerveux		
Étourdissements	Fréquent	–
Céphalées	Fréquent	Rare
Paresthésie	Fréquent	Rare
Dysgueusie	Fréquent	–
Somnolence	Peu fréquent *	–
Syncope	Peu fréquent *	Inconnu
Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Affections oculaires		
Troubles visuels	Fréquent	Inconnu
Myopie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Vision trouble	–	Inconnu
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	Fréquent	Rare
Acouphènes	Fréquent	–
Affections cardiaques		
Palpitations	Peu fréquent *	–
Tachycardie	Peu fréquent *	–
Angor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Torsades de pointes (potentiellement fatales) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	–	Inconnu
Affections vasculaires		
Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquent	Très rare
Vascularite	Peu fréquent *	–
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquent	–
Dyspnée	Fréquent	–
Bronchospasme	Peu fréquent	–
Pneumonie à éosinophiles	Très rare	–
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales	Fréquent	–
Constipation	Fréquent	Rare
Diarrhée	Fréquent	–
Dyspepsie	Fréquent	–

Nausées	Fréquent	Rare
Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
Pancréatite	Très rare	Très rare
Affections hépato-biliaires		
Hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Inconnu
Anomalies de la fonction hépatique	–	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	Fréquent	–
Rash	Fréquent	–
Rash maculo-papuleux	–	Fréquent
Urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Très rare
Angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Très rare
Purpura	–	Peu fréquent
Hyperhidrose	Peu fréquent	–
Réactions de photosensibilité	Peu fréquent *	Inconnu
Pemphigoïde	Peu fréquent *	–
Aggravation du psoriasis	Rare *	–
Érythème multiforme	Très rare	–
Nécrolyse épidermique toxique	–	Très rare
Syndrome de Stevens-Johnson	–	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Crampes musculaires	Fréquent	–
Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	–	Inconnu
Arthralgie	Peu fréquent *	–
Myalgie	Peu fréquent *	–
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	Peu fréquent	–
Insuffisance rénale aiguë	Très rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysérection	Peu fréquent	–
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Fréquent	–
Douleur thoracique	Peu fréquent *	–
Malaise	Peu fréquent *	–
Œdème périphérique	Peu fréquent *	–
Fièvre	Peu fréquent *	–
Fatigue	–	Rare
Investigations		
Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent *	–
Augmentation de la créatinémie	Peu fréquent *	–
Élévation de la bilirubine sérique	Rare	–
Élévation des enzymes hépatiques	Rare	Inconnu
Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Élévation de la glycémie	–	Inconnu
Élévation de l'uricémie	–	Inconnu
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	–	Inconnu
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Chutes	Peu fréquent *	–

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
L'événement le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

Conduite à tenir :
Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé, puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.
Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.
Le périndoprilate, forme active du périndopril, est dialysable (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Périndopril et diurétiques (code ATC : C09BA04).
Bipreterax 5 mg/1,25 mg est l'association de périndopril, sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé.
Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément, auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive des deux produits associés.

Mécanisme d'action :
Lié à Bipreterax 5 mg/1,25 mg :
Bipreterax 5 mg/1,25 mg entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.
Lié au périndopril :
Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, et d'autre part la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.
Il en résulte :
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du périndopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.
Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate, les autres métabolites étant inactifs.
Le périndopril réduit le travail du cœur :
- par effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la précharge,
- par une diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :
- une baisse des pressions de remplissage ventriculaires gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.
Lié à l'indapamide :
L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution.
Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Effets pharmacodynamiques :
Liés à Bipreterax 5 mg/1,25 mg :
Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, Bipreterax 5 mg/1,25 mg exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, en positions couchée et debout. Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans échappement ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administré seul.
PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).
Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche [IMVG] > 120 g/m^2 chez l'homme et > 100 g/m^2 chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34 % des sujets sont restés traités avec périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20 % avec énalapril 10 mg).
A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (– 10,1 g/m^2) que dans le groupe énalapril (– 1,1 g/m^2) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de – 8,3 g/m^2 (IC 95 % [– 11,5, – 5,0], p < 0,0001).
Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint avec des doses de périndopril/indapamide plus élevées que celles de Preterax 2,5 mg/0,625 mg et de Bipreterax 5 mg/1,25 mg.
Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de – 5,8 mmHg (IC 95 % [– 7,9, – 3,7], p < 0,0001) pour la pression artérielle systolique et de – 2,3 mmHg (IC 95 % [– 3,6, – 0,9], p = 0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.
Liés au périndopril :
Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère à modérée ou sévère ; on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.
L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient au moins pendant 24 heures.
Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.
Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.
L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.
Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques du système artériel et entraîne une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.
En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie de type additif.
L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.
Liés à l'indapamide :
L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet survient à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques.
Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et avec une diminution des résistances vasculaires périphériques totales et artériolaires.
Il réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.
Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.
En outre, il a été démontré, à court, moyen et long termes chez l'hypertendu, que l'indapamide :
- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :
Aucune donnée d'utilisation de Bipreterax chez les enfants n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées à Bipreterax 5 mg/1,25 mg :
L'administration de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur prise séparée.

Liées au périndopril :
Absorption et biodisponibilité :
Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.
La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.
Distribution :
Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.
Biotransformation :
Le périndopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.
Élimination :
Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.
Linéarité/non-linéarité :
Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.
Populations particulières :
Sujets âgés :
L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux.
Insuffisants rénaux :
Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).
En cas de dialyse :
La clairance de la dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.
Pour les patients atteints de cirrhose :
Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liées à l'indapamide :
Absorption :
L'indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.
Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'homme environ une heure après la prise orale du produit.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.
Biotransformation et élimination :
La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.
Populations particulières :
Insuffisants rénaux :
Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Bipreterax 5 mg/1,25 mg a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et des effets maternotoxiques majorés chez le rat (par rapport au périndopril).
Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses largement supérieurs à ceux utilisés en thérapeutique.
Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique ou cancérogène. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité et la fécondité n'a pas été pas altérée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937824057 (2007, RCP rév 18.05.17) 30 cp.
3400937824286 (2007, RCP rév 18.05.17) 90 cp.
Prix : 4,04 € (30 comprimés).
11,76 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,04 € (30 comprimés) et 11,76 € (90 comprimés). Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

BI-PROFÉNID® LP 100 mg
kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à libération prolongée (blanc et jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp**

Kétoprofène .... 100 mg
Excipients : Couche blanche : lactose monohydraté, amidon de blé, silice colloïdale hydratée, gélatine, stéarate de magnésium. *Couche jaune :* hydroxyéthylcellulose, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, phosphate sodique de riboflavine (E 106), stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé (gluten).
* Formé de 2 couches superposées : blanche (à libération immédiate) et jaune (à libération retardée) contenant chacune 50 mg de kétoprofène.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :
Traitement symptomatique au long cours :
- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique) ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites ;
- arthrites microcristallines ;
- arthroses ;
- lombalgies ;
- radiculalgies ;
- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La dose maximale journalière est de 200 mg par jour.
Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement symptomatique au long cours : 1 à 2 comprimés à 100 mg par jour, soit 100 à 200 mg par jour.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : 2 comprimés à 100 mg par jour, soit 200 mg par jour.

Fréquence d'administration :
La posologie quotidienne est à répartir en 1 à 2 prises par jour.
Populations à risque :
- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, si possible au cours d'un repas ou à défaut avec une collation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'utilisation concomitante de Bi-Profénid LP avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux », « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous, et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Bi-Profénid LP, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs périopératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
Réactions cutanées :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Bi-Profénid LP devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosupresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mis en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :
Associations déconseillées :
- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses > 20 mg par semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses $\leqslant$ 20 mg par semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances cliniques et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1er trimestre et du 2e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses).
- Une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Bi-Profénid LP ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, mélæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10) ; fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous cutané :
- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :
- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée. Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, et Interactions)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.

Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, (code ATC : M01AE03 ; M : Muscle et Squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène à l'instar d'autres AINS une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé.

Dans une étude de pharmacocinétique effectuée chez des volontaires sains avec Bi-Profénid LP 100 mg, le délai d'obtention du taux sérique maximal était de 0,5 à 3 heures, respectivement après dose unique et doses répétées.

Distribution :

La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures. Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques. Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4e heure suivant une prise orale. Il traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique. Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Elimination :

Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein et 1 à 8 % dans les fèces.

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physiopathologiques :
- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée.
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400939980225 (2010, RCP rév 13.10.17) 20 cp.
3400939980454 (2010, RCP rév 13.10.17) 100 cp.

Prix : 3,59 € (20 comprimés LP à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

BIRODOGYL ®

spiramycine, métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîte de 10, sous plaquette.

COMPOSITION	*p cp*
Spiramycine	1,5 M UI
Métronidazole	250 mg

Excipients : Amidon de maïs, povidone K30, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, sorbitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, Opadry blanc OY-38906 (hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane).

Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Traitement curatif :

Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes :
- abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péricoronarites ;
- gingivites, stomatites ;
- parodontites ;
- parotidites, sous-maxillites.

Traitement préventif :

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement curatif :

Enfant de plus de 15 ans et adulte :
- 2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit : 3 à 4,5 M UI de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 comprimés par jour.

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique :

Enfant de plus de 15 ans et adulte : 2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux imidazolés, à la spiramycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique cf Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité/peau et annexes :
- Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Dans ces cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.
- Des cas de réaction cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec spiramycine/métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.
- La survenue de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (cf Effets indésirables) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine ou de métronidazole seule ou associée.

Système nerveux central :
- Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté.
- Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés avec le métronidazole lors de la surveillance post-commercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (cf Effets indésirables). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (parti-

culièrement dans le noyau dentelé) et dans le splenium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.
- Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez les malades atteints d'affection neurologique centrale.
- En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave.

Système nerveux périphérique :
Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

Troubles psychiatriques :
- Des réactions psychotiques avec possible comportement à risque pour le patient peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf Effets indésirables). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

Lignée sanguine :
- En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.
- En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.

Allongement de l'intervalle QT :
Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez des patients prenant des macrolides, y compris la spiramycine.
La prudence est recommandée lors d'un traitement par spiramycine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) ;
- un syndrome du QT long congénital ;
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie) ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques, certains antipsychotiques) ;
- les personnes âgées, les nouveau-nés et les femmes peuvent être plus sensibles à l'allongement du QT.
- (Voir rubriques Posologie/Mode d'administration, Interactions, Effets indésirables et Surdosage).

Déficit enzymatique en G6PD :
- Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec la spiramycine administrée par voie orale ou injectable. Sa prescription doit donc être écartée, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est fortement recommandé.
  En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Excipient à effet notoire :
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Interactions médicamenteuses :
- L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf Interactions).

Patients atteints du syndrome de Cockayne :
Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.
Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

DC INTERACTIONS

__Liée à la spiramycine :__
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique benzamide), autres torsadogènes (arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, torémifène, vincamine IV) :
Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
+ Lévodopa :
En cas d'association avec la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa.
Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

__Liées au métronidazole :__
Réaction antabuse :
Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux et leur association avec l'alcool est déconseillée.
Associations déconseillées :
+ Alcool (boisson ou excipient) :
Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.
+ Busulfan :
Avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.
+ Disulfirame :
Risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques :
Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
+ Rifampicine :
Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
+ Lithium :
Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
Associations à prendre en compte :
+ Fluorouracile (et par extrapolation, tégafur et capécitabine) :
Augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.
Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.
Interactions avec les examens paracliniques :
Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme.
Métronidazole :
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.
Spiramycine :
L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.
ALLAITEMENT :
Le métronidazole et la spiramycine passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la spiramycine :
Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsade de pointes pouvant conduire à un arrêt cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.
- Très rares : colites pseudo-membraneuses.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruptions.
- Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, œdème de Quincke, chocs anaphylactiques, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux central et périphérique :
- Très fréquent : paresthésies occasionnelles et transitoires.
- Fréquent : dysgueusie transitoire.

Affections hépatobiliaires :
- Très rares : anomalies des tests hépatiques.
- Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés au métronidazole :
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Neutropénie, agranulocytose et thrombopénie.

Affections psychiatriques :
- Hallucinations.
- Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Humeur dépressive.

Affections du système nerveux :
- Neuropathies sensitives périphériques.
- Céphalées.
- Vertiges.
- Confusion.
- Convulsions.
- Encéphalopathies pouvant être associées à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méningite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle et changement dans la vision des couleurs.
- Neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales :
- Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée).
- Glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie.
- Pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.
- Décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose).

Affections hépatobiliaires :
- Élévation des enzymes hépatiques (ALT, AST, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatiques ou mixtes. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile.
- Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de Lyell.
- Syndrome de Stevens-Johnson.
- Érythème pigmenté fixe.

Divers :
- Apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la spiramycine ni le métronidazole.
En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.
Troubles liés à la spiramycine :
Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine. Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.
Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associés (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).
Troubles liés au métronidazole :
Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel. Les symptômes se sont limités à des vomissements, ataxie et légère désorientation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'antibactériens : spiramycine + métronidazole (code ATC : J01RA04).
Ce médicament est une association de spiramycine, antibiotique de la famille des macrolides, et de métronidazole, antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés, réservée à la pathologie infectieuse buccodentaire.
Spectre d'activité antimicrobienne :
Spiramycine :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae,* entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *Streptococcus B, Streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram − : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Legionella, Moraxella.*
- Anaérobies : *Actinomyces, Bacteroides (30 - 60 %), Eubacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus* (30 - 40 %), *Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella, Leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

* la fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : *Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter,* entérobactéries, *Haemophilus, Pseudomonas.*
- Anaérobies : *Fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

La spiramycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*
Métronidazole :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram − : *Helicobacter pylori* (30 %).
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium* (60 - 70 %), *Bilophila, Clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Eubacterium* (20 - 30 %), *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Veillonella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Actinomyces.*
- Anaérobies : *Mobiluncus, Propionibacterium acnes.*

Activité antiparasitaire :
Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

Synergie : La moyenne des CMI des deux produits isolés et associés montre qu'il existe une synergie pour inhiber certaines souches bactériennes sensibles.
Sur *Bacteroides fragilis,* il suffit donc d'environ 16 fois moins de spiramycine et 4 fois moins de métronidazole.

CMI en µg/ml		
Souches *Bacteroides*	mélaninogé-nique	*B. fragilis*
Métronidazole seul	0,25	0,5
Métronidazole + spiramycine 0,125 µg/ml	0,062	0,125
Spiramycine seule	2	32
Spiramycine + métronidazole 0,125 µg/ml	0,125	2

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**
Birodogyl est un comprimé deux fois plus dosé en principes actifs (spiramycine, métronidazole) que Rodogyl, comprimé.
Spiramycine :
Absorption :
L'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.
Distribution :
Après administration *per os* de 6 M UI, la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est voisine de 8 heures.
La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.
La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons : 20-60 µg/g, amygdales : 20-80 µg/g, sinus infectés : 75-110 µg/g, os : 5-100 µg/g).
Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.
Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.
Biotransformation :
La spiramycine est métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.
Élimination :
- Urine : 10 % de la dose ingérée.
- Élimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques.
- La spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

Métronidazole :
Absorption :
Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 pour cent au moins en une heure.
Les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.
La biodisponibilité par voie orale est de 100 pour cent. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.
Distribution :
Environ 1 heure après la prise unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est, en moyenne, de 10 microgrammes/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 microgrammes/ml.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 20 pour cent.
Le volume apparent de distribution est important aux environs de 40 l (soit 0,65 l/kg).
La diffusion est rapide et importante avec des concentrations proches des taux sériques, dans : les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Biotransformation :
Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés :
- le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 pour cent de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 heures ;
- le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5 pour cent de celle du métronidazole.

Élimination :
Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35 à 65 pour cent de la dose administrée.
Diffusion dans la sphère buccodentaire :
Les deux constituants de ce médicament se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire.
Les concentrations en spiramycine et métronidazole ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux 2 heures après administration de deux comprimés de Rodogyl ; les résultats obtenus, exprimés en microgrammes/ml ou microgrammes/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive	Os alvéolaire
Spiramycine	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Métronidazole	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**
Pas d'exigences particulières.
PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934828157 (1998 RCP rév 08.06.17).
Prix : 6,22 € (10 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

BISEPTINE ®
chlorhexidine, benzalkonium chlorure, alcool benzylique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour application locale :
Flacon pulvérisateur de 100 ml.
Flacon de 250 ml.
Modèle hospitalier : Flacons de 40 ml et de 500 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) gluconate	250 mg
Benzalkonium chlorure (DCI)	25 mg
Alcool benzylique (DCI)	4 ml

Excipient : eau purifiée.

DC **INDICATIONS**
- Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes.
- Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Antisepsie de la peau du champ opératoire.

Remarque : Les agents antiseptiques ne sont pas stérilisants ; ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.
DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**
- Peau lésée : en règle générale, 1 application 2 fois par jour.
- Préparation de la peau saine : 2 applications successives correspondant respectivement à la phase de nettoyage/détersion et à la phase d'antisepsie.

DC **CONTRE-INDICATIONS**
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants (chlorhexidine ou famille des ammoniums quaternaires).
- Ce produit ne doit pas être mis en contact avec le cerveau et les méninges, l'œil, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique.
- Ce produit ne doit pas être utilisé sur les muqueuses, notamment génitales (risque de balanite ou de vaginite érosive).
- Ce produit ne doit pas être utilisé pour la désinfection du matériel médicochirurgical.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**
Usage externe.
En l'absence de données sur la résorption cutanée, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée, notamment brûlée, une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
Dès l'ouverture d'une préparation antiseptique, une contamination microbienne est possible.
Des cas de brûlures ont été rapportés lors de l'utilisation de bistouri électrique après application d'antiseptique à base d'alcool, liés à la présence de produit résiduel. Il convient donc de s'assurer, après la préparation du champ opératoire, du séchage complet du produit et de l'absence de quantités résiduelles de produit qui auraient pu couler, notamment au niveau des plis cutanés, et du drap de la table.
L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.
Enlever tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées à la Biseptine, toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.
DC **INTERACTIONS**
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles, l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter, sauf avec les autres composés cationiques.
DC **EFFETS INDÉSIRABLES**
- Risque d'allergie locale, se manifestant généralement par un eczéma de contact, notamment en cas d'utilisation sur la peau lésée, les muqueuses et les ulcérations des membres inférieurs avec possibilité d'aggravation d'une lésion surinfectée.
- Risque d'allergie générale pouvant aller, dans de très rares cas, jusqu'au choc anaphylactique.
- Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
PP **PHARMACODYNAMIE**
Antiseptiques et désinfectants (code ATC : D08AC02 ; D : dermatologie).
Antiseptique à large spectre bactéricide, fongicide.
Activité antiseptique élargie sur les germes Gram +, Gram −, ainsi que sur *Candida albicans.*
L'efficacité propre de chaque constituant actif est potentialisée par la présence des 2 autres.
De plus :
- le chlorure de benzalkonium confère des propriétés légèrement détergentes à la solution ;
- l'alcool benzylique, à la concentration utilisée, exerce une activité légèrement anesthésique et analgésique locale.

DP **INCOMPATIBILITÉS**
La chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium ne doivent pas être associés avec les savons et les composés anioniques.
DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**
Flacons de 40 ml, 250 ml et 500 ml :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Flacon pulvérisateur (100 ml) :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933576363 (1993, RCP rév 01.07.15) 40 ml.
3400932913282 (1987, RCP rév 01.07.15) 100 ml.
3400933054212 (1988, RCP rév 01.07.15) 250 ml.
3400932913343 (1987, RCP rév 01.07.15) 500 ml.
Prix : 2,35 € (flacon de 100 ml).
2,18 € (flacon de 250 ml).
Flacons de 100 ml et 250 ml : Remb Séc soc à 30 %. Collect. AP.
Modèles hospitaliers : Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BISEPTINESPRAID ®
chlorhexidine, benzalkonium chlorure, alcool benzylique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour application cutanée :
Flacon pulvérisateur de 50 ml.
Flacon de 125 ml, avec godet.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) gluconate	0,250 g
Benzalkonium chlorure (DCI)	0,025 g
Alcool benzylique (DCI)	4 ml

Excipient : eau purifiée.

DC **INDICATIONS**
Antisepsie des petites plaies superficielles.
DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**
Application cutanée.
1 à 2 applications par jour.
Il n'est pas nécessaire de rincer après application.
DC **CONTRE-INDICATIONS**
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants, notamment à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique) ou au chlorure de benzalkonium (de la famille des ammoniums quaternaires).
- Ce produit ne doit pas être utilisé sur les muqueuses, notamment génitales (risque de balanite ou de vaginite érosive).
- Ce produit ne doit pas être utilisé pour la désinfection du matériel médicochirurgical.
- Ce produit ne doit pas être mis en contact avec le cerveau et les méninges, l'œil, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**
Usage externe.
- En l'absence de données sur la résorption cutanée, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée, notamment brûlée, une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture d'une préparation antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.
- Enlever tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées à Biseptinespraid, toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.

DC **INTERACTIONS**
Compte tenu des interférences possibles, l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter, sauf avec les autres composés cationiques.
DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données exploitables.
DC **EFFETS INDÉSIRABLES**
- Possibilité d'eczéma allergique de contact.
- Quelques rares cas d'idiosyncrasie (en particulier choc anaphylactique) ont été observés avec la chlorhexidine.
- Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
DC **SURDOSAGE**
En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë *per os* de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable).
Contacter un centre antipoison.
PP **PHARMACODYNAMIE**
Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (D : dermatologie).
Association de trois principes actifs, possédant une activité bactéricide sur les germes Gram +, Gram −, ainsi qu'une activité fongicide sur *Candida albicans* :
- chlorhexidine (antiseptique bactéricide à large spectre de la famille des biguanides),
- chlorure de benzalkonium (antiseptique de la famille des ammoniums quaternaires),
- alcool benzylique.

DP **INCOMPATIBILITÉS**
La chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium ne doivent pas être associés avec les savons et les composés anioniques.
DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**
Flacon pulvérisateur :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Flacon :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**
Pas d'exigences particulières.
PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936645455 (2004, RCP rév 01.07.15) fl pulv 50 ml.
3400935531711 (1993, RCP rév 01.07.15) fl + godet 125 ml.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BISMUTH OLIGOSOL
Voir :
OLIGOSOL

BISOLVON ®
bromhexine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 8 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Bromhexine (DCI) chlorhydrate .... 8 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (teneur en lactose monohydraté : 74 mg/cp).

DC INDICATIONS
Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Adulte : 1 à 2 comprimés, 3 fois par jour.
La durée du traitement ne devra pas dépasser 5 jours sans avis médical.
En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement ou si les symptômes s'aggravent, il est nécessaire de prendre un avis médical.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler le comprimé avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou avec une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
- Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de bromhexine ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par bromhexine doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.
- Ce médicament contient du lactose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- La bromhexine précipite dans une solution de pH supérieur à 6. Il convient de ne pas dissoudre ce comprimé dans un soluté.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation de la bromhexine pendant la grossesse.
Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Bisolvon pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la bromhexine dans le lait. La prise de Bisolvon durant l'allaitement devra se faire en fonction du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et en fonction du bénéfice thérapeutique pour la mère.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, bronchospasme, angio-œdème et prurit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : éruption cutanée, urticaire.
- Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Affections gastro-intestinales :
- Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales hautes incluant les gastralgies.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Risque de majoration de l'encombrement bronchique chez certains patients incapables d'expectoration efficace.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté à ce jour chez l'homme.
En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique (R : Système respiratoire), code ATC : R05CB02.
Mécanisme d'action :
La bromhexine est un mucomodificateur de type mucolytique.
Il exerce son action sur la phase gel du mucus en activant la synthèse des sialomucines. En rétablissant l'état de viscosité et d'élasticité des sécrétions bronchiques, il favorise l'expectoration par un drainage bronchique efficace.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La bromhexine est rapidement et complètement absorbée par le tube digestif.
La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de bromhexine est d'environ 22,2 ± 8,5 % pour les comprimés et 26,8 ± 13,1 % pour la solution.
La prise concomitante de nourriture entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bromhexine.
Distribution :
Après injection intraveineuse, le volume moyen de distribution (Vss) de la bromhexine est 1209 ± 206 l.
Après injection intraveineuse et orale, les concentrations tissulaires pulmonaires en bromhexine deux heures après l'administration sont de 1,5 à 4,5 fois plus élevées dans les tissus bronchiolobronchiques et de 2,4 à 5,9 fois plus élevées dans le parenchyme pulmonaire que les concentrations plasmatiques.
La bromhexine inchangée se lie à 95 % aux protéines plasmatiques (liaison non restrictive).
Biotransformation :
Le métabolisme de premier passage représente environ 75-80 %.
La bromhexine est presque complètement métabolisée en divers métabolites hydroxylés et en acide dibromanthranilique. Tous les métabolites et la bromhexine elle-même sont conjugués très probablement sous forme de N-glucuronides et de O-glucuronides. Il n'y a pas d'élément suggérant une modification du profil métabolique par les sulfamides, l'oxytétracycline ou l'érythromycine. Il n'est pas attendu d'interaction significative avec les substrats du CYP 450 2C9 ou 3A4.
Élimination :
La clairance de la bromhexine observée varie de 843-1073 ml/min (coefficient de variabilité [CV] > 30 %).
Après administration orale de 8 à 32 mg, la pharmacocinétique de la bromhexine est linéaire. Après l'administration de bromhexine radiomarquée, environ 97,4 ± 1,9 % de la dose sont retrouvés dans les urines, la molécule inchangée représentant moins de 1 %.
Après l'administration de doses orales uniques comprises entre 8 et 32 mg, la demi-vie d'élimination terminale varie de 6,6 à 31,4 heures. Il n'a pas été observé d'accumulation après administration de doses multiples (facteur d'accumulation 1,1).
Populations particulières :
La pharmacocinétique de la bromhexine n'a pas été étudiée chez les sujets âgés ni chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Dans les études de toxicité après administration orale répétée, la dose sans effet (NOAEL) est de 200 mg/kg chez la souris et de 100 mg/kg chez le chien.
Aucun effet n'a été observé chez le rat aux doses de 25 et de 100 mg/kg. Les données précliniques issues des études de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la fonction de reproduction ne révèlent aucun effet.

DP INCOMPATIBILITÉS
La bromhexine précipite dans une solution de pH supérieur à 6. Il convient de ne pas dissoudre ce comprimé dans un soluté.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400937360616 (1977/97, RCP rév 14.06.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

BI-TILDIEM ® LP
diltiazem

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé à libération prolongée à 90 mg et à 120 mg : Étuis de 28, sous plaquettes.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 50.

COMPOSITION *p cp*

Diltiazem chlorhydrate .... 90 mg
ou 120 mg

Excipients (communs) : citrate monosodique, saccharose, povidone, stéarate de magnésium, macrogol 6000, PVC modifié, acétyl tributyl citrate, bicarbonate de sodium, éthylvanilline, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS
Bi-Tildiem LP 90 mg :
Traitement préventif des crises d'angor stable.
Bi-Tildiem LP 120 mg :
Traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment dans l'angor d'effort et l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Dans l'angor stable et dans l'angor d'effort :
  Le traitement sera initié avec 1 comprimé à 90 mg matin et soir. S'il y a lieu, la posologie peut être augmentée à 1 comprimé à 120 mg matin et soir.
  Dans certains cas exceptionnels, la posologie peut être portée à 2 comprimés à 90 mg matin et soir.
  Chez les sujets âgés, a fortiori présentant une bradycardie et/ou polymédicamentés, chez les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, la posologie quotidienne n'excédera pas 1 comprimé à 90 mg matin et soir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), sauf dans des cas très particuliers où elle pourra être augmentée.
- Dans l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal :
  Le traitement est de 1 comprimé à 120 mg matin et soir. Les prises devront être espacées d'un intervalle de 12 heures.

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillée chez l'enfant.
Le diltiazem devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le comprimé doit être avalé avec un peu d'eau, sans être croqué.
Compte tenu du procédé de libération prolongée, il est habituel de retrouver la membrane du comprimé dans les selles, le principe actif ayant été préalablement libéré.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit **jamais être utilisé** en cas de :
- Hypersensibilité au diltiazem ou à l'un des excipients,
- dysfonction sinusale,
- blocs auriculoventriculaires du 2e et 3e degré non appareillés,
- insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire,
- bradycardie sévère (⩽ 40 battements par minute).

En association avec :
- le dantrolène en perfusion,
- le pimozide,
- la dihydroergotamine,
- l'ergotamine,
- la nifédipine,
- l'ivabradine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le chlorhydrate de diltiazem est **généralement déconseillé** dans les cas suivants :
- En association avec :
  - L'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche),
  - les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol),
  - les autres bêta-bloquants,
  - le fingolimod.
- Chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration), un bloc auriculoventriculaire du 1er degré à l'électrocardiogramme (risque de majoration et, exceptionnellement, de bloc complet). En revanche, pas de précaution particulière en cas de bloc de branche isolé.
- Chez les sujets âgés, les patients insuffisants rénaux et les patients insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être augmentées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi, et d'exercer une surveillance attentive, en particulier de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme, en début de traitement.
- Le diltiazem est susceptible d'entraîner une chute de tension et une bradycardie importante, notamment chez les sujets âgés.
- En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste de la prise du médicament.
- Au cours de l'anesthésie générale, le diltiazem entraîne généralement une baisse modérée de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques et un léger ralentissement de la fréquence cardiaque. La vasodilatation induite par les anesthésiques pourrait être potentialisée par le diltiazem. Leur dose doit être adaptée à la réponse hémodynamique.
- Le diltiazem peut être utilisé sans danger chez les patients souffrant de troubles respiratoires chroniques.
- Les antagonistes des canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des troubles de l'humeur, notamment la dépression.
- Comme les autres antagonistes des canaux calciques, le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de développer une obstruction intestinale.
- Une augmentation de la glycémie étant possible, une surveillance attentive est nécessaire chez les patients présentant un diabète latent ou avéré.
- Des résidus de comprimés pourraient passer dans les selles, sans conséquence clinique.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS
Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG (amiodarone, cibenzoline, diltiazem, disopyramide, dofétilide, flécaïnide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaïne, mexilétine, propafénone, quinidine, sotalol, vérapamil).
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.
Associations contre-indiquées :
- Dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ivabradine : l'association avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque supplémentaire de diminution de la fréquence cardiaque du diltiazem avec l'ivabradine (cf Contre-indications).
- Nifédipine : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique en cas de traitement par le diltiazem.
- Amiodarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, si l'association ne peut être évitée. Surveillance clinique et ECG.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par l'antagoniste des canaux calciques. Débuter le traitement par l'antagoniste calcique aux posologies minimales recommandées et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Esmolol, en cas de fonction ventriculaire gauche normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Phénytoïne : quand il est co-administré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne
- Produits de contraste utilisés en radiographie : les effets cardiovasculaires des produits de contraste administrés par voie intraveineuse, tels que l'hypotension, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant simultanément le diltiazem et des produits de contraste.
- Ibrutinib : augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem. Surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de l'antagonisme des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
  Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au diltiazem (1,2 fois). Les patients consommant du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour des effets indésirables sous diltiazem accrus. Le jus de pamplemousse devra être évité si une interaction est suspectée.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antiagrégants plaquettaires : dans une étude pharmacodynamique, il a été montré que le diltiazem inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que la signification clinique de cette observation ne soit pas connue, les effets additifs potentiels doivent être considérés lorsque le diltiazem est utilisé en association avec des antiagrégants plaquettaires
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Cilostazol, inhibition du métabolisme du cilostazol (CYP3A4) : il a été montré que le diltiazem augmente l'exposition au cilostazol et son activité pharmacologique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Ticagrélor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alpha-bloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal (rat, souris, lapin) ont mis en évidence un effet tératogène.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse et également chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :
Le diltiazem est retrouvé à des concentrations très faibles dans le lait maternel.
Toutefois, l'allaitement lors d'un traitement par le diltiazem est à éviter. Si l'utilisation du diltiazem est nécessaire, l'alimentation du nourrisson devra être réalisée par une méthode alternative.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base des effets indésirables rapportés tels que les vertiges (fréquents), les malaises (fréquents), l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Affections cardiaques :
- Fréquent : blocs auriculoventriculaires (pouvant être de 1er, 2^{e} ou 3^{e} degré ; possibles blocs de branche), palpitations.
- Peu fréquent : bradycardie.
- Fréquence indéterminée : blocs sino-auriculaires, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole).

Affections vasculaires :
Les manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices et en particulier œdème des membres inférieurs) sont dose-dépendantes, liées à l'activité pharmacologique du principe actif. Elles surviennent plus volontiers chez le sujet âgé.
- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : vascularites (incluant vascularite leucocytoclastique).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation, dyspepsies, épigastralgie, nausées.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
- Rare : sécheresse buccale.
- Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperglycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : érythèmes.
- Rare : urticaires.
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, rash, érythème polymorphe (notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrose épidermique toxique), dermatite exfoliative, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, réactions de photosensibilité (notamment kératose lichénoïde sur les zones de peau exposées au soleil), transpiration, érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : des augmentations isolées, modérées, et en règle générale transitoires, des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH, phosphatase alcaline) ont été observées à la période initiale du traitement.
- Fréquence indéterminée : hépatites cliniques réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête, vertiges.
- Fréquence indéterminée : symptômes extrapyramidaux généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : nervosité, insomnie.
- Fréquence indéterminée : changements d'humeur (notamment dépression).

Affections du système de reproduction :
- Fréquence indéterminée : gynécomasties généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : œdèmes des membres inférieurs.
- Fréquent : malaise, asthénie.

Affections du sang et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive peut comporter une hypotension marquée, pouvant aller jusqu'au collapsus, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo- ventriculaire, un arrêt cardiaque.
Le traitement à entreprendre en milieu hospitalier comprendra : lavage gastrique, diurèse osmotique.
Les troubles de la conduction peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique temporaire.
Les antidotes proposés sont : l'atropine, l'adrénaline, les substances vasopressives, les agents inotropes et chronotropes positifs, le glucagon et le gluconate de calcium en perfusion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs / dérivé de benzothiazépine, (Code ATC : C08DB01 ; C : système cardiovasculaire).
Le diltiazem freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la quantité de calcium intracellulaire atteignant les protéines contractiles.
Chez l'animal :
- Le diltiazem augmente le débit coronaire sans entraîner de phénomène de vol coronarien. Il agit sur les petites artères coronaires, sur les gros troncs, sur les artères collatérales. Cet effet vasodilatateur, qui s'exerce de façon modérée sur les territoires artériels systémiques périphériques, s'observe à des doses qui ne sont pas inotropes négatives.
- Les deux principaux métabolites circulants actifs (le désacétyl diltiazem et le N-monodéméthyl diltiazem) ont une activité pharmacologique, dans l'angine de poitrine, d'environ 10 et 20 % de celle du chlorhydrate de diltiazem.

Chez l'homme :
- Le diltiazem augmente le débit coronaire par diminution des résistances.
- Par son action bradycardisante modérée et la diminution modérée des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail cardiaque.
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet inotrope négatif sur un myocarde sain. Le diltiazem ralentit modérément la fréquence cardiaque et peut présenter un effet dépresseur sur le nœud sinusal pathologique. Il ralentit la conduction auriculoventriculaire, avec risque de BAV. Le diltiazem n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahissien.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité du diltiazem sous forme de comprimé à libération prolongée est de l'ordre de 40 %, en raison d'un effet de premier passage hépatique. Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 85 %.
Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 4 à 8 heures après la prise du comprimé à libération prolongée. Le diltiazem est fortement métabolisé par le foie ; le principal métabolite circulant est le N-déméthyl diltiazem. La demi-vie plasmatique apparente est en moyenne de 7 à 8 heures. On ne retrouve que 0,2 à 4 % de diltiazem inchangé dans les urines.
Après administration répétée, il y a une augmentation de 30 % des paramètres suivants : Cmax, AUC, Cmin, par rapport aux valeurs obtenues après administration unique. Mais chez un même malade, les concentrations plasmatiques sont stables.
Les concentrations plasmatiques chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées, à doses égales, en raison d'une augmentation de la biodisponibilité. Chez l'insuffisant rénal, une réduction de la posologie ne s'imposera qu'en fonction de la réponse clinique.
Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans. Zones climatiques I et II : Pas de précautions particulières de conservation.
Zones climatiques III et IV : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936344495 (1990, RCP rév 02.10.17) 28 cp à 90 mg.
3400956531905 (1990, RCP rév 02.10.17) 50 cp à 90 mg.
3400936344266 (1990, RCP rév 02.10.17) 28 cp à 120 mg.
3400956531554 (1990, RCP rév 02.10.17) 50 cp à 120 mg.
Prix : 4,29 € (28 comprimés à 90 mg).
4,29 € (28 comprimés à 120 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

BLÉOMYCINE BELLON

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable à 15 mg : Flacon de poudre, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Bléomycine (DCI) sulfate
exprimé en bléomycine .... 15 mg*
Excipient : azote.
* 15 mg d'activité correspond à 15 000 Unités Internationales.

DC INDICATIONS

- Carcinomes épidermoïdes.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
- Carcinomes testiculaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Veuillez noter que 15 mg d'activité de bléomycine correspond à 15 000 UI.

POSOLOGIE :
La posologie moyenne est en général de 10 à 20 mg/m^2 une à deux fois par semaine (cf Préparation pour administration intraveineuse) par voie parentérale IV directe ou en perfusion continue, intramusculaire ou même sous-cutanée jusqu'à une dose cumulative totale de 300 mg qu'il est conseillé de ne pas dépasser. Les doses, de même que la voie d'administration et le rythme des injections, peuvent être modifiés en fonction du protocole décidé pour la tumeur considérée.
Populations spécifiques :
Insuffisant rénal :
Diminuer la posologie (voir ci-dessous et Pharmacocinétique).
Les données disponibles sont limitées dans cette population de patients. Les réductions de doses suivantes sont recommandées chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min :

Clairance de la créatinine du patient (ml/min)	Dose de bléomycine (en %)
⩾ 50	100
40 à 50	70
30 à 40	60
20 à 30	55
10 à 20	45
5 à 10	40

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (bléomycine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Femme enceinte ou qui allaite.
- En association avec un vaccin vivant atténué et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie (cf Interactions).
- En association avec le brentuximab (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Bléomycine Bellon doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une infection pulmonaire, ou une altération préexistante de la fonction pulmonaire, et chez les patients qui ont reçus une radiothérapie, particulièrement au thorax. La toxicité pulmonaire induite par la bléomycine est dose dépendante. La toxicité pulmonaire est la toxicité limitant la dose de bléomycine. Le risque de toxicités pulmonaires fatales est augmenté chez les personnes âgées (patients âgés de plus de 70 ans), chez les patients insuffisants rénaux, et chez

les patients recevant des doses supérieures à celles recommandées, une irradiation pulmonaire concomitante ou antérieure, une administration concomitante d'oxygène, une chimiothérapie concomitante. Une surveillance étroite de la fonction pulmonaire est requise. En cas de complications pulmonaires (incluant une dyspnée, essoufflement, toux sèche), le traitement par Bléomycine Bellon doit être interrompu et un traitement approprié doit être administré (cf Effets indésirables).
En cas d'anesthésie nécessitant une assistance ventilatoire, il est recommandé d'éviter la ventilation par oxygène pur qui augmente le risque de toxicité pulmonaire (fibrose en particulier).
Il est recommandé de vérifier régulièrement l'état du parenchyme pulmonaire pour dépister tout risque de lésions à type de fibrose.
La toxicité pulmonaire est moins importante avec la voie continue. La prévention de ces fibroses demande une surveillance régulière, tant clinique que fonctionnelle respiratoire. Elles peuvent exceptionnellement survenir pour des doses cumulatives faibles.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
En cas de microangiopathie thrombotique (incluant un syndrome hémolytique et urémique), le traitement par la bléomycine doit être immédiatement interrompu et un traitement doit être rapidement instauré (cf Effets indésirables).
Affections du système immunitaire :
En cas de réactions allergiques graves, réactions anaphylactoïdes, ou réactions idiosyncrasiques, le traitement par la bléomycine doit être immédiatement interrompu, car ces évènements peuvent être potentiellement fatals (cf Effets indésirables).
Affections gastro-intestinales :
Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être des manifestations précoces de toxicité gastro-intestinale grave (cf Effets indésirables).
Affections du rein et des voies urinaires :
Insuffisance rénale :
Bléomycine Bellon doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min). Une surveillance attentive de la fonction rénale et un ajustement de la dose si approprié sont recommandés (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessus [Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales]).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Communes aux cytotoxiques :
Contre-indiquées :
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. L'association d'un cytotoxique avec un vaccin vivant atténué (VVA) est contre-indiquée pendant et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie à l'exception de l'hydroxycarbamide dans son indication chez le patient drépanocytaire.

Déconseillées :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, temsirolimus, sirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Liées à la bléomycine :
Contre-indiquées :
- Brentuximab : risque de majoration de la toxicité pulmonaire.

A prendre en compte :
- L'utilisation concomitante d'agent néphrotoxique comme le CDDP altère l'élimination de la bléomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Contre-indiqué.
ALLAITEMENT :
Contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets secondaires peuvent indirectement affecter l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que éruption (fréquence indéterminée) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : réactions potentiellement fatales : anaphylaxies/choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes, réactions idiosyncrasiques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquence indéterminée : lésions cutanéomuqueuses régressant spontanément après l'arrêt de la thérapeutique.
- Fréquence indéterminée : pigmentation cutanée (érythème flagellé).
- Fréquence indéterminée : alopécies réversibles (10 à 15 % des cas).
- Fréquence indéterminée : éruptions toxiques cutanées.

Affection musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : sclérodermie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : toxicité pulmonaire incluant une maladie interstitielle pulmonaire (fréquent), qui peut progresser vers une fibrose pulmonaire (fréquent) potentiellement fatale.
  La fibrose pulmonaire est l'effet indésirable le plus important. Elle est cumulative et survient en général après une dose totale de 300 mg ou plus tôt chez les patients à risques : sujet de plus de 70 ans, antécédent de radiothérapie pulmonaire, fonction rénale altérée, pathologie pulmonaire préexistante, exposition à de l'O_2 à forte concentration (anesthésie).
  Cette toxicité est symptomatique dans 10 % des cas et mortelle dans 1 % des cas. Le risque augmente avec certaines combinaisons de chimiothérapie : M-BACOD où la vincristine semble majorer la toxicité.
  La toxicité pulmonaire est moins importante lorsque la bléomycine est administrée en perfusion IV continue
  La prévention de ces fibroses demande une surveillance régulière, tant clinique que fonctionnelle respiratoire.
  Elles peuvent exceptionnellement survenir pour des doses cumulatives faibles.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée : aménorrhée, azoospermie.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : des accidents thrombo-emboliques artériels (tels infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique) et des accidents thromboemboliques veineux (tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) parfois fatals, ont été rapportés chez des patients traités par la bléomycine généralement en association avec d'autres anticancéreux.
- Fréquence indéterminée : syndrome de Raynaud pouvant évoluer vers la nécrose.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausée, vomissement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : diarrhée, iléus paralytique, des ulcères gastro-intestinaux (incluant un ulcère duodénal, du gros intestin/rectal ou gastrique), dysphagie, anorexie, douleur abdominale/douleur épigastrique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : lésions cutanéomuqueuses telles que mucite (fréquent) et stomatite (fréquence indéterminée) régressant spontanément après l'arrêt de la thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : microangiopathie thrombotique potentiellement fatale (incluant un syndrome hémolytique et urémique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : toxicité médullaire.

Ce médicament a peu d'effet myélo et immunosuppresseur.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : nécrose au site d'injection.
- Fréquence indéterminée : réactions hyperthermiques atténuées par les antihistaminiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote connu à la bléomycine. Les réactions aiguës observées après un surdosage se manifestent par de l'hypotension, de la fièvre, une accélération du pouls et des symptômes généraux de choc. Le traitement est symptomatique et consiste en un contrôle précis de la fonction respiratoire et des paramètres hématologiques. En cas de complications respiratoires, le patient devra être traité par des corticostéroïdes et des antibiotiques à large spectre. Généralement, les réactions pulmonaires à un surdosage (fibrose) sont irréversibles, sauf en cas de diagnostic précoce. La bléomycine ne peut pas être éliminée par dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques cytotoxiques (L : antinéoplasiques et immunomodulateurs). Antinéoplasique cytostatique de la famille des antibiotiques. Il est produit par une souche de *Streptomyces verticillus*.
Le mécanisme d'action de ce médicament n'est toujours pas clairement élucidé. Il agit essentiellement par cassure simple du double brin de l'ADN.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie de distribution est d'environ 25 minutes et la demi-vie d'élimination d'environ 4 heures. Après administration intramusculaire, un pic plasmatique un peu plus bas est obtenu (environ 3 heures après l'injection). Les paramètres d'élimination du produit restent identiques à ceux de l'administration intraveineuse. Le médicament, dont le volume de distribution est d'environ 17,5 litres/m^2, se répartit rapidement dans tous les tissus de l'organisme où il est plus ou moins rapidement dégradé selon les tissus.
Le produit est éliminé en grande partie par voie rénale, la clairance rénale étant d'environ 23 ml/min/m^2. 50 à 70 % de la dose sont éliminés par voie urinaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.
Durée de conservation après reconstitution : 24 heures.
A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Modalités de manipulation :
Bléomycine Bellon 15 mg est un agent antinéoplasique ; il doit être manipulé et préparé avec précaution. L'emploi de gants, de lunettes de protection et de masque est recommandé.
En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, il convient d'éliminer soigneusement et immédiatement le produit à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, celle-ci doit être lavée à grande eau.
Préparation de la solution à perfuser :
Dissoudre la bléomycine dans 5 ml de sérum physiologique puis administrer en perfusion veineuse lente (dans du sérum physiologique).
Ne pas mélanger à d'autres médicaments.
Élimination des déchets :
Tout le matériel utilisé pour la dilution et l'administration doit être détruit conformément aux procédures classiques hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400930131961 (1975/97, RCP rév 17.05.17) 1 flacon.
3400955175933 (1975/97, RCP rév 17.05.17) 10 flacons.
Prix : 42,60 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

BLEU PATENTÉ V SODIQUE GUERBET®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 2,5 % : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Bleu patenté V sodique	2,50 g

Excipients : chlorure de sodium, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels.
Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Repérage des territoires artériels : 10 ml maximum par voie intra-artérielle.
Repérage des vaisseaux lymphatiques et du ganglion sentinelle : 1 à 2 ml par voie sous-cutanée péritumorale ou périaréolaire.
Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation du bleu patenté chez les enfants.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au bleu patenté V, ou à l'un des excipients ou à l'un des colorants dérivés du triphénylméthane.
- Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Quelle que soit la voie d'administration et la dose administrée, un risque d'hypersensibilité existe.
Le bleu patenté V peut être à l'origine de réactions d'hypersensibilité immédiate mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et pouvant entraîner le décès (choc anaphylactique). Ces réactions sont souvent imprévisibles mais elles surviennent plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité au bleu patenté V ou aux colorants dérivés du triphénylméthane contenus dans les médicaments, les aliments et les produits cosmétiques.
Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence, surtout pour les patients sous bêtabloquants chez qui l'adrénaline et les perfusions intravasculaires pourraient être moins efficaces. Par conséquent, le bleu patenté V ne doit être administré que dans une structure capable de traiter de manière adéquate ces réactions d'intolérance majeures.
Avant d'administrer le bleu patenté V :
- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
- Mettre en place un cathéter veineux.

Pendant la durée de l'examen, il convient :
- d'assurer une surveillance médicale ;
- d'assurer le maintien d'une voie d'abord veineuse ;
- d'avoir à disposition immédiate les traitements et l'équipement de réanimation.

Après l'administration du bleu patenté V, le patient doit rester en observation pendant au moins 30 minutes.
En cas de réaction allergique, une enquête doit être menée pour déterminer, parmi l'ensemble des médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale avec anesthésie générale, si la responsabilité en incombe bien au bleu patenté. Ce résultat est important en cas de nouvelle intervention (cancer controlatéral par exemple).
La pratique du repérage du ganglion sentinelle nécessite que l'ensemble de l'équipe prenant en charge le patient soit formé à cette technique.
Les données de la littérature démontrent une amélioration du taux d'identification en pratiquant une double détection grâce à un radiopharmaceutique et un colorant.

DC INTERACTIONS

La valeur mesurée de la pression partielle en oxygène par méthode spectrophotométrique est susceptible d'être transitoirement et faussement abaissée de l'ordre de 5 à 10 % des valeurs de base, au décours d'un examen au bleu patenté V. En cas de doute, il est recommandé de vérifier la gazométrie.
La valeur mesurée de la méthémoglobinémie par la même méthode spectrophotométrique peut être faussement augmentée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du bleu patenté lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données quant à l'excrétion du bleu patenté V dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets potentiels sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir. Ces réactions peuvent regrouper l'un ou plusieurs des effets suivants, d'apparition concomitante ou successive : réactions cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires. Chacun de ces effets peut être un signe annonciateur d'un choc anaphylactique.
On observe après injection une coloration bleutée des téguments qui disparaît dans les 24 ou 48 h qui suivent. En cas de stase lymphatique ou de troubles circulatoires, cette coloration peut persister plus longtemps.
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe-classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, hypersensibilité
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés	Fréquence indéterminée : angiœdème, urticaire, coloration (bleue) de la peau
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée : coloration au site d'injection

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Colorant pour repérage vasculaire (code ATC : V04CX).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Ce colorant est éliminé en 24 à 48 heures, principalement par les urines qu'il colore fortement, mais aussi par la bile.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et toxicologie en administration unique et répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Un effet mutagène a été observé *in vitro*, à forte concentration, dans un test de mutation génique sur bactéries, après activation métabolique. Cet effet n'a pas été confirmé dans le test *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifère (cellules L5178Y de lymphome de souris), ni dans un test du micronoyau chez le rat par voie intraveineuse à des doses significativement plus élevées que la dose maximale humaine, et a donc peu de signification clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931238034 (1997, RCP rév 25.04.16).

Non remb Séc soc. Collect.

GUERBET FRANCE

22, av des Nations. 93420 Villepinte

Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

BLINCYTO ®

blinatumomab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion :

- Poudre : 38,5 µg (blanche à blanc cassé) dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère), d'une bague (aluminium) et d'un opercule amovible.
- Solution (stabilisant) : 10 mL (limpide ; incolore à légèrement jaune ; de pH 7,0) dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère), d'une bague (aluminium) et d'un opercule amovible.

1 flacon de poudre + 1 flacon de solution (stabilisant), boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*(1)

Blinatumomab* .... 38,5 µg

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), tréhalose dihydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

(1) La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables aboutit à une concentration finale de blinatumomab de 12,5 microgrammes/mL.

* Le blinatumomab est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Solution (stabilisant) :

Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).

Acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Blincyto est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes.

L'hospitalisation est recommandée pour l'instauration du traitement au minimum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle.

Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteinte du système nerveux central (SNC) cliniquement significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 14 premiers jours du premier cycle. Lors du second cycle, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance à Blincyto lors du premier cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques lors du second cycle ont été observés.

Pour toutes les initiations des cycles ultérieurs et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.

Les poches à perfusion de Blincyto doivent être préparées pour une perfusion d'une durée de 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures. Voir Mode d'administration.

POSOLOGIE :

Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines).

Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh*) après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par Blincyto, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Dose recommandée (pour les patients pesant au moins 45 kg)

Cycle 1		Période de repos sans traitement de 2 semaines (jours 29 à 42)	Cycle 2 et cycles ultérieurs (jours 1 à 28)
Dose initiale (jours 1 à 7)	Dose ultérieure (jours 8 à 28)		
9 µg/jour en perfusion continue	28 µg/jour en perfusion continue		28 µg/jour en perfusion continue

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels :

Une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par Blincyto.

L'utilisation d'antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par Blincyto pour prévenir une rechute neuroméningée de la LAL.

Traitement de préphase chez les patients ayant une charge tumorale élevée :

Chez les patients ayant un taux de blastes leucémiques médullaires ⩾ 50 % ou un taux de blastes leucémiques dans le sang périphérique > 15 000/microlitre, traiter par la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour).

Adaptations posologiques :

L'arrêt temporaire ou définitif, le cas échéant, du traitement par Blincyto doit être envisagé en cas de survenue des toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale, toxicité neurologique, élévation des enzymes hépatiques et toute autre toxicité cliniquement pertinente.

Si l'interruption du traitement après un événement indésirable n'excède pas 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un événement indésirable, démarrer un nouveau cycle. Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, arrêter définitivement le traitement par Blincyto, à l'exception des cas décrits différemment dans le tableau ci-dessous.

Toxicité	
Grade*	**Conduite à tenir**
Syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale	
Grade 3	Interrompre l'administration de Blincyto jusqu'à la résolution, puis reprendre le traitement par Blincyto à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Blincyto.
Toxicité neurologique	
Convulsions	Arrêter définitivement le traitement par Blincyto en cas de survenue de plus d'une série de convulsions.
Grade 3	Interrompre l'administration de Blincyto jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ⩽ 1 (légère) pendant au moins 3 jours, puis reprendre le traitement par Blincyto à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 24 mg de dexaméthasone. Ensuite réduire la dexaméthasone par étapes sur 4 jours. Si la toxicité est survenue à la dose de 9 microgrammes/jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par Blincyto.
Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Blincyto.
Élévation des enzymes hépatiques	
Grade 3	Si cliniquement pertinent, interrompre l'administration de Blincyto jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ⩽ 1 (légère), puis reprendre le traitement par Blincyto à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
Grade 4	Envisager l'arrêt définitif du traitement par Blincyto.
Autres effets indésirables cliniquement pertinents (selon l'appréciation du médecin traitant)	
Grade 3	Interrompre l'administration de Blincyto jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ⩽ 1 (légère), puis reprendre le traitement par Blincyto à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
Grade 4	Envisager l'arrêt définitif du traitement par Blincyto.

* Grades déterminés selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.0 du National cancer Institute (NCI). Grade 3 = effet indésirable sévère et grade 4 = effet indésirable engageant le pronostic vital.

Populations particulières :

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (⩾ 65 ans), cf Pharmacodynamie. L'expérience avec Blincyto chez les patients ⩾ 75 ans est limitée.

Insuffisance rénale :

D'après les données de pharmacocinétique, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique). La sécurité et l'efficacité de Blincyto n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique :

D'après les données de pharmacocinétique, aucun effet de la fonction hépatique initiale sur l'exposition au blinatumomab n'est attendu et une adaptation de la dose initiale n'est pas nécessaire (cf Pharmacocinétique). La sécurité et l'efficacité de Blincyto n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Blincyto chez les enfants et adolescents n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Effets indésirables mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Remarque importante : ne pas purger les tubulures une fois posées sur le patient, car cela entraînerait un bolus accidentel du Blincyto à administrer. Blincyto doit être perfusé sur une voie dédiée.

Pour les instructions concernant la manipulation et la préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

La solution pour perfusion de Blincyto est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

La solution pour perfusion de Blincyto doit être administrée en utilisant une tubulure intraveineuse équipée d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.

Une dose thérapeutique de 9 microgrammes/jour ou 28 microgrammes/jour doit être administrée au patient en perfusant un volume total de 240 mL de solution pour perfusion de Blincyto selon l'un des 4 débits constants et durées de perfusion associées :

- Débit de perfusion de 10 mL/h pendant une durée de 24 heures.
- Débit de perfusion de 5 mL/h pendant une durée de 48 heures.
- Débit de perfusion de 3,3 mL/h pendant une durée de 72 heures.
- Débit de perfusion de 2,5 mL/h pendant une durée de 96 heures.

La durée de perfusion doit être choisie par le médecin traitant en tenant compte de la fréquence de changement de la poche à perfusion. La dose thérapeutique cible de Blincyto délivrée ne change pas.

Changement de la poche à perfusion :

Pour des raisons de stérilité, la poche à perfusion doit être changée au moins toutes les 96 heures par un professionnel de santé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Événements neurologiques :

Des événements neurologiques incluant des événements d'issue fatale ont été observés. Les événements neurologiques de grade ⩾ 3 (sévères ou engageant le pronostic vital) (CTCAE version 4.0) survenus suite à l'initiation de l'administration du blinatumomab incluaient : encéphalopathie, crises convulsives, troubles de l'élocution, troubles de la conscience, confusion et désorientation, et troubles de la coordination et de l'équilibre. Le délai médian de survenue d'un événement neurologique à compter de l'initiation du traitement par blinatumomab était de 9 jours. Dans la majorité des cas, les événements se sont résolus après l'interruption du traitement.

Le taux de toxicités neurologiques, incluant troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion, a été plus élevé chez les patients âgés.

Un taux plus élevé d'événements neurologiques (tels que tremblements, vertiges, état confusionnel, encéphalopathie et ataxie) a été démontré chez les patients ayant des antécédents médicaux de signes et symptômes neurologiques (tels que vertiges, hypoesthésie, hyporéflexie, tremblements, dysesthésie, paresthésie, troubles de la mémoire). Le délai médian de survenue d'un événement neurologique chez ces patients était de 12 jours.

L'expérience chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cliniquement significative du système nerveux central (SNC) (par exemple épilepsie, crises convulsives, parésie, aphasie, accident vasculaire cérébral, atteintes cérébrales sévères, démence, maladie de Parkinson, syndrome cérébelleux, syndrome cérébral organique, psychoses) est limitée du fait qu'ils étaient exclus des études cliniques. Le taux d'événements neurologiques pourrait être plus élevé dans cette population. Les bénéfices potentiels du traitement doivent être attentivement évalués au regard du risque d'événements neurologiques et une attention accrue doit être exercée lorsque Blincyto est administré à ces patients.

L'expérience avec le blinatumomab chez les patients présentant une LAL active, documentée et propagée au SNC ou au liquide céphalorachidien (LCR) est limitée. Cependant, des patients ont été traités par le blinatumomab dans des études cliniques après élimination complète des blastes présents dans le LCR par une thérapie spécifique du SNC (telle qu'une chimiothérapie intrathécale). Par conséquent, une fois le LCR exempt de blastes, le traitement par Blincyto peut être initié.

Il est recommandé qu'un examen neurologique soit réalisé chez les patients avant d'initier le traitement par Blincyto et que les patients soient surveillés pour détecter les signes et symptômes d'évènements neurologiques (par exemple test d'écriture). La prise en charge de ces signes et symptômes jusqu'à leur résolution peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Posologie/Mode d'administration). En cas de crises convulsives, une prophylaxie secondaire par des médicaments anticonvulsivants appropriés (par exemple lévétiracétam) est recommandée.

Infections :

Des infections graves incluant sepsis, pneumonies, bactériémies, infections opportunistes et infections au niveau du site du cathéter, dont certaines engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été observées chez des patients recevant le blinatumomab. L'incidence d'infections graves était plus élevée chez les patients ayant un score de performance ECOG (Eastern cooperative oncology group) initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2. L'expérience avec Blincyto chez les patients présentant une infection active non contrôlée est limitée.

Les patients recevant Blincyto doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'infection et traités de façon appropriée. La prise en charge des infections peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome de relargage de cytokines et réactions à la perfusion :

Un syndrome de relargage de cytokines (SRC), pouvant engager le pronostic vital ou être fatal (grade ⩾ 4), a été rapporté chez des patients recevant Blincyto (cf Effets indésirables).

Les événements indésirables graves pouvant être des signes et symptômes de SRC étaient : pyrexie, asthénie, céphalées, hypotension, augmentation de la bilirubine totale et nausées ; ces événements ont entraîné peu fréquemment l'arrêt définitif du traitement par Blincyto. Le délai médian de survenue d'un événement de SRC était de 2 jours. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes de ces événements.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et un syndrome de fuite capillaire (SFC, par exemple hypotension, hypoalbuminémie, œdème et hémoconcentration) ont été associés fréquemment au SRC (cf Effets indésirables). Les patients présentant un syndrome de fuite capillaire doivent être pris en charge immédiatement.

Un syndrome d'activation macrophagique/lymphohistiocytose hémophagocytaire (SAM/LH) a été rapporté peu fréquemment dans le contexte d'un SRC.

Le tableau clinique des réactions à la perfusion ne permet pas toujours de les distinguer des manifestations du SRC (cf Effets indésirables). Les réactions à la perfusion ont été généralement rapides, survenant dans les 48 heures après le début de la perfusion. Chez certains patients toutefois, les réactions à la perfusion ont été plus tardives ou sont survenues lors des cycles ultérieurs. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter les réactions à la perfusion, en particulier au début des premier et deuxième cycles de traitement et traités de façon appropriée. L'utilisation d'antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour aider à diminuer la pyrexie pendant les

48 premières heures de chaque cycle. Afin de réduire le risque de SRC, il est important d'initier le traitement par Blincyto (cycle 1, jours 1 à 7) à la dose initiale recommandée en rubrique Posologie/Mode d'administration. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome de lyse tumorale :

Un syndrome de lyse tumorale (SLT), pouvant engager le pronostic vital ou être fatal (grade ⩾ 4), a été observé chez des patients recevant Blincyto.

Des mesures prophylactiques appropriées incluant une hydratation intensive et un traitement hypo-uricémiant (tel que allopurinol ou rasburicase) doivent être prises pour prévenir et traiter un SLT pendant le traitement par Blincyto, en particulier chez les patients présentant une leucocytose élevée ou une charge tumorale élevée. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes ou symptômes de SLT, avec notamment une surveillance de la fonction rénale et de l'équilibre hydrique pendant les 48 premières heures suivant la première perfusion. Dans les études cliniques, l'incidence de SLT était accrue chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale légère ou ayant une fonction rénale normale. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Posologie/Mode d'administration).

Neutropénie et neutropénie fébrile :

Des cas de neutropénie et de neutropénie fébrile, dont certains engageant le pronostic vital, ont été observés chez des patients recevant Blincyto. Les paramètres biologiques (incluant, mais de façon non exhaustive, les taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles) doivent être surveillés en routine pendant la perfusion de Blincyto, en particulier pendant les 9 premiers jours du premier cycle, et les anomalies traitées de façon appropriée.

Élévation des enzymes hépatiques :

Le traitement par Blincyto a été associé à des élévations transitoires des enzymes hépatiques. Dans la majorité des cas, les événements ont été observés au cours de la première semaine suivant l'initiation du traitement et n'ont pas nécessité l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Effets indésirables).

Les taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de gammaglutamyl transférase (GGT) et de bilirubinémie totale doivent être contrôlés avant le début du traitement et pendant le traitement par Blincyto, en particulier pendant les 48 premières heures des 2 premiers cycles. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Posologie/Mode d'administration).

Pancréatite :

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par Blincyto dans le cadre des essais cliniques et depuis la commercialisation. Des traitements par corticoïdes à forte dose ont pu contribuer dans certains cas à la survenue de pancréatite.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de pancréatite. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et la lipase sériques et une imagerie abdominale, telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. La prise en charge de l'évènement pancréatite peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par Blincyto (cf Posologie/Mode d'administration).

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive :

Des anomalies de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montrant une leucoencéphalopathie ont été observées chez des patients traités par Blincyto, en particulier chez des patients ayant reçu antérieurement une irradiation crânienne et une chimiothérapie antileucémique (incluant le méthotrexate à dose élevée par voie systémique ou la cytarabine par voie intrathécale). La signification clinique de ces anomalies de l'imagerie n'est pas connue.

Compte tenu de la possibilité de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), les patients doivent être surveillés pour détecter des signes et symptômes. En cas d'événements suspects, la consultation d'un neurologue, une IRM cérébrale et une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) doivent être envisagées, cf Effets indésirables.

Vaccinations :

L'innocuité de la vaccination avec des vaccins à virus vivant pendant ou après le traitement par Blincyto n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant au moins les 2 semaines précédant le début du traitement par Blincyto, pendant le traitement et jusqu'à la récupération d'un taux normal de lymphocytes B après le dernier cycle de traitement.

Compte tenu de la possibilité de déplétion en cellules B chez les nouveau-nés suite à l'exposition au blinatumomab pendant la grossesse, les nouveau-nés doivent être surveillés pour détecter une déplétion en cellules B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à la récupération du nombre de cellules B du nourrisson (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Contraception :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Blincyto et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Erreurs médicamenteuses :

Des erreurs médicamenteuses ont été observées lors du traitement par Blincyto. Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation (y compris la reconstitution et la dilution) et l'administration afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage) (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une durée de perfusion de 24 heures, c'est-à-dire qu'il est considéré « essentiellement sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Les résultats d'un test *in vitro* sur des hépatocytes humains semblent indiquer que le blinatumomab n'a pas d'effet sur les activités enzymatiques des CYP450.

L'instauration du traitement par Blincyto est responsable de la libération transitoire de cytokines pendant les premiers jours du traitement, ce qui peut inhiber les enzymes CYP450. Chez les patients recevant des médicaments qui sont des substrats du CYP450 et des protéines de transport, avec une marge thérapeutique étroite, les effets indésirables (par exemple warfarine) et les concentrations du médicament (par exemple ciclosporine) doivent être surveillés pendant cette période. La dose du médicament concomitant doit être adaptée si nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de toxicité sur la reproduction avec le blinatumomab n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal réalisée chez la souris, la molécule murine de substitution a traversé la barrière placentaire et n'a pas induit d'embryotoxicité ou de tératogénicité (cf Sécurité préclinique). Les déplétions attendues en cellules B et T ont été observées chez les souris gestantes, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez les fœtus.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du blinatumomab chez les femmes enceintes.

Le blinatumomab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel soit supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le blinatumomab et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'exposition durant la grossesse, une déplétion en cellules B peut être attendue chez les nouveau-nés compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés pour détecter une déplétion en cellules B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à la récupération du nombre de cellules B du nourrisson (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

L'excrétion du blinatumomab dans le lait maternel ou de ses métabolites n'est pas connue. D'après ses propriétés pharmacologiques, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, par mesure de précaution, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par le blinatumomab et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement.

FERTILITÉ :

Les effets du blinatumomab sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Dans les études de toxicologie de 13 semaines menées avec la molécule murine de substitution, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le blinatumomab a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une confusion et une désorientation, des troubles de la coordination et de l'équilibre, des crises convulsives et des troubles de la conscience peuvent survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Compte tenu de la possibilité d'évènements neurologiques, les patients recevant le blinatumomab doivent s'abstenir de conduire ou d'exercer des professions ou activités à risque telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant l'administration du blinatumomab. Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent développer des évènements neurologiques.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans l'étude clinique pivot (N = 189).

Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (31,7 %), évènements neurologiques (16,4 %), neutropénie/neutropénie fébrile (15,3 %), syndrome de relargage de cytokines (0,5 %) et syndrome de lyse tumorale (0,5 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : réactions à la perfusion (67,2 %), infections (63,0 %), pyrexie (59,8 %), céphalées (34,4 %), neutropénie fébrile (28 %), œdème périphérique (25,9 %), nausées (24,3 %), hypokaliémie (23,8 %), constipation (20,6 %), anémie (20,1 %), toux (18,5 %), diarrhée (18,0 %), tremblement (17,5 %), neutropénie (17,5 %), douleurs abdominales (16,9 %), insomnie (15,3 %), fatigue (15,3 %) et frissons (15,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence ont été déterminées à partir du taux d'incidence brut rapporté pour chaque effet indésirable dans l'étude clinique pivot (N = 189). Elles sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections bactériennes[(a)(b)], infections fongiques[(a)(b)], infections virales[(a)(b)], infections par d'autres pathogènes[(b)]
Fréquent	Sepsis, pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie
Fréquent	Leucocytose, lymphopénie
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Syndrome de relargage de cytokines[(a)]
Fréquent	Tempête de cytokines, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, hypomagnésémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit
Fréquent	Hypophosphatémie, hypoalbuminémie, syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	État confusionnel[(a)], désorientation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, tremblement[(a)], vertiges
Fréquent	Encéphalopathie[(a)], aphasie, paresthésies, convulsions, troubles cognitifs, troubles de la mémoire
Peu fréquent	Affections des nerfs crâniens[(b)]
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements
Peu fréquent	Pancréatite[(a)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs dorsales, extrémités douloureuses, arthralgies, douleurs osseuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, œdème périphérique, frissons, fatigue, douleur thoracique
Fréquent	Œdème
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase[(a)], augmentation de l'aspartate aminotransférase[(a)]
Fréquent	Diminution des immunoglobulines, augmentation de la bilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques (gammaglutamyl transférase)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Réactions à la perfusion (et symptômes associés incluant respiration sifflante, flush, œdème du visage, dyspnée, hypotension et hypertension)

a) Des informations supplémentaires sont présentées dans la section « Description de certains effets indésirables ».

b) Groupes de termes de haut niveau MedDRA (MedDRA version 16.1).

Description de certains effets indésirables :

Événements neurologiques :

Dans l'étude clinique pivot (N = 189), 51,9 % des patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables neurologiques (incluant des troubles psychiatriques), impliquant essentiellement le système nerveux central. Des effets indésirables neurologiques graves et de grade ⩾ 3 ont été observés respectivement chez 16,4 % et 12,7 % des patients ; les plus fréquents étaient : encéphalopathie, tremblement et état confusionnel. Une encéphalopathie fatale a été rapportée ; cependant, la majorité des événements neurologiques (74,5 %) ont été cliniquement réversibles et se sont résolus après l'interruption de Blincyto. Le délai médian de survenue d'un événement neurologique était de 9 jours. Pour la prise en charge clinique des événements neurologiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Infections :

Des infections fongiques, bactériennes et virales engageant le pronostic vital ou d'issue fatale (grade ⩾ 4) ont été rapportées chez des patients traités par Blincyto. De plus, des réactivations d'infections virales (par exemple polyomavirus [BK]) ont été observées. L'incidence d'infections graves était plus élevée chez les patients ayant un score de performance ECOG initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2. Pour la prise en charge clinique des infections, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC) :

Dans l'étude clinique pivot (N = 189), des réactions graves de SRC ont été rapportées chez 0,5 % des patients, le délai médian de survenue étant de 2 jours. Pour la prise en charge clinique du SRC, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Élévation des enzymes hépatiques :

Dans l'étude clinique pivot (N = 189), des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 27,5 % des patients. Des effets indésirables graves et de grade ⩾ 3 (tels qu'augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et augmentation de la bilirubinémie) ont été observés respectivement chez 2,1 % et 15,3 % des patients. Le délai médian jusqu'au premier événement était de 3 jours à compter du début du traitement d'initiation par Blincyto. Les effets indésirables hépatiques ont été généralement de courte durée et se sont résolus rapidement, souvent sans interruption du traitement par Blincyto. Pour la prise en charge clinique de l'élévation des enzymes hépatiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Pancréatite :

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par Blincyto dans le cadre des essais cliniques et depuis la commercialisation. Le délai médian de survenue était de 7,5 jours. Pour la prise en charge clinique de la pancréatite, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive :

La leucoencéphalopathie a été rapportée. Les patients dont l'IRM ou la TDM cérébrale était évocateur d'une leucoencéphalopathie présentaient des événements indésirables graves concomitants incluant état confusionnel, tremblement, troubles cognitifs, encéphalopathie et convulsions. Bien qu'il existe un risque de développement de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), aucun cas de LEMP n'a été rapporté dans l'étude pivot.

Population pédiatrique :

L'expérience chez les enfants et adolescents est limitée. Blincyto a été évalué dans une étude de phase I/II de recherche de dose/à doses croissantes chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire. A une dose plus élevée que la dose recommandée chez les patients adultes, un cas d'insuffisance cardiaque fatale est survenu dans le contexte d'un syndrome de lyse tumorale (SLT) et d'un syndrome de relargage de cytokines (SRC) engageant le pronostic vital, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Autres populations particulières :

L'expérience avec Blincyto chez les patients ⩾ 75 ans est limitée. En général, la sécurité a été comparable chez les patients âgés (⩾ 65 ans) et chez les patients de moins de 65 ans traités par Blincyto. Cependant, les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter des événements neurologiques graves tels que troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion.

La sécurité de Blincyto chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée.

Immunogénicité :

Dans l'étude clinique pivot (N = 189), moins de 1,4 % des patients traités par le blinatumomab était positif pour les anticorps de liaison et neutralisants antiblinatumomab. Tous les patients positifs pour les anticorps de liaison étaient également positifs pour les anticorps neutralisants antiblinatumomab. Le développement d'anticorps antiblinatumomab pourrait modifier la pharmacocinétique du blinatumomab.

En cas de suspicion de développement des anticorps antiblinatumomab ayant un effet cliniquement significatif, contacter le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché afin de discuter des tests de détection d'anticorps. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des

Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des surdosages ont été observés, dont un cas chez un patient qui a reçu une dose représentant 133 fois la dose thérapeutique recommandée de Blincyto administrée sur une courte durée. Les surdosages ont entraîné des effets indésirables qui étaient cohérents avec les réactions observées à la dose thérapeutique recommandée et consistaient notamment en fièvre, tremblements et céphalées. En cas de surdosage, la perfusion doit être interrompue temporairement et le patient doit être surveillé. La reprise du traitement par Blincyto à la dose thérapeutique correcte doit être envisagée après la résolution de toutes les toxicités et au moins 12 heures après l'interruption de la perfusion (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques (code ATC : L01XC19).

Mécanisme d'action :

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T (bi-specific T cell engager) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en liant le CD3 dans le complexe TCR (T-cell receptor) et le CD19 présent sur les cellules B saines et malignes. L'activité antitumorale de l'immunothérapie par le blinatumomab ne dépend pas des lymphocytes T portant un TCR spécifique ou des peptides antigéniques présentés par les cellules cancéreuses, mais est de nature polyclonale et indépendante des molécules HLA (human leukocyte antigen) présentes sur les cellules cibles. Le blinatumomab induit la formation d'une synapse cytolytique entre le lymphocyte T et la cellule tumorale libérant des enzymes protéolytiques pour tuer les cellules cibles en prolifération et quiescentes. Le blinatumomab est associé à une régulation positive transitoire des molécules d'adhérence cellulaire, la synthèse de protéines cytolytiques, la libération de cytokines inflammatoires et la prolifération des lymphocytes T, et entraîne l'élimination des cellules CD19+.

Effets pharmacodynamiques :

Des réponses pharmacodynamiques immunitaires uniformes ont été observées chez les patients étudiés. Pendant la perfusion intraveineuse continue de 4 semaines, la réponse pharmacodynamique a été caractérisée par une activation et une redistribution initiale des lymphocytes T, une déplétion rapide en cellules B périphériques et une élévation transitoire des cytokines. La redistribution des lymphocytes T périphériques (c'est-à-dire l'adhésion des lymphocytes T à l'endothélium vasculaire et/ou transmigration dans les tissus) est survenue après le début de la perfusion du blinatumomab ou après une augmentation de la dose. Les taux de lymphocytes T ont d'abord diminué pendant 1 à 2 jours puis sont revenus aux valeurs initiales dans les 7 à 14 jours pour la majorité des patients. Une augmentation du taux de lymphocytes T au-dessus de la valeur initiale (expansion des lymphocytes T) a été observée chez quelques patients.

Pour la majorité des patients, le taux de cellules B périphériques a diminué rapidement à une valeur indétectable pendant le traitement aux doses ⩾ 5 microgrammes/m²/jour ou ⩾ 9 microgrammes/jour. Aucune récupération des taux de cellules B périphériques pendant la période de repos de 2 semaines entre les cycles de traitement n'a été observée. Une déplétion incomplète en cellules B a été constatée aux doses de 0,5 microgrammes/m²/jour et 1,5 microgrammes/m²/jour et chez quelques patients non répondeurs à des doses plus élevées.

Les taux de cytokines incluant IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α et IFN-γ ont été mesurés et l'IL-6, l'IL-10 et l'IFN-γ étaient les plus élevés. Une élévation transitoire des taux de cytokines a été observée au cours des deux premiers jours suivant le début de la perfusion du blinatumomab. Les taux élevés de cytokines sont revenus aux valeurs initiales dans les 24 à 48 heures pendant la perfusion. Lors des cycles suivants, une élévation des cytokines est survenue chez un nombre plus faible de patients, et avec une intensité moindre que pendant les 48 heures initiales du premier cycle de traitement.

Efficacité et sécurité cliniques :

Au total, 225 patients ⩾ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire ont été exposés à Blincyto lors des études cliniques.

Blincyto a été évalué dans une étude de phase II multicentrique, en ouvert, à un seul bras, menée chez 189 patients. Les critères d'inclusion étaient : patients ⩾ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (en rechute avec une première rémission d'une durée ⩽ 12 mois lors du premier traitement de rattrapage, ou en rechute ou réfractaire après le premier traitement de rattrapage, ou en rechute dans les 12 mois suivant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et avec un taux de blastes médullaires ⩾ 10 %).

Les patients avaient reçu une prémédication avec une prophylaxie obligatoire du liquide céphalorachidien consistant en un traitement intrathécal conformément aux recommandations nationales ou institutionnelles, dans la semaine précédant le début du traitement par Blincyto. Blincyto était administré en perfusion intraveineuse continue. Lors du premier cycle, la dose initiale était de 9 microgrammes/jour pendant la semaine 1, puis de 28 microgrammes/jour pendant les 3 semaines suivantes. La dose cible de 28 microgrammes/jour était administrée lors du cycle 2 et des cycles suivants en commençant le jour 1 de chaque cycle. Une adaptation posologique était possible en cas d'événements indésirables. La population traitée incluait 189 patients ayant reçu au moins une perfusion de Blincyto ; le nombre moyen de cycles par patient était de 1,6. Les patients qui avaient répondu à Blincyto mais avaient rechuté ensuite avaient la possibilité d'être traités à nouveau par Blincyto. Chez les patients traités, l'âge médian était de 39 ans (intervalle : 18 à 79 ans, dont 25 patients ⩾ 65 ans), 64 patients sur 189 (33,9 %) avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant le traitement par Blincyto et 32 sur 189 (16,9 %) avaient reçu antérieurement plus de 2 traitements de rattrapage.

Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète/rémission complète avec récupération hématologique partielle (RC/RCh*) au cours de 2 cycles de traitement par Blincyto. Quatre-vingt-un patients sur 189 (42,9 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement, la majorité des réponses (64 sur 81) étant observée pendant le premier cycle de traitement. Dans la population âgée (⩾ 65 ans), 11 patients sur 25 (44,0 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement (cf Effets indésirables pour les données de sécurité chez les patients âgés). Quatre patients ont obtenu une RC pendant les cycles de consolidation, soit un taux cumulé de RC de 35,4 % (67/189 ; IC 95 % : 28,6 % ; 42,7 %). Trente-deux patients sur 189 (17 %) ont reçu une allogreffe de CSH pendant la RC/RCh* induite par Blincyto (voir tableau 1).

Tableau 1 : Résultats d'efficacité chez des patients ⩾ 18 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire

	n (%) n = 189	IC 95 %
Rémission complète (RC)[(1)]/ Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh*)[(2)]	81 (42,9 %)	[35,7 % ; 50,2 %]
- RC	63 (33,3 %)	[26,7 % ; 40,5 %]
- RCh*	18 (9,5 %)	[5,7 % ; 14,6 %]
Moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique[(3)]	17 (9 %)	[5,3 % ; 14,0 %]
Rémission partielle[(4)]	5 (2,6 %)	[0,9 % ; 6,1 %]
Survie sans rechute[(5)] (SSR) chez les patients présentant une RC/RCh*	5,9 mois	[4,8 à 8,3 mois]
Survie globale	6,1 mois	[4,2 à 7,5 mois]

(1) La RC était définie comme un taux de blastes médullaires ⩽ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération complète des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] > 1000/microlitre).

(2) La RCh* était définie comme un taux de blastes médullaires ⩽ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 50 000/microlitre et PNN > 500/microlitre).

(3) La moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique était définie comme un taux de blastes médullaires ⩽ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération insuffisante des valeurs de la numération sanguine : plaquettes ⩽ 50 000/microlitre et/ou PNN ⩽ 500/microlitre.

(4) La rémission partielle était définie comme un taux de blastes médullaires de 6 % à 25 % avec une diminution d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

(5) La rechute était définie comme une rechute hématologique (taux de blastes médullaires supérieur à 5 % après RC) ou comme une rechute extramédullaire.

Dans une analyse exploratoire prédéfinie, 60 des 73 patients présentant une RC/RCh* (82,2 %), chez lesquels la maladie résiduelle minimale (MRD) était évaluable, ont également obtenu une réponse de la MRD (définie comme une MRD par PCR < 1 x 10^{-4}).

Les taux de réponse ont été comparables chez les patients ayant reçu préalablement ou non une allogreffe de CSH, chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes, et il n'a pas été observé de différences substantielles dans les taux de rémission en fonction du nombre de lignes du traitement de rattrapage reçu antérieurement.

Les taux de réponses cliniques (25 % [IC 95 % : 3,2 % ; 65,1 %]) étaient plus faibles chez les patients présentant une atteinte extramédullaire hors SNC/hors testicules (définie par au moins 1 lésion ⩾ 1,5 cm) lors de la sélection (N = 8/189) que chez les patients ne présentant pas de signe d'atteinte extramédullaire (N = 181, 43,6 % [IC 95 % : 36,3 % ; 51,2 %]) (voir figure 1).

Les patients ayant les charges tumorales les plus élevées, mesurées par le pourcentage initial de cellules blastiques médullaires (⩾ 90 %) obtenaient également une réponse clinique significative avec un taux de RC/RCh* de 21,6 % (IC : 12,9 ; 32,7) (voir figure 1). Les patients ayant une faible charge tumorale (< 50 %) ont mieux répondu au traitement par Blincyto avec un taux de RC/RCh* de 72,9 % (IC : 59,7 ; 83,6).

Figure 1 : Représentation graphique du taux de RC/RCh* au cours des deux premiers cycles dans l'étude MT103-11 (analyse primaire)

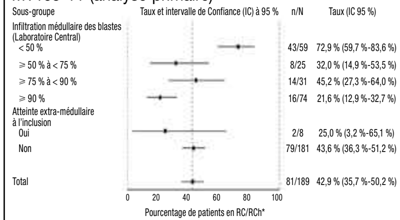

n = nombre de patients ayant obtenu une RC ou une RCh* au cours des deux premiers cycles de traitement dans le sous-groupe spécifié.

N = nombre total de patients dans le sous-groupe spécifié.

La sécurité et l'efficacité de Blincyto ont été évaluées dans une étude de phase II multicentrique, en ouvert, à doses croissantes, menée chez 36 patients (patients ⩾ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute après au moins un traitement d'induction et un traitement de consolidation ou ayant une maladie réfractaire avec > 5 % de blastes médullaires, un score de performance ECOG ⩽ 2, une espérance de vie ⩾ 12 semaines et qui n'avaient pas reçu d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) au cours des 6 semaines précédant le début du traitement par Blincyto, d'allogreffe de CSH au cours des 3 mois précédant le début du traitement par Blincyto ou de traitement antérieur par Blincyto). Quinze patients sur 36 (41,7 %) avaient reçu une allogreffe de CSH avant de recevoir Blincyto. Le taux de RC/RCh* a été de 69,4 % (25 patients sur 36, RC : 15 patients [41,7 % ; IC 95 % : 25,5 % ; 59,2 %] ; RCh* : 10 patients [27,8 % ; IC 95 % : 14,2 % ; 45,2 %]). Dans la population âgée (⩾ 65 ans), 4 patients sur 5 (80,0 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement (cf Effets indésirables pour les données de sécurité chez les patients âgés). Vingt-deux patients sur 25 (88 %) ayant obtenu une rémission hématologique complète ont également présenté des réponses de la maladie résiduelle minimale (définie comme une MRD par PCR < 1 x 10^{-4}). La durée médiane de rémission a été de 8,9 mois et la médiane de survie sans rechute (SSR) de 7,6 mois. La médiane de survie globale (SG) a été de 9,8 mois.

Les données sont limitées chez les patients présentant une LAL à précurseur B en première rechute tardive, définie comme une rechute survenant plus de 12 mois après la première rémission ou plus de 12 mois après une allogreffe de CSH au cours de la première rémission. Dans les essais cliniques, 88,9 % (8/9) des patients présentant une première rechute tardive comme définie dans chaque essai ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement avec 62,5 % (6/9) obtenant une réponse de la MRD et avec 37,5 % (3/9) recevant une allogreffe de CSH après le traitement par Blincyto. La médiane de survie globale (SG) était de 17,7 mois (IC 3,1 - non évaluable).

Population pédiatrique :

L'expérience chez les enfants et adolescents est limitée, cf Effets indésirables.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Blincyto chez les enfants de 1 mois à moins de 18 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins une fois par an et, si nécessaire, le RCP sera mise à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez les patients adultes, la pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire sur une échelle de doses allant de 5 à 90 microgrammes/m²/jour (correspondant environ aux doses de 9 à 162 microgrammes/jour). Après une perfusion intraveineuse continue, la concentration sérique à l'état d'équilibre (Css) était atteinte en un jour et était restée stable au cours du temps. L'augmentation des valeurs moyennes de la Css était à peu près dose-proportionnelle sur l'intervalle des doses testées. Aux doses cliniques de 9 microgrammes/jour et 28 microgrammes/jour dans le traitement de la LAL en rechute ou réfractaire, la Css moyenne (ET) était respectivement de 211 (258) pg/mL et 621 (502) pg/mL.

Distribution :

Le volume de distribution moyen (ET) estimé sur la base de la phase terminale (Vz) était de 4,52 (2,89) L lors de la perfusion intraveineuse continue de blinatumomab.

Biotransformation :

La voie métabolique du blinatumomab n'a pas été caractérisée. Comme les autres protéines thérapeutiques, il est vraisemblable que le blinatumomab soit catabolisé en petits peptides et acides aminés.

Élimination :

La clairance systémique moyenne (ET) estimée lors d'une perfusion intraveineuse continue chez les patients recevant le blinatumomab dans les études cliniques était de 2,92 (2,83) L/heure. La demi-vie moyenne (ET) était de 2,11 (1,42) heures. Des quantités négligeables de blinatumomab ont été excrétées dans les urines aux doses cliniques testées.

Poids, surface corporelle, sexe et âge :

Une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique du blinatumomab. Les résultats semblent indiquer que l'âge (18 à 80 ans), le sexe, le poids (44 à 134 kg) et la surface corporelle (1,39 à 2,57 m²) n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du blinatumomab. L'expérience avec le blinatumomab chez les adultes pesant moins de 45 kg est très limitée.

Insuffisance rénale :

Aucune étude formelle pharmacocinétique du blinatumomab n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les analyses pharmacocinétiques ont montré une différence dans les valeurs moyennes de la clairance du blinatumomab d'environ 2 fois entre les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, une variabilité inter-patients élevée a été mise en évidence (CV% allant jusqu'à 95,6 %), et chez les patients présentant une insuffisance rénale, les valeurs de la clairance étaient pour l'essentiel dans l'intervalle observé chez les patients ayant une fonction rénale normale ; par conséquent, la fonction rénale ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les résultats cliniques.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude formelle pharmacocinétique du blinatumomab chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a été réalisée. Les taux d'ALAT et d'ASAT initiaux ont été utilisés pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du blinatumomab. L'analyse pharmacocinétique de population a semblé indiquer qu'il n'y avait pas d'association entre les taux d'ALAT ou d'ASAT et la clairance du blinatumomab.

Population pédiatrique :

L'expérience chez les enfants et adolescents est limitée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données des études de toxicologie en administration répétée menées avec le blinatumomab et avec l'anticorps murin de substitution ont confirmé les effets pharmacologiques attendus (incluant une libération de cytokines, des diminutions des taux de leucocytes, une déplétion en cellules B, des diminutions des lymphocytes T, une diminution de la cellularité dans les tissus lymphoïdes). Ces modifications ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction avec le blinatumomab n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal réalisée chez la souris, il a été observé un passage limité de la molécule murine de substitution à travers la barrière placentaire (rapport des concentrations sériques fœtale/maternelle < 1 %), sans que ceci induise une toxicité embryonnaire ou fœtale ou une tératogénicité. Les déplétions en cellules B et T attendues ont été observées chez les souris gestantes, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez les fœtus. Aucune étude de l'effet du traitement sur la fertilité n'a été réalisée. Les études de toxicologie menées avec l'anticorps murin de substitution n'ont pas mis en évidence d'effets sur les organes reproducteurs mâles ou femelles.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Flacons non ouverts : 5 ans.

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée :

La stabilité physicochimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. Si elle n'est pas diluée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée (poche à perfusion préparée) :

La stabilité physicochimique après dilution a été démontrée pendant 10 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 96 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, les poches à perfusion préparées doivent être utilisées immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation aseptique :

Des conditions aseptiques doivent être assurées lors

de la préparation de la perfusion. La préparation de Blincyto :
- doit être réalisée en conditions aseptiques par du personnel formé conformément aux règles des bonnes pratiques concernant en particulier la préparation aseptique des médicaments administrés par voie parentérale ;
- doit être réalisée sous hotte à flux laminaire ou dans une enceinte de sécurité biologique en prenant les précautions habituelles pour la manipulation sécurisée des agents intraveineux.

Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation et l'administration figurant dans cette section afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage).

Instructions particulières à prendre en compte pour une préparation correcte :
- Une solution (stabilisant) est fournie dans la boîte de Blincyto et sert à tapisser l'intérieur de la poche à perfusion préremplie avant l'ajout de la solution reconstituée de Blincyto. **Ne pas utiliser cette solution (stabilisant) pour la reconstitution de la poudre pour solution à diluer de Blincyto.**
- Le volume total de la solution reconstituée et diluée de Blincyto sera supérieur au volume qui doit être administré au patient (240 mL). Ceci pour tenir compte du volume mort de la ligne de perfusion intraveineuse et garantir que le patient recevra la dose complète de Blincyto.
- Lors de la préparation d'une poche à perfusion, éliminer tout l'air présent dans la poche à perfusion. Cela est particulièrement important en cas d'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire.
- Utiliser les volumes spécifiques indiqués dans les instructions ci-dessous pour la reconstitution et la dilution afin de minimiser les erreurs de calcul.

Autres instructions :
- Blincyto est compatible avec les poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Spécifications de la pompe : la pompe à perfusion utilisée pour administrer la solution pour perfusion de Blincyto doit être programmable, verrouillable et équipée d'une alarme. Ne pas utiliser de pompes élastomériques.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation de la solution pour perfusion :

Des instructions spécifiques pour la reconstitution et la dilution sont présentées pour chaque dose et durée de perfusion. Vérifier la dose et la durée de perfusion de Blincyto prescrites et se reporter à la section appropriée ci-dessous pour la préparation de la perfusion. Suivre les étapes pour la reconstitution de Blincyto et la préparation de la poche à perfusion.

a) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h ;
b) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h ;
c) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h ;
d) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h ;
e) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h ;
f) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h ;
g) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h ;
h) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h.

Avant la préparation, vérifier que le matériel suivant est disponible :

Dose	Durée de perfusion (h)	Débit de perfusion (mL/h)	Nombre de boîtes de Blincyto
9 µg/jour	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/jour	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Les matériels suivants sont également nécessaires, mais ne sont pas inclus dans la boîte :
- Seringues stériles à usage unique.
- Aiguille(s) 21-23 G (recommandées).
- Eau pour préparations injectables.
- Poche à perfusion de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
  - Pour minimiser le nombre de transferts aseptiques, utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL. **Les calculs de la dose de Blincyto sont basés sur un volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
  - Utiliser uniquement des poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Tubulure intraveineuse en polyoléfine, en PVC sans DEHP ou en EVA munie d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.
  - Vérifier que la tubulure est compatible avec la pompe à perfusion.

a) Préparation de Blincyto 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. A l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 0,83 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

b) Préparation de Blincyto 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. A l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 1,7 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

c) Préparation de Blincyto 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. A l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 2,5 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

d) Préparation de Blincyto 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser deux flacons de poudre pour solution à diluer de Blincyto. A l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 3,3 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion (2,0 mL à partir d'un flacon et 1,3 mL à partir du second flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

e) Préparation de Blincyto 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. A l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 2,6 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

f) Préparation de Blincyto 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer les flacons de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser deux flacons de poudre pour solution à diluer de Blincyto. A l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,2 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion (2,7 mL à partir d'un flacon et 2,5 mL à partir du second flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

g) Préparation de Blincyto 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h :
1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser trois flacons de poudre pour solution à diluer de Blincyto. A l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**

- **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
- Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.

4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 8 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion (2,8 mL à partir de chacun des deux premiers flacons et 2,4 mL à partir du troisième flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

h) Préparation de Blincyto 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h :

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser quatre flacons de poudre pour solution à diluer de Blincyto. A l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de Blincyto avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de Blincyto avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de Blincyto de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 10,7 mL de Blincyto reconstitué dans la poche à perfusion (2,8 mL à partir de chacun des trois premiers flacons et 2,3 mL à partir du quatrième flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le restant de la solution reconstituée de Blincyto.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

Pour les instructions concernant l'administration, voir la rubrique Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1047/001 ; CIP 3400955013471 (2015, RCP rév 18.09.17).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894121299 (flacon) : 2628,254 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe BV, Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

BOLINAN®
crospovidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2 g (blanc) : Pots de 15 ou de 40.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Crospovidone (DCI) .... 2 g

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de riz, silice colloïdale, arôme abricot (arôme artificiel composé d'alpha-pinène, de bêta-pinène, de sabinène, de limonène, de caproate d'allyle, de linalol, de gamma-nonalactone, de gamma-indécalactone et de vanilline, et adsorbé sur gomme arabique, maltodextrine et sorbitol), saccharine sodique, acide citrique monohydraté.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

4 comprimés par jour à prendre au moment des repas, délayés dans un demi-verre d'eau.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la crospovidone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce traitement est un complément des règles hygiéno-diététiques ; éviter en particulier les légumes secs (lentilles, flageolets, pois), certains légumes verts (choux, choux de Bruxelles, bettes...). Ces troubles disparaissent habituellement en moins de 15 jours.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments administrés par voie orale : diminution de l'absorption de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).
- Elvitégravir : diminution de près de moitié des concentrations d'elvitégravir en cas d'absorption simultanée. Décaler les prises (au moins deux heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte est possible.

ALLAITEMENT :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Exceptionnellement des réactions d'hypersensibilité ont été décrites : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adsorbant intestinal (code ATC : A07BC ; A : appareil digestif et métabolisme).

Bolinan est un protecteur de la muqueuse digestive. Bolinan est radiotransparent ; il permet les investigations radiologiques sans arrêt du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La crospovidone ne franchit pas la barrière intestinale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930752920 (1970/91, RCP rév 20.02.17) 15 cp.
3400931444909 (1970/91, RCP rév 20.02.17) 40 cp.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Promédical.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

BONDRONAT®
acide ibandronique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer (transparente, incolore) *pour perfusion (IV) à 2 mg :* Flacon de 2 ml, boîte unitaire.

Solution à diluer (limpide, incolore) *pour perfusion (IV) à 6 mg :* Flacon de 6 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Acide ibandronique (DCI) sodique monohydraté exprimé en acide ibandronique .... 2 mg
ou 6 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide acétique (99 %), acétate de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Bondronat est indiqué chez l'adulte pour :

- La prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.
- Le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les patients traités par Bondronat doivent recevoir la notice et la carte patient.

Le traitement par Bondronat doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers.

POSOLOGIE :

Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses :

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie IV administré toutes les 3 à 4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Une durée de perfusion plus courte (c'est-à-dire 15 minutes) doit être pratiquée uniquement chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Il n'y a pas de données disponibles décrivant l'utilisation d'une durée de perfusion plus courte chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Les prescripteurs doivent se référer au paragraphe « Insuffisants rénaux » pour connaître les recommandations sur la posologie et l'administration de Bondronat chez ces patients.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs :

Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté, au besoin avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. En général, les patients présentant des métastases osseuses ostéolytiques nécessitent des doses inférieures à celles des patients présentant une hypercalcémie d'origine humorale.

Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ⩾ 3 mmol/l ou ⩾ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique.

Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg, mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

* Remarque : la calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l) = calcémie (mmol/l) − [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8

ou

calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl) = calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 − albumine (g/dl)].

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

Bondronat solution à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse sur 2 heures.

Populations particulières :

Insuffisants hépatiques :

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisants rénaux :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (50 ⩽ Clcr < 80 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (30 ⩽ Clcr < 50 ml/min) ou sévère (Clcr < 30 ml/min), et atteints d'un cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie décrites ci-dessous doivent être suivies (cf Pharmacocinétique) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	Volume de perfusion* et durée de perfusion**
50 ⩽ Clcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
30 ⩽ Clcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

* Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %.

** Administration toutes les 3 à 4 semaines.

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

Le contenu du flacon doit être utilisé comme suit :

- Prévention des complications osseuses : le contenu du flacon doit être ajouté à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 100 ml de solution de dextrose à 5 % et doit être perfusé pendant au moins 15 minutes. Voir également la rubrique ci-dessus pour la posologie chez les insuffisants rénaux.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs : le contenu du flacon doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 500 ml de solution de dextrose à 5 % et doit être perfusé pendant 2 heures.

A usage unique. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée. Bondronat solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse.

Il faut veiller à ne pas administrer Bondronat solution à diluer pour perfusion par voie intra-artérielle ou périveineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients présentant des troubles du métabolisme osseux et minéral : L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être efficacement traités avant de débuter le traitement des métastases osseuses par Bondronat. Il est important d'assurer à tous les patients des apports adaptés en calcium et en vitamine D. Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et/ou de vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Réaction/choc anaphylactique :

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse. Lorsque Bondronat est administré par voie intraveineuse, une assistance médicale adaptée et des mesures de surveillance doivent être accessibles rapidement. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité/allergique sévère, l'injection doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié instauré.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bondronat dans des indications en oncologie (cf Effets indésirables).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bondronat chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.

- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bondronat. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bondronat.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bondronat doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

Ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient. Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Insuffisants rénaux : Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de détérioration de la fonction rénale lors d'un traitement au long cours par Bondronat. Néanmoins, en fonction de l'état clinique du patient, la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées chez les patients traités par Bondronat (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisants hépatiques : En l'absence de données cliniques, des recommandations posologiques ne peuvent être données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisants cardiaques : L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates : La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres bisphosphonates.

Excipients à effet notoire : Bondronat est essentiellement sans sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P_{450} et où il ne s'est pas non plus révélé inducteur du système du cytochrome P_{450} hépatique chez le rat (cf Pharmacocinétique). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

La prudence est conseillée lorsque des bisphosphonates sont administrés en même temps que des aminosides, les deux substances étant susceptibles d'abaisser les taux sériques calciques pour des périodes prolongées. D'autre part, il faut veiller à l'existence éventuelle d'une hypomagnésémie simultanée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu. Par conséquent, Bondronat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse. Bondronat ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FÉCONDITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide ibandronique chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, l'acide ibandronique a diminué la fécondité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fécondité à des doses quotidiennes élevées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on ne s'attend pas à ce que Bondronat ait un effet même négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables rapportés les plus graves sont réaction/choc anaphylactique, fractures atypiques du fémur, ostéonécrose de la mâchoire et inflammation oculaire (cf paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs est associé le plus fréquemment à une augmentation de la température. Moins fréquemment, une calcémie abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale (hypocalcémie) est rapportée.

Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'est nécessaire, les symptômes disparaissant après quelques heures/jours.

Dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, le traitement est associé le plus fréquemment à une asthénie suivie d'une hausse de la température corporelle et de céphalées.

Liste des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables issus des études pivots de phase III (traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale : 311 patients traités par Bondronat 2 mg ou 4 mg ; prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses : 152 patients traités par Bondronat 6 mg), et de l'expérience depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1 10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors d'une administration intraveineuse de Bondronat

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection
Peu fréquent	Cystite, vaginite, candidose orale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent	Néoplasme cutané bénin
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, trouble de la crase sanguine
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité[1], bronchospasme[1], œdème de Quincke[1], réaction/choc anaphylactique[1][2]
Fréquence indéterminée	Exacerbation d'asthme
Affections endocriniennes	
Fréquent	Troubles parathyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie[2]
Peu fréquent	Hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil, anxiété, humeur labile
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertige, dysgueusie (altération du goût)
Peu fréquent	Troubles cérébrovasculaires, lésion nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie, hyperesthésie, paresthésie péribuccale, parosmie
Affections oculaires	
Fréquent	Cataracte
Rare	Inflammation oculaire[1][2]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Surdité
Affections cardiaques	
Fréquent	Bloc de branche
Peu fréquent	Ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pharyngite
Peu fréquent	Œdème pulmonaire, stridor
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire
Peu fréquent	Gastroentérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Trouble cutané, ecchymoses
Peu fréquent	Rash, alopécie
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson[1], érythème polymorphe[1], dermatite bulleuse[1]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire, douleur osseuse
Rare	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires[1]
Très rare	Ostéonécrose de la mâchoire[1][2], ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates)[1]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire, kyste rénal
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Douleur pelvienne
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, syndrome pseudogrippal, œdème périphérique, asthénie, polydipsie
Peu fréquent	Hypothermie
Investigations	
Fréquent	Augmentation des Gamma-GT, augmentation de la créatinine
Peu fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Lésion, douleur au site d'injection

(1) Identifié depuis la commercialisation.

(2) Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Hypocalcémie :

La diminution de l'excrétion rénale de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse des taux sériques de phosphates qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale.

Syndrome pseudogrippal :

Un syndrome pseudogrippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'a été nécessaire, les symptômes ayant disparu après quelques heures/jours.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

Inflammation oculaire :

Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéite, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique.

Réaction/choc anaphylactique :

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, aucun cas d'intoxication aiguë par Bondronat solution à diluer pour perfusion n'a été rapporté.

Étant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes cibles de la toxicité, la surveillance des fonctions rénale et hépatique s'impose. Toute hypocalcémie avec symptômes cliniques est à corriger par l'administration IV de gluconate de calcium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate (code ATC : M05BA06).

L'acide ibandronique appartient au groupe des composés bisphosphonates agissant spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de la grande affinité des bisphosphonates pour les constituants minéraux osseux. Les bisphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, bien que le mécanisme exact de leur action ne soit pas encore éclairci.

In vivo, l'acide ibandronique prévient la perte osseuse induite expérimentalement par l'inhibition des fonctions gonadiques, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits tumoraux. L'inhibition de la résorption endogène de l'os a également été documentée par des études cinétiques au ^{45}Ca et par le relargage de tétracycline radioactive préalablement incorporée dans le squelette.

Des doses d'acide ibandronique considérablement plus élevées que les doses pharmacologiquement actives n'ont eu aucun effet sur la minéralisation osseuse.

La résorption osseuse due aux pathologies malignes se caractérise par une ostéolyse osseuse excessive qui n'est pas compensée par une ostéoformation appropriée. L'acide ibandronique inhibe sélectivement l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption osseuse et donc les complications squelettiques de la pathologie maligne.

Études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs :

Les études cliniques dans l'hypercalcémie d'étiologie maligne ont démontré que l'action inhibitrice de l'acide ibandronique sur l'ostéolyse d'origine tumorale et spécifiquement sur l'hypercalcémie d'origine tumorale est caractérisée par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium.

Dans l'intervalle thérapeutique recommandé, les taux de réponse suivants et intervalles de confiance ci-dessous ont été démontrés lors d'essais cliniques chez les patients ayant une calcémie de base corrigée en fonction de l'albumine ⩾ 3 mmol/l et une hydratation correcte.

Dose d'acide ibandronique	% de patients répondeurs	Intervalle de confiance à 90 %
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Chez ces patients et à ces posologies, le délai médian pour normaliser la calcémie était de 4 à 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine au-dessus de 3,0 mmol/l) était de 18 à 26 jours.

Études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses :

Les études cliniques conduites chez des patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses ont montré une inhibition dose-dépendante de l'ostéolyse, basée sur les marqueurs de la résorption osseuse, ainsi qu'un effet dose-dépendant sur les événements osseux.

La prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses par Bondronat 6 mg IV a été évaluée dans un essai de phase III, randomisé, contrôlé *versus* placebo, d'une durée de 96 semaines. Les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses confirmées radiologiquement ont été randomisées pour recevoir soit un placebo (158 patientes) soit Bondronat 6 mg (154 patientes). Les résultats de cet essai sont résumés ci-dessous.

Critère principal d'efficacité :

Le principal critère de jugement de l'essai a été le taux de morbidité osseuse par période (SMPR). Ce critère composite a inclus les événements osseux (SRE) suivants :

- Radiothérapie osseuse pour le traitement des fractures/menaces de fracture.
- Chirurgie osseuse pour traitement de fractures.
- Fractures vertébrales.
- Fractures non vertébrales.

L'analyse du SMPR a été ajustée en fonction du temps et a pris en compte le fait qu'un ou plusieurs événements survenant pendant une période unique de 12 semaines pouvaient être potentiellement reliés. Pour l'analyse, les événements multiples ont donc été comptabilisés une seule fois. Les données de cette étude ont mis en évidence un avantage significatif de Bondronat 6 mg IV par rapport au placebo en terme de réduction des

SRE, mesurée d'après le SMPR ajusté en fonction du temps (p = 0,004). Par rapport au groupe placebo, le nombre de SRE a également significativement diminué et le risque de SRE a été réduit de 40 % (risque relatif : 0,6 ; p = 0,003) dans le groupe Bondronat 6 mg.
Le tableau 2 résume les résultats concernant l'efficacité.
Tableau 2 : Résultats concernant l'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Ensemble des événements osseux (SRE)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valeur de p
SMPR (par patiente-année)	1,48	1,19	p = 0,004
Nombre d'événements (par patiente)	3,64	2,65	p = 0,025
Risque relatif de SRE	-	0,60	p = 0,003

Critères secondaires d'efficacité :
Par comparaison au placebo, Bondronat 6 mg IV a entraîné une amélioration statistiquement significative du score de douleur osseuse. Pendant toute la durée de l'étude, le score de la douleur est resté constamment inférieur à la valeur initiale, il s'est accompagné d'une diminution significative de la consommation d'antalgiques. La détérioration de la qualité de vie a été significativement inférieure chez les patientes traitées par Bondronat comparé aux patientes sous placebo.
Le tableau 3 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.
Tableau 3 : Résultats concernant les critères secondaires d'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valeur de p
Douleur osseuse*	0,21	− 0,28	p < 0,001
Consommation d'antalgiques*	0,90	0,51	p = 0,083
Qualité de vie*	− 45,4	− 10,3	p = 0,004

* Modification moyenne entre la valeur initiale et la dernière évaluation.
Chez les patientes traitées par Bondronat, les marqueurs urinaires de la résorption osseuse (pyridinoline et désoxypyridinoline) ont nettement diminué, de façon statistiquement significative par rapport au placebo.
La tolérance de Bondronat administré par perfusion de 15 minutes a été comparée à celle rapportée avec une perfusion de 1 heure au cours d'une étude incluant 130 patients atteints de cancer du sein métastatique. Aucune différence n'a été observée sur les paramètres de la fonction rénale. Le profil général des effets indésirables de l'acide ibandronique après une perfusion de 15 minutes était comparable au profil connu d'une perfusion administrée sur une période plus longue, et aucun nouveau signal de tolérance lié à la durée de perfusion de 15 minutes n'a été identifié.
Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.
Population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique) :
La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après une perfusion de 2 heures de 2, 4 et 6 mg, la pharmacocinétique de l'acide ibandronique est linéaire.
Distribution :
Après passage systémique, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50 % de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % aux doses thérapeutiques, et donc les interactions médicamenteuses par déplacement sont peu probables.
Biotransformation :
Aucun métabolisme de l'acide ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.
Élimination :
La fourchette des demi-vies apparentes observées est large et dépend de la dose et de la sensibilité de la méthode de dosage, mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 60 heures. Toutefois, les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10 % des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale. Il n'a pas été observé d'accumulation systémique lorsque l'acide ibandronique a été administré par voie intraveineuse une fois toutes les 4 semaines pendant 48 semaines aux patients ayant des métastases osseuses.
La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60 % de la clairance totale et elle est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.
La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus, l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P_{450} et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P_{450} hépatique chez le rat.
Pharmacocinétique chez les populations particulières :
- Sexe : la biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide ibandronique sont similaires chez l'homme et chez la femme.
- Race : aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Très peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.
- Insuffisants rénaux : l'exposition à l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée à la clairance de la créatinine (Clcr). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr moyenne estimée = 21,2 ml/min), l'$AUC_{0\text{-}24\,h}$ moyenne ajustée à la dose est augmentée de 110 % par rapport à celle des volontaires sains. Dans l'étude de pharmacocinétique WP18551, après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 6 mg (perfusion de 15 minutes), l'$AUC_{0\text{-}24\,h}$ moyenne a augmenté de 14 % et 86 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (moyenne estimée Clcr = 68,1 ml/min) et modérée (moyenne estimée Clcr = 41,2 ml/min), comparé aux volontaires sains (moyenne estimée Clcr = 120 ml/min). La Cmax moyenne n'a pas augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et a augmenté de 12 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.
  Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (50 ⩽ Clcr < 80 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (30 ⩽ Clcr < 50 ml/min) ou sévère (Clcr < 30 ml/min), et atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration) : on ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé de la circulation par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique. De plus, comme la liaison de l'acide ibandronique aux protéines plasmatiques est approximativement de 87 % aux doses thérapeutiques, l'hypoprotéinémie chez les insuffisants hépatiques sévères est peu susceptible de conduire à des augmentations de la fraction libre plasmatique cliniquement significatives.
- Personnes âgées (cf Posologie/Mode d'administration) : dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (cf supra : Insuffisants rénaux).
- Population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie) : on ne dispose pas de données sur l'utilisation de Bondronat chez les patients de moins de 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique. Comme avec les autres bisphosphonates, le rein a été identifié comme le principal organe cible de la toxicité systémique.
Potentiel mutagène et carcinogène :
Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.
Toxicité de la reproduction :
Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct, ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie intraveineuse. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg/jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux attendus avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas naturelle (dystocie), une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale) et dentaires chez la génération F1 chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS
Pour éviter des incompatibilités potentielles, Bondronat solution à diluer pour perfusion ne sera dilué que dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou une solution de glucose à 5 %.
Bondronat ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant reconstitution : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après reconstitution :
Durée de conservation : 24 heures.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les conditions de conservation et d'utilisation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement excéder 24 heures entre + 2 °C et + 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/96/012/004 ; CIP 3400936565869 (1997, RCP rév 25.04.16) 1 flacon 2 mg.
EU /1/96/012/011 ; CIP 3400936348578 (2003, RCP rév 25.04.16) 1 flacon 6 mg.
Prix : 286,12 € (1 flacon de solution à 6 mg).
Solution à diluer pour perfusion à 6 mg : Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses ». Collect.
Solution à diluer pour perfusion à 2 mg : Collect.
Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6, Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7-1 TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

BONVIVA® comprimé
acide ibandronique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 150 mg (oblong ; portant la mention « BNVA » sur une face et « 150 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 1 et de 3, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Sel sodique monohydraté d'acide ibandronique, exprimé en acide ibandronique (DCI) .... 150 mg
Excipients : lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, crospovidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol 6000.
Excipient à effet notoire : lactose anhydre (154,6 mg/cp, équivalent à 162,75 mg de lactose monohydraté).

DC INDICATIONS
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture (cf Pharmacodynamie).
Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée ; l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 150 mg une fois par mois.
Il est préconisé de toujours prendre le comprimé à la même date chaque mois.
Bonviva doit être pris le matin à jeun (après un jeûne d'au moins 6 heures) et 1 heure avant la première prise d'aliments ou de boissons (autre que l'eau) de la journée (cf Interactions) ou la prise de tout autre médicament ou supplément (y compris le calcium) par voie orale.
En cas d'oubli de la dose mensuelle, il faut avertir la patiente de prendre un comprimé de Bonviva 150 mg le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, sauf si l'intervalle avant la prise suivante est de moins d'une semaine. La patiente reviendra ensuite à son rythme mensuel d'administration, aux dates initialement prévues.
Si l'intervalle avant la prise suivante est de moins d'une semaine, la patiente attendra la date de la prise suivante puis poursuivra son rythme mensuel d'administration, aux dates prévues.
La patiente ne doit pas prendre deux comprimés la même semaine.
Les patientes doivent être supplémentées en calcium et/ou en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de Bonviva, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.
Populations particulières :
- Insuffisants rénaux :
  En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de Bonviva n'est pas recommandée chez les patientes présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min.
- Insuffisants hépatiques :
  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- Personnes âgées (> 65 ans) :
  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas d'utilisation spécifique de Bonviva chez l'enfant de moins de 18 ans, et Bonviva n'a pas été étudié dans cette population (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau (180 à 240 ml d'eau du robinet ou eau faiblement minéralisée), la patiente se tenant droite, en position assise ou debout. Une eau avec une forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. En cas de doute sur un niveau potentiellement élevé de calcium dans l'eau du robinet (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille faiblement minéralisée.
Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant l'heure qui suit la prise de Bonviva.
L'eau est la seule boisson pouvant être prise avec Bonviva.
Les patientes ne doivent pas mâcher ou sucer le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie.
- Anomalies de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie.
- Incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Hypocalcémie :
L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débuter le traitement par Bonviva. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent aussi être efficacement traités. Il est important d'assurer à toutes les patientes des apports adéquats en calcium et en vitamine D.
Irritations gastro-intestinales :
Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Compte tenu de ces effets irritants possibles et d'un potentiel d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque Bonviva est administré chez des patients présentant des problèmes actifs du tractus gastro-intestinal haut (i.e. œsophage de Barrett, dysphagie, autres maladies œsophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères).
Des effets indésirables, tels qu'œsophagites, ulcères œsophagiens et érosions de l'œsophage, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par bisphosphonates oraux. Dans certains cas, ces effets indésirables ont été sévères et ont nécessité une hospitalisation, avec rarement des saignements ou compliqués par une sténose ou une perforation œsophagienne. Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères semble être plus grand chez des patients qui ne respectent pas les instructions de prise du comprimé et/ou qui continuent de prendre des bisphosphonates oraux après avoir développé des symptômes suggérant une irritation œsophagienne. Les patients doivent être particulièrement attentifs et être capables de respecter les instructions pour la prise du comprimé (cf Posologie/Mode d'administration). Les médecins doivent être vigilants quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. Ils doivent donner comme instruction aux patients d'arrêter le traitement par Bonviva et de consulter s'ils présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures épigastriques.
Alors qu'aucune augmentation du risque n'a été observée au cours des essais cliniques contrôlés, des ulcères gastriques et duodénaux, dont certains sévères et avec complications, ont été rapportés sous bisphosphonates oraux depuis la commercialisation.
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les bisphosphonates étant tous deux associés à une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise en cas d'administration concomitante.

Ostéonécrose de la mâchoire :
Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bonviva pour ostéoporose (cf Effets indésirables).
L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.
Un examen buccodentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bonviva chez les patients présentant des facteurs de risque.
Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :
- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale), et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène buccodentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bonviva. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bonviva.
La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bonviva doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.
Ostéonécrose du conduit auditif externe :
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.
Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient. Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Insuffisance rénale :
En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de Bonviva n'est pas recommandée chez les patientes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (cf Pharmacocinétique).
Intolérance au galactose :
Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase, ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et où il ne s'est pas non plus révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (cf Pharmacocinétique). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.
- Suppléments de calcium, antiacides et certains médicaments administrés par voie orale contenant des cations polyvalents :
  Les suppléments de calcium, les antiacides et certains médicaments administrés par voie orale contenant des cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer) sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de Bonviva. Par conséquent, les patientes doivent s'abstenir de prendre d'autres médicaments par voie orale pendant au moins 6 heures avant et pendant 1 heure après la prise de Bonviva.
- Acide acétylsalicylique ou AINS :
  L'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates étant associés à une irritation gastro-intestinale, une attention particulière doit être apportée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihistaminiques (H_2) ou inhibiteurs de la pompe à protons :
  Dans l'étude BM 16549, étude comparant la prise de Bonviva une fois par jour et une fois par mois, sur plus des 1500 patientes incluses, respectivement 14 % et 18 % des patientes étaient sous antihistaminiques (H_2) ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) après un an et deux ans de traitement. Chez ces patientes, la fréquence des troubles digestifs hauts a été similaire chez les patientes traitées par Bonviva 150 mg une fois par mois et chez celles recevant de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour.
  Chez des volontaires sains de sexe masculin et chez des femmes ménopausées, l'administration intraveineuse de ranitidine a augmenté d'environ 20 % la biodisponibilité de l'acide ibandronique, probablement du fait d'une réduction de l'acidité gastrique. Toutefois, comme cette augmentation reste dans les limites de variabilité normale de la biodisponibilité de l'acide ibandronique, aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire lorsque Bonviva est administré avec des antagonistes des récepteurs H_2 ou d'autres substances actives qui élèvent le pH gastrique.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
La biodisponibilité orale de l'acide ibandronique est généralement réduite en présence d'aliments. En particulier les produits contenant du calcium, y compris le lait, et d'autres cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer) sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de Bonviva, comme cela a été observé dans les études chez l'animal. Par conséquent, les patientes doivent être à jeun depuis au moins 6 heures lorsqu'elles prennent Bonviva et elles doivent rester à jeun pendant l'heure suivant la prise de Bonviva (cf Posologie/Mode d'administration).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bonviva est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer.
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'administration de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.
Bonviva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage de l'acide ibandronique dans le lait maternel n'est pas connu. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse.
Bonviva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide ibandronique chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, l'acide ibandronique a diminué la fertilité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fertilité à des doses quotidiennes élevées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on ne s'attend pas à ce que Bonviva ait un effet, même négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus graves rapportés sont les réactions/chocs anaphylactiques, les fractures atypiques du fémur, les ostéonécroses de la mâchoire, les irritations gastro-intestinales, les inflammations oculaires (cf le paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des arthralgies et des symptômes pseudogrippaux. Ces symptômes apparaissent habituellement lors de la première administration. Ils sont généralement de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières (cf infra paragraphe « Syndrome pseudogrippal »).
Liste des effets indésirables :
Une liste complète des effets indésirables connus est présentée dans le tableau 1.
La tolérance d'un traitement oral par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour a été évaluée chez 1251 patientes incluses dans 4 études cliniques contrôlées versus placebo, dont la grande majorité provenait de l'étude pivot évaluant l'efficacité antifracturaire sur trois ans (MF 4411).
Dans l'étude BM 16549, étude effectuée sur 2 ans dans l'ostéoporose postménopausique, la tolérance globale de Bonviva 150 mg une fois par mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour. Le pourcentage de patientes ayant présenté un effet indésirable a été respectivement à un an et deux ans de 22,7 % et 25,0 % sous Bonviva 150 mg une fois par mois. Dans la plupart des cas, ces effets n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.
Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA et catégories de fréquence.
Les catégories de fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Bonviva 150 mg une fois par mois ou par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16549 et MF 4411 et depuis la commercialisation

Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Exacerbation de l'asthme
	Rare	Réactions d'hypersensibilité
	Très rare	Réaction/choc anaphylactique[(1)(2)]
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections oculaires	Rare	Inflammation oculaire[(1)(2)]
Affections gastro-intestinales[(1)]	Fréquent	Œsophagite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées
	Peu fréquent	Œsophagites incluant ulcérations ou sténoses de l'œsophage et dysphagie, vomissements, flatulences
	Rare	Duodénite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Rare	Angio-œdème, œdème de la face, urticaire
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson[(2)], érythème polymorphe[(2)], dermatite bulleuse[(2)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs musculosquelettiques, crampe musculaire, raideur musculaire
	Peu fréquent	Douleurs dorsales
	Rare	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires[(2)]
	Très rare	Ostéonécrose de la mâchoire[(1)(2)], ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates)[(2)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Syndrome pseudogrippal[(1)]
	Peu fréquent	Fatigue

(1) Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous.
(2) Identifié depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés :
Affections gastro-intestinales :
L'étude conduite avec Bonviva une fois par mois a inclus des patientes ayant des antécédents digestifs, notamment ulcère gastroduodénal sans hémorragie ou hospitalisation récentes, ainsi que des patients ayant une dyspepsie ou un reflux contrôlés par un traitement. Chez ces patientes, il n'y a pas eu de différence d'incidence des effets indésirables digestifs hauts entre les deux schémas posologiques, 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour.
Syndrome pseudo-grippal :
Le syndrome pseudogrippal inclut des effets tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.
Ostéonécrose de la mâchoire :
Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.
Inflammation oculaire :
Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéite, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique.
Réaction/choc anaphylactique :
Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par Bonviva. Toutefois, d'après les connaissances acquises sur cette classe médicamenteuse, un surdosage par voie orale peut conduire à des effets indésirables au niveau de la partie haute du tube digestif (tels que : embarras gastrique, dyspepsie, œsophagite, gastrite ou ulcère) ou à une hypocalcémie. Du lait ou des anti-acides doivent être administrés pour chélater Bonviva et les effets indésirables doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester assise ou debout.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates (code ATC : M05BA06).
Mécanisme d'action :
L'acide ibandronique est un bisphosphonate très puissant appartenant à la classe des amino-bisphosphonates, qui agissent sélectivement sur le tissu osseux et inhibent spécifiquement l'activité des ostéoclastes sans affecter directement la formation osseuse. Il n'interfère pas avec le recrutement des ostéoclastes. L'acide ibandronique conduit progressivement à un gain net de masse osseuse et à une diminution de l'incidence des fractures en diminuant chez la femme ménopausée le remodelage osseux excessif jusqu'aux valeurs observées avant la ménopause.
Effets pharmacodynamiques :
L'action pharmacodynamique de l'acide ibandronique consiste à inhiber la résorption osseuse. In vivo, l'acide ibandronique prévient la destruction osseuse provoquée expérimentalement par l'arrêt de la fonction gonadique, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits de tumeurs. Chez de jeunes rats (en croissance rapide), la résorption osseuse endogène est également inhibée, ce qui conduit à une masse osseuse normale augmentée par comparaison aux animaux non traités.
Les modèles animaux confirment que l'acide ibandronique est un inhibiteur très puissant de l'activité ostéoclastique. Chez des rats en phase de croissance, il n'est pas apparu d'altération de la minéralisation même à des doses supérieures à 5000 fois la dose nécessaire au traitement de l'ostéoporose.
L'administration à long terme, aussi bien quotidienne qu'intermittente (intervalles prolongés sans administration) chez le rat, le chien et le singe, s'est accompagnée de la formation d'un nouveau tissu osseux de qualité normale et de résistance mécanique identique ou augmentée même à des doses toxiques. Chez l'homme, l'efficacité d'un traitement quotidien et intermittent (périodes de 9-10 semaines sans administration) par l'acide ibandronique a été confirmée dans un essai clinique (MF 4411), au cours duquel l'acide ibandronique a démontré son efficacité antifracturaire.
Dans des modèles animaux, l'acide ibandronique a induit des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse, incluant une diminution des marqueurs biochimiques urinaires de la dégradation du collagène osseux (tels que la désoxypyridinoline et les N-télopeptides du collagène de type I [NTX]).
Lors d'une étude de bioéquivalence de phase 1 menée chez 72 patientes ménopausées ayant reçu au total quatre doses orales de 150 mg à intervalles de 28 jours, l'inhibition du CTX sérique a été observée dès le premier jour suivant la première administration (inhibition médiane : 28 %), l'inhibition maximale médiane (69 %) étant atteinte 6 jours plus tard. Après les 3e et 4e administrations, l'inhibition maximale médiane du 6e jour après

la prise a été de 74 %, l'inhibition médiane diminuant à 56 % 28 jours après la 4[e] administration. L'interruption du traitement a été associée à l'arrêt de l'inhibition des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse.

Efficacité clinique :

Afin d'identifier les femmes ayant un risque augmenté de fractures ostéoporotiques, les facteurs de risque indépendants tels que, par exemple, une DMO basse, l'âge, des antécédents personnels de fractures, des antécédents familiaux de fractures, un remodelage osseux important et un indice de masse corporel faible, doivent être pris en considération.

Bonviva 150 mg une fois par mois :

- Densité minérale osseuse (DMO) :

  Au cours d'une étude multicentrique, en double insu, effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose post-ménopausique (T-score < − 2,5 DS à l'inclusion ; BM 16549), Bonviva 150 mg une fois par mois s'est montré au moins aussi efficace sur l'augmentation de la DMO que l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour.

  Ceci a été démontré par l'analyse principale d'efficacité à un an et confirmé par l'analyse à deux ans (tableau 2).

  Tableau 2 : Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO à un an (analyse principale) et à deux ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16549

Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95 %]	Données à 1 an		Données à 2 ans	
	Ac iband * 2,5 mg 1 fois/jour (N = 318)	Bonviva 150 mg 1 fois/mois (N = 320)	Ac iband * 2,5 mg 1 fois/jour (N = 294)	Bonviva 150 mg 1 fois/mois (N = 291)
Lombaire [L2-L4]	3,9 [3,4 ; 4,3]	4,9 [4,4 ; 5,3]	5,0 [4,4 ; 5,5]	6,6 [6,0 ; 7,1]
Hanche totale	2,0 [1,7 ; 2,3]	3,1 [2,8 ; 3,4]	2,5 [2,1 ; 2,9]	4,2 [3,8 ; 4,5]
Col du fémur	1,7 [1,3 ; 2,1]	2,2 [1,9 ; 2,6]	1,9 [1,4 ; 2,4]	3,1 [2,7 ; 3,6]
Trochanter	3,2 [2,8 ; 3,7]	4,6 [4,2 ; 5,1]	4,0 [3,5 ; 4,5]	6,2 [5,7 ; 6,7]

* Acide ibandronique.

  De plus, dans une analyse prévue de façon prospective, l'augmentation de la DMO lombaire sous Bonviva 150 mg une fois par mois a été significativement supérieure à celle observée sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour à un an (p = 0,002) et à deux ans (p < 0,001).

  A un an (analyse principale), la DMO lombaire a été supérieure ou égale à sa valeur à l'inclusion (définition des patients répondeurs) chez 91,3 % des patientes sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 84 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (p = 0,005). A deux ans, 93,5 % des patientes ont été définies comme répondeurs sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 86,4 % sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (p = 0,004).

  A un an, la DMO de la hanche totale a été supérieure ou égale à sa valeur à l'inclusion chez 90,0 % des patientes sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 76,7 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (p < 0,001). A deux ans, 93,4 % des patientes ont été définies comme répondeurs sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 78,4 % sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (p < 0,001).

  En utilisant un critère plus strict, combinant la DMO lombaire et la DMO hanche totale, 83,9 % et 65,7 % des patientes respectivement sous Bonviva 150 mg une fois par mois et sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ont été définies comme répondeurs à un an (p < 0,001). A deux ans, 87,1 % et 70,5 % des patientes respectivement sous Bonviva 150 mg une fois par mois et sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ont été définies comme répondeurs (p < 0,001).

- Marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

  Une réduction cliniquement pertinente des taux sériques de CTX a été observée à tous les temps de mesure (3, 6, 12 et 24 mois). A un an (analyse principale), la variation médiane de CTX par rapport à l'inclusion a été respectivement de − 76 % et − 67 % dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour. A deux ans, la variation médiane a été de − 68 % et − 62 % respectivement dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour.

  Ont été définies comme répondeurs les patientes ayant une diminution du CTX sérique ⩾ 50 % par rapport à l'inclusion. A un an, 83,5 % des patientes sous Bonviva 150 mg une fois par mois ont été définies comme répondeurs versus 73,9 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (p = 0,006). A deux ans, 78,7 % et 65,6 % des patientes ont été répondeurs respectivement dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour (p = 0,002).

  Compte tenu des résultats de l'étude BM 16549, Bonviva 150 mg une fois par mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour pour réduire le risque de fractures.

Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour :

Une diminution statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales radiographiques morphométriques et fractures vertébrales cliniques a été démontrée au cours de l'étude antifracturaire, initiale, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans (MF 4411, tableau 3). Dans cette étude, deux schémas posologiques par voie orale de l'acide ibandronique ont été évalués : 2,5 mg une fois par jour et, à titre exploratoire, le schéma 20 mg intermittent. L'acide ibandronique a été administré 60 minutes avant l'absorption des premiers aliments ou boissons de la journée (période de jeûne après la prise). L'étude a inclus des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d'une population non ménopausée (T-score) au niveau d'au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent d'une à quatre fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. L'efficacité a été évaluée chez 2928 patientes.

L'acide ibandronique, à la posologie de 2,5 mg par jour, a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. A cette posologie, la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite de 62 % (p = 0,0001) à la fin de la 3[e] année de l'étude. Le risque relatif a été réduit de 61 % après 2 ans de traitement (p = 0,0006). Une différence statistiquement significative n'a pas été établie après 1 an de traitement (p = 0,056). L'effet antifracture a été constant sur toute la durée de l'étude, sans indication de diminution de l'effet thérapeutique avec le temps.

L'incidence des fractures vertébrales cliniques a été également significativement réduite de 49 % (p = 0,011). Le puissant effet sur les fractures vertébrales a été confirmé par une diminution statistiquement significative de la réduction de la taille, par comparaison au placebo (p < 0,0001).

Tableau 3 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (%, IC à 95 %)

	Placebo (N = 974)	Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois/jour (N = 977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62 % [40,9 ; 75,1]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56 % [7,5 ; 11,7]	4,68 % [3,2 ; 6,2]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		49 % [14,03 ; 69,49]
Incidence de fracture vertébrale clinique	5,33 % [3,73 ; 6,92]	2,75 % [1,61 ; 3,89]
DMO lombaire - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	1,26 % [0,8 ; 1,7]	6,54 % [6,1 ; 7,0]
DMO hanche totale - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	− 0,69 % [− 1,0 ; − 0,4]	3,36 % [3,0 ; 3,7]

L'efficacité de l'acide ibandronique a été en outre évaluée dans l'analyse d'un sous-groupe de patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à − 2,5. La réduction du risque de fracture vertébrale était cohérente avec celle observée dans la population totale.

Tableau 4 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (%, IC à 95 %) chez les patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à − 2,5

	Placebo (N = 587)	Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois/jour (N = 575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59 % [34,5 ; 74,3]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54 % [9,53 ; 15,55]	5,36 % [3,31 ; 7,41]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		50 % [9,49 ; 71,91]
Incidence de fracture vertébrale clinique	6,97 % [4,67 ; 9,27]	3,57 % [1,89 ; 5,24]
DMO lombaire - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	1,13 % [0,6 ; 1,7]	7,01 % [6,5 ; 7,6]
DMO hanche totale - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	− 0,70 % [− 1,1 ; − 0,2]	3,59 % [3,1 ; 4,1]

Dans la population totale de l'étude MF 4411, il n'a pas été observé de réduction pour les fractures non vertébrales, cependant la forme quotidienne d'acide ibandronique s'est avérée efficace dans une sous-population à haut risque (T-score < − 3 pour la DMO au col fémoral), où il a été observé une réduction de 69 % du risque de fracture non vertébrale.

Le traitement quotidien à la dose de 2,5 mg a conduit à des augmentations progressives de la DMO vertébrale et non vertébrale.

L'augmentation sur trois ans de la DMO lombaire a été de 5,3 % par comparaison au placebo et de 6,5 % par comparaison à la valeur initiale. Au niveau de la hanche, les augmentations par comparaison à la valeur initiale ont été de 2,8 % pour le col du fémur, 3,4 % pour la hanche totale et 5,5 % pour le trochanter.

Comme attendu, il a été observé un retour aux valeurs préménopausiques des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (tels que CTX urinaire et ostéocalcine sérique), la réduction maximale étant atteinte en l'espace de 3 à 6 mois.

Une réduction cliniquement significative de 50 % des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse a été observée dès le premier mois du traitement par l'acide ibandronique 2,5 mg.

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose postménopausique.

L'analyse histologique des biopsies osseuses réalisées après deux et trois ans de traitement chez des femmes ménopausées a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation.

Population pédiatrique :

(Cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Bonviva n'a pas été étudié en pédiatrie, en conséquence aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible dans cette population.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les principaux effets pharmacologiques de l'acide ibandronique sur l'os ne sont pas directement liés aux concentrations plasmatiques observées, comme l'ont démontré diverses études réalisées chez l'animal et chez l'homme.

Absorption :

L'absorption de l'acide ibandronique au niveau de la partie haute du tube digestif est rapide après administration orale et les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose jusqu'à une prise orale de 50 mg ; au-delà de cette dose, les concentrations augmentent de façon plus importante que dose-dépendante. Les concentrations plasmatiques maximales observées ont été atteintes en 0,5 à 2 heures (médiane 1 heure) chez le sujet à jeun et la biodisponibilité absolue a été d'environ 0,6 %. L'absorption est diminuée lorsque le produit est pris avec des aliments ou des boissons (autres que l'eau). La biodisponibilité est réduite d'environ 90 % quand l'acide ibandronique est administré avec un petit déjeuner standard, par comparaison à la biodisponibilité observée chez les sujets à jeun. La biodisponibilité n'est pas significativement réduite si l'acide ibandronique est pris 60 minutes avant la première absorption d'aliments de la journée. La biodisponibilité et les gains en termes de DMO sont réduits lorsque des aliments ou des boissons sont pris moins de 60 minutes après l'absorption orale de l'acide ibandronique.

Distribution :

Après exposition systémique initiale, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50 % de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85-87 % (déterminée in vitro aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

Biotransformation :

Aucun métabolisme de l'acide ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.

Élimination :

La fraction absorbée de l'acide ibandronique est éliminée de la circulation par absorption osseuse (estimée à 40-50 % chez les femmes ménopausées), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein. La fraction non absorbée de l'acide ibandronique est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

L'intervalle des demi-vies apparentes observées est large mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 72 heures. Les valeurs calculées dépendant largement de la durée de l'étude, de la dose administrée et de la sensibilité de la méthode de dosage, la demi-vie terminale réelle est vraisemblablement beaucoup plus longue, comme pour les autres bisphosphonates. Les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10 % des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60 % de la clairance totale et est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus, l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

- Sexe :

  La biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide ibandronique sont similaires chez l'homme et chez la femme.

- Race :

  Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.

- Insuffisants rénaux :

  La clairance rénale de l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine.

  Comme observé lors de l'étude BM 16549 au cours de laquelle la majorité des patientes était atteinte d'insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min).

  Chez des insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ayant reçu quotidiennement 10 mg d'acide ibandronique per os pendant 21 jours, les concentrations plasmatiques ont été 2 à 3 fois plus élevées que chez des sujets à fonction rénale normale et la clairance totale de l'acide ibandronique a été de 44 ml/min. Après administration intraveineuse de 0,5 mg, les valeurs de la clairance totale, de la clairance rénale et de la clairance non rénale ont été respectivement réduites de 67 %, 77 % et 50 % chez les insuffisants rénaux sévères, mais cette augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la tolérance. En raison d'une expérience clinique limitée, l'administration de Bonviva n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). La pharmacocinétique de l'acide ibandronique n'a pas été évaluée chez des patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par d'autres moyens que l'hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ces patients étant inconnue, celui-ci ne doit pas être utilisé chez ces patients.

- Insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration) :

  On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

- Personnes âgées (cf Posologie/Mode d'administration) :

  Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

- Pédiatrie (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie) :

  Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Bonviva chez ces patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets toxiques, par exemple des signes d'atteinte rénale, n'ont été observés chez le chien qu'à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et ils ont peu de signification clinique.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.

Toxicité de la reproduction :

Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie orale. Chez le rat, il n'existait pas d'effets indésirables sur le développement de la génération F1 à un niveau d'exposition correspondant à au moins 35 fois l'exposition chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg/jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/265/003 ; CIP 3400937165785 (RCP rév 21.04.16) 1 cp à 150 mg.
EU /1/03/265/004 ; CIP 3400937165846 (RCP rév 21.04.16) 3 cp à 150 mg.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, Royaume-Uni.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

BONVIVA ® solution injectable

acide ibandronique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (claire, limpide) *à 3 mg/3 ml :* Seringue préremplie de 3 ml + 1 aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Sel sodique monohydraté
d'acide ibandronique
exprimé en acide ibandronique (DCI) .... 3 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau ppi.

La concentration en acide ibandronique dans la solution injectable est de 1 mg par ml.

DC INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture (cf Pharmacodynamie).

Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée ; l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les patients traités par Bonviva doivent recevoir la notice et la carte patient.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée d'acide ibandronique est de 3 mg, administrée par une injection intraveineuse en 15 à 30 secondes, tous les 3 mois.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

En cas d'oubli, l'injection doit être pratiquée dès que possible. Les injections suivantes devront ensuite être planifiées tous les 3 mois à compter de la date de la dernière injection.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de Bonviva, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Populations particulières :

- Insuffisant rénal :
  En raison de données limitées chez ces patientes lors des études cliniques, l'utilisation de Bonviva IV n'est pas recommandée chez les patientes présentant une créatinine sérique > 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou une clairance de la créatinine (mesurée ou estimée) < 30 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une créatinine sérique ⩽ 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou par une clairance de la créatinine (mesurée ou estimée) ⩾ 30 ml/min.
- Insuffisant hépatique :
  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- Personne âgée (> 65 ans) :
  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas d'utilisation spécifique de Bonviva chez l'enfant de moins de 18 ans, et Bonviva n'a pas été étudié dans cette population (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration par voie intraveineuse en 15 à 30 secondes, tous les trois mois.

Respecter strictement l'administration par voie intraveineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Administration inadéquate :

Toutes les précautions doivent être prises afin de ne pas administrer Bonviva IV par voie intra-artérielle ou périveineuse, car cela pourrait entraîner une lésion tissulaire.

Hypocalcémie :

Comme les autres bisphosphonates intraveineux, Bonviva IV peut entraîner une diminution transitoire de la calcémie.

L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débuter le traitement par Bonviva IV. Les autres troubles du métabolisme phosphocalcique doivent aussi être efficacement traités avant de débuter le traitement par Bonviva IV.

Toutes les patientes doivent recevoir des apports adéquats en calcium et en vitamine D.

Réaction/choc anaphylactique :

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Lorsque Bonviva est administré par voie intraveineuse, une assistance médicale adaptée et des mesures de surveillance doivent être accessibles rapidement. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité/allergique sévère, l'injection doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié instauré.

Insuffisance rénale :

Les patientes prenant des traitements concomitants ou présentant des maladies associées, susceptibles d'avoir des effets rénaux, doivent être régulièrement surveillées pendant le traitement.

En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de Bonviva IV n'est pas recommandée chez les patientes ayant une créatinine sérique > 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou une clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance cardiaque :

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bonviva pour ostéoporose (cf Effets indésirables).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen buccodentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bonviva chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale), et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à avoir une bonne hygiène buccodentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bonviva. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bonviva.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bonviva doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

Ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient. Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Sodium :

Bonviva est essentiellement sans sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et où il ne s'est pas révélé non plus inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (cf Pharmacocinétique). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Bonviva est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer.

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'administration de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Bonviva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'acide ibandronique dans le lait maternel n'est pas connu. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse.

Bonviva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide ibandronique chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, l'acide ibandronique a diminué la fertilité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fertilité à des doses quotidiennes élevées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on ne s'attend pas à ce que Bonviva ait un effet, même négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus graves rapportés sont les réactions/chocs anaphylactiques, les fractures atypiques du fémur, les ostéonécroses de la mâchoire, les irritations gastro-intestinales, les inflammations oculaires (voir le paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des arthralgies et des symptômes pseudogrippaux. Ces symptômes apparaissent habituellement lors de la première administration. Ils sont généralement de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières (voir le paragraphe « Syndrome pseudogrippal »).

Liste des effets indésirables :

Une liste complète des effets indésirables connus est présentée dans le tableau 1.

La tolérance d'un traitement oral par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour a été évaluée chez 1251 patientes incluses dans 4 études cliniques contrôlées versus placebo, dont la grande majorité provenait de l'étude pivot évaluant l'efficacité antifracturaire sur trois ans (MF 4411).

Dans l'étude pivot BM 16550, effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose postménopausique, la tolérance globale de Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour. Le pourcentage de patientes ayant présenté un effet indésirable a été respectivement à un an et deux ans de 26,0 % et 28,6 % sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois. Dans la plupart des cas, ces effets n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA et catégories de fréquence.

Les catégories de fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois ou par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16550 et MF 4411 et depuis la commercialisation

Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Exacerbation de l'asthme
	Rare	Réactions d'hypersensibilité
	Très rare	Réaction/choc anaphylactique[1][2]
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	Rare	Inflammation oculaire[1][2]
Affections vasculaires	Peu fréquent	Phlébite et thrombophlébite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Gastrite, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Rare	Angio-œdème, œdème de la face, urticaire
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson[2], érythème polymorphe[2], dermatite bulleuse[2]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs musculosquelettiques, douleurs dorsales
	Peu fréquent	Douleurs osseuses
	Rare	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires[2]
	Très rare	Ostéonécrose de la mâchoire[1][2], ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates)[2]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Syndrome pseudogrippal[1], fatigue
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection, asthénie

(1) Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous.

(2) Identifié depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Syndrome pseudo-grippal :

Le syndrome pseudogrippal inclut des effets tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

Inflammation oculaire :

Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéite, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique.

Réaction/choc anaphylactique :

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par Bonviva.

D'après les connaissances acquises sur cette classe médicamenteuse, un surdosage par voie intraveineuse peut conduire à une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie. Des réductions cliniquement significatives des taux de calcium, phosphore et magnésium doivent être corrigées respectivement par une administration intraveineuse de gluconate de calcium, potassium ou phosphate de sodium, et sulfate de magnésium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates (code ATC : M05BA06).

Mécanisme d'action :

L'acide ibandronique est un bisphosphonate très puissant appartenant à la classe des amino-bisphosphonates, qui agissent sélectivement sur le tissu osseux et inhibent spécifiquement l'activité des ostéoclastes sans affecter directement la formation osseuse. Il n'interfère pas avec le recrutement des ostéoclastes. L'acide ibandronique conduit progressivement à un gain net de masse osseuse et à une diminution de l'incidence des fractures en diminuant chez la femme ménopausée le remodelage osseux excessif jusqu'aux valeurs observées avant la ménopause.

Effets pharmacodynamiques :

L'action pharmacodynamique de l'acide ibandronique consiste à inhiber la résorption osseuse. In vivo, l'acide ibandronique prévient la destruction osseuse provoquée expérimentalement par l'arrêt de la fonction gonadique, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits de tumeurs. Chez de jeunes rats (en croissance rapide), la résorption osseuse endogène est également inhibée, ce qui conduit à une masse osseuse normale augmentée par comparaison aux animaux non traités.

Les modèles animaux confirment que l'acide ibandronique est un inhibiteur très puissant de l'activité ostéoclastique. Chez des rats en phase de croissance, il n'est pas apparu d'altération de la minéralisation même à des doses supérieures à 5000 fois la dose nécessaire au traitement de l'ostéoporose.

L'administration à long terme, aussi bien quotidienne qu'intermittente (intervalles prolongés sans administration) chez le rat, le chien et le singe s'est accompagnée de la formation d'un nouveau tissu osseux de qualité normale et de résistance mécanique identique ou augmentée même à des doses toxiques. Chez l'Homme, l'efficacité d'un traitement quotidien et intermittent (périodes de 9 à 10 semaines sans administration) par l'acide ibandronique a été confirmée dans un essai clinique (MF 4411), au cours duquel l'acide ibandronique a démontré son efficacité antifracturaire.

Dans des modèles animaux, l'acide ibandronique a induit des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse, incluant une diminution des marqueurs biochimiques urinaires de la dégradation du collagène osseux (tels que la désoxypyridinoline et les N-télopeptides du collagène de type I [NTX]).

Chez les femmes ménopausées, les doses orales quotidienne et intermittente ainsi que les doses intraveineuses de l'acide ibandronique induisent des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse.

Une injection intraveineuse de Bonviva a réduit les taux sériques des C-télopeptides de la chaîne alpha du collagène de type I (CTX) en 3 à 7 jours après le début du traitement et a réduit les taux d'ostéocalcine en 3 mois.

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose postménopausique.

L'analyse histologique des biopsies osseuses, réalisées après deux et trois ans de traitement par l'acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour et par des doses IV intermittentes allant jusqu'à 1 mg tous les 3 mois chez des femmes ménopausées, a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation. Une diminution de la résorption osseuse et un os de qualité normale sans défaut de minéralisation ont également été observés après 2 ans de traitement par Bonviva IV 3 mg.

Efficacité clinique :

Afin d'identifier les femmes ayant un risque augmenté de fractures ostéoporotiques, les facteurs de risque indépendants tels que, par exemple, une DMO basse, l'âge, des antécédents personnels de fractures, des antécédents familiaux de fractures, un remodelage osseux important et un indice de masse corporel faible, doivent être pris en considération.

Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois :

- Densité minérale osseuse (DMO) :

  Au cours d'une étude de non-infériorité multicentrique, en double insu, randomisée, effectuée sur 2 ans chez des femmes ménopausées (1386 femmes âgées de 55 à 80 ans) atteintes d'ostéoporose (T-score < – 2,5 DS à l'inclusion) [BM 16550], Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois s'est montré au moins aussi efficace que l'acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour. Ceci a été démontré par l'analyse principale d'efficacité à 1 an et confirmé par l'analyse à 2 ans (tableau 2).

  L'analyse principale d'efficacité à 1 an, confirmée par les données à 2 ans de l'étude BM 16550, a démontré la non-infériorité du schéma d'administration IV 3 mg tous les 3 mois comparé au traitement oral de 2,5 mg 1 fois par jour, sur l'augmentation de la DMO lombaire, hanche totale, col du fémur et trochanter (tableau 2).

Tableau 2 : Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO à 1 an (analyse principale) et à 2 ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16550

Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale % [IC à 95 %]	Données à 1 an		Données à 2 ans	
	Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois/jour (N = 377)	Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois (N = 365)	Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois/jour (N = 334)	Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois (N = 334)
Lombaire [L2-L4]	3,8 [3,4 ; 4,2]	4,8 [4,5 ; 5,2]	4,8 [4,3 ; 5,4]	6,3 [5,7 ; 6,8]
Hanche totale	1,8 [1,5 ; 2,1]	2,4 [2,0 ; 2,7]	2,2 [1,8 ; 2,6]	3,1 [2,6 ; 3,6]
Col du fémur	1,6 [1,2 ; 2,0]	2,3 [1,9 ; 2,7]	2,2 [1,8 ; 2,7]	2,8 [2,3 ; 3,3]
Trochanter	3,0 [2,6 ; 3,4]	3,8 [3,2 ; 4,4]	3,5 [3,0 ; 4,0]	4,9 [4,1 ; 5,7]

De plus, dans une analyse prévue de façon prospective, l'augmentation de la DMO lombaire sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois a été significativement supérieure à celle observée sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour à 1 an ($p < 0,001$) et à 2 ans ($p < 0,001$).

A 1 an, la DMO lombaire a augmenté ou s'est maintenue (définition des patients répondeurs) chez 92,1 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois versus 84,9 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour ($p = 0,002$). A 2 ans, la DMO lombaire a augmenté ou s'est maintenue chez 92,8 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois versus 84,7 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour ($p = 0,001$).

A 1 an, la DMO de la hanche totale a augmenté ou s'est maintenue (définition des patients répondeurs) chez 82,3 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois versus 75,1 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour ($p = 0,02$). A 2 ans, 85,6 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois ont été définies comme répondeurs versus 77,0 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour ($p = 0,004$).

En utilisant un critère combinant la DMO lombaire et la DMO de la hanche totale, 76,2 % et 67,2 % des patientes respectivement sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois et sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour ont été définies comme répondeurs à 1 an ($p = 0,007$). A 2 ans, 80,1 % et 68,8 % des patientes respectivement sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois et sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour ont été définies comme répondeurs ($p = 0,001$).

- Marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

  Une réduction cliniquement pertinente des taux sériques de CTX a été observée à tous les temps de mesure. A 1 an, la variation médiane de CTX par rapport à l'inclusion a été respectivement de – 58,6 % et – 62,6 % dans les groupes IV 3 mg tous les 3 mois et oral 2,5 mg 1 fois par jour. En outre, 64,8 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois ont été définies comme répondeurs (diminution du CTX sérique ⩾ 50 % par rapport à l'inclusion) versus 64,9 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour. La diminution du CTX sérique s'est maintenue au cours de la 2[e] année, et plus de la moitié des patientes ont été identifiées comme répondeurs dans les deux groupes de traitement.

  Compte tenu des résultats de l'étude BM 16550, Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l'acide ibandronique oral 2,5 mg 1 fois par jour pour réduire le risque de fractures.

Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois par jour :

Une diminution statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales radiographiques morphométriques et fractures vertébrales cliniques a été démontrée au cours de l'étude antifracturaire, initiale, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans (MF 4411, tableau 3). Dans cette étude, 2 schémas posologiques par voie orale de l'acide ibandronique ont été évalués : 2,5 mg 1 fois par jour et, à titre exploratoire, le schéma 20 mg intermittent. L'acide ibandronique a été administré 60 minutes avant l'absorption des premiers aliments ou boissons de la journée (période de jeûne après la prise). L'étude a inclus des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d'une population non ménopausée (T-score) au niveau d'au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent de 1 à 4 fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. L'efficacité a été évaluée chez 2928 patientes. L'acide ibandronique, à la posologie de 2,5 mg par jour, a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. A cette posologie, la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite de 62 % ($p = 0,0001$) à la fin de la 3[e] année de l'étude. Le risque relatif a été réduit de 61 % après 2 ans de traitement ($p = 0,0006$). Une différence statistiquement significative n'a pas été établie après 1 an de traitement ($p = 0,056$). L'effet antifracture a été constant sur toute la durée de l'étude, sans indication de diminution de l'effet thérapeutique avec le temps.

L'incidence des fractures vertébrales cliniques a été également significativement réduite de 49 % à 3 ans ($p = 0,011$). Le puissant effet sur les fractures vertébrales a été confirmé par une diminution statistiquement significative de la réduction de la taille, par comparaison au placebo ($p < 0,0001$).

Tableau 3 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (%, IC à 95 %)

	Placebo (N = 974)	Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois/jour (N = 977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62 % [40,9 ; 75,1]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56 % [7,5 ; 11,7]	4,68 % [3,2 ; 6,2]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		49 % [14,03 ; 69,49]
Incidence de fracture vertébrale clinique	5,33 % [3,73 ; 6,92]	2,75 % [1,61 ; 3,89]
DMO lombaire - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	1,26 % [0,8 ; 1,7]	6,54 % [6,1 ; 7,0]
DMO hanche totale - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	– 0,69 % [– 1,0 ; – 0,4]	3,36 % [3,0 ; 3,7]

L'efficacité de l'acide ibandronique a été en outre évaluée dans l'analyse d'un sous-groupe de patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à – 2,5 (tableau 4). La réduction du risque de fracture vertébrale était cohérente avec celle observée dans la population totale.

Tableau 4 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (%, IC à 95 %) chez les patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à – 2,5

	Placebo (N = 587)	Acide ibandronique 2,5 mg 1 fois/jour (N = 575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59 % [34,5 ; 74,3]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54 % [9,53 ; 15,55]	5,36 % [3,31 ; 7,41]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		50 % [9,49 ; 71,91]
Incidence de fracture vertébrale clinique	6,97 % [4,67 ; 9,27]	3,57 % [1,89 ; 5,24]
DMO lombaire - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	1,13 % [0,6 ; 1,7]	7,01 % [6,5 ; 7,6]
DMO hanche totale - évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3[e] année	– 0,70 % [– 1,1 ; – 0,2]	3,59 % [3,1 ; 4,1]

Dans la population totale de l'étude MF 4411, il n'a pas été observé de réduction pour les fractures non vertébrales, cependant la forme quotidienne d'acide ibandronique s'est avérée efficace dans une sous-population à haut risque (T-score < – 3 pour la DMO au col fémoral), où il a été observé une réduction de 69 % du risque de fracture non vertébrale.

Le traitement oral quotidien de l'acide ibandronique 2,5 mg a conduit à des augmentations progressives de la DMO vertébrale et non vertébrale.

L'augmentation sur 3 ans de la DMO lombaire a été de 5,3 % par comparaison au placebo et de 6,5 % par comparaison à la valeur initiale. Au niveau de la hanche, les augmentations par comparaison à la valeur initiale ont été de 2,8 % pour le col du fémur, 3,4 % pour la hanche totale et 5,5 % pour le trochanter.

Comme attendu, il a été observé un retour aux valeurs préménopausiques des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (tels que CTX urinaire et ostéocalcine sérique), la réduction maximale étant atteinte en l'espace de 3 à 6 mois avec l'acide ibandronique 2,5 mg 1 fois par jour.

Une réduction cliniquement significative de 50 % des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse a été observée dès le 1[er] mois du traitement par l'acide ibandronique 2,5 mg.

Population pédiatrique :

(Cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Bonviva n'a pas été étudié en pédiatrie, en conséquence aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible dans cette population.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les principaux effets pharmacologiques de l'acide ibandronique sur l'os ne sont pas directement liés aux concentrations plasmatiques observées, comme l'ont démontré diverses études réalisées chez l'animal et chez l'homme.

Les concentrations plasmatiques de l'acide ibandronique augmentent de façon dose-dépendante après administration IV de 0,5 mg à 6 mg.

Absorption : Non applicable.

Distribution : Après exposition systémique initiale, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50 % de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85 % à 87 % (déterminée in vitro aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

Biotransformation : Aucun métabolisme de l'acide ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.

Élimination :

L'acide ibandronique est éliminé de la circulation sanguine par absorption osseuse (estimée à 40-50 % chez les femmes ménopausées), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein.

L'intervalle des demi-vies apparentes observées est large, la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 72 heures. Les valeurs calculées dépendant largement de la durée de l'étude, de la dose administrée et de la sensibilité de la méthode de dosage, la demi-vie terminale réelle est vraisemblablement beaucoup plus longue, comme pour les autres bisphosphonates. Les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10 % des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60 % de la clairance totale et est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus, l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

- Sexe :

  La pharmacocinétique de l'acide ibandronique est similaire chez l'homme et chez la femme.

- Race :

  Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Les données disponibles sur les patients d'origine africaine sont limitées.

- Insuffisants rénaux :

  La clairance rénale de l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine (Clcr).

  Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr ⩾ 30 ml/min).

  Chez des insuffisants rénaux sévères (Clcr < 30 ml/min) ayant reçu quotidiennement 10 mg d'acide ibandronique per os pendant 21 jours, les concentrations plasmatiques ont été 2 à 3 fois plus élevées que chez des sujets à fonction rénale normale et la clairance totale de l'acide ibandronique a été de 44 ml/min. Après administration intraveineuse de 0,5 mg d'acide ibandronique, les valeurs de la clairance totale, de la clairance rénale et de la clairance non rénale ont été respectivement réduites de 67 %, 77 % et 50 % chez les insuffisants rénaux sévères, mais cette augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la tolérance. En raison d'une expérience clinique limitée, l'administration de Bonviva n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). La pharmacocinétique de l'acide ibandronique a été évaluée chez un petit nombre de patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ce type de patients non traités par hémodialyse est inconnue. En conséquence, compte tenu des données disponibles limitées, l'acide ibandronique ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal.

- Insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration) :

  On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

- Personnes âgées (cf Posologie/Mode d'administration) :
  Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, la fonction rénale est le seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).
- Pédiatrie (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie) :
  Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Bonviva chez ces patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets toxiques, par exemple des signes d'atteinte rénale, n'ont été observés chez le chien qu'à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et ils ont peu de signification clinique.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.

Toxicité de la reproduction :

Des études spécifiques avec le schéma d'administration IV tous les 3 mois n'ont pas été réalisées. Dans les études réalisées avec le schéma d'administration IV quotidien, il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct, ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin. Chez le rat, le gain de poids de la génération F1 a été ralenti. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg/jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les autres effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

DP INCOMPATIBILITÉS

Bonviva solution injectable ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lorsque le médicament est administré par l'intermédiaire d'une ligne de perfusion existante, le soluté de perfusion doit être limité à une solution saline isotonique ou à une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %). Ceci s'applique également aux solutions utilisées pour rincer l'aiguille à ailettes et d'autres dispositifs.

Toute solution injectable non utilisée, seringue et aiguille doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

Les points suivants doivent être scrupuleusement respectés en ce qui concerne l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets tranchants :
- Les aiguilles et seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un récipient pour objets tranchants et piquants (récipient jetable résistant à la perforation).
- Tenir ce récipient hors de la portée des enfants.
- Éviter de jeter dans les ordures ménagères le récipient contenant les objets tranchants et piquants.
- Respecter les instructions des professionnels de santé pour le recyclage de ce récipient conformément aux exigences locales.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/265/005 ; CIP 3400937687188 (RCP rév 21.04.16).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, Royaume-Uni.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

BOOSTRIXTETRA

Voir :

VACCIN BOOSTRIXTETRA

B.O.P. ®

olivier, bouleau

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Flacon de 60.

COMPOSITION	*p cp*
Olivier, extrait aqueux sec	65 mg
Bouleau, extrait aqueux sec	95 mg

Excipients : talc, amidon de maïs, stéarate de magnésium, gomme laque, gomme arabique, kieselguhr*, saccharose, dioxyde de titane, gélatine, cire de carnauba.

* Le kieselguhr ou terre d'infusoires est une roche constituée par des carapaces siliceuses de diatomées fossiles.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes.

Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

2 comprimés le matin, 2 comprimés le midi, 2 comprimés le soir.

A prendre avec un verre d'eau légèrement minéralisée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Action laxative possible mais non constatée aux posologies indiquées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à l'abri de l'humidité, à température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930090718 (1955/89, RCP rév 22.10.14).

Non remb Séc soc.

Laboratoire PHARMASTRA

2c, rue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
67460 Souffelweyersheim
Tél : 03 88 20 02 12

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

BOSULIF ®

bosutinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (ovale et biconvexe, avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 100 » de l'autre, jaune) : Boîte de 28 (2 plaquettes de 14).

Comprimé pelliculé à 500 mg (ovale et biconvexe, avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et « 500 » de l'autre, rouge) : Boîte de 28 (2 plaquettes de 14).

COMPOSITION	*p cp*
Bosutinib (DCI) monohydrate exprimé en bosutinib	100 mg
ou	500 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), poloxamère 188, povidone (E1201), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune E172 (cp 100 mg), oxyde de fer rouge E172 (cp 500 mg).

DC INDICATIONS

Bosulif est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB), précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase [ITK(s)] et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La thérapie doit être instaurée par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de LMC.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 500 mg de bosutinib une fois par jour. Dans les essais cliniques, le traitement par bosutinib a été poursuivi jusqu'à ce que la maladie évolue ou que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Ajustements posologiques :

Lors de l'essai clinique de phase 2 portant sur des patients adultes atteints de leucémie Ph+ précédemment traitée, une augmentation de la dose à 600 mg une fois par jour (au moment des repas) a été accordée chez les patients ne présentant pas d'effets indésirables sévères ou modérés persistants, dans l'une des situations mentionnées ci-dessous. Au total, 85 patients (15,2 %) ayant commencé le traitement à $\leqslant$ 500 mg (n = 558) ont vu leur dose passer à 600 mg de bosutinib.

Situations entraînant une augmentation de la dose :
- Absence de réponse hématologique complète (RHC) dans les 8 semaines.
- Absence de réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 semaines.

Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'études et ne doivent pas être administrées.

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables :

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables non hématologiques :

En cas de développement d'une toxicité non hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à raison de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cliniquement indiqué, une nouvelle augmentation de la posologie à 500 mg une fois par jour peut être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Élévation des transaminases hépatiques : en cas d'élévation des transaminases hépatiques > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par bosutinib doit être interrompu jusqu'à un retour à un taux $\leqslant$ 2,5 x LSN, et pourra être repris à une dose de 400 mg une fois par jour. Si le taux est toujours trop élevé après 4 semaines, l'arrêt du traitement par bosutinib doit être envisagé. Si l'élévation des transaminases $\geqslant$ 3 x LSN s'accompagne d'une élévation de la bilirubine > 2 x LSN et un taux de phosphatase alcaline < 2 x LSN, le traitement par bosutinib doit être arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diarrhée : en cas de diarrhée de grade 3 - 4 selon la classification NCI Critères de Terminologie Communs pour les Événements Indésirables (CTCAE), le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à une dose de 400 mg une fois par jour après un retour au grade $\leqslant$ 1 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables hématologiques :

Des réductions de la dose sont recommandées en cas de neutropénie et de thrombopénie sévères ou persistantes, comme décrit au tableau 1.

Tableau 1 : Ajustements posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

PNN[(a)] < 1,0 x 10^9/l et/ou Plaquettes < 50 x 10^9/l	- Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération avec des PNN $\geqslant$ 1,0 x 10^9/l et un taux de plaquettes $\geqslant$ 50 x 10^9/l. - Reprendre le traitement par bosutinib à la même dose si récupération dans les 2 semaines. Si la numération reste basse pendant une durée > 2 semaines, réduire la dose de 100 mg et reprendre le traitement. - En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose de 100 mg et reprendre le traitement après le rétablissement. - Les doses inférieures à 300 mg/jour n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

a) PNN = polynucléaires neutrophiles.

Populations spécifiques :

Patients âgés ($\geqslant$ 65 ans) :

Aucune recommandation posologique spécifique n'est nécessaire pour les patients âgés. Étant donné que l'information disponible chez les patients âgés est limitée, la prudence est de rigueur dans cette population.

Atteinte de la fonction rénale :

Les patients dont la créatinine sérique est > 1,5 x LSN ont été exclus des études sur la LMC. Une augmentation de l'exposition (ASC) chez les patients souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale a été observée pendant les études.

Chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 30 et 50 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 400 mg par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (ClCr < 30 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault), la dose recommandée de bosutinib est de 300 mg par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Une augmentation de la dose, à 500 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'une atteinte modérée de la fonction rénale et à 400 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'une atteinte sévère de la fonction rénale, peut être envisagée sous réserve qu'ils n'aient pas présenté d'effets indésirables sévères ou modérés persistants, dans l'une des situations mentionnées ci-dessous.

Situations entraînant une augmentation de la dose :
- Absence de réponse hématologique complète (RHC) dans les 8 semaines.
- Absence de réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 semaines.

Affections cardiaques :

Les patients atteints d'affections cardiaques non contrôlées ou significatives (par exemple infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive ou angor instable) ont été exclus des études cliniques. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'affections cardiaques cliniquement pertinentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours :

Les patients atteints d'affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours (par exemple diarrhée et/ou vomissements sévères) ont été exclus des études cliniques. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'affections gastro-intestinales cliniquement significatives récentes ou en cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du bosutinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Bosulif doit être pris par voie orale une fois par jour, au moment des repas (cf Pharmacocinétique). En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas recevoir de dose supplémentaire. Il doit prendre la dose prescrite habituelle le lendemain.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Atteinte hépatique (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Anomalies de la fonction hépatique :

Le traitement par bosutinib est associé à une élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT). Des élévations des transaminases ont généralement été observées en début de traitement (parmi tous les patients ayant présenté une élévation quelconque des transaminases, > 80 % ont connu leur premier événement au cours des 3 premiers mois). Les patients sous bosutinib doivent subir des tests de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et mensuellement au cours des 3 premiers mois du traitement ou quand cela est cliniquement indiqué.

Les patients présentant des élévations des transaminases doivent être pris en charge en interrompant temporairement le traitement par bosutinib (en envisageant une réduction de la dose après un retour au grade 1 ou à la valeur de référence) et/ou en arrêtant définitivement le bosutinib. Des élévations de transaminases, notamment dans le cadre d'élévations concomitantes de la bilirubine, peuvent être le signe précoce d'une lésion du foie induite par le médicament et ces patients doivent être pris en charge en conséquence (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Diarrhée et vomissements :

Le traitement par bosutinib est associé à de la diarrhée et des vomissements ; par conséquent, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs récents ou en cours doivent utiliser ce médicament avec prudence et uniquement si une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque a été menée, dans la mesure où les patients respectifs ont été exclus des études cliniques. Les patients souffrant de diarrhée et de vomissements doivent être pris en charge avec un traitement standard, comprenant un antidiarrhéique ou un antiémétique et/ou une réhydratation. Ces événements indésirables peuvent également être pris en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). La dompéridone, utilisée comme antiémétique, peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (QTc) et induire des arythmies de type torsades de pointes ; par conséquent, l'utilisation concomitante de dompéridone doit être évitée. Ce médicament ne doit être utilisé que si les autres médicaments ne sont pas efficaces. Dans ce cas, une évaluation du rapport bénéfice-risque individuelle doit impérativement être effectuée et les patients doivent être surveillés quant à la survenue d'allongement de l'intervalle QTc.

Myélosuppression :

Le traitement par bosutinib est associé à une myélosuppression, définie comme une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Une numération de la formule sanguine complète doit être réalisée une fois par semaine pendant le premier mois du traitement et

mensuellement par la suite, ou quand cela est cliniquement indiqué. La myélosuppression doit/peut être prise en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Rétention liquidienne :

Le traitement par bosutinib peut être associé à une rétention liquidienne avec épanchement péricardique, épanchement pleural et œdème pulmonaire. Les patients doivent être surveillés et pris en charge à l'aide d'un traitement standard. Ces événements peuvent également être pris en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement par bosutinib (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Lipase sérique :

Une élévation de la lipase sérique a été observée. La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents de pancréatite. Si les élévations de la lipase sont accompagnées de symptômes abdominaux, le traitement par bosutinib doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées (cf Posologie/Mode d'administration).

Infections :

Le bosutinib peut prédisposer les patients à des infections causées par des bactéries, des champignons, des virus, ou des protozoaires.

Potentiel proarythmique :

Un allongement de l'intervalle QTc (mesuré automatiquement) sans arythmie a été observé. Le bosutinib doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, souffrant d'une maladie cardiaque non contrôlée ou significative, y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative, ou traités avec des médicaments ayant pour effet d'allonger le QTc (par exemple médicaments antiarythmiques et autres substances susceptibles d'allonger le QTc [cf Interactions]). La présence d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie peut exacerber cet effet.

Il est conseillé de contrôler l'effet exercé sur le QTc et un électrocardiogramme (ECG) de référence est donc recommandé avant d'initier le traitement par bosutinib et quand cela est cliniquement indiqué. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée avant l'administration de bosutinib et doit être surveillée périodiquement pendant le traitement.

Atteinte de la fonction rénale :

Le traitement par bosutinib peut entraîner un déclin cliniquement significatif de la fonction rénale chez les patients atteints de LMC. Un déclin dans le temps du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été observé dans des études cliniques chez les patients traités par bosutinib. Les patients atteints de leucémie Ph+ prétraitée et à un stade avancé, qui ont participé à l'étude clinique globale de phase 1/2 mono-bras, ont montré un déclin médian du DFGe par rapport à l'inclusion de 5,29 ml/min/1,73 m^2 à 3 mois, de 7,11 ml/min/1,73 m^2 à 6 mois et de 10,92 ml/min/1,73 m^2 à 36 mois. Les patients atteints de LMC n'ayant jamais reçu de traitement ont montré un déclin médian du DFGe de 5,06 ml/min/1,73 m^2 à 3 mois, de 7,65 ml/min/1,73 m^2 à 6 mois et de 15,62 ml/min/1,73 m^2 à 48 mois.

Il est important d'évaluer la fonction rénale avant l'initiation du traitement et de la surveiller étroitement pendant le traitement par bosutinib, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal, y compris en cas d'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA-II) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Lors d'une étude sur l'atteinte de la fonction rénale, les expositions au bosutinib ont augmenté chez les patients présentant une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale. Une diminution de la dose est recommandée chez les patients souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients dont la créatinine sérique était > 1,5 x LSN ont été exclus des études sur la LMC. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition (ASC) au bosutinib a été observée, à l'initiation du traitement, chez les patients présentant une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale, au cours des études cliniques (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les données cliniques sont très limitées (n = 3) chez les patients atteints de LMC présentant une atteinte de la fonction rénale et ayant reçu une dose de bosutinib augmentée à 600 mg.

Réactions cutanées sévères :

Le bosutinib peut provoquer des réactions cutanées sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Le bosutinib doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une réaction cutanée sévère au cours du traitement.

Syndrome de lyse tumorale :

En raison de la survenue possible d'un syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par bosutinib (cf Effets indésirables).

Réactivation d'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des ITKs BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par bosutinib. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une VHB active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par bosutinib et plusieurs mois après la fin du traitement (cf Effets indésirables).

Inhibiteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique en bosutinib (cf Interactions).

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de s'orienter vers un autre traitement concomitant sans potentiel d'inhibition du CYP3A (ou avec un faible potentiel).

Si un inhibiteur du CYP3A puissant ou modéré doit être administré pendant le traitement par bosutinib, une interruption ou une réduction de la dose de bosutinib doit être envisagée.

Inducteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique en bosutinib (cf Interactions).

Interactions alimentaires :

Les produits à base de pamplemousse, y compris le jus de pamplemousse, et les autres aliments exerçant un effet inhibiteur du CYP3A doivent être évités (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Effets des autres médicaments sur le bosutinib :

Inhibiteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, mibéfradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, bocéprévir, télaprévir, produits à base de pamplemousse y compris le jus de pamplemousse) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, fluconazole, ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, amprénavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir, aprépitant, crizotinib, imatinib) doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique du bosutinib.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A et de bosutinib.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de s'orienter vers un autre traitement concomitant sans potentiel d'inhibition de l'enzyme CYP3A (ou avec un faible potentiel).

Si un inhibiteur du CYP3A puissant ou modéré doit être administré pendant le traitement par bosutinib, une interruption ou une réduction de la dose de bosutinib doit être envisagée.

Dans une étude portant sur 24 sujets sains recevant 5 doses quotidiennes de 400 mg de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de 100 mg de bosutinib à jeun, le kétoconazole a multiplié par 5,2 la Cmax de bosutinib et par 8,6 l'ASC de bosutinib dans le plasma, en comparaison avec l'administration de bosutinib seul.

Dans une étude portant sur 20 sujets sains, recevant une dose unique de 125 mg d'aprépitant (un inhibiteur modéré du CYP3A) en association avec une dose unique de 500 mg de bosutinib après un repas, l'aprépitant a multiplié par 1,5 la Cmax de bosutinib et par 2,0 l'ASC de bosutinib dans le plasma, en comparaison avec l'administration de bosutinib seul.

Inducteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique du bosutinib.

Étant donné l'importante diminution de l'exposition au bosutinib observée en cas de coadministration de bosutinib et de rifampicine, il est peu probable que l'augmentation de la dose de bosutinib lors de l'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A compense suffisamment la perte d'exposition.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A avec le bosutinib.

Après la coadministration d'une dose unique de Bosulif et de 6 doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine chez 24 sujets sains après le repas, l'exposition au bosutinib (Cmax et ASC dans le plasma) a diminué de 14 % et 6 %, respectivement, par rapport aux valeurs enregistrées lors de l'administration de 500 mg de bosutinib seul.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de bosutinib et IPPs. Des antiacides d'action rapide doivent être envisagés en remplacement des IPP. Les heures d'administration de bosutinib et des antiacides doivent être différentes dans la mesure du possible (par exemple prise de bosutinib le matin et des antiacides le soir). Le bosutinib présente une hydrosolubilité dépendante du pH *in vitro*. Lorsqu'une dose unique de bosutinib (400 mg) par voie orale était coadministrée avec des doses multiples de lansoprazole (60 mg) par voie orale chez 24 sujets sains à jeun, la Cmax et l'ASC de bosutinib ont chuté à 54 % et 74 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque le bosutinib (400 mg) était administré seul.

Effets du bosutinib sur les autres médicaments :

Dans une étude portant sur 27 sujets sains, recevant une dose unique de 500 mg de bosutinib en association avec une dose unique de 150 mg de mésilate de dabigatran étexilate (un substrat de la glycoprotéine P [P-gp]) après un repas, le bosutinib n'a pas augmenté la Cmax ni l'ASC du dabigatran dans le plasma, en comparaison avec l'administration de mésilate de dabigatran étexilate seul. Les résultats de l'étude indiquent que le bosutinib ne présente pas d'effets inhibiteurs de la P-gp cliniquement significatifs.

Une étude *in vitro* indique que les interactions médicamenteuses sont peu probables aux doses thérapeutiques en raison de l'induction par le bosutinib du métabolisme de médicaments substrats du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4.

Des études *in vitro* indiquent que les interactions médicamenteuses cliniques sont peu probables aux doses thérapeutiques en raison de l'inhibition par le bosutinib du métabolisme de médicaments substrats du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4/5.

Antiarythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT :

Le bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant, ou susceptibles de développer, un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients sous antiarythmiques tels que l'amiodarone, le disopyramide, le procaïnamide, la quinidine et le sotalol, ou d'autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, le dompéridone, l'halopéridol, la méthadone et la moxifloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace afin d'éviter toute grossesse pendant le traitement par bosutinib. En outre, elles doivent être averties que les vomissements ou les diarrhées sont susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux en empêchant leur absorption complète.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de bosutinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le bosutinib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si le bosutinib est administré pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par bosutinib, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le bosutinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Une étude avec du bosutinib radiomarqué au [^{14}C] chez des rats a démontré l'excrétion d'une radioactivité dérivée du bosutinib dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec du bosutinib.

FÉCONDITÉ :

Sur la base de résultats non cliniques, il est possible que le bosutinib nuise à la fonction de reproduction et à la fécondité chez l'être humain (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le bosutinib n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si un patient sous bosutinib présente des étourdissements, de la fatigue, des troubles visuels ou d'autres effets indésirables susceptibles d'avoir un impact sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines en toute sécurité, le patient doit renoncer à ces activités pendant toute la durée de manifestation des effets indésirables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Au total, 870 patients atteints de leucémie Ph+ ont reçu au moins une dose unique de bosutinib en monothérapie. Ces patients étaient soit atteints d'une LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée, soit résistants ou intolérants aux traitements précédents d'une LMC Ph+ en phase chronique ou accélérée, ou en crise blastique, ou encore d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+. Parmi ces patients, 248 sont issus de l'étude de phase 3 portant sur des LMC et n'avaient reçu aucun traitement antérieur, 570 et 52 sont issus de 2 études de phase 1/2 dans les leucémies Ph+ précédemment traitées. La durée médiane du traitement était de 16,6 mois (intervalle : 0,03 à 30,4 mois), 11 mois (intervalle : 0,03 à 55,1 mois) et 5,5 mois (intervalle : 0,3 à 30,4 mois), respectivement.

Au moins un effet indésirable au médicament, tous grades de toxicité confondus, a été rapporté chez 848 (97,5 %) patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez ⩾ 20 % des patients étaient : diarrhée (78,5 %), nausées (42,1 %), thrombopénie (38,5 %), vomissements (37,1 %), douleur abdominale (33,4 %), rash (32,4 %), anémie (27,4 %), fièvre (23,4 %) et élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) (22,3 %). Au moins un effet indésirable au médicament de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 531 (61,0 %) patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 rapportés chez ⩾ 5 % des patients étaient : thrombopénie (25,4 %), anémie (12,3 %), neutropénie (11,5 %), élévation de ALT (10,2 %), diarrhée (9,1 %), rash (6,1 %), élévation de la lipase (5,2 %) et élévation de l'aspartate aminotransférase (AST) (5,0 %).

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques menés sur le bosutinib (tableau 2). Ils représentent une évaluation des données concernant les événements indésirables survenus chez 870 patients atteints de LMC-PC Ph+ en nouvellement diagnostiquée, de LMC Ph+ en PC ou accélérée ou en crise blastique ou de LAL Ph+ résistantes ou intolérantes à des traitements antérieurs et ayant reçu au moins 1 dose unique de bosutinib en monothérapie. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables du bosutinib

Classes de systèmes d'organes				
Fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations				
Très fréquent	Infection des voies respiratoires[(a)]	99 (11,4)	4 (0,5)	0
Fréquent	Pneumonie[(b)]	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
	Grippe	47 (5,4)	2 (0,2)	0
	Bronchite	27 (3,1)	1 (0,1)	0
	Nasopharyngite	81 (9,3)	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale *	4 (0,5)	2 (0,2)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Très fréquent	Thrombopénie	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
	Neutropénie	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
	Anémie	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
	Leucopénie	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
Fréquent	Neutropénie fébrile	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
Peu fréquent	Granulocytopénie	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Affections du système immunitaire				
Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse	12 (1,4)	7 (0,8)	0
Peu fréquent	Choc anaphylactique	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Très fréquent	Appétit diminué	109 (12,5)	4 (0,5)	0
Fréquent	Déshydratation	20 (2,3)	2 (0,2)	0
	Hyperkaliémie	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Hypophosphatémie	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Affections du système nerveux				
Très fréquent	Céphalée	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
Fréquent	Sensation vertigineuse	74 (8,5)	2 (0,2)	0
	Dysgueusie	18 (2,1)	0	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Peu fréquent	Acouphènes	8 (0,9)	0	0
Affections cardiaques				
Fréquent	Épanchement péricardique	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme[(c)]	10 (1,1)	1 (0,1)	0
Peu fréquent	Péricardite	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Affections vasculaires				
Fréquent	Hypertension[(d)]	48 (5,5)	14 (1,6)	0

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Très fréquent	Toux	125 (14,4)	0	0
Fréquent	Dyspnée	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
	Épanchement pleural	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
Peu fréquent	Insuffisance respiratoire	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
	Œdème pulmonaire aigu	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
	Hypertension pulmonaire	4 (0,5)	1 (0,1)	0
Affections gastro-intestinales				
Très fréquent	Diarrhée	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
	Vomissement	323 (37,1)	25 (2,9)	0
	Nausées	366 (42,1)	10 (1,1)	0
	Douleur abdominale[e]	291 (33,4)	15 (1,7)	0
Fréquent	Gastrite	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
Peu fréquent	Pancréatite aiguë	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Hémorragies gastro-intestinales[f]	6 (0,7)	5 (0,6)	0
Affections hépatobiliaires				
Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
	Aspartate aminotransférase augmentée	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
Fréquent	Hépatotoxicité[g]	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
	Fonction hépatique anormale	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
	Bilirubinémie augmentée	33 (3,8)	8 (0,9)	0
	Gamma-glutamyltransférase augmentée	29 (3,3)	7 (0,8)	0
Peu fréquent	Lésion du foie	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Très fréquent	Rash[h]	282 (32,4)	51 (5,9)	2 (0,2)
Fréquent	Urticaire	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Acné	25 (2,9)	0	0
	Prurit	71 (8,2)	3 (0,3)	0
Peu fréquent	Érythème polymorphe	1 (0,1)	0	1 (0,1)
	Rash avec exfoliation	6 (0,7)	1 (0,1)	0
	Éruption d'origine médicamenteuse	5 (0,6)	1 (0,1)	0
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique	---	---	---
Affections musculosquelettiques et systémiques				
Très fréquent	Arthralgie	96 (11,0)	3 (0,3)	0
Fréquent	Myalgie	49 (5,6)	3 (0,3)	0
	Dorsalgie	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Affections du rein et des voies urinaires				
Fréquent	Insuffisance rénale	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
	Atteinte de la fonction rénale	8 (0,9)	1 (0,1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent	Fièvre	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
	Œdème[i]	100 (11,5)	1 (0,1)	0
	Fatigue[j]	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
Fréquent	Douleur thoracique[k]	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
	Douleur	41 (4,7)	5 (0,6)	0
	Asthénie	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Investigations				
Fréquent	Lipase augmentée	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
	Créatininémie augmentée	42 (4,8)	2 (0,2)	0
	Amylasémie augmentée	31 (3,6)	7 (0,8)	0
	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Les termes suivants ont été regroupés :

a) Infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires.

b) Pneumonie, bronchopneumonie, pneumonie primitive atypique, pneumonie lobaire.

c) Intervalle QTc allongé à l'électrocardiogramme, syndrome du QTc long.

d) Troubles hypertensifs vasculaires, pression artérielle augmentée.

e) Douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse, gêne abdominale, abdomen sensible, douleur gastro-intestinale.

f) Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale haute.

g) Hépatotoxicité, hépatite toxique, hépatite cytolytique.

h) Rash, rash maculopapulaire, rash maculaire, rash prurigineux, rash généralisé, rash papuleux.

i) Œdème, œdème de la face, œdème localisé, œdème périphérique.

j) Fatigue, malaise.

k) Douleur thoracique, gêne thoracique.

* Effet indésirable identifié après la commercialisation.

Description de certains effets indésirables :

Les descriptions figurant ci-dessous sont basées sur un groupe de 870 patients traités ayant reçu au moins une dose de bosutinib soit dans une étude clinique de phase 3 comprenant des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, soit dans les études cliniques de phase 1/2 à bras unique qui a inclus des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur et atteints de LMC Ph+ en phase chronique ou accélérée ou en crise blastique ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Sur les 224 (26 %) patients ayant rapporté des événements indésirables d'anémie, 5 ont interrompu le traitement par bosutinib en raison d'une anémie. Chez ces patients, la toxicité maximale de grade 1 ou 2 est apparue chez 125 (56 %) patients, de grade 3 chez 76 patients (34 %) et de grade 4 chez 23 (10 %) patients. Parmi ces patients, le délai médian d'apparition du premier événement était de 28 jours (intervalle : 1 à 658 jours) et la durée médiane par événement était de 12 jours (intervalle : 1 à 502 jours).

Sur les 135 (16 %) patients ayant rapporté une neutropénie comme effet indésirable, 13 ont interrompu le traitement par bosutinib en raison de la neutropénie. Des événements de grade 1 ou 2 au maximum ont été enregistrés chez 37 (27 %) patients. Une neutropénie d'une toxicité maximale de grade 3 a été rapportée chez 66 (49 %) patients et de grade 4 chez 32 (24 %) patients. Le délai médian d'apparition du premier événement était de 56 jours (intervalle : 2 à 840 jours) et la durée médiane par événement de 14 jours (intervalle : 1 à 454 jours).

Sur les 326 (38 %) patients ayant rapporté une thrombopénie comme effet indésirable, 29 (9 %) sujets ont interrompu le traitement par bosutinib en raison de la thrombopénie. Des événements de grade 1 ou 2 au maximum ont été enregistrés chez 115 (35 %) patients. Une thrombopénie d'une toxicité maximale de grade 3 a été rapportée chez 124 (38 %) patients et de grade 4 chez 87 (27 %) patients. Parmi les sujets ayant présenté une thrombopénie comme effet indésirable, le délai médian d'apparition du premier événement était de 28 jours (intervalle : 1 à 968 jours) et la durée médiane par événement de 14 jours (intervalle : 1 à 666 jours).

Affections hépatobiliaires :

Parmi les patients ayant rapporté des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT (tous grades confondus) comme effets indésirables, le délai médian de déclenchement observé dans l'étude était de 28 jours, avec un intervalle de déclenchement de 6 à 841 jours pour l'ALAT et de 1 à 680 jours pour l'ASAT. La durée médiane d'un événement était de 15 jours (intervalle : 1 à 336 jours), et de 14 jours (intervalle : 1 à 595 jours) pour l'ALAT et l'ASAT, respectivement.

Dans le programme complet de développement, une élévation concomitante des transaminases ⩾ 3 x LSN et de la bilirubine > 2 x LSN avec une phosphatase alcaline < 2 x LSN est survenue sans causes évidentes chez 1/1209 (< 0,1 %) sujets traités par bosutinib. Cet événement est survenu chez une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique dans une étude portant sur l'association de bosutinib et de létrozole.

Réactivation d'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

Sur les 681 (78 %) patients ayant présenté une diarrhée, 665 patients ont présenté des diarrhées liées au traitement et 8 patients ont arrêté le traitement par bosutinib en raison de cet effet. Des traitements concomitants ont été administrés pour traiter la diarrhée chez 461 (68 %) patients. La toxicité maximale de la diarrhée était de grade 1 ou 2 chez 89 % des patients, de grade 3 chez 11 % des patients, 1 seul patient (< 1 %) ayant présenté un événement de grade 4. Parmi les patients atteints de diarrhée, le délai médian d'apparition du premier événement était de 2 jours (intervalle : 1 à 594 jours) et la durée médiane de la diarrhée (tous grades confondus) de 2 jours (intervalle : 1 à 910 jours).

Parmi les 681 patients souffrant de diarrhée, 104 patients (15 %) ont été pris en charge par une interruption de leur traitement et 98 (94 %) d'entre eux ont repris ensuite le traitement par bosutinib. Parmi les patients ayant repris le traitement, 95 (97 %) n'ont pas constaté d'autre événement ni arrêté le traitement par bosutinib en raison d'un nouvel événement de diarrhée.

Affections cardiaques :

Trois patients (0,3 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF (supérieur à 500 ms). Huit patients (0,9 %), incluant 2 patients avec un allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 500 ms, ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF de 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou significative, y compris un allongement du QTc, à l'inclusion ont été exclus des études cliniques (cf Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience concernant un surdosage de bosutinib dans les études cliniques s'est limitée à des cas isolés. Les patients prenant une surdose de bosutinib doivent être mis sous surveillance et recevoir un traitement approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases (code ATC : L01XE14).

Mécanisme d'action :

Le bosutinib appartient à une classe pharmacologique de médicaments appelée inhibiteurs des protéines kinases. Le bosutinib inhibe la protéine kinase anormale Bcr-Abl à l'origine de la LMC. Selon les études de modélisation, le bosutinib se lie au domaine kinase de Bcr-Abl. Le bosutinib est également un inhibiteur des kinases de la famille Src, dont Src, Lyn et Hck ; le bosutinib inhibe de manière minimale le récepteur PDGF et le c-Kit.

Dans les études *in vitro*, le bosutinib inhibe la prolifération et la survie des lignées cellulaires établies de la LMC, des lignées cellulaires de la LAL Ph+ et des cellules primitives de LMC dérivées du patient. Le bosutinib a inhibé 16 des 18 formes de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib exprimées dans des lignées cellulaires myéloïdes murines. Le traitement par bosutinib a réduit la taille des tumeurs de la LMC se développant chez des souris Nude et a inhibé la croissance des tumeurs myéloïdes murines exprimant des formes de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. Le bosutinib inhibe également le récepteur des tyrosine kinases c-Fms, les récepteurs EphA et B, les kinases des familles Trk, Axl et Tec, certains membres de la famille ErbB, la tyrosine kinase non réceptrice Csk, les sérine/thréonine kinases de la famille Ste20 et deux protéines kinases dépendantes de la calmoduline.

Effets pharmacodynamiques :

L'effet de l'administration de bosutinib 500 mg sur le QTc a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée, à dose unique, en double aveugle, avec permutation, contrôlée vs placebo et avec la moxifloxacine en ouvert chez des sujets sains.

Les résultats de cette étude indiquent que le bosutinib n'allonge pas le QTc chez les sujets sains à la dose journalière recommandée de 500 mg prise au moment des repas et dans des conditions entraînant des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques. Après l'administration d'une dose unique de bosutinib 500 mg par voie orale (dose thérapeutique) et de bosutinib 500 mg avec du kétoconazole 400 mg (pour atteindre des concentrations supra-thérapeutiques de bosutinib) chez des sujets sains, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95 % concernant le changement moyen de l'intervalle QTc était inférieure à 10 ms à tous les moments en post-dose et aucun effet indésirable suggérant un allongement du QTc n'a été observé.

Dans une étude portant sur des sujets insuffisants hépatiques, une fréquence accrue de l'allongement de l'intervalle QTc > 450 ms, accompagnée d'une baisse de la fonction hépatique, a été observée. Dans l'étude clinique de phase 1/2 portant sur des patients atteints de leucémies Ph+ précédemment traitées, des changements de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence ont été constatés chez 6 (1,1 %) des 562 patients. Dans l'étude clinique de phase 3 portant sur des patients atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée, des changements de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur de référence ont été constatés chez 2 (0,8 %) des 248 patients sous bosutinib. Un potentiel pro-arythmique de bosutinib ne peut être exclu.

Efficacité clinique :

Étude clinique chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante à l'imatinib en phase chronique, accélérée et en crise blastique :

Un essai de phase 1/2 multicentrique, en ouvert, à bras unique a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de bosutinib 500 mg une fois par jour chez des patients atteints de LMC résistante ou intolérante à l'imatinib avec des cohortes distinctes pour les malades en phase chronique, accélérée et en crise blastique précédemment traités avec 1 ITK (imatinib) ou plusieurs ITK (imatinib suivi de dasatinib et/ou de nilotinib).

Au cours de cet essai, 570 sujets ont été traités avec bosutinib, dont des patients atteints de LMC-PC précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib), des patients atteints de LMC-PC précédemment traités avec de l'imatinib et au moins 1 ITK supplémentaire (dasatinib et/ou nilotinib), des patients atteints de LMC en phase accélérée ou en crise blastique précédemment traités avec un ITK au moins (imatinib) et des patients atteints de LAL Ph+ précédemment traités avec 1 ITK au moins (imatinib).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à la semaine 24 chez les patients atteints de LMC-PC résistante à l'imatinib précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de RCyM cumulée, le délai d'apparition et la durée de la RCyM et de la RHC, chez les patients atteints de LMC-PC précédemment traités avec 1 seul ITK (imatinib). Chez les patients précédemment traités avec de l'imatinib et au moins un ITK supplémentaire, les critères d'évaluation englobaient le taux de RCyM cumulée, et le délai d'apparition et la durée de la RCyM et de la RHC. Chez les patients atteints de LMC PA et CB précédemment traités avec 1 ITK au moins (imatinib), les critères comprenaient la réponse hématologique globale (RHG) cumulée, ainsi que le délai d'apparition et la durée de la RHG. Le passage à la PA/CB, la survie sans progression de la maladie et la survie globale pour toutes les cohortes font également partie des critères d'évaluation de l'efficacité.

Phase chronique :

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités avec de l'imatinib et au moins un ITK supplémentaire (suivi minimum de 25 mois et durée médiane de traitement de 8,6 mois) et les résultats de patients atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités avec de l'imatinib uniquement (suivi minimum de 24 mois et durée médiane du traitement de 22,1 mois) sont présentés dans le tableau 3. Les résultats d'efficacité dans ce sous-groupe de patients correspondant à l'indication approuvée sont décrits ci-dessous.

L'efficacité a été étudiée chez les patients inclus dans l'étude de phase 1/2 en échec à l'imatinib seul ou au moins à 1 ou deux ITK de deuxième génération (dasatinib et nilotinib) et ne pouvant être traités par l'un des autres ITK autorisés en raison de la présence de comorbidités, d'antécédents d'intolérance aux ITK ou d'une mutation du gène Bcr-Abl. Sur les 52 patients ainsi identifiés, 36 se trouvaient dans la sous-population LMC-PC (dont 21 avaient précédemment reçu deux ITK et 15 un seul ITK).

Sur les 21 patients atteints de LMC-PC traités avec bosutinib suite à une absence de réponse avec l'imatinib et un ITK de deuxième génération supplémentaire, 9 ont présenté une RCyM ou supérieure, dont 2 patients avec une réponse moléculaire complète (RMC), 1 patient avec une réponse moléculaire majeure (RMM), 4 patients avec une RCyC et 2 patients avec une réponse cytogénétique partielle (RCyP) et une durée de traitement de plus de 24 semaines. En outre, 7 autres patients ont présenté une RHC sous bosutinib. Parmi les 9 patients présentant une réponse RCyM ou supérieure, la durée de la RCyM variait de 8 à 204 semaines avec une durée de traitement allant de 35 à plus de 215 semaines.

Quinze (15) patients traités avec de l'imatinib et aucun autre ITK de seconde génération répondaient à ces critères. Sur ces 15 patients non répondeurs ayant précédemment reçu de l'imatinib seul, 9 ont présenté une réponse sous bosutinib de type RCyM ou supérieure, dont 3 patients avec une RMC, 1 patient avec une RMM, 4 patients avec une RCyC, et 1 patient avec une réponse cytogénétique partielle (RCyP) avec une durée de RCyM allant de 12 à 155 semaines et une durée de traitement comprise entre 24 et plus de 197 semaines.

Patients atteints de LMC en phase accélérée et crise blastique :

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase accélérée (PA) (suivi minimum de 12 mois et durée médiane du traitement de 10 mois) et en phase blastique (PB) (suivi minimum de 18 mois et durée médiane du traitement de 2,8 mois) sont présentés dans le tableau 3. Les résultats d'efficacité dans ce sous-groupe de patients correspondant à l'indication approuvée sont décrits ci-dessous.

Une sous-population de 16 patients au stade avancé (5 avec LMC PA et 11 avec LMC CB) n'ont présenté aucune réponse avec imatinib seul ou avec imatinib suivi de 1 ou deux ITK de deuxième génération (dasatinib et nilotinib) et ne pouvaient pas être traités à l'aide de l'un des autres ITK approuvés, en raison de la présence de comorbidités, d'antécédents d'intolérance aux ITK ou d'une mutation du gène Bcr-Abl. Sur ces patients, 4

des 5 patients en PA ont subi un traitement d'une durée notable allant de 46 à 114 semaines avec des réponses incluant la RMC (1 patient), la RCyC (2 patients) et la réponse hématologique majeure (RHM) (1 patient), 1 patient étant toujours sous traitement. Parmi les 11 patients atteints de LMC CB, 3 patients ont été sous traitement pendant plus de 24 semaines et ont présenté des réponses notables (2 patients avec une RCyC et 1 patient avec une RHM). La durée de traitement était comprise entre 46 et 118 semaines, 1 patient étant toujours sous traitement.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité chez des patients précédemment traités atteints de LMC * au stade chronique et avancé

	LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib uniquement	LMC-PC Ph+ avec traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib	Phase accélérée avec traitement antérieur par imatinib au moins	Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au moins
Réponse cytogénétique cumulée[(a)] RCyM, % (IC à 95 %) RCyC, % (IC à 95 %)	n = 266 59,0 (52,9, 65,0) 48,1 (42,0, 54,3)	n = 110 40,9 (31,6, 50,7) 31,8 (23,3, 41,4)	n = 69 34,8 (23,7, 47,2) 24,6 (15,1, 36,5)	n = 54 29,6 (18,0, 43,6) 20,4 (10,6, 33,5)
Délai d'apparition de la RCyM chez les répondeurs uniquement[(b)], sem (IC à 95 %)	12,3 (12,1, 12,9)	12,3 (12,0, 22,3)	12 (8,1, 12,3)	8,2 (4,3, 12,1)
Durée de la RCyM[(b)] K-M à 1 an % (IC à 95 %) K-M à 2 ans % (IC à 95 %) Médiane, sem (IC à 95 %)	n = 157 76,5 (68,5, 82,7) 76,5 (68,5, 82,7) N/Att	n = 45 74,0 (56,9, 85,1) 70,9 (53,5, 82,8) N/Att	n = 24 62,4 (38,6, 79,1) N/A[(c)] 73,0 (36,1, N/E)	n = 16 7,9 (0,5, 29,8) N/A[(c)] 28,9 (11,9, 29,6)
Réponse hématologique cumulée[(d)] Globale, % (IC à 95 %) Majeure, % (IC à 95 %) Complète, % (IC à 95 %)	n = 287 N/A N/A 85,0 (80,4, 88,9)	n = 115 N/A N/A 73,0 (64,0, 80,9)	n = 69 55,1 (42,6, 67,1) 46,4 (34,3, 58,8) 34,8 (23,7, 47,2)	n = 60 28,3 (17,5, 41,4) 18,3 (9,5, 30,4) 15,0 (7,1, 26,6)
Délai de RHG chez les répondeurs uniquement, sem (IC à 95 %)	N/A	N/A	12 (11,1, 12,1)	8,9 (4,1, 12,0)
Durée de la RHC/RHG[(e)] K-M à 1 an % (IC à 95 %) K-M à 2 ans % (IC à 95 %) Médiane, sem (IC à 95 %)	n = 244 84,6 (79,0, 88,8) 72,1 (65,2, 77,8) N/Att	n = 84 72,6 (60,7, 81,5) 67,4 (54,9, 81,5) N/Att	n = 38 80,0 (60,5, 90,5) N/A[(c)] N/Att	n = 17 25,0 (7,8, 47,2) N/A[(c)] 31,5 (28,9, 48,0)
Passage à la PA/CB[(f)] Transformation en cours de traitement, n	n = 288 11	n = 118 5	n = 63 4	N/A
Survie sans progression de la maladie[(g)] K-M à 1 an % (IC à 95 %) K-M à 2 ans % (IC à 95 %) Médiane, mois (IC à 95 %)	n = 288 91,3 (86,8, 94,3) 80,6 (74,3, 85,4) N/Att	n = 119 78,3 (67,9, 85,6) 75,1 (64,2, 83,1) N/Att	n = 76 64,9 (51,8, 75,3) N/A[(c)] 22,1 (14,6, N/E)	n = 64 14,4 (6,0, 26,4) N/A[(c)] 5,5 (3,2, 8,3)
Survie globale[(g)] K-M à 1 an % (IC à 95 %) K-M à 2 ans % (IC à 95 %) Médiane, mois (IC à 95 %)	n = 288 96,8 (94,0, 98,3) 90,6 (86,5, 93,5) N/Att	n = 119 91,4 (84,6, 95,3) 84,0 (75,8, 89,6) N/Att	n = 76 76,0 (64,7, 84,2) N/A[(c)] N/Att	n = 64 43,8 (31,3, 55,6) N/A[(c)] 11,1 (8,9, 19,8)

* Les résultats d'efficacité chez ce sous-groupe de patients correspondant à l'indication approuvée sont décrits ci-dessus.

Données au 15/02/12 pour la PC traitée par imatinib et au moins un autre ITK et au 28/03/11 pour les PA, CB et PC traités par imatinib uniquement.

Abréviations : K-M = Kaplan-Meier, N/A = non applicable, N/Att = non atteint, N/E = non estimable, IC = intervalle de confiance, RCyM = réponse cytogénétique majeure, RCyC = réponse cytogénétique complète, RHG = réponse hématologique globale, RHC = réponse hématologique complète.

Critères de réponse cytogénétique : la réponse cytogénétique majeure englobait les réponses complètes (0 % de métaphases Ph+ de la moelle osseuse et < 1 % de cellules positives après hybridation in situ en fluorescence [FISH]) ou partielles (1-35 %). Les réponses cytogénétiques étaient basées sur le pourcentage de métaphases Ph+ sur ⩾ 20 cellules métaphasiques dans chaque prélèvement de moelle osseuse. L'analyse FISH (⩾ 200 cellules) a pu être utilisée pour les évaluations cytogénétiques post-inclusion en l'absence de ⩾ 20 métaphases.

Réponse hématologique globale (RHG) = réponse hématologique majeure (réponse hématologique complète + absence de signe de leucémie) ou retour en phase chronique (RPC). Toutes les réponses ont été confirmées après 4 semaines. Réponse hématologique complète (RHC) pour la LMC PA et CB : numération leucocytaire inférieure ou égale à la limite supérieure à la normale (LSN) de l'établissement, numération plaquettaire supérieure ou égale à 100 000/mm^3 et inférieure à 450 000/mm^3, numération absolue des neutrophiles (PNN) supérieure ou égale à 1,0 x 10^9/l, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, moins de 5 % de myélocytes + métamyélocytes dans la moelle osseuse, moins de 20 % de basophiles dans le sang périphérique et absence d'atteinte extra-médullaire. Absence de signe de leucémie (ASL) : satisfaction de tous les autres critères de la RHC mais présence possible de thrombopénie (numération plaquettaire supérieure ou égale à 20 000/mm^3 et inférieure à 100 000/mm^3) et/ou de neutropénie (PNN supérieure ou égale à 0,5 x 10^9/l et inférieure à 1,0 x 10^9/l). Retour en phase chronique (RPC) = disparition des signes spécifiques aux phases accélérée et de crise blastique mais persistance de la phase chronique.

a) Inclut les patients (N) présentant une évaluation valide à l'inclusion. Pour les patients en PC, les analyses permettent d'inclure les patients présentant une réponse à l'inclusion et la maintenant par la suite. Durée minimum de suivi (délai entre la première dose du dernier patient et la date de consultation des données) de 24 mois pour la PC, traités par imatinib uniquement, 25 mois pour la CP traités par imatinib et au moins un autre ITK, 12 mois pour la PA et 18 mois pour la CB.

b) Pour les patients en PC, inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une RCyM.

c) Pour les patients en PA et CB, les données sur 2 ans ne sont pas disponibles, car la durée minimum de suivi est de 12 et 18 mois respectivement.

d) La taille de l'échantillon (N) comprend des patients présentant une évaluation hématologique valide à l'inclusion. Ces analyses permettent d'inclure les patients présentant une réponse à l'inclusion et la maintenant par la suite.

e) Inclut les patients (N) qui ont atteint ou maintenu une RHC pour les patients en PC et une RHG pour les patients en PA et CB.

f) Inclut les patients (N) comportant au moins une évaluation hématologique post-inclusion.

g) Inclut les patients (N) ayant reçu au moins une dose de bosutinib.

Sur la base des informations cliniques limitées de l'étude de phase 1/2, une activité clinique chez des patients porteurs de mutations Bcr-Abl (voir tableau 4) a été mise en évidence.

Tableau 4 : Réponse en fonction des mutations Bcr-Abl identifiées à l'inclusion chez les patients évaluables atteints de LMC-PC, avant traitement par imatinib et dasatinib et/ou nilotinib (3[e] ligne)

Mutation Bcr-Abl à l'inclusion	Fréquence à l'inclusion (%)[(a)]	RCyM atteinte ou maintenue Rép/Éval (%)[(b)] n = 110
Mutation évaluée	86 (100,0)	32/82 (39,0)
- Pas de mutation	46 (53,5)	18/45 (40,0)
- Au moins 1 mutation	40 (46,5)	14/37 (37,8)
Mutations résistantes au dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)
- E255K/V	2 (2,3)	0/2
- F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)
Mutations résistantes au nilotinib[(c)]	12 (14,0)	7/12 (58,3)
- Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)
- E255K/V	2 (2,3)	0/2
- F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)

Données au 15 février 2012.

Abréviations : RCyM = réponse cytogénétique majeure, Rép = répondeur, Éval = évaluable.

Note : les mutations ont été identifiées à l'inclusion avant l'administration de la première dose de traitement.

a) Le pourcentage est basé sur l'évaluation du nombre de patients porteurs de mutations à l'inclusion.

b) La population évaluable comprend les patients atteints d'une évaluation valide de la pathologie à l'inclusion.

c) 1 patient avec plus d'une mutation dans cette catégorie.

Un patient porteur d'une mutation E255V précédemment traitée par nilotinib a atteint comme meilleure réponse une RHC.

Les essais *in vitro* indiquaient une activité limitée du bosutinib contre les mutations T315I ou V299L. Aucune activité clinique n'est donc attendue chez les patients portant ces mutations.

Étude clinique portant sur des patients atteints de LMC en phase chronique non précédemment traitée :

Une étude sur la sécurité d'emploi et l'efficacité, de phase 3, internationale, multicentrique, randomisée, comparative, en ouvert, a été menée sur des patients atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été randomisés suivant un rapport de 1:1 pour être traités soit par bosutinib 500 mg une fois par jour soit par imatinib 400 mg une fois par jour.

L'objectif principal de cette étude visait à comparer le taux de RCyC à 1 an chez des patients atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée ayant reçu du bosutinib à celui des patients ayant reçu de l'imatinib. L'objectif principal n'a pas été atteint. D'autres objectifs d'efficacité visaient à estimer la RMM, à estimer la durée de la RCyC, la RHC et la RMM, et à estimer le délai du passage en phase PA/CB.

La population ITT se compose d'un total de 250 patients randomisés ayant reçu du bosutinib et de 252 patients randomisés ayant reçu de l'imatinib. La randomisation des patients était stratifiée en fonction du score de Sokal et de la zone géographique.

Avec un minimum de 24 mois après la première visite du dernier patient et une durée médiane de traitement de 27,51 mois, 62,9 % des patients randomisés dans le bras bosutinib et 71,3 % des patients randomisés dans le bras imatinib recevaient toujours le traitement de première intention. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5. Sur la base de ces résultats, un rapport bénéfice-risque positif du bosutinib dans le traitement des LMC chroniques nouvellement diagnostiquées n'a pas été établi.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, population ITT

	Bosutinib (n = 250)	Imatinib (n = 252)	Valeur p[(a)]
RCyC, % (IC à 95 %)			
A 24 mois[(b)]	57,6 (51,5, 63,7)	65,1 (59,2, 71,0)	0,081
A 12 mois[(c)]	70,0 (64,3, 75,7)	67,9 (62,1, 73,6)	0,601
RCyC cumulée[(b)]	78,8 (73,7, 83,9)	81,0 (76,1, 85,8)	0,546
RMM[(d)], % (IC à 95 %)			
A 24 mois[(b)]	46,8 (40,6, 53,0)	41,3 (35,2, 47,3)	0,205
A 12 mois[(b)]	39,2 (33,1, 45,3)	25,4 (20,0, 30,8)	< 0,001
RMM cumulée[(b)]	61,2 (55,2, 67,2)	52,0 (45,8, 58,2)	0,035
Délai médian de RMM chez les répondants uniquement, semaines[(b)] (IC à 95 %)	36,0 (35,4, 36,3)	48,3 (48,1, 59,7)	0,004
Estimation K-M de SG à 24 mois[(b)] % (IC à 95 %)	97,4 (94,3, 98,8)	94,7 (91,0, 96,9)	N/A

a) Les analyses ont été stratifiées par groupe à risque Sokal (faible, intermédiaire, élevé) et zone géographique. Toutes les valeurs p sont bilatérales.

b) Données au 26 septembre 2011, durée minimum de suivi : 24 mois.

c) Données au 31 août 2010, durée minimum de suivi : 12 mois.

d) La RMM (sensibilité 3 log) est définie comme [(copies BCR/copies Abl)[IS]] ⩽ 0,001 et copies ABL ⩾ 3000 et la RMC (sensibilité 4,5 log) est définie comme [(copies BCR/copies Abl)[IS]] ⩽ 0,000032 et copies ABL ⩾ 25 614.

Aucun ajustement n'a été réalisé pour plusieurs tests.

Abréviations : N/A = non applicable, IC = intervalle de confiance, RCyC = réponse cytogénétique complète, RMM = réponse moléculaire majeure, RMC = réponse moléculaire complète, IS = International Scale (échelle internationale).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bosulif dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la LMC (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations sur l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, son RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration d'une dose unique de bosutinib (500 mg) au moment du repas à des sujets sains, la biodisponibilité absolue était de 34 %. L'absorption était relativement lente, le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration maximale (tmax) étant de plus de 6 heures. La valeur moyenne ± écart-type (ET) était de 112 ± 29 ng/ml et l'ASC moyenne était de 2740 ± 790 ng x h/ml. Le bosutinib présente des augmentations proportionnelles de l'ASC et de la Cmax aux doses de 200 à 600 mg. L'absorption d'aliments a multiplié la Cmax de bosutinib par 1,8 et son ASC par 1,7 par rapport à une prise à jeun. Après 15 prises quotidiennes de comprimés de 500 mg de bosutinib au moment du repas par des patients atteints de LMC, la valeur Cmax moyenne était de 200 ± 12 ng/ml et l'ASC moyenne de 3650 ± 425 ng x h/ml. La solubilité du bosutinib est dépendante du pH et l'absorption est réduite lorsque le pH gastrique augmente (cf Interactions).

Distribution :

Après une dose unique de 500 mg de bosutinib au moment des repas, le bosutinib possédait un volume de distribution apparent moyen de 9,560 l ± 3,030 l, ce qui suggère que le bosutinib est largement distribué dans les tissus extravasculaires.

Le bosutinib était fortement lié aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* (94 %) et *ex vivo* chez des sujets sains (96 %), indépendamment de la concentration.

Biotransformation :

Des études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que le bosutinib (composé d'origine) était principalement soumis au métabolisme hépatique chez l'homme. Après l'administration d'une ou de plusieurs doses de bosutinib (400 ou 500 mg) à des humains, les principaux métabolites en circulation semblaient être du bosutinib oxychloré (M2) et N-déméthylé (M5), le N-oxyde (M6) de bosutinib étant un métabolite mineur en circulation. L'exposition systémique au métabolite N-déméthylé correspondait à 25 % du composé d'origine, contre 19 % pour le métabolite oxychloré. Les trois métabolites présentaient une activité ⩽ 5 % de celle du bosutinib au cours d'un test de prolifération des fibroblastes transformés par Src indépendamment de l'ancrage. Le bosutinib et le bosutinib N-déméthylé étaient les principaux composants médicamenteux présents dans les selles. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le principal isoenzyme cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme du bosutinib était le CYP3A4 et des études sur les interactions médicamenteuses ont indiqué que le kétoconazole et la rifampicine ont produit des effets sur la pharmacocinétique du bosutinib (cf Interactions). Aucun métabolisme du bosutinib n'a été observé avec les CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A5.

Élimination :

Après l'administration d'une seule dose de 500 mg de bosutinib par voie orale au moment des repas, la demi-vie d'élimination moyenne était d'environ 34 heures et la clairance (Cl/F) moyenne de 197 + 57 l/h. Dans une étude de bilan de masse avec du bosutinib par voie orale, 94,6 % de la dose totale a été récupérée en moyenne en 9 jours ; la principale voie d'excrétion était les fèces (91,3 %), 3,29 % de la dose étant récupérée dans les urines. 75 % de la dose a été récupérée dans les 96 heures. L'excrétion du bosutinib inchangé dans les urines était faible (avec environ 1 % de la dose), tant chez les sujets sains que chez ceux souffrant de tumeurs solides malignes au stade avancé.

Populations spécifiques :

- Atteinte hépatique : une dose de 200 mg de bosutinib administrée au moment des repas a été évaluée dans une cohorte de 18 sujets avec une atteinte hépatique (Child-Pugh de classes A, B et C) et chez 9 sujets sains correspondants. La Cmax du bosutinib dans le plasma a été multipliée par 2,4, 2 et 1,5, respectivement, dans les classes A, B et C de Child-Pugh, l'ASC du bosutinib dans le plasma étant multipliée par 2,3, 2 et 1,9, respectivement. Le t½ du bosutinib a augmenté chez les patients avec une atteinte hépatique par rapport aux sujets sains.
- Atteinte de la fonction rénale :
  Dans une étude sur l'atteinte de la fonction rénale, une dose unique de 200 mg de bosutinib a été administrée au moment du repas à 26 sujets présentant une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale et à 8 volontaires sains appariés. L'atteinte de la fonction rénale reposait sur les valeurs de (ClCr) (calculée par la formule Cockcroft-Gault) suivantes : < 30 ml/min (atteinte sévère), 30 ⩽ ClCr ⩽ 50 ml/min (atteinte modérée), ou 50 < ClCr ⩽ 80 ml/min (atteinte légère). Les sujets souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale ont présenté une augmentation de l'ASC de 35 % et de 60 %, respectivement, par rapport aux volontaires sains. La Cmax après exposition maximale a augmenté de 28 % et 34 % dans les groupes de sujets ayant une atteinte modérée ou sévère, respectivement. L'exposition au bosutinib n'a pas augmenté chez les sujets souffrant d'une atteinte légère de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination du bosutinib chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale était similaire à celle observée chez les sujets sains.
  D'après une modélisation pharmacocinétique de population, une dose de 400 mg par jour chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale et une dose de 300 mg par jour chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale devraient entraîner une ASC similaire à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale recevant 500 mg par jour.
- Age, sexe et origine ethnique : aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'influence de ces facteurs démographiques. Les analyses pharmacocinétiques de patients atteints de leucémie Ph+ ou d'une tumeur solide maligne indiquent une absence d'impact cliniquement significatif de l'âge, du sexe, du poids corporel et de l'origine ethnique.
- Population pédiatrique : Bosulif n'a pas encore été étudié chez les enfants de moins de 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le bosutinib a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, phototoxicité et toxicité pour les fonctions de reproduction.

Pharmacologie de sécurité :

Le bosutinib n'exerçait aucun effet sur les fonctions respiratoires. Dans une étude du système nerveux central (SNC), les rats traités par bosutinib présentaient une contraction des pupilles et une démarche anormale.

Aucune relation dose-effet pour la taille des pupilles n'a été établie, mais celle-ci a été observée pour la démarche anormale et correspondait à une exposition plus de 8 fois supérieure à celle des patients atteints de LMC et recevant la dose de 500 mg. L'activité du bosutinib *in vitro* lors de tests hERG suggérait un risque d'allongement de la repolarisation ventriculaire (QTc). Dans une étude portant sur le bosutinib administré par voie orale à des chiens, le bosutinib n'a pas entraîné de modification de la tension artérielle, d'arythmies auriculaires ou ventriculaires anormales ni d'allongement de l'intervalle PR, QRS ou QTc à l'ECG à des expositions allant jusqu'au double de l'exposition clinique avec une dose de 500 mg (en comparant la Cmax et sur la base de la fraction non liée dans chaque espèce). Une accélération de la fréquence cardiaque tardive a été observée. Dans une étude portant sur l'administration par voie intraveineuse à des chiens, des accélérations transitoires de la fréquence cardiaque, des chutes de la tension artérielle et un allongement minimal du QTc (< 10 ms) ont été observées à des expositions de 4,2 à 14,6 fois supérieures à l'exposition clinique avec la dose de 500 mg. Aucune conclusion n'a pu être tirée concernant le rapport entre les effets observés et le traitement médicamenteux.

Toxicologie en administration répétée :

Des études de toxicologie en administration répétée chez des rats (pendant six mois maximum) et des chiens (pendant 9 mois maximum) ont révélé que le système gastro-intestinal était le principal organe cible pour la toxicité du bosutinib. Les signes cliniques de toxicité englobaient une modification des selles et étaient associés à une perte de l'appétit et une perte de poids pouvant entraîner le décès ou une euthanasie programmée.

Sur le plan histopathologique, une dilatation luminale, une hyperplasie des cellules caliciformes, une hémorragie, une érosion et un œdème des voies intestinales, ainsi qu'une érythrocytose sinusale et une hémorragie des ganglions mésentériques ont été observés. Le foie a également été identifié comme un organe cible chez les rats. Des toxicités ont été caractérisées par une augmentation du poids du foie en corrélation avec une hypertrophie hépatocellulaire survenue en l'absence d'enzymes hépatiques élevés ou des signes microscopiques de cytotoxicité hépatocellulaire. La pertinence de ces observations reste inconnue pour l'homme. La comparaison de l'exposition entre les espèces indique que les expositions n'ayant pas entraîné d'effets indésirables au cours des études de toxicologie de 6 et 9 mois chez le rat et le chien, respectivement, étaient semblables ou légèrement supérieures à l'exposition chez l'homme après plusieurs administrations de 500 mg.

Génotoxicité :

Les études de génotoxicité dans des systèmes *in vitro* bactériens et des systèmes *in vitro* et *in vivo* mammaliens, avec et sans activation métabolique, n'ont révélé aucun signe de potentiel mutagène du bosutinib.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement :

Dans une étude de fécondité menée sur les rats, la fécondité des mâles a légèrement diminué. Chez les femelles, une augmentation des résorptions embryonnaires et une diminution du nombre d'implantations et d'embryons viables ont été observées. La dose ne présentant aucun effet indésirable pour la reproduction chez les mâles (30 mg/kg/jour) et les femelles (3 mg/kg/jour) entraînait des expositions correspondant à 0,5 et 0,2 fois, respectivement, l'exposition chez l'homme avec la dose clinique de 500 mg (sur la base de l'ASC de la fraction non liée dans chaque espèce).

L'exposition fœtale à la radioactivité dérivée du bosutinib pendant la gestation a été démontrée par une étude du passage transplacentaire chez des rates Sprague-Dawley gravides. La dose sans effet nocif observée (DSENO) pour les fonctions de développement chez les rats correspondait à des expositions 1,2 fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose de 500 mg. Une étude de la toxicité pour les fonctions de développement chez le lapin, à une dose toxique administrée à la mère, a relevé des anomalies fœtales (fusion des sternèbres, ainsi que diverses modifications viscérales chez deux fœtus) et une légère baisse du poids fœtal. L'exposition à la dose maximale testée chez le lapin (10 mg/kg) n'entraînant pas d'effets indésirables pour le fœtus correspondait à 0,7 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 500 mg (sur la base de l'ASC de la fraction non liée dans chaque espèce).

Après l'administration d'une dose unique (10 mg/kg) par voie orale de bosutinib radiomarqué au [^{14}C] à des rates Sprague-Dawley allaitantes, la radioactivité a été rapidement excrétée dans le lait maternel dès 0,5 h après l'administration. La concentration de radioactivité dans le lait était jusqu'à 8 fois supérieure à la concentration plasmatique, ce qui a permis l'apparition de concentrations mesurables de radioactivité dans le plasma des petits allaités.

Carcinogénicité :

Le bosutinib ne s'est pas révélé carcinogène dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats.

Phototoxicité :

Le bosutinib a démontré une capacité à absorber les rayons UV-B et UV-A et se distribue dans la peau et le canal uvéal de rats pigmentés. Néanmoins, le bosutinib n'a pas révélé de risque de phototoxicité pour la peau ou les yeux des rats pigmentés exposés au bosutinib en présence de rayons UV à des expositions au moins 8 fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose de 500 mg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/818/001 ; CIP 3400926993528 (2013, RCP rév 24.03.17) 28 cp 100 mg.
EU /1/13/818/003 ; CIP 3400926993757 (2013, RCP rév 24.03.17) 28 cp 500 mg.

Prix : 704,67 € (28 comprimés à 100 mg).
3274,57 € (28 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

BREAKYL ®

fentanyl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Film orodispersible à 200 microgrammes et à 400 microgrammes (soluble, rectangulaire, plat et souple, à deux faces* l'une rose et l'autre blanche) : Sachets individuels avec sécurité enfant, boîtes de 10 et de 28.

* Film conçu pour permettre un passage direct de fentanyl dans la circulation sanguine ; la face rose contient la substance active (fentanyl) et la face blanche permet de minimiser la libération du fentanyl dans la salive afin d'éviter la déglutition de la substance active.

Les schémas suivants montrent les tailles des dosages disponibles de Breakyl :

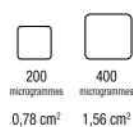

Chaque film orodispersible est scellé individuellement dans un sachet avec sécurité enfant.

COMPOSITION *p film*

Fentanyl (DCI) citrate
exprimé en fentanyl .... 200 µg
ou 400 µg

Excipients (communs) : *Couche active :* propylèneglycol (E1520), benzoate de sodium (E211), parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et de propyle (E216), oxyde de fer rouge (E172), acide citrique anhydre, acétate de tout-rac-alpha-tocophérol, phosphate monosodique anhydre, hydroxyde de sodium, phosphate trisodique anhydre, polycarbophile, hydroxypropylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carmellose sodique. *Revêtement :* Benzoate de sodium (E211), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), acide citrique anhydre, acétate de tout-rac-alpha-tocophérol, hydroxypropylcellulose, hydroxyéthylcellulose, dioxyde de titane (E171), saccharine sodique, huile essentielle de menthe poivrée.

Excipients à effet notoire :

- Propylèneglycol : 0,17 mg/film 200 µg ; 0,35 mg/film 400 µg.
- Benzoate de sodium : 0,11 mg/film 200 µg ; 0,23 mg/film 400 µg.
- Parahydroxybenzoate de méthyle : 0,12 mg/film 200 µg ; 0,24 mg/film 400 µg.
- Parahydroxybenzoate de propyle : 0,03 mg/film 200 µg ; 0,06 mg/film 400 µg.

DC INDICATIONS

Breakyl est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équi-analgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins 1 semaine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux opioïdes et de déterminer la dose « efficace », il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

La dose efficace de Breakyl pour le traitement d'accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse doit être déterminée par titration de dose, car elle ne peut pas être prédite à partir de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde ou d'un autre médicament destiné au traitement de ces accès.

Titration de la dose :

Les douleurs chroniques des patients doivent être contrôlées par un traitement de fond opioïde avant le début de la phase de titration avec Breakyl. Chez les patients présentant plus de 4 épisodes d'accès douloureux paroxystiques par jour, l'augmentation de la dose du traitement de fond opioïde doit être envisagée avant de commencer la titration de Breakyl.

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Breakyl :

Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1 :1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Breakyl, la titration de la dose de Breakyl doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement (cf graphique à la rubrique Pharmacocinétique).

Dose initiale :

La dose initiale de Breakyl doit être de 200 microgrammes, avec augmentation progressive de la posologie si nécessaire conformément à la gamme de dosages disponibles (200, 400, 600*, 800* et 1200* microgrammes). Le processus de titration doit être attentivement surveillé jusqu'à l'obtention d'une dose produisant l'effet analgésique adéquat avec des effets indésirables acceptables après la prise d'une seule dose par accès douloureux paroxystique. Cette dose est alors définie comme la dose efficace. Les prises de Breakyl doivent être espacées d'au moins 4 heures.

* Dosages 600, 800 et 1200 microgrammes : non commercialisés en France.

Deux présentations de Breakyl sont disponibles pour la titration de dose :

Breakyl Start**, contenant des films orodispersibles dosés chacun à 200, 400, 600 et 800 microgrammes et Breakyl 200 microgrammes film orodispersible.

** Spécialités non commercialisées en France.

Avec Breakyl 200 microgrammes, des doses plus élevées peuvent être obtenues en appliquant simultanément plusieurs unités de Breakyl 200 microgrammes, film orodispersible :

- 1 film orodispersible de Breakyl 200 est égal à une dose de 200 microgrammes ;
- 2 films orodispersibles de Breakyl 200 sont égaux à une dose de 400 microgrammes ;
- 3 films orodispersibles de Breakyl 200 sont égaux à une dose de 600 microgrammes ;
- 4 films orodispersibles de Breakyl 200 sont égaux à une dose de 800 microgrammes.

Si le dosage le plus élevé de Breakyl Start (800 microgrammes) ou l'application simultanée de 4 films orodispersibles de Breakyl 200 microgrammes (soit 800 microgrammes) ne soulage pas suffisamment les douleurs, Breakyl 1200 microgrammes* peut être indiqué. Il s'agit du dosage le plus élevé disponible de Breakyl.

Si le soulagement des douleurs est adéquat après la prise d'un dosage particulier, les accès douloureux paroxystiques suivants doivent être traités en utilisant la dose de Breakyl qui a été identifiée.

Si le soulagement des douleurs n'est pas adéquat dans les 30 minutes suivant l'application d'une dose particulière de Breakyl, et si cette dose a bien été tolérée par le patient, il devra prendre la dose supérieure suivante de Breakyl afin de traiter le prochain accès douloureux paroxystique.

Si le soulagement des douleurs n'est pas adéquat dans les 30 minutes suivant l'application de Breakyl 1200 microgrammes* film orodispersible (dosage le plus élevé disponible), le patient devra discuter des autres options thérapeutiques avec son médecin. L'utilisation d'une combinaison de plusieurs films orodispersibles à dose faible pour atteindre la dose supérieure suivante est possible au cours de la phase de titration. L'utilisation d'une dose combinée totale excédant 1200 microgrammes n'a pas été évaluée dans des conditions contrôlées.

Au cours d'une période d'accès douloureux paroxystiques, si un soulagement adéquat n'est pas obtenu dans les 30 minutes suivant l'application d'un film orodispersible de Breakyl, le patient pourra utiliser des médicaments de secours pour les accès douloureux paroxystiques, s'ils ont été prescrits par son médecin. Le patient ne devra cependant pas prendre les médicaments opioïdes de secours lorsque des effets indésirables non acceptables de Breakyl ou des signes de toxicité des opioïdes ont été notés.

Titration de dose (Pour des détails, voir le texte ci-dessus)	
Breakyl est disponible en 5 dosages : 200, 400, 600*, 800* et 1200* microgrammes	
Début → La dose initiale est de 200 microgrammes	
↓	
Augmenter progressivement la dose en utilisant la dose supérieure suivante de Breakyl jusqu'à ce que le patient obtienne une dose procurant une analgésie adéquate avec des effets indésirables acceptables	
↓	
OUI Si un soulagement des douleurs adéquat est atteint, traiter les accès douloureux paroxystiques suivants avec la dose identifiée.	NON Si un soulagement adéquat des douleurs n'est pas atteint dans les 30 minutes suivant l'application et si la dose a été bien tolérée par le patient, utiliser la dose supérieure suivante de Breakyl pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique.

Les prises de Breakyl doivent être espacées d'au moins 4 heures. Lors de tout accès douloureux paroxystique, si un soulagement adéquat des douleurs n'est pas obtenu dans les 30 minutes, le patient pourra prendre un médicament de secours selon les instructions du médecin.

* Dosages 600, 800 et 1200 microgrammes : non commercialisés en France.

Traitement d'entretien :

Quand la dose efficace est déterminée, l'utilisation de Breakyl doit être limitée à 4 périodes d'accès douloureux paroxystiques ou moins par jour, et les doses doivent être séparées d'au moins 4 heures. Breakyl ne doit être utilisé qu'une seule fois par épisode.

Ajustement de la dose :

L'ajustement de la dose de Breakyl ou de celle du traitement de fond de l'analgésique opioïde (sur 24 heures) peut être nécessaire chez certains patients afin de continuer à procurer un soulagement adéquat des accès douloureux paroxystiques. Une augmentation de la dose de l'opioïde administré sur 24 heures pour le traitement des douleurs persistantes doit être envisagée chez les patients ayant quotidiennement plus de 4 périodes d'accès douloureux paroxystiques sur une période de plus de 4 jours consécutifs. En cas d'augmentation de la dose d'opioïde d'action prolongée, il peut être nécessaire de réévaluer la dose de Breakyl utilisée pour traiter les accès douloureux paroxystiques.

Toute nouvelle titration de la dose d'un analgésique doit être impérativement suivie par un médecin.

Arrêt du traitement :

Le traitement par Breakyl doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être maintenu comme prescrit.

Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin afin de gérer le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Mode d'administration :

Le patient doit :

- Ouvrir le sachet de Breakyl immédiatement avant emploi selon les instructions indiquées sur le sachet.
- Utiliser sa langue pour humidifier l'intérieur de sa joue ou se rincer la bouche à l'eau afin d'humecter la zone d'application de Breakyl.
- Avec les mains sèches, prendre le film orodispersible de Breakyl entre l'index et le pouce avec la face rose du côté du pouce.
- Placer le film orodispersible de Breakyl dans la bouche, de telle façon que la face rose soit en contact uniforme avec la muqueuse interne de sa joue.
- Appuyer et le maintenir en place pendant au moins 5 secondes jusqu'à ce qu'il adhère fermement ; la face blanche doit être ensuite visible.
- Breakyl 200 microgrammes : quand le patient applique plus d'un film orodispersible de Breakyl en un même temps, il doit s'assurer que chacun des films adhère directement à sa muqueuse buccale. Afin d'éviter que les films orodispersibles ne se chevauchent, il est possible de les appliquer à la fois sur les muqueuses droite et gauche des joues.

Le film orodispersible de Breakyl doit rester en place de lui-même après cette période. Le patient peut boire au bout de 5 minutes.

La dissolution d'un film orodispersible de Breakyl est habituellement complète dans les 15 à 30 minutes suivant l'application. Dans certains cas, la dissolution complète du produit peut prendre plus de 30 minutes, mais cela n'affecte pas l'absorption du fentanyl. Il faudra demander au patient d'éviter de toucher le film orodispersible avec sa langue ou ses doigts et d'éviter de manger jusqu'à ce que le film orodispersible soit dissout.

Si un film orodispersible de Breakyl est mâché et dégluti, les concentrations maximales et la biodisponibilité pourraient être inférieures à celles obtenues lors d'une utilisation conforme aux instructions (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Breakyl chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Utilisation chez le sujet âgé :

Les patients âgés sont plus sensibles aux effets du fentanyl par voie intraveineuse que des sujets plus jeunes. Chez le sujet âgé, le fentanyl est plus lentement éliminé et sa demi-vie terminale d'élimination est plus longue, ce qui peut entraîner une accumulation de la substance active et accroître le risque d'effets indésirables. La titration de la dose doit donc être effectuée de façon particulièrement prudente. Les études cliniques n'ont cependant pas montré de différence de la dose moyenne de Breakyl obtenue après titration entre des patients âgés de ⩾ 65 ans et des patients de moins de 65 ans.

Populations particulières :
La titration doit être effectuée avec prudence chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique.
Les patients présentant une mucite de grade 1 doivent être étroitement surveillés ; une adaptation de la dose peut être envisagée. L'efficacité et la sécurité de Breakyl n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une mucite de sévérité supérieure au grade 1.
Le film orodispersible ne doit pas être utilisé si le sachet a été endommagé avant son ouverture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration conjointe d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'utilisation d'un IMAO (cf également Interactions).
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.
- Patients non traités par un traitement de fond opioïde (cf Indications) en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est impératif d'informer les patients et leurs soignants que Breakyl contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant et qu'ils doivent par conséquent toujours tenir Breakyl hors de la vue et de la portée des enfants et des personnes non concernées par le traitement.
Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux opioïdes et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par un médecin durant la phase de titration.
Il est important de s'assurer que le traitement de fond opioïde utilisé pour traiter les douleurs chroniques du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Breakyl.

Dépression respiratoire :
L'utilisation du fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. La prudence est de rigueur lors de la titration de Breakyl chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire, car même administré aux doses thérapeutiques normales, Breakyl peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à entraîner une insuffisance respiratoire.

Augmentation de la pression intracrânienne :
Breakyl ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Pathologie cardiaque :
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.
Le traitement par Breakyl doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypotension.

Insuffisance hépatique ou rénale :
En outre, Breakyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration de Breakyl, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets opioïdes accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Syndrome sérotoninergique :
Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque Breakyl est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.
Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.
Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhée).
En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Breakyl.

Accoutumance, dépendance :
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl. Cependant la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes.
Les athlètes doivent être informés que le traitement par le fentanyl peut induire des résultats positifs lors des contrôles antidopage.

Excipients :
Breakyl contient du benzoate de sodium, du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle et du propylèneglycol. Le benzoate de sodium est légèrement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (pouvant être retardées). Le propylèneglycol peut provoquer une irritation cutanée.

Mucite :
Les patients présentant une mucite de grade 1 doivent être étroitement surveillés, une adaptation de la dose peut être envisagée. L'efficacité et la sécurité de Breakyl n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une mucite de sévérité supérieure au grade 1 (cf également Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible des effets opioïdes a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et d'analgésiques opioïdes, Breakyl ne doit pas être administré aux patients recevant ou ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) dans les 14 jours précédant la prise de Breakyl (cf Contre-indications).

Médicaments sérotoninergiques :
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (cf Contre-indications), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale (cf également rubrique Pharmacocinétique).

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 tels que :
- antibiotiques macrolides (par exemple, érythromycine, clarithromycine, télithromycine),
- antifongiques azolés (par exemple, kétoconazole, itraconazole et fluconazole),
- certaines antiprotéases (par exemple, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir),
- antagonistes calciques (par exemple, diltiazem ou vérapamil),
- antiémétiques (par exemple, aprépitant ou dronabinol),
- antidépresseurs (par exemple, fluoxétine),
- antiacides (par exemple, cimétidine),

peuvent augmenter la biodisponibilité du fentanyl dégluti et également diminuer sa clairance systémique, ce qui peut augmenter ou prolonger les effets opioïdes et induire une dépression respiratoire potentiellement fatale. Des effets similaires pourraient être observés après prise concomitante de jus de pamplemousse, inhibiteur connu du CYP3A4. La prudence est donc de rigueur quand le fentanyl est administré de façon concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A4. Les patients recevant Breakyl et débutant un traitement par un inhibiteur du CYP3A4 ou chez qui la dose d'inhibiteur du CYP3A4 est augmentée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de suivre l'apparition de signes de toxicité des opioïdes pendant une période prolongée.

L'administration concomitante de Breakyl et d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que :
- barbituriques et autres sédatifs (par exemple, phénobarbital),
- antiépileptiques (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine),
- certains antiviraux (par exemple, éfavirenz, névirapine),
- anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs (par exemple, glucocorticoïdes),
- antidiabétiques (par exemple, pioglitazone),
- antibiotiques antituberculeux (par exemple, rifabutine, rifampicine),
- psychotropes (par exemple, modafinil),
- antidépresseurs (par exemple, millepertuis),

peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui pourrait diminuer l'efficacité de Breakyl. Les patients recevant Breakyl chez qui un traitement par un inducteur de la CYP3A4 est arrêté ou poursuivi à plus basse posologie doivent être suivis à la recherche d'une augmentation de l'activité ou d'une toxicité de Breakyl, dont la dose doit alors être adaptée en conséquence.
L'administration concomitante de Breakyl et d'autres dépresseurs du SNC (incluant autres opioïdes sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.
L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.
Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration de Breakyl, un antidote pour l'enfant doit être immédiatement disponible.

ALLAITEMENT :
Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

FERTILITÉ :
Aucune donnée concernant la fertilité chez l'être humain n'est disponible. Dans les études chez l'animal, la fertilité des mâles et des femelles était altérée aux doses sédatives (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Toutefois les analgésiques opioïdes sont susceptibles d'altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses (comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines). Il est recommandé aux patients de ne pas conduire un véhicule ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou une vision trouble ou double pendant le traitement par Breakyl.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables attendus avec Breakyl sont les effets indésirables typiques des opioïdes. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement une fois la titration effectuée de façon à définir la dose appropriée. Cependant, les effets indésirables les plus graves associés à tous les opioïdes, dont Breakyl, sont la dépression respiratoire (pouvant entraîner un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets indésirables doit être étroitement surveillée chez tous les patients.
Les études cliniques menées avec Breakyl ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans le traitement des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, les patients inclus recevaient en même temps d'autres opioïdes (morphine à libération prolongée, oxycodone à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Breakyl.
Les données sur les effets indésirables présentées ici ont été observées d'une part lors de l'expérience acquise avec Breakyl dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, avec administration conjointe d'un opioïde pour le traitement des douleurs chroniques. D'autre part, les événements indésirables mentionnés comme très rares ont été précédemment associés au fentanyl, mais n'ont pas été observés à ce jour lors des études cliniques avec Breakyl. Aucune tentative de correction en fonction de l'administration conjointe d'un autre opioïde, de la durée du traitement par Breakyl ou des troubles liés au cancer n'a été effectuée.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les nausées, la somnolence et des vertiges.

Liste tabulée des effets indésirables :
La fréquence des effets indésirables est évaluée de la façon suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les événements indésirables considérés comme liés de façon au moins possible au traitement ont été les suivants :

Classe de système organe	
Fréquence	**Effets indésirables**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Syndrome confusionnel
Peu fréquent	Anxiété, hallucinations, délires, rêves inhabituels, nervosité, insomnie, agitation
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Troubles de la pensée, dépersonnalisation, dépression, labilité émotionnelle, euphorie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, vertiges, céphalées, sédation
Peu fréquent	Dysgueusie, léthargie, amnésie, troubles cognitifs
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Myoclonies, paresthésies (dont hyperesthésies/paresthésies péribuccales), anomalie de la démarche/incoordination, convulsion
Affections oculaires	
Fréquent	Vision anormale (vision floue, diplopie)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur, rougeur
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dépression respiratoire, congestion sinusale
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, constipation, vomissements, sécheresse buccale
Peu fréquent	Diarrhée, stomatite, gingivorragie, dyspepsie, ulcération buccale, douleur buccale, dysphagie
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Douleurs abdominales, flatulences, augmentation du volume de l'abdomen
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Hyperhidrose, augmentation d'une tendance aux ecchymoses
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Éruption
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Contractions musculaires, arthralgie, faiblesse musculaire, douleurs musculo-squelettiques, douleurs des membres, douleurs maxillaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence urinaire
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Asthénie, frissons, pyrexie, soif
Très rare, ou fréquence indéterminée*	Malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage**
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure accidentelle (par exemple chutes)

* Fréquence indéterminée : uniquement pour le syndrome de sevrage**.
** Des symptômes de sevrage des opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements, et sudation ont été observés avec le fentanyl administré par voie transmuqueuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes attendus en cas de surdosage en Breakyl ou les signes de toxicité sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres opioïdes, et résultent de son action pharmacologique. L'effet indésirable le plus grave est la dépression respiratoire. D'autres symptômes d'un surdosage peuvent être une sédation profonde, un coma, une bradycardie, une hypotonie, une hypother-

mie, une diminution du tonus musculaire, une ataxie, des convulsions et un myosis.

Traitement :

Pour le traitement de la dépression respiratoire, des mesures doivent être prises immédiatement. Ces mesures consistent à retirer tout film orodispersible de Breakyl de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire. Si la situation clinique l'exige, les voies respiratoires doivent être dégagées (éventuellement par intubation oropharyngée ou endotrachéale), de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être assistée ou contrôlée, selon les besoins.

Mettre en place une voie d'abord veineuse. Selon l'état clinique, il est possible d'administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des opioïdes. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste opioïde (par exemple, la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration ou d'administrer une perfusion continue de naloxone ou d'un autre antagoniste opioïde si nécessaire. L'inversion de l'effet narcotique peut entraîner une manifestation aiguë de la douleur et la libération de catécholamines. Chez des patients recevant un traitement opioïde de fond, l'utilisation de naloxone ou d'un autre antagoniste opioïde est associée avec le risque de survenue d'un syndrome de sevrage aigu.

Il conviendra également de maintenir une température corporelle et un apport de liquides adéquats. En cas d'hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et prise en charge par un traitement approprié par administration de liquides par voie parentérale. Si une rigidité musculaire apparaît, il faudra aussi administrer, en dernier recours, un curarisant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques opioïdes, dérivé de la phénylpipéridine (code ATC : N02AB03).

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs opioïdes µ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. L'effet thérapeutique s'exerce essentiellement au niveau du système nerveux central (SNC). L'analgésie représente l'effet pharmacologique clinique le plus utile résultant de l'interaction du fentanyl avec les récepteurs µ.

Chez des patients atteints de cancer dont les douleurs chroniques étaient contrôlées par des administrations régulières de doses stables d'opioïdes, Breakyl a significativement diminué l'intensité des douleurs (évaluée par la somme des différences de l'intensité des douleurs) comparativement à un placebo pendant 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration du traitement.

Les effets analgésiques du fentanyl sont corrélés à sa concentration sanguine, en tenant compte du délai de la pénétration dans le SNC et de la sortie de celui-ci (phénomène dont la demi-vie est de 3 à 5 minutes). Chez les sujets n'ayant jamais reçu un traitement opioïde, l'analgésie apparaît à une concentration sanguine de 1 à 2 ng/ml, alors que l'anesthésie chirurgicale et une profonde dépression respiratoire se produiraient à des concentrations de 10 à 20 ng/ml.

Les actions secondaires des opioïdes sont le myosis et l'augmentation du tonus des muscles lisses gastro-intestinaux et une diminution de leurs contractions, ce qui prolonge la durée du transit intestinal et peut être responsable de la constipation liée aux opioïdes.

Les opioïdes augmentent généralement le tonus des muscles lisses des voies urinaires, mais l'effet global est variable, induisant dans certains cas une miction impérieuse et dans d'autres une dysurie.

Tous les agonistes des récepteurs opioïdes µ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement opioïde de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets opioïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Introduction générale :

Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Absorption :

Une étude pharmacocinétique a montré que le fentanyl était rapidement absorbé après une application buccale de Breakyl et que sa biodisponibilité absolue était de 71 %. Cette étude de biodisponibilité absolue a également montré des paramètres pharmacocinétiques similaires entre des sous-groupes de 6 hommes et 6 femmes volontaires adultes en bonne santé.

La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl à partir de Breakyl associe une absorption initiale rapide par la muqueuse buccale et une absorption plus prolongée du fentanyl dégluti par le tractus gastro-intestinal. Les résultats de l'étude de biodisponibilité absolue ont montré qu'environ 51 % de la dose totale de Breakyl étaient rapidement absorbés par la muqueuse buccale et devenaient disponibles sur le plan systémique. Les 49 % restants de la dose totale ont été déglutis avec la salive puis lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette quantité (20 % de la dose totale) a échappé à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinale, et devient disponible sur le plan systémique. De ce fait, la biodisponibilité absolue observée de 71 % de Breakyl est répartie entre une absorption transmuqueuse rapide et une absorption digestive plus lente. Si un film orodispersible de Breakyl est mâché et dégluti, les concentrations maximales et la biodisponibilité seront probablement inférieures à celles obtenues lors d'une utilisation conforme aux instructions.

Une proportionnalité à la dose a été démontrée sur la totalité de l'étendue des dosages disponibles de Breakyl (200 à 1200 microgrammes). Après l'administration d'un seul film orodispersible de Breakyl (200 à 1200 microgrammes), la Cmax moyenne était de 0,38 à 2,19 ng/ml (en fonction de la dose) et la Tmax de 45 à 240 minutes (médiane : 60 min). L'application de Breakyl sur un site actif de mucite (grade 1) dans un groupe de patients atteints de cancer a été associée à des diminutions de la Cmax et l'ASC_{inf}. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une mucite de grade 1 ; une adaptation de la dose peut être envisagée. L'efficacité et la sécurité de Breakyl n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une mucite de sévérité supérieure au grade 1.

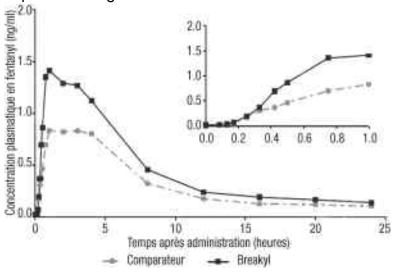

Concentrations plasmatiques moyennes en fentanyl en fonction du temps (24 heures et première heure uniquement [graphe en haut et à droite]) après des doses uniques de 800 microgrammes de Breakyl ou de 800 microgrammes d'un produit de comparaison (fentanyl comprimé avec applicateur buccal) chez des volontaires sains.

Distribution :

Le fentanyl est très lipophile. Des études menées chez l'animal ont montré qu'après avoir été absorbé, le fentanyl est distribué rapidement au niveau du cerveau, du cœur, des poumons, des reins et de la rate, puis est redistribué plus lentement vers les muscles et les tissus adipeux. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide, mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. La fraction libre du fentanyl augmente en cas d'acidose. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (VEE) est de 4 l/kg.

Biotransformation :

Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Le fentanyl est principalement éliminé (plus de 90 % de la dose) par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Élimination :

Moins de 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et environ 1 % est excrété sous forme inchangée dans les fèces. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante. La clairance plasmatique totale du fentanyl est de 0,5 l/h/kg (valeurs : 0,3 à 0,7 l/h/kg). La demi-vie cliniquement pertinente du fentanyl après administration de Breakyl est d'environ 7 heures et la demi-vie terminale d'élimination d'environ 14 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie après administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsque le fentanyl était administré pendant la période d'organogenèse. Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 microgrammes/kg/jour, voie sous-cutanée), concordant avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.

Dans les études de développement pré et postnatal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les autres effets sur les petits de première génération observés à des doses toxiques maternelles sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, des réflexes et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ou de diminution de l'allaitement, ou un effet direct du fentanyl sur les petits.

Les études de cancérogénicité (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant 2 ans) ne montrent pas de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse des coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; Prescription limitée à 28 jours.
Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.
Prescription sur ordonnances sécurisées.

AMM 3400949812134 (2011, RCP rév 20.07.17) 10 x 200 µg.
3400921856558 (2011, RCP rév 20.07.17) 28 x 200 µg.
3400921856828 (2011, RCP rév 20.07.17) 10 x 400 µg.
3400921856996 (2011, RCP rév 20.07.17) 28 x 400 µg.

Prix : 64,28 € (10 films à 200 µg).
173,71 € (28 films à 200 µg).
64,28 € (10 films à 400 µg).
173,71 € (28 films à 400 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

BREXIN ® comprimé

piroxicam β-cyclodextrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 20 mg (oblong, jaune pâle, avec barre de sécabilité sur une face) : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Complexe piroxicam-β-cyclodextrine	191,2 mg

(soit en piroxicam : 20 mg/cp)

Excipients : lactose, polyvidone réticulée, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale hydratée, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Brexin 20 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

Ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours.

Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

CTJ : 0,38 €.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, une diminution de la dose journalière peut être envisageable ; la dose appropriée doit être soigneusement établie par un médecin.

Population pédiatrique :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 15 ans.

Mode d'administration :

Voie orale.

Le comprimé est à avaler tel quel avec un grand verre d'eau.

Si une demi-dose est prescrite au patient, il convient de placer le comprimé sur une surface plane, la barre de sécabilité vers le haut, pour le diviser et d'appuyer ensuite doucement avec le pouce pour casser le comprimé en deux parties égales.

Fréquence d'administration :

Le comprimé doit être pris au cours d'un repas.

Brexin 20 mg, comprimé sécable doit être administré une fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité au piroxicam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments,
- Antécédents d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,
- Antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell),
- Utilisation concomitante d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques,
- Utilisation concomitante d'anticoagulants,
- Antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale,
- Patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite,
- Patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale,
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Enfants de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Manifestations gastro-intestinales » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

En raison des interactions avec le métabolisme de l'acide arachidonique, le médicament peut induire des crises de bronchospasmes et possiblement un choc et d'autres réactions allergiques chez les patients asthmatiques ou prédisposés.

Le piroxicam, comme les autres AINS, diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement ; cet aspect doit être pris en compte lors des prélèvements sanguins et nécessite une vigilance accrue en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Manifestations gastro-intestinales (GI) – risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI :

Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tous les patients traités par des AINS.

Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études observationnelles ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS.

Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Contre-indications et ci-dessous).

La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Complications GI graves – Identification des sujets à risque :

L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.

Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de

complications GI graves (voir ci-dessous et Interactions). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.
La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.
Les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées lors de traitement par le piroxicam (cf Effets indésirables). Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. Les patients doivent être avertis des signes et symptômes de ces syndromes et doivent être surveillés étroitement pour les réactions cutanées. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition de symptômes ou signes du Syndrome de Stevens-Johnson ou du Syndrome de Lyell (par exemple un rash cutané d'apparition progressive souvent associé à une réaction bulleuse ou à des lésions des muqueuses).
La prise en charge efficace du syndrome de Stevens-Johnson et d'une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) est liée au diagnostic précoce et à l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. L'arrêt précoce du médicament est associé à un meilleur pronostic.
Si un patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) lors de l'utilisation de piroxicam, celui-ci ne doit être réinstauré chez ce patient à aucun moment.

Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire (cf Contre-indications).
En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Liées aux excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose, au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament existe sous d'autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptées.
La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (cf Contre-indications).
Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments sus-cités.
Le piroxicam peut diminuer l'efficacité des diurétiques et problablement des médicaments antihypertenseurs.
L'administration simultanée de piroxicam avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :
- Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) : comme pour tous les AINS, l'association du piroxicam à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, ainsi que l'association de plusieurs spécialités contenant du piroxicam, doivent être évitées. Il existe une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Aucune donnée n'a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l'incidence des effets indésirables est alors augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d'environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique (cf Contre-indications).
- Anticoagulants oraux : les AINS, y compris le piroxicam, agressent la muqueuse gastroduodénale et sont donc susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (augmentation du risque hémorragique). Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (cf Contre-indications).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium à l'initiation du traitement, pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Ces effets sont généralement réversibles concernant les IEC et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
  Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir Disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées d'AINS ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes administrés par voie orale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Deferasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes au cours de la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire/fœtal. Les études épidémiologiques montrent un risque augmenté d'interruption de grossesse, de malformations cardiovasculaires et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est compris entre un peu moins de 1 % et 1,5 %. Il est attendu une augmentation de ce risque en fonction de la dose et de la durée du traitement.
Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le piroxicam ne doit être utilisé durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Si le piroxicam doit être utilisé chez une femme planifiant une grossesse ou durant le premier ou deuxième trimestre de sa grossesse, la dose devra être faible et le traitement le plus court possible.
Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à :
  - une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire et fermeture prématurée du canal artériel) ;
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios.
- la mère et l'enfant :
  - en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement, à un effet antiagrégant pouvant survenir à de très faibles doses ;
  - à une inhibition de la réactivité et donc un accouchement retardé ou prolongé.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.
En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :
Des données suggèrent que la concentration de piroxicam dans le lait maternel représente environ 1 à 3 % de celle observée dans le plasma maternel. L'administration du complexe piroxicam-β-cyclodextrine n'est pas recommandée pendant l'allaitement car sa sécurité clinique chez le nouveau-né allaité n'a pas été établie.

FERTILITÉ :
L'utilisation de piroxicam-β-cyclodextrine peut interférer sur la fertilité de la femme et n'est donc pas recommandée chez les femmes prévoyant une grossesse. Chez les femmes ayant des difficultés de procréation ou effectuant une évaluation de la fertilité, l'arrêt du piroxicam doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.
Le complexe piroxicam-β-cyclodextrine peut altérer l'état de vigilance avec des conséquences possibles sur la conduite de véhicules ou la réalisation d'activités nécessitant des réflexes rapides (par exemple utilisation de machines).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables sont classés par système d'organe et par fréquence de survenue.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réaction indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Rare	Anémie aplasique, anémie hémolytique, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie, pancytopénie, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Maladie sérique, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Indéterminée	Rétention hydrosodée, hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Indéterminée	Dépression, rêves anormaux, hallucinations, insomnie, état confusionnel, troubles de l'humeur, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige, acouphènes
Indéterminée	Trouble de l'audition
Affections vasculaires	
Indéterminée	Hypertension artérielle, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Indéterminée	Bronchospasme, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, gêne ou douleur épigastrique, flatulences, nausées, vomissements, dyspepsie
Peu fréquent	Stomatite
Indéterminée	Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, mélaena, hématémèse, ulcère peptique, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Ictère, hépatite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eruption cutanée, prurit
Rare	Réaction de photosensibilité, urticaire, angio-œdème, purpura non-thrombocytopénique
Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminée	Alopécie, dermatite exfoliative, érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Œdème

Investigations	
Indéterminée	Augmentation des transaminases, augmentation de la bilirubine, prise de poids, positivité des anticorps antinucléaires, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, augmentation réversible du taux d'urée dans le sang, augmentation de la créatininémie, allongement du temps de saignement, diminution de l'agrégabilité plaquettaire

* Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Chez le sujet âgé ou les patients présentant des troubles de la fonction cardiaque, une précipitation d'une insuffisance cardiaque congestive est possible et doit donc être envisagée.

Des réactions d'hypersensibilité de type œdème de Quincke ont également été rapportées en association au traitement par le piroxicam.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage au piroxicam, un traitement de soutien et symptomatique est nécessaire :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du piroxicam et ainsi en réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien, Antirhumatismal (M : système locomoteur), code ATC : M01AC01.

Mécanisme d'action :

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams.

Il possède les propriétés suivantes :

- antalgique,
- antipyrétique,
- anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse de prostaglandines.

Effets pharmacodynamiques :

Brexin est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine ayant un rapport stœchiométrique bien défini de 1/2,5, sous forme de dispersion moléculaire solide amorphe. Il s'agit d'un complexe hydrophile, rapidement mouillable, ce qui lui confère un profil de dissolution rapide (environ 100 % en 10 min), alors que le piroxicam simple a des caractéristiques de dissolution lente. Cette dissolution plus rapide aboutit à une absorption plus rapide du principe actif, par rapport au piroxicam simple, et permet d'exercer un effet analgésique à début plus rapide (cf Pharmacocinétique).

L'activité analgésique du complexe piroxicam-β-cyclodextrine a été évaluée par la méthode de Siegmund modifiée (test de torsion induit par la phénylquinone) chez la souris ; le complexe a présenté son effet maximal (99 % de l'inhibition max.) 5 minutes après son administration orale, alors que la valeur correspondante pour le piroxicam était de 78 %. L'activité des deux médicaments est restée constante pendant deux heures après leur administration.

Des résultats similaires ont été obtenus avec la méthode de Winter (test de l'œdème podal induit par la carragénine chez le rat) pour l'activité anti-inflammatoire. Une heure après l'administration, l'œdème induit par la carragénine a été inhibé de façon significativement plus importante par le complexe piroxicam-β-cyclodextrine comparativement au piroxicam simple ; les inhibitions étaient respectivement de 58 % et 39 %.

L'index thérapeutique du complexe piroxicam-β-cyclodextrine par voie orale est 2,65 fois plus élevé que celui du piroxicam oral simple ; l'index thérapeutique du complexe piroxicam-β-cyclodextrine par voie rectale est 2,31 fois plus élevé que celui du même complexe piroxicam-β-cyclodextrine par voie orale.

Trois études contrôlées en double-aveugle, chez l'homme, ont confirmé la meilleure sécurité d'emploi du complexe piroxicam-β-cyclodextrine, au niveau gastro-intestinal, en évaluant la présence de sang dans les fèces par une technique de radiomarquage des globules rouges au ^{51}Cr. Dans toutes ces études, la durée du traitement était d'au moins 28 jours. Deux études ont montré une différence significative de perte sanguine fécale à la fin de la période d'étude de 4 semaines, en faveur du complexe piroxicam-β-cyclodextrine comparativement au piroxicam simple, alors que la troisième étude a montré une tendance analogue.

Dans une autre étude, un examen endoscopique a été effectué pour comparer les effets du complexe piroxicam-β-cyclodextrine, du piroxicam simple, de l'indométacine et du placebo, pendant une période de 14 jours ; une évaluation des différences de potentiel transmuqueuse gastrique (DPG max) a été effectuée. Le complexe piroxicam-β-cyclodextrine a produit moins d'effets sur ce paramètre que le piroxicam ou l'indométacine, avec une corrélation positive entre les DPG max et les scores endoscopiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Brexin est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Ce complexe est rapidement dissocié après l'ingestion, si bien qu'un équilibre dynamique, fortement déplacé vers le piroxicam libre, est établi entre ce dernier et le piroxicam sous forme de complexe. La nature lipophile de l'absorption du piroxicam et la forte liaison du médicament aux protéines plasmatiques contribuent au rôle de transporteur de la β-cyclodextrine, qui transfère le piroxicam à travers un milieu aqueux vers les sites d'absorption lipophiles du tractus gastro-intestinal. Le complexe se dissocie à ce niveau de façon présystémique. Seul le piroxicam libéré est immédiatement absorbé. La bêta-cyclodextrine et les complexes restent dans le tube digestif et le glucose, qui résulte de la dégradation de la bêta-cyclodextrine dans l'intestin, est absorbé par le côlon.

La forme comprimé et la forme poudre pour suspension buvable sont bioéquivalentes.

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Absorption :

Les études *in vivo* montrent que la formation du complexe entre le piroxicam- et la β-cyclodextrine modifie le profil d'absorption du piroxicam mais n'interfère pas sur sa distribution, son métabolisme et son excrétion.

Après administration par voie orale, le complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est rapidement dissocié :

- la vitesse de dissolution du complexe piroxicam-bêta-cyclodextrine est supérieure à celle du piroxicam ;
- le piroxicam libéré à partir du complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est plus rapidement absorbé que le piroxicam simple (demi-vie de résorption = 15 minutes), si bien que le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est beaucoup plus court ; cliniquement, cela se reflète par une analgésie aiguë à début plus rapide après une dose unique ou des doses répétées. Les études chez le volontaire sain ont démontré, qu'après une seule administration orale à doses équivalentes (20 mg sous forme piroxicam), le piroxicam issu du complexe piroxicam-β-cyclodextrine a été absorbé au moins 2 fois plus rapidement que le piroxicam simple. La concentration plasmatique maximale (Cmax) du piroxicam a été atteinte en 30-60 minutes avec le complexe piroxicam-β-cyclodextrine et a été supérieure à celle obtenue au bout de 2 heures avec le piroxicam simple.

La biodisponibilité globale et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par l'alimentation, cette dernière retardant légèrement la vitesse d'absorption.

Distribution :

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale : les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 % des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).

Biotransformation/Élimination :

La cinétique d'élimination du piroxicam n'est pas influencée par sa forme de complexe avec la β-cyclodextrine, si bien que la constante d'élimination et la demi-vie du complexe piroxicam-β-cyclodextrine sont équivalentes à celles du piroxicam simple. L'excrétion urinaire du métabolite principal du médicament (5'-0H P) pendant 120 heures est d'environ 10 % de la dose administrée de piroxicam-β-cyclodextrine et de piroxicam. Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé

Moins de 5 % de la dose ingérée sont éliminés, inchangés, dans les urines et les fèces.

Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuro-conjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques, contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

L'absorption de la β-cyclodextrine provenant du complexe n'a pas été détectée au seuil de sensibilité de la méthode (1 mcg/ml) dans le sang ou l'urine après administration orale. La β-cyclodextrine est métabolisée dans le côlon par la microflore en maltodextrines acycliques, maltose et glucose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité orale aiguë du complexe piroxicam-β-cyclodextrine administré par gavage en solution a été évaluée chez le rat, la souris, le lapin et le porc (rat : DL50 298 mg/kg M et 162 mg/kg F ; souris : DL50 167 mg/kg M et 149 mg/kg F ; lapin : DL50 232 mg/kg M et porc : DL50 270 mg/kg (M + F).

Un gavage journalier répété pendant 26 semaines chez le rat et le singe a montré que les effets toxicologiques (toxicité gastrique et rénale à fortes doses) du complexe piroxicam-β-cyclodextrine étaient similaires à ceux décrits pour le piroxicam.

Aucun effet mutagène n'a été observé dans un ensemble exhaustif d'études de génotoxicité in vitro (test d'Ames sur *Salmonella typhimurium*, mutation génique sur cellules CH-V79, essai de synthèse non programmée de l'ADN sur cellules diploïdes humaines et aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois) et *in vivo* (test du micronucleus *per os* chez la souris).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933595982 (1992, RCP rév 06.06.17).

Prix : 5,38 € (14 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Licence Chiesi, Italie.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

BREXIN ® comprimé effervescent

piroxicam β-cyclodextrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 20 mg (jaune pâle) : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Complexe piroxicam β-cyclodextrine ...... 191,2 mg
(soit en piroxicam : 20 mg/cp)

Excipients : lactose monohydraté, sodium glycine carbonate, acide fumarique, aspartam, macrogol 6000, arôme citron (jus de citron, glucose, acide citrique, acide malique, sucre, sels minéraux, vitamine C, vitamine P).

Teneur en sodium : environ 50 mg par cp efferv.

DC INDICATIONS

Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (cf Posologie/Mode d'administration, cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Mode d'administration :

Voie orale.

Le comprimé doit être dissous dans un demi-verre d'eau.

Posologie :

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

Ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours.

Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

CTJ : 0,38 €

Fréquence d'administration :

Le comprimé doit être pris au cours d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments.
- Antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédents d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Utilisation concomitante d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques.
- Utilisation concomitante d'anticoagulants.
- Antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite.
- Patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Enfants de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes : « Manifestations gastro-intestinales » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires », ci-dessous).

Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

Manifestations gastro-intestinales (GI) : risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI :

Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tous les patients traités par des AINS.

Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS.

Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Contre-indications et ci-dessous).

La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Complications GI graves :

Identification des sujets à risque :

L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.

Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de complications GI graves (voir ci-dessous et la rubrique Interactions). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.

La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement

interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées lors de traitement par AINS (cf Effets indésirables). Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire.

En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans et diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament existe sous d'autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptées.

La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (cf Contre-indications).

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium (50 mg environ par comprimé).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

L'administration simultanée de piroxicam avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations contre-indiquées :
- Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) : comme pour tous les AINS, l'association du piroxicam à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, ainsi que l'association de plusieurs spécialités contenant du piroxicam, doit être évitée. Aucune donnée n'a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l'incidence des effets indésirables est alors augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d'environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique.
- Anticoagulants : les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (cf Contre-indications).

Associations déconseillées :
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Gluco-corticoïdes administrés par voie orale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à :
  - une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) ;
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios.
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'anorexie, pesanteurs épigastriques, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, flatulences, diarrhée, ulcères, perforations, hémorragies digestives occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique ;
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Générales : anaphylaxie, œdème de Quincke, vascularites, maladie sérique ont été exceptionnellement rapportés.

Effets sur le système nerveux central :
- Céphalées, somnolence et vertiges ont été rapportés, ainsi que bourdonnements d'oreille.
- Des cas isolés de baisse de l'acuité auditive ont été exceptionnellement rapportés.
- Il n'a pas été signalé de perturbations oculaires aux examens ophtalmologiques de routine et lors des contrôles à la lampe à fente.

Réactions cutanéo-muqueuses :
- Stomatites.
- Éruptions, prurit, rares cas de photosensibilisation.
- Ont été rapportés de rares cas de réactions cutanées bulleuses à type d'érythème polymorphe, d'ectodermose pluri-orificielle ou de nécrolyse épidermique (Stevens-Johnson, Lyell).

Autres :
- Œdèmes, notamment des membres inférieurs.
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- Exceptionnels cas de pancréatite.

Quelques rares modifications biologiques ont pu être observées :
- Rénales : élévation réversible du taux d'urée dans le sang et de la créatininémie.
- Hématologiques :
  - Diminution de l'agrégabilité plaquettaire et allongement du temps de saignement, diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite non associée à un saignement gastro-intestinal évident.
  - Exceptionnels cas d'anémie hémolytique.
  - Thrombocytopénie et purpura non thrombocytopénique (Schönlein-Henoch), leucopénie et éosinophilie.
  - Rares cas d'aplasie médullaire.
- Hépatiques : quelques cas de modifications, le plus souvent transitoires ou réversibles, des paramètres hépatiques (transaminases sériques, bilirubine) ont pu être observés. Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.
- Recherche d'anticorps antinucléaires positive : quelques rares cas anecdotiques ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du piroxicam et ainsi en réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : Système locomoteur).

Brexin est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams.

Il possède les propriétés suivantes :
- antalgique,
- antipyrétique,
- anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse de prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Brexin est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Ce complexe est rapidement dissocié. Le piroxicam libéré est immédiatement absorbé. La bêta-cyclodextrine reste dans le tube digestif et le glucose, qui résulte de sa dégradation dans l'intestin, est absorbé par le côlon.

La forme comprimé effervescent et la forme comprimé sécable sont bioéquivalentes.

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Absorption :

Après administration par voie orale, le complexe piroxicam-bêta-cyclodextrine est rapidement dissocié :
- la vitesse de dissolution du complexe piroxicam-bêta-cyclodextrine est supérieure à celle du piroxicam ;
- le piroxicam libéré à partir du complexe piroxicam-bêta-cyclodextrine est rapidement absorbé (demi-vie de résorption = 15 minutes).

La biodisponibilité globale et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par l'alimentation, cette dernière retardant légèrement la vitesse d'absorption.

Distribution :

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 pour cent.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale : les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 pour cent des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).

Métabolisme et excrétion :

Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.

Moins de 5 pour cent de la dose ingérée sont éliminés inchangés dans les urines et les fèces.

Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuro-conjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934877704 (1998, RCP rév 03.05.16).

Prix : 5,38 € (14 comprimés effervescents).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Licence Chiesi, Italie.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

BRICANYL® LP 5 mg
terbutaline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à libération prolongée (blanc) : Flacon de 60.

COMPOSITION *p cp*
Terbutaline (DCI) sulfate .... 5 mg
Excipients : chlorure de polyvinyle, silice colloïdale anhydre, acide tartrique, éthylcellulose, alcool stéarylique.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles :
- chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée,
- et/ou en cas de symptômes nocturnes,

en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.
NB : La forme per os n'est pas adaptée au traitement de la crise d'asthme. En cas de crise, il doit être fait recours à un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou, en fonction de la gravité, par voie injectable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adulte et enfant de plus de 5 ans et de plus de 20 kg : 1 comprimé matin et soir.
CTJ : 0,19 €.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Ces comprimés à libération prolongée ne doivent pas être divisés ou croqués, mais avalés intacts.
L'administration se fera au cours du repas avec un grand verre d'eau (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à la terbutaline ou à l'un des constituants.
- Ce médicament n'est pas adapté aux enfants de moins de 5 ans et de moins de 20 kg.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
- L'utilisation des bêta-2-mimétiques par voie générale peut parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue. Dans la mesure du possible, l'administration par voie inhalée doit être privilégiée car elle représente le meilleur rapport efficacité/tolérance.
- Cette spécialité est un bronchodilatateur à action retardée et de longue durée. Il ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme et doit être réservé au traitement continu de fond. Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta-2-mimétique par voie inhalée à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes. Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2-mimétiques. Ce médicament, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2-mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes par voie inhalée et ne doit en aucun cas s'y substituer. Le patient doit, par ailleurs, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'administration de terbutaline par voie orale devra être envisagée avec prudence :
- en cas d'hyperthyroïdie,
- en cas d'affection cardiovasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle sévère ou non contrôlée,
- en cas de diabète sucré, où la surveillance sanguine et urinaire devra être renforcée, en particulier en cas d'association à la corticothérapie générale.

Les bêta-bloquants (y compris ceux sous forme de collyres) peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta-2 stimulants.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêta-stimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité de la terbutaline pendant la grossesse.
En conséquence, la terbutaline par voie orale peut être administrée en cas de grossesse.
Lors de l'administration pendant la grossesse : une accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.
De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.
En cas d'administration avant accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.
ALLAITEMENT :
Les bêta-2-mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Peuvent être observés :
- sueurs,
- céphalées,
- éruption cutanée érythémateuse,
- troubles digestifs (nausées, vomissements),
- vertiges, tremblements des extrémités, crampes d'origine musculaire,
- modifications biologiques, réversibles à l'arrêt du traitement, telles que hypokaliémie et augmentation de la glycémie,
- troubles du sommeil et troubles du comportement,
- rarement : troubles du rythme cardiaque, en particulier fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles auriculaires ou ventriculaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage : sont majorés les risques de tachycardie et arythmie cardiaque, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation, nausées, hypokaliémie.
Conduite à tenir :
En cas d'intoxication massive, évacuation gastrique, surveillance en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE
Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action retardée et de longue durée par voie orale (code ATC : R03CC03).
La terbutaline est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2-adrénergiques exerçant une action plus sélective sur les récepteurs bêta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaires) que sur les récepteurs bêta-1 cardiaques. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais peuvent apparaître aux fortes doses.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- Après administration orale, la biodisponibilité absolue du sulfate de terbutaline est faible, de l'ordre de 15 à 20 %, en raison notamment d'un effet de premier passage hépatique.
- La biodisponibilité relative de cette forme à libération prolongée par rapport à la forme comprimé ordinaire est de 62 %.
- Avec cette forme galénique, qui permet une libération du principe actif progressive et indépendante du pH, un pic de concentration écrêté, un Tmax d'environ 6 heures, un profil cinétique en « pseudo-plateau » maintenu pendant 6 à 9 heures autorisent une administration biquotidienne.
- La terbutaline est largement distribuée ; la fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 15 à 25 % ; elle est en grande partie métabolisée au niveau hépatique en dérivés sulfoconjugués.
- L'élimination, principalement urinaire, se fait en partie sous forme de métabolites sulfoconjugués, en partie sous forme active.

Par ailleurs :
- la terbutaline traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel ;
- les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez l'asthmatique ;
- la libération prolongée du principe actif risque d'être diminuée en cas de prise de la spécialité à jeun (cf Posologie/Mode d'administration).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400926628925 (1989, RCP rév 22.11.12).
Prix : 5,68 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

BRICANYL® 0,5 mg/ml injectable
terbutaline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC, IV et perfusion IV : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*
Terbutaline (DCI) sulfate .... 0,5 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS
Utilisation en pneumologie :
- Voie sous-cutanée :
  Traitement symptomatique de l'asthme aigu de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans, par voie sous-cutanée.
- Voie intraveineuse en perfusion continue :
  Traitement de l'asthme aigu grave chez l'adulte (état de mal asthmatique).

Remarque : L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.
Utilisation en obstétrique :
Traitement à court terme du travail prématuré sans complication :
Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Utilisation en pneumologie :
Attention : cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébuliseur.
Voie sous-cutanée :
- Adulte : 1 ampoule de 0,5 mg à répéter si nécessaire sous surveillance médicale.
- Enfant de plus de 2 ans : 0,005 à 0,01 mg/kg, soit 0,1 à 0,2 ml par 10 kg de poids ou ½ ampoule pour 30 kg de poids corporel à répéter si nécessaire sous surveillance médicale.

Si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé, une hospitalisation immédiate doit être envisagée.
Voie intraveineuse en perfusion continue à la seringue électrique et en unité de soins intensifs sous surveillance électrocardiographique :
- La posologie initiale est en moyenne de 0,25 mg/heure à 0,5 mg/heure, soit ½ à 1 ampoule par heure à la seringue électrique.
- La dose sera adaptée toutes les 10 minutes en fonction de l'évolution clinique et de la tolérance du produit.
- La posologie ne dépassera habituellement pas 1,5 mg/heure.

Dans les cas très graves, une posologie initiale plus élevée de 1 µg/kg/min administrée en 5 à 10 minutes (soit en moyenne ½ à 1 ampoule) peut être nécessaire.
Coût pour 1 ampoule : 0,25 €.
Utilisation en obstétrique :
Utiliser les ampoules à 0,5 mg/ml non diluées pour injection par voie sous-cutanée, ou diluées pour injection par voie IV lente ou perfusion.
Traitement à court terme du travail prématuré sans complication :
Le traitement par Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable doit être initié seulement par des obstétriciens/médecins expérimentés dans l'utilisation des agents tocolytiques. Il doit être mené dans des établissements pourvus d'équipements adéquats afin d'effectuer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du fœtus.
Le traitement se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.
La durée de traitement ne doit pas excéder 48 heures car les données montrent que le principal effet du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement jusqu'à 48 heures ; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observé dans les essais randomisés contrôlés. Ce délai de courte durée peut être utilisé pour mettre en œuvre d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale.
Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'un travail prématuré, et après un examen de la patiente pour éliminer les contre-indications à l'usage de la terbutaline (cf Contre-indications). Cela doit inclure une évaluation adéquate de l'état cardiovasculaire de la patiente avec une surveillance de la fonction cardiorespiratoire et un contrôle continu par ECG durant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Mises en garde spéciales pour la perfusion :
La dose permettant la suppression des contractions doit être ajustée individuellement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et des modifications de la pression artérielle, qui sont des facteurs limitants. Ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Une fréquence cardiaque maternelle maximum de 120 battements/min ne doit pas être dépassée.
Un contrôle attentif du niveau d'hydratation est essentiel pour éviter le risque d'œdème pulmonaire chez la mère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le volume de liquide dans lequel le médicament est administré doit donc être maintenu à un minimum. Un dispositif de perfusion contrôlé doit être utilisé, de préférence un pousse-seringue électrique.
Dans le cas où l'administration serait réalisée au moyen d'une perfusion, la vitesse de celle-ci ne devrait pas dépasser 1,5 l de volume total perfusé par 24 heures. Préparer alors une solution titrant 20 µg/ml en diluant, par exemple, 10 ampoules de Bricanyl solution injectable, soit 5 mg de terbutaline, dans 250 ml de solution **isotonique** salée ou glucosée.
Quel que soit le mode d'administration employé, **le débit initial sera de 15 à 20 µg/min** (soit 15 à 20 gouttes/min dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml).
S'il y a lieu, ce débit peut être augmenté progressivement par paliers de 5 à 10 µg/min toutes les 10 minutes.
En règle générale, le débit d'entretien efficace est inférieur au débit initial, et compris en moyenne entre 10 et 20 µg/min.
Maintenir encore le débit pendant l'heure qui suit l'arrêt des contractions puis le diminuer à la dose minimale efficace pour maintenir ce résultat jusqu'au lendemain.

DC CONTRE-INDICATIONS
Utilisation en pneumologie :
Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à la terbutaline ou à l'un des constituants.
Utilisation en obstétrique :
- Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à la terbutaline ou à l'un des constituants.
- Toute situation avec un âge gestationnel < 22 semaines.
- Comme agent tocolytique chez les patientes présentant une pathologie cardiaque ischémique préexistante ou ayant des facteurs de risque significatifs de pathologies cardiaques ischémiques.
- Menace d'avortement spontané au cours du 1er et du 2e trimestre.
- Toute situation de la mère ou du fœtus dans laquelle la prolongation de la grossesse est dangereuse, par exemple toxémie grave, infection intra-utérine, saignements vaginaux résultant d'un placenta praevia, éclampsie ou prééclampsie grave, décollement placentaire ou compression du cordon.
- Mort fœtale in utéro, malformation congénitale ou chromosomique létales connues.

Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable est également contre-indiqué dans les situations médicales déjà préexistantes avec lesquelles un bêta-2 mimétique aurait un effet inapproprié, par exemple l'hypertension artérielle pulmonaire et des troubles cardiaques telles que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou tout type d'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple une sténose aortique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Utilisation en pneumologie :
En ambulatoire, si la crise d'asthme n'a pas cédé complètement après administration de terbutaline par voie sous-cutanée, ou si les symptômes réapparaissent quelques heures plus tard, le risque d'évolution vers un asthme grave impose une hospitalisation immédiate.
L'utilisation des bêta-2 mimétiques par voie générale peut parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue. Dans la mesure du possible, l'administration par voie inhalée doit être privilégiée car elle représente le meilleur rapport efficacité/tolérance.
Utilisation en obstétrique :
Tocolyse :
Toute décision d'initier le traitement par Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable doit être prise après un examen attentif des risques et des bénéfices du traitement.
Le traitement doit seulement être effectué dans des établissements adéquats équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé maternel et fœtal. La tocolyse avec des bêta-2 mimétiques n'est pas recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4 cm.
Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable doit être utilisé avec précaution dans la tocolyse, et la surveillance de la fonction cardiorespiratoire et le contrôle de l'ECG doivent être effectués tout au long du traitement.
Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez la mère et, quand cela est possible/approprié, chez le fœtus :
- pression artérielle et rythme cardiaque ;
- ECG ;
- bilan électrolytique et hydrique, pour surveiller les œdèmes pulmonaires ;

- taux de glucose et de lactate, avec une attention particulière chez les patients diabétiques ;
- taux de potassium : les bêta-2 mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique, ce qui augmente le risque d'arythmie (cf Interactions).

Le traitement doit être interrompu si des signes d'ischémie myocardique (comme une douleur dans la poitrine ou des modifications de l'ECG) apparaissent.

Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable ne doit pas être utilisé comme un agent tocolytique chez les patientes avec des facteurs de risque importants, ou une suspicion de toute pathologie cardiaque préexistante (c'est-à-dire tachycardie, insuffisance cardiaque, ou maladie cardiaque valvulaire ; cf Contre-indications). Lors d'un travail prématuré chez une patiente ayant une maladie cardiaque connue ou suspectée, un médecin spécialisé en cardiologie doit évaluer la pertinence du traitement avant la perfusion intraveineuse avec Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable.

Œdème pulmonaire :

Des cas d'œdème pulmonaire maternel et d'ischémie myocardique ont été rapportés pendant ou à la suite du traitement d'une menace d'accouchement prématuré par des bêta-2 mimétiques ; une attention particulière doit donc être accordée à l'équilibre hydrique et à la fonction cardiorespiratoire. Les patientes ayant des facteurs de risque incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et prééclampsie, peuvent avoir une augmentation du risque de développement d'un œdème pulmonaire. L'administration avec un pousse-seringue électrique, contrairement à la perfusion IV, limitera le risque de surcharge hydrique. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pression artérielle et rythme cardiaque :

Des augmentations de la fréquence cardiaque maternelle de l'ordre de 20 à 50 battements par minute accompagnent habituellement la perfusion de bêta-2 mimétiques. Le pouls maternel doit être surveillé et la nécessité de maîtriser ces augmentations par la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être évaluée au cas par cas. En général, le pouls de la mère ne doit pas dépasser un taux constant de 120 battements par minute.

La pression artérielle maternelle peut diminuer légèrement au cours de la perfusion, l'effet étant plus marqué sur la pression diastolique que sur la pression systolique. Les chutes de la pression diastolique sont habituellement de l'ordre de 10 à 20 mmHg. L'effet de la perfusion sur le rythme cardiaque du fœtus est moins marqué, mais des augmentations allant jusqu'à 20 battements par minute peuvent se produire.

Afin de minimiser le risque d'hypotension associée à un traitement tocolytique, une précaution particulière doit être prise pour éviter la compression cave en gardant le patient dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.

Diabète :

L'administration des bêta-2 mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie et le taux de lactate doivent être surveillés chez les mères atteintes de diabète et le traitement du diabète doit être ajusté en conséquence pour répondre aux besoins de la mère diabétique au cours de la tocolyse (cf Interactions). Chez les diabétiques, il est préférable, le cas échéant, d'effectuer les dilutions dans le sérum physiologique.

Hyperthyroïdie :

Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable doit seulement être administré avec prudence aux patients souffrant de thyréotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.

Anesthésiques halogénés :

Une anesthésie par anesthésiques halogénés est déconseillée en association avec ce traitement (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Utilisation en pneumologie :

L'administration par voie injectable de terbutaline doit être envisagée avec prudence :
- en cas d'hyperthyroïdie,
- en cas d'affection cardiovasculaire, notamment troubles coronariens, cardiomyopathie obstructive, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle,
- en cas de diabète sucré, où le risque de décompensation est majoré, en particulier en cas d'association à une corticothérapie.

Les bêta-2 mimétiques à forte dose, et principalement par voie parentérale, peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie. Une surveillance de la kaliémie est recommandée dans la mesure du possible, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

Les bêta-bloquants (y compris ceux sous forme de collyres) peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta-2 stimulants.

Utilisation en obstétrique :

Remarque préliminaire :

L'utilisation des bêta-2 mimétiques par voie générale n'est jamais anodine et peut même démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue.

Anesthésie générale ou péridurale :

Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques et de l'inertie utérine.

Surveillance néonatale :

L'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle mais il est exceptionnel de la voir persister à la naissance. De même, les valeurs de la glycémie postnatale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Utilisation en pneumologie :

Déconseillées :
- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêta-stimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

Utilisation en obstétrique :

Déconseillées :
- Anesthésiques halogénés : du fait de l'effet anti-hypertenseur supplémentaire, il existe une augmentation de l'inertie utérine avec un risque d'hémorragie ; de plus, de graves troubles du rythme ventriculaire, dus à une augmentation de la réactivité cardiaque, ont été signalés lors d'interaction avec les anesthésiques halogénés. Le traitement doit être interrompu dans la mesure du possible au moins 6 heures avant toute anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Corticostéroïdes : les corticostéroïdes systémiques sont fréquemment donnés lors du travail prématuré pour améliorer le développement des poumons du fœtus. Des cas d'œdème pulmonaire chez les femmes auxquelles il a été administré concomitamment des bêta-2 mimétiques et des corticostéroïdes ont été rapportés.
  Les corticostéroïdes sont connus pour augmenter la glycémie et peuvent épuiser le potassium sérique, par conséquent une administration concomitante doit être faite avec prudence avec une surveillance continue du patient en raison du risque accru d'hyperglycémie et d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidiabétiques : l'administration de bêta-2 mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie, ce qui peut être interprété comme une atténuation du traitement antidiabétique, par conséquent le traitement antidiabétique peut avoir besoin d'être ajusté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents entraînant une déplétion potassique : en raison de l'effet hypokaliémiant des bêta-2 mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes, doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité de la terbutaline pendant la grossesse.

En conséquence, la terbutaline par voie sous-cutanée peut être administrée en cas de grossesse.

Lors de l'administration pendant la grossesse : une accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.

De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

En cas d'administration avant accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques et de l'inertie utérine.

ALLAITEMENT :

Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Utilisation en pneumologie :

Peuvent être observés :
- troubles du rythme cardiaque, en particulier fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles auriculaires ou ventriculaires,
- tremblements des extrémités,
- crampes musculaires,
- céphalées,
- nausées,
- éruption cutanée érythémateuse,
- troubles du sommeil et troubles du comportement,
- modifications biologiques réversibles telles que hypokaliémie et augmentation de la glycémie,
- exceptionnellement, œdèmes pulmonaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Utilisation en obstétrique :

Les effets indésirables les plus fréquents de Bricanyl 0,5 mg/1 ml solution injectable sont corrélés à l'activité pharmacologique bêta-2 mimétique et peuvent être limités ou évités par une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques, comme la pression artérielle et le rythme cardiaque, et un ajustement approprié de la dose. Ils disparaissent normalement à l'arrêt du traitement.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Affections cardiaques :
- Très fréquent : tachycardie*.
- Fréquent : palpitations*, diminution de la pression diastolique*.
- Rare : arythmie cardiaque, comme par exemple fibrillation auriculaire, ischémie myocardique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)* :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hypokaliémie*.
- Rare : hyperglycémie*.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)*.
- Rare : vasodilatation périphérique*.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : œdème pulmonaire*.

Autres effets indésirables pouvant être observés :
- érythème, sueurs, céphalées,
- troubles digestifs (nausées, vomissements), vertiges, tremblements des extrémités, crampes musculaires,
- éruption cutanée érythémateuse,
- troubles du sommeil et troubles du comportement.

* Ces réactions ont été rapportées en association avec l'utilisation d'un bêta-2 mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage : Sont majorés les risques de tachycardie et arythmie cardiaque, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation, nausées, hypokaliémie.

Conduite à tenir : Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide par voie injectable, utérorelaxant (code ATC : R03CC03).

La terbutaline est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaires) que sur les récepteurs bêta-1 cardiaques. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais ne sont pas négligeables et peuvent apparaître à fortes doses.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration de terbutaline par voie intraveineuse et sous-cutanée permet d'obtenir un pic plasmatique immédiat ou quasi immédiat et donc plus précoce que par voie orale ; la biodisponibilité est de 100 %, la demi-vie d'élimination de 5 à 6 heures ; 90 % de la dose sont éliminés dans les urines sous forme d'un métabolite inactif sulfoconjugué. Elle est en grande partie métabolisée au niveau hépatique en dérivés sulfoconjugués. L'élimination, principalement urinaire, se fait en partie sous forme de métabolites sulfoconjugués, en partie sous forme active.

La terbutaline traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939215747 (1972, RCP rév 21.02.14).

Prix : 2,46 € (10 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

BRICANYL ® 5 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur

terbutaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation par nébuliseur : Récipients unidoses de 2 ml, sous sachets de 5, boîte de 20.

COMPOSITION *p unidose*

Terbutaline (DCI) sulfate .... 5 mg

Excipients : chlorure de sodium, édétate de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des asthmes aigus graves ;
- Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte ;

en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés ou les antagonistes du récepteur aux leucotriènes.

Remarque : l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.

Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

5 à 10 mg, soit 1 à 2 doses de 2 ml par nébulisation.

Enfant et nourrisson :

0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation.

Toute dose entamée doit être utilisée dans les 24 heures.

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

CTJ : 0,29 à 0,57 €.

MODE D'ADMINISTRATION :

Cette solution de terbutaline doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Ne pas injecter. Ne pas avaler.

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Diluer la quantité nécessaire de terbutaline dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 4 à 5 ml.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres/minute) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.
- Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à la terbutaline ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'administration de terbutaline à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée.

Ces situations nécessitent une surveillance médicale avec possibilité de mise en place d'une réanimation (abord veineux et assistance respiratoire) ; une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent généralement y être associées.

Il est nécessaire d'associer un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés ou les antagonistes du récepteur aux leucotriènes chez les patients avec un asthme persistant pour lesquels un traitement continu par bêta-2-mimétiques est requis. Ces patients doivent être avisés de continuer à prendre leur traitement anti-inflammatoire après l'initiation de Bricanyl 5 mg/2 ml en solution pour inhalation par nébuliseur même lorsque les symptômes diminuent. Si les symptômes persistent ou si le traitement par bêta-2-mimétiques nécessite d'être augmenté, ceci indique une aggravation sous-jacente de la maladie et le traitement doit être réajusté.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques, y compris Bricanyl. Les cas issus de la littérature et de l'expérience post-commercialisation ont mis en évidence la survenue de rares cas d'ischémie myocardique en lien avec l'utilisation des bêta-2-mimétiques. Les patients traités par Bricanyl et présentant des pathologies cardiaques sévères (cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque sévère) doivent être informés de prendre un avis médical s'ils ressentent une douleur thoracique ou tout autre symptôme témoignant d'une aggravation de leur pathologie cardiaque. Une attention particulière doit être apportée aux symptômes tels qu'une dyspnée ou une douleur thoracique car ceux-ci peuvent être d'origine respiratoire ou cardiaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

Ce médicament doit être administré avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, en cas d'affection cardiovasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle, et en cas de diabète sucré.

Les bêta-2-mimétiques à forte dose peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie pouvant favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaque. Une surveillance de la kaliémie est recommandée dans la mesure du possible, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

Les bêta-bloquants (y compris ceux sous forme de collyres) peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta-2-stimulants.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque. Interrompre le traitement par bêta-2-mimétiques si l'anesthésie doit se faire sous halothane.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêta-stimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.
- Agents entraînant une déplétion potassique : en raison de l'effet hypokaliémiant des bêta-2-mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'hypokaliémie prédispose également à la toxicité de la digoxine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité de la terbutaline pendant la grossesse.

En conséquence, la terbutaline par voie inhalée peut être administrée en cas de grossesse.

Lors de l'administration pendant la grossesse : une accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observée parallèlement à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.

De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

Bricanyl 5 mg/2 ml en solution pour inhalation par nébuliseur, utilisé dans le traitement de l'asthme et des autres pathologies pulmonaires, est un agent tocolytique et doit donc être utilisé avec prudence en fin de grossesse.

En cas d'administration avant accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques.

ALLAITEMENT :

Les bêta-2-mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La gravité des effets indésirables dépend du dosage et de la voie d'administration. La terbutaline prescrite en inhalation est peu probable de produire des effets systémiques significatifs en administration aux doses recommandées. La plupart de ces effets sont caractéristiques des amines sympathomimétiques. La majorité de ces effets ont été spontanément réversibles au cours des deux premières semaines de traitement.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : < 1/1000 et ⩾ 1/100 ; rare : < 1/1000 et ⩾ 1/10 000 ; indéterminée : signalé spontanément dans les données post-commercialisation, la fréquence est donc considérée comme indéterminée.

Classe de Système d'Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, tremblements des extrémités
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Indéterminée	Troubles du rythme cardiaque, en particulier fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, ischémie myocardique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie, augmentation de la glycémie
Rare	Acidose lactique
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Nausées
Affections psychiatriques	
Indéterminée	Troubles du sommeil et troubles du comportement : agitation, nervosité, hyperactivité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Indéterminée	Bronchospasme*, toux*
Affections de la peau et tissu sous-cutané	
Indéterminée	Éruption cutanée érythémateuse, urticaire, exanthème

* Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation du produit. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autre forme d'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage : sont majorés les risques de tachycardie et arythmie cardiaque, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation, nausées, hypokaliémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs bêta-2-adrénergiques (code ATC : R03AC03).

Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée.

La terbutaline est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2.

Après inhalation, la terbutaline exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, persistant pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après nébulisations répétées, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques ne sont pas négligeables mais restent inférieures à celles observées per os ou en injection.

Il n'y a pas de corrélation entre le taux sanguin et la courbe d'efficacité.

Après résorption pulmonaire, la terbutaline est faiblement liée aux protéines plasmatiques.

Elle est métabolisée dans le foie en dérivés sulfoconjugués, éliminés dans les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du sachet : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après ouverture du sachet : 3 mois. Une fois le sachet protecteur ouvert, les doses doivent être maintenues dans le sachet et utilisées dans les trois mois. Notez en clair la date d'ouverture du sachet.

La dose entamée doit être utilisée dans les 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie. Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400936573215 (2004, RCP rév 13.07.17).

Prix : 5,70 € (20 unidoses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

BRICANYL® Turbuhaler® 500 µg/dose
terbutaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation à 500 µg/dose : Récipient doseur de 100 doses, avec embout buccal.

COMPOSITION	*p dose*
Terbutaline (DCI) sulfate	0,5 mg

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.
- Prévention de l'asthme d'effort.
- Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

Remarque : cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations :

Dès les premiers symptômes, inhaler 1 dose.

Cette dose est généralement suffisante. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

Prévention de l'asthme d'effort :

Inhalation de 1 dose 15 à 30 minutes avant l'exercice.

Coût par inhalation : 0,05 €.

La dose quotidienne ne dépassera habituellement pas 8 inhalations par 24 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée.

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Il est souhaitable que le médecin s'assure que le patient utilise correctement le dispositif.

Le fonctionnement du dispositif est lié à l'inspiration : la poudre contenue dans le récipient est délivrée dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.

Il doit être recommandé au patient de :

- lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur,
- inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre dans les voies aériennes,
- ne jamais souffler dans le Turbuhaler.

Il convient d'informer le patient que l'administration ou le goût du médicament ne sont, le plus souvent, pas perçus, la quantité de produit délivrée au cours de chaque inhalation étant très faible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à la terbutaline.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Informer le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2-mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique.

Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2-mimétiques par voie inhalée. Le patient doit dans ce cas être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

La terbutaline administrée par voie inhalée avec ce dispositif peut être, aux doses usuelles, normalement utilisée chez les malades atteints d'hyperthyroïdie, de troubles coronariens, de cardiomyopathie obstructive, de troubles du rythme ventriculaire, d'hypertension artérielle, de diabète sucré, contrairement à la terbutaline administrée par voie orale ou injectable qui ne doit être prescrite qu'avec prudence dans ces situations.

Les bêta-bloquants (y compris ceux sous forme de collyres) peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta-2 stimulants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêta-stimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité de la terbutaline pendant la grossesse.

En conséquence, la terbutaline par voie inhalée peut être administrée en cas de grossesse.

Lors de l'administration pendant la grossesse : l'accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observée parallèlement à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.

De même, les valeurs de la glycémie postnatale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

En cas d'administration avant accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.

ALLAITEMENT :

Les bêta-2-mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Peuvent être observés aux doses thérapeutiques :

- tremblements des extrémités,
- crampes musculaires,
- céphalées,
- nausées,
- éruption cutanée érythémateuse,
- troubles du sommeil et troubles du comportement,
- rarement : troubles du rythme cardiaque, en particulier fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles auriculaires ou ventriculaires.

Chez les malades sensibles à l'inhalation d'une poudre sèche, il peut occasionnellement apparaître une irritation de la gorge avec toux et enrouement ; ceci peut être prévenu en se rinçant la bouche.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables.

En cas de surdosage : sont majorés les risques de tachycardie et arythmie cardiaque, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation, nausées.

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs bêta-2-adrénergiques (code ATC : R03AC03).

Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée.

La terbutaline est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2, en particulier bronchiques.

Après inhalation, la terbutaline exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après inhalation, les concentrations plasmatiques observées aux doses usuelles sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées per os ou en injection).

Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité.

Après résorption pulmonaire, la terbutaline est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée dans le foie en dérivés sulfoconjugués éliminés dans les urines. Les concentrations plasmatiques observées après inhalation de terbutaline aux doses usuelles sont négligeables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400922263526 (1990, RCP rév 30.05.12).

Prix : 4,55 € (récipient de 100 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

BRIDION®

sugammadex

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 100 mg/mL (limpide, incolore à légèrement jaune) : Flacons de 2 mL et de 5 mL, boîtes de 10.

COMPOSITION

	p flacon de 2 mL	p flacon de 5 mL
Sugammadex (DCI) sodique exprimé en sugammadex	200 mg	500 mg

Excipients : acide chlorhydrique 3,7 % et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.

Excipient à effet notoire : chaque mL contient jusqu'à 9,7 mg de sodium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le pH est compris entre 7 et 8 et l'osmolalité entre 300 et 500 mOsm/kg.

DC INDICATIONS

- Décurarisation chez l'adulte après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.
- Population pédiatrique : le sugammadex est recommandé uniquement pour la décurarisation en routine après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le sugammadex ne doit être administré que par ou sous la surveillance d'un anesthésiste. L'utilisation d'une méthode appropriée de monitorage neuromusculaire est recommandée pour surveiller la récupération du bloc neuromusculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose de sugammadex recommandée dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser. La dose recommandée est indépendante du protocole anesthésique.

Le sugammadex peut être utilisé pour décurariser différents degrés de bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium :

Adultes :

Décurarisation en routine :

Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition de 1 à 2 réponses minimum au Compte Post Tetanic (PTC) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 est alors d'environ 3 minutes (cf Pharmacodynamie).

Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition spontanée de la 2e réponse au train de quatre (T_2) après un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 est alors d'environ 2 minutes (cf Pharmacodynamie).

L'utilisation des doses recommandées pour une décurarisation en routine conduit à un délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium légèrement plus court comparativement au bloc neuromusculaire induit par le vécuronium (cf Pharmacodynamie).

Décurarisation immédiate après un bloc induit par le rocuronium :

En cas de nécessité clinique d'une décurarisation immédiate après administration de rocuronium, une dose de 16 mg/kg de sugammadex est recommandée. L'administration de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium permet une médiane de récupération attendue du rapport T_4/T_1 à 0,9 d'environ 1,5 minute (cf Pharmacodynamie).

En l'absence de données, le sugammadex n'est pas recommandé pour une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par le vécuronium.

Nouvelle administration du sugammadex :

Dans le cas exceptionnel d'une récurrence du bloc neuromusculaire en postopératoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) après une dose initiale de 2 mg/kg ou de 4 mg/kg de sugammadex, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire de 4 mg/kg de sugammadex. Après l'administration de cette seconde dose de sugammadex, le patient devra être étroitement surveillé afin de s'assurer d'une récupération complète et stable de la fonction neuromusculaire.

Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après le sugammadex :

Pour les délais nécessaires avant une nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation par le sugammadex, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Informations complémentaires concernant des populations particulières :

Insuffisance rénale :

L'utilisation du sugammadex chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avec ou sans dialyse (CLCr < 30 mL/min) n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les études réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas fourni de données de sécurité suffisantes pour permettre l'utilisation du sugammadex chez ces patients (voir également Pharmacodynamie).

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 et < 80 mL/min) : les doses recommandées sont les mêmes que celles recommandées chez les adultes sans insuffisance rénale.

Sujets âgés :

Après administration du sugammadex à la réapparition de la 2e réponse au train de quatre (T_2) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, le délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 a été alors de 2,2 minutes chez l'adulte (18-64 ans), 2,6 minutes chez le sujet âgé (65-74 ans) et de 3,6 minutes chez le sujet très âgé (75 ans ou plus). Bien que les délais de récupération chez le sujet âgé soient plus longs que dans la population adulte, aucune adaptation de doses de sugammadex n'est nécessaire dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients obèses :

Chez le patient obèse, la dose de sugammadex devrait être calculée sur le poids corporel réel. Chez ces patients les doses de sugammadex recommandées sont les mêmes que pour la population adulte.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou lorsque l'insuffisance hépatique s'accompagne d'une coagulopathie, des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation du sugammadex est envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique légère à modérée : le sugammadex étant principalement éliminé par voie rénale, aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

Les données relatives à la population pédiatrique sont limitées (une seule étude concernant uniquement la décurarisation suite à un bloc induit par le rocuronium, après réapparition de T_2).

Enfants et adolescents :

Pour une décurarisation en routine du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium lors de la réapparition de T_2 chez l'enfant et l'adolescent (2-17 ans), la dose de sugammadex recommandée est de 2 mg/kg. Bridion 100 mg/mL peut être dilué à 10 mg/mL pour une plus grande précision de la dose administrée dans la population pédiatrique (cf Modalités manipulation/élimination).

Les autres situations de décurarisation en routine n'ont pas été étudiées et, par conséquent, le sugammadex n'est pas recommandé dans ces situations en l'absence de données supplémentaires disponibles.

La décurarisation immédiate chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée et n'est par conséquent pas recommandée en l'absence de données complémentaires disponibles.

Nouveau-nés à terme et nourrissons :

Les données sur l'utilisation du sugammadex chez le nourrisson (30 jours à 2 ans) sont limitées ; son utilisation chez le nouveau-né à terme (moins de 30 jours) n'a pas été étudiée. L'utilisation du sugammadex chez les nouveau-nés à terme ainsi que chez les nourrissons n'est donc pas recommandée en l'absence de données supplémentaires disponibles.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le sugammadex doit être administré par voie intraveineuse en bolus unique. L'injection en bolus doit être rapide, dans les 10 secondes, dans un cathéter intraveineux déjà mis en place (cf Modalités manipulation/élimination). Au cours des études cliniques, le sugammadex n'a été administré que par injection en bolus unique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conformément à la pratique habituelle après un bloc neuromusculaire, il est recommandé de surveiller le patient au cours de la période postanesthésique immédiate pour détecter la survenue d'événements indésirables, y compris une récurrence du bloc neuromusculaire.

Surveillance de la fonction respiratoire au cours de la récupération :

Il est obligatoire d'avoir à disposition un matériel d'assistance ventilatoire jusqu'au retour d'une respiration spontanée efficace après décurarisation du bloc neuromusculaire.

Dans le cas d'une décurarisation complète, d'autres médicaments utilisés en période péri et postopératoire peuvent déprimer la fonction respiratoire, c'est pourquoi une ventilation assistée peut encore être nécessaire.

En cas de récurrence du bloc neuromusculaire après l'extubation, une ventilation assistée adéquate devra être mise en place.

Récurrence du bloc neuromusculaire :

Dans des études cliniques chez des sujets traités par le rocuronium ou le vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée selon la profondeur du bloc neuromusculaire, une incidence de 0,20 % a été observée pour la récurrence du bloc neuromusculaire, sur la base d'un monitorage neuromusculaire ou de signes cliniques. L'utilisation de doses inférieures à celles recommandées peut conduire à un risque accru de récurrence du bloc neuromusculaire après la décurarisation initiale, et n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Effet sur l'hémostase :

Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont provoqué respectivement une augmentation maximale moyenne du temps de céphaline activée (TCA) de 17 et 22 % et du taux de prothrombine (TP)/International Normalized Ratio (INR) de 11 et 22 %. Ces faibles augmentations de TCA et de TP (INR) étaient de courte durée (⩽ 30 minutes). D'après la base de données cliniques (n = 3519), et d'après une étude spécifique menée chez 1184 patients ayant subi une chirurgie pour fracture de la hanche/remplacement d'une articulation majeure, le sugammadex 4 mg/kg, seul ou en association avec des anticoagulants, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'incidence des complications hémorragiques péri ou postopératoires.

Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les antivitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences *in vitro*. Cette interaction pharmacodynamique n'est pas cliniquement significative chez les patients recevant un traitement anticoagulant prophylactique postopératoire de routine. Des précautions doivent être prises au moment de prendre la décision d'utiliser le sugammadex chez des patients recevant un traitement anticoagulant pour un état préexistant ou une comorbidité.

Une augmentation du risque hémorragique ne peut être exclue chez les patients :

- présentant des déficits héréditaires en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants ;
- présentant des coagulopathies préexistantes ;
- traités par dérivés coumariniques et présentant un INR supérieur à 3,5 ;
- traités par anticoagulants et recevant une dose de 16 mg/kg de sugammadex.

S'il y a une nécessité médicale à administrer du sugammadex à ces patients, l'anesthésiste devra déterminer si les bénéfices sont supérieurs au risque potentiel de complications hémorragiques en tenant compte des antécédents d'épisodes hémorragiques du patient et du type de chirurgie prévue. Si du sugammadex est administré à ces patients, il est recommandé de surveiller les paramètres de l'hémostase et de la coagulation.

Délai nécessaire avant une nouvelle administration de curares après décurarisation par le sugammadex :

Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation en routine (jusqu'à 4 mg/kg de sugammadex) :

Délai minimum nécessaire	Curare et dose à administrer
5 minutes	1,2 mg/kg de rocuronium
4 heures	0,6 mg/kg de rocuronium ou 0,1 mg/kg de vécuronium

L'installation du bloc neuromusculaire peut être retardée jusqu'à 4 minutes environ, et la durée du bloc neuromusculaire peut être raccourcie jusqu'à 15 minutes environ après une nouvelle administration de 1,2 mg/kg de rocuronium dans les 30 minutes après l'administration de sugammadex.

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique, le délai nécessaire recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée est de 24 heures avant toute nouvelle administration de 0,6 mg/kg de rocuronium ou de 0,1 mg/kg de vécuronium après décurarisation en routine par le sugammadex. Si un délai plus court est nécessaire, la dose de rocuronium pour un nouveau bloc neuromusculaire doit être de 1,2 mg/kg.

Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation immédiate (16 mg/kg de sugammadex) : Pour les très rares cas où cela pourrait être requis, un délai de 24 heures est suggéré.

En cas de nécessité d'un bloc neuromusculaire avant la fin du délai recommandé, un curare non stéroïdien devra être utilisé. L'action du curare dépolarisant peut être plus lente que prévue, car une fraction substantielle des récepteurs nicotiniques postjonctionnels peut encore être occupée par le curare.

Insuffisance rénale :

Le sugammadex n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris les patients nécessitant une dialyse (cf Pharmacodynamie).

Anesthésie légère :

Au cours d'essais cliniques, une décurarisation après un bloc neuromusculaire par sugammadex a été réalisée volontairement à mi-anesthésie, des signes d'anesthésie légère ont alors pu être observés (mouvement, toux, grimaces et succion de la sonde endotrachéale).

En cas de décurarisation après un bloc neuromusculaire en cours d'anesthésie, des doses supplémentaires d'anesthésiques et/ou d'opiacés devront être administrées si besoin.

Bradycardie marquée :

Dans de rares cas, une bradycardie marquée a été observée dans les minutes suivant l'administration du sugammadex pour décurarisation après un bloc neuromusculaire. La bradycardie peut parfois conduire à un arrêt cardiaque (cf Effets indésirables). L'évolution des paramètres hémodynamiques des patients doit être étroitement surveillée pendant et après décurarisation après un bloc neuromusculaire. Un traitement par des agents anticholinergiques tels que l'atropine doit être administré en cas de bradycardie cliniquement significative.

Insuffisance hépatique :

Le sugammadex n'est ni métabolisé ni excrété par le foie ; par conséquent, aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les insuffisants hépatiques. Les patients insuffisants hépatiques sévères devront être traités avec grande précaution. En cas d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie, se reporter aux informations concernant l'effet sur l'hémostase.

Utilisation en unité de soins intensifs (USI) :

Le sugammadex n'a pas été étudié chez les patients recevant du rocuronium ou du vécuronium en USI.

Décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares autres que le rocuronium ou le vécuronium :

Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares non stéroïdiens comme la succinylcholine ou les benzylisoquinolines.

Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares stéroïdiens autres que le rocuronium ou le vécuronium car il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité dans ces situations.

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation du sugammadex dans la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le pancuronium ; cependant l'utilisation du sugammadex est déconseillée dans cette situation.

Bloc neuromusculaire prolongé :

Dans certaines conditions, il existe un allongement du temps de circulation du rocuronium ou du vécuronium (maladies cardiovasculaires, sénescence [cf Posologie/Mode d'administration : délais de récupération chez le sujet âgé] ou état œdémateux [par exemple, insuffisance hépatique sévère]) ; par conséquent dans ces conditions le temps de récupération peut être allongé.

Réactions d'hypersensibilité au médicament :

Les cliniciens doivent être préparés au risque de survenue de réactions d'hypersensibilité au médicament (y compris de réactions anaphylactiques) et doivent prendre les précautions nécessaires (cf Effets indésirables).

Patients suivant un régime avec apports sodés contrôlés :

Chaque mL de solution contient jusqu'à 9,7 mg de sodium. Une dose de 23 mg de sodium est considérée essentiellement « sans sodium ». En cas de nécessité d'administrer plus de 2,4 mL de solution, les patients suivant un régime à apports sodés contrôlés devront en être avertis afin d'en tenir compte.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les informations contenues dans cette rubrique sont basées sur l'affinité de la liaison entre le sugammadex et d'autres médicaments, sur des expérimentations non cliniques, sur des études cliniques, ainsi que sur des données de modélisation prenant en compte les effets pharmacodynamiques des curares et les interactions pharmacocinétiques entre les curares et le sugammadex. Sur la base de ces données, aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants :

Concernant le torémifène et l'acide fusidique, la possibilité d'interactions par déplacement ne peut être exclue (aucune interaction par fixation cliniquement significative n'est attendue).

Concernant les contraceptifs hormonaux, une interaction par fixation cliniquement significative ne peut être exclue (aucune interaction par déplacement n'est attendue).

Interactions pouvant potentiellement modifier l'efficacité du sugammadex (interactions par déplacement) :

Certains médicaments, administrés après le sugammadex, peuvent en théorie déplacer le rocuronium ou le vécuronium du sugammadex. Par conséquent, une récurrence du bloc neuromusculaire pourrait être observée. Dans ce cas, le patient devra être placé sous ventilation assistée. L'administration du médicament suspecté d'entraîner un tel déplacement devra être arrêtée en cas de perfusion.

Dans le cas d'une interaction par déplacement attendue, les patients devront être surveillés attentivement afin d'observer des signes de récurrence du bloc neuromusculaire (pendant environ 15 minutes) après administration parentérale d'un autre médicament, survenant au cours des 7,5 heures suivant l'administration du sugammadex.

Torémifène :

Le torémifène a une affinité de liaison relativement élevée avec le sugammadex et peut présenter des concentrations plasmatiques relativement élevées. Le vécuronium ou le rocuronium peuvent être déplacés du complexe formé avec le sugammadex. Les praticiens doivent être avertis que le délai de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 peut par conséquent être augmenté chez des patients ayant reçu du torémifène le jour même de l'intervention.

Administration intraveineuse d'acide fusidique :

L'utilisation d'acide fusidique en période préopératoire peut augmenter le délai de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9. Aucune récurrence du bloc neuromusculaire n'est attendue en période postopératoire, étant donné que la perfusion d'acide fusidique est administrée en plusieurs heures et que les taux sanguins s'accumulent jusqu'à 2-3 jours. Pour une nouvelle administration de sugammadex, cf Posologie/Mode d'administration.

Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments (interactions par fixation) :
Après administration de sugammadex, l'efficacité de certains médicaments peut être réduite par diminution de leurs concentrations plasmatiques libres.
Dans ce cas, il est conseillé au clinicien d'envisager une nouvelle administration du médicament impliqué, l'administration d'un équivalent thérapeutique (de préférence de classe chimique différente) et/ou des interventions non pharmacologiques, le cas échéant.
Contraceptifs hormonaux :
L'interaction entre 4 mg/kg de sugammadex et un progestatif peut diminuer l'exposition au progestatif (34 % de l'ASC) ; cette diminution est comparable à celle observée en cas de prise d'un contraceptif oral avec 12 heures de retard. Dans ce cas, une diminution de l'efficacité peut être observée. Pour les œstrogènes, l'effet attendu est moindre. Par conséquent, l'administration d'une injection de sugammadex peut être considérée comme équivalente à l'oubli d'une dose quotidienne d'un contraceptif stéroïdien **oral** (combiné ou uniquement progestatif). Lorsque le sugammadex est administré le même jour que la prise d'un contraceptif oral, se reporter aux instructions données en cas d'oubli d'une prise dans la notice du contraceptif oral. Dans le cas de contraceptifs hormonaux **non administrés par voie orale,** la patiente devra utiliser en complément une autre méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivants et se reporter aux instructions de la notice du médicament concerné.
Interactions dues à une prolongation de l'effet du rocuronium ou du vécuronium :
Lors de l'utilisation de médicaments potentialisant le bloc neuromusculaire au cours de la période postopératoire, il convient de surveiller attentivement la récurrence possible du bloc neuromusculaire. Pour connaître la liste des médicaments spécifiques potentialisant le bloc neuromusculaire, se reporter au RCP du rocuronium ou du vécuronium. En cas de récurrence du bloc neuromusculaire, il pourra être nécessaire de placer le patient sous ventilation assistée et de lui administrer une autre dose de sugammadex (cf Posologie/Mode d'administration).
Interférence avec les examens biologiques :
En général, le sugammadex n'interfère pas avec les examens biologiques à l'exception peut-être du dosage de la progestérone sérique. Une interférence avec cet examen est observée à des concentrations plasmatiques de sugammadex de 100 µg/mL (pic de concentration plasmatique après injection d'un bolus de 8 mg/kg).
Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont provoqué respectivement une augmentation maximale moyenne du temps de céphaline activée (TCA) de 17 et 22 % et du temps de prothrombine (TP) [INR] de 11 et 22 %. Ces faibles augmentations de TCA et de TP (INR) étaient de courte durée (⩽ 30 minutes).
Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les antivitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences *in vitro* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte ainsi que les mises en garde mentionnées en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du sugammadex chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ainsi que sur le développement postnatal. Le sugammadex devra être administré avec précaution chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le sugammadex est excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion du sugammadex dans le lait. L'absorption orale des cyclodextrines est faible et aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité après administration d'une dose unique de sugammadex à la mère.
Le sugammadex peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les effets du sugammadex sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études évaluant la fertilité chez l'animal n'ont pas révélé d'effets délétères.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bridion n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Bridion est co-administré avec des curares et des anesthésiques chez les patients opérés. Le lien de causalité des événements indésirables est donc difficile à évaluer.
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients opérés étaient la toux, les complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie, les complications anesthésiques, l'hypotension liée aux procédures et les complications liées aux procédures (fréquent [⩾ 1/100, < 1/10]).
Tableau de synthèse des effets indésirables :
La tolérance du sugammadex a été évaluée chez 3519 sujets uniques à partir d'une base de données de tolérance regroupant les études de phase I-III. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais contrôlés *versus* placebo, chez les sujets recevant des anesthésiques et/ou des curares (1078 sujets ayant reçu du sugammadex *versus* 544 ayant reçu du placebo) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables (termes préférentiels)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité au médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Complication des voies respiratoires liée à l'anesthésie, complication anesthésique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypotension liée aux procédures, complication liée aux procédures

Description de certains effets indésirables :
Réactions d'hypersensibilité au médicament :
Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, se sont produites chez certains patients et volontaires (pour des informations sur les volontaires, voir le paragraphe ci-dessous « Information sur les volontaires sains »). Au cours des essais cliniques réalisés chez les patients opérés, ces réactions ont été peu fréquemment rapportées et pour les rapports post-commercialisation, la fréquence est inconnue.
Ces réactions variaient de réactions cutanées isolées à des réactions systémiques graves (c'est-à-dire anaphylaxie, choc anaphylactique) et se sont produites chez des patients sans exposition préalable au sugammadex.
Les symptômes associés à ces réactions peuvent inclure : bouffées de chaleur, urticaire, rash érythémateux, hypotension (sévère), tachycardie, gonflement de la langue, gonflement du pharynx, bronchospasme et événements pulmonaires obstructifs. Les réactions sévères d'hypersensibilité peuvent être fatales.
Complication des voies respiratoires liée à l'anesthésie :
Les complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie incluaient un « bucking » contre la sonde endotrachéale, une toux, un « bucking » modéré, une réaction d'éveil pendant la chirurgie, une toux au cours de la procédure d'anesthésie ou pendant la chirurgie, ou une respiration spontanée du patient liée à la procédure d'anesthésie.
Complication anesthésique :
Il s'agit d'une restauration de la fonction neuromusculaire, comportant des mouvements d'un membre ou du corps ou une toux pendant l'anesthésie ou la chirurgie, des grimaces ou la succion de la sonde endotrachéale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Anesthésie légère).
Complication liée aux procédures :
Les complications liées aux procédures incluaient la toux, la tachycardie, la bradycardie, les mouvements, et l'augmentation de la fréquence cardiaque.
Bradycardie marquée :
Depuis la commercialisation, des cas isolés de bradycardie marquée et de bradycardie avec arrêt cardiaque ont été observés dans les minutes suivant l'administration du sugammadex (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Récurrence du bloc neuromusculaire :
Dans des études cliniques chez des sujets traités par le rocuronium ou le vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée selon la profondeur du bloc neuromusculaire (n = 2022), une incidence de 0,20 % a été observée pour la récurrence du bloc neuromusculaire, sur la base d'un monitorage neuromusculaire ou de signes cliniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Information sur les volontaires sains :
Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'incidence des réactions d'hypersensibilité au médicament chez des volontaires sains recevant jusqu'à 3 doses, de placebo (N = 76), de sugammadex 4 mg/kg (N = 151) ou de sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Les cas rapportés d'hypersensibilité suspectée ont été jugés en aveugle par un comité. L'incidence de l'hypersensibilité avérée était respectivement de 1,3 %, 6,6 % et 9,5 % dans les groupes placebo, sugammadex 4 mg/kg et sugammadex 16 mg/kg. Il n'y a pas eu de cas d'anaphylaxie après placebo ou sugammadex 4 mg/kg. Il y a eu un seul cas d'anaphylaxie avérée après la première dose de sugammadex 16 mg/kg (incidence 0,7 %). L'augmentation de la fréquence ou de la gravité de l'hypersensibilité avec des doses répétées de sugammadex n'a pas été démontrée.
Dans une précédente étude avec le même design, il y a eu trois cas d'anaphylaxie avérée, tous avec sugammadex 16 mg/kg (incidence 2,0 %).
Dans la base de données regroupant les études de Phase I, les effets indésirables considérés comme fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ou très fréquents (⩾ 1/10) et plus fréquents chez les sujets traités par sugammadex que ceux du groupe placebo, comprennent dysgueusie (10,1 %) , céphalées (6,7 %), nausées (5,6 %), urticaire (1,7 %), prurit (1,7 %), vertiges (1,6 %), vomissements (1,2 %) et douleurs abdominales (1,0 %).
Informations complémentaires concernant des populations particulières :
Patients ayant une pathologie pulmonaire :
Dans les données recueillies depuis la commercialisation et dans un essai clinique concernant des patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, un bronchospasme a été rapporté comme événement indésirable possiblement lié. Comme avec tous les patients avec des antécédents de complications pulmonaires, le médecin doit être averti de la survenue possible d'un bronchospasme.
Population pédiatrique :
Selon une base de données limitée, le profil de tolérance du sugammadex (jusqu'à 4 mg/kg) chez les patients pédiatriques est comparable à celui observé chez l'adulte.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études cliniques, un cas de surdosage accidentel après administration de 40 mg/kg de sugammadex a été rapporté sans aucun effet indésirable significatif. Dans une étude de tolérance chez l'homme, le sugammadex a été administré à des doses atteignant 96 mg/kg. Aucun effet indésirable lié à la dose ni d'effet indésirable grave n'a été rapporté.
Le sugammadex peut être éliminé en effectuant une hémodialyse avec un filtre à haut débit, mais pas avec un filtre à bas débit. Sur la base d'études cliniques, les concentrations plasmatiques du sugammadex sont réduites jusqu'à 70 % après 3 à 6 heures de dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres produits thérapeutiques, antidotes (code ATC : V03AB35).
Mécanisme d'action :
Le sugammadex est une gamma cyclodextrine modifiée qui se lie spécifiquement avec certains myorelaxants. Le sugammadex forme, dans le plasma, un complexe avec le rocuronium ou le vécuronium ; cette interaction va diminuer ainsi la quantité de curare disponible pour se lier aux récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire. Ceci provoque une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.
Effets pharmacodynamiques :
Le sugammadex a été administré à des doses allant de 0,5 mg/kg à 16 mg/kg au cours d'études dose-réponse sur la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium (0,6 ; 0,9 ; 1,0 et 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium avec ou sans doses d'entretien) ainsi que sur la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le vécuronium (0,1 mg/kg de bromure de vécuronium avec ou sans doses d'entretien) à différents délais/et différents niveaux de bloc neuromusculaire. Dans ces études, une relation dose-réponse a été observée de manière évidente.
Efficacité et sécurité clinique :
Le sugammadex peut être administré à différents moments après l'administration de bromure de vécuronium ou de rocuronium :
Décurarisation en routine - bloc neuromusculaire profond :
Dans une étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, et la réapparition de 1 ou 2 réponses au PTC, les patients ont reçu soit 4 mg/kg de sugammadex soit 70 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé.
Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 a été :
Délai (minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 au cours d'un bloc neuromusculaire profond (1 à 2 réponses au PTC) induit par le rocuronium ou le vécuronium :

Curare	Schéma thérapeutique	
	sugammadex (4 mg/kg)	néostigmine (70 µg/kg)
Rocuronium :		
N	37	37
Médiane (minutes)	2,7	49,0
Valeurs extrêmes	1,2-16,1	13,3-145,7
Vécuronium :		
N	47	36
Médiane (minutes)	3,3	49,9
Valeurs extrêmes	1,4-68,4	46,0-312,7

Décurarisation en routine - bloc neuromusculaire modéré :
Dans une autre étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, et réapparition de T_2, les patients ont reçu soit 2 mg/kg de sugammadex soit 50 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé. Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 a été :
Délai (minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine à la réapparition de T_2 et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de rocuronium ou vécuronium :

Curare	Schéma thérapeutique	
	sugammadex (2 mg/kg)	néostigmine (50 µg/kg)
Rocuronium :		
N	48	48
Médiane (minutes)	1,4	17,6
Valeurs extrêmes	0,9-5,4	3,7-106,9
Vécuronium :		
N	48	45
Médiane (minutes)	2,1	18,9
Valeurs extrêmes	1,2-64,2	2,9-76,2

La décurarisation par le sugammadex d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium a été comparée à la décurarisation par la néostigmine d'un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.
A la réapparition de T_2, une dose de 2 mg/kg de sugammadex ou de 50 µg/kg de néostigmine a été administrée. Le sugammadex a entraîné une décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium plus rapide que celle provoquée par la néostigmine pour décurariser un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium :
Délai (minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine à la réapparition de T_2 et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de rocuronium ou cisatracurium :

Curare	Schéma thérapeutique	
	rocuronium et sugammadex (2 mg/kg)	cisatracurium et néostigmine (50 µg/kg)
N	34	39
Médiane (minutes)	1,9	7,2
Valeurs extrêmes	0,7-6,4	4,2-28,2

Décurarisation immédiate :
Le délai de récupération d'un bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine (1 mg/kg) a été comparé au délai de récupération par le sugammadex (16 mg/kg, 3 minutes plus tard) d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium (1,2 mg/kg).
Délai (minutes) entre l'administration de rocuronium et de sugammadex ou l'administration de succinylcholine et une récupération de 10 % de T_1 :

Curare	Schéma thérapeutique	
	rocuronium et sugammadex (16 mg/kg)	succinylcholine (1 mg/kg)
N	55	55
Médiane (minutes)	4,2	7,1
Valeurs extrêmes	3,5-7,7	3,7-10,5

Dans une analyse poolée, les délais de récupération suivants, dans le cas d'une administration de 16 mg/kg de sugammadex après administration de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium, ont été rapportés :
Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex 3 minutes après le rocuronium et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9, 0,8 ou 0,7 :

	T_4/T_1 à 0,9	T_4/T_1 à 0,8	T_4/T_1 à 0,7
N	65	65	65
Médiane (minutes)	1,5	1,3	1,1
Valeurs extrêmes	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuffisance rénale :
Deux essais en ouvert ont comparé l'efficacité et la sécurité du sugammadex chez les patients opérés avec ou sans insuffisance rénale sévère. Dans une étude, le sugammadex était administré après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium à réapparition de 1 à 2 réponses au PTC (4 mg/kg ; N = 68) ; dans une autre étude, le sugammadex était administré dès la réapparition du T_2 (2 mg/kg ; N = 30). La récupération du bloc neuromusculaire était légèrement plus longue chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les patients sans insuffisance rénale. Il n'a pas été rapporté de bloc neuromusculaire résiduel ou de récurrence du bloc neuromusculaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère dans ces études.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex ont été calculés à partir de la somme totale des concentrations de sugammadex lié et libre. Chez les patients anesthésiés, les paramètres pharmacocinétiques tels que la clairance et le volume de distribution sont supposés être identiques pour le sugammadex libre et le sugammadex lié.
Distribution :
Le volume de distribution du sugammadex observé à l'état d'équilibre est d'environ 11 à 14 litres chez les patients adultes présentant une fonction rénale normale (basée sur une analyse pharmacocinétique convention-

nelle, non compartimentale). Ni le sugammadex, ni le complexe sugammadex-rocuronium ne se lie aux protéines plasmatiques ou aux érythrocytes, comme ceci a été démontré *in vitro* en utilisant du plasma de sujets de sexe masculin et du sang total. Le sugammadex présente une cinétique linéaire dans la fourchette posologique de 1 à 16 mg/kg lorsqu'il est administré en bolus IV.

Métabolisme :

Au cours d'études précliniques et cliniques, aucun métabolite du sugammadex n'a été observé et seule une excrétion rénale du produit sous forme inchangée a été rapportée comme voie d'élimination.

Élimination :

Chez les patients adultes anesthésiés présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du sugammadex est d'environ 2 heures et la clairance plasmatique estimée est d'environ 88 mL/min. Une étude d'équilibre de masse a démontré que > 90 % de la dose est excrétée dans les 24 heures. 96 % de la dose est excrétée dans l'urine, dont au moins 95 % pourraient correspondre au sugammadex sous forme inchangée. L'excrétion *via* les fèces ou l'air expiré est inférieure à 0,02 % de la dose. L'administration du sugammadex à des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'élimination rénale du rocuronium sous forme liée.

Populations particulières :

Insuffisance rénale et âge :

Dans une étude pharmacocinétique comparant les patients présentant une insuffisance rénale sévère aux patients ayant une fonction rénale normale, les taux de sugammadex dans le plasma étaient similaires pendant la première heure après administration, ensuite les taux diminuaient plus rapidement dans le groupe contrôle. L'exposition totale au sugammadex a été prolongée, conduisant à une exposition 17 fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. De faibles concentrations de sugammadex sont détectables au moins pendant les 48 heures suivant l'administration chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Dans une seconde étude comparant les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère aux patients ayant une fonction rénale normale, la clairance du sugammadex a progressivement diminué et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) a été progressivement prolongée avec la diminution de la fonction rénale. L'exposition était 2 fois et 5 fois plus élevée chez les patients présentant, respectivement, une insuffisance rénale modérée et sévère. Les concentrations de sugammadex n'étaient plus détectables au-delà de 7 jours suivant l'administration, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques du sugammadex stratifiés selon l'âge et l'état de la fonction rénale est présenté ci-dessous :

Caractéristiques des patients sélectionnés		Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (CV %)		
Fonction rénale	Clcr *	Clairance (mL/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	Demi-vie d'élimination (h)
Adulte (40 ans - 75 kg)				
Normale	100	88 (22)	12	2 (21)
Insuffisance rénale : - Légère - Modérée - Sévère	 50 30 10	 51 (22) 31 (23) 9 (22)	 13 14 14	 4 (22) 6 (23) 19 (24)
Sujet âgé (75 ans - 75 kg)				
Normale	80	75 (23)	12	2 (21)
Insuffisance rénale : - Légère - Modérée - Sévère	 50 30 10	 51 (24) 31 (23) 9 (22)	 13 14 14	 3 (22) 6 (23) 19 (23)
Adolescent (15 ans - 56 kg)				
Normale	95	77 (23)	9	2 (22)
Insuffisance rénale : - Légère - Modérée - Sévère	 48 29 10	 44 (23) 27 (22) 8 (21)	 10 10 11	 3 (22) 5 (23) 17 (23)
Enfant (7 ans - 23 kg)				
Normale	51	37 (22)	4	2 (20)
Insuffisance rénale : - Légère - Modérée - Sévère	 26 15 5	 19 (22) 11 (22) 3 (22)	 4 4 5	 3 (22) 5 (22) 20 (25)

* Clcr : Clairance de la créatinine (mL/min).
CV = coefficient de variation.

Sexe :

Aucune différence liée au sexe n'a été observée.

Origine ethnique :

Dans une étude chez des sujets sains japonais et caucasiens, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques. Les données disponibles sont limitées et ne montrent pas de différence des paramètres pharmacocinétiques dans les populations noires ou afro-américaines.

Poids corporel :

Une analyse de pharmacocinétique de population de patients adultes et de patients âgés n'a montré aucune relation cliniquement significative entre la clairance et le volume de distribution d'une part et le poids corporel d'autre part.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de potentiel génotoxique, des fonctions de reproduction, de tolérance locale ou de compatibilité sanguine, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

En préclinique, le sugammadex a été rapidement éliminé chez les espèces, bien qu'un résidu de sugammadex était observé dans les os et les dents de jeunes rats. Des études précliniques, chez les rats adultes jeunes et matures, ont montré que le sugammadex n'a pas de conséquence néfaste sur la couleur des dents ou la qualité osseuse, la structure osseuse, ou le métabolisme osseux. Le sugammadex n'a pas d'effet sur la réparation de fracture et sur le remodelage osseux.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de manipulation/Élimination. Une incompatibilité physique a été rapportée avec le vérapamil, l'ondansétron et la ranitidine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après première ouverture et dilution, la stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation de la solution diluée avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Bridion peut être injecté dans la ligne de perfusion intraveineuse d'une perfusion en cours avec les solutés intraveineux suivants : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), glucose à 50 mg/mL (5 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) et glucose à 25 mg/mL (2,5 %), soluté de Ringer Lactate, soluté de Ringer, glucose à 50 mg/mL (5 %) dans du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La ligne de perfusion doit être correctement rincée (par exemple, avec du chlorure de sodium à 0,9 %) entre l'administration de Bridion et d'autres médicaments.

Utilisation dans la population pédiatrique :

Chez les patients pédiatriques, Bridion peut être dilué à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à une concentration de 10 mg/mL (cf Modalités de conservation).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).

AMM EU /1/08/466/001 ; CIP 3400957355395 (RCP rév 31.08.16) 2 mL.
EU /1/08/466/002 ; CIP 3400957355456 (RCP rév 31.08.16) 5 mL.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

BRILIQUE ®
ticagrélor

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 90 mg (rond, biconvexe, jaune, portant la mention « 90 » au-dessus d'un « T » sur une face, l'autre face étant lisse) : Boîte de 60, sous plaquettes de 10 avec symboles soleil/lune.

Modèle hospitalier : Boîte de 100 comprimés, en doses unitaires, sous plaquettes perforées de 10.

Comprimé orodispersible à 90 mg (rond, plat, à bords biseautés, blanc à rose pâle, portant la mention « 90 » au-dessus d'un « TI » sur une face, l'autre face étant lisse) : Boîte de 60, en doses unitaires, sous plaquettes perforées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Ticagrélor (DCI) .... 90 mg

Excipients :

Comprimé pelliculé : Noyau : mannitol (E421), hydrogénophosphate de calcium dihydraté, stéarate de magnésium (E470b), glycolate d'amidon sodique de type A, hydroxypropylcellulose (E463). *Pelliculage :* talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 400, hypromellose (E464).

Comprimé orodispersible : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), crospovidone (E1202), xylitol (E967), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341), fumarate de stéaryle sodique, hydroxypropylcellulose (E463), silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) ou des antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les patients sous Brilique doivent également prendre une faible dose quotidienne d'AAS (75 à 150 mg) en traitement d'entretien, sauf contre-indication spécifique.

CTJ : 2,47 €.

Syndromes coronaires aigus :

Le traitement par Brilique doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Le traitement par Brilique 90 mg administré deux fois par jour est recommandé pendant 12 mois chez les patients ayant présenté un SCA à moins que son arrêt soit cliniquement indiqué (cf Pharmacodynamie).

Antécédents d'infarctus du myocarde :

Brilique 60 mg * administré deux fois par jour est la dose recommandée lorsque la prolongation du traitement est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérothrombotique (cf Pharmacodynamie). Le traitement peut être initié sans interruption en continuité du traitement initial d'un an par Brilique 90 mg ou par un autre inhibiteur du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) chez les patients ayant un SCA avec un haut risque de développer un événement athérothrombotique. Le traitement peut également être initié jusqu'à 2 ans après l'infarctus du myocarde ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP. Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du ticagrélor au-delà d'une prolongation du traitement de 3 ans sont limitées.

Si un changement de traitement est nécessaire, la première dose de Brilique doit être administrée dans les 24 heures suivant la dernière dose de l'autre antiagrégant plaquettaire.

* Non commercialisé en France à la date du 12.10.2017.

Oublis de doses :

Les oublis de doses doivent également être évités. En cas d'oubli d'une dose de Brilique, le patient ne doit prendre qu'un seul comprimé, à l'heure de sa prise habituelle suivante (dose prévue suivant l'oubli).

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (cf Pharmacocinétique). Aucune information n'est disponible concernant le traitement des patients en hémodialyse, le traitement par le ticagrélor n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique :

Le ticagrélor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et donc son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications). Seules des informations limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé, mais le ticagrélor doit être utilisé avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du ticagrélor chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Brilique peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Comprimé pelliculé :

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler le(s) comprimé(s) en entier, les comprimés peuvent être écrasés en une poudre fine et mélangés dans un demi-verre d'eau et bus immédiatement. Le verre doit être rincé avec un peu plus d'un demi-verre d'eau et le contenu doit être bu. Le mélange peut également être administré via une sonde naso-gastrique (CH8 ou plus). Il est important de nettoyer la sonde naso-gastrique en y faisant passer de l'eau après administration du mélange.

Comprimé orodispersible :

Les comprimés orodispersibles peuvent être utilisés comme alternative à Brilique 90 mg, comprimés pelliculés pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés en entier ou pour les patients pour lesquels il y a une préférence pour les comprimés orodispersibles. Le comprimé doit être placé sur la langue, où il sera rapidement dispersé dans la salive. Il peut ensuite être avalé avec ou sans eau (cf Pharmacocinétique). Le comprimé peut aussi être dispersé dans de l'eau et administré via une sonde naso-gastrique (CH8 ou plus). Il est important de rincer la sonde naso-gastrique en y faisant passer de l'eau après administration du mélange. Le comprimé orodispersible de 60 mg n'est pas disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Effets indésirables).
- Saignement pathologique en cours.
- Antécédent d'hémorragie intracrânienne (cf Effets indésirables).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- L'administration concomitante de ticagrélor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir), en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrélor (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de saignement :

L'utilisation du ticagrélor chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ce risque et les bénéfices en termes de prévention d'événements athérothrombotiques (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Si le traitement est cliniquement indiqué, le ticagrélor doit être utilisé avec prudence dans les groupes de patients suivants :

- Patients à risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal en cours ou récent). L'utilisation du ticagrélor est contre-indiquée chez les patients ayant un saignement pathologique en cours, chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracrânienne et chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
- Patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24 heures autour de l'administration du ticagrélor.

La transfusion de plaquettes n'ayant pas permis la réversion de l'effet antiagrégant plaquettaire du ticagrélor chez les volontaires sains, il est peu probable que cela apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement. L'administration concomitante de ticagrélor et de desmopressine ne diminuant pas le temps de saignement, il est peu probable que la desmopressine soit efficace dans la prise en charge thérapeutique des évènements hémorragiques (cf Interactions).

Un traitement antifibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou par le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase. Le traitement par ticagrélor peut être repris après l'identification de la cause des saignements et leur prise en charge.

Chirurgie :

Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent du ticagrélor avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament.

Dans l'étude PLATO, chez les patients ayant eu un pontage aortocoronaire (PAC), le ticagrélor a entraîné une fréquence de saignements plus élevée que le clopidogrel lorsqu'il fût arrêté 1 jour avant la chirurgie mais a entraîné une fréquence de saignements majeurs égale à celle du clopidogrel lorsqu'il fût arrêté 2 jours ou plus avant la chirurgie (cf Effets indésirables). Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, le ticagrélor doit être arrêté sept jours avant la chirurgie (cf Pharmacodynamie).

Patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique :

Les patients ayant présenté un SCA et ayant des antécédents d'accident vasculaire ischémique peuvent être traités par le ticagrélor pendant une durée allant jusqu'à 12 mois (étude PLATO).

Dans l'étude PEGASUS, aucun patient ayant des antécédents d'infarctus du myocarde avec accident vasculaire cérébral ischémique antérieur n'a été inclus. Par conséquent, en l'absence de données, la prolongation du traitement au-delà d'un an n'est pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique :

L'utilisation du ticagrélor est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications). L'expérience du ticagrélor chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est limitée, par conséquent la prudence est conseillée chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Patients présentant un risque d'événements bradycardiques :

Des pauses ventriculaires essentiellement asymptomatiques ayant été observées dans une étude clinique antérieure, les patients avec un risque accru de bradycardie (par exemple, patients ayant un syndrome de

dysfonctionnement sinusal ne portant pas de pacemaker, un bloc auriculoventriculaire du 2e ou du 3e degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus des études principales évaluant l'efficacité et la tolérance du ticagrélor. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation du ticagrélor chez ces patients (cf Pharmacodynamie).

De plus, le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association à des médicaments connus pour induire des bradycardies. Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus comme pouvant induire une bradycardie (par exemple, 96 % de patients étaient sous bêtabloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil et 4 % sous digoxine) (cf Interactions).

Durant la sous-étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentait des pauses ventriculaires ⩾ 3 secondes avec le ticagrélor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu. L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires détectées dans la sous-étude Holter avec le ticagrélor était plus importante chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) que dans la population générale de l'étude durant la phase aiguë du SCA, mais pas à 1 mois après le SCA avec le ticagrélor ou comparé au clopidogrel. Il n'y a pas eu de conséquences cliniques associées à ce trouble (incluant syncope ou pose de pacemaker) dans cette population de patients (cf Pharmacodynamie).

Dyspnée :

Une dyspnée a été rapportée chez des patients traités par le ticagrélor. Les dyspnées sont généralement d'intensité légères à modérées et disparaissent souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous ticagrélor. Le ticagrélor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Le mécanisme n'a pas été élucidé. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si celle-ci est mal tolérée, le traitement par ticagrélor doit être interrompu. Pour plus d'informations, cf Effets indésirables.

Élévation de la créatinine :

Les taux de créatinine peuvent augmenter pendant le traitement avec ticagrélor. Le mécanisme n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être évaluée selon les pratiques médicales de routine. Chez les patients ayant présenté un SCA, il est recommandé d'évaluer également la fonction rénale un mois après l'initiation du traitement par ticagrélor, avec une attention particulière pour les patients ⩾ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA).

Augmentation d'acide urique :

Une hyperuricémie peut survenir au cours du traitement par ticagrélor (cf Effets indésirables). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents d'hyperuricémie ou d'arthrite goutteuse. Par mesure de précaution, l'utilisation du ticagrélor chez les patients avec une néphropathie uricémique est déconseillée.

Autres :

En se basant sur la relation observée dans PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrélor comparé à celle du clopidogrel, l'administration concomitante de ticagrélor et d'une forte dose d'entretien d'AAS (> 300 mg) n'est pas recommandée (cf Pharmacodynamie).

Arrêt prématuré :

L'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire, y compris de Brilique, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde lié à la pathologie sous-jacente du patient. Par conséquent, l'arrêt prématuré du traitement doit être évité.

DC INTERACTIONS

Le ticagrélor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4. Le ticagrélor est aussi un substrat et un inhibiteur faible de la P-glycoprotéine (P-gp) et il peut augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp.

Effets d'autres médicaments sur le ticagrélor :

Médicaments métabolisés par le CYP3A4 :

- Inhibiteurs du CYP3A4 :
  - Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : L'administration concomitante de kétoconazole et de ticagrélor a multiplié par 2,4 la C_{max} du ticagrélor et par 7,3 son aire sous la courbe (ASC). La C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont été diminuées de respectivement 89 % et 56 %. Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) auraient probablement des effets similaires et donc l'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec le ticagrélor est contre-indiquée (cf Contre-indications).
  - Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : L'administration concomitante de diltiazem avec le ticagrélor a augmenté de 69 % la C_{max} du ticagrélor et de 2,7 fois son ASC, et a diminué la C_{max} du métabolite actif de 38 %, alors que son ASC est restée inchangée. Le ticagrélor n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques du diltiazem. Les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple amprénavir, aprépitant, érythromycine et fluconazole) auraient probablement des effets similaires et peuvent donc également être co-administrés avec le ticagrélor.
- Inducteurs du CYP3A4 :
  L'administration concomitante de rifampicine avec le ticagrélor a diminué de 73 % la C_{max} du ticagrélor et de 86 % son ASC. La C_{max} du métabolite actif est restée inchangée et son ASC a diminué de 46 %. Les autres inducteurs du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) pourraient également diminuer l'exposition au ticagrélor. L'administration concomitante de ticagrélor et de puissants inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrélor et donc leur administration concomitante avec le ticagrélor n'est pas recommandée.

Ciclosporine (inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4) :

L'administration concomitante de ciclosporine (600 mg) avec le ticagrélor a augmenté de 2,3 fois la C_{max} du ticagrélor et de 2,8 fois son ASC. L'ASC du métabolite actif a été augmentée de 32 % et sa C_{max} a été diminuée de 15 % en présence de ciclosporine.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration concomitante du ticagrélor avec d'autres substances actives qui sont aussi des inhibiteurs puissants de la P-gp et des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple vérapamil, quinidine) qui pourraient aussi augmenter l'exposition au ticagrélor. Si l'association ne peut être évitée, leur administration concomitante doit être réalisée avec prudence.

Autres :

Les études d'interactions pharmacologiques ont montré que l'administration concomitante du ticagrélor avec l'héparine, l'énoxaparine et l'AAS ou la desmopressine n'a d'effet ni sur la pharmacocinétique du ticagrélor ou de son métabolite actif, ni sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP par comparaison avec le ticagrélor administré seul. S'ils sont cliniquement indiqués, les médicaments altérant l'hémostase doivent être administrés avec prudence en association avec le ticagrélor.

Une augmentation de 2 fois de l'exposition au ticagrélor a été observée après une consommation quotidienne de quantités importantes de jus de pamplemousse (3 x 200 ml). L'amplitude de cette augmentation de l'exposition n'est pas attendue comme pouvant être cliniquement significative pour la majorité des patients.

Effets du ticagrélor sur d'autres médicaments :

Médicaments métabolisés par le CYP3A4 :

- Simvastatine : L'administration concomitante du ticagrélor avec la simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et elle a augmenté de 64 % la C_{max} de la simvastatine acide et de 52 % son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas. L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine dépassant 40 mg/jour pourrait causer des effets indésirables dus à la simvastatine qu'il convient d'évaluer par rapport aux bénéfices potentiels. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du ticagrélor. Il est possible que le ticagrélor ait des effets similaires sur la lovastatine. L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.
- Atorvastatine : L'administration concomitante d'atorvastatine et de ticagrélor a augmenté de 23 % la C_{max} de l'atorvastatine acide et de 36 % son ASC. Des augmentations comparables de l'ASC et de la C_{max} ont été observées pour tous les métabolites de l'atorvastatine acide. Ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.
- Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Des patients de l'étude PLATO recevant ticagrélor ont pris différentes statines sans que cette association n'ait de conséquence sur la tolérance des statines pour environ 93 % de la cohorte PLATO prenant ces médicaments.

Le ticagrélor est un inhibiteur faible du CYP3A4. Une administration concomitante de ticagrélor et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée, puisque le ticagrélor peut augmenter l'exposition à ces médicaments.

Substrats de la P-gp (incluant la digoxine, la ciclosporine) :

L'administration concomitante de ticagrélor a augmenté de 75 % la C_{max} de la digoxine et de 28 % son ASC. La concentration résiduelle moyenne de digoxine a été augmentée d'environ 30 % lors de l'administration concomitante de ticagrélor avec certaines augmentations individuelles multipliées par deux. En présence de digoxine, la C_{max} et l'ASC du ticagrélor et de son métabolite actif n'ont pas été modifiées. Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est donc recommandée lors de l'administration concomitante de ticagrélor avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite, comme la digoxine.

Aucun effet du ticagrélor sur les concentrations plasmatiques de la ciclosporine n'a été relevé. L'effet du ticagrélor sur les autres substrats de la P-gp n'a pas été étudié.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 :

L'administration concomitante de ticagrélor avec le tolbutamide n'a pas modifié les concentrations plasmatiques respectives de ces médicaments, ce qui suggère que le ticagrélor n'est pas un inhibiteur du CYP2C9 et qu'une interférence avec les médicaments métabolisés par le CYP2C9 comme la warfarine et le tolbutamide est peu probable.

Contraceptifs oraux :

L'administration concomitante de ticagrélor, de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol a augmenté l'exposition d'éthinylœstradiol d'environ 20 % mais n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévonorgestrel. Aucun effet cliniquement significatif sur l'efficacité d'une contraception orale n'est attendu lorsque le lévonorgestrel et l'éthinylœstradiol sont coadministrés avec le ticagrélor.

Médicaments connus pour induire une bradycardie :

En raison d'observations de pauses ventriculaires et de bradycardies le plus souvent asymptomatiques, le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association avec des médicaments connus pour induire des bradycardies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus comme pouvant induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients étaient sous bêtabloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil, et 4 % sous digoxine).

Autres traitements concomitants :

- Dans les études cliniques, le ticagrélor a été fréquemment administré avec de l'AAS, des inhibiteurs de la pompe à protons, des statines, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, si nécessaire, en fonction des pathologies concomitantes, pour de longues périodes, et aussi avec de l'héparine, de l'héparine de bas poids moléculaire et des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa par voie intraveineuse sur de courtes durées (cf Pharmacodynamie). Il n'a pas été observé d'interactions cliniquement significatives avec ces divers médicaments.
- L'administration concomitante de ticagrélor et d'héparine, d'énoxaparine ou de desmopressine n'a pas eu d'effet sur le temps de thromboplastine partielle activée, le temps de coagulation activée ou les dosages du facteur Xa. Cependant, en raison d'interactions pharmacodynamiques potentielles, toute administration concomitante de ticagrélor avec des médicaments connus pour altérer l'hémostase doit être réalisée avec prudence.
- En raison de notification de saignements cutanés anormaux avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) (par exemple paroxétine, sertraline et citalopram), le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association avec les ISRS car cela peut augmenter le risque de saignement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par le ticagrélor.

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du ticagrélor chez la femme enceinte sont absentes ou limitées.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le ticagrélor n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les données de pharmacologie et toxicologie disponibles issues d'études menées chez l'animal montrent un passage du ticagrélor et de son métabolite actif dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement par le ticagrélor doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Le ticagrélor n'a pas d'effet sur la fertilité mâle ou femelle chez les animaux (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le ticagrélor n'a aucun ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement par ticagrélor, des sensations vertigineuses et des confusions ont été rapportées. Par conséquent, les patients qui présentent ces symptômes doivent être prudents lors de la conduite ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Le profil de sécurité d'emploi du ticagrélor a été évalué lors de deux essais cliniques de phase 3 à grande échelle (PLATO et PEGASUS) ayant inclus plus de 39 000 patients (cf Pharmacodynamie).

Dans l'étude PLATO, l'incidence des arrêts dus à des événements indésirables a été plus élevée chez les patients sous ticagrélor que sous clopidogrel (7,4 % *vs* 5,4 %). Dans l'étude PEGASUS, l'incidence des arrêts dus à des événements indésirables a été plus élevée chez les patients sous ticagrélor que sous AAS en monothérapie (16,1 % pour le ticagrélor 60 mg avec AAS *vs* 8,5 % pour l'AAS en monothérapie). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le ticagrélor ont été des cas de saignements et de dyspnées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors des études ou ont été rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation du ticagrélor (tableau 1).

Les effets indésirables sont présentés selon la classification par système d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence et présentés par ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de système d'organes (SOC)

SOC	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Peu fréquent	Saignements d'une tumeur[(a)]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Saignements dus à des troubles hématologiques[(b)]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité incluant angiœdème[(c)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperuricémie[(d)]
Fréquent	Goutte/Arthrite goutteuse
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, syncope, céphalée
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne
Affections oculaires	
Peu fréquent	Hémorragie de l'œil[(e)]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Peu fréquent	Otorragie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquent	Saignement de l'appareil respiratoire[(f)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale[(g)], diarrhée, nausée, dyspepsie, constipation
Peu fréquent	Hémorragie rétropéritonéale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Saignement sous-cutané ou dermique[(h)], rash, prurit
Affections du tissu musculosquelettique systémique et os	
Peu fréquent	Saignement musculaire[(i)]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Saignement des voies urinaires[(j)]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Saignement des organes de la reproduction[(k)]
Investigations	
Fréquent	Créatinine sanguine augmentée[(d)]
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Hémorragie post-intervention, saignement traumatique[(l)]

a) Par exemple saignement dû à un cancer de la vessie, de l'estomac ou du côlon.

b) Par exemple augmentation de la tendance aux ecchymoses, hématomes spontanés, diathèses hémorragiques.

c) Identifié dans le cadre de l'expérience post-commercialisation.

d) Fréquences provenant de résultats d'analyses (augmentation de l'acide urique > limite supérieure de la normale à partir d'une valeur initiale inférieure à l'intervalle de référence ou dans celui-ci. Augmentation de la créatinine > 50 % de la valeur initiale) et non fréquence brute des notifications de l'événement indésirable.

e) Par exemple saignement conjonctival, rétinien, intraoculaire.

f) Par exemple épistaxis, hémoptysie.

g) Par exemple gingivorragie, rectorragie, hémorragie d'un ulcère gastrique.

h) Par exemple ecchymose, hémorragie cutanée, pétéchies.

i) Par exemple hémarthrose, hémorragie musculaire.

j) Par exemple hématurie, cystite hémorragique.

k) Par exemple hémorragie vaginale, hémospermie, hémorragie post-ménopausique.

l) Par exemple contusion, hématome traumatique, hémorragie traumatique.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Saignements :
Observations relatives aux saignements lors de l'étude PLATO :
Le tableau 2 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PLATO.
Tableau 2 : Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 12 mois (PLATO)

	Ticagrélor 90 mg deux fois par jour N = 9235	Clopidogrel N = 9186	Valeur de p*
Total majeurs, définition PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majeurs fatals/engageant le pronostic vital, définition PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majeurs non liés à un PAC, définition PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majeurs non liés à une procédure, définition PLATO	3,1	2,3	0,0058
Total majeurs + mineurs, définition PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majeurs + mineurs non liés à une procédure, définition PLATO	5,9	4,3	< 0,0001
Majeurs, définition TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majeurs + mineurs, définition TIMI	11,4	10,9	0,3272

Définitions des catégories de saignements :
- Saignements majeurs, fatals, engageant le pronostic vital : cliniquement évidents avec une perte de plus de 50 g/L d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 4 culots globulaires ; ou fatals ; ou intracrâniens ; ou intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque ; ou avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant une intervention chirurgicale ou le recours à des vasopresseurs.
- Autres majeurs : cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50 g/L d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 3 culots globulaires ; ou entraînant un handicap significatif.
- Saignements mineurs : nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement.
- Saignements majeurs, définition TIMI : cliniquement évidents avec une diminution de plus de 50 g/L d'hémoglobine ou saignement intracrânien.
- Saignements mineurs, définition TIMI : cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50 g/L d'hémoglobine.

* Valeur de p calculée à partir d'un modèle à risques proportionnels de COX avec le groupe de traitement à titre de seule variable explicative.

Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs fatals/engageant le pronostic vital », « total majeurs » selon le critère PLATO, TIMI majeurs et TIMI mineurs n'était pas différente entre le ticagrélor et le clopidogrel (tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant la définition PLATO sous ticagrélor que sous clopidogrel. Dans l'étude PLATO, il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2 %) pour ticagrélor et 23 (0,3 %) sous clopidogrel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun des facteurs suivants, âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires, n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Il n'y a donc pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit.

- Saignements liés à un pontage aorto-coronaire :
  Dans l'étude PLATO, 1584 patients (12 % de la cohorte) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) et 42 % d'entre eux ont eu un saignement majeur fatal ou engageant le pronostic vital selon le critère PLATO sans différence entre les groupes de traitement. Des saignements fatals liés à un pontage aorto-coronaire sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure :
  Le ticagrélor et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements définis comme « total majeurs » selon le critère (PLATO), TIMI majeurs et TIMI majeurs et mineurs étaient plus fréquents avec le ticagrélor. De même, lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements sont survenus sous ticagrélor que sous clopidogrel (tableau 2). Les arrêts de traitement liés à des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrélor (2,9 %) que sous clopidogrel (1,2 % ; p < 0,001).
- Saignements intracrâniens :
  Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrélor (n = 27 saignements chez 26 patients, 0,3 %) que dans le groupe clopidogrel (n = 14 saignements, 0,2 %), avec 11 saignements fatals sous ticagrélor contre 1 sous clopidogrel. Il n'y pas eu de différence sur la totalité des hémorragies fatales.

Observations relatives aux saignements lors de l'étude PEGASUS :
Le tableau 3 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PEGASUS.
Tableau 3 : Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 36 mois (étude PEGASUS)

	Ticagrélor 60 mg deux fois par jour + AAS N = 6958		AAS en monothérapie N = 6996	
Critères de sécurité d'emploi	KM %	Risque relatif (IC à 95 %)	KM %	Valeur de p
Catégories de saignements, définitions TIMI				
TIMI majeurs	2,3	2,32 (1,68 - 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatals	0,3	1,00 (0,44 - 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77 - 2,31)	0,5	0,3130
Autres majeurs, définition TIMI	1,6	3,61 (2,31 - 5,65)	0,5	< 0,0001
Majeurs ou mineurs, définition TIMI	3,4	2,54 (1,93 - 3,35)	1,4	< 0,0001
Majeurs ou mineurs, définition TIMI, nécessitant une action médicale	16,6	2,64 (2,35 - 2,97)	7,0	< 0,0001
Catégories de saignements, définitions PLATO				
Majeurs, définition PLATO	3,5	2,57 (1,95 - 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatals/Engageant le pronostic vital	2,4	2,38 (1,73 - 3,26)	1,1	< 0,0001
Autres majeurs, définition PLATO	1,1	3,37 (1,95 - 5,83)	0,3	< 0,0001
Majeurs ou mineurs, définition PLATO	15,2	2,71 (2,40 - 3,08)	6,2	< 0,0001

Définitions des catégories de saignements :
- Majeurs TIMI : saignement fatal OU tout saignement intracrânien, OU signes cliniquement évidents d'hémorragie avec une diminution de l'hémoglobinémie (Hb) ⩾ 50 g/L, ou, si Hb non disponible, diminution de l'hématocrite (Hct) de 15 %.
- Fatal : événement hémorragique aboutissant directement au décès dans les 7 jours.
- HIC : hémorragie intracrânienne.
- Autres majeurs, définition TIMI : saignements majeurs non fatals, non HIC, définition TIMI.
- Mineurs, définition TIMI : cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50 g/L de l'hémoglobinémie.
- Nécessitant une action médicale, définition TIMI : nécessitant une intervention, OU entraînant une hospitalisation, OU suscitant une évaluation.
- Majeurs fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO : saignements fatals, OU tout saignement intracrânien, OU intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque OU avec choc hypovolémique OU hypotension sévère nécessitant le recours à des vasopresseurs/inotropes ou une intervention chirurgicale OU cliniquement apparents avec diminution > 50 g/dL de l'hémoglobinémie OU transfusion de ⩾ 4 culots globulaires.
- Autres majeurs, définition PLATO : entraînant un handicap significatif, OU cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50 g/L d'hémoglobine OU la transfusion de 2 à 3 culots globulaires.
- Mineurs, définition PLATO : nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement.

Dans l'étude PEGASUS, les hémorragies majeures (définition TIMI) ont été plus fréquentes sous ticagrélor 60 mg administré deux fois par jour que sous AAS en monothérapie. Aucune augmentation du risque hémorragique n'a été observée pour les saignements fatals, et seule une augmentation mineure a été observée pour les hémorragies intracrâniennes comparativement à l'AAS en monothérapie. Quelques événements hémorragiques fatals sont survenus au cours de l'étude, 11 (0,3 %) pour le ticagrélor 60 mg et 12 (0,3 %) pour l'AAS en monothérapie. L'augmentation observée du risque de saignements majeurs TIMI avec le ticagrélor 60 mg a été principalement due à une fréquence plus élevée des autres saignements majeurs TIMI, liés à des événements gastro-intestinaux.

Des augmentations des profils de saignements similaires aux saignements majeurs TIMI ont été observées pour les catégories de saignements majeurs ou mineurs TIMI, majeurs PLATO et majeurs ou mineurs PLATO (voir tableau 3). L'arrêt du traitement en raison de saignements a été plus fréquent avec le ticagrélor 60 mg qu'avec l'AAS en monothérapie (respectivement 6,2 % et 1,5 %). La majorité de ces saignements a été de moindre sévérité (nécessitant un acte médical selon la définition TIMI), par exemple épistaxis, ecchymose et hématomes.

Le profil des saignements sous ticagrélor 60 mg a été constant sur plusieurs sous-groupes prédéfinis (par exemple par âge, sexe, poids, origine ethnique, région géographique, pathologies concomitantes, traitement concomitant et antécédents médicaux) pour les saignements majeurs TIMI, majeurs ou mineurs TIMI et majeurs PEGASUS.

- Saignements intracrâniens :
  Des HIC spontanées ont été rapportées à des taux similaires pour le ticagrélor 60 mg et l'AAS en monothérapie (n = 13, 0,2 % dans les deux groupes de traitement). La fréquence des HIC d'origine traumatique ou dues à une procédure a été légèrement plus élevée avec le ticagrélor 60 mg (n = 15, 0,2 %) qu'avec l'AAS en monothérapie (n = 10, 0,1 %). Six HIC fatales sont survenues avec le ticagrélor 60 mg et 5 avec l'AAS en monothérapie. L'incidence des saignements intracrâniens a été faible dans les deux groupes de traitement, étant donné les comorbidités significatives et les facteurs de risque cardiovasculaires dans la population étudiée.

Dyspnée :
Des dyspnées, une sensation d'essoufflement, ont été rapportées par les patients traités par le ticagrélor. Dans l'étude PLATO, des événements indésirables (EI) de type dyspnée (dyspnée, dyspnée de repos, dyspnée à l'effort, dyspnée paroxystique nocturne et dyspnée nocturne), lorsque combinés, étaient rapportés chez 13,8 % des patients traités par ticagrélor contre 7,8 % des patients traités par clopidogrel. Chez environ 2,2 % des patients traités par ticagrélor et 0,6 % des patients traités par clopidogrel, les investigateurs ont considéré que ces dyspnées étaient reliées au traitement dans l'étude PLATO et que peu étaient graves (0,14 % ticagrélor ; 0,02 % clopidogrel), (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient d'intensité légère à modérée, et la plupart étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement.

Par rapport à clopidogrel, les patients présentant un asthme/une BPCO traités avec le ticagrélor peuvent présenter une augmentation du risque de survenue de dyspnée non grave (3,29 % sous ticagrélor *versus* 0,53 % sous clopidogrel) et de dyspnée grave (0,38 % sous ticagrélor *versus* 0,00 % sous clopidogrel). En termes absolus, ce risque était plus élevé que dans la population totale de PLATO. Le ticagrélor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Environ 30 % des épisodes dyspnéiques ont disparu en moins de 7 jours. L'étude PLATO a inclus des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (ICC), une BPCO ou un asthme connus ; ces patients et les sujets âgés étaient les plus susceptibles de rapporter une dyspnée. Le nombre de patients arrêtant le traitement en raison de l'apparition d'une dyspnée était plus élevé sous ticagrélor (0,9 %) que sous clopidogrel (0,1 %). La fréquence plus élevée de dyspnée sous ticagrélor n'est pas associée à l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le ticagrélor ne modifie pas les explorations fonctionnelles respiratoires.

Dans l'étude PEGASUS, des dyspnées ont été rapportées chez 14,2 % des patients traités par 60 mg de ticagrélor administré deux fois par jour et chez 5,5 % de patients traités par AAS en monothérapie. Comme dans l'étude PLATO, les cas de dyspnée rapportés ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les patients ayant rapportés une dyspnée avaient tendance à être plus âgés et avaient plus fréquemment présenté une dyspnée, une ICC, une BPCO ou un asthme à l'inclusion.

Investigations :
Augmentation de l'acide urique : dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant le ticagrélor contre 13 % des patients recevant le clopidogrel. Les proportions correspondantes dans l'étude PEGASUS ont été de 9,1 %, 8,8 % et 5,5 % respectivement pour le ticagrélor 90 mg, le ticagrélor 60 mg et le placebo. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15 % sous ticagrélor, contre environ 7,5 % sous clopidogrel, et après l'arrêt du traitement une diminution d'environ 7 % a été observée sous ticagrélor mais pas de diminution observée sous clopidogrel. Dans l'étude PEGASUS, une augmentation transitoire de l'uricémie moyenne de 6,3 % et 5,6 % a été observée respectivement sous ticagrélor 90 mg et 60 mg, comparativement à une diminution de 1,5 % dans le groupe placebo. Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue d'une arthrite goutteuse était de 0,2 % pour le ticagrélor contre 0,1 % pour le clopidogrel. Les proportions correspondantes pour la goutte/l'arthrite goutteuse dans l'étude PEGASUS ont été de 1,6 %, 1,5 % et 1,1 % respectivement pour le ticagrélor 90 mg, le ticagrélor 60 mg et le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le ticagrélor est bien toléré jusqu'à des doses uniques de 900 mg. Une toxicité gastro-intestinale a été l'événement limitant dans une étude d'escalade de doses uniques. Les autres effets indésirables significatifs au plan clinique pouvant survenir en cas de surdosage sont la dyspnée et les pauses ventriculaires (cf Effets indésirables).

En cas de surdosage, les effets indésirables potentiels mentionnés ci-dessus peuvent apparaître et une surveillance électrocardiographique devra être envisagée.

Il n'existe actuellement aucun antidote connu pour neutraliser les effets du ticagrélor, et il n'est pas attendu que le ticagrélor soit dialysable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement du surdosage doit suivre la pratique médicale standard locale. L'effet attendu en cas de surdosage de ticagrélor est une prolongation de la durée du risque de saignements liés à l'inhibition plaquettaire. Il est peu probable qu'une transfusion plaquettaire apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). D'autres mesures appropriées de soutien devront être prises si des saignements apparaissent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine (code ATC : B01AC24).

Mécanisme d'action :
Brilique contient du ticagrélor, appartenant à la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), antagoniste oral, directement actif, qui grâce à une liaison sélective et réversible au récepteur $P2Y_{12}$, empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires dépendantes du $P2Y_{12}$ et induites par l'ADP. Le ticagrélor n'empêche pas la liaison de l'ADP, mais lorsqu'il est lié au récepteur $P2Y_{12}$, il empêche la transduction du signal induit par l'ADP. Les plaquettes participant à l'initiation et/ou à l'évolution des complications thrombotiques de la maladie athérosclérotique, l'inhibition de la fonction plaquettaire est associée à une réduction du risque d'évènements cardiovasculaires tels que décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral.

Le ticagrélor augmente également les niveaux d'adénosine endogène locale en inhibant le transporteur équilibrant de type 1 de nucléosides (ENT-1).

Le ticagrélor a démontré une augmentation des effets suivants induits par l'adénosine, chez des sujets sains et chez des patients présentant un SCA : vasodilatation (mesurée par le débit sanguin coronaire qui augmente chez les volontaires sains et les patients atteints de SCA ; maux de tête), inhibition de la fonction plaquettaire (dans le sang humain *in vitro*) et dyspnée. Cependant, un lien entre les augmentations observées de l'adénosine et les résultats cliniques (par exemple : morbidité, mortalité) n'a pas été clairement établi.

Effets pharmacodynamiques :
Apparition de l'effet :
Chez les patients ayant une coronaropathie stable sous AAS, le ticagrélor démontre une rapidité de son effet pharmacologique, comme le montre l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP), qui est d'environ 41 %, 0,5 heure après une dose de charge de 180 mg de ticagrélor. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale est de 89 %, 2 à 4 heures après l'administration du traitement, et se maintient pendant 2 à 8 heures. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire finale est supérieure à 70 %, 2 heures après l'administration du traitement, chez 90 % des patients.

Disparition de l'effet :
Si un pontage aorto-coronaire est prévu, le risque de saignement avec le ticagrélor est augmenté comparativement au clopidogrel quand il est arrêté moins de 96 heures avant l'intervention.

Données de substitution :
La substitution du clopidogrel 75 mg par le ticagrélor 90 mg administré deux fois par jour conduit à une augmentation absolue de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire de 26,4 % et la substitution du ticagrélor par le clopidogrel entraîne une diminution absolue de l'IAP de 24,5 %. Les patients peuvent passer du clopidogrel au ticagrélor sans interruption de l'effet antiplaquettaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Efficacité et sécurité clinique :
Les données cliniques relatives à l'efficacité et à la sécurité clinique du ticagrélor proviennent de deux essais de phase 3 :
- L'étude PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), qui a comparé le ticagrélor au clopidogrel, tous deux administrés en association à l'AAS et d'autres traitements standards.
- L'étude PEGASUS TIMI-54 (PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients), qui a comparé le ticagrélor en association à l'AAS en monothérapie.

Étude PLATO (Syndromes coronaires aigus) :
L'étude PLATO a inclus 18 624 patients ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) avec apparition des symptômes depuis moins de 24 heures et traités initialement soit médicalement, soit par intervention coronaire percutanée (ICP) ou par PAC.

Efficacité clinique :
Sur la base d'une administration quotidienne d'AAS, le ticagrélor à la dose de 90 mg administré 2 fois par jour s'est montré supérieur au clopidogrel à la dose de 75 mg administré une fois par jour, quant à la prévention du critère composite primaire de décès cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde (IdM) ou d'accident vasculaire cérébral, avec une différence liée à une réduction des décès CV et des IdM. Les patients ont reçu 300 mg de dose de charge de clopidogrel (possibilité d'administrer 600 mg en cas d'ICP) ou 180 mg de ticagrélor.
Ce résultat est apparu rapidement (avec une réduction du risque absolu [RRA] de 0,6 % et une réduction du risque relatif [RRR] de 12 % à 30 jours), avec un effet constant du traitement pendant toute la période de 12 mois de l'étude, aboutissant à un RRA de 1,9 % et un RRR de 16 % à 1 an. Cela suggère qu'il est approprié de traiter les patients par le ticagrélor 90 mg administré deux fois par jour pendant 12 mois (cf Posologie/Mode d'administration). Traiter 54 patients avec syndrome coronaire aigu par le ticagrélor à la place du clopidogrel évitera un événement athérothrombotique. Traiter 91 patients évitera un décès cardiovasculaire (voir figure 1 et tableau 4).
L'effet du traitement par le ticagrélor par rapport au clopidogrel apparaît de façon cohérente dans de nombreux sous-groupes, incluant poids ; sexe ; antécédents médicaux de diabète, d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral non hémorragique ou de revascularisation ; traitements concomitants incluant les héparines, les anti-GPIIb/IIIa et les inhibiteurs de la pompe à protons (cf Interactions) ; diagnostic final (STEMI, NSTEMI ou angor instable) ; stratégie thérapeutique initialement envisagée lors de la randomisation (interventionnelle ou médicale).
Une interaction faiblement significative a été observée en fonction des régions ; le *hazard ratio* (HR) du critère principal d'évaluation est en faveur du ticagrélor dans le reste du monde sauf en Amérique du Nord, région où près de 10 % des patients de l'étude avaient été inclus, où il est en faveur du clopidogrel (p interaction = 0,045). Des analyses exploratoires suggèrent une association possible avec la dose d'AAS : une diminution de l'efficacité a été observée avec le ticagrélor en augmentant les doses d'AAS. Les doses chroniques journalières d'AAS pour accompagner le ticagrélor doivent être de 75-150 mg (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
La figure 1 présente l'estimation du risque de première apparition d'un des événements du critère primaire composite.
Figure 1 : Temps écoulé avant la première survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM ou d'un AVC (PLATO)

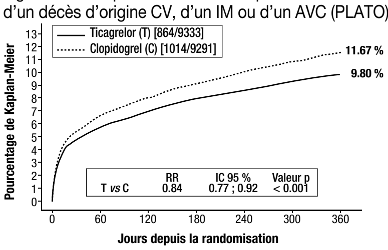

N à risque							
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Le ticagrélor a diminué la survenue du critère principal composite d'évaluation comparativement au clopidogrel dans la population Angor instable/NSTEMI et STEMI (tableau 4). Par conséquent, Brilique 90 mg administré deux fois par jour en association avec de faibles doses d'AAS peut être utilisé chez les patients présentant un SCA (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) ; y compris chez les patients traités médicalement et chez ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC).
Tableau 4 : Analyse du critère principal et des critères secondaires (PLATO)

	Patients avec événements en pourcentage				
	Ticagrélor 90 mg deux fois par jour N = 9333	Clopidogrel 75 mg deux fois par jour N = 9291	RRA[a] (%/an)	RRR[a] (%) (95 % CI)	Valeur p
Critère composite de décès CV, IdM (sauf IdM silencieux) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8 ; 23)	0,0003
Traitement interventionnel planifié	8,5	10,0	1,7	16 (6 ; 25)	0,0025
Traitement médical planifié	11,3	13,2	2,3	15 (0,3 ; 27)	0,0444[d]
Décès CV	3,8	4,8	1,1	21 (9 ; 31)	0,0013
IdM (sauf IdM silencieux)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5 ; 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	- 0,2	- 17 (- 52 ; 9)	0,2249
Mortalité toutes causes, IdM (sauf IdM silencieux) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8 ; 23)	0,0001
Décès CV, total IdM, AVC, IRG, IR, AIT, autres EAT[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5 ; 19)	0,0006
Mortalité toutes causes	4,3	5,4	1,4	22 (11 ; 31)	0,0003[d]
Thrombose de stent confirmée	1,2	1,7	0,6	32 (8 ; 49)	0,0123[d]

a) RRA = réduction du risque absolu ; RRR = réduction du risque relatif = (1 - *Hazard Ratio*) x 100 %.
Les valeurs avec une diminution relative négative du risque indiquent une augmentation relative du risque.
b) A l'exclusion des IdM silencieux.
c) IRG = ischémie récurrente grave ; IR = ischémie récurrente ; AIT = accident ischémique transitoire ; EAT = événement athéro-thrombotique.
IdM Total inclut les IdM silencieux avec une date d'événement égale à la date de découverte.
d) Valeur nominale de p ; toutes les autres valeurs sont formellement statistiquement significatives selon une analyse hiérarchisée prédéfinie.

- Sous-étude génétique de PLATO :
  Le génotypage de 10 285 patients de l'étude PLATO pour les polymorphismes du CYP2C19 et de ABCB1 a permis d'obtenir des corrélations entre ces polymorphismes et les résultats de l'étude PLATO. La supériorité du ticagrélor par rapport au clopidogrel en termes de réduction des événements cardiovasculaires majeurs n'est pas significativement modifiée par le génotype des patients pour CYP2C19 et ABCB1. Comme dans la totalité de l'étude PLATO, la fréquence des saignements majeurs suivant la définition PLATO n'est pas différente entre le ticagrélor et le clopidogrel et ce quel que soit le génotype pour CYP2C19 ou ABCB1. Les saignements majeurs suivant la définition PLATO survenant chez des patients n'ayant pas eu de PAC est plus élevée dans le groupe ticagrélor que dans le groupe clopidogrel chez les patients ayant un ou deux allèles de perte de fonction du CYP2C19, mais similaire à celle du clopidogrel pour les patients n'ayant pas d'allèle de perte de fonction.

Critère composite d'efficacité et de tolérance :
Un critère composite d'efficacité et de tolérance (décès CV, IdM, AVC, ou saignements « total majeurs » selon la définition PLATO) indique le bénéfice clinique du ticagrélor comparativement au clopidogrel (RAR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92 ; p = 0,0257) pendant une période de 12 mois après les syndromes coronaires aigus.
Sécurité clinique :
- Sous-étude Holter :
  Pour étudier la survenue de pauses ventriculaires et d'autres épisodes arythmiques pendant l'étude PLATO, les investigateurs ont pratiqué un enregistrement Holter chez une sous-population de près de 3000 patients, dont environ 2000 ont bénéficié d'enregistrements en phase aiguë de syndrome coronaire aigu et à 1 mois. La variable principale d'intérêt était la survenue de pauses ventriculaires ⩾ 3 secondes. Le nombre de patients présentant des pauses ventriculaires était plus important sous ticagrélor (6,0 %) que sous clopidogrel (3,5 %) pendant la phase aiguë, et atteignait respectivement 2,2 % et 1,6 % à 1 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu était plus prononcée chez les patients sous ticagrélor ayant des antécédents d'ICC (9,2 % *versus* 5,4 % des patients sans antécédent d'ICC ; pour les patients sous clopidogrel, 4,0 % de ceux ayant des antécédents d'ICC *versus* 3,6 % de ceux n'ayant pas d'antécédent d'ICC). Ce déséquilibre ne s'est pas produit à 1 mois : 2,0 % *versus* 2,1 % pour les patients sous ticagrélor respectivement avec et sans antécédents de ICC et 3,8 % *versus* 1,4 % sous clopidogrel. Il n'y a eu aucune conséquence clinique indésirable associée à ce déséquilibre (y compris la pose de pacemaker) dans cette population de patients.

Étude PEGASUS (antécédents d'infarctus du myocarde) :
L'étude PEGASUS TIMI-54 était une étude événementielle, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, internationale et multicentrique menée chez 21 162 patients dans le but d'évaluer la prévention des événements athérothrombotiques au moyen du ticagrélor administré à deux doses (90 mg deux fois par jour ou 60 mg deux fois par jour) en association avec de faibles doses d'AAS (75 à 150 mg) comparativement à l'AAS en monothérapie chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des facteurs additionnels de risque d'athérothrombose.
Les patients étaient éligibles pour participer s'ils étaient âgés de 50 ans ou plus, avaient des antécédents d'infarctus du myocarde (1 à 3 ans avant la randomisation) et présentaient au moins un des facteurs de risque d'athérothrombose suivants : âge ⩾ 65 ans, diabète nécessitant un traitement, un second infarctus du myocarde précédent, signes de coronaropathie multitronculaire ou insuffisance rénale chronique non au stade terminal.
Les patients étaient inéligibles dans les cas suivants : traitement prévu par un antagoniste du récepteur P2Y12, du dipyridamole, du cilostazol ou par un anticoagulant durant la période d'étude, présence de troubles hémorragiques ou d'antécédents d'AVC ischémique ou de saignement intracrânien, tumeur du système nerveux central ou anomalie vasculaire intracrânienne, saignement gastro-intestinal au cours des 6 mois précédents ou intervention chirurgicale majeure au cours des 30 jours précédents.
Efficacité clinique :
Figure 2 : Analyse du critère clinique composite principal de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde ou d'AVC (PEGASUS)

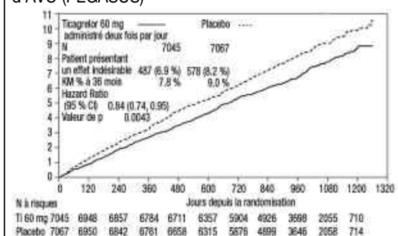

Tableau 5 : Analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité (étude PEGASUS)

	Ticagrélor 60 mg deux fois par jour + AAS N = 7045			AAS en monothérapie N = 7067		
Caractéristiques	Patients avec événements	KM %	RR (IC 95 %)	Patients avec événements	KM %	Valeur de p
Critère principal						
Composite décès CV/IdM/AVC	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74 - 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Décès CV	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68 - 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IdM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 % (0,72 - 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
AVC	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57 - 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Critère secondaire						
Décès CV	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68 - 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalité toutes causes	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76 - 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Les risques relatifs et les valeurs de p sont calculés séparément pour le ticagrélor *vs* AAS en monothérapie à partir d'un modèle à risques proportionnels de COX avec le groupe de traitement à titre de seule variable explicative. KM % calculé à 36 mois.
Remarque : le nombre des premiers événements pour les composantes décès CV, infarctus du myocarde et AVC est le nombre réel des premiers événements pour chaque composante et ne s'ajoute pas au nombre d'événements dans le critère composite.
(s) Indique la significativité statistique.
IC = Intervalle de confiance ; CV = cardiovasculaire ; RR = Risque relatif ; KM = Kaplan-Meier ; IdM = Infarctus du myocarde ; N = Nombre de patients.
Le ticagrélor aux deux posologies de 60 mg deux fois par jour et de 90 mg deux fois par jour en association à l'AAS a été supérieur à l'AAS en monothérapie dans la prévention des événements athérothrombotiques (critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC), avec un effet constant du traitement sur la totalité de la période d'étude, donnant une RRR de 16 % et une RRA de 1,27 % pour le ticagrélor 60 mg, et une RRR de 15 % et une RRA de 1,19 % pour le ticagrélor 90 mg.
Bien que les profils d'efficacité du 90 mg et du 60 mg soient similaires, des données indiquent que le profil de tolérance et de sécurité de la plus faible dose est meilleur au regard du risque de saignements et de dyspnée. Par conséquent, Brilique 60 mg administré deux fois par jour en association à l'AAS est recommandé pour la prévention des événements athérothrombotiques (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde à haut risque de développer un événement athérothrombotique.
Comparativement à l'AAS en monothérapie, l'administration de 60 mg de ticagrélor deux fois par jour a significativement réduit le critère composite principal de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC. Chacune des composantes a contribué à la réduction du critère composite principal (décès d'origine cardiovasculaire RRR 17 %, infarctus du myocarde RRR 16 % et AVC RRR 25 %).
Les RRR pour le critère composite de 1 à 360 jours (RRR 17 %) et à partir de 361 jours (RRR 16 %) ont été similaires. Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de Brilique au-delà d'une prolongation de 3 ans du traitement sont limitées.
Aucun bénéfice n'a été mis en évidence (aucune réduction du critère composite principal de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC, mais une augmentation des saignements majeurs) quand le ticagrélor 60 mg administré deux fois a été initié chez des patients cliniquement stables deux ans après leur infarctus du myocarde, ou plus d'un an après avoir arrêté leur précédent traitement par un inhibiteur du récepteur de l'ADP (cf aussi Posologie/Mode d'administration).
Sécurité clinique :
Le taux d'arrêt du traitement avec le ticagrélor 60 mg en raison de saignements et de dyspnées était supérieur chez les patients âgés de plus de 75 ans (42 %) que chez les patients plus jeunes (entre 23 et 31 %), avec une différence *versus* placebo supérieure à 10 % (42 % *vs* 29 %) chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Population pédiatrique :
L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Brilique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le syndrome coronaire aigu (SCA) et les antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) (cf Posologie/Mode d'administration, pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le ticagrélor a une pharmacocinétique linéaire et l'exposition au ticagrélor et à son métabolite actif (AR-C124910XX) est approximativement proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 1260 mg.
Absorption :
L'absorption du ticagrélor est rapide, avec un Tmax médian d'environ 1,5 heure. La formation du métabolite principal, l'AR-C124910XX (également actif), à partir du ticagrélor est rapide, avec un Tmax médian d'environ 2,5 heures. Après administration orale d'une dose unique de 90 mg de ticagrélor chez des sujets sains à jeun, la C_{max} est de 529 ng/ml et l'ASC de 3451 ng x h/ml. Les rapports métabolite/produit parent sont de 0,28 pour la C_{max} et de 0,42 pour l'ASC. Les paramètres pharmacocinétiques du ticagrélor et de l'AR-C124910XX chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ont été généralement similaires à ceux déterminés dans la population SCA. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population de l'étude PEGASUS, la C_{max} médiane du ticagrélor a été de 391 ng/ml et l'ASC de 3801 ng x h/ml à l'état d'équilibre pour le ticagrélor 60 mg. Pour le ticagrélor 90 mg, la C_{max} a été de 627 ng/ml et l'ASC de 6255 ng x h/ml à l'état d'équilibre.
La biodisponibilité absolue moyenne du ticagrélor a été estimée à 36 %. L'ingestion d'un repas riche en lipides a conduit à une augmentation de 21 % de l'ASC du ticagrélor et à une diminution de 22 % de la C_{max} du métabolite actif mais n'a eu d'effet ni sur la C_{max} du ticagrélor, ni sur l'ASC du métabolite actif. Ces faibles modifications sont considérées comme ayant une signification clinique minime, ainsi le ticagrélor peut être administré avec ou sans aliments. Le ticagrélor et son métabolite actif sont des substrats de la P-gp.
Comprimé pelliculé : Les comprimés de ticagrélor, lorsqu'ils sont écrasés et mélangés dans de l'eau, administrés par voie orale ou par une sonde naso-gastrique dans l'estomac, présentent une biodisponibilité comparable à celle des comprimés entiers en ce qui concerne l'ASC et la C_{max} pour le ticagrélor et le métabolite actif. L'exposition initiale (0,5 et 1 heure après la prise) de comprimés de ticagrélor écrasés et mélangés dans de l'eau est augmentée par rapport aux comprimés entiers, avec un profil général identique de concentration par la suite (2 à 48 heures).
Comprimé orodispersible : Les comprimés orodispersibles de ticagrélor, dispersés dans la salive et avalés sans eau ou mis en suspension dans de l'eau et administrés par une sonde naso-gastrique dans l'estomac, sont bioéquivalents aux comprimés pelliculés entiers (ASC et C_{max} compris entre 80-125 % pour le ticagrélor et son métabolite actif). Lorsque le comprimé orodispersible est dispersé dans la salive et avalé avec de l'eau, l'ASC du ticagrélor est similaire, alors que la C_{max} est diminuée d'environ 15 % par rapport au comprimé pelliculé. Il est peu probable que la petite différence observée pour la C_{max} soit cliniquement pertinente.
Distribution :
Le volume de distribution à l'équilibre du ticagrélor est de 87,5 l. Le ticagrélor et son métabolite actif sont fortement fixés sur les protéines plasmatiques humaines (> 99,0 %).
Biotransformation :
Le CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable du métabolisme du ticagrélor et de la formation du métabolite actif, et leurs interactions avec les autres substrats du CYP3A vont de l'activation à l'inhibition.
Le métabolite principal du ticagrélor est l'AR-C124910XX. Il est également actif, comme le montre la fixation *in vitro* sur le $P2Y_{12}$, récepteur plaquettaire à l'ADP. L'exposition systémique au métabolite actif atteint environ 30 à 40 % celle du ticagrélor.
Élimination :
La voie d'élimination principale du ticagrélor est le métabolisme hépatique. Après administration de ticagrélor radiomarqué, la récupération moyenne de la radioactivité est d'environ 84 % (57,8 % dans les fèces, 26,5 % dans l'urine).
Les quantités de ticagrélor et de métabolite actif récu-

pérées dans l'urine ont été inférieures à 1 % de la dose administrée. La voie d'élimination principale du métabolite actif est plus probablement la sécrétion biliaire. Le $T_{1/2}$ moyen a été d'environ 7 heures pour le ticagrélor et de 8,5 heures pour le métabolite actif.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Une exposition plus élevée au ticagrélor (environ 25 % pour la C_{max} et l'ASC) et au métabolite actif a été observée chez les patients âgés (⩾ 75 ans) présentant un SCA par rapport aux patients plus jeunes grâce à l'analyse pharmacocinétique de la population. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Le ticagrélor n'a pas été évalué dans la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Sexe :

Une exposition plus élevée au ticagrélor et au métabolite actif a été observée chez la femme par rapport à l'homme. Les différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Insuffisance rénale :

L'exposition au ticagrélor a été inférieure d'environ 20 % et l'exposition à son métabolite actif a été supérieure d'environ 17 % chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

La C_{max} et l'ASC du ticagrélor ont été supérieures de respectivement 12 % et 23 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère comparativement aux sujets sains de mêmes caractéristiques mais l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire par le ticagrélor a été similaire entre les deux groupes. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le ticagrélor n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et il n'existe aucune information pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Chez les patients qui présentaient une élévation modérée à sévère d'un ou plusieurs paramètres fonctionnels hépatiques à l'instauration du traitement, les concentrations plasmatiques du ticagrélor ont été en moyenne similaires ou légèrement plus élevées comparativement aux patients qui ne présentaient pas ces élévations initiales. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Origine ethnique :

Les patients d'origine asiatique ont une biodisponibilité supérieure de 39 % par rapport aux patients caucasiens. Les patients auto-identifiés comme noirs ont une biodisponibilité du ticagrélor de 18 % plus faible lorsque comparé aux patients caucasiens. Dans les études de pharmacologie clinique, l'exposition (C_{max} et ASC) au ticagrélor chez les sujets japonais a été supérieure d'environ 40 % (20 % après ajustement en fonction du poids corporel) à celle des caucasiens. L'exposition a été similaire entre des patients auto-identifiés comme hispaniques ou latinos et des patients caucasiens.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques relatives au ticagrélor et à son métabolite principal n'ont pas démontré de risque inacceptable d'effets indésirables chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité potentielle.

Une irritation gastro-intestinale a été observée chez plusieurs espèces animales à des niveaux d'exposition cliniquement relevant (cf Effets indésirables).

Chez les rats femelles, le ticagrélor à forte dose a montré une augmentation d'incidence des tumeurs utérines (adénocarcinomes) et une incidence augmentée des adénomes hépatiques. Le mécanisme qui explique ces tumeurs utérines est vraisemblablement un dérèglement hormonal qui peut aboutir à des tumeurs chez le rat. Le mécanisme expliquant les adénomes hépatiques peut vraisemblablement s'expliquer par l'induction d'une enzyme hépatique spécifique aux rongeurs. Par conséquent, les résultats de carcinogénicité ne sont pas considérés comme applicables à l'homme.

Chez le rat, des anomalies mineures du développement ont été observées pour une exposition maternelle à des doses toxiques (marge de sécurité de 5.1). Chez le lapin, un léger retard de la maturation hépatique et dans le développement squelettique a été observé chez les fœtus de femelles recevant une forte dose sans signe de toxicité maternelle (marge de sécurité de 4.5).

Les études chez le rat et le lapin ont montré une toxicité sur la reproduction, avec une prise de poids maternelle légère, une viabilité néonatale retardée et un faible poids de naissance avec un retard de croissance. Le ticagrélor provoque des cycles irréguliers (surtout allongés) chez les rats femelles mais n'affecte pas la fertilité globale des rats mâles et femelles. Les études pharmacocinétiques réalisées avec du ticagrélor radiomarqué ont montré que le produit et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/10/655/001 ; CIP 3400949887415 (2010, RCP rév 18.05.17) 60 **cp pellic**.
EU /1/10/655/006 ; CIP 3400957894009 (2010, RCP rév 18.05.17) 100 x 1 **cp pellic**.
EU /1/10/655/014 ; CIP 3400930105740 (2017) 60 x 1 **cp orodispers**.

Prix : 74,04 € (bte de 60 **cp pellic**).

- **Comprimé pelliculé :** Remb Séc soc à 65 %. Collect. Modèle hospitalier : Collect.
- **Comprimé orodispersible** (modèle hospitalier) : Collect dans l'indication « En prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) à la posologie de l'AMM, soit pendant une durée de 12 mois post-SCA en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) ».

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Suède.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

BRINTELLIX®
vortioxétine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (en forme d'amande, 5 x 8,4 mm) *à 5 mg* (rose, gravé « TL » sur une face et « 5 » sur l'autre face), *à 10 mg* (jaune, gravé « TL » sur une face et « 10 » sur l'autre face), *à 15 mg* (orange, gravé « TL » sur une face et « 15 » sur l'autre face), *à 20 mg* (rouge, gravé « TL » sur une face et « 20 » sur l'autre face) *:* Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées transparentes. Modèles hospitaliers : Boîtes de 98, sous plaquettes thermoformées unitaires perforées.

COMPOSITION *p cp*

Vortioxétine bromhydrate exprimé en vortioxétine		5 mg
	ou	10 mg
	ou	15 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) [comprimés à 5, 15 et 20 mg], oxyde de fer jaune (E172) [comprimés à 10 et 15 mg].

DC INDICATIONS

Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement :

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose (cf Pharmacodynamie).

Populations spéciales :

Personnes âgées :

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme la posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du cytochrome P450 :

En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix (cf Interactions).

Inducteurs du cytochrome P450 :

En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix (cf Interactions).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Brintellix chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Brintellix doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :

Brintellix n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression chez les patients âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de la vortioxétine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (cf Posologie/Mode d'administration). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition, colère) par rapport à ceux traités par placebo.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions :

La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (cf Interactions). Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :

Le syndrome sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée (cf Contre-indications, Interactions).

Les symptômes associés au syndrome sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Épisodes maniaques/hypomanie :

Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie :

Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (par exemple antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], l'acide acétylsalicylique [AAS], cf Interactions) et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie :

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose du foie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées :

Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9 (cf Pharmacocinétique).

Effets d'autres médicaments sur la vortioxétine :

IMAO non sélectifs irréversibles :

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, la vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par vortioxétine ne doit pas être instauré pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. La vortioxétine doit être arrêtée au moins 14 jours avant le début d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (cf Contre-indications).

Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide) :

L'association de la vortioxétine avec un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, comme le moclobémide, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

IMAO non sélectif réversible (linézolide) :

L'association de la vortioxétine avec un IMAO réversible et non sélectif, tel que l'antibiotique linézolide, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteur sélectif irréversible de la MAO-B (sélégiline, rasagiline) :

Bien que le risque de syndrome sérotoninergique attendu avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B soit plus faible qu'avec les inhibiteurs de la MAO-A, il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de vortioxétine avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, comme la sélégiline ou la rasagiline. En cas d'association, l'apparition d'un syndrome sérotoninergique doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments sérotoninergiques :

L'association de médicaments ayant un effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Millepertuis :

L'utilisation simultanée d'antidépresseurs à effet sérotoninergique et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment du syndrome sérotoninergique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène (par exemple antidépresseurs [tricycliques, ISRS, IRSN], neuroleptiques [phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones], méfloquine, bupropion, tramadol, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ECT (électroconvulsivothérapie) :
En raison de l'absence d'expérience clinique sur l'administration de vortioxétine simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.
Inhibiteurs du CYP2D6 :
Lorsque la vortioxétine 10 mg/jour a été coadministrée avec le bupropion (un inhibiteur puissant du CYP2D6) 150 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des sujets sains, l'aire sous la courbe (ASC) a été multipliée par 2,3. La coadministration a conduit à une incidence supérieure des effets indésirables lorsque le bupropion était ajouté à la vortioxétine comparativement à la situation où la vortioxétine était ajoutée au bupropion. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée en cas d'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) à la vortioxétine (cf Posologie/Mode d'administration).
Inhibiteurs du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C9 :
Lorsque la vortioxétine a été coadministrée après 6 jours de traitement par kétoconazole 400 mg/jour (un inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P) ou après 6 jours de traitement par fluconazole 200 mg/jour (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5) chez des sujets sains, l'ASC de la vortioxétine a été augmentée d'un facteur 1,3 et 1,5, respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 :
L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone, le conivaptan et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le fluconazole et l'amiodarone) chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (cf Pharmacocinétique) n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il est prévisible qu'elle conduise à une augmentation plus importante de l'exposition à la vortioxétine chez ces patients, en comparaison avec les effets modérés décrits ci-dessus.
Il n'a pas été observé d'effet inhibiteur d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) sur la pharmacocinétique à doses multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.
Inducteurs du cytochrome P450 :
Lorsqu'une dose unique de 20 mg de vortioxétine a été coadministrée après 10 jours de rifampicine 600 mg/jour (un inducteur à large spectre des isoenzymes CYP) chez des sujets sains, une baisse de 72 % de l'ASC de la vortioxétine a été observée. En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par vortioxétine (cf Posologie/Mode d'administration).
Alcool :
Lorsqu'une dose unique de vortioxétine de 20 mg ou 40 mg était coadministrée avec une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg) chez des sujets sains, il n'a pas été observé d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol et il n'a pas été observé d'altération significative, par rapport au placebo, de la fonction cognitive. Toutefois, la prise d'alcool n'est pas recommandée pendant un traitement antidépresseur.
Acide acétylsalicylique :
Il n'a pas été observé d'effet lors de prises multiples d'acide acétylsalicylique 150 mg/jour sur la pharmacocinétique lors de prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains.
Effets de la vortioxétine sur d'autres médicaments :
Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires :
Il n'a pas été observé d'effets significatifs par rapport au placebo sur les valeurs d'INR, de taux de prothrombine ou de R-/S-warfarine plasmatique après la coadministration en prises multiples de vortioxétine avec des doses stables de warfarine chez des sujets sains. Il n'a pas non plus été observé d'effet inhibiteur significatif par rapport au placebo sur l'agrégation plaquettaire ou la pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique, lorsque l'acide acétylsalicylique 150 mg/jour a été coadministré après des prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Substrats du cytochrome P450 :
In vitro, la vortioxétine n'a pas montré de potentiel notable d'inhibition ou d'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (cf Pharmacocinétique).
Après des prises multiples de vortioxétine, il n'a pas été observé d'effet inhibiteur chez des sujets sains des isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C19 (oméprazole, diazépam), CYP3A4/5 (éthinyl estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (caféine) ou CYP2D6 (dextrométhorphane).
Aucune interaction pharmacodynamique ni altération significative de la fonction cognitive n'a été observée par rapport au placebo, avec la vortioxétine après la coadministration d'une dose unique de 10 mg de diazépam. Il n'a pas été observé d'effets significatifs, par rapport au placebo, sur les taux d'hormones sexuelles après la coadministration de vortioxétine avec un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthinyl estradiol/150 µg de lévonorgestrel).
Lithium, tryptophane :
Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif lors d'une exposition au lithium à l'état d'équilibre après coadministration de doses multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, une potentialisation des effets a été rapportée lorsque des antidépresseurs à effet sérotoninergique ont été administrés conjointement avec le lithium ou le tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de vortioxétine et de ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données relatives à l'utilisation de la vortioxétine chez des femmes enceintes sont limitées.
Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après la prise maternelle d'un médicament sérotoninergique en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à l'arrêt du traitement ou à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications ont débuté immédiatement ou très rapidement (< 24 heures) après la naissance.
Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né. Bien que l'association entre l'HTAP persistante du nouveau-né et le traitement par vortioxétine n'ait pas été étudiée, ce risque potentiel ne peut pas être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).
Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement à base de vortioxétine.
ALLAITEMENT :
Les données disponibles obtenues chez des animaux ont montré l'excrétion de la vortioxétine/des métabolites de la vortioxétine dans le lait. Il est probable que la vortioxétine soit excrétée dans le lait maternel humain (cf Sécurité préclinique).
L'existence d'un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut pas être exclue.
La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Les études de fertilité conduites chez des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effet de la vortioxétine sur la fertilité, la qualité du sperme ou la capacité d'accouplement (cf Sécurité préclinique).
Des cas rapportés chez l'homme avec des médicaments issus de la classe pharmacologique des ISRS ont montré un effet sur la qualité du sperme qui est réversible. Aucun effet sur la fertilité humaine n'a été observé à ce jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dangereuses, en particulier lors du démarrage d'un traitement par vortioxétine ou lors d'un changement de dose.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, incluant prurit généralisé
Peu fréquent	Sueurs nocturnes

Description d'une sélection d'effets indésirables :
Patients âgés :
Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus. Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42 % et 15 % respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27 % et 4 % respectivement, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dysfonction sexuelle :
Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (Treatment Emergent Sexual Sysfunction : TESD, cf Pharmacodynamie).
Effet de classe :
Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience sur le surdosage de vortioxétine est limitée.
L'ingestion de vortioxétine dans l'intervalle posologique de 40 à 75 mg a causé une aggravation des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, états vertigineux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées de chaleur.
La prise en charge des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, autres antidépresseurs (code ATC : N06AX26).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT_3, 5-HT_7 et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme.
Dans l'espèce humaine, deux études de tomographie par émission de positons (TEP) ont été conduites en utilisant des ligands des transporteurs de la 5-HT (^{11}C-MADAM ou ^{11}C-DASB) pour quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du raphé était d'environ 50 % à 5 mg/jour, 65 % à 10 mg/jour et atteignait plus de 80 % à 20 mg/jour.
Efficacité et sécurité cliniques :
L'efficacité et la sécurité de la vortioxétine ont été étudiées dans le cadre d'un programme clinique ayant porté sur plus de 6700 patients, parmi lesquels plus de 3700 ont été traités par vortioxétine dans des études à court terme ($\leqslant$ 12 semaines) dans le trouble dépressif majeur (TDM). Douze études à dose fixe en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, sur 6/8 semaines, ont été conduites pour explorer l'efficacité à court terme de la vortioxétine dans le TDM chez l'adulte (dont le sujet âgé). L'efficacité de la vortioxétine a été démontrée pour au moins une posologie, à travers 9 des 12 études, avec au moins 2 points de différence sur le score total des échelles MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) ou HAM-D_{24} (Hamilton Depression Rating Scale à 24 items) *versus* placebo. Elle a été confirmée par la pertinence clinique, démontrée par les proportions de patients répondeurs et présentant une rémission, ainsi que par l'amélioration du score CGI-I (Clinical Global Impression - Global Improvement).
L'efficacité de la vortioxétine a augmenté avec la dose. L'effet dans les différentes études a été confirmé par une méta-analyse (MMRM) étudiant la variation moyenne par rapport à l'état initial du score total MADRS à la semaine 6/8 dans les études court terme, contrôlées *versus* placebo. Dans cette méta-analyse, la différence *versus* placebo à travers les études était statistiquement significative : -2,3 points (p = 0,007), -3,6 points (p < 0,001), et -4,6 points (p < 0,001) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20 mg/jour. Les résultats à la posologie de 15 mg/jour n'étaient pas différents du placebo dans la méta-analyse, mais la différence moyenne était de -2,6 points. L'efficacité de la vortioxétine est confirmée par l'analyse poolée des répondeurs, dans laquelle la proportion de répondeurs était de 46 % à 49 % pour la vortioxétine *versus* 34 % pour le placebo (P < 0,01, analyse NRI).
En outre, la vortioxétine, dans l'intervalle posologique compris entre 5 et 20 mg/jour, a montré une efficacité sur un large éventail de symptômes dépressifs (évalués par l'amélioration de tous les scores des items de l'échelle MADRS pris un par un).
L'efficacité de la vortioxétine 10 ou 20 mg/jour a été démontrée plus largement dans une étude comparative de 12 semaines, en double aveugle, à posologie variable *versus* agomélatine 25 ou 50 mg/jour chez des patients souffrant de TDM. La vortioxétine a été statistiquement significativement supérieure à l'agomélatine mesurée sur l'amélioration du score total MADRS et ces résultats ont été confirmés par la pertinence clinique démontrée par la proportion de patients répondeurs et de patients présentant une rémission ainsi que par l'amélioration du score CGI-I.
Entretien :
Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans une étude de prévention des rechutes. Les patients en rémission après une période de traitement initiale de 12 semaines en ouvert par la vortioxétine ont été randomisés pour recevoir la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour ou un placebo et l'apparition de rechutes a été surveillée durant une période en double aveugle d'au moins 24 semaines (24 à 64 semaines). La vortioxétine a été supérieure (p = 0,004) au placebo sur le critère principal, le délai avant rechute de TDM, avec un risque relatif de 2,0 ; autrement dit, le risque de rechute était deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe vortioxétine.
Personnes âgés :
Dans l'étude à 8 semaines, à dose fixe en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de plus de 65 ans, n = 452, dont 156 sous vortioxétine), la vortioxétine 5 mg/jour a été supérieure au placebo, sur l'amélioration des scores totaux MADRS et HAM-D_{24}. Il a été observé une différence de 4,7 points du score total MADRS avec la vortioxétine *versus* placebo à la semaine 8 (analyse MMRM).
Patients présentant une dépression sévère ou une dépression et des niveaux élevés de symptômes d'anxiété :
Chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité sévère (score total MADRS à l'inclusion $\geqslant$ 30) et chez des patients déprimés présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (score total HAM-A à l'inclusion $\geqslant$ 20), la vortioxétine a aussi démontré, dans les études à court terme, une efficacité chez les adultes (la différence moyenne du score total MADRS à la semaine 6/8 *versus* placebo était de 2,8 à 7,3 points et de 3,6 à 7,3 points, respectivement [analyse MMRM]). Dans l'étude menée dans la population âgée, la vortioxétine a également été efficace chez ces patients.
Le maintien de l'efficacité antidépressive a aussi été démontré chez cette population de patients dans l'étude à long terme de prévention des rechutes.
Effets de la vortioxétine sur les scores du Digit Symbol Substitution Test (DSST), du University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA, mesures objectives), du Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) et du Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ, mesures subjectives) :
L'efficacité de la vortioxétine (5-20 mg/jour) chez les patients souffrant d'EDM a été étudiée dans 3 études, de courte durée, contrôlées *versus* placebo (2 chez l'adulte et 1 chez le patient âgé).
La vortioxétine a un effet statistiquement significatif *versus* placebo sur le Digit Symbol Substitution Test (DSST), avec une différence allant de 1,75 (p = 0,019) à 4,26 (p < 0,0001) dans les 2 études chez l'adulte et une différence de 2,79 (p = 0,023) dans l'étude chez le patient âgé. Dans les méta-analyses (ANCOVA, LOCF) de ces 3 études étudiant la variation moyenne du nombre de symboles corrects pour le DSST par rapport à l'évaluation initiale, la taille d'effet de la différence entre vortioxétine et placebo était de 0,35 (p < 0,05). En ajustant l'analyse sur la variation des scores MADRS, dans la méta-analyse des mêmes études, le score total

a montré une différence entre la vortioxétine et le placebo (p < 0,05) avec une taille d'effet de 0,24.
Une étude a analysé l'effet de la vortioxétine sur la capacité fonctionnelle utilisant le test UPSA (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment). Les résultats pour la vortioxétine étaient statistiquement différents de ceux du placebo : 8,0 points pour la vortioxétine et 5,1 points pour le placebo (p = 0,0003).
Dans une étude, la vortioxétine était supérieure au placebo sur des mesures subjectives évaluées par le Perceived Deficits Questionnaire. Les résultats étaient de -14,6 pour la vortioxétine et de -10,5 pour le placebo (p = 0,002). Les résultats de la vortioxétine n'étaient pas différents du placebo pour les mesures subjectives évaluées à l'aide du Cognitive and Physical Functioning Questionnaire. Les résultats étaient de -8,1 pour la vortioxétine et de -6,9 pour le placebo (p = 0,086).
Tolérance et sécurité :
La sécurité et la tolérance de la vortioxétine ont été établies dans des études à court et long terme avec des intervalles posologiques allant de 5 à 20 mg/jour. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, cf Effets indésirables.
La vortioxétine n'a pas augmenté l'incidence de l'insomnie ou de la somnolence par rapport au placebo.
Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo à court et long terme, le risque de symptômes potentiels lié à l'arrêt du traitement a été systématiquement évalué après l'arrêt brutal du traitement par vortioxétine. Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence ou la nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement après des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ou à long terme (24 à 64 semaines) par vortioxétine.
L'incidence des effets indésirables sexuels rapportés par les patients était faible et similaire à celle observée sous placebo dans les études cliniques à court et à long terme sur la vortioxétine. Dans les études utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), l'incidence de la dysfonction sexuelle survenant au cours du traitement (TESD) et le score total ASEX n'ont pas présenté de différence cliniquement pertinente par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes de dysfonction sexuelle aux doses de 5 à 15 mg/jour de vortioxétine. Pour la dose de 20 mg/jour, une augmentation de la TESD a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95 % [1,4 ; 27,0]).
Par rapport au placebo, la vortioxétine n'a pas eu d'effet sur le poids corporel, la fréquence cardiaque ou la pression sanguine dans les études cliniques à court et à long terme.
Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions hépatiques ou rénales dans les études cliniques.
La vortioxétine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres ECG, notamment les intervalles QT, QTc, PR et QRS, chez les patients présentant un TDM. Dans une étude dédiée au QTc chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, il n'a pas été observé d'effet d'allongement de l'intervalle QTc avec la vortioxétine.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants âgés de moins de 7 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : cf Posologie/Mode d'administration).
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants et des adolescents âgés de 7 à 18 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La vortioxétine est lentement mais correctement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé (cf Posologie/Mode d'administration).
Distribution :
Le volume moyen de distribution (V_{ss}) est de 2600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.
Biotransformation :
La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.
Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 (cf Interactions). La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la P-gp.
Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.
Élimination :
La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.
Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour).
Conformément à la demi-vie, l'indice d'accumulation est compris entre 5 et 6 sur la base de l'ASC_{0-24h} après l'administration de doses multiples de 5 à 20 mg/jour.
Populations spéciales :
Personnes âgées :
Chez les sujets âgés sains (âgés de ⩾ 65 ans ; n = 20), l'exposition à la vortioxétine a augmenté de 27 % (C_{max} et ASC) par rapport aux sujets témoins, jeunes et sains (âgés de ⩽ 45 ans), après des prises multiples de 10 mg/jour. La dose minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée pour débuter le traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus (cf Posologie/Mode d'administration). Toutefois, la prudence est de mise lors de la prescription chez les personnes âgées, à des doses supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, l'insuffisance rénale, selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée ou sévère ; n = 8 par groupe) a entraîné des augmentations modestes de l'exposition (jusqu'à 30 %) comparativement aux témoins appariés sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, seule une petite fraction de la vortioxétine a été perdue durant la dialyse (l'ASC et la C_{max} étaient plus basses de 13 % et de 27 %, respectivement, n = 8) après une prise unique de 10 mg de vortioxétine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, il n'a pas été observé d'impact d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A ou B de Child-Pugh ; n = 8 par groupe) sur la pharmacocinétique de la vortioxétine (les modifications de l'ASC étaient inférieures à 10 %). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration). La vortioxétine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est de mise lors du traitement de ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Polymorphisme génétique du CYP2D6 :
La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/2C9 à des métaboliseurs lents du CYP2D6 pourrait potentiellement résulter en une exposition supérieure au médicament (cf Interactions).
Chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, la concentration plasmatique de la vortioxétine 10 mg/jour était comparable à celle obtenue chez les métaboliseurs rapides aux posologies comprises entre 5 mg/jour et 10 mg/jour.
Comme chez tous les patients, une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration de vortioxétine dans les études de toxicité générale chez des souris, des rats et des chiens a été essentiellement associée à des signes cliniques touchant le SNC. Ceux-ci incluaient une salivation (rat et chien), une dilatation des pupilles (chien) et deux épisodes de convulsions chez les chiens. Concernant les convulsions, une dose sans effet a été établie avec une marge de sécurité de 5, en rapport avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. En ce qui concerne la toxicité, les organes cibles étaient limités aux reins (rats) et au foie (souris et rats). Les modifications des reins chez les rats (glomérulonéphrite, obstruction des tubules rénaux, substances cristallines dans le tubule rénal) et des foies chez les souris et les rats (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose des hépatocytes, hyperplasie des canaux biliaires, substances cristallines dans les canaux biliaires) ont été observées à des expositions plus de 10 fois (souris) et 2 fois (rats) supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des substances cristallines liées à la vortioxétine, spécifiques aux rongeurs ; elle est considérée comme à faible risque pour l'espèce humaine.
La vortioxétine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.
Sur la base des résultats des études conventionnelles de cancérogenèse de 2 ans conduites chez des souris ou des rats, la vortioxétine n'est pas considérée comme présentant un risque cancérigène dans l'espèce humaine.
La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la motilité du sperme chez les rats. La vortioxétine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ou les lapins. Une toxicité sur la reproduction en termes d'effets sur le poids fœtal et de retard de l'ossification a été observée chez le rat à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Des effets similaires ont été observés chez le lapin à des expositions sous-thérapeutiques.
Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, la vortioxétine a été associée à une augmentation de la mortalité des nouveau-nés, une réduction de la prise de poids et un retard du développement des nouveau-nés, à des doses n'ayant pas conduit à une toxicité maternelle et avec des expositions similaires à celles atteintes dans l'espèce humaine après l'administration de vortioxétine à la dose de 20 mg/jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, tous les résultats liés au traitement par vortioxétine étaient cohérents avec ceux observés chez des animaux adultes.
La substance active, le bromhydrate de vortioxétine, est classée comme une substance PBT (persistante, bioaccumulable et toxique ; dangereuse pour les poissons). Néanmoins, le risque d'utilisation de la vortioxétine dans les conditions recommandées est considéré comme étant négligeable pour l'environnement aquatique et terrestre (pour les précautions particulières d'élimination, cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/13/891/002 ; CIP 3400927708022 (2013) 28 cp 5 mg.
EU /1/13/891/004 ; CIP 3400958617416 (2013) 98 cp 5 mg.
EU /1/13/891/010 ; CIP 3400927708190 (2013) 28 cp 10 mg.
EU /1/13/891/014 ; CIP 3400958617584 (2013) 98 cp 10 mg.
EU /1/13/891/019 ; CIP 3400927708251 (2013) 28 cp 15 mg.
EU /1/13/891/023 ; CIP 3400958617645 (2013) 98 cp 15 mg.
EU /1/13/891/028 ; CIP 3400927708312 (2013) 28 cp 20 mg.
EU /1/13/891/032 ; CIP 3400958617706 (2013) 98 cp 20 mg.
RCP rév 11.01.17.
Prix : 14,24 € (28 comprimés à 5 mg).
28,98 € (28 comprimés à 10 mg).
37,06 € (28 comprimés à 15 mg).
44,64 € (28 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Titulaire de l'AMM : H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danemark.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

BRONCALENE voie orale

chlorphénamine, pholcodine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Antitussifs

BRONCHODERMINE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 60 g avec dispositif doseur.
Suppositoire adulte et enfant : Boîtes de 10, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Pommade :	*p tube*
Cinéole ou eucalyptol	0,6 g
Gaïacol créosote*	0,93 g
Pin, huile essentielle reconstituée	0,6 g

Excipients : mélange de stéarate de propylène glycol et de glycérol (Egepe 60), huile d'arachide, eau purifiée.

Par suppositoire	*adulte*	*enfant*
Cinéole ou eucalyptol	40 mg	20 mg
Amyléine (DCF) chlorhydrate	5 mg	2,5 mg
Gaïacol liquide*	200 mg	100 mg
Pin, huile essentielle reconstituée	50 mg	25 mg

Excipients (communs) : triglycérides semi-synthétiques.
Colorant : rocou (E 160b).

* Mélange de 60 % de gaïacol pharmaceutique et 40 % de créosote de hêtre (le créosote de hêtre est composé de 10 à 15 % de phénol, 10 à 30 % de gaïacol, 10 à 30 % de créosol, 10 à 30 % de crésols, 10 à 15 % de xylénols).

DC INDICATIONS

Pommade :
Traitement d'appoint à visée décongestionnante au cours des affections respiratoires banales (rhumes, toux, bronchites simples).
Suppositoires :
Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Pommade :
Ne pas avaler.
Utiliser le dispositif doseur permettant de contrôler la quantité de pommade délivrée.
- Adulte : 1,7 g de pommade, 2 fois par jour maximum.
- Enfant de 6 à 15 ans : 1 g de pommade, 2 fois par jour maximum.
- Enfant de 30 mois à 6 ans : 1 g de pommade, une seule fois par jour.

Suppositoires :
Voie rectale.
Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.
Suppositoire adulte :
Réservé à l'adulte.
1 à 3 suppositoires adulte par jour.
L'indication ne justifie pas un traitement prolongé.
Suppositoire enfant :
Réservé à l'enfant de plus de 30 mois. Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois (cf Contre-indications).
- De 10 à 15 ans : 3 suppositoires enfant par jour.
- De 6 à 10 ans : 2 suppositoires enfant par jour.
- De 30 mois à 6 ans : 1 suppositoire enfant par jour.

Durée du traitement : limitée à 3 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Pommade :
La dose étant choisie en fonction de l'âge, étaler la pommade sur la poitrine avec le bout des doigts.
Ne pas frictionner ni masser. Ne pas recouvrir avec un linge.
Se laver les mains après application.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Pommade :
- Peau lésée.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

Suppositoires :
- Liées à la voie d'administration : antécédents récents de lésions anorectales.
- Sujet allergique aux anesthésiques locaux (amyléine).
- Suppositoire enfant :
  - Enfant de moins de 30 mois.
  - Enfant avec antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (cinéole, huile de pin) qui peuvent entraîner à doses excessives des accidents neurologiques à type de convulsions chez l'enfant et le nourrisson (cf Contre-indications).
Respecter les posologies et les durées de traitement préconisées.
Les dérivés terpéniques étant inflammables, ne pas approcher ces spécialités d'une flamme.
Pommade :
- Ne pas appliquer sur une surface étendue du corps.
- Ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.
- Ne pas appliquer chez l'enfant de moins de 30 mois.
- Respecter la posologie en fonction de l'âge et utiliser le dispositif doseur.
- En cas de réaction cutanée de type allergique ou irritatif, interrompre le traitement.
- Suspendre le traitement si la sensation de chaleur devient trop vive.

Suppositoires :
En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.
Chez l'enfant :
- Ne pas prolonger la durée de traitement au-delà de 3 jours en raison :
  - du risque d'accumulation des dérivés terpéniques (dont la cinétique de métabolisation et d'élimination n'est pas connue en raison de leur caractère lipophile) dans les tissus et le cerveau, et, en particulier, risque de troubles neurologiques ;
  - du risque d'irritations anorectales à type de brûlure.
- Ne pas dépasser les doses recommandées en raison de l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables et de troubles liés à un surdosage (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
Suppositoire enfant :
En cas d'antécédents de convulsions, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

Pommade :
- Si les symptômes persistent et/ou s'accompagnent de signes de surinfection, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.
- Éviter tout contact avec les yeux, les muqueuses et les plaies.
- Bien se laver les mains après usage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Suppositoires :

Ne pas associer à d'autres produits (médicaments ou cosmétiques) contenant des dérivés terpéniques quelle que soit la voie d'administration (orale, rectale, cutanée ou pulmonaire).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Pommade :

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas administrer ce médicament pendant la grossesse.

Suppositoires :

Il n'y a pas ou peu de données d'utilisation des dérivés terpéniques chez la femme enceinte.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas administrer ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de la toxicité neurologique potentielle des dérivés terpéniques chez les nourrissons, éviter l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de dérivés terpéniques (cinéole, huile essentielle de pin) et en cas de non-respect des doses préconisées :
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé ;
- risque de convulsions chez l'enfant et le nourrisson.

Pommade :

Possibilité de réaction allergique ou irritative.

Suppositoires :

Possibilité de troubles digestifs (nausées, vomissements).

DC SURDOSAGE

Pommade : Sensation de cuisson disparaissant à l'arrêt du traitement.

Suppositoires :
- Une utilisation répétée et prolongée peut entraîner des brûlures rectales.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques, il existe, à dose excessive, un risque d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.
- En cas d'ingestion accidentelle ou d'erreur d'administration chez l'enfant ou le nourrisson, il existe un risque de troubles neurologiques.
- Si nécessaire, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place dans une unité de soins spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Pommade : Médicament à visée décongestionnante (R : système respiratoire).

Suppositoires : Association à visée antiseptique et expectorante (R : système respiratoire).

Gaïacol : à visée expectorante.

Contient des dérivés terpéniques traditionnellement considérés comme antiseptiques des voies respiratoires (cinéole ou eucalyptol, huile essentielle de pin).

Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Suppositoires : Le cinéole (eucalyptol) est absorbé par les muqueuses du tractus gastro-intestinal. Son élimination s'effectue par voie urinaire et pulmonaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Suppositoire adulte :

On ne dispose pas à ce jour d'études précliniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Suppositoire enfant : pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930157985 (1960/98) pommade.
3400930158067 (1960/98, RCP rév 28.01.13) suppos adulte.
3400930158128 (1960/98, RCP rév 10.02.12) suppos enfant.

Non remb Séc soc.

SERP

Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

BRONCHODUAL ®

fénotérol, ipratropium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 50 µg/20 µg/dose en flacon pressurisé : Flacon de 200 doses, muni d'une valve doseuse.

COMPOSITION	*p dose*
Fénotérol (DCI) bromhydrate	50 µg
Ipratropium bromure (DCI) monohydraté exprimé en ipratropium bromure anhydre ...	20 µg

Excipients : acide citrique anhydre, eau purifiée, éthanol anhydre, tétrafluoroéthane (HFA 134a).

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.
- Prévention de l'asthme d'effort.
- Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.

Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumons nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations : dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées.
  Cette dose est généralement suffisante. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.
- Prévention de l'asthme d'effort : inhalation de 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'exercice.
- Traitement symptomatique continu dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : inhalation de 2 bouffées 2 à 4 fois par jour, réparties régulièrement dans la journée.

La dose quotidienne ne devra habituellement pas dépasser 16 bouffées par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les traitements de fond de l'asthme, Bronchodual doit être utilisé seulement en cas de besoin.

Les patients doivent être formés à une utilisation correcte de l'aérosol doseur afin de s'assurer du succès du traitement (cf Mode d'administration).

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.
- Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil.
- En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée.
- Lors de la première utilisation de l'aérosol doseur, la valve devra être amorcée en appuyant deux fois sur l'embout buccal après avoir ôté le capuchon, et cela sans inhaler les deux bouffées expulsées.
- Après avoir ôté le capuchon, le patient devra :
  - expirer profondément,
  - présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
  - commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
  - retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
  - répéter la même opération en cas de seconde inhalation,
  - replacer le capuchon protecteur après utilisation.

Le récipient n'étant pas transparent, il n'est pas possible de voir lorsqu'il est vide.
L'inhalateur délivrera 200 doses. Ensuite, la cartouche peut sembler contenir encore une petite quantité de liquide. L'inhalateur doit toutefois être remplacé, car la quantité délivrée risque d'être incorrecte.
La quantité de traitement approximative dans l'inhalateur peut être contrôlée en procédant comme suit :

- Agiter la cartouche pour savoir s'il reste du liquide.
- Vous pouvez aussi retirer la cartouche de l'embout buccal en plastique et la placer dans un récipient d'eau. Le contenu de la cartouche peut être estimé en observant sa position dans l'eau.

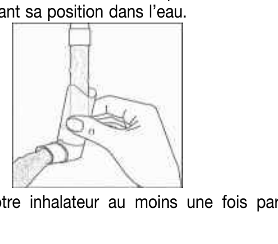

Nettoyer votre inhalateur au moins une fois par semaine.

Il est important de maintenir l'embout buccal de l'inhalateur propre, afin d'éviter l'accumulation de médicament susceptible de bloquer le pulvérisateur.

Pour le nettoyage, commencer par retirer le capuchon antipoussière, puis retirer la cartouche de l'inhalateur.

Rincer l'inhalateur abondamment à l'eau chaude jusqu'à ce qu'aucune accumulation de médicament ni de poussière ne soit visible.

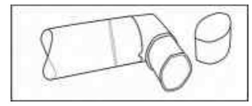

Une fois le nettoyage terminé, secouer l'inhalateur et le laisser sécher à l'air sans utiliser de système de chauffage. Lorsque l'embout buccal est sec, replacer la cartouche et le capuchon antipoussière.

L'embout buccal doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

Si l'aérosol doseur n'a pas été utilisé pendant 3 jours ou plus, la valve devra être réamorcée en appuyant une fois sur l'embout buccal sans inhaler la bouffée expulsée.

L'embout buccal de Bronchodual ne doit jamais être utilisé avec un autre aérosol doseur, et, inversement, l'aérosol doseur de Bronchodual ne doit jamais être utilisé avec un autre embout que celui fourni avec le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives, à l'atropine ou à ses dérivés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'utilisation de Bronchodual est contre-indiquée chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou une tachyarythmie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Informer le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé.

Utilisation au long cours :

Chez les patients atteints d'asthme bronchique, Bronchodual doit être utilisé uniquement en fonction des besoins. Chez les patients atteints de BPCO légère, le traitement à la demande (orienté sur les symptômes) peut être préférable à une utilisation régulière.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique.

Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques par voie inhalée.

Le patient doit dans ce cas être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

Il ne faut associer d'autres bronchodilatateurs sympathomimétiques à Bronchodual que sous surveillance médicale (cf Interactions).

Complications oculaires :

En raison de l'activité anticholinergique de l'ipratropium, la projection accidentelle de ce médicament dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projections intraoculaires de ce médicament (port de lunettes).

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après administration de Bronchodual, comme le montrent de rares cas d'urticaire, d'angio-œdème, rash, bronchospasme, œdème oro-pharyngé et anaphylaxie.

Bronchospasme paradoxal :

Comme avec les autres médicaments inhalés, Bronchodual peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal survient, Bronchodual doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Effets cardiovasculaires :

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec les sympathomimétiques, y compris Bronchodual. Les données de pharmacovigilance et de la littérature ont montré l'existence de rares cas d'ischémie myocardique associés à l'utilisation des bêta-2 mimétiques.

Les patients souffrant de maladies cardiaques sous-jacentes sévères (exemple : maladie cardiaque ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque sévère) traités par Bronchodual doivent être mis en garde et être incités à demander un avis médical en cas de douleurs thoraciques ou d'autres symptômes d'aggravation de leur maladie cardiaque.

Une attention particulière doit être accordée à l'évaluation de symptômes tels que dyspnée, douleur à la poitrine car ceux-ci peuvent être d'origine cardiaque ou respiratoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

Effets systémiques :

En présence des pathologies suivantes, Bronchodual ne peut être prescrit qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfices/risques, en particulier si les doses sont plus élevées que celles recommandées : diabète insuffisamment contrôlé, infarctus du myocarde récent, troubles organiques cardiaques ou vasculaires sévères, hyperthyroïdie, phéochromocytome, ou patient présentant des antécédents d'obstruction des voies urinaires (par exemple, un adénome prostatique ou une obstruction urétrale).

Hypokaliémie :

Le traitement par des bêta-2 mimétiques peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave (cf Surdosage). Il convient de porter une attention particulière en cas d'asthme sévère, qui peut être potentialisé par un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des glucocorticoïdes et des diurétiques. Il convient de porter une attention particulière chez les patients présentant un asthme sévère. En outre, l'hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur la fréquence cardiaque. Il est donc recommandé de surveiller la kaliémie chez de tels patients.

Complications oculaires :

Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les patients prédisposés à un glaucome par fermeture de l'angle.

Des cas isolés de complications oculaires (mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, douleur oculaire) ont été rapportés lors de la projection accidentelle de bromure d'ipratropium utilisé seul ou en association avec un bêta-2 agoniste.

Une douleur ou une gêne oculaire, une vision trouble, des images colorées associées à une rougeur conjonctivale et une congestion de la cornée peuvent être des signes d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle. En cas d'association de ces symptômes, un traitement par un collyre myotique doit être initié et un avis médical spécialisé doit être immédiatement demandé.

Trouble de la motilité gastro-intestinale :

Le bromure d'ipratropium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une mucoviscidose car ces patients peuvent être plus sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration concomitante au long cours de Bronchodual avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Par conséquent, cette association au long cours n'est pas recommandée.

Associations à prendre en compte :

L'effet bronchodilatateur de Bronchodual peut être augmenté lorsqu'il est utilisé en association avec les bêta-mimétiques, les anticholinergiques et les dérivés xanthiques (comme la théophylline),

L'administration simultanée d'autres bêta-mimétiques, d'anticholinergiques d'action systémique ainsi que de dérivés xanthiques (comme la théophylline) peut accroître les effets indésirables.

Une diminution, potentiellement grave, de la bronchodilatation peut se produire en cas d'administration concomitante de bêta-bloquants.

L'hypokaliémie induite par un agoniste bêta-2 peut être accentuée par un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticoïdes et des diurétiques. Ce phénomène doit être particulièrement pris en compte chez les patients présentant une obstruction bronchique sévère.

L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients traités par la digoxine. De plus, une hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque. Dans ces situations, il est donc recommandé de surveiller la kaliémie.

Les bêta-2 mimétiques doivent être administrés avec prudence chez des patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, en raison d'un risque de renforcement de leur effet.

L'inhalation d'anesthésiques halogénés comme l'halothane, le trichloroéthylène et l'enflurane peut augmenter la susceptibilité aux effets cardiovasculaires des bêta-mimétiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ipratropium ni du fénotérol.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'ipratropium par voie inhalée lorsqu'il est administré durant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est

préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre.
Il faut tenir compte de l'effet inhibiteur du fénotérol sur les contractions utérines.
L'utilisation de bêta-2 sympathomimétiques à la fin de la grossesse ou à hautes doses peut entraîner des effets néfastes sur le nouveau-né (tremblement, tachycardie, variation de la glycémie, hypokaliémie).

ALLAITEMENT :
Les études précliniques montrent que le bromhydrate de fénotérol est excrété dans le lait maternel. Bien qu'on ignore si l'ipratropium est excrété dans le lait maternel chez la femme, il est peu probable qu'il atteigne le nourrisson en quantité importante, surtout quand il est utilisé en aérosol. Toutefois, il faut être prudent lors de l'utilisation de Bronchodual pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol, ni pour chacun des composants utilisé seul. Les études précliniques réalisées avec les composants individuels bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol n'ont montré aucun effet indésirable sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Toutefois, les patients doivent être informés de la survenue possible d'effets indésirables à type de sensations vertigineuses, tremblements, troubles de l'accommodation, mydriase et vision trouble au cours du traitement par Bronchodual. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine. En cas d'apparition des effets indésirables mentionnés précédemment, les patients doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Un grand nombre des effets indésirables listés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et bêta-adrénergiques de Bronchodual.
Comme tous les traitements en inhalation, Bronchodual peut engendrer des symptômes d'irritation locale. Les effets indésirables ont été identifiés à partir des données d'essais cliniques et de pharmacovigilance obtenues lors de l'utilisation du médicament depuis sa mise sur le marché.
Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient la toux, la sécheresse buccale, les céphalées, les tremblements, les pharyngites, les nausées, les sensations vertigineuses, la dysphonie, la tachycardie, les palpitations, les vomissements, l'augmentation de la pression artérielle systolique et la nervosité.
Les effets indésirables sont classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :
Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles).

Terme usuel MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques *, hypersensibilité *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie *
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité
Rare	Perturbations psychologiques, agitation
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, tremblement, sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée	Hyperactivité
Affections oculaires	
Rare	Glaucome *, troubles de l'accommodation *, douleurs oculaires *, mydriase *, augmentation de la pression intraoculaire *, vision trouble *, œdème cornéen *, hyperémie conjonctivale *, vision de halo *
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie sinusale, palpitations, augmentation de la pression artérielle systolique
Rare	Diminution de la pression artérielle diastolique, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire *, ischémie myocardique *, arythmies
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Pharyngite, dysphonie
Rare	Irritation de la gorge, laryngospasme *, bronchospasme paradoxal * (il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration), bronchospasme, œdème pharyngé, sécheresse de la gorge *
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, vomissements, sécheresse de la bouche
Rare	Stomatite, glossite, troubles de la motilité gastro-intestinale *, constipation *, diarrhées, œdème buccal *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Urticaire, éruption cutanée, prurit, angio-œdème *, hypersudation *
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Rétention urinaire

* Effet secondaire non observé au cours des études cliniques sélectionnées Bronchodual. L'estimation est basée sur la limite supérieure de son intervalle de confiance 95 %, calculée à partir de la totalité des patients traités conformément à la directive européenne sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (3/4968 = 0,00060, qui correspond à la fréquence « rare »).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables.
L'emploi à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Symptômes du surdosage :
Les effets d'un surdosage de Bronchodual sont essentiellement liés au fénotérol.
Les symptômes attendus sont liés à une stimulation bêta-adrénergique excessive, les principaux étant une tachycardie, des palpitations, des tremblements, une hypertension, une hypotension, une augmentation de la pression différentielle (ou pression pulsée), des douleurs angineuses, des arythmies, des bouffées de chaleur. Une acidose métabolique et une hypokaliémie ont également été observées avec le fénotérol administré à des doses supérieures à celles recommandées dans les indications de Bronchodual.
Une surveillance de la kaliémie devra être envisagée.
Les symptômes de surdosage liés au bromure d'ipratropium (tels que bouche sèche, troubles de l'accommodation visuelle) sont légers et transitoires, du fait que la disponibilité systémique de l'ipratropium est très faible.

Traitement du surdosage :
Le traitement par Bronchodual doit être arrêté. Une surveillance de l'équilibre acido-basique et des électrolytes doit être envisagée.
Le traitement consiste à administrer des sédatifs et des tranquillisants et un traitement en soins intensifs dans les cas sévères.
Les bêtabloquants, de préférence bêta-1 sélectifs, constituent des antidotes spécifiques ; néanmoins, une éventuelle augmentation de l'obstruction bronchique doit être prise en compte et la dose de bêtabloquant doit être correctement ajustée chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de BPCO en raison du risque de déclenchement d'un bronchospasme qui peut être fatal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association à des anticholinergiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (code ATC R03AL01).
Bronchodual est une association de 2 bronchodilatateurs : un bêta-2 mimétique, le bromhydrate de fénotérol, et un anticholinergique, le bromure d'ipratropium.
Ces deux principes actifs agissent simultanément sur les deux voies de la régulation neurovégétative du tonus bronchique. Leur action spasmolytique est complémentaire et il apparaît une synergie fonctionnelle. Ainsi, l'effet relaxant est obtenu avec une très faible quantité du bêta-adrénergique et l'ajustement posologique individuel est facilité. Cette association permet :
- une intensité et une vitesse d'action bronchodilatatrice équivalente à celle d'un bêta-2 stimulant par voie inhalée administré seul ;
- une durée d'action de 5 à 6 heures.

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire possédant des propriétés anticholinergiques. Il inhibe le réflexe vagal en antagonisant l'action de l'acétylcholine. Il prévient l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca++ induite par l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques des fibres musculaires lisses bronchiques.
La libération de Ca++ a pour médiateur le système de second messager constitué d'IP3 (inositol triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).
La bronchodilatation qui suit l'inhalation de bromure d'ipratropium est majoritairement locale au niveau du site spécifique mais n'est pas systémique.
Les données précliniques et cliniques n'indiquent aucun effet néfaste du bromure d'ipratropium sur la sécrétion du mucus respiratoire, la clairance mucociliaire ou les échanges gazeux.
Le bromhydrate de fénotérol est un sympathomimétique d'action directe qui, aux doses thérapeutiques, stimule sélectivement les récepteurs bêta-2, l'action sur les récepteurs bêta-1 se produisant aux doses plus élevées. L'activation du récepteur bêta-2 entraîne une augmentation de l'AMP cyclique, résultat de l'activation de l'adénylcyclase grâce à une protéine Gs stimulatrice. Il y a phosphorylation de la protéine kinase A, d'où relaxation des cellules musculaires lisses grâce à l'ouverture de canaux potassiques activés par le calcium.
Le bromhydrate de fénotérol relaxe les muscles lisses bronchique et vasculaire lisse et protège contre les stimuli bronchostricteurs comme l'histamine, la métacholine, l'air froid et certains allergènes (réponse précoce). Après administration aiguë, il inhibe la libération de médiateurs bronchoconstricteurs et pro-inflammatoires par les mastocytes. En outre, il a été démontré une augmentation de la clairance mucociliaire après administration de doses de fénotérol (0,6 mg).
Des concentrations plasmatiques plus élevées, plus fréquemment atteintes par voie orale ou encore plus par voie intra-veineuse, inhibent la motilité utérine.
Des doses plus élevées sont associées à des effets métaboliques : lipolyse, glycogénolyse, hyperglycémie et hypokaliémie, cette dernière résultant d'une capture accrue de potassium, essentiellement dans le muscle squelettique.
Les effets bêta-adrénergiques cardiaques, tels que l'accélération de la fréquence et de la contractilité cardiaques, sont la conséquence des effets vasculaires du fénotérol : stimulation des récepteurs bêta-2 cardiaques et, à doses supra-thérapeutiques, des récepteurs bêta-1.
Comme avec les autres agents bêta-adrénergiques, des prolongations de l'espace QT ont été rapportées. Celles-ci sont discrètes et observées avec des doses plus élevées que celles recommandées pour le fénotérol aérosol doseur.
Toutefois, l'exposition systémique après administration avec un nébuliseur (flacon monodose, solution pour inhalation) pourrait être plus élevée qu'avec les doses recommandées par aérosol doseur. La significativité clinique n'a pas été établie.
Les tremblements constituent un effet fréquent des bêta-mimétiques. A la différence des effets sur le muscle lisse bronchique, les effets systémiques sur les muscles squelettiques des agonistes bêta sont sujets au développement d'une tachyphylaxie.
Chez des patients souffrant d'asthme ou de BPCO, l'efficacité de Bronchodual est supérieure à celle de chaque composant administré individuellement.

Efficacité et sécurité clinique :
Deux études (une chez des patients asthmatiques, une chez des patients BPCO) ont montré que Bronchodual est aussi efficace qu'une dose double de fénotérol administrée sans ipratropium, et mieux toléré dans les études effet-doses à progression de doses.
La rapidité d'action de Bronchodual permet son utilisation pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'effet thérapeutique de l'association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol est provoqué par une action locale dans les voies aériennes.
Les propriétés pharmacodynamiques de la bronchodilatation ne sont pas liées aux propriétés pharmacocinétiques des principes actifs de la spécialité.
Après inhalation, 10 à 39 % de la dose se déposent généralement dans les poumons, quels que soient la formulation, la technique d'inhalation et le dispositif d'inhalation, le reste de la dose délivrée se déposant dans l'embout buccal, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires (oropharynx). Une quantité similaire de la dose se dépose dans les voies respiratoires après l'inhalation par aérosol doseur pressurisé avec le gaz propulseur HFA 134a. En particulier, après l'inhalation de la solution aqueuse par l'intermédiaire de l'inhalateur Respimat ®, un dépôt pulmonaire plus de 2 fois plus élevé qu'avec l'aérosol doseur est observé expérimentalement. Le dépôt oropharyngé est diminué en conséquence et il est significativement plus faible avec l'inhalateur Respimat ® qu'avec l'aérosol doseur.
La portion de la dose qui se dépose dans les poumons atteint la circulation rapidement (en quelques minutes).
La quantité de substance active déposée dans l'oropharynx est lentement déglutie et traverse le tractus gastro-intestinal. L'exposition systémique est donc fonction à la fois des biodisponibilités orale et pulmonaire.
Aucun élément ne permet de dire que la pharmacocinétique des deux composants de l'association diffère de celle de la monosubstance.

Fénotérol (bromhydrate) :
La biodisponibilité de la fraction déglutie est faible (1,5 %).
Le taux de liaison aux protéines est de l'ordre de 40 %.
Après administration intraveineuse, le fénotérol libre et le fénotérol conjugué représentent environ respectivement 15 % et 27 % de la dose administrée dans les urines des 24 heures. Après inhalation par l'aérosol doseur Bronchodual, environ 1 % de la dose inhalée est excrété sous forme de fénotérol libre dans les urines des 24 heures. Sur la base de ces données, la biodisponibilité systémique totale des doses inhalées de bromydrate de fénotérol est estimée à 7 %.
Les paramètres cinétiques décrivant le dépôt de fénotérol ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV. Après administration intraveineuse, les courbes de la concentration plasmatique en fonction du temps peuvent être décrites par un modèle tricompartimental, dans lequel la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures. Dans ce modèle tricompartimental, le volume de distribution apparent du fénotérol à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 189 l (≃ 2,7 l/kg). Les études précliniques chez le rat ont révélé que le fénotérol et ses métabolites ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Le fénotérol a une clairance totale de 1,8 l/min et une clairance rénale de 0,27 l/min. Dans une étude d'équilibre, l'élimination rénale cumulée (2 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant la molécule mère et tous les métabolites) a représenté 65 % de la dose après l'administration intraveineuse et la radioactivité totale excrétée dans les fèces a représenté 14,8 % de la dose.
Après administration orale, la radioactivité totale excrétée dans les urines a représenté environ 39 % de la dose et la radioactivité totale excrétée dans les fèces a représenté 40,2 % de la dose en 48 heures.

Ipratropium (bromure) :
Après inhalation, l'élimination se fait essentiellement dans les fèces (70 %).
L'excrétion rénale cumulée (0 - 24 heures) de l'ipratropium (molécule mère) représente environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, moins de 1 % d'une dose orale et environ 3 à 13 % d'une dose inhalée par l'aérosol doseur Bronchodual. Sur la base de ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses orales et inhalées de bromure d'ipratropium est estimée à respectivement 2 % et 7 à 28 %. De ce fait, les portions de dose de bromure d'ipratropium dégluties ne contribuent pas de manière importante à l'exposition systémique.
Les paramètres cinétiques décrivant le devenir de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration IV. Un déclin biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observé. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 176 l (≃ 2,4 l/kg). Le médicament est lié de manière minime (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. Les études précliniques chez le rat et le chien ont révélé que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.
La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. L'ipratropium a une clairance totale de 2,3 l/min et une clairance rénale de 0,9 l/min. Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés sans doute principalement dans le foie par oxydation.
Dans une étude d'équilibre d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant la molécule mère et tous les métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation. La radioactivité totale excrétée dans les fèces a été de 6,3 % après administration intraveineuse, 88,5 % après administration orale et 69,4 % après inhalation. Concernant l'excrétion de la radioactivité liée au médicament après administration intraveineuse, l'excrétion principale s'effectue au niveau rénal. La demi-vie d'élimination de la radioactivité liée au médicament (molécule mère et métabolites) est de 3,6 heures. La liaison des principaux métabolites urinaires au récepteur muscarinique est négligeable et les métabolites doivent être considérés comme inefficaces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à dose unique conduites avec l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol menées chez la souris et le rat après administration de mélanges contenant les deux principes actifs dans la proportion de 1 pour 2,5 (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) par voie orale, intraveineuse et en inhalation ont révélé un faible niveau de toxicité aiguë. Comparativement aux composants individuels, les valeurs de la DL_{50} de l'association ont été déterminées plus par le composant bromure d'ipratropium que par le composant bromhydrate de fénotérol et rien n'indiquait l'existence d'une potentialisation.
Des études de toxicité à doses répétées ont été conduites avec l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol chez le rat (voie orale, inhalation) et le chien (voie intraveineuse, inhalation) jusqu'à 13 semaines. Il a seulement été observé des effets toxiques mineurs à des concentrations jusqu'à plusieurs centaines de fois supérieures à celles recommandées chez l'Homme. Des cicatrices myocardiques du ventricule gauche n'ont été observées que chez un chien qui avait reçu la dose maximale (84 µg/kg/jour) dans l'étude 4 semaines par voie intraveineuse. L'étude orale de

13 semaines chez le rat et l'étude par inhalation de 13 semaines chez le chien n'ont montré aucune anomalie toxicologique autre que les anomalies prévues compte tenu de la proportion de chacun des composants.

Il n'y a eu aucune indication d'une potentialisation avec l'association *versus* les composants individuels. Tous les effets indésirables observés sont bien connus pour le bromhydrate de fénotérol et le bromure d'ipratropium.

Après administration par inhalation de l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé. Aucun effet tératogène n'a non plus été observé après l'administration de bromure d'ipratropium et après l'administration par inhalation de bromhydrate de fénotérol. Après administration orale, à des doses > 25 mg/kg/jour (lapin) et > 38,5 mg/kg/jour (souris), le bromhydrate de fénotérol a entraîné une augmentation du taux de malformations. Les malformations observées sont considérées comme un effet de classe des bêta-agonistes.

La fertilité n'a pas été altérée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 90 mg/kg/jour de bromure d'ipratropium et jusqu'à 40 mg/kg/jour de bromhydrate de fénotérol.

Aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée avec l'association. Des tests effectués in vitro et in vivo montrent que ni le bromhydrate de fénotérol ni le bromure d'ipratropium n'ont de potentiel mutagène.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'association. Aucun effet tumorigène ou cancérogène n'a été démontré dans les études à long terme conduites chez la souris et le rat avec le bromure d'ipratropium. En ce qui concerne le bromhydrate de fénotérol, aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée après l'administration orale (souris, 18 mois, rat, 24 mois) et après l'administration par inhalation (rat, 24 mois). A des doses orales de 25 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des léiomyomes utérins avec une activité mitotique variable chez la souris et des léiomyomes du mésovarium chez le rat a été observée. Ces observations sont des effets reconnus dus à l'action locale des agents bêta-adrénergiques sur les cellules musculaires lisses de l'utérus chez la souris et le rat. Compte tenu du stade actuel des recherches, ces résultats ne sont pas applicables à l'homme. Toutes les autres tumeurs observées ont été considérées comme des types courants de tumeurs se produisant spontanément dans les souches utilisées, et leur incidence n'a pas augmenté de manière biologiquement importante à la suite du traitement par le bromhydrate de fénotérol.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans en zones climatiques I et II.

Récipient sous pression : à protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer ou brûler même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936086999 (2003, RCP rév 30.12.16).

Prix : 8,15 € (flacon 200 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

BRONCHOKOD ® BRONCHOKOD ® SANS SUCRE

carbocistéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Bronchokod :

Sirop adulte : Flacon de 250 ml.

Sirop enfant à 2 % : Flacon de 125 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml graduée à 2,5 ml.

Bronchokod sans sucre :

Solution buvable adulte à 5 % édulcorée à la saccharine sodique : Flacon de 250 ml.

Solution buvable enfant à 2 % édulcorée à la saccharine sodique : Flacon de 125 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml graduée à 2,5 ml.

COMPOSITION

Bronchokod :

Sirop adulte :	*p c à s*
Carbocistéine (DCI)	750 mg
Sirop enfant :	*p c mes*
Carbocistéine (DCI)	100 mg

Excipients (communs) : saccharose, arôme caramel, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) ; saccharose (sucre) [6 g/c à s (sirop ad) ; 3,5 g/c mes (sirop enf)] ; sodium [97,05 mg/c à s (sirop ad) ; 12,88 mg/c mes (sirop enf)].

Bronchokod sans sucre :

Solution buvable adulte :	*p c à s*
Carbocistéine (DCI)	750 mg
Solution buvable enfant :	*p c mes*
Carbocistéine (DCI)	100 mg

Excipients (communs) : saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), hydroxyéthylcellulose sodique, composition aromatique*, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

* Rhum, miel cacao, orange, cerise, feuille de langue de cerf, fèves tonka, réglisse, vanilline, éthylvanilline, maltol, acétylméthylcarbinol, acétate d'éthyle, colorant caramel, propylèneglycol ; éthanol (41 % v/v).

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), sodium (99,45 mg/c à s [sirop ad] ; 13,70 mg/c mes [sirop enf]), éthanol (0,796 % de volume d'éthanol, soit jusqu'à 285 mg d'éthanol par dose journalière maximale [sirop ad] ; quantités inférieures à 100 mg par dose journalière maximale [sirop enf]).

DC INDICATIONS

Bronchokod adulte et Bronchokod sans sucre adulte : Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

Bronchokod enfant et Bronchokod sans sucre enfant : Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment aux cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Bronchokod sans sucre est adapté aux patients suivant un régime hypoglucidique ou hypocalorique.

Bronchokod adulte et Bronchokod sans sucre adulte :
Réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

1 cuillère à soupe de 15 ml contient 750 mg de carbocistéine.

La posologie usuelle est de 750 mg par prise, à raison de 3 prises par jour, soit 1 cuillère à soupe (15 ml) 3 fois par jour.

Durée du traitement :

Elle doit être brève et ne pas excéder 5 jours.

Bronchokod enfant et Bronchokod sans sucre enfant : 1 cuillère-mesure (ou une cuillère à café) de 5 ml contient 100 mg de carbocistéine.

Population pédiatrique :

- Enfant de 2 à 5 ans : 200 mg par jour, répartis en 2 prises, soit 1 cuillère-mesure de 5 ml (ou une cuillère à café de 5 ml) 2 fois par jour.
- Enfant de plus de 5 ans : 300 mg par jour, répartis en 3 prises, soit 1 cuillère-mesure de 5 ml (ou une cuillère à café de 5 ml) 3 fois par jour.

Durée du traitement :

Elle doit être brève, de 8 à 10 jours (Bronchokod enfant), ne dépassera pas 8 à 10 jours sans avis médical (Bronchokod sans sucre enfant).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants (notamment au parahydroxybenzoate de méthyle et autres sels de parahydroxybenzoate) mentionnés à la rubrique Composition.

Bronchokod enfant et Bronchokod sans sucre enfant :

- Nourrisson (moins de 2 ans) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
- Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).
- Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.
- Bronchokod adulte et Bronchokod enfant : ces médicaments contiennent du saccharose (cf Composition). Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La prudence est recommandée chez les sujets âgés, chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux, ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments susceptibles de provoquer des saignements gastro-intestinaux.
- En cas d'apparition de ces saignements, les patients doivent arrêter le traitement.
- Présence de saccharose (sucre) :
  - Bronchokod adulte : ce médicament contient 6 g de saccharose par cuillère à soupe de 15 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
  - Bronchokod enfant : en cas de diabète ou de régime pauvre en sucre, tenir compte de l'apport de 3,5 g de saccharose par cuillère-mesure.
- Présence de sodium :
  - Bronchokod adulte : ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 97,05 mg de sodium par cuillère à soupe (15 ml) de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  - Bronchokod enfant : ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 12,88 mg de sodium par 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  - Bronchokod sans sucre adulte : ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 99,45 mg de sodium par cuillère à soupe (15 ml) de solution buvable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  - Bronchokod sans sucre enfant : ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 13,70 mg de sodium par 5 ml de solution buvable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Présence de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : Ces médicaments contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Présence d'éthanol :
  - Bronchokod sans sucre adulte : ce médicament contient 0,796 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 285 mg d'éthanol par dose journalière maximale, ce qui équivaut à 7,16 ml de bière ou 2,98 ml de vin maximum par jour. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
  - Bronchokod sans sucre enfant : ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose journalière maximale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la carbocistéine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de la carbocistéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel.

Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles gastro-intestinaux (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.
- Saignements gastro-intestinaux. Il est recommandé d'arrêter le traitement.
- Possibilité de réactions cutanées allergiques telles que urticaire, angiœdème, prurit, éruption érythémateuse.
- Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.
- Cas isolés de dermatoses bulleuses telles que syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.
- En raison de la présence de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), risque de réactions allergiques éventuellement retardées.

Bronchokod enfant et Bronchokod sans sucre enfant :

- Risque de surencombrement bronchique chez le nourrisson (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique (code ATC : R05CB03 ; R : système respiratoire).

La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La carbocistéine, après administration par voie orale, est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.

Biotransformation :

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Son élimination et celle de ses métabolites se font essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400941520372 (1982, RCP rév 02.10.17) sirop ad.
3400932418626 (1980, RCP rév 12.09.16) sirop enf.
3400941520433 (1984, RCP rév 02.10.17) sol buv ad.
3400932715213 (1984, RCP rév 02.10.17) sol buv enf.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

BRONCHOKOD ® ADULTE SANS SUCRE CARAMEL VANILLE

carbocistéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 750 mg/10 ml édulcorée à la saccharine sodique, au sorbitol et au maltitol liquide : Sachet-dose de 10 ml, boîte de 15.

COMPOSITION	*p sach*
Carbocistéine (DCI)	750 mg

Excipients : saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), hydroxyéthylcellulose, arôme caramel/vanille*, sorbitol liquide (non cristallisable), maltitol liquide, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

* Composition de l'arôme caramel/vanille : acétyl-méthylcarbinol, benzaldéhyde, arôme caramel naturel, distillat de cacao, extrait de café, diacétyle, éthanol, éthyle vanilline, extrait de fenugrec, sirop de glucose, glycérol, maltol, extrait de reine des prés, mintlactone, gamma-nonalactone, pipéronal (héliotropine), propylène glycol, vanilline, eau.

Teneur en sodium : 97,5 mg (4,24 mmol)/sachet.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

1 sachet de 10 ml contient 750 mg de carbocistéine.

La posologie usuelle est de 750 mg par prise à raison de 3 prises par jour, soit 1 sachet, 3 fois par jour.

Ce médicament est adapté aux patients suivant un régime hypoglucidique ou hypocalorique.

Durée du traitement : elle doit être brève et ne pas excéder 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du maltitol liquide et du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée chez les sujets âgés, chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux, ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments susceptibles de provoquer des saignements gastro-intestinaux.

En cas d'apparition de ces saignements les patients doivent arrêter le traitement.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 97,5 mg (4,24 mmol) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances

responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la carbocistéine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de la carbocistéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel.
Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles gastro-intestinaux (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées) ; Il est alors conseillé de réduire la dose.
Saignements gastro-intestinaux. Il est recommandé d'arrêter le traitement.
Possibilité de réactions cutanées allergiques telles que urticaire, angio-œdème, prurit, éruption érythémateuse. Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés. Cas isolés de dermatoses bulleuses telles que syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique, code ATC : R05CB03. (R : système respiratoire).
La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La carbocistéine, après administration par voie orale, est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 heures.
La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Son élimination et celle de ses métabolites se font essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400939990859 (2010, RCP rév 02.10.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

BRONCOCLAR® ADULTE sirop
carbocistéine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Sirop adulte : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION *p c à s*
Carbocistéine (DCI) .... 750 mg
Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, solution de saccharose, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Arôme :* caramel (caramel, résinoïde de fenugrec, méthylcyclopenténolone hydratée, maltol, acide butyrique, héliotropine, diacétyle, éthylvanilline, vanilline, propylèneglycol, eau distillée).
Teneur en saccharose : 6 g/c à s.

DC INDICATIONS
Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
POSOLOGIE :
1 cuillère à soupe de 15 ml contient 750 mg de carbocistéine.
3 prises de 750 mg par jour, soit 1 cuillère à soupe 3 fois par jour.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
Ce médicament contient 6 g de saccharose par cuillère à soupe, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En cas d'allaitement, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : mucolytique (R : système respiratoire).
La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La carbocistéine après administration par voie orale est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.
La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C, dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933328085 (1990, RCP rév 23.09.11).
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

BRUFEN®
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 400 mg (blanc) *:* Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Ibuprofène .... 400 mg
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc, Opaspray blanc M-1-7111B (hypromellose, dioxyde de titane (E171)).

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au :
- *traitement symptomatique au long cours :*
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses ;
- *traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :*
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - arthroses,
  - arthrites microcristallines,
  - lombalgies,
  - radiculalgies,
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ;
- *dysménorrhées après recherche étiologique ;*
- *traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau.
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
- Indications rhumatologiques :
  - traitement d'attaque : 2 comprimés à 400 mg, 3 fois par jour, soit 2400 mg par jour ;
  - traitement d'entretien : 1 comprimé à 400 mg, 3 à 4 fois par jour, soit 1200 à 1600 mg par jour.
- Dysménorrhée : 1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 4 comprimés à 400 mg par jour (soit 1600 mg par jour).
- Affections douloureuses et/ou états fébriles : 1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

Fréquence et moment d'administration :
Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas.
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- A partir du 6e mois de grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Ulcère gastro-duodénal en évolution.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Lupus érythémateux disséminé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
  L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
  En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
- Sujet âgé : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre.
- L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).
- En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés. En cas d'insuffisance cardiaque sévère, une aggravation de l'état du malade peut survenir.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

DC INTERACTIONS
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Autres AINS :
  Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (1 g par prise et/ou 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou 3 g par jour) :
  Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux :
  Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'acénocoumarol, l'apixaban, l'argatroban, le dabigatran, la fluindione, la phénindione, le rivaroxaban et le tioclomarol.
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :
  Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium :
  Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
  Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) :
  Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min :
  Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
  Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus :
  Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :
  Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
  Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) :
  Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
  Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- Pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale :
  Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
  Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil :
  Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Voriconazole, fluconazole :
  Augmentation des concentrations plasmatiques d'ibuprofène par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antifongique. Surveillance clinique et éventuellement diminution de la posologie d'ibuprofène pendant l'association.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) :
  Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
  De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :
  Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) :
  Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
- Déférasirox :
  Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
  Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) :
  Augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à :
  - une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke.

Effets sur le système nerveux central :

- L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par un lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AE01 ; M : muscle et squelette).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique ;
- propriété antipyrétique ;
- propriété anti-inflammatoire ;
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (C_{max} : 30,3 ± 4,7 µg/ml pour la dose de 400 mg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Excrétion :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936225701 (2003 rév 27.04.17).

Prix : 2,20 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

BRULEX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 30 g.

COMPOSITION	p 100 g
Oxyde de zinc	5,0000 g
Phénazone	0,5000 g
Phénol	0,0300 g
Salicylate de sodium	0,0036 g
Baume du Pérou	1,0000 g

Excipients : glycérol, carbonate de sodium décahydraté, benzoate de sodium, lévomenthol, eau purifiée, alcool, lanoline (graisse de laine), vaseline.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faible étendue.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 2 applications par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Sensibilisation à l'un des constituants du produit (graisse de laine ou lanoline, baume du Pérou, phénol...).
- Dermatose infectée.

Lié à la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques :

- Nourrisson de moins de 30 mois.
- Enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Cette spécialité contient, en tant qu'excipients, des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :

- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ;
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.

En raison de la présence de benzoate de sodium, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Eczéma de contact.

En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :

- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, risque d'accident neurologique à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, et possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : protecteur cutané (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934111693 (1973/96, RCP rév 25.11.10).

Non remb Séc soc.

Laboratoire BAILLY-CREAT
Chemin de Nuisement. 28509 Vernouillet cdx
Tél : 02 37 65 86 20. Fax : 02 37 46 38 87

BUCCOBET ®

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer à 0,1 mg (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	p cp
Bétaméthasone	0,1 mg

(soit en bétaméthasone valérate : 0,122 mg/cp)

Excipients : lactose monohydraté, gomme arabique, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement local des inflammations de la muqueuse buccale et de l'oropharynx.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

5 à 10 comprimés par jour, en répartissant les prises. Sucer lentement les comprimés sans les croquer, ni les avaler, jusqu'au délitement complet.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Lésions buccales d'origine virale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Compte tenu de l'utilisation en traitement local et des conditions normales d'utilisation, le passage systémique du valérate de bétaméthasone, s'il existe, est faible. Les effets indésirables liés à la corticothérapie par voie générale sont peu vraisemblables.

Le traitement local anti-inflammatoire ne doit pas dispenser d'une recherche étiologique et d'un éventuel traitement spécifique, notamment antibactérien ou antifongique.

En cas de persistance des symptômes au-delà de 10 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Aux doses recommandées, la bétaméthasone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre, bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT : Les corticoïdes, passant dans le lait maternel, sont à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de candidose buccopharyngée, cédant à un traitement antifongique local.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticostéroïde (R : système respiratoire).

Valérate de bétaméthasone : glucocorticoïde de synthèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937414708 (1968/96, RCP rév 27.07.17).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : SCA Pharma.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

BUCCOLAM ®

midazolam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buccale à 2,5 mg (incolore limpide) : Seringues préremplies pour administration orale de 0,5 ml, emballées dans un tube de protection portant une étiquette jaune, boîte de 4.

Solution buccale à 5 mg (incolore limpide) : Seringues préremplies pour administration orale de 1 ml, emballées dans un tube de protection portant une étiquette bleue, boîte de 4.

Solution buccale à 7,5 mg (incolore limpide) : Seringues préremplies pour administration orale de 1,5 ml, emballées dans un tube de protection portant une étiquette mauve, boîte de 4.

Solution buccale à 10 mg (incolore limpide) : Seringues préremplies pour administration orale de 2 ml, emballées dans un tube de protection portant une étiquette orange, boîte de 4.

COMPOSITION		p seringue
Midazolam (DCI) chlorhydrate exprimé en midazolam		2,5 mg
	ou	5 mg
	ou	7,5 mg
	ou	10 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, eau ppi, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH et la transformation du midazolam en sel chlorhydrate), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

pH : 2,9 à 3,7.

DC INDICATIONS

Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans).

Buccolam ne doit être utilisé par les parents/accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait.

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. Cf Posologie/Mode d'administration.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses habituelles sont indiquées ci-dessous.

Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	2,5 mg	Jaune
> 6 mois à < 1 an	2,5 mg	Jaune
1 an à < 5 ans	5 mg	Bleue
5 ans à < 10 ans	7,5 mg	Mauve
10 ans à < 18 ans	10 mg	Orange

Les accompagnants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement et la seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient.

Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable (cf Pharmacocinétique).

Populations particulières :

- Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est nécessaire ; cependant, Buccolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique car l'élimination du midazolam peut être retardée et ses effets prolongés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique : l'insuffisance hépatique diminue la clairance du midazolam avec pour conséquence un allongement de la demi-vie terminale. Les effets cliniques peuvent donc être plus puissants et prolongés et, de ce fait, une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée après l'administration de midazolam chez des patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Buccolam est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
- Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Buccolam est administré par voie buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. L'insertion de la seringue dans le larynx ou la trachée doit être évitée pour prévenir une aspiration accidentelle de la solution. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), la moitié de la dose environ doit être administrée lentement d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

Pour les instructions détaillées concernant le mode d'administration du médicament, cf Modalités manipulation/élimination.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Ne pas fixer une aiguille, une tubulure intraveineuse ou un autre dispositif pour administration parentérale sur la seringue pour administration orale.

Buccolam ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Avant utilisation, retirer le capuchon de la seringue pour administration orale pour éviter tout risque d'étouffement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux benzodiazépines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance respiratoire :

Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique car il peut exacerber une dépression respiratoire.

Enfants âgés de 3 à 6 mois :

Du fait du rapport métabolite/molécule mère élevé chez les jeunes enfants, le risque de dépression respiratoire différée due aux concentrations élevées du métabolite actif chez les enfants de 3 à 6 mois ne peut pas être exclu. Par conséquent, chez les enfants de 3 à 6 mois, Buccolam ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de santé lorsqu'un équipement de réanimation est disponible, que la fonction respiratoire peut être surveillée et qu'un équipement d'assistance respiratoire est disponible en cas de besoin.

Diminution de l'élimination du midazolam :

Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque. Le midazolam peut s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance hépatique, tandis que sa clairance peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque.

Utilisation concomitante avec d'autres benzodiazépines :

Les patients en mauvais état général sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central (SNC) et des doses plus faibles peuvent donc s'avérer nécessaires.

Antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie :

Le midazolam doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Amnésie :

Le midazolam peut provoquer une amnésie antérograde.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le midazolam est métabolisé par le CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et donc les effets du midazolam, ce qui nécessite des adaptations de la dose en conséquence. Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sont plus prononcées avec le midazolam oral qu'avec les formulations buccales ou parentérales car les isoenzymes CYP34A sont également présentes dans les voies digestives hautes. Après une administration buccale, seule la clairance systémique est affectée. Après administration d'une dose unique de midazolam par voie buccale, la conséquence sur l'effet clinique maximal due à l'inhibition du CYP3A4 est mineure tandis que la durée de l'effet peut être prolongée. Par conséquent, une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée en cas d'administration de midazolam avec un inhibiteur du CYP3A4, même après une dose unique.

Anesthésiques et antalgiques opiacés :

Le fentanyl peut diminuer la clairance du midazolam.

Antiépileptiques :

L'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire ou cardiovasculaire. Le midazolam peut interagir avec les autres médicaments métabolisés par voie hépatique, par exemple la phénytoïne, et entraîner une potentialisation des effets.

Inhibiteurs calciques :

Le diltiazem et le vérapamil diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions.

Antiulcéreux :

La cimétidine, la ranitidine et l'oméprazole diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions.

Xanthines :

Les xanthines accélèrent le métabolisme du midazolam et des autres benzodiazépines.

Médicaments dopaminergiques :

Le midazolam peut entraîner une inhibition de la lévodopa.

Myorelaxants (par exemple baclofène) :

Le midazolam peut entraîner une potentialisation des myorelaxants, avec une majoration des effets dépresseurs du SNC.

Nabilone :

L'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire et cardiovasculaire.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4 :

Après administration de midazolam par voie buccale, les interactions médicamenteuses sont probablement similaires à celles observées avec le midazolam administré par voie intraveineuse plutôt que par voie orale.

Aliments :

Le jus de pamplemousse diminue l'élimination du midazolam et potentialise son action.

Antifongiques azolés :

- Le kétoconazole a multiplié par 5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux tandis que la demi-vie terminale a été multipliée par 3 environ.
- Le voriconazole a multiplié par 3 l'exposition au midazolam intraveineux tandis que la demi-vie d'élimination a été multipliée par 3 environ.
- Le fluconazole et l'itraconazole ont multiplié par 2 à 3 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux et la demi-vie terminale a été multipliée par 2,4 pour l'itraconazole et par 1,5 pour le fluconazole.
- Le posaconazole a multiplié par 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux.

Antibiotiques macrolides :

- L'érythromycine a multiplié par 1,6 à 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 1,8 de sa demi-vie terminale.
- La clarithromycine a multiplié par 2,5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 2 de sa demi-vie terminale.

Inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'association avec des inhibiteurs de la protéase (par exemple saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH) peut entraîner une augmentation importante de la concentration de midazolam. Après administration concomitante avec le lopinavir amplifié par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été multipliées par 5,4, avec une augmentation similaire de la demi-vie terminale.

Inhibiteurs calciques :

Après administration d'une dose unique de diltiazem, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été augmentées d'environ 25 % et la demi-vie terminale a été prolongée de 43 %.

Autres médicaments :

L'atorvastatine a multiplié par 1,4 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux par rapport au groupe témoin.

Médicaments inducteurs du CYP3A4 :

Rifampicine :

La rifampicine administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué d'environ 60 % les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux. La demi-vie terminale a été réduite d'environ 50 à 60 %.

Plantes :

- Le millepertuis a diminué d'environ 20 à 40 % les concentrations plasmatiques de midazolam, avec une diminution de la demi-vie terminale d'environ 15 à 17 %. L'effet d'induction du CYP3A4 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis particulier.

Interactions médicamenteuses (IAM) pharmacodynamiques :

La coadministration de midazolam avec d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques et dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, est susceptible d'augmenter la sédation et la dépression respiratoire.

Ces médicaments incluent par exemple les opiacés (utilisés sous forme d'antalgiques, d'antitussifs ou de traitements substitutifs), les neuroleptiques, les autres benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques, les barbituriques, le propofol, la kétamine, l'étomidate, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H_1 de première génération et les antihypertenseurs centraux.

L'alcool (y compris les médicaments contenant de l'alcool) peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. La consommation d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques inhalés.

L'effet des inhibiteurs du CYP3A4 peut être plus important chez les nourrissons puisqu'une partie de la dose buccale est probablement avalée et absorbée au niveau de l'appareil digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du midazolam chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, mais une toxicité pour le fœtus a été observée chez l'homme, comme avec les autres benzodiazépines. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du midazolam pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

L'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail peut entraîner des effets indésirables maternels ou fœtaux (risque d'aspiration des liquides et du contenu de l'estomac pendant le travail chez la mère, irrégularités de la fréquence cardiaque chez le fœtus, hypotonie, difficultés de succion, hypothermie et dépression respiratoire chez le nouveau-né).

Le midazolam peut être administré pendant la grossesse en cas de nécessité absolue. Le risque pour le nouveau-né doit être pris en compte en cas d'administration de midazolam pendant le troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le midazolam est excrété en faibles quantités (0,6 %) dans le lait maternel humain. Par conséquent l'allaitement ne doit pas nécessairement être interrompu après une dose unique de midazolam.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence une diminution de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le midazolam a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La sédation, l'amnésie, la diminution de l'attention et l'altération de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire, à rouler en bicyclette ou à utiliser des machines. Le patient doit être averti qu'il ne doit pas conduire ou utiliser une machine après l'administration de midazolam tant qu'il n'a pas complètement récupéré.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les études cliniques publiées montrent que le midazolam par voie buccale a été administré chez environ 443 enfants présentant des crises convulsives. Une dépression respiratoire survient à une fréquence allant jusqu'à 5 %, c'est une complication connue des crises convulsives mais elle est également associée aux midazolam. Un épisode de prurit a été jugé comme ayant une relation possible avec l'administration de midazolam par voie buccale.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables qui ont été rapportés après l'administration de midazolam par voie buccale chez des enfants dans les études cliniques.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10, peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100, très rare : < 1/10 000.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Très rare	Agressivité*, agitation*, colère*, état confusionnel*, humeur euphorique*, hallucinations*, hostilité*, mouvements involontaires*, violences physiques*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire
Très rare	Amnésie antérograde*, ataxie*, étourdissements*, céphalées*, réactions convulsives paradoxales*
Affections cardiaques	
Très rare	Bradycardie*, arrêt cardiaque*, hypotension*, vasodilatation*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Apnée*, dyspnée*, laryngospasme*, arrêt respiratoire*
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées et vomissements
Très rare	Constipation*, sécheresse buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée et urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très rare	Fatigue*, hoquet*

* Ces effets indésirables ont été rapportés après l'administration de midazolam par voie injectable chez des enfants et/ou des adultes, ce qui peut être pertinent pour l'administration buccale.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Un risque accru de chutes et de fractures a été rapporté chez des patients âgés recevant des benzodiazépines.

Des événements potentiellement fatals sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, en particulier en cas d'administration de doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage de midazolam peut engager le pronostic vital si le patient présente une insuffisance respiratoire ou cardiaque préexistante, ou si le médicament est associé à d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool).

Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas bénins, les symptômes sont la somnolence, la confusion mentale et la léthargie ; dans les cas plus graves, les symptômes peuvent être l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, la dépression respiratoire, rarement le coma et très rarement le décès.

Conduite à tenir :

Pour le traitement d'un surdosage de tout médicament, il convient de tenir compte du fait que le patient peut avoir pris plusieurs produits.

En cas de surdosage de midazolam oral, la conduite à tenir consiste à induire les vomissements (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient ou à pratiquer un lavage gastrique en protégeant les voies respiratoires si le patient est inconscient. Si le lavage gastrique n'est pas efficace, du charbon activé doit être administré pour diminuer l'absorption. Les fonctions respiratoire et cardiovasculaire doivent être surveillées étroitement dans un service de soins intensifs.

L'administration de flumazénil à titre d'antidote peut être utile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, dérivés de la benzodiazépine, (code ATC : N05CD08).

Mécanisme d'action :

Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile faiblement soluble dans l'eau. La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet au midazolam de former le sel chlorhydrate avec les acides. Ils produisent une solution stable adaptée à l'administration buccale.

Effets pharmacodynamiques :
L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par une durée courte en raison d'un métabolisme rapide. Le midazolam a un effet anticonvulsivant. Il exerce également des effets sédatifs et hypnotiques prononcés et des effets anxiolytiques et myorelaxants.
Efficacité et sécurité cliniques :
Dans quatre études contrôlées *versus* diazépam administré par voie intrarectale et une étude *versus* diazépam intraveineux menées chez 688 enfants au total, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes suivant l'administration a été observée chez 65 % à 78 % des enfants recevant le midazolam par voie buccale. En outre, dans deux des études, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes sans récidive dans l'heure suivant l'administration a été observée chez 56 % à 70 % des enfants. La fréquence et la sévérité des effets indésirables rapportés pour le midazolam par voie buccale dans les études cliniques publiées ont été similaires à celles des effets indésirables rapportés dans le groupe comparateur recevant le diazépam par voie intrarectale.
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Buccolam dans le sous-groupe de la population pédiatrique âgée de moins de 3 mois au motif que ce médicament n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants chez ces patients pédiatriques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les paramètres pharmacocinétiques simulés pour la posologie recommandée chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans, basés sur une étude pharmacocinétique de population, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Dose	Age	Paramètre	Moyenne	ET
2,5 mg	3 mois < 1 an	$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng x h/ml) Cmax (ng/ml)	168 104	98 46
5 mg	1 an < 5 ans	$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng x h/ml) Cmax (ng/ml)	242 148	116 62
7,5 mg	5 ans < 10 ans	$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng x h/ml) Cmax (ng/ml)	254 140	136 60
10 mg	10 ans < 18 ans	$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng x h/ml) Cmax (ng/ml)	189 87	96 44

Absorption :
Après administration buccale, le midazolam est absorbé rapidement. Chez l'enfant, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes. La biodisponibilité absolue du midazolam administré par voie buccale est d'environ 75 % chez l'adulte. La biodisponibilité du midazolam administré par voie buccale a été estimée à 87 % chez les enfants présentant un paludisme sévère et des convulsions.
Distribution :
Le midazolam est très lipophile et fortement distribué. Après administration buccale, le volume de distribution à l'état d'équilibre est estimé à 5,3 l/kg.
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 96 à 98 %, essentiellement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalorachidien est lent et non significatif. Chez l'être humain, le midazolam traverse lentement la barrière placentaire et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam sont retrouvées dans le lait maternel.
Biotransformation :
Le midazolam est presque totalement éliminé par biotransformation. La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60 %. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le principal métabolite urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxy-midazolam. Après administration buccale chez l'enfant, le rapport de l'aire sous la courbe de l'alpha-hydroxy-midazolam par rapport au midazolam est de 0,46.
Une étude pharmacocinétique de population a montré que les concentrations du métabolite sont plus élevées chez les jeunes enfants que chez les patients pédiatriques plus âgés et sont donc susceptibles d'avoir plus d'influence chez les enfants que chez les adultes.
Élimination :
Après administration buccale, la clairance plasmatique du midazolam est de 30 ml/kg/min chez l'enfant. Les demi-vies d'élimination initiale et terminale sont respectivement de 27 et 204 minutes. Le midazolam est éliminé essentiellement par voie rénale (60 à 80 % de la dose injectée) et récupéré sous forme d'alpha-hydroxy-midazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose est retrouvé dans les urines sous forme inchangée.
Pharmacocinétique chez les populations particulières :
- Patients obèses : la demi-vie moyenne est plus longue chez les patients obèses que chez les patients non obèses (5,9 heures *versus* 2,3 heures). Cela est dû à une augmentation d'environ 50 % du volume de distribution corrigé pour le poids corporel total. La clairance n'est pas significativement différente chez les patients obèses ou non.
- Insuffisance hépatique : chez les patients présentant une cirrhose, la demi-vie d'élimination peut être plus longue et la clairance plus faible que celles observées chez les volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale :
  La demi-vie d'élimination est similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et chez les volontaires sains.
  La demi-vie du midazolam est prolongée jusqu'à six fois chez les patients en état critique.
- Insuffisance cardiaque : la demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive que chez les volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Exposition après une seconde dose administrée au cours du même épisode convulsif :
Les données d'exposition simulée montrent que l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) totale est multipliée par 2 environ lorsqu'une seconde dose est administrée 10, 30 et 60 minutes après la première dose. Une seconde dose administrée à 10 minutes entraîne une multiplication significative de la Cmax moyenne par 1,7 à 1,9. A 30 minutes et 60 minutes, une élimination significative du midazolam est déjà survenue et l'augmentation de la Cmax moyenne est donc moins prononcée : multiplication par 1,3 à 1,6 et 1,2 à 1,5 respectivement (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé dans une étude de la fertilité chez le rat au cours de laquelle les animaux ont reçu jusqu'à dix fois la dose utilisée en clinique.
Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 18 mois.
Conserver la seringue pour administration orale dans le tube en plastique de protection.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Administration de Buccolam :
Buccolam ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
Étapes 1 et 2 :

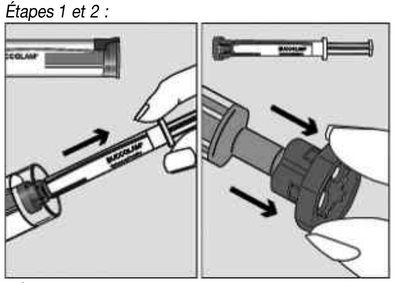

- Étape 1 :
  Tout en tenant le tube en plastique, briser la bague d'inviolabilité à une extrémité et retirer le capuchon. Sortir la seringue du tube.
- Étape 2 :
  Retirer le capuchon rouge de l'embout de la seringue et l'éliminer en toute sécurité.

Étapes 3 et 4 :

- Étape 3 :
  Pincer délicatement la joue de l'enfant entre le pouce et l'index et tirer doucement vers l'arrière. Insérer l'embout de la seringue à l'arrière de l'espace entre la joue et la gencive inférieure.
- Étape 4 :
  Appuyer lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce qu'il s'arrête.
  La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue (cavité buccale).
  Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), la moitié de la dose environ doit être administrée lentement d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.
Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999). Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.
Ces dispositions ne s'appliquent pas aux prescriptions exécutées dans les structures approvisionnées par une pharmacie à usage intérieur.
AMM EU /1/11/709/001 ; CIP 3400922108421 (RCP rév 26.05.16) 2,5 mg.
EU /1/11/709/002 ; CIP3400922108599 (RCP rév 26.05.16) 5 mg.
EU /1/11/709/003 ; CIP3400922108650 (RCP rév 26.05.16) 7,5 mg.
EU /1/11/709/004 ; CIP3400922108711 (RCP rév 26.05.16) 10 mg.
Prix : 84,23 € (4 ser à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg).
Remb Sec soc à 65 % chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 6 mois à moins de 18 ans).
Chez le nourrisson de 3 à 6 mois : le traitement doit être administré en milieu hospitalier.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Shire Services BVBA, rue Montoyer 47, 1000 Bruxelles, Belgique.
Exploitant :

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

BURINEX ®
bumétanide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 1 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Solution injectable IV à 2 mg/4 ml : Ampoules autocassables de 4 ml, boîte de 5.

COMPOSITION
Comprimé : *p cp*
Bumétanide (DCI) .... 1 mg
ou 5 mg
Excipients (communs) : amidon de maïs, lactose, povidone, polysorbate 80, silice colloïdale, agar-agar, talc, stéarate de magnésium.

Solution injectable : *p amp*
Bumétanide (DCI) .... 2 mg
Excipients : xylitol, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS
Comprimé à 1 mg :
Œdèmes d'origine rénale, œdèmes d'origine hépatique, insuffisance cardiaque.
Comprimé à 5 mg :
Insuffisance rénale aiguë et chronique ; insuffisance cardiaque sévère non contrôlée par la prescription initiale du bumétanide en comprimé à 1 mg.
Solution injectable IV :
- Insuffisance cardiaque sévère, y compris œdème aigu du poumon.
- Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de :
  - encéphalopathie hypertensive,
  - décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.
- Rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale, cirrhotique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Burinex peut être utilisé par voie orale ou parentérale (administration IV ou en perfusion).
La voie orale est choisie pour les traitements ambulatoires et au long cours.
La voie parentérale est choisie dans les cas d'urgence lorsque l'on veut obtenir un effet intense et rapide ou lorsque la possibilité d'absorption gastro-intestinale est réduite.
Comprimé à 1 mg :
- Œdèmes d'origine rénale et hépatique, insuffisance cardiaque : 1 à 3 comprimés à 1 mg par jour.

CTJ : 0,16 € à 0,47 €.
Comprimé à 5 mg :
- insuffisance rénale aiguë et chronique : 1 à 4 comprimés à 5 mg par jour ;
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée par la prescription initiale du bumétanide en comprimé à 1 mg : 1 à 2 comprimés à 5 mg par jour en une prise ;

CTJ : 0,60 € à 2,40 €.
Avaler les comprimés avec un demi-verre d'eau.
Solution injectable IV :
- insuffisance cardiaque sévère : 0,5 à 2 mg/jour et plus si nécessaire par voie IV ;
  CTJ : 1,60 €.
- œdème aigu du poumon : traitement d'attaque (première heure) : 2 mg par voie intraveineuse, à renouveler éventuellement toutes les 20 minutes en fonction de l'état clinique du patient jusqu'à 30 mg/jour ;
  CTJ : 1,60 € à 23,97 €.
- rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale, cirrhotique, hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital : 0,5 à 30 mg/jour par voie IV.
  CTJ : 1,60 € à 23,97 €.

Dans le traitement de l'urgence hypertensive, la dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet, une chute trop abrupte de pression peut entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
Comprimés :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Désordres électrolytiques non corrigés.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Encéphalopathie hépatique.

Solution injectable IV :
- Hypersensibilité à la substance active, au formaldéhyde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Désordres électrolytiques non corrigés.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Encéphalopathie hépatique.
- En principe, l'usage de ce diurétique est contre-indiqué s'il existe un obstacle sur les voies urinaires excrétrices.

RELATIVES :
- Lithium, thioridazine et certains médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, vincamine) : cf Interactions.
- Femme enceinte ou qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- En cas d'atteinte hépatique, ces diurétiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique. En cas de survenue d'une telle encéphalopathie, le diurétique doit immédiatement être interrompu.
- Solution injectable : la poussée hypertensive qui accompagne souvent l'accident vasculaire cérébral n'est pas une indication au traitement antihypertenseur en urgence. La décision doit être prise en fonction de la présence de complications viscérales menaçant le pronostic vital à court terme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Équilibre hydroélectrolytique :
  - au début du traitement, il est utile de vérifier la natrémie et la kaliémie ;
  - en cours de traitement, surveiller notamment la kaliémie chez les sujets cirrhotiques ou chez ceux traités par les digitaliques, par les antiarythmiques proches de la quinidine, par les corticoïdes ou par les laxatifs. De plus, chez les cirrhotiques, il est indispensable de surveiller la natrémie et la fonction rénale ;
  - en cas d'hypokaliémie en cours de traitement, un apport complémentaire de potassium ou l'association à un diurétique épargneur du potassium peut être justifié.
- En cas d'insuffisance rénale même sévère, augmenter la posologie en tenant compte de ce déficit fonctionnel.
- Le contrôle de la glycémie et de l'uricémie est justifié en début de traitement et en cas de traitement prolongé, notamment chez les diabétiques et les sujets goutteux.
- En cas de traitement prolongé ou à forte posologie, surveiller les électrolytes plasmatiques et urinaires, l'hématocrite, les protides sanguins, l'urée sanguine et urinaire, l'uricémie, la clairance de la créatinine et la glycémie.
- Il existe un risque d'ototoxicité, en particulier en cas d'association de fortes doses de bumétanide à d'autres médicaments ototoxiques.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Solution injectable : le formaldéhyde est un produit de dégradation qui apparaît sous forme de traces dans le produit durant sa conservation. En raison du potentiel anaphylactique du formaldéhyde, des précautions doivent être prises.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.
- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, vincamine) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même qu'une bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.
- Thioridazine : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- AINS (voie générale) salicylés à fortes doses (3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition

des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 µmol/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 µmol/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même qu'une bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et si besoin correction ; surveillance de l'espace QT ; en cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo, par voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Aminosides (voie parentérale) : augmentation des risques néphro et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation, des fonctions rénales et cochléovestibulaires et éventuellement des concentrations plasmatiques de l'aminoside.
- Phénytoïne : diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %. Utiliser éventuellement des doses plus élevées de diurétique (comprimé).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur de l'angiotensine II en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou l'inhibiteur de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ;
  - soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC ou de l'inhibiteur de l'angiotensine II et suivre une progression lente.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive : commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou l'inhibiteur de l'angiotensine II.

A prendre en compte :
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Antidépresseurs imipraminiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, prazosine, térazosine, tamsulosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majorée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du bumétanide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du bumétanide est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

En règle générale, l'administration de diurétiques, notamment de l'anse, doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse.

Les diurétiques peuvent en effet entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Le bumétanide passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé (cf Pharmacocinétique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie et hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie.
- Une augmentation de l'uricémie ou de la glycémie peut survenir au cours du traitement. L'augmentation de l'uricémie peut induire, bien que très rarement, une crise de goutte. L'augmentation de la glycémie peut entraîner le déséquilibre d'un diabète traité ou révéler un diabète latent.
- Risque de déplétion potassique avec hypokaliémie associée ou non à une alcalose métabolique, en particulier chez les sujets prédisposés, cirrhotiques et dénutris. Il peut être particulièrement grave chez les sujets cardiaques et peut, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.
- En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Exceptionnellement, réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques.
- Possibilité de crampes, asthénie, diarrhées.
- A fortes posologies, des myalgies ou des arthralgies transitoires ont pu survenir ainsi que des sensations vertigineuses et des nausées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique du produit. En cas de surdosage, le traitement consiste en une compensation des pertes hydroélectrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétique de l'anse (C03CA02 : système cardiovasculaire).

Le bumétanide appartient au groupe des « diurétiques de l'anse ».

Il exerce une action :
- diurétique au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption active du chlore.

  Son action diurétique se traduit par une élimination sodée et chlorée importante, une élimination potassique proportionnellement moins importante.

  Par voie orale, l'effet natriurétique obtenu, proportionnel à la dose, est rapide (il commence aux environs de la 30e minute ; le pic de la natriurèse survient en 1 ou 2 heures), intense et de courte durée (la réponse est épuisée en 6 heures).

  Lors de l'administration par voie parentérale, l'effet natriurétique commence dès la 2e ou 3e minute suivant l'injection ; le pic natriurétique prend place entre la 30e et la 45e minute. L'effet cesse en 2 heures ;
- hémodynamique intrarénale : il augmente le flux sanguin rénal et entraîne une redistribution des flux intrarénaux au profit des zones profondes du cortex. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les β-bloquants qui peuvent avoir l'effet inverse ;
- hémodynamique pulmonaire : les diurétiques de l'anse ont des propriétés hémodynamiques indépendantes de l'action rénale objectivées par :
  - la diminution de la pression capillaire pulmonaire qui suit l'injection intraveineuse avant même l'apparition de toute diurèse ;
  - l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le bumétanide est absorbé rapidement et à plus de 95 %. Le pic sérique est obtenu vers la 30e minute. La liaison aux protéines sériques est de 95 à 98 %. La demi-vie est d'environ 1 h 30. L'élimination se fait en majeure partie par le rein.

Les études effectuées avec le bumétanide marqué au ^{14}C ont montré que 65 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines et 18 % dans les fèces.

Le bumétanide passe dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable IV :

Ne pas administrer avec une solution hypertonique de chlorure de sodium (risque de précipitation).

La solution est compatible avec une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur pour la protéger de la lumière.

Solution injectable :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans le conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932939657 (1975/89, RCP rév 30.08.11) 1 mg cp.
3400934521393 (1976/89, RCP rév 30.08.11) 5 mg cp.
3400932858422 (1986/89, RCP rév 08.01.16) sol inj IV.

Prix : 3,63 € (boîte de 30 cp à 1 mg).
17,01 € (boîte de 30 cp à 5 mg).
6,97 € (bte de 5 amp sol inj IV à 2 mg/4 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

BUSPAR voie orale

buspirone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Psychiatrie / Anxiolytiques

BUTAZOLIDINE voie orale

phénylbutazone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anti-inflammatoires / Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Rhumatologie / Anti-inflammatoires non stéroïdiens

BYDUREON ®

exénatide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle) *pour suspension injectable à libération prolongée (SC) à 2 mg :* Stylo prérempli à double chambre contenant la poudre d'exénatide et du solvant dans une cartouche (avec aiguille + aiguille de rechange), boîte de 4 stylos unidoses.

Utiliser uniquement les aiguilles fournies avec le stylo.

COMPOSITION

Poudre :	*p stylo **
Exénatide (DCI)	2 mg

Excipients : poly (D,L-lactide-co-glycolide), saccharose.

Solvant : carmellose sodique, chlorure de sodium, polysorbate 20, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, phosphate de disodium heptahydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

* Après mise en suspension, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml.

DC INDICATIONS

Bydureon est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, lorsque le traitement en cours, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, ne permet pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie pour les données disponibles concernant les différentes associations).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.

CTJ : 3,08 €.

Chez les patients passant du traitement par l'exénatide à libération immédiate (Byetta) à l'exénatide à libération prolongée, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.

Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'exénatide à libération prolongée doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine.

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard.

L'exénatide à libération prolongée peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Pour l'injection suivante, les patients peuvent reprendre leur jour établi d'injection. Cependant, une seule injection peut être effectuée dans une période de 24 heures.

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.

Si un traitement hypoglycémiant différent est initié après l'arrêt de l'exénatide à libération prolongée, la libération prolongée du produit doit être prise en compte (cf Pharmacocinétique).

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Patients avec une atteinte de la fonction rénale). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (cf Pharmacocinétique).

Atteinte de la fonction rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte légère de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (cf Pharmacocinétique). L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez ces patients.

L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Atteinte de la fonction hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte de la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'exénatide à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (cf Pharmacocinétique). Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'exénatide à libération prolongée est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.

Avant l'initiation d'exénatide à libération prolongée, il est fortement recommandé que les patients et les soignants soient formés par leur professionnel de santé. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement.

Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.

Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination et le « Manuel d'utilisation ».

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.

L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Insuffisance rénale :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide à libération immédiate, par conséquent l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandée.

Il y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec l'exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces évènements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydra-

tation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.

Maladie gastro-intestinale sévère :

L'exénatide à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide à libération prolongée. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, l'exénatide à libération prolongée doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, l'exénatide à libération prolongée ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Association de médicaments :

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1 n'a pas été étudiée. L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée en association à l'exénatide à libération immédiate n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Interaction avec la warfarine :

Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été spontanément rapportés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation concomitante de la warfarine et de l'exénatide (cf Interactions).

Hypoglycémie :

Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque l'exénatide à libération prolongée était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Perte de poids rapide :

Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par l'exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Les patients ayant une perte de poids rapide doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de cholélithiase.

Arrêt de traitement :

Après l'arrêt du traitement, l'effet de l'exénatide à libération prolongée peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.

Excipients :

Contenu en sodium : ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

- Sulfamides hypoglycémiants :
  Un ajustement de la dose du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire du fait de l'augmentation du risque d'hypoglycémie associée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Vidange gastrique :
  Les résultats d'une étude utilisant le paracétamol comme marqueur de la vidange gastrique suggèrent que l'effet de l'exénatide à libération prolongée en tant que ralentisseur de la vidange gastrique est mineur et qu'il n'est pas attendu que cet effet entraîne des réductions cliniquement significatives du taux et de l'étendue de l'absorption de traitements oraux administrés en association. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments sensibles à une vidange gastrique retardée.
  Lorsque 1000 mg de paracétamol en comprimés ont été administrés, avec ou sans repas, après 14 semaines de traitement par l'exénatide à libération prolongée, aucun changement significatif de l'ASC du paracétamol n'a été observé par rapport à la période contrôle. La C_{max} du paracétamol diminuait de 16 % (à jeun) et de 5 % (postprandial) et le t_{max} était augmenté approximativement d'1 heure à 1,4 heure (à jeun) et 1,3 heure (postprandial) au cours de la période contrôle.

Les études d'interaction suivantes ont été conduites en utilisant 10 µg d'exénatide à libération immédiate mais pas avec l'exénatide à libération prolongée.

- Warfarine :
  Un allongement du t_{max} d'environ 2 h a été observé quand la warfarine a été administrée 35 min après l'exénatide à libération immédiate. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la C_{max} ou l'ASC. L'augmentation de l'INR a été spontanément rapportée en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide à libération prolongée. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR doit être étroitement surveillé lors de l'initiation du traitement par l'exénatide à libération prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Inhibiteurs de la hydroxy méthyl glutaryl-coenzyme A réductase :
  Quand l'exénatide à libération immédiate était associé à une dose unique de lovastatine (40 mg), l'ASC et la C_{max} de la lovastatine étaient respectivement diminuées d'environ 40 % et 28 %, le t_{max} étant allongé d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule. Des études cliniques avec l'exénatide à libération immédiate contrôlées *versus* placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de l'exénatide et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (cf Pharmacodynamie). Aucune modification de posologie n'est nécessaire ; cependant, les paramètres lipidiques doivent être surveillés de façon appropriée.
- Digoxine et lisinopril :
  Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif sur la C_{max} ou l'ASC au cours des études d'interaction de l'effet de l'exénatide à libération immédiate sur la digoxine ou le lisinopril, cependant, un allongement du t_{max} d'environ 2 h a été observé.
- Éthinylestradiol et lévonorgestrel :
  L'administration d'une association de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) une heure avant l'exénatide à libération immédiate n'a pas modifié l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 35 min après l'exénatide n'a pas modifié l'ASC mais a induit une diminution de la C_{max} de l'éthinylestradiol de 45 % et de la C_{max} du lévonorgestrel de 27-41 % ainsi qu'un retard de la t_{max} de 2-4 h du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La significativité clinique de la diminution de la C_{max} est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction avec l'exénatide n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

En raison de la longue période d'élimination de l'exénatide à libération prolongée, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par l'exénatide à libération prolongée. L'exénatide à libération prolongée devra être interrompu au moins 3 mois avant une grossesse planifiée.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de l'exénatide dans le lait humain. L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FÉCONDITÉ :

Aucune étude de fécondité n'a été conduite chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'exénatide à libération prolongée a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque l'exénatide à libération prolongée est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent, qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée étaient d'intensité légère à modérée.

Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, l'événement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'événement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu fréquemment (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau :

Les fréquences des effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

Les données sources des essais cliniques de l'exénatide comprennent 18 essais contrôlés *versus* placebo, 21 essais *versus* comparateur actif et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements hypoglycémiants oraux.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées

Classe de système d'organes	
Effets indésirables	Fréquence de survenue
Affections du système immunitaire	
Réaction anaphylactique	Rare(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	Très fréquent(1)
Diminution de l'appétit	Fréquent(1)
Déshydratation	Peu fréquent(1)
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent(1)
Sensation vertigineuse	Fréquent(1)
Dysgueusie	Peu fréquent(1)
Somnolence	Peu fréquent(1)
Affections gastro-intestinales	
Obstruction intestinale	Peu fréquent(1)
Pancréatite aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminée(2)
Nausées	Très fréquent(1)
Vomissements	Fréquent(1)
Diarrhée	Très fréquent(1)
Dyspepsie	Fréquent(1)
Douleur abdominale	Fréquent(1)
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent(1)
Distension abdominale	Fréquent(1)
Éructation	Peu fréquent(1)
Constipation	Fréquent(1)
Flatulence	Fréquent(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption maculopapulaire	Indéterminée(2)
Prurit et/ou urticaire	Fréquent(1)
Œdème angioneurotique	Indéterminée(2)
Abcès et cellulite au site d'injection	Indéterminée(2)
Hyperhidrose	Peu fréquent(1)
Alopécie	Peu fréquent(1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent(1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Prurit au site d'injection	Fréquent(1)
Fatigue	Fréquent(1)
Érythème au site d'injection	Fréquent(1)
Éruption au site d'injection	Peu fréquent(1)
Asthénie	Fréquent(1)
Nervosité	Rare(1)
Investigations	
INR augmenté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminée(2)

(1) Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de l'exénatide à libération prolongée. N total = 2868 (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002).

(2) Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de l'exénatide à libération prolongée. (dénominateur inconnu).

Description des effets indésirables sélectionnés :

Hypoglycémie :

L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand l'exénatide à libération prolongée était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % *versus* 5,4 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'exénatide à libération prolongée était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).

A travers 11 études, la plupart des épisodes (99,9 %, n = 649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.

Nausées :

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec l'exénatide à libération immédiate. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.

Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée, de 5 % chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par l'exénatide à libération prolongée et 1 % des patients traités par l'exénatide à libération immédiate.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant le traitement. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés.

Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines.

Immunogénicité :

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par l'exénatide à libération prolongée peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.

La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné.

Dans les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps.

La réponse glycémique à l'exénatide à libération prolongée était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.

Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide.

Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée.

Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

Perte de poids rapide :

Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n = 4/148) des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).

Augmentation de la fréquence cardiaque :

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée. Quinze pour cent des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté des augmentations moyennes de la FC ⩾ 10 bpm ; environ 5 % à 10 % des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ⩾ 10 bpm.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets de surdosages avec l'exénatide (fondés sur les études cliniques avec l'exénatide à libération immédiate) comportaient des nausées importantes, des vomissements importants et des diminutions rapides des glycémies. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogues du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), code ATC : A10BJ01.

Mécanisme d'action :

L'exénatide est un agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) présentant plusieurs actions hypoglycémiantes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). La séquence d'acides aminés de l'exénatide correspond partiellement à celle du GLP-1 humain. *In vitro*, l'exénatide se lie et active les récepteurs humains connus du GLP-1, son mécanisme d'action utilisant l'AMP cyclique et/ou d'autres voies de transmission intracellulaires.

L'exénatide augmente de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Lorsque la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline diminue. Quand l'exénatide était associé à la metformine et/ou à une thiazolidinedione, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée par rapport à la metformine et/ou une thiazolidinedione. Ceci peut être dû au mécanisme insulino-sécréteur glucose-dépendant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2. Des concentrations plus faibles de glucagon conduisent à une diminution de la production de glucose hépatique. En réponse à une hypoglycémie, l'exénatide n'inhibe cependant pas la réponse normale du glucagon et celle d'autres hormones.

L'exénatide ralentit la vidange gastrique diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose.

Une diminution de la prise alimentaire due à une diminution de l'appétit et à une augmentation de la satiété a été montrée lors de l'administration d'exénatide.

Effets pharmacodynamiques :

L'exénatide améliore le contrôle glycémique des patients ayant un diabète de type 2 en diminuant de manière durable les glycémies à jeun et post-prandiales. Contrairement aux GLP-1 endogènes, l'exénatide à libération prolongée a un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique approprié à une administration hebdomadaire.

Une étude pharmacodynamique avec l'exénatide a démontré chez des patients ayant un diabète de type 2 (n = 13) une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une seconde phase de sécrétion d'insuline améliorée, en réponse à un bolus intraveineux de glucose.

Efficacité et sécurité clinique :

Les résultats des études cliniques à long terme de l'exénatide à libération prolongée sont présentés ci-dessous, ces études ont inclus 1125 sujets traités par l'exénatide à libération prolongée, 52 % d'hommes et 48 % de femmes ; 146 sujets (13 %) étaient âgés de 65 ans et plus.

Contrôle glycémique :

Dans deux études, l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire a été comparé à l'exénatide 5 µg à libération immédiate administré deux fois par jour pendant 4 semaines suivi d'exénatide 10 µg à libération immédiate administré deux fois par jour. Une des études durait 24 semaines (n = 252) et l'autre étude durait 30 semaines (n = 295), suivies d'une période d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients étaient traités par l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire pour une période supplémentaire de 7 ans (n = 243). Dans ces études, les baisses d'HbA_{1c} étaient manifestes dans les deux groupes de traitement dès la première mesure de l'HbA_{1c} après traitement (semaines 4 ou 6).

L'exénatide à libération prolongée a conduit à une réduction statistiquement significative de l'HbA_{1c} comparé aux patients recevant l'exénatide à libération immédiate (tableau 2).

Un effet cliniquement pertinent sur l'HbA_{1c} a été observé chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate, quel que soit le traitement antidiabétique de fond dans les deux études.

Dans les deux études, un nombre cliniquement et statistiquement significatif plus important de patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé à ceux traités par l'exénatide à libération immédiate a atteint une réduction de l'HbA_{1c} ⩽ 7 % ou < 7 % (p < 0,05 et p ⩽ 0,0001 respectivement).

Les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et ceux traités par l'exénatide à libération immédiate ont tous présenté une perte de poids par rapport au poids initial, mais la différence entre les deux bras de traitement n'était pas significative.

Dans l'extension d'étude non contrôlée, les patients évaluables qui sont passés à la semaine 30 de l'exénatide à libération immédiate à l'exénatide à libération prolongée (n = 121) ont obtenu la même amélioration de l'HbA_{1c} de −2,0 % par rapport à la valeur initiale à la semaine 52 que les patients traités avec l'exénatide à libération prolongée.

Pour tous les patients qui ont terminé la phase d'extension d'étude non contrôlée de 7 ans (n = 122 des 243 patients inclus dans la phase d'extension), l'HbA_{1c} a progressivement augmenté à partir de la semaine 52, mais elle était toujours réduite après 7 ans par rapport à la valeur initiale (−1,1 %). La perte de poids a été maintenue pendant 7 ans chez ces patients.

Tableau 2 : Résultats de deux études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée *versus* l'exénatide à libération immédiate associés à un régime alimentaire et une activité physique seuls, à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine et/ou une thiazolidinedione (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	*Exénatide 10 µg à libération immédiate deux fois par jour*
Étude de 24 semaines		
N	129	123
Taux d'HbA_{1c} moyen (%) :		
A l'inclusion	8,5	8,4
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−1,6 (± 0,1)**	−0,9 (± 0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	−0,67 (−0,94 ; −0,39)**	
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	58	30
Variation de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)	−1,4 (± 0,2)	−0,3 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg) :		
A l'inclusion	97	94
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−2,3 (± 0,4)	−1,4 (± 0,4)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	−0,95 (−1,91 ; 0,01)	
Étude de 30 semaines		
N	148	147
Taux d'HbA_{1c} moyen (%) :		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−1,9 (± 0,1)*	−1,5 (± 0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	−0,33 (−0,54 ; −0,12)*	
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} ⩽ 7 %	73	57
Variation de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)	−2,3 (± 0,2)	−1,4 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg) :		
A l'inclusion	102	102
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−3,7 (± 0,5)	−3,6 (± 0,5)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	−0,08 (−1,29 ; 1,12)	

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance.

* p < 0,05.

** p < 0,0001.

Une étude d'une durée de 26 semaines a été conduite au cours de laquelle l'exénatide à libération prolongée 2 mg a été comparé à l'insuline glargine une fois par jour. L'exénatide à libération prolongée a démontré une variation de l'HbA_{1c} supérieure comparé à l'insuline glargine.

Comparé au traitement par insuline glargine, le traitement par l'exénatide à libération prolongée a diminué significativement le poids corporel moyen et était associé à moins d'épisodes hypoglycémiques (tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'une étude de 26 semaines avec l'exénatide à libération prolongée *versus* l'insuline glargine en association avec la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	*Insuline glargine*[1]
N	233	223
Taux d'HbA_{1c} moyen (%) :		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−1,5 (± 0,1)*	−1,3 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	−0,16 (−0,29 ; −0,03)*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ⩽ 7 %	62	54
Variation de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)	−2,1 (± 0,2)	−2,8 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg) :		
A l'inclusion	91	91
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	−4,05 (−4,57 ; −3,52)*	

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance.

* p < 0,05.

(1) La dose d'insuline glargine était titrée pour obtenir une glycémie à jeun entre 4,0 et 5,5 mmol/l (72 à 100 mg/dl). La dose moyenne d'insuline glargine en début de traitement était de 10,1 UI/jour et a augmenté jusqu'à 31,1 UI/jour pour les patients traités par insuline glargine.

Les résultats à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés précédemment dans le rapport intermédiaire à 26 semaines. Le traitement par l'exénatide à libération prolongée a permis une amélioration persistante et significative du contrôle glycémique et du contrôle du poids, comparativement au traitement par l'insuline glargine. Les résultats de tolérance à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés à 26 semaines.

Dans une étude de 26 semaines en double aveugle, l'exénatide à libération prolongée était comparé aux doses maximales quotidiennes de sitagliptine et de pioglitazone chez des sujets traités également par metformine. Tous les groupes de traitement présentaient une réduction significative de l'HbA_{1c} comparé à la valeur initiale. L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité par rapport à la fois à la sitagliptine et à la pioglitazone sur la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale.

L'exénatide à libération prolongée a démontré des réductions du poids significativement plus importantes comparé à la sitagliptine. Les patients traités par pioglitazone ont pris du poids (tableau 4).

Tableau 4 : Résultats d'une étude de 26 semaines de l'exénatide à libération prolongée *versus* la sitagliptine et *versus* la pioglitazone en association à la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	*Sitagliptine 100 mg*	*Pioglitazone 45 mg*
N	160	166	165
Taux d'HbA_{1c} moyen (%) :			
A l'inclusion	8,6	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−1,6 (± 0,1)*	−0,9 (± 0,1)*	−1,2 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) *versus* sitagliptine	−0,63 (−0,89 ; −0,37)**		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) *versus* pioglitazone	−0,32 (−0,57 ; −0,06)*		
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ⩽ 7 %	62	36	49
Variation de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)	−1,8 (± 0,2)	−0,9 (± 0,2)	−1,5 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg) :			
A l'inclusion	89	87	88
Variation depuis l'inclusion (± SE)	−2,3 (± 0,3)	−0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) *versus* sitagliptine	−1,54 (−2,35 ; −0,72)*		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) *versus* pioglitazone	−5,10 (−5,91 ; −4,28)**		

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance.

* p < 0,05.

** p < 0,0001.

Dans une étude de 28 semaines en double aveugle, l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a été comparée à l'exénatide à libération prolongée seule et à la dapagliflozine seule chez des sujets traités également par de la metformine. Tous les groupes de traitement ont obtenu une diminution de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. Le groupe de traitement exénatide à libération prolongée et dapagliflozine a présenté des réductions supérieures de l'HbA_{1c} par rapport à l'exénatide seule ou à la dapagliflozine seule en comparaison à la valeur initiale (tableau 5).

L'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a démontré significativement une plus grande réduction du poids en comparaison à chaque substance seule (tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'un essai de 28 semaines comparant l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine à l'exénatide à libération prolongée seule et à la dapagliflozine seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Dapagliflozine 10 mg QD	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Taux d'HbA_{1c} moyen (%) :			
A l'inclusion	9,3	9,3	9,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)[(a)]	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le produit actif seul (95 % IC)		-0,38* (-0,63 ; -0,13)	-0,59** (-0,84 ; -0,34)
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)[(a)]	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le produit actif seul (95 % IC)		-1,12** (-1,55 ; -0,68)	-0,92** (-1,36 ; -0,49)
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie postprandiale à 2 heures (mmol/l) (± SE)[(a)]	-4,9 (± 0,2)	-3,3 (± 0,2)	-3,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le produit actif seul (95 % IC)		-1,54** (-2,10 ; -0,98)	-1,49** (-2,04 ; -0,93)
Poids corporel moyen (kg) :			
A l'inclusion	92	89	91
Variation depuis l'inclusion (± SE)[(a)]	-3,6 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-2,2 (± 0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le produit actif seul (95 % IC)		-2,00** (-2,79 ; -1,20)	-1,33** (-2,12 ; -0,55)

QW = une fois par semaine, QD = une fois par jour, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients.

a) La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modelisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % ou ⩾ 9,0 %), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante.

* p < 0,01.

** p < 0,001.

Les valeurs de P-values sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

Poids corporel :

Une réduction du poids corporel comparé au poids à l'inclusion a été observée dans toutes les études avec l'exénatide à libération prolongée. Cette réduction du poids a été observée chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée indépendamment de la présence de nausées, bien que la réduction fût plus importante dans le groupe ayant des nausées (réduction moyenne de − 2,9 kg à − 5,2 kg pour les patients ayant des nausées *versus* de − 2,2 kg à − 2,9 kg pour ceux n'ayant pas de nausées).

Le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids associée à une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 70 et 79 % (le pourcentage de patients

ayant présenté une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 88 et 96 %).

Glucose plasmatique/sérique :

Le traitement avec l'exénatide à libération prolongée a conduit à des diminutions significatives de la glycémie plasmatique/sérique à jeun, ces diminutions ont été observées dès 4 semaines. De plus, des diminutions des concentrations postprandiales ont également été observées. L'amélioration des glycémies à jeun était durable pendant 52 semaines.

Fonction bêta-cellulaire :

Les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire, en utilisant des mesures telles que le modèle d'homéostasie (HOMA-B). La pérennité de l'effet sur la fonction bêta-cellulaire était maintenue durant 52 semaines.

Pression artérielle :

Une diminution de la pression artérielle systolique a été observée au cours des études avec l'exénatide à libération prolongée (de 2,9 mmHg à 4,7 mmHg). Dans l'étude comparative avec l'exénatide à libération immédiate sur 30 semaines, l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate ont diminué significativement la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale (4,7 mmHg ± 1,1 et 3,4 mmHg ± 1,1 respectivement), la différence entre les groupes de traitement n'était pas significative. Des améliorations de la pression artérielle étaient maintenues sur 52 semaines.

Le traitement avec l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a conduit à la semaine 28 à une diminution moyenne significative de -4,3 ± 0,8 mmHg de la pression artérielle systolique comparée à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule de -1,2 ± 0,8 mmHg ($p < 0{,}01$) ou à celle avec la dapagliflozine seule de -1,8 ± 0,8 mmHg ($p < 0{,}05$).

Lipides à jeun :

L'exénatide à libération prolongée n'a pas montré d'effets indésirables sur les paramètres lipidiques.

Population pédiatrique :

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'exénatide à libération prolongée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés d'absorption de l'exénatide reflètent les propriétés de libération prolongée de la formulation de l'exénatide à libération prolongée. Une fois absorbé dans la circulation, l'exénatide est distribué et éliminé conformément à ses propriétés systémiques pharmacocinétiques connues (tel que décrit dans cette rubrique).

Absorption :

Après administration hebdomadaire de 2 mg de l'exénatide à libération prolongée, les concentrations moyennes de l'exénatide dépassaient les concentrations moyennes efficaces (~ 50 pg/ml) en 2 semaines avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide pendant plus de 6 à 7 semaines. Par la suite, des concentrations d'exénatide d'approximativement 300 pg/ml ont été maintenues, indiquant que l'état d'équilibre était atteint. Les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre étaient maintenues pendant l'intervalle d'une semaine entre les doses avec une fluctuation minimale en pic et en creux à partir de cette concentration thérapeutique moyenne.

Distribution :

Après administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide, le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 l.

Biotransformation et élimination :

Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. La clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 l/h. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose. Approximativement 10 semaines après l'arrêt du traitement par l'exénatide à libération prolongée, les concentrations moyennes plasmatiques d'exénatide ont diminué sous des concentrations minimales détectables.

Populations particulières :

- Atteinte de la fonction rénale :
  Une analyse pharmacocinétique d'une population de patients ayant une insuffisance rénale recevant l'exénatide à libération prolongée 2 mg, indique qu'il peut y avoir une augmentation de l'exposition d'approximativement 74 % et 23 % (prédiction médiane dans chaque groupe) respectivement chez les insuffisants rénaux modérés (N = 10) et légers (N = 56), comparé aux patients ayant une fonction rénale normale (N = 84).
- Atteinte de la fonction hépatique :
  Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. L'exénatide étant principalement éliminée par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide.
- Sexe, race et poids :
  Le sexe, la race et le poids n'ont aucune influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de l'exénatide.
- Sujets âgés :
  Les données chez les patients âgés sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans, il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide.
  Dans une étude de pharmacocinétique avec l'exénatide à libération immédiate chez des patients ayant un diabète de type 2, l'administration d'exénatide (10 µg) a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC de l'exénatide de 36 % chez 15 sujets âgés de 75 à 85 ans, par rapport à 15 sujets de 45 à 65 ans. Cette augmentation est susceptible d'être liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé (cf Posologie/Mode d'administration).
- Population pédiatrique :
  Lors d'une étude de pharmacocinétique en dose unique de l'exénatide à libération immédiate réalisée chez 13 patients avec un diabète de type 2 âgés de 12 à 16 ans, l'administration de l'exénatide (5 µg) s'est traduite par une ASC et une C_{max} légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la C_{max}) que celles observées chez l'adulte. Aucune étude de pharmacocinétique avec l'exénatide à libération prolongée n'a été conduite dans la population pédiatrique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, ou génotoxicité conduites avec l'exénatide à libération immédiate ou l'exénatide à libération prolongée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de carcinogénicité de 104 semaines avec l'exénatide à libération prolongée, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs des cellules thyroïdiennes C (adénomes et/ou carcinomes) a été observée chez les rats à toutes les doses (de 1,4 à 26 fois supérieure à l'exposition clinique humaine avec l'exénatide à libération prolongée). La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est actuellement pas connue.

Les études chez l'animal avec l'exénatide n'ont pas montré d'effet délétère sur la fertilité ; des doses élevées d'exénatide ont entraîné des effets sur le squelette ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale et néonatale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Les stylos peuvent être gardés jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation. A la fin de cette période, les stylos doivent être utilisés ou jetés.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de le protéger de la lumière.

Après mise en suspension : La suspension doit être injectée immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les stylos préremplis sont exclusivement à usage unique. La poudre contenue dans l'une des chambres doit être mélangée avec le solvant contenu dans l'autre chambre du stylo prérempli. Le solvant doit être inspecté visuellement avant l'utilisation. Le solvant doit être utilisé uniquement s'il est limpide et sans particule. Après mise en suspension, le mélange doit être utilisé uniquement s'il est blanc à blanc cassé et trouble. Se reporter à la notice et aux instructions d'utilisation pour des informations complémentaires sur la suspension et l'administration.

Utiliser uniquement les aiguilles spécifiques fournies avec le stylo.

L'exénatide à libération prolongée doit être injecté par voie sous-cutanée immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Il doit être indiqué au patient d'éliminer le stylo en respectant les règles de sécurité, l'aiguille encore fixée, après chaque injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/11/696/003 ; CIP 3400928012012 (2014, RCP rév 24.08.17).

Prix : 86,13 € (4 stylos unidoses).

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect uniquement dans l'indication « Traitement du diabète de type 2, en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède.

Exploitant :

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

BYETTA®
exénatide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 5 µg (limpide, incolore) : Cartouche en stylo injecteur* prérempli jetable d'environ 1,2 ml (60 doses de 20 µl), boîte unitaire.

Solution injectable SC à 10 µg (limpide, incolore) : Cartouche en stylo injecteur* prérempli jetable d'environ 2,4 ml (60 doses de 40 µl), boîte unitaire.

* Les aiguilles ne sont pas fournies. Les aiguilles des Laboratoires Becton Dickinson peuvent être utilisées avec le stylo Byetta.

COMPOSITION

	p dose de 20 µl	*p dose de 40 µl*
Exénatide (DCI)	5 µg*	10 µg*

Excipients (communs) : métacrésol, mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau ppi.

Excipient à effet notoire : métacrésol (44 µg/dose de 20 µl ; 88 µg/dose de 40 µl).

* Soit 0,25 mg/ml.

DC INDICATIONS

Byetta est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :
- à la metformine,
- aux sulfamides hypoglycémiants,
- aux thiazolidinediones,
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- à la metformine et une thiazolidinedione,

chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

Byetta est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par l'exénatide à libération immédiate (Byetta) doit être démarré pendant au moins un mois à la dose de 5 µg d'exénatide, deux fois par jour.
- La dose d'exénatide peut ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour, afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des doses supérieures à 10 µg deux fois par jour ne sont pas recommandées.
- L'exénatide à libération immédiate est disponible en stylo prérempli contenant 5 µg ou 10 µg par dose.
- L'exénatide à libération immédiate peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure (60 minutes) précédant le petit déjeuner et le dîner (ou précédant les deux principaux repas de la journée ; les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus).
- L'exénatide à libération immédiate ne doit pas être administré après un repas. En cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.
- L'utilisation de l'exénatide à libération immédiate est recommandée chez les patients présentant un diabète de type 2 et déjà traités par metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone et/ou une insuline basale. L'utilisation de l'exénatide à libération immédiate peut être poursuivie lorsqu'une insuline basale est ajoutée au traitement existant. Quand l'exénatide à libération immédiate est associé à un traitement par metformine et/ou pioglitazone, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie n'est attendue comparé à la metformine ou la pioglitazone seule. Ainsi, en association avec l'exénatide à libération immédiate, le traitement par metformine et/ou pioglitazone peut être poursuivi à la même posologie. Quand l'exénatide à libération immédiate est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Quand l'exénatide à libération immédiate est utilisé en association à l'insuline basale, la posologie de l'insuline basale doit être évaluée. Chez les patients ayant un risque accru d'hypoglycémie, une diminution de la posologie d'insuline basale doit être envisagée (cf Effets indésirables).
- La dose quotidienne de l'exénatide à libération immédiate n'a pas à être adaptée en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. L'autosurveillance glycémique peut cependant s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants ou la dose d'insuline basale.

CTJ : 3,59 €.

Populations particulières :

Patients âgés :

Chez les patients de plus de 70 ans, l'exénatide à libération immédiate doit être utilisé avec précaution. L'augmentation de dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence. L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

Atteinte de la fonction rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 à 50 ml/min), l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence (cf Pharmacocinétique).

L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Atteinte de la fonction hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'exénatide chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique).

Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacocinétique, cependant aucune recommandation concernant la posologie ne peut être faite.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'injection d'une dose se fera par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

L'exénatide à libération immédiate et l'insuline basale doivent être administrés en deux injections séparées.

Pour les instructions sur l'utilisation du stylo, se référer à la rubrique Modalités manipulation/élimination et au manuel d'utilisation fourni avec la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'exénatide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.

L'exénatide à libération immédiate ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide à libération immédiate 5 µg. L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est très limitée (cf Posologie/Mode d'administration).

Il y a eu des notifications spontanées peu fréquentes d'altération de la fonction rénale incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation, parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées, et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, l'exénatide doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, l'exénatide ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Maladie gastro-intestinale sévère :

L'exénatide n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux à type de nausées, de vomissements et de diarrhées. L'utilisation de l'exénatide n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.

Hypoglycémie :

L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand l'exénatide à libération immédiate était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, par rapport à un sulfamide hypoglycémiant seul.

Dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Perte de poids rapide :

Une perte de poids supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez environ 5 % des patients traités par exénatide au cours d'essais cliniques. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Les patients présentant une perte de poids rapide doivent être surveillés en ce qui concerne les signes et symptômes d'une cholélithiase.

Associations médicamenteuses :

L'effet de l'exénatide à libération immédiate sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. L'exénatide à libération immédiate doit donc être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments administrés par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite. Voir les recommandations spécifiques concernant la prise de ces médicaments en association avec l'exénatide à libération immédiate en rubrique Interactions.

En association avec les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4, ou les autres agonistes des récepteurs au GLP-1, l'utilisation de l'exénatide à libération immédiate n'ayant pas été étudiée, son utilisation n'est pas recommandée.

Excipients :

Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'effet de l'exénatide à libération immédiate sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront être étroitement suivis. Ces médicaments doivent être pris toujours de la même manière par rapport à l'injection de l'exénatide à libération immédiate. Si ces médicaments doivent être administrés avec de la nourriture, les patients doivent être informés qu'ils doivent, si possible, les prendre au cours d'un repas non précédé d'une injection d'exénatide à libération immédiate.

Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend en particulier des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins une heure avant l'injection de l'exénatide à libération immédiate ; les patients devront en être informés.

Les formulations gastrorésistantes contenant des substances sensibles à la dégradation au niveau de l'estomac, telles que les inhibiteurs des pompes à protons, doivent être prises au moins 1 heure avant l'injection de l'exénatide à libération immédiate, ou plus de 4 heures après.

Digoxine, lisinopril et warfarine :

Un allongement du Tmax d'environ 2 heures a été observé quand la digoxine, le lisinopril ou la warfarine étaient administrés 30 minutes après l'exénatide. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la Cmax ou l'ASC. Cependant, depuis la commercialisation, des notifications spontanées d'augmentation de l'INR ont été rapportées en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR devra être étroitement surveillé lors de l'initiation et de l'augmentation de dose du traitement par l'exénatide à libération immédiate (cf Effets indésirables).

Metformine et sulfamides hypoglycémiants :

Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou des sulfamides hypoglycémiants n'est attendu avec l'exénatide à libération immédiate. Par conséquent, aucun horaire particulier concernant la prise de ces médicaments par rapport à l'injection de l'exénatide à libération immédiate n'est recommandé.

Paracétamol :

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet de l'exénatide sur la vidange gastrique. Après administration de 1000 mg de paracétamol et de 10 µg d'exénatide à libération immédiate, soit en même temps (0 h), soit 1 h, 2 h et 4 h après l'injection d'exénatide à libération immédiate, les ASC de paracétamol étaient diminuées respectivement de 21 %, 23 %, 24 % et 14 % ; la Cmax était également diminuée de 37 %, 56 %, 54 % et 41 % ; le Tmax de 0,6 h pendant la période de contrôle était allongé respectivement à 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h et 1,6 h. Par contre, l'ASC, la Cmax et le Tmax du paracétamol n'étaient pas significativement modifiés lorsque le paracétamol était administré une heure avant l'injection de l'exénatide à libération immédiate. Sur la base de ces résultats, aucun ajustement des doses de paracétamol n'est nécessaire.

Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase :

Quand l'exénatide à libération immédiate (10 µg, 2 fois par jour) était associé à une dose unique de 40 mg de lovastatine, l'ASC et la Cmax de la lovastatine étaient respectivement diminuées d'environ 40 % et 28 %, le Tmax étant allongé d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule.

Des études cliniques contrôlées *versus* placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de l'exénatide à libération immédiate et des inhibiteurs de la HMG Co-A réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (cf Pharmacodynamie). Des variations des taux de LDL-cholestérol ou de cholestérol total sont possibles, toutefois, aucune modification de posologie n'est nécessaire. Les paramètres lipidiques doivent être surveillés régulièrement.

Éthinylestradiol et lévonorgestrel :

L'administration d'une association de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) une heure avant l'exénatide à libération immédiate (10 µg deux fois par jour) ne modifie pas l'ASC, la Cmax et la Cmin de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 30 minutes après l'exénatide à libération immédiate ne modifie pas l'ASC mais induit une diminution de la Cmax de l'éthinylestradiol de 45 % et de la Cmax du lévonorgestrel de 27-41 % ainsi qu'un retard du Tmax de 2-4 heures du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La significativité clinique de la diminution de la Cmax est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par l'exénatide doit être arrêté.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. L'exénatide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion d'exénatide dans le lait humain. L'exénatide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FÉCONDITÉ :

Aucune étude de fécondité n'a été conduite chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'exénatide a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque l'exénatide est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée). L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était les nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Des patients peuvent avoir une hypoglycémie quand l'exénatide à libération immédiate est associé aux sulfamides hypoglycémiants. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération immédiate étaient d'intensité légère à modérée.

Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, la pancréatite aiguë a été rapportée avec une fréquence indéterminée et l'insuffisance rénale aiguë a été rapportée peu fréquemment (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables de l'exénatide à libération immédiate rapportés dans les études cliniques et dans les notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont présentés dans le tableau 1.

Dans les essais cliniques, les traitements de base incluaient metformine, thiazolidinediones, sulfamides hypoglycémiants, ou une association de médicaments hypoglycémiants oraux.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables de l'exénatide à libération immédiate à partir des essais cliniques et des notifications spontanées

Effets indésirables par système d'organe	*Fréquence*
Affections du système immunitaire	
- Réaction anaphylactique	Rare(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Hypoglycémie (avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant)(2)	Très fréquent(1)
- Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	Très fréquent(1)
- Diminution de l'appétit	Fréquent(1)
- Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées	Peu fréquent(1)
Affections du système nerveux	
- Céphalées(2)	Fréquent(1)
- Sensation vertigineuse	Fréquent(1)
- Dysgueusie	Peu fréquent(1)
- Somnolence	Peu fréquent(1)
Affections gastro-intestinales	
- Nausées	Très fréquent(1)
- Vomissements	Très fréquent(1)
- Diarrhée	Très fréquent(1)
- Dyspepsie	Fréquent(1)
- Douleur abdominale	Fréquent(1)
- Reflux gastro-œsophagien	Fréquent(1)
- Distension abdominale	Fréquent(1)
- Constipation	Fréquent(1)
- Flatulence	Fréquent(1)
- Éructation	Peu fréquent(1)
- Obstruction intestinale	Rare(1)
- Pancréatite aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Indéterminée(3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Hyperhidrose(2)	Fréquent(1)
- Prurit et/ou urticaire	Fréquent(1)
- Alopécie	Peu fréquent(1)
- Rash maculaire et papulaire	Indéterminée(3)
- Œdème angioneurotique	Indéterminée(3)
Affections du rein et des voies urinaires	
- Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique	Peu fréquent(1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Nervosité	Fréquent(1)
- Asthénie(2)	Fréquent(1)
- Réaction au site d'injection	Peu fréquent(1)
Investigations	
- Perte de poids	Peu fréquent(1)
- Augmentation de l'INR *(International Normalized Ratio)* lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, quelques cas rapportés associés à des saignements	Indéterminée(3)

(1) Fréquence basée sur les études terminées d'efficacité et de sécurité à long terme de l'exénatide à libération immédiate n = 5763 au total (patients sous sulfamides hypoglycémiants n = 2971).

(2) Dans les études contrôlées *versus* insuline au cours desquelles étaient associées de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence de ces événements était similaire chez les patients traités par l'insuline et chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate.

(3) Données des notifications spontanées (dénominateur inconnu).

Lorsque l'exénatide à libération immédiate était utilisé en association à un traitement par insuline basale, les effets indésirables observés et leurs incidences étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés avec l'exénatide en monothérapie, ou associé à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, ou associé à une thiazolidinedione avec ou sans metformine.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Hypoglycémie :

Les études réalisées chez des patients traités par l'exénatide à libération immédiate et un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ont montré que l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo (respectivement 23,5 % et 25,2 % *versus* 12,6 % et 3,3 %) et semblait dépendre à la fois des doses de l'exénatide à libération immédiate et de celles du sulfamide hypoglycémiant.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes dans l'incidence ou la gravité des hypoglycémies avec exénatide comparé au placebo, en association avec une thiazolidinedione, avec ou sans metformine.

Une hypoglycémie était rapportée chez 11 % et 7 % des patients traités respectivement par exénatide et placebo.

La plupart des épisodes d'hypoglycémie étaient d'intensité légère à modérée, et ont été réversibles après administration orale de sucre.

Dans une étude de 30 semaines, lorsque l'exénatide à libération immédiate ou un placebo étaient ajoutés à un traitement préexistant par insuline basale (insuline glargine), la dose d'insuline basale avait été diminuée de 20 % chez les patients ayant une HbA_{1c} ⩽ 8,0 %, selon le protocole de l'étude, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. L'insuline basale a été titrée dans les deux bras de traitement afin d'obtenir une valeur cible de glycémie à jeun (cf Pharmacodynamie). Il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives dans l'incidence des épisodes d'hypoglycémies dans le groupe exénatide à libération immédiate comparé au groupe placebo (25 % et 29 % respectivement). Il n'y a pas eu d'épisode d'hypoglycémie majeure dans le bras exénatide à libération immédiate.

Dans une étude de 24 semaines, de l'insuline lispro protamine en suspension ou de l'insuline glargine ont été ajoutées à un traitement préexistant de l'exénatide à libération immédiate associé à la metformine seule, ou associé à la metformine et une thiazolidinedione. L'incidence des patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie mineure était respectivement de 18 % et 9 %, et une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient. Chez les patients dont le traitement préexistant comprenait également un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie mineur était respectivement de 48 % et 54 % et une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient.

Nausées :

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. Chez les patients traités avec 5 µg ou 10 µg de l'exénatide à libération immédiate, 36 % ont présenté au moins un épisode de nausées. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée et étaient dose-dépendants. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence et la sévérité des nausées ont diminué avec la poursuite du traitement.

Dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 8 % chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate , de 3 % chez les patients traités par placebo et de 1 % chez les patients traités par l'insuline.

Chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées (4 % des patients) et des vomissements (1 %). Chez les patients traités par placebo ou par insuline, l'incidence de sortie d'étude pour ces deux effets était de moins de 1 %.

Dans les études d'extension en ouvert à 82 semaines, les patients traités par l'exénatide à libération immédiate ont présenté des effets indésirables similaires à ceux observés lors des études contrôlées.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 5,1 % des patients recevant l'exénatide à libération immédiate dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus). Ces réactions ont généralement été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt de l'exénatide à libération immédiate.

Immunogénicité :

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par l'exénatide à libération immédiate peuvent développer des anticorps anti-exénatide.

Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps et est resté faible pendant 82 semaines.

Globalement, le pourcentage de patients avec anticorps positifs était cohérent dans les différents essais cliniques. Les patients développant des anticorps contre l'exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaisons) que ceux ne présentant pas d'anticorps anti-exénatide, mais ont par ailleurs des fréquences et des types d'effets indésirables similaires.

Dans les trois études contrôlées *versus* placebo (n = 963), 38 % des patients présentaient un taux faible d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. Dans ce groupe de patients, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était généralement comparable à celui observé chez les patients ne présentant pas d'anticorps. 6 % des patients présentaient un taux plus élevé d'anticorps à 30 semaines. Environ la moitié de ces 6 % (3 % du nombre total de patients ayant reçu l'exénatide à libération immédiate dans les études contrôlées) n'ont pas présenté de réponse glycémique apparente à l'exénatide à libération immédiate.

Dans trois études contrôlées comparatives *versus* insuline (n = 790), l'efficacité et les effets indésirables observés ont été comparables chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, quel que soit le taux d'anticorps.

L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide, provenant d'une étude à long terme non contrôlée, n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes et les symptômes d'un surdosage peuvent comporter des nausées importantes, des vomissements importants et des concentrations de glucose sanguin qui diminuent rapidement. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat (pouvant être administré par voie parentérale) doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogues du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), code ATC : A10BJ01.

Mécanisme d'action :
L'exénatide est un agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) présentant plusieurs actions hypoglycémiantes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). La séquence d'acides aminés de l'exénatide correspond partiellement à celle du GLP-1 humain. *In vitro,* l'exénatide se lie et active les récepteurs humains connus du GLP-1, son mécanisme d'action utilisant l'AMP cyclique et/ou d'autres voies de transmission intracellulaires.
L'exénatide augmente de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques. Lorsque la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline diminue. Quand l'exénatide était associé à la metformine seule, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée par rapport à la metformine seule. Ceci peut être dû au mécanisme insulino-sécréteur glucose-dépendant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2. Des concentrations plus faibles de glucagon conduisent à une diminution de la production de glucose hépatique. En réponse à une hypoglycémie, l'exénatide n'inhibe cependant pas la réponse normale du glucagon et celle d'autres hormones.
L'exénatide ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose.
Effets pharmacodynamiques :
L'exénatide à libération immédiate améliore le contrôle glycémique des patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiales.
Efficacité clinique et sécurité d'emploi :
Études de l'exénatide à libération immédiate ajouté à un traitement préexistant par metformine, sulfamide hypoglycémiant ou les deux :
Les essais cliniques ont inclus 3945 patients (2997 traités avec l'exénatide), 56 % étaient des hommes et 44 % des femmes. 319 patients (230 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 70 ans et plus, et 34 patients (27 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 75 ans et plus.
Les trois études contrôlées *versus* placebo ont montré que l'exénatide à libération immédiate diminuait l'HbA_{1c} et le poids chez les patients traités pendant 30 semaines, en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une association des deux. Ces diminutions d'HbA_{1c} étaient généralement observées 12 semaines après le début du traitement (voir tableau 2). Dans le sous-groupe des 137 patients traités par 10 µg 2 fois par jour et ayant participé à la fois aux études contrôlées *versus* placebo et à la phase d'extension en ouvert, la diminution de l'HbA_{1c} s'est maintenue et la perte de poids s'est poursuivie pendant au moins 82 semaines.
Tableau 2 : Résultats regroupés des études contrôlées *versus* placebo sur 30 semaines (patients en intention de traiter)

	Placebo	Exénatide à libération immédiate 5 µg 2 fois/jour	Exénatide à libération immédiate 10 µg 2 fois/jour
N	483	480	483
Taux de l'HbA_{1c} (%) à l'inclusion	8,48	8,42	8,45
Variation de l'HbA_{1c} (%) depuis l'inclusion	− 0,08	− 0,59	− 0,89
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} $\leqslant$ 7 %	7,9	25,3	33,6
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} $\leqslant$ 7 % (patients ayant terminé les études)	10,0	29,6	38,5
Poids à l'inclusion (kg)	99,26	97,10	98,11
Variation de poids depuis l'inclusion (kg)	− 0,65	− 1,41	− 1,91

Des études comparatives *versus* insuline ont montré que l'exénatide à libération immédiate (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 10 µg deux fois par jour) associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant améliore de façon significative (statistiquement et cliniquement) le contrôle glycémique, mesuré par une diminution de l'HbA_{1c}. Une étude de 26 semaines a montré que cet effet était comparable à celui de l'insuline glargine (à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,9 UI/jour, les doses allant de 4 à 95 UI/jour), et à celui de l'insuline asparte biphasique dans une étude de 52 semaines (à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,4 UI/jour, les doses allant de 3 à 78 UI/jour). L'exénatide à libération immédiate a diminué respectivement de 1,13 et 1,01 %, les HbA_{1c} initiales qui étaient de 8,21 (n = 228) et 8,6 % (n = 222) alors que l'insuline glargine a diminué de 1,10 % l'HbA_{1c} initiale de 8,24 % (n = 227) et l'insuline asparte biphasique a diminué de 0,86 % l'HbA_{1c} initiale de 8,67 % (n = 224). Une diminution de poids de 2,3 kg (2,6 % du poids initial) a été observée sous l'exénatide à libération immédiate dans l'étude de 26 semaines, cette perte de poids étant de 2,5 kg (2,7 % du poids initial) dans l'étude de 52 semaines, alors que le traitement par insuline a été associé à une prise de poids. Les différences entre le traitement par l'exénatide à libération immédiate et les traitements comparateurs étaient de − 4,1 kg dans l'étude de 26 semaines et − 5,4 kg dans l'étude de 52 semaines. Après injection de l'exénatide à libération immédiate, une diminution significative des glycémies postprandiales a été observée par autosurveillance des glycémies capillaires sur 7 points (avant et après les repas, ainsi qu'à 3 heures du matin), par rapport à l'insuline. Chez les patients traités par insuline, les glycémies avant les repas étaient généralement plus faibles que chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate. Les moyennes des glycémies sur 24 heures étaient identiques entre l'exénatide à libération immédiate et l'insuline. Dans ces études, l'incidence des hypoglycémies était identique avec l'exénatide à libération immédiate ou l'insuline.
Études de l'exénatide à libération immédiate ajouté à un traitement préexistant par metformine, thiazolidinedione ou les deux :
Deux études contrôlées *versus* placebo ont été conduites : une de 16 et une de 26 semaines, avec 121 et 111 patients sous l'exénatide à libération immédiate et 112 et 54 patients sous placebo respectivement. Les patients avaient un traitement préexistant avec une thiazolidinedione, avec ou sans metformine. Dans les groupes de patients sous exénatide à libération immédiate, 12 % étaient traités par thiazolidinedione et l'exénatide à libération immédiate, et 82 % étaient traités par thiazolidinedione, metformine et l'exénatide à libération immédiate.
Dans l'étude sur 16 semaines, une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} a été observée chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 10 µg deux fois par jour) par rapport au placebo (respectivement − 0,7 % *versus* + 0,1 %) ainsi qu'une diminution significative du poids (− 1,5 *versus* 0 kg). L'étude sur 26 semaines a montré des résultats similaires avec des réductions statistiquement significatives de l'HbA_{1c} initiale comparé au placebo (− 0,8 % *versus* − 0,1 %). Il n'y a pas eu de différence significative du poids entre les groupes (− 1,4 *versus* − 0,8 kg par rapport au poids initial).
L'incidence des hypoglycémies était similaire quand l'exénatide à libération immédiate était utilisé en association à une thiazolidinedione, par rapport au placebo en association à une thiazolidinedione. L'expérience chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale est limitée. Les autres effets indésirables observés et leurs incidences étaient similaires à ceux constatés dans les études à 30 semaines contrôlées avec un sulfamide hypoglycémiant, la metformine ou les deux.
Études de l'exénatide à libération immédiate en association à l'insuline basale :
Dans une étude de 30 semaines, l'exénatide à libération immédiate (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 10 µg deux fois par jour) ou un placebo ont été ajoutés à l'insuline glargine (avec ou sans metformine, pioglitazone ou les deux). Pendant cette étude, l'insuline glargine a été titrée dans les deux bras de traitement en utilisant un algorithme qui reflète les pratiques cliniques courantes pour obtenir une glycémie à jeun d'approximativement 5,6 mmol/l. L'âge moyen des sujets traités était de 59 ans et la durée du diabète était en moyenne de 12,3 ans.
A la fin de l'étude, l'exénatide à libération immédiate (n = 137) a démontré une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} et du poids par rapport au placebo (n = 122). l'exénatide à libération immédiate a diminué l'HbA_{1c} de 1,7 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,3 %) alors que sous placebo, l'HbA_{1c} a diminué de 1,0 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,5 %). Le pourcentage de patients atteignant une HbA_{1c} < 7% et une HbA_{1c} $\leqslant$ 6,5 % était de 56 % et 42 % avec l'exénatide à libération immédiate et de 29 % et 13 % avec le placebo. Une perte de poids de 1,8 kg par rapport à un poids initial de 95 kg a été observée avec l'exénatide à libération immédiate alors qu'un gain de poids de 1,0 kg par rapport à un poids initial de 94 kg a été observé avec le placebo.
Dans le bras exénatide à libération immédiate, la dose d'insuline a été augmentée de 13 unités/jour comparativement à 20 unités/jour pour le bras placebo. L'exénatide à libération immédiate a diminué la glycémie à jeun de 1,3 mmol/l comparé à 0,9 mmol/l pour le placebo. Une diminution significative des glycémies postprandiales a été observée dans le bras exénatide à libération immédiate par rapport au placebo au petit déjeuner (- 2,0 *versus* - 0,2 mmol/l) et au dîner (- 1,6 *versus* + 0,1 mmol/l). Pour le repas du midi, il n'y a pas eu de différence entre les deux traitements.
Dans une étude de 24 semaines, de l'insuline lispro protamine en suspension ou de l'insuline glargine ont été ajoutées à un traitement préexistant avec l'exénatide à libération immédiate associé à la metformine, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou à la metformine et la pioglitazone. L'HbA_{1c} a diminué de 1,2 % (n = 170) et de 1,4 % (n = 167) respectivement, pour une valeur initiale de 8,2 %. Une augmentation de poids de 0,2 kg a été observée pour les patients traités par insuline lispro protamine en suspension et une augmentation de poids de 0,6 kg a été observée pour les patients traités par insuline glargine, pour une valeur initiale de 102 kg et 103 kg, respectivement.
Dans une étude ouverte de non-infériorité de 30 semaines, contrôlée *versus* un comparateur actif, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'exénatide à libération immédiate (n = 315) *versus* une insuline lispro titrée et administrée trois fois par jour (n = 312) en ajout d'un traitement de fond optimisé avec insuline glargine basale et metformine chez les patients diabétiques de type 2 ont été évaluées.
Après une phase d'optimisation de l'insuline basale (OIB), les patients avec une HbA_{1c} > 7,0 % ont été randomisés avec pour chacun ajout soit de l'exénatide à libération immédiate, soit d'insuline lispro à leur traitement préexistant d'insuline glargine et de metformine. Dans les deux groupes de traitement, les patients ont continué à titrer leur dose d'insuline glargine en utilisant un algorithme qui reflète les pratiques cliniques courantes.
Tous les patients assignés au groupe exénatide à libération immédiate ont initialement reçu 5 µg deux fois par jour pendant quatre semaines. Après quatre semaines, leur dose a été augmentée à 10 µg deux fois par jour. Les patients du groupe traité par l'exénatide à libération immédiate ayant une HbA_{1c} $\leqslant$ 8,0 % à la fin de la phase OIB ont réduit leur dose d'insuline glargine d'au moins 10 %.
L'exénatide à libération immédiate a diminué l'HbA_{1c} de 1,1 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,3 %) et l'insuline lispro a diminué l'HbA_{1c} de 1,1 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,2 %), la non-infériorité de l'exénatide à libération immédiate comparé à l'insuline lispro a donc été démontrée. La proportion de patients atteignant une HbA_{1c} < 7 % était de 47,9 % avec l'exénatide à libération immédiate et de 42,8 % avec l'insuline lispro. Une perte de 2,6 kg du poids initial de 89,9 kg a été observée avec l'exénatide à libération immédiate alors qu'un gain de poids de 1,9 kg du poids initial de 89,3 kg a été observé avec l'insuline lispro.
Lipides à jeun :
Aucun effet délétère sur les paramètres lipidiques n'a été observé avec l'exénatide à libération immédiate. Une tendance à la diminution des triglycérides a été observée avec la perte de poids.
Fonction bêta-cellulaire :
Une amélioration de la fonction des cellules bêta a été observée dans les essais cliniques réalisés avec l'exénatide à libération immédiate, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction des cellules bêta (HOMA-B) et par le rapport pro-insuline/insuline.
Chez 13 patients diabétiques de type 2, en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une étude pharmacodynamique a démontré une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase de sécrétion d'insuline.
Poids corporel :
Chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, une diminution du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de nausées. Les études contrôlées à long terme, jusqu'à 52 semaines, ont cependant montré que la diminution était plus importante dans le groupe de patients présentant au moins un épisode de nausées (diminution moyenne de 2,4 kg *versus* 1,7 kg).
Une diminution de la prise alimentaire due à une diminution de l'appétit et à une augmentation de la satiété a été montrée lors de l'administration d'exénatide.
Population pédiatrique :
L'agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec l'exénatide à libération immédiate dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations sur l'utilisation en pédiatrie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration sous-cutanée d'exénatide chez des patients présentant un diabète de type 2, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 heures. Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg d'exénatide, la concentration moyenne du pic d'exénatide (Cmax) était de 211 pg/ml et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) moyenne était de 1036 pg x h/ml.
L'exposition de l'exénatide augmente de manière proportionnelle dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg. Des expositions similaires ont été obtenues avec des administrations sous-cutanées d'exénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.
Distribution :
Après administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide, le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 l.
Biotransformation et élimination :
Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Dans les études cliniques, la clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 l/heure, et la demi-vie terminale moyenne est de 2,4 heures. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose.
Populations particulières :
Atteinte de la fonction rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min), la clairance de l'exénatide est légèrement diminuée par rapport à la clairance observée chez des sujets ayant une fonction rénale normale, respectivement de 13 % et de 36 %.
Chez les patients présentant une maladie rénale terminale et dialysés, la clairance est significativement diminuée de 84 % (cf Posologie/Mode d'administration).
Atteinte de la fonction hépatique :
Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exénatide étant principalement éliminé par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide.
Sexe et race :
Le sexe et la race n'ont aucune influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de l'exénatide.
Patients âgés :
Les données contrôlées à long terme chez les patients âgés sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans, il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide. Dans une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant un diabète de type 2, l'administration d'exénatide (10 µg) a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC de l'exénatide de 36 % chez 15 sujets âgés de 75 à 85 ans, par rapport à 15 sujets de 45 à 65 ans. Cette augmentation est susceptible d'être liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé (cf Posologie/Mode d'administration).
Population pédiatrique :
Lors d'une étude de pharmacocinétique en dose unique réalisée chez 13 patients diabétiques de type 2 âgés de 12 à 16 ans, l'administration de l'exénatide (5 µg) s'est traduite par une ASC et une Cmax légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la Cmax) que celles observées chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'espèce humaine.
Après administration d'exénatide à des rates pendant 2 ans, une augmentation de l'incidence des adénomes bénins des cellules thyroïdiennes C a été observée à la dose la plus élevée de 250 µg/kg/jour, dose ayant entraîné une exposition plasmatique à l'exénatide 130 fois supérieure à celle obtenue en clinique humaine. L'incidence n'était pas statistiquement différente une fois ajustée à la survie. Il n'y avait pas d'effet cancérigène chez les rats mâles et chez les souris des deux sexes. Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité ou la gestation. Des doses élevées d'exénatide en milieu de gestation ont entraîné des effets sur le squelette chez les souris ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale chez les souris et les lapins.
L'exposition à des doses élevées en fin de gestation et pendant l'allaitement a diminué la croissance néonatale chez les souris exposées.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Durée de conservation du stylo en cours d'utilisation : 30 jours.
Pendant l'utilisation :
- A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée dessus.
- Replacer le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Il faut informer le patient qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Instructions pour l'utilisation :
- Byetta est à usage personnel uniquement.
- Les instructions pour l'utilisation du stylo, jointes à la notice, doivent être attentivement suivies.
- Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée dessus.
- Byetta ne doit pas être utilisé si des particules sont visibles ou si la solution est trouble et/ou colorée.
- Ne pas utiliser Byetta s'il a été congelé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/06/362/001 ; CIP 3400937809269 (RCP rév 28.07.17) 5 µg.
EU /1/06/362/003 ; CIP 3400937809498 (RCP rév 28.07.17) 10 µg.
Prix : 107,55 € (solution injectable à 5 µg).
107,55 € (solution injectable à 10 µg).
Remb Séc soc à 65 % uniquement dans l'indication Traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant. Collect.
Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Exploitant :

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

C

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CABOMETYX ®
cabozantinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (jaune, rond, non sécable, portant la mention « XL » d'un côté et « 20 » de l'autre côté), *à 40 mg* (jaune, triangulaire, non sécable, portant la mention « XL » d'un côté et « 40 » de l'autre côté), *ou à 60 mg* (jaune, ovale, non sécable, portant la mention « XL » d'un côté et « 60 » de l'autre côté *:* Flacons de 30 comprimés avec fermeture de sécurité enfant + 3 capsules déshydratantes de gel de silice, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p cp*

(S)-malate de cabozantinib
exprimé en Cabozantinib .... 20 mg
ou 40 mg
ou 60 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, lactose anhydre, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage pelliculé :* hypromellose 2910, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer jaune (E172).
Excipient à effet notoire : lactose (15,54 mg/cp à 20 mg, 31,07 mg/cp à 40 mg, 46,61 mg/cp à 60 mg).

DC INDICATIONS

CABOMETYX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par CABOMETYX doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des traitements anticancéreux.
Posologie :
Les comprimés de CABOMETYX (cabozantinib) et les gélules de COMETRIQ (cabozantinib) ne sont pas bio équivalents et ne sont pas interchangeables (cf Pharmacocinétique). Si un patient doit passer d'un traitement par cabozantinib sous forme de gélules à un traitement par cabozantinib sous forme de comprimés, le patient doit prendre la plus faible des deux doses suivantes : CABOMETYX à une dose n'excédant pas 60 mg ou COMETRIQ à la dose actuelle.
La dose recommandée de CABOMETYX est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETYX et/ou une réduction de la dose (voir tableau 1). Dans cette situation, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour. Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade > 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE). Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre la dose omise si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures.

Tableau 1 - Recommandations pour l'adaptation des doses en cas d'effets indésirables

Effets indésirables et sévérité (Grade CTCAE)	Adaptation du traitement par CABOMETYX
Effets indésirables de Grade 1 et Grade 2 qui sont tolérables et facilement contrôlables	Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire. Instaurer une prise en charge médicale adaptée si nécessaire.
Effets indésirables de grade 2 qui sont intolérables et qui ne peuvent pas être contrôlés avec une diminution de la dose ou un traitement symptomatique	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade ⩽ 1. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Considérer la reprise du traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de grade 3 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade ⩽ 1. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Reprendre le traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de grade 4 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Si résolution de l'effet indésirable à un Grade ⩽ 1, reprendre le traitement à une dose réduite. Si absence d'amélioration de l'effet indésirable, arrêt définitif du traitement par CABOMETYX.

Note : Les grades de sévérité sont conformes avec la nomenclature du National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
Médicaments concomitants :
Les médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence et l'utilisation régulière de médicaments qui sont de puissants inducteurs de CYP3A4 doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Le choix d'un autre médicament concomitant n'ayant pas ou peu de potentiel d'induction ou d'inhibition du CYP3A4 doit être envisagé.
Populations spéciales :
Population âgée :
Aucune adaptation de la dose initiale de cabozantinib n'est requise chez les patients âgés (⩾ 65 ans).
Origine ethnique :
Il y a peu de données sur l'utilisation du cabozantinib chez les patients non caucasiens.
Insuffisants rénaux :
Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère étant donné que la sécurité et l'efficacité du cabozantinib n'ont pas été établies dans cette population.
Insuffisants hépatiques :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la dose de cabozantinib recommandée est de 40 mg une fois par jour.
Les patients doivent être surveillés pour la survenue des effets indésirables et l'adaptation de la dose ou la suspension du traitement envisagée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration). L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère étant donné que la sécurité et l'efficacité du cabozantinib n'ont pas été établies dans cette population.
Insuffisants cardiaques :
Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du cabozantinib chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration :
CABOMETYX est à usage oral.
Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser. Il convient d'informer les patients qu'ils ne doivent rien manger au moins 2 heures avant et jusqu'à 1 heure après la prise de CABOMETYX.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme la plupart des effets indésirables surviennent au début du traitement, le médecin doit surveiller le patient de façon rapprochée pendant les 8 premières semaines de traitement afin de déterminer si une adaptation de la dose est nécessaire. Les effets indésirables qui généralement surviennent précocement sont : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombocytopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, protéinurie et effets gastro-intestinaux (douleur abdominale, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée et vomissements).
Une réduction de la dose et une interruption du traitement liées à un effet indésirable sont survenues respectivement chez 59,8 % et 70 % des patients du groupe traité par le cabozantinib dans l'étude clinique pivot. Deux réductions de doses ont été nécessaires chez 19,3 % des patients. Le délai médian était de 55 jours jusqu'à la première réduction de dose et de 38 jours jusqu'à la première interruption de traitement.
Perforations et fistules :
Des cas graves de perforations gastro-intestinales (GI) et de fistules, parfois d'issue fatale, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients qui souffrent de maladies inflammatoires de l'intestin (par exemple maladie de Crohn, colite ulcéreuse, péritonite, diverticulite ou appendicite), d'une infiltration tumorale du tractus digestif, ou qui présentent des complications d'une chirurgie digestive antérieure (en particulier quand elle est associée à une cicatrisation tardive ou incomplète), doivent être attentivement évalués avant le début d'un traitement par le cabozantinib et par la suite, ces patients doivent être surveillés de façon rapprochée afin de détecter les symptômes éventuels de perforations et de fistules, y compris d'abcès. Une diarrhée persistante ou récurrente pendant le traitement peut être un facteur de risque de fistule anale. Le traitement par le cabozantinib doit être interrompu chez les patients présentant une perforation IGI ou une fistule qui ne peut être prise en charge de façon appropriée.
Evénements thromboemboliques :
Des événements thromboemboliques veineux (dont des embolies pulmonaires) et artériels ont été observés avec le cabozantinib. Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque ou ayant des antécédents d'événements thromboemboliques. Le traitement par le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle cliniquement significative.
Hémorragies :
Des hémorragies sévères ont été observées avec le cabozantinib. Les patients ayant des antécédents de saignements sévères doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant d'initier un traitement par le cabozantinib. Le cabozantinib ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou sont à risque de présenter une hémorragie sévère.
Complications de la cicatrisation des plaies :
Des cas de complications de la cicatrisation des plaies ont été observés avec le cabozantinib. Dans la mesure du possible, le traitement par le cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire. Après l'intervention chirurgicale, la décision de reprendre le traitement par le cabozantinib doit être fondée sur l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du clinicien. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent des complications de la cicatrisation nécessitant une intervention médicale.
Hypertension :
Des cas d'hypertension ont été observés avec le cabozantinib. La tension artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration du traitement par le cabozantinib. Pendant le traitement par le cabozantinib, tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance tensionnelle et être traités si nécessaire par un traitement antihypertenseur standard. La dose de cabozantinib doit être réduite si l'hypertension persiste malgré le traitement antihypertensif. Le cabozantinib doit être arrêté en cas d'hypertension sévère et persistante, malgré le traitement antihypertensif et la réduction de la dose de cabozantinib. En cas de crise hypertensive avérée, le traitement par cabozantinib doit être arrêté.
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP) :
Des cas de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP ou syndrome main-pied) ont été observés avec le cabozantinib. Dans les cas de SEPP sévères, il faut envisager l'arrêt du traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib pourra être repris à une dose plus faible après résolution du SEPP à un grade 1.
Protéinurie :
Des cas de protéinurie ont été observés avec le cabozantinib. Le taux de protéines dans les urines doit être surveillé régulièrement pendant le traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.
Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) :
Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR), également connu sous le nom de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), ont été observés avec le cabozantinib. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes tels que des convulsions, des maux de tête, des troubles visuels, une confusion ou une altération des fonctions mentales. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent un LEPR.
Prolongation de l'intervalle QT :
Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des traitements antiarythmiques ou chez les patients ayant des maladies cardiaques préexistantes, une bradycardie ou une anomalie électrolytique. Pendant le traitement par cabozantinib, une surveillance régulière de l'ECG et des électrolytes (calcémie, kaliémie et magnésiémie) doit être envisagée.
Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 :
Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante de cabozantinib et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du cabozantinib. La prudence est requise lorsque le cabozantinib est administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante du cabozantinib et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de la concentration plasmatique du cabozantinib. Il faut donc éviter l'administration prolongée de puissants inducteurs du CYP3A4 avec le cabozantinib (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
Substrats de la P-glycoprotéine :
Dans un système de dosage bi-directionnel utilisant les cellules MDCK-MDRI, le cabozantinib a été un inhibiteur (CI50 = 7,0 µM), mais pas un substrat, des activités de transport de la P-glycoprotéine (P-gp). Il est donc possible que le cabozantinib puisse augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de mettre en garde les patients quant à la prise de substrats de la P-gp (par ex., fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant leur traitement par cabozantinib (cf Interactions).
Inhibiteurs de la MRP2 :
L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MRP2 (par ex. cyclosporine, éfavirenz, emtricitabine) (cf Interactions).
Précautions liées aux excipients à effet notoire :
Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Effet d'autres médicaments sur le cabozantinib :
Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 :
L'administration de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, à la dose de 400 mg par jour pendant 27 jours à des volontaires sains a diminué (de 29 %) la clairance du cabozantinib et a augmenté de 38 % l'exposition après une dose unique de cabozantinib (ASC : Aire Sous la Courbe). Par conséquent, la co-administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) et du cabozantinib doit être envisagée avec prudence.
L'administration de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant 31 jours à des volontaires sains a augmenté (de 4,3 fois) la clairance du cabozantinib et a diminué de 77 % la concentration plasmatique après une dose unique de cabozantinib (ASC). La co-administration régulière de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex., phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [Hypericum perforatum]) et du cabozantinib doit donc être évitée.
Agents modifiant le pH gastrique :
La co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) comme l'ésoméprazole (40 mg par jour pendant 6 jours) et d'une dose unique de 100 mg de cabozantinib à des volontaires sains n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la concentration plasmatique de cabozantinib (ASC). Aucune adaptation de la dose n'est requise en cas de co-administration d'agents modifiant le pH gastrique (par ex., IPP, antagonistes du récepteur H2 et antiacides) et de cabozantinib.
Inhibiteurs de la MRP2 :
Les données *in vitro* démontrent que le cabozantinib est un substrat de la MRP2. L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut donc entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib.
Agents chélateurs des sels biliaires :
Les agents chélateurs des sels biliaires, comme la cholestyramine et le cholestagel, peuvent interagir avec le cabozantinib et avoir un effet sur l'absorption (ou la réabsorption), pouvant potentiellement réduire son exposition (cf Pharmacocinétique). La signification clinique de ces interactions potentielles est inconnue.
Effet du cabozantinib sur d'autres médicaments :
L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs n'a pas été étudié. Sachant qu'un effet sur les contraceptifs ne peut être exclu, une méthode de contraception supplémentaire, telle qu'une méthode de contraception mécanique, est recommandée.
Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) :
Des tests de transports bidirectionnels réalisés sur des cellules MDCK-MDR1, ont montré que le cabozantinib était inhibiteur (CI50 = 7,0 µM) de la P-gp, sans être un substrat de la P-gp. Il est donc possible que le cabozantinib augmente les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de déconseiller aux patients d'utiliser des substrats de la P-gp (par ex., fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant leur traitement par cabozantinib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en capacité de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes :
Il convient de conseiller aux femmes en capacité de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement sous cabozantinib. Les partenaires de sexe féminin de patients de sexe masculin traités par cabozantinib doivent également éviter de tomber enceintes. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées par les patients de sexes masculin et féminin et par leurs partenaires pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement. Sachant que les contraceptifs oraux ne peuvent pas être considérés comme des « méthodes efficaces de contraception », ils doivent être utilisés avec une autre méthode, telle qu'une méthode de contraception mécanique (cf Interactions).
Grossesse :
Aucune étude n'a été réalisée sur des femmes enceintes traitées par cabozantinib. Des études sur des animaux ont mis en évidence des effets embryo-fœtaux et tératogènes (cf Sécurité préclinique). On ne connaît pas le risque potentiel pour l'homme. Le cabozantinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce composé.

Allaitement :
On ne sait pas si le cabozantinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu du danger potentiel pour le nourrisson, les patientes doivent arrêter d'allaiter pendant le traitement par cabozantinib, et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement.
Fertilité :
On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité humaine. Les résultats de tolérance pré-clinique indiquent que la fertilité masculine et féminine pourrait être compromise par le traitement par cabozantinib (cf Sécurité préclinique). Il est recommandé aux hommes et aux femmes en âge de procréer de prendre conseil afin d'envisager des stratégies de préservation de la fertilité avant de démarrer le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le cabozantinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables comme la fatigue et la faiblesse ont été associés au cabozantinib. La prudence est donc requise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables graves les plus fréquents associés au cabozantinib sont : douleurs abdominales (3 %), épanchement pleural (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (2 %). Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (présentés par au moins 25 % des patients), incluent : diarrhée (74 %), fatigue (56 %), nausées (50 %), diminution de l'appétit (46 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP) (42 %), hypertension (37 %), vomissements (32 %), perte de poids (31 %) et constipation (25 %).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables sont classés dans le tableau 2 par système-organe MedDRA et par catégorie de fréquence.
Les fréquences sont définies selon la convention suivante, sans distinction quant à la sévérité des effets indésirables présentés : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (de ⩾ 1/1 000 à < 1/100). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés avec le cabozantinib

Classe de système-organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Abcès
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hypomagnésiémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperbilirubinémie
Fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie, céphalées, vertiges
Peu fréquent	Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dysphonie, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie
Fréquent	Douleur abdominale hautes, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes
Peu fréquent	Fistule anale, pancréatite
Affectations hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée, sécheresse cutanée
Fréquent	prurit, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs des extrémités, spasmes musculaires, arthralgie
Peu fréquent	ostéonécrose de la mâchoire
Affections rénales et des voies urinaires	
Très fréquent	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie
Fréquent	œdème périphérique
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids, élévation de ALT, AST et ALP sériques, élévation de la créatinine, élévation des triglycérides, hyperglycémie, hypoglycémie, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie, élévation des GGT, élévation de l'amylase, élévation du cholestérol sanguin, élévation de la lipase

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les données pour les effets indésirables suivants sont issues de patients ayant reçu CABOMETYX à la dose de 60 mg par jour dans l'étude pivot portant sur le carcinome rénal avancé (cf Pharmacodynamie).
Perforations gastro-intestinales (GI) :
Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 0,9 % des patients traités par cabozantinib (3/331). Ces effets étaient de Grade 2 ou 3. Le délai médian de survenue était de 10 semaines. Des cas de perforation d'issue fatale ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.
Fistules :
Des cas de fistules ont été rapportés chez 1,2 % des patients (4/331) traités par cabozantinib, incluant 0,6 % de cas de fistules anales (2/331). 1 cas était de Grade 3, les autres cas étaient de Grade 2. Le délai médian de survenue était de 30,3 semaines.
Hémorragies :
L'incidence d'hémorragie sévère (Grade ⩾ 3) était de 2,1 % dans le groupe de patients traité par cabozantinib (7/331). Le délai médian de survenue était de 20,9 semaines. Des cas fatals d'hémorragie ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.
Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) :
Aucun cas de LEPR n'a été rapporté au cours de l'étude, mais des cas ont été rapportés dans d'autres études cliniques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par cabozantinib et les symptômes possibles de surdosage ne sont pas connus.
En cas de suspicion de surdosage, le traitement par cabozantinib doit être interrompu et des soins instaurés. Les paramètres cliniques, métaboliques et biologiques doivent être surveillés au moins une fois par semaine ou comme jugé pertinent d'un point de vue clinique, afin d'évaluer toute évolution possible. Les effets indésirables associés au surdosage seront traités de manière symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase, Code ATC : L01 XE26.
Mécanisme d'action :
Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. L'activité inhibitrice du cabozantinib a été évaluée contre une série de kinases ; le cabozantinib a été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial). De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2.
Effets pharmacodynamiques :
Le cabozantinib a été associé à une inhibition dose-dépendante de la croissance tumorale, à une régression tumorale et/ou une inhibition de la formation de métastases dans un large éventail de modèles précliniques de tumeurs.
Electrophysiologie cardiaque :
Une augmentation, par rapport au départ, de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF), comprise entre 10 et 15 ms au jour 29 (mais pas au jour 1) après instauration du traitement par cabozantinib (à une dose de 140 mg une fois par jour), a été observée dans une étude clinique contrôlée incluant des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde. Cet effet n'a pas été accompagné d'un changement de la morphologie des ondes, ni du rythme cardiaques. Dans cette étude, aucun sujet traité par cabozantinib n'a présenté un QTcF > 500 ms confirmé ; il en a été de même pour les sujets traités par cabozantinib dans l'étude sur le carcinome à cellules rénales (CCR) (à une dose de 60 mg).

Efficacité et sécurité cliniques :
Données cliniques dans le Carcinome à Cellules Rénales (CCR) :
La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique. Des patients (N = 658) atteints d'un carcinome rénal avancé à cellules claires ayant déjà reçu au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase associée au récepteur du VEGF (VEGFR TKI) ont été randomisés (1:1) soit dans un groupe traité par CABOMETYX (N = 330) soit dans un groupe traité par l'évérolimus (N = 328). Les patients pouvaient avoir reçu d'autres traitements antérieurs, y compris des cytokines et des anticorps ciblant le VEGF, le récepteur PD-1 (programmed death-1) ou ses ligands. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées pouvaient être inclus. La survie sans progression (Progression Free Survival - PFS) a été évaluée, par la revue en aveugle des examens radiologiques par un comité indépendant et une première analyse a été réalisée sur les 375 premiers sujets randomisés. Les critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate - ORR) et la survie globale (Overall Survival - OS). Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines.
Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires dans les groupes CABOMETYX et évérolimus. La majorité des patients étaient des hommes (75 %) de 62 ans d'âge moyen. Soixante-et-onze pour cent (71 %) avaient reçu antérieurement un seul traitement par VEGFR TKI ; 41 % des patients avaient reçu du sunitinib comme unique traitement VEGFR TKI antérieur. Selon les critères pronostic du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 46 % avaient un pronostic favorable (aucun facteur de risque), 42 %, un pronostic intermédiaire (1 facteur de risque) et 13 % un pronostic défavorable (2 ou 3 facteurs de risque). Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients présentaient au moins 3 localisations métastatiques, dont les poumons (63 %), les ganglions lymphatiques (62 %), le foie (29 %) et les os (22 %). La durée médiane de traitement a été de 7,6 mois (entre 0,3 et 20,5) pour les patients du groupe CABOMETYX et de 4,4 mois (de 0,21 à 18,9) pour les patients du groupe évérolimus.
Une amélioration statistiquement significative de la PFS a été observée dans le groupe CABOMETYX par rapport au groupe évérolimus (figure 1 et tableau 3). Une analyse intermédiaire sur la survie globale (OS) prévue initialement dans le protocole et réalisée en parallèle de l'analyse de la PFS n'a pas mis en évidence une différence pas statistiquement significative (HR = 0,68 (0,51 ; 0,90), p = 0,006). Lors d'une analyse ultérieure non prévue initialement au protocole, une amélioration statistiquement significative de la survie globale (OS) a été démontrée pour les patients du groupe CABOMETYX par rapport aux patients du groupe évérolimus (médiane de 21,4 mois versus 16,5 mois ; HR = 0,66 (0,53, 0,83), p = 0,0003 ; figure 2).
Une analyse exploratoire de la PFS et de l'OS sur la population en Intention de Traiter (ITT) a montré des résultats homogènes en faveur de CABOMETYX par rapport à évérolimus dans les différents sous-groupes définis en fonction de : l'âge (< 65 ans vs. ⩾ 65 ans), le sexe, le groupe de risque MSKCC (favorable, intermédiaire, pauvre), le statut ECOG (0 vs. 1), le délai entre le diagnostic et la randomisation dans l'étude (< 1 an vs. ⩾ 1 an), le statut MET de la tumeur (haut versus bas vs. inconnu), les métastases osseuses (absence vs. présence), les métastases viscérales (absence vs. présence), métastases viscérales et osseuses (absence vs. présence), nombre de traitements antérieurs par VEGFR-TKI (1 vs. ⩾ 2), la durée du premier traitement par VEGFR-TKI (⩽ 6 mois vs. > 6 mois).
Les résultats sur le taux de réponses objectives sont présentés dans le tableau 4.

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie Sans Progression (PFS) - Evaluation radiologique par un comité indépendant (375 premiers patients randomisés)

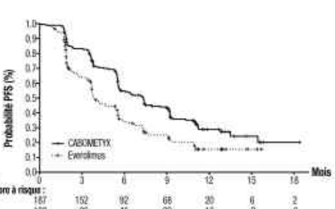

Tableau 3 : Résultats sur la PFS (Evaluation radiologique par un comité indépendant)

	Population principale d'analyse de la PFS		Population en intention de traiter	
Critère d'évaluation	CABOMETYX	Evérolimus	CABOMETYX	Evérolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS médiane (IC à 95 %), mois	7,4 (5,6 ; 9,1)	3,8 (3,7 ; 5,4)	7,4 (6,6 ; 9,1)	3,9 (3,7 ; 5,1)
HR (IC à 95 %), valeur p[1]	0,58 (0,45 ; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41 ; 0,62), p < 0,0001	

(1) Test de log-rank stratifié.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale

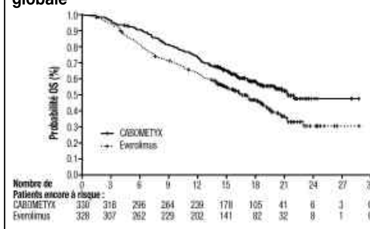

Tableau 4 : Résultats sur l'ORR (Evaluation radiologique par un comité indépendant et un investigateur)

	Population principale d'analyse de la PFS		Population en intention de traiter	
Critère d'évaluation	CABOMETYX	Evérolimus	CABOMETYX	Evérolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
ORR (réponses partielles uniquement) (IC 95 %)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
valeur p[1]	p < 0,0001		p < 0,0001	
Réponse partielle	17 %	3 %	24 %	4 %
Délai médian jusqu'à la première réponse, mois (IC 95 %)	1,91 (1,6 ; 11,0)	2,14 (1,9 ; 9,2)	1,91 (1,3 ; 9,8)	3,50 (1,8 ; 5,6)
Stabilité de la maladie comme meilleure réponse	65 %	62 %	63 %	63 %
Progression de la maladie comme meilleure réponse	12 %	27 %	9 %	27 %

(1) Test du chi carré (χ^2).

Population pédiatrique :
L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cabozantinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du carcinome rénal et du carcinome rénal pelvien (à l'exception du néphroblastome, du néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire rénal et de la tumeur rhabdoïde du rein) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Suite à l'administration orale de cabozantinib, les concentrations plasmatiques maximales de cabozantinib ont été atteintes entre 2 et 3 heures post-dose. Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps affichent un deuxième pic environ 24 heures après l'administration, ce qui semble indiquer que le cabozantinib pourrait subir une recirculation entéro-hépatique.
L'administration quotidienne répétée de cabozantinib à une dose de 140 mg pendant 19 jours a donné lieu à une accumulation approximative moyenne de cabozantinib 4 à 5 fois supérieure (basée sur l'ASC) par rapport à l'administration d'une dose unique ; l'état stable est atteint vers le 15[ème] jour.
Un repas riche en graisses a augmenté modérément les valeurs C_{max} et ASC (respectivement 41 % et 57 %) par rapport à des conditions de jeûne chez des volontaires sains auxquels une seule dose de 140 mg de cabozantinib avait été administrée par voie orale. On ne dispose d'aucune information quant à l'effet précis de la nourriture quand elle est prise 1 heure avant l'administration de cabozantinib.
La bioéquivalence entre les formulations gélules et comprimés de cabozantinib n'a pu être établie après administration d'une dose unique de 140 mg chez des sujets sains. Une augmentation de 19 % du C_{max} de la formulation comprimé (CABOMETYX) versus la formulation en gélule (COMETRIQ) a été observée. Une différence de moins de 10 % dans l'ASC a été observée entre les deux formulations (comprimé (CABOMETYX) et gélule (COMETRIQ)).
Distribution :
Le cabozantinib se lie fortement aux protéines *in vitro* dans le plasma humain (99,7 %). L'analyse pharmacocinétique de population (PK) montre un volume de distribution (Vz) d'environ 319 L (SE : ± 2,7 %). La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.
Biotransformation :
Le cabozantinib a été métabolisé in vivo. Quatre métabolites étaient présents dans le plasma à des expositions (ASC) supérieures à 10 % du produit-mère : oxyde XL184-N, produit de clivage d'amide XL184, sulfate

monohydroxylé XL184 et sulfate 6-déméthyl, produit de clivage d'amide. Deux métabolites non conjugués (oxyde XL184-N et produit de clivage d'amide XL184) possèdent moins de 1 % de la puissance cible d'inhibition de la kinase du cabozantinib-mère, chacun représentant moins de 10 % de l'exposition totale liée au médicament.

Le cabozantinib est un substrat pour le métabolisme du CYP3A4 *in vitro*, puisque des anticorps neutralisants du CYP3A4 inhibent la formation du métabolite oxyde XL184 N de plus de 80 % dans une incubation de microsomes hépatiques humains (MHH), catalysée par NADPH ; en revanche, les anticorps neutralisants de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1 n'ont aucun effet sur la formation des métabolites du cabozantinib. Un anticorps neutralisant du CYP2C9 a eu un effet minime sur la formation des métabolites du cabozantinib (à savoir une réduction inférieure à 20 %).

Elimination :

Dans une analyse PK de population du cabozantinib utilisant des données collectées auprès de 318 patients atteints de CCR et de 63 volontaires sains après l'administration orale de dose de 60 mg, 40 mg et 20 mg, la demi-vie plasmatique terminale du cabozantinib a été d'environ 99 heures. La clairance moyenne (CL/F) à l'état stable a été estimée à 2,2 L/h. Au cours d'une période de collecte de 48 jours après une dose unique de ^{14}C-cabozantinib administrée à des volontaires sains, environ 81 % de la radioactivité totale administrée ont été récupérés dans les selles (54 %) et dans les urines (27 %).

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Insuffisance rénale :

Les résultats obtenus dans une étude sur des patients souffrant d'insuffisance rénale montrent que les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés pour le cabozantinib plasmatique, la C_{max} et l'ASC_{0-inf} étaient de 19 % et de 30 % plus élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (IC 90 % pour une C_{max} de 91,60 % à 155,51 % ; ASC_{0-inf} de 98,79 % à 171,26 %), ainsi que de 2 % et de 6-7 % plus élevés (IC 90 % pour une C_{max} de 78,64 % à 133,52 % ; ASC_{0-inf} de 79,61 % à 140,11 %), pour des patients atteints d'insuffisance rénale modérée comparés à des patients ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique :

Les résultats obtenus dans une étude sur des patients souffrant d'insuffisance hépatique montrent que l'exposition (ASC_{0-inf}) a augmenté respectivement de 81 % et de 63 % chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (IC 90 % pour une ASC_{0-inf} de 121,44 % à 270,34 % pour l'insuffisance légère et de 107,37 % à 246,67 % pour l'insuffisance modérée). Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés.

Origine ethnique :

Une analyse PK de population n'a identifié aucune différence cliniquement significative de la PK du cabozantinib en fonction de l'origine ethnique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables non observés au cours des études cliniques, mais constatés chez l'animal à des niveaux d'exposition comparables à ceux utilisés pour l'homme et pouvant avoir une implication clinique sont les suivants :

Chez le rat et le chien, dans des études de toxicité à doses répétées d'une durée maximale de 6 mois, les organes cibles de la toxicité ont été le tractus digestif, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, le rein, les glandes surrénales et les tissus de l'appareil reproducteur. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour ces résultats était inférieure au niveau de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Le cabozantinib n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors d'une batterie standard de tests de génotoxicité. Le cabozantinib n'a pas été cancérigène dans un modèle murin rasH2 avec un niveau d'exposition légèrement supérieur par rapport à l'exposition prévue chez l'homme lors du traitement

Les études de fertilité chez le rat ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez les mâles et les femelles. En outre, une hypospermatogenèse a été observée chez des chiens mâles à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Des études sur le développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, le cabozantinib a provoqué une perte post-implantation, un œdème fœtal, une fente palatine/labiale, une aplasie dermique et une queue tordue ou rudimentaire. Chez le lapin, le cabozantinib a produit des changements des tissus mous fœtaux (taille réduite de la rate, lobe pulmonaire moyen petit ou absent) et une incidence fœtale accrue de malformations totales. La NOAEL de la toxicité embryo-fœtale et les résultats tératogènes étaient inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

De jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de plus de 2 ans) auxquels le cabozantinib a été administré ont présenté une augmentation des globules blancs, une diminution de l'hématopoïèse, un appareil reproducteur féminin prépubère/immature (sans ouverture vaginale retardée), des anomalies dentaires, une diminution de la minéralité et de la densité osseuses, une pigmentation du foie et une hyperplasie lymphoïde des ganglions. Les résultats observés sur l'utérus/les ovaires et la diminution de l'hématopoïèse se sont révélés transitoires, tandis que les effets sur les paramètres osseux et la pigmentation hépatique ont été persistants. L'évaluation chez les jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de moins de 2 ans) a montré des effets similaires, mais avec une sensibilité accrue à la toxicité du cabozantinib plus élevée à doses comparables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/16/1136/002 ; CIP 3400930073520 (2016) cp 20 mg.
EU /1/16/1136/004 ; CIP 3400930073537 (2016) cp 40 mg.
EU /1/16/1136/006 ; CIP 3400930073544 (2016) cp 60 mg.

En relai de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L. 162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale : prise en charge par les collectivités, et rétrocédable. Demandes d'admission (remboursement Séc soc et Collect) à l'étude.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

CACIT ® 1000 et 500
calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 1000 mg (blanc) : Boîte de 30.
Comprimé effervescent à 500 mg (blanc) : Boîte de 60.

COMPOSITION *p cp*

Calcium-élément .... 1000 mg
ou 500 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 2500 mg/cp à 1000 mg ou 1250 mg/cp à 500 mg)

Excipients (communs) : acide citrique, cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme orange MK 500 (mannitol, sorbitol, gluconolactone, dextrine, huile essentielle d'orange 5504, huile essentielle d'orange concentrée 5001, huile essentielle de mandarine 5109), jaune orangé S (E 110).

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E 110).

DC INDICATIONS

Celles de la calcithérapie à fortes doses :
- Carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Carences calciques en général et ostéoporoses (traitement d'entretien) : 1 g par jour, soit 2 comprimés de Cacit 500 ou 1 comprimé de Cacit 1000 par jour.

Enfants :

Carence calcique en période de croissance :
- de 6 à 10 ans : 500 mg par jour, soit 1 comprimé de Cacit 500 par jour ;
- plus de 10 ans : 1 g par jour, soit 2 comprimés de Cacit 500 ou 1 comprimé de Cacit 1000 par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avaler immédiatement après dissolution complète du comprimé dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses...).
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'après la reprise de la mobilisation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie.
- En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
- En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte et 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Bisphosphonates : risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Sels de fer : diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ou rare (> 1/10 000, < 1/1000) :
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Peu fréquent : hypercalcémie et hypercalciurie.
- Affections gastro-intestinales :
Rare : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales, diarrhée.
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
Rare : prurit, rash cutané et urticaire.
En raison de la présence de jaune orangé S (E 110), risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissement, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation.

Chez l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous ces signes.

Traitement :

Arrêt de tout apport calcique et en vitamine D, réhydratation, et en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation, isolée ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, éventuellement associés à une dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Calcium/élément minéral ; code ATC : A12AA04 (A : appareil digestif et métabolisme).

L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium-élément.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Cacit, après dissolution, se présente sous forme d'une solution de citrate de calcium. En milieu gastrique, le citrate de calcium libère l'ion calcium indépendamment du pH. Le calcium semble alors bien absorbé à jeun, même en cas d'hypochlorhydrie. Le taux d'absorption est de l'ordre de 30 à 40 % de la dose ingérée.

Élimination :

Le calcium est éliminé par la salive, la bile et les sécrétions pancréatiques, intestinales et sudorales.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité.

Le tube doit être refermé soigneusement après chaque utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933000042 (1988, RCP rév 07.12.16) 1000 mg.
3400932999859 (1988, RCP rév 07.12.16) 500 mg.

Prix : 5,90 € (30 comprimés à 1000 mg).
5,90 € (60 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

CACIT ® VITAMINE D3 1000 mg/880 UI
calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés effervescents pour solution buvable (blancs) *:* Sachets, boîtes de 30 et de 90.

COMPOSITION *p sachet*

Calcium-élément .... 1 g*
(sous forme de carbonate : 2,5 g/sachet)
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D3,
concentré sous forme de poudre .... 880 UI
(quantité correspondant en vitamine D3 : 22 µg/sachet)
* Soit 25 mmol.

Excipients : acide citrique anhydre, acide malique, gluconolactone, maltodextrine, cyclamate de sodium, saccharine sodique, amidon de riz, carbonate de potassium, α-tocophérol, huile de soja hydrogénée, gélatine, saccharose, amidon de maïs, arôme citron (sorbitol, mannitol, D-gluconolactone, dextrine, gomme arabique, huile essentielle de citron).

Teneur en sodium : 10 mg soit 0,44 mmol/sachet.

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 sachet par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Verser le contenu du sachet dans un verre, ajouter une grande quantité d'eau, agiter, puis boire immédiatement la solution obtenue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.
- Lithiase rénale.
- Hypervitaminose D.
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (en particulier l'huile de soja).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de saccharose, Cacit vitamine D3 est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est surtout importante chez les patients âgés en cas de traitement associé à base de digitaliques ou diurétiques (cf Interactions) et chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'une hypercalcémie ou de signes de trouble de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.
- La vitamine D3 doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale avec surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la vitamine D sous forme de colécalciférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D doivent être utilisées (cf Contre-indications).
- Cacit vitamine D3 doit être prescrit avec prudence chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Cacit vitamine D3 doit être utilisé avec précaution chez les patients immobilisés, atteints d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.
- Tenir compte de la dose de vitamine D (880 UI) de Cacit vitamine D3 lors de toute autre prescription de médicaments contenant de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D se fera sous stricte surveillance médicale. Dans ces cas, il est nécessaire de surveiller fréquemment la calcémie et la calciurie.
- Cacit vitamine D3 n'est pas destiné à usage chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique, et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonate, fluorure de sodium : il est conseillé de respecter un délai minimum de deux heures, avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive du bisphosphonate et du fluorure de sodium).
- Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium).
- Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins trois heures la prise de calcium

(diminution possible de l'absorption des tétracyclines).
- Phénytoïne, barbituriques : diminution possible de l'effet de la vitamine D_3 par inhibition de son métabolisme.
- Glucocorticoïdes : diminution possible de l'effet de la vitamine D_3.
- En cas d'administration supplémentaire de vitamine D à forte dose, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Du fait du dosage élevé en vitamine D_3, ce produit n'est pas indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :
- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogéniques chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ou rare (> 1/10 000, < 1/1000).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypercalcémie et hypercalciurie.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales et diarrhée.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : prurit, rash cutané et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.
Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Suppléments minéraux (code ATC : A12AX).
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium élément et 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.
Une étude de 18 mois, en double aveugle et contrôlée par placebo, effectuée chez 3270 femmes vivant dans des centres de soins, âgées de 84 ± 6 ans recevant un supplément de vitamine D (800 UI/jour) et du phosphate de calcium (correspondant à 1200 mg/jour de calcium élémentaire), a montré une diminution significative de la sécrétion de PTH. Après 18 mois, d'après une analyse « en intention de traiter » (ITT), il a été observé 80 fractures de la hanche dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de la hanche dans le groupe placebo (p = 0,004). Dans une étude de suivi après 36 mois, il a été observé 137 femmes avec au moins une fracture de la hanche dans le groupe calcium vitamine D (n = 1176) contre 178 femmes dans le groupe placebo (n = 1127) (p ⩽ 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Calcium :
- Absorption : durant la dissolution, le sel de calcium contenu dans Cacit vitamine D_3 se transforme en citrate de calcium et la quantité de calcium absorbée par le tractus gastro-intestinal est de l'ordre de 30 % à 40 % de la dose ingérée.
- Élimination : le calcium est éliminé par les fèces, l'urine et les sécrétions sudorales.

Vitamine D :
- Absorption : la vitamine D est facilement absorbée par l'intestin grêle.
- Distribution et métabolisme : le colécalciférol et ses métabolites circulent dans le sang, liés à une protéine spécifique. Le colécalciférol est métabolisé dans le foie par hydroxylation (première hydroxylation) puis ensuite métabolisé dans les reins (deuxième hydroxylation). La vitamine D, qui n'est pas métabolisée, est stockée dans les tissus adipeux et musculaires. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours.
- Élimination : la vitamine D est excrétée via les fèces et l'urine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933878733 (1995, RCP rév 07.12.16) 30 sachets.
3400937241069 (2006, RCP rév 07.12.16) 90 sachets.
Prix : 5,90 € (30 sachets).
16,72 € (90 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

CACIT ® VITAMINE D_3 500 mg/440 UI

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer ou à croquer : Boîte de 60, en tubes.

COMPOSITION	p cp
Calcium	500 mg
(sous forme de carbonate : 1250 mg/cp)	
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	440 UI
(sous forme de concentrat, forme pulvérulente : 4,4 mg/cp)	

Excipients : isomalt, xylitol, sorbitol, acide citrique anhydre, citrate de sodium hydrogéné, stéarate de magnésium, carmellose sodique, arôme abricot*, silice colloïdale hydratée, aspartam, acésulfame potassique.
* Arôme abricot CKT (sorbitol, mannitol, D-glucono-1,5-lactone, silice colloïdale anhydre, maltodextrine, acacia, arôme naturel d'abricot, arôme kiwi).
Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol.

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie orale.
Les comprimés sont à sucer ou à croquer.
La posologie quotidienne est de 2 comprimés à sucer ou à croquer par jour, en une ou deux prises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Phénylcétonurie (présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie rare héréditaire).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer, estramustine : cf Interactions.
- Ce médicament est susceptible d'interagir avec certains aliments riches en acide oxalique (épinards, rhubarbe, oseille, cacao, thé...) et en acide phytique (céréales complètes, légumes secs, graines oléagineuses, chocolat...), c'est pourquoi il est recommandé de le prendre à distance des repas contenant ce type d'aliments (cf Interactions).
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (440 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines : diminution de l'absorption digestive des cyclines.
  Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme.
  Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Bisphosphonates : risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.
  Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Estramustine : diminution de l'absorption digestive de l'estramustine.
  Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures si possible).
- Sels de fer : diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
  Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

A prendre en compte :
- Aliments : possibilité d'interaction avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3.
Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :
- Des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogéniques chez l'animal.
- Chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.
- La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhées.
- Hypercalciurie et, exceptionnellement, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.
- Prurit, rash et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.
Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Calcium en association avec d'autres substances ; code ATC : A12AX (A : appareil digestif et métabolisme).
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.
Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium-élément et 500-1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.
Dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo de 18 mois, 3270 femmes âgées de 84 ± 6 ans, ayant une alimentation pauvre en calcium et vivant dans des centres de soins, ont reçu un apport supplémentaire de vitamine D (800 UI/jour) et de calcium (1,2 g/jour). Une diminution significative de la sécrétion de PTH a été observée.
Après 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traitement ont révélé 80 fractures de hanche (5,7 %) dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de hanche (7,9 %) dans le groupe placebo (p = 0,004). Ainsi, dans les conditions de cette étude, le traitement de 1387 femmes a empêché 30 fractures de hanche. Après 36 mois de suivi, 137 femmes présentaient au moins une fracture de hanche (11,6 %) dans le groupe calcium-vitamine D (n = 1176) et 178 (15,8 %) dans le groupe placebo (n = 1127) (p ⩽ 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours de la dissolution des comprimés en milieu buccal puis gastrique, le sel de calcium contenu dans Cacit Vitamine D_3 se transforme en citrate de calcium et malate de calcium.
Ces sels de calcium sont bien absorbés, de l'ordre de 30 à 40 % de la dose ingérée.
Le calcium est éliminé par les urines, les fèces et les sécrétions sudorales.
La vitamine D est absorbée dans l'intestin et transportée par liaison protéique dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) puis au rein (deuxième hydroxylation).
La vitamine D non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours, elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Bien refermer le tube après chaque utilisation.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936440920 (2004, RCP rév 07.12.16).
Prix : 5,90 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

CADENS voie parentérale

calcitonine de saumon

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Rhumatologie / Maladie de Paget
- Rhumatologie / Ostéoporose

CADITAR voie cutanée

huile de Cade

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Antiséborrhéiques : voie locale
- Dermatologie / Psoriasis

CADUET ®

amlodipine, atorvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg/10 mg (ovale, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « CDT 051 » sur l'autre face ; blanc) *et à 10 mg/10 mg* (ovale, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « CDT 101 » sur l'autre face ; bleu) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	p cp
Amlodipine (DCI)	
sous forme de bésilate d'amlodipine	5 mg
ou	10 mg
Atorvastatine (DCI)	
sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée	10 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* carbonate de calcium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, polysorbate 80, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage : Comprimé à 5 mg/10 mg :* Opadry II blanc 85F28751 (polyalcool vinylique, dioxyde de titane E171, macrogol 3000, talc). *Comprimé à 10 mg/10 mg :* Opadry II bleu 85F10919 (polyalcool vinylique, dioxyde de titane E171, macrogol 3000, talc, laque aluminique d'indigotine E132).

DC INDICATIONS

Caduet est indiqué dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés, avec un cholestérol normal à modérément élevé sans maladie coronaire avérée, et, chez lesquels, selon les recommandations en vigueur, l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée (cf Pharmacodynamie).
Caduet doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
La posologie initiale usuelle est de 5 mg/10 mg une fois par jour.

Si un contrôle plus strict de la pression artérielle est nécessaire, une posologie de 10 mg/10 mg une fois par jour peut être administrée.
Les comprimés peuvent être pris à tout moment de la journée, avec ou sans aliments.
Caduet peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs mais il ne doit pas être utilisé en association à d'autres inhibiteurs calciques ou à une autre statine.

Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :
Caduet est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de Caduet n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. De ce fait, l'utilisation de Caduet n'est pas recommandée dans cette population.

Patients âgés :
Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Association avec d'autres médicaments :
En cas d'association avec la ciclosporine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 10 mg (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

Caduet est contre-indiqué chez les patients :
- Présentant une hypersensibilité aux substances actives amlodipine et atorvastatine, aux dihydropyridines*, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Atteints d'une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec l'itraconazole, le kétoconazole, la télithromycine (cf Interactions).
- Présentant une hypotension sévère.
- Présentant un choc (y compris choc cardiogénique).
- Présentant une obstruction de la voie efférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique sévère).
- Présentant une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus du myocarde aigu.

* L'amlodipine est un inhibiteur des canaux calciques dérivé de la dihydropyridine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance cardiaque :
Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (cf Pharmacodynamie). Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

Effets hépatiques :
Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une altération hépatique. En cas d'élévation du taux sérique des transaminases, une surveillance s'impose jusqu'à normalisation.
Une augmentation persistante des ALAT ou des ASAT, dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), doit conduire à l'arrêt du traitement.
La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.
En raison de la présence d'atorvastatine, Caduet doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool, chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou des antécédents d'affection hépatique.

Effets musculaires :
Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies. Ces atteintes musculaires peuvent rarement évoluer vers une rhabdomyolyse, caractérisée par des taux élevés de CK (plus de 10 fois la LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale, et être fatale dans certains cas.
Un dosage régulier des taux de CK ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Cependant, le dosage des CK est recommandé avant toute initiation d'un traitement par une statine chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse ainsi que chez ceux présentant des symptômes musculaires pendant un traitement par une statine (voir ci-dessous).
De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Avant initiation du traitement :
Caduet doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débuter un traitement par une statine, le taux de créatine kinase (CK) doit être contrôlé dans les situations suivantes :
- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédent personnel ou familial de maladies musculaires génétiques.
- Antécédent personnel de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (cf Interactions) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (cf Pharmacocinétique).

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, de même qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées.
Si le taux basal de CK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être débuté.

Mesure de la créatine kinase :
La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un exercice physique important ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CK, car cela rendrait difficile l'interprétation des résultats. En cas d'élévation significative de la CK (plus de 5 fois la LSN) avant le traitement, celle-ci devra être systématiquement recontrôlée dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Pendant le traitement :
- Il est recommandé de demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si les symptômes apparaissent alors qu'un patient est sous traitement avec Caduet, un dosage de CK doit être effectué ; si le taux de CK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN), le traitement doit être interrompu.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CK ne dépasse pas 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et que le taux de CK redevient normal, la réintroduction de Caduet peut être envisagée à la dose la plus faible et sous étroite surveillance.
- Le traitement par Caduet doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

L'amlodipine n'a pas d'effet sur les paramètres biologiques.

Associations avec d'autres médicaments :
Comme avec les autres statines, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque Caduet est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, le bocéprévir, l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe, la colchicine, le télaprévir, ou l'association tipranavir/ritonavir. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.
Dans le cas où l'association de ces médicaments avec Caduet est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué et une surveillance clinique adaptée est recommandée (cf Interactions).
Caduet ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant l'acide fusidique et une statine en association (cf Interactions). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.
Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.
Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Caduet et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Étude SPARCL) :
Dans une analyse *a posteriori* réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo.
Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude.
Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (cf Pharmacodynamie).

Pneumopathie interstitielle :
Des cas de pneumopathie interstitielle ont exceptionnellement été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors de thérapie de longue durée (cf Effets indésirables). Les symptômes peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine devra être interrompu.

Diabète :
Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'association :
Les données d'une étude d'interaction médicamenteuse entre 10 mg d'amlodipine et 80 mg d'atorvastatine réalisée chez le sujet sain montrent que la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas modifiée lors de l'administration concomitante de ces deux molécules. Aucun effet de l'amlodipine sur la C_{max} de l'atorvastatine n'a été observé. En revanche, l'ASC de l'atorvastatine a augmenté de 18 % (IC 90 % [109-127 %]) en présence d'amlodipine.
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Caduet et d'autres médicaments. Néanmoins, des études d'interaction ont été réalisées avec l'amlodipine et l'atorvastatine individuellement, comme décrit ci-dessous :

Liées à l'amlodipine :

Déconseillées :
- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
  Par extrapolation, l'association de l'amlodipine et de dantrolène devra être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine entraînant un risque accru d'hypotension.
  La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
- Inducteurs du CYP3A4 : aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution en association avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
  L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments :
Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.
- Tacrolimus : il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

A prendre en compte :
- Alpha-1-bloquants à visée urologique (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Amifostine : majoration de l'effet hypotenseur par addition d'effets indésirables.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol) : risque d'hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Autres agents antihypertenseurs : l'utilisation concomitante d'amlodipine avec un autre antihypertenseur (bêtabloquant, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion) peut majorer l'effet hypotenseur de l'amlodipine. Un traitement avec de la trinitrine, des dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs doit être envisagé avec précaution.
- Sildénafil : une dose de 100 mg de sildénafil chez des sujets ayant une hypertension artérielle essentielle n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. Quand l'amlodipine est associée au sildénafil, chaque molécule exerce son activité antihypertensive propre.
  Au cours d'études d'interaction, la cimétidine, l'atorvastatine, les sels d'aluminium/magnésium et la digoxine n'ont pas modifié la pharmacocinétique de l'amlodipine.
- Ciclosporine : aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne).
  Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.

Effet de certains médicaments sur l'atorvastatine :
L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), et elle est également un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocytaire OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP3A4 :
Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).
Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une majoration du risque de

myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines.
Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.
C'est pourquoi une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.
Inducteurs du CYP3A4 :
L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tel que l'efavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.
L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.
Inhibiteurs des transporteurs :
Les inhibiteurs des transporteurs (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir Tableau 1).
Gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique :
Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ézétimibe :
L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.
Colestipol :
L'association de l'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution d'environ 25 % des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs. Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.
Acide fusidique :
Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.
Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par Caduet doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Colchicine :
Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'association de l'atorvastatine et de colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.
Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association :
Digoxine :
A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
Contraceptifs oraux :
L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.
Warfarine :
Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 seconde, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine.
Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débuter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.
Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Modification de la SSC(1)	Recommandations cliniques(2)
Tipranavir 500 mg 2 x/jour/Ritonavir 200 mg 2 x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20e jour	↑9,4 fois	Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.
Télaprévir 750 mg toutes les 8 heures, 10 jours	20 mg, DU	↑7,9 fois	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	↑8,7 fois	
Lopinavir 400 mg 2 x/jour/Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	20 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑5,9 fois	Pas de recommandation spécifique. Caduet contient 10 mg d'atorvastatine.
Clarithromycine 500 mg 2 x/jour, 9 jours	80 mg 1 x/jour pendant 8 jours	↑4,4 fois	
Saquinavir 400 mg 2 x/jour/Ritonavir (300 mg 2 x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2 x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑3,9 fois	Pas de recommandation spécifique. Caduet contient 10 mg d'atorvastatine.
Darunavir 300 mg 2 x/jour/Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 9 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑3,3 fois	
Itraconazole 200 mg 1 x/jour, 4 jours	40 mg, DU	↑3,3 fois	
Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour/Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑2,5 fois	
Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑2,3 fois	
Nelfinavir 1250 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	↑1,7 fois(3)	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1 x/jour *	40 mg, DU	↑37 %	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1 x/jour, 28 jours	40 mg, DU	↑51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.
Érythromycine 500 mg 4 x/jour, 7 jours	10 mg, DU	↑33 %(3)	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Cimétidine 300 mg 4 x/jour, 2 semaines	10 mg 1 x/jour pendant 2 semaines	↓moins de 1 %(3)	Pas de recommandation spécifique.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4 x/jour, 2 semaines	10 mg 1 x/jour pendant 4 semaines	↓35 %(3)	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1 x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓41 %	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg, DU	↑30 %	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg, DU	↓80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	↑35 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	↑3 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	↑2, 3 fois	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg/jour durant l'administration concomitante de bocéprévir.

(1) Les résultats présentés en multiples de (ou x -fois) sont à considérer comme le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et l'atorvastatine seule (par exemple : 1 fois = pas de modification du rapport). Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par exemple, 0 % = pas de modification).
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, pour la pertinence clinique.
* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de la SSC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la SSC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites).
(3) Activité totale en équivalent atorvastatine.
Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».
1 x /jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2 x /jour = deux fois par jour ; 4 x /jour = quatre fois par jour.
Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés en association

Posologie de l'atorvastatine	Médicament co-administré		
	Posologie du médicament (mg)	Modification de la SSC(1)	Recommandations cliniques
80 mg 1 x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 x/jour, 20 jours	↑15 %	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
40 mg 1 x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 x/jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	↑28 % ↑19 %	Pas de recommandation spécifique.
80 mg 1 x/jour pendant 15 jours	Phénazone * 600 mg, DU	↑3 %	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2 x/jour/ ritonavir 200 mg 2 x/jour, 7 jours	Pas de modification	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, 1 x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	↓27 %	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, 1 x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour/ ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	Pas de modification	Pas de recommandation spécifique.

(1) Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par exemple, 0 % = pas de modification).
* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.
Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».
1 x /jour = une fois par jour ; DU = dose unique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Caduet est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (cf Contre-indications).

GROSSESSE :
Caduet est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.
Pour ces raisons, Caduet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par Caduet doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (cf Contre-indications). En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

ALLAITEMENT :
La présence d'amlodipine a été identifiée chez des nourrissons allaités par des femmes sous traitement. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites sont similaires à celles retrouvées dans le lait (cf Sécurité préclinique). En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Caduet ne doivent pas allaiter leur nourrisson (cf Contre-indications). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle (cf Sécurité préclinique).
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de Caduet sur l'aptitude à utiliser ou conduire des véhicules. L'atorvastatine contenue dans Caduet n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques du composant amlodipine de Caduet, la survenue possible de vertiges, de maux de tête, de fatigue ou de nausées doit être prise en compte lors de l'utilisation d'un véhicule ou de la conduite de machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance de Caduet a été évaluée au cours d'études en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 1092 patients traités pour une hypertension et une dyslipidémie concomitantes. Au cours des essais cliniques avec Caduet, aucun événement indésirable particulier propre à cette association n'a été observé.
Les événements indésirables se sont limités à ceux rapportés antérieurement pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine (voir tableau des événements indésirables ci-dessous).
Au cours d'essais cliniques contrôlés, l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables cliniques ou d'anomalies biologiques a été observé chez 5,1 % des patients traités avec l'amlodipine et l'atorvastatine contre 4,0 % des patients prenant un placebo.

Les événements indésirables ci-dessous, listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquences, concernent l'amlodipine et l'atorvastatine individuellement.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Atorvastatine
Infections et infestations	Nasopharyngite	-	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie	Très rare	-
	Thrombocytopénie	Très rare	Rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Très rare	Fréquent
	Anaphylaxie	-	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	-	Peu fréquent
	Hyperglycémie*	Très rare	Fréquent
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent
	Perte de poids	Peu fréquent	-
	Anorexie	-	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Troubles de l'humeur (dont anxiété)	Peu fréquent	-
	Cauchemars	-	Peu fréquent
	Dépression	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Confusion	Rare	-
Affections du système nerveux	Somnolence	Fréquent	-
	Vertiges	Fréquent	Peu fréquent
	Céphalées (surtout en début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	-
	Hypoesthésies, paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent	-
	Hypertonie	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	Rare
	Amnésie	-	Peu fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syndrome extrapyramidal	Fréquence indéterminée	-
Affections oculaires	Vision floue	-	Peu fréquent
	Troubles visuels (dont diplopie)	Fréquent	Rare
Affection de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	Peu fréquent
	Perte de l'audition	-	Très rare
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent	-
	Arythmie (dont bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Peu fréquent	-
	Angine de poitrine	Rare	-
	Infarctus du myocarde	Très rare	-
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Fréquent	-
	Hypotension	Peu fréquent	-
	Vascularite	Très rare	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur pharyngolaryngée	-	Fréquent
	Épistaxis	-	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent	-
	Rhinite	Peu fréquent	-
	Toux	Peu fréquent	-
	Pneumopathie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme	-	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Hyperplasie gingivale	Très rare	-
	Nausées	Fréquent	Fréquent
	Douleurs abdominales hautes et basses	Fréquent	Peu fréquent
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspepsie	Fréquent	Fréquent
	Modifications du transit intestinal (dont diarrhées et constipation)	Fréquent	-
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	-
	Dysgueusie	Peu fréquent	-
	Diarrhées, constipation, flatulence	-	Fréquent
	Gastrite	Très rare	-
	Pancréatite	Très rare	Peu fréquent
	Éructation	-	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Hépatite	Très rare	Peu fréquent
	Cholestase	-	Rare
	Insuffisance hépatique	-	Très rare
	Ictère	Très rare	-
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Dermatose bulleuse, dont érythème polymorphe	Très rare	Rare
	Œdème de Quincke	Très rare	-
	Érythème polymorphe	Très rare	-
	Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura	Peu fréquent	-
	Décoloration de la peau	Peu fréquent	-
	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
	Éruption	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Exanthème	Peu fréquent	-
	Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Œdème angioneurotique	Très rare	Rare
	Dermatite exfoliative	Très rare	-
	Photosensibilité	Très rare	-
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	Rare
	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse	-	Rare
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Gonflement des articulations (dont gonflement des chevilles)	Fréquent	Fréquent
	Crampes musculaires, spasmes musculaires	Fréquent	Fréquent
	Arthralgie, myalgie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Fréquent
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Fréquent
	Douleur cervicale	-	Peu fréquent
	Douleur des extrémités	-	Fréquent
	Fatigue musculaire	-	Peu fréquent
	Myosites (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Rare
	Rhabdomyolyse, myopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Rare
	Tendinopathies, dans de rares cas rupture de tendon	-	Rare
	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune	-	Fréquence indéterminée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble de la miction, nycturie, pollakiurie	Peu fréquent	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème	Très fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	-	Peu fréquent
	Fatigue	Fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur	Peu fréquent	-
	Malaise	Peu fréquent	Peu fréquent
	Fièvre	-	Peu fréquent
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques : alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase (principalement en relation avec une cholestase)	Très rare	Fréquent
	Augmentation des CK sanguines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Fréquent
	Leucocyturie	-	Peu fréquent

* Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ⩾ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de Caduet chez l'homme.

Amlodipine :

Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée. Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée. Toute hypotension consécutive à une intoxication aiguë nécessite une surveillance en unité de soins intensifs cardiologiques. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle. Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

Atorvastatine :

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, le patient doit bénéficier d'un traitement symptomatique et des mesures de support doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les concentrations sériques de CK doivent être contrôlées. En raison de l'importante liaison du médicament aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, autres associations (atorvastatine et amlodipine), code ATC : C10BX03.

Caduet associe deux mécanismes d'action : l'action d'antagoniste calcique dihydropyridine de l'amlodipine (inhibiteur calcique ou bloqueur du canal calcique lent), d'une part, et l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par l'atorvastatine, d'autre part. Le composant amlodipine de Caduet inhibe le flux transmembranaire des ions calcium dans les cellules musculaires lisses et les cellules myocardiques. Le composant atorvastatine de Caduet est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, y compris du cholestérol.

Aucune modification de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine sur la pression artérielle systolique n'a été observée lors de l'administration de Caduet, par rapport à l'administration de l'amlodipine seule.

De même, aucune modification de l'effet de l'atorvastatine sur le LDL-C n'a été observée lors de l'administration de Caduet, par rapport à l'administration de l'atorvastatine seule.

Étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) :

L'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) est une étude randomisée en plan factoriel 2 x 2 comparant deux stratégies antihypertensives chez 19 257 patients (bras antihypertenseur - ASCOT-BPLA) ainsi que l'effet de l'ajout de 10 mg d'atorvastatine par rapport au placebo chez 10 305 patients (bras hypolipémiant - ASCOT-LLA), sur les événements coronaires mortels et non mortels.

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo (ASCOT-LLA) chez 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et avec des taux de CT ⩽ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge (⩾ 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL ⩾ 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base soit d'amlodipine (5-10 mg) soit d'aténolol (50-100 mg). Afin d'atteindre l'objectif de contrôle tensionnel (< 140/90 mm Hg chez les patients non diabétiques, < 130/80 mm Hg chez les patients diabétiques), le périndopril (4-8 mg) pouvait être ajouté dans le groupe amlodipine et le bendrofluméthiazide potassique (1,25-2,5 mg) dans le groupe aténolol. Le traitement de 3e intention était la doxazosine à libération prolongée (4-8 mg) dans les deux bras. 5168 patients ont été inclus dans le bras atorvastatine (2584 patients sous amlodipine et 2584 sous aténolol) et 5137 dans le bras placebo (2554 patients sous amlodipine et 2583 sous aténolol).

L'association de l'amlodipine et de l'atorvastatine a montré une réduction significative du critère principal associant les événements coronaires fatals et les infarctus du myocarde non fatals :

- de 53 % (IC 95 % de 31 % à 68 %, p < 0,0001) par rapport au bras amlodipine + placebo ;
- de 39 % (IC 95 % de 8 % à 59 %, p < 0,016) par rapport au bras aténolol + atorvastatine.

La pression artérielle a diminué significativement dans les deux groupes de traitement et la différence était significativement plus importante dans le bras à base d'amlodipine plus atorvastatine que dans celui à base d'aténolol plus atorvastatine (respectivement − 26,5/− 15,6 mm Hg *versus* − 24,7/− 13,6 mm Hg). Les valeurs du p entre les deux groupes étaient de 0,0036 (pour la PAS) et < 0,0001 (pour la PAD).

Étude Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) :

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), étude randomisée en double aveugle, a été conduite pour comparer les effets de l'amlodipine ou du lisinopril à la chlorthalidone, en traitement de première intention, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée.

33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un des autres facteurs de risque de coronaropathie suivants : antécédent d'infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral > 6 mois ou autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère principal était un critère composite associant des décès d'origine coronaire ou des infarctus du myocarde non fatals. 11,3 % des patients du groupe amlodipine ont présenté un événement du critère principal *versus* 11,5 % des patients du groupe chlorthalidone (RR 0,98 IC 95 % [0,90-1,07] p = 0,65).

Parmi les critères secondaires :

- Le taux de mortalité toutes causes a été de 16,8 % *versus* 17,3 % dans le groupe amlodipine et chlorthalidone respectivement (amlodipine *versus* chlorthalidone RR 0,96 IC 95 % [0,89-1,02] p = 0,20).
- L'incidence de l'insuffisance cardiaque (composante d'un critère combiné cardiovasculaire) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine comparée au groupe chlorthalidone (10,2 % *versus* 7,7 %, RR 1,38, IC 95 % [1,25-1,52] p < 0,001).

L'étude n'a pas montré la supériorité d'un des groupes de traitement sur le critère principal. Une analyse des résultats réalisée *a posteriori* a suggéré que l'amlodipine diminuerait de manière comparable les décès d'origine coronaire ou les infarctus du myocarde non fatals, ainsi que la mortalité toutes causes par rapport à la chlorthalidone.

Étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in cholesterol Levels) :

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récidive des AVC a été évalué chez 4731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL-cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl

(1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.
En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine ont diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de Confiance à 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,05) ou de 0,84 (IC à 95 % : 0,71-0,99 ; p = 0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2365) chez les patients traités par atorvastatine *versus* 8,9 % (211/2366) chez les patients traités par placebo.
Une analyse réalisée *a posteriori* a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuaient la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2365) *versus* 11,6 % (274/2366) sous placebo (p = 0,01), et augmentaient la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) *versus* 1,4 % (33/2366) sous placebo (p = 0,02).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (Intervalle de Confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine *versus* 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine *versus* 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine *versus* 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Données concernant Caduet :
Après administration orale, deux pics plasmatiques distincts sont observés. Le premier intervient 1 à 2 heures après l'administration et est attribuable à l'atorvastatine ; le second survient entre 6 et 12 heures après l'administration et est attribuable à l'amlodipine. La vitesse d'absorption et la biodisponibilité de l'amlodipine et de l'atorvastatine de Caduet ne sont pas significativement différentes de celles de l'amlodipine et de l'atorvastatine lors de l'administration concomitante de comprimés d'amlodipine et d'atorvastatine.
La biodisponibilité de l'amlodipine de Caduet n'a pas été modifiée par la prise d'aliments. L'alimentation diminue la vitesse d'absorption (C_{max}) et la quantité absorbée (ASC) de l'atorvastatine présente dans Caduet respectivement d'environ 32 % et 11 % ; des réductions similaires des concentrations plasmatiques d'atorvastatine en présence d'aliments avaient été observées sans diminution de l'effet sur le LDL-cholestérol (voir ci-dessous).
Données concernant l'amlodipine :
Absorption :
Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, un pic plasmatique est observé 6 à 12 heures après administration. La biodisponibilité absolue varie entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée en présence d'aliments.
Distribution :
Les études *in vitro* de l'amlodipine ont montré qu'environ 97,5 % du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.
Biotransformation :
L'amlodipine est métabolisée en métabolites inactifs en grande partie par le foie (environ 90 %).
Élimination :
L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 7 à 8 jours après administration répétée. 10 % de la molécule d'amlodipine inchangée et 60 % des métabolites de l'amlodipine sont excrétés dans l'urine.
Données concernant l'atorvastatine :
Absorption :
L'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine (molécule mère) est d'environ 12 % et la disponibilité systémique de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à une clairance pré-systémique au niveau de la muqueuse gastro-intestinale et/ou à un métabolisme de premier passage hépatique.
Bien que l'alimentation diminue la vitesse (C_{max}) et la quantité du médicament absorbée (ASC) respectivement d'environ 25 % et 9 %, la réduction du LDL-C est équivalente, que l'atorvastatine soit administrée en présence ou non d'aliments.
Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus basses (d'environ 30 % pour la C_{max} et l'ASC) après administration du médicament le soir par rapport à une administration du médicament le matin. Cependant, la réduction du LDL-C est la même, indépendamment de l'heure d'administration du médicament dans la journée.
Distribution :
Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ⩾ 95 %.
Biotransformation :
L'atorvastatine est largement métabolisée en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.
Élimination :
L'atorvastatine et ses métabolites sont principalement éliminés dans la bile après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, il ne semble pas que le médicament subisse un cycle entéro-hépatique significatif.
La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme, mais la demi-durée d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est de 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs. Moins de 2 % d'une dose d'atorvastatine se retrouve dans l'urine après administration orale.
Données concernant l'amlodipine et l'atorvastatine dans des populations spéciales :
Sujet âgé :
Le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez le sujet âgé et le sujet plus jeune. Chez le sujet âgé, la clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui entraîne des augmentations de l'ASC. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination correspondent à ce qui est attendu pour le groupe d'âge des patients étudiés.
Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine sont plus élevées (d'environ 40 % pour la C_{max} et 30 % pour l'ASC) chez le sujet âgé sain (⩾ 65 ans) que chez le sujet jeune adulte. Les données cliniques indiquent un niveau plus important de diminution du LDL-cholestérol dans la population âgée en comparaison avec les adultes plus jeunes, quelle que soit la dose d'atorvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sexe :
Les concentrations d'atorvastatine sont différentes chez la femme (C_{max} environ 20 % plus élevée et ASC environ 10 % plus basse) et chez l'homme. Ces différences n'ont aucune significativité clinique, notamment en ce qui concerne les effets sur les paramètres lipidiques.
Insuffisance rénale :
La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas significativement modifiée par l'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable. Les patients insuffisants rénaux peuvent donc recevoir la dose initiale habituelle d'amlodipine.
Au cours des études avec l'atorvastatine, la présence d'une altération rénale n'a pas eu d'influence sur les concentrations plasmatiques d'atorvastatine, ni sur la réduction du LDL-C. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, aucun ajustement de dose de l'atorvastatine n'est nécessaire.
Insuffisance hépatique :
Les insuffisants hépatiques ont une clairance réduite de l'amlodipine, entraînant une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave, la réponse thérapeutique à l'atorvastatine n'est pas modifiée, mais l'exposition au médicament est fortement accrue. Chez les patients présentant une atteinte hépatique chronique liée à l'alcool (Child-Pugh B), les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement augmentées (environ 16 fois pour la C_{max} et 11 fois pour l'ASC).
Polymorphisme SLCO1B1 :
La recapture hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la recapture hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association fixe d'amlodipine et d'atorvastatine.
Les données non cliniques concernant l'amlodipine issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des études de reproduction, un prolongement de la parturition et une augmentation de la mortalité péri-natale ont été observés chez le rat.
Il n'a pas été observé ni d'effet carcinogène, ni d'effet génotoxique (*in vitro* et *in vivo*) de l'atorvastatine chez le rat. Au cours d'une étude de deux ans chez la souris, les incidences d'adénome hépatocellulaire chez le mâle et de carcinome hépatocellulaire chez la femelle ont été augmentées à la dose maximale utilisée, pour laquelle l'exposition systémique était 6 à 11 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose la plus élevée recommandée, sur la base des ASC (0-24). Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA pouvaient modifier le développement des embryons ou des fœtus. Chez le rat, le développement de la progéniture a été retardé et la survie postnatale a été diminuée après exposition des femelles à des doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg/kg/jour (correspondant à une exposition clinique systémique). Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs dans le lait des mères étaient quasiment identiques à celles retrouvées dans le leur plasma. A des doses allant jusqu'à 175 et 225 mg/kg/jour respectivement, aucun effet de l'atorvastatine n'a été observé chez le mâle ou la femelle et elle n'était pas tératogène.
Reprotoxicité :
Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.
Altération de la fécondité :
Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.
Pouvoirs cancérigène et mutagène :
Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m^2) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.
Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau du gène ou du chromosome.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936930506 (2005, RCP rév 10.07.17) 30 cp 5 mg/10 mg.
3400937575485 (2006, RCP rév 10.07.17) 90 cp 5 mg/10 mg.
3400936929845 (2005, RCP rév 10.07.17) 30 cp 10 mg/10 mg.
3400937575546 (2006, RCP rév 10.07.17) 90 cp 10 mg/10 mg.
Prix : 17,22 € (30 comprimés à 5 mg/10 mg).
17,22 € (30 comprimés à 10 mg/10 mg).
48,65 € (90 comprimés à 5 mg/10 mg).
48,65 € (90 comprimés à 10 mg/10 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

CALCIBRONAT ®

bromo-galactogluconate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 2 g (blanc) : Tubes de 20 et de 60.

COMPOSITION

	p cp
Bromo-galactogluconate de calcium	2 g

Excipients : saccharose, bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, polyéthylène glycol 4000.
Teneur en calcium : 150,7 mg ou 3,77 mmol/cp.
Teneur en brome : 301 mg ou 3,77 mmol/cp.
Teneur en sodium : 241 mg ou 10 mmol/cp.
Teneur en saccharose : 2,86 g/cp.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles légers du sommeil, irritabilité, nervosité.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : 1 à 2 comprimés effervescents par jour.
Enfant de plus de 30 kg : 1 comprimé effervescent par jour.
Cette forme n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 30 kg en raison de son dosage.
Un comprimé effervescent contient environ 300 mg de brome.
En raison du risque d'accumulation (cf Pharmacocinétique), ne pas dépasser :
- la dose de 10 mg/kg/jour de brome, soit :
  - 2 comprimés effervescents chez l'adulte ;
  - 1 comprimé effervescent chez l'enfant de plus de 30 kg ;
- 3 semaines de traitement.

En cas de réadministration, respecter un intervalle de 3 à 4 semaines entre deux traitements.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Acné juvénile.
- Enfant de moins de 30 kg.
- Sujet âgé dénutri et/ou déshydraté.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses).
- Néphropathie glomérulaire chronique.
- L'utilisation de bromo-galactogluconate de calcium est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La survenue de manifestations cutanées et/ou de troubles neuropsychiques (cf Effets indésirables) impose l'arrêt immédiat du traitement.
Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- Le sujet âgé est plus sensible au risque d'effets neuropsychiques, notamment en cas d'insuffisance rénale, même modérée.
- Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- En cas de régime désodé, cette forme n'est pas adaptée.
- En cas de régime pauvre en sucre ou de diabète, tenir compte de l'apport en saccharose dans la ration journalière (cf Composition).
- Il peut être nécessaire de contrôler la calciurie. Réduire ou interrompre le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/kg/24 h.
- Interférence avec le dosage des chlorures. Des pseudo-hyperchlorémies ont été rapportées en cas de traitement par les bromures.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
En particulier en cas d'association avec la vitamine D :
- Cyclines : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Diphosphonates : risque de diminution de l'absorption digestive des diphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des diphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Autre association :
- Alcool et médicaments à propriétés sédatives : potentialisation de leurs effets.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine :
Au cours du 1er trimestre, le risque n'est pas connu.
Au cours des 2e et 3e trimestres, lors de traitement de la mère par les bromures, il a été rapporté, chez le nouveau-né, des hypotonies, somnolences, éruptions cutanées (parfois retardées).
Par conséquent, par mesure de prudence, la prescription de bromure est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En raison du passage des bromures dans le lait maternel et du risque potentiel de somnolence, d'hypotonie et de lésions cutanées chez le nourrisson, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La conduite d'automobiles ou l'utilisation de machines est déconseillée en raison du risque sédatif attaché à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- De très rares accidents cutanés à type de bromide ont été rapportés après traitement prolongé.
- Troubles neuropsychiques : somnolence diurne, confusion, désorientation temporospatiale, irritabilité, hallucinations. Ces effets s'observent en particulier chez le sujet âgé ou aux fortes posologies.
- Troubles digestifs : anorexie, constipation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le traitement du surdosage consiste en :
- L'administration par voie orale de 1 g de chlorure de sodium toutes les heures jusqu'au retour à la normale de la concentration sanguine en bromure ; si nécessaire, on peut adjoindre à ce traitement une perfusion de solution isotonique de chlorure de sodium.
- Une diurèse provoquée par administration de furosémide et de mannitol.

PP PHARMACODYNAMIE
Hypnotique et sédatif (N : système nerveux central).
Association bromocalcique, réunissant l'action sédative du brome et l'action périphérique du calcium sur l'excitabilité neuromusculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le taux d'absorption du calcium par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 %.
L'absorption intestinale des bromures est rapide avec un pic de concentration entre 30 et 45 min. L'élimination se fait en majeure partie par voie rénale.
La demi-vie plasmatique est de 12 jours entraînant un risque d'accumulation dont il faudra tenir compte en cas d'usage prolongé (cf Posologie/Mode d'administration). Un passage fœtoplacentaire et dans le lait maternel a été démontré pour les bromures.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930165911 (1963/91, RCP rév 01.09.09) 20 cp.
3400932228768 (1963/91, RCP rév 01.09.09) 60 cp.
Non remb Séc soc.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

CALCIDIA ® 1,54 g
carbonate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granulés pour suspension buvable : Sachets-dose, boîte de 20.

COMPOSITION	*p sachet*
Carbonate de calcium	3,85 g

(soit en calcium-élément : 1,54 g).
Excipients : saccharose, éthylvanilline.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS
- Ostéodystrophie rénale.
- Hyperphosphorémie et hypocalcémie de l'insuffisance rénale chronique : l'administration orale de sels alcalins de calcium, comme le carbonate de calcium, est la règle chez tous les dialysés et les insuffisants rénaux dont la filtration glomérulaire s'abaisse au-dessous de 30 ml/min, afin de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire et les lésions ostéodystrophiques qui en résultent.
- Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale avant le stade d'hypocalcémie et d'hyperphosphorémie : compte tenu du fait que l'élévation du taux de PTH intacte et l'apparition de lésions histologiques d'hyperparathyroïdie surviennent avant que la dégradation de la filtration glomérulaire atteigne le seuil de 30 ml/min, il paraît logique de donner un supplément calcique dès que la filtration glomérulaire devient inférieure à 60 ml/min chez l'adulte et inférieure à 80 ml/min par 1,73 m^2 chez l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Chez l'insuffisant rénal la posologie doit être adaptée en fonction des résultats de la calcémie et de la phosphorémie, soit chez l'adulte 2 à 3 sachets par jour à dissoudre dans un verre d'eau en agitant.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie.
- Hypercalciurie.
- Lithiase calcique.
- Calcifications tissulaires (néphrocalcinoses...).
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie.

Le traitement calcique ne doit être prescrit qu'à la reprise de la mobilisation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Tenir compte de la présence de saccharose, en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'association avec la vitamine D à forte dose ou aux dérivés hydroxylés de la vitamine D à dose physiologique, une surveillance biologique fréquente est indispensable portant sur la calcémie et la phosphorémie, mais aussi, chez le sujet âgé non dialysé, sur la calciurie et la phosphaturie.
Une surveillance biologique (calciurie) permet d'adapter le traitement.

DC INTERACTIONS
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- *Bisphosphonates :* diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium et antiacides à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- *Cyclines :* diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).
- *Digitaliques :* risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- *Estramustine :* diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).
- *Fer :* avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- *Hormones thyroïdiennes :* diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
- *Strontium :* diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de deux heures, si possible).
- *Zinc :* diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium. Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte :
- *Diurétiques thiazidiques et apparentés :* risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été identifiés ou suspectés dans des études cliniques et après commercialisation. Aucun n'a été dose dépendant. Ils sont classés selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000 incluant des cas isolés) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Très rares :
- troubles gastro-intestinaux ;
- hypercalcémie. Celle-ci peut être associée à des signes cliniques à type de confusion mentale, convulsions, asthénie, nausées et vomissements ;
- prurit, rash cutané, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation témoignant d'une hypercalcémie.
Chez le nourrisson et l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous les signes.
Traitement :
Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation et, en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation isolée ou en association de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Suppléments minéraux, code ATC : A12AA04.
Le carbonate de calcium a des propriétés antiacides et permet un apport calcique important qui modifie le métabolisme phospho-calcique avec augmentation de la calcémie et freinage de la sécrétion de parathormone se traduisant chez l'insuffisant rénal par une baisse de la phosphorémie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le pH gastrique entraîne une ionisation du calcium, ce qui permet son absorption. Au niveau duodénojéjunal, le calcium est distribué dans les liquides extracellulaires. Le calcium du secteur interstitiel est en équilibre avec le calcium du tissu osseux.
Le calcium passe la barrière fœtoplacentaire, il passe dans le lait maternel. Son élimination est principalement fécale. Son élimination urinaire est liée à sa concentration ionisée dans le sérum.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932954506 (1987, RCP rév 29.06.17).
Prix : 4,58 € (20 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220 avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CALCIFORTE ® 500 mg solution buvable
calcium, levure *Saccharomyces cerevisiae*

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique : Ampoules autocassables de 10 ml, boîte de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Gluconate de calcium	1,05 g
Lactate de calcium pentahydraté	1,28 g
Glucoheptonate de calcium	0,93 g
Chlorure de calcium	0,544 g
Levure *Saccharomyces cerevisiae*	0,03 g

Excipients : acide lactique, saccharine sodique, glycyrrhizinate d'ammonium, arôme citron-mirabelle (alcoolat de citron, alcoolat de mirabelle, alcoolat de pomme, framboise, acétate d'amyle, acétate d'éthyle, butanol, propanol, gamma undécalactone, benzaldéhyde, vanilline, teinture d'aspérule, extrait de fèves tonka), cyclamate de sodium, eau.
Teneur en calcium-élément par ampoule : 500 mg.

DC INDICATIONS
- Carences calciques, notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).

Calciforte 500 mg, solution buvable en ampoule, édulcoré au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique, est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
POSOLOGIE :
Voie orale.
Chez l'adulte :
Carences calciques et ostéoporoses : 1 g de calcium-élément par jour, soit 2 ampoules par jour.
CTJ : 0,14 à 0,28 €.
Chez l'enfant :
Carences calciques en période de croissance :
- enfant de 6 à 10 ans : 500 mg de calcium-élément par jour, soit 1 ampoule par jour ;
- enfant de plus de 10 ans : 1 g de calcium-élément par jour, soit 2 ampoules par jour.

CTJ : 0,14 à 0,28 €.
MODE D'ADMINISTRATION :
La présence de levure entraînant un dépôt, secouer l'ampoule avant de l'ouvrir, puis diluer le contenu dans un verre d'eau. A prendre de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires.
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être administré qu'à la reprise de la mobilité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie.
En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte et 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En particulier en cas d'association avec la vitamine D :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique, et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Biphosphonates : risque de diminution de l'absorption digestive des biphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des biphosphonates (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Troubles digestifs de type constipation, flatulence, nausées.
- Hypercalciurie, hypercalcémie (en cas de traitement prolongé à fortes doses).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation.
Chez l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous ces signes.
Traitement : Arrêt de tout apport calcique et le cas échéant de vitamine D, réhydratation et en fonction de la gravité de l'intoxication : utilisation isolée ou en association de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, éventuellement associés à une dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Suppléments minéraux (code ATC : A12AA20).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle selon un mécanisme de transfert actif saturable dépendant de la vitamine D. Le taux d'absorption du calcium sous cette forme est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.
Élimination :
Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives. Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933298296 (1955/96, RCP rév 10.08.17).
Prix : 4,09 € (30 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

CALCIFORTE ® VITAMINE D3
calcium, colécalciférol, levure type *Saccharomyces cerevisiae*

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à croquer, à sucer, ou dispersible (blanchâtre) *:* Boîtes de 60 et de 180, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Calcium élément	500 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 1,25 g/cp)	
Concentrat de colécalciférol, forme pulvérulente, exprimée en colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	400 UI
Levure, type *Saccharomyces cerevisiae* ...	50 mg

Excipients : amidon prégélatinisé, sorbitol, dibéhénate de glycérol, croscarmellose sodique, aspartam, arôme orange poudre (maltodextrine, protéines de soja, gomme arabique, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, huile essentielle de citron, citral, aldéhyde acétique, linalol, butyrate d'éthyle, alpha terpinéol, octanal, acétate d'éthyle, acétate de géranyle). *Enrobage du concentrat de colécalciférol :* alpha-tocophérol, graisses alimentaires, gélatine, saccharose, amidon de maïs.
Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol, saccharose, protéines de soja.

DC INDICATIONS
- Correction des carences vitaminocalciques chez les sujets âgés.
- Apport vitaminocalcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Réservé à l'adulte.
La posologie quotidienne est de 2 comprimés par jour, soit 1 comprimé matin et soir.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés sont à croquer, à sucer, ou dispersibles.
CTJ : 0,20 € (boîte de 60 cp) ; 0,19 € (boîte de 180 cp).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitaminocalcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilité.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer, estramustine : cf Interactions.
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique.
- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Bisphosphonates : risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Estramustine : diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels) par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3. Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :
- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

ALLAITEMENT :

Ce produit peut être utilisé pendant l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3.

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée.
- Hypercalciurie et, exceptionnellement, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.
- Prurit, rash cutané, urticaire.
- Risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire), en raison de la présence de protéines de soja.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Le surdosage aigu se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.

Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.

Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Suppléments minéraux (code ATC : A12AX ; A : appareil digestif et métabolisme).

Mécanisme d'action :

La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.

L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium élément et de 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.

La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

Efficacité et sécurité clinique :

Une étude contrôlée, en double aveugle, contre placebo de 18 mois, portant sur 3270 femmes âgées de 84 ± 6 ans vivant dans des centres de soins, a montré une diminution significative des taux plasmatiques de PTH. A 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traitement ont révélé 80 fractures de hanche dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de hanche dans le groupe placebo (p = 0,004). Dans les conditions de cette étude, le traitement de 1387 femmes a empêché 30 fractures de hanche. Après une prolongation jusqu'à 36 mois, les résultats suivants ont été obtenus : 137 fractures de hanche dans le groupe calcium-vitamine D et 178 dans le groupe placebo ($p \leqslant 0,02$).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Carbonate de calcium :

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH.

Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.

Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D_3 :

La vitamine D_3 est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation).

La vitamine D_3 non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.

Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 24 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935668257 (2001, RCP rév 10.08.17) 60 cp.
3400937377416 (2006, RCP rév 10.08.17) 180 cp.

Prix : 5,90 € (60 comprimés).
16,72 € (180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

CALCIPARINE ® SOUS-CUTANÉE

héparine calcique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 25 000 UI/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 50 (modèle hospitalier).

Solution injectable SC à 20 000 UI/0,8 ml ou à 12 500 UI/0,5 ml : Ampoules de respectivement 0,8 ml ou 0,5 ml + seringues graduées, avec aiguilles, boîtes de 2. Modèles hospitaliers : Boîtes de 50 ampoules.

Solution injectable SC à 7500 UI/0,3 ml ou à 5000 UI/0,2 ml : Seringues préremplies unidoses de respectivement 0,3 ml ou 0,2 ml, avec aiguilles, boîtes de 2. Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 seringues.

COMPOSITION	*p ampoule*	*p seringue*
Héparine calcique*	25 000 UI	-
	ou 20 000 UI	-
	ou 12 500 UI	-
	ou -	7500 UI
	ou -	5000 UI

Excipients (communs) : acide chlorhydrique concentré ou hydroxyde de calcium, eau ppi.

* Correspondant à une concentration de 25 000 UI/ml.

DC **INDICATIONS**

Cette héparine est une héparine classique, dite non fractionnée. Ses indications sont les suivantes :
- Traitement :
  - des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë ;
  - de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë ;
  - des embolies artérielles extracérébrales.
- Prévention des accidents thromboemboliques veineux :
  - en milieu chirurgical ;
  - chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en postinfarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

La concentration de cette héparine est de 25 000 UI/ml. Toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en UI.

POSOLOGIE :

Traitement curatif :
- Schéma posologique :
  Cette héparine doit être administrée par voie sous-cutanée.
  On peut administrer en même temps que la première injection sous-cutanée, un bolus de 50 à 100 UI/kg d'héparine IV, par voie intraveineuse directe, pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.
  La dose initiale est de 500 UI/kg par 24 h par voie sous-cutanée, répartie en deux (toutes les 12 h) ou trois (toutes les 8 h) injections par jour, en fonction du volume à injecter. En effet, l'injection par voie sous-cutanée d'une quantité supérieure à 15 000 UI (soit 0,6 ml) pourrait diminuer la résorption de l'héparine.
  La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.
- Surveillance biologique :
  Elle doit être au minimum quotidienne, le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières injections (soit 6 ou 4 h après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée). Un prélèvement doit être effectué après chaque modification de dose.
  On peut utiliser en fonction des cas :
  - le temps de céphaline activé (TCA) qui doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire),
  - l'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Ce test sera préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.
- Relais de l'héparine par les anticoagulants oraux (AVK) :
  Chaque fois que cela est possible, les AVK seront introduits entre le 1[er] et le 3[e] jour de traitement, de façon à ce que la durée totale de l'héparinothérapie n'excède pas 7 à 10 jours.
  En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'AVK utilisé, l'héparine ne sera interrompue que lorsque l'INR sera 2 jours consécutifs dans la zone thérapeutique souhaitable. Celle-ci est variable selon la pathologie traitée. Pendant cette période, la surveillance du TCA sera particulièrement attentive pour éviter un risque d'hémorragie.

Prévention des accidents thromboemboliques veineux :
- En milieu chirurgical : un schéma thérapeutique standard peut être proposé pour les opérés de chirurgie générale, digestive, urologique, gynécologique : 5000 UI d'héparine sous-cutanée 2 h avant l'intervention, puis 5000 UI toutes les 12 h pendant 10 jours au moins, après l'intervention. La surveillance du TCA et/ou de l'activité anti-Xa ne sont pas indispensables mais la surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dans certaines situations médicales : la posologie habituelle est de 5000 UI toutes les 12 h.

En cas de haut risque thromboembolique en milieu chirurgical ou médical, la posologie pourra éventuellement être augmentée à 5000 UI 3 fois par jour et adaptée de façon à générer un allongement modéré du TCA (1,2 à 1,3 fois le temps du témoin), lorsque le prélèvement est effectué à mi-chemin entre deux injections. En pratique, il est recommandé de préférer l'utilisation d'une HBPM à ce schéma complexe.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie sous-cutanée stricte. Ne pas injecter par voie intramusculaire.

A titre indicatif, 2500 UI correspond à 0,1 ml, 5000 UI correspond à 0,2 ml, 7500 UI correspond à 0,3 ml, 10 000 UI correspond à 0,4 ml, 12 500 UI correspond à 0,5 ml, 15 000 UI correspond à 0,6 ml, 17 500 UI correspond à 0,7 ml, 20 000 UI correspond à 0,8 ml, 22 500 UI correspond à 0,9 ml, 25 000 UI correspond à 1 ml.

Technique d'injection :

L'injection doit être réalisée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, tantôt à droite, tantôt à gauche.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

ABSOLUES :

Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) :
- Hypersensibilité à l'héparine.
- Antécédents de thrombopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine ou TIH), sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : TIH).
- Maladies hémorragiques constitutionnelles.

A dose curative :
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.
- Hémorragie intracérébrale.
- De plus, une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées durant un traitement par héparine à dose curative.

RELATIVES :

A dose curative :
- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai est de 72 heures. La preuve de l'efficacité de l'héparine à dose curative n'a pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique).
- Hypertension artérielle non contrôlée.

A dose préventive :
- Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) :
- Acide acétylsalicylique (en tant qu'analgésique et antipyrétique), AINS, dextran : cf Interactions.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Devant un patient sous héparine (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :
- un accident vasculaire cérébral ischémique,
- un infarctus du myocarde,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- une embolie pulmonaire,
- une phlébite,
- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité.

Il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi).

En cas de rachianesthésie, l'injection de la dose préventive d'héparine doit se faire 6 heures après que les cathéters intrarachidiens aient été enlevés.

Le rapport bénéfice-risque de l'administration de faible dose d'héparine avant une anesthésie locorégionale intrathécale ou périmédullaire doit être évalué pour chaque patient. Le risque de survenue d'un hématome périmédullaire dépend de la technique utilisée et de l'expérience de l'opérateur. Il augmente dans l'ordre suivant :
- rachianesthésie sans cathéter,
- rachianesthésie avec mise en place de cathéter,
- anesthésie péridurale,
- anesthésie péridurale avec mise en place de cathéter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Situations à risque :
  La surveillance du traitement sera renforcée en cas d'antécédents d'ulcères digestifs, de maladies vasculaires de la choriorétine ou en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.
  La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.
  L'héparine peut freiner la sécrétion d'aldostérone et entraîner de rares cas d'hypoaldostéronisme avec une hyperkaliémie et/ou acidose métabolique. Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée et chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante, traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les IEC et les AINS).
  Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée du traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé, une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque.
- Surveillance plaquettaire :
  En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.
  Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement, puis deux fois par semaine pendant 21 jours : au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

- Thrombopénie induite par héparine ou TIH :
  Il existe un risque de thrombopénie grave, pouvant être d'évolution fatale, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique dite de type II (cf aussi Effets indésirables). La TIH est définie par un chiffre de plaquettes < 100 000 et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur 2 numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5e et le 21e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10e jour) mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsqu'existent des antécédents de thrombopénie sous héparine. Pour cette raison, ceux-ci seront systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récidive, en cas de réintroduction de l'héparine, peut persister plusieurs années, voire indéfiniment (cf Contre-indications).

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.
Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre des plaquettes impose dans tous les cas :
- Un contrôle immédiat de la numération.
- La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle. Dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou les tests immunologiques ; en effet, le résultat n'est obtenu dans le meilleur des cas qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication. En cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
- La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotique : danaparoïde sodique ou hirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative. Le relais par l'AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillée avec des doses curatives d'héparine :
- Acide acétylsalicylique :
  - à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
  - à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
  Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- AINS : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque hémorragique. Lors du relais de l'héparine par l'antivitamine K, renforcer la surveillance clinique.

A prendre en compte :

Avec des doses préventives d'héparine :
- Acide acétylsalicylique : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque hémorragique.

Avec des doses curatives d'héparine :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

Quelle que soit la dose d'héparine :
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'héparine ne traverse pas le placenta.
Aucune malformation ni fœtotoxicité de l'héparine n'ont été décrites chez l'animal, ni à ce jour dans l'espèce humaine.
Lors de son utilisation chez la femme enceinte, une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques utéroplacentaires, particulièrement au moment de l'accouchement.
Si une anesthésie péridurale est envisagée, il est nécessaire de suspendre l'héparine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT : L'héparine n'étant pas excrétée dans le lait maternel et ne passant pas la barrière digestive, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables ont été estimées selon la convention suivante : très fréquent (> 10 %) ; fréquent (de 1 % à 10 %) ; peu fréquent (de 0,1 % à 1 %) ; rare (de 0,01 % à 0,1 %) ; très rares (⩽ 0,01 %).
- Manifestations hémorragiques : très fréquemment observées, dont certaines d'évolution fatale. Des facteurs de risque tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, une insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions) peuvent majorer ces manifestations.
- Très rares cas d'hématomes spinaux dans le cadre d'anesthésies péridurales ou rachianesthésies, et de ponctions lombaires (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des thrombopénies ont fréquemment été rapportées. Celles-ci sont de 2 types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000), précoces (avant le 5e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt de l'héparine ;
  - rarement, des thrombopénies graves de type II (TIH), pouvant être d'évolution fatale. Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- De rares nécroses cutanées pouvant survenir au site d'injection ou à distance du site d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner très fréquemment la survenue d'hématomes aux sites d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- De très rares cas de calcinoses ont été observés au site d'injection, essentiellement chez les patients insuffisants rénaux sévères.
- Ostéoporose, lors de traitement au long cours.
- Manifestations d'hypersensibilité, peu fréquentes, localisées ou généralisées, notamment urticaire, prurit, éruption, érythème, conjonctivite, rhinite, asthme, cyanose, tachypnée, sensations d'oppression, fièvre, frissons, œdème angioneurotique et, rarement, choc anaphylactique. Dans certains cas leur existence doit conduire à l'arrêt du traitement.
- Effets divers :
  - cas fréquents d'élévation des transaminases et des γGT,
  - rares cas d'hyperéosinophilie parfois accompagnée d'éruption,
  - très rares cas d'alopécie,
  - très rares cas de priapisme,
  - de très rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et (ou) acidose métabolique ont été rapportés en particulier chez des patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration de doses massives d'héparine peut entraîner des complications hémorragiques. Le risque hémorragique est proportionnel au niveau d'hypocoagulabilité et à l'intégrité vasculaire de chaque malade.
Il existe un antidote : le sulfate de protamine, qui neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec l'héparine. 100 UAH de protamine neutralise l'activité de 100 UI d'héparine.
La dose de protamine utile est fonction de la dose d'héparine injectée, et du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.
Cependant, l'utilisation de cet antidote doit tenir compte de ses effets indésirables potentiels.
En cas d'ingestion massive d'héparine par voie orale, aucune conséquence grave n'est a priori à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotiques (code ATC : B01AB01).
Ce médicament est une héparine non fractionnée, anticoagulant d'action immédiate.
La fixation de l'héparine sur l'antithrombine (anciennement antithrombine III) augmente considérablement (x 1000) l'activation naturelle de l'inhibiteur vis-à-vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. Il en résulte une activité anticoagulante puissante qui dépend de la concentration d'héparine, de la concentration de l'antithrombine et de celles des facteurs de la coagulation. Le temps d'héparinémie est utilisé pour la mesure de l'activité de l'héparine qui résulte de ces interactions complexes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injectée par voie sous-cutanée, la solution concentrée d'héparine calcique diffuse lentement dans la circulation sanguine.
Après passage dans la circulation, une partie des molécules d'héparine administrée est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur plaquettaire 4, protéines sanguines dont le fibrinogène, système réticulo-endothélial) et éliminée par captation cellulaire. Le surplus est éliminé par les reins. Aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent pas dans l'élimination de l'héparine. La partie restante subit une dilution dont la valeur varie suivant le volume plasmatique et en particulier l'hématocrite et s'associe au cofacteur de l'héparine (antithrombine).
Après injection d'une dose efficace par voie sous-cutanée, l'activité de l'héparine apparaît après un délai de l'ordre de 30 à 60 min, atteint un taux maximum entre 120 et 150 min et disparaît après une durée de 8 à 14 h selon les sujets. La demi-vie apparente est de 4 h environ.
Ces différents paramètres de neutralisation, d'élimination, d'association aux cofacteurs varient d'un sujet à l'autre et chez un même sujet d'un moment à l'autre.

DP INCOMPATIBILITÉS

Seringues préremplies : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Seringues préremplies :
Pas d'exigences particulières.
Solutions injectables en ampoules :
Pour ouvrir l'ampoule : tenir fermement l'ampoule, le point coloré face à vous (schéma 1). Saisir la tête de l'ampoule entre le pouce et l'index (le pouce sur le point coloré), puis exercer une pression vers l'arrière (schémas 2 et 3).

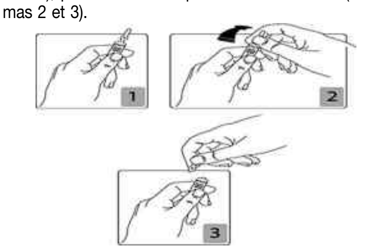

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400955670940 (1967/86, RCP rév 25.06.15) 25 000 UI x 50.
3400930167632 (1967/86, RCP rév 25.06.15) 20 000 UI x 2.
3400955670650 (1967/86, RCP rév 25.06.15) 20 000 UI x 50.
3400931331094 (1971/86, RCP rév 25.06.15) 12 500 UI x 2.
3400955670360 (1971/86, RCP rév 25.06.15) 12 500 UI x 50.
3400931878551 (1975/86, RCP rév 25.06.15) 7500 UI x 2.
3400955243281 (1975/86, RCP rév 25.06.15) 7500 UI x 10.
3400931878612 (1975/86, RCP rév 25.06.15) 5000 UI x 2.
3400955243113 (1975/86, RCP rév 25.06.15) 5000 UI x 10.

Prix : 6,40 € (20 000 UI/0,8 ml, 2 amp + ser).
6,40 € (12 500 UI/0,5 ml, 2 amp + ser).
2,65 € (7500 UI/0,3 ml, 2 ser préremplies).
2,37 € (5000 UI/0,2 ml, 2 ser préremplies).
Remb Séc soc à 65 %.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

CALCIPRAT ®
calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer à 500 mg et à 750 mg (blanc) : Flacons de 60.
Comprimé à sucer à 1000 mg (blanc) *:* Flacon de 30.

COMPOSITION *p cp*

Calcium	500 mg
ou	750 mg
ou	1000 mg

(sous forme de carbonate : 1,25 g/cp 500 mg ; 1,875 g/cp 750 mg ; 2,5 g/cp 1000 mg)
Excipients (communs) : xylitol, povidone (K 30), lactose monohydraté, aspartam, lévomenthol, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, gomme arabique, maltodextrine, sorbitol), talc, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : aspartam, lactose, sorbitol (contenu dans l'arôme).

DC INDICATIONS

Tous dosages :
Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation, lors de la reprise de la mobilité) (cf Contre-indications).
Comprimés à 500 mg et à 750 mg :
Carences calciques notamment en période de croissance chez les enfants, de grossesse, d'allaitement.
Comprimé à 1000 mg :
Carences calciques notamment en période de croissance chez les enfants de plus de 10 ans, de grossesse et d'allaitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés sont à sucer.
Adulte :
Carences calciques en général et traitement d'appoint des ostéoporoses : 1 à 1,5 g par jour, soit 2 à 3 comprimés à 500 mg ou 1 à 2 comprimés à 750 mg ou 1 comprimé à 1000 mg, par jour.
Enfant :
Carences calciques en période de croissance : 500 mg à 1 g par jour, soit en moyenne 1 à 2 comprimés à 500 mg, ou 1 comprimé à 750 mg, ou, chez l'enfant de plus de 10 ans, 1 comprimé à 1000 mg, par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses...).
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- En raison de la présence d'aspartam, phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
- L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance médicale (cf Interactions).
- Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale : il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte, 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, tétracyclines, vitamine D, fluorure de sodium, bisphosphonate : cf Interactions.
- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- ***En cas de traitement avec les digitaliques :*** l'administration orale de calcium, surtout si elle est associée à la vitamine D, augmente la toxicité des digitaliques, avec risque de troubles du rythme graves.
  Surveillance stricte électrocardiographique ainsi que de la calcémie.
- ***En cas de traitement par les tétracyclines par voie orale :*** il est recommandé de décaler d'au moins 3 heures la prise de calcium (interférence possible au niveau de l'absorption des tétracyclines).
- ***En cas d'association avec la vitamine D à fortes doses :*** un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.

- ***En cas de traitement concomitant avec un biphosphonate ou avec du fluorure de sodium :*** il est conseillé de prendre le calcium 2 heures avant l'une ou l'autre de ces thérapeutiques, pour ne pas modifier leur absorption.

Associations à prendre en compte :

- ***En cas de traitement avec les diurétiques thiazidiques :*** il existe un risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Au cours de la grossesse, la dose journalière de calcium ne doit pas dépasser 1500 mg.

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de troubles digestifs de type constipation, flatulence, éructations, nausées.
- Hypercalciurie, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à fortes doses.
- Risque d'hypophosphatémie.
- En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques et **en cas de non-respect des doses préconisées** :
  - risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Symptômes : soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation. Chez le nourrisson et l'enfant, l'arrêt de croissance staturo-pondérale peut précéder tous les signes.
- Traitement : arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation et, en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation isolée ou en association de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : calcium/élément minéral (A : appareil digestif et métabolisme).

La concentration importante en calcium de chaque unité de prise facilite l'absorption d'une quantité de calcium suffisante, avec un nombre de prises limité et modulable en fonction des indications.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le carbonate de calcium est principalement absorbé dans la partie haute de l'intestin à raison de 30 à 40 % de la dose ingérée.

Le calcium est éliminé par la salive, la bile et les sécrétions pancréatiques, intestinales et sudorales.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'ensemble des travaux réalisés indique une absence de toxicité du carbonate de calcium chez l'animal, aux doses correspondant à la posologie recommandée chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933877262 (1995, RCP rév 30.06.17) 500 mg.
3400933620578 (1993, RCP rév 30.06.17) 750 mg.
3400933941468 (1995, RCP rév 30.06.17) 1000 mg.

Prix : 5,90 € (60 comprimés à 500 mg).
9,33 € (60 comprimés à 750 mg).
5,90 € (30 comprimés à 1000 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

CALCIPRAT® vitamine D3 1000 mg/800 UI

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer (légèrement bombé ; à odeur de menthe ; blanc) : Piluliers de 30 ou de 90.

COMPOSITION *p cp*

Calcium	1000 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 2500 mg/cp)	
Cholécalciférol* ou vitamine D3	800 UI

* Sous forme de concentrat de cholécalciférol, forme pulvérulente.

Excipients : xylitol, povidone (K30), aspartam, lévomenthol, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, gomme arabique, maltodextrine, sorbitol), talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Un comprimé par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sucer un comprimé puis prendre un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Phénylcétonurie (présence d'aspartam).
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, fluorure de sodium, diurétiques thiazidiques, tétracyclines : cf Interactions.
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (800 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Calciprat vitamine D3 1000 mg/800 UI contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux, avec surveillance du bilan phosphocalcique.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonate, fluorure de sodium : il est conseillé de respecter un délai minimum de 2 heures avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive du bisphosphonate et du fluorure de sodium).
- Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium).
- Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins 3 heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des tétracyclines).
- Phénytoïne, barbituriques : diminution possible de l'effet de la vitamine D3 par inhibition de son métabolisme.
- Glucocorticoïdes : diminution possible de l'effet de la vitamine D3.
- Vitamine D à forte dose : en cas d'administration supplémentaire de vitamine D à forte dose, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.
- Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Du fait de son dosage élevé en vitamine D3, ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Pendant la grossesse, le surdosage en cholécalciférol doit être évité :

- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogéniques chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhées.
- Hypercalciurie et, exceptionnellement, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.
- Des réactions cutanées allergiques de type prurit, rash, urticaire, ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
- Un surdosage chronique en vitamine D3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires, en raison de l'hypercalcémie.

Traitement :

Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Calcium en association avec d'autres substances (code ATC : A12AX).

La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.

L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.

Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.

La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

Dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo de 18 mois, 3270 femmes âgées de 84 ans ± 6, ayant une alimentation pauvre en calcium et vivant dans des centres de soins, ont reçu un apport supplémentaire de vitamine D (800 UI/jour) et de calcium (1,2 g/jour). Une diminution significative de la sécrétion de PTH a été observée.

Après 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traitement ont révélé 80 fractures de hanche (5,7 %) dans le groupe calcium-vitamine D, et 110 fractures de hanche (7,9 %) dans le groupe placebo (p = 0,004). Ainsi, dans les conditions de cette étude, le traitement de 1387 femmes a empêché 30 fractures de hanche. Après 36 mois de suivi, 137 femmes présentaient au moins une fracture de hanche (11,6 %) dans le groupe calcium-vitamine D (n = 1176) et 178 (15,8 %) dans le groupe placebo (n = 1127 ; p ⩽ 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours de la dissolution, le sel de calcium contenu dans Calciprat vitamine D3 1000 mg/800 UI se transforme en citrate de calcium.

Le citrate de calcium est bien absorbé, de l'ordre de 30 à 40 % de la dose ingérée.

Le calcium est éliminé par les urines, les fèces et les sécrétions sudorales.

La vitamine D est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) puis au rein (deuxième hydroxylation).

La vitamine D non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours, elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936012431 (2002, RCP rév 30.06.17) 30 cp.
3400937389532 (2006, RCP rév 30.06.17) 90 cp.

Prix : 5,90 € (30 comprimés).
16,72 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

CALCIPRAT® vitamine D3 500 mg/400 UI

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer (blanc) : Flacon de 60.

COMPOSITION *p cp*

Cholécalciférol* ou vitamine D3	400 UI
Calcium	500 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 1250 mg/cp)	

* Concentrat de cholécalciférol sous forme pulvérulente.

Excipients : xylitol, povidone (K30), lévomenthol, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, gomme arabique), talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

- Correction des carences associées vitamino-D-calciques chez le sujet âgé.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé matin et soir, soit 2 comprimés par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sucer un comprimé puis prendre un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Phénylcétonurie (présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitalique, bisphosphonate, fluorure de sodium, diurétique thiazidique, tétracycline : cf Interactions.
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Calciprat vitamine D3 contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux, avec surveillance du bilan phosphocalcique.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonate, fluorure de sodium : il est conseillé de respecter un délai minimum de deux heures avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive du bisphosphonate et du fluorure de sodium).
- Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium).
- Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins trois heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des tétracyclines).
- Vitamine D à forte dose : en cas d'administration supplémentaire de vitamine D à forte dose, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.
- Phénytoïne, barbituriques : diminution possible de l'effet de la vitamine D3 par inhibition de son métabolisme.
- Glucocorticoïdes : diminution possible de l'effet de la vitamine D3.
- Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D3.

Pendant la grossesse, le surdosage en cholécalciférol doit être évité :

- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogéniques chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente

peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhées.
- Hypercalciurie et, exceptionnellement, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
- Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.

Traitement :
Arrêt de tout apport en calcium et en vitamine D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Apport vitamino-D-calcique (A : appareil digestif et métabolisme - Médicament actif sur le bilan de calcium).
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.
Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH. Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle. Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée. Le calcium est éliminé par les urines, les fèces et les sécrétions sudorales.
La vitamine D est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) puis au rein (deuxième hydroxylation).
La vitamine D non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours, elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934115608 (1996, RCP rév 30.06.17).
Prix : 5,90 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

CALCOS VITAMINE D3 voie orale

calcium, colécalciférol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Vitamines

CALDINE voie orale

lacidipine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

CALENDORON®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 25 g.

COMPOSITION *p tube*

Calendula officinalis, teinture mère* .... 5 g
Excipients : lanoline, alcools de graisse de laine, cire d'abeille jaune, huile de sésame, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : huile de sésame, lanoline.
* Le composant de la formule est conforme à la monographie de la pharmacopée homéopathique allemande.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour le traitement local des plaies et brûlures cutanées superficielles et peu étendues, et des irritations mineures de la peau (écorchures, fissures, gerçures, crevasses, dartres...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
Appliquer délicatement la crème 2 à 4 fois par jour, sur la zone concernée soigneusement nettoyée. Masser légèrement pour faire pénétrer.
La durée du traitement ne devra pas dépasser 1 semaine sauf avis médical contraire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Sensibilité connue aux plantes de la famille des Astéracées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de la lanoline et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient de l'huile de sésame et peut induire des réactions allergiques sévères.
Ne pas appliquer sur les plaies ouvertes ou les lésions surinfectées.
Ne pas appliquer sur les yeux et les muqueuses.
Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation de la crème.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De très rares manifestations cutanées allergiques peuvent survenir.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver le tube soigneusement fermé.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Durée de conservation après la première ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927738418 (2015, RCP révisé le 18.07.17).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

CALENDULA OFFICINALIS TEINTURE MÈRE WELEDA

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacon de 60 ml, muni d'un compte-gouttes.

COMPOSITION

Calendula officinalis, teinture mère.
Excipients : eau purifiée, éthanol à 96 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des plaies superficielles, crevasses, engelures, piqûres d'insectes et retard de cicatrisation, après désinfection appropriée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Solution à appliquer sur la peau.
Adulte : 40 gouttes (2 ml) de teinture mère à chaque application sur une compresse.
Chez les enfants de moins de 6 ans, un avis médical est conseillé.
Enfants et personnes présentant un risque allergique : diluer la teinture mère de Calendula au 1/10.
La durée du traitement ne doit pas dépasser une semaine.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Sensibilité connue aux plantes de la famille des Composées.
- Hypersensibilité au Calendula.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas appliquer sur les plaies ou les lésions surinfectées.
Ne pas appliquer sur les yeux et les muqueuses.
Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes.
Usage externe. Ne pas avaler.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.
Verser le nombre de gouttes de teinture mère correspondant à la posologie indiquée à l'aide du compte-gouttes sur une compresse.
Bien refermer le flacon, par vissage du bouchon sur son pas de vis après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938864298 (2009, RCP rév 19.07.12).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

CALMIXÈNE®

piméthixène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 150 ml fermé par un bouchon de sécurité enfant, avec godet doseur gradué de 2 ml à 15 ml.

COMPOSITION *p 5 ml*

Piméthixène (DCI) .... 0,91 mg
Excipients : parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), acide acétique, saccharine sodique, éthanol à 96 %, arôme marasquin (mélange d'alcoolats de framboise et de cerise additionnés d'huiles essentielles d'amande amère naturelle, de cannelle, de néroli et de rose), saccharose, eau purifiée.
Titre alcoolique : 2° v/v.
Teneur en éthanol à 96 % : 78 mg/5 ml.
Teneur en saccharose : 2,85 g/5 ml.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'enfant de plus de 2 ans.
Voie orale.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
- Enfants de 24 à 30 mois : 2 à 3 godets doseurs (graduation à 5 ml) à répartir dans la journée.
- Enfants de 30 mois à 5 ans : 3 à 4 godets doseurs (graduation à 5 ml) à répartir dans la journée.
- Enfants de 5 à 15 ans : 5 à 6 godets doseurs (graduation à 5 ml) à répartir dans la journée.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif du piméthixène.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Nourrisson (moins de 2 ans).
- Hypersensibilité à l'un des constituants et, notamment, aux parabens.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé tout au long de la grossesse et en cas d'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à ce médicament antitussif.
- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

> Attention ce médicament contient de l'alcool :
> Le titre alcoolique du sirop est de 2°, soit 78 mg d'alcool par godet doseur (graduation à 5 ml).

Ce médicament contient 2 % V/V d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 78 mg d'alcool par godet doseur (graduation à 5 ml), ce qui équivaut à 2 ml de bière, 0,8 ml de vin par dose (de 5 ml). L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le piméthixène doit être utilisé avec prudence :
  - chez le sujet présentant une sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - dans les insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.
- Il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser le piméthixène comme antitussif.
- La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est fortement déconseillée (cf Interactions).
- Les antihistaminiques H_1 doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de sédation. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée (cf Interactions).
- Tenir compte de la teneur en saccharose (cf Composition) dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées au principe actif :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Autres médicaments sédatifs : potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

Liées à l'alcool (78 mg pour 1 godet doseur ; graduation à 5 ml) :
A prendre en compte :
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef [antibactériens-céphalosporines], chloramphénicol [antibactérien-phénicolé], chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide [antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants], griséofulvine [antifongique], nitro-5-imidazolés [métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole], kétoconazole, procarbazine [cytostatique]) : chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie.
- Dépresseurs du système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
- Aspect malformatif (1er trimestre) :
  Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène avec le piméthixène.
  En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du piméthixène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
- Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :
  Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).

Compte tenu de sa composante antisérotonine, à

l'origine d'un effet utérotonique, l'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il existe un passage faible mais réel du piméthixène dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques du piméthixène sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire, tarissement de la sécrétion lactée ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Effets hématologiques :
- leucopénie, neutropénie ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

Réactions de sensibilisation :
- érythèmes, eczéma, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
- convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant) ;
- troubles de la conscience, coma.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).

Antihistaminique H_1, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

Une activité antisérotonine pour le piméthixène a été mise en évidence, à l'origine d'effets utérotoniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique avec le piméthixène font défaut.

Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :
- la biodisponibilité est généralement moyenne ;
- le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;
- la demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne ;
- la liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Variation physiopathologique :

Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931379003 (1968/97, RCP rév 19.02.13).

Non remb Séc soc.

Laboratoires JUVISE PHARMACEUTICALS

149, bd Stalingrad. 69100 Villeurbanne

Tél : 04 26 29 40 00. Fax : 04 26 29 40 10

CALPRIMUM ®

carbonate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à croquer à 500 mg : Tubes (avec système d'inviolabilité) de 30, boîte de 2.

COMPOSITION *p cp*

Calcium-élément .... 500 mg

(sous forme de carbonate : 1,25 g/cp)

Excipients : Noyau : poudre de cacao, sorbitol, povidone, aspartam, arôme noisette (vanilline, acétylméthylcarbinol, aldéhyde anisique, gammanonalactone, maltol, méthylcyclopenténolone, extrait de fenugrec, maltodextrine, bêtacyclodextrine, gomme arabique, silice), talc, stéarate de magnésium. *Enrobage :* Sepifilm SN (povidone K30, gomme laque, monoglycérides acétylés, éthanol), maltitol, gélatine, vanilline, dioxyde de titane, cire d'abeille, cire de carnauba, cire de cachalot.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951), maltitol (E965), sorbitol (E420), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS
- Carences calciques, notamment en période de croissance chez les enfants, en période de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses séniles, postménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité (cf Contre-indications).

Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Adulte :

Carences calciques en général et traitement d'appoint des ostéoporoses : 1 à 1,5 g de calcium-élément par jour, soit 2 à 3 comprimés.

Population pédiatrique :

Enfant :

Carences calciques en période de croissance :
- 6 à 10 ans : 1 comprimé par jour ;
- plus de 10 ans : 2 comprimés par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à croquer, puis à avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses...).
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement de longue durée ou à doses élevées, et en particulier en présence de facteurs de risques prédisposant à l'hypercalcémie (pathologie rénale sous-jacente, vomissement chronique en cas de boulimie, hyperemesis gravidarum, traitements concomitants perturbant l'homéostasie du calcium particulièrement l'administration conjointe avec de la vitamine D...) : il existe un risque d'hypercalcémie pouvant conduire à une insuffisance rénale et un syndrome des buveurs de lait ou syndrome de Burnett (cf Effets indésirables). La calcémie, la calciurie, la phosphatémie et la fonction rénale doivent faire l'objet d'un suivi médical.

En cas d'insuffisance rénale ou d'autre facteur prédisposant à l'hypercalcémie éviter l'administration de fortes doses.

En raison de risque d'hypercalciurie et en particulier chez les patients présentant une tendance à la formation de calculs dans les voies urinaires, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si la calciurie dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h), chez l'adulte, 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.

En cas de traitement associé à base de digitaliques, tétracyclines, bisphosphonates, estramustine, fer, zinc, hormones thyroïdiennes, strontium ou diurétiques thiazidiques et apparentés, cf Interactions.

Ce médicament contient du maltitol (E965) et du sorbitol (E420). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques et apparentés : Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bisphosphonates : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium et anti-acides à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Cyclines par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Estramustine : diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).
- Fer : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium. Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Pas de contre-indication.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés avec Calprimum 500 mg, comprimé enrobé à croquer, sont répertoriés ci-dessous par Système Organe Classe (SOC) et par fréquence.

Les fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (fréquence indéterminée).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

SOC (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Indéterminée	Hypercalcémie, Hypercalciurie, Syndrome des buveurs de lait (syndrome de Burnett) *
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Constipation, flatulence, éructations, nausées

* Le syndrome de Burnett (encore appelé syndrome des buveurs de lait ou syndrome du lait et des alcalins ou syndrome des alcalins) comprend l'association d'une hypercalcémie, d'une alcalose et d'une insuffisance rénale. Il peut se manifester par des céphalées, des nausées, des vomissements, une grande fatigue, une polyurie et une déshydratation. Ces signes doivent faire évoquer la possibilité d'un surdosage et faire pratiquer un contrôle de la calcémie, la calciurie, la phosphatémie et la fonction rénale.

La littérature est en faveur d'une association entre l'utilisation du carbonate de calcium et la survenue de ce syndrome, en particulier en cas de traitement de longue durée ou à doses élevées, et en présence de facteurs de risques prédisposant à l'hypercalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) car le mécanisme physiopathologique décrit est lié principalement à l'hypercalcémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation. Chez le nourrisson et l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous les signes.

Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitamine D, réhydratation. Réanimation en service spécialisé si hypercalcémie sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Calcium/élément minéral (A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium en fonction du pH. Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle selon un mécanisme de transfert actif saturable dépendant de la vitamine D. Le taux d'absorption est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

Élimination :

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives. Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934593482 (1996, RCP rév 23.06.17).

Prix : 5,90 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire TRADIPHAR

176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille

Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70

E-mail : contact@tradiphar.com

Site web : http://www.tradiphar.com

CALSYN ®

calcitonine de saumon

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 50 UI/0,5 ml : Ampoule de 0,5 ml, boîte unitaire.

Solution injectable à 100 UI/1 ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ampoule*

Calcitonine (DCI) de saumon .... 50 UI
ou 100 UI

Excipients (communs) : acide acétique glacial, acétate de sodium, chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS
- Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Traitement de la maladie de Paget, uniquement chez des patients pour lesquels les traitements alternatifs ont été inefficaces ou ne peuvent être utilisés, par exemple des patients ayant une insuffisance rénale sévère.
- Traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

La calcitonine de saumon peut être administrée au coucher afin de réduire l'incidence des nausées ou des vomissements qui pourraient se produire, en particulier en début du traitement.

En raison de la preuve d'un risque accru de cancers et de l'utilisation de longue durée de la calcitonine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), la durée du traitement dans toutes les indications doit être limitée à la période la plus courte possible et en utilisant la dose efficace minimale.

Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes :

La posologie recommandée est de 100 UI par jour ou 50 UI deux fois par jour, en administration sous-cutanée ou intramusculaire. La dose peut être réduite à 50 UI par jour au début de la remobilisation. La durée de traitement recommandée est de 2 semaines et dans tous les cas ne doit pas excéder 4 semaines, en raison du risque accru de cancer associé à une utilisation au long cours de calcitonine.

Maladie de Paget :

La posologie recommandée est de 100 UI par jour, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire ; toutefois, un schéma posologique minimal de 50 UI trois fois par semaine a apporté une amélioration clinique et biochimique. La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Le traitement doit être arrêté dès qu'il s'avère efficace pour le patient et que les symptômes ont disparu. La durée du traitement ne doit normalement pas dépasser 3 mois, en raison de la preuve d'un risque accru de cancers lors de l'utilisation de longue durée de la calcitonine. Dans des cas exceptionnels, par exemple chez des patients à haut risque de fracture pathologique, la durée de traitement peut être prolongée jusqu'à une durée maximale recommandée de 6 mois.

Un renouvellement périodique du traitement peut être envisagé chez ces patients et doit tenir compte des bénéfices potentiels et de la preuve d'un risque accru de cancers et de l'utilisation de longue durée de la calcitonine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'effet de la calcitonine peut être suivi par la mesure de marqueurs appropriés du remodelage osseux tels que les phosphatases alcalines sériques ou l'hydroxyproline et la déoxypyrolidine urinaires.

Hypercalcémie d'origine maligne :

La dose de départ recommandée est de 100 UI toutes les 6 à 8 heures, par injection sous-cutanée ou intramusculaire. De plus, après une réhydratation préalable, la calcitonine de saumon peut être administrée par voie intraveineuse.

Si la réponse n'est pas satisfaisante après un ou deux jours, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 400 UI toutes les 6 à 8 heures. Dans les cas sévères ou d'urgence, une perfusion intraveineuse avec au maximum 10 UI/kg de poids corporel dans 500 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v peut être administrée sur une période couvrant au moins 6 heures.

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale :

L'expérience dont on dispose sur l'utilisation de la calcitonine chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ni la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La clairance métabolique est beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La signification clinique de cette

observation n'est toutefois pas connue (cf Pharmacocinétique).
Utilisation chez l'enfant :
Il n'y a pas de données suffisantes permettant d'établir l'efficacité de la calcitonine de saumon dans l'ostéoporose pédiatrique associée à certaines pathologies. Par conséquent, l'utilisation de la calcitonine de saumon n'est pas recommandée chez l'enfant de 0 à 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- La calcitonine est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypocalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La calcitonine de saumon étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques, de réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique, ont été rapportés chez des patients traités par la calcitonine. Ces réactions sont à distinguer des bouffées vasomotrices locales ou généralisées, qui sont des effets non allergiques fréquents de la calcitonine (cf Effets indésirables). Des tests cutanés devront être réalisés chez les patients présentant une sensibilité suspectée à la calcitonine de saumon avant de débuter le traitement par la calcitonine.
L'analyse d'essais cliniques contrôlés et randomisés conduits chez des patients ayant de l'arthrose ou de l'ostéoporose a montré que la calcitonine était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de cancer comparativement aux patients traités avec le placebo. Ces essais ont montré une augmentation du risque absolu de survenue de cancer allant de 0,7 % à 2,4 % chez les patients traités au long cours avec la calcitonine, comparativement au placebo. Dans ces essais, les patients étaient traités avec des formes orales ou intranasales. Cependant, il est probable qu'une augmentation du risque apparaisse quand la calcitonine est administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, en particulier lors d'une utilisation au long cours, de par l'exposition systémique à la calcitonine plus élevée avec les formes injectables qu'avec les autres formulations.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Après administration de calcitonine, les taux de calcémie peuvent temporairement s'abaisser au-dessous des valeurs normales, en particulier au début du traitement chez les patients présentant un taux anormalement élevé de renouvellement osseux. Cet effet diminue à mesure que l'activité ostéoclastique s'atténue. Toutefois, il faut agir avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par les digitaliques ou les inhibiteurs calciques. Une adaptation posologique de ces médicaments peut s'avérer nécessaire dans la mesure où leurs effets peuvent être modifiés du fait des variations de concentrations cellulaires des électrolytes.
- L'utilisation de calcitonine en association avec les bisphosphonates peut aboutir à un effet hypocalcémiant additif.
- Lithium : risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par la calcitonine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La calcitonine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. La calcitonine ne sera utilisée pendant la grossesse que si le médecin juge le traitement absolument nécessaire.
Le passage de la substance dans le lait maternel n'est pas connu. Chez l'animal, la calcitonine de saumon a entraîné une diminution de la lactation et elle était éliminée dans le lait (cf Sécurité préclinique).
En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de la calcitonine injectable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La calcitonine injectable peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires (cf Effets indésirables) qui peuvent altérer les réactions du patient. Les patients doivent donc être prévenus de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses transitoires, auquel cas ils ne devront pas conduire ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Catégories de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés.
Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : des nausées, avec ou sans vomissements, sont observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine. L'effet est plus marqué au début du traitement et tend à s'atténuer ou à disparaître avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Un antiémétique peut être administré si besoin. Les nausées et vomissements sont moins fréquents lorsque l'injection est faite le soir ou après les repas.
- Peu fréquent : diarrhées.

Troubles vasculaires :
- Très fréquent : bouffées vasomotrices (visage ou haut du corps). Il ne s'agit pas de réactions allergiques mais de réactions dues à un effet pharmacologique ; elles sont habituellement observées 10 à 20 minutes après l'administration.

Troubles généraux et liés au site d'administration :
- Peu fréquent : réactions inflammatoires locales au point d'injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Peu fréquent : éruptions cutanées.

Troubles du système nerveux :
- Peu fréquent : goût métallique dans la bouche, sensations vertigineuses.

Troubles rénaux et urinaires :
- Peu fréquent : polyurie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : chez les patients avec un taux élevé de remodelage osseux (patients atteints de la maladie de Paget ou patients jeunes), une diminution transitoire de la calcémie, généralement asymptomatique, peut se produire entre la 4e et la 6e heure après l'administration.

Troubles du système immunitaire :
- Très rare : réactions graves de type allergique, telles que bronchospasme, gonflement de la langue et de la gorge et, dans des cas isolés, anaphylaxie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Fréquent : cancer (lors d'une utilisation au long cours).

Examens biologiques :
- Rare : développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la calcitonine. Le développement de ces anticorps n'est généralement pas associé à une perte d'efficacité clinique, bien que leur présence chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée par la calcitonine puisse entraîner une réponse plus faible au produit. La présence d'anticorps ne semble avoir aucun rapport avec les réactions allergiques, qui sont rares. La diminution des récepteurs de la calcitonine peut également entraîner une réponse clinique plus faible chez un petit pourcentage de patients après un traitement de longue durée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
Signaler les effets indésirables permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament après sa mise sur le marché. En tant que professionnels de santé, vous devez signaler tout effet indésirable suspecté à votre centre régional de pharmacovigilance à l'aide du formulaire (Cerfa N°10011*02) disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. Des doses uniques (jusqu'à 10 000 UI) de calcitonine de saumon injectable ont été administrées sans qu'il ait été noté d'effets indésirables autres que des nausées et des vomissements, et une exacerbation des effets pharmacologiques.
En cas de survenue de tels symptômes de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormone antiparathyroïdienne (code ATC : H05BA01 ; calcitonine, saumon).
Les propriétés pharmacologiques des peptides synthétiques et recombinants ont été démontrées comme étant qualitativement et quantitativement équivalentes.
La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, la calcitonine de saumon diminue la résorption osseuse. Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.
La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telles que la maladie de Paget et la perte osseuse aiguë, suite à une immobilisation soudaine.
L'absence de défaut de minéralisation osseuse en cas de traitement par la calcitonine a été démontrée par des études d'histomorphométrie à la fois chez l'homme et chez l'animal.
Une diminution de la résorption osseuse, mise en évidence par une réduction de l'hydroxyproline et de la désoxypyridinoline urinaires, a été observée après un traitement par la calcitonine chez des volontaires sains et chez des patients atteints de troubles d'origine osseuse, y compris la maladie de Paget et l'ostéoporose.
L'effet hypocalcémiant de la calcitonine est dû à la fois à une diminution du flux de calcium allant de l'os vers le liquide extracellulaire et à l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques générales de la substance active :
La calcitonine de saumon est rapidement absorbée et éliminée.
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans l'heure qui suit l'administration.
Les études animales ont montré que la calcitonine est principalement métabolisée par protéolyse dans les reins après administration parentérale. Les métabolites ne possèdent pas l'activité biologique spécifique de la calcitonine.
Chez l'homme, après injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la biodisponibilité est élevée et comparable pour les deux voies d'administration (respectivement 71 % et 66 %).
La calcitonine a des demi-vies d'absorption et d'élimination courtes, respectivement de 10 à 15 minutes et de 50 à 80 minutes. La calcitonine de saumon est principalement et presque exclusivement dégradée dans les reins, avec formation de fragments de la molécule dépourvus d'activité pharmacologique. La clairance métabolique est par conséquent beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La pertinence clinique de cette observation n'est toutefois pas connue.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %.
Caractéristiques propres au patient :
Il existe une relation entre la dose sous-cutanée de calcitonine et les concentrations plasmatiques maximales. Après l'administration parentérale de 100 UI de calcitonine, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 200 et 400 pg/ml. Des concentrations sanguines plus élevées peuvent être associées à une incidence accrue de nausées et de vomissements.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études usuelles de toxicité chronique, de reproduction, de mutagénicité et de cancérogenèse ont été réalisées chez des animaux de laboratoire. La calcitonine de saumon est dénuée de potentiel embryotoxique, tératogène et mutagène.
Une incidence accrue d'adénomes hypophysaires a été rapportée chez des rats traités par la calcitonine de saumon synthétique pendant un an. On considère cela comme un effet propre à l'espèce et n'ayant aucune pertinence clinique.
La calcitonine de saumon ne traverse pas la barrière placentaire.
Chez des animaux allaitant recevant de la calcitonine, on a noté une suppression de la production de lait. La calcitonine est sécrétée dans le lait.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934065767 (1996, RCP rév 07.07.15) 50 UI/0,5 ml.
3400934065828 (1996, RCP rév 07.07.15) 100 UI/1 ml.
Prix : 2,14 € (Calsyn 50 UI/0,5 ml).
3,97 € (Calsyn 100 UI/1 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Non remb Séc soc dans l'indication « Prévention de la perte osseuse aiguë ».

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CALTRATE® 600 mg
calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg (blanc) : Flacon de 60.

COMPOSITION *p cp*

Calcium-élément .... 600 mg
(sous forme de carbonate : 1498,5 mg/cp).
Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose, stéarate de magnésium, crospovidone, povidone, laurylsulfate de sodium, hypromellose, dioxyde de titane, paraffine liquide légère, talc.

DC INDICATIONS

- Carences calciques notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
Carences calciques en général et traitement d'appoint des ostéoporoses : 2 à 3 comprimés par jour.
Enfant :
Carence calcique en période de croissance en fonction de l'âge : 1 à 2 comprimés par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement calcique ne doit être administré qu'à la reprise de la mobilité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie.
En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte et 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.
Ce médicament est susceptible d'interagir avec certains aliments riches en acide oxalique (épinards, rhubarbe, oseille, cacao, thé...) et en acide phytique (céréales complètes, légumes secs, graines oléagineuses, chocolat...), c'est pourquoi il est recommandé de le prendre à distance des repas contenant ce type d'aliments (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En particulier en cas d'association avec la vitamine D :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Biphosphonates : risque de diminution de l'absorption digestive des biphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des biphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le biphosphonate).
- Cyclines : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme graves. Surveillance clinique, et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Estramustine : diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).
- Sels de fer (par voie orale) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium. Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Aliments : possibilité d'interaction avec les aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation, flatulence, éructations, nausées.
- Hypercalciurie, hypercalcémie (en cas de traitement prolongé à fortes doses).
- Risque d'hypophosphatémie.
- Prurit, rash cutané et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation.
Chez l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous ces signes.
Traitement :
Arrêt de tout apport calcique et le cas échéant de la vitamine D, réhydratation et en fonction de la gravité de l'intoxication : utilisation isolée ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, éventuellement associés à une dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Suppléments minéraux (code ATC : A12AA20).
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium-élément.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium en fonction du pH. Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle selon un mécanisme de transfert actif saturable dépendant de la vitamine D. Le taux d'absorption du calcium sous cette forme est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

Élimination :
Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives. Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933127343 (1988, RCP rév 08.02.16).
Prix : 5,90 € (60 comprimés pelliculés à 600 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

CALTRATE® VITAMINE D3 600 mg/400 UI
calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 600 mg/400 UI (oblongs, gris-beige, l'une des faces porte une barre de cassure avec « D » gravé sur la gauche de la barre, et 600 sur la droite. « Caltrate » est gravé sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales) : Flacons de 60 et de 180.

COMPOSITION *p cp*
Calcium élément .... 600 mg
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3 .... 400 UI
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, povidone, crospovidone type A, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, DL-alpha-tocophérol, huile de soja partiellement hydrogénée, saccharose, gélatine bovine hydrolysée, amidon de maïs, dioxyde de silicium. *Pelliculage :* paraffine liquide légère, talc, Opadry 0Y-S-27203 : methylhydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171), paraffine liquide légère, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172).
Excipients à effet notoire : saccharose, huile de soja partiellement hydrogénée.

DC INDICATIONS
- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adulte et personne âgée :
Un comprimé deux fois par jour (par exemple, un comprimé le matin et un comprimé le soir).
Une diminution de la dose doit être envisagée en fonction des taux observés dans le cadre de la surveillance du calcium, comme indiqué aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
Population pédiatrique :
Aucune donnée disponible.
Femme enceinte :
1 comprimé par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Posologie en cas d'insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est requis.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé doit être avalé avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Le produit contient de l'huile de soja partiellement hydrogénée : il est contre-indiqué chez les patients allergiques à l'arachide et au soja.
- Insuffisance rénale.
- Hypercalciurie, hypercalcémie et pathologies et/ou troubles entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie (par exemple : myélome, métastases osseuses, hyperparathyroïdie primitive).
- Lithiase rénale (néphrolithiase, néphrocalcinose).
- Hypervitaminoses D.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est particulièrement importante chez les patients âgés, en cas de traitement associé à base de digitaliques ou de diurétiques (cf Interactions) et chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'une hypercalcémie ou de signes de trouble de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.
- Caltrate Vitamine D_3 doit être prescrit avec précaution chez les patients immobilisés, atteints d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.
- Tenir compte des autres apports de vitamine D et de calcium, avant de prescrire Caltrate Vitamine D_3. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous surveillance médicale stricte, en surveillant régulièrement la calcémie et la calciurie. Il est conseillée de diminuer ou d'interrompre le traitement provisoirement si le calcium urinaire est supérieur à 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- Caltrate Vitamine D_3 doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D_3 sous sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Caltrate Vitamine D_3 doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale avec surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la vitamine D_3 sous forme de cholécalciférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D_3 doivent être utilisées (cf Contre-indications).
- Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de fausse-route ont été rapportés. Il est recommandé de toujours prendre les comprimés avec un grand verre d'eau (200 ml). Pour faciliter la prise, notamment chez les sujets âgés ou les patients dont on sait que la déglutition est difficile, le comprimé peut être coupé en deux parties avant d'être avalé avec un grand verre d'eau.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose et de déficit en sucrase-isomaltase.
- En raison de la présence d'huile de soja partiellement hydrogénée, ce médicament est contre-indiqué chez les personnes allergiques à l'arachide ou au soja (risque de survenue de réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique) (cf Contre-indications).
- Caltrate Vitamine D_3 n'est pas destiné à un usage chez l'enfant ou l'adolescent.

DC INTERACTIONS
Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. En raison du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance de la calcémie est recommandée en cas d'administration simultanée de diurétiques thiazidiques.
Les corticostéroïdes systémiques réduisent l'absorption du calcium. En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de Caltrate Vitamine D_3.
Orlistat ou un traitement associé à base de résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou de laxatifs comme l'huile de paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D_3.
Le carbonate de calcium peut modifier l'absorption des tétracyclines en cas d'administration simultanée. Il est recommandé de décaler la prise de tétracyclines d'au moins 2 heures avant, ou de 4 à 6 heures après la prise orale de calcium.
L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques en cas d'administration simultanée de calcium et de vitamine D. En conséquence, les patients devront être surveillés régulièrement (contrôle ECG et calcémie).
La phénytoïne ou les barbituriques peuvent diminuer l'activité de la vitamine D_3, en augmentant sa métabolisation.
Les sels de calcium peuvent diminuer l'absorption du fer, du zinc, ou du strontium. En conséquence, il est recommandé de décaler la prise des préparations à base de fer, de zinc ou de strontium d'au moins deux heures après la prise de préparations à base de calcium.
Les sels de calcium peuvent diminuer l'absorption de l'estramustine ou des hormones thyroïdiennes. Il est recommandé de décaler la prise de Caltrate Vitamine D_3 d'au moins deux heures de la prise de ces médicaments.
En cas d'administration concomitante de biphosphonate, de fluorure de sodium ou de fluoroquinolone, il est recommandé de décaler la prise de Caltrate Vitamine D_3 d'au moins trois heures, leur absorption digestive pouvant être réduite.
L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne devra pas prendre de produits contenant du calcium dans les deux heures suivant l'ingestion d'aliments riches en acide oxalique et en acide phytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Caltrate Vitamine D_3 peut être administré pendant la grossesse, en cas de carence en calcium et en vitamine D_3.
Pendant la grossesse, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D.
Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à doses élevées de vitamine D. Chez la femme enceinte, tout surdosage en calcium et en vitamine D doit être évité car l'hypercalcémie prolongée pendant la grossesse peut entraîner un retard de développement physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire et à une rétinopathie chez l'enfant. Rien n'indique que la vitamine D_3 à dose thérapeutique soit tératogène chez l'homme.
ALLAITEMENT :
Caltrate vitamine D_3 peut être administré durant l'allaitement. Le calcium et la vitamine D_3 passent dans le lait maternel. Ceci doit être pris en considération en cas d'administration concomitante de vitamine D_3 chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'y a pas de données relatives à l'effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules. Cependant, un effet est peu probable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ou rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercalcémie et hypercalciurie
Affections gastro-intestinales	
Rare	Constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée
Fréquence inconnue	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Prurit, rash et urticaire
Affections rénales et urinaires	
Fréquence inconnue	Néphrolithiase
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Réactions d'hypersensibilité dont angiœdème et œdème du larynx

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage peut entraîner une hypervitaminose et une hypercalcémie. Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent inclure : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydipsie, polyurie, douleur osseuse, calcinose rénale, calculs rénaux, alcalose, hypophosphatémie et, dans les cas graves, arythmies cardiaques, syndrome de Burnett. Une hypercalcémie extrême peut conduire au coma et à la mort. Des taux calciques élevés de façon constante peuvent entraîner des dommages rénaux irréversibles et une calcification des tissus mous.
Traitement de l'hypercalcémie :
Arrêter tous les traitements à base de calcium et vitamine D_3. Les traitements par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A et digitaliques doivent également être arrêtés. Lavage gastrique des patients atteints de troubles de la conscience. Réhydrater et, suivant la gravité, administrer un traitement isolé ou combiné de diurétiques de l'anse, de biphosphonates, de calcitonine et de corticostéroïdes. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas graves, surveillance de l'ECG et de la calcémie.

PP PHARMACODYNAMIE
Groupe pharmacothérapeutique : suppléments minéraux (code ATC : A12 AX).
Une supplémentation en vitamine D corrige un apport insuffisant de vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium. Chez le sujet âgé, la dose optimale de vitamine D est de 500 à 1000 UI par jour.
Une supplémentation en calcium permet de compenser un apport alimentaire insuffisant en calcium. L'apport en calcium nécessaire chez le sujet âgé est de 1500 mg par jour. Une supplémentation en vitamine D et en calcium corrige l'hyperparathyroïdie secondaire sénile.
Une étude de 18 mois, réalisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, effectuée chez 3270 femmes vivant en institutions, âgées de 84 ans ± 6 ans, recevant un supplément de vitamine D_3 (800 UI/jour) et du phosphate de calcium (correspondant à 1200 mg/jour de calcium élémentaire), a montré une diminution significative de la sécrétion de PTH. Après 18 mois, d'après une analyse « en intention de traiter (ITT) », il a été observé 80 fractures de la hanche dans le groupe calcium-vitamine D_3 et 110 fractures de la hanche dans le groupe placebo (p = 0,004). Dans une étude de suivi après 36 mois, le nombre de femmes présentant au moins une fracture de la hanche était de 137 dans le groupe calcium-vitamine D_3 (n = 1176) versus 178 dans le groupe placebo (n = 1127) (p ⩽ 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Calcium :
- Absorption : dans l'estomac, le carbonate de calcium libère l'ion calcium en fonction du pH. La quantité de calcium absorbé par le tractus gastro-intestinal est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.
- Distribution et métabolisme : le calcium est stocké à 99 % dans la structure dure des os et des dents. Le pourcentage restant se retrouve dans les liquides intra et extracellulaires. Approximativement 50 % du calcium sanguin total se présente sous la forme ionisée physiologiquement active, dont approximativement 10 % complexés aux citrates, phosphates ou autres anions et 40 % restent liés aux protéines, principalement à l'albumine.
- Élimination : le calcium est éliminé dans les fèces, l'urine et la sueur. L'excrétion rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D :
- Absorption : la vitamine D est facilement absorbée par l'intestin grêle.
- Distribution et métabolisme : le cholécalciférol et ses métabolites circulent dans le sang, liés à une alphaglobuline spécifique. Le cholécalciférol est métabolisé dans le foie par hydroxylation en sa forme active, le 25-hydroxycholécalciférol. Il est ensuite métabolisé dans les reins en 1,25-hydroxycholécalciférol. Le 1,25- hydroxycholécalciférol est le métabolite responsable de l'augmentation de l'absorption du calcium. La vitamine D_3, qui n'est pas métabolisée, est stockée dans les tissus adipeux et musculaires.
- Élimination : la vitamine D_3 est excrétée dans les fèces et l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Il n'a pas été observé d'effet mutagène du carbonate de calcium et du cholécalciférol *in vitro* (Test d'Ames). Un effet tératogène a été observé lors d'études réalisées chez l'animal pour des doses bien plus élevées que les doses thérapeutiques humaines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933969554 (1995, RCP rév 10.05.13) 60 cp.
3400937388290 (1995, RCP rév 10.05.13) 180 cp.
Prix : 5,90 € (60 comprimés à 600 mg/400 UI).
16,72 € (180 comprimés à 600 mg/400 UI).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

CALYPTOL INHALANT®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Émulsion pour inhalation par fumigation : Ampoules autocassables de 5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*
Eucalyptol (cinéole) .... 250 mg
Alpha-terpinéol .... 25 mg
Pin sylvestre, huile essentielle .... 50 mg
Thym, huile essentielle .... 50 mg
Romarin, huile essentielle .... 50 mg
Excipients : hydroxystéarate de macrogolglycérol, polyoxyéthylène (4) monolaurate sorbitane, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Ne pas avaler.
Voie inhalée stricte par fumigation.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
1 à 3 inhalations par jour : verser le contenu d'une ampoule dans un bol d'eau très chaude, mais non bouillante, et inhaler les vapeurs.
Ne jamais chauffer ou réchauffer après mélange.
L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours sans avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au cinéole ou à l'un des constituants.
- Enfant de moins de 12 ans.
- Enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Respecter les conseils d'utilisation et la posologie, en particulier : ne jamais dépasser les doses recommandées.
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpènes.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
ALLAITEMENT :
Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été signalé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés à la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez l'enfant ;
- possibilité d'agitation, de confusion et de somnolence chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après

autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

A visée antiseptique et décongestionnante (code ATC : R05X ; R : système respiratoire).
Eucalyptol, terpinéol, huiles essentielles de pin et de thym : traditionnellement utilisés comme antiseptiques des voies respiratoires. Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930174555 (1947/98, RCP rév 13.10.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoires TECHNI-PHARMA
7, rue de l'Industrie. BP 717. 98014 Monaco cdx
Tél : 00 377 92 05 75 10

CAMILIA®

Chamomilla vulgaris, Phytolacca decandra, Rheum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Boîtes de 10 et de 30 récipients unidoses de 1 ml, en barrettes de 5 unidoses conditionnées en sachets.

COMPOSITION	*p unidose*
Chamomilla vulgaris 9 CH	333,3 mg
Phytolacca decandra 5 CH	333,3 mg
Rheum 5 CH	333,3 mg

Excipient : eau purifiée.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la dentition chez le nourrisson.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
3 à 6 unidoses par 24 heures durant 3 à 8 jours.
Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, s'assurer auprès d'un professionnel de santé qu'ils relèvent d'une poussée dentaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Ouvrir le sachet. Détacher un récipient unidose de la barrette. Fermer soigneusement le sachet contenant les autres récipients unidoses en repliant le côté ouvert. Ouvrir le récipient unidose en tournant l'embout. Verser le contenu du récipient unidose dans la cavité buccale de l'enfant tout en maintenant l'enfant en position assise.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
Avant ouverture du récipient unidose : 3 ans.
Après ouverture du récipient unidose :
- Le produit doit être utilisé immédiatement.
- Jeter le récipient unidose après utilisation.
- Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

Précautions particulières de conservation :
Avant ouverture du sachet : pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du sachet : conserver les récipients unidoses non utilisés dans le sachet.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936096295 (2003, RCP rév 18.09.13) 10 unidoses.
3400939472898 (2009, RCP rév 18.09.13) 30 unidoses.
Non remb Séc soc.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CANCIDAS®

caspofungine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 50 mg ou à 70 mg (compacte ; blanche à blanchâtre) : Flacons de 10 ml (verre de type I avec bande aluminium rouge pour Cancidas 50 mg, orange pour Cancidas 70 mg), boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Caspofungine (DCI) acétate	
exprimée en caspofungine	50 mg
ou	70 mg

Excipients (communs) : saccharose, mannitol, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
Excipient à effet notoire : saccharose (35,7 mg/flacon à 50 mg ; 50,0 mg/flacon à 70 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.
- Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole.
  L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *candida* ou *aspergillus)* chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La caspofungine doit être initiée par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques invasives.
POSOLOGIE :
Adulte :
Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg par jour à partir du deuxième jour. Pour les patients pesant plus de 80 kg, après la dose de charge initiale de 70 mg, il est recommandé d'administrer la caspofungine à la dose de 70 mg par jour (cf Pharmacocinétique). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe ou de la race (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique (12 mois à 17 ans) :
Chez les patients pédiatriques (de 12 mois à 17 ans), la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle du patient (cf Modalités manipulation/élimination : Instructions pour utilisation chez les patients pédiatriques, formule de Mosteller*). Dans toutes les indications, une dose de charge unique de 70 mg/m^2 (sans dépasser 70 mg par jour) devra être administrée le premier jour, suivie d'une dose quotidienne de 50 mg/m^2 (sans dépasser 70 mg par jour). Si la dose quotidienne de 50 mg/m^2 est bien tolérée mais n'apporte pas de réponse clinique suffisante, la dose quotidienne pourra être augmentée à 70 mg/m^2 (sans dépasser 70 mg par jour).
La sécurité et l'efficacité de la caspofungine n'ont pas été suffisamment étudiées dans les essais cliniques réalisés chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois. La prudence est requise lors du traitement des patients de cette tranche d'âge. Des données limitées suggèrent que l'on peut envisager des doses de caspofungine de 25 mg/m^2 par jour chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois et des doses de 50 mg/m^2 par jour chez le nourrisson de 3 à 11 mois (cf Pharmacocinétique).

* Mosteller RD : Calcul simplifié de la surface corporelle. N Engl J Med 1987 Oct 22 ; 317 (17) : 1098 (Lettre).

Durée de traitement :
La durée du traitement empirique sera fonction de la réponse clinique du patient. Le traitement sera poursuivi jusqu'à 72 heures après la résolution de la neutropénie (nombre absolu de neutrophiles ⩾ 500/mm^3). En cas d'infection fongique, les patients doivent être traités pendant au moins 14 jours ; le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après la résolution à la fois de la neutropénie et des symptômes cliniques.
La durée du traitement de la candidose invasive sera fonction de la réponse clinique et microbiologique du patient. Lorsque les signes et les symptômes de la candidose invasive se sont améliorés et que les cultures sont devenues négatives, un passage à un traitement antifongique oral peut être envisagé. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 14 jours après la dernière culture positive.
La durée du traitement de l'aspergillose invasive est déterminée pour chaque cas en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente du patient, de l'état de récupération de la dépression immunitaire et de la réponse clinique. En général, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après la résolution des symptômes.
Les données de sécurité sur des durées de traitement supérieures à 4 semaines sont limitées. Cependant, les données disponibles suggèrent que la caspofungine reste bien tolérée au cours de traitement plus long (jusqu'à 162 jours chez l'adulte et jusqu'à 87 jours chez les patients pédiatriques).
Populations particulières :
- Sujet âgé : Chez les patients âgés (65 ans ou plus), l'aire sous la courbe (ASC) augmente d'environ 30 %. Cependant, aucun ajustement posologique systématique n'est nécessaire. L'expérience de traitement est limitée dans cette tranche d'âge (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), il est recommandé, sur la base des données pharmacocinétiques, d'administrer 35 mg par jour de caspofungine. Une dose de charge de 70 mg doit être administrée le premier jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh supérieur à 9) ainsi que chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Coadministration avec des inducteurs d'enzymes métaboliques :
Des données limitées suggèrent qu'une augmentation de la dose quotidienne de caspofungine à 70 mg après la dose de charge de 70 mg doit être envisagée chez l'adulte lorsque la caspofungine est coadministrée avec certains inducteurs d'enzymes métaboliques (cf Interactions). Chez les patients pédiatriques (de 12 mois à 17 ans), lorsque la caspofungine est coadministrée avec ces mêmes inducteurs d'enzymes métaboliques (cf Interactions), une dose quotidienne de 70 mg/m^2 de caspofungine (sans dépasser 70 mg par jour) devra être envisagée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée par perfusion intraveineuse lente d'environ 1 heure. Pour les instructions de reconstitution, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.
La caspofungine doit être administrée en une perfusion unique quotidienne.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de l'administration de la caspofungine. Dans ce cas, la caspofungine doit être interrompue et un traitement approprié administré. Des effets indésirables potentiellement induits par l'histamine, incluant rash, œdème du visage, angio-œdème, prurit, sensation de chaleur ou bronchospasme ont été signalés et peuvent nécessiter l'interruption du traitement et/ou l'administration d'un traitement approprié.
Des données limitées suggèrent que les levures non *candida* et les champignons non *aspergillus* rares ne sont pas sensibles à la caspofungine. L'efficacité de la caspofungine sur ces micro-organismes fongiques n'a pas été établie.
L'utilisation concomitante de la caspofungine et de ciclosporine a été évaluée chez des sujets adultes volontaires sains et chez des patients adultes. Certains volontaires sains adultes ayant reçu deux doses de 3 mg/kg de ciclosporine avec la caspofungine ont présenté des élévations transitoires de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) inférieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Ces anomalies se sont normalisées à l'arrêt du traitement. Dans une étude rétrospective évaluant 40 patients traités par la caspofungine (après sa commercialisation) et par la ciclosporine de 1 à 290 jours (médiane 17,5 jours), aucun effet indésirable hépatique grave n'a été constaté. Ces données suggèrent que la caspofungine peut être utilisée chez des patients recevant de la ciclosporine lorsque le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel. Une surveillance étroite des enzymes hépatiques doit être envisagée en cas de coadministration de caspofungine et de ciclosporine.
Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère et modérée, l'ASC est augmentée d'environ 20 % et 75 %, respectivement. Une réduction de la dose quotidienne à 35 mg est recommandée chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique modérée. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique grave ou chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique. Dans ce cas une exposition plus élevée qu'en cas d'insuffisance hépatique modérée est attendue : la caspofungine doit être utilisée avec prudence chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des volontaires sains ainsi que chez des patients adultes et pédiatriques traités par la caspofungine. Des cas de dysfonctionnement hépatique, d'hépatite et d'insuffisance hépatique, cliniquement significatifs, ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques ayant des affections graves sous-jacentes et ayant reçu plusieurs médicaments de façon concomitante avec la caspofungine ; il n'a pas été établi de relation de causalité avec la caspofungine. Les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux au cours du traitement par la caspofungine doivent être surveillés pour détecter tout signe d'aggravation de la fonction hépatique et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la caspofungine doit être réévalué.
Ce médicament contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament (cf Composition).
Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés depuis la commercialisation de la caspofungine. La prudence doit être de rigueur chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées allergiques (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des études *in vitro* ont montré que la caspofungine n'inhibe aucune enzyme du système du cytochrome P_{450} (CYP). Dans les études cliniques, la caspofungine n'a pas induit le métabolisme d'autres substances via le CYP3A4. La caspofungine n'est pas un substrat de la glycoprotéine-P et ne constitue qu'un substrat médiocre des enzymes du cytochrome P_{450}. Cependant, dans les études pharmacologiques et cliniques (voir ci-dessous), il a pu être démontré que la caspofungine interfère avec d'autres médicaments.
Dans deux études cliniques réalisées chez des sujets adultes sains, la ciclosporine A (à la dose unique de 4 mg/kg ou administrée en deux doses de 3 mg/kg séparées par un intervalle de 12 heures) a entraîné une augmentation de l'ASC de la caspofungine d'environ 35 %. Ces augmentations de l'ASC sont probablement dues à une réduction de l'absorption hépatique de la caspofungine. La caspofungine n'a pas augmenté les concentrations plasmatiques de ciclosporine. Des élévations transitoires des transaminases (ALAT et ASAT) restant inférieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées lors de l'administration concomitante de caspofungine et de ciclosporine. Ces élévations se sont normalisées à l'arrêt des médicaments. Dans une étude rétrospective évaluant 40 patients traités par la caspofungine (après sa commercialisation) et par la ciclosporine de 1 à 290 jours (médiane 17,5 jours), aucun effet indésirable hépatique grave n'a été constaté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une surveillance étroite des enzymes hépatiques doit être envisagée en cas de coadministration des deux médicaments.
La caspofungine a réduit la concentration minimale du tacrolimus de 26 % chez l'adulte volontaire sain. Pour les patients recevant les deux traitements, une surveillance standard des concentrations sanguines du tacrolimus et des ajustements posologiques adaptés du tacrolimus sont requis.
Des essais cliniques réalisés chez l'adulte volontaire sain montrent que l'itraconazole, l'amphotéricine B, le mycophénolate, le nelfinavir ou le tacrolimus ne modifient pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique de la caspofungine. La caspofungine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amphotéricine B, de l'itraconazole, de la rifampicine ou du mycophénolate de mofétil. Bien que les données de sécurité soient limitées, il semble qu'aucune précaution particulière ne soit nécessaire en cas de coadministration de l'amphotéricine B, de l'itraconazole, du nelfinavir ou du mycophénolate de mofétil avec la caspofungine.
La rifampicine a provoqué une augmentation de 60 % de l'ASC de la caspofungine ainsi qu'une augmentation de 170 % de la concentration minimale de la caspofungine lors du premier jour d'une coadministration simultanée des deux médicaments chez des adultes volontaires sains. Les concentrations minimales de caspofungine ont diminué graduellement lors de l'administration répétée. Après deux semaines d'administration, la rifampicine a eu un effet limité sur l'ASC de la caspofungine, mais les concentrations minimales étaient de 30 % inférieures à celles des patients adultes ayant reçu la caspofungine seule. Le mécanisme probable de l'interaction pourrait être imputé à une inhibition initiale suivie d'une induction ultérieure du transport de protéines. Il faut s'attendre à des effets similaires avec d'autres médicaments inducteurs des enzymes métaboliques. Des données limitées provenant d'études de pharmacocinétique de population indiquent que l'utilisation concomitante de la caspofungine avec les substances inductrices, telles qu'efavirenz, névirapine, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, ou carbamazépine, peut entraîner une diminution de l'ASC de la caspofungine. En cas de coadministration avec des inducteurs d'enzymes métaboliques chez l'adulte, une augmentation de la dose quotidienne à 70 mg de caspofungine doit être envisagée, après la dose de charge de 70 mg (cf Posologie/Mode d'administration).
Toutes les études d'interactions médicamenteuses chez l'adulte décrites ci-dessus ont été réalisées avec une posologie quotidienne de 50 ou 70 mg de caspofungine. L'interaction de la caspofungine à des doses plus élevées avec d'autres médicaments n'a pas été formellement étudiée.
Chez les patients pédiatriques, les résultats des analyses de régression des données pharmacocinétiques suggèrent que la coadministration de dexaméthasone et de caspofungine peut réduire de façon cliniquement significative les concentrations minimales de caspo-

fungine. Cette constatation peut laisser penser qu'avec les inducteurs des enzymes métaboliques, des réductions similaires à celles observées chez l'adulte seront obtenues chez les patients pédiatriques. Chez des patients pédiatriques (de 12 mois à 17 ans), lorsque la caspofungine est coadministrée avec des inducteurs du métabolisme, tels que la rifampicine, l'efavirenz, la névirapine, la phénytoïne, la dexaméthasone ou la carbamazépine, une dose quotidienne de 70 mg/m^2 de caspofungine (sans dépasser 70 mg par jour) doit être envisagée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la caspofungine chez la femme enceinte. La caspofungine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste. Les études chez l'animal ont montré une toxicité du développement (cf Sécurité préclinique). Dans les études chez l'animal, il a été montré que la caspofungine franchit la barrière placentaire.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la caspofungine est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré l'excrétion de la caspofungine dans le lait. En conséquence, les femmes traitées par la caspofungine ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

Aucun effet de la caspofungine sur la fertilité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique). Il n'existe pas de donnée clinique évaluant son impact sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Cancidas sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et effets indésirables potentiellement induits par l'histamine) ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'œdème pulmonaire, de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et des images radiographiques d'infiltrats ont été également signalés chez des patients atteints d'aspergillose invasive.

Chez l'adulte :

Dans les études cliniques, 1865 sujets adultes ont reçu des doses uniques ou multiples de caspofungine : 564 patients neutropéniques fébriles (étude sur le traitement empirique), 382 patients ayant une candidose invasive, 228 patients ayant une aspergillose invasive, 297 patients ayant des infections à *candida* localisées, et 394 sujets inclus dans des études de phase I. Dans l'étude sur le traitement empirique, les patients avaient reçu une chimiothérapie pour une affection maligne ou avaient subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (39 transplantations allogéniques). Dans les études incluant des patients ayant des infections documentées à *candida,* la majorité des patients ayant des infections à *candida* invasives présentait des pathologies sous-jacentes graves (par exemple : hémopathie ou autre affection maligne, intervention chirurgicale lourde récente, infection par le VIH) nécessitant de nombreux traitements concomitants. Les patients inclus dans l'étude *aspergillus* non comparative présentaient souvent des pathologies prédisposantes graves (par exemple : greffes de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, hémopathie maligne, tumeurs solides ou transplantations d'organe) nécessitant de nombreux traitements concomitants.

La phlébite au site d'injection a été un effet indésirable local fréquemment signalé dans toutes les populations de patients. Les autres réactions locales ont été : érythème, douleur/sensibilité, démangeaisons, suppuration, et sensation de brûlure.

Chez l'ensemble des adultes traités par la caspofungine (1780 au total), les anomalies cliniques et biologiques signalées ont été habituellement légères et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation (fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; et fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]).

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, diminution du nombre des globules blancs
Peu fréquent	Anémie, thrombocytopénie, coagulopathie, leucopénie, hyperéosinophilie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes, diminution du nombre des lymphocytes, augmentation du nombre des globules blancs, neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Peu fréquent	Surcharge liquidienne, hypomagnésémie, anorexie, déséquilibre électrolytique, hyperglycémie, hypocalcémie, acidose métabolique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, désorientation, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, dysgueusie, paresthésies, somnolence, tremblements, hypoesthésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Ictère conjonctival, vision trouble, œdème des paupières, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, arythmie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, hypotension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Congestion nasale, douleur pharyngolaryngée, tachypnée, bronchospasme, toux, dyspnée nocturne paroxystique, hypoxie, râles, respiration sifflante
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée, vomissements
Peu fréquent	Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, sécheresse de la bouche, dyspepsie, gêne au niveau de l'estomac, ballonnement abdominal, ascite, constipation, dysphagie, flatulence
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des valeurs hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, bilirubine conjuguée et totale)
Peu fréquent	Cholestase, hépatomégalie, hyperbilirubinémie, ictère, anomalie de la fonction hépatique, hépatotoxicité, trouble de la fonction hépatique, élévation des gammaglutamyltransférases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit, érythème, hyperhidrose
Peu fréquent	Erythème polymorphe, éruption maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, urticaire, dermatite allergique, prurit généralisé, rash érythémateux, rash généralisé, rash morbilliforme, lésion cutanée
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculo- squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Arthralgie
Peu fréquent	Douleur lombaire, douleur aux extrémités, douleur osseuse, faiblesse musculaire, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie, frissons, prurit au point de perfusion
Peu fréquent	Douleurs, douleur au niveau du site du cathéter, fatigue, sensation de froid, sensation de chaleur, érythème au site de perfusion, induration au site de perfusion, douleur au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, phlébite au site d'injection, œdème périphérique, sensibilité, gêne thoracique, douleur thoracique, œdème du visage, sensation de variation de la température du corps, induration, extravasation au site de perfusion, irritation au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, rash au site de perfusion, urticaire au site de perfusion, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, malaise, œdème
Investigations	
Fréquent	Diminution de la kaliémie, diminution de l'albuminémie
Peu fréquent	Élévation de la créatininémie, hématurie microscopique, hypoprotéinémie, protéinurie, allongement du temps de prothrombine, diminution du temps de prothrombine, diminution de la natrémie, augmentation de la natrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypochlorémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie, hyperphosphorémie, hyperuricémie, allongement du temps de céphaline activé, diminution du taux de bicarbonates dans le sang, hyperchlorémie, hyperkaliémie, hypertension artérielle, baisse de l'uricémie, présence de sang dans les urines, anomalie du bruit respiratoire, diminution du gaz carbonique, élévation des concentrations des immunosuppresseurs, élévation de l'INR (international normalised ratio), cylindres urinaires, leucocyturie et élévation du pH urinaire.

La caspofungine a également été évaluée à la dose de 150 mg par jour (pendant une période allant jusqu'à 51 jours) chez 100 patients adultes (cf Pharmacodynamie). L'étude a comparé la caspofungine à la dose de 50 mg par jour (après une dose de charge de 70 mg à J1) *versus* 150 mg par jour dans le traitement de la candidose invasive. Dans ce groupe de patients, la sécurité de la caspofungine à cette dose plus élevée a été généralement similaire à celle des patients recevant la caspofungine à la dose de 50 mg par jour. La proportion de patients ayant présenté un effet indésirable grave ou un effet indésirable entraînant l'arrêt de la caspofungine a été comparable dans les 2 groupes de traitement.

Population pédiatrique :

Les données provenant de 5 études cliniques réalisées chez 171 patients pédiatriques suggèrent que l'incidence globale des effets indésirables (26,3 % ; IC 95 % : - 19,9 ; 33,6) n'est pas plus mauvaise que celle des adultes traités par la caspofungine (43,1 % ; IC 95 % - 40,0 ; 46,2). Cependant, les patients pédiatriques ont probablement un profil d'effets indésirables différent de celui des patients adultes. Les effets indésirables cliniques liés au médicament, le plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques traités par la caspofungine, ont été la fièvre (11,7 %), le rash (4,7 %) et les céphalées (2,9 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10) :

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension artérielle
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Frissons, douleur au point de perfusion
Investigations	
Fréquent	Diminution de la kaliémie, hypomagnésémie, élévation du glucose, diminution du phosphore et augmentation du phosphore

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il a été rapporté que des doses allant jusqu'à 400 mg de caspofungine en un jour ont été administrées accidentellement. Ces situations n'ont pas entraîné d'effets indésirables importants cliniquement. La caspofungine n'est pas éliminée par dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques pour usage systémique (code ATC : J02AX04).

Mécanisme d'action :

L'acétate de caspofungine est un lipopeptide semi-synthétique (échinocandine) synthétisé à partir d'un produit de fermentation de *Glarea lozoyensis.* L'acétate de caspofungine inhibe la synthèse du bêta (1,3)-D-glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire de nombreux champignons filamenteux et levures. Le bêta (1,3)-D-glucane n'est pas présent dans les cellules de mammifères.

L'activité fongicide de la caspofungine a été démontrée sur les levures *candida.* Des études *in vitro* et *in vivo* démontrent que l'exposition d'*aspergillus* à la caspofungine entraîne une lyse et la mort des extrémités des filaments mycéliens et des sites où se produisent la croissance et la division des cellules.

Effets pharmacodynamiques :

La caspofungine a une activité *in vitro* sur les espèces d'*aspergillus (Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] et *Aspergillus candidus* [N = 3]). La caspofungine possède également une activité *in vitro* sur les espèces de *candida (Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitaniae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] et *Candida tropicalis* [N = 258]), y compris sur les isolats ayant acquis des mutations de transport de résistance multiples et ceux ayant une résistance acquise ou intrinsèque au fluconazole, à l'amphotéricine B et au 5-flucytosine. Un test de sensibilité a été réalisé selon une modification de la méthode M38-A2 (pour *aspergillus* spp) et de la méthode M27-A3 (pour *candida* spp), mises au point par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, connu précédemment sous le nom de *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]). Les techniques standardisées pour le test de sensibilité ont été établies par l'EUCAST pour des levures. Les valeurs critiques de sensibilité de l'EUCAST n'ont pas encore été établies pour la caspofungine en raison de la variation significative entre laboratoires des intervalles de CMI pour la caspofungine. En guise de valeurs critiques de sensibilité, des isolats de *candida* sensibles à l'anidulafungine ainsi qu'à la micafungine devraient être considérés comme sensibles à la caspofungine. De même, des isolats intermédiaires de *C. parapsilosis* pour l'anidulafungine et la micafungine peuvent être considérés comme intermédiaires pour la caspofungine.

Mécanisme de résistance :

Des isolats de *candida* avec une sensibilité réduite à la caspofungine ont été identifiés chez un petit nombre de patients au cours du traitement (des CMI pour la caspofungine > 2 mg/l [augmentations des CMI de 4 à 30 fois] ont été rapportées en utilisant les techniques standardisées de détermination des CMI approuvées par le CLSI). Le mécanisme de résistance identifié correspond à des mutations des gènes FKS1 et/ou FKS2 (pour *C. glabrata*). Ces cas ont été associés à des résultats cliniques médiocres.

Le développement de résistance *in vitro* à la caspofungine par les espèces d'*aspergillus* a été identifié. Au cours de l'expérience clinique limitée, une résistance à la caspofungine chez des patients avec une aspergillose invasive a été observée. Le mécanisme de résistance n'a pas été établi. L'incidence de la résistance à la caspofungine par divers isolats cliniques d'*aspergillus* est rare. La résistance à la caspofungine de *candida* a été observée mais l'incidence peut varier selon l'espèce ou la région.

Efficacité et sécurité clinique :

Candidose invasive chez l'adulte :

Deux cent trente-neuf patients ont été inclus dans une première étude afin de comparer la caspofungine et l'amphotéricine B dans le traitement de la candidose invasive. Vingt-quatre patients avaient une neutropénie. Les diagnostics les plus fréquents étaient des infections systémiques (candidémie) [77 %, n = 186] ainsi qu'une péritonite à *candida* [8 %, n = 19] ; les patients atteints d'endocardite, d'ostéomyélite ou de méningite à *candida* ont été exclus de l'étude. La caspofungine a été administrée à raison de 50 mg une fois par jour après une dose de charge de 70 mg, tandis que la posologie d'amphotéricine B était de 0,6 à 0,7 mg/kg/jour pour les patients non neutropéniques ou de 0,7 à 1,0 mg/kg/jour pour les patients neutropéniques. La durée moyenne de traitement intraveineux était de 11,9 jours avec une fourchette de 1 à 28 jours. Une réponse favorable nécessitait à la fois la résolution des symptômes et la clairance microbiologique de l'infection à *candida.* L'analyse primaire (analyse ITTM) d'efficacité de la réponse à la fin du traitement IV de l'étude a porté sur deux cent vingt-quatre patients ; les taux de réponse favorable en ce qui concerne le traitement de la candidose invasive ont été comparables pour la caspofungine (73 % [80/109]) et l'amphotéricine B (62 % [71/115]) [différence : 12,7 % (IC 95,6 % : – 0,7 ; 26,0)]. Chez les patients ayant une candidémie, les taux de réponse favorable à la fin du traitement IV de l'étude ont été comparables dans le groupe caspofungine (72 % [66/92]) et dans le groupe amphotéricine B (63 % [59/94]) dans l'analyse primaire d'efficacité (analyse ITTM) [différence : 10,0 % (IC 95,0 % : – 4,5 ; 24,5)].

Les données chez les patients avec des localisations infectieuses autres que sanguines ont été plus limitées. Les taux de réponse favorable chez les patients neutropéniques ont été de 7/14 (50 %) dans le groupe caspofungine et de 4/10 (40 %) dans le groupe amphotéricine B. Ces données limitées sont étayées par les résultats de l'étude sur le traitement empirique.

Dans une seconde étude, des patients ayant une candidose invasive ont reçu des doses quotidiennes de 50 mg/jour de caspofungine (après une dose de charge de 70 mg à J1) ou de 150 mg/jour de caspofungine (cf Effets indésirables). Dans cette étude, la dose de caspofungine était administrée en 2 heures (au lieu de l'administration habituelle en 1 heure). Les patients pour lesquels une endocardite à *candida,* une méningite ou une ostéomyélite était suspectée ont été exclus de l'étude. Comme il s'agissait d'une étude de traitement de première intention, les patients réfractaires à de précédents traitements antifongiques ont été également exclus. Le nombre de patients neutropéniques inclus dans cette étude était aussi limité (8 %). L'efficacité était un critère secondaire de cette étude. Les patients satisfaisant les critères d'inclusion et recevant une ou plusieurs doses de caspofungine ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Les taux de réponse globale favorable à la fin du traitement par la caspofungine ont été similaires dans les 2 groupes de traitement : 72 % (73/102) et 78 % (74/95), respectivement pour les groupes de patients traités par 50 mg de caspofungine et 150 mg de caspofungine (différence 6,3 % [IC 95 % : – 5,9 ; 18,4]).

Aspergillose invasive chez l'adulte :

Soixante-neuf patients adultes (âgés de 18 à 80 ans) ayant une aspergillose invasive ont été inclus dans une étude ouverte, non comparative, afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la caspofungine. Les patients inclus devaient être soit réfractaires (progression de la maladie ou absence d'amélioration avec d'autres traitements antifongiques administrés pendant au moins 7 jours) [84 % des patients inclus] soit intolérants (16 % des patients inclus) à d'autres traitements antifongiques standards. La plupart des patients avaient une maladie sous-jacente (hémopathie maligne [n = 24], allogreffe de moelle osseuse ou greffe de cellules souches [n = 18], transplantation d'organe [n = 8], tumeur solide [n = 3], ou autres conditions cliniques [n = 10]). Des définitions rigoureuses, élaborées d'après les critères du « *Mycoses Study Group* » ont été utilisées pour le diagnostic d'aspergillose invasive et pour la réponse au traitement (une réponse favorable nécessitait une amélioration cliniquement significative des radiographies, ainsi que des signes et des symptômes). La durée moyenne de traitement était de 33,7 jours, avec une fourchette de 1 à 162 jours. Un comité d'experts indépendant a déterminé que 41 % (26/63) des patients ayant reçu au moins une dose de caspofungine ont eu une réponse favorable. Parmi les patients traités plus de 7 jours par la caspofungine, 50 % (26/52) ont eu une réponse favorable. Les taux de réponse favorable pour les patients qui étaient soit réfractaires soit intolérants à des traitements antérieurs ont été de 36 % (19/53) et de 70 % (7/10), respectivement. Bien que les doses de traitements antifongiques antérieurs de 5 patients inclus comme étant réfractaires fussent plus basses que celles qui sont généralement administrées pour le traitement de l'aspergillose invasive, les taux de réponse favorable pour ces patients durant le traitement avec la caspofungine furent similaires à ceux observés chez les autres patients réfractaires (2/5 *versus* 17/48, respectivement). Les taux de réponse parmi les patients ayant une maladie pulmonaire et extrapulmonaire ont été de 47 % (21/45) et de 28 % (5/18), respectivement. Parmi les patients ayant une atteinte extrapulmonaire, 2 des 8 patients qui avaient également une affection certaine, probable ou possible du SNC ont présenté une réponse favorable.

Traitement empirique des patients adultes neutropéniques fébriles :

Au total, 1111 patients avec fièvre persistante et neutropénie ont été inclus dans une étude clinique et traités soit par 50 mg de caspofungine une fois par jour après une dose de charge de 70 mg, soit par de l'amphotéricine B liposomale à 3,0 mg/kg/jour. Les patients éligibles avaient reçu une chimiothérapie pour affection maligne ou avaient eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, et avaient une neutropénie (< 500 cellules/mm^3 depuis 96 heures) et une fièvre (> 38,0 °C) ne répondant pas à une antibiothérapie par voie parentérale depuis au moins 96 heures. Les patients devaient être traités jusqu'à 72 heures après la résolution de la neutropénie, pendant une durée maximale de 28 jours. Toutefois, les patients avec une infection fongique documentée pouvaient être traités plus longtemps. Si le médicament était bien toléré mais que la fièvre du patient persistait et que l'état clinique se détériorait après 5 jours de traitement, la posologie du médicament de l'étude pouvait être augmentée à 70 mg par jour de caspofungine (13,3 % des patients traités) ou à 5,0 mg/kg/jour d'amphotéricine B liposomale (14,3 % des patients traités). Il y a eu 1095 patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité mesurée en réponse globale favorable et réalisée en intention de traiter modifiée (analyse ITTM) ; la caspofungine (33,9 %) a été aussi efficace que l'amphotéricine B liposomale (33,7 %) [différence 0,2 % (IC 95,2 % : – 5,6 ; 6,0)].

Une réponse globale favorable devait satisfaire chacun des 5 critères :

1. Succès thérapeutique quelle que soit l'infection fongique initiale (caspofungine 51,9 % [14/27], amphotéricine B liposomale 25,9 % [7/27]).
2. Absence de survenue d'infection fongique au cours du traitement ou dans les 7 jours après la fin du traitement (caspofungine 94,8 % [527/556], amphotéricine B liposomale 95,5 % [515/539]).
3. Survie à 7 jours après la fin du traitement de l'étude (caspofungine 92,6 % [515/556], amphotéricine B liposomale 89,2 % [481/539]).
4. Absence de sortie d'étude due à une toxicité liée à ce médicament ou à un manque d'efficacité (caspofungine 89,7 % [499/556]), amphotéricine B liposomale 85,5 % [461/539].
5. Disparition de la fièvre au cours de la période de neutropénie (caspofungine 41,2 % [229/556] , amphotéricine B liposomale 41,4 % [223/539]).

Les taux de réponse à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale pour des infections initiales causées par les *aspergillus* spp ont été respectivement de 41,7 % (5/12) et 8,3 % (1/12), et par les *candida* spp de 66,7 % (8/12) et 41,7 % (5/12). Des infections par des champignons et des levures rares, *trichosporon* sp (1), *fusarium* sp (1), *mucor* sp (1) et *rhizopus* sp (1) sont survenues chez des patients du groupe caspofungine.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la caspofungine ont été évaluées chez des patients pédiatriques de 3 mois à 17 ans dans deux essais cliniques prospectifs, multicentriques. Le schéma de l'étude, les critères de diagnostic et les critères d'évaluation de l'efficacité ont été identiques à ceux des études correspondantes réalisées chez l'adulte (cf supra).

La première étude, réalisée chez 82 patients âgés de 2 à 17 ans, était une étude randomisée, en double aveugle, comparant la caspofungine (50 mg/m^2 par voie intraveineuse, une fois par jour, après une dose de charge de 70 mg/m^2 à J1 [sans dépasser 70 mg par jour]) à l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg par jour par voie intraveineuse) dans le traitement empirique des enfants présentant une fièvre persistante et une neutropénie, selon un rapport 2:1 (56 patients dans le groupe caspofungine, 26 patients dans le groupe amphotéricine B liposomale). Les taux de réponse favorable globale dans les résultats de l'analyse ITTM, ajustée par tranche de risque, étaient les suivants : 46,6 % (26/56) pour la caspofungine et 32,2 % (8/25) pour l'amphotéricine B liposomale.

La seconde étude était une étude prospective, ouverte, sans comparateur évaluant la sécurité et l'efficacité de la caspofungine chez des patients pédiatriques (de 6 mois à 17 ans) atteints de candidose invasive, de candidose œsophagienne et d'aspergillose invasive (en traitement de secours). Quarante-neuf patients ont été inclus et ont reçu de la caspofungine à la dose de 50 mg/m^2 par voie intraveineuse, une fois par jour, après une dose de charge de 70 mg/m^2 à J1 (sans dépasser 70 mg par jour) ; 48 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse ITTM. Parmi eux, 37 avaient une candidose invasive, 10 avaient une aspergillose invasive et 1 patient avait une candidose œsophagienne. Dans l'analyse ITTM, le taux de réponse favorable, par indication, à la fin du traitement par la caspofungine, était le suivant : 81 % (30/37) dans la candidose invasive, 50 % (5/10) dans l'aspergillose invasive et 100 % (1/1) dans la candidose œsophagienne.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

La caspofungine est fortement liée à l'albumine. La fraction non liée de caspofungine dans le plasma varie de 3,5 % chez des volontaires sains à 7,6 % chez des patients ayant une candidose invasive. La distribution dans l'organisme joue un rôle prédominant dans la pharmacocinétique plasmatique de la caspofungine et est l'étape contrôlant à la fois les phases alpha et bêta de distribution. La distribution dans les tissus a atteint un pic à 1,5 - 2 jours après l'administration lorsque 92 % de la dose a été distribuée dans les tissus. Il est probable qu'une petite fraction de la caspofungine fixée dans les tissus retourne ultérieurement dans le plasma sous forme de composant apparenté. Par conséquent, l'élimination se produit en l'absence d'équilibre de distribution, et une estimation correcte du volume de distribution de la caspofungine est impossible à obtenir.

Biotransformation :

La caspofungine subit une dégradation spontanée en un composé cyclique ouvert. Elle est métabolisée ensuite par hydrolyse peptidique et N-acétylation. Deux composés intermédiaires, formés pendant la dégradation de la caspofungine en ce composé cyclique ouvert, forment des liaisons covalentes qui se fixent faiblement de façon irréversible aux protéines plasmatiques.

Les études *in vitro* montrent que la caspofungine n'est pas un inhibiteur des enzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du cytochrome P_{450}. Dans les études cliniques, la caspofungine n'a pas induit ou inhibé le métabolisme du CYP3A4 vis-à-vis d'autres médicaments. La caspofungine n'est pas un substrat pour la P-glycoprotéine et ne représente qu'un substrat médiocre pour les enzymes du cytochrome P_{450}.

Élimination :

L'élimination de la caspofungine du plasma est lente, la clairance oscillant entre 10 et 12 ml/min.

Après perfusion intraveineuse unique d'une durée d'une heure, la concentration plasmatique de caspofungine diminue en plusieurs phases. Une brève phase alpha intervient immédiatement après la perfusion, suivie par une phase bêta dont la demi-vie varie de 9 à 11 heures. Une phase gamma supplémentaire survient également et sa demi-vie est de 45 heures. C'est le phénomène de distribution, plus que le phénomène d'excrétion ou de biotransformation, qui est le mécanisme essentiel influençant la clairance plasmatique.

Approximativement 75 % d'une dose marquée par un isotope radioactif était retrouvée pendant 27 jours après l'administration : 41 % dans les urines et 34 % dans les fèces. L'excrétion et la biotransformation de la caspofungine sont faibles durant les 30 premières heures qui suivent l'administration. L'excrétion est lente et la demi-vie terminale de la radioactivité a été de 12 à 15 jours. Une faible quantité de caspofungine est excrétée sous forme inchangée dans les urines (environ 1,4 % de la dose).

La caspofungine présente une pharmacocinétique modérément non linéaire, mais une accumulation accrue lorsque la dose croît, et une dose-dépendance temporelle pour atteindre un état d'équilibre lors de l'administration de doses multiples.

Populations particulières :

Une augmentation de l'exposition à la caspofungine a été observée chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale et d'une insuffisance hépatique légère, chez les sujets de sexe féminin et chez les sujets âgés. Généralement, l'augmentation a été modeste et insuffisante pour nécessiter un ajustement de la posologie. Chez les adultes souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou ayant un poids plus important, un ajustement de la posologie peut être nécessaire (voir ci-dessous).

- Poids : chez des patients adultes atteints de candidose, on a observé que le poids a une influence sur les données pharmacocinétiques de la caspofungine. Les concentrations plasmatiques diminuent lorsque le poids augmente. Il est prévisible que l'exposition moyenne chez un patient adulte pesant 80 kg soit d'environ 23 % inférieure à celle d'un patient adulte pesant 60 kg (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance hépatique : chez des patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère et modérée, les ASC ont été augmentées de 20 % et 75 %, respectivement. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique sévère ainsi que chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique. Dans une étude à doses multiples, une réduction de la dose quotidienne à 35 mg chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique modérée a permis d'obtenir une ASC similaire à celle observée chez des adultes dont la fonction hépatique est normale et qui reçoivent le traitement standard (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale : dans une étude clinique menée chez des volontaires adultes atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), la pharmacocinétique de la caspofungine à doses uniques de 70 mg a été similaire à celle des témoins. En insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 31 à 49 ml/min), sévère (clairance de la créatinine de 5 à 30 ml/min), ou terminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min et sous dialyse), les concentrations plasmatiques de caspofungine après dose unique se sont trouvées augmentées de façon modérée (fourchette : 30 à 49 % pour l'ASC). Cependant, pour les patients adultes atteints de candidose invasive, de candidose œsophagienne ou d'aspergillose invasive recevant des doses quotidiennes multiples de 50 mg de caspofungine, une insuffisance rénale légère à sévère n'a pas entraîné d'effet significatif sur les concentrations de caspofungine. Aucun ajustement de posologie n'est donc nécessaire pour les patients ayant une insuffisance rénale. La caspofungine n'est pas éliminée par dialyse et, par conséquent, une dose supplémentaire n'est pas nécessaire à la suite d'une hémodialyse.
- Sexe : les concentrations plasmatiques de caspofungine ont été en moyenne de 17 à 38 % plus élevées chez la femme que chez l'homme.
- Sujets âgés : une augmentation modeste de l'ASC (28 %) et de la C_{24h} (32 %) a été observée chez les sujets masculins âgés comparés à des sujets masculins jeunes. Chez les patients traités de façon empirique ou ayant eu une candidose invasive, un même effet modeste de l'âge a été constaté chez les patients plus âgés par rapport aux plus jeunes.
- Race : les données pharmacocinétiques des patients indiquent que l'on n'a observé aucune différence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de la caspofungine chez les patients de race caucasienne et noire ou chez les sujets hispaniques et métis.
- Population pédiatrique :
  - Chez les adolescents (12 à 17 ans) traités par 50 mg/m^2 par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine a été généralement comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine. Tous les adolescents ont reçu des doses supérieures à 50 mg par jour, et 6 des 8 adolescents ont, en fait, reçu la dose maximale de 70 mg par jour. Les concentrations plasmatiques de caspofungine chez ces adolescents étaient plus faibles que celles des adultes traités par 70 mg par jour, dose la plus souvent administrée aux adolescents.
  - Chez les enfants (2 à 11 ans) traités par 50 mg/m^2 par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine après des doses multiples a été comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine.
  - Chez les jeunes enfants (12 à 23 mois) traités par 50 mg/m^2 par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine après des doses multiples a été comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine et à celle des enfants plus âgés (2 à 11 ans) recevant la dose de 50 mg/m^2 par jour.
  - Les données pharmacocinétiques, d'efficacité et de sécurité disponibles restent globalement limitées chez les patients de 3 à 10 mois. Chez un enfant de 10 mois recevant la dose de 50 mg/m^2 par jour, les données pharmacocinétiques indiquant une ASC_{0-24h} située dans les mêmes limites que celle des enfants plus âgés et des adultes recevant respectivement la dose de 50 mg/m^2 et la dose de 50 mg alors que chez un enfant de 6 mois recevant la dose de 50 mg/m^2, l'ASC était légèrement plus élevée.
  - Chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 3 mois) traités par 25 mg/m^2 par jour de caspofungine (correspondant à une posologie quotidienne moyenne de 2,1 mg/kg), les concentrations plasmatiques de caspofungine au pic (C_{1h}) et au creux de l'effet (C_{24h}), après des doses multiples, ont été comparables à celles des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine. Chez le nouveau-né et le nourrisson, à J1, la C_{1h} a été comparable et la C_{24h} a été légèrement supérieure (36 %) à celles des adultes. Cependant, une variabilité a été observée à la fois pour la C_{1h} (moyenne géométrique à J4 : 11,73 µg/ml, intervalle : 2,63 à 22,05 µg/ml) et la C_{24h} (moyenne géométrique à J4 : 3,55 µg/ml, intervalle : 0,13 à 7,17 µg/ml). Les mesures de l'ASC_{0-24h} n'ont pas été effectuées dans cette étude en raison du faible échantillonnage plasmatique. Il est à noter que l'efficacité et la sécurité de la caspofungine n'ont pas été étudiées de façon suffisante dans les essais cliniques prospectifs réalisés chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité à doses répétées menées chez les rats et les singes, et utilisant des doses intraveineuses s'élevant jusqu'à 7-8 mg/kg, ont montré des réactions au site d'injection chez les deux espèces, des signes de libération d'histamine chez les rats, et des preuves d'effets indésirables concernant le foie chez les singes. Des études de toxicité pour le développement chez le rat ont montré que la caspofungine provoque une diminution de poids du fœtus et une incidence accrue d'ossification incomplète des vertèbres, du sternum et des os du crâne à la dose de 5 mg/kg. Celle-ci était aussi associée à des effets indésirables chez les rates gestantes, notamment une libération d'histamine. Une formation des côtes cervicales a été également notée à une fréquence accrue. Dans une série de tests *in vitro,* le potentiel génotoxique de la caspofungine s'est avéré négatif. Il en a été de même pour le test chromosomique *in vivo* sur moelle osseuse de souris. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène. Aucun effet de la caspofungine sur la fécondité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/jour.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger avec des solutions contenant du glucose, car Cancidas n'est pas stable dans les solutions contenant du glucose. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après reconstitution et dilution :

La solution concentrée reconstituée doit être utilisée immédiatement. Les données de stabilité ont montré que le concentré pour solution pour perfusion peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsque le flacon est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C et que la solution a été reconstituée avec de l'eau pour préparation injectable.

La solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Les données de stabilité ont montré que le produit peut être utilisé dans les 24 heures lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C ou dans les 48 heures lorsque la poche (le flacon) de perfusion intraveineuse est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et diluée au moyen d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ou 2,25 mg/ml (0,225 %) pour perfusion, ou d'une solution de Ringer lactate.

Cancidas ne contient pas de conservateur. D'un point de vue de sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il ne l'est pas immédiatement, les temps de stockage et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 24 heures à

une température de 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution de Cancidas :

Ne pas utiliser comme solvant des solutions contenant du glucose, car Cancidas n'est pas stable dans les solutions contenant du glucose. Ne pas mélanger Cancidas à d'autres médicaments ni perfuser avec aucun autre médicament, car aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité de Cancidas avec d'autres substances, additifs ou médicaments administrés par voie intraveineuse. Examiner visuellement la solution pour perfusion à la recherche de particules ou d'une coloration anormale.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation chez l'adulte :

Étape 1 : Reconstitution des flacons standard :

Pour reconstituer la poudre, laisser le flacon de Cancidas revenir à température ambiante et ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable. Les concentrations dans les flacons reconstitués seront de 5,2 mg/ml (flacon de 50 mg) ou de 7,2 mg/ml (flacon de 70 mg).

La poudre compacte lyophilisée blanche à blanchâtre va se dissoudre complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Les solutions reconstituées seront examinées visuellement afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale. Cette solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

Étape 2 : Ajout de Cancidas reconstitué à la solution pour perfusion :

Les solvants pour obtenir la solution finale pour perfusion sont une solution de chlorure de sodium pour injection ou une solution de Ringer lactate. La solution pour perfusion est préparée en ajoutant de façon aseptique la quantité appropriée de solution reconstituée (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) dans une poche ou un flacon de 250 ml pour perfusion. Le volume de la perfusion peut être réduit à 100 ml, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 mg ou de 35 mg. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou a précipité.

Préparation de la solution pour perfusion chez l'adulte :

Dose*	Volume de Cancidas reconstitué à transférer dans la poche ou le flacon pour perfusion intraveineuse	Préparation standard (Cancidas reconstitué ajouté à un volume de 250 ml) ; concentration finale	Perfusion de volume réduit (Cancidas reconstitué ajouté à un volume de 100 ml) ; concentration finale
Flacon de 70 mg			
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Non recommandé
70 mg (à partir de 2 flacons à 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Non recommandé
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
Flacon de 50 mg			
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	–
50 mg dans un volume réduit	10 ml	–	0,47 mg/ml
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	–
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg) dans un volume réduit	7 ml	–	0,34 mg/ml

* Un volume de 10,5 ml sera utilisé pour la reconstitution de tous les flacons.

** Si on ne dispose pas d'un flacon à 70 mg, la dose de 70 mg peut être préparée à partir de deux flacons à 50 mg.

Instructions pour l'utilisation en pédiatrie :

Calcul de la surface corporelle (SC) pour les posologies pédiatriques :

Avant préparation de la perfusion, calculer la surface corporelle (SC) du patient en utilisant la formule suivante (Formule de Mosteller) :

SC (m²) = $\sqrt{}$ [taille (cm) x poids (kg)/3600].

Préparation de la perfusion de 70 mg/m² chez les patients pédiatriques de plus de 3 mois (en utilisant un flacon de 50 mg ou de 70 mg) :

1. Déterminer la dose de charge à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
   Dose de charge = SC (m²) x 70 mg/m².
   La dose de charge maximale à J1 ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser revenir le flacon de Cancidas réfrigéré à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable[(a)]. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C[(b)]. La concentration finale obtenue de caspofungine dans le flacon sera de : 5,2 mg/ml (flacon de 50 mg) ou 7,2 mg/ml (flacon de 70 mg).
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose de charge calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)[(c)] de solution reconstituée Cancidas dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour injection ou de solution de Ringer lactate pour injection. Le volume (ml)[(c)] de solution reconstituée Cancidas peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou de Ringer lactate, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25 °C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Préparation de la perfusion de 50 mg/m² chez les patients pédiatriques de plus de 3 mois (en utilisant un flacon de 50 mg ou de 70 mg) :

1. Déterminer la dose quotidienne d'entretien à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
   Dose quotidienne d'entretien = SC (m²) x 50 mg/m².
   La dose d'entretien quotidienne ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser revenir le flacon de Cancidas réfrigéré à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable[(a)]. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C[(b)]. La concentration finale obtenue de caspofungine dans le flacon sera de : 5,2 mg/ml (flacon de 50 mg) ou 7,2 mg/ml (flacon de 70 mg).
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose quotidienne d'entretien calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)[(c)] de solution reconstituée Cancidas dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour injection ou de solution de Ringer lactate pour injection. Le volume (ml)[(c)] de solution reconstituée Cancidas peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou de Ringer lactate, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25 °C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Remarques particulières pour la préparation :

a) La poudre compacte blanche à blanchâtre se dissout complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

b) Examiner visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale durant la reconstitution et avant la perfusion. Cette solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou a précipité.

c) La formulation de Cancidas est prévue pour apporter la dose complète indiquée, 50 mg (flacon de 50 mg) ou 70 mg (flacon de 70 mg), lorsque 10 ml sont prélevés dans le flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/01/196/001 ; CIP 3400956433810 (RCP rév 23.06.16) 50 mg.
EU /1/01/196/003 ; CIP 3400956434060 (RCP rév 23.06.16) 70 mg.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892490892 (flacon à 50 mg) : 242,747 €.
UCD 3400892491035 (flacon à 70 mg) : 308,767 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CANTABILINE®

hymécromone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 400 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Hymécromone (DCI) .... 400 mg

Excipients : amidon de blé, gélatine, acide alginique, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles dyspeptiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 comprimé au début des principaux repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Sensibilisation à l'hymécromone.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépatocellulaire grave.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : Les données expérimentales chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène. En l'absence de données dans l'espèce humaine, il est préférable de ne pas le prescrire chez la femme enceinte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par hymécromone. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), et très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence inconnue : réactions anaphylactiques incluant urticaire, prurit, dyspnée, œdème de Quincke et hypotension pouvant évoluer vers un choc anaphylactique.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage éventuel risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament à visée hépatobiliaire.

L'hymécromone exerce sur les voies biliaires extrahépatiques un effet spasmolytique.

Le mécanisme de cette action est de type musculotrope, sans effets atropiniques.

On constate également une augmentation de la cholérèse sans excitation de la contraction vésiculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La concentration sanguine maximale est atteinte entre 2 et 3 heures après une prise orale.

L'hymécromone se concentre fortement dans la bile et suit un cycle entérohépatique.

La demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure.

L'excrétion se fait par voie urinaire sous forme de glycuro et sulfoconjugués.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932192137 (1978/91, RCP rév 23.11.11).

Non remb Séc soc.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CAPRELSA®

vandétanib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond, biconvexe, blanc, portant l'impression « Z100 » sur une face) *et à 300 mg* (ovale, biconvexe, blanc, portant l'impression « Z300 » sur une face) : Boîtes de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Vandétanib (DCI) .... 100 mg
ou 300 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, crospovidone (type A), povidone (K 29-32), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans.

Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (cf informations importantes aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du CMT et dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et expérimenté dans l'évaluation des électrocardiogrammes (ECG).

Une seule délivrance par prescription est autorisée. Pour une délivrance supplémentaire, une nouvelle prescription est requise.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que le patient s'en rend compte. Si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Les patients ne doivent pas prendre une dose double (deux doses en même temps) afin de compenser la dose oubliée.

Les patients traités par Caprelsa doivent avoir en leur possession la carte d'alerte pour le patient et être informés des risques de Caprelsa (voir également la notice).

Posologie pour les patients adultes atteints de CMT :

La dose recommandée est de 300 mg à prendre une fois par jour, avec ou sans aliment, à peu près à la même heure chaque jour.

Ajustements posologiques chez les patients adultes atteints de CMT :

L'intervalle QTc doit être soigneusement évalué avant l'initiation du traitement. En cas de toxicité de grade 3 évaluée selon les critères de terminologie standards pour les évènements indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events) ou d'une toxicité supérieure ou d'un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, l'administration du vandétanib doit être au moins temporairement arrêtée, et reprise à une dose réduite quand la toxicité a disparu ou s'est améliorée au grade CTCAE 1 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La dose quotidienne de 300 mg peut être réduite à 200 mg (deux comprimés de 100 mg), puis à 100 mg si nécessaire. Le patient doit être surveillé de manière appropriée. Étant donné la demi-vie de 19 jours, les effets indésirables, dont l'allongement de l'intervalle QTc, peuvent ne pas se résoudre rapidement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Posologie pour les patients pédiatriques atteints de CMT :

Chez les patients pédiatriques, la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle en mg/m².

Les patients pédiatriques traités par Caprelsa et les personnels soignants doivent avoir à disposition le guide posologique. Ils doivent être informés de la posologie initiale conforme à la prescription initiale et de toute adaptation posologique ultérieure. Les schémas posologiques recommandés et les adaptations posologiques sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nomogramme posologique pour les patients pédiatriques atteints de CMT

Surface corporelle (m²)	Posologie initiale (mg)[(a)]	Augmentation posologique (mg)[(b)] en cas de bonne tolérance après 8 semaines à la posologie initiale	Réduction posologique (mg)[(c)]
0,7-<0,9	100 tous les deux jours	100 par jour	-
0,9-<1,2	100 par jour	Schéma sur 7 jours : 100-200-100-200-100-200-100	100 tous les deux jours
1,2-<1,6	Schéma sur 7 jours : 100-200-100-200-100-200-100	200 par jour	100 par jour
⩾ 1,6	200 par jour	300 par jour	Schéma sur 7 jours : 100-200-100-200-100-200-100

a) La posologie initiale est la dose à administrer au début du traitement.

b) Les doses de vandétanib supérieures à 150 mg/m² n'ont pas été administrées aux patients pédiatriques pendant les études cliniques.

c) Les patients qui présentent un effet indésirable nécessitant une réduction posologique doivent suspendre le vandétanib pendant au moins une semaine. Le traitement peut être repris à dose réduite après résolution de l'effet indésirable.

Ajustements posologiques chez les patients pédiatriques atteints de CMT :

- En cas de toxicité de grade 3 ou supérieur selon le CTCAE ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, interrompre l'administration de vandétanib

jusqu'à résolution totale de la toxicité ou diminution à un grade 1 du CTCAE puis reprise du traitement par vandétanib à une dose réduite.

- Les patients traités à la dose initiale ([a] dans le tableau 1) doivent reprendre le traitement à une dose réduite ([c] dans le tableau 1).
- Les patients traités à une dose augmentée ([b] dans le tableau 1) doivent reprendre le traitement à la dose initiale ([a] dans le tableau 1). En cas de nouvelle toxicité de grade 3 ou supérieur selon les critères de terminologie commune pour les évènements indésirables (CTCAE) ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, interrompre le traitement par Caprelsa jusqu'à résolution totale de la toxicité ou diminution au grade 1 du CTCAE puis reprise du traitement à une dose réduite ([c] dans le tableau 1).

En cas de récidive d'un effet indésirable de grade 3 ou supérieur ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, l'administration du vandétanib doit être interrompue définitivement.

Le patient devra être surveillé de manière appropriée. Étant donné que la demi-vie du vandétanib est de 19 jours, il est possible que la résolution des événements indésirables, y compris les allongements de l'intervalle QTc, ne s'observe pas rapidement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Durée du traitement :

Le vandétanib peut être administré jusqu'à progression de la maladie ou tant que le bénéfice de la poursuite du traitement reste supérieur aux risques encourus, en tenant compte de la gravité des évènements indésirables par rapport au degré de stabilisation clinique de l'état tumoral (cf Effets indésirables).

Populations particulières de patients :

Population pédiatrique :

Caprelsa ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 5 ans. La sécurité et l'efficacité de Caprelsa chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune expérience n'est disponible chez des patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints d'un CMT héréditaire (cf Pharmacodynamie). Les patients âgés de 5 à 18 ans doivent recevoir une posologie conformément au nomogramme du tableau 1. Les posologies de vandétanib supérieures à 150 mg/m^2 n'ont pas été utilisées au cours des études cliniques chez les patients pédiatriques.

Sujet âgé :

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients âgés. Les données cliniques avec le vandétanib sont limitées chez les patients de plus de 75 ans avec un CMT.

Insuffisance rénale chez les patients adultes avec un CMT :

Une étude de pharmacocinétique chez des volontaires avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère montre que l'exposition au vandétanib après une dose unique est augmentée respectivement jusqu'à 1,5-1,6 et 2 fois chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée (clairance de la créatinine de ⩾ 30 à < 50 ml/min) et sévère (clairance < 30 ml/min) à l'état initial (cf Pharmacocinétique). Des données cliniques suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale légère. Il y a des données limitées avec 300 mg chez des patients avec une insuffisance rénale modérée : la dose a dû être diminuée à 200 mg chez 5 des 6 patients. La dose initiale pourrait être réduite à 200 mg en cas d'insuffisance rénale modérée ; la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont cependant pas été établies avec 200 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le vandétanib est déconseillé chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, en raison de données limitées chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale chez les patients pédiatriques avec un CMT :

Aucune expérience sur l'utilisation du vandétanib chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale n'est disponible. Au regard des données disponibles chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale :

- Aucune modification de la posologie initiale n'est recommandée chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale légère.
- Une réduction posologique telle que spécifiée dans le tableau 1 peut être utilisée chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale modérée. Une prise en charge individuelle du patient sera requise par le médecin, notamment chez les patients pédiatriques de faible surface corporelle.

Le vandétanib n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique :

Les données disponibles sur l'utilisation du vandétanib chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'une insuffisance hépatique sont limitées. Dans cette population de patients atteints d'une insuffisance hépatique (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale (LSN), critère ne s'appliquant pas aux patients atteints de la maladie de Gilbert et présentant un taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de phosphatases alcalines (PAL) supérieur à 2,5 fois la limite supérieure de la normale ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale si le médecin estime que ce taux est lié à des métastases hépatiques), le vandétanib n'est pas recommandé, puisque sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population. (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

Des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler, les comprimés de vandétanib peuvent être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis sans l'écraser dans l'eau, remué jusqu'à ce qu'il soit dispersé (environ 10 minutes) et la dispersion obtenue bue immédiatement. Tout résidu dans le verre doit être mélangé avec un demi-verre d'eau et bu. Le liquide peut également être administré par une sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Syndrome du QTc long congénital.
- Patients avec un intervalle QTc supérieur à 480 msec.
- Utilisation concomitante du vandétanib avec les médicaments suivants connus pour également allonger l'intervalle QTc et/ou entraîner des torsades de pointes : arsenic, cisapride, érythromycine en intraveineux (IV), torémifène, mizolastine, moxifloxacine, antiarythmiques de classes IA et III (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Au vu des risques associés, il est important de limiter le traitement par le vandétanib aux patients qui ont réellement besoin du traitement, c'est-à-dire ceux qui ont une évolution symptomatique et agressive de la maladie. La présence de symptômes seuls ou de signes de progression seuls ne suffisent pas pour décider de la nécessité de la mise en route du traitement par le vandétanib. Les modifications des taux de biomarqueurs tels que la calcitonine (CTN) et/ou l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) ainsi que les modifications du volume de la tumeur pendant la période de surveillance peuvent aider non seulement à identifier les patients ayant besoin du traitement mais aussi le moment optimal de début du traitement par le vandétanib.

Allongement du QTc et torsades de pointes :

Le vandétanib à la dose de 300 mg est associé à un allongement substantiel du QTc dépendant de la concentration (moyenne 28 msec, médiane 35 msec). Les premiers allongements du QTc apparaissent le plus souvent pendant les 3 premiers mois de traitement, mais ont continué à apparaître pour la première fois après cette période. La demi-vie du vandétanib (19 jours) rend cet allongement de l'intervalle QTc particulièrement problématique (cf Effets indésirables). A une dose de 300 mg par jour dans le traitement du CMT, un allongement du QTc à l'ECG au-delà de 500 msec a été observé lors d'une étude de phase III chez 11 % des patients. L'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG paraît dose-dépendant. Des cas de torsades de pointes et de tachycardie ventriculaire ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par 300 mg de vandétanib par jour. Le risque de torsades peut être augmenté chez les patients ayant un déséquilibre électrolytique (cf Effets indésirables).

Un traitement par le vandétanib ne doit pas être instauré chez les patients dont l'intervalle QTc à l'ECG est supérieur à 480 msec. Le vandétanib ne doit pas être administré aux patients ayant un antécédent de torsades de pointes. Le vandétanib n'a pas été étudié chez des patients présentant des arythmies ventriculaires ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde.

Un ECG et une mesure de la kaliémie, de la calcémie, de la magnésémie et du taux de thyréostimuline (TSH) doivent être réalisés initialement puis 1, 3, 6 et 12 semaines après le début du traitement et tous les 3 mois pendant au moins 1 an par la suite. Ce schéma devra s'appliquer à la période après une réduction de dose due à l'allongement du QTc et après une interruption de dose de plus de 2 semaines. Des ECG et des analyses de sang doivent également être réalisés si cliniquement indiqués au cours de cette période et par la suite. Une surveillance fréquente de l'intervalle QTc à l'ECG doit être poursuivie.

La kaliémie, la magnésémie et la calcémie doivent être maintenues dans les limites normales afin de réduire le risque d'allongement du QTc à l'ECG. Une surveillance complémentaire du QTc, des électrolytes et de la fonction rénale est requise en particulier en cas de diarrhée, d'aggravation d'une diarrhée/déshydratation, de déséquilibre électrolytique et/ou d'insuffisance de la fonction rénale. Si le QTc augmente sensiblement mais reste sous 500 msec, un cardiologue doit être consulté pour avis.

L'administration du vandétanib avec des substances connues pour allonger l'intervalle QTc à l'ECG est contre-indiquée ou n'est pas recommandée (cf Contre-indications, Interactions).

L'utilisation concomitante du vandétanib avec l'ondansétron n'est pas recommandée (cf Interactions).

La découverte d'une valeur, même isolée, de l'intervalle QTc ⩾ 500 msec doit faire interrompre la prise du vandétanib. L'administration du vandétanib peut être reprise à une dose réduite après confirmation du retour de l'intervalle QTc à sa valeur initiale et correction d'un possible déséquilibre des électrolytes.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, SEPR (syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible - SLPR) :

Le SEPR est un syndrome d'œdème vasogénique sous-cortical diagnostiqué par IRM cérébrale qui a été peu fréquemment observé lors d'un traitement par le vandétanib associé à une chimiothérapie. Le SEPR a également été observé chez des patients recevant le vandétanib en monothérapie. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant des convulsions, des céphalées, des troubles visuels, une confusion ou une altération des fonctions cognitives. Une IRM cérébrale doit être réalisée chez tout patient présentant des convulsions, une confusion ou une altération des fonctions cognitives.

Statut réarrangé au cours d'une transfection (RET) :

Les patients sans mutation RET peuvent avoir un bénéfice diminué lors d'un traitement avec le vandétanib et le rapport bénéfice/risque pour ce groupe de patients peut, de ce fait, être différent de celui d'un groupe avec mutation RET. Pour les patients dont le statut de la mutation RET pourrait être négatif, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant de prendre une décision de traitement au plan individuel et l'utilisation du vandétanib devra être soigneusement considérée à cause des risques liés au traitement. De ce fait, le test de la mutation RET est recommandé. Pour l'établissement du statut de la mutation RET, les échantillons de tissus devront être obtenus si possible au moment de l'initiation du traitement plutôt qu'au moment du diagnostic (cf Indications, Pharmacodynamie).

Réactions cutanées :

Des éruptions et d'autres réactions cutanées, incluant des réactions de photosensibilité et le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, ont été observées chez des patients qui avaient reçu le vandétanib.

Les réactions cutanées légères à modérées peuvent être prises en charge par un traitement symptomatique et/ou par une modification de la dose. Pour des réactions cutanées plus sévères (telles que le syndrome de Stevens-Johnson), il est recommandé d'adresser les patients pour un avis médical urgent.

Les précautions nécessaires doivent être prises afin d'éviter l'exposition au soleil en portant des vêtements protecteurs et/ou en appliquant un écran solaire en raison du risque potentiel de réactions de phototoxicité associé au traitement par le vandétanib.

Diarrhée :

La diarrhée est un symptôme lié à la pathologie et également un effet indésirable connu du vandétanib. Les antidiarrhéiques habituels sont recommandés pour le traitement de la diarrhée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment. En cas de diarrhée sévère (grade 3-4 CTCAE), l'administration du vandétanib doit être interrompue jusqu'à l'obtention d'une amélioration de la diarrhée. Le traitement doit être ensuite réinstauré à une dose réduite (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Hémorragie :

Des précautions doivent être mises en place lors de l'administration du vandétanib chez des patients présentant des métastases cérébrales, puisque des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées.

Insuffisance cardiaque :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés chez des patients ayant reçu du vandétanib. Un arrêt temporaire ou définitif du traitement peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance cardiaque. Elle peut ne pas être réversible à l'arrêt du vandétanib. Certains cas ont été fatals.

Hypertension :

Des cas d'hypertension, y compris des crises hypertensives, ont été observés chez des patients traités par le vandétanib. Les patients doivent être surveillés pour l'hypertension et contrôlés de manière appropriée. Si l'élévation de la pression artérielle ne peut pas être contrôlée par une prise en charge médicale, le vandétanib ne doit pas être réinstauré tant que la pression artérielle n'est pas médicalement contrôlée. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire (cf Effets indésirables).

Patients avec une insuffisance rénale :

L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients adultes et pédiatriques avec une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison de données limitées et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Patients avec une insuffisance hépatique :

L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale) en raison de données limitées chez ces patients, et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Augmentations de l'alanine aminotransférase :

Des augmentations de l'alanine aminotransférase sont fréquentes chez les patients traités par le vandétanib. La majorité des augmentations se normalisent pendant le traitement, les autres se normalisent habituellement au bout de 1 à 2 semaines d'interruption du traitement. Une surveillance périodique du taux d'alanine aminotransférase est recommandée.

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été observés chez des patients traités par le vandétanib, et certains cas ont été fatals. Si un patient présente des symptômes respiratoires tels qu'une dyspnée, une toux et une fièvre, le traitement par le vandétanib doit être interrompu et des explorations doivent être rapidement initiées. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, le vandétanib doit être définitivement arrêté et le patient doit être traité de façon appropriée.

Inducteurs du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante du vandétanib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (comme par exemple la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée (cf Interactions).

CTN inférieure à 500 pg/ml :

Le bénéfice du vandétanib chez des patients dont le taux de CTN est < 500 pg/ml n'a pas été démontré, par conséquent l'utilisation chez les patients avec une CTN < 500 pg/ml doit être soigneusement considérée en raison des risques liés à la prise du vandétanib.

La carte d'alerte pour le patient :

Tous les prescripteurs de Caprelsa doivent être familiers avec l'information destinée au médecin et les recommandations de prise en charge. Le prescripteur doit discuter des risques du traitement par Caprelsa avec le patient. Le patient recevra la carte d'alerte pour le patient avec chaque prescription.

Population pédiatrique :

Sur la base des mesures de taille à chaque visite, tous les enfants et adolescents de l'étude pédiatrique ont présenté une courbe de croissance normale au cours du traitement par le vandétanib. Toutefois, les données de sécurité à long terme chez les patients pédiatriques ne sont pas disponibles.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacocinétiques :

Effet du vandétanib sur d'autres médicaments :

Chez des sujets sains, l'exposition au midazolam (substrat du CYP3A4) n'était pas affectée lorsqu'il était administré avec une dose unique de vandétanib à 800 mg.

Le vandétanib est un inhibiteur du transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2). Chez des sujets sains ayant un type sauvage pour l'OCT2, l'$ASC_{(0-t)}$ et la C_{max} de la metformine (substrat de l'OCT2) étaient augmentées de 74 % et 50 % respectivement, et la CL_R de la metformine était diminuée de 52 % lorsqu'elle était administrée avec le vandétanib. Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée chez les patients recevant de manière concomitante de la metformine et du vandétanib, et de tels patients peuvent nécessiter une dose plus faible de metformine.

Chez des sujets sains, l'$ASC_{(0-t)}$ et la C_{max} de la digoxine (substrat de la P-gp) étaient augmentées de 23 % et 29 % respectivement lorsqu'elle était administrée conjointement avec le vandétanib, à cause de l'inhibition de la P-gp par ce dernier. De plus, les effets bradycardisants de la digoxine peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe liés au vandétanib. Par conséquent, une surveillance clinique (ex : ECG) et/ou biologique appropriée est recommandée chez les patients recevant de manière concomitante de la digoxine et du vandétanib, et de tels patients peuvent nécessiter une dose plus faible de digoxine. (Pour la surveillance du vandétanib, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.)

En ce qui concerne les autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran, une surveillance clinique est recommandée en cas d'association avec le vandétanib.

Effet d'autres médicaments sur le vandétanib :

Chez des sujets sains, aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée entre le vandétanib (une dose unique de 300 mg) et un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'itraconazole (doses réitérées de 200 mg une fois par jour). Chez des sujets sains de sexe masculin, l'exposition au vandétanib a été réduite de 40 % lorsqu'il est administré avec un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine. L'administration de vandétanib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

Chez des sujets sains, la C_{max} du vandétanib a été diminuée de 15 % alors que l'$ASC_{(0-t)}$ du vandétanib n'a pas été modifiée lorsqu'il est administré avec l'oméprazole. Ni la C_{max} ni l'$ASC_{(0-t)}$ du vandétanib n'a été modifiée quand il est administré avec la ranitidine. Par conséquent, aucun changement de posologie du vandétanib n'est nécessaire lorsque le vandétanib est administré avec l'oméprazole ou la ranitidine.

Interactions pharmacodynamiques :

L'excrétion biliaire sous forme inchangée du vandétanib est une des voies d'élimination du vandétanib. Le vandétanib n'est pas un substrat de la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), de la p-glycoprotéine (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc :
Il a été montré que le vandétanib allonge l'intervalle QTc à l'ECG ; des torsades de pointe ont été peu fréquemment rapportées. De ce fait, l'utilisation concomitante du vandétanib avec des médicaments connus pour également allonger l'intervalle QTc et/ou entraîner des torsades de pointe est soit contre-indiquée soit non recommandée en fonction des alternatives thérapeutiques existantes.

- Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) : cisapride, érythromycine par voie intraveineuse (IV), torémifène, mizolastine, moxifloxacine, arsenic, antiarythmiques des classes IA et III.
- Associations non recommandées : méthadone, halopéridol, amisulpride, chlorpromazine, sulpiride, zuclopenthixol, halofantrine, pentamidine et luméfantrine.

S'il n'existe aucune alternative thérapeutique adéquate, des associations non recommandées avec le vandétanib peuvent être réalisées avec une surveillance complémentaire de l'intervalle QTc à l'ECG, une évaluation des électrolytes et un contrôle renforcé à l'apparition ou à l'aggravation d'une diarrhée.

Les résultats d'une étude d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont montré que la coadministration avec l'ondansétron chez des volontaires sains n'a que peu d'effet sur la pharmacocinétique du vandétanib, mais a un léger effet additif sur l'allongement de l'intervalle QTc d'environ 10 msec. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'ondansétron et du vandétanib n'est pas recommandée. Si l'ondansétron est administré avec le vandétanib, une surveillance accrue des électrolytes sériques et des ECG et une prise en charge agressive de toute anomalie sont nécessaires.

Antivitamines K :
En raison du risque thromboembolique augmenté chez les patients atteints de cancer, l'utilisation d'anticoagulants est fréquente. En tenant compte de la forte variabilité intra-individuelle de la réponse aux anticoagulants et de la possibilité d'interactions entre les antivitamines K et la chimiothérapie, une surveillance plus fréquente de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandée, s'il est décidé de traiter le patient par des antivitamines K.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par vandétanib et la poursuivre pendant au moins les quatre mois qui suivent la dernière prise de traitement.

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du vandétanib au cours de la grossesse sont limitées. Comme attendu sur la base de ses actions pharmacologiques, le vandétanib a présenté des effets significatifs à tous les stades de la reproduction femelle chez les rats (cf Sécurité préclinique).
Si le vandétanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente débute une grossesse au cours d'un traitement par le vandétanib, elle doit être informée de la possibilité d'anomalies fœtales ou de fausse couche. Le traitement ne doit être poursuivi chez les femmes enceintes que si les bénéfices potentiels pour la mère s'avèrent supérieurs au risque pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du vandétanib chez la femme qui allaite. Le vandétanib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez la rate, et sont retrouvés dans le plasma des petits à la suite de son administration à des rates allaitantes (cf Sécurité préclinique).
L'allaitement est contre-indiqué au cours du traitement par le vandétanib.

FERTILITÉ :
Chez le rat, le vandétanib n'a aucun effet sur la fertilité du mâle mais impacte la fertilité de la femelle (cf Sécurité préclinique).
Les effets sur la reproduction chez les patients pédiatriques traités par le vandétanib ne sont pas connus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets du vandétanib sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des cas de fatigue et de vision trouble ont été cependant rapportés, et les patients qui présentent ces symptômes doivent être prudents lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé global des effets indésirables :
Les effets indésirables le plus souvent observés ont été des diarrhées, des éruptions cutanées, des nausées, de l'hypertension et des céphalées.

Effets indésirables au cours des essais cliniques :
Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors d'études cliniques menées chez des patients recevant le vandétanib pour le traitement du CMT. Leur fréquence est présentée dans le tableau 2 : les effets indésirables selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) sont listés par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et au niveau de termes préférés puis par ordre de fréquence. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Cette section présente uniquement des données provenant d'études terminées où l'exposition des patients est connue.

Tableau 2 : Effets indésirables et classes de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Nasopharyngite, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires
Fréquent	Pneumonie, sepsis, grippe, cystite, sinusite, laryngite, folliculite, furoncle, infection fongique, pyélonéphrite
Peu fréquent	Appendicite, infection par staphylocoques, diverticulite, cellulite, abcès de la paroi abdominale
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypocalcémie
Fréquent	Hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie, déshydratation, hyponatrémie
Peu fréquent	Malnutrition
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie, dépression
Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, paresthésie, dysesthésie, sensation vertigineuse
Fréquent	Tremblement, léthargie, perte de conscience, troubles de l'équilibre, dysgueusie
Peu fréquent	Convulsion, clonus, œdème cérébral
Affections oculaires	
Très fréquent	Vision trouble, changement structurel de la cornée (incluant dépôts cornéens et opacité cornéenne)
Fréquent	Troubles de la vision, halo coloré, photopsie, glaucome, conjonctivite, sécheresse oculaire, kératopathie
Peu fréquent	Cataracte, troubles de l'accommodation
Affections cardiaques	
Très fréquent	Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG[(1)(2)]
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, troubles de la fréquence et du rythme, troubles de la conduction cardiaque, arythmie ventriculaire et arrêt cardiaque
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Crise hypertensive, affection vasculaire cérébrale ischémique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis, hémoptysie, pneumopathie
Peu fréquent	Insuffisance respiratoire, pneumopathie d'inhalation
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie
Fréquent	Colite, sécheresse buccale, stomatite, dysphagie, constipation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale
Peu fréquent	Pancréatite, péritonite, iléus, perforation intestinale, incontinence fécale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Réaction de photosensibilité, éruption et autres réactions cutanées (dont acné, sécheresse cutanée, dermatite, prurit), anomalie des ongles
Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopécie
Peu fréquent	Dermatite bulleuse
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Protéinurie, lithiase rénale
Fréquent	Dysurie, hématurie, insuffisance rénale, pollakiurie, impériosité mictionnelle
Peu fréquent	Chromaturie, anurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, fatigue, douleur, œdème
Fréquent	Fièvre
Peu fréquent	Retard de cicatrisation
Investigations	
Très fréquent	Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG
Fréquent	Augmentation du taux sérique d'ASAT et d'ALAT, perte de poids, augmentation de la créatininémie
Peu fréquent	Augmentation de l'hémoglobinémie, amylasémie augmentée

(1) 13,4 % des patients sous vandétanib avaient un QTc (Bazett) ⩾ 500 msec comparé à 1,0 % des patients sous placebo. L'allongement du QTcF était > 20 msec chez plus de 91 % des patients, > 60 msec chez 35 %, > 100 msec chez 1,7 %. 8 % des patients ont eu une réduction de dose suite à un allongement du QTc.

(2) Incluant deux décès chez des patients avec un QTc > 550 msec (un lié à un sepsis et un lié à une défaillance cardiaque).

Des événements tels que torsades de pointes, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pneumopathie interstitielle (parfois fatale) et SEPR (SLPR) sont survenus chez des patients traités par le vandétanib en monothérapie. Ces effets indésirables devraient être peu fréquents chez les patients recevant le vandétanib pour le traitement du CMT.

Des troubles oculaires tels qu'une vision trouble sont fréquents chez des patients recevant du vandétanib pour le traitement du CMT. Des examens programmés à la lampe à fente ont révélé des opacités cornéennes (kératopathies en vortex) chez des patients traités. Cependant, des examens de routine à la lampe à fente ne sont pas requis chez les patients recevant le vandétanib.

A des durées d'exposition diverses, les taux d'hémoglobine médians chez les patients traités par le vandétanib ont été augmentés de 0,5 - 1,5 g/dl par rapport aux valeurs de base.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Population pédiatrique :
Les données de l'étude clinique pédiatrique avec le vandétanib dans le CMT (cf Pharmacodynamie) obtenues au cours du développement sont limitées à 16 patients âgés de 9 à 17 ans atteints d'un carcinome médullaire thyroïdien héréditaire (étude IRUSZACT0098). Bien que la taille de la population étudiée soit petite en raison de la rareté du CMT chez les enfants, elles sont considérées comme représentatives de la population cible. Les données de sécurité de cette étude sont cohérentes avec celles obtenues chez les patients adultes atteints de CMT traités par le vandétanib. Les données de tolérance à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas disponibles.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par le vandétanib, et les symptômes possibles d'un surdosage n'ont pas été établis. Une augmentation de la fréquence et de la sévérité de certains effets indésirables, comme éruption cutanée, diarrhée et hypertension, a été observée à des doses multiples supérieures ou égales à 300 mg lors d'études menées chez des volontaires sains et chez des patients. De plus, la possibilité d'un allongement du QTc et de torsades de pointes doit être envisagée. Des doses de vandétanib supérieures à 150 mg/m^2 n'ont pas été utilisées dans les études cliniques pédiatriques.

Les effets indésirables associés à un surdosage doivent être traités symptomatiquement ; en particulier, une diarrhée sévère doit être prise en charge de façon appropriée. En cas de surdosage, l'administration doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être prises afin de s'assurer qu'un événement indésirable n'est pas survenu, c'est-à-dire un ECG dans les 24 heures afin de rechercher un allongement du QTc. Les effets indésirables liés à un surdosage peuvent être prolongés en raison de la longue demi-vie du vandétanib (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE12).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Le vandétanib est un inhibiteur puissant du récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-2 est aussi connu comme un récepteur contenant le domaine d'insertion kinase [KDR]), et des tyrosine kinases du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et récepteurs à tyrosine kinase RET. Le vandétanib est également un inhibiteur submicromolaire du récepteur 3 de la tyrosine kinase de l'endothélium vasculaire.

Le vandétanib inhibe la migration, la prolifération et la survie de cellules endothéliales stimulées par le VEGF et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans des modèles d'angiogenèse *in vitro*. De plus, le vandétanib inhibe le récepteur à tyrosine kinase EGF stimulé par le facteur de croissance épidermique (EGF) dans les cellules tumorales et les cellules endothéliales. Le vandétanib inhibe *in vitro* la prolifération et la survie cellulaire EGFR dépendante. Le vandétanib inhibe à la fois la forme sauvage et la majorité des formes mutées activées de RET et *in vitro* inhibe significativement la prolifération des lignées cellulaires de CMT.

In vivo, l'administration du vandétanib a réduit l'angiogenèse induite par les cellules tumorales, la perméabilité des vaisseaux tumoraux et la densité des microvaisseaux tumoraux, et a inhibé la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes humaines de cancer chez la souris athymique. Le vandétanib a également inhibé la croissance tumorale de xénogreffes de CMT *in vivo*.

Le mécanisme d'action exact du vandétanib dans le CMT localement avancé ou métastatique est inconnu.

Efficacité clinique chez les adultes :

Données cliniques dans le CMT :
Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 58) a été menée afin d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du vandétanib 300 mg comparativement au placebo. Cette étude a inclus 331 patients atteints de CMT localement avancé non opérable ou métastatique. Uniquement les patients avec un CTN ⩾ 500 pg/ml (unités conventionnelles) ou ⩾ 146,3 pmol/l (unités internationales standard) ont été inclus. Parmi les patients inclus dans l'étude, 10 patients sous vandétanib et 4 sous placebo (4 % de l'ensemble des patients) avaient un indice de performance ⩾ 2 selon l'Organisation mondiale de la santé (IP OMS) et 28 (12,1 %) des patients sous vandétanib et 10 (10,1 %) sous placebo avaient une insuffisance cardiaque. Une insuffisance cardiaque était définie comme des patients présentant une anomalie cardiovasculaire préalable.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer une amélioration de la survie sans progression (SSP) avec le vandétanib comparativement au placebo. Les critères secondaires étaient les suivants : taux de réponse objective globale (TRO), taux de contrôle de la maladie (TCM), défini comme une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC) ou une maladie stable (MS) pendant au moins 24 semaines, durée de la réponse (DDR), temps d'aggravation de la douleur selon le Brief pain inventory (BPI) et survie globale (SG). Le critère principal de SSP, le TRO et le TCM étaient basés sur une lecture indépendante, à l'aveugle et centralisée des données. Les réponses biochimiques comparées entre le vandétanib et le placebo mesurées par la CTN et le CEA étaient également des critères secondaires.

Les patients étaient traités par le vandétanib ou le placebo jusqu'à progression objective de la maladie. En cas de progression objective de la maladie sur la base de l'évaluation de l'investigateur, les patients arrêtaient le traitement en aveugle et il leur était proposé de recevoir le vandétanib en ouvert. 28 des 231 patients (12,1 %) sous vandétanib et 3 des 99 (3,0 %) sous placebo ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable. 14 des 28 patients (50 %) qui ont stoppé le vandétanib suite à un événement indésirable, l'ont arrêté sans réduction de la dose. 5 des 6 patients (83 %) avec une insuffisance rénale modérée qui étaient traités par le vandétanib ont eu une réduction de la dose à 200 mg pour effet indésirable ; 1 patient a nécessité une réduction supplémentaire à 100 mg.

Les résultats de l'analyse principale de la SSP ont montré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients randomisés sous vandétanib comparativement au placebo (Hazard Ratio [HR] = 0,46 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,31-0,69 ; p = 0,0001).

La SSP médiane n'a pas été atteinte chez les patients randomisés sous vandétanib ; cependant, la SSP médiane prévue est de 30,5 mois (IC 95 % : 25,5-36,5 mois) selon une modélisation statistique des données observées jusqu'au 43e percentile. La SSP médiane pour les patients randomisés sous placebo était de 19,3 mois. A 12 mois, le nombre des patients en vie et sans progression était de 192 (83 %) dans le groupe vandétanib et de 63 (63 %) dans le groupe placebo. Dans le bras vandétanib, un total de 73 patients (32 %) ont présenté une progression de la maladie : 64 (28 %) par progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) et 9 (4 %) par décès en absence de progression. Les 158 patients restants (68 %) ont été censurés pour l'analyse de la SSP. Un total de 51 patients (51 %) du bras placebo ont présenté une progression : 46 (46 %) par progression selon les critères RECIST et 5 (5 %) par décès en l'absence de progression. Les 49 patients restants (49 %) ont été censurés pour l'analyse de la SSP.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP

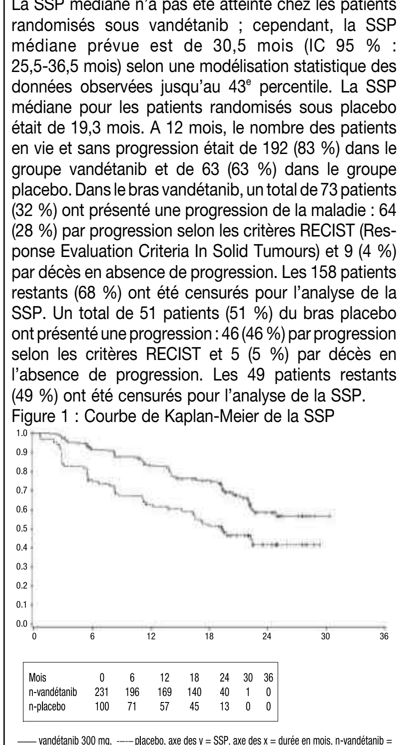

Mois	0	6	12	18	24	30	36
n-vandétanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

—— vandétanib 300 mg, ---- placebo, axe des y = SSP, axe des x = durée en mois, n-vandétanib = nombre de patients à risque sous vandétanib, n-placebo = nombre de patient à risque sous placebo

HR = 0,46, IC 95 % (0,31-0,69), p = 0,0001

SSP	N	SSP médiane	HR	IC 95 %	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	73/231 (32 %)	Non atteinte (prédite : 30,5 mois)	0,46	0,31-0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51 %)	19,3 mois			

Au moment de l'analyse principale de la SSP, 48 (15 %) patients étaient décédés et la survie globale n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (HR = 0,89 ; IC 99,98 % = 0,28-2,85 ; p = 0,712). Au moment de cette analyse, 32 patients (14 %) du groupe vandétanib et 16 (16 %) du groupe placebo étaient décédés.

La plupart (95 %) des patients avait une maladie métastatique. Seulement 14 patients traités par le vandétanib, et 3 sous placebo avaient une maladie localement avancée non opérable. L'expérience clinique avec le vandétanib chez des patients avec une maladie localement avancée non opérable et sans métastase est limitée.

Des résultats statistiquement significatifs ont été observés en faveur du vandétanib pour les critères secondaires suivants : taux de réponse, taux de contrôle de la maladie et réponse biochimique.

Tableau 3 : Résumé des autres résultats sur l'efficacité dans l'étude 58

	N	Taux de réponse	OR[b]	IC 95 %	Valeur de p
TRO[a]					
- Vandétanib 300 mg - Placebo	104/231 13/100	45 % 13 %	5,48	2,99-10,79	< 0,0001
TCM[a]					
- Vandétanib 300 mg - Placebo	200/231 71/100	87 % 71 %	2,64	1,48-4,69	0,001
Réponse de la CTN					
- Vandétanib 300 mg - Placebo	160/231 3/100	69 % 3 %	72,9	26,2-303,2	< 0,0001
Réponse du CEA					
- Vandétanib 300 mg - Placebo	119/231 2/100	52 % 2 %	52,0	16,0-320,3	< 0,0001

N = nombre d'événements/nombre de patients randomisés.

a) Le taux de réponse globale = réponse complète + partielle. Le taux de contrôle de la maladie = taux de réponse + maladie stable à 24 semaines. L'analyse en intention de traiter (ITT) a inclus les patients qui ont reçu le vandétanib en ouvert avant progression selon la lecture centralisée.

b) OR = Odds ratio. Une valeur > 1 est en faveur du vandétanib. L'analyse a été menée au moyen d'un modèle de régression logistique avec le traitement comme seul facteur.

Un avantage statistiquement significatif a été observé pour le vandétanib pour le critère secondaire du délai d'aggravation des douleurs (critère composite utilisant le score de douleur maximale selon le BPI et le recours aux analgésiques opiacés rapportés par les patients) [vandétanib 49 % ; placebo 57 % ; HR 0,61 ; IC 97,5 % : 0,43-0,87 ; p < 0,006 : 8 vs 3 mois]. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative observée pour le critère exploratoire de la diarrhée (fréquence des selles).

Statut de la mutation RET dans l'étude 58 :

Dans l'étude 58, le test de mutation RET a été réalisé en utilisant le test de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) basé sur la technique « Amplification Refractory Mutation System » (ARMS) pour la mutation M918T, et le séquençage direct de l'ADN pour les mutations des exons 10, 11, 13, 14, 15 et 16 (site de la mutation M918T) chez chaque patient pour lequel l'ADN était disponible (297/298).

Cependant, le statut RET n'a pas pu être testé dans une large proportion de patients (principalement en raison des résultats non disponibles pour un séquençage direct de l'ADN) et le taux de réponse était quelque peu plus bas chez les patients avec un statut RET inconnu par rapport au statut de mutation RET positif : respectivement 51,8 % versus 35,9 %. Dans la comparaison en aveugle du vandétanib versus placebo, seulement 2 patients identifiés RET négatif pour les 6 exons ont reçu le vandétanib et aucun n'a démontré de réponse.

Une analyse post-hoc du sous-groupe de patients ayant un statut RET négatif basé sur l'absence de mutation M918T de l'étude pivot 58 a été réalisée. Un patient était considéré comme ayant une mutation RET si une mutation M918T selon la technique ARMS, ou une mutation RET de l'un des exons séquencés était présente dans la tumeur. En fait 79 patients ont été identifiés comme n'ayant pas de mutation M918T et n'ayant pas de mutation RET identifiée dans l'un des 6 autres exons testés ; cependant, chez 71 de ces patients le séquençage des 6 exons était incomplet. La mutation M918T est la mutation la plus fréquente observée chez les patients avec un CMT sporadique ; cependant, on ne peut pas exclure la possibilité que certains patients testés RET négatif pour la mutation M918T puissent en fait être positifs pour une mutation sur les autres exons.

Les résultats en fonction du statut RET (positif, inconnu et selon la définition de mutation RET M918T négative) sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des résultats d'efficacité pour une partie des patients en fonction du statut de mutation RET

	Patients avec une mutation RET documentée (n = 187)	Patients sans mutation M918T et pour lesquels les autres mutations étaient non testées ou négatives (n = 79) *
Taux de réponse objective (bras vandétanib)	52 %	35 %
Critère d'efficacité SSP HR (95 %) intervalle de confiance	0,45 (0,26-0,78)	0,57 (0,29-1,13)

* Le statut de la mutation RET a été obtenu au moment du diagnostic chez la majorité des patients et pouvait avoir changé depuis.

Efficacité clinique chez les patients pédiatriques :

Une étude de phase I/II à un seul bras, en ouvert, monocentrique (étude IRUSZACT0098) a évalué l'efficacité du vandétanib chez 16 patients atteints d'un CMT héréditaire inopérable, localement avancé ou métastatique. Les caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude étaient les suivantes : âge moyen de 14,2 ans (entre 9 et 17 ans), 50 % de patients féminins et 50 % de patients masculins, 93,8 % de caucasiens, 26,7 % d'hispaniques et 6,3 % de personnes de race noire. La plupart des patients (81,3 %) avaient bénéficié d'une thyroïdectomie partielle ou totale avant le début de l'étude. La dose initiale de vandétanib était de 100 mg/m^2/jour pour tous les patients à l'exception d'un patient qui a commencé à 150 mg/m^2/jour. Après l'observation d'une bonne tolérance lors du premier cycle ou des 2 premiers cycles de traitement (1 cycle = 28 jours), les patients restant ont poursuivi à la dose de 100 mg/m^2. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse objective selon les critères RECIST v 1.0. Le taux de réponse objective observé était de 43,8 %, constitué uniquement de réponses partielles. 31,3 % des patients ont présenté une maladie stable pendant au moins 8 semaines. Le taux de contrôle de la maladie incluant la meilleure réponse ou une stabilité maintenue pendant ⩾ 24 semaines était de 75,0 %. Aucune donnée chez des patients âgés de 5 à 8 ans n'est disponible dans cette étude.

AMM conditionnelle :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

À la suite d'une administration orale, l'absorption du vandétanib est lente, les concentrations plasmatiques atteignant typiquement leur valeur maximale au bout d'une durée médiane de 6 heures, des extrêmes entre 4 et 10 heures, après la prise. Le vandétanib s'accumule selon un facteur multiplicateur d'environ 8 lors d'administrations multiples, l'état d'équilibre étant atteint à partir d'environ 2 mois.

Distribution :

Le vandétanib se lie à l'albumine et à la glycoprotéine alpha-1 acide dans le sérum humain avec un taux de liaison aux protéines *in vitro* d'environ 90 %. Le pourcentage moyen de liaison aux protéines était de 93,7 % (extrêmes : 92,2 % et 95,7 %) dans des échantillons plasmatiques ex vivo provenant de patients atteints de cancer colorectal à l'état d'équilibre après une dose de 300 mg une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib à la dose de 300 mg chez des patients atteints de CMT sont caractérisés par un volume de distribution d'environ 7450 litres.

Biotransformation :

Suite à une administration orale de ^{14}C-vandétanib, le vandétanib inchangé et ses métabolites vandétanib N-oxyde et N-déméthyl vandétanib ont été détectés dans le plasma, l'urine et les fèces. Un conjugué glucuronide a été observé comme un métabolite mineur dans les excreta uniquement. Le N-déméthyl-vandétanib est principalement produit par l'isoenzyme CYP3A4 et le vandétanib-N-oxyde par les enzymes mono-oxygénases contenant de la flavine (FM01 et FM03). Le N-déméthyl-vandétanib et le vandétanib-N-oxyde circulent à des concentrations d'environ 11 % et 1,4 % de celles du vandétanib.

Élimination :

Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib à la dose de 300 mg chez des patients atteints de CMT sont caractérisés par une clairance d'environ 13,2 l/h et une demi-vie plasmatique d'environ 19 jours. Sur une période de recueil de 21 jours après une dose unique de ^{14}C-vandétanib, environ 69 % ont été récupérés avec 44 % dans les fèces et 25 % dans l'urine. L'excrétion de la dose était lente et devrait se poursuivre au-delà de 21 jours sur la base de la demi-vie plasmatique.

Populations particulières :

- Insuffisance rénale : une étude de pharmacocinétique sur dose unique chez des volontaires a montré que l'exposition au vandétanib est augmentée (jusqu'à 1,5 ; 1,6 et 2 fois) chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par comparaison aux patients avec une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance hépatique : une étude de pharmacocinétique sur dose unique chez des volontaires a montré qu'une insuffisance hépatique n'affectait pas l'exposition au vandétanib. Il existe des données limitées chez les patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de l'alimentation :

L'exposition au vandétanib n'est pas modifiée par l'alimentation.

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique :

Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib chez les patients pédiatriques atteints de CMT âgés de 9 à 17 ans étaient semblables à ceux obtenus chez les adultes. L'exposition au vandétanib chez les enfants âgés de 5 à 8 ans traités pour un gliome était comparable à celle observée chez les patients atteints de CMT âgés de 9 à 18 ans. Une posologie à 100 mg/m^2/jour (dose selon la surface corporelle) dans la population pédiatrique conduit à une exposition semblable à celle obtenue chez les adultes à 300 mg par jour.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le vandétanib n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène.

Lors d'études de la toxicité par administration répétée pendant des périodes allant jusqu'à 9 mois, les effets ont inclus des vomissements, une perte de poids et une diarrhée chez le chien et une dysplasie épiphysaire chez le jeune chien et le jeune rat avec des cartilages de croissance ouverts. Chez le rat, des effets sur les dents, les reins et la peau ont été notés. Ces observations sont apparues à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes, ont été largement réversibles au cours des 4 semaines suivant l'arrêt du traitement et étaient attribuables à l'inhibition du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) ou de l'EGFR.

Les effets notés dans d'autres études ont comporté une inhibition du canal hERG (human Ether a-go-go Related Gene) et un allongement de l'intervalle QTc chez le chien. Une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée chez le rat et le chien. Le vandétanib a retardé mais n'a pas empêché la cicatrisation de plaies chez la souris. Le vandétanib a également fait preuve d'un potentiel phototoxique lors d'une mesure de la cytotoxicité *in vitro*. Dans un modèle de cicatrisation des plaies chez l'animal, la résistance cutanée à la rupture a été plus basse chez les souris traitées par le vandétanib que chez les témoins. Cette observation suggère que le vandétanib ralentit la cicatrisation des plaies mais ne l'empêche pas. L'intervalle approprié pour éviter un risque d'altération de la cicatrisation des plaies, entre l'arrêt du vandétanib et une intervention chirurgicale programmée, n'a pas été déterminé. Lors des études cliniques, un petit nombre de patients a fait l'objet d'une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par le vandétanib et aucun cas de complication de la cicatrisation de plaies n'a été rapporté.

Toxicité pour la reproduction :

Le vandétanib n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat mâle. Une étude de la fertilité chez la femelle a montré une tendance à un accroissement des irrégularités du cycle ovarien, à une discrète réduction de l'incidence des grossesses et à une augmentation de l'échec de la nidation. Une étude de la toxicité par administration réitérée chez le rat a montré une diminution du nombre de corps jaunes ovariens chez la rate recevant le vandétanib pendant 1 mois.

Une toxicité embryofœtale a été mise en évidence chez le rat par des pertes fœtales, un retard de développement fœtal, des anomalies des vaisseaux cardiaques et de l'ossification précoce de certains os crâniens. Lors d'une étude du développement pré et postnatal chez la rate, le vandétanib administré à des doses toxiques pour les mères au cours de la gestation et/ou de l'allaitement a accru les pertes avant mise-bas et a réduit la croissance postnatale de la progéniture. Le vandétanib a été excrété dans le lait chez la rate et a été décelé dans le plasma de la progéniture à la suite de son administration au cours de l'allaitement.

Carcinogénicité :

Le vandétanib n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité chez la souris transgénique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM conditionnelle.

AMM EU /1/11/749/001 ; CIP 3400922066806 (2012, RCP rév 16.12.16) 100 mg.
EU /1/11/749/002 ; CIP 3400922066974 (2012, RCP rév 16.12.16) 300 mg.

Prix : 1553,16 € (30 comprimés à 100 mg).
4418,09 € (30 comprimés à 300 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect dans la population pédiatrique à partir de 5 ans à la date du 06.03.17.

Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Pays-Bas.

Exploitant :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CAPTEA ®

captopril, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe avec une barre de sécabilité sur une face et « CH » gravé sur l'autre face ; le comprimé peut être divisé en doses égales) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Captopril (DCI) .... 50 mg
Hydrochlorothiazide (DCI) .... 25 mg

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, acide stéarique.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 70,20 mg de lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le captopril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Captea peut être administré en une ou deux prises par jour avec ou sans nourriture chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le captopril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

La posologie maximum quotidienne de 50 mg de captopril/25 mg d'hydrochlorothiazide ne doit pas être dépassée.

Si une baisse satisfaisante de la pression artérielle n'a pas été obtenue, un autre traitement antihypertenseur peut être associé (cf Interactions).

Adulte :

L'administration d'une association fixe de captopril et d'hydrochlorothiazide est habituellement recommandée après titration des composants pris individuellement. La dose d'entretien habituelle est de 50 mg/25 mg une fois par jour, le matin. Lorsque cela est cliniquement justifié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé.

Insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min : la posologie initiale est habituellement de 25 mg/12,5 mg en une prise par jour, le matin.

L'association captopril/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Populations particulières : Chez les patients présentant une déplétion hydrosodée, les patients âgés et les patients diabétiques, la posologie initiale habituelle est de 25 mg/12,5 mg en une prise par jour.

Population pédiatrique :

Il n'y a aucune indication appropriée à l'utilisation de Captea chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients (mentionnés en rubrique Composition) ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à tout autre sulfamide.
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Second et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Captea à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Liées au captopril :

- *Hypotension :*
  De rares cas d'hypotension ont été observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique peut survenir plus particulièrement chez des patients hypertendus en état de déplétion hydrosodée suite à un traitement diurétique important, un régime hyposodé, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse. La déplétion hydrosodée doit être corrigée avant d'administrer un inhibiteur de l'enzyme de conversion et une dose initiale plus faible doit être envisagée.

Comme avec tout antihypertenseur, une baisse excessive de la pression artérielle peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale.

Si une hypotension se développe, le patient doit être placé en position allongée. Un remplissage volémique par une solution saline administrée par voie intraveineuse peut être nécessaire.

- *Hypertension rénovasculaire :*
  Le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale augmente chez les patients avec sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. La perte de la fonction rénale peut survenir même en cas de modification légère de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite avec des posologies faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale.
- *Angio-œdème :*
  Un œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et ou du larynx, a été rapporté chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris par le captopril. Cet effet peut apparaître à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ce cas, le traitement par captopril doit être interrompu immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place pour s'assurer de la complète résolution des symptômes avant la sortie du patient de l'hôpital. En cas de gonflement limité à la face et aux lèvres, ces effets disparaissent généralement sans traitement, toutefois les antihistaminiques ont été utiles à la résolution des symptômes.
  Un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'obstruer les voies aériennes, un traitement approprié, pouvant inclure l'administration sous-cutanée d'une solution d'épinéphrine au 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures de maintien de la liberté des voies aériennes, doit être mis en place rapidement.
  L'incidence de l'angio-œdème est plus élevée chez les patients de couleur noire traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion par rapport aux autres patients.
  Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (cf Contre-indications).
  De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas il n'y avait pas d'angio-œdème facial au préalable et le taux de C1-estérase était normal. L'angio-œdème a été diagnostiqué lors d'examens tels que scanner abdominal, échographie ou au cours d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale (cf Effets indésirables).
- *Toux :*
  Une toux a été rapportée suite à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non productive et caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.
- *Insuffisance hépatique :*
  Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante et parfois une issue fatale. On ignore le mécanisme de ce syndrome. Les patients sous traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion présentant un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et recevoir une surveillance médicale appropriée.
- *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :*
  Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
  Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
- *Hyperkaliémie :*
  Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le captopril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, et ceux recevant un traitement associé à des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou les patients prenant d'autres médicaments hyperkaliémiants (par exemple, l'héparine). Si l'administration concomitante de ces produits est considérée comme nécessaire, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement.
- *Rétrécissement aortique et mitral/myocardiopathie obstructive/choc cardiogénique :*
  Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un rétrécissement valvulaire ou un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche et évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.
- *Neutropénie/agranulocytose :*
  Une neutropénie/agranulocytose, une thrombopénie et une anémie ont été rapportées chez les patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont le captopril. La neutropénie survient rarement chez les patients à fonction rénale normale et ne présentant pas d'autres facteurs de risque.
  Le captopril doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients ayant une collagénose, chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur, en cas de traitement par allopurinol ou procaïnamide ou en cas d'association de ces facteurs de risque, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont présenté des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive.
  Si le captopril est administré à ces patients, il est conseillé d'effectuer une numération des globules blancs et de la formule leucocytaire avant le début du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement par captopril et périodiquement par la suite. Pendant le traitement, chaque patient doit recevoir comme consigne de signaler tout signe d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) et une numération de la formule leucocytaire doit être effectuée. Le captopril et tout autre traitement concomitant en cause (cf Interactions) seront interrompus si une neutropénie (granulocytes neutrophiles < $1000/mm^3$) est détectée ou suspectée. Chez la plupart des patients, la numération des neutrophiles revient rapidement à la normale après arrêt du captopril.
- *Protéinurie :*
  Une protéinurie peut survenir, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou recevant des doses relativement élevées d'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Une protéinurie totale excédant 1 g par jour a été observée chez environ 0,7 % des patients traités par captopril.
  La majorité des patients avait une pathologie rénale préexistante ou avait reçu des doses relativement élevées de captopril (plus de 150 mg/jour) ou les deux. Un cinquième des patients protéinuriques ont présenté un syndrome néphrotique. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou totalement régressé en six mois, que le traitement par captopril ait été poursuivi ou non. Les patients atteints de protéinurie ont rarement présenté des altérations des paramètres de la fonction rénale, tels que l'urée ou la créatinine.
  Une estimation de la protéinurie (« test-bandelette » sur les premières urines du matin) doit être effectuée, avant le début du traitement et périodiquement par la suite, chez les patients avec antécédents de pathologie rénale.
- *Réactions anaphylactoïdes lors d'une désensibilisation :*
  Des réactions anaphylactoïdes prolongées, menaçant le pronostic vital, ont rarement été rapportées chez des patients suivant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptères alors qu'ils recevaient un autre traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Chez les mêmes patients, l'arrêt temporaire de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion a permis d'éviter ces réactions mais celles-ci sont réapparues suite à une reprise involontaire. Par conséquent, une surveillance particulière doit être exercée chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion qui suivent ce type de désensibilisation.
- *Réactions anaphylactoïdes lors d'une dialyse à haut débit/aphérèse des lipoprotéines (LDL) :*
  Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés avec des membranes de dialyse à haut débit ou soumis à une aphérèse des lipoprotéines de faible densité par absorption sur dextrane sulfate. Chez ces patients, un changement de type de membrane de dialyse ou de classe de médicament doit être envisagé.
- *Intervention chirurgicale/anesthésie :*
  Une hypotension peut survenir chez des patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou traités par un agent anesthésique. En cas d'hypotension, celle-ci pourra être corrigée par un remplissage volémique.
- *Patient diabétique :*
  La glycémie fera l'objet d'une surveillance particulière chez les patients diabétiques préalablement traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, notamment pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Comme observé avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ce médicament est apparemment moins actif sur la pression artérielle chez les personnes de couleur noire que chez les autres personnes, probablement en raison d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population noire hypertendue.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

- *Insuffisance rénale :*
  Chez les patients atteints d'une maladie rénale, les thiazidiques peuvent provoquer une augmentation de l'urémie. Des effets liés à l'accumulation du produit peuvent survenir chez les insuffisants rénaux. En cas de survenue d'une insuffisance rénale évolutive, révélée par une augmentation de l'urémie, le traitement sera soigneusement réévalué et l'arrêt du traitement diurétique sera discuté (cf Contre-indications).
- *Insuffisance hépatique :*
  Les thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, des altérations même discrètes de l'équilibre hydroélectrolytique pouvant déclencher la survenue d'un coma hépatique (cf Contre-indications).
- *Effets métaboliques et endocriniens :*
  Les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les patients diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut s'avérer nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler pendant un traitement par thiazidiques.
  Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées au traitement par diurétiques thiazidiques. Chez certains patients, un traitement thiazidique peut précipiter la survenue d'une hyperuricémie ou d'une goutte.
- *Déséquilibre électrolytique :*
  Comme pour tout patient suivant un traitement diurétique, un dosage des électrolytes sériques doit être effectué à intervalles appropriés.
  Les thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydroélectrolytique sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastriques tels que nausées ou vomissements. Alors que l'utilisation des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hypokaliémie, le traitement concomitant par captopril peut réduire l'hypokaliémie provoquée par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral électrolytique est inadéquat et chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou par l'ACTH (cf Interactions).
  Par temps chaud une hyponatrémie de dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes. En règle générale, le déficit en chlore est modéré et ne nécessite habituellement pas de traitement.
  Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut révéler une hyperparathyroïdie masquée. Le traitement par thiazidiques doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été montrée avec les thiazidiques et peut entraîner une hypomagnésémie.
- *Contrôle antidopage :*
  L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive lors d'un contrôle antidopage.
- Autres :
  Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.
  La possibilité d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée.
  Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).
  En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- *Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :*
  Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent causer une réaction idiosyncratique aboutissant à une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfonamide, seuls quelques cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour sans lien de causalité définitive avec la prise de l'hydrochlorothiazide.
  Les symptômes qui incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou les douleurs oculaires surviennent en général quelques heures ou quelques semaines suivant l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte définitive de la vision. Le premier traitement consiste à arrêter aussi rapidement que possible l'hydrochlorothiazide. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire demeure non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfonamides.

Liées à l'association captopril/hydrochlorothiazide :

- *Grossesse :*
  Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse.
  A moins que le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.
  En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- *Risque d'hypokaliémie :*
  L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée.
- *Association avec le lithium :*
  Ce médicament est déconseillé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (cf Interactions).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Liées au captopril :

- *Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments en potassium :* Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (exemple : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments en potassium, ou les sels de régime contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, ils doivent être utilisés avec précaution et avec un contrôle fréquent de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) :* Un traitement préalable avec des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par le captopril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par arrêt du diurétique, par augmentation de la prise sodée ou hydrique et l'initiation d'un traitement par une faible dose de captopril. Cependant, les études spécifiques avec l'hydrochlorothiazide ou le furosémide n'ont pas mis en évidence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.
- *Autres agents antihypertenseurs :* Le captopril a été administré sans problème avec d'autres antihypertenseurs communément utilisés (bêtabloquants, inhibiteurs calciques à longue durée d'action). L'administration concomitante de ces agents peut potentialiser les effets hypotenseurs du captopril.
  Un traitement concomitant par nitroglycérine et autres dérivés nitrés ou par vasodilatateurs devra être administré avec prudence.
- *Alpha-bloquants :* L'administration concomitante d'alpha-bloquants peut potentialiser les effets antihypertenseurs du captopril et augmenter le risque d'hypotension orthostatique.
- *Traitement de l'infarctus aigu du myocarde :* Le captopril peut être administré en association avec l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), les thrombolytiques, les bêtabloquants et/ou les dérivés nitrés chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde.
- *Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques :* Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent augmenter les effets hypotenseurs de certains antidépresseurs tricycliques et des antipsychotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il existe un risque d'hypotension orthostatique.
- *Allopurinol, procaïnamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs :* L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut augmenter le risque de leucopénie, et particulièrement lorsque ce dernier est utilisé à des doses supérieures à celles actuellement recommandées.
- *Sympathomimétiques :* Ils peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; les patients doivent être surveillés étroitement.
- *Antidiabétiques :* Des études pharmacologiques ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont le captopril, peuvent majorer les effets hypoglycémiants de l'insuline et des antidiabétiques oraux comme les sulfonylurées chez les diabétiques. Lorsque cette interaction, très rare, survient, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie de l'antidiabétique pendant l'administration simultanée de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- *Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskiren :* Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de

conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

- *Amphotéricine B (voie parentérale), carbénoxolone, corticostéroïdes, corticotrophine (ACTH) ou laxatifs stimulants :* L'hydrochlorothiazide peut majorer le déséquilibre électrolytique, particulièrement l'hypokaliémie.
- *Sels de calcium :* Une association avec les diurétiques thiazidiques peut entraîner une élévation de la calcémie suite à une réduction de l'élimination.
- *Digitaliques :* L'hypokaliémie induite par les thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité digitalique.
- *Colestyramine et colestipol :* Ils peuvent retarder ou diminuer l'absorption de l'hydrochlorothiazide. L'administration des diurétiques sulfamides doit avoir lieu au moins une heure avant, ou entre quatre et six heures après celle de ces médicaments.
- *Myorelaxants non dépolarisants (par exemple, chlorure de tubocurarine) :* Les effets de ces produits peuvent être potentialisés par l'hydrochlorothiazide.
- *Médicaments induisant des torsades de pointe :* En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec prudence en association avec les médicaments induisant des torsades de pointe, par exemple certains antiarythmiques, certains antipsychotiques et d'autres produits connus pour induire des torsades de pointe.
- *Carbamazépine :* L'administration concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatrémie symptomatique. Les taux d'électrolytes doivent être surveillés pendant l'administration concomitante. Si possible, une autre classe de diurétiques doit être utilisée.

Liées à l'association captopril/hydrochlorothiazide :

- *Lithium :* Une augmentation réversible de la lithiémie et de la toxicité du lithium a été rapportée lors de l'administration concomitante de lithium et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et amplifier le risque déjà accru avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de toxicité du lithium.
  L'association du captopril et d'hydrochlorothiazide avec le lithium est donc déconseillée, mais si l'association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de la lithiémie doit être effectuée.
- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens :* Il a été décrit un effet additif des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'augmentation de la kaliémie, tandis que la fonction rénale peut décroître. En principe, ces effets sont réversibles. De rares cas d'insuffisance rénale aiguë peuvent survenir, particulièrement chez les patients à fonction rénale altérée comme les personnes âgées ou les personnes déshydratées. Une administration chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'administration d'AINS peut réduire l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.
- *Biochimie :*
  Le captopril peut conduire à un faux positif lors de la recherche urinaire d'acétone.
  L'hydrochlorothiazide peut provoquer des interférences lors de la recherche de bentiromide.
  Les thiazidiques peuvent diminuer les taux sanguins d'iode lié aux protéines, sans apparition de signes thyroïdiens.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Lié au captopril :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC cours du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{e} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (hypotension) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lié à l'hydrochlorothiazide :

L'expérience de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limitée, particulièrement pendant le premier trimestre. Les études chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse peut altérer la circulation fœtoplacentaire et peut induire des effets fœtaux et néonatals comme un ictère, des altérations de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une prééclampsie, à cause du risque de diminution du volume plasmatique et de l'hypoperfusion placentaire sauf si un effet bénéfique est attendu sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour l'hypertension essentielle chez la femme enceinte excepté dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

ALLAITEMENT :

Lié au captopril :

Des données limitées de pharmacocinétique ont mis en évidence de faibles concentrations dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique).

Bien que ces concentrations ne semblent pas être significatives sur le plan clinique, l'utilisation de Captea n'est pas recommandée en cas d'allaitement d'enfants prématurés et pendant les premières semaines après l'accouchement, du fait du risque hypothétique d'effets cardiovasculaire et rénal en l'absence d'une expérience clinique suffisante.

En cas d'allaitement d'un enfant plus âgé, l'utilisation de Captea chez la mère peut être envisagée si celui-ci lui est nécessaire et si l'enfant est surveillé pour les effets indésirables.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Captea durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Captea est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme avec les autres antihypertenseurs, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être réduite, au début du traitement, à la modification de la posologie et lors de la prise concomitante d'alcool. Cependant, ceci est fonction de la sensibilité individuelle du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence est définie en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) et inconnu (la fréquence ne peut être évaluée à partir des données disponibles).

Liés au captopril :

Les effets indésirables rapportés lors du traitement par le captopril et/ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion incluent les effets suivants :

Troubles hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : neutropénie/agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pancytopénie particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), anémie (y compris aplasique et hémolytique), thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies auto-immunes et/ou anticorps antinucléaires positifs.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : anorexie.
- Très rare : hyperkaliémie, hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : troubles du sommeil.
- Très rare : confusion, dépression.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : altération du goût, sensations vertigineuses.
- Rare : somnolence, céphalées et paresthésie.
- Très rare : incidents cérébrovasculaires, y compris accident vasculaire cérébral et syncope.

Troubles oculaires :
- Très rare : vision trouble.

Troubles cardiaques :
- Rare : tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations.
- Très rare : arrêt cardiaque, choc cardiogénique.

Troubles vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome de Raynaud, flush, pâleur.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Fréquent : toux sèche et irritative (non productive) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et dyspnée.
- Très rare : bronchospasme, rhinite, alvéolite allergique/pneumopathie à éosinophiles.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquent : nausées, vomissements, irritations gastriques, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, ulcère gastro-intestinal.
- Rare : stomatite/ulcération aphteuses, angio-œdème intestinal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : glossite, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires :
- Très rare : insuffisance hépatique et cholestase (incluant l'ictère), hépatite, éventuellement nécrotique, enzymes hépatiques et bilirubine élevées.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : prurit, rash et alopécie.
- Rare : angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, photosensibilité, érythrodermie, réactions pemphigoïdes et dermatite exfoliatrice.

Troubles musculosquelettiques et systémiques :
- Très rare : myalgie, arthralgie.

Troubles rénaux et urinaires :
- Rare : troubles de la fonction rénale dont insuffisance rénale, polyurie, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions.
- Très rare : syndrome néphrotique.

Troubles des organes de reproduction et du sein :
- Très rare : impuissance, gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : douleur thoracique, fatigue, malaise.
- Très rare : fièvre.

Investigations :
- Très rare : protéinurie, éosinophilie, hyperkaliémie, hyponatrémie, augmentation de l'urémie, de la créatine et de la bilirubine sériques, baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des leucocytes, des plaquettes, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation.

Liés à l'hydrochlorothiazide :

- *Infections et infestations :* sialadénite.
- *Troubles hématologiques et du système lymphatique :* leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire.
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* anorexie, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie), augmentation du cholestérol et des triglycérides.
- *Troubles psychiatriques :* agitation, dépression, troubles du sommeil.
- *Troubles du système nerveux :* perte d'appétit, paresthésie, sensation de tête vide.
- *Troubles oculaires :* xanthopsie, vision trouble transitoire, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé.
- *Troubles de l'oreille et du labyrinthe :* vertiges.
- *Troubles cardiaques :* hypotension orthostatique, arythmie cardiaque.
- *Troubles vasculaires :* angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :* détresse respiratoire (notamment pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire).
- *Troubles gastro-intestinaux :* irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite.
- *Troubles hépatobiliaires :* ictère (ictère par cholestase intrahépatique).
- *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :* réaction de photosensibilisation, rash, réaction de type lupus érythémateux disséminé, réactivation d'un lupus érythémateux disséminé, urticaire, réaction anaphylactique, nécrolyse épidermique toxique.
- *Troubles musculosquelettiques et systémiques :* spasme musculaire.
- *Troubles rénaux et urinaires :* altération de la fonction rénale, néphrite interstitielle.
- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* fièvre, faiblesse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage sont : une augmentation de la diurèse, un désordre électrolytique, une hypotension sévère, une altération de la conscience (incluant le coma), des convulsions, une parésie, des arythmies cardiaques, une bradycardie et une insuffisance rénale.

En cas d'ingestion récente, des mesures doivent être prises pour empêcher l'absorption et accélérer l'élimination, par exemple le lavage gastrique, l'administration d'agents adsorbants et de sulfate de sodium dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

En cas d'hypotension, mettre le patient en position adaptée au choc et administrer rapidement un supplément de chlorure de sodium et soluté de remplissage. Un traitement par angiotensine II peut être envisagé.

La bradycardie ou une réaction vagale étendue doivent être traitées par l'administration d'atropine. La pose d'un pacemaker peut être envisagée.

Une surveillance constante de l'hydratation, de l'équilibre électrolytique et acido-basique, du glucose sanguin est essentielle. En cas d'hypokaliémie, une substitution potassique est nécessaire.

Le captopril est hémodialysable. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Captopril et Diurétiques (code ATC : C09BA01).

Captea est une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le captopril, et d'un diurétique antihypertenseur, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces composants a un effet antihypertenseur additif, qui entraîne une baisse de la pression artérielle plus importante que chacun de ces composants utilisés seuls.

Captopril :

Le captopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), c'est-à-dire qu'il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine, enzyme impliquée dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il résulte de cette inhibition :
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales (avec une action préférentielle sur les territoires musculaires et rénaux), sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe lors d'un traitement au long cours. L'action antihypertensive du captopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations en rénine basses ou normales.

Le captopril est efficace à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 15^{e} minute, et atteint un maximum entre 1 heure à 1 heure 30 après l'administration du produit. La durée d'action est dose-dépendante et varie de 6 à 12 heures.

La normalisation tensionnelle (PAD assis < 90 mmHg) chez les patients intervient au bout de deux semaines à un mois de traitement, et l'efficacité du produit se maintient dans le temps. Les patients sont également considérés répondeurs lorsque la PAD assis a diminué de 10 % ou plus par rapport à la pression artérielle initiale.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond tensionnel.

Le traitement de l'hypertension artérielle par le captopril entraîne une augmentation de la compliance artérielle, un accroissement du débit sanguin rénal sans baisse significative du débit de filtration glomérulaire, ainsi qu'une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit par inhibition de la réabsorption du sodium dans le segment cortical de dilution des tubules rénaux. Il augmente l'élimination urinaire du sodium et du chlore, et à un degré moindre, l'élimination du potassium et du magnésium, augmentant ainsi la diurèse et exerçant un effet antihypertenseur.

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient pendant 6 à 12 heures.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques atteint un plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter. En cas d'inefficacité du traitement, l'augmentation des doses au-delà des posologies recommandées n'est pas utile et favorise l'apparition d'effets indésirables.

Captopril et hydrochlorothiazide :

L'administration concomitante de captopril et d'hydrochlorothiazide a entraîné, au cours d'études cliniques, une réduction plus importante de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seuls.

L'administration de captopril inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique entraîne un effet synergique et diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires

et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Captopril :
Le captopril est rapidement absorbé après administration orale et atteint sa concentration sérique maximale environ une heure après son administration. L'absorption minimale moyenne est d'environ 75 %. Les pics plasmatiques sont atteints dans les 60 à 90 minutes.
La présence d'aliments dans le tube digestif réduit l'absorption d'environ 30 à 40 %. Environ 25 à 30 % de la substance circulante sont liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination apparente du captopril inchangé dans le sang est d'environ 2 heures. Plus de 95 % de la dose absorbée sont éliminés dans les urines en 24 heures ; 40 à 50 % sont retrouvés sous forme inchangée et le reste est formé de métabolites disulphides inactifs (captopril disulphide et captopril cystéine disulphide). L'insuffisance rénale peut induire une accumulation.
Les études animales démontrent que le captopril ne traverse pas la barrière hématoencéphalique de façon significative.

Hydrochlorothiazide :
L'absorption orale de l'hydrochlorothiazide est relativement rapide. La demi-vie plasmatique moyenne à jeun varie de 5 à 15 heures. L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par le rein et est excrété inchangé (> 95 %) dans les urines.

Allaitement :
Chez 12 femmes ayant reçu un traitement oral par captopril à la posologie de 100 mg 3 fois par jour, les concentrations maximales de captopril dans le lait étaient de 4,7 µg/l, 3,8 heures après la prise.
On estime à partir de ces données qu'un enfant allaité recevrait une dose quotidienne maximale inférieure à 0,002 % de la dose quotidienne de la mère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées chez l'animal pendant l'organogenèse avec le captopril et/ou l'hydrochlorothiazide n'ont montré aucun effet tératogène, mais le captopril a entraîné une toxicité fœtale dans plusieurs espèces, incluant une mortalité fœtale en fin de grossesse, un retard de croissance et une mortalité post-natale chez le rat.
Les données précliniques basées sur les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie à doses répétées, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène, n'ont pas révélé d'autres risques spécifiques pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400939835464 (1987, RCP rév 23.06.17) 30 cp.
3400939890524 (1987, RCP rév 23.06.17) 90 cp.
Prix : 4,04 € (30 comprimés).
11,76 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,04 € (30 cp) ; 11,76 € (90 cp). Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CAPTOLANE voie orale

captopril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque
- Urologie, Néphrologie / Insuffisance rénale

CARBOCAÏNE ®

mépivacaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 10 mg/ml et à 20 mg/ml : Ampoules de 20 ml, boîtes de 5, sous barquette stérile.

COMPOSITION

	p ampoule
Mépivacaïne chlorhydrate	200 mg
ou	400 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (2M), eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : le contenu d'une ampoule correspond à un apport en sodium de 63 mg (solution injectable à 10 mg/ml) ; 55 mg (solution injectable à 20 mg/ml).

DC INDICATIONS

- Anesthésie locale par infiltration.
- Anesthésie régionale lors d'intervention chirurgicale (sauf en obstétrique) : anesthésie tronculaire, plexique, caudale, péridurale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La mépivacaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.
La forme et la concentration utilisée varient en fonction de l'indication et du but recherché, de l'âge et de l'état pathologique du patient.
L'anesthésie obtenue est habituellement fonction de la dose totale administrée.
La dose à injecter est fonction de la technique d'anesthésie pour laquelle le produit est utilisé.
La mépivacaïne n'a pas été approuvée pour l'usage intra-articulaire continu postopératoire et ne doit donc pas être utilisée dans ce cadre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adulte et enfant de plus de 12 ans (solution injectable à 10 mg/ml) - Adulte (solution injectable à 20 mg/ml) :
Le tableau suivant donne, à titre indicatif, les posologies pour les techniques le plus couramment utilisées. L'expérience du médecin et la connaissance de l'état clinique du patient sont importants dans le choix de la dose. Lors de l'utilisation de blocs prolongés, par l'administration répétée, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou de provoquer un traumatisme nerveux local doivent être pris en considération.
La mépivacaïne à 20 mg/ml n'est pas recommandée pour les blocs intercostaux en l'absence d'adrénaline, ni chez l'enfant.

	Conc (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)	Délai d'installation (minutes)	Durée (heures)
Anesthésie chirurgicale					
Administration péridurale lombaire	20	15-20	300-400	15-20	1,5-2
Administration péridurale thoracique	10-20	5-12	50-240	10-20	1,5-2
Bloc caudal[(a)]	10	20-30	200-300	15-30	1-1,5
	20	15-25	300-500	15-30	1,5-2
Anesthésie régionale intraveineuse (ALRIV)					
Membres supérieurs[(a)]	5	40	200	10-15	Jusqu'au relâchement du garrot
Blocs nerveux (petit nerf périphérique et infiltration)					
Infiltration	5	< 80	< 400	1-2	1,5-2
	10	< 40	< 400	1-2	2-3
Bloc digital	10	1-5	10-50	2-5	1,5-2
Bloc intercostal (par segment) - le nombre maximal de blocs nerveux simultanés doit être au maximum de 10	10	4	< 400 (Dose cumulée de chacune des injections)	3-5	1-2
Bloc péribulbaire	20	5-7,5	100-150	3-5	1,5-2
Blocs nerveux périphériques majeurs					
Bloc paracervical (de chaque côté)[(b)]	10	10	100	3-5	1-1,5
Bloc plexus brachial : - axillaire	10	40	400	15-30	1,5-2
- supraclaviculaire, interscalénique et périvasculaire sous-claviculaire	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2
Bloc du nerf sciatique	20	15-25	300-500	15-30	2-3
Bloc fémoral ou bloc du fascia iliaca	10	30-50	300-500	15-30	1,5-2

a) Ne pas relâcher le garrot dans les 20 min suivant l'injection.
b) Non recommandée durant l'accouchement.

Enfant de 1 à 12 ans (solution injectable à 10 mg/ml) :
Le tableau suivant donne, à titre indicatif, les posologies pour l'utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles peuvent se produire. Chez les enfants avec un poids élevé, une diminution graduelle de la dose est souvent nécessaire et doit être basée sur le poids théorique. Les recommandations doivent être consultées pour des facteurs affectant les blocs techniques spécifiques et les exigences individuelles du patient.
Chez les enfants, la dose doit être calculée sur la base du poids corporel jusqu'à 5 mg/kg.
La mépivacaïne doit être évitée chez les nouveau-nés en raison du métabolisme hépatique immature.
Posologies recommandées chez l'enfant :

	Conc (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)	Délai d'installation (minutes)	Durée (heures)
Anesthésie caudale	10	0,5	5	10-15	1-2

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant, en raison de l'absence de données cliniques (solution injectable à 20 mg/ml).
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux à liaison amide.
- L'anesthésie locorégionale est généralement déconseillée chez les malades sous anticoagulants.
- Troubles de la conduction auriculoventriculaire nécessitant un entraînement électrosystolique permanent non encore réalisé.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement.
- Injection intravasculaire.
- Sujets porphyriques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Un surdosage ou une injection IV rapide accidentelle peut provoquer des réactions toxiques.
Il n'est pas recommandé de faire une anesthésie locale par infiltration dans les zones infectées et inflammatoires.
Des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en postopératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquaient l'articulation de l'épaule. En raison de multiples facteurs contributifs et de l'inconsistance de la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, un lien de causalité n'a pas été établi. La perfusion continue intra-articulaire de Carbocaïne n'est pas une indication approuvée de ce médicament.
Une anesthésie épidurale peut conduire à une hypotension et à une bradycardie. L'hypotension devra être rapidement traitée par l'administration d'un vasopresseur en injection intraveineuse et par un remplissage vasculaire adapté.
La mépivacaïne n'est pas recommandée chez l'enfant de moins d'un an, en raison de l'absence de données cliniques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'utilisation de la mépivacaïne nécessite :
Lors de l'anesthésie locale :
- un interrogatoire destiné à connaître le terrain, les thérapeutiques en cours et les antécédents du patient ;
- si nécessaire, une prémédication par une benzodiazépine à dose modérée ;
- de faire l'injection strictement hors des vaisseaux après aspirations répétées ;
- de disposer d'un matériel de réanimation (en particulier d'une source d'oxygène) ;
- de disposer d'une émulsion lipidique à administrer en cas d'intoxication avec signes cliniques de neurotoxicité ou de cardiotoxicité.

En outre, lors de l'anesthésie régionale (caudale, péridurale, tronculaire, plexique) :
- de disposer d'une voie veineuse et d'un matériel complet de réanimation,
- de disposer de médicaments aux propriétés anticonvulsivantes (thiopental, benzodiazépines), myorelaxantes (benzodiazépines), d'atropine et de vasopresseurs ;
- une surveillance électrocardiographique continue (cardioscopie) et tensionnelle ;
- de pratiquer une injection-test de 3 à 4 ml ;
- d'injecter lentement en réaspirant fréquemment ;
- de maintenir le contact verbal avec le patient.

La mépivacaïne étant métabolisée par le foie, les doses doivent être limitées chez l'insuffisant hépatique sévère.
Un renouvellement éventuel des injections, par exemple pour l'anesthésie péridurale, doit être strictement surveillé chez de tels sujets, pour éviter un surdosage relatif par insuffisance de métabolisation.
Pour la même raison, la mépivacaïne doit être utilisée avec précaution chaque fois qu'une pathologie (état de choc, insuffisance cardiaque) ou une thérapeutique concomitante diminue le débit sanguin hépatique.
La mépivacaïne doit être utilisée avec précaution (diminuer les doses) en cas d'hypoxie, d'hyperkaliémie ou d'acidose.
La mépivacaïne ne doit généralement pas être utilisée chez la femme enceinte.
Ce médicament contient 3,15 mg de sodium (Carbocaïne 10 mg/ml) ou 2,75 mg de sodium (Carbocaïne 20 mg/ml) par ml : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une fœtotoxicité.
En clinique, aucun des anesthésiques locaux n'est connu pour être tératogène.
Chez le fœtus : bradycardie, accompagnée éventuellement d'acidose, et chez le nouveau-né, cyanose et baisse transitoire des réponses neurocomportementales (atonie, réflexe de succion) ont été retrouvées, essentiellement avec la lidocaïne et la mépivacaïne. Ces effets sont d'autant plus manifestes que l'anesthésie est proche de la délivrance.
En conséquence, l'utilisation de la mépivacaïne est déconseillée chez la femme enceinte, notamment dans le cadre de l'anesthésie et l'analgésie péridurale obstétricales.

ALLAITEMENT :
Comme les autres anesthésiques locaux, la mépivacaïne passe dans le lait maternel, en très faible quantité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce produit peut altérer les capacités de réactions pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables dus à la mépivacaïne doivent être différenciés des effets physiologiques dus au bloc lui-même (hypotension, bradycardie) ainsi que les effets directs (lésion neurologique) ou indirects (abcès péridural) dus à l'introduction de l'aiguille.
Le profil des effets indésirables de la mépivacaïne est semblable à celui des autres agents anesthésiques locaux de type amide. La survenue d'un effet indésirable cardiovasculaire ou neurologique doit faire suspecter un surdosage (cf Surdosage). Les effets indésirables de cette classe thérapeutique peuvent être :
- Affections cardiovasculaires : hypotension ; hypertension ; bradycardie ; arythmie cardiaque ; arrêt cardiaque.
- Affections gastro-intestinales : nausées ; vomissements.
- Affections du système nerveux : paresthésies ; étourdissements ; signes et symptômes de toxicité du SNC (convulsions, engourdissements de la langue, hyperacousie, troubles de la vue, perte de conscience, tremblements, bourdonnements d'oreilles, dysarthrie, dépression du SNC) ; neuropathie ; lésion du nerf périphérique ; arachnoïdite.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques ; choc anaphylactique.
- Affections respiratoires : dépression respiratoire.
- Affections oculaires : diplopie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les réactions toxiques, témoins d'un surdosage en anesthésique local, peuvent apparaître dans deux conditions : soit immédiatement, par un surdosage relatif dû à un passage intraveineux accidentel, soit plus tardivement par un surdosage vrai dû à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique.
Ces réactions toxiques sont de deux ordres : cardiovasculaires et neurologiques.
Les réactions cardiovasculaires sont de type dépresseur, et peuvent être caractérisées par une hypotension, une dépression myocardique, une bradycardie, voire même un arrêt cardiaque.
Les réactions du Système Nerveux Central (SNC) sont de type excitateur et/ou dépresseur. Les premiers symptômes de toxicité sont des sensations d'étourdissement, un engourdissement des lèvres et de la langue, un dysfonctionnement de l'audition avec des bourdonnements d'oreilles et une dysarthrie. D'autres symptômes subjectifs du SNC comportent une désorientation et des sensations de somnolence. Les signes objectifs de toxicité du SNC sont généralement excitateurs et comprennent frissons, contractions musculaires et tremblements impliquant au départ les muscles du visage et les parties distales des extrémités. Finalement, des convulsions généralisées de type « grand mal » apparaissent. Si une dose très importante est administrée, les premiers signes d'excitation du SNC (activité épileptoïde) sont rapidement suivis d'une dépression généralisée du SNC (dépression respiratoire puis arrêt respiratoire).
Les concentrations veineuses auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique sont de 5 à 6 µg/ml.
Les manifestations de toxicité neurologique sont traitées par l'injection d'un barbiturique de courte durée d'action ou d'une benzodiazépine, l'oxygénation, la ventilation assistée.
Le traitement d'un patient présentant des signes de toxicité systémique consiste à traiter les convulsions et à assurer une ventilation adéquate avec de l'oxygène,

si nécessaire, par ventilation (respiration) assistée ou contrôlée. Chez l'adulte, lorsque des convulsions apparaissent, elles doivent être rapidement traitées par injection intraveineuse de thiopental (2 à 4 mg/kg) ou benzodiazépines à action courte (diazépam 0,1 mg/kg ou midazolam 0,05 mg/kg). La succinylcholine intraveineuse (1 mg/kg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé. Après arrêt des convulsions et lorsqu'une ventilation pulmonaire adaptée est assurée, aucun autre traitement n'est habituellement nécessaire. Cependant, en cas d'hypotension, un vasopresseur doit être administré par voie intraveineuse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique local (N : système nerveux central), code ATC : N01BB.
La mépivacaïne fait partie du groupe des anesthésiques à liaison amide.
L'activité anesthésique de la mépivacaïne se caractérise par :
- un délai rapide d'installation de l'anesthésie (10 à 30 min),
- une durée d'action intermédiaire (60 à 180 min),
- une meilleure intensité du bloc moteur est obtenue à une concentration de 20 mg/ml.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption et la diffusion de la mépivacaïne dépendent de très nombreux paramètres (type d'injection, indication et sujet traité, concentration et dose totale injectée, caractéristiques propres à cet anesthésique), à l'origine d'une grande variabilité des données pharmacocinétiques.

Caractéristiques de la mépivacaïne :
- Poids moléculaire du chlorhydrate de mépivacaïne : 246.
- Fixation aux protéines plasmatiques (préférentiellement les alpha 1-glycoprotéines) : de l'ordre de 75 % aux doses utilisées en thérapeutique.
- Solubilité dans les graisses : en comparaison avec la lidocaïne, la même méthode étant utilisée, (n-heptane/tampon pH = 7,4), le coefficient de partage est de 0,8 pour la mépivacaïne, soit 3 fois moins élevé que pour la lidocaïne.
- pKa de 7,6.

Concentrations sanguines :
- Péridurale et bloc plexique (400 mg) : une concentration sanguine maximale de l'ordre de 1,25 µg/ml (solution injectable à 10 mg/ml) ou de 3,5 µg/ml (solution injectable à 20 mg/ml) est obtenue en 15 à 20 minutes.
- Infiltration (5 mg/kg) : une concentration sanguine maximale de l'ordre de 1,25 µg/ml est obtenue en 30 minutes.
- Bloc intercostal : un pic de concentration plasmatique à 5 µg/ml est observé en 10 à 15 minutes.

Distribution :
- Le volume de distribution est de 84 litres.
- La demi-vie apparente d'élimination est de 1,9 heure.
- La clairance totale plasmatique est de 0,8 l/min.

Diffusion placentaire :
- Le passage transplacentaire se fait par simple diffusion.
- Le rapport sang fœtal/sang maternel est de l'ordre de 70 %.

Métabolisation et élimination :
- La métabolisation de la mépivacaïne est hépatique par dégradation enzymatique (hydroxylation et conjugaison).
- La presque totalité de la mépivacaïne injectée est éliminée sous forme de métabolites.
- Environ 5 % du produit sont éliminés par voie urinaire sous forme inchangée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les ampoules (Polyamp®) de chlorhydrate de mépivacaïne s'adaptent sur des seringues Luer Fit.
1. Tenir l'ampoule verticalement. Faire descendre dans la partie inférieure, toute partie de solution qui serait retenue dans le col, en tapotant à ce niveau.
2. Détacher la partie supérieure de l'ampoule en la tournant dans le sens indiqué par la flèche.
3. Adapter directement la seringue à l'ampoule en l'enfonçant fermement.
4. Tenir l'ampoule renversée en aspirant la solution.

Maintenir le piston de la seringue jusqu'à ce que l'ampoule soit retirée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935242877 (1996, RCP rév 10.08.17) 10 mg/ml.
3400935242938 (1996, RCP rév 10.08.17) 20 mg/ml.
Collect.

Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

CARBOLEVURE® ADULTES

charbon activé, levure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (noir et rouge-brun) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Levure déshydratée vivante*	108,5 mg
Charbon activé	109 mg

Excipients : polyvidone K 30, silice colloïdale. *Enveloppe de la gélule : tête :* oxyde de fer noir, dioxyde de titane, gélatine ; *corps :* érythrosine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, gélatine.
* Contenant au minimum 10^8 cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par gramme.

DC INDICATIONS

Carbolevure Adultes gélules est indiqué dans :
- Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
- En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
3 gélules par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Avaler les gélules telles quelles, avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Si, au bout de 2 jours de traitement, la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de diarrhée, le patient devra être informé de la nécessité de :
- **se réhydrater** par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- **s'alimenter** le temps de la diarrhée :
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés,
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de ce médicament.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion de doses élevées peut conduire à une légère constipation. Le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adsorbant intestinal, flore de substitution (A : appareil digestif et métabolisme). L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le charbon n'est pas absorbé. Aux doses préconisées, Carbolevure entraîne une concentration importante de *Saccharomyces cerevisiae* vivants dans la flore fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933092931 (1989, RCP rév 27.03.17).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CARBOSYLANE®

charbon activé, siméticone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (1 bleue gastrosoluble + 1 rouge gastrorésistante) : Boîtes de 24 et de 48 doses de 2 gélules jumelées, sous plaquettes.

COMPOSITION

Par unité de prise :	*gélule bleue*	*gélule rouge*
Charbon activé	140 mg	140 mg
Siméticone	45 mg	45 mg

Excipients : oléate de sorbitan et polysorbate 80. *Enveloppe de la gélule bleue :* gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171). *Enveloppe de la gélule rouge :* gélatine, érythrosine (E127), dioxyde de titane (E171), indigotine (E132). *Enrobage gastrorésistant de la gélule rouge :* acétate phtalate de cellulose, phtalate de diéthyle.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des états dyspeptiques et du météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
La posologie habituelle est de 3 unités de prises par jour (soit une gélule bleue et une gélule rouge 3 fois par jour) à prendre avant ou après les principaux repas.
MODE D'ADMINISTRATION :
L'unité de prise comprend une gélule bleue gastrosoluble et une gélule rouge gastrorésistante à prendre simultanément.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 6 ans (risque d'inhalation de la gélule).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement avec des digitaliques, prendre Carbosylane à distance (plus de 2 heures, si possible).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de Carbosylane.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre Carbosylane à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible, de la prise de ce médicament).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, l'utilisation du charbon n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.
En conséquence, mais compte tenu de l'absence de résorption du charbon, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Ce médicament peut être prescrit pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration foncée des selles.
Après la commercialisation, des cas de réactions cutanées allergiques (urticaire, réaction anaphylactoïde) ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiflatulent, adsorbant intestinal (A : appareil digestif et métabolisme ; code ATC : A07BA51).
Carbosylane associe 2 principes actifs :
- le charbon qui possède des propriétés adsorbantes ;
- la siméticone, substance physiologiquement inerte, qui n'a pas d'activité pharmacologique et agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz, provoquant ainsi leur coalescence.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les deux gélules jumelées qui constituent l'unité de prise de ce médicament contiennent les mêmes principes actifs : charbon activé et siméticone.
Ce médicament agit à deux niveaux complémentaires ; la gélule bleue libère ses principes actifs au niveau gastrique alors que la gélule rouge se délite au niveau intestinal.
Les deux principes actifs de ce médicament ne sont pas résorbés par la muqueuse gastro-intestinale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932731299 (1981, RCP rév 10.08.17) 24 doses.
3400932724437 (1981, RCP rév 10.08.17) 48 doses.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

CARBOSYLANE® ENFANT

charbon activé, siméticone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (1 bleue gastrosoluble + 1 rouge gastrorésistante) : Boîtes de 24 et de 48 doses de 2 gélules jumelées, sous plaquettes.

COMPOSITION

Par unité de prise :	*gélule bleue*	*gélule rouge*
Charbon activé	70 mg	70 mg
Siméticone	22,5 mg	22,5 mg

Excipients : oléate de sorbitan et polysorbate 80. *Enveloppe de la gélule bleue :* gélatine, indigotine (E132), anhydride sulfureux, dioxyde de titane (E171). *Enveloppe de la gélule rouge :* gélatine, érythrosine (E127), anhydride sulfureux, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132). *Enrobage gastrorésistant de la gélule rouge :* acétate phtalate de cellulose, phtalate de diéthyle, méthanol, chlorure de méthylène. *Calibrage :* n° 4.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des états dyspeptiques et du météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Population pédiatrique :
Réservé à l'enfant de plus de 6 ans.
L'unité de prise comprend une gélule bleue gastrosoluble et une gélule rouge gastrorésistante.
Posologie habituelle :
6 à 10 ans : 2 doses (de 2 gélules jumelées) par jour.
10 à 15 ans : 3 doses (de 2 gélules jumelées) par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Ces deux gélules doivent être avalées simultanément, de préférence au début des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route de la gélule).
- Obstruction intestinale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :
Si l'enfant suit un traitement avec des digitaliques, lui faire prendre Carbosylane Enfant, gélule à distance (plus de 2 heures, si possible).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Population pédiatrique :
Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de ce médicament.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre le charbon à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible ponctuellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Population pédiatrique :
Aucun surdosage n'a été rapporté ; cependant, une coloration noire des selles peut être observée à des doses élevées.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiflatulent, adsorbant intestinal (A : appareil digestif et métabolisme ; code ATC : A07BA51).
Mécanisme d'action :
Carbosylane Enfant associe 2 principes actifs :
- le charbon activé, qui possède des propriétés adsorbantes ;
- la siméticone, substance physiologiquement inerte, qui n'a pas d'activité pharmacologique et agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les deux gélules jumelées, qui constituent l'unité de prise de ce médicament, contiennent les mêmes principes actifs : charbon activé et siméticone.
Ce médicament agit à deux niveaux complémentaires : la gélule bleue libère ses principes actifs au niveau gastrique alors que la gélule rouge se délite au niveau intestinal.
Les deux principes actifs de ce médicament ne sont pas résorbés par la muqueuse gastro-intestinale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932995486 (1987, RCP rév 10.08.17) 24 doses.
3400932954384 (1987, RCP rév 10.08.17) 48 doses.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

CARBOSYMAG ®

siméticone, charbon activé, oxyde de magnésium lourd

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (1 verte gastrosoluble + 1 orange gastrorésistante) : Boîtes de 24 et de 48 doses de 2 gélules, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Par unité de prise :	*gélule verte*	*gélule orange*
Charbon activé	140 mg	140 mg
Siméticone (DCI)	45 mg	45 mg
Oxyde de magnésium lourd ...	180 mg	-

Excipients : Enveloppe de la gélule verte : jaune de quinoléine (E104), indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), gélatine. *Enveloppe de la gélule orange :* érythrosine (E127), jaune orangé S (E110), dioxyde de titane (E171), gélatine. *Enrobage gastrorésistant :* acétate phtalate de cellulose, phtalate de diéthyle.
Excipient à effet notoire : jaune orange S (E110).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des brûlures épigastriques associées au météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
L'unité de prise comprend une gélule verte gastrosoluble et une gélule orange gastrorésistante à prendre simultanément.
La posologie habituelle est de 3 unités de prises par jour, soit une gélule verte et une gélule orange, à prendre avant ou après les principaux repas.
CTJ : 0,36 € (24 doses) ; 0,31 € (48 doses).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Liées au magnésium : insuffisance rénale sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament doit être utilisé avec prudence en cas de dialyse chronique (cf Contre-indications).
Ce médicament contient un agent colorant azoïque jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.
Nécessitant des précautions d'emploi :
Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments.
- Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec le kayexalate : réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal.
- Risque de diminution de l'absorption digestive des médicaments suivants : antibactériens - antituberculeux (éthambutol, isoniazide) ; antibactériens - cyclines ; antibactériens - fluoroquinolones ; antibactériens - lincosanides ; antihistaminiques H_2 ; aténolol, métoprolol, propranolol ; chloroquine ; diflunisal ; digoxine ; biphosphonates ; fexofénadine ; fluorure de sodium ; glucocorticoïdes (décrit pour la prednisolone et dexaméthasone) ; indométacine ; kétoconazole ; lansoprazole ; neuroleptiques phénothiaziniques ; pénicillamine ; phosphore ; sels de fer ; thyroxine.

A prendre en compte :
- Salicylés : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique des hydroxydes d'aluminium ou de magnésium lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse.
Prenant en compte sa faible absorption, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Tenir compte de la présence d'ions magnésium susceptibles de retentir sur le transit : les sels de magnésium peuvent provoquer une diarrhée.
Essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ce médicament.
ALLAITEMENT :
Ce médicament peut être prescrit pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Carbosymag, gélule n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles du transit (diarrhée).
L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, toutefois l'ingestion de doses excessives pourra entraîner une hypermagnésémie. Les symptômes peuvent inclure des douleurs gastro-intestinales, une diarrhée, des vomissements, une somnolence, une dépression respiratoire, voire un arrêt cardiaque. Le traitement consiste à administrer du gluconate de calcium. Une dialyse pourrait être envisageable pour les patients avec une insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiacide, antiflatulent (code ATC : A07BA51).
Expérimentalement, selon la méthode dite d'« estomac artificiel » de Vatier en présence de muqueuse de porc, l'adjonction de charbon activé et de siméticone à l'oxyde de magnésium fournit les résultats suivants : capacité antiacide maximale théorique (CAMT) : 123 mmol par gélule (CAMT obtenue sans le charbon = 64 mmol par gélule).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La gélule verte libère le charbon, la siméticone et l'oxyde de magnésium au niveau gastrique, et la gélule orange se délite au niveau intestinal et libère le charbon et la siméticone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934903700 (1998, RCP rév 10.08.17) 24 doses.
3400934903878 (1998, RCP rév 10.08.17) 48 doses.
Prix : 2,88 € (24 doses).
4,91 € (48 doses).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

CARDENSIEL ®

bisoprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 1,25 mg (rond ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé sécable à 2,5 mg* (en forme de cœur ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé sécable à 3,75 mg* (en forme de cœur ; blanc cassé), *à 5 mg* (en forme de cœur ; blanc jaunâtre), *à 7,5 mg* (en forme de cœur ; jaune clair) *et à 10 mg* (en forme de cœur ; orange pâle-orange clair) : Boîtes de 30, sous plaquettes.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION		*p cp*
Bisoprolol (DCI) fumarate		1,25 mg
	ou	2,5 mg
	ou	3,75 mg
	ou	5 mg
	ou	7,5 mg
	ou	10 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, crospovidone, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs ; amidon de maïs prégélatinisé (cp 1,25 mg). *Pelliculage :* diméticone, macrogol 400, dioxyde de titane E 171, hypromellose ; oxyde de fer jaune E 172 (cp 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg), oxyde de fer rouge E 172 (cp 10 mg), talc (cp 1,25 mg).

DC INDICATIONS
Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques et, éventuellement, des digitaliques (pour de plus amples informations, cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine en cas d'intolérance aux IEC), d'un bêtabloquant, de diurétiques et, le cas échéant, de glucosides cardiaques. Les patients doivent être stables (sans épisode aigu) à l'instauration du traitement par le bisoprolol.
Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.
Une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie peut se produire pendant la période de titration et par la suite.
POSOLOGIE :
Période de titration :
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite une période de titration.
La posologie doit être augmentée progressivement, comme suit :
- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à :
- 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à :
- 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à :
- 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à :
- 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à :
- 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

La posologie maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.
Une surveillance des constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle) et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est recommandée pendant la période de titration. Des symptômes peuvent déjà apparaître dès le premier jour après initiation du traitement.
Modification du traitement :
Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, une diminution progressive de la dose pourra être envisagée.
En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie, il est recommandé de revoir la posologie des traitements concomitants. Il peut également être nécessaire de réduire provisoirement la dose de bisoprolol ou d'envisager l'arrêt du traitement.
La reprise du traitement et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol doivent être systématiquement envisagées dès lors que le patient est de nouveau stable.
Si l'arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée car une interruption soudaine pourrait entraîner une dégradation aiguë de l'état du patient.
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol est habituellement un traitement au long cours.
Atteinte rénale ou hépatique :
On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.
Sujet âgé :
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'étant disponible avec le bisoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez les patients pédiatriques.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés de bisoprolol doivent être pris le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner.
Ils doivent être avalés avec un peu de liquide, et ne doivent pas être mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS
Le bisoprolol est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique dans les cas suivants :
- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés.
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie symptomatique.
- Hypotension symptomatique.
- Asthme sévère.
- Formes sévères de troubles artériels périphériques occlusifs ou formes sévères du phénomène de Raynaud.
- Phéochromocytome non traité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Acidose métabolique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol doit être initié par une période de titration spécifique.
En particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par le bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement, sauf indication formelle, car cela pourrait conduire à une aggravation transitoire de la pathologie cardiaque.
L'initiation et l'arrêt du traitement par le bisoprolol nécessitent une surveillance régulière.
Aucune donnée n'est actuellement disponible sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par le bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :
- diabète insulinodépendant (type I) ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- cardiomyopathie restrictive ;
- cardiopathie congénitale ;
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique ;
- infarctus du myocarde de moins de 3 mois.

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :
- bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes) ;
- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, les symptômes d'hypoglycémie pouvant être masqués ;
- jeûne strict ;
- traitement de désensibilisation en cours. Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l'intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'adrénaline ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu ;
- bloc auriculoventriculaire du 1er degré ;
- angor de Prinzmetal ;
- troubles artériels périphériques occlusifs : une aggravation des symptômes peut survenir, notamment en début de traitement ;
- anesthésie générale : chez les patients sous anesthésie générale, le bêtabloquant diminue l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement bêtabloquant pendant la période de l'intervention chirurgicale. L'anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement bêtabloquant du fait de son potentiel d'interactions avec d'autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l'arrêt du traitement par bêtabloquant paraît nécessaire avant l'intervention, l'arrêt devra être progressif, et terminé 48 heures avant l'anesthésie.

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les antiarythmiques de classe I, et avec les antihypertenseurs d'action centrale, n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, cf Interactions).
Même si les bêtabloquants cardiosélectifs (bêta-1) peuvent agir moins sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, comme avec tous les bêtabloquants, ils devraient être évités chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes, excepté si un motif clinique justifie leur utilisation. Quand de telles raisons existent, Cardensiel peut être utilisé avec précaution. Chez les patients atteints d'une maladie obstructive des voies aériennes, le traitement par bisoprolol doit être instauré à la plus faible dose possible et les patients doivent être surveillés étroitement pour déceler l'apparition de nouveaux symptômes (ex : dyspnée, intolérance à l'effort, toux). Dans l'asthme ou les autres bronchopneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement bronchodilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes

peut se produire, nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêtabloquants (dont le bisoprolol) qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol ne doit pas être administré avant le traitement alphabloquant.

Les symptômes de la thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par le bisoprolol.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Antagonistes calciques de type vérapamil, ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculoventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire.
- Antiarythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotropique négatif augmenté.
- Antihypertenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple méthyldopa, moxonidine, rilménidine) : aggravation de l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (diminution de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation). L'arrêt brutal du traitement, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant, peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la félodipine et l'amlodipine : une majoration du risque d'hypotension et du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue.
- Antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) : l'effet sur la conduction auriculoventriculaire peut être majoré.
- Bêtabloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes) : les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.
- Médicaments parasympathomimétiques : le temps de conduction auriculoventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être augmentés.
- Insuline et hypoglycémiants oraux : augmentation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des bêta-adrénorécepteurs est susceptible de masquer les signes d'hypoglycémie.
- Anesthésiques : diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'information sur l'anesthésie générale, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Digitaliques : diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée.
- Médicaments β-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.
- Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs α- et β-adrénergiques (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'association avec le bisoprolol peut démasquer l'effet vasoconstricteur α-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension et une aggravation d'une claudication intermittente. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.
- Antihypertenseurs ou médicaments pouvant induire une hypotension (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) : le risque d'hypotension peut être majoré.

A prendre en compte :

- Méfloquine : majoration du risque de bradycardie.
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B) : majoration de l'effet hypotenseur des bêtabloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer les agents bêta-1 sélectifs.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité. Si le traitement par le bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration du bisoprolol.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dans une étude réalisée chez des patients atteints de cardiopathie ischémique, le bisoprolol n'a pas altéré les capacités de conduite. Cependant, en raison de la variabilité inter-individuelle des réactions au médicament, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être modifiée. Cet effet doit être pris en compte, notamment au début du traitement, en cas de modification du traitement ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les termes de fréquence utilisés ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections cardiaques :
- Très fréquent : bradycardie.
- Fréquent : aggravation de l'insuffisance cardiaque.
- Peu fréquent : troubles de la conduction auriculoventriculaire.

Investigations :
- Rare : élévation des triglycérides, élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : vertiges, céphalées.
- Rare : syncope.

Affections oculaires :
- Rare : sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles).
- Très rare : conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : troubles de l'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme ou ayant des antécédents de troubles obstructifs des voies aériennes.
- Rare : rhinite allergique.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : réactions d'hypersensibilité (prurit, flush, rash).
- Très rare : alopécie.
  Les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme.

Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes.

Affections vasculaires :
- Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités, hypotension.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Troubles généraux :
- Fréquent : asthénie, fatigue.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : hépatite.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : impuissance.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : troubles du sommeil, dépression.
- Rare : cauchemars, hallucinations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Suite à un surdosage (par exemple un dosage quotidien de 15 mg au lieu de 7,5 mg), un bloc auriculoventriculaire du 3e degré, une bradycardie et des vertiges ont été signalés.

En général, les signes le plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêtabloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. A ce jour, quelques cas de surdosage (maximum : 2000 mg) avec le bisoprolol ont été rapportés chez les patients souffrant d'hypertension et/ou de cardiopathie ischémique, et se sont traduits par une bradycardie et/ou une hypotension. Tous les patients se sont rétablis. On observe de larges variations interindividuelles de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients insuffisants cardiaques sont probablement très sensibles.

Il est donc obligatoire, chez ces patients, de débuter le traitement en augmentant progressivement la dose, selon le schéma posologique indiqué dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Prise en charge :

En cas de surdosage, le traitement par le bisoprolol doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être administré. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est peu dialysable.

Compte tenu des actions pharmacologiques prévues et des recommandations pour les autres bêtabloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles sont justifiées au plan clinique :
- Bradycardie : administration d'atropine, par voie IV. Si la réponse est inadaptée, on peut donner, avec précaution, de l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives. Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.
- Hypotension : des solutés intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.
- Bloc auriculoventriculaire (du 2e ou 3e degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou pose d'un pacemaker, s'il y a lieu.
- Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administration, par voie IV, de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.
- Bronchospasme : administration d'un traitement bronchodilatateur, tel que isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.
- Hypoglycémie : administration IV de glucose.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquant sélectif (code ATC : C07AB07).

Mécanisme d'action :

Le bisoprolol est un bêtabloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs bêta-1, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2. La sélectivité bêta-1 du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Efficacité et sécurité cliniques :

2647 patients au total ont été inclus dans l'étude CIBIS II. 83 % (n = 2202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n = 445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection ⩽ 35 %, sur la base de l'échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %).

Une baisse de la fréquence des morts subites (3,6 % par rapport à 6,3 %, diminution relative de 44 %) et une réduction des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % par rapport à 17,6 %, diminution relative de 36 %) ont été observées.

Enfin, une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée.

Pendant la mise en route et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 % respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a porté sur 1010 patients âgés de 65 ans ou plus, atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC de classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 35 %, n'ayant reçu antérieurement aucun inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêtabloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après un traitement initial de 6 mois soit par du bisoprolol, soit par de l'énalapril.

On a observé une fréquence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique plus élevée lorsque le bisoprolol était utilisé lors du traitement initial de 6 mois. La non-infériorité entre le traitement initial par le bisoprolol et le traitement initial par l'énalapril n'a pas été prouvée dans l'analyse *per protocole*, bien que les deux stratégies d'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque aient montré un taux similaire dans la fréquence du critère primaire composite des décès et hospitalisations à la fin de l'étude (32,4 % dans le groupe d'abord traité par le bisoprolol *versus* 33,1 % dans le groupe d'abord traité par l'énalapril, pour la population en *per protocole*). L'étude montre que le bisoprolol peut aussi être utilisé chez les personnes âgées ayant une insuffisance cardiaque chronique dans ses formes faibles à modérées.

Le bisoprolol est également utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor.

Lors d'une administration aiguë chez les patients ayant une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En administration chronique, les résistances périphériques, initialement élevées, diminuent.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité du bisoprolol est de 90 % environ après administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La fixation du bisoprolol aux protéines plasmatiques est de 30 % environ.

Biotransformation et élimination :

Le bisoprolol est éliminé par deux voies : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. La clairance totale est de 15 l/h environ. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 - 12 heures permet d'obtenir un effet durant 24 heures, après une seule prise quotidienne.

Linéarité :

La cinétique du bisoprolol est linéaire et indépendante de l'âge.

Populations spéciales :

Du fait de cette élimination équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. La pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable et des troubles de la fonction rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe III de la NYHA), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés, et la demi-vie est prolongée par rapport aux volontaires sains. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 64 ± 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg et la demi-vie est de 17 ± 5 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les êtres humains, sur la base des études classiques de pharmacologie, toxicité à doses répétées, génotoxicité ou carcinogénicité.

Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des avortements spontanés, poids de naissance réduit, retard de développement intra-utérin) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés à 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Comprimés à 5 mg, 7,5 mg, 10 mg :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à une prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.

AMM 3400935296818 (2000, RCP rév 31.03.17) 30 cp à 1,25 mg.
3400935296986 (2000, RCP rév 31.03.17) 90 cp à 1,25 mg.
3400935297068 (2000, RCP rév 31.03.17) 30 cp à 2,5 mg.
3400935297129 (2000, RCP rév 31.03.17) 90 cp à 2,5 mg.
3400935297297 (2000, RCP rév 31.03.17) 30 cp à 3,75 mg.
3400935297419 (2000, RCP rév 31.03.17) 30 cp à 5 mg.
3400935312938 (2000, RCP rév 31.03.17) 30 cp à 7,5 mg.
3400935313188 (2000, RCP rév 31.03.17) 30 cp à 10 mg.

Prix : 3,46 € (30 cp à 5 mg).
5,27 € (30 cp à 1,25 mg, à 2,5 mg, à 3,75 mg, à 7,5 mg et à 10 mg).
14,86 € (90 cp à 1,25 mg et à 2,5 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,54 € (30 cp à 5 mg) ; 5,19 € (30 cp à 1,25 mg, à 2,5 mg, à 3,75 mg, à 7,5 mg et à 10 mg) ; 14,82 € (90 cp à 1,25 mg et à 2,5 mg).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

CARDIOCALM®

aubépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîtes de 40 et de 80, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Aubépine (*Crataegus laevigata* Jacq. (Lindm.) ou C. *monogyna* (Poir.) DC.)
(extrait sec de feuille et fleur) .... 70 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, Kollicoat Protect [copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique), alcool polyvinylique, dioxyde de silicium], oxyde de titane, talc, érythrosine (E127). *Adjuvant de l'extrait :* maltodextrine, silice colloïdale anhydre. Solvant d'extraction : éthanol à 60 % V/V.

Rapport drogue/extrait : 4-7 : 1.

DC INDICATIONS

- Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les symptômes des troubles cardiaques temporaires d'origine nerveuse (palpitations, percep-

tion exagérée des battements cardiaques liée à une anxiété légère), après que toute maladie grave a été exclue par un médecin.
- Médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans les états de tension nerveuse légère et les troubles mineurs du sommeil.

Son usage est réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.
Cardiocalm est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :
- Dans les cas de troubles cardiaques temporaires et dans les cas de tension nerveuse légère : 1 à 2 comprimés par prise jusqu'à 6 comprimés par jour.
- Dans les cas de troubles mineurs du sommeil : 1 comprimé au repas du soir et 1 à 2 comprimés au coucher.

Durée de traitement :
Si les symptômes persistent plus de 2 semaines, un médecin doit être consulté.

Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation du médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.
Si les chevilles ou les jambes gonflent, lorsque la douleur se produit dans la région du cœur, qui peut s'étendre vers les bras, la partie supérieure de l'abdomen ou la région autour du cou, ou en cas de détresse respiratoire (dyspnée), un médecin ou un pharmacien doit être consulté immédiatement.

Population pédiatrique :
- En cas de troubles cardiaques temporaires : les troubles cardiaques chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans nécessitent un avis médical. L'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée.
- En cas de tension nerveuse et de troubles du sommeil : en l'absence de données, l'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
La sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été décrit.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité conduites *in vitro* avec l'extrait sec de feuille et de fleur d'aubépine contenu dans la spécialité Cardiocalm permettent de conclure à l'absence d'effet mutagène dans le test d'Ames.
Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.
Des études adéquates de toxicité de la reproduction n'ont pas été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans son emballage extérieur à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930187791 (1965/88, RCP rév 04.07.17) 40 cp.
3400937415187 (2006, RCP rév 04.07.17) 80 cp.
Non remb Séc soc.

Laboratoire PHARMASTRA
2c, rue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
67460 Souffelweyersheim
Tél : 03 88 20 02 12

CARDIOCOR voie orale

bisoprolol hémifumarate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque

CARDIOLITE voie parentérale

chlorure stanneux dihydrate, L-cystéine chlorhydrate monohydrate, tétrakis(2-méthoxy-isobutyl-isonitrile) cuivre tétrafluoroborate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Produits de diagnostic / Produits radiopharmaceutiques

CARDIOXANE ®

dexrazoxane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion à 500 mg : Flacon de poudre (verre brun Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique recouvert soit d'une capsule en aluminium avec capuchon amovible en polypropylène, soit d'une capsule déchirable en aluminium à languette prédécoupée, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Dexrazoxane chlorhydrate exprimé en dexrazoxane	500 mg

DC INDICATIONS

Cardioxane est indiqué chez les adultes pour la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative causée par l'administration d'anthracycline chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique, ayant déjà reçu une dose cumulée antérieure de 300 mg/m^2 de doxorubicine ou de 540 mg/m^2 d'épirubicine, lorsqu'un autre traitement par une anthracycline est nécessaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Cardioxane doit être administré par perfusion intraveineuse brève (15 minutes) environ 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline, à une dose égale à 10 fois celle de l'équivalent de la doxorubicine ou 10 fois celle de l'équivalent de l'épirubicine.
La dose recommandée de Cardioxane est donc de 500 mg/m^2 lorsque le schéma posologique habituel de 50 mg/m^2 de doxorubicine est utilisé, ou de 600 mg/m^2 lorsque le schéma posologique habituel de 60 mg/m^2 d'épirubicine est utilisé.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du Cardioxane chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.

Insuffisance rénale :
Chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine < 40 ml/min), la dose de dexrazoxane doit être réduite de 50 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :
Le rapport de doses doit être conservé ; si la dose d'anthracycline est diminuée, la dose de dexrazoxane doit être diminuée en conséquence.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intraveineuse.
Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Cardioxane est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 18 ans qui doivent recevoir une chimiothérapie à base d'anthracycline à une dose cumulée programmée < à 300 mg/m^2 de doxorubicine ou à la dose cumulative équivalente d'une autre anthracycline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Cardioxane est également contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité au dexrazoxane.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccination concomitante avec un vaccin antiamaril (fièvre jaune) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dépression médullaire :
Une atteinte médullaire pouvant s'ajouter à celle de la chimiothérapie a été rapportée sous Cardioxane (cf Effets indésirables). Le nombre de cellules au nadir peut être plus faible chez les patients traités par le dexrazoxane. Une surveillance hématologique est donc nécessaire. Les leucopénies et les thrombocytopénies sont généralement rapidement régressives à l'arrêt du traitement par Cardioxane.
A des doses chimiothérapeutiques élevées, lorsque la dose de Cardioxane dépasse 1000 mg/m^2, la dépression médullaire peut augmenter de façon importante.

Second cancer primitif :
Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, avec une activité inhibitrice de la topo-isomérase II, l'association du dexrazoxane avec la chimiothérapie peut conduire à un risque accru de second cancer primitif.
Les patients oncologiques font face à un risque accru de second cancer primitif, indépendamment du traitement qu'ils ont suivi. Les patients ayant reçu un traitement contre le cancer ont également plus de risques de développer un second cancer primitif.
Chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, des cas peu fréquents de LMA ont été rapportés après la mise sur le marché (cf Effets indésirables).
Chez les patients pédiatriques, des seconds cancers primitifs, y compris la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et le syndrome myélodysplasique (SMD), ont été signalés dans les essais cliniques à la fois dans le groupe dexrazoxane et le groupe témoin. Bien que les seconds cancers primitifs soient numériquement plus élevés dans le bras dexrazoxane, il n'y avait pas de différence statistique entre les groupes. Dans l'ensemble, les taux de seconds cancers primitifs dans les études pédiatriques disponibles dans le groupe dexrazoxane sont similaires aux taux déterminés pour les populations pertinentes dans d'autres études (données historiques). Cependant, l'effet à long terme du dexrazoxane sur les seconds cancers primitifs n'est pas connu et ne peut être estimé à partir des données disponibles.
Dans les essais cliniques, des cas de seconds cancers primitifs, en particulier des cas de LMA et un syndrome myélodysplasique (SMD), ont été rapportés chez des enfants atteints de la maladie de Hodgkin et de leucémie aiguë lymphoblastique recevant une chimiothérapie associant plusieurs cytotoxiques (par exemple étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide) (cf Effets indésirables).

Interférence avec la chimiothérapie :
Le dexrazoxane et les anthracyclines étant tous les deux des inhibiteurs de la topo-isomérase, il a été suggéré que le dexrazoxane interfère avec l'efficacité anti-tumorale des anthracyclines sur la base de leur mécanisme d'action. Cependant, dans la plupart des études réalisées sur des adultes, aucune différence significative n'a été identifiée quant aux taux de réponse et aux taux globaux de survie entre les groupes dexrazoxane et témoin. Une diminution significative du taux de réponse à la tumeur a été rapportée dans une étude chez les patients atteints de cancer du sein à un stade avancé traités à la doxorubicine et au dexrazoxane comparé aux patients traités à la doxorubicine et au placebo. Dans cette étude, le taux de réponse au placebo a été considéré comme élevé (60,5 %), ce qui peut être un facteur favorisant la différence observée dans le taux de réponse. Malgré la différence dans les taux de réponse, aucune différence significative n'a été observée quant à la durée de progression de la maladie ou au taux global de survie entre les patients ayant reçu le dexrazoxane ou le placebo pendant l'étude.
Aucune étude pédiatrique n'a fait état d'une différence dans les résultats oncologiques (survie sans progression) entre les groupes traités par le dexrazoxane et ceux traités par l'anthracycline seule.

Insuffisants rénaux :
La clairance du dexrazoxane et de ses métabolites actifs peut être réduite chez les patients présentant une réduction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration).

Troubles hépatiques :
Dans la mesure où une dysfonction hépatique a été observée occasionnellement chez des patients traités avec du Cardioxane (cf Effets indésirables), il est recommandé d'effectuer des tests de routine de vérification de la fonction hépatique avant et pendant l'administration de dexrazoxane chez les patients présentant une dysfonction hépatique connue.

Patients présentant des troubles cardiaques :
Le monitorage cardiaque habituel associé au traitement par la doxorubicine ou l'épirubicine doit être poursuivi. Aucune donnée n'étaye l'administration du dexrazoxane chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde au cours des 12 derniers mois, souffrant d'insuffisance cardiaque préexistante (y compris une insuffisance cardiaque clinique suite à un traitement par les anthracyclines), d'angor instable ou de cardiopathie valvulaire symptomatique.

Thromboembolisme :
L'association du dexrazoxane avec une chimiothérapie peut entraîner un risque accru de thromboembolie (cf Effets indésirables).

Femmes en âge de procréer/contraception chez l'homme et la femme :
Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, les hommes et femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception efficace pendant toute la durée du traitement. La contraception chez l'homme et la femme doit être poursuivie au moins 6 mois après un traitement par dexrazoxane (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Population gériatrique :
Il n'existe aucun essai clinique comparant l'efficacité ou la sécurité du dexrazoxane chez les patients gériatriques à celle des patients plus jeunes. Cependant, en général, il convient d'être prudent lors de l'administration d'un traitement chez les patients âgés en raison de leur utilisation plus importante d'autres médicaments, des taux plus élevés de maladies concomitantes et d'une éventuelle réduction de leurs fonctions hépatique, rénale ou cardiaque.

Réaction anaphylactique :
Des réactions anaphylactiques incluant angio-œdème, réactions cutanées, bronchospasme, détresse respiratoire, hypotension et perte de conscience ont été observées chez des patients traités par Cardioxane et anthracyclines (cf Effets indésirables). Les antécédents d'allergie au dexrazoxane doivent être soigneusement pris en compte avant l'administration (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Cardioxane est excrété sous forme inchangée par voie rénale, et métabolisé par la dihydropyrimidine amidohydrolase (DHPase) dans le foie et les reins en métabolites à cycles ouverts. L'administration concomitante de doxorubicine (50 à 60 mg/m^2) ou d'épirubicine (60 à 100 mg/m^2) n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de Cardioxane.
Dans les études, Cardioxane n'a pas modifié la pharmacocinétique de la doxorubicine. Des données limitées d'études cliniques suggèrent que la clairance de l'épirubicine peut être augmentée lorsque le dexrazoxane est pré-administré, cela étant survenu avec des concentrations élevées d'épirubicine (120-135 mg/m^2).
Cardioxane peut augmenter la toxicité hématologique du traitement par chimiothérapie ou radiothérapie. Une surveillance hématologique régulière est donc nécessaire, notamment au cours des deux premiers cycles du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ne pas mélanger Cardioxane avec un autre médicament lors de la perfusion.

Association contre-indiquée :
- Vaccin antiamaril (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (cf Contre-indications).

Association non recommandée :
- Autres vaccins vivants atténués : risque de maladie systémique éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser si possible un vaccin inactivé (poliomyélite).
- Phénytoïne : les agents cytotoxiques peuvent réduire l'absorption de la phénytoïne, entraînant une recrudescence des convulsions. Le dexrazoxane n'est pas recommandé en association à la phénytoïne.

Association à évaluer avec attention :
- Ciclosporine, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Les hommes et femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception efficace pendant le traitement.
La contraception chez l'homme et la femme doit être poursuivie au moins 6 mois après un traitement par Cardioxane (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du dexrazoxane chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont indiqué des effets embryotoxiques et tératogènes (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Cardioxane est utilisé avec des anthracyclines connues pour avoir des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques. Cardioxane ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas d'études animales sur le passage de la substance active et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. On ne sait pas si le dexrazoxane et/ou ses métabolites passent dans le lait maternel. En raison de la sévérité des effets indésirables potentiels chez les enfants exposés à Cardioxane, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Cardioxane (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
L'effet de Cardioxane sur la fertilité chez l'Homme n'a pas été étudié. Les données disponibles de fertilité issues d'études animales sont limitées, mais des modifications testiculaires ont été observées chez les rats et les chiens après une administration répétée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cardioxane a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être vigilants lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, s'ils ressentent une fatigue pendant le traitement par Cardioxane.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Cardioxane est administré avec une chimiothérapie par anthracyclines et, par conséquent, la contribution relative des anthracyclines et de Cardioxane dans le profil d'effets indésirables peut ne pas être claire. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions hématologiques et gastro-entérologiques, principalement une anémie, une leucopénie, des nausées, des vomissements et une stomatite, ainsi qu'une asthénie et une alopécie. Des effets myélosuppresseurs de Cardioxane peuvent être ajoutés à ceux de la chimiothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et après la mise sur le marché. En raison de la nature spontanée des cas rapportés après la mise sur le marché, certains événements sont listés avec une fréquence « indéterminée »

s'ils n'étaient pas déjà enregistrés en tant qu'effet indésirable lors des essais cliniques.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection, sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Leucémie myéloïde aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, leucopénie
Fréquent	Neutropénie, thrombopénie, neutropénie fébrile, granulopénie, aplasie médullaire fébrile, diminution du taux de leucocytes
Peu fréquent	Élévation du taux d'éosinophiles, élévation du taux de neutrophiles, élévation du taux de plaquettes, élévation du taux de leucocytes, diminution du taux de lymphocytes, diminution du taux de monocytes
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies, étourdissements, céphalées, neuropathie périphérique
Peu fréquent	Syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges, infection auriculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite
Peu fréquent	Thrombose veineuse, lymphœdème
Fréquence indéterminée	Embolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux, pharyngite, infection respiratoire
Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, stomatite
Fréquent	Diarrhée, constipation, douleur abdominale, dyspepsie
Peu fréquent	Gingivite, candidose buccale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Onychopathie, érythème
Peu fréquent	Cellulite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Mucite, pyrexie, fatigue, malaise, réaction au site d'injection (incluant douleur, œdème, sensation de brûlure, érythème, prurit, thrombose), œdème
Peu fréquent	Soif

Données cliniques :

Le tableau ci-dessus décrit les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et ayant une relation causale raisonnablement possible avec Cardioxane. Ces données sont issues d'essais cliniques chez des patients cancéreux, au cours desquels Cardioxane a été utilisé en association avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, avec dans certains cas un groupe témoin de patients recevant la chimiothérapie seule qui peut servir de référence.

Patients recevant une chimiothérapie et Cardioxane (n = 375) :

- Parmi ces patients, 76 % étaient traités pour un cancer du sein et 24 % pour des cancers avancés de diverses natures.
- Traitement par Cardioxane : une dose moyenne de 1010 mg/m² (médiane : 1000 mg/m²) en association avec la doxorubicine et une dose moyenne de 941 mg/m² (médiane : 997 mg/m²) en association avec l'épirubicine ont été utilisées.
- Chimiothérapie reçue par les patients traités pour un cancer du sein : 45 % traités avec la doxorubicine à 50 mg/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide) ; 17 % avec l'épirubicine seule ; 14 % avec l'épirubicine à 60 ou 90 mg/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide).

Patients recevant une chimiothérapie seule (n = 157) :

- Tous les patients ont été traités pour un cancer du sein.
- Chimiothérapie reçue : 43 % de l'épirubicine seule à 120 mg/m² ; 33 % de la doxorubicine à 50 mg/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide) ; 24 % de l'épirubicine à 60 ou 90 mg/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide).

Description de certains effets indésirables :

Seconds cancers primitifs :

Des cas de LMA ont été rapportés de façon peu fréquente chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, en post-commercialisation.

Profil de sécurité à la dose maximale tolérée :

La dose maximale tolérée de dexrazoxane n'a pas été spécifiquement étudiée dans la posologie typique du traitement cardioprotecteur (perfusions intraveineuses brèves toutes les 3 semaines). Dans les études de cytotoxicité du dexrazoxane, la dose maximale tolérée s'est révélée dépendante de la posologie et du schéma d'administration. Elle varie de 3750 mg/m² quand le dexrazoxane est administré par perfusions intraveineuses brèves en plusieurs doses pendant 3 jours, à 7420 mg/m² quand il est administré une fois par semaine pendant 4 semaines, la dépression médullaire et les anomalies de la fonction hépatique ayant limité la dose administrée. La dose maximale tolérée est plus faible chez le patient traité intensivement par chimiothérapie et chez le patient immunodéprimé (ex : SIDA).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés quand Cardioxane a été administré à des doses approchant la dose maximale tolérée : neutropénie, thrombopénie, nausées, vomissements, augmentation des paramètres hépatiques. D'autres effets indésirables ont été observés, tels que malaises, fébricule, augmentation de la clairance urinaire du fer et du zinc, anémie, anomalies de la coagulation, élévation transitoire de la triglycéridémie, de l'amylasémie et diminution transitoire de la calcémie.

Population pédiatrique :

L'expérience en matière de sécurité chez les enfants repose principalement sur des rapports d'études cliniques sur la leucémie aiguë lymphoblastique, le lymphome non hodgkinien, la maladie de Hodgkin et l'ostéosarcome, et des données post-AMM.

Chez les patients pédiatriques, des seconds cancers primitifs, y compris la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et le syndrome myélodysplasique (SMD), ont été signalés dans les essais cliniques à la fois dans le groupe dexrazoxane et le groupe témoin. Bien que les seconds cancers primitifs soient numériquement plus élevés dans les bras dexrazoxane, il n'y avait pas de différence statistique entre les groupes. De plus, l'effet à long terme du dexrazoxane sur les seconds cancers primitifs n'est pas connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes et symptômes éventuels de surdosage sont les suivants : leucopénie, thrombopénie, nausées, vomissements, diarrhée, réactions cutanées et alopécie. Il n'existe aucun antidote spécifique. Seul un traitement symptomatique doit être mis en œuvre.

Le suivi doit comprendre prophylaxie et traitement des infections, contrôle de l'hydratation et poursuite de la nutrition.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents de détoxication pour traitement antinéoplasique. Code ATC : V03AF02.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme exact suivant lequel le dexrazoxane exerce son effet cardioprotecteur n'a pas été complètement élucidé. Toutefois, sur la base des données disponibles, le mécanisme suivant a été suggéré. Les manifestations cardiotoxiques dose dépendantes observées au cours d'un traitement par les anthracyclines sont dues à un stress oxydatif du myocarde, organe relativement vulnérable, induit par des radicaux libres dépendants du fer produits par l'anthracycline. Le dexrazoxane, un analogue de l'EDTA (acide éthylène diamino-tétra-acétique), est hydrolysé dans les cellules du myocarde en un produit à cycles ouverts (ICRF-198). Ces deux molécules, le dexrazoxane (ICRF-187) et l'ICRF-198, sont des chélateurs des ions métalliques et il est généralement admis qu'elles exercent leur cardioprotection en piégeant les ions métalliques, empêchant ainsi le complexe nocif Fe^{3+} - anthracycline de former par oxydoréduction des radicaux réactifs.

Efficacité et sécurité cliniques :

A ce jour, les résultats d'essais cliniques indiquent que l'effet cardioprotecteur du dexrazoxane est amplifié lorsque la dose cumulative des anthracyclines est accrue.

Le dexrazoxane ne protège pas contre les effets indésirables non cardiaques induits par les anthracyclines.

La majorité des études cliniques contrôlées ont été réalisées chez des patients atteints de cancer du sein à un stade avancé et ont utilisé un rapport de doses dexrazoxane : doxorubicine de 20:1 ou 10:1. Dans deux études cliniques ayant utilisé le rapport de doses plus élevé (une sur le cancer du sein et une sur le cancer du poumon à petites cellules), un taux de mortalité plus élevé a été rapporté dans les groupes traités au dexrazoxane et à la chimiothérapie comparé à ceux traités à la chimiothérapie seule ou au placebo. Le rapport de doses a ensuite été réduit à 10:1 dans les deux études, et aucune différence significative dans la survie n'a été rapportée chez les patients traités avec le rapport de doses moins élevé. Cependant, un certain nombre d'études ayant utilisé le rapport de doses plus élevé tout du long n'ont pas rapporté de différence dans la survie.

Population pédiatrique :

Il existe peu de données sur l'efficacité chez les enfants. Les données proviennent principalement des études COG (Children's Oncology Group) publiées dans BL Asselin et al., J. Clin. Oncol. 2016 and CL Schwartz et al Pediatr.Blood Cancer 2016.

L'étude P9404 (BL Asselin et al : J. Clin. Oncol. 2016) a évalué l'efficacité de la cardioprotection et la sécurité du dexrazoxane ajouté à la chimiothérapie qui comprenait une dose cumulative de 360 mg/m² de doxorubicine pour traiter les enfants et les adolescents atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs T (LAL-T) ou de lymphome lymphoblastique non hodgkinien (L-LNH) nouvellement diagnostiqués. Entre juin 1996 et septembre 2001, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement de doxorubicine avec (n = 273) ou sans (n = 264) dexrazoxane (rapport dexrazoxane:doxorubicine 10:1). Le dexrazoxane a été administré sous forme de bolus immédiatement avant chaque dose de doxorubicine. Les effets cardiaques ont été évalués par des mesures échocardiographiques de la fonction et de la structure du ventricule gauche.

Les caractéristiques à l'inclusion de la population totale de l'étude étaient les suivantes : âge médian au diagnostic 9,2 ans, sexe masculin (75,8 %), blanc (66 %), L-LNH (67 %). Le traitement utilisé a été modifié à partir du protocole d'étude DFCI ALL-87-01 avec ou sans dose élevée de méthotrexate et tous les patients ont reçu un rayonnement crânien.

L'insuffisance cardiaque n'a pas été signalée chez les patients à aucun moment pendant le traitement ou le suivi. Parmi les cinq patients chez qui une toxicité cardiaque de grade 3 ou 4 a été observée pendant la thérapie : deux présentaient des arythmies (n = 1 dans le groupe dexrazoxane) et trois présentaient une diminution de la fraction de raccourcissement du VG (tous se trouvaient dans le groupe sans dexrazoxane). Tous les cinq ont reçu une dose élevée de méthotrexate et ont souffert d'une infection grave lors de la survenue de la toxicité cardiaque. Tous les patients se sont rétablis et ont terminé la chimiothérapie, y compris la doxorubicine. Les taux de cTnT à l'inclusion et pendant le traitement étaient disponibles pour 160 patients. La probabilité d'avoir un taux élevé de cTnT était plus faible dans le groupe dexrazoxane (odds ratio, 0,23 ; IC à 95 %, 0,05 à 1,11 ; p = 0,067).

A l'inclusion, les scores z moyens pour la fraction de raccourcissement du VG et le rapport épaisseur/dimension du VG étaient similaires entre les groupes de traitement. Le score z moyen pour l'épaisseur de la paroi du VG à l'inclusion dans le groupe traité au dexrazoxane était significativement plus faible que dans le groupe sans dexrazoxane. L'épaisseur de la paroi du VG était pire après le traitement dans le groupe de traitement sans dexrazoxane que dans le groupe traité par dexrazoxane. Après le traitement par doxorubicine, les scores z moyens étaient inférieurs aux normes prévues pour ce groupe d'âge pour tous les enfants, mais n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Le score moyen était toujours plus proche de la normale pour le groupe dexrazoxane. Les scores z moyens pour la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, l'épaisseur de la paroi du VG et le rapport épaisseur/dimension du VG à trois ans chez les enfants traités au dexrazoxane n'étaient pas significativement différents de ceux des enfants sains ; alors que dans le groupe sans dexrazoxane, ces scores z sont tous restés significativement réduits par rapport aux enfants en bonne santé. Les scores z moyens de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, de l'épaisseur de paroi, et du rapport épaisseur/dimension mesurés 3 ans après le diagnostic étaient pires dans le groupe de doxorubicine seul (n = 55 par groupe, P ⩽ 0,01 pour toutes les comparaisons).

La survie sans événement de 5 ans (avec erreur type) n'a pas varié entre les groupes : 76,7 % (2,7 %) pour le groupe dexrazoxane versus 76,0 % (2,7 %) pour le groupe doxorubicine seulement (p = 0,9) (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Les fréquences de toxicité hématologique sévère de grade 3 ou 4, d'infection, d'événements affectant le système nerveux central, et de décès toxiques étaient similaires dans les deux groupes.

Dans une étude non randomisée (P9754, CL Schwartz et al Pediatr. Blood Cancer 2016) chez des patients atteints d'ostéosarcome non métastatique (âge médian 13 ans, 3-30 ans) où tous les patients recevant de la doxorubicine (450-600 mg/m²) ont également reçu du dexrazoxane (rapport dexrazoxane : doxorubicine 10:1) (242 patients exposés à au moins 450 mg/m² de doxorubicine et 101 exposés à 600 mg/m²), une dysfonction ventriculaire gauche de grade 1 ou 2 s'est produite chez cinq patients et était transitoire chez au moins quatre d'entre eux. Chez deux de ces patients, la doxorubicine a ensuite été interrompue ultérieurement. Aucune cardiomyopathie de grade 3, 4 ou 5 (dysfonction ventriculaire) n'a été observée. Un patient supplémentaire présentait une élévation du cTnT sérique de grade 3 avec 600 mg/m² de doxorubicine sans dysfonctionnement myocardique documenté. Les valeurs de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche de 104 patients évaluables ont été converties en scores z (FSZ) pour examiner le changement de la fonction cardiaque depuis l'inclusion. On a constaté que le FSZ a diminué d'une manière statistiquement significative avec l'augmentation du temps, avec ce changement étant -0,017 ± 0,009 d'une unité standardisée (score z de 1) par semaine (variation annuelle estimée de 0,9 unité FSZ). L'attribution à la thérapie standard (450 mg/m² de doxorubicine) ou à l'intensification (600 mg/m² de doxorubicine) était sans rapport avec le changement de FSZ. En ce qui concerne la cardiotoxicité clinique, les mesures des biomarqueurs et l'analyse du FSZ, le risque de cardiomyopathie aiguë était faible compte tenu des doses cumulées de 450 mg/m² à 600 mg/m² de doxorubicine (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse à des patients atteints de cancer, la cinétique sérique du dexrazoxane suit un modèle ouvert bicompartimental avec une élimination de premier ordre. Après une perfusion de 12 à 15 minutes de 1000 mg/kg, la concentration plasmatique du dexrazoxane atteint un maximum d'environ 80 µg/ml avec une aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) de 130 ± 27 mg.h/l. Elle diminue par la suite avec une demi-vie moyenne de 2,2 heures ± 0,42 heure. La clairance corporelle totale du dexrazoxane chez l'adulte est estimée à 14,4 ± 2,8 l/h.

Distribution :

Le volume apparent de distribution est de 44,0 ± 3,9 litres, ce qui suggère que le dexrazoxane se distribue en majorité dans tout le corps. La liaison du dexrazoxane aux protéines plasmatiques est extrêmement faible (< 2 %) et le dexrazoxane ne pénètre pas dans le liquide céphalorachidien à une concentration cliniquement significative.

Biotransformation et métabolisme :

Cardioxane et ses métabolites ont été détectés dans le plasma et les urines chez l'animal et chez l'homme.

Élimination :

L'excrétion urinaire joue un rôle important dans l'élimination du dexrazoxane. L'excrétion urinaire totale du dexrazoxane non métabolisé est de l'ordre de 40 %.

Populations particulières :

Patients pédiatriques :

Les données pharmacocinétiques très limitées chez les enfants suggèrent que, bien que les valeurs absolues de clairance soient plus élevées, les valeurs normalisées pour la surface corporelle ne sont pas significativement différentes de celles des adultes.

Patients gériatriques :

Aucune étude sur le dexrazoxane n'a été menée chez les patients âgés. La clairance du principe actif peut être diminuée chez le patient âgé et chez le patient présentant une clairance de la créatinine basse.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été menée chez les insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale :

Par rapport aux sujets normaux (clairance de la créatinine (ClCr) > 80 ml/min), l'exposition était 2 fois supérieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) à sévère (ClCr < 30 ml/min). Une modélisation suggère qu'une exposition équivalente (ASC_{0-inf}) pourrait être atteinte si la posologie était réduite de 50 % chez les sujets avec une ClCr inférieure à 40 ml/min par rapport aux sujets témoins (ClCr > 80 ml/min).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité d'une administration répétée :

Lors de l'administration répétée de dexrazoxane au cours d'études précliniques, les principales cibles identifiées sont les organes où la division cellulaire est rapide : moelle osseuse, tissu lymphoïde, testicules et muqueuse gastro-intestinale. L'administration de dexrazoxane a été associée à une atrophie des testicules chez le rat à partir de doses intraveineuses de 25 mg/kg et à une dose de 20 mg/kg/semaine chez les chiens.

La sévérité de la toxicité tissulaire induite dépend du schéma posologique de Cardioxane. Une dose élevée unique est mieux tolérée que la même dose administrée en plusieurs fois dans une journée.

Mutagénicité :

Il a été démontré que le dexrazoxane présentait une activité mutagène et génotoxique dans des études *in vivo* et *in vitro*.

Carcinogénicité :

Le potentiel carcinogène du dexrazoxane n'a pas été étudié. Toutefois, une administration prolongée de doses élevées de razoxane, mélange racémique dont

le dexrazoxane est l'énantiomère S (+), a été associée au développement de néoplasmes hématopoiétiques chez les souris femelles, des néoplasmes lymphocytiques chez les souris femelles et des adénocarcinomes chez les rats femelles.

Toxicité sur la reproduction-tératogénicité :
Les données disponibles de fertilité issues des études animales disponibles sont limitées, mais des modifications testiculaires ont été observées chez les rats et les chiens après une administration répétée. Les études de reproduction chez l'animal ont révélé que le razoxane est embryotoxique chez la souris, le rat et le lapin, et tératogène chez le rat et la souris (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Après reconstitution et dilution :
La stabilité physicochimique de Cardioxane reconstitué et dilué est de 4 heures à + 25 °C.
D'un point de vue microbiologique, Cardioxane reconstitué et dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation et les conditions précédant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Recommandations pour une manipulation sûre :
Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales ou agréées relatives à la manipulation d'agents cytotoxiques lorsqu'ils utilisent Cardioxane. La reconstitution doit toujours être effectuée dans une zone dédiée aux agents cytotoxiques par un personnel formé. Les femmes enceintes faisant partie du personnel ne doivent pas manipuler la préparation.
Le port de gants et d'autres vêtements de protection est recommandé pour éviter tout contact avec la peau. Des réactions cutanées ont été rapportées après contact avec Cardioxane. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et soigneusement à l'eau.

Préparation pour administration intraveineuse :
Reconstitution de Cardioxane :
La poudre de chaque flacon doit être reconstituée avec 25 ml d'eau pour préparations injectables. Agiter délicatement. La dissolution s'effectue en quelques minutes. Le pH de la solution ainsi obtenue est voisin de 1,6. Cette solution doit être diluée avant d'être administrée au patient.
Dilution de Cardioxane :
- Pour éviter le risque de thrombophlébite au niveau du site d'injection, Cardioxane ne doit pas être perfusé sans avoir été dilué avec l'une des solutions mentionnées dans le tableau ci-dessous. Utiliser de préférence des solutions présentant un pH élevé. Le volume final est proportionnel au nombre de flacons de Cardioxane utilisés et au volume de la solution de perfusion utilisée pour la dilution, ce volume pouvant varier de 25 ml à 100 ml par flacon.
- Le tableau ci-dessous récapitule le volume final après reconstitution et dilution d'un flacon et de quatre flacons de Cardioxane, ainsi que le pH approximatif obtenu en fonction des solutions de perfusion utilisées. Les volumes minimum et maximum de solution de perfusion à utiliser par flacon sont également présentés ci-dessous :

Solutions de dilution	Volume de dilution par flacon de Cardioxane reconstitué	Volume final pour 1 flacon	Volume final pour 4 flacons	pH (approximatif)
Ringer lactate	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,2 3,3
Lactate de sodium 0,16 M *	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,9 4,2

* Le lactate de sodium à 11,2 % doit être dilué 6 fois pour obtenir une concentration de 0,16 M.

- L'utilisation d'un grand volume de dilution est généralement recommandée (au maximum 100 ml de solution pour perfusion pour 25 ml de Cardioxane reconstitué), pour augmenter le pH de la solution. De plus petits volumes de dilution (au minimum 25 ml de solution pour perfusion pour 25 ml de Cardioxane reconstitué) peuvent être utilisés en cas de besoin, en fonction de l'état hémodynamique du patient.
- Cardioxane est à usage unique. Le produit reconstitué puis dilué doit être utilisé immédiatement ou dans les 4 heures suivant la dilution s'il est conservé entre + 2 °C et + 8 °C.
- Les produits destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel préalable afin de détecter d'éventuelles particules, chaque fois que la nature de la solution ou du contenant le permet. Immédiatement après la reconstitution, Cardioxane est normalement une solution incolore à jaune mais certaines variations de couleur peuvent être observées dans le temps, ce qui ne signifie pas que le produit a perdu de son activité s'il a été conservé selon les recommandations décrites ci-dessus. Toutefois, il est recommandé d'éliminer le produit s'il n'est pas incolore à jaune immédiatement après sa reconstitution.

Élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Prendre les dispositions et les précautions nécessaires pour éliminer les objets utilisés pour reconstituer et diluer Cardioxane.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400955908395 (1995, RCP rév 06.09.17).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891790290 (flacon) : 104,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Clinigen Healthcare Ltd, Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton-On-Trent, Staffordshire, DE14 2WW (UK) .
Exploitant :

Laboratoire NOVEX PHARMA
151-161, boulevard Victor-Hugo
93588 Saint-Ouen cdx
E-mail : Lnp.information@quintilesims.com

CARMYNE ®
indigotine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable IV à 40 mg/5 mL : Ampoules de 5 mL, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*
Indigotine (carmin d'indigo) .... 40 mg
Excipient : eau pour préparations injectables.
pH : 3,0 à 5,9.
Osmolarité : 0,05 osmole/L.

DC INDICATIONS
Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Carmyne est indiqué dans la détection peropératoire des complications urétérales suspectées au cours de la chirurgie abdomino-pelvienne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Ce médicament est à injecter par voie intraveineuse. La posologie initiale recommandée est de 1 ampoule de 5 mL en injection intraveineuse lente.
Une seconde ampoule peut être administrée 20 à 30 minutes après la première injection, si nécessaire.
Chez les enfants :
L'efficacité et la sécurité de Carmyne chez les enfants n'a pas été établie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les insuffisants rénaux :
Chez les patients ayant une clairance de la créatinine ⩾ 10 mL/min, Carmyne peut être administré.
Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 10 mL/min, Carmyne ne doit pas être utilisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Chez les insuffisants hépatiques :
L'excrétion de Carmyne est essentiellement rénale. Bien qu'il n'existe pas de données chez les patients insuffisants hépatiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Injection intraveineuse lente sous surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.
Précaution à prendre avant d'administrer ce médicament :
Carmyne étant d'une couleur bleue intense, l'utilisation d'un filtre est recommandée au moment de l'administration par voie intraveineuse (par exemple un filtre de 0,45 µm, d'une surface de filtration d'au moins 2,8 cm^2, en membrane hydrophile polyéthersulfone).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou aux colorants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'indigotine (carmin d'indigo) peut entraîner une élévation transitoire de la pression artérielle et une bradycardie réactionnelle, en particulier chez les patients sous anesthésie générale ou sous rachi-anesthésie. De rares réactions de type idiosyncrasique avec bradycardie et hypotension ont également été rapportées. Il est donc nécessaire de surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle au moment et dans les minutes suivant l'injection.
L'administration intraveineuse doit être interrompue en cas de survenue des symptômes suivants : bradycardie, tachycardie, hypotension, hypertension, survenue d'un rash ou érythème cutané, symptômes respiratoires à type de dyspnée ou de bronchospasme.
L'efficacité et la sécurité de Carmyne chez les enfants n'a pas été établie.
Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 10 mL/min, le délai d'apparition de l'indigotine (carmin d'indigo) dans les urines peut être retardé de plusieurs minutes. Carmyne ne doit donc pas être utilisé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 10 mL/min.
L'indigotine (carmin d'indigo) peut interférer avec les méthodes oximétriques au pouls.
Une coloration des urines peut être observée après administration de l'indigotine (carmin d'indigo).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'indigotine (carmin d'indigo) doit être utilisée avec précaution en cas :
- de prise concomitante de médicaments bradycardisants ;
- de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque ;
- d'une hypertension artérielle ;
- d'une fréquence cardiaque basse ;
- de troubles coronariens en raison de son effet vasoconstricteur périphérique.

L'utilisation de l'indigotine (carmin d'indigo) doit être évitée chez les patients présentant :
- une insuffisance cardiaque non équilibrée ;
- des antécédents de manifestations allergiques ;
- une instabilité hémodynamique.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas ou peu de donnée sur l'utilisation de l'indigotine (carmin d'indigo) chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Carmyne n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
Le passage de l'indigotine (carmin d'indigo) ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu.
Il devra être décidé soit d'arrêter l'allaitement, soit de ne pas administrer l'indigotine (carmin d'indigo) en tenant compte de l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant et l'intérêt du traitement pour la mère.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquents de l'indigotine (carmin d'indigo) sont essentiellement liés à son activité alpha-adrénergique et sont d'ordre cardiovasculaire.
D'autres effets à type de réactions idiosyncrasiques comme des modifications de la pression artérielle ou du rythme cardiaque ou des réactions anaphylactoïdes ont également été décrits. Les effets indésirables graves de l'indigotine (carmin d'indigo) sont très rares.
Affections cardiaques :
- Très fréquent : hypertension transitoire, bradycardie.
- Très rare : tachycardie, hypotension, bloc auriculo-ventriculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : dyspnée, hyperréactivité bronchique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rare : rash et érythème cutané, coloration des téguments.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions anaphylactoïdes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la littérature pour des doses allant jusqu'à 80 mg d'indigotine (carmin d'indigo) administrée par voie intraveineuse.
Symptômes :
Un surdosage pourrait provoquer une crise hypertensive et une bradycardie sévère.
Traitement :
En cas de surdosage, un traitement par vasodilatateur périphérique peut être envisagé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Agent de diagnostic (code ATC : V04CH02).
L'indigotine (carmin d'indigo) est un médicament colorant, utilisé en clinique à visée diagnostique. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, il provoque une coloration bleu foncé des urines dans un délai de 5 à 15 minutes suivant l'injection. Cette coloration intense permet de détecter d'éventuelles lésions du tractus urinaire.
Aucune étude clinique n'a été réalisée. Cependant une méta-analyse d'études publiées a permis d'évaluer les performances diagnostiques de l'indigotine (carmin d'indigo) dans la détection des lésions urétérales au cours de la chirurgie abdomino-pelvienne. Cette méta-analyse a montré que la sensibilité et la spécificité du test à l'indigotine (carmin d'indigo) étaient élevées (respectivement 96 % et 100 %) de même que son impact sur le processus diagnostique (valeur prédictive positive de 86 % et valeur prédictive négative de 99,9 % dans une population avec une incidence de lésions urétérales de 2,5 %).
L'indigotine (carmin d'indigo) possède des propriétés alpha-adrénergiques se traduisant par une augmentation des résistances vasculaires périphériques entraînant une augmentation modérée et transitoire de la pression artérielle ainsi qu'une baisse modérée et probablement réactionnelle de la fréquence cardiaque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les données pharmacocinétiques sont rares. L'indigotine (carmin d'indigo) a une demi-vie plasmatique de 4,5 minutes. L'indigotine (carmin d'indigo) est en grande partie liée aux protéines plasmatiques. Elle est rapidement éliminée du compartiment plasmatique et elle est facilement et largement éliminée par le rein. Une faible partie est excrétée dans la bile.
En cas d'altération de la fonction rénale, le délai moyen d'excrétion peut être prolongé de plusieurs minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des données de toxicité aiguë sont disponibles chez le rat et la souris avec l'indigotine (carmin d'indigo). Chez le rat, la DL50 (dose unique létale moyenne) est de 93 mg/kg par voie intraveineuse alors que chez la souris la DL50 est de 405 mg/kg par voie sous-cutanée.
Aucune étude de carcinogénicité par voie intraveineuse n'a été réalisée avec l'indigotine (carmin d'indigo). Cependant, des études à long terme chez le rat (voie orale) et chez la souris (voie sous-cutanée) n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène.
Les études menées chez le rat et le lapin par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses d'indigotine (carmin d'indigo) allant jusqu'à 250 mg/kg/jour. Cependant, la biodisponibilité orale est d'environ 3 %.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Avant ouverture : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture de l'ampoule : Ce médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400927516733 (2013, RCP rév 21.08.15).
Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

CARTÉOL ®
cartéolol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 1 % et à 2 % : Flacons compte-gouttes de 3 ml.

COMPOSITION

	p flacon à 1 %	à 2 %
Cartéolol (DCI) chlorhydrate ...	30 mg	60 mg

Excipients (communs) : chlorure de benzalkonium (solution à 50 %), phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (5 mg/100 ml).

DC INDICATIONS
- Hypertonie intraoculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Chez l'adulte :
La dose recommandée est de 1 goutte 2 fois par jour (matin et soir) dans l'œil malade. Le collyre est disponible sous deux dosages 1 % et 2 %.
Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de cartéolol en collyre au plus faible dosage, 2 fois par jour (matin et soir).
En cas d'efficacité insuffisante (voir ci-dessous), passer à un collyre plus concentré.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique.
- Pour administrer le traitement, instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas, fermer l'œil quelques secondes.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
- Refermer le flacon après chaque utilisation.

Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de cartéolol en collyre peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.
L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, asso-

cier le cartéolol en collyre à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).
En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les instillations de chacun des collyres doivent être espacées d'au moins quinze minutes.
Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par le cartéolol collyre requiert parfois quelques semaines ; aussi, l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intraoculaire et un examen de la cornée en début de traitement et, en conséquence, régulièrement après une période de traitement d'environ 4 semaines.

Substitution d'un traitement antérieur :
Quand le cartéolol en collyre doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce dernier collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et le cartéolol en collyre doit être administré le lendemain à raison d'une goutte dans l'œil malade 2 fois par jour.
En cas d'efficacité insuffisante, on utilisera un collyre plus concentré.
Si le cartéolol en collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.
En cas de substitution de collyres myotiques par le cartéolol en collyre, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.
La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intraoculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique, notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Insuffisance cardiaque.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires de second et troisième degrés non contrôlés par pacemaker.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie sinusale.
- Phéochromocytome non traité.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Oculaires :
- Autres agents bloquants bêta-adrénergiques :
  L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de bêta-bloquant topique à des patients recevant déjà un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée (cf Interactions).
- Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.
  En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le cartéolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.
- Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex : timolol, acétazolamide).
- Porteurs de lentilles de contact :
  Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants.
  Le conservateur utilisé dans ce collyre, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire ; il peut se déposer sur les lentilles de contact souples et en altérer la couleur ; par conséquent, ce collyre ne doit pas être utilisé en présence de lentilles souples.
  Les lentilles doivent être retirées avant l'instillation des gouttes et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après utilisation de ce collyre.
- Une diminution de la sensibilité au cartéolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.

Maladies cornéennes :
Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Générales :
Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le chlorhydrate de cartéolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le chlorhydrate de cartéolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bépridil, vérapamil, diltiazem) et des bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (cf Interactions).

Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Arrêt du traitement :
Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêta-bloquant par voie générale, en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.
La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines.

Troubles cardiaques :
Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension, le traitement par bêta-bloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.
En raison de leur effet dromotope négatif, les bêta-bloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré.

Bradycardie :
Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Troubles vasculaires :
Les patients présentant des troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires :
Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques.
Cartéol doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque.

Hypoglycémie/Diabète :
Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Phéochromocytome :
L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêta-bloquant est co-administré avec un bêta-bloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquant, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques/anaphylactiques :
Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients présentant un antécédent d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une gamme d'allergènes pourraient être plus réactifs à une stimulation répétée avec ce type d'allergènes. Chez les patients susceptibles de présenter une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit son origine, en particulier la floctafénine, les produits de contraste iodés, lors de l'utilisation de produits anesthésiques ou au cours des traitements de désensibilisation, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par adrénaline (épinéphrine) aux doses usuelles.

Anesthésie chirurgicale :
Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline (épinéphrine). L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit le chlorhydrate de cartéolol.
- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins.
- L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Thyrotoxicose :
Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes d'hyperthyroïdie et en particulier les signes cardiovasculaires.

INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec du chlorhydrate de cartéolol.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Collyres en solution :
Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.
Ainsi, une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline.

Autres médicaments :
Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.
Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut potentiellement être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques oraux, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine.

Déconseillées :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : risque de majoration des effets indésirables des bêta-bloquants, avec notamment un risque important de bradycardie.
- Fingolimod : potentialisation de la bradycardie qui pourrait avoir une issue fatale. Les bêta-bloquants sont particulièrement à risque de par leur prévention des mécanismes de compensation adrénergique. Une telle association doit être réalisée sous surveillance clinique et ECG en continu pendant 24 heures après la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Anticholinestérasiques (donézépil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium) : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- Une potentialisation des effets systémiques bêta-bloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêta-bloquant ont été rapportées lors de la co-administration d'un collyre bêta-bloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêta-bloquant par la quinidine (décrit pour le timolol).
- Lidocaïne : lors de son administration par voie intraveineuse, une augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne (due à la diminution de la clairance hépatique) peut entraîner la survenue d'effets indésirables cardiaques et neurologiques. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après l'arrêt de l'association. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alpha-méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants, glinides : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêta-bloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, sultopride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol) ; autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

A prendre en compte :
- AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Alpha-bloquant à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Dipyridamole : par voie intraveineuse, majoration de l'effet hypotenseur.
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), antipsychotiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Méfloquine, pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale, mais néanmoins réel.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de chlorhydrate de cartéolol chez la femme enceinte.
Le chlorhydrate de cartéolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants avaient été administrés jusqu'à l'accouchement. Si Cartéol est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de sa vie.

ALLAITEMENT :
Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de chlorhydrate de cartéolol contenues dans le collyre, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à provoquer les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation de Cartéol. Dans ce cas, il est conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines jusqu'au retour de la vision normale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, ce collyre bêta-bloquant en solution est absorbé dans la circulation systémique et peut donc induire des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie systémique. L'incidence des effets indésirables médicamenteux systémiques est plus faible après administration ophtalmique qu'après administration systémique. Les effets indésirables mentionnés incluent ceux observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la solution de cartéolol en collyre soit pendant les essais cliniques soit après commercialisation.
Les effets indésirables sont classifiés en fonction de leur fréquence, de la manière suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 / < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 / < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 / < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Des effets secondaires supplémentaires ont été obser-

vés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et peuvent se manifester avec Cartéol.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions allergiques systémiques y compris angiœdème, urticaire, éruption localisée et généralisée, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : vertige.
- Fréquence indéterminée : syncope, accident cérébrovasculaire, ischémie cérébrale, aggravation des signes de myasthénie, paresthésie et céphalée.

Affections oculaires :

- Fréquent : signes et symptômes d'une irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite.
- Fréquence indéterminée : blépharite, vision trouble et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, œil sec, érosion cornéenne, ptosis, diplopie. Modification réfractive (due à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas).

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc atrioventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, claudication.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dysgueusie.
- Fréquence indéterminée : nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis, éruptions cutanées.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

- Peu fréquent : myalgie, crampes musculaires.
- Fréquence indéterminée : lupus érythémateux systémique.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquence indéterminée : dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido, impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquence indéterminée : asthénie/fatigue.

Investigations :

- Rare : apparition d'anticorps antinucléaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. L'expérience de surdosage par voie oculaire est limitée.

En cas de surdosage accidentel par voie oculaire, lavez les yeux avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

En cas de prise orale accidentelle ou de mésusage, les symptômes et la conduite à tenir sont calqués sur ceux d'un surdosage en bêta-bloquant par voie générale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux bêta-bloquant (S : organe sensoriel), code ATC : S01ED05.

Sur le plan général :

Le cartéolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- bêta-bloquant non cardiosélectif ;
- pouvoir agoniste partiel [activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) modérée] ;
- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :

Le chlorhydrate de cartéolol en collyre abaisse la tension intraoculaire, associée ou non à un glaucome.

Il réduit l'hypertonie intraoculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse. Son activité se manifeste quelque 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures.

Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an ; comme pour tous les bêta-bloquants, une diminution de la sensibilité au chlorhydrate de cartéolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.

Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation. On n'observe donc pas de spasme de l'accommodation, ni de modification de l'acuité visuelle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comme les autres collyres bêta-bloquants, le cartéolol contenu dans Cartéol peut passer dans la circulation générale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Durée de conservation après ouverture : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934380792 (1985, RCP rév 26.01.17) fl 1 %.
3400934380914 (1985, RCP rév 26.01.17) fl 2 %.

Mis sur le marché en 1985.

Prix : 3,60 € (flacon de 3 ml à 1 %).
3,90 € (flacon de 3 ml à 2 %).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

CARTÉOL LP ®

cartéolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à libération prolongée (limpide ; légèrement brun-jaune) *à 1 % et à 2 % :* Flacons compte-gouttes de 3 ml.

Collyre en solution (limpide ; légèrement brun-jaune) *à libération prolongée à 1 % et à 2 % :* Récipients unidoses de 0,2 ml, boîtes de 30.

COMPOSITION

Par flacon :

Cartéolol (DCI) chlorhydrate	30 mg
ou	60 mg

Par unidose :

Cartéolol (DCI) chlorhydrate	2 mg
ou	4 mg

Excipients (communs) : acide alginique (E400), phosphate monosodique dihydraté (E339), phosphate disodique dodécahydraté (E339), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée. *Conservateur* (flacons) : solution de chlorure de benzalkonium (0,3 mg/flacon).

Le pH entre 6 et 7 pour les flacons, et pH = 6,8 pour les unidoses, est compatible avec le pH des larmes.

Excipient à effet notoire (collyre en flacon) : solution de chlorure de benzalkonium (10 mg/100 mL).

DC INDICATIONS

- Hypertonie intraoculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie ophtalmique.

Le collyre est disponible sous deux dosages : 1 % et 2 %.

Instiller une goutte de Cartéol LP dans l'œil malade, une fois par jour, le matin.

- Pour administrer le traitement, instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas, fermer l'œil quelques secondes.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
- Flacon : reboucher le flacon après chaque utilisation.
- Unidoses : jeter le récipient unidose immédiatement après utilisation. La quantité de collyre contenue dans une unidose est suffisante pour le traitement des deux yeux.

Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de Cartéol LP au plus faible dosage.

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par le cartéolol en collyre requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intraoculaire et un examen de la cornée en début de traitement et, en conséquence, régulièrement après une période de traitement d'environ 4 semaines.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer le cartéolol en collyre à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).

Les collyres concomitants doivent être administrés au moins 15 minutes avant Cartéol LP.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.

Substitution d'un traitement antérieur :

Quand le cartéolol en collyre LP doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce dernier collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et le cartéolol en collyre LP doit être administré le lendemain à raison d'une goutte dans l'œil malade une fois par jour.

Si le cartéolol en collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

En cas de substitution de collyres myotiques par le cartéolol en collyre, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.

La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intraoculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

Population pédiatrique :

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez l'enfant et l'adolescent avec ce collyre. En conséquence, l'utilisation de ce collyre n'est pas recommandée chez ce groupe de patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêtabloquants administrés par voie générale bien que les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique, notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Insuffisance cardiaque.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires de deuxième et troisième degrés non contrôlés par pacemaker.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie sinusale.
- Phéochromocytome non traité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Oculaires :

- Autres agents bêtabloquants : l'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de bêtabloquant topique à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée (cf Interactions).
- Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le cartéol n'ayant pas ou peu d'effets sur la pupille.
- Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (exemple : timolol, acétazolamide).
- Porteurs de lentilles de contact :
  Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêtabloquants.
  Flacons : le conservateur utilisé dans ce collyre, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire ; il peut se déposer sur les lentilles de contact souples et en altérer la couleur ; par conséquent, ce collyre ne doit pas être utilisé en présence de lentilles souples. Les lentilles doivent être retirées avant l'instillation des gouttes et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après utilisation de ce collyre.
- Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.

Maladies cornéennes :

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Générales :

Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le chlorhydrate de cartéolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le chlorhydrate de cartéolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bépridil, vérapamil, diltiazem) et des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (cf Interactions).

- Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Arrêt du traitement : ne jamais interrompre brutalement un traitement bêtabloquant par voie générale, en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines.
- Troubles cardiaques :
  Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension, le traitement par bêtabloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.
  En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculoventriculaire de premier degré.
- Bradycardie : si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50 à 55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Troubles vasculaires : les patients présentant des troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.
- Troubles respiratoires :
  Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.
  Cartéol LP doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque.
- Hypoglycémie/Diabète : les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable, dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.
- Phéochromocytome : l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
- Sujet âgé, insuffisant rénal et/ou hépatique : chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est coadministré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.
- Psoriasis : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques/anaphylactiques : lors de la prise de bêta-bloquants, les patients présentant un antécédent d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une gamme d'allergènes pourraient être plus réactifs à une stimulation répétée avec ce type d'allergènes. Chez les patients susceptibles de présenter une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit son origine, en particulier la floctafénine, les produits de contraste iodés, lors de l'utilisation de produits anesthésiques ou au cours des traitements de désensibilisation, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par adrénaline (épinéphrine) aux doses usuelles.
- Anesthésie chirurgicale : les bêtabloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline (épinéphrine). L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit le chlorhydrate de cartéolol.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins ;
  - l'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- Thyrotoxicose : les bêtabloquants peuvent masquer certains signes d'hyperthyroïdie, en particulier les signes cardiovasculaires.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec du chlorhydrate de cartéolol.

Collyres en solution :

Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêtabloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

Ainsi, une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline.

Autres médicaments :

Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans

la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale.
Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut potentiellement être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêtabloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques oraux, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine.
Déconseillées :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants, avec notamment un risque important de bradycardie.
- Fingolimod : potentialisation de la bradycardie qui pourrait avoir une issue fatale. Les bêtabloquants sont particulièrement à risque de par leur prévention des mécanismes de compensation adrénergiques. Une telle association doit être réalisée sous surveillance clinique et ECG en continu pendant 24 heures après la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Anticholinestérasiques : donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- Quinidine : une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportées lors de la co-administration d'un collyre bêtabloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol).
- Lidocaïne : lors de son administration par voie intraveineuse, une augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne (due à la diminution de la clairance hépatique) peut entraîner la survenue d'effets indésirables cardiaques et neurologiques. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après l'arrêt de l'association. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilmenidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants, glinides : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine) ; benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, sultopride) ; butyrophénones (dropéridol, halopéridol) ; autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

A prendre en compte :
- AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Alphabloquant à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Dipyridamole : par voie intraveineuse, majoration de l'effet hypotenseur.
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), antipsychotiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Méfloquine, pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Le passage systémique des bêtabloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie générale mais néanmoins réel.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du chlorhydrate de cartéolol chez la femme enceinte.
Le chlorhydrate de cartéolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants avaient été administrés jusqu'à l'accouchement. Si Cartéol LP est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de sa vie.
ALLAITEMENT :
Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de chlorhydrate de cartéolol contenues dans le collyre, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à provoquer les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Ce collyre présente des effets indésirables (en particulier troubles de la vision) qui peuvent compromettre l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, ce collyre bêta-bloquant en solution est absorbé dans la circulation systémique et peut donc induire des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants administrés par voie systémique. L'incidence des effets indésirables médicamenteux systémiques est plus faible après administration ophtalmique qu'après administration systémique. Les effets indésirables mentionnés incluent ceux observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la solution de cartéolol en collyre soit pendant les essais cliniques soit après commercialisation.
Les effets indésirables sont classifiés en fonction de leur fréquence, de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100/< 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000/< 1/100), rare (⩾ 1/10 000/< 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Des effets secondaires supplémentaires ont été observés avec les bêtabloquants ophtalmiques et peuvent se manifester avec Cartéol LP.
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions allergiques systémiques, y compris angiœdème, urticaire, éruption localisée et généralisée, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : vertige.
- Fréquence indéterminée : syncope, accident cérébrovasculaire, ischémie cérébrale, aggravation des signes de myasthénie, paresthésie, et céphalée.

Affections oculaires :
- Fréquent : signes et symptômes d'une irritation oculaire (par exemple : brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite.
- Fréquence indéterminée : blépharite, vision trouble et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, œil sec, érosion cornéenne, ptosis, diplopie. Modification réfractive (due à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas).
- Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc atrioventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, claudication.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : dysgueusie.
- Fréquence indéterminée : nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis, éruptions cutanées.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Peu fréquent : myalgie, crampes musculaires.
- Fréquence indéterminée : lupus érythémateux systémique.

Affections des organes de reproduction et des seins :
- Fréquence indéterminée : dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido, impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : asthénie/fatigue.

Investigations :
- Rare : apparition d'anticorps antinucléaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. L'expérience de surdosage par voie oculaire est limitée. En cas de surdosage accidentel par voie oculaire, laver les yeux avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
En cas de prise orale accidentelle ou de mésusage, les symptômes et la conduite à tenir sont calqués sur ceux d'un surdosage en bêtabloquant par voie générale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Agent anti-glaucomateux bêtabloquant (S : organe sensoriel), code ATC : S01ED05.
Sur le plan général :
Le cartéolol est un bêtabloquant non cardiosélectif, avec un pouvoir agoniste partiel [activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) modérée] et un effet stabilisant de membrane non significatif (anesthésique local ou quinidine-like).
Sur le plan oculaire :
- Le chlorhydrate de cartéolol en collyre abaisse la tension intraoculaire, associée ou non à un glaucome, en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse.
- Son activité se manifeste habituellement environ 30 minutes après instillation, atteint son maximum en 2 à 4 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
- Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an. Une diminution de la sensibilité au chlorhydrate de cartéolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.
- Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.
- L'excipient de Cartéol LP contient un polymère hydrosoluble (acide alginique) qui possède des propriétés physiques (telles que bio-adhésivité, interactions ioniques) permettant de diminuer la fréquence des instillations journalières à une seule instillation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les concentrations plasmatiques moyennes observées après 2 mois d'instillations répétées de Cartéol LP 2 % chez les patients glaucomateux sont inférieures avec la formulation à libération prolongée administrée une fois par jour (Cmax = 1,72 ng/ml) qu'avec la formulation classique administrée deux fois par jour (Cmax = 3,64 ng/ml). Bien que la fonction rénale soit importante pour l'élimination, il n'y a pas eu d'étude menée chez les patients insuffisants rénaux.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques issues des tests conventionnels d'évaluation de la pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.
Lors des études de toxicité sur la fonction de reproduction, une embryotoxicité a été mise en évidence à de fortes doses par voie orale, correspondant à des niveaux d'exposition systémique considérés comme suffisamment élevés par rapport à l'exposition systémique liée à l'utilisation du collyre Cartéol en clinique. Le cartéolol n'a pas montré de propriétés tératogènes lors des études de reproduction.
Il a été rapporté chez les rats, que le chlorhydrate de cartéolol pouvait passer la barrière placentaire et était faiblement excrété dans le lait.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Flacons :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après première ouverture du flacon : 28 jours.
Unidoses :
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935788924 (2001, RCP rév 09.02.17) fl 1 %.
3400935789525 (2002, RCP rév 09.02.17) fl 2 %.
3400936006638 (2002, RCP rév 06.10.16) unidose 1 %.
3400936009011 (2002, RCP rév 06.10.16) unidose 2 %.
Prix : 6,72 € (flacon 1 %).
6,72 € (flacon 2 %).
7,71 € (unidose 1 %).
7,71 € (unidose 2 %).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

CARTREX ®
acéclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 100 mg (rond ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Acéclofénac (DCI) .... 100 mg
Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, palmitostéarate de glycérol. *Pelliculage :* hypromellose, stéarate de macrogol 40, dioxyde de titane (E 171), cellulose microcristalline (Sepifilm 752 blanc).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
- Adultes : la dose maximale recommandée est de 200 mg par jour en deux prises, soit 1 comprimé de 100 mg matin et soir.
- Sujets âgés : en général, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie ; cependant, des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfants : la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.
- Insuffisants hépatiques : en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie sera réduite. La posologie initiale recommandée est de 100 mg par jour.
- Insuffisants rénaux :
  En cas d'insuffisance rénale légère, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie ; cependant, des précautions sont à prendre.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler entiers avec au moins un demi-verre d'eau ou un autre liquide. Cartrex peut être pris pendant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
L'acéclofénac est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'acéclofénac ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telle que autres AINS et aspirine.
- Patient chez qui la prise d'aspirine ou d'autres AINS peut déclencher crise d'asthme, bronchospasme, rhinite aiguë ou urticaire.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Hémorragie digestive ou de toute autre nature.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- Insuffisances hépatique ou rénale sévères.
- Au cours des trois derniers mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation concomitante de Cartrex avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte, nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible.

Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie systémique, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération chez un patient recevant Cartrex, le traitement doit être arrêté.

En raison d'un risque d'aggravation de la pathologie, les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance médicale chez les malades présentant des symptômes révélateurs d'un trouble gastro-intestinal, qui peut concerner aussi bien le tractus digestif supérieur qu'inférieur, des antécédents d'ulcération gastro-intestinale, de saignement ou de perforation, une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn ou toute autre pathologie hémorragique (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des précautions sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. L'acéclofénac devra être administré avec prudence, et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents d'hémorragie cérébrovasculaire.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I), de même que les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'évènements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par l'acéclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs. Les risques cardiovasculaires associés à la prise d'acéclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Effets sur la fonction rénale :

L'administration d'AINS peut induire une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et provoquer la survenue d'une insuffisance rénale. L'importance des prostaglandines dans le maintien du flux sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale, présentant un trouble hépatique, traités par diurétiques ou récupérant d'une chirurgie lourde, ou toute autre cause risquant d'engendrer une hypovolémie, et chez les sujets âgés.

Les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale doivent rester sous surveillance médicale, puisque l'utilisation des AINS peut provoquer une altération de la fonction rénale.

La prudence s'impose chez les patients sous diurétiques ou ayant un risque d'hypovolémie. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée et les fonctions rénales régulièrement surveillées. Les effets sur la fonction rénale sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement par acéclofénac.

Effets sur la fonction hépatique :

Une surveillance médicale étroite est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'administration d'acéclofénac doit être interrompue en cas de persistance de résultats anormaux des examens fonctionnels hépatiques ou de leur aggravation, en cas d'apparition de signes cliniques ou de symptômes en relation avec un trouble hépatique ou si d'autres manifestations se produisent (éosinophilie, éruption). Une hépatite peut se produire sans symptômes prodromiques.

L'utilisation des AINS chez les patients présentant une porphyrie hépatique peut déclencher une crise.

Hypersensibilité et réactions cutanées :

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, incluant les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent se produire sans une exposition préalable au médicament.

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatrices, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Cartrex devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement entraîner des complications infectieuses cutanées ou des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc déconseillé d'utiliser Cartrex en cas de varicelle.

Hématologie :

L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire (cf Interactions).

Troubles respiratoires :

La prudence s'impose chez les patients souffrant ou ayant un antécédent d'asthme bronchique, les AINS pouvant induire des bronchospasmes chez ces patients.

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration). Les hémorragies gastro-intestinales ou les perforations surviennent de façon plus sévère et sans qu'il y ait nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables, et ce à n'importe quel moment du traitement. Les sujets âgés sont aussi plus prédisposés à une altération des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque.

Traitements au long cours :

Pour les patients traités de façon prolongée par les AINS, il est recommandé de contrôler les fonctions hépatique, rénale et hématologique. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents de lupus érythémateux disséminé, de porphyrie, de troubles de l'hématopoïèse.

L'acéclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour procréer, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par l'acéclofénac doit être envisagé.

Fertilité :

L'utilisation de Cartrex peut altérer la fertilité (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique (sauf avec la warfarine) n'a été effectuée.

L'acéclofénac est métabolisé par l'intermédiaire du cytochrome P450 2C9, et des données in vitro indiquent que l'acéclofénac pourrait être un inhibiteur de cette enzyme. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec la phénytoïne, la cimétidine, le tolbutamide, la phénylbutazone, l'amiodarone, le miconazole et le sulfaphénazole.

Comme avec les autres AINS, il existe un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments ayant une élimination rénale active, tels que le méthotrexate et le lithium.

L'acéclofénac est presque complètement lié aux protéines plasmatiques (albumine). La possibilité d'interaction avec des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques doit être prise en compte.

En raison de l'absence d'étude d'interaction pharmacocinétique, les recommandations suivantes sont basées sur l'information avec les autres AINS :

Déconseillées :

- Méthotrexate (fortes doses) : les AINS inhibent sa sécrétion tubulaire. Une légère interaction métabolique par réduction de la clairance du méthotrexate peut être observée. En conséquence, il faut toujours éviter la prescription d'AINS au cours d'un traitement par le méthotrexate à fortes doses.
- Lithium et digoxine : plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium et de la digoxine, augmentant ainsi leurs concentrations sériques. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance accrue des taux de lithium ou de digoxine doit être effectuée.
- Corticoïdes : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anticoagulants : les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Pour les patients associant un traitement par anticoagulants et acéclofénac, une surveillance étroite doit être entreprise.
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Méthotrexate (faibles doses) : une éventuelle interaction entre un AINS et le méthotrexate, même utilisé à des doses faibles, doit être envisagée, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Si l'association ne peut être évitée au cours d'une même période de 24 heures, la fonction rénale doit être surveillée, en raison de l'augmentation du taux de méthotrexate pouvant atteindre des valeurs toxiques.
- Ciclosporine et tacrolimus : l'association d'un AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus augmente le risque de néphrotoxicité, en raison de la diminution de la synthèse des prostacyclines rénales. En cas d'association, il est important de contrôler la fonction rénale.
- Autres AINS, dont aspirine (> 3 g par jour) : l'association peut augmenter la fréquence des effets indésirables ; la prudence est donc requise.
- Antihypertenseur : les AINS peuvent réduire les effets des médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers.
- Diurétiques : l'acéclofénac, comme tous les AINS, peut inhiber l'action des diurétiques. L'administration concomitante avec les diurétiques potassiques peut être accompagnée d'une élévation de la concentration sérique du potassium. Cette dernière doit alors être surveillée.
  En administration conjointe avec le bendrofluazide, l'acéclofénac ne modifierait pas la pression artérielle ; cependant une interaction avec d'autres diurétiques ne peut être exclue.

A prendre en compte :

- Traitements antidiabétiques : dans le cadre des études cliniques, il a été montré que le diclofénac pouvait être administré en association à des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Toutefois, des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été rapportés avec l'acéclofénac. Les doses des médicaments pouvant entraîner une hypoglycémie doivent donc être ajustées en cas d'association avec l'acéclofénac.
- Zidovudine : augmentation du risque de toxicité hématologique en cas de traitement associant AINS et zidovudine. Il a été montré une augmentation du risque des hémato-arthroses et des hématomes chez les hémophiles HIV(+) recevant simultanément un traitement de zidovudine et d'ibuprofène.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acéclofénac chez la femme enceinte. Mais, en général, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent affecter la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Des données d'études épidémiologiques montrent une augmentation du risque d'avortement spontané, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque augmente de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque semble augmenter avec la dose et la durée de traitement. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines était liée à une perte pré et postimplantatoire et à une létalité embryofœtale.

Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence de diverses malformations (par exemple cardiovasculaires) a été rapportée chez les animaux recevant des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant l'organogénie.

Lors des 1er et 2e trimestres de la grossesse, les AINS ne doivent être administrés qu'en cas de nécessité clairement identifiée. Dans le cas où les AINS sont administrés chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1er et 2e trimestres de grossesse, les doses et durées de traitement doivent être les plus faibles possibles.

Au cours du 3e trimestre de grossesse, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines expose le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec la fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligohydramnios.

L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines à la fin de la grossesse expose la mère et le futur nouveau-né à :

- une prolongation possible de l'hémorragie, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à faible dose ;
- une inhibition des contractions utérines résultant au retard et à la prolongation du travail.

Par conséquent, les AINS sont contre-indiqués pendant le 3e trimestre de grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel.

Toutefois, il n'a pas été observé de transfert notable de l'acéclofénac radiomarqué (^{14}C) dans le lait de rats femelles allaitantes.

Par conséquent, la poursuite de l'allaitement ou du traitement par Cartrex doit être envisagé en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice attendu du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

L'utilisation de Cartrex, comme tout médicament inhibant la synthèse des cyclo-oxygénases/prostaglandines, peut diminuer la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes essayant d'avoir un enfant. L'arrêt de Cartrex doit être envisagé chez les femmes ayant des difficultés à être enceintes ou qui consultent pour infertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En cas d'étourdissements, de vertiges ou d'autres effets indésirables du système nerveux central lors de la prise d'AINS, il convient de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérante, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdèmes, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Autres effets de classe très rares (< 1/10 000) rapportés avec les AINS :

- troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles,
- réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.

Exceptionnellement, la survenue de graves complications infectieuses cutanées ou des tissus mous au cours de la varicelle a été rapportée en association à un traitement par AINS.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et/ou notifiés lors de la commercialisation du produit sont présentés par système-organe et par ordre de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Classification MedDRa Fréquence/Effets indésirables	
Système sanguin et lymphatique	
Rare	Anémie
Très rare	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique
Système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité
Métabolisme et nutrition	
Très rare	Hyperkaliémie
Système psychiatrique	
Très rare	Dépression, rêves anormaux, insomnie
Système nerveux	
Fréquent	Étourdissements
Très rare	Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)
Système oculaire	
Rare	Troubles visuels
Système auditif et labyrinthe	
Très rare	Vertiges, acouphènes
Système cardiaque	
Rare	Insuffisance cardiaque
Très rare	Palpitations
Système vasculaire	
Rare	Hypertension, aggravation de l'hypertension
Très rare	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite
Système respiratoire, thorax et médiastin	
Rare	Dyspnée
Très rare	Bronchospasme

Système gastro-intestinal	
Fréquent	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées
Peu fréquent	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale
Rare	Méléna, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale
Très rare	Stomatite, hématémèse, ulcère gastrique, pancréatite, perforation intestinale, exacerbation d'une maladie de Crohn et de colite ulcérative
Système hépatobiliaire	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Très rare	Hépatite (élévation des phosphatases alcalines)
Peau, tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Prurit, rash, dermatite, urticaire
Rare	Œdème de Quincke
Très rare	Purpura, eczéma, réactions cutanéomuqueuses sévères (incluant syndrome de Stevens-Johnson et toxidermie nécrosante)
Système rénal et urinaire	
Peu fréquent	Élévation de l'urémie et de la créatininémie
Très rare	Syndrome néphrotique, insuffisance rénale
Système général	
Très rare	Œdème, fatigue, crampes dans les jambes
Investigations	
Très rare	Prise de poids

L'acécofénac structurellement apparenté au diclofénac est métabolisé en diclofénac pour lequel un nombre important de données cliniques et épidémiologiques indiquent une augmentation constante du risque d'évènements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, particulièrement à des doses élevées et au long cours).

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu et d'infarctus du myocarde associé à un traitement par l'acéclofénac (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données disponibles sur les conséquences d'un surdosage chez l'homme sont insuffisantes. Les symptômes pourraient être : nausées, vomissements, douleurs gastriques, vertiges, somnolence et céphalées.

Le traitement d'un surdosage en AINS consiste en, si nécessaire, l'utilisation d'antiacides et d'autres traitements symptomatiques pour des complications telles que l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale, et la dépression respiratoire.

Le traitement d'un surdosage en acéclofénac consiste à stopper l'absorption par lavage gastrique et administrations répétées de charbon activé.

La diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion peuvent ne pas parvenir à éliminer les AINS, du fait de leur forte liaison aux protéines plasmatiques et de leur important métabolisme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens (code ATC : M01AB16).

L'acéclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant des effets anti-inflammatoires et antalgiques.

Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, l'acéclofénac est rapidement absorbé et sa biodisponibilité atteint presque 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,25 à 3 heures après ingestion. La prise simultanée d'aliments retarde le Tmax alors que l'absorption n'est pas influencée.

Distribution :

L'acéclofénac est fortement lié aux protéines (> 99,7 %). Il pénètre dans le liquide synovial où sa concentration atteint environ 60 % de la concentration plasmatique. Le volume de distribution est d'environ 30 litres.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 4 à 4,3 heures. La clairance est estimée à 5 litres par heure. Environ deux tiers de la dose administrée sont excrétés par voie urinaire, essentiellement sous forme d'hydroxymétabolites. Après prise orale unique, seulement 1 % est excrété sous forme inchangée.

L'acéclofénac est probablement métabolisé par l'intermédiaire du CYP 2C9 en son principal métabolite 4'-OH-acéclofénac, dont l'activité clinique est probablement négligeable. Parmi tous les métabolites ont été décelés le diclofénac et le 4'-OH-diclofénac.

Caractéristiques chez certains patients :

Aucune modification de la pharmacocinétique de l'acéclofénac n'a été mise en évidence chez le sujet âgé.

Un ralentissement de l'élimination du produit a été observé en cas d'altération de la fonction hépatique, après administration d'une dose unique d'acéclofénac. Une étude à doses répétées de 100 mg par jour montre que les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés entre les sujets sains et les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. De même, chez les malades ayant une insuffisance rénale légère à modérée, il n'y a pas de différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques après administration d'une dose unique d'acéclofénac.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Comme les autres AINS, l'acéclofénac est mal toléré chez l'animal. De plus, les différences pharmacocinétiques entre les animaux et les hommes rendent difficiles l'évaluation du potentiel toxique de l'acéclofénac.

L'organe cible principal est l'appareil gastro-intestinal. Cependant les études de toxicité effectuées avec les doses maximales tolérables chez le rat (espèce où l'acéclofénac est métabolisé en diclofénac) et chez le singe (espèce présentant une certaine exposition à l'acéclofénac) n'ont pas montré d'effets toxiques différents de ceux habituellement rencontrés avec les AINS.

Les études animales n'ont pas montré de potentiel de tératogenèse chez les rats, bien que l'exposition systémique fût faible. Chez le lapin, le traitement par acéclofénac (10 mg/kg/jour) a eu pour conséquence une série de changements morphologiques chez quelques fœtus.

Les études de carcinogénicité chez la souris (dont l'exposition systémique à l'acéclofénac est inconnue) et chez le rat n'ont pas montré d'effet carcinogénique et les tests de génotoxicité effectués avec l'acéclofénac se sont révélés négatifs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934566578 (1997, RCP rév 04.07.14).

Prix : 3,58 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALMIRALL SAS

1, bd Victor. 75015 Paris

Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66

E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

CARYOLYSINE voie parentérale

chlorméthine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
- Dermatologie / Psoriasis

CARYOLYSINE voie cutanée

chlorméthine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
- Dermatologie / Antinéoplasiques
- Dermatologie / Psoriasis

CASODEX ®

bicalutamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 50 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Bicalutamide (DCI) .... 50 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, polyvidone, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane (E 171).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate métastasé :

Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé :

Casodex est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul, soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Cancer de la prostate métastasé :

- Homme adulte, y compris sujet âgé : 1 comprimé à 50 mg par jour, à commencer avec la castration médicale ou chirurgicale.

CTJ : 1,80 €.

Cancer de la prostate localement avancé :

- Homme adulte, y compris sujet âgé : 3 comprimés à 50 mg par jour. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

CTJ : 5,39 €.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère : une accumulation peut être observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et les enfants (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le bicalutamide ne doit pas être donné aux patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le rapport bénéfice/risque d'un traitement par Casodex n'est pas favorable chez les patients atteints d'un cancer de la prostate au stade localisé (cf Pharmacodynamie).

Le bicalutamide est essentiellement métabolisé par le foie. Des données indiquent que son élimination peut être ralentie en cas d'insuffisance hépatique sévère, ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'accumulation du bicalutamide. En conséquence, le bicalutamide doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Une surveillance régulière de la fonction hépatique doit être envisagée en raison de la possibilité d'altérations hépatiques.

La plupart des modifications surviennent au cours des 6 premiers mois du traitement par le bicalutamide.

Dans de rares cas, des perturbations hépatiques sévères et des insuffisances hépatiques ont été observées sous traitement par le bicalutamide, et des issues fatales ont été rapportées (cf Effets indésirables). Le traitement par le bicalutamide doit être arrêté en cas de modifications hépatiques sévères.

Chez les patients présentant une progression objective de la maladie avec un taux de PSA élevé, l'arrêt du traitement par le bicalutamide doit être envisagé.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes traités par des agonistes de la LHRH. Ceci peut se traduire par un diabète ou une perte du contrôle de la glycémie chez les patients avec un diabète pré-existant. Il convient de surveiller la glycémie chez les patients recevant du bicalutamide en association avec des agonistes de la LHRH.

Dans de rares cas, des atteintes pulmonaires de type pneumopathies interstitielles ont été observées sous traitement par le bicalutamide et des issues fatales ont été rapportées (cf Effets indésirables).

Des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été observés sous traitement par le bicalutamide en association avec un autre traitement agoniste de la LHRH (cf Effets indésirables).

Le traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Pour les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, et pour les patients recevant des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (cf Interactions), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque de torsade de pointes avant d'initier Casodex.

Le traitement antiandrogène peut causer des changements morphologiques au niveau des spermatozoïdes. Bien que l'effet du bicalutamide sur la morphologie du sperme n'ait pas été évalué et qu'aucun changement de ce type n'ait été reporté chez les patients qui ont reçu Casodex, les patients et/ou leurs partenaires doivent utiliser une contraception adaptée pendant le traitement par Casodex et pendant 130 jours après arrêt.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

- Les études in vitro ont montré que l'énantiomère (R) de Casodex était un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et, à un degré moindre, des cytochromes CYP2C9, 2C19 et 2D6.
- Anticoagulants de type coumarinique : en raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques, une interaction de type compétitif a été observée in vitro avec la warfarine.

Il est recommandé de contrôler régulièrement les tests de coagulation et de réduire, le cas échéant, la posologie de l'anticoagulant lors du traitement par Casodex.

Puisque le traitement par suppression androgénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Casodex avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que des antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Contraception :

Les patients et/ou leurs partenaires en âge de procréer doivent utiliser une contraception adaptée pendant le traitement par Casodex et pendant 130 jours après l'arrêt du traitement.

Grossesse :

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et il ne doit pas être donné chez les femmes enceintes.

Allaitement :

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et il ne doit pas être donné chez les femmes qui allaitent.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le bicalutamide n'est pas susceptible d'avoir des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, le traitement pouvant provoquer des sensations vertigineuses ou une somnolence, les patients présentant ces effets indésirables doivent être prudents.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans ce paragraphe, la fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, ⩽ 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000), y compris cas isolés.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

Système Organe Classe		
Fréquence	Bicalutamide 150 mg (monothérapie)	Bicalutamide 50 mg (+ analogue de la LHRH)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		Anémie
Fréquent	Anémie	
Affections cardiaques		
Fréquent		Infarctus du myocarde (des issues fatales ont été rapportées)[a], insuffisance cardiaque[a]
Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent	Hypersensibilité, angiœdème, urticaire	Hypersensibilité, angiœdème, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Diminution de l'appétit	Diminution de l'appétit, hyperglycémie
Affections psychiatriques		
Fréquent	Baisse de la libido, dépression	Baisse de la libido, dépression
Affections du système nerveux		
Très fréquent		Sensations vertigineuses
Fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence	Somnolence
Affections vasculaires		
Très fréquent		Bouffées de chaleur
Fréquent	Bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Peu fréquent	Affections pulmonaires interstitielles[b] (des issues fatales ont été rapportées)	Affections pulmonaires interstitielles[b] (des issues fatales ont été rapportées)
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent		Douleurs abdominales, constipation, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements	Dyspepsie, flatulence
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie[c]	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie[c]
Rare	Insuffisance hépatique[d] (des issues fatales ont été rapportées)	Insuffisance hépatique[d] (des issues fatales ont été rapportées)

Affections de la peau et du tissus sous-cutané		
Très fréquent	Éruption cutanée	
Fréquent	Alopécie, repousse des cheveux, sécheresse cutanée[e], prurit	Alopécie, repousse des cheveux, sécheresse de la peau[e], prurit, éruption cutanée
Rare	Réaction de photosensibilité	Réaction de photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires		
Très fréquent		Hématurie
Fréquent	Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein		
Très fréquent	Gynécomastie et sensibilité mammaire[f]	Gynécomastie et sensibilité mammaire[g]
Fréquent	Dysfonctionnement érectile	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Asthénie	Asthénie, œdèmes périphériques
Fréquent	Douleur thoracique, œdème périphériques	Douleur thoracique
Investigations		
Fréquent	Prise de poids	Prise de poids

a) Observés lors d'une étude de pharmaco-épidémiologie sur les agonistes de la LHRH et les anti-androgènes utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque apparaissait être augmenté lorsque Casodex 50 mg était utilisé en association avec des agonistes de la LHRH mais pas lorsque Casodex 150 mg était utilisé en monothérapie pour traiter le cancer de la prostate.

b) Listé comme un effet indésirable suite à la revue des données après commercialisation. La fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des événements indésirables de pneumopathie interstitielle notifiés dans les études du programme EPC avec Casodex 150 mg lors de la période de traitement randomisé.

c) Les anomalies hépatiques sont rarement sévères et ont souvent été transitoires, disparaissant ou s'améliorant pendant la poursuite du traitement ou après l'arrêt du traitement.

d) Listé comme un effet indésirable suite à la revue des données après commercialisation. La fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des événements indésirables d'insuffisance hépatique notifiés chez les patients recevant un traitement par Casodex 150 mg dans le bras en ouvert des études du programme EPC.

e) Suite aux conventions de codage utilisées dans les études du programme EPC, les événements indésirables relatifs à une « sécheresse cutanée » ont été codés sous le terme COSTART (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms) « éruption cutanée ». Aucun descripteur de fréquence distinct ne peut par conséquent être déterminé pour Casodex 150 mg, la même fréquence que pour Casodex 50 mg est cependant présumée.

f) La majorité des patients ayant reçu du bicalutamide 150 mg en monothérapie ont eu des gynécomasties et/ou des douleurs mammaires. Dans les études, ces symptômes ont été jugés sévères chez 5 % des patients. La gynécomastie peut ne pas disparaître spontanément à l'arrêt du traitement, en particulier après un traitement prolongé.

g) Peuvent être atténuées par la castration concomitante.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience de surdosage chez l'homme. Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement doit être symptomatique. La dialyse est inefficace étant donné que le bicalutamide est fortement lié aux protéines et n'est pas retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Il convient de mettre en œuvre un traitement symptomatique, y compris surveillance fréquente des signes vitaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiandrogènes (code ATC : L02BB03 ; L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Mécanisme d'action :

Casodex est un antiandrogène non stéroïdien, spécifique des récepteurs androgéniques, dépourvu de toute autre activité endocrinienne.

Effets pharmacodynamiques :

Il induit une régression du cancer prostatique en bloquant, au niveau des récepteurs, l'activité des androgènes. Au plan clinique, l'arrêt de Casodex peut entraîner un syndrome de retrait chez certains patients.

Efficacité et sécurité clinique :

Casodex (bicalutamide) 150 mg a été étudié chez des patients présentant un cancer de la prostate non métastatique, localisé (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localement avancé (T3-T4, tout N, M0 ; T1-T2, N+, M0). Il a fait l'objet d'une analyse combinée de 3 études contrôlées versus placebo, en double aveugle, portant sur 8113 patients. Dans ces études, Casodex 150 mg a été donné en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie (principalement irradiation externe).

A 9,7 ans de suivi médian, 36,6 % des patients traités par Casodex et 38,17 % des patients traités par placebo ont montré une progression objective de leur maladie (HR = 0,847 [0,788 ; 0,91], p = 0,001), mais il n'existe pas de différence significative en termes de survie globale entre les deux groupes.

Une réduction du risque de progression de la maladie objective a été observée dans la plupart des groupes de patients atteints d'une maladie au stade localement avancé, mais elle était plus prononcée chez les patients à haut risque de progression de la maladie. Par conséquent, les cliniciens pourraient décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à risque faible de progression de la maladie, en particulier en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale, soit de différer le traitement hormonal à l'apparition des signes de progression de la maladie.

Les données de survie sans progression et de survie globale, basée sur la méthode de Kaplan Meier, pour des patients au stade localement avancé sont résumées dans les tableaux ci-après :

Tableau 1 : Progression de la pathologie pour des patients au stade localement avancé en fonction du temps et du traitement reçu

Population analysée						
Traitement	Événements				HR [IC 95 %]	p-value
	(%) à 3 ans	(%) à 5 ans	(%) à 7 ans	(%) à 10 ans		
Abstention surveillance (n = 657)						
Casodex 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %	0,67 [0,56 ; 0,80]	< 0,001
Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %		
Radiothérapie (n = 305)						
Casodex 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %	0,62 [0,47 ; 0,8]	0,001
Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %		
Prostatectomie radicale (n = 1719)						
Casodex 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %	0,85 [0,71 ; 1,01]	0,065
Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %		

Tableau 2 : Survie globale pour des patients au stade localement avancé en fonction du temps et du traitement reçu

Population analysée						
Traitement	Événements				HR [IC 95 %]	p-value
	(%) à 3 ans	(%) à 5 ans	(%) à 7 ans	(%) à 10 ans		
Abstention surveillance (n = 657)						
Casodex 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %	0,89 [0,74 ; 1,07]	0,206
Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %		
Radiothérapie (n = 305)						
Casodex 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %	0,70 [0,51 ; 0,97]	0,031
Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %		
Prostatectomie radicale (n = 1719)						
Casodex 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %	1,03 [0,84 ; 1,26]	0,817
Placebo	4,2 %	8,7%	12,6 %	20,2 %		

Aucune différence en survie globale n'a été observée à 9,7 ans de suivi médian avec 31,4 % de mortalité (HR = 1,01 ; 95 % IC 0,94 à 1,09).

Pour les patients au stade localisé traités par Casodex, il n'existe pas de différence significative sur la survie sans progression ni sur la survie globale. Une analyse en sous-groupe suggère une tendance à une diminution de la survie avec le Casodex par rapport au placebo dans le sous-groupe « stade localisé et abstention/surveillance » (HR = 1,15 ; 95 % IC 1,00 à 1,32). Sur la base de ces résultats, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par Casodex n'est donc pas positif chez les patients atteints d'une maladie au stade localisé. (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Casodex est un racémique dont l'activité anti-androgène appartient presque exclusivement à l'énantiomère (R).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Casodex est bien absorbé après administration orale. La prise de nourriture n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité.

Distribution :

Casodex est fortement lié aux protéines plasmatiques et est essentiellement métabolisé par voie hépatique (oxydation et glycuroconjugaison). Ses métabolites sont éliminés par voies rénale et biliaire en proportions approximativement égales.

Biotransformation :

L'énantiomère (S) est éliminé beaucoup plus rapidement que l'énantiomère (R), dont la demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ une semaine.

Après administration orale répétée (50 mg/jour), la concentration plasmatique au plateau est de l'ordre de 9 µg/ml, correspondant à une concentration environ 10 fois supérieure à celle obtenue après une prise unique. Au plateau plasmatique de concentration, la forme (R) représente 99 % des deux énantiomères circulants.

Élimination :

Dans une étude clinique, la concentration moyenne de bicalutamide R dans le liquide séminal des hommes recevant Casodex (150 mg/jour) était de 4,9 microgrammes/ml. La quantité de bicalutamide potentiellement délivrée au partenaire féminin pendant l'acte sexuel est faible et de l'ordre de 0,3 microgrammes/kg. Ceci est en dessous du seuil pouvant entraîner des modifications chez les descendants d'animaux de laboratoire.

Populations particulières :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère (R) ne sont pas modifiés par l'âge, l'insuffisance rénale, et l'insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'élimination est ralentie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal : Casodex est un anti-androgène puissant et un inducteur de l'enzyme oxydative mixte. Des modifications au niveau des organes cibles (incluant une induction du tissu tumoral) ont été observées en rapport avec ces activités.

Chez l'homme : Cette induction enzymatique observée chez l'animal n'a pas été retrouvée chez l'homme. Aucune des observations précliniques n'a été considérée pertinente chez l'homme dans le traitement du cancer prostatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933916336 (1995, RCP rév 02.05.17).

Prix : 53,92 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % sur la base du TFR : 53,92 € (30 cp). Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

CATACOL ®
inosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,1 % (solution claire et incolore) : Flacon compte-gouttes de 10 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Inosine (DCI) phosphate disodique dihydraté .... 10 mg

Excipients : gluconate de chlorhexidine, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des opacités cristalliniennes chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.

En instillation oculaire.

POSOLOGIE :

1 goutte de collyre, 2 à 4 fois par jour, 1 fois le matin, 1 fois le soir.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation. Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout compte-gouttes.

Instiller la solution dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.

L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.

Reboucher le flacon, après utilisation.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 5 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.

En cas d'aggravation des symptômes, la conduite à tenir doit être réévaluée.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'inosine phosphate disodique chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Catacol pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Catacol est excrété dans le lait maternel. Catacol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune étude sur la fertilité n'a été conduite chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Il n'existe pas de donnée sur les effets de l'inosine phosphate disodique sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après l'instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après commercialisation.

Les fréquences ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA (v.17.1)
Affections oculaires	Douleur oculaire, irritation oculaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet toxique n'est à prévoir avec un surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.

En cas de surdosage oculaire, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA10).

L'inosine phosphate agit favorablement sur l'accommodation et la convergence, en améliorant la vision binoculaire sans modification du diamètre pupillaire.

Mécanisme d'action :

L'inosine est un nucléoside purique endogène qui est sécrété dans l'espace extracellulaire lors d'un stress métabolique ou par le système nerveux sympathique.

Le mode d'action de l'inosine au niveau cellulaire n'est pas connu. Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence que l'inosine réduisait la production de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le TNF-α, l'IL-1, l'IL-12, les MIP-1α, et l'IFN-γ.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude non clinique formelle n'a été réalisée ; cependant, les données de la littérature (nombre limité d'études) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Après ouverture : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931305941 (1974/97, RCP rév 27.04.17).

Non remb Séc soc.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CATAPRESSAN ® comprimé
clonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 0,15 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Clonidine chlorhydrate .... 0,15 mg

Excipients : lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone, amidon soluble, acide stéarique.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie moyenne est de 1 à 4 comprimés par jour. La dose quotidienne doit être répartie en deux prises. En pratique, le traitement peut commencer par un comprimé le soir au coucher, l'augmentation posologique se faisant progressivement selon les résultats obtenus et

en ajoutant une prise le matin. La stabilisation tensionnelle est obtenue généralement en 2 à 3 semaines. La dose d'entretien se situe, selon le cas, entre 1 et 4 comprimés par jour et peut sans danger atteindre 6 à 7 comprimés. Cette action ne s'épuise pas avec le temps. Catapressan peut être associé à toute autre médication antihypertensive, en particulier aux diurétiques.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de la clonidine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de la clonidine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale :

La posologie doit être adaptée :

- en fonction de la réponse antihypertensive individuelle qui peut montrer une grande variabilité chez les insuffisants rénaux ;
- en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Une surveillance étroite est nécessaire. Étant donné que seule une quantité minime de clonidine est éliminée durant l'hémodialyse, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire de clonidine après la dialyse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Bradyarythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré.
- État dépressif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il faut prévenir les patients de ne pas arrêter le traitement sans avis médical. Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement qui pourrait entraîner une remontée trop rapide (effet rebond) de la tension artérielle, notamment dans les cas d'hypertensions sévères et de posologies égales ou supérieures à 6 comprimés par jour.

A la suite d'un arrêt brusque de Catapressan à forte dose, des cas d'agitation, de palpitations, une élévation rapide de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, une nervosité, des tremblements, des céphalées et des nausées, ainsi que quelques rares cas de poussées hypertensives réactionnelles ayant entraîné des complications d'ordre cardiaque ou neurologique, ont été signalés.

Lors de l'arrêt d'un traitement par Catapressan, la dose doit être réduite progressivement sur 2 à 4 jours.

Une hausse excessive de la pression artérielle après l'arrêt du traitement par Catapressan peut être inversée par une administration orale de clonidine ou par une administration intraveineuse de phentolamine (cf Interactions).

S'il est nécessaire d'interrompre un traitement de longue durée associant un bêtabloquant et la clonidine, il faut d'abord arrêter progressivement le traitement bêtabloquant, puis la clonidine.

La reprise orale de la thérapeutique à la posologie antérieure met fin aux poussées hypertensives. Si une maîtrise plus rapide de ces poussées hypertensives s'impose, la réintroduction de Catapressan par voie parentérale ou une perfusion intraveineuse d'agents alpha-inhibiteurs permet de ramener la pression artérielle à des valeurs normales.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

La clonidine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité.

En particulier, lors de l'administration concomitante de clonidine et de méthylphénidate, en dehors de l'utilisation validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché, chez les enfants atteints de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, des effets indésirables graves, incluant des décès, ont été observés sans qu'un lien formel entre le traitement et le décès ait pu être établi. L'utilisation de la clonidine dans cette association n'est donc pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'action antihypertensive est accrue par l'association de diurétiques, et par l'association avec d'autres antihypertenseurs : bêtabloquants, alphaméthyldopa, vasodilatateurs (dihydralazine), diazoxide, inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Comme pour tout produit éliminé en majeure partie par voie urinaire, la posologie de Catapressan sera adaptée chez les insuffisants rénaux.

Chez le sujet âgé, ou en cas d'athérosclérose, la baisse de la tension artérielle ne doit être ni trop importante, ni trop rapide ; en conséquence, l'instauration de la posologie sera progressive et prudente.

Prudence chez les personnes atteintes de la maladie de Raynaud, ou de thromboangéite oblitérante (quelques cas d'un syndrome de Raynaud ont été mentionnés).

Comme avec tout traitement antihypertenseur, le traitement par Catapressan exige une surveillance particulièrement étroite en cas d'insuffisance cardiaque ou de maladie coronarienne sévère.

Il faut utiliser Catapressan avec prudence chez les patients présentant une bradyarythmie légère à modérée (par exemple bradycardie sinusale), des troubles de la circulation cérébrale ou périphérique, une dépression, une polyneuropathie et une constipation.

En cas d'hypertension due à un phéochromocytome, aucun effet thérapeutique de Catapressan n'est attendu.

Les patients qui portent des lentilles de contact doivent être informés que le traitement par Catapressan peut diminuer la sécrétion lacrymale.

DC INTERACTIONS

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Les substances ayant la faculté de bloquer les récepteurs $alpha_2$ telles que la phentolamine peuvent inhiber de manière dose-dépendante les effets de la clonidine sur les récepteurs $alpha_2$.

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.

Associations déconseillées :

- Antidépresseurs imipraminiques : décrit pour désipramine, imipramine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêta-bloquant et vasodilatateur.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Yohimbine : inhibition possible de l'activité antihypertensive par antagonisme au niveau des récepteurs.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte :

- Alpha-bloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Diltiazem : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, l'utilisation de la clonidine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez le nouveau-né de mère traitée au cours du 3e trimestre de la grossesse, des poussées hypertensives transitoires ont été observées.

En conséquence, il est préférable de ne pas utiliser la clonidine au cours des deux premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation au cours du 3e trimestre ne doit être envisagée que si nécessaire, et toujours en traitement de 2e intention.

Des études non cliniques ne montrent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

La clonidine passe dans le lait maternel. Il est donc préférable d'éviter d'allaiter en cas de traitement. Cependant, en cas d'allaitement, une surveillance du nouveau-né est conseillée.

FERTILITÉ :

Aucune étude clinique sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été menée avec la clonidine. Des études non cliniques avec la clonidine n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur l'indice de fécondité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, les patients doivent être informés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses et une sédation lors du traitement avec Catapressan. Par conséquent, une prudence particulière est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent de tels symptômes ils doivent éviter toute activité potentiellement dangereuse comme conduire des véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets indésirables sont : la sécheresse de la bouche, l'hypotension orthostatique, la somnolence, les céphalées, les sensations vertigineuses, la bradycardie et les états dépressifs.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La plupart des effets indésirables sont bénins et transitoires.

Affections endocriniennes :

- Rare : gynécomastie.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : dépression, troubles du sommeil.
- Peu fréquent : cauchemars, hallucinations.
- Fréquence indéterminée : diminution de la libido, confusion mentale.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : sensations vertigineuses, somnolence.
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : paresthésies.

Affections oculaires :

- Rare : diminution de la sécrétion lacrymale.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : bradycardie sinusale.
- Rare : bloc auriculoventriculaire.
- Fréquence indéterminée : bradyarythmies, palpitations.

Affections vasculaires :

- Très fréquent : hypotension orthostatique.
- Peu fréquent : phénomène de Raynaud.
- Fréquence indéterminée : pâleur du visage.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : sécheresse de la muqueuse nasale.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : sécheresse de la bouche.
- Fréquent : constipation, nausées, vomissements, douleurs parotidiennes.
- Rare : pseudo-occlusion intestinale.
- Fréquence indéterminée : diarrhées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : prurit, urticaire, rash.
- Rare : alopécie.

Affections du système reproducteur :

- Fréquent : impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : asthénie.
- Peu fréquent : malaises.

Investigations :

- Rare : augmentation de la glycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

La marge thérapeutique de la clonidine est large.

Les manifestations de l'intoxication, dues à la suppression généralisée de l'activité du système nerveux sympathique, sont les suivantes : myosis, somnolence profonde (léthargie), bradycardie, hypotension, hypothermie, coma, dépression respiratoire incluant de l'apnée.

Une hypertension paradoxale, provoquée par la stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques, est possible.

En cas d'intoxication chez l'enfant, les manifestations cliniques attendues sont identiques à celles de l'adulte. La survenue, généralement précoce, d'une dépression du système nerveux central (somnolence, léthargie pouvant conduire à un coma) est particulièrement fréquente dans cette population. Chez l'enfant de moins de 4 ans, une dose de 0,01 mg/kg expose à une symptomatologie habituellement modérée, mais un risque d'intoxication sévère est possible dès 0,02 mg/kg.

Traitement :

Surveillance étroite et mesures d'ordre symptomatique.

En cas d'hypertension paradoxale, la normalisation des chiffres tensionnels peut être obtenue plus rapidement par administration d'alpha-bloquants.

En cas d'ingestion massive, l'administration de charbon activé peut être envisagée jusqu'à 1 heure après l'ingestion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur, adrénolytiques à action centrale, agonistes des récepteurs à l'imidazoline, code ATC : C02AC01.

Catapressan est un antihypertenseur d'action centrale. Dérivé alphasympathomimétique, agissant comme agoniste partiel au niveau des récepteurs alpha-2 centraux, Catapressan agit sur le centre bulbaire de contrôle de la tension artérielle dont il abaisse le tonus sympathique. Cette action centrale se traduit sur le plan clinique par une baisse tensionnelle en rapport avec la posologie.

Catapressan provoque une réduction de la résistance périphérique, de la résistance vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle tout en conservant intacts les circuits réflexes qui permettent d'adapter la tension artérielle aux besoins physiologiques de l'organisme, de sorte que la réponse hémodynamique normale aux mouvements du corps est peu modifiée et que les symptômes orthostatiques sont légers et rares.

L'effet cardiovasculaire dépend de la voie et de la vitesse d'administration. Ainsi l'injection en aiguë de Catapressan induit une réponse hémodynamique biphasique avec une augmentation initiale des pressions systolique et diastolique précédant la chute de celles-ci. L'augmentation initiale et transitoire des pressions est due à une activation des alpha-2 récepteurs vasculaires périphériques.

La diminution porte sur la pression artérielle systolique et diastolique.

Catapressan ralentit la fréquence cardiaque par augmentation du tonus vagal.

Le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire restent pratiquement inchangés.

Pendant un traitement de longue durée, le débit cardiaque a tendance à retrouver la valeur témoin, alors que la résistance périphérique reste diminuée.

Les catécholamines plasmatiques, urinaires et l'acide vanylmandélique sont diminués.

Population pédiatrique :

L'efficacité de la clonidine dans le traitement de l'hypertension a été étudiée dans cinq essais cliniques menés sur une population pédiatrique. Les données d'efficacité confirment l'action de la clonidine sur la réduction de la pression artérielle systolique et diastolique. Cependant, en raison de données limitées et d'insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive ne peut être établie quant à l'utilisation de la clonidine chez les enfants hypertendus.

L'efficacité de la clonidine a également été étudiée dans quelques essais cliniques menés chez des enfants présentant un trouble du déficit de l'attention ou une hyperactivité, le syndrome Gilles de la Tourette ou un bégaiement. L'efficacité de la clonidine dans ces pathologies n'a pas été démontrée.

Deux études pédiatriques de faible effectif ont également été menées dans la migraine, aucune n'ayant démontré d'efficacité.

Dans les études pédiatriques les événements indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, la sécheresse buccale, les céphalées, la sensation de vertige et l'insomnie. Ces événements indésirables pourraient avoir un impact important sur la vie quotidienne des enfants.

En conclusion, la tolérance et l'efficacité de la clonidine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

Après administration orale de Catapressan, l'absorption est bonne et la concentration plasmatique maximale est obtenue après 1 à 3 heures.

Dans la fourchette de doses allant de 75 à 300 µg, les principaux paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, AUC, $t_{1/2}$) sont proportionnels à la dose.

La clonidine subit un effet mineur de premier passage.

Catapressan franchit la barrière hémato-encéphalique.

La clonidine passe le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Cependant, les données sur l'effet sur les nouveau-nés sont insuffisantes.

La clonidine se distribue rapidement et largement dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %. La diffusion tissulaire se fait préférentiellement au niveau du cerveau, et à un moindre degré au niveau du rein, du foie et de la rate.

Métabolisme et élimination :

La demi-vie terminale d'élimination de la clonidine est comprise entre 5 et 25,5 heures. Elle peut s'allonger

jusqu'à 41 heures en cas de perturbation grave de la fonction rénale.

Catapressan est éliminé à raison de 65 % par voie urinaire. Environ 20 % de la dose totale sont excrétés dans les selles.

La pharmacocinétique de la clonidine n'est influencée ni par la prise de nourriture ni par l'origine du patient.

24 heures après l'administration, l'excrétion atteint 50 % de la dose ingérée, pour être totale au bout de 5 jours.

Catapressan est éliminé en majeure partie sous forme inchangée (40-60 % de la dose).

Plusieurs métabolites ont cependant été mis en évidence, le principal étant un dérivé para-hydroxy sans activité hypotensive.

L'effet hypotenseur est atténué avec des concentrations plasmatiques supérieures à 2,0 ng/mL.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les signes de toxicité observés après exposition à la clonidine dans les différentes espèces ont été une exophtalmie, une ataxie et des tremblements, quelle que soit la voie d'administration. Aux doses létales, des convulsions tonicocloniques sont apparues.

Les études toxicologiques subchroniques réalisées par voie IV dans les différentes espèces font apparaître pour des doses élevées, des effets indésirables sur le SNC (troubles de l'humeur), le foie (élévation des enzymes hépatiques avec modification histopathologique) et le cœur (augmentation du poids).

Les études toxicologiques sur la reproduction menées chez les rongeurs et les lapins n'ont pas montré d'effet tératogène ou d'effet sur la fertilité ou le développement péri- et postnatal.

Aucun potentiel mutagène n'a été détecté par le test d'Ames et par analyse micronucléique chez la souris.

Il n'y a pas eu d'induction de tumeurs imputables à l'administration de clonidine lors des études de cancérogenèse chez le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935940698 (1989, RCP rév 27.07.17).

Prix : 3,41 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

CATAPRESSAN® solution injectable
clonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 0,15 mg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Clonidine chlorhydrate	0,15 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de :

- HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive de stade III),
- encéphalopathie hypertensive,
- dissection aortique,
- décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire,
- certaines prééclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel ; l'utilisation de la clonidine est réservée à la seconde intention dans cette indication.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie doit être adaptée à chaque cas, en fonction des résultats cliniques souhaités et ensuite obtenus. La dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de la pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet, une chute trop abrupte de pression peut entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

La posologie moyenne est de 3 à 4 ampoules par jour par voie intramusculaire ou en perfusion.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule, c'est-à-dire « sans sodium ».

Voie IM :

L'injection d'une ampoule de 1 ml peut être répétée toutes les 4 heures en fonction des résultats cliniques observés.

Il sera nécessaire de prendre le relais par la forme per os. La voie IM n'est pas adaptée au traitement de la prééclampsie.

En perfusion IV :

En règle générale : 4 ampoules diluées dans 500 ml de solution glucosée à 5 %, soit 1,2 µg/ml.

- Dose initiale : 1,2 µg/min, soit 20 gouttes/min.
- Dose maximale : 7,2 µg/min, soit 120 gouttes/min.

Au terme de cette perfusion, il sera nécessaire soit de diminuer progressivement la posologie, soit de faire un relais par la voie orale.

Voie IV :

Diluer une ampoule de 1 ml dans 10 ml de sérum physiologique.

L'injection intraveineuse doit être poussée très lentement (7 à 10 min) en surveillant l'état du malade et sa tension.

Si nécessaire, l'injection peut être répétée toutes les 4 heures.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de la clonidine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de la clonidine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale :

La posologie doit être adaptée :

- en fonction de la réponse antihypertensive individuelle qui peut montrer une grande variabilité chez les insuffisants rénaux ;
- en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Une surveillance étroite est nécessaire. Étant donné que seule une quantité minime de clonidine est éliminée durant l'hémodialyse, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire de clonidine après la dialyse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Fréquence cardiaque inférieure à 60/minute.
- Bradyarythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculoventriculaire de deuxième ou troisième degré.
- État dépressif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il s'agit d'un traitement d'attaque. La durée du traitement doit être relativement brève, de 3 à 8 jours.

L'injection est faite au malade en décubitus strict.

Le passage en orthostatisme se fait progressivement sous surveillance de la tension artérielle.

L'injection intraveineuse directe doit être réservée à certaines situations cliniques d'urgence. On lui préférera le plus souvent la forme intramusculaire ou la perfusion. Toutefois, en cas de nécessité, l'intraveineuse directe doit être poussée lentement (7 à 10 minutes) afin d'éviter toute stimulation des récepteurs alphavasculaires pouvant entraîner une vasoconstriction transitoire parfois génératrice d'une brève montée tensionnelle.

L'arrêt brusque du traitement pourrait entraîner une remontée trop rapide (effet rebond) de la pression artérielle dans les cas d'hypertensions sévères ; c'est pourquoi il est nécessaire de diminuer progressivement la posologie parentérale ou de prendre le relais par la forme orale.

L'administration IV sera prudente chez les patients atteints de dysfonction sinusale.

Après l'arrêt brutal d'un traitement prolongé par Catapressan à forte dose, une élévation rapide de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, une agitation, des palpitations, une nervosité, des tremblements, des céphalées et des nausées ont été signalés. C'est pourquoi, si l'interruption du traitement s'avère nécessaire, il convient de diminuer progressivement les doses sur 2 à 4 jours.

D'après l'expérience clinique suite à l'administration de clonidine par voie orale, une hausse excessive de la pression artérielle après l'arrêt du traitement par Catapressan peut être inversée par une administration de clonidine par voie orale ou par une administration intraveineuse de phentolamine (cf Interactions).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ampoule, c'est-à-dire « sans sodium ».

La clonidine ne peut être utilisée chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité.

En particulier, lors de l'administration concomitante de clonidine et de méthylphénidate, en dehors de l'utilisation validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché, chez les enfants atteints de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, des effets indésirables graves, incluant des décès, ont été observés sans qu'un lien formel entre le traitement et le décès ait pu être établi. L'utilisation de la clonidine dans cette association n'est donc pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'action antihypertensive est accrue par l'association de diurétiques, et par l'association avec d'autres antihypertenseurs (bêtabloquants, alpha-méthyl-dopa, vasodilatateurs [dihydralazine], diazoxide, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Chez le sujet âgé ou en cas d'athérosclérose, la baisse de la tension artérielle ne doit être ni trop importante ni trop rapide ; en conséquence, la posologie sera progressive et prudente.

Prudence chez les personnes atteintes de la maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante (quelques cas d'un syndrome de Raynaud ont été mentionnés).

Comme avec tout traitement antihypertenseur, le traitement par Catapressan exige une surveillance particulièrement étroite en cas d'insuffisance cardiaque ou de maladie coronarienne sévère. Il faut utiliser Catapressan avec prudence chez les patients présentant une bradyarythmie légère à modérée (par exemple bradycardie sinusale), des troubles de la circulation cérébrale ou périphérique, une dépression, une polyneuropathie et une constipation.

La clonidine, principe actif de Catapressan, et ses métabolites sont largement excrétés dans les urines. L'insuffisance rénale requiert donc un ajustement posologique particulièrement soigneux.

Hypertension au cours de la grossesse : en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle devra être progressive et toujours contrôlée.

La poussée hypertensive qui accompagne souvent l'accident vasculaire cérébral n'est pas une indication au traitement antihypertenseur en urgence. La décision doit être prise en fonction de la présence de complications viscérales menaçant le pronostic vital à court terme.

En cas d'hypertension due à un phéochromocytome, aucun effet thérapeutique de Catapressan n'est attendu.

Les patients qui portent des lentilles de contact doivent être informés que le traitement par Catapressan peut diminuer la sécrétion lacrymale.

DC INTERACTIONS

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Les substances ayant la faculté de bloquer les récepteurs alpha$_2$ telles que la phentolamine peuvent inhiber de manière dose-dépendante les effets de la clonidine sur les récepteurs alpha$_2$.

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.

Associations déconseillées :

- Antidépresseurs imipraminiques : décrit pour désipramine, imipramine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêta-bloquant et vasodilatateur.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Yohimbine : inhibition possible de l'activité antihypertensive par antagonisme au niveau des récepteurs.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte :

- Alpha-bloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Diltiazem : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, l'utilisation de la clonidine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez le nouveau-né de mère traitée au cours du 3e trimestre de la grossesse, des poussées hypertensives transitoires ont été observées.

En conséquence, il est préférable de ne pas utiliser la clonidine au cours des deux premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation au cours du 3e trimestre ne doit être envisagée que si nécessaire, et toujours en traitement de 2e intention.

Des études non cliniques ne montrent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

La clonidine passe dans le lait maternel. Il est donc préférable d'éviter d'allaiter en cas de traitement. Cependant, en cas d'allaitement, une surveillance du nouveau-né est conseillée.

FERTILITÉ :

Aucune étude clinique sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été menée avec la clonidine. Des études non cliniques avec la clonidine n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur l'indice de fécondité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, les patients doivent être informés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses et une sédation lors du traitement avec Catapressan. Par conséquent, une prudence particulière est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent de tels symptômes ils doivent éviter toute activité potentiellement dangereuse comme conduire des véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'un arrêt brutal du traitement, il y a un risque accru de rebond d'hypertension (notamment tachycardie).

L'utilisation intraveineuse exige une surveillance en milieu hospitalier.

L'administration intraveineuse peut entraîner des incidents qui, pour aussi nets qu'ils apparaissent dans les minutes suivantes, n'en sont pas moins restés bénins et de peu d'importance chez les malades alités.

Ce sont :

- une somnolence de courte durée,
- une asthénie souvent marquée,
- une sécheresse de la bouche.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La plupart des effets indésirables sont bénins et transitoires.

Affections endocriniennes :

- Rare : gynécomastie.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : dépression, troubles du sommeil.
- Peu fréquent : cauchemars, hallucinations.
- Fréquence indéterminée : diminution de la libido, confusion mentale.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : sensations vertigineuses, somnolence.
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : paresthésies.

Affections oculaires :

- Rare : diminution de la sécrétion lacrymale.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : bradycardie sinusale.
- Rare : bloc auriculoventriculaire.
- Fréquence indéterminée : bradyarythmies, palpitations.

Affections vasculaires :

- Très fréquent : hypotension orthostatique.
- Peu fréquent : phénomène de Raynaud.
- Fréquence indéterminée : pâleur du visage.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : sécheresse de la muqueuse nasale.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : sécheresse de la bouche.
- Fréquent : constipation, nausées, vomissements, douleurs parotidiennes.
- Rare : pseudo-occlusion intestinale.
- Fréquence indéterminée : diarrhées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : prurit, urticaire, rash.
- Rare : alopécie.

Affections du système reproducteur :

- Fréquent : impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : asthénie.
- Peu fréquent : malaises.

Investigations :

- Rare : augmentation de la glycémie.

La préférence sera accordée à la forme intramusculaire toutes les fois où cela est possible pour permettre de diminuer l'importance de ces symptômes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les manifestations de l'intoxication, dues à la suppression généralisée de l'activité du système nerveux sympathique, sont les suivantes : myosis, somnolence profonde (léthargie), bradycardie, hypotension, hypothermie, coma, dépression respiratoire incluant de l'apnée.

Une hypertension paradoxale, provoquée par la stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques, est possible. En cas d'intoxication chez l'enfant, les manifestations cliniques attendues sont identiques à celles de l'adulte. La survenue, généralement précoce, d'une dépression du système nerveux central (somnolence, léthargie pouvant conduire à un coma) est particulièrement fréquente dans cette population. Chez l'enfant de moins de 4 ans, une dose de 0,01 mg/kg expose à une symptomatologie habituellement modérée, mais un risque d'intoxication sévère est possible dès 0,02 mg/kg.

Traitement :

Surveillance étroite et mesures d'ordre symptomatique. En cas d'hypertension paradoxale, la normalisation des chiffres tensionnels peut être obtenue plus rapidement par administration d'alpha-bloquants.

En cas d'ingestion massive, l'administration de charbon activé peut être envisagée jusqu'à 1 heure après l'ingestion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur, adrénolytiques à action centrale, agonistes des récepteurs à l'imidazoline, code ATC : C02AC01.

Catapressan est un antihypertenseur d'action centrale. Dérivé alphasympathomimétique, agissant comme agoniste partiel au niveau des récepteurs alpha-2 centraux, Catapressan agit sur le centre bulbaire de contrôle de la tension artérielle dont il abaisse le tonus sympathique. Cette action centrale se traduit sur le plan clinique par une baisse tensionnelle en rapport avec la posologie. Catapressan provoque une réduction de la résistance périphérique, de la résistance vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle tout en conservant intacts les circuits réflexes qui permettent d'adapter la tension artérielle aux besoins physiologiques de l'organisme, de sorte que la réponse hémodynamique normale aux mouvements du corps est peu modifiée et que les symptômes orthostatiques sont légers et rares.

L'effet cardiovasculaire dépend de la voie et la vitesse d'administration. Ainsi l'injection en aiguë de Catapressan induit une réponse hémodynamique biphasique avec une augmentation initiale des pressions systolique et diastolique précédant la chute de celles-ci. L'augmentation initiale et transitoire des pressions est due à une activation des alpha-2 récepteurs vasculaires périphériques.

La diminution porte sur la pression artérielle systolique et diastolique. Catapressan ralentit la fréquence cardiaque par augmentation du tonus vagal. Le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire restent pratiquement inchangés.

Pendant un traitement de longue durée, le débit cardiaque a tendance à retrouver la valeur témoin, alors que la résistance périphérique reste diminuée.

Les catécholamines plasmatiques, urinaires et l'acide vanylmandélique sont diminués.

Population pédiatrique :

L'efficacité de la clonidine dans le traitement de l'hypertension a été étudiée dans cinq essais cliniques menés sur une population pédiatrique. Les données d'efficacité confirment l'action de la clonidine sur la réduction de la pression artérielle systolique et diastolique. Cependant, en raison de données limitées et d'insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive ne peut être établie quant à l'utilisation de la clonidine chez les enfants hypertendus.

L'efficacité de la clonidine a également été étudiée dans quelques essais cliniques menés chez des enfants présentant un trouble du déficit de l'attention ou une hyperactivité, le syndrome Gilles de la Tourette ou un bégaiement. L'efficacité de la clonidine dans ces pathologies n'a pas été démontrée.

Deux études pédiatriques de faible effectif ont également été menées dans la migraine, aucune n'ayant démontré d'efficacité.

Dans les études pédiatriques les événements indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, la sécheresse buccale, les céphalées, la sensation de vertige et l'insomnie. Ces événements indésirables pourraient avoir un impact important sur la vie quotidienne des enfants.

En conclusion, la tolérance et l'efficacité de la clonidine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Dans la fourchette de doses allant de 75 à 300 µg, les principaux paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, AUC, $t_{1/2}$) sont proportionnels à la dose.

La clonidine subit un effet mineur de premier passage. Catapressan franchit la barrière hémato-encéphalique. La clonidine passe le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Cependant, les données sur l'effet sur les nouveau-nés sont insuffisantes.

La clonidine se distribue rapidement et largement dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %. La diffusion tissulaire se fait préférentiellement au niveau du cerveau, et à un moindre degré au niveau du rein, du foie et de la rate.

Métabolisme et élimination :

La demi-vie terminale d'élimination de la clonidine est comprise entre 5 et 25,5 heures. Elle peut s'allonger jusqu'à 41 heures en cas de perturbation grave de la fonction rénale.

Catapressan est éliminé à raison de 65 % par voie urinaire. Environ 20 % de la dose totale sont excrétés dans les selles.

24 heures après l'administration, l'excrétion atteint 50 % de la dose ingérée, pour être totale au bout de 5 jours. Catapressan est éliminé en majeure partie sous forme inchangée (40-60 % de la dose).

Plusieurs métabolites ont cependant été mis en évidence, le principal étant un dérivé para-hydroxy sans activité hypotensive.

L'effet hypotenseur est atténué avec des concentrations plasmatiques supérieures à 2,0 ng/mL.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les signes de toxicité observés après exposition à la clonidine dans les différentes espèces ont été une exophtalmie, une ataxie et des tremblements, quelle que soit la voie d'administration. Aux doses létales, des convulsions tonicocloniques sont apparues.

Les études toxicologiques subchroniques réalisées par voie IV dans les différentes espèces font apparaître, pour des doses élevées, des effets indésirables sur le SNC (troubles de l'humeur), le foie (élévation des enzymes hépatiques avec modification histopathologique) et le cœur (augmentation du poids).

Les études toxicologiques sur la reproduction menées chez les rongeurs et les lapins n'ont pas montré d'effet tératogène ou d'effet sur la fertilité ou le développement péri et postnatal.

Aucun potentiel mutagène n'a été détecté par le test d'Ames et par analyse micronucléique chez la souris.

Il n'y a pas eu d'induction de tumeurs imputables à l'administration de clonidine lors des études de cancérogenèse chez le rat et la souris.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935513212 (1986, RCP rév 27.07.17).

Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13

Info médic et pharmacovigilance :

12, rue André-Huet. 51100 Reims

Info médic : Tél : 03 26 50 45 33

Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

CATARSTAT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate	2 mg
Glycine	24 mg
Acide aspartique (DCI) sels de magnésium et de potassium dihydraté	10 mg
Acide glutamique (DCI) sous forme L	38 mg

Excipients : hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, L-arginine, eau purifiée. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Utilisé dans les opacités cristalliniennes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie habituelle : 2 gouttes dans chaque œil, deux ou trois fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au médicament ou à l'un des constituants du collyre.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections oculaires :

Fréquence inconnue : symptômes d'irritation oculaire non graves, à type de sensation de brûlure, larmoiement, prurit de l'oeil, survenus après l'instillation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Durée de conservation après ouverture : 15 jours.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931889267 (1975/90, RCP rév 27.12.11).

Mis sur le marché en 1977.

Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)

416, rue Samuel-Morse. CS 99535

34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

CAVERJECT ®

alprostadil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat et solution pour usage parentéral à 10 µg/ml et 20 µg/ml : Flacon de lyophilisat + 1 ml de solution en seringue préremplie + 2 aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION

Lyophilisat :	*p flacon*
Alprostadil (DCI)	10 µg
ou	20 µg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, citrate de sodium, α-cyclodextrine.

Solution : alcool benzylique, eau ppi.

DC INDICATIONS

Induction pharmacologique de l'érection.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intracaverneuse stricte, chez l'homme adulte.

La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.

La dose d'essai initiale est comprise entre 5 µg et 20 µg ; la dose doit être ajustée pour permettre au patient d'être en érection complète 5 à 10 minutes après l'injection. L'érection ne doit pas durer plus d'une heure.

Si le malade ne présente pas d'érection suffisante à la dose initiale, celle-ci peut être majorée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg d'alprostadil.

Ne pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de deux par semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections.

La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg. La première injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical, les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées par le patient qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection. Une fois que le médecin aura expliqué le mode d'injection à son patient et aura déterminé la dose efficace, des auto-administrations pourront être faites par le patient à son domicile.

Le malade ne doit injecter que la dose optimale individuelle déterminée pour lui.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

Après mélange, la solution est administrée par voie intracaverneuse stricte.

Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour toute nouvelle injection.

La solution reconstituée est destinée à un usage unique et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'administration de cette forme d'alprostadil est contre-indiquée par la voie veineuse.

L'alprostadil par voie intracaverneuse ne doit pas être administré :

- chez les sujets ayant une hypersensibilité connue aux prostaglandines, à l'alprostadil ou à l'un des excipients ;
- chez les sujets prédisposés au priapisme du fait de certaines affections comme une drépanocytose, ou un trait drépanocytaire, un myélome multiple ou une leucémie ;
- chez les sujets présentant une déformation anatomique du pénis, telle qu'une incurvation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie ;
- chez les sujets ayant un implant pénien ;
- chez les sujets chez qui une activité sexuelle est déconseillée ou contre-indiquée ;
- chez la femme et l'enfant en raison de l'indication thérapeutique.

En raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les raisons médicales sous-jacentes de la dysfonction érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant de débuter un traitement avec l'alprostadil.

MISES EN GARDE :

L'alprostadil peut provoquer une érection prolongée voire un priapisme, une fibrose des corps caverneux, des douleurs.

Afin de minimiser le risque, la dose efficace la plus faible devra être déterminée.

Un priapisme (érection de plus de six heures) peut survenir à la suite de l'administration intracaverneuse d'alprostadil. Le traitement d'un priapisme devra être initié dans les 6 heures au plus tard (cf Surdosage).

Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection rigide prolongée de plus de 4 heures, il est indispensable de contacter immédiatement le médecin traitant, ou avoir recours à une assistance médicale afin qu'un traitement adapté puisse être mis en place. La prise en charge du priapisme devra se faire en accord avec les pratiques médicales établies.

Il sera vivement recommandé au patient :

- de conserver sur lui le numéro de téléphone du praticien en charge de ce traitement ;
- de faire un apprentissage dans un centre spécialisé en cas d'utilisation en auto-injection.

Une érection douloureuse est d'avantage susceptible de se produire chez les patients présentant des déformations anatomiques du pénis, telles qu'une angulation pénienne, un phimosis, une fibrose des corps caverneux, une maladie de La Peyronie ou des plaques.

Une fibrose pénienne, y compris une angulation, une fibrose des corps caverneux, des nodules fibreux et une maladie de La Peyronie, peuvent survenir à la suite de l'administration intracaverneuse d'alprostadil. L'incidence de la fibrose peut augmenter avec la durée d'utilisation.

Un suivi régulier des patients, comprenant un examen minutieux du pénis, à la recherche de signes de fibrose pénienne ou de maladie de La Peyronie est fortement recommandé.

L'alprostadil n'est pas destiné à être associé à un autre traitement de l'insuffisance érectile (voir également Interactions).

Le traitement par alprostadil devra être interrompu en cas d'apparition chez les patients d'angulation pénienne, d'une fibrose des corps caverneux ou de maladie de La Peyronie.

Chez certains patients, l'injection d'alprostadil peut provoquer un léger saignement au site d'injection. Celui-ci pourrait favoriser la transmission à leur partenaire d'une maladie à diffusion hématogène.

Il est conseillé d'éviter l'utilisation de l'alprostadil chez les patients ayant présenté un accident cardiovasculaire dans les trois mois précédents et dont l'état cardiovasculaire n'est pas stabilisé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Une attention particulière sera apportée au traitement des patients présentant avant le traitement : des lésions cicatricielles du corps caverneux (fibrose/nodule), une angulation pénienne ou une maladie de La Peyronie, une douleur pouvant être ressentie au moment de l'érection.

Les patients ayant des troubles de la coagulation sont à surveiller plus particulièrement sur le plan biologique et au niveau local. On conseillera au patient d'exercer une pression suffisante sur le point d'injection.

L'alprostadil devra être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'accidents ischémiques transitoires ou en cas de troubles cardiovasculaires instables.

Le risque d'un usage abusif d'alprostadil devra être pris en considération en cas d'antécédents de troubles psychiatriques ou de toxicomanie.

Chez les patients souffrant de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque congestive ou de maladie pulmonaire, la stimulation et les relations sexuelles peuvent conduire à des accidents cardiaques ou pulmonaires. L'alprostadil devra être utilisé avec précaution chez ces patients, qui devront envisager une activité sexuelle avec prudence.

Après les dix premières injections et par la suite à intervalles réguliers, le médecin évaluera à nouveau le traitement pour rechercher en particulier des effets indésirables locaux et procéder à un éventuel ajustement de la posologie.

Le malade ne doit injecter que la dose optimale individuelle déterminée pour lui.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

Les solutions reconstituées d'alprostadil sont à usage unique. Le système d'injection/la seringue et la solution restante éventuelle doivent être éliminés correctement.

Caverject contient de l'alcool benzylique pouvant entraîner des réactions d'hypersensibilité.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ml de dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

- Les patients traités par un anticoagulant de type warfarine ou héparine peuvent présenter une tendance accrue au saignement après l'injection intracaverneuse en raison de l'activité antiagrégante plaquettaire de l'alprostadil.
- Les effets de l'association de l'alprostadil à d'autres traitements de l'insuffisance érectile (par exemple : sildénafil) ou à d'autres médicaments inducteurs de l'érection (par exemple : papavérine) n'ont pas fait l'objet d'études formelles. De telles substances ne devront pas être utilisées en association avec l'alprostadil en raison du risque d'induction d'érections prolongées.

- Les produits sympathomimétiques peuvent diminuer l'effet de l'alprostadil.
- L'alprostadil peut augmenter les effets des agents antihypertenseurs, des vasodilatateurs, des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'alprostadil ne devrait avoir aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après injection intracaverneuse a été une douleur pénienne. 30 % des patients ont signalé une douleur au moins une fois. Une douleur a été associée à 11 % des injections. Dans la plupart des cas, la douleur était d'intensité légère à modérée. Chez 3 % des patients, la douleur a entraîné l'arrêt du traitement.

Une fibrose pénienne, dont une angulation, des nodules fibreux et une maladie de La Peyronie, a été rapportée chez 3 % des patients ayant participé aux essais cliniques. Dans une étude au cours de laquelle la période des auto-injections allait jusqu'à 18 mois, l'incidence de la fibrose pénienne a été plus élevée, de l'ordre de 8 %.

Des hématomes et des ecchymoses au point d'injection, davantage liés à la technique d'injection qu'aux effets de l'alprostadil, sont respectivement survenus chez 3 % et 2 % des patients.

Une érection prolongée (définie comme durant de 4 à 6 heures) a été signalée chez 4 % des patients. La fréquence du priapisme (défini comme une érection douloureuse durant plus de 6 heures) a été de 0,4 %. Dans la plupart des cas, la détumescence est survenue spontanément.

Les réactions indésirables rapportées pendant les essais cliniques et après la commercialisation sont présentées dans le tableau ci-dessous, selon les fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection fongique, rhume banal
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Hypoesthésie, hyperesthésie, présyncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Mydriase
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	
Fréquent	Hématome
Peu fréquent	Troubles veineux, hypotension, troubles vasculaires périphériques, vasodilatation
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème, hyperhidrose, rash, prurit, érythème scrotal
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, hématurie, pollakiurie, miction impérieuse, hémorragie urétrale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleur pénienne (sensation de brûlure ou de tension du pénis)
Fréquent	Érection prolongée, maladie de La Peyronie, trouble pénien
Peu fréquent	Dysfonctionnement érectile, anomalie de l'éjaculation, balanite, érection douloureuse, phimosis, priapisme, douleur testiculaire, trouble scrotal, érythème scrotal, douleur du scrotum, spermatocèle, œdème scrotal, trouble testiculaire, tuméfaction du testicule, œdème testiculaire, masse testiculaire, douleur de la région pelvienne
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hématome au site d'injection, hématome, ecchymose
Peu fréquent	Asthénie, hémorragie au site d'injection, inflammation au site d'injection, prurit au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, œdème au site d'injection, chaleur au site d'injection, irritation au site d'injection, hémorragie, inflammation, irritation, œdèmes périphériques, œdème, anesthésie au site d'injection, douleur au site d'injection
Investigations	
Peu fréquent	Diminution de la pression artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la créatininémie

D'autres effets indésirables ont été signalés :
- fibrose, érythème, déviation pénienne, dépôts d'hémosidérine dans le pénis ;
- injection dans l'urètre résultant d'une mauvaise technique d'injection ;
- hypotension orthostatique, arythmies cardiaques, étourdissements, céphalées ;
- choc vagal, et collapsus pouvant être plus en rapport avec l'injection qu'avec les effets pharmacologiques de l'alprostadil.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des essais cliniques avec l'alprostadil. En cas de surdosage intracaverneux, le patient devra être placé sous contrôle médical jusqu'à disparition de tout effet systémique et/ou l'obtention d'une détumescence. Toute manifestation systémique fera l'objet d'un traitement symptomatique, si nécessaire.

Les signes de toxicité sont un état dépressif, des selles molles ou une diarrhée et une respiration rapide.

Le traitement d'un priapisme (érection prolongée) devra avoir débuté au plus tard dans les 6 heures. Le traitement initial devra faire appel à une aspiration pénienne. En respectant les conditions d'asepsie, insérer une aiguille à ailettes de calibre 19 à 21 G dans le corps caverneux et aspirer 20 à 50 ml de sang. Il peut en résulter une détumescence du pénis. Si nécessaire, la manœuvre pourra être répétée de l'autre côté du pénis jusqu'à aspirer une quantité totale de 100 ml de sang. Si cette manœuvre reste inefficace, il est recommandé de pratiquer une injection intracaverneuse d'un médicament alpha-adrénergique. Bien que la contre-indication habituelle de l'administration intracaverneuse d'un vasoconstricteur ne s'applique pas au traitement du priapisme, la prudence est conseillée quand on opte pour cette solution. La pression artérielle et le pouls devront faire l'objet d'une surveillance continue tout au long de la procédure.

Une prudence extrême est nécessaire chez les patients atteints de coronaropathie, d'une hypertension non contrôlée, d'une ischémie cérébrale et chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase. Dans ce dernier cas, les moyens nécessaires à la prise en charge d'une poussée hypertensive devront être disponibles. Une solution de phényléphrine à 200 microgrammes/ml sera préparée ; 0,5 à 1,0 ml de cette solution seront injectés toutes les 5 à 10 minutes. De façon alternative, il est possible d'utiliser une solution d'adrénaline à 20 microgrammes/ml ; l'injection pourra être suivie d'une nouvelle aspiration de sang à l'aide de la même aiguille à ailettes. Les doses maximales sont de 1 mg pour la phényléphrine et de 100 microgrammes pour l'adrénaline (5 ml de la solution). Il est également possible d'administrer du métaraminol ; il convient cependant de noter que des poussées hypertensives mortelles ont été signalées.

Si le priapisme persiste, un acte chirurgical d'urgence, pouvant comprendre l'établissement d'une dérivation, doit être envisagé.

La possibilité de survenue de tels incidents impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

L'alprostadil (ou prostaglandine E_1) appartient à une famille d'acides gras naturels ayant des effets pharmacologiques variés. La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi les effets les plus notables.

Des études in vitro et chez de nombreuses espèces animales ont permis de conclure aux propriétés relaxantes de l'alprostadil au niveau des corps caverneux.

Chez le singe, l'administration d'alprostadil augmente le flux de sang de l'artère caverneuse, le degré et la durée de relaxation du muscle lisse caverneux chez ce type d'animal étant dose-dépendant.

Chez l'homme, une injection intracaverneuse d'alprostadil produit une érection.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Administré par voie intraveineuse, l'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 5 minutes.
  L'alprostadil est fixé à plus de 95 % aux protéines plasmatiques mais cette fixation protéique à relativement faible affinité ne semble pas limiter le captage tissulaire puisqu'au premier passage les poumons captent 70 % de l'alprostadil.
  L'alprostadil est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes dont les poumons. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.
- Après injection intracaverneuse, les concentrations dans les sinus d'alprostadil et de son métabolite primaire (15-oxo-13,14-dihydro-PGE_1) sont élevées. Le principe actif n'est pas retrouvé dans la circulation périphérique et le taux de 15-oxo-13,14-dihydro-PGE_1 n'est pas significativement élevé après administration intracaverneuse.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Avant reconstitution : A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après reconstitution : La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933963460 (1994, RCP rév 29.06.15) 10 µg/ml.
3400933963521 (1994, RCP rév 29.06.15) 20 µg/ml.
Mis sur le marché en 1994.
Prix : 10,50 € (10 µg/ml).
10,50 € (20 µg/ml).
Remb Séc soc à 30 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique) dans le traitement des troubles de l'érection en cas de dysfonction érectile marquée (absence d'érection ou érection ne permettant pas un rapport sexuel) chez les patients souffrant de :
- paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit l'origine ;
- traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires ;
- séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte ; prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale) ;
- séquelles de radiothérapie abdominopelvienne ;
- séquelles de priapisme ;
- neuropathie diabétique avérée ;
- sclérose en plaques.

Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

CAVERJECTDUAL voie parentérale

alprostadil

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Urologie, Néphrologie / Dysfonction érectile

CAYSTON®

aztréonam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre à 75 mg (blanche à blanchâtre) *et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur :* Boîte de 84 flacons de poudre + 88 ampoules* de solvant de 1 ml + 1 nébuliseur Altera, pour 28 jours de traitement.

* Les 4 ampoules supplémentaires de solvant sont fournies en cas de perte accidentelle.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon***
Aztréonam (DCI) lysine exprimé en aztréonam	75 mg

Excipient : L-lysine.
Solvant : chlorure de sodium (0,17 % M/V), eau ppi.
** De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Cayston est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque prise de Cayston. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant l'administration de chaque prise de Cayston et les bronchodilatateurs de longue durée d'action, entre 30 minutes et 12 heures avant.

Pour les patients prenant plusieurs traitements par inhalation, il est recommandé d'observer l'ordre d'administration suivant :
1. bronchodilatateur ;
2. mucolytiques ;
3. et, en dernier, Cayston.

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus :
La dose recommandée chez l'adulte est de 75 mg trois fois par 24 heures pendant 28 jours.
Les doses doivent être prises à 4 heures d'intervalle au moins.
Cayston peut être pris en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement.
La posologie chez les enfants âgés de 6 ans et plus est la même que chez les adultes.

Personnes âgées :
Les études cliniques conduites avec Cayston n'ayant pas inclus de patients traités avec Cayston âgés de 65 ans ou plus, il n'a pas pu être déterminé si ces derniers répondent au traitement différemment par rapport aux patients plus jeunes. Si Cayston doit être prescrit chez le sujet âgé, alors la posologie sera la même que chez l'adulte.

Insuffisance rénale :
L'aztréonam est excrété par voie rénale ; par conséquent l'administration de Cayston chez l'insuffisant rénal (créatinine sérique supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale) doit être faite avec prudence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, la concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de Cayston étant très faible (environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose de 500 mg d'aztréonam injectable).

Insuffisance hépatique :
Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Cayston en cas d'insuffisance hépatique sévère (ALAT ou ASAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Cayston chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies.
Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée.
Cayston doit être utilisé exclusivement avec le nébuliseur Altera et le tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow rapid. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions allergiques :
En cas de réaction allergique à l'aztréonam, arrêter l'administration du médicament et instaurer le traitement approprié. L'apparition d'une éruption cutanée peut être le signe d'une réaction allergique à l'aztréonam.
Une réaction croisée est possible en cas d'antécédents d'allergie aux antibiotiques de type bêtalactamines, tels que pénicillines, céphalosporines et/ou carbapénèmes. Les données chez l'animal et l'homme montrent un faible risque de réaction croisée entre l'aztréonam et les bêtalactamines.
L'aztréonam, de la classe des monobactames, n'est que faiblement immunogène. Il est toutefois conseillé de procéder avec prudence en cas d'administration de Cayston à des patients ayant des antécédents d'allergie aux bêtalactamines.
Les effets indésirables rares et sévères qui suivent ont été signalés à la suite de l'utilisation parentérale d'autres produits contenant de l'aztréonam : syndrome de Lyell, anaphylaxie, purpura, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, urticaire, pétéchies, prurit, diaphorèse.

Bronchospasme :
Le bronchospasme (une diminution rapide du VEMS ⩾ 15 %) est une complication associée aux traitements par nébuliseurs. Des cas de bronchospasme ont été rapportés après l'administration de Cayston (cf Effets indésirables). Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque administration de Cayston. En cas de bronchospasme suspecté d'être lié à une réaction allergique, des mesures appropriées doivent être prises (voir le paragraphe Réactions allergiques ci-dessus).

Hémoptysie :
L'inhalation de solutions nébulisées peut provoquer une toux réflexe. L'utilisation de Cayston chez les patients pédiatriques atteints de mucoviscidose a été associée à une hémoptysie au cours des cycles de traitement et pourrait avoir aggravé des pathologies sous-jacentes. Cayston ne doit être administré chez les patients atteints de mucoviscidose avec une hémoptysie en cours que s'il est considéré que les bénéfices du traitement priment sur les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Autres précautions :
L'efficacité n'a pas été établie chez les patients ayant un VEMS > 75 % de la valeur théorique. Ont également été exclus des études cliniques les patients chez lesquels *Burkholderia cepacia* a été isolé dans les expectorations au cours des 2 années précédentes.
L'aztréonam injectable ne doit pas être utilisé dans les nébuliseurs Altera ou autres nébuliseurs. L'aztréonam injectable n'a pas été développé pour une administration par inhalation ; il contient de l'arginine, une substance pouvant provoquer une inflammation pulmonaire.

Résistance à l'aztréonam, à d'autres antibiotiques et micro-organismes apparus sous traitement :
La prolifération de *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux antibiotiques et la surinfection par d'autres agents pathogènes constituent des risques potentiels associés au traitement antibiotique. Le développement d'une résistance lors du traitement par l'aztréonam inhalé peut restreindre les alternatives thérapeutiques en cas d'exacerbations aiguës. Une réduction de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à l'aztréonam et à d'autres bêtalactamines a été observée dans des études cliniques

ques conduites avec Cayston. Dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée évaluant Cayston *versus* un comparateur actif, des augmentations de la CMI_{90} ont été observées pour tous les isolats de *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que des augmentations du pourcentage de patients chez lesquels *Pseudomonas aeruginosa* était résistant (CMI supérieure à la concentration critique par voie parentérale) à l'aztréonam, à au moins une bêtalactamine et à l'ensemble des six bêtalactamines testées (cf Pharmacodynamie). Cependant, la baisse de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* n'était pas prédictive de l'efficacité clinique de Cayston lors de l'étude. Chez les patients infectés par un *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant, une amélioration des symptômes respiratoires et de la fonction pulmonaire a été observée après traitement par Cayston. L'émergence d'une résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la suite de l'utilisation parentérale d'aztréonam ou d'autres bêtalactamines peut potentiellement avoir des conséquences sur le traitement des exacerbations pulmonaires aiguës par des antibiotiques systémiques.

Une prévalence accrue de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM), d'*Aspergillus* et de *Candida* a été observée au cours du temps chez les patients ayant reçu plusieurs cycles de traitement par Cayston. Dans la littérature, il est fait état d'un lien entre l'isolement persistant de SARM et de moins bons résultats cliniques. Au cours des études cliniques avec Cayston, l'isolement de SARM n'a pas entraîné d'aggravation de la fonction pulmonaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant, aucun signe d'interaction médicamenteuse avec l'aztréonam n'a été décelé lors des études cliniques au cours desquelles Cayston a été administré en concomitance avec des bronchodilatateurs, de la dornase alfa, des enzymes pancréatiques, de l'azithromycine, de la tobramycine, des corticostéroïdes oraux (moins de 10 mg par jour/20 mg tous les 2 jours) et des corticostéroïdes inhalés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aztréonam chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

La concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de Cayston est faible par rapport à une dose standard d'aztréonam injectable (environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose de 500 mg d'aztréonam injectable).

Cayston ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'aztréonam.

ALLAITEMENT :

L'aztréonam est excrété en très faible concentration dans le lait maternel après administration par voie injectable. La concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de Cayston représente environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose standard d'aztréonam injectable. Par conséquent et en raison de sa faible absorption orale, il est attendu que l'exposition à l'aztréonam du nourrisson allaité dont la mère est traitée par Cayston soit probablement extrêmement faible.

Cayston peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les données non cliniques sur l'aztréonam injectable relatives à la fertilité ne montrent aucun effet indésirable.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cayston n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'évaluation des effets indésirables repose sur quatre études cliniques de phase 3 impliquant des patients atteints de mucoviscidose et présentant une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et sur des rapports issus de la notification spontanée post commercialisation.

Dans les deux études cliniques de phase 3 contrôlées *versus* placebo au cours desquelles les patients ont reçu Cayston pendant 28 jours, les effets indésirables de Cayston les plus fréquents ont été : toux (58 %), congestion nasale (18 %), sifflement (15 %), douleur pharyngolaryngée (13 %), fièvre (12 %) et dyspnée (10 %).

Une diminution rapide du VEMS $\geqslant$ 15 % est une complication associée aux traitements par nébulisation, y compris Cayston (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement d'après les données issues des études cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) et peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, congestion nasale, sifflement, douleur pharyngolaryngée, dyspnée
Fréquent	Bronchospasme[(1)], gêne thoracique, rhinorrhée, hémoptysie[(1)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée[(1)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Peu fréquent	Gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Investigations	
Fréquent	Dégradation des tests de la fonction pulmonaire[(1)]

(1) Cf ci-après : Description de certains effets indésirables particuliers.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Bronchospasme :

Les traitements par nébulisation, y compris Cayston, peuvent être associés à un bronchospasme (une diminution rapide du VEMS $\geqslant$ 15 %). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Hémoptysie :

L'inhalation de solutions pour nébulisation peut provoquer une toux réflexe qui pourrait aggraver des pathologies sous-jacentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions allergiques :

L'utilisation de Cayston peut entraîner une éruption cutanée, laquelle peut être le signe d'une réaction allergique à l'aztréonam (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dégradation des tests de la fonction pulmonaire :

Une dégradation des tests de la fonction pulmonaire a été signalée lors de l'utilisation de Cayston, mais n'a pas été associée à une diminution durable du VEMS (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables rares et sévères qui suivent ont été signalés à la suite de l'utilisation parentérale d'autres produits contenant de l'aztréonam : syndrome de Lyell, anaphylaxie, purpura, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, urticaire, pétéchies, prurit, diaphorèse.

Population pédiatrique :

Un total de 137 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et un VEMS $\leqslant$ 75 % de la valeur théorique a reçu Cayston dans des études cliniques de phase 2 et de phase 3 (6-12 ans, n = 35 ; 13-17 ans, n = 102). Une fièvre a été observée avec une incidence plus élevée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable spécifiquement associé au surdosage de Cayston n'a été identifié. La concentration plasmatique de l'aztréonam après administration de Cayston (75 mg) étant d'environ 0,6 µg/ml, tandis que la concentration sérique atteint 54 µg/ml après administration d'aztréonam injectable (500 mg), aucun problème de sécurité lié au surdosage de l'aztréonam n'est attendu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres bêtalactamines (code ATC : J01DF01).

Mécanisme d'action :

L'aztréonam montre une activité *in vitro* contre des agents pathogènes aérobies à Gram négatifs, incluant *Pseudomonas aeruginosa*. L'aztréonam se lie avec les protéines de liaison de la pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des parois cellulaires bactériennes, suivie d'une filamentation et d'une lyse cellulaire.

Mécanismes de résistance :

La perte de sensibilité à l'aztréonam chez les patients atteints de mucoviscidose due à *Pseudomonas aeruginosa* survient soit par sélection de souches avec des mutations chromosomiques, soit, dans de rares cas, par acquisition de gènes portés par des plasmides/intégrines.

Les mécanismes de résistance connus à l'aztréonam faisant intervenir la mutation des gènes chromosomiques sont les suivants : hyperexpression des bêtalactamases de classe C AmpC et régulation par augmentation de l'activité de la pompe à efflux MexAB-OprM. Le mécanisme de résistance connu à l'aztréonam faisant intervenir l'acquisition de gènes implique l'acquisition d'enzymes bêtalactamases à large spectre (ESBL) qui hydrolysent l'anneau à quatre éléments de l'aztréonam contenant l'azote.

Les ESBL bêtalactamases des classes A, B et D peuvent avoir une activité contre l'aztréonam. Les bêtalactamases de classe A pour lesquelles une hydrolyse de l'aztréonam a été signalée sont notamment celles du type VEB (principalement en Asie du Sud-Est), du type PER (Turquie) et des types GES et IBC (France, Grèce et Afrique du Sud). De rares cas d'organismes avec métallobêtalactamases (MBL), de classe B, résistants à l'aztréonam, VIM-5 (*Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* - Turquie), VIM-6 (*Pseudomonas putida* - Singapour) et VIM-7 (*Pseudomonas aeruginosa* - États-Unis), ont été signalés ; il est toutefois possible que ces organismes aient exprimé des mécanismes de résistance multiples et qu'une MBL n'ait donc pas été responsable de la résistance observée à l'aztréonam. Dans de rares cas, des bêtalactamases de classe D ont été signalées dans des isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*, OXA-11 (Turquie) et OXA-45 (États-Unis), celles-ci hydrolysant l'aztréonam.

Microbiologie :

Chaque expectoration de patient atteint de mucoviscidose peut contenir différents isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et chaque isolat peut présenter un niveau différent de sensibilité *in vitro* à l'aztréonam. Les méthodes de test de sensibilité antimicrobienne *in vitro* utilisées dans les traitements par l'aztréonam par voie parentérale peuvent être utilisées pour contrôler la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* isolé des patients atteints de mucoviscidose.

Lors des études contrôlées de phase 3 *versus* placebo ayant évalué Cayston, les concentrations locales d'aztréonam étaient généralement supérieures aux valeurs de la CMI de l'aztréonam pour *Pseudomonas aeruginosa* quel que soit son niveau de sensibilité.

Le traitement par 75 mg de Cayston trois fois par jour sur une période allant jusqu'à neuf cycles de 28 jours a conduit à des améliorations cliniques importantes des symptômes respiratoires, de la fonction pulmonaire et de la densité en UFC de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations ; aucune augmentation de la CMI_{50} de *Pseudomonas aeruginosa* ($\pm$ 2 changements de dilution) n'a été observée, alors que la CMI_{90} a été, par intermittence, multipliée par 4 par rapport à la CMI initiale. Dans une étude de 24 semaines contrôlée évaluant Cayston *versus* un comparateur actif, aucune augmentation de la CMI_{50} de *Pseudomonas aeruginosa* ($\pm$ 2 changements de dilution) n'a été observée, tandis que la CMI_{90} a été multipliée par 4 par rapport à la CMI initiale. À la fin de l'étude, il est observé une augmentation du pourcentage de patients chez lesquels la CMI de l'aztréonam vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* était supérieure à la concentration critique par voie parentérale (> 8 µg/ml) de 34 % au début de l'étude à 49 %, du pourcentage de patients chez lesquels *Pseudomonas aeruginosa* était résistant à au moins une bêtalactamine de 56 % au début de l'étude à 67 %, et du pourcentage de patients chez lesquels *Pseudomonas aeruginosa* était résistant à l'ensemble des six bêtalactamines testées de 13 % au début de l'étude à 18 %. Il existe un risque que les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* développent une résistance à l'aztréonam ou à d'autres bêtalactamines chez les patients traités par Cayston. L'émergence d'une résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'aztréonam administré par voie parentérale et à d'autres bêtalactamines peut avoir des conséquences sur le traitement des exacerbations pulmonaires aiguës par des antibiotiques systémiques. Cependant, des améliorations similaires de la fonction pulmonaire ont été observées après traitement par Cayston chez des patients avec des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles ou résistants à l'aztréonam.

Dans des études ayant évalué Cayston sur une période allant jusqu'à neuf cycles de 28 jours, il n'a été observé aucune augmentation cliniquement significative de l'isolement d'autres bactéries pathogènes respiratoires à Gram négatif apparues sous traitement (genre *Burkholderia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et genre *Alcaligenes*). Au cours de la phase randomisée de 6 mois de l'étude GS-US-205-0110, l'isolement de SASM et de SARM apparus sous traitement a été plus fréquemment observé chez les patients traités par aztréonam que chez les patients traités par une solution de tobramycine pour nébulisation. La majorité des isolements apparus sous traitement étaient intermittents. L'isolement persistant de SASM apparu sous traitement (défini comme une absence à l'inclusion/au début de l'étude puis une présence au moins lors de trois visites consécutives ultérieures) est survenu chez 6 % des patients traités par aztréonam comparé à 3 % des patients traités par une solution de tobramycine pour nébulisation. L'isolement intermittent de SARM apparu sous traitement est survenu chez 7 % des patients traités par aztréonam comparé à 1 % des patients traités par une solution de tobramycine pour nébulisation et l'isolement persistant de SARM apparu sous traitement est survenu chez 3 % des patients traités par aztréonam comparé à aucun patient traité par une solution de tobramycine pour nébulisation. Dans la littérature, il est fait état d'une association entre l'isolement persistant de SARM et une pathologie plus sévère et une mortalité accrue. Au cours des études cliniques avec Cayston, l'isolement de SARM n'a pas entraîné d'aggravation de la fonction pulmonaire.

Efficacité et sécurité clinique :

Cayston a été comparé à une solution de tobramycine pour nébulisation sur trois cycles de traitement de 28 jours dans une étude contrôlée *versus* comparateur actif, multicentrique, randomisée (GS-US-205-0110). Les patients participant à cette étude en Europe ayant terminé au moins un cycle de Cayston ou de solution de tobramycine pour nébulisation au cours de la phase randomisée pouvaient recevoir jusqu'à trois cycles de 28 jours de Cayston dans une phase d'extension en ouvert. Les critères d'inclusion incluaient une mucoviscidose, un VEMS $\leqslant$ 75 % de la valeur théorique, une maladie pulmonaire stabilisée, une culture récente des expectorations, positive à *Pseudomonas aeruginosa* et un traitement antérieur par aérosols d'antibiotiques sans intolérance aux médicaments mise en évidence.

Cayston a été évalué sur une période de 28 jours de traitement (un cycle) dans deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (CP-AI-005 et CP-AI-007). Les patients participant à ces études pouvaient recevoir des cycles multiples de traitement par Cayston dans le cadre d'une étude de suivi en ouvert (CP-AI-006). Les critères d'inclusion étaient notamment une mucoviscidose, un VEMS compris entre 25 % et 75 % de la valeur théorique au début de l'étude et une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*.

Au total, 539 patients (78 % d'adultes) ont été traités dans ces études. Les études ont été réalisées en utilisant le nébuliseur Altera pour l'administration de Cayston.

GS-US-205-0110 :

Dans l'étude GS-US-205-0110, 268 patients atteints de mucoviscidose et ayant une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* ont été randomisés et ont reçu Cayston (n = 136) ou une solution de tobramycine pour nébulisation (n = 132). 59 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir de l'aztréonam (75 mg) par inhalation trois fois par jour ou une solution de tobramycine pour nébulisation (300 mg) deux fois par jour. Les traitements ont été administrés en trois cycles de 28 jours suivis chacun de 28 jours sans traitement. Les co-critères principaux de jugement étaient la non-infériorité de Cayston par rapport à une solution de tobramycine pour nébulisation en termes de variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique de l'inclusion à J 28, ainsi que la supériorité de Cayston par rapport à une solution de tobramycine pour nébulisation en termes de variation réelle du VEMS en pourcentage de la valeur théorique depuis l'inclusion sur les 3 cycles de traitement (moyenne de la variation réelle du VEMS en pourcentage de la valeur théorique observée à la fin de chaque cycle de traitement).

La variation moyenne ajustée du VEMS en pourcentage de la valeur théorique, exprimée en pourcentage, entre l'inclusion et le J 28 était de 8,35 et de 0,55 dans les groupes Cayston et solution de tobramycine pour nébulisation, respectivement (différence entre les traitements : 7,80 ; p = 0,0001 ; IC à 95 % : 3,86, 11,73). La variation réelle moyenne ajustée du VEMS en pourcentage de la valeur théorique depuis l'inclusion sur les trois cycles de traitement était de 2,05 et de - 0,66 dans les groupes Cayston et solution de tobramycine pour nébulisation, respectivement (différence entre les traitements : 2,70 ; p = 0,0023 ; IC à 95 % : 0,98, 4,43). Le délai nécessaire avant administration par voie IV d'antibiotiques anti-*Pseudomonas* en relation avec les événements respiratoires était plus long pour les patients traités par aztréonam que pour ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation (p = 0,0025). Les estimations de Kaplan-Meier pour cet événement à la semaine 24 étaient de 36 % chez les patients traités par aztréonam et de 54 % chez ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation. En outre, par rapport à ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation, les patients traités par aztréonam ont été moins hospitalisés pour des événements respiratoires (40 vs 58, p = 0,044) et ont présenté moins d'événements respiratoires nécessitant l'utilisation d'antibiotiques anti-*Pseudomonas* par voie IV ou par inhalation (84 vs 121, p = 0,004). De même, l'amélioration moyenne des scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires était supérieure chez les patients traités par aztréonam par rapport à ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation sur les trois cycles de traitement (6,30 vs 2,17, p = 0,019).

Dans le sous-groupe limité de patients ayant reçu de la tobramycine par voie inhalée pendant moins de 84 jours au cours des 12 derniers mois (n = 40), les améliorations de la fonction pulmonaire à J28 et durant les trois cycles de traitement de 28 jours étaient numériquement plus faibles chez les patients traités par aztréonam que chez ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation.

CP-AI-007 :

Dans l'étude CP-AI-007, 164 patients adultes (majoritairement) et enfants ont été randomisés selon un ratio de 1:1, aux groupes recevant Cayston 75 mg (80 patients) ou le placebo (84 patients) trois fois par jour pendant 28 jours (un cycle). Les patients ne devaient pas avoir reçu d'antibiotiques antipyocyaniques pendant au moins 28 jours avant le traitement par le médicament de l'étude.

La fonction pulmonaire et les symptômes respiratoires des patients se sont améliorés de façon significative entre le début de l'étude et J28 chez les patients traités par un cycle de Cayston.

CP-AI-005 :

Dans l'étude CP-AI-005, 246 patients adultes (majoritairement) et enfants ont été recrutés. Tous les patients ont été traités par une solution de tobramycine pour

nébulisation 300 mg, deux fois par jour pendant les quatre semaines précédant immédiatement le traitement par Cayston ou par placebo reçu deux ou trois fois par jour pendant 28 jours. Les patients ont continué à prendre leurs traitements préalables, notamment des antibiotiques macrolides. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:2:1:1, aux groupes recevant de l'aztréonam 75 mg deux ou trois fois par jour ou le placebo à volume équivalent deux ou trois fois par jour pendant 28 jours immédiatement après le cycle de 28 jours de solution de tobramycine pour nébulisation en ouvert.
Le traitement par aztréonam a abouti à des améliorations significatives de la fonction pulmonaire et des symptômes respiratoires à J28 chez les 66 patients ayant reçu un cycle de traitement par Cayston 75 mg, trois fois par jour.
CP-AI-006 :
L'étude CP-AI-006 était une étude de suivi en ouvert faisant suite aux études CP-AI-005 et CP-AI-007, visant à évaluer la sécurité d'une exposition répétée à l'aztréonam et les effets sur les critères d'évaluation de la maladie de cycles multiples de 28 jours. Les patients ont reçu Cayston à la même fréquence (deux ou trois fois par jour) avec laquelle ils recevaient Cayston ou le placebo dans les études randomisées. Les patients ont continué de prendre leurs traitements préalables et, lorsque nécessaire, des antibiotiques supplémentaires ont été utilisés chez la majorité des patients pour traiter les exacerbations. Chaque cycle de 28 jours de Cayston a été suivi d'une période de 28 jours sans traitement. Sur les neuf cycles de traitement de 28 jours, les mesures de la fonction pulmonaire (VEMS), les scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires et la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations ont fait apparaître une tendance à l'amélioration lorsque les patients étaient sous traitement par rapport aux périodes sans traitement. Cependant, en raison de la nature non contrôlée de l'étude et des traitements concomitants utilisés, aucune conclusion ne peut être émise sur la durabilité du bénéfice observé à court terme sur les cycles de traitement ultérieurs.
Population pédiatrique :
Un total de 137 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et un VEMS ⩽ 75 % de la valeur théorique a reçu Cayston dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Avec l'aztréonam, les patients pédiatriques ont montré des améliorations cliniques déterminées par une augmentation du VEMS, une amélioration des scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires et une baisse de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations. Sur la base de cette expérience clinique, Cayston est indiqué chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement.
Lors d'une étude de phase 2 en ouvert (GS-US-205-0162), 105 patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 18 ans (24 patients âgés de 3 mois à < 2 ans ; 25 patients âgés de 2 ans à < 6 ans ; 56 patients âgés de 6 ans à < 18 ans) atteints de mucoviscidose et présentant une infection documentée à *Pseudomonas aeruginosa* (colonisation initiale ou nouvellement apparue) ont reçu Cayston 3 fois par jour pendant un cycle unique de 28 jours.
Sur les 101 patients, présentant tous des cultures positives à *Pseudomonas aeruginosa* dans les 30 jours précédant le recrutement dans l'étude et ayant terminé le cycle de traitement de 28 jours, 56 d'entre eux (55,4 %) n'étaient plus porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* à l'inclusion. 89,1 % (n = 90) n'étaient plus porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* à la fin du traitement (J28) et 75,2 % (n = 76) n'étaient plus porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* 1 mois après la fin du traitement (J56). Au total, 79 patients ayant terminé un cycle de traitement de 28 jours et n'ayant pas reçu d'autres antibiotiques antipyocyaniques au cours de la période de traitement étaient évaluables 6 mois après la fin du traitement ; parmi eux, 58,2 % (n = 46) n'étaient toujours pas porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* pendant cette période.
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cayston dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose et présentant une infection pulmonaire/une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Concentrations dans les expectorations :
Il a été observé une variabilité considérable des concentrations d'aztréonam dans les expectorations de chaque patient. A partir des données cumulées des études de phase 3 contrôlées *versus* placebo, les concentrations moyennes dans les expectorations de 195 patients atteints de mucoviscidose 10 minutes après l'administration d'une dose unique de 75 mg d'aztréonam par inhalation à J0, J14 et J28, ont été respectivement de 726 µg/g, 711 µg/g et 715 µg/g, ce qui montre l'absence d'accumulation de l'aztréonam après des administrations répétées.
Concentrations plasmatiques :
Il a été observé une variabilité considérable des concentrations d'aztréonam dans le plasma de chaque patient. Une heure après l'administration d'une dose unique de 75 mg d'aztréonam par inhalation (soit à peu près au pic de concentration plasmatique), la concentration plasmatique moyenne chez les patients atteints de mucoviscidose était de 0,59 µg/ml. Les concentrations plasmatiques moyennes au pic à J0, J14 et J28 au cours d'un cycle de traitement par 75 mg d'aztréonam par inhalation 3 fois par jour ont été respectivement de 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml et 0,65 µg/ml, ce qui montre l'absence d'accumulation systémique de l'aztréonam après une administration 3 fois par jour. A titre de comparaison, la concentration sérique de l'aztréonam après administration d'aztréonam injectable (500 mg) est d'environ 54 µg/ml.
Les concentrations plasmatiques d'aztréonam des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 6 ans sont comparables à celles observées chez les enfants âgés de > 6 ans, les adolescents et les adultes.
Distribution :
Le taux d'aztréonam lié aux protéines plasmatiques est d'environ 77 % aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes.
Métabolisme :
L'aztréonam est faiblement métabolisé. Le principal métabolite (SQ26,992) est inactif et formé par l'ouverture du cycle bêtalactame due à l'hydrolyse. Des données d'élimination d'étude indiquent qu'environ 10 % de la dose est excrétée sous la forme de ce métabolite.
Élimination :
La demi-vie d'élimination sérique de l'aztréonam est d'environ 2,1 heures pour l'administration par inhalation, ce qui est similaire aux valeurs rapportées pour l'aztréonam injectable. Environ 10 % de la dose totale d'aztréonam inhalée est excrétée dans les urines sous forme inchangée, contre 60 à 65 % suite à l'administration intraveineuse d'aztréonam injectable. L'aztréonam absorbé par voie systémique est éliminé à peu près pour moitié par sécrétion tubulaire active et pour moitié par filtration glomérulaire.
Propriétés pharmacocinétiques chez les populations particulières :
Âge et sexe :
Il n'a été relevé aucun effet cliniquement significatif de l'âge ou du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de l'aztréonam.
Insuffisance rénale et hépatique :
Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.
Propriétés pharmacocinétiques de l'aztréonam injectable :
Les pics de concentration de l'aztréonam sont atteints 1 heure environ après l'administration IM. Après administration de doses uniques identiques par IM ou IV, les concentrations sériques à 1 heure (1,5 heure après le début de la perfusion IV) ont été comparables et les pentes d'élimination sont similaires. La demi-vie sérique de l'aztréonam a été de 1,7 heure en moyenne chez les sujets présentant une fonction rénale normale, quelles que soient la dose et la voie d'administration. Chez les sujets sains, 60-70 % d'une dose unique IM ou IV ont été retrouvés dans les urines dans un délai de 8 heures, l'excrétion urinaire étant pratiquement achevée au bout de 12 heures.
Population pédiatrique :
Les études contrôlées *versus* placebo de phase 2 et de phase 3 soumises dans le cadre de l'enregistrement ont permis de comparer les concentrations plasmatiques 1 heure après l'administration de Cayston, par âge (6 à 12 ans, 13 à 17 ans, et ⩾ 18 ans). Les données de ces études ont révélé des différences minimes dans les concentrations plasmatiques moyennes d'aztréonam entre les groupes d'âge, chez les patients recevant Cayston 3 fois par jour.
Les données groupées de concentration dans les expectorations provenant des études soumises dans le cadre de l'enregistrement de phase 2 et de phase 3 ont mis en évidence des données en faveur de concentrations moyennes inférieures dans les expectorations des patients âgés de 13 à 17 ans après administration d'une dose de Cayston 3 fois par jour. Cependant, toutes les valeurs de concentration moyenne dans les expectorations étaient associées à des écarts-types relativement importants.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une étude de toxicologie avec le produit inhalé menée sur 104 semaines chez le rat afin d'évaluer la cancérogenèse à doses croissantes de l'aztréonam n'a fait apparaître aucune augmentation du nombre de tumeurs malignes liée au médicament.
Les études de génotoxicité (aberrations chromosomiques et test de mutation sur cellules de lymphome de souris) de l'aztréonam ont été négatives.
Des études de fertilité, de tératogénicité et de toxicité péri et postnatale ont été menées chez le rat à des doses quotidiennes allant jusqu'à 750 mg/kg d'aztréonam administré par voie intraveineuse sans qu'aucun effet indésirable n'apparaisse. Le taux de survie en période d'allaitement a été légèrement réduit dans les portées de rats ayant reçu la dose la plus élevée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon de poudre et ampoule de solvant :
Durée de conservation : 4 ans (flacon de poudre) et 3 ans (solvant).
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Peut être conservé hors du réfrigérateur mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 28 jours.
Après reconstitution :
Il est recommandé de prendre Cayston immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée doit être conservée entre 2 °C et 8 °C et utilisée dans les 8 heures. La durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :
Cayston doit être reconstitué exclusivement à l'aide du solvant fourni. Une fois reconstitué, Cayston est une solution limpide, incolore à légèrement colorée.
Il est recommandé d'administrer Cayston immédiatement après sa reconstitution avec le solvant. Cayston doit être reconstitué uniquement avant son administration. Ouvrir un flacon en verre contenant Cayston en détachant et en soulevant le capuchon bleu ou en soulevant l'opercule en métal, retirer l'anneau en métal en tirant délicatement sur l'opercule (une petite pince ou une pince à épiler peuvent être utilisées pour retirer l'anneau en métal si nécessaire) et retirer le bouchon en caoutchouc gris. Presser une ampoule de solvant pour en verser le contenu dans le flacon en verre. Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Verser ensuite la solution de Cayston reconstituée dans le nébuliseur Altera et administrer la dose.
Cayston doit être administré par inhalation sur une durée de 2 à 3 minutes, à l'aide d'un nébuliseur Altera, prévu spécifiquement pour Cayston, et du tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow rapid. Cayston ne doit pas être utilisé avec un autre type de dispositif ou de tamis générateur d'aérosols. Cayston ne doit pas être mélangé à un autre médicament dans le nébuliseur Altera. Ne pas introduire d'autres médicaments dans le nébuliseur Altera.
Ne pas reconstituer ou mélanger Cayston avec d'autres solvants ou d'autres médicaments. Ne pas reconstituer plus d'une dose à la fois. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.
AMM EU 1/09/543/002 ; CIP 3400937515115 (RCP rév 26.05.16).
Prix : 2099,40 € (84 flacons + 88 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.
Exploitant :

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

CÉBÉMYXINE ®

néomycine, polymyxine B

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Flacon de 10 ml.
Pommade ophtalmique : Tube de 5 g.

COMPOSITION

Collyre :	*p flacon*
Néomycine (DCI) sulfate	34 000 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	100 000 UI

Excipients : citrate acide de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

Pommade ophtalmique :	*p tube*
Néomycine (DCI) sulfate	17 000 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	50 000 UI

Excipients : paraffine liquide, vaseline.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des conjonctivites sévères, des kératites et des ulcères cornéens dus à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.
POSOLOGIE :
Collyre :
1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 3 à 8 fois par jour selon la gravité, pendant 7 jours en moyenne.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.
Pommade :
1 ruban d'un demi-centimètre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 1 à 5 fois par jour selon la gravité, pendant 7 jours en moyenne.
En traitement de complément de la forme collyre, la pommade peut être appliquée une fois le soir au coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'hypersensibilité, arrêt du traitement.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Collyre :
En cas d'infection de l'œil, le port des lentilles est formellement contre-indiqué pendant la durée du traitement.
Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intraoculaire.
En cas de traitement concomitant avec un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible.
La présence de néomycine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et d'allaitement.
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une atteinte cochléovestibulaire après administration parentérale de la néomycine. En clinique, quelques cas d'atteinte cochléovestibulaire fœtale ont été décrits avec d'autres aminosides après administration parentérale. En conséquence, l'utilisation de Cébémyxine est à éviter par prudence au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
Cébémyxine peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Collyre :
La vision peut être brouillée juste après l'instillation.
Pommade ophtalmique :
Un trouble visuel transitoire lié à la forme pharmaceutique de Cébémyxine pommade ophtalmique peut être ressenti après administration du produit. Dans ce cas, il est conseillé au patient de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'irritation transitoire.
- Risque de réaction d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des applications répétées de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, en outre d'une exacerbation des effets indésirables locaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologie, anti-infectieux, antibiotiques (S : organe des sens). Code ATC : S01AA30.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (⩾ 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia* (0-30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.*
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

Néomycine :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (⩾ 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter,* essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50-75 %), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20-25 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (?), *Enterobacter cloacae* (10-20 %), *Escherichia coli* (15-25 %), *Haemophilus influenzae* (25-35 %), *Klebsiella* (10-15 %), *Morganella morganii* (10-20 %), *Proteus mirabilis* (20-50 %), *Proteus vulgaris* (?), *Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En usage topique, la néomycine et la polymyxine B pénètrent mal la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Collyre :

Durée de conservation avant ouverture : 1 an.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après 1re ouverture du flacon : 15 jours.

Pommade :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934324215 (1997, RCP rév 12.07.16) collyre.
3400931450412 (1972/91, RCP rév 23.02.16) pom.

Prix : 1,93 € (collyre, flacon de 10 ml).
1,34 € (pommade, tube de 5 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

CEBUTID ®
flurbiprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 50 mg (blanc) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé enrobé à 100 mg (blanc) : Étui de 15, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à libération prolongée à 200 mg (tête jaune opaque, corps jaune transparent) : Flacon de 16.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Flurbiprofène	50 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, acide stéarique. *Enrobage :* gomme sandaraque, saccharose, glucose liquide, talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba.

Excipients à effet notoire : lactose, glucose, saccharose.

Gélule LP :	*p gélule*
Flurbiprofène	200 mg

Excipients : cellulose microcristalline, copolymères de métacrylate et d'acrylate, stéarate de magnésium, macrogol 6000, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* jaune de quinoléine, oxyde et hydroxyde de fer, glycérol, dioxyde de titane, gélatine.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du flurbiprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Les indications sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, à :

Comprimé à 50 mg, à 100 mg et gélule LP à 200 mg :

Traitement symptomatique au long cours de :
- rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Comprimé à 50 mg et 100 mg :

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- arthroses,
- lombalgies,
- radiculalgies.

Dysménorrhées après recherche étiologique.

Comprimé à 50 mg :

Cardiologie :

Prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée). Cette indication repose sur une action antiagrégante réversible en 24 heures et sur les résultats d'une étude multicentrique ayant démontré un effet favorable par rapport au placebo sur la récidive d'accident ischémique myocardique après reperméabilisation. Il n'a cependant pas pu être recherché ni démontré, contrairement à l'aspirine, une diminution de la mortalité.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comprimé à 50 mg et 100 mg :

Affections rhumatismales :
- Traitement d'attaque :
  2 comprimés à 50 mg ou 1 comprimé à 100 mg, 3 fois par jour, soit 300 mg/jour.
- Traitement d'entretien :
  2 comprimés à 50 mg ou 1 comprimé à 100 mg, 1 à 2 fois par jour, soit 100 à 200 mg/jour.

Dysménorrhées :

2 comprimés à 50 mg ou 1 comprimé à 100 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg/jour, dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes.

Comprimé à 50 mg :

Post-infarctus :

1 comprimé à 50 mg 2 fois par jour, soit 100 mg/jour.

Gélule LP à 200 mg :

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans pour lesquels la posologie de 200 mg/jour est requise : 1 gélule par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimés :

Les comprimés sont à avaler tels quels sans les croquer, avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.

Gélule :

Les gélules sont à avaler avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité au flurbiprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec :
- Anticoagulants oraux.
- Héparines (voie parentérale).
- Autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses).
- Lithium.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine).
- Pémétrexed.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Cébutid avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardio-vasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Cébutid, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le flurbiprofène.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le flurbiprofène qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Cébutid devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant. En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le flurbiprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Comprimés : Ce médicament contient du saccharose, du glucose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de flurbiprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par

prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le flurbiprofène ne doit donc pas être prescrit pendant les 5 premiers mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée). Si du flurbiprofène est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios ;
- En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
  - un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament,
  - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le flurbiprofène est contre-indiqué au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Le flurbiprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions d'hypersensibilité :
- Générales : réaction anaphylactique, œdème de Quincke.
- Respiratoires :
  - dyspnée ;
  - la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Réactions cutanées :

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Effets rénaux :
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le système nerveux central :

Vertiges, céphalées.

Autres :
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Rarement, troubles de la vue.
- Augmentation des transaminases.
- Exceptionnellement : agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique. Charbon activé pour diminuer la réabsorption du flurbiprofène.

Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : système locomoteur).

Le flurbiprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide arylcarboxylique, appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La pharmacocinétique du flurbiprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Aucune accumulation du produit n'est observée après administration réitérée.

Comprimé à 50 mg et à 100 mg :

La vitesse d'absorption est rapide et complète : le pic sérique est atteint 1 h 30 après administration par voie orale.

Gélule LP à 200 mg :

Chaque gélule de Cébutid LP 200 mg contient des microgranules, formés chacun d'une enveloppe de polymère agissant comme une membrane semi-perméable et enfermant le produit actif. La dissolution de l'enveloppe de la gélule permet la diffusion des microgranules et la pénétration de l'eau à l'intérieur de ceux-ci. La libération du produit se fait après saturation à travers la membrane semi-perméable.

La formulation à libération prolongée permet une absorption complète du flurbiprofène. Les concentrations plasmatiques maximales sont plus faibles que celles obtenues avec les formes à libération immédiate et obtenues plus tardivement (5,5 h).

Distribution :

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.

Le flurbiprofène diffuse dans le liquide synovial. Un plateau de concentration synoviale est atteint 6 h après l'administration et persiste pendant plus de 6 h. Les concentrations maximales obtenues sont environ ¼ des concentrations plasmatiques maximales.

Métabolisme :

Le flurbiprofène est fortement métabolisé par glucuroconjugaison. Le flurbiprofène n'est pas un inducteur enzymatique.

Le métabolisme n'est pas modifié en fonction de l'âge. Des études menées chez le sujet âgé ne montrent pas de différence avec l'adulte jeune.

Excrétion :

L'élimination du flurbiprofène est uniquement urinaire (100 %), essentiellement sous forme de métabolites glucuroconjugués (75 à 80 %).

La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 3 h 30 à 4 h.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimés :

Pas de précautions particulières de conservation.

Gélule :

A conserver à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931971092 (1976/93, RCP rév 03.07.17) cp 50 mg.
3400932226757 (1978, RCP rév 17.07.17) cp 100 mg.
3400933199081 (1989, RCP rév 25.07.17) gél 200 mg.

Prix : 2,55 € (30 comprimés à 50 mg).
2,55 € (15 comprimés à 100 mg).
6,28 € (16 gélules LP à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

CEFACET voie orale

céfalexine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CÉFALINE HAUTH®

paracétamol, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre orale : Sachets, boîte de 10.
Comprimé pelliculé sécable : Boîte de 16.

COMPOSITION

Poudre orale :	*p sachet*
Paracétamol	500 mg
Caféine	50 mg

Excipients : lactose, laurylsulfate de sodium.
Excipients à effet notoire : lactose, sodium.

Comprimé :	*p cp*
Paracétamol	500 mg
Caféine	50 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, polyvidone, sorbate de potassium, talc, acide stéarique, croscarmellose sodique, hypromellose, triacétine.
Excipient à effet notoire : potassium.

DC INDICATIONS

Céfaline Hauth est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 15 ans dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes et enfants ⩾ 50 kg.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 50 kg (à partir de 15 ans) en raison de la présence de caféine.

La posologie usuelle est de 1 à 2 sachets à 500 mg, ou de 1 à 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 grammes de paracétamol par jour, soit 6 sachets ou 6 comprimés.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 grammes par jour, soit 8 sachets par jour ou 8 comprimés par jour.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Mode d'administration :

Voie orale.

Poudre orale : Boire après dissolution complète dans un grand verre d'eau.

Comprimé : Avaler le comprimé sans le croquer avec un grand verre d'eau.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur et/ou de fièvre.

Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

En raison de la présence de caféine, éviter toute prise en fin de journée.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 sachets ou 6 comprimés.

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Durée de traitement :

La durée de traitement est limitée à 3 jours en cas de fièvre et 5 jours en cas de douleurs.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Enfant de moins de 15 ans (liée à la caféine).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg (à partir de 15 ans), **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif, la caféine, pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, il ne doit pas être pris en fin de journée.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique),

- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Poudre orale :
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

Comprimé :
- Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par comprimé, c'est-à-dire « sans potassium ».

DC INTERACTIONS

Liées au paracétamol :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

Liées à la caféine :

Associations déconseillées :
- Énoxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitation et hallucinations par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Stiripentol : augmentation possible des concentrations plasmatiques de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de caféine.
- Dipyridamole (par voie injectable) : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole. Interrompre un traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et éviter la consommation de café, thé ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.

Associations à prendre en compte :
- Ciprofloxacine, norfloxacine, mexilétine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine par diminution de son métabolisme hépatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Données liées au paracétamol :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Données liées à la caféine :

Les études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif dû à la caféine. En fin de grossesse à fortes doses, la caféine est susceptible de provoquer une arythmie cardiaque fœtale ou néonatale.

En conséquence, l'utilisation de la caféine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La caféine passe dans le lait maternel et la concentration maximale s'observe 1 à 2 heures après la prise. La demi-vie de la caféine est considérablement augmentée chez le nouveau-né allaité, d'un facteur 15 environ.

Des doses répétées et importantes de caféine peuvent provoquer l'apparition d'agitation et d'irritabilité chez l'enfant allaité.

La dose maximale de caféine, susceptible de ne pas avoir de retentissement chez l'enfant, est de 100 à 200 mg par jour environ (soit une à deux tasses de café).

En conséquence :
- si la prise de ce médicament apparaît indispensable, il convient de ne pas dépasser cette dose, apports alimentaires inclus, tout en espaçant les prises au maximum ;
- le médicament sera pris juste après la tétée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la caféine :

Possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antalgique périphérique, antipyrétique (N : système nerveux central), code ATC : N02BE51.

Paracétamol : antalgique et antipyrétique.

Caféine : stimulant central.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées au paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Liées à la caféine :

La caféine est rapidement et complètement absorbée. Ses concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre quelques minutes et 60 minutes après ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Poudre orale : 5 ans.
- Comprimé : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932466580 (1981, RCP rév 17.07.17) pdre orale.
3400933782368 (1994, RCP rév 16.05.17) 16 cp.

Non remb Séc soc.

Laboratoires de l'HOMME DE FER
6, rue Michaël-Faraday. 67540 Ostwald

CEFAPEROS voie orale
céfatrizine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

CEFROM voie parentérale
cefpirome

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

CELANCE voie orale
pergolide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Neurologie / Antiparkinsoniens

CELEBREX® 100 mg et 200 mg
célécoxib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 100 mg (présentant deux bandes bleues indiquant respectivement 7767 et 100 ; blanche et opaque) : Boîte de 30, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes.

Gélule à 200 mg (présentant deux bandes dorées indiquant respectivement 7767 et 200 ; blanche et opaque) : Boîte de 30, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Célécoxib (DCI)	100 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E171, laurylsulfate de sodium, monolaurate de sorbitane. *Encre d'impression :* indigotine E132 (gélule à 100 mg) ou oxyde de fer E172 (gélule à 200 mg), gomme laque, propylèneglycol.

Excipient à effet notoire : lactose (monohydraté) : 149,70 mg/gél à 100 mg, 49,8 mg/gél à 200 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Celebrex est indiqué chez l'adulte dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Arthrose :
  La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg 2 fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.
- Polyarthrite rhumatoïde :
  La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises.
  Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg 2 fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.
- Spondylarthrite ankylosante :
  La dose journalière recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Pour un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La dose journalière maximale recommandée pour toutes les indications est de 400 mg.

Populations particulières :

Personnes âgées (> 65 ans) :

Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg 2 fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.

Métaboliseurs lents du CYP2C9 :

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, est à envisager (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Celebrex peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les patients qui ont des difficultés à avaler les gélules peuvent ajouter le contenu de la gélule de célécoxib à de la compote de pommes, du riz au lait, du yaourt ou de la purée de banane. Pour cela, l'intégralité du contenu de la gélule doit être vidé soigneusement dans une cuillère à café rase de compote de pommes, de riz au lait, de yaourt ou de purée de banane, froids ou à température ambiante, et être ingéré immédiatement avec 240 ml d'eau. Une fois saupoudré sur la compote de pommes, le riz au lait ou le yaourt, le contenu de la gélule reste stable pendant 6 heures placé au réfrigérateur (entre 2 et 8 ºC). Si le contenu de la gélule est saupoudré sur de la purée de banane, il ne doit pas être mis au réfrigérateur et doit être immédiatement ingéré.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue aux sulfamides.
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2.
- Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique). Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l, ou score de Child-Pugh ⩾ 10).
- Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets gastro-intestinaux (GI) :

Des complications gastro-intestinales hautes et basses (perforations, ulcères ou hémorragies [PUH]), dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par célécoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, par des glucocorticoïdes, les patients consommant de l'alcool, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le célécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).

Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs

de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (cf Pharmacodynamie).

Utilisation concomitante d'AINS :

L'utilisation concomitante de célécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.

Effets cardiovasculaires :

En comparaison au placebo, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves, principalement des infarctus du myocarde, a été observée dans une étude au long cours chez les patients présentant des polypes adénomateux sporadiques traités par le célécoxib à des doses de 200 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour (cf Pharmacodynamie).

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib en fonction de la dose et de la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible.

La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie (cf Pharmacodynamie).

En raison de leur absence d'effets antiplaquettaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (cf Pharmacodynamie).

Rétention hydrique et œdèmes :

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des œdèmes ont été observés chez des patients traités par le célécoxib. Par conséquent le célécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle et chez les patients avec des œdèmes préexistants quelle qu'en soit l'origine, car l'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique. Des précautions seront également nécessaires chez les patients traités par des diurétiques ou présentant un risque d'hypovolémie.

Hypertension :

Comme tous les AINS, le célécoxib peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, augmentant ainsi l'incidence d'événements cardiovasculaires. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par célécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée.

Effets rénaux et hépatiques :

L'existence d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, et particulièrement d'un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés. Par conséquent, une surveillance médicale appropriée doit être assurée.

Les AINS, célécoxib inclus, peuvent être responsables d'une toxicité rénale. Les essais cliniques réalisés avec le célécoxib ont montré des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS comparateurs. Les patients les plus à risque de développer une toxicité rénale sont les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ainsi que les sujets âgés (cf Interactions). Il convient de surveiller étroitement ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par le célécoxib.

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), nécroses hépatiques et insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Dans les cas pour lesquels le délai de survenue était rapporté, la plupart des réactions hépatiques graves sont apparues dans le mois suivant le début du traitement (cf Effets indésirables).

Au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par célécoxib doit être envisagé s'il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes sus-mentionnés.

Inhibition du CYP2D6 :

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (cf Interactions).

Métaboliseurs lents du CYP2C9 :

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (cf Pharmacocinétique).

Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité systémique :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation de célécoxib (cf Effets indésirables). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. De graves réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie, œdème de Quincke et éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS], ou syndrome d'hypersensibilité) ont été rapportées chez les patients recevant du célécoxib (cf Effets indésirables). Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à tout autre médicament peuvent présenter un risque accru de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité (cf Contre-indications). Le célécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Effets généraux :

Le célécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

Utilisation avec des anticoagulants oraux :

Chez des patients traités conjointement par warfarine, des hémorragies graves, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées. Un temps de prothrombine (INR) augmenté a été rapporté avec des traitements concomitants. Il devra donc être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine/des anticoagulants oraux de type coumarine, particulièrement lors de l'initiation du traitement par célécoxib ou en cas de modification de la posologie de célécoxib (cf Interactions). L'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'AINS est susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie. La prudence sera de rigueur en cas de coadministration du célécoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux, y compris avec les nouveaux anticoagulants (par exemple : apixaban, dabigatran et rivaroxaban).

Excipients :

Les gélules de Celebrex 100 mg et 200 mg contiennent du lactose (respectivement 149,7 mg et 49,8 mg). Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques :

Anticoagulants :

L'activité anticoagulante devra être contrôlée chez les patients prenant de la warfarine ou des produits similaires, particulièrement dans les premiers jours qui suivront l'initiation ou la modification de la posologie de célécoxib car ces patients ont un risque augmenté de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par célécoxib ou lors d'un changement de la posologie de célécoxib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des hémorragies, dont certaines d'issue fatale, associées à un allongement du taux de prothrombine et de l'INR ont été observées chez des patients, notamment chez des sujets âgés, recevant de façon concomitante du célécoxib et de la warfarine.

Antihypertenseurs :

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments antihypertenseurs, dont les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques et les bêtabloquants. Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés, patients prenant des diurétiques ou patients âgés) lors de l'association des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et/ou des diurétiques avec les AINS, y compris le célécoxib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, cette association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Au cours d'une étude clinique effectuée pendant 28 jours sur des patients atteints d'hypertension de stade I et II, contrôlée par le lisinopril, l'administration de 200 mg de célécoxib deux fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne, comparativement au placebo. L'évaluation a été effectuée par surveillance ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures. Parmi les patients traités par 200 mg de célécoxib deux fois par jour, 48 % d'entre eux ont été considérés comme non répondeurs au lisinopril lors de la visite clinique finale contre 27 % des patients traités par placebo (ont été définis comme non répondeurs, les sujets dont la pression artérielle diastolique mesurée au tensiomètre était > 90 mmHg ou dont l'augmentation de la pression artérielle diastolique était de plus de 10 % comparativement à l'inclusion) ; cette différence était statistiquement significative.

Ciclosporine et tacrolimus :

L'administration conjointe des AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus, respectivement. La fonction rénale devra être surveillée en cas d'association du célécoxib avec l'un de ces médicaments.

Acide acétylsalicylique :

Le célécoxib peut être utilisé en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique, mais ne peut se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, en comparaison à l'utilisation de célécoxib seul (cf Pharmacodynamie).

Interactions pharmacocinétiques :

Effets du célécoxib sur les autres médicaments :

Inhibition du CYP2D6 :

Le célécoxib est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6. Les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de cette enzyme peuvent être augmentées en cas d'association avec le célécoxib. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 sont, par exemple, les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques, les antiarythmiques, etc. La posologie des substrats du CYP2D6, dont la dose est adaptée pour chaque patient, pourra être réduite si besoin au début d'un traitement par le célécoxib ou augmentée lors de l'arrêt du traitement par le célécoxib.

L'administration concomitante de 200 mg de célécoxib deux fois par jour a abouti à des concentrations plasmatiques multipliées par 2,6 et 1,5 de dextrométhorphane et de métoprolol (substrats du CYP2D6), respectivement. Ces augmentations sont dues à l'inhibition du métabolisme des substrats du CYP2D6 par le célécoxib.

Inhibition du CYP2C19 :

Des études *in vitro* ont montré que le célécoxib était susceptible d'inhiber le métabolisme catalysé par le cytochrome CYP2C19. La significativité clinique de cette observation *in vitro* n'est pas connue. Les médicaments métabolisés par le CYP2C19 sont, par exemple, le diazépam, le citalopram et l'imipramine.

Méthotrexate :

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, le célécoxib n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques (clairance plasmatique ou rénale) du méthotrexate (aux doses utilisées en rhumatologie). Toutefois, une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate devra être envisagée lors de l'association de ces deux médicaments.

Lithium :

Chez le sujet sain, l'administration concomitante de 200 mg, deux fois par jour, de célécoxib et de 450 mg, deux fois par jour, de lithium a entraîné une augmentation moyenne de 16 % de la Cmax et de 18 % de l'ASC du lithium. Par conséquent, les patients traités par le lithium devront être étroitement surveillés lors de l'introduction ou de l'arrêt du célécoxib.

Contraceptifs oraux :

Lors d'une étude d'interactions, le célécoxib n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques de contraceptifs oraux (1 mg noréthistérone/ 35 µg éthinylestradiol).

Glibenclamide/tolbutamide :

Le célécoxib n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide (substrat du CYP2C9) ou du glibenclamide de façon cliniquement significative.

Effet des autres médicaments sur le célécoxib :

Métaboliseurs lents du CYP2C9 :

Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2C9, présentant une exposition systémique accrue au célécoxib, un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2C9, tels que le fluconazole, pourrait encore accroître l'exposition au célécoxib. Il convient d'éviter de telles associations chez les métaboliseurs lents connus du CYP2C9 (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9 :

Le célécoxib étant principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9, il devra être utilisé à la moitié de la dose recommandée chez les patients traités par le fluconazole. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 200 mg de célécoxib et de 200 mg, une fois par jour, de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, a résulté en une augmentation moyenne de la Cmax de 60 %, et de l'ASC de 130 % du célécoxib. L'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP2C9 tels que la rifampicine, la carbamazépine ou les barbituriques peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

Kétoconazole et antiacides :

Il n'a pas été observé de modification des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib avec le kétoconazole ou les antiacides.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal (rat et lapin) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait avoir un effet délétère sur la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques orientent vers une augmentation du risque de fausses couches spontanées après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

ALLAITEMENT :

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. L'administration de célécoxib à un nombre restreint de femmes qui allaitent a mis en évidence un très faible passage de célécoxib dans le lait maternel. Les patientes traitées par célécoxib ne devront pas allaiter.

FERTILITÉ :

En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, dont le célécoxib, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui a été associé à une stérilité réversible chez certaines femmes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges ou une somnolence lors de la prise du célécoxib, devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables listés par classe d'organe et classés par fréquence dans le tableau 1 correspondent aux données présentées dans les sources suivantes :

- Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à 0,01 % et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo au cours de 12 essais cliniques contrôlés contre placebo et traitement de référence, effectués pendant une durée maximale de 12 semaines sur des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde traités par des doses quotidiennes de célécoxib de 100 mg à 800 mg. Au cours d'études des supplémentaires utilisant des comparateurs tels que les AINS non sélectifs, approximativement 7400 patients atteints d'arthrose ont été traités par le célécoxib à des doses quotidiennes atteignant 800 mg, dont environ 2300 patients ont été traités pendant 1 an ou plus. Les effets indésirables observés sous célécoxib au cours de ces études supplémentaires correspondaient à ceux observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, présentés dans le tableau 1.
- Effets indésirables rapportés à des taux supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant les essais à long terme, d'une durée maximale de 3 ans, dans la prévention des polypes (essais Adenoma Prevention with Celecoxib [APC] et Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps [PreSAP] ; cf Pharmacodynamie : Tolérance cardiovasculaire, Études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques).
- Effets indésirables spontanément notifiés après la commercialisation du produit sur une période au cours de laquelle, d'après les estimations, plus de 70 millions de patients ont été traités par le célécoxib (diverses doses, durées et indications). Même si ceux-ci ont été identifiés comme effets issus de rapports post-commercialisation, les données de l'essai ont été consultées pour estimer la fréquence. Les fréquences reposent sur une méta-analyse cumulative mettant en commun les essais regroupant l'exposition de 38 102 patients.

Très fréquent : $\geqslant$ 1/10 ; fréquent : $\geqslant$ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : $\geqslant$ 1/1000 à < 1/100 ; rare : $\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques portant sur le célécoxib et pendant la surveillance après la commercialisation (termes MedDRA)[1][2]

Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, infection de l'appareil urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Pancytopénie[4]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Choc anaphylactique[4], réaction anaphylactique[4]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, dépression, fatigue
Rare	État confusionnel, hallucinations[4]

Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, hypertonie, céphalées[4]
Peu fréquent	Infarctus cérébral[1], paresthésies, somnolence
Rare	Ataxie, dysgueusie
Très rare	Hémorragie intracrânienne (dont hémorragie intracrânienne fatale)[4], méningite aseptique[4], épilepsie (dont aggravation de l'épilepsie)[4], agueusie[4], anosmie[4]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision floue, conjonctivite[4]
Rare	Hémorragie de l'œil[4]
Très rare	Occlusion de l'artère rétinienne[4], occlusion de la veine rétinienne[4]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, hypoacousie[1]
Affections cardiaques	
Fréquent	Infarctus du myocarde[1]
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie
Rare	Arythmie[4]
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension[1] (dont une aggravation de l'hypertension)
Rare	Embolie pulmonaire[4], bouffées vasomotrices[4]
Très rare	Vascularite[4]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinite, toux, dyspnée[1]
Peu fréquent	Bronchospasme[4]
Rare	Pneumonite[4]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées[4], douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements[1], dysphagie[1]
Peu fréquent	Constipation, gastrite, stomatite, inflammation gastro-intestinale (dont aggravation de l'inflammation gastro-intestinale), éructation
Rare	Hémorragie gastro-intestinale[4], ulcère duodénal, ulcère gastrique, ulcère œsophagien, ulcère intestinal et ulcère du côlon, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite, colite[4]
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Fonction hépatique anormale, enzyme hépatique augmentée (dont augmentation des ALAT et ASAT)
Rare	Hépatite[4]
Très rare	Insuffisance hépatique[4] (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie), hépatite fulminante[4] (parfois fatale), nécrose hépatique[4], cholestase[4], hépatite cholestatique[4], ictère[4]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit (inclus un prurit généralisé)
Peu fréquent	Urticaire, ecchymoses[4]
Rare	Angio-œdème[4], alopécie, photosensibilité
Très rare	Dermatite exfoliative[4], érythème polymorphe[4], syndrome de Stevens-Johnson[4], nécrolyse épidermique toxique[4], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[4], pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[4], dermatite bulleuse[4]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie[4]
Peu fréquent	Contractures musculaires (crampes des membres inférieurs)
Très rare	Myosite[4]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Créatininémie augmentée, urée sanguine augmentée
Rare	Insuffisance rénale aiguë[4], hyponatrémie[4]
Très rare	Néphrite tubulo-interstitielle[4], syndrome néphrotique[4], glomérulonéphrite à lésion minime[4]

Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Troubles menstruels[4]
Fréquence indéterminée	Infertilité féminine (diminution de la fécondité chez la femme)[3]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Syndrome pseudogrippal, œdème périphérique/rétention liquidienne
Peu fréquent	Œdème du visage, douleur thoracique[4]
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Blessure (blessure accidentelle)

(1) Effets indésirables survenus au cours d'études menées dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de deux essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP). Les effets indésirables listés ci-dessus pour les essais de prévention des polypes sont uniquement ceux déjà identifiés lors des notifications de pharmacovigilance ou survenus plus fréquemment que dans les essais portant sur l'arthrose.

(2) Par ailleurs, les effets indésirables suivants, précédemment inconnus, sont survenus dans les études menées dans la prévention des polypes, portant sur des sujets traités par 400 mg de célécoxib par jour au cours de deux essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (essais APC et PreSAP) :

Fréquents : angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hyperplasie bénigne de la prostate, prise de poids.

Peu fréquents : infection par *helicobacter*, herpès zostérien, érysipèle, bronchopneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants du vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcérations buccales, dermatite allergique, ganglions, nycturie, hémorragies vaginales, sensibilité des seins, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin.

(3) Les femmes qui souhaitent avoir un enfant sont exclues de toutes les études. Par conséquent, la consultation de la base de données d'études pour déterminer la fréquence de cet événement n'était pas valable.

(4) Fréquences reposant sur une méta-analyse cumulative mettant en commun les essais regroupant l'exposition de 38 102 patients.

L'évaluation des résultats finaux des essais APC et PreSAP (données poolées des deux essais ; pour les résultats des essais individuels, cf Pharmacodynamie) pour les patients traités par 400 mg de célécoxib par jour pendant 3 ans au maximum a montré une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde de 7,6 événements pour 1000 patients (peu fréquent) par rapport au placebo ; il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'AVC (types non différenciés) par rapport au placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage. Des doses uniques jusqu'à 1200 mg et des doses répétées jusqu'à 1200 mg, deux fois par jour, ont été administrées pendant 9 jours à des sujets sains sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs. En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, un traitement symptomatique. Il est peu probable que la dialyse soit un moyen efficace d'élimination du médicament en raison de sa forte liaison aux protéines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien, antirhumatismal, AINS, coxibs (code ATC : M01AH01).

Mécanisme d'action :
Le célécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique (200 mg à 400 mg par jour). Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 évaluée par l'inhibition *ex vivo* de la formation de thromboxane B_2 [TxB_2] n'a été observée à ces doses chez des volontaires sains.

Effets pharmacodynamiques :
La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'Homme, mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.

Le célécoxib est un dérivé du pyrazole substitué par deux groupements aryl, analogue chimique d'autres sulfamides non arylaminiques (par exemple thiazides, furosémide), mais il diffère des sulfamides arylaminiques (par exemple sulfaméthoxazole et autres antibiotiques sulfamides).

Un effet dose-dépendant sur la formation de TxB_2 a été observé après des doses élevées de célécoxib. Cependant, chez des sujets sains et dans des études à faible effectif, à doses multiples avec 600 mg deux fois par jour (équivalant au triple de la plus forte posologie recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement comparativement au placebo.

Efficacité et sécurité clinique :
Plusieurs essais cliniques confirmant l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été réalisés. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de l'arthrose du genou et de la hanche, chez environ 4200 patients lors d'essais contrôlés *versus* placebo et produits de référence. Il a également été évalué pendant 24 semaines dans le traitement de l'inflammation et de la douleur de la polyarthrite rhumatoïde chez environ 2100 patients lors d'essais contrôlés *versus* placebo et produits de référence. Le célécoxib, à la dose journalière de 200 mg à 400 mg, a soulagé la douleur dans les 24 heures suivant l'administration. Le célécoxib a été évalué pendant 12 semaines dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante chez 896 patients lors d'essais contrôlés *versus* placebo et produits de référence. Dans ces essais, le célécoxib, aux doses de 100 mg deux fois par jour, 200 mg une fois par jour, 200 mg deux fois par jour et 400 mg une fois par jour, a démontré une amélioration significative de la douleur, de l'indice global de l'activité de la maladie et de la fonction dans la spondylarthrite ankylosante

Cinq essais contrôlés randomisés en double aveugle, comprenant une endoscopie de la partie haute du tractus gastro-intestinal, ont été menés aux doses de 50 à 400 mg, 2 fois par jour, de célécoxib chez environ 4500 patients sans ulcération initiale. Lors d'études endoscopiques sur douze semaines *versus* naproxène (1000 mg par jour) et ibuprofène (2400 mg par jour), le célécoxib (100 à 800 mg par jour) était associé à un risque d'ulcères gastroduodénaux significativement moindre. Les données obtenues en comparaison avec le diclofénac (150 mg par jour) manquaient de cohérence.

Dans deux des études réalisées sur 12 semaines, le pourcentage de patients présentant une ulcération gastroduodénale détectée par endoscopie n'était pas significativement différent sous placebo, sous célécoxib 200 mg deux fois par jour et sous célécoxib 400 mg, deux fois par jour.

Dans une étude prospective de sécurité à long terme (durée 6 à 15 mois, étude CLASS), 5800 patients arthrosiques et 2200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu du célécoxib à raison de 400 mg deux fois par jour (soit respectivement quatre fois et deux fois la posologie recommandée pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde), de l'ibuprofène à raison de 800 mg trois fois par jour ou du diclofénac à raison de 75 mg deux fois par jour (chacun aux doses thérapeutiques). 22 % des patients inclus prenaient simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique (⩽ 325 mg par jour), essentiellement en prévention cardiovasculaire. En ce qui concerne le critère principal d'évaluation désigné comme étant les ulcères compliqués (définis comme une hémorragie, une perforation ou une occlusion gastro-intestinale), le célécoxib n'a pas été significativement différent de l'ibuprofène, ni du diclofénac individuellement. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le groupe des AINS combinés en ce qui concerne les ulcères compliqués (risque relatif 0,77 ; IC à 95 % 0,41-1,46 ; valeurs basées sur toute la durée de l'étude). Au niveau du critère mixte ulcères compliqués et symptomatiques, l'incidence était significativement moindre dans le groupe célécoxib comparé au groupe AINS (risque relatif 0,66 ; IC à 95 % 0,45-0,97), mais pas entre le célécoxib et le diclofénac. Les patients prenant simultanément du célécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique ont présenté des taux 4 fois supérieurs d'ulcères compliqués par rapport à ceux sous célécoxib seul. L'incidence des baisses cliniquement significatives de l'hémoglobine (> 2 g/dl), confirmées par des dosages répétés, était significativement moindre chez les patients recevant le célécoxib par rapport au groupe AINS (risque relatif 0,29 ; IC à 95 % 0,17-0,48). L'incidence significativement moindre de cet événement sous célécoxib était maintenue avec ou sans prise d'acide acétylsalicylique.

Dans une étude de sécurité prospective, randomisée, d'une durée de 24 semaines chez des patients âgés de plus de 60 ans ou ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (à l'exclusion des patients utilisant l'acide acétylsalicylique), le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine (> 2 g/dl) et/ou du taux d'hématocrite (> 10 %) d'origine gastro-intestinale suspectée ou confirmée, était inférieur chez les patients traités par célécoxib 200 mg deux fois par jour (N = 2238) comparativement aux patients traités par diclofénac forme à libération prolongée 75 mg deux fois par jour associé à oméprazole 20 mg une fois par jour (N = 2246 ; 0,2 % *vs* 1,1 % lorsqu'une origine gastro-intestinale était confirmée, p = 0,004 ; 0,4 % *vs* 2,4 % lorsque qu'une origine gastro-intestinale était suspectée, p = 0,0001). Les taux de complications gastro-intestinales avec une manifestation clinique telles que perforation, obstruction ou hémorragie, étaient très bas et non différents entre les groupes de traitement (4-5 par groupe).

Tolérance cardiovasculaire ; études à long terme portant sur des patients présentant des polypes adénomateux sporadiques :
Deux études évaluant le célécoxib chez des sujets présentant des polypes adénomateux sporadiques ont été menées : l'essai APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) et l'essai PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps).

Dans l'essai APC, une augmentation dose-dépendante du critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) a été observée avec le célécoxib comparativement au placebo sur les 3 ans de traitement. L'essai PreSAP n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque pour le même critère composite.

Dans l'essai APC, le risque relatif regroupant décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC (critère composite) était de 3,4 (IC à 95 % 1,4-8,5) avec 400 mg de célécoxib deux fois par jour et de 2,8 (IC à 95 % 1,1-7,2) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour, comparativement au placebo. Les valeurs cumulées pour ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 3,0 % (20/671 sujets) et 2,5 % (17/685 sujets) respectivement, comparé à 0,9 % (6/679 sujets) pour le placebo. Les augmentations observées comparativement au placebo pour les deux groupes de dose de célécoxib étaient principalement dues à une incidence accrue d'infarctus du myocarde.

Dans l'essai PreSAP, le risque relatif pour ce même critère composite était de 1,2 (IC à 95 % 0,6-2,4) avec le célécoxib 400 mg deux fois par jour comparativement au placebo. Les valeurs cumulées pour ce critère composite sur une période de 3 ans étaient de 2,3 % (21/933 sujets) et 1,9 % (12/628 sujets) respectivement pour le célécoxib et le placebo. L'incidence du nombre d'infarctus du myocarde était de 1,0 % (9/933 sujets) avec une administration quotidienne de 400 mg de célécoxib et de 0,6 % (4/628 sujets) avec le placebo.

Les données d'une troisième étude effectuée à long terme, ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), n'ont pas montré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célécoxib 200 mg deux fois par jour comparativement au placebo. Le risque relatif pour un critère composite similaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) était de 1,14 (IC à 95 % 0,61 - 2,12) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour comparativement au placebo. L'incidence d'infarctus du myocarde était de 1,1 % (8/717 patients) avec 200 mg de célécoxib deux fois par jour et 1,2 % (13/1070 patients) avec le placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le célécoxib est bien absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures environ. La prise avec la nourriture (repas riche en graisses) retarde l'absorption du célécoxib d'environ 1 heure aboutissant à un Tmax d'environ 4 heures et augmente la biodisponibilité d'environ 20 %.

Chez des volontaires sains adultes, l'exposition systémique globale (ASC) du célécoxib était équivalente, que le célécoxib soit administré sous forme de gélule intacte ou que le contenu de la gélule soit saupoudré sur de la compote de pommes. Il n'y a pas eu de modifications significatives de la Cmax, du Tmax ou de la demi-vie après l'administration du contenu de la gélule avec de la compote de pommes.

Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 % aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et le produit n'est pas préférentiellement lié aux érythrocytes.

Biotransformation :
Le métabolisme du célécoxib utilise principalement le cytochrome P450 2C9. Trois métabolites, inactifs en tant qu'inhibiteurs de COX-1 ou de COX-2, ont été identifiés dans le plasma humain : un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant et la forme glucuroconjuguée.

L'activité du cytochrome P450 2C9 est réduite chez les sujets présentant des polymorphismes génétiques entraînant une diminution de l'activité enzymatique, tels que ceux qui sont homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du célécoxib administré à la dose de 200 mg une fois par jour à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3. Au cours de celle-ci, après 7 jours de traitement, il a été observé une augmentation respective de la Cmax médiane et de l'ASC_{0-24} du célécoxib des sujets de génotype CYP2C9*3/*3 de 4 et 7 fois les valeurs des autres sujets.

Au cours de trois études distinctes d'administration en dose unique, portant sur un total de 5 sujets de génotype CYP2C9*3/*3, l'ASC0-24 d'une dose unique a été environ triplée comparativement à celle des métaboliseurs normaux. On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est de 0,3-1,0 % parmi les différents groupes ethniques.

Il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 d'après des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9 (cf Posologie/Mode d'administration).

Il n'a pas été trouvé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du célécoxib entre les sujets âgés afro-américains et caucasiens. La concentration plasmatique de célécoxib est augmentée d'environ 100 % chez les femmes âgées (> 65 ans).

Comparés aux sujets avec une fonction hépatique normale, les patients avec une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation moyenne de 53 % de la Cmax et de 26 % de l'ASC pour le célécoxib. Les valeurs correspondantes chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée étaient respectivement de 41 % et 146 %. Chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée, la capacité métabolique était bien corrélée à leur taux d'albumine sérique. Le traitement devra être initié à la moitié de la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l) n'ayant pas été étudiés, le célécoxib est contre-indiqué chez ce type de patients.

Il y a peu de données sur l'utilisation du célécoxib dans l'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du célécoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale mais ne devrait pas être modifiée de façon notable chez ces patients. En conséquence, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication.

Élimination :

Le célécoxib est principalement éliminé par métabolisation. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La variabilité interindividuelle à l'exposition au célécoxib est d'environ d'un facteur 10. Aux posologies thérapeutiques, le célécoxib présente un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8-12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 5 jours de traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de mutagénicité ou de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en plus de ceux mentionnés en rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacodynamie du RCP.

À des doses orales ⩾ 150 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'ASC0-24 à 200 mg deux fois par jour), le célécoxib a entraîné une augmentation de l'incidence des communications interventriculaires, un événement rare, et des anomalies fœtales telles que des fusions de vertèbres, des fusions de sternèbres et des malformations des sternèbres chez les lapins traités pendant toute la durée de l'organogenèse. Une augmentation dose-dépendante des hernies diaphragmatiques a été observée quand les rats recevaient du célécoxib à des doses orales ⩾ 30 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine telle que mesurée par l'ASC0-24 à 200 mg deux fois par jour) pendant toute la durée de l'organogenèse. Ces effets sont attendus suite à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez le rat, l'exposition au célécoxib pendant les phases précoces du développement embryonnaire a provoqué des pertes pré et postimplantatoires, ainsi qu'une diminution de la survie embryofœtale.

Le célécoxib est excrété dans le lait des rates. Lors d'une étude de péri et postnatalité chez le rat, une toxicité a été observée chez les petits.

Au cours d'une étude de toxicité de 2 ans, une augmentation des thromboses non surrénaliennes a été observée à des doses élevées chez le rat mâle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935436818 (2000, RCP rév 05.01.17) 30 gél 100 mg.
3400956271528 (2000, RCP rév 05.01.17) 100 gél 100 mg.
3400935437068 (2000, RCP rév 05.01.17) 30 gél 200 mg.
3400956280513 (2000, RCP rév 05.01.17) 100 gél 200 mg.

Prix : 5,28 € (30 gélules à 100 mg).
11,01 € (30 gélules à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

CÉLECTOL ®

céliprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Céliprolol (DCI) chlorhydrate .... 200 mg

Excipients : mannitol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc Y-1-7000 (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane), Opadry clair YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000).

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le céliprolol doit être pris une fois par jour, de préférence le matin. Il doit être pris au moins 30 minutes avant un repas ou deux heures après un repas (cf Pharmacocinétique).

Chez l'adulte :

Posologie initiale : 200 mg par jour.

Cette posologie peut être augmentée après quelques semaines à 400 mg, voire 600 mg, en fonction de la réponse thérapeutique. En cas d'arrêt du traitement, la posologie doit être diminuée progressivement sur 1 ou 2 semaines.

En outre, il n'existe pas d'obstacle à l'association aux autres thérapeutiques antihypertensives, par exemple les diurétiques. Dans ce cas, une surveillance accrue de la pression artérielle en début de traitement est nécessaire.

Chez l'enfant :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Chez les sujets âgés :

La pharmacocinétique du céliprolol n'est pas significativement différente chez les sujets âgés. Cependant, une surveillance étroite de ces patients est nécessaire car leurs fonctions rénale et hépatique peuvent être altérées.

Le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique, les données disponibles sont limitées (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Le céliprolol peut être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 40 ml/min, le rythme cardiaque doit être surveillé et le traitement doit être réévalué s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50 - 55 batt/min au repos).

Le céliprolol n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique cf Composition.
- Poussée asthmatique et bronchopneumopathie chronique obstructive, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque décompensée, non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie sévère (< 50 battements par minute).
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg).
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Stades avancés de la maladie artérielle occlusive périphérique et syndrome de Raynaud.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Arrêt du traitement :
  Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. Chez ces patients, un arrêt brutal des bêtabloquants peut entraîner la survenue de crises d'angor de fréquence et de sévérité plus importantes, ou une aggravation de l'état cardiaque. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives : du fait de ses propriétés bêta-1 bloquant sélectif et bêta-2 agoniste, le céliprolol peut être administré avec prudence chez le patient asthmatique en dehors des poussées et chez le patient bronchitique chronique bien équilibré.
- Insuffisance cardiaque : chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le céliprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque doit conduire à une réévaluation du traitement.
- Bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Angor de Prinzmetal : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
- Troubles artériels périphériques : chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Le céliprolol, à la fois bêta-1 bloquant sélectif et agoniste bêta-2, diminue les résistances périphériques totales et peut donc être utilisé, avec une surveillance accrue, chez ce type de patients.
- Phéochromocytome : l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome ne doit être initiée qu'une fois le traitement par alphabloquants maîtrisé. Elle nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
- Sujet diabétique :
  Bien que le céliprolol n'interfère pas avec le métabolisme des glucides, un diabète latent peut se manifester ou un diabète existant peut s'aggraver (cf Interactions, Effets indésirables).
  Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.
  Comme pour tous les bêtabloquants, les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués par le céliprolol, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale :
  Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  - Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  - Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
    - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
    - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
- Thyrotoxicose : chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie, les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes cardiovasculaires d'une thyrotoxicose (tachycardie et tremblements).
- Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des bêtabloquants, des antiarythmiques de classe Ia, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, des anticholinestérasiques...

Déconseillées :

- Diltiazem, vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, dépression de la contractilité myocardique et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continue pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Clonidine : les bêtabloquants peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle à l'arrêt de la clonidine. Si les deux médicaments sont pris simultanément, le bêtabloquant doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine.
- Inhibiteurs des polypeptides transporteurs d'anions organiques (inhibiteurs des OATPs) : le céliprolol est un substrat des transporteurs OATPs, spécifiquement des OATP1A2 et OATP2B1, ce qui permet son absorption intestinale. Les inhibiteurs de l'OATP peuvent donc entraîner une diminution de l'absorption du céliprolol. Il a été démontré que les jus d'agrumes diminuent l'absorption du céliprolol dans le tube digestif par l'inhibition de l'activité du transporteur OATP2B1 conduisant à une baisse d'environ 90 % de l'AUC et de la Cmax. Les patients doivent être avertis qu'il faut éviter ces boissons.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : troubles de l'automatisme, du rythme et de la conduction auriculoventriculaire (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. Le céliprolol, comme les autres bêtabloquants, diminue la tachycardie réflexe et augmente le risque d'hypotension. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement avant une anesthésie générale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihypertenseurs centraux (sauf clonidine : cf Associations déconseillées) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme, du rythme et de la conduction auriculoventriculaire (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Inhibiteurs/Inducteurs de la P-glycoprotéine : le céliprolol est un substrat du transporteur de la P-glycoprotéine (P-gp). L'administration concomitante de produits inhibant la P-gp (tels que le vérapamil, l'érythromycine, la clarithromycine, la ciclosporine, la quinidine, le kétoconazole et l'itraconazole) est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du céliprolol. La prise simultanée de 100 mg de céliprolol avec 200 mg d'itraconazole, inhibiteur de la P-gp, a conduit à une augmentation de 80 % de l'AUC du céliprolol. Une réduction de la dose de céliprolol doit être envisagée lors de l'administration concomitante de molécules inhibant la P-gp. L'administration concomitante de produits inducteurs de la P-gp (telles que la rifampicine et le millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du céliprolol. La prise simultanée de 200 mg de céliprolol avec 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 5 jours consécutifs a conduit à une diminution de 40 % de l'AUC du céliprolol. Après un traitement plus long avec de la rifampicine, un effet plus prononcé ne peut pas être écarté. Un ajustement posologique du céliprolol peut s'avérer nécessaire lorsqu'un traitement avec un inducteur de la P-gp est initié ou arrêté.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants, glinides, gliptines : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique. Chez les patients traités par des sulfamides hypoglycémiants, l'efficacité du traitement peut être augmentée et un ajustement posologique peut être nécessaire.
- Lidocaïne IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'ibuprofène et l'indométacine) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. La pression artérielle doit être étroitement surveillée en cas d'administration concomitante de céliprolol et de dihydropyridines, en particulier en début de traitement.
- Dipyridamole IV : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alphabloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du céliprolol chez les femmes enceintes (moins de 300 cas de grossesse). Cependant, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du céliprolol durant la grossesse.

D'autres bêtabloquants diminuent la circulation placentaire pouvant entraîner une mort fœtale et un accouchement prématuré. L'effet du céliprolol sur le débit sanguin placentaire n'est pas connu.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie mais le plus souvent cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut néanmoins survenir par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, si besoin, les bêtabloquants peuvent être prescrits pendant la grossesse dans les conditions normales d'utilisation. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique). Les informations relatives à l'excrétion du céliprolol dans le lait sont insuffisantes. La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évaluée. Un risque chez les nouveau-nés et les nourrissons ne peut donc pas être exclu. En conséquence, et par mesure de précaution, il convient d'éviter l'allaitement au cours du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être prévenus de la survenue possible de sensation de vertiges, de fatigue, de tremblement, de céphalées et de troubles de la vision. Ils doivent être avertis de ne pas conduire ou utiliser des machines si de tels symptômes apparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris des rapports isolés ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables rapportés sont les suivants :

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : vomissements, nausées, douleurs abdominales hautes, sécheresse de la bouche.
- Fréquence indéterminée : diarrhées.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : palpitations.
- Fréquence indéterminée : bradycardie, sévère le cas échéant ; ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant ; arythmies ; insuffisance cardiaque ; syncope.

Affections vasculaires :
- Fréquent : bouffée de chaleur, aggravation d'une affection vasculaire périphérique comme une claudication intermittente existante, ou un syndrome de Raynaud (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : hypotension, refroidissement des extrémités.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : tremblements, paresthésie, céphalées, asthénie, somnolence, sensations vertigineuses.
- Fréquence indéterminée : syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme ; pneumopathie interstitielle.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie, hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : hyperhidrose, érythème, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : diverses manifestations cutanées y compris dermatites psoriasiformes, aggravation d'un psoriasis.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : xérophtalmie, troubles de la vision.

Affections des organes de reproduction :
- Fréquent : dysfonction érectile.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression.
- Peu fréquent : insomnie.
- Fréquence indéterminée : baisse de la libido, hallucination, cauchemars.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : spasmes musculaires, arthralgie.
- Fréquence indéterminée : lupus érythémateux systémique.

Investigations :
- Fréquent : apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des cas de bradycardie, d'hypotension, de bronchospasme et d'insuffisance cardiaque aiguë ont été rapportés lors d'un surdosage aux bêtabloquants.

Traitement :

Comme aucun antidote n'est disponible en cas de surdosage par les bêtabloquants, le traitement doit être symptomatique et de soutien et le patient doit être maintenu sous surveillance étroite.

L'administration de charbon actif peut prévenir l'absorption. La ventilation artificielle peut également s'avérer nécessaire. Si besoin, le traitement peut inclure du glucagon, de l'atropine, et de l'isoprénaline ou de la dobutamine :

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :
- d'atropine, 1 à 2 mg IV,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant/sélectif (code ATC : C07AB08).

Le céliprolol se caractérise par quatre propriétés pharmacologiques :
- une activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- une activité bêta-2 agoniste,
- une faible activité alpha-2 bloquante,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Ces propriétés expliquent en partie l'effet vasodilatateur périphérique, l'absence de bronchoconstriction et la faible diminution de la fréquence cardiaque au repos. Le céliprolol diminue les résistances périphériques totales et respecte le débit sanguin rénal. Il ne modifie pas les taux sériques d'insuline et de glucose chez le diabétique ni les taux de cholestérol total ; il tend à augmenter le rapport HDL/cholestérol total et à diminuer le taux des triglycérides.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité varie de manière non linéaire avec la dose ingérée, passant de 30 % environ pour 100 mg à 50 % pour 200 mg et 75 % pour 400 mg. L'effet de premier passage hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 heures, quelle que soit la dose.

Métabolisme :

Il n'y a pratiquement pas de dégradation du céliprolol au niveau hépatique.

Distribution :

Le volume de distribution est de 4,5 l/kg.

Le céliprolol est hydrosoluble et ne passe pas la barrière hématoencéphalique, ce qui explique la rareté de ses effets centraux.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (25 à 30 %).

La demi-vie d'élimination plasmatique du céliprolol est comprise entre 4 et 6 heures mais l'activité pharmacologique couvre le nycthémère. Près de 95 % du céliprolol sont ainsi éliminés dans les 24 premières heures et les concentrations résiduelles ne diffèrent pas entre une administration unique et des administrations répétées.

Élimination :

Le céliprolol est excrété essentiellement sous forme inchangée (90 %), 12 à 18 % dans les urines, le reste dans les fèces.

Populations à risque :
- Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe, demi-vie) ne sont pas significativement augmentés quelle que soit l'atteinte de la fonction rénale. Toutefois, l'excrétion urinaire est diminuée par rapport à celle observée chez le sujet sain. En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, une surveillance clinique des patients est requise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique : les paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe, demi-vie, concentrations résiduelles) ne sont pas modifiés chez le sujet cirrhotique. Le rôle du rein est accru dans l'élimination du produit en cas d'insuffisance hépatique.
- Sujet âgé : les paramètres pharmacocinétiques (Cmax, aire sous la courbe, demi-vie, concentrations résiduelles) sont comparables doses pour doses (de 200 à 600 mg) à ceux mesurés chez le sujet sain.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932935055 (1987, RCP rév 22.10.15) 28 cp.
3400937239349 (2006, RCP rév 22.10.15) 84 cp.

Prix : 5,93 € (28 comprimés).
17,56 € (84 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CÉLESTAMINE ®

bétaméthasone, dexchlorphéniramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (rose) : Flacon de 30.

COMPOSITION

	p cp
Bétaméthasone (DCI)	0,25 mg
Dexchlorphéniramine (DCI) maléate	2 mg

Excipients : gélatine, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, érythrosine (E 127).
Teneur en lactose monohydraté : 172,173 mg/cp.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle après échec d'un antihistaminique seul ou associé à une corticothérapie locale.
- Traitement symptomatique de courte durée (maximum 10 jours) de l'urticaire aiguë.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Voie orale.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.

A titre indicatif, la posologie habituellement efficace est de :
- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 3 ou 4 comprimés par jour.
- Enfant de 6 à 12 ans : 1 comprimé, matin et soir.

Il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace qui peut être abaissée jusqu'à 1 comprimé tous les 2 jours.

La durée habituelle du traitement de l'urticaire aiguë ne dépassera pas 10 jours ; aussi, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- En raison de la présence de bétaméthasone :
  - tout état infectieux ;
  - certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) ;
  - états psychotiques encore non contrôlés par un traitement ;
  - vaccins vivants.
- En raison de la présence de dexchlorphéniramine :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
  - risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- En raison du risque de fausse-route dû à la forme comprimé : enfant de moins de 6 ans.

RELATIVES :
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> L'administration de cet antihistaminique ne doit pas retarder, en cas de besoin, l'injection d'adrénaline.

Dans le cadre de l'urticaire aiguë, ce médicament ne doit être utilisé qu'en traitement court, 10 jours maximum. En conséquence, ce traitement n'est pas justifié dans les urticaires chroniques.

Liées à la bétaméthasone :
- L'administration de corticoïde expose à un risque d'effet rebond de l'urticaire. En conséquence, ce traitement n'est pas justifié dans les urticaires chroniques.
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à la bétaméthasone :
- Lorsque ce traitement est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera modéré.
- Par mesure de précaution, les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole, en raison du risque d'immunodépression.
- L'attention est attirée chez les sportifs, la bétaméthasone pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées à la dexchlorphéniramine :
- La dexchlorphéniramine doit être utilisée avec prudence :
  - chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), une éventuelle hypertrophie prostatique ;
  - en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation.
- La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la bétaméthasone :

Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.

- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin, surveiller l'espace QT ; en cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînent électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie (par effet additif). Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) ; décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Liées à la dexchlorphéniramine :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Chez l'animal, les études réalisées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la dexchlorphéniramine. En clinique, les études épidémiologiques :

- semblent exclure un effet malformatif particulier de la dexchlorphéniramine ;
- n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre, bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement par corticoïde tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées par voie systémique.

Compte tenu de ces données, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit si besoin pendant la grossesse, notamment au 3e trimestre, en se limitant à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

La dexchlorphéniramine passe dans le lait maternel. Compte tenu de ses propriétés sédatives pouvant retentir sur le nourrisson, la prise de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence attaché à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la bétaméthasone :

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire, précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforation et hémorragie digestive ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymoses, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Liés à la dexchlorphéniramine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie).

- Effets neurovégétatifs :
  - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
  - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
  - hypotension orthostatique ;
  - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
  - incoordination motrice, tremblements ;
  - confusion mentale, hallucinations ;
  - agitation, nervosité, insomnie (notamment chez le nouveau-né).
- Réactions de sensibilisation :
  - érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
  - œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
  - choc anaphylactique.
- Effets hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage en dexchlorphéniramine : convulsions (notamment chez le nourrisson et l'enfant), troubles de la conscience, coma. Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Association d'un glucocorticoïde à usage systémique et d'un antihistaminique à usage systémique (D : dermatologie ; R : système respiratoire).

Bétaméthasone : Corticoïde synthétique utilisé principalement pour son effet anti-inflammatoire.

Dexchlorphéniramine :

Antihistaminique H_1, à structure propylamine (alkylamine substituée), qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Bétaméthasone :

La bétaméthasone est absorbée au niveau du tractus digestif. La liaison protéique est de l'ordre de 60 %. La bétaméthasone est métabolisée par le foie et éliminée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures. La demi-vie biologique est de 36 à 54 heures.

Dexchlorphéniramine :

La biodisponibilité de la dexchlorphéniramine est comprise entre 25 et 50 %. Il existe un effet de premier passage hépatique important.

Distribution : le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 6 heures, mais l'effet est maximal 6 heures après la prise. La durée de l'effet varie de 4 à 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 72 %. Le métabolisme est hépatique et conduit à un métabolite inactif par déméthylation. L'élimination est rénale, avec une proportion comparable de produit éliminé sous forme inchangée ou métabolisée. La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 25 heures.

Variations physiopathologiques :

- l'insuffisance hépatique ou rénale augmente la demi-vie de la dexchlorphéniramine ;
- la dexchlorphéniramine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400949775590 (1965/97, RCP rév 30.06.15).
Non remb Séc soc. et non agréé Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CÉLESTÈNE ® 2 mg comprimé dispersible

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé dispersible sécable à 2 mg (blanc) : Flacon de 20.

COMPOSITION *p cp*

Bétaméthasone (DCI) .... 2 mg

Excipients : granulé à base de lactose monohydraté et de poudre de cellulose 75/25 (Cellactose), crospovidone (Polyplasdone XL 10), aspartam, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : aspartam (E951), lactose.

DC INDICATIONS

Affections ou maladies :

Collagénoses et connectivites :

- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :

- Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :

- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :

- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :

- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :

- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :

- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :

- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :

- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.

Les comprimés peuvent être avalés tels quels avec un peu d'eau ou dissous dans un peu d'eau, de préférence au cours des repas.

Réservé à l'adulte.

Célestène 2 mg est plus particulièrement adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte. En traitement d'entretien, il existe des dosages plus appropriés. Chez l'enfant, il existe des dosages et des formes pharmaceutiques plus adaptés.

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

- Traitement d'attaque : 0,05 à 0,2 mg/kg/jour (soit 0,35 à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 1,5 à 6 comprimés chez un adulte de 60 kg.
- Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour de bétaméthasone (0,75 à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 3 à 6 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.
  Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

En général :

Le traitement à la dose d'attaque doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire. Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique, de préférence le matin au cours du repas.

Arrêt du traitement :

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance

surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.
Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.
Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas, à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.
Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle et zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Phénylcétonurie (lié à la présence d'aspartam).

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

RELATIVES :
- Médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez le sujet âgé et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :
- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Sportifs : L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin, surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium), décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du 1er trimestre. Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.
En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :
En cas de traitement à des doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire, précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : hoquet, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un surdosage aigu comprend le lavage gastrique et le déclenchement de vomissements, suivis d'un traitement symptomatique, si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïdes, usage systémique (H : hormones non sexuelles).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La bétaméthasone est absorbée au niveau du tractus digestif. La liaison protéique est de l'ordre de 60 %. La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et éliminée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures, la demi-vie biologique de 36 à 54 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le ou les comprimés seront dissous dans un peu d'eau ou avalés tels quels.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934124471 (1996, RCP rév 18.07.16).
Prix : 2,31 € (20 comprimés dispersibles à 2 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,31 € (20 cp à 2 mg). Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CÉLESTÈNE ® 0,05 % solution buvable

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 0,05 % : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1 200 gouttes).

COMPOSITION

	p goutte
Bétaméthasone (DCI)	12,5 µg

Excipients : glycérol, sucralose , hydrogénophosphate de sodium anhydre, acide citrique, propylèneglycol, eau purifiée. *Arôme :* orange douce Estérel (mélange de teinture, alcoolat et huile essentielle d'orange douce).
1 ml de solution correspond à 0,5 mg de bétaméthasone.

DC INDICATIONS

Affections ou maladies :

Collagénoses et connectivites :
- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :
- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :
- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :
- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :
- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :
- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :
- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :
- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :
- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :
- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :
- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :
- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé au nourrisson et à l'enfant.

POSOLOGIE :
40 gouttes correspondent à 1 ml de solution et à 0,5 mg de bétaméthasone.
Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.
La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.
- Traitement d'attaque :
  0,075 mg/kg/jour (6 gouttes/kg/jour) à 0,3 mg/kg/jour de bétaméthasone (24 gouttes/kg/jour), soit 0,5 à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone. A titre indicatif : 150 à 600 gouttes pour un enfant de 25 kg.

- Traitement d'entretien :
  0,03 mg/kg/jour (3 gouttes/kg/jour). A titre indicatif : 75 gouttes pour un enfant de 25 kg.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïdes et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes, et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

En général :

Le traitement à la « dose d'attaque » doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire. Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique, de préférence le matin au cours d'un repas.

Arrêt du traitement :

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.

Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas, à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.

Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

MODE D'ADMINISTRATION :

Mettre les gouttes dans un verre d'eau. L'ingestion de la solution se fait de préférence à la fin du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle et zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

RELATIVES :

- Médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté. Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Sportifs : L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques et sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin, surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium), décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du 1er trimestre.

Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :

En cas de traitement à des doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire, précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : hoquet, ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un surdosage aigu comprend le lavage gastrique et le déclenchement de vomissements, suivis d'un traitement symptomatique, si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde, usage systémique (H : hormones non sexuelles).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La bétaméthasone est absorbée au niveau du tractus digestif. La liaison protéique est de l'ordre de 60 %. La bétaméthasone est métabolisée par le foie et est éliminée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures, la demi-vie biologique de 36 à 54 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après ouverture : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930195086 (1965/97, RCP rév 18.02.16).

Prix : 2,79 € (flacon de 30 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CÉLESTÈNE® 4 mg/1 ml solution injectable

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 4 mg/1 ml : Ampoules autocassables de 1 ml, boîte de 3.

COMPOSITION	*p ampoule*
Bétaméthasone (DCI)	4 mg

(sous forme de phosphate disodique : 5,3 mg/amp)

Excipients : édétate de sodium, hydrogénophosphate de sodium anhydre, acide phosphorique concentré, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Usage systémique :

Les indications sont :

- Celles de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience).
- Les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :
  - Allergiques :
    - Œdème de Quincke sévère, en complément des antihistaminiques.
    - Choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.
  - Infectieuses :
    - Fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma.
    - Laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
  - Neurologiques : œdème cérébral des tumeurs, de l'hématome sous-dural et œdème cérébral lié à un abcès à toxoplasme.
  - ORL : dyspnée laryngée.
- La prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale.

Usage local :

Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce médicament est indiqué dans les affections :

- Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
- Ophtalmologiques : injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire.
- ORL : irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.
- Rhumatologiques :
  - injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ;
  - injections périarticulaires : tendinites, bursites ;
  - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.

Usage systémique :

Injections IV ou IM.

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

1 à 4 ampoules à répéter dans les 24 heures, selon l'état du malade.

Usage local :

½ à 2 ampoules selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter. Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée. L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Usage systémique :

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intramusculaire.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointe (cf Interactions).

Usage local :
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation, traitement anti-coagulant en cours.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Usage systémique :
- De rares cas de réactions pseudo-anaphylactiques étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez le sujet âgé et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Usage local :
Des effets neurologiques graves, dont certains ayant entrainé la mort, ont été rapportés lors de l'injection épidurale de corticoïdes. Les effets spécifiques rapportés incluent notamment : infarctus médullaire spinal, paraplégie, tétraplégie, cécité corticale et accident vasculaire cérébral. Ces effets neurologiques graves ont été rapportés avec et sans l'utilisation de la fluoroscopie. La sécurité et l'efficacité de l'administration épidurale de corticoïdes n'ont pas été établies et les corticoïdes ne sont pas autorisés pour cet usage.
- En l'absence de données concernant le risque de calcifications, il est préférable d'éviter l'administration d'un corticoïde en intradiscal.
- Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :
  - certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) ;
  - états psychotiques encore non contrôlés par un traitement ;
  - vaccins vivants.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.
- Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Usage systémique :
- Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Usage local :
- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
- L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
- Ne pas injecter en intratendineux.

DC INTERACTIONS

Usage systémique :
Associations déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointe : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine). Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale (et par extrapolation, autres salicylés) : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointe : amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol). Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction ; surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV). Risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveillance de la kaliémie, avec, si besoin, correction à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.
- Héparine (voie parentérale) : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone ; rifampicine. Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Usage local :
Les risques d'interaction des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Usage systémique :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du 1er trimestre.
Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.
En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.
Usage local :
Le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme : avec les corticoïdes par voie systémique, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été observée exceptionnellement après corticothérapie à dose élevée.

ALLAITEMENT :
Usage systémique :
En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.
Usage local :
En cas de traitement à doses importantes, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Usage systémique :
De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par les corticostéroïdes par voie parentérale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.
Autres effets :
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire, précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : hoquet, ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Usage local :
Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections :
- risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites... ;
- atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons ;
- arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce ;
- calcifications locales ;
- réactions allergiques locales et générales ;
- flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage aigu, administrer un traitement symptomatique adapté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes à usage systémique non associés, code ATC : H02AB01.
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la bétaméthasone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption parentérale de la forme injectable est très rapide. Une partie de la bétaméthasone est liée aux protéines plasmatiques et seule la fraction libre possède une activité pharmacologique. La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et est éliminée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures ; sa demi-vie biologique est de 36 à 54 heures.
La bétaméthasone passe dans le lait et à travers le placenta.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930194607 (1964/97, RCP rév 02.10.17) 3 amp inj.
Prix : 3,42 € (3 ampoules injectables).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CÉLESTÈNE CHRONODOSE®
5,70 mg/ml suspension injectable
bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable : Ampoule-bouteille autocassable de 1 ml + 1 seringue + 2 aiguilles (une de 24 x 5/10 et une de 50 x 8/10), boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 25 ampoules.

COMPOSITION	*p ampoule*
Bétaméthasone (DCI)	2,7 mg
(sous forme d'acétate : 3 mg/ml)	
Bétaméthasone (DCI)	3 mg
(sous forme de phosphate disodique : 3,94 mg/ml)	

Excipients : hydrogénophosphate de sodium anhydre, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, édétate de sodium, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Usage systémique :
- Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intranasal ou corticoïde *per os* en cure courte).
- Prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale.

Usage local :
Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.
Ce produit est indiqué dans les affections :
- Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
- ORL : irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.
- Rhumatologiques :
  - injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ;
  - injections périarticulaires : tendinites, bursites ;
  - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.
Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.
Usage systémique :
Voie intramusculaire.
- Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intranasal ou corticoïde per os en cure courte) : 1 injection pendant la période allergique.
  A renouveler 1 fois.
- Prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale : 12 mg (2 ampoules) chez la mère au moins 24 heures avant la date présumée de l'accouchement, cette injection étant à renouveler éventuellement.

Usage local :
½ à 2 ampoules par injection selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter.
Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée. L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Usage systémique :
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intramusculaire ou d'usage local.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointe (cf Interactions).
Usage local :
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Sportifs : L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Usage systémique :
De rares cas de réactions de type anaphylactique étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.
En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.
La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».
Usage local :
Des effets neurologiques graves, dont certains ayant entraîné la mort, ont été rapportés lors de l'injection épidurale de corticoïdes. Les effets spécifiques rapportés incluent notamment : infarctus médullaire spinal, paraplégie, tétraplégie, cécité corticale et accident vasculaire cérébral. Ces effets neurologiques graves ont été rapportés avec et sans l'utilisation de la fluoroscopie. La sécurité et l'efficacité de l'administration épidurale de corticoïdes n'ont pas été établies et les corticoïdes ne sont pas autorisés pour cet usage.
En l'absence de données concernant le risque de calcification, il est préférable d'éviter l'administration d'un corticoïde en intradiscal.
Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :
- certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) ;
- états psychotiques encore non contrôlés par un traitement ;
- vaccins vivants.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.
Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.
Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
Ne pas injecter en intratendineux.

DC INTERACTIONS

Usage systémique :
Associations déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointe (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointe (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques et sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin, surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Usage local :
Les risques d'interaction des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Usage systémique :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du 1^{er} trimestre.
Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.
En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.
Usage local :
Le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme : avec les corticoïdes par voie systémique, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été observée exceptionnellement après corticothérapie à dose élevée.
ALLAITEMENT :
Usage systémique :
En cas de traitement à des doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.
Usage local :
En cas de traitement à des doses importantes, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Usage systémique :
De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.
Autres effets :
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire, précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : hoquets, ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Usage local :
Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections :
- risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites... ;
- atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons ;
- arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce ;
- calcifications locales ;
- réactions allergiques locales et générales ;
- flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes à usage systémique non associés, code ATC : H02AB01.
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la bétaméthasone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le phosphate de bétaméthasone soluble est très rapidement absorbé. A l'inverse, les microcristaux d'acétate de bétaméthasone ne libèrent que progressivement le principe actif. La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et excrétée par le rein. La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures, sa demi-vie biologique de 36 à 54 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur et à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932057771 (1966/97, RCP rév 02.10.17) 1 amp.
3400955367741 (1966/97, RCP rév 02.10.17) 25 amp.
Prix : 1,87 € (1 ampoule injectable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CELESTODERM RELAIS voie cutanée

bétaméthasone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Dermocorticoïdes
- Dermatologie / Psoriasis

CELLCEPT ® formes orales

mycophénolate mofétil

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 250 mg (portant en noir la mention « CellCept 250 » sur la coiffe de la gélule et le nom « Roche » sur le corps de la gélule ; oblongue ; bleu et marron) : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées de 10.
Comprimé pelliculé baguette à 500 mg (portant la mention gravée « CellCept 500 » sur une face et le nom « Roche » sur l'autre face ; lavande) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.
Poudre pour suspension buvable à 1 g/5 mL : Flacon de poudre avec bouchon de sécurité enfant + 2 seringues pour administration orale graduées en mL et 1 bouchon adaptateur ; après reconstitution, le volume de la suspension est de 175 mL, correspondant à un volume utile de 160-165 mL.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Mycophénolate mofétil	250 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, povidone (K-90), stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine (E 132), oxydes de fer jaune, rouge, noir (E 172), dioxyde de titane (E 171), hydroxyde de potassium, gomme laque.

Comprimé :	*p cp*
Mycophénolate mofétil	500 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, povidone (K-90), croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, hyprolose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, laque d'indigotine (E 132), oxyde de fer rouge (E 172).

Poudre pour suspension buvable :	*p 5 mL **
Mycophénolate mofétil	1 g

Excipients : sorbitol, silice colloïdale anhydre, citrate de sodium, lécithine de soja, arômes de fruits mélangés,

gomme de xanthane, aspartam** (E 951), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), acide citrique anhydre.
Chaque flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension buvable.

* De suspension reconstituée.

** L'aspartam contient de la phénylalanine en quantité correspondant à 2,78 mg/5 mL de suspension.

INDICATIONS

CellCept est indiqué, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La mise en œuvre et le suivi du traitement par CellCept doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

POSOLOGIE :

Utilisation en transplantation rénale :

Adultes :

Par voie orale, le traitement par CellCept doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), soit, pour la poudre pour suspension buvable, 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour.

Population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans :

La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m^2 administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour).

- Gélule 250 mg : CellCept gélule doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m^2. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m^2, la posologie de CellCept gélule est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m^2, la posologie de CellCept gélule est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).
- Comprimé 500 mg : CellCept comprimé doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m^2 à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).
- Suspension buvable 1 g/5 mL : La dose recommandée est de 600 mg/m^2 deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 2 g/10 mL de suspension buvable par jour.

Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez les adultes (cf Effets indésirables), une réduction temporaire de la posologie ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques, notamment de la sévérité de la réaction.

Population pédiatrique < 2 ans :

Les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et, en conséquence, l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Utilisation en transplantation cardiaque :

Adultes :

Par voie orale, le traitement par CellCept doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Population pédiatrique :

Aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation en transplantation hépatique :

Adultes :

CellCept pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais de CellCept par voie orale dès qu'il peut être toléré. La dose recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g).

Population pédiatrique :

Aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation chez les populations particulières :

Patients âgés :

Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés.

Insuffisance rénale :

Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73 m^2), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de CellCept deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe. Ces patients doivent, en outre, faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

Insuffisance hépatique sévère :

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère.

Traitement pendant les épisodes de rejet :

L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA ; une diminution de la dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de CellCept en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration par voie orale

Note :

Si nécessaire, CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable peut être administré par un tube nasogastrique d'un diamètre minimum de 8 French (diamètre intérieur minimum : 1,7 mm).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Le mycophénolate mofétil ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, il ne faut pas ouvrir ni écraser les gélules ou les comprimés de CellCept afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses. Il faut également éviter le contact direct de la suspension reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante.

Pour les instructions concernant la reconstitution de la suspension buvable avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

CONTRE-INDICATIONS

Cellcept est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Des réactions d'hypersensibilité à CellCept ont été observées (cf Effets indésirables).
- Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez la femme allaitante (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Néoplasies :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf Effets indésirables). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections :

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Cellcept, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (cf Effets indésirables). Ces infections incluent des réactivations virales comme l'hépatite B ou l'hépatite C et des infections causées par les polyomavirus (la néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive LEMP associée au virus JC). Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des immunosuppresseurs.

Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Cellcept, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires. Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (cf Effets indésirables). Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire :

Chez les patients traités par CellCept, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des 2^e et 3^e mois, puis une fois par mois pendant le reste de la 1re année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles < 1,3.10^3/µl), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par CellCept. Toute modification du traitement par CellCept doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (cf Effets indésirables).

Les patients traités par CellCept doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins vivants atténués (cf Interactions). La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif :

Le traitement par CellCept a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation. CellCept doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine guanine-phosphoribosyl transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

Interactions :

La prudence est de rigueur en cas de modification des schémas thérapeutiques lors de l'association à des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple, si l'on passe de la ciclosporine à des immunosuppresseurs dépourvus de cet effet, tels que sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments des autres classes thérapeutiques qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA, tels que cholestyramine, doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de CellCept (voir également Interactions).

Il est recommandé de ne pas administrer CellCept en même temps que l'azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée.

Le rapport bénéfice/risque de l'association mycophénolate mofétil avec du tacrolimus ou du sirolimus n'a pas été établi (voir également Interactions).

Populations particulières :

Par rapport à des individus plus jeunes, les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de survenue d'événements indésirables tels que certaines infections (incluant la maladie à cytomégalovirus avec invasion tissulaire) et de possibles hémorragies gastro-intestinales et œdèmes pulmonaires (cf Effets indésirables).

Effets tératogènes :

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45-49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23-27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, CellCept est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe.

Les patients hommes et femmes en âge de procréer doivent être avertis des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec CellCept. Les médecins doivent s'assurer que les patients hommes et femmes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Contraception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :

Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène de CellCept, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par CellCept ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie (cf Interactions).

Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. L'utilisation de préservatifs s'applique à tous les hommes, y compris après une vasectomie en raison du risque de passage dans le liquide séminal. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients, d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de Cellcept par le partenaire masculin.

Matériel éducationnel :

Afin d'aider les patients à éviter une exposition fœtale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Précautions additionnelles :

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate.

Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

Poudre pour suspension buvable, excipients :

CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable contient de l'aspartam (cf Composition). De ce fait, il convient de prendre des précautions si CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable est administré à des patients atteints de phénylcétonurie.

CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable contient du sorbitol. Les patients présentant des risques héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce médicament.

INTERACTIONS

Aciclovir :

Des concentrations plasmatiques plus importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (MPAG augmenté de 8 %) et n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Étant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétil et l'aciclovir, ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, soient en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (MPA) a été observée lorsque des antiacides, tels que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium et les IPP, incluant le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés avec CellCept. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par CellCept prenant des IPP par rapport aux patients traités par CellCept ne prenant pas d'IPP, aucune différence significative n'a été observée. Ces données permettent d'extrapoler cette conclusion à tous les antiacides car la réduction de l'exposition à CellCept lorsqu'il est coadministré avec des hydroxydes de magnésium et d'aluminium est considérablement plus faible que lorsqu'il est coadministré avec les IPP.

Cholestyramine :

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de CellCept pourrait être diminuée.

Médicaments interférant avec le cycle entérohépatique :

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, car l'efficacité de CellCept pourrait être diminuée.

Ciclosporine A :

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétil n'a été observée.

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la ciclosporine, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Cela entraîne une diminution de 30 à 50 % de l'exposition au MPA chez les patients transplantés rénaux traités par CellCept et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de CellCept et sirolimus ou belatacept (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un immunosuppresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA en remplacement de la ciclosporine.

Telmisartan :
L'administration concomitante de telmisartan et de CellCept entraîne une diminution des concentrations de MPA d'environ 30 %. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de péroxysomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'UGT1A9. La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'événements indésirables entre les patients traités par CellCept seul ou en association avec le telmisartan n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.
Ganciclovir :
Du fait, d'une part, des résultats d'une étude par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate oral et de ganciclovir par voie IV et, d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CellCept (cf Posologie/Mode d'administration) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de CellCept n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par CellCept et ganciclovir ou ses prodrogues comme par exemple le valganciclovir, présentent une insuffisance rénale, ils doivent recevoir les doses recommandées de ganciclovir et être soumis à une surveillance rigoureuse.
Contraceptifs oraux :
La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées lors de l'administration simultanée de CellCept (voir également Pharmacocinétique).
Rifampicine :
Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de CellCept et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA (ASC_{0-12h}) de 18 % à 70 %. Il est en conséquence recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de CellCept en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante.
Sévélamer :
Une diminution de la Cmax et de l'ASC_{0-12} du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de CellCept et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c'est-à-dire le rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer CellCept au moins une heure avant ou trois heures après la prise de sévélamer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de CellCept avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.
Triméthoprime/sulfaméthoxazole :
Aucune répercussion sur la biodisponibilité du MPA n'a été constatée.
Norfloxacine et métronidazole :
Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque CellCept était administré soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de CellCept.
Ciprofloxacine et association amoxicilline-acide clavulanique :
Des diminutions d'environ 50 % des concentrations de MPA résiduelles ont été rapportées chez des transplantés rénaux dans les jours qui suivent le début du traitement par la ciprofloxacine orale ou par l'association amoxicilline-acide clavulanique. Cet effet tendait à diminuer avec l'utilisation continue de l'antibiotique et à cesser dans les jours suivant l'arrêt de l'antibiotique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de changements dans l'exposition globale au MPA. Donc, une modification de la posologie de CellCept ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.
Tacrolimus :
Chez les transplantés hépatiques recevant CellCept et du tacrolimus, l'ASC et la Cmax du MPA, le métabolite actif de CellCept, n'ont pas été significativement affectées par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses réitérées de CellCept (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez ces patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par CellCept (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Autres interactions :
L'administration simultanée de probénécide et de mycophénolate mofétil chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.
Vaccins vivants :
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients ayant une réponse immunitaire altérée. La réponse humorale aux autres vaccins peut être diminuée (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
CellCept est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces. Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène de CellCept, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par CellCept ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie (cf Interactions). Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. L'utilisation de préservatifs s'applique à tous les hommes, y compris après une vasectomie en raison du risque de passage dans le liquide séminal. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate par le partenaire masculin.
GROSSESSE :
Cellcept est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse. Les patients et les patientes en âge de procréer doivent être avertis d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informés et conseillés sur la prévention et la planification d'une grossesse. Avant de débuter un traitement par Cellcept, les femmes en âge de procréer doivent disposer d'un test de grossesse négatif afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Deux tests de grossesse sanguin ou urinaire avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL sont recommandés ; le deuxième test doit être réalisé dans les 8 à 10 jours après le premier et immédiatement avant de débuter le mycophénolate mofétil. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.
Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse :
- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traités par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil.
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (comparé à 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population générale et approximativement 4 à 5 % des naissances vivantes chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées à CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse.
Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :
- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe/moyenne anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe.
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire.
- Malformations faciales telles que : fente labiale, fente palatine, micrognatie, hypertélorisme des orbites.
- Anomalies de l'œil (par exemple colobomes).
- Malformations des doigts (par exemple polydactylie, syndactylie).
- Malformations trachéo-œsophagiennes (par exemple atrésie de l'œsophage).
- Malformations du système nerveux telles que spina bifida.
- Anomalies rénales.

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées :
- Microphtalmie.
- Kyste congénital du plexus choroïde.
- Agénésie du septum pellucidum.
- Agénésie du nerf olfactif.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
Il a été montré que le mycophénolate mofétil était excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si c'est également le cas chez l'être humain. CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Au vu des propriétés pharmacodynamiques ainsi que des effets indésirables rapportés, il est peu probable que la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines soit affectée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées lors des essais cliniques :
Les principales réactions indésirables liées à l'administration de CellCept en association avec la ciclosporine et les corticoïdes sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements. En outre, il apparaît que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tumeurs malignes :
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant CellCept (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques (2 ou 3 g par jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs et suivis pendant plus d'un an, 0,6 % de patients ont développé un syndrome lymphoprolifératif ou un lymphome. L'incidence des cancers cutanés non mélanomateux a été de 3,6 % et de 1,1 % pour les autres types de tumeurs malignes. Comparée aux résultats à un an, l'incidence de tumeur maligne n'a pas été modifiée dans les données de tolérance à 3 ans obtenues chez les transplantés cardiaques et rénaux. Les transplantés hépatiques ont été suivis plus d'un an, mais moins de trois ans.
Infections opportunistes :
Tous les patients transplantés présentent un risque important de développer des infections opportunistes, ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients recevant CellCept (2 ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %.
Population pédiatrique :
Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m^2 de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de CellCept deux fois par jour. Cependant, les effets indésirables suivants, considérés comme étant liés au traitement, ont été plus fréquents dans la population pédiatrique comparée à la population adulte, et ce plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans : diarrhées, sepsis, leucopénie, anémie et infection.
Patients âgés :
Les patients âgés (⩾ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés, traités par CellCept comme composante d'un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter un risque accru, par rapport aux patients plus jeunes, d'apparition de certaines infections (incluant les infections tissulaires invasives à cytomégalovirus) ainsi que d'hémorragie gastro-intestinale ou d'œdème pulmonaire.
Autres réactions indésirables :
Les réactions indésirables, probablement ou possiblement liées à CellCept, rapportées chez ⩾ 1/10 et chez ⩾ 1/100 à < 1/10 des patients traités par CellCept au cours des études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques et hépatiques, sont résumées dans le tableau suivant.
Réactions indésirables, probablement ou possiblement liées à CellCept, rapportées chez des patients traités par CellCept associé à la ciclosporine et à la corticothérapie, lors d'essais cliniques chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques :
Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Septicémie, candidose gastro-intestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona
Fréquent	Pneumonie, syndrome grippal, infection des voies respiratoires, candidose respiratoire, infection gastro-intestinale, candidose, gastroentérite, infection, bronchite, pharyngite, sinusite, mycose cutanée, candidose cutanée, candidose vaginale, rhinite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, thrombopénie, anémie
Fréquent	Pancytopénie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte, anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, confusion, dépression, anxiété, troubles de la pensée, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées
Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, iléus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite, œsophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite, ictère, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hypertrophie cutanée, rash, acné, alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	
Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatininémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, hyperurémie, augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques, perte de poids

Note : Lors des études de phase III, 501 patients ont été traités pour la prévention des rejets en transplantation rénale par 2 g de CellCept oral par jour ; en ce qui concerne la transplantation cardiaque, 289 patients ont reçu 3 g de CellCept oral par jour et en transplantation hépatique, 277 patients ont été traités par 2 g par jour de CellCept en perfusion avec un relais de 3 g par jour de CellCept par voie orale.
Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées depuis la commercialisation :
Les réactions indésirables observées avec CellCept depuis sa commercialisation sont comparables à celles observées lors des études contrôlées en greffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les autres réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèses si elles sont connues.
Appareil digestif :
Hyperplasie gingivale (⩾ 1/100 à < 1/10), colite, y compris colite à cytomégalovirus (⩾ 1/100 à < 1/10), pancréatite (⩾ 1/100 à < 1/10), cas isolés d'atrophie villositaire intestinale.

Infections :
Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Cellcept.
Des agranulocytoses (⩾ 1/1000 à < 1/100) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent, une surveillance régulière des patients prenant CellCept est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas isolés d'anémie aplasique et d'aplasie médullaire, dont certains ont été d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par CellCept.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CellCept (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par CellCept. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou *« left shift »*) lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par CellCept.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité, incluant angiœdème et réaction anaphylactique, ont été rapportées.
Grossesse, puerperium et conditions périnatales :
Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate mofétil, surtout au cours du premier trimestre, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
Affections congénitales :
Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au Cellcept en association avec d'autres immunosuppresseurs, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Des cas isolés de pathologie pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire, certains ayant eu une évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes (fréquence inconnue).
Affections du système immunitaire :
Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs (fréquence inconnue).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétil ont été rapportés au cours d'études cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans plusieurs de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements reflétaient le profil de tolérance connu du produit.
Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétil puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myélosuppression (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si une neutropénie apparaît, le traitement par CellCept doit être interrompu ou la posologie diminuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPAG. Les agents chélatants des acides biliaires, comme la cholestyramine, peuvent éliminer le MPA en diminuant la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA06).
Mécanisme d'action :
Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylique du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive de CellCept, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie IV. L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la Cmax du MPA a été réduite de 40 % en présence d'aliments. Après sa prise orale, le mycophénolate mofétil n'est pas mesurable dans le plasma.
Distribution :
Du fait du cycle entérohépatique, on observe, en général 6 à 12 heures après l'administration, des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'ASC du MPA régresse de 40 % environ lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entérohépatique.
Aux concentrations cliniquement efficaces, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.
Biotransformation :
Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo,* MPAG est reconverti en MPA libre via le cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé.
L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains des effets indésirables du MMF (diarrhée, leucopénie).
Élimination :
Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Une dose de mycophénolate mofétil radiomarqué administrée par voie orale a été intégralement retrouvée, à raison de 93 % dans l'urine et de 6 % dans les fèces. La majorité (87 % environ) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG.
Aux doses utilisées en clinique, le MPA et le MPAG ne sont pas soustraits par hémodialyse. Néanmoins, à des concentrations plasmatiques élevées de MPAG (> 100 µg/ml), de petites quantités de MPAG sont éliminées. En interférant avec le cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'AUC du MPA (cf Surdosage). L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) et la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) sont impliqués dans l'élimination du MPA. Les isoformes OATP, MRP2 et la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP) sont des transporteurs associés à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 de mutirésistance médicamenteuse (MDR1) est également capable de transporter le MPA, mais sa contribution semble limitée au processus d'absorption. Dans le rein, le MPA et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs rénaux des anions organiques.
Au cours de la période précoce après transplantation (< 40 jours après la greffe), chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques, les valeurs moyennes d'ASC et de Cmax du MPA étaient respectivement d'environ 30 % et 40 % inférieures aux valeurs observées au cours de la période tardive après transplantation (de 3 à 6 mois après la greffe).
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Dans une étude effectuée avec une dose unique (6 sujets par groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/ 1,73 m^2) était de 28 à 75 % supérieure aux ASC moyennes enregistrées chez des sujets sains ou des patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère. Cependant, l'ASC moyenne du MPAG après administration d'une dose unique à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère était de 3 à 6 fois plus importante que celle enregistrée chez des patients souffrant d'un léger trouble de la fonction rénale ou chez des sujets sains, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec des doses multiples de mycophénolate mofétil chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients transplantés cardiaques ou hépatiques souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère.
Retard à la reprise de fonction du greffon :
Chez les patients ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, l'$ASC_{(0\text{-}12h)}$ moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'$ASC_{(0\text{-}12h)}$ moyenne du MPAG plasmatique était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients sans retard à la reprise de fonction du greffon. Il peut y avoir une augmentation transitoire de la fraction libre et de la concentration plasmatique du MPA chez les patients ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie de CellCept.
Insuffisance hépatique :
Chez des volontaires présentant une cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type d'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.
Population pédiatrique :
Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 enfants (âgés de 2 à 18 ans) transplantés rénaux ayant reçu par voie orale 600 mg/m^2 de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant CellCept à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post-transplantation. Quel que soit le groupe d'âge considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post-transplantation.
Patients âgés :
Les paramètres pharmacocinétiques de CellCept chez le sujet âgé (⩾ 65 ans) n'ont pas été totalement évalués.
Patientes sous contraceptifs oraux :
La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de CellCept (voir également Interactions). Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1 g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en coadministration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 à 0,15 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 à 0,1 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative de CellCept sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'a fait preuve d'aucun effet oncogène. La dose la plus forte testée dans les études d'oncogenèse chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou Cmax) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les transplantés rénaux traités par CellCept à la dose recommandée en clinique de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités par CellCept à la dose recommandée en clinique de 3 g/jour.
Deux tests du potentiel génotoxique (test *in vitro* du lymphome de souris et test *in vivo* du micronoyau de moelle osseuse de souris) ont montré que le mycophénolate mofétil est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides des cellules sensibles.
D'autres tests *in vitro,* mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.
Le mycophénolate mofétil n'a eu aucune influence sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 à 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle enregistrée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez la première génération, sans que des symptômes toxiques aient été constatés chez les mères. L'exposition systémique observée à cette dose représente environ la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et environ 0,3 fois celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles de la première génération, ni à la génération suivante.
Au cours d'études de tératogenèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou rein ectopique, hernie ombilicale ou diaphragmatique), sans manifestations toxiques chez la mère. L'exposition systémique observée à ces doses est environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour, et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe, l'hématopoïèse et les organes lymphoïdes ont été les principaux organes atteints. Ces effets sont apparus pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez les transplantés rénaux après administration de la dose recommandée de 2 g/jour.
Des effets sur le tube digestif ont été observés chez le chien pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (taux sanguins équivalents ou supérieurs à ceux obtenus chez l'homme). Ce profil de toxicité du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets secondaires observés au cours des essais cliniques. Les données de tolérance chez l'homme se trouvent ainsi confirmées (cf Effets indésirables).

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre pour suspension buvable :
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimé et gélule : 3 ans.
- Poudre pour suspension buvable : 2 ans.

Comprimé : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Gélule : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Poudre pour suspension buvable :
La poudre pour suspension buvable et la suspension reconstituée doivent être conservées à une température ne dépassant pas + 30 °C.
La suspension reconstituée a une durée de conservation de 2 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Poudre pour suspension buvable :
Il est recommandé que CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable soit reconstituée par un pharmacien avant d'être délivré à un patient.
Préparation de la suspension :
1. Agiter le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre.
2. Verser 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué.
3. Ajouter environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
4. Ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
5. Retirer le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon.
6. Refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assurera la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants.
7. Indiquer la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 2 mois).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière semestrielle.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière semestrielle nécessite le recueil d'un accord de soins ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.
AMM EU /1/96/005/001 ; CIP 3400935952585 (RCP rév 04.03.16) gél.
EU /1/96/005/002 ; CIP 3400935952707 (RCP rév 04.03.16) cp.
EU /1/96/005/006 ; CIP 3400935952936 (RCP rév 04.03.16) poudre p susp buv.
Prix : 54,80 € (100 gélules).
54,80 € (50 comprimés).
194,14 € (poudre pour suspension buvable).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

CELOCURINE ®
suxaméthonium chlorure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 50 mg/ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Suxaméthonium chlorure .... 100 mg
Excipients : acide succinique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte :
Adjuvant de l'anesthésie générale pour notamment faciliter l'intubation endotrachéale :
- pour l'induction en séquence rapide,
- lors des traitements par électroconvulsivothérapie.

Chez l'enfant :
Adjuvant de l'anesthésie générale pour notamment faciliter l'intubation endotrachéale :
- pour l'induction en séquence rapide.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Comme avec tous les autres curarisants, la posologie du chlorure de suxaméthonium doit être adaptée à chaque patient. Elle dépend de la méthode d'anesthésie employée, de la durée présumée de l'intervention, des interactions éventuelles avec d'autres médicaments administrés avant ou pendant l'anesthésie et de l'état général du patient.
Les posologies suivantes sont proposées :
L'injection intraveineuse de 1 mg/kg de chlorure de suxaméthonium permet l'intubation endotrachéale 30 à 60 secondes après l'injection chez l'adulte et provoque une paralysie totale de la musculature volontaire pendant 5 à 10 minutes.
Elle nécessite le recours à une ventilation assistée jusqu'au rétablissement de la respiration spontanée efficace.
L'injection intraveineuse de 0,3 à 0,5 mg/kg de chlorure de suxaméthonium provoque une relaxation complète de la musculature périphérique pendant 3 à 5 minutes, notamment lors des électroconvulsivothérapies.
Lors de l'utilisation en électroconvulsivothérapie, il est nécessaire de faire précéder l'injection de suxaméthonium d'une pré-oxygénation.

Population pédiatrique :
Chez le nourrisson et le petit enfant, la dose d'intubation est de 1,5 mg/kg de chlorure de suxaméthonium.

MODE D'ADMINISTRATION :
Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.
Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).
Le chlorure de suxaméthonium doit être administré par voie intraveineuse.
Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité connue au suxaméthonium ou aux curares, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent personnel ou familial d'hyperthermie maligne.
- Maladies neuro-musculaires : myopathies, myotonie de Steinert.
- Hyperkaliémie ou maladies exposant à une fuite potassique majeure (brûlures étendues, traumatismes musculaires graves, paraplégie ou hémiplégie dans la phase subaiguë, syndrome de dénervation, tétanos, immobilisation prolongée, polyneuropathie de réanimation).
- Déficit congénital ou acquis en pseudocholinestérases.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :
- Terrain atopique.
- Troubles du rythme, insuffisance cardiaque.
- Chirurgie à globe oculaire ouvert.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lors de la dépolarisation des muscles squelettiques, on observe une sortie extracellulaire immédiate de potassium et une augmentation de la concentration plasmatique en potassium, ce qui peut avoir des conséquences graves chez certains sujets à risques : patients souffrant de brûlures, traumatismes musculaires graves, neuropathies, myopathies, infections intra-abdominales prolongées et sérieuses ou insuffisance rénale.
Le déficit congénital ou acquis en pseudocholinestérase peut être la cause d'un effet prolongé du chlorure de suxaméthonium. En présence d'une curarisation prolongée, il faut poursuivre la ventilation contrôlée jusqu'à réapparition spontanée d'une respiration et la normalisation de la fonction musculaire.
En cas de brûlures, de malnutrition, d'affections hépatiques sévères, d'anémie grave, on peut observer un effet prolongé du suxaméthonium dû à une diminution de l'activité des pseudo-cholinestérases.
Étant donné que le suxaméthonium peut être utilisé conjointement à d'autres agents anesthésiques (halogénés) et considérant qu'une hyperthermie maligne en cours d'anesthésie est possible cela même en absence de facteurs déclenchant connus, les praticiens doivent être familiarisés avec les signes précoces, le diagnostic et le traitement de l'hyperthermie maligne.
Le spasme des masséters peut survenir isolement et gêner l'intubation alors que les autres muscles sont relâchés, mais il peut être un signe d'une hyperthermie maligne débutante et doit faire rechercher d'autres signes d'une crise d'hyperthermie maligne.
Compte tenu que les effets indésirables du suxaméthonium chez l'enfant sont importants et plus fréquents (arrêt cardiaque, spasme des masséters, rhabdomyolyses, hyperthermie maligne), notamment en association avec l'halothane (par exemple en cas de myopathie non diagnostiquée), il convient d'être particulièrement vigilant.
Des fasciculations transitoires peuvent être observées lors de l'installation de la paralysie induite par le suxaméthonium. Elles peuvent être prévenues par l'administration préalable d'une faible dose de curare non dépolarisant.
La stimulation du nerf pneumogastrique (X) et des ganglions parasympathiques peut provoquer une bradycardie, une arythmie et une hypotension, phénomènes qui peuvent être aggravés par l'hyperkaliémie. La bradycardie sinusale est plus fréquente chez l'enfant et peut être prévenue par l'administration d'atropine.
Des cas de tachycardie et d'hypertension artérielle par stimulation des ganglions sympathiques ont également été rapportés.
Le chlorure de suxaméthonium peut également, par l'effet muscarinique, augmenter les sécrétions salivaires, bronchiques et gastriques. Cet effet peut être limité par l'administration, à titre préventif, d'un antimuscarinique, comme l'atropine.
Des réactions anaphylactiques allergiques ou non allergiques sont décrites en cours d'induction, parfois chez des sujets n'ayant jamais été exposés aux curares. Elles se manifestent le plus souvent par une éruption cutanée (de type érythème) ou rash, généralisée ou limitée au point d'injection, souvent inaugurale, puis compliquée d'état de choc anaphylactique et/ou de bronchospasme. Dans certains cas, le bronchospasme et/ou l'état de choc ne s'accompagnent pas de manifestation cutanée. Des œdèmes de Quincke ont été également rapportés.
L'apparition des premiers signes impose l'arrêt définitif de l'administration de Celocurine, si elle n'a pas été entièrement réalisée, et l'administration d'un traitement symptomatique.
Selon les recommandations de la Société française d'anesthésie-réanimation, il est nécessaire de réaliser des prélèvements immédiats à visée étiologique, ainsi que des tests cutanés à distance, pour vérifier l'imputabilité de Celocurine.

DC INTERACTIONS

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Une adaptation posologique du chlorure de suxaméthonium est nécessaire en cas d'une administration concomitante de médicament appartenant aux classes suivantes :
- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou de la pseudo-cholinestérase (renforcent et prolongent l'effet du suxaméthonium), notamment : écothiopate, édrophonium, bambutérol, hexafluorénium, phénelzine, cyclophosphamide, thiotépa, anticonceptionnels oraux, procaïne, chlorpromazine, métoclopramide.
- Substances qui augmentent ou prolongent l'effet neuromusculaire du chlorure de suxaméthonium, notamment azathioprine, kétamine, halothane, aminosides, lincosamides, polymixines, sulfate de magnésium, carbonate de lithium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Premier trimestre :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées au suxaméthonium est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de suxaméthonium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Fin de grossesse :
La fin de grossesse, d'un point de vue anesthésique, expose au syndrome de Mendelson (pneumopathie acide par inhalation de suc gastrique) et à des difficultés d'intubation.
Dans ces conditions, l'intubation doit être rapide et il importe de privilégier un curare d'action rapide (inférieur à 1,5 minute) et de durée d'action courte.
Le relais peut être pris par un curare non dépolarisant.
Le passage transplacentaire des curares est faible et le risque de curarisation néonatal est exceptionnel.

ALLAITEMENT :
L'allaitement peut être poursuivi au décours d'une anesthésie par suxaméthonium.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Celocurine 50 mg/ml solution injectable a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Il est déconseillé d'utiliser une machine potentiellement dangereuse ou de conduire un véhicule au cours des 24 heures qui suivent la complète disparition de l'action curarisante du suxaméthonium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de Celocurine et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : fréquent (> 1/100) ; rare (< 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Investigations :
Fréquent : augmentation de la kaliémie.

Affections du système immunitaire :
Fréquent : réactions anaphylactiques allergiques ou non allergiques (histaminolibération non spécifique) : prurit, réactions érythémateuses au site de l'injection et/ou réactions systémiques telles qu'érythème généralisé (souvent inaugural), troubles cardio-vasculaires, bronchospasme, choc anaphylactique pouvant être sévère (voire d'évolution fatale).
Fréquence indéterminée : œdème de Quincke.

Affections cardiaques :
Fréquent : bradycardie, troubles du rythme.
Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque.

Affections vasculaires :
Fréquent : hypotension artérielle.

Affections du système nerveux :
Fréquent : augmentation transitoire de la pression intracrânienne*.

Affections oculaires :
Fréquent : augmentation transitoire de la pression intraoculaire*.

Affections musculosquelettiques :
Fréquent : douleurs musculaires, sensation de courbatures (surtout chez les personnes musclées). Jusqu'à 60 % des patients ont rapporté cet effet indésirable post-opératoire.
Rare : spasme des masséters.
Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse.

Affections gastro-intestinales :
Fréquent : augmentation transitoire de la pression intragastrique*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Rare : hyperthermie maligne.
En cas de réaction allergique, des mesures symptomatiques s'imposent. La réalisation de prélèvements immédiats et de tests cutanés à distance est nécessaire pour déterminer l'étiologie de la réaction.

* L'augmentation initiale des pressions intracrânienne, intraoculaire et intragastrique se normalise en quelques minutes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il se caractérise par la persistance de signes de curarisation en l'absence d'injection d'un autre type de curare. Le patient doit alors être maintenu intubé, ventilé, jusqu'à reprise d'une respiration spontanée efficace et réapparition d'une force musculaire normale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant à action périphérique, code ATC : M03AB01.

Mécanisme d'action :
Le chlorure de suxaméthonium est un ammonium quaternaire composé de deux molécules d'acétylcholine réunies. Les effets neuromusculaires sont pratiquement identiques à ceux de l'acétylcholine, mais le chlorure de suxaméthonium a un effet plus prolongé. Le chlorure de suxaméthonium réagit avec les récepteurs nicotiniques, ouvre les canaux et dépolarise les plaques motrices et les structures membranaires voisines, ce qui produit une contraction générale et anarchique des unités musculaires (bloc de phase I). Les inhibiteurs de cholinestérase (physostigmine et néostigmine) augmentent les blocages de phase I.
Le chlorure de suxaméthonium n'étant pas dégradé par les acétylcholinestérases, la dépolarisation se prolonge et les membranes deviennent non réceptives aux nouvelles impulsions. On obtient ainsi une paralysie musculaire atone.
C'est en cela que le mode d'action diffère des autres curares, qui, au contraire, inhibent la dépolarisation.

Effets pharmacodynamiques :
L'effet du chlorure de suxaméthonium est généralement de courte durée. Sous un apport prolongé de chlorure de suxaméthonium, la dépolarisation initiale des plaques motrices décroît, et il se produit une repolarisation des membranes, ce qui ressemble à un blocage compétitif. L'acétylcholine ne peut donc pas dépolariser les membranes tant que le chlorure de suxaméthonium reste présent (bloc de phase II).
L'administration de chlorure de suxaméthonium donne fréquemment, après 20 à 30 secondes, une augmentation passagère de la pression intra-oculaire, reposant en partie sur la contraction de la musculature entourant l'œil. Cet accroissement de la pression oculaire est toutefois moins important que celui qui se produit par la simple intubation trachéale.
Le métabolite succinylmonocholine exerce un léger effet de relaxation musculaire de nature compétitive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption/Distribution :
Le chlorure de suxaméthonium agit environ 30 à 60 secondes après administration par voie intraveineuse et produit un effet pendant quelques minutes (6 à 13).

Biotransformation :
Il est rapidement hydrolysé par la pseudocholinestérase (cholinestérase plasmatique) en succinylmonocholine en 2 à 4 minutes.
Ce métabolite est ensuite lentement hydrolysé en choline et en acide succinique.

Élimination :
Un faible pourcentage (< 10 %) du chlorure de suxaméthonium est retrouvé inchangé dans les urines.

Linéarité/Non-linéarité :
Des altérations d'origine génétique dans la production de la pseudocholinestérase existent chez 3 à 4 % de la population occidentale et conduisent à une prolongation faible à modérée de l'effet du chlorure de suxaméthonium et parfois à une prolongation significative de la durée de l'apnée (rare).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Un déficit acquis en pseudocholinestérase ou une diminution de l'activité enzymatique peut être dû à une atteinte hépatique, une malnutrition, une anémie sévère, des brûlures, un cancer, des maladies du collagène, une déshydratation importante, un infarctus, un myxœdème, une plasmaphérèse, une exsanguino-transfusion ainsi qu'au cours de la grossesse (même au cours de l'accouchement).
Certains médicaments diminuent la synthèse de la pseudocholinestérase ou son activité (cf Interactions).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger dans la même seringue cette solution de chlorure de suxaméthonium à des barbituriques ou à tout autre produit alcalin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.
A conserver entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur).
Durée de conservation après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).
AMM 3400956304448 (2001, RCP rév 16.10.17).
Collect.

Laboratoire BIODIM
84, rue de Grenelle. 75007 Paris
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com

CELSENTRI ®
maraviroc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 150 mg (ovale, biconvexe, bleu, d'environ 8,56 mm x 15,5 mm, gravé « MVC 150 ») *ou à 300 mg* (ovale, biconvexe, bleu, d'environ 10,5 mm x 19,0 mm, gravé « MVC 300 ») : Boîtes de 60, sous plaquettes thermoformées (PVC/ALU).

COMPOSITION *p cp*

Maraviroc .... 150 mg
ou 300 mg
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, phosphate d'hydrogène de calcium anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. *Enrobage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, lécithine de soja, laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132).
Excipient à effet notoire : lécithine de soja (0,84 mg/cp à 150 mg ; 1,68 mg/cp à 300 mg).

DC INDICATIONS

Celsentri, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), prétraités par des antirétroviraux (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :
Avant le traitement par Celsentri, il est nécessaire de confirmer que seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté (c'est-à-dire qu'aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte n'est détecté) sur un échan-

tillon sanguin récemment prélevé en utilisant une méthode de détection sensible validée de façon adéquate. Le test de tropisme Trofile de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques Celsentri (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Le tropisme viral ne peut pas être prédit de façon fiable sur la base de l'histoire thérapeutique et de l'évaluation d'échantillons conservés.

Actuellement, il n'existe pas de données concernant une réutilisation de Celsentri chez des patients dont les virus VIH-1 sont à tropisme CCR5 uniquement détectable, alors qu'ils ont un antécédent d'échec avec Celsentri (ou un autre antagoniste du CCR5) en présence d'un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte. Chez les patients dont la charge virale est indétectable, il n'y a pas de données concernant le switch d'un médicament d'une classe d'antirétroviraux différente vers Celsentri. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Adultes :

La dose recommandée de Celsentri est de 150 mg (associé à un inhibiteur puissant du CYP3A, avec ou sans inducteur puissant du CYP3A), 300 mg (sans inhibiteurs ni inducteurs puissants du CYP3A) ou 600 mg (associé à un inducteur puissant du CYP3A mais sans inhibiteur puissant du CYP3A), deux fois par jour, en fonction des interactions avec les traitements concomitants, dont les antirétroviraux (cf Interactions).

Enfants âgés de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg :

La dose recommandée de Celsentri doit être définie en fonction du poids corporel (kg), sans excéder la dose recommandée chez l'adulte. Pour les enfants dans l'incapacité d'avaler correctement les comprimés de Celsentri, la forme solution buvable(1) (20 mg par ml) doit être prescrite (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la solution buvable de Celsentri).

La dose recommandée de Celsentri diffère en fonction des interactions avec les traitements concomitants, antirétroviraux ou autres. Voir les recommandations posologiques correspondantes pour les patients adultes en rubrique Interactions.

> De nombreux médicaments ont un effet important sur l'exposition au maraviroc en raison d'interactions médicamenteuses. Avant de définir la dose de Celsentri en fonction du poids corporel, se référer au tableau 2 à la rubrique Interactions afin de déterminer précisément la dose adulte correspondante. La dose correspondante en pédiatrie peut ensuite être obtenue à partir du tableau 1 ci-dessous. En cas d'incertitude, demandez conseil à un pharmacien.

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé chez l'enfant âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg

Dose chez l'adulte*	**Dose de Celsentri en fonction du poids corporel de l'enfant**			
	De 10 à moins de 20 kg	De 20 à moins de 30 kg	De 30 à moins de 40 kg	Au moins 40 kg
Traitement concomitant : Celsentri avec des médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A (avec ou sans inducteur du CYP3A)				
150 mg deux fois par jour	50 mg(1) deux fois par jour	75 mg(1) deux fois par jour	100 mg(1) deux fois par jour	150 mg deux fois par jour
Traitement concomitant : Celsentri avec des médicaments qui ne sont ni de puissants inhibiteurs ni de puissants inducteurs du CYP3A				
300 mg deux fois par jour	Absence de données validant ces doses		300 mg deux fois par jour	300 mg deux fois par jour
Traitement concomitant : Celsentri avec des médicaments inducteurs du CYP3A (sans inhibiteur puissant du CYP3A)				
600 mg deux fois par jour	En l'absence de données validant ces doses, Celsentri n'est pas recommandé chez les enfants en cas d'interaction médicamenteuse qui nécessite chez l'adulte une posologie de 600 mg deux fois par jour.			

* Sur la base d'interactions médicamenteuses (cf Interactions).

(1) La solution buvable à 20 mg/ml et les comprimés à 25 mg et 75 mg ne sont pas commercialisés à la date du 13.11.2017.

Populations particulières :

Patients âgés :

L'expérience chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée (cf Pharmacocinétique), par conséquent Celsentri doit être utilisé avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale :

Chez les patients adultes avec une clairance de la créatinine < 80 ml/min et traités également par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose de maraviroc doit être ajustée à 150 mg une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Exemples de traitements inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

- inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (à l'exception de tipranavir/ritonavir) ;
- cobicistat ;
- itraconazole, voriconazole, clarithromycine et télithromycine ;
- télaprévir et bocéprévir.

Celsentri doit être utilisé avec prudence chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

En l'absence de donnée disponible, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être établie chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux. Par conséquent, Celsentri doit être administré avec prudence dans cette population.

Insuffisance hépatique :

Les données sont limitées chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique et l'absence de donnée disponible ne permet pas d'établir de recommandation posologique spécifique chez les patients pédiatriques. En conséquence Celsentri doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique (enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg) :

La sécurité et l'efficacité de Celsentri chez les enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Celsentri peut être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif, à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Maladie hépatique :

La sécurité et l'efficacité du maraviroc n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants.

Des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique avec symptômes d'allergie ont été rapportés en association avec le maraviroc. De plus, une augmentation des effets indésirables hépatiques avec le maraviroc a été observée au cours des études chez les patients prétraités infectés par le VIH, mais il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grade 3-4 (définies selon les critères ACTG) (cf Effets indésirables). Les affections hépatobiliaires rapportées chez les patients naïfs de traitement ont été peu fréquentes et comparables entre les groupes de traitement (cf Effets indésirables). Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, incluant une hépatite chronique active, peuvent présenter une fréquence accrue des anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et devront faire l'objet d'une surveillance appropriée.

L'arrêt du traitement par maraviroc devra être fortement envisagé chez tout patient présentant les signes ou symptômes d'une hépatite aiguë, en particulier si une hypersensibilité liée au médicament est suspectée ou en cas d'augmentation des transaminases hépatiques associée à un rash ou à d'autres symptômes systémiques d'une hypersensibilité potentielle (par ex éruption prurigineuse, éosinophilie ou élévation des IgE).

Les données chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C sont limitées (cf Pharmacodynamie). Des précautions devront être prises lors du traitement de ces patients. En cas de traitement antiviral concomitant de l'hépatite B et/ou C, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

L'expérience chez les patients avec une fonction hépatique altérée est limitée ; par conséquent, le maraviroc doit être utilisé avec prudence dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Réactions cutanées sévères et réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des événements sévères et pouvant menacer le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients recevant du maraviroc, et dans la plupart des cas, de façon concomitante avec d'autres médicaments associés à ces réactions. Ces réactions incluaient rash, fièvre, et parfois défaillance multiviscérale et insuffisance hépatique. Si des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement par maraviroc et par d'autres agents suspectés d'être associés à ces événements doit être immédiatement interrompu. L'état clinique et les constantes biologiques sanguines pertinentes doivent être surveillés et un traitement symptomatique approprié mis en place.

Tolérance cardiovasculaire :

Les données d'utilisation du maraviroc sont limitées chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère ; en conséquence, des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de ces patients avec maraviroc. Dans des études pivots chez les patients prétraités par des antirétroviraux, les événements coronariens étaient plus fréquents chez les patients traités par maraviroc par rapport à ceux recevant le placebo (11 durant 609 patient-années *vs* 0 pendant 111 patient-années de suivi). Chez les patients naïfs de traitement, de tels événements apparaissent à un taux bas et similaire dans le groupe traité par maraviroc et le groupe recevant le médicament contrôle (efavirenz).

Hypotension orthostatique :

Lorsque le maraviroc a été administré dans les études chez des volontaires sains à des doses supérieures aux doses recommandées, des cas d'hypotension orthostatique symptomatique ont été observés à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo. La prudence est de rigueur lorsque le maraviroc est administré de façon concomitante à des médicaments connus pour abaisser la tension artérielle. Le maraviroc doit également être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, des facteurs de risque d'hypotension orthostatique ou des antécédents d'hypotension orthostatique. Chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires, le risque de survenue de réactions indésirables cardiovasculaires provoquées par l'hypotension orthostatique peut être majoré.

Insuffisance rénale :

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère qui sont traités avec des inhibiteurs puissants du CYP3A ou des inhibiteurs de protéase (IPs) boostés et le maraviroc peuvent être exposés à un risque plus élevé d'hypotension orthostatique, en raison d'une augmentation potentielle des concentrations maximales de maraviroc.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles manifestations ont été observées classiquement dans les premières semaines ou les premiers mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Les exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement nommé *Pneumocystis carinii).* Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être initié si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Tropisme :

Le maraviroc doit être administré en association avec d'autres antirétroviraux. Le maraviroc doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux auxquels le virus du patient est sensible (cf Pharmacodynamie). Le maraviroc doit uniquement être utilisé lorsque seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté (c'est-à-dire lorsque le virus à tropisme CXCR4 ou le virus à tropisme double/mixte ne sont pas détectés) tel que déterminé par une méthode de détection sensible et validée de façon adéquate (cf Indications, Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). Le test de tropisme Trofile de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques avec le maraviroc. Le tropisme viral ne peut pas être prédit sur la base de l'histoire thérapeutique et de l'évaluation d'échantillons conservés.

Des modifications du tropisme viral se produisent au cours du temps chez les patients infectés par le VIH-1. C'est pourquoi il est nécessaire de démarrer le traitement rapidement après le test de tropisme.

Chez les virus à tropisme CXCR4 préexistant en population minoritaire et non détectable, la résistance aux autres classes d'antirétroviraux s'est révélée similaire à celle des virus à tropisme CCR5.

L'utilisation du maraviroc n'est pas recommandée chez les patients naïfs de traitement sur la base des résultats d'une étude clinique dans cette population (cf Pharmacodynamie).

Adaptation posologique :

Les médecins devront s'assurer de l'adaptation appropriée de la posologie du maraviroc lorsqu'il est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs puissants du CYP3A4 dans la mesure où les concentrations du maraviroc et ses effets thérapeutiques peuvent être modifiés (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions). Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres médicaments antirétroviraux associés.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Effet potentiel sur l'immunité :

Les antagonistes du CCR5 pourraient potentiellement diminuer la réponse immunitaire à certaines infections. Cela doit être pris en considération lors du traitement de certaines infections telles que la tuberculose active ou des infections fongiques invasives. L'incidence des infections opportunistes définissant le SIDA était similaire entre les bras maraviroc et placebo lors des études pivots.

Lécithine de soja :

Celsentri contient de la lécithine de soja. Celsentri ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques au soja ou à l'arachide.

DC INTERACTIONS

Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4. La coadministration de maraviroc avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations de maraviroc et réduire ses effets thérapeutiques. La coadministration de maraviroc avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du maraviroc. Un ajustement de la dose de maraviroc est recommandé lorsqu'il est coadministré avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs puissants du CYP3A4. Des informations complémentaires sur les médicaments administrés de façon concomitante sont détaillées ci-dessous (voir tableau 2).

Des études sur les microsomes hépatiques humains et sur les systèmes d'enzymes recombinantes ont montré que le maraviroc n'inhibait aucune des principales enzymes du cytochrome P450 à des concentrations cliniquement pertinentes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4). Le maraviroc n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du midazolam, des contraceptifs oraux éthinylœstradiol et lévonorgestrel, ou sur le ratio urinaire 6β-hydroxycortisol/cortisol, ce qui suggère l'absence d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 *in vivo.* A des expositions plus élevées au maraviroc une inhibition potentielle du CYP2D6 ne peut pas être exclue. D'après les données *in vitro* et cliniques, le risque pour que le maraviroc modifie la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante est faible.

La clairance rénale représente approximativement 23 % de la clairance totale du maraviroc quand le maraviroc est administré sans inhibiteurs du CYP3A4. Dans la mesure où des processus passifs et actifs sont impliqués, il existe un risque de compétition avec d'autres substances actives éliminées par voie rénale. Cependant, une coadministration du maraviroc avec du ténofovir (substrat pour l'élimination rénale) et du cotrimoxazole (contient du triméthoprime, un inhibiteur du système de transport cationique rénal) n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du maraviroc. De plus, une coadministration de maraviroc avec l'association lamivudine/zidovudine n'a montré aucun effet du maraviroc sur la pharmacocinétique de la lamivudine (principalement éliminée par voie rénale) ou de la zidovudine (métabolisme indépendant du cytochrome P450 et éliminée par voie rénale). *In vitro*, le maraviroc inhibe la glycoprotéine P (la CI_{50} est de 183 µM). Toutefois, *in vivo*, le maraviroc n'affecte pas significativement la pharmacocinétique de la digoxine. Il n'est pas exclu que le maraviroc puisse augmenter l'exposition au dabigatran étexilate, substrat de la glycoprotéine P.

Tableau 2 : Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments chez l'adulte[a]

Médicaments par classe thérapeutique (dose de Celsentri utilisée dans les études)	Effets sur les concentrations de la substance active Variation de la moyenne géométrique sauf si mentionné autrement	Recommandations pour la coadministration chez l'adulte
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Potentialisateurs pharmacocinétiques		
Cobicistat	Interaction non étudiée. Le cobicistat est un inhibiteur puissant du cytochrome CYP3A.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec un traitement contenant du cobicistat.
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)		
Lamivudine 150 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Lamivudine ASC_{12} : ↔ 1,13 Lamivudine C_{max} : ↔ 1,16 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Aucune interaction significative observée/attendue. Celsentri 300 mg deux fois par jour et les INTIs peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC_{12} : ↔ 1,03 Maraviroc C_{max} : ↔ 1,03 Concentrations de ténofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Zidovudine 300 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Zidovudine ASC_{12} : ↔ 0,98 Zidovudine C_{max} : ↔ 0,92 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	

Inhibiteurs d'intégrase		
Elvitégravir/ritonavir 150/100 mg une fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C$_{max}$: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C$_{12}$: ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitégravir ASC$_{24}$: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitégravir C$_{max}$: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitégravir C$_{24}$: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	L'elvitégravir seul est indiqué uniquement en association avec certains IP boostés par le ritonavir. Il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif de l'elvitégravir sur l'exposition au maraviroc et l'effet observé est attribué au ritonavir. Ainsi, la dose de Celsentri doit être modifiée conformément aux recommandations de coadministration avec chaque association IP/ritonavir (voir « Inhibiteurs de la protéase du VIH »).
Raltégravir 400 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↓0,86 Maraviroc C$_{max}$: ↓ 0,79 Raltégravir ASC$_{12}$: ↓ 0,63 Raltégravir C$_{max}$: ↓ 0,67 Raltégravir C$_{12}$: ↓ 0,72	Aucune interaction clinique significative observée. Celsentri 300 mg deux fois par jour et le raltégravir peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↓0,55 Maraviroc C$_{max}$: ↓ 0,49 Concentrations d'efavirenz non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de Celsentri doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec l'efavirenz en l'absence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Pour l'administration avec efavirenz + IP, voir les recommandations distinctes ci-dessous.
Étravirine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↓0,47 Maraviroc C$_{max}$: ↓ 0,40 Étravirine ASC$_{12}$: ↔ 1,06 Étravirine C$_{max}$: ↔ 1,05 Étravirine C$_{12}$: ↔ 1,08	Étravirine est approuvé seulement pour une utilisation en association avec un inhibiteur de protéase boosté. Pour l'association étravirine + IP, voir ci-dessous.
Névirapine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg dose unique)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↔ comparée aux données bibliographiques Maraviroc C$_{max}$: ↑ comparée aux données bibliographiques Concentrations de névirapine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La comparaison aux données bibliographiques suggère que Celsentri 300 mg deux fois par jour et névirapine peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
Inhibiteurs de la protéase du VHC		
Bocéprévir 800 mg trois fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑3,02 (2,53, 3,59) Maraviroc C$_{max}$: ↑ 3,33 (2,54, 4,36) Maraviroc C$_{12}$: ↑ 2,78 (2,40, 3,23) Les concentrations du bocéprévir ne sont pas susceptibles d'être modifiées par la coadministration de maraviroc (sur la base des données bibliographiques et de la voie d'élimination du bocéprévir).	Maraviroc 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec le bocéprévir.
Télaprévir 750 mg trois fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑9,49 (7,94, 11,34) Maraviroc C$_{max}$: ↑ 7,81 (5,92, 10,32) Maraviroc C$_{12}$: ↑ 10,17 (8,73, 11,85) Les concentrations du télaprévir ne sont pas susceptibles d'être modifiées par la coadministration de maraviroc (sur la base des données bibliographiques et de la voie d'élimination du télaprévir).	Maraviroc 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec le télaprévir.
Inhibiteurs de la protéase du VIH (IPs)		
Atazanavir 400 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑3,57 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 2,09 Concentrations d'atazanavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec un IP ; à l'exception de l'association avec tipranavir/ritonavir où la dose de Celsentri doit être de 300 mg deux fois par jour.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑4,88 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 2,67 Concentrations d'atazanavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑3,95 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 1,97 Concentrations de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑9,77 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 4,78 Concentrations de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑4,05 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 2,29 Les concentrations de darunavir et ritonavir étaient cohérentes avec les données bibliographiques.	
Nelfinavir	Les données concernant la coadministration avec le nelfinavir sont limitées. Le nelfinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et pourrait augmenter les concentrations de maraviroc.	
Indinavir	Les données concernant la coadministration avec l'indinavir sont limitées. L'indinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'analyse pharmacocinétique de population au cours des études de phase 3 suggère qu'une diminution de la dose de maraviroc en cas de coadministration avec l'indinavir résulterait en une exposition appropriée au maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↔1,02 Maraviroc C$_{max}$: ↔ 0,86 Les concentrations de tipranavir/ritonavir étaient cohérentes avec les données bibliographiques.	
Fosamprénavir/ritonavir 700 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑2,49 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 1,52 Maraviroc C$_{12}$: ↑ 4,74 Amprénavir ASC$_{12}$: ↓ 0,65 Amprénavir C$_{max}$: ↓ 0,66 Amprénavir C$_{12}$: ↓ 0,64 Ritonavir ASC$_{12}$: ↓ 0,66 Ritonavir C$_{max}$: ↓ 0,61 Ritonavir C$_{12}$: ↔ 0,86	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de la Cmin de l'amprénavir peuvent conduire à un échec virologique des patients.
INNTI + IP		
Efavirenz 600 mg une fois par jour + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑2,53 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 1,25 Concentrations d'efavirenz et de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec l'efavirenz et un IP (excepté pour tipranavir/ritonavir où la dose doit être de 600 mg deux fois par jour). L'utilisation concomitante de Celsentri et de fosamprénavir/ritonavir n'est pas recommandée.
Efavirenz 600 mg une fois par jour + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑5,00 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 2,26 Concentrations d'efavirenz et de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Efavirenz et atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir	Non étudié. Au vu de l'importance de l'inhibition entraînée par atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir en absence d'efavirenz, une augmentation de l'exposition est attendue.	
Étravirine et darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↑3,10 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 1,77 Étravirine ASC$_{12}$: ↔ 1,00 Étravirine C$_{max}$: ↔ 1,08 Étravirine C$_{12}$: ↓ 0,81 Darunavir ASC$_{12}$: ↓ 0,86 Darunavir C$_{max}$: ↔ 0,96 Darunavir C$_{12}$: ↓ 0,77 Ritonavir ASC$_{12}$: ↔ 0,93 Ritonavir C$_{max}$: ↔ 1,02 Ritonavir C$_{12}$: ↓ 0,74	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec l'étravirine et un IP. L'utilisation concomitante de Celsentri et de fosamprénavir/ritonavir n'est pas recommandée.
Étravirine et lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir	Non étudié. Au vu de l'importance de l'inhibition entraînée par lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir en l'absence d'étravirine, une augmentation de l'exposition est attendue.	
Antibiotiques		
Sulfaméthoxazole/triméthoprime 800 mg/160 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{12}$: ↔1,11 Maraviroc C$_{max}$: ↔ 1,19 Concentrations de sulfaméthoxazole/triméthoprime non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et sulfaméthoxazole/triméthoprime peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC : ↓0,37 Maraviroc C$_{max}$: ↓ 0,34 Concentrations de rifampicine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de Celsentri doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec la rifampicine en l'absence d'inhibiteur puissant du CYP3A4. Cet ajustement de dose n'a pas été étudié chez des patients VIH. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Rifampicine + efavirenz	L'association avec deux inducteurs n'a pas été étudiée. Il pourrait y avoir un risque de concentrations sous-optimales qui conduiraient à une perte de la réponse virologique et au développement d'une résistance.	L'utilisation concomitante de Celsentri et rifampicine + efavirenz n'est pas recommandée.
Rifabutine + IP	Non étudié. La rifabutine est considérée comme étant un inducteur plus faible que la rifampicine. Un effet inhibiteur net sur le maraviroc est attendu, en cas d'association de la rifabutine avec des inhibiteurs de la protéase qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec la rifabutine et un IP (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir où la dose doit être de 300 mg deux fois par jour). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi. L'utilisation concomitante de Celsentri et de fosamprénavir/ritonavir n'est pas recommandée.
Clarithromycine, Télithromycine	Non étudié, mais ce sont deux inhibiteurs puissants du CYP3A4 et une augmentation des concentrations de maraviroc est attendue.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec la clarithromycine et la télithromycine.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne	Non étudié, mais ce sont de puissants inducteurs du CYP3A4 et une diminution des concentrations de maraviroc est attendue.	La dose de Celsentri doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne en l'absence d'un puissant inhibiteur du CYP3A4.
ANTIFONGIQUES		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC$_{τ}$: ↑5,00 Maraviroc C$_{max}$: ↑ 3,38 Concentrations de kétoconazole non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec le kétoconazole.
Itraconazole	Non étudié. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc.	La dose de Celsentri doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec l'itraconazole.
Fluconazole	Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire.	Celsentri 300 mg deux fois par jour doit être administré avec prudence en cas de coadministration avec le fluconazole.
ANTIVIRAUX		
Agents VHC	L'interféron pégylé et la ribavirine n'ont pas été étudiés, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et l'interféron pégylé ou la ribavirine peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
ABUS MÉDICAMENTEUX		
Méthadone	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et la méthadone peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
Buprénorphine	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et la buprénorphine peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
AGENTS HYPOLIPÉMIANTS		
Statines	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et les statines peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine 0,25 mg dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Digoxine ASC$_{t}$: ↔1,00 Digoxine C$_{max}$: ↔ 1,04 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et la digoxine peuvent être coadministrés sans adaptation posologique. L'effet du maraviroc à la dose de 600 mg deux fois par jour sur la digoxine n'a pas été étudié.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylestradiol 30 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Éthinylestradiol ASC$_{t}$: ↔1,00 Éthinylestradiol C$_{max}$: ↔ 0,99 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et l'éthinylestradiol peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.

Lévonorgestrel 150 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Lévonorgestrel ASC_{12} : ↔ 0,98 Lévonorgestrel C_{max} : ↔ 1,01 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et le lévonorgestrel peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
SÉDATIFS		
Benzodiazépines		
Midazolam 7,5 mg dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Midazolam ASC : ↔ 1,18 Midazolam C_{max} : ↔ 1,21 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	Celsentri 300 mg deux fois par jour et le midazolam peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.
MÉDICAMENTS A BASE DE PLANTE		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Une diminution substantielle des concentrations de maraviroc est attendue en cas de coadministration avec le millepertuis avec risque de concentrations sous-optimales pouvant conduire à une perte de la réponse virologique et à une résistance possible au maraviroc.	L'utilisation concomitante de Celsentri et de millepertuis ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée.

a) Se référer au tableau 1 pour les recommandations posologiques chez l'enfant lorsque le maraviroc est coadministré avec d'autres traitements antirétroviraux ou d'autres médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du maraviroc chez la femme enceinte sont limitées. L'effet du maraviroc sur la grossesse n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez les espèces étudiées (cf Sécurité préclinique). Le maraviroc ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ignore si le maraviroc est excrété dans le lait maternel humain. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré que le maraviroc était largement excrété dans le lait. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez les espèces étudiées (cf Sécurité préclinique). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

FÉCONDITÉ :

Il n'existe pas de données concernant les effets du maraviroc sur la fécondité chez l'Homme. Chez le rat, aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le maraviroc peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours du traitement par maraviroc. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables associées au maraviroc doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Adultes :

L'évaluation des événements indésirables liés au traitement est basée sur les données combinées provenant des deux études de phases 2b/3 chez des patients adultes prétraités par des antirétroviraux (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2) et une étude chez des patients adultes naïfs de traitement (MERIT) infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études de phases 2b/3, ont été : nausées, diarrhées, fatigue et céphalées. Ces effets indésirables étaient fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10).

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies conformément aux catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables et les anomalies de laboratoire présentés ci-dessous n'ont pas été ajustés selon l'exposition.

Tableau 3 : Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques ou après la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie, candidose de l'œsophage
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Rare	Cancer des voies biliaires, lymphome diffus à grandes cellules B, maladie d'Hodgkin, métastases osseuses, métastases hépatiques, métastases du péritoine, cancer du nasopharynx, cancer de l'œsophage
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Rare	Pancytopénie, granulocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Crises épileptiques et convulsions
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, flatulence, nausée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie, élévation de la gamma glutamyltransférase
Rare	Hépatite toxique, insuffisance hépatique, cirrhose hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines
Très rare	Insuffisance hépatique avec symptômes d'allergie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Rare/fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myosite, élévation de la créatine phosphokinase sanguine
Rare	Atrophie musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie

Description de certains effets indésirables :

Des réactions d'hypersensibilité retardées, se produisant habituellement dans les 2 à 6 semaines après l'initiation du traitement et incluant rash, fièvre, éosinophilie et réactions hépatiques, ont été rapportées (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). Les réactions cutanées et hépatiques peuvent survenir séparément ou de manière associée.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risques connus, à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de syncope provoquée par une hypotension orthostatique ont été rapportés.

Anomalies biologiques :

Le tableau 4 décrit l'incidence ⩾ 1 % des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales.

Tableau 4 : Incidence ⩾ 1 % des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales - études MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2 (analyse combinée, jusqu'à 48 semaines)

Paramètre biologique	Limite	Maraviroc 300 mg 2 fois/jour + TFO N = 421 * (%)	Placebo + TFO N = 207 * (%)
Affections hépatobiliaires			
Aspartate-aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,8	2,9
Alanine-aminotransférase	> 5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirubine totale	> 5,0 x LSN	5,5	5,3
Affections gastro-intestinales			
Amylase	> 2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Nombre absolu de neutrophiles	< 750/mm^3	4,3	1,9

LSN : limite supérieure de la normale.

TFO : traitement de fond optimisé.

* Pourcentages basés sur le nombre total de patients évalués pour chaque paramètre biologique.

Les études MOTIVATE ont été prolongées au-delà de 96 semaines, avec une phase observationnelle étendue à 5 ans, afin d'évaluer la tolérance à long terme du maraviroc. Les données de sécurité à long terme incluaient les décès, les évènements classant SIDA, les insuffisances hépatiques, les infarctus du myocarde/ischémies cardiaques, les affections malignes, les rhabdomyolyses et autres évènements infectieux graves rapportés avec le traitement par maraviroc. L'incidence de ces événements chez les sujets traités par maraviroc dans cette phase observationnelle était cohérente avec celle observée lors des précédentes étapes des études.

Chez les patients naïfs de traitement, l'incidence des anomalies biologiques de grades 3 et 4 selon les critères ACTG a été similaire entre les groupes de traitement maraviroc et efavirenz.

Population pédiatrique :

Le profil des réactions indésirables chez les patients pédiatriques est basé sur les données de tolérance à 48 semaines de l'étude A4001031, dans laquelle 103 patients, âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1 et prétraités par des antirétroviraux ont reçu du maraviroc deux fois par jour avec un traitement de fond optimisé (TFO). Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé dans les essais cliniques réalisés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

La dose la plus élevée administrée au cours des études cliniques était de 1200 mg. A cette dose, l'effet indésirable dose-limitant était une hypotension orthostatique. Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des chiens et des singes à des concentrations plasmatiques respectivement 6 et 12 fois plus élevées que celles attendues chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour. Cependant aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT n'a été observé dans les études de phase 3 à la dose recommandée de maraviroc par rapport au placebo + TFO ou lors d'une étude pharmacocinétique spécifique destinée à évaluer le potentiel du maraviroc à allonger l'intervalle QT.

Prise en charge :

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de maraviroc. Le traitement d'un surdosage doit comporter des mesures générales de surveillance, notamment le maintien du patient en position couchée sur le dos, une surveillance des signes vitaux, la mesure de la tension artérielle et un ECG.

Si elle est indiquée, l'élimination du maraviroc actif non absorbé doit se faire par vomissements provoqués ou lavage gastrique. Du charbon actif peut aussi être administré pour aider à l'élimination de la substance active non absorbée. Dans la mesure où le maraviroc n'est que modérément lié aux protéines, une dialyse pourrait se révéler bénéfique pour l'élimination de ce médicament. Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national antipoison devra être réalisée, quand elle est possible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux (code ATC : J05AX09).

Mécanisme d'action :

Le maraviroc appartient à la classe thérapeutique des antagonistes du récepteur CCR5. Le maraviroc se lie de façon sélective au récepteur aux chimiokines humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

Activité antivirale in vitro :

Le maraviroc ne possède pas d'activité antivirale *in vitro* contre les virus qui peuvent utiliser le corécepteur d'entrée CXCR4 (virus à tropisme double ou à tropisme CXCR4, regroupés ci-dessous sous le nom de virus « utilisant le récepteur CXCR4 »). La valeur sérique ajustée de la CE90 dans 43 isolats cliniques primaires du VIH-1 était de 0,57 (0,06-10,7) ng/ml sans modification significative entre les différents sous-types testés. L'activité antivirale du maraviroc contre le VIH-2 n'a pas été évaluée.

Pour plus de détails, veuillez consulter la rubrique pharmacologie du rapport européen public d'évaluation (EPAR) de Celsentri sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Lors de l'utilisation avec d'autres médicaments antirétroviraux en culture cellulaire, l'association du maraviroc avec différents INTIs, INNTIs, IPs ou l'inhibiteur de fusion enfuvirtide n'a pas montré d'antagonisme.

Résistance :

L'échappement viral au maraviroc peut se produire par 2 modes : la sélection de virus qui peut utiliser le CXCR4 comme corécepteur d'entrée (virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double) ou la sélection de virus qui continue d'utiliser exclusivement le CCR5 (virus à tropisme CCR5).

In vitro :

Des variants VIH-1 avec une sensibilité réduite au maraviroc ont été sélectionnés *in vitro*, par passage successif de deux souches virales à tropisme CCR5 (0 souche de laboratoire, 2 isolats cliniques). Les virus résistants au maraviroc ont conservé un tropisme CCR5 et aucune conversion d'un virus à tropisme CCR5 vers un virus utilisant le récepteur CXCR4 n'a été observée.

Résistance phénotypique :

Les courbes concentration-réponse pour les virus résistants au maraviroc ont été caractérisées phénotypiquement par des courbes n'atteignant pas 100 % d'inhibition au cours de tests utilisant des dilutions successives de maraviroc. Le changement dans la valeur du ratio IC50/IC90, classiquement utilisé, n'était pas un paramètre utile pour mesurer la résistance phénotypique, car ces valeurs étaient parfois inchangées malgré une diminution significative de la sensibilité.

Résistance génotypique :

Des mutations s'accumulant dans la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe (la protéine virale qui se lie au corécepteur CCR5) ont été trouvées. La position de ces mutations n'était pas constante entre les différents isolats. De ce fait, la conséquence de ces mutations pour la sensibilité au maraviroc des autres virus n'est pas connue.

Résistance croisée in vitro :

Les isolats cliniques du VIH-1 résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et à l'enfuvirtide étaient tous sensibles au maraviroc en culture cellulaire. Les virus résistants au maraviroc ayant émergé *in vitro* sont restés sensibles à l'inhibiteur de fusion enfuvirtide et à l'inhibiteur de la protéase saquinavir.

In vivo (patients prétraités) :

Au cours des études pivots (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2), 7,6 % des patients ont eu un changement de tropisme d'un tropisme CCR5 vers un tropisme CXCR4 ou vers un tropisme double/mixte entre le screening et l'inclusion (période de 4-6 semaines).

Échec en présence d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 :

Un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec chez environ 60 % des sujets en échec au traitement par maraviroc, et chez 6 % des sujets en échec au traitement dans le bras placebo + TFO. Afin de rechercher l'origine probable des virus utilisant le CXCR4 émergeant en cours de traitement, une analyse clonale détaillée a été conduite à partir du virus de 20 sujets représentatifs (16 sujets du bras maraviroc et 4 sujets du bras placebo + TFO) chez lesquels un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec. Cette analyse indiquait que les virus CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme CCR5 présents à l'inclusion. Une analyse du tropisme suite à un échec du traitement par maraviroc avec des virus utilisant le CXCR4 chez des patients avec un virus CCR5 à l'inclusion, a démontré que la population virale revenait à un tropisme CCR5 chez 33 des 36 patients ayant plus de 35 jours de suivi.

Au moment de l'échec avec un virus utilisant le CXCR4, les profils de résistance aux autres antirétroviraux apparaissent similaires à ceux de la population à tropisme CCR5 à l'inclusion, sur la base des données disponibles. De ce fait, au moment du choix d'un traitement, il doit être supposé que les virus appartenant à la population utilisant le CXCR4 précédemment non détectée (c'est-à-dire population virale mineure) présentent les mêmes profils de résistance que la population à tropisme CCR5.

Échec en présence d'un virus à tropisme CCR5 :

- Résistance phénotypique : chez les patients avec un virus à tropisme CCR5 au moment de l'échec au traitement par maraviroc, 22 des 58 patients avaient un virus à sensibilité réduite au maraviroc. Chez les 36 patients restant, il n'y a pas eu de preuve de présence de virus à sensibilité réduite tel qu'identifié par analyses virologiques exploratoires sur un groupe

représentatif. Le dernier groupe avait des marqueurs de faible compliance (niveaux faibles et irréguliers des concentrations de médicament et souvent un score de sensibilité résiduelle du TFO élevé). Chez les patients en échec au traitement avec un virus R5 uniquement, le maraviroc pourrait être considéré encore actif si la valeur du pourcentage d'inhibition maximale (MPI ou « maximal percentage inhibition ») est ⩾ 95 % (test « Phenosense Entry »). L'activité résiduelle *in vivo* pour les virus avec des valeurs de MPI < 95 % n'a pas été définie.

- Résistance génotypique : Aucune mutation clé (boucle V3) ne peut actuellement être proposée en raison de la grande variabilité de la séquence V3 et du faible nombre d'échantillons analysés.

Population pédiatrique :

Au cours de l'analyse à la semaine 48 (N = 103), du virus VIH-1 à tropisme non CCR5 a été détecté chez 5/23 (22 %) sujets en échec virologique. Du virus à tropisme CCR5 avec une sensibilité réduite au maraviroc a été détecté chez un autre sujet en échec virologique, bien que cela n'ait pas persisté à la fin du traitement. Les sujets en échec virologique semblaient généralement avoir une faible observance au maraviroc et au traitement de fond antirétroviral associé. Globalement, les mécanismes de résistance au maraviroc observés dans la population pédiatrique prétraitée étaient similaires à ceux observés dans les populations adultes.

Résultats cliniques :

Études chez des patients prétraités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5 :

L'efficacité du maraviroc (en association avec d'autres antirétroviraux) sur la charge virale (ARN VIH) plasmatique et sur le nombre de cellules CD4+ a été étudiée dans deux essais pivots, randomisés, en double aveugle, multicentriques (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2, n = 1076) chez des patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 tel que déterminé par le test Trofile de Monogram.

Les patients éligibles à ces essais avaient précédemment été traités par au moins 3 classes de médicaments antirétroviraux (⩾ 1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse [INTI], ⩾ 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI], ⩾ 2 inhibiteurs de la protéase [IP], et/ou de l'enfuvirtide) ou avaient une résistance documentée à au moins un médicament de chaque classe. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:2:1 pour recevoir 300 mg de maraviroc (dose équivalente) une fois par jour, deux fois par jour ou du placebo en combinaison avec un traitement de fond optimisé (TFO) constitué de 3 à 6 médicaments antirétroviraux (à l'exception du ritonavir à faible dose). Le TFO était choisi sur la base des précédents traitements reçus et des mesures de la résistance virale phénotypique et génotypique.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion des patients (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2)

Caractéristiques démographiques à l'inclusion	Maraviroc 300 mg 2 fois/jour + TFO N = 426	Placebo + TFO N = 209
Age (années) (intervalle, années)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexe masculin	89,7 %	88,5 %
Race (blanche/noire/autre)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Valeur moyenne de l'ARN VIH-1 à l'inclusion (log_{10} copies/ml)	4,85	4,86
Nombre médian de cellules CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³) (intervalle, cellules/mm³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Charge virale ⩾ 100 000 copies/ml à l'inclusion	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Nombre de patients avec CD4+ ⩽ 200 cellules/mm³ à l'inclusion	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Nombre (pourcentage) de patients avec un score GSS* de :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
⩾ 3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

* Test de résistance GeneSeq.

Un nombre limité de patients d'origine ethnique autre que caucasienne a été inclus dans les essais cliniques pivots, par conséquent les données disponibles sont limitées chez ces populations de patients.

L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion chez les patients en échec avec une modification du tropisme vers un tropisme double/mixte ou CXCR4, était plus importante dans le groupe recevant 300 mg de maraviroc deux fois par jour + TFO (+ 56 cellules/mm³) que celle observée chez les patients en échec sous placebo + TFO (+ 13,8 cellules/mm³) indépendamment du tropisme.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la semaine 48 (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2)

Résultats	300 mg de maraviroc 2 fois/jour + TFO N = 426	Placebo + TFO N = 209	Différence(1) (Intervalle de confiance(2))
Variation moyenne de l'ARN VIH-1 plasmatique par rapport à l'inclusion (log_{10} copies/ml)	– 1,837	– 0,785	– 1,055 (- 1,327 ; - 0,783)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 400 copies/ml	56,1 %	22,5 %	Odds ratio : 4,76 (3,24 ; 7,00)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 50 copies/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio : 4,49 (2,96 ; 6,83)
Variation moyenne du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion (cellules/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28 ; 81,99)(2)

(1) p < 0,0001.

(2) Pour tous les critères de jugement relatifs à l'efficacité, les intervalles de confiance ont été à 95 %, à l'exception de celui concernant la variation du taux d'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion, qui était de 97,5 %.

Une analyse rétrospective des études MOTIVATE incluant un test de dépistage du tropisme plus sensible (Trofile ES) a montré que les taux de réponse (< 50 copies/ml à la semaine 48) chez les patients infectés par un virus à tropisme détecté uniquement CCR5 à l'inclusion étaient de 48,2 % chez les patients traités par maraviroc + TFO (n = 328), et de 16,3 % chez ceux traités par TFO seul (n = 178).

300 mg de maraviroc deux fois par jour + TFO était supérieur au placebo + TFO dans tous les sous-groupes de patients analysés (voir tableau 7). Les patients avec un taux de CD4 très bas à l'inclusion (c'est-à-dire < 50 cellules/µl) avaient un résultat moins favorable. Ce sous-groupe avait un haut degré de marqueurs de mauvais pronostic, c'est-à-dire résistance importante et forte charge virale à l'inclusion. Cependant, un bénéfice significatif du traitement par maraviroc en comparaison au placebo + TFO a toujours été démontré (voir tableau 7).

Tableau 7 : Pourcentage de patients atteignant un ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48 par sous-groupe (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2)

Sous-groupes	ARN VIH-1 < 50 copies/ml	
	Maraviroc 300 mg 2 fois/jour + TFO N = 426	Placebo + TFO N = 209
ARN VIH-1 à la sélection (copies/ml) :		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
⩾ 100 000	34,7 %	9,5 %
Nombre de CD4+ (cellules/µl) à l'inclusion :		
< 50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
⩾ 350	72,9 %	38,5 %
Nombre d'ARV actif dans le traitement de fond(1) :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
⩾ 3	62 %	38,6 %

(1) D'après le score GSS.

Études chez des patients prétraités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme non CCR5 :

L'étude A4001029 était un essai exploratoire, avec un design similaire à celui des essais MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2, chez des patients infectés par un VIH-1 à tropisme double/mixte ou CXCR4. Au cours de cet essai, la supériorité ou la non-infériorité sur le placebo + TFO n'ont pas été démontrées et il n'y a pas eu de résultat défavorable sur la charge virale ou sur le taux de CD4+.

Étude chez des patients naïfs de traitement :

Une étude (MERIT), randomisée, en double aveugle, a évalué maraviroc *versus* efavirenz, chacun en association avec zidovudine/lamivudine (n = 721, 1:1). Après 48 semaines de traitement, le maraviroc n'a pas atteint la non-infériorité par rapport à l'efavirenz concernant le critère d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (65,3 *vs* 69,3 % respectivement, borne inférieure de l'intervalle de confiance – 11,9 %). Un plus grand nombre de patients traités par maraviroc ont arrêté leur traitement en raison d'un manque d'efficacité (43 *vs* 15) et, parmi les patients présentant un manque d'efficacité, la proportion acquérant une résistance à un INTI (principalement lamivudine) était plus importante dans le bras maraviroc. Un nombre plus faible de patients ont arrêté le maraviroc en raison d'événements indésirables (15 *vs* 49).

Études chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C :

La tolérance hépatique du maraviroc administré en association à d'autres agents antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml et co-infectés par le virus de l'hépatite C et/ou B a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. 70 patients (score de Child-Pugh A, n = 64 ; score de Child-Pugh B, n = 6) ont été randomisés dans le groupe maraviroc et 67 patients (score de Child-Pugh A, n = 59 ; score de Child-Pugh B, n = 8) ont été randomisés dans le groupe placebo.

L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des anomalies de grade 3 et 4 des alanine aminotransférases (ALAT) à la semaine 48 (taux d'ALAT > à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) lorsque la valeur initiale des ALAT était ⩽ à la LSN ; ou taux d'ALAT > à 3,5 fois la valeur initiale lorsque celle-ci était > à la LSN). Un patient de chaque bras de traitement a répondu à ce critère à la semaine 48 (à la semaine 8 dans le bras placebo et à la semaine 36 dans le bras maraviroc).

Études chez des patients pédiatriques prétraités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5 :

L'étude A4001031 est une étude ouverte, multicentrique, chez des patients pédiatriques (âgés de 2 ans à moins de 18 ans) infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5 déterminé par le test Trofile sensible. Au moment du screening, les sujets devaient avoir une quantité d'ARN VIH-1 supérieure à 1000 copies par ml.

Tous les sujets (n = 103) recevaient du maraviroc deux fois par jour et un TFO. La posologie du maraviroc était basée sur la surface corporelle et les doses étaient ajustées en fonction de la prise par le sujet d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs puissants du CYP3A.

Chez les sujets pour lesquels le test de tropisme était concluant, un virus à tropisme CXCR4/double mixte a été détecté dans environ 40 % des échantillons screenés (environ 30 % chez les sujets âgés de 2 à 6 ans, et environ 45 % chez les sujets âgés de 12 à 18 ans), ce qui souligne l'importance du test de tropisme également dans la population pédiatrique.

La population était constituée par 52 % de personnes de sexe féminin et par 69 % de sujets d'origine africaine, avec un âge moyen de 10 ans (allant de 2 à 17 ans). A l'inclusion, la charge virale plasmatique ARN VIH-1 était de 4,3 log_{10} copies/ml (allant de 2,4 à 6,2 log_{10} copies/ml), le taux moyen de cellules CD4+ était de 551 cellules/mm³ (allant de 1 à 1654 cellules/mm³) et le taux moyen de CD4+ en % était de 21 % (allant de 0 % à 42 %).

A la semaine 48, en utilisant l'analyse « oubli, switch ou arrêt égal échec », 48 % des sujets traités par maraviroc et TFO ont eu une charge virale plasmatique ARN VIH-1 inférieure à 48 copies/ml et 65 % une charge virale inférieure à 400 copies/ml.

L'augmentation du taux moyen de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 247 cellules/mm³ (l'augmentation taux moyen en % était de 5 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du maraviroc est variable avec des pics multiples. Les concentrations plasmatiques maximales médianes de maraviroc sont atteintes 2 heures (intervalle 0,5-4 heures) après des doses orales uniques de comprimés à 300 mg administrées chez des volontaires sains. La pharmacocinétique du maraviroc oral n'est pas proportionnelle à la dose administrée dans cet intervalle de dose. La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg est de 23 % et elle est estimée à 33 % à la dose de 300 mg. Le maraviroc est un substrat de la pompe d'efflux P-glycoprotéine.

L'administration d'un comprimé de 300 mg avec un petit déjeuner riche en graisses a réduit la C_{max} et l'ASC du maraviroc de 33 %, et l'administration de 75 mg de solution buvable avec un petit déjeuner riche en graisses a réduit l'ASC du maraviroc de 73 % chez des volontaires sains adultes. Les études avec les comprimés ont démontré un effet réduit de l'alimentation à des doses plus importantes.

Il n'y avait aucune restriction alimentaire dans les études chez l'adulte (utilisant la formulation en comprimé) ou dans l'étude pédiatrique (utilisant les formulations en comprimé et en solution buvable). Les résultats n'ont indiqué aucun problème d'efficacité ou de tolérance en lien avec l'alimentation ou avec l'administration à jeun. Par conséquent, le maraviroc en comprimé ou en solution buvable peut être pris avec ou sans la nourriture aux doses recommandées chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le maraviroc est lié approximativement à 76 % aux protéines plasmatiques humaines et possède une affinité modérée pour l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume de distribution du maraviroc est d'environ 194 l.

Biotransformation :

Des études chez l'homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains et les enzymes exprimés ont démontré que le maraviroc est principalement métabolisé par le cytochrome P450 en métabolites essentiellement inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme du maraviroc. Les études *in vitro* indiquent également que les enzymes polymorphes CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19 ne contribuent pas de manière significative au métabolisme du maraviroc.

Le maraviroc est le principal composant circulant (environ 42 % de la radioactivité) après une dose orale unique de 300 mg. Le métabolite circulant le plus significatif chez l'homme est une amine secondaire (approximativement 22 % de la radioactivité) formée par N-désalkylation. Ce métabolite polaire ne possède pas d'activité pharmacologique significative. Les autres métabolites sont les produits de la mono-oxydation et ne représentent que des composants mineurs de la radioactivité plasmatique.

Élimination :

Après une dose unique de 300 mg de maraviroc marqué au ^{14}C, environ 20 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 76 % dans les selles après 168 heures. Le maraviroc a été le principal composant retrouvé dans les urines et dans les selles avec respectivement 8 % et 25 % de la dose administrée. Le reste a été excrété sous forme de métabolites. Après perfusion intraveineuse (30 mg), la demi-vie du maraviroc était de 13,2 h, 22 % de la dose était éliminée de façon inchangée dans les urines et les valeurs de la clairance totale et de la clairance rénale étaient de 44,0 l/h et de 10,17 l/h respectivement.

Populations de patients particulières :

Population pédiatrique :

Au stade de la recherche de dose de l'essai clinique A4001031, la pharmacocinétique intensive du maraviroc a été évaluée chez 50 sujets pédiatriques prétraités âgés de 2 à 18 ans (poids de 10,0 à 57,6 kg) et infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5. Les doses ont été données avec de la nourriture durant la phase de pharmacocinétique intensive et optimisées pour atteindre une concentration moyenne sur l'intervalle posologique (C_{avg}) de plus de 100 ng/ml ; en dehors de cette phase, le maraviroc a été donné avec ou sans nourriture. La dose initiale de maraviroc a été adaptée aux différentes tranches de surface corporelle (en m²) de l'enfant et de l'adolescent, à partir des doses adultes utilisant une surface corporelle de 1,73 m². De plus, la posologie prenait en compte la prise par les sujets d'inhibiteurs puissants du CYP3A (38/50), d'inducteurs puissants du CYP3A (2/50) ou d'autres médicaments concomitants faisant partie du TFO qui ne sont ni des inhibiteurs puissants du CYP3A ni des inducteurs puissants du CYP3A (10/50). La pharmacocinétique de population a été évaluée chez tous les sujets dont les 47 sujets additionnels qui ont reçu des inhibiteurs puissants du CYP3A qui n'ont pas participé à la phase de recherche de dose. L'impact des inhibiteurs et/ou des inducteurs puissants du CYP3A sur les paramètres pharmacocinétiques du maraviroc chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez les adultes.

La catégorisation par tranches de surface corporelle (en m²) a été modifiée par une catégorisation par tranches de poids corporel (en kg) pour simplifier la posologie et réduire les erreurs posologiques (cf Posologie/Mode d'administration). L'utilisation de doses basées sur le poids (en kg) chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 prétraités résulte en des expositions au maraviroc similaires à celles observées chez les adultes prétraités qui reçoivent les doses recommandées avec des médicaments concomitants. Le profil pharmacocinétique du maraviroc chez l'enfant âgé de moins de 2 ans n'a pas été étudié (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :

L'analyse de la population (allant de 16 à 65 ans) incluse dans les essais de phases 1/2a et de phase 3 n'a pas montré d'effet de l'âge (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Une étude a comparé le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de maraviroc chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min, n = 6) et celui de patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), à celui de volontaires sains (n = 6). La moyenne géométrique de l'ASC_{inf} (CV %) pour le maraviroc était comme suit : volontaires sains (fonction rénale normale) 1348,4 ng.h/ml (61 %) ; insuffisance rénale sévère 4367,7 ng.h/ml (52 %) ; IRT (après la dialyse) 2677,4 ng.h/ml (40 %) ; et IRT (avant la dialyse) 2805,5 ng.h/ml (45 %). La C_{max} (CV %) était de : 335,6 ng/ml (87 %) chez les volontaires sains (fonction rénale normale) ; 801,2 ng/ml (56 %) pour l'insuffisance rénale sévère ; 576,7 ng/ml (51 %) pour l'IRT (après dialyse) et 478,5 ng/ml (38 %) pour l'IRT (avant dialyse). La dialyse avait un effet minime sur l'exposition au maraviroc des patients ayant une IRT. Les expositions observées chez ces patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une IRT sont comparables à celles observées au cours des études menées chez les volontaires sains avec une fonction rénale normale, recevant une dose unique de 300 mg de maraviroc. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant du maraviroc sans un inhibiteur puissant du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

De plus, l'étude a comparé le profil pharmacocinétique de multiples doses de maraviroc en association avec saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) pendant 7 jours chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (Clcr > 50 et ⩽ 80 ml/min, n = 6) et une insuffisance rénale modérée (Clcr ⩾ 30 et ⩽ 50 ml/min, n = 6), à celui des volontaires sains (n = 6). Les patients recevaient 150 mg de maraviroc à différentes fréquences (volontaires sains - toutes les 12 heures ; insuffisants rénaux légers - toutes les 24 heures ; insuffisants rénaux

modérés - toutes les 48 heures). La concentration moyenne (Cm) de maraviroc sur 24 heures était de 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml et 223,7 ng/ml pour les patients ayant une fonction rénale normale, les insuffisants rénaux légers et les insuffisants rénaux modérés respectivement. La (Cm) du maraviroc de 24 à 48 heures chez les patients ayant une insuffisance modérée était basse (Cm : 32,8 ng/ml). Par conséquent, une administration espacée de plus de 24 heures chez les patients présentant une insuffisance rénale, peut entraîner des expositions inadéquates dans les 24 à 48 heures.

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux recevant du maraviroc avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Insuffisance hépatique :

Le maraviroc est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Un essai a comparé la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de maraviroc chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A, n = 8) à modérée (score de Child-Pugh B, n = 8) à celle chez des sujets sains (n = 8). La moyenne géométrique des ratios pour la C_{max} et l'ASC était respectivement plus élevée de 11 % et 25 % pour les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et de 32 % et 46 % pour les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée en comparaison aux sujets avec une fonction hépatique normale. Les effets d'une insuffisance hépatique modérée peuvent être sous estimés à cause des données limitées chez les patients avec une capacité métabolique diminuée et à cause d'une augmentation de la clairance rénale chez ces patients. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. La pharmacocinétique du maraviroc n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Race :

Il n'a pas été observé de différence significative entre les sujets caucasiens, asiatiques et noirs. La pharmacocinétique n'a pas été évaluée pour les autres races.

Sexe :

Il n'a pas été observé de différence significative de pharmacocinétique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était présente chez les singes (100 % d'occupation des récepteurs) et limitée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Il n'a pas été rapporté de conséquence indésirable chez les souris et les êtres humains chez qui le récepteur CCR5 est absent par délétion génétique.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le maraviroc avait un potentiel pour augmenter l'intervalle QT à des doses suprathérapeutiques sans signes d'arythmie.

Des études de toxicité de dose répétée chez le rat ont identifié le foie comme organe cible principal de la toxicité (augmentation des transaminases, hyperplasie du canal biliaire et nécrose).

Le potentiel carcinogène de maraviroc a été évalué par une étude de 6 mois sur des souris transgéniques et par une étude de 24 mois chez le rat. Chez la souris, aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs n'a été rapportée à des niveaux d'expositions systémiques compris entre 7 et 39 fois l'exposition chez l'homme (mesure de l'$ASC_{0\text{-}24\ h}$ de la forme libre) à la dose de 300 mg deux fois par jour. Chez le rat, l'administration de maraviroc à une exposition systémique 21 fois supérieure à celle attendue chez l'homme, a généré des adénomes thyroïdiens, associés à des modifications hépatiques d'adaptation. Ces résultats sont considérés comme peu significatifs pour l'homme. De plus, des cholangiocarcinomes (2/60 mâles à 900 mg/kg) et un cholangiome (1/60 femelle à 500 mg/kg) ont été rapportés au cours de l'étude chez le rat à une exposition systémique au moins 15 fois supérieure à l'exposition libre systémique attendue chez l'homme.

Le maraviroc ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo* incluant le test de mutation bactérienne inverse, le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et sur micronucleus de la moelle osseuse de rat.

Le maraviroc n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles ou femelles, et n'a pas altéré le sperme des rats mâles traités jusqu'à 1000 mg/kg. L'exposition à ce niveau de dose correspond à 39 fois l'ASC clinique libre estimée pour une dose de 300 mg deux fois par jour.

Des études de développement embryofœtal ont été menées chez le rat et le lapin à des doses atteignant 39 et 34 fois l'ASC clinique libre estimée pour une dose de 300 mg deux fois par jour. Chez le lapin, 7 fœtus ont présenté des anomalies externes à des doses maternelles toxiques et 1 fœtus à la dose moyenne de 75 mg/kg.

Des études de développement pré et postnatal ont été réalisées chez le rat à des doses atteignant 27 fois l'ASC clinique libre estimée pour une dose de 300 mg deux fois par jour. Une légère augmentation de l'activité motrice chez les rats mâles ayant reçu des doses élevées lors du sevrage et à l'âge adulte a été rapportée, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les femelles. Les autres paramètres de développement de cette progéniture, notamment les performances en termes de fertilité et de reproduction, n'ont pas été modifiés par l'administration de maraviroc chez la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/07/418/003 ; CIP 3400938234817 (RCP rév 06.07.17) 150 mg.
EU /1/07/418/008 ; CIP 3400938234985 (RCP rév 06.07.17) 300 mg.

Prix : 726,44 € (60 comprimés à 150 mg).
726,44 € (60 comprimés à 300 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect chez l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg) prétraités par des antirétroviraux, à la date du 09.10.2017 (demandes à l'étude).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893172766 (comprimé à 150 mg) : 10,602 €.
UCD 3400893172827 (comprimé à 300 mg) : 10,602 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % des patients prétraités.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

CEPOREXINE voie orale
céfalexine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

CEPROTIN voie parentérale
protéine C humaine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Hémostase, Hématopoïèse, Hémoglobinopathies / Antithrombotiques

CERAZETTE ®
désogestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,075 mg (rond, biconvexe, de 5 mm de diamètre, avec l'inscription « ORGANON* » sur une face et le code « KV » au-dessus de « 2 » sur l'autre face ; blanc) *:* Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 28.

COMPOSITION *p cp*

Désogestrel (DCI) .... 0,075 mg

Excipients : amidon de maïs, povidone, alpha-tocophérol, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, talc.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (55 mg/cp).

DC INDICATIONS

Contraception orale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Pour obtenir une contraception efficace, Cerazette doit être utilisé conformément aux instructions (cf « Comment prendre Cerazette » et « Comment débuter un traitement par Cerazette »).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes pouvant être altéré chez les patientes présentant une affection hépatique sévère, l'utilisation de Cerazette est contre-indiquée chez ces femmes tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Cerazette n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie orale.

Comment prendre Cerazette :

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour à peu près à la même heure avec un peu d'eau si nécessaire, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs, sans tenir compte de possibles saignements. Une nouvelle plaquette doit être débutée le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Comment débuter un traitement par Cerazette :

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent) :

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles). Il est possible de commencer entre le 2e et le 5e jour du cycle, mais dans ce cas, au cours du premier cycle, une contraception mécanique supplémentaire (par exemple, un préservatif) est à utiliser pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou patch transdermique) :

La femme doit commencer Cerazette le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est-à-dire le dernier comprimé contenant la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

La femme peut également commencer Cerazette au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de comprimés placebo du précédent contraceptif hormonal combiné. Toutefois, l'utilisation d'un moyen de contraception supplémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou système intra-utérin [SIU] libérant un progestatif) :

En relais d'une pilule microprogestative, la femme peut commencer n'importe quel jour. En relais d'un implant ou d'un SIU : le jour de leur retrait ; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une contraception mécanique supplémentaire.

Après un avortement du 1er trimestre :

Après un avortement du 1er trimestre, il est recommandé de débuter la prise des comprimés immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

Après une naissance ou après un avortement du 2e trimestre :

Il doit être conseillé aux femmes de débuter Cerazette 21 à 28 jours après la naissance ou l'avortement du 2e trimestre. Si la prise des comprimés commence plus tard, elles devront recourir à une méthode de contraception mécanique supplémentaire pendant les sept premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si la patiente a déjà eu des rapports sexuels, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débuter le traitement par Cerazette, ou la femme doit attendre le retour de ses règles.

Pour toute information complémentaire chez les femmes qui allaitent, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé :

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés. Si l'oubli est constaté dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de deux comprimés en même temps. De plus, la femme devra utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la première semaine après l'initiation de Cerazette et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :

Si des vomissements ou une diarrhée sévère se produisent dans les 3 - 4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés ci-dessus dans le paragraphe « Conseils en cas d'oubli d'un comprimé » doivent être suivis.

Dans le cas de figure où la prise d'un nouveau comprimé s'impose, si la femme ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle pourra prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs uniquement progestatifs ne doivent pas être utilisés en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous. Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de Cerazette, ce médicament doit être immédiatement arrêté.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Accidents thromboemboliques veineux évolutifs.
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Tumeurs malignes sensibles aux stéroïdes sexuels connues ou suspectées.
- Hémorragies génitales inexpliquées.
- En association avec le millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Examen médical/Consultation :

Avant toute prescription, un interrogatoire médical complet devra être réalisé incluant les antécédents médicaux et un examen gynécologique complet et/ou un test de grossesse sont recommandés afin d'exclure une grossesse. Les troubles du cycle, comme une oligoménorrhée ou une aménorrhée, devront être explorés avant toute prescription.

L'intervalle entre les examens sera adapté à chaque femme.

Les femmes devront être informées que Cerazette ne protège pas du VIH (Sida) et des autres infections sexuellement transmissibles.

Mises en garde :

En présence de l'une des affections ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les bénéfices de l'utilisation d'un progestatif devront être mesurés par rapport aux risques éventuels pour chaque patiente et discutés avec celle-ci avant qu'elle ne décide de commencer Cerazette. La patiente devra contacter son médecin en cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'une première apparition de l'une de ces affections. Le médecin décidera alors de l'arrêt éventuel de l'utilisation de Cerazette.

Cancer du sein :

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Durant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COCs), le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du traitement et n'est pas liée à la durée d'utilisation mais à l'âge de la femme au moment de cette utilisation. Le nombre de cas diagnostiqués attendus pour 10 000 femmes utilisant des COCs (jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement) comparé aux femmes n'ayant pas pris de COCs durant la même période a été calculé pour chaque classe d'âge et est présenté dans le tableau ci-dessous.

Classe d'âge	Nombre de cas attendus chez les femmes utilisant des COCs	Nombre de cas attendus chez les femmes n'utilisant pas de COCs
16-19 ans	4,5	4
20-24 ans	17,5	16
25-29 ans	48,7	44
30-34 ans	110	100
35-39 ans	180	160
40-44 ans	260	230

Le risque chez les utilisatrices de contraceptifs uniquement progestatifs, tel que Cerazette, est potentiellement similaire aux COCs. Cependant, pour une contraception uniquement progestative, les preuves sont moins concluantes. Comparé au risque de développer un cancer du sein au cours de la vie, le risque est faiblement augmenté par l'association de COCs. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs ont tendance à être moins avancés que chez les femmes qui n'en ont pas pris. L'augmentation du risque chez les utilisatrices de COCs peut être due à un diagnostic plus précoce, à des effets biologiques de la pilule ou à l'association des deux.

Troubles hépatiques :

Cerazette est contre-indiqué en cas de présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés (cf Contre-indications).

En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour examen et conseil.

Thromboses :

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COCs à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thromboemboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant estrogénique ne soit pas connue, Cerazette doit être arrêté en cas de thrombose. L'arrêt de Cerazette doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie.

Patientes diabétiques :

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma posologique chez les femmes diabétiques utilisant des pilules ne contenant que des progestatifs. Cependant, les patientes diabétiques doivent être attentivement surveillées durant les premiers mois d'utilisation de Cerazette.

Patientes hypertendues :

Si une hypertension artérielle persistante se développe au cours de l'utilisation de Cerazette, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à un traitement antihypertenseur, l'arrêt de Cerazette doit être envisagé.

Autres affections :

Le traitement par Cerazette conduit à une diminution

du taux sérique d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. A ce jour, on ne sait pas si cette diminution a un effet clinique pertinent sur la densité minérale osseuse.

Traditionnellement, avec les pilules uniquement progestatives, la protection vis-à-vis des grossesses extra-utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les COCs, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de l'utilisation des pilules uniquement progestatives. Bien que Cerazette inhibe l'ovulation de façon constante, une grossesse extra-utérine doit être envisagée pour le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant présenté un antécédent de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance à avoir des chloasmas doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV lors de la prise de Cerazette.

Les affections suivantes ont été rapportées à la fois pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais une corrélation avec la prise des progestatifs n'a pas été établie :

- ictère et/ou prurit lié à une cholestase ;
- formation de calculs biliaires ;
- porphyrie ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- syndrome hémolytique et urémique ;
- chorée de Sydenham ;
- herpès gestationnel ;
- perte d'audition liée à une otospongiose ;
- angiœdème (héréditaire).

Cerazette contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de Cerazette peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de traitements concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (cf Interactions).

Examens biologiques :

Les données obtenues avec les COCs ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent affecter les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, les tests thyroïdiens, les tests des fonctions surrénaliennes et rénales, les taux sériques de protéines (porteuses) telles que la corticosteroid binding globulin (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides ainsi que les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale. Toutefois, on ne sait pas si elles s'appliquent aussi aux contraceptifs uniquement progestatifs.

Changement du profil de saignement vaginal :

Pendant l'utilisation d'un contraceptif uniquement progestatif, les saignements vaginaux peuvent devenir plus fréquents ou durer plus longtemps chez certaines femmes, tandis que chez d'autres femmes les saignements peuvent se raréfier voire être totalement absents. Une information, des conseils et l'utilisation d'un calendrier des saignements peuvent améliorer l'adhésion de la femme à son profil de saignement. L'évaluation des saignements vaginaux doit être faite au cas par cas et peut inclure un examen visant à éliminer une tumeur maligne ou une grossesse.

Développement folliculaire :

Avec tous les contraceptifs hormonaux faiblement dosés, le développement folliculaire persiste et occasionnellement un follicule peut continuer à croître au-delà de la taille qu'il atteindrait au cours d'un cycle normal. En général, ces kystes fonctionnels disparaissent spontanément. Ils sont souvent asymptomatiques ; dans certains cas, ils sont associés à de légères douleurs abdominales. Ils nécessitent rarement une intervention chirurgicale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Note : les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effet d'autres médicaments sur Cerazette :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, et peut entrainer une métrorragie et/ou un échec de la contraception.

Conduite à tenir :

L'induction enzymatique peut se produire après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques ou produits à base de plantes, doivent être informées que l'efficacité de Cerazette peut être réduite. Une méthode contraceptive barrière doit être utilisée en plus de Cerazette. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement par le médicament inducteur enzymatique hépatique et jusqu'à 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme :

Pour les femmes sous traitement à long terme par des médicaments inducteurs enzymatiques, une méthode contraceptive alternative, qui n'est pas affectée par les médicaments inducteurs enzymatiques, doit être envisagée.

Substances augmentant la clairance des hormones contraceptives (efficacité contraceptive diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, l'éfavirenz et potentiellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine et les produits contenant la plante médicinale millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones contraceptives :

Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir, nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple névirapine) et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple, bocéprévir, télaprévir) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif. Par conséquent, les informations relatives à la prescription des médicaments concomitants contre le VIH/VHC doivent être consultées afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des hormones contraceptives (inhibiteurs d'enzymes) :

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel.

Effets de Cerazette sur les autres médicaments :

Les contraceptifs hormonaux peuvent influer sur le métabolisme d'autres médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires des autres substances actives peuvent soit augmenter (par ex. ciclosporine) soit diminuer (par ex. lamotrigine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'a pas d'indication pendant la grossesse. L'absence de grossesse doit être vérifiée avant le début du traitement.

Des études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent entraîner une masculinisation des fœtus féminins.

Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont pas montré de risque accru de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COCs avant la grossesse, ni d'effet tératogène quand les COCs étaient utilisés par inadvertance au cours de la grossesse. Les données de pharmacovigilance sur les différents COCs contenant du désogestrel n'indiquent pas non plus une augmentation de risque.

ALLAITEMENT :

Cerazette ne modifie pas la production ou la qualité du lait maternel (concentration en protéines, lactose ou en lipides). Cependant, de faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. En conséquence, une dose de 0,01 à 0,05 µg d'étonogestrel par kg de poids corporel et par jour peut être ingérée par l'enfant (en se basant sur une ingestion moyenne quotidienne de lait de 150 ml/kg).

Des données à long terme limitées sont disponibles chez les enfants dont les mères ont commencé à prendre du désogestrel entre la 4[e] et la 8[e] semaine du post-partum. Ils ont été allaités pendant 7 mois et un suivi a été effectué jusqu'à l'âge de 1 an et demi (n = 32) ou 2 ans et demi (n = 14). L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré aucune différence comparativement aux enfants allaités dont les mères avaient un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. D'après les données disponibles, Cerazette peut être utilisé pendant l'allaitement. Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant nourri au sein dont la mère utilise Cerazette devront être suivis attentivement.

FERTILITÉ :

Cerazette est indiqué pour prévenir la grossesse. Pour toute information concernant le retour à la fertilité (ovulation), cf Pharmacodynamie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cerazette n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques est l'irrégularité des saignements. Jusqu'à 50 % des femmes utilisant le désogestrel ont rapporté des irrégularités de saignement. Comme le désogestrel entraîne une inhibition de l'ovulation proche de 100 %, contrairement aux autres pilules uniquement progestatives, l'irrégularité des saignements est plus fréquente qu'avec ces autres pilules. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20 % des femmes les saignements peuvent devenir moins fréquents voire totalement absents. Les saignements vaginaux peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, les saignements tendent à être moins fréquents. Des informations, des conseils et un carnet patient de suivi des saignements peuvent aider les femmes à mieux les accepter.

Les autres effets indésirables le plus fréquemment rapportés (fréquence > 2,5 %) lors des essais cliniques avec le désogestrel sont les suivants : acné, modification de l'humeur, mastodynies, nausées et prise de poids. Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous, ont été considérés par les investigateurs comme ayant un lien de causalité certain, probable ou possible avec le traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes (MedDRA) version 9.0 : fréquent ($\geqslant$ 1/100), peu fréquent (< 1/100, $\geqslant$ 1/1000) et rare (< 1/1000).

*Classe de systèmes d'organes (MedDRA) **	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections vaginales
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur, diminution de la libido, humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Peu fréquent	Intolérance aux lentilles de contact
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Alopécie
Rare	Rash, urticaire, érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée
Peu fréquent	Dysménorrhée, kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

* MedDRA version 9.0.

Un écoulement mammaire peut survenir au cours de l'utilisation du désogestrel. Dans de rares cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un angiœdème ou une aggravation d'un angiœdème (héréditaire) peut également survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux (combinés) un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent : troubles thromboemboliques veineux, troubles thromboemboliques artériels, tumeurs hormonodépendantes (par exemple, tumeurs hépatiques, cancer du sein) et chloasma, dont certains sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs hormonaux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves rapportés à la suite d'un surdosage. Les symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, des saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptifs hormonaux à usage systémique (code ATC : G03AC09).

Mécanisme d'action :

Cerazette est un contraceptif uniquement progestatif, contenant du désogestrel.

Comme les autres contraceptifs uniquement progestatifs, Cerazette convient le mieux aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser d'estrogènes.

Cerazette, comme les autres contraceptifs uniquement progestatifs, agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

De plus, au cours d'une étude clinique de 12 mois, les échographies des ovaires, l'absence de pic de LH et l'absence de l'augmentation de la progestérone en phase lutéale ont permis de conclure que l'effet contraceptif de Cerazette était aussi lié à une inhibition de l'ovulation (58/59 des cas).

Efficacité et sécurité clinique :

Au cours d'une étude menée sur deux cycles, en considérant qu'une ovulation a eu lieu lorsqu'un taux de progestérone supérieur à 16 nmol/l a été retrouvé pendant 5 jours consécutifs, la fréquence de l'ovulation a été de 1 % (1/103) avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 % - 5,29 % dans le groupe en intention de traiter (ITT ; en prenant en compte les erreurs des utilisatrices et les échecs de la méthode). L'inhibition de l'ovulation a été obtenue dès le premier cycle d'utilisation. Dans cette étude, après interruption du désogestrel au bout de 2 cycles (56 jours consécutifs), le retour de l'ovulation s'est produit en moyenne après 17 jours (entre 7 et 30 jours).

Dans un essai comparatif sur l'efficacité (avec un délai de prise d'un comprimé oublié $\leqslant$ 3 heures), l'indice de Pearl du désogestrel calculé sur la population en ITT était de 0,4 (intervalle de confiance à 95 % : 0,09 - 1,20), comparativement à 1,6 (intervalle de confiance à 95 % : 0,42 - 3,96) pour 30 µg de lévonorgestrel.

L'indice de Pearl de Cerazette est comparable à celui que l'on retrouve historiquement pour les COCs dans la population générale les utilisant.

Le traitement avec Cerazette conduit aussi à une diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. Aucun effet clinique sur le métabolisme des glucides, des lipides et de l'hémostase n'a été observé.

Population pédiatrique :

Aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une prise orale de Cerazette, le désogestrel (DSG) est rapidement absorbé et converti en son métabolite biologiquement actif l'étonogestrel (ENG). Au niveau des conditions de l'état d'équilibre, les taux sériques maximaux sont atteints 1,8 heure après la prise du comprimé et la biodisponibilité absolue de l'ENG est approximativement de 70 %.

Distribution :

L'ENG est lié à 95,5-99 % aux protéines sériques, surtout à l'albumine et, dans une proportion moindre, à la Sex Hormon Binding Globuline (SHBG).

Biotransformation :

Le DSG est métabolisé par hydroxylation et déshydrogénation en un métabolite actif, l'ENG. L'ENG est principalement métabolisé par l'isoenzyme du cytochrome P450 3A (CYP3A) et conjugué par la suite avec le sulfate et le glucuronide.

Élimination :

L'ENG est éliminé avec un temps de demi-vie moyen d'approximativement 30 heures, sans aucune différence observée entre la prise d'une dose unique ou la prise de doses réitérées. Les taux plasmatiques au niveau d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours. La clairance sérique après une administration IV d'ENG est approximativement de 10 l/heure.

L'excrétion d'ENG et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou sous forme conjuguée, est urinaire ou fécale (avec un ratio de 1,5/1). Chez la femme qui allaite, l'ENG est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,37-0,55. En tenant compte de ces données, on estime qu'un enfant peut ingérer 0,01 à 0,05 µg d'étonogestrel par kg/jour par absorption de 150 ml/kg/jour de lait.

Populations particulières :

Effet de l'insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique du DSG.

Effet de l'insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du DSG. Cependant, les hormones stéroïdiennes peuvent être faiblement métabolisées chez les femmes présentant une insuffisance hépatique sévère.

Groupes ethniques :

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique dans les groupes ethniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales du désogestrel.

Evaluation du risque environnemental (ERE) :

La substance active étonogestrel montre un risque environnemental pour le poisson.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans. Durée de conservation après ouverture du sachet : 1 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver la plaquette dans le sachet d'origine afin de protéger ce médicament de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La substance active étonogestrel montre un risque environnemental pour le poisson.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935290205 (1999, RCP rév 18.11.16) 1 plaq.
3400935290373 (1999, RCP rév 18.11.16) 3 plaq.
Non remb Séc soc : prix libre. Non agréé Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CERDELGA ®
éliglustat

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 84 mg (tête et corps opaques, de « taille 2 » [dimensions 18,0 x 6,4 mm], comportant la mention « GZ02 » imprimée en noir sur le corps de la gélule ; tête bleu-vert nacré, corps blanc nacré) *:* Boîte de 56, sous plaquettes de 14 gélules.

COMPOSITION *p gélule*

Éliglustat (DCI) tartrate
exprimé en éliglustat .... 84,4 mg
Excipients : Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hypromellose, dibéhénate de glycérol. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, silicate alumino-potassique (E 555), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), indigotine (E 132). *Encre d'impression* : gommes laques, oxyde de fer noir (E 172), propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium à 28 %.
Excipient(s) à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate ; 106 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Cerdelga est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Cerdelga doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour pour les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et les métaboliseurs rapides (MRs). La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat une fois par jour pour les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6. Si une prise est oubliée, la prise suivante devra avoir lieu à l'heure habituelle ; la dose suivante ne doit pas être doublée. Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture. La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée (cf Interactions).

Populations spéciales :

Métaboliseurs ultrarapides (MURs) et métaboliseurs indéterminés du CYP2D6 :
Cerdelga ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont des métaboliseurs ultrarapides (MURs) ou des métaboliseurs indéterminés du CYP2D6 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Cerdelga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.
Patients atteints d'insuffisance rénale :
Cerdelga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été inclus dans des essais cliniques. Aucune différence significative n'a été trouvée sur les profils d'efficacité et de sécurité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Cerdelga chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Cerdelga doit être pris par voie orale. Les gélules doivent être avalées en entier, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ni ouvertes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients qui sont des métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou des métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A et patients qui sont des métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'administration de Cerdelga dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Initiation du traitement : génotypage du CYP2D6 :
Avant l'initiation du traitement par Cerdelga, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2D6 afin de déterminer leur statut métaboliseur du CYP2D6 (cf Posologie/Mode d'administration : Populations spéciales).
Interactions médicamenteuses :
Cerdelga est contre-indiqué chez les patients qui sont métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) du CYP2D6 prenant à la fois un inhibiteur puissant (par ex paroxétine, fluoxétine, quinidine) ou modéré (par ex duloxétine, terbinafine) du CYP2D6 et un inhibiteur puissant (par ex clarithromycine, itraconazole) ou modéré (par ex érythromycine, fluconazole) du CYP3A. Il en est de même chez les patients métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. Dans ces conditions, les deux voies métaboliques principales du métabolisme d'éliglustat sont altérées, avec pour conséquence attendue une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat (cf Interactions). Bien qu'aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'ait été observé dans une étude complète du QT menée chez des volontaires sains, il est attendu, sur la base d'une modélisation PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique), que des concentrations plasmatiques d'éliglustat correspondant à 11 fois la C_{max} attendue chez l'homme entraînent un allongement léger des intervalles PR, QRS et QTc (cf Pharmacodynamie : Évaluation à l'électrocardiogramme).
Pour l'administration de Cerdelga avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 ou du CYP3A, cf Interactions.
L'administration de Cerdelga avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue de manière importante l'exposition à l'éliglustat, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique de l'éliglustat ; par conséquent, une administration concomitante n'est pas recommandée (cf Interactions).
Patients atteints de maladies cardiaques préexistantes :
L'utilisation de Cerdelga chez des patients atteints de maladies cardiaques préexistantes n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques. Éliglustat pouvant entraîner un allongement léger des intervalles de l'ECG à des concentrations plasmatiques élevées, l'administration de Cerdelga doit être évitée chez les patients atteints de maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde aigu récent, bradycardie, bloc cardiaque, arythmie ventriculaire), chez les patients présentant un syndrome du QT long et chez les patients traités avec des médicaments antiarythmiques de classe IA (par ex quinidine) et de classe III (par ex amiodarone, sotalol).
Surveillance de la réponse clinique :
Chez certains patients naïfs de traitement, la réduction du volume de la rate a été inférieure à 20 % (résultats suboptimaux) après 9 mois de traitement par l'éliglustat (cf Pharmacodynamie). Chez ces patients, un suivi régulier est donc recommandé pour évaluer s'ils continuent à s'améliorer ; dans le cas contraire, des modalités alternatives de traitement doivent être envisagées.
Pour les patients stabilisés passant du traitement enzymatique substitutif (TES) au traitement par l'éliglustat, une surveillance de la progression de la maladie (par ex au bout de 6 mois puis lors de visites régulières) doit être effectuée sur toutes les composantes de la maladie afin d'en vérifier la stabilité. La réintroduction du traitement enzymatique substitutif ou d'une autre alternative thérapeutique doit être considérée au cas par cas chez les patients ayant une réponse suboptimale.
Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

L'éliglustat est principalement métabolisé par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. L'administration concomitante de substances affectant l'activité du CYP2D6 ou du CYP3A4 peut modifier les concentrations plasmatiques de l'éliglustat. L'éliglustat est un inhibiteur de la P-gp et du CYP2D6 *in vitro* ; l'administration concomitante d'éliglustat avec des substances qui sont des substrats de la P-gp ou du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces substances.
La liste des substances mentionnées dans cette rubrique n'est pas exhaustive et il est de la responsabilité du prescripteur de consulter le RCP de tous les autres médicaments prescrits à son patient afin de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses avec l'éliglustat.
Substances susceptibles d'augmenter l'exposition à l'éliglustat :
Cerdelga est contre-indiqué chez les patients métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A, ainsi que chez les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A (cf Contre-indications). L'administration de Cerdelga dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat.
Inhibiteurs du CYP2D6 :
Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) :
Après l'administration répétée de doses de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non-métaboliseurs lents (MLs), l'administration concomitante de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, à doses répétées de 30 mg une fois par jour, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{0-12} d'éliglustat de 7,3 et 8,9 fois, respectivement. Une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour doit être envisagée chez les patients MIs et MRs prenant de manière concomitante un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par ex paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion).
A une posologie de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des patients non-MLs, l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP2D6 (par ex duloxétine, terbinafine, moclobémide, mirabégron, cinacalcet, dronédarone) devrait augmenter jusqu'à 4 fois l'exposition à l'éliglustat. Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs modérés du CYP2D6 chez les MIs et les MRs.
Inhibiteurs du CYP3A :
Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) :
Après l'administration répétée de doses de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non-MLs, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, à des doses répétées de 400 mg une fois par jour, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{0-12} d'éliglustat de 3,8 et 4,3 fois, respectivement. Des effets similaires sont attendus avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A (par ex clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, télithromycine, conivaptan, bocéprévir). Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs puissants du CYP3A chez les MIs et les MRs.
A une posologie de 84 mg deux fois par jour d'éliglustat chez des patients non-MLs, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par ex érythromycine, ciprofloxacine, fluconazole, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib, cimétidine) augmente l'exposition à l'éliglustat jusqu'à environ 3 fois. Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs modérés du CYP3A chez les MIs et les MRs.
Chez les métaboliseurs lents (MLs) :
A une posologie de 84 mg d'éliglustat une fois par jour chez des MLs, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par ex kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, télithromycine, conivaptan, bocéprévir) devrait augmenter la C_{max} et l'ASC_{0-24} d'éliglustat de 4,3 et de 6,2 fois respectivement. L'utilisation d'inhibiteurs puissants de CYP3A est contre-indiquée chez les MLs.
A une posologie de 84 mg d'éliglustat une fois par jour chez des MLs, l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par ex érythromycine, ciprofloxacine, fluconazole, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib, cimétidine) devrait augmenter la C_{max} et l'ASC_{0-24} d'éliglustat respectivement de 2,4 et de 3,0 fois. L'utilisation d'inhibiteurs modérés du CYP3A n'est pas recommandée chez les MLs.
Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs faibles du CYP3A (par ex amlodipine, cilostazol, fluvoxamine, goldenseal, isoniazide, ranitidine, ranolazine) chez les MLs.
Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et d'inhibiteurs du CYP3A :
Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) :
A une posologie de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non-MLs, il est attendu que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente la C_{max} et l'ASC_{0-12} d'éliglustat de 17 et de 25 fois respectivement. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est contre-indiquée chez les MIs et les MRs.
Les produits à base de pamplemousse contiennent un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'éliglustat. La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée.
Substances susceptibles de diminuer l'exposition à l'éliglustat :
Inducteurs puissants du CYP3A :
Après l'administration répétée de doses de 127 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non-MLs, l'administration concomitante de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et du transporteur d'efflux P-gp) à des doses répétées de 600 mg une fois par jour a entraîné une diminution d'environ 85 % de l'exposition à l'éliglustat. Après des doses répétées de 84 mg deux fois par jour d'éliglustat chez des MLs, l'administration concomitante de rifampicine à des doses répétées de 600 mg une fois par jour a entraîné une baisse de l'exposition d'éliglustat d'environ 95 %. L'administration d'un inducteur puissant du CYP3A (par ex rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine et millepertuis) avec l'éliglustat n'est pas recommandée chez les MIs, les MRs et les MLs.
Substances dont l'exposition est susceptible d'être augmentée par l'éliglustat :
Substrats de la P-gp :
Après une dose unique de 0,25 mg de digoxine, un substrat de la P-gp, l'administration concomitante de doses de 127 mg d'éliglustat deux fois par jour a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{finale} de la digoxine de 1,7 et 1,5 fois, respectivement. Il peut être nécessaire de réduire la dose des substances qui sont des substrats de la P-gp (par ex digoxine, colchicine, dabigatran, phénytoïne, pravastatine).
Substrats du CYP2D6 :
Après une dose unique de 50 mg de métoprolol, un substrat du CYP2D6, l'administration concomitante de doses répétées de 127 mg d'éliglustat deux fois par jour a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du métoprolol de 1,5 et 2,1 fois, respectivement. Il peut être nécessaire de réduire la dose des médicaments qui sont des substrats du CYP2D6. Ceci inclut certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, par ex nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), les phénothiazines, le dextrométhorphane et l'atomoxétine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'éliglustat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cerdelga pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'éliglustat ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'éliglustat dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par Cerdelga doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Des effets sur les testicules et une inhibition réversible de la spermatogenèse ont été observés chez le rat (cf Sécurité préclinique). La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cerdelga n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère et transitoires. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec Cerdelga est la diarrhée, chez environ 6 % des patients. Moins de 2 % des patients recevant Cerdelga ont arrêté définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable.
L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques était la syncope (0,76 %). Tous les événements étaient associés à des facteurs de prédisposition et semblaient être de nature vasovagale. Aucun de ces événements n'a entraîné de sortie d'étude.
Tableau des effets indésirables :
Le profil global des effets indésirables associés à Cerdelga est basé sur les résultats groupés issus des périodes d'analyse primaire de deux études pivots et d'une étude à long terme de 4 ans, menée sur un total de 152 patients qui ont reçu de l'éliglustat pendant une durée médiane de 51,9 semaines (allant de 0,1 à 210,9 semaines) et étaient âgés de 16 à 69 ans.
Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence (très fréquent [⩾ 1/10] ; fréquent [⩾ 1/100, < 1/10] ; peu fréquent [⩾ 1/1000, < 1/100] ; rare [⩾ 1/10 000, < 1/1000] ; très rare [< 1/10 000]). Tous les effets indésirables rapportés chez > 2 % des patients sont présentés dans le tableau 1. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées*
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée*, douleurs abdominales*, flatulences
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue

Un seuil de > 2 % a été appliqué.
* L'incidence de l'effet indésirable sous placebo était égale ou supérieure à celle rapportée sous Cerdelga dans l'étude pivot contrôlée *versus* placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après

autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, la concentration plasmatique la plus élevée d'éliglustat a été observée dans une étude de phase I d'escalade de doses à dose unique menée chez des sujets sains, chez un sujet prenant une dose équivalente à environ 21 fois la dose recommandée pour les patients atteints de la MG1. Au moment où la concentration plasmatique était la plus élevée (59 fois plus élevée que dans les conditions thérapeutiques normales), le sujet a ressenti des vertiges marqués par un déséquilibre, une hypotension, une bradycardie, des nausées et des vomissements.

En cas de surdosage aigu, le patient doit être attentivement surveillé et recevoir un traitement symptomatique ainsi que des soins appropriés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des voies digestives et du métabolisme ; divers médicaments des voies digestives et du métabolisme (code ATC : A16AX10).

Mécanisme d'action :

L'éliglustat est un inhibiteur puissant et spécifique de la glucosylcéramide synthase, et agit comme thérapie de réduction de substrat (TRS) pour la MG1. La TRS vise à diminuer la synthèse du substrat principal glucosylcéramide (GL-1) afin de compenser la diminution de son catabolisme chez les patients atteints de la MG1, empêchant ainsi l'accumulation de glucosylcéramide et atténuant les manifestations cliniques.

Effets pharmacodynamiques :

Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement, les taux plasmatiques de GL-1 étaient élevés chez la majorité de ces patients et ont diminué lors du traitement avec Cerdelga. En outre, dans le cadre d'un essai clinique mené chez des patients atteints de la MG1 stabilisés sous traitement enzymatique substitutif (TES) (c'est-à-dire ayant déjà atteint les objectifs thérapeutiques sous TES avant l'initiation du traitement avec Cerdelga), les taux plasmatiques de GL1 étaient normaux chez la plupart des patients et ont diminué sous traitement avec Cerdelga.

Efficacité et tolérance :

Les schémas posologiques recommandés (cf Posologie/Mode d'administration) sont basés soit, pour les MIs et MRs, sur une modélisation PK/PD des données d'ajustement posologique en fonction du taux plasmatique qui a été appliqué dans les études cliniques, soit, pour les MLs, sur une modélisation PK des données physiologiques obtenues dans les études.

Étude pivot portant sur Cerdelga chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement - étude 02507 (ENGAGE) :

L'étude 02507 était une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 40 patients atteints de la MG1. Dans le groupe Cerdelga, 3 patients (15 %) ont reçu une dose initiale de 42 mg d'éliglustat deux fois par jour pendant la période d'analyse principale de 9 mois, et 17 patients (85 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg deux fois par jour basée sur la concentration plasmatique minimale.

Tableau 2 : Variation des critères d'évaluation à 9 mois par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement recevant un traitement par Cerdelga dans l'étude 02507

Placebo (n = 20)[(a)]	Cerdelga (n = 20)[(a)]	Différence (Cerdelga - Placebo) [IC à 95 %]	Valeur p[(b)]
Pourcentage de modification du volume de la rate, MN (%) (critère principal d'évaluation)			
2,26	-27,77	-30,0 [-36,8 ; -23,2]	< 0,0001
Modification absolue du taux d'hémoglobine (g/dl) (critère d'évaluation secondaire)			
-0,54	0,69	1,22 [0,57 ; 1,88]	0,0006
Pourcentage de modification du volume du foie, MN (%) (critère d'évaluation secondaire)			
1,44	-5,20	-6,64 [-11,37 ; -1,91]	0,0072
Modification du pourcentage de la numération plaquettaire (%) (critère d'évaluation secondaire)			
-9,06	32,00	41,06 [23,95 ; 58,17]	< 0,0001

MN = multiples de la normale, IC = intervalle de confiance.

a) Au début de l'étude, les volumes spléniques moyens étaient de 12,5 et 13,9 MN dans les groupes placebo et Cerdelga, respectivement, et les volumes hépatiques moyens étaient de 1,4 MN pour les deux groupes. Les taux d'hémoglobine moyens étaient de 12,8 et 12,1 g/dl, et les numérations plaquettaires de 78,5 et 75,1 x 10^9/l, respectivement.

b) Les estimations et les valeurs p sont basées sur un modèle ANCOVA.

Pendant une période d'extension de l'étude en ouvert, les patients qui ont continué à recevoir Cerdelga (n = 18) ont montré des améliorations ultérieures (par rapport au début de l'étude) du taux d'hémoglobine (1,02 g/dl), de la numération plaquettaire (58,16 %) et des volumes de la rate et du foie (-44,61 % et -11,18 % respectivement) après 18 mois de traitement. Tous les patients ont eu une réduction ⩾ 20 % du volume de la rate après 18 mois et la grande majorité (16/18) des patients ont eu une réduction > 30 % du volume de la rate.

Résultats cliniques à long terme chez les patients atteints de la MG1 naïfs de traitement - étude 304 :

L'étude 304 était une étude multicentrique portant sur Cerdelga, simple bras et en ouvert, menée chez 26 patients. Dix-neuf patients ont terminé les 4 années de traitement. Quinze de ces patients (79 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg d'éliglustat deux fois par jour, 4 patients (21 %) ont continué à recevoir 42 mg deux fois par jour.

Cerdelga a montré des améliorations prolongées du volume des organes et des paramètres hématologiques sur la période de traitement de 4 ans (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Variation des critères d'évaluation à 4 ans par rapport à l'inclusion dans l'étude 304

N	Valeur de début d'étude (moyenne)	Modification par rapport au début de l'étude (moyenne)	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p[(a)]
Volume de la rate (MN)				
18	17,32	-62,5 %	(-68,3 ; -56,7)	< 0,0001
Taux d'hémoglobine (g/dl)				
19	11,30	2,27	(1,57 ; 2,97)	< 0,0001
Volume du foie (MN)				
18	1,70	-28,0 %	(-34,9 ; -21,2)	< 0,0001
Numération plaquettaire (x 10^9/l)				
19	68,68	95,0 %	(50,7 ; 139,4)	0,0003

MN = multiples de la normale.

a) Test t pour données appariées.

Étude pivot portant sur Cerdelga chez des patients atteints de la MG1 préalablement traités par TES - Étude 02607 (ENCORE) :

L'étude 02607 était une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert, avec comparateur actif, de non-infériorité, menée chez 159 patients préalablement stabilisés sous TES. Dans le groupe Cerdelga, 34 patients (32 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg d'éliglustat deux fois par jour et 51 (48 %) à 127 mg deux fois par jour pendant la période d'analyse principale de 12 mois, et 21 patients (20 %) ont continué à recevoir 42 mg deux fois par jour.

Sur la base des données groupées obtenues avec l'ensemble des doses testées dans cette étude, Cerdelga a atteint le critère de non-infériorité prédéfini par rapport à Cerezyme (imiglucérase) dans le maintien de la stabilité des patients. Après 12 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant atteint le critère principal composite (constitué des quatre composantes mentionnées dans le tableau 4) était de 84,8 % [intervalle de confiance à 95 % : 76,2 % - 91,3 %] pour le groupe Cerdelga comparé à 93,6 % [intervalle de confiance à 95 % : 82,5 % - 98,7 %] pour le groupe Cerezyme. Parmi les patients qui ne remplissaient pas les critères de stabilité pour les composantes individuelles, 12 des 15 patients sous Cerdelga et 3 des 3 patients sous Cerezyme sont restés dans les objectifs thérapeutiques publiés pour la MG1.

Aucune différence cliniquement significative entre les groupes n'a été trouvée pour aucun des quatre paramètres individuels de la maladie (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Variations des critères d'évaluation à 12 mois par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 passant au traitement par Cerdelga dans l'étude 02607

	Cerezyme (N = 47) Moyenne [IC à 95 %]	Cerdelga (N = 99) Moyenne [IC à 95 %]
Volume de la rate		
Pourcentage de patients dont le volume de la rate est stable *[(a)]	100 %	95,8 %
Pourcentage de modification du volume de la rate, MN (%) *	-3,01 [-6,41 ; 0,40]	-6,17 [-9,54 ; -2,79]
Taux d'hémoglobine		
Pourcentage de patients présentant un taux d'hémoglobine stable[(a)]	100 %	94,9 %
Modification absolue du taux d'hémoglobine (g/dl)	0,038 [-0,16 ; 0,23]	-0,21 [-0,35 ; -0,07]
Volume du foie		
Pourcentage de patients dont le volume du foie est stable[(a)]	93,6 %	96,0 %
Pourcentage de modification du volume du foie, MN (%)	3,57 [0,57 ; 6,58]	1,78 [-0,15 ; 3,71]
Numération plaquettaire		
Pourcentage de patients présentant une numération plaquettaire stable[(a)]	100 %	92,9 %
Modification du pourcentage de la numération plaquettaire (%)	2,93 [-0,56 ; 6,42]	3,79 [0,01 ; 7,57]

MN = multiples de la normale, IC = intervalle de confiance.

* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale.

a) Critères de maintien de la stabilité basés sur les modifications à 12 mois par rapport au début de l'étude : diminution du taux d'hémoglobine ⩽ 1,5 g/dl, diminution de la numération plaquettaire ⩽ 25 %, augmentation du volume du foie ⩽ 20 % et augmentation du volume de la rate ⩽ 25 %.

Au cours d'une période d'extension de l'étude en ouvert, le pourcentage de patients remplissant le critère d'évaluation composite de stabilité était maintenu à 87,4 % après 24 mois de traitement par Cerdelga. Les paramètres individuels de la maladie, à savoir le volume de la rate, le volume du foie, les taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, sont restés stables tout au long des 24 mois.

Données cliniques chez les métaboliseurs lents (MLs) et ultrarapides (MURs) du CYP2D6 :

Chez les patients qui sont MLs ou MURs, les données de traitement par Cerdelga sont limitées. Dans les périodes d'analyse principale des 3 études cliniques, un total de 5 MLs et de 5 MURs ont été traités par Cerdelga. Tous les MLs ont reçu 42 mg d'éliglustat deux fois par jour et 4 de ceux-ci (80 %) ont eu une réponse clinique satisfaisante. La majorité des MURs (80 %) ont eu une escalade de dose jusqu'à 127 mg d'éliglustat deux fois par jour, lesquels ont tous eu une réponse clinique satisfaisante. Le seul patient MUR qui a reçu 84 mg deux fois par jour n'a pas eu de réponse clinique satisfaisante.

On s'attend à obtenir chez les MLs traités à une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour des expositions similaires à celles observées chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) du CYP2D6 traités à une dose de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour. Chez les patients qui sont des MURs, les concentrations atteintes pourraient ne pas être suffisantes pour obtenir un effet thérapeutique. Aucune dose ne peut être recommandée pour les MURs.

Effets sur la pathologie osseuse :

Dans l'étude 02507, le score total d'infiltration médullaire (score Bone Marrow Burden, BMB) évalué par IRM au niveau du rachis lombaire et du fémur chez les patients traités par Cerdelga a diminué en moyenne de 1,1 point après 9 mois (n = 20) et de 2,15 points après 18 mois (n = 18). Le pourcentage de patients traités par Cerdelga présentant une réduction significative d'au moins 2 points sur le score total BMB a augmenté de 26 % (n = 5) après 9 mois à 44 % (n = 8) après 18 mois.

Après 18 mois de traitement par Cerdelga, le T-score moyen (écart-type, ET) de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a augmenté de -1,06 (0,82) (n = 17), à -0,91 (0,88) (n = 15).

Les résultats de l'étude 304 indiquent que les améliorations osseuses sont maintenues ou renforcées durant au moins 4 ans de traitement avec Cerdelga.

Évaluation à l'électrocardiogramme :

Aucun effet cliniquement significatif de l'éliglustat sur l'allongement de l'intervalle QTc n'a été observé pour des doses uniques allant jusqu'à 675 mg.

L'intervalle QT corrigé par rapport à la fréquence cardiaque à l'aide de la correction de Fridericia (QTcF) a été évalué dans une étude randomisée, contrôlée et croisée *versus* placebo et contrôle actif (moxifloxacine 400 mg), en doses uniques, menée chez 47 sujets sains. Dans cet essai avec une capacité démontrée à détecter les effets de petite envergure, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour le QTcF le plus élevé, corrigé par rapport à la référence et ajusté en fonction du placebo, était en dessous de 10 msec, le seuil de préoccupation réglementaire. Alors qu'il n'y avait pas d'effet apparent sur la fréquence cardiaque, des augmentations concentration-dépendantes étaient observées sur la variation par rapport à l'inclusion corrigée en fonction du placebo des intervalles PR, QRS et QTc. D'après la modélisation PK/PD, on peut s'attendre à ce que des concentrations plasmatiques d'éliglustat de 11 fois la C_{max} attendue chez l'homme entraînent des augmentations (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) des intervalles PR, QRS et QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) et 12,3 (14,2) msec, en moyenne, respectivement.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cerdelga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Gaucher de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cerdelga dans les sous-groupes de la population pédiatrique de 24 mois jusqu'à 18 ans exclu dans la maladie de Gaucher de type 1 et de type 3 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le délai moyen pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est de 1,5 à 3 heures après administration, avec une faible biodisponibilité orale (< 5 %) due à un effet de premier passage significatif. L'éliglustat est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'éliglustat. Après l'administration répétée d'éliglustat 84 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours, avec un ratio d'accumulation de maximum 3 fois. Le traitement oral par l'éliglustat à une dose de 84 mg une fois par jour n'a pas été étudié chez les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6.

Distribution :

L'éliglustat est lié de façon modérée aux protéines plasmatiques humaines (76 à 83 %) et est principalement distribué dans le plasma. Après administration intraveineuse, le volume de distribution était de 816 litres, suggérant une distribution tissulaire importante chez l'homme. Des études non cliniques ont démontré une distribution importante de l'éliglustat dans les tissus, y compris la moelle osseuse.

Biotransformation :

L'éliglustat est métabolisé de façon importante avec une clairance élevée, principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Les voies métaboliques principales de l'éliglustat impliquent l'oxydation séquentielle de la fraction octanoyl suivie de l'oxydation de la fraction 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane, ou l'association des deux voies, se traduisant par de multiples métabolites oxydatifs.

Élimination :

Après administration orale, la majorité de la dose administrée est excrétée dans l'urine (41,8 %) et les fèces (51,4 %), principalement sous forme de métabolites. Après administration intraveineuse, la clairance corporelle totale de l'éliglustat était de 86 l/h. Après des doses orales répétées de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour, la demi-vie d'élimination de l'éliglustat est d'environ 4 à 7 heures chez les non MLs et de 9 heures chez les MLs.

Caractéristiques dans les groupes spécifiques :

Phénotype CYP2D6 :

L'analyse pharmacocinétique de population montre que le phénotype CYP2D6 déterminé par génotypage est le facteur le plus important de la variabilité pharmacocinétique. Les individus avec un phénotype déterminé comme métaboliseur lent du CYP2D6 (environ 5 à 10 % de la population) présentent des concentrations d'éliglustat supérieures à celles des métaboliseurs intermédiaires ou rapides du CYP2D6.

Sexe, poids corporel, âge et origine ethnique :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe, le poids corporel, l'âge et l'origine ethnique ont un peu ou pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'éliglustat.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les principaux organes cibles des études toxicologiques portant sur l'éliglustat sont le tractus gastro-intestinal, les organes lymphoïdes, le foie chez le rat uniquement, et chez le rat mâle uniquement, le système reproducteur. Les effets de l'éliglustat dans les études toxicologiques étaient réversibles et ne montraient aucune toxicité retardée ni récidivante. Les marges de sécurité pour les études chroniques chez le rat et le chien allaient de 8 fois à 15 fois pour une exposition plasmatique totale, et de 1 à 2 fois pour les expositions plasmatiques de la fraction non liée (fraction libre).

L'éliglustat n'a pas eu d'effet sur le système nerveux central ni sur les fonctions respiratoires. Des effets cardiaques dépendant de la concentration ont été observés dans des études non cliniques : inhibition des canaux ioniques cardiaques humains, y compris le potassium, sodium et calcium, à des concentrations ⩾ 7 fois la C_{max} attendue chez l'homme ; effets médiés par le canal ionique à sodium dans une étude *ex vivo* d'électrophysiologie menée sur des fibres de Purkinje chez le chien (2 fois la C_{max} plasmatique de la fraction non liée attendue chez l'homme) ; et augmentation des intervalles QRS et PR dans des études de télémétrie chez le chien et des études de conduction cardiaque menées chez des chiens anesthésiés, avec des effets observés à des concentrations de 14 fois la C_{max} plasmatique totale attendue chez l'homme, ou de 2 fois la C_{max} plasmatique de la fraction non liée attendue chez l'homme.

L'éliglustat n'était pas mutagène dans une batterie standard de tests de génotoxicité et ne montrait aucun potentiel carcinogène dans des études réglementaires portant sur la durée de vie chez la souris et le rat. Les expositions dans les études de carcinogénicité étaient environ 4 fois et 3 fois supérieures chez la souris et le rat, respectivement, à l'exposition plasmatique moyenne totale à l'éliglustat attendue chez l'homme, ou moins de 1 fois si l'on considérait l'exposition plasmatique de la fraction libre.

Chez les rats mâles matures, aucun effet sur le sperme n'a été observé à des doses systématiquement non toxiques. Une inhibition réversible de la spermatogenèse a été observée chez le rat à une exposition de 10 fois l'exposition attendue chez l'homme basée sur l'ASC, une dose systématiquement toxique. Dans des études de toxicité à doses répétées chez le rat, une dégénérescence de l'épithélium séminifère et une hypoplasie segmentaire des testicules ont été observées après une exposition correspondant à 10 fois l'exposition attendue chez l'homme, basée sur l'ASC.

Le passage placentaire de l'éliglustat et de ses métabolites a été montré chez le rat. Deux et vingt-quatre heures après administration de la dose, 0,034 % et 0,013 % de la dose marquée étaient détectés dans le tissu fœtal, respectivement.

À des doses maternelles toxiques chez les rats, les fœtus ont présenté une incidence plus élevée de dilatations des ventricules cérébraux, un nombre anormal de côtes ou de vertèbres lombaires et de nombreux os montraient une faible ossification. Le développement embryofœtal chez le rat et le lapin n'était pas affecté jusqu'à une exposition cliniquement pertinente (basée sur l'ASC).

Une étude d'allaitement chez le rat a montré que 0,23 % de la dose marquée était transférée aux petits pendant

les 24 heures après l'administration de la dose, indiquant une excrétion dans le lait de l'éliglustat et/ou de ses métabolites.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/14/974/001 ; CIP 3400930008782 (2015). Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894055662 (gélule) : 337,200 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Pays-Bas.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

CERIS®

chlorure de trospium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 20 mg (jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Chlorure de trospium (DCI) .... 20 mg

Excipients : amidon de blé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, povidone, croscarmellose sodique, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, talc. *Enrobage :* saccharose, carmellose sodique, talc, silice colloïdale anhydre, carbonate de calcium (E 170), macrogol 8000, oxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), cire d'abeille blanche, cire de carnauba.

Excipients à effet notoire : galactose, fructose, amidon de blé.

Remarque à l'attention des diabétiques : 1 comprimé enrobé correspond à 0,06 g d'hydrates de carbone.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie, et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor).

Ceris 20 mg, comprimé enrobé est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé enrobé 2 fois par jour (soit 40 mg de chlorure de trospium par jour).

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min/1,73 m^2), la posologie recommandée est de 1 comprimé enrobé par jour ou 1 jour sur 2 (soit 20 mg de chlorure de trospium par jour ou 1 jour sur 2).

La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement (tous les 3 à 6 mois).

Population pédiatrique :

En l'absence de données disponibles, l'utilisation de ce produit est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le comprimé enrobé doit être avalé entier avec un grand verre d'eau à jeun avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Le chlorure de trospium est contre-indiqué en cas de rétention urinaire, d'affection gastro-intestinale sévère (dont mégacôlon toxique), de myasthénie grave, de glaucome par fermeture de l'angle non contrôlé et de tachyarythmie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le chlorure de trospium doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :

- un syndrome occlusif du tractus gastro-intestinal (par exemple une sténose du pylore) ;
- une obstruction à l'écoulement d'urine, avec risque de rétention urinaire ;
- une neuropathie autonome ;
- une hernie hiatale associée à une œsophagite de reflux ;

ainsi que chez les patients pour lesquels une fréquence cardiaque élevée n'est pas souhaitable (par exemple en cas d'hyperthyroïdie, de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque).

En l'absence de données chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du chlorure de trospium est déconseillée chez ces patients. Chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, le chlorure de trospium doit être utilisé avec précaution.

L'élimination du chlorure de trospium est principalement rénale. Des élévations importantes des taux plasmatiques ont été observées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Le chlorure de trospium doit donc être utilisé avec précaution chez ce type de patients, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration).

Avant d'initier le traitement, il convient d'éliminer les causes organiques possibles de l'impériosité urinaire et de l'incontinence urinaire par urgence mictionnelle, par exemple une cardiopathie, une néphropathie, une polydipsie ainsi qu'une infection ou une tumeur de l'appareil urinaire.

Ceris 20 mg comprimé enrobé contenant du lactose monohydraté, du saccharose, de l'amidon de blé :

- les patients présentant une intolérance congénitale au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament ;
- les patients présentant une intolérance congénitale au fructose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament ;
- les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque) ne doivent pas prendre ce médicament. Le chlorure de trospium peut cependant être utilisé chez les patients présentant une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions pharmacodynamiques suivantes peuvent survenir :

- Potentialisation des effets des médicaments anticholinergiques (par exemple amantadine, antidépresseurs tricycliques) ; augmentation de l'action tachycardisante des bêtasympathomimétiques ; diminution de l'efficacité des stimulants de la motricité gastrointestinale (par exemple métoclopramide).
- Le chlorure de trospium pouvant interférer sur la motilité et la sécrétion gastro-intestinales, l'absorption de médicaments administrés de façon concomitante peut être modifiée.

Interactions pharmacocinétiques :

- Une inhibition de l'absorption du chlorure de trospium par des substances telles que la gomme guar, la cholestyramine et le colestipol ne peut être exclue. L'administration concomitante de ce type de produits avec le chlorure de trospium n'est donc pas recommandée.
- Des études *in vitro* ont étudié les interactions métaboliques du chlorure de trospium sur les enzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme des médicaments (P450, 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Aucune influence sur leurs activités métaboliques n'a été détectée.
  Compte tenu du fait que le chlorure de trospium est faiblement métabolisé et que la seule voie métabolique significative est une hydrolyse de la fonction ester, aucune interaction métabolique n'est attendue.

Bien qu'on ait montré que le chlorure de trospium ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine, on ne peut pas exclure une interaction avec d'autres substances actives éliminées par sécrétion tubulaire active.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études réalisées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Un passage placentaire et un passage du chlorure de trospium dans le lait maternel existent chez le rat.

Il n'y a aucune donnée clinique disponible se rapportant à des grossesses exposées au chlorure de trospium. Ce médicament doit donc être prescrit avec précaution chez la femme enceinte ou au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée en raison des troubles de l'accommodation.

Cependant, l'examen des paramètres évaluant l'aptitude à conduire (orientation visuelle, faculté générale à réagir, réaction à un stress, concentration et coordination motrice) n'ont pas mis en évidence un quelconque effet du chlorure de trospium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés avec le chlorure de trospium tels que la sécheresse buccale, la dyspepsie et la constipation reflètent surtout les propriétés anticholinergiques typiques du principe actif.

Au cours des études cliniques de phase III, la sécheresse de la bouche a été très fréquente et a été notée chez environ 18 % des patients traités par le chlorure de trospium et chez environ 6 % des patients traités par le placebo (total de 1931 patients dont 911 sous placebo). Le tableau suivant récapitule les réactions éventuellement liées au médicament rapportées chez des patients traités par le chlorure de trospium :

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Tachyarythmie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée	Hallucinations*, confusion mentale*, agitation*
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent	Dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Flatulences, diarrhée
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Troubles de la miction, rétention urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruptions cutanées transitoires
Très rare	Angio-œdème
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques
Fréquence indéterminée	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation légère à modérée des transaminases sériques

* Bien que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique du chlorure de trospium soit pratiquement inexistante grâce à ses propriétés chimiques (faible lipophilie en tant qu'amine quaternaire), des cas sporadiques d'hallucination, de confusion et d'agitation ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation principalement chez les sujets âgés souffrant de maladies neurologiques et/ou en raison de l'interaction avec d'autres médicaments anticholinergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après administration de chlorure de trospium à une dose unique maximale de 360 mg chez le volontaire sain, une sécheresse de la bouche, une tachycardie et des troubles de la miction ont été observés avec une fréquence accrue. Actuellement, aucun signe de surdosage grave ni d'intoxication n'a été décrit en clinique. Une aggravation des symptômes anticholinergiques est attendue en cas d'intoxication.

En cas d'intoxication, prendre les mesures suivantes :

- lavage gastrique et réduction de l'absorption (par exemple avec du charbon activé) ;
- administration locale de pilocarpine chez les patients atteints de glaucome ;
- cathétérisme chez les patients présentant une rétention urinaire ;
- traitement par un parasympathomimétique (néostigmine par exemple) en présence de symptômes graves ;
- administration de bêtabloquants si la réponse est insuffisante ou en présence d'une tachycardie marquée et/ou d'une instabilité circulatoire (par exemple administrer initialement 1 mg de propranolol par voie intraveineuse sous surveillance de l'ECG et de la pression artérielle).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodique urinaire (code ATC : G04BD09).

Mécanisme d'action :

Le chlorure de trospium est un dérivé quaternaire du nortropan, et appartient donc à la classe des parasympatholytiques ou anticholinergiques. En effet, il agit par compétition avec l'acétylcholine, le transmetteur endogène de l'organisme, en occupant les sites de liaison parasympathiques post-synaptiques proportionnellement à ses concentrations.

Le chlorure de trospium possède une affinité élevée pour les récepteurs muscariniques des sous-types M1, M2 et M3, tandis que son affinité pour les récepteurs nicotiniques est négligeable.

En conséquence, l'activité anticholinergique du chlorure de trospium se traduit par une relaxation des tissus de la musculature lisse et des fonctions organiques faisant intervenir les récepteurs muscariniques. Les études précliniques et cliniques ont montré que le chlorure de trospium diminuait la contractilité de la musculature lisse des voies gastro-intestinales et génito-urinaires.

Par ailleurs, le chlorure de trospium peut inhiber la sécrétion de mucus bronchique, de salive et de sueur, et peut perturber l'accommodation oculaire. Aucun effet sur le système nerveux central n'a été décrit à ce jour.

Efficacité et sécurité clinique :

Deux études spécifiques chez des volontaires sains ont démontré que le chlorure de trospium ne modifiait pas la repolarisation cardiaque ; un effet significatif et dose-dépendant sur l'accélération du rythme cardiaque a cependant été observé.

Une étude clinique à long terme avec du chlorure de trospium 20 mg a montré un allongement du QT > 60 ms chez 1,5 % des patients de l'étude (soit 3/197). La pertinence clinique de ces données n'a pas été établie. Une surveillance régulière dans deux autres études cliniques contre placebo, d'une durée de trois mois, ne conforte pas une telle influence du chlorure de trospium. Dans la première étude, chez les patients traités avec du chlorure de trospium, une augmentation de QTcF ⩾ 60 ms a été observée chez 4 patients sur 258 (soit 1,6 %), contre 9 patients sur 256 (soit 3,5 %) chez ceux ayant reçu un placebo. Les chiffres observés dans la seconde étude étaient de 8 patients sur 326 (soit 2,5 %) chez les patients traités avec du chlorure de trospium et de 8 patients sur 325 (soit 2,5 %) chez ceux ayant reçu un placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 4 à 6 heures après une administration orale de chlorure de trospium. La teneur plasmatique maximale est de l'ordre de 4 ng/ml après une dose unique de 20 mg. Dans la gamme de doses testées (20 à 60 mg en dose unique), les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. La biodisponibilité absolue d'une dose orale unique de 20 mg de chlorure de trospium (1 comprimé enrobé de Ceris 20 mg) est de 9,6 % ± 4,5 (valeur moyenne ± écart type). A l'état d'équilibre, la variabilité intra-individuelle est de l'ordre de 16 % et la variabilité inter-individuelle de l'ordre de 36 %.

La prise concomitante de nourriture, notamment d'aliments riches en graisses, réduit la biodisponibilité du chlorure de trospium. Après un repas riche en graisses, les Cmax et les AUC moyennes sont diminuées de 15 à 20 % par rapport aux valeurs mesurées à jeun.

Une variabilité diurne du chlorure de trospium a été observée avec une diminution des Cmax et des AUC pour les doses du soir par rapport aux doses du matin.

La majeure partie du chlorure de trospium biodisponible est excrétée sous forme inchangée par voie rénale tandis qu'une faible partie (10 % de l'élimination rénale) est retrouvée dans l'urine sous forme de spiroalcool, métabolite produit par hydrolyse de l'ester. La demi-vie d'élimination terminale est comprise entre 10 et 20 heures. Aucune accumulation n'a lieu. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 à 80 %.

Les données pharmacocinétiques obtenues chez des patients âgés n'ont pas montré de différence majeure. Aucune différence en fonction du sexe n'a, par ailleurs, été mise en évidence.

Une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 8 à 32 ml/min) a montré que l'AUC moyenne est 4 fois plus élevée, la Cmax 2 fois plus élevée, et la demi-vie moyenne doublée par comparaison aux valeurs mesurées chez des sujets sains.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude chez des patients présentant une insuffisance hépatique faible à modérée ne suggèrent aucune nécessité d'ajuster la dose chez des patients ayant une insuffisance hépatique, et sont compatibles avec le rôle limité du métabolisme hépatique dans l'élimination du chlorure de trospium.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques provenant des études de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administration réitérée, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé d'effet néfaste chez l'homme.

Chez le rat, il existe un passage placentaire et un passage dans le lait maternel du chlorure de trospium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935161581 (1999, RCP rév 20.07.17).

Prix : 4,73 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS

40-44, rue Washington. 75008 Paris

Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CERTICAN ®

évérolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (marbré, rond, plat, à bords biseautés, blanc à jaunâtre) *à 0,25 mg* (de 6 mm de diamètre, gravé « C » sur une face et « NVR » sur l'autre), *0,50 mg* (de 7 mm de diamètre, gravé « CH » sur une face et « NVR » sur l'autre) *ou 0,75 mg* (de 8,5 mm de diamètre, gravé « CL » sur une face et « NVR » sur l'autre) : Boîtes de 60, sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC).

Comprimé dispersible (marbré, rond, plat, à bords biseautés, blanc à jaunâtre) *à 0,1 mg* (de 7 mm de diamètre, gravé « I » sur une face et « NVR » sur l'autre) *ou à 0,25 mg* (de 9 mm de diamètre, gravé « JO » sur une face et « NVR » sur l'autre) : Boîtes de 60, sous plaquettes (Aluminium/Polyamide/Aluminium/PVC).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Évérolimus (DCI) .... 0,25 mg
ou 0,50 mg
ou 0,75 mg

Excipients (communs) : butylhydroxytoluène (E 321), stéarate de magnésium (E470 B), lactose monohydraté, hypromellose type 2910, crospovidone type A, lactose anhydre.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (2 mg/cp 0,25 mg ; 4 mg/cp 0,50 mg ; 7 mg/cp 0,75 mg), lactose anhydre (51 mg/cp 0,25 mg ; 74 mg/cp 0,50 mg ; 112 mg/cp 0,75 mg).

Comprimé dispersible : *p cp*

Évérolimus (DCI) .... 0,1 mg
ou 0,25 mg

Excipients (communs) : butylhydroxytoluène (E 321), stéarate de magnésium (E470 B), lactose monohydraté, hypromellose type 2910, crospovidone type A, lactose anhydre, silice colloïdale anhydre.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (1 mg/cp dispers 0,1 mg ; 2 mg/cp dispers 0,25 mg), lactose anhydre (72 mg/cp 0,1 mg ; 179 mg/cp 0,25 mg).

DC INDICATIONS

Transplantations rénale et cardiaque :

Certican est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. En transplantations rénale et cardiaque, Certican doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

Transplantation hépatique :

Certican est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, Certican doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Certican doit être initié et suivi exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organes et ayant accès au suivi thérapeutique des concentrations de l'évérolimus dans le sang total.

POSOLOGIE :

Adultes :

La posologie initiale recommandée pour la population générale de patients transplantés rénaux et cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour co-administré avec de la ciclosporine, à débuter dès que possible après la transplantation.

La posologie de 1 mg deux fois par jour co-administré avec du tacrolimus est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale devant être administrée environ 4 semaines après la transplantation.

Les patients recevant Certican peuvent nécessiter des adaptations posologiques en fonction des concentrations sanguines atteintes, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation clinique.

Les ajustements de posologie peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle (cf « Suivi des concentrations thérapeutiques »).

Populations particulières :

Patients de race noire :

L'incidence des épisodes de rejets aigus confirmés par biopsie a été plus élevée chez les patients transplantés rénaux de race noire que chez les autres patients. Les données disponibles indiquent que les patients de race noire peuvent nécessiter une dose plus élevée de Certican pour obtenir une efficacité similaire à celle des autres patients (cf Pharmacocinétique). Les données d'efficacité et de tolérance sont encore trop limitées à ce jour pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation de l'évérolimus chez les patients de race noire.

Population pédiatrique :

Les données chez les enfants et les adolescents sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de Certican en transplantation rénale (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique) et aucune recommandation de posologie ne peut être faite. Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, Certican ne doit pas être utilisé (cf Pharmacodynamie).

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Bien que les données soient limitées, il n'existe pas de différence apparente quant à la pharmacocinétique de l'évérolimus chez les patients âgés de plus de 65-70 ans (cf Pharmacocinétique).

Insuffisants rénaux :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisants hépatiques :

Une surveillance étroite des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques. La dose doit être réduite à environ deux tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), à environ la moitié de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), et à environ un tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh). Tout ajustement ultérieur de la posologie doit être basé sur les résultats du suivi des concentrations du médicament (cf Pharmacocinétique). La dose de Certican une fois réduite doit être arrondie au dosage du comprimé disponible le plus proche comme présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Réduction de la dose de Certican chez les patients insuffisants hépatiques

	Transplantations rénale et cardiaque	Transplantation hépatique
Fonction hépatique normale	0,75 mg deux fois par jour	1 mg deux fois par jour
Insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh)	0,5 mg deux fois par jour	0,75 mg deux fois par jour
Insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh)	0,5 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour
Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh)	0,25 mg deux fois par jour	0,5 mg deux fois par jour

Suivi des concentrations thérapeutiques :

L'utilisation de techniques de dosage ayant des caractéristiques de performance adéquates pour de faibles concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus est recommandée.

Certican a une marge thérapeutique étroite, ce qui peut nécessiter des ajustements de la posologie pour maintenir la réponse thérapeutique. Une surveillance régulière des concentrations de l'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'analyse de la relation efficacité-exposition et tolérance-exposition a montré, en transplantation rénale, cardiaque et hépatique, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total ⩾ 3 ng/ml, comparativement aux patients dont les concentrations résiduelles sont inférieures à 3 ng/ml. La limite supérieure recommandée de la fourchette thérapeutique est de 8 ng/ml. Des expositions supérieures à 12 ng/ml n'ont pas été étudiées. Ces fourchettes recommandées pour l'évérolimus ont été déterminées par méthodes chromatographiques.

Il est particulièrement important de surveiller les concentrations sanguines de l'évérolimus chez les patients présentant une insuffisance hépatique, lors de l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, lors d'un changement de forme pharmaceutique de ciclosporine et/ou lorsque les doses de ciclosporine sont fortement réduites (cf Interactions). Les concentrations de l'évérolimus peuvent être légèrement inférieures après administration du comprimé dispersible.

Idéalement, les ajustements posologiques de Certican doivent reposer sur des valeurs de concentrations résiduelles obtenues plus de 4-5 jours après une précédente modification de dose. Il existe une interaction entre la ciclosporine et l'évérolimus, et, par conséquent, les concentrations de l'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition fortement réduite à la ciclosporine (concentration résiduelle < 50 ng/ml).

Il est préférable que les concentrations résiduelles de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques soient dans la limite supérieure de l'intervalle des taux d'exposition de 3-8 ng/ml.

Après initiation du traitement ou après ajustement de la dose, une surveillance doit être effectuée tous les 4 à 5 jours jusqu'à ce que 2 mesures consécutives des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus montrent leur stabilisation. En effet, la demi-vie prolongée de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques retarde le délai d'atteinte de l'état d'équilibre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Les ajustements posologiques doivent reposer sur des concentrations résiduelles sanguines de l'évérolimus stables.

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation rénale :

Certican ne doit pas être utilisé au long cours avec des doses standard de ciclosporine. Chez les patients transplantés rénaux traités par Certican, une exposition réduite à la ciclosporine améliore la fonction rénale. Sur la base des données de l'étude A2309, la réduction de l'exposition à la ciclosporine doit être débutée immédiatement après la transplantation avec des concentrations résiduelles dans le sang total comprises dans les fourchettes recommandées suivantes :

Tableau 2 : Transplantation rénale - Valeurs cibles recommandées pour les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine

Valeurs cibles de ciclosporine C_0 (ng/ml)	Mois 1	Mois 2 - 3	Mois 4 - 5	Mois 6 - 12
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Les valeurs de C_0 [concentrations sanguines résiduelles] et C2 [valeurs 2 heures après la prise] mesurées sont présentées en rubrique Pharmacodynamie).

Avant toute réduction de dose de ciclosporine, il convient de s'assurer que les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml.

Les données relatives à l'administration de Certican en traitement d'entretien avec des concentrations résiduelles de ciclosporine inférieures à 50 ng/ml ou des valeurs de C2 inférieures à 350 ng/ml sont limitées. Au cas où une réduction de l'exposition à la ciclosporine ne peut être envisagée, la poursuite de l'utilisation de Certican doit être reconsidérée.

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation cardiaque :

Chez les patients transplantés cardiaques en traitement d'entretien, la dose de ciclosporine doit être réduite autant que cela est cliniquement possible, afin d'améliorer la fonction rénale. En cas de détérioration progressive de la fonction rénale ou de valeur calculée de la clairance de la créatinine < 60 ml/min, le traitement devra être ajusté. Chez les patients transplantés cardiaques, la dose de ciclosporine peut être établie sur la base des valeurs des concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang. Pour l'expérience clinique avec des concentrations sanguines réduites de ciclosporine, cf Pharmacodynamie.

Les données relatives à l'administration de Certican avec des concentrations résiduelles de ciclosporine de 50 à 100 ng/ml après 12 mois sont limitées en transplantation cardiaque.

Avant toute réduction de la dose de ciclosporine, il convient de s'assurer que les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml.

Recommandations posologiques pour le tacrolimus en transplantation hépatique :

Chez les patients transplantés hépatiques, l'exposition au tacrolimus doit être réduite afin de minimiser la toxicité rénale liée à l'inhibiteur de la calcineurine. La réduction de la dose de tacrolimus doit être initiée environ 3 semaines après le début de l'association avec Certican et doit être établie sur la base de concentrations sanguines résiduelles cibles de tacrolimus (C_0) comprises dans l'intervalle 3-5 ng/ml. Dans un essai clinique contrôlé, l'arrêt total du tacrolimus a été associé à un risque accru de rejets aigus.

Dans les essais cliniques contrôlés, Certican n'a pas été évalué avec des doses standard (non réduites) de tacrolimus.

MODE D'ADMINISTRATION :

Certican est réservé à la voie orale.

La dose journalière de Certican doit toujours être administrée par voie orale, en deux prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion ou que le tacrolimus, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas (cf Pharmacocinétique et « Suivi des concentrations thérapeutiques »).

- Comprimés : Les comprimés de Certican doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être écrasés avant utilisation. Pour les patients qui ne peuvent avaler les comprimés entiers, les comprimés dispersibles de Certican peuvent être utilisés.
- Comprimés dispersibles : Pour plus d'informations, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'évérolimus, au sirolimus, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conduite de l'immunosuppression :

Lors des essais cliniques, Certican a été administré en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, du basiliximab, ou avec du tacrolimus et des corticoïdes. L'association de Certican avec d'autres médicaments immunosuppresseurs n'a pas été suffisamment étudiée.

Certican n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à haut risque immunologique.

Association avec une induction par thymoglobuline :

Des précautions strictes doivent être prises en cas d'utilisation d'une induction par thymoglobuline (globuline de lapin anti-thymocytes) associée à un protocole immunosuppresseur comprenant Certican, de la ciclosporine et des corticoïdes. Dans une étude clinique menée chez des patients transplantés cardiaques (étude A2310, cf Pharmacodynamie), une augmentation de l'incidence des infections graves, dont des infections à issue fatale, a été observée au cours des trois premiers mois suivant la transplantation dans le sous-groupe de patients ayant reçu une induction par thymoglobuline.

Infections opportunistes graves :

Les patients traités par des immunosuppresseurs, y compris Certican, présentent un risque accru de développer des infections opportunistes (infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires), dont la néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Ces infections sont souvent liées à un degré d'immunosuppression élevé et peuvent être à l'origine de complications graves ou fatales qui doivent être envisagées dans le diagnostic différentiel chez des patients traités par immunosuppresseurs présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des infections à issue fatale et des septicémies ont été rapportées chez des patients traités par Certican (cf Effets indésirables).

Au cours des essais cliniques réalisés avec Certican, un traitement prophylactique antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) et du cytomégalovirus (CMV) était recommandé à la suite de la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'infections opportunistes.

Insuffisance hépatique :

Une surveillance étroite des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus (C_0) et un ajustement de la dose de l'évérolimus sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

En raison de la demi-vie prolongée de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique), un suivi des concentrations thérapeutiques de l'évérolimus doit être effectué après initiation du traitement ou ajustement de la dose, et ce jusqu'à obtention de concentrations stables.

Interactions avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale :

Une attention particulière doit être portée lorsque Certican est pris en association avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Certican est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le Résumé des caractéristiques du produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale (cf Interactions).

Interactions avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 :

L'association de Certican et d'inhibiteurs (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine, ritonavir) ou d'inducteurs (par exemple rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne) puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque lié à une interaction potentielle. Une surveillance des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total est recommandée en cas d'administration concomitante de Certican avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4, ainsi qu'après l'arrêt de leur administration (cf Interactions).

Lymphomes et autres tumeurs malignes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, y compris Certican, présentent un risque accru de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf Effets indésirables). Le risque semble être davantage lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un médicament donné. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler d'éventuels cancers cutanés. Il doit en outre leur être conseillé de limiter leur exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Hyperlipidémie :

Chez les patients transplantés, l'utilisation de Certican avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion ou du tacrolimus a été associée à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement. Les patients traités par Certican doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une éventuelle hyperlipidémie. Si nécessaire, des mesures telles qu'un régime alimentaire et un traitement par des médicaments hypolipémiants devront être prises (cf Interactions). Avant toute instauration d'un traitement immunosuppresseur incluant Certican, le rapport bénéfice/risque doit être considéré chez les patients présentant une hyperlipidémie établie. De la même manière, le rapport bénéfice/risque d'un maintien du traitement par Certican doit être réévalué chez les patients présentant une hyperlipidémie réfractaire sévère.

Les patients traités par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et/ou un fibrate doivent être suivis quant à l'apparition possible d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments (cf Interactions).

Angio-œdème :

Certican a été associé au développement d'angio-œdèmes. Dans la majorité des cas rapportés, les patients recevaient un traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Évérolimus et altération de la fonction rénale induite par les inhibiteurs de la calcineurine :

Chez les patients transplantés rénaux et cardiaques, l'administration de Certican en association avec des doses standard de ciclosporine augmente le risque d'altération

de la fonction rénale. La diminution des doses de ciclosporine est requise lors de l'association avec Certican afin de prévenir l'altération de la fonction rénale.
Une adaptation appropriée du traitement immunosuppresseur, en particulier une réduction de la dose de ciclosporine, doit être envisagée chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique.
Dans une étude chez des patients transplantés hépatiques, l'utilisation concomitante de Certican et du tacrolimus à dose réduite n'a pas été associée à une dégradation de la fonction rénale comparativement au tacrolimus à dose standard sans Certican associé.
Une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'association de Certican avec des médicaments connus pour leur effet délétère sur la fonction rénale.

Protéinurie :
L'administration de Certican en association avec un inhibiteur de la calcineurine chez des patients transplantés a été associée à une augmentation de la protéinurie. Le risque est majoré lorsque les concentrations résiduelles de l'évérolimus sont élevées.
Chez les patients transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur d'entretien comportant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) et présentant une protéinurie légère, des cas d'aggravation de la protéinurie ont été rapportés lorsque l'ICN est remplacé par Certican. Une réversibilité a été observée lors de l'arrêt de Certican et de la réintroduction de l'ICN. La sécurité et l'efficacité de la conversion d'un ICN à Certican n'ont pas été établies chez ces patients.
Les patients recevant Certican doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'une protéinurie.

Thrombose du greffon rénal :
Un risque accru de thrombose artérielle et veineuse rénale pouvant entraîner la perte du greffon a été rapporté le plus souvent au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation.

Complications de cicatrisation :
Comme les autres inhibiteurs de mTOR, Certican peut altérer la cicatrisation et augmenter la survenue de complications post-opératoires telles que déhiscence de la plaie, collections liquidiennes et infection de la plaie, pouvant nécessiter un geste chirurgical. Parmi ces complications, le lymphocèle est celle le plus fréquemment rapportée chez les patients transplantés rénaux et a tendance à être plus fréquente chez les patients ayant un indice de masse corporelle élevé. La fréquence des épanchements péricardique et pleural est augmentée chez les patients transplantés cardiaques, et la fréquence des hernies incisionnelles est augmentée chez les patients transplantés hépatiques.

Microangiopathie thrombotique/Purpura thrombopénique thrombotique/Syndrome hémolytique et urémique :
L'administration concomitante de Certican et d'un inhibiteur de la calcineurine (ICN) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique, de purpura thrombopénique thrombotique ou de syndrome hémolytique et urémique induit par l'ICN.

Vaccinations :
Les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse vaccinale ; la vaccination au cours des traitements immunosuppresseurs, incluant l'évérolimus, peut s'avérer moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée.

Pneumopathie interstitielle/Pneumopathie non infectieuse :
Un diagnostic de pneumopathie interstitielle doit être envisagé chez les patients présentant des symptômes évocateurs de pneumonie infectieuse mais non répondeurs au traitement antibiotique et chez lesquels les causes d'origine infectieuse, néoplasique, et autres causes non médicamenteuses ont pu être écartées sur la base d'investigations appropriées.
Des cas de pneumopathie interstitielle, généralement d'évolution favorable après l'arrêt du traitement, avec ou sans administration de glucocorticoïdes, ont été rapportés avec Certican. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés (cf Effets indésirables).

Diabète de novo :
Certican augmente le risque de développement d'un diabète après une transplantation. La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients traités par Certican.

Troubles de la fertilité :
Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR. Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, l'infertilité masculine doit être prise en compte comme un risque potentiel lors d'un traitement au long cours par Certican.

Risque d'intolérance aux excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

L'évérolimus est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie et également, en partie, au niveau de la paroi intestinale. L'évérolimus est également un substrat de la glycoprotéine-P (PgP), pompe servant à l'excrétion de nombreux médicaments. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus absorbé par voie systémique peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine-P. Un traitement concomitant par des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandé. Les inhibiteurs de la glycoprotéine-P peuvent diminuer l'élimination de l'évérolimus au niveau des cellules intestinales et en augmenter les concentrations sanguines. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6. Toutes les études d'interaction *in vivo* ont été réalisées sans administration concomitante de ciclosporine.

Tableau 3 : Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction - Modifications de AUC/C_{max} de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)
Inhibiteurs *puissants* de CYP3A4/PgP	
Kétoconazole	AUC ↑ 15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C_{max} ↑ 4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée. Une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.
Télithromycine, clarithromycine	
Néfazodone	
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir	
Recommandations pour l'administration concomitante : L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/PgP n'est pas recommandée à moins que le bénéfice l'emporte sur le risque.	
Inhibiteurs *modérés* de CYP3A4/PgP	
Érythromycine	AUC ↑ 4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C_{max} ↑ 2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)
Imatinib	AUC ↑ 3,7 fois C_{max} ↑ 2,2 fois
Vérapamil	AUC ↑ 3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C_{max} ↑ 2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)
Ciclosporine orale	AUC ↑ 2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C_{max} ↑ 1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.
Diltiazem, nicardipine	
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.
Amprénavir, fosamprénavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.
Recommandations pour l'administration concomitante : Les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4/PgP et après leur arrêt. La prudence s'impose lorsque l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée.	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets).
Recommandations pour l'administration concomitante : L'association doit être évitée.	
Inducteurs *puissants et modérés* de CYP3A4	
Rifampicine	AUC ↓ 63 % (intervalle 0-80 %) C_{max} ↓ 58 % (intervalle 10-70 %)
Rifabutine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Carbamazépine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Recommandations pour l'administration concomitante : L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque.	
Phénobarbital	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Efavirenz, névirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Recommandations pour l'administration concomitante : Les concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et après leur arrêt.	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.
Recommandations pour l'administration concomitante : Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par évérolimus.	

Produits dont la concentration plasmatique peut être altérée par l'évérolimus :

- Octréotide : l'administration concomitante de l'évérolimus (10 mg/jour) avec l'octréotide LP a augmenté la C_{min} de l'octréotide avec un ratio des moyennes géométriques (évérolimus/placebo) de 1,47 fois.
- Ciclosporine : chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, Certican a eu une influence clinique mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.
- Atorvastatine (substrat du CYP3A4) et pravastatine (substrat de la PgP) : l'administration d'une dose unique de Certican avec de l'atorvastatine ou de la pravastatine chez des volontaires sains n'a pas montré d'influence sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la pravastatine ou de l'évérolimus, ni d'influence cliniquement pertinente sur l'activité biologique de l'HMG-CoA réductase dans le plasma. Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables aux autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les patients doivent être suivis quant à l'apparition d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que ceux décrits dans le Résumé des caractéristiques du produit des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.
- Substrats du CYP3A4 administrés par voie orale : En fonction des résultats des études *in vitro*, au vu des concentrations systémiques obtenues avec des doses journalières de 10 mg par voie orale, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interactions chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, avec de l'évérolimus entraîne une augmentation de 25 % de la C_{max} et de 30 % de l'AUC du midazolam. Cet effet est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. Ainsi l'évérolimus peut moduler la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale de façon concomitante. Cependant, un effet clinique significatif sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu. Si l'évérolimus est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue d'effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.
- Vaccinations : les immunosuppresseurs peuvent modifier la réponse vaccinale ; la vaccination au cours d'un traitement par Certican peut s'avérer moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée.

Population pédiatrique :
Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Certican chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment une embryo/fœtotoxicité (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Certican ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Certican, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

ALLAITEMENT :
L'excrétion de l'évérolimus dans le lait maternel n'est pas connue. Les études chez l'animal ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient dans le lait des rates allaitantes. Par conséquent, les femmes traitées par Certican ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :
Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Sécurité préclinique). La capacité de l'évérolimus à entraîner une infertilité chez les patients masculins et féminins est indéterminée, mais des cas d'infertilité masculine et d'aménorrhée secondaire ont été observés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a) Résumé du profil de sécurité :
La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est issue d'analyses à 12 mois de l'incidence des événements rapportés au cours d'études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées, étudiant Certican en association avec des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) et des corticoïdes chez des patients adultes transplantés. Tous les essais sauf deux (chez des patients transplantés rénaux) comportaient un bras de traitement standard à base d'ICN, sans Certican. Certican en association avec la ciclosporine a été étudié au cours de 5 essais en transplantation rénale menés chez 2497 patients (dont 2 essais avec des groupes contrôles sans Certican) et 3 essais en transplantation cardiaque menés chez 1531 patients (population en intention de traiter, cf Pharmacodynamie).
Certican, en association avec du tacrolimus, a été étudié au cours d'un essai qui incluait 719 patients transplantés hépatiques (population en intention de traiter, cf Pharmacodynamie).
Les événements indésirables les plus fréquents sont : infections, anémie, hyperlipidémie, diabète sucré *de novo*, insomnie, céphalées, hypertension, toux, constipation, nausées, œdème périphérique, retard de cicatrisation (incluant épanchement pleural et péricardique).
La survenue des événements indésirables est dépendante du protocole d'immunosuppression (degré et durée). Dans les études associant Certican à la ciclosporine, des élévations de la créatinine sérique ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients des groupes contrôles. L'incidence globale des événements indésirables a été moins élevée avec une dose réduite de ciclosporine sous forme de microémulsion (cf Pharmacodynamie).
Le profil de tolérance de Certican administré en association avec une dose réduite de ciclosporine a été similaire à celui décrit pour les 3 études pivots au cours desquelles une dose standard de ciclosporine était utilisée, à l'exception des élévations de la créatinine sérique, qui étaient moins fréquentes, et des valeurs moyennes et médianes de la créatinine sérique, qui étaient plus basses que dans les études de phase III.

b) Résumé tabulé des effets indésirables :
Le tableau 4 présente les effets indésirables observés au cours des essais cliniques de phase III dont la relation de causalité avec Certican est possible ou probable. Sauf mention contraire, ces affections ont été identifiées suite à une incidence accrue dans les essais de phase III comparant les patients traités par Certican à ceux recevant un protocole standard ne comportant pas Certican, ou suite à une incidence identique dans le cas où l'événement est un effet indésirable connu du MPA, le comparateur, en transplantation rénale et cardiaque (cf Pharmacodynamie). Sauf mention contraire, le profil de tolérance est relativement cohérent quel que soit l'organe transplanté. La compilation est conforme aux classes de système d'organes du dictionnaire MedDRA.
Les effets indésirables sont présentés selon leur fréquence, définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Tableau 4 : Effets indésirables ayant une relation de causalité possible ou probable avec Certican

Classes de systèmes d'organes MedDRA	*Incidence*	*Effet indésirable*
Infections et infestations	Très fréquent	Infections (virales, bactériennes, fongiques), infections des voies aériennes supérieures, infections des voies aériennes inférieures et des poumons (incluant pneumonie)(1), infections urinaires(2).
	Fréquent	Sepsis, infections des plaies
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent	Tumeurs malignes ou non précisées, tumeurs cutanées malignes ou non précisées
	Peu fréquent	Lymphomes/syndrome lymphoprolifératif postgreffe (SLPG)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, anémie/érythropénie, thrombocytopénie(1)
	Fréquent	Pancytopénie, microangiopathies thrombotiques (incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique)
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hypogonadisme masculin (diminution de la testostérone, augmentation de la FSH et de la LH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré *de novo*, hypokaliémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées

Affections cardiaques	Très fréquent	Épanchement péricardique[3]
	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension, accident thrombo-embolique veineux
	Fréquent	Lymphocèle[4], épistaxis, thrombose du greffon rénal
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Épanchement pleural[1], toux[1], dyspnée[1]
	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle[5]
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
	Fréquent	Pancréatite, stomatite/aphtes buccaux, douleur oropharyngée
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite non infectieuse, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Angio-œdème[6], acné, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Protéinurie[2], nécrose tubulaire rénale[7]
Affection des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile, troubles menstruels (y compris aménorrhées et ménorragies)
	Peu fréquent	Kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème périphérique, douleur, retard de cicatrisation, pyrexie
	Fréquent	Hernie incisionnelle
Investigations	Fréquent	Anomalie des enzymes hépatiques[8]

(1) Fréquent en transplantation rénale et hépatique.
(2) Fréquent en transplantation cardiaque et hépatique.
(3) En transplantation cardiaque.
(4) En transplantation rénale et cardiaque.
(5) Une recherche SMQ (Standardised MedDRA Queries) des pneumopathies interstitielles dans les essais cliniques a permis d'évaluer leur fréquence. Cette recherche élargie incluait également les cas causés par des évènements liés comme par exemple les infections. La catégorie de fréquence présentée dans ce tableau est basée sur une revue médicale des cas connus.
(6) Principalement chez les patients recevant un IEC de façon concomitante.
(7) En transplantation rénale.
(8) Élévation des γ-GT, SGOT, SGPT.

c) Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les études de toxicologie préclinique ayant montré que l'évérolimus peut diminuer la spermatogenèse, les troubles de la fertilité chez l'homme doivent être considérés comme un risque potentiel du traitement au long cours par Certican. Des cas d'azoospermie et d'oligospermie réversibles ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR.
Dans les essais cliniques contrôlés au cours desquels 3256 patients recevant Certican en association avec d'autres immunosuppresseurs ont été suivis pendant au moins un an, 3,1 % des patients ont développé des cancers, dont 1,0 % des cancers cutanés et 0,60 % un lymphome ou un syndrome lymphoprolifératif.
Des cas de pneumopathie interstitielle, incluant une inflammation du parenchyme pulmonaire (pneumonie inflammatoire) et/ou une fibrose d'origine non infectieuse, parfois fatale, sont survenus chez des patients recevant de la rapamycine et ses dérivés, y compris Certican. Le plus souvent, l'évolution a été favorable après l'arrêt de Certican et/ou l'administration de glucocorticoïdes. Cependant, des cas à issue fatale ont également été rapportés.

d) Effets indésirables issus de la notification spontanée depuis la commercialisation :
Les effets indésirables ci-dessous sont issus de données recueillies depuis la commercialisation de Certican par les notifications spontanées et les revues de la littérature. Ces effets ayant été rapportés de façon spontanée et étant issus d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ; par conséquent la fréquence est considérée comme « indéterminée ». Les effets indésirables sont listés conformément aux classes de systèmes d'organes du dictionnaire MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 : Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature (fréquence indéterminée)

Appareil	Incidence	Effet indésirable
Affections vasculaires	Indéterminée	Vascularite leucocytoclasique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Protéinose alvéolaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Érythrodermie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Au cours des études réalisées chez l'animal, l'évérolimus a fait preuve d'un faible potentiel de toxicité aiguë. Aucun décès ou toxicité sévère n'a été observé après l'administration de doses orales uniques de 2000 mg/kg (essai limite) tant chez la souris que chez le rat.
Les cas signalés de surdosage chez l'homme sont extrêmement limités, puisqu'il n'y a eu qu'un seul cas d'ingestion accidentelle de 1,5 mg d'évérolimus chez un enfant âgé de 2 ans chez lequel aucun événement indésirable n'a été observé. Des doses uniques allant jusqu'à 25 mg ont été administrées chez des patients transplantés avec une tolérance aiguë acceptable.
Des soins généraux de réanimation doivent être instaurés dans tous les cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA18).
Mécanisme d'action :
L'évérolimus est un inhibiteur du signal de prolifération qui prévient le rejet d'allogreffes dans les modèles d'allotransplantation de rongeurs et de primates non humains. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène, médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15. L'évérolimus inhibe une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs récepteurs respectifs, et qui conduit normalement à la prolifération cellulaire. Le blocage de ce signal par l'évérolimus provoque un blocage des cellules au stade G_1 du cycle cellulaire.
Au niveau moléculaire, l'évérolimus forme un complexe avec la protéine cytoplasmique FKBP-12. En présence de l'évérolimus, la phosphorylation stimulée par facteur de croissance de la p70 S6 kinase est inhibée. La phosphorylation de la p70 S6 kinase étant contrôlée par la FRAP (également appelée mTOR), les données expérimentales suggèrent que le complexe évérolimus-FKBP-12 se lie à la FRAP, et par conséquent interfère avec sa fonction. La FRAP est une protéine régulatrice essentielle qui contrôle le métabolisme, la croissance et la prolifération cellulaire. L'inhibition de la fonction de la FRAP explique par conséquent l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par l'évérolimus.
L'évérolimus possède un mode d'action différent de celui de la ciclosporine. Dans des modèles précliniques d'allotransplantation, l'association de l'évérolimus et de la ciclosporine était plus efficace que l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul.
L'effet de l'évérolimus ne se limite pas aux cellules T. Il inhibe, de manière générale, la prolifération stimulée par facteur de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, telles que les cellules musculaires lisses vasculaires. La prolifération stimulée par facteur de croissance de ces cellules musculaires lisses vasculaires, déclenchée par une atteinte des cellules endothéliales et conduisant à la formation d'une néo-intima, joue un rôle fondamental dans la pathogenèse du rejet chronique. Des études précliniques réalisées avec l'évérolimus ont mis en évidence une inhibition de la formation d'une néo-intima dans un modèle d'allotransplantation de l'aorte du rat.
Efficacité et sécurité cliniques :
Transplantation rénale :
Certican a été étudié au cours de deux essais de phase III (B201 et B251) réalisés chez des patients adultes transplantés rénaux *de novo*. Au cours de ces essais, Certican a été administré à des doses fixes de 1,5 mg/jour et de 3 mg/jour, en association avec des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. Le mycophénolate mofétil (MMF) à une dose de 1 g deux fois par jour a été utilisé comme comparateur. Les critères combinés primaires d'évaluation étaient l'échec du traitement à 6 mois (rejet aigu confirmé par biopsie, perte du greffon, décès ou patients perdus de vue) et la perte du greffon, les décès ou patients perdus de vue à 12 mois. Dans ces essais, Certican a globalement démontré une efficacité équivalente à celle du MMF. L'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie à 6 mois dans l'étude B201 était respectivement de 21,6 %, 18,2 % et 23,5 % pour les groupes Certican 1,5 mg/jour, Certican 3 mg/jour et MMF. Dans l'étude B251, les incidences étaient respectivement de 17,1 %, 20,1 % et 23,5 % pour les groupes Certican 1,5 mg/jour, Certican 3 mg/jour et MMF.
Une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous MMF. Cet effet suggère que Certican potentialise la néphrotoxicité de la ciclosporine. Une analyse de la relation concentration médicamenteuse/pharmacodynamie a montré qu'avec une exposition réduite à la ciclosporine, l'efficacité était maintenue sans altération de la fonction rénale dès lors que la concentration sanguine résiduelle de l'évérolimus était maintenue au-dessus de 3 ng/ml.
Cette relation a été confirmée dans deux autres études de phase III (A2306 et A2307, qui ont inclus respectivement 237 et 256 patients) évaluant l'efficacité et la tolérance de Certican 1,5 et 3 mg par jour (posologie initiale, les posologies ultérieures étant basées sur une concentration résiduelle cible ⩾ 3 ng/ml) en association avec une exposition réduite à la ciclosporine. Dans les deux études, la fonction rénale a été préservée sans compromettre l'efficacité. Cependant, ces études n'incluaient pas de groupe comparateur sans Certican.
Dans l'étude A2309, étude de phase III, multicentrique, en ouvert, contrôlée, 833 patients transplantés rénaux *de novo* ont été traités pendant 12 mois et randomisés dans l'un des trois groupes suivants : un des deux groupes Certican associant des doses différentes de Certican à des doses réduites de ciclosporine ou dans le groupe contrôle associant des doses standard de mycophénolate sodique (MPA) et de ciclosporine. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par le basiliximab avant la transplantation et 4 jours après. Des corticoïdes étaient administrés si nécessaire après la transplantation.
Dans les deux groupes recevant Certican, les posologies initiales étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour en deux prises quotidiennes et étaient modifiées à partir du 5e jour pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus dans les fourchettes cibles de 3-8 ng/ml et 6-12 ng/ml respectivement. La posologie du mycophénolate sodique était de 1,44 g/jour. Les doses de ciclosporine ont été adaptées pour maintenir les concentrations résiduelles dans les fourchettes cibles présentées dans le tableau 6. Les valeurs mesurées des concentrations sanguines de l'évérolimus et de ciclosporine (C_0 et C_2) sont présentées dans le tableau 7.
Bien que le traitement par Certican à la dose la plus élevée ait été aussi efficace qu'avec la dose plus faible, la tolérance globale a été moins bonne. Le traitement à la dose la plus élevée n'est donc pas recommandé.
La dose recommandée de Certican est la dose la plus faible (cf Posologie/Mode d'administration).

Tableau 6 : Étude A2309 - Valeurs cibles recommandées pour les concentrations sanguines résiduelles de la ciclosporine

Valeurs cibles de ciclosporine C_0 (ng/ml)	Mois 1	Mois 2-3	Mois 4-5	Mois 6-12
Groupes Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Groupe MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tableau 7 : Étude A2309 - Concentrations sanguines résiduelles mesurées de la ciclosporine et de l'évérolimus

Concentrations résiduelles (ng/ml)	Groupes Certican (ciclosporine à faible dose)				MPA (ciclosporine à dose standard)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Ciclosporine	C_0	C_2	C_0	C_2	C_0	C_2
Jour 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mois 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mois 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mois 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mois 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mois 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Évérolimus	*Valeurs C_0* (cible 3-8)		*Valeurs C_0* (cible 6-12)			
Jour 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		-	
Mois 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		-	
Mois 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		-	
Mois 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		-	
Mois 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		-	
Mois 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		-	

Les chiffres sont des moyennes ± ET des valeurs mesurées, avec C_0 = concentration résiduelle, C2 = valeur 2 heures après la prise.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite d'échec de traitement (rejet aigu prouvé par biopsie, perte du greffon, décès ou patient perdu de vue). Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Étude A2309 - Critères d'efficacité composite et individuels à 6 et 12 mois (incidence dans la population ITT)

	Certican 1,5 mg N = 277 % (n)		Certican 3,0 mg N = 279 % (n)		MPA 1,44 g N = 277 % (n)	
	M 6	M 12	M 6	M 12	M 6	M 12
Critère composite (critère principal)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Différence en % (Certican - MPA)	0,4	1,1	– 1,9	– 2,7	-	-
IC à 95 %	(– 6,2 ; 6,9)	(– 6,1 ; 8,3)	(– 8,3 ; 4,4)	(– 9,7 ; 4,3)	-	-
Critères individuels (critères secondaires)						
Rejets aigus prouvés par biopsie et traités	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Pertes du greffon	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Décès	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Perdus de vue	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Critères combinés (critères secondaires)						
Pertes du greffon/Décès	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Pertes du greffon/Décès/Perdus de vue	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

M = mois, IC = intervalle de confiance, la marge de non-infériorité était de 10 %. Critère composite : rejet aigu prouvé par biopsie et traité (BPAR), perte du greffon, décès ou patient perdu de vue.

Le tableau 9 présente les modifications de la fonction rénale évaluées par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD.
La protéinurie a été évaluée lors des visites programmées par détermination du rapport protéine/créatinine urinaires sur spot urinaire (cf tableau 10). Un effet dose a été observé, avec une relation entre les niveaux de protéinurie et les concentrations résiduelles de l'évérolimus, en particulier pour des valeurs de concentrations résiduelles C_{min} supérieures à 8 ng/ml.
Les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant Certican à la dose recommandée (dose la plus faible) par rapport au groupe contrôle MPA sont présentés dans le tableau 4. Une plus faible incidence des infections virales a été rapportée chez les patients traités par Certican, avec essentiellement des taux plus faibles d'infections à CMV (0,7 % *versus* 5,95 %) et d'infections à virus BK (1,5 % *versus* 4,8 %).

Tableau 9 : Étude A2309 - Fonction rénale (DFG estimé selon la formule MDRD) au mois 12 (population ITT)

	Certican 1,5 mg N = 277	Certican 3,0 mg N = 279	MPA 1,44 g N = 277
DFG moyen au mois 12 (ml/min/1,73 m²)	54,6	51,3	52,2
Différence des moyennes [évérolimus - MPA] (IC à 95 %)	2,37 (– 1,7 ; 6,4)	– 0,89 (– 5,0 ; 3,2)	-

Imputation des valeurs manquantes de DFG au mois 12 : perte du greffon = 0, décès ou patient perdu de vue pour l'évaluation de la fonction rénale = LOCF1 (dernière observation reportée, approche 1 = fin du traitement [jusqu'au mois 12]).
MDRD : modification of diet in renal disease.

Tableau 10 : Étude A2309 - Rapport protéine/créatinine urinaires

Mois 12 (FT) : Niveau de la protéinurie (mg/mmol)			
Normale [< 3,39] % (n)	Légère [3,39 - < 33,9] % (n)	Subnéphrotique [33,9 - < 339] % (n)	Néphrotique [> 339] % (n)
Traitement : Certican 1,5 mg			
0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
Traitement : Certican 3 mg			
0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
Traitement : MPA 1,44 g			
1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g.
FT : fin du traitement (valeur au mois 12 ou dernière observation reportée).

Transplantation cardiaque :
Au cours de l'essai de phase III de transplantation cardiaque (B253), Certican 1,5 mg/jour et 3 mg/jour associé à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes a été étudié comparativement à l'azathioprine (AZA) à des doses de 1 à 3 mg/kg/jour. Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné, comprenant l'incidence du rejet aigu (⩾ grade 3A de la classification ISHLT), le rejet aigu associé à des troubles hémodynamiques, la perte du greffon, les décès ou les patients perdus de vue à 6, 12

et 24 mois. Les deux doses de Certican ont démontré une supériorité comparativement à l'azathioprine à 6, 12 et 24 mois. L'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie (⩾ grade 3A de la classification ISHLT) au 6[e] mois était respectivement de 27,8 % pour le groupe 1,5 mg/jour, 19 % pour le groupe 3 mg/jour et 41,6 % pour le groupe AZA (p = 0,003 pour le groupe 1,5 mg comparé au groupe contrôle et p < 0,001 pour le groupe 3 mg comparé au groupe contrôle).

Sur la base des données d'échographie endocoronaire obtenues dans un sous-groupe de patients de l'étude, les deux doses de Certican étaient statistiquement significativement plus efficaces que l'AZA dans la prévention de la maladie coronaire du greffon (définie comme une augmentation ⩾ 0,5 mm de l'épaisseur maximale de l'intima par rapport à la valeur initiale sur au moins une coupe appariée de la séquence automatisée de retrait), reconnue comme un facteur de risque important de perte du greffon à long terme.

Une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous azathioprine. Ces résultats montrent que Certican potentialise la néphrotoxicité induite par la ciclosporine.

L'étude A2411 était une étude randomisée, en ouvert, d'une durée de 12 mois, comparant Certican administré en association avec des doses réduites de ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes au mycophénolate mofétil (MMF) associé à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes chez des patients transplantés cardiaques *de novo*. Le traitement par Certican était initié à la dose de 1,5 mg/jour puis la dose était ajustée pour maintenir les valeurs cibles des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus entre 3 et 8 ng/ml. Le traitement par MMF était initié à la dose de 1500 mg deux fois par jour. Les doses de ciclosporine sous forme de microémulsion étaient ajustées pour atteindre les concentrations résiduelles cibles suivantes (ng/ml) :

Tableau 11 : Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Concentration cibles de ciclosporine (C_0)	Groupe Certican	Groupe MMF
Mois 1	200-350	200-350
Mois 2	150-250	200-350
Mois 3-4	100-200	200-300
Mois 5-6	75-150	150-250
Mois 7-12	50-100	100-250

Les concentrations sanguines réelles mesurées sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Étude A2411 - Valeurs récapitulatives des concentrations sanguines de ciclosporine* (moyenne ± DS)

	Groupe Certican (N = 91)	Groupe MMF (N = 83)
Visite	C_0	C_0
Jour 4	154 ± 71 n = 79	155 ± 96 n = 74
Mois 1	245 ± 99 n = 76	308 ± 96 n = 71
Mois 3	199 ± 96 n = 70	256 ± 73 n = 70
Mois 6	157 ± 61 n = 73	219 ± 83 n = 67
Mois 9	133 ± 67 n = 72	187 ± 58 n = 64
Mois 12	110 ± 50 n = 68	180 ± 55 n = 64

* Concentration sanguine résiduelle (C_0).

Les modifications de la fonction rénale au cours de l'étude sont présentées dans le tableau 13. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 13 : Étude A2411 - Modifications de la clairance de la créatinine au cours de l'étude (patients avec valeurs appariées)

	Clairance de la créatinine estimée (Cockcroft-Gault) * ml/min		
	Valeur initiale Moyenne (± DS)	Valeur aux différents temps d'évaluation Moyenne (± DS)	Différence entre les groupes Moyenne (IC 95 %)
Mois 1			
Certican (n = 87) MMF (n = 78)	73,8 (± 27,8) 77,4 (± 32,6)	68,5 (± 31,5) 79,4 (± 36,0)	– 7,3 (– 18,1 ; 3,4)
Mois 6			
Certican (n = 83) MMF (n = 72)	74,4 (± 28,2) 76,0 (± 31,8)	65,4 (± 24,7) 72,4 (± 26,4)	– 5,0 (– 13,6 ; 2,9)
Mois 12			
Certican (n = 71) MMF (n = 71)	74,8 (± 28,3) 76,2 (± 32,1)	68,7 (± 27,7) 71,9 (± 30,0)	– 1,8 (– 11,2 ; 7,5)

* Patients avec des valeurs lors des 2 évaluations concernées.

Tableau 14 : Étude A2411 - Efficacité/Taux d'événements (population en ITT)

Critère d' efficacité	Certican n = 92	MMF n = 84	Différence Moyenne (IC 95 %)
A 6 mois			
Taux de rejets aigus confirmés par biopsie de grade ⩾ 3A selon la classification de l'ISHLT	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	– 7,8 (– 20,3 ; 4,7)
Critère composite d'efficacité *	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	– 8,6 (– 22,5 ; 5,2)
A 12 mois			
Taux de rejets aigus confirmés par biopsie de grade ⩾ 3A selon la classification de l'ISHLT	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	– 6,9 (– 19,9 ; 6,1)
Critère composite d'efficacité *	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	– 9,1 (– 23,3 ; 5,2)
Décès ou perte de greffon/retransplantation	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	

* Critère composite d'efficacité : rejets aigus de grade ⩾ 3A, rejet aigu avec retentissement hémodynamique, pertes de greffon, décès ou perdus de vue.

L'étude A2310 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, d'une durée de 24 mois, comparant deux protocoles immunosuppresseurs associant Certican et la ciclosporine à dose réduite *versus* un protocole standard associant du mycophénolate mofétil (MMF) et de la ciclosporine. L'utilisation d'un traitement d'induction était fonction du centre d'étude (pas d'induction ou basiliximab ou thymoglobuline). Tous les patients ont reçu des corticoïdes.

Les posologies initiales dans les groupes recevant Certican étaient de 1,5 mg/jour et 3 mg/jour puis étaient ajustées pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus dans les fourchettes cibles de 3-8 ng/ml et 6-12 ng/ml respectivement. La posologie de MMF était de 3 g/jour. Les posologies de ciclosporine ciblaient les mêmes concentrations sanguines résiduelles que dans l'étude A2411. Les concentrations sanguines de l'évérolimus et de ciclosporine sont présentées dans le tableau 15.

Le recrutement dans le groupe recevant Certican à la posologie la plus élevée a été arrêté prématurément en raison d'un taux accru de décès de causes infectieuses et cardiovasculaires survenant dans les 90 premiers jours après la randomisation.

Tableau 15 : Étude A2310 - Concentrations sanguines résiduelles mesurées de la ciclosporine (CsA) et de l'évérolimus

Visite	Certican 1,5 mg/CsA à dose réduite N = 279		MMF 3 g/CsA à dose standard N = 268
	Évérolimus (C_0 [ng/ml])	Ciclosporine (C_0 [ng/ml])	
Jour 4 Mois 1 Mois 3 Mois 6 Mois 9 Mois 12	5,7 (4,6) 5,2 (2,4) 5,4 (2,6) 5,7 (2,3) 5,5 (2,2) 5,4 (2,0)	153 (103) 247 (91) 209 (86) 151 (76) 117 (77) 102 (48)	151 (101) 269 (99) 245 (90) 202 (72) 176 (64) 167 (66)
Les chiffres sont des moyennes (écart-type) des valeurs mesurées des C_0 (= concentration résiduelle).			

Les résultats d'efficacité à 12 mois sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Étude A2310 - Taux d'incidence des critères d'efficacité par groupe de traitement (population ITT - analyse à 12 mois)

Critères d'efficacité	Certican 1,5 mg N = 279 (n [%])	MMF N = 271 (n [%])
Principal : critère composite d'efficacité *	99 (35,1)	91 (33,6)
- Rejet aigu avec retentissement hémodynamique	11 (3,9)	7 (2,6)
- Rejet aigu confirmé par biopsie de grade ⩾ 3A selon la classification de l'ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
- Décès	22 (7,8)	13 (4,8)
- Perte de greffon / retransplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
- Perdus de vue	9 (3,2)	10 (3,7)

* Critère composite d'efficacité : épisodes de rejet aigu confirmé par biopsie (BPAR) de grade ⩾ 3A selon la classification de l'ISHLT, rejet aigu avec retentissement hémodynamique, perte de greffon/retransplantation, décès ou perdus de vue.

Le taux de mortalité plus élevé dans le groupe Certican par rapport au groupe MMF est principalement dû à l'augmentation de la mortalité par infection au cours des 3 premiers mois chez les patients du groupe Certican recevant un traitement d'induction par thymoglobuline. Le déséquilibre de mortalité dans le sous-groupe thymoglobuline a été particulièrement marqué chez les patients hospitalisés sous assistance ventriculaire gauche avant la transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fonction rénale au cours de l'étude A2310, évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD, a été inférieure de 5,5 ml/min/1,73 m² (IC 97,5 % : – 10,9 ; – 0,2) dans le groupe recevant de l'évérolimus à la dose de 1,5 mg au mois 12.

Cette différence a principalement été observée dans les centres dans lesquels les concentrations moyennes de ciclosporine ont été similaires tout au long de l'étude chez les patients recevant Certican et chez les patients randomisés dans le groupe témoin. Ce résultat souligne l'importance de réduire les taux de ciclosporine en cas d'association avec l'évérolimus, comme indiqué dans le tableau 17 (cf également Posologie/Mode d'administration) :

Tableau 17 : Concentrations résiduelles cibles de ciclosporine par mois

Valeurs cibles de ciclosporine C_0	Mois 1	Mois 2	Mois 3-4	Mois 5-6	Mois 7-12
Groupe Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Groupe MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Par ailleurs, cette différence est principalement due à la différence développée au cours du premier mois post-transplantation, lorsque les patients sont encore dans un état hémodynamique instable, perturbant potentiellement l'analyse de la fonction rénale. Par la suite, la diminution du DFG entre le mois 1 et le mois 12 a été significativement plus faible dans le groupe évérolimus que dans le groupe témoin (– 6,4 ml/min *versus* – 13,7 ml/min, p = 0,002).

La protéinurie, exprimée par le rapport protéine/créatinine urinaires mesuré sur échantillon d'urine, avait tendance à être plus élevée chez les patients traités par Certican. Des valeurs subnéphrotiques ont été observées chez 22 % des patients recevant Certican comparativement aux patients recevant le MMF (8,6 %).

Des taux néphrotiques ont également été rapportés (0,8 %), ce qui correspond à 2 patients dans chaque groupe de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les événements indésirables observés dans le groupe recevant l'évérolimus à la dose de 1,5 mg dans l'étude A2310 sont cohérents avec les effets indésirables présentés dans le tableau 4. Une plus faible incidence d'infections virales a été rapportée chez les patients traités par Certican comparativement aux patients traités par MMF, avec principalement un taux plus faible d'infections à CMV (7,2 % *versus* 19,4 %).

Transplantation hépatique :

Dans l'étude de phase III (H2304) menée chez des adultes transplantés hépatiques, les patients ont été traités avec du tacrolimus dose réduite et Certican 1 mg deux fois par jour initié 4 semaines après la transplantation, et ont été étudiés comparativement à une exposition standard au tacrolimus. La dose de Certican a été ajustée afin de maintenir les concentrations résiduelles sanguines de l'évérolimus dans l'intervalle cible de 3-8 ng/ml pour le bras Certican + tacrolimus réduit. Dans ce bras, les doses de tacrolimus ont par la suite été ajustées pour atteindre des concentrations résiduelles comprises dans l'intervalle cible de 3-5 ng/ml au cours des 12 mois.

Seulement 2,6 % des participants de l'étude H2304 étaient de race noire. Ainsi, cette étude ne fournit que des données limitées sur l'efficacité et la sécurité d'emploi dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Au total, l'analyse à 12 mois a montré que l'incidence du critère composite (RAPB traité, perte du greffon ou décès) était plus faible dans le bras Certican + tacrolimus réduit (6,7 %) par rapport au bras contrôle tacrolimus (9,7 %), ce qui a été confirmé par les résultats observés à 24 mois (cf tableau 18).

Les résultats des composants individuels du critère composite sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 18 : Étude H2304 - Comparaison des groupes de traitement concernant les taux d'incidence du critère primaire d'efficacité par la méthode de Kaplan-Meier (population ITT - analyse à 12 et 24 mois)

Statistiques	EVR + TAC réduit n = 245		TAC contrôle n = 243	
	12 mois	24 mois	12 mois	24 mois
Nombre d'échecs de traitement (critère composite d'efficacité : RAPBt *, perte du greffon ou décès) entre la randomisation et les 12[e] et 24[e] mois	16	24	23	29
Estimation KM de l'incidence du taux d'échecs de traitement (critère composite d'efficacité : RAPBt *, perte du greffon ou décès) aux 12[e] et 24[e] mois	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
Différence dans les estimations KM (vs contrôle)	– 3,0 %	– 2,2 %	-	-
IC 97,5 % de la différence	– 8,7 % ; 2,6 %	– 8,8 % ; 4,4 %	-	-
Valeur de p du test Z (évérolimus + TAC réduit - contrôle = 0) [test de non-différence]	0,230	0,452	-	-
Valeur de p du test Z (évérolimus + TAC réduit - contrôle ⩾ 0,12) [test de non-infériorité]	< 0,001	< 0,001	-	-

* RAPBt : rejet aigu prouvé par biopsie traité.

Tableau 19 : Étude H2304 - Comparaison des groupes de traitement en termes de taux d'incidence des critères d'efficacité secondaires (population ITT - analyse à 12 et 24 mois)

Critères secondaires d'efficacité	EVR/TAC réduit N = 245 n (%)	TAC contrôle N = 243 n (%)	Différence de risque (IC 95 %)	p*
Perte du greffon				
12 mois	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (– 7,8 ; 10,2)	0,5038
24 mois	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (– 3,2 ; 4,7)	0,661
Décès				
12 mois	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (– 7,8 ; 10,1)	0,6015
24 mois	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (– 3,7 ; 5,2)	0,701
RAPB[(1)]				
12 mois	10 (4,1)	26 (10,7)	– 6,6 (– 11,2 ; – 2,0)	0,0052
24 mois	14 (6,1)	30 (13,3)	– 7,2 % (– 13,5 ; – 0,9)	0,010
RAPBt[(2)]				
12 mois	7 (2,9)	17 (7,0)	– 4,1 (– 8,0 ; – 0,3)	0,0345
24 mois	11 (4,8)	18 (7,7)	– 2,9 % (– 7,9 ; – 2,2)	0,203

* Toutes les valeurs de p issues de tests bilatéraux ont été comparées au seuil de significativité de 0,05.

(1) RAPB : rejet aigu confirmé par biopsie.

(2) RAPBt : rejet aigu confirmé par biopsie traité.

La comparaison entre les groupes de traitement en termes d'évolution du DFG estimé (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] depuis la randomisation (30[e] jour) jusqu'au 12[e] et 24[e] mois a montré une supériorité sur la fonction rénale pour le bras Certican + tacrolimus réduit (cf tableau 20).

Tableau 20 : Étude H2304 - Comparaison entre les groupes de traitement en termes de DFG estimé (MDRD4) à 12 mois (population ITT - analyse à 12 et 24 mois)

Différence par rapport au bras standard						
Traitement	N	Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	Différences des moyennes des moindres carrés (erreur standard)	IC 97,5 %	p (1)	p (2)
EVR + TAC réduit						
12 mois	244	– 2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74 ; 13,27)	< 0,001	< 0,001
24 mois	245	– 7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9 ; 11,42)	< 0,0001	0,0018
TAC contrôle						
12 mois	243	– 10,73 (1,54)				
24 mois	243	– 14,60 (1,54)				

La moyenne des moindres carrés, l'intervalle de confiance de 97,5 %, et les valeurs de p sont issus d'un modèle ANCOVA incluant les traitements et le statut VHC comme facteurs, et le DFG estimé a la baseline en covariable.

p (1) : Test de non-infériorité avec marge NI = – 6 ml/min/1,73 m², au seuil de significativité unilatéral de 0,0125.

p (2) : Test de supériorité au seuil de significativité bilatéral de 0,025.

Population pédiatrique :

Les données chez les enfants et les adolescents sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de Certican en transplantation rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, Certican ne doit pas être utilisé (cf Posologie/Mode d'administration).

Transplantation rénale :

Chez les patients pédiatriques allogreffés rénaux (âge compris entre 1 an et 18 ans ; n = 30), Certican a été évalué au cours d'une étude de 12 mois, multicentrique, randomisée, en ouvert avec deux groupes de traitement parallèles (1:1) évaluant l'utilisation de Certican en association à du tacrolimus à dose réduite avec suppression des corticoïdes 6 mois après la transplantation comparativement à du mycophénolate mofétil associé à du tacrolimus à dose standard. L'efficacité de Certican avec du tacrolimus à dose réduite et arrêt des corticoïdes était comparable à celle du mycophénolate mofétil avec du tacrolimus à dose standard : 13,3 % (2/15) *vs* 6,7 % (1/15) pour le critère composite principal d'efficacité associant le rejet aigu prouvé par biopsie, la perte du greffon et le décès. Il n'y a pas eu de décès ni de perte de greffon. L'extrapolation des données de

Certican chez les patients adultes transplantés rénaux aux données de l'étude pédiatrique et de la littérature a montré que le critère composite d'efficacité principal était inférieur à celui observé chez les adultes. La fonction rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé était numériquement supérieure avec Certican comparativement à celle du mycophénolate mofétil associé au tacrolimus à dose standard. La différence moyenne du DFG estimé de la randomisation à 12 mois entre les groupes était de 7,2 ml/min/1,73 m^2.

Au total 6 patients sur 15 dans le groupe traité par Certican *vs* 1 patient sur 15 dans le groupe contrôle ont arrêté prématurément l'étude. Les raisons de l'arrêt du traitement à l'étude ont été dans le groupe traité par Certican : 1 stomatite aphteuse, 1 syndrome lymphoprolifératif post-transplantation, 1 augmentation du taux de triglycéride sanguin, 1 rejet, 1 retrait du consentement, 1 raison administrative ; dans le groupe contrôle : 1 augmentation de la créatinine/toxicité du tacrolimus. Ceci a compromis la possibilité d'évaluer l'efficacité en termes de fonction rénale à long terme. Deux patients dans le groupe traité par Certican *vs* un patient dans le groupe contrôle ont eu un rejet prouvé par biopsie.

Transplantation hépatique :

Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques (âge compris entre 1 mois et 18 ans ; n = 25) recevant chacun une allogreffe de foie entier ou de foie dont la taille a été techniquement modifiée issue d'un donneur décédé ou vivant, Certican en association au tacrolimus à dose réduite ou à la ciclosporine à dose réduite a été évalué au cours d'une étude de 12 mois, multicentrique, en simple bras. Sur la base de cette étude et avec l'extrapolation des données d'étude chez l'adulte, l'efficacité de Certican avec le tacrolimus ou la ciclosporine à dose réduite est comparable à celle observée chez les adultes pour le critère composite d'efficacité principal associant le rejet aigu prouvé par biopsie et traité, la perte du greffon et le décès (0 % *vs* 6,7 %). Le gain en débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé de la randomisation à 12 mois était plus important chez les patients pédiatriques traités par Certican (9,1 ml/min/1,73 m^2) que celui observé chez les patients adultes traités par Certican (8,50 ml/min/1,73 m^2 *vs* contrôle [cf tableau 20]).

Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, aucun impact négatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé. Toutefois, comparativement aux adultes et à la littérature existante, il y a eu un plus grand nombre d'infections graves et de troubles gastro-intestinaux (en particulier gastroentérites, vomissements, diarrhées et stomatites). Les taux d'incidence des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation dans le groupe d'enfants âgés de moins de 7 ans, et notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans négatifs à l'EBV, étaient plus élevés comparativement aux adultes et à la littérature existante. Sur la base des données de sécurité, le profil bénéfice/risque ne permet pas de recommander cette utilisation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, les concentrations maximales de l'évérolimus sont atteintes en 1 à 2 h après l'administration. Chez les patients transplantés, les concentrations sanguines de l'évérolimus sont proportionnelles à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,25 à 15 mg. La biodisponibilité relative du comprimé dispersible comparée à celle du comprimé est de 0,90 (IC à 90 % du rapport des AUC : 0,76-1,07).

Effet de la nourriture :

La C_{max} et l'AUC de l'évérolimus sont réduites de 60 % et de 16 % lors de l'administration des comprimés avec un repas riche en graisses. Afin de minimiser la variabilité, Certican doit être pris soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas.

Distribution :

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5000 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le volume de distribution associé à la phase terminale (Vz/F) chez les transplantés rénaux en traitement d'entretien est de 342 ± 107 l.

Biotransformation :

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P. Après administration orale, il s'agit du composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

Élimination :

Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué chez des patients transplantés recevant de la ciclosporine, la majorité (80 %) de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces, et seule une quantité minime (5 %) a été excrétée dans les urines. La molécule mère n'a été détectée ni dans les urines ni dans les fèces.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre :

La pharmacocinétique a été comparable chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant de l'évérolimus deux fois par jour simultanément à la ciclosporine sous forme de microémulsion. L'état d'équilibre est atteint au 4ème jour avec un facteur d'accumulation des concentrations sanguines de 2 à 3 comparativement à l'exposition après la première dose. Le Tmax est atteint en 1 à 2 h après l'administration. Pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour, la Cmax est en moyenne de 11,1 ± 4,6 et 20,3 ± 8,0 ng/ml, et l'AUC en moyenne de 75 ± 31 ng.h/ml et 131 ± 59 ng.h/ml. Les concentrations sanguines résiduelles pré-dose (Cmin) sont en moyenne respectivement de 4,1 ± 2,1 et 7,1 ± 4,6 ng/ml pour des doses de 0,75 et 1,5 mg deux fois par jour. L'exposition à l'évérolimus reste stable dans le temps au cours de la première année suivant la transplantation. La Cmin est significativement corrélée à l'AUC, avec un coefficient de corrélation compris entre 0,86 et 0,94. Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est de 8,8 l/h (variation inter-patient 27 %) et le volume de distribution central (Vc/F) est de 110 l (variation inter-patient 36 %). La variabilité résiduelle des concentrations sanguines est de 31 %. La demi-vie d'élimination est de 28 ± 7 h .

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Par rapport à l'AUC de l'évérolimus chez des sujets présentant une fonction hépatique normale, l'AUC moyenne chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) était 1,6 fois plus élevée ; dans deux groupes de 8 et 9 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) étudiés indépendamment, l'AUC moyenne était respectivement 2,1 fois et 3,3 fois plus élevée ; et chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), l'AUC moyenne était 3,6 fois plus élevée. Les demi-vies moyennes étaient de 52, 59 et 78 heures chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. Les demi-vies prolongées retardent l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations sanguines d'évérolimus.

Insuffisance rénale :

Une insuffisance rénale post-transplantation (Clcr 11-107 ml/min) n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'évérolimus.

Population pédiatrique :

Quatorze patients pédiatriques transplantés rénaux *de novo* (âgés de 2 à 16 ans) ont reçu des comprimés dispersibles de Certican à une dose initiale de 0,8 mg/m^2 (maximum 1,5 mg) deux fois par jour avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion. Les posologies étaient par la suite individualisées avec un suivi des concentrations afin de maintenir des concentrations sanguines résiduelles prédose d'évérolimus ⩾ 3 ng/ml. A l'état d'équilibre, les concentrations résiduelles d'évérolimus étaient de 6,2 ± 2,4 ng/ml, la C_{max} de 18,2 ± 5,5 ng/ml et l'AUC de 118 ± 28 ng.h/ml, comparables à celles des patients adultes ciblant des concentrations sanguines résiduelles prédose similaires. Chez les patients pédiatriques, la CL/F à l'état d'équilibre était de 7,1 ± 1,71 l/h/m^2 et la demi-vie d'élimination était de 30 ± 11 h.

Sujets âgés :

Une diminution limitée, de 0,33 % par an, de la clairance orale de l'évérolimus a été estimée chez les adultes (intervalle d'âge étudié 16 à 70 ans). Aucune adaptation posologique n'apparaît nécessaire.

Race :

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (CL/F) est en moyenne de 20 % plus élevée chez les patients transplantés de race noire. Cf Posologie/Mode d'administration.

Relation exposition-réponse :

Une relation a été établie entre la concentration résiduelle moyenne de l'évérolimus au cours des 6 premiers mois suivant la transplantation et l'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie et des thrombocytopénies chez les patients transplantés rénaux et cardiaques (cf tableau 21).

Chez les patients transplantés hépatiques, la relation entre les concentrations résiduelles moyennes de l'évérolimus et l'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie est moins bien définie. Aucune corrélation entre une exposition plus élevée à l'évérolimus et la survenue d'effets indésirables comme une thrombocytopénie n'a été observée (cf tableau 21).

Tableau 21 : Relations exposition-réponse avec l'évérolimus chez les patients transplantés

Transplantation rénale :					
Concentration résiduelle (ng/ml)	⩽ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Absence de rejet	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Thrombocytopénie (< 100 x 10^9/l)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Transplantation cardiaque :					
Concentration résiduelle (ng/ml)	⩽ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Absence de rejet	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Thrombocytopénie (< 75 x 10^9/l)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %

Transplantation hépatique :			
Concentration résiduelle (ng/ml)	⩽ 3	3-8	⩾ 8
Absence de RAPB traité	88 %	98 %	92 %
Thrombocytopénie (⩽ 75 x 10^9/l)	35 %	13 %	18 %

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le porc miniature, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épididymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, et uniquement chez le rat, les poumons (prolifération de macrophages alvéolaires) et les yeux (opacités au niveau des fibres antérieures du cristallin). Des modifications mineures ont été observées au niveau du rein chez le rat (exacerbation liée à l'âge de lipofuscine au niveau de l'épithélium tubulaire) et chez la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucune indication de néphrotoxicité n'a été mise en évidence chez le singe ou le porc miniature.

Des maladies spontanées concomitantes (myocardite chronique chez le rat, infection par le virus coxsackie dans le plasma et le cœur chez le singe, infestation par les coccidies du tractus gastro-intestinal chez le porc miniature, lésions cutanées chez la souris et le singe) ont semblé être exacerbées par le traitement par l'évérolimus. Ces effets ont été généralement observés pour des concentrations systémiques équivalentes ou supérieures aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat qui se sont produits à des niveaux plus faibles en raison d'une distribution tissulaire importante.

L'association de la ciclosporine à l'évérolimus a entraîné une exposition systémique à l'évérolimus plus élevée et une toxicité accrue. Il n'est pas apparu de nouvel organe cible chez le rat. Chez le singe, des hémorragies et une artérite touchant plusieurs organes ont été observées.

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus. En outre, la motilité et le nombre de spermatozoïdes ainsi que les taux de testostérone plasmatiques ont été diminués à des doses de 5 mg/kg qui correspondent aux niveaux d'exposition thérapeutique et qui ont entraîné une baisse de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles. La fertilité des femelles n'a pas été affectée, mais l'évérolimus a franchi la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryo/fœtotoxicité qui s'est manifestée sous la forme d'une mortalité et d'une réduction du poids du fœtus, pour des niveaux d'exposition systémique inférieurs aux niveaux d'exposition thérapeutiques. L'incidence des modifications et des malformations du squelette à des doses de 0,3 et 0,9 mg/kg (par exemple, fissure sternale) a été augmentée. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Les études de génotoxicité comprenant les critères de jugement pertinents n'ont révélé aucune évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus jusqu'à 2 ans n'a révélé aucun potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 8,6 et 0,3 fois l'exposition clinique estimée chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Comprimé dispersible : Si de la ciclosporine sous forme de microémulsion est également administrée par sonde nasogastrique, elle devra être administrée avant Certican. Les deux médicaments ne doivent pas être mélangés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé dispersible :

Administration avec une seringue orale de 10 ml :

Mettre les comprimés dispersibles de Certican dans une seringue. La quantité maximale de Certican pouvant être dispersée dans une seringue de 10 ml est de 1,25 mg. Ajouter de l'eau jusqu'à la graduation 5 ml. Agiter doucement pendant 90 secondes. Une fois les comprimés dispersés, administrer directement dans la bouche. Rincer la seringue avec 5 ml d'eau et administrer dans la bouche. Faire boire ensuite 10 à 100 ml d'eau ou de sirop dilué.

Administration avec un verre en plastique :

Mettre les comprimés dispersibles de Certican dans environ 25 ml d'eau dans un verre en plastique. La quantité maximale de Certican pouvant être dispersée dans 25 ml d'eau est de 1,5 mg. Laisser le verre pendant environ 2 minutes afin de permettre aux comprimés de se déliter et remuer doucement avant de boire. Ensuite, rincer immédiatement le verre avec 25 ml d'eau supplémentaires et le boire entièrement.

Administration par sonde nasogastrique :

Mettre les comprimés dispersibles de Certican dans un petit bécher à usage médical en plastique contenant 10 ml d'eau. Agiter doucement pendant 90 secondes. Transvaser dans une seringue et injecter lentement (en 40 secondes) dans la sonde nasogastrique. Rincer le bécher et la seringue 3 fois avec 5 ml d'eau et injecter l'eau dans la sonde. Enfin, rincer abondamment la sonde avec 10 ml d'eau. La sonde nasogastrique doit être clampée pendant un minimum de 30 minutes après l'administration de Certican.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

AMM 3400936411135 (2004) cp à 0,25 mg.
3400936410824 (2004) cp à 0,50 mg.
3400936410305 (2004) cp à 0,75 mg.
3400936411593 (2004) cp dispers à 0,1 mg.
3400936411883 (2004) cp dispers à 0,25 mg.

RCP révisés le 27.01.17.

Prix : 103,92 € (60 comprimés à 0,25 mg).
203,82 € (60 comprimés à 0,50 mg).
302,08 € (60 comprimés à 0,75 mg).
43,65 € (60 comprimés dispersibles à 0,1 mg).
103,92 € (60 comprimés dispersibles à 0,25 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CÉRUBIDINE ®

daunorubicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion IV à 20 mg : Flacons de poudre, boîte de 10.

COMPOSITION

p flacon

Daunorubicine (DCI) .... 20 mg
(sous forme de chlorhydrate : 21,4 mg/flacon)
Excipient : mannitol.

DC INDICATIONS

- Leucémies aiguës.
- Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies :
- Leucémie Aiguë Lymphoïde.
- Leucémie Aiguë Myéloïde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

La posologie varie en fonction des indications : 30 à 60 mg/m^2/j par voie IV, 3 à 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines le plus souvent. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose cumulative totale de 600 mg/m^2.

Insuffisant hépatique :

Diminution de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La posologie est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle et ajustée si besoin selon la réponse clinique et le statut hématologique des patients. Les protocoles spécifiques et recommandations en cours doivent être consultés pour les traitements et associations recommandés.

Les cures peuvent être espacées de 1 à 6 semaines.

Chez les enfants de plus de 2 ans : le risque de cardiotoxicité apparaît à partir de la dose cumulée de 300 mg/m^2.

Chez les enfants de moins de 2 ans (ou dont la surface corporelle est inférieure à 0,5 m^2) : la dose cumulée maximale est de 10 mg/kg.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution à perfuser doit être préparée extemporanément et administrée par voie strictement intraveineuse par l'intermédiaire d'une perfusion rapide afin d'empêcher la stase locale du produit.

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

MODALITÉS DE MANIPULATION :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement, et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre

du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98, n° 98/188, du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité à la daunorubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Vaccin antiamarile (fièvre jaune).
- Grossesse et allaitement.
- Toxicité cardiaque induite par une autre anthracycline ou doses cumulées maximales obtenues pour une autre anthracycline.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance cardiaque avérée.

L'insuffisance coronarienne n'est pas une contre-indication si elle est contrôlée et ne se complique pas d'une altération franche de la fonction ventriculaire gauche.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Une surveillance hématologique et cardiaque stricte doit permettre de contrôler efficacement des éventuelles modifications toxiques.
- La Cérubidine sous forme injectable s'administre par voie intraveineuse stricte.

Infections et infestations :

Toute infection doit être traitée avant le début du traitement par la daunorubicine. Si pendant le traitement, le patient devient fébrile (quel que soit le taux de neutrophiles), un traitement avec des antibiotiques à large spectre doit être instauré (cf Effets indésirables).

Syndrome de lyse tumorale :

Le traitement par la daunorubicine peut conduire à une hyperuricémie secondaire à un syndrome de lyse tumorale (cf Effets indésirables).

Affections gastro-intestinales :

Des cas de colites, entérocolites et entérocolites neutropéniques (typhlite) ont été observés chez des patients traités par la daunorubicine. Un arrêt du traitement et la mise en place rapide d'un traitement médical approprié sont recommandés (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le retentissement de ce produit sur l'hématopoïèse appelle une surveillance très attentive des cytologies sanguines périphérique et médullaire.
- La survenue possible de troubles cardiaques exige un bilan préalable et des contrôles cliniques, radiologiques, électrocardiographiques, échographiques ou isotopiques.
- En cas d'insuffisance hépatique, la toxicité du produit peut être majorée ; il sera donc nécessaire d'adapter la posologie.
- La cytolyse entraîne une hyperuricémie qu'il convient de surveiller et de prévenir.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Anticancéreux et INR : en raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Contre-indiqué.

ALLAITEMENT :

Contre-indiqué.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Très fréquent : infections graves (incluant septicémie, choc septique et pneumopathie), pouvant être parfois fatales.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes) :
- Fréquence indéterminée : des leucémies secondaires ont été rapportées avec la daunorubicine quand elle est utilisée en association avec d'autres antinéoplasiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : syndrome de lyse tumorale.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées et vomissements.
- Très fréquent : stomatites.
- Très fréquent : douleurs abdominales et diarrhées.
- Fréquence indéterminée : colites incluant entérocolites et entérocolites neutropéniques (typhlite).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : insuffisance médullaire : une insuffisance médullaire est observée chez tous les patients traités par daunorubicine, pouvant aller jusqu'à une aplasie sévère dans une proportion variable de cas. Elle peut se compliquer d'infection sévère ou opportuniste.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Très fréquent : alopécie dans 90 % des cas, mais réversible à l'arrêt du traitement.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée : aménorrhée, azoospermie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : coloration rougeâtre des urines pendant 48 heures.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : accès fébrile.
- Fréquent : extravasation avec risque de nécrose : il faut interrompre la perfusion, aspirer le maximum de produit infiltré, faire un pansement froid, injecter éventuellement un corticoïde, appliquer éventuellement localement du DMSO : une surveillance quotidienne est nécessaire. L'utilisation de cathéters ou de chambres implantables réduit ce risque.
- Fréquence indéterminée : réaction de « rappel » en territoire irradié faite de douleurs et d'érythème pouvant durer plusieurs jours.

Affections cardiaques :
- *Toxicité aiguë : elle survient dans les 48 heures :*
  - Très fréquent : quelques modifications de l'ECG peuvent apparaître.
  - Rare : myopéricardite aiguë d'apparition précoce.
  - Fréquence indéterminée : troubles du rythme, allongement de l'espace QT en particulier, le plus souvent sans traduction clinique. Ils ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement. Des troubles électrolytiques associés éventuels (hypokaliémie, hyponatrémie) doivent être corrigés.
- *Toxicité chronique : elle est corrélée à la dose cumulée administrée :*
  - Fréquent : cardiomyopathie pouvant évoluer vers la défaillance cardiaque congestive nécessitant des soins spécialisés mais pouvant conduire au décès.
- *Prévention : la toxicité cardiaque peut être prévenue par :*
  - La surveillance clinique.
  - La surveillance régulière de la fonction cardiaque par mesure de la performance ventriculaire échographique ou isotopique : ces examens doivent être effectués avant la première injection et répétés régulièrement. Une altération significative fera interrompre le traitement.
  - Certains produits cardioprotecteurs permettraient de limiter les risques de toxicité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables soient majorés. Il faut donc effectuer régulièrement des numérations formules sanguine et médullaire et des contrôles cardiologiques, radiologiques et échographiques pour guider d'éventuels gestes symptomatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et apparentés, antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L : anticancéreux et immunosuppresseurs) (code ATC : L01DB02).

Antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines (antibiotiques).

Ce médicament interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN. Aucune étude contrôlée sur la population pédiatrique n'a été conduite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection IV, ce médicament a une demi-vie plasmatique biphasique (40 min et 46-55 h) ; elle est métabolisée dans le foie. Son excrétion urinaire est faible (10 % de la dose administrée en 24 h, 25 % en 5 jours). Son élimination biliaire est estimée à 40 %.

DP INCOMPATIBILITÉS

Héparine sodique, corticoïdes, fludarabine : risque de précipitation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant reconstitution :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Après reconstitution :

Durée de conservation : 24 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400955048053 (1967/97, RCP rév 24.05.17).

Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

CÉRULYSE ®

xylène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour instillation auriculaire à 5 g/100 g : Flacon de 10 ml, avec bouchon compte-gouttes.

COMPOSITION	*p flacon*
Xylène	500 mg

Excipients : acétate d'α-tocophérol, huile essentielle de lavande, huile d'amande.

DC INDICATIONS

Extraction des bouchons de cérumen.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie auriculaire.
- Bouchons mous : en maintenant la tête penchée, instiller quelques gouttes (bain d'oreille), une dizaine de minutes avant le lavage de l'oreille.
- Bouchons durs : durant les 3 à 4 jours précédant l'extraction du bouchon de cérumen, procéder à un bain d'oreille, 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Enlever le bouchon à vis blanc surmonté d'une tétine, retirer le joint d'étanchéité et revisser le bouchon sur le flacon. Dévisser le bouchon orange et pratiquer l'instillation auriculaire. Afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille, tiédir le flacon dans le creux de la main avant utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Perforation tympanique d'origine infectieuse ou traumatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

S'assurer de l'intégrité tympanique avant toute administration.

En cas de destruction tympanique, l'administration intra-auriculaire risque de mettre en contact le produit avec les structures de l'oreille moyenne et d'être à l'origine d'effets indésirables à leur niveau.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence, même en l'absence de perforation tympanique, chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'est pas attendu d'impact de Cérulyse sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions locales de type allergie, irritation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas d'ingestion accidentelle du contenu du flacon, une intoxication par le xylène reste peu probable compte tenu de la quantité limitée de xylène ingérée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : céruménolytique (code ATC : S02DC ; S : organes des sens).

Le xylène est un solvant lipophile, il facilite l'élimination du bouchon de cérumen en le dissolvant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la 1re ouverture du flacon : Le produit doit être utilisé dans les 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930200490 (1957/96, RCP rév 23.01.17).

Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)

416, rue Samuel-Morse. CS 99535

34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

CERVAGÈME ®

géméprost

FORMES/PRÉSENTATIONS

Ovule : Sachet aluminium + déshydratant (silicagel), boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ovule*
Géméprost (DCI)	1 mg

Excipients : éthanol absolu, glycéride semi-synthétique (Witepsol S 52).

DC INDICATIONS

En gynécologie : Dans la préparation du col utérin aux explorations et interventions endo-utérines.

En obstétrique :
- au cours du premier trimestre de la grossesse, dans la préparation préopératoire du col utérin dans l'interruption volontaire de grossesse, les rétentions après interruption volontaire de grossesse et les fausses couches spontanées ;
- au cours du deuxième trimestre de la grossesse, dans l'expulsion du contenu utérin dans les ruptures de membrane, les grossesses arrêtées (mort in utero), les interruptions thérapeutiques de grossesse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
- En gynécologie et en obstétrique dans les indications du premier trimestre de la grossesse :
  1 ovule est mis en place dans le cul-de-sac vaginal postérieur trois heures avant l'intervention. En raison de la méconnaissance des effets potentiels du géméprost sur le développement du fœtus humain, il faut impérativement vérifier ou réaliser l'interruption effective de la grossesse dès lors qu'un ovule a été mis en place.
- En obstétrique dans les indications du second trimestre de la grossesse :
  1 ovule est mis en place dans le cul-de-sac vaginal postérieur, puis cette application est renouvelée toutes les 6 heures jusqu'à l'obtention de l'expulsion, avec un nombre maximal de 5 ovules. Si, au bout d'une période de 30 heures après l'administration du premier ovule, il n'existe pas de signe d'expulsion imminente, il faudra envisager l'utilisation d'une autre méthode pour l'obtention de l'expulsion.

Avant utilisation, les ovules doivent être gardés, dans leur emballage fermé, quelques minutes à température ambiante pour assurer leur réchauffement.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédent d'hypersensibilité aux prostaglandines.
- Insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle sévère.
- Antécédents vasculaires (en particulier coronariens).

Contre-indications obstétricales :
- Déclenchement de l'accouchement à terme avec enfants viables.
- Dans les indications du second trimestre de la grossesse, en cas de fragilité utérine liée à un utérus cicatriciel, un placenta prævia, une grande multiparité, une grossesse gémellaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des accidents cardiovasculaires graves potentiellement mortels (fibrillation ventriculaire, infarctus du myocarde et/ou spasmes coronariens et hypotension sévère), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris géméprost et analogues de prostaglandines injectables. Il est important de surveiller les paramètres cardiaques et vasculaires, bien que bradycardie et hypotension soient rares. En cas de chute pathologique de la fréquence cardiaque, utiliser les bêtamimétiques et, en cas d'hypotension (sans hypovolémie), l'adrénaline. Compenser l'hypovolémie dans les plus brefs délais.

Les facteurs de risques cardiovasculaires (âge, tabagisme chronique et/ou récent, hyperlipidémie, diabète, hérédité) seront pris en considération.

Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte chez les patientes de plus de 35 ans et chez les fumeuses,

notamment pour les interruptions de grossesse jusqu'à 12 semaines en raison de la possibilité d'alternative instrumentale comportant un faible niveau de risque.
Des cas de rupture utérine ont été rapportés avec gémeprost.
En conséquence :
- dans les indications des premier et deuxième trimestres de la grossesse, éviter l'utilisation de gémeprost en cas de fragilité utérine liée à un utérus cicatriciel, un placenta praevia, une grande multiparité ;
- en cas d'utilisation pour une interruption de grossesse (thérapeutique ou pour mort fœtale in utero), spécialement au cours du second trimestre ou en cas de 2e administration, il est nécessaire d'effectuer une surveillance étroite de la dilatation du col et des contractions utérines.

Ceci est particulièrement important en cas de : multiparité, utérus cicatriciel, sténose cervicale, saignements vaginaux d'origine inconnue, grossesse gémellaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'infection cervicovaginale, un traitement adapté devra être préalablement institué et le produit devra être utilisé avec prudence.
- Utiliser également le produit avec prudence en cas de glaucome ou pressions intra-oculaires élevées, asthme ou antécédents d'asthme.

Précautions d'emploi obstétricales :
En cas de grossesse môlaire, des pertes sanguines importantes ont parfois été observées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- L'ocytocine peut potentialiser l'action du gémeprost dans les modèles expérimentaux. Il est recommandé d'éviter l'injection d'ocytocine pendant la durée d'action du gémeprost jusqu'à l'expulsion ou l'obtention de la vacuité utérine.
- Ne pas utiliser simultanément d'antalgiques du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient diminuer l'action du gémeprost.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données animales ne permettent pas de conclure. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de gémeprost lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Comme avec tout ocytocique, des cas de rupture utérine sont rapportés et peuvent survenir en cas d'hypertonie utérine durable ou d'une douleur utérine anormale.
- Douleurs par contractions utérines cédant aux antispasmodiques et/ou antalgiques habituellement utilisés sur ce terrain.
- Pertes sanguines.
- Diarrhées, nausées, vomissements.
- Quelques symptômes vagaux, tels que bouffées de chaleur, frissons, céphalées et vertiges ont été rapportés.
- Hyperthermie dans quelques cas.
- Des cas de spasme coronarien ayant entraîné un infarctus du myocarde ont été rapportés.
- Autres effets rapportés : faiblesse musculaire, douleurs lombaires, dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun accident de surdosage par gémeprost n'a été notifié à ce jour.
La dose toxique de gémeprost n'a pas été établie chez la femme.
Cependant, le non-respect du délai de 6 heures entre deux administrations et/ou de la dose totale maximale de 5 mg en 30 heures est associé à la plupart des cas de ruptures utérines.
Par ailleurs, le surdosage observé avec d'autres analogues de prostaglandine E_1 s'associe à : une hyperthermie pouvant entraîner une rhabdomyolyse, un déséquilibre acido-basique, une tachycardie et des crampes abdominales.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ocytociques (code ATC : G02AD03).
Le gémeprost est un analogue synthétique de la prostaglandine E_1.
Chez l'animal :
Le gémeprost a une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin de la femelle gestante ou non.
Cette action est prolongée, d'intensification progressive, et elle est d'autant plus marquée que l'âge gestationnel est avancé.
Cette activité est sélective, et l'effet abortif du gémeprost est indépendant d'une action lutéolytique.
Le gémeprost entraîne une dilatation du col utérin.
Il est efficace par la voie vaginale.
Chez la femme enceinte : Le gémeprost entraîne, 2 à 4 heures après administration vaginale, des contractions utérines amples (50 à 100 mm Hg), régulières ou non.
Chez la femme enceinte au cours des 1er et 2e trimestres de la grossesse, et en dehors de la grossesse :
Il entraîne une dilatation et un ramollissement du col utérin.
Les contractions du corps et la dilatation du col de l'utérus sont, au cours de la grossesse, d'autant plus marquées que l'âge gestationnel est avancé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique humaine :
Après mise en place d'un ovule à 1 mg, le taux sanguin de gémeprost atteint 6 ng/ml en une heure, reste en plateau jusqu'à 2 heures, puis décroît rapidement.
Étudiée après injection intraveineuse de produit marqué, la métabolisation est importante, avec une hydrolyse rapide en dérivé acide stable, puis bêta et omégaoxydation, et réduction de la fonction cétonique. La radioactivité correspondant à 55 % de produit injecté est retrouvée dans les urines de 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au congélateur.
Les ovules doivent être utilisés dans les douze heures qui suivent la sortie du congélateur. Au-delà, ils doivent être jetés. Ils ne doivent pas être recongelés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932730469 (1984 rév 27.04.16).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CERVARIX

Voir :

VACCIN CERVARIX

CERVOXAN voie orale

vinburnine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

CETAVLEX ® AQUEUX 0,5 %

chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 0,5 % : Flacon de 125 ml, avec pompe.

COMPOSITION *p 100 g*

Solution de digluconate de chlorhexidine à 20 % exprimée en chlorhexidine (DCI) digluconate .... 500 mg
Excipients : décylglucoside (Oramix NS 150), glycérol, trolamine, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre des micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
POSOLOGIE :
2 applications cutanées par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
La solution est prête à l'emploi. Elle est à appliquer directement sur les plaies.
La durée de traitement ne doit pas dépasser 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles ou sur les muqueuses.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette spécialité ne peut pas être utilisée pour la désinfection du matériel microchirurgical ni pour l'antisepsie de la peau saine avant acte chirurgical (antisepsie du champ opératoire et antisepsie des zones de ponction, d'injection ou de transfusions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Usage externe exclusivement.
- Risque de sensibilisation à la chlorhexidine.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque de passage systémique ne peut être exclu. Ces effets systémiques pourraient être favorisés par la répétition des applications, par l'utilisation sur une grande surface cutanée, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Tout antiseptique est à utiliser avec précaution dans les conditions où un effet systémique peut être redouté, notamment chez le nourrisson, en cas de peau lésée, ou sur une grande surface (cf Mises en garde).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter, sauf avec les autres composants cationiques.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque d'allergie locale, se manifestant généralement par un eczéma de contact.
- Risque d'allergie générale pouvant aller (rarement) jusqu'au choc anaphylactique, notamment en cas d'utilisation sur :
  - la peau lésée,
  - les muqueuses,
  - les ulcérations des membres inférieurs, avec possibilité d'aggravation d'une lésion surinfectée lors d'utilisation prolongée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë *per os* de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable). Contacter un centre antipoison.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (code ATC : D08AC02 ; D : Dermatologie).
Antiseptique bactéricide à large spectre.
Groupe chimique : bisdiguanide.
Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce, en moins de 5 minutes, *in vitro,* une activité bactéricide sur les germes Gram + et, à un moindre degré, Gram −.
Activité fongicide sur *Candida albicans.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée de la chlorhexidine par la peau, à l'état physiologique, est négligeable, même chez le nouveau-né.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938159325 (2005, RCP rév 17.06.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CETAVLON ® crème

cétrimide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 80 g.

COMPOSITION *p 100 g de crème*

Cétrimide .... 0,500 g
Excipients : alcool, alcool cétostéarylique (mélange d'alcool cétylique [63 % minimum] et d'alcool stéarylique [33 % minimum]), paraffine liquide, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, huile essentielle de lavande, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants. Ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
L'application peut être renouvelée 1 à 2 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cette préparation ne doit pas être utilisée sur les muqueuses, notamment génitales (risque de balanite et de vaginite érosive).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, en particulier aux dérivés des ammoniums quaternaires et aux parabènes.
- Ce produit ne doit pas être mis en contact avec l'œil, le cerveau, les méninges, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique.
- Enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou non (en raison de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les effets systémiques sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.
  Respecter la posologie et les conseils d'utilisation, en particulier :
  - ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ;
  - ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé sauf avis contraire de votre médecin pendant la grossesse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme/inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de Cetavlon est déconseillée au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques et animales ne permettent pas de conclure.
ALLAITEMENT :
Compte tenu de l'absence de données sur le passage dans le lait, l'usage de Cetavlon est à éviter au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de lésions érosives pouvant évoluer vers l'ulcère et la nécrose sous pansement occlusif.
- Réactions allergiques locales possibles.
- L'utilisation sur la muqueuse rectale peut entraîner une atonie comparable à celle observée avec les curarisants.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsion chez le nourrisson et chez l'enfant ;
  - possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (D : dermatologie).
Ce produit contient du cétrimide, de la famille des ammoniums quaternaires. C'est un antiseptique bactériostatique non bactéricide, actif essentiellement sur les gram+ et inactif sur les pseudomonas.
Il est inhibé en présence de produits biologiques (pus, sang et exsudats).

DP INCOMPATIBILITÉS

Les ammoniums quaternaires sont incompatibles avec les savons et composés anioniques.
Les ammoniums quaternaires sont inactivés en présence de fibre de cellulose et de coton.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938120462 (1996, RCP rév 15.06.17).
Non remb Séc soc. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CÉTORNAN ® 10 g

ornithine oxoglurate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable et solution entérale : Sachets, boîte de 50.

COMPOSITION *p sachet*

Ornithine (DCI) exprimée en oxoglurate neutre de L(+)ornithine monohydraté .... 10 g

Excipients : aspartam (source de phénylalanine). *Arômes :* vanille, citron (contiennent de la maltodextrine [glucose]).

Apport azoté : 1,3 g/sachet.

DC INDICATIONS

Adjuvant de la nutrition (naturelle ou artificielle) chez des sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme.

NB : la dénutrition est définie par la perte de poids d'au moins 3 kg au cours des 6 derniers mois, associée soit à un indice de masse corporelle (poids corporel/taille^2) inférieur à 22, soit à une albuminémie inférieure à 36 g/l.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie entérale : 2 sachets de Cétornan 10 g par 24 h, mélangés aux apports nutritifs administrés par sonde avec ou sans assistance mécanique. Il est recommandé d'injecter le produit en bolus après dissolution dans 200 ml d'eau.

Voie orale : 2 sachets de Cétornan 10 g par 24 h. Chaque prise doit être dissoute dans un grand verre d'eau aromatisée ou non, ou diluée dans un yaourt ou une crème dessert à base de lait.

DC CONTRE-INDICATIONS

Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La survenue d'épisodes diarrhéiques peut s'observer au cours de toute hyperalimentation entérale.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Acide aminé (A : appareil digestif et métabolisme).

L'oxoglurate de L(+)ornithine est un sel d'acide aminé qui contient 2 molécules d'ornithine pour une molécule d'oxoglurate, soit 13,08 % d'azote. L'apport azoté est donc de 1,3 g pour un sachet de 10 g.

Le métabolisme de l'oxoglurate entraîne une production de glutamate, glutamine, arginine, proline et polyamines qui jouent un rôle dans le métabolisme protéique et les mécanismes de prolifération de la muqueuse intestinale. Chez l'homme, plusieurs études suggèrent que l'oxoglurate de L(+)ornithine freine l'élévation du catabolisme protéique musculaire, freine la chute des concentrations plasmatiques et musculaires de glutamine et permet une moindre diminution de la balance azotée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La prise orale de 10 g d'oxoglurate de L(+)ornithine par le sujet sain est suivie d'une augmentation de l'ornithinémie de l'ordre de 5 fois la valeur de base.

Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 h chez le sujet à jeun et en 1 h 30 chez le sujet nourri. Pour les doses comprises entre 2 et 10 g, l'augmentation de l'ornithinémie est proportionnelle à la dose. Les concentrations plasmatiques d'oxoglurate ne sont pas significativement augmentées.

Chez l'homme, le métabolisme de l'oxoglurate de L(+)ornithine n'est pas clairement élucidé. Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide glutamique, de l'arginine et de la proline est observée.

L'excrétion urinaire du produit inchangé est inférieure à 1 % de la dose administrée.

L'excrétion urinaire de citrulline, glutamate et arginine est augmentée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400955562160 (1986, RCP rév 18.02.11).

Non agréé Collect.

CHIESI SAS

17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes

Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CÉTORNAN ® 5 g

ornithine oxoglurate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable et solution entérale : Sachets, boîte de 10.

COMPOSITION *p sachet*

Ornithine (DCI) exprimée en oxoglurate neutre de L(+)ornithine monohydraté .... 5 g

Excipients : aspartam (source de phénylalanine). *Arômes :* vanille, citron (contiennent de la maltodextrine [glucose]).

Apport azoté : 0,65 g/sachet.

DC INDICATIONS

Adjuvant de la nutrition chez le sujet âgé dénutri.

NB : la dénutrition est définie par la perte de poids d'au moins 3 kg au cours des 6 derniers mois, associée soit à un indice de masse corporelle (poids corporel/taille^2) inférieur à 22, soit à une albuminémie inférieure à 36 g/l.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 sachets par jour à prendre dans un verre d'eau, avant le déjeuner et le dîner.

DC CONTRE-INDICATIONS

Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La survenue d'épisodes diarrhéiques peut s'observer au cours de toute hyperalimentation entérale.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Acide aminé (A : appareil digestif et métabolisme).

L'oxoglurate de L(+)ornithine est un sel d'acide aminé qui contient 2 molécules d'ornithine pour une molécule d'oxoglurate, soit 13,08 % d'azote. L'apport azoté est donc de 0,65 g pour un sachet de 5 g.

Le métabolisme de l'oxoglurate entraîne une production de glutamate, glutamine, arginine, proline et polyamines qui jouent un rôle dans le métabolisme protéique et les mécanismes de prolifération de la muqueuse intestinale. Chez l'homme, plusieurs études suggèrent que l'oxoglurate de L(+)ornithine freine l'élévation du catabolisme protéique musculaire, freine la chute des concentrations plasmatiques et musculaires de glutamine et permet une moindre diminution de la balance azotée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La prise orale de 10 g d'oxoglurate de L(+)ornithine par le sujet sain est suivie d'une augmentation de l'ornithinémie de l'ordre de 5 fois la valeur de base.

Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 heure chez le sujet à jeun et en 1 h 30 chez le sujet nourri. Pour les doses comprises entre 2 et 10 g, l'augmentation de l'ornithinémie est proportionnelle à la dose. Les concentrations plasmatiques d'oxoglurate ne sont pas significativement augmentées.

Chez l'homme, le métabolisme de l'oxoglurate de L(+)ornithine n'est pas clairement élucidé. Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide glutamique, de l'arginine et de la proline est observée.

L'excrétion urinaire du produit inchangé est inférieure à 1 % de la dose administrée.

L'excrétion urinaire de citrulline, glutamate et arginine est augmentée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933027827 (1986, RCP rév 19.07.10).

Prix : 18,26 € (10 sachets).

Non remb Séc soc.

CHIESI SAS

17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes

Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

CETROTIDE ®

cétrorélix

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisat blanc) *et solvant* (solution incolore limpide) *pour solution injectable (SC) à 0,25 mg/ml :* Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant + 1 aiguille (20 gauges) + 1 aiguille pour injection hypodermique (27 gauges) + 2 tampons imbibés d'alcool, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*

Cétrorélix acétate exprimé en cétrorélix ... 0,25 mg

Excipient : mannitol.

Solvant : *p seringue*

Eau pour préparations injectables .... 1 ml

Après reconstitution avec le solvant fourni, 1 ml de solution contient 0,25 mg de cétrorélix.

Le pH de la solution reconstituée se situe entre 4,0 et 6,0.

DC INDICATIONS

Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

Dans les études cliniques, Cetrotide a été associé à la gonadotrophine de femme ménopausée (hMG). Cependant, l'expérience plus réduite acquise avec l'hormone folliculostimulante (FSH) recombinante suggère une efficacité équivalente.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cetrotide ne sera prescrit que par un spécialiste de l'indication concernée.

POSOLOGIE :

La première injection de Cetrotide doit être réalisée sous la surveillance d'un médecin et dans des conditions où d'éventuelles réactions allergiques/pseudo-allergiques (y compris des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital) peuvent être prises en charge immédiatement. La patiente pourra pratiquer elle-même les injections suivantes, à condition qu'elle soit informée des signes et symptômes pouvant révéler une hypersensibilité, des conséquences d'une telle réaction et de la nécessité d'une intervention médicale immédiate.

Le contenu d'un flacon (0,25 mg de cétrorélix) sera administré une fois par jour, à intervalles de 24 heures, soit le matin, soit le soir. Après la première administration, il est recommandé que la patiente reste sous surveillance médicale pendant 30 minutes pour s'assurer qu'il n'y a pas de réaction allergique/pseudo-allergique à l'injection.

Population âgée :

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Cetrotide dans la population âgée.

Population pédiatrique :

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Cetrotide dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Cetrotide est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale inférieure.

Les réactions au site d'injection peuvent être réduites en choisissant des sites d'injection différents pour espacer les injections consécutives sur un même site et en injectant le produit lentement pour faciliter l'absorption progressive du produit.

Administration le matin :

Le traitement par Cetrotide doit commencer le 5^e ou le 6^e jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 96 à 120 heures après le début de la stimulation ovarienne) et doit se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines, y compris le jour de l'induction de l'ovulation.

Administration le soir :

Le traitement par Cetrotide doit commencer le 5^e jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 96 à 108 heures après le début de la stimulation ovarienne) et doit se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines jusqu'au soir précédant le jour de l'induction de l'ovulation.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Le cétrorélix ne doit pas être utilisé dans les situations indiquées ci-dessous :

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre analogue structural de la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), aux hormones peptidiques exogènes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Pendant la grossesse et l'allaitement.
- Patientes présentant une insuffisance rénale sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allergies :

Des cas de réactions allergiques/pseudo-allergiques, y compris des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital, ont été signalés lors de l'administration de la première dose (cf Effets indésirables).

Des précautions particulières seront prises chez les femmes présentant des signes et symptômes d'allergie active ou ayant un terrain allergique connu. Le traitement par Cetrotide n'est pas recommandé chez les femmes ayant des épisodes allergiques graves.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Cette éventualité doit être considérée comme un risque intrinsèque du processus de stimulation par les gonadotrophines.

Un SHO doit être traité de manière symptomatique, par exemple : repos, injection intraveineuse d'électrolytes/colloïdes, héparine.

Un traitement de soutien de la phase lutéale sera instauré en fonction des pratiques habituelles du centre.

Protocole de stimulation ovarienne répété :

A l'heure actuelle, l'expérience acquise sur le cétrorélix au cours de protocoles de stimulation ovarienne répétés est limitée. Par conséquent, l'utilisation du cétrorélix sur plusieurs cycles ne doit intervenir qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Anomalies congénitales :

La prévalence des anomalies congénitales après le recours aux techniques de reproduction assistée, avec ou sans antagonistes de la GnRH, peut être légèrement plus élevée qu'après une conception spontanée, bien que l'on ne sache pas clairement si cela est lié à des facteurs inhérents à l'infertilité ou aux procédures de reproduction assistée. D'après des données limitées issues d'études de suivi clinique menées chez 316 nouveau-nés dont la mère avait reçu le cétrorélix pour traiter l'infertilité, le cétrorélix n'augmente pas le risque d'anomalies congénitales chez la descendance.

Insuffisance hépatique :

Le cétrorélix n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose donc dans ce cas.

Insuffisance rénale :

Le cétrorélix n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose donc dans ce cas.

Le cétrorélix est contre-indiqué chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été formellement réalisée avec le cétrorélix. Les études *in vitro* ont montré qu'il est peu probable d'observer des interactions avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 ou subissant une conjugaison ou une glucuroconjugaison.

Cependant, l'éventualité d'interactions avec les gonadotrophines ou les médicaments histaminolibérateurs chez les individus sensibles ne peut être totalement exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Cetrotide n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les études réalisées chez l'animal ont montré que le cétrorélix exerce une influence dose-dépendante sur la fertilité, les performances de reproduction et la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque le médicament est administré pendant la phase sensible de la gestation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cetrotide n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réactions localisées au site d'injection telles qu'érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons, et sont généralement légères et transitoires. Dans les études cliniques, leur fréquence était de 9,4 % après injections multiples de Cetrotide 0,25 mg.

Le SHO d'intensité légère à modérée (OMS, grade I ou II) a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque du processus de stimulation. En revanche, les cas de SHO sévère restent peu fréquents.

Des cas peu fréquents de réactions d'hypersensibilité, y compris de réactions pseudo-allergiques/anaphylactiques, ont été rapportés.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence, comme suit :

Très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : réactions allergiques/pseudo-allergiques généralisées, y compris réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : maux de tête.

Affections gastro-intestinales :

- Peu fréquent : nausées.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquent : un SHO d'intensité légère à modérée (OMS, grade I ou II), risque intrinsèque du processus de stimulation, peut survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : SHO sévère (OMS, grade III).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : réactions au site d'injection (telles qu'érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut avoir pour conséquence une aug-

mentation de la durée d'action, mais il est peu probable qu'il soit accompagné d'effets toxiques aigus.
Dans le cadre d'études de toxicité aiguë réalisées chez le rongeur, des symptômes de toxicité non spécifiques ont été observés suite à l'administration intrapéritonéale de doses de cétrorélix plus de 200 fois supérieures à la dose pharmacologique efficace par voie sous-cutanée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste de la GnRH (code ATC : H01CC02).
Mécanisme d'action :
Le cétrorélix est un antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH). La LH-RH se lie aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires. Le cétrorélix entre en compétition avec la LH-RH endogène au niveau de ses récepteurs. Grâce à ce mode d'action, le cétrorélix contrôle la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH).
Le cétrorélix inhibe de façon dose-dépendante la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. La suppression se produit pratiquement immédiatement et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans effet stimulant initial.
Efficacité et sécurité cliniques :
Chez la femme, le cétrorélix retarde le pic de LH et par conséquent l'ovulation. Chez les femmes subissant un traitement de stimulation ovarienne, la durée d'action du cétrorélix est dose-dépendante. A la dose de 0,25 mg par injection, des injections répétées toutes les 24 heures maintiennent l'effet du cétrorélix.
Chez l'animal comme chez l'homme, les effets hormonaux antagonistes du cétrorélix sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue du cétrorélix est d'environ 85 %.
Distribution :
Le volume de distribution (V_d) est de 1,1 l x kg^{-1}.
Élimination :
La clairance plasmatique totale et la clairance rénale sont respectivement de 1,2 ml x min^{-1} x kg^{-1} et de 0,1 ml x min^{-1} x kg^{-1}.
Les demi-vies terminales moyennes après l'administration intraveineuse et sous-cutanée sont respectivement d'environ 12 heures et 30 heures, démontrant l'impact du processus de résorption au site d'injection.
Linéarité :
L'administration sous-cutanée de doses uniques (de 0,25 mg à 3 mg de cétrorélix) ainsi que des administrations journalières pendant 14 jours font apparaître une cinétique linéaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique réalisées chez le rat et le chien par voie sous-cutanée n'ont mis en évidence aucun organe cible. Aucun signe d'irritation locale ou d'intolérance en relation avec le médicament n'a été observé chez le chien suite à l'injection intraveineuse, intra-artérielle et paraveineuse de doses de cétrorélix nettement supérieures à celles qui sont prévues en clinique.
Le cétrorélix n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors des essais de mutation génique ou chromosomique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après préparation : la solution doit être immédiatement utilisée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cetrotide ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni. Agiter doucement par un mouvement circulaire. Ne pas agiter vigoureusement afin d'éviter la formation de bulles.
La solution reconstituée est sans particule et limpide. Ne pas l'utiliser si la solution contient des particules ou si elle n'est pas limpide.
Prélever le contenu du flacon en entier. Ceci garantit l'administration d'une dose d'au moins 0,23 mg de cétrorélix à la patiente.
La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.
AMM EU /1/99/100/001 ; CIP 3400935177902 (RCP rév 26.07.17).
Prix : 47,04 € (boîte unitaire).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

CHAMPIX ®
varénicline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,5 mg (de 4 mm x 8 mm, blanc, biconvexe, en forme de capsule ; gravé « Pfizer » sur une face et « CHX 0.5 » sur l'autre face) *et à 1 mg* (de 5 mm x 10 mm, bleu clair, biconvexe, en forme de capsule ; gravé « Pfizer » sur une face et « CHX 1.0 » sur l'autre face) :
Étui thermoscellé de 11 comprimés à 0,5 mg + 14 comprimés à 1 mg, sous plaquettes thermoformées.
Flacon de 56 comprimés à 0,5 mg, avec fermeture de sécurité enfant.
Étuis thermoscellés de 28 et de 56 comprimés à 1 mg, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Varénicline (DCI) tartrate,
exprimé en varénicline .... 0,5 mg
ou 1 mg
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol 400, triacétine ; laque aluminique de carmin d'indigo E 132 (cp à 1 mg).

DC INDICATIONS

Champix est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 1 mg de varénicline deux fois par jour après une semaine d'augmentation posologique comme suit :

Jours 1-3	0,5 mg une fois par jour
Jours 4-7	0,5 mg deux fois par jour
Jour 8-fin du traitement	1 mg deux fois par jour

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de Champix doit habituellement débuter 1 à 2 semaines avant cette date (cf Pharmacodynamie). Les patients doivent être traités par Champix durant 12 semaines.
Pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 semaines, une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines par Champix à 1 mg deux fois par jour peut être envisagée pour le maintien de l'abstinence (cf Pharmacodynamie).
Une approche progressive du sevrage tabagique par Champix doit être envisagée chez les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer brutalement ou qui ne le souhaitent pas. Les patients doivent diminuer leur consommation de tabac pendant les 12 premières semaines de traitement et arrêter à la fin de la période de traitement. Les patients doivent ensuite continuer à prendre Champix pendant 12 semaines supplémentaires pour atteindre une durée totale de traitement de 24 semaines (cf Pharmacodynamie).
Les patients motivés et qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer lors de leur précédent traitement par Champix ou qui ont rechuté après le traitement peuvent bénéficier d'une nouvelle tentative de sevrage avec Champix (cf Pharmacodynamie).
La dose pourra être réduite à 0,5 mg deux fois par jour de façon temporaire ou permanente chez les patients qui ne peuvent tolérer les effets indésirables de Champix. Dans le traitement du sevrage tabagique, le risque de reprise du tabagisme est élevé dans la période suivant immédiatement la fin du traitement. Pour les patients à haut risque de rechute, un arrêt progressif peut être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sujet âgé :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique). Comme le patient âgé a plus de risques de présenter une fonction rénale diminuée, les prescripteurs devront tenir compte de l'état de la fonction rénale du patient âgé.
Insuffisant rénal :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal léger (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ⩽ 80 ml/min) à modéré (clairance de la créatinine estimée ⩾ 30 ml/min et ⩽ 50 ml/min).
Chez les insuffisants rénaux modérés avec des antécédents d'effets indésirables non tolérés ou présentant des effets indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg une fois par jour.
Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), la dose recommandée de Champix est de 1 mg une fois par jour. L'administration doit débuter par 0,5 mg une fois par jour durant les 3 premiers jours, puis être augmentée à 1 mg une fois par jour. En raison de l'expérience clinique limitée de Champix chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement n'est pas recommandé chez cette population de patients (cf Pharmacocinétique).
Insuffisant hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Champix chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Champix est à utiliser par voie orale et les comprimés de Champix doivent être avalés entiers avec de l'eau. Champix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effet du sevrage tabagique :
Les modifications physiologiques résultant du sevrage tabagique, avec ou sans traitement par Champix, peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de certains médicaments ; un ajustement posologique de ces médicaments pourrait être nécessaire (exemples : théophylline, warfarine et insuline). Comme le tabagisme a un effet inducteur sur le CYP1A2, le sevrage tabagique peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques des substrats du CYP1A2.
Symptômes neuropsychiatriques :
Des modifications du comportement ou pensée anormale, de l'anxiété, une psychose, des sautes d'humeur, un comportement agressif, une dépression, des idées et comportements suicidaires et des tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec Champix depuis sa commercialisation.
Une vaste étude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée contre placebo a été menée pour comparer le risque de survenue d'événements neuropsychiatriques graves chez les patients présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique traités pour le sevrage tabagique par varénicline, bupropion, produit de substitution nicotinique en patch (PSN) ou placebo. Le critère primaire d'évaluation de la sécurité était la combinaison d'événements indésirables neuropsychiatriques ayant été signalés depuis la commercialisation de ces produits.
L'utilisation de varénicline chez les patients présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique n'a pas été associée à une augmentation du risque d'événements indésirables neuropsychiatriques graves inclus dans le critère primaire d'évaluation composite par rapport au placebo (voir rubrique Pharmacodynamie - Étude chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique).
Une humeur dépressive, rarement associée à des idées suicidaires et des tentatives de suicide, peut être un symptôme de manque de nicotine.
Les cliniciens doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes neuropsychiatriques graves chez les patients essayant d'arrêter de fumer avec ou sans traitement. Si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent pendant le traitement par varénicline, les patients doivent arrêter de prendre la varénicline immédiatement et consulter un professionnel de santé pour procéder à une ré-évaluation du traitement.
Antécédents de maladie psychiatrique :
Le sevrage tabagique, avec ou sans pharmacothérapie, a été associé à une exacerbation des maladies psychiatriques sous-jacentes (par ex. dépression).
Les études conduites sur le sevrage tabagique avec Champix ont fourni des données chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique (cf Pharmacodynamie).
Lors d'un essai clinique sur le sevrage tabagique, les événements indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique que chez les patients ne présentant pas d'antécédents de maladie psychiatrique, indépendamment du type de traitement reçu (cf Pharmacodynamie).
La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique et les patients doivent être informés en conséquence.
Crises convulsives :
Dans les essais cliniques et depuis sa commercialisation, des cas de crises convulsives ont été rapportés chez des patients traités par Champix présentant ou non des antécédents de crises convulsives. Champix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de crises convulsives ou d'autres affections qui abaissent potentiellement le seuil épileptogène.
Arrêt du traitement :
A la fin du traitement, l'arrêt de Champix a été associé à une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression, et/ou de l'insomnie pour tout au plus 3 % des patients. Le prescripteur doit informer le patient en conséquence et discuter ou envisager la nécessité d'un arrêt progressif.
Événements cardiovasculaires :
Les patients qui prennent Champix doivent être informés de rapporter à leur médecin l'apparition de nouveaux symptômes cardiovasculaires ou l'aggravation de symptômes cardiovasculaires préexistants et de contacter immédiatement un service médical d'urgence s'ils présentent les signes et symptômes d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (cf Pharmacodynamie).
Réactions d'hypersensibilité :
Depuis la commercialisation, des cas de réaction d'hypersensibilité, dont des œdèmes de Quincke, ont été rapportés chez les patients traités par varénicline. Les signes cliniques ont inclus des œdèmes de la face/gonflements du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou (gorge et larynx) et des extrémités. De rares cas d'œdèmes de Quincke mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une intervention médicale urgente en raison d'une détresse respiratoire ont été rapportés. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter le traitement par varénicline et contacter un professionnel de santé immédiatement.
Réactions cutanées :
Depuis la commercialisation, ont été aussi rapportés, chez des patients traités par varénicline, des cas de réactions cutanées rares mais sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe. Comme ces réactions cutanées peuvent mettre en jeu le pronostic vital, les patients doivent interrompre leur traitement aux premiers signes d'éruption ou de réaction cutanée et contacter un professionnel de santé immédiatement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
D'après les caractéristiques de la varénicline et l'expérience clinique disponible à ce jour, Champix n'a pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique de Champix ou des médicaments cités ci-dessous administrés de façon concomitante n'est nécessaire.
Les études *in vitro* ont montré qu'il est peu probable que la varénicline altère les paramètres pharmacocinétiques des composés qui sont essentiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P_{450}.
De plus, puisque le métabolisme contribue à moins de 10 % de la clairance de la varénicline, il est peu probable que les principes actifs connus pour avoir un effet sur le cytochrome P_{450} modifient les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, un ajustement posologique de Champix n'est en principe pas requis.
Les études *in vitro* montrent que la varénicline n'inhibe pas les protéines de transport rénal humaines aux concentrations thérapeutiques. Par conséquent, il est peu probable que les principes actifs qui sont éliminés par sécrétion rénale (par exemple metformine, voir ci-dessous) soient affectés par la varénicline.
Metformine :
La varénicline n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques de la metformine. La metformine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline.
Cimétidine :
L'administration concomitante de cimétidine et de varénicline a augmenté l'exposition systémique à la varénicline de 29 % en raison d'une réduction de la clairance rénale de la varénicline. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'administration concomitante de cimétidine chez les sujets avec une fonction rénale normale ou chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, l'utilisation concomitante de cimétidine et de varénicline doit être évitée.
Digoxine :
La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine.
Warfarine :
La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine. Le temps de prothrombine (INR) n'a pas été affecté par la varénicline. Le sevrage tabagique en lui-même peut entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Alcool :
Les données cliniques sur une interaction potentielle entre l'alcool et la varénicline sont limitées. Depuis sa commercialisation, des cas d'augmentation des effets enivrants de l'alcool ont été rapportés chez des patients traités par la varénicline. La relation de cause à effet entre ces événements et l'utilisation de la varénicline n'a pas été établie.
Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique :
Bupropion :
La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du bupropion.
Produits de substitution nicotinique (PSN) :
Lorsque la varénicline et un PSN transdermique ont été administrés de façon concomitante à des fumeurs pendant 12 jours, une diminution statistiquement significative de la pression artérielle systolique moyenne (2,6 mm Hg en moyenne), mesurée le dernier jour de l'étude, a été observée. Dans cette étude, l'incidence des nausées, des céphalées, des vomissements, des sensations vertigineuses, de la dyspepsie et de la fatigue

a été plus élevée avec l'association qu'avec le PSN administré seul.

La tolérance et l'efficacité de Champix associé à d'autres traitements du sevrage tabagique n'ont pas été étudiées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données limitées chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, ou de toxicité fœtale ou néonatale de la varénicline (cf Pharmacodynamie).

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la varénicline pendant la grossesse (cf Pharmacodynamie).

ALLAITEMENT :

Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal suggèrent que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. La décision soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par Champix, tiendra compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Champix pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet de la varénicline sur la fécondité.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de fécondité chez des rats mâles et femelles n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Champix peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Champix peut entraîner des sensations vertigineuses et une somnolence et, par conséquent, peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ou de ne pas s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses, tant qu'ils ne savent pas si ce médicament modifie leur aptitude à pratiquer ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes. Par exemple, humeur dysphorique ou dépressive ; insomnie, irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; difficultés de concentration ; agitation ; diminution de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ont été rapportés chez des patients essayant d'arrêter de fumer. Aucune action n'a été tentée que ce soit dans le plan ou dans l'analyse des études de Champix pour différencier les effets indésirables associés au traitement par le médicament de l'étude et les effets pouvant être associés au sevrage en nicotine. Les effets indésirables médicamenteux proviennent de l'évaluation de données issues d'études de phase 2 et 3, menées avant la commercialisation et actualisées d'après des données regroupées issues de 18 études contrôlées par placebo, menées avant et après la commercialisation et comprenant environ 5000 patients traités par la varénicline.

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période de titration initiale, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la nausée (28,6 %). Dans la majorité des cas, la nausée apparaissait au début de la phase de traitement, était légère à modérée en intensité et a rarement entraîné l'arrêt du traitement.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; et rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables médicamenteux
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Fréquent	Bronchite, sinusite
Peu fréquent	Infection fongique, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Diminution du nombre de plaquettes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Hyperglycémie
Rare	Diabète sucré, polydipsie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	Idées suicidaires, agression, panique, pensées anormales, agitation, sautes d'humeur, dépression*, anxiété*, hallucinations*, augmentation de la libido, diminution de la libido
Rare	Psychose, somnambulisme, comportement anormal, dysphorie, bradypsychie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie
Peu fréquent	Crise convulsive, tremblements, léthargie, hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, hypertonie, dysarthrie, anomalie de la coordination, hypogueusie, trouble du sommeil lié au rythme circadien
Affections oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite, douleur oculaire
Rare	Scotome, coloration anormale de la sclère, mydriase, photophobie, myopie, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque
Rare	Fibrillation auriculaire, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Inflammation respiratoire haute, congestion des voies respiratoires, dysphonie, rhinite allergique, irritation de la gorge, congestion des sinus, syndrome de toux des voies aériennes supérieures, rhinorrhée
Rare	Douleur laryngée, ronflement
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale
Peu fréquent	Émission de selles sanglantes, gastrite, modification du transit intestinal, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale
Rare	Hématémèse, fèces anormales, langue chargée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit
Peu fréquent	Érythème, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Rare	Réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe, œdème de Quincke
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie
Peu fréquent	Spasmes musculaires, douleur musculosquelettique du thorax
Rare	Raideur articulaire, syndrome de Tietze
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie, nycturie
Rare	Glycosurie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Ménorragie
Rare	Leucorrhée, dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur thoracique, fatigue
Peu fréquent	Gêne thoracique, syndrome grippal, pyrexie, asthénie, malaise
Rare	Sensation de froid, kyste
Investigations	
Fréquent	Perturbation du bilan hépatique
Rare	Analyse du liquide séminal anormale, augmentation de la protéine C réactive, diminution de la calcémie

* Les fréquences sont estimées sur la base d'une étude observationnelle de cohorte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques menés avant la commercialisation.

En cas de surdosage, les mesures standards de prise en charge doivent être instituées en fonction des besoins. La varénicline a été éliminée par dialyse chez des patients en insuffisance rénale terminale (cf Pharmacocinétique) ; toutefois, il n'existe aucune expérience de dialyse après un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux ; médicaments utilisés dans les troubles addictifs ; médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA03).

Mécanisme d'action :

La varénicline se lie avec une grande affinité et sélectivité aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha4\beta2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les études électrophysiologiques *in vitro* et neurochimiques *in vivo* ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha4\beta2$ et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain $\alpha4\beta2$ nAChR pour lequel la varénicline a une plus grande affinité. Par conséquent, la varénicline peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs $\alpha4\beta2$ et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La varénicline est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs $\alpha4\beta2$ (Ki = 0,15 nM) qu'aux autres récepteurs nicotiniques courants ($\alpha3\beta4$: Ki = 84 nM ; $\alpha7$: Ki = 620 nM ; $\alpha1\beta\gamma\delta$: Ki = 3400 nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiniques (Ki > 1 µM, excepté pour les récepteurs 5-HT3 : Ki = 350 nM).

Effets pharmacodynamiques :

L'efficacité de Champix dans le sevrage tabagique est le résultat d'une activité agoniste partielle de la varénicline au niveau du récepteur nicotinique $\alpha4\beta2$ où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs $\alpha4\beta2$ (activité antagoniste).

Efficacité et sécurité cliniques :

Les traitements du sevrage tabagique ont plus de probabilités de succès chez les patients motivés pour arrêter de fumer et qui bénéficient de conseils additionnels et d'un soutien.

L'efficacité de Champix dans le sevrage tabagique a été démontrée dans 3 essais cliniques impliquant des fumeurs chroniques (⩾ 10 cigarettes par jour). 2619 patients ont reçu Champix à la dose de 1 mg deux fois par jour (avec une phase d'augmentation posologique durant la première semaine), 669 patients ont reçu du bupropion à la dose de 150 mg deux fois par jour (également avec une phase d'augmentation posologique) et 684 patients ont reçu un placebo.

Études cliniques comparatives :

Deux essais cliniques identiques, en double aveugle, ont comparé de manière prospective l'efficacité de Champix (1 mg deux fois par jour), du bupropion à libération prolongée (150 mg deux fois par jour) et d'un placebo dans le sevrage tabagique. Dans ces études d'une durée de 52 semaines, les patients ont reçu un traitement pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase sans traitement de 40 semaines.

Le critère principal d'évaluation des deux études était le taux d'arrêt continu sur 4 semaines (TAC-4S), de la semaine 9 jusqu'à la semaine 12, confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO). L'analyse du critère principal d'évaluation a démontré la supériorité statistique de Champix au bupropion et au placebo.

Après la phase sans traitement de 40 semaines, le principal critère secondaire d'évaluation pour les deux études était le taux d'abstinence continue (AC) à la semaine 52. Le taux d'AC a été défini comme la proportion de l'ensemble des sujets traités qui n'a pas fumé (pas même une bouffée de cigarette) entre la semaine 9 et la semaine 52, et qui n'a pas eu une mesure du CO expiré ⩾ 10 ppm. Le TAC-4S (semaines 9 à 12) et le taux d'AC (semaines 9 à 52) observés dans les études 1 et 2 sont présentés dans le tableau suivant :

	Étude 1 (n = 1022)		Étude 2 (n = 1023)	
	TAC-4S	AC sem 9 à 52	TAC-4S	AC sem 9 à 52
Champix	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds *ratio* Champix vs placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds *ratio* Champix vs bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme :

Dans les études 1 et 2 pendant la phase de traitement, le besoin impérieux de fumer et le manque ont été significativement réduits chez les patients randomisés sous Champix par rapport au placebo. Champix a également réduit de manière significative les effets de renforcement du tabagisme qui peuvent perpétuer le comportement tabagique chez les patients qui fument au cours du traitement par rapport au placebo. Les effets de la varénicline sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme n'ont pas été mesurés durant la phase de suivi sans traitement à long terme.

Étude sur le maintien de l'abstinence :

La troisième étude a évalué le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par Champix sur le maintien de l'abstinence. Les patients de cette étude (n = 1927) ont reçu Champix à la dose de 1 mg deux fois par jour en ouvert pendant 12 semaines. Les patients qui avaient arrêté de fumer à la semaine 12 ont ensuite été randomisés pour recevoir soit Champix (1 mg deux fois par jour), soit un placebo pendant 12 semaines supplémentaires pour une durée totale de l'étude de 52 semaines.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le taux d'abstinence continue confirmé par la mesure du CO de la semaine 13 à la semaine 24 dans la phase de traitement en double aveugle. Le principal critère secondaire d'évaluation était le taux d'abstinence continue (AC) de la semaine 13 à la semaine 52.

Cette étude a démontré le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par Champix à la dose de 1 mg deux fois par jour pour le maintien du sevrage tabagique par rapport au placebo. La supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le taux d'AC s'est maintenue jusqu'à la semaine 52. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Taux d'abstinence continue chez les patients traités par Champix *versus* placebo

	Champix (n = 602)	Placebo (n = 604)	Différence (IC 95 %)	Odds *ratio* (IC 95 %)
AC* sem 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %-26,2 %)	2,47 (1,95-3,15)
AC* sem 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %-12,5 %)	1,35 (1,07-1,70)

* AC : taux d'abstinence continue.

L'expérience clinique actuellement limitée de Champix dans la population noire ne permet pas de déterminer l'efficacité clinique dans cette population.

Date d'arrêt flexible entre les semaines 1 et 5 :

L'efficacité et la sécurité de la varénicline ont été évaluées chez des fumeurs qui avaient une date d'arrêt flexible située entre les semaines 1 et 5 de traitement. Dans cette étude de 24 semaines, les patients ont reçu 12 semaines de traitement suivies de 12 semaines sans traitement. Les TAC sur 4 semaines (semaines 9-12) observés pour la varénicline et le placebo étaient respectivement de 53,9 % et 19,4 % (différence = 34,5 %, 95 % IC : 27,0 % - 42,0 %) et les taux d'AC des semaines 9 à 24 étaient de 35,2 % (varénicline) contre 12,7 % (placebo) (différence = 22,5 %, 95 % IC : 15,8 % - 29,1 %). Les patients qui ne désirent pas ou qui ne sont pas en mesure de fixer une date d'arrêt cible au cours des semaines 1 et 2 pourront commencer le traitement et choisir ensuite leur propre date d'arrêt dans les 5 semaines après le début du traitement.

Étude sur des sujets traités à nouveau par Champix :

Champix a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez 494 patients ayant déjà tenté d'arrêter de fumer avec Champix et n'ayant pas réussi ou ayant rechuté après le traitement. Les sujets qui ont présenté un effet indésirable préoccupant pendant le traitement précédent ont été exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe traité par Champix 1 mg deux fois par jour (N = 249) ou un groupe placebo (N = 245) pendant 12 semaines de traitement et ont été suivis jusqu'à 40 semaines après le traitement. Les patients inclus dans cette étude avaient déjà pris Champix lors d'une précédente tentative de sevrage (pendant une durée de traitement totale de deux semaines minimum), au moins trois mois avant l'inclusion dans l'étude, et avaient recommencé à fumer depuis au moins quatre semaines.

Les patients traités par Champix présentaient un taux d'abstinence confirmé par la mesure du CO pendant les semaines 9 à 12 et pendant les semaines 9 à 52 supérieur à celui des patients du groupe placebo. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Taux d'abstinence continue chez les patients traités par Champix *versus* placebo

	Champix (n = 249)	Placebo (n = 245)	Odds *ratio* (IC 95%), valeur p
AC* sem 9-12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34-11,55) p < 0,0001
AC* sem 9-52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97-20,41) p < 0,0001

* AC : taux d'abstinence continue.

Approche progressive du sevrage tabagique :
Champix a été évalué dans une étude de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez 1510 sujets qui ne pouvaient pas ou ne voulaient pas arrêter de fumer dans les 4 semaines, mais qui souhaitaient diminuer progressivement leur consommation de tabac pendant une période de 12 semaines précédant l'arrêt. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit 1 mg de Champix 2 fois par jour (n = 760), soit un placebo (n = 750) pendant 24 semaines, et ont été suivis après le traitement jusqu'à la semaine 52. Il a été demandé aux sujets de diminuer le nombre de cigarettes d'au moins 50 % d'ici la fin des 4 premières semaines de traitement et de le diminuer encore de 50 % entre la semaine 4 et la semaine 8 pour atteindre une abstinence totale après 12 semaines. Après la phase initiale de diminution de 12 semaines, les sujets ont continué le traitement pendant 12 semaines supplémentaires. Les sujets traités par Champix présentaient un taux d'abstinence continue significativement plus élevé que les sujets recevant le placebo ; les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :
Taux d'abstinence continue chez les patients traités par Champix *versus* placebo

	Champix (n = 760)	Placebo (n = 750)	Odds *ratio* (IC 95 %), valeur p
AC* sem 15-24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09-12,53) p < 0,0001
AC* sem 21-52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94-5,50) p < 0,0001

* AC : taux d'abstinence continue.
Dans cette étude, le profil de sécurité de Champix correspondait à celui des études menées avant la commercialisation.

Sujets présentant une pathologie cardiovasculaire :
Champix a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des sujets ayant une maladie cardiovasculaire stable (autre que l'hypertension ou en plus d'une hypertension) qui avait été diagnostiquée depuis plus de 2 mois. Les sujets ont été randomisés pour recevoir Champix 1 mg deux fois par jour (n = 353) ou le placebo (n = 350) pendant 12 semaines et ont ensuite été suivis pendant 40 semaines après le traitement. Le taux d'arrêt continu sur 4 semaines pour la varénicline et le placebo étaient respectivement de 47,3 % et 14,3 %, et l'abstinence continue de la semaine 9 jusqu'à la semaine 52 était de 19,8 % (varénicline) contre 7,4 % (placebo).
Les cas de décès et les événements cardiovasculaires graves ont été évalués en aveugle par un comité. Les événements évalués suivants ont été rapportés avec une fréquence ⩾ 1 % dans chaque groupe de traitement pendant le traitement (ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement) : infarctus du myocarde non fatal (1,1 % contre 0,3 % pour Champix et le placebo, respectivement) et hospitalisation pour angine de poitrine (0,6 % contre 1,1 %). Pendant la période de suivi après le traitement jusqu'à la semaine 52, les événements évalués ont inclus un besoin de revascularisation coronarienne (2,0 % contre 0,6 %), une hospitalisation pour angine de poitrine (1,7 % contre 1,1 %) et une maladie vasculaire périphérique (MVP) nouvellement diagnostiquée ou une admission pour une intervention dans le cadre d'une MVP (1,4 % contre 0,6 %). Certains des patients nécessitant une revascularisation coronarienne ont subi l'intervention dans le cadre de la prise en charge d'un infarctus du myocarde non fatal et d'une hospitalisation pour angine de poitrine. Le décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 0,3 % des patients dans le bras Champix et chez 0,6 % des patients dans le bras placebo pour la durée de l'étude de 52 semaines.
Une méta-analyse regroupant 15 essais cliniques ayant une durée de traitement supérieure ou égale à 12 semaines et comprenant 7002 patients (4190 Champix, 2812 placebo) a été menée dans le but d'évaluer de façon systématique la tolérance cardiovasculaire de Champix. L'étude décrite ci-dessus, portant sur des patients ayant une maladie cardiovasculaire stable, a été incluse à la méta-analyse.
L'analyse principale portant sur la sécurité cardiovasculaire incluait la survenue et le moment où apparaissait le critère d'évaluation combiné suivant : les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE : Major Adverse Cardiovascular Events), comprenant, par définition, le décès d'origine cardiovasculaire, l'IM non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal. Ces événements, inclus dans le critère d'évaluation, ont été évalués en aveugle par un comité indépendant. Globalement, un petit nombre de MACE est survenu au cours du traitement dans les essais regroupés dans la méta-analyse (Champix : 7 [0,17 %] ; placebo : 2 [0,07 %]). De plus, un petit nombre de MACE est survenu dans les 30 jours suivant le traitement (Champix : 13 [0,31 %] ; placebo : 6 [0,21 %]).
La méta-analyse a montré que l'exposition à Champix donnait lieu à un rapport des risques de MACE de 2,83 (intervalle de confiance 95 % : 0,76 à 10,55 ; p = 0,12) pour les patients en cours de traitement et de 1,95 (intervalle de confiance 95 % : 0,79 à 4,82 ; p = 0,15) pour les patients dans les 30 jours suivant le traitement. Ces chiffres correspondent à une augmentation estimée de 6,5 événements MACE et de 6,3 événements MACE par 1000 patients-années selon l'exposition. Le rapport de risques de MACE était supérieur chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire en plus de leur tabagisme par rapport aux patients ne présentant pas de facteurs de risque cardiovasculaire autres que leur tabagisme. En comparant les bras Champix et les bras placebo de la méta-analyse, on a observé une similarité des taux de mortalité toutes causes confondues (Champix : 6 [0,14 %] ; placebo : 7 [0,25 %]) et de décès d'origine cardiovasculaire (Champix : 2 [0,05 %] ; placebo : 2 [0,07 %]).

Étude d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique :
La sécurité cardiovasculaire (CV) de Champix a été évaluée au cours de l'étude chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique (étude parent ; cf Pharmacodynamie – Sécurité neuropsychiatrique) et au cours de son étude de suivi sans traitement. L'étude de suivi, qui a évalué la sécurité cardiovasculaire, a inclus 4595 des 6293 sujets ayant terminé l'étude parent (N = 8058) et les a suivis jusqu'à la semaine 52. Parmi tous les sujets traités dans l'étude parent, 1749 (21,7 %) ont présenté un risque CV moyen et 644 (8,0 %) ont présenté un risque CV élevé, tel que défini par le score de Framingham.
Le critère d'évaluation CV principal était le temps jusqu'aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), comprenant, par définition, le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal au cours du traitement. Les décès et les événements cardiovasculaires ont été évalués en aveugle par un comité indépendant.
Le tableau suivant montre l'incidence des MACE et les rapports de risques *versus* placebo pour tous les groupes de traitement pendant le traitement, et de façon cumulée pour le traitement plus 30 jours et jusqu'à la fin de l'étude.

	Champix N = 2016	Bupropion N = 2006	PSN N = 2022	Placebo N = 2014
Pendant le traitement				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Rapport de risques (IC à 95 %) versus placebo	0,29 (0,05 ; 1,68)	0,50 (0,10 ; 2,50)	0,29 (0,05 ; 1,70)	
Pendant le traitement plus 30 jours				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Rapport de risques (IC à 95 %) versus placebo	0,29 (0,05 ; 1,70)	0,51 (0,10 ; 2,51)	0,50 (0,10 ; 2,48)	
Jusqu'à la fin de l'étude				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Rapport de risques (IC à 95 %) versus placebo	0,39 (0,12 ; 1,27)	1,09 (0,42 ; 2,83)	0,75 (0,26 ; 2,13)	

L'utilisation de Champix, de bupropion, et d'un PSN n'a pas été associée à une augmentation du risque d'effets indésirables CV chez les fumeurs traités jusqu'à 12 semaines et suivis jusqu'à 1 an par rapport au placebo, bien que cette association ne puisse pas être entièrement exclue en raison d'un nombre d'événements relativement faible dans l'ensemble.

Sujets atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée :
L'efficacité et la sécurité de Champix (1 mg deux fois par jour) dans le sevrage tabagique chez les sujets atteints de BPCO légère à modérée ont été démontrées dans une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo. Dans cette étude de 52 semaines, les patients ont reçu le traitement pendant 12 semaines, prolongées d'une phase de suivi de 40 semaines sans traitement. Le critère principal d'évaluation de l'étude était le taux d'arrêt continu sur 4 semaines (TAC-4S), de la semaine 9 jusqu'à la semaine 12, confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO) et un critère secondaire clé d'évaluation était l'abstinence continue (AC) de la semaine 9 jusqu'à la semaine 52. Le profil de sécurité de la varénicline a été comparable à celui observé dans les études cliniques menées dans la population générale, y compris la sécurité pulmonaire. Les résultats du TAC-4S (semaines 9 à 12) et le taux d'AC (semaines 9 à 52) sont indiqués dans le tableau suivant :

	TAC-4S	AC S 9-52
Champix (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds *ratio* (Champix vs placebo)	8,4 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

Étude conduite chez des sujets présentant des antécédents de trouble dépressif majeur :
L'efficacité de la varénicline a été confirmée dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo conduite chez 525 sujets présentant des antécédents de dépression majeure au cours des deux dernières années ou sous traitement actuel stable. Les taux de sevrage dans cette population étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale. Le taux d'abstinence continue entre les semaines 9-12 était de 35,9 % dans le groupe de traitement varénicline *versus* 15,6 % dans le groupe placebo (OR 3,35 [95% CI 2,16-5,21]) et entre les semaines 9-52 était de 20,3 % *versus* 10,4 % respectivement (OR 2,36 [95% CI 1,40-3,98]).
Les événements indésirables les plus fréquents (⩾ 10 %) chez les sujets prenant la varénicline étaient les nausées (27,0 % contre 10,4 % sous placebo), les maux de tête (16,8 % contre 11,2 %), les rêves anormaux (11,3 % contre 8,2 %), l'insomnie (10,9 % contre 4,8 %) et l'irritabilité (10,9 % contre 8,2 %). Les échelles psychiatriques ne montraient aucune différence entre les groupes varénicline et placebo et aucune aggravation globale de la dépression, ou d'autres symptômes psychiatriques, pendant l'étude dans les deux groupes de traitement.

Étude chez des patients présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizoaffectif stable :
La sécurité d'emploi et la tolérance de la varénicline ont été évaluées lors d'une étude en double aveugle conduite chez 128 fumeurs présentant une schizophrénie stable ou un trouble schizoaffectif stable, sous traitement antipsychotique, randomisés selon un rapport de 2/1 vers la varénicline (1 mg deux fois par jour) ou le placebo pendant 12 semaines, puis un suivi sans traitement de 12 semaines. Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients recevant la varénicline étaient des nausées (23,8 % vs 14,0 % avec le placebo), des maux de tête (10,7 % vs 18,6 % avec le placebo) et des vomissements (10,7 % vs 9,3 % avec le placebo). Parmi les événements indésirables neuropsychiatriques rapportés, l'insomnie était le seul événement dont la fréquence dans l'un ou l'autre groupe de traitement était ⩾ 5 %, mais plus élevée dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (9,5 % vs 4,7 %).
Dans l'ensemble, quel que soit le groupe de traitement, il n'y a pas eu d'aggravation de la schizophrénie selon les mesures des échelles psychiatriques et il n'y a pas eu de changement global des signes extrapyramidaux. Comparativement au groupe placebo, une plus grande proportion de sujets du groupe varénicline a signalé des idées ou un comportement suicidaires avant le recrutement (antécédents globaux) et après la fin de la période de traitement actif (du Jour 33 au Jour 85 après la dernière dose de traitement). Au cours de la période de traitement actif, l'incidence des événements à tendance suicidaire était similaire entre le groupe traité par varénicline et le groupe recevant le placebo (11 % vs 9,3 % respectivement). Le pourcentage de patients présentant des événements à tendance suicidaire lors de la phase de traitement actif, comparativement à la phase post-traitement, était inchangé dans le groupe varénicline ; dans le groupe placebo, ce pourcentage était plus faible lors de la phase post-traitement. Il n'y a eu aucun suicide avéré ; cependant, une tentative de suicide a été commise dans le groupe varénicline par un patient dont les antécédents globaux comportaient plusieurs tentatives similaires. Les données limitées issues de cette unique étude sur l'arrêt du tabac ne sont pas suffisantes pour permettre de conclure définitivement sur la sécurité d'emploi de la varénicline chez les patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif.

Étude de la sécurité neuropsychiatrique chez des sujets présentant ou non des antécédents de maladie psychiatrique :
La varénicline a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée contre placebo incluant des sujets présentant des antécédents de maladie psychiatrique (cohorte psychiatrique, N = 4074) et des sujets ne présentant pas d'antécédents de maladie psychiatrique (cohorte non psychiatrique, N = 3984). Des sujets âgés de 18 à 75 ans, fumant 10 cigarettes ou plus par jour ont été randomisés 1:1:1:1 pour recevoir 1 mg de varénicline 2 fois par jour, 150 mg de bupropion LP 2 fois par jour, un produit de substitution nicotinique en patch (PSN) dosé à 21 mg/jour avec diminution progressive de la dose ou un placebo pour une période de traitement de 12 semaines, suivies de 12 semaines de suivi post-traitement.
Le critère primaire d'évaluation de la sécurité était la survenue des événements indésirables neuropsychiatriques (NPS) combinés suivants : épisodes sévères d'anxiété, de dépression, de sensation anormale ou d'hostilité et/ou épisodes sévères ou modérés d'agitation, d'agressivité, de délire, d'hallucinations, d'intention d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, idées ou comportements suicidaires ou suicide.
Le tableau suivant montre les taux d'événements indésirables NPS combinés inclus dans le critère primaire d'évaluation par groupe de traitement et la différence des risques (DR) (IC 95 %) vs placebo dans la *cohorte non psychiatrique*.
De plus, le tableau montre les événements indésirables NPS combinés du critère d'intensité sévère.

	Cohorte non psychiatrique N = 3984			
	Varénicline	Bupropion	PSN*	Placebo
Nombre de patients traités	990	989	1006	999
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
DR (IC 95 %) vs placebo	-1,28 (-2,40 ; -0,15)	-0,08 (-1,37 ; 1,21)	-0,21 (-1,54 ; 1,12)	
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

* PSN = Produit de substitution nicotinique en patch.
Les taux des événements inclus dans le critère d'évaluation composite étaient faibles pour tous les groupes de traitement et étaient équivalents ou inférieurs à ceux du placebo pour chacun des traitements actifs. L'utilisation de varénicline, bupropion et d'un PSN dans la cohorte non psychiatrique n'a pas été associée à une augmentation significative du risque d'événements indésirables NPS inclus dans le critère primaire d'évaluation composite par rapport au placebo (IC 95 % ⩽ 0).
Le pourcentage de sujets ayant des idées et/ou un comportement suicidaires selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) était équivalent dans les groupes varénicline et placebo pendant le traitement ainsi que pendant la période de suivi sans traitement, comme l'indique le tableau suivant :

	Cohorte non psychiatrique N = 3984			
	Varénicline N = 990 n (%)	Bupropion N = 989 n (%)	PSN* N = 1006 n (%)	Placebo N = 999 n (%)
Pendant le traitement				
Nombre évalué	988	983	996	995
Idées et/ou comportement suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportement suicidaire	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pendant le suivi				
Nombre évalué	807	816	800	805
Idées et/ou comportement suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportement suicidaire	0	1 (0,1)	0	0
Idées suicidaires	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

* PSN = Produit de substitution nicotinique en patch.
Il y a eu un suicide pendant le traitement chez un sujet recevant le placebo dans la cohorte non psychiatrique.
Le tableau suivant montre les taux d'événements indésirables NPS combinés inclus dans le critère primaire d'évaluation par groupe de traitement et la différence des risques (DR) (IC 95 %) vs placebo dans la *cohorte psychiatrique*. Les composants individuels du critère d'évaluation sont également présentés.
De plus, le tableau montre les événements indésirables NPS combinés du critère d'intensité sévère :

	Cohorte psychiatrique N = 4074			
	Varénicline	Bupropion	PSN*	Placebo
Nombre de patients traités	1026	1017	1016	1015
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'évaluation primaire n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
DR (IC 95 %) vs placebo	1,59 (-0,42 ; 3,59)	1,78 (-0,24 ; 3,81)	0,37 (-1,53 ; 2,26)	
Composants du critère d'évaluation primaire des événements indésirables NPS n (%)				
Anxiété[a]	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Dépression[a]	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Sensation anormale[a]	0	1 (0,1)	0	0
Hostilité[a]	0	0	0	0
Agitation[b]	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressivité[b]	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Délire[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallucinations[b]	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Idée d'homicide[b]	0	0	0	0
Manie[b]	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panique[b]	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoïa[b]	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psychose[b]	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportement suicidaire[b]	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Idées suicidaires[b]	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Suicide[b]	0	0	0	0
Evénements indésirables NPS combinés du critère d'intensité n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

a) Grade a = intensité sévère d'événement indésirable.
b) Grade b = intensité modérée à sévère d'événement indésirable.
* PSN = Produit de substitution nicotinique en patch.

Le nombre d'événements rapportés a été plus important dans la cohorte psychiatrique, pour chaque groupe de traitement, que dans la cohorte non psychiatrique et l'incidence des événements inclus dans le critère d'évaluation composite était plus importante pour chacun des traitements actifs par rapport au placebo. Cependant, l'utilisation de varénicline, bupropion et du PSN dans la cohorte psychiatrique n'a pas été associée à une augmentation significative du risque d'événements indésirables NPS inclus dans le critère primaire d'évaluation combiné par rapport au placebo (IC 95 % y compris 0).

Le pourcentage de sujets ayant des idées et/ou un comportement suicidaires selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) était équivalent dans les groupes varénicline et placebo pendant le traitement ainsi que pendant la période de suivi sans traitement, comme l'indique le tableau suivant :

	Cohorte psychiatrique N = 4074			
	Varénicline N = 1026 n (%)	Bupropion N = 1017 n (%)	PSN* N = 1016 n (%)	Placebo N = 1015 n (%)
Pendant le traitement				
Nombre évalué	1017	1012	1006	1006
Idées et/ou comportement suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportement suicidaire	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Idées suicidaires	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Pendant le suivi				
Nombre évalué	833	836	824	791
Idées et/ou comportement suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportement suicidaire	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Idées suicidaires	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

* PSN = Produit de substitution nicotinique en patch.

Aucun suicide n'a été rapporté dans la cohorte psychiatrique.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les sujets traités par varénicline dans cette étude ont été similaires à ceux observés au cours des études menées avant commercialisation. Dans les deux cohortes, les sujets traités par varénicline ont démontré une abstinence confirmée par la mesure du CO de la semaine 9 à la semaine 12 et de la semaine 9 à la semaine 24 statistiquement supérieure par rapport à celle des sujets traités par bupropion, patch nicotinique et placebo (cf. tableau ci-dessous).

Les résultats-clés concernant l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

	Cohorte non psychiatrique	Cohorte psychiatrique
AC 9-12 n/N (%)		
Varénicline Bupropion PSN Placebo	382/1005 (38,0 %) 261/1001 (26,1 %) 267/1013 (26,4 %) 138/1009 (13,7 %)	301/1032 (29,2 %) 199/1033 (19,3 %) 209/1025 (20,4 %) 117/1026 (11,4 %)
Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p		
Varénicline vs placebo Bupropion vs placebo	4,00 (3,20 ; 5,00), P < 0,0001 2,26 (1,80 ; 2,85), P < 0,0001	3,24 (2,56 ; 4,11), P < 0,0001 1,87 (1,46 ; 2,39), P < 0,0001
PSN vs placebo Varénicline vs bupropion Varénicline vs PSN	2,30 (1,83; 2,90), P < 0,0001 1,77 (1,46 ; 2,14), P < 0,0001 1,74 (1,43 ; 2,10), P < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P < 0,0001 1,74 (1,41 ; 2,14), P < 0,0001 1,62 (1,32 ; 1,99), P < 0,0001
AC 9-24 n/N (%)		
Varénicline Bupropion PSN Placebo	256/1005 (25,5 %) 188/1001 (18,8 %) 187/1013 (18,5 %) 106/1009 (10,5 %)	189/1032 (18,3 %) 142/1033 (13,7 %) 133/1025 (13,0 %) 85/1026 (8,3 %)
Comparaisons des traitements : rapport des cotes (IC 95 %), valeur p		
Varénicline vs placebo Bupropion vs placebo	2,99 (2,33 ; 3,83), P < 0,0001 2,00 (1,54 ; 2,59), P < 0,0001	2,50 (1,90 ; 3,29), P < 0,0001 1,77 (1,33 ; 2,36), P < 0,0001
PSN vs placebo Varénicline vs bupropion Varénicline vs PSN	1,96 (1,51 ; 2,54), P < 0,0001 1,49 (1,20 ; 1,85), P = 0,0003 1,52 (1,23 ; 1,89), P = 0,0001	1,65 (1,24 ; 2,20), P = 0,0007 1,41 (1,11 ; 1,79), P = 0,0047 1,51 (1,19 ; 1,93), P = 0,0008

AC = taux d'abstinence continue ; IC = intervalle de confiance ; PSN = Produit de substitution nicotinique en patch.

Méta-analyses et études observationnelles de la sécurité neuropsychiatrique :

Les analyses des données d'essais cliniques n'ont pas mis en évidence une augmentation du risque d'événements neuropsychiatriques graves avec la varénicline par rapport au placebo. Par ailleurs, les études observationnelles indépendantes n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'événements neuropsychiatriques graves chez les patients traités par la varénicline par rapport aux patients recevant des produits de substitution nicotinique (PSN) ou du bupropion.

Arrêt du traitement :

Le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été de 11,4 % avec la varénicline contre 9,7 % avec le placebo. Dans ce groupe, les taux d'arrêt du traitement pour les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par la varénicline ont été les suivants : nausées (2,7 % *versus* 0,6 % pour le placebo), céphalées (0,6 % *versus* 1,0 % pour le placebo), insomnie (1,3 % *versus* 1,2 % pour le placebo) et rêves anormaux (0,2 % *versus* 0,2 % pour le placebo).

Analyses des essais cliniques :

Une méta-analyse de 5 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, incluant 1907 patients (1130 traités par varénicline, 777 sous placebo) a été réalisée afin d'évaluer les idées et comportements suicidaires tels que rapportés sur l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Cette méta-analyse incluait un essai (N = 127) mené chez des patients présentant des antécédents de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, ainsi qu'un essai (N = 525) mené chez des patients présentant des antécédents de dépression. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des idées et/ou comportements suicidaires chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, comme montré dans le tableau ci-dessous. Sur les 55 patients ayant signalé des idées ou comportements suicidaires, 48 (24 traités par varénicline et 24 sous placebo) provenaient des deux essais ayant inclus des patients présentant des antécédents de schizophrénie/trouble schizo-affectif ou des antécédents de dépression. Peu de patients ont signalé ces événements dans les trois autres essais (4 traités par varénicline et 3 sous placebo).

Nombre de patients et risque relatif pour les idées et/ou comportements suicidaires rapportés sur l'échelle C-SSRS, d'après une méta-analyse de 5 essais cliniques comparant la varénicline à un placebo

	Varénicline (N = 1130)	Placebo (N = 777)
Patients ayant présenté des idées et/ou comportements suicidaires* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Patients-années d'exposition	325	217
Risque Relatif[a] (RR ; IC 95 %)	0,79 (0,46 ; 1,36)	

* Parmi ces patients, un patient de chaque groupe de traitement a signalé un comportement suicidaire.
** Patients ayant présenté des événements jusqu'à 30 jours après le traitement ; les pourcentages ne sont pas pondérés par étude.
a) RR des taux d'incidence pour 100 patients-années.

Une méta-analyse de 18 essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, a été réalisée pour évaluer la sécurité neuropsychiatrique de la varénicline. Ces essais cliniques incluaient les 5 essais décrits ci-dessus ayant utilisé l'échelle C-SSRS, et 8521 patients au total (5072 varénicline et 3449 placebo), dont certains présentaient des maladies psychiatriques. Les résultats ont montré une incidence similaire des événements indésirables neuropsychiatriques combinés, autre que les troubles du sommeil, chez les patients traités par la varénicline en comparaison aux patients ayant reçu le placebo, avec un risque relatif (RR) de 1,01 (IC 95 % : 0,89 à 1,15). Les données regroupées de ces 18 essais ont montré une incidence similaire pour chaque catégorie d'événements psychiatriques chez les patients traités par la varénicline en comparaison à ceux ayant reçu le placebo. Le tableau ci-dessous répertorie les catégories d'événements indésirables liés à la sécurité psychiatrique, autres que les troubles et anomalies du sommeil les plus fréquemment rapportées (⩾ 1 %).

Événements indésirables psychiatriques survenus chez ⩾1 % des patients d'après les données regroupées de 18 essais cliniques

	Varénicline (N = 5072)	Placebo (N = 3449)
Troubles et symptômes de l'anxiété	253 (5,0)	206 (6,0)
Troubles et perturbations de l'humeur dépressive	179 (3,5)	108 (3,1)
Troubles et perturbations de l'humeur NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

* NCA = non classés ailleurs.

Les chiffres (pourcentages) correspondent au nombre de patients ayant rapporté l'événement.

Études observationnelles :

Quatre études observationnelles, ayant chacune inclus 10 000 à 30 000 utilisateurs de varénicline dans les analyses ajustées, ont comparé le risque d'événements neuropsychiatriques graves, y compris les cas d'hospitalisations neuropsychiatriques et d'automutilation fatale ou non fatale, chez des patients traités par la varénicline par rapport à des patients recevant des PSN ou du bupropion. Toutes les études étaient des études de cohorte rétrospectives et incluaient des patients présentant ou non des antécédents psychiatriques. Toutes les études ont utilisé des méthodes statistiques pour corriger les facteurs de confusion, y compris la prescription préférentielle de varénicline chez les patients en meilleure santé, même si la présence de facteurs de confusion résiduels ne peut toutefois être exclue.

Deux de ces études n'ont révélé aucune différence de risque d'hospitalisations neuropsychiatriques entre les utilisateurs de varénicline et les utilisateurs de patches nicotiniques (risque relatif [RR] : 1,14 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,56 à 2,34 pour la première étude ; et 0,76 ; IC 95 % : 0,40 à 1,46 pour la seconde). La puissance pour détecter des différences dans ces deux études était limitée. La troisième étude n'a montré aucune différence de risque d'événements indésirables psychiatriques diagnostiqués au cours d'une consultation au service des urgences ou d'une admission à l'hôpital entre les utilisateurs de varénicline et les utilisateurs de bupropion (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,55 à 1,30). D'après les rapports post-commercialisation, le bupropion peut être associé à des événements indésirables neuropsychiatriques.

La quatrième étude n'a pas mis en évidence un risque plus élevé d'automutilation fatale ou non fatale (RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,52 à 1,49) chez les patients sous varénicline par rapport à ceux traités par PSN. La survenue de suicides détectés était rare pendant les 3 mois qui ont suivi le début du traitement, quel que soit le produit utilisé (2 cas parmi les 31 260 utilisateurs de varénicline et 6 cas parmi les 81 545 utilisateurs de PSN).

Étude réalisée sur une cohorte de femmes enceintes :

Une étude menée sur une cohorte de population a comparé les nourrissons exposés à Champix *in utero* (N = 335) aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse (N = 78 412) et aux nourrissons nés de mères non fumeuses (N = 806 438). Dans cette étude, les nourrissons exposés à Champix *in utero* ont présenté de plus faibles taux de malformations congénitales (3,6 % *versus* 4,3 %), de mortinatalité (0,3 % *versus* 0,5 %), de naissance prématurée (7,5 % *versus* 7,9 %), de petite taille pour l'âge gestationnel (12,5 % *versus* 17,1 %) et de rupture prématurée des membranes (3,6 % *versus* 5,4 %) comparés aux nourrissons nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales de la varénicline sont habituellement observées dans un délai de 3-4 heures après administration orale. Après l'administration de doses orales multiples à des volontaires sains, l'état d'équilibre a été atteint en 4 jours. L'absorption est quasiment complète après l'administration orale et la disponibilité systémique est élevée. La biodisponibilité orale de la varénicline n'est pas affectée par la nourriture ou l'heure d'administration.

Distribution :

La varénicline se répartit dans les tissus, dont le cerveau. Le volume de distribution apparent est en moyenne de 415 litres (% CV = 50) à l'état d'équilibre. La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible (⩽ 20 %) et indépendante aussi bien de l'âge que de la fonction rénale. Chez les rongeurs, la varénicline passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait.

Biotransformation :

La varénicline subit un métabolisme minimal, 92 % du produit étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et moins de 10 % étant excrétés sous forme de métabolites. Les métabolites mineurs dans les urines incluent le N-carbamoylglucuronide de varénicline et l'hydroxyvarénicline. Dans la circulation, la varénicline est constituée de 91 % de molécules sous forme inchangée. Les métabolites mineurs circulants incluent le N-carbamoylglucuronide de varénicline et la N-glucosyl-varénicline.

Des études *in vitro* montrent que la varénicline n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P_{450} (CI50 > 6400 ng/ml). Les enzymes P_{450} testées pour l'inhibition étaient les suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5. Par ailleurs, sur des hépatocytes humains *in vitro*, la varénicline n'a pas montré d'induction de l'activité des enzymes du cytochrome P_{450} 1A2 et 3A4. Par conséquent, il est peu probable que la varénicline modifie les paramètres pharmacocinétiques des composés qui sont essentiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P_{450}.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la varénicline est d'environ 24 heures. L'élimination rénale de la varénicline se fait principalement par filtration glomérulaire avec une sécrétion tubulaire active par l'intermédiaire du transporteur de cation organique, l'OCT2 (cf Interactions).

Linéarité/non-linéarité :

La varénicline présente une cinétique linéaire en cas d'administration de doses uniques (0,1 à 3 mg) ou répétées, de 1 à 3 mg par jour.

Pharmacocinétique dans des populations spécifiques de patients :

Il n'existe pas de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques de la varénicline liées à l'âge, à l'origine ethnique, au sexe, au degré de tabagisme ou à l'utilisation de traitements concomitants, comme l'ont montré des études pharmacocinétiques spécifiques et des analyses pharmacocinétiques de population.

Insuffisant hépatique :

Compte tenu de l'absence de métabolisme hépatique significatif, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ne devraient pas être affectés chez l'insuffisant hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant rénal :

Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été inchangés chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ⩽ 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ⩾ 30 ml/min et ⩽ 50 ml/min), l'exposition à la varénicline a augmenté de 1,5 fois par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine estimée > 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), l'exposition à la varénicline était augmentée de 2,1 fois. Chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, la varénicline a été éliminée de manière efficace par hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline chez les patients âgés avec une fonction rénale normale (âgés de 65 à 75 ans) sont similaires à ceux observés chez les sujets adultes plus jeunes (cf Posologie/Mode d'administration). Pour les patients âgés avec une fonction rénale réduite, cf Posologie/Mode d'administration.

Population pédiatrique :

Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline à dose unique et doses multiples ont été étudiés chez les enfants âgés de 12 à 17 ans (inclus) et ont été approximativement proportionnels à la dose sur le rang de doses étudiées allant de 0,5 mg à 2 mg par jour. L'exposition systémique à l'état d'équilibre chez les adolescents pesant plus de 55 kg, évaluée par l'ASC (0-24), a été comparable à celle observée à la même dose chez l'adulte. Après administration d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, l'exposition journalière à la varénicline à l'état d'équilibre était en moyenne supérieure (d'environ 40 %) chez les adolescents pesant jusqu'à 55 kg par rapport à celle observée chez l'adulte. L'efficacité et la sécurité de Champix dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies et aucune recommandation de posologie ne peut être donnée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, fertilité et développement embryofœtal, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez des rats mâles traités pendant 2 ans avec de la varénicline, une augmentation dose-dépendante de l'incidence d'hibernome (tumeur de graisse brune) a été constatée. Dans la descendance de rates gravides traitées par la varénicline, une diminution de la fertilité et une augmentation de la réponse de sursaut auditif a été observée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les données non cliniques indiquent que la varénicline possède des propriétés d'accoutumance, bien que moins puissantes que la nicotine. Dans les études cliniques chez l'humain, la varénicline a présenté un faible potentiel d'abus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des plaquettes thermoformées : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Durée de conservation du flacon : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/06/360/014 ; CIP 3400927332098 (RCP rév 09.06.17) 11 cp 0,5 mg + 14 cp 1 mg.
EU /1/06/360/001 ; CIP 3400937718448 (RCP rév 09.06.17) 56 cp 0,5 mg.
EU /1/06/360/015 ; CIP 3400927331619 (RCP rév 09.06.17) 28 cp 1 mg.
EU /1/06/360/016 ; CIP 3400927331787 (RCP rév 09.06.17) 56 cp 1 mg.
Prix : 32,84 € (11 cp à 0,5 mg + 14 cp à 1 mg).
69,25 € (56 cp à 0,5 mg).
36,36 € (28 cp à 1 mg).
69,25 € (56 cp à 1 mg).
Remb Séc soc à 65 % dans la seule indication « sevrage tabagique, en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiniques chez les adultes ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström supérieur ou égal à 7) ».
Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

CHARBON DE BELLOC ®
charbon activé

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 125 mg :
Boîte métallique de 36.
Boîtes de 36 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p capsule*
Charbon activé	125 mg

Excipients : huile de soja, cire d'abeille jaune, lécithine de soja, glycérol, gélatine.
Excipient à effet notoire : huile de soja (270 mg par capsule molle).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des ballonnements abdominaux (flatulences) chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans, en complément des mesures hygiéno-diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
2 capsules, 2 à 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale, avaler la capsule telle quelle avec un verre d'eau.
Durée du traitement :
5 à 10 jours, si les symptômes persistent ou s'aggravent un avis médical est requis.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypomotilité intestinale.
En raison de la présence d'huile de soja, ce médicament est contre indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Charbon de belloc 125 mg, capsule molle contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).
En cas de diarrhée associée, la nécessité d'une réhydratation devra être évaluée.
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de ce médicament.
Nécessitant des précautions d'emploi :
Par mesure de précaution, il convient de prendre le charbon activé à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). Cela concerne en particulier la prise d'acide acétylsalicylique, d'antihistaminiques H2 et de lansoprazole, de bisphosphonates, de catiorésines, de certaines classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosanides) et certains antituberculeux, de digitaliques, de glucocorticoïdes, d'hormones thyroïdiennes, de neuroleptiques phénothiaziniques, de sulpiride, de certains bêtabloquants, de pénicillamine, d'ions (fer, phosphore, fluor), de chloroquine, de dolutégravir, de fexofénadine, d'elvitégravir, de rosuvastatine, de tériflunomide, d'ulipristal.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, l'utilisation du charbon sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.
En conséquence, mais compte tenu de l'absence de résorption du charbon, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Adsorbant intestinal (Classe pharmacothérapeutique : A - appareil digestif et métabolisme). Code ATC : A07BA01.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935086211 (1999, RCP rév 02.03.16) 36 caps (bte).
3400935086389 (1999, RCP rév 02.03.16) 36 caps (plaq).
3400936384477 (1999, RCP rév 02.03.16) 60 caps (plaq).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Super Diet, 8 rue Christophe Colomb, 75008 Paris.

Laboratoires SUPER DIET
Rue Victor-Hugo. BP 70010. 59721 Denain cdx
Tél : 03 27 44 08 98. Fax : 03 27 44 76 77

CHIBRO-CADRON ® collyre
dexaméthasone, néomycine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre : Flacon de 5 ml, avec embout compte-gouttes.

COMPOSITION	*p flacon*
Dexaméthasone (DCI) phosphate	5 mg
(sous forme de phosphate sodique : 5,465 mg/flacon)	
Néomycine (DCI) sulfate	17 500 UI

Excipients : citrate de sodium dihydraté, bromure de benzododécinium, polysorbate 80, hyétellose (WP 52000 HP), hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, eau purifiée.
1 ml = 30 gouttes.

DC INDICATIONS
Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique ;
- des infections dues à des germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur toutes les heures en début de traitement dans les affections aiguës sévères, 3 à 6 fois par jour dans les autres cas, pendant 7 jours en moyenne.
Un traitement plus long ou des instillations plus fréquentes peuvent être prescrits sous surveillance ophtalmologique stricte.
Enfant :
L'usage de ce médicament doit être évité chez les nourrissons.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre.
- Kératite herpétique épithéliale dendritique.
- Infections mycosiques et tuberculeuses de l'œil.
- Antécédents personnels ou familiaux de glaucome.
- Kératoconjonctivites virales au stade précoce.
- Infections purulentes des paupières et de l'œil secondaires à des germes résistant à la néomycine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Des instillations répétées et/ou de façon prolongée du collyre peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.
- Des instillations répétées et/ou de façon prolongée peuvent entraîner une hypertonie oculaire chez certains patients et/ou un retard de cicatrisation.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués chez les sportifs lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.
- Le sulfate de néomycine peut parfois provoquer une sensibilisation cutanée ; dans ce cas, il faut arrêter l'administration du médicament.
- En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au médicament et d'adapter éventuellement le traitement.
- Ce type d'association est généralement contre-indiqué après l'ablation simple d'un corps étranger cornéen superficiel.
- L'usage des corticoïdes dans le traitement de l'herpès simplex stromal nécessite une surveillance attentive ; un examen à la lampe à fente est fréquemment requis.
- Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin : on a rapporté des cas d'amincissement de la cornée et des cas de cataracte après un traitement prolongé par certains corticoïdes locaux.
- Les maladies héréditaires et dégénératives oculaires ne montrent généralement pas de réponse au traitement par ce médicament.
- Le port de lentilles doit être évité durant le traitement en raison du risque d'adsorption des principes actifs et du conservateur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser Chibro-Cadron collyre en flacon au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et animales avec cette association par cette voie d'utilisation sont insuffisantes. En clinique, des effets fœtotoxiques ont été décrits lors de l'utilisation par voie systémique de certains aminosides et corticoïdes.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement de courte durée (10 jours). Il est préférable d'éviter d'allaiter en cas de traitement prolongé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Possibilité d'irritation locale transitoire : gêne, larmoiement, brûlure, hyperhémie conjonctivale.
- Risque de réaction d'hypersensibilité cutanéo-conjonctivale.
- En usage prolongé : hypertension oculaire cortico-induite, opacification du cristallin, kératite superficielle.
- En cas d'ulcération cornéenne ou sclérale, les corticoïdes peuvent retarder la cicatrisation et favoriser la surinfection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des instillations répétées de façon prolongée du collyre peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, une hypertension oculaire cortico-induite, une opacification du cristallin, une kératite superficielle et un retard de cicatrisation.
Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin : on a rapporté des cas d'amincissement de la cornée et des cas de cataracte après un traitement prolongé par certains corticoïdes locaux.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes et anti-infectieux en association (code ATC : S01CA01).
La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien. La néomycine est un antibiotique bactéricide de la famille des aminosides.
Spectre d'activité antibactérienne de la néomycine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : corynebacterium, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-S.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter (50-75 %) essentiellement Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii (20-25 %), Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes (?), Enterobacter cloacae (10-20 %), Escherichia coli (15-25 %), Haemophilus influenzae (25-35 %), klebsiella (10-15 %), Morganella morganii (10-20 %), Proteus mirabilis (20-50 %), Proteus vulgaris (?), Providencia rettgeri (?), salmonella (?), serratia (?), shigella (?), yersinia (?).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : pasteurella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, Nocardia asteroides, staphylococcus méti-R *, streptococcus.
- Aérobies à Gram – : Alcaligenes denitrificans, burkholderia, flavobacterium sp, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : chlamydia, mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques d'antibiotique appartenant à la famille des aminosides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
En usage topique, la néomycine pénètre mal la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du flacon : utiliser dans les 15 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930217412 (1992, RCP rév 21.02.11).
Prix : 1,80 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

CHIBRO-PROSCAR ®
finastéride

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 5 mg (bleu) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Finastéride (DCI)	5 mg

Excipients : cellulose microcristalline, docusate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique, oxyde de fer jaune (E172). *Pelliculage :* hyprolose, laque d'aluminium et d'indigotine (E132), hypromellose, talc, dioxyde de titane.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS
- Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).
- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.

Pour les informations sur les effets du traitement et les populations étudiées au cours des essais cliniques, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie quotidienne est d'un comprimé à 5 mg.
Même si une amélioration rapide peut être constatée en quelques semaines, un traitement d'au moins six mois peut être nécessaire pour obtenir un effet bénéfique maximal.

DC CONTRE-INDICATIONS
Chibro-Proscar n'est pas indiqué chez la femme, ni chez l'enfant.
Chibro-Proscar est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse : chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, exposition au finastéride et risque pour le fœtus masculin).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Généralités :
Pour éviter des complications obstructives, il est important que les patients présentant un volume résiduel post-mictionnel important et/ou un débit urinaire fortement diminué soient surveillés attentivement. L'éventualité d'une opération chirurgicale devra être envisagée.
Effets sur les taux de PSA (antigène prostatique spécifique) et le dépistage du cancer de la prostate :
A ce jour, le traitement par Chibro-Proscar n'a pas démontré de bénéfice clinique chez les patients atteints de cancer de la prostate. Dans les études cliniques contrôlées, des dosages du PSA et des biopsies de la prostate ont été effectuées périodiquement chez des patients présentant une HBP et un taux sérique élevé de PSA. Dans ces études, Chibro-Proscar n'a pas semblé affecter le taux de dépistage du cancer de la prostate. L'incidence globale des cancers de la prostate dans les groupes de patients traités par Chibro-Proscar n'a pas été significativement différente de celle des groupes ayant reçu le placebo.
Avant d'initier un traitement par Chibro-Proscar, et périodiquement par la suite, il est recommandé d'effectuer un toucher rectal ainsi que des examens complémentaires de dépistage du cancer de la prostate. Le taux de PSA sérique est aussi utilisé pour dépister un cancer de la prostate. D'une manière générale, une

valeur de base du PSA supérieure à 10 ng/ml (test Hybritech) incite à des examens complémentaires et à envisager une biopsie ; pour des taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, une évaluation ultérieure est conseillée. Les valeurs du taux de PSA chez les hommes atteints ou non d'un cancer de la prostate sont similaires. De ce fait, un taux de PSA dans les limites normales de référence n'exclut pas un cancer de la prostate chez un patient présentant une HBP traitée ou non par Chibro-Proscar. Un taux de base de PSA inférieur à 4 ng/ml n'exclut pas un cancer prostatique.
Chibro-Proscar entraîne une diminution d'environ 50 % des taux sériques de PSA chez les patients atteints d'une HBP, même en présence d'un cancer de la prostate. Cette diminution du taux de PSA chez les patients atteints d'une HBP traitée par Chibro-Proscar doit être prise en compte lors de l'évaluation des valeurs du PSA et n'exclut pas un cancer concomitant de la prostate. Cette diminution est prévisible quel que soit le taux de PSA, bien qu'elle puisse varier d'un individu à l'autre. L'analyse des taux de PSA mesurés chez plus de 3000 patients dans le cadre de l'étude PLESS (Proscar Long Term Efficacy and Safety Study), menée en double aveugle versus placebo et d'une durée de 4 ans, a confirmé que, chez les patients traités par Chibro-Proscar depuis 6 mois ou plus, le taux de PSA doit être multiplié par deux pour pouvoir être interprété par rapport aux valeurs normales observées chez les patients non traités. Grace à cet ajustement, le dosage du PSA conserve sa sensibilité, sa spécificité et sa fiabilité comme méthode de dépistage du cancer de la prostate.
Toute augmentation soutenue du taux de PSA chez les patients traités par le finastéride doit faire l'objet d'une évaluation minutieuse, en tenant compte de la possibilité d'une non-observance du traitement par Chibro-Proscar.
Chibro-Proscar ne diminue pas significativement le pourcentage de PSA libre (rapport PSA libre/PSA total), qui demeure constant même sous traitement par Chibro-Proscar. Aucun ajustement n'est nécessaire lorsqu'on utilise le pourcentage de PSA libre pour le dépistage du cancer de la prostate.
Interactions médicamenteuses avec les tests de laboratoire :
Effet sur les taux de PSA :
Le taux de PSA est lié à l'âge du patient et au volume de la prostate, et le volume de la prostate est lui-même lié à l'âge du patient. Lors de l'interprétation des valeurs du taux de PSA, il faut se rappeler que ce taux diminue chez les patients traités par Chibro-Proscar.
Chez la plupart des patients, une diminution rapide du taux de PSA a été observée au cours des premiers mois de traitement, puis se stabilise ensuite autour d'une nouvelle valeur de base. La nouvelle valeur de base obtenue après le traitement équivaut à environ 50 % de la valeur initiale mesurée avant traitement. Par conséquent, chez les patients types traités par Chibro-Proscar pendant 6 mois ou plus, le taux de PSA doit être multiplié par 2 pour pouvoir être interprété par rapport aux valeurs de référence observées chez les hommes non traités.
Pour une interprétation clinique, cf supra : Effets sur les taux de PSA et sur le dépistage du cancer de la prostate.
Cancer du sein chez l'homme :
Des cas de cancer du sein ont été rapportés, lors des études cliniques et après la commercialisation du produit, chez des hommes traités par une dose de 5 mg de finastéride. Les médecins devront informer leurs patients qu'ils doivent les avertir rapidement en cas de survenue au niveau mammaire d'une grosseur, d'une douleur, d'une gynécomastie ou d'un écoulement au niveau du mamelon.
Usage pédiatrique :
Chibro-Proscar n'est pas indiqué chez l'enfant. La sécurité d'emploi et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies.
Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Insuffisance hépatique :
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction médicamenteuse sur le plan clinique n'a été identifiée.
Le finastéride est métabolisé principalement via le cytochrome P450 3A4 mais ne semble pas avoir d'effet significatif sur celui-ci.
Même si le risque que le finastéride affecte la cinétique d'autres médicaments est faible, il est probable que les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 affectent les concentrations plasmatiques du finastéride. Cependant, étant donné les marges de sécurité établies, toute augmentation due à l'utilisation concomitante de tels inhibiteurs risque peu d'entraîner des conséquences au niveau clinique.
Parmi les médicaments étudiés chez l'homme, étaient inclus le propranolol, la digoxine, le glibenclamide, la warfarine, la théophylline et la phénazone, et aucune interaction cliniquement significative n'a été notée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le finastéride n'a pas d'indication thérapeutique chez la femme.
Le finastéride est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être du fait de ses effets endocriniens entraînant des anomalies des organes génitaux externes chez le fœtus mâle.
Il est donc indispensable, pour une femme enceinte ou susceptible de l'être, d'éviter tout contact avec des comprimés cassés de finastéride. Les comprimés de Chibro-Proscar sont pelliculés, ce qui empêche le contact avec le principe actif lors de la manipulation normale, à condition que les comprimés ne soient ni cassés ni écrasés.
De petites quantités de finastéride ont été retrouvées dans le sperme de sujets recevant 5 mg de finastéride par jour. Il n'existe pas de données permettant de conclure qu'un fœtus mâle est affecté si sa mère est exposée au sperme d'un patient traité par le finastéride. Lorsque la partenaire du patient est enceinte ou susceptible de l'être, il est recommandé d'utiliser des préservatifs afin de minimiser l'exposition de la partenaire au sperme.
ALLAITEMENT : Le passage du finastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que Chibro-Proscar modifie la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'impuissance et la diminution de la libido. Ces effets indésirables apparaissent très rapidement après l'instauration du traitement et disparaissent lors de la poursuite du traitement chez la majorité des patients.
Les effets indésirables rapportés avec Chibro-Proscar et/ou avec le finastéride utilisé à des doses plus faibles au cours des essais cliniques et/ou depuis la mise sur le marché sont listés dans le tableau ci-dessous.
La fréquence des effets indésirables est déterminée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
La fréquence des effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché n'a pu être établie, car elle repose sur des signalements spontanés.

Classe de système d'organe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, telles que angio-œdème incluant gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage
Affections psychiatriques	Fréquent : diminution de la libido
	Fréquence indéterminée : dépression, diminution de la libido persistant à l'arrêt du traitement
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée : palpitations
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : éruption cutanée
	Fréquence indéterminée : prurit, urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : impuissance
	Peu fréquent : troubles de l'éjaculation, gynécomastie, sensibilité mammaire
	Fréquence indéterminée : anomalies de la fonction sexuelle (troubles de l'érection et de l'éjaculation) persistant à l'arrêt du traitement ; douleurs testiculaires, stérilité masculine et/ou mauvaise qualité du sperme. Une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme ont été rapportées après arrêt du finastéride
Investigations	Fréquent : diminution du volume de l'éjaculat

De plus, des cas de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés lors des essais cliniques et après la commercialisation du produit (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Étude MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) :
L'étude MTOPS a comparé le finastéride à la dose de 5 mg/jour (n = 768), la doxazosine à la dose de 4 ou 8 mg/jour (n = 756), l'association de finastéride à la dose de 5 mg/jour et de doxazosine à la dose de 4 ou 8 mg/jour (n = 786) et le placebo (n = 737). Dans cette étude, le profil de sécurité et de tolérance des médicaments pris en association a généralement été comparable au profil de chacun des médicaments pris séparément. La fréquence des troubles de l'éjaculation chez les patients ayant reçu l'association a été comparable à la somme des fréquences observées pour cet effet indésirable avec chacun des deux médicaments administré en monothérapie.

Effets indésirables par classe organe	Placebo n = 737 (%)	Doxazosine* n = 756 (%)	Finastéride** n = 768 (%)	Finastéride** + Doxazosine* n = 786 (%)
Patients avec ⩾ 1 effet indésirable	46,4	64,9	52,5	73,8
Signes généraux :	11,7	21,4	11,6	21,5
- Asthénie	7,1	15,7	5,3	16,8
Troubles cardiovasculaires :	10,4	23,1	12,6	22,0
- Hypotension***	0,7	3,4	1,2	1,5
- Hypotension orthostatique	8,0	16,7	9,1	17,8
Troubles du système nerveux :	16,1	28,4	19,7	36,3
- Étourdissement	8,1	17,7	7,4	23,2
- Diminution libido	5,7	7,0	10,0	11,6
- Somnolence	1,5	3,7	1,7	3,1
Troubles urogénitaux :	18,6	22,1	29,7	36,8
- Anomalies de l'éjaculation	2,3	4,5	7,2	14,1
- Gynécomastie	0,7	1,1	2,2	1,5
- Impuissance	12,2	14,4	18,5	22,6
- Anomalies de la fonction sexuelle	0,9	2,0	2,5	3,1

* doxazosine : 4 à 8 mg/jour
** finastéride : 5 mg/jour
*** hors hypotension orthostatique

Autres données à long terme :
Dans une étude versus placebo, d'une durée de 7 ans, menée chez 18 882 hommes sains, dont 9060 disposaient de données sur les biopsies prostatiques par aspiration disponibles pour analyse, un cancer de la prostate a été décelé chez 803 hommes (18,4 %) traités par Chibro-Proscar et 1147 hommes (24,4 %) ayant reçu un placebo. Dans le groupe Chibro-Proscar, 280 hommes (6,4 %) présentaient un cancer de la prostate décelé par biopsie par aspiration, avec un score de 7 à 10 sur l'échelle de Gleason, comparativement à 237 hommes (5,1 %) dans le groupe placebo. Des analyses supplémentaires suggèrent que la prévalence accrue des cancers de la prostate de grade élevé observés dans le groupe Chibro-Proscar peut s'expliquer par un biais de détection dû à l'effet de Chibro-Proscar sur le volume de la prostate. Sur la totalité des cancers de la prostate diagnostiqués dans cette étude, environ 98 % étaient classés comme étant intracapsulaires (stade clinique T1 ou T2) au moment du diagnostic. La signification clinique d'un score de 7 à 10 sur l'échelle de Gleason n'est pas connue.
Résultats des analyses de laboratoire :
Lorsqu'on procède au dosage du PSA en laboratoire, il faut tenir compte du fait que les taux de PSA sont plus faibles chez les patients traités par Chibro-Proscar (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des patients ont été traités par des doses uniques de finastéride allant jusqu'à 400 mg et par des doses répétées allant jusqu'à 80 mg/jour pendant trois mois, sans effet secondaire.
Aucun traitement spécifique n'est recommandé en cas de surdosage avec Chibro-Proscar.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteurs de l'alpha-5-testostérone réductase (code ATC : G04CB01).
Le finastéride est un inhibiteur spécifique de la 5 alpha-réductase, enzyme intracellulaire, qui métabolise la testostérone (T) en dihydrotestostérone (DHT), témoin biologique de l'activité de cette enzyme.
Il a été démontré que le développement de la glande prostatique et, par conséquent, l'hypertrophie bénigne de la prostate, est influencé par la DHT résultant de la transformation de la T en DHT dans la prostate, via l'activité de la 5 alpha-réductase.
Les sujets ayant un déficit congénital en 5 alpha-réductase ont un niveau très bas de DHT, une petite prostate et ne développent pas d'hypertrophie bénigne de la prostate.
Le finastéride fait chuter la DHT intraprostatique et circulante. La réduction significative de la DHT circulante apparaît dans les 24 heures suivant la prise orale de finastéride.
Le finastéride n'a pas d'affinité pour les récepteurs androgéniques.
Une différence significative de son activité comparée au placebo a été observée au cours des études cliniques :
- à 3 mois pour la diminution du volume prostatique,
- à 4 mois sur le flux maximal urinaire,
- à 7 mois sur les scores symptomatiques.

Pour les prostates volumineuses, la réponse thérapeutique peut être plus importante.
Une étude (PLESS) randomisée, en double aveugle, a comparé le finastéride au placebo chez 3040 patients ayant une prostate volumineuse et des symptômes modérés à sévères d'hypertrophie bénigne de la prostate.
Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du finastéride 5 mg/jour (1524 patients), soit du placebo (1516 patients), pendant 4 ans.
Le traitement par finastéride a permis d'obtenir une réduction du nombre de patients ayant soit une rétention aiguë d'urine, soit un recours à une intervention chirurgicale sur la prostate : 100 (6,6 %) sous finastéride contre 199 (13,2 %) sous placebo.
Sous finastéride et sous placebo :
- le nombre de patients ayant une rétention aiguë était respectivement de 42 (2,8 %) dans le groupe finastéride et de 99 (6,6 %) dans le groupe placebo ;
- le nombre de patients ayant recours à une intervention chirurgicale de la prostate était respectivement de 69 (4,6 %) dans le groupe finastéride et 152 (10,1 %) dans le groupe placebo.

Ainsi, le traitement de 100 patients pendant 4 ans a permis d'éviter environ 4 épisodes de rétention aiguë d'urine et 6 recours à une intervention chirurgicale.
En terme de tolérance, on observe sous finastéride, par rapport au placebo, une augmentation de 8,9 % du pourcentage des patients présentant des effets : impuissance, chute de la libido, troubles de l'éjaculation, ainsi que apparition de gynécomastie.
L'étude américaine MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée moyenne de 5 ans a été réalisée sur 3047 hommes ayant une HBP symptomatique, recevant soit du finastéride 5 mg/jour (n = 768), soit de la doxazosine 4 ou 8 mg/jour (n = 756), soit l'association de finastéride 5 mg/jour et de doxazosine 4 ou 8 mg/jour (n = 786), soit un placebo (n = 737). Le critère principal d'évaluation de l'étude était le temps écoulé entre la randomisation et la progression clinique de l'HBP, définie par la première apparition de l'un des critères suivants : augmentation ⩾ à 4 points par rapport à la valeur de base du score symptomatique (mesuré sur l'échelle symptomatique validée par l'« American Urologic Association »), rétention aiguë d'urine, insuffisance rénale liée à l'HBP (élévation de la créatinine), infections urinaires récidivantes ou graves, ou incontinence.
Comparé au placebo, le traitement par le finastéride, la doxazosine ou l'association a entraîné une réduction significative du risque de progression clinique de l'HBP de respectivement 34 % (p = 0,0018), 39 % (p = 0,0002) et 67 % (p < 0,0001), correspondant à 128 cas (17,4 %) sous placebo, 89 (11,6 %) sous finastéride, 85 (11,2 %) sous doxazosine, et 49 (6,2 %) avec l'association. La plupart des événements (274 sur 351) qui ont contribué à la progression de l'HBP sont liés à une augmentation ⩾ à 4 points du score symptomatique ; le risque d'augmentation du score symptomatique a diminué de 30 % (p = 0,0156), 46 % (p = 0,0001), et 64 % (p < 0,0001), respectivement dans les groupes finastéride, doxazosine, et avec l'association par rapport au placebo.
L'incidence de la progression clinique de l'HBP était plus faible d'environ 5 % avec l'association qu'avec le finastéride (IC 95 % = [2,6 % ; 8,2 %] ; p < 0,001) ou la doxazosine (IC 95 % = [2,2 % ; 7,8 %] ; p < 0,001) utilisés seuls.
41 des 351 événements contribuant à la progression de l'HBP ont été des rétentions aiguës d'urine, 18 cas (2,4 %) sous placebo, 6 (0,8 %) sous finastéride, 13 (1,7 %) sous doxazosine, et 4 (0,5 %) avec l'association ; le risque de développer une rétention aiguë d'urine a été réduit respectivement de 67 % (p = 0,0114), 31 % (p = 0,2963), et 79 % (p = 0,0013) dans les groupes finastéride, doxazosine et avec l'association par rapport au placebo. Seuls les groupes finastéride et association finastéride/doxazosine ont été significativement différents du placebo.
Le risque de recourir à un traitement invasif de l'HBP (critère secondaire) a été réduit de 64 % (p = 0,0004), 3 % (p = 0,8686), et 67 % (p = 0,0001) respectivement dans les groupes finastéride, doxazosine et avec l'association par rapport au placebo, ce qui correspond à 40 cas (5,4 %) sous placebo, 15 (2 %) sous finastéride, 41 (5,4 %) sous doxazosine et 14 (1,8 %) avec l'association. Seuls les groupes finastéride et association finastéride/doxazosine ont été significativement différents du placebo.
Dans cette étude, le profil de sécurité et de tolérance des médicaments pris en association a généralement été comparable aux profils de chacun des médicaments pris séparément. Cependant, les effets indésirables liés aux deux classes d'organe « système nerveux » et « système urogénital » ont été observés plus fréquemment lorsque les deux médicaments étaient associés (cf Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Par référence à l'administration intraveineuse, la biodisponibilité orale du finastéride est d'environ 80 % ; elle n'est pas modifiée par une prise alimentaire simultanée.
Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes approximativement 2 heures après

administration orale et l'absorption est complète après 6 à 8 heures.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %. Le volume de distribution du finastéride est d'environ 76 litres.

Une étude avec des doses multiples a montré une lente accumulation de faibles quantités de finastéride. Après une administration quotidienne de 5 mg par jour, à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de finastéride sont de 8 à 10 ng/ml ; elles restent stables dans le temps.

Le finastéride a également été retrouvé dans le liquide séminal de sujets ayant reçu une dose quotidienne de 5 mg de finastéride. La quantité de finastéride retrouvée dans le liquide séminal était inférieure à 5 µg, cette quantité n'ayant pas eu d'effet sur les taux de DHT circulante chez l'homme adulte.

Biotransformation :

Deux métabolites du finastéride ont été identifiés. Ils ne possèdent qu'une petite fraction de l'activité inhibitrice du finastéride sur la 5 alpha-réductase.

Élimination :

Chez l'homme, après administration orale d'une dose de ^{14}C-finastéride, 39 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites (il n'y a pratiquement pas d'excrétion de finastéride inchangé dans les urines) et 57 % de la dose totale sont excrétés dans les fèces.

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 6 heures (4 à 9 heures).

La clairance plasmatique du finastéride est d'environ 165 ml/minute.

Le pourcentage d'élimination du finastéride est discrètement diminué chez le sujet âgé. La demi-vie, d'environ 6 heures entre 18 et 60 ans, s'allonge jusqu'à 8 heures après 70 ans. Ceci n'a pas de conséquence clinique ; de ce fait, une réduction de la posologie n'est pas justifiée.

Insuffisance hépatique :

Dans l'insuffisance hépatique, on ne dispose d'aucune information à ce jour.

Insuffisance rénale :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine comprise entre 9 et 55 ml/min, la disponibilité d'une dose unique de ^{14}C-finastéride n'a pas été différente de celle des volontaires sains. La liaison avec les protéines plasmatiques n'est pas différente chez les patients ayant une insuffisance rénale. Une partie des métabolites, qui est normalement excrétée par voie rénale, est excrétée dans les fèces. Par conséquent, l'excrétion fécale augmente proportionnellement à la diminution de l'excrétion urinaire des métabolites. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale et qui ne sont pas dialysés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat mâle ont révélé une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, une réduction des sécrétions des glandes génitales accessoires et une diminution de l'indice de fertilité (dues à l'effet pharmacologique principal du finastéride). La pertinence clinique de ces observations reste à ce jour mal élucidée. Comme avec d'autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles a été observée lors de l'administration du finastéride au cours de la période de gestation chez la rate. L'administration intraveineuse de finastéride à des singes Rhésus en gestation à des doses allant jusqu'à > 800 ng/jour pendant toute la période du développement embryonnaire et fœtal n'a induit aucune anomalie chez les fœtus mâles. Cette dose est environ 60 à 120 fois supérieure au taux estimé de finastéride contenu dans le sperme d'un homme traité par 5 mg de finastéride, et à celui à laquelle une femme pourrait être exposée par le biais du sperme. En confirmation de la pertinence du modèle du singe Rhésus pour le développement du fœtus humain, l'administration orale de finastéride à raison de 2 mg/kg/jour (une exposition systémique [ASC] de singes était légèrement supérieure [3 fois] à celle des hommes traités par 5 mg de finastéride, ou approximativement 1-2 millions de fois le taux estimé de finastéride contenu dans le sperme) chez les singes en gestation a entraîné des anomalies au niveau des organes génitaux externes des fœtus mâles.

Aucune autre anomalie n'a été observée chez les fœtus mâles et aucune anomalie imputable au finastéride n'a été observée chez les fœtus femelles, quelles que soient les doses administrées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

En zones climatiques III et IV : 2 ans.

En zones climatiques I et II : 3 ans.

- En zones climatiques III et IV : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
- En zones climatiques I et II : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933524845 (1992, RCP rév 20.01.15).

Prix : 14,33 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

CHIBROXINE ®

norfloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,3 % : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Norfloxacine (DCI)	15 mg

Excipients : acétate de sodium trihydraté, chlorure de benzalkonium, édétate de sodium, solution d'acide chlorhydrique N, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à la norfloxacine. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle est de 1 ou 2 gouttes 4 fois par jour dans l'œil (ou les yeux) atteint(s). Si la sévérité de l'infection l'exige, on peut prescrire, le premier jour de traitement, 1 ou 2 gouttes de collyre toutes les 2 heures, pendant la journée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.

En instillation oculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce collyre.
- Hypersensibilité aux quinolones.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intraoculaire.
- Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible, en particulier lors de traitement au long cours.
- Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.
- Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'une réaction d'hypersensibilité.
- Lors de l'instillation, ne pas toucher l'œil avec l'embout du flacon.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
- Le port des lentilles de contact est déconseillé lors d'infections oculaires. Néanmoins, si le médecin juge possible l'utilisation de lentilles de contact, le patient doit être informé de la façon suivante : éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.
- En cas d'administration simultanée de différents collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 15 minutes.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec la norfloxacine collyre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des faibles doses administrées, l'utilisation de ce collyre peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.

Avec la norfloxacine administrée par voie systémique, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, et les données cliniques sont encore insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.

ALLAITEMENT :

La norfloxacine, administrée par voie générale, passe dans le lait maternel. Par conséquent, en l'absence de données de passage après administration par voie oculaire, il est déconseillé d'administrer ce collyre durant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Les plus fréquemment rencontrés : sensations de brûlure ou de picotement local.
- Plus rarement : hyperhémie conjonctivale, chémosis, photophobie, goût amer après l'instillation.
- Très rarement : dépôts cornéens.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ce collyre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique de la famille des quinolones, code ATC : S01AX12.

(J : anti-infectieux ; S : organe des sens (œil)).

La norfloxacine est un agent antibactérien de la famille des quinolones.

La norfloxacine inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique bactérien. Elle est bactéricide.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méti-S (0 - 16 %).
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumannii* (50 - 88 %), *Citrobacter freundii* (0 - 36 %), *Citrobacter koseri* (0 - 12 %), *Enterobacter aerogenes* (0 - 65 %), *Enterobacter cloacae* (0 - 27 %), *Escherichia coli* (0 - 15 %), *Klebsiella oxytoca* (0 - 13 %), *Klebsiella pneumoniae* (0 - 15 %), *Morganella morganii* (0 - 15 %), *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis* (0 - 17 %), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* (0 - 71 %), *Pseudomonas aeruginosa* (0 - 45 %), *Serratia marcescens* (0 - 30 %).

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus*, *Staphylococcus* méti-R*.
- Anaérobies : bactéries anaérobies à Gram + sauf quelques souches de *Clostridium perfringens*, toutes les bactéries anaérobies à Gram –.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

La résistance à la norfloxacine due à des mutations spontanées est de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} cellules.

Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la norfloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques.

Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'animal, une heure après l'administration d'une goutte de ce collyre dans le cul-de-sac conjonctival, la concentration lacrymale de ce collyre est supérieure aux CMI des principaux germes rencontrés dans les infections oculaires.

Après administration de ce collyre à dose unique ou à dose répétée, il n'a pas été possible de retrouver l'antibiotique dans le sang au cours des 3 heures qui ont suivi l'instillation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Après ouverture : Le médicament peut être conservé 15 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933132255 (1988, RCP rév 25.11.16).

Prix : 2,70 € (flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA

12, rue Louis-Blériot

63017 Clermont-Ferrand cdx 2

Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38

Site web : http://www.laboratoires-thea.com

CHIROCAÏNE ®

lévobupivacaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml (limpide ; incolore) :

Ampoules de 10 ml, boîtes de 20.

Ampoules de 10 ml, sous plaquette thermoformée stérile, boîte de 20.

Solution pour perfusion à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml (limpide) :

Poches suremballées de 100 ml, boîtes de 24.

Poches suremballées de 200 ml, boîtes de 12.

Chaque poche possède un site de mélange et un site d'administration.

COMPOSITION

Sol injectable ou sol à diluer p perfusion :	*p ml*
Lévobupivacaïne (DCI) chlorhydrate exprimé en lévobupivacaïne	2,5 mg
ou	5 mg
Solution pour perfusion :	*p ml*
Lévobupivacaïne (DCI) chlorhydrate exprimé en lévobupivacaïne	0,625 mg
ou	1,25 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau ppi.

Une ampoule de 10 ml contient 25 mg (Chirocaïne 2,5 mg/ml) ou 50 mg (Chirocaïne 5 mg/ml) de lévobupivacaïne sous forme de chlorhydrate de lévobupivacaïne.

Une poche de 100 ml contient 62,5 mg (Chirocaïne 0,625 mg/ml) ou 125 mg (Chirocaïne 1,25 mg/ml) de lévobupivacaïne sous forme de chlorhydrate de lévobupivacaïne.

Une poche de 200 ml contient 125 mg (Chirocaïne 0,625 mg/ml) ou 250 mg (Chirocaïne 1,25 mg/ml) de lévobupivacaïne sous forme de chlorhydrate de lévobupivacaïne.

Excipient à effet notoire : sodium (3,6 mg/ml).

DC INDICATIONS

Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml :

Adulte :

Anesthésie chirurgicale :

- Majeure : péridurale (y compris césarienne), intrathécale, bloc nerveux périphérique.
- Mineure : infiltration locale, bloc péribulbaire en chirurgie ophtalmique.

Traitement de la douleur :

- Perfusion péridurale continue ou administration par bolus unique ou répété pour le traitement de la douleur (en particulier douleurs postopératoires ou de l'accouchement).

Population pédiatrique :

Analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal/iliohypogastrique).

Solution pour perfusion à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml :

Adulte :

Traitement de la douleur :

- Perfusion péridurale continue pour le traitement des douleurs postopératoires ou de l'accouchement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La lévobupivacaïne devra être administrée uniquement par, ou sous la responsabilité, d'un médecin ayant la formation et l'expérience nécessaires.

Les données de sécurité d'un traitement par lévobupivacaïne pendant une période excédant 24 heures sont limitées. Afin de minimiser le risque de complications neurologiques sévères, il est recommandé de surveiller étroitement le patient et la durée d'administration de lévobupivacaïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml :

Le tableau ci-dessous donne, à titre indicatif, les posologies administrées pour les blocs les plus couramment utilisés. Pour l'analgésie (administration par voie péridurale pour le traitement de la douleur), il est recommandé d'utiliser les concentrations et les posologies les plus faibles. Pour une anesthésie plus profonde ou prolongée, associée à un bloc moteur important (anesthésie péridurale ou bloc péribulbaire), les concentrations plus élevées peuvent être utilisées.

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée dans le but de prévenir toute injection intravasculaire.

L'aspiration devra être répétée avant et pendant l'administration de la dose principale, qui devra être injectée lentement ou à doses croissantes, à une vitesse de 7,5 à 30 mg/min, tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant le contact verbal avec lui.

Si des symptômes de toxicité apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

Dose maximale :

La dose maximale dépend de la taille, du poids et de l'état clinique du patient ainsi que de la concentration de l'anesthésique et de la zone et voie d'administration. Des variations interindividuelles du délai d'installation et de la durée du bloc peuvent exister. L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que le délai d'installation d'un bloc sensitif adapté à la chirurgie est de 10 à 15 minutes après administration péridurale et le temps de régression de 6 à 9 heures.

La dose maximale recommandée en injection unique est de 150 mg. Pour une intervention longue, lorsqu'un bloc moteur et sensitif prolongé est nécessaire, des

doses supplémentaires peuvent être requises. La dose maximale recommandée sur une période de 24 h est de 400 mg. Pour le traitement des douleurs postopératoires, la dose ne doit pas dépasser 18,75 mg/heure.

Obstétrique :

Dans les césariennes, la concentration utilisée ne doit pas dépasser 5 mg/ml (cf Contre-indications). La dose maximale recommandée est de 150 mg.

Pour l'analgésie obstétricale par perfusion péridurale, la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, la dose maximale recommandée pour l'analgésie par infiltration (blocs ilio-inguinal/iliohypogastrique) est de 1,25 mg/kg/côté.

La dose maximale doit être ajustée en fonction de la taille, du poids et de l'état clinique du patient/de l'enfant. L'efficacité et la tolérance de la lévobupivacaïne chez l'enfant n'ont pas été établies dans les autres indications.

Tableau de doses :

	Concentration (mg/ml)(1)	Dose	Bloc moteur
Anesthésie chirurgicale			
Bolus péridural (lent)(2) pour chirurgie - Adulte	5,0	10-30 ml (50-150 mg)	Modéré à complet
Injection péridurale lente(3) pour césariennes	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Modéré à complet
Intrathécale	5,0	3 ml (15 mg)	Modéré à complet
Bloc nerveux périphérique	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max)	Modéré à complet
Blocs ilio-inguinal/iliohypo-gastrique - Enfant < 12 ans(4)	2,5	0,5 ml/kg/côté (1,25 mg/kg/côté)	Sans objet
	5,0	0,25 ml/kg/côté (1,25 mg/kg/côté)	Sans objet
Ophtalmique (bloc péribulbaire)	5,0	7,5-22,5 ml (37,5-112,5 mg)	Modéré à complet
Infiltration locale - Adulte	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max)	Sans objet
Traitement de la douleur(5)			
Accouchement (bolus péridural(6))	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Faible à modéré
Accouchement (perfusion péridurale)	1,25(7)	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Faible à modéré
Douleur postopératoire	1,25(7)	10-15 ml/h (12,5-18,75 mg/h)	Faible à modéré
	2,5	5-7,5 ml/h (12,5-18,75 mg/h)	Faible à modéré

(1) La lévobupivacaïne est disponible en solutions injectables à 2,5 et à 5 mg/ml.

(2) Administré en 5 minutes (voir aussi texte).

(3) Administré en 15 à 20 minutes.

(4) Aucune donnée n'est disponible chez la population pédiatrique (enfant de moins de 6 mois).

(5) Dans les cas où la lévobupivacaïne est associée à d'autres produits tels que les opiacés pour le traitement de la douleur, la dose de lévobupivacaïne devra être réduite et il sera préférable d'utiliser une concentration faible (1,25 mg/ml).

(6) L'intervalle minimum recommandé entre les injections est de 15 minutes.

(7) Pour les informations sur la dilution, cf Modalités manipulation/élimination.

Solution pour perfusion à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml :

Chirocaïne solution pour perfusion est à utiliser par voie péridurale uniquement. Elle ne doit pas être utilisée pour une administration intraveineuse.

Type de bloc	Concentration (mg/ml)	Débit de perfusion par heure	
		(ml)	(mg)
Perfusion continue :			
Traitement des douleurs postopératoires	0,625	20-30	12,5-18,75
	1,25	10-15	
Péridurale lombaire (douleurs de l'accouchement)	0,625	8-20	5-12,5
	1,25	4-10	

Une aspiration soigneuse avant l'injection est recommandée dans le but de prévenir toute injection intravasculaire.

Si des symptômes de toxicité apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

Dose maximale :

La dose maximale dépend de la taille, du poids et de l'état clinique du patient. La dose maximale recommandée sur une période de 24 h est de 400 mg.

Pour le traitement des douleurs postopératoires, la dose ne doit pas dépasser 18,75 mg/heure ; cependant, la dose cumulée sur une période de 24 h ne doit pas dépasser 400 mg. Pour l'analgésie obstétricale par perfusion péridurale, la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de la lévobupivacaïne pour le traitement de la douleur chez l'enfant n'ont pas été établies.

Populations particulières (tous dosages) :

Chez les patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë, les doses de lévobupivacaïne devront être réduites en fonction de leur état clinique.

Dans la prise en charge des douleurs postopératoires, les doses administrées au cours de la chirurgie doivent être prises en compte.

Il n'y a pas de données pertinentes chez le patient insuffisant hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Les contre-indications liées à l'anesthésie locorégionale, quel que soit l'anesthésique local utilisé, doivent être prises en compte.
- Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypersensibilité connue à cette substance active, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Effets indésirables).
- Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'anesthésie locorégionale intraveineuse (Bloc de Bier).
- Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypotension sévère (choc cardiogénique ou hypovolémique).
- Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'utilisation en bloc paracervical en obstétrique (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les techniques d'anesthésie locorégionale avec la lévobupivacaïne doivent être réalisées dans des locaux bien équipés, par un personnel formé et expérimenté dans les techniques d'anesthésie locorégionale, capable de diagnostiquer et de traiter les éventuels effets indésirables.

La lévobupivacaïne peut provoquer des réactions allergiques aiguës, des effets cardiovasculaires et des lésions neurologiques (cf Effets indésirables).

Dosages à 2,5 mg/ml et à 5 mg/ml : la lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence lors d'une anesthésie locorégionale chez les patients présentant une altération de la fonction cardiovasculaire telle qu'une arythmie cardiaque sévère (cf Contre-indications).

Chez les patients ayant une maladie du système nerveux central, l'introduction d'anesthésiques locaux par voie péridurale dans le système nerveux central peut potentiellement exacerber cette maladie. Par conséquent, une évaluation clinique doit être réalisée lorsqu'une anesthésie péridurale est envisagée chez ce type de patients.

Anesthésie péridurale :

Lors de l'administration péridurale de lévobupivacaïne, les solutions concentrées (0,5 %) doivent être administrées à doses croissantes de 3 à 5 ml avec des intervalles entre les doses suffisants pour permettre de détecter des signes de toxicité liés à une injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle. Des cas sévères de bradycardie, d'hypotension et de dépression respiratoire avec arrêt cardiaque (dont certains ont été fatals) ont été rapportés avec des anesthésiques locaux, incluant la lévobupivacaïne. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, par exemple lors d'un bloc péridural, il est recommandé d'administrer une dose test de 3 à 5 ml avec de la lidocaïne adrénalinée.

Une injection intravasculaire accidentelle peut être identifiée par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachianesthésie.

Des aspirations à l'aide d'une seringue doivent être réalisées avant et pendant chaque injection supplémentaire dans les techniques par cathéter en continu (intermittent). Une injection intravasculaire est toujours possible même si les aspirations de sang sont négatives. Au cours de l'anesthésie péridurale, il est recommandé d'administrer une dose test initiale et de surveiller les effets avant d'administrer la dose thérapeutique.

L'anesthésie péridurale peut provoquer une hypotension et une bradycardie quel que soit l'anesthésique local utilisé. Tous les patients doivent disposer d'une voie d'abord intraveineuse. Un équipement de réanimation ainsi qu'un personnel qualifié doivent être disponibles, de même que des solutés de remplissage, des vasopresseurs, des anesthésiques ayant des propriétés anticonvulsivantes, des myorelaxants et de l'atropine (cf Surdosage).

Analgésie péridurale :

On a observé après commercialisation des cas de syndrome de la queue de cheval et des événements indiquant une neurotoxicité transitoire associés à l'administration de lévobupivacaïne pendant 24 heures ou plus lors d'une analgésie péridurale (cf Effets indésirables). Ces effets ont été plus sévères et ont conduit dans certains cas à des séquelles permanentes lorsque la lévobupivacaïne était administrée pendant plus de 24 heures. Par conséquent, la perfusion de lévobupivacaïne sur une période dépassant 24 heures doit être soigneusement évaluée et ne doit être utilisée que si le bénéfice pour le patient est clairement supérieur au risque.

Il est primordial d'effectuer une aspiration du sang ou du liquide céphalorachidien (le cas échéant) avant l'injection de tout anesthésique local, qu'il s'agisse de la dose initiale ou des doses suivantes, afin d'éviter une injection intravasculaire ou intrathécale. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou intrathécale. La lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux à liaison amide car les effets toxiques de ces médicaments sont additifs.

Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml :

Principaux blocs nerveux régionaux :

Le patient devra disposer d'une voie d'abord intraveineuse fonctionnelle. Il est recommandé d'utiliser la plus petite dose d'anesthésique local qui produit une anesthésie efficace afin d'éviter des concentrations plasmatiques élevées et des effets indésirables graves. L'injection rapide de grands volumes d'anesthésique local devra être évitée et l'utilisation de doses fractionnées (croissantes) est recommandée lorsque cela est réalisable.

Injection au niveau de la tête et du cou :

L'injection de petites doses d'anesthésiques locaux au niveau de la tête et du cou, y compris les blocs rétrobulbaire, dentaire et bloc des ganglions stellaires, peut produire des réactions indésirables semblables aux signes de toxicité systémique observés avec des injections intravasculaires accidentelles de doses plus importantes. Les techniques d'injection nécessitent le plus grand soin. Les réactions peuvent être dues à une injection intra-artérielle de l'anesthésique local avec un flux rétrograde vers la circulation cérébrale. Elles peuvent être aussi dues à une ponction de la gaine du nerf optique lors du bloc rétrobulbaire avec diffusion de l'anesthésique local le long de l'espace sous-dural vers l'encéphale. Ces blocs nécessitent un monitorage des fonctions circulatoires et respiratoires et une surveillance constante des patients. Un équipement de réanimation et un personnel compétent pour la prise en charge des effets indésirables doivent être immédiatement disponibles.

Utilisation en chirurgie ophtalmique :

Les médecins qui réalisent des blocs rétrobulbaires doivent être informés que des arrêts respiratoires ont été observés suite à une injection d'anesthésique local. Avant tout bloc rétrobulbaire, comme pour toute technique locorégionale, il faut s'assurer de la disponibilité immédiate de l'équipement, des médicaments et du personnel compétent pour la prise en charge d'une dépression ou d'un arrêt respiratoire, de convulsions ou d'une dépression ou stimulation cardiaque. Comme pour toutes les autres techniques d'anesthésie, les patients doivent être sous surveillance constante après un bloc ophtalmique afin de détecter les signes de ces réactions indésirables.

Populations particulières (tous dosages) :

- Patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë : la lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance hépatique : la lévobupivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles hépatiques ou d'une réduction du débit sanguin hépatique comme chez les patients alcooliques ou cirrhotiques (cf Pharmacocinétique).

Excipient (tous dosages) :

Ce médicament contient 3,6 mg/ml de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Les études *in vitro* ont montré que les isoformes CYP3A4 et CYP1A2 interviennent dans le métabolisme de la lévobupivacaïne. Bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études cliniques, il est possible que le métabolisme de la lévobupivacaïne soit altéré par les inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole et les inhibiteurs du CYP1A2 comme les méthylxanthines.

La lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des antiarythmiques ayant une activité anesthésique locale (méxilétine ou antiarythmiques de classe III), car leurs effets toxiques peuvent être additifs.

Il n'a pas été réalisé d'études cliniques évaluant l'association de lévobupivacaïne et d'adrénaline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'utilisation en bloc paracervical en obstétrique. En se basant sur l'expérience acquise avec la bupivacaïne, il est possible qu'une bradycardie fœtale survienne après un bloc paracervical (cf Contre-indications).

Pour la lévobupivacaïne, il n'y a pas de données cliniques sur les grossesses exposées au premier trimestre. Les études conduites chez l'animal, au cours desquelles l'exposition systémique était de même ordre que celle obtenue en clinique, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont révélé une toxicité embryo-fœtale (cf Sécurité préclinique). Les conséquences dans l'espèce humaine ne sont pas connues. La lévobupivacaïne ne doit par conséquent pas être utilisée en début de grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Toutefois, à ce jour, les données cliniques relatives à l'utilisation de la bupivacaïne en chirurgie obstétricale (au terme de la grossesse ou pour l'accouchement) sont nombreuses et n'ont pas mis en évidence de fœtotoxicité.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de la lévobupivacaïne ou ses métabolites dans le lait maternel. Comme la bupivacaïne, la lévobupivacaïne est probablement faiblement excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement est possible après une anesthésie locale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La lévobupivacaïne peut avoir une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machine jusqu'à disparition totale des effets de l'anesthésie et des effets immédiats de la chirurgie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés avec la lévobupivacaïne sont comparables à ceux connus pour la classe de médicaments à laquelle il appartient.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont : hypotension, nausées, anémie, vomissements, étourdissements, céphalées, fièvre, douleur liée à la procédure, douleur dorsale et détresse fœtale en utilisation en obstétrique (voir tableau ci-dessous).

Les effets indésirables rapportés spontanément ou observés au cours d'essais cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque classe de système-organe, les effets indésirables sont présentés par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système-organe/ Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Très fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques (dans des cas graves, choc anaphylactique), hypersensibilité
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Fréquence indéterminée	Convulsions, perte de conscience, somnolence, syncope, paresthésie, paraplégie, paralysie(1)
Affections oculaires :	
Fréquence indéterminée	Vision trouble, ptôse(2), myosis(2), énophtalmie(2)
Affections cardiaques :	
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, tachyarythmie ventriculaire, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires :	
Très fréquent	Hypotension
Fréquence indéterminée	Vasodilatation(2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire, œdème laryngé, apnée, éternuements
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements
Fréquence indéterminée	Hypoesthésie orale, perte de contrôle sphinctérien(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence indéterminée	Angiœdème, urticaire, prurit, hyperhidrose, anhidrose(2), érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquent	Douleurs dorsales
Fréquence indéterminée	Contractions musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquence indéterminée	Dysfonctionnement vésical(1)
Affections gravidiques puerpérales et périnatales :	
Fréquent	Détresse fœtale
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquence indéterminée	Priapisme(1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fièvre
Investigations :	
Fréquence indéterminée	Diminution du débit cardiaque, modifications de l'ECG
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :	
Fréquent	Douleur liée à la procédure

(1) Peut être un signe ou symptôme d'un syndrome de la queue de cheval (voir ci-dessous texte complémentaire de la rubrique Effets indésirables).

(2) Peut être un signe ou symptôme d'un syndrome de Horner transitoire (voir ci-dessous texte complémentaire de la rubrique Effets indésirables).

Les effets indésirables sont rares avec les anesthésiques locaux à liaison amide, mais ils peuvent survenir suite à un surdosage ou à une injection intravasculaire accidentelle et peuvent être graves.
Une sensibilité croisée au sein du groupe des anesthésiques locaux à liaison amide a été rapportée (cf Contre-indications).
Une injection intrathécale accidentelle peut entraîner une anesthésie rachidienne haute.
Les effets cardiovasculaires sont liés à la dépression de la conduction cardiaque, à une réduction de l'excitabilité et de la contractibilité du myocarde. Généralement, ces symptômes sont précédés par des signes majeurs de toxicité neurologique (convulsions) mais, dans de rares cas, l'arrêt cardiaque peut se produire sans prodromes neurologiques.
Les lésions neurologiques sont rares mais bien connues comme conséquence de l'anesthésie locorégionale, particulièrement péridurale et rachidienne. Elles peuvent être dues à une lésion directe de la moelle épinière ou des nerfs rachidiens, au syndrome de l'artère spinale antérieure, à l'injection d'une substance irritante ou d'une solution non stérile. Ces lésions sont rarement permanentes.
Des cas de faiblesse prolongée ou de troubles sensoriels, dont certains ont pu être permanents, ont été rapportés en association avec l'administration de lévobupivacaïne. Il est difficile de déterminer si les effets à long terme ont été dus à une toxicité du médicament ou à un traumatisme non détecté pendant l'intervention chirurgicale ou à d'autres facteurs mécaniques, tels que l'insertion et la manipulation d'un cathéter.
Des cas de syndrome de la queue de cheval ou de signes ou symptômes de lésion potentielle de la base de la moelle épinière ou des racines des nerfs rachidiens (incluant paresthésie, faiblesse ou paralysie des membres inférieurs, incontinence fécale et/ou urinaire et priapisme) associés à l'administration de lévobupivacaïne ont été rapportés. Ces effets ont été plus graves et dans certains cas non réversibles lorsque la lévobupivacaïne a été administrée pendant plus de 24 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Cependant, il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont dus à un effet de la lévobupivacaïne, à un traumatisme mécanique de la moelle épinière ou des racines nerveuses rachidiennes, ou à une collection de sang à la base du rachis.
Des cas de syndrome de Horner transitoire (ptôse, myosis, énophtalmie, sudation et/ou vasodilatation unilatérale) ont été rapportés en association avec l'utilisation d'anesthésiques locorégionaux incluant la lévobupivacaïne. Cet événement se résout après l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des réactions toxiques immédiates. En cas de surdosage, le pic de concentration plasmatique peut n'être atteint qu'après un délai de 2 heures suivant l'administration, en fonction du site d'injection, les signes de toxicité pouvant donc apparaître de façon retardée. Les effets du médicament peuvent être prolongés.
Les effets indésirables systémiques liés à un surdosage ou à une injection intravasculaire accidentelle décrits avec les anesthésiques locaux de longue durée d'action, affectent à la fois le système cardiovasculaire et le SNC.
Effets sur le SNC :
Les convulsions seront traitées immédiatement par administration IV de thiopental ou de diazépam à la dose requise. Le thiopental et le diazépam possèdent également un effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que sur les fonctions respiratoires et cardiaques. Leur utilisation peut donc entraîner une apnée. Les agents provoquant un bloc neuromusculaire ne pourront être utilisés que si le clinicien est capable d'effectuer une intubation trachéale et de prendre en charge un patient totalement paralysé.
Si elles ne sont pas traitées rapidement, les convulsions, l'hypoxie et l'hypercapnie qui s'en suivent ainsi que la dépression myocardique liée aux effets cardiaques de l'anesthésique local, peuvent provoquer une arythmie, une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque.
Effets cardiovasculaires :
L'hypotension peut être évitée ou limitée par des mesures préventives telles que remplissage vasculaire et/ou utilisation de vasopresseurs. Si une hypotension survient, elle sera prise en charge par administration intraveineuse d'un soluté cristalloïde ou colloïde et/ou par administration de doses croissantes de vasopresseur tel que l'éphédrine (5-10 mg). Tout facteur associé d'hypotension devra être rapidement pris en charge.
En cas de survenue d'une bradycardie sévère, un traitement par atropine (0,3 à 1 mg) assure en général le retour du rythme cardiaque à un niveau acceptable.
Une arythmie cardiaque sera prise en charge de façon appropriée et une fibrillation ventriculaire sera traitée par cardioversion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux, amide (code ATC : N01BB10).
La lévobupivacaïne est un anesthésique local et un analgésique de longue durée d'action. Elle bloque la conduction des nerfs sensitifs et moteurs principalement par action sur les canaux sodiques de la membrane cellulaire, mais aussi en bloquant les canaux potassiques et calciques. De plus, la lévobupivacaïne interfère sur la transmission et la conduction de l'influx nerveux, ce qui peut donner lieu à des effets indésirables au niveau du système cardiovasculaire et du SNC.
La dose de lévobupivacaïne est exprimée sous forme de base alors que la dose de bupivacaïne (racémate) est exprimée sous forme de chlorhydrate. Par comparaison avec la bupivacaïne, les solutions de lévobupivacaïne contiennent environ 13 % de plus de substance active. Dans les études cliniques, aux mêmes concentrations nominales, l'effet clinique de la lévobupivacaïne est similaire à celui de la bupivacaïne.
Dans une étude de pharmacologie clinique sur le nerf cubital, la lévobupivacaïne a eu une puissance égale à celle de la bupivacaïne.
Les données de sécurité concernant l'administration de lévobupivacaïne pendant des périodes excédant 24 heures sont limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La concentration plasmatique de la lévobupivacaïne après l'administration dépend de la dose et de la voie d'administration. L'absorption au site d'injection étant affectée par la vascularisation tissulaire.
Solutions injectables ou solutions à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml : l'expérience acquise lors des études cliniques indique l'apparition d'un bloc sensoriel suffisant pour une chirurgie dans un délai de 10-15 minutes suivant l'administration par voie péridurale, avec un délai de régression de l'ordre de 6 à 9 heures.
Distribution :
Chez l'homme, la distribution de la lévobupivacaïne, après administration IV, est similaire à celle de la bupivacaïne.
La liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme a été étudiée *in vitro* et a été évaluée à plus de 97 % pour des concentrations allant de 0,1 à 1 µg/ml. Le volume de distribution après administration intraveineuse était de 67 litres.
Biotransformation :
La lévobupivacaïne subit une importante métabolisation et il n'est pas retrouvé de lévobupivacaïne sous forme inchangée dans les urines ou les fèces. La 3-hydroxylévobupivacaïne, métabolite principal de la lévobupivacaïne, est excrétée dans les urines sous forme de glucurono- et sulfoconjugués. Les études *in vitro* ont montré que les isoformes CYP3A4 et CYP1A2 interviennent dans le métabolisme de la lévobupivacaïne en desbutyl-lévobupivacaïne et en 3-hydroxylévobupivacaïne respectivement. Ces études indiquent que le métabolisme de la lévobupivacaïne est essentiellement similaire à celui de la bupivacaïne.
Il n'existe aucune preuve de racémisation *in vivo* de la lévobupivacaïne.
Élimination :
Après administration intraveineuse, l'élimination de la lévobupivacaïne est quantitativement importante, avec une quantité totale moyenne d'environ 95 % retrouvés dans les urines (71 %) et les fèces (24 %) en 48 heures.
Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale moyenne et la demi-vie terminale de la lévobupivacaïne étaient de 39 litres/heure et de 1,3 heure respectivement.
Après administration de 40 mg de lévobupivacaïne par voie intraveineuse, la demi-vie moyenne était d'environ 80 ± 22 minutes, la Cmax de 1,4 ± 0,2 µg/ml et l'ASC de 70 ± 27 µg x min/ml.
Linéarité :
La Cmax moyenne et l'ASC (0-24 h) étaient approximativement proportionnelles à la dose après administration péridurale de 75 mg (0,5 %) et 112,5 mg (0,75 %) et après administration de 1 mg/kg (0,25 %) et 2 mg/kg (0,5 %) pour un bloc du plexus brachial. Après administration péridurale de 112,5 mg (0,75 %), les valeurs de la Cmax moyenne et de l'ASC étaient de 0,58 µg/ml et 3,56 µg x h/ml respectivement.
Insuffisant hépatique et insuffisant rénal :
Il n'y pas de données pertinentes chez l'insuffisant hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il n'y pas de données chez l'insuffisant rénal. La lévobupivacaïne est très fortement métabolisée et il n'y a pas d'excrétion de lévobupivacaïne sous forme inchangée dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude de toxicité embryofœtale chez le rat, au cours de laquelle l'exposition systémique était de même ordre que celle obtenue en clinique, des cas de dilatation des bassinets rénaux, de dilatation des uretères, de dilatation des ventricules olfactifs et de côtes extrathoracolombaires ont été observés avec une fréquence accrue. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée.
La lévobupivacaïne ne s'est pas montrée génotoxique lors d'une série de tests standards évaluant le pouvoir mutagène et clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

La lévobupivacaïne peut précipiter si elle est diluée dans des solutions alcalines ; elle ne doit être ni diluée ni coadministrée avec du bicarbonate de sodium.
Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml :
Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Solution pour perfusion à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml :
Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de conservation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml :
Après première ouverture :
Le produit doit être utilisé immédiatement.
Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % :
La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 7 jours entre 20 °C et 22 °C. La stabilité physicochimique avec la clonidine, la morphine ou le fentanyl a été démontrée pendant 40 heures entre 20 °C et 22 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.
Solution pour perfusion à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml :
Après première ouverture :
Le produit doit être utilisé immédiatement.
Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % :
La stabilité physicochimique de la solution de lévobupivacaïne à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml avec la clonidine à 8,3-8,4 µg/ml, la morphine à 50 µg/ml et le fentanyl à 2 µg/ml a été démontrée pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C ou entre 20 °C et 22 °C.
La stabilité physicochimique de la solution de lévobupivacaïne à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml avec le sufentanil à 0,4 µg/ml a été démontrée pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C ou 7 jours entre 20 °C et 22 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que le mélange n'ait été préparé dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.
La solution/dilution doit être vérifiée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule visible seront utilisées.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion à 2,5 mg/ml ou à 5 mg/ml :
Le conditionnement sous plaquette thermoformée stérile doit être utilisé quand la stérilité extérieure de l'ampoule est nécessaire. La surface de l'ampoule n'est pas stérile si la plaquette thermoformée stérile est percée.
Les solutions standards de lévobupivacaïne seront diluées avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), en respectant les règles usuelles d'asepsie.
Il a été montré que la clonidine à 8,4 µg/ml, la morphine à 0,05 mg/ml et le fentanyl à 4 µg/ml étaient compatibles avec la lévobupivacaïne dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
Solution pour perfusion à 0,625 mg/ml ou à 1,25 mg/ml :
N'utiliser que si la solution est limpide et le conditionnement intact.
Chirocaïne 0,625 mg/ml et 1,25 mg/ml, solution pour perfusion, sont conditionnés dans une poche protectrice. Il existe à l'intérieur de cette poche protectrice un gradient d'humidité relative entre la poche de la solution et l'espace entre la poche et la poche protectrice. A cause de cela, une légère condensation ou des gouttes d'eau peuvent être observées dans cet espace lors de l'ouverture de la poche protectrice. Ce phénomène est considéré comme normal pour ce produit.
En accord avec les instructions pour l'utilisation d'un produit par administration parentérale, l'utilisateur doit vérifier, lors du retrait de la poche protectrice, qu'il n'y a pas de fuite du conditionnement primaire. Si une fuite est confirmée, jeter la poche car la solution peut ne plus être stérile.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956570126 (2004) 2,5 mg/ml.
3400956570416 (2004) 2,5 mg/ml (sous plaquette thermoformée).
3400956571475 (2004) 5 mg/ml.
3400956571826 (2004) 5 mg/ml (sous plaquette thermoformée).
3400956682409 (2005) 0,625 mg/ml, 100 ml.
3400956682867 (2005) 0,625 mg/ml, 200 ml.
3400956683178 (2005) 1,25 mg/ml, 100 ml.
3400956683529 (2005) 1,25 mg/ml, 200 ml.
RCP révisés le 19.11.14.
Collect.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

CHLORAMINOPHÈNE ®

chlorambucil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 2 mg (blanc opaque) : Boîte de 30 sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Chlorambucil (DCI) .... 2 mg
Excipients : talc, amidon de maïs prégélatinisé (Starch 1500), lactose monohydraté (lactose Fast Flo), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (Avicel PH102). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

- Leucémie lymphoïde chronique.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
- Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire.
- Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé de prendre la dose journalière en une fois et à jeun (cf Pharmacocinétique).
- Désordre de la lignée lymphoïde :
  1 à 6 gélules par jour tous les jours,
  ou en cure discontinue 6 à 10 mg/m^2/j pendant 5 jours tous les 30 jours.
- Thérapeutique immunosuppressive : 0,2 mg/kg/j.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie au chlorambucil.
- Femme enceinte ou qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Doit être utilisé sous stricte surveillance médicale avec des contrôles hématologiques fréquents et réguliers. Le traitement doit être arrêté si le taux des granulocytes est inférieur à 2000.
- Si le traitement par Chloraminophène se substitue à un traitement corticoïde, le délai d'action de ce produit oblige à maintenir le traitement corticoïde pendant un trimestre environ en réduisant les doses progressivement.
- Syndromes néphrotiques : ne pas dépasser 6 mois de traitement.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Ciclosporine, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de pseudolymphomes.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Contre-indiqué.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hématotoxicité avec risque de lymphocytopénie au long cours.
- Aplasie médullaire, troubles hépatiques, gastro-intestinaux, dermatologiques.
- Aménorrhée, azoospermie (rapide, 3 à 4 semaines, et définitive). Stérilité réversible ou irréversible dans les deux sexes.
- Hyperuricémie.
- Toxicité neurologique rare (crise comitiale et coma).
- Nausées et vomissements peu sévères.
- Fibrose pulmonaire en cas de traitement chronique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Pancytopénie réversible.
- Neurotoxicité : agitation, ataxie, convulsions.

- En l'absence d'antidote connu, traitement symptomatique et transfusions sanguines représentent le traitement du surdosage.
  Le chlorambucil n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Agent alkylant (code ATC : L01AA02).
- Antinéoplasique cytostatique alkylant du groupe des moutardes à l'azote.
- Immunodépresseur, il déprime sélectivement la lignée lymphoïde.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Le chlorambucil est rapidement et complètement résorbé par le tractus digestif. Après prise orale unique de 10 mg, le pic plasmatique est atteint en moins d'une heure (20 à 40 minutes) et la demi-vie est estimée à 40-110 minutes.
- Le chlorambucil est rapidement métabolisé dans le foie en moutarde phénylacétique, également active, dont la demi-vie est environ 1,5 fois plus importante que celle du chlorambucil et la Cmax identique.
  Le chlorambucil et son métabolite sont spontanément dégradés en dérivés mono et dihydroxylés éliminés par les urines (15 à 60 % en 24 heures) alors que moins de 1 % de chlorambucil ou de moutarde phénylacétique sont éliminés par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933699062 (1956/97, RCP rév 31.07.14).
Prix : 20,96 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Laboratoires TECHNI-PHARMA
7, rue de l'Industrie. BP 717. 98014 Monaco cdx
Tél : 00 377 92 05 75 10

CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GILBERT HEALTHCARE ® 0,5 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 0,5 % : Flacons de 125 ml, de 250 ml et de 500 ml.

COMPOSITION	p flacon 125 ml	250 ml	500 ml
Chlorhexidine (DCI) digluconate	0,625 g	1,25 g	2,50 g
(en solution à 20 % : 2,66 g/100 ml)			
Alcool	93,7 ml	187,4 ml	374,8 ml

Excipient : eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie de la peau saine avant et après acte de petite chirurgie.
Remarque : Les agents antiseptiques ne sont pas stérilisants. Ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Ne pas avaler.
Préparation de la peau saine avant et après acte de petite chirurgie : appliquer à l'aide d'une compresse stérile.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la chlorhexidine (ou à un produit apparenté).
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, notamment génitales.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif en particulier en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médicochirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque de passage systémique ne peut être exclu. Il est d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- Des cas de brûlures ont été rapportés lors de l'utilisation de bistouri électrique après application d'antiseptiques à base d'alcool, liés à la présence de produit résiduel. Il convient donc de s'assurer, après préparation de la peau pour petite chirurgie, du séchage complet du produit et de l'absence de quantités résiduelles de produit qui auraient pu couler, notamment au niveau des plis cutanés et du drap de la table, avant utilisation d'un bistouri électrique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Si le flacon est supérieur à 250 ml : le volume de ce flacon, supérieur à 250 ml, expose à un risque de contamination de la solution en cas d'utilisation prolongée après ouverture.

DC INTERACTIONS

- Générales : compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter, sauf avec les autres composés cationiques.
- Particulières : prendre garde aux incompatibilités physico-chimiques, notamment avec tous les dérivés anioniques (cf Incompatibilités).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas d'idiosyncrasie (en particulier choc anaphylactique) ont été observés avec la chlorhexidine.
- Possibilité d'eczéma allergique de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë per os de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable).
Tenir compte de la teneur en alcool éthylique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiseptique (D : dermatologie).
- Antiseptique bactéricide à large spectre appartenant à la famille des biguanides.
- Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce en moins de 5 minutes, in vitro, une activité bactéricide sur les germes Gram + et, à un moindre degré, Gram –.
- Activité fongicide sur Candida albicans.
- Son activité est partiellement inhibée par les matières organiques (sérum...) et les phospholipides.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée par la peau normale est négligeable, même chez le nouveau-né.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934443411 (1997, RCP rév 11.06.15) 125 ml.
3400934443589 (1997, RCP rév 11.06.15) 250 ml.
3400934443640 (1997, RCP rév 11.06.15) 500 ml.
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

CHLORHEXIDINE AQUEUSE STÉRILE GILBERT ® 0,2 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée (limpide, incolore) *:* Récipients unidoses de 5 ml, boîte de 10.
Modèles hospitaliers :
Boîtes de 48 récipients unidoses de 20 ml.
Boîtes de 32 récipients unidoses de 50 ml.

COMPOSITION	p unidose de 5 ml
Chlorhexidine (DCI) digluconate	10 mg
(en solution : 1,065 g/100 ml)	

Excipient : eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement sur la peau le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
2 applications cutanées par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
La solution est prête à l'emploi, à usage unique.
Elle peut être appliquée directement sur les plaies.
Ne pas rincer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la chlorhexidine (ou à sa classe).
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles ou sur les muqueuses.

Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
Cette spécialité ne peut être utilisée pour la désinfection du matériel médicochirurgical ni pour l'antisepsie de la peau saine avant acte chirurgical (antisepsie du champ opératoire et antisepsie des zones de ponction, d'injection ou de transfusion).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Usage externe exclusivement.
- Risque de sensibilisation à la chlorhexidine.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque de passage systémique ne peut être exclu.
  Ces effets systémiques pourraient être favorisés par la répétition des applications, par l'utilisation sur une grande surface cutanée, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Tout antiseptique est à utiliser avec précaution dans les conditions où un effet systémique peut être redouté, notamment chez le nourrisson, en cas de peau lésée, sur une grande surface (cf Mises en garde).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Générales : compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter, sauf avec les autres composants cationiques.
- Particulières : prendre garde aux incompatibilités physicochimiques, notamment avec tous les dérivés anioniques (cf Incompatibilités).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque d'allergie locale, se manifestant généralement par un eczéma de contact.
- Risques d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quelques rares cas d'idiosyncrasie (en particulier choc anaphylactique) ont été observés avec la chlorhexidine.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë per os de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable).
Contacter un centre antipoison.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiseptique (code ATC : D08AC02 ; D : dermatologie).
- Antiseptique bactéricide à large spectre.
- Groupe chimique : bisdiguanide.
- Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce, en moins de 5 minutes, in vitro, une activité bactéricide.
- Activité fongicide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée de la chlorhexidine par la peau, à l'état physiologique, est négligeable, même chez le nouveau-né.

DP INCOMPATIBILITÉS

La chlorhexidine se comporte comme un cationique : elle est donc incompatible avec tous les dérivés anioniques. Elle précipite à pH supérieur à 8, en présence de nombreux anions.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939177335 (2009) 10 unidoses de 5 ml.
3400934726569 (2010) 48 unidoses de 20 ml.
3400934726620 (2010) 32 unidoses de 50 ml.
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAÏNE THÉA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 1,6 mg/0,4 ml : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 20 et de 100.

COMPOSITION	p unidose
Oxybuprocaïne (DCI) chlorhydrate	1,6 mg

Excipients : chlorure de sodium, sodium hydroxyde, acide chlorhydrique, eau ppi.

DC INDICATIONS

Anesthésie locale :
- Tonométrie.
- Examens par verre de contact.
- Extraction des corps étrangers superficiels de la cornée et de la conjonctive.
- Tout geste nécessitant une anesthésie locale de la cornée et de la conjonctive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.
En instillation oculaire.
1 à 2 gouttes de collyre, une à deux minutes avant l'examen ou l'intervention.
Instiller 1 à 2 gouttes de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil (ou des yeux) malade(s) en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas. Une seule instillation suffit à assurer une anesthésie cornéoconjonctivale d'une dizaine de minutes.
Pour obtenir une anesthésie plus profonde ou plus prolongée, répéter l'opération 3 à 5 fois à une minute d'intervalle.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'unidose.
Après utilisation, jeter l'unidose.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'oxybuprocaïne et aux autres anesthésiques locaux ou aux excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Le collyre ne doit pas être administré :
- en injection péri- ou intraoculaire ;
- chez les jeunes enfants ;
- de façon concomitante avec toute solution contenant de l'hypochlorite de sodium (cf Incompatibilités) en raison d'une dégradation totale du principe actif entraînant une perte d'efficacité du chlorhydrate d'oxybuprocaïne.

Ce collyre **ne doit pas faire l'objet d'un usage répété ou prolongé** (notamment comme antalgique) ; de même, il est impératif de respecter les posologies recommandées car :
- Des opacifications cornéennes et un retard de cicatrisation des plaies peuvent survenir.
- En raison de son activité anesthésique locale qui atténue la douleur, le produit est susceptible d'entraîner de graves lésions oculaires, en particulier cornéennes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En raison du risque d'altération de l'épithélium cornéen, lié à la présence d'un anesthésique local, il convient de veiller à l'absence de pénétration du collyre à l'intérieur de la chambre antérieur de l'œil.
- En ophtalmologie, qu'ils soient employés seuls ou associés, les anesthésiques locaux font tous courir, même à faible concentration, un risque d'altération de l'épithélium cornéen. Il est impératif de toujours leur préférer comme antalgique, les analgésiques généraux.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
En raison de l'absence de données concernant le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de ce collyre ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité et en suspendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant une vision trouble doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines tant qu'il y a gêne visuelle.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques collapsus avec bradycardie ont été exceptionnellement rapportés.
- Une sensation transitoire de picotement ou une irritation peuvent survenir à l'instillation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un usage répété et prolongé expose à un risque de lésions graves oculaires, en particulier cornéennes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local, ophtalmologie (code ATC : S01HA02).
Anesthésique local dérivé de l'acide para-aminobenzoïque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Action anesthésique locale rapide s'installant dans la minute qui suit l'instillation et qui se prolonge 5 à 10 minutes.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'utilisation de Chlorhydrate d'oxybuprocaïne Théa 1,6 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose, est incompatible avec l'utilisation concomitante de toute solution contenant de l'hypochlorite de sodium. Le mélange de

ces 2 solutions entraîne la dégradation totale du chlorhydrate d'oxybuprocaïne ainsi que l'apparition d'une réaction colorée (marron).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Après utilisation, jeter l'unidose.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage professionnel des ophtalmologistes.
AMM 3400936576865 (1993, RCP rév 24.02.16) 20 unidoses.
3400936576926 (1993, RCP rév 24.02.16) 100 unidoses.
Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

CHLORUMAGÈNE ®

magnésium hydroxyde

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre orale (blanche) : Boîte de 100 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Magnésium hydroxyde	100 g

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :
1 cuillère à café le soir au coucher ou le matin à jeun. A prendre dilué dans un verre d'eau.
Le traitement doit être de courte durée (8 à 10 jours maximum).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale sévère.
- Maladies inflammatoires du côlon (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).
- Syndrome occlusif et subocclusif.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Enfant de moins de 12 ans (sauf prescription médicale).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Une utilisation prolongée (supérieure à 8 jours) doit être déconseillée.
En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant, la prescription de laxatifs stimulants doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (bépridil, antiarythmiques de classe I a type quinidine, sotalol, amiodarone) ; lidoflazine, vincamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes) : risque d'hypokaliémie et de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser un laxatif non stimulant.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques (l'hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques).
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo, par voie générale), tétracosactide, diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés).

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction. Utiliser un laxatif non stimulant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Il est recommandé de limiter la dose journalière et, si possible, la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans certains cas, la prise du produit peut être suivie, notamment chez les sujets souffrant de côlon irritable, de douleurs abdominales et de diarrhées.
La prise prolongée peut entraîner une irritation colique réalisant au maximum la colite des laxatifs (avec troubles électrolytiques, en particulier hypokaliémie).

DC SURDOSAGE

- Symptômes : diarrhée.
- Conduite à tenir : arrêt du traitement, correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne très importante.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif salin stimulant.
Il exerce un effet osmotique, dont l'intensité le rapproche de la classe des stimulants.
Il modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.
Délai d'action : 6 à 8 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En présence du suc gastrique, formation du chlorure de magnésium à l'état naissant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930223154 (1973/91, RCP rév 24.10.11).
Non remb Séc soc.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

CHLORURE DE POTASSIUM LAVOISIER ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 7,46 % (0,0746 g/ml) :
Ampoules (verre) de 10 ml, boîte de 10.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Solution à diluer pour perfusion à 10 % (0,10 g/ml) :
Ampoules (verre) de 20 ml, boîte de 10.
Ampoules (verre ou PP) de 10 ml, boîtes de 10.
Modèles hospitaliers :
Ampoules (verre ou PP) de 10 ml, boîtes de 100.
Ampoules (PP) de 20 ml, boîte de 50.
Solution à diluer pour perfusion à 20 % (0,20 g/ml) :
Ampoules (verre) de 10 ml ou de 20 ml, boîtes de 10.
Modèles hospitaliers :
Ampoules (verre) de 10 ml, boîte de 100.
Ampoules (verre) de 20 ml, boîte de 50.

COMPOSITION		*p ml*
Chlorure de potassium		0,0746 g
	ou	0,10 g
	ou	0,20 g

Excipient : eau pour préparations injectables.
Teneur en :
- Chlorure :
  1000 mmol/l (7,46 %) ; 1340 mmol/l (10 %) ; 2680 mmol/l (20 %).
- Potassium :
  1000 mmol/l (7,46 %) ; 1340 mmol/l (10 %) ; 2680 mmol/l (20 %).

Osmolarité de la solution :
2000 mOsm/l (7,46 %) ; 2680 mOsm/l (10 %) ; 5360 mOsm/l (20 %).

DC INDICATIONS

- Apports de potassium pour assurer les besoins quotidiens du malade lors de l'alimentation par voie parentérale.
- Traitement d'une hypokaliémie et correction d'une déplétion potassique lors de désordres sévères ou lorsque les apports par voie entérale sont impossibles ou insuffisants.

NB : L'administration IV de sel de potassium entraîne un gradient rapide de potassium pouvant provoquer une hyperkaliémie et un arrêt cardiaque (cf Posologie/ Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

> Administration intraveineuse lente uniquement après dilution, par perfusion.

POSOLOGIE :
Posologie usuelle chez l'adulte :
Les apports quotidiens habituels sont de l'ordre de 0,8 à 2 mmol d'ion potassium par kilo de poids corporel. 1 g de chlorure de potassium correspond à 13,4 mmol ou 524 mg de potassium.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité du chlorure de potassium n'ont pas été totalement établies chez l'enfant. Néanmoins, quand l'administration de chlorure de potassium est nécessaire, il est recommandé de la réaliser par voie intraveineuse après dilution dans une solution de perfusion. L'apport quotidien maximal en potassium est de 3 mmol de potassium par kg de poids corporel par jour, ou de 40 mmol/m^2 de surface corporelle par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Administration lente après dilution dans une solution de perfusion, par voie intraveineuse stricte, par perfusion. Pas d'injection intraveineuse directe.
L'administration de KCI doit s'effectuer sous surveillance clinique et biologique avec, si nécessaire, un monitoring cardiovasculaire.
Pour une correction progressive d'une hypokaliémie chez l'adulte, une compensation ou une hydratation parentérale, diluer jusqu'à l'obtention d'une concentration maximale de 4 g/l de chlorure de potassium (soit environ 50 mmol de potassium par litre) et perfuser lentement sur une durée de 12 ou 24 heures. Le débit de la perfusion intraveineuse périphérique doit être contrôlé à l'aide d'une pompe volumétrique ou d'un régulateur de débit manuel pour éviter une perfusion trop rapide. Chez l'adulte, une vitesse de perfusion correspondant à 10 mmol/h est habituellement considérée comme sûre. En règle générale, cette vitesse ne doit pas dépasser 15 mmol/h.
Quand une correction rapide de l'hypokaliémie chez l'adulte est indispensable, la concentration de la solution après dilution et le débit de la perfusion doivent être ajustés au cas par cas, sous surveillance accrue et dans une unité de soins intensifs. Dans ce contexte, l'utilisation d'une seringue électrique peut être envisagée, si nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie ou toute situation pouvant entraîner une hyperkaliémie (insuffisance rénale sévère, insuffisance surrénalienne aiguë, acidose métabolique décompensée).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Solution hypertonique à diluer avant utilisation.
> Attention : une administration rapide de KCI peut entraîner un arrêt cardiaque.

MISES EN GARDE :
- L'hyperkaliémie apparaissant en cours d'administration de chlorure de potassium justifie l'arrêt du traitement.
- En cas d'insuffisance rénale oligoanurique, l'administration de KCI fait courir un risque particulièrement important d'hyperkaliémie.
- Lors du traitement de l'acidocétose diabétique, l'administration de chlorure de potassium peut s'avérer nécessaire en association à l'insuline pour compenser le déficit potassique généré par la décompensation cétosique et démasqué par l'insulinothérapie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration par voie parentérale de sels de potassium doit être surveillée par vérification répétée de l'ionogramme plasmatique et, si nécessaire, un monitoring cardiovasculaire.
- Vérifier la compatibilité avant d'effectuer des mélanges avec d'autres solutions.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, la ciclosporine et le tacrolimus (cf Interactions).

MODE D'ADMINISTRATION :
- Administration après dilution par perfusion, par voie IV stricte.
- Administration lente (chez l'adulte, moins de 15 mmol/heure).
- La concentration de la solution à administrer ne doit pas dépasser 4 g/l de chlorure de potassium (soit environ 50 mmol/l de potassium).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments hyperkaliémiants :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie.
Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
Déconseillées :
- Diurétiques d'épargne potassique, seuls ou en association, tels que amiloride, spironolactone, triamtérène, canrénoate de potassium, éplérénone : risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : addition des effets hyperkaliémiants avec risque d'hyperkaliémie potentiellement létale. Éviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Éviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'administration de potassium par voie IV est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, cette solution ne sera administrée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur un éventuel passage dans le lait maternel, il est préférable d'éviter d'allaiter pendant le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
- Douleur au site d'injection.
- Nécrose en cas d'extravasation.
- Phlébite au niveau de site de perfusion (notamment en cas de concentration trop élevée).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Un surdosage peut avoir des conséquences tragiques donnant lieu éventuellement aux symptômes suivants :
- paralysie, paresthésies au niveau des membres, aréflexie, apathie, faiblesse et lourdeur des jambes, faiblesse musculaire évoluant vers une paralysie et un arrêt respiratoire ;
- hypotension et décès par arrêt cardiaque, généralement précédé de troubles électriques au niveau du cœur apparaissant à l'électrocardiogramme sous forme d'ondes T en pic ample et pointu, accompagnées d'absence d'ondes P, puis d'un élargissement du complexe QRS, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire.
  Un réanimateur doit être sollicité en urgence pour avis.

Conduite d'urgence :
L'hyperkaliémie apparaissant en cours d'administration de KCl justifie l'arrêt du traitement.
En cas d'hyperkaliémie menaçante donnant lieu à des signes cliniques ou électriques, la perfusion doit être arrêtée et il faut administrer d'emblée du chlorure de calcium, suivi d'une perfusion de sérum bicarbonaté, ou d'une solution comprenant du sérum glucosé concentré et de l'insuline. En l'absence de signes cliniques, l'administration orale ou par voie rectale de Kayexalate peut être envisagée. En présence d'une insuffisance rénale, l'épuration extrarénale doit être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produits d'apport potassique (code ATC : B05XA01).
Ion potassium : supplémentation potassique :
Sur le plan biologique, une kaliémie inférieure à 3,6 mmol/l indique une carence en potassium. Cette carence peut être d'origine :
- digestive : diarrhées, vomissement, laxatifs stimulants ;
- endocrinienne : hyperaldostéronisme primaire (relève d'un traitement étiologique) ;
- rénale : par augmentation de l'excrétion urinaire en cas de maladie tubulaire congénitale ou lors de traitements par salidiurétiques, corticoïdes ou amphotéricine B (en I.V.), par consommation abusive d'alcalins ou de dérivés de la réglisse.

La carence potassique, quand elle est symptomatique, se traduit par fatigabilité musculaire, pseudoparalysie, crampes et modifications de l'ECG : troubles de la repolarisation, hyperexcitabilité ventriculaire.
Ion chlore :
Correction de l'alcalose métabolique souvent associée à l'hypokaliémie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'excrétion, principalement urinaire, est diminuée en cas d'insuffisance rénale avec possibilité d'hyperkaliémie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pas de données particulières, le chlorure de potassium étant un composé physiologique du plasma.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture :
- Ampoule en verre : 5 ans.
- Ampoule en polypropylène (PP) : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant ouverture.
Durée de conservation après ouverture :
Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936300033 (1988) 10 amp (verre) de 10 ml (7,46 %).
3400956533336 (1988) 100 amp (verre) de 10 ml (7,46 %).
3400936300323 (1988) 10 amp (verre) de 10 ml (10 %).
3400939533735 (2009) 10 amp (PP) de 10 ml (10 %).
3400956533626 (1988) 100 amp (verre) de 10 ml (10 %).
3400957545482 (2009) 100 amp (PP) 10 ml (10 %).
3400936300491 (1988) 10 amp (verre) de 20 ml (10 %).

3400957545543 (2009) 50 amp (PP) de 20 ml (10 %).
3400936340244 (1987) 10 amp (verre) de 10 ml (20 %).
3400956534166 (1987) 100 amp (verre) de 10 ml (20 %).
3400936340305 (1987) 10 amp (verre) de 20 ml (20 %).
3400956534227 (1987) 50 amp (verre) de 20 ml (20 %).
RCP révisés le 29.09.16.
Non remb Séc soc. Collect (sauf 10 amp sol à 7,46 %).
Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

CHLORURE DE SODIUM LAVOISIER ® 0,9 %

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 0,9 % :
Ampoules (verre) de 2 ml, 5 ml, 10 ml et 20 ml, boîtes de 10.
Flacons (verre) de 125 ml, 250 ml, 500 ml et 1000 ml.
Flacons (PE) de 250 ml, 500 ml et 1000 ml.
Poches (PP) suremballées de 50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml et 1000 ml.
Modèles hospitaliers :
Ampoules (PP) de 5 ml, boîte de 100.
Ampoules (verre ou PP) de 10 ml, boîtes de 10 et de 100.
Ampoules (PP) de 20 ml, boîtes de 10 et de 50.
Flacons (verre) de 50/125 ml, 100/125 ml et 125 ml, boîtes de 24.
Flacons (verre) de 250 ml et 500 ml, boîtes de 12.
Flacons (verre) de 1000 ml, boîte de 6.
Flacons (PE) de 100 ml, 250 ml, 500 ml et 1000 ml, boîtes de 10.
Poches (PP) suremballées de 50 ml et 100 ml, boîtes de 50.
Poches (PP) suremballées de 250 ml et 500 ml, boîtes de 20.
Poches (PP) suremballées de 1000 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorure de sodium	0,9 g

Excipient : eau ppi.
Teneur en sodium : 15,4 mmol/100 ml.
Teneur en chlorures : 15,4 mmol/100 ml.
Osmolarité : 308 mOsm/l.

DC INDICATIONS
- Rééquilibration ionique par apport de chlorure et de sodium.
- Déshydratations extracellulaires.
- Véhicule pour apport thérapeutique.
- Hypovolémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie injectable.
A titre indicatif pour l'adulte, selon le poids et l'état du malade : de 500 ml à 3000 ml par 24 heures.
1 g de chlorure de sodium correspond à 17 mmol d'ion sodium.

DC CONTRE-INDICATIONS
Tous les états de rétention hydrosodée et notamment :
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance œdémato-ascitique des cirrhoses.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Vérifier avant emploi, l'intégrité du récipient et la limpidité de la solution.
  Éliminer tout récipient endommagé ou partiellement utilisé.
- Opérer dans des conditions aseptiques.
- La solution de chlorure de sodium doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatocellulaire avec œdème et ascite, d'œdème périphérique ou pulmonaire, de fonction rénale altérée, de pré-éclampsie, aldostéronisme ou tout autre état ou traitement associé à une rétention de sodium.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration doit être réalisée sous surveillance régulière et attentive.
- Les paramètres cliniques et biologiques, en particulier l'ionogramme, doivent être surveillés.
- Chez le nouveau-né et le prématuré, il peut exister une rétention de sodium en excès due à une fonction rénale immature. Chez ces patients, les perfusions répétées de chlorure de sodium doivent être réalisées uniquement après la détermination du sodium plasmatique.
- Il appartient au médecin de juger de l'incompatibilité du médicament à ajouter à la solution de chlorure de sodium à 0,9 % en contrôlant un éventuel changement de couleur et/ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.
- Avant adjonction de médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle de la solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Se référer à la notice du médicament ajouté.
- Lorsqu'un médicament est ajouté à la solution de chlorure de sodium à 0,9 %, le mélange obtenu doit être administré immédiatement.

DC INTERACTIONS
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement, si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des effets indésirables ne sont pas attendus dans les conditions habituelles de traitement.
Des réactions indésirables peuvent être associées à la technique d'administration et comprennent : fièvre, douleur, réaction locale ou infection au niveau du site d'injection, irritation veineuse, thrombose veineuse ou phlébite s'étendant à partir du site d'injection, extravasation et hypervolémie.
Les effets indésirables généraux de l'excès de sodium sont décrits dans la section surdosage.
Lorsque le chlorure de sodium à 0,9 % est utilisé comme diluant pour des préparations injectables d'autres médicaments, la nature de l'additif détermine la probabilité d'apparition d'autres effets indésirables.
En cas de réaction indésirable au médicament ajouté, interrompre la perfusion, évaluer le patient, instaurer les mesures correctives appropriées et conserver le restant de la solution pour analyse en cas de besoin.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les effets indésirables généraux de l'excès de sodium comprennent : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, soif, baisse de la sécrétion de salive et de larmes, sudation, fièvre, tachycardie, hypertension, insuffisance rénale, œdème pulmonaire et périphérique, arrêt respiratoire, céphalées, étourdissement, impatiences, irritabilité, lipothymie, contraction et raideur musculaire, convulsions, coma et décès.
Une administration excessive de chlorure de sodium peut provoquer une hypernatrémie et doit être traitée par un spécialiste.
Les chlorures en excès dans l'organisme peuvent provoquer une perte de bicarbonate avec un effet acidifiant.
Lorsque le chlorure de sodium à 0,9 % est utilisé comme diluant pour des préparations injectables d'autres médicaments, les signes et symptômes de perfusion excessive sont liés à la nature de l'additif utilisé. En cas de perfusion excessive accidentelle, interrompre le traitement et observer chez le patient toute apparition des signes et symptômes cliniques liés au médicament administré. Instaurer un traitement symptomatique et de soutien adapté, en fonction des conditions cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE
Produit d'apport sodé isotonique (B : sang et organes hématopoïétiques).
Solution parentérale pour rééquilibration ionique.
Les propriétés sont celles des ions sodium et chlorure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pas de données particulières, le chlorure de sodium étant un composant physiologique du plasma.

DP INCOMPATIBILITÉS
- Vérifier un éventuel changement de couleur et/ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.
- Avant adjonction d'un médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle de la solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Lorsqu'un médicament est ajouté à cette solution, le mélange doit être administré immédiatement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 5 ans (ampoule et flacon, verre) ; 3 ans (ampoule PP) ; 18 mois (poche PP de 50 ml) ; 2 ans (poches PP de 100 ml, 250 ml, 500 ml et 1000 ml).
Flacon et ampoule (verre incolore) : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant ouverture.
Poche (PP) : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Poche plastifiée suremballée :
Retirer la poche du suremballage, vérifier la limpidité de la solution et l'intégrité du contenant.
Pour les ajouts médicamenteux, injecter à la seringue au travers du site d'injection.
Pour la reconstitution des poudres, utiliser un set de transfert à double aiguille.
Mettre en place le nécessaire à perfusion adapté en perforant l'accès trocardable, purger la ligne de perfusion. Régler le débit de perfusion.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936340473 (1997) 10 amp (verre) de 2 ml.
3400936340534 (1997) 10 amp (verre) de 5 ml.
3400957545604 (2009) 100 amp (PP) de 5 ml.
3400936340763 (1997) 10 amp (verre) de 10 ml.
3400956534517 (1997) 100 amp (verre) de 10 ml.
3400939523330 (2009) 10 amp (PP) de 10 ml.
3400957542061 (2009) 100 amp (PP) de 10 ml.
3400936340824 (1997) 10 amp (verre) de 20 ml.
3400939523569 (2009) 10 amp (PP) de 20 ml.
3400939523620 (2009) 50 amp (PP) de 20 ml.
3400955579779 (1997) 24 fl (verre) de 50/125 ml.
3400955579830 (1997) 24 fl (verre) de 100/125 ml.
3400939077178 (2009) 10 fl (PE) de 100 ml.
3400930578452 (1997) 1 fl (verre) de 125 ml.
3400955351313 (1997) 24 fl (verre) de 125 ml.
3400930578971 (1997) 1 fl (verre) de 250 ml.
3400939077239 (2008) 1 fl (PE) de 250 ml.
3400939077468 (2009) 10 fl (PE) de 250 ml.
3400955351252 (1997) 12 fl (verre) de 250 ml.
3400930579404 (1997) 1 fl (verre) de 500 ml.
3400939077529 (2008) 1 fl (PE) de 500 ml.
3400939077697 (2009) 10 fl (PE) de 500 ml.
3400955351191 (1997) 12 fl (verre) de 500 ml.
3400930578391 (1997) 1 fl (verre) de 1000 ml.
3400939077758 (2008) 1 fl (PE) de 1000 ml.
3400955351023 (1997) 6 fl (verre) de 1000 ml.
3400939077819 (2009) 10 fl (PE) de 1000 ml.
3400930004241 (2014) 1 poche (PP) de 50 ml.
3400955001607 (2014) 50 poches (PP) de 50 ml.
3400930004258 (2014) 1 poche (PP) de 100 ml.
3400955001614 (2014) 50 poches (PP) de 100 ml.
3400930004265 (2014) 1 poche (PP) de 250 ml.
3400955001621 (2014) 20 poches (PP) de 250 ml.
3400930004272 (2014) 1 poche (PP) de 500 ml.
3400955001645 (2014) 20 poches (PP) de 500 ml.
3400930004289 (2014) 1 poche (PP) de 1000 ml.
3400955001652 (2014) 10 poches (PP) de 1000 ml.
RCP révisés le 10.08.16.
Prix : 2,17 € (1 flacon verre de 125 ml).
1,72 € (1 flacon verre ou poche PP de 250 ml).
1,94 € (1 flacon verre ou poche PP de 500 ml).
2,56 € (1 flacon verre ou poche PP de 1000 ml).
1,52 € (1 poche PP de 50 ml).
1,69 € (1 poche PP de 100 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Ampoules (verre et PP) : Non remb Séc soc. Collect.
Flacons (PE) : Non remb Séc soc.
Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

CHLORURE DE SODIUM HYPERTONIQUE LAVOISIER ® 10 % et 20 %

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution à diluer injectable à 10 % :
Ampoules verre de 10 ml et de 20 ml, boîtes de 10.
Modèle hospitalier :
Ampoules verre de 10 ml, boîte de 100.
Ampoules PP de 10 ml, boîtes de 10 et de 100.
Solution à diluer injectable à 20 % :
Ampoules verre de 10 ml et de 20 ml, boîtes de 10.
Modèles hospitaliers :
Ampoules verre de 10 ml, boîte de 100.
Ampoules verre de 20 ml, boîte de 50.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorure de sodium	10 g
ou	20 g

Excipient : eau pour préparations injectables.
Sodium : 171,1 mmol/100 ml (10 %) ; 342,2 mmol/100 ml (20 %).
Chlorures : 171,1 mmol/100 ml (10 %) ; 342,2 mmol/100 ml (20 %).
Osmolarité : 3,42 Osm/l (10 %) ; 6,84 Osm/l (20 %).

DC INDICATIONS
- Correction des pertes électrolytiques quand on désire un apport d'eau limité, en perfusion intraveineuse lente.
- Apport de sodium sous un volume réduit dans les solutions de nutrition parentérale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie est variable avec le poids, l'état clinique et biologique du malade.
1 g de chlorure de sodium correspond à 17 mmol d'ion sodium.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intraveineuse à diluer avant emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS
Tous les états de rétention hydrosodée et notamment :
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance œdémato-ascitique des cirrhoses.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- La solution intraveineuse doit être diluée avant utilisation.
- L'intégrité du contenant et la limpidité de la solution doivent être vérifiées au préalable.
- Éliminer tout récipient endommagé ou partiellement utilisé.
- Opérer dans des conditions aseptiques.
- La solution étant hypertonique, la rééquilibration en sodium ne doit pas être effectuée à un rythme trop rapide.
- Une correction trop rapide peut entraîner des effets indésirables neurologiques sévères, tels que le syndrome de démyélinisation osmotique (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration doit être réalisée sous surveillance régulière et attentive.
- Les paramètres cliniques et biologiques, en particulier l'ionogramme, doivent être surveillés.
- Utiliser ce médicament avec précaution chez les malades présentant des troubles cardiaques, des œdèmes périphériques ou pulmonaires, une atteinte rénale sévère.
- Chez le nouveau-né et les personnes âgées, l'administration du produit nécessite une surveillance accrue.
- Ce traitement doit être effectué sous surveillance médicale stricte, la posologie devant être adaptée selon les modifications hydroélectrolytiques, en particulier les ions sodium et chlorure.

DC INTERACTIONS
Comme avec toutes les solutions parentérales, la compatibilité des additifs avec la solution doit être vérifiée avant administration de ce médicament.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse, si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Ce produit peut être utilisé pendant l'allaitement, si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles généraux au site d'administration :
Risque d'œdème pulmonaire et périphérique, et risque de développement d'un syndrome de démyélinisation osmotique si la perfusion est trop rapide et/ou le volume trop important (cf Surdosage).
Des réactions indésirables peuvent être associées à la technique d'administration et comprennent : fièvre, infection au site d'injection, douleur ou réaction locale, irritation veineuse, thrombose veineuse ou phlébite s'étendant à partir du site d'injection, extravasation et hypervolémie (augmentation du volume du sang circulant).
Les effets indésirables généraux de l'excès de sodium sont décrits dans la rubrique surdosage.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
- Les effets indésirables généraux de l'excès de sodium comprennent nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, soif, diminution de la sécrétion de salive et de larmes, sudation, fièvre, tachycardie, hypertension, insuffisance rénale, œdème pulmonaire et périphérique, arrêt respiratoire, céphalées, étourdissement, impatience, irritabilité, lipothymie, contraction et raideur musculaire, convulsions, coma et décès.
- Les signes cliniques du syndrome de démyélinisation osmotique sont progressifs : confusion, dysarthrie, dysphagie, faiblesse des membres, puis tétraplégie, délire et finalement coma. Les symptômes cliniques surviennent plusieurs jours après la correction de l'hyponatrémie.
- Une administration excessive de chlorure de sodium peut provoquer une hypernatrémie et doit être traitée en milieu spécialisé. Ce traitement consiste en la surveillance de la natrémie et en l'administration de solution pour perfusion de glucose.
- Les chlorures en excès dans l'organisme peuvent provoquer une perte de bicarbonate avec une acidose.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : produit d'apport sodé hypertonique (B : sang et organes hématopoïétiques).
Solution parentérale pour rééquilibration ionique.
Les propriétés sont celles des ions sodium chlorure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pas de données particulières, le chlorure de sodium étant un composant physiologique du plasma.

DP INCOMPATIBILITÉS
- Vérifier un éventuel changement de couleur et/ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.
- Avant adjonction d'un médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle de la solution de chlorure de sodium à 10 % ou à 20 %.
- Lorsqu'un médicament est ajouté à cette solution, le mélange doit être administré immédiatement, sauf en cas de conservation par congélation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture :
- Ampoules verre : 5 ans.
- Ampoules PP : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant ouverture.
Durée de conservation après ouverture :
Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Lorsqu'un médicament est ajouté à cette solution, le mélange doit être administré immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936341074 (1997, RCP rév 23.09.16) 10 amp (verre) de 10 ml à 10 %.
3400956534807 (1997, RCP rév 23.09.16) 100 amp (verre) de 10 ml à 10 %.
3400936341135 (1997, RCP rév 23.09.16) 10 amp (verre) de 20 ml à 10 %.

3400927927904 (2014, RCP rév 23.09.16) 10 amp (PP) de 10 ml à 10 %.
3400958695186 (2014, RCP rév 23.09.16) 100 amp (PP) de 10 ml à 10 %.
3400936341364 (1997, RCP rév 23.09.16) 10 amp (verre) de 10 ml à 20 %.
3400956535057 (1997, RCP rév 23.09.16) 100 amp (verre) de 10 ml à 20 %.
3400936341425 (1997, RCP rév 23.09.16) 10 amp (verre) de 20 ml à 20 %.
3400956535118 (1997, RCP rév 23.09.16) 50 amp (verre) de 20 ml à 20 %.
Non remb Séc soc. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

CHOLÉODORON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable en gouttes : Flacon de 30 ml (soit environ 700 gouttes/flacon), muni d'un compte-gouttes, fermé par un bouchon avec bague d'inviolabilité.

COMPOSITION *p 100 g*

Chelidonium majus, radix 3DH .... 33 g
Curcuma xanthorrhiza, rhizoma 1 DH ...... 25 g
Excipients : éthanol à 96 pour cent v/v, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : éthanol (63 % v/v).

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé comme cholérétique et cholagogue dans les troubles dyspeptiques : lourdeurs, digestion lente, ballonnements épigastriques, éructations, états nauséeux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
- Adulte : 10 à 15 gouttes, 3 fois par jour.
- Enfant de plus de 12 ans : 5 à 10 gouttes, 3 fois par jour.

Ce médicament est à prendre après le repas, de préférence dans un liquide tiède.
Cesser les prises dès la disparition des symptômes.
La prise du médicament ne doit pas être poursuivie au-delà de 4 semaines. Un avis médical doit être pris en cas de persistance des symptômes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.
Refermer le flacon, par vissage du bouchon sur son pas de vis après usage.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient 63 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 373 mg par dose (15 gouttes), ce qui équivaut à 9,45 ml de bière, 3,94 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En raison de la présence d'alcool, ce médicament est déconseillé durant la grossesse et durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation après ouverture : 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930091142 (1949, RCP rév 07.07.17).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

CHONDROSULF ® 1200 mg gel oral
chondroïtine sulfate sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel oral à 1200 mg : Sachets, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*

Chondroïtine sulfate sodique .... 1200 mg
Excipients : xylitol, benzoate de sodium, sorbate de potassium, cellulose microcristalline, arôme vanille*, arôme caramel**, eau purifiée.
* Composition de l'arôme vanille : gomme d'acacia (E414), maltodextrine, héliotropine, vanilline, teinture de vanille.
** Composition de l'arôme caramel : 2,3-pentanedione, 4'-méthylacétophénone, 6-méthylcoumarine, acétanisole, acétoïne, benzyle cinnamate, butyl-butyryle lactate, acide butyrique, acide décanoïque, éthyle maltol, éthyle vanilline, gamma-octalactone, gamma-valérolactone, guaïacol, héliotropine, lauryle acétate, méta-diméthoxybenzène, méthyl-para-ter-butylphénylacétate, amidon de maïs cireux modifié (E1450), acide octanoïque, para-méthoxybenzaldéhyde, propylène glycol (E1520), tolualdéhydes (mélange ortho, méta, para), extrait de vanille, maltodextrine de mais cireux.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
POSOLOGIE :
1 sachet à 1200 mg par jour.
Fréquence d'administration :
1 sachet à 1200 mg par jour à prendre au moment d'un repas.
Durée d'administration :
La durée du traitement sera modulée en fonction des résultats cliniques en sachant que l'effet est retardé de 2 mois environ et qu'il peut persister après l'arrêt du traitement.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Le contenu du sachet peut être avalé tel quel ou dilué dans un demi-verre d'eau avant la prise.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament est déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données, ce médicament est déconseillé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Effets cutanés : des cas d'érythème, d'urticaire, d'eczéma, d'éruption maculopapuleuse, associés ou non à un prurit et/ou à un œdème ont été rapportés.
- Effets digestifs : rares cas de nausées, vomissements.
- Affection du système nerveux, fréquence inconnue : vertiges.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun signe clinique et biologique n'a été observé à l'occasion d'une ingestion massive de Chondrosulf. Toutefois, en cas d'apparition d'effets indésirables liés à un surdosage, instaurer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments de désordres musculosquelettiques (code ATC : M09AX02 ; M : muscle et squelette).
In vitro, la chondroïtine sulfate a une action inhibitrice sur l'élastase, médiateur de la dégradation du cartilage. Elle stimule la synthèse des protéoglycanes par les chondrocytes en culture.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Chez l'animal, la concentration de la chondroïtine sulfate marquée permet d'estimer l'absorption à 66 % avec présence de produit marqué dans le liquide synovial et le cartilage.
Chez l'homme, l'absorption intestinale est rapide. Elle a été évaluée à 13 % sous forme d'un composé de haut poids moléculaire et 20 % sous forme d'un composé de poids moléculaire inférieur.
L'effet clinique de la chondroïtine sulfate est lent, retardé et rémanent.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 30 mois.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Déchirer le sachet et presser celui-ci pour en faire sortir le gel.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400927476600 (2017, RCP rév 03.10.17) 30 sachets.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CHONDROSULF ® 400 mg gélule
chondroïtine sulfate sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 400 mg (vert et bleu) : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Chondroïtine sulfate sodique .... 400 mg
Excipients : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), jaune de quinoléine (E104).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
POSOLOGIE :
3 gélules à 400 mg, soit 1200 mg par jour.
Fréquence d'administration :
La posologie est à répartir en 3 prises par jour. Les gélules sont à prendre au moment des repas.
Durée d'administration :
La durée du traitement sera modulée en fonction des résultats cliniques en sachant que l'effet est retardé de deux mois environ et qu'il peut persister après l'arrêt du traitement.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Antécédents d'allergie à l'un des composants.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament est déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données, ce médicament est déconseillé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Effets cutanés : des cas d'érythème, d'urticaire, d'eczéma, d'éruption maculopapuleuse, associés ou non à un prurit et/ou à un œdème ont été rapportés.
- Effets digestifs : rares cas de nausées, vomissements.
- Affection du système nerveux, fréquence inconnue : vertiges.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun signe clinique et biologique n'a été observé à l'occasion d'une ingestion massive de Chondrosulf. Toutefois, en cas d'apparition d'effets indésirables liés à un surdosage, instaurer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments de désordres musculosquelettiques (code ATC : M09AX02 ; M : muscle et squelette).
In vitro, la chondroïtine sulfate a une action inhibitrice sur l'élastase, médiateur de la dégradation du cartilage. Elle stimule la synthèse des protéoglycanes par les chondrocytes en culture.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chez l'animal, la concentration de la chondroïtine sulfate marquée permet d'estimer l'absorption à 66 % avec présence de produit marqué dans le liquide synovial et le cartilage.
Chez l'homme, l'absorption intestinale est rapide. Elle a été évaluée à 13 % sous forme d'un composé de haut poids moléculaire et 20 % sous forme d'un composé de poids moléculaire inférieur.
L'effet clinique de la chondroïtine sulfate est lent, retardé et rémanent.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933591731 (1993, RCP rév 10.07.17) 84 gél.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CHRONADALATE ® LP 30 mg
nifédipine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé osmotique pelliculé à libération prolongée : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nifédipine .... 33 mg
Excipients : Couche active : oxyde de polyéthylène, hypromellose, stéarate de magnésium ; *couche osmotique :* oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, hypromellose, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge ; *membrane semi-perméable :* acétate de cellulose, macrogol 3350. *Pelliculage :* Opadry OY-S-24914 (hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, hypromellose, propylèneglycol, oxyde de fer rouge), hypromellose. *Encre d'impression :* Opacode S-1-17823 noir (gomme laque, alcool isopropylique, oxyde de fer noir (E172), N-butyl alcool, propylène glycol (E1520), hydroxyde d'ammonium (E527)).

DC INDICATIONS
- Hypertension artérielle.
- Traitement préventif de l'angor stable, en association avec un traitement bêta-bloquant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
- **Hypertension artérielle** : 1 comprimé par jour à 30 mg. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée à cette posologie, l'augmentation de la dose à 60 mg en une seule prise ou l'association de 30 mg de CHRONADALATE à un bêta-bloquant ou à une autre classe thérapeutique peut être envisagée.
- **Traitement préventif de l'angor** : la posologie initiale est de 1 comprimé par jour à 30 mg ; cette posologie peut être portée à 60 mg par jour en une seule prise.

Mode d'administration :
Voie orale.
Les comprimés doivent être pris à 24 heures d'intervalle, tous les jours à la même heure et de préférence le matin, à jeun ou non (cf Pharmacocinétique).
Les comprimés ne doivent pas être coupés et sont à avaler sans croquer avec un verre d'eau. Le jus de pamplemousse doit être évité (cf Interactions).
Populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de CHRONADALATE n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la nifédipine dans l'hypertension artérielle sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.
Patient âgé (> 65 ans) :
La biodisponibilité de la nifédipine est augmentée chez les personnes âgées. Cependant, d'après les données de pharmacocinétique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire avec CHRONADALATE dans cette population (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Il n'existe pas de données cliniques chez l'insuffisant rénal. CHRONADALATE doit être administré avec prudence chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois,
- angor instable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- choc cardio-vasculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- en association avec le diltiazem (cf Interactions),
- en association avec la rifampicine (cf Interactions),
- chez les patients ayant subi une iléostomie après procto-colectomie.

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
La prise de ce médicament avec la ciclosporine, ou le dantrolène administré par perfusion est déconseillée (cf Interactions).
La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite.

La nifédipine doit être réservée aux femmes ayant une hypertension sévère et qui ne répondent pas aux traitements standards (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'utilisation de la nifédipine pendant l'allaitement n'est pas recommandée car la nifédipine est excrétée dans le lait maternel et les effets d'une absorption orale de faibles quantités de nifédipine ne sont pas connus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Une surveillance étroite de la pression artérielle doit être exercée, même lorsque la nifédipine est administrée avec du sulfate de magnésium par voie I.V., en raison de la possibilité d'une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait nuire à la mère et au fœtus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Association aux bêta-bloquants : chez le coronarien, l'instauration du traitement par CHRONADALATE requiert un traitement concomitant par bêta-bloquant à dose efficace. Elle se fera sous surveillance médicale particulière, chez les sujets en insuffisance cardiaque latente (cf Interactions).
- La prudence est recommandée chez les patients dans des conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, hypotension sévère avec pression systolique inférieure à 90 mmHg, collapsus, dysfonctionnement systolique sévère du ventricule gauche, insuffisance cardiaque cliniquement significative, sténose aortique sévère).
- La nifédipine n'affecte pas la conduction cardiaque. Cependant, par référence aux autres antagonistes calciques, la prudence s'impose en cas de dysfonctionnement sinusal et d'anomalie de la conduction.
- En cas de constipation sévère, il est conseillé d'administrer des lubrifiants pour éviter l'aggravation excessive de la constipation.
- Comme avec toute forme de comprimé osmotique, la prudence est recommandée chez les patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère. Des cas isolés d'obstruction intestinale chez des patients sans antécédent de troubles gastro-intestinaux ont été décrits, principalement du fait de la formation d'un bézoard.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Par conséquent, la nifédipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Pour une utilisation chez les populations particulières, cf Posologie/Mode d'administration.
- Lors de la réalisation d'examens radiologiques avec des produits de contraste, CHRONADALATE peut entraîner des faux positifs (images lacunaires interprétées comme des polypes).

DC INTERACTIONS

La nifédipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, présent dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments qui inhibent ou induisent ce système enzymatique sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nifédipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il faut tenir compte de l'importance et de la durée des interactions potentielles lors de la prise concomitante de nifédipine avec les médicaments listés ci-dessous.

Associations contre-indiquées :

+ Diltiazem :
Augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.

+ Rifampicine :
La rifampicine induit fortement le cytochrome P450 3A4. En cas de co-administration avec la rifampicine, la biodisponibilité et donc l'efficacité de la nifédipine sont nettement réduites. L'utilisation de la nifédipine en association avec la rifampicine est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie après l'arrêt du traitement par la rifampicine devront être envisagées.

En cas de co-administration de nifédipine avec les inhibiteurs faibles à modérés du cytochrome P450 3A4 suivants, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Associations déconseillées :

+ Antibiotiques de la classe des macrolides (ex. érythromycine) :
Aucune étude d'interaction entre la nifédipine et les antibiotiques de la classe des macrolides n'a été réalisée. Il a été établi que certains macrolides inhibent le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques en nifédipine ne peut être exclue en cas de co-administration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'azithromycine, bien que structurellement apparentée à la classe des macrolides, n'inhibe pas le CYP3A4.

Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) :
Aucune étude portant sur les interactions potentielles entre la nifédipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été réalisée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. De plus, il a été démontré in vitro que les médicaments de cette classe inhibent le métabolisme de la nifédipine, dans lequel intervient le cytochrome P450 3A4. En cas de co-administration avec la nifédipine, une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de nifédipine due à une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de l'élimination ne peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Ciclosporine :
Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies.
Utiliser une autre dihydropyridine.

+ Dantrolène administré par perfusion :
Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse.
Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Fluoxétine :
Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la fluoxétine n'a été réalisée. Il a été montré in vitro que la fluoxétine inhibe le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme de la nifédipine. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de fluoxétine.

+ Néfazodone :
Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la néfazodone n'a été réalisée. La néfazodone est connue pour inhiber le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de néfazodone.

+ Quinupristine/dalfopristine :
L'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.

+ Acide valproïque :
Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et l'acide valproïque n'a été réalisée. Étant donné qu'il a été montré que l'acide valproïque augmente les concentrations plasmatiques de la nimodipine (un inhibiteur calcique structurellement similaire) par inhibition enzymatique, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc une augmentation de l'efficacité ne peuvent être exclues.

+ Baclofène :
Majoration de l'effet antihypertenseur.
Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Phénytoïne :
Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (en particulier neurologiques). Mécanisme invoqué : déplacement de la fixation protéique de la phénytoïne et inhibition de son métabolisme.
Surveillance clinique et réduction des doses de phénytoïne dès l'apparition des signes de surdosage. Contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :
Majoration des effets indésirables de la nifédipine, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé.
Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ Cimétidine :
Augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimétidine.
Surveillance clinique accrue ; adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Antifongiques azolés (i.e. itraconazole, kétoconazole) :
Aucune étude formelle d'interaction entre la nifédipine et les antifongiques azolés n'a été réalisée. Les antifongiques azolés sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, une augmentation significative de la biodisponibilité systémique de la nifédipine ne peut être exclue lorsqu'elle est administrée avec un antifongique azolé, en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas de prise concomitante, il existe un risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la nifédipine.
Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doivent être mises en place pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.

+ Médicaments antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la fosphénytoïne) :
En cas de co-administration avec la nifédipine, une diminution de la biodisponibilité et de l'efficacité de la nifédipine est observée, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
Dans ce cas, une surveillance clinique s'impose et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doit être envisagée pendant le traitement par l'inducteur (augmentation de la dose) et après son arrêt (diminution de la dose).

Associations à prendre en compte :

+ Médicaments abaissant la pression artérielle : diurétiques, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur à l'angiotensine II, autres inhibiteurs calciques, alpha-bloquants (y compris à visée urologique), inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), alpha-méthyldopa, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, amifostine :
Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Cisapride :
L'administration concomitante de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) :
Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée. La présence d'un traitement bêta-bloquant peut minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive et démasquer un effet inotrope négatif pouvant s'ajouter à celui du bêta-bloquant.
En cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêta-bloquant (bisoprolol, carvédilol, métoprolol ou nébivolol), l'administration concomitante de nifédipine impose une surveillance étroite du patient, en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, dans des cas isolés.

+ Digoxine :
L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut conduire à une diminution de la clairance de la digoxine et entraîner ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine. Par précaution, l'apparition des signes d'un surdosage en digoxine doit être surveillée et, si nécessaire, la dose du glycoside doit être réduite en tenant compte de la concentration plasmatique de la digoxine.

+ Quinidine :
Dans des cas individuels, lorsque la nifédipine et la quinidine ont été administrées simultanément, une réduction des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée tandis qu'après l'arrêt de la nifédipine, une nette augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée. Pour cette raison, lorsque la nifédipine est administrée en association à la quinidine ou interrompue, un suivi de la concentration plasmatique de quinidine et, le cas échéant, un ajustement de la dose de quinidine sont recommandés. Certaines études ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas de co-administration de ces deux médicaments, tandis que d'autres n'ont pas observé une modification de la pharmacocinétique de la nifédipine. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée attentivement, si la quinidine est ajoutée à un traitement existant par la nifédipine. Si nécessaire, la dose de nifédipine doit être diminuée.

+ Tacrolimus :
Il a été démontré que le tacrolimus est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Des données récemment publiées indiquent que la dose de tacrolimus doit être réduite dans certains cas, en cas d'association avec la nifédipine. En cas de co-administration de ces deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus doit être envisagée.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement de substitution) et minéralocorticoïdes :
Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Jus de pamplemousse :
Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de jus de pamplemousse augmente donc les concentrations plasmatiques et prolonge l'effet de la nifédipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance. Par conséquent, l'effet antihypertenseur peut être augmenté. Suite à une consommation régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut persister au moins jusqu'à 3 jours après la dernière consommation de jus de pamplemousse.
Pendant le traitement par la nifédipine, il faut donc éviter de consommer des pamplemousses/du jus de pamplemousse (cf Posologie/Mode d'administration).

Autres formes d'interactions :

La nifédipine peut fausser le dosage de l'acide vanylmandélique urinaire (VMA) en augmentant les valeurs spectrophotométriques. La mesure par HPLC n'est cependant pas affectée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite. La nifédipine doit être réservée aux femmes ayant une hypertension sévère et qui ne répondent pas aux traitements standards.

Il n'existe pas d'études bien contrôlées chez la femme enceinte. Les données disponibles sont insuffisantes pour écarter la possibilité d'effets délétères chez le fœtus et le nouveau-né. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de la nifédipine. Les données cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence de risque prénatal spécifique, mais on a observé une augmentation des cas d'asphyxie périnatale, des césariennes ainsi que de l'incidence des prématurités et des retards de croissance intra-utérine. L'imputabilité de ces effets à l'hypertension sous-jacente, à son traitement ou à un effet spécifique du médicament n'a pas pu être établie.

Des cas d'œdème pulmonaire aigu ont été observés avec les inhibiteurs calciques, dont la nifédipine, utilisés comme agents tocolytiques pendant la grossesse (cf Effets indésirables), en particulier en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), avec la voie intraveineuse et/ou l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

ALLAITEMENT :

La nifédipine est excrétée dans le lait maternel. La concentration en nifédipine dans le lait est presque comparable à la concentration dans le sérum de la mère. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des réactions au médicament, variables d'un individu à l'autre, peuvent altérer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, plus particulièrement au début ou en cas de modification du traitement ainsi qu'en association à l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les risques d'hypotension et/ou de décompensation d'une insuffisance cardiaque devront faire l'objet d'une attention particulière.

Les effets indésirables décrits dans les études contrôlées contre placebo évaluant l'effet de la nifédipine sont présentés ci-dessous par catégorie de fréquence CIOMS III (base de données d'études cliniques : nifédipine n = 2 661 ; placebo n = 1 486 ; état en date du 22 février 2006 et étude ACTION : nifédipine n = 3 825 ; placebo n = 3 840).

Les effets indésirables considérés comme « fréquents » ont été observés avec une incidence inférieure à 3 %, à l'exception des œdèmes (9,9 %) et des céphalées (3,9 %).

La fréquence des effets indésirables rapportés avec les produits contenant de la nifédipine est résumée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sécurité.

Les fréquences sont définies comme suit :
- Fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10.
- Peu fréquent : ⩾ 1/1 000 à < 1/100.
- Rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000.

Les effets indésirables identifiés uniquement au cours de la surveillance post-commercialisation et pour lesquels la fréquence ne peut être estimée sont classés sous la rubrique « fréquence indéterminée ».

Système classe-organe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique Œdème de Quincke/angio-œdème (y compris œdème laryngé)[1]
Rare	Prurit Urticaire Eruption cutanée
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité Insomnie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges Migraine Sensations ébrieuses Tremblements
Rare	Paresthésie/Dysesthésie Syndrome extrapyramidal
Fréquence indéterminée	Hypoesthésie Somnolence

Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (essentiellement vision floue ou baisse de la vision)
Fréquence indéterminée	Douleurs oculaires
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie Palpitations
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique (angor)
Affections vasculaires	
Fréquent	Œdème (incluant œdème périphérique) Vasodilatation
Peu fréquent	Hypotension artérielle Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Epistaxis Congestion nasale
Fréquence indéterminée	Dyspnée Œdème pulmonaire(2)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Douleurs gastro-intestinales et abdominales Nausées Dyspepsie Flatulence Sécheresse buccale
Rare	Hyperplasie gingivale
Fréquence indéterminée	Bézoard Occlusion intestinale Vomissements Œsophagite liée à une insuffisance du sphincter gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation transitoire des transaminases hépatiques ou de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Erythème Purpura
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique Réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires Gonflement inflammatoire des articulations
Fréquence indéterminée	Arthralgie Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Polyurie Dysurie
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Malaise Asthénie ou fatigue
Peu fréquent	Frissons Douleurs aspécifiques

(1) Pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
(2) Des cas ont été signalés lors d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Chez des patients dialysés atteints d'hypertension maligne et d'hypovolémie, la vasodilatation peut entraîner une chute tensionnelle notable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes suivants sont observés en cas de surdosage :
Une hypotension, des troubles du rythme cardiaque à type de bradycardie/tachycardie, un choc cardiogénique avec œdème pulmonaire, une hyperglycémie, une acidose métabolique, une hypoxie, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Prise en charge :
En cas de surdosage, la priorité est basée sur l'élimination de la substance active et la restauration d'une stabilité cardiovasculaire.
Après une ingestion orale du produit, un lavage gastrique minutieux est préconisé avec irrigation de l'intestin grêle si nécessaire et surveillance en unité de soins intensifs.
En particulier dans des cas d'intoxication avec les formes à libération prolongée, l'élimination doit être la plus complète possible, y compris au niveau de l'intestin grêle, afin d'éviter l'absorption prolongée de la substance active.
L'hémodialyse n'est pas utile car la nifédipine n'est pas dialysable, cependant, une plasmaphérèse est envisageable (compte tenu de la fixation importante aux protéines plasmatiques et du volume de distribution relativement faible).
La bradycardie peut être traitée de façon symptomatique par l'administration de β-sympathomimétiques ; la mise en place temporaire d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) est recommandée si ce trouble du rythme menace le pronostic vital.
L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle peut être traitée par une perfusion de gluconate de calcium (10-20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10 % en administration IV lente, de façon répétitive si nécessaire).
Cette mesure risque d'accroître la calcémie jusqu'à la limite supérieure de la normale, voire même légèrement au-delà. Si les effets du calcium s'avèrent insuffisants, le traitement sera poursuivi par l'addition de sympathomimétiques vasoconstricteurs, tels que la dopamine ou la noradrénaline, à des posologies reposant uniquement sur les effets obtenus.
Veiller au maintien du rythme, de la conduction et du débit cardiaque. Une hypotension importante peut être contrôlée par perfusion IV prudente de tout mode d'expansion volémique en tenant compte du risque de surcharge hydrique.
Dans tous les cas informer de la prise concomitante de bêta-bloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires.
Code ATC : C08CA05.
La nifédipine est un antagoniste calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe sélectivement, et à très faibles concentrations, l'entrée des ions calcium aux canaux voltage-dépendants de type L. Cette action s'exerce essentiellement sur le muscle lisse vasculaire et à moindre degré au niveau du muscle cardiaque.
La nifédipine diminue le tonus vasculaire artériel par ce mécanisme et entraîne une vasodilatation périphérique et coronaire. Dans des conditions normales de perfusion coronaire, la diminution de la post-charge engendrée par la nifédipine concourt à une diminution du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde, normal ou ischémique.
Grâce à leurs mécanismes d'action pharmacologique complémentaires, l'association de la nifédipine aux bêta-bloquants conduit à une synergie d'effet.
La vasodilatation périphérique s'accompagne :
- d'une augmentation de la compliance artérielle (distensibilité),
- d'une augmentation du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire une augmentation des flux sanguins périphériques et des débits locorégionaux (rénal, cérébral).

En administration aiguë, la réduction de pression artérielle est corrélée aux taux plasmatiques de nifédipine.
En administration chronique, il n'a pas été observé de variation nette du système rénine-angiotensine-aldostérone, ni de prise de poids sous traitement prolongé ; ces éléments sont en faveur d'une absence de rétention hydrosodée.
Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction significative des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout sur l'ensemble du nycthémère. La réduction de la pression artérielle à la fin de l'intervalle thérapeutique (à la 24ème heure), est de l'ordre de 80 % de la réduction observée au maximum de l'efficacité. CHRONADALATE n'entraîne généralement pas d'accélération de la fréquence cardiaque.
En dilatant les artères coronaires de l'endocarde et de l'épicarde, la nifédipine assure une augmentation des apports en oxygène au cœur.
L'augmentation du débit coronaire est particulièrement nette au niveau du myocarde non-ischémique et a été également démontrée au sein du myocarde ischémique, à condition toutefois que la pression de perfusion coronaire ne s'abaisse pas de façon excessive ; dans ce cas, un phénomène de vol coronaire peut se produire, entraînant une exacerbation paradoxale des crises angineuses. Ces exacerbations sont la conséquence de l'hypotension excessive (diminution du flux coronaire) et de la tachycardie réflexe (augmentation du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène). Elles sont atténuées avec cette forme à libération prolongée.
La vasodilatation des artères coronaires prévient et lève le spasme coronaire, spontané ou induit.
La nifédipine réduit la fréquence des crises angineuses et la consommation de dérivés nitrés ; elle augmente la durée de l'effort ainsi que le délai d'apparition de l'angor.
En inhibant l'entrée du calcium dans le myocyte cardiaque, la nifédipine est, comme les autres inhibiteurs calciques, inotrope négative. Cet effet est normalement neutralisé par la stimulation réflexe des systèmes sympathique et rénine-angiotensine, consécutive à la désactivation des baroréflexes.
Chez l'animal, selon le modèle utilisé, la nifédipine freine l'accumulation du cholestérol dans les parois de l'aorte et des artères de conduction ; elle diminue la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses.
Comme les autres antagonistes calciques, la nifédipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux des lipides plasmatiques.
Une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant la nifédipine GITS (CHRONADALATE 30 ou 60 mg) à une association hydrochlorothiazide et amiloride (25/2,5 mg ou 50/5 mg), a porté sur 6 321 patients hypertendus ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé et suivis de 3 à 4,8 ans. Le critère principal de jugement combinait la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus, l'AVC et l'insuffisance cardiaque. On a observé 6,3 % d'événements principaux dans le groupe nifédipine et 5,8 % dans le groupe diurétique (p = 0,34). Parmi les critères de jugement secondaires, les seules différences significatives concernaient l'infarctus fatal (nifédipine 0,5 %, diurétique 0,2 %, p = 0,017) et l'insuffisance cardiaque non fatale (nifédipine 0,8 %, diurétique 0,3 %, p = 0,028).

Population pédiatrique :
Les données de comparaison entre la nifédipine et les autres agents antihypertenseurs dans l'hypertension aiguë et l'hypertension à long terme sont limitées et concernent différentes formulations et différents dosages.
Les effets antihypertenseurs de la nifédipine ont été démontrés mais les recommandations posologiques, la tolérance et les effets cardiovasculaires à long terme n'ont pas été établis. Il n'existe pas de formes pédiatriques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration d'un comprimé osmotique, les concentrations plasmatiques de nifédipine s'élèvent progressivement pour atteindre un maximum entre la 6ème et la 8ème heure, et restent en plateau légèrement descendant jusqu'au-delà de la 24ème heure. On n'observe pas d'accumulation du produit après administration répétée, l'état d'équilibre étant atteint après 2 administrations avec un minimum de fluctuation des concentrations plasmatiques au cours des 24 heures.
La nifédipine est absorbée à plus de 90 %. En raison d'un effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique de la nifédipine administrée par voie orale est variable (de l'ordre de 45 % à 68 %).
La biodisponibilité du comprimé osmotique est sensiblement superposable à celle du comprimé à libération prolongée à l'état d'équilibre.
L'absorption de nifédipine n'est pas modifiée, que le comprimé osmotique soit pris à jeun ou non.
La fixation protéique est de 90 à 95 %.
Chez l'Homme, la nifédipine est presque entièrement métabolisée par oxydation au niveau du foie, en métabolites inactifs qui sont éliminés principalement par les urines. 5 à 15 % du produit sont éliminés dans les fèces.
La nifédipine inchangée n'est retrouvée qu'à l'état de traces dans les urines (moins de 1 %).
Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques de nifédipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique. Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie.
La nifédipine n'est pas dialysable.
Après ingestion, la membrane semi-perméable biologiquement inerte du comprimé reste intacte pendant le transit intestinal et est éliminée par les fèces sous forme d'une enveloppe insoluble.
Dans une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) à ceux chez des patients présentant une fonction hépatique normale, la clairance orale de la nifédipine a été réduite en moyenne de 48 % (Child Pugh A) et 72 % (Child Pugh B). En conséquence, l'ASC et la C_{max} de la nifédipine ont augmenté en moyenne de 93 % et 64 % (Child Pugh A) et de 253 % et 171 % (Child Pugh B), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nifédipine ne s'est pas montrée cancérogène dans une étude conventionnelle chez le rat.
Une diminution de la fertilité a été observée chez des rats recevant une dose 30 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'Homme.
L'administration de nifédipine a été associée à divers effets toxiques sur l'embryon, le placenta et le fœtus. Chez le rat, la souris et le lapin, il était notamment rapporté des effets tératogènes (anomalies digitales, fentes palatines, fentes sternales et des malformations costales), fœtotoxiques (hypotrophie fœtale), et embryofœtolétaux. Chez le singe, une hypotrophie placentaire avec villosités chorioniques sous-développées était également observée. Chez le rat, on notait de plus une prolongation de la gestation et une diminution de la survie des nouveau-nés (non évalué dans les autres espèces). Les effets tératogènes, embryotoxiques ou fœtotoxiques survenaient à des doses induisant également des effets toxiques chez les génitrices. Les doses associées à de tels effets exprimées en mg/kg ou en mg/m² sont soit supérieures à la dose maximale recommandée chez l'Homme, soit inférieures mais dans le même ordre de grandeur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
La nifédipine est photosensible. Dans les comprimés, elle est photoprotégée. Le comprimé ne doit donc pas être rompu. Il est préférable de ne sortir le comprimé de son alvéole qu'immédiatement avant l'emploi.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935780478 (1994, RCP rév 16.11.16) 30 cp.
3400937196833 (2005, RCP rév 16.11.16) 90 cp.
3400935780768 (2001, RCP rév 16.11.16) 100 cp.
Prix : 5,58 € (30 comprimés).
16,52 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,58 € (30 cp), 16,52 € (90 cp). Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

CHRONO-INDOCID ®

indométacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 75 mg (mention « IROKO 75 » imprimée en noir, corps transparent et coiffe ivoire opaque, contenant des granules bleues et blanches) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Indométacine (DCI) .... 75 mg
Excipients : saccharose en poudre contenant 3 % d'amidon de maïs, hypromellose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, copolymère d'acétate de polyvinyle et d'acide crotonique, indigotine, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172). *Encre de marquage :* gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), n-butanol, eau purifiée, propylène glycol (E 1520), alcool déshydraté, alcool isopropylique et hydroxyde d'ammonium (E 527). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au traitement symptomatique au long cours :
- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ;
- de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- De 1 à 2 gélules à 75 mg (75 à 150 mg d'indométacine) par jour, en doses fractionnées, modulées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.
- Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Il est conseillé de prendre les gélules de Chrono-Indocid au milieu d'un repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante de Chrono-Indocid 75 mg, gélule avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au

soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé : Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration, et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Chrono-Indocid 75 mg, gélule, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'indométacine.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'indométacine qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Chrono-Indocid 75 mg, gélule devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée : Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes.
- L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...).
- En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue.
- Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson : l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections.
- Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques, car des anomalies rétiniennes, y compris de la macula, et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte.
- Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques ; l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement.
- En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement.
- Test à la dexaméthasone : des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients.
- L'indométacine, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée d'indométacine avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).
  Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (diosmectite, gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydrotalcite, magaldrate, magnésium [trisilicate de]) : diminution de l'absorption digestive de l'indométacine. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance de l'indométacine (plus de 2 heures, si possible).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect malformatif : 1er trimestre :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale in utero.
  Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité).
  Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Chrono-Indocid 75 mg, gélule ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de somnolence, de vertiges et de troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Effets gastro-intestinaux :
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Effets cardiovasculaires :
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.
Réactions d'hypersensibilité :
Respiratoire : asthme, détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire.
Générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.
Réactions cutanées:
Très rarement :des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.
Ont également été rapportées : rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux.
Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.
Effets rénaux :
Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
Effets sur le système nerveux central :
Le plus souvent : céphalées, vertiges, asthénie.
Peu fréquemment : confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathies périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques.
Plus rarement : paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson.
Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement.
Effets indésirables oculaires :
Rares, à type de douleurs orbitaires et péri-orbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies

rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens.

Autres :

Alopécie.

Modification des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux.

Troubles de l'audition, surdité rarement.

Flush, hypersudation, fièvre, épistaxis.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique ; rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire.

Hépatiques : rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés.

Métaboliques : hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques :

- nausées, vomissements,
- céphalées intenses, vertiges, confusion mentale avec désorientation, asthénie, paresthésies, convulsions.

Conduite à tenir :

- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique,
- charbon activé pour diminuer l'absorption de l'indométacine,
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : muscle et squelette).

L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des indoliques, et possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité anti-inflammatoire,
- activité antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La gélule de Chrono-Indocid contient 75 mg d'indométacine en granulés, dont 25 mg sont libérables immédiatement et dont 50 mg sont enrobés par un polymère à dissolution lente permettant une libération progressive.

Absorption : Biodisponibilité de 100 % avec absorption à 90 % en 12 heures.

Distribution :

La demi-vie plasmatique varie de 2,6 à 11,2 heures.

L'indométacine passe dans le liquide synovial (à l'état d'équilibre le rapport concentration synoviale/sérique est supérieur à 1), le placenta, le lait maternel et à travers la barrière hématoencéphalique.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

Métabolisation et excrétion :

Tous les métabolites de l'indométacine sont sous forme non conjuguée.

Environ 60 % d'une dose orale sont retrouvés dans les urines (indométacine et dérivés), 33 % dans les selles.

Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

L'absorption n'est pas modifiée par l'âge.

L'excrétion rénale décroît avec l'âge.

Aliments : Ils diminuent le taux d'absorption, mais pas la biodisponibilité. Le pic plasmatique est alors moindre et retardé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932310135 (1979, RCP rév 19.02.16).

Prix : 6,61 € (20 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

H.A.C. Pharma

Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen

Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75

E-mail : medical@hacpharma.com

Site web : www.hacpharma.com

CIALIS®

tadalafil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (en forme d'amande ; gravé « C2½ » sur une face ; orange clair-jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 5 mg (en forme d'amande ; gravé « C5 » sur une face ; jaune clair) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 10 mg (en forme d'amande ; gravé « C10 » sur une face ; jaune clair) : Boîte de 4, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 20 mg (en forme d'amande ; gravé « C20 » sur une face ; jaune) : Boîtes de 4 et de 8, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Tadalafil (DCI)		2,5 mg
	ou	5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : *Noyau du comprimé :* lactose monohydraté, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer jaune E 172, oxyde de fer rouge E 172 (cp à 2,5 mg), talc.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 87 mg/cp à 2,5 mg ; 121 mg/cp à 5 mg ; 170 mg/cp à 10 mg ; 233 mg/cp à 20 mg.

DC INDICATIONS

Cialis 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg :

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

Une stimulation sexuelle est requise pour que le tadalafil soit efficace dans le traitement de la dysfonction érectile.

Cialis n'est pas indiqué chez la femme.

Cialis 5 mg :

Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte.

Cialis n'est pas indiqué chez la femme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Homme adulte :

Dysfonction érectile chez l'homme adulte :

D'une manière générale, la dose recommandée de Cialis est de 10 mg, à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas. Chez les patients pour lesquels une dose de 10 mg de tadalafil ne produit pas un effet suffisant, une dose de 20 mg peut être préconisée. Cialis peut être pris au moins 30 minutes avant toute activité sexuelle.

La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour.

Le tadalafil 10 mg et le tadalafil 20 mg sont indiqués en prévision d'un rapport sexuel mais ils ne sont pas recommandés pour une utilisation quotidienne prolongée.

Chez les patients qui prévoient un usage fréquent de Cialis (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour, avec des doses plus faibles de Cialis, peut être considérée comme adéquate, la décision dépendant du choix du patient et de l'avis du médecin.

Chez ces patients, la posologie recommandée est de 5 mg en prise quotidienne, approximativement au même moment de la journée. La dose peut être réduite à 2,5 mg en prise quotidienne, en fonction de la tolérance individuelle.

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.

Hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte (Cialis 5 mg) :

La dose recommandée est de 5 mg à prendre approximativement au même moment de la journée, avec ou sans nourriture. Chez les hommes adultes traités à la fois pour une hypertrophie bénigne de la prostate et une dysfonction érectile, la dose recommandée est également de 5 mg à prendre approximativement au même moment de la journée.

Les patients qui ne tolèrent pas 5 mg de tadalafil pour traiter une hypertrophie bénigne de la prostate doivent envisager de prendre un autre traitement.

En effet, l'efficacité de 2,5 mg de tadalafil dans l'hypertrophie bénigne de la prostate n'a pas été démontrée.

Populations particulières :

Homme âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hommes âgés.

Homme atteint d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est 10 mg en traitement à la demande. Une prise quotidienne de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Une prise quotidienne de 2,5 mg, ou 5 mg de tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertrophie bénigne de la prostate, n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Homme atteint d'insuffisance hépatique :

Pour le traitement de la dysfonction érectile en administration à la demande, la dose recommandée de Cialis est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C), les données cliniques de tolérance sont limitées ; de ce fait, en cas de prescription de Cialis, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque devra être effectuée par le médecin prescripteur. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil. La prise quotidienne de Cialis pour le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertrophie bénigne de la prostate n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; par conséquent, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque après la prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Homme atteint de diabète :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Cialis dans le traitement de la dysfonction érectile dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Lors des essais cliniques, il a été montré que le tadalafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Cela résulterait des effets conjugués des dérivés nitrés et du tadalafil sur la voie monoxyde d'azote/GMPc. Cialis est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme (cf Interactions).

Cialis ne doit pas être utilisé chez les hommes atteints de maladie cardiaque et pour qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les médecins doivent évaluer le risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Les groupes de patients présentant les antécédents cardiovasculaires suivants n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques, l'utilisation du tadalafil est donc contre-indiquée chez :

- les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours ;
- les patients souffrant d'angor instable ou présentant des douleurs angineuses pendant les rapports sexuels ;
- les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque supérieure ou égale à la classe 2 de la classification NYHA (New York Heart Association) au cours des 6 derniers mois ;
- les patients présentant des troubles du rythme non contrôlés, une hypotension artérielle (< 90/50 mm Hg) ou une hypertension artérielle non contrôlée ;
- les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

Cialis est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tels que le tadalafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant traitement par Cialis :

Le recueil des antécédents médicaux et un examen clinique doivent être réalisés afin de diagnostiquer une dysfonction érectile ou une hypertrophie bénigne de la prostate et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement pharmacologique.

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la pression artérielle (cf Pharmacodynamie) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (cf Contre-indications).

Cialis 5 mg : Avant d'instaurer tout traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate avec le tadalafil, les patients doivent être examinés afin d'exclure la présence d'un cancer de la prostate. Une évaluation de l'état cardiovasculaire doit être effectuée avec soin (cf Contre-indications).

L'évaluation de la dysfonction érectile doit comporter la recherche d'éventuelles causes sous-jacentes et l'identification d'un traitement adéquat après un examen médical approprié. L'efficacité de Cialis, chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes nerveuses, n'est pas connue.

Atteintes cardiovasculaires :

Des événements cardiovasculaires graves, tels qu'infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable, arythmie ventriculaire, accidents ischémiques cérébraux et accidents ischémiques transitoires, douleur thoracique, palpitations et tachycardie ont été rapportés après la commercialisation et/ou lors des essais cliniques. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. Cependant, il n'est pas possible de déterminer avec certitude si ces événements sont directement liés à ces facteurs de risque, à Cialis, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs, ou à d'autres facteurs.

Chez certains patients recevant des alpha-1-bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de Cialis peut conduire à une hypotension symptomatique (cf Interactions). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs, l'administration concomitante de tadalafil peut entraîner une baisse de la pression artérielle. Le médecin devra envisager une adaptation éventuelle de la posologie du traitement antihypertenseur, lors de l'initiation du traitement quotidien par tadalafil.

Atteintes Ophtalmiques :

Des anomalies visuelles et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de Cialis et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Les analyses des données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de NOIAN aiguë après administration de tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez les hommes présentant une dysfonction érectile. Ce risque peut concerner tous les patients exposés au tadalafil. Par conséquent, les patients doivent être avertis que, en cas d'anomalie visuelle soudaine, ils doivent arrêter la prise de Cialis et consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications).

Diminution ou perte soudaine de l'audition :

Des cas de perte soudaine de l'audition ont été rapportés suivant l'utilisation de tadalafil. Bien que des facteurs de risque associés étaient présents dans certains cas (tels que l'âge, un diabète, une hypertension ou des antécédents de diminution de l'audition), les patients doivent être avertis qu'ils doivent arrêter la prise de tadalafil et consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition.

Insuffisances rénale et hépatique (Cialis 2,5 mg et 5 mg) :

En raison d'une augmentation de l'exposition au tadalafil (AUC), d'une expérience clinique limitée et de l'impossibilité de modifier la clairance par une dialyse, la prise quotidienne de Cialis 2,5 mg et 5 mg n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi de Cialis à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées. La prise quotidienne pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique. Si Cialis est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Insuffisance hépatique (Cialis 10 mg et 20 mg) :

Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi de Cialis à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées. Si Cialis est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Priapisme et malformation anatomique du pénis :

Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés qu'il faut chercher une assistance médicale immédiate. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente peuvent en résulter.

Cialis doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4 :

Cialis doit être prescrit avec prudence chez les patients utilisant des inhibiteurs sélectifs du CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole et érythromycine), une augmentation de l'exposition (AUC) au tadalafil ayant été observée en association avec ces médicaments (cf Interactions).

Cialis et autres traitements de la dysfonction érectile :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association de Cialis à d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées.

Les patients devront être informés de ne pas recourir à de telles associations.

Lactose :

Cialis contient du lactose (cf Composition). Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 mg et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. En ce qui concerne les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, celles-ci ne permettent pas d'exclure la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus fortes.

Effets d'autres substances sur le tadalafil :
Inhibiteurs du cytochrome P450 :
Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et la C_{max} majorée de 15 % par rapport aux valeurs de l'AUC et de la C_{max} observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente la C_{max} de 22 %. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification de la C_{max}. Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, doivent être coadministrés avec prudence car ils sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques du tadalafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique Effets indésirables pourrait par conséquent être augmentée.
Transporteurs :
Le rôle des transporteurs (comme la glycoprotéine P) dans la phase de distribution du tadalafil n'est pas connu. Ainsi, il existe donc un risque potentiel d'interactions médicamenteuses dues à l'inhibition des transporteurs.
Inducteurs du cytochrome P450 :
La rifampicine, inducteur du CYP3A4, diminue de 88 % l'AUC du tadalafil par rapport aux AUC déterminées pour le tadalafil seul (dose de 10 mg). Cette diminution peut réduire l'efficacité du tadalafil ; la valeur de cette réduction n'est pas connue. Une diminution des concentrations plasmatiques du tadalafil ne peut être écartée lors de l'association à d'autres inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine.
Effets du tadalafil sur d'autres médicaments :
Dérivés nitrés :
Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5 mg, 10 mg et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de Cialis à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (cf Contre-indications). Les résultats d'une étude clinique réalisée chez 150 patients ayant reçu des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours, et 0,4 mg de trinitrine sublinguale à des moments variés, ont montré que cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière prise de tadalafil. Ainsi, chez un patient prenant du Cialis quelle que soit la dose (2,5 mg à 20 mg), et chez qui l'administration d'un dérivé nitré est jugée nécessaire pour le pronostic vital, un délai minimum de 48 heures après la dernière prise de Cialis doit être respecté avant d'administrer un dérivé nitré. Dans ce cas, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous un contrôle médical strict comprenant une surveillance hémodynamique appropriée.
Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques) :
L'administration concomitante de doxazosine (4 mg et 8 mg par jour) et de tadalafil (5 mg en dose quotidienne et 20 mg en dose unique) augmente de manière significative l'effet hypotenseur de cet alphabloquant.
Cet effet peut se prolonger pendant au moins 12 heures et se manifester par des symptômes tels que des syncopes. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans des études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsulosine. Cependant, chez des patients traités par des alphabloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être débutés à la dose minimale et l'ajustement posologique devra se faire progressivement.
La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des médicaments antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures de médicaments antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IEC (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alphabloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle.
A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez les volontaires sains. Chez les patients dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante bien qu'elle n'ait pas été associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des médicaments antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alphabloquants, voir ci-dessus), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique. L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a pas montré de différence concernant les événements indésirables survenus chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans traitement antihypertenseur. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant la possibilité d'une diminution de la pression artérielle en cas de traitement concomitant par des médicaments antihypertenseurs.
Riociguat :
Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tels que le tadalafil, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Inhibiteurs de la 5-alpha réductase :
Dans un essai clinique comparant l'administration simultanée de 5 mg de tadalafil et 5 mg de finastéride à un placebo et 5 mg de finastéride pour soulager les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié.
Aucune étude d'interaction médicamenteuse évaluant les effets du tadalafil et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) n'ayant été effectuée, il conviendra d'être prudent en cas d'administration concomitante de tadalafil et de 5-ARI.
Substrats du CYP1A2 (par exemple la théophylline) :
Une étude de pharmacologie clinique d'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiestérase) n'a montré aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque. Même si dans cette étude cet effet a été considéré comme mineur et sans signification clinique, cet effet devra être cependant pris en considération en cas d'administration concomitante de ces médicaments.
Éthinylestradiol et terbutaline :
Il a été montré que le tadalafil entraînait une augmentation de la biodisponibilité orale de l'éthinylestradiol ; une augmentation similaire est prévisible en cas d'administration orale de terbutaline, même si la conséquence clinique de cette augmentation est incertaine.
Alcool :
Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 mg ou 20 mg). En particulier, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool, l'alcool étant administré de manière à favoriser son absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool). Le tadalafil (20 mg) n'augmente pas la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 ml d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg). Chez certains sujets, des sensations de vertiges et une hypotension orthostatique ont été observées. Lorsque le tadalafil était administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), aucune hypotension n'était observée. De même, les sensations de vertiges étaient aussi fréquentes que lors de la prise d'alcool seul. Le tadalafil (10 mg) n'augmente pas l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.
Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 :
Le tadalafil ne devrait pas entraîner d'inhibition ou d'induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450. Des études ont confirmé que le tadalafil n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoformes du CYP450, dont les CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, et CYP2C19.
Substrats du CYP2C9 (par exemple la warfarine-R) :
Le tadalafil (10 mg et 20 mg) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (AUC) à la S-warfarine ou à la R-warfarine (substrat du CYP2C9), et n'affecte pas les changements du taux de prothrombine induits par la warfarine.
Acide acétylsalicylique :
Le tadalafil (10 mg et 20 mg) ne potentialise pas l'augmentation du temps de saignement provoquée par l'acide acétylsalicylique.
Médicaments antidiabétiques :
Aucune étude d'interaction spécifique avec les traitements antidiabétiques n'a été conduite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Cialis n'est pas indiqué chez la femme.
GROSSESSE :
Les données existantes de l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ne révèlent pas d'effets nocifs, directs ou indirects, sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cialis pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de tadalafil dans le lait.
Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Cialis ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Des effets pouvant être un indicateur d'une altération de la fertilité ont été observés chez des chiens. De plus, deux études cliniques suggèrent que ces effets sont peu probables chez l'homme, malgré une diminution de la concentration du sperme observée chez certains hommes (cf Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Cialis a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à Cialis avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant Cialis pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate étaient les suivants : céphalées, dyspepsie, douleurs dorsales et myalgies dont les incidences augmentent avec l'augmentation de la dose de Cialis. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et, généralement, d'intensité légère ou modérée. La majorité des céphalées rapportées avec Cialis en prise quotidienne surviennent dans les 10 à 30 premiers jours suivant le début du traitement.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés à partir de déclarations spontanées et dans les essais cliniques contrôlés versus placebo (portant sur un total de 8022 patients traités par Cialis et de 4422 patients sous placebo) pour un traitement à la demande et en prise quotidienne de la dysfonction érectile et un traitement en prise quotidienne de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
Convention en matière de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Rare	Œdème de Quincke[2]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses
Rare	Accident vasculaire cérébral[1] (y compris événements hémorragiques), syncope, accidents ischémiques transitoires[1], migraine[2], convulsions[2], amnésie transitoire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble, sensations décrites comme des douleurs oculaires
Rare	Anomalie du champ visuel, œdème des paupières, hyperhémie conjonctivale, neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)[2], occlusion vasculaire rétinienne[2]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Rare	Perte soudaine de l'audition
Affections cardiaques[1]	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Rare	Infarctus du myocarde, angor instable[2], arythmie ventriculaire[2]
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Hypotension[3], hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Douleur abdominale, vomissements, nausées, reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Rare	Urticaire, syndrome de Stevens-Johnson[2], dermatite exfoliative[2], hyperhidrose (transpiration excessive)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales, myalgies, douleurs des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Érections prolongées
Rare	Priapisme, hémorragie pénienne, hémospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur thoracique[1], œdème périphérique, fatigue
Rare	Œdème facial[2], mort subite d'origine cardiaque[1][2]

(1) La plupart des patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(2) Des effets indésirables non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo ont été rapportés lors de la surveillance après commercialisation.
(3) Plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs.

Description d'effets indésirables spécifiques :
Une légère augmentation de l'incidence des anomalies de l'ECG, principalement une bradycardie sinusale, a été rapportée chez les patients traités par tadalafil en prise quotidienne, par rapport au placebo. La plupart de ces anomalies de l'ECG n'ont pas été associées à des effets indésirables.
Autres populations particulières :
Les données issues des essais cliniques réalisés chez des patients de plus de 65 ans traités par tadalafil pour une dysfonction érectile ou une hypertrophie bénigne de la prostate sont limitées. Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par du tadalafil à la demande pour une dysfonction érectile, des diarrhées ont été signalées plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans. Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par 5 mg de tadalafil en prise quotidienne pour une hypertrophie bénigne de la prostate, des sensations vertigineuses et des diarrhées ont été signalées plus fréquemment chez les patients de plus de 75 ans.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg ont été données à des sujets sains et des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour ont été données à des patients. Les événements indésirables ont été similaires à ceux observés avec des doses plus faibles. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : urologiques, médicaments utilisés dans la dysfonction érectile (code ATC : G04BE08).
Mécanisme d'action :
Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet dans le traitement de la dysfonction érectile en l'absence de stimulation sexuelle.
Cialis 5 mg : L'effet de l'inhibition de la PDE5 sur la concentration de GMPc dans les corps caverneux s'observe également dans les muscles lisses de la prostate et de la vessie ainsi que sur leur vascularisation. Il en résulte une relaxation vasculaire, entraînant une augmentation de la perfusion sanguine, qui pourrait être le mécanisme par lequel s'opère la réduction des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. A ces effets vasculaires pourraient s'ajouter l'inhibition de l'activité nerveuse afférente de la vessie et la relaxation des muscles lisses de la prostate et de la vessie.
Effets pharmacodynamiques :
Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil était un inhibiteur sélectif de la PDE5. La PDE5 est une enzyme présente dans les muscles lisses des corps caverneux, les muscles lisses vasculaires et viscéraux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. L'effet du tadalafil est plus important sur la PDE5 que sur les autres phosphodiestérases. L'effet du tadalafil est plus de 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, enzymes présentes dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. L'effet du tadalafil est plus de 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE3, enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Cette sélectivité pour la PDE5 par rapport à la PDE3 est importante car la PDE3 intervient dans la contractilité cardiaque. Par ailleurs, le tadalafil

est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également plus de 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.

Efficacité et sécurité cliniques :

Le tadalafil administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

Trois études ont été conduites chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel de Cialis 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une de 9 mois), administrés quotidiennement, sur la spermatogenèse. Dans deux de ces études, il a été observé une diminution du nombre des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution de la concentration du sperme, en relation avec le traitement par tadalafil mais de signification clinique peu probable. Ces effets n'ont pas été associés à la modification des autres paramètres, tels que la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, ainsi que le taux de FSH (hormone folliculo-stimulante).

Dysfonction érectile :

3 études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à Cialis à la demande. Le tadalafil améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour des rapports sexuels réussis, dès la 16e minute après la prise de la dose par rapport au placebo.

Dans une étude de 12 semaines réalisée chez 186 patients (142 sous tadalafil et 44 sous placebo) présentant une dysfonction érectile secondaire à une lésion de la moelle épinière, le tadalafil a amélioré de façon significative la fonction érectile conduisant à un pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par sujet traité par tadalafil 10 mg ou 20 mg (dose flexible, à la demande) de 48 % chez les patients prenant du tadalafil par rapport à 17 % chez les patients traités par placebo.

- Cialis 2,5 mg et 5 mg :
  Pour l'évaluation du tadalafil aux doses de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg en prise quotidienne, trois essais cliniques ont été menés initialement chez 853 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère, d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-82 ans) et d'origines ethniques différentes. Dans les deux études d'efficacité sur la population générale, le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 57 et 67 % dans le groupe de patients traités par Cialis 5 mg, de 50 % dans le groupe de patients traités par Cialis 2,5 mg, par comparaison à 31 % et 37 % sous placebo. Dans l'étude menée chez des patients atteints de dysfonction érectile secondaire à un diabète, le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 41 et 46 % dans le groupe de patients traités respectivement par Cialis 5 mg et 2,5 mg, par comparaison à 28 % sous placebo. La plupart des patients de ces trois études étaient répondeurs à un précédent traitement à la demande par des inhibiteurs de la PDE5. Dans une étude ultérieure, 217 patients qui n'avaient jamais été traités par des inhibiteurs de la PDE5 ont été randomisés avec Cialis 5 mg en prise quotidienne versus placebo. Le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 68 % pour les patients sous Cialis par comparaison à 52 % pour les patients sous placebo.
- Cialis 10 mg et 20 mg :
  Le tadalafil a été évalué au cours de 16 essais cliniques à des doses variant de 2 à 100 mg, chez 3250 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère et d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-86 ans) et d'origines ethniques différentes. La plupart des patients présentaient une dysfonction érectile depuis au moins un an. Dans les études sur la population générale où l'efficacité était le critère principal, 81 % des patients ont rapporté que Cialis améliorait leurs érections par comparaison à 35 % sous placebo. De même, les patients atteints de dysfonction érectile, quelle qu'en soit la sévérité, ont rapporté une amélioration des érections sous Cialis (86 %, 83 % et 72 % pour les formes légères, modérées et sévères respectivement, par comparaison à 45 %, 42 % et 19 % sous placebo). Dans les études où l'efficacité était le critère principal, 75 % des tentatives de rapport sexuel ont été réussies chez les patients traités par Cialis, par comparaison à 32 % sous placebo.

Hypertrophie bénigne de la prostate (Cialis 5 mg) :

Cialis a été étudié dans 4 études cliniques d'une durée de 12 semaines portant sur plus de 1500 patients présentant des signes et symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate. L'amélioration avec Cialis 5 mg du score total du questionnaire IPSS (International Prostate Symptom Score) dans les quatre études était de − 4,8, − 5,6, − 6,1 et de − 6,3 comparativement à − 2,2, − 3,6, − 3,8 et − 4,2 avec le placebo. Les améliorations du score total du questionnaire IPSS se sont produites dès la première semaine. Dans l'une des études, qui comprenait également l'administration de tamsulosine 0,4 mg à titre de médicament comparateur actif, les améliorations du score total du questionnaire IPSS avec Cialis 5 mg, la tamsulosine et le placebo étaient respectivement de − 6,3, − 5,7 et − 4,2.

L'une de ces études a évalué l'amélioration de la dysfonction érectile ainsi que des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les patients présentant les deux pathologies. Les améliorations du score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF (International Index of Erectile Function) et du score total du questionnaire IPSS dans cette étude étaient de 6,5 et − 6,1 avec Cialis 5 mg, comparativement à 1,8 et − 3,8 avec le placebo. Le pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par sujet était de 71,9 % avec Cialis 5 mg comparativement à 48,3 % avec le placebo.

Le maintien de l'effet a été évalué en ouvert dans la phase de prolongation de l'une des études dans laquelle il a pu être démontré que l'amélioration du score total du questionnaire IPSS observé à 12 semaines était maintenue jusqu'à 1 année supplémentaire de traitement par Cialis 5 mg.

Population pédiatrique :

Une seule étude a été réalisée avec tadalafil dans la population pédiatrique chez des enfants présentant une myopathie de Duchenne et dans laquelle aucune preuve d'efficacité n'a été constatée. L'étude était randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 331 garçons âgés de 7 à 14 ans atteints de myopathie de Duchenne recevant simultanément un traitement par corticostéroïdes. L'étude comportait une période de 48 semaines en double-aveugle pendant laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil 0,3 mg/kg, du tadalafil 0,6 mg/kg ou un placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'efficacité du tadalafil en termes de réduction du déclin de la capacité à l'exercice mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes qui était le critère principal. La variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes à 48 semaines de traitement (méthode des moindres carrés) était de −51,0 mètres (m) dans le groupe placebo, comparé à −64,7 m dans le groupe tadalafil 0,3 mg/kg (p = 0,307) et −59,1 m dans le groupe tadalafil 0,6 mg/kg (p = 0,538). De plus, l'analyse des critères secondaires n'a pas mis en évidence d'efficacité. Les résultats de sécurité globale dans cette étude étaient dans l'ensemble cohérents avec le profil de sécurité connu du tadalafil et avec les effets indésirables attendus dans une population pédiatrique atteinte de myopathie de Duchenne recevant des corticostéroïdes.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dysfonction érectile. Cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le tadalafil est facilement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes observées sont atteintes en moyenne 2 heures après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil ne sont pas influencés par l'alimentation et Cialis peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'heure des prises (matin ou soir) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption.

Distribution :

Le volume moyen de distribution est d'environ 63 l, ce qui suggère que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, le tadalafil est lié à 94 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale.

Moins de 0,0005 % de la dose administrée se retrouvait dans le sperme des sujets sains.

Biotransformation :

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. En conséquence, il ne devrait pas être cliniquement actif aux concentrations observées.

Élimination :

La clairance moyenne du tadalafil est d'environ 2,5 l/h après administration par voie orale et la demi-vie moyenne est de 17,5 heures chez les sujets sains. Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, à un moindre degré, dans les urines (environ 36 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique du tadalafil chez les sujets sains est linéaire en termes de temps et de dose. Pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg, l'exposition systémique (AUC) augmente proportionnellement à la dose. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours qui suivent une prise unitaire quotidienne.

La pharmacocinétique déterminée chez des patients atteints de dysfonction érectile est semblable à la pharmacocinétique déterminée chez le sujet sain.

Populations particulières :

- Sujet âgé : Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) avaient une clairance inférieure après administration orale de tadalafil, entraînant une exposition systémique (AUC) supérieure de 25 % à celle des sujets sains âgés de 19 à 45 ans. Cet effet lié à l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas d'ajustement posologique.
- Insuffisance rénale : Des études de pharmacologie clinique utilisant des doses uniques de tadalafil (5 mg à 20 mg) ont montré que l'exposition au tadalafil (AUC) était approximativement doublée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 51 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine 31 à 50 ml/min), ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} était supérieure de 41 % à celle observée chez des sujets sains. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.
- Insuffisance hépatique : L'exposition systémique (AUC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C).
  Cialis 2,5 mg et 5 mg : Aucune donnée n'est disponible sur l'administration en prise quotidienne de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Si Cialis est prescrit en prise quotidienne, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.
  Cialis 10 mg et 20 mg : Si Cialis est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- Patient diabétique : L'exposition systémique (AUC) du tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'AUC déterminée chez des sujets sains. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant au produit sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'AUC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez les chiens ayant reçu quotidiennement du tadalafil pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (représentant une exposition au moins 3 fois supérieure [de 3,7 à 18,6] à celle observée chez l'homme à la dose unique de 20 mg) et plus, une régression de l'épithélium des tubes séminifères a été observée, entraînant une diminution de la spermatogenèse chez certains chiens (cf également Pharmacodynamie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Comprimé à 2,5 mg, 10 mg et 20 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Comprimé à 5 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/237/006 ; CIP 3400938054316 (RCP rév 23.03.17) 28 cp à 2,5 mg.
EU /1/02/237/008 ; CIP 3400938054545 (RCP rév 23.03.17) 28 cp à 5 mg.
EU /1/02/237/010 ; CIP 3400927926952 (RCP rév 23.03.17) 84 cp à 5 mg.
EU /1/02/237/001 ; CIP 3400936079847 (RCP rév 23.03.17) 4 cp à 10 mg.
EU /1/02/237/003 ; CIP 3400936080096 (RCP rév 23.03.17) 4 cp à 20 mg.
EU 1/02/237/004 ; CIP 3400936080157 (RCP rév 23.03.17) 8 cp à 20 mg.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

CIBLOR voie orale

amoxicilline, acide clavulanique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : pénicillines

CICATRYL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Sachets-dose de 2 g, boîtes de 14 et de 28.

COMPOSITION	*p 100 g*
Allantoïne	1 g
Gaïazulène	7 mg
Chlorocrésol (DCI) ou parachlorométacrésol	120 mg
Acétate d'alpha-tocophérol	10 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), paraffine liquide légère, vaseline officinale, mélange d'alcool cétostéarylique (90 %) et de cétyl stéaryl sulfate sodique (10 %), mélange d'alcool cétostéarylique (70 %), de cétyl stéaryl sulfate sodique (10 %) et d'acide gras éthoxylé d'origine organique (20 %), monostéarate de glycérol, macrogol glycol 400, sorbitol (solution à 70 %), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique local des plaies et brûlures superficielles peu étendues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Appliquer une couche de Cicatryl, pommade en sachet-dose sur la région de la peau concernée et la faire pénétrer par un léger massage du bout des doigts.

En règle générale, 1 ou 2 applications par jour suivant la nature et l'importance de la blessure ou de la brûlure.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de parahydroxybenzoates de méthyle (E218) et de propyle (E216), risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Topique dermatologique.

Association de principes actifs :

- allantoïne : visant à favoriser la cicatrisation ;
- vitamine E ;
- chlorocrésol : antiseptique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932930951 (1987, RCP rév 24.06.16) 14 sachets.
3400932931323 (1987, RCP rév 24.06.16) 28 sachets.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CIDERMEX ®

acétonide de triamcinolone, néomycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade ophtalmique : Tube de 3 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Acétonide de triamcinolone .... 0,1 g
Sulfate de néomycine .... 350 000 UI
Excipients : vaseline, paraffine liquide.

DC INDICATIONS

Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique ;
- des infections dues à des germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 ruban d'un demi-centimètre dans l'œil à traiter, 1 à 2 fois par jour selon la gravité pendant 7 jours en moyenne.
Un traitement plus long peut être prescrit sous surveillance ophtalmique stricte.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Kératite herpétique épithéliale dendritique, kératite mycosique, antécédents glaucomateux personnels ou familiaux, atteinte oculaire tuberculeuse, kératoconjonctivites virales au stade précoce.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'hypersensibilité, arrêt du traitement.
Des applications répétées et/ou de façon prolongée de la pommade peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (triamcinolone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin.
L'usage du produit doit être évité chez le nourrisson.
Le port de lentilles doit être évité durant le traitement en raison du risque d'adsorption du corticoïde.

DC INTERACTIONS

Avec le sulfate de néomycine : les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.
Avec la triamcinolone : aux doses recommandées, la triamcinolone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible.
La présence de néomycine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et d'allaitement.

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une atteinte cochléovestibulaire après administration parentérale de la néomycine. En clinique, quelques cas d'atteinte cochléovestibulaire fœtale ont été décrits avec d'autres aminosides après administration parentérale. En conséquence, l'utilisation de Cidermex, pommade ophtalmique, est à éviter par prudence au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Cidermex, pommade ophtalmique peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La vision peut être brouillée juste après l'application de la pommade ophtalmique. Il est préférable d'attendre le retour d'une vision normale avant de conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité d'irritation locale transitoire : gêne, larmoiement, brûlure, hyperhémie conjonctivale.
Risque de réaction d'hypersensibilité cutanéo-conjonctivale.
En usage prolongé : hypertension oculaire cortico-induite, opacification du cristallin, kératite superficielle due à la présence de corticoïde.
En cas d'ulcération cornéenne ou sclérale, les corticoïdes peuvent retarder la cicatrisation et favoriser la surinfection.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant des applications répétées de façon prolongée de la pommade ophtalmique peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, une hypertension oculaire cortico-induite, une opacification du cristallin, une kératite superficielle, et un retard de cicatrisation. Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin : des cas d'amincissement de la cornée et de cataracte ont été rapportés après un traitement prolongé par certains corticoïdes locaux.

PP PHARMACODYNAMIE

La triamcinolone est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La néomycine est un antibiotique bactéricide de la famille des aminosides.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE DE LA NEOMYCINE :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Corynebacterium	
Listeria monocytogenes	
Staphylococcus méti-S	
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter (essentiellement *Acinetobacter baumannii*)	50 - 75 %
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	
Citrobacter freundii	20 - 25 %
Citrobacter koseri	
Enterobacter aerogenes	?
Enterobacter cloacae	10 - 20 %
Escherichia coli	15 - 25 %
Haemophilus influenzae	25 - 35 %
Klebsiella	10 - 15 %
Morganella morganii	10 - 20 %
Proteus mirabilis	20 - 50 %
Proteus vulgaris	?
Providencia rettgeri	?
Salmonella	?
Serratia	?
Shigella	?
Yersinia	?
ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES	
(*in vitro* de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram négatif	
Pasteurella	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Entérocoques	
Nocardia asteroides	
Staphylococcus méti-R *	
Streptococcus	
Aérobies à Gram négatif	
Alcaligenes denitrificans	
Burkholderia	
Flavobacterium sp.	
Providencia stuartii	
Pseudomonas aeruginosa	
Stenotrophomonas maltophilia	
Anaérobies	
Bactéries anaérobies strictes	
Autres	
Chlamydia	
Mycoplasmes	
Rickettsies	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques d'antibiotique appartenant à la famille des aminosides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En usage topique, la néomycine pénètre mal la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne doit pas être conservé plus de 15 jours après la première utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930231487 (1974/91, RCP rév 11.10.13).
Non remb Séc soc. Collect.
Titulaire de l'AMM : SOLPHAR, 92, rue Stéhelin, 33200 Bordeaux.

Laboratoires NEITUM
43, rue des Hérideaux. 69008 Lyon
Tél : 04 72 78 39 60

CIFLOX ® formes orales

ciprofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 250 mg* (rond, marqué « CIP 250 » sur une face et de la croix Bayer sur l'autre ; presque blanc à légèrement jaunâtre) : Boîte de 12, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé sécable à 500 mg* (oblong, marqué « CIP 500 » sur une face et de « Bayer » sur l'autre ; presque blanc à légèrement jaunâtre) : Boîte de 12, sous plaquettes.
Granulés (blancs à légèrement jaunâtres) *et solvant* (suspension blanche à légèrement jaunâtre) *pour suspension buvable à 500 mg/5 ml :* Flacon de 15,9 g de granulés et flacon de 86 ml de solvant avec bouchon sécurité enfant, et cuillère-mesure bleue graduée de 5 ml.

* Les comprimés sécables à 250 mg et à 500 mg peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Ciprofloxacine (DCI) chlorhydrate
exprimé en ciprofloxacine .... 250 mg
ou 500 mg
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E 171).

Suspension buvable : *p c mes*
Ciprofloxacine (DCI) .... 500 mg
Excipients :
Granulés : hypromellose, stéarate de magnésium, dispersion de polyacrylate à 30 %, polysorbate 20, povidone.
Solvant : lécithine de soja, triglycérides à chaîne moyenne, arôme fraise, saccharose, eau purifiée.
Teneur en saccharose : 1,3 g par cuillère-mesure.

DC INDICATIONS

Ciflox est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte :

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram − :
  - exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive ;
  - infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie ;
  - pneumonies.
- Otites moyennes chroniques purulentes.
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram −.
- Infections urinaires.
- Infections de l'appareil génital :
  - urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles ;
  - orchi-épididymites, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles ;
  - infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles.
- Infections gastro-intestinales (par exemple diarrhée du voyageur).
- Infections intra-abdominales.
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram −.
- Otites malignes externes.
- Infections ostéoarticulaires.
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*.
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif).

La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Chez l'enfant et l'adolescent :

- Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*.
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite.
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif).

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire.
Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie dépend de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et du poids de l'enfant et de l'adolescent.
La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique.
Le traitement des infections dues à certains germes (par exemple *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.
Le traitement de certaines infections (par exemple, infections gynécologiques hautes, infections intra-abdominales, infections chez les patients neutropéniques et infections ostéoarticulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction du germe concerné.

Chez l'adulte :

Indications	Dose quotidienne en mg ou ml (nb de c mes de 5 ml)	Durée totale du traitement *
Infections des voies respiratoires basses		
	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes		
Exacerbations aiguës de sinusite chronique	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Otites moyennes chroniques purulentes	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Otites malignes externes	750 mg 2 fois/jour ou 7,5 ml 2 fois/jour (1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)		
Cystites non compliquées	250 à 500 mg 2 fois/jour ou 2,5 à 5 ml 2 fois/jour (½ à 1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
	Chez les femmes non ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée correspondant à 5 ml en dose unique = 1 c mes de 5 ml en dose unique.	
Cystites compliquées Pyélonéphrites non compliquées	500 mg 2 fois/jour ou 5 ml 2 fois/jour (1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	7 jours
Pyélonéphrites compliquées	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
Prostatites	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital		
Urétrites et cervicites gonococciques	500 mg ou 5 ml (1 c mes de 5 ml) en dose unique	1 jour (dose unique)
Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales		
Diarrhées dues aux bactéries telles que *Shigella* spp autres que *Shigella dysenteriae* de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour ou 5 ml 2 fois/jour (1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	1 jour
Diarrhées dues à *Shigella dysenteriae* de type 1	500 mg 2 fois/jour ou 5 ml 2 fois/jour (1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	5 jours

Diarrhées dues à *Vibrio cholerae*	500 mg 2 fois/jour ou 5 ml 2 fois/jour (1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
Fièvre typhoïde	500 mg 2 fois/jour ou 5 ml 2 fois/jour (1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	7 jours
Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram –	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	5-14 jours
Infections de la peau et des parties molles		
	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		
	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	au maximum 3 mois
Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		
	500 à 750 mg 2 fois/jour ou 5 à 7,5 ml 2 fois/jour (1 à 1 + ½ c mes de 5 ml 2 fois/jour)	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à Neisseria meningitidis		
	500 mg ou 5 ml (1 c mes de 5 ml) en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon : Prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement *per os* si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		
	500 mg 2 fois/jour ou 5 ml 2 fois/jour (1 c mes de 5 ml 2 fois/jour)	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*

* Comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale.

Population pédiatrique :

Indications	Dose quotidienne en mg et en ml	Durée totale du traitement *
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un max de 750 mg/dose correspondant à 0,2 ml/kg 2 fois/jour avec un max de 7,5 ml/dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un max de 750 mg/dose correspondant à 0,1-0,2 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 7,5 ml/dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement *per os* si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un max de 500 mg/dose correspondant à 0,1-0,15 ml/kg 2 fois/jour avec un max de 5 ml/dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un max de 750 mg/dose correspondant à 0,2 ml/kg 2 fois/jour avec un max de 7,5 ml/dose	Selon le type d'infections

* Comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale.

Patients âgés :

Chez les patients âgés, la dose administrée sera fonction de la gravité de l'infection et de la clairance de la créatinine.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique :

Doses initiales et doses d'entretien recommandées chez les insuffisants rénaux :

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [µmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	cf posologie habituelle
30 à 60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.

MODE D'ADMINISTRATION :

La ciprofloxacine ne doit pas être prise avec des produits laitiers (par exemple, lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par exemple, jus d'orange enrichi en calcium) : cf Interactions.

En cas d'atteinte sévère ou si le patient est dans l'incapacité d'avaler la suspension buvable ou les comprimés (par exemple, patients alimentés par sonde), il est recommandé de débuter le traitement par une administration intraveineuse de la ciprofloxacine jusqu'à ce qu'un relais par voie orale soit possible.

Comprimé :

Les comprimés doivent être avalés avec une boisson, sans être croqués. Ils peuvent être pris indépendamment des repas. S'ils sont ingérés à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement.

Suspension buvable :

La suspension buvable peut être prise indépendamment des repas. Si le médicament est pris à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement.

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant son administration, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

Aspect du produit reconstitué : Le produit reconstitué est une suspension de couleur blanche à légèrement jaunâtre ayant un arôme fraise. Il peut arriver que la suspension contienne des gouttelettes jaune orangé et des agglomérats.

½ cuillère-mesure (environ 2,5 ml de suspension) contient environ 250 mg de ciprofloxacine.

1 cuillère-mesure (environ 5 ml de suspension) contient environ 500 mg de ciprofloxacine.

Utiliser toujours la cuillère-mesure graduée afin d'obtenir la dose de suspension précise à administrer.

Rien ne doit être ajouté à la suspension de ciprofloxacine finale ainsi reconstituée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections sévères et infections mixtes par des bactéries à Gram + et anaérobies :

La ciprofloxacine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement des infections sévères et des infections qui peuvent être dues à des germes à Gram + ou anaérobies. Pour ce type d'infections, la ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antibactériens appropriés.

Infections à streptocoques (y compris à Streptococcus pneumoniae) :

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à streptocoques en raison de son efficacité insuffisante.

Infections de l'appareil génital :

Les urétrites et cervicites gonococciques, les orchi-épididymites et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

La ciprofloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue.

Pour les orchi-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine), sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Infections urinaires :

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine, pouvant être utilisée dans le traitement des cystites non compliquées chez les femmes non ménopausées, ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que le taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

Infections intra-abdominales :

Les données sur l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement des infections postopératoires intra-abdominales sont limitées.

Diarrhée du voyageur :

Le choix de la ciprofloxacine doit prendre en compte les informations sur la résistance du germe en cause à la ciprofloxacine dans les pays visités.

Infections ostéoarticulaires :

La ciprofloxacine doit être utilisée en association avec un autre antibiotique en fonction des résultats microbiologiques.

Maladie du charbon :

L'utilisation chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Population pédiatrique :

L'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant et l'adolescent doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement par la ciprofloxacine devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent.

Chez des animaux immatures, la ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (décelées sur la base des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J + 42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout de 1 an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donné la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques (cf Effets indésirables).

- Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose :
  Des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques. L'expérience chez les enfants âgés de 1 à 5 ans est plus limitée.
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite :
  Le traitement des infections urinaires par la ciprofloxacine doit être envisagé si les autres traitements ne peuvent pas être utilisés et ce traitement devra s'appuyer sur les résultats des examens microbiologiques.
  Des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques.
- Autres infections sévères spécifiques :
  Autres infections sévères, en accord avec les recommandations officielles, ou après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques lorsque les autres traitements ne peuvent pas être utilisés, ou après échec du traitement conventionnel et lorsque les résultats bactériologiques le justifient.
  L'utilisation de la ciprofloxacine dans ces infections sévères spécifiques autres que les infections mentionnées plus haut, n'a pas été évaluée lors des essais cliniques et l'expérience clinique dans ce domaine est limitée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant ce type d'infections.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (cf Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculosquelettique :

De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport risque/bénéfice, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine.

Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par la ciprofloxacine. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (cf Effets indésirables).

Au moindre signe de tendinite (par exemple, gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car les symptômes peuvent être exacerbés (cf Effets indésirables).

Troubles de la vision :

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.

Photosensibilité :

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (cf Effets indésirables).

Système nerveux central :

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones, est connue pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas d'état de mal épileptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (cf Effets indésirables). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peuvent évoluer vers des idées/pensées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (cf Effets indésirables).

Troubles cardiaques :

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie) ;
- une pathologie cardiaque (par exemple une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations.

(Voir rubriques : Posologie/Mode d'administration, Patients âgés ; Interactions ; Effets indésirables ; Surdosage).

Hypoglycémie :

Comme avec les autres quinolones, une hypoglycémie a été rapportée le plus souvent chez des patients diabétiques, principalement dans la population âgée. Chez tous les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie (cf Effets indésirables).

Système gastro-intestinal :

L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir au décès) et nécessite un traitement immédiat (cf Effets indésirables). Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Système rénal et urinaire :

Des cas de cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients traités par ciprofloxacine doivent être correctement hydratés et toute alcalinité excessive des urines doit être évitée.

Insuffisance rénale :

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Une adaptation posologique est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme mentionné en rubrique Posologie/Mode d'administration, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables due à une accumulation de ciprofloxacine.

Système hépatobiliaire :

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec la ciprofloxacine (cf Effets indésirables). Devant tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), le traitement doit être interrompu.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins que le bénéfice attendu du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.

Résistance :
L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine.
Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas.*

Cytochrome P450 :
La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par exemple théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine). Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par exemple, théophylline) : cf Interactions. L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée.

Méthotrexate :
L'utilisation concomitante de ciprofloxacine et de méthotrexate n'est pas recommandée (cf Interactions).

Interactions avec les tests de laboratoire :
L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* peut rendre faussement négatifs les tests bactériologiques des patients traités par ciprofloxacine.

Présence de saccharose (suspension buvable) :
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre Ciflox 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable.
La suspension de Ciflox 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable, contient 1,3 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints de diabète.
Ciflox 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable, peut être nocif pour les dents.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

- Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT : la ciprofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Formation de complexes par chélation : l'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, de compléments minéraux (par exemple calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par exemple le sévélamer ou le carbonate de lanthane), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par exemple les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H_2.
- Aliments et produits laitiers : le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par exemple lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.
- Probénécide : le probénécide interfère avec la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine accroît la concentration sérique de la ciprofloxacine.
- Métoclopramide : le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale), ce qui aboutit à une diminution du T_{max} de la ciprofloxacine. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a été observé.
- Oméprazole : l'administration concomitante de ciprofloxacine et de médicaments contenant de l'oméprazole conduit à une légère diminution de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe de la ciprofloxacine.

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

- Tizanidine : la tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (cf Contre-indications). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la C_{max} : d'un facteur 7, extrêmes : 4 à 21 ; augmentation de l'aire sous la courbe : d'un facteur 10, extrêmes : 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.
- Méthotrexate : le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, ce qui peut aboutir à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et à un risque majoré de réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Théophylline : l'administration simultanée de ciprofloxacine et de théophylline peut occasionner un surdosage en théophylline et engendrer des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une telle association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres dérivés de la xanthine : lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation de la concentration sérique de ces dérivés xanthiques a été rapportée.
- Phénytoïne : l'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de phénytoïne, si bien qu'il est recommandé de contrôler la concentration du médicament.
- Ciclosporine : une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (2 fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.
- Antivitamines K : l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR *(« International Normalized Ratio »).* L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, le fluindione).
- Duloxétine : dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ropinirole : un essai clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, entraînait une augmentation de la C_{max} et de l'AUC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lidocaïne : il a été démontré, chez des sujets sains, que l'utilisation simultanée de médicaments contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduit la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse de 22 %. Même si le traitement par la lidocaïne est bien toléré, une possible interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets indésirables, peut survenir en cas d'administration simultanée.
- Clozapine : après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sildénafil : la concentration maximale et l'aire sous la courbe du sildénafil sont approximativement doublées, chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et de 500 mg de ciprofloxacine. La prescription de ciprofloxacine de façon concomitante avec le sildénafil doit donc être effectuée avec précaution, en tenant compte des risques et des bénéfices.
- Agomélatine : dans les essais cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibait de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Cytochrome P450).
- Zolpidem : l'administration concomitante de ciprofloxacine peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines de zolpidem ; une utilisation simultanée n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.
Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de Ciflox (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous par fréquences. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données sur l'administration orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.
Les fréquences sont classées selon l'ordre suivant : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Surinfections mycotiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Eosinophilie
Rare	Leucopénie, anémie, neutropénie, hyperleucocytose, thrombocytopénie, thrombocytémie
Très rare	Anémie hémolytique, agranulocytose, pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital), aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction allergique, œdème allergique/œdème de Quincke
Très rare	Réaction anaphylactique ; choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi ; réaction de type maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hyperglycémie, hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice/agitation
Rare	Confusion et désorientation, réactions d'anxiété, rêves anormaux, dépression pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires, à des tentatives de suicide ou à un suicide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hallucinations
Très rare	Réactions psychotiques pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires, à des tentatives de suicide ou à un suicide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Manie, y compris hypomanie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, étourdissements, troubles du sommeil, dysgueusie
Rare	Paresthésie et dysesthésie, hypoesthésie, tremblements, crises convulsives incluant des états de mal épileptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), vertige.
Très rare	Migraine, trouble de la coordination, trouble de la marche, troubles de l'olfaction, hypertension intracrânienne et pseudo-tumeur cérébrale
Fréquence indéterminée	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision (par exemple diplopie)
Très rare	Distorsion de la vision des couleurs
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes, surdité/altération de l'audition
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportés principalement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage
Affections vasculaires	
Rare	Vasodilatation, hypotension, syncope
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée (y compris affection asthmatique)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée
Peu fréquent	Vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, flatulences
Rare	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des transaminases, élévation de la bilirubine
Rare	Insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hépatite
Très rare	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Pétéchies, érythème polymorphe, érythème noueux, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital), syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
Fréquence indéterminée	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs musculosquelettiques (par exemple douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques), arthralgie
Rare	Myalgie, arthrite, augmentation du tonus musculaire et crampes
Très rare	Faiblesse musculaire, tendinite, rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi ; exacerbation des symptômes de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysfonctionnement rénal
Rare	Insuffisance rénale, hématurie, cristallurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), néphrite tubulo-interstitielle.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fièvre
Rare	Œdèmes, sudation (hyperhidrose)
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des phosphatases alcalines
Rare	Élévation de l'amylasémie
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR *(« International Normalized Ratio »)* chez les patients traités par des antivitamines K

Population pédiatrique :
L'incidence des arthropathies (arthralgie, arthrite) mentionnée ci-dessus fait référence aux données recueillies lors des études chez l'adulte. Chez l'enfant, les arthro-

pathies sont signalées de façon fréquente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A la suite d'un surdosage de 12 g, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée à la suite d'un surdosage aigu de 16 g.
Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.
En plus des mesures d'urgence standard, par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.
L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer la ciprofloxacine qu'en faible quantité (< 10 %).
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. Une surveillance par ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone (code ATC : J01MA02).

Mécanisme d'action :
La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique :
L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI.

Mécanisme de résistance :
La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.
Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes, comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa)* et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.
Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes.
Recommandations EUCAST :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ⩽ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Pseudomonas spp	S ⩽ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Acinetobacter spp	S ⩽ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp *	S ⩽ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae et *Moraxella catarrhalis*	S ⩽ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ⩽ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis	S ⩽ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces **	S ⩽ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

* Les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.
** Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.
Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les streptocoques).
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis*[(1)].
- Aérobies à Gram − : *Aeromonas* spp, *Brucella* spp, *Citrobacter koseri, Francisella tularensis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae**, *Legionella* spp, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria meningitidis, Pasteurella* spp, *Salmonella* spp*, *Shigella* spp*, *Vibrio* spp, *Yersinia pestis.*
- Anaérobies : *Mobiluncus.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis*[(2)], *Chlamydia pneumoniae*[(2)], *Mycoplasma hominis*[(2)], *Mycoplasma pneumoniae*[(2)].

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*[(2)], *Staphylococcus* spp*[(3)].
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter baumannii*[(4)], *Burkholderia cepacia**[(4)], *Campylobacter* spp*[(4)], *Citrobacter freundii**, *Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae**, Morganella morganii*, Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris**, *Providencia* spp, *Pseudomonas aeruginosa**, *Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens**.
- Anaérobies : *Peptostreptococcus* spp, *Propionibacterium acnes.*

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Actinomyces, Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes.*
- Aérobies à Gram − : *Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : à l'exception de celles listées ci-dessus.
- Autres : *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum.*

* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
(1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de *Bacillus anthracis ;* ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité *in vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de 2 mois d'un traitement par ciprofloxacine, administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise.
(3) Les souches de Staphylococcus aureus résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une corésistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.
(4) Taux de résistance ⩾ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine en comprimés, la ciprofloxacine est absorbée de façon rapide et importante, essentiellement au niveau de l'intestin grêle, et sa concentration sérique maximale est atteinte 1 à 2 heures après la prise.
Après administration de doses uniques de 100 à 750 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à une dose de 1000 mg.
La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %.
Après administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures, l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps obtenue est équivalente à celle observée après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.
Les caractéristiques pharmacocinétiques de Ciflox 500 mg/5 ml suspension buvable sont similaires à celles des comprimés.

Distribution :
La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %) et la ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée. Le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 l/kg de masse corporelle.
Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil urogénital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Biotransformation :
Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylèneciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro* mais moindre que celle observée avec la molécule mère.
La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes 1A2 du CYP450.

Élimination :
La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale. La demi-vie d'élimination sérique chez les sujets à fonction rénale normale est d'environ 4 à 7 heures.

Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)		
	Administration par voie orale	
	Urine	Fèces
Ciprofloxacine	44,7	25
Métabolites (M1-M4)	11,3	7,5

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 ml/kg/h et la clairance totale entre 480 et 600 ml/kg/h. La ciprofloxacine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de la ciprofloxacine est augmentée jusqu'à 12 h.
La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement due à une sécrétion intestinale et au métabolisme. 1 % de la dose est excrétée par voie biliaire. Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées.

Chez l'enfant :
Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.
Une étude menée chez l'enfant a montré que la C_{max} et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge de 1 an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et de l'AUC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour).
Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la C_{max} a été de 6,1 mg/l (intervalle : 4,6-8,3 mg/l) suite à une perfusion intraveineuse de 1 h à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/l (intervalle : 4,7-11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'AUC ont été respectivement de 17,4 mg x h/l (intervalle : 11,8-32,0 mg x h/l) et de 16,5 mg x h/l (intervalle : 11,0-23,8 mg x h/l) dans ces mêmes groupes d'âge.
Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celles rapportées chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population d'enfants atteints de diverses infections, la demi-vie prédictive moyenne chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension buvable est comprise entre 50 et 80 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition pertinents pour la pratique clinique. Les données de photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :
Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations de l'animal immature. L'étendue des lésions cartilagineuses varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; la mise au repos des articulations peut réduire ces lésions. Les études chez l'animal adulte (rat, chien) ne rapportent aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué de sévères lésions articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces modifications étaient encore présentes après 5 mois.

DP INCOMPATIBILITÉS

Granulés et solvant pour suspension buvable :
Aucun ajout ne doit être effectué à la suspension finale reconstituée de ciprofloxacine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :
Durée de conservation : 5 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Granulés et solvant pour suspension buvable :
Durée de conservation des granulés : 2 ans.
Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation du solvant : 2 ans.
Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, en évitant de le retourner. Ne pas congeler.
Occasionnellement, un léger film de couleur jaune peut être observé à la surface de la suspension. Ceci n'altère en rien la qualité pharmaceutique du produit.
Après reconstitution de la suspension buvable :
Ce médicament doit être utilisé dans les 14 jours et peut être conservé au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) ou à une température ne dépassant pas 30 °C. Au-delà de ce délai, la suspension ne devra plus être utilisée. Ne pas congeler la suspension reconstituée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimés :
Pas d'exigences particulières.

Granulés et solvant pour suspension buvable :
Le petit flacon en verre brun contient la substance active sous forme de granulés et le grand flacon blanc contient le solvant.

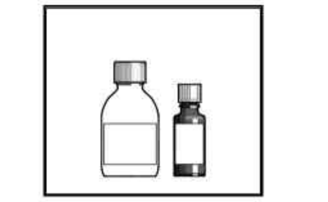

Reconstitution :
1. Ouvrir les deux flacons : faire tourner le bouchon sécurité enfant vers la gauche tout en le maintenant enfoncé, conformément aux instructions.

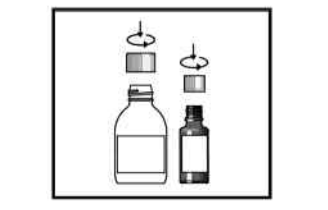

2. Verser tout le contenu du flacon en verre brun (granulés) dans le grand flacon blanc contenant le solvant pour la suspension.
Ne pas ajouter d'eau dans la suspension.

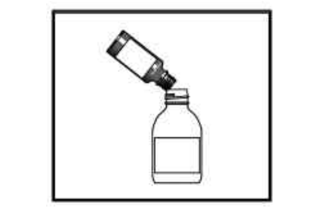

3. Refermer convenablement le grand flacon blanc en suivant les instructions figurant sur le bouchon et agiter vigoureusement pendant 15 secondes environ. La suspension est à présent prête à l'emploi.

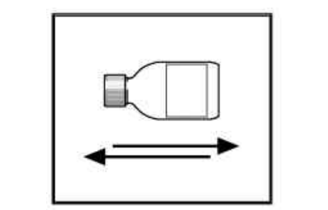

Prise de la suspension reconstituée :
- Prendre la quantité de suspension prescrite avec la cuillère-mesure.
- Ne pas mâcher les granulés présents dans la suspension mais simplement les avaler. Il est possible de boire ensuite un verre d'eau.
- Refermer le flacon correctement après utilisation en suivant les instructions figurant sur le bouchon. La suspension reconstituée reste stable pendant 14 jours si elle est conservée au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) ou à une température inférieure à 30 °C.
- Une fois le traitement terminé, elle ne doit pas être réutilisée.
- Avant chaque utilisation, agiter vigoureusement le flacon pendant 15 secondes environ.

Sur la cuillère-mesure graduée, la graduation 1/2 correspond à un volume de 2,6 ml contenant 2,5 ml de la suspension finale prête à l'emploi et la graduation 1/1 correspond à un volume de 5,2 ml contenant 5,0 ml de la suspension finale prête à l'emploi.
La cuillère-mesure graduée doit être utilisée pour prendre la quantité prescrite de Ciflox 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936429345 (1987, RCP rév 10.11.16) 12 cp à 250 mg.
3400936429635 (2004, RCP rév 10.11.16) 12 cp à 500 mg.
3400934419409 (1997, RCP rév 10.11.16) susp buv à 500 mg/5 ml.
Prix : 7,05 € (Ciflox 250 mg, 12 comprimés).
13,12 € (Ciflox 500 mg, 12 comprimés).
40,36 € (Ciflox 500 mg/5 ml, 1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 7,05 € (12 cp à 250 mg).
Susp buv : Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

CIFLOX ® solution pour perfusion
ciprofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion IV à 200 mg/100 mL (limpide, presque incolore à légèrement jaunâtre : Flacon de 100 mL.

COMPOSITION *p flacon*

Ciprofloxacine (DCI) .... 200 mg
Excipients : solution d'acide lactique à 20 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau ppi.
Teneur en chlorure de sodium : 900 mg (soit 15,4 mmol)/flacon.
pH de la solution pour perfusion entre 3,9 et 4,5.

DC INDICATIONS

Ciflox solution pour perfusion IV est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
Chez l'adulte :
- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram − :
  - exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive ;
  - infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie ;
  - pneumonies.
- Otites moyennes chroniques purulentes.
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram −.
- Infections urinaires.
- Infections de l'appareil génital :
  - orchi-épididymites, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles ;
  - infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles.
- Infections gastro-intestinales (par exemple diarrhée du voyageur).
- Infections intra-abdominales.
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram −.
- Otites malignes externes.
- Infections ostéoarticulaires.
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif).

La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.
Chez l'enfant et l'adolescent :
- Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*.
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite.
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif).

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire.
Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie dépend de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et du poids de l'enfant et de l'adolescent.
La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique.
Après avoir initié le traitement par voie intraveineuse, un relais par voie orale sous forme de comprimés ou de suspension peut être envisagé selon le contexte clinique et l'avis du médecin. Il sera alors instauré dès que possible.
En cas d'atteinte sévère ou si le patient est dans l'incapacité d'avaler les comprimés (par exemple, patients alimentés par sonde), il est recommandé de débuter le traitement par une administration intraveineuse de ciprofloxacine jusqu'à ce qu'un relais par voie orale soit possible.
Le traitement des infections dues à certains germes (par exemple, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.
Le traitement de certaines infections (par exemple, infections gynécologiques hautes, infections intra-abdominales, infections chez les patients neutropéniques et infections ostéoarticulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction du germe concerné.

Chez l'adulte :

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement *
Infections des voies respiratoires basses		
	400 mg 2 à 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes		
Exacerbations aiguës de sinusite chronique	400 mg 2 à 3 fois/jour	7 à 14 jours
Otites moyennes chroniques purulentes	400 mg 2 à 3 fois/jour	7 à 14 jours
Otites malignes externes	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)		
Pyélonéphrites compliquées ou non compliquées	400 mg 2 à 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
Prostatites	400 mg 2 à 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguës)
Infections de l'appareil génital		
Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 à 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales		
Diarrhées dues aux bactéries telles que *Shigella* spp autres que *Shigella dysenteriae* de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
Diarrhées dues à *Shigella dysenteriae* de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
Diarrhées dues à *Vibrio cholerae*	400 mg 2 fois/jour	3 jours
Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram −	400 mg 2 à 3 fois/jour	5 à 14 jours
Infections de la peau et des parties molles	400 mg 2 à 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires	400 mg 2 à 3 fois/jour	au maximum 3 mois
Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.	400 mg 2 à 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : Prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*

* Comprenant le relais par voie orale dès que possible.

Population pédiatrique :

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement *
Mucoviscidose	10 mg/kg 3 fois/jour avec un max de 400 mg/dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	6 à 10 mg/kg 3 fois/jour avec un max de 400 mg/dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 à 15 mg/kg 2 fois/jour pour un max de 400 mg/dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*
Autres infections sévères	10 mg/kg 3 fois/jour avec un max de 400 mg/dose	Selon le type d'infections

* Comprenant le relais par voie orale dès que possible.

Patient âgé :
Chez les patients âgés, la dose administrée sera fonction de la gravité de l'infection et de la clairance de la créatinine.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique :
Doses initiales et doses d'entretien recommandées chez les insuffisants rénaux :

Clairance de la créatinine [mL/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [µmol/L]	Dose intraveineuse [mg]
> 60	< 124	cf posologie habituelle
30 à 60	124 à 168	200-400 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	200-400 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	200-400 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	200-400 mg toutes les 24 h

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.
La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.

MODE D'ADMINISTRATION :
La solution de Ciflox, solution pour perfusion (IV), doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.
La ciprofloxacine doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est 60 minutes.
Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciflox et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciflox. Une perfusion lente dans une grosse veine permettra de limiter la gêne ressentie par le patient et de réduire les risques d'irritation veineuse.
La solution pour perfusion peut être injectée soit directement soit après mélange avec d'autres solutions pour perfusion compatibles (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections sévères et infections mixtes par des bactéries à Gram + et anaérobies :
La ciprofloxacine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement des infections sévères et des infections qui peuvent être dues à des germes à Gram + ou anaérobies. Pour ce type d'infections, la ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antibactériens appropriés.
Infections à streptocoques (y compris à Streptococcus pneumoniae) :
La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à streptocoques en raison de son efficacité insuffisante.
Infections de l'appareil génital :
Les orchi-épididymites et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de Neisseria gonorrhoeae résistantes aux fluoroquinolones.
Pour les orchi-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine) sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.
Infections urinaires :
La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.
Infections intra-abdominales :
Les données sur l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement des infections postopératoires intra-abdominales sont limitées.
Diarrhée du voyageur :
Le choix de la ciprofloxacine doit prendre en compte les informations sur la résistance du germe en cause à la ciprofloxacine dans les pays visités.
Infections ostéoarticulaires :
La ciprofloxacine doit être utilisée en association avec un autre antibiotique en fonction des résultats microbiologiques.
Maladie du charbon :
L'utilisation chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
Population pédiatrique :
L'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant et l'adolescent doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement par la ciprofloxacine devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent.
Chez des animaux immatures, la ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (décelées sur la base des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J + 42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout de 1 an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques (cf Effets indésirables).
- Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose :
  Des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques. L'expérience chez les enfants âgés de 1 à 5 ans est plus limitée.
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite :
  Le traitement des infections urinaires par la ciprofloxacine doit être envisagé si les autres traitements ne peuvent pas être utilisés et ce traitement devra s'appuyer sur les résultats des examens microbiologiques.
  Des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques.

Autres infections sévères spécifiques :
Autres infections sévères, en accord avec les recommandations officielles, ou après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques lorsque les autres traitements ne peuvent pas être utilisés, ou après échec du traitement conventionnel et lorsque les résultats bactériologiques le justifient.
L'utilisation de la ciprofloxacine dans ces infections sévères spécifiques autres que les infections mentionnées plus haut, n'a pas été évaluée lors des essais cliniques et l'expérience clinique dans ce domaine est limitée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant ce type d'infections.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (cf Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place.
Système musculosquelettique :
De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport risque/bénéfice, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine.
Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par la ciprofloxacine. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (cf Effets indésirables).
Au moindre signe de tendinite (par exemple, gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.
La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car les symptômes peuvent être exacerbés (cf Effets indésirables).
Troubles de la vision :
Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.
Photosensibilité :
La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (cf Effets indésirables).
Système nerveux central :
La ciprofloxacine comme les autres quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas d'état de mal épileptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (cf Effets indésirables). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine.

Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des idées/pensées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.
Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (cf Effets indésirables).
Troubles cardiaques :
Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :
- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie) ;
- une pathologie cardiaque (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations.
(Cf Posologie/Mode d'administration : Patient âgé, et Interactions, Effets indésirables, Surdosage.)
Hypoglycémie :
Comme avec les autres quinolones, une hypoglycémie a été rapportée le plus souvent chez des patients diabétiques, principalement dans la population âgée. Chez tous les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie (cf Effets indésirables).
Système gastro-intestinal :
L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir au décès) et nécessite un traitement immédiat (cf Effets indésirables). Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.
Système rénal et urinaire :
Des cas de cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients traités par ciprofloxacine doivent être correctement hydratés et toute alcalinité excessive des urines doit être évitée.
Insuffisance rénale :
La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Une adaptation posologique est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme mentionné en rubrique Posologie/Mode d'administration, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables due à une accumulation de ciprofloxacine.
Système hépatobiliaire :
Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec la ciprofloxacine (cf Effets indésirables). Devant tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), le traitement doit être interrompu.
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins que le bénéfice attendu du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.
Résistance :
L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine.
Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas.*
Cytochrome P450 :
La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par exemple théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine). Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par exemple, théophylline) : cf Interactions. L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée.
Méthotrexate :
L'utilisation concomitante de ciprofloxacine et de méthotrexate n'est pas recommandée (cf Interactions).
Interactions avec les tests de laboratoire :
L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* peut rendre faussement négatifs les tests bactériologiques des patients traités par ciprofloxacine.
Réactions au site d'injection :
Des réactions locales au site d'injection ont été rapportées lors de l'administration intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions sont plus fréquentes lorsque la durée de la perfusion est inférieure ou égale à 30 minutes. Elles peuvent se manifester par des réactions cutanées locales disparaissant rapidement à l'issue de la perfusion. L'utilisation ultérieure d'administrations intraveineuses n'est pas contre-indiquée, à moins que les réactions se reproduisent ou s'aggravent.
Présence de NaCl (flacon) :
Chez les patients pour lesquels un contrôle de l'apport en sodium s'impose médicalement (en cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale, de syndrome néphrotique, etc.), la teneur en sodium de cette solution devra être prise en compte (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :
- Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT : la ciprofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi].
- Probénécide : le probénécide interfère avec la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine accroît la concentration sérique de la ciprofloxacine.

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :
- Tizanidine : la tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (cf Contre-indications). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la Cmax : d'un facteur 7, extrêmes : 4 à 21 ; augmentation de l'aire sous la courbe : d'un facteur 10, extrêmes : 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.
- Méthotrexate : le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, ce qui peut aboutir à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et à un risque majoré de réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Théophylline : l'administration simultanée de ciprofloxacine et de théophylline peut occasionner un surdosage en théophylline et engendrer des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une telle association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres dérivés de la xanthine : lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation de la concentration sérique de ces dérivés xanthiques a été rapportée.
- Phénytoïne : l'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de phénytoïne, si bien qu'il est recommandé de contrôler la concentration du médicament.
- Ciclosporine : une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (2 fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.
- Antivitamines K : l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR *(« International Normalized Ratio »).* L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'une antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, le fluindione).
- Duloxétine : dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ropinirole : un essai clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, entraînait une augmentation de la Cmax et de l'AUC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lidocaïne : il a été démontré, chez des sujets sains, que l'utilisation simultanée de produits pharmaceutiques contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduit la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse de 22 %. Même si le traitement par la lidocaïne est bien toléré, une possible interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets indésirables, peut survenir en cas d'administration simultanée.
- Clozapine : après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sildénafil : la concentration maximale et l'aire sous la courbe du sildénafil sont approximativement doublées, chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et de 500 mg de ciprofloxacine. La prescription de ciprofloxacine de façon concomitante avec le sildénafil doit donc être effectuée avec précaution, en tenant compte des risques et des bénéfices.
- Agomélatine : dans les essais cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibait de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Cytochrome P450).
- Zolpidem : l'administration concomitante de ciprofloxacine peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines de zolpidem : une utilisation simultanée n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées, les diarrhées, les vomissements, les élévations transitoires des transaminases, les éruptions cutanées et les réactions au site d'injection et de perfusion.
Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de Ciflox (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous par fréquences. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données sur l'administration orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.
Les fréquences sont classées selon l'ordre suivant : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Surinfections mycotiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Rare	Leucopénie, anémie, neutropénie, hyperleucocytose, thrombocytopénie, thrombocytémie
Très rare	Anémie hémolytique, agranulocytose, pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital), aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction allergique, œdème allergique/œdème de Quincke
Très rare	Réaction anaphylactique, choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Réaction de type maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hyperglycémie, hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice/agitation
Rare	Confusion et désorientation, réactions d'anxiété, rêves anormaux, dépression (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi], hallucinations
Très rare	Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]
Fréquence indéterminée	Manie, y compris hypomanie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, étourdissements, troubles du sommeil, dysgueusie
Rare	Paresthésie et dysesthésie, hypoesthésie, tremblements, crises convulsives (incluant des états de mal épileptique) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi], vertige
Très rare	Migraine, trouble de la coordination, trouble de la marche, troubles de l'olfaction, hypertension intracrânienne et pseudo-tumeur cérébrale
Fréquence indéterminée	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision (par exemple diplopie)
Très rare	Distorsion de la vision des couleurs
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes, surdité/altération de l'audition
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportés principalement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage)
Affections vasculaires	
Rare	Vasodilatation, hypotension, syncope
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée (y compris affection asthmatique)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée
Peu fréquent	Vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, flatulences
Rare	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des transaminases, élévation de la bilirubine
Rare	Insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hépatite
Très rare	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Pétéchies, érythème polymorphe, érythème noueux, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital), syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
Fréquence indéterminée	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs musculosquelettiques (par exemple douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques), arthralgie
Rare	Myalgie, arthrite, augmentation du tonus musculaire et crampes
Très rare	Faiblesse musculaire, tendinite, rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Exacerbation des symptômes de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysfonctionnement rénal
Rare	Insuffisance rénale, hématurie, cristallurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)
Peu fréquent	Asthénie, fièvre
Rare	Œdèmes, sudation (hyperhidrose)
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des phosphatases alcalines
Rare	Élévation de l'amylasémie
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR *(« International Normalized Ratio »)* [chez les patients traités par des antivitamines K]

* Les effets indésirables suivants sont plus fréquents chez les patients recevant le traitement par voie intraveineuse ou pour lesquels un traitement séquentiel (IV/oral) a été institué :
- Fréquent : vomissements, élévation transitoire des transaminases, éruption cutanée.
- Peu fréquent : thrombocytopénie, thrombocytémie, confusion et désorientation, hallucinations, paresthésie et dysesthésie, crises convulsives, vertige, troubles de la vision, surdité, tachycardie, vasodilatation, hypotension, insuffisance hépatique transitoire, ictère cholestatique, insuffisance rénale, œdèmes.
- Rare : pancytopénie, aplasie médullaire, choc anaphylactique, réactions psychotiques, migraine, troubles olfactifs, altération de l'audition, vascularite, pancréatite, nécrose hépatique, pétéchies, rupture des tendons.

Population pédiatrique :
L'incidence des arthropathies (arthralgie, arthrite) mentionnée ci-dessus fait référence aux données recueillies lors des études chez l'adulte. Chez l'enfant, les arthropathies sont signalées de façon fréquente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A la suite d'un surdosage de 12 g, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée à la suite d'un surdosage aigu de 16 g.
Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.
En plus des mesures d'urgence standard, par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.
L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer la ciprofloxacine qu'en faible quantité (< 10 %).
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. Une surveillance par ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone (code ATC : J01MA02).

Mécanisme d'action :
La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique :
L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (Cmax) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI.

Mécanisme de résistance :
La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.
Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes, comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa)* et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.
Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes.
Recommandations EUCAST :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ⩽ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
Pseudomonas spp	S ⩽ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
Acinetobacter spp	S ⩽ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Staphylococcus spp*	S ⩽ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Haemophilus influenzae et *Moraxella catarrhalis*	S ⩽ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
Neisseria gonorrhoeae	S ⩽ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Neisseria meningitidis	S ⩽ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Concentrations critiques non liées aux espèces**	S ⩽ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

* Les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.
** Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.
Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la ciprofloxacine (pour les streptocoques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis*[(1)].
- Aérobies à Gram – : *Aeromonas* spp, *Brucella* spp, *Citrobacter koseri, Francisella tularensis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae**, *Legionella* spp, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria meningitidis, Pasteurella* spp, *Salmonella* spp*, *Shigella* spp*, *Vibrio* spp, *Yersinia pestis.*
- Anaérobies : *Mobiluncus.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis*[(2)], *Chlamydia pneumoniae*[(2)], *Mycoplasma hominis*[(2)], *Mycoplasma pneumoniae*[(2)].

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*[(2)], *Staphylococcus* spp*[(3)].
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumannii*[(4)], *Burkholderia cepacia**[(4)], *Campylobacter* spp*[(4)], *Citrobacter freundii**, *Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae**, *Morganella morganii**, *Neisseria gonorrhoeae**, , *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris**, *Providencia* spp*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens**.
- Anaérobies : *Peptostreptococcus* spp, *Propionibacterium acnes.*

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Actinomyces, Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes.*
- Aérobies à Gram – : *Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : à l'exception de celles listées ci-dessus.
- Autres : *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum.*

* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
(1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de *Bacillus anthracis ;* ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité *in vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de 2 mois d'un traitement par ciprofloxacine, administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise.
(3) Les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une corésistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.
(4) Taux de résistance ⩾ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Suite à une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine, la concentration sérique maximale moyenne est atteinte à la fin de la perfusion. La pharmacocinétique de la ciprofloxacine est linéaire jusqu'à une dose de 400 mg administrée par voie intraveineuse.
La comparaison des paramètres pharmacocinétiques, résultant d'un traitement intraveineux administré en deux fois par jour et trois fois par jour, n'a fait apparaître aucun signe d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.
Une injection de 200 mg de ciprofloxacine en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures ou une prise de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures, permettent d'obtenir une aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.
Une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures et une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures sont bioéquivalentes en termes d'AUC.
La Cmax obtenue avec 400 mg administrés en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures a été similaire à celle observée pour une dose orale de 750 mg.
Une perfusion sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures et une dose orale de 750 mg toutes les 12 heures sont équivalentes en termes d'AUC.
Distribution :
La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %) et la ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée. Le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 l/kg de masse corporelle.
Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil urogénital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.
Biotransformation :
Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylèneciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in vitro* mais moindre que celle observée avec la molécule mère.
La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes 1A2 du CYP450.
Élimination :
La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale.

Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)		
	Administration par voie intraveineuse	
	Urine	Fèces
Ciprofloxacine	61,5	15,2
Métabolites (M1-M4)	9,5	2,6

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 mL/kg/h et la clairance totale entre 480 et 600 mL/kg/h. La ciprofloxacine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de la ciprofloxacine est augmentée jusqu'à 12 h.
La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement due à une sécrétion intestinale et au métabolisme. 1 % de la dose est excrétée par voie biliaire. Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées.
Chez l'enfant :
Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.
Une étude menée chez l'enfant a montré que la Cmax et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge de 1 an). Aucune augmentation significative de la Cmax et de l'AUC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour).
Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la Cmax a été de 6,1 mg/L (intervalle : 4,6-8,3 mg/L) suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/L (intervalle : 4,7-11,8 mg/L) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'AUC ont été respectivement de 17,4 mg x h/L (intervalle : 11,8-32,0 mg x h/L) et de 16,5 mg x h/L (intervalle : 11,0-23,8 mg x h/L) dans ces mêmes groupes d'âge.
Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celles rapportées chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population d'enfants atteints de diverses infections, la demi-vie prédictive moyenne chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension buvable est comprise entre 50 et 80 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition pertinents pour la pratique clinique. Les données de photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.
Tolérance articulaire :
Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations de l'animal immature. L'étendue des lésions cartilagineuses varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; la mise au repos des articulations peut réduire ces lésions. Les études chez l'animal adulte (rat, chien) ne rapportent aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué de sévères lésions articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces modifications étaient encore présentes après 5 mois.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.
La solution pour perfusion doit systématiquement être administrée séparément, sauf si la compatibilité avec des médicaments/solutions pour perfusion a été établie. Les signes visuels d'une incompatibilité sont par exemple une précipitation, la présence d'un trouble, un changement de coloration. L'incompatibilité apparaît avec toutes les solutions pour perfusion/médicaments qui sont physiquement ou chimiquement instables au pH de la solution (par exemple les pénicillines, les solutions d'héparine), spécifiquement lors de mélanges avec des solutions ajustées à pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,9-4,5).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas mettre le flacon au réfrigérateur, ne pas congeler.

En cours d'utilisation :
La stabilité physicochimique de la solution en cours d'utilisation a été démontrée pour 24 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C). D'un point de vue microbiologique, même si la méthode d'ouverture et de mélange à d'autres médicaments prévient tout risque de contamination, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et le temps de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution pour perfusion de ciprofloxacine est compatible avec la solution de Ringer, la solution Ringer lactate, les solutions de glucose à 5 % et 10 %, les solutions de fructose à 5 % et 10 %. Lorsqu'une solution pour perfusion de ciprofloxacine est mélangée à une solution pour perfusion compatible, la solution doit être administrée rapidement après le mélange pour des raisons de contamination microbienne et de sensibilité à la lumière.
La solution pour perfusion étant sensible à la lumière, les flacons devront être sortis de leur boîte juste avant utilisation. A la lumière du jour, l'entière efficacité de la solution est garantie pour une période de 3 jours.

Pour faciliter l'utilisation, le bouchon du flacon de perfusion doit être transpercé au niveau de l'anneau central. Percer en dehors de cet anneau risque d'endommager le bouchon du flacon.
A usage unique.
A basse température, un précipité peut se former qui se redissout à température ambiante (15 °C-25 °C).
Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400937622714 (1987, RCP rév 10.11.16).
Mis sur le marché en 1988.
Prix : 15,70 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

CILEST voie orale

éthinylestradiol, norgestimate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

CILOXADEX ®

ciprofloxacine, dexaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour instillation auriculaire à 3 mg/1 mg par ml (uniforme, blanche à blanc cassé) : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION *p 1 ml*

Ciprofloxacine chlorhydrate
exprimé en ciprofloxacine .... 3 mg
Dexaméthasone .... 1 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, hydroxyéthylcellulose, acétate de sodium trihydraté, acide acétique, chlorure de sodium, édétate disodique, tyloxapol, acide borique, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,10 mg/ml de suspension).
(pH 4,3 à 4,8).

DC INDICATIONS

Ciloxadex est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (cf Posologie/Mode d'administration). Cf Pharmacodynamie pour les espèces habituellement sensibles.
– Otorrhées sur aérateurs transtympaniques.
– Otites aiguës externes.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et personnes âgées :

Instillez 4 gouttes dans l'(les) oreille(s) atteinte(s), deux fois par jour pendant 7 jours, conformément aux différentes instructions d'instillation destinées aux patients atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques ou d'otites aiguës externes.
Globalement, aucune différence concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres patients adultes.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de ce médicament ont été établies chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques et les enfants d'un an et plus atteints d'otites aiguës externes. (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques et les enfants âgés de moins d'un an atteints d'otites aiguës externes). Ciloxadex peut être administré à la même posologie que chez les adultes (cf Pharmacocinétique).

Patients avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale :

L'insuffisance hépatique ou rénale (d'intensité légère à modérée) ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciprofloxacine ou de la dexaméthasone lors d'une administration systémique.
A la suite de l'administration auriculaire de Ciloxadex en suspension auriculaire, de faibles augmentations des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine et de dexaméthasone peuvent être observées chez les patients atteints d'altérations sévères de la fonction hépatique ou rénale. Toutefois, l'exposition systémique à la ciprofloxacine ou à la dexaméthasone étant relativement faible lors d'une administration locale auriculaire, toute augmentation des concentrations systémiques due à un dysfonctionnement rénal ou hépatique resterait nettement inférieure aux concentrations plasmatiques bien tolérées chez les enfants ou les adultes recevant des doses recommandées par voies orale ou intraveineuse.
L'adaptation posologique de ce médicament chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal n'est pas nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour instillation auriculaire uniquement.
Demandez aux patients de bien agiter le flacon avant toute utilisation. La suspension doit être réchauffée en gardant le flacon dans les mains pendant quelques minutes, afin d'éviter tout vertige pouvant résulter de l'instillation d'une suspension froide. Le patient doit s'allonger, l'oreille atteinte vers le haut, puis doit instiller les gouttes en tirant plusieurs fois sur le pavillon de l'oreille. Chez les patients atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques, le tragus doit être pressé 5 fois vers l'intérieur pour faciliter la pénétration des gouttes dans l'oreille moyenne. Cette position doit être maintenue environ 5 minutes pour faciliter la pénétration des gouttes dans l'oreille. Répétez l'opération, si nécessaire, pour l'autre oreille.
Pour prévenir toute contamination de l'extrémité du compte-gouttes et limiter les risques bactériens, il convient d'éviter son contact avec le pavillon de l'oreille ou le conduit auditif externe ou les zones adjacentes. Conservez le flacon soigneusement fermé lorsqu'il n'est pas utilisé. Conservez le flacon jusqu'à la fin du traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ciprofloxacine, aux autres quinolones, à la dexaméthasone ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Infections auriculaires virales (varicelle, infections à *Herpes simplex*) et fongiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est réservé à un usage auriculaire uniquement, et n'est pas destiné à un usage ophtalmique, ni à une utilisation en inhalation ni en injection.
Si l'otorrhée persiste après le traitement, ou si deux ou plusieurs épisodes d'otorrhée surviennent dans les six mois, une évaluation complémentaire est recommandée afin d'exclure tout problème sous-jacent, tel qu'un cholestéatome, un corps étranger ou une tumeur.
Comme d'autres préparations contenant des antibiotiques, l'utilisation prolongée de ce produit peut favoriser la croissance d'organismes non sensibles, dont des bactéries, des levures et des champignons. En cas de surinfection, arrêter Ciloxadex et initier un traitement approprié. Si après une semaine de traitement des signes ou symptômes persistent, une nouvelle évaluation complémentaire est recommandée afin de réévaluer la maladie et le traitement.
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (réactions anaphylactiques), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, angio-œdème (œdème laryngé, pharyngé ou facial), obstruction des voies respiratoires, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Le traitement doit être interrompu dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité. Les réactions graves d'hypersensibilité aiguë peuvent nécessiter un traitement en urgence. L'administration d'oxygène ainsi que le dégagement des voies respiratoires devront être effectués selon les indications cliniques.
Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir avec un traitement par les fluoroquinolones par voie systémique incluant la ciprofloxacine, particulièrement chez les sujets âgés et les patients traités par corticostéroïdes. Par conséquent, le traitement avec Ciloxadex doit être arrêté dès les premiers signes d'inflammation du tendon.
Les corticoïdes peuvent diminuer la réponse immunitaire et ainsi favoriser la survenue d'infections bactériennes, virales ou fongiques, et favoriser ces dernières. Ils peuvent masquer les signes cliniques d'une infection, empêchant toute reconnaissance d'inefficacité de l'antibiotique ; ils peuvent également supprimer les réactions d'hypersensibilité aux substances présentes dans le médicament.

Troubles visuels :

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Excipient :

Ce produit contient du chlorure de benzalkonium, reconnu comme irritant et susceptible de provoquer des réactions cutanées locales.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Ciloxadex n'ont été établies ni chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques, ni chez les enfants âgés de moins d'un an atteints d'otites aiguës externes. Dans certaines circonstances, Ciloxadex pourrait être utilisé dans ces sous-populations pédiatriques après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque par le médecin, et en tenant compte du fait que même si aucun problème de sécurité ou de différence dans la physiopathologie de la maladie liée à l'utilisation de ce produit chez ces enfants n'est connu, l'expérience clinique est insuffisante dans ces sous-populations pédiatriques.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été menée.
Après une administration auriculaire chez des enfants porteurs d'aérateurs transtympaniques, de faibles concentrations plasmatiques ont été observées pour la ciprofloxacine (⩾ 0,50 ng/ml chez seulement 4 patients sur 25) et pour la dexaméthasone (⩾ 0,05 ng/ml chez 14 patients sur 24), 6 heures après la prise. Il a été conclu qu'après une administration auriculaire, il est peu probable, pour les deux composants de ce médicament, que soit observée une interaction pharmacocinétique cliniquement significative via une protéine de liaison, ou du fait de l'implication du cytochrome P450 pour des médicaments pris concomitamment.
Toutefois, il a été montré que certaines quinolones administrées par voie générale augmentaient les effets de la warfarine (un anticoagulant oral) et de ses dérivés, et étaient associées à des élévations transitoires de la créatininémie chez les patients traités de façon concomitante par ciclosporine.
L'administration orale de ciprofloxacine inhibe les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 du cytochrome P450 et altère le métabolisme des composés de la méthylxanthine (caféine, théophylline). A la suite d'une administration auriculaire de Ciloxadex, les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine sont faibles, et il est peu probable qu'une interaction impliquant le cytochrome P450 avec des médicaments pris concomitamment provoque des changements cliniquement significatifs des taux plasmatiques des composés de la méthylxanthine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Comme aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal, et qu'aucune étude appropriée ou comparative associant ciprofloxacine et dexaméthasone n'a été menée chez des femmes enceintes, Ciloxadex ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru par le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

La ciprofloxacine et les corticoïdes sont retrouvés dans le lait à la suite d'une administration orale. Il n'est pas démontré que leur administration topique chez l'Homme conduit à une absorption systémique suffisante, susceptible d'entraîner des quantités détectables dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne peut pas être exclu. Une attention particulière doit être portée lorsque ce médicament est administré pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme sur les effets de Ciloxadex sur la fertilité (cf aussi Sécurité préclinique). Des études topiques dermiques menées chez l'animal ont montré des effets sur les organes reproducteurs masculins, à la suite de l'administration prolongée de dexaméthasone à fortes doses. Les études sur les fonctions de reproduction réalisées sur des rats et des souris à des doses jusqu'à six fois supérieures à celles administrées quotidiennement à l'Homme par voie orale n'ont pas montré d'atteinte de la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ciloxadex n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours de cinq études cliniques impliquant 976 patients, Ciloxadex a été administré deux fois par jour. Trois études cliniques impliquaient 439 patients atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques et deux études cliniques ont concerné 537 patients atteints d'otites aiguës externes. Aucun effet indésirable systémique ou auriculaire grave relié à Ciloxadex n'a été rapporté dans ces études cliniques. Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur auriculaire et la gêne auriculaire, survenant approximativement chez 1 % à 1,5 % des patients.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors d'études cliniques ou depuis la commercialisation. Ils sont classés par système d'organes et répertoriés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés au sein de chaque groupe par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Paresthésie (picotement dans les oreilles), pleurs
Rare	Sensation vertigineuse, céphalée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Douleur auriculaire
Peu fréquent	Otorrhée, congestion de l'oreille, gêne auriculaire, prurit de l'oreille, infection fongique de l'oreille
Rare	Hypo-acousie, acouphènes, résidus de médicament
Fréquence indéterminée	Gonflement auriculaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Vomissements, dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Exfoliation cutanée
Rare	Éruption érythémateuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Occlusion du dispositif (obstruction des aérateurs transtympaniques), irritabilité, fatigue

Description des effets indésirables sélectionnés :

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les 439 patients atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques ont été des douleurs auriculaires (2,5 %), une gêne au niveau de l'oreille (2,5 %) et des dysgueusies (définies comme étant le goût du médicament) (1,1 %). De ces effets, seul 1 patient a dû arrêter le traitement pour la survenue d'une gêne au niveau de l'oreille.
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les 537 patients atteints d'otites aiguës externes fut le prurit de l'oreille (1,5 %). Aucun patient n'a dû arrêter le traitement pour cette raison.
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (réactions anaphylactiques), dont certaines survenant juste après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaires, de pertes de conscience, d'angio-œdèmes (dont œdème laryngé, pharyngé ou facial), d'obstruction des voies respiratoires, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons.
Des infections secondaires se sont développées après l'utilisation de l'association de corticostéroïdes et d'antimicrobiens.
Des ruptures de tendons au niveau des épaules, des mains et des tendons d'Achille, nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients traités par fluoroquinolones administrées par voie générale. Les études et l'expérience depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones administrées par voie générale indiquent que le risque de ces ruptures pourrait être augmenté chez les patients traités par corticoïdes (en particulier les personnes âgées) et dans le cas où les tendons sont soumis à une tension élevée (y compris le tendon d'Achille). A ce jour, les données cliniques et depuis la mise sur le marché n'ont pas montré de lien entre l'administration auriculaire de ciprofloxacine et ces effets indésirables portant sur les tissus musculosquelettiques et conjonctifs.

Population pédiatrique :

La sécurité de Ciloxadex a été établie chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques et chez les enfants d'un an et plus atteints d'otites aiguës externes. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Pour les produits locaux auriculaires, la capacité limitée de rétention du conduit auditif exclut un surdosage avec cette voie topique. Toutefois, l'ingestion orale de Ciloxadex résultant en un surdosage, ou un traitement topique auriculaire prolongé, peuvent entraîner l'inhibition de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (axe HPS). Bien que des infléchissements de la courbe de croissance des enfants et/ou une diminution des concentrations plasmatiques de cortisol puissent être plus prononcés après un surdosage important ou un traitement prolongé (de plusieurs mois) avec Ciloxadex, il est attendu que ces effets restent transitoires (en jours/semaines) et facilement réversibles sans séquelle sur le long terme.

Le traitement d'un surdosage aigu est généralement symptomatique et administré par voie générale, et peut inclure des vomitifs ou un lavage gastrique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments otologiques, corticoïdes et anti-infectieux en association (code ATC : S02CA06).

Mécanisme d'action :

Cette suspension auriculaire contient une fluoroquinolone, la ciprofloxacine, agissant comme antibactérien. L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la reconstruction et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Le mécanisme d'action de la dexaméthasone (corticoïde) n'est pas totalement compris. Toutefois, il est connu que les corticoïdes se fixent à des récepteurs présents dans le cytoplasme, qu'il y ait une translocation nucléaire, puis une interférence sur la transcription de gènes cibles. Les corticoïdes stimulent la transcription des protéines anti-inflammatoires et inhibent l'expression de nombreux gènes inflammatoires. La dexaméthasone a une activité anti-inflammatoire 25 fois plus puissante que l'hydrocortisone.

Mécanisme de résistance :

La résistance *in vitro* à la ciprofloxacine peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs, voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés dans les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.

Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.

Concentrations critiques :

Actuellement, les concentrations critiques de la concentration minimale inhibitrice (CMI), telles qu'établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), prennent en compte les concentrations médicamenteuses atteignables au niveau systémique après l'administration orale ou intraveineuse de l'antibiotique. Ces concentrations critiques de sensibilité/résistance (S/R en mg/L) sont utilisées quotidiennement dans la pratique des laboratoires pour déterminer l'efficacité clinique. Cependant, lorsque la ciprofloxacine est administrée par voie auriculaire, des concentrations plus élevées peuvent être atteintes dans l'oreille et l'activité du médicament peut être influencée par les caractéristiques physicochimiques locales. Les concentrations critiques de l'EUCAST ne sont pas appropriées pour les antibiotiques topiques, mais les recommandations suivantes peuvent tout de même être suivies de manière générale.

Concentrations critiques S/R recommandées par l'EUCAST pour la ciprofloxacine (version 2.0-2012.01.01) :

Micro-organismes	Sensibilité (S)	Résistance (R)
Staphylococcus spp.	S ⩽ 1 mg/L	R ⩾ 1 mg/L
Streptococcus pneumoniae	S ⩽ 0,12 mg/L	R ⩾ 2 mg/L
Haemophilus influenzae et *Moraxella catarrhalis*	S ⩽ 0,5 mg/L	R ⩾ 0,5 mg/L
Pseudomonas aeruginosa	S ⩽ 0,5 mg/L	R ⩾ 1 mg/L

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Otorrhées sur aérateurs transtympaniques :

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline), *Streptococcus pneumoniae.*
- Aérobies à Gram – : *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa.*

Espèces inconstamment sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline).

Otites aiguës externes :

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline).
- Aérobies à Gram – : *Pseudomonas aeruginosa.*

Espèces inconstamment sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline).

Les informations susmentionnées sont basées sur des études relatives à la surveillance microbiologique réalisées sur plusieurs sites européens et sur des données obtenues lors d'études cliniques effectuées aux États-Unis et au Canada.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Ciprofloxacine :

Absorption :

Chez des patients pédiatriques ayant reçu localement dans l'oreille une dose de Ciloxadex 3 mg/1 mg par ml, suspension pour instillation auriculaire, les taux de ciprofloxacine dans le sang sont très bas. Après 4 gouttes dans chaque oreille (équivalent à 0,84 mg de ciprofloxacine au total), les concentrations maximales de ciprofloxacine (C_{max}) sont atteintes dans l'heure qui suit, et sont comprises entre moins de 0,50 ng/mL et 3,45 ng/mL avec une C_{max} moyenne de 1,33 ng/mL. Puis ces quantités sont éliminées avec une demi-vie d'environ 3 heures, de façon comparable aux sujets adultes recevant des doses administrées par voie orale.

Distribution :

Les études sur la distribution tissulaire réalisées sur des animaux montrent que la ciprofloxacine se répartit dans la majorité des organes et tissus. Les concentrations les plus élevées se retrouvent généralement dans le foie et les reins. Le cerveau, la graisse et les os présentent des concentrations faibles. Une augmentation de la dose entraîne une élévation proportionnelle des concentrations dans les tissus.

La distribution et l'élimination de la radioactivité sont identiques après une ou plusieurs doses. La ciprofloxacine est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Chez les rats et les singes, la liaison varie de 20 à 40 % et est constante dans une gamme de concentrations allant de 0,02 à 2,0 µg/mL.

La ciprofloxacine se retrouve dans le lait maternel des rates. La radioactivité présente dans le lait est principalement liée à la molécule mère inchangée. Chez les rates gestantes recevant la ciprofloxacine marquée au ^{14}C, la radioactivité se retrouve chez le fœtus, mais à des taux inférieurs à ceux observés dans le plasma maternel.

Biotransformation :

Le métabolisme de la ciprofloxacine est identique chez les rats, les singes et l'Homme. La ciprofloxacine est faiblement métabolisée et est éliminée principalement sous forme inchangée dans les urines. Le métabolisme donne des métabolites dont l'activité microbiologique est beaucoup moins importante que celle de la molécule mère. Lors d'études *in vitro* réalisées sur des microsomes de foie humain et de rat, la ciprofloxacine empêche toute biotransformation des CYP1A et CYP3A du cytochrome P450. Des interactions médicamenteuses ont été montrées pour certains médicaments spécifiques pris concomitamment avec la ciprofloxacine administrée par voies intraveineuse et orale. Certaines de ces interactions ont été associées à la capacité de la ciprofloxacine à inhiber la biotransformation par les CYP1A et CYP3A du cytochrome P450.

Élimination :

La ciprofloxacine est excrétée par voie urinaire, fécale ou biliaire. Chez les rats, suite à une dose administrée par voie intraveineuse, 51 % est retrouvé dans les urines et 47 % dans les matières fécales. Chez les singes et l'Homme, l'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination. Il n'a pas été relevé de circulation entérohépatique significative chez le rat.

Population pédiatrique :

Suite à l'administration unique, bilatérale, de 4 gouttes par oreille (8 gouttes par administration) de Ciloxadex chez 25 patients pédiatriques, la concentration plasmatique moyenne de ciprofloxacine C_{max} était de 1,33 ± 0,96 ng/ml. Puis les concentrations de ciprofloxacine ont diminué et n'étaient plus quantifiables (< 0,50 ng/ml) chez 21 patients, 6 heures après la première dose, indiquant une faible exposition systémique. La C_{max} moyenne de ciprofloxacine (1,33 ng/ml) était environ 570 fois moins élevée que la C_{max} moyenne de 760 ng/ml observée chez des sujets adultes, après administration thérapeutique de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale. Le $t_{1/2}$ moyen de la ciprofloxacine était d'environ 3 heures et était similaire à celui observé chez les sujets adultes après administration orale. L'exposition systémique à la ciprofloxacine observée au cours d'études cliniques après administration auriculaire de Ciloxadex représente un maximum chez les patients pédiatriques atteints d'otites sur aérateurs transtympaniques, en raison de la présence d'aérateurs transtympaniques sans otorrhée. L'exposition systémique à la ciprofloxacine chez les patients atteints d'otites aiguës externes après administration auriculaire de Ciloxadex ne serait pas aussi importante que celle observée chez les patients pédiatriques munis d'aérateurs transtympaniques, en raison d'une biodisponibilité inférieure des médicaments topiques à travers une membrane tympanique intacte.

Dexaméthasone :

Absorption :

Chez les patients pédiatriques ayant reçu localement dans l'oreille une dose auriculaire de Ciloxadex 3 mg/1 mg par ml suspension pour instillation auriculaire, les taux de dexaméthasone dans le sang sont très bas. Après 4 gouttes dans chaque oreille (équivalent à 0,28 mg de dexaméthasone au total), les concentrations maximales de dexaméthasone (C_{max}) sont atteintes dans l'heure qui suit, avec une C_{max} moyenne de 0,09 ng/mL. Puis ces quantités sont éliminées avec une demi-vie d'environ 4 heures, de façon comparable aux sujets adultes recevant des doses administrées par voie orale.

Distribution :

Le volume moyen de distribution chez l'Homme variait entre 0,576 et 1,15 L/kg. Chez les animaux, les corticoïdes se distribuent dans les muscles, le foie, la peau, les intestins et les reins. Chez les rates gestantes, la dexaméthasone s'est retrouvée dans le placenta, mais les taux plasmatiques fœtaux n'ont pas dépassé les taux maternels. On a également retrouvé des traces de dexaméthasone dans le lait maternel, mais en très faible quantité. La liaison à l'albumine sérique varie approximativement de 77 à 84 %.

Biotransformation :

La principale voie d'élimination de la dexaméthasone est le métabolisme hépatique. Chez l'Homme, près de 60 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sous forme de 6-β hydroxydexaméthasone, avec de la 6-(β)-hydroxy-20-dihydrodexaméthasone également identifiée comme métabolite urinaire important.

La dexaméthasone mère n'est pas retrouvée dans les urines. Le principal isoenzyme du cytochrome P450 responsable de la biotransformation de la dexaméthasone est le CYP3A4. Chez l'Homme, l'élimination de la dexaméthasone varie entre 0,111 et 0,225 L/h/kg. La demi-vie d'élimination varie environ de 3 à 4,7 heures chez l'Homme. Le métabolisme de la dexaméthasone est induit par des anticonvulsivants et est inhibé par l'isoniazide et par l'itraconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4 P450.

Population pédiatrique :

Suite à l'administration unique, bilatérale, de 4 gouttes par oreille (8 gouttes par administration) de Ciloxadex chez 24 patients pédiatriques, la concentration plasmatique moyenne de dexaméthasone C_{max} était de 0,90 ± 1,04 ng/ml. Puis, les concentrations de dexaméthasone ont diminué et n'étaient plus quantifiables (< 0,05 ng/ml) chez 10 patients, 6 heures après la première dose, indiquant une faible exposition systémique. La C_{max} moyenne de dexaméthasone (0,90 ng/ml) était environ 8,8 fois moins élevée que la C_{max} moyenne de 7,9 ng/ml observée chez des sujets adultes après administration d'une dose 0,5 mg de dexaméthasone par voie orale. Le $t_{1/2}$ moyen de la dexaméthasone était d'environ 4 heures et était similaire à celui observé chez les sujets adultes après une administration orale. L'exposition systémique à la dexaméthasone observée au cours d'études cliniques, après administration auriculaire de Ciloxadex, représente un maximum chez les patients pédiatriques atteints d'otites sur aérateurs transtympaniques, en raison de la présence des aérateurs transtympaniques sans otorrhée. L'exposition systémique à la dexaméthasone chez les patients atteints d'otites aiguës externes après administration auriculaire de Ciloxadex ne serait pas aussi importante que celle observée chez les patients pédiatriques munis d'aérateurs transtympaniques, en raison d'une biodisponibilité inférieure des médicaments topiques à travers une membrane tympanique intacte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Aucune preuve n'atteste que l'administration auriculaire de Ciloxadex a des effets sur les articulations, bien qu'une administration orale de certaines quinolones ait provoqué une arthropathie chez les animaux immatures. Les cobayes ayant reçu une instillation auriculaire de Ciloxadex dans l'oreille moyenne pendant un mois n'ont montré aucune modification structurelle ou fonctionnelle des cellules cochléaires liée au médicament, ni aucune lésion des osselets.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Les données disponibles émanant des tests de toxicologie génétique sur la ciprofloxacine et la dexaméthasone n'ont montré aucun potentiel mutagène biologiquement significatif suite à une administration auriculaire de Ciloxadex.

Aucune étude menée sur le long terme n'a permis d'évaluer le potentiel carcinogène de Ciloxadex.

Toxicité des fonctions de reproduction :

Les études topiques dermiques menées chez l'animal ont montré des effets sur les organes reproducteurs masculins, suite à l'administration sur le long terme de dexaméthasone à des doses beaucoup plus élevées que celles résultant de l'administration de Ciloxadex en suspension auriculaire. Les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez des rats et des souris, à des doses jusqu'à six fois supérieures à celles administrées quotidiennement à l'Homme par voie orale, n'ont pas montré d'atteinte de la fertilité, ni d'atteinte chez le fœtus due à la ciprofloxacine.

Après administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 20 mg/kg, aucune toxicité maternelle n'a été observée chez le lapin, ni embryotoxicité ou tératogénicité. Les corticoïdes sont généralement tératogènes chez les animaux de laboratoires lorsqu'ils sont administrés de façon systémique à des doses relativement faibles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture du flacon : le médicament doit être conservé maximum 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400922439716 (2012, RCP rév 28.07.17).

Prix : 2,67 €(1 flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

CILOXAN ® collyre

ciprofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,3 % : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION

	p flacon
Ciprofloxacine (DCI)	15 mg

(sous forme de chlorhydrate : 350 mg/100 ml)

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate disodique, mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique concentré, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Ciloxan 0,3 pour cent, collyre est indiqué chez les adultes, adolescents (12-16 ans), enfants (2-11 ans), nourrissons et enfants en bas âge (28 jours à 23 mois) et nouveau-nés (0-27 jours).

Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes, adolescents (12-16 ans), enfants (2-11 ans), nourrissons et enfants en bas âge (28 jours à 23 mois) et nouveau-nés (0-27 jours).

- Abcès cornéens :
  L'administration doit se faire aux intervalles suivants, même pendant la nuit :
  Le premier jour, instiller 2 gouttes dans l'œil atteint toutes les 15 minutes pendant les six premières heures puis 2 gouttes toutes les 30 minutes pendant le reste de la journée.
  Le second jour, instiller 2 gouttes dans l'œil atteint toutes les heures.
  Du 3e au 14e jour, mettre 2 gouttes dans l'œil atteint toutes les 4 heures.
  Si le patient nécessite un traitement dépassant 14 jours, le schéma posologique est laissé à l'appréciation du médecin traitant.
- Conjonctivites, kératites, ulcères cornéens :
  Les deux premiers jours, instiller 1 ou 2 gouttes dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux infecté(s) toutes les 2 heures pendant l'état de veille, puis 1 ou 2 gouttes toutes les 4 heures jusqu'à disparition de l'infection bactérienne.

Les schémas posologiques peuvent être adaptés selon l'appréciation du médecin.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

En instillation oculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à un autre médicament de la famille des quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Utilisation par voie ophtalmique uniquement.

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.

Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiate. Une oxygénothérapie et une assistance respiratoire doivent être administrées lorsque cela est cliniquement indiqué.

Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistan-

tes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.
Des tendinites et ruptures de tendons peuvent survenir avec un traitement systémique par fluoroquinolone comme la ciprofloxacine, en particulier chez le sujet âgé et chez ceux traités simultanément par des corticostéroïdes. Par conséquent, Ciloxan doit être interrompu au premier signe de tendinite.

Liées au collyre :

Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intra-oculaire.
L'expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an, en particulier les nouveau-nés, est très limitée. En l'absence d'évaluation, l'utilisation de ce collyre est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à *Neisseria gonorrhoeae* ou due à *Chlamydia trachomatis*. Ceux-ci doivent recevoir un traitement approprié.
L'utilisation de ce collyre doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.
Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.
Lors de l'instillation, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du flacon.
Chez les patients avec ulcère cornéen et nécessitant une administration fréquente de Ciloxan, des précipités blancs (résidus de médicament) ont été observés mais ceux-ci disparaissent lors de la poursuite du traitement par Ciloxan. Le précipité n'empêche pas de continuer à utiliser Ciloxan et n'entrave pas le processus clinique de guérison.

Liées aux excipients :

Le port de lentilles de contact n'est pas recommandé durant un traitement pour une infection oculaire. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients de ne pas porter de lentilles durant le traitement par Ciloxan. Ciloxan contient du chlorure de benzalkonium qui peut provoquer une irritation oculaire et qui est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Eviter le contact avec les lentilles de contact souples. Dans le cas où les patients sont autorisés à porter des lentilles de contact, ils doivent être informés d'enlever les lentilles de contact avant l'application de Ciloxan et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Compte tenu de la faible concentration systémique de la ciprofloxacine à la suite d'une administration topique oculaire du produit, des interactions médicamenteuses sont peu probables.
En cas de traitement concomitant par d'autres produits ophtalmiques par voie locale, il convient d'attendre 5 minutes avant leur instillation. La pommade ophtalmique doit être appliquée en dernier.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a peu ou pas de données sur l'utilisation de Ciloxan chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal avec la ciprofloxacine n'indiquent pas d'effets directs nocifs sur la reproduction.
L'exposition systémique à la ciprofloxacine après une utilisation topique est faible. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ciloxan pendant la grossesse, sauf si le bénéfice thérapeutique attendu est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel après administration orale. On ignore si la ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel à la suite d'une administration topique oculaire ou auriculaire. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.
Une attention particulière doit être portée lors de l'administration du Ciloxan pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études permettant d'évaluer l'effet de l'administration topique de ciprofloxacine sur la fertilité n'ont pas été effectuées chez l'Homme. L'administration orale chez l'animal n'indique pas d'effets directs nocifs sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ciloxan 0,3 pour cent, collyre n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : gêne oculaire, dysgueusie et dépôts cornéens survenant chez environ 6 %, 3 % et 3 % des patients, respectivement.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec Ciloxan et sont classés selon la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation oculaire de Ciloxan :

Classe de système d'organe	Effets indésirables *Terme préféré MedDRA (v. 15.1)*
Affections du système immunitaire	Rare : hypersensibilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent : maux de tête
	Rare : vertiges
Affections oculaires	Fréquent : dépôts cornéens, gêne oculaire, hyperémie oculaire
	Peu fréquent : kératopathie, kératite ponctuée, infiltrats cornéens, coloration cornéenne, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, œdème de la paupière, vision floue, douleur oculaire, sécheresse oculaire, gonflement des yeux, prurit oculaire, sensation de corps étrangers dans les yeux, larmoiement augmenté, écoulement oculaire, formation de croûtes sur le bord de la paupière, exfoliation de la paupière, œdème conjonctival, érythème de la paupière
	Rare : toxicité oculaire, kératite, conjonctivite, affection de la cornée et de l'épithélium cornéen, diplopie, hypoesthésie oculaire, asthénopie, orgelet, irritation oculaire, inflammation oculaire, hyperhémie conjonctivale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare : douleurs auriculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : hypersécrétion des sinus paranasaux, rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent : dysgueusie
	Peu fréquent : nausées
	Rare : diarrhée, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare : dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare : intolérance au médicament
Investigations	Rare : tests biologiques anormaux

D'autres effets indésirables identifiés à partir de la surveillance post-commercialisation sont présentés ci-dessous. Les fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organe	Effets indésirables *Terme préféré MedDRA (v. 15.1)*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Troubles tendineux

Description de certains effets indésirables :

Effets locaux :

Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisée), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire sont très rarement observés.
Dans des cas isolés, une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle, et des résidus de médicaments ont été observés avec la ciprofloxacine administrée par voie ophtalmique.

Effets systémiques :

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.
Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille ou d'autres tendons, nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Les études et l'expérience postcommercialisation de l'administration systémique des fluoroquinolones indiquent que le risque de ces ruptures est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés, et dans le cas où le tendon est soumis à un stress élevé, y compris le tendon d'Achille.
Une phototoxicité sévère à modérée a été observée chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Toutefois, les réactions phototoxiques à la ciprofloxacine sont peu fréquentes. .

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce collyre ont été évaluées chez 230 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'application locale excessive, rincer abondamment avec de l'eau tiède.
En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est à prévoir avec un surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres anti-infectieux (code ATC : S01AX13).
La ciprofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis**, *Staphylococcus* méticilline-sensible.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumannii* (6 - 93 %), *Bordetella pertussis, Campylobacter* (0 - 80 %), *Citrobacter freundii* (0 - 26 %), *Enterobacter cloacae* (0 - 13 %), *Escherichia coli* (0 - 10 %), *Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae* (2 - 13 %), *Legionella, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis), Morganella morganii, Neisseria, Pasteurella, Proteus mirabilis* (0 - 10 %), *Proteus vulgaris, Providencia* (10 - 65 %), *Pseudomonas aeruginosa* (1 - 45 %), *Salmonella, Serratia* (0 - 21 %), *Shigella, Vibrio* spp, *Yersinia*.
- Anaérobies : *Mobiluncus, Peptostreptococcus* (25 - 30 %), *Propionibacterium acnes* (5 - 10 %).
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacteria, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae*.
- Autres : *Mycoplasma pneumoniae.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Enterococci, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* méticilline-résistant**.
- Anaérobies, à l'exception de *Mobiluncus, Peptostreptococcus* et *Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

* *Bacillus anthracis :* une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* chez le singe rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistant dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries atypiques : La ciprofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii*, et encore moindre sur *Mycobacterium avium*.

Résistance croisée :

Il existe une résistance croisée *in vitro* entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones. Étant donné le mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres classes d'antibactériens.
Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la ciprofloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme :

- La pénétration dans la cornée est aux alentours de 5 µg/g après 1 goutte/heure pendant 10 heures et augmente aussi fortement avec la multiplication des doses (173 µg/g après 1 goutte toutes les 15 minutes pendant 4 heures) et avec l'abrasion de la cornée (900 µg/g).
- La cinétique dans les larmes montre un taux de 16 µg/ml 4 heures après 1 goutte de ce produit chez le volontaire sain.
- Les concentrations sériques maximales moyennes ne sont pas plus élevées (2,6 ng/ml) lors de l'administration intensive dans les ulcères de cornée que lors de l'administration à la posologie des conjonctivites (2,4 ng/ml). Ces taux correspondent au 1/1000 des taux sériques après administration d'un comprimé de ciprofloxacine à 500 mg.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administrations réitérées réalisées chez le rat et le singe, d'une durée maximale de 13 et 26 semaines respectivement, ont mis en évidence des modifications typiques de certains tubules rénaux provoquées par la présence de cristaux. Ceux-ci étant observés chez l'animal dans des conditions maximalisées de doses et spécifiques de pH, la survenue des atteintes rénales est peu probable chez l'homme dans les conditions d'utilisation thérapeutiques.
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogenèse et de tératogenèse n'ont pas mis en évidence de risque particulier.
Dans la plupart des espèces étudiées, la ciprofloxacine et d'autres quinolones administrées par voie orale ont provoqué des arthropathies chez les jeunes animaux. Le degré d'impact sur le cartilage dépendait de l'âge, des espèces et de la posologie. A la dose de 30 mg/kg, l'effet de la ciprofloxacine sur les articulations était minime.
Une étude d'un mois évaluant l'administration oculaire de ciprofloxacine à 3 mg/ml chez de jeunes chiens n'a pas montré de lésion articulaire. Aussi n'y a-t'il pas de signes précliniques suggérant que la forme ophtalmique puisse avoir des effets sur les articulations.
Aucune survenue de cataracte n'a été rapportée dans les études toxicologiques.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solutions alcalines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après première ouverture du flacon : Ne pas utiliser au-delà de 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933737535 (1994, RCP rév 29.09.17).
Prix : 3,97 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CILOXAN ® pommade ophtalmique

ciprofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade ophtalmique à 0,3 % : Tube de 3,5 g.

COMPOSITION *p tube*

Ciprofloxacine (DCI) .... 10,5 mg
(sous forme de chlorhydrate : 350 mg/100 g)
Excipients : paraffine liquide, vaseline.

DC INDICATIONS

Adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an.
Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an :

- Abcès cornéens : appliquer un ruban de 1,25 cm dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil toutes les 1 ou 2 heures, même pendant la nuit, pendant 2 jours, puis toutes les 4 heures pendant les 12 jours suivants.
- Conjonctivites, kératites, ulcères cornéens : appliquer un ruban de 1,25 cm dans le cul-de-sac conjonctival 3 fois par jour pendant 2 jours, puis 2 fois par jour pendant les 5 jours suivants.

Les schémas posologiques peuvent être adaptés selon l'appréciation du médecin.

Chez le sujet âgé :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à un autre médicament de la famille des quinolones.
- Hypersensibilité à l'un des excipients de cette pommade.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées

chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.

Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Une oxygénothérapie et une assistance respiratoire doivent être administrées lorsque cela est cliniquement indiqué.

Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.

Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.

Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.

Des tendinites et ruptures de tendons peuvent survenir avec un traitement systémique par fluoroquinolone comme la ciprofloxacine, en particulier chez le sujet âgé et chez ceux traités simultanément par des corticostéroïdes. Par conséquent, Ciloxan doit être interrompu au premier signe de tendinite.

Liées à la pommade :

L'utilisation de cette pommade ophtalmique doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.

Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.

Il n'existe pas d'expérience clinique chez l'enfant de moins de 1 an.

L'utilisation de Ciloxan 0,3 %, pommade ophtalmique chez les nouveau-nés atteints de conjonctive néonatale n'est pas recommandée car il n'a pas été évalué chez ces patients. Ces nouveau-nés devraient recevoir un traitement approprié.

Le port de lentilles de contact est déconseillé lors du traitement d'une infection oculaire. Par conséquent, les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact pendant le traitement avec Ciloxan 0,3%, pommade ophtalmique.

Lors de l'application, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du tube.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Compte tenu de la faible concentration systémique de la ciprofloxacine à la suite d'une administration topique oculaire du produit, des interactions médicamenteuses sont peu probables.

L'efficacité d'une pommade ophtalmique peut être perturbée par l'instillation concomitante d'un collyre. En cas de traitement concomitant par d'autres produits ophtalmiques par voie locale, il convient d'attendre 5 minutes avant leur instillation. La pommade ophtalmique doit être appliquée en dernier.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Les études permettant d'évaluer l'effet de l'administration topique de Ciloxan sur la fertilité n'ont pas été effectuées.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de Ciloxan chez les femmes enceintes. Les études animales n'indiquent pas d'effets indirects nocifs sur la reproduction.

L'exposition systémique à la ciprofloxacine après une utilisation topique est faible. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ciloxan pendant la grossesse, sauf si le bénéfice thérapeutique attendu est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

La ciprofloxacine par voie orale a été retrouvée dans le lait maternel. On ignore si la ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel à la suite d'une administration topique oculaire ou auriculaire. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration du Ciloxan pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous sont classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation oculaire de Ciloxan :

Classe de système d'organe	Terme préféré MedDRA
Infections et infestations	Rare : orgelet, rhinite
Affections du système immunitaire	Rare : hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquent : dysgueusie
	Peu fréquent : maux de tête
	Rare : vertiges
Affections oculaires	Fréquent : dépôts cornéens, gêne oculaire, hyperémie oculaire
	Peu fréquent : kératopathie, infiltrats cornéens, coloration cornéenne, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, œdème de la paupière, vision floue, douleur oculaire, sécheresse oculaire, gonflement des yeux, prurit oculaire, sensation de corps étrangers dans les yeux, larmoiement augmenté, écoulement oculaire, formation de croûtes sur le bord de la paupière, exfoliation de la paupière, œdème conjonctival, érythème de la paupière
	Rare : toxicité oculaire, kératite ponctuée, kératite, conjonctivite, affection de la cornée et de l'épithélium cornéen, diplopie, hypoesthésie oculaire, asthénopie, irritation oculaire, inflammation oculaire, hyperhémie conjonctivale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare : douleurs auriculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : hypersécrétion des sinus paranasaux
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : nausées
	Rare : diarrhée, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare : dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare : intolérance au médicament
Investigations	Rare : tests biologiques anormaux

Description de certains effets indésirables :

Effets locaux :

Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisée), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire sont très rarement observés.

Chez les patients avec ulcère cornéen ou nécessitant une administration fréquente du médicament, des précipités blancs (résidus de médicament) ont été observés mais ceux-ci disparaissent lors de la poursuite du traitement par Ciloxan. Le précipité n'empêche pas de continuer à utiliser Ciloxan et n'entrave pas le processus clinique de guérison.

Effets systémiques :

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille ou d'autres tendons, nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Les études et l'expérience postcommercialisation de l'administration systémique des fluoroquinolones indiquent que le risque de ces ruptures est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés, et dans le cas où le tendon est soumis à un stress élevé, y compris le tendon d'Achille. A ce jour, les données cliniques et postcommercialisation n'ont pas démontré une association claire entre Ciloxan et les réactions indésirables musculosquelettiques et du tissu conjonctif.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Ciloxan ont été évaluées chez 103 enfants âgés de 1 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'application locale excessive, rincer abondamment avec de l'eau tiède.

En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est à prévoir avec un surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres anti-infectieux (code ATC : S01AX13).

La ciprofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (valeurs extrêmes ; > 10 %) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Bacillus anthracis*, staphylococcus méticilline-sensible.
- Aérobies à Gram – : Acinetobacter baumannii (6 - 93 %), Bordetella pertussis, campylobacter (0 - 80 %), Citrobacter freundii (0 - 26 %), Enterobacter cloacae (0 - 13 %), Escherichia coli (0 - 10 %), Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae (2 - 13 %), legionella, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis), Morganella morganii, neisseria, pasteurella, Proteus mirabilis (0 - 10 %), Proteus vulgaris, providencia (10 - 65 %), Pseudomonas aeruginosa (1 - 45 %), salmonella, serratia (0 - 21 %), shigella, vibrio spp, yersinia.
- Anaérobies : mobiluncus, peptostreptococcus (25 - 30 %), Propionibacterium acnes (5 - 10 %).
- Autres : Mycoplasma hominis.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : corynebacteria, streptococcus, Streptococcus pneumoniae.
- Autres : Mycoplasma pneumoniae.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : enterococci, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, staphylococcus méticilline-résistant**.
- Anaérobies : à l'exception de mobiluncus, peptostreptococcus et Propionibacterium acnes.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

* Bacillus anthracis : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de Bacillus anthracis chez le singe rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistant dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 % à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries atypiques : La ciprofloxacine a, in vitro, une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum, moindre sur Mycobacterium kansasii, et encore moindre sur Mycobacterium avium.

Résistance croisée : Il existe une résistance croisée in vitro entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones. Étant donné le mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres classes d'antibactériens.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la ciprofloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

D'après les données obtenues après administration de ciprofloxacine sous forme collyre.

Chez l'homme :

- La pénétration dans la cornée est aux alentours de 5 µg/g après 1 goutte/heure pendant 10 heures, et augmente aussi fortement avec la multiplication des doses (173 µg/g après 1 goutte toutes les 15 minutes pendant 4 heures) et avec l'abrasion de la cornée (900 µg/g).
- La cinétique dans les larmes montre un taux de 16 µg/ml 4 heures après 1 goutte de ce produit chez le volontaire sain.
- Les concentrations sériques maximales moyennes ne sont pas plus élevées (2,6 ng/ml) lors de l'administration intensive dans les ulcères de cornée que lors de l'administration à la posologie des conjonctivites (2,4 ng/ml). Ces taux correspondent au 1/1000 des taux sériques après administration d'un comprimé de ciprofloxacine à 500 mg.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administrations réitérées réalisées chez le rat et le singe, d'une durée maximale de 13 et 26 semaines respectivement, ont mis en évidence des modifications typiques de certains tubules rénaux provoquées par la présence de cristaux. Ceux-ci étant observés chez l'animal dans des conditions maximalisées de doses et spécifiques de pH, la survenue des atteintes rénales est peu probable chez l'homme dans les conditions d'utilisation thérapeutiques.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogenèse et de tératogenèse n'ont pas mis en évidence de risque particulier.

Dans la plupart des espèces étudiées, la ciprofloxacine et d'autres quinolones administrées par voie orale ont provoqué des arthropathies chez les jeunes animaux. Le degré d'impact sur le cartilage dépendait de l'âge, des espèces et de la posologie. A la dose de 30 mg/kg, l'effet de la ciprofloxacine sur les articulations était minime.

Une étude d'un mois évaluant l'administration oculaire de ciprofloxacine à 3 mg/ml chez de jeunes chiens n'a pas montré de lésion articulaire. Aussi n'y a-t-il pas de signes précliniques suggérant que la forme ophtalmique puisse avoir des effets sur les articulations.

Aucune survenue de cataracte n'a été rapportée dans les études toxicologiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Après première ouverture : 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A la fin du traitement, le reste du tube doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935922779 (2002, RCP rév 18.01.17).

Prix : 4,17 € (tube de 3,5 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

CILOXAN ®
solution pour instillation auriculaire
ciprofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour instillation auriculaire à 3 mg/ml (limpide, incolore) : Flacon de 5 ml.

COMPOSITION *p 1 ml*

Ciprofloxacine (DCI) .... 3 mg

(sous forme de chlorhydrate : 3,50 mg/1 ml)

Excipients : acétate de sodium (E 262), acide acétique (E 260), mannitol (E 421), édétate disodique, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (qs pH = 4,5), eau purifiée. *Conservateur :* solution de chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 1 an :

- des otites externes aiguës ;
- des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte et enfant à partir de 1 an.

- Otites externes aiguës :
  - Adulte : la posologie est de 4 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.
  - Enfant : la posologie est de 3 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.

  La durée de traitement est de 7 jours.
- Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert :
  - Adulte : la posologie est de 4 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.
  - Enfant : la posologie est de 3 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.

  La durée de traitement est de 7 à 10 jours.

Chez les patients nécessitant l'utilisation d'une mèche, la posologie peut être doublée pour la première administration uniquement : 8 gouttes chez l'adulte et 6 gouttes chez l'enfant.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.
En instillation auriculaire.
Tiédir le flacon au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main, afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille.
Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille.
Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe. Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille.
A la fin du traitement, le reste du flacon doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ciprofloxacine, aux autres quinolones ou à l'un des excipients du médicament.
- Otites moyennes aiguës.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.
Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Une oxygénothérapie et une assistance respiratoire doivent être administrées lorsque cela est cliniquement indiqué.
Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.
Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.
Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.
Des tendinites et ruptures de tendons peuvent survenir avec un traitement systémique par fluoroquinolone comme la ciprofloxacine, en particulier chez le sujet âgé et chez ceux traités simultanément par des corticostéroïdes. Par conséquent, Ciloxan doit être interrompu au premier signe de tendinite.
Liées à la solution pour instillation auriculaire :
En utilisation auriculaire, un suivi médical est nécessaire afin de déterminer le besoin éventuel d'autres mesures thérapeutiques.
L'innocuité et l'efficacité de ce produit ont été évaluées chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus dans des essais cliniques contrôlés. Bien que les données disponibles chez les patients âgés de moins de 1 an avec le Ciloxan dans le traitement de l'otite externe aiguë soient très limitées, il n'existe pas de différence dans le déroulement de la maladie elle-même, dans cette population de patients qui empêcherait son utilisation. Sur la base de ces données très limitées, le médecin prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire Ciloxan à des patients âgés de moins de 1 an.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer des réactions cutanées.
Au moment de l'emploi, il faut éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.
L'efficacité et la tolérance chez les insuffisants rénaux et hépatiques n'ont pas été évaluées.
Si au bout de 10 jours les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Compte tenu de la faible concentration systémique de la ciprofloxacine à la suite d'une administration topique oculaire ou auriculaire du produit, des interactions médicamenteuses sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Les études permettant d'évaluer l'effet de l'administration topique de Ciloxan sur la fertilité n'ont pas été effectuées.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de Ciloxan chez les femmes enceintes. Les études animales n'indiquent pas d'effets indirects nocifs sur la reproduction.
L'exposition systémique à la ciprofloxacine après une utilisation topique est faible. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ciloxan pendant la grossesse, sauf si le bénéfice thérapeutique attendu est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

La ciprofloxacine par voie orale a été retrouvée dans le lait maternel. On ignore si la ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel à la suite d'une administration topique oculaire ou auriculaire. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration du Ciloxan pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas d'effet connu de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Ce produit a une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous sont classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation.
Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation oculaire de Ciloxan :

Classe de système d'organe	Terme préféré MedDRA
Affections du système nerveux	Peu fréquent : maux de tête
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent : douleur auriculaire, congestion auriculaire, otorrhée, prurit auriculaire
	Indéterminé : acouphènes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : fièvre

Description de certains effets indésirables :
Effets locaux :
Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisée), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire sont très rarement observés.
En usage auriculaire, les excipients sont rarement sensibilisants. Cependant, comme avec toute substance appliquée sur la peau, une réaction allergique à l'un des excipients de la préparation est possible.
Effets systémiques :
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.
Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille ou d'autres tendons, nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Les études et l'expérience postcommercialisation de l'administration systémique des fluoroquinolones indiquent que le risque de ces ruptures est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés, et dans le cas où le tendon est soumis à un stress élevé, y compris le tendon d'Achille. A ce jour, les données cliniques et postcommercialisation n'ont pas démontré une association claire entre Ciloxan et les réactions indésirables musculosquelettiques et du tissu conjonctif.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Ciloxan ont été évaluées chez 193 enfants âgés de 1 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est à prévoir avec un surdosage auriculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments otologiques, anti-infectieux (code ATC : S02AA).
La ciprofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Bacillus anthracis*, Staphylococcus méticilline-sensible**.
- Aérobies à Gram – : Acinetobacter baumannii (6 - 93 %), Bordetella pertussis, campylobacter (0 - 80 %), Citrobacter freundii (0 - 26 %), Enterobacter cloacae (0 - 13 %), Escherichia coli (0 - 10 %), Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae (2 - 13 %), legionella, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis), Morganella morganii, neisseria, pasteurella, Proteus mirabilis (0 - 10 %), Proteus vulgaris, providencia (10 - 65 %), Pseudomonas aeruginosa** (1 - 45 %), salmonella, serratia (0 - 21 %), shigella, vibrio spp, yersinia.
- Anaérobies : mobiluncus, peptostreptococcus (25 - 30 %), Propionibacterium acnes (5 - 10 %).
- Autres : Mycoplasma hominis.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : corynebacteria, streptococcus, Streptococcus pneumoniae.
- Autres : Mycoplasma pneumoniae.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : enterococci, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, staphylococcus méticilline-résistant***.
- Anaérobies, à l'exception de mobiluncus, peptostreptococcus et Propionibacterium acnes.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

* Bacillus anthracis : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de Bacillus anthracis chez le singe rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistant dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

** Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée.

*** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries atypiques :
La ciprofloxacine a in vitro une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum, moindre sur Mycobacterium kansasii, et encore moindre sur Mycobacterium avium.
Résistance croisée :
Il existe une résistance croisée in vitro entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones. Étant donné le mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres classes d'antibactériens.
Remarque :
Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la ciprofloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez des enfants présentant une otite avec mise en place d'aérateurs transtympaniques après tympanotomie, traités par une solution de ciprofloxacine à 3 mg/ml (3 gouttes 3 fois par jour pendant 14 jours), les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine ont toutes été non quantifiables (limite de quantification de 5 ng/ml).
Chez des enfants ayant une otite suppurative avec perforation du tympan, traités par une solution de ciprofloxacine à 2 mg/ml (2 fois par jour pendant 7 à 10 jours), il n'a pas été mis en évidence de ciprofloxacine circulante à une concentration supérieure à la limite de quantification de 5 ng/ml.
Il n'y a pas lieu de s'attendre à un passage systémique notable de la ciprofloxacine dans les conditions normales d'utilisation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administrations réitérées réalisées chez le rat et le singe, d'une durée maximale de 13 et 26 semaines respectivement, ont mis en évidence des modifications typiques de certains tubules rénaux provoquées par la présence de cristaux. Ceux-ci étant observés chez l'animal dans des conditions maximalisées de doses et spécifiques de pH, la survenue des atteintes rénales est peu probable chez l'homme dans les conditions d'utilisation thérapeutiques.
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogenèse et de tératogenèse n'ont pas mis en évidence de risque particulier.
Dans la plupart des espèces étudiées, la ciprofloxacine et d'autres quinolones administrées par voie orale ont provoqué des arthropathies chez les jeunes animaux. Le degré d'impact sur le cartilage dépendait de l'âge, des espèces et de la posologie. A la dose de 30 mg/kg, l'effet de la ciprofloxacine sur les articulations était minime.
Cette dose est 270 fois plus élevée que la dose administrée en clinique par voie auriculaire à un enfant de 10 kg traité par 0,27 mg de ciprofloxacine dans chaque oreille deux fois par jour.
Alors que les articulations de jeunes animaux de certaines espèces sont sensibles aux effets dégénératifs des fluoroquinolones (principalement le chien), de jeunes cobayes adultes recevant de la ciprofloxacine dans l'oreille moyenne pendant 1 mois n'ont montré aucune modification structurelle ou fonctionnelle des cellules auditives de la cochlée, ni aucune lésion des osselets.
Des études de 14 à 30 jours réalisées chez le cobaye ont montré quelques cas de perte d'audition associée à la présence de tissu fibreux autour de l'implantation de la canule.
Des études de tolérance cutanée de 14 jours effectuées chez le lapin ont révélé de légers érythèmes sans traduction histologique d'inflammation ; la solution peut être considérée comme légèrement irritante pour la peau.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après ouverture : conserver 4 semaines maximum.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936013032 (2002, RCP rév 18.01.17).
Prix : 5,38 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CIMIPAX
actée à grappes

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 6,5 mg (rond, présentant une barre de confort*, blanc) : Boîte de 30 sous plaquettes thermoformées.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Actée à grappes (*Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.*) extrait sec de rhizome et de racine ..... 6,5 mg
Excipients : lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A). *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171). *Extrait :* lactose monohydraté, cellulose en poudre, silice colloïdale anhydre.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.
Solvant d'extraction : éthanol 60 % V/V.
Rapport drogue/extrait : 4,5-8,5 : 1.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plante indiqué pour soulager les symptômes de la ménopause tels que les bouffées de chaleur et les sueurs abondantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Ce médicament est réservé aux femmes ménopausées.
Prendre un comprimé par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Si les symptômes persistent durant le traitement avec Cimipax, il faut consulter un médecin ou un pharmacien.
La durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois en continu.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Les patientes avec des antécédents d'atteinte hépatique doivent prendre Cimipax avec précaution (cf Effets indésirables).
- Les patientes devront arrêter leur traitement par Cimipax et consulter immédiatement leur médecin si elles développent des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, ou des urines foncées ou une douleur abdominale sévère, nausées et vomissements).
- Si des saignements vaginaux ou d'autres troubles menstruels surviennent, un médecin doit être consulté.

- Cimipax ne doit pas être administré concomitamment à des œstrogènes sans avis médical.
- Les patientes qui ont été traitées ou qui sont en cours de traitement pour un cancer du sein ou pour une tumeur hormonodépendante ne doivent pas être traitées par Cimipax sans avis médical (cf Sécurité préclinique).
- Si les symptômes empirent durant l'utilisation de Cimipax, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité d'emploi du médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été établie. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse ou l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : réactions hépatiques (notamment hépatite, ictère et anomalies des tests de la fonction hépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : réactions allergiques cutanées (urticaire, démangeaisons, éruption cutanée).

Troubles généraux :
- Fréquence indéterminée : œdème du visage, œdème périphérique.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : symptômes gastro-intestinaux (symptômes dyspeptiques, diarrhée).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Gynécologie - Autres médicaments ; code ATC : G02C.

Le mode d'action et les constituants pertinents pour l'amélioration des symptômes de la ménopause ne sont pas connus.

Des études pharmacologiques cliniques indiquent que les symptômes de la ménopause (tels que bouffées de chaleur et sueurs abondantes) peuvent s'améliorer sous traitement avec un médicament contenant de la racine d'actée à grappes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune donnée disponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude de 6 mois chez le rat, la dose sans effet (*No observed effect level* ou NOEL) pour l'extrait isopropanolique (granulate) est de 21,06 mg d'extrait natif/kg de poids corporel.

Des données issues d'études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les extraits d'actée à grappes n'influencent pas l'apparition ou le développement de cancer du sein. Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus dans d'autres essais *in vitro*.

Chez les souris transgéniques femelles porteuses de tumeurs traitées avec un extrait isopropanolique d'actée à grappes (équivalent à 40 mg de racine et de rhizome), le pourcentage de souris avec des tumeurs métastasiques du poumon détectées à l'autopsie est augmenté en comparaison à celui dans le groupe contrôle (alimentation normale). Cependant, dans le même modèle expérimental, aucune augmentation de tumeur primaire du sein n'a été observée.

L'influence sur le cancer du sein ou d'autres tumeurs hormonodépendantes ne peut pas être complètement exclue.

L'étude de génotoxicité conduite *in vitro* avec l'extrait sec hydroalcoolique d'actée à grappes de la spécialité Cimipax permet de conclure à l'absence d'effet mutagène sur le test d'Ames.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction et sur la cancérogénicité n'ont pas été réalisées. En l'absence d'étude de cancérogenèse, la durée d'administration doit être limitée à 6 mois maximum.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930012062 (2015) 30 comprimés.
Non remb Séc soc.

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

CIMZIA®

certolizumab pegol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 200 mg (limpide à opalescente, incolore à jaune) :
Boîte de 2 seringues préremplies de 1 ml + 2 tampons alcoolisés.
Boîte de 2 stylos préremplis AutoClicks® de 1 ml + 2 tampons alcoolisés.

COMPOSITION	*p ser ou stylo*
Certolizumab pegol* (DCI)	200 mg

Excipients (communs) : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Le pH de la solution est d'environ 4,7.

* Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

DC INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde :

Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).

Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

Spondyloarthrite axiale :

Cimzia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :
- Spondylarthrite ankylosante (SA) :
  Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA :
  Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

Rhumatisme psoriasique :

Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate.

Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Pour plus de détails sur les effets thérapeutiques, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Cimzia doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des pathologies dans lesquelles Cimzia est indiqué. Une carte spéciale de surveillance devra être remise aux patients traités par Cimzia.

POSOLOGIE :

Dose de charge :

La dose initiale recommandée de Cimzia chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Dose d'entretien :

- Polyarthrite rhumatoïde :
  Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.
  Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.
- Spondyloarthrite axiale :
  Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.
- Rhumatisme psoriasique :
  Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant un rhumatisme psoriasique est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.
  Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Pour les indications mentionnées ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement.

Oubli d'une dose :

Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent, puis d'injecter les doses suivantes aux dates prévues.

Populations particulières :

Population pédiatrique (< 18 ans) :
La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé (⩾ 65 ans) :
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge (cf Pharmacocinétique).

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique :
Cimzia n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Le contenu total (1 ml) de la seringue préremplie/du stylo prérempli doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen.

Après une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia avec la seringue préremplie/le stylo prérempli, si leur médecin le juge approprié. Le médecin et le patient doivent discuter du choix de la technique d'injection le plus approprié.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA, classes III/IV) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes et symptômes d'infections, dont la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par certolizumab pegol. L'élimination du certolizumab pegol pouvant durer jusqu'à 5 mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période (cf Contre-indications).

Le traitement par Cimzia ne doit pas être initié chez les patients ayant des infections évolutives, cliniquement importantes, y compris des infections chroniques ou localisées, tant que celles-ci ne sont pas contrôlées (cf Contre-indications).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Cimzia doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Cimzia doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin devra faire preuve de prudence avant d'utiliser Cimzia chez des patients ayant des antécédents d'infections récidivantes ou opportunistes, ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent ne pas présenter de symptômes caractéristiques d'une infection, dont la fièvre, en raison de leur maladie et des traitements médicamenteux concomitants. La détection précoce de toute infection, en particulier les tableaux cliniques atypiques d'infection grave, est donc essentielle pour minimiser les retards de diagnostic et d'initiation d'un traitement.

Des infections graves, incluant sepsis et tuberculose (miliaire, disséminée et extrapulmonaire), et des infections opportunistes (par exemple : histoplasmose, nocardiose, candidose) ont été rapportées chez des patients traités par Cimzia. Certains de ces événements ont eu une issue fatale.

- Tuberculose :
  Avant l'initiation du traitement par Cimzia, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche d'antécédents personnels de tuberculose, de contacts antérieurs éventuels avec des personnes atteintes de tuberculose active et d'exposition à des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, tels qu'une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (en tenant compte des recommandations nationales). Il est recommandé de reporter la date de réalisation de ces tests sur la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test intradermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.
  En cas de diagnostic d'une tuberculose active avant ou pendant le traitement, Cimzia ne doit pas être initié ou doit être interrompu (cf Contre-indications).
  En cas de suspicion d'une tuberculose inactive (« latente »), un médecin ayant une expertise dans le traitement de la tuberculose doit être consulté. Dans toutes les situations décrites ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Cimzia devra être très soigneusement évalué.
  En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par Cimzia, en tenant compte des recommandations nationales.
  Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de Cimzia chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement antituberculeux approprié n'a pu être confirmée, ainsi que chez les patients à risque significatif de tuberculose malgré un test négatif pour une tuberculose latente. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, des tests biologiques de dépistage de la tuberculose devront être envisagés avant de commencer le traitement par Cimzia, que le patient ait ou non été vacciné par le BCG.
  Malgré la prise d'un traitement prophylactique ou concomitant pour la tuberculose, des cas de réactivation de la tuberculose ont été observés chez des patients traités par anti-TNF, y compris Cimzia. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Cimzia.
  Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par exemple : toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Cimzia.
- Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) :
  Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un antagoniste du TNF, y compris le certolizumab pegol. Certains cas ont eu une issue fatale.
  Une infection par VHB doit être recherchée avant d'initier un traitement par Cimzia. Pour les patients dont le test d'infection par le VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.
  Chez les porteurs du VHB nécessitant un traitement par Cimzia, une surveillance étroite des signes et des symptômes d'infection active par le VHB doit être mise en place et maintenue tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Aucune donnée pertinente n'est disponible sur le traitement des patients porteurs du VHB par un antiviral en association avec un anti-TNF afin de prévenir une réactivation du VHB. En cas de réactivation du VHB, Cimzia doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

Le rôle potentiel des anti-TNF dans le développement de cancers n'est pas connu. Des précautions doivent être prises quand un traitement par anti-TNF est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes, leucémies ou autres tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lors des études cliniques avec Cimzia et d'autres anti-TNF, plus de cas de lymphomes et autres cancers ont été rapportés chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle recevant un placebo (cf Effets indésirables). Depuis la commercialisation, des cas de leucémies ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes du TNF. Il existe un risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, très active et inflammatoire, rendant difficile l'estimation du risque.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes ou poursuivant Cimzia après le développement d'un cancer.

- Cancers cutanés : des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris le certolizumab pegol (cf Effets indésirables). Un examen cutané régulier est recommandé, en particulier pour les patients ayant des facteurs de risque de cancer cutané.
- Population pédiatrique :
  Depuis la commercialisation, des cas de tumeurs malignes, certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (âge d'initiation du traitement ⩽ 18 ans). La moitié environ de ces cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes et incluaient des cancers rares, habituellement associés à une immunosuppression. Le risque de développement de tumeurs malignes

chez les enfants et adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et une issue généralement fatale. La majorité des cas rapportés avec les anti-TNF sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante à un anti-TNF au moment du diagnostic ou avant celui-ci. Le risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Cimzia ne peut être exclu.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre anti-TNF, l'infliximab, chez des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, plus de cancers, majoritairement du poumon et de la tête et du cou, ont été rapportés chez les patients traités par infliximab que chez ceux du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. En conséquence, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un anti-TNF chez les patients souffrant de BPCO ainsi que chez les patients présentant un risque accru de cancer du fait d'un tabagisme important.

Insuffisance cardiaque congestive :
Cimzia est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (cf Contre-indications). Lors d'une étude clinique réalisée avec un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive ont été observées. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Cimzia. Cimzia doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA, classes I/II). Le traitement par Cimzia doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque congestive.

Réactions hématologiques :
De rares cas de pancytopénie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables hématologiques comprenant des cytopénies médicalement significatives (par exemple : leucopénie, pancytopénie, thrombocytopénie) ont été rapportés avec Cimzia (cf Effets indésirables). Il doit être conseillé à tous les patients traités par Cimzia de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins ou une infection (par exemple : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt du traitement par Cimzia devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Événements neurologiques :
L'utilisation des anti-TNF a été associée, dans de rares cas, à l'apparition ou l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladies démyélinisantes, y compris de sclérose en plaques. Chez les patients ayant une maladie démyélinisante, préexistante ou de survenue récente, les bénéfices et risques d'un traitement par anti-TNF doivent être soigneusement évalués avant l'initiation d'un traitement par Cimzia. De rares cas de troubles neurologiques, y compris des troubles convulsifs, des névrites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia.

Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rarement rapportées après administration de Cimzia. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Cimzia. En cas de survenue d'une réaction grave, l'administration de Cimzia doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de Cimzia chez des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité grave à d'autres anti-TNF ; la prudence est nécessaire chez ces patients.

Immunosuppression :
Le facteur de nécrose tumorale (TNF) étant un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires, il est possible que les anti-TNF, y compris Cimzia, provoquent une immunosuppression affectant les défenses du patient contre les infections et les cancers.

Processus auto-immuns :
Le traitement par Cimzia peut entraîner la formation d'anticorps antinucléaires (AAN) et, peu fréquemment, le développement d'un syndrome lupique (cf Effets indésirables). L'impact d'un traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique à la suite d'un traitement par Cimzia, le traitement doit être interrompu. Cimzia n'a pas été spécifiquement étudié dans une population atteinte de lupus (cf Effets indésirables).

Vaccinations :
Les patients traités par Cimzia peuvent être vaccinés, à l'exception des vaccins vivants. Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccins vivants ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Cimzia.

Au cours d'un essai clinique contrôlé *versus* placebo chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, une réponse immunitaire similaire a été observée dans les groupes Cimzia et placebo lors de l'administration simultanée du vaccin pneumococcique polyosidique et du vaccin grippal et de Cimzia. Les patients traités par Cimzia et méthotrexate ont eu une réponse immunitaire humorale plus faible que les patients recevant Cimzia seul. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Utilisation concomitante avec d'autres substances biologiques :
Des infections graves et des neutropénies ont été rapportées au cours des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra (antagoniste de l'interleukine 1) ou d'abatacept (modulateur du CD28) et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supérieur comparé à l'anti-TNF utilisé seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors du traitement par l'association d'un autre anti-TNF avec, soit l'abatacept, soit l'anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra ou d'abatacept et d'autres anti-TNF. Par conséquent, l'utilisation du certolizumab pegol en association avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée (cf Interactions).

Chirurgie :
L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Cimzia est limitée. La demi-vie de 14 jours du certolizumab pegol doit être prise en considération si une intervention chirurgicale est programmée. Un patient traité par Cimzia, nécessitant une intervention chirurgicale, doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection et des actions appropriées mises en œuvre.

Détermination du temps de céphaline activé (TCA) :
Une interférence avec certains tests de la coagulation a été détectée chez des patients traités par Cimzia. Cimzia peut entraîner des valeurs du TCA faussement élevées chez des patients sans anomalie de la coagulation. Cet effet a été observé avec les tests PTT- *Lupus Anticoagulant* (LA) et *Standard Target Activated Partial Thromboplastin time* (STA-PTT), *Automate de Diagnostica Stago* ainsi que les tests APTT- SP silice liquide *HemosIL* et silice lyophilisée *HemosIL* d'Instrumentation Laboratories. D'autres tests de détermination du TCA pourraient également être affectés. Aucune donnée ne prouve que le traitement par Cimzia ait un effet sur la coagulation *in vivo*. Au cours du traitement par Cimzia, l'interprétation de résultats anormaux des tests de la coagulation devra être prudente. Aucune interférence avec la détermination du temps de thrombine (TT) et du taux de prothrombine (TP) n'a été observée.

Patients âgés :
Lors des études cliniques, il a été observé une incidence apparemment plus élevée d'infections chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux plus jeunes ; cependant, l'expérience est limitée. Le traitement des patients âgés devra être envisagé avec prudence et une attention particulière portée au risque d'infections.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le traitement concomitant avec le méthotrexate, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol lors d'une analyse pharmacocinétique de population.

L'association de certolizumab pegol et d'anakinra ou d'abatacept n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La coadministration de Cimzia et de méthotrexate n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du méthotrexate. Lors de la comparaison entre études, la pharmacocinétique du certolizumab pegol apparaît similaire à celle précédemment observée chez le volontaire sain.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour prévenir une grossesse et la poursuivre pendant au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de Cimzia chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal, utilisant un anti-TNFα de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une fœtotoxicité. Cependant, ces données sont insuffisantes au regard d'une toxicité sur la reproduction humaine (cf Sécurité préclinique). En raison de son effet inhibiteur sur le TNFα, Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. En conséquence, Cimzia n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (cf Sécurité préclinique). Des données cliniques limitées montrent un faible taux de certolizumab pegol dans le plasma d'un enfant né d'une femme traitée. Par conséquent, ces enfants pourraient présenter un risque accru d'infections. L'administration de vaccins vivants aux enfants exposés in utero au certolizumab pegol n'est pas recommandée pendant un minimum 5 mois après la dernière dose administrée à la mère pendant sa grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du certolizumab pegol dans le lait maternel humain ou animal. Les immunoglobulines humaines étant excrétées dans le lait maternel, le risque pour l'enfant ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement avec Cimzia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement avec Cimzia pour la femme.

FERTILITÉ :
Des effets sur la motilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

Lors d'une étude clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cimzia peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (incluant vertiges, troubles de la vision et fatigue) peuvent survenir après administration de Cimzia (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Polyarthrite rhumatoïde :
Cimzia a été étudié chez 4049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois. Les données du tableau 1 sont principalement issues des études contrôlées *versus* placebo portant sur 2965 patients ayant reçu Cimzia et 1137 patients ayant reçu un placebo pendant la phase contrôlée.

Dans les études contrôlées *versus* placebo, les patients traités par Cimzia ont eu une durée d'exposition environ 4 fois supérieure à celle des patients du groupe placebo. Cette différence d'exposition est principalement due aux sorties prématurées d'étude, plus fréquentes chez les patients ayant reçu le placebo. Par ailleurs, les études RA-I et RA-II prévoyaient une sortie obligatoire à la semaine 16 pour les non-répondeurs ; la majorité de ces derniers avait reçu du placebo.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables au cours des études contrôlées a été de 4,4 % chez les patients traités par Cimzia et de 2,7 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés dans les classes de systèmes d'organes « Infections et infestations », chez 14,4 % des patients traités par Cimzia et 8,0 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 8,8 % des patients traités par Cimzia et 7,4 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » chez 7,0 % des patients traités par Cimzia et 2,4 % des patients recevant le placebo.

Spondyloarthrite axiale :
Cimzia a été étudié chez 325 patients ayant une spondyloarthrite axiale active dans l'étude clinique AS001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 156 semaines. Le profil de tolérance chez les patients ayant une spondyloarthrite axiale traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Rhumatisme psoriasique :
Cimzia a été étudié chez 409 patients ayant un rhumatisme psoriasique dans l'étude clinique PsA001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 168 semaines. Le profil de tolérance chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde et dans les cas après commercialisation possiblement liés à Cimzia sont listés dans le tableau 1 ci-dessous, par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10) ; fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
Peu fréquent	Sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extrapulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions précancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
Rare	Tumeur gastro-intestinale, mélanome
Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
Peu fréquent	Anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
Rare	Pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
Rare	Œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux)
Affections endocriniennes	
Rare	Affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
Rare	Hémosidérose
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
Rare	Tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
Rare	Convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
Indéterminée	Sclérose en plaques *, syndrome de Guillain-Barré *
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
Rare	Péricardite, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
Rare	Accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
Rare	Pneumopathie interstitielle, pneumonie

Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
Rare	Odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
Peu fréquent	Hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie
Rare	Cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption
Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
Rare	Exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
Rare	Néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
Rare	Troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
Peu fréquent	Frissons, syndrome pseudogrippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
Rare	Fistule (toute localisation)
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
Rare	Hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Lésions cutanées, retard à la cicatrisation

* Ces événements indésirables sont liés à la classe des anti-TNF, cependant, leur fréquence avec le certolizumab pegol est inconnue.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés peu fréquemment avec Cimzia dans d'autres indications : sténose et obstruction gastro-intestinales, altération de l'état général, avortement spontané et azoospermie.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Infections :

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des cas d'infections a été de 1,03 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 0,92 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires basses et des infections à herpès virus (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année, toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes invasives (par exemple : pneumocystose, œsophagite fongique, nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

En dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 121 cancers, dont 5 cas de lymphomes, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans la PR au cours desquelles 4049 patients au total ont été traités, représentant 9277 patients-année. Le taux d'incidence des lymphomes a été de 0,05 pour 100 patients-année et le taux d'incidence des mélanomes de 0,08 pour 100 patients-année lors des études cliniques de Cimzia dans la polyarthrite rhumatoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un cas de lymphome a également été observé lors de l'étude clinique de phase III dans le rhumatisme psoriasique.

Processus auto-immuns :

Au cours des études pivots, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anticorps anti-ADNdb négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients sous placebo sont devenus anticorps anti-ADNdb positifs. Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lupique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés ; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu.

Réactions au site d'injection :

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, 5,8 % des patients traités par Cimzia ont présenté des réactions au site d'injection telles qu'érythème, prurit, hématome, douleur, gonflement ou ecchymoses contre 4,8 % des patients recevant le placebo. Des douleurs au site d'injection ont été observées chez 1,5 % des patients traités par Cimzia, aucun cas n'ayant nécessité l'arrêt du médicament.

Élévation de la créatine phosphokinase :

La fréquence des élévations de la créatine phosphokinase (CPK) était généralement plus importante chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) que chez ceux présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR). La fréquence était augmentée à la fois chez les patients recevant du placebo (2,8 % vs 0,4 % dans les populations axSpA et PR, respectivement) et ceux traités par Cimzia (4,7 % vs 0,8 % dans les populations axSpA et PR, respectivement). Dans l'étude axSpA, les élévations de CPK ont été de nature transitoire, essentiellement faibles à modérées, sans signification clinique connue et n'ont pas entraîné de sortie d'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée au cours des études cliniques. Des doses répétées allant jusqu'à 800 mg par voie sous-cutanée et jusqu'à 20 mg/kg par voie intraveineuse ont été administrées. En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer une surveillance étroite des patients à la recherche de réactions ou effets indésirables et de débuter immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) ; code ATC : L04AB05.

Mécanisme d'action :

Cimzia a une affinité élevée pour le TNFα humain auquel il se lie avec une constante de dissociation (Kd) de 90 pmol. Le TNFα est une cytokine pro-inflammatoire clé qui joue un rôle central dans les processus inflammatoires. Cimzia neutralise de manière sélective le TNFα (CI 90 de 4 ng/ml pour l'inhibition du TNFα humain dans le test de cytotoxicité in vitro sur cellules de fibrosarcome murin L929) mais ne neutralise pas la lymphotoxine α (TNFβ).

Il a été montré que Cimzia neutralise le TNFα humain membranaire et soluble de manière dose-dépendante. L'incubation de monocytes humains avec Cimzia a entraîné une inhibition dose-dépendante de la production de TNFα induit par les lipopolysaccharides (LPS) et d'IL1β.

Cimzia ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, in vitro, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, in vitro, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

Efficacité clinique :

Polyarthrite rhumatoïde :

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées lors de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients âgés $\geqslant$ 18 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), RA-I (Rapid 1) et RA-II (Rapid 2). Les patients avaient $\geqslant$ 9 articulations gonflées et douloureuses et ils avaient une PR active depuis au moins 6 mois avant le début de l'étude. Au cours des deux études, Cimzia a été administré par voie sous-cutanée, en association avec le MTX par voie orale, préalablement administré pendant au moins 6 mois et à des doses stables d'au moins 10 mg par semaine pendant 2 mois. Il n'y a aucune expérience de l'administration de Cimzia en association avec des DMARDs autres que le MTX.

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées chez des patients adultes, naïfs de DMARDs, ayant une PR active lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (C-EARLY). Dans cette étude, les patients étaient âgés $\geqslant$ 18 ans, avaient $\geqslant$ 4 articulations gonflées et $\geqslant$ 4 articulations douloureuses et un diagnostic de PR active, modérée à sévère, et évolutive depuis moins de 1 an (tel que défini par les critères de classification de l'ACR/*European League Against Rhumatism* [EULAR] de 2010). A l'inclusion, la durée de la maladie depuis le diagnostic était en moyenne de 2,9 mois et les patients étaient naïfs de traitement par DMARDs (y compris MTX). Pour les deux bras Cimzia et placebo, le MTX a été initié à la semaine 0 (10 mg/semaine), augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée jusqu'à la semaine 8 (dose autorisée : min 15 mg/semaine, max 25 mg/semaine), et maintenu tout au long de l'étude (la dose moyenne de MTX après la semaine 8 pour les bras placebo et Cimzia était de 22,3 mg/semaine et 21,1 mg/semaine, respectivement).

Tableau 2 : Description des essais cliniques

N° de l'étude	Nb de patients	Posologie	Objectifs de l'étude
RA-I (52 semaines)	982	400 mg (semaines 0, 2, 4) avec MTX. 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX.	Évaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Co-critères principaux d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24 et modification du mTSS à la semaine 52 par rapport au score initial.
RA-II (24 semaines)	619	400 mg (semaines 0, 2, 4) avec MTX. 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX.	Évaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Critère principal d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24.
C-EARLY (jusqu'à la semaine 52)	879	400 mg (semaines 0, 2, 4) avec MTX. 200 mg toutes les 2 semaines avec MTX.	Évaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux chez les patients naïfs de DMARDs. Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients en rémission persistante* à la semaine 52.

mTSS : score total de Sharp modifié.

* La rémission persistante à la semaine 52 est définie par un DAS28(VS) < 2,6 aux semaines 40 et 52.

Signes et symptômes :

Les résultats des études cliniques RA-I et RA-II sont présentés dans le tableau 3. Des réponses ACR 20 et ACR 50 supérieures de façon statistiquement significative par rapport au placebo ont été obtenues, respectivement, à partir de la semaine 1 et de la semaine 2, dans les deux études cliniques. Les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (RA-I) et 24 (RA-II). Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans l'étude d'extension en ouvert. Parmi ceux-ci, 427 ont terminé les 2 années de l'étude d'extension en ouvert et ont donc eu une exposition à Cimzia de 148 semaines au total. La réponse ACR 20 à cette échéance était de 91 %. La réduction du DAS28 (VS) par rapport à la valeur initiale a également été significativement plus importante (p < 0,001) à la semaine 52 (RA-I) et à la semaine 24 (RA-II) par rapport au placebo, et s'est maintenue jusqu'à 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I.

Tableau 3 : Réponse ACR dans les études cliniques RA-I et RA-II

	Étude RA-I Association avec le MTX (24 et 52 semaines)		Étude RA-II Association avec le MTX (24 semaines)	
Réponse	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 246
ACR 20 Semaine 24 Semaine 52	 14 % 13 %	 59 % * 53 % *	 9 % N/A	 57 % * N/A
ACR 50 Semaine 24 Semaine 52	 8 % 8 %	 37 % * 38 % *	 3 % N/A	 33 % * N/A
ACR 70 Semaine 24 Semaine 52	 3 % 4 %	 21 % * 21 % *	 1 % N/A	 16 % ** N/A
Réponse clinique majeure[a]	1 %	13 % *		

Cimzia *versus* placebo :

* p < 0,001.

** p $\leqslant$ 0,01.

a) La réponse clinique majeure est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 lors de chaque évaluation sur une période continue de 6 mois.

Les valeurs de p (test de Wald) sont citées pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme facteurs.

Pourcentage de réponse basé sur le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles (n) concernant ce critère d'évaluation et cette échéance et qui peut différer de N.

Les critères principaux et secondaires majeurs de l'étude C-EARLY ont été atteints. Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Étude C-EARLY : pourcentage de patients en rémission persistante et en faible activité de la maladie persistante à la semaine 52

Réponse	Placebo + MTX N = 213	Cimzia 200 mg + MTX N = 655
Rémission persistante* (DAS28[VS] < 2,6 aux semaines 40 et 52)	15,0 %	28,9 % **
Faible activité de la maladie persistante (DAS28[VS] $\leqslant$ 3,2 aux semaines 40 et 52)	28,6 %	43,8 % **

* Critère principal de l'étude C-EARLY (jusqu'à la semaine 52).

Population totale d'analyse, imputation des non-répondeurs pour les valeurs manquantes.

** Cimzia + MTX *vs* placebo + MTX : p < 0,001.

La valeur de p est estimée par un modèle de régression logistique avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR ($\leqslant$ 4 mois *vs* > 4 mois) comme variables.

Une diminution plus importante du DAS28(VS) par rapport à l'inclusion a été observée chez les patients du groupe Cimzia + MTX par rapport au groupe placebo + MTX, dès la semaine 2 et jusqu'à la semaine 52 (p < 0,001 à chaque visite). Les taux de rémission (DAS28[VS] < 2,6), la faible activité de la maladie (DAS28[VS] $\leqslant$ 3,2), les réponses ACR50 et ACR70 à chaque visite ont démontré que le traitement par Cimzia + MTX a permis d'obtenir des réponses plus rapides et plus importantes que le traitement par placebo + MTX. Ces résultats ont été maintenus pendant les 52 semaines de traitement chez des patients naïfs de DMARDs.

Réponse radiographique :

Dans l'étude RA-I, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du mTSS et de ses composantes, le score d'érosion et le score de pincement articulaire, à la semaine 52 par rapport aux scores initiaux. La progression des signes radiographiques a été significativement moindre chez les patients traités par Cimzia par rapport à ceux recevant le placebo, aux semaines 24 et 52 (voir tableau 5). Dans le groupe placebo, 52 % des patients n'ont pas présenté de progression radiographique (mTSS $\leqslant$ 0,0) à la semaine 52 *versus* 69 % dans le groupe Cimzia 200 mg.

Tableau 5 : Modifications sur 12 mois dans l'étude RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Différence moyenne
mTSS Semaine 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	– 2,4
Score d'érosion Semaine 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	– 1,4
Score de pincement articulaire Semaine 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	– 1,0

Les valeurs de p ont été < 0,001 à la fois pour le mTSS et pour le score d'érosion et $\leqslant$ 0,01 pour le score de pincement articulaire. Une analyse Ancova a été réalisée sur la variation du score par rapport à la valeur initiale pour chaque mesure, avec la région et le traitement comme facteurs et la valeur initiale du score comme covariable.

Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans la phase d'extension en ouvert. Le maintien de l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été démontré dans un sous-groupe de 449 de ces patients qui ont été traités pendant au moins 2 ans par Cimzia (RA-I et étude d'extension en ouvert) et avaient des données évaluables à l'échéance des 2 ans.

Dans C-EARLY, l'inhibition de la progression radiographique a été plus importante dans le bras Cimzia + MTX par rapport au bras placebo + MTX à la semaine 52 (voir tableau 6). A la semaine 52, 49,7 % des patients du groupe placebo + MTX n'ont présenté aucune progression radiographique (variation du mTSS $\leqslant$ 0,5) *versus* 70,3 % dans le groupe Cimzia + MTX (p < 0,001).

Tableau 6 : Évolution radiographique à la semaine 52 dans l'étude C-EARLY

	Placebo + MTX N = 163 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Différence*
mTSS Semaine 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2) **	0,978 (– 1,005 ; – 0,500)
Score d'érosion Semaine 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1) **	0,500 (– 0,508 ; – 0,366)

Score de pincement articulaire Semaine 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000 ; 0,000)

Population radiographique, extrapolation linéaire.

* Estimateur ponctuel de Hodges-Lehmann et intervalle de confiance asymptotique (Moses) à 95 %.

** Cimzia + MTX *vs* placebo + MTX p < 0,001.

La valeur de p a été estimée par analyse ANCOVA avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR (⩽ 4 mois *vs* > 4 mois) à l'inclusion comme variables et le niveau de la valeur initiale du score comme covariable.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie :

Dans les études RA-I et RA-II, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significatives, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé - indice d'incapacité (HAQ-DI - *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS - *Fatigue Assessment Scale*), à partir de la semaine 1 et jusqu'à la fin des études. Dans les deux études cliniques, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significativement plus importantes du SF-36, scores résumés des composantes physique et mentale (Physical and Mental Component Summaries) et du score de toutes les dimensions.

L'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie liée à l'état de santé (HRQoL - *Health Related Quality of Life*) a été maintenue pendant 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I. Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations statistiquement significatives du *Work Productivity Survey* (questionnaire de productivité au travail) par rapport au placebo.

Dans l'étude C-EARLY, les patients traités par Cimzia + MTX ont rapporté une amélioration significative de la douleur, évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*), par rapport au placebo + MTX à la semaine 52, − 48,5 *versus* − 44,0 (moyenne des moindres carrés) (p < 0,05).

Étude clinique DoseFlex :

L'efficacité et la sécurité de deux schémas d'administration de Cimzia *versus* placebo (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) ont été évaluées lors d'une étude clinique avec une période initiale en ouvert de 18 semaines suivie d'une période randomisée de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active selon les critères de l'ACR et n'ayant pas répondu de manière adéquate au MTX.

Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines au cours de la période initiale en ouvert. Les répondeurs (réponse ACR 20) à la semaine 16 ont été randomisés à la semaine 18 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou un placebo, en association avec le MTX, pendant 16 semaines supplémentaires (durée totale de l'étude : 34 semaines). Ces 3 groupes étaient bien équilibrés en termes de réponse clinique après la période initiale (ACR 20 : 83-84 % à la semaine 18).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était le taux de répondeurs ACR 20 à la semaine 34. Les résultats à la semaine 34 sont présentés dans le tableau 7. Les deux schémas d'administration de Cimzia ont montré une réponse clinique prolongée et statistiquement significative par rapport au placebo à la semaine 34. Le critère d'évaluation ACR 20 a été atteint à la fois avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et avec Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 7 : Réponse ACR dans l'étude clinique DoseFlex à la semaine 34

Schéma d'administration de la semaine 0 à la semaine 16	Cimzia 400 mg + MTX aux semaines 0, 2 et 4, suivis de Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines		
Schéma d'administration de la semaine 18 à la semaine 34, période randomisée, en double aveugle	Placebo + MTX N = 69	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 70	Cimzia 400 mg + MTX toutes les 4 semaines N = 69
ACR 20 p*	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 p*	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 p*	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A : non applicable.

* Les valeurs de p (test de Wald) pour la comparaison des traitements entre Cimzia 200 mg *versus* placebo et Cimzia 400 mg *versus* placebo sont estimées en utilisant un modèle de régression logistique avec le traitement comme variable.

Spondyloarthrite axiale :

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (AS001), chez 325 patients âgés ⩾ 18 ans ayant une spondyloarthrite axiale active de l'adulte depuis au moins 3 mois, définie selon les critères ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) pour les spondyloarthrites axiales. La population totale de patients ayant une spondyloarthrite axiale incluait des sous-populations avec et sans signes radiographiques (spondyloarthrite axiale non radiographique [nr-axSpA]) de spondylarthrite ankylosante (SA). Les patients avaient une maladie active, définie par un score d'activité de la maladie (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]) ⩾ 4, un score de douleurs rachidiennes ⩾ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10 et un taux de CRP élevé ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients devaient avoir eu une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un AINS. Au total, 16 % des patients avaient été précédemment exposés à un anti-TNF. Les patients ont été traités par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux bras de traitement) ou par un placebo, suivi(e) de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines ou de 400 mg de Cimzia toutes les 4 semaines ou d'un placebo. 87,7 % des patients ont reçu des AINS concomitants. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse ASAS20 à la semaine 12.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 156 semaines. La durée maximale de l'étude était de 204 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle pour la dose et de suivi en ouvert. Un total de 199 sujets (61,2 % des sujets randomisés) a terminé l'étude jusqu'à la semaine 204.

Principaux résultats d'efficacité :

Dans l'étude clinique AS001, la réponse ASAS20 a été obtenue à la semaine 12 chez 58 % des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et chez 64 % des patients traités par Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* 38 % des patients recevant le placebo (p < 0,01). Dans l'ensemble de la population, le pourcentage de répondeurs ASAS20 était cliniquement pertinent et significativement plus élevé à chaque visite, de la semaine 1 à la semaine 24 dans les groupes de traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* le groupe placebo (p ⩽ 0,001 à chaque visite). Aux semaines 12 et 24, le pourcentage de patients répondeurs ASAS40 a été plus élevé dans les groupes traités par Cimzia que dans le groupe placebo.

Des résultats comparables ont été obtenus dans les sous-populations de patients ayant une spondylarthrite ankylosante et de patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique. Chez la femme, la réponse ASAS20 *versus* placebo n'était statistiquement significative qu'après la semaine 12.

L'amélioration de la réponse ASAS 5/6, de la rémission partielle et du score BASDAI-50 a été statistiquement significative aux semaines 12 et 24 et elle s'est maintenue jusqu'à la semaine 48 dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-populations. Les principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 sont présentés dans le tableau 8.

Parmi les patients restant dans l'étude, les améliorations de tous les principaux résultats d'efficacité précités ont été maintenues jusqu'à la semaine 204 dans la population totale ainsi que dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

Tableau 8 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 (pourcentage de patients)

Paramètres	Spondylarthrite ankylosante		Spondyloarthrite axiale non radiographique		Spondyloarthrite axiale Population totale	
	Placebo N = 57	Cimzia tous schémas d'administration[a] N = 121	Placebo N = 50	Cimzia tous schémas d'administration[a] N = 97	Placebo N = 107	Cimzia tous schémas d'administration[a] N = 218
ASAS20[b][c] Semaine 12 Semaine 24	 37 % 33 %	 60 %* 69 %**	 40 % 24 %	 61 %* 68 %**	 38 % 29 %	 61 %** 68 %**
ASAS40[c][d] Semaine 12 Semaine 24	 19 % 16 %	 45 %** 53 %**	 16 % 14 %	 47 %** 51 %**	 18 % 15 %	 46 %** 52 %**
ASAS 5/6[c][d] Semaine 12 Semaine 24	 9 % 5 %	 42 %** 40 %**	 8 % 4 %	 44 %** 45 %**	 8 % 5 %	 43 %** 42 %**
Rémission partielle[c][d] Semaine 12 Semaine 24	 2 % 7 %	 20 %** 28 %**	 6 % 10 %	 29 %** 33 %**	 4 % 9 %	 24 %** 30 %**
BASDAI-50[c][d] Semaine 12 Semaine 24	 11 % 16 %	 41 %** 49 %**	 16 % 20 %	 49 %** 57 %**	 13 % 18 %	 45 %** 52 %**

a) Cimzia tous schémas d'administration = Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, plus Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4.

b) Population randomisée.

c) Les p (test de Wald) sont calculés pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme variables.

d) Population totale d'analyse.

* p ⩽ 0,05, Cimzia *versus* placebo.

** p < 0,001, Cimzia *versus* placebo.

Mobilité rachidienne :

La mobilité rachidienne a été évaluée au cours de la période en double aveugle, contrôlée *versus* placebo à différents moments, incluant l'inclusion, la semaine 12 et la semaine 24 au moyen du BASMI. Des différences cliniquement importantes et statistiquement significatives ont été observées à chaque visite chez les patients traités par Cimzia *versus* les patients ayant reçu le placebo. Une tendance à une différence *versus* placebo plus importante dans la sous-population de patients atteints de nr-axSpA que dans celle de patients atteints de SA a été observée ; ceci pourrait être dû aux moindres dommages structuraux chroniques des patients atteints de nr-axSpA.

L'amélioration du score BASMI obtenue à la semaine 24 a été maintenue jusqu'à la semaine 204 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie :

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL), et par les scores résumés des composantes physique et mentale, et le score total du SF-36. Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à l'axSpA, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail *(Work Productivity Survey)*, par rapport au placebo. Pour les patients restés dans l'étude, les améliorations de tous les résultats précités ont été en grande partie maintenues jusqu'à la semaine 204.

Inhibition de l'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Dans une sous-étude d'imagerie conduite chez 153 patients, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la semaine 12 et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour les articulations sacro-iliaques et du score ASspiMRI-a modifié (score de Berlin) pour le rachis. A la semaine 12, une inhibition significative des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques ainsi que dans le rachis a été observée dans le groupe de patients traités par Cimzia (toutes doses), dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations de patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Parmi les patients restant dans l'étude, qui avaient à la fois des valeurs à l'inclusion et à la semaine 204, l'inhibition des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques (n = 72) et dans le rachis (n = 82) a été en grande partie maintenue jusqu'à la semaine 204 dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

Rhumatisme psoriasique :

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (PsA001), chez 409 patients âgés ⩾ 18 ans et présentant un rhumatisme psoriasique actif de l'adulte depuis au moins 6 mois, défini selon les critères CASPAR *(Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)*. Les patients présentaient ⩾ 3 articulations gonflées et douloureuses et une augmentation des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation. Les patients présentaient également des lésions cutanées de psoriasis actif ou des antécédents documentés de psoriasis et ils étaient en échec à au moins 1 DMARD. Un traitement antérieur par un anti-TNF était autorisé et 20 % des patients avaient été précédemment traités par anti-TNF. Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux groupes de traitement) ou un placebo, suivi(e) soit de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines soit d'un placebo toutes les 2 semaines. Les patients traités de manière concomitante par des AINS ou des DMARDs conventionnels représentaient respectivement 72,6 % et 70,2 % des patients. Les deux critères primaires d'évaluation étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 12 et la modification du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. L'efficacité et la tolérance de Cimzia chez les patients ayant un RhPso dont les symptômes prédominants étaient une sacro-iliite ou une spondylarthrite ankylosante n'ont pas été analysées séparément.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 168 semaines. La durée maximale de l'étude était de 216 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle et de suivi en ouvert. Un total de 264 patients (64,5 %) a terminé l'étude jusqu'à la semaine 216.

Réponse ACR :

Les patients traités par Cimzia ont présenté un taux de réponse ACR 20 significativement plus élevé à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo (p < 0,001). Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était cliniquement pertinent dans les groupes de traitement Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines par rapport au groupe placebo à chaque visite après l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (valeur nominale de p ⩽ 0,001 à chaque visite). Les patients traités par Cimzia avaient également une amélioration significative des taux de réponse ACR 50 et 70. Aux semaines 12 et 24, une amélioration des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses/sensibles, dactylite et enthésite) a été observée chez les patients traités par Cimzia (valeur nominale de p < 0,01). Les principaux résultats d'efficacité de l'essai clinique PsA001 sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique PsA001 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 136	Cimzia[a] 200 mg toutes les 2 semaines N = 138	Cimzia[b] 400 mg toutes les 4 semaines N = 135
ASR 20 Semaine 12 Semaine 24	 24 % 24 %	 58 %** 64 %**	 52 %** 56 %**
ASR 50 Semaine 12 Semaine 24	 11 % 13 %	 36 %** 44 %**	 33 %** 40 %**
ASR 70 Semaine 12 Semaine 24	 3 % 4 %	 25 %** 28 %**	 13 %* 24 %**
Réponse	Placebo N = 86	Cimzia[a] 200 mg toutes les 2 semaines N = 90	Cimzia[b] 400 mg toutes les 4 semaines N = 76
PASI 75[c] Semaine 12 Semaine 24 Semaine 48	 14 % 15 % N/A	 47 %*** 62 %*** 67 %	 47 %*** 61 %*** 62 %

a) Administration toutes les 2 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

b) Administration toutes les 4 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

c) Pour les patients ayant un psoriasis ⩾ 3 % de la surface corporelle à l'inclusion.

* p < 0,01, Cimzia *versus* placebo.

** p < 0,001, Cimzia *versus* placebo.

*** p < 0,001, (valeur nominale), Cimzia *versus* placebo.

Ces résultats concernent la population randomisée. Les différences de pourcentage de patients entre les groupes Cimzia 200 mg - placebo et Cimzia 400 mg - placebo (et l'IC bilatéral à 95 % et la valeur de p correspondants) sont estimées par le test de Wald bilatéral d'erreur standard asymptotique. Pour les patients en échappement thérapeutique ou ayant des données manquantes, la méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée.

Parmi les 273 patients initialement randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 237 (86,8 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 48. Parmi les 138 patients randomisés à la semaine 48 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 92, 68 et 48 ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Parmi les 135 patients randomisés pour recevoir Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 89, 62 et 41 patients ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement.

Parmi les patients restant dans l'étude, les taux de répondeurs ACR 20, 50 et 70 ont été maintenus jusqu'à la semaine 216. Ce fut également le cas pour les autres critères de l'activité périphérique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite).

Réponse radiographique :

Dans l'étude clinique PsA001, l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JSN), à la semaine 24, par rapport à l'inclusion. Pour le rhumatisme psoriasique, le mTSS a été modifié par l'ajout des articulations interphalangiennes distales de la main. Le traitement par Cimzia a inhibé la progression radiographique par rapport au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score mTSS par rapport à l'inclusion (moyennes calculées par la méthode des moindres carrés [± ET] des scores de 0,28 [± 0,07] dans le groupe placebo *versus* 0,06 [± 0,06] dans le groupe Cimzia toutes doses ; p = 0,007). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue dans le groupe Cimzia jusqu'à la semaine 48 dans la sous-population de patients à risque plus élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue jusqu'à la semaine 216 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie :

Dans l'étude clinique PsA001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé - indice d'incapacité (HAQ-DI - *Health Assessment*

Questionnaire - Disability Index), de la douleur évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS - *Fatigue Assessment Scale*). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique du rhumatisme psoriasique (PsAQoL) et par les scores des composantes physique et mentale (Physical and Mental Component) du SF-36, ainsi que de la productivité associée au rhumatisme psoriasique, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail *(Work Productivity Survey*), par rapport au placebo. Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la semaine 216.

Immunogénicité :

Polyarthrite rhumatoïde :

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 9,6 % dans les études contrôlées *versus* placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs avait des anticorps ayant une activité neutralisante in vitro. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont présenté un taux de formation d'anticorps plus faible que les patients ne prenant pas d'immunosuppresseurs à l'inclusion. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament et, chez certains patients, à une réduction de l'efficacité.

Dans deux études à long terme (jusqu'à 5 ans d'exposition), en ouvert, le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion était de 13 % (8,4 % des patients ont présenté des anticorps anti-Cimzia de manière transitoire et 4,7 % supplémentaires de manière persistante). Le pourcentage total de patients ayant des anticorps et une baisse persistante de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 9,1 %. Comme pour les études contrôlées *versus* placebo, la présence d'anticorps a été associée à une réduction de l'efficacité chez certains patients.

Un modèle pharmacodynamique basé sur les données des études de phase III prévoit qu'environ 15 % des patients traités à la posologie recommandée (200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge) et sans traitement concomitant par MTX, développeront des anticorps à 6 mois. Ce chiffre diminue avec l'augmentation de la dose de MTX associé. Ces données sont cohérentes avec les données observées.

Spondyloarthrite axiale :

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude de phase III contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 192 semaines), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 9,6 % (4,8 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 4,8 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 6,8 %.

Rhumatisme psoriasique :

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion jusqu'à la semaine 24 a été de 11,7 % dans l'étude de phase III contrôlée *versus* placebo chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 4 ans d'exposition), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 17,3 % (8,7 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 8,7 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 11,5 %.

Pour toutes les indications :

Les données reflètent le pourcentage de patients pour lesquels les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-Cimzia dosés par technique ELISA et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. Par ailleurs, le taux d'anticorps observé lors d'un dosage peut être influencé par plusieurs facteurs, tels que la manipulation de l'échantillon, l'heure du recueil, les traitements concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison du taux d'anticorps anti-Cimzia avec le taux des anticorps dirigés contre d'autres anti-TNF n'est pas appropriée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique observée chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde a été cohérente avec celle observée chez le volontaire sain.

Absorption :

Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de certolizumab pegol ont été atteintes entre 54 et 171 heures après l'injection. Le certolizumab pegol a une biodisponibilité (F) d'approximativement 80 % (de 76 % à 88 %) après une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse.

Distribution :

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 l lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde.

Métabolisme et élimination :

La PEGylation, fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente, retarde l'élimination de ces molécules de la circulation par plusieurs mécanismes incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Ainsi, le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps qui a été conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' jusqu'à une valeur comparable à celle d'un anticorps complet. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées.

Après administration sous-cutanée, la clairance a été estimée à 21,0 ml/h lors d'une analyse pharmacocinétique de population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec une variabilité interindividuelle de 30,8 % (CV) et une variabilité intra-individuelle de 22,0 %. La présence d'anticorps anti-certolizumab pegol a entraîné une augmentation de la clairance d'environ trois fois. Par rapport à une personne de 70 kg, un patient ayant une PR, a une clairance de 29 % inférieure et de 38 % supérieure, respectivement, pour un poids de 40 kg et 120 kg.

Le fragment Fab' contient des composés protéiques et devrait être dégradé en peptides et en acides aminés par protéolyse. Le composant PEG déconjugué est rapidement éliminé du plasma et est excrété par voie rénale dans une proportion inconnue.

Populations particulières :

- Insuffisant rénal :
  Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du certolizumab pegol ou de sa fraction PEG. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une insuffisance rénale légère n'a pas montré d'effet de la clairance de la créatinine. Les données sont insuffisantes pour recommander des posologies dans l'insuffisance rénale modérée ou sévère. La pharmacocinétique de la fraction PEG du certolizumab pegol devrait dépendre de la fonction rénale mais n'a pas été évaluée chez l'insuffisant rénal.
- Insuffisant hépatique :
  Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol.
- Patient âgé (⩾ 65 ans) :
  Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée chez le patient âgé. Aucun effet de l'âge n'a toutefois été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, parmi lesquels 78 (13,2 % de la population) étaient âgés de 65 ans et plus, et dont le plus âgé avait 83 ans.

Sexe :

Le sexe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol. La clairance diminuant avec la diminution du poids corporel, les femmes peuvent généralement avoir une exposition systémique au certolizumab pegol légèrement plus élevée.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie :

Sur la base des données des études cliniques de phase II et de phase III, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne du certolizumab pegol entre deux administrations (Cmoy) et l'efficacité (répondeur ACR 20). La Cmoy produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR 20 (CE50) a été de 17 µg/ml (IC 95 % : 10-23 µg/ml).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études pivots de sécurité préclinique ont été conduites chez le singe cynomolgus. Chez le rat et le singe, à des doses supérieures à celles administrées chez l'homme, l'histopathologie a révélé une vacuolisation cellulaire, principalement dans les macrophages, dans un certain nombre de sites (ganglions lymphatiques, sites d'injection, rate, surrénales, utérus, col utérin, plexus choroïde cérébral et cellules épithéliales des plexus choroïdes). Il est vraisemblable que cette observation soit due à la capture cellulaire de la fraction PEG. Les études fonctionnelles *in vitro* de macrophages humains vacuolisés ont indiqué que toutes les fonctions étudiées étaient conservées. Les études chez le rat ont indiqué que > 90 % du PEG administré étaient éliminés dans les 3 mois suivant l'administration d'une dose unique, l'urine étant la principale voie d'excrétion.

Le certolizumab pegol n'a pas de réactivité croisée avec le TNF de rongeur. C'est pourquoi les études de toxicologie sur la reproduction ont été réalisées avec un réactif homologue reconnaissant le TNF de rat. L'intérêt de ces données pour l'évaluation du risque humain pourrait être limité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le bien-être maternel ou la fertilité des femelles, les indices de développement embryofœtal, péri- et postnatal chez le rat, en utilisant un fragment Fab' de rongeur anti-TNFα de rat PEGylé (cTN3 PF), après suppression prolongée du TNFα. Chez les rats mâles, une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une tendance à la réduction du nombre de spermatozoïdes ont été observées.

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé *in vitro* suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ou clastogène.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le certolizumab pegol.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie/le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration de Cimzia en seringue préremplie/stylo prérempli sont données dans la notice.

Ce médicament est à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

AMM EU /1/09/544/001 ; CIP 3400939732008 (RCP rév 21.04.17) boîte de 2 seringues.
EU /1/09/544/005 ; CIP 3400930076286 (RCP rév 21.04.17) boîte de 2 stylos.

Prix : 773,41 € (boîte de 2 seringues).
773,41 € (boîte de 2 stylos).

Médicaments d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect dans l'indication « polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs) ».

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : UCB Pharma SA, allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruxelles, Belgique.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Cinqaero ®
reslizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer stérile pour perfusion IV à 10mg/mL (limpide à légèrement trouble, opalescente, incolore à légèrement jaune. Des particules protéiques peuvent être présentes) *:* Flacon en verre de 2,5 mL ; flacon en verre de 10 mL, boîte(s) unitaire(s).

COMPOSITION

	p flacon de 2,5 mL	de 10 mL
Reslizumab * (DCI)	25 mg	100 mg

Excipients : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, saccharose, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : un flacon de 2,5 mL contient 0,05 mmol (1,15 mg) de sodium ; un flacon de 10 mL contient 0,20 mmol (4,6 mg) de sodium.

pH 5,5

* Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de reslizumab (soit 10 mg/mL).

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit à partir de cellules de myélome de souris (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Cinqaero est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cinqaero doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère (cf Indications).

POSOLOGIE :

Cinqaero est administré en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.

Patients pesant moins 35 kg ou plus de 199 kg :

La dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel. Le volume (en mL) à prélever dans le(s) flacon(s) doit être calculé comme suit : 0,3 x poids corporel du patient (en kg).

Patients pesant entre 35 kg et 199 kg :

La dose recommandée est obtenue en utilisant le nombre de flacons indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. La dose recommandée dépend du poids corporel du patient et ne doit être réajustée qu'en cas de changement significatif de ce poids.

Tableau 1 : posologie et nombre de flacons correspondants* à utiliser chez les patients pesant entre 35 kg et 199 kg

Poids corporel (kg)	Dose totale de reslizumab (mg)	Nombre de flacons correspondants à utiliser**	
		Flacons contenant 10 mL de solution à diluer (100 mg de reslizumab)	Flacons contenant 2,5 mL de solution à diluer (25 mg de reslizumab)
35 - 41	100	1	0
42 - 49	125	1	1
50 - 58	150	1	2
59 - 66	175	1	3
67 - 74	200	2	0
75 - 83	225	2	1
84 - 91	250	2	2
92 - 99	275	2	3
100 - 108	300	3	0
109 - 116	325	3	1
117 - 124	350	3	2
125 - 133	375	3	3
134 - 141	400	4	0
142 - 149	425	4	1
150 - 158	450	4	2
159 - 166	475	4	3
167 - 174	500	5	0
175 - 183	525	5	1
184 - 191***	550	5	2
192 - 199***	575	5	3

* Cette posologie correspond à une dose maximale de 3 mg/kg.
** Il convient d'utiliser le volume nominal des flacons (10 mL ou 2,5 mL dans chaque flacon).
*** Aucune étude n'a été réalisée chez les patients pesant plus de 188 kg.

Durée du traitement :

Cinqaero est un traitement au long cours.

La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au minimum une fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des exacerbations d'asthme.

Omission d'une administration :

Si une perfusion de reslizumab n'est pas effectuée à la date prévue, le traitement doit être repris dès que possible à la dose et à la fréquence initialement prescrites. Ne pas administrer de dose double pour compenser une dose omise.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Les données disponibles concernant l'utilisation du reslizumab chez les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées. L'exposition systémique observée avec reslizumab chez les patients âgés de plus de 65 ans est similaire à celle observée chez les patients âgés de 18 à < 65 ans. Par conséquent, il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Cinqaero chez les enfants et les adolescents jusqu'à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, et Pharmacocinétique, mais elles ne permettent pas d'établir la posologie adaptée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

Cinqaero doit être administré exclusivement en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, orale ou intramusculaire.

Le volume prélevé de Cinqaero sera dilué dans une poche pour perfusion contenant 50 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La solution diluée sera ensuite administrée par perfusion intraveineuse de 20 à 50 minutes en utilisant un filtre de perfusion stérile, apyrogène, à usage unique et perméa-

ble aux protéines (0,2 µm). Cinqaero ne doit pas être injecté en bolus, ni être utilisé sans avoir été préalablement dilué.

La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente une réaction d'hypersensibilité au reslizumab ou à l'un des excipients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le reslizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Des symptômes ou des exacerbations de l'asthme peuvent survenir pendant le traitement.

Il convient d'indiquer au patient qu'il doit consulter un médecin si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration :

Des réactions systémiques aiguës, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec reslizumab (cf Effets indésirables). Ces effets indésirables ont été observés pendant la perfusion intraveineuse ou dans les 20 minutes suivantes. Les patients doivent rester sous surveillance pendant l'administration du reslizumab et pendant une durée suffisante après la perfusion. En cas de réaction anaphylactique, l'administration du reslizumab doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Le traitement par reslizumab doit être définitivement arrêté (cf Contre-indications).

Infections parasitaires (helminthiques) :

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines infections helminthiques. Les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes doivent être traités avant la mise en route du traitement par reslizumab. Si l'infection survient au cours du traitement par reslizumab et si le traitement antihelminthique n'apparaît pas suffisamment efficace, une interruption temporaire du traitement par reslizumab devra être envisagée.

Excipient :

Teneur en sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude clinique spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le reslizumab. Les données *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que l'IL-5 et le reslizumab aient un effet sur l'activité des CYP1A2, 3A4 ou 2B6. Compte tenu des caractéristiques du reslizumab, aucune interaction médicamenteuse n'est a priori attendue. Les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population confirment que l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ou de corticostéroïdes systémiques ne modifie pas la pharmacocinétique du reslizumab (cf Pharmacocinétique).

L'utilisation du reslizumab n'a pas été étudiée chez les patients traités simultanément avec des médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes oraux (CSO). Par conséquent, le profil de sécurité et d'efficacité du reslizumab dans ces situations n'est pas établi.

L'utilisation du reslizumab n'a pas été étudiée chez les patients recevant des vaccins vivants. Aucune donnée n'est disponible concernant le risque infectieux en cas de contact avec des sujets ayant reçu des vaccins vivants ou la réponse à une vaccination par vaccins vivants des patients traités par reslizumab.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de reslizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cinqaero pendant la grossesse. Il convient de tenir compte de la longue demie vie du reslizumab (cf Pharmacocinétique).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le reslizumab est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du reslizumab dans le lait. Des anticorps peuvent être transmis au nouveau-né humain par l'intermédiaire du lait maternel pendant les premiers jours suivant la naissance. Pendant cette courte période, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Après cette période, Cinqaero peut être utilisé pendant l'allaitement, si nécessaire.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant la fertilité chez l'Homme. Les données non-cliniques disponibles ne semblent pas indiquer d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cinqaero n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement a été l'élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), rapportée chez environ 2 % des patients traités. Une réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) a été rapportée chez moins de 1 % des patients traités.

Au cours des études cliniques contrôlées, la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 5 % dans le groupe reslizumab 3 mg/kg et dans le groupe placebo.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Un total de 2 195 sujets a reçu au moins une dose de reslizumab. Parmi ces sujets, 1 006 patients asthmatiques ont été exposés au reslizumab pendant au moins 6 mois, 759 pendant au moins 1 an et 237 pendant plus de 2 ans (jusqu'à 3 ans).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés avec le reslizumab au cours des études contrôlées contre placebo dans l'asthme, sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse (1 028 patients).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effet indésirable**
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie*
Investigations	
Fréquent	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK)*

* Voir ci-dessous « Description de certains effets indésirables particuliers »

Description de certains effets indésirables particuliers :

Réaction anaphylactique :

Une réaction anaphylactique, qui est un effet indésirable grave, a été rapportée et considérée comme liée au reslizumab chez 3 patients (0,19 %) au cours des études contrôlées contre placebo et menées en ouvert dans l'asthme. Ces réactions ont été observées pendant ou dans les 20 minutes suivant la fin de la perfusion de reslizumab et ont été décrites dès la deuxième dose de reslizumab. L'évolution a été favorable et sans séquelle après un traitement standard. Les manifestations consistaient en une atteinte de la peau ou des muqueuses, une dyspnée, un sifflement respiratoire, des symptômes gastro-intestinaux et des frissons. Ces cas ont entraîné l'arrêt du traitement. Il n'a pas toujours été possible d'établir si les symptômes pouvaient être attribués à une réaction anaphylactique, à un autre type de réaction d'hypersensibilité ou à la perfusion elle-même (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Myalgie :

Des myalgies ont été rapportées, lors des études contrôlées contre placebo dans l'asthme, chez 0,97 % des patients (10 sur 1 028) dans le groupe reslizumab 3 mg/kg contre 0,55 % des patients (4 sur 730) dans le groupe placebo.

Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK) :

Les élévations de la créatine phosphokinase sanguine ont été transitoires et asymptomatiques et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Cancers :

Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo, 6 patients sur 1 028 (0,6 %) traités par 3 mg/kg de reslizumab ont présenté au moins une tumeur maligne, contre 2 patients sur 730 (0,3 %) dans le groupe placebo. Les cancers observés chez les patients traités par le reslizumab étaient de nature diverse et sans organe cible spécifique.

Population pédiatrique :

L'expérience pédiatrique est limitée (cf Pharmacodynamie). Les données disponibles n'ont pas indiqué de différence du profil de tolérance du reslizumab entre les populations pédiatriques et adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose unique la plus élevée administrée par voie intraveineuse rapportée était de 12,1 mg/kg et n'a pas eu de conséquences cliniques pour le patient. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en la surveillance des signes ou symptômes d'effets indésirables et l'administration d'un traitement symptomatique adapté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, (code ATC : R03DX08).

Mécanisme d'action :

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4, κ) dirigé contre l'interleukine 5 (IL-5) humaine. Le reslizumab se lie spécifiquement à l'IL-5 et interfère avec la liaison de l'IL-5 à son récepteur de surface cellulaire. L'IL-5 est une cytokine impliquée dans la différenciation, la maturation, le recrutement et l'activation des éosinophiles humains. Le reslizumab se lie à l'IL-5 humaine avec une affinité de l'ordre du picomolaire, bloquant ainsi sa fonction biologique, ce qui a pour conséquence de réduire la survie et l'activité des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques :

Effet sur le taux d'éosinophiles dans l'expectoration :

L'effet du reslizumab chez les patients atteints d'asthme et présentant un taux élevé d'éosinophiles dans l'expectoration (d'au moins 3 %) a été évalué au cours d'une étude clinique de phase 2, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, avec le reslizumab 3 mg/kg, pendant 15 semaines. Les taux d'éosinophiles dans l'expectoration ont été mesurés dans un sous-groupe de 38 patients adultes à la fin du traitement. Au cours de cette étude, le taux d'éosinophiles dans l'expectoration a été réduit de 82 % à la fin du traitement par rapport à la valeur initiale moyenne de 17,4 % (écart type : 15,9 %) dans le groupe reslizumab.

Effet sur les éosinophiles sanguins circulants :

Au cours des études cliniques I et II menées avec le reslizumab 3 mg/kg, la diminution du nombre d'éosinophiles sanguins circulants a été observée après la première dose et s'est maintenue tout au long des 52 semaines de traitement, sans signes de tachyphylaxie. Selon les données groupées, le nombre moyen d'éosinophiles était de 655 μL^{-1} (n = 476) et 654 μL^{-1} (n = 477) dans les groupes placebo et reslizumab en début d'étude et de 514 μL^{-1} (n = 405) et 61 μL^{-1} (n = 407) en semaine 52. Le retour progressif du nombre d'éosinophiles vers la valeur à l'inclusion a été observé chez les patients ayant atteints une période de suivi de 90 jours (394 μL^{-1}, n = 36). La diminution du nombre d'éosinophiles sanguins était liée aux taux sanguins de reslizumab.

La réduction du nombre d'éosinophiles sanguins observée sous reslizumab chez les patients ayant des anticorps anti-reslizumab n'a pas été différente de celle observée chez les patients chez qui il n'a pas été retrouvé d'anticorps anti-reslizumab.

Efficacité et tolérance cliniques :

Présentation générale de l'efficacité clinique :

L'efficacité du reslizumab dans le traitement de l'asthme à éosinophiles (taux d'éosinophiles sanguins ⩾ 400 μL^{-1}) a été évaluée dans le cadre de trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (études I à III) d'une durée comprise entre 16 et 52 semaines et ayant inclus 1 268 patients présentant un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée (au moins 440 µg de propionate de fluticasone par jour ou équivalent), associés ou non à d'autres traitements de fond de l'asthme. L'utilisation antérieure d'une immunothérapie allergénique stable était autorisée.

Les études I et II étaient des études randomisées, contrôlées contre placebo, menées sur 52 semaines chez des patients ayant présenté au moins une exacerbation d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes systémiques au cours des douze mois précédents. Le traitement d'entretien par CSO (jusqu'à 10 mg par jour d'équivalent prednisone) était autorisé. Les patients ont reçu 13 doses de placebo ou de reslizumab 3 mg/kg administrées toutes les 4 semaines.

L'étude III était une étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée sur 16 semaines. Les critères d'inclusion dans cette étude ne prévoyaient pas que les patients aient obligatoirement des antécédents d'exacerbations d'asthme. Le traitement d'entretien par CSO n'était pas autorisé. Les patients ont reçu quatre doses de placebo ou de reslizumab 0,3 mg/kg ou 3 mg/kg, administrées toutes les 4 semaines.

Le tableau 3 présente les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion des sujets des études I, II et III.

Tableau 3 : caractéristiques démographiques et caractéristiques à l'inclusion des sujets des études I à III dans l'asthme

Caractéristique démographique ou caractéristique à l'inclusion	Étude I (n = 489)	Étude II (n = 464)	Étude III (n = 315)
Caractéristiques démographiques			
Age (moyenne en années)	46,65	46,97	43,89
Durée de l'asthme (moyenne en années)	19,28	18,41	20,35
Explorations fonctionnelles respiratoires			
VEMS[a] pré-bronchodilatateur (% moyen de la valeur prédite)	64,31	69,21	70,14
Numérations des éosinophiles			
Nombre moyen à l'inclusion des éosinophiles sanguins (μL^{-1})	660	649	614
Antécédents d'exacerbation			
Nombre moyen d'exacerbations au cours de l'année précédente	1,99	1,94	2,03
Proportions de patients aux stades 4 et 5 de la classification GINA[c]			
GINA stade 4, %	68	70	79
GINA stade 5, %	13	9	< 1
Patients atteints d'asthme réfractaire[d]			
%	34	31	ND[b]

a) VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

b) ND = non disponible

c) La classification GINA repose sur la définition de la Global Initiative for Asthma (GINA) :

– Les patients de stade 4 selon la classification GINA ont reçu des CSI à dose moyenne à élevée, associés à un autre médicament utilisé pour le contrôle de la maladie.

– Les patients de stade 5 selon la classification GINA ont reçu en plus, comme traitement d'appoint, des CSO en traitement d'entretien.

d) Le pourcentage de patients atteints d'asthme réfractaire [selon la définition de l'American Thoracic Society [ATS]/European Respiratory Society [ERS] dans leur consensus de 2000] dans les études I et II a été analysé *post hoc.*

Études I et II :

Le critère d'évaluation principal d'efficacité, dans les études I et II, était la fréquence des exacerbations d'asthme par patient au cours des 52 semaines de traitement. Dans les deux études, l'exacerbation d'asthme était définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant les interventions médicales suivantes :

1) utilisation de corticostéroïdes systémiques ou augmentation des doses de CSI pendant 3 jours ou plus, et/ou

2) traitement d'urgence lié à l'asthme incluant au moins l'un des éléments suivants : consultation non programmée chez le médecin pour une nébulisation de traitement bronchodilatateur ou autre traitement d'urgence visant à prévenir l'aggravation des symptômes asthmatiques, consultation dans un service d'urgences pour un traitement lié à l'asthme ou hospitalisation liée à l'asthme.

Population générale :

Au cours des études I et II, les patients recevant le reslizumab 3 mg/kg ont présenté des réductions significatives des exacerbations d'asthme (respectivement 50 % et 59 %) comparativement au placebo (voir le tableau 4). La réduction globale a été de 54 %.

Tableau 4 : fréquence des exacerbations d'asthme au cours des 52 semaines de traitement – études I et II, données regroupées (études I et II) pour la population globale et le sous-groupe GINA 4 et 5

	Groupes de traitement (n)	Taux d'exacerbation d'asthme[a]	% de réduction
Données de chaque étude			
Étude I	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50 % ($p < 0{,}0001$)
	Placebo (n = 244)	1,80	
Étude II	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59 % ($p < 0{,}0001$)
	Placebo (n = 232)	2,12	
Études I et II regroupées			
Population globale	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54 % ($p < 0{,}0001$)
	Placebo (n = 476)	1,81	
Sous-groupe GINA 4 et 5	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383) IC à 95 %[b]	0,85 (0,64 ; 1,12)	56 %
	Placebo (n = 380) IC à 95 %	1,95 (1,50 ; 2,53)	

a) Taux ajusté selon les facteurs de stratification (utilisation de CSO en début d'étude et région géographique)

b) IC = intervalle de confiance

Dans le sous-groupe de patients ayant nécessité des cures de CSO pour la prise en charge des exacerbations de leur asthme, une diminution de la fréquence des exacerbations d'asthme de 56 % ($p < 0{,}0001$) et de 60 %

($p < 0{,}0001$) ont été observées respectivement dans l'étude I et l'étude II. Une réduction des exacerbations d'asthme ayant conduit à une hospitalisation ou un passage aux urgences a été observée avec le reslizumab 3 mg/kg mais sans atteindre le seuil de significativité statistique [34 % ($p = 0{,}2572$) et 31 % ($p = 0{,}4020$) respectivement dans l'étude I et l'étude II].

La proportion de patients n'ayant pas présenté d'exacerbation d'asthme pendant les 52 semaines de traitement a été plus élevée dans le groupe reslizumab 3 mg/kg (62 % et 75 %) que dans le groupe placebo (46 % et 55 %) respectivement dans les études I et II.

Patients atteints d'asthme éosinophilique sévère :

Dans les études I et II, l'asthme à éosinophiles sévère était défini selon les critères des stades 4 et 5 de la classification GINA (CSI à dose moyenne à élevée [$\geqslant$ 440 µg de propionate de fluticasone] associés à un autre traitement de fond, avec ou sans traitement d'entretien par CSO) et présentant un nombre d'éosinophiles sanguins circulants $\geqslant$ 400 μL^{-1} au début du traitement. Dans les études I et II, 763 patients remplissaient ce critère. Les résultats de l'évaluation sur le critère principal d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. L'analyse des données regroupées issues des études I et II, montre une réduction significative des exacerbations d'asthme (56 % dans le sous-groupe GINA 4 et 5) chez les sujets traités par reslizumab 3 mg/kg comparativement au placebo.

L'effet du reslizumab 3 mg/kg administré toutes les 4 semaines sur les critères d'évaluation secondaires, notamment le VEMS, le score de qualité de vie AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), le score de contrôle de l'asthme ACQ (Asthma Control Questionnaire) et le score symptomatique ASUI (Asthma Symptom Utility Index), confirme également son efficacité en comparaison avec le placebo. Des améliorations ont été observées dès 4 semaines après la première dose de reslizumab (16 semaines pour le score AQLQ) et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Les résultats correspondant au VEMS, au score ACQ et au score AQLQ sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous pour la population globale et pour le sous-groupe GINA 4 et 5.

Tableau 5 : différence entre traitements de l'évolution moyenne d'une sélection de critères secondaires d'efficacité par rapport à la valeur initiale-données combinées (études I et II) pour la population globale et pour le sous-groupe GINA 4 et 5

	Population globale		Sous-groupe GINA 4 et 5	
Critère d'efficacité[a]	Sur 16 semaines	Sur 52 semaines	Sur 16 semaines	Sur 52 semaines
VEMS (mL)				
Diff. moyenne (IC à 95 %[b]) (valeur *p*)	117 (73 ; 160) ($p < 0{,}0001$)	110 (66 ; 154) ($p < 0{,}0001$)	143 (94 ; 192)	129 (80 ; 179)
ACQ				
Diff. moyenne (IC à 95 %) (valeur *p*)	-0,232 (-0,325 ; -0,139)	-0,250 (-0,343 ; -0,156)	-0,321 (-0,424 ; -0,218)	-0,330 (-0,433 ; -0,226)
AQLQ				
Diff. moyenne (IC à 95 %) (valeur *p*)	0,226 (0,094 ; 0,359) ($p < 0{,}0001$)	0,272 (0,155 ; 0,388) ($p < 0{,}0001$)	0,295 (0,151 ; 0,438)	0,346 (0,219 ; 0,473)

a) Les valeurs correspondent à la différence entre le placebo et le reslizumab 3 mg/kg sur la base des moyennes ajustées sur la période spécifiée pour chaque groupe de traitement, sauf pour l'évolution du score AQLQ en semaine 16, qui a été la première évaluation du score AQLQ.
b) IC = intervalle de confiance

Patients atteints d'asthme à éosinophiles sévère réfractaire :

Le reslizumab a entraîné des réductions significatives des exacerbations d'asthme en comparaison avec le placebo chez les patients atteints d'asthme réfractaire (59 %) et ceux atteints d'asthme non réfractaire (49 %). Les résultats ont été confirmés par les critères secondaires d'efficacité en cohérence avec à ceux observés dans la population globale.

Étude III :

Le critère d'évaluation principal était l'évolution du VEMS entre le début de l'étude et la semaine 16. Au cours de l'étude III, les patients recevant le reslizumab 3 mg/kg ont présenté des augmentations significativement plus importantes du VEMS par rapport au début d'étude que les patients sous placebo (différence entre traitements : 160 mL, $p = 0{,}0018$). Des améliorations du VEMS ont été notées 4 semaines après la première dose de reslizumab.

Immunogénicité :

Au cours des études de phase 3 contrôlées contre placebo, menées pendant 16 à 52 semaines, de faibles titres d'anticorps anti-reslizumab, souvent transitoires, ont été détectés chez 53 des 983 patients asthmatiques (5 %) recevant le reslizumab 3 mg/kg. Lors d'une phase d'extension en ouvert, de faibles titres d'anticorps anti-reslizumab, souvent transitoires, ont été détectés chez 49 des 1 014 patients asthmatiques (5 %) ayant reçu 3 mg/kg de reslizumab sur une durée allant jusqu'à 36 mois. Les anticorps anti-reslizumab ne semblent pas avoir d'effet sur l'exposition systémique au reslizumab. Il n'a pas été observé d'impact sur la pharmacodynamique clinique, l'efficacité et la sécurité.

Groupes ethniques :

Les analyses de la pharmacocinétique de population ont indiqué que la pharmacocinétique du reslizumab n'était pas significativement différente selon le groupe ethnique (caucasiens, noirs et asiatiques). Les données de sécurité concernant les populations non caucasiennes sont limitées.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études dans l'asthme réalisées avec Cinqaero dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Dans le cadre de deux études menées sur 52 semaines (études I et II) évaluant la survenue d'exacerbations et dans une étude menée sur 16 semaines (étude III) évaluant l'effet sur la fonction respiratoire, 39 patients pédiatriques asthmatiques âgés de 12 à 17 ans ont été randomisés en vue de recevoir du reslizumab à une dose de 0,3 mg/kg, du reslizumab à une dose de 3 mg/kg ou le placebo. Dans les études I et II uniquement, les patients devaient avoir présenté au moins une exacerbation d'asthme ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes systémiques au cours de l'année précédant leur entrée dans l'étude. Les exacerbations d'asthme n'ont été évaluées que dans les études évaluant les exacerbations [études I et II : reslizumab 3 mg/kg (n = 14) et placebo (n = 11)]. Il n'a pas été observé d'effet du traitement sur les exacerbations d'asthme dans ce groupe d'âge [rapport des taux d'exacerbation d'asthme (reslizumab/placebo) de 2,09]. En raison de la taille réduite de l'échantillon et des déséquilibres initiaux entre les groupes consécutifs à l'analyse de sous-groupe, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité dans l'asthme dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des concentrations sériques maximales d'environ 80 µg/mL sont habituellement observées à la fin de la perfusion. Après le pic plasmatique, les concentrations sériques du reslizumab diminuent généralement selon un schéma biphasique. Après administrations répétées, le facteur d'accumulation du reslizumab était d'environ 1,5 à 1,9. La cinétique apparaît linéaire dans l'intervalle de doses compris entre 0,3 mg/kg et 3,0 mg/kg. La variabilité interindividuelle de la concentration maximale et de l'exposition systémique est d'environ 20 % à 30 %.

L'analyse de la pharmacocinétique de population, n'a pas révélé d'effet des anticorps anti-reslizumab circulants sur l'exposition systémique au reslizumab.

Distribution :

Le volume de distribution du reslizumab est d'environ 5 L, suggérant une faible distribution extravasculaire.

Biotransformation :

Comme les autres anticorps monoclonaux, le reslizumab est vraisemblablement dégradé en peptides de petites tailles et en acides aminés par protéolyse enzymatique. Dans la mesure où le reslizumab ne se lie à un transporteur soluble, une clairance linéaire est attendue indépendamment de la fixation au transporteur.

Élimination :

La clairance du reslizumab est d'environ 7 mL/heure. Le reslizumab a une demi-vie d'environ 24 jours.

Populations particulières :

Sujets âgés :

La pharmacocinétique du reslizumab a été similaire chez les adultes (18 à 65 ans ; n = 759) et chez les patients âgés (plus de 65 ans ; n = 30).

Population pédiatrique :

Les valeurs d'expositions systémiques, chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans (n = 15), recouvraient les valeurs observées dans les autres groupes d'âges, bien que la valeur médiane ait été légèrement inférieure à celle des patients adultes (18 à 65 ans ; n = 759) et des patients âgés (plus de 65 ans ; n = 30).

Sexe :

La pharmacocinétique du reslizumab n'a pas été significativement différente entre les hommes et les femmes.

Groupes ethniques :

Les analyses de la pharmacocinétique de population ont indiqué que la pharmacocinétique du reslizumab n'était pas significativement différente selon le groupe ethnique (caucasiens, noirs et asiatiques).

Insuffisance hépatique :

Le reslizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas attendu de retentissement de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du reslizumab dans la mesure où les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme. Dans une analyse de pharmacocinétique de population, les patients ont été classés en fonction de l'atteinte de leur fonction hépatique en début d'étude. Le bilan hépatique était normal pour la majorité des patients inclus (n = 766, environ 95 %) ou légèrement élevé (avec soit une bilirubine totale dépassant la limite supérieure de la normale [LSN] mais inférieure ou égale à 1,5 fois la LSN, soit un taux sérique d'aspartate aminotransférase supérieure à la LSN et un taux sanguin de bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN ; n = 35, environ 4 %). Il n'a pas été observé de différence significative de la pharmacocinétique du reslizumab entre ces groupes.

Insuffisance rénale :

Le reslizumab est un anticorps qui a une masse moléculaire de 147 kDa et ne devrait donc pas être excrété dans les urines. Dans l'analyse de la pharmacocinétique de population certains patients présentaient une fonction rénale normale [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m^2 ; n = 294, environ 37 %], d'autres présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 - 89 mL/min/1,73 m^2 ; n = 446, environ 56 %) ou une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 - 59 mL/min/1,73 m^2 ; n = 63, environ 8 %). Il n'a pas été observé de différence notable de la pharmacocinétique du reslizumab entre ces groupes selon leur fonction rénale. Le reslizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale chronique terminale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Médicament dilué :

La stabilité physicochimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée entre 2 °C et 8 °C et à 25 °C dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à l'abri de la lumière sur une durée allant jusqu'à 16 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 16 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cinqaero est fourni sous forme de solution à diluer pour perfusion dans un flacon à usage unique. La solution pour perfusion est destinée à être administrée uniquement en perfusion par voie intraveineuse après dilution et doit être préparée comme suit, en respectant les règles d'asepsie :

Préparation de la solution pour perfusion :

1. Sortir Cinqaero du réfrigérateur. Ne pas secouer le flacon.
2. Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution à diluer est limpide à légèrement trouble, opalescente, incolore à légèrement jaune. Des particules protéiques peuvent être observées dans la solution à diluer sous la forme de particules amorphes, translucides à blanches, dont certaines peuvent présenter un aspect fibreux. Cela n'a rien d'inhabituel pour une solution protéique. La solution à diluer ne doit pas être utilisée si elle est colorée (hormis la légère coloration jaune) ou si des particules étrangères sont présentes.
3. Une seringue adaptée doit être utilisée pour prélever la quantité nécessaire de solution à diluer dans le(s) flacon(s) (cf Posologie/Mode d'administration).
4. Transférer lentement le contenu de la (des) seringue(s) dans une poche pour perfusion contenant 50 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
5. La solution à diluer ne contient aucun conservateur. Toute solution à diluer restant dans le(s) flacon(s) doit être éliminée.
6. Il est recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après préparation. La solution de Cinqaero diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut être conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (ou à une température ne dépassant pas 25 °C si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées), à l'abri de la lumière, sur une durée allant jusqu'à 16 heures.
7. Cinqaero est compatible avec les poches pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

Instructions pour l'administration :

1. Cinqaero doit être administré par un professionnel de santé préparé à gérer les éventuelles réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le patient doit être maintenu en observation pendant la durée de la perfusion et pendant une durée appropriée par la suite. Les symptômes de réactions allergiques graves doivent être expliqués aux patients afin qu'ils puissent les identifier.
2. Si la solution pour perfusion a été placée au réfrigérateur, il convient de la laisser se réchauffer à température ambiante (15 °C - 25 °C).
3. La solution pour perfusion doit être administrée par voie intraveineuse pendant 20 à 50 minutes. La durée de la perfusion pourra varier selon le volume total à perfuser.
4. La solution pour perfusion ne doit pas être administrée en même temps que d'autres médicaments dans la même ligne intraveineuse. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée pour évaluer l'administration concomitante du reslizumab avec d'autres médicaments.
5. Un nécessaire à perfusion comprenant un filtre intégré, stérile, apyrogène, perméable aux protéines (pores de 0,2 µm) doit être utilisé pour réaliser la perfusion. Cinqaero est compatible avec les filtres pour perfusion intégrés perméables aux protéines, en polyéthersulfone (PES), fluorure de polyvinylidène (PVDF), nylon, acétate de cellulose (AC).
6. Une fois la perfusion terminée, purger le nécessaire à perfusion à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile pour s'assurer que la solution pour perfusion de Cinqaero a été administrée en totalité.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie.

AMM EU /1/16/1125/001 ; CIP 3400930067383 (2016, RCP rév 28.04.17) Fl/ 10 mL.
EU /1/16/1125/002 ; CIP 3400930096123 (2016, RCP rév 28.04.17) Fl/ 2,5 mL.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 03.11.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Teva Pharmaceuticals Limited, Ridings Point, Whistler Drive Castleford, West Yorkshire, WF10 5HX, Royaume-Uni.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

CIPRALAN voie orale

cibenzoline succinate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antiarythmiques

CIRCADIN®

mélatonine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 2 mg (rond, biconvexe, blanc ou blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Mélatonine .... 2 mg

Excipients : copolymère d'ammonio-méthacrylate type B, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium.

Teneur en lactose monohydraté : 80 mg/cp.

DC INDICATIONS

Circadin est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Circadin chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale :

L'effet d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié. La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation de Circadin chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données publiées montrent que le taux de mélatonine endogène augmente de façon marquée durant les heures diurnes en raison d'une clairance réduite chez les insuffisants hépatiques. De ce fait, Circadin est déconseillé chez les insuffisants hépatiques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers pour préserver leurs propriétés de libération prolongée. Ne pas les écraser ni les mâcher pour en faciliter leur prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Circadin peut entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité.

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'emploi de Circadin chez des individus présentant une maladie auto-immune. De ce fait, Circadin est déconseillé chez les patients présentant une maladie auto-immune.

Circadin contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions pharmacocinétiques :

- *In vitro*, la mélatonine est un inducteur des enzymes CYP3A à des concentrations suprathérapeutiques. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. En cas d'induction, une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément est possible.
- *In vitro* et à des concentrations suprathérapeutiques, la mélatonine n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A. Il est par conséquent peu probable d'observer des interactions notables, entre la mélatonine et d'autres substances actives, découlant de l'effet de la mélatonine sur les enzymes CYP1A.
- La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A sont possibles.
- La prudence s'impose chez les patients traités par la fluvoxamine, qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine (augmentation de 17 fois de l'ASC et de 12 fois de la Cmax) en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 du cytochrome hépatique P450 (CYP). Cette association est à éviter.
- La prudence s'impose chez les patients traités par le 5- ou le 8-méthoxypsoralène (5- et 8-MOP), qui entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.
- La prudence s'impose chez les patients traités par la cimétidine, un inhibiteur des CYP2D, qui augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme.
- Le tabagisme est susceptible de réduire le taux de mélatonine en raison de l'induction du CYP1A2.
- La prudence s'impose chez les patientes sous œstrogénothérapie (par exemple, contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), qui accroît les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme par les CYP1A1 et CYP1A2.
- Les inhibiteurs du CYP1A2 tels que les quinolones sont susceptibles d'accroître l'exposition à la mélatonine.
- Les inducteurs du CYP1A2 tels que la carbamazépine et la rifampicine sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine.
- La littérature contient une multitude de données concernant l'effet des agonistes/antagonistes adrénergiques, des agonistes/antagonistes des opiacés, des antidépresseurs, des inhibiteurs de la prostaglandine, des benzodiazépines, du tryptophane et de l'alcool, sur la sécrétion de la mélatonine endogène. Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer si ces substances actives interfèrent ou non avec les effets dynamiques ou cinétiques de Circadin ou vice-versa.

Interactions pharmacodynamiques :

- La consommation d'alcool doit être proscrite pendant le traitement par Circadin en raison d'une diminution de l'efficacité de Circadin sur le sommeil.
- Il est possible que Circadin amplifie les propriétés sédatives des benzodiazépines et des hypnotiques autres que les benzodiazépines, tels que le zaléplon, le zolpidem et la zopiclone. Dans un essai clinique, des preuves d'une interaction pharmacodynamique transitoire entre Circadin et le zolpidem ont été observées une heure après l'administration concomitante de ces deux produits. Leur administration concomitante s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, comparé au zolpidem utilisé seul.
- Dans des études, Circadin a été administré de façon concomitante avec la thioridazine et l'imipramine, deux substances actives qui agissent sur le système nerveux central. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec l'une ou l'autre de ces substances. Toutefois, l'administration concomitante de Circadin a majoré la sensation de tranquillité et la difficulté à effectuer des tâches, comparé à l'imipramine utilisée seule, et a entraîné des sensations vertigineuses plus marquées comparé à la thioridazine utilisée seule.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Circadin chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). En l'absence de données cliniques, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte ou qui désire le devenir.

ALLAITEMENT :

De la mélatonine endogène a été retrouvée dans le lait maternel et, de ce fait, la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel humain. Des données obtenues de modèles animaux, dont les rongeurs, les ovins, les bovins et les primates, indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement. De ce fait, l'allaitement est déconseillé chez la femme traitée par la mélatonine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Circadin a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Circadin peut induire une somnolence ; de ce fait, ce médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans des essais cliniques (dans le cadre desquels un total de 1931 patients ont pris Circadin et 1642 patients un placebo), 48,8 % des patients recevant Circadin ont rapporté un effet indésirable, alors que ce pourcentage était de 37,8 % chez ceux ayant reçu un placebo. La comparaison des pourcentages de patients ayant eu des effets indésirables par 100 semaines-patients a montré un pourcentage supérieur pour le placebo que pour Circadin (5,743-placebo vs 3,013-Circadin). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées, rhinopharyngite, mal de dos et arthralgies, qui étaient fréquentes, d'après la définition MedDRA, dans le groupe sous Circadin comme dans celui sous placebo.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques et lors de notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Dans les essais cliniques, un total de 9,5 % des patients recevant Circadin a rapporté un effet indésirable, comparé à 7,4 % de ceux sous placebo. Seuls les effets indésirables survenus pendant les essais cliniques chez les patients à une fréquence au moins égale à celle rapportée sous placebo figurent ci-dessous.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations :	
Rare	Herpès zoster
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Rare	Hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	Irritabilité, nervosité, impatience, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété
Rare	Troubles de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes de stress, désorientation, réveil tôt le matin, augmentation de la libido, humeur dépressive, dépression
Affections du système nerveux :	
Peu fréquent	Migraine, céphalée, léthargie, hyperactivité psychomotrice, sensations vertigineuses, somnolence
Rare	Syncope, altération de la mémoire, troubles de l'attention, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, sommeil de qualité médiocre, paresthésie
Affections oculaires :	
Rare	Baisse de l'acuité visuelle, vue trouble, larmoiement accru
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Rare	Vertige positionnel, vertige
Affections cardiaques :	
Rare	Angine de poitrine, palpitations
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, ulcérations buccales, sécheresse buccale, nausées
Rare	Reflux gastro-œsophagien, troubles gastro-intestinaux, cloques au niveau de la muqueuse buccale, ulcération de la langue, gêne gastro-intestinale, vomissements, bruits intestinaux anormaux, flatulence, hypersécrétion salivaire, halitose, gêne abdominale, trouble gastrique, gastrite
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Dermatite, sueurs nocturnes, prurit, rash, prurit généralisé, sécheresse cutanée
Rare	Eczéma, érythème, dermatite des mains, psoriasis, rash généralisé, rash prurigineux, affections unguéales
Fréquence indéterminée	Angio-œdème, œdème buccal, œdème de la langue
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Extrémités douloureuses
Rare	Arthrite, spasmes musculaires, douleur cervicale, crampes nocturnes
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent	Glycosurie, protéinurie
Rare	Polyurie, hématurie, nycturie
Fréquence indéterminée	Galactorrhée
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Peu fréquent	Symptômes de ménopause
Rare	Priapisme, prostatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Asthénie, douleur thoracique
Rare	Fatigue, douleur, soif
Investigations :	
Peu fréquent	Anomalies du bilan hépatique, prise de poids
Rare	Augmentation des enzymes hépatiques, ionogramme sanguin anormal ; tests biologiques anormaux

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Plusieurs cas de surdosage ont été rapportés après la mise sur le marché. L'événement indésirable le plus fréquent était la somnolence. La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée. Dans des essais cliniques de plus de 12 mois, des doses de 5 mg par jour de Circadin ont été administrées sans qu'il y ait eu de changement significatif de la nature des effets indésirables rapportés.

D'après la littérature, l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif.

En cas de surdosage, une somnolence est probable. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Aucun traitement particulier n'est requis.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine (code ATC : N05CH01).

La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale et sa structure est voisine de celle de la sérotonine. Au plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, est à son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil.

Mécanisme d'action :

L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3 est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil.

Rationnel de l'utilisation :

En raison du rôle de la mélatonine sur le sommeil et la régulation des rythmes circadiens, ainsi que de la réduction de la production de mélatonine endogène associée à l'âge, la mélatonine peut efficacement améliorer la qualité du sommeil, en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui souffrent d'insomnie primaire.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans les essais cliniques dans lesquels des patients présentant une insomnie primaire ont reçu 2 mg de Circadin tous les soirs pendant 3 semaines, des bénéfices ont été notés chez les patients traités, comparés à ceux sous placebo, sur la latence d'endormissement (mesurée par des moyens objectifs et subjectifs), et sur la qualité subjective du sommeil et du fonctionnement durant la journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne.

Dans une étude polysomnographique (PSG) comportant une période de préinclusion de 2 semaines (sous traitement par un placebo en simple insu), suivie d'une période de traitement de 3 semaines (en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles) puis d'une période d'interruption sur 3 semaines, le temps de latence d'endormissement a été raccourci de 9 minutes, comparé au placebo. L'architecture du sommeil n'a pas été modifiée par Circadin, qui n'a pas non plus affecté la durée du sommeil paradoxal ou phase de mouvements oculaires (PMO). Circadin 2 mg n'a induit aucune modification du fonctionnement diurne.

Dans une étude chez des patients ambulatoires comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines avec un placebo, une période de traitement de 3 semaines randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, et une période de sevrage de 2 semaines sous placebo, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 47 % dans le groupe sous Circadin versus 27 % dans le groupe sous placebo. En outre, la qualité du sommeil et la vigilance matinale se sont améliorées de façon significative avec Circadin, comparé au placebo. Les variables du sommeil sont progressivement revenues aux valeurs initiales sans effet rebond, sans augmentation des effets indésirables ni des symptômes de sevrage.

Dans une seconde étude chez des patients ambulatoires, comportant une période initiale de préinclusion de 2 semaines sous placebo et une période de traitement de 3 semaines, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 26 % dans le groupe sous Circadin et de 15 % dans le groupe sous placebo. Circadin a raccourci de 24,3 minutes le temps de latence d'endormissement rapporté par les patients, comparé à un raccourcissement de 12,9 minutes dans le groupe sous placebo. En outre, la qualité du sommeil, le nombre de réveils nocturnes et la vigilance matinale se sont, de l'avis des patients, améliorés significativement avec Circadin, comparé au placebo. La qualité de vie a été significativement améliorée avec Circadin 2 mg, comparé au placebo.

Un autre essai clinique randomisé (n = 600) a comparé les effets de Circadin et du placebo pendant 6 mois. Les patients ont été à nouveau randomisés au bout de 3 semaines. L'étude a montré des améliorations de la latence du sommeil, de la qualité du sommeil et de la vigilance le matin, sans symptôme de sevrage ni insomnie de rebond. L'étude a montré que le bénéfice observé après 3 semaines était maintenu pendant 3 mois mais n'était pas présent lors de l'analyse principale effectuée au bout de 6 mois. Au bout de 3 mois, environ 10 % de répondeurs supplémentaires étaient observés dans le groupe sous Circadin.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte et peut être réduite jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg.

La biodisponibilité est de l'ordre de 15 %. Il se produit un important effet de premier passage avec un métabolisme de premier passage estimé de 85 %. Le Tmax est obtenu 3 heures après le repas. Le taux d'absorption de la mélatonine et la Cmax après administration orale de 2 mg de Circadin sont affectés par la prise d'aliments. La présence d'aliments a retardé l'absorption de la mélatonine, ce qui a retardé (Tmax = 3,0 h versus Tmax = 0,75 h) l'obtention du pic plasmatique et réduit la concentration plasmatique maximale après le repas (Cmax = 1020 versus Cmax = 1176 pg/ml).

Distribution :

In vitro, la liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 60 %. Circadin se fixe principalement à l'albumine, à la alpha 1-glycoprotéine acide et à la lipoprotéine haute densité.

Biotransformation :

Les données expérimentales suggèrent que les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, voire CYP2C19, du système du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de la mélatonine. Le principal métabolite est la 6-sulfatoxy-mélatonine (6-S-MT), qui est inactive. Le site de biotransformation est le foie. L'excrétion du métabolite est complète dans les 12 heures suivant l'ingestion.

Élimination :

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 3,5 à 4 heures. Les métabolites sont éliminés par voie rénale, 89 % sous la forme de sulfoconjugués et glucuronoconjugués de la 6-hydroxymélatonine et 2 % sont excrétés sous forme de mélatonine (principe actif inchangé).

Sexe :
Chez les femmes, une augmentation de 3 à 4 fois de la Cmax est observée, comparé aux hommes. Un facteur de variabilité de 1 à 5 de la Cmax a également été observé entre différents membres du même sexe.
Cependant, aucune différence pharmacodynamique n'est apparue entre les hommes et les femmes, en dépit des différences de concentrations plasmatiques observées.
Populations particulières :
- Personnes d'un âge plus avancé : Le métabolisme de la mélatonine est connu pour diminuer avec l'âge. Pour différentes doses, une ASC plus importante et une Cmax plus élevée ont été rapportées chez des patients plus âgés, comparés à des patients plus jeunes, ce qui reflète le métabolisme plus faible de la mélatonine chez les personnes âgées : Cmax de l'ordre de 500 pg/ml chez les adultes (18-45 ans) versus 1200 pg/ml chez les personnes âgées (55-69 ans) ; ASC de l'ordre de 3000 pg x h/ml chez les adultes versus 5000 pg x h/ml chez les personnes âgées.
- Insuffisance rénale : Les données internes indiquent l'absence de phénomène d'accumulation après des doses répétées de mélatonine. Cette observation est compatible avec la demi-vie brève de la mélatonine chez l'homme. Les concentrations plasmatiques mesurées chez des patients à 23 heures (2 heures après l'administration) après 1 et 3 semaines d'administration quotidienne étaient de 411,4 pg/ml ± 56,5 et 432,00 pg/ml ± 83,2 respectivement, valeurs similaires à celles trouvées chez des volontaires sains après une dose unique de 2 mg de Circadin.
- Insuffisance hépatique : Le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine et, par conséquent, une insuffisance hépatique entraîne des concentrations plasmatiques de mélatonine endogène plus élevées. Chez des patients présentant une cirrhose, les concentrations plasmatiques de mélatonine étaient significativement augmentées durant les heures diurnes. L'excrétion totale de 6-sulfatoxymélatonine était significativement réduite chez ces patients, comparé aux témoins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.
L'étude de cancérogenèse chez le rat n'a pas révélé d'effets pouvant avoir une signification clinique chez l'homme.
En toxicologie de la reproduction, l'administration orale de mélatonine à la souris femelle, à la rate ou à la lapine n'a provoqué aucun effet indésirable chez leurs nouveau-nés, selon les mesures de la viabilité des fœtus, des anomalies squelettiques et viscérales, du rapport des sexes, du poids de naissance et du développement physique, fonctionnel et sexuel ultérieur. Un léger effet sur la croissance et la viabilité postnatales est apparu chez le rat avec des doses très élevées, équivalant à approximativement 2000 mg/jour chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigence particulière pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
Prescription par tout médecin dans les indications de l'AMM.
AMM EU /1/07/392/003 ; CIP 3400922499857 (RCP rév 17.07.15).
Non remb Séc soc dans les indications de l'AMM.
Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) :
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 800 euros par année civile et par patient dans l'indication de la RTU « Enfants agés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique ». Prescription initiale réservée aux pédiatres, aux neurologues et aux psychiatres. Renouvellement par tout médecin. (Se référer au protocole de suivi de la RTU sur le site de l'Ansm.)
Titulaire de l'AMM : RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Royaume-Uni.
E-mail : neurim@neurim.com.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

CIRKAN® A LA PREDNACINOLONE
suppositoire

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suppositoire (beige) : Boîte de 12.

COMPOSITION	*p suppositoire*
Désonide (DCI) ou acétonide de prednacinolone	0,5 mg
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate	10 mg
Rétinol (DCI) ou vit A, palmitate	5000 UI
Ruscosides (correspondant à 40 mg d'extractif titré à 50 %)	20 mg
Alpha-tocophérol (DCF) ou vit E, acétate	3 mg
Héparine sodique (DCI)	500 UI

Excipients : kaolin, glycérides semi-synthétiques.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires et autres affections anales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
En moyenne, 2 suppositoires par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Antécédent d'allergie aux anesthésiques locaux.
- Eczéma et prurit (démangeaisons) anal.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ce médicament contient un corticoïde (désonide).
- Le traitement doit être de courte durée ; si les symptômes ne cèdent pas rapidement, il doit être interrompu et un examen proctologique est indispensable.
- Ce traitement n'est pas indiqué dans les maladies anales d'origine bactérienne, mycosique, virale ou parasitaire, en l'absence de traitement anti-infectieux spécifique.
- L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Irritations locales des muqueuses.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, une utilisation excessive peut entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Topique en proctologie.
Cirkan à la prednacinolone associe des principes actifs : corticoïde anti-inflammatoire (désonide), anesthésique (lidocaïne), cicatrisant (vitamine A), veinotonique (ruscosides).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932247929 (1979, RCP rév 04.05.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CISPLATYL voie parentérale
cisplatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

CITRATE DE BÉTAÏNE UPSA®
sans sucre

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé effervescent à 2 g citron, édulcoré à la saccharine sodique : Boîte de 2 tubes de 10.
Comprimé effervescent à 2 g menthe, édulcoré à la saccharine sodique : Boîte de 2 tubes de 10.

COMPOSITION	*p cp*
Citrate de bétaïne	2 g

Excipients (communs) : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, mannitol, benzoate de sodium, saccharine sodique, macrogol 6000 ; arôme citron en poudre (huiles essentielles d'agrumes [essentiellement citron], substances aromatisantes naturelles atomisées sur amidon modifié, acide citrique, butylhydroxyanisole) ou menthe (menthone, isomenthone, methyl acetate, neomenthol, menthol, maltodextrine, E1450 amidon modifié, E1518 triacétate de glycéryl).
Teneur en sodium : 450 mg/cp.

DC INDICATIONS
Troubles dyspeptiques (lenteurs à la digestion, ballonnements).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
Voie orale.
1 à 3 comprimés par jour.
Dissoudre les comprimés dans un demi-verre d'eau.
Prendre les comprimés avant ou après les repas.
La durée du traitement est limitée à 7 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 450 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Le caractère alcalin de la préparation justifie une modération de l'emploi pour éviter un phénomène de rebond sécrétoire.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A éviter durant la grossesse et l'allaitement, faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des réactions allergiques (urticaire, angiœdème et éruption cutanée) ont été rapportées.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Médicaments de la digestion (A : appareil digestif et métabolisme).
La bétaïne intervient dans la synthèse des phospholipides et a une action sur la motricité gastrique.
Chez l'animal, un effet protecteur sur les stéatoses expérimentales a été observé.
Le bicarbonate de sodium est un sel alcalin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Citrate de bétaïne citron :
Conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.
Citrate de bétaïne menthe :
Conserver le tube soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934965852 (1990, RCP rév 07.03.11) citron.
3400949974092 (2011, RCP rév 13.12.11) menthe.
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

CITRATE DE CAFÉINE COOPER

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable et buvable à 25 mg/ml : Ampoules de 2 ml, boîtes de 10 et de 50.

COMPOSITION	*p ampoule*
Caféine citrate	50 mg

(soit en caféine base anhydre : 25 mg/amp ; soit en acide citrique anhydre : 25 mg/amp)
Excipient : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS
Traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie intraveineuse ou orale.
Ne pas injecter par voie intramusculaire (cf Contre-indications).
Une ampoule de 2 ml contient 50 mg de citrate de caféine, soit 25 mg de caféine base.
- Dose de charge : 20 mg/kg/jour de citrate de caféine (soit 10 mg/kg/jour de caféine base) par voie intraveineuse lente.
- Dose d'entretien (en général à partir de 24 h après la dose de charge) : 5 mg/kg/24 h de citrate de caféine (soit 2,5 mg/kg/24 h de caféine base) par voie orale ou en perfusion IV.

La prescription doit préciser la posologie en citrate de caféine, sachant que le dosage de la dénomination est exprimé en citrate de caféine.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la caféine ou à des dérivés xanthiques.
- Voie IM.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Une surveillance de la caféinémie est indispensable afin de maintenir une concentration plasmatique thérapeutique comprise entre 8 et 15 mg/l.
Du fait de son effet relaxant au niveau de la jonction œsophagogastrique, la caféine peut aggraver un reflux gastro-œsophagien.
La caféine est à utiliser avec prudence en cas de troubles du rythme cardiaque, d'épilepsie ou d'hyperthyroïdie.
L'association à d'autres stimulants du système nerveux central expose à un risque de potentialisation de la toxicité (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Énoxacine (rapportée chez l'adulte) : augmentation importante des concentrations de caféine dans l'organisme pouvant entraîner excitation et hallucinations (diminution du métabolisme hépatique de la caféine). Risque de surdosage en caféine.

A prendre en compte :
- Ciprofloxacine, norfloxacine (rapportée chez l'adulte) : augmentation importante des concentrations de caféine dans l'organisme (diminution du métabolisme hépatique de la caféine). Risque de surdosage en caféine.
- Cimétidine (chez l'adulte et l'enfant) : possibilité de diminution du métabolisme hépatique de la caféine par la cimétidine. Chez le nouveau-né, du fait d'une élimination essentiellement rénale de la caféine, l'interaction est probablement faible
- Phénytoïne : la phénytoïne peut augmenter l'élimination de la caféine. Une surveillance clinique et biologique (caféinémie) est nécessaire.
- Bêta-2 mimétiques : les bêta-2 mimétiques peuvent potentialiser l'effet inotrope positif de la caféine. Une surveillance clinique est nécessaire.
- Autres psychostimulants : les stimulants du système nerveux central peuvent potentialiser les effets neurotoxiques de la caféine. Une surveillance clinique est nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Ils sont liés aux propriétés pharmacologiques de la molécule :
- vomissements, diarrhées ;
- tremblements, trémulations, agitation, hyperexcitabilité ;
- tachycardie ;
- augmentation de la diurèse.

Ces signes doivent faire évoquer la possibilité d'un surdosage et faire pratiquer un contrôle du taux plasmatique de caféine.
Possibilité de :
- hyperglycémie ;
- modification de l'élimination urinaire des catécholamines.

DC SURDOSAGE
Premiers symptômes évocateurs d'un surdosage :
Ils doivent faire pratiquer un contrôle du taux plasmatique de caféine et ils surviennent en général pour des taux plasmatiques supérieurs à 20 mg/l :
- troubles digestifs : vomissements, diarrhées, douleurs gastriques ;
- troubles neuropsychiques : perturbations du sommeil, trémulations, hyperexcitabilité, agitation (il est à noter que les hallucinations et l'angoisse ne sont pas détectables chez un nouveau-né) ;
- tachycardie, augmentation de la diurèse.

Symptômes évocateurs d'un surdosage grave :
Ils correspondent en général à des taux plasmatiques supérieurs à 50 mg/l :
- stimulation du système nerveux central avec convulsions ;
- augmentation importante de la diurèse, déshydratation ;
- douleurs abdominales, hémorragie digestive ;
- acidose, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperglycémie ;
- hypercatabolisme, hyperthermie, exceptionnellement rhabdomyolyse ;
- troubles du rythme cardiaque, exceptionnellement tachycardie ventriculaire.

Traitement symptomatique :
Réanimation en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Stimulant respiratoire central, psychostimulant (code ATC : R07AB).
Caféine :
Méthylxanthine, stimulant du système nerveux central et des centres respiratoires.
La caféine est un inhibiteur de la phosphodiestérase. Cette enzyme est responsable de l'inactivation de la 3', 5' adénosine monophosphate cyclique (AMPc).
L'accroissement du taux d'AMPc intracellulaire joue le rôle de médiateur responsable des principales actions pharmacologiques de la caféine.
La caféine stimule donc tout l'ensemble du système nerveux central et en particulier les centres respiratoires. Elle peut entraîner une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux. Elle présente des effets au niveau des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et gastro-intestinal.
De plus, elle agit au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycogénolyse et de la lipolyse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : La caféine est complètement et rapidement absorbée par voie orale. Les concentrations maximales sont obtenues 15 à 45 minutes après administration par voie orale. Sa biodisponibilité est d'environ 100 %.
Distribution :
La caféine diffuse dans le milieu extravasculaire rapidement. Au niveau plasmatique, elle est faiblement liée aux protéines circulantes (environ 15 %).
Elle passe la barrière hématoencéphalique. Sa concentration dans le liquide céphalorachidien est égale à celle dans le plasma.
Le passage dans le lait maternel est également important, la concentration y représente 50 % de la concentration plasmatique.
Métabolisme et excrétion :
- Chez l'adulte : la caféine est presque complètement métabolisée au niveau hépatique par oxydation, déméthylation et acétylation.
- Chez le nouveau-né : la capacité métabolique étant réduite chez le nouveau-né, la caféine est excrétée dans les urines, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination de la caféine est nettement plus lente chez le nouveau-né. Sa demi-vie varie entre 36 et 144 heures.

Adaptation posologique :
La réponse ventilatoire est corrélée aux concentrations plasmatiques.
L'intervalle 8 à 15 mg/l est accepté comme zone thérapeutique.
Les effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires apparaissent aux concentrations plasmatiques supérieures ou égales à 20 mg/l.
En raison de la grande variabilité de la cinétique chez le nouveau-né, un suivi des concentrations plasmatiques et une adaptation de la posologie sont nécessaires.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934535932 (1997 rév 05.04.07) 10 amp.
3400934536014 (1997 rév 05.04.07) 50 amp.
Prix : 7,74 € (10 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîte de 50 ampoules : Collect.

COOPER
Coopération Pharmaceutique Française
Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx
Tél : 01 64 87 20 00

CIVIGEL voie ophtalmique
carbomère 980

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Ophtalmologie / Suppléance lacrymale

CLAFORAN voie parentérale
céfotaxime

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

CLAIRYG ®
immunoglobuline humaine normale

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion à 50 mg/mL (limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle, isotonique au plasma) : Flacons de 20 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL ou 400 mL, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p mL*

Immunoglobuline humaine normale (IgIV) .... 50 mg*
Excipients : mannitol, glycine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.
Les flacons de 20 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL et 400 mL contiennent respectivement 1 g, 2,5 g, 5 g, 10 g et 20 g d'immunoglobuline humaine normale.
Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs usuelles) :
- IgG1 : 55-67 %
- IgG2 : 29-37 %
- IgG3 : 1-4 %
- IgG4 : 1-3 %

* Correspondant à une quantité totale en protéines, dont au moins 95 % sont des IgG.

La teneur maximale en IgA est de 22 microgrammes/mL.
Fabriquée à partir de plasma issu de dons humains.

DC INDICATIONS

Clairyg est prescrit pour :
Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à -18 ans) en cas de :
- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec anomalies de la production d'anticorps (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
  - Agammaglobulinémies congénitales et hypogammaglobulinémies congénitales.
  - Déficit immunitaire commun variable.
  - Déficit immunitaire combiné sévère.
  - Syndrome de Wiskott Aldrich.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec de l'antibio-prophylaxie.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti-pneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCH).
- Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à -18 ans) en cas de :
- Thrombopénie immunitaire primaire (purpura thrombopénique idiopathique (PTI)) en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki.
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement substitutif doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste du traitement des déficits immunitaires.

POSOLOGIE :
La dose et la posologie dépendent de l'indication.
Dans les traitements de substitution, la posologie peut être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) :
Le traitement doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire mesuré avant l'administration suivante d'IgIV) d'au moins 5 à 6 g/l. La persistance des infections peut amener à maintenir un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/l.
Trois à six mois sont nécessaires après le début d'un traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg administrée en une seule fois suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.
La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel d'au moins 5-6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg par mois. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'intervalle entre les administrations varie entre 3 et 4 semaines. La survenue d'infections peut nécessiter l'emploi temporaire de perfusions plus fréquentes.
Les taux d'IgG résiduels doivent être mesurés et analysés au vu de l'incidence des infections. Afin de réduire le taux d'infection, une augmentation de la posologie pourra s'avérer nécessaire afin d'atteindre des niveaux résiduels plus élevés.
Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec de l'antibio-prophylaxie ; Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti-pneumococcique ; Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH :
La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines afin d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'IgIV) d'au moins 5 à 6 g/l.
Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCH) :
La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les niveaux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.
Thrombopénie immunitaire primaire :
Il existe deux schémas posologiques alternatifs :
- 0,8 à 1 g/kg le premier jour, éventuellement renouvelé dans les trois jours,
- 0,4 g/kg par jour pendant 2 à 5 jours.

Ce traitement peut être renouvelé en cas de rechute.
Syndrome de Guillain-Barré :
0,4 g/kg par jour pendant 5 jours.
Maladie de Kawasaki :
1,6 à 2,0 g/kg doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg en dose unique. Les patients doivent suivre un traitement associé d'acide acétylsalicylique.
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :
La posologie initiale est de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours consécutifs et répétée toutes les 4 semaines.
L'effet thérapeutique devra être évalué après chaque cure. En cas d'absence d'effet thérapeutique après 3 cures l'arrêt du traitement devra être envisagé. La poursuite du traitement au-delà de 4 mois doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.
La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.
Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	*Dose*	*Fréquence des injections*
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs	Dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg	
	Dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires	0,2 à 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Enfants infectés par le VIH	0,2 à 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4g/l) chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0,2 à 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG au-dessus de 5 g/l
Traitement immunomodulateur : Thrombopénie immunitaire primaire	0,8 à 1 g/kg	A J1, éventuellement répété dans les 3 jours
	ou 0,4 g/kg/j	Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/j	Pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	1,6 à 2 g/kg ou 2 g/kg	En plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique En une dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques	2 g/kg	Toutes les 4 semaines en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique :
La posologie chez l'enfant et l'adolescent (de 0 à -18 ans) est identique à celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des pathologies susmentionnées.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour administration par voie intraveineuse.
Clairyg est administré en perfusion intraveineuse à un débit initial inférieur ou égal à 1 mL/kg/h pendant 30 minutes. S'il est bien toléré (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi), le débit peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 4 mL/kg/h.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants de la préparation (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant des anticorps circulants anti-IgA.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A chaque administration de Clairyg à un patient, le nom et le numéro de lot du produit doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.
Certains effets indésirables graves peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique Posologie/Mode d'administration doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.
Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :
- en cas de débit de perfusion élevé,
- lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors de changement de produit d'immunoglobuline humaine normale ou lorsqu'il n'y a pas eu de traitement pendant une longue période.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients :
- ne sont pas hypersensibles à l'immunoglobuline humaine normale en perfusant d'abord le produit lentement (⩽ 1 mL/kg/h) ;
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter tout effet indésirable. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.

En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables. En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être instauré.
Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :
- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse, ou de médicaments néphrotoxiques.

Hypersensibilité :
Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent survenir dans les très rares cas de déficit en IgA chez les patients qui possèdent des anticorps anti-IgA.
Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA sans déficit en IgG.
Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales.
Événements thromboemboliques :
Cliniquement, l'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est reconnue. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques préexistants (tels que l'âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, patients subissant des périodes d'immobilisation prolongées, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies provoquant une augmentation de la viscosité sanguine).
Chez les patients présentant un risque thrombotique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion minimaux.
Insuffisance rénale aiguë :
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, comme par exemple une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.
En cas d'atteinte rénale une interruption des IgIV doit être envisagée.
Bien que ces cas de dysfonctionnement et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant des excipients divers tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisateur ont représenté une part disproportionnée du nombre total de notifications. Chez les patients à risque, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Clairyg ne contient ni saccharose ni maltose ni glucose.
Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'obésité définie par un indice de masse corporelle ⩾ 30, la dose thérapeutique d'IgIV administrée en cas d'immunomodulation doit être réduite de 20 % ou adaptée au poids maigre calculé afin d'éviter les complications rénales aiguës liées à l'augmentation de la pression oncotique et de la viscosité sanguine.
En raison de la teneur en mannitol correspondant à 32 mg/mL soit une quantité de 640 mg par kg pour une posologie de 1 g/kg, Clairyg doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traitement diurétique et les patients en état de déshydratation.

Méningite aseptique (MA) :
Des cas de méningite aseptique ont été rapportés en association avec des traitements par les IgIV.
L'arrêt des IgIV a permis une rémission de la MA, sans séquelles, en quelques jours.
Ce syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV.
Les résultats de tests sur le liquide céphalorachidien sont souvent positifs avec une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm^3 et composée principalement de cellules de la lignée des granulocytes, associée à une hyperprotéinorachie allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. La MA pourrait survenir plus souvent en cas d'administration de doses élevées (2 g/kg) d'IgIV.
Anémie hémolytique :
Les IgIV peuvent contenir des anticorps dirigés contre les groupes sanguins qui pourraient agir en tant qu'hémolysines. Ces anticorps, en se fixant in vivo aux érythrocytes du patient, peuvent induire une réaction positive à l'antiglobuline directe (test de Coombs) et, plus rarement, une hémolyse en raison d'une séquestration accrue des érythrocytes. Une anémie hémolytique pourrait apparaître suite à une hémolyse importante. Une surveillance des signes et des symptômes cliniques d'hémolyse doit être effectuée chez les patients recevant des IgIV. (Cf Effets indésirables.)
Interférence avec les tests sérologiques :
Après administration d'immunoglobulines humaines normales, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps administrés peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.
La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les globules rouges, tels que le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct).
Agents transmissibles :
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.
Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.
L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.
Sportifs :
L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant du mannitol pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Population pédiatrique :
Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aux enfants comme aux adultes.

DC INTERACTIONS

Vaccins constitués de virus vivants atténués :
L'administration d'immunoglobulines peut altérer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité de vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister pendant 1 an. Ainsi, chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec Clairyg et il n'y a pas d'expérience chez la femme enceinte. Les IgIV ne doivent donc être administrées chez la femme enceinte et allaitante qu'en cas de nécessité bien établie. Le passage des IgIV à travers le placenta a été démontré. Il est plus important au troisième trimestre. L'expérience clinique avec les IgIV suggère qu'aucun effet néfaste n'est à craindre au cours de la grossesse, sur le fœtus et le nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Les immunoglobulines humaines normales passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre des agents pathogènes à porte d'entrée digestive.
FERTILITÉ :
L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines humaines normales suggère qu'aucun effet néfaste sur la fertilité n'est à craindre.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certaines réactions indésirables associées à Clairyg pourraient altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients présentant des réactions indésirables pendant le traitement doivent attendre leur disparition avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine normale, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalées, sensations vertigineuses, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, pression artérielle basse et lombalgies modérées peuvent survenir occasionnellement. Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.
Des cas de méningites aseptiques réversibles et des rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez certains patients, en particulier chez ceux des groupes sanguins A, B et AB. Plus rarement, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion pourrait survenir après le traitement par des IgIV à forte dose (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'élévation de la créatinine plasmatique et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. Très rarement ont été constatés des événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.
Tableau des effets indésirables :
Quatre études cliniques ont été menées avec Clairyg en France :
- Une étude chez 22 patients adultes atteints d'un déficit immunitaire primitif et traités pendant 6 mois à une dose moyenne de 0,45 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines.
- Une étude au long cours chez 23 patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (dont 11 étaient déjà inclus dans l'étude précédente) incluant 17 adultes et 6 adolescents. Les patients ont été traités à une dose moyenne de 0,48 g/kg toutes les 3 à 4 semaines sur une durée moyenne de 2 ans et 7 mois.
- Une étude chez 19 patients adultes atteints de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et ayant un taux de plaquettes < 30 x 10^9/L. Les patients ont reçu une dose de 1 g/kg éventuellement renouvelable dans les 3 jours.
- Une étude chez 20 patients adultes atteints de polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique traités de manière répétée à une dose et un intervalle d'administration adaptés à chaque patient. Ces patients ont reçu en moyenne une dose de 1,5 g/kg toutes les 6 semaines durant environ 6 mois.

En tout, lors des essais cliniques, 1263 perfusions de Clairyg ont été administrées chez 73 patients.
Les réactions indésirables rapportées dans ces études et considérées comme au moins possiblement liées au traitement ainsi que les effets indésirables observés depuis la mise sur le marché sont listés ci-dessous. Le tableau est présenté selon le système de classification MedDRA (System Organ Class (SOC) et Preferred Term).
Les fréquences par perfusion sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.
Les fréquences des effets indésirables observés dans les essais cliniques sont calculées sur un nombre total de 73 patients exposés dans 4 études cliniques pour un total de 1263 perfusions administrées.
La fréquence des effets indésirables observés depuis la mise sur le marché ne peut pas être calculée et apparaît comme fréquence indéterminée.
Fréquence des effets indésirables rapportés avec Clairyg

Classes de Systèmes d'organes MedDRA (SOC)	
Réactions indésirables	Fréquence par perfusion
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Lymphopénie	Rare
Affections du système immunitaire	
Choc anaphylactique	Rare
Réaction d'hypersensibilité (pouvant se traduire par des troubles généraux (malaise, frissons, hyperthermie), cutanés (rash, érythème, eczéma, urticaire, prurit), respiratoires (bronchospasme, détresse respiratoire) et réaction au point d'injection	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Méningite aseptique, méningisme, troubles méningés	Fréquence indéterminée
Céphalées	Fréquent
Sensation vertigineuse	Rare
Affections vasculaires	
Événements thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse)	Fréquence indéterminée
Hypertension	Peu fréquent
Hypotension	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, douleur oropharyngée	Rare
Affections gastro-intestinales	
Nausées, vomissement	Peu fréquent
Douleur abdominale, diarrhée	Rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Rash, rash érythémateux	Peu fréquent
Prurit	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Arthralgies, douleur aux extrémités	Peu fréquent
Dorsalgie	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre, frissons, asthénie	Peu fréquent
Douleur*	Fréquent*
Douleur au point de perfusion, sensation de froid	Peu fréquent
Inconfort	Rare
Inflammation au site de perfusion	Peu fréquent
Investigations	
Créatinine sanguine augmentée (légère augmentation réversible et transitoire sans répercussion clinique), test de Coombs indirect positif	Rare

* Absence de précision sur le site et le type de douleur ; effet présenté par un seul patient au cours de 14 perfusions.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas n'a été décrit. Un surdosage pourrait entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients souffrant d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antisérums et immunoglobulines (immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire ; code ATC : J06BA02).
L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG) qui présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.
L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps anti-IgG présents chez la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 dons. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est proportionnellement très proche de celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.
Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas complètement élucidé, mais comprend des effets immunomodulateurs.
L'efficacité de Clairyg dans le traitement substitutif a été évaluée chez un total de 34 patients atteints de DIP (28 adultes et 6 adolescents), dont 1 patient naïf de traitement.
L'efficacité de Clairyg dans l'immunomodulation a été évaluée chez 19 patients adultes atteints de PTI ayant un taux de plaquettes < 30 x 10^9/L et chez 19 patients adultes atteints de PIDC.
Dans le cadre de l'étude PIDC, 39 patients, traités depuis au moins 6 mois et pour lesquels la dose minimale efficace d'IVIG avait été déterminée, ont reçu en double aveugle, soit Clairyg soit Tégéline à une dose identique à celle qu'ils recevaient avant leur inclusion dans l'étude. La rechute était définie soit par une aggravation de 1 point sur l'échelle INCAT ajustée suivie d'un renforcement du traitement de la PIDC, soit par une aggravation d'au moins 2 points sur l'échelle INCAT ajustée. Durant les 6 mois de suivi, 18 des 19 patients sous Clairyg (94,7 %) n'ont pas présenté de rechute, versus 18 des 20 patients sous comparateur (90 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse.
Distribution :
Elle se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours environ.
Élimination :
La demi-vie médiane de Clairyg déterminée chez des patients atteints de DIP était de 34 jours. La demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, particulièrement en cas de déficit immunitaire primitif.
Métabolisme :
Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques obtenues sur la base d'études de toxicité conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont impossibles à réaliser en raison de l'induction, chez l'animal, d'anticorps dirigés contre la protéine humaine (ou contre les protéines hétérologues).
Aucun potentiel mutagène n'a pu être mis en évidence.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
AMM 3400957618674 (2009, RCP rév 31.05.17) 20 mL.
3400957618735 (2009, RCP rév 31.05.17) 50 mL.
3400957618964 (2009, RCP rév 31.05.17) 100 mL.
3400957619046 (2009, RCP rév 31.05.17) 200 mL.
3400957619107 (2009, RCP rév 31.05.17) 400 mL.
Collect.
Non agréé Collect dans l'indication : « Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) » à la date du 22.09.17 (demande à l'étude).
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893475737 (flacon de 20 mL) : 41,700 €.
UCD 3400893476109 (flacon de 50 mL) : 104,250 €.
UCD 3400893475676 (flacon de 100 mL) : 208,500 €.
UCD 3400893475966 (flacon de 200 mL) : 417,000 €.
UCD 3400893476048 (flacon de 400 mL) : 834,000 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

CLAMOXYL formes orales

amoxicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 500 mg (jaune et rouge, imprimée « GS JVL ») : Boîte de 12, sous plaquettes.
Poudre pour suspension buvable à 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml et 500 mg/5 ml (blanche avec des grains jaunâtres) : Flacons avec cuillère-mesure graduée à 2,5 ml et à 5 ml, boîtes unitaires.
Comprimé dispersible à 1 g (de forme ovale, blanc à blanc cassé, avec une barre de cassure*, gravé « 1 g ») : Boîtes de 3, de 6, de 14, sous plaquettes.
* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION

Gélule : *p gélule*
Amoxicilline trihydratée
exprimée en amoxicilline .... 500 mg
Excipients : Contenu de la gélule : stéarate de magnésium (E572). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine (E127), dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172). *Encre d'impression :* gommes laques (E904), dioxyde de titane (E171).
Poudre pour suspension buvable : *p 5 ml**
Amoxicilline trihydratée
exprimée en amoxicilline .... 500 mg(1)
ou 250 mg(2)
ou 125 mg(3)
Excipients (communs) : carmellose sodique 12, arôme citron-pêche-fraise, crospovidone, aspartam (E951), benzoate de sodium (E211), gomme xanthane (E415), silice hydrophobe colloïdale, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : aspartam (E951) (16 mg/5 ml ; 3,2 mg/ml), benzoate de sodium (8,5 mg/5 ml ; 1,7 mg/ml), maltodextrine (glucose).

Comprimé dispersible : p cp
Amoxicilline trihydratée
exprimée en amoxicilline .... 1 g
Excipients : crospovidone, aspartam (E951), arôme menthe, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : aspartam (E951) (20 mg/cp).

* De suspension buvable reconstituée.
(1) Soit 100 mg/ml.
(2) Soit 50 mg/ml.
(3) Soit 25 mg/ml.

DC INDICATIONS

Clamoxyl est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
- Sinusite bactérienne aiguë.
- Otite moyenne aiguë.
- Angine/pharyngite documentée à streptocoque.
- Exacerbations aiguës de bronchites chroniques.
- Pneumonie communautaire.
- Cystite aiguë.
- Bactériurie asymptomatique gravidique.
- Pyélonéphrite aiguë.
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde.
- Abcès dentaire avec cellulite.
- Infections articulaires sur prothèses.
- Éradication de *Helicobacter pylori.*
- Maladie de Lyme.

Clamoxyl est aussi indiqué dans la prophylaxie de l'endocardite.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose de Clamoxyl choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :
- Les pathogènes suspectés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La sévérité et le foyer de l'infection.
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient ; voir ci-dessous.

La durée du traitement dépendra du type d'infection et de la réponse du patient au traitement et doit généralement être la plus courte possible. Certaines infections imposent un traitement prolongé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi sur le traitement prolongé).

Adultes et enfants ⩾ 40 kg :

Indication*	Dose*
Sinusite bactérienne aiguë	250 mg à 500 mg toutes les 8 heures ou 750 mg à 1 g toutes les 12 heures. Pour les infections sévères 750 mg à 1 g toutes les 8 heures. Les cystites aiguës peuvent être traitées avec 3 g deux fois par jour pendant un jour.
Bactériurie asymptomatique gravidique	
Pyélonéphrite aiguë	
Abcès dentaire avec cellulite	
Cystite aiguë	
Otite moyenne aiguë	500 mg toutes les 8 heures, 750 mg à 1 g toutes les 12 heures. Pour les infections sévères 750 mg à 1 g toutes les 8 heures pendant 10 jours.
Angine/pharyngite documentée à streptocoque	
Exacerbations aiguës de bronchite chronique	
Pneumonie communautaire	500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	500 mg à 2 g toutes les 8 heures
Infections articulaires sur prothèses	500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Prophylaxie de l'endocardite	2 g par voie orale, une dose unique 30 à 60 minutes avant l'intervention
Éradication de *Helicobacter pylori*	750 mg à 1 g deux fois par jour en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (comme l'oméprazole ou le lansoprazole) et un autre antibiotique (comme la clarithromycine ou le métronidazole) pendant 7 jours
Maladie de Lyme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Phase précoce : 500 mg à 1 g toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 4 g/jour en doses fractionnées pendant 14 jours (10 à 21 jours). Phase tardive (atteinte systémique) : 500 mg à 2 g toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 6 g/jour en doses fractionnées pendant 10 à 30 jours.

* Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication.

Enfants < 40 kg :
Les enfants peuvent être traités par Clamoxyl sous forme de gélules, comprimés dispersibles, suspensions.
Pour les enfants pesant 40 kg ou plus, la posologie adulte doit être prescrite.

Posologies recommandées :

Indication*	Dose*
Sinusite bactérienne aiguë	20 à 90 mg/kg/jour en plusieurs prises**
Otite moyenne aiguë	
Pneumonie communautaire	
Cystite aiguë	
Pyélonéphrite aiguë	
Abcès dentaire avec cellulite	
Angine/pharyngite documentée à streptocoque	40 à 90 mg/kg/jour en plusieurs prises**
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	100 mg/kg/jour en 3 prises
Prophylaxie de l'endocardite	50 mg/kg par voie orale, une dose unique 30 à 60 minutes avant l'intervention
Maladie de Lyme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 à 21 jours. Phase tardive (atteinte systémique) : 100 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 à 30 jours.

* Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication.
** Le schéma posologique en deux prises par jour ne doit être envisagé que pour les posologies les plus élevées.

Patients âgés :
Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux :

DFG (ml/min)	Adultes et enfants ⩾ 40 kg	Enfants < 40 kg*
supérieur à 30	aucune adaptation nécessaire	aucune adaptation nécessaire
10 à 30	maximum 500 mg deux fois par jour	15 mg/kg deux fois par jour (maximum 500 mg deux fois par jour)
inférieur à 10	maximum 500 mg/jour	15 mg/kg en une seule prise par jour (maximum 500 mg)

* Dans la majorité des cas, le traitement parentéral est préférable.

Patients hémodialysés :
L'amoxicilline peut être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

	Hémodialyse
Adultes et enfants ⩾ 40 kg	15 mg/kg/jour en une seule prise par jour. Avant l'hémodialyse, une dose supplémentaire de 15 mg/kg doit être administrée. Afin de rétablir les concentrations du médicament dans la circulation, une autre dose de 15 mg/kg doit être administrée après l'hémodialyse.

Patients sous dialyse péritonéale :
500 mg/jour d'amoxicilline au maximum.

Patients insuffisants hépatiques :
Utiliser avec précaution et surveiller la fonction hépatique régulièrement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :
Clamoxyl est destiné à une administration orale.
La prise alimentaire n'a pas d'incidence sur l'absorption de Clamoxyl.
Le traitement peut être débuté par voie parentérale, selon les recommandations posologiques de la formulation intraveineuse, et être poursuivi avec une formulation pour administration orale.

Gélule :
Avaler avec un verre d'eau sans ouvrir la gélule.

Poudre pour suspension buvable :
Voir à la rubrique Modalités manipulation/élimination les instructions pour la reconstitution du médicament avant administration.

Comprimé dispersible :
Faire dissoudre complètement chaque comprimé dans un verre d'eau et bien remuer le mélange jusqu'à ce qu'il soit homogène. Avaler immédiatement le mélange.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex. anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex. céphalosporine, carbapénème ou monobactame).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :
Avant de débuter un traitement par amoxicilline, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) graves et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par amoxicilline et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.

Micro-organismes non sensibles :
L'amoxicilline n'est pas adaptée au traitement de certains types d'infections sauf si le pathogène est déjà documenté et connu comme étant sensible à l'amoxicilline, ou s'il y a une très grande probabilité que le pathogène y soit sensible (cf Pharmacodynamie). Ceci concerne en particulier le traitement de patients ayant des infections urinaires et des infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge.

Convulsions :
Des convulsions peuvent apparaître chez les patients insuffisants rénaux ou recevant des doses élevées ou chez les patients présentant des facteurs de prédisposition (par ex. antécédents de convulsions, épilepsie traitée, troubles méningés (cf Effets indésirables)).

Insuffisance rénale :
Chez les patients insuffisants rénaux, la dose doit être adaptée selon le degré d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Réactions cutanées :
L'apparition en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile, associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Effets indésirables). Cette réaction impose l'arrêt de l'amoxicilline et contre-indique toute administration ultérieure de ce médicament.
L'amoxicilline doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

Réaction de Jarisch-Herxheimer :
Des réactions de Jarisch-Herxheimer ont été observées après traitement de la maladie de Lyme par amoxicilline (cf Effets indésirables). Il s'agit d'une conséquence directe de l'activité bactéricide de l'amoxicilline sur la bactérie responsable de la maladie de Lyme, le spirochète *Borrelia burgdorferi*. Les patients devront être rassurés sur le fait qu'il s'agit d'une conséquence fréquente et en général spontanément résolutive du traitement antibiotique de la maladie de Lyme.

Prolifération de micro-organismes non sensibles :
Une utilisation prolongée peut entraîner occasionnellement la prolifération d'organismes non sensibles.
Des colites associées aux antibiotiques ont été rapportées avec presque tous les agents antibactériens : leur sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant des diarrhées pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée à un antibiotique, la prise d'amoxicilline doit immédiatement être arrêtée, un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Traitement prolongé :
En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique. Une élévation des enzymes hépatiques et des modifications dans la numération sanguine ont été rapportées (cf Effets indésirables).

Anticoagulants :
De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (cf Interactions, Effets indésirables).

Cristallurie :
De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie de l'amoxicilline. Chez des patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (cf Effets indésirables, Surdosage).

Interférence avec les tests diagnostics :
Des taux élevés d'amoxicilline dans le sérum et les urines sont susceptibles d'affecter certains tests de laboratoire. En raison des concentrations élevées d'amoxicilline dans les urines, des résultats faussement positifs sont fréquents avec les méthodes chimiques.
Lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines pendant un traitement par l'amoxicilline, la méthode enzymatique avec la glucose oxydase doit être utilisée.
La présence d'amoxicilline peut fausser les résultats des dosages d'œstriol chez la femme enceinte.

Informations importantes sur les excipients (poudre pour suspension buvable et comprimé dispersible) :
Ce médicament contient de l'aspartam, source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de phénylcétonurie.
Poudre pour suspension buvable :
Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose). Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (rare) ne doivent pas prendre ce médicament.
En raison de la présence de benzoate de sodium (E211), ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses et peut accroître le risque d'ictère chez le nouveau-né.

DC INTERACTIONS

Probénécide :
L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline.

Allopurinol :
L'administration concomitante d'allopurinol lors d'un traitement avec de l'amoxicilline peut augmenter la probabilité de réactions cutanées allergiques.

Tétracyclines :
Les tétracyclines et d'autres médicaments bactériostatiques peuvent interférer avec les effets bactéricides de l'amoxicilline.

Anticoagulants oraux :
Les anticoagulants oraux sont souvent administrés de façon concomitante avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés dans la littérature chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline doit être étroitement surveillé. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Méthotrexate :
Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Les données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. L'amoxicilline peut être utilisée chez la femme enceinte si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels associés au traitement.

ALLAITEMENT :
L'amoxicilline est excrétée dans le lait maternel en petites quantités avec un risque possible de sensibilisation. Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. L'amoxicilline ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

FERTILITÉ :
Il n'y a aucune donnée relative aux effets de l'amoxicilline sur la fertilité humaine. Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex. réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les éruptions cutanées.
Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de l'amoxicilline sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe.
La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Très rare	Candidose cutanéo-muqueuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie réversible (y compris agranulocytose ou neutropénie sévère), anémie hémolytique et thrombocytopénie réversibles, prolongation du temps de saignement et du temps de Quick (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques sévères, incluant œdème de Quincke, anaphylaxie, maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Réaction de Jarisch-Herxheimer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Très rare	Hyperkinésie, vertiges et convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections gastro-intestinales	
Données d'études cliniques	
Fréquent*	Diarrhées et nausées
Peu fréquent*	Vomissements
Données post-commercialisation	
Très rare	Colite associée aux antibiotiques (incluant colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), langue noire chevelue *Poudre pour suspension buvable et comprimé dispersible :* coloration dentaire superficielle**
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite et ictère cholestatique, augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Données d'études cliniques	
Fréquent*	Eruption cutanée
Peu fréquent*	Urticaire et prurit
Données post-commercialisation	
Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse et exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Néphrite interstitielle, cristallurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage)

* La fréquence des ces EI a été déterminée d'après les données des études cliniques portant sur un total d'environ 6 000 patients adultes et pédiatriques sous amoxicilline.
** Une coloration dentaire superficielle a été rapportée chez les enfants. Une bonne hygiène buccale peut aider à prévenir la coloration dentaire, habituellement réversible après brossage des dents.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes de surdosage :
Des symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhée) et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés. Des convulsions peuvent survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale ou ceux recevant des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Traitement de l'intoxication :
Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.
L'amoxicilline peut être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre, code ATC : J01CA04.
Mécanisme d'action :
L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines de liaison aux pénicillines ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à une fragilisation de la paroi cellulaire, souvent suivie par la lyse et la mort cellulaires.
L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.
Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.
Mécanismes de résistance :
Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline sont :
- L'inactivation par les bêta-lactamases bactériennes.
- La modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner ou favoriser une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.
Concentrations critiques :
Concentrations critiques pour l'amoxicilline établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) version 5.0.

Organisme	Valeur critique de sensibilité CMI (mg/L)	
	Sensible ⩽	Résistant >
Entérobactéries	8[1]	8
Staphylococcus spp.	Remarque[2]	Remarque[2]
Enterococcus spp.[3]	4	8
Streptocoques des groupes A, B, C et G	Remarque[4]	Remarque[4]
Streptococcus pneumoniae	Remarque[5]	Remarque[5]
Streptocoques du groupe *Viridans*	0,5	2
Haemophilus influenzae	2[6]	2[6]
Moraxella catarrhalis	Remarque[7]	Remarque[7]
Neisseria meningitidis	0,125	1
Anaérobies à Gram positif sauf *Clostridium difficile*[8]	4	8
Anaérobies à Gram négatif[8]	0,5	2
Helicobacter pylori	0,125[9]	0,125[9]
Pasteurella multocida	1	1
Concentrations critiques non liées à l'espèce[10]	2	8

(1) Les souches sauvages d'entérobactéries sont classées comme sensibles aux aminopénicillines. Certains pays préfèrent classer les souches sauvages isolées d'*E. coli* et de *P. mirabilis* dans la catégorie intermédiaire. Dans ce cas-là, il convient d'utiliser la valeur critique CMI S ⩽ 0,5 mg/L.
(2) La plupart des staphylocoques sont producteurs de pénicillinase, et sont résistants à l'amoxicilline. Les isolats résistants à la méticilline sont, à quelques exceptions près, résistants à tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.
(3) La sensibilité à l'amoxicilline peut être déduite à partir de celle de l'ampicilline.
(4) La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux pénicillines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.
(5) Les valeurs critiques concernent uniquement des isolats non méningés. Pour les isolats classés comme intermédiaires à l'ampicilline, éviter un traitement oral par l'amoxicilline. La sensibilité est déduite de la valeur de la CMI de l'ampicilline.
(6) Les valeurs critiques reposent sur l'administration intraveineuse. Les isolats bêta-lactamase-positifs doivent être reportés comme résistants.
(7) Les producteurs de bêta-lactamase doivent être reportés comme résistants.
(8) La sensibilité à l'amoxicilline est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.
(9) Les valeurs critiques reposent sur les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF), qui font la distinction entre les isolats de souches sauvages et les isolats ayant une sensibilité diminuée.
(10) Les valeurs critiques non liées à l'espèce reposent sur des doses d'au moins 0,5 g administrées 3 à 4 fois par jour (1,5 à 2 g/jour).

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.
Sensibilité *in vitro* des micro-organismes à l'amoxicilline :
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis*, Streptocoque β-hémolytique (Groupe A, B, C et G), *Listeria monocytogenes.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :
- Aérobies à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* typhi, *Salmonella* paratyphi, *Pasteurella multocida.*
- Aérobies à Gram positif : Staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus***, *Streptococcus pneumoniae*, Streptocoques du groupe *Viridans.*
- Anaérobies à Gram positif : *Clostridium* spp.
- Anaérobies à Gram négatif : *Fusobacterium* spp.
- Autre : *Borrelia burgdorferi.*

Espèces naturellement résistantes* :
- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecium**.
- Aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.
- Anaérobies à Gram négatif : *Bacteroides* spp. (de nombreuses souches de *Bacteroides fragilis* sont résistantes).
- Autres : *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp.

* Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.
** Presque tous les *S. aureus* sont résistants à l'amoxicilline en raison de leur production de pénicillinase. De plus, toutes les souches méticilline-résistantes sont résistantes à l'amoxicilline.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'amoxicilline est totalement dissociée en solution aqueuse à pH physiologique. Elle est rapidement et bien absorbée après administration orale. Après administration orale, l'amoxicilline présente une biodisponibilité d'environ 70 %. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure.
Les résultats pharmacocinétiques d'une étude dans laquelle la posologie de 250 mg d'amoxicilline trois fois/jour était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

C_{max}	T_{max}*	$ASC_{(0-24h)}$	T½
(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56

* Médiane (intervalle).

Dans l'intervalle de doses comprises entre 250 et 3 000 mg, la biodisponibilité est proportionnelle à la dose administrée (mesurée par la C_{max} et l'ASC).
L'absorption n'est pas influencée par une prise alimentaire simultanée.
L'hémodialyse peut être utilisée pour éliminer l'amoxicilline.
Distribution :
Environ 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines et le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg.
Après administration intraveineuse, l'amoxicilline a été détectée dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.
Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Il a été montré que l'amoxicilline traverse la barrière placentaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Biotransformation :
L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale.
Élimination :
La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale.
L'amoxicilline possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/heure chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg d'amoxicilline. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % sur une période de 24 heures.
L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline (cf Interactions).
Age :
La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec précaution et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.
Sexe :
Après administration orale d'amoxicilline à des hommes et des femmes sains, le sexe n'a pas d'incidence significative sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline.
Insuffisance rénale :
La clairance sérique totale de l'amoxicilline diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
L'amoxicilline doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'amoxicilline.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Poudre pour suspension buvable :
Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après reconstitution : conserver pendant 14 jours maximum à une température ne dépassant pas 25 °C.
Comprimé dispersible :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Poudre pour suspension buvable :
Vérifier que le bouchon d'étanchéité est intact avant utilisation.
Retourner et agiter le flacon pour détacher la poudre.
Remplir le flacon avec de l'eau en s'arrêtant juste en dessous du niveau indiqué sur l'étiquette du flacon.
Retourner le flacon et bien l'agiter, puis compléter avec de l'eau jusqu'à la marque.
Retourner et bien agiter de nouveau.
Bien agiter le flacon avant chaque utilisation et utiliser la cuillère-mesure fournie avec le flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931587538 (1983, RCP rév 07.10.16) gél à 500 mg.
3400932300020 (1983, RCP rév 07.10.16) fl 500 mg/5 ml.
3400932111282 (1983, RCP rév 07.10.16) fl 250 mg/5 ml.
3400932111053 (1983, RCP rév 07.10.16) fl 125 mg/5 ml.
3400933198190 (1988, RCP rév 07.10.16) 3 cp à 1 g.
3400933054960 (1988, RCP rév 07.10.16) 6 cp à 1 g.
3400934171727 (1996, RCP rév 07.10.16) 14 cp à 1 g.
Mis sur le marché en 1974 (gél 500 mg), en 1977 (pdre p susp buv 250 mg et 125 mg), en 1980 (pdre p susp buv 500 mg), en 1993 et en 1997 (cp 1 g).
Prix : 1,42 € (12 gélules à 500 mg).
1,73 € (flacon 500 mg/5 ml).
1,38 € (flacon 250 mg/5 ml).
1,08 € (flacon 125 mg/5 ml).
1,19 € (3 comprimés dispersibles à 1 g).
1,84 € (6 comprimés dispersibles à 1 g).
4,18 € (14 comprimés dispersibles à 1 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,42 € (12 gél à 500 mg) ; 1,73 € (fl 500 mg/5 ml) ; 1,38 € (fl 250 mg/5 ml) ; 1,08 € (fl 125 mg/5 ml) ; 1,19 € (3 cp dispersibles 1 g) ; 1,84 € (6 cp dispersibles 1 g) ; 4,18 € (14 cp dispersibles 1 g).

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

CLAMOXYL formes injectables
amoxicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IM-IV à 1 g : Flacon, boîte unitaire et boîte de 10.
Poudre pour solution injectable IV à 2 g et à 500 mg : Boîtes de 10 flacons.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*
Amoxicilline (DCI) sel de sodium
exprimée en amoxicilline .... 2 g
ou 1 g
ou 500 mg
Teneur en sodium : 126 mg par flacon de 2 g ; 63 mg par flacon de 1 g ; 31 mg par flacon de 500 mg.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
- pneumopathies aiguës ;
- surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques ;
- infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques ;
- infections urinaires ;
- infections génitales masculines et infections gynécologiques ;
- infections digestives et biliaires ;
- endocardites, septicémies ;
- méningites ;
- maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénies, céphalées, fièvre, arthralgies...) ;
- prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La forme 2 g IV est plus particulièrement adaptée à une utilisation par voie intraveineuse chez l'adulte.
POSOLOGIE :
Chez le sujet à fonction rénale normale :
La posologie est fonction de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du germe en cause, et du poids du sujet.

Voie intraveineuse :
- Adulte : 2 à 12 g/jour.
- Enfant et nourrisson (1 mois à 15 ans) : 100 à 200 mg/kg/jour.
- Nouveau-né (0 à 1 mois) prématuré ou à terme :

Prématuré	0 à 7 j 7 à 30 j	100 mg/kg/jour 100 à 150 mg/kg/jour	voie IV directe en 3 à 4 min
Nouveau-né à terme	0 à 7 j 7 à 30 j	100 à 150 mg/kg/jour 100 à 200 mg/kg/jour	

Voie intramusculaire :
- Adulte : 2 g/jour, soit 1 injection de 1 g deux fois par jour.
- Enfant et nourrisson : 50 mg/kg/jour.

Cas particuliers :
- Maladie de Lyme :
  - Adulte :
    - érythème chronique migrant strictement isolé : 4 g/jour ;
    - en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de *Borrelia burgdorferi*, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/jour.
  - Enfant :
    - érythème chronique migrant strictement isolé : 50 mg/kg/jour ;
    - en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de *Borrelia burgdorferi*, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 100 mg/kg/jour.

  La durée du traitement sera de 15 à 21 jours.
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne :
  Protocole parentéral :
  - Adulte : 2 g IV (perfusion de 30 minutes) dans l'heure qui précède le geste à risque suivi d'une administration de 1 g 6 heures plus tard.
  - Enfant : 50 mg/kg IV (perfusion de 30 minutes) dans l'heure qui précède le geste à risque suivi d'une administration per os de 25 mg/kg 6 heures plus tard.

Chez le sujet insuffisant rénal :

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
entre 30 et 60 ml/min	2 à 4 g/jour Posologie maximale : 4 g/jour en 2 administrations
entre 10 et 30 ml/min	1 g puis 500 mg toutes les 12 h
inférieure à 10 ml/min	1 g puis 500 mg toutes les 24 h

Dans les infections sévères, cette posologie peut être insuffisante. Il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques, et éventuellement méningés, de l'amoxicilline pour un ajustement éventuel des doses.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse :
Ce médicament peut être administré soit en :
- Injection IV directe :
  Injecter lentement en 3 à 4 minutes :
  - chez l'adulte : ne pas injecter plus de 1 g d'amoxicilline à la fois,
  - chez l'enfant, le nourrisson et le nouveau-né : ne pas injecter plus de 25 mg/kg à la fois.
- Perfusion discontinue rapide :
  30 à 60 minutes :
  - chez l'adulte : ne pas injecter plus de 2 g d'amoxicilline à la fois,
  - chez l'enfant et le nourrisson : ne pas injecter plus de 50 mg/kg à la fois.
- Perfusion continue.

Voie intramusculaire :
- Ne pas injecter plus de 1 g d'amoxicilline à la fois chez l'adulte.
- Ne pas injecter plus de 25 mg/kg à la fois chez l'enfant.

Mode de préparation : cf Modalités Manipulation/Élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines), ou à l'un des autres constituants.
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.
- Des réactions immunoallergiques, dont des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales, ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les bêtalactamines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
- L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.
- La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline, seule ou associée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Comme avec toutes les bêtalactamines, contrôler régulièrement la formule sanguine en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline.
- L'administration de fortes doses de bêtalactamines, chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées, peut exceptionnellement entraîner des convulsions.
- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'existence d'un faible débit urinaire est un facteur de risque de survenue d'une cristallurie.
- En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport hydrique suffisant doit être assuré, pour réduire les risques de cristallurie.
- Traitement de la maladie de Lyme : des réactions de Jarisch-Herxheimer peuvent survenir.
- Tenir compte de la teneur en sodium par flacon chez les personnes suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).

EXAMENS PARACLINIQUES :
Incidences sur les paramètres biologiques :
Une positivation du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêtalactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'amoxicilline.
A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :
- diminuer les résultats des dosages de la glycémie ;
- interférer dans les déterminations du taux de protides totaux du sérum par réaction colorée ;
- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

A prendre en compte :
- Allopurinol : risque accru de réactions cutanées.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anti-coagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'amoxicilline. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'amoxicilline peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :
Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible, et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.
Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des effets indésirables utilisée est la suivante : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.
- Fréquence indéterminée : éosinophilie.

Affections du système nerveux :
- Très rare : convulsions.
- Fréquence indéterminée : vertiges, céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée, nausées.
- Peu fréquent : vomissements.
- Très rare : colite pseudomembraneuse, colite hémorragique.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : néphrite interstitielle aiguë et cristallurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée.
- Peu fréquent : urticaire et prurit.
- Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative. Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections et infestations :
- Fréquent : candidose cutanéo-muqueuse.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : manifestations allergiques, dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : hépatite, ictère cholestatique.
- Fréquence indéterminée : augmentation modérée et transitoire des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales (cristallurie : cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et gastro-intestinales.
Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydro-électrolytique.
L'amoxicilline peut être éliminée par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre (code ATC : J01CA04).
L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
- S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l ;
- CMI pneumocoque : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium diphteriae, Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides (50-80 %), streptococcus, Streptococcus bovis, Streptococcus pneumoniae (15-35 %).
- Aérobies à Gram – : Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bordetella pertussis, capnocytophaga, eikenella, Escherichia coli (30-50 %), Haemophilus influenzae (20-35 %), Haemophilus para-influenzae (10-20 %), Helicobacter pylori, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis (10-40 %), salmonella (0-40 %), shigella (0-30 %), Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : actinomyces, clostridium, eubacterium, fusobacterium, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella (60-70 %), Propionibacterium acnes, veillonella.
- Autres : bartonella, borrelia, leptospira, treponema.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecium (40-80 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : staphylococcus.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, alcaligenes, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, enterobacter, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, providencia, pseudomonas, serratia, Yersinia enterocolitica.
- Anaérobies : Bacteroides fragilis.
- Autres : chlamydia, mycobacterium, mycoplasma, rickettsia.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Taux sériques :
- après injection intraveineuse rapide : le pic sérique, atteint en 1 minute, est de 187 µg/ml avec 1 g d'amoxicilline et de 111 µg/ml avec 500 mg.
  A partir de 30 minutes, les taux sériques sont 2 fois plus élevés après injection de 1 g qu'après celle de 500 mg. Les taux décroissent ensuite rapidement jusqu'à devenir inférieurs à 1 µg/ml à partir de la 6e heure ;
- après injection intramusculaire : le produit est bien résorbé. Le pic sérique, atteint en 45 à 60 minutes, est de 22 µg/ml après injection IM de 1 g et de 11 µg/ml après injection IM de 500 mg.

Demi-vie plasmatique :
- chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales : 1 heure en moyenne,
- chez le sujet anurique : 16 heures,
- chez le sujet sous hémodialyse : 3,6 heures.

Diffusion dans la plupart des tissus et milieux biologiques : présence d'antibiotique à taux thérapeutiques, constatée dans les sécrétions bronchiques, les sinus, le liquide amniotique, la salive, l'humeur aqueuse, le LCR, les séreuses, l'oreille moyenne.
L'amoxicilline traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Taux de liaison aux protéines : 17 %.

Biotransformation : L'amoxicilline est en partie transformée dans l'organisme en l'acide pénicilloïque correspondant. On retrouve environ 20 % de la dose administrée sous cette forme dans les urines.

Excrétion, sous forme active :
- dans les urines, en grande partie (en 6 heures environ, 70 à 80 % de la dose absorbée),
- dans la bile (5 à 10 %).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament en solution est incompatible avec :
- le succinate d'hydrocortisone (trouble dans la solution) ;
- le sang, le plasma ;
- les solutions d'acides aminés ;
- les hydrolysats de protéines ;
- les émulsions lipidiques ;
- le chlorhydrate de néosynéphrine ;
- les solutions de mannitol (à concentrations diurétiques).

De façon générale, il vaut mieux ne pas mélanger ce médicament à un autre produit dans la même seringue ou le même flacon de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant reconstitution :
Durée de conservation : 2 ans.

Après reconstitution :
- Après dissolution dans du sérum physiologique : 6 heures.
- Après dissolution dans une solution glucosée : 1 heure au maximum.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Voie intramusculaire :
Dissoudre sur la base de 1 g ou de 500 mg de poudre d'amoxicilline dans 5 ml d'eau pour préparations injectables.

Voie intraveineuse :
Diluer sur la base de 1 g de poudre d'amoxicilline dans 20 ml ou de 2 g dans 40 ml d'eau pour préparations injectables.
En perfusion discontinue, les solutions à utiliser comme véhicule de perfusion, en fonction de la stabilité de ce médicament en solution, sont le sérum physiologique (durée de stabilité : 6 h) ou les solutions glucosées (durée de stabilité : 1 h au maximum).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932252602 (1980 rév 28.11.07) IM-IV 1 g, boîte unitaire.
3400955577539 (1982 rév 28.11.07) IM-IV 1 g, boîte de 10.
3400955249955 (1982 rév 28.11.07) IV 2 g.
3400955648710 (1982 rév 28.11.07) IM-IV 500 mg.

Mis sur le marché en 1979 (IV) et en 1980 (IM).
Prix : 1,42 € (IM-IV 1 g, boîte unitaire).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîtes de 10 flacons IV à 2 g, IM-IV 1 g et 500 mg : Disponibles dans les seuls hôpitaux et collectivités.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

CLARAMID voie orale

roxithromycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Macrolides et apparentés

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

CLAREAL® Gé

désogestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,075 mg (rond, biconvexe ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 28.

COMPOSITION *p cp*

Désogestrel (DCI) .... 0,075 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, alpha-tocophérol, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* Tabcoat TC-white (hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, talc).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Contraception orale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs, sans tenir compte de possibles saignements.

Une nouvelle plaquette doit être débutée le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

CTJ : 0,04 € (1 plaquette) ; 0,03 € (3 plaquettes).

Comment débuter un traitement par Claréal 0,075 mg comprimé pelliculé :

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent) :

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles). Il est possible de commencer entre le 2e et le 5e jour du cycle, mais dans ce cas, au cours du premier cycle, une contraception mécanique supplémentaire (par exemple un préservatif) est à utiliser pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou patch transdermique) :

La femme doit commencer Claréal 0,075 mg comprimé pelliculé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est-à-dire le dernier comprimé contenant la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

La femme peut également commencer Claréal 0,075 mg comprimé pelliculé au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de comprimés placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'un moyen de contraception supplémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou système intra-utérin [SIU] libérant un progestatif) :

En relais d'une pilule microprogestative, la femme peut commencer n'importe quel jour. En relais d'un implant ou d'un SIU : le jour de leur retrait ; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une contraception mécanique supplémentaire.

Après un avortement du 1er trimestre :

Après un avortement du 1er trimestre, il est recommandé de débuter la prise des comprimés immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

Après une naissance ou après un avortement du 2e trimestre :

Claréal 0,075 mg comprimé pelliculé peut être débuté 21 à 28 jours après la naissance ou l'avortement du 2e trimestre. Si la prise des comprimés commence plus tard, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débuter la prise de Claréal 0,075 mg comprimé pelliculé et une méthode de contraception mécanique supplémentaire doit être utilisée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé :

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté **dans les 12 heures** suivant l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de deux comprimés en même temps. De plus, la femme devra utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire (par exemple un préservatif) pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :

Si des vomissements ou une diarrhée sévère se produisent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés ci-dessus dans le paragraphe « Conseils en cas d'oubli d'un comprimé » doivent être suivis.

Dans le cas de figure où la prise d'un nouveau comprimé s'impose, si la femme ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle pourra prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour à peu près à la même heure avec un peu d'eau si nécessaire, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs uniquement progestatifs ne doivent pas être utilisés en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous. Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de Claréal 0,075 mg comprimé pelliculé, ce médicament doit être immédiatement arrêté.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Accidents thromboemboliques veineux évolutifs.
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Tumeurs malignes sensibles aux stéroïdes sexuels connues ou suspectées.
- Hémorragies génitales inexpliquées.
- En association avec le millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Examen/consultation médical(e) :

Avant toute prescription, un interrogatoire médical complet devra être réalisé incluant les antécédents médicaux et un examen gynécologique complet et/ou un test de grossesse sont recommandés afin d'exclure une grossesse. Les troubles du cycle, comme une oligoménorrhée ou une aménorrhée, devront être explorés avant toute prescription.

L'intervalle entre les examens sera adapté à chaque femme.

Les femmes devront être informées que Claréal ne protège pas du VIH (sida) et des autres infections sexuellement transmissibles.

Mises en garde :

En présence de l'une des affections ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les bénéfices de l'utilisation d'un progestatif devront être mesurés par rapport aux risques éventuels pour chaque patiente et discutés avec celle-ci avant qu'elle ne décide de commencer Claréal.

La patiente devra contacter son médecin en cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'une première apparition de l'une de ces affections. Le médecin décidera alors de l'arrêt éventuel de l'utilisation de Claréal.

Cancer du sein :

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Durant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COCs), le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du traitement et n'est pas liée à la durée d'utilisation mais à l'âge de la femme au moment de cette utilisation. Le nombre de cas diagnostiqués attendus pour 10 000 femmes utilisant des COCs (jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement) comparé aux femmes n'ayant pas pris de COCs durant la même période a été calculé pour chaque classe d'âge et est présenté dans le tableau ci-dessous.

Classe d'âge	Nombre de cas attendus chez les femmes utilisant des COCs	Nombre de cas attendus chez les femmes n'utilisant pas de COCs
16-19 ans	4,5	4
20-24 ans	17,5	16
25-29 ans	48,7	44
30-34 ans	110	100
35-39 ans	180	160
40-44 ans	260	230

Le risque chez les utilisatrices de contraceptifs uniquement progestatifs, tel que Claréal, est potentiellement similaire aux COCs. Cependant, pour une contraception uniquement progestative, les preuves sont moins concluantes. Comparé au risque de développer un cancer du sein au cours de la vie, le risque est faiblement augmenté par l'association de COCs. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs ont tendance à être moins avancés que chez les femmes qui n'en ont pas pris. L'augmentation du risque chez les utilisatrices de COCs peut être dû à un diagnostic plus précoce, à des effets biologiques de la pilule ou à l'association des deux.

Troubles hépatiques :

Claréal est contre-indiqué en cas de présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés (cf Contre-indications).

En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour examen et conseil.

Thromboses :

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COCs à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thromboemboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant estrogénique ne soit pas connue, Claréal doit être arrêté en cas de thrombose. L'arrêt de Claréal doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie.

Patientes diabétiques :

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma posologique chez les femmes diabétiques utilisant des pilules ne contenant que des progestatifs. Cependant, les patientes diabétiques doivent être attentivement surveillées durant les premiers mois d'utilisation de Claréal.

Patientes hypertendues :

Si une hypertension artérielle persistante se développe au cours de l'utilisation de Claréal, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à un traitement antihypertenseur, l'arrêt de Claréal doit être envisagé.

Autres affections :

Le traitement par Claréal conduit à une diminution du taux sérique d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. A ce jour, on ne sait pas si cette diminution a un effet clinique pertinent sur la densité minérale osseuse.

Traditionnellement, avec les pilules uniquement progestatives, la protection vis-à-vis des grossesses extra-utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les COCs, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de l'utilisation des pilules uniquement progestatives. Bien que Claréal inhibe l'ovulation de façon constante, une grossesse extra-utérine doit être envisagée pour le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant présenté un antécédent de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance à avoir des chloasmas doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV lors de la prise de Claréal.

Les affections suivantes ont été rapportées à la fois pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais une corrélation avec la prise des progestatifs n'a pas été établie :

- ictère et/ou prurit lié à une cholestase ;
- formation de calculs biliaires ;
- porphyrie ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- syndrome hémolytique et urémique ;
- chorée de Sydenham ;
- herpès gestationnel ;
- perte d'audition liée à une otospongiose ;
- angiœdème (héréditaire).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité des pilules uniquement progestatives peut être réduite en cas d'oubli de comprimés ou de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de traitement concomitant (cf Interactions).

Changement du profil de saignement vaginal :

Pendant l'utilisation d'un contraceptif uniquement progestatif, les saignements vaginaux peuvent devenir plus fréquents ou durer plus longtemps chez certaines femmes, tandis que chez d'autres femmes les saignements peuvent se raréfier, voire être totalement absents. Une information, des conseils et l'utilisation d'un calendrier des saignements peuvent améliorer l'adhésion de la femme à son profil de saignement. L'évaluation des saignements vaginaux doit être faite au cas par cas et peut inclure un examen visant à éliminer une tumeur maligne ou une grossesse.

Développement folliculaire :

Avec tous les contraceptifs hormonaux faiblement dosés, le développement folliculaire persiste et occasionnellement un follicule peut continuer à croître au-delà de la taille qu'il atteindrait au cours d'un cycle normal. En général, ces kystes fonctionnels disparaissent spontanément. Ils sont souvent asymptomatiques ; dans certains cas, ils sont associés à de légères douleurs abdominales. Ils nécessitent rarement une intervention chirurgicale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafénib, efavirenz, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, dû à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Pérampanel, pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Aprépitant : diminution des concentrations du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

EXAMENS BIOLOGIQUES :

Les données obtenues avec les COCs ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent affecter les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, les tests thyroïdiens, les tests des fonctions surrénaliennes et rénales, les taux sériques de protéines (porteuses) telles que la Corticosteroid-Binding Globulin (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides ainsi que les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale. Toutefois, on ne sait pas si elles s'appliquent aussi aux contraceptifs uniquement progestatifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'a pas d'indication pendant la grossesse. L'absence de grossesse doit être vérifiée avant le début du traitement.

Des études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent entraîner une masculinisation des fœtus féminins.

Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont pas montré de risque accru de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COCs avant la grossesse, ni d'effet tératogène quand les COCs étaient utilisés par inadvertance au cours de la grossesse. Les données de pharmacovigilance sur les différents COCs contenant du désogestrel n'indiquent pas non plus une augmentation de risque.

ALLAITEMENT :

Claréal ne modifie pas la production ou la qualité du lait maternel (concentration en protéine, lactose ou en lipides). Cependant, de faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. En conséquence, une dose de 0,01 à 0,05 µg d'étonogestrel par kg de poids corporel et par jour peut être ingérée par l'enfant (en se basant sur une ingestion moyenne quotidienne de lait de 150 ml/kg).

Des données à long terme limitées sont disponibles chez les enfants dont les mères ont commencé à prendre du désogestrel entre la 4e et la 8e semaine du post-partum. Ils ont été allaités pendant 7 mois et un suivi a été effectué jusqu'à l'âge de 1 an et demi (n = 32) ou 2 ans et demi (n = 14). L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré aucune différence comparativement aux enfants allaités dont les mères avaient un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. D'après les données disponibles, Claréal peut être utilisé pendant l'allaitement. Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant nourri au sein dont la mère utilise Claréal devront être suivis attentivement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Claréal n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques est l'irrégularité des saignements. Jusqu'à 50 % des femmes utilisant le désogestrel ont rapporté des irrégularités de saignement. Comme le

désogestrel entraîne une inhibition de l'ovulation proche de 100 %, contrairement aux autres pilules uniquement progestatives, l'irrégularité des saignements est plus fréquente qu'avec ces autres pilules. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20 % des femmes les saignements peuvent devenir moins fréquents, voire totalement absents. Les saignements vaginaux peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, les saignements tendent à être moins fréquents. Des informations, des conseils et un carnet patient de suivi des saignements peuvent aider les femmes à mieux les accepter.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence > 2,5 %) lors des essais cliniques avec le désogestrel sont les suivants : acné, modification de l'humeur, mastodynies, nausées et prise de poids.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous ont été considérés par les investigateurs comme ayant un lien de causalité certain, probable ou possible avec le traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Fréquent : ⩾ 1/100 ; peu fréquent : < 1/100, ⩾ 1/1000 ; rare : < 1/1000.

Classe de système d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections vaginales
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur, diminution de la libido, humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Peu fréquent	Intolérance aux lentilles
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée
Peu fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Alopécie
Rare	Rash, urticaire, érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée
Peu fréquent	Dysménorrhée, kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Un écoulement mammaire peut survenir au cours de l'utilisation du désogestrel. Dans de rares cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un angiœdème ou une aggravation d'un angiœdème (héréditaire) peut également survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux (combinés), un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent : troubles thromboemboliques veineux, troubles thromboemboliques artériels, tumeurs hormonodépendantes (par exemple tumeurs hépatiques, cancer du sein) et chloasma, dont certains sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves rapportés à la suite d'un surdosage. Les symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements, et, chez les jeunes filles, des saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptifs hormonaux à usage systémique (code ATC : G03AC09).

Claréal est un contraceptif uniquement progestatif, contenant du désogestrel.

Comme les autres contraceptifs uniquement progestatifs, Claréal convient le mieux aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser d'estrogènes.

Claréal, comme les autres contraceptifs uniquement progestatifs, agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

De plus, au cours d'une étude clinique de 12 mois, les échographies des ovaires, l'absence de pic de LH et l'absence de l'augmentation de la progestérone en phase lutéale ont permis de conclure que l'effet contraceptif de Claréal était aussi lié à une inhibition de l'ovulation (58/59 des cas).

Au cours d'une étude menée sur deux cycles, en considérant qu'une ovulation a eu lieu lorsqu'un taux de progestérone supérieur à 16 nmol/l a été retrouvé pendant 5 jours consécutifs, la fréquence de l'ovulation a été de 1 % (1/103) avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 % - 5,29 % dans le groupe en intention de traiter (ITT) (en prenant en compte les erreurs des utilisatrices et les échecs de la méthode). L'inhibition de l'ovulation a été obtenue dès le premier cycle d'utilisation. Dans cette étude, après interruption du désogestrel au bout de 2 cycles (56 jours consécutifs), le retour de l'ovulation s'est produit en moyenne après 17 jours (entre 7 et 30 jours).

Dans un essai comparatif sur l'efficacité (avec un délai de prise d'un comprimé oublié inférieur ou égal à 3 heures), l'indice de Pearl du désogestrel calculé sur la population en ITT était de 0,4 (intervalle de confiance à 95 % : 0,09 - 1,20), comparativement à 1,6 (intervalle de confiance à 95 % : 0,42 - 3,96) pour 30 µg de lévonorgestrel.

L'indice de Pearl de Claréal est comparable à celui que l'on retrouve historiquement pour les COCs dans la population générale les utilisant.

Le traitement avec Claréal conduit aussi à une diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. Aucun effet clinique sur le métabolisme des glucides, des lipides et de l'hémostase n'a été observé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une prise orale de Claréal, le désogestrel (DSG) est rapidement absorbé et converti en son métabolite biologiquement actif l'étonogestrel (ENG). Au niveau des conditions de l'état d'équilibre, les taux sériques maximaux sont atteints 1,8 heures après la prise du comprimé et la biodisponibilité absolue de l'ENG est approximativement de 70 %.

Distribution :

L'ENG est liée à 95,5-99 % aux protéines sériques, surtout à l'albumine et dans une proportion moindre à la Sex Hormone-Binding Globuline (SHBG).

Biotransformation :

Le DSG est métabolisé par hydroxylation et déshydrogénation en un métabolite actif, l'ENG. L'ENG est métabolisé par une réaction de sulfoconjugaison et une réaction de glucuroconjugaison.

Élimination :

L'ENG est éliminé avec un temps de demi-vie moyen d'approximativement 30 heures sans aucune différence observée entre la prise d'une dose unique ou la prise de doses réitérées. Les taux plasmatiques au niveau d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours. La clairance sérique après une administration IV d'ENG est approximativement de 10 l/heure.

L'excrétion d'ENG et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou sous forme conjuguée, est urinaire ou fécale (avec un ratio de 1,5/1). Chez la femme qui allaite, l'ENG est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,37-0,55. En tenant compte de ces données, on estime qu'un enfant peut ingérer 0,01-0,05 µg d'étonogestrel par kg/jour par absorption de 150 ml/kg/jour de lait.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales du désogestrel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400941918308 (2011, RCP rév 10.03.17) 1 plaq.
3400941918476 (2011, RCP rév 10.03.17) 3 plaq.

Prix : 1,14 € (boîte de 1 plaquette).
2,83 € (boîte de 3 plaquettes).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

CLARELUX® mousse

clobétasol

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Mousse pour application cutanée à 500 µg/g (*fond au contact de la peau ; blanche) : Flacon pressurisé de 100 g.

COMPOSITION *p g*

Clobétasol (DCI) propionate .... 500 µg

Excipients : éthanol anhydre, eau purifiée, propylène glycol, alcool cétylique, alcool stéarylique, polysorbate 60, acide citrique anhydre, citrate de potassium.

Gaz propulseur : propane/n-butane/isobutane.

Teneur en alcool cétylique : 11,5 mg/g.
Teneur en alcool stéarylique : 5,2 mg/g.
Teneur en propylène glycol : 20,9 mg/g.

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Clarelux est un corticoïde topique d'activité très forte ; il faut donc limiter le traitement à 2 semaines consécutives et ne pas utiliser des quantités supérieures à 50 g/semaine.

Remarque : pour une distribution correcte de la mousse, tenir le flacon la tête en bas et appuyer sur le bec diffuseur.

Voie d'administration : voie cutanée.

Éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue.

Utilisation chez les adultes :

Clarelux doit être appliqué sur la zone affectée, deux fois par jour. Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques évaluant l'efficacité d'une seule application quotidienne.

Retourner le flacon et déposer une petite quantité (l'équivalent d'une noix ou d'une cuillère à café) de Clarelux directement sur les lésions, ou déposer une petite quantité dans le bouchon du flacon, sur une soucoupe ou une autre surface froide, en veillant à éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Il est déconseillé de déposer la mousse directement dans les mains, car elle commence à fondre dès qu'elle entre en contact avec la chaleur de la peau. Masser doucement au niveau de la zone affectée jusqu'à disparition et absorption de la mousse. Répéter l'opération jusqu'à ce que toute la zone affectée soit traitée. Écarter les cheveux de la zone affectée pour appliquer la mousse sur chaque zone affectée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

Compte tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de Clarelux chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au propionate de clobétasol, à d'autres corticoïdes ou à l'un des excipients.
- Patients atteints de brûlures, de rosacée, d'acné, de dermatite périorale, de prurit génital ou péri-anal.
- Traitement des lésions cutanées primitivement infectées d'origine virale, fongique ou bactérienne.
- Clarelux ne doit pas être appliqué sur le visage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un traitement corticoïde topique continu à long terme est à proscrire car il peut provoquer la suppression de la fonction surrénalienne, même en l'absence d'utilisation de pansements occlusifs. Dès l'amélioration des lésions ou après une période de traitement maximale de 2 semaines, il faut passer à un traitement intermittent ou envisager le remplacement par un corticoïde plus faible. En cas d'utilisation intermittente chronique, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien devra être évaluée régulièrement.

Une surinfection des lésions peut se produire, nécessitant l'arrêt de la corticothérapie topique et l'administration d'antibiotiques appropriés.

Une prudence particulière est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique connue.

L'utilisation de corticoïdes topiques peut s'avérer risquée car des récidives liées à un rebond peuvent survenir suite au développement d'une dépendance.

Les patients peuvent également être exposés au risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à une altération de la fonction barrière de la peau. Il est important de surveiller attentivement le patient.

Sauf en cas de surveillance médicale rapprochée, Clarelux ne doit pas être utilisé sous pansements occlusifs.

Dans la littérature, quelques cas de développement d'une cataracte ont été rapportés chez des patients ayant utilisé des corticoïdes pendant des périodes prolongées. Comme il est impossible d'exclure les corticoïdes systémiques comme étant un facteur de risque connu, les prescripteurs doivent être informés du rôle éventuel des corticoïdes dans le développement d'une cataracte.

Ce médicament contient du propylène glycol qui peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient également de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).

Compte tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de Clarelux chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez ces patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Clarelux.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'administration de corticoïdes pendant la gestation peut causer des anomalies du développement fœtal (cf Sécurité préclinique).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée avec le propionate de clobétasol chez la femme enceinte. Des études épidémiologiques réalisées chez des femmes enceintes ayant absorbé des corticoïdes par voie orale ont révélé un risque faible ou nul de fente palatine.

Clarelux ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

ALLAITEMENT :

La sécurité d'utilisation du propionate de clobétasol n'a pas été établie pendant l'allaitement.

Les glucocorticoïdes passent dans le lait maternel. Clarelux ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite, sauf en cas d'absolue nécessité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors des études cliniques réalisées avec la mousse pour application cutanée à base de propionate de clobétasol étaient des réactions au site d'application incluant des brûlures (5 %) et d'autres réactions non spécifiées (2 %).

Les effets indésirables observés avec ce médicament sont répertoriés ci-dessous par classe d'organe et selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux :
- Très rare : paresthésies.

Affections oculaires :
- Très rare : irritation oculaire.

Affections vasculaires :
- Très rare : distension veineuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rare : dermatite non spécifiée, dermatite de contact, aggravation du psoriasis, irritation, sensibilité et tension cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : brûlure au site d'application, réaction non spécifiée au site d'application.
- Très rare : érythème au site d'application, prurit au site d'application, douleur non spécifiée.

Investigations :
- Très rare : hématurie, augmentation du volume globulaire moyen, protéinurie, azote urinaire.

L'utilisation prolongée de quantités importantes ou le traitement de surfaces étendues peut donner lieu à une suppression surrénalienne, comme c'est le cas avec les autres corticoïdes topiques. Cet effet est susceptible d'être temporaire si la posologie hebdomadaire ne dépasse pas 50 g chez les adultes.

Un traitement prolongé et intensif par une préparation à base d'un corticoïde d'activité très forte peut causer des modifications atrophiques cutanées locales telles qu'un amincissement de la peau, des vergetures ou une dilatation des vaisseaux sanguins superficiels, notamment lors d'une utilisation sous pansements occlusifs ou au niveau des plis cutanés.

Dans de rares cas, le traitement d'un psoriasis par des corticoïdes (ou leur arrêt) semble avoir induit la forme pustuleuse de la maladie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des modifications de la pigmentation et une hypertrichose ont été observées au cours de l'utilisation de corticoïdes topiques.

En cas d'apparition de signes d'une hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement interrompu. Une exacerbation des symptômes peut alors survenir.

Les autres effets indésirables locaux associés à l'utilisation de glucocorticoïdes incluent une dermatite périorale, une dermatite de type rosacée, un retard de cicatrisation, un phénomène de rebond pouvant donner lieu à une dépendance aux corticoïdes et des effets oculaires. L'élévation de la pression intraoculaire et un risque accru de cataracte sont des effets indésirables connus des glucocorticoïdes. Une allergie de contact à Clarelux ou à l'un des excipients peut également survenir. Si le produit n'est pas correctement utilisé, des infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques peuvent être masquées et/ou aggravées. Une folliculite a également été rapportée.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Clarelux peut toutefois être absorbé en quantités suffisantes pour provoquer des effets systémiques. En cas d'apparition de signes d'hypercorticisme, le traitement doit être arrêté progressivement et, à cause du risque de suppression surrénale aiguë, ceci doit être fait sous surveillance médicale.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Corticostéroïdes d'activité très forte (code ATC : D07A D01).

Comme les autres corticoïdes topiques, le propionate de clobétasol a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme précis de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques dans le traitement des dermatoses répondant aux corticoïdes n'est pas élucidé. Néanmoins, les corticoïdes agiraient par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A2, dénommées lipocortines.

On présume que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation, tels que les prostaglandines et les leucotriènes, en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A2.

Une étude de vasoconstriction a révélé que Clarelux présente une puissance comparable à celle des autres formulations de propionate de clobétasol, sur base de la réponse par blanchissement de la peau.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Les corticoïdes administrés par voie topique peuvent être absorbés par une peau saine intacte.

L'importance de l'absorption cutanée des corticoïdes topiques est déterminée par plusieurs facteurs comprenant le véhicule et l'intégrité de la barrière épidermique. L'occlusion, l'inflammation et/ou d'autres processus pathologiques au niveau de la peau peuvent également augmenter l'absorption cutanée.

Une fois absorbés au niveau de la peau, les corticoïdes topiques suivent des voies pharmacocinétiques similaires à celles des corticoïdes administrés par voie systémique. Ils sont principalement métabolisés au niveau du foie, puis éliminés par voie rénale. Certains corticoïdes et leurs métabolites s'éliminent également par voie biliaire.

Lors d'une étude pharmacocinétique contrôlée, 3 sujets sur 13 ont présenté une suppression surrénalienne réversible à un moment quelconque d'un traitement de 14 jours par Clarelux sur au moins 20 % de la surface corporelle.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Chez l'animal, l'administration parentérale de corticoïdes (dont le propionate de clobétasol) pendant la gestation peut causer des anomalies du développement fœtal, incluant une fente palatine et un retard de croissance intra-utérine. Les études réalisées chez l'animal ont indiqué que l'exposition intra-utérine aux corticoïdes peut contribuer au développement de maladies cardio-vasculaires et métaboliques durant la vie adulte, mais les éléments démontrant la survenue de ces effets chez l'être humain sont insuffisants (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver en position verticale.

Le flacon contient un liquide inflammable sous pression. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C, ni à la lumière directe du soleil. Ne pas percer, ni brûler le flacon, même lorsqu'il est vide.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400921658286 (2012).

Prix : 13,57 € (1 flacon 100 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

Pharmacovigilance :

Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CLARELUX® Gé crème

clobétasol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 500 µg/g : Tube de 10 g.

COMPOSITION *p tube*

Clobétasol (DCI) propionate .... 5 mg

Excipients : propylèneglycol, stéarate de macrogol 100, monostéarate de glycérol, alcool cétostéarylique, cire d'abeille blanche, vaseline blanche, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

- Plaques limitées et résistantes de :
  - psoriasis, particulièrement dans leurs localisations palmoplantaires ;
  - lichénifications (névrodermites) ;
  - lupus érythémateux discoïde ;
  - lichens.
- Cicatrices hypertrophiques.
- Lésions corticosensibles non infectées, ayant résisté à un corticoïde de la catégorie inférieure et limitées en surface.

Remarque :
- Après un traitement d'attaque généralement bref, le relais est éventuellement assuré par un corticoïde de niveau inférieur.
- Chaque dermatose doit être traitée par un corticoïde de niveau le mieux approprié en sachant qu'en fonction des résultats, on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus forte ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.

Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

L'utilisation de Clarelux Gé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans et doit, le cas échéant, faire l'objet d'une surveillance médicale stricte.

Se laver les mains après utilisation.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Dermatite périorale.
- Application sur les paupières (risque de glaucome).
- Nourrisson.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

- L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité très forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC **INTERACTIONS**

Aucune interaction n'a été rapportée.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les données cliniques sur un grand nombre de grossesse exposées par voie systémique aux corticoïdes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformation, bien que les études effectuées chez l'animal par voie systémique aient mis en évidence un effet tératogène. L'utilisation du propionate de clobétasol peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait maternel après administration par voie systémique. Compte tenu de l'utilisation par voie topique sur une surface limitée, ce médicament peut être administré en cas d'allaitement. Ne pas administrer sur les seins en période d'allaitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Clarelux Gé 500 µg/g, crème, n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité très forte et forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.

Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite périorale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.

Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

DC **SURDOSAGE**

Le surdosage aigu est très improbable ; cependant, en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des signes d'hypercorticisme peuvent apparaître et le traitement doit être arrêté progressivement. Cependant, à cause du risque de suppression surrénale aiguë, ceci doit être fait sous surveillance médicale.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes d'activité très forte (code ATC : D07AD01).

Comme les autres corticostéroïdes topiques, le propionate de clobétasol a une activité anti-inflammatoire, antiprurigineuse, et des propriétés vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'est pas élucidé. Cependant, les corticostéroïdes agiraient par une induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A_2, dénommées lipocortines.

Il est postulé que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides de la membrane par la phospholipase A_2.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'importance de l'absorption cutanée des corticostéroïdes topiques est déterminée par plusieurs facteurs comprenant la gravité de la maladie, la surface traitée, le véhicule, l'intégrité de la barrière épidermique et l'occlusion. Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par une peau normale intacte.

L'inflammation et les processus d'autres pathologies peuvent augmenter l'absorption cutanée.

Il n'y a aucune donnée chez l'homme concernant la distribution des corticostéroïdes au niveau des organes après une application topique. Néanmoins, une fois absorbés au niveau de la peau, les corticostéroïdes topiques suivent les voies pharmacocinétiques semblables à l'absorption systémique, c'est-à-dire métabolisés au niveau du foie, dans un premier temps, puis excrétés par les reins. Le propionate de clobétasol ne s'accumule pas après administration chez le rat.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données précliniques n'ont révélé aucun danger pour l'homme dans les études classiques d'innocuité pharmacologique, et de toxicité à dose unique et répétée.

Dans les études de toxicité congénitale chez le lapin et la souris, le propionate de clobétasol s'est révélé tératogène lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée à de faibles doses. Dans une étude d'embryotoxicité réalisée sur des rats par voie topique, un retard de croissance fœtale, des malformations du squelette et des viscères ont été observés à des doses relativement faibles. La pertinence de ces données chez l'homme après des applications dermiques de propionate de clobétasol n'est pas connue.

Au vu des données disponibles, le propionate de clobétasol n'a pas révélé de potentiel génotoxique. Les études à long terme chez l'animal n'ont pas été conduites dans le but d'évaluer le potentiel carcinogène du propionate de clobétasol.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation avant ouverture : 36 mois.

Après ouverture : 7 semaines.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938709544 (2010).

Prix : 1,24 € (1 tube).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

Pharmacovigilance :

Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CLARISCAN® Gé

acide gadotérique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide, incolore à jaune pâle) *en flacon à 0,5 mmol/mL :*

Flacons (verre) de 5 ml, de 10 ml, de 15 ml et de 20 ml, avec étiquette graduée par mL :

Boîtes unitaires (sauf pour le dosage à 5 mL).

Modèles hospitaliers : Boîtes de 10.

Solution injectable (limpide, incolore à jaune pâle) *en seringue préremplie à 0,5 mmol/mL :*

Seringues préremplies (polycyclooléfine) de 10 ml, de 15 ml et de 20 ml :

Boîtes unitaires (sauf pour le dosage à 10 mL).

Modèles hospitaliers : Boîtes de 10.

COMPOSITION *p ml*

Acide gadotérique*

(sous forme de gadotérate de méglumine) ... 279,3 mg**

(correspondant à : tetraxetan (DOTA) : 202,46 mg/mL ; oxyde de gadolinium : 90,62 mg/mL)

Excipients (communs) : méglumine, tetraxetan (DOTA), eau pour préparations injectables.

- Concentration de la solution : 279,3 mg/mL équivalant à 0,5 mmol/mL.
- Osmolalité à 37 °C : 1350 mOsm.kg-1.
- Viscosité à 20 °C : 3,0 mPa.s.
- Viscosité à 37 °C : 2,1 mPa.s.
- pH de la solution : 6,5 - 8,0.

* Acide gadotérique : complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10 tétra-azacyclododécane N, N', N'', N''' tétra-acétique (tetraxetan [DOTA]).

** Équivalant à 0,5 mmol.

DC **INDICATIONS**

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Clariscan Gé est un produit de contraste indiqué pour le rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique pour une meilleure visualisation/délimitation.

Adulte et population pédiatrique (0 à 18 ans) :

- Lésions cérébrales, médullaires et des tissus avoisinants.
- IRM du corps entier (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation en IRM du corps entier n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 mois.

Uniquement chez l'adulte :

- Lésions ou sténoses des artères non coronaires (Angiographie par Résonance Magnétique [ARM]).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Ce médicament doit être administré seulement par des professionnels de santé formés possédant une expertise technique dans la pratique et l'interprétation de l'IRM rehaussée par gadolinium.

Posologie :

Adulte :

IRM cérébrale et médullaire :

La dose recommandée est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 mL/kg de poids corporel. Chez les patients atteints de tumeurs cérébrales, une dose additionnelle de 0,2 mmol/kg de poids corporel, soit 0,4 mL/kg de poids corporel, peut améliorer la caractérisation des tumeurs et faciliter la prise de décision thérapeutique.

IRM du corps entier (dont les lésions du foie, des reins, du pancréas, du pelvis, des poumons, du cœur, du sein et du système musculo-squelettique) :

La dose recommandée est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 mL/kg de poids corporel pour fournir un contraste adéquat pour le diagnostic.

Angiographie :

La dose recommandée pour une injection intraveineuse est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 mL/kg de poids corporel pour un contraste approprié au besoin de diagnostic. Dans des circonstances exceptionnelles (par exemple s'il est impossible d'obtenir des images satisfaisantes d'un territoire vasculaire étendu), une seconde injection consécutive de 0,1 mmol/kg, soit 0,2 mL/kg, peut être justifiée. Cependant, si l'utilisation de 2 doses consécutives de Clariscan Gé est prévue avant le début de l'angiographie, l'utilisation de 0,05 mmol/kg (soit 0,1 mL/kg), pour chacune des doses peut être préférable, selon l'équipement d'imagerie disponible.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

Clariscan Gé ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). S'il est nécessaire d'administrer Clariscan Gé, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel.

Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Clariscan Gé ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :
La posologie adulte s'applique à ces patients. La prudence est recommandée, particulièrement en période périopératoire de transplantation hépatique (voir ci-dessus : « Insuffisants rénaux »).
Population pédiatrique (0 à 18 ans) :
- IRM cérébrale et médullaire, IRM du corps entier :
  La dose recommandée et maximale de Clariscan Gé est 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM.
  En raison de l'immaturité de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, Clariscan Gé ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Clariscan Gé ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.
  L'utilisation en IRM du corps entier n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 mois.
- Angiographie :
  Clariscan Gé n'est pas recommandé pour l'angiographie chez les enfants de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes sur l'efficacité et la sécurité dans cette indication (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mode d'administration :
Le produit doit être administré en injection intraveineuse stricte.
Vitesse d'injection : 3 - 5 mL/min (des vitesses d'injection plus élevées jusqu'à 120 mL/min, soit 2 mL/sec, peuvent être utilisées en angiographie). Pour les instructions concernant la préparation du médicament et son élimination, cf Modalités manipulation/élimination.
L'administration intravasculaire de produit de contraste doit, si possible, être faite lorsque le patient est allongé. Après administration, le patient doit rester en observation au moins une demi-heure, car l'expérience montre que la majorité des effets indésirables survient dans ce délai.
Ce médicament ne doit être utilisé que pour un seul patient, toute quantité inutilisée doit être jetée.
Population pédiatrique (0 à 18 ans) :
Selon la quantité de Clariscan Gé à administrer à l'enfant, il est préférable d'utiliser des flacons de Clariscan Gé et une seringue à usage unique d'un volume adapté à cette quantité afin d'obtenir une meilleure précision du volume injecté.
Chez les nouveau-nés et les nourrissons, la dose requise doit être administrée manuellement.
Acquisition des images :
L'IRM rehaussée peut être débutée immédiatement après l'administration du produit de contraste. Imagerie optimale : dans les 45 minutes suivant l'injection. Séquence optimale : Pondérée T1.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tout autre médicament contenant du gadolinium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Clariscan Gé est administré uniquement par voie intraveineuse. En cas d'extravasation, des réactions d'intolérance locales peuvent être observées, nécessitant des soins locaux.
Clariscan Gé ne doit pas être administré par voie sous-arachnoïdienne (ou épidurale).
Les équipements nécessaires doivent être immédiatement disponibles pour faire face à toute complication de la procédure ainsi que les traitements d'urgence des réactions graves au produit de contraste (hypersensibilité, convulsions).
Les mesures de précaution habituelles pour un examen IRM doivent être prises, telles que l'exclusion des patients porteurs d'un pacemaker, d'un clip vasculaire, d'une pompe à perfusion, de stimulateurs nerveux, d'implants cochléaires, ou suspectés d'être porteurs de corps étrangers métalliques intracorporels, particulièrement dans les yeux.
Hypersensibilité :
- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques lorsqu'elles sont graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques peuvent être immédiates et entraîner le décès. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.
- Il existe toujours un risque d'hypersensibilité quelle que soit la dose injectée.
- Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.
- L'injection d'acide gadotérique peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients présentant un asthme non contrôlé par le traitement, la décision d'administrer l'acide gadotérique doit être prise après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.
- Comme observé avec les produits de contraste iodés, les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients sous bêta-bloquants, particulièrement chez les patients asthmatiques. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité par des bêta-stimulants.
- Avant toute injection de Clariscan Gé, les patients doivent être interrogés sur leurs antécédents allergiques (allergie au poisson et aux fruits de mer, rhinite allergique, urticaire), leur sensibilité aux produits de contraste et s'ils sont sujets à l'asthme bronchial étant donné que le risque de survenue d'effets indésirables avec les produits de contraste est plus élevé chez ces patients, et une prémédication avec des antihistaminiques et/ou des glucocorticoïdes peut être envisagée.
- Durant l'examen, la surveillance par un médecin est nécessaire. Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, l'administration du produit de contraste doit être immédiatement arrêtée et un traitement spécifique doit être administré si nécessaire. Une voie d'abord veineuse doit être maintenue durant tout l'examen. Afin de permettre des mesures d'urgence immédiates, les traitements appropriés (adrénaline et antihistaminiques), un tube endotrachéal et un respirateur artificiel doivent être à disposition.

Insuffisance rénale :
Avant l'administration de Clariscan Gé, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.
Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe.
Étant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec Clariscan Gé, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période péri-opératoire d'une transplantation hépatique, qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si l'information diagnostique est essentielle et ne peut être obtenue par IRM sans rehaussement du contraste.
La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Clariscan Gé pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.
Sujets âgés :
L'élimination rénale d'acide gadotérique pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un éventuel dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.
Population pédiatrique :
Nouveau-nés et nourrissons :
En raison de l'immaturité de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, Clariscan Gé ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.
Chez les nouveau-nés et les nourrissons, la dose doit être administrée manuellement.
Troubles du système nerveux central :
Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un faible seuil convulsif.
Des mesures de précaution doivent être prises, par ex. un suivi attentif. Tout le matériel et les médicaments nécessaires pour faire face à d'éventuelles convulsions doivent être préparés au préalable pour qu'ils soient prêts à l'utilisation.
Maladies cardiovasculaires :
Chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire sévère, Clariscan Gé ne doit être administré qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque en raison du manque de données.
Préparation du patient :
Les nausées et vomissements sont des effets indésirables potentiels connus avec les produits de contraste IRM. Le patient doit donc éviter de manger dans les 2 heures précédant l'examen.

DC INTERACTIONS
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été observée. Aucune étude formelle d'interactions n'a été réalisée.
Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels. Les produits de contraste peuvent augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité chez les patients sous bêta-bloquants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Grossesse :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'acide gadotérique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Clariscan Gé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'utilisation d'acide gadotérique.
Allaitement :
Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (cf Sécurité préclinique). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson en raison de la petite quantité excrétée dans le lait maternel et de la faible absorption intestinale. Le médecin ou le radiologue et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de Clariscan Gé.
Fertilité :
Aucune donnée clinique relative aux effets sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients ambulatoires doivent prendre en compte la survenue possible de nausées lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables liés à l'utilisation d'acide gadotérique sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire. Des sensations de chaleur, de froid et/ou de douleur au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment observés.
Lors d'essais cliniques, des céphalées et des paresthésies ont été très fréquemment observées (> 1/10), et des nausées, des vomissements et des réactions cutanées telles qu'une éruption et un prurit l'ont été fréquemment (> 1/100 à < 1/10).
Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'administration de l'acide gadotérique depuis sa commercialisation sont les nausées, les vomissements, le prurit, et les réactions d'hypersensibilité.
Lors des réactions d'hypersensibilité, les effets les plus fréquemment observés sont les effets cutanés, qui peuvent être localisés, étendus ou généralisés. Ces réactions sont le plus souvent de survenue immédiate (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardée (une heure à quelques jours après l'injection), et se présentent alors sous forme de réactions cutanées.
Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès.
Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec l'acide gadotérique, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données présentées sont issues des essais cliniques lorsqu'elles sont disponibles, ou à partir d'une étude d'observation impliquant 82 103 patients.

Système Organe Classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Très rare	Agitation, anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Paresthésie, céphalées
Rare	Dysgueusie
Très rare	Coma, convulsion, syncope, pré-syncope, sensation vertigineuse, parosmie, tremblement
Affections oculaires	
Très rare	Conjonctivite, hyperémie oculaire, vision trouble, augmentation des sécrétions lacrymales, œdème des paupières
Affections cardiaques	
Très rare	Arrêt cardiaque, bradycardie, tachycardie, arythmie, palpitations
Affections vasculaires	
Très rare	Hypotension, hypertension, vasodilatation, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Arrêt respiratoire, œdème pulmonaire, bronchospasme, laryngospasme, œdème pharyngé, dyspnée, congestion nasale, éternuement, toux, gorge sèche
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement
Très rare	Diarrhée, douleur abdominale, hypersécrétion salivaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, érythème, éruption
Rare	Urticaire, hyperhidrose
Très rare	Eczéma, angiœdème
Fréquence indéterminée	Fibrose systémique néphrogénique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Contracture musculaire, faiblesse musculaire, dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de chaud, sensation de froid, douleur au site d'injection
Très rare	Malaise, douleur thoracique, gêne thoracique, fièvre, frissons, œdème de la face, asthénie, gêne au niveau du site d'injection, réaction au point d'injection, œdème au point d'injection, extravasation au point d'injection, inflammation au point d'injection en cas d'extravasation, nécrose au point d'injection en cas d'extravasation, phlébite superficielle
Investigations	
Très rare	Diminution de la saturation en oxygène

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste intraveineux pour l'IRM. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un examen avec Clariscan Gé :

Système Organe Classe	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse
Affections psychiatriques	Confusion
Affections oculaires	Cécité transitoire, douleur oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, douleur auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermite bulleuse
Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence urinaire, nécrose tubulaire rénale, insuffisance rénale aiguë
Investigations	Prolongation du segment PR de l'électrocardiogramme, fer sérique augmenté, bilirubinémie augmentée, ferritinémie augmentée, tests de la fonction hépatique anormaux

Population pédiatrique :
Les effets indésirables liés à l'acide gadotérique sont peu fréquents chez l'enfant. La nature attendue de ces effets est identique à celle des effets rapportés chez l'adulte.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Clariscan Gé peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste paramagnétique pour imagerie par résonance magnétique, code ATC : V08CA02.
Ce médicament n'a pas d'activité pharmacodynamique spécifique.
L'acide gadotérique est un produit de contraste paramagnétique pour imagerie par résonance magnétique (IRM). L'effet de rehaussement est médié par l'acide gadotérique qui est un complexe ionique de gadolinium composé d'oxyde de gadolinium et de l'acide 1,4,7,10 tétra-azacyclododécane N, N', N'', N''' tétra-acétique (tetraxetan [DOTA]), sous forme de sel de méglumine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Distribution :
Injecté par voie intraveineuse, Clariscan Gé se distribue dans l'ensemble des liquides extracellulaires de l'organisme. Le volume de distribution est d'environ 18 L, ce qui équivaut approximativement au volume extracellulaire. L'acide gadotérique ne se lie pas aux

protéines comme l'albumine sérique. L'acide gadotérique est faiblement excrété dans le lait et passe lentement la barrière placentaire.

Biotransformation :

Aucun métabolite n'a été détecté.

Élimination :

L'acide gadotérique est éliminé rapidement (89 % après 6 h, 95 % après 24 h) sous forme inchangée via les reins par filtration glomérulaire. L'excrétion par les fèces est négligeable. La demi-vie d'élimination est d'environ 1,6 heure pour les patients dont la fonction rénale est normale.

Caractéristiques particulières chez les insuffisants rénaux :

Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie d'élimination est augmentée jusqu'à approximativement 5 heures pour une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min et approximativement 14 heures pour une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 mL/min.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de toxicologie des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études chez l'animal ont montré une sécrétion négligeable d'acide gadotérique dans le lait maternel (moins de 1 % de la dose administrée).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Flacon : Ne requiert aucune précaution particulière de conservation.

Seringue préremplie : Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Usage unique.

La solution doit être inspectée visuellement avant tout utilisation. Seule une solution claire sans particule visible doit être utilisée.

- Flacon : préparer une seringue avec une aiguille. Retirer le disque de plastique. Après avoir nettoyé le bouchon avec une compresse imbibée d'alcool, percer le bouchon en caoutchouc avec l'aiguille. Prélever la quantité de solution requise pour l'examen puis l'injecter par voie intraveineuse.
- Seringue préremplie : injecter par voie intraveineuse la quantité de solution requise pour l'examen.

Tout produit restant dans le flacon ou la seringue préremplie, les tubulures et tous les composants jetables du système d'injecteur doivent être jetés après l'examen.

L'étiquette de traçabilité placée sur le flacon ou la seringue préremplie doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. Si les dossiers électroniques des patients sont utilisés, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Flacons :

AMM 3400930091890 (2017) flacon 5 ml, boîte de 10.
3400930091906 (2017) flacon 10 ml, boîte de 1.
3400930091913 (2017) flacon 10 ml, boîte de 10.
3400930091920 (2017) flacon 15 ml, boîte de 1.
3400930091937 (2017) flacon 15 ml, boîte de 10.
3400930091944 (2017) flacon 20 ml, boîte de 1.
3400930091951 (2017) flacon 20 ml, boîte de 10.

Seringues préremplies :

AMM 3400930091821 (2017) ser préremplie 10 ml, boîte de 10.
3400930091845 (2017) ser préremplie 15 ml, boîte de 1.
3400930091852 (2017) ser préremplie 15 ml, boîte de 10.
3400930091869 (2017) ser préremplie 20 ml, boîte de 1.
3400930091876 (2017) ser préremplie 20 ml, boîte de 10.

Prix : 20,23 € (flacon 10 ml, boîte de 1).
28,29 € (flacon 15 ml, boîte de 1).
35,38 € (flacon 20 ml, boîte de 1).
28,29 € (ser préremplie 15 ml, boîte de 1).
35,38 € (ser préremplie 20 ml, boîte de 1).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire et exploitant de l'AMM :

GE HEALTHCARE SAS
22-24, av de l'Europe
78140 Velizy-Villacoublay
Tél : 01 34 49 54 54

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

CLARITYNE ® comprimé

loratadine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg (ovale ; comportant le logo Schering-Plough, une barre de cassure* et le nombre 10 sur une même face, lisse de l'autre côté ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.

* La barre de cassure du comprimé n'est là que pour faciliter la prise du comprimé afin de faciliter la déglutition, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Loratadine (DCI) .... 10 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Teneur en lactose monohydraté : 71,3 mg/cp.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

10 mg une fois par jour soit 1 comprimé une fois par jour. Le comprimé peut être pris indifféremment par rapport aux repas.

Enfant de 2 à 12 ans :

Poids corporel de plus de 30 kg : 10 mg une fois par jour, soit 1 comprimé une fois par jour.

La forme à 10 mg comprimé n'est pas adaptée aux enfants de moins de 30 kg.

L'efficacité et l'innocuité de Clarityne n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

Insuffisant hépatique sévère :

La dose initiale devra être diminuée en raison d'un risque de clairance réduite de la loratadine. Une dose initiale de 10 mg tous les deux jours est recommandée pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg.

Patient âgé ou insuffisant rénal :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la loratadine ou à l'un des excipients du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Clarityne doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament contient du lactose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

L'administration de Clarityne doit être interrompue au moins 48 heures avant de pratiquer des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie car les antihistaminiques peuvent inhiber ou réduire la réponse cutanée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Des études de performances psychomotrices n'ont pas mis en évidence de potentialisation des effets de Clarityne lors de l'administration simultanée d'alcool.

Le risque d'interactions avec les inhibiteurs des cytochromes CYP3A4 ou CYP2D6 entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine peut majorer le risque de survenue d'effets indésirables (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène de la loratadine. L'innocuité de la loratadine pendant la grossesse n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de Clarityne pendant la grossesse n'est pas recommandée.

La loratadine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de loratadine durant l'allaitement n'est pas recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lors des études cliniques évaluant l'aptitude à conduire des véhicules, aucun effet délétère n'a été observé chez les patients recevant de la loratadine. Cependant, les patients doivent être informés que très rarement chez certaines personnes il a été décrit une somnolence qui pourrait affecter leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique, chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, les effets indésirables fréquents rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient céphalées (2,7 %), nervosité (2,3 %) et fatigue (1 %).

Lors des études cliniques menées chez les adultes et adolescents dans les indications rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, à la dose recommandée de 10 mg, les effets indésirables avec la loratadine ont été rapportés chez 2 % de patients de plus que ceux traités par placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient somnolence (1,2 %), céphalées (0,6 %), augmentation de l'appétit (0,5 %) et insomnie (0,1 %).

Les autres effets indésirables très rarement rapportés depuis la commercialisation sont :

- Affections du système immunitaire : anaphylaxie.
- Affections du système nerveux : vertiges.
- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations.
- Affections gastro-intestinales : nausées, bouche sèche, gastrite.
- Affections hépatobiliaires : troubles des fonctions hépatiques.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, alopécie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en loratadine augmente la survenue de symptômes anticholinergiques. Somnolence, tachycardie et céphalées ont été rapportées lors de surdosages. En cas de surdosage, traitement symptomatique et maintien des fonctions vitales sont préconisés. Du charbon activé en suspension dans l'eau peut éventuellement être administré. Un lavage gastrique peut être envisagé. La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ne sait pas si la dialyse péritonéale permet de l'éliminer. Le patient doit rester sous surveillance médicale après le traitement d'urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique (code ATC : R06AX13).

La loratadine, principe actif de Clarityne, est un antihistaminique tricyclique agissant sélectivement sur les récepteurs H_1 périphériques.

La loratadine n'exerce pas d'effet sédatif ou anticholinergique significatif dans la majeure partie de la population lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée.

Lors de traitement au long cours, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions vitales, des paramètres biologiques, de l'examen clinique ou des tracés électrocardiographiques.

La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H_2. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, la loratadine est rapidement et bien absorbée et subit un important effet de premier passage hépatique, par métabolisation essentielle par les CYP3A4 et CYP2D6. Le principal métabolite, la desloratadine, est pharmacologiquement actif et responsable en grande partie de l'effet clinique. Les concentrations plasmatiques maximales de loratadine et de desloratadine sont respectivement atteintes (Tmax) entre 1-1,5 heure et 1,5-3,7 heures après l'administration.

Au cours d'études cliniques contrôlées, une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine a été rapportée lors de l'administration simultanée de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine, mais sans conséquence clinique significative (ni modification des tracés ECG).

La liaison de la loratadine aux protéines circulantes est intense (97 % à 99 %), alors que celle du métabolite est plus modérée (73 % à 76 %).

Chez les volontaires sains, les demi-vies de distribution de la loratadine et de son métabolite actif sont d'environ 1 et 2 heures respectivement. La demi-vie principale d'élimination chez les sujets volontaires sains était de 8,4 heures (fourchette de 3 à 20 heures) pour la loratadine et de 28 heures (fourchette de 8,8 à 92 heures) pour le principal métabolite actif.

Approximativement 40 % de la dose est excrétée dans les urines et 42 % dans les fèces sur une période de 10 jours et principalement sous forme de métabolites conjugués. Approximativement 27 % de la dose est éliminée dans les urines pendant les 24 premières heures. Moins de 1 % de la substance active est excrétée sous la forme active inchangée loratadine ou desloratadine.

La biodisponibilité de la loratadine et de son métabolite actif est dose-dépendante.

Le profil pharmacocinétique de la loratadine et de ses métabolites est comparable chez les volontaires sains adultes et âgés.

L'ingestion concomitante de nourriture peut entraîner un léger retard à l'absorption de la loratadine sans conséquence sur l'effet clinique.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, l'ASC et les pics des concentrations plasmatiques (Cmax) de la loratadine et de son métabolite ont été plus élevés que l'ASC et les pics plasmatiques (Cmax) observés chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les demi-vies moyennes d'élimination de la loratadine et de son métabolite n'étaient pas significativement différentes de celles observées chez les sujets normaux. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la loratadine et de son métabolite actif chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Chez des patients présentant une atteinte hépatique chronique d'origine éthylique, l'ASC et les pics de concentration plasmatiques (Cmax) de la loratadine observés ont été doublés alors que le profil pharmacocinétique du métabolite actif n'était pas significativement modifié par rapport à celui des patients ayant une fonction hépatique normale. Les demi-vies d'élimination de la loratadine et de son métabolite étaient respectivement de 24 heures et de 37 heures, et elles augmentaient parallèlement à la sévérité de l'atteinte hépatique.

La loratadine et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez les femmes allaitant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent pas de risque spécifique pour l'homme au vu des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité en doses réitérées, de génotoxicité ou de carcinogenèse. L'étude des fonctions de reproduction n'ont révélé aucun effet tératogène chez l'animal. Cependant, des parturitions prolongées et une réduction de la viabilité de la progéniture ont été observées chez les rats exposés à des taux plasmatiques (ASC) 10 fois supérieurs à ceux atteints avec les doses utilisées en clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932989164 (1988, RCP rév 15.12.14).

Prix : 2,55 € (15 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CLARITYNE ® sirop

loratadine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 1 mg/ml (limpide, incolore à jaune pâle) : Flacons de 60 ml et de 120 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml et bouchon inviolable de sécurité enfant.

COMPOSITION *p c mes*

Loratadine (DCI) .... 5 mg

Excipients : propylèneglycol (E 1520), glycérol (E 422), acide citrique monohydraté, benzoate de sodium (E 211), saccharose, arôme artificiel de pêche, eau purifiée.

Teneur en saccharose : 3 g/c mes.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

10 mg une fois par jour, soit 10 ml (2 cuillères-mesure) de sirop une fois par jour. Le sirop peut être pris indifféremment par rapport aux repas.

Enfant de 2 à 12 ans :

- Poids corporel de plus de 30 kg : 10 ml (10 mg) une fois par jour, soit 2 cuillères-mesure de sirop une fois par jour.
- Poids corporel de moins de 30 kg : 5 ml (5 mg) une fois par jour, soit 1 cuillère-mesure de sirop une fois par jour.

L'efficacité et l'innocuité de Clarityne n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

Insuffisant hépatique sévère :

La dose initiale devra être diminuée en raison d'un risque de clairance réduite de la loratadine. Une dose initiale de 10 mg tous les deux jours est recommandée pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg ; pour l'enfant de 30 kg ou moins, une dose de 5 ml (5 mg) tous les 2 jours est recommandée.

Patient âgé ou insuffisant rénal :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la loratadine ou à l'un des excipients du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Clarityne doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Tenir compte, dans la ration journalière, de la teneur en saccharose de ce médicament, notamment chez les patients diabétiques (cf Composition).

L'administration de Clarityne doit être interrompue au moins 48 heures avant de pratiquer des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie car les antihistaminiques peuvent inhiber ou réduire la réponse cutanée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Des études de performances psychomotrices n'ont pas mis en évidence de potentialisation des effets de Clarityne lors de l'administration simultanée d'alcool.

Le risque d'interactions avec les inhibiteurs des cyto-

chromes CYP3A4 ou CYP2D6 entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine peut majorer le risque de survenue d'effets indésirables (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène de la loratadine. L'innocuité de la loratadine pendant la grossesse n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de Clarityne pendant la grossesse n'est pas recommandée.
La loratadine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de loratadine durant l'allaitement n'est pas recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lors des études cliniques évaluant l'aptitude à conduire des véhicules, aucun effet délétère n'a été observé chez les patients recevant de la loratadine. Cependant, les patients doivent être informés que très rarement chez certaines personnes il a été décrit une somnolence qui pourrait affecter leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques menées dans la population pédiatrique, chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, les effets indésirables fréquents rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient céphalées (2,7 %), nervosité (2,3 %) et fatigue (1 %).
Lors des études cliniques menées chez les adultes et adolescents dans les indications rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, à la dose recommandée de 10 mg, les effets indésirables avec la loratadine ont été rapportés chez 2 % de patients de plus que ceux traités par placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec une plus grande fréquence que sous placebo étaient somnolence (1,2 %), céphalées (0,6 %), augmentation de l'appétit (0,5 %) et insomnie (0,1 %).
Les autres effets indésirables très rarement rapportés depuis la commercialisation sont :
- Affections du système immunitaire : anaphylaxie.
- Affections du système nerveux : vertiges.
- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations.
- Affections gastro-intestinales : nausées, bouche sèche, gastrite.
- Affections hépatobiliaires : troubles des fonctions hépatiques.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, alopécie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en loratadine augmente la survenue de symptômes anticholinergiques. Somnolence, tachycardie et céphalées ont été rapportées lors de surdosages.
En cas de surdosage, traitement symptomatique et maintien des fonctions vitales sont préconisés. Du charbon activé en suspension dans l'eau peut éventuellement être administré. Un lavage gastrique peut être envisagé. La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ne sait pas si la dialyse péritonéale permet de l'éliminer. Le patient doit rester sous surveillance médicale après le traitement d'urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique (code ATC : R06AX13).
La loratadine, principe actif de Clarityne, est un antihistaminique tricyclique agissant sélectivement sur les récepteurs H_1 périphériques.
La loratadine n'exerce pas d'effet sédatif ou anticholinergique significatif dans la majeure partie de la population lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée.
Lors de traitement au long cours, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions vitales, des paramètres biologiques, de l'examen clinique ou des tracés électrocardiographiques.
La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H_2. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, la loratadine est rapidement et bien absorbée et subit un important effet de premier passage hépatique, par métabolisation essentielle par les CYP3A4 et CYP2D6. Le principal métabolite, la desloratadine, est pharmacologiquement actif et responsable en grande partie de l'effet clinique.
Les concentrations plasmatiques maximales de loratadine et de desloratadine sont respectivement atteintes (Tmax) entre 1-1,5 heure et 1,5-3,7 heures après l'administration.
Au cours d'études cliniques contrôlées, une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine a été rapportée lors de l'administration simultanée de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine, mais sans conséquence clinique significative (ni modification des tracés ECG).
La liaison de la loratadine aux protéines circulantes est intense (97 % à 99 %), alors que celle du métabolite est plus modérée (73 % à 76 %).
Chez les volontaires sains, les demi-vies de distribution de la loratadine et de son métabolite actif sont d'environ 1 et 2 heures respectivement. La demi-vie principale d'élimination chez les sujets volontaires sains était de 8,4 heures (fourchette de 3 à 20 heures) pour la loratadine et de 28 heures (fourchette de 8,8 à 92 heures) pour le principal métabolite actif.
Approximativement 40 % de la dose est excrétée dans les urines et 42 % dans les fèces sur une période de 10 jours et principalement sous forme de métabolites conjugués. Approximativement 27 % de la dose est éliminée dans les urines pendant les 24 premières heures. Moins de 1 % de la substance active est excrétée sous la forme active inchangée loratadine ou desloratadine.
La biodisponibilité de la loratadine et de son métabolite actif est dose-dépendante.
Le profil pharmacocinétique de la loratadine et de ses métabolites est comparable chez les volontaires sains adultes et âgés.
L'ingestion concomitante de nourriture peut entraîner un léger retard à l'absorption de la loratadine sans conséquence sur l'effet clinique.
Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, l'ASC et les pics des concentrations plasmatiques (Cmax) de la loratadine et de son métabolite ont été plus élevés que l'ASC et les pics plasmatiques (Cmax) observés chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les demi-vies moyennes d'élimination de la loratadine et de son métabolite n'étaient pas significativement différentes de celles observées chez les sujets normaux. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la loratadine et de son métabolite actif chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.
Chez des patients présentant une atteinte hépatique chronique d'origine éthylique, l'ASC et les pics de concentration plasmatiques (Cmax) de la loratadine observés ont été doublés alors que le profil pharmacocinétique du métabolite actif n'était pas significativement modifié par rapport à celui des patients ayant une fonction hépatique normale. Les demi-vies d'élimination de la loratadine et de son métabolite étaient, respectivement, de 24 heures et de 37 heures, et elles augmentaient parallèlement à la sévérité de l'atteinte hépatique.
La loratadine et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez les femmes allaitant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent pas de risque spécifique pour l'homme au vu des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité en doses réitérées, de génotoxicité ou de carcinogenèse.
L'étude des fonctions de reproduction n'ont révélé aucun effet tératogène chez l'animal. Cependant, des parturitions prolongées et une réduction de la viabilité de la progéniture ont été observées chez les rats exposés à des taux plasmatiques (ASC) 10 fois supérieurs à ceux atteints avec les doses utilisées en clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.
Après la première ouverture, le sirop est stable pendant 1 mois.
Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933560454 (1992, RCP rév 15.12.14) 60 ml.
3400933560515 (1996, RCP rév 15.12.14) 120 ml.
Prix : 1,64 € (flacon de 60 ml).
2,88 € (flacon de 120 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CLARIX PHOLCODINE ERYSIMUM voie orale

erysimum extrait, pholcodine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Antitussifs

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

CLASTOBAN® 800 mg comprimé pelliculé

acide clodronique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (blanc, ovale, 9 mm x 20 mm, portant la mention L134 et un trait de gravure médian sur une face) : Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Acide clodronique (DCI) sel disodique ..... 800 mg
(sous forme de clodronate disodique tétrahydraté : 1000 mg)
Excipients : cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre), croscarmellose sodique, acide stéarique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry II White (macrogol 3350, alcool polyvinylique [partiellement hydrolysé], eau purifiée, talc, dioxyde de titane [E 171]).

DC INDICATIONS

- Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable.
- Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne, avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les cas d'hypercalcémie, le traitement doit être associé à une réhydratation optimale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les comprimés doivent être pris en dehors des repas (cf Interactions).
Selon l'indication et la dose utilisée, le traitement sera pris en une ou deux prises. Il faut de préférence prendre la dose journalière unique ou la première des deux doses de la journée le matin à jeun, avec un verre d'eau. Pendant l'heure suivant la prise, le patient ne doit ni manger, ni boire (sauf de l'eau plate), ni prendre aucun autre médicament par voie orale.
Dans le cas d'une posologie à deux prises par jour, la seconde dose doit être prise entre les repas (au moins deux heures après) et une heure avant la prise du repas suivant, d'une boisson (autre que de l'eau plate), ou d'un autre médicament.
Clastoban étant éliminé principalement par voie rénale, une hydratation optimale doit être maintenue pendant le traitement.
Traitement palliatif des ostéolyses sans hypercalcémie :
La dose journalière recommandée est de 1600 mg en une seule prise. Si la dose prescrite est plus importante, il est recommandé de répartir la dose en deux prises.
Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable et traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec hypercalcémie :
Des doses de départ plus élevées devront être instaurées : de 2400 à 3200 mg/jour, réparties en plusieurs prises. En fonction de la réponse thérapeutique, ces doses seront progressivement diminuées jusqu'à 1600 mg.
Enfants :
L'efficacité et la tolérance de ce médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les sujets âgés. Chez les patients âgés de plus de 65 ans inclus dans les essais cliniques, il n'y a eu aucun effet indésirable propre à cette tranche d'âge.
Insuffisants rénaux :
Le clodronate est essentiellement éliminé par voie rénale. Il faut donc l'utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale. Les doses supérieures à 1600 mg ne doivent pas être prises en continu.
Il est recommandé de diminuer les doses selon le schéma ci-dessous selon le degré d'insuffisance rénale :

Degré d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
Légère	50-80	1600 mg/j (pas de diminution de dose)
Modérée	30-50	1200 mg/j
Sévère*	<30	800 mg/j

* Il n'y a pas de données de pharmacocinétique disponibles chez les patients insuffisants rénaux, présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, dans le cas d'un traitement oral par le clodronate. L'utilisation chez ce type de patient est à éviter, à l'exception d'une utilisation à court terme, dans le cas d'une insuffisance rénale purement fonctionnelle due à une augmentation du taux de calcium sérique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec un autre bisphosphonate.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a également été rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.
Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Ostéonécrose de la mâchoire :
Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et par voie orale. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes.
Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risques concomitants (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccodentaire).
Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.
Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient, basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.
Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant le traitement. Ceci est particulièrement important lorsque Clastoban est utilisé en perfusion intraveineuse chez les patients présentant une hypercalcémie ou une insuffisance rénale car des atteintes rénales graves ont été rapportées, lors de l'administration par voie intraveineuse rapide de doses supérieures à celles préconisées.
La fonction rénale, le taux sérique de créatinine, et le bilan phosphocalcique (calcémie et phosphorémie) doivent être surveillés régulièrement avant et pendant le traitement.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, Clastoban doit être administré avec précaution, et une diminution de la dose peut être nécessaire puisque l'élimination du clodronate est essentiellement rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Hyperostéolyse d'origine maligne : le traitement par Clastoban ne doit pas remettre en cause l'instauration du traitement spécifique.
- Des élévations asymptomatiques et réversibles des transaminases sont survenues pendant les essais cliniques, sans autre modification du bilan hépatique. La surveillance des transaminases sériques est recommandée (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.
Contre-indiquées :
L'association avec d'autres bisphosphonates est contre-indiquée.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- AINS (voie générale, y compris les inhibiteurs de la cox-2) et acide acétylsalicylique (> 1 g par prise et/ou 3 g par jour) : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Estramustine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine par le clodronate. Surveillance clinique au cours de l'association.
- Calcium (pour les sels de calcium administrés par voie orale) : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (de 1 heure au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Fer (pour les sels de fer administrés par voie orale) : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 1 heure au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).

- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des bisphosphonates (de 1 heure au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).

A prendre en compte :

- Aminosides : risque d'addition des effets hypocalcémiants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène à doses élevées, avec des altérations osseuses touchant le squelette et les dents.

Lorsqu'il est administré pendant la gestation, ce médicament est à l'origine de troubles de la minéralisation osseuse, touchant principalement les os longs et se traduisant par des déformations angulaires. Le plus souvent, ces anomalies s'observent à doses élevées et sont réversibles après la mise bas. Cet effet est vraisemblablement à mettre au compte du mécanisme d'action de la molécule, par chélation du calcium.

Bien que le clodronate passe la barrière placentaire chez l'animal, cette caractéristique n'est pas connue chez l'homme. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du clodronate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du clodronate est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen contraceptif efficace. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du clodronate dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque chez le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Il est recommandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement.

FERTILITÉ :

Les études réalisées chez l'animal avec le clodronate n'ont pas mis en évidence de fœtotoxicité, mais des doses élevées ont diminué la fertilité des mâles.

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'effet du clodronate sur la fertilité chez l'homme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables le plus fréquemment signalées sont les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions sont généralement légères et sont plus fréquentes lors d'un traitement par Clastoban à fortes doses.

Fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10) ; rare (de ⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie asymptomatique
Rare	Hypocalcémie symptomatique, augmentation des taux sériques de parathormone, associée à la baisse de la calcémie, augmentation des taux sériques des phosphatases alcalines*
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Diarrhée**, nausées**, vomissements**
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des taux de transaminases (habituellement dans les limites de la normale)
Rare	Augmentation des taux de transaminases au-delà de deux fois les valeurs normales, non associée à une anomalie de la fonction hépatique
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Rare	Réactions d'hypersensibilité cutanée

* Chez les patients présentant une affection métastatique, l'élévation du taux des phosphatases alcalines peut également être due à des métastases hépatiques et osseuses.

** Généralement d'intensité légère.

Les termes MedDRA les plus appropriés ont été utilisés pour décrire les effets indésirables.

Expérience post-commercialisation :

- Des cas isolés d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez les patients ayant été précédemment traités par des aminobisphosphonates tels que zolédronate et pamidronate (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Après la commercialisation, les effets indésirables suivant ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).
- Affections oculaires :
  Des cas d'uvéites ont été rapportés avec Clastoban après la commercialisation. Les effets suivants ont été rapportés avec d'autres bisphosphonates : conjonctivite, épisclérite et sclérite. Un cas isolé de conjonctivite a été rapporté avec Clastoban, chez un patient traité en association avec un autre bisphosphonate.
- Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
  Très rares : perturbation de la fonction respiratoire chez les patients atteints d'asthme par allergie à l'aspirine. Réactions d'hypersensibilité se manifestant par des troubles respiratoires.
- Effets rénaux et urinaires :
  Rares : perturbation de la fonction rénale (augmentation du taux sérique de la créatinine et augmentation de la protéinurie) et lésions rénales graves, surtout après la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate (cf Posologie/Mode d'administration). Des cas isolés d'insuffisance rénale et, dans de rares cas, d'évolution fatale ont été rapportés, notamment lors de l'utilisation concomitante d'AINS (cf Interactions).
- Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses :
  Des douleurs sévères osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères ont été, très rarement, rapportées chez des patients prenant Clastoban. Leur survenue varie de quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement par Clastoban.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Une augmentation de la créatinine sérique et des troubles rénaux a été constatée avec de hautes doses de clodronate par voie IV.

Traitement :

Le traitement de l'overdose doit être symptomatique. Une hydratation satisfaisante doit être assurée et la fonction rénale et les taux de calcium sérique doivent être surveillés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Biphosphonates, code ATC : M05BA02.

Le clodronate disodique appartient à la famille des biphosphonates, dont l'action s'exerce spécifiquement sur l'os. Cette action sélective repose sur leur forte affinité pour les composants minéraux du tissu osseux et se traduit par une inhibition de l'activité ostéoclastique.

A des concentrations entraînant une inhibition de l'ostéolyse, le clodronate disodique n'a aucun effet sur la minéralisation normale de l'os.

Dans les états hypercalcémiques, le clodronate réduit les taux sériques élevés, et chez les patients normocalcémiques, l'action anti-ostéolytique du clodronate disodique est démontrée par une diminution de l'excrétion urinaire du calcium et de l'hydroxyproline.

L'administration quotidienne de ce produit réduit la formation de nouvelles lésions ostéolytiques et ralentit l'extension de lésions osseuses existantes.

Chez les malades présentant des métastases osseuses, des lésions osseuses en rapport avec un myélome, le clodronate ralentit le développement des lésions squelettiques existantes. Le clodronate induit également une diminution des phénomènes algiques liés à l'hyperostéolyse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Comme les autres biphosphonates, l'absorption gastro-intestinale du clodronate est faible, d'environ 2 %. Son absorption est rapide. Après une prise orale d'une dose unique de 800 mg, la concentration maximale observée est en moyenne de 575 ng/ml. Elle est atteinte dans un délai de 30 minutes environ.

Comme le clodronate a une forte affinité pour le calcium et les autres cations divalents, son absorption est fortement diminuée s'il est pris avec des aliments ou des médicaments contenant des cations divalents. Les études de pharmacocinétique ont montré une nette diminution de la biodisponibilité du clodronate lorsque celui-ci est administré au cours ou à proximité d'un repas. Il est recommandé de prendre le clodronate au moins une heure avant les repas. De plus, l'absorption gastro-intestinale du clodronate est sujette à une importante variabilité intra-individuelle de l'absorption. Il n'y a pas d'accumulation notable du clodronate après administration répétée.

Distribution et élimination :

Le taux de liaison du clodronate aux protéines plasmatiques est faible et son volume de distribution est de 20-50 litres. L'élimination du clodronate à partir du sérum se fait en deux phases distinctes : une phase de distribution, dont la demi-vie est d'environ 2 heures, et une phase d'élimination terminale qui correspond à la libération du clodronate à partir du tissu osseux. Le clodronate est essentiellement éliminé par voie rénale. Environ 80 % de la dose absorbée se retrouvent dans les urines en l'espace de quelques jours. Le clodronate fixé aux os (environ 20 % de la quantité absorbée) est excrété plus lentement et la clairance rénale représente environ 75 % de la clairance plasmatique.

Groupes à risque :

- Insuffisants rénaux : les données observées chez des patients avec des métastases osseuses suggèrent une corrélation entre clairance à la créatinine et la clairance du clodronate. Par conséquent, une accumulation du clodronate est susceptible de se produire chez les patients ayant une insuffisance rénale.
- Il n'y a pas de données chez les patients insuffisants hépatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration unique chez le rat, la DL 50 était de 2200 mg/kg après administration orale et de 120 mg/kg après administration intraveineuse.

Des études de toxicité avec des doses répétées administrées par voie orale sur une période allant jusqu'à 12 mois ont été réalisées chez des rats et des mini porcs. Les organes cibles identifiés étaient l'os (sclérose liée à l'effet pharmacologique du clodronate), le tractus gastro-intestinal (irritation), le sang (lymphopénie, effets sur l'hémostase), le rein (dilatation tubulaire, protéinurie) et le foie (augmentation des transaminases sériques).

Lors des études de reprotoxicité menées chez l'animal, le clodronate n'a pas induit d'anomalies fœtales, mais les fortes doses ont provoqué une diminution de la fertilité chez les mâles. Après un mois d'administration sous-cutanée de clodronate chez des rats nouveau-nés, des modifications squelettiques ressemblant à l'ostéoporose ont été observées, ce qui s'explique par les effets pharmacologiques du clodronate.

Les études de génotoxicité ne montrent pas de potentiel génotoxique du clodronate. Les études de cancérogenèse menées chez le rat et la souris n'ont pas révélé de potentiel cancérogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936206601 (2003, RCP rév 08.09.17).

Prix : 222,44 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bioprojet Europe Ltd, 101 Furry Park Road, Killester, Dublin 5, D05KD52, Irlande.

Exploitant :

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

CLASTOBAN voie parentérale

acide clodronique sel disodique tétrahydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cancérologie, Hématologie / Traitements associés

CLAVENTIN

ticarcilline, acide clavulanique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IV à 3 g/200 mg : Boîte de 10 flacons.

Poudre pour solution injectable IV à 5 g/200 mg : Boîte de 1 flacon + canule de transfert.

COMPOSITION

	p flacon	
Ticarcilline	3 g	5 g
(exprimée en ticarcilline sodique : 3,343 g/fl 3 g ; 5,572 g/fl 5 g)		
Acide clavulanique (DCI)	200 mg	200 mg
(exprimée en clavulanate de potassium : 238 mg/fl 3 g et fl 5 g)		

Teneur en sodium : 120 mg, soit 5,2 mEq/g de ticarcilline.

Teneur en potassium : 19,6 mg, soit 0,5 mEq/100 mg d'acide clavulanique.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'association ticarcilline - acide clavulanique. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations :

- respiratoires,
- ORL,
- digestives et intra-abdominales, en particulier péritonéales,
- septicémiques,
- de la peau et des tissus mous,
- ostéoarticulaires,
- urinaires,
- infections à flore mixte polymicrobienne aéro et anaérobie,

à l'exclusion des méningites.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez le sujet normorénal :

Adulte : 12 à 15 g/jour de ticarcilline.

- Dosage 3 g/200 mg : administration toutes les 4, 6 ou 8 heures.
- Dosage 5 g/200 mg : traitement des malades immunodéprimés en hématologie, administration toutes les 8 heures en perfusion de 20 à 30 minutes.

CTJ : 31,63 à 45,45 €.

> Ne jamais dépasser pour l'adulte :
> - 200 mg d'acide clavulanique par injection,
> - 1200 mg d'acide clavulanique par jour.

Enfant de 30 mois à 14 ans (dosage à 3 g/200 mg) : 225 mg/15 mg/kg/jour à 300 mg/20 mg/kg/jour, en 3 à 4 injections.

CTJ : 0,68 à 0,91 €/kg.

> Ne jamais dépasser :
> - par prise : 5 mg/kg d'acide clavulanique ;
> - par jour :
>   - pour le nourrisson de plus de 3 mois et l'enfant : 20 mg/kg/j d'acide clavulanique.

Chez l'insuffisant rénal (adulte) :

Adapter la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale, selon le schéma suivant :

Clairance de la créatinine	Posologie
60 à 30 ml/min	3 g/200 mg ou 5 g/200 mg toutes les 8 h
30 à 10 ml/min	3 g/200 mg toutes les 12 h
inférieure à 10 ml/min	1,5 g/100 mg toutes les 24 h
sous hémodialyse : dose suppl à administrer après chaque séance d'hémodialyse	3 g/200 mg

MODE D'ADMINISTRATION :

Poudre à 3 g/200 mg :

- Perfusion de 20 à 30 min :
  Volume de solvant à utiliser : 100 ml.
- IV lente :
  Volume de solvant à utiliser : 20 ml.

Claventin 3 g/200 mg étant présenté en flacon de 24 ml, la reconstitution dans le volume définitif indiqué doit être immédiatement consécutive à la dissolution de la poudre dans le flacon.

Les solutions doivent être initialement reconstituées avec de l'eau pour préparation injectable ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Poudre à 5 g/200 mg :

Perfusion de 20 à 30 min :

Volume de solvant à utiliser : 100 ml.

Pour l'administration par perfusion, il est possible d'administrer les solutions suivantes :

- Solution isotonique de chlorure de sodium.
- Solution isotonique de glucose.
- Solution de Ringer.
- Solution de Hartmann.

Ne pas utiliser de solution de bicarbonate de sodium, d'acides aminés, de protéolysats ou d'émulsions lipidiques.

Bien que les solutions pour perfusion soient stables pendant au moins 6 heures à 25 °C, il est recommandé de ne préparer les solutions qu'au moment de l'utilisation.

Ne pas mélanger à un autre produit dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion.

Lors de l'administration en association avec un aminoside, chacun des antibiotiques devra être administré séparément.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.

RELATIVES :

- Méthotrexate : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La survenue de toute manifestation évocatrice d'une allergie à la pénicilline nécessite l'arrêt du traitement et la mise en place d'une thérapeutique adaptée.
- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des malades traités par les bêtalactamines.
  Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
- Des troubles de la coagulation à type d'hypoagrégabilité plaquettaire, accompagnés de saignement, éventuellement favorisés par une insuffisance rénale sous-jacente, ont été rapportés.
  La survenue de saignements nécessite l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Surveiller régulièrement l'ionogramme sanguin et éventuellement urinaire en cas de traitement prolongé.

- En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie.
- Pour les aminopénicillines, il a été observé un risque accru d'accidents cutanés en cas :
  - d'infections virales comme la mononucléose infectieuse,
  - d'association avec l'allopurinol.

  Ces accidents n'ont jamais été signalés avec la ticarcilline.
- Il est recommandé de respecter le volume de reconstitution afin d'éviter l'apparition de veinite au point d'injection.
- Tenir compte de l'apport en sodium et en potassium (cf Composition).
- L'acide clavulanique présent dans Claventin peut entraîner une fixation non spécifique d'IgG et d'albumine sur la membrane des hématies résultant en un test de Coombs faussement positif.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

L'acide clavulanique présent dans Claventin peut entraîner une fixation non spécifique d'IgG et d'albumine sur la membrane des hématies résultant en un test de Coombs faussement positif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Pour la ticarcilline, il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Pour l'acide clavulanique, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la ticarcilline lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En clinique, l'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'association ticarcilline - acide clavulanique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La ticarcilline et l'acide clavulanique passent dans le lait maternel ; cependant, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (diarrhée, candidose) ou d'éruption, il est nécessaire d'interrompre l'allaitement, ou de le suspendre jusqu'à la fin du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations allergiques, notamment cutanées (urticaire, prurit), éosinophilie, fièvre, œdème de Quincke, gêne respiratoire, exceptionnellement choc anaphylactique.
- Éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non. Très exceptionnellement, quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe ont été rapportés.
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhées, candidoses.
- De rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés. Ils nécessitent l'arrêt du traitement et la mise en place d'une thérapeutique adaptée.
- Des convulsions peuvent survenir chez les patients avec une insuffisance rénale ou traités par de fortes doses.
- D'autres manifestations ont été rapportées plus rarement :
  - élévation modérée et transitoire des transaminases,
  - hépatite et ictère cholestatique,
  - néphrite interstitielle aiguë,
  - anémie, leucopénie, thrombopénie réversibles.
- Possibilité de saignement par baisse du taux de prothrombine et augmentation du temps de saignement.
- Modifications de l'ionogramme à type d'hypokaliémie facilement contrôlables par un apport potassique et réversibles à l'arrêt du traitement.
- Veinite et thrombophlébite.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut exceptionnellement survenir en cas d'insuffisance rénale si l'adaptation de la posologie n'a pas été respectée. Des troubles peuvent apparaître : saignements ou diminution de l'agrégabilité plaquettaire, troubles neuropsychiques, convulsions, hyperexcitabilité musculaire.

Ils imposent l'arrêt du traitement et un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotiques antibactériens de la famille des bêtalactamines du groupe des carboxypénicillines, associés à un inhibiteur d'enzyme (code ATC : J01CR03).

Association de la ticarcilline, antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des carboxypénicillines et de l'acide clavulanique (d'origine naturelle, produit par Streptomyces clavuligerus) inhibiteur de bêtalactamases.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : entérobactéries et Pseudomonas aeruginosa : S $\leqslant$ 16 mg/l et R > 64 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium diphteriae, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, staphylococcus méti-S, streptococcus, Streptococcus pneumoniae (30-70 %).
- Aérobies à Gram − : acinetobacter (20-50 %), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, capnocytophaga, Citrobacter freundii (20-30 %), Citrobacter koseri, eikenella, enterobacter (20-40 %), Escherichia coli (10-30 %), Haemophilus influenzae, klebsiella (0-20 %), Morganella morganii, Pseudomonas aeruginosa (20-60 %), Proteus mirabilis (10-20 %), Proteus vulgaris, providencia (?), salmonella (0-40 %), serratia (?), shigella (0-30 %), Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides, Clostridium perfringens, eubacterium, fusobacterium, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes, veillonella.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecium, staphylococcus méti-R*.
- Aérobies à Gram − : legionella.
- Autres : chlamydia, mycobacterium, mycoplasma, rickettsia.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La ticarcilline n'étant pas absorbée par voie orale, la ticarcilline n'est administrable que par voie parentérale.

Distribution :

Concentrations sériques chez l'adulte sain :
- Après administration de 5 g/200 mg en perfusion de 30 min : pics sériques en fin de perfusion, en moyenne de 426 µg/ml pour la ticarcilline, 9,2 µg/ml pour l'acide clavulanique.
- Après administration de 3 g/200 mg en perfusion de 30 min : pics sériques entre 30 et 45 min, en moyenne de 238 µg/ml pour la ticarcilline, 11,3 µg/ml pour l'acide clavulanique.
- Après administration de 3 g/200 mg en IV directe (2 min) : pics sériques entre 2 et 10 min, en moyenne de 387 µg/ml pour la ticarcilline, 20,1 µg/ml pour l'acide clavulanique.

Diffusion :

Les études ont montré chez l'homme la diffusion de la ticarcilline et de l'acide clavulanique dans :
- le liquide interstitiel,
- la lymphe,
- la sphère ORL (sinus, amygdales),
- les sécrétions bronchiques,
- le liquide pleural,
- le liquide péritonéal,
- l'utérus et annexes,
- la vésicule biliaire et la bile.

La ticarcilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire. Les concentrations en ticarcilline dans le lait maternel sont très faibles (pas de données pour l'acide clavulanique).

Demi-vies d'élimination :

Ticarcilline et acide clavulanique : après perfusion ou injection IV environ 1 heure.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques :

ticarcilline 45 % ; acide clavulanique 22 %.

Biotransformation :
- la ticarcilline n'est pratiquement pas métabolisée,
- l'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire, exempts d'activité inhibitrice de pénicillinases.

Élimination :

Quels que soient la dose administrée et le mode d'administration, le pourcentage d'élimination urinaire, dans les 6 heures qui suivent l'administration parentérale, est chez l'adulte de : 70 à 80 % de la dose administrée pour la ticarcilline ; 50 % environ de la dose administrée pour l'acide clavulanique.

Chez les patients aux fonctions rénales normales, après injection IV de 3 g/200 mg, les concentrations urinaires moyennes sont de 6 000 µg/ml de ticarcilline et 330 µg/ml d'acide clavulanique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas utiliser de solution de bicarbonate de sodium, d'acides aminés, de protéolysats ou d'émulsions lipidiques.

Ne pas mélanger à un autre produit dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion.

Lors de l'administration en association avec un aminoside, chacun des antibiotiques devra être administré séparément.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Après ouverture (pdre à 3 g/200 mg) : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400937699075 (1987, RCP rév 21.12.09) 3 g/200 mg.
3400937699136 (1987, RCP rév 21.12.09) 5 g/200 mg.

Prix : 89,88 € (10 fl 3 g/200 mg).
12,16 € (1 fl 5 g/200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

CLIMARA voie cutanée
estradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estrogènes
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

CLIMASTON ®
1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg
estradiol, dydrogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg/10 mg (14 blancs + 14 gris ; rond, biconvexe, de 7 mm, imprimé « 379 » d'un côté) : Boîte de 1 plaquette thermoformée de 28.

Comprimé pelliculé à 2 mg/10 mg (14 cp roses + 14 cp jaunes ; rond, biconvexe, de 7 mm, imprimé « 379 » d'un côté) : Boîte de 1 plaquette thermoformée de 28.

COMPOSITION

Climaston 1 mg/10 mg :

Comprimé blanc :	*p cp*
17β-estradiol hémihydraté exprimé en estradiol	1 mg
Comprimé gris :	*p cp*
17β-estradiol hémihydraté exprimé en estradiol	1 mg
Dydrogestérone (DCI)	10 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage : Comprimé blanc :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) ; *Comprimé gris :* polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (119,1 mg/cp blanc ; 110,2 mg/cp gris).

Climaston 2 mg/10 mg :

Comprimé rose :	*p cp*
Estradiol (DCI) hémihydraté exprimé en estradiol	2 mg
Comprimé jaune :	*p cp*
Estradiol (DCI) hémihydraté exprimé en estradiol	2 mg
Dydrogestérone (DCI)	10 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage : Comprimé rose :* Opadry OY-6957 rose (hypromellose, talc, dioxyde de titane E171, macrogol 400, oxyde de fer rouge E172, oxyde de fer noir E172, oxyde de fer jaune E172) ; *Comprimé jaune :* Opadry OY-02B22764 jaune (hypromellose, talc, dioxyde de titane E171, macrogol 400, oxyde de fer jaune E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg sont des THS continus séquentiels par voie orale.

L'estrogène est administré continuellement. Le progestatif est ajouté pendant les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, de façon séquentielle.
- Climaston 1 mg/10 mg : le traitement commence avec 1 comprimé blanc par jour pendant les 14 premiers jours puis avec 1 comprimé gris pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours.
- Climaston 2 mg/10 mg : Le traitement commence avec 1 comprimé rose par jour pendant les 14 premiers jours puis avec 1 comprimé jaune pendant les 14 jours suivants, comme indiqué sur le blister calendaire de 28 jours.

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg doivent être pris de façon continue sans arrêt entre les plaquettes.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En général, le traitement combiné séquentiel commence avec Climaston 1 mg/10 mg.

Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement.

Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre Climaston 1 mg/10 mg ou 2 mg/10 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour.

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, le traitement doit être continué avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements.

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.
- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes jeunes, la balance bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront

effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant une imagerie médicale telle qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée.

Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Climaston 1 mg/10 mg ou 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose ;
- méningiome.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalées de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée (cf Effets indésirables). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estroprogestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.

Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS.

- Pour les associations estroprogestatives : une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient significative après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
- Pour les estrogènes seuls : l'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer des ovaires :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, dont l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Accidents thromboemboliques veineux :

- Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
- Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée quatre à six semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thromboemboliques mais ayant des antécédents familiaux (1er degré) de thromboses à un jeune âge, des examens doivent être proposés après avoir évalué les limites (seulement certaines thrombophilies sont identifiées lors des examens). Si une thrombophilie de nature différente de celle d'un membre de la famille est identifiée ou si une thrombophilie est « sévère » (par exemple déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estroprogestatif ou estrogènes seuls.

- Pour les associations estroprogestatives : le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estroprogestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation de traitements estroprogestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.
- Pour les estrogènes seuls : les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Les traitements combinés estroprogestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Cette association estroprogestative n'est pas contraceptive.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efficacité des estrogènes et des progestatifs peut être diminuée :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

D'un point de vue clinique, l'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg n'ont pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Climaston impose l'arrêt immédiat du traitement.

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association estradiol/dydrogestérone chez la femme enceinte. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à une association estroprogestative.

ALLAITEMENT :

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg n'ont pas d'indication au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg n'ont pas d'indication au cours de la période de fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Climaston 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg n'ont aucun effet ou qu'un effet limité sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par l'association estradiol/dydrogestérone lors des essais cliniques sont : maux de tête, douleurs abdominales, douleur/tension mammaire et douleur dorsale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques (n = 4929) aux fréquences indiquées ci-dessous.

Fréquence des effets indésirables : très fréquent $\geqslant 1/10$; fréquent $\geqslant 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geqslant 1/1000$, $< 1/100$; rare $\geqslant 1/10\,000$, $< 1/1000$.

*La fréquence attribuée aux effets indésirables rapportés spontanément et non observés lors des essais cliniques est « rare ».

Système organe/classe (MedDRA) Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose vaginale
Peu fréquent	Symptômes de type cystite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent	Augmentation de la taille d'un léiomyome
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie hémolytique*
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, nervosité
Peu fréquent	Modification de la libido
Affections du système nerveux central	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Migraine, sensations vertigineuses
Rare	Meningiome*
Affections oculaires	
Rare	Accentuation de la courbure de la cornée*, irritation par les lentilles de contact*
Affections cardiaques	
Rare	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombo-embolie veineuse, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices
Rare	Accident vasculaire cérébral*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Nausées, vomissements, distension abdominale (incluant flatulences)
Peu fréquent	Dyspepsies
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales, troubles de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)
Rare	Angiœdème, purpura vasculaire, érythème noueux*, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Rare	Crampes dans les jambes*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleurs/tension mammaires
Fréquent	Troubles des règles (incluant spottings postménopausiques, métrorragies, ménorragies, oligo-aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, sécrétions cervicales
Peu fréquent	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Maladie asthénique (asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Augmentation du poids
Peu fréquent	Diminution du poids

Cancer du sein :

Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.

Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés :

Étude Million Women Study (MWS) - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS pendant une période de 5 ans[a]	Risque relatif* et intervalle de confiance (IC 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
Pour les estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Pour les associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.
Note : L'incidence des cancers du sein étant différente dans les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement.

a) Données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Étude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)[b]
Pour les associations estroprogestatives CEE + MPA*			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

b) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées avec un utérus :

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée.

L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8 - 1,2]).

Cancer de l'ovaire :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de maladie thrombo-embolique veineuse :

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI - Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique après 5 ans d'utilisation

	Pour les estrogènes seuls par voie orale *	Pour les associations estroprogestatives par voie orale
Age (année)	50 - 59	50 - 59
Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	7	4
Risque relatif et IC 95 %	1,2 (0,6 ; 2,4)	2,3 (1,2 ; 4,3)
Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS	1 (- 3 ; 10)	5 (1 ; 13)

* Étude chez les femmes non hystérectomisées

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral :

L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS.

Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée d'utilisation. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral * après 5 ans d'utilisation

Age (année)	50 - 59
Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	8
Risque relatif et IC 95 %	1,3 (1,1 ; 1,6)
Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS	3 (1 ; 5)

* Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : Tumeurs dépendantes des estrogènes, bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire ; augmentation de la taille d'un méningiome.
- Affections du système immunitaire : Lupus érythémateux disséminé.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypertriglycéridémie.
- Affections du système nerveux : Probable démence, chorée, exacerbation d'une épilepsie.
- Affections vasculaires : Maladie thromboembolique artérielle.
- Affections gastro-intestinales : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème polymorphe.
- Affections rénales et urinaires : Incontinence urinaire.
- Affections des organes de reproduction et du sein : Maladie fibrokystique du sein, érosion cervicale.
- Affections congénitales, familiales et génétiques : Aggravation d'une porphyrie.
- Investigations : Augmentation des hormones thyroïdiennes totales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'estradiol et la dydrogestérone sont deux substances peu toxiques. Des symptômes tels que nausées, vomissements, tensions mammaires, sensations vertigineuses, douleurs abdominales, somnolence/fatigue et saignement de privation peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.

Population pédiatrique :

Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système génito-urinaire et hormones sexuelles, code ATC : G03FB08.

Estradiol :

La substance active, 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Dydrogestérone :

La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Information sur les études cliniques :

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements :
  Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
  Lors du traitement par Climaston 1 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez 76 % des femmes et durent en moyenne 5 jours. Les hémorragies de privation commencent généralement le jour de la dernière prise du comprimé de la phase progestative (c'est-à-dire le 28e jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont survenus chez 23 % des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et chez 15 % des femmes du 10e au 12e mois de traitement. Des aménorrhées (absence de saignement ou de spotting) surviennent dans 21 % des cycles durant la 1re année de traitement.
  Lors du traitement par Climaston 2 mg/10 mg, des hémorragies de privation régulières surviennent chez environ 89 % des femmes et durent en moyenne 5 jours. Les hémorragies de privation commencent généralement le jour de la dernière prise du comprimé de la phase progestative (c'est-à-dire le 28e jour du cycle). Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont survenus chez 22 % des femmes au cours de la première année de traitement. Une aménorrhée (absence de saignement ou de spotting) survient dans 12 % des cycles durant la 1re année de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif, principalement chez des femmes en bonne santé, diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  - Pour Climaston 1 mg/10 mg, l'augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire a été de 5,2 % ± 3,8 % (moyenne ± écart-type) et le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 93,0 %.
    Climaston 1 mg/10 mg a montré également un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après 2 ans de traitement avec Climaston 1 mg/10 mg a été de 2,7 % ± 4,2 % (moyenne ± écart-type) au niveau du col du fémur, 3,5 % ± 5,0 % (moyenne ± écart-type) au niveau du trochanter et de 2,7 % ± 6,7 % (moyenne ± écart-type) au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche s'est maintenue ou a augmenté a été de 67 à 78 % après traitement avec Climaston 1 mg/10 mg.
  - Après 2 ans de traitement par Climaston 2 mg/10 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a été de 6,7 % ± 3,9 % (moyenne ± écart-type). Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 94,5 %.
    Climaston 2 mg/10 mg a montré également un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation après 2 ans de traitement avec Climaston 2 mg/10 mg a été de 2,6 % ± 5,0 % (moyenne ± écart-type) au niveau du col du fémur, 4,6 % ± 5,0 % (moyenne ± écart-type) au niveau du trochanter et de 4,1 % ± 7,4 % (moyenne ± écart-type) au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche s'est maintenue ou a augmenté a été de 71 à 88 % après traitement avec Climaston 2 mg/10 mg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Estradiol :

Absorption :

L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

Estradiol 1 mg			
Paramètres	E2	E1	E1S
C_{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	-
C_{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	-
C_{moy} (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	-
ASC_{0-24} (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	-
C_{max} (ng/ml)	-	-	9,3 (3,9)
C_{min} (ng/ml)	-	-	2,099 (1,340)
C_{moy} (ng/ml)	-	-	4,695 (2,350)
ASC_{0-24} (ng.h/ml)	-	-	112,7 (55,1)
Estradiol 2 mg			
C_{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	-
C_{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	-
C_{moy} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	-
ASC_{0-24} (pg.h/ml)	1619 (733)	10 209 (4561)	-
C_{max} (ng/ml)	-	-	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	-	-	6,1 (6,3)
C_{moy} (ng/ml)	-	-	13,9 (10,0)
ASC_{0-24} (ng.h/ml)	-	-	307,3 (224,1)

Distribution :

Les estrogènes peuvent être retrouvés sous forme libre ou liée. Environ 98 - 99 % de la dose d'estradiol est liée aux protéines plasmatiques, dont environ 30 - 52 % à l'albumine et 46 - 69 % à la sex-hormone binding globulin (SHBG).

Biotransformation :

Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.

Élimination :

Les principaux composés retrouvés dans les urines sont les glucuronides d'estrone et d'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures.

Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.

Dose-dépendance et temps-dépendance :

Après administration orale journalière de Climaston, les concentrations en estradiol ont atteint l'état d'équilibre après 5 jours.

Généralement, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 11 jours.

Dydrogestérone :

Absorption :

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg versus une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28 %.

Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone (D) et de la dihydrodydrogestérone (DHD) à l'état d'équilibre. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

Dydrogestérone 10 mg :

Dydrogestérone 10 mg		
Paramètres	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C_{min} (pg/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C_{moy} (pg/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
ASC_{0-t} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Distribution :

Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 α-dihydrodydrogestérone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Tous les métabolites formés conservent la configuration en 4,6-diène-3-one ; il n'y a pas d'hydroxylation en 17α. Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la dydrogestérone.

Élimination :

Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée.

Dose-dépendance et temps-dépendance :

Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de Climaston 1 mg/10 mg : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Durée de conservation de Climaston 2 mg/10 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935264350 (1999, RCP rév 21.07.16) 1 mg/10 mg.
3400934385247 (1997, RCP rév 25.10.12) 2 mg/10 mg.

Prix : 6,33 € (14 cp blancs + 14 cp gris).
6,33 € (14 cp roses + 14 cp jaunes).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

CLIMASTON ® 1 mg/5 mg

estradiol, dydrogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rond, biconvexe [7 mm] ; gravé « 379 » sur une face ; saumon) : Boîte de 28, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en 17 β-estradiol .... 1 mg
Dydrogestérone (DCI) .... 5 mg

Excipients : lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane E171, oxydes de fer jaune et rouge E172.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (114,7 mg).

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (voir aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Climaston 1 mg/5 mg est un THS combiné continu par voie orale.

L'estrogène et le progestatif sont administrés tous les jours sans interruption.

La posologie est d'un comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours. Climaston 1 mg/5 mg doit être pris de manière continue, sans interruption entre les plaquettes.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un traitement combiné continu peut être débuté avec Climaston 1 mg/5 mg en fonction de l'ancienneté de la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par Climaston 1 mg/5 mg 12 mois après leurs dernières règles spontanées. Dans le cas d'une ménopause chirurgicale, le traitement peut débuter immédiatement.

Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement.

Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre Climaston 1 mg/5 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour.

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements.

Climaston 1 mg/5 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Climaston 1 mg/5 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.
- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes jeunes, la balance bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant une imagerie médicale telle qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Climaston 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraines ou céphalées sévères.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.
- Méningiome.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Céphalées de type migraine inhabituelle.
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée (cf Effets indésirables). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estroprogestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.

Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doit faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS.

- Pour les associations estroprogestatives :
  Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient significative après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
- Pour les estrogènes seuls :
  L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer des ovaires :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, dont l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Accidents thromboemboliques veineux :

- Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
- Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée quatre à six semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thromboemboliques mais ayant des antécédents familiaux (1er degré) de thromboses à un jeune âge, des examens doivent être proposés après avoir évalué les limites (seulement certaines thrombophilies sont identifiées lors des examens). Si une thrombophilie de nature différente de celle d'un membre de la famille est identifiée ou si une thrombophilie est « sévère » (par exemple déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estroprogestatif ou estrogènes seuls.

- Pour les associations estroprogestatives :
  Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estroprogestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation de traitements estroprogestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.
- Pour les estrogènes seuls :
  Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Les traitements combinés estroprogestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales, mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex-hormone-binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Cette association estroprogestative n'est pas contraceptive.

INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efficacité des estrogènes et des progestatifs peut être diminuée :

- Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
- Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
- Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.
- D'un point de vue clinique, l'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Climaston 1 mg/5 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Climaston 1 mg/5 mg impose l'arrêt immédiat du traitement.

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association estradiol/dydrogestérone chez la femme enceinte. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à une association estroprogestative.

ALLAITEMENT :

Climaston 1 mg/5 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Climaston 1 mg/5 mg n'a pas d'indication au cours de la période de fertilité.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Climaston 1 mg/5 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par l'association estradiol/dydrogestérone lors des essais cliniques sont : maux de tête, douleurs abdominales, douleur/tension mammaire et douleur dorsale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques (n = 4929) aux fréquences indiquées ci-après. Fréquence des effets indésirables : très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000.

* La fréquence attribuée aux effets indésirables rapportés spontanément et non observés lors des essais cliniques (suivis d'un astérisque) est « rare ».

Système organe/classe (MedDRA) Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
fréquent	Candidose vaginale
Peu fréquent	Symptôme de type cystite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent	Augmentation de la taille d'un léiomyome
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie hémolytique *
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, nervosité
Peu fréquent	Modification de la libido
Affections du système nerveux central	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Migraine, sensations vertigineuses
Rare	Méningiome *
Affections oculaires	
Rare	Accentuation de la courbure de la cornée *, irritation par les lentilles de contact *
Affections cardiaques	
Rare	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thromboembolie veineuse, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices
Rare	Accident vasculaire cérébral *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Nausées, vomissements, distension abdominale (incluant flatulences)
Peu fréquent	Dyspepsies
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales, troubles de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)
Rare	Angiœdème, purpura vasculaire, érythème noueux *, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement *

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Rare	Crampe dans les jambes *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleurs/tension mammaires
Fréquent	Troubles des règles (incluant spottings post-ménopausiques, métrorragies, ménorragies, oligo-aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, sécrétions cervicales
Peu fréquent	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Maladie asthénique (asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Augmentation du poids
Peu fréquent	Diminution du poids

Cancer du sein :
Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.
Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estroprogestatives.
Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les résultats de la plus grande étude randomisée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés :
Étude Million Women Study (MWS) - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS pendant une période de 5 ans[(a)]	Risque relatif * et intervalle de confiance (IC 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
Pour les estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Pour les associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation. Note : L'incidence des cancers du sein étant différente dans les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement.			

a) Données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Étude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)[(b)]
Pour les associations estroprogestatives CEE + MPA *			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.
b) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre :
Femmes ménopausées avec un utérus :
Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée.
L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8 -1,2]).

Cancer de l'ovaire :
L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43 ; IC 95 % 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de maladie thromboembolique veineuse :
Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les résultats des études WHI sont présentés :
Études WHI - Risque supplémentaire de maladie thromboembolique après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
Pour les estrogènes seuls par voie orale[(c)]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Pour les associations estroprogestatives par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

c) Étude chez les femmes non hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral :
L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS.
Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée d'utilisation. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral[(d)] après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

d) Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :
  Tumeurs dépendantes des estrogènes bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille d'un méningiome.
- Affections du système immunitaire :
  Lupus érythémateux disséminé.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
  Hypertriglycéridémie.
- Affections du système nerveux :
  Probable démence, chorée, exacerbation d'une épilepsie.
- Affections vasculaires :
  Maladie thromboembolique artérielle.
- Affections gastro-intestinales :
  Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Érythème polymorphe.
- Affections rénales et urinaires :
  Incontinence urinaire.
- Affections des organes de reproduction et du sein :
  Maladie fibrokystique du sein, érosion cervicale.
- Affections congénitales, familiales et génétiques :
  Aggravation d'une porphyrie.
- Investigations :
  Augmentation des hormones thyroïdiennes totales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'estradiol et la dydrogestérone sont deux substances peu toxiques. Des symptômes tels que nausées, vomissements, tension mammaire, sensations vertigineuses, douleurs abdominales, somnolence/fatigue et saignement de privation peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.
Population pédiatrique :
Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système génito-urinaire et hormones sexuelles, progestatifs et estrogènes, en association. Code ATC : G03FA14.
Estradiol :
La substance active, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.
Dydrogestérone :
La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale.
Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.
Information sur les études cliniques :
- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements :
- Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement. Une aménorrhée (absence de saignement ou spotting) a été observée chez 88 % des femmes du 10[e] au 12[e] mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont survenus chez 15 % des femmes au cours des 3 premiers mois de traitement et chez 12 % des femmes du 10[e] au 12[e] mois de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif (principalement chez des femmes en bonne santé), diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  Après 1 an de traitement par Climaston 1 mg/5 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a été de 4,0 % $\pm$ 3,4 (moyenne $\pm$ écart-type). Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau du rachis lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de 90 %.
  Climaston 1 mg/5 mg avait également un effet sur la DMO de la hanche. L'augmentation après 1 an a été de 1,5 % $\pm$ 4,5 (moyenne $\pm$ écart-type) au niveau du col du fémur, de 3,7 % $\pm$ 6,0 au niveau du trochanter et de 2,1 % $\pm$ 7,2 au niveau du triangle de Ward. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau des 3 zones de la hanche est restée identique ou a augmenté au cours de traitement a été respectivement de 71,66 % et 81 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Estradiol :
Absorption :
L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.
Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).
Estradiol 1 mg

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
Cmax (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	Cmax (ng/ml)	9,3 (3,9)
Cmin (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	Cmin (ng/ml)	2,099 (1,340)
Cmoy (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	Cmoy (ng/ml)	4,695 (2,350)
ASC 0-24 (pg x h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	ASC 0-24 (ng x h/ml)	112,7 (55,1)

Distribution :
Les estrogènes peuvent être retrouvés sous forme libre ou liée. Environ 98 - 99 % de la dose d'estradiol est liée aux protéines plasmatiques, dont environ 30 - 52 % à l'albumine et 46 - 69 % à la sex-hormone binding globulin(SHBG).
Biotransformation :
Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.
Élimination :
Les principaux composés retrouvés dans les urines sont les glucuronides d'estrone et d'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures.
Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.
Dose-dépendance et temps-dépendance :
Après administration orale journalière de Climaston 1 mg/5 mg, les concentrations en estradiol ont atteint l'état d'équilibre après 5 jours.
Généralement, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 11 jours.

Dydrogestérone :
Absorption :
Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg versus une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28 %.
Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone (D) et de la dihydrodydrogestérone (DHD) après administration d'une dose unique. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).
Dydrogestérone 5 mg

Paramètres	D	DHD
Cmax (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
ASC_{0-t} (ng.h/ml)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
ASC_{inf} (ng.h/ml)	-	121,36 (63,63)

Distribution :
Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.
Biotransformation :
Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 α-dihydrodydrogestérone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la Cmax sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Tous les métabolites formés conservent la configuration en 4,6-diène-3-one ; il n'y a pas d'hydroxylation en 17 α. Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la dydrogestérone.
Élimination :
Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée.
Dose-dépendance et temps-dépendance :
Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques de cette monographie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935660381 (2001, RCP rév 28.07.16).
Prix : 6,33 € (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

CLIMASTON® 0,5 mg/2,5 mg

estradiol, dydrogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rond, 7 mm, biconvexe, avec l'inscription « 379 » sur une face, jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en estradiol .... 0,5 mg
Dydrogestérone (DCI) .... 2,5 mg
Excipients : lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* macrogol 3350, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (117,4 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 12 mois depuis les dernières règles spontanées.
L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Climaston 0,5 mg/2,5 mg est un THS combiné continu pour administration orale.
L'estrogène et le progestatif sont administrés tous les jours sans interruption.
La posologie est d'un comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours. Climaston 0,5 mg/2,5 mg doit être pris de manière continue, sans interruption entre les plaquettes.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un traitement combiné continu peut être débuté avec Climaston 0,5 mg/2,5 mg en fonction de l'ancienneté de la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par Climaston 0,5 mg/2,5 mg au plus tôt 12 mois après leurs dernières règles spontanées. Dans le cas d'une ménopause chirurgicale, le traitement peut débuter immédiatement.
Le dosage peut être adapté en fonction de la réponse au traitement.
Les patientes traitées préalablement par un autre traitement continu séquentiel ou cyclique doivent terminer leur cycle de 28 jours avant de changer et de prendre Climaston 0,5 mg/2,5 mg. S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu, le traitement peut commencer n'importe quel jour.
Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de survenue de spottings ou de saignements.
Climaston 0,5 mg/2,5 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Climaston 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.
- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes jeunes, la balance bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.
Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant une imagerie médicale telle qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.
Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Climaston 0,5 mg/2,5 mg, en particulier :
- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraines ou céphalées (sévères).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.
- Méningiome.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Céphalées de type migraine inhabituelle.
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :
Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée (cf Effets indésirables). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estroprogestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de métrorragies ou de « spottings » plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doit faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
Cancer du sein :
D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS.
- Pour les associations estroprogestatives :
  Une étude randomisée *versus* placebo, la *« Women's Health Initiative Study (WHI) »* et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient significative après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
- Pour les estrogènes seuls :
  L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.
Cancer des ovaires :
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, dont l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).
Accidents thromboemboliques veineux :
- Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux. Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thromboemboliques mais ayant des antécédents familiaux (1er degré) de thromboses à un jeune âge, des examens doivent être proposés après avoir évalué les limites (seulement certaines thrombophilies sont identifiées lors des examens). Si une thrombophilie de nature différente de celle d'un membre de la famille est identifiée ou si une thrombophilie est « sévère » (par exemple déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estroprogestatif ou estrogènes seuls.
- Pour les associations estroprogestatives :
  Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estroprogestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation de traitements estroprogestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.
- Pour les estrogènes seuls :
  Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :
Les traitements combinés estroprogestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).
Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales, mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex-hormone-binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Cette association estroprogestative n'est pas contraceptive.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
L'efficacité des estrogènes et des progestatifs peut être diminuée.
Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).
Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
Les préparations à base de plante contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)* pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.
D'un point de vue clinique, l'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Climaston 0,5 mg/2,5 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Climaston 0,5 mg/2,5 mg impose l'arrêt immédiat du traitement.
Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'association estradiol/dydrogestérone chez la femme enceinte. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à une association estroprogestative.
ALLAITEMENT :
Climaston 0,5 mg/2,5 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.
FERTILITÉ :
Climaston 0,5 mg/2,5 mg n'a pas d'indication au cours de la période de fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Climaston 0,5 mg/2,5 mg n'a aucun effet ou qu'un effet limité sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par l'association estradiol/dydrogestérone lors des essais cliniques sont : maux de tête, douleurs abdominales, douleur/tension mammaire et douleur dorsale.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques (n = 4929) aux fréquences indiquées ci-dessous.
Fréquence des effets indésirables : très fréquent $\geqslant$ 1/10 ; fréquent $\geqslant$ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent $\geqslant$ 1/1000, < 1/100 ; rare $\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000.
*La fréquence attribuée aux effets indésirables rapportés spontanément et non observés lors des essais cliniques est « rare ».

Système organe/classe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose vaginale
Peu fréquent	Symptômes de type cystite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent	Augmentation de la taille d'un léiomyome
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie hémolytique*
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, nervosité
Peu fréquent	Modification de la libido
Affections du système nerveux central	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Migraine, sensations vertigineuses
Rare	Méningiome*
Affections oculaires	
Rare	Accentuation de la courbure de la cornée*, irritation par les lentilles de contact*
Affections cardiaques	
Rare	Infarctus du myocarde

Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thromboembolie veineuse, hypertension, troubles vasculaires périphériques, varices
Rare	Accident vasculaire cérébral*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Nausées, vomissements, distension abdominale (incluant flatulences)
Peu fréquent	Dyspepsies
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Fonction hépatique anormale, parfois avec jaunisse, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales, troubles de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées allergiques (par exemple éruption, urticaire, prurit)
Rare	Angiœdème, purpura vasculaire, érythème noueux*, chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Rare	Crampes dans les jambes*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleurs/tension mammaires
Fréquent	Troubles des règles (incluant spottings postménopausiques, métrorragies, ménorragies, oligo-aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, sécrétions cervicales
Peu fréquent	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Maladie asthénique (asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Augmentation du poids
Peu fréquent	Diminution du poids

Risque de cancer du sein :
Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.
Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estroprogestatives.
Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les résultats de la plus grande étude randomisée *versus* placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés :

Étude Million Women Study (MWS) - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS pendant une période de 5 ans[a]	Risque relatif *	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
Pour les estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Pour les associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.
Note : L'incidence des cancers du sein étant différente dans les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement.

a) Données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Étude américaine WHI - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)[b]
Pour les associations estroprogestatives CEE + MPA *			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.
b) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre :
Femmes ménopausées avec un utérus :
Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée.
L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude *Million Women Study,* l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer de l'ovaire :
L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de maladie thromboembolique veineuse :
Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI - Risque supplémentaire de maladie thromboembolique après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
Pour les estrogènes seuls par voie orale[c]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Pour les associations estroprogestatives par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

c) Étude chez les femmes non hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral :
L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS.
Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral[d] après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

d) Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :
- *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :*
  Tumeurs dépendantes des estrogènes bénignes ou malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille d'un méningiome.
- *Affections du système immunitaire :*
  Lupus érythémateux disséminé.
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*
  Hypertriglycéridémie.
- *Affections du système nerveux :*
  Probable démence, chorée, exacerbation d'une épilepsie.
- *Affections vasculaires :*
  Maladie thromboembolique artérielle.
- *Affections gastro-intestinales :*
  Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie pré-existante).
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*
  Érythème polymorphe.
- *Affections rénales et urinaires :*
  Incontinence urinaire.
- *Affections des organes de reproduction et du sein :*
  Maladie fibrokystique du sein, érosion cervicale.
- *Affections congénitales, familiales et génétiques :*
  Aggravation d'une porphyrie.
- *Investigations :*
  Augmentation des hormones thyroïdiennes totales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'estradiol et la dydrogestérone sont deux substances peu toxiques. Des symptômes tels que nausées, vomissements, tension mammaire, sensations vertigineuses, douleurs abdominales, somnolence/fatigue et saignement de privation peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.
Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système génito-urinaire et hormones sexuelles, progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03FA14).
Estradiol :
Le principe actif, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.
Dydrogestérone :
La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale.
Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.
Information sur les études cliniques :
- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements.
- Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

La diminution des bouffées de chaleur modérées à intenses était statistiquement significative sous Climaston 0,5 mg/2,5 mg comparativement au placebo à partir de la 4e semaine. La diminution du nombre de bouffées de chaleur modérées à intenses a continué jusqu'à la fin de la période de traitement, semaine 13.
Dans deux études, une aménorrhée (absence de saignement ou de spotting) a été observée respectivement chez 91 % et 88 % des femmes, entre le dixième et le douzième mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont apparus chez 10 % et 21 % des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 9 % et 12 % des femmes entre le dixième et le douzième mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Estradiol :
- Absorption :
  L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.
  Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) à l'état d'équilibre, pour chaque dose d'estradiol micronisé. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

Estradiol 0,5 mg			
Paramètres	E2	E1	E1S
C_{max} (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	-
C_{moy} (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-
ASC_{0-t} (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	-
C_{max} (ng/ml)	-	-	6,98 (3,32)
ASC_{0-t} (ng.h/ml)	-	-	82,0 (42,6)

- Distribution :
  Les estrogènes peuvent être retrouvés sous forme libre ou liée. Environ 98 - 99 % de la dose d'estradiol est liée aux protéines plasmatiques, dont environ 30 - 52 % à l'albumine et 46 - 69 % à la sex-hormone binding globulin (SHBG).
- Biotransformation :
  Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.
- Élimination :
  Les principaux composés retrouvés dans les urines sont les glucuronides d'estrone et d'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures.
  Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.
- Dose-dépendance et temps-dépendance :
  Après administration orale journalière de Climaston 0,5 mg/2,5 mg, les concentrations en estradiol ont atteint l'état d'équilibre après 5 jours.
  Généralement, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 11 jours.

Dydrogestérone :
- Absorption :
  Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg *versus* une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28 %.
  Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone (D) et de la dihydrodydrogestérone (DHD) après administration d'une dose unique. Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type).

Dydrogestérone 2,5 mg		
Paramètres	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C_{min} (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	-
C_{av} (ng/ml)	0,117 (0,0455)	-
ASC_{0-t} (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

- Distribution :
  Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.
- Biotransformation :
  Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 α-dihydrodydrogestérone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Tous les métabolites formés conservent la configuration en 4,6-diène-3-one ; il n'y a pas d'hydroxylation en 17α. Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la dydrogestérone.
- Élimination :
  Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée.
- Dose-dépendance et temps-dépendance :
  Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400949256402 (2010, RCP rév 28.07.16).
Non remb Séc soc.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

CLIMAXOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 60 ml (2400 gouttes), avec compte-gouttes.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Hamamélis, teinture au 1/10	28 ml
Fragon épineux, teinture au 1/10	28 ml
Marron d'Inde, teinture au 1/10	28 ml
Hydrastis, teinture au 1/10	8 ml
Viburnum, teinture au 1/10	8 ml

Excipient : éthanol.
Excipient à effets notoires : éthanol.
Titre alcoolique : 69 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans :
- les troubles de la circulation veineuse ;
- la fragilité des petits vaisseaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Insuffisance veinolymphatique :
20 à 25 gouttes, 2 fois par jour, à prendre dans un peu d'eau, avant les repas.
Troubles fonctionnels de la fragilité capillaire :
20 gouttes, 3 fois par jour, à prendre dans un peu d'eau, avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient 69 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 340 mg par dose, ce qui équivaut à 8,5 ml de bière, 3,4 ml de vin, par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938204650 (1995, RCP rév 24.09.13).
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

CLIMÈNE ®

estradiol, cyprotérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (11 blancs et 10 roses) : Boîte de 21, sous plaquette.

COMPOSITION	*p comprimé* *blanc*	*rose*
Estradiol valérate micronisé ...	2,000 mg	2,000 mg
Cyprotérone acétate micronisé	-	1,000 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de maïs, povidone (K25), talc, stéarate de magnésium, saccharose, povidone (K90), macrogol 6000, carbonate de calcium, cire E*, glycérol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, pigment à l'oxyde de fer rouge.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

* La cire E est obtenue par estérification partielle d'un mono acide aliphatique saturé extrait de la lignite naturelle avec de l'éthylène glycol.

DC INDICATIONS

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Climène est une association cyclique d'estrogène et de progestatif.
Le schéma thérapeutique est le suivant :
Prendre 1 comprimé par jour sans interruption pendant 21 jours dans l'ordre suivant :
- 1 comprimé blanc (valérate d'estradiol) du 1er au 11e jour,
- 1 comprimé rose (valérate d'estradiol + acétate de cyprotérone) du 12e au 21e jour.

Après un intervalle libre de tout traitement de 7 jours, la séquence suivante sera prise dans les mêmes conditions. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent survenir.
Le traitement peut débuter n'importe quel jour. Cependant, en cas de passage d'un traitement hormonal substitutif séquentiel à Climène, il est recommandé de commencer le traitement après les saignements, c'est-à-dire le jour auquel était programmé le début d'un nouveau cycle de traitement avec une hormonothérapie substitutive séquentielle.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'oubli, le comprimé oublié devra être pris dans un délai de 12 heures. La dose suivante ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.
L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de « spottings » ou saignements.

Informations complémentaires concernant les populations particulières :

Population pédiatrique :
Climène n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescentes.

Personnes âgées :
Pour les femmes âgées de 65 ans et plus, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Climène n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique.
Climène est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (cf Contre-indications).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Climène n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (p. ex : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent ou présence d'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel en évolution ou récent (p. ex : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les données sur les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice/risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris d'imagerie médicale comme une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Climène, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risques thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (p. ex : adénome hépatique) ;
- dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et plus rarement encore des tumeurs malignes du foie ont été observées après l'utilisation de substances hormonales telles que celles contenues dans les THS. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique,
- augmentation significative de la pression artérielle,
- céphalée de type migraine inhabituelle,
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :
Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois plus élevée que chez les non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou une thérapie combinée continue estroprogestative prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogène seul.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :
L'ensemble des données disponibles suggère que la prise d'un THS (possiblement à base d'estrogène seul ou combiné estrogène/progestatif) augmente le risque de cancer du sein ; cette augmentation du risque dépend de la durée du THS.
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques concluent de façon cohérente à une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes qui prennent un THS combiné estrogène/progestatif. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner la détection radiologique d'un cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Accidents thrombo-emboliques veineux :
- Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation des estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
  Afin de prévenir le risque thromboembolique veineux post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée consécutive à une chirurgie de confort, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes traitées au long cours par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Chez les femmes présentant une combinaison de facteurs de risque ou un facteur de risque individuel de sévérité supérieure, une augmentation synergique du risque de thrombose est possible. Ce risque accru peut être supérieur à un simple cumul des facteurs de risque. Le THS ne doit pas être prescrit en cas d'évaluation négative du rapport bénéfice/risque.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes, avec ou sans maladie coronarienne, qui ont reçu un THS combiné estrogène/progestatif ou à base d'estrogène seul.
Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS combiné estrogène/progestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'utilisation de THS à base d'estrogène et de progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause ; ce risque augmente néanmoins avec l'âge.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :
Les thérapies combinées estrogène/progestatif ou à base d'estrogène seul sont associées à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique.
Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
  Les femmes avec des taux modérément élevés de triglycérides dans le sang doivent être étroitement surveillées. Ces taux des triglycérides peuvent augmenter sous THS et exposer les femmes à un risque de pancréatite aiguë.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.
  Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
  D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement continu combiné ou à base d'estrogène seul après 65 ans.
- Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
- Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose et au fructose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

Effets des autres médicaments sur Climène :

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple :
Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut

être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p. ex : les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex : la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)*.
L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.
Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.
Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :
L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes ou des progestatifs ou des deux. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences cliniques significatives.
Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.
Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :
Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des estrogènes ou des progestatifs ou des deux.
Autres interactions :
Examens biologiques :
La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests de la fonction hépatique, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la protéine porteuse des corticostéroïdes et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres, et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. Pour plus d'information, voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi : « Autres précautions d'emploi ».

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Climène n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Climène impose l'arrêt immédiat du traitement.
En clinique, les données sur un nombre limité de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables de l'acétate de cyprotérone sur le fœtus.
A ce jour la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.
ALLAITEMENT :
Climène n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les femmes utilisant Climène.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus graves associés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause sont aussi mentionnés en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables suivants ont été observés chez des utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) sans que l'association à Climène ne soit confirmée ni réfutée. Ces effets indésirables sont issus de la notification spontanée et leur fréquence ne peut être définie (expérience rapportée après la commercialisation) :
- réaction d'hypersensibilité,
- modification du poids (augmentation ou diminution),
- humeur dépressive, anxiété, modification de la libido (diminution ou augmentation),
- céphalées, sensation vertigineuse, migraine,
- troubles visuels, intolérance aux lentilles de contact,
- palpitations,
- douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, ballonnements, vomissements,
- rash, prurit, érythème noueux, urticaire, hirsutisme, acné,
- crampes musculaires,
- saignements utérins/vaginaux incluant « spottings » (saignements irréguliers disparaissant habituellement avec la poursuite du traitement), douleur mammaire, tension mammaire, dysménorrhée, leucorrhée, syndrome de type prémenstruel, hypertrophie mammaire,
- œdème, fatigue.

Risque de cancer du sein :
- Une augmentation jusqu'à deux fois du risque de cancer du sein diagnostiqué est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie combinée estrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.
- Toute augmentation du risque chez les utilisatrices de thérapie à base d'estrogène seul est substantiellement plus faible que celle observée chez les utilisatrices de combinaisons estrogène/progestatif.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (étude MWS - Million Women Study) sont présentés ci-après :

Étude MWS - risque supplémentaire **estimé** de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS après une période de 5 ans *	Risque ratio et IC 95 % **	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogène seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
THS combiné estrogène/progestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.
** Risque ratio global. Le risque ratio n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation.
Note : l'incidence de base du cancer du sein étant différente pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein varie aussi de façon proportionnelle.

Études US WHI - risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogène seul (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0) *
Estrogène/progestatifs (CEE + MPA) **			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)

* Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein.
** Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

CEE : estrogènes conjugués équins.
MPA : acétate de médroxyprogestérone.

Risque de cancer de l'endomètre :
Femmes ménopausées non hystérectomisées :
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Selon la durée du traitement à base d'estrogène seul et la dose d'estrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'estrogène seul pendant au moins 10 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque.
Dans l'étude MWS, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer ovarien :
L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque thrombo-embolique veineux (TEV) :
Le THS est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable durant la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Études WHI - risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
THS oral à base d'estrogène seul *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
THS oral combiné estrogène/progestérone			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie des artères coronaires :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné estrogène/progestatif après l'âge de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :
L'utilisation d'un traitement à base d'estrogène seul ou d'un traitement combiné estrogène/progestatif est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.
Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base de l'AVC étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune différenciation faite entre AVC ischémique et AVC hémorragique.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, ont également été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements et des hémorragies de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-androgènes et estrogènes ; code ATC : G03HB01.
Climène contient une association cyclique de valérate d'estradiol micronisé et d'acétate de cyprotérone micronisé.

Valérate d'estradiol :
Le principe actif, le 17β-estradiol est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.
Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Acétate de cyprotérone :
L'acétate de cyprotérone dérivé de la 17-OH-progestérone est un progestatif puissant à longue durée d'action, et forte activité antigonadotrope. Il est dépourvu d'activité androgénique. L'adjonction d'acétate de cyprotérone, en seconde partie du traitement, permet d'exercer un effet protecteur vis-à-vis du risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.
Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Information sur les études cliniques :
- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :
  Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'association de valérate d'estradiol 17-β micronisé et d'acétate de cyprotérone micronisé ne modifie pas la biodisponibilité de l'un ou l'autre des principes actifs pris isolément.
Le valérate d'estradiol et l'acétate de cyprotérone sont complètement absorbés par voie orale. Lors de l'absorption et du premier passage hépatique, le valérate d'estradiol subit une hydrolyse complète en 17-β estradiol et acide valérique, qui suit le catabolisme classique des acides gras.
Après administration unique, la C_{max} est atteinte en 1-3 heures, pour les deux principes actifs. Le retour de la concentration plasmatique de l'estrogène aux valeurs de base se produit entre 6 et 24 heures. Les taux plasmatiques d'estradiol induits par le traitement sont de l'ordre de ceux considérés comme efficaces pour la prévention de l'ostéoporose (50 à 100 pg/ml).
La concentration plasmatique de l'acétate de cyprotérone diminue en 2 phases dont les demi-vies sont de 3-4 heures et de 2-4 jours. En administration réitérée, les concentrations plasmatiques d'acétate de cyprotérone peuvent être augmentées de 2 à 4 fois.
L'estradiol est éliminé à 90 % par l'urine et 10 % par les féces avec une demi-vie d'un jour. L'acétate de cyprotérone est éliminé sous forme de métabolites à 30 % par le rein et 70 % par voie biliaire avec une demi-vie de 2 jours.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë et les études en administration réitérée n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.
Les tests classiques de mutagenèse in vivo et in vitro n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni génotoxique. Cependant, des études plus récentes ont montré que l'acétate de cyprotérone, comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente, pouvait induire la formation d'adduits à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.
Administré in vivo à l'animal, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être prénéoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.
La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933604370 (1993, RCP rév 11.07.17).
Prix : 6,68 € (21 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

CLIMODIENE ®

estradiol, diénogest

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (rond, brillant, rose pâle) *à 2 mg/2 mg :* Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Estradiol valérate .... 2 mg
(soit en estradiol : 1,52 mg/cp)
Diénogest .... 2 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone K25 (E1201), stéarate de magnésium (E470b). *Enrobage :* saccharose, glucose liquide, carbonate de calcium (E170), povidone K25 (E1201), macrogol 35000, cire de carnauba (E903), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (27,8 mg/cp), saccharose (23,7 mg/cp), glucose liquide (1,7 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an et non hystérectomisées.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instauration du traitement par Climodiene :

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes ne prenant pas de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un autre THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle.

S'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel continu, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du cycle de traitement précédent.

S'il s'agit d'un relais d'un THS cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain du dernier jour de la période sans traitement.

La posologie est d'un comprimé par jour. Chaque plaquette contient 28 jours de traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide. Il s'agit d'un traitement continu, sans interruption, c'est-à-dire qu'il faut commencer une plaquette dès que la plaquette précédente est terminée.

Les comprimés doivent être pris chaque jour, de préférence à la même heure.

En cas d'oubli, le comprimé oublié doit être pris dès que possible. Si la dernière prise remonte à plus de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. L'oubli de plusieurs comprimés peut provoquer des saignements.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Informations complémentaires concernant les populations particulières :

Population pédiatrique :

Climodiene n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescentes.

Personnes âgées :

Il n'existe pas de donnée indiquant qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez les patientes âgées. Pour les femmes âgées de 65 ans ou plus, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :

Climodiene n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

Climodiene est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'une maladie hépatique sévère (cf Contre-indications).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale :

Climodiene n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Les données disponibles n'indiquent pas qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein,
- tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre),
- hémorragie génitale non diagnostiquée,
- hyperplasie endométriale non traitée,
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- accident thrombo-embolique artériel en évolution ou récent (exemple : angor, infarctus du myocarde),
- thrombophilie connue (par exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques,
- porphyrie,
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que les bénéfices l'emportent sur les risques encourus.

Les données sur les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris d'imagerie médicale comme une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Climodiene, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose,
- facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous),
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein,
- hypertension artérielle,
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique),
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire,
- lithiase biliaire,
- migraines ou céphalées (sévères),
- lupus érythémateux disséminé,
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous),
- épilepsie,
- asthme,
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique,
- augmentation significative de la pression artérielle,
- céphalée de type migraine inhabituelle,
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre observé chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou un traitement combiné estrogène/progestatif continu prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogène seul.

Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

L'ensemble des données suggère que la prise d'un THS combiné estrogène/progestatif et possiblement d'un THS à base d'œstrogène seul augmente le risque de cancer du sein ; ce risque dépend de la durée de prise du THS.

Traitement combiné estrogène/progestatif :

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative (WHI) Study » et des études épidémiologiques concluent de façon cohérente à un risque augmenté de cancer du sein, chez les femmes qui prennent un THS combiné estrogène/progestatif, devenant évident après environ 3 ans (cf Effets indésirables).

Traitement à base d'estrogène seul :

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'estrogène seul. Les études observationnelles ont surtout rapporté une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, sensiblement plus faible que celui rapporté chez les femmes traitées par un THS combiné estrogène/progestatif (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation mais retourne au niveau de base en quelques années (au plus 5 ans) après l'arrêt du traitement.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic radiologique d'un cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Accidents thrombo-emboliques veineux :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thrombo-embolique veineux (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (cf Contre-indications).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure ou immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé et cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Afin de prévenir le risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents personnels d'accident thrombo-embolique veineux mais avec un parent au premier degré ayant des antécédents de thrombose survenue à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie concernant ses limites (seule une partie des troubles thrombophiliques est identifiée par dépistage).

Si un trouble thrombophilique est identifié en rapport avec les antécédents familiaux de thrombose ou si le trouble thrombophilique est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes traitées au long cours par anti-coagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thrombo-embolique après l'initiation du traitement impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose (par exemple gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne traitées par un THS combiné estrogène/progestatif ou à base d'estrogène seul.

Traitement combiné estrogène/progestatif :

Le risque relatif de maladie coronarienne lors de l'utilisation d'un THS combiné estrogène/progestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'utilisation de THS à base d'estrogène et de progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause, mais ce risque augmente avec l'âge.

Traitement à base d'estrogène seul :

Les données randomisées contrôlées n'ont pas montré de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées traitées par THS à base d'estrogène seul.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

Les traitements combinés estrogène/progestatif et les traitements à base d'estrogène seul sont associés à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de Climodiene.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentation importante du taux sérique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, entraînant une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radio immuno assay)) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticosteroid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou à base d'estrogène seul après 65 ans.

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Excipients :

Ce médicament contient du saccharose, du lactose monohydraté et du glucose.

Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

Effets des autres médicaments sur Climodiene :

- Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple :
  Le métabolisme des estrogènes et du diénogest peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, tels que les anti-convulsivants (les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, et la carbamazépine par exemple) et les anti-infectieux (la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, et l'efavirenz par exemple) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
  Le métabolisme accru des estrogènes et du diénogest peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
  L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :
  L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes et/ou du diénogest. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences cliniques significatives.

Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.

- Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :
  Les inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des estrogènes et/ou du diénogest.

Autres interactions :

Examens biologiques :

La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests de

la fonction hépatique, thyroïdien, surrénalien et rénal, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. Pour plus d'information, cf Mises en garde/Précautions d'emploi « Autres précautions d'emploi ».

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Climodiene n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Climodiene impose l'arrêt immédiat du traitement.

Aucune donnée clinique sur l'exposition au diénogest lors de la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction potentiellement liée à l'effet progestatif du diénogest (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'a pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations d'estrogènes et de progestatifs.

ALLAITEMENT :

Climodiene n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de Climodiene.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques comportant au moins six cycles de traitement par Climodiene (n = 1834 femmes) sont : des saignements intercurrents (24 %) et des tensions ou douleurs mammaires (13 %).

Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Classification Système organe MedDRA v. 8.0	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Muguet
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Variations pondérales
Peu fréquent	Modifications des lipides sanguins, hyperglycémie
Rare	Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, humeur dépressive
Peu fréquent	Insomnie, nervosité, altération de la libido
Rare	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Migraine, céphalées, étourdissements/fatigue
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension/majoration d'une hypertension
Peu fréquent	Thromboses veineuses, thrombophlébite, hypotension, douleurs veineuses, douleurs des membres inférieurs
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhées, nausées
Peu fréquent	Gastrite, constipation, ballonnements
Rare	Dyspepsie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des gamma-GT
Rare	Perturbation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Exanthème, eczéma, dermatite acnéiforme, hypersudation, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Épaississement de l'endomètre, vulvo-vaginite, augmentation du volume mammaire, bouffées de chaleur
Peu fréquent	Kystes fibreux mammaires, modification des secrétions vaginales
Rare	Augmentation du volume de myome utérin, infection fongique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdèmes des membres inférieurs

Risque de cancer du sein :

- Une augmentation du risque jusqu'à deux fois d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie combinée estrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.
- Toute augmentation du risque chez les utilisatrices de thérapie à base d'estrogène seul est substantiellement plus faible que celle observée chez les utilisatrices de combinaisons estrogène/progestatif.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée *versus* placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (étude MWS - Million Women Study) sont présentés ci-après :

Étude MWS - Risque supplémentaire **estimé** de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans*	Risque ratio et IC 95 %**	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogène seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
THS combiné estrogène/progestatif			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.
** Risque ratio global. Le risque ratio n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation.
Note : l'incidence de fond du cancer du sein étant différent pour chaque pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change aussi de façon proportionnelle.

Étude WHI aux États-Unis - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogène seul (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	−4 (−6 - 0)*
*Estrogène/progestatifs (CEE + MPA)***			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)

CEE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone
* Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein.
** Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les femmes non utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées non hystérectomisées :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Selon la durée du traitement à base d'estrogène seul et la dose d'estrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque.

Dans l'étude MWS, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable durant la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Étude WHI - Risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95 %)
*THS oral à base d'estrogène seul**			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (−3 - 10)
THS oral combiné estrogène/progestatif			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné estrogène/progestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un traitement à base d'estrogène seul ou d'un traitement combiné estrogène/progestatif est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque ratio et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- affections biliaires,
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire,
- probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun risque de toxicité aiguë n'a été mis en évidence dans les études de toxicité aiguë, même en cas de prise accidentelle d'une dose représentant plusieurs fois la dose thérapeutique.

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements ainsi que des hémorragies de privation chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe ; code ATC : G03FA.

Valérate d'estradiol :

Le principe actif, le 17β estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Diénogest :

Le principe actif est un dérivé de la nortestostérone, dont l'affinité *in vitro* pour les récepteurs des progestatifs est 10 à 30 fois plus faible que celle des autres progestatifs de synthèse. Les études *in vivo* animales ont montré une forte activité progestative. *In vivo*, le diénogest est dépourvu d'activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et, sans opposition, majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Informations issues des études cliniques :

- Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
- Une aménorrhée survient chez 83 à 86 % des femmes du 10e au 12e mois de traitement.

Des saignements irréguliers et/ou des « spottings » surviennent chez 28 à 33 % des femmes pendant les 3 premiers mois de traitement et chez 14 à 17 % du 10e au 12e mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Valérate d'estradiol :

Absorption :

Après administration orale, le valérate d'estradiol est complètement absorbé. Le clivage en estradiol et acide valérique se produit au cours de l'absorption intestinale ou lors du premier passage hépatique.

Le pic de concentration sérique d'estradiol de 31 pg/ml est atteint environ 6 heures après administration unique de Climodiene 2 mg/2 mg.

Distribution :

L'estradiol se lie de manière non spécifique à l'albumine sérique et de manière spécifique à la SHBG (« sex-hormone binding globulin »). Seulement environ 1 à 2 % de l'estradiol en circulation sont présents sous forme stéroïde libre, 40 à 45 % étant liés à la SHBG. Le volume apparent de distribution de l'estradiol après administration intraveineuse unique est d'environ 1 l/kg.

Biotransformation :

Il résulte de ce clivage en estradiol et acide valérique la formation d'estradiol naturel et de ses métabolites, l'estrone et l'estriol. L'acide valérique est très rapidement métabolisé. Après administration orale, 3 à 6 % de la dose sont directement biodisponibles sous forme d'estradiol.

Élimination :

La demi-vie plasmatique de l'estradiol circulant est d'environ 90 min. Après administration orale, la situation est toutefois différente. En raison de la quantité importante de sulfate et de glucuronide d'estrogène en circulation, et du fait du cycle entérohépatique, la demi-vie terminale de l'estradiol après administration orale est un paramètre composite qui dépend de l'ensemble de ces processus et se situe entre 13 et 20 h environ. Ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, et 10 % seulement par voie fécale.

Conditions à l'état d'équilibre :

Après une prise orale journalière, les taux sériques du médicament augmentent d'un facteur de 2 à 3 environ, l'état d'équilibre étant atteint au bout de 4 à 7 jours de traitement. Les concentrations sériques résiduelles, maximales et moyennes de l'estradiol à l'équilibre sont de 39 pg/ml, 105 pg/ml et 61 pg/ml, respectivement. Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'estradiol sont influencées par les taux de SHBG.

Diénogest :

Absorption :

Administré par voie orale, le diénogest est absorbé rapidement de manière quasi complète. Le pic de concentration sérique de 49 ng/ml est atteint environ 1,5 h après une prise unique orale de Climodiene. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose pour une dose comprise entre 1 et 8 mg.

Distribution :

Le diénogest se lie à l'albumine sérique et ne se lie pas à la SHBG (« sex-hormone binding globulin » ni à la CBG (« corticoid binding globulin »). 10 % des concentrations sériques totales sont présents sous forme stéroïde libre, 90 % sont liés de manière non spécifique à l'albumine. Le volume de distribution apparent (V_d/F) du diénogest est de 51 litres chez les femmes ménopausées.

Biotransformation :

Le diénogest est presque entièrement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par le CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont rapidement excrétés, si bien que le diénogest constitue la fraction majeure dans le plasma, représentant environ 50 % des composés dérivés du diénogest en circulation. La clairance totale après administration intraveineuse de 3H-diénogest a été évaluée à 5,1 l/h.

Élimination :

Après administration de Climodiene, la demi-vie d'élimination terminale du diénogest est de 10,5 heures chez la femme ménopausée. Le diénogest est excrété sous forme de métabolites qui sont éliminés selon un rapport d'excrétion urinaire/fécale d'environ 3/1 après administration orale de 0,1 mg/kg. La demi-vie d'élimination des métabolites par voie urinaire est de 14 heures. Après administration orale, environ 86 % de la dose administrée sont éliminés dans les 6 jours, la majeure partie étant excrétée dans les 24 premières heures, principalement dans les urines.

Conditions à l'état d'équilibre :

Après une prise orale journalière, les taux sériques du médicament augmentent d'un facteur 1,3 environ, l'état d'équilibre étant atteint au bout de 3 à 4 jours de traitement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest après administration réitérée de Climodiene peuvent être prédits d'après ceux établis après administration unique. Les concentrations résiduelles, maxima-

les et moyennes du diénogest à l'équilibre sont d'environ 10 ng/ml, 63 ng/ml et 25 ng/ml, respectivement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest ne sont pas influencées par les taux de SHBG.
Aucune donnée pharmacocinétique concernant Climodiene n'est disponible chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Valérate d'estradiol : le profil de toxicité de l'estradiol est bien connu. Il n'existe aucune donnée préclinique utile au prescripteur qui ne figure pas dans les autres rubriques du RCP.
Diénogest : les données précliniques issues des études de pharmacodynamie, de toxicologie en administration unique ou répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse, et d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935762320 (2001 rév 23.06.17) 1 plaquette.
Prix : 6,68 € (boîte de 1 plaquette).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

CLINDAFLUID voie cutanée

clindamycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

CLIPTOL ®

ibuprofène, lévomenthol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel (exempt de particules visibles ; avec une odeur de menthe ; incolore) : Tube de 50 g.

COMPOSITION	*p tube*
Ibuprofène (DCI)	2,5 g
Lévomenthol (DCI)	1,5 g

Excipients : propylène glycol, di-isopropanolamine, carbomère 980, éthanol à 96 %, eau purifiée.
Teneur en propylène glycol : 10 g/100 g de gel.

DC INDICATIONS

Traitement de la douleur et du gonflement en traumatologie bénigne : entorses, contusions, traumatologie sportive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
Usage externe.
Appliquer une mince couche sur la zone douloureuse et masser légèrement jusqu'à absorption. Répéter si nécessaire jusqu'à 3 fois par jour maximum, en respectant un minimum de 4 heures entre chaque application.
Pour chaque application, appliquer environ 10 à 40 mm de gel, soit 50 à 125 mg d'ibuprofène par application.

DC CONTRE-INDICATIONS

- A partir du 6e mois de la grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Hypersensibilité au lévomenthol ou à l'un des excipients.
- Sur une peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- En association avec un autre topique sur la même zone.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- L'apparition d'une éruption cutanée impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Ne pas utiliser sous pansement occlusif.
- L'ibuprofène par voie orale pouvant aggraver une insuffisance rénale préexistante ou un ulcère gastroduodénal en évolution, ce médicament doit être utilisé sur avis médical en cas d'antécédents rénaux.
- Par extension des autres voies d'administration, l'usage de Cliptol gel, comme tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase (prostaglandine synthétase), peut diminuer la fertilité. L'arrêt de Cliptol gel doit être envisagé chez les femmes présentant des troubles de la fécondation ou en cours d'investigation pour infertilité.
- Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible (cf Effets indésirables).
- En l'absence d'amélioration, voire en cas d'aggravation, le tableau clinique doit être réévalué.
- Bien se laver les mains après chaque utilisation, sauf si elles font partie de la zone à traiter.
- Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

L'utilisation simultanée d'aspirine ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens peut augmenter le risque d'effets secondaires indésirables.
En raison du faible passage systémique dans les conditions normales d'utilisation, les interactions décrites pour une administration orale des AINS restent peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.
En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.
ALLAITEMENT : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'utilisation de l'ibuprofène par voie topique n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables liés à la voie d'administration :
Réactions au point d'application : éruption cutanée étendue, prurit, urticaire, dessèchement, rougeurs, sensations de brûlures, dermatites de contact.
Effets indésirables systémiques liés à l'ibuprofène :
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées suite au traitement par l'ibuprofène :
- Manifestations anaphylactiques.
- Respiratoires : asthme, asthme aggravé, dyspnée et bronchospasme chez les patients souffrant de ces pathologies ou à antécédents d'allergie.
- Cutanées : éruptions, prurit, urticaire, purpura, œdème de Quincke et, moins fréquemment, réactions bulleuses (nécrolyse épidermique, érythème polymorphe).
- Autres effets : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif. Bien qu'extrêmement rares avec la voie topique, ces effets sont : douleurs abdominales, dyspepsie et insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec un produit d'application locale est peu probable.
Signes d'un surdosage : maux de tête, vomissements, somnolence et hypotension.
Corriger tout désordre hydroélectrolytique sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Topique pour douleurs articulaire et musculaire (code ATC : M02AA13).
L'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines. Sous forme de gel, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.
Le menthol appliqué localement est rubéfiant et révulsif. Il apaise les douleurs musculaires, tendineuses et articulaires. L'activité du menthol s'exerce sur les terminaisons nerveuses de la peau.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité du gel d'ibuprofène est d'environ 5 % par rapport à une administration orale. Les taux plasmatiques sont peu élevés, réduisant ainsi le risque d'effets secondaires alors qu'au point d'application, les concentrations tissulaires en ibuprofène sont plus importantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934845246 (1999, RCP rév 27.07.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CLOBEX ®

clobétasol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Shampooing (liquide visqueux translucide, d'odeur alcoolique, incolore à jaune pâle) : Flacon de 125 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 1 g*
Clobétasol (DCI) propionate	500 µg

Excipients : éthanol à 96 %, alkyl diméthyl coco-bétaïne, laureth sulfate de sodium, polyquaternium-10, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau purifiée.
1 g de shampooing correspond à 1 ml de shampooing.

DC INDICATIONS

Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pour usage cutané sur le cuir chevelu uniquement.
Clobex 500 µg/g shampooing doit être appliqué une fois par jour directement sur le cuir chevelu sec, en faisant attention à bien couvrir et masser les lésions. Une quantité équivalente à environ une demi-cuillère à soupe (environ 7,5 ml) par application est suffisante pour couvrir tout le cuir chevelu. Laisser agir, sans couvrir, Clobex 500 µg/g shampooing pendant 15 minutes avant de rincer. Se laver les mains soigneusement après l'application. Après 15 minutes, le produit doit être rincé avec de l'eau et/ou les cheveux peuvent être lavés en ajoutant si nécessaire une quantité supplémentaire de shampooing normal afin de faciliter le nettoyage. Ensuite, les cheveux peuvent être séchés comme d'habitude.
La durée du traitement ne devrait pas dépasser 4 semaines. Dès l'obtention du résultat clinique escompté, les applications seront espacées ou remplacées si besoin par un autre traitement. S'il n'y a pas d'amélioration visible au bout de 4 semaines, une réévaluation du diagnostic peut être nécessaire.
Des traitements répétés par Clobex 500 µg/g shampooing peuvent être utilisés pour traiter les poussées de psoriasis, à condition que le patient soit sous contrôle médical régulier.
Utilisation chez les enfants : L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Clobex 500 µg/g shampooing n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. L'utilisation est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infections de la peau d'origine bactérienne, virale (varicelle, herpes simplex, herpes zoster), fongique ou parasitaire et maladies cutanées spécifiques (tuberculose cutanée, maladies cutanées dues à la syphilis).
- Clobex 500 µg/g shampooing ne doit pas être appliqué sur les yeux (risque de glaucome) ou sur des plaies ulcérées.
- Enfants de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec précaution pour de nombreuses raisons, y compris l'effet rebond après l'arrêt du traitement, l'apparition d'une tolérance (tachyphylaxie) et l'apparition d'une toxicité locale ou systémique. Dans de rares cas, le traitement du psoriasis avec des corticostéroïdes (ou son retrait) est suspecté d'avoir provoqué un psoriasis pustuleux généralisé en cas d'utilisation topique intensive et prolongée. Dans de très rares cas, une hypersensibilité aux corticostéroïdes peut être observée. Ceci peut être suspecté en cas de résistance au traitement.
- En général, un traitement continu à long terme avec des corticostéroïdes, l'utilisation d'un bonnet occlusif ou un traitement chez l'enfant peut conduire à un risque d'effets systémiques plus élevé. Dans de tels cas, la surveillance médicale doit être renforcée et les patients doivent être évalués périodiquement pour vérifier une suppression éventuelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ces effets systémiques disparaissent à l'arrêt du traitement. Cependant, l'arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë, particulièrement chez l'enfant. Si l'utilisation de Clobex 500 µg/g shampooing est nécessaire chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, il est recommandé de réévaluer le traitement chaque semaine.
- Clobex 500 µg/g shampooing est destiné uniquement au traitement du psoriasis du cuir chevelu et ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres zones cutanées. En particulier, Clobex 500 µg/g shampooing n'est pas recommandé pour l'utilisation sur le visage, les paupières, les régions intertrigineuses (aisselles, régions anogénitales) ainsi que sur les surfaces cutanées érosives car elle pourrait augmenter le risque d'événements indésirables topiques tels qu'atrophie cutanée, télangiectasie ou dermite cortico-induite).
- En cas d'application accidentelle de Clobex 500 µg/g shampooing dans les yeux, rincer l'œil affecté abondamment à l'eau.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du propionate de clobétasol chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.
Clobex 500 µg/g shampooing ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité.
ALLAITEMENT :
Les corticostéroïdes administrés par voie systémique passent dans le lait maternel. Il n'y a pas d'effet sur les enfants rapportés à ce jour. Néanmoins, comme il n'existe pas suffisamment de données sur un passage possible du clobétasol propionate topique dans le lait maternel ainsi que sur les conséquences biologiques et cliniques, Clobex 500 µg/g, shampooing ne doit pas être prescrit aux femmes allaitantes sauf en cas de réelle nécessité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En tant que corticostéroïde topique Clobex 500 µg/g shampooing n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Pendant le développement clinique de Clobex 500 µg/g shampooing, sur un total de 558 patients traités avec Clobex 500 µg/g shampooing, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les sensations d'inconfort cutané. Leur incidence est d'environ 5%. La plupart de ces effets indésirables sont considérés comme légers à modérés et ne sont liés ni à la race ni au genre. Des signes cliniques d'irritation ont peu fréquemment été rapportés (0,5 %). Aucun événement indésirable grave lié au produit n'a été rapporté au cours des études cliniques.
Si des signes d'intolérance locale apparaissent, l'application doit être interrompue jusqu'à ce qu'ils disparaissent. Si des signes d'hypersensibilité surviennent, le traitement doit être interrompu immédiatement.
Les effets indésirables pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue :
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) : gêne cutanée, acné/folliculite.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) : signes locaux d'irritation, prurit, urticaire, télangiectasie, atrophie cutanée.

Affections oculaires :
- Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) : brûlure ou picotements au niveau des yeux.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques, le traitement de zones étendues ou l'utilisation de grandes quantités peut entraîner un effet de classe : une absorption systémique suffisante pour produire des signes d'hypercortisolisme (syndrome de Cushing) ou la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En cas de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, celui-ci est transitoire et s'accompagne d'un retour rapide à des valeurs normales. Cependant Clobex 500 µg/g shampooing devant être appliqué pendant seulement 15 minutes avant d'être rincé, l'absorption systémique est rarement observée (cf Pharmacocinétique) et en conséquence le risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire est très faible en comparaison avec des corticostéroïdes puissants qui ne se rincent pas. Aucune suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien n'a été observé pendant les essais cliniques avec Clobex 500 µg/g shampooing.
Un traitement prolongé et/ou intensif avec une préparation à base de corticostéroïdes puissants peut entraîner une atrophie cutanée locale avec amincissement de la peau, stries, télangiectasie, érythème, purpura, dermatite de contact. Appliqués sur le visage, les corticostéroïdes très puissants peuvent provoquer une dermite péri-orale, une atrophie cutanée ou aggraver une rosacée. Pendant le développement de Clobex 500 µg/g shampooing, l'atrophie cutanée a été évaluée par mesure à ultra-son de l'épaisseur de la peau lors d'un essai clinique spécifique mené sur 13 patients. Après 4 semaines de traitement avec Clobex 500 µg/g shampooing, aucun amincissement de la peau n'a été observé.
Il a été rapporté des cas de changement de pigmentation, acné, éruption de pustules et hypertrichose avec les corticostéroïdes topiques.

DC SURDOSAGE

Le surdosage aigu est très peu probable ; cependant, en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des signes d'hypercortisolisme peuvent apparaître et, dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.

Cependant, cet arrêt progressif doit être fait sous surveillance médicale à cause du risque de suppression surrénale aiguë.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : corticoïdes d'activité très forte (groupe IV ; code ATC : D07AD01).

Comme les autres corticostéroïdes topiques, le propionate de clobétasol a une activité anti-inflammatoire, anti-prurigineuse, et des propriétés vasoconstrictrices. D'une manière générale, le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'est pas élucidé. Cependant, les corticostéroïdes agiraient par une induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A_2, dénommées lipocortines.

Il est postulé que ces protéines contrôlent la biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides de la membrane par la phospholipase A_2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études in vitro de libération-pénétration sur la peau de l'homme ont montré que seulement un petit pourcentage (0,1 %) de la dose appliquée de Clobex 500 µg/g shampooing est retrouvé dans l'épiderme (stratum corneum inclus) après application pendant 15 minutes et rinçage. La très faible absorption locale du propionate de clobétasol de Clobex 500 µg/g shampooing, lorsque ce dernier est appliqué conformément aux recommandations d'utilisation clinique (15 minutes avant rinçage), a résulté en une exposition systémique négligeable dans les études chez l'animal et chez l'homme.

Les études cliniques disponibles montrent que seulement 1 patient sur 141 a une concentration plasmatique quantifiable de propionate de clobétasol (0,43 ng/ml).

Les données pharmacocinétiques actuelles indiquent que des effets systémiques dus au traitement clinique par Clobex 500 µg/g shampooing sont hautement improbables étant donnée la faible biodisponibilité systémique du propionate de clobétasol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La carcinogénicité du clobétasol n'a pas été étudiée.

Chez le lapin, Clobex 500 µg/g shampooing s'est révélé légèrement irritant pour la peau et les yeux ; aucune hypersensibilité retardée n'a été observée sur la peau du cochon d'Inde.

Dans les études de toxicité congénitale chez le lapin et la souris, le propionate de clobétasol s'est révélé tératogène lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée à de faibles doses. Dans une étude d'embryotoxicité réalisée sur des rats avec le clobétasol par voie topique, une immaturité fœtale et des malformations du squelette et des viscères ont été observées à des doses relativement faibles. En plus des malformations, des études chez l'animal exposé à des fortes doses systémiques de glucocorticoïdes pendant la grossesse ont aussi montré d'autres effets sur les portées, comme des retards de croissance intra-utérine. La pertinence clinique des effets du clobétasol et des autres corticostéroïdes dans les études de développement animal est inconnue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.

Après première ouverture : à conserver pendant 4 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937952309 (2007).

Prix : 17,72 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza. La Défense 4

20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx

Tél : 01 58 86 45 45

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 08 20 20 45 46

CLOMID ®

clomifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (jaune) : Boîte de 5 sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Clomifène citrate	50 mg

Excipients : saccharose, lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon soluble, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172).

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :

- stérilité par anovulation ;
- stérilité par dysovulation :
  - « corps jaune inadéquat »,
  - phase lutéale courte,
  - syndrome des ovaires polykystiques.

Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :

- dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire,
- dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal).

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :

La posologie initiale est de 1 comprimé par jour (soit 50 mg) pendant 5 jours.

Le traitement débutera 2 à 5 jours après le début d'une hémorragie de privation, naturelle ou induite par un progestatif, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant.

En cas d'ovulation il n'y a aucun avantage à augmenter la posologie dans les cycles suivants. Dans le cas contraire (pas de décalage thermique, progestérone plasmatique au 20^{e}-26^{e} jour du cycle < 3 ng/ml), on prescrira au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours (2 comprimés en une seule prise quotidienne).

Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours. Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, on considérera l'épreuve thérapeutique comme terminée. Lorsque, à la dose de 50 ou 100 mg, on aura obtenu une ovulation sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra persévérer jusqu'à un total de six cycles de traitement. Certaines patientes avec ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles à Clomid, même à la posologie initiale (50 mg/jour). En ce cas, la posologie pour les cycles suivants peut être diminuée à ½ comprimé par jour (25 mg/jour).

Il est important de rappeler au couple la nécessité de rapports sexuels réguliers lors de la période de fécondité présumée.

Clomid n'est pas indiqué chez les femmes qui ovulent.

Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :

Ce test est utilisé pour le diagnostic des insuffisances gonadotropes s'il y a un désir de grossesse. La posologie est de 2 comprimés/jour (soit 100 mg) pendant 5 jours consécutifs et pendant un seul cycle.

Induction de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées (FIV...) :

Certains protocoles de stimulation ovarienne utilisent Clomid (2 comprimés par jour du 2^{e} au 6^{e} jour du cycle) suivi d'hMG pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.

MODE D'ADMINISTRATION :

Clomid s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée.
- Tumeurs « hormono-dépendantes ».
- Kystes organiques de l'ovaire.
- Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Avant l'administration de Clomid :

- S'assurer que la femme n'est pas enceinte avant l'administration de Clomid. En cas de doute, faire pratiquer un test de grossesse sensible et fiable (revoir la patiente avant chaque cure).
- S'assurer que la cause de l'infécondité n'est pas due à :
  - une insuffisance ovarienne primitive,
  - une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique.
- Rechercher et traiter éventuellement de façon appropriée les autres causes possibles de stérilité, féminines et masculines.
- Le couple doit être prévenu de la probabilité plus importante d'une grossesse multiple et de ses complications éventuelles.
- Il a été rapporté dans certaines études publiées dans la littérature que des médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité pourraient augmenter le risque de survenue de certaines tumeurs, bénignes ou malignes, en particulier hormono-dépendantes. Toutefois, l'ensemble des données de la littérature ne permet pas de conclure avec certitude sur la présence ou l'absence d'un sur-risque de développer certaines tumeurs, en particulier hormono-dépendantes, chez les patientes traitées par inducteurs de l'ovulation.

Au cours du traitement :

- Clomid, seul ou en association avec des gonadotrophines, peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modéré, exceptionnellement sévère. De rares cas de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère ont été rapportés lors de l'apparition des symptômes suivants : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax, abdomen aigu, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. Si une grossesse intervient chez une femme présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une progression rapide vers une forme sévère du syndrome peut se produire.
- L'hyperstimulation ovarienne apparaît quelques jours après la fin du traitement par Clomid.
- On sera particulièrement attentif lorsque la patiente se plaint de douleurs pelviennes en cours de traitement, d'une augmentation de poids, d'une sensation de gonflement généralisé. Il convient alors de rechercher une augmentation de volume des ovaires par l'échographie. Une nouvelle séquence thérapeutique par Clomid ne sera reprise qu'après retour à la normale du volume ovarien. La posologie du traitement sera alors réduite.

L'hyperstimulation ovarienne sous Clomid se complique très rarement.

Symptômes visuels :

La patiente doit être avertie du risque de survenue de symptômes visuels, du type vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants. Ces symptômes peuvent apparaître pendant ou après le traitement par Clomid et sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, même après l'arrêt de Clomid, ont été rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et/ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées. En cas d'apparition de troubles visuels, le traitement devra être arrêté définitivement et un examen ophtalmologique complet réalisé. Quelques rares cas de cataractes capsulaires postérieures ont été rapportés chez des patientes prenant Clomid, sans qu'une relation de cause à effet puisse être écartée ou retenue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez les patientes obèses, des mesures diététiques appropriées sont recommandées tout au long du traitement, afin d'obtenir un amaigrissement significatif. Comme pour tout traitement inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer le début du traitement et envisager en priorité des mesures diététiques.
- Clomid ne doit être employé que sous surveillance médicale spécialisée.
- Le suivi doit être clinique (signes fonctionnels, ménotherme) et éventuellement biologique avec dosage de la progestérone plasmatique, à faire réaliser entre le 20^{e} et le 26^{e} jour du cycle.
- Lors d'un cycle induit par Clomid, un éventuel traitement progestatif ne doit pas être prescrit avant le 20^{e} jour du cycle, afin de ne pas modifier la glaire cervicale, surtout lorsque l'ovulation est un peu tardive. Au terme d'un cycle anovulatoire, l'obtention d'une hémorragie de privation par une séquence progestative permet d'envisager sans délai une nouvelle cure thérapeutique à posologie plus élevée.
- Une surveillance particulière est recommandée chez les patientes présentant un fibrome utérin en raison du risque d'hypertrophie du fibrome.
- Bien que des cas isolés d'anomalies congénitales aient été observés après traitement par Clomid, il n'a pas été montré que Clomid modifiait la fréquence de survenue de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant des problèmes de fertilité. L'âge de la mère et les grossesses multiples sont des facteurs de risque d'anomalies fœtales ou néonatales.
- Une insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action anti-œstrogénique de Clomid peut justifier une œstrogénothérapie locale associée.
- Des cas d'hypertriglycéridémie ont été rapportés (cf Effets indésirables). Une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, et une utilisation à dose supérieure et/ou sur une durée de traitement plus longue que recommandées sont associées à un risque d'hypertriglycéridémie. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients.
- Clomid peut interférer sur la synthèse du cholestérol lorsqu'il est administré pendant de longues périodes. Les patientes qui ont un traitement prolongé peuvent présenter des taux élevés de desmostérol.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Il n'y a pas d'indication pour ce médicament pendant la grossesse. Toutefois, en cas d'exposition fortuite, il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il a été décrit des effets indésirables visuels (cf Effets indésirables), particulièrement en cas de lumière d'intensité variable, pouvant interférer avec la conduite de véhicules.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Hyperstimulation ovarienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action anti-œstrogénique de Clomid pouvant justifier une œstrogénothérapie locale associée.
- Quelques cas d'apparition d'endométriose ou d'aggravation d'une endométriose préexistante ont été signalés :
  - Hyperménorrhées, saignement intermenstruel.
  - Sensibilité mammaire.
  - Gêne pelvienne.
  - Réduction de l'épaisseur de l'endomètre.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Pollakiurie.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- Risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérines ; le risque d'une grossesse extra-utérine est augmenté après une cure de Clomid.

Affections oculaires :

- Troubles de la vision : sensation de vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants sont observés dans environ 2 % des cas (fréquence augmentant avec la dose totale reçue).

  Ces troubles visuels disparaissent habituellement en quelques jours, voire quelques semaines, après l'arrêt du traitement. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés, même après l'arrêt du traitement. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles surtout après une augmentation des doses et/ou de la durée du traitement. Leur apparition lors de toute cure nécessite l'arrêt immédiat de Clomid et contre-indique toute cure ultérieure. Quelques cas rares de cataractes sous-capsulaires postérieures ont été rapportés.

Troubles cardiaques :

- Tachycardie, palpitations.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Urticaire ou dermatite allergique, alopécie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

- Des cas isolés d'apparition ou d'aggravation de certaines tumeurs, le plus souvent hormono-dépendantes, ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

- Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses.
- Des cas de convulsions ont été rapportés.

Affections psychiatriques :

- Quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés.
- Ont été signalés également : troubles asthéno-dépressifs, nervosité, insomnie.

Affections vasculaires :

- Bouffées de chaleur.

Affections gastro-intestinales :

- Nausées, vomissements.
- Gêne abdominale (distension, ballonnement).
- Pancréatite.

Troubles métaboliques :

- Une hypertriglycéridémie, associée parfois à une pancréatite, a été observée chez des patients ayant une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, et/ou lors d'une utilisation à dose et/ou durée supérieures à celles recommandées. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas d'intoxication aiguë n'a été rapporté.

En cas de surdosage, on peut observer nausées, vomissements, bouffées de chaleur, troubles visuels potentiellement irréversibles, hypertrophie ovarienne avec douleurs abdominales et pelviennes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inducteurs de l'ovulation (code ATC : G).

Action d'inhibition compétitive du rétro-contrôle des estrogènes au niveau hypothalamique qui entraîne une élévation de FSH responsable de la maturation folliculaire. La maturation folliculaire s'accompagne elle-même d'une montée de la sécrétion d'estradiol qui favorise la survenue d'un pic de LH qui déclenche l'ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.

Chez 5413 patientes présentant des troubles de l'ovulation, le traitement par Clomid a permis d'obtenir l'ovulation dans plus de 70 % des cas.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le produit est bien absorbé,

l'élimination est principalement fécale, le produit et ses métabolites sont lentement éliminés par le biais d'un cycle entéro-hépatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière, de l'humidité et d'une chaleur excessive.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932623389 (1967/98, RCP rév 18.04.17).
Prix : 3,47 € (5 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CLOPIXOL ® formes orales

zuclopenthixol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (rose clair) *et à 25 mg* (rose foncé) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées. Modèle hospitalier (comprimé à 25 mg) : Boîte de 98, sous plaquettes thermoformées (présentation unitaire).
Solution buvable à 2 % : Flacon compte-gouttes de 20 ml (400 gouttes).

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Zuclopenthixol	10 mg
ou	25 mg

(sous forme de dichlorhydrate : 11,82 mg/cp à 10 mg ; 29,55 mg/cp à 25 mg)
Excipients : Noyau : amidon de pomme de terre, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, vinylacétate de povidone, glycérol à 85 %, talc, huile de ricin hydrogénée, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.
Excipients à effet notoire : lactose, huile de ricin.

Solution buvable :	*p goutte*
Zuclopenthixol	1 mg

(sous forme de dichlorhydrate : 1,19 mg/goutte)
Excipients : éthanol à 96 % v/v, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : éthanol.

DC INDICATIONS

États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.
Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) :
La posologie sera progressivement augmentée par paliers de 10 à 20 mg : dans certains cas, elle sera augmentée de 10 à 50 mg. La posologie moyenne se situe entre 50 et 100 mg par jour mais elle pourra atteindre 200 mg par jour en fonction de l'état du patient. La forme goutte est particulièrement utile chez les sujets âgés.
États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) :
Traitement d'entretien : 20 à 50 mg par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Insuffisances hépatiques et/ou rénales graves.
- Troubles de la conscience, quelle qu'en soit la cause (par exemple due à une intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma.
- En association avec un dopaminergique hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).
  Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
  Les symptômes peuvent persister pendant plus d'une semaine après l'arrêt des neuroleptiques oraux et légèrement plus longtemps lorsqu'ils sont associés aux formes LP de ces médicaments.
- Une surveillance particulière chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant (atteintes cérébrales) peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
- Une surveillance biologique (transaminases, tests hépatiques) est recommandée chez les alcooliques chroniques et chez les patients ayant présenté antérieurement une atteinte hépatique sérieuse.
- Prudence :
  - chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ;
  - dans les affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ;
  - dans les insuffisances rénales ou hépatiques, en raison du risque de surdosage ;
  - chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique.
- *Allongement de l'intervalle QT :* le zuclopenthixol peut provoquer un allongement de l'espace QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (cf Effets indésirables).
  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
- Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (cf Effets indésirables).
  Les patients traités par Clopixol doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardiométabolique en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster éventuellement le traitement antidiabétique.
- Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par Clopixol et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Personnes âgées :

Accident vasculaire cérébral :
Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence :
Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.
Clopixol n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Liées aux excipients :

Comprimé à 10 mg et 25 mg :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Comprimé à 10 mg et 25 mg :
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
Solution buvable :
Ce médicament contient 14,2 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 1,2 g par dose, ce qui équivaut à 28,4 ml de bière ou 11,8 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf « médicaments hypokaliémiants ») est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf « médicaments bradycardisants ») ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :
Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Associations contre-indiquées :
- Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson et excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.
  Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, arsénieux, diphémanil, disopyramide, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif) ; et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (cf Sécurité préclinique).
Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.
Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. Il est préférable d'éviter d'utiliser Clopixol au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par Clopixol au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
En effet, les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Clopixol) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions

suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

L'administration de zuclopenthixol a entraîné une altération de la fertilité chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Clopixol peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de la reproduction (cf Effets indésirables) pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine et/ou masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité
Affections du système nerveux	Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée
Troubles généraux	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase

L'arrêt brutal du zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, coma, syndrome extrapyramidal, convulsions, choc, hyperthermie/hypothermie.

Des modifications de l'ECG, un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et des arythmies ventriculaires ont été rapportés en cas de surdosage en association avec des médicaments connus pour leur effet cardiaque.

Traitement :

Un lavage gastrique doit être instauré le plus rapidement possible après l'ingestion orale. Il peut être suivi d'une administration de charbon activé et d'une surveillance cardiorespiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline car la stimulation des récepteurs β-adrénergiques peut entraîner une hypotension.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique - dérivé thioxanthène, code ATC : N05AF05.

Le zuclopenthixol est un neuroleptique issu de la famille des thioxanthènes.

Il agit en bloquant les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2. Il possède en outre des effets atropiniques et sympatholytiques alpha.

Cliniquement, le zuclopenthixol est un neuroleptique qui se caractérise par :

- un effet antipsychotique et antihallucinatoire,
- un effet sédatif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du zuclopenthixol est rapide et la concentration sérique maximale est atteinte au bout de 4 heures environ. La demi-vie plasmatique est d'environ 20 heures chez l'adulte.

Des faibles quantités de produit peuvent passer la barrière placentaire et on a aussi décelé sa présence dans le lait maternel.

Le métabolisme du zuclopenthixol suit essentiellement trois voies :

- sulfoxydation,
- N-désalkylation de la chaîne latérale,
- glucuroconjugaison.

L'excrétion est essentiellement fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité pour la reproduction :

Un retard à l'accouplement et une diminution du taux de conception ont été notés chez des rats traités à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle). Chez le chien, une perturbation du cycle ovarien et une altération de la spermiogenèse étaient rapportés à 5 fois la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans une étude de développement péri-/postnatal conduite chez le rat, une augmentation du nombre de mort-nés, une réduction de la survie des nouveau-nés et un retard de développement des nouveau-nés étaient rapportés à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

Solution buvable :

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

Après ouverture : La solution buvable doit être utilisée dans les 6 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936954168 (1987, RCP rév 29.06.17) 30 cp 10 mg.
3400936954397 (1987, RCP rév 29.06.17) 30 cp 25 mg.
3400956716968 (1987, RCP rév 29.06.17) 98 cp 25 mg.
3400932947980 (1987, RCP rév 29.06.17) gouttes à 2 %.

Prix : 4,17 € (30 comprimés à 10 mg).
10,02 € (30 comprimés à 25 mg).
8,64 € (flacon de 20 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

CLOPIXOL ® injectable IM action prolongée

zuclopenthixol décanoate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 200 mg/ml (huileuse) : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

Modèle hospitalier : Boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Zuclopenthixol décanoate .... 200 mg

Excipient : huile de coco hydrogénée [viscoléo] (mélange de triglycérides d'acides gras saturés à courte chaîne, principalement en C8 [acide caprylique] et C10 [acide caprique]).

DC INDICATIONS

États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.

Clopixol action prolongée 200 mg/ml, solution injectable IM, s'administre exclusivement par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (ne jamais utiliser la voie intraveineuse).

En règle générale :

On commence le traitement par l'administration d'une dose de 100 mg (0,5 ml) et, d'après la réponse thérapeutique obtenue, on injecte une deuxième dose de 100 à 200 mg (0,5 ml à 1 ml) ou davantage, après une semaine ou plus tard.

Lors du passage de Clopixol oral à Clopixol action prolongée 200 mg/ml, solution injectable IM, on peut s'inspirer, à titre indicatif, du rapport suivant : 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg toutes les 2 semaines (réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection).

Injections suivantes : adapter la dose et l'intervalle en fonction de l'effet thérapeutique obtenu et des éventuels effets indésirables.

Pour la majorité des patients, la dose varie de 200 à 400 mg (1 à 2 ml) toutes les deux à quatre semaines. Chez certains patients, des doses plus élevées ou des injections plus rapprochées peuvent être nécessaires. Lorsque le volume à injecter dépasse 2 ml, il convient de le répartir en deux injections dans chacune des deux fesses à des endroits différents.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire stricte.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Insuffisances hépatiques et/ou rénales graves.
- Troubles de la conscience, quelle qu'en soit la cause (par exemple due à une intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma.
- En association avec un dopaminergique hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).
  Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
  Les symptômes peuvent persister pendant plus d'une semaine après l'arrêt des neuroleptiques oraux et légèrement plus longtemps lorsqu'ils sont associés aux formes LP de ces médicaments.
- Avant d'instituer un traitement par Clopixol, il est utile de vérifier la sensibilité éventuelle du patient à l'aide des formes orales de Clopixol.
- Une surveillance particulière chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant (atteintes cérébrales) peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
- Une surveillance biologique (transaminases, tests hépatiques) est recommandée chez les alcooliques chroniques et chez les patients ayant présenté antérieurement une atteinte hépatique sérieuse.
- Prudence :
  - chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ;
  - dans les affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ;
  - dans les insuffisances rénales ou hépatiques, en raison du risque de surdosage ;
  - chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique.
- Allongement de l'intervalle QT : le zuclopenthixol peut provoquer un allongement de l'espace QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (cf Effets indésirables).
  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
- Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (cf Effets indésirables).
  Les patients traités par Clopixol doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardiométabolique en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster éventuellement le traitement antidiabétique.
- Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par Clopixol et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.
- Des cas de leucopénies, neutropénies et agranulocytoses ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont le décanoate de zuclopenthixol.
- Les antipsychotiques à action prolongée doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour avoir un potentiel myélosuppressif, car ceux-ci ne peuvent pas être rapidement éliminés par l'organisme.

Personnes âgées :

Accident vasculaire cérébral :

Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence :

Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.

Clopixol n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

DC INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des

benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf « médicaments hypokaliémiants ») est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf « médicaments bradycardisants ») ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Associations contre-indiquées :

- Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.
  Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, arsénieux, diphémanil, disopyramide, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif) ; et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte :

- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (cf Sécurité préclinique).

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. Il est préférable d'éviter d'utiliser Clopixol au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par Clopixol au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

En effet, les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Clopixol) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

L'administration de zuclopenthixol a entraîné une altération de la fertilité chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Clopixol peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de la reproduction (cf Effets indésirables) pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine et/ou masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas. ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité
Affections du système nerveux	Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise, réaction au site d'injection
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase

L'arrêt brutal du zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, coma, syndrome extrapyramidal, convulsions, choc, hyperthermie/hypothermie.

Des modifications de l'ECG, un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et des arythmies ventriculaires ont été rapportés en cas de surdosage en association avec des médicaments connus pour leur effet cardiaque.

Traitement :

Surveillance cardiorespiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline car la stimulation des récepteurs β-adrénergiques peut entraîner une hypotension.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique - dérivé thioxanthène, code ATC : N05AF05.

Le zuclopenthixol est un neuroleptique issu de la famille des thioxanthènes.

Il agit en bloquant les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2. Il possède en outre des effets atropiniques et sympatholytiques alpha.

Cliniquement, le zuclopenthixol est un neuroleptique qui se caractérise par :

- un effet antipsychotique et antihallucinatoire,
- un effet sédatif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Clopixol action prolongée 200 mg/ml, solution injectable IM, ester de l'acide décanoïque du zuclopenthixol, dissous dans une huile végétale fluide, assure une libération lente et régulière de la substance active à partir du point d'injection et, par conséquent, une action prolongée.

La concentration sérique maximale en zuclopenthixol est atteinte au bout d'une semaine environ après l'injection. Il existe une corrélation significative entre la dose administrée et les concentrations sériques obtenues. La demi-vie estimée pour la libération à partir du dépôt est de 19 jours.

On peut espacer les injections jusqu'à quatre semaines. Des faibles quantités de produit peuvent passer la barrière placentaire et on a aussi décelé sa présence dans le lait maternel.

Le métabolisme du zuclopenthixol suit essentiellement trois voies :

- sulfoxydation,
- N-désalkylation de la chaîne latérale,
- glucuroconjugaison.

L'excrétion est essentiellement fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité pour la reproduction :

Un retard à l'accouplement et une diminution du taux de conception ont été notés chez des rats traités à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle). Chez le chien, une perturbation du cycle ovarien et une altération de la spermiogenèse étaient rapportés à 5 fois la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans une étude de développement péri-/postnatal conduite chez le rat, une augmentation du nombre de mort-nés, une réduction de la survie des nouveau-nés et un retard de développement des nouveau-nés étaient rapportés à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Utiliser uniquement des seringues en verre.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932948062 (1987, RCP rév 30.06.17) 1 amp.
3400932948123 (1987, RCP rév 30.06.17) 10 amp.
Prix : 6,59 € (1 ampoule).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

CLOPIXOL ® injectable IM action semi-prolongée
zuclopenthixol acétate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable IM à 50 mg/ml (huileuse) : Ampoules de 1 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Zuclopenthixol acétate .... 50 mg
Excipient : huile de coco hydrogénée [viscoléo] (mélange de triglycérides d'acides gras saturés à courte chaîne, principalement en C8 [acide caprylique] et C10 [acide caprique]).

DC INDICATIONS
Traitement initial des états psychotiques aigus.
Traitement initial des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.
Clopixol action semi-prolongée 50 mg/ml, solution injectable IM, s'administre exclusivement par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (ne jamais utiliser la voie intraveineuse).
Comme avec tous les solutés injectables à excipient huileux, il est recommandé d'utiliser des seringues en verre.
En règle générale :
La posologie varie de 50 à 150 mg (1 à 3 ml) IM en une seule injection. L'injection peut être répétée si nécessaire, un intervalle de 2 à 3 jours entre les injections est souhaitable, sans dépasser une durée de traitement de 6 jours.
Une injection unique d'acétate de zuclopenthixol permet d'obtenir un effet neuroleptique dans un délai de 4 heures, l'intensité augmentant au cours des heures suivantes. La durée de cet effet s'étend sur 2 à 3 jours et, en règle générale, une ou deux injections suffisent. Un effet hypnosédatif apparaît rapidement après l'injection, devient significatif après 2 heures et atteint son maximum dans un délai de 24 heures, puis il s'estompe rapidement.
Le traitement d'entretien peut être poursuivi à l'aide de zuclopenthixol oral (Clopixol) ou de décanoate de zuclopenthixol (Clopixol action prolongée) par voie intramusculaire. On pourra dans ce cas observer, à titre indicatif, les règles suivantes :
- Passage au Clopixol oral 2 à 3 jours après la dernière injection de Clopixol action semi-prolongée : après l'injection de 100 mg de Clopixol action semi-prolongée, le traitement oral sera instauré à la dose quotidienne de 40 mg environ.
  Cette dose sera majorée, si nécessaire, de 10 à 25 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 75 mg ou davantage.
- Passage au Clopixol action prolongée : la première injection de Clopixol action prolongée est administrée en même temps que la dernière injection de Clopixol action semi-prolongée.
  Si 100 mg de Clopixol action semi-prolongée ont été injectés tous les 3 jours, on injectera 200 à 400 mg de Clopixol action prolongée tous les 15 jours.

Dans tous les cas, les posologies et intervalles d'administration devront être adaptés individuellement.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intramusculaire stricte.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Insuffisances hépatiques et/ou rénales graves.
- Troubles de la conscience, quelle qu'en soit la cause (par exemple due à une intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma.
- En association avec un dopaminergique hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
  Les symptômes peuvent persister pendant plus d'une semaine après l'arrêt des neuroleptiques oraux et légèrement plus longtemps lorsqu'ils sont associés aux formes LP de ces médicaments.
- Avant d'instituer un traitement par Clopixol, il est utile de vérifier la sensibilité éventuelle du patient à l'aide des formes orales de Clopixol.
- Une surveillance particulière chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant (atteintes cérébrales) peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
- Une surveillance biologique (transaminases, tests hépatiques) est recommandée chez les alcooliques chroniques et chez les patients ayant présenté antérieurement une atteinte hépatique sérieuse.
- Prudence :
  - chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ;
  - dans les affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ;
  - dans les insuffisances rénales ou hépatiques, en raison du risque de surdosage ;
  - chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique.
- La prise de la tension oculaire est recommandée avant tout traitement prolongé et au cours de celui-ci si des troubles de la vision apparaissent.
- Allongement de l'intervalle QT : le zuclopenthixol peut provoquer un allongement de l'espace QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (cf Effets indésirables).
  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
- Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (cf Effets indésirables).
  Les patients traités par Clopixol à action semi-prolongée doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardiométabolique en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster éventuellement le traitement antidiabétique.
- Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par Clopixol à action semi-prolongée et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.
- Des cas de leucopénies, neutropénies et agranulocytoses ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont le décanoate de zuclopenthixol.
- Les antipsychotiques à action prolongée doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour avoir un potentiel myélosuppressif, car ceux-ci ne peuvent pas être rapidement éliminés par l'organisme.

Personnes âgées :
Accident vasculaire cérébral :
Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence :
Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.
Clopixol à action semi-prolongée n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

DC INTERACTIONS
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf « médicaments hypokaliémiants ») est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf « médicaments bradycardisants ») ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.
Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :
Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.
Associations contre-indiquées :
- Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.
  Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, bépridil, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, érythromycine, hydroquinidine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, quinidine, sotalol, spiramycine, vincamine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif) ; et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (cf Sécurité préclinique).
Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.
Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. Il est préférable d'éviter d'utiliser Clopixol au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par Clopixol au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
En effet, les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Clopixol) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions

suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

L'administration de zuclopenthixol a entraîné une altération de la fertilité chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Clopixol peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de la reproduction (cf Effets indésirables) pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine et/ou masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas. ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le zuclopenthixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Apathie, confusion, diminution de la libido, insomnie, rêves anormaux, dépression, agitation, anxiété, nervosité
Affections du système nerveux	Convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie, hypertonie, hyperréflexie), trouble de l'élocution, somnolence, syncope, sensation vertigineuse, troubles de la marche, ataxie, hypotonie, syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Hypersalivation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, constipation parfois opiniâtre
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, à type de rash, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, priapisme, troubles de l'orgasme chez la femme, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hypothermie, fièvre, asthénie, malaise, réaction au site d'injection
Investigations	Prise ou perte de poids, allongement de l'espace QT, augmentation de la créatine phosphokinase

L'arrêt brutal du zuclopenthixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, coma, syndrome extrapyramidal, convulsions, choc, hyperthermie/hypothermie.

Des modifications de l'ECG, un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et des arythmies ventriculaires ont été rapportés en cas de surdosage en association avec des médicaments connus pour leur effet cardiaque.

Traitement :

Surveillance cardiorespiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline car la stimulation des récepteurs β-adrénergiques peut entraîner une hypotension.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique - dérivé thioxanthène, code ATC : N05AF05.

Le zuclopenthixol est un neuroleptique issu de la famille des thioxanthènes.

Il agit en bloquant les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2. Il possède en outre des effets atropiniques et sympatholytiques alpha.

Cliniquement, le zuclopenthixol est un neuroleptique qui se caractérise par :

- un effet antipsychotique et antihallucinatoire,
- un effet sédatif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'estérification du zuclopenthixol par l'acide acétique permet d'obtenir une substance plus lipophile, l'acétate de zuclopenthixol. Cet ester dissous dans l'huile et injecté par voie intramusculaire diffuse assez lentement dans la phase aqueuse ambiante où il subit une hydrolyse enzymatique qui libère le principe actif, le zuclopenthixol.

La concentration sérique maximale en zuclopenthixol est atteinte en moyenne 36 heures après l'injection. La courbe des concentrations sériques s'infléchit alors lentement. Trois jours après l'injection, le taux sérique de zuclopenthixol se situe au tiers environ du taux maximum. On ne retrouve pas d'acétate de zuclopenthixol dans la circulation générale.

Le volume apparent de distribution du zuclopenthixol s'élève à environ 20 l par kg et la liaison protéique est supérieure à 95 %.

Les concentrations les plus élevées en produit actif et ses métabolites sont observées au niveau du foie, des poumons, des intestins et des reins, et on retrouve des concentrations plus faibles dans le cœur, la rate et le cerveau.

Des faibles quantités de zuclopenthixol traversent la barrière placentaire. Le produit est excrété, en faibles quantités, dans le lait : le rapport concentration dans le lait/concentration sérique est de 0,1-0,3.

Le métabolisme du zuclopenthixol suit essentiellement trois voies :

- sulfoxydation,
- N-désalkylation de la chaîne latérale,
- glucuroconjugaison.

Les métabolites sont dépourvus d'activité psychopharmacologique.

L'excrétion passe principalement par les selles (plus de 60 %) mais aussi, à un certain degré, par les urines.

La clairance systémique s'élève à environ 0,8 l/min.

La pharmacocinétique semble linéaire : il existe une corrélation hautement significative entre la dose administrée et la surface sous la courbe de concentration sérique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité pour la reproduction :

Un retard à l'accouplement et une diminution du taux de conception ont été notés chez des rats traités à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle). Chez le chien, une perturbation du cycle ovarien et une altération de la spermiogenèse étaient rapportés à 5 fois la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans une étude de développement péri-/postnatal conduite chez le rat, une augmentation du nombre de mort-nés, une réduction de la survie des nouveau-nés et un retard de développement des nouveau-nés étaient rapportés à des doses inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en tenant compte de la surface corporelle).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver entre + 15 °C et + 25 °C.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400955625995 (1988, RCP rév 03.08.17).

Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

CLOROTEKAL ®

chloroprocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 10 mg/ml (limpide, incolore) : Ampoules de 5 ml, boîtes de 10.

COMPOSITION *p ml*

Chloroprocaïne (DCI) chlorhydrate .... 10 mg

Excipients : acide chlorhydrique 1N (pour ajustement du pH), chlorure de sodium, eau ppi.

1 ampoule de 5 ml de solution contient 50 mg de chlorhydrate de chloroprocaïne.

Le pH de la solution est compris entre 3,0 et 4,0.

L'osmolalité de la solution est comprise entre 270 et 300 mOsm/kg.

Teneur en sodium : 2,8 mg/ml (< 1 mmol/dose).

DC INDICATIONS

Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être déterminée individuellement en fonction des caractéristiques spécifiques du patient. Lors de la détermination de la dose, il convient de tenir compte de l'état physique du patient et de l'administration concomitante d'autres médicaments.

La durée d'action est dose-dépendante.

Les doses ci-dessous sont recommandées chez des patients adultes d'une taille et d'un poids moyens (environ 70 kg) pour obtenir un bloc efficace en administration unique. En ce qui concerne l'intensité et la durée d'action, d'importantes variations individuelles sont observées. L'expérience de l'anesthésiste ainsi que la connaissance de l'état général du patient sont des éléments essentiels pour la détermination de la dose.

Les recommandations posologiques sont les suivantes :

Posologie chez l'adulte :

	ml	mg	Durée d'action moyenne (minutes)
Niveau du bloc sensitif requis T10	4	40	80
	5	50	100

La dose maximale recommandée est de 50 mg (= 5 ml) de chlorhydrate de chloroprocaïne.

Populations particulières :

Il est conseillé de diminuer la dose chez les patients dont l'état général est altéré.

Par ailleurs, la posologie doit être diminuée en présence de maladies concomitantes (par exemple occlusion vasculaire, artériosclérose, polyneuropathie diabétique).

Population pédiatrique :

Clorotekal ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour administration intrathécale.

Précautions à prendre avant d'administrer le médicament :

Le matériel, les médicaments et le personnel qualifié pour prendre en charge une situation d'urgence (par exemple pour assurer le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et administrer de l'oxygène) doivent être disponibles immédiatement car, dans de rares cas, des réactions graves, parfois avec issue fatale, ont été décrites après utilisation d'anesthésiques locaux, même en l'absence d'antécédents d'hypersensibilité individuelle chez le patient.

Injecter Clorotekal dans les espaces intervertébraux L2/L3, L3/L4 et L4/L5.

Injecter lentement la totalité de la dose et contrôler très attentivement les fonctions vitales du patient en maintenant un contact verbal continu avec celui-ci.

De manière générale, il convient de tenir compte des points suivants :

1. Utiliser la dose la plus faible possible.
2. Administrer le produit lentement après avoir aspiré une quantité minimale de liquide céphalorachidien pour s'assurer du positionnement correct de l'aiguille.
3. Ne pas ponctionner en cas de signes d'infection ou d'inflammation cutanée.
4. L'anesthésie spinale ou anesthésie intrathécale ne doit pas être pratiquée chez les patients traités par anticoagulants ou présentant un trouble de la coagulation congénital ou acquis.

A usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Inspecter visuellement le médicament avant utilisation. Utiliser uniquement si la solution est limpide et exempte de particules. Ne pas stériliser de nouveau le récipient intact.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux médicaments du groupe des esters de l'acide para-aminobenzoïque (PABA), à d'autres anesthésiques locaux de type ester ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Les contre-indications générales et spécifiques à une anesthésie intrathécale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé, doivent être prises en compte (par exemple insuffisance cardiaque décompensée, choc hypovolémique...).
- Anesthésie régionale intraveineuse (l'agent anesthésique est injecté au niveau du membre et des garrots retiennent l'agent dans la zone souhaitée).
- Anomalies sévères de la conduction cardiaque.
- Anémie sévère.

Il est également nécessaire de tenir compte des contre-indications générales et spécifiques de la technique d'anesthésie spinale ou anesthésie intrathécale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'anesthésie intrathécale doit être pratiquée exclusivement par un anesthésiste disposant des connaissances et de l'expérience requise dans le domaine de l'anesthésie intrathécale. Il incombe au médecin responsable de l'anesthésie de prendre les mesures nécessaires pour éviter une injection intravasculaire. Ce médecin doit être formé à la médecine d'urgence et à la réanimation afin de pouvoir prévenir et traiter les effets secondaires et les complications liées à la procédure.

En outre, il est essentiel que le médecin soit à même d'identifier et de traiter les effets indésirables, la toxicité systémique et les autres complications. En cas de signes de toxicité systémique aiguë ou de bloc spinal complet, il convient d'arrêter immédiatement l'injection de l'anesthésique local (cf Surdosage).

Certains patients nécessitent une attention particulière afin de réduire le risque d'effets indésirables graves, même lorsqu'une anesthésie locorégionale correspond au choix optimal pour l'intervention chirurgicale :

- Patients présentant un bloc de branche total ou partiel, car les anesthésiques locaux sont susceptibles de supprimer la conduction myocardique.
- Patients présentant une décompensation cardiaque sévère.
- Patients présentant une pathologie hépatique ou rénale sévère.
- Patients âgés et patients dont l'état général est altéré.
- Patients traités par des antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et d'un monitorage électrocardiographique car les effets cardiaques peuvent s'ajouter (cf Interactions).
- Chez les patients présentant une porphyrie aiguë, Clorotekal ne doit être administré qu'en cas d'indication absolue à son utilisation car Clorotekal est potentiellement à même d'aggraver la porphyrie. Il convient de prendre des précautions appropriées chez tous les patients présentant une porphyrie.
- Comme les anesthésiques locaux de type ester sont hydrolysés par la cholinestérase plasmatique produite par le foie, la chloroprocaïne doit être utilisée avec prudence chez des patients présentant une pathologie hépatique sévère.
- Patients présentant une déficience génétique en cholinestérase plasmatique.

Il est obligatoire de s'assurer de la présence d'une voie d'abord veineuse fonctionnelle.

L'hypotension et la bradycardie sont des effets indésirables bien connus de tous les anesthésiques locaux. Chez les patients à haut risque, la recommandation consiste à améliorer l'état général avant l'intervention.

Un effet indésirable rare mais grave de l'anesthésie intrathécale est un bloc spinal haut ou total avec pour conséquence une dépression cardiovasculaire et respiratoire. La dépression cardiovasculaire est induite par un blocage prolongé du système nerveux sympathique susceptible d'induire une hypotension sévère et une bradycardie pouvant aller jusqu'à un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire est induite par le blocage des muscles respiratoires et du diaphragme.

Plus particulièrement chez les patients âgés, il existe un risque accru de bloc spinal haut ou total : il est par conséquent recommandé de réduire la dose d'anesthésique.

En particulier chez les patients âgés, une chute inat-

tendue de la pression artérielle est une complication potentielle de l'anesthésie intrathécale.
Dans de rares cas, des dommages neurologiques peuvent survenir après une anesthésie intrathécale. Ils se manifestent par des paresthésies, une perte de sensibilité, une faiblesse motrice, une paralysie, un syndrome de la queue de cheval et des dommages neurologiques permanents. Occasionnellement, ces symptômes peuvent être persistants.
Il n'y a aucune raison de suspecter que des troubles neurologiques tels qu'une sclérose en plaques, une hémiplégie, une paraplégie ou des troubles neuromusculaires puissent être aggravés par une anesthésie intrathécale. Néanmoins, ce type d'anesthésie doit être utilisé avec prudence. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est recommandée avant le traitement.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (la dose maximale est de 5 ml de Clorotekal) ; autrement dit, il est considéré comme « exempt de sodium ».

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de médicaments vasopresseurs (pour le traitement de l'hypotension consécutive à un bloc obstétrical) et d'ocytociques de type dérivés de l'ergot peut provoquer une hypertension sévère et persistante ou des accidents vasculaires cérébraux.
L'acide para-aminobenzoïque, un métabolite de la chloroprocaïne, inhibe l'activité des sulfamides. Par conséquent, la chloroprocaïne ne doit pas être utilisée chez un patient ayant une pathologie concomitante traitée par un sulfamide.
Il n'y a pas eu d'études sur les interactions entre la chloroprocaïne et les antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) mais la prudence est également nécessaire dans ce cas (voir également rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'association de plusieurs anesthésiques locaux conduit à une accumulation des effets qui affectent le système cardiovasculaire et le système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FÉCONDITÉ :
Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques sur la fécondité.
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ne permettent pas de conclure sur d'éventuels effets sur la grossesse et le développement fœtal (cf Sécurité préclinique).
Clorotekal ne doit pas être administré durant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et qui n'utilisent pas de méthode contraceptive.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la chloroprocaïne et/ou ses métabolites sont éliminés dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Clorotekal a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Il est de la responsabilité du médecin de décider pour chaque cas si le patient peut conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables potentiels associés à l'utilisation de Clorotekal sont généralement similaires à ceux des autres anesthésiques locaux du groupe des esters lors d'une anesthésie intrathécale. Les effets indésirables induits par le médicament sont difficiles à distinguer des effets physiologiques du bloc lui-même (par exemple baisse de la pression artérielle, bradycardie, rétention urinaire temporaire), des effets directs (par exemple hématome spinal) ou des effets indirects (par exemple méningite) de l'injection ou des effets dus à la perte de liquide céphalorachidien (par exemple céphalées après anesthésie intrathécale).
La fréquence des effets indésirables cités ci-après est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions allergiques consécutives à une hypersensibilité vis-à-vis de l'anesthésique local, se caractérisant par des signes tels qu'urticaire, prurit, érythème, œdème de Quincke avec possibilité d'obstruction des voies respiratoires (y compris œdème laryngé), tachycardie, éternuements, nausées, vomissements, vertiges, syncope, sudation excessive, température élevée et, éventuellement, symptomatologie de type anaphylactoïde (notamment hypotension sévère).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : anxiété, nervosité, paresthésies, vertiges.
- Peu fréquent : signes et symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central (maux de dos, céphalées, tremblements pouvant évoluer vers des convulsions, convulsions, paresthésie circumorale, sensation d'engourdissement de la langue, troubles auditifs, troubles visuels, vision trouble, tremblements, acouphènes, troubles d'élocution, perte de conscience).
- Rare : neuropathie, somnolence pouvant évoluer vers l'inconscience et l'arrêt respiratoire, bloc spinal d'intensité variable (y compris bloc spinal total), hypotension secondaire au bloc spinal, perte du contrôle vésical et intestinal et perte de la sensation périnéale et de la fonction sexuelle, arachnoïdite, déficience motrice, sensitive et/ou autonome (contrôle des sphincters) persistante de certains segments spinaux inférieurs avec récupération lente (plusieurs mois), syndrome de la queue de cheval et dommages neurologiques permanents.

Affections oculaires :
- Rare : diplopie.

Affections cardiaques :
- Rare : arythmie, dépression myocardique, arrêt cardiaque (le risque est augmenté par de fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle).

Affections vasculaires :
- Très fréquent : hypotension.
- Peu fréquent : bradycardie, hypertension, hypotension augmentée par de fortes doses.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : dépression respiratoire.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il est peu probable que Clorotekal, aux doses recommandées en administration intrathécale, conduise à des taux plasmatiques capables de provoquer une toxicité systémique.
Toxicité systémique aiguë :
Les effets indésirables systémiques sont liés au mode d'administration et sont d'origine pharmacodynamique ou pharmacocinétique et concernent le système nerveux central et le système cardiocirculatoire.
Des effets indésirables iatrogènes peuvent survenir :
- suite à l'injection d'une quantité excessive de solution ;
- suite à une injection accidentelle intravasculaire ;
- en raison d'un positionnement incorrect du patient ;
- suite à une anesthésie intrathécale haute (chute marquée de la pression artérielle).

En cas d'injection intraveineuse accidentelle, l'effet toxique apparaît dans la minute qui suit. Chez la souris, la DL_{50} de la chloroprocaïne HCl par voie intraveineuse est de 97 mg/kg.
Les signes de surdosage peuvent être classés en deux groupes de symptômes distincts qui diffèrent en termes d'identité et d'intensité :
a) Symptômes affectant le système nerveux central :
En général, les premiers symptômes sont des paresthésies de la région buccale, une sensation d'engourdissement de la langue, une sensation d'hébétude, des troubles auditifs et des acouphènes. Les troubles visuels et les contractions musculaires sont plus graves et précèdent des convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus à tort avec des manifestations psychiatriques (névroses). Une perte de conscience et une crise tonicoclonique peuvent survenir ensuite ; elles durent généralement de quelques secondes à quelques minutes. Les convulsions sont immédiatement suivies d'une hypoxie et d'une élévation de la concentration en dioxyde de carbone dans le sang (hypercapnie), dues à une augmentation de l'activité musculaire associée à des troubles respiratoires. Dans les cas graves, un arrêt respiratoire peut se produire. L'acidose et/ou l'hypoxie potentialisent les effets toxiques des anesthésiques locaux.
La diminution ou l'amélioration des symptômes affectant le système nerveux central peut être attribuée à la redistribution de l'anesthésique local en dehors du système nerveux central, avec, pour conséquence, sa métabolisation et son excrétion. La régression des symptômes peut être rapide, sauf si les quantités utilisées sont très importantes.
b) Symptômes cardiovasculaires :
Dans les cas graves, une toxicité cardiovasculaire est susceptible de survenir. Une hypotension, une bradycardie, des arythmies et même un arrêt cardiaque peuvent survenir en présence d'une concentration systémique élevée d'anesthésiques locaux.
Les premiers signes de toxicité affectant le système nerveux central précèdent généralement ceux du système cardiovasculaire. Ceci n'est pas le cas si le patient est sous anesthésie générale ou sous forte sédation par des médicaments tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.
Traitement de la toxicité systémique aiguë :
Il convient de prendre immédiatement les mesures suivantes :
- Cesser l'administration de Clorotekal.
- Assurer une oxygénation adaptée : maintenir la perméabilité des voies respiratoires, administrer de l'O_2, instaurer une ventilation artificielle (intubation) si nécessaire.
- En cas de dépression cardiovasculaire, la circulation doit être stabilisée.

Si des convulsions surviennent et ne disparaissent pas spontanément après 15 à 20 secondes, l'administration d'un anticonvulsivant par voie intraveineuse est recommandée.
Les analeptiques à action centrale sont contre-indiqués en cas d'intoxication par des anesthésiques locaux.
En cas de complications graves, lors du traitement du patient, il est conseillé de recourir à l'assistance d'un médecin spécialisé en médecine d'urgence et réanimation (par exemple un anesthésiste).
Chez les patients présentant une déficience génétique en cholinestérase plasmatique, une solution lipidique peut être administrée par voie intraveineuse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux ; esters de l'acide aminobenzoïque (code ATC : N01BA04).
La chloroprocaïne est un anesthésique local de type ester. La chloroprocaïne bloque la génération et la conduction de l'influx nerveux, vraisemblablement en augmentant le seuil d'excitation électrique des nerfs, en ralentissant la propagation de l'influx nerveux et en réduisant l'amplitude du potentiel d'action.
Son activité apparaît très rapidement après administration intrathécale (9,6 ± 7,3 minutes pour une dose de 40 mg ; 7,9 ± 6,0 minutes pour une dose de 50 mg) et la durée de l'anesthésie peut atteindre 100 minutes.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a exonéré le titulaire de l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Clorotekal au sein de toutes les sous-populations de la population pédiatrique, conformément à la décision du plan d'investigation pédiatrique (PIP).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :
La concentration plasmatique est généralement négligeable après administration intrathécale.
Biotransformation :
La chloroprocaïne est rapidement métabolisée dans le plasma par hydrolyse de la liaison ester par la pseudocholinestérase. Ce processus peut se trouver ralenti en cas de déficience en pseudocholinestérase.
L'hydrolyse de la chloroprocaïne aboutit à la formation de β-diéthyl-aminoéthanol et d'acide 2-chloro-4-aminobenzoïque.
La demi-vie plasmatique de la chloroprocaïne *in vitro* chez l'adulte est de 21 ± 2 secondes chez l'homme et de 25 ± 1 secondes chez la femme. Sa demi-vie plasmatique *in vitro* chez le nouveau-né est de 43 ± 2 secondes. Chez la femme, une demi-vie plasmatique *in vivo* de 3,1 ± 1,6 minutes a été mesurée.
Élimination :
Les métabolites, le β-diéthyl-aminoéthanol et l'acide 2-chloro-4-aminobenzoïque, sont excrétés par les reins dans les urines.
Pharmacocinétique au niveau de l'espace céphalorachidien :
L'élimination de la chloroprocaïne du liquide céphalorachidien a lieu exclusivement par diffusion et absorption vasculaire, soit dans les tissus neuraux dans l'espace intrathécal, soit en traversant la dure-mère selon un gradient de concentration entre le liquide céphalorachidien et l'espace épidural. Par conséquent, la chloroprocaïne subit une absorption vasculaire. Les principaux facteurs qui déterminent sa vitesse d'absorption sont le débit sanguin local et sa liaison compétitive aux tissus locaux, mais il n'y a pas d'hydrolyse enzymatique au niveau du liquide céphalorachidien. Chez les patients qui présentent un déficit en cholinestérase, on peut raisonnablement s'attendre à des pics de concentrations plasmatiques de chloroprocaïne extrêmement faibles après injection intrathécale. La clairance de la chloroprocaïne du liquide céphalorachidien par diffusion au travers de la dure-mère vers l'espace épidural et l'absorption systémique subséquente pourraient ne pas être modifiées de manière cliniquement significative.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études précliniques, des effets ont été observés à des niveaux d'exposition supérieurs à ceux de l'exposition maximale chez l'homme, ces résultats sont donc peu pertinents cliniquement.
Il n'y a pas eu d'études chez l'animal visant à évaluer le potentiel carcinogène de la chloroprocaïne ainsi que sa toxicité sur le développement et sa toxicité sur les fonctions de reproduction.
Les études de génotoxicité *in vitro* n'ont pas apporté la preuve que la chloroprocaïne possède un potentiel mutagène et clastogène significatif.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ne pas mettre au réfrigérateur, ni congeler.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après 1re ouverture : Le médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400922295862 (2012, RCP rév 13.04.16).
Collect.
Titulaire de l'AMM : Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Pays-Bas.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

CLOTTAFACT ®

fibrinogène humain

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 1,5 g/100 mL :
Flacon de poudre + flacon de solvant de 100 mL, avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Fibrinogène humain .... 1,5 g *
Produit à partir de plasma de donneurs humains.
Excipients : Poudre : chlorhydrate d'arginine, isoleucine, chlorhydrate de lysine, glycine, citrate de sodium. *Solvant :* eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : ce médicament contient du sodium (3 mmol (ou 69 mg) par flacon).
* pour 100 mL de solution reconstituée.

DC INDICATIONS

- Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie.
- En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que :
  - Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie.
  - Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de l'hémostase.
POSOLOGIE :
Le dosage et la durée de la substitution dépendent de la sévérité des troubles, de la localisation, de l'étendue du saignement et de l'état clinique du patient.
La concentration plasmatique de fibrinogène doit être mesurée initialement, et surveillée régulièrement, pour déterminer la posologie et la fréquence d'administration adaptées à chaque individu. L'état clinique du patient et les autres thérapies de substitution utilisées feront l'objet d'une surveillance continue.
Les valeurs normales de fibrinogène circulant sont en moyenne de 1,5 à 4,5 g/L. La valeur critique de fibrinogène en dessous de laquelle une hémorragie peut apparaître est approximativement de 0,5-1 g/L.
Déficits constitutionnels :
L'objectif de la première injection est d'atteindre un taux de fibrinogène circulant supérieur à 1 g/L (valeurs normales comprises entre 1,5 et 4,5 g/L).
Formule de calcul pour la dose initiale :
Quantité à injecter (g) = (taux à obtenir (g/L) − taux basal (g/L)) x 0,043 x poids corporel (kg).
0,043 correspondant à 1/taux de récupération ((g/L)/(g/kg)).
La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.
Déficits acquis :
Généralement, une dose initiale de 1 à 2 g est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène (4 à 8 g) peuvent être nécessaires.
En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si la concentration de fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale sera administrée et les doses suivantes seront adaptées aux concentrations disponibles dans l'intervalle.
Population pédiatrique :
La posologie déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique est généralement de 0,02 à 0,03 g/kg.
MODE D'ADMINISTRATION :
Clottafact est une poudre, à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Clottafact doit être injecté lentement par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution.
En situation clinique stable, le débit d'administration de Clottafact ne doit pas dépasser 4 mL/min. En situation d'hémorragie aiguë sévère, le débit d'administration peut atteindre 20 mL/min.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Il existe un risque de thrombose, chez les patients traités pour un déficit acquis ou constitutionnel avec du fibrinogène humain particulièrement à forte dose ou à doses répétées. Les patients traités par du

fibrinogène humain devront être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes de thrombose.
- Le bénéfice potentiel du traitement par du fibrinogène humain devra être évalué en fonction du risque thromboembolique dans les situations suivantes : patients avec antécédents de maladie coronarienne ou infarctus du myocarde, avec une maladie hépatique, en péri ou postopératoire, chez les nouveau-nés ou les patients à risque d'événements thromboemboliques ou de coagulopathie intravasculaire disséminée. Une étroite surveillance devra être observée.
- Dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise (en particulier dans le cas d'une coagulopathie intravasculaire disséminée ou d'une maladie hépatique), le déficit en fibrinogène n'est pas isolé. Le déficit de tous les facteurs et inhibiteurs de coagulation est fréquent. L'utilisation d'une substitution multifactorielle équilibrée avec du plasma frais congelé, du cryoprécipité ou plusieurs facteurs/inhibiteurs de la coagulation doit être considérée en 1re intention dans la stratégie thérapeutique avec la nécessité d'une surveillance stricte de la coagulation.
- En cas d'allergie, de réaction anaphylactique ou de choc, l'administration devra être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique adapté devra être instauré.
- Dans le traitement des hémorragies aiguës sévères, la prescription de Clottafact doit s'effectuer en association avec les mesures de réanimation adaptées à la situation clinique et biologique du patient.
- Clottafact contient au maximum 69 mg de sodium/ flacon. Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
  Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.
  Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.
  Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du fibrinogène est recommandée.
  Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Clottafact, le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur le flacon soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.
  En cas de traitement substitutif d'autres déficits constitutionnels avec des facteurs de coagulation, l'apparition d'anticorps peut être observée mais aucun cas n'a été rapporté à ce jour avec le fibrinogène.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse avec Clottafact n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange préalable avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de la grossesse n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

Néanmoins, l'expérience clinique dans les traitements des complications obstétricales suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu soit sur l'évolution de la grossesse, soit sur le développement du fœtus ou du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés chez 35 patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène dans le cadre de deux études cliniques interventionnelles et d'une étude clinique non interventionnelle post-AMM. Dans ces études, 36 effets indésirables ont été rapportés chez 13/35 patients (37,1 %) ayant reçu un total de 572 injections de Clottafact.

De plus, il inclut des effets indésirables rapportés chez 172 patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène dans le cadre d'une étude clinique interventionnelle et d'une étude non interventionnelle post-AMM. Dans ces études, 5 effets indésirables ont été rapportés chez 2/172 patients (1,2 %) ayant reçu un total de 249 injections de Clottafact.

Au total, le tableau comprend tous les effets indésirables rapportés chez 207 patients présentant un déficit en fibrinogène. Dans ces études, 41 effets indésirables ont été rapportés chez 15/207 patients (7,2 %) ayant reçu un total de 821 injections de Clottafact.

Les effets indésirables sont présentés conformément à la classification MedDRA (Classes de système d'organes et termes préférentiels). Les fréquences ont été estimées par injection selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Systèmes - Organe	
Effets indésirables	Fréquence par injection (N = 821)
Affections du système immunitaire	
Réactions allergiques/anaphylactiques (dont choc anaphylactique, pâleur, vomissements, toux, baisse de la tension artérielle, frissons, urticaire)	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Étourdissements	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Acouphènes	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Évènements thromboemboliques (dont thrombose veineuse profonde, thrombophlébite superficielle) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Asthme	Peu fréquent
Embolie pulmonaire	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption érythémateuse	Peu fréquent
Érythème	Peu fréquent
Irritation cutanée	Peu fréquent
Sueurs nocturnes	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Sensation de chaleur	Peu fréquent

Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

Parmi les 35 patients inclus dans l'analyse de la tolérance pour le déficit constitutionnel en fibrinogène, 14 avaient moins de 18 ans, dont 10 âgés de moins de 12 ans et 3 âgés de moins de 6 ans. Le profil de tolérance global ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

Parmi les 172 patients inclus dans l'analyse de la tolérance pour le déficit acquis en fibrinogène, 2 avaient moins de 18 ans (entre 12 et 17 ans). Le profil de sécurité ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage accidentel n'a été rapporté à ce jour, cependant un risque de complications thromboemboliques ne peut être exclu en raison des propriétés physiologiques du fibrinogène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, code ATC : B02BB01.

Le fibrinogène humain (facteur I de coagulation) injecté se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine, et, en présence de facteur XIII (FXIIIa) activé et d'ions calcium, forme un réseau de fibrine tridimensionnel, stable et élastique.

L'administration de fibrinogène humain induit une augmentation du taux plasmatique de fibrinogène et peut momentanément corriger l'altération de la coagulation des patients présentant un déficit en fibrinogène.

Dans une étude de pharmacologie clinique (dose de 0,06 g/kg de Clottafact), une normalisation de l'ensemble des tests de la coagulation (par ex. temps de céphaline activée [TCA] et taux de prothrombine [TP]) a été obtenue à des taux de fibrinogène égaux ou supérieurs à 0,5 g/L et maintenue pendant au moins 3 jours.

Dans l'ensemble des études dans le déficit congénital en fibrinogène, Clottafact a été administré pour :
- 100 épisodes hémorragiques non chirurgicaux chez 18 patients (dont 17 épisodes majeurs chez 9 patients),
- 38 interventions chirurgicales chez 15 patients (dont 10 interventions chirurgicales lourdes chez 7 patients).

La plupart (92,8 %) des événements (128/138) ont été pris en charge avec une dose unique d'environ 3 g de Clottafact, correspondant à une dose médiane par perfusion de 0,050 g/kg.

Dans une étude post-AMM, 9 patients ont reçu une prophylaxie au long cours pendant au moins 12 mois à raison d'une dose médiane de 0,059 g/kg une fois par semaine.

Population pédiatrique :

Clottafact a été administré dans des études cliniques à 14 patients de moins de 18 ans. La dose médiane par perfusion était de 0,059 g/kg pour le traitement de 26 épisodes hémorragiques non chirurgicaux ou la prévention des saignements excessifs pendant 14 interventions chirurgicales.

Syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat :

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat (hémorragies de la délivrance), une administration de 3 g de Clottafact a induit une augmentation du pouvoir coagulant plasmatique mesuré par thromboélastographie. Ce traitement a permis un contrôle de l'hémorragie et a évité de recourir aux traitements invasifs (embolisation ou ligature des artères utérines, hystérectomie) dans 75 % des cas.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans le plasma, la demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours.

Le médicament est administré par voie intraveineuse et est immédiatement disponible dans le plasma à une concentration correspondant à la dose administrée.

Dans une étude de pharmacologie clinique, 14 patients ont été évalués pendant 14 jours. Après la perfusion d'une dose de 0,06 g/kg de Clottafact, la concentration maximale en fibrinogène a été obtenue dans un délai d'une heure et a été suivie d'une diminution lente pour atteindre le taux plasmatique critique de fibrinogène de 0,5 g/L en 3 à 4 jours environ.

Paramètre pharmacocinétique	Perfusion IV d'une dose unique de Clottafact (Moyenne géométrique (CV % géométrique))
C_{max} (g/L)	1,4 (24,4)
$t_{1/2}$ (h)	69,3 (21,8)
$ASC_{0-\infty}$ (g.h/L)	114 (23,4)
TMR (h)	95,6 (20,7)
Cl (mL/h/kg)	0,53 (22,0)
V_{ss} (mL/kg)	50,7 (16,7)
RP ((g/L)/(g/kg))	23,5 (23,2)
R (%)	93,6 (20,9)

C_{max} = concentration maximale (activité).
$t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale.
ASC = aire sous la courbe.
TMR = temps moyen résiduel.
Cl = clairance.
V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre.
RP = récupération progressive.
R = récupération *in vivo*.
CV = coefficient de variation.

Population pédiatrique :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans.

Syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat :

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat, une administration de 3 g de Clottafact conduit à une augmentation d'environ 20 % des concentrations plasmatiques de fibrinogène, soit un taux de récupération de l'ordre de 14,0 [g/L]/[g/kg].

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La substance active de Clottafact est un constituant normal du plasma humain et agit comme le fibrinogène physiologique.

Les données non cliniques issues des études de toxicité aiguë, de tolérance locale, de toxicité chronique, de mutagénicité et de potentiel thrombogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de reprotoxicité ou de cancérogenèse n'a été mise en œuvre.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Retourner le flacon de solvant et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre afin de permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Pendant le transfert, diriger le jet du solvant sur toute la surface de la poudre et le long de la paroi du flacon en opérant un mouvement de rotation horizontale. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Le produit reconstitué doit être examiné visuellement avant administration, afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt. A noter que, compte tenu de la stabilité après reconstitution, l'injection pourrait être effectuée dans les 6 heures.

Administration :

Clottafact doit être exclusivement administré par voie intraveineuse, en une seule fois et immédiatement après reconstitution sans dépasser 4 mL/min. En situations d'hémorragies sévères, le débit d'administration peut atteindre 20 mL/min.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400957497194 (2009, RCP rév 27.04.17).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9332620 (flacon) : 733,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

COAPROVEL ®

irbésartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 150 mg/12,5 mg (biconvexe ; ovale ; avec un cœur sur une face et le numéro « 2875 » gravé sur l'autre face ; pêche) : Boîtes de 30 et de 90, dans des blisters de 15.

Comprimé pelliculé à 300 mg/12,5 mg (biconvexe ; ovale ; avec un cœur sur une face et le numéro « 2876 » gravé sur l'autre face ; pêche) : Boîtes de 30 et de 90, dans des blisters de 10.

Comprimé pelliculé à 300 mg/25 mg (biconvexe ; ovale ; avec un cœur sur une face et le numéro « 2788 » gravé sur l'autre face ; rose) : Boîtes de 30 et de 90, dans des blisters de 10.

Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîtes de 56 x 1 comprimés dans des blisters prédécoupés en dose unitaire.

COMPOSITION

Comprimé à 150 mg/12,5 mg :	*p cp*
Irbésartan (DCI)	150 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
Comprimé à 300 mg/12,5 mg :	*p cp*
Irbésartan (DCI)	300 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
Comprimé à 300 mg/25 mg :	*p cp*
Irbésartan (DCI)	300 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	25 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose (cp à 150 mg/12,5 mg et cp à 300 mg/12,5 mg), amidon prégélatinisé (cp à 300 mg/25 mg), dioxyde de silicone, stéarate de magnésium, oxydes de fer rouge et jaune (cp à 300 mg/25 mg). *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 3000 (cp à 150 mg/12,5 mg et cp à 300 mg/12,5 mg), macrogol 3350 (cp à 300 mg/25 mg), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (cp à 150 mg/12,5 mg et cp à 300 mg/12,5 mg) ou noir (cp à 300 mg/25 mg), cire de carnauba.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 38,5 mg par cp à 150 mg/12,5 mg ; 89,5 mg par cp à 300 mg/ 12,5 mg ; 53,3 mg par cp à 300 mg/25 mg.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les

patients adultes dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

CoAprovel peut être pris en une prise par jour, pendant ou en dehors des repas.

Une adaptation des doses de chacun des composants pris individuellement (irbésartan et hydrochlorothiazide) peut être recommandée.

La substitution de la monothérapie par l'association fixe sera envisagée si elle est cliniquement appropriée :

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée avec l'hydrochlorothiazide seul ou 150 mg d'irbésartan seul.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Des doses supérieures à 300 mg d'irbésartan/25 mg d'hydrochlorothiazide par jour ne sont pas recommandées.

Si nécessaire, CoAprovel peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, CoAprovel n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les diurétiques de l'anse sont préférables aux thiazidiques dans cette population. Un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est ⩾ 30 ml/min (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

CoAprovel n'est pas indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Contre-indications).

Personne âgée :

Aucune adaptation posologique de CoAprovel n'est nécessaire chez la personne âgée.

Population pédiatrique :

L'utilisation de CoAprovel n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- L'association de CoAprovel à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- ***Hypotension, patient hypovolémique :*** CoAprovel a rarement été associé à une hypotension symptomatique chez les patients hypertendus sans autre facteur de risque d'hypotension. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par CoAprovel.
- ***Sténose de l'artère rénale - Hypertension artérielle rénovasculaire :*** il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique sont traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Bien que l'on n'ait pas de données de ce type avec l'utilisation de CoAprovel, on devrait s'attendre à un effet similaire.
- ***Insuffisance rénale et transplantation rénale :*** quand CoAprovel est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de CoAprovel chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. CoAprovel ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications. Une hyperazotémie liée à la prise de diurétiques thiazidiques peut survenir chez des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ⩾ 30 ml/min. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min mais < 60 ml/min), cette association à dose fixe doit être administrée avec précaution.
- ***Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :*** il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
  Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
- ***Insuffisance hépatique :*** il convient d'utiliser les thiazidiques avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie car des altérations, même discrètes, de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Il n'existe pas de données cliniques disponibles avec CoAprovel chez les patients insuffisants hépatiques.
- ***Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :*** comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.
- ***Hyperaldostéronisme primaire :*** les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de CoAprovel n'est pas recommandée.
- ***Effets métaboliques et endocriniens :*** les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.
  Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été observées sous traitement par diurétiques thiazidiques. Cependant, à la dose de 12,5 mg contenue dans CoAprovel, des effets minimes, voire aucun effet, ont été signalés.
  Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.
- ***Équilibre hydroélectrolytique :*** pour tout patient sous traitement diurétique, une surveillance régulière des électrolytes sériques sera effectuée à intervalles appropriés.
  Les thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydroélectrolytique sont sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.
  L'hypokaliémie induite par les thiazidiques peut être réduite par l'association de ces diurétiques à l'irbésartan. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients porteurs d'une cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse importante, chez les patients qui reçoivent des prises orales inadéquates d'électrolytes et chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou par l'ACTH. Inversement, une hyperkaliémie peut survenir du fait de l'irbésartan, composant de CoAprovel, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec CoAprovel (cf Interactions).
  Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et, dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.
  Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
  Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium ayant été démontrée avec les thiazidiques, il peut en résulter une hypomagnésémie.
- ***Lithium :*** l'association du lithium et de CoAprovel est déconseillée (cf Interactions).
- ***Test antidopage :*** ce médicament contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- ***Général :***
  Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Interactions). Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
  Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents allergiques ou d'asthme bronchique. Cependant, ces réactions allergiques sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.
  Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.
  Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si la reprise du traitement par diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- ***Grossesse :*** les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), dont CoAprovel, ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- ***Lactose :*** ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.
- ***Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :*** les médicaments à base de sulfamides ou de dérivés de sulfamide peuvent provoquer une réaction idiosyncratique donnant lieu à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfamide, seuls des cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés jusqu'alors avec l'hydrochlorothiazide. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

- Autres antihypertenseurs : l'effet antihypertenseur de CoAprovel peut être augmenté lors de l'utilisation simultanée d'autres antihypertenseurs. L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide) ont été administrés sans problème de tolérance avec d'autres antihypertenseurs, dont les antagonistes calciques et les bêtabloquants. Un traitement préalable par des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par l'irbésartan avec ou sans diurétiques thiazidiques est instauré, sauf si la déplétion volémique est préalablement corrigée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A ce jour, des effets similaires ont été très rarement rapportés avec l'irbésartan. De plus, la clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazidiques, le risque de toxicité du lithium est majoré avec CoAprovel. Par conséquent, l'association de lithium et de CoAprovel est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.
- Médicaments modifiant la kaliémie : la déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide est atténuée par l'effet épargneur de potassium de l'irbésartan. Cependant, on peut s'attendre à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie soit potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique ou une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de CoAprovel avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie : un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque CoAprovel est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
  Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 [COX-2], l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.
  Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.
- Autres informations sur les interactions de l'irbésartan :
  Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan, n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.
- Autres informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide :
  Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction lorsqu'ils sont administrés simultanément avec les diurétiques thiazidiques :
  - Alcool : une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.
  - Antidiabétiques (médicaments oraux et insulines) : une adaptation posologique de l'antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Résines (colestyramine et colestipol) : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. CoAprovel doit être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après ces médicaments.
  - Corticostéroïdes, ACTH : une déplétion électrolytique, et en particulier une hypokaliémie, peut être aggravée.
  - Digitaliques : l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazidiques favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque induits par les digitaliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et anti-hypertenseurs des diurétiques thiazidiques chez certains patients.
- Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) : l'effet des amines vasopressives peut être atténué, mais pas suffisamment pour en exclure l'usage.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : l'effet des myorelaxants non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.
- Médicaments hypo-uricémiants : une adaptation de la posologie des traitements hypo-uricémiants peut s'avérer nécessaire puisque l'hydrochlorothiazide peut élever le taux d'acide urique sérique. Une augmentation du dosage de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- Sels de calcium : en réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique ou des médicaments épargneurs de calcium (par exemple traitement par la vitamine D) doivent être prescrits, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.
- Carbamazépine : l'administration concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatrémie symptomatique. Il est nécessaire de surveiller les électrolytes en cas d'administration simultanée. Si possible, une autre classe de diurétiques doit être utilisée.
- Autres interactions : l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques. Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le bépéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. Les thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine. Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppressifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :

> L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux ARAII au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.
En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.
CoAprovel contenant de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. Un changement pour un traitement alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse.

ALLAITEMENT :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de CoAprovel au cours de l'allaitement, CoAprovel n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.
On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petite quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de CoAprovel au cours de l'allaitement n'est pas recommandé. Si CoAprovel est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

FERTILITÉ :

L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Association irbésartan-hydrochlorothiazide :

Parmi les 898 patients hypertendus qui ont reçu diverses posologies d'irbésartan/hydrochlorothiazide (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg) dans des études contrôlées versus placebo, 29,5 % des patients ont eu des effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été vertiges (5,6 %), fatigue (4,9 %), nausées/vomissements (1,8 %), et miction anormale (1,4 %). De plus, des augmentations de l'azote uréique du sang (BUN) (2,3 %), de créatine kinase (1,7 %) et de créatinine (1,1 %) ont aussi été fréquemment observées lors des essais cliniques.
Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo.
La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo et des notifications spontanées

Investigations :	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase
Peu fréquent	Baisses du potassium et du sodium plasmatiques
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Syncope, hypotension, tachycardie, œdème
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Vertiges orthostatiques
Fréquence indéterminée	Céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Fréquence indéterminée	Acouphènes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence indéterminée	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Nausées/vomissements
Peu fréquent	Diarrhée
Fréquence indéterminée	Dyspepsie, dysgueusie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquent	Miction anormale
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Œdème des extrémités
Fréquence indéterminée	Arthralgies, myalgies
Affections du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Cas de réactions d'hypersensibilité, tels que angio-œdème, rash, urticaire
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Ictères
Fréquence indéterminée	Anomalie de la fonction hépatique
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Peu fréquent	Dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

Information complémentaire sur chaque composant :

En plus des effets indésirables listés ci-dessus pour l'association des composants, d'autres événements indésirables rapportés par ailleurs avec l'un des composants peuvent être des événements indésirables de CoAprovel. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels de CoAprovel.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de l'irbésartan seul

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Douleur thoracique

Tableau 3 : Événements indésirables rapportés avec l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul

Investigations :	
Fréquence indéterminée	Déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides
Affections cardiaques :	
Fréquence indéterminée	Arythmies
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie
Affections du système nerveux :	
Fréquence indéterminée	Vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation
Affections oculaires :	
Fréquence indéterminée	Trouble transitoire de la vision, xanthopsie, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence indéterminée	Détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence indéterminée	Pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique, angéites nécrosantes (vasculaires et cutanées), réactions de type lupus érythémateux disséminé, aggravation d'un lupus érythémateux cutané, réaction de photosensibilisation, rash, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquence indéterminée	Faiblesse, spasme musculaire
Affections vasculaires :	
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence indéterminée	Fièvre
Affections hépatobiliaires :	
Fréquence indéterminée	Ictère (ictère cholestatique intrahépatique)
Affections psychiatriques :	
Fréquence indéterminée	Dépression, troubles du sommeil

Les événements indésirables dose-dépendants de l'hydrochlorothiazide (particulièrement les déséquilibres électrolytiques) peuvent être majorés lors d'une augmentation de la dose d'hydrochlorothiazide.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par CoAprovel. Le patient doit être placé sous étroite surveillance ; un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales seront instaurés. Les mesures à prendre dépendent du temps passé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les dosages sanguins des électrolytes et de la créatinine devront être pratiqués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient devra être placé en décubitus et un remplissage volémique hydrosodé effectué rapidement.
Les signes cliniques les plus probables d'un surdosage par l'irbésartan seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir.
Le surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à un déficit électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) ainsi qu'à une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus courants d'un surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut provoquer des spasmes musculaires et/ou aggraver les troubles du rythme cardiaque liés à l'utilisation concomitante de digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.
L'irbésartan n'est pas hémodialysable. La proportion d'hydrochlorthiazide éliminée par hémodialyse n'a pas été déterminée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, associations (code ATC : C09DA04).
CoAprovel est l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'irbésartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces composants a un effet antihypertenseur additif, produisant une baisse de la pression artérielle plus importante que chacun de ces composants utilisés seuls.
L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1), actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine II faisant intervenir les récepteurs AT_1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées en dehors des patients à risque de perturbation électrolytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas d'activation métabolique pour être actif.
L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les thiazidiques agissent sur les mécanismes de réabsorption électrolytique par les tubules du rein en augmentant directement l'élimination du sodium et du chlore en quantités approximativement égales. En favorisant la diurèse, l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, stimule l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence l'augmentation de la kaliurèse, la perte de bicarbonate et la diminution de la kaliémie. L'administration concomitante d'irbésartan (probablement grâce au blocage de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone) tend à réduire les pertes potassiques induites par ces diurétiques. La diurèse commence 2 heures après une administration orale d'hydrochlorothiazide ; elle atteint son maximum environ 4 heures après la prise pour se maintenir pendant environ 6 à 12 heures.
La baisse de la pression artérielle avec l'association irbésartan-hydrochlorothiazide est dose-dépendante aux doses thérapeutiques recommandées. L'addition de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide à 300 mg d'irbésartan chez les patients mal contrôlés par la dose de 300 mg d'irbésartan seul, en une prise par jour, produit une baisse de la pression artérielle diastolique supplé-

mentaire (24 heures après la prise) d'au moins 6,1 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300 mg/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD),13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), l'association de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour a produit une baisse de la pression artérielle sur 24 heures avec une réduction moyenne sur 24 heures de 15,8/10 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit. Le rapport vallée/pic sous CoAprovel 150 mg/12,5 mg était de 100 %, mesures faites par l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. Les rapports vallée/pic ont été respectivement de 68 % et 76 % sous CoAprovel 150 mg/12,5 mg et CoAprovel 300 mg/12,5 mg lorsque les mesures ont été prises dans le cabinet médical avec un brassard. Ces effets sur 24 heures ont été observés sans baisse excessive de la pression artérielle au pic et sont compatibles avec une réduction de la pression artérielle sûre et efficace, tout au long de l'intervalle de prise avec une administration quotidienne.

Chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 25 mg seul, l'addition d'irbésartan a entraîné une réduction moyenne de PAS/PAD de 11,1/7,2 mm Hg.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose ; il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au-delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec CoAprovel, un phénomène de rebond n'a pas été observé, que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

L'effet sur la morbidité et la mortalité de l'association de l'irbésartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas été étudié. Des études épidémiologiques ont montré que le traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

L'efficacité de CoAprovel est indépendante de l'âge et du sexe. Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients hypertendus noirs présentent une réponse sensiblement plus faible à une monothérapie par irbésartan. Quand l'irbésartan est administré en association avec de faibles doses d'hydrochlorothiazide (telles que 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des patients noirs se rapproche de celle des patients non noirs.

L'efficacité et la tolérance de CoAprovel en traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (définie par une PAD ⩾ 110 mm Hg) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et bras parallèles contre produit actif pendant 8 semaines. Au total, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 soit dans le groupe irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, soit dans le groupe irbésartan 150 mg. Après une semaine de traitement, les doses reçues par les patients ont été systématiquement augmentées par titration forcée (avant d'évaluer la réponse à la dose plus faible), respectivement à irbésartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ou irbésartan 300 mg.

L'étude a recruté 58 % d'hommes. L'âge moyen des patients était de 52,5 ans, 13 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et seulement 2 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Douze pour cent (12 %) des patients présentaient un diabète, 34 % une hyperlipidémie et la pathologie cardiovasculaire la plus fréquente était un angor stable chez 3,5 % des participants à l'étude.

L'objectif principal de cette étude était de comparer le pourcentage de patients dont la PAD était contrôlée (PAD < 90 mm Hg) après 5 semaines de traitement. Quarante-sept pour cent (47,2 %) des patients traités par l'association ont eu une PAD < 90 mm Hg à la vallée comparé à 33,2 % des patients sous irbésartan (p = 0,0005). La pression artérielle moyenne avant traitement était approximativement de 172/113 mm Hg dans chaque groupe de traitement et la diminution de la PAS/PAD à 5 semaines était de 30,8/24,0 mm Hg et 21,1/19,3 mm Hg respectivement dans les groupes irbésartan/hydrochlorothiazide et irbésartan (p < 0,0001).

La nature et l'incidence des événements indésirables rapportés chez les patients traités par l'association étaient similaires à ceux du profil des événements indésirables rapportés chez les patients sous monothérapie. Pendant les 8 semaines de l'étude, il n'y a pas eu de syncope rapportée dans aucun des groupes de traitement. Dans le groupe de l'association et dans le groupe de la monothérapie, l'hypotension a été rapportée comme effet indésirable chez respectivement 0,6 % et 0 % des patients et la sensation de vertige chez respectivement 2,8 % et 3,1 % des patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : l'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et de l'irbésartan n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chacun des médicaments.

L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide sont des médicaments actifs par voie orale et ne nécessitent pas de biotransformation pour être actifs. Après administration orale de CoAprovel, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80 % et 50-80 % pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de CoAprovel. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La liaison de l'irbésartan aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution de l'irbésartan est de 53 à 93 litres. La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 68 %, et son volume apparent de distribution est de 0,83 à 1,14 l/kg.

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale : la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et de 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes 3 jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la femme. Les valeurs des AUC et C_{max} de l'irbésartan ont été un peu plus élevées chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) que chez les sujets jeunes (18-40 ans). Cependant, la demi-vie terminale n'a pas été significativement modifiée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. La demi-vie plasmatique moyenne de l'hydrochlorothiazide varie entre 5 et 15 heures.

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peut être attribuée à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuronoconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études in vitro ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, approximativement 20 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par le rein. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hématoencéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les insuffisants rénaux ou chez les patients hémodialysés. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse. Chez les patients avec une clairance de la créatinine < 20 ml/min, une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide jusqu'à 21 heures a été rapportée.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Irbésartan/hydrochlorothiazide :

La toxicité potentielle après administration orale de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide a été évaluée chez les rats et les macaques dans des études d'une durée maximum de 6 mois. Il n'a pas été observé de données toxicologiques ayant une implication en thérapeutique humaine.

Les modifications suivantes, observées chez les rats et les macaques recevant l'association irbésartan-hydrochlorothiazide dans le rapport 10/10 et 90/90 mg/kg/jour, ont également été observées lorsque l'un des deux médicaments était administré seul et/ou ont été secondaires à la baisse de la pression artérielle (aucune interaction toxique significative n'a été observée) :

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine ;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ;
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 mg/10 mg/kg/jour de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide dans l'étude de toxicité à 6 mois. Ces lésions n'ont pas été observées chez le macaque ;
- diminution de la kaliémie due à l'hydrochlorothiazide, évitée en partie quand l'hydrochlorothiazide était donné en association avec l'irbésartan.

La plupart des effets mentionnés ci-dessus semblent dus à l'activité pharmacologique de l'irbésartan (le blocage de l'angiotensine II induit la stimulation des cellules produisant la rénine) et se produisent aussi avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ces constatations n'ont pas de rapport avec l'utilisation aux doses thérapeutiques de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide chez l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates recevant une association d'irbésartan-hydrochlorothiazide à des doses toxiques pour la mère. Les effets de l'association d'irbésartan-hydrochlorothiazide sur la fertilité n'ont pas été évalués dans des études sur l'animal car aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été mis en évidence chez l'animal ou chez l'homme, que ce soit avec l'irbésartan ou l'hydrochlorothiazide, administrés seuls. Cependant, un autre antagoniste de l'angiotensine II a affecté les paramètres de fertilité dans des études chez l'animal, lorsqu'il était administré seul. Ces résultats ont également été observés avec de faibles doses de cet antagoniste de l'angiotensine II lorsqu'il était administré en association avec l'hydrochlorothiazide.

Il n'a pas été mis en évidence de mutagénicité ou de clastogénicité avec l'association irbésartan-hydrochlorothiazide. Le potentiel carcinogène n'a pas été étudié chez l'animal avec l'association irbésartan-hydrochlorothiazide.

Irbésartan :

Aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe n'a été mise en évidence aux posologies cliniquement appropriées. Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d'irbésartan (⩾ 250 mg/kg/jour chez le rat et ⩾ 100 mg/kg/jour chez le macaque) ont causé des réductions sur la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très fortes doses (⩾ 500 mg/kg/jour), des modifications dégénératives du rein (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) ont été induites par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets furent considérés comme secondaires à une diminution de la perfusion rénale due aux effets hypotenseurs du médicament. De plus, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat à des doses ⩾ 90 mg/kg/jour et chez le macaque à des doses ⩾ 10 mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée comme étant la cause de toutes ces modifications. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques d'irbésartan, une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires n'apparaît pas avoir d'implication.

L'irbésartan n'a montré aucun signe de mutagénicité, de clastogénicité ou de carcinogénicité.

Dans les études cliniques menées chez le rat mâle et femelle, la fécondité et la performance de reproduction n'ont pas été affectées même à des doses orales d'irbésartan entraînant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour), y compris la mortalité à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de corpora lutea, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance.

Les études chez l'animal démontrent que l'irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus chez le rat et chez le lapin.

Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait.

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous-cutané) chez les fœtus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants, y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

Hydrochlorothiazide :

Malgré l'existence de données ambiguës sur l'effet génotoxique ou cancérigène dans certains modèles expérimentaux, la longue expérience de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ne permet pas de montrer une association entre son utilisation et une augmentation des néoplasmes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU 1/98/086/029 ; CIP 3400938015225 (30 cp à 150 mg/12,5 mg).
EU 1/98/086/014 ; CIP 3400956495214 (56 cp à 150 mg/12,5 mg).
EU 1/98/086/032 ; CIP 3400938015393 (90 cp à 150 mg/12,5 mg).
EU 1/98/086/030 ; CIP 3400938015454 (30 cp à 300 mg/12,5 mg).
EU 1/98/086/019 ; CIP 3400956495504 (56 cp à 300 mg/12,5 mg).
EU 1/98/086/033 ; CIP 3400938015515 (90 cp à 300 mg/12,5 mg).
EU 1/98/086/031 ; CIP 3400938015683 (30 cp à 300 mg/25 mg).
EU 1/98/086/028 ; CIP 3400937711005 (56 cp à 300 mg/25 mg).
EU 1/98/086/034 ; CIP 3400938015744 (90 cp à 300 mg/25 mg).

RCP révisés le 22.08.17.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 150 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 150 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 300 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 300 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 300 mg/25 mg).
18,91 € (90 comprimés à 300 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : Sanofi Clir SNC.

Exploitant :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

COBALT OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

CODEDRILL voie orale

codéine phosphate hémihydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Pneumologie / Antitussifs

CODENFAN voie orale

codéine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques opioïdes faibles

CODOLIPRANE ® 500 mg/30 mg comprimé

paracétamol, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg/30 mg (rond et biconvexe ; blanc cassé) : Boîte de 16, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Paracétamol	500 mg
Codéine phosphate hémihydraté	30 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (maïs), croscarmellose sodique, povidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Codoliprane 500 mg/30 mg, comprimé est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aigues d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent **à partir de 15 ans.**

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.
La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes :

1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale)**. Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (cf. Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants âgés de 12 à 15 ans :

Codoliprane 500 mg/30 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 12 à 15 ans (cf Contre-indications).

Adolescents âgés de 15 à 18 ans :

La dose quotidienne recommandée est :
- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures**.
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ **0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures**.

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée :
- **Entre 31 et 50 kg** : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés** par jour.
- **Plus de 50 kg** : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés** par jour.

Populations particulières :

Sujet âgé :

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :
- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres :

La dose **totale** quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

Doses maximales recommandées :

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La dose **totale** quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.
La dose **totale** quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :
- 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de moins de 37 kg,
- 3 g par jour chez l'adolescent de 38 kg à 50 kg,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :
- chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :
- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Liées à l'association :

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine-paracétamol.

Liées au paracétamol :

Ce médicament contient du paracétamol ; pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Liées à la codéine :

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.
Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.
Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.
Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence (%)
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool :

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (cf Interactions).

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines :

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et de benzodiazépines peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates. Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la codéine et des benzodiazépines, les doses efficaces les plus faibles et la durée d'utilisation concomitante la plus courte possible doivent être prescrites ; le patient doit être étroitement surveillé concernant l'apparition de sédation et de dépression respiratoire (cf Interactions).

Utilisation en postopératoire chez les enfants :

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en postopératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant, des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Doses maximales recommandées (cf Surdosage) :

Paracétamol :
- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans et de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour**.

Codéine :
- La dose **totale** quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à l'association :

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

Liées au paracétamol :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :
- en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension ;
- chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi ;
- en cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé :

Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins.

DC INTERACTIONS

Liées au paracétamol :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux (warfarine et autres antivitamines K [AVK]) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la codéine :

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : la prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central.
  La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) : risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Benzodiazépines : la prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation **ponctuelle** de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.
En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Lié au paracétamol :

En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications) :
Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.
La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.
A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le

sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

FERTILITÉ :

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liés au paracétamol :

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Très rare : des réactions cutanées graves ont été rapportées.
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite cytolytique pouvant entrainer une insuffisance hépatique aigue.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Liés à la codéine :

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : pancréatite.
- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : myosis.

Affections rénales et urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie.

Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Surdosage en codéine :

Signes chez l'adulte : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antalgique périphérique / Analgésique opioïde. Code ATC : N02BE51 ; N : système nerveux central.
- Paracétamol : antalgique périphérique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes µ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

Liées au paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Liées à la codéine :

Absorption :

La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal.

Distribution :

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes. Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

Métabolisme/Elimination :

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures.

La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent :
- l'O-déméthylation, entraînant la formation de morphine ;
- la N-déméthylation, entraînant la formation de norcodéine ;

Ces 2 voies aboutissent à la formation de normorphine.
- La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glucuroconjugués.
- La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4 ± 15,9 %).

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.
- La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isoenzyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927562396 (2013, RCP rév 02.10.17) 16 cp.
3400958462917 (2013, RCP rév 02.10.17) 100 cp.

Prix : 1,59 € (16 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CODOLIPRANE ® 500 mg/30 mg comprimé effervescent

paracétamol, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent sécable à 500 mg/30 mg* (rond, plat avec chanfrein, avec une ligne de partage sur un côté ; blanc) : Pilulier de 16.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Paracétamol	500 mg
Codéine phosphate hémihydraté	30 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, leucine, mannitol, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, arôme naturel de pamplemousse*, povidone K90, laurilsulfate de sodium.

**Composition de l'arôme naturel de pamplemousse :* substances aromatisantes naturelles, préparation aromatisante naturelle, maltodextrine, gomme arabique/acacia, tocophénol.

Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Codoliprane 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aigues d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes :

1 comprimé effervescent, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 comprimés effervescents par jour (posologie maximale)**.

Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants âgés de 12 à 18 ans :

La dose quotidienne recommandée est :
- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures**.
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ **0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures**.

Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information :
- **Entre 31 à 50 kg** (de 12 à 15 ans environ) : 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.
- **Enfants de plus de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

Populations particulières :

Sujet âgé :

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :
- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres :

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

Doses maximales recommandées :

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :
- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 37 kg,
- 3 g par jour chez l'enfant de 38 kg à 50 kg,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées d'au moins 6 heures, y compris la nuit ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :
- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Liées à l'association :

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol.

Liées au paracétamol :

Ce médicament contient du paracétamol ; pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Liées à la codéine :

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	*Prévalence (%)*
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool :

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (cf Interactions).

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines :

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et de benzodiazépines peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates. Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la codéine et des benzodiazépines, les doses efficaces les plus faibles et la durée d'utilisation concomitante la plus courte possible doivent être prescrites ; le patient doit être étroitement surveillé concernant l'apparition de sédation et de dépression respiratoire (cf Interactions).

Utilisation en postopératoire chez les enfants :

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en postopératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant, des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Doses maximales recommandées (cf Surdosage) :

Paracétamol :
- Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour.
- Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour**.

Codéine :
- La dose de codéine à ne pas dépasser chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 240 mg par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à l'association :

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

Liées au paracétamol :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé :

Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

DC INTERACTIONS

Liées au paracétamol :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux (warfarine et autres antivitamines K [AVK]) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la codéine :

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : la prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central.
  La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) : risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
  Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Benzodiazépines : la prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation **ponctuelle** de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Lié au paracétamol :

En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications) :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

FERTILITÉ :

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liés au paracétamol :

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Très rare : des réactions cutanées graves ont été rapportées.
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite cytolytique pouvant entrainer une insuffisance hépatique aigue.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Liés à la codéine :

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : pancréatite.
- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : myosis.

Affections rénales et urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie.
Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Surdosage en codéine :
Signes chez l'adulte : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).
Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.
Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antalgique périphérique / Analgésique opioïde. Code ATC : N02BE51 ; N : système nerveux central.
- Paracétamol : antalgique périphérique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives.
L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.
Liées au paracétamol :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Liées à la codéine :
Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures.
La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent :
- l'O-déméthylation, entraînant la formation de morphine ;
- la N-déméthylation, entraînant la formation de norcodéine ;

Ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine.
- La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glucuroconjugués.
- La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4 ± 15,9 %).

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine.
Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.
- La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isoenzyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.
Lié au paracétamol :
Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.
A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.
Lié à la codéine :
Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.
A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400939024479 (2008, RCP rév 02.10.17).
Prix : 1,59 € (pilulier de 16 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CODOLIPRANE® Adultes 400 mg/20 mg comprimé
paracétamol, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 400 mg/20 mg : Boîte de 16, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Paracétamol	400 mg
Codéine phosphate hémihydraté	20 mg

(soit en codéine : 15,62 mg/cp)
Excipients : gélatine, acide stéarique, amidon de pomme de terre, povidone, crospovidone.

DC INDICATIONS
Codoliprane Adultes 400 mg/20 mg, comprimé sécable est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent **à partir de 15 ans**.
POSOLOGIE :
La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.
La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.
Adultes :
La posologie est de 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleurs intenses **sans dépasser 6 comprimés par jour**.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale)**.
Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.
Population pédiatrique :
Enfants âgés de moins de 12 ans :
La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Enfants âgés de 12 à 15 ans :
Codoliprane Adultes 400 mg/20 mg, comprimé sécable n'est pas indiqué chez les enfants de 12 à 15 ans.
Adolescents âgés de 15 à 18 ans :
La dose quotidienne recommandée est :
- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures**,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, **soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures**.

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée :
- **Entre 31 à 50 kg :** 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- **Poids de plus de 50 kg :** 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Populations particulières :
Sujet âgé :
La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :
- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres :
La dose **totale** quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

Doses maximales recommandées :
Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La dose **totale** quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.
La dose **totale** quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :
- 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de moins de 37 kg,
- 3 g par jour chez l'adolescent de 38 kg à 50 kg,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :
- chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :
- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Liées à l'association :
Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol.
Liées au paracétamol :
Ce médicament contient du paracétamol, pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Liées à la codéine :
L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.
Métabolisme CYP2D6 :
La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.
Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.
Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.
Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	*Prévalence (%)*
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool :
La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (cf Interactions).
Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines :
La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et de benzodiazépines peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.
Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la codéine et des benzodiazépines, les doses efficaces les plus faibles et la durée d'utilisation concomitante la plus courte possible doivent être prescrites ; le patient doit être étroitement surveillé concernant l'apparition de sédation et de dépression respiratoire (cf Interactions).
Utilisation en post-opératoire chez les enfants :
Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.
Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :
La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.
Doses maximales recommandées (cf Surdosage) :
Paracétamol :
Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans et de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour**.
Codéine :
La dose **totale** quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liées à l'association :
Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol.

Liées au paracétamol :
L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique)) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Liées à la codéine :
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé :
Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins.

DC INTERACTIONS
Liées au paracétamol :
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux (warfarine et autres antivitamines K [AVK]) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interaction avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
Liées à la codéine :
Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : la prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) : risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Benzodiazépines : la prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation **ponctuelle** de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.
En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).
Lié au paracétamol :
En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Lié à la codéine :
En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
ALLAITEMENT :
Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications) :
Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.
La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.
A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.
FERTILITÉ :
Lié au paracétamol :
En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.
Lié à la codéine :
Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Liés au paracétamol :
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Très rare : des réactions cutanées graves ont été rapportées.
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite cytolytique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Liés à la codéine :
Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.
Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : pancréatite.
- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : myosis.

Affections rénales et urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Surdosage au paracétamol :
Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.
Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Surdosage en codéine :
Signes chez l'adulte :
Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).
Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) :
Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.
Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antalgique périphérique/Analgésique opioïde (code ATC : N02BE51 ; N : système nerveux central).
- Paracétamol : antalgique périphérique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes µ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives.
L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.
Liées au paracétamol :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxication massive, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- *Insuffisance rénale :* en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- *Sujet âgé :* la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Liées à la codéine :
Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures.
La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent :
- l'O-déméthylation entraînant la formation de morphine,
- la N-déméthylation entraînant la formation de norcodéine.

Ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine.
- La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glucuroconjugués.
- La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4 ± 15,9 %).

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50-70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.
- La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isoenzyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933220754 (1983, RCP rév 02.10.17) 16 cp.
3400956092895 (1998, RCP rév 02.10.17) 100 cp.

Prix : 1,59 € (16 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CODOTUSSYL voie orale

pholcodine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Pneumologie / Antitussifs

COKENZEN ®

candésartan cilexetil, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 8 mg/12,5 mg (blanc à blanc cassé, ovale, plat, mesurant approximativement 8,5 mm par 5,1 mm, présentant une barre de cassure* et gravé « 8 C » sur chaque face) *et à 16 mg/12,5 mg* (rose pâle, ovale, plat, mesurant approximativement 8,5 mm par 5,1 mm, présentant une barre de cassure* et gravé « 16 C » sur chaque face). Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

Par comprimé à :	*8 mg/12,5 mg*	*16 mg/12,5 mg*
Candésartan (DCI) cilexetil	8 mg	16 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg	12,5 mg

Excipients : carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, macrogol, oxyde de fer rouge (E172) (Cokenzen 16 mg).

Excipient à effet notoire : lactose** (sous forme de monohydrate).

** Un comprimé de Cokenzen 8 mg/12,5 mg contient 76.9 mg de lactose monohydraté ; un comprimé de Cokenzen 16 mg/12,5 mg contient 68.8 mg de lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Cokenzen est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Cokenzen est de 1 comprimé par jour.

Une titration de la dose de chaque composé (candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide) est recommandée. En fonction de la situation clinique, un passage direct de la monothérapie à Cokenzen peut être envisagé. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à Cokenzen.

Cokenzen peut être administré chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou Cokenzen à une dose inférieure. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines après le début du traitement.

Populations particulières :

Patient âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire :

Une adaptation de dose est recommandée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexetil peut être envisagée chez ces patients).

Patient insuffisant rénal :

Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazidiques dans cette population. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle [SC]) avant le traitement par Cokenzen (la posologie initiale recommandée de candésartan cilexetil est de 4 mg chez ces patients).

Cokenzen est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2 SC), cf Contre-indications.

Patient insuffisant hépatique :

Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée avant le traitement par Cokenzen (la posologie initiale recommandée de candésartan cilexetil est de 4 mg chez ces patients).

Cokenzen est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Cokenzen chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration orale.

Cokenzen peut être administré pendant ou en dehors des repas.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'hydrochlorothiazide et la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux dérivés actifs du sulfonamide. L'hydrochlorothiazide est un dérivé actif du sulfonamide.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2 SC).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie.
- Goutte.
- L'association de Cokenzen à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2 (voir rubriques Interactions et Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale/transplantation rénale :

Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazidiques dans cette population. Quand Cokenzen est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée.

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration de Cokenzen chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Sténose des artères rénales :

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

Réduction volémique intravasculaire :

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodée, comme il a été décrit avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces anomalies devront par conséquent être corrigées avant l'administration de Cokenzen.

Anesthésie et intervention chirurgicale :

Chez des patients traités par un ARAII, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

Insuffisance hépatique :

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, car des altérations même discrètes de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent accélérer la survenue d'un coma hépatique. Aucune expérience clinique n'est disponible avec Cokenzen chez les patients insuffisants hépatiques.

Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique) :

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation de Cokenzen n'est pas recommandée pour cette population.

Équilibre électrolytique :

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement par diurétiques thiazidiques avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide provoque une élimination rénale de potassium dose-dépendante pouvant causer une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins important en association avec le candésartan cilexetil. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients avec une diurèse excessive, les patients ayant un apport oral inapproprié d'électrolytes et les patients prenant en même temps des corticoïdes ou de l'hormone corticotrope (ACTH).

Le traitement par le candésartan cilexetil peut provoquer une hyperkaliémie, spécialement en présence d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante de Cokenzen et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatiques (tels que héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Une surveillance adéquate de la kaliémie est recommandée.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été démontrée avec les thiazidiques et peut entraîner une hypomagnésémie.

Effets métaboliques et endocriniens :

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète sucré latent peut se manifester pendant un traitement par un dérivé thiazidique. Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides a été observée au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques. Cependant, aux doses de Cokenzen, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent favoriser la survenue d'une crise de goutte chez les patients à risque.

Photosensibilité :

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé de l'arrêter. Si une réadministration du traitement par diurétique est nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

En général :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par des médicaments, agissant sur ce système, y compris les ARAII a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire athérosclérose peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.

Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Ce médicament contient du lactose, comme excipient, et les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse :

Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Test antidopage :

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Les composés ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique sont la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée dans ces études.
- L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les autres diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les corticoïdes, l'ACTH).
- L'administration concomitante de Cokenzen et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments (par exemple l'héparine sodique) peut augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques favorise l'apparition des effets cardiotoxiques potentiels des digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée en cas d'administration de Cokenzen avec ces médicaments ainsi qu'avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes :
  - antiarythmiques de classe Ia (tels que quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - antiarythmiques de classe III (tels qu'amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
  - certains antipsychotiques (tels que thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
  - autres (tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).
- Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a aussi été rapporté avec les ARAII. L'utilisation du candésartan et de l'hydrochlorothiazide avec du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.
- Lorsque des ARAII sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [par exemple des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs], l'effet antihypertenseur peut être atténué.
- Comme pour les IEC, l'utilisation concomitante d'antagonistes d'ARAII et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.
- L'administration d'un AINS réduit les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.
- L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de colestipol ou de colestyramine.
- L'effet des myorelaxants non dépolarisants (tels que tubocurarine) peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.
- En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique ou de vitamine D doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie en fonction des résultats.
- L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques.

- Les agents anticholinergiques (tels que atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.
- Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.
- Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppressifs.
- Une hypotension orthostatique peut être aggravée par la prise simultanée d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.
- Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. La metformine doit être utilisée avec prudence, en raison du risque d'acidose lactique déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- L'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse artérielle aux amines vasopressives (exemple : l'adrénaline), mais pas suffisamment pour exclure un effet vasopresseur.
- L'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement en cas d'administration de fortes doses de produits de contraste iodés.
- Le traitement concomitant par la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications liées à la goutte.
- Le traitement concomitant par le baclofène, l'amifostine, des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques peut renforcer l'effet antihypertenseur et induire une hypotension artérielle.
- Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :

> L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1[er] trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2[ème] et 3[ème] trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1[er] trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque d'utilisation des ARAII ; cependant, un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie), cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2[e] trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1[er] trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2[e] et 3[e] trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie, en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Cokenzen au cours de l'allaitement, Cokenzen est déconseillé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à des doses fortes produisent une diurèse intensive ; ils peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de Cokenzen pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite ou de l'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Cokenzen doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3 %) ou placebo (2,7-4,3 %).

Dans les essais cliniques avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les effets indésirables étaient limités à ceux rapportés précédemment avec candésartan cilexetil et/ou hydrochlorothiazide.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables avec le candésartan cilexetil au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexetil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1 % à celle observée avec un placebo.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique Effets indésirables sont les suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classe de système d'organes Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections cutanée et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	
Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections rénales et urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie à des doses habituellement supérieures ou égales à 25 mg.

Classe de système d'organes Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, aplasie et dépression médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie)
Affections psychiatriques	
Rare	Troubles du sommeil, dépression, agitation
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation de tête vide, vertiges
Rare	Paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble temporaire
Indéterminée	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Détresse respiratoire (notamment pneumopathie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère (ictère intrahépatique cholestatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption, urticaire, réactions de photosensibilité
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Spasme musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Glycosurie
Rare	Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Faiblesse
Rare	Fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides
Rare	Augmentations des taux d'urée et de créatinine

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les manifestations attendues d'un surdosage avec le candésartan cilexetil sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Des cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexetil) indiquent que les patients se sont rétablis sans incident particulier.

La principale manifestation d'un surdosage en hydrochlorothiazide est une perte aiguë de fluides et électrolytiques. Des symptômes tels qu'étourdissements, hypotension artérielle, soif, tachycardie, arythmies ventriculaires, sédation/altération de la conscience et crampes musculaires peuvent également être observés.

Conduite à tenir :

Aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec Cokenzen. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées.

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant une solution saline isotonique. L'équilibre acide et électrolytique doit être vérifié et corrigé si besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candésartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse est inconnue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II + diurétiques (code ATC : C09DA06).

Mécanisme d'action :

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardiovasculaires. Elle participe également à la pathogenèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostase hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT_1).

Effets pharmacodynamiques :

Le candésartan cilexetil est une prodrogue rapidement transformée, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT_1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Efficacité et sécurité clinique :

Le candésartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des kinines, ou sur le métabolisme d'autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'ARA II soit associée à une toux. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par le candésartan cilexetil. Le candésartan cilexetil n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Les effets du candésartan cilexetil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire étaient évalués dans un essai clinique randomisé de 4937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexetil ou un placebo en addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle était réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30 événements pour 1000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95 % de 0,75 à 1,06, p = 0,19).

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium, principalement au niveau du tubule distal ; il stimule l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'élimination rénale de potassium et de magnésium augmente de façon dose-dépendante, alors que la réabsorption du calcium s'élève. L'hydrochlorothiazide provoque une réduction du volume plasmatique et du liquide extracellulaire, réduisant ainsi le débit cardiaque et la pression artérielle. La réduction des résistances périphériques contribue à diminuer la pression artérielle au cours d'un traitement au long cours.

De vastes études cliniques ont montré que le traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertenseurs additifs.

Chez les patients hypertendus, Cokenzen entraîne une diminution dose-dépendante prolongée de la pression artérielle, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique de Cokenzen, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Cokenzen, administré une fois par jour, entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle au cours des 24 heures avec peu d'écart entre les effets maxima et minima dans l'intervalle de doses. Dans une étude randomisée en double aveugle, Cokenzen 16 mg/12,5 mg une fois par jour a entraîné une réduction significativement supérieure de la pression artérielle et contrôlé significativement plus de patients que l'association losar-

tan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg une fois par jour.

Dans les études randomisées en double aveugle, l'incidence d'événements indésirables, et notamment de toux, était plus faible pendant le traitement par Cokenzen que pendant le traitement par des associations d'IEC et d'hydrochlorothiazide.

Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles) conduites chez respectivement 275 et 1 524 patients randomisés, les associations candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont entraîné des réductions de la pression artérielle respectives de 22/15 mm Hg et 21/14 mm Hg et elles étaient significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, conduite chez 1 975 patients randomisés insuffisamment contrôlés sous 32 mg de candésartan cilexetil une fois par jour, l'adjonction de 12,5 mg ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions supplémentaires de la pression artérielle. L'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg était significativement plus efficace que l'association 32 mg/12,5 mg et les réductions globales moyennes de la pression artérielle étaient respectivement de 16/10 mm Hg et de 13/9 mm Hg.

L'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide a une efficacité similaire, quels que soient l'âge et le sexe des patients.

Il n'existe pas actuellement de données sur l'utilisation de l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une maladie rénale/néphropathie, une réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive ou en post-infarctus du myocarde.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études sur l'hypertension artérielle essentielle réalisées avec Cokenzen dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage de Cokenzen dans la population pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration concomitante de candésartan cilexetil et d'hydrochlorothiazide n'a aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces deux agents actifs.

Absorption et distribution :

Candésartan cilexetil :

Après administration orale, le candésartan cilexetil est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexetil. La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34 % avec une très faible variabilité. La concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas.

Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue d'environ 70 %. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15 %.

La biodisponibilité diminue chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou d'importants œdèmes.

La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %, le volume apparent de distribution d'environ 0,8 l/kg.

Biotransformation et élimination :

Candésartan cilexetil :

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire, et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les données in vitro, on ne s'attend à aucune interaction in vivo avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) après administration du candésartan cilexetil en association avec l'hydrochlorothiazide. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire de candésartan après administration répétée de l'association versus la monothérapie.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg, avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

Après une dose orale de candésartan cilexetil marqué au C^{14}, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif, tandis qu'environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé ; il est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures.

La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après administration de l'hydrochlorothiazide en association avec le candésartan cilexetil. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide après administration répétée de l'association versus la monothérapie.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Candésartan cilexetil :

Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), la C_{max} et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50 % et 80 % comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée de Cokenzen chez les patients jeunes et les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50% et 70% respectivement, mais la demi-vie d'élimination t½ n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La t½ terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan des patients hémodialysés sont similaires à ceux des patients en insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20 % pour une étude et de 80 % pour l'autre étude a été mise en évidence (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Hydrochlorothiazide :

La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune nouvelle donnée de toxicologie n'a été mise en évidence avec l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide qui ne soit déjà connue pour les substances seules. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe.

Le candésartan a entraîné une baisse des paramètres dépendant de la lignée érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Le candésartan a également démontré des effets sur les reins (renouvellement, agrandissement et basophilie des tubules ; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine). Ces effets pourraient être secondaires à l'action hypotensive qui entraîne une modification de la circulation rénale. L'adjonction de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a entraîné une hyperplasie/une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales. On suppose que ces modifications sont dues à l'effet pharmacologique du candésartan et que leur pertinence clinique est faible.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse avec le candésartan.

Les résultats des études de développement fœtal menées chez le rat, la souris et le lapin n'ont pas été influencés de manière significative par l'adjonction d'hydrochlorothiazide (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

A des concentrations/doses très hautes, le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont montré une activité génotoxique. Les données issues de tests de mutagénicité in vitro et in vivo indiquent que le candésartan et l'hydrochlorothiazide n'exercent probablement aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.

Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité pour les deux composés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ces médicaments ne requièrent pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937140942 (2010, RCP rév 12.09.16) 30 cp à 8 mg.
3400937141192 (2005, RCP rév 12.09.16) 90 cp à 8 mg.
3400937141772 (2005, RCP rév 12.09.16) 30 cp à 16 mg.
3400937142083 (2005, RCP rév 12.09.16) 90 cp à 16 mg.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 8 mg).
18,91 € (90 comprimés à 8 mg).
6,39 € (30 comprimés à 16 mg).
18,91 € (90 comprimés à 16 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

COLCHICINE OPOCALCIUM ®

La colchicine a une marge thérapeutique étroite et les posologies maximales mentionnées ne doivent pas être dépassées.
Les diarrhées, les nausées et les vomissements peuvent être les premiers signes d'un surdosage en colchicine. Les patients doivent être informés de ces signes de potentiel surdosage. Une diminution des posologies ou un arrêt du traitement devra alors être envisagé.

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 1 mg* (rose, cylindrique, légèrement biconvexe, comportant la gravure « 018 » sur une des faces et, sur chacune des faces, une barre de sécabilité) : Boîtes de 15 et de 20, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Colchicine .... 1 mg

Excipients : saccharose, stéarate de magnésium, polyvidone, laque aluminique d'érythrosine (E127), lactose.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Accès aigu de goutte :

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées.

	Prise en charge **précoce** (jusqu'à 36 h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient **sans** facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient **sans** facteur de risque de toxicité
1^er^ jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois/jour)
2^e^ jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois/jour)
3^e^ jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois/jour)
4^e^ jour et jours suivants	1 mg	1 mg

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de Colchicine Opocalcium par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée.

La posologie de 3 mg, représentent la posologie **à ne jamais dépasser** et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigus pour le 1^er^ jour de traitement uniquement.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.

CTJ : 0,08 à 0,50 €.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Il est fortement déconseillé de dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour. Il est recommandé de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance (les diarrhées notamment) et de diminuer la posologie si nécessaire.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

Prophylaxie des accès aigus de goutte, autres accès aigus microcristallins, maladie de Behçet :

1 mg de colchicine par jour.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (½ comprimé) en cas de diarrhée.

CTJ : 0,08 €.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (½ comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

Maladie périodique :

Adulte :

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (½ comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

Enfant :

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge :
- Enfant ⩽ 5 ans : 0,5 mg de colchicine par jour (demi-comprimé).
- Enfant de 5 à 10 ans : 1 mg de colchicine par jour (1 comprimé).
- Enfant ⩾ 10 ans : 1,5 mg de colchicine par jour (1,5 comprimé).

La posologie de colchicine sera augmentée de façon progressive par palier de 0,5 mg jusqu'à un maximum de 2 mg/jour. Toute augmentation de la posologie doit être associée à une surveillance de la tolérance.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec un macrolide (sauf spiramycine).
- Association avec la pristinamycine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Avant l'instauration d'un traitement par la colchicine, il est recommandé :
- en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine ;
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :
- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes ;
- de réévaluer la clairance de la créatinine ;
- de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

Informer systématiquement les patients lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur :
- les premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes,
- l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique,
- la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.

Mises en gardes spéciales :

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications).

- Macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Pristinamycine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Ciclosporine : risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.
- Télaprévir : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.
- Vérapamil : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
- Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) : risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Liés à la colchicine :

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.
- Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
- De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein :

- Exceptionnel : azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Intoxication rare mais gravissime dans des contextes volontaires et involontaires (marge thérapeutique étroite et interactions médicamenteuses).

Clinique :

- Latence : 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive).
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation.
- Troubles cardio-circulatoires : hypotension voire choc cardiogénique.
- Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2e ou 3e jour.
- Troubles hématologiques : pancytopénie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique).
- Polypnée fréquente.
- Alopécie le 10e jour, neuropathie périphérique, et rare SIADH.
- Facteurs pronostics péjoratifs : survenue pendant les 48 premières heures d'une hyperleucocytose transitoire marquée et d'un TP < 20 %.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Évolution imprévisible. Mort, en général le 2e ou 3e jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

Traitement :

Lors d'une intoxication aiguë récente, élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique selon le contexte.

Dans tous les cas, surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier et traitement symptomatique adapté.

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antigoutteux. Anti-inflammatoire. Code ATC : M04AC01.

Mécanisme d'action :

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le primum movens de la goutte).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale la colchicine est rapidement absorbée au niveau du jéjunum et de l'iléon. L'absorption orale est très variable, entre 24 et 88 % de la dose administrée avec une moyenne de 45 %. La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique. Un mécanisme d'efflux via des glycoprotéines P (P-gp) transportant la colchicine des entérocytes vers la lumière intestinale et un métabolisme partiel de la colchicine via des CYP3A4 entériques sont décrits pouvant expliquer la variabilité d'absorption inter-individuelle.

Après administration d'une dose orale unique de 1 mg, le pic plasmatique est atteint entre 30 et 90 minutes avec un Cmax à 5.64 ± 1.37 ng/mL (intervalle : 4.00-7.58).

Dans une étude de doses multiples (1 mg/j pendant 15 jours), la concentration à l'équilibre est atteinte en 8 j après la première administration avec des concentrations entre 0.3 et 2.5 ng/ml.

Le volume de distribution est de 7-10 l/kg suggérant une distribution tissulaire importante. Les concentrations en colchicine sont importantes dans les leucocytes, le rein, le foie et la rate. Les concentrations sont faibles dans le myocarde, les muscles squelettiques et les poumons.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

La liaison à l'albumine est modérée (40 %).

La colchicine est métabolisée en deux métabolites primaires : 2-O-demethylcolchicine et la 3-O-demethylcolchicine (2-DMC et 3-DMC) et en un métabolite mineur : la 10-O-demethylcolchicine. Les études *in-vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que les CYP3A4 interviennent dans le métabolisme de la colchicine en 2-DMC et 3-DMC. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont minimes (moins de 5 % de la molécule mère).

Plus de 2/3 de la colchicine est éliminée dans les fèces (voie biliaire) et 15 à 30 % est excrétée dans les urines dans les premières 24 h. L'élimination rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination varie entre 20 et 40 h.

La colchicine n'est pas éliminée par hémodialyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930040935 (1947/95, RCP rév 11.04.16) 15 cp.
3400936275096 (1947/95, RCP rév 11.04.16) 20 cp.

Mis sur le marché avant 1910.

Prix : 1,81 € (15 comprimés).
2,32 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires MAYOLY SPINDLER
6, av de l'Europe. 78400 Chatou
Tél standard : 01 34 80 55 55
Info médic : Tél : 01 34 80 72 60
Site web : www.mayoly-spindler.fr

COLCHIMAX ®

tiémonium, opium, colchicine

La colchicine a une marge thérapeutique étroite et les posologies maximales mentionnées ne doivent pas être dépassées.
Les diarrhées, les nausées et les vomissements peuvent être les premiers signes d'un surdosage en colchicine. Les patients doivent être informés de ces signes de potentiel surdosage. Une diminution des posologies ou un arrêt du traitement devra alors être envisagé.

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable :* Boîtes de 15 et de 20, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Tiémonium méthylsulfate	50 mg
Opium, poudre	12,5 mg
Colchicine cristallisée	1 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, hypromellose, glucose anhydre, propylèneglycol, dioxyde de titane (E 171), bleu patenté V (E 131).

Excipients à effet notoire : lactose, glucose.

DC INDICATIONS

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Accès aigu de goutte :

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées.

	Prise en charge **précoce** (jusqu'à 36 h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient **sans** facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient **sans** facteur de risque de toxicité
1er jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois/jour)
2e jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois/jour)
3e jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois/jour)
4e jour et jours suivants	1 mg	1 mg

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de Colchimax par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée.

La posologie de 3 mg, représentent la posologie **à ne jamais dépasser** et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigus pour le 1er jour de traitement uniquement.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.

CTJ : 0,12 à 0,73 €.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Il est fortement déconseillé de dépasser la dose de 2 mg de colchicine (en plusieurs prises) le premier jour. Il est recommandé de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance (les diarrhées notamment) et de diminuer la posologie si nécessaire.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) en cas de diarrhée.

Prophylaxie des accès aigus de goutte/autres accès aigus microcristallins/maladie de Behçet :

1 mg de colchicine par jour.

Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (½ comprimé) en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

CTJ : 0,12 €.

Maladie périodique :

Adulte :

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.

Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (½ comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

Enfant :

En raison de la présence de sulfate de tiémonium et de poudre d'opium, l'utilisation de Colchimax chez l'enfant n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées à la colchicine :

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec un macrolide (sauf spiramycine).
- Association avec la pristinamycine.

Liées au méthylsulfate de tiémonium :

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) (cf Interactions)

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Liées à la poudre d'opium :

Possibilité de dépendance physique et psychique en usage prolongé et à fortes doses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à la colchicine :

Avant l'instauration d'un traitement par la colchicine, il est recommandé :

- en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine,
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes,
- de réévaluer la clairance de la créatinine,
- de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

Liées au méthylsulfate de tiémonium :

Utiliser avec prudence en cas de :

- Hypertrophie prostatique.
- Insuffisance hépatique et/ou rénale.
- Insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie.
- Bronchite chronique, en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques.
- Iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacôlon toxique.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications).

- Macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Pristinamycine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Ciclosporine : risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.
- Vérapamil : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Télaprévir : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la poso-

logie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
- Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) : risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie. Du fait de la présence du méthylsulfate de tiémonium, administrer avec prudence en fin de grossesse : risque d'effets atropiniques chez le nouveau-né (iléus méconiaux).

ALLAITEMENT :

Ne pas administrer à la femme qui allaite en raison de la diminution de la sécrétion lactée et du passage dans le lait (risque d'effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Liés à la colchicine :

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.
- Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
- De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein :
- Exceptionnel : azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

Liés au méthylsulfate de tiémonium :
- Sécheresse buccale.
- Épaississement des sécrétions bronchiques.
- Diminution de la sécrétion lacrymale.
- Troubles de l'accommodation.
- Tachycardie, palpitations.
- Constipation.
- Rétention urinaire.
- Excitabilité.
- Irritabilité.
- Confusion mentale chez les personnes âgées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Intoxication rare mais gravissime dans des contextes volontaires et involontaires (marge thérapeutique étroite et interactions médicamenteuses).

Clinique :
- Latence : 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive).
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation.
- Troubles cardio-circulatoires : hypotension voire choc cardiogénique.
- Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2e ou 3e jour.
- Troubles hématologiques : pancytopénie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique).
- Polypnée fréquente.
- Alopécie le 10e jour, neuropathie périphérique, et rare SIADH.
- Facteurs pronostics péjoratifs : survenue pendant les 48 premières heures d'une hyperleucocytose transitoire marquée et d'un TP < 20 %.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Évolution imprévisible. Mort, en général le 2e ou 3e jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

Traitement :

Lors d'une intoxication aiguë récente, élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique selon le contexte.

Dans tous les cas, surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier et traitement symptomatique adapté.

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antigoutteux. Anti-inflammatoire. Code ATC : M04AC01.

Mécanisme d'action :

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le primum movens de la goutte).

Le tiémonium méthylsulfate (antispasmodique mixte) et la poudre d'opium sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale la colchicine est rapidement absorbée au niveau du jéjunum et de l'iléon. L'absorption orale est très variable, entre 24 et 88 % de la dose administrée avec une moyenne de 45 %. La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique. Un mécanisme d'efflux via des glycoprotéines P (P-gp) transportant la colchicine des entérocytes vers la lumière intestinale et un métabolisme partiel de la colchicine via des CYP3A4 entériques sont décrits pouvant expliquer la variabilité d'absorption inter-individuelle.

Après administration d'une dose orale unique de 1 mg, le pic plasmatique est atteint entre 30 et 90 minutes avec un Cmax à 5.64 ± 1.37 ng/mL (intervalle : 4.00-7.58).

Dans une étude de doses multiples (1 mg/j pendant 15 jours), la concentration à l'équilibre est atteinte en 8 j après la première administration avec des concentrations entre 0.3 et 2.5 ng/ml.

Le volume de distribution est de 7-10 l/kg suggérant une distribution tissulaire importante. Les concentrations en colchicine sont importantes dans les leucocytes, le rein, le foie et la rate. Les concentrations sont faibles dans le myocarde, les muscles squelettiques et les poumons.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

La liaison à l'albumine est modérée (40 %).

La colchicine est métabolisée en deux métabolites primaires : 2-O-demethylcolchicine et la 3-O-demethylcolchicine (2-DMC et 3-DMC) et en un métabolite mineur : la 10-O-demethylcolchicine. Les études *in-vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que les CYP3A4 interviennent dans le métabolisme de la colchicine en 2-DMC et 3-DMC. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont minimes (moins de 5 % de la molécule mère).

Plus de 2/3 de la colchicine est éliminée dans les fèces (voie biliaire) et 15 à 30 % est excrétée dans les urines dans les premières 24 h. L'élimination rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination varie entre 20 et 40 h.

La colchicine n'est pas éliminée par hémodialyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930040928 (1965/95, RCP rév 11.04.16). 15 cp.
3400930244906 (1965/95, RCP rév 11.04.16) 20 cp.

Mis sur le marché en 1967.

Prix : 2,86 € (15 comprimés).
3,87 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires MAYOLY SPINDLER
6, av de l'Europe. 78400 Chatou
Tél standard : 01 34 80 55 55
Info médic : Tél : 01 34 80 72 60
Site web : www.mayoly-spindler.fr

COLD CREAM NATUREL LA ROCHE-POSAY ®

Voir :

LA ROCHE-POSAY ® COSMÉTIQUE MÉDICALE section Parapharmacie

COLIMYCINE voie orale

colistine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gastro-Entéro-Hépatologie / Diarrhée

COLIMYCINE ® injectable

colistiméthate sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 1 MUI :
Flacon de poudre + ampoule de solvant (3 ml), boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Flacons de poudre, boîte de 50.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Colistiméthate sodique	1 MUI

Solvant : solution injectable isotonique de chlorure de sodium.

DC INDICATIONS

Colimycine est indiqué chez les adultes et les enfants, dont les nouveau-nés, dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose à administrer et la durée du traitement doivent tenir compte de la sévérité de l'infection, ainsi que de la réponse clinique. Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.

La dose est exprimée en unités internationales (UI) de colistiméthate sodique (CMS). Un tableau de conversion d'UI de CMS en mg de CMS aussi bien qu'en mg d'activité de colistine base (ACB) est mentionné à la fin de cette rubrique.

POSOLOGIE :

Les recommandations posologiques suivantes ont été établies sur la base de données pharmacocinétiques limitées chez des patients présentant un état sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Adultes et adolescents :

Dose d'entretien de 9 MUI/jour, répartis en 2-3 doses. Chez des patients présentant un état sévère, une dose de charge de 9 MUI devrait être administrée.

L'intervalle de temps le plus approprié par rapport à la première dose d'entretien n'a pas été établi.

Une modélisation suggère que des doses de charge et d'entretien jusqu'à 12 MUI peuvent être nécessaires chez des patients avec une fonction rénale normale dans certains cas. L'expérience clinique avec de telles doses est toutefois extrêmement limitée, et la sécurité d'emploi n'a pas été établie.

La dose de charge est à utiliser chez des patients aux fonctions rénales normales et altérées, y compris chez ceux ayant eu une transplantation rénale.

Insuffisance rénale :

Des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale sont nécessaires, mais les données pharmacocinétiques disponibles chez l'insuffisant rénal sont très limitées.

Les adaptations posologiques suivantes peuvent être proposées à titre indicatif.

Des diminutions de posologie sont recommandées pour les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Une administration 2 fois par jour est recommandée.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne
< 50-30	5,5-7,5 MUI
< 30-10	4,5-5,5 MUI
< 10	3,5 MUI

MUI = million d'UI.

Hémodialyse et hémo(dia)filtration continue :

La colistine semble être dialysable par hémodialyse conventionnelle et hémo(dia)filtration veino-veineuse continue (HFVVC, HDFVVC). Il existe des données très limitées provenant d'études pharmacocinétiques menées sur de très petits nombres de patients transplantés rénaux. Aucune recommandation posologique ne peut être établie. Les schémas suivants pourraient être envisagés.

Hémodialyse :
- Jours sans hémodialyse : 2,25 MUI/jour (2,2-2,3 MUI/jour).
- Jours avec hémodialyse : 3 MUI/jour les jours d'hémodialyse, à administrer après la séance d'hémodialyse. Une administration 2 fois par jour est recommandée.

HFVVC, HDFVVC :
- Comme pour les patients avec une fonction rénale normale. Une administration 3 fois par jour est recommandée.

Insuffisance hépatique :

Il n'y a pas de données chez les patients insuffisants hépatiques. La prudence est recommandée quand le colistiméthate sodique est administré chez ces patients.

Sujet âgé :

Aucun ajustement posologique chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale n'est jugé nécessaire.

Population pédiatrique :

Les données à l'appui d'un schéma posologique dans la population pédiatrique sont très limitées. La maturité rénale doit être prise en considération lors de la détermination de la dose. La dose doit être basée sur la masse maigre.
- Enfants ⩽ 40 kg : 75 000 à 150 000 UI/kg/jour répartis en 3 doses.
- Pour des enfants ayant un poids supérieur à 40 kg, l'utilisation des recommandations posologiques pour les adultes doit être envisagée.

L'utilisation de doses > 150 000 UI/kg/jour a été rapportée chez des enfants atteints de mucoviscidose.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'une dose de charge, ni la quantité de cette dose, chez les enfants présentant un état sévère.

Aucune recommandation posologique n'a été établie chez des enfants présentant une insuffisance rénale.

Administration intrathécale et intraventriculaire :

Basée sur des données limitées, la posologie suivante est recommandée chez les adultes :

Voie intraventriculaire : 125 000 UI/jour.

Les doses administrées par voie intrathécale ne doivent pas dépasser celles recommandées pour l'administration intraventriculaire.

Aucune recommandation posologique spécifique concernant l'administration par voies intrathécale et intraventriculaire ne peut être effectuée pour les enfants.

MODE D'ADMINISTRATION :

Colimycine est administré par voie intraveineuse en perfusion lente, sur 30-60 minutes.

Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour la préparation de la dose, en particulier lorsque plusieurs flacons sont nécessaires, la reconstitution de la dose requise doit être effectuée en milieu aseptique strict (cf Modalités manipulation/élimination).

Tableau de conversion des posologies :

Dans l'Union Européenne (UE), la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée seulement en unités internationales (UI). L'étiquetage du produit indique le nombre d'UI par flacon.

Des confusions et des erreurs médicamenteuses ont eu lieu en raison des différentes expressions de la dose en termes d'activité. Aux États-Unis, et dans d'autres parties du monde, la dose exprimée est en milligrammes d'activité de colistine base (mg ACB).

Le tableau de conversion suivant est mentionné pour information et les valeurs doivent être seulement considérées comme indicatives et approximatives.

Tableau de conversion en CMS

Activité		~ masse de CMS (mg)*
UI	~ mg ACB	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Activité indicative de la substance active = 12 500 UI/mg.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au colistiméthate sodique, à la colistine base, aux autres antibiotiques de la famille des polymyxines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une administration concomitante de colistiméthate sodique par voie intraveineuse avec un autre agent antibactérien doit être envisagée dès que possible, en tenant compte des sensibilités de(s) l'agent(s) pathogène(s) sous traitement. Comme le développement de la résistance de la colistine par voie intraveineuse a été rapporté, en particulier quand elle est utilisée en monothérapie, l'administration concomitante avec un autre antibactérien doit également être envisagée afin de prévenir l'émergence de résistance.

Les données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du colistiméthate sodique par voie intraveineuse sont limitées. Les doses recommandées dans toutes les sous-populations sont également basées sur des données limitées (données cliniques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques). En particulier, les données de sécurité d'emploi sont limitées concernant l'utilisation de doses élevées (> 6 MUI/jour), l'utilisation d'une dose de charge, et dans des populations particulières (patients insuffisants rénaux et population pédiatrique). Le colistiméthate sodique ne doit être utilisé que lorsque les autres antibiotiques plus fréquemment prescrits ne sont pas efficaces ou sont jugés inappropriés.

La surveillance de la fonction rénale doit être effectuée en début de traitement et régulièrement au cours du traitement chez tous les patients. La posologie du colistiméthate sodique doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients hypovolémiques ou ceux recevant d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ont un risque élevé de néphrotoxicité due à la colistine (cf Interactions, Effets indésirables). Une néphrotoxicité a été rapportée en lien avec les doses cumulées et la durée de traitement dans certaines études. L'avantage d'une durée de traitement prolongée doit être pesé au regard du risque potentiellement accru de toxicité rénale.

La prudence est recommandée lors de l'administration de colistiméthate sodique chez les nourrissons de moins de 1 an car la fonction rénale n'est pas complètement

mature dans ce groupe d'âges. En outre, l'effet de l'immaturité de la fonction rénale et métabolique sur la transformation du colistiméthate sodique en colistine n'est pas connu.
En cas de réaction allergique, le traitement par colistiméthate sodique doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.
Des concentrations sériques élevées de colistiméthate sodique, pouvant être associées à un surdosage ou à un échec dans la réduction de la posologie chez les insuffisants rénaux, ont été rapportées, ayant conduit à des effets neurotoxiques tels que paresthésie faciale, faiblesse musculaire, vertiges, troubles de l'élocution, instabilité vasomotrice, troubles visuels, confusion, psychose et apnée. Une surveillance de l'apparition de paresthésies péribuccales et de paresthésies des extrémités, qui sont des signes de surdosage, doit être effectuée (cf Surdosage).
Le colistiméthate sodique est connu pour réduire la libération présynaptique de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, et doit être utilisé chez les patients atteints de myasthénie avec la plus grande prudence et seulement si cette prescription est absolument nécessaire.
Un arrêt respiratoire a été rapporté après une administration intramusculaire de colistiméthate sodique. L'insuffisance rénale augmente la possibilité d'apnée et de blocage neuromusculaire après une administration de colistiméthate sodique.
Le colistiméthate sodique doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une porphyrie.
Des colites associées aux antibiotiques et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec presque tous les antibiotiques et peuvent survenir avec le colistiméthate sodique. Leur sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à engager le pronostic vital. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'utilisation de colistiméthate sodique (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.
Le passage du colistiméthate sodique administré par voie intraveineuse au travers de la barrière hémato-encéphalique n'engendre pas d'effet cliniquement pertinent. L'administration par voies intrathécale ou intraventriculaire de colistiméthate sodique dans le traitement des méningites n'a pas été systématiquement étudiée dans des essais cliniques et est uniquement documentée par des cas notifiés. Les données justifiant la posologie sont très limitées. L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec l'administration de CMS était une méningite aseptique (cf Effets indésirables).
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par flacon de solution injectable reconstituée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation concomitante de colistiméthate sodique par voie intraveineuse avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques doit être initiée avec beaucoup de prudence.
Il faut être prudent lors de l'utilisation concomitante avec d'autres formulations à base de colistiméthate sodique étant donné que l'expérience est limitée et qu'une toxicité cumulative est possible.
Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. Le mécanisme de transformation du colistiméthate sodique en substance active, la colistine, n'est pas caractérisé. Le mécanisme de la clairance de la colistine, y compris au niveau rénal, est également inconnu. Le colistiméthate sodique ou la colistine n'ont induit aucune activité des enzymes P450 (CYP) testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5) dans les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains.
Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être prises en compte lorsque Colimycine est coadministré avec des médicaments connus pour inhiber ou activer le métabolisme enzymatique ou des médicaments connus pour être des substrats pour les transporteurs rénaux.
En raison des effets de la colistine sur la libération d'acétylcholine, les myorelaxants non dépolarisants doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant du colistiméthate sodique car leurs effets pourraient être prolongés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un traitement concomitant de colistiméthate sodique avec les macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones comme la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagé avec prudence chez les patients présentant une myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Médicaments néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs », le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.
Nécessitant des précautions d'emploi :
Curares : potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique. Malgré l'absence de donnée clinique, la prescription de Colimycine 1 MUI poudre et solvant pour solution injectable est envisageable pendant la grossesse dans le strict respect des indications thérapeutiques (cf Indications).
Dans le cas d'une exposition à ce médicament en cours de grossesse, une évaluation de la fonction rénale du nouveau-né est recommandée.
ALLAITEMENT :
Compte tenu de l'immaturité digestive du nouveau-né et du risque de néphrotoxicité, par prudence, la poursuite de l'allaitement n'est pas recommandée pendant toute la durée du traitement maternel par Colimycine 1 MUI poudre et solvant pour solution injectable. Une suspension de l'allaitement pendant le traitement de la mère est donc conseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien que les conditions d'administration soient peu compatibles avec la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, l'attention est attirée sur les risques de désorientation temporospatiale et de syndrome confusionnel attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Insuffisance rénale pouvant survenir dès les premiers jours de traitement et dont les facteurs favorisants sont en particulier des doses élevées et/ou une longue durée de traitement et/ou un traitement néphrotoxique associé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'insuffisance rénale étant habituellement réversible.
- Troubles neuropsychiques, en cas de surdosage, à type de :
  - paresthésies péribuccales et des extrémités,
  - désorientation temporospatiale,
  - syndrome confusionnel (cf Surdosage).

Ces troubles neurologiques sont plus fréquents si le traitement dépasse 8 jours, même en l'absence d'insuffisance rénale préalable.
- Blocage neuromusculaire en cas d'association à des agents curarisants ou en cas d'insuffisance à l'élimination rénale. En cas de paralysie respiratoire, traitement symptomatique et respiration assistée si nécessaire (cf Surdosage).
- En cas d'administration intrathécale ou intraventriculaire, signes d'irritation méningée.
- Réaction allergique qui nécessite l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des signes à type de troubles neuropsychiques (paresthésies péribuccales et des extrémités, désorientation temporospatiale, syndrome confusionnel), à type de blocage neuromusculaire, ont été observés en cas de surdosage.
Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage en colistine.
En cas de paralysie respiratoire, traitement symptomatique et respiration assistée si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres antibactériens, polymyxines (code ATC : J01XB01).
Mécanisme d'action :
Le colistiméthate sodique est la prodrogue de la colistine.
La colistine est un antibiotique polypeptidique cyclique appartenant à la famille des polymyxines. Les polymyxines agissent en altérant la membrane cellulaire et les effets physiologiques qui en résultent conduisent à la mort de la bactérie. Les polymyxines ont une activité élective vis-à-vis de bactéries aérobies à Gram négatif qui ont une membrane externe hydrophobe.
Résistance :
Les bactéries résistantes sont caractérisées par une modification des groupes phosphates des lipopolysaccharides, qui se substituent en éthanolamine ou amino-arabinose. Les bactéries à Gram négatif naturellement résistantes, tels que *Proteus mirabilis* et *Burkholderia cepacia*, présentent une substitution complète de leur phosphate lipidique en éthanolamine ou amino-arabinose.
Une résistance croisée entre la colistine (polymyxine E) et la polymyxine B peut exister. Comme le mécanisme d'action des polymyxines est différent de celui d'autres antibiotiques, la résistance à la colistine et la polymyxine par le seul mécanisme mentionné ci-dessus ne serait pas susceptible d'engendrer une résistance à d'autres classes de médicaments.
Le taux de mutation à la colimycine est élevé, de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-7}, d'où l'importance d'une utilisation en association.
Les mécanismes de la résistance bactérienne à la colistine ne sont pas totalement élucidés. Les mécanismes les plus fréquents sont dus à des modifications des lipopolysaccharides.
Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique PK/PD :
Les polymyxines ont été présentées comme ayant un effet bactéricide concentration-dépendant sur les bactéries sensibles. Le ratio fASC/CMI est considéré comme prédictif de l'efficacité clinique.
Concentrations critiques établies par l'EUCAST :
Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

	Sensible (S)	Résistant (R)[a]
Acinetobacter	S ⩽ 2	R > 2 mg/L
Enterobacteriaceae	S ⩽ 2	R > 2 mg/L
Pseudomonas spp	S ⩽ 4	R > 4 mg/L

a) Les concentrations critiques sont établies à la posologie de 2-3 MUI x 3. Une dose de charge (9 MUI) peut être nécessaire.
Sensibilité :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Le tableau suivant liste les pathogènes jugés pertinents par rapport aux indications thérapeutiques, en les catégorisant selon leur niveau de résistance.

Espèces habituellement sensibles	*Acinetobacter baumannii, Haemophilus influenzae, Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %)	*Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans* (anciennement *Alcaligenes xylosoxidans*)
Espèces naturellement résistantes	*Burkholderia cepacia* et espèces associées, *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Serratia* spp

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les informations sur la pharmacocinétique du colistiméthate sodique (CMS) et de la colistine sont limitées. Il existe des éléments indiquant que la pharmacocinétique chez les patients présentant un état sévère diffère de celle des patients avec une altération physiologique moins sévère et de celle des volontaires sains. Les données suivantes sont basées sur des études utilisant des dosages réalisés par CLHP pour déterminer les concentrations plasmatiques de CMS/colistine.
Les dosages microbiologiques de la colistine ne constituent pas une méthode fiable et reproductible de mesure. Seuls les dosages réalisés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) permettent d'obtenir des valeurs fiables et reproductibles.
Le colistiméthate sodique est la prodrogue de la colistine. Après la perfusion de colistiméthate sodique, la prodrogue inactive est transformée en colistine active. Il a été montré que le pic de concentrations plasmatiques de colistine peut se produire avec un retard pouvant aller jusqu'à 7 heures après l'administration de colistiméthate sodique chez les patients présentant un état sévère.
Distribution :
Le volume de distribution de la colistine chez les sujets sains est faible et correspond approximativement au liquide extracellulaire (LEC). Le volume de distribution est particulièrement augmenté chez les sujets présentant un état sévère.
La liaison aux protéines est modérée et diminue aux concentrations plus élevées.
En l'absence d'inflammation des méninges, la pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR) est minime, mais elle augmente en présence d'une inflammation des méninges.
Le CMS et la colistine suivent une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses cliniquement pertinentes.
Élimination :
On estime qu'environ 30 % du colistiméthate sodique est transformé en colistine chez les sujets sains, sa clairance dépend de la clairance de la créatinine et quand la fonction rénale diminue, une plus grande partie du CMS est transformée en colistine. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la transformation pourrait atteindre 60 à 70 %. Le CMS est éliminé principalement par les reins par filtration glomérulaire. Chez les sujets sains, 60 à 70 % du CMS est excrété sous forme inchangée dans les urines en 24 heures.
L'élimination de la colistine active n'est pas entièrement caractérisée. La colistine subit une réabsorption tubulaire rénale importante et peut soit être éliminée par voie non rénale soit subir un métabolisme rénal avec une accumulation rénale potentielle. La clairance de la colistine diminue en cas d'insuffisance rénale, possiblement due à une augmentation de la transformation du CMS.
La demi-vie de la colistine chez des sujets sains et chez ceux présentant une mucoviscidose est évaluée autour de 3 h et 4 h, respectivement, avec une clairance totale d'environ 3 L/h. Chez les patients présentant un état sévère, il a été rapporté une demi-vie prolongée autour de 9-18 h.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
L'hydrolyse du colistiméthate est significativement augmentée lorsqu'il est reconstitué et dilué en dessous de sa concentration micellaire critique d'environ 80 000 UI par ml.
Les solutions en dessous de cette concentration doivent être utilisées immédiatement.
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée dans le flacon d'origine, avec une concentration ⩾ 80 000 UI/ml, a été démontrée pendant 24 heures à 2-8 °C.
D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.
Pour les solutions pour perfusion, qui ont été diluées au-delà du volume original du flacon et/ou avec une concentration ⩾ 80 000 UI/ml, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstituer le contenu du flacon avec l'ampoule de solvant contenant 3 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, ou sinon avec pas plus de 10 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
Pour perfusion : la solution reconstituée peut être diluée, généralement avec 50 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
Lors de la reconstitution, mélanger doucement pour éviter la formation de mousse.
Pour un usage unique, et toute solution restante doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400930245675 (1958/82, RCP rév 02.10.17) 1 fl.
3400955177074 (1958/82, RCP rév 02.10.17) 50 fl.
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

COLIMYCINE ® poudre et solvant pour inhalation

colistiméthate sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur à 1 MUI : Flacon de poudre + ampoule de solvant de 3 ml, boîtes de 1 et de 30.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Colistiméthate sodique	1 MUI*

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
* Correspondant à environ 80 mg.

DC INDICATIONS

Colimycine est indiqué chez adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (cf Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé que le colistiméthate sodique (CMS) soit administré sous une surveillance médicale qui requiert une expérience appropriée pour son utilisation.

POSOLOGIE :
La posologie peut être adaptée en fonction de la sévérité de l'infection et de la réponse clinique.
Posologies recommandées :
Administration par inhalation.
Adultes, adolescents et enfants de ⩾ 2 ans :
1-2 MUI deux à trois fois par jour (maximum 6 MUI/ jour).
Enfants < 2 ans :
0,5-1 MUI deux fois par jour (maximum 2 MUI/ jour).
Les recommandations cliniques en rapport avec les schémas thérapeutiques, y compris sur la durée de traitement, la périodicité et l'administration concomitante à d'autres antibiotiques, doivent être respectées.
Sujet âgé :
Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire ; toutefois, la prudence est recommandée chez les insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Pour une utilisation par inhalation.
La solution pour nébulisation est préparée extemporanément, en solubilisant la poudre de colistiméthate sodique à 1 MUI dans son solvant : 3 ml d'une solution isotonique de chlorure de sodium.
Cette solution pour nébulisation doit être inhalée par voie buccale à l'aide d'un nébuliseur et d'un compresseur (système de nébulisation pneumatique) appropriés. Une légère formation de mousse peut être observée.
La solution est versée dans le nébuliseur et administrée à l'aide du nébuliseur adapté (Pari LC Star), couplé au compresseur pneumatique (Pari Turbo Boy N). Le compresseur possède les caractéristiques suivantes : débit de service de 5 l/min avec buse de 0,48 mm, pression statique de 3,2 bar et pression de service de 1,6 bar (avec buse de 0,48 mm). Tout appareil ayant des caractéristiques similaires peut être utilisé à condition que la granulométrie de la solution nébulisée de colistiméthate sodique ait été validée.
Pour l'utilisation et l'entretien du matériel, suivre les instructions du fabricant.
Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour les précautions particulières concernant le dispositif et la manipulation des solutions reconstituées, cf Modalités manipulation/élimination.
Si d'autres traitements sont en cours, ils doivent être pris dans l'ordre recommandé par le médecin.
Tableau de conversion des posologies :
Dans l'Union Européenne (UE), la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée seulement en unités internationales (UI). L'étiquetage du produit indique le nombre d'UI par flacon.
Des confusions et des erreurs médicamenteuses ont eu lieu en raison des différentes expressions de la dose en termes d'activité. Aux États-Unis, et dans d'autres parties du monde, la dose exprimée est en milligrammes d'activité de colistine base (mg ACB).
Le tableau de conversion suivant est mentionné pour information et les valeurs doivent être seulement considérées comme indicatives et approximatives.
Tableau de conversion en CMS

Activité		~ masse de CMS (mg)*
UI	~ mg ACB	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Activité indicative de la substance active = 12 500 UI/mg

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au colistiméthate sodique, à la colistine base, aux autres antibiotiques de la famille des polymyxines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas :
- d'intolérance antérieure aux aérosols de colistine, notamment en cas de bronchospasme résistant à l'administration préalable de bêta-2 mimétique ;
- d'association avec les aminosides (voie parentérale) : cf Interactions.

Néphrotoxicité :
La colistine est éliminée exclusivement par voie rénale et est néphrotoxique. Elle n'est pas dialysable par hémodialyse.
Bien que les concentrations plasmatiques de colistine obtenues après administration inhalée soient faibles chez les sujets aux fonctions rénales normales, ce médicament est à utiliser avec précaution chez les patients en insuffisance rénale dialysés et non dialysés, et chez les très jeunes enfants au regard de l'immaturité de la fonction rénale, en évaluant le bénéfice/risque du traitement pour chaque patient.
Chez ces patients, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible, de surveiller l'apparition d'éventuelles paresthésies péribuccales et de contrôler les fonctions rénales chez les patients non dialysés.
En cas de besoin, il peut être utile de mesurer la concentration plasmatique de colistine afin de mieux adapter la posologie (cf Pharmacocinétique).
En cas de traitement prolongé ou de traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques, les mêmes surveillances sont à mettre en œuvre (cf Interactions).
Bronchospasme :
L'inhalation de ce médicament est susceptible de provoquer un bronchospasme ; des cas ont été rapportés avec la colistine inhalée ; le retentissement est d'autant plus important que le VEMS de base est abaissé. La première dose de ce médicament doit être administrée sous surveillance après désencombrement bronchique, avec utilisation d'un bronchodilatateur avant la nébulisation si cela fait partie du traitement habituel du patient. Le volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) sera mesuré avant et dans les 30 minutes après la nébulisation. En cas d'apparition d'un bronchospasme induit par le traitement chez un patient ne recevant pas de bronchodilatateur, répéter le test à un autre moment en utilisant un bronchodilatateur. L'apparition d'un bronchospasme malgré l'administration préalable d'un bronchodilatateur peut être le signe d'une réaction allergique. Si une réaction allergique est suspectée, le traitement par ce médicament doit être interrompu. Tout bronchospasme doit faire l'objet d'un traitement médical approprié.
Hémoptysie :
L'inhalation de solutions nébulisées est susceptible d'induire une toux réflexe. L'utilisation de ce médicament inhalé chez les patients ayant présenté une hémoptysie sévère récente ne doit être envisagée que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.
Hypersensibilité :
En cas de réaction allergique, le traitement par colistiméthate sodique doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.
Myasthénie :
Le colistiméthate sodique est connu pour réduire la libération présynaptique de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire et doit être utilisé chez les patients atteints de myasthénie avec la plus grande prudence et seulement si cette prescription est absolument nécessaire.
Porphyrie :
Le colistiméthate sodique doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une porphyrie.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation concomitante de colistiméthate sodique par voie intraveineuse avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques doit être initiée avec beaucoup de prudence.
Il faut être prudent lors de l'utilisation concomitante avec d'autres formulations à base de colistiméthate sodique étant donné que l'expérience est limitée et qu'une toxicité cumulative est possible.
Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. Le mécanisme de transformation du colistiméthate sodique en substance active, la colistine, n'est pas caractérisé. Le mécanisme de la clairance de la colistine, y compris au niveau rénal, est également inconnu. Le colistiméthate sodique ou la colistine n'ont induit aucune activité des enzymes P450 (CYP) testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5) dans les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains.
Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être prises en compte lorsque Colimycine est coadministré avec des médicaments connus pour inhiber ou activer le métabolisme enzymatique ou des médicaments connus pour être des substrats pour les transporteurs rénaux.
En raison des effets de la colistine sur la libération d'acétylcholine, les myorelaxants non dépolarisants doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant du colistiméthate sodique car leurs effets pourraient être prolongés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un traitement concomitant de colistiméthate sodique avec les macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones comme la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagé avec prudence chez les patients présentant une myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Médicaments néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs », le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.
Nécessitant des précautions d'emploi :
Curares : potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif de la colistine lorsqu'elle est administrée par voie générale (IV ou IM).
Bien que les données cliniques soient insuffisantes, compte tenu du bénéfice thérapeutique et du très faible passage systémique, l'utilisation de la colistine par voie inhalée est envisageable au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
Compte tenu de l'immaturité digestive du nouveau-né et du risque de néphrotoxicité, la prescription de ce médicament par voie orale ou parentérale n'est pas recommandée en cas d'allaitement. Après administration par voie inhalée, les concentrations sanguines de colistine chez l'adulte traité sont 100 fois moindres que celles mesurées après administration parentérale de colistine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Après administration IV de colistiméthate sodique, une neurotoxicité, effet dose-dépendant, caractérisée par des étourdissements, une confusion ou des troubles visuels, a été rapportée. L'administration par voie inhalée génère en principe un faible passage systémique du produit. Si ces effets survenaient, il convient de ne pas conduire de véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (supérieur à 10 %), fréquent (1 % à 10 %), occasionnel (0,1 % à 1 %), rare (0,01 % à 0,1 %) et très rare (inférieur à 0,01 %).
Système respiratoire :
- Fréquents : baisse du VEMS de plus de 10 %, associée ou non à des signes cliniques. Bronchospasme, dyspnée et oppression thoracique observés surtout chez les patients ayant un VEMS de base abaissé. Augmentation de la toux et augmentation des expectorations comme au cours de toute exposition à un aérosol.
- Occasionnels : pharyngites, altération de la voix.
- Rares : hémoptysie.

Réactions d'hypersensibilité :
- Rares : de type respiratoire, bronchospasme ; de type cutané, rash, voire réaction anaphylactique plus sévère.

Effets systémiques :
En cas d'insuffisance rénale ou d'administration à doses très élevées, la survenue des effets indésirables systémiques ne peut être exclue :
- insuffisance rénale,
- troubles neuropsychiques : paresthésies péribuccales et des extrémités, désorientation temporospatiale, syndrome confusionnel. En cas d'anesthésie récente ou association avec des agents curarisants, risque de bloc neuromusculaire et notamment de paralysie respiratoire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le surdosage peut provoquer des apnées, une faiblesse musculaire et une insuffisance rénale. Il n'existe pas d'antidote spécifique.
La prise en charge du surdosage repose sur le traitement symptomatique et des mesures prévues pour augmenter l'élimination du colistiméthate sodique tel que la diurèse osmotique à l'aide de mannitol. La colistine n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres antibactériens, polymyxines (code ATC : J01XB01).
La colistine est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines, du groupe des polymyxines E.
Spectre d'activité antibactérienne :
Compte tenu des concentrations bronchiques obtenues après inhalation, le spectre d'activité antibactérienne correspondant à cette voie d'administration et pour un traitement à visée locale est mentionné ci-après.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram − : *Alcaligenes xylosoxidans, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa**, *Stenotrophomonas maltophilia.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram − : *Burkholderia cepacia.*
- Anaérobies : cocci et bacilles.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Biotransformation :
Dans l'organisme, la colistiméthate sodique s'hydrolyse pour une part en libérant de la colistine ; par ailleurs, colistiméthate et colistine sont l'un et l'autre métabolisés en produits inactifs.
Élimination :
La voie principale d'élimination du colistiméthate et des différents métabolites formés est urinaire tandis que l'élimination de la colistine paraît essentiellement de nature métabolique.
Cependant, les concentrations plasmatiques sont suffisamment faibles pour éviter une accumulation importante chez l'insuffisant rénal et justifier une réduction de la posologie par nébulisation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucun essai préclinique n'a été effectué avec la colistine administrée par voie inhalée.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
L'hydrolyse de colistiméthate est significativement augmentée lorsqu'il est reconstitué et dilué en dessous de sa concentration micellaire critique d'environ 80 000 UI par ml.
Les solutions en dessous de cette concentration doivent être utilisées immédiatement.
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée dans le flacon d'origine, avec une concentration ⩾ 80 000 UI/mL, a été démontrée pendant 24 heures à 2-8 °C.
D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.
Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Reconstituer le contenu du flacon avec de l'eau pour préparations injectables afin de produire une solution hypotonique ou avec un mélange 50:50 d'eau pour préparations injectables et de chlorure de sodium à 0,9 % pour produire une solution isotonique, ou avec l'ampoule de solvant contenant 3 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour produire une solution hypertonique.
Le volume de reconstitution doit être selon les instructions pour l'utilisation du nébuliseur, et n'est normalement pas plus de 4 ml.
Au cours de la reconstitution, mélanger doucement pour éviter de faire mousser.
La solution reconstituée est une préparation aqueuse stérile, apyrogène, pour usage unique. Cette solution ne contenant pas de conservateur, l'intégralité du contenu d'un flacon doit être utilisée immédiatement après ouverture. Les flacons ouverts ne doivent jamais être conservés pour être réutilisés et toute solution restante doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.
AMM 3400936505896 (2004, RCP rév 02.10.17) bte de 1.
3400938046960 (2007, RCP rév 02.10.17) bte de 30.
Prix : 14,89 € (1 flacon + 1 ampoule).
400,76 € (30 flacons + 30 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

COLLUNOVAR® 0,11 %
chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour pulvérisation buccale : Flacon pressurisé de 40 ml (48 pulvérisations).

COMPOSITION *p flacon*
Chlorhexidine (DCI) gluconate .... 44 mg
Excipients : glycérol, polysorbate 80, acésulfame potassique, eau purifiée. *Arôme :* mandarine (extraits alcoolosolubles d'huiles essentielles de mandarine et d'orange, méthyle anthranylate, méthyl méthyl anthranylate, linalol, citral, terpinéol). *Gaz propulseur :* azote.

DC INDICATIONS
Traitement local d'appoint antibactérien et des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx.
NB : Devant les signes généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.
Adulte : 1 pulvérisation 4 à 6 fois par jour.
Enfant de plus de 3 ans : 1 pulvérisation 2 à 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie connue à la chlorhexidine.
- Enfant de moins de 3 ans.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale, avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...).

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Coloration brune de la langue et des dents, réversible à l'arrêt du traitement (chlorhexidine).
- Sensibilisation à la chlorhexidine avec risques de réaction anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antiseptique local (R : système respiratoire).
Préparation à usage buccal ou oropharyngé contenant un antiseptique local de la famille des biguanidines (gluconate de chlorhexidine).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Récipient sous pression : ne pas exposer à une chaleur supérieure à 50 °C, ni au soleil ; ne pas percer ; ne pas jeter au feu, même vide.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930248928 (1960/98, RCP rév 13.10.04).
Non remb Séc soc.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

COLLYRE BLEU LAITER®

méthylthioninium hydroxyde, naphazoline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Flacon compte-gouttes de 10 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Méthylthioninium hydroxyde	2 mg
Naphazoline (DCI) nitrate	5 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Irritations conjonctivales non infectieuses.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 2 à 6 fois par jour pendant 7 jours en moyenne.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Antécédents d'allergie à l'un des composants.
- Nouveau-né et enfant de moins de 3 ans.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Éviter le contact avec les lentilles hydrophiles souples en raison d'un risque de coloration due à une modification de la naphazoline par la lumière et à la présence de bleu de méthylène.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.
- Éviter les instillations répétées surtout chez les hypertendus artériels et les sujets atteints d'artériosclérose.
- Vérifier l'absence d'angle iridocornéen étroit avant la 1re instillation.
- En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- IMAO non sélectifs : crises hypertensives (inhibition du catabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO. Par mesure de prudence, cette association est déconseillée.
- Guanéthidine et apparentés : majoration de l'effet hypertenseur de la naphazoline, mydriase plus importante et prolongée (hyperréactivité liée à l'inhibition du tonus sympathique par la guanéthidine).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables et des propriétés vasoconstrictives de la naphazoline.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Une mydriase, pouvant rendre la conduite des véhicules dangereuse, peut apparaître en cas d'instillations répétées.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Risque de crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Possibilité d'irritation transitoire.
- Risque de réaction d'hypersensibilité.
- Les instillations répétées peuvent entraîner une mydriase gênante, des altérations de l'épithélium cornéen, exceptionnellement, par effet systémique de la naphazoline, une élévation de la pression artérielle, des tremblements, une pâleur, des céphalées, des troubles du rythme cardiaque.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Les instillations répétées peuvent entraîner une mydriase gênante, des altérations de l'épithélium cornéen, exceptionnellement, par effet systémique de la naphazoline, une élévation de la pression artérielle, des tremblements, une pâleur, des céphalées, des troubles du rythme cardiaque.

PP **PHARMACODYNAMIE**

La naphazoline est un sympathomimétique α de synthèse exerçant des propriétés vasoconstrictrices oculaires et décongestionnantes.
Le bleu de méthylène (ou méthylthioninium) est à visée antiseptique.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Après administration locale, un faible passage de la naphazoline dans la circulation générale est possible.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 15 jours.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930132852 (1955/91, RCP rév 26.01.15).
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

COLOBREATHE®

colistiméthate sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *pour inhalation en gélule* (gélatine, transparente) *à 1 662 500 UI :* Boîte de 56 gélules, sous plaquettes de 8 + 1 un inhalateur Turbospin.

COMPOSITION

Poudre : *p gélule*
Colistiméthate sodique (DCI) .... 1 662 500 UI*
* Correspondant approximativement à 125 mg.

DC **INDICATIONS**

Colobreathe est indiqué pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus (cf Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des médicaments antibactériens.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus :
Une gélule à inhaler deux fois par jour.
L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.
L'efficacité de Colobreathe a été démontrée par une étude clinique d'une durée de 24 semaines. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.
Insuffisants rénaux :
Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisants hépatiques :
Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Colobreathe chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie inhalée uniquement.
Les gélules de Colobreathe doivent être uniquement utilisées avec l'inhalateur de poudre Turbospin.
Les gélules ne doivent pas être avalées.
Afin de garantir l'administration correcte du médicament, un médecin ou un autre professionnel de santé doit expliquer au patient comment utiliser l'inhalateur, la première dose étant administrée sous surveillance médicale.
Pour les patients recevant plusieurs traitements respiratoires différents, il est recommandé d'observer l'ordre suivant :
- Bronchodilatateurs inhalés.
- Kinésithérapie respiratoire.
- Autres médicaments inhalés.
- Colobreathe.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active, au sulfate de colistine ou à la polymyxine B.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Bronchospasme et toux :
Un bronchospasme ou une toux peuvent survenir au cours de l'inhalation. Généralement, ces réactions disparaissent ou diminuent de manière significative à la poursuite du traitement et peuvent être améliorées par un traitement approprié avec des bêta-2-mimétiques administrés avant ou après l'inhalation de poudre sèche de colistiméthate de sodium. Si le bronchospasme ou la toux demeurent problématiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Hémoptysie :
L'hémoptysie est une complication de la mucoviscidose et se manifeste plus fréquemment chez les adultes. L'utilisation de colistiméthate de sodium chez des patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée ou poursuivie que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.
Exacerbation respiratoire aiguë :
En cas de survenue d'exacerbations respiratoires aiguës, un traitement supplémentaire par un agent antibactérien, administré par voie intraveineuse ou orale, doit être envisagé.
Surinfection fongique buccale :
Après chaque inhalation de Colobreathe, la bouche doit être rincée à l'eau. L'eau de rinçage ne doit pas être avalée. Le rinçage peut réduire le risque de développer une surinfection fongique buccale au cours du traitement et peut également réduire le goût désagréable associé au colistiméthate de sodium.
Néphrotoxicité/neurotoxicité :
Après inhalation de Colobreathe, on observe une très faible absorption transpulmonaire de colistiméthate (cf Pharmacocinétique). La prudence est recommandée en cas d'administration de Colobreathe chez des patients à risque de développer des atteintes néphrotoxiques ou neurotoxiques.
La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Colobreathe et de colistiméthate de sodium administré par voie injectable ou par nébulisation.
La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de colistiméthate de sodium et de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, notamment les myorelaxants non dépolarisants (cf Interactions).
Autres :
Colobreathe doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de myasthénie en raison du risque de blocage neuromusculaire induit par le médicament.
Le colistiméthate de sodium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de porphyrie.
La sécurité et l'efficacité ont été évaluées dans des études contrôlées pour une durée allant jusqu'à 24 semaines (cf Pharmacodynamie).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Colobreathe de façon concomitante avec d'autres agents antibactériens inhalés.
La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec d'autres formulations de colistiméthate de sodium dans la mesure où peu de données sont disponibles et qu'une toxicité cumulative est possible.
Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été réalisée.
Le colistiméthate de sodium et la colistine ont été étudiés *in vitro* afin de déterminer les effets de l'expression des enzymes du cytochrome P450 (CYP) en traitant des cultures primaires d'hépatocytes humains frais. Le traitement par colistiméthate de sodium ou colistine n'a pas induit l'activité des enzymes testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5).
L'utilisation concomitante de colistiméthate de sodium inhalé avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, tels que les aminosides, les médicaments induisant un blocage neuromusculaire, comme les curares, doit être envisagée avec prudence.
L'utilisation concomitante du colistiméthate de sodium avec des macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones telles que la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation du colistiméthate de sodium inhalé chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal en administration par voie parentérale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Des études à dose unique par voie intraveineuse chez la femme enceinte montrent que le colistiméthate de sodium traverse la barrière placentaire et que, par conséquent, il existe un risque de toxicité fœtale si le colistiméthate de sodium est administré au cours de la grossesse.
Le colistiméthate de sodium n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Les données physico-chimiques suggèrent une excrétion du colistiméthate de sodium dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le colistiméthate de sodium en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FÉCONDITÉ :

Le colistiméthate de sodium n'a pas d'effet sur la fécondité chez le rat ou la souris mâle ou femelle.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

D'après le profil de sécurité d'emploi du colistiméthate de sodium, une neurotoxicité peut survenir et se manifester par des étourdissements, une confusion ou des troubles visuels. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou utiliser des machines si cela se produit.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
La sécurité d'emploi de Colobreathe a été évaluée chez 237 sujets (225 patients atteints de mucoviscidose et 12 volontaires sains). Parmi eux, 187 patients âgés de 6 ans ou plus ont été exposés à une gélule de Colobreathe deux fois par jour dans une étude comparative de phase III de 24 semaines. Il y avait 32 patients âgés de 6 à 12 ans, 41 patients âgés de 13 à 17 ans et 114 patients âgés de 18 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe étaient : goût désagréable (62 %), toux (59,4 %), irritation de la gorge (43,9 %), dyspnée (16,6 %) et dysphonie (10,7 %). L'inhalation peut induire une toux ou un bronchospasme qui peuvent être contrôlés par un prétraitement par bêta-2-mimétiques inhalés.
Une irritation de la gorge ou de la bouche a été signalée avec du colistiméthate de sodium nébulisé et peut se produire avec Colobreathe. Cela peut être lié à une infection à *Candida albicans* ou à une hypersensibilité. Une éruption cutanée peut également indiquer une hypersensibilité et si cela se produit, le traitement doit être interrompu.
Tableau des effets indésirables :
Dans l'étude clinique de 24 semaines, les effets indésirables suivants ont été observés quel que soit l'âge des patients.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante pour chaque catégorie de fréquence.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité au médicament
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Fluctuation du poids, perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Troubles de l'équilibre, maux de tête
Peu fréquent	Convulsions, somnolences
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Peu fréquent	Congestion de l'oreille
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux, dysphonie, irritation de la gorge
Fréquent	Hémoptysie, bronchospasme, asthme, respiration sifflante, gêne dans la poitrine, infection des voies aériennes inférieures, toux productive, crépitements dans le poumon
Peu fréquent	Douleur dans la poitrine, dyspnée exacerbée, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, expectorations purulentes, bruits anormaux dans la poitrine, sécrétion accrue dans les voies aériennes supérieures

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dysgueusie
Fréquent	Vomissements, nausées
Peu fréquent	Diarrhée, douleurs dentaires, hypersécrétion salivaire, flatulence
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie, asthénie, fatigue
Peu fréquent	Soif
Investigations	
Fréquent	Volume expiratoire forcé diminué
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Erreur de médicament

Population pédiatrique :
Dans l'étude clinique de 24 semaines au cours de laquelle Colobreathe a été administré deux fois par jour à des adultes et à des enfants âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique ont été similaires à ceux de la population générale. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe étaient : toux (55 %), goût désagréable (51 %), irritation de la gorge (34 %), dyspnée (10 %) et dysphonie (10 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Il n'existe aucune expérience de surdosage avec Colobreathe. Toutefois, un surdosage peut éventuellement conduire à une exposition systémique plus élevée.
Le surdosage est peu susceptible de se produire par voie inhalée mais a été observé après un usage systémique. Les signes et symptômes les plus fréquents du surdosage par voie intraveineuse incluent un déséquilibre, des paresthésies et des étourdissements. Il peut également conduire à un blocage neuromusculaire pouvant entraîner une faiblesse musculaire, une apnée et un possible arrêt respiratoire. Le surdosage peut également provoquer une insuffisance rénale aiguë caractérisée par une diminution du débit urinaire et des concentrations sériques élevées d'urée et de créatinine.
Conduite à tenir :
Il n'existe pas d'antidote spécifique, par conséquent la prise en charge doit être symptomatique. Des mesures pour augmenter le taux d'élimination du colistiméthate de sodium, par exemple une diurèse par mannitol, hémodialyse prolongée ou dialyse péritonéale peuvent être tentées mais leur efficacité n'est pas connue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres antibactériens. Code ATC : J01XB01.
Mécanisme d'action :
Le colistiméthate de sodium (CMS) est une substance active antibactérienne de type polypeptide cyclique, dérivé de *Bacillus polymyxa var. colistinus* et appartenant à la famille des polymyxines. Les polymyxines agissent en endommageant la membrane cellulaire et entraînent des effets physiologiques fatals pour la bactérie. Les polymyxines sont sélectives vis-à-vis des bactéries à Gram négatif comportant une membrane extérieure hydrophobe.
Résistance :
Les bactéries résistantes sont caractérisées par la modification des groupes phosphates du lipopolysaccharide, qui se substituent en éthanolamine ou aminoarabinose. Les bactéries à Gram négatif, telles que *Proteus mirabilis* et *Burkholderia cepacia*, présentent une substitution complète de leurs lipides phosphates en éthanolamine ou aminoarabinose.
Résistance croisée :
Une résistance croisée entre le colistiméthate de sodium et la polymyxine B peut exister. Le mécanisme d'action des polymyxines étant différent de celui d'autres agents antibactériens, il n'est pas attendu qu'une résistance à la colistine et aux polymyxines selon le seul mécanisme décrit ci-dessus résulte en une résistance à d'autres classes de médicaments.
La valeur épidémiologique seuil pour le colistiméthate de sodium vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, distinguant la population de type sauvage des isolats comportant des caractéristiques de résistance acquise, est de 4 mg/l.
Efficacité clinique :
L'étude clinique de phase III était une étude randomisée, en ouvert, avec comparateur actif, comparant l'efficacité du colistiméthate de sodium à 1 662 500 UI en poudre sèche pour inhalation à celle d'une solution pour inhalation par nébuliseur de tobramycine à 300 mg/5 ml chez des patients atteints de mucoviscidose documentée, compliquée d'une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Les sujets étaient âgés de 6 ans et plus et avaient un pourcentage de VEMS prédit de 25 à 75 %. Il était également requis que tous les sujets aient terminé avec succès au moins deux cycles de traitement par solution nébulisée de tobramycine au cours de la période avant la randomisation. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit une gélule de 1 662 500 UI de colistiméthate de sodium deux fois par jour, soit 300 mg de tobramycine deux fois par jour. Il est à noter que le traitement n'a pas été interrompu lorsque les patients recevaient un traitement concomitant par des substances actives antibactériennes par voie parentérale.
L'efficacité a été mesurée par le changement du pourcentage de VEMS prédit comparativement à la baseline sur une période de traitement de 24 semaines.
Les résultats de la population en intention de traiter (ITT) pour le critère d'évaluation primaire d'efficacité sont indiqués ci-dessous :
Changement du VEMS (% prédit) à la semaine 24 (population ITT) par rapport à la baseline

	Groupe de patients	
	Tous les patients disposant d'une valeur LOCF	Patients ayant terminé le traitement
Colobreathe (moyenne)	– 0,90 (n = 183)	0,39 (n = 153)
Tobramycine (moyenne)	0,35 (n = 190)	0,78 (n = 171)
Différence ajustée	– 0,97	– 0,29
IC à 95 %	– 2,74 ; 0,86	– 2,21 ; 1,71

Les données du critère de jugement principal, le changement estimé du pourcentage de VEMS prédit par rapport à la valeur initiale à l'inclusion, ne sont pas réparties selon une distribution normale. La différence ajustée entre les traitements et l'intervalle de confiance à 95 % ont été retransformés à partir des données issues d'une transformation logarithmique. La population ITT excluait les patients qui avaient été traités mais sans montrer de signe d'infection chronique.
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Colobreathe dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'infection pulmonaire/colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption systémique par voie pulmonaire du colistiméthate après inhalation de Colobreathe n'est pas significative. Après administration de 1 662 500 UI deux fois par jour pendant 7 jours chez des patients adultes, adolescents et pédiatriques atteints de mucoviscidose, des valeurs moyennes de la C_{max} du colistiméthate total allant jusqu'à 455 ng/ml (moyenne chez l'adulte) ont été observées. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du colistiméthate total a été de 0,5 à 1 heure après administration de la dose. Bien que l'analyse PK de population ait montré que l'âge est une covariable statistiquement significative, l'ASC_{0-6} et l'ASC_{0-6} ajustée à la dose (ASC_{0-6}/D) du CMS total et de la colistine libre totale ont été comparables chez les enfants et les adolescents, tandis que des valeurs de l'ASC_{0-6} plus élevées ont été observées chez les adultes. Lorsque l'ASC_{0-6} a été ajustée selon la dose et le poids corporel, des valeurs légèrement supérieures de l'ASC_{0-6}/D/P du CMS total et de la colistine libre totale ont été observées chez les enfants. Une variabilité PK élevée a été constatée dans les trois groupes. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez les patients les plus jeunes n'est pas jugé nécessaire.
Des concentrations élevées de colistine libre totale (23,5 mg/l en moyenne) et de colistiméthate total (178 mg/l en moyenne) ont été observées dans les expectorations 1 heure après l'administration de la dose au jour 8, suite à un traitement deux fois par jour pendant 7 jours, et ce, quel que soit le groupe d'âge.
L'absorption du colistiméthate par le tractus gastro-intestinal est négligeable chez une personne normale.
Distribution :
La liaison aux protéines est faible. Les polymyxines persistent dans le foie, les reins, le cerveau, le cœur et les muscles. Une étude menée auprès de patients atteints de mucoviscidose indique un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,09 l/kg.
Biotransformation :
Le colistiméthate de sodium est converti en base *in vivo*. Une dose de 80 % par voie parentérale peut être retrouvée inchangée dans l'urine et il n'y a pas d'excrétion biliaire ; on peut donc présumer que le médicament restant est inactivé dans les tissus. Le mécanisme n'est pas connu.
Élimination :
Une étude de l'absorption systémique a montré une excrétion urinaire minimale, moins de 3 % de la dose de Colobreathe étant retrouvé dans les urines sous la forme de colistiméthate de sodium et de colistine. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'est pas jugé nécessaire. Les demi-vies d'élimination terminale moyennes estimées du colistiméthate de sodium total et de la colistine libre totale étaient respectivement de 3,0 et 6,4 h.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou de toxicité pour les fonctions de reproduction menées chez l'animal, utilisant des voies d'administration assurant une exposition systémique n'ont révélé aucun risque particulier. Il n'y a pas eu d'effets remarquables sur la fertilité ou la reproduction en général chez le rat ou la souris, mâle ou femelle. Dans des études sur le développement embryofœtal chez la souris, des résorptions et une ossification réduite ont été observées et chez le rat des poids fœtaux réduits, une ossification réduite ont été observés, et à la dose élevée de 10 mg de colistine base par jour une survie post-natale réduite. Une étude du développement embryofœtal menée chez le lapin n'a rapporté aucun effet à des doses intraveineuses allant jusqu'à 80 mg/kg de colistiméthate de sodium (32 mg de colistine de base/kg).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité jusqu'au moment précédant immédiatement l'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Gélules : pas d'exigences particulières pour l'élimination.
L'inhalateur Turbospin doit être éliminé au terme du traitement.
Les gélules de Colobreathe ne doivent être administrées qu'avec l'inhalateur Turbospin.
Inhalation de Colobreathe avec l'inhalateur Turbospin :
Le patient doit suivre les instructions ci-dessous lors de l'inhalation de Colobreathe :
Préparation de l'inhalateur Turbospin :
1. Retirez le capuchon en tirant doucement.
2. Dévissez l'embout buccal, ce qui expose la chambre de l'inhalateur Turbospin.
3. Sortez une seule gélule de la plaquette. Une fois la gélule sortie, elle doit être utilisée immédiatement.
4. Insérez avec précaution la gélule dans la chambre, avec l'extrémité la plus large en avant. Il n'est pas nécessaire de forcer.
5. Replacez maintenant l'embout buccal en le revissant.
Perçage de la gélule et inhalation du médicament :
6. Pour percer la gélule :
- En tenant l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le haut, poussez doucement le piston jusqu'à la ligne visible, vous sentirez alors une résistance et cela fixera la gélule en place pour le perçage. Maintenez cette position avant de continuer l'étape de perçage.
- Maintenant, la gélule étant fixée en place, continuer à pousser le piston aussi loin que possible puis relâchez-le.
- La gélule est maintenant percée et le contenu peut être inhalé.
- Ne percez pas la gélule plus d'une fois. Vous pourrez voir une petite quantité de poudre libérée de la chambre lorsque la gélule a été percée. C'est normal.
7. Expirez lentement. Placez l'embout buccal entre les lèvres et les dents, en serrant les lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas couvrir les fentes d'aération avec vos doigts ou votre bouche pendant l'inhalation.
8. Inspirez ensuite lentement et profondément par la bouche à une vitesse suffisante pour entendre ou sentir la gélule tourner.
9. Retirez l'inhalateur Turbospin de votre bouche et retenez votre inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous n'éprouverez pas de gêne, puis expirez lentement.
10. Si vous n'entendez pas la gélule tourner, elle peut être coincée dans la chambre. Dans ce cas, vous pouvez la décoincer en tapotant doucement la chambre. N'essayez pas de la décoincer en appuyant plusieurs fois sur le piston. Si la gélule ne peut pas être décoincée et que la poudre ne peut pas être inhalée, éliminez la gélule percée et toute la poudre restante et utilisez une autre gélule.
11. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 7 et 8 pour garantir que vous avez vidé la gélule.
12. Vous pouvez vérifier que la gélule est vide en dévissant l'embout buccal et en contrôlant la gélule. Si elle n'est pas vide, répétez les étapes 7, 8 et 9 jusqu'à ce que tout le contenu ait été inhalé.
13. Lorsque tout le contenu a été inhalé, rincez-vous bien la bouche avec de l'eau puis crachez l'eau.
Pour retirer la gélule vide de l'inhalateur Turbospin :
14. Lorsque la gélule est vide, dévissez l'embout buccal, puis retirez et éliminez la gélule vide.
Informations supplémentaires :
Lorsque vous inhalez doucement, l'air est aspiré à travers le corps de l'inhalateur Turbospin dans la chambre de la gélule. Les minuscules particules de médicament contenues dans la gélule sont captées dans l'air inhalé et transportées vers les poumons par les voies respiratoires.
Occasionnellement, de très petits morceaux de l'enveloppe de la gélule peuvent pénétrer dans la bouche ou les voies respiratoires.
- Dans ce cas, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue ou dans vos voies respiratoires.
- L'enveloppe de la gélule est en gélatine, qui est sans danger pour l'homme si elle est avalée ou inhalée.
- La probabilité que la gélule se brise en morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois pendant l'étape 6.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/11/747/003 ; CIP 3400927569432 (2012, RCP rév 12.12.16).
Prix : 948,28 € (boîte de 56 gélules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

COLOPEG ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable : Sachets, boîte de 4.
Modèle hospitalier : Sachets, boîte de 100.

COMPOSITION	*p sachet*
Chlorure de sodium	1,461 g
Sulfate de sodium anhydre	5,682 g
Chlorure de potassium	0,746 g
Bicarbonate de sodium	1,680 g
Macrogol * (DCI) 3350	59,000 g

* Ou polyéthylène glycol.

DC INDICATIONS

Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement aux explorations endoscopiques ou radiologiques, ou à la chirurgie colique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie orale.
Dissoudre le contenu du sachet dans un litre d'eau. La boîte peut servir à la préparation de la solution. Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre.
La posologie moyenne est de 3 à 4 litres de solution reconstituée en fonction du poids corporel du patient. Il est possible d'ingérer la préparation en prise unique ou fractionnée selon deux schémas posologiques, à condition de toujours ingérer la totalité de la solution préparée :
- En prise fractionnée : soit 2 litres ingérés la veille au soir et 2 litres le matin de l'examen, en ingérant le dernier verre 3 à 4 heures avant l'examen, soit 3 litres ingérés la veille au soir et 1 litre le matin de l'examen, en ingérant le dernier verre 3 à 4 heures avant l'examen.
- En prise unique : 4 litres la veille au soir, éventuellement avec une pause d'une heure après les 2 premiers litres.

Le débit d'ingestion conseillé est de 1 à 1,5 litre par heure (soit 250 ml toutes les 10 à 15 minutes).
Le médecin peut adapter le débit conseillé en fonction de l'état clinique du patient et d'éventuelles comorbidités.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament mentionnés dans la rubrique Composition.
- Altérations graves de l'état général telles que déshydratation ou insuffisance cardiaque sévère.
- Carcinome évolué ou toute autre pathologie colique entraînant une fragilité muqueuse trop importante.
- Patients susceptibles de présenter un iléus ou une occlusion intestinale.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Perforation digestive ou risque de perforation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez le sujet âgé à l'état général précaire, il est recommandé de ne procéder à l'administration du produit que sous surveillance médicale.
La diarrhée consécutive à l'emploi de ce médicament peut perturber considérablement l'absorption des médicaments administrés simultanément.
Ce médicament contient du polyéthylène glycol. De très rares manifestations de type allergique (éruption, urticaire, œdème) ont été décrites avec des spécialités à base de polyéthylène glycol. Des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés.
Bien que non attendu du fait de la composition isotonique du produit, des cas de troubles hydroélectrolytiques ont été rapportés exceptionnellement chez des patients à risques. Aussi, le produit devra être utilisé avec prudence chez les patients enclins à présenter des troubles hydroélectrolytiques (tels que les patients porteurs d'une altération de la fonction rénale, d'une insuffisance cardiaque, ou traités concomitamment par des diurétiques).
Le produit doit être administré avec prudence et sous surveillance attentive chez les patients ayant tendance aux régurgitations, les patients alités ou présentant une fonction neurologique perturbée et/ou des troubles moteurs, en raison du risque d'inhalation. Chez ces patients, le produit doit être donné en position assise, éventuellement par sonde gastrique.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et/ou rénale, il existe un risque d'œdème aigu du poumon, par surcharge hydrosodée.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du macrogol 3350 lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du macrogol 3350 ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur l'excrétion du macrogol 3350 dans le lait. Le macrogol 3350 étant faiblement absorbé, ce médicament peut être pris pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Nausées et vomissements ont été signalés en début d'administration, cédant généralement à la poursuite de l'administration.
- Des sensations de ballonnement intestinal ont également été rapportées.
- Très rares cas de manifestations allergiques à type d'éruption, urticaire et œdème. Des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage entraîne une diarrhée cédant à l'arrêt temporaire du traitement, ou à une réduction de la posologie. D'importantes pertes de liquide lors de diarrhées peuvent nécessiter une correction des troubles électrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD ; A : appareil digestif et métabolisme).

Les macrogols de haut poids moléculaire (3350) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.

Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La teneur en électrolytes de la solution reconstituée est telle que l'on peut considérer comme nuls les échanges électrolytiques intestin plasma.

Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 3350 après ingestion orale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant reconstitution :

Durée de conservation : 5 ans.

Pas d'exigences particulières.

Après reconstitution : La solution peut être conservée 72 heures entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933905910 (1995, RCP rév 12.05.14) 4 sachets.
3400957684099 (2010, RCP rév 12.05.14) 100 sachets.

Prix : 9,22 € (4 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

COLOPRIV voie orale

mébévérine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

COLPOSEPTINE voie vaginale

chlorquinaldol, promestriène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estrogènes

COLPOTROPHINE ®

promestriène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule vaginale : Boîte de 20, sous plaquettes de 10.

Crème à 1 % : Tube operculé de 30 g.

COMPOSITION

Capsule vaginale :	*p capsule*
Promestriène (DCI)	10 mg

Excipients : vaseline, polyisobutène perhydrogéné (Parleam), sesquioléate de sorbitan (Arlacel 83), silice colloïdale anhydre, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217). *Enveloppe :* gélatine, glycérol, diméticone, eau purifiée.

Crème :	*p tube*
Promestriène (DCI)	300 mg

Excipients : monostéarate de glycéryle lipophile, éther cétostéarylique de macrogol 1000, oléate de décyle, triglycérides à chaîne moyenne, glycérol, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).

Excipients à effet notoire (communs) : parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217).

DC INDICATIONS

Capsule vaginale : Troubles trophiques vulvo-vaginaux.

Crème : Troubles trophiques vulvaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Capsule vaginale : 1 capsule par jour, par voie vaginale, par cures de 20 jours.
- Crème : Pendant la première semaine de traitement, 1 application vulvaire par jour, en couche mince, suivie d'un léger massage. Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines) : une application tous les 2 jours.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue.

Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Bien qu'il n'ait pas été observé d'effet systémique après administration du produit, il est cependant recommandé, par mesure de prudence, comme avec tous les estrogènes, de ne pas l'utiliser en cas d'antécédent de cancer estrogéno-dépendant.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec des produits spermicides et en cas d'utilisation de préservatifs masculins en latex (cf Interactions).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement.

En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Préservatifs masculins en latex : risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.

Déconseillées :

- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes en début de grossesse.

En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estrogènes n'en justifie pas l'interruption.

Capsule vaginale : risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.

ALLAITEMENT :

Par prudence, l'administration de ce médicament doit être évitée en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très rarement : irritation, prurits locaux, possibilité d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Compte tenu de la voie d'administration et du très faible passage systémique du promestriène (cf Pharmacocinétique), un surdosage systémique est peu probable. Cependant, une utilisation excessive pourrait entraîner une exacerbation des effets indésirables locaux tels qu'irritation, prurit et brûlures vaginales (capsule vaginale) ou vulvaires (crème).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et hémisynthétiques par voie locale non associés (code ATC : G03CA).

Le promestriène exerce des effets estrogéniques locaux au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure la trophicité.

Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogéno-sensibles situés à distance du vagin.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application cutanée, moins de 1 % du promestriène passe dans la circulation générale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Capsule vaginale :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

Crème :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931623298 (1974/96, RCP rév 30.08.16) caps.
3400931994107 (1976/96, RCP rév 31.08.16) crème.

Prix : 4,36 € (20 capsules vaginales).
4,41 € (crème, tube de 30 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect (capsule vaginale).

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

COLPRONE ®

médrogestone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (blanc) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Médrogestone (DCI)	5 mg

Excipients : amidon de maïs, macrogol 8 000, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) : 1 à 2 comprimés par jour du 16e au 25e jour du cycle inclus.
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 1 à 2 comprimés par jour pendant 10 jours du 16e au 25e jour.
- Endométriose : 1 à 3 comprimés par jour du 5e au 25e jour ou traitement continu.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 1 à 2 comprimés pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.
- Dysménorrhée : 1 à 2 comprimés par jour du 16e au 25e jour du cycle inclus.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Accidents thromboemboliques en évolution.
- Altérations graves de la fonction hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.

Bien qu'aucun risque thromboembolique ni métabolique n'ait jamais été observé, il ne peut être totalement écarté. La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :

- troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine ;
- accidents thromboemboliques ;
- céphalées importantes.

En cas d'antécédents ou de facteurs de risque thromboemboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic.

En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose.

En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.

Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.

Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; barbituriques, griséofulvine ; rifabutine ; rifampicine. Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des progestatifs administrés au début de la grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.

Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins, voire non androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).

ALLAITEMENT :

La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage du stéroïde dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Modifications des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.
- Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Possibilité d'ictère cholestatique et de prurit.
- Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure des nausées et des hémorragies de privation. Le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique ; hormones, progestatifs (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

La médrogestone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-méthyl-progestérone.

Elle compense l'insuffisance en progestérone et agit comme la progestérone d'origine endogène. Elle n'a pas d'effet androgénique. Comme les autres progestatifs de cette classe, action antiestrogène. Administré à la dose de 10 mg par jour, action antigonadotrope modérée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption est complète après administration orale (absence d'effet de premier passage hépatique).

La demi-vie d'élimination est de 5,6 heures ± 0,5 et n'est pas modifiée en fonction de l'âge.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931308614 (1976/96, RCP rév 18.10.10).

Prix : 3,36 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire BIODIM
84, rue de Grenelle. 75007 Paris
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com

COLTRAMYL voie orale
thiocolchicoside

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Myorelaxants : voie générale

COLTRAMYL voie parentérale
thiocolchicoside

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Myorelaxants

COMBIVIR®
lamivudine, zidovudine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable à 150 mg/300 mg (oblong, gravé « GXFC3 » sur chaque face, blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées (PVC opaque).

COMPOSITION *p cp*
Lamivudine (DCI) .... 150 mg
Zidovudine (DCI) .... 300 mg
Excipients : cellulose microcristalline (E 460), glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, polysorbate 80.

DC INDICATIONS
Combivir est indiqué dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cf Posologie/Mode d'administration.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
Combivir peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète. Pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être ingéré immédiatement (cf Pharmacocinétique).
- Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg :
  La posologie recommandée de Combivir est d'un comprimé deux fois par jour.
- Enfants pesant entre 21 kg et 30 kg :
  La posologie recommandée de Combivir par voie orale est d'un demi-comprimé le matin et d'un comprimé entier le soir.
- Enfants pesant entre 14 kg et 21 kg :
  La posologie recommandée de Combivir par voie orale est d'un demi-comprimé deux fois par jour.

Le schéma posologique chez les enfants pesant entre 14 et 30 kg est principalement basé sur une modélisation pharmacocinétique et s'appuie sur les données issues des études cliniques réalisées avec la lamivudine et la zidovudine séparément. Une surexposition pharmacocinétique à la zidovudine peut survenir ; une surveillance attentive de la sécurité d'emploi est par conséquent justifiée chez ces patients. En cas de survenue d'une intolérance gastro-intestinale chez les patients pesant entre 21 et 30 kg, un autre schéma posologique consistant en un demi-comprimé trois fois par jour, peut être administré pour tenter d'améliorer la tolérance.
Les comprimés de Combivir ne doivent pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 14 kg, les doses ne pouvant être correctement ajustées au poids de l'enfant. Chez ces patients, la lamivudine et la zidovudine devront être administrées séparément, conformément aux posologies recommandées pour ces médicaments. Pour ces patients, ainsi que pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés, la lamivudine et la zidovudine sont disponibles sous forme de solution buvable. Au cas où une interruption de traitement de l'une des substances actives de Combivir, ou une réduction de la posologie, s'avéreraient nécessaire, la lamivudine et la zidovudine sont disponibles séparément sous forme de comprimés/gélules et de solution buvable.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale, les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées en raison d'une diminution de leur clairance. Aussi, comme leur posologie doit être adaptée, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 50 ml/min, en se référant au résumé des caractéristiques du produit de chacun de ces médicaments.
Insuffisance hépatique :
Chez le patient cirrhotique, des données limitées suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut apparaître chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une diminution de la glucuroconjugaison.
Chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ne sont pas significativement altérés en cas d'atteinte hépatique.
Cependant, en cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine, en raison d'un éventuel ajustement posologique de la zidovudine, en se référant au résumé des caractéristiques du produit de chacun de ces médicaments.
Ajustement posologique recommandé chez les patients présentant une mauvaise tolérance hématologique :
Un ajustement posologique de la zidovudine peut se révéler nécessaire chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou un taux de neutrophiles < 1,0 x 10^9/l (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans ce cas, une diminution de la posologie de la zidovudine est nécessaire et l'administration séparée de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée, en se référant au résumé des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique.
Sujet âgé :
Aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée sur une éventuelle altération de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques liées à l'âge.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liée à la zidovudine :
- En cas de troubles hématologiques sévères : taux de neutrophiles < 0,75 x 10^9/l ou taux d'hémoglobine < 7,5 g/dl (soit 4,65 mmol/l) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Les mises en garde et précautions d'emploi relatives à la lamivudine et à la zidovudine sont mentionnées ci-dessous. Aucune mise en garde ni précaution d'emploi complémentaire n'existe pour Combivir.
Au cas où un ajustement posologique s'avère nécessaire, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine (cf Posologie/Mode d'administration). Le médecin traitant devra alors se référer au résumé des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique.
L'utilisation concomitante de stavudine et de zidovudine doit être évitée (cf Interactions).
Infections opportunistes :
L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Combivir, comme avec les autres traitements antirétroviraux. Une surveillance clinique adaptée, par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH, demeure donc nécessaire.
Effets indésirables hématologiques :
Une anémie, une neutropénie ou une leucopénie (généralement secondaire à la neutropénie) peuvent survenir chez les patients traités par la zidovudine. Ces effets indésirables sont plus fréquents aux posologies les plus élevées de zidovudine (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients avec insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH. Par conséquent, les paramètres hématologiques devront être surveillés avec soin chez les patients traités par Combivir (cf Contre-indications). Ces troubles hématologiques ne sont généralement pas observés avant 4 à 6 semaines de traitement. Chez les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, il est généralement conseillé de réaliser un contrôle hématologique au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement, puis tous les mois.
Chez les patients traités à un stade précoce de la maladie, les effets indésirables hématologiques sont peu fréquents. Suivant l'état du patient, la surveillance hématologique peut être moins fréquente, mensuelle ou trimestrielle, par exemple.
En cas d'anémie sévère ou de myélosuppression survenant lors du traitement par Combivir, ou en cas d'insuffisance médullaire préexistante (taux d'hémoglobine < 9 g/dl [5,59 mmol/l] ou taux de neutrophiles inférieur à 1,0 x 10^9/l) [cf Posologie/Mode d'administration], une adaptation posologique de la zidovudine peut être recommandée. Dans ce cas, et sachant qu'une adaptation posologique de Combivir n'est pas possible, l'administration séparée de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée. Le médecin devra alors se référer au résumé des caractéristiques correspondant à chaque spécialité pharmaceutique.
Pancréatite :
De rares cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par la lamivudine ou par la zidovudine. Cependant, les responsabilités respectives du traitement antirétroviral et de l'évolution de l'infection par le VIH n'ont pas pu être formellement établies. Le traitement par Combivir doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs de pancréatite.

Acidose lactique :
Une acidose lactique, habituellement associée à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).
L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.
L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs, mois de traitement.
Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.
L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.
Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.
Lipoatrophie :
Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.
Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.
Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement connues sous le nom de pneumonies à *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.
Atteinte hépatique :
Si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Zeffix.
La tolérance et l'efficacité de la zidovudine n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique.
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.
Si le traitement par Combivir est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB pendant 4 mois, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation de l'hépatite.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.
Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C :
L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).
Ostéonécrose :
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.
Combivir ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.
L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
Combivir est l'association de lamivudine et de zidovudine ; par conséquent, les interactions médicamenteuses identifiées pour chacune de ces substances actives considérées individuellement s'appliquent à Combivir. Les études cliniques n'ont pas montré d'interaction cliniquement significative entre la lamivudine et la zidovudine.
La zidovudine est principalement métabolisée par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) ; la coadministration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT pourrait modifier l'exposition à la zidovudine. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (OCT) ; la coadministration de lamivudine et d'inhibiteurs du système OCT ou de médicaments néphrotoxiques peut augmenter l'exposition à la lamivudine.
La lamivudine et la zidovudine ne sont pas significativement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (tels que CYP 34A, CYP 2C9 ou CYP 2D6) et n'ont pas d'action inhibitrice ou inductrice sur ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interactions avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.
Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte. La liste ci-dessous, bien que non exhaustive, est représentative des classes étudiées.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la Cmax, l'ASC, la Cmin (Mécanisme possible)
Médicaments antirétroviraux :	
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée
Didanosine/Zidovudine	Interaction non étudiée
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire	
Stavudine/Lamivudine	Interaction non étudiée

Stavudine/Zidovudine	*In vitro*, une activité anti-VIH antagoniste entre la stavudine et la zidovudine a été observée ; ceci pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des deux médicaments
Recommandation concernant la coadministration : Association non recommandée	
Médicaments anti-infectieux :	
Atovaquone/Lamivudine	Interaction non étudiée
Atovaquone/Zidovudine (750 mg deux fois par jour avec prise de nourriture/ 200 mg trois fois par jour)	Zidovudine ASC ↑ 33 % Atovaquone ASC ↔
Recommandation concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue	
Clarithromycine/Lamivudine	Interaction non étudiée
Clarithromycine/Zidovudine (500 mg deux fois par jour/ 100 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine ASC ↓ 12 %
Recommandation concernant la coadministration : Respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de Combivir et celle de clarithromycine	
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑ 40 % Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Zidovudine	Interaction non étudiée
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie de Combivir n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprime/sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée	
Antifongiques :	
Fluconazole/Lamivudine	Interaction non étudiée
Fluconazole/Zidovudine (400 mg une fois par jour/ 200 mg trois fois par jour)	Zidovudine ASC ↑ 74 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandation concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables)	
Antimycobactériens :	
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée
Rifampicine/Zidovudine (600 mg une fois par jour/ 200 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↓ 48 % (Induction de l'UGT)
Recommandation concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique	
Anticonvulsivants :	
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée
Phénobarbital/Zidovudine	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques de la zidovudine par induction de l'UGT
Recommandation concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique	
Phénytoïne/Lamivudine	Interaction non étudiée
Phénytoïne /Zidovudine	Phénytoïne : ASC ↑↓
Recommandation concernant la coadministration : Surveiller les concentrations de phénytoïne	
Acide valproïque/Lamivudine	Interaction non étudiée
Acide valproïque /Zidovudine (250 mg ou 500 mg trois fois par jour/100 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑ 80 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandation concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables)	
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine) :	
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal
Ranitidine/Zidovudine	Interaction non étudiée
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire	
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal
Cimétidine/Zidovudine	Interaction non étudiée
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire	
Cytotoxiques :	
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine
Recommandations concernant la coadministration : Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Opioïdes :	
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée
Méthadone/Zidovudine (30 à 90 mg une fois par jour/200 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine : ASC ↑ 43 % Méthadone : ASC ↔
Recommandation concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables). La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la majorité des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire	
Uricosuriques :	
Probénécide/Lamivudine	Interaction non étudiée
Probénécide/Zidovudine (500 mg quatre fois par jour/ 2 mg/kg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑ 106 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandation concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables)	

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = pas de changement significatif ; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; Cmax = concentration maximale observée ; CL/F = clairance orale apparente.

Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisée pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.

L'administration concomitante, en particulier lors d'un traitement d'attaque, de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (tels que pentamidine par voie générale, dapsone, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine) peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine. Dans le cas où un traitement concomitant par Combivir et l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, une surveillance attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques devra être instaurée et, si besoin, la dose de l'un ou de plusieurs de ces médicaments devra être réduite.

Des données limitées issues des essais cliniques n'indiquent pas d'augmentation significative du risque d'effets indésirables liés à la zidovudine coadministrée avec le cotrimoxazole (voir ci-dessus les informations sur les interactions liées à la lamivudine et au cotrimoxazole), la pentamidine en aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir aux doses utilisées en prophylaxie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes. Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-fœtale du VIH. Un nombre important de données chez la femme enceinte prenant de la lamivudine ou de la zidovudine n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 3000 grossesses exposées à chacune de ces substances actives au cours du premier trimestre, parmi lesquelles plus de 2000 grossesses ont été exposées à la fois à la lamivudine et à la zidovudine). Sur la base du nombre important de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Les substances actives de Combivir peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel que Combivir, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial : il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

La lamivudine et la zidovudine sont toutes deux excrétées dans le lait maternel à des concentrations analogues à celles obtenues dans le sérum.

Les données issues de plus de 200 paires « mère/enfant » traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de la lamivudine administrée à des nourrissons de moins de trois mois.

Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait maternel et dans le sérum.

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission post-natale du VIH.

FÉCONDITÉ :

Aucun effet délétère de la zidovudine et de la lamivudine sur la fécondité n'a été mis en évidence dans les études réalisées chez le rat mâle et femelle. Aucune donnée n'est disponible quant à leur effet sur la fécondité chez la femme. Chez l'homme, la zidovudine s'est révélée sans effet sur le nombre, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'est disponible concernant les effets de Combivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec la lamivudine et la zidovudine, pris séparément ou en association. Pour la plupart, les responsabilités respectives de la lamivudine, de la zidovudine, des nombreux autres médicaments utilisés et de l'infection par le VIH n'ont pu être formellement déterminées.

Combivir résulte de l'association de la lamivudine et de la zidovudine. La nature et la sévérité des effets indésirables associés à chacun des constituants de Combivir sont donc prévisibles. Aucune toxicité additionnelle n'a été observée après administration concomitante des deux produits.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Combivir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Combivir ne doit pas être poursuivi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH, ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lamivudine :

Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : Neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie.
- Très rare : Aplasie érythrocytaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très rare : Acidose lactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : Céphalées, insomnie.
- Très rare : Neuropathie périphérique (ou paresthésies).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : Toux, symptômes au niveau nasal.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : Nausées, vomissements, douleur ou crampes abdominales, diarrhée.
- Rare : Pancréatite, élévation de l'amylasémie.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : Élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).
- Rare : Hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : Éruption cutanée, alopécie.
- Rare : Angiœdème.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : Arthralgies, troubles musculaires.
- Rare : Rhabdomyolyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : Fatigue, malaise, fièvre.

Zidovudine :

Le profil des effets indésirables semble comparable chez l'adulte et chez l'adolescent.

Les effets indésirables les plus sévères sont : anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. Ces effets sont plus fréquents aux posologies élevées (1200 à 1500 mg/j) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (spécialement chez les patients présentant une insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les sujets ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³ (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les sujets ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B_{12} à l'initiation du traitement par la zidovudine.

Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : Anémie, neutropénie et leucopénie.
- Peu fréquent : Thrombocytopénie et pancytopénie (avec hypoplasie médullaire).
- Rare : Aplasie érythrocytaire.
- Très rare : Anémie aplasique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : Acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie.

Affections psychiatriques :
- Rare : Anxiété et dépression.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : Céphalées.
- Fréquent : Vertiges.
- Rare : Insomnie, paresthésies, somnolence, baisse de l'acuité intellectuelle, convulsions.

Affections cardiaques :
- Rare : Cardiomyopathie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : Dyspnée.
- Rare : Toux.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : Nausées.
- Fréquent : Vomissements, douleur abdominale et diarrhée.

- Peu fréquent : Flatulences.
- Rare : Pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie. Pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : Élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie.
- Rare : Anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie sévère avec stéatose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : Éruption cutanée et prurit.
- Rare : Pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sueurs.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : Myalgies.
- Peu fréquent : Myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : Pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : Gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : Malaise.
- Peu fréquent : Fièvre, douleur généralisée et asthénie.
- Rare : Frissons, douleur thoracique et syndrome pseudogrippal.

Les données disponibles des essais contrôlés contre placebo et des essais en ouvert montrent que l'incidence des nausées et des autres événements indésirables fréquemment rapportés décroît progressivement au cours des premières semaines de traitement par la zidovudine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Peu de cas de surdosage ont été rapportés à ce jour pour Combivir. Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu à la zidovudine ou à la lamivudine. Aucun décès n'est survenu et l'évolution a toujours été favorable.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (cf Effets indésirables). La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais facilitent l'élimination du métabolite glucuroconjugué. Pour plus de détails, il est conseillé de se référer à chacun des Résumés des caractéristiques du produit concernant la lamivudine et la zidovudine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux (code ATC : J05AR01).

La lamivudine et la zidovudine sont des analogues nucléosidiques actifs sur le VIH. La lamivudine est également active sur le virus de l'hépatite B (VHB). Au niveau intracellulaire, la lamivudine et la zidovudine sont métabolisées respectivement en lamivudine 5'-triphosphate (TP) et zidovudine 5'-TP, dérivés actifs qui agissent principalement par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. *In vitro*, la lamivudine 5'-triphosphate et la zidovudine 5'-triphosphate présentent une activité inhibitrice sélective sur la réplication des virus VIH-1 et VIH-2. La lamivudine est également active sur les souches cliniques de VIH résistantes à la zidovudine. Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et névirapine). Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et interférons-alpha).

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 et recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Les mutants M184V montrent une importante réduction de la sensibilité à la lamivudine et une diminution de leur capacité de réplication virale *in vitro*. Des études *in vitro* ont montré que des souches résistantes à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à celle-ci lorsqu'elles ont acquis simultanément une résistance à la lamivudine. La pertinence clinique de ces résultats n'est cependant pas bien définie.

Des données *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement antirétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTIs actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine, porteurs de la mutation M184V uniquement. Les mutants M184V de la transcriptase inverse montrent une diminution de la sensibilité à la didanosine d'un facteur inférieur à 4 ; la signification clinique de ces données est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas standardisés et les résultats peuvent varier en fonction de facteurs méthodologiques.

In vitro, la lamivudine présente une faible cytotoxicité sur les lymphocytes du sang circulant, sur les lymphocytes et monocytes-macrophages en lignée cellulaire continue et sur diverses cellules-souches médullaires.

La résistance aux analogues de la thymidine (dont la zidovudine fait partie) est bien caractérisée et résulte de l'accumulation de mutations spécifiques successives (pouvant aller jusqu'à 6) au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 de la transcriptase inverse du VIH. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine du fait de l'association de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins 4 de ces 6 mutations. Ces mutations de résistance aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, une forte résistance croisée aux autres nucléosidiques, ce qui autorise l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur de la transcriptase inverse disponible sur le marché.

Deux profils de mutations induisant des résistances à plusieurs médicaments, le premier caractérisé par des mutations au niveau des codons 62, 75, 77, 116 et 151 de la transcriptase inverse du VIH et le second impliquant une mutation T69S avec insertion de six paires de bases à la même position, entraînent une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres INTI disponibles sur le marché ; ces deux profils de résistance à plusieurs analogues nucléosidiques ont pour conséquence de limiter fortement le choix des futures options thérapeutiques.

Expérience clinique :

Au cours des essais cliniques, il a été démontré que l'association de la lamivudine à la zidovudine diminue la charge virale VIH-1 et augmente le taux de lymphocytes CD4. Les données d'évolution clinique de la maladie montrent que la lamivudine associée à la zidovudine diminuent de façon significative le risque de progression de la maladie et le taux de mortalité.

La lamivudine et la zidovudine ont été largement utilisées dans les thérapies antirétrovirales en association à d'autres agents antirétroviraux de la même classe (INTI) ou d'autres classes (IP, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

Les traitements associant plusieurs médicaments antirétroviraux dont la lamivudine se sont montrés efficaces chez les patients non préalablement traités par antirétroviral ainsi que chez les patients porteurs de virus avec une mutation M184V.

Des études cliniques ont montré que la lamivudine associée à la zidovudine retarde l'émergence des souches résistantes à la zidovudine chez les personnes sans traitement antirétroviral préalable. Chez les sujets traités par lamivudine et zidovudine, coadministrées ou non à d'autres traitements antirétroviraux, et déjà porteurs de virus avec une mutation M184V, l'apparition des mutations à l'origine de résistances à la zidovudine et la stavudine a également été retardée (TAMs : Thymidine Analogue Mutations).

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à l'association lamivudine/zidovudine et la réponse clinique au traitement est encore à l'étude.

La lamivudine, à une posologie de 100 mg en une prise par jour, s'est montrée efficace chez l'adulte pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (pour plus de renseignements concernant les études cliniques, se reporter au Résumé des caractéristiques du produit de Zeffix). Cependant, pour le traitement de l'infection par le VIH, seule une posologie de 300 mg par jour (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) s'est montrée efficace.

La lamivudine n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lamivudine et la zidovudine sont bien absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale est comprise entre 80 et 85 %, et celle de la zidovudine entre 60 et 70 %.

Une étude a comparé la bioéquivalence entre Combivir comprimé et lamivudine 150 mg comprimé/zidovudine 300 mg comprimé pris simultanément. L'effet de la prise de nourriture sur le taux et la vitesse d'absorption a aussi été étudié. Une bioéquivalence a été démontrée entre Combivir et lamivudine 150 mg/zidovudine 300 mg donnés séparément chez le sujet à jeun.

Suite à l'administration d'une dose unique de Combivir à des volontaires sains, les valeurs moyennes de Cmax de la lamivudine et de la zidovudine sont respectivement de 1,6 µg/ml (coefficient de variation/CV : 32 %) et de 2,0 µg/ml (CV : 40 %) et les valeurs correspondantes de l'aire sous la courbe (ASC) de 6,1 µg x h/ml (CV : 20 %) et de 2,4 µg x h/ml (CV : 29 %).

Les valeurs médianes de Tmax mesurées pour la lamivudine et la zidovudine sont respectivement de 0,75 h (0,5 - 2) et de 0,5 h (0,25 - 2). Le taux d'absorption (aire sous courbe : ASC) de la lamivudine et de la zidovudine ainsi que les estimations de leur demi-vie après administration de Combivir chez le sujet non à jeun sont similaires aux données mesurées chez le sujet à jeun, bien que la vitesse d'absorption (Cmax, Tmax) soit légèrement ralentie. En conséquence, Combivir peut être administré en dehors ou au cours des repas.

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique, ni par conséquent de modification de l'effet clinique, suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.

Distribution :

Après injection intraveineuse de lamivudine et de zidovudine, le volume moyen de distribution est de respectivement 1,3 l/kg et 1,6 l/kg. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 36 % de liaison à l'albumine sérique, *in vitro*). La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %. Des interactions mettant en jeu un déplacement des sites de liaison sont peu probables avec Combivir.

Un certain nombre d'observations montre que la lamivudine et la zidovudine traversent la barrière hématoméningée et diffusent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 0,12 et 0,5. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le SNC et un bénéfice clinique n'est pas connue.

Biotransformation :

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10 %) et d'un faible taux de liaison protéique.

Le composé 5'-glucuroconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire. Il représente environ 50 à 80 % de la dose administrée et excrétée par voie rénale. Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino 3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine $\leqslant$ 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heure et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique chez l'enfant :

Chez les enfants âgés de plus de 5-6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui observé chez l'adulte. La zidovudine est bien absorbée au niveau intestinal et, à tous les niveaux de posologie étudiés chez l'adulte et l'enfant, la biodisponibilité était comprise entre 60-74 % avec une moyenne de 65 %. Les valeurs de C_{ssmax} étaient de 4,45 µM (1,19 µg/ml) après administration d'une dose de 120 mg de zidovudine (en solution)/m^2 de surface corporelle, et de 7,7 µM (2,06 µg/ml) à la posologie de 180 mg/m^2 de surface corporelle. Des doses de 180 mg/m^2 de surface corporelle administrées quatre fois par jour chez l'enfant permettent d'obtenir une exposition systémique similaire ($ASC_{24\,h}$: 40,0 µM x h ou 10,7 µg x h/ml) à celle de doses de 200 mg administrées six fois par jour chez l'adulte (40,7 µM x h ou 10,9 µg x h/ml).

Chez 6 enfants infectés par le VIH, âgés de 2 à 13 ans, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la zidovudine ont été évalués alors que les patients recevaient une dose de zidovudine de 120 mg/m^2 trois fois par jour, puis de nouveau, après passage à une posologie de 180 mg/m^2 deux fois par jour. Les expositions systémiques (ASC journalière et Cmax) plasmatiques avec le schéma posologique en deux prises par jour étaient équivalentes à celles obtenues avec la même dose totale journalière, mais administrée en trois prises par jour [Bergshoeff, 2004].

En général, la pharmacocinétique de la lamivudine chez les enfants est comparable à celle observée chez les adultes. Cependant, la biodisponibilité absolue était réduite à approximativement 55-65 % chez les enfants âgés de moins de 12 ans. De plus, la clairance systémique était supérieure chez les enfants plus jeunes, et diminuait avec l'âge, pour atteindre vers l'âge de 12 ans des valeurs proches de celles chez l'adulte. En raison de ces différences, la posologie recommandée de lamivudine chez les enfants (âgés de plus de 3 mois et pesant moins de 30 kg) est de 4 mg/kg deux fois par jour. Cette posologie permettra d'atteindre une valeur moyenne d'ASC_{0-12} allant approximativement de 3800 à 5300 ng x h/ml. Des résultats récents montrent que, chez l'enfant de moins de 6 ans, l'exposition peut être réduite d'environ 30 % comparé aux autres tranches d'âge. Des données complémentaires liées à cette problématique sont attendues. Pour le moment, les données disponibles ne suggèrent pas que la lamivudine soit moins efficace dans cette tranche d'âge.

Pharmacocinétique pendant la grossesse :

Les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine et de la zidovudine sont similaires à ceux des femmes non enceintes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les principaux effets biologiques, cliniquement significatifs, observés après administration de l'association de la lamivudine et de la zidovudine ont été : anémie, neutropénie et leucopénie.

Mutagénicité et carcinogénicité :

La lamivudine et la zidovudine ne se sont pas avérées mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques, ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tels que le test du lymphome de souris.

La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. Un effet clastogène a été observé *in vivo* avec la zidovudine lors du test du micronucléus chez la souris, après administration orale de doses répétées. Un nombre important de cassures chromosomiques a été également observé au niveau des lymphocytes circulants de patients atteints de sida et traités par la zidovudine.

Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les sujets adultes, y compris les femmes enceintes, recevant de la zidovudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang de cordon des nouveau-nés dont les mères étaient traitées par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'Homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères par rapport à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Le potentiel carcinogène de l'association lamivudine-zidovudine n'a pas été testé.

Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence.

Dans les études de carcinogenèse réalisées chez la souris et le rat après administration orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intravaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée à la zidovudine n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

Deux études supplémentaires de carcinogenèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12^e au 18^e jour de gestation. Un an après la naissance, on a observé une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel, à terme).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses $\leqslant$ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10^e jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles de l'étude de carcinogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve d'une activité cancérigène transplacentaire de la zidovudine.

Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Les études toxicologiques de reproduction ont permis de démontrer que la lamivudine pouvait induire une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Ceci n'a pas été observé chez le rat, même après une

exposition systémique très élevée. Des effets similaires ont été observés chez ces deux espèces avec la zidovudine, uniquement après une exposition systémique très élevée. Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. La zidovudine administrée à des doses materno-toxiques chez des rats femelles pendant la période d'organogenèse a montré une augmentation de la fréquence des malformations fœtales. Aucune preuve de l'augmentation de la fréquence d'anomalies fœtales n'a été observée aux doses plus faibles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM EU /1/98/058/001 ; CIP 3400934662713 (RCP rév 01.04.16).

Mis sur le marché en 1998.

Prix : 180,91 € (60 cp sous plaquettes thermoformées).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892006925 (comprimé) : 2,515 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viivhealthcare.com

COMBODART

dutastéride, tamsulosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 0,5 mg/0,4 mg (oblongue, avec « GS 7CZ » imprimé à l'encre noire ; corps brun et tête orange) *contenant des microgranules à libération modifiée de chlorhydrate de tamsulosine et une capsule molle de dutastéride :*

Flacon de 30 avec bouchon de sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p gélule*
Dutastéride (DCI)	0,5 mg
Tamsulosine (DCI) chlorhydrate	0,4 mg

(soit en tamsulosine : 0,367 mg/gélule)

Excipients :

Capsule molle de dutastéride : mono/diglycérides d'acide caprylique/caprique, butylhydroxytoluène (E 321). *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), triglycérides à chaîne moyenne, lécithine (peut contenir de l'huile de soja).

Microgranules de tamsulosine : cellulose microcristalline, dispersion à 30 % de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) [contient également du polysorbate 80 et du laurilsulfate de sodium], talc, citrate de triéthyle.

Enveloppe de la gélule : hypromellose, carraghénanes (E 407), chlorure de potassium, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), jaune orangé (E 110), cire de carnauba, amidon de maïs. *Encres noires (SW-9010 ou SW-9008) :* gomme laque, propylène-glycol, oxyde de fer noir (E 172), hydroxyde de potassium (encre noire SW-9008 uniquement).

Excipients à effet notoire : chaque gélule contient de la lécithine (qui peut contenir de l'huile de soja) et du jaune orangé E 110 (moins de 0,1 mg par gélule).

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).
- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.

Pour les informations sur les effets du traitement et les populations étudiées au cours des essais cliniques, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes (incluant les patients âgés) :

Il est recommandé de prendre une gélule de Combodart (0,5 mg/0,4 mg) une fois par jour.

Si cela s'avère opportun, Combodart peut être utilisé pour remplacer l'administration concomitante de dutastéride et de chlorhydrate de tamsulosine dans le cadre d'une bithérapie en cours afin de simplifier le traitement.

Si cela est adapté cliniquement, il peut être envisagé de passer directement d'un traitement par le dutastéride ou par le chlorhydrate de tamsulosine en monothérapie à un traitement par Combodart.

CTJ : 1,04 €.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du dutastéride-tamsulosine n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Toutefois, il n'est pas nécessaire de prévoir une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du dutastéride-tamsulosine n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. Des précautions doivent ainsi être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de Combodart est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

L'association dutastéride-tamsulosine est contre-indiquée dans la population pédiatrique (de moins de 18 ans) : cf Contre-indications.

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale.

Les patients doivent être informés que les gélules doivent être avalées entières, environ 30 minutes après le même repas tous les jours. Les gélules ne doivent pas être mâchées ou ouvertes. Un contact avec le contenu de la capsule de dutastéride incluse dans la gélule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Femmes, enfants et adolescents (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, à la tamsulosine (y compris en cas d'angiœdème induit par la tamsulosine), au soja, à la cacahuète ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Compte tenu du risque potentiellement augmenté d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque), l'association fixe doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et ceci après avoir envisagé les autres alternatives thérapeutiques, y compris les monothérapies.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

L'étude REDUCE, essai sur 4 ans, multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo visait à étudier l'effet du dutastéride à un dosage de 0,5 mg par jour chez des patients ayant un risque élevé de cancer de la prostate (incluant des hommes de 50 à 75 ans avec un taux de PSA compris entre 2,5 et 10 ng/ml et une biopsie de la prostate négative 6 mois avant l'inclusion dans l'étude). Les résultats de l'étude ont montré une incidence plus élevée de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8 - 10 chez les hommes traités par dutastéride (n = 29, 0,9 %) en comparaison à ceux prenant un placebo (n = 19, 0,6 %). La relation entre le dutastéride et les cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 - 10 n'est pas clairement établie. En conséquence, les hommes traités par Combodart doivent faire l'objet d'une évaluation régulière concernant le cancer de la prostate (cf Pharmacodynamie).

Antigène spécifique de la prostate (PSA) :

Le taux sérique de PSA est un examen important dans le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, Combodart entraîne une diminution des taux sériques moyens de PSA d'environ 50 %.

Un nouveau dosage de référence du PSA doit être effectué après 6 mois de traitement chez les patients recevant Combodart. Il est recommandé par la suite de surveiller régulièrement les valeurs de PSA. Au cours d'un traitement par Combodart, toute augmentation confirmée du taux de PSA par rapport à sa valeur la plus basse peut signaler la présence d'un cancer de la prostate ou être dû à une non-observance du traitement avec Combodart. Cette augmentation doit être interprétée avec attention, même si ces valeurs restent dans la normale pour des hommes ne prenant pas un inhibiteur de la 5-alpha réductase (cf Pharmacodynamie). Pour interpréter une valeur de PSA chez un patient recevant Combodart, il faut rechercher les valeurs antérieures de PSA afin d'effectuer une comparaison.

Le traitement par Combodart n'interfère pas avec l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate une fois qu'une nouvelle valeur de base a été établie.

Le taux sérique de PSA total revient à son niveau de base dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant même pendant le traitement par Combodart. Si le clinicien choisit d'utiliser le pourcentage de PSA libre comme outil de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par Combodart, aucun ajustement de cette valeur n'apparaît nécessaire.

Un toucher rectal ainsi que d'autres examens pour le dépistage du cancer de la prostate ou d'autres maladies qui peuvent entraîner les mêmes symptômes que l'HBP doivent être effectués chez les patients avant de commencer tout traitement par Combodart et périodiquement par la suite.

Evènements indésirables cardiovasculaires :

Dans deux études cliniques d'une durée de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était légèrement plus élevée chez les sujets prenant l'association dutastéride et un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$, principalement la tamsulosine, que chez les sujets ne prenant pas l'association. Cependant, l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans ces études était plus faible dans tous les groupes de traitement actif en comparaison avec le groupe placebo, et d'autres données disponibles pour le dutastéride ou des antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$ ne permettent pas de conclure à une augmentation des risques cardiovasculaires (voir aussi rubrique Pharmacodynamie).

Cancer du sein :

Des cas de cancer du sein ont été rarement rapportés chez des hommes prenant du dutastéride dans des essais cliniques et après sa commercialisation. Cependant, des études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez l'homme traité par des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (cf Pharmacodynamie). Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter rapidement tout changement au niveau de leur tissu mammaire comme par exemple l'apparition d'une grosseur ou la survenue d'un écoulement au niveau du mamelon.

Insuffisance rénale :

Le traitement des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn) doit être abordé avec précaution, dans la mesure où ces patients n'ont pas été étudiés.

Hypotension :

- Orthostatique :

  Comme avec d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$, le traitement par tamsulosine peut entraîner une baisse de la tension artérielle et provoquer, dans de rares cas, une syncope. Il est conseillé aux patients qui débutent un traitement par Combodart de s'asseoir ou de s'allonger dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (sensation vertigineuse, faiblesse) jusqu'à la disparition des symptômes.

  Afin de minimiser le risque d'hypotension orthostatique, le patient doit être hémodynamiquement stable sous antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ avant d'instaurer un traitement par des inhibiteurs de la PDE5.
- Symptomatique :

  Il est conseillé d'être prudent lors de la coadministration d'agents alphabloquants, y compris la tamsulosine, avec des inhibiteurs de la PDE5 (exemple : sildénafil, tadalafil, vardénafil). Les antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$ comme les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant diminuer la tension artérielle. L'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments peut potentiellement provoquer une hypotension symptomatique (cf Interactions).

Syndrome de l'iris flasque peropératoire :

Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par la tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. Il est déconseillé de débuter un traitement par Combodart chez les patients pour lesquels une opération de la cataracte est programmée.

Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens spécialistes de la cataracte et leurs équipes ophtalmologiques doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte sont traités ou ont été traités par Combodart, afin de s'assurer que les mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.

Une interruption du traitement par la tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte peut être considérée comme utile mais les avantages et la durée nécessaire de l'interruption du traitement avant l'intervention n'ont pas encore été établis.

Gélules endommagées :

Comme le dutastéride est absorbé au niveau cutané, les femmes, les enfants et les adolescents doivent éviter tout contact avec des gélules endommagées (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). En cas de contact avec des gélules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon.

Inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2D6 :

L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole) ou, à un niveau moindre, avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine) peut augmenter l'exposition à la tamsulosine (cf Interactions). Par conséquent, le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas recommandé chez les patients prenant un inhibiteur puissant du CYP3A4 et doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur modéré ou puissant du CYP2D6, une association d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6, ou chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Insuffisance hépatique :

Combodart n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration de Combodart chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

Excipients :

Ce médicament contient un colorant, le jaune orangé (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions de Combodart avec d'autres médicaments n'ont pas encore été étudiées. Les affirmations ci-dessous reflètent les informations disponibles pour chacun des composants.

Dutastéride :

Pour les informations concernant la diminution des taux sériques de PSA durant le traitement par dutastéride et les conseils concernant la détection du cancer de la prostate, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride :

- Le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme. Des études *in vitro* indiquent que ce métabolisme est catalysé par les CYP3A4 et CYP3A5. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4.
- Cependant, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient en moyenne de 1,6 à 1,8 fois plus importantes chez un petit nombre de patients traités de manière concomitante, respectivement par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P) que chez les autres patients.
- L'association au long cours du dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole, administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques du dutastéride.
- Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable.
- Cependant, une diminution de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée en cas de survenue d'effet indésirable. Il faut noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être encore augmentée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être nécessaires pour atteindre un nouvel état d'équilibre.
- L'administration de 12 g de cholestyramine 1 heure après une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

- Dans une étude (n = 24) d'une durée de 2 semaines, chez le volontaire sain, le dutastéride (0,5 mg par jour) n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. Il n'y avait également pas de signe indiquant une interaction pharmacodynamique dans cette étude.
- Le dutastéride n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou de la digoxine. Ceci indique que le dutastéride n'inhibe pas/n'induit pas le CYP2C9 ou la glycoprotéine P. Des études d'interaction *in vitro* montrent que le dutastéride n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4.

Tamsulosine :

- L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de médicaments permettant de réduire la tension artérielle, y compris des agents anesthésiques, des inhibiteurs de la PDE5 et d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$, peut majorer les effets hypotenseurs. L'association dutastéride-tamsulosine ne doit pas être administrée en association avec d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$.
- L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a conduit à une augmentation de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,2 et 2,8 respectivement. L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) a conduit à une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1,3 et 1,6 respectivement. Une augmentation similaire de l'exposition est attendue chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides lorsqu'il est coadministré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. Les effets de la coadministration d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6 avec le chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas été évalués cliniquement ; cependant il y a un potentiel pour une augmentation significative de l'exposition à la tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg) et de cimétidine (400 mg toutes les six heures pendant six jours) a induit une diminution de la clairance (26 %) et une augmentation de l'aire sous la courbe (44 %) du chlorhydrate de tamsulosine. Il convient d'être prudent en cas de prise de dutastéride-tamsulosine en association avec de la cimétidine.
- Aucune étude de référence d'interactions médicamenteuses entre le chlorhydrate de tamsulosine et la warfarine n'a été réalisée. Les résultats d'études limitées *in vitro* et *in vivo* ne sont pas probants. Cependant, le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter le taux d'élimination de la tamsulosine. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de warfarine et de chlorhydrate de tamsulosine.
- Aucune interaction n'a été constatée lorsque le chlorhydrate de tamsulosine était administré de manière concomitante avec l'aténolol, l'énalapril, la nifédipine ou la théophylline. L'administration concomitante de furosémide entraîne une diminution de la concentration plasmatique de la tamsulosine, mais tant que ces

niveaux restent dans les limites de la normale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

- *In vitro*, ni le diazépam ni le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide et la simvastatine ne changent la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne change pas non plus les fractions libres du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et du chlormadinone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Combodart est contre-indiqué chez les femmes.

L'effet de Combodart sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité n'a pas été étudié. Les affirmations suivantes reflètent les informations disponibles relatives à chacun des composants (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, et peut, s'il est administré à une femme enceinte portant un fœtus mâle, inhiber le développement des organes génitaux externes de ce fœtus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des sujets recevant du dutastéride.

On ne sait pas si un fœtus mâle est affecté lorsque sa mère est exposée au dutastéride contenu dans le sperme d'un patient traité (le risque étant plus grand pendant les 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, il est recommandé que le patient utilise un préservatif si sa partenaire est, ou peut être enceinte afin d'éviter toute exposition.

L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à des rates et lapines en gestation n'a mis en évidence aucun effet nocif sur le fœtus.

Pour les informations sur les données précliniques, cf Sécurité préclinique.

ALLAITEMENT :

Le passage du dutastéride ou de la tamsulosine dans le lait maternel n'est pas connu.

FERTILITÉ :

Le dutastéride peut affecter les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes) chez l'homme sain (cf Pharmacodynamie). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

L'effet du chlorhydrate de tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes ou leur fonction n'a pas été étudié.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Combodart sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés de la survenue éventuelle de symptômes liés à une hypotension orthostatique, tels que des sensations vertigineuses, lorsqu'ils sont traités par Combodart.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données issues de l'analyse à 4 ans de l'étude CombAT (association d'Avodart et de tamsulosine) présentées ici concernent l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine comparant la prise de 0,5 mg de dutastéride et de 0,4 mg de tamsulosine, une fois par jour pendant 4 ans, en administration concomitante ou en monothérapie. La bioéquivalence de Combodart avec l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine a été démontrée (cf Pharmacocinétique). Les informations sur le profil des effets indésirables de chacun des composants (dutastéride et tamsulosine) sont également décrites. Il est à noter que tous les effets indésirables rapportés pour chacun des composants individuellement n'ont pas été rapportés avec Combodart et que ceux-ci sont inclus pour information au prescripteur.

Les données à 4 ans de l'étude CombAT ont montré que d'après l'investigateur, l'incidence des effets indésirables liés au médicament au cours des première, deuxième, troisième et quatrième années de traitement était respectivement de 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, de 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie et de 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée d'effets indésirables au cours de la première année de traitement dans le groupe traité par l'administration concomitante était due à une incidence plus élevée de troubles du système de reproduction, en particulier des troubles de l'éjaculation, observée dans ce groupe.

Selon l'investigateur, les effets indésirables liés au médicament et rapportés avec une incidence égale ou supérieure à 1 % au cours de la première année de traitement dans l'étude CombAT, dans des études cliniques dans l'HBP traitée par monothérapie et dans l'étude REDUCE sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

De plus, les effets indésirables de la tamsulosine listés ci-dessous sont basés sur des informations disponibles dans le domaine public. Les fréquences des événements indésirables peuvent augmenter lorsque le traitement par l'association est utilisé.

La fréquence des effets indésirables issus des essais cliniques est : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe SCO (Système classe organe), les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe			
Effets indésirables	Dutastéride + tamsulosine[a]	Dutastéride	Tamsulosine[c]
Affections du système nerveux			
Syncope	-	-	Rare
Sensations vertigineuses	Fréquent	-	Fréquent
Céphalées	-	-	Peu fréquent
Affections cardiaques			
Insuffisance cardiaque (terme composite[1])	Peu fréquent	Peu fréquent[d]	-
Palpitations	-	-	Peu fréquent
Affections vasculaires			
Hypotension orthostatique	-	-	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Rhinite	-	-	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Constipation	-	-	Peu fréquent
Diarrhée	-	-	Peu fréquent
Nausée	-	-	Peu fréquent
Vomissements	-	-	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Angiœdème	-	-	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	-	-	Très rare
Urticaire	-	-	Peu fréquent
Rash	-	-	Peu fréquent
Prurit	-	-	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein			
Priapisme	-	-	Très rare
Impuissance[3]	Fréquent	Fréquent[b]	-
Modification (diminution) de la libido[3]	Fréquent	Fréquent[b]	-
Troubles de l'éjaculation[3]	Fréquent	Fréquent[b]	Fréquent
Affections du sein[2]	Fréquent	Fréquent[b]	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	-	-	Peu fréquent

a) Dutastéride + tamsulosine : à partir de l'étude CombAT - les fréquences de ces évènements indésirables diminuent dans le temps sous traitement, de la 1re à la 4e année.

b) Dutastéride : à partir des études cliniques dans l'HBP traitée par monothérapie.

c) Tamsulosine : à partir du profil de sécurité européen de la tamsulosine.

d) Étude REDUCE (cf Pharmacodynamie).

(1) Le terme composite de l'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque aiguë, le choc cardiogénique, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, l'insuffisance ventriculaire droite, l'insuffisance ventriculaire droite aiguë, l'insuffisance ventriculaire, l'insuffisance cardiopulmonaire et la cardiomyopathie congestive.

(2) Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

(3) Ces événements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces événements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

Autres données :

Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 - 10 a été observée dans l'étude REDUCE chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux sous placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la réduction du volume de la prostate ou si des facteurs liés à l'étude, ont eu un impact sur les résultats de cette étude.

L'effet suivant a été rapporté dans les essais cliniques et en postcommercialisation : cancer du sein chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données de pharmacovigilance après mise sur le marché :

Les effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation internationale sont identifiés à partir de notifications spontanées de pharmacovigilance. Par conséquent, la véritable incidence est indéterminée.

Dutastéride :

Affections du système immunitaire :

- Indéterminée : réactions allergiques, y compris éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème localisé et angiœdème.

Affections psychiatriques :

- Indéterminée : dépression.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquente : alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Indéterminée : douleur et gonflement testiculaire.

Tamsulosine :

Au cours de la pharmacovigilance postcommercialisation, des cas de syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), une variante du syndrome de la pupille étroite, survenus lors d'interventions chirurgicales de la cataracte, ont été associés aux antagonistes des récepteurs alpha, notamment la tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De plus, fibrillation auriculaire, arythmie, tachycardie, dyspnée, épistaxis, vision floue, déficience visuelle, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, trouble ou absence d'éjaculation, éjaculation rétrograde et bouche sèche ont été rapportés en association avec l'utilisation de la tamsulosine. La fréquence des évènements et le rôle de la tamsulosine dans leur causalité ne peuvent pas être déterminés de manière fiable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage en Combodart. Les données suivantes reflètent les informations disponibles relatives à chacun des composants.

Dutastéride :

Lors des études avec le dutastéride effectuées auprès de volontaires sains, des doses quotidiennes uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg par jour (80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème significatif de tolérance. Dans les études cliniques, des doses quotidiennes de 5 mg ont été administrées aux sujets pendant 6 mois sans autres effets indésirables que ceux observés aux doses thérapeutiques de 0,5 mg.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du dutastéride, par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être administré.

Tamsulosine :

Un surdosage aigu en chlorhydrate de tamsulosine 5 mg a été rapporté. Une hypotension aiguë (tension artérielle systolique à 70 mm Hg), des vomissements et des diarrhées ont été observés.

Ces symptômes ont été traités par des liquides de remplacement et le patient a pu rentrer chez lui le jour même. En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, il convient de prendre des mesures adéquates sur le plan cardiovasculaire. La tension artérielle peut être restaurée et la fréquence cardiaque être normalisée en allongeant le patient. Si ceci n'est pas efficace, des produits augmentant la volémie et, si nécessaire, des vasopresseurs pourraient être utilisés. Une surveillance de la fonction rénale doit être mise en place associée à une prise en charge adaptée. Il est peu probable qu'une dialyse soit utile étant donné que la tamsulosine est très fortement liée aux protéines plasmatiques.

Des mesures, telles que des vomissements provoqués, peuvent être prises afin d'empêcher l'absorption. Lorsqu'il s'agit de grandes quantités, on peut procéder à un lavage d'estomac et administrer du charbon activé ainsi qu'un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha (code ATC : G04CA52).

L'association dutastéride-tamsulosine est composée de deux médicaments : le dutastéride, un double inhibiteur de la 5-alpha-réductase (5 ARI) et le chlorhydrate de tamsulosine, un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_{1a} et α_{1d}. Les mécanismes d'action de ces médicaments sont complémentaires, améliorent rapidement les symptômes, le débit urinaire, et réduisent le risque de rétention urinaire aiguë (RUA) et la nécessité d'une intervention chirurgicale liée à une HBP.

Le dutastéride diminue les taux circulants de dihydrotestostérone (DHT) en inhibant les isoenzymes de type 1 et de type 2 de la 5-alpha-réductase, responsables de la transformation de la testostérone en DHT. La DHT est l'androgène qui est principalement responsable de l'hypertrophie de la prostate et du développement de l'HBP.

La tamsulosine inhibe les récepteurs adrénergiques α_{1a} et α_{1d} au niveau du muscle lisse du stroma prostatique et du col vésical. Environ 75 % des récepteurs α_1 dans la prostate sont de sous-type α_{1a}.

Administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine :

Les affirmations suivantes sont basées sur les informations disponibles relatives au traitement par administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine.

Les traitements par le dutastéride 0,5 mg par jour (n = 1623), la tamsulosine 0,4 mg par jour (n = 1611) ou l'administration concomitante de dutastéride 0,5 mg et tamsulosine 0,4 mg (n = 1610) ont été étudiés chez des hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP avec un volume prostatique ⩾ 30 ml et un taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans le cadre d'une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, sur 4 ans. Environ 53 % des sujets avaient été précédemment traités par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ou un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$. Le critère principal d'efficacité au cours des 2 premières années de traitement était la modification au niveau du score international des symptômes de la prostate (IPSS), un score basé sur 8 items, issu du questionnaire AUA-SI, comprenant une question supplémentaire sur la qualité de vie.

Les critères secondaires d'efficacité pendant les deux premières années de traitement comprenaient le débit urinaire maximal (Qmax) et le volume de la prostate. Le score IPSS était significatif à partir du 3e mois avec l'association en comparaison au dutastéride seul et à partir du 9e mois en comparaison à la tamsulosine. A partir du 6e mois, la valeur du Qmax était significative avec l'association en comparaison au dutastéride et à la tamsulosine.

L'association dutastéride-tamsulosine permet une plus grande amélioration des symptômes en comparaison avec un traitement par l'un des composants uniquement. Après 2 ans de traitement, l'administration concomitante a montré une amélioration moyenne ajustée statistiquement significative au niveau des scores des symptômes de - 6,2 unités par rapport à la valeur initiale.

L'amélioration moyenne ajustée du débit urinaire initial était de 2,4 ml/sec avec le traitement par administration concomitante, de 1,9 ml/sec avec le dutastéride et de 0,9 ml/sec avec la tamsulosine. L'amélioration moyenne ajustée de l'impact sur la qualité de vie (mesuré par le BPH Impact Index : BII) initiale était de - 2,1 unités avec le traitement par administration concomitante, de - 1,7 avec le dutastéride et de - 1,5 avec la tamsulosine. Après 2 ans de traitement, ces améliorations en termes de débit urinaire et de BII étaient statistiquement significatives pour le traitement par administration concomitante en comparaison des deux monothérapies.

La réduction du volume total de la prostate et du volume de la zone de transition après 2 ans de traitement était statistiquement significative pour le traitement par administration concomitante en comparaison avec le traitement par la tamsulosine en monothérapie.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue d'un premier épisode de rétention aiguë d'urine (RAU) ou d'une chirurgie liée à l'HBP. Après 4 ans de traitement, l'association a significativement réduit le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (65,8 % de réduction du risque p < 0,001 ; IC 95 % [54,7 % - 74,1 %]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2 % pour l'association et de 11,9 % pour la tamsulosine (p < 0,001). L'association a diminué le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6 % (p = 0,18 ; IC 95 % [- 10,9 % - 41,7 %]), en comparaison au dutastéride en monothérapie. L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 5,2 % pour le dutastéride.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (critère composite incluant : détérioration de l'IPSS ⩾ 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire, et insuffisance rénale), le changement du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximum (Qmax) et le volume prostatique.

L'IPSS est un score basé sur 8 items, issu du questionnaire AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), comprenant une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les résultats du traitement à quatre ans sont présentés ci-dessous :

Paramètre - Moment de l'évaluation	Association	Dutastéride	Tamsulosine
RAU ou chirurgie liée à l'HBP (%)			
- Incidence à 48 mois	4,2	5,2	11,9[a]
*Progression clinique * (%)*			
- A 48 mois	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (unités)			
- [Niveau de référence]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
- 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	– 6,3	– 5,3[b]	– 3,8[a]
Qmax (ml/sec)			
- [Niveau de référence]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
- 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	2,4	2,0	0,7[a]
Volume prostatique (ml)			
- [Niveau de référence]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
- 48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	– 27,3	– 28,0	+ 4,6[a]
*Volume de la zone transitionnelle prostatique (ml) * **			
- [Niveau de référence]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
- 48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	– 17,9	– 26,5	18,2[a]

BPH Index Impact (BII) (unités)			
- [Niveau de référence] - 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[5,3] – 2,2	[5,3] – 1,8[(b)]	[5,3] – 1,2[(a)]
IPSS question 8 : qualité de vie dans l'HBP (unités)			
- [Niveau de référence] - 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[3,6] – 1,5	[3,6] – 1,3[(b)]	[3,6] – 1,1[(a)]

Les valeurs des niveaux de référence sont des valeurs moyennes et les variations par rapport au niveau de référence sont des variations ajustées à la moyenne.

* La progression clinique a été définie comme un critère composite incluant : la détérioration de l'IPSS ⩾ 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale.

** Mesuré sur des sites sélectionnés (13 % des patients randomisés).

a) Significativité de l'association (p < 0,001) vs tamsulosine à 48 mois.

b) Significativité de l'association (p < 0,001) vs dutastéride à 48 mois.

Dutastéride :

Le traitement par dutastéride 0,5 mg par jour ou par placebo a été évalué chez 4325 sujets masculins avec des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostates ⩾ 30 ml et un taux sérique de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans 3 principales études multicentriques internationales d'efficacité menées sur 2 ans en double aveugle et contrôlées versus placebo. Les études ont été poursuivies en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg. 37 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo, et 40 % des patients randomisés dans le groupe dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La majorité (71 %) des 2340 patients de l'extension en ouvert a poursuivi le traitement pendant les 2 années supplémentaires.

Les paramètres cliniques les plus importants étaient le questionnaire AUA-SI, le débit urinaire maximum (Qmax) et l'incidence de rétention aiguë d'urine et de chirurgie en rapport avec l'HBP.

L'AUA-SI est un questionnaire de 7 items sur les symptômes liés à l'HBP dont le score maximal est de 35. Au début des études, les patients avaient un score moyen d'environ 17. Après 6 mois, 1 et 2 ans de traitement, le groupe placebo avait une amélioration moyenne respectivement de 2,5, 2,5 et 2,3 points, alors que le groupe Avodart avait une amélioration respectivement de 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de l'AUA-SI observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Qmax (débit urinaire maximum) :

La valeur de base moyenne du Qmax lors des études était d'environ 10 ml/sec (Qmax normal ⩾ 15 ml/sec). Après 1 et 2 ans de traitement, le débit urinaire dans le groupe placebo avait augmenté respectivement de 0,8 ml/sec et 0,9 ml/sec, et respectivement de 1,7 ml/sec et 2,0 ml/sec dans le groupe Avodart.

La différence était statistiquement significative entre les 2 groupes du 1[er] au 24[e] mois. L'augmentation du débit urinaire maximum observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale :

Après 2 ans de traitement, l'incidence de la rétention aiguë d'urine est de 4,2 % dans le groupe placebo et de 1,8 % dans le groupe Avodart (diminution du risque de 57 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 42 patients (IC 95 % [30-73]) doivent être traités pendant 2 ans pour éviter un cas de rétention aiguë d'urine.

L'incidence de la chirurgie liée à l'HBP après 2 ans de traitement est de 4,1 % dans le groupe placebo et de 2,2 % dans le groupe Avodart (diminution du risque de 48 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 51 patients (IC 95 % [33-109]) doivent être traités pendant 2 ans pour éviter une intervention chirurgicale.

Distribution des cheveux :

L'effet du dutastéride sur la distribution des cheveux n'a pas été formellement étudié pendant le programme d'études de phase III. Cependant, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent réduire la perte des cheveux et peuvent induire la repousse des cheveux chez les sujets avec une alopécie de type masculin (alopécie androgénique masculine).

Fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans une étude sur 1 an chez le volontaire sain. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont légèrement augmenté (de 0,4 MCIU/ml) comparés au placebo à l'issue de l'année de traitement. Cependant, comme les taux de TSH ont été variables, les écarts médians de TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) sont restés dans les limites de la normale (0,5-5/6 MCIU/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le dutastéride ; les changements sur la TSH n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Dans toutes les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'altération de la fonction thyroïdienne par le dutastéride.

Néoplasie du sein :

Au cours des essais cliniques d'une durée de 2 ans, représentant une exposition de 3374 patients-années ainsi que dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, il y a eu deux cas de cancer du sein chez les patients traités par dutastéride et un cas chez un patient qui a reçu le placebo. Dans les essais cliniques d'une durée de 4 ans, CombAT et REDUCE, pour lesquels l'exposition totale a été de 17 489 patients-années au dutastéride et 5027 patients-années pour l'association dutastéride et tamsulosine, aucun cas de cancer du sein n'a été rapporté quel que soit le groupe de traitement.

Deux études épidémiologiques cas-témoins menées à partir de résultats provenant de bases de données de santé n'ont pas montré d'augmentation du risque de développer un cancer du sein chez l'homme traité par 5 ARI ; l'une était conduite aux États-Unis (n = 339 cas de cancer du sein et n = 6780 contrôles) et l'autre au Royaume-Uni (n = 398 cas de cancer du sein et n = 3930 contrôles) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats de la 1[re] étude n'ont pas permis d'identifier une corrélation en faveur entre l'utilisation des 5 ARI et la survenue du cancer du sein chez l'homme (risque relatif de 0,70 ; IC 95 % : 0,34 - 1,45, pour une utilisation ⩾ 1 année avant le diagnostic de cancer du sein en comparaison avec une utilisation < 1 année).

Dans la seconde étude, l'odds ratio estimé du cancer du sein chez l'homme associé à un traitement par 5 ARI en comparaison à la non-utilisation de 5 ARI était de 1,08 ; IC 95 % : 0,62 - 1,87.

Aucune relation causale entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'a été établie.

Effets sur la fertilité masculine :

Les effets du dutastéride à la posologie de 0,5 mg par jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires sains âgés de 18 à 52 ans (n = 27 sous dutastéride, n = 23 sous placebo) pendant 52 semaines de traitement et 24 semaines de suivi après l'arrêt du traitement.

A la 52[e] semaine, les pourcentages moyens de réduction par rapport aux valeurs initiales, du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe dutastéride par rapport au groupe placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes étaient inchangées.

Après 24 semaines de suivi, une diminution moyenne du nombre total de spermatozoïdes de 23 %, par rapport aux valeurs initiales, persistait dans le groupe dutastéride. Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres étudiés du sperme restaient dans les valeurs normales à tout moment et n'atteignaient pas les critères prédéfinis d'un changement cliniquement significatif (30 %) ; 2 sujets sous dutastéride ont présenté à la 52[e] semaine une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport à la valeur initiale, avec une récupération partielle à la 24[e] semaine de suivi.

La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Évènements indésirables cardiovasculaires :

Dans une étude (étude CombAT), d'une durée de 4 ans réalisée dans l'HBP avec le dutastéride en association à la tamsulosine chez 4844 hommes, l'incidence du critère composite « insuffisance cardiaque » dans le groupe traité par l'association (14/1610, 0,9 %) était plus élevée que dans les groupes recevant du dutastéride (4/1623, 0,2 %) ou de la tamsulosine (10/1611, 0,6 %) en monothérapie.

Dans une autre étude (étude REDUCE), d'une durée de 4 ans réalisée chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, présentant une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans, les résultats ont montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets prenant 0,5 mg de dutastéride par jour (30/4105, 0,7 %) que chez les sujets prenant un placebo (16/4126, 0,4 %). Une analyse réalisée a posteriori de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets recevant du dutastéride en association avec un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ (12/1152, 1,0 %) que chez les sujets recevant du dutastéride (18/2953, 0,6 %), ou un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ (1/1399, < 0,1 %), ou un placebo (15/2727, 0,6 %) en monothérapie.

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo ou comparateurs (n = 18 802), évaluant les risques de survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation de dutastéride (par comparaison avec les bras contrôle), aucune augmentation statistiquement significative et cohérente, du risque d'insuffisance cardiaque (RR 1,05 ; IC 95 % 0,71 - 1,57), d'infarctus aigu du myocarde (RR 1,00 ; IC 95 % 0,77 - 1,30) ou d'accident vasculaire cérébral (RR 1,20 ; IC 95 % 0,88 - 1,64) n'a été observée.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

Après 4 années de traitement, une comparaison du dutastéride à un placebo chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans (l'étude REDUCE) a été effectuée. 6706 sujets ont eu des données disponibles d'une biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement prévues par le protocole) pour déterminer les scores de Gleason. Dans l'étude, un diagnostic de cancer de la prostate a été effectué chez 1517 sujets. La majorité des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les 2 groupes de traitement étaient considérés comme de bas grade (Gleason 5 et 6, 70 %).

Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans le groupe dutastéride (n = 29, 0,9 %) en comparaison au groupe placebo (n = 19, 0,6 % ; p = 0,15).

Après une et deux années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était identique dans le groupe dutastéride (n = 17, 0,5 %) et le groupe placebo (n = 18, 0,5 %).

Après trois et quatre années de traitement, le nombre de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe dutastéride (n = 12, 0,5 %) que dans le groupe placebo (n = 1, < 0,1 % ; p = 0,0035).

Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet du dutastéride au-delà de 4 ans de traitement.

Le pourcentage de sujets diagnostiqués avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe dutastéride (0,5 % à chaque période). Dans le groupe placebo, le pourcentage de sujets présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible à 3 et à 4 ans qu'après une et deux années de traitement (< 0,1 % versus 0,5 %, respectivement) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence des cancers avec un score de Gleason de 7 à 10 (p = 0,81).

Le suivi additionnel de 2 ans de l'étude REDUCE n'a pas identifié de nouveaux cas de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10.

Dans une étude sur 4 ans réalisée dans l'HBP (l'étude CombAT), sans biopsie initialement prévue par le protocole et où tous les diagnostics de cancers de la prostate ont été établis sur des biopsies « pour cause », les taux de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 étaient de 0,5 % (n = 8) avec le dutastéride, de 0,7 % (n = 11) avec la tamsulosine et de 0,3 % (n = 5) avec l'association.

Quatre études de population épidémiologiques différentes (2 d'entre elles étaient basées sur une population totale de 174 895, une sur une population de 13 892 et une sur une population de 38 058) ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase n'est associée ni à la survenue d'un cancer de la prostate de haut grade, ni à celle de la mortalité liée à un cancer de la prostate ou de la mortalité globale.

La relation entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas établie.

Tamsulosine :

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal. Elle soulage l'obstruction en relâchant le muscle lisse au niveau de la prostate et de l'urètre, améliorant ainsi les symptômes obstructifs. Elle améliore également les symptômes irritatifs dans lesquels l'instabilité de la vessie joue un rôle important.

Ces effets sur les symptômes obstructifs et irritatifs perdurent au cours d'un traitement sur le long terme. La nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'une mise en place d'une sonde urinaire est retardée de manière significative.

Les antagonistes des récepteurs alpha$_1$-adrénergiques peuvent diminuer la tension artérielle en abaissant les résistances vasculaires périphériques. Il n'a pas été observé de réduction de la tension artérielle cliniquement significative au cours des études sur la tamsulosine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La bioéquivalence entre l'association dutastéride-tamsulosine et l'administration concomitante de façon séparée de capsules de dutastéride et de gélules de tamsulosine a été démontrée.

L'étude de bioéquivalence sur une dose unique a été réalisée après un repas et à jeun. Une réduction de 30 % de la Cmax a été observée pour le composant tamsulosine de l'association dutastéride-tamsulosine après un repas par rapport à à jeun. L'alimentation n'a produit aucun effet sur l'aire sous la courbe de la tamsulosine.

Absorption :

Dutastéride :

Après administration orale d'une dose unique de 0,5 mg de dutastéride, la concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 60 %. La biodisponibilité du dutastéride n'est pas affectée par la prise alimentaire.

Tamsulosine :

La tamsulosine est absorbée au niveau de l'intestin et est presque complètement biodisponible. Le taux et l'importance de l'absorption de la tamsulosine sont réduits lorsque le médicament est pris dans les 30 minutes suivant un repas. L'uniformité de l'absorption peut être assurée par le patient s'il prend toujours Combodart après le même repas. La tamsulosine montre une exposition plasmatique proportionnelle à la dose.

Après une dose unique de tamsulosine après un repas, les concentrations plasmatiques de la tamsulosine atteignent un pic environ 6 heures après la prise et, à l'état d'équilibre qui est atteint le 5[e] jour du dosage multiple, la Cmax moyenne chez les patients est supérieure de deux tiers environ à celui atteint après une dose unique. Bien que ces observations aient été effectuées chez des patients âgés, le même résultat est prévisible chez des patients plus jeunes.

Distribution :

Dutastéride :

Le dutastéride a un important volume de distribution (300 à 500 l), et il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Suite à une prise quotidienne, les concentrations sériques de dutastéride atteignent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre en 1 mois et environ 90 % en 3 mois.

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre (Css), de l'ordre de 40 ng/ml, sont atteintes après 6 mois de traitement à 0,5 mg en une prise par jour. Le passage du dutastéride du sérum vers le sperme est en moyenne de 11,5 %.

Tamsulosine :

Chez l'homme, la tamsulosine est liée à près de 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est faible (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation :

Dutastéride :

Le dutastéride est fortement métabolisé *in vivo*. *In vitro*, le dutastéride est métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 en trois métabolites monohydroxylés et un métabolite dihydroxylé.

Suite à l'administration orale de 0,5 mg de dutastéride par jour jusqu'à l'état d'équilibre, 1,0 % à 15,4 % (moyenne de 5,4 %) de la dose administrée est excrété sous forme inchangée dans les fèces. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de 4 métabolites majeurs représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % de la dose administrée et 6 métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Le dutastéride est seulement retrouvé à l'état de traces (moins de 0,1 % de la dose administrée) dans les urines humaines.

Tamsulosine :

Chez l'homme, il n'y a pas de bioconversion énantiomérique de l'isomère R(-) du chlorhydrate de tamsulosine à l'isomère S(+). Le chlorhydrate de tamsulosine est essentiellement métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie et moins de 10 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Cependant, le profil pharmacocinétique des métabolites chez l'homme n'a pas été établi.

In vitro, les résultats indiquent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme de la tamsulosine ainsi que la faible participation d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments peut conduire à une imprégnation accrue à la tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Les métabolites du chlorhydrate de tamsulosine subissent une conjugaison étendue à un glucuronide ou à un sulfate avant leur excrétion rénale.

Élimination :

Dutastéride :

L'élimination du dutastéride est dose-dépendante et le processus semble emprunter deux voies parallèles d'élimination, une voie saturable aux concentrations cliniques et une voie non saturable.

A des concentrations sériques basses (moins de 3 ng/ml), le dutastéride est éliminé rapidement par les deux voies parallèles d'élimination, concentration-dépendante et concentration-indépendante. Des doses uniques de 5 mg ou moins ont montré une clairance rapide et une demi-vie d'élimination courte de 3 à 9 jours.

Aux concentrations thérapeutiques suivant une administration répétée de 0,5 mg par jour, la voie d'élimination lente, linéaire est prépondérante et la demi-vie d'élimination est d'environ 3 à 5 semaines.

Tamsulosine :

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine avec près de 9 % d'une dose présente sous la forme de substance active inchangée. Après l'administration orale ou intraveineuse d'une forme à libération immédiate, la demi-vie plasmatique d'élimination de la tamsulosine varie de 5 à 7 heures. Étant donné qu'avec les gélules de tamsulosine à libération prolongée, le taux d'absorption dans l'organisme est contrôlé, la demi-vie d'élimination apparente de la tamsulosine après un repas est environ de 10 heures, et d'environ 13 heures à l'état d'équilibre.

Sujet âgé :

Dutastéride :

La pharmacocinétique du dutastéride a été évaluée chez 36 sujets sains de sexe masculin âgés de 24 à 87 ans après administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride. Aucune influence significative de l'âge n'a été observée sur l'imprégnation systémique au dutastéride, mais la demi-vie d'élimination était plus courte chez les hommes de moins de 50 ans. La demi-vie d'élimination n'était pas significativement différente entre le groupe 50 à 69 ans et le groupe de plus de 70 ans.

Tamsulosine :

Une comparaison entre études de l'imprégnation totale au chlorhydrate de tamsulosine (aire sous la courbe) et de la demi-vie indique que les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de tamsulosine peuvent être légèrement prolongés chez les sujets mâles âgés par rapport aux sujets volontaires mâles jeunes et en bonne santé. La clairance intrinsèque est indépendante de la liaison du chlorhydrate de tamsulosine à l'alpha-1 glyco-

protéine acide (AAG), mais elle diminue avec l'âge et génère une imprégnation totale supérieure de 40 % (aire sous la courbe) chez les sujets âgés de 55 à 75 ans par rapport aux sujets âgés de 20 à 32 ans.

Insuffisance rénale :

Dutastéride :

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Cependant, moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre est retrouvée dans les urines humaines, donc aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dutastéride n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration).

Tamsulosine :

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 6 sujets en insuffisance rénale légère à modérée ($30 \leqslant Cl_{cr} < 70$ ml/min/1,73m²) ou modérée à sévère ($10 \leqslant Cl_{cr} < 30$ ml/min/1,73m²) et 6 sujets normaux ($Cl_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Alors qu'un changement dans la concentration plasmatique totale du chlorhydrate de tamsulosine a été observé en conséquence de l'altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) de chlorhydrate de tamsulosine, ainsi que la clairance intrinsèque, sont restées relativement constantes. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose des gélules de chlorhydrate de tamsulosine chez les patients en insuffisance rénale. Toutefois, les patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale ($Cl_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Insuffisance hépatique :

Dutastéride :

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique (cf Contre-indications). Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques de dutastéride et un allongement de la demi-vie sont attendus chez les insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tamsulosine :

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 8 sujets présentant des troubles hépatiques modérés (classification de Child-Pugh : grades A et B) et 8 sujets sains. Alors qu'un changement dans la concentration plasmatique globale du chlorhydrate de tamsulosine a été observé en conséquence de l'altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) de chlorhydrate de tamsulosine ne change pas de manière significative. Seule une légère modification (32 %) au niveau de la clairance intrinsèque du chlorhydrate de tamsulosine non lié a été observée. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de chlorhydrate de tamsulosine chez les patients souffrant d'une affection hépatique modérée. Le chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une affection hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas eu d'études non cliniques concernant Combodart. Le dutastéride et le chlorhydrate de tamsulosine ont été individuellement étudiés en détail dans des tests de toxicité chez l'animal et les résultats étaient cohérents avec les actions pharmacologiques connues des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et des antagonistes des adrénorécepteurs $alpha_1$. Les affirmations suivantes sont le reflet des informations disponibles relatives à chacun des composants.

Dutastéride :

Les études actuelles de toxicité générale, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez les rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, ainsi qu'une diminution de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une baisse des indices de fertilité (liée à l'effet pharmacologique du dutastéride). La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles chez les rats et les lapins a été observée lors de l'administration du dutastéride au cours de la gestation.

Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités. Lorsque le dutastéride a été administré à des primates pendant la gestation, aucune féminisation de fœtus mâles n'a été observée à des niveaux d'exposition systémique suffisamment supérieurs à ceux qui pourraient être atteints via le sperme humain. Il est peu probable qu'un fœtus mâle puisse être affecté par le passage du dutastéride dans le sperme.

Tamsulosine :

Les études de génotoxicité et de toxicité générale n'ont fait apparaître aucun risque particulier pour les êtres humains autres que ceux relatifs aux propriétés pharmacologiques de la tamsulosine.

Dans des études de cancérogénicité menées sur des rats et des souris, le chlorhydrate de tamsulosine a provoqué une augmentation de l'incidence de changements prolifératifs des glandes mammaires chez les femelles. Ces résultats, qui sont probablement liés à une hyperprolactinémie et sont uniquement constatés à des doses élevées, ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique.

L'administration de fortes doses de chlorhydrate de tamsulosine a provoqué une diminution réversible de la fertilité chez les rats pouvant être due à une modification du sperme ou à des troubles de l'éjaculation. Les effets de la tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes et leur fonction n'ont pas été évalués.

L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à des rates et lapines en gestation à des doses plus élevées que les doses thérapeutiques n'ont fait apparaître aucun effet nocif pour le fœtus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le dutastéride étant absorbé au niveau cutané, tout contact avec des gélules endommagées doit être évité. En cas de contact avec des gélules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938933987 (2010, RCP rév 18.05.17).

Prix : 30,27 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 15 %, en seconde intention, après échec du traitement avec les médicaments de phytothérapie et/ou avec les alphabloquants, uniquement en remplacement de la prise séparée de tamsulosine et de dutastéride, et à la condition que cette association ait été bien tolérée durant au moins six mois de traitement. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

COMPRALGYL voie orale

codéine phosphate hémihydrate, paracétamol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques opioïdes faibles

COMTAN® 200 mg

entacapone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (ovale, biconvexe ; « Comtan » gravé sur une face ; brun orangé) : Flacons de 60 et de 100.

COMPOSITION *p cp*

Entacapone (DCI) .... 200 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, mannitol, croscarmellose sodique, huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, polysorbate 80, glycérol 85 %, saccharose, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : saccharose (1,82 mg/cp).

DC INDICATIONS

L'entacapone est indiqué comme adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisés avec ces associations.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'entacapone doit être utilisé uniquement en association avec lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa. Les informations concernant la prescription des médicaments à base de lévodopa sont applicables à leur utilisation conjointe avec l'entacapone.

POSOLOGIE :

Prendre un comprimé à 200 mg avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase. La dose maximale recommandée est de 200 mg 10 fois par jour, soit 2000 mg d'entacapone.

L'entacapone augmente les effets de la lévodopa. Aussi, pour réduire les réactions indésirables dopaminergiques de la lévodopa, comme les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les hallucinations, il est souvent nécessaire d'ajuster la posologie de la lévodopa au cours des premiers jours ou des premières semaines de traitement par l'entacapone. En fonction de l'état clinique du patient, la dose quotidienne de lévodopa pourra être réduite d'environ 10 à 30 % en augmentant l'intervalle entre les prises et/ou en réduisant la quantité de lévodopa par prise.

Si le traitement par l'entacapone est arrêté, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, particulièrement la lévodopa, afin d'obtenir un contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

L'entacapone augmente légèrement plus (de 5 à 10 %) la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standards de lévodopa/bensérazide qu'avec des préparations standards de lévodopa/carbidopa. En conséquence, pour les patients traités par les préparations standards de lévodopa/bensérazide, une réduction plus importante de la dose de lévodopa pourra être nécessaire lors de l'instauration du traitement par l'entacapone.

Patients avec insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'influence pas le profil pharmacocinétique de l'entacapone et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie. Toutefois, une augmentation de l'intervalle entre les prises pourra être envisagée chez les patients dialysés (cf Pharmacocinétique).

Patients avec insuffisance hépatique :

Cf Contre-indications.

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la posologie d'entacapone n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Comtan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'entacapone est administré par voie orale simultanément avec chaque dose de lévodopa/carbidopa ou lévodopa/bensérazide.

L'entacapone peut être pris avec ou sans aliments (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique.
- Phéochromocytome.
- Utilisation concomitante de l'entacapone et des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranylcypromine.
- Utilisation concomitante de l'entacapone et d'une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif (cf Interactions).
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à des syndromes malins des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Le SMN, incluant rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonie, tremblements), des troubles psychiques (par exemple : agitation, confusion, coma), une hyperthermie, des troubles du système nerveux autonome (tachycardie, variation de la pression artérielle) et par des taux sériques élevés de créatine phosphokinase (CPK). Dans certains cas, seuls quelques-uns de ces symptômes et/ou observations peuvent apparaître.

Ni le SMN, ni la rhabdomyolyse n'ont été rapportés en association avec un traitement par l'entacapone dans les études contrôlées lors de l'interruption brutale du traitement. Depuis la mise sur le marché, des cas isolés de SMN ont été signalés, particulièrement suite à une diminution ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques associés. En cas de nécessité, l'interruption de l'entacapone et d'autres traitements dopaminergiques sera progressive et dans le cas où des signes et/ou des symptômes apparaissent malgré un arrêt progressif de l'entacapone, une augmentation de la dose de lévodopa pourra être nécessaire.

L'entacapone doit être administré avec précaution chez les patients atteints de cardiopathies ischémiques.

En raison de son mécanisme d'action, l'entacapone peut interférer avec le métabolisme de médicaments contenant un groupement catéchol et potentialiser leur action. L'entacapone devra donc être administré avec prudence chez les patients traités par des médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), comme le rimitérole, l'isoprénaline, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la dobutamine, l'alphaméthyldopa et l'apomorphine (cf Interactions).

L'entacapone est toujours administré comme adjuvant à la lévodopa. En conséquence, les précautions d'emploi de la lévodopa doivent également être prises en considération lors du traitement par l'entacapone.

L'entacapone augmente plus la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standards de lévodopa/bensérazide (de 5 à 10 % de plus) qu'à partir des préparations standards de lévodopa/carbidopa. En conséquence, les effets indésirables dopaminergiques peuvent être plus fréquents lorsque l'entacapone est associé au traitement à base de lévodopa/bensérazide (cf Effets indésirables). Pour réduire les réactions indésirables dopaminergiques liés à la lévodopa, il est souvent nécessaire d'ajuster la posologie de la lévodopa durant les premiers jours ou les premières semaines suivant l'instauration du traitement par l'entacapone, en fonction de l'état clinique du patient (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'entacapone est susceptible d'aggraver l'hypotension orthostatique induite par la lévodopa. L'entacapone doit être donné avec précaution aux patients qui prennent d'autres médicaments pouvant entraîner une hypotension orthostatique.

Lors des études cliniques, les effets indésirables dopaminergiques, par exemple les dyskinésies, ont été plus fréquemment observés chez les patients qui recevaient l'association entacapone plus agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), sélégiline ou amantadine, que chez ceux qui recevaient l'association placebo plus agonistes dopaminergiques, sélégiline ou amantadine. La posologie des autres médicaments antiparkinsoniens pourra donc nécessiter un ajustement lors de l'instauration du traitement par l'entacapone.

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été observés lors de la prise d'entacapone en association avec la lévodopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Une prudence particulière doit être recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines (cf Conduite/Utilisation de machines).

Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés.

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les aidants doivent être informés sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que Comtan en association avec la lévodopa. Une révision du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Pour les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général incluant une évaluation de la fonction hépatique doit être considéré.

Les comprimés de Comtan contiennent du saccharose (cf Composition). Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction entre l'entacapone et la carbidopa n'a été observée dans la fourchette posologique recommandée. L'interaction pharmacocinétique avec le bensérazide n'a pas été étudiée.

Au cours d'études en dose unique réalisées chez des volontaires sains, aucune interaction n'a été observée entre l'entacapone et l'imipramine ou entre l'entacapone et le moclobémide. De même, aucune interaction n'a été constatée entre l'entacapone et la sélégiline au cours d'études à doses répétées réalisées chez des patients parkinsoniens. Cependant, l'expérience clinique est limitée pour l'utilisation de l'entacapone en association avec certains médicaments, comme les inhibiteurs de la MAO-A, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (comme la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine) et les médicaments qui sont métabolisés par la COMT (exemple : substances contenant un groupement catéchol : rimitérol, isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine, alpha-méthyldopa, apomorphine et paroxétine). Une association de ces médicaments à l'entacapone doit être réalisée avec prudence (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'entacapone peut être utilisé avec la sélégiline (un inhibiteur sélectif de la MAO-B), mais les doses quotidiennes de sélégiline ne doivent pas dépasser 10 mg.

L'entacapone peut former des chélates avec le fer au niveau du tractus gastro-intestinal. L'entacapone et les préparations à base de fer devront donc être administrés à au moins 2 à 3 heures d'intervalle (cf Effets indésirables).

L'entacapone se lie au site II de liaison de l'albumine humaine, sur lequel se lie également un certain nombre d'autres médicaments, dont le diazépam et l'ibuprofène. Aucune étude d'interaction clinique avec le diazépam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été conduite. Selon les études *in vitro,* aucun déplacement significatif n'est attendu aux concentrations thérapeutiques des médicaments.

Du fait de son affinité *in vitro* au cytochrome P_{450} 2C9 (cf Pharmacocinétique), l'entacapone peut potentiellement interférer avec les médicaments dont le métabolisme est dépendant de cette isoenzyme, tels que la S-warfarine. Toutefois, dans une étude d'interactions médicamenteuses chez des volontaires sains, l'entacapone n'a pas modifié les taux plasmatiques de la S-warfarine, tandis que l'ASC de la R-warfarine a augmenté en moyenne de 18 % (CI_{90} 11 % - 26 %). Les valeurs d'INR ont augmenté en moyenne de 13 % (CI_{90} 6 % - 19 %). Ainsi, un contrôle de l'INR est recommandé quand un traitement par l'entacapone est instauré chez les patients sous warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucun effet tératogène évident ni d'effets fœtotoxiques primaires n'ont été observés lors des études chez l'animal, au cours desquelles les doses d'entacapone étaient notablement supérieures aux doses thérapeutiques utilisées dans l'espèce humaine. En l'absence de données concernant l'utilisation de l'entacapone chez

la femme enceinte, l'entacapone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Au cours des études chez l'animal, l'entacapone a été excrété dans le lait. La tolérance de l'entacapone chez les nouveau-nés est inconnue. Les femmes traitées par l'entacapone ne doivent pas allaiter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comtan, en association à la lévodopa, peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'entacapone, associé à la lévodopa, peut provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. Par conséquent, la prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou lors de l'utilisation de machines.

Les patients traités par l'entacapone en association avec la lévodopa, et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'entacapone sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et se produisent le plus souvent en début de traitement. La réduction de la posologie de la lévodopa permet de diminuer la sévérité et la fréquence de ces effets.

Les autres effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes gastro-intestinaux, incluant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la constipation et de la diarrhée. Les urines peuvent prendre une coloration brun-rouge sous l'effet de l'entacapone, mais c'est un phénomène bénin.

Habituellement, les effets indésirables liés à l'entacapone sont d'intensité légère à modérée. Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ayant imposé l'arrêt du traitement par l'entacapone ont été des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée 2,5 %, par exemple) ainsi que des effets indésirables liés à une augmentation de l'activité dopaminergique de la lévodopa (dyskinésies 1,7 %, par exemple).

Selon les données rassemblées à partir d'études cliniques comprenant 406 patients traités par le médicament et 296 patients traités par placebo, les dyskinésies (27 %), les nausées (11 %), la diarrhée (8 %), les douleurs abdominales (7 %) et la sécheresse de la bouche (4,2 %) ont été rapportées significativement plus fréquemment avec l'entacapone qu'avec le placebo.

Certains effets indésirables tels que les dyskinésies, les nausées et les douleurs abdominales peuvent être plus fréquents lors de l'administration de doses élevées d'entacapone (1,4 à 2 g par jour) que lors d'administration de doses plus faibles.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau 1 ci-dessous sont ceux recueillis lors des études cliniques menées avec l'entacapone et depuis sa mise sur le marché.

Tableau 1* : Effets indésirables

Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnies, hallucinations, confusion, rêves anormaux
Très rare	Agitation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dyskinésies
Fréquent	Aggravation du syndrome parkinsonien, vertiges, dystonie, hyperkinésie
*Affections cardiaques***	
Fréquent	Manifestations de cardiopathie ischémique autres que l'infarctus du myocarde (par exemple l'angor)
Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements
Très rare	Anorexie
Fréquence indéterminée	Colite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Fréquence indéterminée	Hépatite principalement de type cholestatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Rash érythémateux ou maculopapuleux
Très rare	Urticaire
Fréquence indéterminée	Décoloration de la peau, cheveux, barbe et ongles
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Coloration anormale des urines
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, hypersudation, chute
Très rare	Perte de poids

* Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques).

** Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de cardiopathie ischémique (0,43 % et 1,54 % respectivement) sont issues d'une analyse de 13 études en double aveugle impliquant 2082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Des cas isolés de somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés sous entacapone en association avec la lévodopa.

Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que Comtan en association avec la lévodopa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas isolés de SMN ont été signalés suite à une diminution ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres traitements dopaminergiques.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage pour lesquels la dose quotidienne rapportée la plus élevée était de 16 000 mg ont été rapportés après la commercialisation. Dans ces cas, les symptômes et signes aigus de surdosage rapportés comprenaient confusion, diminution de l'activité, somnolence, hypotonie, décoloration de la peau et urticaire. Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents dopaminergiques (code ATC : N04BX02).

L'entacapone appartient à une nouvelle classe thérapeutique, la classe des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). C'est un inhibiteur spécifique et réversible de la COMT qui agit principalement au niveau périphérique et qui est destiné à être administré en association avec des médicaments contenant de la lévodopa. L'entacapone diminue la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthyldopa (3-OMD) par inhibition de l'enzyme COMT. Cela conduit à une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la lévodopa. La quantité de lévodopa disponible au cerveau est augmentée. L'entacapone prolonge donc la réponse clinique à la lévodopa.

L'entacapone inhibe l'enzyme COMT principalement dans les tissus périphériques. L'inhibition de la COMT dans les hématies est proportionnelle à la concentration plasmatique de l'entacapone, indiquant clairement que l'inhibition de la COMT est réversible.

Études cliniques :

Dans deux études en double aveugle de phase III portant sur un total de 376 patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose, l'entacapone ou un placebo a été administré avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous. Ont été mesurées dans l'étude I, la période ON quotidienne (en heures) à partir des carnets du patient et dans l'étude II, la proportion quotidienne de période ON.

Tableau 2 : Période ON quotidienne (moyenne ± DS) :

Étude I : période ON quotidienne (h)			
	Entacapone (n = 85)	Placebo (n = 86)	Différence
Valeur initiale	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
Semaines 8-24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 h 20 min (8,3 %) $IC_{95\%}$ 45 min - 1 h 56 min
Étude II : proportion de période ON (%) quotidienne.			
	Entacapone (n = 103)	Placebo (n = 102)	Différence
Valeur initiale	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14	
Semaines 8-24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,8	4,5 % (35 min) $IC_{95\%}$ 0,93 %-7,97 %

Des diminutions correspondantes des périodes OFF ont été observées.

La réduction des périodes OFF par rapport au niveau initial était de – 24 % dans le groupe entacapone et de 0 % dans le groupe placebo dans l'étude I. Les valeurs correspondantes pour l'étude II étaient de – 18 % et de – 5 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques générales du principe actif :

- Absorption :

  Les variations intra et interindividuelles de l'absorption de l'entacapone sont importantes.

  Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont généralement atteintes environ 1 heure après l'administration d'un comprimé à 200 mg d'entacapone. Le produit est sujet à un effet de premier passage hépatique important. La biodisponibilité de l'entacapone est d'environ 35 % après administration d'une dose orale. La nourriture n'a pas d'influence significative sur l'absorption de l'entacapone.
- Distribution :

  Après absorption par le tractus gastro-intestinal, l'entacapone est rapidement distribué dans les tissus périphériques, avec un volume de distribution de 20 litres à l'état d'équilibre (Vdss). Environ 92 % de la dose est éliminée lors de la phase β, avec une demi-vie d'élimination courte de 30 minutes. La clairance totale de l'entacapone est d'environ 800 ml/min.

  L'entacapone est fortement lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Dans le plasma humain, la fraction non liée est d'environ 2,0 %, dans la fourchette des concentrations thérapeutiques. A ces mêmes concentrations, l'entacapone ne modifie pas la fixation de molécules fortement liées aux protéines plasmatiques (par exemple warfarine, acide salicylique, phénylbutazone ou diazépam). L'entacapone n'est pas non plus déplacé de manière significative par ces molécules pour des concentrations thérapeutiques ou plus élevées.
- Biotransformation :

  Une faible quantité d'entacapone qui est l'isomère *(E)* est convertie en isomère *(Z)*. L'isomère *(E)* représente 95 % de l'ASC de l'entacapone. L'isomère *(Z)* et les autres métabolites retrouvés à l'état de traces constituent les 5 % restants.

  Des données provenant d'études *in vitro* utilisant des préparations hépatiques microsomales humaines indiquent que l'entacapone inhibe le cytochrome P_{450} 2C9 (IC_{50} ~ 4µM). L'entacapone a montré une inhibition faible ou nulle des autres types d'isoenzymes P_{450} (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) : cf Interactions.
- Élimination :

  L'élimination de l'entacapone s'effectue principalement par voie métabolique non rénale. Il est estimé qu'environ 80 à 90 % de la dose est excrétée dans les fèces, bien que ceci n'ait pas été démontré chez l'homme. Environ 10 à 20 % sont excrétés dans les urines. L'entacapone sous forme inchangée n'est détecté qu'à l'état de traces dans les urines. La majeure partie (95 %) du produit excrété dans les urines est retrouvée sous forme glycuroconjuguée. Seulement 1 % environ des métabolites retrouvés dans les urines résulte d'un métabolisme oxydatif.

Caractéristiques selon les patients :

Les propriétés pharmacocinétiques de l'entacapone sont similaires chez les personnes jeunes et âgées.

La biotransformation du médicament est ralentie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classe A et B) ; il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques de l'entacapone dans les phases d'absorption et d'élimination (cf Contre-indications). L'insuffisance rénale n'altère pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Cependant, des prises plus espacées pourront être envisagées chez les patients dialysés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicité à doses répétées, des anémies, probablement principalement dues aux propriétés chélatrices du fer de l'entacapone, ont été observées. Concernant la toxicité sur la reproduction, une diminution du poids fœtal ainsi qu'un léger retard du développement osseux ont été observés chez les lapins pour des taux d'exposition systémique inclus dans la fourchette thérapeutique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/081/002 ; CIP 3400934865176 (RCP rév 22.01.15) 60 cp.
EU /1/98/081/003 ; CIP 3400934865237 (RCP rév 22.01.15) 100 cp.

Prix : 24,66 € (60 comprimés).
40,02 € (100 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Représentant local :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CONDYLINE ®

podophyllotoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 0,5 % : Flacon de 3,5 ml et 30 applicateurs.

COMPOSITION *par flacon*

Podophyllotoxine* .... 17,5 mg

Excipients : acide lactique, lactate de sodium, alcool 96 % (v/v).

* Principe actif de la résine de podophylline extraite à l'alcool à partir de rhizomes séchés et des racines de la podophylline (*P. peltatum, P. emodi*).

DC INDICATIONS

Condylomes acuminés externes de surface inférieure à 4 cm^2, en alternative aux autres thérapeutiques (cryothérapie, méthodes chirurgicales...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer Condyline avec précaution sur le condylome avec l'applicateur contenu dans le conditionnement, et laisser sécher. Jeter l'applicateur usagé. Prendre soin que la préparation ne soit pas mise en contact avec la peau saine. Condyline doit être appliquée deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs. Le traitement peut être répété chaque semaine pendant un maximum de 5 semaines successives. Changer d'applicateur après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Condyline est contre-indiquée pendant la grossesse en raison de ses effets antimitotiques.
- Pour les mêmes raisons, elle ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement ni chez l'enfant.
- Condyline ne doit pas être utilisée en association avec d'autres préparations à base de podophylline, de façon à éviter les risques de surdosage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Chez toute femme en âge de procréer : s'assurer de l'absence de grossesse avant le début du traitement et prescrire une méthode efficace de contraception avant le début du traitement et pendant toute sa durée.
- L'application de Condyline sur des zones de surface relativement étendue (muqueuses) peut donner lieu à des effets secondaires systémiques et devra par conséquent être évitée. Durant l'application, on doit éviter tout contact du principe actif avec la peau saine ou les muqueuses avoisinantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il est recommandé de laisser sécher avec précaution Condyline après son application, de façon à éviter toute dissémination intempestive. Ceci s'applique plus particulièrement aux condylomes localisés dans la région du prépuce.

Condyline ne doit pas être mise en contact avec les yeux sous peine d'irritation sévère. En cas de projection au niveau des yeux, rincer immédiatement et avec insistance avec de l'eau.

Une irritation cutanée et/ou une ulcération des muqueuses saines ou de la peau, à proximité ou à la base du condylome par Condyline peut être évitée en appliquant une couche protectrice de crème neutre avant le traitement (vaseline ou pommade à base de zinc).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Condyline est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement, en raison de ses effets antimitotiques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, compte tenu de son usage local, à la posologie recommandée, il semble peu probable que Condyline ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets secondaires locaux se produisent, indiquant principalement un effet thérapeutique maximal, habituellement le 2[e] ou le 3[e] jour du traitement, lorsque la nécrose du condylome débute. Ces effets secondaires sont en règle générale peu sévères et consistent en des rougeurs accompagnées de légères douleurs et/ou une ulcération superficielle de l'épithélium de la zone traitée. L'application de Condyline peut en conséquence être douloureuse. Un œdème et une balanoposthite ont été observés chez quelques patients portant de larges lésions dans la cavité préputiale. De tels effets locaux s'estompent après quelques jours d'application d'un corticostéroïde topique.

En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion, des symptômes sévères d'intoxication apparaissent, en particulier : nausée, vomissement, diarrhée, tachycardie, hypotension, tachypnée, insuffisance respiratoire et symptômes neurologiques tels que sensation vertigineuse, stupeur, coma et neuropathie périphérique.

Le traitement consiste à inhiber l'absorption (vomissements provoqués et lavage gastrique rapidement après l'ingestion, utilisation de charbon activé et laxatifs). Les autres traitements sont symptomatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux (code ATC : D06BB04 ; D : Dermatologie).

La podophyllotoxine est le principal composant actif de la podophylline qui est préparée à partir d'extraits de plante. La podophyllotoxine a une action antimitotique et cytolytique marquée conduisant à une nécrose des condylomes acuminés. Étant donné que Condyline peut être dosée très précisément, un certain nombre d'effets secondaires sévères peuvent être réduits et le traitement ambulatoire devient possible. Des taux élevés de rémission sont obtenus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'application pendant 3 jours de 0,01 à 0,05 ml de podophyllotoxine à 0,5 % n'entraîne aucun passage détectable dans le sérum ½ heure à 1 heure après le traitement.

Une dose de 0,1 ml (condylome ayant une surface totale supérieure à 4 cm^2) produit un taux sérique $\leqslant$ 5 ng par ml après 1 à 2 heures, ce taux décroissant à un niveau $\leqslant$ 3 ng par ml après 4 heures. Avec une dose de 0,15 ml, des valeurs à peu près comparables sont obtenues : un niveau $\leqslant$ 1 ng par ml rémanent est mesuré 12 heures après l'application (chez 5 patients). Chez 7 patients ayant des lésions très importantes, chez lesquels a été appliquée une dose de 0,1 à 1,5 ml, les pics obtenus atteignent de 1 à 17 ng par ml après 1 à 2 heures. Des essais effectués chez 52 patients ont montré que des concentrations supérieures à 0,1 ml sont rarement nécessaires pour traiter les condylomes.

Distribution, métabolisme et excrétion :

L'absorption de la podophyllotoxine semble fonction de la dose appliquée, de la taille, du siège, et de l'ancienneté des condylomes traités. D'après les résultats obtenus après les tests d'absorption, on peut évaluer la demi-vie sérique de la podophyllotoxine de 1 à 4,5 heures. On n'observe pas d'accumulation du produit. Les résultats suggèrent que la cinétique obéit à un modèle bicompartimental.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933126162 (1988, RCP rév 19.01.17).

Prix : 19,26 € (fl 3,5 ml + 30 applicateurs).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma

2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux

Tél : 01 30 14 40 00

CONÉBILOX ®

nébivolol, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg/12,5 mg (rond, légèrement biconvexe, marqué d'un « 5/12,5 » sur l'une des faces et présentant une barre de cassure* sur l'autre face ; rose) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

Comprimé pelliculé à 5 mg/25 mg (rond, légèrement biconvexe, marqué d'un « 5/25 » sur l'une des faces ; violet) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

* Cette barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION

	p comprimé	
Nébivolol (DCI) chlorhydrate exprimé en nébivolol*	5 mg	5 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,50 mg	25 mg

Excipients (communs) : polysorbate 80 (E433), hypromellose (E464), lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique (E468), cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E572). *Pelliculage :* hypromellose (E464), cellulose microcristalline (E460), macrogol 40 stéarate de type I, dioxyde de titane (E171), carmins (laque aluminique d'acide carminique, E120).

Excipient à effet notoire : lactose (129,25 mg/cp à 5 mg/12,5 mg ; 116,75 mg/cp à 5 mg/25 mg).

* Soit 2,5 mg de SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et 2,5 mg de RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Conébilox 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Conébilox 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

Conébilox 5 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Conébilox 5 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

La posologie est d'un comprimé (5 mg/12,5 mg ou 5 mg/25 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée.

Insuffisant rénal :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, Conébilox ne doit pas être utilisé (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisant hépatique :

L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de Conébilox est contre-indiquée chez ces patients.

Sujet âgé :

L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Conébilox chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament listés dans la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides).
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés (non appareillés).
- Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement).
- Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mm Hg).
- Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.
- Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi liées à chacun des composants listées ci-dessous s'appliquent également à l'association fixe Conébilox (cf également Effets indésirables).

Lié au nébivolol :

Les mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi suivantes sont communes aux bêtabloquants.

Anesthésie générale :

La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêtabloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Cardiovasculaires :

Généralement, les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêtabloquant devra être diminué progressivement, c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.

Les bêtabloquants peuvent induire une bradycardie : si la fréquence s'abaisse au dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence :

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître ;
- chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du 1er degré, en raison de leur effet dromotrope négatif ;
- chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal, en raison de la vasoconstriction des coronaires due à la potentialisation de l'effet alphabloquant : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises ;
- l'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les antiarythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, cf Interactions).

Métaboliques/endocriniennes :

Le nébivolol n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations).

En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.

Respiratoires :

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autres :

L'administration de bêtabloquants mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.

Les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Insuffisance rénale :

Le bénéfice d'un traitement par un diurétique thiazidique ne peut être obtenu que si la fonction rénale n'est pas altérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'azotémie. Les effets cumulatifs de cette substance peuvent apparaître chez les patients insuffisants rénaux. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, dont le marqueur est l'augmentation de l'azote non protéique, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique.

Effets métaboliques ou endocriniens :

Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut être nécessaire (cf Interactions). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients, le traitement par dérivé thiazidique peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre hydroélectrolytique :

Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydroélectrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par corticostéroïdes ou l'ACTH (cf Interactions). Les patients ayant un syndrome du QT long, congénital ou iatrogénique, sont particulièrement à risque élevé en cas d'hypokaliémie. L'hypokaliémie augmente la cardiotoxicité des glucosides digitaliques et le risque d'arythmies cardiaques. Chez les patients à risque d'hypokaliémie une surveillance de la kaliémie devra être effectuée plus régulièrement, dès la première semaine de traitement.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur. La baisse de la natrémie est en général légère et ne nécessite habituellement aucun traitement.

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

Lupus érythémateux :

Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors du traitement par diurétiques thiazidiques.

Test antidopage :

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Autres précautions :

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Rarement, des réactions de photosensibilisation ont été rapportées lors du traitement par diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être interrompu. Si la reprise du traitement s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des lampes à UVA.

Iode liée aux protéines :

Les dérivés thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode liée aux protéines, sans signe de trouble de la fonction thyroïdienne.

Lié à l'association nébivolol/hydrochlorothiazide :

En plus des mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi liées à chacun des composants, la précaution suivante s'applique également au Conébilox.

Intolérance au lactose, déficit en lactase, malabsorption du glucose et du lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Lié au nébivolol :

Les interactions suivantes sont communes aux bêtabloquants :

Déconseillées :

- Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem : Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculoventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Il existe un risque accru d'hypertension rebond en cas d'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-arythmiques de classe III (amiodarone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire.
- Anesthésiques volatiles halogénés : l'administration concomitante de bêtabloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêtabloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par Conébilox.
- Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués en cas d'administration concomitante d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.
- Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique) : l'utilisation concomitante de baclofène ou d'amifostine et d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

A prendre en compte :

- Digitaliques : l'utilisation concomitante de digitaliques peut augmenter le temps de conduction auriculoventriculaire. Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction. Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.
- Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : l'utilisation concomitante d'antagonistes calciques peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les

patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.
- Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : l'utilisation concomitante d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs peut augmenter l'effet hypotenseur des bêta-bloquants (effet additif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : il n'y a pas d'interaction avec l'effet antihypertenseur du nébivolol.
- Agents sympathomimétiques : l'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Déconseillées :
- Lithium : la clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement concomitant au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'association de Conébilox et de lithium est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.
- Médicaments modifiant la kaliémie : la déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour], les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 [COX-2] et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.
- Sels de calcium : en réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.
- Glucosides digitaliques : l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.
- Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie : une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de Conébilox à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (tels que digitaliques et antiarythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) :
  - antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
  - certains antipsychotiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
  - autres médicaments (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : l'effet des myorelaxants non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.
- Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline) : un traitement par dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Metformine : la metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Bêtabloquants et diazoxide : l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.
- Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) : l'effet des amines vasopressives peut être diminué.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : l'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire. Une augmentation des doses de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- Amantadine : les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.
- Salicylés : l'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose.
- Ciclosporine : un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation liée à la prise d'un diurétique, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lorsque ces produits de contraste iodés sont utilisés à fortes doses. Les patients devront être réhydratés avant l'administration de ces produits.

Lié au nébivolol et à l'hydrochlorothiazide :

A prendre en compte :
- Autres agents antihypertenseurs : l'effet antihypertenseur de Conébilox peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante avec d'autres antihypertenseurs.
- Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, narcotiques et alcool : majoration possible de l'effet hypotenseur et/ou de l'hypotension orthostatique lors de l'utilisation concomitante avec Conébilox.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

Lié au nébivolol :
- Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette iso-enzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'événements indésirables.
- La coadministration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques de nébivolol sans modifier l'effet clinique. La coadministration de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. La coprescription de nébivolol et d'antiacide est possible sous réserve que Conébilox soit administré pendant le repas et l'antiacide, entre les repas.
- L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol. Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

Lié à l'hydrochlorothiazide :
- L'absorption de l'hydrochlorothiazide peut être diminuée en présence de résines échangeuses anioniques (telles que les résines de cholestyramine et de colestipol).
- Agents cytotoxiques : l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'agents cytotoxiques (tels que le cyclophosphamide, le fluorouracile ou le méthotrexate) peut potentialiser leurs effets myélosuppressifs (avec en particulier une granulocytopénie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de Conebilox chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal avec chacun des composants ne permettent pas de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Nébivolol :

Par manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis. Toutefois, le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquant est nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1^er^ trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^e^ et 3^e^ trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites, passent dans le lait maternel en quantité variable. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de Conebilox au cours de l'allaitement n'est pas recommandée. Si Conebilox est utilisé au cours de l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés séparément pour chacune des substances actives.

Lié au nébivolol :

Les effets indésirables rapportés après administration de nébivolol seul, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent dans le tableau ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et ⩽ 1/100), très rare (⩾ 1/10 000) et non connue.

Classification par systèmes-organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Non connue	Œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Cauchemars, dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, paresthésie
Très rare	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Altération de la vision
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, augmentation d'une claudication intermittente
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausées, diarrhée
Peu fréquent	Dyspepsie, flatulence, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash érythémateux
Très rare	Œdème angioneurotique, aggravation d'un psoriasis
Non connue	Urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, œdème

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêta-bloquants : hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Les effets indésirables décrits avec l'hydrochlorothiazide seul incluent :
- Affections du système sanguin et lymphatique : leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplastique, anémie hémolytique, insuffisance médullaire.
- Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, déshydratation, crises de gouttes, diabète sucré, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibres hydroélectrolytiques (incluant hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie.
- Affections psychiatriques : apathie, état confusionnel, dépression, nervosité, troubles de l'humeur, troubles du sommeil.
- Affections du système nerveux : convulsions, diminution de la conscience, coma, maux de tête, étourdissements, paresthésie, parésie.
- Affections oculaires : xanthopsie, vision trouble, (aggravation d'une) myopie, diminution des sécrétions lacrymales.
- Affections auditives et du labyrinthe : vertiges.
- Affections cardiaques : arythmies, palpitations.
- Affections vasculaires : hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : détresse respiratoire, pneumonie, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire.
- Affections gastro-intestinales : sensation de bouche sèche, nausée, vomissements, irritation gastrique, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialite, pancréatite.
- Affections hépatobiliaires : ictère cholestatique, cholécystite.
- Affections cutanées et du tissu sous-cutané : prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruptions, lupus érythémateux, angéite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique.
- Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires, myalgies.
- Affections rénales et urinaires : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, glycosurie.
- Affections du système reproductif et des seins : dysfonction érectile.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, pyrexie, fatigue, sensation de soif.
- Investigations : modification de l'ECG, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur le surdosage par le nébivolol. Les symptômes de surdosage avec les bêtabloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Les signes et symptômes les plus fréquents de surdosage par l'hydrochlorothiazide sont une perte en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation liée à une diurèse importante. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage par l'hydrochlorothiazide sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une prise concomitante de digitaliques ou de certains antiarythmiques.

Traitement :

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs. La glycémie sera mesurée. Les taux sériques d'électrolytes et la créatininémie seront régulièrement surveillés. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être nécessaire.

La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et si nécessaire par des catécholamines. Les perturbations électrolytiques devront être corrigées.

L'effet bêtabloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu. Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 µg/kg.

Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie - si nécessaire - par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant, sélectif et diurétiques (code ATC : C07BB12).

Conébilox est un médicament associant un antagoniste sélectif des récepteurs bêta-1, le nébivolol, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'effet antihypertenseur additif résultant de l'association de ces 2 principes actifs se traduit par une réduction de la pression artérielle supérieure à celle observée avec l'un ou l'autre des principes actifs utilisés seuls.

Nébivolol :

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Il combine 2 activités pharmacologiques :
- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta-1 : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).

- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.

Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.

Au cours d'un traitement aigu ou chronique par le nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta-1, n'a pas été complètement établie.

Chez les hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach) médié par le NO qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.

Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.

Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie.

La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration simultanée de nébivolol et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de chacun des deux principes actifs. Il y a bioéquivalence entre le comprimé associant les deux principes actifs et l'administration simultanée des deux principes actifs pris séparément.

Nébivolol :

Absorption :

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture ; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12 % chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne diffèrent entre les 2 phénotypes que d'un facteur 1,3 à 1,4. Du fait des variations interindividuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Distribution :

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Métabolisation :

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation, avec de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP2D6.

Élimination :

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus importante. Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents. Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés.

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose est excrétée dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

Hydrochlorothiazide :

Absorption :

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75 %). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes. L'absorption d'hydrochlorothiazide est fonction de la vitesse du transit intestinal ; elle est augmentée lorsque la vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture.

L'observation des taux plasmatiques pendant au moins 24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution :

L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68 %) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais pas la barrière hématocérébrale.

Métabolisation :

L'hydrochlorothiazide est très faiblement métabolisé. Il est essentiellement éliminé par le rein sous forme inchangée.

Élimination :

L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé par voie rénale. Plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide est retrouvé sous forme inchangée dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination allongée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme avec l'association de nébivolol et d'hydrochlorothiazide. Ces données sont basées sur les études pharmacologiques de tolérance, les études de toxicité après administration répétée, les études de génotoxicité et de potentiel carcinogénique de chacun des principes actifs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939396347 (2009, RCP rév 11.06.15) 30 cp 5 mg/12,5 mg.
3400939396637 (2009, RCP rév 11.06.15) 90 cp 5 mg/12,5 mg.
3400939397177 (2009, RCP rév 11.06.15) 30 cp 5 mg/25 mg.
3400939397528 (2009, RCP rév 11.06.15) 90 cp 5 mg/25 mg.

Prix : 11,14 € (30 comprimés à 5 mg/12,5 mg).
31,48 € (90 comprimés à 5 mg/12,5 mg).
11,14 € (30 comprimés à 5 mg/25 mg).
31,48 € (90 comprimés à 5 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

CONTRACNÉ® 40 mg
CONTRACNÉ® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg

isotrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 5 mg (blanche), *10 mg* (blanc nacré), *20 mg* (rouge) *ou 40 mg* (orange) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p capsule
Isotrétinoïne (DCI)	5 mg
ou	10 mg
ou	20 mg
ou	40 mg

Excipients :

Capsule à 5 mg : huile de soja raffinée, cire d'abeille jaune, huile de soja partiellement hydrogénée, alphatocophérol, édétate disodique, butylhydroxyanisole, huiles végétales hydrogénées (mélange constitué pour l'essentiel d'huile de palme). *Tunique de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbitol (non cristallisable), dioxyde de titane E 171, eau purifiée.

Capsules à 10 mg et 20 mg : huile de soja, alphatocophérol, édétate disodique, butylhydroxyanisole, lipodan HP, huile de soja partiellement hydrogénée, cire d'abeille jaune. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbitol à 70 % (non cristallisable), eau purifiée, rouge cochenille A (E 124), oxyde de fer noir E 172 (capsule 10 mg), laque aluminique d'indigotine E 132 (capsule 20 mg), dioxyde de titane E 171.

Capsule à 40 mg : huile de soja raffinée, alphatocophérol, édétate disodique, butylhydroxyanisole E 320, huile de soja partiellement hydrogénée, huile de soja hydrogénée, cire d'abeille jaune. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbitol liquide (non cristallisable), eau purifiée, jaune orangé S (E 110), dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La prescription initiale de Contracné est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

Adolescents, adultes et personnes âgées :

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour.

La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose-dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale sévère :

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants :

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Patients intolérants :

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Femmes enceintes ou qui allaitent (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- Femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- Allergie à l'arachide ou au soja car Contracné contient de l'huile de soja raffinée et de l'huile de soja partiellement hydrogénée ;
- Insuffisance hépatique ;
- Hyperlipidémie ;
- Hypervitaminose A ;
- Association avec les tétracyclines (cf Interactions) ;
- Prise concomitante de vitamine A (cf Interactions) ;
- Prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets tératogènes :

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :
- chez les femmes enceintes ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies.

Programme de prévention de la grossesse :

Information des patientes

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le « Programme de Prévention de la Grossesse » :
- la patiente présente une acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (cf Indications) ;
- elle comprend le risque tératogène ;
- elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois ;
- elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 4 semaines avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 4 semaines après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique, sont nécessaires ;
- même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace ;
- elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites ;
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse ;
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement ;
- elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes en âge de procréer, qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.

Le prescripteur doit s'assurer que :
- La patiente répond aux conditions du « Programme de prévention de la grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat ;
- La patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus.
- La patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Les tests de grossesse plasmatiques doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception :

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

Tests de grossesse :

Des tests de grossesse plasmatiques ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/ml doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin chez les patientes en âge de procréer dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma décrit ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes en âge de procréer qui pratiquent une abstinence sexuelle absolue et permanente.

- Avant de débuter le traitement :
  Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débuter une contraception un premier test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est à dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.
  Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.
- Consultations de suivi :
  Un test de grossesse médicalement supervisé doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents. Par conséquent, des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours.
- Fin du traitement :
  Un dernier test de grossesse médicalement supervisé doit être effectué cinq semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance :
Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 4 semaines de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisées le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.
Patients de sexe masculin :
Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne.
Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.
Précautions supplémentaires :
Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.
Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours des 4 semaines suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.
Documents d'aide à la prescription :
Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché leur fournira des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse. Les prescripteurs doivent fournir une information complète concernant le risque tératogène de l'isotrétinoïne et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncés dans le « Programme de prévention de la grossesse » à tous les patients, aussi bien les femmes en âge de procréer que les hommes.
Troubles psychiatriques :
Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (cf Effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée en début de traitement ; elle s'amenuise avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses.
L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).
Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper ou d'hypopigmentation postinflammatoire au niveau des zones traitées.
L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.
L'application de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale.
Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.
Des cas de réactions cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par l'isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir (cf Effets indésirables), les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par isotrétinoïne doit être interrompu.
Troubles oculaires :
Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.
Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale chez certains patients (cf Conduite/Utilisation de machines). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de créatine phosphokinase sérique (CPK) ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne, notamment en cas d'activité physique intense (cf Effets indésirables).
Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses d'isotrétinoïne durant plusieurs années en traitement de troubles de kératinisation. Les posologies quotidiennes, les durées de traitement et les doses cumulées dépassaient très largement chez ces patients celles habituellement recommandées dans le traitement de l'acné.
Hypertension intracrânienne bénigne :
Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (cf Contre-indications, Interactions). Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.
Troubles hépatobiliaires :
Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie, voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.
Insuffisance rénale :
L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Le médicament peut donc être prescrit aux patients insuffisants rénaux. Toutefois, il est recommandé de débuter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérable (cf Posologie/Mode d'administration).
Troubles du métabolisme lipidique :
Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement ; des mesures diététiques peuvent également être utiles.
Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite (cf Effets indésirables). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dl (ou 9 mmol/l) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.
Troubles gastro-intestinaux :
Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. L'isotrétinoïne doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant une diarrhée sévère (hémorragique).
Réactions allergiques :
Exceptionnellement des réactions anaphylactiques ont été rapportées, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont rarement signalées. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétéchial) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.
Patients à haut risque :
Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique). Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et de nouveaux cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.
Liées aux excipients :
- Ces médicaments contiennent du sorbitol. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Ces médicaments contiennent de l'huile de soja et peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).
- Capsules à 10 mg et à 20 mg : ces médicaments contiennent un agent colorant azoïque (rouge de cochenille A E124) et peuvent provoquer des réactions allergiques.
- Capsule à 40 mg : ce médicament contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- *Vitamine A* : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- *Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne)* : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- *Cyclines* : risque d'hypertension intracrânienne.

AUTRES INTERACTIONS :
L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> La grossesse est une contre-indication **absolue** au traitement par isotrétinoïne (cf Contre-indications). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphtalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.
En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement par isotrétinoïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
De préférence, la patiente doit utiliser 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

ALLAITEMENT :
Étant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposé, l'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne ; dans de rares cas elle persiste après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Cet effet indésirable pouvant apparaître brutalement, les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.
Des cas de somnolence, vertiges et troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients présentant ces effets doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou participer à une activité qui pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite), et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains cependant persistent après l'arrêt du traitement.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram +.
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocytémie
Fréquent	Neutropénie
Très rare	Lymphadénopathies
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diabète, hyperuricémie
Troubles psychiatriques	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur
Très rare	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges
Troubles oculaires	
Très fréquent	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare	Vision floue, troubles visuels, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive
Troubles vasculaires	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Épistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée
Troubles gastro-intestinaux	
Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des transaminases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Hépatite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Chéilite, dermites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)
Rare	Alopécie
Très rare	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, périonyxis, réaction de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation
Indéterminé	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)
Très rare	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	
Très rare	Glomérulonéphrite
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise
Investigations	
Très fréquent	Élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes
Fréquent	Élévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie
Très rare	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage acci-

dentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiacnéiques à usage systémique (code ATC : D10BA01).

Mécanisme d'action :

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Effets :

La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une obstruction de l'infundibulum pilaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dé-différenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum, qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes,* et de ce fait diminue la colonisation du canal pilaire par cette bactérie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution :

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9 %). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Métabolisme :

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxotrétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests *in vitro.* Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxo-isotrétinoïne a confirmé l'importante contribution de cette molécule à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (réduction du taux d'excrétion sébacée malgré l'absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuroconjugués. La 4-oxo-isotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est de 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère.

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30 % de la dose d'isotrétinoïne sont métabolisés par isomérisation.

La circulation entérohépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme *in vitro* ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination :

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes sont retrouvées dans les urines et dans les fèces. Après une administration orale d'isotrétinoïne à des patients atteints d'acné, la demi-vie d'élimination de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique et le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL50 est d'environ 2000 mg/kg chez le lapin, 3000 mg/kg chez la souris et plus de 4000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique :

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité :

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a montré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques.

Il est fondamental de tenir compte du caractère tératogène de l'isotrétinoïne avant d'envisager la prescription de ce médicament à une femme en âge de procréer (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Fertilité :

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

Mutagénicité :

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes *in vitro* ni d'effets carcinogènes *in vivo.*

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Capsule à 5 mg : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Capsules à 10 et à 20 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Capsule à 40 mg : Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir « Programme de prévention de la grossesse ») :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente complété ;
- la prescription est limitée à 1 mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente ;
- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ;
- la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :
  - Lors de la première prescription :
    signature de l'accord de soins et de contraception ;
    mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins 1 mois ;
    évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
    date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
  - Lors des prescriptions suivantes :
    poursuite d'une contraception efficace ;
    évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
    date du test de grossesse (hCG plasmatiques) ;
- la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.

AMM 3400938260199 (2007, RCP rév 24.08.15) 5 mg.
3400935812049 (2001, RCP rév 24.08.15) 10 mg.
3400935811677 (2001, RCP rév 24.08.15) 20 mg.
3400936788435 (2005, RCP rév 21.08.15) 40 mg.

Prix : 7,06 € (30 capsules à 5 mg).
12,28 € (30 capsules à 10 mg).
21,66 € (30 capsules à 20 mg).
40,46 € (30 capsules à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

CONTRAMAL ®

tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (jaune) *:* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées (aluminium-PVC/PVDC ou PVC/aluminium).

Modèles hospitaliers : Boîtes de 100, sous plaquettes thermoformées (aluminium-PVC/PVDC ou PVC/aluminium).

Solution buvable à 100 mg/ml : Flacon compte-gouttes de 10 ml, muni d'un bouchon de fermeture de sécurité enfant, boîte unitaire.

Solution injectable à 100 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Gélule : *p gélule**

Tramadol (DCI) chlorhydrate .... 50 mg

Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171). *Calibrage :* n° 4.

* Pour une gélule n° 4 de 105,00 mg.

Solution buvable : *p ml*

Tramadol (DCI) chlorhydrate .... 100 mg

Excipients : sorbate de potassium, glycérol à 85 %, propylèneglycol, saccharose, cyclamate de sodium, saccharine sodique, hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), huile essentielle de menthe, arôme anis 87122 Givaudan (anéthole, anisaldéhyde, huile essentielle d'anis, carvomenthénol, terpinéol, paracymène, camphre, huile essentielle d'estragon, eucalyptol, limonène, linalol, alpha-terpinène, alpha-pinène, bêta-pinène, alpha-terpinéol, terpinolène), eau purifiée.

Une goutte contient 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipients à effet notoire : hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), saccharose.

Teneur en sodium : 0,0425 mg par goutte.

Solution injectable : *p ampoule*

Tramadol (DCI) chlorhydrate .... 100 mg

Excipients : acétate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Gélule :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte (à partir de 15 ans).

Solution buvable :

Traitement des douleurs modérées à intenses.

Solution injectable :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment douleurs post-chirurgicales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

Gélule :

Ce médicament ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par ce médicament est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg (2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Population pédiatrique :

Contramal 50 mg gélule n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 15 ans (cf Contre-indications).

Solution buvable :

Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.

La dose dépend du poids du patient.

Des cas de surdosage accidentel et des cas de métaboliseurs rapides ont été rapportés chez des enfants (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, « Enfants et métaboliseurs rapides » et Surdosage).

La posologie **habituelle** par prise est de 1 mg/kg de tramadol, soit :

- **0,4 x Poids** (kg) = Nombre de gouttes par prise.
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

La posologie **maximale** par prise est de 2 mg/kg de tramadol, soit :

- **0,8 x Poids** (kg) = Nombre de gouttes par prise.
- Ne pas dépasser 40 gouttes par prise (soit 100 mg de chlorhydrate de tramadol).
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

Lors de la prescription, indiquer la dose en nombre de gouttes par prise. Arrondir à l'unité inférieure (en cas de décimales).

A titre indicatif, les posologies habituelles et maximales **par prise**, en fonction du poids, sont les suivantes :

	Dose **habituelle** par prise	Dose **maximale** par prise
Pour 15 kg : (environ 3 ans)	6 gouttes par prise	12 gouttes par prise
Pour 20 kg : (environ 6 ans)	8 gouttes par prise	16 gouttes par prise
Pour 30 kg : (environ 9 ans)	12 gouttes par prise	24 gouttes par prise
Pour 45 kg : (environ 12 ans)	18 gouttes par prise	36 gouttes par prise
⩾ 50 kg : (environ 15 ans)	20 gouttes par prise	Ne jamais dépasser 40 gouttes par prise

(1 goutte = 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol).

Solution injectable :

Le tramadol peut être injecté par voie intraveineuse lente (2-3 minutes), ou encore mis en solution pour administration par perfusion ou par un dispositif d'analgésie contrôlée par le patient.

Douleurs intenses :

La dose d'attaque est de 100 mg. Au cours de la première heure après la dose d'attaque, des doses complémentaires de 50 mg peuvent être administrées toutes les 10-20 minutes sans dépasser une dose totale de 250 mg (en comptant la dose d'attaque). Ultérieurement, administrer 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser une dose totale quotidienne de 600 mg.

Douleurs modérées :

Administrer 50 ou 100 mg durant la 1ère heure.

Gélule et solution injectable :

Patients âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Toutes formes :

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélule :

Voie orale.

Solution buvable :

Voie orale.

A prendre avec un peu de liquide (eau, lait, jus de fruit...) ou sur un morceau de sucre.

Solution injectable :

Voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

Contramal est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (cf Interactions) ;
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- chez les enfants de moins de 15 ans (solution injectable, gélule) ;
- chez l'enfant de moins de 3 ans (solution buvable) ;
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Contramal doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.
- Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).
- Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient

survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.
- Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.
- L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine est déconseillée (cf Interactions).
- La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg de chlorhydrate de tramadol). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Solution buvable :

Enfants et métaboliseurs rapides :
- L'entourage de l'enfant devra être informé que cette solution buvable doit être mise hors de portée des enfants (sous clé) afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel pouvant avoir des conséquences potentiellement fatales (cf Surdosage).
- Des cas de patients métaboliseurs ultra-rapides ont été rapportés, notamment chez l'enfant.
- Les parents doivent être informés, particulièrement lors de la première administration, de la nécessité de surveiller leur enfant, et d'appeler un médecin ou un service d'urgence en cas de signe inhabituel, notamment troubles de la conscience, myosis, vomissements, convulsions ou dépression respiratoire (cf Surdosage).

- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).
- Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance (gélule et solution injectable).

DC INTERACTIONS

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :
Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).
L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.
D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, les fluoroquinolones, le tramadol.

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées :
(cf Contre-indications)
+ IMAO irréversibles (iproniazide) :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par tramadol, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du tramadol et le début de l'IMAO.

Associations déconseillées :
+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :
Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
+ Alcool (boisson ou excipient) :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
+ Carbamazépine :
Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.
+ IMAO A réversibles y compris linézolide et bleu de méthylène :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
+ Morphiniques antagonistes partiels :
Risque de diminution de l'effet antalgique.
+ Naltrexone :
Risque de diminution de l'effet antalgique.
+ Oxybate de sodium :
Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antivitamine K :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :
+ Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène :
Risque accru de convulsions.
+ Autres médicaments sédatifs :
Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
+ Benzodiazépines et apparentés :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
+ Barbituriques :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
+ IMAO B :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :
Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
+ Venlafaxine :
Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
+ Bupropion :
Augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.
+ Ondansétron :
Diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Contramal ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.
Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement :
Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

Fertilité :
Les études après commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Contramal peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.
Les fréquences sont définies comme suit :
- Très fréquent : ⩾ 1/10.
- Fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10.
- Peu fréquent : ⩾ 1/1 000 à < 1/100.
- Rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000.
- Très rare : < 1/10 000.
- Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Affections psychiatriques :
- Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Contramal différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.
Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : vertiges.
- Fréquent : céphalées, somnolence.
- Rare : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Fréquence indéterminée : pertes de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : modification de l'appétit.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :
- Rare : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- Rare : bradycardie.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : dépression respiratoire, dyspnée.

Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).
L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
- Peu fréquent : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Affections hépato-biliaires :
- Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :
- Fréquent : hyperhidrose.
- Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales :
- Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie.

Investigations :
- Rare : augmentation de la pression artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Traitement :
Prendre les mesures d'urgences générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.
En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.
Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au Contramal à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

Solution buvable :
Attention, le flacon contenant une dose totale de 1 g de chlorhydrate de tramadol, l'ingestion accidentelle d'une quantité importante du flacon représente un risque grave pour le jeune enfant (voir également Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.
Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et k avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.
Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire

ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Population pédiatrique :

Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients dans la population pédiatrique (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs d'extractions dentaires chirurgicales, ou suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'adulte :

Voie orale :

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.

Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.

Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (Cmax) et est atteint après environ 2 h (Tmax).

Voie injectable :

Après administration intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques suit une phase initiale de distribution brève puis une phase de distribution plus lente dans les tissus appartenant au compartiment périphérique. Une heure après injection de 100 mg de tramadol, les concentrations sériques se situent entre 400 et 500 ng/ml.

Voie orale et voie injectable :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg).

Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain ; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie ; un des métabolites déméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.

Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.

Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.

Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée chez les patients âgés de 8 ans et moins.

Concernant les enfants âgés de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP INCOMPATIBILITÉS

La solution injectable de tramadol présente des incompatibilités physicochimiques avec les solutions injectables suivantes :
- diclofénac,
- indométacine,
- diazépam,
- piroxicam,
- phénylbutazone,
- acétylsalicylate de lysine.

Il conviendra d'en tenir compte lors de perfusion chez des patients polymédicamentés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution injectable :

Durée de conservation : 5 ans.

Aprés ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution buvable :

Durée de conservation avant ouverture :
- 4 ans en zones I et II.
- 3 ans en zones III et IV.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Durée de conservation après ouverture : 12 mois.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Gélule :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Solution buvable :

Le flacon compte-gouttes est pourvu d'une fermeture à vis avec sécurité enfant. Pour ouvrir, il faut dévisser le bouchon en exerçant une forte pression vers le bas. Pour la prise, tenir le flacon vertical jusqu'à ce que les gouttes tombent. Revisser fermement le bouchon après usage.

Solution injectable :

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Solution injectable :

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400934808166 (1998, RCP rév 31.01.17) 30 gél sous plaquettes thermoformées alu-PVC/PVDC.
3400930002285 (1998, RCP rév 31.01.17) 30 gél sous plaquettes thermoformées PVC/alu.
3400956111220 (1998, RCP rév 31.01.17) 100 gél sous plaquettes thermoformées alu-PVC/PVDC.
3400955000945 (1998, RCP rév 31.01.17) 100 gél sous plaquettes thermoformées PVC/alu.
3400936206830 (2003, RCP rév 31.01.17) sol buv.
3400956111398 (1998, RCP rév 31.01.17) sol inj.

Prix : 3,40 € (30 gél sous plaq alu-PVC/PVDC ou PVC/alu).
4,78 € (solution buvable, flacon de 10 ml).

Gélules (30 gélules sous plaquettes alu-PVC/PVDC ou PVC/alu) :

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,40 €. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Solution buvable :

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Solution injectable : Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CONTRAMAL ® LP

tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 100 mg (pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, présentant le logo du fabricant sur l'une des faces, et la mention « T1 » sur l'autre face), *150 mg* (pelliculé, rond, biconvexe, de couleur orange pâle, présentant le logo du fabricant sur l'une des faces, et la mention « T2 » sur l'autre face) *ou 200 mg* (pelliculé, rond, biconvexe, de couleur légèrement brun-orangé, présentant le logo du fabricant sur l'une des faces, et la mention « T3 » sur l'autre face) : Boîtes de 30, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîtes de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Tramadol (DCI) chlorhydrate	100 mg
ou	150 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, hypromellose 100 000 mPa's, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose 6 mPa's, lactose monohydraté, macrogol 6000, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane (E171) ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge (E172) (cp à 150 mg et à 200 mg) ; oxyde de fer brun (E172) (cp à 200 mg).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (2,5 mg/cp) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Traitement des douleurs modérées à sévères.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de tramadol ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.

Sauf prescription contraire, Contramal LP devra être administré comme suit :

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans :

La dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour (cf Pharmacodynamie).

Contramal LP ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par Contramal LP est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant, si nécessaire, des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique :

Contramal LP n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 12 ans.

Patients âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins des patients.

Patients avec insuffisance rénale, sous dialyse et atteinte hépatique :

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'intervalle posologique devra être allongé en fonction des besoins des patients. En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou hépatique sévère, les comprimés à libération prolongée de Contramal LP ne sont pas recommandés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés ne devront pas être fractionnés ou mâchés et devront être pris entiers avec une quantité suffisante de boisson indépendamment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Contramal LP est contre-indiqué :
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou les autres psychotropes.
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO (cf Interactions).
- chez les patients épileptiques non contrôlés par un traitement.
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contramal LP devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendant des opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients sensibles aux opioïdes, Contramal LP ne devra être utilisé qu'avec prudence.

Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage), un risque de dépression respiratoire ne pouvant être exclu dans ces situations.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Le tramadol présente un faible potentiel de dépendance. Une tolérance et une dépendance psychique et physique peuvent se développer lors d'une utilisation au long cours. Chez les patients qui présentent une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par Contramal LP ne devra être réalisé que pendant des durées brèves, sous surveillance médicale stricte.

Le tramadol n'est pas approprié au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.

Les comprimés à libération prolongée de Contramal LP contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Ne pas associer Contramal LP aux inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications).

Lors de l'utilisation de la péthidine durant les 14 jours qui suivent l'arrêt des IMAO, des interactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observées : effet sur le système nerveux central et les fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

Ces interactions ne peuvent pas être exclues lors de l'utilisation des IMAO et de Contramal LP.

L'administration concomitante de Contramal LP avec d'autres dépresseurs centraux, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets sur le système nerveux central (cf Effets indésirables).

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine et le tetrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante du tramadol avec des médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner une toxicité sérotoninergique. La présence d'un syndrome sérotoninergique est probable si l'un des symptômes suivants est observé :
- Clonus spontané.
- Clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse.
- Tremblement et hyperréflexie.
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

L'arrêt des substances sérotoninergiques permet habituellement d'obtenir une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

Prendre en compte l'association avec les dérivés de la coumarine (par exemple la warfarine) en raison de l'augmentation de l'INR et de l'apparition d'ecchymoses et de saignements importants rapportés chez certains patients.

D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3, l'ondansétron, a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour des douleurs post-opératoires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Le

tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Contramal LP ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.
Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :
Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Contramal LP n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Après une prise unique de tramadol, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

FERTILITÉ :
Les études après commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Contramal LP peut entraîner des effets à type de somnolence, vertige, et peut par conséquent diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents : ⩾ 1/10 ; fréquents : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquents : ⩾ 1/1 000 à < 1/100 ; rares : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000 ; très rares : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles.

Troubles du système immunitaire :
Rares : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Troubles cardiaques :
- Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- Rares : bradycardie.

Investigations :
- Rares : augmentation de la pression artérielle.

Troubles vasculaires :
- Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Troubles du système nerveux :
- Très fréquents : vertiges.
- Fréquents : céphalées, somnolence.
- Rares : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, troubles de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rares : modification de l'appétit.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Troubles psychiatriques :
- Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Contramal LP différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). Ceci inclut des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
D'autres symptômes ont été très rarement rapportés lors de l'arrêt du traitement par tramadol, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles inhabituels du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Troubles visuels :
- Rares : myosis, vision floue, mydriase.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Rares : dépression respiratoire, dyspnée.

Une dépression respiratoire peut survenir si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées, et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).
L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'aucune relation de causalité n'ait été établie.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquents : nausées.
- Fréquents : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
- Peu fréquents : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Fréquents : hyperhidrose.
- Peu fréquents : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Troubles musculo-squelettiques :
- Rares : faiblesse musculaire.

Troubles hépato-biliaires :
- Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Troubles urinaires et rénaux :
- Rares : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux :
- Fréquents : asthénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.
Traitement :
Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.
En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.
Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au Contramal LP à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres opioïdes, code ATC : N02AX02.
Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine.
Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) de celle de la morphine.
Population pédiatrique :
Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2 000 patients dans la population pédiatrique (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs d'extractions dentaires chirurgicales, ou suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.
A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Plus de 90 % du Contramal LP est absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne est approximativement de 70 %, indépendamment de la prise concomitante d'aliments. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. L'effet de premier passage après administration orale est au maximum de 30 %.
Le tramadol présente une forte affinité tissulaire (Vd_{β} = 203 ± 40 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.
Après administration de 100 mg de Contramal LP, la concentration plasmatique maximale Cmax de 141 ± 40 ng/ml est atteinte au bout de 4,9 heures. Une Cmax de 260 ± 62 ng/ml est atteinte 4,8 heures après l'administration de Contramal LP 200 mg.
Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta. De très faibles quantités du principe actif et de son dérivé O-desméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose administrée).
La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur d'environ 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.
Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. Onze métabolites ont été retrouvés à ce jour dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-desméthyltramadol est plus puissant que la molécule mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et approximativement identique à celle du tramadol.
L'inhibition de l'un des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de l'un de ses métabolites actifs. A ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été relevée.
Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de 13,3 ± 4,9 heures (tramadol) et de 18,5 ± 9,4 heures (O-desméthyltramadol) ont été observées, avec dans un cas extrême des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), les valeurs observées étaient respectivement de 11 ± 3,2 heures et de 16,9 ± 3 heures, avec dans un cas extrême des valeurs correspondantes de 19,5 heures et de 43,2 heures.
Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique.
La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement dans certains cas isolés. Une concentration sérique de 100 à 300 ng/ml est habituellement efficace.
Population pédiatrique :
Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée chez les patients âgés de 8 ans et moins.
Concernant les enfants âgés de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucun signe en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations neurologiques centrales sont survenues uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.
Chez le rat, des posologies de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et un accroissement de la mortalité néonatale. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire.
La fertilité des animaux mâles et femelles n'a pas été altérée.
Chez le lapin, on a mis en évidence des effets toxiques chez les mères à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.
Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.
Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liées au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934827617 (1998, RCP rév 14.11.16) 30 cp à 100 mg.
3400956114122 (1998, RCP rév 14.11.16) 100 cp à 100 mg.
3400934827846 (1998, RCP rév 14.11.16) 30 cp à 150 mg.
3400956114351 (1998, RCP rév 14.11.16) 100 cp à 150 mg.
3400934828096 (1998, RCP rév 14.11.16) 30 cp à 200 mg.
3400956114580 (1998, RCP rév 14.11.16) 100 cp à 200 mg.
Prix : 7,13 € (30 comprimés à 100 mg).
10,27 € (30 comprimés à 150 mg).
13,39 € (30 comprimés à 200 mg).
Boîtes de 30 comprimés : remb séc soc à 65 % et Collect.
Modèle hospitalier (boîtes de 100 comprimés) : Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

CONTRATHION ®
pralidoxime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 2 % : Flacons de poudre de 15 ml + ampoules de solvant de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon**
Pralidoxime	200 mg

(sous forme de méthylsulfate : 322,5 mg/flacon)

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.
* Après reconstitution.

DC INDICATIONS

Intoxication par les dérivés organophosphorés anticholinestérasiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse en cas d'urgence.
Voie intramusculaire, sous-cutanée, ou voie orale si l'intoxication à traiter ne présente pas de caractère d'urgence.
La solution doit être préparée extemporanément par introduction de 10 ml de solvant dans le flacon de poudre.
Adulte :
- Voie intraveineuse (soit sans dilution en injection lente de 1 ml/min, soit en perfusion après dilution de la solution dans une solution de glucose ou de chlorure isotonique), voie intramusculaire, sous-cutanée : lors de la première injection, la posologie habituellement proposée de 200 à 400 mg de pralidoxime peut être augmentée jusqu'à 2 g en fonction de l'efficacité obtenue ; une dose d'entretien allant jusqu'à 400 mg/h sera maintenue tant que nécessaire.
- Voie orale : 1 à 3 g de pralidoxime toutes les 5 heures.

Enfant :
Lors de la première injection, 20 à 40 mg/kg de pralidoxime suivant la sévérité de l'intoxication et la réponse au traitement ; une dose d'entretien de 10 mg/kg/heure sera maintenue tant que nécessaire.
Insuffisant rénal :
Les doses doivent être réduites chez le patient ayant une fonction rénale altérée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la pralidoxime.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'efficacité de la pralidoxime varie selon les diverses classes d'insecticides organophosphorés.
L'intoxication par les insecticides carbamates anti-

cholinestérasiques ne relève pas d'un traitement par la pralidoxime car la liaison avec l'acétylcholinestérase non covalente est de faible énergie et rapidement réversible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prise de lait ou de corps gras favorise l'absorption des organophosphorés.

La pralidoxime est d'autant plus efficace qu'elle est administrée peu de temps après l'intoxication. Elle a peu d'effet si le délai entre l'intoxication et le début du traitement est supérieur à 36 heures.

Les doses doivent être réduites chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

L'atropine est habituellement associée à la pralidoxime, en contrôlant de façon permanente, au cours de ce traitement, l'état de la pupille et la fréquence cardiaque.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pralidoxime lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Malgré cela, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de la vision attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles visuels : diplopie, vision floue.
- Malaise, vertiges, céphalées et tachycardie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La pralidoxime, à doses très élevées, pourrait aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antidote (V : divers).

Pralidoxime :

Antidote des produits organophosphorés (poisons du système neurovégétatif qui agissent indirectement en inactivant par phosphorylation les enzymes régulatrices de la transmission nerveuse). La pralidoxime se fixe sur le groupement alkyl-phosphate de la cholinestérase alkyl-phosphorylée et le détache de l'acétyl-cholinestérase qui est ainsi régénérée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pralidoxime a une faible résorption digestive.

Elle a une faible diffusion au niveau du système nerveux central (l'action est limitée à la régénération des enzymes de la jonction neuromusculaire).

Le métabolisme est hépatique.

L'excrétion tubulaire rénale entraîne une élimination rapide en quelques heures du médicament.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930252598 (1961/97, RCP rév 13.02.13).

Non remb Séc soc. Collect.

SERB

40, avenue George-V. 75008 Paris

Tél : 01 73 03 20 00

Site web : www.serb-labo.com

COPAXONE ® 40 mg/ml

glatiramère

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 40 mg/ml (limpide ; exempte de particules visibles) : Seringues préremplies de 1 ml, boîte de 12.

COMPOSITION

	p seringue
Glatiramère acétate*	40 mg

(soit en glatiramère : 36 mg/ml)

Excipients : mannitol, eau ppi.

La solution pour injection a un pH de 5,5-7,0 et une osmolarité de 300 mOsmol/L.

* L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques comprenant 4 acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine avec une fraction molaire moyenne de respectivement 0,129 - 0,153, 0,392 - 0,462, 0,086 - 0,100 et 0,300 - 0,374. Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5000 et 9000 daltons.

DC INDICATIONS

Copaxone est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (cf Pharmacodynamie pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

Copaxone n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée chez l'adulte est de 40 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de Copaxone 40 mg/ml) administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle.

En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.

La décision d'un traitement de longue durée sera prise sur la base d'une évaluation clinique personnalisée au cas par cas par le médecin traitant (neurologue ou médecin expérimenté dans le traitement de la SEP).

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents : aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent pour Copaxone. L'information disponible sur l'utilisation de Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Par conséquent, Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine ne doit pas être utilisé dans cette population.

Patients âgés :

Copaxone n'a pas été étudié chez le sujet âgé.

Patients atteints d'une insuffisance rénale :

Copaxone n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les patients doivent être formés à la technique d'auto-injection. Ils doivent être surveillés par un professionnel de santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent.

Un site d'injection différent doit être choisi pour chaque injection, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites pour l'auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.

DC CONTRE-INDICATIONS

Copaxone 40 mg/ml est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Copaxone doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'instauration du traitement par Copaxone doit être supervisée par un neurologue ou un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Le médecin traitant doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de Copaxone, une réaction peut survenir, associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. La majorité de ces symptômes est généralement transitoire et disparaît spontanément sans séquelle. Si un effet indésirable sévère survient, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par Copaxone et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une population particulière de patients est plus à risque de présenter de telles réactions. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre Copaxone à des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions anaphylactoïdes ou allergiques ont été rarement rapportées.

Des réactions d'hypersensibilité sévères (telles que bronchospasme, anaphylaxie ou urticaire) peuvent rarement se produire. Dans le cas de réactions graves, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par Copaxone devra être arrêté.

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités au long cours par Copaxone. Les taux maximaux ont été atteints en moyenne après 3 à 4 mois de traitement, puis ces taux ont diminué et se sont stabilisés à un niveau légèrement supérieur par rapport à la valeur initiale.

Il n'y a pas de données disponibles suggérant que ces anticorps anti-acétate de glatiramère soient de type neutralisant ou que leur production puisse altérer l'efficacité clinique de Copaxone.

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée tant qu'ils sont traités par Copaxone. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

DC INTERACTIONS

Les interactions entre Copaxone et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées de façon systématique.

Il n'existe pas de données sur une éventuelle interaction avec l'interféron bêta.

Une augmentation de l'incidence des réactions aux sites d'injection a été observée chez les patients traités par Copaxone recevant simultanément des corticostéroïdes.

Des études *in vitro* suggèrent que l'acétate de glatiramère est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais n'est pas déplacé par la phénytoïne ou la carbamazépine et ne les déplace pas. Néanmoins, dans la mesure où Copaxone possède théoriquement la capacité d'affecter la distribution des substances se liant aux protéines plasmatiques, l'utilisation concomitante de tels médicaments doit être étroitement surveillée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les données actuelles provenant de l'utilisation de Copaxone 20 mg/ml chez les femmes enceintes n'indiquent pas d'effet malformatif ou une toxicité fœto/néonatale. Les données provenant de l'utilisation de Copaxone 40 mg/ml chez des femmes enceintes sont cohérentes avec ces résultats. À ce jour, aucune donnée épidémiologique pertinente n'est disponible. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Copaxone pendant la grossesse hormis dans les cas où le risque encouru par la mère est supérieur à celui encouru par le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles concernant le passage de l'acétate de glatiramère, de ses métabolites ou de ses anticorps dans le lait maternel. La prudence est recommandée lorsque Copaxone est administré à une femme allaitant. Le risque et le bénéfice relatifs pour la mère et pour l'enfant doivent être pris en considération.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des données de sécurité d'emploi de Copaxone ont été cumulées pour Copaxone 20 mg/ml administré par injection sous-cutanée une fois par jour. Cette rubrique présente les données de sécurité cumulées issues de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo menées avec Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour et d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo menée avec Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine.

Une comparaison directe de la sécurité entre Copaxone 20 mg/ml (administré une fois par jour) et Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) dans la même étude n'a pas été effectuée.

Copaxone 20 mg/ml (administré une fois par jour) :

Dans toutes les études cliniques menées avec Copaxone 20 mg/ml, les réactions aux sites d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquents et ont été rapportées par une majorité de patients traités par Copaxone. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients ayant rapporté ces réactions au moins une fois, était plus important dans les groupes traités par Copaxone 20 mg/ml par rapport au groupe placebo (70 % *versus* 37 %). Les réactions aux sites d'injection rapportées plus fréquemment chez les patients traités par Copaxone 20 mg/ml que chez ceux recevant le placebo étaient : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensibilité.

Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation, douleur thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. Une telle réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de Copaxone. Au moins un symptôme caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté au moins une fois par 31 % des patients recevant Copaxone 20 mg/ml comparé à 13 % dans le groupe placebo.

Tous les effets indésirables, rapportés plus fréquemment chez les patients traités par Copaxone 20 mg/ml que chez ceux recevant le placebo, sont présentés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 et < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 et < 1/100).

Ces résultats sont issus de 4 essais pivots en double aveugle contre placebo, au cours desquels 512 patients ont reçu Copaxone 20 mg/jour et 509 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Trois essais portant sur la SEP (sclérose en plaques) de type récurrente/rémittente (SEPRR) ont inclus un total de 269 patients traités par Copaxone 20 mg/jour et 271 patients ayant reçu le placebo, pendant une durée allant jusqu'à 35 mois. Le quatrième essai, réalisé chez des patients qui avaient présenté un premier événement clinique et qui étaient considérés comme présentant un risque élevé de développer une SEP cliniquement définie, incluait 243 patients traités par Copaxone 20 mg/jour et 238 patients ayant reçu le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois.

Classe de systèmes d'organes (CSO)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection, grippe
Fréquent	Bronchite, gastro-entérite, infection à *Herpes Simplex*, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale[a]
Peu fréquent	Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Tumeur cutanée bénigne, tumeur
Peu fréquent	Cancer cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphadénopathie[a]
Peu fréquent	Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalies morphologiques des lymphocytes
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Goitre, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, prise de poids[a]
Peu fréquent	Intolérance à l'alcool, goutte, hyperlipidémie, hypernatrémie, diminution de la ferritine sérique
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Anxiété[a], dépression
Fréquent	Nervosité
Peu fréquent	Rêves anormaux, état confusionnel, état euphorique, hallucination, hostilité, manie, trouble de la personnalité, tentative de suicide
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Dysgueusie, hypertonie, migraine, trouble de l'élocution, syncope, tremblements[a]
Peu fréquent	Syndrome du canal carpien, trouble cognitif, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, trouble moteur, myoclonie, névrite, blocage neuromusculaire, nystagmus, paralysie, paralysie du nerf sciatique, stupeur, déficit du champ visuel
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie, affection oculaire[a]
Peu fréquent	Cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, ptosis, mydriase, atrophie optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Affection de l'oreille
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations[a], tachycardie[a]
Peu fréquent	Extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique
Affections vasculaires	
Très fréquent	Vasodilatation[a]
Peu fréquent	Varice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée[a]
Fréquent	Toux, rhinite saisonnière
Peu fréquent	Apnée, épistaxis, hyperventilation, laryngospasme, affection pulmonaire, sensation d'étouffement
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées[a]
Fréquent	Affection anorectale, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements[a]
Peu fréquent	Colite, polype du côlon, entérocolite, éructation, ulcère œsophagien, parodontite, hémorragie rectale, augmentation du volume des glandes salivaires
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique
Peu fréquent	Cholélithiase, hépatomégalie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée[a]
Fréquent	Ecchymose, hyperhidrose, prurit, affection cutanée[a], urticaire
Peu fréquent	Angiœdème, dermite de contact, érythème noueux, nodule cutané
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie[a]
Fréquent	Cervicalgie
Peu fréquent	Arthrite, bursite, douleur du flanc, atrophie musculaire, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Miction impérieuse, pollakiurie, rétention urinaire
Peu fréquent	Hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Peu fréquent	Avortement
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Engorgement mammaire, dysfonctionnement érectile, prolapsus pelvien, priapisme, affections prostatiques, frottis vaginal anormal, affections testiculaires, hémorragie vaginale, affection vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, douleur thoracique[a], réactions au site d'injection[a)(b], douleur[a]
Fréquent	Frissons[a], œdème de la face[a], atrophie au site d'injection[c], réaction locale[a], œdème périphérique, œdème, fièvre
Peu fréquent	Kyste, sensation de « gueule de bois », hypothermie, réaction immédiate post-injection, inflammation, nécrose au site d'injection, affection des muqueuses
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Syndrome post-vaccinal

a) Incidence supérieure de plus de 2 % (> 2/100) dans le groupe traité par Copaxone par rapport au groupe placebo. La différence d'incidence des effets indésirables sans le symbole (a) est inférieure ou égale à 2 % entre le groupe traité par Copaxone et le groupe placebo.

b) Le terme « réactions au site d'injection » (différents types) reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection, à l'exception de l'atrophie au site d'injection et de la nécrose au site d'injection, qui sont présentées séparément dans le tableau.

c) Comprend des termes qui correspondent à une lipoatrophie localisée aux sites d'injection.

Dans le quatrième essai mentionné ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase contrôlée *versus* placebo. Aucune modification du profil de sécurité connu de Copaxone n'a été observée pendant la période d'extension en ouvert allant jusqu'à 5 ans.

De rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) cas de réactions anaphylactoïdes ont été rapportés chez des patients souffrant de sclérose en plaques et traités par Copaxone dans des essais cliniques non contrôlés et depuis la commercialisation de Copaxone.

Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) :

La sécurité de Copaxone 40 mg/ml a été évaluée à partir d'une étude clinique en double aveugle, contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints de SEP-RR incluant au total 943 patients traités par Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine et 461 patients recevant le placebo pendant 12 mois.

D'une façon générale, les effets indésirables observés chez les patients traités par Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine étaient déjà connus et déclarés pour Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour. De façon plus particulière, les réactions au site d'injection (RSI) et les réactions immédiates post-injection (RIPI) ont été moins fréquemment rapportées avec Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine qu'avec Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour (respectivement 35,5 % *versus* 70 % pour les RSI et 7,8 % *versus* 31 % pour les RIPI).

Les réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients traités par Copaxone 40 mg/ml contre 5 % des patients recevant le placebo. Les réactions immédiates post-injection ont été rapportées chez 8 % des patients traités par Copaxone 40 mg/ml contre 2 % des patients recevant le placebo.

Quelques effets indésirables spécifiques ont pu être remarqués :

- Une réponse anaphylactique a été rarement observée (⩾ 1/10 000, < 1/1000) chez les patients souffrant de SEP traités par Copaxone 20 mg/ml dans des études non contrôlées et depuis la commercialisation de Copaxone. Elle a été rapportée chez 0,3 % des patients traités par Copaxone 40 mg/ml (peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100).
- Aucune nécrose au site d'injection (NSI) n'a été rapportée.
- Des érythèmes cutanés et des douleurs aux extrémités, non déclarés pour Copaxone 20 mg/ml, ont chacun été rapportés chez 2,1 % des patients traités par Copaxone 40 mg/ml (fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10).
- Une lésion hépatique d'origine médicamenteuse et une hépatite toxique, également rarement rapportées chez les patients souffrant de SEP traités par Copaxone 20 mg/ml depuis la commercialisation de Copaxone, ont été rapportées chez un patient (0,1 %) traité par Copaxone 40 mg/ml (peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage avec Copaxone (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été rapportés. Ces cas n'ont été associés à aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés dans la rubrique Effets indésirables.

En cas de surdosage, les patients doivent être suivis et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs, immunostimulants (code ATC : L03AX13)

Le(s) mécanisme(s) d'action de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP n'est (ne sont) pas entièrement élucidé(s). On suppose cependant, que l'acétate de glatiramère exercerait un effet modulateur sur les processus immunologiques, que l'on considère aujourd'hui comme étant responsables de la pathogenèse de la SEP. Cette hypothèse repose sur les résultats d'études menées pour explorer la pathogenèse de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Cette affection qui peut être provoquée chez plusieurs espèces animales par immunisation contre des substances dérivées du système nerveux central contenant de la myéline, est souvent utilisée comme modèle animal expérimental de la SEP. Les études chez l'animal et chez les patients atteints de SEP suggèrent que l'administration d'acétate de glatiramère induit et active des lymphocytes T suppresseurs spécifiques en périphérie.

Sclérose en plaques de type récurrente/rémittente :

Des preuves étayant l'efficacité de Copaxone 40 mg/ml administré par injection sous-cutanée trois fois par semaine dans la diminution de la fréquence des poussées sont issues d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo de 12 mois.

Dans l'essai clinique pivot, la sclérose en plaques de type récurrente/rémittente était caractérisée soit par au moins une poussée documentée au cours des 12 derniers mois, soit par au moins deux poussées documentées au cours des 24 derniers mois, soit par une poussée documentée entre les 12 et 24 derniers mois avec au moins une lésion T1 rehaussée par le gadolinium mise en évidence sur une IRM (imagerie par résonance magnétique) réalisée au cours des 12 derniers mois.

La mesure du critère principal était le nombre total de poussées confirmées. Les critères secondaires mesurés par IRM incluaient le nombre cumulé de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 à l'IRM et le nombre cumulé de lésions élargies sur les images pondérées en T1, mesurées au 6e et 12e mois.

Au total, 1404 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir soit Copaxone 40 mg/ml (n = 943) soit le placebo (n = 461). Les données démographiques à l'inclusion, les caractéristiques de la SEP et les paramètres IRM initiaux étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Les patients présentaient une médiane de 2,0 poussées au cours des deux années précédant la sélection.

En comparaison avec le placebo, les patients traités par Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine avaient des réductions statistiquement significatives et pertinentes dans les mesures du critère principal et du critère secondaire qui étaient cohérentes avec l'effet du traitement par Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour.

Le tableau ci-dessous présente les valeurs correspondant aux mesures du critère principal et du critère secondaire pour la population en intention de traiter :

Mesure du critère	Valeurs moyennes ajustées		Valeur de p
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Taux annualisé de poussée (TAP)	0,331	0,505	p < 0,0001
Différence de risque absolu[a] (intervalle de confiance à 95 %)	– 0,174 (– 0,2841 à – 0,0639)		
Nombre cumulé de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 à 6 et 12 mois	3,650	5,592	p < 0,0001
Rapport du nombre de lésions en T2[b] (intervalle de confiance à 95 %)	0,653 (0,546 à 0,780)		
Nombre cumulé de lésions élargies sur les images pondérées en T1 à 6 et 12 mois	0,905	1,639	p < 0,0001
Rapport du nombre de lésions en T1[b] (intervalle de confiance à 95 %)	0,552 (0,436 à 0,699)		

a) La différence de risque absolu est définie comme la différence entre le TAP moyen ajusté de l'AG 40 mg trois fois par semaine et le TAP moyen ajusté du placebo.

b) Le rapport du nombre de lésions est défini comme le rapport entre les taux moyens ajustés de l'AG 40 mg trois fois par semaine et du placebo.

Une comparaison directe de l'efficacité et de la sécurité entre Copaxone 20 mg/ml (administré une fois par jour) et Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) dans la même étude n'a pas été effectuée.

Dans cette étude de 12 mois, aucune donnée ne suggère que le traitement par Copaxone a un effet sur la progression du handicap ou la durée d'une poussée.

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation de Copaxone dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients. Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent qu'après l'administration sous-cutanée d'acétate de glatiramère, la substance active est facilement absorbée, et qu'une grande partie de la dose est rapidement dégradée en fragments plus petits, dès le tissu sous-cutané.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études de sécurité, de toxicité en administration répétée, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme autre que ceux inclus dans les autres rubriques du RCP.

En raison de l'absence de données pharmacocinétiques chez l'Homme, la correspondance entre l'exposition chez l'Homme et celle chez l'animal ne peut être établie.

Un dépôt de complexe immun dans les glomérules rénaux a été rapporté chez un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude d'une durée de 2 ans chez le rat, il n'a pas été observé de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de ces résultats pour l'Homme est inconnue.

Une toxicité au site d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Si les seringues ne peuvent pas être conservées dans un réfrigérateur, elles peuvent être conservées entre 15 °C et 25 °C, jusqu'à 1 mois maximum.

En cas de non-utilisation du produit conservé dans le conditionnement primaire d'origine pendant cette période, il doit être remis au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400930074695 (2015, RCP rév 05.05.17).

Prix : 707,10 € (12 seringues).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

COPAXONE ® 20 mg/ml

glatiramère

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 20 mg/ml : Seringues préremplies de 1 ml, boîte de 28.

COMPOSITION *p seringue*

Glatiramère acétate* .... 20 mg
(soit en glatiramère : 18 mg/ml)
Excipients : mannitol, eau ppi.

* L'acétate de glatiramère est l'acétate d'un polypeptide synthétique composé de 4 acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine avec une fraction molaire moyenne de respectivement 0,129 - 0,153, 0,392 - 0,462, 0,086 - 0,100 et 0,300 - 0,374. Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5000 et 9000 daltons.

Les séquences en acides aminés sont non définies et aléatoires.

DC INDICATIONS

Copaxone est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (cf Pharmacodynamie pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

Copaxone n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour.

En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.

La décision d'un traitement de longue durée sera prise sur la base d'une évaluation clinique personnalisée au cas par cas par le médecin traitant (neurologue).

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents : aucune étude clinique contrôlée, prospective, randomisée ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans traité par 20 mg de Copaxone 20 mg/ml par voie sous-cutanée tous les jours est comparable à celui observé chez l'adulte. L'information disponible sur l'utilisation de Copaxone 20 mg/ml chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Copaxone 20 mg/ml ne doit pas être utilisé dans cette population.

Patients âgés :

Copaxone 20 mg/ml n'a pas été étudié chez le sujet âgé.

Patients atteints d'une insuffisance rénale :

Copaxone 20 mg/ml n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les patients doivent être formés à la technique d'auto-injection. Ils doivent être surveillés par un professionnel de la santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent.

Un site d'injection différent doit être choisi chaque jour, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites pour l'auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.

DC CONTRE-INDICATIONS

Patients avec antécédents d'hypersensibilité à l'acétate de glatiramère ou aux autres composants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Copaxone 20 mg/ml doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'instauration du traitement par Copaxone 20 mg/ml doit être supervisée par un neurologue.

Le médecin doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de Copaxone 20 mg/ml, une réaction peut survenir, associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. La majorité de ces symptômes est généralement transitoire et disparaît spontanément sans séquelle. Si un effet indésirable sévère survient, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par Copaxone 20 mg/ml et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une population particulière de patients est plus à risque de présenter de telles réactions. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre Copaxone 20 mg/ml à des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions anaphylactoïdes ou allergiques ont été rarement rapportées.

Des réactions d'hypersensibilité graves (telles que bronchospasme, anaphylaxie ou urticaire) peuvent rarement se produire. Dans le cas de réactions sévères, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par Copaxone 20 mg/ml devra être arrêté.

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités au long cours par Copaxone 20 mg/ml. Les taux maximaux ont été atteints en moyenne après 3 à 4 mois de traitement, puis ces

taux ont diminué et se sont stabilisés à un niveau légèrement supérieur à la valeur initiale.
Il n'y a pas de données disponibles suggérant que ces anticorps anti-acétate de glatiramère soient de type neutralisant ou que leur production puisse altérer l'efficacité clinique de Copaxone 20 mg/ml.
Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée tant qu'ils sont traités par l'acétate de glatiramère. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

DC INTERACTIONS

Les interactions entre Copaxone 20 mg/ml et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées de façon systématique.
Les observations issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation ne suggèrent pas d'interaction significative entre Copaxone 20 mg/ml et les traitements couramment utilisés chez les patients atteints de sclérose en plaques, y compris lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pendant une durée allant jusqu'à 28 jours.
Des études *in vitro* suggèrent que l'acétate de glatiramère est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais - n'est pas déplacé par et ne déplace pas - la phénytoïne ou la carbamazépine. Néanmoins, dans la mesure où Copaxone 20 mg/ml possède théoriquement la capacité d'affecter la distribution des substances se liant aux protéines plasmatiques, l'utilisation concomitante de tels médicaments doit être étroitement surveillée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'acétate de glatiramère lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de l'acétate de glatiramère est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En raison de l'absence de données de passage de Copaxone dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans toutes les études cliniques, les réactions aux sites d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquents et ont été rapportées par une majorité de patients traités par Copaxone 20 mg/ml. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients ayant rapporté ces réactions au moins une fois, était plus important dans les groupes traités par Copaxone 20 mg/ml par rapport au groupe placebo (70 % versus 37 %). Les réactions aux sites d'injection les plus fréquemment rapportées dans les études cliniques et depuis la commercialisation étaient : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation, hypersensibilité et de rares cas de lipoatrophie et de nécrose cutanée.
Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. Une telle réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de Copaxone 20 mg/ml. Au moins un symptôme caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté au moins une fois par 31 % des patients recevant Copaxone 20 mg/ml comparé à 13 % dans le groupe placebo.
Tous les effets indésirables, rapportés plus fréquemment chez les patients traités par Copaxone 20 mg/ml que chez ceux recevant le placebo, sont présentés dans le tableau ci-après. Ces résultats sont issus de 4 essais pivots en double aveugle contre placebo, au cours desquels 512 patients ont reçu Copaxone 20 mg/ml et 509 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Trois essais portant sur la SEP (sclérose en plaques) de type récurrente/rémittente (SEP-RR) ont inclus un total de 269 patients traités par Copaxone 20 mg/ml et 271 patients ayant reçu le placebo, pendant une durée allant jusqu'à 35 mois. Le quatrième essai, réalisé chez des patients qui avaient présenté un premier évènement clinique et qui étaient considérés comme présentant un risque élevé de développer une SEP cliniquement définie, incluait 243 patients traités par Copaxone 20 mg/ml et 238 patients ayant reçu le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois.

Classes de systèmes d'organes (CSO)	Très fréquent (⩾ 1/10)	Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100)
Infections et infestations	Infection, grippe	Bronchite, gastro-entérite, infection à Herpès Simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale[1]	Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Tumeur cutanée bénigne, tumeur	Cancer cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique		Lymphadénopathie[1]	Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalies morphologiques des lymphocytes
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Goitre, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, prise de poids[1]	Intolérance à l'alcool, goutte, hyperlipidémie, hypernatrémie, diminution de la ferritine sérique
Affections psychiatriques	Anxiété[1], dépression	Nervosité	Rêves anormaux, état confusionnel, état euphorique, hallucination, hostilité, manie, trouble de la personnalité, tentative de suicide
Affections du système nerveux	Céphalées	Dysgueusie, hypertonie, migraine, trouble de l'élocution, syncope, tremblements[1]	Syndrome du canal carpien, trouble cognitif, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, trouble moteur, myoclonie, névrite, blocage neuromusculaire, nystagmus, paralysie, paralysie du nerf sciatique, stupeur, déficit du champ visuel
Affections oculaires		Diplopie, affection oculaire[1]	Cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, ptosis, mydriase, atrophie optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Affection de l'oreille	
Affections cardiaques		Palpitations[1], tachycardie[1]	Extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique
Affections vasculaires	Vasodilatation[1]		Varice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée[1]	Toux, rhinite saisonnière	Apnée, épistaxis, hyperventilation, laryngospasme, affection pulmonaire, sensation d'étouffement
Affections gastro-intestinales	Nausées[1]	Affection ano-rectale, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements[1]	Colite, polype du côlon, entérocolite, éructation, ulcère œsophagien, parodontite, hémorragie rectale, augmentation du volume des glandes salivaires
Affections hépatobiliaires		Anomalies de la fonction hépatique	Cholélithiase, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée[1]	Ecchymose, hyperhidrose, prurit, affection cutanée[1], urticaire	Angiœdème, dermite de contact, érythème noueux, nodule cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgie[1]	Cervicalgie	Arthrite, bursite, douleur du flanc, atrophie musculaire, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Miction impérieuse, pollakiurie, rétention urinaire	Hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines
Affections liées à la grossesse, au puerpérium et à la période péri-natale			Avortement
Affections des organes de reproduction et du sein			Engorgement mammaire, dysfonctionnement érectile, prolapsus pelvien, priapisme, affections prostatiques, frottis vaginal anormal, affections testiculaires, hémorragie vaginale, affection vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, douleur thoracique[1], réactions au site d'injection[1][2], douleur[1]	Frissons[1], œdème de la face[1], atrophie au site d'injection[3], réaction locale[1], œdème périphérique, œdème, fièvre	Kyste, sensation de « gueule de bois », hypothermie, réaction immédiate post-Injection, inflammation, nécrose au site d'injection, affection des muqueuses
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Syndrome post-vaccinal

(1) Incidence supérieure de plus de 2 % (> 2/100) dans le groupe traité par Copaxone par rapport au groupe placebo. La différence d'incidence des effets indésirables sans le symbole [1] est inférieure ou égale à 2 % entre le groupe traité par Copaxone et le groupe placebo.
(2) Le terme « réactions au site d'injection » (différents types) reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection, à l'exception de l'atrophie au site d'injection et de la nécrose au site d'injection, qui sont présentées séparément dans le tableau.
(3) Comprend des termes qui correspondent à une lipoatrophie localisée aux sites d'injection.

Dans le quatrième essai mentionné ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase contrôlée (cf Pharmacodynamie). Aucune modification du profil de sécurité connu de Copaxone 20 mg/ml n'a été observée pendant la période d'extension en ouvert allant jusqu'à 5 ans.
Les réactions suivantes ont été rapportées chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par Copaxone 20 mg/ml dans des études cliniques non contrôlées et depuis la commercialisation : réaction d'hypersensibilité (incluant de rares cas d'anaphylaxie, > 1/10000, < 1/1000).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage avec Copaxone (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été rapportés. Ces cas n'ont été associés à aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés dans la rubrique Effets indésirables.
En cas de surdosage, le patient doit être suivi et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs ; immunostimulants (code ATC : L03AX13).
Le(s) mécanisme(s) d'action de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP n'est (ne sont) pas entièrement élucidé(s). On suppose cependant, que l'acétate de glatiramère exercerait un effet modulateur sur les processus immunologiques, que l'on considère aujourd'hui comme étant responsables de la pathogenèse de la SEP. Cette hypothèse repose sur les résultats d'études menées pour explorer la pathogenèse de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Cette affection qui peut être provoquée chez plusieurs espèces animales par immunisation contre des substances dérivées du système nerveux central contenant de la myéline, est souvent utilisée comme modèle animal expérimental de la SEP. Les études chez l'animal et chez les patients atteints de SEP suggèrent que l'administration d'acétate de glatiramère induit et active des lymphocytes T suppresseurs spécifiques en périphérie.

- SEP-RR :
  Un total de 269 patients ont été traités par Copaxone 20 mg/ml dans trois études cliniques contrôlées. La première était une étude d'une durée de deux ans chez 50 patients (acétate de glatiramère n = 25, placebo n = 25) avec un diagnostic de SEP de type récurrente/rémittente, établi selon les critères standards de l'époque et qui avaient donc eu au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques (aggravations) au cours des deux années précédentes. Dans la seconde étude, les critères d'inclusion étaient identiques et 251 patients ont été inclus et traités pendant une durée allant jusqu'à 35 mois (acétate de glatiramère 20 mg n = 125, placebo n = 126). La troisième étude d'une durée de 9 mois, a porté sur 239 patients (acétate de glatiramère 20 mg n = 119, placebo n = 120) et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des deux premières études avec un critère additionnel : les patients devaient avoir au moins une lésion rehaussée par le gadolinium sur l'IRM de screening.
  Dans les études cliniques chez les patients atteints de SEP traités par Copaxone 20 mg/ml il y a eu une réduction importante du nombre de poussées par rapport au placebo.
  Dans l'étude contrôlée la plus large, le taux de poussées a été réduit de 32 %, de 1,98 sous placebo à 1,34 sous acétate de glatiramère.
  Les données d'exposition sont disponibles jusqu'à douze ans chez 103 patients traités par Copaxone 20 mg/ml.
  Copaxone 20 mg/ml a également montré des effets bénéfiques *versus* placebo sur des paramètres d'IRM pertinents dans la SEP de type récurrente/rémittente.
  Il n'a cependant pas été démontré d'effet bénéfique de Copaxone 20 mg/ml sur la progression du handicap chez les patients atteints de SEP de type récurrente/rémittente.
  Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de Copaxone 20 mg/ml sur la durée ou la gravité des poussées.
  Actuellement, il n'existe pas de données démontrant l'intérêt de Copaxone 20 mg/ml chez les patients atteints de sclérose en plaques de formes primaire progressive ou secondairement progressive.
- Événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques :
  Un essai clinique contrôlé versus placebo a été réalisé chez 481 patients (Copaxone 20 mg/ml n = 243, placebo n = 238) ayant présenté un événement clinique bien défini, isolé avec une manifestation neurologique monofocale et des résultats d'IRM hautement évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cérébrales au-dessus de 6 mm de diamètre sur l'IRM en T2). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. La phase contrôlée versus placebo a été suivie par une phase de traitement en ouvert. Les patients ayant présenté des symptômes de SEP ou ayant été asymptomatiques pendant trois ans, quel que soit l'événement survenu en premier, ont reçu le traitement médicamenteux actif dans la phase d'extension en ouvert pendant une période supplémentaire de deux ans, sans excéder une durée totale maximale de traitement de 5 ans. Sur les 243 patients initialement randomisés dans le groupe Copaxone 20 mg/ml, 198 ont poursuivi le traitement par Copaxone 20 mg/ml dans la phase en ouvert. Sur les 238 patients initialement randomisés dans le groupe placebo, 211 ont ensuite été traités par Copaxone 20 mg/ml dans la phase en ouvert.
  Lors de la phase contrôlée *versus* placebo sur une période de 3 ans, Copaxone 20 mg/ml a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD) en accord avec les critères de Poser, ceci correspondant à une réduction du risque de 45 % (hasard ratio = 0,55, IC à 95 %, 0,40-0,77, p = 0,0005). Le taux de patients ayant évolué vers une SEP cliniquement définie était de 43 % dans le groupe placebo versus 25 % dans le groupe acétate de glatiramère.
  L'effet bénéfique de Copaxone 20 mg/ml versus placebo a aussi été démontré sur deux critères secondaires à l'IRM : le nombre de nouvelles lésions T2 et le volume des lésions T2.
  Une analyse *post-hoc* a été faite chez des patients ayant des caractéristiques différentes à l'inclusion pour identifier une population présentant un risque élevé de développer une seconde poussée de SEP. Chez les sujets présentant à l'IRM au moins une lésion en T1 prenant le gadolinium et 9 lésions ou plus en T2, 50 % des patients du groupe placebo versus 28 %

dans le groupe Copaxone ont évolué vers une SEP cliniquement définie au bout de 2,4 ans. Chez les sujets présentant 9 lésions ou plus en T2 à l'inclusion, le taux de conversion en une SEP cliniquement définie était de 45 % dans le groupe placebo versus 26 % dans le groupe Copaxone 20 mg/ml au bout de 2,4 ans. Cependant, l'impact d'un traitement précoce avec Copaxone 20 mg/ml sur l'évolution à long terme de la maladie n'est pas connu même dans ces sous-groupes présentant un risque élevé, car l'étude était conçue principalement pour évaluer le délai d'apparition d'un second évènement clinique. Dans tous les cas, le traitement ne devrait être envisagé que pour les patients classés à haut risque.

L'effet démontré dans la phase contrôlée versus placebo s'est maintenu dans la période de suivi à long terme, allant jusqu'à 5 ans. Le temps de progression entre le premier évènement clinique et la SEP cliniquement définie a été plus long dans le groupe où le traitement par Copaxone 20 mg/ml a été instauré tôt par rapport au groupe ayant reçu le traitement plus tardivement, reflétant une réduction du risque de 41 % avec le traitement précoce versus le traitement retardé (hasard ratio = 0,59, IC à 95 %, 0,44-0,80, p = 0,0005). La proportion de sujets ayant progressé dans le groupe de traitement retardé était plus élevée (49,6 %) que dans le groupe de traitement précoce (32,9 %).

Un effet constant, en faveur d'un traitement précoce plutôt que d'un traitement retardé, a été montré sur le nombre annualisé de lésions sur l'ensemble de la période d'étude à la fois pour les nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd (réduction de 54 % ; p < 0,0001), les nouvelles lésions T2 (réduction de 42 % ; p < 0,0001), et les nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 52 % ; p < 0,0001). Un effet en faveur du traitement précoce a également été observé sur les réductions du nombre total de nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd (réduction de 46 % ; p < 0,001), le volume de lésions T1 rehaussées par le Gd (différence moyenne de −0,06 ml ; p < 0,001), ainsi que le nombre total de nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 46 % ; p < 0,001) mesurées sur la totalité de la période de l'étude.

Aucune différence appréciable entre les cohortes de traitement précoce et de traitement retardé n'a été observée au niveau du volume des lésions T1 hypo-intenses ou de l'atrophie cérébrale pendant 5 ans. Cependant, l'analyse de l'atrophie cérébrale au moyen de la dernière valeur observée (ajustée en fonction de l'exposition au traitement) a montré une réduction en faveur du traitement précoce par AG (la différence moyenne de pourcentage de changement du volume cérébral était de 0,28 % ; p = 0,0209).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients. Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent qu'après l'administration sous-cutanée d'acétate de glatiramère, la substance active est facilement absorbée, et qu'une grande partie de la dose est rapidement dégradée en fragments plus petits, dès le tissu sous-cutané.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études de sécurité, de toxicité en administration répétée, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme autre que ceux inclus dans les autres rubriques du RCP. En raison de l'absence de données pharmacocinétiques chez l'Homme, la correspondance entre l'exposition chez l'Homme et celle chez l'animal ne peut être établie.

Un dépôt de complexe immun dans les glomérules rénaux a été rapporté chez un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude d'une durée de 2 ans chez le rat, il n'a pas été observé de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de ces résultats pour l'Homme est inconnue.

Une toxicité au site d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Si nécessaire, le produit peut être conservé jusqu'à un mois maximum entre 15 °C et 25 °C. En cas de non-utilisation du produit conservé dans le conditionnement primaire d'origine pendant cette période, il doit être remis au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament se présente en seringues préremplies prêtes à l'emploi.

La seringue est destinée à un usage unique exclusivement. Tout produit résiduel et déchets doivent être jetés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400936384019 (2004, RCP rév 27.05.16).

Prix : 781,46 € (28 seringues).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

COPEGUS ®

ribavirine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (plat, ovale ; marqué « RIB 200 » sur une face, « Roche » sur l'autre ; rose clair) : Flacons de 112 et de 168, avec fermeture de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 400 mg (plat, ovale ; marqué « RIB 400 » sur une face, « Roche » sur l'autre ; brun rouge) : Flacon de 56, avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Ribavirine (DCI) .... 200 mg
ou 400 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* amidon de maïs prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc, dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer jaune et rouge (E 172), dispersion aqueuse d'éthylcellulose (cp à 200 mg), triacétine.

DC INDICATIONS

Copegus est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite chronique C.

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments utilisés en association avec Copegus pour le traitement de l'hépatite C.

POSOLOGIE :

Posologie à administrer :

La posologie de Copegus dépend du poids du patient, du génotype viral et des médicaments utilisés en association (voir tableau 1). Les comprimés de Copegus sont à administrer par voie orale en deux prises par jour (matin et soir) avec de la nourriture.

Tableau 1 : Posologie recommandée de Copegus en fonction du médicament utilisé en association

Médicament utilisé en association	Dose quotidienne de Copegus	Nombre de cp à 200/400 mg
Antiviraux à action directe (AAD)	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	⩾ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
PegiFN alfa-2a avec AAD	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	⩾ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
PegiFN alfa-2a sans AAD	Génotype 2/3 patients naïfs, Génotype 2/3/4 avec coinfection par le VIH 800 mg	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir) ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)
	Génotype 1/4, Génotype 2/3 patients ayant été précédemment traités, Génotype 1 avec co-infection par le VIH < 75 kg = 1000 mg ⩾ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir) 6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
IFN alfa-2a sans AAD	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	⩾ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
PegiFN alfa-2b avec ou sans AAD	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir) ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)
	65-80 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	81-105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
	> 105 kg = 1400 mg	7 x 200 mg (3 le matin, 4 le soir)

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend des médicaments utilisés en association et peut dépendre de plusieurs caractéristiques liées au patient ou au virus incluant le génotype, l'état de coinfection, les traitements antérieurs et la réponse au traitement.

Se référer au RCP du médicament utilisé en association au Copegus.

Modification de la posologie en cas d'effets indésirables :

La modification de la posologie de Copegus dépend des médicaments utilisés en association. Si un patient présente un effet indésirable sévère potentiellement lié à la ribavirine, la posologie de la ribavirine doit être modifiée ou arrêtée, si nécessaire, jusqu'à disparition ou diminution de la gravité de l'effet indésirable. Le tableau 2 donne les recommandations d'adaptation posologique sur la base du taux d'hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

Tableau 2 : Recommandations d'adaptation posologique pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement

Constantes biologiques	Réduire la dose de Copegus à [1] [2] si :	Arrêter Copegus si :
Hémoglobine (patients sans maladie cardiaque)	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hémoglobine (patients avec un antécédent de maladie cardiaque stable)	Diminution de ⩾ 2 g/dl de l'hémoglobine sur une période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)	< 12 g/dl après une période de 4 semaines à dose réduite

[1] : Chez les patients recevant une dose de 1000 mg (< 75 kg) ou de 1200 mg (⩾ 75 kg), réduire la dose de Copegus à 600 mg/jour (administrer un comprimé de 200 mg le matin et deux comprimés de 200 mg ou un comprimé de 400 mg le soir). Si l'anomalie est corrigée, Copegus peut être poursuivi à la dose de 600 mg/jour, puis augmenté à 800 mg/jour selon l'appréciation du médecin traitant. Toutefois, il n'est pas recommandé de revenir à des doses plus élevées.

[2] : Chez les patients recevant une dose de 800 mg (< 65 kg) - 1000 mg (65 - 80 kg) - 1200 mg (81 - 105 kg) ou 1400 mg (> 105 kg), la première réduction de la dose de Copegus sera de 200 mg/jour (à l'exception des patients recevant 1400 mg où la réduction de la dose sera de 400 mg/jour). Si nécessaire, effectuer une seconde réduction de dose de 200 mg/jour de Copegus. Les patients dont la dose de Copegus a été réduite à 600 mg/jour reçoivent un comprimé à 200 mg le matin et deux comprimés à 200 mg le soir.

Se référer au RCP du peginterféron alfa ou de l'interféron alfa pour une modification de la dose et/ou l'arrêt en cas d'effets indésirables graves potentiellement liées à ces médicaments.

Populations particulières :

- *Utilisation en cas d'insuffisance rénale* : les posologies recommandées (ajustées en fonction du poids < ou ⩾ 75 kg) de ribavirine entraînent des augmentations importantes des concentrations plasmatiques de ribavirine chez les patients insuffisants rénaux. Réduire la dose quotidienne totale de Copegus chez les patients dont la clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min, comme indiqué dans le tableau 3 (voir également rubrique Pharmacocinétique).

  Tableau 3 Modifications de la posologie en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Dose quotidienne de Copegus
30 à 50 ml/min	Alterner les doses, 200 mg et 400 mg un jour sur deux
Moins de 30 ml/min	200 mg par jour
Hémodialyse	200 mg par jour

  Le traitement doit être instauré (ou poursuivi si l'insuffisance rénale se manifeste au cours du traitement) avec une prudence extrême et une surveillance intensive du taux d'hémoglobine, impliquant si nécessaire une action corrective, doit être effectuée durant toute la période de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Si des effets indésirables sévères ou des anomalies biologiques apparaissent, interrompre Copegus, si nécessaire jusqu'à disparition ou diminution de la gravité de l'effet indésirable. En cas de persistance après réintroduction, le traitement par Copegus doit être arrêté. Il n'existe pas de données pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.
- *Utilisation en cas d'insuffisance hépatique* : la pharmacocinétique de la ribavirine n'est pas affectée par la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Copegus chez l'insuffisant hépatique.
- *Utilisation chez le patient âgé de plus de 65 ans* : l'âge ne semble pas intervenir de façon significative sur la pharmacocinétique de la ribavirine. Toutefois, comme chez les patients plus jeunes, la fonction rénale doit être évaluée avant d'administrer Copegus.
- *Utilisation chez le patient de moins de 18 ans* : l'utilisation de Copegus n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent (en dessous de 18 ans) en raison du manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de Copegus en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C. Seules des données limitées d'efficacité et de tolérance sont disponibles chez l'enfant et l'adolescent (6 - 18 ans) en association au peginterféron alfa-2a. Une évaluation au cas par cas du bénéfice/risque concernant l'utilisation de Copegus chez les enfants est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés pelliculés de Copegus sont administrés par voie orale, en deux prises au moment des repas (matin et soir). Compte tenu du risque tératogène de la ribavirine, les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés. Copegus étant également disponible en comprimés dosés à 200 mg, il n'est pas nécessaire de casser ou de couper en deux les comprimés dosés à 400 mg.

DC CONTRE-INDICATIONS

Copegus est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la ribavirine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Femmes enceintes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Copegus ne doit pas être administré tant qu'un résultat négatif à un test de grossesse n'a pas été obtenu juste avant le début du traitement.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées, dans les six derniers mois.
- Hémoglobinopathies (par exemple, thalassémies, drépanocytose).

Se référer également au RCP des médicaments utilisés en association avec Copegus pour les contre-indications de ces produits.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Copegus ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Ribavirine en association avec (peg)interféron alfa : Plusieurs effets indésirables sévères ont été observés lors de l'association de la ribavirine avec le (peg)interféron alfa. Celles-ci incluent :

- Des effets indésirables psychiatriques et du système nerveux central sévères (comme dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide et comportement agressif, etc.) ;
- Des troubles oculaires sévères ;
- Des affections dentaires et parodontales ;
- Une inhibition de la croissance chez les enfants et les adolescents qui peut être irréversible chez certains patients.

Avant l'initiation du traitement, se référer au RCP du (peg)interféron alfa pour les détails sur les recommandations de suivi et de prise en charge de ces effets indésirables.

Risque tératogène : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement. Avant l'instauration du traitement par la ribavirine, le médecin doit informer le patient de façon exhaustive du risque tératogène de la ribavirine, de la nécessité d'une contraception efficace et continue, d'un possible échec des méthodes contraceptives et des éventuelles conséquences sur la grossesse si elle survient au cours du traitement par la ribavirine. Pour le test de grossesse chez les femmes en âge de procréer, se reporter au paragraphe « Examens de laboratoire ».

Potentiel carcinogène : la ribavirine est mutagène dans certains tests *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité. Un effet carcinogène potentiel de la ribavirine ne peut être exclu (cf Sécurité préclinique).

Hémolyse et système cardiovasculaire : une baisse de l'hémoglobinémie à un taux < 10 g/dl a été observée à un pourcentage pouvant aller jusqu'à 15 % des patients traités pendant 48 semaines par Copegus 1000/1200 mg en association avec le peginterféron alfa-2a et jusqu'à 19 % des patients traités par l'association avec l'interféron alfa-2a. Lorsque Copegus 800 mg a été associé avec le peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines, une baisse de l'hémoglobinémie à un taux < 10 g/dl a été observée chez 3 % des patients. Le risque de développer une anémie est plus élevé chez les femmes. Bien que la ribavirine n'ait pas d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée à Copegus peut entraîner une dégradation de la fonction cardiaque et/ou une aggravation des symptômes de maladie coronarienne. Ainsi, Copegus doit être administré avec prudence chez les patients atteints de maladie cardiaque pré-existante. L'état cardiaque doit être évalué avant le début du traitement et surveillé pendant le traitement ; au moindre signe de dégradation, le traitement doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé de pratiquer, chez les patients présentant des anomalies cardiaques pré-existantes, des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (essentiellement supraventriculaires) répondent généralement au traitement conventionnel, mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement.

Des cas de pancytopénie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration de ribavirine et d'un peginterféron en association avec l'azathioprine ont été rapportés dans la littérature. Cette myélotoxicité s'est avérée réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral de l'hépatite chronique C et de l'azathioprine et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (cf Interactions).

L'utilisation de Copegus en association au peginterféron alfa-2a, dans le traitement de l'hépatite chronique C des patients en échec à un précédent traitement n'a pas été étudiée de façon adéquate chez les patients qui ont interrompu leur précédent traitement pour cause d'effets indésirables hématologiques. Les médecins envisageant un traitement chez ces patients doivent évaluer avec précaution le rapport bénéfice/risque d'un retraitement.

Hypersensibilité aiguë : si une réaction d'hypersensibilité aiguë (par ex. urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) apparaît, le traite-

ment par Copegus doit être immédiatement interrompu et un traitement médical approprié mis en œuvre. Les éruptions cutanées transitoires ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Fonction hépatique : le traitement associant Copegus et d'autres médicaments doit être arrêté chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique sous traitement. Lorsque l'élévation des ALAT est continue et cliniquement significative, malgré la réduction de la dose, ou si elle s'accompagne d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, le traitement doit être arrêté.

Insuffisance rénale : la pharmacocinétique de la ribavirine est modifiée chez l'insuffisant rénal, en raison d'une diminution de la clairance apparente chez ces patients. Par conséquent, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale chez tous les patients avant d'administrer Copegus, de préférence en estimant la clairance de la créatinine. Des augmentations importantes des concentrations plasmatiques de ribavirine sont observées chez les patients dont la créatininémie est >2 mg/dl ou la clairance de la créatinine < 50 ml/minute. C'est pourquoi, des adaptations posologiques de Copegus sont recommandées chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Les concentrations d'hémoglobine doivent être surveillées de façon intensive pendant le traitement et des actions correctives doivent être entreprises si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Transplantation : la tolérance et l'efficacité du peginterféron alfa-2a et de Copegus n'ont pas été établies chez les patients transplantés du foie ou d'autres organes. Des rejets de greffe de foie et de rein ont été rapportés avec du peginterféron alfa-2a, seul ou en association avec Copegus.

Patients co-infectés par le VIH et le VHC : veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante de la ribavirine et d'autres médicaments. Dans l'étude NR15961, l'incidence de pancréatite et/ou d'acidose lactique était de 3 % (12/398) chez les patients traités conjointement par stavudine et interféron associé ou non à la ribavirine. Les patients atteints d'hépatite chronique C, co-infectés par le VIH et recevant une thérapie antirétrovirale HAART, peuvent présenter un risque augmenté d'effets indésirables sévères (par ex. acidose lactique, neuropathie périphérique, pancréatite).

Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant une thérapie antirétrovirale HAART, peuvent également présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et leur pronostic vital peut être menacé lorsqu'ils sont traités par Copegus en association avec des interférons. Chez ces patients co-infectés et atteints de cirrhose, les paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à une décompensation hépatique sont les suivants : élévation de la bilirubinémie, diminution du taux d'hémoglobine, élévation des phosphatases alcalines, diminution des plaquettes et traitement par la didanosine (ddl). L'adjonction de Copegus et du peginterféron alfa-2a à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution (cf Interactions).

L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).

Pendant le traitement, les patients co-infectés doivent être étroitement surveillés sur les signes et symptômes d'une décompensation hépatique (notamment ascite, encéphalopathie, varices œsophagiennes hémorragiques, altération de la fonction hépatique ; par exemple, score de Child-Pugh égal ou supérieur à 7). L'évaluation du score de Child-Pugh peut être perturbée par des facteurs liés au traitement (élévation de la bilirubine indirecte, diminution de l'albumine) et qui ne sont pas forcément attribuables à une décompensation hépatique. Le traitement par Copegus en association avec d'autres médicaments doit être arrêté immédiatement en cas de décompensation hépatique.

L'administration concomitante de Copegus et de didanosine n'est pas recommandée en raison du risque de toxicité mitochondriale (cf Interactions). De plus, l'administration concomitante de Copegus et de stavudine doit être évitée afin de limiter le risque de majoration de toxicité mitochondriale.

Examens de laboratoire : les tests hématologiques et biochimiques standards (numération formule sanguine (NFS), plaquettes, ionogramme sanguin, glucose, créatininémie, tests hépatiques, uricémie) doivent être effectués chez tous les patients avant de commencer le traitement.

Les valeurs de base acceptables, pouvant être considérées comme références avant d'administrer Copegus sont les suivantes :

Hémoglobine ⩾ 12 /dl (femmes) ; ⩾ 13 g/dl (hommes).

Les données d'efficacité et de tolérance chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC dont le nombre de CD4 est inférieur à 200/µl sont limitées. La prudence est donc nécessaire lors du traitement de patients ayant un faible taux de CD4.

Les examens de laboratoire sont à effectuer aux semaines 2 et 4 du traitement, puis périodiquement en fonction de l'état clinique.

Chez les femmes en âge de procréer : les patientes doivent effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les partenaires féminines des patients de sexe masculin doivent effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt.

En cas d'hémolyse, l'acide urique peut augmenter avec Copegus, par conséquent les patients prédisposés doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition potentielle d'une crise de goutte.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Des études d'interaction ont été conduites avec la ribavirine, en association avec le peginterféron alfa-2a, l'interféron alfa-2b et les antiacides.

Les concentrations de la ribavirine sont similaires, qu'elle soit administrée seule ou avec l'interféron alfa-2b ou avec le peginterféron alfa-2a.

Toute interaction potentielle peut persister jusqu'à 2 mois (5 demi-vies de la ribavirine) après l'arrêt du traitement par Copegus, en raison de la longue demi-vie du produit.

Les résultats des études in vitro utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains et de rat ont montré que le métabolisme de la ribavirine ne fait pas intervenir les enzymes du cytochrome P_{450}. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P_{450}. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur enzymatique de la ribavirine. Par conséquent, le risque d'interactions liées aux enzymes du cytochrome P_{450} est minime.

Antiacides : La biodisponibilité de 600 mg de ribavirine a été diminuée lors d'une coadministration d'un antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la méticone ; l'aire sous la courbe (ASC_{tf}) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à une modification du pH. Cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Analogues nucléosidiques : Il a été démontré que la ribavirine inhibe in vitro la phosphorylation de la zidovudine et de la stavudine. La signification clinique de ces observations est inconnue. Toutefois, ces résultats in vitro laissent penser que l'administration concomitante de Copegus avec la zidovudine ou la stavudine pourrait conduire à une augmentation de la virémie VIH plasmatique. Par conséquent, il est conseillé de surveiller étroitement les taux plasmatiques d'ARN du VIH chez les patients traités par Copegus en association avec l'un ou l'autre de ces deux produits. Si les taux d'ARN du VIH augmentent, l'utilisation concomitante de Copegus et des inhibiteurs de la transcriptase inverse doit être reconsidérée.

Didanosine (ddl) : La co-administration de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. Elle entraîne in vitro une augmentation de l'exposition à la didanosine ou à son métabolite actif (didéoxyadénosine 5'-triphosphate). Des cas d'insuffisance hépatique fatale, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactatémie symptomatique ou d'acidose lactique ont été rapportés lors de l'utilisation conjointe avec la ribavirine.

Azathioprine : La ribavirine, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine, ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation de Copegus et de peginterféron alfa-2a en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de Copegus avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients co-infectés par le VIH et le VHC :

Aucune manifestation apparente d'interaction médicamenteuse n'a été observée dans une sous-étude pharmacocinétique réalisée chez 47 patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant reçu 12 semaines de traitement. Cette étude était destinée à évaluer les effets de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (lamivudine et zidovudine ou lamivudine et stavudine). Toutefois, en raison d'une importante variabilité, les intervalles de confiance sont très larges. L'exposition plasmatique à la ribavirine n'a pas semblé être affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Une aggravation de l'anémie liée à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine dans un traitement par association d'antirétroviraux préexistant. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant un antécédent d'anémie induite par la zidovudine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Données précliniques : Un risque tératogène et/ou embryotoxique significatif de la ribavirine a été démontré chez toutes les espèces animales ayant fait l'objet d'études appropriées, à des doses très inférieures à la dose recommandée chez l'homme. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité des effets tératogènes ont augmenté avec la dose de ribavirine. La survie des fœtus et de la descendance était réduite.

Patientes : Copegus est contre-indiqué chez les femmes enceintes (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes. Le traitement par Copegus ne doit être débuté qu'après l'obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Aucune méthode contraceptive n'étant totalement fiable, il est impératif que les femmes en âge de procréer utilisent une méthode de contraception efficace pendant le traitement et dans les 4 mois qui suivent la fin du traitement ; pendant cette période, un test de grossesse doit être réalisé tous les mois. Si une grossesse survient pendant le traitement ou dans les 4 mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie du risque tératogène significatif de la ribavirine pour le fœtus.

Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines : Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires féminines des patients prenant Copegus. La ribavirine s'accumule dans les cellules et son élimination est très lente. Lors des études chez l'animal, la ribavirine a entraîné des modifications du sperme à des doses infracliniques. On ignore si la ribavirine présente dans le sperme exercera ses effets tératogènes connus sur l'ovule fécondé. Les patients de sexe masculin ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Copegus et dans les 7 mois qui suivent son arrêt. Un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition de leur partenaire à la ribavirine.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la ribavirine dans le lait maternel n'est pas connue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Copegus a une influence négligeable voire nulle sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, le peginterféron alfa ou l'interféron alfa ou d'autres médicaments utilisés en association avec Copegus peuvent avoir un effet. Se référer au RCP des médicaments utilisés en association avec Copegus pour de plus amples informations.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de sécurité d'emploi de la ribavirine se caractérise principalement par une anémie hémolytique qui survient au cours des premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique peut résulter en une détérioration de la fonction cardiaque et/ou une aggravation d'une maladie cardiaque préexistante. Des augmentations des taux d'acide urique et de bilirubine indirecte associées à une hémolyse ont également été observées chez certains patients (voir ci-dessous et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables listés dans cette rubrique ont été rapportés dans les études cliniques et/ou dans le cadre de la notification spontanée principalement lors de l'utilisation de Copegus en association avec l'interféron alfa-2a ou le peginterféron alfa-2a.

Les évènements indésirables rapportés chez les patients recevant Copegus en association avec l'interféron alfa-2a sont identiques à ceux rapportés avec Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Se référer également au RCP des médicaments utilisés en association avec Copegus pour plus d'informations sur les effets indésirables de ces médicaments.

Hépatite chronique C :

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a 180 µg ont été essentiellement d'intensité légère à modérée. La plupart d'entre eux n'ont pas nécessité d'interrompre le traitement.

Hépatite chronique C chez des patients non répondeurs à un précédent traitement :

Globalement, le profil de tolérance de Copegus en association au peginterféron alfa-2a chez des patients non répondeurs à un précédent traitement était similaire à celui des patients naïfs. Dans une étude clinique chez des patients non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé/ribavirine, traités soit pendant 48 semaines, soit pendant 72 semaines, la fréquence d'arrêt du traitement par peginterféron alfa-2a et du traitement par Copegus pour cause d'effets indésirables ou d'anomalies biologiques était de 6 % et 7 % respectivement dans les bras 48 semaines, et de 12 % et 13 % respectivement dans les bras 72 semaines. De façon similaire pour les patients avec une cirrhose ou évoluant vers une cirrhose, la fréquence d'arrêt du traitement par peginterféron alfa-2a et du traitement par Copegus était plus élevée dans les bras traités pendant 72 semaines (13 % et 15 %) que dans les bras traités pendant 48 semaines (6 % et 6 %). Les patients qui ont arrêté un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé/ribavirine à cause d'une toxicité hématologique ont été exclus du recrutement dans cette étude.

Dans une autre étude clinique, des patients non répondeurs avec une fibrose sévère ou une cirrhose (score d'Ishak de 3 à 6) et une numération plaquettaire initiale basse de 50 000/mm³ ont été traités pendant 48 semaines. Les anomalies hématologiques observées pendant les 20 premières semaines de l'étude ont inclus : une anémie (26 % des patients avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dl), une neutropénie (30 % avaient un nombre absolu de neutrophiles < 750/mm³) et une thrombopénie (13 % avaient une numération plaquettaire < 50 000/mm³) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Co-infection par les virus de l'hépatite chronique C et de l'immunodéficience humaine :

Chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, le profil des événements indésirables cliniques rapportés avec le peginterféron alfa-2a, administré seul ou en association avec la ribavirine, a été similaire à celui enregistré chez des patients mono-infectés par le VHC. Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a, d'autres effets indésirables ont été rapportés chez ⩾ 1 % et ⩽ 2 % des patients : hyperlactatémie/acidose lactique, grippe, pneumonie, troubles émotionnels, apathie, douleurs pharyngolaryngées, chéilite, lipodystrophie acquise et chromaturie. Le traitement par peginterféron alfa-2a a été associé à des diminutions du nombre absolu de CD4 dans les 4 premières semaines de traitement, sans entraîner de diminution du pourcentage de CD4. Cette diminution du nombre de CD4 a été réversible à la suite d'une diminution posologique ou de l'arrêt du traitement. Aucun impact négatif sur le contrôle de la virémie VIH n'a été observé pendant le traitement par peginterféron alfa-2a ou durant le suivi. Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est < 200/µl sont limitées (voir le RCP du peginterféron alfa-2a).

Le tableau 4 présente les effets indésirables rapportés chez des patients ayant reçu Copegus principalement en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a.

Ordre de fréquence des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés avec Copegus principalement en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC

Système/organe Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire haute, bronchite, candidose orale, herpès
Peu fréquent	Infection respiratoire basse, pneumonie, infection urinaire, infection cutanée
Rare	Endocardite, otite externe
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, neutropénie
Fréquent	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Rare	Pancytopénie
Très rare	Anémie aplasique
Fréquence inconnue*	Érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Sarcoïdose, thyroïdite
Rare	Anaphylaxie, lupus érythémateux aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde
Très rare	Purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombotique thrombocytopénique
Fréquence inconnue*	Rejet de greffe de foie et de rein, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Peu fréquent	Diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression, insomnie
Fréquent	Altération de l'humeur, troubles de l'affect, anxiété, agressivité, nervosité, diminution de la libido
Peu fréquent	Idées suicidaires, hallucinations, irritabilité
Rare	Suicide, trouble psychotique
Fréquence inconnue*	Manie, troubles bipolaires, idées d'homicide

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, vertiges, difficultés de concentration
Fréquent	Troubles de la mémoire, syncope, faiblesse, migraine, hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, cauchemars, somnolence
Peu fréquent	Neuropathie périphérique
Rare	Coma, convulsions, paralysie faciale
Très rare	Ischémie cérébrale
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, douleur oculaire, inflammation oculaire, xérophtalmie
Peu fréquent	Hémorragie rétinienne
Rare	Neuropathie optique, œdème papillaire, trouble vasculaire rétinien, rétinopathie, ulcère de la cornée
Très rare	Perte de la vision
Fréquence inconnue*	Décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges, otalgie, acouphènes
Peu fréquent	Perte d'audition
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations, œdème périphérique
Rare	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, angor, tachycardie supraventriculaire, arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension
Peu fréquent	Hypertension
Rare	Hémorragie cérébrale, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Dyspnée d'effort, épistaxis, rhinopharyngite, congestion des sinus, congestion nasale, rhinite, angine
Peu fréquent	Respiration sifflante
Rare	Pneumopathie interstitielle avec issue fatale, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausée, douleurs abdominales
Fréquent	Vomissements, dyspepsie, dysphagie, ulcération buccale, gingivorragie, glossite, stomatite, flatulences, constipation, sécheresse de la bouche
Peu fréquent	Hémorragie digestive, chéilite, gingivite
Rare	Ulcère gastroduodénal, pancréatite
Fréquence inconnue*	Colite ischémique, colite ulcérative, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Dysfonction hépatique
Rare	Insuffisance hépatique, cholangite, stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, dermatite, prurit, sécheresse cutanée
Fréquent	Rash, hypersudation, psoriasis, urticaire, eczéma, trouble cutané, réaction de photosensibilité, sueurs nocturnes
Très rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, angiœdème, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies, arthralgies
Fréquent	Lombalgie, arthrite, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, cervicalgie, douleur musculosquelettique, crampes musculaires
Rare	Myosite
Fréquence inconnue*	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence inconnue*	Insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, frissons, douleur, asthénie, fatigue, irritabilité
Fréquent	Douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, malaise, léthargie, bouffées de chaleur, soif
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Surdosage

* Identifiés après la commercialisation.

Constantes biologiques :

- Dans les essais cliniques de Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a, la majorité des cas d'anomalies des constantes biologiques a été corrigée par une modification de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration). Sous traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a, jusqu'à 2 % des patients ont présenté une élévation des ALAT qui a conduit à une modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.
- L'hémolyse est la toxicité dose-limitante du traitement par la ribavirine. Une baisse de l'hémoglobinémie à un taux < 10 g/dl a été observée à un pourcentage pouvant aller jusqu'à 15 % des patients traités pendant 48 semaines par Copegus 1000/1200 mg en association avec le peginterféron alfa-2a et jusqu'à 19 % des patients traités par l'association de Copegus avec l'interféron alfa-2a. Lorsque Copegus 800 mg a été associé avec le peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines, une baisse de l'hémoglobinémie à un taux < 10 g/dl a été observée chez 3 % des patients. Dans la plupart des cas, l'hémoglobinémie a baissé dès le début de la période de traitement et s'est ensuite stabilisée, parallèlement à une augmentation compensatoire des réticulocytes.
- La plupart des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombopénie étaient peu sévères (grade 1 selon l'OMS). Des anomalies biologiques de grade 2 selon l'OMS ont été rapportées pour l'hémoglobine (4 % des patients), les leucocytes (24 % des patients) et les thrombocytes (2 % des patients). Une neutropénie modérée [nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) : 749 à 500 x 10^6/l] ou sévère (NAPN : < 500 x 10^6/l) a été observée respectivement chez 24 % (216/887) et 5 % (41/887) des patients recevant pendant 48 semaines Copegus 1000/1200 mg en association avec le peginterféron alfa-2a.

  Des augmentations de l'acide urique et de la bilirubine non conjuguée associées à une hémolyse ont été observées chez certains patients traités par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a. Les valeurs sont revenues à la normale dans les 4 semaines suivant la fin du traitement. Dans de rares cas (2/755), cette observation a été associée à une manifestation clinique (crise de goutte).

Constantes biologiques chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC :

- Bien que les troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) aient été plus fréquents chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, la majorité d'entre eux a pu être contrôlée par une modification posologique et/ou l'administration de facteurs de croissance. Ces troubles n'ont que rarement imposé un arrêt prématuré du traitement. Parmi les patients recevant peginterféron alfa-2a seul et en association avec Copegus, on a observé une diminution du NAPN en dessous de 500/mm^3 chez respectivement 13 % et 11 %, une diminution des plaquettes en dessous de 50 000/mm^3 chez respectivement 10 % et 8 % et une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) chez respectivement 7 % et 14 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de Copegus n'a été rapporté dans les essais cliniques.

Des cas d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie ont été observés chez des personnes ayant reçu des doses 4 fois supérieures aux doses maximales recommandées. Dans la majorité de ces cas, la ribavirine a été administrée par voie intraveineuse.

En raison du volume de distribution important de la ribavirine, des quantités significatives de ribavirine ne sont pas efficacement éliminées par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides (à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse) ; code ATC : J05AB04.

Mécanisme d'action :

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse, qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel la ribavirine exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Chez les patients répondeurs atteints d'hépatite C, traités par peginterféron alfa-2a 180 µg, les taux d'ARN du VHC baissent selon une courbe biphasique. La première phase de déclin se produit dans les 24 à 36 heures qui suivent la première dose de peginterféron alfa-2a et elle est suivie d'une seconde phase de déclin qui se prolonge sur les 4 à 16 semaines suivantes chez les patients qui obtiennent une réponse prolongée. Copegus n'a pas eu d'effet significatif sur la cinétique virale initiale au cours des premières 4 à 6 semaines chez les patients traités par l'association de Copegus et d'interféron alfa-2a pégylé ou d'interféron alfa.

Des formulations orales de la ribavirine en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans le traitement de l'hépatite chronique C. Les résultats de ces études ont montré que la ribavirine en monothérapie ne permettait pas d'éliminer le virus de l'hépatite C (ARN du VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

Efficacité et tolérance cliniques :

Copegus en association avec les AAD :

Se référer au RCP de l'antiviral à action directe correspondant pour une description complète des données cliniques avec une telle association. Seule la description de l'utilisation de Copegus avec le (peg)interféron est détaillée dans le RCP actuel.

Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a :

Valeur prédictive de la réponse : Veuillez-vous référer au RCP du peginterféron alfa-2a.

Résultats des études chez les patients naïfs :

L'efficacité et la tolérance de l'association Copegus et peginterféron alfa-2a ont été établies dans deux études pivots (NV15801 + NV15942), qui ont inclus un total de 2405 patients. La population étudiée comprenait des patients jamais traités par interféron, avec une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des taux d'ALAT élevés et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique C. L'étude NR15961 n'a porté que sur des patients co-infectés par le VIH et le VHC (voir tableau 13). Ces patients présentaient une infection VIH stable et le nombre moyen de CD4 était de 500/µl.

L'étude NV15801 (1121 patients traités) a comparé l'efficacité de 48 semaines de traitement par peginterféron alfa-2a (180 µg une fois par semaine) et Copegus (1000/1200 mg par jour) à l'efficacité de peginterféron alfa-2a utilisé en monothérapie ou de l'association interféron alfa-2b et ribavirine. L'association peginterféron alfa-2a et Copegus était significativement plus efficace que l'association interféron alfa-2b et ribavirine ou que peginterféron alfa-2a en monothérapie.

L'étude NV15942 (1284 patients traités) a comparé l'efficacité de deux durées de traitement (24 semaines ou 48 semaines) et de deux doses de Copegus (800 mg ou 1000/1200 mg).

Les schémas thérapeutiques, la durée du traitement et les réponses virologiques des patients atteints d'une mono-infection par le VHC ou d'une co-infection par le VIH et le VHC sont présentés respectivement dans les tableaux 5, 6, 7 et 13. La réponse virologique est définie par la non-détection d'ARN du VHC avec le test Cobas Amplicor® VHC, version 2.0 (limite de détection 100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 UI/ml) et la réponse prolongée est représentée par la non-détection d'ARN du VHC approximativement 6 mois après la fin du traitement.

Tableau 5 : Réponses virologiques dans l'ensemble de la population (incluant les patients non cirrhotiques et cirrhotiques)

	Étude NV15942	Étude NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg N = 436 48 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg N = 453 48 semaines	Ribavirine 1000/1200 mg et IFN alfa-2a 3 MUI N = 444 48 semaines
Réponse à la fin du traitement	68 %	69 %	52 %
Réponse prolongée tous génotypes	63 %	54 %[1]	45 %[1]

(1) L'intervalle de confiance à 95 % est de 3 à 16 % ; p = 0,003 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Les réponses virologiques des patients mono-infectés par le VHC traités par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a, en fonction du génotype et de la charge virale initiale, et en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique rapide à la semaine 4, sont présentées respectivement dans le tableau 6 et dans le tableau 7. Les résultats de l'étude NV15942 justifient la recommandation d'un traitement en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique à la semaine 4 (cf tableaux 1, 6 et 7).

En général, les différents schémas thérapeutiques n'ont pas été influencés par l'existence ou non d'une cirrhose ; par conséquent, les recommandations de traitement pour les génotypes 1, 2 ou 3 sont indépendantes de cette caractéristique initiale.

Tableau 6 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a

	Étude NV15942			
	Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines
Génotype 1 - Charge virale faible - Charge virale élevée	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)[(b)] 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41 % (102/250)[(a)] 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)[(a)(b)] 65 % (55/85) 47 % (87/186)
Génotype 2/3 - Charge virale faible - Charge virale élevée	84 % (81/96) 85 % (29/34) 84 % (52/62)	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)
Génotype 4	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)

	Étude NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	Copegus 1000/1200 mg et IFN alfa-2b 3 MUI 48 semaines
Génotype 1 - Charge virale faible - Charge virale élevée	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
Génotype 2/3 - Charge virale faible - Charge virale élevée	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
Génotype 4	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

a) Copegus 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines versus Copegus 800 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 1,52 (1,07 à 2,17) ; p = 0,020 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

b) Copegus 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines versus Copegus 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 24 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,12 (1,30 à 3,46) ; p = 0,002 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

La possibilité d'envisager une durée plus courte de traitement de 24 semaines chez les patients de génotype 1 et 4 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans les études NV15942 et ML17131 (cf tableau 7).

Tableau 7 : Réponse virologique prolongée en fonction d'une réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 1 et 4 après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC

	Étude NV15942		Étude ML17131
	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines
Génotype 1 avec RVR - Charge virale faible - Charge virale élevée	90 % (28/31) 93 % (25/27) 75 % (3/4)	92 % (47/51) 96 % (26/27) 88 % (21/24)	77 % (59/77) 80 % (52/65) 58 % (7/12)
Génotype 1 sans RVR - Charge virale faible - Charge virale élevée	24 % (21/87) 27 % (12/44) 21 % (9/43)	43 % (95/220) 50 % (31/62) 41 % (64/158)	- - -
Génotype 4 avec RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Génotype 4 sans RVR	(3/6)	(4/6)	-

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24.

Bien que limitées, les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute (cf tableau 8).

Tableau 8 : Rechute de la réponse virologique à la fin du traitement chez la population présentant une réponse virologique rapide

	Étude NV15942		Étude NV15801
	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines	Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines
Génotype 1 avec RVR - Charge virale faible - Charge virale élevée	6,7 % (2/30) 3,8 % (1/26) 25 % (1/4)	4,3 % (2/47) 0 % (0/25) 9,1 % (2/22)	0 % (0/24) 0 % (0/17) 0 % (0/7)
Génotype 4 avec RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

La possibilité de raccourcir la durée de traitement à 16 semaines chez les patients de génotype 2 ou 3 a été étudiée en fonction de la réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans l'étude NV17317 (cf tableau 9).

Dans l'étude NV17317, chez les patients infectés par un génotype viral 2 ou 3, tous les patients ont reçu du peginterféron alfa-2a 180 µg une fois par semaine en sous-cutané et une dose de Copegus de 800 mg et ont été randomisés pour une durée de traitement de 16 ou 24 semaines. La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines a été plus faible (65 %) que celle obtenue avec un traitement de 24 semaines (76 % ; p < 0,0001).

La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines et un traitement de 24 semaines a également été examinée au cours d'une analyse rétrospective dans un sous-groupe de patients qui avaient une charge virale initiale faible et dont le taux d'ARN du VHC était négatif à la semaine 4 (cf tableau 9).

Tableau 9 : Réponse virologique prolongée globale et en fonction de la réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 2 ou 3 après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC

	Étude NV17317		
	Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 16 semaines	Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	Différence entre les traitements (IC 95 %)
Génotype 2 ou 3 (p < 0,0001)	65 % (443/679)	76 % (478/630)	−10,6 % (−15,5 % ; −0,06 %)
Génotype 2 ou 3 avec RVR (p = 0,0006)	82 % (378/461)	90 % (370/410)	−8,2 % (−12,8 % ; −3,7 %)
- Charge virale faible (p = 0,11)	89 % (147/166)	94 % (141/150)	−5,4 % (−12 % ; 0,9 %)
- Charge virale élevée (p = 0,002)	78 % (231/295)	88 % (229/260)	−9,7 % (−15,9 % ; −3,6 %)

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml initialement.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml initialement.
RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC négatif) à la semaine 4.

a) On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de Copegus (exemple : 1000/1200 mg/jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg/jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

Les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 16 semaines est associée à un risque plus élevé de rechute (cf tableau 10).

Tableau 10 : Rechute de la réponse virologique après la fin du traitement chez les patients de génotype 2 ou 3 avec une réponse virologique rapide

	Étude NV17317		
	Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 16 semaines	Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines	Différence entre les traitements (IC 95 %)
Génotype 2 ou 3 avec RVR (p < 0,0001)	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % (5,2 % ; 13,6 %)
- Charge virale faible (p = 0,04)	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % (0,6 % ; 10,3 %)
- Charge virale élevée (p = 0,0002)	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % (5,6 % ; 17,4 %)

Patients ayant une hépatite chronique C non répondeurs à un précédent traitement :

Dans l'étude MV17150, des patients qui étaient non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé et ribavirine ont été randomisés dans 4 groupes différents de traitements :

- peginterféron alfa-2a 360 µg/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg/semaine pendant 60 semaines supplémentaires ;
- peginterféron alfa-2a 360 µg/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg/semaine pendant 36 semaines supplémentaires ;
- peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine pendant 72 semaines ;
- peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine pendant 48 semaines.

Tous les patients ont reçu Copegus (1000 ou 1200 mg/jour) en association avec le peginterféron alfa-2a. Tous les bras de traitement comportaient un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement.

L'analyse par régression multiple et l'analyse poolée des groupes de patients évaluant l'influence de la durée de traitement et l'utilisation d'une dose d'induction ont clairement identifié la durée de traitement de 72 semaines comme le facteur principal pour parvenir à une réponse virologique prolongée. Les différents taux de réponse virologique prolongée (RVP) en fonction de la durée de traitement, des données démographiques et des meilleures réponses au traitement précédent sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Réponse virologique (RV) à la semaine 12 et réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients ayant présenté une réponse virologique à la semaine 12, après traitement par Copegus en association avec du peginterféron alfa-2a chez des patients non répondeurs à un précédent traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine

	Copegus 1000/1200 mg et peginterféron alfa-2a 360/180 ou 180 µg		
	72 ou 48 semaines (N = 492) Patients avec RV à la semaine 12[1] (N = 876)	72 semaines (N = 473) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12[2] (N = 100)	48 semaines (N = 469) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12[2] (N = 57)
Population totale	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
- Charge virale faible	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
- Charge virale élevée	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Génotype 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
- Charge virale faible	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
- Charge virale élevée	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Génotype 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
- Charge virale faible	(2/5)	-	(1/2)
- Charge virale élevée	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Statut cirrhotique			
- Cirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
- Absence de cirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Meilleure réponse durant un précédent traitement			
- Baisse de l'ARN du VHC ⩾ $2 \log_{10}$	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
- Baisse de l'ARN du VHC < $2 \log_{10}$	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
- Meilleure réponse précédente manquante	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.
Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.

(1) Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte (ARN du VHC indétectable, < 50 UI/ml) à la semaine 12 ont été considérés comme présentant une réponse virologique à la semaine 12. Les patients dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la semaine 12 ont été exclus de l'analyse.

(2) Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte à la semaine 12 mais dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la fin du suivi ont été considérés comme étant non répondeurs.

Dans l'étude HALT-C, des patients ayant une hépatite chronique C et une fibrose avancée ou une cirrhose non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa ou interféron alfa pégylé en monothérapie ou en association avec la ribavirine ont été traités par du peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine et par Copegus 1000/1200 mg/jour. Les patients qui ont obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable après 20 semaines de traitement ont poursuivi le traitement par peginterféron alfa-2a en association avec Copegus pour une durée totale de traitement de 48 semaines et ont ensuite été suivis 24 semaines après la fin du traitement. La probabilité d'obtention d'une réponse virologique prolongée varie en fonction du traitement précédemment reçu (cf tableau 12).

Tableau 12 : Réponse virologique prolongée dans l'étude HALT-C en fonction du traitement précédemment reçu chez des patients non répondeurs

Précédent traitement	Copegus 1000/1200 mg et peginterféron alfa-2a 180 µg 48 semaines
Interféron	27 % (70/255)
Interféron pégylé	34 % (13/38)
Interféron et ribavirine	13 % (90/692)
Interféron pégylé et ribavirine	11 % (7/61)

Patients VHC avec des ALAT normales :

Dans l'étude NR16071, les patients VHC avec des valeurs normales d'ALAT ont été randomisés pour recevoir 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a et 800 mg/jour de Copegus pendant 24 ou 48 semaines, avec une période de suivi de 24 semaines sans traitement, ou ne recevoir aucun traitement pendant 72 semaines. Les réponses virologiques prolongées rapportées dans les bras de traitement de cette étude étaient similaires à celles des bras de traitement correspondants de l'étude NV15942.

Enfants et adolescents :

Dans l'étude investigateur CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 enfants et adolescents (6 à 18 ans) atteints d'hépatite chronique C ont été traités par peginterféron alfa-2a 100 µg/m^2 une fois par semaine et Copegus 15 mg/kg/jour, durant 24 semaines (génotypes 2 et 3) ou 48 semaines (autres génotypes). Des données de tolérance préliminaires et limitées n'ont montré aucune différence manifeste par rapport au profil de tolérance connu de la bithérapie chez les adultes atteints d'hépatite chronique C mais il est important de noter que l'impact potentiel sur la croissance n'a pas été étudié. Les résultats d'efficacité étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Patients co-infectés par le VIH et le VHC :

Les réponses virologiques des patients traités par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a en fonction du génotype et de la charge virale initiale chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC sont présentées ci-dessous dans le tableau 13.

Tableau 13 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC

	Étude NR15961		
	Interféron alfa-2a 3 MUI et Copegus 800 mg 48 semaines	Peginterféron alfa-2a 180 µg et placebo 48 semaines	Peginterféron alfa-2a 180 µg et Copegus 800 mg 48 semaines
Tous les patients	12 % (33/285)[a]	20 % (58/286)[a]	40 % (116/289)[a]
Génotype 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
- Charge virale faible	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
- Charge virale élevée	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Génotype 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
- Charge virale faible	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
- Charge virale élevée	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

a) Peginterféron alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg versus interféron alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 5,40 (3,42 à 8,54), p < 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
Peginterféron alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg versus peginterféron alfa-2a 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,89 (1,93 à 4,32), p < 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
Interféron alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg versus peginterféron alfa-2a 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 0,53 (0,33 à 0,85), p = 0,0084 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Une étude ultérieure (NV18209) menée chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH a comparé le traitement avec 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a et soit 800 mg par jour de Copegus, soit 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (⩾ 75 kg) par jour de Copegus pendant 48 semaines. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer de façon statistique les données d'efficacité. Les profils de tolérance dans les deux groupes Copegus étaient similaires au profil de tolérance connu du peginterféron alfa-2a en association à Copegus et ne montraient pas de différence significative, à l'exception d'une légère augmentation de l'anémie dans le bras recevant Copegus à dose élevée.

Ribavirine en association avec l'interféron alfa-2a :

L'efficacité thérapeutique de l'interféron alfa-2a seul et en association avec la ribavirine a été comparée dans des essais cliniques chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients rechuteurs qui présentaient une hépatite chronique C prouvée sur le plan virologique, biochimique et histologique. Six mois après la fin du traitement, la réponse virologique et biochimique prolongée ainsi que l'amélioration histologique ont été évaluées.

Le taux de réponses virologiques et biochimiques prolongées a été multiplié par 10 (de 4 % à 43 % ; p < 0,01) chez les patients rechuteurs (M 23136 ; N = 99). L'efficacité de l'association thérapeutique a également été confirmée par le taux de réponses en fonction du génotype ou de la charge virale initiale du VHC. Dans les groupes association et interféron seul, les taux de réponses prolongées étaient respectivement de 28 % versus 0 % chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et de 58 % versus 8 % chez les patients infectés par le VHC de génotype non-1. De plus, l'amélioration histologique était en faveur de l'association thérapeutique.

Une étude publiée sur un petit effectif de patients n'ayant jamais été traités (N = 40), a donné des résultats significatifs avec l'interféron alfa-2a (3 MUI 3 fois par semaine) et la ribavirine (monothérapie 6 % vs association 48 %, p < 0,04).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale d'une dose unique de Copegus, l'absorption de la ribavirine est rapide (Tmax médian = 1 à 2 heures). La demi-vie moyenne d'élimination de la ribavirine après administration d'une dose unique de Copegus varie entre 140 et 160 heures.

Les données bibliographiques sur la ribavirine montrent que l'absorption est importante, avec environ 10 % de la dose marquée retrouvés dans les fèces. Cependant, la biodisponibilité absolue est d'environ 45 à 65 %, ce qui semble dû à un effet de premier passage hépatique. Il existe une relation approximativement linéaire entre la dose et l'ASC_{tf} après l'administration de doses uniques de 200 à 1200 mg de ribavirine. Après l'administration d'une dose unique de 600 mg de Copegus, la clairance apparente moyenne de ribavirine varie entre 22 et 29 litres/heure. Suite à l'administration de Copegus, le volume de distribution est environ de 4500 litres. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique intra et interindividuelle élevée après l'administration de doses orales uniques de Copegus (variabilité intra-individuelle ⩽ 25 % pour l'ASC comme pour la Cmax), ce qui pourrait être dû à un important effet de premier passage et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

Le transport de la ribavirine dans les compartiments extraplasmatiques a été plus largement étudié dans les hématies ; il s'effectue essentiellement par l'intermédiaire d'un transporteur de nucléosides de type e_s. Ce type de transporteur est présent dans presque tous les types de cellules et expliquerait l'important volume de distribution de la ribavirine. Le rapport des concentrations de ribavirine entre le sang total et le plasma est d'environ 60/1 ; l'excès de ribavirine dans le sang total se trouve sous forme de nucléotides de la ribavirine, séquestrés dans les hématies.

La ribavirine est métabolisée par deux voies :

1. une voie de phosphorylation réversible,
2. une voie de dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse des liaisons amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé. La ribavirine et ses deux métabolites, le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé, sont excrétés par voie rénale.

Lors d'une administration réitérée, la ribavirine s'accumule massivement dans le plasma, l'$ASC_{12\ h}$ étant six fois plus élevée qu'après une administration unique, selon les données de la littérature. Après une administration orale de 600 mg 2 fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint en 4 semaines environ, avec des concentrations plasmatiques proches de 2200 ng/ml. A l'arrêt du traitement, la demi-vie était d'environ 300 h, ce qui reflète sans doute la lenteur de l'élimination à partir des compartiments extraplasmatiques.

Effet de la nourriture :

La biodisponibilité d'une dose orale unique de 600 mg de Copegus a été augmentée par la prise d'un repas riche en graisses. Les paramètres d'exposition à la ribavirine que sont l'$ASC_{0\text{-}192\ h}$ et la Cmax ont augmenté de 42 % et 66 %, respectivement, lorsque Copegus était pris avec un petit déjeuner riche en graisses au lieu d'être pris à jeun. La signification clinique des résultats de cette étude à dose unique est inconnue. L'exposition à la ribavirine après administration réitérée avec de la nourriture était comparable entre les patients recevant Copegus avec le peginterféron alfa-2a ou la ribavirine avec l'interféron alfa-2b. Pour obtenir les concentrations plasmatiques optimales de la ribavirine, il est recommandé de prendre la ribavirine pendant un repas.

Fonction rénale :

La clairance de la ribavirine est diminuée chez les patients dont la clairance de la créatinine est ⩽ 50 ml/min, y compris chez les patients en insuffisance rénale au stade terminal (IRST) en hémodialyse chronique, à une valeur d'environ 30 % de la valeur observée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur la base d'une étude avec un faible effectif de patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min) et recevant des doses journalières réduites de Copegus de 600 mg et 400 mg respectivement, il a été observé une exposition plasmatique à la ribavirine (ASC) de 20 à 30 % supérieure à celle observée chez les patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min) recevant la dose standard de Copegus. Chez les patients en IRST en hémodialyse chronique et ayant reçu une dose journalière de Copegus de 200 mg, l'exposition (ASC) moyenne à la ribavirine s'est avérée environ 20 % inférieure par rapport aux patients avec une fonction rénale normale recevant la dose journalière standard de Copegus de 1000/1200 mg. La ribavirine plasmatique est éliminée par hémodialyse avec un taux d'extraction d'environ 50 %. Cependant, en raison du volume de distribution important de la ribavirine, des quantités significatives de ribavirine ne sont pas efficacement éliminées de l'organisme par hémodialyse. Une augmentation de la fréquence des évènements indésirables a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère recevant les doses évaluées dans cette étude.

Sur la base de modélisations et simulations pharmacocinétiques, des adaptations posologiques sont recommandées chez les patients présentant une insuffisance rénale significative (cf Posologie/Mode d'administration). Il est attendu que les taux d'exposition plasmatiques à la ribavirine aux doses ajustées soient comparables à ceux atteints chez les patients ayant une fonction rénale normale recevant la dose standard de Copegus. La plupart des doses recommandées découlent de modélisations et simulations pharmacocinétiques et n'ont pas été étudiées lors des essais cliniques.

Fonction hépatique :

La pharmacocinétique de la ribavirine à dose unique, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classification de Child-Pugh A, B ou C), est similaire à celle observée chez les sujets sains.

Personnes âgées de plus de 65 ans :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées. Toutefois, dans une étude publiée de pharmacocinétique de population, l'âge n'est pas apparu comme un facteur important pour la cinétique de la ribavirine ; le facteur déterminant est la fonction rénale.

Patients de moins de 18 ans :

Se référer au RCP des médicaments indiqués en association avec Copegus pour cette population.

Une analyse pharmacocinétique de Copegus n'a pas été effectuée chez les patients de moins de 18 ans.

Pharmacocinétique de population :

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée en utilisant des concentrations plasmatiques provenant de cinq études cliniques. Alors que le poids et la race constituaient des covariables statistiquement significatives dans le modèle de clairance, seul le facteur poids a été cliniquement significatif. La clairance a augmenté en fonction du poids, une variation entre 17,7 et 24,8 l/h étant attendue pour une gamme de poids allant de 44 à 155 kg. La clairance de la créatinine (supérieure à 34 ml/min) n'a pas modifié la clairance de la ribavirine.

Passage dans le liquide séminal :

Le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. Les concentrations de ribavirine dans le liquide séminal sont environ deux fois supérieures à celles observées dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine d'une partenaire après un rapport sexuel avec un patient traité, a été estimée et demeure très limitée par rapport aux concentrations plasmatiques thérapeutiques de la ribavirine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La ribavirine est embryotoxique et/ou tératogène, à des doses très inférieures à celles recommandées chez l'homme, chez toutes les espèces animales chez lesquelles les études ont été conduites. Des malformations du crâne, du palais, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité des effets tératogènes ont augmenté avec la dose de ribavirine. La survie des fœtus et de la descendance était réduite. Les hématies ont constitué la cible principale de la toxicité de la ribavirine dans les études chez l'animal en particulier chez le chien et le singe. Une anémie s'observe peu après le début de l'administration, mais est rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Une anémie hypoplasique a été observée uniquement chez le rat à la dose élevée de 160 mg/kg/jour dans une étude de toxicité subaiguë.
Une leucopénie et/ou une lymphopénie ont été observées de manière régulière dans les études de toxicité par administration réitérée chez le chien et les rongeurs, et de façon transitoire chez le singe lors d'une étude de toxicité subaiguë. Les études de toxicité par administration réitérée chez le rat ont montré une déplétion lymphocytaire dans le thymus et/ou une déplétion des zones des ganglions lymphatiques mésentériques et des zones spléniques dépendantes du thymus (manchon lymphoïde périartériel, pulpe blanche). Après administration réitérée de ribavirine chez le chien, une augmentation de la dilatation et de la nécrose des cryptes du duodénum a été observée, ainsi qu'une inflammation du petit intestin et une érosion de l'iléon. Dans les études par administration réitérée conduites chez la souris pour déterminer les effets de la ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme ont été observées à des doses très inférieures aux doses thérapeutiques. A l'arrêt du traitement, la toxicité testiculaire de la ribavirine a pratiquement disparu en un ou deux cycles de spermatogenèse.
Les études de génotoxicité ont démontré que la ribavirine possède une certaine activité génotoxique. La ribavirine a été active sur l'essai de transformation in vitro. Une activité génotoxique a également été observée lors du test du micronoyau chez la souris (in vivo). Un essai de dominant létal chez le rat a été négatif, ce qui indique que, si des mutations surviennent chez le rat, elles ne sont pas transmises par les gamètes mâles. La ribavirine est potentiellement cancérogène chez l'homme.
L'administration conjointe de la ribavirine et du peginterféron alfa-2a n'a pas eu d'effet toxique inattendu chez le singe. La principale modification liée au traitement était une anémie légère à modérée, réversible, dont la sévérité était supérieure à celle observée avec chacune des substances utilisées seules.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.
Renouvellement non restreint.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : le médecin devra mentionner sur l'ordonnance :
- qu'il a donné aux patients comme aux patientes toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse,
- et, pour les femmes traitées, que les tests de grossesse tels que précisés dans le Résumé des caractéristiques du produit ont été réalisés.

AMM 3400936200456 (2003, RCP rév 19.04.16) 112 cp à 200 mg.
3400936159143 (2003, RCP rév 19.04.16) 168 cp à 200 mg.
3400937779760 (2006, RCP rév 19.04.16) 56 cp à 400 mg.

Prix : 210,25 € (112 comprimés à 200 mg).
311,72 € (168 comprimés à 200 mg).
210,25 € (56 comprimés à 400 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 210,25 € (112 comprimés à 200 mg) ; 311,72 € (168 comprimés à 200 mg) ; 210,25 € (56 comprimés à 400 mg) et agréé Collect. uniquement en association avec le peginterféron alfa-2a ou avec l'interféron alfa-2a dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892501871 (comprimé à 200 mg) : 2,975 €.
UCD 3400892986104 (comprimé à 400 mg) : 5,950 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

COQUELUSÉDAL ® Adulte

niaouli, grindélia, gelsémium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîtes de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*Par suppos*
Niaouli, huile essentielle	40 mg
Grindélia, extrait hydroalcoolique mou	40 mg
Gelsémium, extrait hydroalcoolique mou	20 mg

Excipients : propylèneglycol, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
1 à 2 suppositoires par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie rectale.
Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.
Durée du traitement :
L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Antécédents récents de lésions anorectales, en raison de la voie d'administration.

RELATIVES :
- Lors de l'allaitement, en raison de la présence de dérivés terpéniques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'apparition d'une expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer l'attitude thérapeutique.
- Cette spécialité contient des terpènes (huile essentielle de niaouli) qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions, chez le nourrisson et chez l'enfant.
  Respecter les conseils d'utilisation : ne pas dépasser les doses recommandées ; en cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpènes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Pendant l'allaitement, la prise de ce médicament est déconseillée en raison du passage de ses constituants dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de terpènes :
- En cas de non-respect des doses préconisées, possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

En raison de la voie d'administration :
- Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

DC SURDOSAGE

La forme suppositoire rend cette éventualité pratiquement irréalisable.

PP PHARMACODYNAMIE

Association à visée antitussive (R : système respiratoire).
Les dérivés terpéniques (huile essentielle de niaouli) peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938396546 (2008, RCP rév 13.02.08).
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

COQUELUSÉDAL ® Enfant

niaouli, grindélia, gelsémium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîtes de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*par suppos*
Niaouli, huile essentielle	20 mg
Grindélia, extrait hydroalcoolique mou	20 mg
Gelsémium, extrait hydroalcoolique mou	10 mg

Excipients : propylèneglycol, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Coquelusédal Enfant est contre-indiqué chez les enfants de moins de 30 mois (cf Contre-indications).
Réservé à l'enfant de plus de 30 mois à 15 ans.
1 à 2 suppositoires par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie rectale.
Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.
Durée du traitement :
La durée du traitement est limitée à 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Antécédent récent de lésions anorectales.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Enfant avec antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles.

RELATIVES :
- Lors de l'allaitement (en raison de la présence de dérivés terpéniques).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Cette spécialité contient un dérivé terpénique qui peut entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.
- Ne pas prolonger la durée de traitement au-delà de 3 jours, en raison :
  - du risque d'accumulation du dérivé terpénique (dont la cinétique de métabolisation et d'élimination n'est pas connue en raison de leur caractère lipophile) dans les tissus et le cerveau, et, en particulier, risque de troubles neurologiques ;
  - du risque d'irritations anorectales à type de brûlure.
- Ne pas dépasser les doses recommandées, en raison de l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables et de troubles liés à un surdosage (cf Surdosage).
- Les dérivés terpéniques étant inflammables, ne pas approcher cette spécialité d'une flamme.
- En cas d'apparition d'une expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer l'attitude thérapeutique.
- Respecter les conseils d'utilisation : ne pas dépasser les doses recommandées ; en cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpènes.

DC INTERACTIONS

Ne pas utiliser en même temps que d'autres produits (médicaments ou cosmétiques) contenant des dérivés terpéniques, quelle que soit la voie d'administration (orale, rectale, cutanée ou pulmonaire).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas ou peu de données d'utilisation des dérivés terpéniques chez la femme enceinte.
Coquelusédal Enfant n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'informations suffisantes sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait maternel, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de terpènes :
- En raison de la présence de dérivés terpéniques, et en cas de non-respect des doses préconisées, risque de convulsions chez l'enfant et le nourrisson.

En raison de la voie d'administration :
- Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

DC SURDOSAGE

- Une utilisation répétée et prolongée peut provoquer des irritations anorectales à type de brûlure.
- En cas d'ingestion accidentelle ou d'erreur d'administration chez des enfants ou des nourrissons, il y a un risque de troubles neurologiques.
- Si nécessaire, un traitement symptomatique sera institué en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Association à visée antitussive (R : système respiratoire).
Les dérivés terpéniques (huile essentielle de niaouli) peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938397376 (2008, RCP rév 10.02.12).
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

COQUELUSÉDAL ® Nourrisson

grindélia, gelsémium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire nourrisson : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p suppos*
Grindélia, extrait hydroalcoolique mou	10 mg
Gelsémium, extrait hydroalcoolique mou	5 mg

Excipients : propylèneglycol, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie rectale.
Réservé au nourrisson jusqu'à 30 mois.
1 à 2 suppositoires par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédents récents de lésions anorectales (en raison de la voie d'administration).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'apparition d'une expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre, ou de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer l'attitude thérapeutique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence de propylèneglycol :
Risque d'irritation cutanée.
Liés à la voie d'administration :
Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

DC SURDOSAGE

La forme suppositoire rend l'éventualité d'un surdosage pratiquement irréalisable.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937560467 (2006).
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

COQUELUSÉDAL ® PARACÉTAMOL 500 mg

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire à 500 mg : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*par suppos*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Niaouli, huile essentielle	40 mg
Grindélia, extrait mou hydroalcoolique	40 mg
Gelsémium, extrait mou hydroalcoolique	20 mg

Excipients : propylèneglycol, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traitement antipyrétique au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie rectale.
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 25 kg (soit environ à partir de 8 ans).
Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant : elle est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.
En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et le traitement par voie rectale doit être le plus court possible.
En cas de diarrhée, l'administration de suppositoire n'est pas recommandée.
La posologie est de 1 suppositoire à 500 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.
Doses maximales recommandées : La dose totale par jour de paracétamol ne devrait pas dépasser 80 mg/kg chez l'enfant de moins de 37 kg et 3 g chez l'adulte et le grand enfant au-delà de 38 kg (cf Surdosage).
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Antécédent récent de rectites, d'anites ou de rectorragies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpènes.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

La dose totale de paracétamol par jour ne devrait pas dépasser 80 mg/kg chez l'enfant de moins de 37 kg et 3 g chez l'adulte et le grand enfant au-delà de 38 kg (cf Surdosage).

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration élevé et la posologie forte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

DC INTERACTIONS

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif et fœtotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de la présence de terpènes, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement, dans la mesure où :

- ces médicaments ont une toxicité neurologique ;
- les données sur le passage dans le lait sont absentes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas d'accidents allergiques (simples rashs cutanés avec érythème ou urticaire) ont été observés et nécessitent l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés.
- Irritation rectale et anale.
- En cas de non-respect des doses préconisées : possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Bien que la forme suppositoire soit un facteur limitant des risques de surdosage accidentel ou intentionnel, il faut savoir qu'un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique périphérique, antipyrétique (N : système nerveux central ; R : système respiratoire).

Association de paracétamol, d'extraits de grindélia et de gelsémium (phytothérapie à visée antitussive) et d'huile essentielle de niaouli (traditionnellement considéré comme un antiseptique des voies respiratoires).

Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration.

Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques.

Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 4 à 5 heures.

Variations physiopathologiques :

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939538709 (2009).

Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ

181-183, rue André-Karman

93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

COQUELUSÉDAL ® PARACÉTAMOL 100 mg et 250 mg

paracétamol, grindélia, gelsémium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire à 100 mg : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Suppositoire à 250 mg : Boîte de 10, sous films thermosoudés.

COMPOSITION

Suppositoire à 100 mg :	*p suppos*
Paracétamol (DCI)	100 mg
Grindélia, extrait mou hydroalcoolique	10 mg
Gelsémium, extrait mou hydroalcoolique	5 mg
Suppositoire à 250 mg :	*p suppos*
Paracétamol (DCI)	250 mg
Grindélia (Grindelia robusta Nutt), extrait mou hydroalcoolique 70 % v/v (DER : 4:1)	20 mg
Gelsémium (Gelsemium sempervirens [L] Ait f), extrait mou hydroalcoolique 60 % v/v (DER : 10:1)	10 mg

Excipients (communs) : propylèneglycol, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez le nourrisson et l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids du nourrisson ou de l'enfant ; elle est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.

En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et le traitement par voie rectale doit être le plus court possible.

En cas de diarrhée, l'administration de suppositoire n'est pas recommandée.

Suppositoire à 100 mg :

Cette présentation est réservée aux nourrissons pesant de 5 à 8 kg (soit environ 2 à 9 mois).

La posologie est de 1 suppositoire à 100 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.

Suppositoire à 250 mg :

Cette présentation est réservée aux enfants pesant de 13 à 20 kg (soit environ 2 à 7 ans).

La posologie est de 1 suppositoire à 250 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour.

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- enfants de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées : Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Chez le nourrisson et l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour (suppositoire à 250 mg).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Antécédent récent de rectites, d'anites ou de rectorragies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie est forte.

Doses maximales recommandées :

Suppositoire à 100 mg :

- Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

Suppositoire à 250 mg :

Chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leq$ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique).
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez le nourrisson ou l'enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Suppositoire à 250 mg :

Ce médicament est destiné à l'enfant de 13 à 20 kg (soit environ 2 à 7 ans). Cependant, en cas d'utilisation chez la femme en âge de procréer, il faut rappeler que :

- Grossesse :

  Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

  En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif et fœtotoxique particulier du paracétamol.

  En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
- Allaitement : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Irritation rectale et anale.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en un seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique, antipyrétique (classe pharmacothérapeutique : système nerveux central et système respiratoire ; code ATC : N02B et R05).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques sont atteintes 2 à 3 heures après administration.

Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques.

Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 à 5 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Suppositoire à 100 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Suppositoire à 250 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937710343 (2006 rév 05.08.09) 10 suppos à 100 mg.
3400939211725 (2009) 10 suppos à 250 mg.

Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ

181-183, rue André-Karman

93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

CORDARONE ® 200 mg

amiodarone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable : Boîte de 30, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Amiodarone chlorhydrate	200 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Prévention des récidives des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitorage ;

- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ;
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ;
- fibrillations ventriculaires.

Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement d'attaque :

Le schéma posologique habituel est de 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours. Dans certains cas, le traitement d'attaque a pu faire appel à des posologies supérieures (4 à 5 comprimés par jour), toujours sur des périodes brèves et sous surveillance électrocardiographique.

Traitement d'entretien :

Rechercher la dose minimale efficace, variable selon les patients, de ½ comprimé par jour (1 comprimé tous les deux jours) à 2 comprimés tous les jours.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés.
- Maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal).
- Troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés.
- Hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone.
- Hypersensibilité connue à l'iode ou à l'amiodarone ou à l'un des excipients.
- Les 2e et 3e trimestres de la grossesse.
- Allaitement.
- En association avec les médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide), autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV (cf Interactions).
- En association avec le télaprévir.
- En association avec le cobicistat.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Effets cardiaques :

- Un ECG doit être pratiqué avant l'initiation du traitement.
- Le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être plus accentué chez les malades âgés.
- Sous amiodarone, l'électrocardiogramme est modifié. Cette modification « cordaronique » consiste en un allongement de QT traduisant l'allongement de la repolarisation, avec éventuellement l'apparition d'une onde U ; c'est un signe d'imprégnation thérapeutique et non de toxicité.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire du 2e ou du 3e degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire doit faire arrêter le traitement. Un bloc auriculoventriculaire du 1er degré doit faire renforcer la surveillance.
- La survenue d'un nouveau trouble du rythme, ou l'aggravation d'un trouble du rythme préexistant et traité, a été rapportée (cf Effets indésirables).
- Un tel effet arythmogène est possible en particulier en présence de facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT tels que certaines associations médicamenteuses et/ou l'existence d'une hypokaliémie (cf Interactions, Effets indésirables). Le risque d'induire des torsades de pointes sous amiodarone apparaît moindre à degré égal d'allongement de l'intervalle qu'avec d'autres antiarythmiques.

Manifestations thyroïdiennes :

- La présence d'iode dans la molécule fausse certains tests thyroïdiens (fixation de l'iode radioactif, PBI) ; néanmoins, un bilan thyroïdien est toujours possible (T_3, T_4, TSH_{us}).
- L'amiodarone peut entraîner des anomalies thyroïdiennes, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles thyroïdiens. Un dosage de la TSH est recommandé chez tous les patients avant le début du traitement, puis régulièrement au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt et en cas de suspicion clinique de dysthyroïdie (cf Effets indésirables).

Manifestations pulmonaires :

L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux sèche isolée ou associée à une altération de l'état général, doit faire évoquer une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumopathie interstitielle et impose un contrôle radiologique (cf Effets indésirables).

Manifestations hépatiques :

La surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée en début de traitement puis de façon régulière au cours du traitement par l'amiodarone (cf Effets indésirables).

Manifestations neuromusculaires :

L'amiodarone peut provoquer des neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes et des myopathies (cf Effets indésirables).

Manifestations oculaires :

En cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique complet incluant un fond d'œil doit être rapidement pratiqué. L'arrêt de l'amiodarone est requis en cas d'apparition d'une neuropathie ou névrite optique due à l'amiodarone en raison d'un risque potentiel d'évolution vers la cécité (cf Effets indésirables).

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou pouvant être d'évolution fatale peuvent survenir. Si des symptômes ou signes évocateurs de ces syndromes apparaissent (comme une éruption cutanée évolutive avec des bulles ou des lésions des muqueuses), le traitement par l'amiodarone doit être immédiatement arrêté.

Bradycardie sévère :

Des cas de bradycardie sévère, pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital et des troubles sévères de la conduction ont été observés quand l'amiodarone est utilisée en association avec le sofosbuvir en association avec un autre antiviral (DAA) agissant directement sur le virus de l'hépatite C (HCV), tels que daclatasvir, siméprevir, ou lédipasvir. En conséquence, l'administration concomitante de ces médicaments avec l'amiodarone n'est pas recommandée.

Si l'utilisation en association avec l'amiodarone ne peut pas être évitée, il est recommandé de surveiller étroitement les patients à l'initiation du traitement par le sofosbuvir en association avec d'autres DAA. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de brady-arythmie doivent être continuellement contrôlés de manière appropriée pendant au moins 48 heures après l'initiation du traitement avec sofosbuvir.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, un contrôle approprié doit aussi être effectué pour les patients qui ont arrêté de prendre de l'amiodarone dans les quelques mois précédents l'introduction du traitement avec sofosbuvir seul ou en association avec d'autres DAA.

Les patients recevant ces médicaments pour le traitement de l'hépatite C en association avec l'amiodarone, avec ou sans d'autres médicaments qui baissent la fréquence cardiaque, doivent être avertis des symptômes dus à une bradycardie et à un trouble sévère de la conduction et doivent prendre un avis médical s'ils en ressentent.

Liées à l'amiodarone :

L'association (cf Interactions) avec :

- les bêtabloquants autres que le sotalol (association contre-indiquée) et l'esmolol (association nécessitant des précautions d'emploi),
- le vérapamil et le diltiazem,

ne sera envisagée que dans la prévention des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital.

La prise d'amiodarone est déconseillée avec la ciclosporine, le diltiazem (voie injectable) et le vérapamil (voie injectable), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine et pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), les fluoroquinolones (autres que lévofloxacine et moxifloxacine), les laxatifs stimulants, la méthadone, et le fingolimod (cf Interactions).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Perturbations électrolytiques, en particulier hypokaliémie : il est important de prendre en compte les situations pouvant être associées à une hypokaliémie, cette dernière pouvant favoriser la survenue d'effets proarythmiques.
  L'hypokaliémie sera corrigée avant l'administration d'amiodarone.
- Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont liés le plus souvent à une surcharge médicamenteuse ; on les évitera ou on minimisera leur importance en recherchant avec soin la posologie minimale d'entretien.
- On conseillera, pendant le traitement, de ne pas s'exposer au soleil ou de s'en protéger.
- Chez l'enfant, la tolérance et l'efficacité de l'amiodarone n'ont pas été évaluées par des essais cliniques contrôlés.
- En raison de l'augmentation possible du seuil de défibrillation et/ou de stimulation des défibrillateurs cardiaques implantables ou des pacemakers, il est recommandé de contrôler ce seuil avant et à plusieurs reprises après la mise en route d'un traitement par amiodarone ainsi que lors de toute modification de la posologie.

Anesthésie :

Avant chirurgie, l'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par amiodarone.

Le traitement chronique par amiodarone est susceptible de s'additionner, en termes d'effets indésirables, au risque hémodynamique des anesthésiques généraux ou locaux. Ils concernent en particulier les effets bradycardisants et hypotenseurs, la baisse du débit cardiaque et des troubles de la conduction.

Par ailleurs, quelques cas de détresse respiratoire aiguë ont été observés dans les suites immédiates d'intervention chirurgicale chez les patients traités par amiodarone. En conséquence, une surveillance étroite est recommandée lors de la ventilation artificielle de ces patients (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Médicaments antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Effets de l'amiodarone sur d'autres médicaments :

L'amiodarone et/ou son métabolite, la deséthylamiodarone, inhibe le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P, et peut augmenter l'exposition de leurs substrats.

En raison de la longue durée d'action de l'amiodarone, ces interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

Effets d'autres médicaments sur l'amiodarone :

Les inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2C8 peuvent potentiellement inhiber le métabolisme de l'amiodarone et augmenter son exposition.

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple le jus de pamplemousse et certains médicaments) au cours d'un traitement par amiodarone.

Associations contre-indiquées :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, cf Associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol), autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Télaprévir : troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive.
- Cobicistat : risque de majoration des effets indésirables de l'amiodarone par diminution de son métabolisme.

Associations déconseillées :

- Sofosbuvir : uniquement lors de la bithérapie daclatasvir/sofosbuvir ou lédipasvir/sofosbuvir :
  Survenue de bradycardie éventuellement brutale, pouvant avoir des conséquences fatales.
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG étroite, en particulier pendant les premières semaines de traitement par la bithérapie.
- Substrats du CYP3A4 : l'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.
- Ciclosporine : augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine, par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque d'effets néphrotoxiques. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.
- Diltiazem injectable : risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Vérapamil injectable : risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Fluoroquinolones autres que lévofloxacine et moxifloxacine (associations contre-indiquées) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Laxatifs stimulants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Substrats de la P-gp : l'amiodarone est un inhibiteur de la P-gp. La coadministration avec des substrats de la P-gp peut entraîner une augmentation de leur exposition.
- Digitaliques : dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG, et s'il y a lieu, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie de la digoxine.
- Dabigatran : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement. Dans l'indication postchirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.
- Substrats du CYP2C9 : l'amiodarone augmente les concentrations des substrats du CYP2C9 tels que les antivitamines K et la phénytoïne.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage, en particulier neurologiques (diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne). Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Substrats du CYP2D6 :
  Flécaïnide : l'amiodarone augmente les concentrations plasmatiques de la flécaïnide par inhibition du cytochrome CYP2D6. La posologie de la flécaïnide doit être ajustée.
- Substrats du CYP3A4 : l'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats de ce cytochrome, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.
- Statines (simvastatine, atorvastatine, lovastatine) : le risque de toxicité musculaire (ex. rhabdomyolyse) est augmenté lors de l'administration concomitante d'amiodarone avec les statines métabolisées par le CYP3A4. Il est recommandé d'utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Autres molécules métabolisées par le CYP3A4 (lidocaïne, tacrolimus, sildénafil, midazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine, triazolam) : l'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques de ces molécules pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.

- Lidocaïne : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme par l'amiodarone. Dosage des concentrations sanguines de tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de tacrolimus pendant l'association et à l'arrêt de l'amiodarone.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG régulière.
- Esmolol : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Diltiazem *per os*, vérapamil *per os* : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes (voie générale), tétracosactide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Orlistat : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'amiodarone et de son métabolite actif. Surveillance clinique et, si besoin, ECG.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.
- Voriconazole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par possible diminution du métabolisme de l'amiodarone. Surveillance clinique et ECG, et adaptation éventuelle de la posologie de l'amiodarone.

Associations à prendre en compte :

- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'amiodarone lorsqu'elle est administrée pendant le premier trimestre de la grossesse.

La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode à partir de 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables.

Une surcharge iodée avec l'utilisation de ce produit, passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goitre).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2e trimestre.

ALLAITEMENT :

L'amiodarone et son métabolite, ainsi que l'iode, passent dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par système-organe et par fréquence selon les conventions suivantes : très fréquemment (⩾ 10 %) ; fréquemment (⩾ 1 %,< 10%) ; peu fréquemment (⩾ 0,1 %, < 1 %) ; rarement (⩾ 0,01 %, < 0,1 %) ; très rarement (< 0,01 %) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections oculaires :

- Très fréquemment : microdépôts cornéens, quasiment constants chez l'adulte, restant habituellement localisés à l'aire sous-pupillaire et ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement. Exceptionnellement, ils peuvent s'accompagner de perception de halos colorés en lumière éblouissante, ou de sensation de brouillard. Constitués de dépôts lipidiques complexes, les microdépôts cornéens sont toujours entièrement réversibles à l'arrêt du traitement.
- Très rarement : neuropathies optiques (névrite optique) avec flou visuel et baisse de la vision, et œdème papillaire au fond d'œil. L'évolution peut se faire vers une réduction plus ou moins sévère de l'acuité visuelle. La relation avec l'amiodarone n'apparaît pas actuellement établie. Il est cependant recommandé, en l'absence d'autre étiologie manifeste, de suspendre le traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très fréquemment : photosensibilisation : il est conseillé de ne pas s'exposer au soleil (et, de façon générale, aux rayons ultraviolets) en cours de traitement.
- Fréquemment : pigmentations cutanées, liliacées ou gris ardoisé, survenant pour des posologies quotidiennes élevées, prescrites pendant une longue période ; après arrêt du traitement, la disparition de ces pigmentations est lente (10 à 24 mois).
- Très rarement : érythème au cours de radiothérapies ; rashs cutanés, généralement peu spécifiques ; dermatite exfoliatrice sans que la relation avec le produit paraisse nettement établie ; alopécie.
- Fréquence indéterminée : eczéma, réactions cutanées sévères parfois fatales comme la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome de Stevens-Johnson, dermatites bulleuses, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Affections endocriniennes :

- Manifestations thyroïdiennes :
  - Très fréquemment : en dehors de tout signe clinique de dysthyroïdie, une hormonémie thyroïdienne « dissociée » (augmentation de T4, T3 normale ou légèrement abaissée) ne justifie pas l'arrêt du traitement.
  - Fréquemment :
    Les hypothyroïdies revêtent une forme classique : prise de poids, frilosité, apathie, somnolence ; l'élévation franche de la TSH signe le diagnostic. L'arrêt de l'administration entraîne le retour progressif à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois ; cet arrêt n'est pas impératif : si l'indication le justifie, l'amiodarone peut être poursuivie en associant une opothérapie substitutive à base de L-thyroxine, la TSH constituant un guide posologique.
    Les hyperthyroïdies sont plus trompeuses : paucisymptomatiques (léger amaigrissement inexpliqué, atténuation de l'efficacité antiangoreuse et/ou antiarythmique) ; formes psychiatriques du sujet âgé, voire thyréotoxicose.
    L'effondrement de la TSH ultra-sensible permet d'affirmer le diagnostic. L'arrêt de l'amiodarone est impératif : il suffit habituellement à amorcer, dans un délai de 3 à 4 semaines, la guérison clinique. Les cas graves, pouvant entraîner le décès du patient, nécessitent une mise en route en urgence d'un traitement adapté. Lorsque la thyréotoxicose est préoccupante, en elle-même ou du fait de son retentissement sur un équilibre myocardique précaire, l'efficacité inconstante des antithyroïdiens de synthèse conduit à préconiser une corticothérapie franche (1 mg/kg) et suffisamment prolongée (3 mois).
    Des cas d'hyperthyroïdies ont été rapportés jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.
- Autres affections endocriniennes :
  - Très rares cas de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) particulièrement en cas d'association avec des médicaments potentiellement inducteur d'hyponatrémie. Cf également « Investigations ».

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquemment : des cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire diffuse et de bronchiolite oblitérante organisée (BOOP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés. L'apparition d'une dyspnée d'effort ou d'une toux sèche, isolée ou associée à une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fébricule) impose un contrôle radiologique et, le cas échéant, l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent en effet évoluer en fibrose pulmonaire.
  L'arrêt précoce de l'amiodarone, associé ou non à une corticothérapie, entraîne la régression des troubles. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines, l'amélioration radiologique et fonctionnelle est plus lente (plusieurs mois).
  Quelques cas de pleurésie, en règle générale associés aux pneumopathies interstitielles, ont été rapportés.
- Très rarement :
  Bronchospasme, plus particulièrement chez les patients asthmatiques.
  Syndromes de détresse respiratoire aiguë, d'évolution parfois fatale, parfois immédiatement au décours d'un acte chirurgical (une possible interaction avec de fortes doses d'oxygène a été évoquée) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : des cas d'hémorragie pulmonaire se manifestant parfois par des hémoptysies ont été rapportés. Ces manifestations pulmonaires apparaissent souvent associées à une pneumopathie à l'amiodarone.

Affections du système nerveux :

- Fréquemment : tremblements ou autres symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil dont cauchemars, neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes.
- Peu fréquemment :
  Myopathies.
  Les neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes et myopathies peuvent survenir seulement après quelques mois de traitement, mais parfois après plusieurs années de traitement. Elles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, cette récupération peut être incomplète, très lente et ne se manifester que plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
- Très rarement : ataxie cérébelleuse, hypertension intracrânienne bénigne, céphalées. L'apparition de céphalées isolées impose la recherche d'une pathologie sous-jacente.
- Fréquence indéterminée : syndrome parkinsonien, parosmie.

Affections hépatobiliaires :

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés ; ces cas ont été diagnostiqués par l'élévation des transaminases sériques. En effet, ont été rapportés :

- Très fréquemment : élévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 à 3 fois la normale), régressant après réduction posologique, voire spontanément.
- Fréquemment : atteinte hépatique aiguë avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement.
- Très rarement : atteinte hépatique chronique lors des traitements prolongés.
  L'histologie est celle d'une hépatite pseudoalcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique (hépatomégalie inconstante, hypertransaminasémie entre 1,5 et 5 fois la normale) justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique. Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois doit faire évoquer le diagnostic d'atteinte hépatique chronique. Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés.

Affections cardiaques :

- Fréquemment : bradycardie généralement modérée, dose-dépendante.
- Peu fréquemment : troubles de la conduction (blocs sino-auriculaires, blocs auriculoventriculaires de différents degrés).
- Très rarement : bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas (dysfonctionnement sinusal, sujets âgés).
- Fréquence indéterminée : torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections gastro-intestinales: :

- Très fréquemment : troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, dysgueusie) habituellement contemporains du traitement d'attaque et disparaissant avec la réduction de posologie.
- Fréquence indéterminée : pancréatite/pancréatite aiguë, sécheresse de la bouche, constipation.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Très rarement : épididymite. La relation avec le produit n'apparaît pas établie.
- Fréquence indéterminée : baisse de la libido.

Affections vasculaires :

- Très rarement : vascularite.

Investigations :

- Rarement : rares hyponatrémies pouvant faire évoquer un SIADH.
- Très rarement : atteinte rénale avec élévation modérée de la créatinine.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rarement : thrombopénie.
- Fréquence indéterminée : neutropénie, agranulocytose.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : des cas d'angiœdème et/ou d'urticaire ont été rapportés ; réaction anaphylactique/anaphylactoïde, voire choc.

Troubles généraux :

- Fréquence indéterminée : granulome, essentiellement rapporté au niveau de la moelle osseuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : diminution de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : état confusionnel, délire, hallucination.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquence indéterminée : syndrome lupique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion aiguë de fortes doses d'amiodarone est peu documentée. Quelques cas de bradycardie sinusale, de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, et d'atteinte hépatique ont été rapportés. Le traitement doit être symptomatique. Compte tenu de la cinétique du produit, une surveillance suffisamment prolongée, notamment cardiaque, est recommandée. L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiarythmique classe III, code ATC : C01BD01.

Propriétés antiarythmiques :

- allongement de la phase 3 du potentiel d'action de la fibre cardiaque résultant essentiellement d'une diminution du courant potassique (classe III de Vaughan-Williams) ;
- effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine ;
- propriétés antagonistes non compétitives alpha et bêta-adrénergiques ;
- ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide ;
- pas de modification de la conduction au niveau intraventriculaire ;
- augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire ;
- ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculoventriculaires.

Autres propriétés :

- diminution de la consommation d'oxygène par chute modérée des résistances périphériques et réduction de la fréquence cardiaque ;
- augmentation du débit coronaire par effet direct sur la musculature lisse des artères myocardiques et maintien du débit cardiaque par diminution de la pression et des résistances périphériques et absence d'effet inotrope négatif.

Une méta-analyse regroupant treize études prospectives randomisées, contrôlées, incluant 6553 patients ayant un infarctus du myocarde récent (78 %) ou une insuffisance cardiaque chronique (22 %) a été pratiquée. Le suivi moyen des patients variait entre 0,4 et 2,5 années. La posologie journalière d'entretien était en moyenne comprise entre 200 et 400 mg.

Cette méta-analyse a montré une réduction significative en faveur de l'amiodarone, de 13 % de la mortalité totale (IC 95 % : 0,78-0,99 ; p = 0,03) et de 29 % de la mortalité rythmique (IC 95 % : 0,59-0,85 ; p = 0,0003). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en prenant en compte l'hétérogénéité des études incluses (hétérogénéité liée principalement à la population sélectionnée, à la durée des suivis, à la méthodologie utilisée et aux résultats des études).

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été plus élevé dans le groupe amiodarone (41 %) que dans le groupe placebo (27 %).

7 % des patients sous amiodarone ont eu une hypothyroïdie contre 1 % dans le groupe placebo. Une hyperthyroïdie a été dépistée chez 1,4 % des patients sous amiodarone contre 0,5 % dans le groupe placebo.

Une pneumopathie interstitielle est survenue chez 1,6 % des malades sous amiodarone contre 0,5 % dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant. Dans des études publiées, la tolérance de l'amiodarone a été évaluée chez 1118 enfants présentant des arythmies variées.

Dans des essais cliniques pédiatriques, les doses suivantes ont été utilisées :

- traitement d'attaque : 10 à 20 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours (ou 500 mg/m^2/jour si la dose est exprimée en surface corporelle) ;
- traitement d'entretien : la dose minimale efficace doit être utilisée ; selon la réponse individuelle, celle-ci peut varier entre 5 et 10 mg/kg/jour (ou 250 mg/m^2/jour si la dose est exprimée en surface corporelle).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'amiodarone est une molécule à transit lent et à forte affinité tissulaire.

Sa biodisponibilité par voie orale varie selon les individus de 30 à 80 % (valeur moyenne 50 %). Après prise unique, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 7 heures. L'activité thérapeutique est obtenue, en moyenne, en une semaine (quelques jours à deux semaines).

La demi-vie de l'amiodarone est longue avec une grande variabilité interindividuelle (20 à 100 jours). Pendant les premiers jours de traitement, le produit s'accumule dans la plupart des tissus de l'organisme, particulièrement dans le tissu adipeux. L'élimination apparaît au bout de quelques jours et le bilan entrée/sortie s'équilibre au bout d'une période d'un à quelques mois selon les individus.

Ces caractéristiques justifient l'emploi de doses de charge visant à créer rapidement l'imprégnation tissulaire nécessaire à l'activité thérapeutique.

Une partie de l'iode se détache de la molécule et on la retrouve dans les urines sous forme d'iodure ; elle correspond à 6 mg/24 heures pour une prise quotidienne de 200 mg d'amiodarone. Le reste de la molécule, donc la plus grande partie de l'iode, est éliminé par voie fécale après passage par le foie.

L'élimination urinaire négligeable autorise l'utilisation du produit aux posologies usuelles chez l'insuffisant rénal. Après arrêt du traitement, l'élimination se poursuit pendant plusieurs mois. La persistance d'une activité

rémanente pendant dix jours à un mois doit être prise en considération.

L'amiodarone est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4, mais également par le CYP2C8. L'amiodarone et son métabolite, la deséthylamiodarone, sont des inhibiteurs potentiels *in vitro* des cytochromes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 et CYP2C8. L'amiodarone et la deséthylamiodarone peuvent aussi inhiber les protéines de transport telles que la P-gp et l'OCT2 (protéine de transporteur de cation organique). Une étude a en effet montré une augmentation de 1,1 % de la concentration en créatinine (un substrat de l'OCT2). Les données *in vivo* décrivent une interaction de l'amiodarone avec les substrats des CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, et de la P-gp.

Population pédiatrique :

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant.

Selon les données publiées disponibles et limitées, aucune différence sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été mise en évidence entre les adultes et les enfants.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, l'amiodarone a entraîné une augmentation du nombre des tumeurs folliculaires de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) chez les rats des 2 sexes pour des expositions cliniquement pertinentes.

Les résultats des études de mutagénicité étant négatifs, l'hypothèse d'un mécanisme épigénétique plutôt que génotoxique est proposée pour expliquer l'induction de ce type de tumeur.

Chez la souris, si aucun carcinome n'a été observé, une hyperplasie dose-dépendante des follicules thyroïdiens a été cependant mise en évidence. Ces effets sur la thyroïde du rat et de la souris sont probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes. La pertinence de ces résultats pour l'homme est faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930256503(1966/87, RCP rév 06.06.17) 30 cp.
3400955900122 (1995, RCP rév 06.06.17) 50 cp.

Prix : 10,58 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CORDARONE ® 150 mg/3 ml

amiodarone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules de 3 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p ampoule*

Amiodarone chlorhydrate .... 150 mg

Excipients : polysorbate 80, alcool benzylique, eau ppi.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique.

DC INDICATIONS

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment :

- troubles du rythme auriculaire avec rythme ventriculaire rapide ;
- tachycardies du syndrome de Wolff-Parkinson-White ;
- troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pour des raisons galéniques, il ne faut pas utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 ml. Utiliser exclusivement le sérum glucosé isotonique.

N'ajouter aucun autre produit dans le liquide de perfusion.

L'amiodarone doit être administrée par voie veineuse centrale, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes où, en l'absence de voie veineuse centrale, la voie veineuse périphérique pourra être utilisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes :

Perfusion par voie veineuse centrale :

- Traitement d'attaque : en moyenne 5 mg/kg dans du sérum glucosé, de préférence à la seringue électrique, passés en 20 minutes à 2 heures et renouvelables 2 à 3 fois par 24 heures.
  L'action est de courte durée, nécessitant de poursuivre la perfusion.
- Traitement d'entretien : 10 à 20 mg/kg/jour (en moyenne 600 à 800 mg/24 h, jusqu'à 1,2 g/24 h) dans 250 ml de sérum glucosé pendant quelques jours.
  Prendre le relais par la voie orale (3 comprimés par jour) dès le premier jour de la perfusion.
  Cette posologie pourra être portée à 4, voire 5 comprimés par jour.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes :

Concernant la voie d'abord et compte tenu également de la situation dans laquelle s'applique cette indication, l'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible ; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.

- La dose intraveineuse initiale est de 300 mg (ou 5 mg/kg) dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5 % et injectés rapidement.
- Une administration intraveineuse supplémentaire de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) pourra être envisagée en cas de persistance de la fibrillation ventriculaire.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés, les nouveau-nés à terme et chez les enfants de moins de 3 ans (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés.
- Maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal).
- Troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés.
- Hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone.
- Hypersensibilité connue à l'iode, à l'amiodarone ou à l'un des excipients.
- Collapsus cardiovasculaire.
- Hypotension artérielle sévère.
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre indiqué chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, et les enfants de moins de 3 ans.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse.
- Allaitement.
- En association avec les médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide), autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dompéridone, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV (cf Interactions).
- En association avec le télaprévir.
- En association avec le cobicistat.

Ces contre-indications ne s'appliquent pas lorsque l'amiodarone est utilisée dans la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Liées à la voie d'administration :

Perfusion par voie veineuse centrale :

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

L'amiodarone injectable doit être administrée par voie veineuse centrale.

En effet, l'administration par la voie veineuse périphérique peut être responsable d'effets locaux à type de veinite. L'amiodarone injectable ne doit être utilisée qu'en perfusion. En effet, l'injection intraveineuse directe, même très lente, peut aggraver une hypotension, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance respiratoire sévère (cf Effets indésirables).

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes :

- L'administration par voie veineuse périphérique est généralement déconseillée en raison des risques hémodynamiques encourus (hypotension sévère, collapsus circulatoire) ; la perfusion par voie veineuse centrale doit être utilisée dès lors qu'elle est possible.
- L'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible ; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.
- Un monitoring en unités de soins intensifs sous contrôle continu de la pression artérielle et de l'ECG doit être effectué dès que possible.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.
- Si le traitement par amiodarone doit être poursuivi, il doit être administré en perfusion et par voie veineuse centrale, sous contrôle continu de la pression artérielle et de l'ECG.

Liées à l'amiodarone :

La prise d'amiodarone est déconseillée avec la ciclosporine, le diltiazem (voie injectable) et le vérapamil (voie injectable), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine et pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), les fluoroquinolones (autres que lévofloxacine et moxifloxacine), les laxatifs stimulants, la méthadone et le fingolimod (cf Interactions).

Effets cardiaques :

- La survenue d'un nouveau trouble du rythme ou l'aggravation d'un trouble du rythme préexistant et traité a été rapportée (cf Effets indésirables).
- Un tel effet arythmogène est possible en particulier en présence de facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT tels que certaines associations médicamenteuses et/ou l'existence d'une hypokaliémie (cf Interactions, Effets indésirables). Le risque d'induire des torsades de pointes sous amiodarone apparaît moindre à degré égal d'allongement de l'intervalle qu'avec d'autres antiarythmiques.

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou pouvant être d'évolution fatale peuvent survenir. Si des symptômes ou signes évocateurs de ces syndromes apparaissent (comme une éruption cutanée évolutive avec des bulles ou des lésions des muqueuses), le traitement par l'amiodarone doit être immédiatement arrêté.

Manifestations oculaires :

En cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique complet incluant un fond d'œil doit être rapidement pratiqué. L'arrêt de l'amiodarone est requis en cas d'apparition d'une neuropathie ou névrite optique due à l'amiodarone en raison d'un risque potentiel d'évolution vers la cécité (cf Effets indésirables).

Bradycardie sévère :

Des cas de bradycardie sévère, pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital et des troubles sévères de la conduction ont été observés quand l'amiodarone est utilisée en association avec le sofosbuvir en association avec un autre antiviral (DAA) agissant directement sur le virus de l'hépatite C (HCV), tels que daclatasvir, siméprévir ou lédipasvir. En conséquence, l'administration concomitante de ces médicaments avec l'amiodarone n'est pas recommandée.

Si l'utilisation en association avec l'amiodarone ne peut pas être évitée, il est recommandé de surveiller étroitement les patients à l'initiation du traitement par le sofosbuvir en association avec d'autres DAA. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie (devraient) doivent être continuellement contrôlés de manière appropriée pendant au moins 48 heures après l'initiation du traitement avec sofosbuvir.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, un contrôle approprié (devrait) doit aussi être effectué pour les patients qui ont arrêté de prendre de l'amiodarone dans les quelques mois précédant l'introduction du traitement avec sofosbuvir seul ou en association avec d'autres DAA.

Les patients recevant ces médicaments pour le traitement de l'hépatite C en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments qui baissent la fréquence cardiaque (devraient) doivent être avertis des symptômes dus à une bradycardie et à un trouble sévère de la conduction et doivent prendre un avis médical urgent s'ils les ressentent.

Manifestations pulmonaires :

Quelques cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés sous amiodarone injectable. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux sèche isolée ou associée à une altération de l'état général doit faire évoquer une toxicité pulmonaire, telle qu'une pneumopathie interstitielle, et impose un contrôle radiologique (cf Effets indésirables).

Par ailleurs, quelques cas de détresse respiratoire aiguë ont été observés dans les suites immédiates d'interventions chirurgicales chez les patients traités par amiodarone. En conséquence, une surveillance étroite est recommandée lors de la ventilation artificielle de ces patients.

Manifestations hépatiques :

Une insuffisance hépatocellulaire sévère, d'évolution parfois fatale, peut survenir dans les 24 heures suivant le début du traitement par amiodarone injectable. La surveillance de la fonction hépatique est recommandée en début de traitement puis de façon régulière au cours du traitement par l'amiodarone (cf Effets indésirables).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient 60 mg d'alcool benzylique par ampoule de 3 ml. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique chez les prématurés et les nouveau-nés à terme a été associée à des cas fatals de syndrome de suffocation (les symptômes incluent la survenue brutale d'un syndrome de suffocation, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Perturbations électrolytiques, en particulier hypokaliémie : il est important de prendre en compte les situations pouvant être associées à une hypokaliémie, cette dernière pouvant favoriser la survenue d'effets proarythmiques.
  L'hypokaliémie sera corrigée avant l'administration d'amiodarone.
- A l'exception des situations d'urgence, l'amiodarone injectable ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier spécialisé et sous surveillance continue (ECG, TA).
- Anesthésie :
  Avant chirurgie, l'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par amiodarone.
  Le traitement chronique par amiodarone est susceptible de s'additionner, en termes d'effets indésirables, au risque hémodynamique des anesthésiques généraux ou locaux. Ils concernent en particulier les effets bradycardisants et hypotenseurs, la baisse du débit cardiaque et des troubles de la conduction.
- L'association (cf Interactions) avec les bêtabloquants autres que le sotalol (association contre-indiquée) et l'esmolol (association nécessitant des précautions d'emploi), le vérapamil et le diltiazem, ne sera envisagée que dans la prévention des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital et en réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf Médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf Médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les torsadogènes. Il s'agit de :

- la méthadone,
- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine),
- des neuroleptiques.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Effets de l'amiodarone sur d'autres médicaments :

L'amiodarone et/ou son métabolite, la deséthylamiodarone, inhibe le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2D6 et la glycoprotéine P et peut augmenter l'exposition de leurs substrats.

En raison de la longue durée d'action de l'amiodarone, ces interactions peuvent être observées pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

Effets d'autres médicaments sur l'amiodarone :

Les inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2C8 peuvent potentiellement inhiber le métabolisme de l'amiodarone et augmenter son exposition.

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple le jus de pamplemousse et certains médicaments) au cours d'un traitement par amiodarone.

Contre-indiquées :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, cf Associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol), autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, escitalo-

pram, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Télaprévir : troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive.
- Cobicistat : risque de majoration des effets indésirables de l'amiodarone par diminution de son métabolisme.

Déconseillées :
- Sofosbuvir, uniquement lors de la bithérapie daclatasvir/sofosbuvir ou lédipasvir/sofosbuvir : survenue de bradycardie éventuellement brutale, pouvant avoir des conséquences fatales. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG étroite, en particulier pendant les premières semaines de traitement par la bithérapie.
- Substrats du CYP3A4 : l'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.
- Ciclosporine : augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine, par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque d'effets néphrotoxiques. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.
- Diltiazem injectable : risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Vérapamil injectable : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Fluoroquinolones autres que lévofloxacine et moxifloxacine (associations contre-indiquées) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Laxatifs stimulants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Substrats de la P-gp : l'amiodarone est un inhibiteur de la P-gp. La coadministration avec des substrats de la P-gp peut entraîner une augmentation de leur exposition.
- Digitaliques : dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG, et s'il y a lieu, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie de la digoxine.
- Dabigatran : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement. Dans l'indication postchirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.
- Substrats du CYP2C9 : l'amiodarone augmente les concentrations des substrats du CYP2C9 tels que les antivitamines K et la phénytoïne.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamines K, pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage, en particulier neurologiques (diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne). Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Substrats du CYP2D6 :
  Flécaïnide : l'amiodarone augmente les concentrations plasmatiques de la flécaïnide par inhibition du cytochrome CYP2D6. La posologie de la flécaïnide doit être ajustée.
- Substrats du CYP3A4 : l'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques des substrats de ce cytochrome, pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.
- Statines (simvastatine, atorvastatine, lovastatine) : le risque de toxicité musculaire (exemple : rhabdomyolyse) est augmenté lors de l'administration concomitante d'amiodarone avec les statines métabolisées par le CYP3A4. Il est recommandé d'utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Autres molécules métabolisées par le CYP3A4 (lidocaïne, tacrolimus, sildénafil, midazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine, triazolam) : l'amiodarone, inhibiteur du CYP3A4, augmente les concentrations plasmatiques de ces molécules pouvant conduire à une possible augmentation de leur toxicité.
- Lidocaïne : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme par l'amiodarone. Dosage des concentrations sanguines de tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de tacrolimus pendant l'association et à l'arrêt de l'amiodarone.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG régulière.
- Esmolol : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Diltiazem *per os* : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Vérapamil *per os* : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes (voie générale), tétracosactide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Orlistat : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'amiodarone et de son métabolite actif. Surveillance clinique et, si besoin, ECG.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.
- Voriconazole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par possible diminution du métabolisme de l'amiodarone. Surveillance clinique et ECG, et adaptation éventuelle de la posologie de l'amiodarone.

A prendre en compte :
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'amiodarone lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse.

La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode à partir de 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables.

Une surcharge iodée avec l'utilisation de ce produit, passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goitre).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2[e] trimestre.

Par ailleurs, l'alcool benzylique passant la barrière placentaire, les solutions injectables doivent être utilisées avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

L'amiodarone et son métabolite, ainsi que l'iode, passent dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par système-organe et par fréquence selon les conventions suivantes : très fréquemment (⩾ 10 %) ; fréquemment (⩾ 1 %, < 10 %) ; peu fréquemment (⩾ 0,1 %, < 1 %) ; rarement (⩾ 0,01 %, < 0,1 %) ; très rarement (< 0,01 %) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections cardiaques :
- Fréquemment : bradycardie.
- Très rarement :
  - bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas, notamment chez les sujets âgés ;
  - effet proarythmique.
- Fréquence indéterminée : torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquemment : nausées.
- Fréquence indéterminée : pancréatite (aiguë).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquemment : possible réaction inflammatoire à type de veinite en cas d'administration veineuse périphérique directe, réactions au site d'injection telles que douleur, érythème, œdème, nécrose, extravasation, infiltration, inflammation, phlébite et cellulite.

Affections hépatobiliaires :
- Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés. Ces cas ont été diagnostiqués par l'élévation des transaminases sériques. En effet, ont été rapportés :
  - Très rarement :
    - élévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 fois à 3 fois la normale) régressant après réduction posologique, voire spontanément ;
    - atteinte hépatique aiguë avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement ;
    - atteinte hépatique chronique lors de traitements prolongés (par voie orale). L'histologie est celle d'une hépatite pseudo-alcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique (hépatomégalie inconstante, hypertransaminasémie entre 1,5 et 5 fois la normale) justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique. Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois doit faire évoquer le diagnostic d'atteinte hépatique chronique. Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :
- Très rarement : choc anaphylactique.
- Fréquence indéterminée : des cas d'angiœdèmes et/ou d'urticaires ont été rapportés.

Affections endocriniennes :
- Manifestations thyroïdiennes :
  - Très fréquemment : en dehors de tout signe clinique de dysthyroïdie, une hormonémie thyroïdienne « dissociée » (augmentation de T4, T3 normale ou légèrement abaissée) ne justifie pas l'arrêt du traitement.
  - Fréquemment :
    - les hypothyroïdies revêtent une forme classique : prise de poids, frilosité, apathie, somnolence ; l'élévation franche de la TSH signe le diagnostic. L'arrêt de l'administration entraîne le retour progressif à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois ; cet arrêt n'est pas impératif : si l'indication le justifie, l'amiodarone peut être poursuivie en associant une opothérapie substitutive à base de L-thyroxine, la TSH constituant un guide posologique ;
    - les hyperthyroïdies sont plus trompeuses : paucisymptomatiques (léger amaigrissement inexpliqué, atténuation de l'efficacité antiangoreuse et/ou antiarythmique) ; formes psychiatriques du sujet âgé, voire thyréotoxicose ;
    - l'effondrement de la TSH ultrasensible permet d'affirmer le diagnostic. L'arrêt de l'amiodarone est impératif : il suffit habituellement à amorcer, dans un délai de 3 à 4 semaines, la guérison clinique. Les cas graves, pouvant entraîner le décès du patient, nécessitent une mise en route en urgence d'un traitement adapté ;
    - lorsque la thyréotoxicose est préoccupante, en elle-même ou du fait de son retentissement sur un équilibre myocardique précaire, l'efficacité inconstante des antithyroïdiens de synthèse conduit à préconiser une corticothérapie franche (1 mg/kg) et suffisamment prolongée (3 mois). Des cas d'hyperthyroïdies ont été rapportés jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.
  - Très rarement : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections du système nerveux :
- Très rarement : hypertension intracrânienne bénigne *(Pseudo tumor cerebri).*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rarement :
  - pneumopathie interstitielle ou fibrose parfois fatale ;
  - syndromes de détresse respiratoire aiguë, généralement associée à une pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale, parfois immédiatement au décours d'un acte chirurgical (une possible interaction avec de fortes doses d'oxygène a été évoquée). L'arrêt de l'amiodarone doit être envisagé et l'intérêt des corticostéroïdes pris en considération (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - bronchospasme et/ou apnée en cas d'insuffisance respiratoire sévère, notamment chez les asthmatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rarement : sueurs, alopécie.
- Fréquemment : eczéma.
- Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)/syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : neuropathie optique/névrite optique pouvant entraîner la cécité.

Affections vasculaires :
- Fréquemment : baisse tensionnelle, généralement modérée et transitoire. Des cas d'hypotension sévère ou de collapsus ont été rapportés, en particulier après surdosage ou administration trop rapide.
- Très rarement : bouffées de chaleur.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : douleurs lombaires, douleurs dorsales.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : neutropénie, agranulocytose.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : délire (y compris confusion).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée : baisse de la libido.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion aiguë de fortes doses d'amiodarone est peu documentée. Quelques cas de bradycardie sinusale, de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointe et d'atteinte hépatique ont été rapportés. Le traitement doit être symptomatique. Compte tenu de la cinétique du produit, une surveillance suffisamment prolongée, notamment cardiaque, est recommandée.

L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiarythmique classe III (code ATC : C01BD01).

Propriétés antiarythmiques :
- allongement de la phase 3 du potentiel d'action des cellules cardiaques sans modification de sa hauteur ni de sa vitesse d'ascension (classe III de Vaughan-Williams). L'allongement isolé de la phase 3 du potentiel d'action résulte d'un ralentissement du courant potassique sans modification des courants sodique et calcique ;
- effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine ;
- effet antiadrénergique non compétitif alpha et bêta ;
- ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide ;
- pas de modification de la conduction au niveau ventriculaire ;
- augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire ;
- ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculoventriculaires ;
- absence d'effet inotrope négatif.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes :

L'efficacité et la tolérance de l'amiodarone IV chez les patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes ont été évaluées dans deux études en double aveugle : l'étude ARREST, comparant l'amiodarone au placebo, et l'étude ALIVE, comparant l'amiodarone à la lidocaïne.

Le critère principal d'évaluation de ces deux études était le taux de patients encore vivants au moment de leur admission en service hospitalier.
- Dans l'étude ARREST, 504 patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque secondaire à une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec absence de pouls résistant à au moins 3 tentatives de défibrillation et à l'adrénaline, ont été randomisés dans 2 groupes et ont reçu, soit 300 mg d'amiodarone dilués dans 20 ml de sérum

glucosé à 5 % et injectés rapidement par voie veineuse périphérique (246 patients), soit un placebo (258 patients). Chez les 197 patients (39 %) vivants lors de l'admission à l'hôpital, l'amiodarone a augmenté de façon significative la probabilité d'être réanimé et admis en service hospitalier : 44 % dans le groupe amiodarone et 34 % dans le groupe placebo (p = 0,03).
Après ajustement des autres facteurs prédictifs d'évolution, l'odds ratio ajusté pour la survie après l'admission était de 1,6 dans le groupe amiodarone comparé au groupe placebo (IC 95 % : 1,1 à 2,4 ; p = 0,02). Un plus grand nombre de patients a présenté une hypotension (59 % versus 48 %, p = 0,04) ou une bradycardie (41 % versus 25 %, p = 0,004) dans le groupe amiodarone que dans le groupe placebo.
- Dans l'étude ALIVE, 347 patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire résistant à 3 tentatives de défibrillation, à l'adrénaline, puis à une nouvelle tentative de défibrillation, ou qui ont rechuté après une défibrillation initialement efficace, ont été randomisés dans le groupe recevant de l'amiodarone (5 mg/kg de poids corporel estimé dilués dans 30 ml de sérum glucosé à 5 %) et un placebo de lidocaïne, ou dans le groupe recevant de la lidocaïne (1,5 mg/kg à la concentration de 10 mg/ml) et un placebo d'amiodarone contenant le même solvant (polysorbate 80). Parmi les 347 patients inclus, l'amiodarone a augmenté significativement la probabilité d'être réanimé et admis à l'hôpital : 22,8 % dans le groupe amiodarone (41 patients sur 180) et 12 % dans le groupe lidocaïne (20 patients sur 167), p = 0,009. Après ajustement des autres facteurs susceptibles d'influer sur la probabilité de survivre, l'odds ratio ajusté pour la survie à l'admission à l'hôpital était de 2,49 chez les patients recevant de l'amiodarone (IC 95 % : 1,28 à 4,85, p = 0,007) comparé aux patients recevant la lidocaïne. Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne le nombre de patients ayant nécessité la prise en charge d'une bradycardie par l'atropine ou de la pression artérielle par la dopamine, ni en ce qui concerne le nombre de patients ayant reçu de la lidocaïne (en plus des traitements faisant l'objet de l'étude).
Le nombre de patients ayant présenté une asystolie à la suite de la défibrillation et de l'administration du traitement étudié était significativement plus élevé dans le groupe recevant la lidocaïne (28,9 %) que dans le groupe recevant l'amiodarone (18,4 %), p = 0,04.

Population pédiatrique :
Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant. Dans les études publiées, la tolérance de l'amiodarone a été évaluée chez 1 118 enfants présentant des arythmies variées.
Dans des essais cliniques pédiatriques, les doses suivantes ont été utilisées :
- traitement d'attaque : 5 mg/kg de poids corporel, passés en 20 minutes à 2 heures ;
- traitement d'entretien : 10 à 15 mg/kg/jour pendant quelques heures à plusieurs jours.

Si nécessaire, prendre le relais par la voie orale à la dose usuelle d'attaque dès le premier jour de la perfusion.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La quantité d'amiodarone injectée diminue très rapidement dans le sang tandis que se produit une imprégnation des tissus avec inondation des sites récepteurs ; les effets passent par un maximum aux environs de la quinzième minute et s'épuisent dans les 4 heures.
L'amiodarone est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4, mais également par le CYP2C8.
L'amiodarone et son métabolite, la deséthylamiodarone, sont des inhibiteurs potentiels in vitro des cytochromes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 et CYP2C8. L'amiodarone et la deséthylamiodarone peuvent aussi inhiber les protéines de transport telles que la P-gp et l'OCT2 (protéine de transporteur de cation organique). Une étude a en effet montré une augmentation de 1,1 % de la concentration en créatinine (un substrat de l'OCT2). Les données in vivo décrivent une interaction de l'amiodarone avec les substrats des CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, et de la P-gp.

Population pédiatrique :
Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez l'enfant.
Selon les données publiées disponibles et limitées, aucune différence sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été mise en évidence entre les adultes et les enfants.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, l'amiodarone a entraîné une augmentation du nombre des tumeurs folliculaires de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) chez les rats des 2 sexes pour des expositions cliniquement pertinentes.
Les résultats des études de mutagénicité étant négatifs, l'hypothèse d'un mécanisme épigénétique plutôt que génotoxique est proposée pour expliquer l'induction de ce type de tumeur.
Chez la souris, si aucun carcinome n'a été observé, une hyperplasie dose-dépendante des follicules thyroïdiens a été cependant mise en évidence. Ces effets sur la thyroïde du rat et de la souris sont probablement dus aux effets de l'amiodarone sur la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes. La pertinence de ces résultats pour l'homme est faible.

DP INCOMPATIBILITÉS
L'utilisation de matériel ou de dispositifs médicaux en PVC plastifié avec du DEHP (di-2-éthylhexylphtalate) peut entraîner un relargage de DEHP en présence de la solution d'amiodarone injectable. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est recommandé de réaliser la dilution finale de l'amiodarone préalablement à la perfusion à l'aide de sets ne contenant pas de DEHP.
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
L'utilisation de matériel ou de dispositifs médicaux en PVC plastifié avec du DEHP (di-2-éthylhexylphtalate) peut entraîner un relargage de DEHP en présence de la solution d'amiodarone injectable. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est recommandé de réaliser la dilution finale de l'amiodarone préalablement à la perfusion à l'aide de matériel ne contenant pas de DEHP tel que matériel en PVC sans DEHP, polyoléfines (polyéthylène, polypropylène), verre...
La solution doit normalement être transparente et limpide. Ne pas utiliser une ampoule présentant des cristaux en solution.
Pour des raisons galéniques, il ne faut pas utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 ml. Utiliser exclusivement le sérum glucosé isotonique. Aucun autre produit ne doit être ajouté dans le liquide de perfusion. Toute fraction non utilisée doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5121-96 du code de la Santé publique.
AMM 3400931999768 (1976/90, RCP rév 03.10.17).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CORDIPATCH voie cutanée
trinitrine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

CO-RENITEC
énalapril, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 20 mg/12,5 mg (comportant une barre de cassure* sur une face) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
* La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Énalapril maléate	20 mg
Hydrochlorothiazide	12,5 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Chaque comprimé contient 20 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Fonction rénale normale :
La posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne.

Insuffisance rénale :
- clairance de la créatinine entre 30 et 80 mL/min : la posologie habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne. Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique ;
- clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou créatininémie supérieure à 250 µmol/L : contre-indication.

Sujet âgé :
Il est recommandé d'initier le traitement à la posologie d'un demi-comprimé, dans le cas où il existerait une baisse physiologique de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Co-Renitec 20 mg/12,5 mg, comprimé ne permet pas d'utiliser une posologie de 10 mg /6,25 mg. Dans le cas d'une posologie de 10 mg/6,25 mg correspondant à une demi-dose de 20 mg/12,5 mg, une spécialité avec un dosage adapté pourra être utilisée.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au maléate d'énalapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 mL/min).
- Anurie.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'association de Co-Renitec à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m^2) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide :

Hypotension et déséquilibre électrolytique :
Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus traités par Co-Renitec, une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir si le patient présente une déplétion hydrique préalable, par exemple en cas de traitement par diurétique, de régime hyposodé, de diarrhée ou de vomissements (cf Interactions, Effets indésirables). Une surveillance régulière des électrolytes doit être effectuée à des intervalles appropriés chez ces patients.
Les patients présentant une cardiopathie ischémique ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral doivent faire l'objet d'une attention particulière : une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension symptomatique a été observée.
Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, lesquelles peuvent être données habituellement sans problème une fois la pression artérielle remontée après normalisation de la volémie.

Altération de la fonction rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine entre 30 mL/min et 80 mL/min, un ajustement de la posologie est nécessaire avant l'administration de Co-Renitec (cf Posologie/Mode d'administration).
Certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque l'énalapril a été administré en même temps qu'un diurétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Altération de la fonction rénale et Hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale). Si cela se produit, le traitement par Co-Renitec doit être interrompu. Cette situation devra évoquer la possibilité d'une sténose sous-jacente des artères rénales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Hypertension rénovasculaire).
L'association de Co-Renitec à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m^2) (cf Contre-indications).

Hyperkaliémie :
L'association de l'énalapril à un diurétique à faible dose n'exclut pas la possibilité de survenue d'une hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Hyperkaliémie).

Lithium :
La co-administration du lithium avec de l'énalapril et les diurétiques n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Lactose :
Co-Renitec contient moins de 200 mg de lactose par comprimé. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Maléate d'énalapril :

Sténose aortique/cardiomyopathie hypertrophique :
Comme avec tous les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une sténose valvulaire et une obstruction à l'éjection du ventricule gauche et doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.

Altération de la fonction rénale :
Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril, et surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale lorsqu'elle est associée à un traitement par l'énalapril est habituellement réversible (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril-Hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale et Hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale).

Hypertension rénovasculaire :
Il y a un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein unique sont traités avec des IEC. L'arrêt de la fonction rénale peut survenir même en cas de modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite à des faibles doses, avec une augmentation progressive de la posologie, et un contrôle de la fonction rénale.

Transplantation rénale :
Il n'y a aucune expérience concernant l'administration de Co-Renitec chez des patients ayant une transplantation rénale récente. Par conséquent le traitement par Co-Renitec n'est pas recommandé.

Patients hémodialysés :
L'utilisation de l'énalapril n'est pas indiquée chez les patients nécessitant une dialyse.
Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple, AN 69®) et traités simultanément par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe de médicament antihypertenseur.

Insuffisance hépatique :
Rarement, des IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et qui peut évoluer jusqu'à une nécrose hépatique fulminante et (parfois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'IEC et recevoir un suivi médical approprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Hydrochlorothiazide, Insuffisance hépatique).

Neutropénie/Agranulocytose :
Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Chez des patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, la neutropénie survient rarement. L'énalapril sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide, ou chez les patients qui cumulent ces facteurs de risque, particulièrement si la fonction rénale préexistante est altérée. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui parfois n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé et les patients doivent être alertés de la nécessité de signaler tout signe d'infection.

Hyperkaliémie :
Des élévations de potassium sérique ont été observées chez des patients traités par IEC, y compris l'énalapril. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent une insuffisance rénale, une aggravation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des évènements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), suppléments potassiques ou sels de remplacement contenant du potassium ; ou les patients prenant des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation significative du potassium. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de l'énalapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution, et sous contrôle fréquent de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Maléate d'énalapril-Hydrochlorothiazide, Hyperkaliémie ; Hydrochlorothiazide, Effets métaboliques et endocriniens et cf Interactions).

Patients diabétiques :
Les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, débutant un traitement par IEC, doivent être informés de veiller particulièrement au risque d'hypoglycémie, spécialement au cours du premier mois de traitement par l'association de ces deux médicaments (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi, Hydrochlorothiazide, Effets métaboliques et endocriniens).

Hypersensibilité/angio-œdème :
Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, maléate d'énalapril inclus. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement.
Dans de tels cas, Co-Renitec doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant la sortie de l'hospitalisation du malade. Même dans les cas où on n'observe qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une mise en observation

prolongée car un traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut s'avérer insuffisant.
Des issues fatales ont été très rarement rapportées, à la suite d'un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont atteints, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, particulièrement s'ils ont un antécédent de chirurgie des voies aériennes. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié qui peut comporter une injection sous-cutanée d'une solution d'adrénaline au 1/1 000 (0,3 mL à 0,5 mL), et/ou toutes mesures visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être administrées rapidement.
On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux patients caucasiens. Cependant, en général il apparaît que les patients noirs ont un risque augmenté d'angio-œdème.
Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous traitement par IEC (cf aussi Contre-indications).
Chez les patients traités par un IEC en co-administration avec un inhibiteur mTOR (récepteur mammalien de la rapamycine) (tels que temsirolimus, sirolimus, évérolimus) le risque d'angio-œdème peut augmenter.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères :
Des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont rarement présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions furent évitées en arrêtant provisoirement le traitement par IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL :
Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactiques potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Toux :
Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle a comme caractéristiques d'être improductive, persistante et de disparaître à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être évoquée au cours du diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie :
L'énalapril empêche la formation d'angiotensine II et donc, chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, il diminue la capacité des patients à compenser via le système rénine-angiotensine. L'hypotension produite par ce mécanisme peut être corrigée par un remplissage vasculaire (cf Interactions).

Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Particularités ethniques :
Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement à cause d'une plus forte prévalence de faibles taux de rénine dans la population hypertendue noire.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de ce médicament chez l'enfant n'ont pas été démontrées par des études contrôlées. Cependant, l'énalapril a été utilisé en cardiologie pédiatrique. Le traitement est initié en milieu hospitalier.

Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, il peut être nécessaire d'utiliser une posologie plus faible (cf Posologie/Mode d'administration), dans le cas où il existe une baisse physiologique de la clairance de la créatinine, mesurée avant la mise en route du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, *a fortiori* en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.
Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft* par exemple :

$$* \ \text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

Avec : l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en micromol/L.
Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.
Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Autres populations à risque :
Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulinodépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite.
Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Hydrochlorothiazide :
Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).
En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
L'association de ce médicament avec le sultopride est généralement déconseillée (cf Interactions).

Altération de la fonction rénale :
Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être les diurétiques appropriés en cas d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée ou sévère) (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale et Maléate d'énalapril, Altération de la fonction rénale).

Insuffisance hépatique :
Les thiazidiques seront utilisés avec prudence chez les patients présentant des altérations de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, étant donné que des altérations mineures de l'équilibre électrolytique peuvent précipiter l'apparition d'un coma hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Insuffisance hépatique).

Effets métaboliques et endocriniens :
Un traitement par thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, peut s'avérer nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Patients diabétiques).
Un traitement par diurétiques thiazidiques peut s'accompagner d'une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides ; cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, il n'a été rapporté qu'un effet minimal, voire pas d'effet. De plus, les études cliniques menées avec 6 mg d'hydrochlorothiazide n'ont rapporté aucun effet cliniquement significatif sur le glucose, le cholestérol, les triglycérides, le sodium, le magnésium ou le potassium.
Un traitement par diurétiques thiazidiques a été associé chez certains patients à l'apparition d'une hyperuricémie et/ou la survenue de goutte. Cet effet sur l'hyperuricémie paraît être lié à la dose, et n'est pas cliniquement significatif à la dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide. De plus, l'énalapril est susceptible d'augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique et donc atténuer l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.
Comme pour tout patient recevant un traitement par diurétiques, la surveillance des électrolytes (ionogramme) doit être effectuée à des intervalles appropriés.
Les diurétiques thiazidiques (y compris l'hydrochlorothiazide) peuvent provoquer un déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). La xérostomie, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, les douleurs musculaires ou les crampes, la fatigue musculaire, l'hypotension, l'oligurie, la tachycardie et les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements sont des signes avant-coureurs de déséquilibre électrolytique.
Bien que l'hypokaliémie puisse se développer lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques, une utilisation concomitante avec l'énalapril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients atteints de cirrhose du foie, chez les patients présentant une diurèse brusque, chez les patients ayant une consommation orale inadéquate d'électrolytes et chez les patients recevant un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou hormone corticotrope ACTH (cf Interactions).
L'hyponatrémie peut survenir chez les patients présentant des œdèmes par temps chaud. Le déficit en chlorure est généralement faible et ne nécessite habituellement pas de traitement. Les thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium.
Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie latente. Le traitement par les thiazidiques doit être arrêté avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
Il a été démontré que les thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, pouvant entraîner une hypomagnésémie.

Test antidopage :
L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors d'un contrôle antidopage.

Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire chez des patients recevant des thiazidiques, que ces patients présentent ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux systémique a été rapportée lors de l'utilisation de thiazidiques.

DC INTERACTIONS

Maléate d'énalapril- Hydrochlorothiazide :

- Autres médicaments antihypertenseurs : l'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut réduire davantage la pression artérielle.
- Lithium : des augmentations des concentrations sériques de lithium et une toxicité réversibles ont été observées lors de la co-administration de lithium et d'IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité avec les IEC.
  L'utilisation concomitante de Co-Renitec et de lithium n'est pas recommandée, mais si l'association est jugée nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques de lithium doit être effectué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : l'administration chronique d'AINS peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC ou diminuer les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques.
  Les AINS (y compris les inhibiteurs de COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, particulièrement chez des patients présentant une fonction rénale altérée (tels que les patients âgés ou les patients en déplétion hydrique, y compris les patients traités par des diurétiques).
- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec atteinte des organes cibles, un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë), comparée à l'utilisation d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (par exemple, par ajout d'un IEC à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas définis individuellement avec une surveillance étroite de la fonction rénale.

Maléate d'énalapril :

- Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments potassiques : les IEC atténuent la perte en potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques, ou les sels de remplacement contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives en potassium sérique. Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, ils seront utilisés avec prudence, et avec un contrôle fréquent du potassium sérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) : un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par l'énalapril (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par l'arrêt du diurétique ou en augmentant le volume ou l'apport en sel.
- Antidépresseurs/Antipsychotiques/Anesthésiques : l'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec un IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
- Antidiabétiques : des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est survenu plus souvent dans les premières semaines de la co-administration et chez des patients ayant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Alcool : l'alcool renforce l'effet hypotenseur des IEC.
- Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β-bloquants : l'énalapril peut être administré sans risque avec de l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), des thrombolytiques, et des β-bloquants.
- Sels d'or : chez des patients traités de façon concomitante par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et des IEC dont l'énalapril, des réactions nitritoïdes (symptômes incluant flush, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés dans de rares cas.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
  Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments hyperkaliémiants : certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
  L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
  Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
  Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.
- Potassium (sels de) : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, sauf en cas d'hypokaliémie.
- Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
- Spironolactone : avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.
  Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse :
  Risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.
  Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
- Inhibiteurs de récepteur mammalien de la rapamycine (mTOR) : chez les patients traités en co-administration avec un inhibiteur mTOR (tels que temsirolimus, sirolimus, évérolimus) le risque d'angiœdème peut augmenter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

- Myorelaxants non dépolarisants : les thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.
- Alcool, barbituriques, analgésiques opioïdes : une aggravation de l'hypotension orthostatique peut survenir (cf Interactions).
- Médicaments antidiabétiques (antidiabétiques oraux et insuline) : un ajustement de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire (cf Interactions, Effets indésirables).
- Résines de cholestyramine et de colestipol : l'absorption d'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. Les résines de cholestyramine ou de colestipol se lient à l'hydrochlorothiazide, même après une seule administration, et en diminuent l'absorption depuis le tractus gastro-intestinal de respectivement 85 % et 43 %.

- Médicaments allongeant l'intervalle QT (tels que quinidine, procaïnamide, amiodarone, sotalol) : risque accru de torsades de pointes.
- Glycosides digitaliques : l'hypokaliémie peut sensibiliser ou intensifier la réponse du cœur aux effets toxiques des digitaliques (par exemple, l'augmentation de l'irritabilité ventriculaire).
- Corticostéroïdes, hormone corticotrope ACTH : déplétion électrolytique intensifiée, particulièrement hypokaliémie.
- Diurétiques kaliurétiques (par exemple, furosémide), carbénoxolone, ou abus de laxatifs : l'hydrochlorothiazide peut augmenter la perte de potassium et/ou de magnésium.
- Amines pressives (par exemple, noradrénaline) : l'effet des amines pressives peut être diminué (cf Interactions).
- Cytostatiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate) : les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
- Médicaments hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
- Médicaments hyponatrémiants : certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.
- Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride, association déconseillée) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition à un IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). Des cas d'oligohydramnios maternel, représentant vraisemblablement la fonction rénale fœtale diminuée, peuvent survenir et entraîner des contractures des membres, des déformations cranio-faciales et le développement d'une hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

L'expérience est limitée en matière d'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le 2e et le 3e trimestres peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et provoquer des effets indésirables fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume de plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur le cours de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes excepté dans de rares situations l'on ne peut avoir recours à aucun autre traitement.

ALLAITEMENT :

Maléate d'énalapril :

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de Co-Renitec durant l'allaitement n'est pas recommandée chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et de l'expérience clinique insuffisante.

Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de Co-Renitec peut être envisagée chez la femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Co-Renitec durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Co-Renitec est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle d'étourdissements ou de lassitude doit être prise en considération (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques ou après la mise sur le marché de Co-Renitec ou de l'énalapril utilisé seul ou de l'hydrochlorothiazide utilisé seul :

[Très fréquent (> 1/10) ; Fréquent (> 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ; Rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ; Très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)].

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie (y compris aplasique et hémolytique).
- Rare : neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, pancytopénie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.

Affections endocriniennes :
- Fréquence indéterminée : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hypokaliémie, augmentation des taux du cholestérol, augmentation des taux des triglycérides, hyperuricémie.
- Peu fréquent : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypomagnésémie, goutte*.
- Rare : augmentation de la glycémie.
- Très rare : hypercalcémie.
  (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

Affections psychiatriques et du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, dépression, syncope, altération du goût.
- Peu fréquent : confusion, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésie, vertige, diminution de la libido*.
- Rare : anomalies du rêve, troubles du sommeil, parésie (due à l'hypokaliémie).

Affections oculaires :
- Très fréquent : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : tintements d'oreilles.

Affections cardiaques et vasculaires :
- Très fréquent : étourdissements.
- Fréquent : hypotension, hypotension orthostatique, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie.
- Peu fréquent : bouffées vasomotrices, palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : toux.
- Fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme.
- Rare : infiltrats pulmonaires, détresse respiratoire (y compris pneumonie et œdème pulmonaire), rhinite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : diarrhée, douleurs abdominales.
- Peu fréquent : iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastroduodénal, flatulence*.
- Rare : stomatite/ulcérations aphteuses, glossite.
- Très rares : œdème angioneurotique intestinal.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : insuffisance hépatique, nécrose hépatique (pouvant être fatale), hépatite soit hépatocellulaire soit cholestatique, ictère, cholécystite (en particulier chez les patients présentant une lithiase intestinale préexistante).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash (exanthème), hypersensibilité/œdème angioneurotique : un œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : diaphorèse, prurit, urticaire, alopécie.
- Rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, dermatite exfoliative, syndrome de Lyell, purpura, lupus érythémateux cutané, érythrodermie, pemphigus.
  Une association de symptômes pouvant associer certains ou l'ensemble des signes suivants a été rapportée : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, dépistage positif d'anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. Un rash, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : crampes musculaires**.
- Peu fréquent : arthralgie*.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie.
- Rare : oligurie, néphrite interstitielle.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : impuissance.
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : asthénie.
- Fréquent : douleurs thoraciques, fatigue.
- Peu fréquent : malaise, fièvre.

Investigations :
- Fréquent : hyperkaliémie, augmentations de la créatinine sérique.
- Peu fréquent : augmentations de l'urée sanguine, hyponatrémie.
- Rare : élévations des enzymes hépatiques, élévations de la bilirubine sérique.

* Uniquement observé avec des doses d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg et à 25 mg.

** La fréquence des crampes musculaires est définie comme « fréquente » pour les dosages à 12,5 mg et 25 mg d'hydrochlorothiazide et comme « peu fréquente » pour le dosage à 6 mg d'hydrochlorothiazide.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'information spécifique concernant le traitement du surdosage par Co-Renitec. Le traitement sera symptomatique. Le traitement par Co-Renitec sera arrêté et le patient sera soigneusement observé. Les mesures conseillées comprennent l'induction de vomissements, l'administration de charbon actif, l'administration d'un laxatif si l'ingestion est récente, et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique et de l'hypotension selon les procédures habituelles.

Maléate d'énalapril :

Les manifestations les plus courantes d'un surdosage sont d'une part l'hypotension marquée, débutant environ six heures après l'ingestion des comprimés, ce qui correspond au blocage du système rénine-angiotensine, et d'autre part l'obnubilation.

Des symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

On a rapporté des concentrations sériques d'énalapril 100 et 200 fois plus élevées qu'habituellement après l'ingestion de respectivement 300 et 440 mg d'énalapril.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est une perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus déclive. Si disponible, un traitement avec une perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. Si l'ingestion est récente, prendre des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril (par exemple, vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants, et sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes et les taux de créatinine doivent être continuellement contrôlés.

Hydrochlorothiazide :

Les symptômes les plus courants sont ceux provoqués par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation qui résulte d'une diurèse excessive. En cas d'administration concomitante de digitaline, l'hypokaliémie peut aggraver les arythmies cardiaques.

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée très progressivement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques (code ATC : C09BA02 ; système cardiovasculaire).

Mécanisme de l'action pharmacologique :

Lié à l'énalapril :

L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive de l'énalapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

L'énalapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, l'énalaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Liées à l'énalapril :

L'énalapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère ; on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme, sans modification du rythme cardiaque.

L'activité antihypertensive, après une prise unique, se manifeste dès la première heure, est maximale 4 à 6 heures après la prise et se maintient pendant 24 heures. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est de 70 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout d'un mois de traitement et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Le traitement de l'hypertension artérielle par l'énalapril entraîne une régression significative de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il est accompagné d'effets favorables sur certaines fractions lipoprotéiques plasmatiques, éventuellement sur le cholestérol total.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude

VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Liées à l'hydrochlorothiazide :
Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures.
Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.
L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

Liées à l'association :
Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administré seul.
L'administration d'énalapril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liée à l'énalapril :
Absorption :
Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé (pic sanguin atteint à la première heure).
La quantité absorbée représente en moyenne 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.
Distribution :
Il est hydrolysé en énalaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Le pic de concentrations plasmatiques d'énalaprilate est atteint en 3 à 4 heures.
Dans le plasma, 50 à 60 % sont fixés à l'albumine plasmatique. La demi-vie effective d'accumulation est de 11 heures et l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 jours environ. L'énalapril passe dans le placenta.
Le passage dans le lait maternel s'effectue en très faible quantité.
Élimination :
L'énalapril est éliminé dans les urines à la fois sous forme d'énalaprilate (40 % de la dose administrée) et sous forme inchangée.
Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de l'énalapril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 80 ml/min.
La clairance de dialyse de l'énalapril est de 62 ml/min.
La dialyse péritonéale est également possible.
Allaitement :
Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 µg/L (0,54 µg/L à 5,9 µg/L) 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 µg/L (1,2 µg/L à 2,3 µg/L) ; ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids.
Une femme qui avait reçu par voie orale une dose orale journalière de 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 µg/L 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate de 0,75 µg/L, 9 heures environ après la prise. Les concentrations totales d'énalapril et d'énalaprilate mesurées dans le lait au cours de la période de 24 heures étaient de respectivement 1,44 µg/L et 0,63 µg/L.
La concentration d'énalaprilate dans le lait n'était plus détectable (< 0,2 µg/L) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

Liée à l'hydrochlorothiazide :
Absorption :
La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets entre 60 et 80 %. Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (T_{max}) varie entre 1,5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %. La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.
Élimination :
La clairance rénale représente 90 % de la clairance totale. Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95 %.
Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933024055 (1987, RCP rév 16.10.17) 28 cp.
3400937137812 (2005, RCP rév 16.10.17) 90 cp.
Prix : 3,76 € (28 comprimés).
11,76 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,76 € (28 comprimés), 11,76 € (90 comprimés). Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CORGARD ®
nadolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (avec une gravure « 80 » sur une des faces ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Nadolol (DCI) .... 80 mg
Excipients : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives.
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystole ventriculaire, tachycardies ventriculaires).
- Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le nadolol est administré en une prise unique matinale.
- Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort : 80 mg, soit 1 comprimé, par 24 h.
- Troubles du rythme, hyperthyroïdies : en général, 40 à 80 mg, soit ½ à 1 comprimé, par 24 h.
- Cardiomyopathies obstructives : les doses sont très variables d'un sujet à un autre et le plus souvent comprises entre 80 et 320 mg par jour, soit 1 à 4 comprimés en une ou plusieurs prises.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie sera adaptée en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine :

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Intervalle des doses (heures)
>50	24
31-50	24-36
10-30	24-48
<10	40-60

DC CONTRE-INDICATIONS

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au nadolol ou à l'un des excipients.
- Antécédent de réaction anaphylactique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Arrêt du traitement :
Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
Insuffisance cardiaque :
Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le nadolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.
Bradycardie :
Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Bloc auriculoventriculaire du premier degré :
Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
Phéochromocytome :
L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible, a fortiori s'il existe une baisse physiologique de la fonction rénale, et à assurer une surveillance étroite.
Insuffisance rénale :
Elle nécessite une adaptation posologique (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujet diabétique :
Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.
Réactions allergiques :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
Anesthésie générale :
Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.
- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :
Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Tests d'effort :
Les bêta-bloquants, y compris le nadolol, influent de manière significative sur la précision de l'interprétation de tous les types de tests d'effort.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Déconseillées :
- Diltiazem : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.
  Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.
  Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.
  Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.
  En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
  Surveillance clinique et ECG.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.
  Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
  Surveillance clinique et ECG.
- Insuline : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie).
  Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Glinides : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie).
  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Gliptines : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie).
  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne : avec la lidocaïne utilisée par voie IV, augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).
  Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
  Surveillance clinique et ECG.
- Sulfamides hypoglycémiants : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie).
  Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.

A prendre en compte :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Alpha-bloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Anti-hypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dipyridamole : avec le dipyridamole par voie injectable, majoration de l'effet antihypertenseur à prendre en compte.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect tératogène :
Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
Aspect néonatal :
Le nadolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail

précoce. Si le traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il faut préférer les agents bêta-1 sélectifs.
Le nadolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si le traitement par nadolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, le recours à un autre traitement doit être envisagé.
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance. Ainsi, le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il est possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie et les symptômes associés ont été signalés. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.

ALLAITEMENT :
Le nadolol est excrété dans le lait.
Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au plan clinique :
Le plus fréquemment rapportés :
- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, sévère le cas échéant,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance.

Beaucoup plus rarement :
- ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- aggravation d'une claudication intermittente existante,
- diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan biologique :
On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :
- d'atropine, 1 à 2 mg IV,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêta-bloquant (C : système cardiovasculaire).
Le nadolol se caractérise par deux propriétés pharmacologiques :
- l'absence d'activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale varie entre 2 et 4 heures. La biodisponibilité est d'environ 30 % sans effet de premier passage hépatique, et n'est pas affectée par l'alimentation.
Métabolisme :
Le nadolol n'est pas métabolisé par le foie.
Distribution :
Le volume de distribution est de 2 l/kg.
Le nadolol n'est pas liposoluble et ne passe pas (ou peu) la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique la rareté de ses effets centraux.
Liaison aux protéines plasmatiques :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 %.
Demi-vie d'élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique du nadolol est de 16 à 24 heures et l'activité pharmacologique bêta-bloquante se maintient pendant près de 40 heures.
Élimination :
Le nadolol est éliminé aux trois quarts par le rein, sous forme inchangée.

Populations à risque (insuffisance rénale, sujet âgé le cas échéant) :
La demi-vie du nadolol est augmentée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934783289 (1980, RCP rév 19.01.16).
Prix : 4,61 € (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

COROTROPE® 10 mg/10 ml
milrinone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Milrinone (DCI) .... 10 mg
Excipients : acide lactique, dextrose anhydre, hydroxyde de sodium et/ou acide lactique, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive.
Dans la population pédiatrique, Corotrope est indiqué pour le traitement à court terme (jusqu'à 35 heures) de l'insuffisance cardiaque congestive sévère ne répondant pas aux traitements au long cours conventionnels (glucosides, diurétiques, vasodilatateurs et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]), et pour le traitement à court terme (jusqu'à 35 heures) des enfants souffrant d'une insuffisance cardiaque, incluant les états de bas débit cardiaque, après une chirurgie cardiaque.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
L'utilisation de la milrinone injectable ne pourra être envisagée que chez des patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs et soumis à un contrôle continu hémodynamique.
La milrinone intraveineuse peut être administrée pure ou diluée dans du sérum glucosé à 5 %.
La perfusion de milrinone sera établie à l'aide d'une pompe à débit constant reliée à une aiguille ou à un cathéter placé dans une veine aussi grosse que possible.
Le traitement par la milrinone intraveineuse débutera d'abord par une dose de charge de 50 µg/kg en 10 min environ, suivie d'une perfusion continue de 0,375 à 0,750 µg/kg/min.
La posologie sera ajustée de façon à obtenir un effet hémodynamique maximum sans toutefois dépasser une dose totale de 1,13 mg/kg/jour.
La durée du traitement réalisée au cours des essais a été de 48 heures.
Population pédiatrique :
Dans les études publiées, les doses choisies pour les nourrissons et les enfants étaient :
- dose de charge intraveineuse : 50 à 75 µg/kg administrée sur 30 à 60 minutes ;
- perfusion continue intraveineuse : à initier sur la base de la réponse hémodynamique et la survenue possible d'effets indésirables entre 0,25 à 0,75 µg/kg/min sur une période de temps allant jusqu'à 35 heures.

Dans les études cliniques du syndrome de bas débit cardiaque chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans après une chirurgie correctrice d'une maladie cardiaque congénitale, une dose de charge de 75 µg/kg sur 60 minutes suivie par une perfusion de 0,75 µg/kg/min pendant 35 heures réduisent significativement le risque de développement de syndrome de bas débit cardiaque.
Les résultats des études de pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique) ont été pris en considération.
Insuffisance rénale :
Du fait du manque de données, l'utilisation de Corotrope n'est pas recommandée dans la population pédiatrique souffrant d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus d'informations).
Persistance du canal artériel :
Chez les prématurés et les enfants à terme à risque de/ou souffrant de persistance du canal artériel, il est nécessaire d'évaluer le besoin thérapeutique en fonction des risques potentiels si l'utilisation de Corotrope est envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique, Sécurité préclinique).
Ajustement posologique chez les insuffisants rénaux :
Un ajustement posologique est nécessaire. L'ajustement posologique chez les insuffisants rénaux est basé sur des données obtenues avec des patients présentant une insuffisance rénale, sans insuffisance cardiaque congestive, qui montrent une augmentation significative de la demi-vie d'élimination terminale de la milrinone.
La dose de charge n'est pas affectée, mais une diminution de la dose d'entretien peut être nécessaire en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale (fonction de la clairance de la créatinine) (voir tableau ci-dessous).

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Débit de perfusion (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intraveineuse

DC CONTRE-INDICATIONS

La milrinone est contre-indiquée :
- chez les sujets présentant une hypersensibilité à la milrinone ou à l'un des excipients ;
- en cas d'hypovolémie sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Une surveillance attentive doit être maintenue pendant le traitement par la milrinone incluant le contrôle de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'état clinique, de l'électrocardiogramme, de l'équilibre hydro-électrolytique et de la fonction rénale (c'est-à-dire créatinine sérique).
Chez les patients avec une maladie aortique obstructive grave ou une maladie des valves pulmonaires, ou une sténose hypertrophique subaortique, la milrinone ne doit pas être utilisée à la place d'une chirurgie de secours d'une obstruction. Comme avec d'autres médicaments inotropes, vasodilatateurs, la milrinone peut aggraver l'obstruction de sortie dans ces conditions.
L'utilisation d'inotrope positif tel que la milrinone en phase aiguë suivant un infarctus du myocarde peut mener à une augmentation non voulue de la consommation d'oxygène myocardiale (MV02). Une prudence accrue est nécessaire chez les patients en phase aiguë de l'infarctus du myocarde bien que la milrinone n'augmente pas la MV02 chez des patients avec une insuffisance cardiaque chronique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'activité vasodilatatrice de la milrinone peut provoquer une hypotension, il faut donc être prudent lorsque la milrinone est administrée à des patients souffrant d'hypotension avant le traitement. Chez les patients présentant une diminution importante de la pression artérielle pendant le traitement par la milrinone, la perfusion devra être arrêtée jusqu'au retour à la normale, puis reprise à un débit plus faible si nécessaire.
Patients à risque élevé de troubles du rythme :
Des arythmies supraventriculaires et ventriculaires ont été observées chez ce type de patients. Chez quelques patients, une augmentation de l'ectopie ventriculaire incluant une tachycardie ventriculaire temporaire a été rapportée. Comme le potentiel d'arythmies, déjà répandu en cas d'insuffisance cardiaque, peut être augmenté par de nombreux médicaments ou des associations de médicaments, les patients recevant de la milrinone doivent être surveillés de près pendant la perfusion.
Patients en insuffisance cardiaque :
Le risque d'arythmie peut être accentué par de nombreux médicaments ou associations de médicaments.
Patients avec un flutter ou une fibrillation :
Il y a une possibilité d'augmentation du taux de réponse ventriculaire chez les patients avec un flutter ou une fibrillation. Chez ces patients, une digitalisation antérieure ou un traitement avec d'autres agents prolongeant la conduction auriculoventriculaire doit être considérée puisque la milrinone produit une légère augmentation de la conduction du nœud A-V.
Patients ayant reçu un traitement diurétique intensif antérieur suspecté d'avoir diminué significativement la pression de remplissage cardiaque ou d'avoir modifié l'équilibre hydroélectrique, en particulier la kaliémie :
La milrinone doit être administrée avec prudence et sous contrôle continu de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et des symptômes cliniques. L'équilibre hydroélectrolytique et la créatininémie devront être soigneusement surveillés durant le traitement. En cas d'insuffisance rénale, une majoration de la demi-vie de la milrinone a été mise en évidence.
Par suite de l'augmentation de la diurèse due à une amélioration du débit cardiaque, il pourra être nécessaire de diminuer la dose de diurétique. La perte de potassium due à une diurèse excessive peut favoriser la survenue d'arythmie chez les patients digitalisés ; il faudra donc, avant ou pendant le traitement par la milrinone injectable, corriger l'hypokaliémie par un supplément en potassium.
Une diminution du taux d'hémoglobine, incluant une anémie, se produit souvent en cas d'insuffisance cardiaque. Du fait du risque de thrombocytopénie ou d'anémie sous Corotrope, une surveillance attentive des paramètres de laboratoire correspondants est nécessaire chez les patients présentant une diminution du taux de plaquettes ou de l'hémoglobine.
Il n'y a pas d'expérience d'essais contrôlés avec des perfusions de milrinone de plus de 48 heures.
Des cas de réactions au point d'injection ont été rapportés au cours des traitements par la milrinone IV (cf Effets indésirables). Par conséquent, une surveillance attentive du point d'injection devra être assurée pour éviter tout risque d'extravasation.
Sujets âgés :
Des études de pharmacocinétique contrôlées n'ont pas montré de changement dans la pharmacocinétique de la personne âgée.
Population pédiatrique :
Les informations suivantes doivent être considérées en plus des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi décrites pour les adultes :
Chez les nouveau-nés, après une chirurgie à cœur ouvert pendant un traitement par Corotrope, les paramètres suivants doivent être surveillés :
- fréquence et rythme cardiaques ;
- pression artérielle systémique par l'intermédiaire d'un cathéter artériel ombilical ou d'un cathéter périphérique ;
- pression veineuse centrale ;
- index cardiaque ;
- débit cardiaque ;
- résistance vasculaire systémique ;
- pression artérielle pulmonaire ;
- pression atriale.

Les valeurs de laboratoires qui doivent être contrôlées sont le taux de plaquettes, le taux de potassium sérique, la fonction hépatique, et la fonction rénale. La fréquence de la surveillance est déterminée en fonction des valeurs de base. De plus, il est nécessaire d'évaluer la réponse du nouveau-né aux changements de traitement.
Les données de la littérature ont montré que dans la population pédiatrique souffrant d'insuffisance rénale, il existe des troubles marqués de la clairance de la milrinone, et des effets indésirables cliniquement significatifs. Cependant, le niveau de clairance de la créatinine dans la population pédiatrique à partir duquel les doses doivent être ajustées n'est pas établi. Par conséquent, l'utilisation de la milrinone n'est pas recommandée dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
Dans la population pédiatrique, la milrinone doit être initiée seulement si le patient est hémodynamiquement stable.
Une attention particulière doit être portée chez les nouveau-nés présentant des facteurs de risque d'hémorragie intraventriculaire (c'est-à-dire chez les prématurés et les faibles poids de naissance) puisque la milrinone peut induire une thrombocytopénie. Dans les études cliniques réalisées dans la population pédiatrique, le risque de thrombocytopénie augmente significativement avec la durée de perfusion. Les données cliniques suggèrent que les thrombocytopénies induites par la milrinone sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (cf Effets indésirables).
Dans les études cliniques, la milrinone semble ralentir la fermeture du canal artériel dans la population pédiatrique. Par conséquent, chez les prématurés et les enfants à terme à risque de/ou souffrant de persistance du canal artériel, il est nécessaire d'évaluer le besoin thérapeutique en fonction des risques potentiels si l'utilisation de Corotrope est envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique, Sécurité préclinique).
Insuffisance rénale sévère :
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, une adaptation posologique est requise (cf Posologie/Mode d'administration).
Compte tenu du mode d'administration par voie IV, l'utilisation de ce médicament n'est pas déconseillée en cas d'intolérance au glucose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction n'a été observée avec les thérapeutiques suivantes : glycosides digitaliques, anti-arythmiques, alpha-bloquants, dérivés nitrés, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anticoagulants, benzodiazépines, insuline, sels de potassium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Bien que les données obtenues après administration orale n'aient pas révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez l'animal, la milrinone ne sera utilisée au cours de la grossesse ou en période d'allaitement que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets de la milrinone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par système-organe et par fréquence selon les conventions suivantes : très fréquemment ($\geqslant$ 1/10) ; fréquemment ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquemment ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rarement ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rarement (< 1/10 000).
Troubles cardiovasculaires :
- Fréquemment : arythmies supraventriculaires ; arythmies ventriculaires : extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires (soutenues ou non) ; hypotension.
- Peu fréquemment : fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, douleur dans la poitrine.
- Très rarement : torsades de pointes.

L'incidence des arythmies supraventriculaires et ventriculaires n'a pas été reliée à la posologie ou à la concentration plasmatique de milrinone. Les arythmies menaçant le pronostic vital sont souvent associées à des facteurs de risque tels qu'une arythmie préexis-

tante, des anomalies métaboliques (exemple : hypokaliémie), des concentrations plasmatiques anormales de digoxine ou la mise en place d'un cathéter.
Les données cliniques suggèrent que les arythmies induites par la milrinone sont moins fréquentes chez les enfants que chez les adultes.
Troubles hématologiques :
- Peu fréquemment : thrombopénie*.
- Fréquence inconnue : diminution des globules rouges et/ou des concentrations en hémoglobine.

* Chez les nourrissons et les enfants, le risque de thrombocytopénie est significativement augmenté en fonction de la durée de perfusion. Les données cliniques suggèrent que les thrombocytopénies induites par la milrinone sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du système nerveux :
- Fréquemment : céphalées, de sévérité habituellement légère à modérée.
- Peu fréquemment : tremblements.

Troubles cutanés :
- Très rarement : éruptions cutanées.

Troubles généraux :
- Très rarement : réactions au point d'injection.

Troubles du système immunitaire :
- Très rarement : choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquemment : hypokaliémie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Très rarement : bronchospasme.

Troubles hépatobiliaires :
- Peu fréquemment : anomalies des tests de la fonction hépatique.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence inconnue : insuffisance rénale suite à une hypotension.

Population pédiatrique :
Troubles du système nerveux :
- Fréquence inconnue : hémorragie intraventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :
- Fréquence inconnue : persistance du canal artériel** (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique, Sécurité préclinique).

Les données de sécurité à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas encore disponibles.

** Les conséquences critiques de la persistance du canal artériel sont associées à la surcharge pulmonaire, qui entraîne un œdème pulmonaire et une hémorragie, et la diminution de la perfusion des organes, qui entraîne une hémorragie intraventriculaire et une entérocolite nécrosante potentiellement fatale, selon les données de la littérature.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
De fortes doses de milrinone peuvent provoquer une hypotension et une arythmie cardiaque. Dans de telles circonstances, l'administration de la milrinone devra être interrompue jusqu'à stabilisation de l'état du patient.
Il n'existe pas d'antidote connu de la milrinone. Des mesures générales d'assistance circulatoire devront être mises en place.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Stimulants cardiaques (C : système cardiovasculaire). Code ATC : C01CE02.
La milrinone est une molécule originale associant des propriétés inotropes positives et une action vasodilatatrice directe. Sa structure et son mode d'action diffèrent de ceux des glucosides digitaliques et des catécholamines.
Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé ; les résultats expérimentaux montrent que la milrinone n'est pas un agoniste bêta-adrénergique et qu'elle n'inhibe pas l'activité de l'adénosine triphosphatase sodium-potassium ; elle inhibe l'AMPc phosphodiestérase et augmente le flux de calcium intracellulaire sans modifier les échanges transmembranaires Na^+/Ca^{++}.
Chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la milrinone améliore de façon rapide et significative le débit cardiaque, la pression capillaire pulmonaire, ainsi que les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires sans augmentation significative de la fréquence cardiaque ou de la consommation d'oxygène par le myocarde.
L'effet vasodilatateur de la milrinone, dû à son action myorelaxante directe sur le muscle lisse vasculaire, entraîne une diminution de la précharge et de la postcharge.
Dans ses conditions habituelles de prescription, la milrinone augmente le débit cardiaque de l'ordre de 25 à 40 % sans augmentation notable de la fréquence cardiaque ; la pression capillaire pulmonaire diminue dans les mêmes proportions et les résistances périphériques s'abaissent de 15 % à 30 %.
Après administration intraveineuse de milrinone, l'effet thérapeutique apparaît en 5 à 15 min et l'amélioration des paramètres hémodynamiques se maintient tout au long de la perfusion intraveineuse continue.
L'activité se maintient lorsqu'on répète les injections intraveineuses de milrinone et il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie durant des périodes courtes (inférieures à 48 heures).
La milrinone est efficace chez les sujets digitalisés et elle n'entraîne pas de signes de toxicité digitalique. En cas de flutter ou de fibrillation auriculaire, la milrinone pourrait parfois augmenter la fréquence ventriculaire en raison de la facilitation modérée de la conduction auriculoventriculaire qu'elle produit ; dans ce cas, un traitement préliminaire par la digitaline peut être envisagé.
Population pédiatrique :
Une revue de la littérature a identifié des études cliniques incluant des patients traités pour un syndrome de bas débit cardiaque après une chirurgie cardiaque, un choc septique ou une hypertension pulmonaire. Les doses usuelles étaient une dose de charge de 50 à 75 µg/kg administrée sur 30 à 60 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,25 à 0,75 µg/kg/min sur une période de temps allant jusqu'à 35 heures. Dans ces études, la milrinone a provoqué une augmentation du débit cardiaque, une diminution dans la pression de remplissage cardiaque, et une diminution dans la résistance pulmonaire systémique et pulmonaire, avec des modifications minimes au niveau de la fréquence cardiaque et la consommation d'oxygène myocardique.
Les études concernant l'utilisation à long terme de milrinone ne sont pas suffisantes pour recommander une administration de la milrinone sur une période de temps de plus de 35 heures.
Quelques études ont exploré l'utilisation pédiatrique de la milrinone chez des patients avec choc septique non hyperdynamique (Barton et al., 1996 ; Lindsay et al., 1998) ; l'effet de la milrinone sur l'hypertension pulmonaire post-pontage après réparation d'une tétralogie de Fallot (Chu et al., 2000) ; l'effet combiné de l'oxyde nitrique et de la milrinone sur la circulation pulmonaire après une procédure de type Fontan (Cai et al., 2008). Les résultats de ces études ne sont pas concluants. Par conséquent, l'utilisation de la milrinone dans ces indications n'est pas recommandée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration d'un bolus intraveineux de 12,5 à 125 µg/kg chez le patient en insuffisance cardiaque congestive, le volume de distribution de la milrinone est 0,38 l/kg, la demi-vie 2,3 h et la clairance 0,13 l/kg/h.
Après administration d'une perfusion de 0,20 à 0,70 µg/kg/min, le volume de distribution de la milrinone est d'environ 0,45 l/kg, la demi-vie d'élimination 2,4 h et la clairance 0,14 l/kg/h.
70 % de la milrinone sont liés aux protéines plasmatiques.
La voie principale d'élimination chez l'homme est la voie urinaire sous forme de milrinone inchangée (83 % des produits d'excrétion urinaire) et de son métabolite O-glucuronide (12 %). De très faibles quantités sont excrétées dans les fèces.
L'excrétion urinaire chez le sujet normal est rapide, 60 % de la dose sont retrouvés dans les urines de 0 à 2 heures suivant l'administration et 90 % dans les urines de 0 à 8 heures.
La clairance rénale de la milrinone est d'environ 0,3 l/min indiquant une sécrétion active.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, il y a une augmentation de la demi-vie d'élimination de la milrinone : il pourra donc être nécessaire de diminuer les doses de milrinone chez de tels sujets (cf Posologie/Mode d'administration).
Population pédiatrique :
La milrinone est éliminée plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte, mais les nourrissons ont une clairance significativement plus basse que les enfants, et les prématurés encore plus. Du fait de cette clairance plus rapide par rapport à l'adulte, les concentrations plasmatiques à l'équilibre de la milrinone sont plus basses chez l'enfant que chez l'adulte. Dans la population pédiatrique ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques de la milrinone à l'équilibre après 6 à 12 heures de perfusion continue de 0,5 à 0,75 µg/kg/min sont autour de 100 à 300 ng/ml.
Après une perfusion intraveineuse de 0,5 à 0,75 µg/kg/min chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants ayant subi une chirurgie à cœur ouvert, le volume de distribution de la milrinone est de 0,35 à 0,9 litres/kg sans différence significative entre les différents groupes d'âge. Après une perfusion intraveineuse de 0,5 µg/kg/min chez des prématurés pour prévenir un faible écoulement systémique après la naissance, le volume de distribution de la milrinone est d'environ 0,5 litres/kg.
Plusieurs études pharmacocinétiques ont montré que, dans la population pédiatrique, l'augmentation de la clairance augmente avec l'âge. Les nourrissons ont une clairance significativement plus basse que les enfants (3,4 à 3,8 ml/kg/min versus 5,9 à 6,7 ml/kg/min). La clairance de la milrinone est d'environ 1,64 ml/kg/min chez les nouveau-nés, et est même plus basse chez les prématurés (0,64 ml/kg/min).
La milrinone a une demi-vie terminale moyenne de 2 à 4 heures chez les nourrissons et les enfants et une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 10 heures chez les prématurés.
On peut en conclure que la dose optimale de milrinone dans la population pédiatrique nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques au-dessus du seuil d'efficacité pharmacodynamique semble plus élevée que chez les adultes, mais qu'elle semble plus basse chez les prématurés que chez les enfants.
Persistance du canal artériel :
La milrinone a une élimination rénale et un volume de distribution restreint à l'espace extracellulaire, ce qui signifie que la surcharge en fluides et les changements hémodynamiques associés à la persistance du canal artériel peuvent avoir un effet sur la distribution et l'élimination de la milrinone (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Sécurité préclinique).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Animaux juvéniles :
Une étude préclinique a été réalisée pour comparer les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la phosphodiestérase 3 sur le canal artériel de bébés rats nés proches du terme, de fœtus de rats proches du terme et de prématurés. La dilatation postnatale du canal artériel par la milrinone a été étudiée avec 3 doses (10, 1 et 0,1 mg/kg). Les effets vasodilatateurs de la milrinone sur le canal artériel fœtal en vasoconstriction induite par l'indométacine ont été étudiés par administration simultanée de milrinone (10, 1 et 0,1 mg/kg) et d'indométacine (10 mg/kg) à la rate au jour 21 (proche du terme) et au jour 19 (pré-terme). Cette étude in vivo a montré que la milrinone induit une dilatation dose-dépendante du canal artériel fœtal et postnatal en vasoconstriction. Les effets vasodilatateurs ont été plus importants lorsque l'injection a été faite immédiatement après la naissance plutôt qu'une heure après la naissance. De plus, l'étude a montré que le canal artériel des prématurés est plus sensible à la milrinone que le canal artériel des bébés rats à terme (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 4 ans.
A conserver à température ambiante (15 °C à 25 °C).
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955602293 (1987, RCP rév 21.07.16).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CORRECTOL ®
inosine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre à 0,1 % (solution claire et incolore) *:* Flacon compte-gouttes de 10 ml.

COMPOSITION
p flacon

Inosine (DCI) phosphate disodique dihydraté .... 10 mg
Excipients : gluconate de chlorhexidine, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des troubles de la vision binoculaire en complément de la rééducation chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie locale.
En instillation oculaire.
POSOLOGIE :
Chez l'adulte :
2 instillations quotidiennes pendant 15 jours puis un jour sur deux.
Le traitement peut être prolongé sans inconvénient.
Population pédiatrique :
Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander une posologie et une durée de traitement chez les patients âgés de moins de 18 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout compte-gouttes.
Instiller la solution dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
Refermer le flacon après utilisation.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 5 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Le collyre ne doit pas être administré en injection péri- ou intraoculaire.
En cas d'aggravation des symptômes, la conduite à tenir doit être réévaluée.

DC INTERACTIONS
Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'inosine phosphate disodique chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Correctol pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si Correctol est excrété dans le lait maternel. Correctol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude sur la fertilité n'a été conduite chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Il n'existe pas de données sur les effets de l'inosine phosphate disodique sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été identifiés après commercialisation.
Les fréquences ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections oculaires	Douleur oculaire, irritation oculaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun effet toxique n'est à prévoir avec un surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.
En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA10).
L'inosine phosphate agit sur l'accommodation et la convergence, en améliorant la vision binoculaire sans modification du diamètre pupillaire.
Mécanisme d'action :
L'inosine est un nucléoside purique endogène qui est sécrété dans l'espace extracellulaire lors d'un stress métabolique ou par le système nerveux sympathique.
Le mode d'action de l'inosine au niveau cellulaire n'est pas connu. Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence que l'inosine réduisait la production de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le TNF-α, l'IL-1, l'IL-12, les MIP-1α, et l'IFN-γ.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune étude non clinique formelle n'a été réalisée ; cependant, les données de la littérature (nombre limité d'études) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après ouverture : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931946311 (1976/97, RCP rév 24.05.17).
Non remb Séc soc.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CORTANCYL®
prednisone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 1 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Comprimé sécable à 20 mg (blanc) :
Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Prednisone (DCI)	1 mg
ou	5 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Affections ou maladies :
Collagénoses, connectivites :
- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :
- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :
- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :
- Thyroïdite subaiguë de de Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :
- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales.

Infectieuses :
- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :
- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :
- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stade III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :
- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :
- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :
- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :
- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :
- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudo-polyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Chez l'enfant de moins de 6 ans, il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.
Cortancyl 1 mg est plus particulièrement adapté aux traitements d'entretien. Pour les traitements d'attaque, il existe des dosages plus appropriés.
Cortancyl 20 mg est adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg.
En traitement d'entretien et pour des posologies inférieures à 20 mg par jour, il existe des dosages plus appropriés.
Adulte :
La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.
- Traitement d'attaque (comprimés à 5 mg et à 20 mg) : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 4 à 14 comprimés à 5 mg ou 1 à 3,5 comprimés à 20 mg, chez un adulte de 60 kg.
  Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,75 à 1,2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 9 à 14 comprimés à 5 mg par jour ou 2 à 3,5 comprimés à 20 mg par jour, pour un adulte de 60 kg.
  Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.
- Traitement d'entretien (comprimés à 1 mg et à 5 mg) : 5 à 15 mg/jour, soit 5 à 15 comprimés à 1 mg ou 1 à 3 comprimés à 5 mg par jour.

Enfant de plus de 6 ans (comprimés à 1 mg et à 5 mg, en raison du dosage et de la forme pharmaceutique) :
La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.
- Traitement d'attaque (comprimé à 5 mg) : 0,5 à 2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 2,5 à 10 comprimés à 5 mg pour un enfant de 25 kg.
- Traitement d'entretien (comprimés à 1 mg et à 5 mg) : 0,25 à 0,5 mg/kg/jour. A titre indicatif : 6 à 12 comprimés à 1 mg ou 1 à 2,5 comprimés à 5 mg pour un enfant de 25 kg.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïde et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.
Enfant de plus de 20 kg (comprimé à 20 mg) :
La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.
- Traitement d'attaque : 0,5 à 2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 1 à 2 comprimés pour un enfant de 20 kg.

En général (comprimés à 5 mg et à 20 mg) :
Le traitement à la dose d'attaque doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire.
Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours du repas.
Arrêt du traitement (comprimés à 1 mg, à 5 mg et à 20 mg) :
Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.
Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.
Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.
Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas à eux seuls la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.
Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés seront avalés avec un peu d'eau au cours du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la prednisone ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important.
  Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- Ce médicament est déconseillé en association avec un vaccin vivant atténué ou avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de traitement par corticoïdes au long cours :
- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
  Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Sportifs : L'attention sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Médicaments hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres médicaments hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, tétracosactide : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : Augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride) ; bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage trans-

placentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du 1[er] trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.
En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :
En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
  Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforations et hémorragies digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïde (code ATC : H02AB07 ; H : hormones systémiques non sexuelles).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption orale de la prednisone est rapide. Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique est de 205 minutes (3,4 à 3,8 heures).
Le métabolisme est hépatique.
L'élimination est urinaire sous forme de métabolites conjugués (80 %) et de prednisolone non transformée (20 %).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
Comprimé à 20 mg : A conserver à une température ne dépassant + 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930258972 (1956/91, RCP rév 11.02.11) 1 mg.
3400930259054 (1955/91, RCP rév 11.02.11) 5 mg.
3400933283858 (1990, RCP rév 11.02.11) 20 cp 20 mg.
3400957489960 (1990, RCP rév 11.02.11) 100 cp 20 mg.
Prix : 1,12 € (30 comprimés à 1 mg).
1,71 € (30 comprimés à 5 mg).
2,16 € (20 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,12 € (30 comprimés à 1 mg), 1,71 € (30 comprimés à 5 mg) et 2,16 € (20 comprimés à 20 mg). Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CORTIMENT ® 9 mg comprimé à libération prolongée
budésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé gastro-résistant à libération prolongée (blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, d'environ 9,5 mm de diamètre et d'une épaisseur d'environ 4,7 mm, gravé « MX9 » sur une face) : Étui de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION
p cp
Budésonide .... 9 mg
Excipients : Noyau : acide stéarique (E570), lécithine (de soja) (E322), cellulose microcristalline (E460), hydroxypropyl cellulose (E463), lactose monohydraté, silice colloïdale hydratée (E551), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), citrate de triéthyle. *Excipients à effet notoire :* lactose monohydraté (50 mg/cp), lécithine dérivée de l'huile de soja.

DC INDICATIONS
Cortiment est indiqué pour l'induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une rectocolite hémorragique (RCH) active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes :
La dose quotidienne recommandée pour l'induction d'une rémission est d'un comprimé de 9 mg le matin, pendant maximum 8 semaines.
En cas d'arrêt du traitement, il peut être utile de réduire progressivement la dose (pour plus d'informations sur l'arrêt du traitement, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Cortiment chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation chez la population pédiatrique n'est pas recommandée tant que plus de données ne sont pas disponibles.
Personnes âgées :
Aucune adaptation posologique n'est recommandée. Toutefois, l'expérience de l'utilisation de Cortiment chez les personnes âgées est limitée.
Population atteinte d'insuffisance hépatique et rénale :
Cortiment n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale. Dès lors, la prudence est de mise lors de l'administration et de la surveillance du produit chez ces patients.
MODE D'ADMINISTRATION :
Prendre un comprimé de Cortiment par voie orale le matin, avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau. Il ne doit pas être coupé, écrasé ou mâché, car le pelliculage garantit une libération prolongée.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active, à l'huile de soja, à l'huile d'arachides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Cortiment comprimé doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une infection, une hypertension, un diabète sucré, une ostéoporose, un ulcère gastroduodénal, un glaucome ou une cataracte, ainsi que chez les patients ayant des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome ou dans toute autre situation où l'utilisation de glucocorticoïdes est susceptible d'induire des effets indésirables.
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
Une altération de la fonction hépatique peut affecter l'élimination des glucocorticoïdes, dont le budésonide, augmentant ainsi leur exposition systémique. Il faut donc tenir compte du risque d'effets indésirables systémiques, comme le glaucome.
Lorsque le traitement doit être arrêté, il peut être utile de réduire progressivement la dose selon l'appréciation du médecin.
Le traitement par Cortiment induit des taux systémiques de stéroïdes plus faibles que le traitement oral conventionnel par glucocorticoïdes. Le passage d'un autre traitement stéroïdien à Cortiment peut provoquer des symptômes dus à la modification des taux systémiques de stéroïdes. Certains patients peuvent ne pas se sentir bien de manière non spécifique lors de la phase d'arrêt du traitement : ils ressentent par exemple des douleurs musculaires et articulaires. Il faut suspecter un effet général insuffisant du corticostéroïde si, dans de rares cas, le patient présente des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements. Dans ces cas, une augmentation temporaire de la dose des corticostéroïdes systémiques est parfois nécessaire.
Les corticostéroïdes sont connus pour avoir des effets immunologiques, dès lors la co-administration de Cortiment risque de réduire la réponse immunitaire aux vaccins.
L'administration concomitante du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 est à éviter. Si cela s'avère impossible, l'intervalle entre les traitements doit être le plus long possible et une réduction de la dose de Cortiment peut également être envisagée (cf également Interactions). Après une prise importante de jus de pamplemousse (qui inhibe l'activité du CYP3A4 essentiellement au niveau de la muqueuse intestinale), l'exposition systémique au budésonide oral a été environ doublée. Comme avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, une ingestion régulière de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée avec la prise de budésonide (d'autres jus, tels que le jus d'orange ou le jus de pomme, n'inhibent pas l'activité du CYP3A4). Cf également Interactions.
Cortiment comprimé contient de la lécithine (huile de soja). Ce médicament ne doit pas être utilisé si le patient est hypersensible à l'arachide ou au soja.
Cortiment comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas utiliser ce médicament.
De manière générale, les corticostéroïdes sont associés aux mises en garde et précautions suivantes :
- Des cas de suppression corticosurrénale ont été observés lorsque des patients passent à un traitement corticoïde à effet systémique plus puissant.
- La suppression de la réponse inflammatoire et du système immunitaire augmente la susceptibilité aux infections.
- Les corticostéroïdes peuvent freiner l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et diminuer la réponse au stress. Lorsque des patients sont soumis à une intervention chirurgicale ou à d'autres stress, un traitement supplémentaire par corticostéroïdes systémiques est recommandé.
- La varicelle et la rougeole peuvent s'aggraver chez les patients sous glucocorticoïdes oraux. On évitera avec une prudence particulière d'exposer à ces maladies des patients qui ne les ont pas encore contractées. Si les patients sont infectés ou suspectés d'être infectés, il faut envisager de réduire ou d'arrêter le traitement par glucocorticostéroïdes, selon l'appréciation du médecin.
- Des effets systémiques dus aux stéroïdes peuvent se produire, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à doses élevées pendant des périodes prolongées. De tels effets indésirables peuvent inclure le syndrome de Cushing, une insuffisance surrénalienne, un retard de croissance, une réduction de la densité minérale osseuse, une cataracte, un glaucome et, très rarement, un large éventail d'effets psychiatriques/comportementaux (cf Effets indésirables).
- L'utilisation de corticostéroïdes systémiques sera envisagée avec une prudence particulière chez les patients souffrant ou ayant souffert de troubles affectifs sévères, ou chez les patients dont un parent de premier degré présente ou a présenté de tels troubles.
- La mise sous traitement par corticostéroïdes à effet systémique plus puissant révèle parfois des allergies, comme une rhinite et un eczéma, précédemment contrôlées par le médicament systémique.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Les inhibiteurs de cette enzyme sont, par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH (y compris les produits contenant du cobicistat) et le jus de pamplemousse. Le traitement concomitant avec les inhibiteurs du CYP3A devrait donc augmenter notablement l'exposition systémique au budésonide et le risque d'effets secondaires systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. Si les traitements sont co-administrés, l'intervalle entre la posologie des traitements co-administrés doit être le plus long possible et une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée. Il est peu probable que le budésonide inhibe d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, car il présente une faible affinité pour cette enzyme.
Le traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4, tels que la carbamazépine, peut réduire l'exposition au budésonide et dès lors imposer une augmentation de la dose.
Les interactions avec les corticostéroïdes qui exposent les patients concernés à un danger significatif sont celles impliquant les glycosides cardiaques (augmentation de l'effet suite à des taux faibles de potassium) et les diurétiques (élimination accrue du potassium).
Chez les femmes également traitées par œstrogènes et stéroïdes contraceptifs, une augmentation des concentrations plasmatiques des corticostéroïdes et un renforcement de leurs effets ont été observés. Toutefois, aucun effet de ce type n'a été observé avec le budésonide en cas de prise concomitante de contraceptifs oraux combinés faiblement dosés.
Bien que non étudiée, l'administration concomitante de colestyramine ou d'antiacides peut réduire la capture du budésonide, comme cela a été observé avec d'autres médicaments. Ces préparations ne doivent donc pas être prises simultanément, mais en respectant un intervalle d'au moins deux heures.
Aux doses recommandées, l'oméprazole est sans effet sur la pharmacocinétique du budésonide oral, tandis que la cimétidine exerce un léger effet, mais cliniquement non significatif.
Parce que la fonction surrénalienne peut être supprimée, un test de stimulation à l'ACTH pour diagnostiquer une insuffisance hypophysaire pourrait montrer de faux résultats (faibles valeurs).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données d'utilisation du budésonide inhalé chez un très grand nombre de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables. Il n'existe aucune donnée sur les grossesses après administration orale, la biodisponibilité après administration orale est faible. Dans les études effectuées chez l'animal, les corticostéroïdes se sont révélés délétères à des expositions élevées (cf Sécurité préclinique). Cortiment ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel pour la femme l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
Le budésonide est excrété dans le lait maternel.
Le traitement d'entretien avec le budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) pendant l'allaitement chez des femmes asthmatiques entraîne une exposition systémique négligeable des nourrissons allaités au budésonide.
Dans une étude de pharmacocinétique, la dose quotidienne estimée chez le nourrisson était de 0,3 % de la dose maternelle quotidienne pour les deux dosages et la concentration plasmatique moyenne chez les nourrissons a été estimée à 1/600[e] des concentrations observées dans le plasma maternel, et ce en supposant une biodisponibilité par voie orale complète chez le nourrisson.
Les concentrations de budésonide dans les échantillons de plasma de nourrissons étaient toutes inférieures à la limite de quantification.
Sur la base des données sur le budésonide inhalé et le fait que le budésonide présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires à l'intérieur des intervalles posologiques thérapeutiques après inhalation, après administration par voie orale et rectale, à des doses thérapeutiques de budésonide, l'exposition de l'enfant allaité devrait être faible. Ces données sont en faveur de l'utilisation continue du budésonide, administré par voie orale et rectale, pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant l'effet de Cortiment sur la fertilité chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat après un traitement par budésonide.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets de Cortiment sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du risque de survenue occasionnelle d'étourdissements ou de fatigue (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques avec Cortiment sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables rapportés pour la classe thérapeutique sont présentés dans le tableau 2. Dans les études cliniques de phases II et III, l'incidence des effets indésirables observés avec Cortiment, à la dose recommandée de 9 mg/jour, était comparable à celle observée avec le placebo. La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée et de nature non grave.
Les effets indésirables rapportés sont énumérés selon leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).
Tableau 1. Effets Indésirables associés à Cortiment rapportés au cours des études cliniques avec plus de 1 cas (N = 255)

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Terme préférentiel de l'effet indésirable
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale haute distension abdominale, douleur abdominale, bouche sèche, dyspepsie
Peu fréquent	Flatulence
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Changements d'humeur

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème périphérique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Mal de dos, crampes musculaires
Investigations	
Fréquent	Diminution des concentrations sanguines de cortisol
Infections et infestations	
Peu fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucocytose

Tableau 2. Effets indésirables rapportés pour la classe thérapeutique (anti-inflammatoires intestinaux, corticostéroïdes à action locale, budésonide)

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Affections endocriniennes	
Fréquent	Syndrome de Cushing
Très rare	Retard de croissance chez l'enfant *
Affections oculaires	
Rare	Cataracte incluant la cataracte sous-capsulaire, glaucome, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Tremblements
Affections psychiatriques	
Fréquent	Changements de comportement comme la nervosité, l'insomnie et les sautes d'humeur, dépression
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice, anxiété
Rare	Agressivité
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles menstruels
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)
Rare	Ecchymose

* Notez que le Cortiment n'est pas recommandé chez les enfants (cf Posologie/Mode d'administration).

La plupart des événements indésirables mentionnés dans cette monographie peuvent également survenir lors d'autres traitements avec des glucocorticoïdes.

Des effets indésirables typiques des corticostéroïdes systémiques (ex. Syndrome de Cushing et retard de croissance) peuvent survenir. Ces effets indésirables sont dépendants de la posologie, du temps de traitement, d'un traitement concomitant et d'une prise antérieure de corticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Population pédiatrique :

Aucune donnée disponible.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Compte tenu de la faible disponibilité systémique de Cortiment, un surdosage aigu, même s'il résulte de la prise de doses très élevées, ne devrait pas conduire à des manifestations cliniques aiguës. En cas de surdosage aigu, aucun antidote spécifique n'est disponible. La prise en charge consiste à mettre en place un traitement de support et une prise en charge symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires intestinaux, corticostéroïdes à action locale, code ATC : A07EA06.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action exact du budésonide dans le traitement de la rectocolite hémorragique n'est pas entièrement élucidé. De manière générale, le budésonide inhibe de nombreux processus inflammatoires, y compris la production de cytokines, l'activation de cellules inflammatoires et l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et épithéliales. À des doses cliniquement équivalentes à la prednisolone, le budésonide supprime significativement moins l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et exerce moins d'effet sur les marqueurs inflammatoires.

Les données émanant des études de pharmacologie clinique et des études pharmacocinétiques indiquent que le mécanisme d'action de Cortiment repose sur une action locale au niveau de l'intestin.

Effets pharmacodynamiques :

La technologie MMX à libération prolongée se caractérise par une structure multi-matricielle recouverte d'un enrobage gastro-résistant, qui se dissout dans les liquides intestinaux ayant un pH supérieur à 7.

Après administration, une couche gastro-protectrice protège le comprimé durant le transit dans l'estomac et le duodénum jusqu'à la partie inférieure de l'intestin. Lorsque cette couche protectrice est éliminée, le liquide intestinal entre en contact avec les matrices de polymères hydrophiles, qui se mettent à gonfler jusqu'à ce qu'une matrice de gel visqueuse se forme. Le solvant qui pénètre dans la matrice de gel dissout la substance active présente dans les matrices lipophiles. Le budésonide est ensuite libéré dans le tractus intestinal à une vitesse contrôlée tout au long du côlon.

Le budésonide est un glucocorticoïde utilisé dans le traitement de la maladie inflammatoire de l'intestin. Il exerce une activité anti-inflammatoire topique, mais ne réduit pas les taux de cortisol autant que les glucocorticoïdes systémiques.

Efficacité et sécurité clinique :

Deux études cliniques de phase III, randomisées et contrôlées ont été conduites chez 1022 patients adultes présentant une rectocolite hémorragique active de forme légère à modérée. Deux cent cinquante-cinq (255) patients ont été traités pendant huit semaines par Cortiment 9 mg par jour. Les patients inclus étaient naïfs de traitement (42 % ITT) ou en échec du 5-ASA (58 % ITT). Les deux études incluaient un bras de référence, à savoir, respectivement, mésalazine (Asacol) et budésonide (Entocort), en vue de démontrer la sensibilité de l'étude. La définition de rémission utilisée dans les deux études était un score UCDAI de $\leqslant$ 1, avec un score de 0 pour la perte de sang rectale et la fréquence des selles, une muqueuse normale (absence de friabilité) et une réduction du score endoscopique $\geqslant$ 1 point.

Effet de Cortiment 9 mg sur le critère d'évaluation primaire

Étude	Rémission sous Cortiment 9 mg (%)	Rémission sous placebo (%)	P
Étude CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Étude CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

La différence statistique par rapport au placebo a été observée pour Cortiment 9 mg dans les deux études, et la différence par rapport au placebo s'élevait à respectivement 10,4 % et 12,9 %.

Le 5-ASA est le traitement de référence des formes légères à modérées de la RCH. Les résultats d'une comparaison directe entre Cortiment et le 5-ASA ne sont pas disponibles. Dès lors, sa place dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie reste à définir. Certains patients peuvent bénéficier d'un traitement initial par Cortiment.

Population pédiatrique :

Cortiment n'a pas été étudié dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration orale de la substance active micronisée simple, l'absorption semble complète. Une large proportion de la substance active non formulée est absorbée dans l'iléon et le côlon ascendant.

La disponibilité systémique du budésonide après l'administration unique de Cortiment comprimés chez des volontaires sains a été comparée à celle d'Entocort. Le résultat s'est avéré similaire, environ 10 %, en raison de l'effet de premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques maximales du budésonide s'élèvent à environ 1,3-1,8 ng/ml 13 à 14 heures après l'administration. L'administration concomitante de Cortiment comprimés et d'aliments n'a pas exercé d'effet cliniquement significatif sur l'absorption. Il n'y a pas de risque d'accumulation du médicament en cas d'administration répétée.

Distribution :

Le budésonide présente un volume de distribution élevé (environ 3 L/kg). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85-90 %.

Biotransformation :

Le budésonide subit une biotransformation importante dans le foie, où il est dégradé en métabolites à faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, le 6β-hydroxy-budésonide et le 16α-hydroxy-prednisolone, n'atteint pas 1 % de celle du budésonide. Le métabolisme du budésonide dépend essentiellement du CYP3A, une sous-famille du cytochrome P450.

Élimination :

La vitesse d'élimination du budésonide est limitée par son absorption. Le budésonide présente une clairance systémique élevée (environ 1,2 L/min.).

Population pédiatrique :

Aucune donnée ou expérience n'est disponible concernant la pharmacocinétique de Cortiment chez la population pédiatrique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une étude toxicologique et toxicocinétique préclinique, comparant Cortiment comprimé à une formulation existante à libération prolongée (Entocort ® EC 3 mg gélules, AstraZeneca) chez des singes cynomolgus, a montré que Cortiment comprimé retarde le pic d'exposition et réduit l'exposition totale, par rapport à la formulation existante de budésonide, tout en maintenant un profil toxicologique équivalent.

Les données précliniques ont montré que le budésonide induit des effets moins sévères ou similaires à ceux d'autres glucocorticoïdes, tels qu'une augmentation du poids, une atrophie des surrénales et du thymus, ainsi que des effets sur la numération leucocytaire. Comme avec d'autres glucocorticostéroïdes, et selon la dose, la durée et les affections, ces effets stéroïdiens peuvent également s'appliquer à l'homme.

Le budésonide n'a aucun effet sur la fertilité chez le rat. Chez les rats et lapins femelles gravides, à l'instar d'autres glucocorticostéroïdes, le budésonide a provoqué des morts fœtales et des anomalies du développement fœtal (diminution de la taille des portées, retard de croissance intra-utérin du fœtus et anomalies du squelette). Certains glucocorticoïdes ont produit des fentes palatines chez l'animal. La pertinence de ces observations pour l'homme n'a pas été établie (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le budésonide n'a pas eu d'effets mutagènes dans une série de tests in vitro et in vivo. Une légère augmentation du nombre de foyers hépatiques basophiles a été observée dans des études de toxicité chronique menées chez le rat avec le budésonide. Des études de carcinogénicité ont révélé une plus grande incidence de néoplasmes hépatocellulaires primaires, d'astrocytomes (chez les rats mâles) et de tumeurs mammaires (chez les rats femelles). Ces tumeurs sont probablement dues à l'action spécifique des récepteurs stéroïdiens, à l'augmentation de la charge métabolique et aux effets anabolisants sur le foie. Ces effets sont également connus par des études menées avec d'autres glucocorticostéroïdes chez le rat, et constituent donc un effet de classe dans cette espèce.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930055731 (2016, RCP rév 02.10.17).

Non remb Séc soc.

FERRING SAS

7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly

Tél : 01 49 08 67 60

CORTISAL ®

salicylate, prednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Dipropylèneglycol salicylate *	3 g
Prednisolone (DCI)	0,15 g

Excipients : stéarate de propylèneglycol, macrogolglycérides lauriques, paraffine liquide légère, vaseline, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), eau purifiée, huile essentielle d'amande amère.

* mono et disalicylate de dipropylèneglycol.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des tendinites et des entorses bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.

Appliquer 2 ou 3 fois par jour en couche mince sur la région douloureuse et masser légèrement.

Se laver les mains après utilisation.

Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux salicylés, aux substances d'activité proche ou à un autre composant de la crème, notamment aux parabens.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, une lésion infectée ou une plaie, ni sous pansement occlusif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

En cas de réactions allergiques cutanées, le traitement doit être immédiatement et définitivement arrêté.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Éventuelle réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.
- Possibilité de réaction érythémateuse et/ou sensation de chaleur au point d'application.
- Le risque d'effets indésirables dus au corticoïde est faible compte tenu du dosage et du temps de traitement court :
  - l'utilisation prolongée de corticoïdes locaux peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies, des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée ;
  - possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées ;
  - des infections secondaires, particulièrement dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Topique à visée antalgique et anti-inflammatoire (M : système locomoteur).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932213979 (1966/97).

Non remb Séc soc.

Laboratoires ETHYPHARM

179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud

Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :

0800 535 176 Service & appel gratuits

Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63

E-mail : infomed@ethypharm.com

CORVASAL ® 2 mg et 4 mg

molsidomine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 2 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Comprimé à 4 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp*

Molsidomine	2 mg
ou	4 mg

Excipients : lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium, macrogol 6000.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Les comprimés de Corvasal ne sont pas adaptés au traitement de la crise d'angor.

Corvasal 2 mg :

Traitement préventif de la crise angineuse sous toutes ses formes.

Corvasal 4 mg :

Angor sévère, rebelle aux posologies usuelles de la molsidomine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Corvasal 2 mg :

Posologie :

- Angor d'effort (posologie usuelle) :

  ½ à 1 comprimé 3 fois par jour, en général aux repas

du matin, du midi et du soir (soit 3 à 6 mg de molsidomine).
- Angor de repos et angor d'effort sévère :
  1 comprimé 4 fois par jour (soit 8 mg de molsidomine).

Mode d'administration :
Le choix de la dose et de l'horaire d'administration permet d'adapter exactement le traitement à la gravité de l'angor et au rythme d'activité du patient. En cas d'angor spontané, la 4e prise se fera de préférence au coucher.

Corvasal 4 mg :
Posologie :
- Angor sévère :
  1 comprimé 3 fois par jour (soit 12 mg de molsidomine). Un 4e comprimé peut être nécessaire dans certains angors instables rebelles (soit 16 mg de molsidomine).

La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison du risque de céphalées chez certains sujets.

Mode d'administration :
La posologie quotidienne doit être répartie et ajustée en fonction de l'efficacité observée et du rythme d'activité du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit pas être prescrit dans les cas suivants :
- Hypotension marquée avec état de choc.
- Association aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) :
  - Chez tout patient traité par la molsidomine, on ne doit pas prescrire d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 tant que le patient est sous l'action de la molsidomine.
  - En cas de traitement par les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, la molsidomine est contre-indiquée.
    Chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas de s'abstenir de tout traitement par la molsidomine.
    D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer de la molsidomine à un patient exposé aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.
- L'association des donneurs de monoxyde d'azote (NO) sous quelque forme que ce soit et des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs) est contre-indiquée en raison d'un risque élevé d'hypotension (cf Interactions).
- Hypersensibilité à la molsidomine ou à l'un des excipients.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Association de la molsidomine aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) :
L'association de la molsidomine aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Interactions, Contre-indications).

Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Une légère baisse de la pression artérielle est habituelle sous molsidomine. Une certaine prudence est nécessaire chez les malades hypotendus, en particulier chez les sujets âgés et/ou hypovolémiques (déplétion hydrosodée aiguë ou chronique) et chez les patients déjà traités par une substance vasodilatatrice.
- Une posologie progressive est recommandée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.
- Dénuée de tout effet dépresseur myocardique, la molsidomine peut être associée aux bêta-bloquants. Elle est dépourvue d'effet sur le tissu de conduction.
- La substitution aux dérivés nitrés retard est plus logique que l'association, en raison d'une action commune sur la précharge. Il n'est pas logique d'associer la molsidomine avec les dérivés nitrés d'action prolongée dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle : Une interaction pharmacodynamique (effet antagoniste), entre les donneurs de monoxyde d'azote (NO) et les alcaloïdes de l'ergot de seigle est possible. L'association des donneurs de monoxyde d'azote avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle n'est pas recommandée.

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :
+ Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.
+ Riociguat : risque d'hypotension importante (effet synergique).
+ L'association de la molsidomine et des agonistes de la guanylate cyclase soluble (GCs), récepteur du monoxyde d'azote (NO), est contre-indiquée en raison d'un risque élevé d'hypotension (cf Contre-indications).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
La molsidomine doit être utilisée avec précaution avec les autres médicaments abaissant la pression artérielle (antihypertenseurs ou autres médicaments ayant un effet hypotensif tels que les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques...) et l'alcool. En effet, les effets hypotensifs peuvent être majorés.

Associations à prendre en compte :
+ Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
+ Médicaments abaissant la pression artérielle : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la molsidomine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la molsidomine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données de passage dans le lait.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des céphalées habituellement modérées et une légère baisse tensionnelle peuvent apparaître en début de traitement. Les céphalées régressent en général spontanément en quelques jours. Ces effets peuvent être majorés par la prise simultanée d'autres vasodilatateurs. Une posologie progressive permet d'en réduire la fréquence.
Exceptionnellement, ont été signalés une hypotension orthostatique, des troubles digestifs, des vertiges ou un prurit.
De rares cas de thrombopénie ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Une hypotension importante peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête déclive, avec surélévation des membres inférieurs et au besoin par une perfusion intraveineuse de sérum isotonique ou de tout autre moyen d'expansion volémique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres vasodilatateurs en cardiologie (code ATC : C01DX12 ; C : système cardiovasculaire).
La molsidomine est la première représentante d'une nouvelle famille d'antiangoreux, les sydnonimines.

Chez l'animal :
La molsidomine augmente la capacitance veineuse de manière durable induisant ainsi une réduction du retour veineux. La pression artérielle systémique a tendance à s'abaisser et ce phénomène joint à la réduction du retour veineux entraîne une diminution de la tension pariétale du ventricule gauche et donc de la consommation d'oxygène du myocarde.
Par ailleurs, il provoque une redistribution du sang de l'épicarde vers l'endocarde, et ce tout particulièrement au niveau des zones ischémiques.
Il induit une relaxation de la fibre vasculaire lisse, et entraîne ainsi une dilatation des gros troncs épicardiques.
Aux doses thérapeutiques la molsidomine n'affecte pas l'inotropisme et n'augmente que peu ou pas la fréquence cardiaque en dépit du léger abaissement des résistances périphériques.
La molsidomine n'agit pas sur les conductances calciques et est dépourvu d'effet sur le système nerveux végétatif.
La molsidomine exerce chez l'animal des propriétés antithrombotiques au niveau coronarien et est capable de limiter la taille de l'infarctus expérimental.

In vitro, l'action de la molsidomine se situe à deux niveaux :
- *Fibre musculaire lisse :*
  - relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire ;
  - sans transformation métabolique préalable faisant intervenir la cystéine, ce qui n'expose pas au phénomène de tachyphylaxie ou d'échappement thérapeutique ;
  - s'accompagnant d'une augmentation du taux de GMP cyclique.
- *Plaquette :* inhibition des phases précoces de l'activation plaquettaire avec pour conséquence une diminution de la sécrétion (ou de la synthèse) des principaux agents proagrégants et/ou vasoconstricteurs plaquettaires (sérotonine, PAF acéther, thromboxane) sans modification de la sécrétion endothéliale de prostacycline, vasodilatatrice et antiagrégante.

Ces actions sont analogues à celles qui ont été décrites pour le radical NO, l'un des principaux facteurs relaxants libérés par l'endothélium vasculaire (EDRF). Elles sont vraisemblablement dues à la libération directe de ce radical au cours des biotransformations subies par la molsidomine.
Ces propriétés pharmacologiques sont retrouvées chez l'homme. Elles expliquent que la molsidomine prévienne les manifestations de l'angor d'effort ou de repos.
La molsidomine est un donneur de NO (monoxyde d'azote). Le monoxyde d'azote stimule la formation de GMP cyclique ; il en résulte une diminution des taux de calcium intracellulaire et une relaxation vasculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption intestinale de la molsidomine est rapide et quasi complète chez l'homme : des taux sériques détectables sont obtenus entre la 5e et la 10e minute qui suivent l'administration et 90 % de la dose ingérée traversent la barrière intestinale. La résorption sublinguale montre la même cinétique.

Distribution :
La demi-vie de la molsidomine non transformée varie entre 1 et 2 heures, celle de ses métabolites entre 4 et 5 heures. Elle reste inchangée en cas d'insuffisance rénale et augmente en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

Biotransformation :
La biodisponibilité élevée sans grandes variations interindividuelles est expliquée par l'absence d'inactivation au premier passage hépatique. La molsidomine est transformée au niveau du foie en ses métabolites actifs (SIN-1, SIN-1A), eux-mêmes secondairement métabolisés en composés inactifs. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes.
La fixation protéique de la molsidomine est très faible, inférieure à 10 %.

Élimination :
L'élimination de la molsidomine et de ses métabolites se fait par voie rénale : 90 % de la dose ingérée sont retrouvés dans les urines, la majorité dans les 24 premières heures. L'excrétion biliaire est faible. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique ou tissulaire en cas d'administration répétée.

Linéarité/non-linéarité :
Il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et l'effet pharmacologique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
L'action de la molsidomine se manifeste en 20 minutes par voie orale ; par voie sublinguale, elle apparaît dès la 10e minute avec la même intensité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Corvasal 2 mg : 3 ans.
- Corvasal 4 mg : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932410811 (1980, RCP rév 06.06.17) 30 cp 2 mg.
3400932411061 (1980, RCP rév 06.06.17) 90 cp 2 mg.
3400955665168 (1989, RCP rév 06.06.17) 100 cp 2 mg.
3400933035921 (1987, RCP rév 06.06.17) 30 cp 4 mg.
3400955626077 (1987, RCP rév 06.06.17) 100 cp 4 mg.

Prix : 3,74 € (30 comprimés à 2 mg).
10,97 € (90 comprimés à 2 mg).
6,40 € (30 comprimés à 4 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,98 € (30 cp à 2 mg), 5,64 € (90 cp à 2 mg), 2,73 € (30 cp à 4 mg). Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

COSENTYX ®
sécukinumab

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable (SC) à 150 mg/ml (claire et incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie à usage unique de 1 ml + aiguille sertie de 27G x ½" + protège-aiguille rigide (caoutchouc styrène-butadiène) dans un dispositif de sécurité passif, boîtes de 1 et de 2.
Solution injectable (SC) à 150 mg/ml (claire et incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie à usage unique de 1 ml + aiguille sertie de 27G x ½" + protège-aiguille rigide (caoutchouc styrène-butadiène) dans un stylo triangulaire comportant une fenêtre et une étiquette (stylo SensoReady), boîtes de 1 et de 2.

COMPOSITION
	p ser ou stylo
Sécukinumab* (DCI)	150 mg

Excipients (communs) : tréhalose dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.
* Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. Le sécukinumab est un anticorps de classe IgG1/κ produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS
Psoriasis en plaques :
Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique :
Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate (cf Pharmacodynamie).

Spondylarthrite ankylosante :
Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Cosentyx est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx est indiqué.

POSOLOGIE :
Psoriasis en plaques :
La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Rhumatisme psoriasique :
Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.
Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien.

Spondylarthrite ankylosante :
La dose recommandée est de 150 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis tous les mois en traitement d'entretien.
Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Populations particulières :
Patients âgés (65 ans et plus) :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique :
Cosentyx n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Cosentyx chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Cosentyx est destiné à être administré par injection sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les zones de peau lésées par le psoriasis ne doivent pas être utilisées comme sites d'injection.
Après une formation adéquate à la technique de l'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Cosentyx si le médecin juge cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi adapté des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la totalité du contenu de Cosentyx conformément aux instructions fournies dans la notice. Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Réactions d'hypersensibilité sévères à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Cosentyx est susceptible d'accroître le risque d'infections. Lors des études cliniques, des infections ont été observées chez les patients recevant Cosentyx (cf Effets indésirables). La majorité d'entre elles étaient des infections légères ou modérées des voies respiratoires hautes, telle que la rhinopharyngite, n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement.

En raison du mécanisme d'action de Cosentyx, des infections cutanéomuqueuses non graves à *Candida* ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le sécukinumab 300 mg *versus* 1,00 pour 100 patients-année pour le placebo) (cf Effets indésirables).

L'utilisation de Cosentyx chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes doit être envisagée avec précaution.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et Cosentyx ne doit pas être administré avant guérison de l'infection.

Les études cliniques n'ont rapporté aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose. Toutefois, Cosentyx ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'initiation de Cosentyx chez les patients présentant une tuberculose latente.

Maladie de Crohn :

Des précautions doivent être prises lorsque Cosentyx est prescrit à des patients ayant une maladie de Crohn, car des exacerbations de la maladie de Crohn, parfois graves, ont été observées lors des études cliniques à la fois dans les groupes traités par Cosentyx et dans ceux traités par le placebo. Les patients traités par Cosentyx et qui ont une maladie de Crohn doivent être étroitement surveillés.

Réactions d'hypersensibilité :

Dans les études cliniques, de rares cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez des patients recevant Cosentyx. En cas de survenue de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de Cosentyx doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Personnes sensibles au latex :

Le capuchon amovible de l'aiguille de la seringue préremplie ou du stylo prérempli de Cosentyx contient un dérivé de latex naturel. A ce jour, il n'a pas été détecté de trace de latex naturel dans le capuchon amovible de l'aiguille ou du stylo. Toutefois, l'utilisation des seringues préremplies ou des stylos préremplis de Cosentyx n'a pas été étudiée chez des sujets allergiques au latex et par conséquent le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ne peut pas être totalement exclu.

Vaccinations :

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec Cosentyx.

Les patients traités par Cosentyx peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants. Dans une étude clinique, après avoir reçu un vaccin antiméningococcique et un vaccin antigrippal inactivé, une proportion similaire de volontaires sains traités par 150 mg de sécukinumab ou par le placebo a été capable de produire une réponse immunitaire adéquate, avec une multiplication par quatre au moins des titres d'anticorps en réponse au vaccin antiméningococcique et au vaccin antigrippal. Ces données semblent indiquer que Cosentyx n'inhibe pas la réponse immunitaire humorale induite par les vaccins antiméningococciques et antigrippaux.

Traitement immunosuppresseur concomitant :

Lors des études conduites chez des patients atteints de psoriasis, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques ou la photothérapie, n'ont pas été évaluées (cf également Interactions).

DC INTERACTIONS

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec Cosentyx (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une étude réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques, aucune interaction n'a été observée entre le sécukinumab et le midazolam (substrat du CYP3A4).

Aucune interaction n'a été observée lorsque Cosentyx était administré en association avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticostéroïdes dans les études menées dans des rhumatismes inflammatoires (y compris chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 20 semaines après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sécukinumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cosentyx pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le sécukinumab est excrété dans le lait maternel. Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et on ignore si le sécukinumab est absorbé de façon systémique après ingestion. En raison du risque potentiel de réactions indésirables liées au sécukinumab chez le nourrisson, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 20 semaines après l'arrêt du traitement, soit d'interrompre le traitement par Cosentyx, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Cosentyx pour la femme.

FERTILITÉ :

L'effet de sécukinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cosentyx n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Un total de 6804 patients ont été traités par Cosentyx dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et autres pathologies auto-immunes). Parmi ceux-ci, 3671 patients ont été exposés à Cosentyx pendant au moins un an, ce qui représente une exposition de 6450 patients-années.

Effets indésirables dans le psoriasis en plaques :

Quatre études de phase III contrôlées *versus* placebo portant sur le psoriasis en plaques ont été regroupées afin d'évaluer la sécurité d'emploi de Cosentyx comparativement au placebo jusqu'à 12 semaines après initiation du traitement. Au total, 2076 patients ont été évalués (692 patients ayant reçu 150 mg, 690 patients ayant reçu 300 mg et 694 patients ayant reçu le placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée.

Effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique :

Cosentyx a été étudié dans deux études contrôlées contre placebo portant sur le rhumatisme psoriasique et menées chez 1003 patients (703 patients sous Cosentyx et 300 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 1061 patient-années d'exposition pour l'étude (durée médiane d'exposition pour les patients traités par le sécukinumab : 456 jours dans l'étude 1 du RP et 245 jours dans l'étude 2 du RP). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis.

Effets indésirables dans la spondylarthrite ankylosante :

Cosentyx a été étudié dans deux études contrôlées contre placebo portant sur la spondylarthrite ankylosante menées chez 590 patients (394 patients sous Cosentyx et 196 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 755 patient-années d'exposition pour l'étude (durée médiane d'exposition pour les patients traités par le sécukinumab : 469 jours dans l'étude 1 de la SA et 460 jours dans l'étude 2 de la SA). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables observés lors des études cliniques menées dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante ainsi que ceux observés au cours de la commercialisation (tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques(1) et au cours de la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
Fréquent	Herpès buccal
Peu fréquent	Candidose buccale, pied d'athlète *(Tinea pedis)*, otite externe
Fréquence indéterminée	Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Affections oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire

(1) Études cliniques (phase III) contrôlées *versus* placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP et de SA exposés à 300 mg, 150 mg, 75 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP et SA).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Infections :

Au cours de la phase comparative *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis en plaques (au total, 1382 patients traités par Cosentyx et 694 patients traités par le placebo pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 28,7 % parmi les patients traités par Cosentyx contre 18,9 % parmi les patients traités par placebo. La majorité de ces infections étaient des infections non graves des voies respiratoires hautes d'intensité légère à modérée telles que la rhinopharyngite, qui n'a pas nécessité d'interruption du traitement. Une augmentation des cas de candidose cutanée ou muqueuse a été constatée, en accord avec le mécanisme d'action, mais ces cas étaient d'intensité légère ou modérée, non graves, répondant au traitement habituel et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 0,14 % parmi les patients traités par Cosentyx et de 0,3 % parmi les patients traités par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sur l'ensemble de la période de traitement (au total, 3430 patients traités par Cosentyx pendant une période allant jusqu'à 52 semaines pour la majorité des patients), la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 47,5 % parmi les patients traités par Cosentyx (0,9 par patient-année de suivi). La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 1,2 % chez les patients traités par Cosentyx (0,015 par patient-année de suivi).

Les taux d'infection observés dans les études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante étaient similaires à ceux observés dans les études portant sur le psoriasis.

Neutropénie :

Dans les études de phase III menées dans le psoriasis, une neutropénie a été plus fréquemment observée avec le sécukinumab qu'avec le placebo, mais la plupart des cas étaient légers, transitoires et réversibles. Une neutropénie $< 1{,}0 - 0{,}5 \times 10^9$/l (CTCAE grade 3) a été rapportée chez 18 des 3430 patients (0,5 %) sous sécukinumab, sans effet-dose et sans relation temporelle avec des infections chez 15 de ces 18 cas. Aucun cas de neutropénie plus sévère n'a été rapporté. Chez les trois autres cas, des infections non graves ayant répondu à une prise en charge standard et n'ayant pas nécessité l'arrêt de Cosentyx ont été rapportées.

La fréquence des neutropénies dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondylarthrite ankylosante est similaire à celle rapportée dans le psoriasis.

De rares cas de neutropénie $< 0{,}5 \times 10^9$/l (CTCAE grade 4) ont été signalés.

Réactions d'hypersensibilité :

Lors des études cliniques, des cas d'urticaire et de rares cas de réaction anaphylactique au Cosentyx ont été observés (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Immunogénicité :

Dans les études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, moins de 1 % des patients traités par Cosentyx a développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. Environ la moitié des anticorps dirigés contre le médicament, apparus au cours du traitement, étaient neutralisants, mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques.

Des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (environ 2000 à 3000 mg) ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre des études cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme de réaction indésirable chez le patient et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine (code ATC : L04AC10).

Mécanisme d'action :

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/κ entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise. Le sécukinumab agit en ciblant l'IL-17A et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A, qui est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes. Par conséquent, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Des taux cliniquement significatifs de sécukinumab atteignent la peau et permettent ainsi de réduire les marqueurs locaux de l'inflammation. Le traitement par le sécukinumab a donc pour conséquence directe d'atténuer l'érythème, l'induration et la desquamation observés dans les lésions du psoriasis en plaques.

L'IL-17A est une cytokine naturelle qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et est surexprimée dans la peau lésionnelle, par rapport à la peau non lésionnelle, des patients atteints de psoriasis en plaques et dans les tissus synoviaux des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Le nombre de cellules produisant de l'IL-17 était également significativement plus élevé dans la moelle osseuse sous-chondrale des facettes articulaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Effets pharmacodynamiques :

Une augmentation des taux sériques d'IL-17A totale (IL-17A libre et liée au sécukinumab) est initialement observée chez les patients recevant du sécukinumab. Cette augmentation est suivie d'une lente diminution due à une réduction de la clairance de l'IL-17A liée au sécukinumab, ce qui indique que le sécukinumab capture de manière sélective l'IL-17A libre, qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques.

Dans une étude portant sur le sécukinumab, les taux de neutrophiles infiltrant l'épiderme et de divers marqueurs associés aux neutrophiles, qui sont élevés dans la peau lésionnelle des patients atteints de psoriasis en plaques, a diminué de manière significative après 1 à 2 semaines de traitement.

Il a été démontré que le sécukinumab réduisait les taux de protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation (après 1 à 2 semaines de traitement).

Efficacité et sécurité cliniques :

Psoriasis en plaques :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées au cours de quatre études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées *versus* placebo, menées chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitent une photothérapie ou un traitement systémique [études ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cosentyx 150 mg et 300 mg ont été évaluées *versus* placebo ou étanercept. En outre, une étude a évalué un schéma de traitement continu par rapport à un schéma de « retraitement en cas de besoin » [étude SCULPTURE].

Parmi les 2403 patients inclus dans les études contrôlées *versus* placebo, 79 % n'avaient jamais reçu de biothérapie, 45 % étaient en échec d'un traitement non biologique et 8 % étaient en échec d'une biothérapie (6 % étaient en échec d'un traitement anti-TNF et 2 % étaient en échec d'un traitement anti-p40). Environ 15 à 25 % des patients inclus dans les études de phase III étaient atteints de rhumatisme psoriasique à l'inclusion.

L'étude n° 1 sur le psoriasis (ERASURE) a évalué 738 patients. Les patients randomisés dans le groupe Cosentyx ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. L'étude n° 2 sur le psoriasis (FIXTURE) a évalué 1306 patients. Les patients randomisés dans le groupe Cosentyx ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Les patients randomisés dans le groupe étanercept ont reçu des doses de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis 50 mg par semaine. Dans les études n° 1 et n° 2, les patients randomisés dans le groupe placebo qui ne répondaient pas au traitement à la 12e semaine ont été randomisés pour recevoir Cosentyx (150 mg ou 300 mg) aux semaines 12, 13, 14 et 15, puis la même dose chaque mois à partir de la 16e semaine. Tous les patients ont été suivis jusqu'à 52 semaines après la première administration du traitement de l'étude.

L'étude n° 3 sur le psoriasis (FEATURE) a évalué 177 patients utilisant une seringue préremplie par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de Cosentyx en auto-administration à l'aide de la seringue préremplie. L'étude n° 4 sur le psoriasis (JUNCTURE) a évalué 182 patients utilisant un stylo prérempli par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolé-

rance et la facilité d'utilisation de Cosentyx en auto-administration à l'aide du stylo prérempli. Dans les études n° 3 et n° 4, les patients randomisés dans le groupe Cosentyx ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Des patients ont également été randomisés pour recevoir le placebo aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois.

L'étude n° 5 sur le psoriasis (SCULPTURE) a évalué 966 patients. Tous les patients ont reçu Cosentyx à la dose de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, 8 et 12 et ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la même dose chaque mois en traitement d'entretien à partir de la 12e semaine, soit la même dose selon un schéma de « retraitement en cas de besoin ». Chez les patients ayant été randomisés pour recevoir un « retraitement en cas de besoin », la réponse clinique n'a pas été maintenue de façon suffisante et, par conséquent, un traitement d'entretien à dose fixe en administration mensuelle est recommandé.

Les 2 critères d'évaluation principaux utilisés dans les études contrôlées *versus* placebo et *versus* traitement actif étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et une réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » à la 12e semaine par comparaison au groupe placebo (voir les tableaux 2 et 3). La dose de 300 mg a permis d'améliorer l'état de la peau, en particulier en ce qui concerne les réponses de type « blanchi » ou « presque blanchi », d'après l'ensemble des critères d'évaluation de l'efficacité : PASI 90, PASI 100 et réponses IGA (version 2011) 0 ou 1, ceci dans l'ensemble des études, avec un effet maximal observé à la 16e semaine ; par conséquent, cette dose est recommandée.

Tableau 2 : Résumé des réponses cliniques PASI 50/75/90/100 et IGA* (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » obtenues dans les études n° 1, 3 et 4 sur le psoriasis (ERASURE, FEATURE et JUNCTURE)

Étude 1						
Semaine 12			**Semaine 16**		**Semaine 52**	
Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Nombre de patients						
246	244	245	244	245	244	245
Réponse PASI 50, n (%)						
22 (8,9 %)	203 (83,5 %)	222 (90,6 %)	212 (87,2 %)	224 (91,4 %)	187 (77 %)	207 (84,5 %)
Réponse PASI 75, n (%)						
11 (4,5 %)	174 (71,6 %)**	200 (81,6 %)**	188 (77,4 %)	211 (86,1 %)	146 (60,1 %)	182 (74,3 %)
Réponse PASI 90, n (%)						
3 (1,2 %)	95 (39,1 %)**	145 (59,2 %)**	130 (53,5 %)	171 (69,8 %)	88 (36,2 %)	147 (60,0 %)
Réponse PASI 100, n (%)						
2 (0,8 %)	31 (12,8 %)	70 (28,6 %)	51 (21,0 %)	102 (41,6 %)	49 (20,2 %)	96 (39,2 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)						
6 (2,40 %)	125 (51,2 %)**	160 (65,3 %)**	142 (58,2 %)	180 (73,5 %)	101 (41,4 %)	148 (60,4 %)

Étude 3			
Semaine 12			
	Placebo	150 mg	300 mg
Nombre de patients	59	59	58
Réponse PASI 50, n (%)	3 (5,1 %)	51 (86,4 %)	51 (87,9 %)
Réponse PASI 75, n (%)	0 (0,0 %)	41(69,5 %)**	44 (75,9 %)**
Réponse PASI 90, n (%)	0 (0,0 %)	27 (45,8 %)	35 (60,3 %)
Réponse PASI 100, n (%)	0 (0,0 %)	5 (8,5 %)	25 (43,1 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	0 (0,0 %)	31 (52,5 %)**	40 (69,0 %)**
Étude 4			
Nombre de patients	61	60	60
Réponse PASI 50, n (%)	5 (8,2 %)	48 (80,0 %)	58 (96,7 %)
Réponse PASI 75, n (%)	2 (3,3 %)	43 (71,7 %)**	52 (86,7 %)**
Réponse PASI 90, n (%)	0 (0,0 %)	24 (40,0 %)	33 (55,0 %)
Réponse PASI 100, n (%)	0 (0,0 %)	10 (16,7 %)	16 (26,7 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	0 (0,0 %)	32 (53,3 %)**	44 (73,3 %)**

* L'IGA (version 2011) est une échelle à 5 catégories (« 0 = blanchi », « 1 = presque blanchi », « 2 = léger », « 3 = marqué » et « 4 = sévère ») indiquant l'évaluation globale de la sévérité du psoriasis par le médecin, qui repose sur la mesure de l'induration, de l'érythème et de la desquamation. Les réponses « blanchi » ou « presque blanchi », considérées comme un succès thérapeutique, sont définies comme l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rosée, l'absence d'épaississement de la plaque et l'absence de desquamation ou une desquamation minime localisée.

** Valeurs p par rapport au placebo et ajustées pour tenir compte de la multiplicité : p < 0,0001.

Tableau 3 : Résumé des réponses cliniques obtenues dans l'étude n° 2 sur le psoriasis (FIXTURE)

Semaine 12			
Placebo	150 mg	300 mg	Étanercept
Nombre de patients			
324	327	323	323
Réponse PASI 50, n (%)			
49 (15,1 %)	266 (81,3 %)	296 (91,6 %)	226 (70,0 %)
Réponse PASI 75, n (%)			
16 (4,9 %)	219 (67,0 %)*	249 (77,1 %)*	142 (44,0 %)
Réponse PASI 90, n (%)			
5 (1,5 %)	137 (41,9 %)	175 (54,2 %)	67 (20,7 %)
Réponse PASI 100, n (%)			
0 (0 %)	47 (14,4 %)	78 (24,1 %)	14 (4,3 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)			
9 (2,8 %)	167 (51,1 %)*	202 (62,5 %)*	88 (27,2 %)

Semaine 16			**Semaine 52**		
150 mg	300 mg	Étanercept	150 mg	300 mg	Étanercept
Nombre de patients					
327	323	323	327	323	323
Réponse PASI 50, n (%)					
290 (88,7 %)	302 (93,5 %)	257 (79,6 %)	249 (76,1 %)	274 (84,8 %)	234 (72,4 %)
Réponse PASI 75, n (%)					
247 (75,5 %)	280 (86,7 %)	189 (58,5 %)	215 (65,7 %)	254 (78,6 %)	179 (55,4 %)
Réponse PASI 90, n (%)					
176 (53,8 %)	234 (72,4 %)	101 (31,3 %)	147 (45,0 %)	210 (65,0 %)	108 (33,4 %)
Réponse PASI 100, n (%)					
84 (25,7 %)	119 (36,8 %)	24 (7,4 %)	65 (19,9 %)	117 (36,2 %)	32 (9,9 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)					
200 (61,2 %)	244 (75,5 %)	127 (39,3 %)	168 (51,4 %)	219 (67,8 %)	120 (37,2 %)

* Valeurs p par rapport à l'étanercept : p = 0,0250.

Dans une étude supplémentaire dans le psoriasis, 676 patients ont été évalués (étude CLEAR). Sur le critère principal et les critères secondaires, le sécukinumab 300 mg a démontré sa supériorité *versus* l'ustékinumab en termes de réponse PASI 90 à la semaine 16 (critère principal), de rapidité d'obtention de la réponse PASI 75 à la semaine 4, et de réponse PASI 90 à long terme à la semaine 52. Cette supériorité du sécukinumab par rapport à l'ustékinumab a été observée précocement et s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 sur les critères de réponse PASI 75/90/100 et de réponse IGA (version 2011) 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »).

Tableau 4 : Résumé des réponses cliniques obtenues dans l'étude CLEAR

Semaine 4		**Semaine 16**		**Semaine 52**	
Sécukinumab 300 mg	Ustékinumab(1)	Sécukinumab 300 mg	Ustékinumab(1)	Sécukinumab 300 mg	Ustékinumab(1)
Nombre de patients					
334	335	334	335	334	335
Réponse PASI 75, n (%)					
166 (49,7 %)(2)	69 (20,6 %)	311 (93,1 %)	276 (82,4 %)	306 (91,6 %)	262 (78,2 %)
Réponse PASI 90, n (%)					
70 (21,0 %)	18 (5,4 %)	264 (79,0 %)(2)	192 (57,3 %)	250 (74,9 %)(3)	203 (60,6 %)
Réponse PASI 100, n (%)					
14 (4,2 %)	3 (0,9 %)	148 (44,3 %)	95 (28,4 %)	150 (44,9 %)	123 (36,7 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)					
128 (38,3 %)	41 (12,2 %)	278 (83,2 %)	226 (67,5 %)	261 (78,1 %)	213 (63,6 %)

(1) Les patients traités avec le sécukinumab recevaient des doses de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivies de la même dose toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Les patients traités avec l'ustékinumab recevaient 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 52 (posologie en fonction du poids selon la posologie approuvée par l'AMM).

(2) Valeurs p par rapport à l'ustékinumab : p < 0,0001 pour le critère principal PASI 90 à la semaine 16 et le critère secondaire PASI 75 à la semaine 4.

(3) Valeurs p par rapport à l'ustékinumab p = 0,0001 pour le critère secondaire PASI 90 à la semaine 52.

Cosentyx a été efficace chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique, chez les patients n'ayant jamais reçu de biothérapie, chez les patients préalablement exposés à un traitement biologique/anti-TNF et chez les patients en échec d'un traitement biologique/anti-TNF. Les taux de réponse PASI 75 obtenus chez des patients également atteints de rhumatisme psoriasique au moment de leur inclusion étaient similaires à ceux obtenus dans l'ensemble de la population atteinte de psoriasis en plaques.

Cosentyx a été associé à une efficacité rapide, avec une diminution de 50 % du score PASI moyen dès la 3e semaine pour la dose de 300 mg.

Figure 1 : Variation en pourcentage du score PASI moyen par rapport à la valeur initiale en fonction du temps dans l'étude n° 1 (ERASURE)

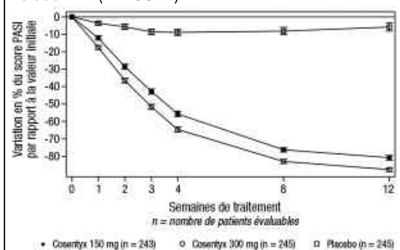

Localisations/formes spécifiques de psoriasis en plaques :
Dans deux études supplémentaires contrôlées *versus* placebo, une amélioration a été observée aussi bien dans le psoriasis unguéal (TRANSFIGURE, 198 patients) que dans le psoriasis palmo-plantaire en plaques (GESTURE, 205 patients). Dans l'étude TRANSFIGURE, chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec atteinte unguéale, la supériorité du sécukinumab *versus* placebo à la semaine 16 a été démontrée par l'amélioration significative du Nail Psoriasis Severity Index (% NAPSI) par rapport à la valeur initiale (46,1 % pour le 300 mg, 38,4 % pour le 150 mg et 11,7 % pour le placebo). Dans l'étude GESTURE, chez les patients ayant un psoriasis palmo-plantaire en plaques modéré à sévère, la supériorité du sécukinumab *versus* placebo à la semaine 16 a été démontrée par l'amélioration significative de la réponse ppIGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») (33,3 % pour le 300 mg, 22,1 % pour le 150 mg, et 1,5 % pour le placebo).

Une étude contrôlée *versus* placebo a évalué 102 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère, ayant un indice de sévérité du psoriasis du cuir chevelu (PSSI : Psoriasis Scalp Severity Index) ⩾ 12, un score IGA (version modifiée de 2011 pour le cuir chevelu uniquement) de 3 ou plus et ayant au moins 30 % de la surface du cuir chevelu atteinte. Le sécukinumab 300 mg était supérieur au placebo à la semaine 12 comme démontré par l'amélioration significative par rapport aux valeurs initiales des scores PSSI (réponses PSSI 90 : 52,9 % *versus* 2,0 %) et IGA (version modifiée de 2011 pour le cuir chevelu uniquement ; réponses IGA 0 ou 1 : 56,9 % *versus* 5,9 %). L'amélioration de ces deux critères d'évaluation s'est maintenue pour les patients sous sécukinumab qui ont continué le traitement jusqu'à la semaine 24.

Qualité de vie/résultats rapportés par les patients :
Des améliorations statistiquement significatives du score DLQI (Dermatology Life Quality Index) par rapport au groupe placebo ont été démontrées entre l'inclusion et la 12e semaine (études n° 1-4). Les diminutions (améliorations) moyennes du score DLQI à la 12e semaine par rapport aux valeurs initiales allaient de -10,4 à -11,6 avec le sécukinumab 300 mg et de -7,7 à -10,1 avec le sécukinumab 150 mg, contre -1,1 à -1,9 pour le placebo. Ces améliorations se sont maintenues pendant 52 semaines (études n° 1 et 2).

Quarante pour cent des participants inclus dans les études n°1 et 2 ont rempli le carnet de suivi des symptômes du psoriasis (Psoriasis Symptom Diary®). Chez les participants ayant rempli le carnet de suivi dans chacune de ces études, une amélioration statistiquement significative par rapport au groupe placebo des signes et symptômes de démangeaisons, douleur et desquamation rapportés par les patients a été démontrée entre l'inclusion et la 12e semaine.

Des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 4 par rapport aux valeurs initiales ont été démontrées chez les patients traités par le sécukinumab par rapport aux patients traités par l'ustékinumab (CLEAR) et ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Des améliorations statistiquement significatives des signes et symptômes de démangeaisons, douleur et desquamation rapportés par les patients aux semaines 16 et 52 (CLEAR) ont été démontrées sur la base du carnet de suivi des symptômes du psoriasis (Psoriasis Symptom Diary©) chez les patients traités par le sécukinumab par rapport aux patients traités par l'ustékinumab.

Dans l'étude du psoriasis du cuir chevelu, des améliorations statistiquement significatives (diminutions) des signes et symptômes de démangeaisons, douleur et desquamation du cuir chevelu rapportés par les patients à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales ont été démontrées par rapport au placebo.

Rhumatisme psoriasique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées chez 1003 patients dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (nombre d'articulations gonflées ⩾ 3 et douloureuses ⩾ 3) malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Des patients atteints de chaque forme clinique de RP ont été inclus dans ces études, y compris de polyarthrite sans nodule rhumatoïde, de spondylarthrite avec arthrite périphérique, d'arthrite périphérique asymétrique, d'atteinte interphalangienne distale et d'arthrite mutilante. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de RP depuis une durée médiane de 3,9 à 5,3 ans. La majorité des patients présentaient également des lésions cutanées psoriasiques actives ou des antécédents documentés de psoriasis. Plus de 62 % et 47 % des patients atteints de RP avaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Dans ces deux études, le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 *(American College of Rheumatology)* à la semaine 24.

Dans l'étude 1 du rhumatisme psoriasique (étude 1 du RP) et l'étude 2 du rhumatisme psoriasique (étude 2 du RP), respectivement 29 % et 35 % des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR).

L'étude 1 du RP (étude FUTURE 1) a évalué 606 patients, parmi lesquels 60,7 % recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la semaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce) et les autres patients recevant le placebo à la semaine 24 ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 2 du RP (étude FUTURE 2) a évalué 397 patients, parmi lesquels 46,6 % recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 75 mg, 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la semaine 16, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, répondeurs à la semaine 16, ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la semaine 24, suivie de la même dose tous les mois.

Signes et symptômes :
Le traitement par Cosentyx a entraîné une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 24 (voir tableau 5).

Tableau 5 : Réponse clinique à la semaine 24 dans l'étude 2 du RP

Semaine 24				
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg
Nombre de patients randomisés	98	99	100	100
Réponse ACR 20 n (%)	15 (15,3 %)	29 (29,3 % *)	51 (51,0 % ***)	54 (54,0 % ***)
Réponse ACR 50 n (%)	7 (7,1 %)	18 (18,2 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 % ***)
Réponse ACR 70 n (%)	1 (1,0 %)	6 (6,1 %)	21 (21,0 % **)	20 (20,0 % **)
DAS28-CRP	– 0,96	– 1,12	– 1,58**	– 1,61**
Nombre de patients ayant une surface corporelle cutanée atteinte par le psoriasis ⩾ 3 % à l'inclusion	43 (43,9 %)	50 (50,5 %)	58 (58,0 %)	41 (41,0 %)
Réponse PASI 75 n (%)	7 (16,3 %)	14 (28,0 %)	28 (48,3 % **)	26 (63,4 % ***)
Réponse PASI 90 n (%)	4 (9,3 %)	6 (12,0 %)	19 (32,8 % **)	20 (48,8 % ***)
Résolution des dactylites n (%)(1)	4 (14,8 %)	10 (30,3 %)	16 (50,0 % **)	26 (56,5 % **)
Résolution des enthésites n (%)(2)	14 (21,5 %)	22 (32,4 %)	27 (42,2 % *)	27 (48,2 % **)

* p < 0,05 ; par rapport au placebo.

** p < 0,01 ; par rapport au placebo.

*** p < 0,001 ; par rapport au placebo.

Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie, à l'exception des réponses ACR70, des dactylites et des enthésites, qui étaient des critères exploratoires.

Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.

ACR : *American College of Rheumatology ;* PASI : *Psoriasis Area and Severity Index ;* DAS : *Disease Activity Score.*

(1) Chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion (n = 27, 33, 32, 46, respectivement).

(2) Chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion (n = 65, 68, 64, 56, respectivement)

L'action de Cosentyx a été observée dès la semaine 2. Une différence statistiquement significative de la réponse ACR 20 par rapport au placebo a été obtenue à la semaine 3. A la semaine 16, les patients traités par Cosentyx ont présenté des améliorations significatives des signes et symptômes avec des réponses ACR 20

significativement plus élevées (33,3 %, 60,0 % et 57,0 % aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement) par rapport au placebo (18,4 %).
Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 20 est présenté par visite dans la figure 2.
Figure 2 : Réponse ACR 20 dans l'étude 2 du RP en fonction du temps jusqu'à la semaine 24

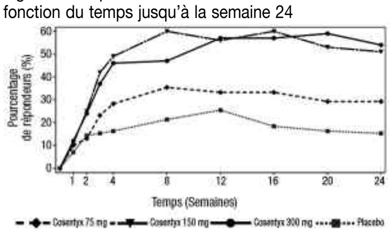

Des taux de réponses similaires ont été observés pour le critère principal d'évaluation et les critères secondaires principaux chez les patients atteints de RP indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par MTX. A la semaine 24, les patients traités par Cosentyx et recevant un traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (44,7 %, 47,7 % et 54,4 % aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 20,0 % pour le placebo) et ACR 50 (27,7 %, 31,8 % et 38,6 % pour une dose de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 8,0 % pour le placebo). Les patients traités par Cosentyx ne recevant pas de traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (15,4 %, 53,6 % et 53,6 % pour une dose de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 10,4 % pour le placebo) et ACR 50 (9,6 %, 37,5 % et 32,1 % pour une dose de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 6,3 % pour le placebo).
Les patients traités par Cosentyx naïfs d'anti-TNFα et anti-TNFα-IR présentaient à la semaine 24 une réponse ACR 20 significativement plus importante par rapport à ceux recevant le placebo, avec une réponse légèrement plus élevée dans le groupe naïf d'anti-TNFα (patients naïfs d'anti-TNFα : 37 %, 64 % et 58 % aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 15,9 % pour le placebo ; patients anti-TNFα-IR : 15 %, 30 % et 46 % aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 14,3 % pour le placebo). Dans le sous-groupe de patients anti-TNFα-IR, seule la dose de 300 mg a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour l'ACR 20 par rapport au placebo (p < 0,05) et a présenté un bénéfice clinique significatif par rapport à la dose de 150 mg sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les améliorations de la réponse PASI 75 étaient observées dans les deux sous-groupes et la dose de 300 mg a montré un bénéfice statistiquement significatif chez les patients anti-TNFα-IR.
Le nombre de patients atteints de RP présentant une atteinte axiale était trop faible pour permettre une évaluation pertinente.
Des améliorations ont été observées pour tous les composants des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. La proportion de patients ayant atteint une réponse thérapeutique selon le critère modifié PsARC était plus élevée chez les patients traités par Cosentyx (37,4 %, 59,0 % et 61,0 % aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement) par rapport au placebo (26,5 %) à la semaine 24.
Dans l'étude 1 et l'étude 2 du RP, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52. Dans l'étude 2 du RP, parmi les 200 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg et 300 mg de Cosentyx, 178 patients (89 %) étaient encore sous traitement à la semaine 52. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 64, 39 et 20 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 300 mg de Cosentyx, 64, 44 et 24 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70.
Réponse radiographique :
L'inhibition de la progression des atteintes structurales dans le RP n'a pas encore été démontrée en utilisant le schéma d'induction par voie sous-cutanée, approuvé pour utilisation clinique.
Dans l'étude 1 du RP, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée en variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JNS) aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la semaine 24 sont présentées dans le tableau 6.
Tableau 6 : Variation du score total de Sharp modifié dans le rhumatisme psoriasique

	Placebo N = 179	Cosentyx 75 mg(1) N = 181	Cosentyx 150 mg(1) N = 185
Score total			
Inclusion (DS)	28,4 (63,5)	20,4 (39,4)	22,3 (48,0)
Variation moyenne à la semaine 24	0,57	0,02*	0,13*

(1) Dose de 10 mg/kg aux semaines 0, 2 et 4, suivie de doses de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée.
* p < 0,05 en se basant sur la valeur p nominale, mais non ajustée.

L'inhibition des atteintes structurales était maintenue avec le traitement par Cosentyx jusqu'à la semaine 52.
Le pourcentage de patients ne présentant pas de progression de la maladie (définie par une variation du mTSS à l'inclusion ⩽ 0,5) entre la randomisation et la semaine 24 était de 92,3 % chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg, puis une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 75 mg, de 82,3 % chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg, puis une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 150 mg et de 75,7 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression de la maladie entre la semaine 24 et la semaine 52 chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg suivie d'une dose d'entretien par voie sous-cutanée de soit 75 mg, soit 150 mg et chez les patients traités par le placebo était respectivement de 85,8 %, 85,7 % et 86,8 %.
Fonction physique et qualité de vie liée à la santé :
Dans l'étude 2 du RP, les patients traités par 150 mg (p = 0,0555) et 300 mg (p = 0,0040) de Cosentyx ont présenté une amélioration de la fonction physique, évaluée à l'aide de l'échelle HAQ-DI *(Health Assessment Questionnaire - Disability Index)* par rapport aux patients traités par placebo à la semaine 24. Les améliorations des scores HAQ-DI étaient observées quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNFα. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP.
Les patients traités par Cosentyx ont rapporté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 *(Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary)* (p < 0,001). Des améliorations statistiquement significatives ont été démontrées dans les critères exploratoires évalués à l'aide des scores FACIT-F *(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue)* pour les doses de 150 mg et 300 mg en comparaison au placebo (7,97 ; 5,97 *versus* 1,63 respectivement). Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP et l'efficacité était maintenue jusqu'à la semaine 52.
Spondylarthrite ankylosante :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées chez 590 patients dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active ayant un indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante *(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ou BASDAI)* ⩾ 4 malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de SA depuis une durée médiane de 2,7 à 5,8 ans. Pour ces deux études, le critère d'évaluation principal était une amélioration des critères ASAS *(Assessment of Spondyloarthritis International Society)* d'au moins 20 % (ASAS 20) à la semaine 16.
Dans l'étude 1 de la spondylarthrite ankylosante (étude 1 de la SA) et l'étude 2 de la spondylarthrite ankylosante (étude 2 de la SA), respectivement 27,0 % et 38,8 % des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR).
L'étude 1 de la SA (étude MEASURE 1) a évalué 371 patients, parmi lesquels 14,8 % et 33,4 % recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la semaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce) et tous les autres patients recevant le placebo à la semaine 24 ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois.
L'étude 2 de la SA (étude MEASURE 2) a évalué 219 patients, parmi lesquels 11,9 % et 14,2 % recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. A la semaine 16, les patients qui ont été randomisés pour recevoir le placebo à l'inclusion ont de nouveau été randomisés pour recevoir Cosentyx (75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée) tous les mois.
Signes et symptômes :
Dans l'étude 2 de la SA, le traitement par 150 mg de Cosentyx a entraîné une amélioration plus importante des critères de mesure de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 16 (voir tableau 7).
Tableau 7 : Réponse clinique dans l'étude 2 de la SA à la semaine 16

Résultats (valeur p *versus* placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Réponse ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Réponse ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
Dosage ultra-sensible de la CRP (ratio post-inclusion/inclusion)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Rémission partielle ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Amélioration majeure de l'ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p < 0,05 ; par rapport au placebo.
** p < 0,01 ; par rapport au placebo.
*** p < 0,001 ; par rapport au placebo.
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie, à l'exception des BASDAI 50 et ASDAS-CRP.
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.
ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria ;* BASDAI : *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ;* CRP : protéine C réactive ; ASDAS : *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.*

L'action de Cosentyx administré à une dose de 150 mg a été observée dès la semaine 1 en termes de réponse ASAS 20 et dès la semaine 2 en termes de réponse ASAS 40 (supérieure à celle du placebo) dans l'étude 2 de la SA.
Les réponses ASAS 20 étaient améliorées à la semaine 16 chez les patients naïfs d'anti-TNFα (68,2 % *versus* 31,1 % ; p < 0,05) et chez les patients anti-TNFα-IR (50,0 % *versus* 24,1 % ; p < 0,05) pour 150 mg de Cosentyx par rapport au placebo, respectivement.
Dans les 2 études de la SA, les patients traités par Cosentyx (150 mg dans l'étude 2 de la SA et les deux schémas posologiques dans l'étude 1) ont présenté une amélioration significative des signes et symptômes à la semaine 16, avec un taux de réponse comparable et une efficacité maintenue jusqu'à la semaine 52 chez les patients naïfs d'anti-TNFα et les patients anti-TNFα-IR. Dans l'étude 2 de la SA, parmi les 72 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 61 patients (84,7 %) étaient encore sous traitement à la semaine 52. Sur les 72 patients randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 45 et 35 patients ont obtenu une réponse ASAS 20/40, respectivement.
Mobilité de la colonne vertébrale :
Les patients traités avec Cosentyx 150 mg ont montré une amélioration de la mobilité de la colonne vertébrale mesurée par le changement par rapport à l'état initial du BASMI à la semaine 16 pour l'étude 1 de la SA (– 0,40 *versus* – 0,12 pour le placebo ; p = 0,0114) et l'étude 2 de la SA (– 0,51 *versus* – 0,22 pour le placebo ; p = 0,0533). Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.
Fonction physique et qualité de vie liée à la santé :
Dans les études 1 et 2 de la SA, les patients traités par 150 mg de Cosentyx ont présenté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide des scores ASQoL, questionnaire de qualité de vie de la SA (p = 0,001), et de la composante physique du score SF-36 (p < 0,001). Les patients traités par 150 mg de Cosentyx ont également présenté des améliorations statistiquement significatives évaluées sur des critères exploratoires : de la fonction physique à l'aide du BASFI *(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)* en comparaison au placebo (– 2,15 *versus* – 0,68) et de la fatigue à l'aide du score FACIT-fatigue *(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)* en comparaison au placebo (8,10 *versus* 3,30). Ces améliorations étaient maintenues jusqu'à la semaine 52.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cosentyx dans le psoriasis en plaques chez des enfants âgés de moins de 6 ans et dans l'arthrite chronique idiopathique chez les enfants de la naissance à moins de 2 ans (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cosentyx dans le psoriasis en plaques chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans et dans l'arthrite chronique idiopathique chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Psoriasis en plaques :
Absorption :
Après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 300 mg en solution chez des volontaires sains, le sécukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de 43,2 ± 10,4 µg/ml, 2 à 14 jours après l'administration.
Selon l'analyse pharmacocinétique de population, après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 150 mg ou 300 mg chez des patients atteints de psoriasis en plaques, le sécukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de 13,7 ± 4,8 µg/ml et 27,3 ± 9,5 µg/ml, respectivement, 5 à 6 jours après l'administration.
Après l'administration hebdomadaire initiale durant le premier mois, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale allait de 31 à 34 jours, selon l'analyse pharmacocinétique de population.
Sur la base de données simulées, les concentrations maximales à l'état d'équilibre (Cmax,ss) après administration par voie sous-cutanée de 150 mg ou de 300 mg étaient de 27,6 µg/ml, et 55,2 µg/ml, respectivement.
L'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'état d'équilibre est atteint après 20 semaines avec un schéma d'administration mensuel.
Après administration mensuelle répétée durant la phase d'entretien, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que les patients présentaient des concentrations sériques maximales et des aires sous la courbe (ASC) deux fois plus élevées que celles observées après administration unique.
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le sécukinumab était absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 73 % chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Sur l'ensemble des études, des biodisponibilités absolues allant de 60 à 77 % ont été calculées.
Distribution :
Le volume de distribution moyen pendant la phase finale (Vz) après administration unique par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis en plaques variait de 7,10 à 8,60 l, ce qui semble indiquer que le sécukinumab subit une distribution limitée vers les compartiments périphériques.
Biotransformation :
Les IgG sont essentiellement éliminées par catabolisme intracellulaire, à la suite d'une endocytose en phase liquide ou médiée par récepteur.
Élimination :
La clairance (Cl) systémique moyenne après une administration unique par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis en plaques allait de 0,13 à 0,36 l/jour. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance (Cl) systémique moyenne était de 0,19 l/jour chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Le sexe n'avait pas d'influence sur la Cl. La clairance était indépendante de la dose et du temps.
La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de population, était de 27 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques, avec des extrêmes allant de 18 à 46 jours dans l'ensemble des études portant sur le psoriasis avec administration par voie intraveineuse.
Linéarité/non-linéarité :
Les paramètres pharmacocinétiques après administration unique et multiple de sécukinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques ont été déterminés dans le cadre de plusieurs études, avec des doses administrées par voie intraveineuse allant de 1 x 0,3 mg/kg à 3 x 10 mg/kg et des doses administrées par voie sous-cutanée allant de 1 x 25 mg à des doses multiples de 300 mg. L'exposition était proportionnelle à la dose pour tous les schémas d'administration.
Rhumatisme psoriasique :
Les propriétés pharmacocinétiques du sécukinumab observées chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient similaires à celles observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques. La biodisponibilité du sécukinumab chez les patients atteints de RP était de 85 % sur la base du modèle pharmacocinétique de la population.
Spondylarthrite ankylosante :
Les propriétés pharmacocinétiques du sécukinumab observées chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante étaient similaires à celles présentées par les patients atteints de psoriasis en plaques.
Populations particulières :
Patients âgés :
Parmi les 3430 patients atteints de psoriasis en plaques ayant été exposés à Cosentyx dans le cadre d'études cliniques, 230 étaient âgés de 65 ans ou plus et 32 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.
Sur les 974 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 85 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.
Sur les 571 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 24 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 3 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.
D'après l'analyse pharmacocinétique de population, avec un nombre limité de patients âgés (n = 71 pour un âge ⩾ 65 ans et n = 7 pour un âge ⩾ 75 ans), la clairance était similaire chez les patients âgés et chez les patients de moins de 65 ans.
Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique :
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'élimination rénale de Cosentyx intact, anticorps monoclonal de type IgG, est supposée être faible et d'importance mineure. Les IgG sont principalement éliminées par catabolisme et une insuffisance hépatique ne devrait pas influer sur la clairance de Cosentyx.
Impact du poids sur la pharmacocinétique :
La clairance et le volume de distribution du sécukinumab augmentent avec le poids corporel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée tissulaire, de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction réalisées avec le sécukinumab ou

avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-17 murine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans la mesure où le sécukinumab se lie à l'IL-17A du singe cynomolgus et de l'homme, sa sécurité d'emploi a été étudiée chez des singes cynomolgus. Aucun effet indésirable n'a été observé après administration du sécukinumab par voie sous-cutanée à des singes cynomolgus jusqu'à 13 semaines et par voie intraveineuse jusqu'à 26 semaines (y compris lors des évaluations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, de l'immunogénicité et de l'immunotoxicité [exemple : réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T et activité des cellules NK]). Les concentrations sériques moyennes observées chez les singes après l'administration hebdomadaire de 13 doses de 150 mg/kg par voie sous-cutanée étaient considérablement plus élevées que la concentration sérique moyenne attendue chez les patients atteints de psoriasis à la dose clinique la plus élevée. Des anticorps dirigés contre le sécukinumab ont été décelés chez un seul des animaux exposés. Aucune réactivité croisée tissulaire non spécifique n'a été observée après application du sécukinumab sur des tissus humains sains.
Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du sécukinumab.
Une étude du développement embryo-fœtal menée chez le singe cynomolgus a montré que le sécukinumab n'avait aucun effet maternotoxique, embryotoxique ou tératogène lorsqu'il était administré tout au long de l'organogenèse et à la dernière phase de gestation.
Aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de fertilité, de développement embryonnaire précoce et de développement pré- et post natal menées chez des souris suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-17A murine. La dose élevée utilisée dans ces études était supérieure à la dose maximale efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL-17A (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Si nécessaire, Cosentyx peut être conservé en dehors du réfrigérateur, une seule fois, jusqu'à 4 jours à température ambiante, sans dépasser 30 °C.
Conserver les seringues ou les stylos dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans une seringue préremplie, ou un stylo prérempli, à usage unique et individuel. Ne pas agiter ou congeler la seringue ou le stylo. La seringue ou le stylo doivent être sortis du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.
Avant toute utilisation, il est recommandé d'inspecter visuellement le contenu de la seringue préremplie ou du stylo prérempli. Le liquide doit être limpide. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune pâle. Une petite bulle d'air peut être présente, ce qui est normal. Ne pas utiliser si le liquide présente des particules clairement visibles, un aspect trouble ou une coloration nettement brune. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, ou en médecine interne.
AMM EU /1/14/980/002 ; CIP 3400930010600 (RCP rév 15.08.17) 1 seringue.
EU /1/14/980/004 ; CIP 3400930010624 (RCP rév 15.08.17) 1 stylo.
EU /1/14/980/003 ; CIP 3400930010617 (RCP rév 15.08.17) 2 seringues.
EU /1/14/980/005 ; CIP 3400930010631 (RCP rév 15.08.17) 2 stylos.
Prix : 588,87 € (1 seringue préremplie).
588,87 € (1 stylo prérempli).
1139,74 € (2 seringues préremplies).
1139,74 € (2 stylos préremplis).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les indications :
- « Psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte » *(boîtes de 2)* :
  Remb Séc soc à 65 % dans le « psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important ». Collect dans le « psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie ».
- « Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel » *(boîtes de 1)*.
- « Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate » *(boîtes de 1 et boîtes de 2)*.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894106043 (seringue préremplie) : 509,000 €.
UCD 3400894106104 (stylo prérempli) : 509,000 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications :
- « Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie » ;
- « Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

COSIMPREL ®

bisoprolol, périndopril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 5 mg/5 mg* (bicouche, beige rosé, de forme oblongue, de 8,3 mm de long et 4,5 mm de large, avec le logo du laboratoire gravé sur une face et « 5/5 » sur l'autre face), *à 5 mg/10 mg* (bicouche, beige rosé, de forme oblongue, de 9,8 mm de long et 5,4 mm de large, avec le logo du laboratoire gravé sur une face et « 5/10 » sur l'autre face) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous piluliers.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.
Comprimé pelliculé à 10 mg/5 mg (bicouche, beige rosé, de forme ronde, de 7,0 mm de diamètre et 12,7 mm de rayon de courbure, avec le logo du laboratoire gravé sur une face et « 10/5 » sur l'autre face), *à 10 mg/10 mg* (bicouche, beige rosé, de forme oblongue, de 10 mm de long et 5,7 mm de large, avec le logo du laboratoire gravé sur une face et « 10/10 » sur l'autre face) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous piluliers.

COMPOSITION	*par comprimé*			
Bisoprolol fumarate	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg

(soit en bisoprolol : 4,24 mg/cp à 5 mg de bisoprolol fumarate ou 8,49 mg/cp à 10 mg de bisoprolol fumarate)

Périndopril arginine	5 mg	10 mg	5 mg	10 mg

(soit en périndopril : 3,395 mg/cp à 5 mg de périndopril arginine ou 6,790 mg/cp à 10 mg de périndopril arginine)
Excipients (communs) *: Noyau :* cellulose microcristalline PH 102 (E460), carbonate de calcium (E170), amidon de maïs prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A) (E468), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E572), croscarmellose sodique (E468). *Pelliculage :* glycérol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E572), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS

<u>*Comprimé à 5 mg/5 mg et à 10 mg/5 mg :*</u>
Cosimprel est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.
<u>*Comprimé à 5 mg/10 mg et à 10 mg/10 mg :*</u>
Cosimprel est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie usuelle est de un comprimé une fois par jour.
Les patients doivent être contrôlés avec bisoprolol et périndopril pris simultanément aux mêmes posologies pendant au moins 4 semaines. L'association fixe n'est pas adaptée pour le traitement initial.
Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et périndopril 2,5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Cosimprel 5 mg/5 mg une fois par jour.
Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et périndopril 5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Cosimprel 5 mg/10 mg une fois par jour.
Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque mono-composant pris séparément.
<u>**Population particulières :**</u>
<u>*Patients insuffisants rénaux :*</u>
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Comprimé à 10 mg/10 mg :
Cosimprel 10 mg/10 mg n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, une adaptation de la dose avec les mono-composants est recommandée.
Autres dosages :
En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Cosimprel doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous :
Tableau 1 : adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale :
Comprimé à 5 mg/5 mg :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie journalière recommandée
$Cl_{CR} \geqslant 60$	1 comprimé de Cosimprel 5 mg/5 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	½ comprimé de Cosimprel 5 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 30$	Non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée

Comprimé à 5 mg/10 mg :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie journalière recommandée
$Cl_{CR} \geqslant 60$	½ comprimé de Cosimprel 5 mg/10 mg
$Cl_{CR} < 60$	Non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée

Comprimé à 10 mg/5 mg :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie journalière recommandée
$Cl_{CR} \geqslant 60$	1 comprimé de Cosimprel 10 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 60$	Non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée

<u>*Patients insuffisants hépatiques :*</u>
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
<u>*Sujets âgés :*</u>
Cosimprel doit être administré selon la fonction rénale.
<u>*Population pédiatrique :*</u>
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosimprel n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé de prendre Cosimprel en une prise quotidienne le matin avant le repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse.
- Choc cardiogénique.
- Bloc auriculo-ventriculaire des 2^{e} et 3^{e} degrés (sans pacemaker).
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie symptomatique.
- Hypotension symptomatique.
- Asthme sévère, ou broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère.
- Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Acidose métabolique.
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Cosimprel à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^{2}) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toutes les mises en garde et les précautions d'emploi relatives à chaque composant sont applicables à Cosimprel.
<u>**Hypotension :**</u>
Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volémique c'est-à-dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (cf Interactions, Effets indésirables).
Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, se traduisant par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique. Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.
Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.
Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec le périndopril chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou un arrêt progressif du traitement, en utilisant les mono-composants, peut être nécessaire.
<u>**Hypersensibilité/Angio-œdème :**</u>
Des angio-œdèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, dont le périndopril (cf Effets indésirables). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, Cosimprel doit être arrêté immédiatement. Le traitement par bêta-bloquant doit être poursuivi. Une surveillance appropriée doit être instaurée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes.
Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utiles pour soulager les symptômes.
L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète et durable des symptômes.
Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent être sujets à un risque accru d'angio-œdème sous IEC (cf Contre-indications).
Un angio-œdème intestinal a été rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez les patients sous IEC.
Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).
<u>**Insuffisance hépatique :**</u>
Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (cf Effets indésirables).
<u>**Particularités ethniques :**</u>
Les IEC provoquent un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs. De même que pour les autres IEC, le périndopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.
<u>**Toux :**</u>
Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.
<u>**Hyperkaliémie :**</u>
Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction

rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Lithium :

L'association du lithium et du périndopril n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sels contenant du potassium :

L'association du périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts de sels contenant du potassium n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Antagonistes calciques, anti-arythmiques de classe I et antihypertenseurs d'action centrale :

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I, et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (cf Interactions).

Arrêt du traitement :

Un arrêt brutal du traitement par bêta-bloquant doit être évité, en particulier chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, car cela peut entraîner une aggravation transitoire de la pathologie cardiaque. La posologie doit être diminuée progressivement, à l'aide de chaque monocomposant (périndopril et bisoprolol pris séparément), idéalement sur une période de deux semaines, en instaurant simultanément un traitement de remplacement si nécessaire.

Bradycardie :

Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque au repos chute en dessous de 50-55 battements par minute et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, une diminution de la posologie de Cosimprel doit être effectuée en utilisant les mono-composants (périndopril et bisoprolol pris séparément) tout en s'assurant qu'une dose optimale de bisoprolol est maintenue.

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec précaution chez les patients ayant un BAV du 1er degré.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Comme avec les autres IEC, le périndopril doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Angor de Prinzmetal :

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'angor de Prinzmetal. L'utilisation de bêta-bloquants sélectifs des récepteurs bêta-1-adrénergiques est possible dans les cas d'angor modéré et uniquement en association avec des vasodilatateurs.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, la posologie journalière de Cosimprel doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (cf Effets indésirables).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque symptomatique. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente.

Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement. Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque le périndopril était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou du périndopril peut être nécessaire.

Transplantation rénale :

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de périndopril arginine chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, et traités concomitamment par un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) :

Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation :

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement l'IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l'intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'adrénaline ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu.

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie :

Des neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procaïnamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (exemple : mal de gorge, fièvre).

Bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes) :

Dans l'asthme ou les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut se produire occasionnellement, nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

Patients diabétiques :

Une attention particulière est recommandée lorsque Cosimprel est utilisé chez les patients diabétiques présentant des fluctuations importantes des valeurs de la glycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués par les bêta-bloquants.

Jeûne strict :

Une attention particulière est recommandée chez les patients en cas de jeûne strict.

Maladie occlusive des artères périphériques :

Une aggravation des symptômes peut apparaître avec les bêta-bloquants, en particulier au début du traitement.

Anesthésie :

Chez les patients sous anesthésie générale, le bêta-bloquant diminue l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement par bêta-bloquant pendant l'intervention chirurgicale. L'anesthésiste doit être prévenu du traitement par bêta-bloquant du fait des interactions potentielles avec d'autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l'arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l'intervention, il devra être progressif et terminé environ 48 heures avant l'anesthésie.

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le périndopril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention.

Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Psoriasis :

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêta-bloquants qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

Phéochromocytome :

Chez les patients présentant un phéochromocytome connu ou suspecté, le bisoprolol doit toujours être administré en association avec un médicament alpha-bloquant.

Thyrotoxicose :

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par le bisoprolol.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Insuffisance cardiaque :

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par le bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :

- diabète insulino-dépendant (type I),
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance hépatique sévère,
- cardiomyopathie restrictive,
- cardiopathie congénitale,
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique,
- infarctus du myocarde de moins de 3 mois.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction entre le bisoprolol et le périndopril n'a été observée au cours d'une étude réalisée chez des volontaires sains. Seules les informations concernant les interactions avec d'autres produits connues pour les substances actives prises individuellement sont fournies ci-après.

Médicaments entraînant une hyperkaliémie :

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications).

+ Aliskiren :

Le traitement concomitant de Cosimprel avec l'aliskiren est contre-indiqué chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux en raison de l'augmentation du risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Associations déconseillées :

Liées au bisoprolol :

+ Antihypertenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple méthyldopa, moxonidine, rilmenidine) :

L'utilisation concomitante avec des antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (diminution de la fréquence et du débit cardiaques, vasodilatation). L'arrêt brutal du traitement, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant, peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».

+ Anti-arythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) :

L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif augmenté.

+ Antagonistes calciques de type vérapamil, ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem :

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

Liées au périndopril :

+ Aliskiren :

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

+ Traitement associant un IEC avec un ARA II :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.

+ Estramustine :

Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).

+ Diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamtérène, amiloride...), potassium (sels) :

Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiants cumulés).

L'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si une utilisation concomitante est toutefois indiquée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.

+ Lithium :

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif des taux de lithémie devra être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Liées au bisoprolol et au périndopril :

+ Antidiabétiques (insuline et hypoglycémiants oraux) :

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

L'association du bisoprolol aux antidiabétiques oraux et à l'insuline peut majorer l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris l'aspirine ⩾ 3 g/jour) :

Quand le Cosimprel est administré simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, les inhibiteurs COX-2 et les AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur du bisoprolol et du périndopril peut se produire.

La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru de dégradation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

+ Antihypertenseurs et vasodilatateurs :

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs, de vasodilatateurs (tels que la nitroglycérine, d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs) ou d'autres médicaments pouvant réduire la pression artérielle (ex : antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril et du bisoprolol.

+ Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques :

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle.

L'utilisation concomitante du bisoprolol avec les anesthésiques peut entraîner une diminution de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension.

+ Sympathomimétiques :

Médicaments bêta-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.

Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs α et β-adrénergiques (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'association avec le bisoprolol peut révéler l'effet vasoconstricteur α-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension et une aggravation d'une claudication intermittente. Ces inter-

actions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Liées au bisoprolol :

+ Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la félodipine et l'amlodipine :

Une majoration du risque d'hypotension et du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

+ Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) :

L'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré.

+ Médicaments parasympathomimétiques :

Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être augmentés.

+ Bêta-bloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes) :

Les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.

+ Digitaliques :

Diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Liées au périndopril :

+ Baclofène :

Augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.

+ Diurétiques non épargneurs de potassium :

Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujets à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, soit le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit, soit l'IEC doit être instauré à une dose faible et augmentée progressivement.

Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.

Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) :

Avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant l'instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et par la suite une fois par mois.

+ Racécadotril :

Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguë).

+ Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :

Liées au bisoprolol :

+ Méfloquine :

Majoration du risque de bradycardie.

+ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B) :

Majoration de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

Liées au périndopril :

+ Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) :

Augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients cotraités par un IEC.

+ Or :

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Sur la base des données existantes concernant les mono-composants, Cosimprel est déconseillé durant le 1er trimestre de la grossesse et contre-indiqué durant les 2e et 3e trimestres de la grossesse.

Bisoprolol :

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né (une diminution de la perfusion placentaire associée à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce, et des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né). Si le traitement par bêta-bloquant est nécessaire, les agents bêta-1 sélectifs doivent être privilégiés.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si le traitement par le bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, un traitement alternatif doit être envisagé. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

Périndopril :

> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Cosimprel est déconseillé durant l'allaitement.

L'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel est inconnue. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration du bisoprolol.

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, celui-ci est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement pour le nouveau-né ou le prématuré.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible par rapport à l'utilisation de Cosimprel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cosimprel n'a pas d'influence directe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier au début ou en cas de changement du traitement, ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont : céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le périndopril sont : céphalées, vertiges, étourdissement, paresthésie, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dysgueusie, dyspepsie, rash, prurit, crampes musculaires et asthénie.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du bisoprolol et du périndopril pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA Système Organe Classe		
Effets indésirables	**Fréquence**	
	Bisoprolol	**Périndopril**
Infection		
Rhinite	Rare	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Éosinophilie	-	Peu fréquent *
Agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Pancytopénie	-	Très rare
Leucopénie	-	Très rare
Neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6PDH	-	Très rare
Affections du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	-	Peu fréquent *
Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement	-	Peu fréquent *
Hyponatrémie	-	Peu fréquent *
Affections psychiatriques		
Troubles de l'humeur	-	Peu fréquent
Troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent
Dépression	Peu fréquent	-
Cauchemars, hallucinations	Rare	-
Confusion	-	Très rare
Affections du système nerveux		
Céphalées **	Fréquent	Fréquent
Étourdissements **	Fréquent	Fréquent
Vertiges	-	Fréquent
Dysgueusie	-	Fréquent
Paresthésie	-	Fréquent
Somnolence	-	Peu fréquent *
Syncope	Rare	Peu fréquent *
Affections oculaires		
Troubles visuels	-	Fréquent
Sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles)	Rare	-
Conjonctivite	Très rare	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Acouphènes	-	Fréquent
Troubles de l'audition	Rare	-
Affections cardiaques		
Palpitations	-	Peu fréquent *
Tachycardie	-	Peu fréquent *
Bradycardie	Très fréquent	-
Aggravation de l'insuffisance cardiaque	Fréquent	-
Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire	Peu fréquent	-
Arythmie	-	Très rare
Angine de poitrine	-	Très rare
Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une forte hypotension chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Affections vasculaires		
Hypotension et effets liés à une hypotension	Fréquent	Fréquent
Sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités	Fréquent	-
Hypotension orthostatique	Peu fréquent	-
Vascularite	-	Peu fréquent *
Accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	-	Fréquent
Dyspnée	-	Fréquent
Bronchospasme	Peu fréquent	Peu fréquent
Pneumonie à éosinophiles	-	Très rare
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
Constipation	Fréquent	Fréquent
Diarrhée	Fréquent	Fréquent
Nausée	Fréquent	Fréquent
Vomissement	Fréquent	Fréquent
Dyspepsie	-	Fréquent
Sécheresse buccale	-	Peu fréquent
Pancréatite	-	Très rare
Affections hépatobiliaires		
Hépatite cytolytique ou cholestatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Rare	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	-	Fréquent
Prurit	-	Fréquent
Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Peu fréquent
Urticaire	-	Peu fréquent
Réactions de photosensibilité	-	Peu fréquent *
Aggravation du psoriasis	-	Rare *
Pemphygoïde	-	Peu fréquent *
Hyperhidrose	-	Peu fréquent
Réactions d'hypersensibilité (démangeaisons, flush, rash)	Rare	-
Érythème multiforme	-	Très rare
Alopécie	Très rare	-
Les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme	Très rare	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Crampes musculaires	Peu fréquent	Fréquent
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	-
Arthralgie	-	Peu fréquent *
Myalgie	-	Peu fréquent *
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
Insuffisance rénale aiguë	-	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein		
Troubles de l'érection	-	Peu fréquent
Impuissance	Rare	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Fréquent	Fréquent
Fatigue	Fréquent	-
Douleur thoracique	-	Peu fréquent *
Malaise	-	Peu fréquent *
Œdème périphérique	-	Peu fréquent *
Fièvre	-	Peu fréquent *
Investigations		
Augmentation de l'urée sanguine	-	Peu fréquent *
Élévation des enzymes hépatiques	Rare	Rare
Élévation de la bilirubinémie	-	Rare
Élévation des triglycérides	Rare	-
Augmentation de la créatinine plasmatique	-	Peu fréquent *
Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention		
Chute	-	Peu fréquent *

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

** Ces symptômes apparaissent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent en 1 à 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible en cas de surdosage par Cosimprel chez l'Homme.

Bisoprolol :

Symptômes :

En général, les signes les plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêta-bloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. A ce jour, quelques cas de surdosage (maximum 2 000 mg) avec le bisoprolol ont été rapportés chez les patients souffrant d'hypertension et/ou de cardiopathie ischémique, et se sont traduits par une bradycardie et/ou une hypotension. Tous les patients se sont rétablis. De larges variations inter-individuelles de la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol peuvent être observées ; les patients insuffisants cardiaques étant probablement très sensibles.

Prise en charge :

En cas de surdosage, le traitement par bisoprolol doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être administré. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est peu dialysable. Compte tenu des actions pharmacologiques attendues et des recommandations pour les autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles sont justifiées au plan clinique.

Bradycardie : administration d'atropine, par voie IV. Si la réponse est inadaptée, l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives peut être administré avec précaution. Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.

Hypotension : des solutés intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2e ou 3e degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou pose d'un pacemaker.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administration, par IV, de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.

Bronchospasme : administration d'un traitement bronchodilatateur, tel qu'isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : administration IV de glucose.

Périndopril :

Symptômes :

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'Homme. Les symptômes associés à un surdosage aux IEC peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, une bradycardie, des étourdissements, de l'anxiété et de la toux.

Prise en charge :

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, autres associations, code ATC : C09BX02.

Mécanisme d'action :

Bisoprolol :

Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs β-1 adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2. La bêta-1 sélectivité du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Périndopril :

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kininase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice, provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif.

L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulants (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Effets pharmacodynamiques :

Bisoprolol :

Le bisoprolol n'a pas d'effet inotrope négatif significatif. L'effet maximal du bisoprolol est observé 3 à 4 heures après administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 à 12 heures permet un effet thérapeutique pendant 24h.

L'effet antihypertenseur maximal du bisoprolol est généralement atteint après deux semaines.

Lors d'une administration aiguë chez les patients présentant une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En traitement chronique, les résistances périphériques initialement élevées diminuent. La diminution de l'activité rénine plasmatique est proposée notamment comme mécanisme d'action sous-tendant l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

Le bisoprolol diminue la réponse sympatho-adrénergique en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques cardiaques. Cela entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité, et donc une réduction de la consommation d'oxygène myocardique, ce qui est l'effet souhaité dans l'angor accompagné d'une cardiopathie ischémique sous-jacente.

Périndopril :

Hypertension :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

Insuffisance cardiaque (comprimé à 5 mg/5 mg et à 10 mg/5 mg) :

Le périndopril réduit le travail cardiaque en diminuant la pré-charge et la post-charge.

Efficacité et sécurité clinique :

Bisoprolol :

2 647 patients au total ont été inclus dans l'étude CIBIS II. 83 % (n = 2 202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n = 445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection < 35 %, mesurée par échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %). Une baisse de la fréquence des morts subites (3,6 % *versus* 6,3 %, diminution relative de 44 %) et une réduction des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % *versus* 17 6 %, diminution relative de 36 %) ont été observées. Enfin, une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée. Pendant l'instauration et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 % respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a porté sur 1 010 patients âgés de ⩾ 65 ans, atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC de classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 35 %, n'ayant reçu antérieurement aucun inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêtabloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après un traitement initial de 6 mois par soit du bisoprolol, soit de l'énalapril.

On a observé une tendance à une aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique plus fréquente lorsque le bisoprolol était utilisé lors du traitement initial de 6 mois. La non-infériorité entre le traitement initial par le bisoprolol et le traitement initial par l'énalapril n'a pas été prouvée dans l'analyse per-protocole, bien que les deux stratégies d'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque aient montré à la fin de l'étude un taux similaire dans la fréquence de survenue du critère primaire composite associant décès et hospitalisations (32,4 % dans le groupe initialement traité par le bisoprolol *versus* 33,1 % dans le groupe initialement traité par l'énalapril, pour la population en per-protocole). L'étude montre que le bisoprolol peut aussi être utilisé chez les personnes âgées ayant une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée.

Périndopril :

Hypertension :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures : le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87-100 %.

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche. Chez l'Homme, les propriétés vasodilatatrices du périndopril ont été confirmées. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le ratio média/lumen des petites artères.

L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IEC et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Insuffisance cardiaque (comprimé à 5 mg/5 mg et à 10 mg/5 mg) :

Les études chez l'insuffisant cardiaque ont démontré :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque.

Dans des études comparatives, la première administration de 2,5 mg de périndopril arginine aux patients souffrant d'une insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une diminution significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

Patients atteints d'une maladie coronaire stable :

L'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) (n = 6 110) ou sous placebo (n = 6 108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (Réduction du Risque Relatif de 20 %, IC 95 % [9,4 ; 28,6] - p < 0,001).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2 % correspondant à une RRR de 22,4 % (IC 95 % [12,0 ; 31,6] - p < 0,001) du critère principal a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Dans un sous-groupe de patients traités par bêta-bloquants, défini dans une analyse post-hoc de l'étude EUROPA, l'ajout de périndopril au bêta-bloquant (n = 3 789) a montré une réduction absolue significative du critère composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et/ou l'arrêt cardiaque récupéré de 2,2 % (réduction du risque relatif de 24 %, IC 95 % [9,5 ; 36,4]) en comparaison aux bêta-bloquants sans périndopril (n = 3 745).

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

Aucune donnée d'utilisation de Cosimprel chez les enfants n'est disponible.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cosimprel dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la maladie coronaire stable chronique et dans l'insuffisance cardiaque chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le taux et le degré d'absorption du bisoprolol et du périndopril contenus dans Cosimprel ne sont pas significativement différents de ceux observés avec chacun des mono-composants pris individuellement.

Bisoprolol :

Absorption :

Le bisoprolol est presque complètement (à plus de 90 %) absorbé au niveau des voies gastro-intestinales et, du fait de son faible effet de premier passage hépatique (d'environ 10 %), sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 % après administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

Biotransformation et élimination :

Le bisoprolol est éliminé par deux voies : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. La clairance totale est de 15 l/h environ. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10-12 heures permet d'obtenir un effet durant 24 heures, après une seule prise quotidienne.

Populations particulières :

Les paramètres pharmacocinétiques du bisoprolol sont linéaires et indépendants de l'âge.

Du fait de cette élimination équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

La pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable et des troubles de la fonction rénale ou hépatique n'a pas été étudiée.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe III de la NYHA), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés, et la demi-vie est prolongée par rapport aux volontaires sains. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 64 ± 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg et la demi-vie est de 17 ± 5 heures.

Périndopril :

Absorption :

Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

Distribution :

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et est concentration-dépendante.

Biotransformation :

Le périndopril est une prodrogue.

27 % de la dose administrée du périndopril est retrouvée dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate, métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Élimination :

Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Linéarité/non-linéarité :

Une relation linéaire a été démontrée entre la dose de périndopril et sa concentration plasmatique.

Populations particulières :

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Bisoprolol :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Selon les études sur la reproduction, le bisoprolol n'a pas d'effet sur la fertilité ou sur les autres résultats concernant la reproduction.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des avortements spontanés, poids de naissance réduit, retard de développement intra-utérin) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

Périndopril :

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

Évaluation du risque environnemental :

Cosimprel contient des substances actives connues, bisoprolol et périndopril. Cosimprel sera prescrit en remplacement des prises individuelles de périndopril et de bisoprolol, donc il n'y aura pas d'augmentation de l'exposition environnementale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Après première ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930067611 (2016, RCP rév 12.07.17) 30 cp 5 mg/5 mg.
3400930067628 (2016, RCP rév 12.07.17) 90 cp 5 mg/5 mg.
3400930067550 (2016, RCP rév 12.07.17) 30 cp 5 mg/10 mg.
3400930067567 (2016, RCP rév 12.07.17) 90 cp 5 mg/10 mg.
3400930067574 (2016, RCP rév 12.07.17) 30 cp 10 mg/5 mg.
3400930067581 (2016, RCP rév 12.07.17) 90 cp 10 mg/5 mg.
3400930067598 (2016, RCP rév 12.07.17) 30 cp 10 mg/10 mg.
3400930067604 (2016, RCP rév 12.07.17) 90 cp 10 mg/10 mg.

Prix : 6,47 € (30 cp à 5 mg/5 mg).
18,31 € (90 cp à 5 mg/5 mg).
6,47 € (30 cp à 5 mg/10 mg).
18,31 € (90 cp à 5 mg/10 mg).
9,13 € (30 cp à 10 mg/5 mg).
25,80 € (90 cp à 10 mg/5 mg).
9,13 € (30 cp à 10 mg/10 mg).
25,80 € (90 cp à 10 mg/10 mg).

Remb Séc soc à 65 % et Collect dans l'indication : « En substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. »

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

COSOPT ®

dorzolamide, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 20 mg/ml + 5 mg/ml (claire, incolore ou presque, légèrement visqueuse) : Flacon Ocumeter Plus de 5 ml (compte-gouttes scellé puis verrouillé, système d'inviolabilité par une languette de sécurité), boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Dorzolamide (DCI)	100 mg
(sous forme de chlorhydrate : 111,3 mg/fl)	
Timolol (DCI)	25 mg
(sous forme de maléate : 34,15 mg/fl)	

Excipients : hydroxyéthylcellulose, mannitol (E 421), citrate de sodium (E 331), hydroxyde de sodium (E 524) pour l'ajustement du pH, eau ppi. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.

pH entre 5,5 et 5,8 ; osmolarité de 242-323 mOsM.

DC INDICATIONS

Cosopt est indiqué dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose est d'une goutte de Cosopt dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, Cosopt et l'autre collyre doivent être administrés à 10 minutes d'intervalle au moins.

Les patients doivent être avertis de se laver les mains avant utilisation de ce collyre et d'éviter de mettre en contact l'embout du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes.

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil et par la suite une perte de la vision.

Les patients doivent être informés de la manipulation correcte des flacons Ocumeter Plus.

Mode d'emploi :

1. Avant d'utiliser ce collyre pour la première fois, assurez-vous que la languette de sécurité sur le devant du flacon n'est pas déchirée. Un espace entre le flacon et le bouchon est normal pour un flacon non ouvert.
2. Lavez vous d'abord les mains, puis déchirez la languette de sécurité pour rompre l'inviolabilité.
3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon en tournant comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon. Ne tirez pas directement le bouchon vers le haut. En le faisant, vous empêcheriez votre flacon de fonctionner normalement.
4. Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour former une poche entre votre paupière et votre œil.
5. Renversez le flacon et pressez doucement le poussoir avec le pouce ou l'index jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. **Ne touchez pas l'œil ou la paupière avec l'embout du flacon.**
6. Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 2 minutes réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
7. Après la première ouverture, si la dispensation des gouttes est difficile, replacez le bouchon sur le flacon et vissez (ne vissez pas trop fort) et ensuite retirez le bouchon en le dévissant dans l'autre sens comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.
9. Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Pour une fermeture correcte, la flèche située sur le côté gauche du bouchon doit être alignée avec la flèche située sur le côté gauche de l'étiquette du flacon. Ne vissez pas trop fort, cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout est conçu pour délivrer une seule goutte ; par conséquent, n'élargissez **pas** le trou de l'embout.
11. Lorsque vous n'arriverez plus à extraire de gouttes, il restera encore un peu de collyre dans le flacon de Cosopt. Cela ne doit pas vous inquiéter car une quantité supplémentaire de collyre a été ajoutée pour vous permettre d'avoir le nombre suffisant de gouttes de Cosopt prescrit par votre médecin. N'essayez pas d'extraire du flacon l'excès de collyre.

Population pédiatrique :

L'efficacité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

La tolérance chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établie. (Cf Pharmacodynamie pour plus d'informations sur la tolérance chez l'enfant $\geqslant$ 2 ans et < 6 ans.)

DC CONTRE-INDICATIONS

Cosopt est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une maladie réactive des voies aériennes incluant un asthme ou un antécédent d'asthme, ou une bronchopneumopathie chronique obstructive sévère,
- une bradycardie sinusale, une maladie sinusale, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire de second ou troisième degré non contrôlé par un pacemaker, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique,
- une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique.
- une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Les contre-indications ci-dessus proviennent de celles de chacun des constituants et ne sont pas uniquement spécifiques de l'association.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions cardiovasculaires/respiratoires :

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. A cause du composé bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets secondaires que ceux observés avec les bêtabloquants pris par voie générale peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après instillation ophtalmique est inférieure à celle survenant après l'administration par voie générale. Pour la réduction de l'absorption systémique : voir rubrique Posologie/Mode d'administration.

Affections cardiaques :

Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (par exemple : coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par bêtabloquant doivent être évalués de manière critique et un traitement utilisant d'autres substances actives doit être envisagé. Chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires, les signes de détérioration de leur maladie ou la survenue d'effets secondaires doivent être surveillés.

Du fait de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients ayant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires :

Les patients ayant des troubles/désordres circulatoires sévères périphériques (par exemple formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires :

Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques ont été rapportées après administration de bêtabloquants ophtalmiques.

Cosopt doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée, et seulement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.

Insuffisance hépatique :

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.

Immunologie et hypersensibilité :

Comme pour tous les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale.

Le dorzolamide contient un groupe sulfonamide qui existe également chez les sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires que ceux observés avec les sulfamides par voie générale peuvent survenir par voie locale, incluant des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, ce médicament doit être arrêté.

Des effets secondaires oculaires, identiques à ceux observés avec un collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de ce médicament doit être envisagé.

Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant :

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêtabloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (cf Interactions).

L'utilisation du dorzolamide et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'est pas recommandée.

Arrêt du traitement :

Comme avec les bêtabloquants utilisés par voie générale, s'il est nécessaire d'arrêter le timolol par voie ophtalmique chez des patients ayant une maladie coronarienne, le traitement sera interrompu progressivement.

Autres effets des bêtabloquants :

- Hypoglycémie/diabète :
  Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients atteints d'un diabète instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.
  Les bêtabloquants peuvent également masquer les signe d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquant peut précipiter une aggravation des symptômes.
- Affections de la cornée :
  Les bêtabloquants topiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients ayant des affections de la cornée doivent être traités avec prudence.
- Anesthésie chirurgicale :
  Les préparations ophtalmiques contenant des bêtabloquants peuvent bloquer les effets généraux des bêta-agonistes, par exemple l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.
  Le traitement par bêtabloquants peut aggraver les symptômes d'une myasthénie.

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique :

Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale a été associé à des lithiases urinaires résultant des troubles acidobasiques, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de calculs rénaux. Même si l'on n'a pas observé de troubles acidobasiques avec ce médicament, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. Cosopt contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie générale ; les patients ayant un antécédent de calculs rénaux peuvent donc présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de ce médicament.

Autres :

La prise en charge des patients ayant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite, en plus des agents hypotenseurs par voie ophtalmique, d'autres mesures thérapeutiques. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Un œdème cornéen et une décompensation irréversible de la cornée ont été décrits chez des patients présentant une altération chronique préexistante de la fonction cornéenne et/ou ayant des antécédents de chirurgie intraoculaire lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide. Les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales ont un risque accru de développer un œdème cornéen. La prescription de Cosopt chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.

Un décollement de la choroïde a été rapporté au cours de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après chirurgie filtrante.

Comme avec d'autres antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol en collyre lors de traitement prolongé. Cependant, dans des études cliniques au cours desquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.

Utilisation de lentilles de contact :

Ce médicament contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation oculaire. Retirer les lentilles de contact avant l'instillation du collyre et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium est connu pour colorer les lentilles de contact souples.

Population pédiatrique : Cf Pharmacodynamie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec Cosopt.

Dans les études cliniques, ce médicament a été utilisé de façon concomitante sans interaction indésirable patente avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine, et des hormones (par exemple estrogènes, insuline, thyroxine).

Il existe un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par ex quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Bien que Cosopt seul ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêtabloquant et d'adrénaline (épinéphrine).

Les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond de l'hypertension artérielle qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Cosopt ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide :

Il n'y a pas de donnée clinique disponible sur l'utilisation chez la femme enceinte.

Le dorzolamide a entraîné des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

Timolol :

Il n'y a pas de données suffisantes d'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être administré lors de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour la réduction de l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'un effet bêtabloquant (ex : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés, après administration de bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de la vie.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion du dorzolamide dans le lait maternel. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants. Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable qu'une quantité suffisante soit présente dans le lait pour produire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration. Si le traitement avec ce médicament est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Des effets indésirables possibles tels que vision trouble peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques, les effets indésirables observés avec Cosopt ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, 1035 patients ont été traités par Cosopt. Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par ce médicament en raison d'événements indésirables oculaires et approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels que inflammation de la paupière et conjonctivite).

Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut induire les mêmes types d'effets indésirables que ceux survenant après administration par voie générale de bêtabloquants. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique est plus faible qu'après une administration par voie systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Cosopt ou l'un de ses composants, soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)/Formule	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire		
Cosopt	Rare	Signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, rash local et général, anaphylaxie
	Indéterminé**	Prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Maléate de timolol, collyre en solution	Indéterminé**	Hypoglycémie
Affections psychiatriques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Dépression*
	Rare	Insomnies*, cauchemars*, pertes de mémoire
Affections du système nerveux		
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Céphalées*
	Rare	Étourdissements*, paresthésies*
Maléate de timolol, collyre en solution	Fréquent	Céphalées*
	Peu fréquent	Étourdissements*, syncope*
	Rare	Paresthésies*, aggravation des signes et symptômes de myasthénie, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale
Affections oculaires		
Cosopt	Très fréquent	Brûlures et picotements
	Fréquent	Hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Inflammation palpébrale*, irritation palpébrale*
	Peu fréquent	Iridocyclite*
	Rare	Irritations incluant rougeur*, douleur*, lésions croûteuses palpébrales*, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), œdème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)*
Maléate de timolol, collyre en solution	Fréquent	Signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites*, kératites*, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire*
	Peu fréquent	Troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*
	Rare	Ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)* ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi
	Indéterminé**	Démangeaisons, larmoiement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Acouphènes*
Affections cardiaques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Bradycardie
	Rare	Douleur thoracique*, palpitations*, œdème*, arythmie*, insuffisance cardiaque congestive*, arrêt cardiaque*, bloc cardiaque
	Indéterminé**	Bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Hypotension*, claudication, phénomène de Raynaud*, froideur des extrémités*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Cosopt	Fréquent	Sinusite
	Rare	Essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Rare	Épistaxis*
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Dyspnée*
	Rare	Bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante)*, insuffisance respiratoire, toux*
Affections gastro-intestinales		
Cosopt	Très fréquent	Dysgueusie
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Nausées*
	Rare	Irritation de la gorge, sécheresse buccale*
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Nausées*, dyspepsie*
	Rare	Diarrhée, sécheresse buccale*
	Indéterminé**	Dysgueusie, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Cosopt	Rare	Dermite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Rare	Éruption*
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Alopécie*, éruption psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis*
	Indéterminé**	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Lupus érythémateux disséminé
	Indéterminé**	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		
Cosopt	Peu fréquent	Lithiase urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Maladie de La Peyronie*, diminution de la libido
	Indéterminé**	Dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Asthénie/fatigue*
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Asthénie/fatigue*

* Ces effets indésirables ont également été observés avec Cosopt depuis sa mise sur le marché.

** D'autres effets indésirables ont également été observés avec des bêtabloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec Cosopt.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de Cosopt.

Symptômes :

Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec le maléate de timolol en collyre se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants par voie générale tels que étourdissement, céphalées, dyspnée, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les symptômes les plus fréquents observés avec un surdosage en dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et des effets possibles sur le système nerveux central.

Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire du chlorhydrate de dorzolamide. Les effets suivants ont été rapportés à la suite d'une ingestion orale : somnolence ; en application locale : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux, dysphagie.

Traitement :

Le traitement doit être symptomatique et adapté. Le ionogramme sanguin (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Les études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants ; timolol, association (code ATC : S01ED51).

Mécanisme d'action :

Cosopt est une association de deux constituants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux constituants diminue la pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par un mécanisme d'action différent.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique humaine, de type II. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, en ralentissant probablement la formation des ions bicarbonates, avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le timolol est un bêtabloquant non cardiosélectif. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, bien qu'une étude avec la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que l'action principale peut être une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, dans quelques études, une augmentation légère de l'écoulement de l'humeur aqueuse a également été observée.

L'association de ces deux agents a un effet additif sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) par rapport à chacun des constituants administrés séparément.

Après administration locale, Cosopt diminue l'élévation de la pression intraoculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome. Ce médicament réduit la pression intraoculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

Effets cliniques :

Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO de Cosopt, administré deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celui de timolol 0,5 % et de dorzolamide 2 % seuls ou en association, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et pour lesquels un traitement associé a été considéré dans les essais comme adapté. Des patients non traités et des patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie ont été inclus. La majorité des patients étaient traités par collyre bêtabloquant en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet de Cosopt, administré deux fois par jour, sur la réduction de la PIO était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administré trois fois par jour ou par timolol 0,5 % administré deux fois par jour. L'effet de Cosopt administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était similaire à celui d'un traitement concomitant de dorzolamide et de timolol administré deux fois par jour. L'effet de Cosopt administré deux fois par jour sur la réduction de la pression intraoculaire a été démontré à différents moments de la journée et cet effet s'est maintenu pendant l'administration au long cours.

Utilisation chez l'enfant :

Une étude contrôlée de 3 mois a été conduite, avec comme objectif principal de documenter la tolérance du chlorhydrate de dorzolamide en solution ophtalmique à 2 % chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans, dont la pression intraoculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie ont reçu Cosopt dans une phase en ouvert. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration biquotidienne de Cosopt a généralement été bien tolérée, 19 patients ont terminé le traitement et 11 l'ont arrêté pour intervention chirurgicale, modification du traitement médical, ou autres raisons.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chlorhydrate de dorzolamide :

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du principe actif sur l'œil à des doses substantiellement plus basses, et donc une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans perturbation de l'équilibre acido-basique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, les concentrations du principe actif et de ses métabolites ont été mesurées dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations extrêmement faibles du principe actif sous forme libre sont maintenues dans le plasma.

La molécule mère est transformée en métabolite N-déséthyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante, mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %).

Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du médicament suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, l'état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de principe actif sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration.

Des résultats identiques de pharmacocinétique furent observés après administration locale prolongée de chlorhydrate de dorzolamide. Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min) ont eu des concentrations en métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

Maléate de timolol :

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du principe actif chez six patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de maléate de timolol solution ophtalmique à 0,5 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient en moyenne de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance oculaire et générale des constituants pris séparément est bien établi.

- Dorzolamide : Chez des lapins ayant reçu des doses maternotoxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, des malformations des corps vertébraux ont été observées.
- Timolol : Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes.

De plus, on n'a observé aucun effet secondaire oculaire chez des animaux traités par voie locale avec du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol administrés seuls ou simultanément. Les études in vitro et in vivo effectuées avec chacun des constituants n'ont pas révélé de pouvoir mutagène. Par conséquent, aucun risque significatif en matière de tolérance n'est attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques de Cosopt.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Après ouverture du flacon : Cosopt ne doit pas être utilisé plus de 28 jours après la première ouverture.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934806384 (1998, RCP rév 24.02.15).

Prix : 6,97 € (flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 6,97 €. Collect.

SANTEN

87-89, quai Panhard-et-Levassor. 75013 Paris

Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30

Info médic : Tél : 01 70 75 26 84

Site web : www.santen.eu/fr

COSOPT ® UNIDOSE

dorzolamide, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 20 mg/ml + 5 mg/ml (claire, incolore ou presque, légèrement visqueuse) : Récipients unidoses de 0,2 ml, boîte de 60 (en sachets de 15).

COMPOSITION

	p ml
Dorzolamide (DCI)	20 mg
(sous forme de chlorhydrate : 22,26 mg/ml)	
Timolol (DCI)	5 mg
(sous forme de maléate : 6,83 mg/ml)	

Excipients : hydroxyéthylcellulose, mannitol (E421), citrate de sodium (E331), hydroxyde de sodium (E524) pour ajustement du pH, eau pour préparations injectables.

pH entre 5,5 et 5,8 ; osmolalité de 242-323 mOsmol/kg.

Une goutte (environ 0,03-0,05 ml) contient en moyenne 0,8 mg de dorzolamide et 0,2 mg de timolol.

DC INDICATIONS

Cosopt unidose est indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose est d'une goutte de Cosopt unidose dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, Cosopt unidose et l'autre collyre doivent être administrés à 10 minutes d'intervalle au moins.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur. La solution d'un récipient unidose doit être administrée immédiatement après ouverture dans l'(les) œil(yeux) atteint(s). La stérilité ne pouvant être maintenue après l'ouverture du récipient unidose, la solution non utilisée doit être jetée immédiatement après administration.

Les patients doivent être avertis de se laver les mains avant utilisation et d'éviter de mettre en contact le récipient unidose avec l'œil ou les parties avoisinantes car cela pourrait provoquer une blessure oculaire (cf Modalités manipulation/élimination : Mode d'emploi).

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil et par la suite une perte de vision.

Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymo-nasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité au niveau local.

Population pédiatrique :

L'efficacité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

La tolérance chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établie.

Les données actuellement disponibles concernant la tolérance chez les enfants âgés de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les patients doivent être informés de l'utilisation correcte du récipient unidose. Cf Modalités manipulation/élimination pour les schémas spécifiques et les instructions d'utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Cosopt unidose est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une maladie réactive des voies aériennes incluant un asthme ou un antécédent d'asthme, ou une bronchopneumopathie chronique obstructive sévère ;
- une bradycardie sinusale, une maladie sinusale, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire de second ou troisième degré non contrôlé par un pacemaker, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique ;
- une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique ;
- une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Les contre-indications ci-dessus proviennent de celles de chacun des constituants et ne sont pas spécifiques de l'association.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions cardiovasculaires/respiratoires :

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. A cause du composé bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets secondaires que ceux observés avec les bêtabloquants pris par voie générale peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après instillation ophtalmique est inférieure à celle survenant après l'administration par voie générale. Pour la réduction de l'absorption systémique : cf Posologie/Mode d'administration.

Affections cardiaques :

Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (par exemple coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par bêtabloquant doivent être évalués de manière critique et un traitement utilisant d'autres substances actives doit être envisagé. Chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires, les signes de détérioration de leur maladie ou la survenue d'effets secondaires doivent être surveillés.

Du fait de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients ayant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires :

Les patients ayant des troubles/désordres circulatoires sévères périphériques (par exemple formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires :

Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après administration de bêtabloquants ophtalmiques.

Cosopt unidose doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée, et seulement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.

Insuffisance hépatique :

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.

Immunologie et hypersensibilité :

Comme pour tous les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale.

Le dorzolamide contient un groupe sulfonamide qui existe également chez les sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires que ceux observés avec les sulfamides par voie générale peuvent survenir par voie locale, incluant des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, ce médicament doit être arrêté.

Des effets secondaires oculaires, identiques à ceux observés avec un collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de Cosopt unidose doit être envisagé.

Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant :

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêtabloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (cf Interactions).

L'utilisation du dorzolamide et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'est pas recommandée.

Arrêt du traitement :

Comme avec les bêtabloquants utilisés par voie générale, s'il est nécessaire d'arrêter le timolol par voie ophtalmique chez des patients ayant une maladie coronarienne, le traitement sera interrompu progressivement.

Autres effets des bêtabloquants :

- Hypoglycémie/diabète :

  Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients atteints d'un diabète instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

  Les bêtabloquants peuvent également masquer les signe d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.
- Affections de la cornée : les bêtabloquants topiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients ayant des affections de la cornée doivent être traités avec prudence.
- Anesthésie chirurgicale :

  Les préparations ophtalmiques contenant des bêtabloquants peuvent bloquer les effets généraux des bêta-agonistes, par exemple l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.

  Le traitement par bêtabloquants peut aggraver les symptômes d'une myasthénie.

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique :

Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie générale a été associé à des lithiases urinaires résultant de troubles acidobasiques, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de calculs rénaux. Même si l'on n'a pas observé de troubles acidobasiques avec Cosopt multidose (formulation avec conservateur), des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. Cosopt unidose (formulation sans conservateur) contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie générale ; les patients ayant un antécédent de calculs rénaux peuvent donc présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de ce médicament.

Autres :

La prise en charge des patients ayant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite, en plus des agents hypotenseurs par voie ophtalmique, d'autres mesures thérapeutiques. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Un œdème cornéen et une décompensation irréversible de la cornée ont été décrits chez des patients présentant une altération chronique préexistante de la fonction cornéenne et/ou ayant des antécédents de chirurgie intraoculaire lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide. Les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales ont un risque accru de développer un œdème cornéen. La prescription de Cosopt unidose doit s'effectuer avec précaution chez ce type de patient.

Un décollement de la choroïde a été rapporté au cours de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après chirurgie filtrante.

Comme avec d'autres antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol en collyre lors de traitements prolongés. Cependant, dans des études cliniques au cours desquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.

Utilisation de lentilles de contact :

Ce médicament (formulation sans conservateur) n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact.

Population pédiatrique : Cf Pharmacodynamie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec Cosopt unidose.

Dans une étude clinique, ce médicament a été utilisé de façon concomitante sans interaction indésirable patente avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine, et des hormones (par exemple estrogènes, insuline, thyroxine).

Il existe un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré en même temps que des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Bien que Cosopt (formule avec conservateur) seul ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêtabloquant et d'épinéphrine (adrénaline).

Les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Cosopt unidose ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide :

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation chez la femme enceinte.

Le dorzolamide a entraîné des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

Timolol :

Il n'y a pas de données suffisantes d'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être administré lors de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour la réduction de l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'un effet bêtabloquant (ex : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés, après administration de bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de la vie.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion du dorzolamide dans le lait maternel. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants.

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable qu'une quantité suffisante soit présente dans le lait pour produire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration. Si le traitement avec Cosopt unidose est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Des effets indésirables possibles tels que vision trouble peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans une étude clinique avec Cosopt unidose (formulation sans conservateur), les effets indésirables rapportés ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec Cosopt multidose (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, 1035 patients ont été traités par Cosopt multidose (formulation avec conservateur). Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par Cosopt multidose (formulation avec conservateur) en raison d'événements indésirables oculaires ; approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels que inflammation de la paupière et conjonctivite).

Cosopt unidose (formulation sans conservateur) a montré un profil de sécurité d'emploi similaire à celui de Cosopt multidose (formulation avec conservateur) dans une étude clinique comparative, en double insu, à doses multiples.

Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut induire les mêmes types d'effets indésirables que ceux survenant après administration par voie générale de bêtabloquants. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique est plus faible qu'après une administration par voie systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Cosopt unidose ou l'un de ses composants, soit au cours des études cliniques, soit depuis la mise sur le marché :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)		
Formule	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire		
Cosopt unidose	Rare	Signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, rash local et général, anaphylaxie
	Indéterminé **	Prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Maléate de timolol, collyre en solution	Indéterminé **	Hypoglycémie
Affections psychiatriques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Dépression *
	Rare	Insomnies *, cauchemars *, pertes de mémoire
Affections du système nerveux		
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Céphalées *
	Rare	Étourdissements *, paresthésies *
Maléate de timolol, collyre en solution	Fréquent	Céphalées *
	Peu fréquent	Étourdissements *, syncope *
	Rare	Paresthésies *, aggravation des signes et symptômes de myasthénie, diminution de la libido *, accident vasculaire cérébral *, ischémie cérébrale
Affections oculaires		
Cosopt unidose	Très fréquent	Brûlures et picotements
	Fréquent	Hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Inflammation palpébrale *, irritation palpébrale *
	Peu fréquent	Iridocyclite *
	Rare	Irritations incluant rougeur *, douleur *, lésions croûteuses palpébrales *, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), œdème cornéen *, hypotonie oculaire *, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante) *
Maléate de timolol, collyre en solution	Fréquent	Signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites *, kératites *, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire *
	Peu fréquent	Troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques) *
	Rare	Ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante) * ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi
	Indéterminé **	Démangeaisons, larmoiement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Acouphènes *
Affections cardiaques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Bradycardie *
	Rare	Douleur thoracique *, palpitations *, œdème *, arythmie *, insuffisance cardiaque congestive *, arrêt cardiaque *, bloc cardiaque
	Indéterminé **	Bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Hypotension *, claudication, phénomène de Raynaud *, froideur des extrémités *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Cosopt unidose	Fréquent	Sinusite
	Rare	Essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Rare	Épistaxis *
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Dyspnée *
	Rare	Bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante) *, insuffisance respiratoire, toux *
Affections gastro-intestinales		
Cosopt unidose	Très fréquent	Dysgueusie
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Nausées *
	Rare	Irritation de la gorge, sécheresse buccale *
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Nausées *, dyspepsie *
	Rare	Diarrhée, sécheresse buccale *
	Indéterminé **	Dysgueusie, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Cosopt unidose	Rare	Dermite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Rare	Éruption *
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Alopécie *, éruption psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis *
	Indéterminé **	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Lupus érythémateux disséminé
	Indéterminé **	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		
Cosopt unidose	Peu fréquent	Lithiase urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Maladie de La Peyronie *, diminution de la libido
	Indéterminé **	Dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Asthénie/fatigue *
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Asthénie/fatigue *

* Ces effets indésirables ont également été observés avec Cosopt multidose (formulation avec conservateur) depuis sa mise sur le marché.

** D'autres effets indésirables ont également été observés avec des bêtabloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec Cosopt unidose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de Cosopt multidose ou Cosopt unidose.
Symptômes :
Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec le maléate de timolol en collyre se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants par voie générale tels que étourdissement, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque. Les symptômes les plus fréquents observés avec un surdosage en dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et des effets possibles sur le système nerveux central.
Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire du chlorhydrate de dorzolamide. A la suite d'une ingestion orale, une somnolence a été rapportée. Avec une application locale, les effets suivants ont été rapportés : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.
Traitement :
Le traitement doit être symptomatique et adapté. Le ionogramme sanguin (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Les études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques, bêta-bloquants, timolol, associations, code ATC : S01ED51.
Mécanisme d'action :
Cosopt unidose est une association de deux constituants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux constituants diminue la pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes d'action différents.
Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique humaine de type II. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, en ralentissant probablement la formation des ions bicarbonates, avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un bêtabloquant non cardiosélectif. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, bien qu'une étude avec la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que l'action principale peut être une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, dans quelques études, une augmentation légère de l'écoulement de l'humeur aqueuse a également été observée. L'association de ces deux agents a un effet additif sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) par rapport à chacun des constituants administrés séparément.
Après administration locale, Cosopt unidose diminue l'élévation de la pression intraoculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome. Ce médicament réduit la pression intraoculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.
Effets pharmacodynamiques :
Effets cliniques :
Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO de Cosopt multidose, administré deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celui de timolol 0,5 % et de dorzolamide 2 % seuls ou en association, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et pour lesquels un traitement associé a été considéré dans les essais comme adapté. Des patients non traités et des patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie ont été inclus. La majorité des patients étaient traités par collyre bêtabloquant en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet de Cosopt multidose, administré deux fois par jour, sur la réduction de la PIO était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administré trois fois par jour ou par timolol 0,5 % administré deux fois par jour. L'effet de Cosopt multidose administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était similaire à celui d'un traitement concomitant de dorzolamide et de timolol administré deux fois par jour. L'effet de Cosopt multidose administré deux fois par jour sur la réduction de la pression intraoculaire a été démontré à différents moments de la journée et cet effet s'est maintenu pendant l'administration au long cours.
Dans une étude clinique, en double insu, en groupes parallèles, chez 261 patients ayant une pression intraoculaire élevée ⩾ 22 mm Hg dans l'un ou les deux yeux, comparant Cosopt unidose (formulation sans conservateur) à Cosopt multidose (formulation avec conservateur), Cosopt unidose a eu un effet sur la diminution de la pression intraoculaire (PIO) équivalent à celui de Cosopt multidose. Le profil de sécurité de Cosopt unidose a été similaire à celui de Cosopt multidose.
Population pédiatrique :
Une étude contrôlée de 3 mois a été conduite, avec comme objectif principal de documenter la tolérance du chlorhydrate de dorzolamide en solution ophtalmique à 2 % chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans, dont la pression intraoculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie ont reçu Cosopt dans une phase en ouvert. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration biquotidienne de Cosopt a généralement été bien tolérée, 19 patients ont terminé le traitement et 11 l'ont arrêté pour intervention chirurgicale, modification du traitement médical, ou autres raisons.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chlorhydrate de dorzolamide :
Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du principe actif sur l'œil à des doses substantiellement plus basses, et donc une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans perturbation de l'équilibre acido-basique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.
Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, les concentrations du médicament et de ses métabolites ont été mesurées dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations extrêmement faibles du principe actif sous forme libre sont maintenues dans le plasma. Le principe actif est transformé en métabolite N-déséthyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante, mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du principe actif suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.
Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, l'état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de principe actif sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats identiques de pharmacocinétique ont été observés après administration locale prolongée de chlorhydrate de dorzolamide. Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min) ont eu des concentrations en métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.
Maléate de timolol :
Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du principe actif chez six patients, l'exposition systémique au timolol a été déterminée après administration locale de maléate de timolol solution ophtalmique à 0,5 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient en moyenne de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance oculaire et générale des constituants pris séparément est bien établi.
- Dorzolamide : Chez des lapins ayant reçu des doses maternotoxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, des malformations des corps vertébraux ont été observées.
- Timolol : Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes.

De plus, aucun effet secondaire oculaire chez des animaux traités par voie locale avec du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol administrés seuls ou simultanément n'a été observé. Les études *in vitro* et *in vivo* effectuées avec chacun des constituants n'ont pas révélé de pouvoir mutagène. Par conséquent, aucun risque significatif en matière de tolérance n'est attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques de Cosopt unidose.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après première ouverture du sachet : 15 jours. Jeter tous les récipients unidoses non utilisés après ce délai. Jeter immédiatement après la première utilisation chaque récipient unidose.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La dose est une goutte de Cosopt unidose dans le sac conjonctival de l'(les) œil(yeux) affecté(s) deux fois par jour.
Ne laissez pas le récipient unidose toucher l'œil ou les zones autour de l'œil. Il pourrait causer des blessures à votre œil. Il peut également être contaminé par des bactéries qui peuvent causer des infections oculaires provoquant des dommages graves de l'œil, voire la perte de la vision. Afin d'éviter la contamination de la solution de gouttes oculaires, un nouveau récipient unidose doit être ouvert immédiatement avant chaque utilisation ; il y a suffisamment de solution dans chaque

récipient pour les deux yeux si votre médecin vous a dit d'utiliser les gouttes dans les deux yeux.
Jetez le récipient ouvert avec le contenu restant immédiatement après utilisation.

Mode d'emploi :
Ouvrez le sachet d'aluminium qui contient 15 récipients unidoses. Il y a trois plaquettes de 5 récipients unidoses chacune, dans le sachet. Écrivez la date de la première ouverture sur le sachet.

Chaque fois que vous utilisez Cosopt unidose :

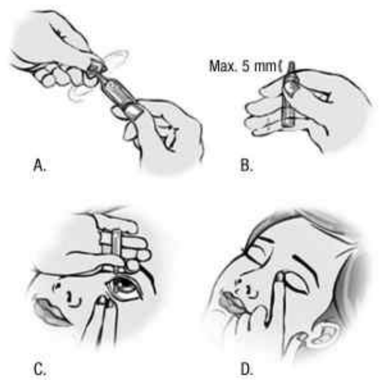

1. Lavez-vous les mains.
2. Retirez la plaquette de récipients du sachet.
3. Détachez un récipient unidose de la plaquette.
4. Replacez la plaquette restante dans le sachet et pliez le bord pour refermer le sachet.
5. Pour ouvrir le récipient, tournez l'embout. (Image A).
6. Tenez le récipient entre votre pouce et votre index. Notez que la pointe du récipient ne doit pas dépasser de plus de 5 mm au-dessus de l'extrémité de votre index. (Image B).
7. Inclinez la tête vers l'arrière ou allongez-vous. Placez votre main sur votre front. Votre index devrait être aligné avec votre sourcil ou reposer sur l'arête du nez. Levez les yeux. Tirez la paupière inférieure vers le bas avec l'autre main. **Ne laissez aucune partie du récipient toucher votre œil ou les zones autour de l'œil.** Pressez doucement le récipient pour laisser tomber une goutte dans l'espace entre la paupière et l'œil. (Image C). Ne clignez pas de l'œil pendant l'instillation de la goutte dans votre œil. Chaque récipient unidose contient suffisamment de solution pour les deux yeux.
8. Fermez votre œil et appuyez sur le coin intérieur de l'œil avec votre doigt pendant environ 2 minutes. Cela aide à stopper la propagation du médicament dans le reste du corps. (Image D).
9. Essuyez tout excès de solution sur la peau autour de l'œil. **Si votre médecin vous a dit d'utiliser les gouttes dans les deux yeux,** répétez les étapes 7 à 9 pour l'autre œil.

Après instillation de la goutte dans l'(les) œil(yeux), jetez le récipient unidose utilisé même s'il reste de la solution pour éviter toute contamination du contenu du récipient unidose.
Conservez les récipients restants dans le sachet d'aluminium ; les récipients restants peuvent être utilisés dans les 15 jours qui suivent l'ouverture du sachet. 15 jours après avoir ouvert le sachet, s'il reste des récipients, ils doivent être jetés en toute sécurité, et un nouveau sachet doit être ouvert. Il est important de continuer à utiliser ce collyre selon la prescription de votre médecin.
Si vous avez un doute sur la façon d'administrer votre médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937705721 (2006, RCP rév 13.03.17).
Prix : 14,98 € (60 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : SANTEN Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finlande.

SANTEN
87-89, quai Panhard-et-Levassor. 75013 Paris
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30
Info médic : Tél : 01 70 75 26 84
Site web : www.santen.eu/fr

COTAREG ®
valsartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 80 mg/12,5 mg (ovale, avec « HGH » imprimé sur une face du comprimé et « CG » sur l'autre face ; orange clair)*, à 160 mg/12,5 mg* (ovale, avec « HHH » imprimé sur une face du comprimé et « CG » sur l'autre face ; rouge foncé) *et à 160 mg/25 mg* (ovale, avec « HXH » imprimé sur une face du comprimé et « NVR » sur l'autre face ; marron) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION

Cotareg 80 mg/12,5 mg :	*p cp*
Valsartan (DCI)	80 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
Cotareg 160 mg/12,5 mg :	*p cp*
Valsartan (DCI)	160 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
Cotareg 160 mg/25 mg :	*p cp*
Valsartan (DCI)	160 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	25 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000 (ou 4000 pour le cp à 160 mg/25 mg), talc, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer rouge E 172 ; oxyde de fer jaune (cp à 80 mg/12,5 mg et à 160 mg/25 mg), oxyde de fer noir (cp à 160 mg/25 mg).

DC INDICATIONS
Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
Cotareg, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie recommandée de Cotareg est 1 comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.
Lorsque cela est cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie, à condition que la séquence de titration recommandée de la dose de chaque composant soit suivie.
La réponse clinique à Cotareg doit être évaluée après le début du traitement et, si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un des composants jusqu'à une posologie maximale de 320 mg/25 mg.
L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.
Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.

Populations particulières :
Patients présentant une insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] ⩾ 30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, Cotareg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) et les patients présentant une anurie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Patients présentant une insuffisance hépatique :
Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement de la dose de l'hydrochlorothiazide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En raison de la présence du valsartan, Cotareg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une cirrhose biliaire et une cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.
Patients pédiatriques :
Cotareg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

MODE D'ADMINISTRATION :
Cotareg peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Association de Cotareg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Modifications des électrolytes sériques :
Valsartan :
L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.
Hydrochlorothiazide :
Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.
L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie.
Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodée et/ou volumique :
Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique doivent être surveillés chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Cotareg chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par exemple, chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Cotareg.

Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone :
Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple, patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. L'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou après un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de Cotareg chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie. Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de Cotareg puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. Cotareg ne doit pas être administré chez ces patients.

Sténose de l'artère rénale :
Cotareg ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.

Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Cotareg car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :
Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie obstructive hypertrophique (CMOH).

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est ⩾ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration). Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie, la créatininémie et le taux d'acide urique en cas d'administration de Cotareg chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Transplantation rénale :
Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Cotareg chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique :
Cotareg doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Antécédent d'angiœdème :
Un angiœdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été observé chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angiœdème avec d'autres médicaments dont les IEC. Cotareg doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angiœdème et ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).

Lupus érythémateux :
Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques :
Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.
Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion de calcium urinaire et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité :
Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Générales :
La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

Glaucome aigu à angle fermé :
L'hydrochlorothiazide, une sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncratique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut provoquer une perte de vision permanente.
Le traitement initial est d'interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie à la sulfonamide ou à la pénicilline.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Test antidopage :
Ce médicament contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à la fois au valsartan et à l'hydrochlorothiazide :
Déconseillées :
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. La clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazides, le risque de toxicité du lithium peut sans doute être encore augmenté avec Cotareg. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Autres antihypertenseurs : Cotareg peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARA II, bêtabloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs directs de la rénine).
- Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet est incertaine et insuffisante pour exclure leur utilisation.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs : en cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la coadministration de Cotareg et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale

et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Liées au valsartan :

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA II, les IEC, ou l'aliskiren : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Déconseillées :

- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium : une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.
- Transporteurs : les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La coadministration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.
- Absence d'interaction : dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométacine pourraient interagir avec la composante hydrochlorothiazide de Cotareg (voir ci-dessous Liées à l'hydrochlorothiazide).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments agissant sur la kaliémie : l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'utilisation concomitante des diurétiques kaliurétiques, des corticoïdes, des laxatifs, de l'ACTH, de l'amphotéricine, de la carbénoxolone, de la pénicilline G, de l'acide salicylique et ses dérivés. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointes : du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments qui pourraient induire des torsades de pointes, en particulier avec des antiarythmiques de classe Ia et de classe III et avec certains antipsychotiques.
- Médicaments agissant sur la natrémie : l'effet hyponatrémique des diurétiques peut être accentué par l'utilisation concomitante des médicaments, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est recommandée si ces médicaments doivent être administrés au long cours.
- Digitaliques : des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sels de calcium et vitamine D : l'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques avec des sels de calcium peut induire une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (par exemple l'hyperparathyroïdie, les maladies cancéreuses ou liées à la vitamine D), par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.
- Antidiabétiques (agents oraux et insuline) : les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Bêtabloquants et diazoxide : le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêtabloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
- Médicaments antigoutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
- Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : les agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, les médicaments prokinétiques, tels que le cisapride, pourraient diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
- Amantadine : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque d'effets indésirables de l'amantadine.
- Résines échangeuses d'ions : l'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets subthérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, l'échelonnement des prises de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 h avant ou 4 à 6 h après l'administration de résines, pourrait minimiser cette interaction.
- Agents cytotoxiques : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants comme les dérivés du curare.
- Ciclosporine : le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
- Alcool, barbituriques ou narcotiques : l'administration concomitante des diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont un effet hypotenseur (par exemple par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser l'hypotension orthostatique.
- Méthyldopa : des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante de la méthyldopa et de l'hydrochlorothiazide.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées d'un produit de contraste iodé. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Valsartan :

> L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2e et le 3e trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

ALLAITEMENT :

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de Cotareg pendant l'allaitement est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Cotareg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation vertigineuse et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et les anomalies biologiques survenant plus fréquemment avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec le placebo et les cas individuels rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe. Des effets indésirables connus pour survenir avec chaque composant administré seul mais qui n'ont pas été observés dans les études cliniques peuvent survenir au cours du traitement par l'association valsartan/hydrochlorothiazide.

Événements indésirables :

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide :

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très rare	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Paresthésies
Fréquence indéterminée	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire non cardiogénique
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Diarrhées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquence indéterminée	Élévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Informations supplémentaires sur chaque composant :

Les effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de Cotareg également, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques ou dans la période suivant la mise sur le marché.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables avec valsartan :

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies, y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Élévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3 : Fréquence des effets secondaires avec hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec Cotareg. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, augmentation du taux de lipides dans le sang (principalement à fortes doses)
Fréquent	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation de l'équilibre du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée, sensations vertigineuses, paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire, incluant pneumopathie et œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhée
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, asthénie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardiovasculaire et/ou un état de choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.
Traitement :
Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.
En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une supplémentation hydrosodée doit être administrée rapidement.
Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques ; code ATC : C09DA03.
Valsartan/hydrochlorothiazide :
Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées :
- avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25 %) et l'hydrochlorothiazide 25 mg (27 %) ;
- avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS ⩾ 20 mmHg ou réduction de la PAD ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par :
- le valsartan 80 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) par rapport au valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) et au valsartan 160 mg (6,5/8,2 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51 %) qu'avec le valsartan 80 mg (36 %) et le valsartan 160 mg (37 %) ;
- le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec :
- l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64 %) qu'avec le placebo (29 %) et l'hydrochlorothiazide (41 %) ;
- l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76%) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.
Les effets bénéfiques supplémentaires du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.
Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.
Valsartan :
Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT_1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT_1 pourrait stimuler le récepteur AT_2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT_1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT_1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT_1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT_2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.
Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (p < 0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC (p < 0,05).
L'administration de valsartan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, la réduction maximale de la pression artérielle avec toute dose est généralement obtenue en 2 à 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.
L'interruption subite du traitement avec valsartan n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.
Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Réduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée (p < 0,001) de 42 % (– 24,2 µg/min ; IC 95 % : – 40,4 à – 19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (– 1,7 µg/min ; IC 95 % : – 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.
L'étude DROP (Diovan Réduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.
Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves (tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Hydrochlorothiazide :
Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na^+Cl^-, peut-être par compétition pour le site Cl^-, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique. L'angiotensine II étant responsable du lien rénine-aldostérone, la diminution de la kaliémie est moins prononcée en cas de coadministration de valsartan que celle qui est observée avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Valsartan/hydrochlorothiazide :
La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30 % en cas de coadministration avec le valsartan. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ne modifie pas significativement la cinétique du valsartan. Cette interaction observée n'a pas d'effet sur l'administration du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, puisque les études cliniques contrôlées ont montré un effet antihypertenseur net, supérieur à celui obtenu avec une des deux substances actives administrées en monothérapie et avec le placebo.
Valsartan :
Absorption :
Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.
Distribution :
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.
Biotransformation :
Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.
Élimination :
Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½α}$ < 1 h et $t_{½β}$ d'environ 9 h). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.
Hydrochlorothiazide :
Absorption :
Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans l'intervalle thérapeutique. L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussions cliniques. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.
Distribution :
Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg.
L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 3 fois la concentration plasmatique.
Élimination :
L'hydrochlorothiazide est excrété principalement sous forme inchangée. L'élimination de l'hydrochlorothiazide du plasma se fait avec une demi-vie moyenne de 6 à 15 heures en phase d'élimination terminale. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.
Populations particulières :
Sujets âgés :
Chez certaines personnes âgées, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, sans toutefois que cela ait une signification clinique.
Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.
Insuffisance rénale :
A la posologie recommandée de Cotareg, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 70 ml/min.
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Cotareg chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il ne peut pas être éliminé par dialyse, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.
En cas d'insuffisance rénale, le pic moyen de concentrations plasmatiques et les valeurs de l'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est réduit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de l'AUC (x 3) de l'hydrochlorothiazide a été observée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, une augmentation de l'AUC (x 8) de l'hydrochlorothiazide a été observée. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).
Insuffisance hépatique :
Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) à modérée (n = 5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de dysfonctionnement hépa-

tique sévère (cf Contre-indications). La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée en cas d'hépatopathie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité potentielle de l'association valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le ouistiti dans des études durant jusqu'à 6 mois. Il n'a pas été observé de données excluant l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'homme.

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le ouistiti que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le ouistiti, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur une base mg/m^2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg.)

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg.)

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le ouistiti (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artérioles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg.)

Les effets mentionnés ci-dessus semblent être dus aux effets pharmacologiques du valsartan à doses élevées (blocage de l'inhibition par l'angiotensine II de la libération de rénine, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et ils surviennent également avec les IEC. Ces données ne semblent pas pertinentes en cas d'administration de doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

Il n'a pas été mené d'études de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interactions entre les deux substances. Cependant, ces études ont été conduites séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une fœtotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938155822 (1997, RCP rév 05.08.16) 30 cp 80 mg/12,5 mg.
3400938156362 (1997, RCP rév 05.08.16) 90 cp 80 mg/12,5 mg.
3400938156652 (2003, RCP rév 05.08.16) 30 cp 160 mg/12,5 mg.
3400938157024 (2003, RCP rév 05.08.16) 90 cp 160 mg/12,5 mg.
3400938157314 (2002, RCP rév 05.08.16) 30 cp 160 mg/25 mg.
3400938157772 (2002, RCP rév 05.08.16) 90 cp 160 mg/25 mg.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 160 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 160 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 160 mg/25 mg).
18,91 € (90 comprimés à 160 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

COTELLIC ®
cobimetinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (rond, blanc, d'environ 6,6 mm de diamètre, gravé « COB » sur une face) : Boîte de 63, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Hémifumarate de cobimetinib
exprimé en cobimetinib .... 20 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (36 mg/cp).

DC INDICATIONS

Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Cotellic en association au vemurafenib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début de ce traitement, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Posologie :

La dose recommandée de Cotellic est de 60 mg (soit 3 comprimés à 20 mg) une fois par jour.

La prise de Cotellic suit un cycle de 28 jours. Chaque dose se compose de trois comprimés de 20 mg (soit 60 mg) et doit être prise une fois par jour pendant 21 jours consécutifs (jours 1 à 21 - période de traitement), suivis d'une période sans traitement de 7 jours (jours 22 à 28 - pause du traitement). Le cycle suivant de traitement par Cotellic doit commencer une fois que la période sans traitement de 7 jours s'est écoulée.

Pour toute information sur la posologie du vemurafenib, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Durée du traitement :

Le traitement par Cotellic doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir le Tableau 1 ci-dessous).

Omission d'une dose :

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à une prise par jour.

Vomissement :

En cas de vomissement suite à l'administration de Cotellic, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour, le traitement doit être poursuivi le lendemain de la façon prescrite.

Adaptations posologiques générales :

La décision de réduire la dose de l'un ou l'autre des médicaments ou des deux doit reposer sur l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance de chaque patient. L'adaptation posologique de Cotellic est indépendante de celle du vemurafenib.

Si des doses n'ont pas été prises suite à une toxicité, celles-ci ne doivent pas être remplacées. Lorsque la dose a été réduite, elle ne doit pas être augmentée ultérieurement.

Le Tableau 1 ci-dessous présente les recommandations générales d'adaptation posologique de Cotellic.

Tableau 1 : Recommandations générales d'adaptations posologiques de Cotellic

Grade (CTC-AE)*	Dose recommandée de Cotellic
Grade 1 ou Grade 2 (tolérable)	Aucune réduction de dose. Maintenir Cotellic à la dose de 60 mg une fois par jour (3 comprimés)
Grade 2 (intolérable) ou Grade 3/4	
1re survenue	Interrompre le traitement jusqu'à un grade ⩽ 1, reprendre le traitement à la dose de 40 mg une fois par jour (2 comprimés)
2e survenue	Interrompre le traitement jusqu'à un grade ⩽ 1, reprendre le traitement à la dose de 20 mg une fois par jour (1 comprimé)
3e survenue	Envisager l'arrêt définitif du traitement

* L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée par les Critères terminologiques communs pour les événements indésirables v4.0 (CTC-AE).

Recommandations d'adaptations posologiques en cas d'hémorragie :

Evénements de grade 4 ou hémorragie cérébrale :

Le traitement par Cotellic doit être interrompu. En cas d'événement hémorragique attribué à Cotellic, le traitement par Cotellic doit être arrêté définitivement.

Evénements de grade 3 :

Le traitement par Cotellic doit être interrompu pendant son évaluation afin d'éviter toute aggravation potentielle de l'événement. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des adaptations posologiques de Cotellic en cas d'événements hémorragiques. La reprise du traitement par Cotellic doit se baser sur une évaluation clinique. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi, si indiqué, en cas d'interruption du traitement par Cotellic.

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche :

En cas de symptômes cardiaques attribués à Cotellic et qui ne s'améliorent pas après une interruption temporaire, un arrêt définitif du traitement par Cotellic doit être envisagé.

Tableau 2 : Recommandations d'adaptations posologiques de Cotellic chez les patients présentant une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport aux valeurs initiales

Patient	Valeur de la FEVG	Adaptation posologique recommandée de Cotellic	Valeur de la FEVG après une interruption du traitement	Dose quotidienne recommandée de Cotellic
Asymptomatique	⩾ 50 % (ou 40-49 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %)	Poursuivre le traitement à la même posologie	N/A	N/A
	< 40 % (ou 40-49 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ⩾ 10 %)	Interrompre le traitement pendant 2 semaines	Diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %	1re survenue : 40 mg
				2e survenue : 20 mg
				3e survenue : Arrêt permanent
			< 40 % (ou diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ⩾ 10 %)	Arrêt permanent
Symptomatique	N/A	Interrompre le traitement pendant 4 semaines	Asymptomatique et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %	1re survenue : 40 mg
				2e survenue : 20 mg
				3e survenue : Arrêt permanent
			Asymptomatique et < 40 % (ou diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ⩾ 10 %)	Arrêt permanent
			Symptomatique quelle que soit la valeur de la FEVG	Arrêt permanent

N/A = Non applicable.

En cas d'adaptation posologique de Cotellic, le traitement par le vemurafenib peut être poursuivi (si cliniquement indiqué).

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de rhabdomyolyse et d'élévations de la créatine phosphokinase (CPK) :

Rhabdomyolyse ou élévations symptomatiques de la CPK :

Le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si la rhabdomyolyse ou l'élévation symptomatique de la CPK ne s'améliore pas dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si la sévérité s'améliore d'au moins un grade dans les 4 semaines, le traitement par Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg. Les patients doivent être étroitement surveillés. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Elévations asymptomatiques de la CPK :

Grade 4 :

Le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si l'élévation de la CPK ne s'améliore pas à un grade ⩽ 3 dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si l'élévation s'améliore à un grade ⩽ 3 dans les 4 semaines, Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg et les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Grade ⩽ 3 :

Si une rhabdomyolyse est écartée, aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire.

Recommandations d'adaptations posologiques de Cotellic utilisé en association avec le vemurafenib :

Anomalies du bilan hépatique :

En cas d'anomalie du bilan hépatique de grade 1 et 2, Cotellic et le vemurafenib doivent être poursuivis à la dose prescrite.

Grade 3 :

Cotellic doit être maintenu à la dose prescrite. La dose de vemurafenib peut être réduite si cliniquement approprié. Se référer au RCP de vemurafenib.

Grade 4 :

Le traitement par Cotellic et vemurafenib doit être interrompu. Si les anomalies du bilan hépatique s'améliorent à un grade ⩽ 1 dans les 4 semaines, Cotellic peut être réinstauré à une dose réduite de 20 mg et le vemurafenib à la dose cliniquement appropriée, conformément à son RCP.

Si les anomalies du bilan hépatique ne s'améliorent pas à un grade ⩽ 1 dans les 4 semaines ou si des anomalies du bilan hépatique de grade 4 réapparaissent après une amélioration initiale, le traitement par Cotellic et vemurafenib doit être arrêté.

Photosensibilité :

Une photosensibilité de grade ⩽ 2 (tolérable) doit être prise en charge par un traitement symptomatique.

En cas de photosensibilité de grade 2 (intolérable) ou de grade ⩾ 3, Cotellic et le vemurafenib doivent être interrompus jusqu'à la résolution à un grade ⩽ 1. Le traitement peut être réinstauré sans modification de la dose de Cotellic. La dose de vemurafenib doit être réduite si cela est cliniquement indiqué ; pour plus d'information se référer à son RCP.

Éruption cutanée :

Des éruptions cutanées peuvent survenir avec Cotellic ou le vemurafenib. La dose de Cotellic et/ou de vemurafenib peut être soit interrompue temporairement soit réduite selon les manifestations cliniques.

En outre :

Une éruption cutanée de grade ⩽ 2 (tolérable) doit être prise en charge par un traitement symptomatique. L'administration de Cotellic peut être poursuivie sans adaptation.

En cas d'éruption cutanée acnéiforme de grade 2 (intolérable) ou grade ⩾ 3 : les recommandations générales d'adaptations posologiques de Cotellic du Tableau 1 doivent être suivies. L'administration du vemurafenib peut être poursuivie lorsque le traitement par Cotellic est modifié (si cliniquement indiqué).

En cas d'éruption cutanée non acnéiforme ou maculopapuleuse de grade 2 (intolérable) ou grade ⩾ 3 : l'administration de Cotellic peut être poursuivie sans adaptation si cliniquement indiquée. L'administration du vemurafenib peut être suspendue temporairement et/ou poursuivie à une dose réduite ; pour plus d'information se référer à son RCP.

Allongement de l'intervalle QT :

Si l'intervalle QTc dépasse 500 ms au cours du traitement, se référer au RCP du vemurafenib (cf Posologie/Mode d'administration) pour les mesures d'adaptations posologiques de vemurafenib. Aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au vemurafenib.

Populations particulières :

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (cf Pharmacocinétique). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étant limitées, un effet ne peut être exclu. Cotellic doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée

chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère peuvent avoir des concentrations plasmatiques en cobimetinib libre augmentées par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (cf Pharmacocinétique). Des anomalies du bilan hépatique peuvent apparaître avec Cotellic, la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance hépatique quel qu'en soit le degré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients non caucasiens :

La sécurité et l'efficacité de Cotellic n'ont pas été établies chez des patients non caucasiens.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Cotellic n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie orale. Les comprimés de Cotellic doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris avec ou sans aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant le début du traitement par Cotellic en association avec le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

Cotellic en association au vemurafenib chez les patients ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF :

Les données chez les patients traités par l'association de Cotellic et du vemurafenib ayant progressé sous un premier traitement par inhibiteur de BRAF sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de l'association est moindre chez ces patients (cf Pharmacodynamie). D'autres options doivent donc être envisagées avant d'initier le traitement par l'association chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF. La séquence des traitements après progression sous un inhibiteur de BRAF n'a pas été établie.

Cotellic en association au vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales :

La sécurité et l'efficacité de l'association de Cotellic et du vemurafenib n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 avec métastases cérébrales. L'activité intracrânienne du cobimetinib n'est actuellement pas connue (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Hémorragie :

Des évènements hémorragiques, y compris des évènements hémorragiques majeurs peuvent survenir (cf Effets indésirables).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de saignements, tels que des métastases cérébrales, et/ou chez les patients qui utilisent des médicaments concomitants qui augmentent le risque hémorragique (notamment des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants). Pour la prise en charge d'une hémorragie, se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Rétinopathie séreuse :

Des rétinopathies séreuses (accumulation de liquide dans les couches de la rétine) ont été rapportées chez des patients traités par des inhibiteurs de MEK, y compris Cotellic (cf Effets indésirables). La majorité des événements ont été rapportés sous les termes choriorétinopathie ou décollement de la rétine.

Le délai médian de première survenue des événements à type de rétinopathie séreuse était de 1 mois (entre 0 et 9 mois). La plupart des événements rapportés dans les essais cliniques ont été réversibles ou se sont améliorés jusqu'à un grade 1 après une interruption de traitement ou une réduction de dose.

Une recherche de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants doit être effectuée à chaque visite. En cas d'apparition de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants, un examen ophtalmologique est recommandé. En cas de diagnostic de rétinopathie séreuse, le traitement par Cotellic doit être interrompu jusqu'à l'amélioration des symptômes visuels à un grade ⩽ 1. Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement (voir le Tableau 1 à la rubrique Posologie/Mode d'administration).

Dysfonction ventriculaire gauche :

Une diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales a été observée chez des patients traités par Cotellic (cf Effets indésirables).

Le délai médian de survenue initiale de ce type d'événement était de 4 mois (entre 1 à 13 mois).

La FEVG doit être contrôlée avant le début du traitement afin d'évaluer les valeurs initiales, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques jusqu'à l'arrêt du traitement. La diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales peut être prise en charge par une interruption temporaire du traitement, une réduction posologique ou un arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez tous les patients reprenant le traitement à une dose de Cotellic réduite, une évaluation de la FEVG doit être effectuée à environ 2 semaines, 4 semaines, 10 semaines et 16 semaines, puis selon les indications cliniques.

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une FEVG initiale inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) ou inférieure à 50 %.

Anomalies du bilan hépatique :

Des anomalies du bilan hépatique peuvent survenir lorsque Cotellic est utilisé en association avec le vemurafenib et lorsque le vemurafenib est utilisé seul (se référer à son RCP).

Des anomalies du bilan hépatique, telles que des augmentations en Alanine Aminotransférase (ALAT), Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Phosphatases Alcalines (PAL), ont été observées chez les patients traités par Cotellic associé au vemurafenib (cf Effets indésirables).

Les anomalies du bilan hépatique doivent être surveillées par des analyses sanguines explorant la fonction hépatique avant l'initiation du traitement en association et tous les mois pendant le traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiquées (cf Posologie/Mode d'administration).

Les anomalies du bilan hépatique de grade 3 doivent être prises en charge par une interruption temporaire du traitement par vemurafenib ou une réduction de dose de vemurafenib. Les anomalies du bilan hépatique de grade 4 doivent être prises en charge par une interruption temporaire de traitement, une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement par Cotellic et vemurafenib (cf Posologie/Mode d'administration).

Rhabdomyolyse et élévations de la CPK :

Des cas de rhabdomyolyses ont été rapportés chez des patients traités par Cotellic (cf Effets indésirables).

Si une rhabdomyolyse est diagnostiquée, le traitement par Cotellic doit être interrompu et le taux de CPK et les autres symptômes doivent être surveillés jusqu'à la résolution. Selon la sévérité de la rhabdomyolyse, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Des élévations de la CPK de grade 3 et 4, y compris des élévations asymptomatiques par rapport à la valeur mesurée préalablement à la mise en œuvre du traitement, sont également survenues chez les patients recevant Cotellic en association avec le vemurafenib dans les essais cliniques (cf Effets indésirables). Le délai médian de première survenue de l'élévation de la CPK de grade 3 ou 4 était de 16 jours (variant de 11 jours à 10 mois) ; le délai médian jusqu'à la résolution complète était de 16 jours (variant de 2 jours à 15 mois).

Les taux sériques de CPK et de créatinine doivent être mesurés avant le début du traitement afin d'établir des valeurs de référence, puis surveillés mensuellement au cours du traitement ou selon le contexte clinique. En cas d'élévation de la CPK sérique, les signes et les symptômes évocateurs d'une rhabdomyolyse ou d'autres causes doivent être recherchés. En fonction de la sévérité des symptômes ou de l'élévation de la CPK, une interruption du traitement, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Diarrhée :

Des cas de diarrhée grave et de grade ⩾ 3 ont été rapportés chez des patients traités avec Cotellic. Les diarrhées doivent être prises en charge par des agents anti-diarrhéiques et des soins de support. Pour les diarrhées de grade ⩾ 3 qui apparaissent en dépit de soins de support, Cotellic et le vemurafenib doivent être interrompus jusqu'à ce que la diarrhée s'améliore à un grade ⩽ 1. Si une diarrhée de grade ⩾ 3 se reproduit, la dose de Cotellic et vemurafenib doit être réduite (cf Posologie/Mode d'administration).

Intolérance au lactose :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose doivent consulter leur médecin et discuter ensemble afin de déterminer au cas par cas si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Interaction médicamenteuse : inhibiteurs du CYP3A :

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par Cotellic doit être évitée. La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A avec Cotellic. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables et des adaptations posologiques doivent être appliquées si cliniquement indiqué (voir Tableau 1 à la rubrique Posologie/Mode d'administration).

Allongement de l'intervalle QT :

Si l'intervalle QTc dépasse 500 ms au cours du traitement, se référer aux rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi du RCP du vemurafenib.

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur le cobimetinib :

Inhibiteurs du CYP3A :

Le cobimetinib est métabolisé par le CYP3A et l'aire sous la courbe du cobimetinib a été augmentée de sept fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A (itraconazole) chez des sujets sains. La magnitude de l'interaction peut être plus faible chez les patients.

Inhibiteurs puissants du CYP3A (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par cobimetinib doit être évitée. Les inhibiteurs puissants du CYP3A comprennent, de manière non exhaustive, le ritonavir, le cobicistat, le télaprevir, le lopinavir, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine, le posaconazole, la néfazodone et le jus de pamplemousse. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables. Pour les inhibiteurs puissants utilisés en courte durée, pendant 7 jours ou moins, envisager l'interruption du traitement par Cotellic pendant la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.

Inhibiteurs modérés du CYP3A (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : La prudence est de rigueur lorsque le cobimetinib est administré de manière concomitante avec un inhibiteur modéré de CYP3A. Les inhibiteurs modérés du CYP3A comprennent, de manière non exhaustive, l'amiodarone, l'érythromycine, le fluconazole, le miconazole, le diltiazem, le vérapamil, la délavirdine, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'imatinib. Lorsque le cobimetinib est administré de manière concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables.

Inhibiteurs faibles du CYP3A : Le cobimetinib peut être administré de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles du CYP3A sans adaptation posologique.

Inducteurs du CYP3A :

L'administration concomitante du cobimetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A n'a pas été évaluée dans un essai clinique, cependant, une réduction de l'exposition à cobimetinib est probable. En conséquence, l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A (ex : carbamazépine, rifampicine, phénytoïne, et millepertuis) doit être évitée. D'autres agents non inducteurs ou faiblement inducteurs du CYP3A doivent être envisagés. Les concentrations en cobimetinib étant probablement réduites de manière significative lors d'une administration concomitante avec des inducteurs modérés à puissants du CYP3A, l'efficacité chez le patient peut être compromise.

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine :

Le cobimetinib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine et le vérapamil peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de cobimetinib.

Effets du cobimetinib sur d'autres médicaments :

Substrats des CYP3A et CYP2D6 :

Une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des patients cancéreux a montré que les concentrations plasmatiques en midazolam (un substrat sensible du CYP3A) et en dextrométhorphane (un substrat sensible du CYP2D6) n'étaient pas altérées en présence de cobimetinib.

Substrats du CYP1A2 :

In vitro, le cobimetinib est un inducteur potentiel du CYP1A2 et peut par conséquent réduire l'exposition des substrats de cette enzyme, tels que la théophylline. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour évaluer la pertinence clinique de cette observation.

Substrats de la BCRP :

In vitro, le cobimetinib est un inhibiteur modéré de la BCRP (Brest Cancer Resistance Protein). Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour évaluer cette observation, et une inhibition cliniquement significative de la BCRP intestinale ne peut être exclue.

Autres agents anticancéreux :

Vemurafenib :

Aucun signe d'interaction médicamenteuse cliniquement significative entre le cobimetinib et le vemurafenib n'a été observé chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique, par conséquent aucune adaptation posologique n'est recommandée.

Effets du cobimetinib sur les systèmes de transport de médicaments :

Des études *in vitro* ont montré que le cobimetinib n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et OATP1 intervenant dans le captage hépatique, mais les inhibe faiblement. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été étudiée.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été menées chez l'adulte uniquement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité d'utiliser deux méthodes efficaces de contraception, telles qu'un préservatif ou une autre méthode barrière (avec spermicide, si disponible) durant le traitement par Cotellic et pendant au moins trois mois à la suite de son arrêt.

Grossesse :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Cotellic chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une mortalité embryonnaire et des malformations fœtales des gros vaisseaux et du crâne (cf Sécurité préclinique). Cotellic ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si vraiment nécessaire et après une évaluation étroite du besoin pour la mère et des risques pour le fœtus.

Allaitement :

L'excrétion de cobimetinib dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement avec Cotellic doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité :

Il n'existe pas de donnée chez l'homme pour le cobimetinib. Chez l'animal, aucune étude sur la fertilité n'a été menée, mais des effets indésirables sur les organes reproducteurs ont été observés (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cotellic a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles visuels ont été rapportés chez certains patients traités par le cobimetinib lors des essais cliniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Les patients doivent être incités à ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines s'ils présentent des troubles visuels ou tout autre effet indésirable altérant leur aptitude.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La sécurité de Cotellic en association au vemurafenib a été évaluée chez 247 patients présentant un mélanome avancé porteur d'une mutation BRAF V600 dans l'étude de phase III GO28141. Le délai médian de survenue des premiers événements indésirables de grade ⩾ 3 était de 0,6 mois dans le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 0,8 mois dans le bras placebo plus vemurafenib.

La sécurité de Cotellic en association au vemurafenib a également été évaluée chez 129 patients présentant un mélanome avancé porteur d'une mutation de BRAF V600 dans l'étude NO25395. Le profil de sécurité observé dans l'étude NO25395 était conforme à celui de l'étude GO28141.

Dans l'étude GO28141, les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés à une fréquence plus élevée dans le bras Cotellic associé au vemurafenib ont été diarrhée, éruption cutanée, nausées, pyrexie, réaction de photosensibilité, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la créatine phosphokinase sanguine et vomissements. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés à une fréquence plus élevée dans le bras placebo associé au vemurafenib ont été arthralgie, alopécie et hyperkératose. La fatigue a été observée à des fréquences similaires dans les deux bras.

Se reporter au RCP du vemurafenib pour la description complète de tous les effets indésirables liés à un traitement par vemurafenib.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont basés sur les résultats d'une étude de phase III (GO28141), multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, qui a évalué Cotellic en association avec le vemurafenib comparé au vemurafenib seul chez des patients présentant un mélanome non résécable (stade III) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 naïfs de tout traitement.

La fréquence des effets indésirables est basée sur l'analyse de la sécurité des patients traités par cobimetinib associé au vemurafenib avec une durée médiane de suivi de 11,2 mois (date de cut-off des données au 19 septembre 2014).

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un mélanome sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA, fréquence et grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :

Très fréquent ⩾ 1/10.
Fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10.
Peu fréquent ⩾ 1/1 000 à < 1/100.
Rare ⩾ 1/10 000 à 1/1 000.
Très rare < 1/10 000.

Le Tableau 3 liste les effets indésirables considérés reliés à l'utilisation de Cotellic. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante et ont été rapportés selon les critères communs de toxicité NCI-CTCAE v4.0 (common toxicity criteria) pour l'évaluation de la toxicité dans l'étude GO28141.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par Cotellic en association au vemurafenib dans l'étude GO28141[(1)]

Système organe-classe	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Fréquent	Carcinome basocellulaire, Carcinome épidermoïde cutané**, Kératoacanthome**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Déshydratation, Hypophosphatémie, Hyponatrémie, Hyperglycémie
Affections oculaires	
Très fréquent	Rétinopathie séreuse[(a)], Vision trouble
Fréquent	Déficience visuelle
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension, Hémorragie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, Nausées, Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Photosensibilité[b], Eruption cutanée, Eruption cutanée maculo-papuleuse, Dermatite acnéiforme, Hyperkératose **
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse ***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, Frissons
Investigations	
Très fréquent	Elévation de la CPK sanguine, Elévation des ALAT, Elévation des ASAT, Elévation des Gamma-Glutamyltransferases (GGT), Elévation des phosphatases alcalines sanguines
Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection, Elévation de la bilirubine sanguine

(1) Date de cut-off des données au 19 septembre 2014.

* Se reporter au paragraphe *Hémorragie* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

** Se reporter au paragraphe *Carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

*** Se reporter au paragraphe *Rhabdomyolyse* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

a) Incluant les évènements de choriorétinopathie et décollement de la rétine révélateurs d'une rétinopathie séreuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

b) Valeur regroupant les cas rapportés de réaction de photosensibilité, coups de soleil, dermatite solaire, élastose actinique.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Hémorragie :

Des événements hémorragiques ont été rapportés plus fréquemment dans le bras Cotellic associé au vemurafenib que dans le bras placebo associé au vemurafenib (tous types et tous grades : 13 % versus 7 %). Le délai médian de première survenue était de 6,1 mois dans le bras Cotellic associé au vemurafenib.

La majorité des événements ont été de grade 1 ou 2, non graves. La plupart des évènements se sont résolus sans adaptation de dose de Cotellic. Des événements hémorragiques majeurs (y compris hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales) ont été rapportés depuis la commercialisation. Le risque d'hémorragie peut être augmenté avec l'utilisation concomitante d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. En cas d'hémorragie, le traitement doit être adapté selon le tableau clinique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rhabdomyolyse :

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés depuis la commercialisation. Des signes ou symptômes de rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique et un traitement adaptés, ainsi qu'une adaptation de dose ou l'arrêt de Cotellic selon la sévérité de l'effet indésirable (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Photosensibilité :

Une photosensibilité a été observée avec une fréquence supérieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (47 % versus 35 %). La majorité des événements était de grade 1 ou 2, des événements de grade ⩾ 3 étant survenus chez 4 % des patients du bras Cotellic associé au vemurafenib versus 0 % dans le bras placebo associé au vemurafenib.

Il n'a été observé aucune tendance en termes de délai de survenue d'événements de grade ⩾ 3. Les événements à type de photosensibilité de grade ⩾ 3 dans le bras Cotellic associé au vemurafenib ont été traités par des médicaments topiques et une interruption temporaire du traitement par cobimetinib et vemurafenib (cf Posologie/Mode d'administration).

Aucun signe de phototoxicité n'a été observé avec Cotellic administré en monothérapie.

Carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose :

Des carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous les grades : 3 % versus 13 %). Des kératoacanthomes ont été observés avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous grades : 2 % versus 9 %). Une hyperkératose a été rapportée avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous grades : 11 % versus 30 %).

Rétinopathie séreuse :

Des rétinopathies séreuses ont été rapportées chez des patients traités par Cotellic (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un examen ophtalmologique est recommandé chez les patients signalant l'apparition de troubles visuels ou l'aggravation de troubles visuels existants. Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement (voir le Tableau 1 à la rubrique Posologie/Mode d'administration).

Dysfonction ventriculaire gauche :

Une diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales a été observée chez des patients traités par le Cotellic (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La FEVG doit être contrôlée avant le début du traitement afin d'évaluer les valeurs initiales, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques jusqu'à l'arrêt du traitement. La diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales peut être prise en charge par une suspension temporaire du traitement, une réduction posologique ou un arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Anomalies biologiques :

- Anomalie du bilan hépatique :
  Des anomalies du bilan hépatique, telles que des augmentations des ALAT, ASAT et PAL ont été observées chez les patients traités par Cotellic associé au vemurafenib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des contrôles du bilan hépatique doivent être réalisés avant l'initiation du traitement en association et tous les mois pendant le traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué (cf Posologie/Mode d'administration).
- Elévation de la créatine phosphokinase sanguine :
  Des cas d'élévation asymptomatique du taux de CPK dans le sang ont été observés à une fréquence plus élevée dans le bras Cotellic associé au vemurafenib comparé au bras placebo associé au vemurafenib dans l'étude GO28141 (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Un événement de rhabdomyolyse a été observé dans chaque bras de traitement de l'étude avec des hausses simultanées de CPK dans le sang.

Le Tableau 4 précise la fréquence des anomalies mesurées du bilan hépatique et de l'élévation de la créatine phosphokinase de tous grades et de grades 3-4.

Tableau 4 : Exploration fonctionnelle du foie et autres analyses de laboratoire issues de l'étude de phase III GO28141

Changements dans les analyses de laboratoire rapportées	Cobimetinib plus Vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus Vemurafenib (n = 246) (%)	
	Tous Grades	Grades 3-4	Tous Grades	Grades 3-4
Exploration fonctionnelle du foie				
Elévation de la PAL	69	7	55	3
Elévation des ALAT	67	11	54	5
Elévation des ASAT	71	7	43	2
Elévation des GGT	62	20	59	17
Elévation de la bilirubine sanguine	33	2	43	1
Autres anomalies biologiques				
Elévation de la CPK sanguine	70	12	14	<1

Populations particulières :

Patients âgés :

Dans l'étude de phase III menée avec Cotellic en association avec le vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique (n = 247), 183 patients (74 %) avaient moins de 65 ans, et 44 patients (18 %) avaient entre 65 et 74 ans, 16 (6 %) avaient entre 75 et 84 ans, et 4 patients (2 %) avaient 85 ans et plus. La proportion de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) était similaire chez les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de ⩾ 65 ans. Les patients âgés de ⩾ 65 ans étaient plus susceptibles de développer des événements indésirables graves (EIGs) et des EIs à l'origine de l'arrêt de cobimetinib que les patients âgés de < 65 ans.

Insuffisants rénaux :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Cotellic doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez des patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des essais cliniques. En cas de suspicion de surdosage, l'administration du cobimetinib doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en cobimetinib.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques.
Code ATC : L01XE38.

Mécanisme d'action :

Le cobimetinib, administré par voie orale, est un inhibiteur allostérique, sélectif et réversible qui bloque la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases) en ciblant MEK1 et MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinases), conduisant à une inhibition de la phosphorylation de ERK1 et ERK2 (extracellular signal-related kinases). En conséquence, le cobimetinib bloque la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK en inhibant le nœud de signalisation MEK1/2. Dans les modèles précliniques, l'association de cobimetinib au vemurafenib a montré que cibler simultanément les protéines BRAF V600 mutées et MEK des cellules du mélanome inhibait la réactivation de la voie MAPK par l'intermédiaire de MEK1/2, conduisant au renforcement de l'inhibition du signal intracellulaire et à la diminution de la prolifération des cellules tumorales.

Efficacité et sécurité clinique :

Aucune donnée de sécurité et d'efficacité n'est disponible pour Cotellic associé au vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales ou chez les patients présentant un mélanome malin non cutané.

Etude GO28141 (coBRIM) :

L'étude de phase III GO28141, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de Cotellic en association avec le vemurafenib, par rapport à vemurafenib plus placebo, chez des patients atteints de mélanome localement avancé non résécable (stade IIIc) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités.

Seuls des patients ayant un statut de performance ECOG de 0 et 1 ont été inclus dans l'étude GO28141. Les patients avec un statut ECOG supérieur ou égal à 2 ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Après confirmation de la présence d'une mutation BRAF V600 à l'aide du test de la mutation BRAF V600 cobas ® 4800, 495 patients présentant un mélanome localement avancé non résécable ou métastatique non préalablement traités ont été randomisés pour recevoir :

- Soit un placebo une fois par jour des Jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour des Jours 1 à 28,
- Soit Cotellic à 60 mg une fois par jour des Jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour des Jours 1 à 28.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur (Inv). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (OS), le taux de réponse objective, la durée de réponse (DoR) évaluée par l'investigateur et la PFS évaluée par un comité de revue indépendant (IRC).

Les caractéristiques initiales principales étaient les suivantes : 58 % des patients étaient des hommes, l'âge médian était de 55 ans (entre 23 et 88 ans), 60 % présentaient un mélanome métastatique de stade M1c et la proportion de patients présentant une élévation de LDH était de 46,3 % dans le bras cobimetinib associé au vemurafenib et de 43,0 % dans le bras placebo associé au vemurafenib.

Dans l'étude GO28141, 89 patients (18,1 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, 38 patients (7,7 %) étaient âgés de 75 à 84 ans et 5 patients (1,0 %) étaient âgés de 85 ans et plus.

Les résultats d'efficacité sont récapitulés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N = 247	Placebo + vemurafenib N = 248
Critère d'évaluation principal[a][f]		
Survie sans progression (PFS)		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	12,3 (9,5 ; 13,4)	7,2 (5,6 ; 7,5)
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,58 (0,46 ; 0,72)	
Critères d'évaluation secondaires[a][f]		
Survie globale (OS)[g]		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	22,3 (20,3 ; NE)	17,4 (15,0 ; 19,8)
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,70 (0,55 ; 0,90) (valeur de p = 0,0050[e])	
Taux de réponse objective (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(IC à 95 %) pour l'ORR[c]	(63,5 % ; 75,3 %)	(43,6 % ; 56,4 %)
Différence d'ORR (%) (IC à 95 %)[d]	19,6 (11,0 ; 28,3)	
Meilleure réponse globale		
Réponse complète	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Réponse partielle	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Maladie stable	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Durée de réponse (DoR)		
Médiane de DoR (mois) IC à 95 % de la médiane	13 (11,1 ; 16,6)	9,2 (7,5 ; 12,8)

NE = non évaluable.

a) Evaluée et confirmée par l'investigateur (Inv) en utilisant les critères RECIST v1.1.

b) Analyse stratifiée par région géographique et classification des métastases (stade de la maladie).

c) En utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

d) En utilisant la méthode de Hauck-Anderson.

e) La valeur de p pour l'OS (0,0050) a franchi la limite pré-spécifiée (p value < 0.0499).

f) La date de cut-off des données pour la mise à jour de l'analyse de la PFS et des critères d'évaluation secondaires ORR, meilleur réponse globale et DoR est le 16 janvier 2015. La durée médiane de suivi était de 14,2 mois.

g) La date de cut-off des données pour l'analyse finale de l'OS est le 28 août 2015 et la durée médiane de suivi était de 18,5 mois.

L'analyse principale de l'étude GO28141 a été conduite à la date de cut-off du 9 mai 2014. Une amélioration significative du critère d'évaluation principal, la PFS évaluée par l'investigateur, a été observée chez les patients traités dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport aux patients traités dans le bras placebo associé au vemurafenib (HR = 0,51 (0,39 ; 0,68) ; p < 0.0001).

La médiane de la PFS estimée par l'investigateur était de 9,9 mois pour le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 6,2 mois pour le bras placebo associé au vemurafenib.

La médiane de la PFS estimée par le comité de revue indépendant était de 11,3 mois pour le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 6,0 mois pour le bras placebo associé au vemurafenib (HR = 0,60 (0,45 ; 0,79) ; p = 0.0003). Le taux de réponse objective (ORR) dans le bras Cotellic associé au vemurafenib était de 67,6 % versus 44,8 % dans le bras placebo associé au vemurafenib. La différence d'ORR était de 22,9 % (p < 0.0001).

L'analyse finale de la survie globale dans l'étude GO28141 a été réalisée à la date de cut-off des données du 28 août 2015. Une amélioration significative de la survie globale a été observée chez les patients traités dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (Figure 1). Les estimations des taux de survie globale à 1 an (75 %) et 2 ans (48 %) dans le bras Cotellic associé au vemurafenib étaient supérieures à celles du bras placebo associé au vemurafenib (respectivement, 64 % et 38 %).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale finale - Population en intention de traiter (date de cut-off : 28 août 2015)

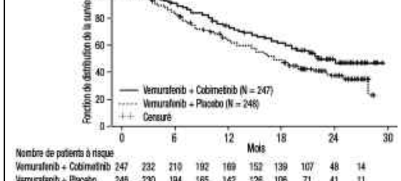

Tableau 6 et Figure 2 : Forest plot des Hazard Ratios des analyses en sous-groupe de la survie globale finale - Population en intention de traiter (date de cut-off : 28 août 2015)

Facteurs de risque à l'état initial	N	Placebo + vemurafenib n = 248			Cobimetinib + vemurafenib n = 247		
		n	Events	Médiane (mois)	n	Events	Médiane (mois)
Tous les patients	495	248	141	17,4	247	114	22,3
Stade de la maladie							
IIIC	34	13	6	19,1	21	4	NE
M1A	80	40	9	NE	40	8	NE
M1B	82	42	20	23,3	40	22	19,4
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9
Stade de la maladie (IIIC/M1A/M1B, ou M1C)							
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9
Non résécable stade IIIC/M1A/M1B	196	95	35	NE	101	34	NE
Groupe d'âge (ans)							
<65	362	179	99	18,3	183	85	22,1
⩾ 65	133	69	42	14,7	64	29	24,1
Race							
Blanche	462	235	135	17,4	227	104	22,8
Non blanche	33	13	6	NE	20	10	22,3
Sexe							
Femme	209	108	54	22,7	101	40	NE
Homme	286	140	87	15,0	146	74	21,1
Région géographique							
Australie/Nelle Zélande/Autres	78	38	16	23,0	40	13	NE
Europe	366	184	111	16,1	182	87	22,8
Amérique du Nord	51	26	14	22,7	25	14	19,2
Statut de performance ECOG							
Inconnu	8	4	2	NE	4	3	15,7
0	348	164	83	19,8	184	83	23,8
1	138	80	56	11,7	58	28	21,8
2	1	–	–	–	1	0	NE

LHD sérique au screening							
Inconnue	11	6	5	9,4	5	0	NE
Elevée	216	104	70	11,2	112	73	14,8
Normale	268	138	66	23,3	130	41	NE
Métastases cérébrales précédemment traitées							
Oui	3	2	1	NE	1	0	NE
Non	492	246	140	17,4	246	114	22,3
Traitement adjuvant antérieur							
Oui	48	24	13	19,1	24	10	NE
Non	447	224	128	17,4	223	104	22,3
Statut mutationnel BRAF V600							
V600E	344	174	101	17,5	170	82	21,9
V600K	56	32	17	16,7	24	11	24,1

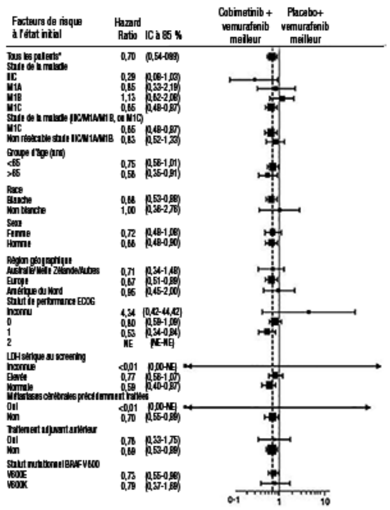

L'état de santé général/qualité de vie liée à la santé rapporté par le patient a été mesuré en utilisant le questionnaire de qualité de vie EORTC-Core 30 (QLQ-C30). Les résultats dans tous les domaines fonctionnels et la plupart des symptômes (perte de l'appétit, constipation, nausées et vomissements, dyspnée, douleurs, fatigue) ont montré que la moyenne des variations par rapport aux valeurs de référence était similaire entre les deux bras de traitement et n'ont pas montré de variation cliniquement significative (tous les résultats montrent une variation $\leqslant$ 10 points par rapport aux valeurs de référence).

Etude NO25395 (BRIM-7) :

L'efficacité de Cotellic a été évaluée lors d'une étude de phase Ib, NO25395, menée dans le but d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de Cotellic en association au vemurafenib pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (telle que détectée par le test de mutation Cobas ® 4800 BRAF V600).

129 patients ont été traités par Cotellic et le vemurafenib dans cette étude : 63 patients étaient naïfs de traitement par inhibiteur de BRAF (i-BRAF) et 66 patients avaient progressé sous traitement par vemurafenib. Parmi les 63 patients naïfs de traitement i-BRAF, 20 patients avaient reçu un traitement systémique antérieur du mélanome avancé, en majorité une immunothérapie (80 %).

Les résultats chez la population naïve de traitement par i-BRAF de l'étude NO25395 étaient généralement cohérents avec ceux de l'essai GO28141. Le taux de réponse objective a été de 87 % chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF (n = 63), dont 16 % ont présenté une réponse complète. La durée médiane de la réponse a été de 14,3 mois. La PFS médiane a été de 13,8 mois chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF, avec une durée médiane de survie de 20,6 mois.

Le taux de réponse objective a été de 15 % chez les patients ayant progressé sous vemurafenib (n = 66). La durée médiane de la réponse a été de 6,8 mois. La PFS médiane a été de 2,8 mois chez ces patients, avec une durée médiane de suivi de 8,1 mois.

Chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF, la médiane de la survie globale était de 28,5 mois (IC 95 % : 23,3 ; 34,6). Chez les patients ayant progressé sous vemurafenib, la médiane de la survie globale était de 8,4 mois (IC 95 % : 6,7 ; 11,1).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cotellic dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le taux d'absorption du cobimetinib était modéré avec un T_{max} médian de 2,4 h à la suite de l'administration orale de 60 mg chez des patients cancéreux. La C_{max} et l'AUC_{0-24} moyennes à l'état d'équilibre étaient respectivement de 273 ng/ml et 4 340 ng.h/ml. Le rapport d'accumulation moyen à l'état d'équilibre était de 2,4 fois. La pharmacocinétique du cobimetinib étaient linéaires pour des doses comprises entre ~3,5 mg à 100 mg.

La biodisponibilité absolue du cobimetinib était de 45,9 % (IC à 90 % : 39,7 %, 53,1 %) chez des sujets sains. Une étude de l'équilibre de masse chez l'homme a été menée chez des sujets sains et a montré que le cobimetinib était principalement métabolisé et éliminé dans les fèces. La fraction absorbée était de ~88 %, indiquant une absorption élevée avec un métabolisme de premier passage significatif.

La pharmacocinétique du cobimetinib n'a pas été modifiée à la suite de son administration postprandiale (repas riche en lipides) comparativement à son administration à jeun chez des sujets sains. Le cobimetinib peut être pris au cours ou en dehors des repas, car la présence d'aliments ne modifie pas sa pharmacocinétique.

Distribution :

Le cobimetinib est lié à 94,8 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro.* Aucune liaison préférentielle aux érythrocytes humains n'a été observée (rapport sang/plasma : 0,93).

Le volume de distribution était de 1 050 l à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg chez des sujets sains. Le volume apparent de distribution était de 806 l chez des patients cancéreux, sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population.

Le cobimetinib est un substrat de la P-gp *in vitro.* Le passage de la barrière hémato-encéphalique n'est pas connu.

Métabolisme :

L'oxydation par les CYP3A4/5 et la glucuronidation par l'UGT2B7 semblent être les voies majeures du métabolisme du cobimetinib. Le cobimetinib est la fraction prédominante dans le plasma. Aucun métabolite oxydatif représentant plus de 10 % de radioactivité circulante totale ou métabolite spécifiquement humain n'a été décelé dans le plasma. Le produit inchangé présent dans les fèces et l'urine représentait respectivement 6,6 % et 1,6 % de la dose administrée, ce qui indique que le cobimetinib est principalement métabolisé et que son élimination rénale est minime. Les données *in vitro* indiquent que le cobimetinib n'est pas un inhibiteur de OAT1, OAT3 ou OCT2.

Elimination :

Le cobimetinib et ses métabolites ont été caractérisés dans une étude d'équilibre de masse chez des sujets sains. En moyenne, 94 % de la dose a été récupérée dans les 17 jours. Le cobimetinib a été largement métabolisé et éliminé dans les fèces.

La clairance plasmatique (CL) moyenne du cobimetinib était de 10,7 l/h à la suite de l'administration d'une dose intraveineuse de 2 mg. La CL plasmatique apparente moyenne du cobimetinib était de 13,8 l/h à la suite de l'administration d'une dose orale de 60 mg chez des patients cancéreux. La demi-vie d'élimination moyenne du cobimetinib à la suite d'une administration orale était de 43,6 heures (intervalle : 23,1 à 69,6 heures). Par conséquent, l'élimination complète du cobimetinib de la circulation générale peut prendre jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Populations particulières :

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, le sexe, la race, l'ethnicité, le score ECOG initial, une insuffisance rénale légère et modérée n'ont pas affecté les propriétés pharmacocinétiques du cobimetinib. L'âge et le poids corporel initiaux ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives respectivement sur la clairance du cobimetinib et le volume de distribution. Cependant, une analyse de sensibilité suggère qu'aucune de ces covariables n'a eu d'impact cliniquement significatif sur l'exposition à l'état d'équilibre.

Sexe :

L'exposition au cobimetinib n'a pas varié en fonction du sexe, selon une analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 210 femmes et 277 hommes.

Personnes âgées :

L'exposition au cobimetinib n'a pas varié en fonction de l'âge, selon une analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 133 patients âgés de $\geqslant$ 65 ans.

Insuffisants rénaux :

Sur la base des données précliniques et de l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, le cobimetinib est principalement métabolisé et son élimination rénale est minime. Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients insuffisants rénaux.

Une analyse de pharmacocinétique de population utilisant des données provenant de 151 patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCR] de 60 à moins de 90 ml/min), 48 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLCR de 30 à moins de 60 ml/min) et 286 patients dont la fonction rénale était normale (CLCR supérieure ou égale à 90 ml/min) a montré que la CLCR n'avait pas d'influence significative sur l'exposition au cobimetinib.

Une insuffisance rénale légère à modérée n'influence pas l'exposition au cobimetinib, sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées.

Insuffisants hépatiques :

Les données pharmacocinétiques de cobimetinib ont été évaluées chez 6 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), 6 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), 6 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) et 10 sujets sains. Les expositions systémiques au cobimetinib total après une dose unique étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux sujets sains, tandis que les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère présentaient une exposition systémique au cobimetinib total inférieure (le ratio de la moyenne géométrique de l'$AUC_{0-\infty}$ est de 0,69 comparée aux sujets sains) qui n'est pas considérée comme cliniquement significative. Les expositions au cobimetinib libre étaient similaires entre les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale alors que les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère avaient des expositions environ 2 fois plus élevées (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques du cobimetinib n'a été menée chez des patients pédiatriques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude du potentiel cancérogène du cobimetinib n'a été menée. Les études standard de la génotoxicité du cobimetinib ont toutes été négatives.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer l'effet du cobimetinib sur la fertilité. Lors des études toxicologiques, des modifications dégénératives ont été observées dans les tissus des organes reproducteurs, dont un accroissement de l'apoptose/nécrose dans les corps jaunes et les vésicules séminales, les cellules épithéliales de l'épididyme et du vagin chez le rat et les cellules épithéliales de l'épididyme chez le chien. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Administré à des rates gestantes, le cobimetinib a induit une mortalité embryonnaire et des malformations fœtales des gros vaisseaux et du crâne à des expositions systémiques similaires à l'exposition humaine à la dose recommandée.

La sécurité cardiovasculaire du cobimetinib en association avec le vemurafenib n'a pas été évaluée *in vivo.* *In vitro*, le cobimetinib a induit une inhibition modérée du canal ionique hERG, (CI_{50} = 0,5 µM [266 ng/ml]), qui a été environ 18 fois plus élevée qu'aux concentrations plasmatiques maximales [Cmax] à la dose de 60 mg prévue pour la commercialisation (C_{max} non liée = 14 ng/ml [0,03 µM]).

Les études de toxicité chez le rat et le chien ont identifié des changements dégénératifs généralement réversibles dans la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal, la peau, le thymus, la glande surrénale, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, les reins, le cœur, l'ovaire, et le vagin à des expositions plasmatiques en dessous des niveaux cliniques efficaces. Les toxicités doselimitantes consistaient en ulcérations de la peau, exsudats de surface, et acanthosis chez le rat et inflammation active chronique et dégénérescence de l'œsophage associée à des degrés variés de gastro-entéropathie chez le chien.

Dans une étude de toxicité à doses répétées chez le jeune rat, les expositions systémiques au cobimetinib étaient 2 à 11 fois plus élevées au jour 10 après la naissance qu'au jour 38 quand les expositions étaient similaires chez le rat adulte. Chez le jeune rat, l'administration de cobimetinib a entraîné des changements similaires à ceux observés dans les études de toxicité pivotales chez l'adulte, y compris les modifications dégénératives réversibles dans le thymus et le foie, diminution du poids de la rate et de la thyroïde/parathyroïde, élévation du phosphore, de la bilirubine et de la masse de globules rouges et diminution des triglycérides. Le décès est survenu chez de jeunes animaux à une dose (3 mg/kg) qui n'a pas conduit au décès chez les animaux adultes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1048/001 ; CIP 3400930037553 (2015, RCP rév 24.05.17).

Prix : 5643,29 € (63 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, Royaume-Uni.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx

Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00

Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61

Pharmacovigilance :

Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

COTRIATEC ®

ramipril, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (oblong, avec une barre de cassure* sur les 2 faces et avec « 41/AV » gravé sur une face ; rose) : Boîte de 30, sous plaquettes.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Ramipril	5 mg
Hydrochlorothiazide	12,5 mg

Excipients : hypromellose, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par le ramipril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Il est recommandé de prendre Cotriatec une fois par jour, au même moment de la journée, généralement le matin.

Cotriatec peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (cf Pharmacocinétique).

Cotriatec doit être avalé avec du liquide. Il ne doit être ni mâché ni écrasé.

Adultes :

La dose sera individualisée selon le profil du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et le contrôle tensionnel.

L'administration de l'association fixe de ramipril et d'hydrochlorothiazide est généralement recommandée après ajustement posologique de l'un des composants individuels.

Cotriatec sera débuté à la posologie la plus faible disponible. Si nécessaire, la dose pourra être progressivement augmentée de manière à atteindre la pression artérielle cible ; les doses maximales autorisées sont de 10 mg de ramipril et de 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Populations particulières :

Patients traités par diurétiques :

Chez les patients traités simultanément par des diurétiques, une hypotension pouvant suivre la mise en route du traitement, il est recommandé de prendre des précautions. La réduction de la dose du diurétique ou l'arrêt du diurétique doivent être envisagés avant la mise en route d'un traitement par Cotriatec.

Si l'arrêt n'est pas possible, il est recommandé de débuter le traitement avec la dose la plus faible possible de ramipril en association (1,25 mg par jour). Ensuite, il est recommandé de modifier la dose initiale journalière sans dépasser 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Patients ayant une insuffisance rénale :

Cotriatec est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, en raison de son composant hydrochlorothiazide (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Contre-indications).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de Cotriatec peut être nécessaire. Les patients ayant une clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml/min seront traités uniquement par l'association à la dose fixe la plus faible de ramipril et d'hydrochlorothiazide après administration du ramipril seul. Les doses maximales autorisées sont de 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Patients ayant une insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, un traitement par Cotriatec sera mis en route sous étroite surveillance médicale, avec des doses maximales quotidiennes de 2,5 mg de ramipril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Cotriatec est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les doses initiales seront plus faibles, et l'ajustement ultérieur de la dose sera plus graduel, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Cotriatec chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée, en raison de données insuffisantes de tolérance et d'efficacité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), à l'hydrochlorothiazide, à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à l'un ou l'autre des excipients de Cotriatec mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'angio-œdème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angio-œdème avec les IEC ou les ARA II).
- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (cf Interactions).

- Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique.
- 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min chez un patient non dialysé.
- Troubles électrolytiques cliniquement significatifs susceptibles de s'aggraver après traitement par Cotriatec (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Encéphalopathie hépatique
- L'association de Cotriatec à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse :

Les IEC tels que le ramipril ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, le traitement antihypertenseur des patientes qui envisagent une grossesse doit être modifié pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Populations particulières :

Patients à risque particulier d'hypotension :

- *Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé :*

  Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsqu'un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose.

  Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de :
  - patients ayant une hypertension sévère ;
  - patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée ;
  - patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par ex. une sténose de la valve aortique ou mitrale) ;
  - patients ayant une sténose artérielle rénale unilatérale avec un second rein fonctionnel ;
  - patients ayant ou susceptibles de développer une déplétion hydrosodée (y compris les patients sous diurétiques) ;
  - patients ayant une cirrhose hépatique et/ou une ascite ;
  - patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou durant une anesthésie par des agents entraînant une hypotension.

  En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant la mise en route du traitement (chez les patients en insuffisance cardiaque toutefois, une telle action correctrice doit être soigneusement pesée contre le risque de surcharge volumique).
- *Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë :*

  La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

Hyperaldostéronisme primaire :

L'association de ramipril + hydrochlorothiazide ne représente pas un traitement de choix pour l'hyperaldostéronisme primaire. Si l'association ramipril + hydrochlorothiazide est utilisée chez un patient souffrant d'hyperaldostéronisme primaire, une surveillance soigneuse de la kaliémie est nécessaire.

Sujets âgés :

Cf Posologie/Mode d'administration.

Patients souffrant de maladie du foie :

Des troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients souffrant de pathologies hépatiques.

Chirurgie :

Il est recommandé d'arrêter un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le ramipril si possible un jour avant l'intervention.

Surveillance de la fonction rénale :

La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines du traitement. Une surveillance particulièrement soigneuse est requise chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration). Le risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale ou avec une maladie réno-vasculaire y compris les patients avec une sténose unilatérale de l'artère rénale hémodynamiquement pertinente.

Insuffisance rénale :

Chez les patients souffrant de néphropathies, les thiazidiques peuvent précipiter une urémie. Des effets cumulés du principe actif peuvent se développer chez les patients insuffisants rénaux. En cas de manifestation d'une insuffisance rénale progressive, telle qu'indiquée par une élévation de l'azotémie, une réévaluation soigneuse du traitement est nécessaire, et l'arrêt du traitement diurétique à envisager (cf Contre-indications).

Déséquilibre électrolytique :

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, une détermination périodique des électrolytes sanguins sera réalisée à intervalles appropriés. Les thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer avec la prise de diurétiques thiazidiques, le traitement simultané par ramipril pourrait réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est le plus élevé chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, les patients ayant une diurèse rapide, les patients recevant un traitement électrolytique inadéquat, et les patients recevant un traitement simultané de corticoïdes ou d'ACTH (cf Interactions). La première mesure des taux plasmatiques de potassium sera menée au cours de la première semaine de traitement. Si de faibles taux de potassium sont décelés, une correction est requise.

Une hyponatrémie de dilution peut survenir. La réduction des taux de sodium peut initialement être asymptomatique et une vérification régulière est donc nécessaire. Les tests seront plus fréquents chez les patients âgés et cirrhotiques. Les thiazidiques se sont avérés augmenter l'excrétion urinaire du magnésium, avec pour résultat possible une hypomagnésémie.

Surveillance des électrolytes : Hyperkaliémie :

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris Cotriatec. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge > 70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (cf Interactions).

Surveillance des électrolytes : Hyponatrémie :

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH), avec une hyponatrémie consécutive, a été observé chez quelques patients traités avec du ramipril. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de sodium sérique chez les patients âgés et chez les autres patients à risque d'hyponatrémie.

Encéphalopathie hépatique :

Les troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de maladie du foie. Le traitement sera immédiatement stoppé en cas d'encéphalopathie hépatique.

Hypercalcémie :

L'hydrochlorothiazide stimule la réabsorption rénale du calcium et peut entraîner une hypercalcémie. Ceci peut interférer avec les tests de la fonction parathyroïdienne.

Angio-œdème :

Un angio-œdème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (cf Effets indésirables).

Ce risque peut être augmenté chez les patients prenant des traitements concomitants comme les inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus), la vildagliptine ou le racécadotril.

En cas d'angio-œdème, Cotriatec doit être arrêté.

Un traitement d'urgence sera promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation durant au moins 12 à 24 heures et libéré après résolution complète des symptômes.

Un angio-œdème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris Cotriatec (cf Effets indésirables). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Les symptômes de l'angio-œdème intestinal ont disparu après l'arrêt du traitement par IEC.

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation :

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insecte et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une interruption temporaire de Cotriatec sera envisagée avant une désensibilisation.

Neutropénie/agranulocytose :

Une neutropénie/agranulocytose a été rarement observée, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (cf Interactions, Effets indésirables).

Myopie aiguë et glaucome par fermeture d'angle :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut déclencher une réaction idiosyncrasique, aboutissant à une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu par fermeture d'angle. Les symptômes, qui apparaissent typiquement des heures ou des semaines après le début du traitement, incluent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire. Un glaucome aigu par fermeture d'angle non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le premier traitement consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être considéré si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque pour développer un glaucome aigu par fermeture d'angle peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Particularités ethniques :

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients noirs que chez les patients non noirs. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets issus de populations noires que chez les sujets issus d'autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertendue noire.

Athlètes :

L'hydrochlorothiazide peut produire un résultat d'analyse positif lors d'un test antidopage.

Effets métaboliques et endocriniens :

Un traitement thiazidique peut entraîner une intolérance glucidique. Chez les patients diabétiques, des ajustements posologiques de l'insuline ou des agents hypoglycémiants oraux pourraient être requis. Un diabète sucré latent pourrait devenir manifeste au cours d'un traitement thiazidique.

Des élévations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées à un traitement par diurétique thiazidique. Une hyperuricémie peut survenir, ou une crise franche de goutte être précipitée chez certains patients recevant un traitement thiazidique.

Toux :

Une toux a été rapportée lors de la prise des IEC. Typiquement, la toux est non productive, persistante et résolutive après arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

Autres :

Des réactions de sensibilité peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. La possibilité d'une exacerbation ou d'une activation d'un lupus érythémateux systémique a été rapportée.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

DC INTERACTIONS

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Associations contre-indiquées :

Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par ex. les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (cf Contre-indications). Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Sels de potassium, héparine, diurétiques épargnants potassiques et autres substances actives augmentant les taux plasmatiques du potassium (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, le triméthoprime seul et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole, le tacrolimus, la ciclosporine) : une hyperkaliémie peut survenir, par conséquent, une surveillance étroite du potassium sérique est requise.
- Agents antihypertenseurs (par ex. les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par ex. les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine) : une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (cf Posologie/Mode d'administration concernant les diurétiques).
- Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur du ramipril : une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

  De plus, l'effet des sympathomimétiques vasopresseurs peut être atténué par l'hydrochlorothiazide.
- Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine : probabilité accrue de réactions hématologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sels de lithium : l'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC et, par conséquent, la toxicité du lithium augmentée. Les taux de lithium doivent être surveillés. La prise simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et aggraver le risque déjà élevé de toxicité du lithium avec les IEC. L'association de ramipril et d'hydrochlorothiazide au lithium n'est par conséquent pas recommandée.
- Agents antidiabétiques, y compris l'insuline : des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. L'hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques. Une surveillance glycémique particulièrement étroite est donc recommandée lors de la phase initiale d'administration conjointe.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : une réduction de l'effet antihypertenseur de Cotriatec est à prévoir. En outre, un traitement concomitant d'IEC et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.
- Anticoagulants oraux : l'effet anticoagulant peut être diminué par la prise simultanée d'hydrochlorothiazide.
- Corticoïdes, ACTH, amphotéricine B, carbénoxolone, quantités importantes de réglisse, laxatifs (en cas d'utilisation prolongée), et autres agents kaliurétiques ou hypokaliémiants : risque accru d'hypokaliémie.
- Préparations digitaliques, substances actives connues pour allonger l'intervalle QT et antiarythmiques : leur toxicité arythmogène peut être accrue ou leur effet antiarythmique diminué en présence de troubles électrolytiques (telles une hypokaliémie, une hypomagnésémie).
- Méthyldopa : hémolyse possible.
- Cholestyramine ou autres échangeurs d'ions administrés par voie entérale : absorption réduite de l'hydrochlorothiazide. Les diurétiques sulfamides seront pris au moins une heure avant ou quatre à six heures après ces médicaments.
- Myorelaxants de type curare : intensification et prolongation possible de l'effet myorelaxant.
- Sels de calcium et médicaments élevant la calcémie : une élévation des taux de calcium est à prévoir en cas d'administration simultanée d'hydrochlorothiazide ; par conséquent, une surveillance étroite de la calcémie est requise.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie en raison d'un effet additif avec l'hydrochlorothiazide.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation induite par les diurétiques, y compris l'hydrochlorothiazide, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lorsque des doses importantes de produits de contraste iodés sont utilisées.
- Pénicilline : l'hydrochlorothiazide est éliminé au niveau du tubule distal et réduit l'excrétion de la pénicilline.
- Quinine : l'hydrochlorothiazide réduit l'excrétion de la quinine.
- Héparine : élévation possible des taux de potassium.
- Inhibiteurs de la protéine mTOR ou la vildagliptine : un risque majoré d'angio-œdème est possible chez les patients prenant des traitements concomitants comme les inhibiteurs de la protéine mTOR (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus) ou la vildagliptine. Une prudence particulière devra être observée au début du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Racécadotril : une possible majoration du risque d'angio-œdème a été rapportée en cas d'utilisation concomitante d'IEC et d'inhibiteur de l'endopeptidase neutre comme le racécadotril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Cotriatec est déconseillé pendant le 1[er] trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et est contre-indiqué aux 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse (cf Contre-indications).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1[er] trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue.

A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur des patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être

arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf aussi Sécurité préclinique).
En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés étroitement à la recherche d'une hypotension, d'une oligurie et d'une hyperkaliémie (cf aussi Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'hydrochlorothiazide, en cas d'exposition prolongée au cours du troisième trimestre de la grossesse, peut entraîner une ischémie fœtoplacentaire et un risque de retard de croissance. En outre, de rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopénie ont été rapportés chez des nouveau-nés en cas d'exposition à l'approche du terme. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique ainsi que le débit sanguin utéroplacentaire.

ALLAITEMENT :
Cotriatec est contre-indiqué durant l'allaitement.
Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont excrétés dans le lait maternel à un degré tel que des effets sur l'enfant allaité sont probables si des doses thérapeutiques de ramipril et d'hydrochlorothiazide sont administrées à la mère qui allaite.
Les informations disponibles concernant l'utilisation du ramipril au cours de l'allaitement sont insuffisantes, et des traitements alternatifs disposant de profils de tolérance mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.
L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain. La prise de thiazidiques par des femmes allaitantes a été associée à une diminution voire une suppression de la lactation. Une hypersensibilité aux substances actives dérivées des sulfamides, une hypokaliémie ou un ictère nucléaire peuvent survenir.
En raison du potentiel de réactions graves à ces deux substances actives chez les enfants allaités, une décision devra être prise concernant l'arrêt de l'allaitement ou du traitement, en tenant compte de l'importance de ce traitement pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets indésirables (par ex. les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient et, par conséquent, constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).
Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Le profil de tolérance du ramipril + hydrochlorothiazide comporte des réactions indésirables survenant dans un contexte d'hypotension et/ou de déplétion hydrique due à une diurèse accrue. Le ramipril peut induire une toux sèche persistante, alors que la substance active, l'hydrochlorothiazide, peut entraîner une aggravation du métabolisme du glucose, des lipides et de l'acide urique. Les deux substances actives ont des effets inverses sur la kaliémie. Les réactions indésirables graves comprennent un angio-œdème ou une réaction anaphylactique, une insuffisance rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables :
La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante :
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Troubles du sang et du système lymphatique	
Peu fréquent	Réduction du nombre de leucocytes, réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, anémie hémolytique, réduction du nombre de plaquettes
Fréquence inconnue	Insuffisance médullaire, neutropénie y compris agranulocytose, pancytopénie, éosinophilie Hémoconcentration dans un contexte de déplétion hydrique
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'hydrochlorothiazide, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire
Affections endocriniennes	
Fréquence inconnue	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Contrôle inadéquat d'un diabète sucré, diminution de la tolérance glucidique, élévation de la glycémie, élévation de l'uricémie, aggravation d'une goutte, élévation du taux sanguin de cholestérol et/ou de triglycérides dus à l'hydrochlorothiazide
Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit Baisse de la kaliémie, soif dues à l'hydrochlorothiazide
Très rare	Élévation de la kaliémie due au ramipril
Fréquence inconnue	Baisse de la natrémie Glycosurie, alcalose métabolique, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, déshydratation dues à l'hydrochlorothiazide
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Humeur dépressive, apathie, anxiété, nervosité, troubles du sommeil, y compris somnolence
Fréquence inconnue	État confus, agitation, trouble de l'attention
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements
Peu fréquent	Vertiges, paresthésies, tremblements, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, dysgueusie, agueusie
Fréquence inconnue	Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, parosmie
Affections ophtalmologiques	
Peu fréquent	Troubles visuels, y compris vision trouble, conjonctivite
Fréquence inconnue	Xanthopsie, réduction du larmoiement due à l'hydrochlorothiazide Glaucome aigu secondaire à angle fermé et/ou myopie aiguë dûs à l'hydrochlorothiazide
Affections auriculaires et labyrinthiques	
Peu fréquent	Acouphènes
Fréquence inconnue	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Ischémie myocardique, y compris angor, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques
Fréquence inconnue	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope, bouffées vasomotrices
Fréquence inconnue	Thrombose dans un contexte de déplétion hydrique sévère, sténose vasculaire, hypoperfusion, syndrome de Raynaud, vasculite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux irritative non productive, bronchite
Peu fréquent	Sinusite, dyspnée, congestion nasale
Fréquence inconnue	Bronchospasme, y compris asthme aggravé Alvéolite allergique, œdème pulmonaire non cardiogénique dus à l'hydrochlorothiazide
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, gastrite, nausées, constipation Gingivite due à l'hydrochlorothiazide
Très rare	Vomissement, stomatite aphteuse, glossite, diarrhée, douleurs abdominales hautes, sécheresse buccale
Fréquence inconnue	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angio-œdème de l'intestin grêle Sialo-adénite due à l'hydrochlorothiazide
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale), élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée Cholécystite lithiasique due à l'hydrochlorothiazide
Fréquence inconnue	Insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angio-œdème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angio-œdème peut entraîner une issue fatale ; dermatite psoriasiforme, hyperhidrose, rash, en particulier maculopapulaire, prurit, alopécie
Fréquence inconnue	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite exfoliante, réaction de photosensibilité, onycholyse, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, urticaire Lupus érythémateux systémique dû à l'hydrochlorothiazide
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Myalgie
Fréquence inconnue	Arthralgie, spasmes musculaires Faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, tétanie dues à l'hydrochlorothiazide
Affections rénales et urinaires	
Peu fréquent	Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume urinaire, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie
Fréquence inconnue	Aggravation d'une protéinurie préexistante Néphrite interstitielle due à l'hydrochlorothiazide
Affections du système reproductif et des seins	
Peu fréquent	Dysfonction érectile transitoire
Fréquence inconnue	Diminution de la libido, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie
Peu fréquent	Douleur thoracique, pyrexie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une arythmie cardiaque, des troubles de la conscience, y compris un coma, des convulsions cérébrales, des parésies et un iléus paralytique.
Chez les patients prédisposés (par ex. une hyperplasie prostatique), un surdosage en hydrochlorothiazide peut induire une rétention aiguë d'urine.

Prise en charge :
Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha-1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ramipril et diurétiques (code ATC : C09BA05).

Mécanisme d'action :
Ramipril :
Le ramiprilate, le métabolite actif de la promolécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine ; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.
L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie d'IEC s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus noirs (Afro-antillais) (généralement une population hypertendue à faible taux de rénine) que chez les patients non noirs.

Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement connu. Il inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure au niveau du tubule distal. L'excrétion rénale accrue de ces ions s'accompagne d'un volume urinaire augmenté (en raison d'une liaison osmotique de l'eau). L'excrétion du potassium et du magnésium sont augmentées, l'excrétion d'acide urique est diminuée. Les mécanismes possibles de l'action antihypertensive de l'hydrochlorothiazide sont : une homéostasie modifiée du sodium, une réduction du volume de l'eau extracellulaire et du plasma, une modification des résistances vasculaires rénales, ainsi qu'une réponse réduite à la norépinéphrine et à l'angiotensine II.

Effets pharmacodynamiques :
Ramipril :
L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couché et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque.
Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures.
L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans.
L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

Hydrochlorothiazide :
Avec l'hydrochlorothiazide, le début de la diurèse a lieu dans les 2 heures, et l'effet maximal est obtenu environ 4 heures après la prise, alors que l'action persiste durant environ 6 à 12 heures.
Le début de l'effet antihypertenseur apparaît au bout de 3 à 4 jours et peut persister jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.
L'effet hypotenseur s'accompagne de discrètes élévations de la fraction de filtration, des résistances vasculaires rénales et de l'activité de la rénine plasmatique.

Administration conjointe de ramipril-hydrochlorothiazide :
Lors d'essais cliniques, l'association a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle que l'un ou l'autre produit administré seul. Vraisemblablement via un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration conjointe du ramipril et de l'hydrochlorothiazide tend à inverser la perte potassique associée aux diurétiques.
L'association d'un IEC à un diurétique thiazidique produit un effet synergique et diminue également le risque d'hypokaliémie provoqué par le diurétique seul.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète sucré de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Ramipril :
Absorption :
Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé au niveau du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, le taux d'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril, est de 45 %.
Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après une unique

prise quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.
Distribution :
La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 %, et celle du ramiprilate d'environ 56 %.
Biotransformation :
Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, en ester dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine, et en glucoroconjugués du ramipril et du ramiprilate.
Élimination :
L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie rénale. Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'enzyme de conversion et de la dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques.
Après administration répétée de doses uniques quotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate est de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25-2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate.
L'administration d'une dose orale unique de ramipril a été suivie d'un taux indétectable de ramipril et de ses métabolites dans le lait maternel. Toutefois, l'effet de l'administration de doses répétées n'est pas connu.
- *Patients ayant une insuffisance rénale* (cf Posologie/Mode d'administration) *:*
  L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.
- *Patients ayant une insuffisance hépatique* (cf Posologie/Mode d'administration) *:*
  Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate est retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril sont élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients ne sont toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.

Hydrochlorothiazide :
Absorption :
Après administration orale, environ 70 % de l'hydrochlorothiazide sont absorbés au niveau du tube digestif. Les pics de concentration plasmatique sont atteints en 1,5 à 5 heures.
Distribution :
La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 40 %.
Biotransformation :
L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable.
Élimination :
L'hydrochlorothiazide est éliminé presque complètement (> 95 %) sous forme inchangée par le rein ; 50 à 70 % d'une dose unique sont éliminés dans les 24 heures. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures.
- *Patients ayant une insuffisance rénale* (cf Posologie/Mode d'administration) *:*
  L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients insuffisants rénaux, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne des concentrations plasmatiques élevées d'hydrochlorothiazide, qui décroissent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.
- *Patients ayant une insuffisance hépatique* (cf Posologie/Mode d'administration) *:*
  Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Ramipril et hydrochlorothiazide :
L'administration conjointe de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'affecte par leur biodisponibilité. L'association de ces 2 substances au sein d'un seul produit peut être considérée bioéquivalente aux produits contenant les composants individuels.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Chez le rat et la souris, l'association de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'a présenté aucune activité toxique aiguë jusqu'à 10 000 mg/kg. Les études d'administration de doses répétées menées chez le rat et le singe n'ont révélé que des troubles de l'équilibre électrolytique.
Aucune étude du potentiel mutagène et carcinogène n'a été menée sur l'association, les études des composants individuels ayant montré l'absence de risque.
Les études de la reproduction chez le rat et le lapin ont révélé que l'association était quelque peu plus toxique que l'un ou l'autre des composants seul, mais aucune des études n'a révélé un effet tératogène de l'association.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936962903 (2005, RCP rév 08.08.17).
Prix : 6,39 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

COUMADINE ®
warfarine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 2 mg (rose) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Warfarine (DCI) sodique .... 2 mg
ou 5 mg
Excipients (communs) : amidon de tapioca prégélatinisé, lactose monohydraté, acide stéarique, stéarate de magnésium ; cp à 2 mg : oxyde de fer rouge (E 172).

DC INDICATIONS
- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

Ces indications sont détaillées à la rubrique Posologie/Mode d'administration : Surveillance biologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Rythme d'administration :
Ce médicament doit être administré en une prise par jour. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.
Choix de la dose :
En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle.
La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 5 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques.
Ne pas utiliser de dose de charge.
Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.
La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR (cf ci-dessous).
Le patient devra être clairement averti de l'existence de deux dosages de Coumadine de couleur différente et du risque de confusion.
Sujet âgé et très âgé :
Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Pour le sujet âgé, la dose d'entretien est de l'ordre de 3 mg par jour.
Utilisation chez l'enfant :
L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.
Les AVK sont à éviter autant que possible chez les nourrissons de moins d'un mois.
Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant reposent à la fois sur l'expérience pratique et des données issues des études en pédiatrie.
La dose moyenne à administrer per os, pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre entre 2 et 3, doit être calculée en fonction de l'âge mais surtout du poids.
Chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kg de poids corporel se rapproche de celle de l'adulte.
Chez l'enfant de moins de 3 ans, et notamment avant 12 mois, les doses moyennes utilisées sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre que chez l'enfant plus âgé.
Une dose initiale recommandée pour obtenir à l'équilibre un INR entre 2 et 3 est proposée à titre indicatif dans le tableau ci-dessous. Elle est toujours probatoire, et doit être aussi proche que possible de la dose attendue à l'équilibre.
En pratique, pour ce médicament, la dose initiale conseillée correspond à la moyenne des doses utilisées par les spécialistes.
Doses initiales recommandées, en mg/kg/jour :

	< 12 mois	12 mois - 10 ans	11 ans - 18 ans
Warfarine dose moyenne à l'équilibre	0,32	0,10 - 0,20	0,09

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour), la surveillance biologique par l'INR permettant l'adaptation de la dose journalière sont effectués suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre deux INR ne doit pas dépasser 15 jours. Chez l'enfant, les changements dans le régime alimentaire, les interactions médicamenteuses, les infections intercurrentes entraînent des variations importantes de l'INR. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il faudra de plus tenir compte d'une plus grande variabilité des INR et des difficultés liées à l'utilisation de ce produit (régurgitations, contrôle des prises, fréquence des prélèvements sanguins...).
Surveillance biologique et adaptation posologique :
Le test biologique adapté de surveillance des AVK est l'INR :
L'INR, ou International Normalized Ratio, est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test.
Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité interlaboratoires et permet une meilleure surveillance du traitement que l'ancien taux de prothrombine (TP).
En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est ⩽ 1,2.
Dans la majorité des situations (cf tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :
- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5 ;
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante ;
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique (cf Surdosage : Conduite à tenir en cas de surdosage).
Rythme des contrôles biologiques :
Avant initialisation du traitement, il est recommandé de faire un contrôle de l'INR afin de détecter d'éventuels troubles de la coagulation et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.
Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3e prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4e jour) pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.
Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas, entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle).
Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués (1 à 2 fois par semaine) jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.
Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après une modification de dose ; les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine).
INR recommandés et durées de traitement :
Les zones thérapeutiques et durées de traitement conseillées sont précisées dans le tableau ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales.
Relais de l'héparinothérapie :
En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des antivitamines K, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.
Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé, et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.
En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route d'un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 Giga/l.
Oubli d'une dose :
En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée et de reprendre la dose suivante à l'heure habituelle et le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Le patient devra signaler un oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.
Recommandations INR et durée de traitement :
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes :

Indications	Recommandations INR Durée de traitement
Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes : âge : < 75 ans avec facteurs de risque* > 75 ans**	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Prothèses valvulaires : - prothèses mécaniques	INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (cf tableau ci-dessous) ; à long terme
- prothèses biologiques	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois

* Antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète. En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.
** Après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques :

Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses[a]	Facteurs de risque liés au patient[b]	
	Aucun facteur de risque	⩾ 1 Facteur de risque
Faible	2,5	3,0
Moyen	3,0	3,5
Élevé	3,5	4,0

a) Risque thrombogénique des prothèses mécaniques :
- faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée ;
- élevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille ;
- moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente.

b) Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thromboemboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quel que soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que FA, flutter, tachycardie atriale.
Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) :

Recommandations INR	cible 2,5 ; INR 2 à 3
Durée de traitement	au moins 3 mois (la poursuite du traitement sera discutée au cas par cas)

Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine :

Recommandations INR	cible 2,5 ; INR 2 à 3
Durée de traitement	durée minimale de 3 mois à moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation (cf tableau ci-dessous)

Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	Durée de traitement*
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)	⩾ 6 mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	⩾ 6 mois

* La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récidive de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR...

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés des coumariniques, ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'association avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
  - l'acide acétylsalicylique :
    pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
  - le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ;
  - les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales).
- Millepertuis.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé :
- en cas de risque hémorragique.
  La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
  - lésion organique susceptible de saigner ;
  - intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
  - ulcère gastroduodénal récent ou en évolution ;
  - varices œsophagiennes ;
  - hypertension artérielle non contrôlée ;
  - antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique) ;
- en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- en association avec (cf Interactions) :
  - l'acide acétylsalicylique :
    pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal,
    pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
  - les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, cf Contre-indications) ;
  - le 5-fluoro-uracile et par extrapolation tégafur et capécitabine.

Le patient doit être informé et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :
- de prendre son traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ;
- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), de préférence dans le même laboratoire ;
- d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (cf Interactions).

La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi prévu pour le traitement par AVK sont recommandés.

L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (frisé, choux de bruxelles, chou blanc, brocolis...), les épinards, les asperges.

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

En cas de saignement lors d'un traitement par anticoagulant, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR (cf Surdosage).

En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible. C'est un acte invasif qui justifie l'arrêt du traitement AVK avec un relais si nécessaire par une héparine, voire la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence (cf paragraphe Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK ci-dessous).

Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intramusculaires qui peuvent provoquer des hématomes.

Association AVK-aspirine faibles doses : chez les patients ayant une indication d'AVK et nécessitant de faibles doses d'aspirine (75-100 mg) du fait d'une pathologie artérielle confirmée, l'association AVK-aspirine faible dose doit reposer sur une analyse individuelle des risques thromboemboliques et hémorragiques.

Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, l'instauration d'un traitement antivitamine K, de même que la poursuite de ce traitement, ne devra se faire qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. La décision d'un traitement et son suivi doivent notamment prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :
- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques ;
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute ;
- risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :
- d'insuffisance hépatique modérée ;
- d'hypoprotidémie ;
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C, l'administration d'AVK doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits sévères en protéine C (< 20 %), la perfusion de concentré de protéine C lors de l'introduction des AVK peut être discutée pour prévenir la survenue de nécroses cutanées observées à l'introduction des AVK.

Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK :

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie.

Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK :

Le traitement par AVK avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (2 à 3) peut être poursuivi dans certaines chirurgies ou actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Des gestes d'hémostase locale peuvent s'avérer nécessaires.

Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption des AVK. Ces situations concernent : la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé :
- Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thromboembolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et post-opératoire par une héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.
  L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement AVK en post-opératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.
  Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et post-opératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique.
  Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.
  Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes $\geqslant$ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).
- Dans les autres cas, le relais post-opératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures post-opératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique :

En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent (un acte urgent est défini par un délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre un objectif d'un INR < 1,5, ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie, ponction lombaire), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

La conduite à tenir est alors la suivante :
- L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.
- Association de 5 mg de vitamine K à l'administration des concentrés de complexes prothrombiniques, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible.
- Réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou acte invasif recommandé. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adaptée à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.
- La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Contre-indiquées :
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- AINS pyrazolés (phénylbutazone ; pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales) : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Miconazole (voie générale et gel buccal) : hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité, voire annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Déconseillées :
- Acide acétylsalicylique :
  - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
  - pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.
- AINS (sauf AINS pyrazolés, cf Associations contre-indiquées) : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Fluoro-uracile et, par extrapolation, tégafur et capécitabine : augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Allopurinol : augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.
- Aminoglutéthimide (décrit pour warfarine et acénocoumarol) : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'aminoglutéthimide et 2 semaines après son arrêt.
- Amiodarone : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.
- Androgènes : variation de l'effet anticoagulant (modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.
- Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et après son arrêt.
- Aprépitant : risque de diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant et après l'association.
- Azathioprine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.
- Benzbromarone : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par benzbromarone et après son arrêt.
- Bosentan : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.
- Cimétidine (à des doses $\geqslant$ 800 mg/j) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.
- Cisapride : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cisapride et 8 jours après son arrêt.
- Colchicine : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
- Colestyramine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (diminution de son absorption intestinale). Prendre la colestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible).
- Cyclines : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
- Danazol : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.
- Éconazole, quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'éconazole et après son arrêt.
- Fibrates : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'association et 8 jours après son arrêt.
- Fluconazole, itraconazole, voriconazole : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.
- Fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, énoxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes, sauf hydrocortisone en traitement substitutif (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8[e] jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
  Pour la méthylprednisolone (en bolus de 0,5 à 1 g) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.
- Griséofulvine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique

par la griséofulvine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique. Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.
- Hormones thyroïdiennes (lévothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol) : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.
- Inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troléandomycine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Mercaptopurine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.
- Névirapine, efavirenz : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.
- Orlistat : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.
- Paracétamol : en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours, risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.
- Proguanil : risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.
- Propafénone : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Ritonavir : variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de l'anticoagulant oral. Prendre le sucralfate à distance de l'anticoagulant oral (plus de deux heures si possible).
- Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.
- Tamoxifène : risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Tibolone : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.
- Tramadol : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.
- Viloxazine : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.
- Vitamine E $\geqslant$ 500 mg/jour (alphatocophérol) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la vitamine E et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Alcool : variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë ; diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique.
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

Problème particulier des antibiotiques :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions de renforcer la surveillance de l'INR.

Problème particulier des anticancéreux :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulant oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Avec tous les antivitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.
Une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.
En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'antivitamines K.
Chez la femme enceinte, la prescription des antivitamines K doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.
En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36e semaine d'aménorrhée.
Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux antivitamines K.

ALLAITEMENT :
Coumadine passe en très faible quantité dans le lait maternel, mais aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. L'allaitement est donc possible. Si l'allaitement est exclusif, un apport en vitamine K_1 est recommandé aux doses usuelles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence, selon la règle suivante : fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et les fréquences inconnues (qui ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles).
Affections vasculaires :
Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement.
Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.
Il peut s'agir d'hémorragies non graves, par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.
Affections du système immunitaire :
Manifestations immunoallergiques des coumariniques.
- Fréquence inconnue : éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt du traitement.
- Très rare : vascularite.
- Très rare : atteinte hépatique.

Autres effets indésirables :
Atteintes gastro-intestinales :
- Fréquence inconnue : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très rare : arthralgies isolées.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : alopécie.
- Rare : nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur, la protéine S.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, comorbidités, etc...).
Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose.
Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte le permet.
L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel.
Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :
En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) :
- INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
- 4 $\leqslant$ INR < 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K.
- 6 $\leqslant$ INR < 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR $\geqslant$ 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (½ ampoule buvable forme adulte).

En cas de traitement par AVK avec INR cible $\geqslant$ 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5) :
- INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
- 6 $\leqslant$ INR < 10 : saut d'une prise. Un avis spécialisé (par exemple : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR $\geqslant$ 10 : un avis spécialisé, sans délai, ou une hospitalisation, sont recommandés.

Dans tous les cas :
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR suprathérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.
- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :
En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.
Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.
La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée.
En cas d'INR persistant > 1,5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant le RCP du médicament utilisé, est recommandé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.
L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.
Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des antivitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.
En cas d'intoxication en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques.
L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotiques (B01AA).
Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide γ-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus γ-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions.
Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.
Administrées per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.
La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.
Après arrêt de l'antivitamine K, l'action anticoagulante persiste 4 jours, la vitesse de correction étant fonction des capacités de synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant et de la demi-vie de l'AVK.
Les durées indiquées peuvent être prolongées, en particulier chez le sujet âgé.
La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La warfarine est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.
Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (cf Interactions).
La demi-vie de la warfarine est de l'ordre de 35 à 45 heures.
L'élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.
La warfarine traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930264546 (1959/93, RCP rév 01.07.11) 2 mg.
3400935693099 (2001, RCP rév 04.07.11) 5 mg.
Prix : 1,56 € (20 comprimés à 2 mg).
5,68 € (30 comprimés à 5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

COVATINE voie orale

captodiame chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Anxiolytiques

COVERAM ®

périndopril, amlodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg/5 mg (en forme de bâtonnet, gravé « 5/5 » sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face ; blanc)*, à 5 mg/10 mg* (en forme de carré, gravé « 5/10 » sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face ; blanc)*, à 10 mg/5 mg* (en forme de triangle, gravé « 10/5 » sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face ; blanc)*, à 10 mg/10 mg* (rond, gravé « 10/10 » sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face ; blanc) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous piluliers.

COMPOSITION *par comprimé*

Périndopril arginine	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg

(soit en périndopril : 3,395 mg/cp à 5 mg de périndopril arginine ou 6,790 mg/cp à 10 mg de périndopril arginine)

Amlodipine	5 mg	10 mg	5 mg	10 mg

(sous forme de bésilate d'amlodipine : 6,935 mg/cp à 5 mg d'amlodipine ou 13,870 mg/cp à 10 mg d'amlodipine)
Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470B).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Coveram est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec le périndopril et l'amlodipine pris simultanément à la même posologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Un comprimé par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour le traitement initial.
Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de Coveram peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Populations particulières :

Insuffisant rénal et sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :

L'élimination de périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.
Coveram peut être administré chez les patients avec une Clcr ⩾ 60 ml/min, mais n'est pas recommandé chez les patients avec une Clcr < 60 ml/min. Chez ces patients, une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée.
L'amlodipine utilisée à des doses similaires montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés ou les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.
Les changements de concentrations plasmatiques en amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale.
L'amlodipine n'est pas dialysable.

Insuffisant hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :

Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, donc la dose doit être choisie avec précaution et doit démarrer à la dose efficace la plus faible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Pour déterminer la dose optimale de départ et la dose d'entretien des patients atteints d'insuffisance hépatique, les patients doivent être individuellement traités à l'aide de l'association libre d'amlodipine et de périndopril. Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique :

Coveram ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance du périndopril et de l'amlodipine, en association, n'ont pas été établies.

DC CONTRE-INDICATIONS

Liées au périndopril :

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IEC.
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Coveram à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Liées à l'amlodipine :

- Hypotension sévère.
- Hypersensibilité à la substance active ou aux dérivés de la dihydropyridine.
- État de choc, incluant choc cardiogénique.
- Obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex : degré élevé de sténose aortique).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

Liées à Coveram :

- Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe Coveram.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toutes les mises en garde relatives à chacun des monocomposants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe Coveram.

MISES EN GARDE :

Liées au périndopril :

Hypersensibilité/Angio-œdème :

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris le périndopril (cf Effets indésirables). Ceci peut survenir à tout moment durant le traitement.
Dans de tels cas, Coveram doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas de localisation uniquement au niveau de la face et des lèvres, l'œdème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques pouvant être utilisés pour soulager les symptômes.
L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.
Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).
Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été fait par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical. Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC (cf Effets indésirables).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple : sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) :

Des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation :

Des cas de réactions anaphylactoïdes ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation (par exemple, venin d'hyménoptère). Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement le traitement par IEC, mais elles sont cependant réapparues lors de la reprise accidentelle du traitement.

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie :

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée.
Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération préexistante de la fonction rénale.
Certains de ces patients ont présenté des infections sévères, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation du périndopril chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées au périndopril :

Hypotension :

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique, par exemple ceux traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (cf Interactions, Effets indésirables). Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique, un contrôle strict de la pression artérielle, de la fonction rénale et du potassium sérique doit être réalisé pendant le traitement par Coveram. Les mêmes précautions sont nécessaires aux patients présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle trop importante peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la normalisation de la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Sténose de la valve mitrale et aortique/cardiomyopathie hypertrophique :

Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le périndopril doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche telles que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (cf Effets indésirables).
Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par IEC, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.
Un risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale peut survenir en cas d'hypertension rénovasculaire.
Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, en particulier en cas d'association du périndopril à un diurétique ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante.

Insuffisance hépatique :

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé.
Les patients sous IEC qui présentent une jaunisse ou une élévation importante des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et une surveillance médicale appropriée sera mise en place (cf Effets indésirables).

Particularités ethniques :

Un taux plus important d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs sous IEC.
Comme les autres IEC, l'efficacité du périndopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, compte tenu de la plus grande prévalence de taux faibles de rénine dans ce type de population.

Toux :

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Chirurgie/anesthésie :

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, Coveram peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie :

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de périndopril et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement par l'IEC (cf Interactions).

Liées à l'amlodipine :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque :

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution.
Dans une étude à long terme contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (cf Pharmacodynamie).
Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Insuffisance hépatique :

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés :

Chez le sujet âgé, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques de l'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Liées à Coveram :

Les mises en garde spéciales listées ci-dessus pour chacune des deux substances doivent également s'appliquer à l'association fixe Coveram.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Interactions :

L'utilisation concomitante de Coveram avec du lithium, des médicaments épargneurs de potassium ou des suppléments en potassium, ou avec le dantrolène n'est pas recommandée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Liées au périndopril :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'évènements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments entraînant une hyperkaliémie :

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole (cotrimoxazole). L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
- Traitement associant un IEC avec un ARA II : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC

avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.
- Estramustine : risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).
- Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : triamtérène, amiloride...), sels de potassium : hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiants cumulés). L'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si une utilisation concomitante est toutefois indiquée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité (neurotoxicité sévère) ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IEC. L'association de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithiémie est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) : des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut augmenter l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble survenir durant les premières semaines de traitement par cette association chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Diurétiques non épargneurs de potassium :
  Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujets à une forte diminution de la pression sanguine après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.
  Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.
  Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.
- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone), avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC : dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.
- Racécadotril : les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'aspirine ⩾ 3 g/jour : quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations à prendre en compte :
- Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) : augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'amlodipine :

Associations déconseillées :
- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association à une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine, chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Inducteurs du CYP3A4 : aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis [hypericum perforatum]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
- Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires. Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amlodipine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.

Associations à prendre en compte :
Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.
- Tacrolimus : il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec de l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu'un ajustement de la dose de tacrolimus si nécessaire.
- Ciclosporine : aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.
- Simvastatine : l'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

Autres associations :
Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.
L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Liées au Coveram :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Baclofène : augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs (tels que bêta-bloquants) et vasodilatateurs : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril et de l'amlodipine. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considérée avec prudence.
- Corticostéroïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticostéroïdes).
- Alpha-bloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : risque de potentialisation de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine.
- Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques : majoration de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Coveram est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Coveram est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.
Coveram est déconseillé pendant l'allaitement ; c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

GROSSESSE :

Lié au périndopril :

> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lié à l'amlodipine :
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.
Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

ALLAITEMENT :

Lié au périndopril :
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de périndopril au cours de l'allaitement, le périndopril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Lié à l'amlodipine :
Il n'a pas été établi si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel.
La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

FERTILITÉ :

Lié au périndopril :
Il n'y a pas d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

Lié à l'amlodipine :
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques.
Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Coveram sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue, une lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril et l'amlodipine pris séparément sont : œdème, somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier en début de traitement), dysgueusie, paresthésie, défauts visuels (y compris diplopie), acouphène, vertige, palpitations, bouffée congestive, hypotension (et effets liés à l'hypotension), dyspnée, toux, douleurs abdominales, nausée, vomissement, dyspepsie, modification du transit intestinal, diarrhée, constipation, prurit, rash, exanthème, gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles), contractures musculaires, fatigue et asthénie.

b. Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont pu être observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du périndopril ou de l'amlodipine pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

MedDRA Système-organe Effets indésirables	Fréquence	
	Amlodipine	Périndopril
Infections et infestations		
Rhinite	Peu fréquent	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Éosinophilie	-	Peu fréquent *
Leucopénie/neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Agranulocytose ou pancytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Thrombopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Anémie hémolytique par déficit enzymatique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité	Très rare	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	-	Peu fréquent *
Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Peu fréquent *
Hyponatrémie	-	Peu fréquent *
Hyperglycémie	Très rare	-
Affections psychiatriques		
Insomnie	Peu fréquent	-
Humeur modifiée (y compris anxiété)	Peu fréquent	Peu fréquent
Dépression	Peu fréquent	-
Troubles du sommeil	-	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Somnolence (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Peu fréquent *
Sensation vertigineuse (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
Céphalées (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
Tremblement	Peu fréquent	-
Hypoesthésie	Peu fréquent	-
Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent
Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent *
État confusionnel	Rare	Très rare
Hypertonie	Très rare	-
Neuropathie périphérique	Très rare	-
Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Trouble extrapyramidal (syndrome extrapyramidal)	Indéterminé	-
Affections oculaires		
Défauts visuels	Fréquent	Fréquent
Diplopie	Fréquent	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
Vertige	-	Fréquent

Affections cardiaques		
Palpitations	Fréquent	Peu fréquent*
Tachycardie	-	Peu fréquent*
Angine de poitrine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Peu fréquent	Très rare
Affections vasculaires		
Bouffée congestive	Fréquent	-
Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent
Vascularite	Très rare	Peu fréquent*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	Fréquent	Fréquent
Toux	Peu fréquent	Fréquent
Bronchospasme	-	Peu fréquent
Pneumonie éosinophilique	-	Très rare
Affections gastro-intestinales		
Hyperplasie gingivale	Très rare	-
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
Nausées	Fréquent	Fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent
Modification du transit intestinal	Fréquent	-
Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent	Fréquent
Constipation	Fréquent	Fréquent
Pancréatite	Très rare	Très rare
Gastrite	Très rare	-
Affections hépato-biliaires		
Hépatite, ictère	Très rare	-
Hépatite cytolytique ou cholestatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	-	Très rare
Enzymes hépatiques augmentées (évoquant généralement une cholestase)	Très rare	-
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Œdème de Quincke	Très rare	-
Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Très rare	Très rare
Alopécie	Peu fréquent	-
Purpura	Peu fréquent	-
Décoloration de la peau	Peu fréquent	Peu fréquent
Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Fréquent
Rash, exanthème	Peu fréquent	Fréquent
Urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Peu fréquent
Réactions de photosensibilité	Très rare	Peu fréquent*
Pemphigoïde	-	Peu fréquent*
Aggravation du psoriasis	-	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-
Dermatite exfoliatrice	Très rare	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles)	Fréquent	-
Arthralgie	Peu fréquent	Peu fréquent*
Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent*
Contractures musculaires	Fréquent	Fréquent
Dorsalgie	Peu fréquent	-
Affections du rein et des voies urinaires		
Trouble mictionnel, nycturie, pollakiurie	Peu fréquent	-
Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
Insuffisance rénale aiguë	-	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
Gynécomastie	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdèmes	Très fréquent	-
Œdèmes périphériques	-	Peu fréquent*
Fatigue	Fréquent	-
Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent*
Asthénie	Fréquent	Fréquent
Douleurs	Peu fréquent	-
Malaise	Peu fréquent	Peu fréquent*
Fièvre	-	Peu fréquent*
Investigations		
Poids augmenté, poids diminué	Peu fréquent	-
Urée sanguine augmentée	-	Peu fréquent*
Créatinine sanguine augmentée	-	Peu fréquent*
Bilirubine sanguine augmentée	-	Rare
Enzyme hépatique augmentée	-	Rare
Hémoglobine diminuée et hématocrite diminuée	-	Très rare
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention		
Chute	-	Peu fréquent*

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de Coveram chez l'homme.

Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

- Symptômes :
  Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et une éventuelle tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant le décès ont été rapportées.
- Traitement :
  Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage en amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une surélévation des membres inférieurs et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.
  Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.
  Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction du taux d'absorption de l'amlodipine.
  Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

Les données de surdosage en périndopril chez l'homme sont limitées. Les symptômes associés à un surdosage peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques (code ATC : C09BB04).

Périndopril :

Mécanisme d'action :

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (enzyme de conversion de l'angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif.

L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulants (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Efficacité et sécurité clinique :

Hypertension :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures : le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87-100 %.

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices du périndopril ont été confirmées. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le ratio média/lumen des petites artères.

Maladie coronarienne stable :

L'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg : n = 6110) ou sous placebo (n = 6108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevait le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêtabloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par périndopril tert-butylamine à la dose de 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (réduction du risque relatif [RRR] de 20 % ; IC 95 % [9,4 ; 28,6] ; p < 0,001).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2 % correspondant à une RRR de 22,4 % (IC 95 % [12,0 ; 31,6] ; p < 0,001) du critère principal a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Amlodipine :

Mécanisme d'action :

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé, néanmoins l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants :

- L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable.
- Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor).

Efficacité et sécurité clinique :

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique d'amlodipine permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

Chez les patients angoreux, une prise quotidienne unique d'amlodipine augmente la durée de l'exercice total, le délai d'apparition de l'angor et le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm, et diminue à la fois la fréquence des crises angineuses et la consommation de trinitrate de glycéryl.

L'amlodipine n'entraîne pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques, ce qui convient à l'utilisation chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Coronaropathies :

L'efficacité de l'amlodipine pour la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo chez 1997 patients - Comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thromboses (étude CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril 10-20 mg et 655 ont reçu le placebo en complément d'un traitement standard par les statines, les β-bloquants, les diurétiques et l'aspirine, pendant 2 ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez des patients atteints de coronaropathies.

Tableau 1. Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT

Taux d'événements cardiovasculaires, nombre (%)				Amlodipine vs. placebo	
Critères d'évaluation	Amlodipine	Placebo	Énalapril	Risque relatif (95 %)	*Valeurs de p*
Critère principal					
Événements indésirables cardiovasculaires	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Composants individuels					
Revascularisation coronaire	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalisation pour angor	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12.8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IDM non fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
AVC ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Mortalité cardiovasculaire	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27

Hospitalisation pour ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0.59 (0,14-2,47)	0,46
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abréviations : ICC, Insuffisance cardiaque congestive ; IC, Intervalle de confiance ; IDM, Infarctus du myocarde ; AIT, Accident ischémique transitoire ; AVC, Accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque :

Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV ont montré que l'amlodipine n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III à IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

Étude sur le traitement préventif de la crise cardiaque (ALLHAT) :

Une étude randomisée en double aveugle de morbi-mortalité appelée « the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial » (ALLHAT) a été conduite pour comparer les effets de nouvelles substances : l'amlodipine 2,5-10 mg/j (inhibiteur calcique) ou du lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l'enzyme de conversion) en traitement de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/j, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie additionnel incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %).

Le critère principal était une composante de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal. L'étude n'a pas montré de différence significative sur le critère principal entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone : RR 0,98 (IC 95 % (0,90-1,07) p = 0,65). Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (composant d'un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2 % vs 7,7 % ; RR 1,38 [IC 95 % (1,25-1,52) ; p < 0,001]). Toutefois, il n'a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (IC 95 % [0,89-1,02] ; p = 0,20).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le taux et le degré d'absorption du périndopril et de l'amlodipine contenus dans Coveram ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.

Périndopril :

Absorption :

Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

Le périndopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.

Distribution :

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.

Élimination :

Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Sujets âgés, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale :

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux (cf Posologie/Mode d'administration). Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisance hépatique :

La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Amlodipine :

Absorption, distribution et liaisons aux protéines plasmatiques :

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliment.

Biotransformation/Élimination :

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs. 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Sujet âgé :

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont été conformes aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

Insuffisance hépatique :

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration de l'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Périndopril :

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et postnatale ont été observées. La fécondité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

Amlodipine :

Reprotoxicité :

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité :

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez les hommes basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène :

Des rats et des souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, similaire à, et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais pas pour le rat.

Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le pilulier soigneusement fermé dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938580259 (2008) 30 cp 5 mg/5 mg.
3400938580600 (2008) 90 cp 5 mg/5 mg.
3400938581430 (2008) 30 cp 5 mg/10 mg.
3400938581959 (2008) 90 cp 5 mg/10 mg.
3400938582789 (2008) 30 cp 10 mg/5 mg.
3400938583151 (2008) 90 cp 10 mg/5 mg.
3400938583960 (2008) 30 cp 10 mg/10 mg.
3400938584332 (2008) 90 cp 10 mg/10 mg.

RCP révisés le 10.08.17.

Prix : 17,84 € (30 comprimés à 5 mg/5 mg).
50,40 € (90 comprimés à 5 mg/5 mg).
17,84 € (30 comprimés à 5 mg/10 mg).
50,40 € (90 comprimés à 5 mg/10 mg).
24,47 € (30 comprimés à 10 mg/5 mg).
69,10 € (90 comprimés à 10 mg/5 mg).
24,47 € (30 comprimés à 10 mg/10 mg).
69,10 € (90 comprimés à 10 mg/10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

COVERSYL ®

périndopril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (rond et convexe ; blanc) *et à 10 mg* (rond, biconvexe ; un cœu r gravé sur une face et le logo Servier sur l'autre ; vert) : Piluliers de 30 comprimés, boîtes de 1 et de 3 piluliers.

Comprimé pelliculé sécable à 5 mg (en forme de bâtonnet, sécable sur les deux tranches ; le logo Servier gravé sur une face ; vert clair) : Piluliers de 30 comprimés, boîtes de 1 et de 3 piluliers.

COMPOSITION

	p cp
Périndopril (DCI) arginine	2,5 mg
ou	5 mg
ou	10 mg

(soit en périndopril : 1,6975 mg/cp 2,5 mg ; 3,395 mg/cp 5 mg ; 6,790 mg/cp 10 mg)

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, silice colloïdale hydrophobe, carboxyméthylamidon sodique (type A). *Pelliculage :* macrogol 6000, glycérol, hypromellose, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, chlorophylline cuivrique (cp 5 mg et 10 mg).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (36,29 mg/cp 2,5 mg ; 72,58 mg/cp 5 mg ; 145,16 mg/cp 10 mg).

DC INDICATIONS

Comprimés à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg :

Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle.

Maladie coronaire stable :

Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :

Insuffisance cardiaque :

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée au profil du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et à sa réponse tensionnelle.

Hypertension artérielle :

Coversyl peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour en une prise matinale.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec Coversyl, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Coversyl (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par Coversyl devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de Coversyl sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit.

Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (cf tableau 1 : Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale).

Insuffisance cardiaque symptomatique (Coversyl 2,5 mg et 5 mg seulement) :

Il est recommandé d'initier le traitement par Coversyl, généralement utilisé en association avec un diurétique non épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêtabloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2,5 mg en une prise matinale. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique tels que les patients ayant une déplétion hydrosodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients traités par de fortes doses de diurétiques doivent être équilibrés, si possible avant l'instauration du traitement par Coversyl. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par Coversyl (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Maladie coronaire stable :

Le traitement par Coversyl devra être initié à la dose de 5 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée. Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg une fois par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir le tableau 1 : Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

Populations particulières :

Patients insuffisants rénaux :

La posologie chez les insuffisants rénaux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme souligné dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée
Clcr ⩾ 60	5 mg/jour
30 < Clcr < 60	2,5 mg/jour
15 < Clcr < 30	2,5 mg, 1 jour sur 2
Patients hémodialysés* Clcr < 15	2,5 mg les jours de dialyse

* La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

Patients insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du périndopril chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Coversyl en une prise quotidienne le matin avant le repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Coversyl à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Maladie coronaire stable :

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) se produit durant le premier mois de traitement par le périndopril, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement.

Hypotension :

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volémique c'est-à-dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (cf Interactions, Effets indésirables). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, en rapport avec l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle.

L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec Coversyl chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou l'arrêt de Coversyl peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Comme avec les autres IEC, Coversyl doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la posologie initiale de périndopril devra être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (cf Posologie/Mode d'administration) et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (cf Effets indésirables).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement par Coversyl.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque Coversyl était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de Coversyl peut être nécessaire.

Patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, et traités concomitamment par un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Transplantation rénale :

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de Coversyl chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypersensibilité/angio-œdème :

Des angio-œdèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, Coversyl inclus (cf Effets indésirables). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, Coversyl doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-œdème sous IEC (cf Contre-indications).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple : sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) :

Ont rarement été rapportées des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation :

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Insuffisance hépatique :

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et, parfois, à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (cf Effets indésirables).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie :

Des neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procaïnamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (exemple : mal de gorge, fièvre).

Particularités ethniques :

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs.

De même que pour les autres IEC, le périndopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

Toux :

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie :

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, Coversyl peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie :

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (cf Interactions).

Lithium :

L'association du lithium et du périndopril n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium :

L'association de périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments entraînant une hyperkaliémie :

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie, comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbimortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Non recommandées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbimortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
- Traitement associant un IEC avec un ARA II : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (exemple : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.
- Estramustine : risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).
- Racécadotril : les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques épargneurs de potassium (exemple : triamtérène, amiloride...), potassium (sels) : hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiants cumulés). L'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si une utilisation concomitante est toutefois indiquée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif des taux de lithémie devra être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déconseillées :

- Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Baclofène : augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.
- Diurétiques non épargneurs de potassium : les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujets à une forte diminution de la pression sanguine après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.

  Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.

  Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.
- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) : avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC : dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine ⩾ 3 g/jour : quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels qu'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antihypertenseurs et vasodilatateurs : l'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.
- Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) : augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients cotraités avec un IEC.
- Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques : l'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Coversyl au cours de l'allaitement, Coversyl est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Coversyl n'affecte pas directement la vigilance, mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité du périndopril correspond à celui des autres IEC.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le périndopril sont : sensation vertigineuse, céphalée, paresthésie, vertige, perturbations visuelles, acouphène, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, nausée, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du périndopril et sont classés en fonction de leur fréquence. Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Classification MedDRA Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent*	Éosinophilie
Très rare	Agranulocytose ou pancytopénie ; diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite ; leucopénie/neutropénie ; anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; thrombopénie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent*	Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) ; hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles de l'humeur ; troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée ; sensation vertigineuse ; vertige ; paresthésie
Peu fréquent*	Somnolence ; syncope
Très rare	Etat confusionnel
Affections oculaires	
Fréquent	Perturbations visuelles
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	
Peu fréquent*	Palpitations ; tachycardie
Très rare	Angine de poitrine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; arythmie ; infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension et effets liés à une hypotension
Peu fréquent*	Vascularite
Très rare	Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux ; dyspnée
Peu fréquent	Bronchospasme
Très rare	Pneumonie éosinophilique ; rhinite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales ; constipation ; diarrhée ; dysgueusie ; dyspepsie ; nausée ; vomissement
Peu fréquent	Bouche sèche
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite cytolytique ou cholestatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit ; rash
Peu fréquent	Urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ; hyperhidrose
Peu fréquent*	Réactions de photosensibilité ; pemphigoïde
Rare*	Aggravation du psoriasis
Très rare	Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Peu fréquent*	Arthralgie ; myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale
Très rare	Insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysérection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Peu fréquent*	Douleur thoracique ; malaise ; œdème périphérique ; fièvre
Investigations	
Rare	Bilirubine sanguine augmentée ; enzyme hépatique augmentée
Peu fréquent*	Urée sanguine augmentée ; créatinine sanguine augmentée
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention	
Peu fréquent*	Chute

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

Essais cliniques :

Pendant la période de randomisation de l'étude Europa, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous périndopril que sous placebo, respectivement 6 % (n = 366) versus 2,1 % (n = 129).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes associés à un surdosage peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Patients hémodialysés). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) non associés, code ATC : C09AA04.

Mécanisme d'action :

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (enzyme de conversion de l'angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulants (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Efficacité et sécurité clinique :

Hypertension :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures : le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87-100 %.

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche. Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices du périndopril ont été confirmées. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le ratio *media/lumen* des petites artères.

L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IEC et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Insuffisance cardiaque (Coversyl 2,5 mg et 5 mg seulement) :

Le périndopril réduit le travail cardiaque en diminuant la précharge et la postcharge.

Les études chez l'insuffisant cardiaque ont démontré :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit ;
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales ;
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque.

Dans des études comparatives, la première administration de 2,5 mg de périndopril arginine aux patients souffrant d'une insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une diminution significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

Patients atteints d'une maladie coronaire stable :

L'étude clinique Europa, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril 8 mg, équivalent à périndopril arginine 10 mg (n = 6110) ou sous placebo (n = 6108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêtabloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le périndopril à la dose de 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (réduction du risque relatif de 20 %, IC 95 % [9,4 ; 28,6] - p < 0,001).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2 %, correspondant à une RRR de 22,4 % (IC 95 % [12,0 ; 31,6] - p < 0,001) du critère principal, a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du périndopril n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Dans une étude clinique en ouvert, non comparative, 62 enfants hypertendus âgés de 2 à 15 ans et ayant un débit de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1,73 m² ont reçu du périndopril à la dose moyenne de 0,07 mg/kg. La dose était adaptée pour chaque patient en fonction de son profil et de sa réponse tensionnelle jusqu'à une dose maximale de 0,135 mg/kg/jour.

59 patients ont terminé la phase initiale des 3 mois de traitement et 36 patients ont terminé la phase d'extension de l'étude, correspondant à un suivi d'au moins 24 mois (durée moyenne de l'étude : 44 mois).

La pression artérielle systolique et diastolique est restée stable de l'inclusion à la dernière évaluation chez les patients précédemment traités par d'autres traitements antihypertenseurs et a diminué chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antihypertenseur.

Plus de 75 % des enfants avaient une pression artérielle systolique et diastolique inférieure au 95ème percentile lors de leur dernière évaluation.

La sécurité d'emploi était conforme au profil de sécurité d'emploi connu du périndopril.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont

pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, l'absorption de périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

Le périndopril est une prodrogue.

27 % de la dose administrée de périndopril est retrouvé dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate, métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Une relation linéaire a été démontrée entre la dose de périndopril et sa concentration plasmatique.

Distribution :

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et est concentration-dépendante.

Élimination :

Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Population particulière :

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques de périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et postnatale ont été observées. La fécondité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936658752 (2004, RCP rév 23.12.16) 30 cp 2,5 mg.
3400936659063 (2004, RCP rév 23.12.16) 90 cp 2,5 mg.
3400936659582 (2004, RCP rév 23.12.16) 30 cp 5 mg.
3400936659872 (2004, RCP rév 23.12.16) 90 cp 5 mg.
3400936660304 (2004, RCP rév 14.02.17) 30 cp 10 mg.
3400936660762 (2004, RCP rév 14.02.17) 90 cp 10 mg.

Prix : 4,04 € (30 comprimés 2,5 mg).
11,76 € (90 comprimés 2,5 mg).
4,04 € (30 comprimés 5 mg).
11,76 € (90 comprimés 5 mg).
4,04 € (30 comprimés 10 mg).
11,76 € (90 comprimés 10 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,04 € (30 cp 2,5 mg) ; 11,76 € (90 cp 2,5 mg) ; 4,04 € (30 cp 5 mg) ; 11,76 € (90 cp 5 mg) ; 4,04 € (30 cp 10 mg) ; 11,76 € (90 cp 10 mg). Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

COZAAR®
losartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 50 mg (ovale, portant l'inscription « 952 » sur une face, et une barre de sécabilité sur l'autre ; blanc) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

Comprimé pelliculé à 100 mg (en forme de larme, portant l'inscription « 960 » sur une seule face ; blanc) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Losartan (DCI) potassique	50 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E 460), lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium (E 572). *Pelliculage :* hyprolose (E 463), hypromellose (E 464), cire de carnauba (E 903), dioxyde de titane (E 171).

Teneur en lactose monohydraté : 25,5 mg/cp à 50 mg ; 51 mg/cp à 100 mg.

Teneur en potassium : 4,24 mg (0,108 mEq)/cp à 50 mg ; 8,48 mg (0,216 mEq)/cp à 100 mg.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie ⩾ 0,5 g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC.
  Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 40 % et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.
- Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme (cf Pharmacodynamie : Étude LIFE, particularités ethniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension artérielle :

La posologie initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 3 à 6 semaines suivant l'initiation du traitement. Chez certains patients, l'augmentation de la posologie à 100 mg une fois par jour (le matin) peut permettre d'accroître l'efficacité thérapeutique. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec des diurétiques (hydrochlorothiazide par exemple).

Patients diabétiques de type 2 hypertendus avec protéinurie ⩾ 0,5 g/jour :

La posologie initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. En fonction de la réponse tensionnelle, la dose pourra être augmentée à 100 mg une fois par jour, un mois après le début du traitement. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha ou bêtabloquants et antihypertenseurs d'action centrale par exemple) ainsi qu'avec l'insuline et d'autres hypoglycémiants couramment utilisés (par exemple sulfamides hypoglycémiants, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase).

Insuffisance cardiaque :

La posologie initiale habituelle du losartan chez les patients insuffisants cardiaques est de 12,5 mg* une fois par jour. La posologie sera généralement augmentée chaque semaine (à savoir 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 150 mg une fois par jour), si elle est tolérée par le patient.

* Cozaar 12,5 mg n'est pas commercialisé en France.

Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme :

La posologie initiale habituelle est de 50 mg de losartan une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorothiazide sera ajoutée et/ou la dose de losartan sera augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle.

Populations particulières :

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie :

Chez les patients présentant une hypovolémie (par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses), il convient d'instaurer le traitement à la posologie de 25 mg une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et les patients hémodialysés :

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques :

Une dose plus faible doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le losartan est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

- De 6 mois à moins de 6 ans :
  La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
- De 6 ans à 18 ans :
  Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg. (Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à une dose maximale de 50 mg une fois par jour.) La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle.
  Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg/jour (ou supérieures à 100 mg) n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.
  Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans, compte tenu de l'insuffisance de données dans cette tranche d'âge.
  Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Le losartan est également déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Utilisation chez les sujets âgés :

Une posologie initiale de 25 mg devra être envisagée chez les patients de plus de 75 ans bien qu'aucun ajustement posologique ne soit habituellement nécessaire chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de losartan doivent être avalés avec un verre d'eau.

Les comprimés de losartan peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Composition.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Le losartan ne doit pas être administré avec de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Angio-œdème : il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) : cf Effets indésirables.

Hypotension et déséquilibres hydroélectrolytiques :

Une hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, due(s) à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements.

Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration du losartan ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible (cf Posologie/Mode d'administration). Ceci s'applique aussi aux enfants et aux adolescents de 6 à 18 ans.

Déséquilibres électrolytiques :

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et doivent être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, l'incidence des hyperkaliémies a été plus élevée dans le groupe traité par le losartan que dans le groupe recevant le placebo (cf Effets indésirables). Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min. Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques du losartan chez les patients cirrhotiques, une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le losartan ne doit donc pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

Le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante). Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

Utilisation chez les enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale :

Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m^2 (cf Posologie/Mode d'administration).

La fonction rénale devra être régulièrement surveillée pendant le traitement en raison du risque d'altération, et plus particulièrement lorsque le losartan est administré en présence d'autres troubles (fièvre, déshydratation) susceptibles de favoriser cette altération.

L'utilisation concomitante du losartan et des IEC est connue pour détériorer la fonction rénale. Cette association ne doit donc pas être utilisée (cf Interactions).

Transplantation rénale :

Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Le losartan ne devra donc pas être utilisé.

Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale :

Comme avec d'autres traitements antihypertenseurs, une baisse trop importante de la pression artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et de maladie vasculaire cérébrale pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque :

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë) chez les patients insuffisants cardiaques présentant ou non une insuffisance rénale. L'expérience clinique du losartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale sévère, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA), mais aussi chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une arythmie cardiaque symptomatique menaçant le pronostic vital est limitée. Le losartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. L'association du losartan et d'un bêtabloquant doit être utilisée avec prudence (cf Pharmacodynamie).

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière est requise chez les patients atteints d'une sténose aortique ou mitrale, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Grossesse :

Le losartan ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, à moins que le traitement par losartan soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par le losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Autres mises en garde et précautions :

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan et les autres antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine semblent être moins efficaces pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population noire hypertendue.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de modification de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez les patients prédisposés, particulièrement lors d'une association avec des médicaments agissant sur ce système (cf Interactions). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, par coadministration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de l'aliskiren n'est donc pas recommandé.

La coadministration avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive du losartan.

Le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec d'autres substances (telles que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène et l'amifostine) qui peuvent induire une hypotension artérielle considérée comme effet indésirable.

Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en son métabolite acide carboxylique actif. Il a été observé dans une étude clinique que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue l'exposition au métabolite actif d'environ 50 %. La concentration plasmatique du métabolite actif est diminuée de 40 % en cas d'administration concomitante de losartan et de rifampicine (un inducteur des enzymes du métabolisme). La pertinence clinique de cet effet est inconnue. Aucune différence en termes d'exposition n'a été observée en cas d'administration concomitante avec la fluvastatine (un inhibiteur faible du CYP2C9).

Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de médicaments retenant le potassium (par exemple les diurétiques épargneurs de potassium : amiloride, triamtérène, spironolactone) ou susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée.

Des augmentations réversibles de la lithémie avec ou sans phénomène toxique associé ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC. De très rares cas ont également été rapportés avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La prudence s'impose en cas de coadministration de lithium et de losartan. Si cette association s'avère indispensable, il est recommandé de surveiller la lithémie.

L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs). Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, la coadministration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.

Le double blocage (par exemple, par ajout d'un IEC ou de l'aliskiren à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas définis individuellement avec une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes. Des études ont montré que chez les patients atteints d'athérosclérose établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec atteinte des organes cibles, un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparée à l'utilisation d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. La coadministration de l'aliskiren avec le losartan chez les patients atteints de diabète ou chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) est contre-indiquée (cf Contre-indications).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le losartan ne doit pas être utilisé pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le losartan est contre-indiqué pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au cours du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; cependant, un risque similaire à celui observé avec les IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par antagoniste de l'angiotensine II pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition au losartan à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du losartan au cours de l'allaitement, le losartan est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né et le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines doivent être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le losartan a été évalué comme suit :

- dans une étude clinique contrôlée réalisée dans l'hypertension artérielle essentielle, chez plus de 3000 patients adultes, âgés de 18 ans et plus ;
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 177 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans ;
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez plus de 9000 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (voir étude LIFE, rubrique Pharmacodynamie) ;
- dans des études cliniques contrôlées réalisées chez plus de 7700 patients adultes présentant une insuffisance cardiaque chronique (voir études ELITE I, ELITE II et HEAAL, rubrique Pharmacodynamie) ;
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez plus de 1500 patients diabétiques de type 2, âgés de 31 ans et plus, présentant une protéinurie (voir étude RENAAL, rubrique Pharmacodynamie).

Dans ces études cliniques, les étourdissements ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence des effets indésirables identifiés dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, par indication et après la mise sur le marché :

Hypertension :

Affections du système nerveux :	
Fréquent	Étourdissements
Peu fréquent	Somnolence, céphalées, troubles du sommeil
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Palpitations, angor
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Hypotension (orthostatique), incluant effets orthostatiques dose-dépendants[a]
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation opiniâtre
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue, œdème
Investigations :	
Fréquent	Hyperkaliémie
Rare	Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT)[b]

Patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche :

Affections du système nerveux :	
Fréquent	Étourdissements
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Fréquent	Vertiges
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Asthénie, fatigue

Insuffisance cardiaque chronique :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent	Anémie
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Étourdissements
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Paresthésies
Affections cardiaques :	
Rare	Syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral
Affections vasculaires :	
Fréquent	Hypotension (orthostatique), incluant effets orthostatiques dose-dépendants[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Urticaire, prurit, éruption cutanée
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquent	Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue
Investigations :	
Fréquent	Élévation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie
Peu fréquent[c]	Hyperkaliémie

Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale :

Affections du système nerveux :	
Fréquent	Étourdissements
Affections vasculaires :	
Fréquent	Hypotension (orthostatique), incluant effets orthostatiques dose-dépendants[a]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Asthénie, fatigue
Investigations :	
Fréquent	Hypoglycémie ; hyperkaliémie[d]

Expérience après la mise sur le marché :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence indéterminée	Anémie, thrombopénie
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, angio-œdème[e] et vascularite[f]
Affections psychiatriques :	
Fréquence indéterminée	Dépression
Affections du système nerveux :	
Fréquence indéterminée	Migraine, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Fréquence indéterminée	Acouphènes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence indéterminée	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires :	
Rare	Hépatite
Fréquence indéterminée	Pancréatite, anomalies de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence indéterminée	Urticaire, prurit, éruption cutanée, photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquence indéterminée	Myalgies, arthralgie, rhabdomyolyse
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquence indéterminée	Troubles de l'érection/impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations :	
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie

a) En particulier chez les patients présentant une déplétion intravasculaire, c'est-à-dire les patients avec une insuffisance cardiaque sévère ou sous traitement diurétique à fortes doses.

b) Qui disparaît généralement à l'arrêt du traitement.

c) Fréquent chez les patients recevant 150 mg de losartan au lieu de 50 mg.

d) Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 avec une néphropathie, 9,9 % des patients traités par des comprimés de losartan ont développé une hyperkaliémie > 5,5 mmol/l, et 3,4 % des patients sous placebo.

e) Y compris gonflement du larynx, de la glotte, du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue (provoquant une obstruction des voies aériennes) ; chez certains de ces patients, un angio-œdème a été rapporté dans le passé en relation avec l'administration d'autres médicaments, incluant les IEC.

f) Y compris purpura de Henoch-Schönlein.

Affections du rein et des voies urinaires :

Des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, dues à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, ont été rapportées chez des patients à risque ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes d'une intoxication :

Les données concernant un surdosage chez l'homme sont limitées. Les manifestations les plus probables d'un surdosage sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait survenir du fait d'une stimulation parasympathique (vagale).

Traitement de l'intoxication :

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement d'appoint doit être instauré.

La conduite à tenir dépend du moment de l'ingestion du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. La priorité doit être donnée à la stabilisation du système cardiovasculaire. Après une ingestion orale, il est recommandé d'administrer une dose suffisante de charbon activé et de surveiller ensuite étroitement les paramètres vitaux, en les corrigeant si nécessaire.

Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés (code ATC : C09CA01).

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1). L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT1. *In vitro* et *in vivo*, le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif (E-3174) inhibent tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II, quelle que soit la source ou la voie de synthèse.

Le losartan n'a pas d'effet agoniste ou inhibiteur sur d'autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Il n'y a donc pas de potentialisation des effets indésirables induits par la bradykinine.

Lors de l'administration de losartan, la suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l'activité rénine

plasmatique (ARP). Cette augmentation entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de l'aldostérone plasmatique sont maintenues, ce qui indique une inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs initiales dans les trois jours.

Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs AT1 que pour les récepteurs AT2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

Études dans l'hypertension :

Dans les études cliniques contrôlées, le losartan administré en une prise par jour chez des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures tensionnelles effectuées 24 heures après la prise versus 5 à 6 heures après la prise ont montré une diminution de la pression artérielle sur 24 heures ; le rythme diurne naturel a été maintenu. La diminution de la pression artérielle à la fin de l'intervalle séparant deux prises a été de 70 % à 80 % de celle de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.

Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation subite de la pression artérielle (effet rebond). Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, le losartan n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque.

L'efficacité du losartan est comparable chez l'homme et la femme ainsi que chez les patients hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés.

Étude LIFE :

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour.

Si l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exclusion des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des bêtabloquants, étaient ajoutés si nécessaire pour atteindre l'objectif de pression artérielle.

La durée moyenne de suivi était de 4,8 ans.

Le critère principal d'évaluation était un critère composite de morbimortalité cardiovasculaire, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'infarctus du myocarde. La pression artérielle a été diminuée significativement à des niveaux similaires dans les deux groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % (p = 0,021 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère composite principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol (p = 0,001 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63-0,89). L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les groupes.

Particularités ethniques : dans l'étude LIFE, le risque de présenter le critère composite principal, c'est-à-dire un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire) et en particulier AVC, a été plus élevé chez les patients de race noire traités par le losartan que chez ceux recevant l'aténolol. Les résultats de morbimortalité cardiovasculaire, observés dans l'étude LIFE avec le losartan versus aténolol, ne concernent donc pas les patients hypertendus de race noire avec hypertrophie ventriculaire gauche.

Étude RENAAL :

L'étude RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée internationale menée chez 1513 patients diabétiques de type 2 présentant une protéinurie avec ou sans hypertension. 751 patients ont été traités par le losartan. L'objectif de l'étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur du losartan au-delà des bénéfices du contrôle tensionnel seul.

Des patients présentant une protéinurie et une créatininémie comprise entre 1,3 et 3,0 mg/dl ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan une fois par jour, avec augmentation de la dose si nécessaire, pour obtenir le contrôle tensionnel, ou un placebo, en complément d'un traitement antihypertenseur conventionnel, à l'exclusion des IEC et des antagonistes de l'angiotensine II.

Les investigateurs devaient augmenter la posologie du médicament étudié à 100 mg par jour si besoin ; 72 % des patients ont pris la dose de 100 mg par jour pendant la plus grande partie de l'étude. D'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- et bêtabloquants ainsi qu'antihypertenseurs d'action centrale) étaient autorisés dans les deux groupes en traitement d'appoint selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant des périodes allant jusqu'à 4,6 ans (3,4 ans en moyenne).

Le critère principal de l'étude était un critère composite comprenant le doublement de la créatininémie, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse ou de transplantation) ou le décès.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 16,1 % (p = 0,022) avec le losartan (327 événements) par rapport au placebo (359 événements) pour le nombre de patients atteignant le critère composite principal. Pour les composants individuels et combinés du critère principal énumérés ci-dessous, les résultats ont montré une réduction significative du risque dans le groupe traité par le losartan : réduction du risque de 25,3 % pour le doublement de la créatinémie (p = 0,006), de 28,6 % pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (p = 0,002), de 19,9 % pour l'insuffisance rénale terminale ou le décès (p = 0,009), de 21,0 % pour le doublement de la créatininémie ou l'insuffisance rénale terminale (p = 0,01). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les deux groupes. Dans cette étude, le losartan a été généralement bien toléré, le nombre d'arrêts de traitement pour événements indésirables étant comparable entre les deux groupes.

Étude HEAAL :

L'étude HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée, internationale, menée chez 3834 patients insuffisants cardiaques, âgés de 18 à 98 ans (classe II-IV de la NYHA) et intolérants à un traitement par les IEC.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan une fois par jour ou 150 mg de losartan, en plus d'un traitement standard excluant les IEC.

Les patients ont été suivis pendant 4 ans (médiane = 4,7 ans). Le critère principal de l'étude était un critère composite de mortalité toute cause ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 10,1 % (p = 0,027 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,82 - 0,99) avec 150 mg de losartan (828 événements) par rapport à 50 mg de losartan (889 événements) pour le nombre de patients répondant au critère composite principal. Ceci était principalement dû à la diminution de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit de 13,5 % avec 150 mg de losartan par rapport à 50 mg de losartan (p = 0,025 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,76 - 0,98). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les groupes de traitement. L'insuffisance rénale, l'hypotension et l'hyperkaliémie ont été plus fréquentes dans le groupe 150 mg que dans le groupe 50 mg, mais ces événements indésirables n'ont pas entraîné un nombre d'arrêts de traitement significativement plus important dans le groupe 150 mg.

Études ELITE I et ELITE II :

Dans l'étude ELITE de 48 semaines menée chez 722 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA), il n'a pas été observé de différence entre les patients traités par le losartan et ceux traités par le captopril pour le critère principal de modification à long terme de la fonction rénale. La réduction du risque de mortalité avec le losartan par rapport au captopril, observée dans l'étude ELITE I, n'a pas été confirmée dans l'étude ELITE II ultérieure, qui est décrite ci-après.

Dans l'étude ELITE II, 50 mg de losartan une fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg une fois par jour) a été comparé à 50 mg de captopril 3 fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg 3 fois par jour). Le critère principal de cette étude prospective était la mortalité toute cause.

Dans cette étude, 3152 patients présentant une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ont été suivis pendant près de 2 ans (médiane : 1,5 ans) pour déterminer si le losartan était supérieur au captopril pour réduire la mortalité toute cause. Le critère principal n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le losartan et le captopril pour la réduction de la mortalité toute cause.

Dans les deux études cliniques contrôlées contre comparateur actif (et non contre placebo) menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, la tolérance du losartan a été supérieure à celle du captopril, d'après l'incidence significativement inférieure d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables et la fréquence significativement plus faible de toux.

Une augmentation de la mortalité a été observée dans l'étude ELITE II dans le petit sous-groupe des patients prenant des bêtabloquants au début de l'étude (22 % de tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque).

Population pédiatrique :

Hypertension en pédiatrie :

L'effet antihypertenseur du losartan a été établi dans une étude clinique menée chez 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, pesant plus de 20 kg et ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m^2. Les patients qui pesaient de 20 à 50 kg ont reçu 2,5 mg, 25 mg ou 50 mg de losartan par jour, et les patients qui pesaient plus de 50 kg ont reçu 5 mg, 50 mg ou 100 mg de losartan par jour. A la fin des trois semaines, l'administration du losartan une fois par jour avait fait diminuer la valeur de la pression artérielle de manière dose-dépendante.

Globalement, il existe un effet dose-dépendant. L'effet dose-dépendant était particulièrement marqué en comparant le groupe recevant la dose la plus faible et celui recevant la dose intermédiaire (période I : – 6,2 mmHg vs – 11,65 mmHg) mais était atténué en comparant le groupe recevant la dose intermédiaire et celui recevant la dose la plus élevée (période I : – 11,65 mmHg vs – 12,21 mmHg). Les doses les plus faibles étudiées, 2,5 mg et 5 mg, qui correspondaient à une dose quotidienne moyenne de 0,07 mg/kg, n'ont pas semblé conférer une efficacité antihypertensive uniforme. Ces résultats ont été confirmés au cours de la période II de l'étude pendant laquelle les patients ont été randomisés pour continuer à recevoir le losartan ou pour recevoir le placebo, après trois semaines de traitement. La différence de diminution de la pression artérielle par rapport au placebo était plus importante dans le groupe recevant la dose intermédiaire (6,70 mmHg pour la dose intermédiaire versus 5,38 mmHg pour la dose la plus élevée). L'augmentation de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet a été identique chez les patients sous placebo et chez ceux qui continuaient à recevoir le losartan à la dose la plus faible dans chaque groupe, ce qui semble indiquer à nouveau que la dose la plus faible dans chaque groupe n'a pas eu d'effet antihypertenseur significatif.

Les effets à long terme du losartan sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme d'un traitement antihypertenseur par le losartan pendant l'enfance pour réduire la morbimortalité cardiovasculaire n'a pas été établie.

Chez des enfants hypertendus (N = 60) et normotendus (N = 246) avec protéinurie, l'effet du losartan sur la protéinurie a été évalué dans une étude clinique de 12 semaines versus placebo et traitement actif (amlodipine). La protéinurie était définie par le rapport protéines urinaires/créatinine $\geqslant$ 0,3. Les patients hypertendus (âgés de 6 à 18 ans) étaient randomisés afin de recevoir soit le losartan (N = 30), soit l'amlodipine (N = 30). Les patients normotendus (âgés de 1 à 18 ans) étaient randomisés pour recevoir soit le losartan (N = 122), soit le placebo (N = 124). Le losartan a été administré aux doses de 0,7 mg/kg à 1,4 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 100 mg/jour). L'amlodipine a été administrée aux doses de 0,05 mg/kg à 0,2 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 5 mg/jour).

Globalement, après 12 semaines de traitement, les patients traités par le losartan ont présenté, par rapport à l'état initial, une diminution statistiquement significative de la protéinurie de 36 %, versus une augmentation de 1 % dans le groupe placebo/amlodipine (p $\leqslant$ 0,001). Les patients hypertendus recevant le losartan ont présenté une réduction de la protéinurie par rapport à l'état initial de – 41,5 % (IC 95 % – 29,9 ; – 51,1) versus + 2,4 % (IC 95 % – 22,2 ; 14,1) dans le groupe amlodipine. La diminution de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique était plus importante dans le groupe losartan (– 5,5/– 3,8 mmHg) que dans le groupe amlodipine (– 0,1/+ 0,8 mmHg). Chez les enfants normotendus, une légère diminution de la pression artérielle a été observée dans le groupe losartan (– 3,7/– 3,4 mmHg) par rapport au placebo. Aucune corrélation significative n'a été notée entre la diminution de la protéinurie et celle de la pression artérielle ; cependant, il est possible que la diminution de la pression artérielle soit responsable, en partie, de la diminution de la protéinurie dans le groupe traité par le losartan.

Les effets à long terme du losartan chez les enfants présentant une protéinurie ont été étudiés pendant une période allant jusqu'à 3 ans dans la phase d'extension en ouvert évaluant la sécurité d'emploi de la même étude, dans laquelle tous les patients suivis pendant les 12 semaines de l'étude de base ont été invités à participer. Un total de 268 patients ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert et ont été à nouveau randomisés soit dans le groupe losartan (n = 134), soit dans le groupe énalapril (n = 134), et 109 patients ont eu un suivi supérieur à 3 ans (point d'arrêt prédéfini : plus de 100 patients suivis pendant 3 ans dans la phase d'extension). Les intervalles des doses de losartan et d'énalapril, à la discrétion de l'investigateur, ont été respectivement de 0,30 à 4,42 mg/kg/jour et 0,02 à 1,13 mg/kg/jour. Les doses quotidiennes maximales de 50 mg pour un poids < 50 kg et de 100 mg pour un poids > 50 kg n'ont pas été dépassées chez la plupart des patients pendant la phase d'extension de cette étude.

En résumé, les résultats de la phase d'extension évaluant la sécurité d'emploi ont montré que le losartan avait été bien toléré et avait conduit à des diminutions prolongées de la protéinurie sans modification notable du débit de filtration glomérulaire (DFG) au cours des 3 ans. Chez les patients normotendus (n = 205), l'énalapril a eu un effet numériquement supérieur sur la protéinurie comparé au losartan (– 33,0 % [IC 95 % – 47,2 ; – 15,0] vs – 16,6 % [IC 95 % – 34,9 ; 6,8]) et sur le DFG (9,4 [IC 95 % 0,4 ; 18,4] vs – 4,0 [IC 95 % – 13,1 ; 5,0] ml/min/1,73 m^2). Chez les patients hypertendus (n = 49), le losartan a eu un effet numériquement supérieur sur la protéinurie (– 44,5 % [IC 95 % – 64,8 ; – 12,4] vs – 39,5 % [IC 95 % – 62,5 ; – 2,2]) et sur le DFG (18,9 [IC 95 % 5,2 ; 32,5] vs – 13,4 [IC 95 % – 27,3 ; 0,6] ml/min/1,73 m^2).

Une étude clinique ouverte à dose étendue a été menée pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du losartan chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 6 ans souffrant d'hypertension. Au total, 101 patients ont été randomisés à l'un des trois différents dosages de départ de l'étude ouverte de losartan : une faible dose de 0,1 mg/kg/jour (n = 33), une dose moyenne de 0,3 mg/kg/jour (n = 34), ou une forte dose de 0,7 mg/kg/jour (n = 34). 27 de ces patients étaient des nourrissons, définis comme des enfants âgés de 6 mois à 23 mois. Cette étude a été étendue à la dose supérieure aux semaines 3, 6, et 9 chez les patients qui n'avaient pas atteint le niveau de la pression artérielle, sans nécessité d'utilisation de la dose maximale (1,4 mg/kg/jour, ne dépassant pas 100 mg/jour) du losartan.

Parmi 99 patients traités avec le médicament, 90 (90,9 %) ont poursuivi l'étude de prolongation, avec des visites de suivi tous les 3 mois. La durée moyenne du traitement était de 264 jours.

En résumé, le niveau moyen de la diminution de la pression artérielle comparé à la valeur initiale était similaire dans tous les groupes traités (l'écart entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 3 de la PAS était – 7,3, – 7,6 et – 6,7 mmHg pour les groupes à dose faible, moyenne et élevée, respectivement ; la réduction du niveau de référence à la semaine 3 de la PAD était – 8,2, – 5,1 et 6,7 mmHg pour les groupes à dose faible, moyenne et élevée, respectivement). Cependant, il n'y avait pas d'effet statistiquement significatif de réponse dose-dépendante de la PAS et de la PAD.

Losartan, à des doses allant jusqu'à 1,4 mg/kg, a été généralement bien toléré chez les enfants hypertendus âgés de 6 mois à 6 ans, après 12 semaines de traitement. Le profil global de sécurité d'emploi apparaissait comparable entre les groupes de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif, et d'autres métabolites inactifs.

La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures, respectivement.

Distribution :

Le losartan et son métabolite actif sont liés à 99 % au moins aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres.

Métabolisme :

Environ 14 % dune dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan marqué au ^{14}C, la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée essentiellement au losartan et à son métabolite actif. Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des patients étudiés.

En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés.

Élimination :

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/min et 50 ml/min. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/min et 26 ml/min. Après administration orale, 4 % environ de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 6 % environ sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan allant jusqu'à 200 mg.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de façon poly-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 2 heures et de 6 à 9 heures, respectivement. En cas d'administration d'une dose de 100 mg en une prise par jour, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de façon significative dans le plasma.

Le losartan et ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et urinaire. Chez l'homme, après administration d'une dose orale/intraveineuse de losartan marqué au ^{14}C, environ 35 %/43 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 58 %/50 % dans les fèces.

Populations particulières de patients :

Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif observées chez des hommes hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des hommes hypertendus plus jeunes.

Chez des femmes hypertendues, les concentrations plasmatiques du losartan ont été jusqu'à deux fois plus élevées que chez des hommes hypertendus, alors que celles du métabolite actif n'ont pas été différentes entre les hommes et les femmes.

Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif ont été 5 et 1,7 fois plus élevées, respectivement, que chez le jeune volontaire de sexe masculin (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les concentrations plasmatiques du losartan ne sont pas modifiées chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'ASC du losartan est environ 2 fois plus élevée chez les patients sous hémodialyse ou sous dialyse.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ne sont pas modifiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous hémodialyse.

Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

Pharmacocinétique en pédiatrie :

La pharmacocinétique du losartan après administration d'une dose orale quotidienne d'environ 0,54 mg/kg à 0,77 mg/kg (dose moyenne) a été étudiée chez 50 patients pédiatriques hypertendus âgés de 1 mois à 16 ans.

Les résultats ont montré que le losartan est transformé en son métabolite actif dans tous les groupes d'âge. Les résultats ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du losartan après administration orale ont été à peu près comparables chez les nourrissons et les enfants en bas âge, les enfants d'âge préscolaire les enfants d'âge scolaire et les adolescents. La différence des paramètres pharmacocinétiques du métabolite a été plus grande entre les groupes d'âge étudiés. La différence devient cliniquement significative lorsque l'on compare les enfants d'âge préscolaire et les adolescents. L'exposition du groupe des nourrissons/enfants en bas âge était comparativement élevée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de génotoxicité et de potentiel cancérigène. Dans les études de toxicité en doses multiples, l'administration de losartan a entraîné une diminution des paramètres liés aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrites), une augmentation de l'urée sanguine et des augmentations occasionnelles de la créatinine sérique, une diminution du poids du cœur (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine, le losartan a provoqué des effets indésirables sur le développement tardif du fœtus, entraînant la mort du fœtus et des malformations.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933852429 (1995, RCP rév 01.08.14) 28 cp 50 mg.
3400937146166 (2005, RCP rév 01.08.14) 90 cp 50 mg.
3400935849588 (2002, RCP rév 01.08.14) 28 cp 100 mg.
3400937145046 (2005, RCP rév 01.08.14) 90 cp 100 mg.

Prix : 5,93 € (28 comprimés à 50 mg).
18,91 € (90 comprimés à 50 mg).
5,93 € (28 comprimés à 100 mg).
18,91 € (90 comprimés à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %.

Non Remb Séc soc dans l'indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier la toux) ou d'une contre-indication ». Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CRÉON ® 25 000 U

pancréatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés gastro-résistants en gélule (coiffe opaque orange, corps jaune translucide) : Flacon (avec bouchon polypropylène à vis muni d'une bague d'inviolabilité) de 60.

Modèle hospitalier : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION — *p gélule*

Pancréatine* .... 300 mg

Correspondant à :
- activité lipolytique : 25 000 U Ph Eur
- activité amylolytique : 18 000 U Ph Eur
- activité protéolytique : 1000 U Ph Eur

Excipients : phtalate d'hypromellose, macrogol 4000, alcool cétylique, citrate de triéthyle, diméticone 1000. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxydes de fer rouge et jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

* Obtenue à partir de poudre de pancréas d'origine porcine.

DC INDICATIONS

Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours :
- de la mucoviscidose,
- de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h,
- des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :

Les posologies sont données à titre indicatif ; en effet, la posologie optimale doit être recherchée et modulée au cours du temps, en fonction de la sévérité de l'atteinte pancréatique, du contenu en graisse du régime alimentaire, du nombre de selles et de la stéatorrhée.

Il existe différentes présentations de Créon permettant de faciliter l'ajustement de la dose en fonction de l'âge, du poids et des besoins individuels de chaque patient.

Mucoviscidose :
- ***Enfant de moins de 4 ans :***
  La dose initiale recommandée est de 1000 UI/kg et par repas.
  En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4000 UI/g de graisses ingérées.
- ***Adulte, adolescent et enfant de plus de 4 ans :***
  La dose initiale recommandée est de 500 UI/kg par repas.
  En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4000 UI/g de graisses ingérées.
- ***Pour les enfants de moins de 4 ans ou de faible poids,*** la présentation en granulés gastro-résistants à un dosage à 5000 U/dose est plus particulièrement recommandée afin de permettre un ajustement plus précis de la dose au fractionnement des repas et collations ainsi qu'une identification facile de la dose à ne pas dépasser.

Autres indications :

Le traitement doit être initié à faible dose ; en fonction de la réponse clinique, celle-ci pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4000 UI/g de graisses ingérées.

Généralement, la dose chez l'adulte est comprise entre 25 000 et 80 000 UI par repas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Créon doit être administré en plusieurs prises quotidiennes au cours ou immédiatement après les repas : pleine dose lors des principaux repas et demi-dose lors des collations.

Les gélules doivent être avalées entières, sans être croquées ni mâchées, avec suffisamment de liquide, lors de chaque repas ou collation.

En cas de difficulté à avaler les gélules, notamment chez les jeunes enfants, celles-ci peuvent être ouvertes avec précaution et les granulés ajoutés à une nourriture semi-liquide acide (pH < 5,5) qui ne nécessite pas d'être mâchée, ou pris avec un liquide acide. Par exemple : de la compote de pommes, du yaourt ou du jus de fruit ayant un pH inférieur à 5,5, tel que pomme, orange ou ananas. Ce mélange ne doit pas être conservé.

Il est déconseillé d'écraser ou de mâcher les granulés, ou de les mélanger avec de la nourriture ou un liquide dont le pH est supérieur à 5,5. Cela peut endommager l'enrobage entérique des granulés et entraîner une libération précoce des enzymes dans la cavité buccale, une réduction de leur efficacité et une irritation des muqueuses. Il faut s'assurer qu'il ne reste pas de produit dans la bouche.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Des sténoses coliques ont été observées à l'étranger, chez des enfants atteints de mucoviscidose, lors de l'utilisation de fortes doses quotidiennes d'extraits pancréatiques, présentés sous forme gastro-résistante. Les doses étaient dans tous les cas supérieures d'au moins 4 fois aux doses habituellement préconisées en France (cf Effets indésirables).
- Il convient de s'assurer de la stéatorrhée ⩾ 6 g/24 h avant de prescrire Créon au cours des pancréatites chroniques documentées.
- Le risque de maladie infectieuse dû à la transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l'administration de médicaments contenant des extraits de poudre de pancréas d'origine animale.
- Le parvovirus porcin peut être présent dans ces extraits. Toutefois, ce virus n'est pas reconnu comme étant transmissible à l'homme et pathogène pour celui-ci.
- La détection du parvovirus porcin dans les extraits de poudre de pancréas peut indiquer la présence possible d'autres virus d'origine animale, mais aucun cas de transmission de maladie infectieuse n'a été rapporté avec ces médicaments, alors qu'ils sont utilisés depuis longtemps.
- Le risque viral potentiel apparaît très inférieur au bénéfice thérapeutique de ce médicament dans l'indication d'insuffisance pancréatique exocrine documentée, notamment la mucoviscidose.
- Il est important de maintenir une bonne hydratation des patients, notamment en période de chaleur. Une hydratation insuffisante peut aggraver la constipation. Les mélanges de granulés avec de la nourriture ou du liquide doivent être utilisés immédiatement et ne doivent pas être conservés.
- La pancréatine peut provoquer des troubles digestifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Cette spécialité est fortement dosée en lipase ; il conviendra donc, chez certaines personnes, d'augmenter très progressivement la posologie lors de la mise en route du traitement en raison du risque de constipation sévère en cas de surdosage.
- Il convient d'être particulièrement vigilant chez les sujets mucoviscidosiques ayant eu un iléus méconial, une résection intestinale, des manifestations d'équivalent tardif d'iléus.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de Créon 25 000 U lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

L'utilisation de Créon ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données de passage des extraits pancréatiques dans le lait maternel. Cependant, en raison de l'absence d'effets secondaires attendus chez le nouveau-né, ce médicament peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Créon sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines n'a pas été étudié, mais aucune donnée ne laisse supposer que Créon serait susceptible d'altérer ces aptitudes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques, plus de 900 patients ont été exposés à Créon.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux et étaient d'intensité moyenne à modérée.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques, aux fréquences indiquées ci-dessous.

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; fréquence indéterminée.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales*
Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, distension abdominale, diarrhée*
Fréquence indéterminée	Sténose de l'iléo-caecum et du côlon (sténoses coliques)**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*** (réactions anaphylactiques)

* Les troubles gastro-intestinaux sont en général associés à la maladie sous-jacente. Des incidences identiques ou inférieures par rapport au placebo ont été rapportées pour des douleurs abdominales et la diarrhée.

** Des sténoses de l'iléo-caecum et du côlon (sténoses coliques) ont été rapportées chez des patients atteints de mucoviscidose prenant des doses importantes de préparations pancréatiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

*** Des réactions principalement allergiques mais non exclusivement limitées à la peau ont été observées au cours de l'utilisation après commercialisation. Ces effets ayant été rapportés de façon spontanée par une population de taille non connue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Population pédiatrique :

Aucun effet indésirable spécifique n'a été identifié dans la population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables ont été identiques chez les enfants atteints de mucoviscidose et chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses extrêmement élevées de pancréatine ont été associées à une hyperuricosurie et une hyperuricémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Enzymothérapie substitutive (code ATC : A09AA02).

Créon se présente sous forme d'une gélule contenant des granulés gastro-résistants leur permettant de ne pas être détruits dans l'estomac, d'être libérés dans le duodéno-jéjunum et d'assurer une répartition homogène dans le bol alimentaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Créon est stable en milieu gastrique pour un pH inférieur à 6. Le temps de résistance en milieu acide ou en présence de suc gastrique humain est au minimum de 45 minutes.

La libération des activités enzymatiques est :
- à pH 6, de 75 à 100 % au temps 1 heure,
- à pH 6,8, de 100 % en 30 minutes,
- à pH 8, en milieu duodénal, totale en 15 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont montré aucun risque particulier chez l'Homme sur la base d'études de toxicité aiguë, de toxicologie en administration répétée ou de toxicité chronique.

Aucune étude de génotoxicité, cancérogenèse et de toxicologie de la fonction de reproduction n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Flacon : Reboucher soigneusement le flacon après chaque utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936395534 (1990, RCP rév 12.06.17) 60 gél (fl).
3400933247959 (1990, RCP rév 12.06.17) 60 gél (plaq).

Prix : 19,53 € (60 gélules en flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Gélules sous plaquettes : Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

CRÉON ® 12 000 U

pancréatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés gastrorésistants en gélule (coiffe opaque marron, corps jaune translucide) : Flacons (avec bouchon polypropylène à vis muni d'une bague d'inviolabilité) de 60 et de 120.

Modèle hospitalier : 100 gélules, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION — *p gélule*

Pancréatine* .... 150 mg

Correspondant à :
- activité lipolytique : 12 000 U Ph Eur
- activité amylolytique : 8000 U Ph Eur
- activité protéolytique totale : 600 U Ph Eur

Excipients : phtalate d'hypromellose, macrogol 4000, alcool cétylique, citrate de triéthyle, diméticone 1000. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171).

* Obtenue à partir de poudre de pancréas d'origine porcine.

DC INDICATIONS

Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours :
- de la mucoviscidose,
- de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h,
- des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :

Les posologies sont données à titre indicatif ; en effet, la posologie optimale doit être recherchée et modulée au cours du temps, en fonction de la sévérité de l'atteinte pancréatique, du contenu en graisse du régime alimentaire, du nombre de selles et de la stéatorrhée.

Il existe différentes présentations de Créon permettant de faciliter l'ajustement de la dose en fonction de l'âge, du poids et des besoins individuels de chaque patient.

Mucoviscidose :
- Nourrissons :
  La posologie initiale recommandée est de 5000 UI pour 120 ml de lait.
- Enfant de moins de 4 ans :
  La dose initiale recommandée est de 1000 UI/kg et par repas.
  En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4000 UI/g de graisses ingérées.
- Adulte, adolescent et enfant de plus de 4 ans :
  La dose initiale recommandée est de 500 UI/kg par repas.
  En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4000 UI/g de graisses ingérées.
- Pour les enfants de moins de 4 ans ou de faible poids, la présentation en granulés gastrorésistants à un dosage à 5000 U/dose est plus particulièrement recommandée afin de permettre un ajustement plus précis de la dose au fractionnement des repas et collations ainsi qu'une identification facile de la dose à ne pas dépasser.

Autres indications :

Le traitement doit être initié à faible dose ; en fonction de la réponse clinique, celle-ci pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4000 UI/g de graisses ingérées.

Généralement, la dose chez l'adulte est comprise entre 25 000 et 80 000 UI par repas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Créon doit être administré en plusieurs prises quotidiennes au cours ou immédiatement après les repas :

pleine dose lors des principaux repas et demi-dose lors des collations.
Les gélules doivent être avalées entières, sans être croquées ni mâchées, avec suffisamment de liquide, lors de chaque repas ou collation.
En cas de difficulté à avaler les gélules, notamment chez les jeunes enfants, celles-ci peuvent être ouvertes avec précaution et les granulés ajoutés à une nourriture semi-liquide acide (pH < 5,5) qui ne nécessite pas d'être mâchée, ou pris avec un liquide acide. Par exemple : de la compote de pommes, du yaourt ou du jus de fruit ayant un pH inférieur à 5,5, tel que pomme, orange ou ananas. Ce mélange ne doit pas être conservé.
Il est déconseillé d'écraser ou de mâcher les granulés, ou de les mélanger avec de la nourriture ou un liquide dont le pH est supérieur à 5,5. Cela peut endommager l'enrobage entérique des granulés et entraîner une libération précoce des enzymes dans la cavité buccale, une réduction de leur efficacité et une irritation des muqueuses. Il faut s'assurer qu'il ne reste pas de produit dans la bouche.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Des sténoses coliques ont été observées à l'étranger, chez des enfants atteints de mucoviscidose, lors de l'utilisation de fortes doses quotidiennes d'extraits pancréatiques, présentés sous forme gastrorésistante. Les doses étaient dans tous les cas supérieures d'au moins 4 fois aux doses habituellement préconisées en France (cf Effets indésirables).
- Il convient de s'assurer de la stéatorrhée ⩾ 6 g/24 h avant de prescrire Créon au cours des pancréatites chroniques documentées.
- Le risque de maladie infectieuse dû à la transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l'administration de médicaments contenant des extraits de poudre de pancréas d'origine animale.
- Le parvovirus porcin peut être présent dans ces extraits. Toutefois, ce virus n'est pas reconnu comme étant transmissible à l'homme et pathogène pour celui-ci.
- La détection du parvovirus porcin dans les extraits de poudre de pancréas peut indiquer la présence possible d'autres virus d'origine animale, mais aucun cas de transmission de maladie infectieuse n'a été rapporté avec ces médicaments, alors qu'ils sont utilisés depuis longtemps.
- Le risque viral potentiel apparaît très inférieur au bénéfice thérapeutique de ce médicament dans l'indication d'insuffisance pancréatique exocrine documentée, notamment la mucoviscidose.
- Il est important de maintenir une bonne hydratation des patients, notamment en période de chaleur. Une hydratation insuffisante peut aggraver la constipation. Les mélanges de granulés avec de la nourriture ou du liquide doivent être utilisés immédiatement et ne doivent pas être conservés.
- La pancréatine peut provoquer des troubles digestifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Cette spécialité est fortement dosée en lipase ; il conviendra donc, chez certaines personnes, d'augmenter très progressivement la posologie lors de la mise en route du traitement en raison du risque de constipation sévère en cas de surdosage.
- Il convient d'être particulièrement vigilant chez les sujets mucoviscidosiques ayant eu un iléus méconial, une résection intestinale, des manifestations d'équivalent tardif d'iléus.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de Créon 12 000 U lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
L'utilisation de Créon ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données de passage des extraits pancréatiques dans le lait maternel. Cependant, en raison de l'absence d'effets secondaires attendus chez le nouveau-né, ce médicament peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Créon sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines n'a pas été étudié, mais aucune donnée ne laisse supposer que Créon serait susceptible d'altérer ces aptitudes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques, plus de 900 patients ont été exposés à Créon.
Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux et étaient d'intensité moyenne à modérée.
Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques, aux fréquences indiquées ci-dessous.

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; fréquence indéterminée.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales*
Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, distension abdominale, diarrhée*
Fréquence indéterminée	Sténose de l'iléo-caecum et du côlon (sténoses coliques)**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*** (réactions anaphylactiques)

* Les troubles gastro-intestinaux sont en général associés à la maladie sous-jacente. Des incidences identiques ou inférieures par rapport au placebo ont été rapportées pour des douleurs abdominales et la diarrhée.
** Des sténoses de l'iléo-caecum et du côlon (sténoses coliques) ont été rapportées chez des patients atteints de mucoviscidose prenant des doses importantes de préparations pancréatiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
*** Des réactions principalement allergiques mais non exclusivement limitées à la peau ont été observées au cours de l'utilisation après commercialisation. Ces effets ayant été rapportés de façon spontanée par une population de taille non connue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Population pédiatrique :

Aucun effet indésirable spécifique n'a été identifié dans la population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables ont été identiques chez les enfants atteints de mucoviscidose et chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : http://www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses extrêmement élevées de pancréatine ont été associées à une hyperuricosurie et une hyperuricémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Enzymothérapie substitutive (code ATC : A09AA02).
Créon se présente sous forme d'une gélule contenant des granulés gastrorésistants leur permettant de ne pas être détruits dans l'estomac, d'être libérés dans le duodéno-jéjunum et d'assurer une répartition homogène dans le bol alimentaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Créon est stable en milieu gastrique pour un pH inférieur à 6. Le temps de résistance en milieu acide ou en présence de suc gastrique humain est au minimum de 45 minutes.
La libération des activités enzymatiques est :
- à pH 6, de 75 à 100 % au temps 1 heure,
- à pH 6,8, de 100 % en 30 minutes,
- à pH 8, en milieu duodénal, totale en 15 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme sur la base d'études de toxicité aiguë, de toxicologie en administration répétée ou de toxicité chronique.
Aucune étude de génotoxicité, cancérogenèse et de toxicologie de la fonction de reproduction n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Flacon : 3 ans.
- Plaquette thermoformée : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.
Flacon : Reboucher soigneusement le flacon après chaque utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936396425 (1987, RCP rév 14.12.16) 60 gél.
3400936396654 (1987, RCP rév 14.12.16) 120 gél.
3400933026936 (1987, RCP rév 14.12.16) 100 gél.
Prix : 11,73 € (60 gélules).
21,76 € (120 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

CREON® 5000 U

pancréatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés gastrorésistants (sphériques, marron clair) : Flacon de 20 g, avec cuillère-mesure.

COMPOSITION *p 100 mg**

Pancréatine** .... 60,12 mg
Comprenant les enzymes pancréatiques suivantes :
- Lipase : 5000 U Ph. Eur.
- Amylase : 3600 U Ph. Eur.
- Protéase : 200 U Ph. Eur.

Excipients : Noyau : macrogol 4000. *Enrobage :* phtalate d'hypromellose, diméticone 1000, citrate de triéthyle, alcool cétylique.
* 100 mg de granulés = 1 cuillère-mesure.
** Obtenue à partir de poudre de pancréas d'origine porcine.

DC INDICATIONS

Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment au cours de la mucoviscidose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie vise à répondre aux besoins du patient. La posologie optimale doit être recherchée et modulée au cours du temps, en fonction du régime alimentaire et de l'état digestif du patient, c'est-à-dire du nombre de selles et de la stéatorrhée.

Population pédiatrique :

La posologie chez le nourrisson et l'enfant doit être ajustée sans dépasser 2500 unités lipase/kg/repas. Chez la plupart des patients, la posologie ne devrait pas excéder 10 000 unités lipase/kg de poids corporel par jour ou 4000 unités lipase/gramme de graisse ingérée.
Chez le nourrisson, la posologie initiale est de 5000 unités lipase par repas (en général 120 ml de lait).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Il est recommandé de prendre les enzymes pendant ou immédiatement après les repas.
Les granulés peuvent être ajoutés à de petites quantités de nourriture semi-liquide acide [pH < 5,5] qui ne nécessite pas d'être mâchée, ou pris avec un liquide acide [pH < 5,5]. Par exemple : de la compote de pommes, du yaourt ou du jus de fruits ayant un pH inférieur à 5,5, tels que jus de pomme, orange ou ananas. Ce mélange ne doit pas être conservé. Les granulés dosés avec la cuillère-mesure peuvent également être mélangés avec une petite quantité de lait dans une petite cuillère et administrés immédiatement à l'enfant. Les granulés ne doivent pas être ajoutés au contenu du biberon.
Toute préparation de Creon 5000 U avec de la nourriture semi-liquide doit être ingérée immédiatement sans être écrasée ou mâchée, puis un peu d'eau ou de jus de fruit doit être absorbé pour assurer une ingestion complète.
Il est déconseillé d'écraser ou de mâcher les granulés, ou de les mélanger avec de la nourriture ou un liquide dont le pH est supérieur à 5,5. Cela peut endommager l'enrobage entérique des granulés et entraîner une libération précoce des enzymes dans la cavité buccale, une réduction de leur efficacité et une irritation des muqueuses.
Il faut s'assurer qu'il ne reste pas de produit dans la bouche.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Des sténoses coliques ont été observées à l'étranger, chez des enfants atteints de mucoviscidose, lors de l'utilisation de fortes doses quotidiennes d'extraits pancréatiques, présentés sous forme gastrorésistante. Les doses étaient dans tous les cas supérieures d'au moins 4 fois aux doses habituellement préconisées en France (cf Effets indésirables).
- L'administration de doses supérieures à 10 000 unités lipase/kg/jour doit être évitée et, par mesure de précaution, en cas d'apparition de troubles abdominaux inhabituels, un contrôle médical doit être effectué afin d'exclure une éventuelle colopathie fibrosante.
- Le risque de maladie infectieuse dû à la transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l'administration de médicaments contenant des extraits de poudre de pancréas d'origine animale.
- Le parvovirus porcin peut être présent dans ces extraits. Toutefois, ce virus n'est pas reconnu comme étant transmissible à l'homme et pathogène pour celui-ci.
- La détection du parvovirus porcin dans les extraits de poudre de pancréas peut indiquer la présence possible d'autres virus d'origine animale, mais aucun cas de transmission de maladie infectieuse n'a été rapporté avec ces médicaments, alors qu'ils sont utilisés depuis longtemps.
- Le risque viral potentiel apparaît très inférieur au bénéfice thérapeutique de ce médicament dans l'indication d'insuffisance pancréatique exocrine documentée, notamment de la mucoviscidose.
- Il est important de maintenir une bonne hydratation des patients, notamment en période de chaleur. Une hydratation insuffisante peut aggraver la constipation. Les mélanges de granulés avec de la nourriture ou des boissons doivent être utilisés immédiatement et ne doivent pas être conservés.
- La pancréatine peut provoquer des troubles digestifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Cette spécialité est fortement dosée en lipase ; il conviendra donc, chez certaines personnes, d'augmenter très progressivement la posologie lors de la mise en route du traitement en raison du risque de constipation sévère en cas de surdosage.
- Il convient d'être particulièrement vigilant chez les sujets mucoviscidosiques ayant eu un iléus méconial, une résection intestinale ou des manifestations d'équivalent tardif d'iléus.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Creon 5000 U est destiné au nourrisson et au jeune enfant. Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les faits suivants :

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques chez la femme enceinte traitée avec des enzymes pancréatiques.
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'absorption des enzymes pancréatiques d'origine porcine.
En conséquence, une toxicité sur la reproduction ou le développement n'est pas attendue.
Une attention particulière doit être exercée en cas de prescription chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas d'effet attendu chez l'enfant nourri au sein, puisque les études chez l'animal ne suggèrent pas d'exposition systémique aux enzymes pancréatiques chez la femme qui allaite.
Les enzymes pancréatiques peuvent être prescrites au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Creon 5000 U sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines n'a pas été étudié, mais aucune donnée ne laisse supposer que Creon 5000 U serait susceptible d'altérer ces aptitudes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques, plus de 900 patients ont été exposés à Creon 5000 U.
Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux et étaient d'intensité moyenne à modérée.
Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques, aux fréquences indiquées ci-dessous.
La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales*
Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, distension abdominale, diarrhée*
Fréquence indéterminée	Sténose de l'iléocaecum et du côlon (sténoses coliques)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques)

* Les troubles gastro-intestinaux sont en général associés à la maladie sous-jacente. Des incidences identiques ou inférieures par rapport au placebo ont été rapportées pour des douleurs abdominales et la diarrhée.
Des sténoses iléocaecales et des sténoses coliques (colopathie fibrosante) ont été rapportées chez des patients atteints de mucoviscidose prenant des doses importantes de préparations pancréatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des réactions principalement allergiques mais non exclusivement limitées à la peau ont été observées au cours de l'utilisation après commercialisation. Ces effets ayant été rapportés de façon spontanée par une population de taille non connue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Population pédiatrique :

Aucun effet indésirable spécifique n'a été identifié dans la population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables ont été identiques chez les enfants atteints de mucoviscidose et chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses extrêmement élevées de pancréatine ont été associées à une hyperuricosurie et une hyperuricémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Enzymothérapie substitutive, code ATC : A09AA02.

Creon 5000 U contient de la pancréatine d'origine porcine présentée en granulés gastrorésistants. Lorsque les granulés atteignent l'intestin grêle, l'enrobage se désintègre rapidement (pH > 5,5) pour libérer les enzymes ayant une activité lipolytique, amylolytique et protéolytique et assurer la digestion des graisses, des amidons et des protéines. Les produits de la digestion pancréatique sont alors absorbés directement, ou subissent une hydrolyse par les enzymes intestinales.

Efficacité et sécurité clinique :

Au total, 12 études cliniques d'efficacité ont été conduites avec Creon chez 345 patients adultes et enfants atteints d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) due à la mucoviscidose. Quatre de ces études étaient contrôlées versus placebo.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de Creon par rapport au placebo sur le critère d'efficacité principal qui était le coefficient d'absorption des graisses (CAG).

Le coefficient d'absorption des graisses évalue le pourcentage de graisses absorbées par l'organisme en prenant en compte les graisses ingérées et l'excrétion fécale des graisses. Dans ces études, le CAG moyen (%) a été supérieur chez les patients traités par Creon (86,2 % ± 8,0, N = 85) par rapport au placebo (51,0 % ± 20,9, N = 85).

Population pédiatrique :

Une étude clinique menée pendant 8 semaines chez 12 nourrissons âgés de 1 à 23 mois a montré que Creon 5000 U améliorait après deux semaines de traitement le CAG et l'excrétion fécale des graisses ainsi que le contenu énergétique fécal comparativement à l'état initial.

L'analyse des résultats a montré que le critère principal d'efficacité (le CAG) augmenterait significativement jusqu'à une moyenne de 84,7 % comparativement à la valeur initiale moyenne de 58,0 % (augmentation jusqu'à une moyenne de 26,7 %, p = 0,0013, test t apparié). Une augmentation de la taille et du poids a été retrouvée, le percentile du poids par rapport à la taille est toutefois resté à peu près constant et proche de 100 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude pharmacocinétique standard n'a été menée dans la mesure où l'absorption d'enzymes intactes n'a pas été démontrée chez l'animal.

L'activité des enzymes pancréatiques prend effet au niveau de la lumière du tractus gastro-intestinal.

S'agissant de protéines, ces enzymes subissent une digestion protéolytique lors de leur passage dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbées sous forme de peptides et d'amino-acides.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme sur la base d'études de toxicité aiguë, de toxicologie en administration répétée ou de toxicité chronique.

Aucune étude de génotoxicité, cancérogenèse et de toxicologie de la fonction de reproduction n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Reboucher soigneusement le flacon après chaque utilisation.

Après première ouverture du flacon : Le médicament doit être conservé au maximum 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927913655 (2014, RCP rév 12.05.17) 1 flacon.

Prix : 29,07 €.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CRESEMBA ®
isavuconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 100 mg (de couleur orange suédois [brun rougeâtre] portant la mention « 100 » en encre noire et avec une tête blanche marquée « C » en encre noire ; longueur des gélules : 24,2 mm) : Boîtes de 14, réparties dans deux plaquettes.

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 200 mg (de couleur blanche à jaune) *:* Flacon en verre type 1 de 10 ml avec un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium muni d'un capuchon en plastique, boîte unitaire.

COMPOSITION

Gélule : *p gélule*

Isavuconazole (DCI)
(sous forme de sulfate
d'isavuconazonium : 186,3 mg) .... 100 mg

Excipients : citrate de magnésium (anhydre), cellulose microcristalline, talc, silice colloïdale anhydre, acide stéarique. *Enveloppe de la gélule :* hypromellose, eau, oxyde de fer rouge (E172) [corps de la gélule uniquement], dioxyde de titane (E171), gomme gellane, acétate de potassium, édétate disodique, laurylsulfate de sodium. *Encre d'impression :* gomme-laque, propylène glycol, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

Poudre pour solution à diluer p perf : *p flacon*

Isavuconazole (DCI)
(sous forme de sulfate
d'isavuconazonium : 372,6 mg) .... 200 mg

Excipients : mannitol, acide sulfurique (pour l'ajustement du pH).

DC INDICATIONS

Cresemba est indiqué, chez l'adulte, dans le traitement de :

- l'aspergillose invasive ;
- la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il est conseillé de se reporter aux recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dose de charge :

La dose de charge recommandée correspond à deux gélules ou un flacon après reconstitution et dilution (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures (6 administrations au total).

Dose d'entretien :

La dose d'entretien recommandée correspond à deux gélules ou un flacon après reconstitution et dilution (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) une fois par jour, en commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.

La durée du traitement devra être déterminée en fonction de la réponse clinique du patient (cf Pharmacodynamie). Pour tout traitement d'une durée supérieure à 6 mois, le rapport bénéfice/risque devra être étudié avec soin (cf Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).

Passage de la perfusion intraveineuse d'isavuconazole à l'administration par voie orale :

Du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98 %, cf Pharmacocinétique), le passage de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale est approprié lorsque la situation clinique est indiquée.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés ; cependant, l'expérience clinique est limitée dans cette tranche d'âge.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée [score de Child-Pugh classe A et classe B] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Cresemba n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh classe C]. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus. Voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Cresemba chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélule :

Les gélules de Cresemba peuvent être prises pendant ou en dehors du repas.

Les gélules de Cresemba doivent être entièrement avalées. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les gélules.

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Perfusion intraveineuse.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Cresemba doit être reconstitué, puis dilué pour atteindre une concentration correspondant à environ 0,8 mg/ml d'isavuconazole avant d'être administré par perfusion intraveineuse pendant au minimum 1 heure afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion. La perfusion doit être réalisée à l'aide d'un set de perfusion avec un filtre en ligne doté d'une membrane microporeuse en polyéthersulfone (PES) dont le diamètre des pores varie entre 0,2 µm et 1,2 µm. Cresemba ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.

Pour des instructions détaillées concernant la reconstitution et la dilution de Cresemba, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Coadministration avec du kétoconazole (cf Interactions).
- Coadministration avec une dose élevée de ritonavir (> 200 mg toutes les 12 heures) (cf Interactions).
- Coadministration avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action (par exemple phénobarbital), la phénytoïne et le millepertuis ou avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz, la nafcilline et l'étravirine (cf Interactions).
- Patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Il convient d'être prudent lors de la prescription d'isavuconazole à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres agents antifongiques azolés. Des réactions d'hypersensibilité à l'isavuconazole peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une hypotension, une insuffisance respiratoire, une dyspnée, un exanthème médicamenteux, un prurit et une éruption cutanée.

Réactions liées à la perfusion (poudre pour solution à diluer pour perfusion) :

Lors de l'administration intraveineuse d'isavuconazole, des réactions liées à la perfusion (hypotension, dyspnée, vertiges, paresthésie, nausée et maux de tête notamment) ont été rapportées (cf Effets indésirables). Si ces réactions se produisent, la perfusion doit être interrompue.

Réactions cutanées sévères :

Des réactions indésirables sévères au niveau cutané, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées au cours du traitement par des agents antifongiques azolés. Si un patient développe une réaction cutanée sévère, le traitement par Cresemba devra être interrompu.

Cardiovasculaire :

Raccourcissement de l'intervalle QT :

Cresemba est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court (cf Contre-indications).

Dans une étude consacrée à l'intervalle QT sur des volontaires sains, l'isavuconazole a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc de manière concentration-dépendante. Pour une posologie de 200 mg, la différence de moyenne des moindres carrés (LSM) par rapport au placebo était égale à 13,1 ms 2 heures après l'administration [IC à 90 % : 17,1 ; 9,1 ms]. L'augmentation de la posologie à 600 mg a entraîné une différence de LSM par rapport au placebo de 24,6 ms 2 heures après l'administration [IC à 90 % : 28,7 ; 20,4 ms].

Une grande prudence est requise au moment de prescrire Cresemba à des patients prenant d'autres médicaments connus pour raccourcir l'intervalle QT (la rufinamide par exemple).

Élévations des taux de transaminases hépatiques :

Des élévations des taux de transaminases hépatiques ont été rapportées lors des études cliniques (cf Effets indésirables). Celles-ci ont rarement nécessité l'arrêt du Cresemba. Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée selon la situation clinique.

Insuffisance hépatique sévère :

Cresemba n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh classe C]. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, à moins qu'il soit estimé que le bénéfice potentiel soit supérieur aux risques encourus. Ces patients doivent être surveillés étroitement en raison de la toxicité potentielle du médicament. Voir rubriques Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments :

Inhibiteurs du CYP3A4/5 :

Le kétoconazole est contre-indiqué (cf Contre-indications). Dans le cas du lopinavir/ritonavir, inhibiteur puissant du CYP3A4, il a été observé que l'exposition à l'isavuconazole était multipliée par deux. Avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4/5, un effet moins prononcé peut être attendu. Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire lorsqu'il est coadministré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 ; la prudence est toutefois conseillée car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter (cf Interactions).

Inducteurs du CYP3A4/5 :

La coadministration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5, tels que l'aprépitant, la prednisone et la pioglitazone, peut entraîner une réduction légère à modérée des taux plasmatiques d'isavuconazole ; la coadministration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 devra donc être évitée sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (cf Interactions).

Substrats du CYP3A4/5, y compris les immunosuppresseurs :

L'isavuconazole peut être considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; une augmentation de l'exposition systémique à des médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut être observée lorsqu'ils sont coadministrés avec Cresemba. L'utilisation concomitante de Cresemba avec des substrats du CYP3A4, tels que les immunosuppresseurs tacrolimus, sirolimus ou ciclosporine, peut accroître l'exposition systémique à ces médicaments. Un suivi thérapeutique pharmacologique et un ajustement posologique appropriés peuvent être nécessaires pendant la coadministration (cf Interactions).

Substrats du CYP2B6 :

L'isavuconazole est un inducteur du CYP2B6. Une diminution de l'exposition systémique à des médicaments métabolisés par le CYP2B6 peut être observée lorsqu'ils sont coadministrés avec Cresemba. La prudence est recommandée lorsque des substrats du CYP2B6, notamment des médicaments qui ont un index thérapeutique étroit (cyclophosphamide par exemple), sont coadministrés avec Cresemba. L'utilisation du substrat du CYP2B6 efavirenz avec Cresemba est contre-indiquée car l'efavirenz est un inducteur modéré du CYP3A4/5 (cf Contre-indications).

Substrats de la P-gp :

L'isavuconazole peut augmenter l'exposition à des médicaments substrats de la P-gp. Un ajustement posologique des médicaments substrats de la P-gp, notamment ceux présentant un index thérapeutique étroit (la digoxine, la colchicine et le dabigatran étexilate par exemple), peut être nécessaire lorsqu'ils sont coadministrés avec Cresemba (cf Interactions).

Limites des données cliniques :

Les données cliniques concernant l'isavuconazole dans le traitement de la mucormycose sont limitées. Elles comprennent une étude clinique prospective, non contrôlée, portant sur 37 patients atteints de mucormycose prouvée ou probable et ayant reçu de l'isavuconazole en première intention, ou chez lesquels l'utilisation d'autres traitements antifongiques (notamment par amphotéricine B) était inappropriée.

Concernant les espèces individuelles de *Mucorales*, les données cliniques relatives à l'efficacité sont très limitées, souvent à un ou deux patients (cf Pharmacodynamie). Les données relatives à la sensibilité sont disponibles uniquement pour un petit sous-groupe de cas. Ces données indiquent que les concentrations d'isavuconazole requises pour l'inhibition *in vitro* sont très variables selon les genres/espèces dans l'ordre des *Mucorales* et qu'elles sont généralement plus élevées que les concentrations nécessaires à l'inhibition des espèces *Aspergillus.* Il convient de noter qu'aucune étude clinique de recherche de dose pour la mucormycose n'a été faite et que les patients ont reçu la même dose d'isavuconazole que celle administrée pour le traitement de l'aspergillose invasive.

DC INTERACTIONS

Potentiel des médicaments à influer sur la pharmacocinétique de l'isavuconazole :

L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 (cf Pharmacocinétique). La coadministration de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP3A5 est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'isavuconazole. La coadministration de médicaments inducteurs du CYP3A4 et/ou du CYP3A5 est susceptible de réduire les concentrations plasmatiques d'isavuconazole.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4/5 :

La coadministration de Cresemba avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4/5, est contre-indiquée, car ce médicament peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (cf Contre-indications, Interactions : tableau 1).

Dans le cas du lopinavir/ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A4, on a observé que l'exposition à l'isavuconazole était multipliée par deux. Dans le cas d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que la clarithromycine, l'indinavir et le saquinavir, un effet moins prononcé peut être envisagé en fonction de leur puissance relative. Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire lorsqu'il est coadministré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4/5 ; la prudence est toutefois recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4/5 légers à modérés.

Médicaments inducteurs du CYP3A4/5 :

La coadministration de Cresemba avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5, tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple), la phénytoïne et le millepertuis ou avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz, la nafcilline et l'étravirine, est contre-indiquée car ces médicaments peu-

vent réduire de façon significative les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (cf Contre-indications).
La coadministration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5, tels que l'aprépitant, la prednisone et la pioglitazone, peut entraîner une réduction légère à modérée des taux plasmatiques d'isavuconazole ; la coadministration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 doit être évitée sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La coadministration avec une dose élevée de ritonavir (> 200 mg deux fois par jour) est contre-indiquée car, à de fortes doses, le ritonavir peut induire le CYP3A4/5 et réduire les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (cf Contre-indications).

Potentiel de Cresemba à influer sur les expositions à d'autres médicaments :

Médicaments métabolisés par le CYP3A4/5 :
L'isavuconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; la coadministration de Cresemba et de médicaments substrats du CYP3A4/5 peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Médicaments métabolisés par le CYP2B6 :
L'isavuconazole est un inducteur faible du CYP2B6 ; la coadministration de Cresemba peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2B6.

Médicaments transportés par la P-gp dans l'intestin :
L'isavuconazole est un inhibiteur faible de la glycoprotéine P (P-gp) ; la coadministration avec Cresemba peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp.

Médicaments transportés par la BCRP :
L'isavuconazole est un inhibiteur *in vitro* de la BCRP ; les concentrations plasmatiques de substrats de la BCRP peuvent par conséquent être augmentées. L'administration concomitante de Cresemba et de substrats de la BCRP doit faire l'objet d'une prudence particulière.

Médicaments excrétés par voie rénale via des protéines de transport :
L'isavuconazole est un inhibiteur faible du transporteur de cation organique 2 (OCT2). La coadministration de Cresemba et de médicaments substrats de l'OCT2 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Substrats de l'uridine diphospho-glucuronosyltransférase (UGT) :
L'isavuconazole est un inhibiteur faible de l'UGT. La coadministration de Cresemba et de médicaments substrats de l'UGT peut conduire à une légère augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Tableau des interactions :
Les interactions entre l'isavuconazole et des médicaments coadministrés sont présentées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, une diminution est signalée par le symbole « ↓ »), réparties par classes thérapeutiques. Sauf information contraire, les études mentionnées dans le tableau 1 ont été conduites avec la dose recommandée de Cresemba.

Tableau 1 : Interactions

Médicament coadministré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C_{max} (mode d'action)
Anticonvulsivants	
Carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (puissants inducteurs du CYP3A4/5)	Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer (induction du CYP3A par la carbamazépine, la phénytoïne et des barbituriques à longue durée d'action tels que le phénobarbital).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de carbamazépine, de phénytoïne et de barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple) est contre-indiquée.	
Antibactériens	
Rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Isavuconazole : - ASC_{tau} : ↓ 90 % - C_{max} : ↓ 75 % (Induction du CYP3A4/5)
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de rifampicine est contre-indiquée.	
Rifabutine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de rifabutine est contre-indiquée.	
Nafcilline (inducteur modéré du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de nafcilline est contre-indiquée.	
Clarithromycine (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter (inhibition du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.	
Antifongiques	
Kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	Isavuconazole : - ASC_{tau} : ↓ 422 % - C_{max} : ↑ 9 % (Inhibition du CYP3A4/5)
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de kétoconazole est contre-indiquée.	
Médicaments à base de plantes	
Millepertuis (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de millepertuis est contre-indiquée.	
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (substrats du CYP3A4/5)	Ciclosporine : - ASC_{inf} : ↑ 29 % - C_{max} : ↑ 6 % Sirolimus: - ASC_{inf} : ↑ 84 % - C_{max} : ↑ 65 % Tacrolimus : - ASC_{inf} : ↑ 125 % - C_{max} : ↑ 42 % (Inhibition du CYP3A4)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : surveillance des concentrations plasmatiques et ajustement posologique approprié le cas échéant.	
Mycophénolate mofétil (MMF) (substrat de l'UGT)	Acide mycophénolique (MPA, métabolite actif) : - ASC_{inf} : ↑ 35 % - C_{max} : ↓ 11 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. MMF : il est conseillé de surveiller les toxicités associées au métabolite actif MPA.	
Prednisone (substrat du CYP3A4)	Prednisolone (métabolite actif) : - ASC_{inf} : ↑ 8 % - C_{max}: ↓ 4 % (inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.	
Opioïdes	
Opiacés à courte durée d'action (alfentanil, fentanyl) (substrat du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'opiacés à courte durée d'action sont susceptibles d'augmenter (inhibition du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Opiacés à courte durée d'action (alfentanil, fentanyl) : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant.	
Méthadone (substrat des CYP3A4/5, 2B6 et 2C9)	S-méthadone (isomère opiacé inactif) : - ASC_{inf} : ↓ 35 % - C_{max} : ↑ 1 % - 40 % de réduction de la demi-vie terminale R-méthadone (isomère opiacé actif) : - ASC_{inf} : ↓ 10 % - C_{max} : ↑ 4 % (Induction du CYP2B6)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Méthadone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Anticancéreux	
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine) (substrats de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations des alcaloïdes de la pervenche sont susceptibles d'augmenter (inhibition de la P-gp).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Alcaloïdes de la pervenche : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant.	
Cyclophosphamide (substrat du CYP2B6)	Non étudiés. Les concentrations de cyclophosphamide sont susceptibles de diminuer (induction du CYP2B6).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Cyclophosphamide : surveillance étroite de toute perte d'efficacité et augmentation posologique le cas échéant.	
Méthotrexate (substrat des BCRP, OAT1 et OAT3)	Méthotrexate : - ASC_{inf} : ↓ 3 % - C_{max} : ↓ 11 % 7-hydroxymétabolite : - ASC_{inf} : ↑ 29 % - C_{max} : ↑ 15 % (Mécanisme inconnu)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Méthotrexate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Autres agents anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone, topotécan) (substrats de la BCRP)	Non étudiés. Les concentrations de daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan sont susceptibles d'augmenter (inhibition de la BCRP).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone ou topotécan : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et diminution de la posologie le cas échéant.	
Antiémétiques	
Aprépitant (inducteur faible du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.	
Antidiabétiques	
Metformine (substrat des OCT1, OCT2 et MATE1)	Metformine : - AUC_{inf} : ↑ 52 % - C_{max} : ↑ 23 % (Inhibition de l'OCT2)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Metformine : une réduction de la posologie peut être nécessaire.	
Répaglinide (substrat des CYP2C8 et OATP1B1)	Répaglinide : - ASC_{inf} : ↓ 8 % - C_{max} : ↓ 14 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Répaglinide : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Anticoagulants	
Dabigatran étexilate (substrat de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations de dabigatran étexilate sont susceptibles d'augmenter (inhibition de la P-gp).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Le dabigatran étexilate présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlé ; une réduction de la posologie devra être envisagée au besoin.	
Warfarine (substrat du CYP2C9)	S-warfarine : - AUC_{inf} : ↑ 11 % - C_{max} : ↓ 12 % R-warfarine : - AUC_{inf} : ↑ 20 % - C_{max} : ↓ 7 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Warfarine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Agents antirétroviraux	
Lopinavir 400 mg/ Ritonavir 100 mg (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)	Lopinavir : - AUC_{tau} : ↓ 27 % - C_{max} : ↓ 23 % - $C_{min, ss}$: ↓ 16 %[a] Ritonavir : - AUC_{tau} : ↓ 31 % - C_{max} : ↓ 33 % (Mécanisme inconnu) Isavuconazole : - AUC_{tau} : ↑ 96 % - C_{max} : ↑ 74 % (Inhibition du CYP3A4/5)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Lopinavir/ritonavir : aucun ajustement de la posologie de lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg toutes les 12 heures n'est nécessaire, mais une surveillance étroite en cas de perte d'efficacité antivirale est requise.	
Ritonavir (à des doses > 200 mg toutes les 12 heures) (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Le ritonavir à doses élevées est susceptible de réduire significativement les concentrations d'isavuconazole (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et de fortes doses de ritonavir (> 200 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée.	
Efavirenz (inducteur modéré du CYP3A4/5 et substrat du CYP2B6)	Non étudiés. Les concentrations d'efavirenz sont susceptibles de diminuer (induction du CYP2B6). Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et d'efavirenz est contre-indiquée.	
Étravirine (inducteur modéré du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Cresemba et d'étravirine est contre-indiquée.	
Indinavir (puissant inhibiteur et substrat du CYP3A4/5)	Indinavir :[b] - ASC_{inf} : ↓ 36 % - C_{max} : ↓ 52 % (Mécanisme inconnu) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Indinavir : surveillance étroite de toute perte d'efficacité antivirale et augmentation posologique le cas échéant.	
Saquinavir (puissant inhibiteur du CYP3A4)	Non étudiés. Les concentrations de saquinavir sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter (inhibition du CYP3A4). Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter (inhibition du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Saquinavir : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.	
Autres inhibiteurs de protéase (par ex, amprénavir, nelfinavir) (inhibiteurs et substrats modérés ou puissants du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations des inhibiteurs de protéase sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter (inhibition du CYP3A4). Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter (inhibition du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Inhibiteurs de protéase : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.	
Autre INNTI (p ex, delavirdine et névirapine) (Inducteurs et substrats des CYP3A4/5 et 2B6)	Non étudiés. Les concentrations en INNTI sont susceptibles de diminuer (induction du CYP2B6 par l'isavuconazole) ou d'augmenter (inhibition du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. INNTI : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.	
Anti-acides	
Ésoméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	Isavuconazole : - ASC_{tau} : ↑ 8 % - C_{max} : ↑ 5 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Ésoméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Oméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	Oméprazole : - ASC_{inf} : ↓ 11 % - C_{max} : ↓ 23 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Oméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Agents hypolipidémiants	
Atorvastatine et autres statines (substrats du CYP3A4, par ex, simvastatine, lovastatine, rosuvastatine) (substrats des CYP3A4/5 et/ou BCRP)	Atorvastatine : - ASC_{inf} : ↑ 37 % - C_{max} : ↑ 3 % Les autres statines n'ont pas été étudiées. Les concentrations des statines sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition des CYP3A4/5 ou BCRP)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. D'après les résultats obtenus pour l'atorvastatine, aucun ajustement posologique de la statine n'est nécessaire. Il est conseillé de surveiller les effets indésirables caractéristiques des statines.	
Pioglitazone (inducteur faible du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer (induction du CYP3A4/5).
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.	
Antiarythmiques	
Digoxine (substrat de la P-gp)	Digoxine : - ASC_{inf} : ↑ 25 % - C_{max} : ↑ 33 % (Inhibition de la P-gp)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Digoxine : les concentrations sériques de digoxine devront être contrôlées et utilisées pour ajuster la posologie de digoxine.	

Contraceptifs oraux	
Éthinylestradiol et noréthindrone (substrats du CYP3A4/5)	Éthinylestradiol : - ASC_{inf} : ↑ 8 % - C_{max} : ↑ 14 % Noréthindrone : - ASC_{inf} : ↑ 16 % - C_{max} : ↑ 6 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Éthinylestradiol et noréthindrone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Antitussifs	
Dextrométhorphane (substrat du CYP2D6)	Dextrométhorphane : - ASC_{inf} : ↑ 18 % - C_{max} : ↑ 17 % Dextrorphane (métabolite actif) : - ASC_{inf} : ↑ 4 % - C_{max} : ↓ 2 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Dextrométhorphane : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Benzodiazépines	
Midazolam (substrat du CYP3A4/5)	Midazolam voie orale : - ASC_{inf} : ↑ 103 % - C_{max} : ↑ 72 % (Inhibition du CYP3A4)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Midazolam : une surveillance étroite des signes et symptômes cliniques est recommandée et une réduction de la posologie est appliquée si nécessaire.	
Agent antigoutteux	
Colchicine (substrat de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations en colchicine sont susceptibles d'augmenter (inhibition de la P-gp).
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. La colchicine présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlée ; une réduction de la posologie est nécessaire.	
Produits naturels	
Caféine (substrat du CYP1A2)	Caféine : - ASC_{inf} : ↑ 4 % - C_{max} : ↓ 1 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Caféine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Aides antitabagiques	
Bupropion (substrat du CYP2B6)	Bupropion : - ASC_{inf} : ↓ 42 % - C_{max} : ↓ 31 % (Induction du CYP2B6)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique de Cresemba n'est nécessaire. Bupropion : augmentation de la posologie si nécessaire.	

INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ; P-gp, glycoprotéine P.

a) % de diminution des valeurs moyennes de concentration minimale.

b) L'indinavir n'a été étudié qu'après une dose unique de 400 mg d'isavuconazole.

ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini ; ASC_{tau} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures à l'état d'équilibre ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; $C_{min, ss}$ = concentrations minimales à l'état d'équilibre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Cresemba chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Cresemba ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf chez les patientes atteintes d'infections fongiques graves ou potentiellement mortelles, pour lesquelles l'isavuconazole peut être utilisé si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Cresemba n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré l'excrétion de l'isavuconazole et de ses métabolites dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique).

Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement maternel devra être interrompu en cas de traitement par Cresemba.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'isavuconazole sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'isavuconazole a un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si des symptômes de confusion, de somnolence, de syncope et/ou vertiges apparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La fréquence des effets indésirables mentionnée dans le tableau 2 se base sur les données de 403 patients atteints d'infections fongiques invasives et traités par Cresemba dans le cadre d'études de phase 3.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents incluaient des élévations des tests de la fonction hépatique (7,9 %), des nausées (7,4 %), des vomissements (5,5 %), une dyspnée (3,2 %), des douleurs abdominales (2,7 %), une diarrhée (2,7 %), une réaction au niveau du site d'injection (2,2 %), des céphalées (2,0 %), une hypokaliémie (1,7 %) et des éruptions cutanées (1,7 %).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt définitif du traitement par Cresemba incluaient un état de confusion (0,7 %), une insuffisance rénale aiguë (0,7 %), une élévation de la concentration de bilirubine dans le sang (0,5 %), des convulsions (0,5 %), une dyspnée (0,5 %), une épilepsie (0,5 %), une insuffisance respiratoire (0,5 %) et des vomissements (0,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau 2 récapitule les effets indésirables liés à l'isavuconazole dans le traitement des infections fongiques invasives, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Récapitulatif des effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables médicamenteux
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie, thrombocytopénie[1], pancytopénie, leucopénie[1], anémie[1]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie, perte de l'appétit
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypoglycémie, hypoalbuminémie, malnutrition[1]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Délire[1][2]
Peu fréquent	Dépression, insomnie[1]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, somnolence
Peu fréquent	Convulsion[1], syncope, vertiges, paresthésie[1] ; encéphalopathie, présyncope, neuropathie périphérique, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie[1], palpitations ; flutter auriculaire, raccourcissement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires ; extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite[1]
Peu fréquent	Collapsus circulatoire, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée[1], insuffisance respiratoire aiguë[1]
Peu fréquent	Bronchospasme, tachypnée, hémoptysie, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée, nausée, douleur abdominale[1]
Peu fréquent	Dyspepsie, constipation, distension abdominale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévations des tests de la fonction hépatique[1][2]
Peu fréquent	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée[1], prurit
Peu fréquent	Pétéchie, alopécie, éruption médicamenteuse, dermatite[1]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur thoracique[1], fatigue ; réaction au niveau du site d'injection[1] pour la poudre pour solution à diluer pour perfusion
Peu fréquent	Œdème périphérique[1] pour la poudre pour solution à diluer pour perfusion ; malaise, asthénie

(1) Indique que les termes génériques appropriés ont été regroupés sous une même entité médicale.

(2) Voir rubrique Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Le délire inclut les états confusionnels.

Les élévations des tests de la fonction hépatique incluent les termes suivants : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la lactaticodéshydrogénase sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, anomalie des tests de la fonction hépatique et augmentation des transaminases.

Anomalies biologiques :

Dans le cadre d'une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par traitement actif menée sur 516 patients atteints d'une infection fongique invasive causée par les espèces *Aspergillus* ou d'autres champignons filamenteux, des élévations des taux de transaminases hépatiques (alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase) > 3 × Limite supérieure normale (LSN) ont été rapportées au terme du traitement de l'étude chez 4,4 % des patients ayant reçu Cresemba. Des élévations importantes des taux de transaminases hépatiques > 10 × LSN ont été observées chez 1,2 % des patients traités par isavuconazole.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes le plus fréquemment rapportés à des doses suprathérapeutiques de Cresemba (équivalentes à 600 mg/jour d'isavuconazole) par rapport à des doses thérapeutiques (équivalentes à 200 mg/jour d'isavuconazole) ont été évalués dans une étude de l'intervalle QT. Ils incluaient : céphalées, vertiges, paresthésie, somnolence, troubles de l'attention, dysgueusie, sécheresse buccale, diarrhée, hypoesthésie orale, vomissements, bouffées de chaleur, anxiété, impatiences, palpitations, tachycardie, photophobie et arthralgie.

Prise en charge du surdosage :

L'isavuconazole ne peut être éliminé par hémodialyse. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par l'isavuconazole. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés (code ATC : J02AC05).

Mécanisme d'action :

L'isavuconazole est la fraction active formée après l'administration orale ou intraveineuse du sulfate d'isavuconazonium (cf Pharmacocinétique).

L'isavuconazole démontre un effet fongicide en bloquant la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane des cellules fongiques, via l'inhibition de l'enzyme lanostérol 14-alpha-déméthylase dépendant du cytochrome P450, qui est responsable de la conversion du lanostérol en ergostérol. Cela entraîne une accumulation des précurseurs stéroliques méthylés et une diminution de la quantité d'ergostérol dans la membrane cellulaire, ce qui affaiblit la structure et le fonctionnement de la membrane de la cellule fongique.

Microbiologie :

Sur les modèles animaux atteints d'une aspergillose disséminée et pulmonaire, l'indice pharmacodynamique (PD) important pour évaluer l'efficacité est l'exposition divisée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) (ASC/CMI).

Aucune corrélation claire entre la CMI *in vitro* et la réponse clinique pour les différentes espèces (*Aspergillus* et *Mucorales*) n'a pu être établie.

Les concentrations d'isavuconazole requises pour inhiber les espèces *Aspergillus* et les genres/espèces de l'ordre *Mucorales in vitro* ont été très variables. Généralement, les concentrations d'isavuconazole requises pour inhiber *Mucorales* sont plus élevées que celles requises pour inhiber la majorité des espèces *Aspergillus*.

L'efficacité clinique a été démontrée pour les espèces d'*Aspergillus* suivantes : *Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. niger*, et *A. terreus* (voir ci-dessous).

Mécanisme(s) de résistance :

Une diminution de la sensibilité aux agents fongiques triazolés a été associée aux mutations dans les gènes fongiques *cyp51A* et *cyp51B* codant la protéine cible lanostérol 14-alpha-déméthylase intervenant dans la biosynthèse de l'ergostérol. Des souches fongiques présentant une diminution de la sensibilité *in vitro* à l'isavuconazole ont été rapportées, et une résistance croisée avec le voriconazole et d'autres agents fongiques triazolés ne peut être exclue.

Concentrations critiques :

Des concentrations minimales inhibitrices critiques ont été définies par l'EUCAST pour les espèces suivantes (sensibles S, résistantes R) :

- *Aspergillus fumigatus :* S ⩽ 1 mg/L, R > 1 mg/L
- *Aspergillus nidulans :* S ⩽ 0,25 mg/L, R > 0,25 mg/L
- *Aspergillus terreus :* S ⩽ 1 mg/L, R > 1 mg/L

Les données cliniques actuellement disponibles sont insuffisantes pour permettre d'établir les concentrations critiques pour d'autres espèces d'*Aspergillus*.

Efficacité et sécurité cliniques :

Traitement de l'aspergillose invasive :

La sécurité et l'efficacité de l'isavuconazole dans le traitement des patients atteints d'aspergillose invasive ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique, en double aveugle, contrôlée *versus* traitement actif sur 516 patients présentant une infection fongique invasive due aux espèces *Aspergillus* ou à d'autres champignons filamenteux. Au sein de la population en intention de traiter (ITT), 258 patients ont reçu de l'isavuconazole et 258 patients ont reçu du voriconazole. Cresemba a été administré par voie intraveineuse (l'équivalent de 200 mg d'isavuconazole) toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures, suivi d'un traitement une fois par jour par voie orale ou intraveineuse (équivalant à 200 mg d'isavuconazole). La durée de traitement maximale définie dans le protocole était de 84 jours. La durée moyenne du traitement était de 45 jours.

La réponse globale en fin de traitement (EOT) chez la population myITT (patients présentant une aspergillose invasive prouvée ou probable d'après les analyses cytologiques, histologiques, les cultures ou les dosages du galactomannane) a été évaluée en aveugle par un comité d'examen des données indépendant. La population myITT était composée de 123 patients recevant de l'isavuconazole et de 108 patients recevant du voriconazole. La réponse globale de cette population était de n = 43 (35 %) pour l'isavuconazole et de n = 42 (38,9 %) pour le voriconazole. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement (voriconazole-isavuconazole) était de 4,0 (intervalle de confiance de 95 % : − 7,9 ; 15,9).

Au jour 42, la mortalité toutes causes confondues dans cette population était de 18,7 % pour l'isavuconazole et de 22,2 % pour le voriconazole. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement (isavuconazole-voriconazole) était de − 2,7 % (intervalle de confiance de 95 % : − 12,9 ; 7,5).

Traitement de la mucormycose :

Dans une étude ouverte non contrôlée, 37 patients présentant une mucormycose prouvée ou probable ont reçu de l'isavuconazole selon le même schéma posologique que celui utilisé pour traiter l'aspergillose invasive. La durée moyenne du traitement était de 84 jours pour l'ensemble de la population des patients atteints de la mucormycose, et de 102 jours pour les 21 patients n'ayant pas été précédemment traités pour la mucormycose. Pour les patients présentant une mucormycose prouvée ou probable telle que définie par le comité d'examen des données (DRC) indépendant, la mortalité toutes causes confondues au jour 84 était de 43,2 % (16/37) pour l'ensemble des patients, de 42,9 % (9/21) pour les patients atteints de mucormycose recevant de l'isavuconazole en première intention, et de 43,8 % (7/16) pour les patients souffrant de mucormycose recevant de l'isavuconazole qui étaient réfractaires, ou intolérants, à un traitement antifongique antérieur (principalement des traitements à base d'amphotéricine B). Le taux de réussite global évalué par le DRC à la fin du traitement était de 11/35 (31,4 %), 5 patients étant considérés comme totalement guéris et 6 patients partiellement guéris. Une réponse stable a également été observée chez 10 des 35 patients (28,6 %). Sur 9 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizopus* spp., 4 ont répondu favorablement à l'isavuconazole. Sur 5 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizomucor* spp., aucune réponse favorable n'a été observée. L'expérience clinique avec les autres espèces est très limitée (*Lichtheimia* spp. n = 2, *Cunninghamella* spp. n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cresemba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'aspergillose invasive et le traitement de la mucormycose (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sulfate d'isavuconazonium est une prodrogue soluble dans l'eau qui peut être administrée par perfusion intraveineuse ou par voie orale sous la forme de gélules. Une fois administré, le sulfate d'isavuconazonium est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques en la fraction active isavuconazole ; les concentrations plasmatiques de la prodrogue sont très faibles et ne

sont détectables que pendant une courte durée suite à l'administration intraveineuse.

Absorption :

Après une administration orale de Cresemba chez des sujets sains, la fraction active d'isavuconazole est absorbée et atteint des concentrations plasmatiques maximales (Cmax) environ 2 à 3 heures après la prise d'une dose unique ou répétée (voir tableau 3).

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole à l'état d'équilibre après l'administration orale de Cresemba

Paramètre Statistique	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
Cmax (ng/mL)		
Moyenne	7499	20 028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
Tmax (h)		
Moyenne	3,0	4,0
Intervalle	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0
AQC (h.ng/mL)		
Moyenne	121 402	352 805
SD	35 768,8	72 018,5
CV %	29,5	20,4

Comme le montre le tableau 4 ci-dessous, la biodisponibilité absolue de l'isavuconazole suite à l'administration orale d'une dose unique de Cresemba est de 98 %. D'après ces résultats, les voies d'administrations intraveineuse et orale peuvent être utilisées de façon interchangeable.

Tableau 4 : Comparaison pharmacocinétique d'une administration orale et d'une administration intraveineuse (Moyenne)

	ISA 400 mg, voie orale	ISA 400 mg, voie intraveineuse
ASC (h.ng/mL)	189 462,8	193 906,8
CV %	36,5	37,2
Demi-vie (h)	110	115

Effet des aliments sur l'absorption :

L'administration orale de Cresemba équivalente à 400 mg d'isavuconazole avec un repas hautement calorique a montré une diminution de 9 % de la Cmax de l'isavuconazole et une augmentation de 9 % de l'ASC. Cresemba peut être pris avec ou sans repas.

Distribution :

L'isavuconazole est largement distribué, avec un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) de 450 L environ. L'isavuconazole montre une très forte affinité (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines, notamment l'albumine.

Biotransformation :

Des études *in vitro/in vivo* indiquent que les CYP3A4, CYP3A5 et, ensuite, les uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) interviennent dans le métabolisme de l'isavuconazole.

Suite à la prise de doses uniques de [cyano-^{14}C] isavuconazonium et de [pyridinylméhyl-^{14}C] sulfate d'isavuconazonium chez l'homme, outre la fraction active (isavuconazole) et le produit de clivage inactif, un certain nombre de métabolites mineurs ont pu être identifiés. A l'exception de la fraction active d'isavuconazole, aucun métabolite individuel avec une ASC > 10 % de la substance radio-marquée totale n'a été observé.

Élimination :

Suite à l'administration orale de sulfate d'isavuconazonium radio-marqué chez des sujets sains, une moyenne de 46,1 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les fèces, et 45,5 % dans l'urine.

L'excrétion rénale de l'isavuconazole sous forme inchangée était inférieure à 1 % de la dose administrée. Le produit de clivage inactif est principalement éliminé par métabolisme puis par excrétion rénale des métabolites.

Linéarité/non-linéarité :

Des études menées sur des sujets sains ont montré que la pharmacocinétique de l'isavuconazole était proportionnelle jusqu'à 600 mg par jour.

Propriétés pharmacocinétiques sur des populations particulières :

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique (patients < 18 ans) n'a pas encore été évaluée. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale :

Aucun changement cliniquement significatif des valeurs totales Cmax et ASC de l'isavuconazole n'a été observé chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Sur les 403 patients ayant reçu Cresemba lors d'études de phase 3, 79 (20 %) présentaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. L'isavuconazole n'est pas aisément dialysable (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'isavuconazole à 32 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère [score de Child-Pugh A] et à 32 patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée [score de Child-Pugh B] (16 administrations orales et 16 administrations intraveineuses par score de Child-Pugh), la moyenne des moindres carrés de l'exposition systémique (ASC) a augmenté de 64 % dans le groupe du score de Child-Pugh A et de 84 % dans le groupe du score de Child-Pugh B par rapport à 32 sujets sains de même poids et de même âge ayant une fonction hépatique normale. Les concentrations plasmatiques moyennes (Cmax) étaient inférieures de 2 % dans le groupe du score de Child-Pugh A et de 30 % dans le groupe du score de Child-Pugh B. L'évaluation de la pharmacocinétique de population de l'isavuconazole chez des sujets sains et des patients présentant une dysfonction hépatique légère ou modérée a mis en évidence que les insuffisants hépatiques légers et modérés présentaient des valeurs de clairance (CL) de l'isavuconazole inférieures de 40 % et 48 % respectivement, par rapport à la population des sujets sains.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Cresemba n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh C]. Son utilisation est déconseillée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus. Voir rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez les rats et les lapins, des expositions systémiques à l'isavuconazole inférieures au niveau thérapeutique ont été associées à des augmentations, proportionnelles à la dose, des anomalies du squelette (notamment des côtes surnuméraires) de la progéniture. Chez les rats, une augmentation proportionnelle à la dose de la fusion de l'arcade zygomatique a également été relevée sur la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'administration à des rats de sulfate d'isavuconazonium à une posologie de 90 mg/kg/jour (2,3 fois la dose d'entretien chez l'homme [200 mg] selon les doses en mg/m^2/jour) pendant la gestation jusqu'à la période de sevrage a montré une augmentation de la mortalité périnatale de la progéniture.

L'exposition *in utero* à la fraction active, l'isavuconazole, n'a eu aucun effet sur la fertilité des ratons survivants.

L'administration intraveineuse de sulfate d'isavuconazonium marqué au ^{14}C à des rates allaitantes a permis de retrouver l'isavuconazonium marqué dans le lait.

L'isavuconazole n'a altéré ni la fertilité des rats mâles ni celle des rats femelles traités avec des doses orales allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (2,3 fois la dose d'entretien clinique selon les doses en mg/m^2/jour).

L'isavuconazole ne présente aucun effet mutagène ni génotoxique. L'isavuconazole s'est révélé négatif lors d'un test de mutation réverse sur des bactéries, faiblement clastogène à des concentrations cytotoxiques lors d'un test d'aberration chromosomique sur lymphome de souris L5178Y tk+/−, et n'a montré aucune augmentation biologiquement pertinente ni statistiquement significative sur la fréquence des micronoyaux lors d'un test *in vivo* du micronoyau sur des rats.

Aucune étude de carcinogenèse n'a été réalisée.

L'isavuconazole a inhibé le canal potassique hERG et le canal calcique de type L avec un IC_{50} de 5,82 µM et 6,57 µM respectivement (34 et 38 fois la Cmax humaine non liée à la protéine à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD], respectivement). Les études de toxicité à doses répétées *in vivo* de 39 semaines conduites sur des singes n'ont pas révélé d'allongement de l'intervalle QTcF à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (2,1 fois la dose d'entretien clinique recommandée, selon les doses en mg/m^2/jour).

Une évaluation des risques environnementaux a démontré que Cresemba peut poser un risque pour l'environnement aquatique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélules :

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver dans son emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Durée de conservation : 24 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après reconstitution et dilution :

La stabilité physicochimique de la solution reconstituée, diluée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, ou pendant 6 heures à température ambiante.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation après reconstitution et dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Gélules :

Ce médicament peut poser un risque pour l'environnement (cf Sécurité préclinique).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Reconstitution :

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué en ajoutant 5 mL d'eau pour préparations injectables au flacon. Le flacon devra être agité jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution reconstituée devra être inspectée visuellement pour contrôler l'absence de particules et de décoloration. Le concentré, une fois reconstitué, devra être transparent et exempt de toutes particules visibles. Il devra être ensuite dilué avant administration.

Dilution et administration :

Une fois reconstitué, l'intégralité du contenu du concentré reconstitué devra être extraite du flacon et transvasée dans une poche pour perfusion contenant au moins 250 mL de solution injectable à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution de glucose 50 mg/mL (5 %). La solution pour perfusion contient 1,5 mg/mL de sulfate d'isavuconazonium environ (ce qui correspond environ à 0,8 mg d'isavuconazole par mL). Après avoir dilué le concentré reconstitué, la solution diluée peut présenter de fines particules d'isavuconazole blanches à translucides qui ne se sédimentent pas (mais seront éliminées par filtration en ligne). La solution diluée devra être mélangée délicatement ou la poche devra être enroulée pour minimiser la formation de particules. Toute vibration inutile ou agitation vigoureuse de la solution devra être évitée. La solution pour perfusion doit être administrée au moyen d'un set de perfusion muni d'un filtre en ligne (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm) en polyéthersulfone.

L'isavuconazole ne devra pas être mis à perfuser simultanément dans la même tubulure ou canule que d'autres produits intraveineux.

Les conditions de conservation après reconstitution et dilution sont détaillées à la rubrique Modalités de conservation.

Si possible, l'administration intraveineuse d'isavuconazole devra être réalisée dans les 6 heures suivant la reconstitution et la dilution à température ambiante. Si cela n'est pas réalisable, la solution pour perfusion devra être placée au réfrigérateur immédiatement après sa dilution et la perfusion devra être réalisée dans les 24 heures. De plus amples informations sur les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution sont fournies à la rubrique Modalités de conservation.

Une tubulure intraveineuse existante devra être rincée à l'aide d'une solution pour injection à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou d'une solution de glucose 50 mg/mL (5 %).

Ce médicament est à usage unique. Éliminer les flacons partiellement utilisés.

Ce médicament peut poser un risque pour l'environnement (cf Sécurité préclinique).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/15/1036/002 ; CIP 3400930039908 (2015, RCP rév 24.08.17) gélules.
EU /1/15/1036/001 ; CIP 3400930039892 (2015, RCP rév 24.08.17) poudre.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894169956 (gélule) : 47,868 €.

UCD 3400894170037 (flacon) : 390,969 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Basilea Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited), Langwood House, 63-81 High Street, Rickmansworth, Hertfordshire WD3 1EQ, Royaume-Uni.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

CRESTOR ®

rosuvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (rond, gravé « ZD4522 » et « 5 » sur une face et lisse sur l'autre ; jaune), *à 10 mg ou à 20 mg* (rond, gravé « ZD4522 » et « 10 » ou « 20 » sur une face et lisse sur l'autre ; rose) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 60.

COMPOSITION *p cp*

Rosuvastatine (DCI) calcique
exprimé en rosuvastatine .... 5 mg
ou 10 mg
ou 20 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane E171, oxyde de fer jaune E172 (cp à 5 mg) ou rouge E172 (cp à 10 mg et à 20 mg).

Teneur en lactose monohydraté : 94,88 mg/cp 5 mg ; 91,3 mg/cp 10 mg ; 182,6 mg/cp 20 mg.

DC INDICATIONS

Traitement des hypercholestérolémies :

- Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type II a incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type II b), en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires :

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie), en complément de la correction des autres facteurs de risque.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement. La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur.

Crestor peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

Traitement des hypercholestérolémies :

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables.

Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (cf Pharmacodynamie). Compte tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (cf Effets indésirables), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires :

Dans l'étude de réduction du risque des événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg une fois par jour (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

L'utilisation en pédiatrie doit être exclusivement réservée aux spécialistes.

- Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (stades II-V sur l'échelle de Tanner) :
  Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg par jour.
  - Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
  - Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

  Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

  L'expérience chez les enfants présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote est limitée à un petit nombre d'enfants âgés de 8 à 17 ans.

  La dose de 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.
- Enfants de moins de 6 ans :
  La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, Crestor n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Utilisation chez le sujet âgé :

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun autre ajustement thérapeutique lié à l'âge n'est nécessaire.

Posologie chez l'insuffisant rénal :

- En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- La dose de 40 mg est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

- En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de Crestor sont contre-indiqués (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Posologie chez l'insuffisant hépatique :

- Chez les patients avec un score de Child-Pugh ⩽ 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée.
- Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9, une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (cf Pharmacocinétique). Chez ces patients, une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9, aucune donnée n'est disponible.

Crestor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf Contre-indications).

Particularités ethniques :

Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez des sujets asiatiques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez des patients ayant des origines asiatiques. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques :

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques peuvent induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (cf Pharmacocinétique). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Crestor est recommandée.

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie :

- La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications).

Traitements concomitants :

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque Crestor est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par Crestor doit être envisagé. Dans les situations où la coadministration de ces médicaments avec Crestor est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements posologiques de Crestor doivent être attentivement pris en considération (cf Interactions).

CTJ : 0,49 à 1,96 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Myopathie.
- Ciclosporine.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés.

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques.
- Antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate.
- Consommation excessive d'alcool.
- Situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine.
- Patients asiatiques.
- Association aux fibrates.

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique.)

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets rénaux :

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de Crestor, en particulier à la dose de 40 mg.

Elle est, dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive (cf Effets indésirables).

Le taux de notification d'événements rénaux sérieux depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets musculaires :

Des effets musculaires tels que des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par Crestor à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg.

De très rares cas de rhabdomyolyses ont été rapportés lors de l'utilisation d'ézétimibe en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut pas être exclue (cf Interactions) et toute précaution doit être prise lors d'une utilisation associée. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de notification de rhabdomyolyses associé à Crestor depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Dosage de la créatine phosphokinase (CPK) :

Le dosage des CPK ne doit pas être pratiqué après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause possible d'élévation des CPK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CPK initial est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le taux devra être recontrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté.

Avant le traitement :

Crestor, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, sera prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse.

Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
- antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase ou avec un fibrate ;
- consommation excessive d'alcool ;
- âge > 70 ans ;
- situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacocinétique) ;
- association aux fibrates.

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le traitement ne doit pas être débuté.

Pendant le traitement :

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexpliqué, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale). Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la réintroduction de Crestor ou d'un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase, à la dose la plus faible, pourra être envisagée sous surveillance clinique attentive.

En l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'est pas nécessaire.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par Crestor en association à d'autres traitements. Cependant, une augmentation de l'incidence des cas de myosites et de myopathies a été observée chez des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase en association avec des fibrates dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les macrolides.

Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. L'association de Crestor et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de Crestor avec les fibrates ou la niacine sur les paramètres lipidiques sera évalué en fonction du risque potentiel de telles associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'association aux fibrates (cf Interactions, Effets indésirables).

L'association de la rosuvastatine et de l'acide fusidique n'est pas recommandée. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains cas mortels) ont été signalés chez les patients recevant cette association (cf Interactions).

Crestor ne doit pas être utilisé en cas de survenue de symptômes graves, aigus suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (ex : infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou épilepsie non contrôlée).

Effets hépatiques :

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, Crestor doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose.

Le taux de notification d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par Crestor.

Particularités ethniques :

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets asiatiques comparativement aux caucasiens (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

Inhibiteurs de protéases :

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Il doit être pris en considération à la fois le bénéfice hypolipémiant de l'utilisation de Crestor chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine, à l'initiation du traitement et par la suite, lors de l'augmentation de la dose de Crestor chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de Crestor soit ajustée (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Intolérance au lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Dans l'étude JUPITER, l'incidence des cas de diabète était de 2,8 % dans le groupe rosuvastatine et de 2,3 % dans le groupe placebo. La majorité des patients présentaient une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique :

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et les caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période de deux ans. Après deux ans de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (cf Pharmacodynamie).

Dans une étude clinique réalisée chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10 x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastatine :

- Inhibiteurs des transporteurs protéiques : la rosuvastatine est un substrat pour certains transporteurs protéiques, dont le transporteur hépatocytaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Crestor avec des médicaments inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 1).
- Ciclosporine : lors de l'administration concomitante de Crestor et de ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (voir Tableau 1). Crestor est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (cf Contre-indications). L'administration concomitante de ciclosporine et de Crestor ne modifie pas les concentrations plasmatiques de ciclosporine.
- Inhibiteurs de protéases : bien que le mécanisme exact d'interaction n'ait pas été élucidé, une utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de rosuvastatine 10 mg avec une association de deux inhibiteurs de protéases (300 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax de la rosuvastatine, respectivement d'environ 3 et 7 fois leur valeur. L'utilisation concomitante de Crestor et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après un examen attentif des ajustements de la posologie de Crestor basés sur l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 1).
- Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'association de Crestor et du gemfibrozil augmente la concentration maximale (Cmax) et l'ASC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant, une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses ⩾ 1 g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces patients doivent aussi débuter leur traitement avec la dose de 5 mg.
- Ézétimibe : l'utilisation concomitante de Crestor 10 mg et de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (voir Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, au regard des effets indésirables, entre Crestor et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiacides : la prise concomitante de Crestor et d'un antiacide contenant un hydroxyde d'aluminium et de magnésium entraîne une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet diminue si l'antiacide est administré 2 heures après Crestor. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.
- Érythromycine : l'utilisation concomitante de Crestor et d'érythromycine entraîne une diminution de 20 % de l'ASC et une diminution de 30 % de la concentration maximale (Cmax) de rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.
- Cytochrome P450 : les résultats des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4).

Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de rosuvastatine (voir Tableau 1) :

Lorsqu'il est nécessaire de coadministrer Crestor avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de Crestor doit être ajustée. Commencer avec une dose de Crestor 5 mg une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'approximativement 2 fois sa valeur ou plus. La dose maximale journalière de Crestor doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne soit pas supérieure à celle d'une dose journalière de 40 mg de Crestor sans interaction médicamenteuse, comme par exemple une dose de Crestor 20 mg avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois), et une dose de Crestor 10 mg avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

Tableau 1 : Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre décroissant de surface) à partir des essais cliniques publiés

Schéma posologique du médicament administré en association	*Schéma posologique de la rosuvastatine*	*Modification de l'ASC de la rosuvastatine**
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	↑7,1 fois
Atazanavir 300 mg/ Ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑3,1 fois
Siméprévir 150 mg 1 fois/jour, 7 jours	10 mg, dose unique	↑2,8 fois

Lopinavir 400 mg/ Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑2,1 fois
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi par 75 mg à 24 h	20 mg, dose unique	↑2 fois
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑1,9 fois
Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑1,6 fois
Darunavir 600 mg/ Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑1,5 fois
Tipranavir 500 mg/ Ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑1,4 fois **
Ézétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours	10 mg 1 fois/jour, 14 jours	↑1,2 fois **
Fosamprénavir 700 mg/ Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 jours	40 mg, 7 jours	↔
Silymarine 140 mg 3 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↔
Fénofibrate 67 mg 3 fois/jour, 7 jours	10 mg, 7 jours	↔
Rifampicine 450 mg 1 fois/jour, 7 jours	20 mg, dose unique	↔
Kétoconazole 200 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↔
Fluconazole 200 mg 1 fois/jour, 11 jours	80 mg, dose unique	↔
Érythromycine 500 mg 4 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↓20 %
Baicaline 50 mg 3 fois/jour, 14 jours	20 mg, dose unique	↓47 %

* Les résultats présentés en multiples de (ou x-fois) représentent le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et la rosuvastatine seule. Les résultats présentés en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », aucun changement par « ↔ », une diminution par « ↓ ».

** Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de Crestor, le tableau met en évidence le rapport le plus significatif.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments coadministrés :

- Antivitamine K : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de Crestor chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de Crestor ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée.
- Contraception orale/traitement hormonal substitutif (THS) : l'utilisation concomitante de Crestor et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26 % et 34 %). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.
- Autres médicaments :
  Digoxine : sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue.
  Acide fusidique : les interactions entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'ont pas été étudiées. Comme avec les autres statines, des événements indésirables musculaires, y compris des rhabdomyolyses, ont été signalés depuis la commercialisation de la rosuvastatine lorsqu'elle est donnée de façon concomitante avec l'acide fusidique.
  Par conséquent, l'association de la rosuvastatine et de l'acide fusidique n'est pas recommandée. L'arrêt temporaire du traitement par la rosuvastatine est recommandé si possible. Si l'association ne peut être évitée, les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été uniquement réalisées chez l'adulte. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Crestor est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates.

Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG Co-A réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. Les études sur l'animal mettent en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de Crestor sur l'aptitude à utiliser ou à conduire des véhicules. Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques de Crestor, aucun effet n'est attendu. Lors de l'utilisation de véhicule ou de la conduite de machine, la survenue possible de vertiges doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés avec Crestor sont généralement légers et transitoires.

Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par Crestor ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes.

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnu (fréquence ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de Système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème
Affections endocriniennes	
Fréquent	Diabète de type II[(1)]
Affections psychiatriques	
Inconnu	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Très rare	Polyneuropathie, perte de mémoire
Inconnu	Neuropathie périphérique, troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Inconnu	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausée, douleur abdominale
Rare	Pancréatite
Inconnu	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Rare	Augmentation des transaminases
Très rare	Ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, urticaire
Inconnu	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Rare	Myopathie (y compris myosite), rhabdomyolyse
Très rare	Arthralgie
Inconnu	Tendinopathies, quelquefois compliquées par une rupture du tendon, myopathie nécrosante à médiation auto-immune
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Inconnu	Œdème

(1) La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ⩾ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante.

Effets rénaux :

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par Crestor. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg.

Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. La revue des données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché n'a pas identifié de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par Crestor et les données des essais cliniques montrent que le taux de survenue est faible.

Effets musculaires :

Des effets musculaires, tels des myalgies, des myopathies (y compris myosites) et rarement des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë, ont été observés chez des patients traités par Crestor à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets hépatiques :

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été rapportée chez un faible nombre de patients traités par la rosuvastatine. La majorité des cas rapportés était bénins, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines :

- Troubles sexuels.
- Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'événements rénaux sérieux et d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Population pédiatrique :

Des élévations de la créatine kinase > 10 fois la LSN (limite supérieure de la normale) ainsi que des symptômes musculaires après une activité physique augmentée ont été observés plus fréquemment dans une étude clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents, comparativement à des adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les autres aspects, le profil de tolérance de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et adolescents comparativement à celui des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge sera symptomatique ; d'autres mesures supplémentaires peuvent être nécessaires, si besoin.

La fonction hépatique et le taux de CPK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'est probablement pas utile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (code ATC : C10AA07).

Mécanisme d'action :

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG Co-A réductase, enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, augmentant la captation du LDL cholestérol, et renforçant son catabolisme et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques :

Crestor réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides, et augmente le taux de HDL-cholestérol.

Il réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (voir tableau 3).

Crestor réduit également les ratios LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Tableau 3 : Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire, types II a et II b (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	− 7	− 5	3	− 3	− 7	− 3	0
5	17	− 45	− 33	13	− 35	− 44	− 38	4
10	17	− 52	− 36	14	− 10	− 48	− 42	4
20	17	− 55	− 40	8	− 23	− 51	− 46	5
40	18	− 63	− 46	10	− 28	− 60	− 54	0

Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et 90 % de la réponse maximale sont observés au bout de 2 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte en 4 semaines et se maintient ensuite.

Efficacité et sécurité clinique :

Crestor est efficace chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la particularité ethnique, le sexe ou l'âge, et chez des populations spécifiques telles que les diabétiques et les patients avec une hypercholestérolémie familiale.

Dans les études poolées de phase III, il a été démontré que l'efficacité de Crestor a permis à la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie de type II a ou II b (valeur moyenne initiale du LDL-C : environ 4,8 mmol/l) d'atteindre les objectifs des recommandations de la Société européenne sur l'athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par la rosuvastatine à 10 mg ont atteint la valeur cible (< 3 mmol/l) de LDL-C.

Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de Crestor suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une titration jusqu'à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l'EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans un essai en ouvert en titration forcée, 42 patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités avec des doses de 20 à 40 mg de Crestor. La réduction moyenne du taux de LDL-C sur l'ensemble des patients a été de 22 %.

Durant des essais cliniques sur un nombre limité de patients, une efficacité supplémentaire de Crestor a été démontrée sur la baisse des triglycérides en association avec le fénofibrate et sur l'augmentation du taux de HDL-C en association avec la niacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une étude clinique multicentrique, en double insu, contrôlée *versus* placebo (METEOR), 984 patients âgés de 45 à 70 ans présentant un faible risque coronaire (risque < 10 % à 10 ans selon le score de Framingham), avec des taux moyen de LDL-C de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais une athérosclérose infraclinique (déterminée par mesure de l'épaisseur intima-media carotidienne), ont été randomisés pour recevoir soit 40 mg de rosuvastatine une fois par jour soit un placebo, sur une durée de 2 ans. La rosuvastatine a réduit significativement l'évolution de l'épaisseur maximale intima-media carotidienne de − 0,0145 mm/an pour les 12 sites carotidiens en comparaison avec le placebo (intervalle de confiance : 95 % − 0,0196, − 0,0093 ; p < 0,0001). La diminution de l'épaisseur intima-media, par rapport à la valeur de base, a été de − 0,0014 mm/an (− 12 % par an [non significatif]) sous rosuvastatine contre une progression de + 0,0131 mm/an (1,12 % par an [p < 0,0001]) avec le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media carotidienne et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires n'a encore été démontrée. La population étudiée dans METEOR a un faible risque coronaire et ne représente pas la population cible de Crestor 40 mg. La dose de 40 mg ne doit être prescrite qu'aux patients avec une hypercholestérolémie très sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans l'étude sur la « justification de l'utilisation d'une statine en prévention primaire : étude interventionnelle évaluant la rosuvastatine » (JUPITER), l'effet de la rosuvastatine sur la fréquence des événements majeurs de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique a été évaluée chez 17 802 patients hommes (⩾ 50 ans) et femmes (⩾ 60 ans).

Les sujets participant à cette étude étaient randomisés soit dans le groupe placebo (n = 8901) soit dans le groupe rosuvastatine 20 mg une fois par jour (n = 8901) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

Le taux de LDL-cholestérol a été réduit de 45 % (p < 0,001) dans le groupe rosuvastatine comparé au groupe placebo.

Dans une analyse réalisée *a posteriori* dans un sous-groupe de patients à haut risque présentant à l'inclusion un risque > 20 % selon l'échelle de Framingham (1558 patients), une réduction significative (p < 0,03) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde (p =

0,028) dans le groupe rosuvastatine *versus* placebo a été observée.
La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1000 patients-années a été de 8,8.
La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p = 0,193).
Dans une analyse réalisée *a posteriori* portant sur un sous-groupe de patients à haut risque (total de 9302 patients) présentant à l'inclusion un risque ⩾ 5 % selon l'échelle de Score (extrapolé pour inclure les patients de plus de 65 ans), une réduction significative (p = 0,0003) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde pour le bras rosuvastatine *versus* placebo a été observée. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1000 patients-années était de 5,1. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p = 0,076).
Dans l'étude JUPITER, l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 6,6 % pour les sujets traités par rosuvastatine et de 6,2 % pour ceux recevant le placebo. Les événements indésirables les plus fréquents entraînant le plus fréquemment l'arrêt de l'étude étaient : les myalgies (rosuvastatine 0,3 %, placebo 0,2 %), douleur abdominale (rosuvastatine 0,03 %, placebo 0,02 %) et éruption cutanée (rosuvastatine 0,02 %, placebo 0,03 %).
Les événements indésirables les plus fréquents, avec une fréquence supérieure ou égale au placebo étaient : les infections du tractus urinaires (rosuvastatine 8,7 %, placebo 8,6 %), rhinopharyngite (rosuvastatine 7,6 %, placebo 7,2 %), douleur lombaire (rosuvastatine 7,6 %, placebo 6,9 %), et myalgie (rosuvastatine 7,6 %, placebo 6,6 %).

Population pédiatrique :
Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo de 12 semaines (n = 176, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines (n = 173, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10 à 17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5 mg ,10 mg ou 20 mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30 % des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et approximativement 17 %, 18 %, 40 % et 25 % étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.
Le LDL-C a été réduit dans le groupe rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3 %, 44,6 % et 50 % respectivement comparé à 0,7 % dans le groupe placebo.
A la fin de la période de 40 semaines de l'étude en ouvert d'ajustement de la dose vers la dose cible avec un dosage maximum de 20 mg une fois par jour, 70 patients sur 173 (40,5 %) ont atteint l'objectif de LDL-C de moins de 2,8 mmol/l.
Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Cette étude (n = 176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.
La rosuvastatine a aussi fait l'objet d'une étude de recherche de doses cibles en ouvert pendant 2 ans sur 198 enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et âgés de 6 à 17 ans (88 garçons et 110 filles, stade < II-V sur l'échelle de Tanner). La dose d'initiation pour tous les patients était de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour. Les patients âgés de 6 à 9 ans (n = 64) pouvaient recevoir jusqu'à 10 mg maximum une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans (n = 134) pouvaient recevoir jusqu'à 20 mg maximum une fois par jour.
Après 24 mois de traitement avec la rosuvastatine, la réduction en pourcentage de la valeur de référence du LDL-C, calculée par la méthode des moindres carrés, était de 43 % (valeur de référence : 236 mg/dl, à 24 mois : 133 mg/dl). Pour chaque tranche d'âge, les réductions des valeurs de références du taux de LDL-C, calculées par la méthode des moindres carrés, étaient respectivement de 43 % (valeur de référence : 234 mg/dl, à 24 mois : 124 mg/dl), 45 % (valeur de référence : 234 mg/dl, à 24 mois : 124 mg/dl), et 35 % (valeur de référence : 241 mg/dl, à 24 mois : 153 mg/dl) dans les groupes 6 à < 10 ans, 10 à < 14 ans, et 14 à < 18 ans.
La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiniques secondaires suivantes : HDL-C, CT (cholestérol total), non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces variations ont toutes conduit à l'amélioration de la réponse lipidique et ont été maintenues pendant 2 ans.
Après 24 mois de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec la rosuvastatine dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de la dyslipidémie (mixte) primaire combinée, et dans la prévention des événements cardiovasculaires (Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en 5 heures environ. La biodisponibilité absolue est approximativement de 20 %.

Distribution :
La rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est l'organe principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance de LDL-C. Le volume de distribution est d'environ 134 litres. Approximativement 90 % de rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine.

Biotransformation :
La rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %).
Les études de métabolisme *in vitro* utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450.
Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et lactone.
Le métabolite N-desméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase circulante.

Élimination :
Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines. Approximativement 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.
La ½ vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec les fortes doses. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est approximativement de 50 L/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le passage hépatique implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité/non-linéarité :
L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente en fonction de la dose. Il n'y a pas de changement des paramètres pharmacocinétiques après une administration quotidienne répétée.

Populations particulières :
- Age et sexe :
  Il n'y a pas d'effet clinique significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des adultes ayant une dyslipidémie (voir Population pédiatrique, ci-dessous).
- Particularités ethniques :
  Les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'ASC médiane et de la Cmax chez les Asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) comparativement aux Caucasiens.
  Une augmentation de 1,3 de l'ASC médiane et de la Cmax a été montrée chez les Indiens.
  Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.
- Insuffisance rénale :
  Dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) a entraîné une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains.
  Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient approximativement 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.
- Insuffisance hépatique :
  Dans une étude avec des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, il n'a pas été démontré d'augmentation des concentrations de rosuvastatine chez les sujets présentant un score de Child-Pugh de 7 ou inférieur. Cependant, chez deux sujets présentant des scores de Child-Pugh de 8 et 9, une augmentation de l'exposition systémique au moins double de celle des sujets avec des scores de Child-Pugh inférieurs a été observée. Il n'existe pas de données chez les sujets ayant un score de Child-Pugh supérieur à 9.
- Polymorphisme génétique :
  La configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP.
  Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (ASC) plus importante, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique ; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Crestor est recommandée.
- Population pédiatrique :
  Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) conduites chez des patients pédiatriques, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ou de 6 à 17 ans (214 patients au total), ont montré que l'exposition des patients pédiatriques apparaît comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en ce qui concerne la dose et le temps tout au long des 2 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme. Les tests spécifiques pour les effets hERG n'ont pas été évalués.
Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais vus chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux expositions cliniques sont les suivants : dans les études de toxicité à doses répétées, des changements histopathologiques au niveau hépatique probablement dus à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observés chez la souris, le rat et dans une moindre mesure avec des effets sur la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe, chez le chien à des doses plus élevées. Une toxicité de reproduction a été évidente chez le rat, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses maternotoxiques lorsque l'exposition systémique était plusieurs fois supérieure aux doses thérapeutiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936985384 (2005, RCP rév 29.09.16) 30 cp à 5 mg.
3400927610455 (2014, RCP rév 29.09.16) 60 cp à 5 mg.
3400939169002 (2008, RCP rév 29.09.16) 90 cp à 5 mg.
3400939169460 (2008, RCP rév 29.09.16) 30 cp à 10 mg.
3400927610516 (2014, RCP rév 29.09.16) 60 cp à 10 mg.
3400939169699 (2008, RCP rév 29.09.16) 90 cp à 10 mg.
3400939169750 (2008, RCP rév 29.09.16) 30 cp à 20 mg.
3400927610684 (2014, RCP rév 29.09.16) 60 cp à 20 mg.
3400939169989 (2008, RCP rév 29.09.16) 90 cp à 20 mg.
Prix : 14,89 € (30 comprimés à 5 mg).
43,92 € (90 comprimés à 5 mg).
20,56 € (30 comprimés à 10 mg).
60,60 € (90 comprimés à 10 mg).
25,41 € (30 comprimés à 20 mg).
74,89 € (90 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %.
En initiation de traitement : Prise en charge soumise à l'accord préalable de l'assurance maladie.
Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
Non remb Séc soc pour les enfants de 6 à 9 ans dans l'indication « Traitement des hypercholestérolémies ».

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

CRIFENE voie orale
ibuprofène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques non opioïdes
- Anti-inflammatoires / Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Rhumatologie / Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

CRINONE®
progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel vaginal à 80 mg/g (lisse, blanc à blanchâtre) *:* Applicateur vaginal monobloc (contenant 1,45 g de gel donnant 1,125 g de gel à l'application) à usage unique muni d'un embout détachable, conditionné dans un emballage scellé, boîte de 15.

COMPOSITION

	*p gramme**
Progestérone (DCI)	80 mg

Excipients : acide sorbique, glycérol, paraffine liquide, glycérides hydrogénés d'huile de palme, carbomère 974P, polycarbophile, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : acide sorbique (0,9 mg/dose).
* Une dose d'applicateur délivre 1,125 g de gel vaginal contenant 90 mg de progestérone.

DC INDICATIONS

Supplémentation en progestérone pendant la phase lutéale chez la femme adulte dans le cadre d'une procédure d'assistance médicale à la procréation (AMP).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
A partir du jour du transfert d'embryon, une application de 1,125 g de gel vaginal Crinone (90 mg de progestérone) doit être faite par voie vaginale une fois par jour. Une fois la grossesse confirmée par une analyse de laboratoire, le traitement doit se poursuivre pendant une durée totale de 30 jours.
Des pertes vaginales contenant de petits granules blancs peuvent apparaître suite à une accumulation possible de gel, jusqu'à plusieurs jours après utilisation.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Crinone dans la population pédiatrique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les patientes doivent recevoir des instructions sur l'administration de Crinone (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignements vaginaux n'ayant pas fait l'objet d'un diagnostic.
- Cancer du sein ou des organes génitaux, connu ou suspecté.
- Porphyrie.
- Thrombophlébite, troubles thromboemboliques, accident vasculaire cérébral ou antécédents de ces pathologies.
- Fausse couche précoce incomplète ou grossesse arrêtée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Crinone contient de l'acide sorbique comme excipient. L'acide sorbique peut provoquer des réactions cutanées locales (par ex. : dermatite de contact). Des réactions cutanées locales peuvent également apparaître sur le pénis du partenaire en cas de rapports sexuels après application vaginale de Crinone. Cela peut être évité par l'utilisation de préservatifs.
Des examens gynécologiques sont requis avant le début du traitement et ensuite régulièrement pendant le traitement. En particulier, l'hyperplasie endométriale doit être exclue dans le cadre de ces contrôles sous traitement à long terme.
Un examen physique avant traitement doit être effectué et doit inclure un examen des seins et des organes pelviens et un test de Papanicolaou (frottis).
En cas de menaces d'avortement pendant le traitement par Crinone, la viabilité de l'embryon doit être établie par une élévation des taux de hCG et/ou par échographie.
Crinone doit être utilisé avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère.
En cas de métrorragie, comme dans tous les cas de saignement vaginal irrégulier, des causes non fonctionnelles doivent être considérées. En cas de saignement vaginal non diagnostiqué, des mesures de diagnostic appropriées doivent être mises en œuvre.
Puisque les progestatifs peuvent provoquer un certain degré de rétention hydrique, les pathologies qui peuvent être influencées par ce facteur (notamment épilepsie, migraine, asthme, trouble cardiaque ou rénal) nécessitent une attention particulière.
Le pathologiste doit être informé du traitement par progestérone quand des prélèvements lui sont soumis.
Les patientes qui présentent des antécédents de dépression doivent être étroitement surveillées et le médicament arrêté si la dépression réapparaît à un degré grave.
Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez un petit nombre de patientes prenant des associations œstroprogestatives. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu. Ainsi, les patientes diabétiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement avec un progestatif.
Le médecin doit être attentif aux manifestations précoces de troubles thrombotiques (thrombophlébite, troubles cérébrovasculaires, embolie pulmonaire et thrombose rétinienne). En présence de ces manifestations ou lorsqu'elles sont suspectées, le traitement doit être

immédiatement interrompu. Les patientes présentant des facteurs de risque de troubles thrombotiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

DC INTERACTIONS

Crinone ne doit pas être administré simultanément avec d'autres traitements par voie vaginale.
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Crinone n'est pas indiqué pendant la grossesse sauf en début de grossesse dans le cadre d'une procédure d'AMP (cf Posologie/Mode d'administration).
ALLAITEMENT :
Crinone n'est pas recommandé pendant la période d'allaitement.
FERTILITÉ :
Crinone est indiqué pour une supplémentation en progestérone pendant la phase lutéale chez la femme adulte dans le cadre d'une procédure d'assistance médicale à la procréation (AMP) (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une fatigue peut apparaître pendant l'utilisation de Crinone.
La prudence est de rigueur en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines pendant la grossesse.
Il convient de rappeler en particulier que l'alcool contribue à diminuer l'aptitude à conduire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables mentionnés ci-après sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, par exemple éruption cutanée généralisée avec démangeaisons.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : somnolence.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : crampes.

Affections des organes de reproduction et des seins :
- Fréquent : sensibilité mammaire.
- Peu fréquent à très rare : saignements intermenstruels (spottings).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : céphalée.
- Peu fréquent à très rare : irritation vaginale et autres réactions légères au site d'application.
- Dans le cadre du suivi postcommercialisation, une agglutination/solidification/accumulation du gel vaginal Crinone a été observée. Ces événements ne sont normalement pas graves et se manifestent par des sécrétions beiges à brunes grumeleuses ou parfois blanc cassé. L'agglutination/solidification/accumulation du gel peut s'accompagner d'irritations, de douleurs ou de gonflements du vagin ; très rarement, elle peut également produire des crampes et des hémorragies vaginales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu puisque chaque dose est administrée à l'aide d'un applicateur à usage unique jetable. Cependant, si cela survient, le traitement avec Crinone doit être interrompu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale (code ATC : G03DA04).
Les propriétés pharmacodynamiques sont celles de la progestérone naturelle, induisant la transformation sécrétoire de l'endomètre.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Crinone repose sur un système de libération prolongée à base de l'association des polymères carbomère et polycarbophile, qui entraîne l'adhésion du gel à la muqueuse vaginale. On parvient ainsi à une libération continue de progestérone pendant 72 heures au maximum, ce qui permet de prolonger l'absorption.
La biodisponibilité relative de Crinone est d'environ 20 % par rapport à l'administration intramusculaire de progestérone.
Absorption :
Suite à l'administration d'une unidose de Crinone, des concentrations plasmatiques maximales de 11 à 15 ng/ml ont été atteintes après environ 7 heures.
Après administration répétée de Crinone une fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 24 heures et la concentration plasmatique moyenne de progestérone est d'environ 9 ng/ml.
Biotransformation :
La progestérone est essentiellement métabolisée par le foie (par réduction, hydroxylation et conjugaison) avec glucuronisation immédiate des métabolites.
Le métabolite principal est le 3α,5β-prégnandiol (prégnandiol).
Cependant, l'application vaginale de progestérone permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique.
Élimination :
L'élimination se fait principalement par voie urinaire sous la forme du métabolite prégnandiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 34 et 48 heures.
Populations particulières :
On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez certains groupes de patients (enfants/adolescents, patientes âgées, insuffisants hépatiques et rénaux).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En raison des différences marquées entre les espèces animales et avec l'espèce humaine, les résultats des expériences sur les animaux avec la progestérone n'ont qu'une valeur prédictive limitée pour l'utilisation chez l'homme.
Une tolérabilité vaginale acceptable de Crinone a été démontrée chez le lapin en utilisant des volumes et des taux d'application supérieurs à ceux destinés à un usage thérapeutique. Aucune indication de potentiel de sensibilisation dermique n'a été mise en évidence chez le cochon d'Inde avec l'utilisation de Crinone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'application de Crinone au moyen de l'applicateur se fera de préférence le matin et en position allongée, les genoux légèrement pliés.
Sortir un applicateur de l'emballage sans l'ouvrir immédiatement.
Maintenir fermement l'applicateur en son extrémité quelques secondes pour que son contenu se concentre en son ouverture.
Ouvrir l'applicateur, l'introduire profondément dans le vagin en position allongée et appuyer fermement sur son extrémité.
Chaque applicateur n'est prévu que pour un usage unique. Jeter le gel vaginal restant dans l'applicateur après utilisation et l'éliminer conformément aux exigences locales.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930012529 (2015).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé SAS.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

CRIXIVAN ®

indinavir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg (imprimé « Crixivan ® 200 mg » en bleu ; semi-translucide, blanc) : Flacon de 360.
Gélule à 400 mg (imprimé « Crixivan ® 400 mg » en vert ; semi-translucide, blanc) : Flacons de 90 et de 180.

COMPOSITION

	p gélule
Indinavir (DCI) sulfate	
exprimé en indinavir	200 mg
ou	400 mg

Excipients (communs) : lactose anhydre, stéarate de magnésium. *Enveloppe des gélules :* gélatine, dioxyde de titane E 171 ; encre pour impression : carmin d'indigo E 132 (gél à 200 mg) ; dioxyde de titane E 171, carmin d'indigo E 132 et oxyde de fer E 172 (gél à 400 mg).
Excipient à effet notoire : lactose (74,8 mg/gél à 200 mg ; 149,6 mg/gél à 400 mg).

DC INDICATIONS

Crixivan est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Crixivan doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.
D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (cf Pharmacodynamie).
POSOLOGIE :
La posologie recommandée d'indinavir est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.
Des données issues d'études publiées suggèrent que Crixivan 400 mg, associé à 100 mg de ritonavir par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (cf Pharmacocinétique).
Une réduction de la posologie d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le kétoconazole (cf Interactions).
Populations spéciales :
- Insuffisance hépatique :
  La posologie d'indinavir doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (cf Pharmacocinétique). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Population pédiatrique :
  La sécurité et l'efficacité de Crixivan chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Les données actuellement disponibles chez les enfants de plus de 4 ans sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les gélules doivent être avalées intactes.
Comme Crixivan doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, Crixivan doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, Crixivan peut être administré avec un repas léger, pauvre en lipides.
En cas d'association au ritonavir, Crixivan peut être administré au cours ou en dehors des repas.
Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats de CYP3A4.
  L'inhibition du CYP3A4, à la fois par Crixivan et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital (cf Interactions).
  Crixivan, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, cf Interactions), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La coadministration de rifampicine avec Crixivan, associé ou non à une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (cf Interactions). L'utilisation concomitante d'indinavir avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (cf Interactions).
- De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le bépridil, l'encaïnide, la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.
- L'indinavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec le ritonavir chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lorsque Crixivan est administré avec du ritonavir, consulter le RCP du ritonavir pour des contre-indications complémentaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles :
Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes avec une fréquence cumulée de 12,4 % (valeurs comprises entre 4,7 % et 34,4 % selon les études). Plus l'exposition à Crixivan est élevée, plus la fréquence cumulée des cas de lithiases des voies urinaires augmente ; cependant, le risque demeure relativement stable à travers le temps. Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement.
Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère asymptomatique (> 100 cellules/fort grossissement au microscope). Chez les patients présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.
Interactions médicamenteuses :
L'indinavir doit être utilisé avec précaution avec d'autres médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4. La coadministration peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et, par voie de conséquence, un risque accru de moindre efficacité et de développement de résistance (cf Interactions).
Si l'indinavir est administré avec le ritonavir, les interactions potentielles peuvent augmenter. La rubrique Interactions médicamenteuses du RCP du ritonavir sera aussi consultée sur les interactions potentielles.
L'atazanavir comme l'indinavir sont associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) due à l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT). Les associations d'atazanavir avec ou sans ritonavir et Crixivan n'ont pas été étudiées. La coadministration de ces médicaments n'est pas recommandée du fait du risque d'aggravation de cet effet indésirable.
L'utilisation concomitante de l'indinavir avec la lovastatine ou la simvastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse. Sur la base d'une étude d'interaction avec l'association lopinavir/ritonavir, la coadministration de la rosuvastatine avec les inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée. On doit également user de prudence si l'indinavir est utilisé simultanément avec l'atorvastatine. L'interaction entre l'indinavir seul ou l'indinavir/ritonavir avec la pravastatine ou la fluvastatine n'est pas connue (cf Interactions).
Une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil (inhibiteurs de la PDE5) est attendue lors de l'utilisation concomitante de Crixivan et de ces médicaments ; celle-ci peut entraîner une augmentation des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5 dont hypotension, modifications de la vision et priapisme (cf Interactions).
Transmission du VIH :
Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Anémie hémolytique aiguë :
Des cas d'anémie hémolytique aiguë ont été rapportés ; certains ont été sévères et ont progressé rapidement. Une fois le diagnostic posé, des mesures appropriées pour le traitement de cette anémie doivent être prises, qui peuvent inclure l'arrêt du traitement par l'indinavir.
Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.
Maladie hépatique :
La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.
Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.
Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été

observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à Pneumocystis carinii. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Patients ayant des pathologies associées :

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les IP. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les IP ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Il est nécessaire de réduire la posologie de l'indinavir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose, en raison de la réduction du métabolisme de l'indinavir (cf Posologie/Mode d'administration). On ne dispose pas d'études chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. En l'absence de telles études, la prudence s'impose car une augmentation des concentrations d'indinavir peut survenir.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la sécurité d'emploi n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir est excrété dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (cf Posologie/Mode d'administration).

Ostéonécrose :

Bien que la cause soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant une longue période d'exposition à un traitement par association d'antirétroviraux. Il doit être recommandé aux patients de rechercher un avis médical s'ils éprouvent des algies et des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés pour exécuter certains mouvements.

Lactose :

Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale).

Les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (rares), de déficit en lactase et de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'indinavir est métabolisé par l'intermédiaire de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, d'autres substances qui, soit partagent cette voie métabolique, soit modifient l'activité du CYP3A4, peuvent influencer la pharmacocinétique de l'indinavir. De même, l'indinavir pourrait également modifier la pharmacocinétique des autres substances qui partagent cette voie métabolique.

L'indinavir boosté (association indinavir/ritonavir) peut avoir d'autres effets pharmacocinétiques sur des substances qui empruntent la voie métabolique du CYP3A4 dans la mesure où le ritonavir et l'indinavir inhibent, tous deux, l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4. L'inhibition du CYP3A4 par, à la fois Crixivan et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et provoquer potentiellement un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital. Crixivan, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le bépridil, l'encaïnide, la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

L'utilisation concomitante d'indinavir et de rifampicine ou de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée.

Les médicaments listés ci-dessus, ne sont pas mentionnés dans les tableaux 1 et 2, sauf s'il existe des données d'interactions spécifiques.

Cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications.

Indinavir non boosté :

Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments.

Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous (augmentation indiquée par « ↑ », diminution par « ↓ » et aucun changement [⩽ ± 20 %] par « ↔ »).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction
ANTI-INFECTIEUX	
Antirétroviraux	
INTI	
Didanosine Formulation tamponnée	Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Un pH gastrique normal (acide) peut être nécessaire pour une absorption optimale de l'indinavir alors que l'acide dégrade rapidement la didanosine, dont la formulation contient des agents tampons, destinés à accroître le pH. L'activité antirétrovirale n'a pas été altérée lorsque la didanosine a été administrée 3 heures après le traitement par indinavir.
Recommandations concernant la coadministration : Les administrations d'indinavir et de formulation tamponnée de didanosine doivent être espacées d'au moins 1 heure et être effectuées à jeun.	
Didanosine 400 mg gélule gastrorésistante, en dose unique (Indinavir 800 mg, en dose unique)	Indinavir : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, en dose unique) Didanosine : ↔
Recommandations concernant la coadministration : Administration possible sans aucune restriction par rapport à l'heure de prise ou à la prise de nourriture.	
Stavudine 40 mg, 2 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Stavudine ASC : ↑ 21 % Stavudine Cmin : non évalué
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et les INTI peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
Zidovudine 200 mg, 3 fois/jour (Indinavir 1000 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 1000 mg seul, 3 fois/jour) Zidovudine ASC : ↔ Zidovudine Cmin : ↑ 51 %
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et les INTI peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
Zidovudine/Lamivudine 200/150 mg, 3 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Zidovudine ASC : ↑ 39 % Zidovudine Cmin : ↔ Lamivudine ASC : ↔ Lamivudine Cmin : ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et les INTI peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
INNTI	
Delavirdine 400 mg, 3 fois/jour (Indinavir 600 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↑ 53 % Indinavir Cmin : ↑ 298 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour)
Delavirdine 400 mg, 3 fois/jour (Indinavir 400 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir Cmin : ↑ 118 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Delavirdine : ↔
Recommandations concernant la coadministration : Une diminution de la dose de Crixivan à 400-600 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.	
Efavirenz 600 mg, 1 fois/jour (Indinavir 1000 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 46 % Indinavir Cmin : ↓ 57 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Une dose élevée d'indinavir (1000 mg, 3 fois/jour) ne peut compenser l'effet inducteur de l'efavirenz.
Efavirenz 200 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 31 % Indinavir Cmin : ↓ 40 % Efavirenz ASC : ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune recommandation particulière ne peut être donnée.	
Névirapine 200 mg, 2 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 28 % Névirapine : ↔ (induction du CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration avec la névirapine, une augmentation de la dose de Crixivan à 1000 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.	
IP	
Amprénavir 1200 mg, 2 fois/jour (Indinavir 1200 mg, 2 fois/jour)	Amprénavir ASC : ↑ 90 % Indinavir : ↔
Recommandations concernant la coadministration : La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie.	
Atazanavir	Interaction non étudiée
Recommandations concernant la coadministration : Les associations d'atazanavir avec ou sans ritonavir et Crixivan ne sont pas recommandées du fait de l'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Ritonavir 100 mg, 2 fois/jour (Indinavir 800 mg, 2 fois/jour)	Indinavir ASC_{24h} : ↑ 178 % Indinavir Cmin : ↑ 11 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, 3 fois/jour) Ritonavir ASC : ↑ 72 % Ritonavir Cmin : ↑ 62 %
Ritonavir 200 mg, 2 fois/jour (Indinavir 800 mg, 2 fois/jour)	Indinavir ASC_{24h} : ↑ 266 % Indinavir Cmin : ↑ 24 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, 3 fois/jour) Ritonavir ASC : ↑ 96 % Ritonavir Cmin : ↑ 371 %
Ritonavir 400 mg, 2 fois/jour (Indinavir 800 mg, 2 fois/jour)	Indinavir ASC_{24h} : ↑ 220 % Indinavir Cmin : ↑ 24 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, 3 fois/jour) Ritonavir ASC_{24h} : ↔
Ritonavir 400 mg, 2 fois/jour (Indinavir 400 mg, 2 fois/jour)	Indinavir ASC_{24h} : ↑ 68 % Indinavir Cmin : ↑ 10 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, 3 fois/jour) Ritonavir ASC_{24h} : ↔
Ritonavir 100 mg, 2 fois/jour (Indinavir 400 mg, 2 fois/jour)	Indinavir ASC et Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, 3 fois/jour)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie. Des données cliniques préliminaires semblent indiquer que l'association de Crixivan 400 mg et de ritonavir 100 mg, tous deux administrés par voie orale, 2 fois/jour, peut constituer une alternative de schéma posologique (cf Pharmacocinétique). Une dose de 800 mg d'indinavir/100 mg de ritonavir, 2 fois/jour, entraîne un risque accru d'effets indésirables. * Contrôles historiques.	
Saquinavir 600 mg, en dose unique [gélule] (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Saquinavir ASC : ↑ 500 % Saquinavir Cmin : ↑ 190 % (Par rapport au saquinavir 600 mg seul [gélule], en dose unique)
Saquinavir 800 mg, en dose unique [capsule molle] (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Saquinavir ASC : ↑ 620 % Saquinavir Cmin : ↑ 450 % (Par rapport au saquinavir 800 mg seul [capsule molle], en dose unique)
Saquinavir 1200 mg, en dose unique [capsule molle] (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Saquinavir ASC : ↑ 360 % Saquinavir Cmin : ↑ 450 % (Par rapport au saquinavir 1200 mg [capsule molle], seul)
Le schéma de l'étude ne permet pas une évaluation définitive de l'effet du saquinavir sur l'indinavir, mais semble indiquer une augmentation de l'ASC_{8h} de l'indinavir inférieure à 2 fois, lors de la coadministration avec le saquinavir. *Recommandations concernant la coadministration :* La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie.	
Antibiotiques	
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime 800 mg/160 mg, 2 fois/jour (Indinavir 400 mg, 4 fois/jour)	Indinavir ASC et Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg seul, 1 fois/jour) Sulfaméthoxazole ASC et Cmin : ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et le sulfaméthoxazole/triméthoprime peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
Antifongiques	
Fluconazole 400 mg, 1 fois/jour (Indinavir 1000 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 24 % Indinavir Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 1000 mg seul, 3 fois/jour)
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et le fluconazole peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
Itraconazole 200 mg, 2 fois/jour (Indinavir 600 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir Cmin : ↑ 49 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour)
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, une diminution de la dose de Crixivan à 600 mg, toutes les 8 heures, est recommandée.	
Kétoconazole 400 mg, 1 fois/jour (Indinavir 600 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 20 % Indinavir Cmin : ↑ 29 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour)
Kétoconazole 400 mg, 1 fois/jour (Indinavir 400 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 56 % Indinavir Cmin : ↓ 27 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour)
Recommandations concernant la coadministration : Une diminution de la dose de Crixivan à 600 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.	
Antimycobactériens	
Isoniazide 300 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC et Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Isoniazide ASC et Cmin : ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et l'isoniazide peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
Rifabutine 300 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 34 % Indinavir Cmin : ↓ 39 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Rifabutine ASC : ↑ 173 % Rifabutine Cmin : ↑ 244 % (Par rapport à la rifabutine 300 mg seule, 1 fois/jour)
Rifabutine 150 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 32 % Indinavir Cmin : ↓ 40 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Rifabutine ASC* : ↑ 54 % Rifabutine Cmin* : ↑ 99 % * (Par rapport à la rifabutine 300 mg seule, 1 fois/jour. Il n'y a pas de résultats concernant la comparaison entre la rifabutine 150 mg, 1 fois/jour en association avec l'indinavir 800 mg, 3 fois/jour et une dose de référence de 150 mg de rifabutine seule.)
Recommandations concernant la coadministration : Une diminution de dose de rifabutine et une augmentation de dose de Crixivan n'ont pas été testées dans les études cliniques. Par conséquent, la coadministration n'est pas recommandée. Si le traitement par rifabutine ne peut être évité, une alternative thérapeutique devra être recherchée, pour traiter l'infection par le VIH.	
Rifampicine 600 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 92 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Cet effet est dû à une induction du CYP3A4 par la rifampicine.
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration de la rifampicine avec l'indinavir est contre-indiquée.	
ANALGÉSIQUES	
Méthadone 20 à 60 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg, 3 fois/jour ; contrôles historiques) Méthadone ASC et Cmin : ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et la méthadone peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
ANTIARYTHMIQUES	
Quinidine 200 mg, en dose unique (Indinavir 400 mg, en dose unique)	Indinavir ASC et Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg, en dose unique) ↑ de la concentration de la quinidine attendue (inhibition du CYP3A4 par l'indinavir)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration avec Crixivan, une vigilance particulière et une surveillance des concentrations thérapeutiques de la quinidine sont recommandées. La coadministration d'indinavir/ritonavir avec la quinidine est contre-indiquée.	
ANTIASTHMATIQUES	
Théophylline 250 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Théophylline ASC et Cmin : ↔
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et la théophylline peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
ANTICOAGULANTS	
Warfarine	L'interaction n'a pas été évaluée. L'administration concomitante peut entraîner une augmentation des concentrations de warfarine.
Recommandations concernant la coadministration : Un ajustement posologique de la warfarine peut être nécessaire.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	L'indinavir inhibe le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu que les concentrations plasmatiques de ces anticonvulsivants augmentent. La coadministration avec des médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A4, tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne peut réduire les concentrations plasmatiques de l'indinavir.

Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'indinavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
ANTIDÉPRESSEURS	
Venlafaxine 50 mg, 3 fois/jour (Indinavir 800 mg, en dose unique)	Indinavir ASC : ↓ 28 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, dose unique) Venlafaxine et son métabolite actif O-desméthyl-venlafaxine : ↔
Recommandations concernant la coadministration : La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.	
ANTIPSYCHOTIQUES	
Quétiapine	Non étudiée. Du fait de l'inhibition du CYP3A par l'indinavir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de l'indinavir et de la quétiapine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quétiapine, et entraîner une toxicité de cette dernière, dont un coma. La coadministration de la quétiapine avec l'indinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
INHIBITEURS CALCIQUES	
Classe des dihydropyridines : par exemple, félodipine, nifédipine, nicardipine	↑ de la concentration de l'inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par le CYP3A4 qui est inhibé par l'indinavir.
Recommandations concernant la coadministration : Une vigilance particulière et un suivi clinique des patients sont recommandés.	
PLANTES MÉDICINALES	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*) 300 mg, 3 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 54 % Indinavir Cmin : ↓ 81 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, 3 fois/jour) Diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir due à un effet inducteur enzymatique du millepertuis sur le métabolisme du médicament et/ou sur des protéines de transport.
Recommandations concernant la coadministration : Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis sont contre-indiquées avec Crixivan. Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêter le millepertuis, vérifier la charge virale et si possible les taux d'indinavir. Les taux d'indinavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose de Crixivan peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2 A L'HISTAMINE	
Cimétidine 600 mg, 2 fois/jour (Indinavir 400 mg, en dose unique)	Indinavir ASC et Cmin : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg seul, en dose unique)
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et la cimétidine peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE	
Lovastatine, simvastatine	L'indinavir inhibe le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'il augmente significativement les concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant du CYP3A4.
Recommandations concernant la coadministration : Association contre-indiquée en raison du risque accru de myopathie y compris de rhabdomyolyse.	
Rosuvastatine	L'interaction n'a pas été évaluée. Étude d'interaction avec lopinavir/ritonavir + rosuvastatine : Rosuvastatine ASC : ↑ 2,08 fois Rosuvastatine Cmax : ↑ 4,66 fois (Mécanisme non connu)
Recommandations concernant la coadministration : Association déconseillée.	
Atorvastatine	↑ de la concentration de l'atorvastatine. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du CYP3A4 que celui de la lovastatine ou de la simvastatine.
Recommandations concernant la coadministration : Utiliser la plus faible dose d'atorvastatine et assurer un suivi attentif. La prudence est recommandée.	
Pravastatine, fluvastatine	L'interaction n'a pas été évaluée. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du CYP3A4. Une interaction via des effets sur les protéines de transport ne peut être exclue.
Recommandations concernant la coadministration : Interaction non connue. Si aucun traitement alternatif n'est disponible, assurer un suivi attentif.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine A	Les concentrations de la ciclosporine A (CsA) augmentent significativement chez les patients sous IP, y compris sous indinavir.
Recommandations concernant la coadministration : Un ajustement posologique progressif de la CsA est nécessaire avec une surveillance des concentrations de CsA.	
CONTRACEPTIFS ORAUX	
Noréthindrone 1 mg/éthinyl estradiol 0,035 mg, 1 fois/jour (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Noréthindrone ASC : ↑ 26 % Noréthindrone Cmin : ↑ 44 %
Recommandations concernant la coadministration : L'indinavir et le noréthindrone 1 mg/éthinyl estradiol 0,035 mg peuvent être coadministrés sans adaptation posologique.	
INHIBITEURS DE LA PDE5	
Sildénafil 25 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Indinavir ASC : ↑ 11 % Sildénafil ASC : ↑ 340 % Il est vraisemblable que la coadministration de Crixivan et de sildénafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil par inhibition compétitive du métabolisme.
Recommandations concernant la coadministration : La dose de sildénafil ne doit pas dépasser un maximum de 25 mg par 48 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.	
Vardénafil 10 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, 3 fois/jour)	Vardénafil ASC : ↑ 16 fois Il est vraisemblable que la coadministration de Crixivan et de vardénafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du vardénafil par inhibition compétitive du métabolisme.
Recommandations concernant la coadministration : La dose de vardénafil ne doit pas dépasser un maximum de 2,5 mg par 24 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.	
Tadalafil	L'interaction n'a pas été évaluée. Il est vraisemblable que la coadministration de Crixivan et de tadalafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil par inhibition compétitive du métabolisme.
Recommandations concernant la coadministration : La dose de tadalafil ne doit pas dépasser un maximum de 10 mg par 72 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.	
SÉDATIFS/SOMNIFÈRES	
Midazolam (voie parentérale)	L'interaction n'a pas été évaluée. Il est attendu que l'association de Crixivan et de midazolam augmente significativement les concentrations plasmatiques du midazolam, notamment lorsque le midazolam est administré par voie orale. Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4.
Recommandations concernant la coadministration : Crixivan ne doit pas être coadministré avec du midazolam pris par voie orale (cf Contre-indications). Des précautions doivent être prises en cas de coadministration de Crixivan et de midazolam par voie parentérale. Si Crixivan est coadministré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs avec une surveillance clinique étroite en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.	
CORTICOÏDES	
Dexaméthasone	L'interaction n'a pas été évaluée. ↑ de l'exposition de la dexaméthasone attendue (inhibition du CYP3A). ↓ des concentrations plasmatiques de l'indinavir pouvant être escomptée (induction du CYP3A).
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de dexaméthasone et d'indinavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	

Indinavir boosté avec ritonavir :

Tableau 2 : Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments. Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec la dose de 400 mg d'indinavir boosté associé à 100 mg de ritonavir.

Les interactions entre l'indinavir/ritonavir et les autres médicaments sont listés dans les tableaux ci-dessous (augmentation indiquée par « ↑ », diminution par « ↓ » et aucun changement [⩽ ± 20 %] par « ↔ »).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction
ANTI-INFECTIEUX	
Antirétroviraux	
Amprénavir	↑ de 90 % de l'ASC de l'amprénavir 1200 mg, 2 fois/jour, associé à 800 mg d'indinavir seul, 3 fois/jour (voir tableau 1). ↑ de 64 % de l'ASC de l'amprénavir 600 mg, 2 fois/jour, associé à 100 mg de ritonavir seul, 2 fois/jour (par rapport à l'amprénavir 1200 mg seul, 2 fois/jour). Le ritonavir augmente les taux sériques de l'amprénavir en raison de l'inhibition du CYP3A4. Il n'y a aucune donnée d'interaction disponible concernant la coadministration d'indinavir/ritonavir et d'amprénavir.
Recommandations concernant la coadministration : La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie. Chez les enfants, le ritonavir, en solution orale, ne doit pas être coadministré avec l'amprénavir, solution orale, en raison du risque de toxicité relatif aux excipients contenus dans les deux formules.	
Efavirenz 600 mg, 1 fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, 2 fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 25 % Indinavir Cmin : ↓ 50 % (Par rapport à indinavir/ritonavir 800/100 seul, 2 fois/jour) Ritonavir ASC : ↓ 36 % Ritonavir Cmin : ↓ 39 % Efavirenz ASC et Cmin : ↔
Recommandations concernant la coadministration : Une augmentation des doses d'indinavir/ritonavir en coadministration avec efavirenz n'a pas été évaluée.	
Antimycobactériens	
Rifabutine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et une augmentation des concentrations plasmatiques de la rifabutine sont attendues.
Recommandations concernant la coadministration : En l'absence de recommandations posologiques concernant la coadministration d'indinavir/ritonavir et de rifabutine, l'association n'est pas recommandée. Si le traitement par rifabutine ne peut être évité, une alternative thérapeutique, pour traiter l'infection par le VIH, devra être recherchée.	
Rifampicine	La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4 et il a été démontré qu'elle entraînait une diminution de 92 % de l'ASC de l'indinavir, ce qui peut induire un échec virologique et l'émergence de résistances. Une fréquence importante de réactions hépatiques a été observée lors de l'augmentation des doses des autres inhibiteurs de protéase avec du ritonavir, en vue de palier les diminutions d'exposition.
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante de rifampicine et de Crixivan, en association avec une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Autres anti-infectieux	
Atovaquone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Le ritonavir induit une glucuronidation et par conséquent, il est attendu qu'il diminue les concentrations plasmatiques de l'atovaquone.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
Érythromycine, itraconazole	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de l'érythromycine et de l'itraconazole.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante d'érythromycine ou d'itraconazole et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
Kétoconazole	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du kétoconazole. Une incidence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques a été observée lors de la coadministration du ritonavir et du kétoconazole.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de kétoconazole et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée. En cas de coadministration avec de l'indinavir/ritonavir, une diminution de la dose de kétoconazole doit être envisagée.	
ANALGÉSIQUES	
Fentanyl	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du fentanyl.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de fentanyl et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
Méthadone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir non boosté n'a pas d'effet significatif sur l'ASC de la méthadone (voir le tableau 1, ci-dessus). Des diminutions de l'ASC de la méthadone ont été observées avec des inhibiteurs de la protéase autres que l'indinavir boosté. Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la méthadone.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante avec de l'indinavir/ritonavir, une augmentation de la posologie de la méthadone peut être nécessaire. L'ajustement de dose doit être guidé par la réponse clinique du patient à la méthadone.	
Morphine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Les concentrations de morphine peuvent baisser en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de morphine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
ANTIARYTHMIQUES	
Digoxine 0,4 mg, en dose unique (Ritonavir 200 mg, 2 fois/jour)	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Digoxine ASC : ↑ 22 %
Recommandations concernant la coadministration : Le ritonavir peut augmenter les concentrations de digoxine en raison de la modification du mécanisme d'efflux de la digoxine médié par la glycoprotéine-P. En cas d'administration concomitante avec de l'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des concentrations de digoxine est recommandée.	
ANTICOAGULANTS	
Warfarine (Ritonavir 400 mg, 2 fois/jour)	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Suite à l'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 par le ritonavir, les concentrations de R-warfarine peuvent diminuer, entraînant une diminution de l'effet anticoagulant.
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de warfarine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance des paramètres de coagulation doit être assurée.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de la carbamazépine
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de carbamazépine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	

Divalproex, lamotrigine, phénytoïne	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Le ritonavir provoque une oxydation via le CYP2C9 et une glucuronidation, et par conséquent, il est attendu qu'il diminue les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de ces médicaments et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée. La phénytoïne peut diminuer les concentrations sériques du ritonavir.	
ANTIDÉPRESSEURS	
Trazodone 50 mg, en dose unique (Ritonavir 200 mg, 2 fois/jour)	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Trazodone ASC : ↑ 2,4 fois Lors de la coadministration avec le ritonavir, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables liés au trazodone a été observée.
Recommandations concernant la coadministration : L'association de trazodone avec l'indinavir/ritonavir doit être utilisée avec prudence, en débutant le traitement par la plus faible dose de trazodone et en assurant un suivi de la réponse clinique et de la tolérance.	
ANTIHISTAMINIQUES	
Fexofénadine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. En coadministration, le ritonavir peut modifier le mécanisme d'efflux de la fexofénadine médié par la glycoprotéine-P, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de fexofénadine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
Loratadine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de la loratadine.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de loratadine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
INHIBITEURS CALCIQUES	
Diltiazem 120 mg, 1 fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, 2 fois/jour)	Diltiazem ASC_{0-24h} : ↑ 43 % Indinavir/ritonavir ASCs : ↔
Amlodipine 5 mg, 1 fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, 2 fois/jour)	Amlodipine ASC_{0-24h} : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir ASCs : ↔
Recommandations concernant la coadministration (avec diltiazem ou amlodipine) : En cas de coadministration avec l'indinavir/ritonavir, un ajustement de la dose des inhibiteurs calciques doit être envisagé, dans la mesure où la coadministration peut entraîner une augmentation de la réponse.	
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE	
Recommandations concernant la coadministration : Mêmes recommandations que pour l'indinavir sans le ritonavir (voir tableau 1).	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine A (Indinavir/ritonavir 800/100, 2 fois/jour)	Dans une étude, la diminution de 5 à 20 % de la dose de ciclosporine A, par rapport à la dose initiale, s'est avérée nécessaire afin de maintenir les concentrations de ciclosporine A dans la zone thérapeutique, suite à la coadministration avec indinavir/ritonavir 800/100, 2 fois/jour, ou avec lopinavir/ritonavir 400/100, 2 fois/jour.
Recommandations concernant la coadministration : Les ajustements de dose de ciclosporine A doivent être réalisés en fonction des concentrations sanguines de ciclosporine A.	
Tacrolimus	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du tacrolimus.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
INHIBITEURS DE LA PDE5	
Sildénafil, tadalafil	L'interaction n'a pas été évaluée.
Recommandations concernant la coadministration : Mêmes recommandations pour le sildénafil et le tadalafil que pour l'indinavir sans le ritonavir (voir tableau 1).	
Vardénafil	L'interaction n'a pas été évaluée.
Recommandations concernant la coadministration : La dose de vardénafil ne doit pas dépasser un maximum de 2,5 mg par 72 heures lorsqu'il est administré avec un inhibiteur de protéase boosté.	
SÉDATIFS/SOMNIFÈRES	
Buspirone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du buspirone.
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de buspirone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	
Midazolam (voie parentérale)	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Il est attendu que les administrations concomitantes augmentent significativement les concentrations plasmatiques du midazolam, particulièrement lorsque le midazolam est administré par voie orale (inhibition du CYP3A4).
Recommandations concernant la coadministration : Crixivan ne doit pas être coadministré avec du ritonavir et du midazolam par voie orale (cf Contre-indications). Des précautions doivent être prises en cas de coadministration de Crixivan avec du ritonavir et du midazolam par voie parentérale. Si Crixivan associé au ritonavir est coadministré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs avec une surveillance clinique étroite en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.	
CORTICOÏDES	
Dexaméthasone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. ↑ de l'exposition à la dexaméthasone attendue (inhibition du CYP3A). ↓ des concentrations plasmatiques de l'indinavir attendue (induction du CYP3A).
Recommandations concernant la coadministration : En cas d'administration concomitante de dexaméthasone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.	

Pour des informations sur l'impact de la nourriture sur l'absorption de l'indinavir, cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'études contrôlées et adéquates chez la femme enceinte. L'indinavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus. Étant donné que des données bien moindres en période anténatale ont été observées dans une petite étude réalisée chez la femme enceinte infectée par le VIH et que les données sont limitées dans cette population, l'utilisation de l'indinavir n'est pas recommandée chez la femme enceinte infectée par le VIH (cf Pharmacocinétique).

Une hyperbilirubinémie, rapportée comme étant une augmentation prédominante de la bilirubine non conjuguée, a été observée chez 14 % des patients au cours du traitement par l'indinavir. On ignore si l'indinavir risque d'augmenter l'hyperbilirubinémie physiologique du nouveau-né ; l'utilisation de l'indinavir doit donc être envisagée avec prudence chez la femme enceinte en fin de grossesse (cf Effets indésirables).

Chez les singes rhésus, l'administration d'indinavir à des nouveau-nés a provoqué une légère aggravation de l'hyperbilirubinémie physiologique transitoire observée dans cette espèce après la naissance. L'administration d'indinavir à des femelles rhésus pendant le troisième trimestre de la gestation n'a pas entraîné la même aggravation chez les nouveau-nés ; cependant, il n'y a eu qu'un passage placentaire limité de l'indinavir.

ALLAITEMENT :

Il est recommandé qu'en aucune circonstance, les femmes infectées par le VIH n'allaitent leur nouveau-né, afin d'éviter la transmission du VIH. On ne sait pas si l'indinavir est excrété dans le lait maternel. Des instructions seront données aux mères afin d'arrêter d'allaiter pendant le traitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée disponible n'existe sur d'éventuels effets d'un traitement par Crixivan sur la fertilité chez l'homme ou la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de données suggérant que l'indinavir affecte l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des étourdissements et une vision trouble ont été observés pendant le traitement avec l'indinavir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

D'après une analyse combinée d'essais cliniques contrôlés (voir tableau ci-dessous et Mises en garde/Précautions d'emploi, Contre-indications), des lithiases des voies urinaires sont survenues chez environ 10 % des patients traités par la dose (non boostée) recommandée de Crixivan.

Les effets indésirables cliniques rapportés par les investigateurs comme étant imputables à Crixivan de façon possible, probable ou certaine et observés chez ⩾ 5 % des patients traités par Crixivan en monothérapie ou en association avec les INTI (n = 309) pendant 24 semaines sont énumérés ci-dessous. Beaucoup de ces effets indésirables sont également identifiés comme des effets souvent en relation avec une affection sous-jacente préexistante ou se produisant fréquemment dans cette population de patients. Ces effets indésirables ont été : nausées (35,3 %), céphalées (25,2 %), diarrhée (24,6 %), asthénie/fatigue (24,3 %), rash (19,1 %), altération du goût (19,1 %), sécheresse de la peau (16,2 %), douleurs abdominales (14,6 %), vomissements (11,0 %), étourdissements (10,7 %). A l'exception de la sécheresse de la peau, du rash et de l'altération du goût, l'incidence des effets indésirables cliniques était identique ou plus élevée chez les patients traités avec des INTI dans le groupe contrôle que chez les patients traités avec Crixivan en monothérapie ou en association avec les INTI. Ce profil de tolérance est resté similaire chez les 107 patients traités avec Crixivan en monothérapie ou en association avec les INTI jusqu'à 48 semaines de traitement. Les effets indésirables, y compris les lithiases des voies urinaires, peuvent entraîner une interruption du traitement.

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées à l'échelle internationale, l'indinavir a été administré seul ou en association avec d'autres antirétroviraux (zidovudine, didanosine, stavudine et/ou lamivudine) à environ 2000 patients, la majorité d'entre eux étant des hommes d'origine caucasienne (15 % de femmes).

L'indinavir n'a pas modifié le type, la fréquence ou la sévérité des principaux effets indésirables connus de la zidovudine, de la didanosine ou de la lamivudine.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques chez l'adulte et/ou depuis la commercialisation de Crixivan en monothérapie et/ou Crixivan en association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). Depuis la commercialisation, des effets indésirables ont également été rapportés*, mais leur incidence ne peut être déterminée car ils proviennent de rapports spontanés.

Classe de systèmes d'organe	
Fréquence	Effets indésirables Crixivan
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Inconnu*	Augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles, anémie y compris anémie hémolytique aiguë, thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système immunitaire	
Inconnu*	Réactions anaphylactoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Inconnu*	Cas de diabète ou d'hyperglycémie ou aggravation de diabète préexistant, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, étourdissements
Fréquent	Insomnie, hypoesthésie, paresthésies
Inconnu*	Paresthésies buccales
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie
Fréquent	Flatulence, sécheresse de la bouche, régurgitation acide
Inconnu*	Hépatites, y compris des cas d'insuffisance hépatique, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Hyperbilirubinémie isolée asymptomatique, augmentation des ALAT et ASAT
Inconnu*	Anomalies de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash, sécheresse de la peau
Fréquent	Prurit
Inconnu*	Rash comprenant érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson, vascularites d'hypersensibilité, alopécie, hyperpigmentation, urticaire, ongles de pieds incarnés et/ou périonyxis
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Inconnu*	Myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, ostéonécrose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), périarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Hématurie, protéinurie, cristallurie
Fréquent	Lithiases des voies urinaires, dysurie
Inconnu*	Lithiases des voies urinaires, dans quelques cas avec insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite, néphrite interstitielle (parfois associée à des dépôts de cristaux d'indinavir ; chez certains patients, la néphrite interstitielle a persisté après l'arrêt de l'indinavir), insuffisance rénale, défaillance rénale, leucocyturie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie/fatigue, altération du goût, douleurs abdominales

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables :

Lithiases des voies urinaires :

Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2577) des patients ayant reçu Crixivan au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale et disparaissaient grâce à un apport hydrique et à une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours).

Hyperbilirubinémie :

Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale ⩾ 2,5 mg/l, 43 µmol/l) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par Crixivan en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. La plupart des patients ont continué le traitement par Crixivan sans réduction de la posologie, et les concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g/jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g/jour.

Population pédiatrique :

Au cours des études cliniques de Crixivan effectuées chez des enfants et adolescents (⩾ 3 ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par Crixivan. Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu Crixivan. Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés chez l'homme avec Crixivan. Les symptômes le plus fréquemment observés ont été gastro-intestinaux (par exemple : nausées, vomissements, diarrhée) et rénaux (par exemple : lithiases des voies urinaires, douleurs lombaires, hématurie).

On ne sait pas si l'indinavir est dialysable par voie péritonéale ou hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, inhibiteur de protéase (code ATC : J05AE02).

Mécanisme d'action :

L'indinavir inhibe la protéase recombinante du VIH-1 et du VIH-2 avec une sélectivité approximativement dix fois plus importante pour la protéase du VIH-1 que pour celle du VIH-2. L'indinavir se fixe de façon réversible au niveau du site actif de la protéase et inhibe l'enzyme de façon compétitive, empêchant ainsi le clivage du précurseur polyprotéique viral qui a lieu au cours de la maturation des nouvelles particules virales. Les particules immatures ainsi formées ne sont pas infectieuses et sont incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux. L'indinavir n'a pas montré d'activité inhibitrice significative sur les protéases eucaryotes de la rénine humaine, la cathepsine D humaine, l'élastase humaine et le facteur Xa humain.

Virologie :

A des concentrations de 50 à 100 nM, l'indinavir induit une inhibition de 95 % (CI_{95}) de la réplication virale (par rapport aux cultures témoins infectées par le virus et non traitées), d'une part dans des cultures de lymphocytes T humains infectées par différentes formes variantes du VIH-1, LAI, MN et RF, d'autre part dans des cultures primaires de monocytes/macrophages humains infectées par un variant de VIH-1, SF 162, à tropisme macrophagique. Des concentrations d'indinavir de 25 à 100 nM ont entraîné une inhibition de 95 % de la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléées de sang périphérique humain stimulées par un facteur mitogène et infectées par différents isolats cliniques primaires de VIH-1, comprenant des isolats résistants à la zidovudine et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Une activité antirétrovirale synergique a été observée lorsque des cultures cellulaires de lymphocytes T humains infectées par le variant LAI du VIH-1 ont été incubées avec l'indinavir en association soit à la zidovudine, soit à la didanosine, soit à un INNTI.

Résistance au médicament :

Une perte de l'effet sur la charge virale a été observée chez certains patients, alors que le nombre de cellules CD4 demeurait souvent supérieur au niveau préthérapeutique. Cette perte d'efficacité sur la diminution de la charge virale était typiquement associée à une substitution du virus sensible circulant par des virus variants résistants. La résistance était corrélée à une accumulation de mutations au sein du génome viral entraînant des substitutions d'acide aminé au niveau de la protéase virale.

Onze sites, au moins, d'acide aminé de la protéase ont été associés à une résistance vis-à-vis de l'indinavir : L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, et L90. La base de leur contribution à cette résistance est toutefois complexe. Aucune de ces substitutions n'est nécessaire ni suffisante pour induire une résistance. Par exemple, en aucun cas, une seule substitution ni l'association de deux substitutions n'ont été capables d'induire une résistance mesurable (supérieure ou égale à 4 fois) à l'indinavir, et le niveau de résistance était dépendant de la façon selon laquelle les substitutions multiples étaient combinées. Cependant, d'une façon générale, de plus hauts niveaux de résistance correspondent à la coexpression d'un plus grand nombre de substitutions au niveau des onze sites identifiés. Parmi les patients ayant eu un rebond de la charge virale pendant un traitement avec l'indinavir en monothérapie à la dose de 800 mg toutes les 8 heures, des substitutions au niveau de trois de ces sites seulement ont été observées chez la majorité des patients : V82 (sur A ou F), M46 (sur I ou L), et L10 (sur I ou R). D'autres substitutions ont été observées moins fréquemment. Les substitutions d'acides aminés observées paraissent s'accumuler de façon séquentielle et dans un ordre aléatoire, ceci étant probablement le résultat de la poursuite de la réplication virale.

Il faut souligner que cette diminution de l'efficacité sur la charge virale a été observée plus fréquemment quand le traitement par indinavir était initié à des posologies inférieures à la posologie recommandée de 2,4 g/jour per os. *Le traitement par l'indinavir doit donc être initié à la posologie recommandée afin d'accroître l'inhibition de la réplication virale et donc de prévenir l'émergence de virus résistants.*

L'utilisation concomitante d'indinavir avec des analogues nucléosidiques (lorsque les patients n'ont jamais été traités par ce type d'antirétroviral) peut diminuer le risque de développement de la résistance à la fois à l'indinavir et aux analogues nucléosidiques. Dans un essai comparatif, l'association avec des analogues nucléosidiques (trithérapie avec de la zidovudine plus de la didanosine) a conféré une protection vis-à-vis de la sélection du virus exprimant au moins une substitution d'acide aminé associée à une résistance à la fois à l'indinavir (de 13/24 à 2/20 à la 24e semaine de traitement) et aux analogues nucléosidiques (de 10/16 à 0/20 à la 24e semaine de traitement).

Résistance croisée :

Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite vis-à-vis de l'indinavir expriment des profils et des degrés variables de résistance croisée vis-à-vis de différents IP du VIH, dont le ritonavir et le saquinavir. Une résistance croisée totale a été observée entre l'indinavir et le ritonavir alors que la résistance croisée avec le saquinavir était variable selon les isolats. La plupart des substitutions d'acide aminé de la protéase, induisant une résistance au ritonavir et au saquinavir, induisent aussi une résistance à l'indinavir.

Effets pharmacodynamiques :

- Adultes :

Le traitement par l'indinavir en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux (c'est-à-dire des analogues nucléosidiques) a montré jusqu'à présent une réduction de la charge virale et une augmentation des lymphocytes CD4 chez les patients ayant un taux de cellules CD4 < 500/mm³.

Dans une étude publiée, en ouvert, en cross-over, 20 patients infectés par le VIH avec une charge virale indétectable (< 200 copies/mL) traités par 800 mg d'indinavir toutes les 8 heures, ont été switchés pour indinavir/ritonavir 400/100 mg toutes les 12 heures. 18 patients ont terminé l'étude à la 48e semaine. La charge virale est restée < 200 copies/mL durant 48 semaines, chez tous les patients.

Une autre étude publiée évaluait l'efficacité et la tolérance d'indinavir/ritonavir 400/100 mg, toutes les 12 heures, chez 40 patients naïfs. 30 patients ont été traités pendant 48 semaines. A la 4e semaine, la Cmin d'indinavir était de 500 ng/mL avec une variabilité importante (intervalle de 5 à 8100 ng/mL). D'après l'analyse en intention de traiter, 65 % des patients avaient un RNA VIH < 400 copies/mL et 50 % avaient une charge virale < 50 copies/mL ; d'après l'analyse en per protocol, 96 % des patients avaient un RNA VIH < 400 copies/mL et 74 % avaient une charge virale < 50 copies/mL.

80 patients naïfs ont été inclus dans une 3e étude publiée. Dans cette étude en ouvert, non randomisée, avec un seul bras de traitement, les patients ont été traités avec de la stavudine et de la lamivudine associées à de l'indinavir/ritonavir 400/100 mg, toutes les 12 heures. 62 patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la 96e semaine. Dans les analyses en intention de traiter et en per protocol, la proportion de patients ayant un RNA VIH < 50 copies/mL était respectivement de 68,8 % et de 88,7 %, à la semaine 96.

L'indinavir en monothérapie ou en association avec des analogues nucléosidiques (zidovudine/stavudine et lamivudine) a montré qu'il ralentit la progression de la maladie par rapport aux autres antirétroviraux et qu'il produit un effet soutenu sur la charge virale et le nombre de cellules CD4.

Chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine, l'association indinavir, zidovudine et lamivudine comparativement à la lamivudine et à la zidovudine a réduit de 13 à 7 % à 48 semaines la probabilité de survenue d'un événement définissant le sida ou de décès. De même, chez des patients n'ayant jamais été traités par un antirétroviral, l'indinavir, avec ou sans zidovudine, comparativement à la zidovudine en monothérapie, a réduit la probabilité de survenue d'un événement définissant le sida ou de décès à 48 semaines de 15 % avec la zidovudine en monothérapie contre environ 6 % avec l'indinavir seul ou associé à la zidovudine.

Les effets sur la charge virale ont été plus prononcés chez les patients traités par l'indinavir en association avec des analogues nucléosidiques, mais la proportion des patients ayant une charge virale sérique en dessous de la limite de détection (500 copies/mL) a varié selon les études, de 40 % à plus de 80 % à la 24e semaine. Cette proportion tend à rester stable sur les périodes prolongées de suivi. De même, les effets sur le nombre de cellules CD4 tendent à être plus prononcés chez les patients traités par l'indinavir en association avec des analogues nucléosidiques comparativement aux patients traités par l'indinavir en monothérapie. Tout au long des études, cet effet s'est maintenu même après des périodes prolongées de suivi.

- Population pédiatrique :

Deux essais cliniques portant sur 41 patients de pédiatrie (âgés de 4 à 15 ans) ont été conçus afin de mettre en évidence la sécurité d'emploi, l'activité antirétrovirale et la pharmacocinétique de l'indinavir associé à la stavudine et à la lamivudine. Dans une étude, à la 24e semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 60 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 242 cellules/mm³ et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 4,2 %. A la 60e semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 59 %. Dans une autre étude, à la 16e semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 59 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 73 cellules/mm³ et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 1,2 %. A la 24e semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 60 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'indinavir est rapidement absorbé à jeun, avec un pic de concentration plasmatique observé à 0,8 heure ± 0,3 (moyenne ± écart type). Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'indinavir supérieure à ce que l'on s'attendrait à avoir en cas de pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée après administration de doses allant de 200 mg à 800 mg. A des doses entre 800 mg et 1000 mg, l'écart par rapport à la proportionnalité de la dose est moins prononcé. La demi-vie étant courte, 1,8 heure ± 0,4, l'augmentation des concentrations plasmatiques à la suite d'administrations répétées était minime. La biodisponibilité d'une dose unique de 800 mg d'indinavir est d'environ 65 % (IC 90 % = 58-72 %).

A l'état d'équilibre, les données d'une étude chez des volontaires sains indiquent qu'il y a une variation diurne de la pharmacocinétique de l'indinavir. Après un schéma posologique de 800 mg toutes les 8 heures, les pics de concentrations plasmatiques (Cmax) mesurées après les doses du matin, de l'après-midi et du soir ont été respectivement de 15 550 nM, 8720 nM et 8880 nM. Les concentrations plasmatiques correspondantes 8 heures après l'administration étaient respectivement de 220 nM, 210 nM et 370 nM. L'impact de ces données sur les concentrations d'indinavir associé au ritonavir est inconnu.

A l'état d'équilibre, après un schéma posologique de 800 mg administrés toutes les 8 heures, dans une étude effectuée chez des patients adultes séropositifs pour le VIH, des moyennes géométriques de : $ASC_{0\text{-}8\ h}$ 27 813 nM x h (intervalle de confiance de 90 % = 22 185, 34 869), pics de concentration plasmatique 11 144 nM (intervalle de confiance de 90 % = 9192, 13 512) et concentrations plasmatiques 211 nM (intervalle de confiance de 90 % = 163, 274), 8 heures après administration, ont été atteintes.

Effet de l'alimentation :

A l'état d'équilibre après un schéma posologique de 800 mg/100 mg d'indinavir/ritonavir administrés toutes les 12 heures avec un repas pauvre en matières grasses, dans une étude effectuée chez des volontaires sains, des moyennes géométriques de : $ASC_{0\text{-}12\ h}$ 116 067 nM x h (intervalle de confiance à 90 % = 101 680, 132 490), pics de concentration plasmatiques 19 001 nM (intervalle de confiance à 90 % = 17 538, 20 588), et concentrations plasmatiques 2274 nM (intervalle de confiance à 90 % = 1701, 3042) ont été atteintes 12 heures après administration. Aucune différence significative d'exposition n'a été observée lorsque le schéma posologique était administré avec un repas riche en matières grasses.

Schéma posologique d'indinavir boosté. Les données disponibles concernant la pharmacocinétique de l'indinavir en association avec une faible dose de ritonavir, sont limitées. La pharmacocinétique de l'indinavir (400 mg) associé avec du ritonavir (100 mg), administrés 2 fois/jour, a été évaluée dans deux études. Dans l'une des études, l'analyse pharmacocinétique a été réalisée sur 19 patients, avec pour l'indinavir une $ASC_{0\text{-}12h}$, une Cmax, et une Cmin médiane (intervalle) respectivement de 25 421 nM x h (21 489-36 236 nM x h), de 5758 nM (5056-6742 nM) et de 239 (169-421 nM). Dans la seconde étude, les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables.

En pédiatrie, chez les patients présentant une infection à VIH, un schéma posologique comportant des gélules d'indinavir à la dose de 500 mg/m² toutes les 8 heures a entraîné des valeurs d'$ASC_{0\text{-}8h}$ de 27 412 nM x h, des pics de concentration plasmatique de 12 182 nM et des concentrations plasmatiques 8 heures après administration de 122 nM. Les ASC et les pics de concentration plasmatique étaient généralement similaires à ceux précédemment observés chez les adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de 800 mg toutes les 8 heures ; les concentrations plasmatiques 8 heures après administration devraient être inférieures.

Pendant la grossesse, il a été démontré que l'exposition systémique à l'indinavir est diminuée de façon notable (PACTG 358, Crixivan 800 mg toutes les 8 heures + zidovudine 200 mg toutes les 8 heures et lamivudine 150 mg 2 fois/jour). L'$ASC_{0\text{-}8\ h}$ moyenne de l'indinavir plasmatique mesurée entre 30 et 32 semaines de grossesse (n = 11) a été de 9231 nM x h, ce qui est inférieur de 74 % (IC 95 % ; 50 %-86 %) à celle observée 6 semaines après l'accouchement. Parmi ces 11 patientes, 6 (55 %) avaient des concentrations plasmatiques moyennes d'indinavir, 8 heures après administration (Cmin), en dessous du seuil de quantification. Les données pharmacocinétiques de l'indinavir chez ces 11 patientes, 6 semaines après l'accouchement, ont été généralement similaires à celles observées dans une autre étude chez des femmes qui n'étaient pas enceintes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

La prise d'indinavir avec un repas riche en calories, lipides et protéines a entraîné une réduction de l'absorption avec une réduction de 80 % environ de l'aire sous la courbe et une diminution de 86 % de la Cmax. La prise d'indinavir avec un repas léger (par exemple, un toast non beurré avec de la confiture ou des fruits en conserve, du jus de pomme, du café sucré avec du lait écrémé ou demi-écrémé, ou des céréales, du lait écrémé ou demi-écrémé et du sucre) conduit à des concentrations plasmatiques comparables aux valeurs correspondantes mesurées après la prise à jeun.

La pharmacocinétique de l'indinavir administré sous forme de sel de sulfate d'indinavir (à partir de gélules ouvertes) mélangé à de la compote de pomme s'est montrée, de façon générale, comparable à la pharmacocinétique de l'indinavir pris à jeun, sous forme de gélules. En pédiatrie, chez des patients infectés par le VIH, les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir pris dans de la compote de pomme étaient les suivants : $ASC_{0\text{-}8\ h}$ de 26 980 nM x h ; pic de concentration plasmatique de 13 711 nM ; concentration plasmatique 8 heures après administration de 146 nM.

Distribution :

L'indinavir n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (39 % sous forme libre).

Il n'y a pas de données sur la pénétration de l'indinavir dans le système nerveux central chez l'homme.

Biotransformation :

On a identifié 7 métabolites majeurs de l'indinavir. Les voies de métabolisme ont été identifiées comme étant une glucuronoconjugaison sur l'azote du noyau pyridine, une N-oxydation du noyau pyridine, avec et sans 3'-hydroxylation sur le cycle indane, une 3'-hydroxylation sur le cycle indane, une p-hydroxylation du radical phénylméthyle et une N-dépyridométhylation avec et sans 3'-hydroxylation. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que CYP3A4 est le seul isozyme du cytochrome P450 qui joue un rôle prédominant dans le métabolisme oxydatif de l'indinavir. L'analyse des échantillons de plasma et d'urines de sujets qui ont reçu de l'indinavir a montré que les métabolites de l'indinavir ont peu d'activité d'inhibition de la protéase.

Élimination :

Après administration de doses comprises entre 200 et 1000 mg à des volontaires sains et à des patients infectés par le VIH, l'augmentation de l'excrétion urinaire d'indinavir était légèrement supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose. La clairance rénale (116 mL/min) de l'indinavir est indépendante de la concentration aux posologies recommandées. Moins de 20 % de l'indinavir est éliminé par voie rénale. L'excrétion urinaire moyenne du médicament non métabolisé après une administration unique à un sujet à jeun a été de 10,4 % pour une dose de 700 mg et de 12,0 % pour une dose de 1000 mg. L'indinavir était éliminé rapidement avec une demi-vie plasmatique de 1,8 heure.

Caractéristiques des patients :

La pharmacocinétique de l'indinavir ne semble pas varier en fonction de la race.

Il n'y a pas de différence cliniquement significative concernant la pharmacocinétique de l'indinavir chez les femmes séropositives pour le VIH par rapport aux hommes séropositifs pour le VIH.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée accompagnée de signes cliniques de cirrhose, on a observé une diminution du métabolisme de l'indinavir avec une augmentation d'environ 60 % de l'aire sous la courbe moyenne après administration d'une dose de 400 mg. La demi-vie plasmatique moyenne de l'indinavir atteignait 2,8 heures environ chez ces patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des cristaux ont été identifiés dans les urines de rats, d'un singe et d'un chien. Les cristaux n'ont été associés à aucune lésion rénale induite par le médicament. Une augmentation du poids de la thyroïde et une hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes, dues à l'augmentation de la clairance de la thyroxine, ont été observées chez des rats traités par l'indinavir à des doses ⩾ 160 mg/kg par jour. Des rats traités par l'indinavir à des doses ⩾ 40 mg/kg par jour ont présenté une augmentation du poids du foie qui s'est accompagnée d'une hypertrophie des cellules hépatiques à des doses ⩾ 320 mg/kg par jour.

La dose orale maximale non létale d'indinavir a été au moins de 5000 mg/kg chez le rat et la souris, dose la plus élevée testée au cours des études de toxicité aiguë.

Les études chez le rat indiquent que la captation dans le tissu cérébral est limitée et la distribution à l'intérieur et à l'extérieur du système lymphatique est rapide ; son excrétion dans le lait des rates allaitantes est importante. La distribution de l'indinavir au-delà de la barrière placentaire a été significative chez le rat mais limitée chez le lapin.

Mutagénicité :

L'indinavir n'a eu aucune activité mutagène ou génotoxique au cours des études avec ou sans activation métabolique.

Carcinogénicité :

Chez la souris, aucun effet carcinogène n'a été observé à la dose maximale tolérée, qui correspondait à une exposition systémique approximativement 2 à 3 fois plus élevée que celle à laquelle l'homme est exposé. Chez les rats, à des doses d'exposition similaires, une augmentation de la fréquence des adénomes de la thyroïde a été observée, due probablement à une augmentation de la sécrétion de l'hormone thyréotrope secondaire à une augmentation de la clairance de la thyroxine. La signification clinique de ces résultats est probablement limitée.

Toxicité sur le développement :

Des études de toxicité sur le développement ont été réalisées chez le rat, le lapin et le chien (à des doses entraînant des expositions systémiques comparables ou légèrement supérieures aux doses auxquelles l'homme est exposé) et n'ont pas révélé d'effet tératogène. Chez le rat, aucune modification morphologique externe ni viscérale n'a été observée ; cependant, une augmentation de la fréquence des côtes surnuméraires et des côtes cervicales a été observée. Aucune modification externe, viscérale ou squelettique n'a été observée chez le lapin ou le chien. Chez le rat et le lapin, aucun effet n'a été observé sur la survie embryonnaire/fœtale ou sur le poids des fœtus. Chez le chien, une faible augmentation des résorptions a été observée ; cependant, tous les fœtus des animaux traités par le médicament étaient viables, et le nombre de fœtus vivants

des animaux traités par le médicament était comparable à celui des témoins.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM EU /1/96/024/003 ; CIP 3400934209901 (RCP rév 06.01.16) 360 x 200 mg.
EU /1/96/024/004 ; CIP 3400934210099 (RCP rév 06.01.16) 90 x 400 mg.
EU /1/96/024/005 ; CIP 3400934210150 (RCP rév 06.01.16) 180 x 400 mg.

Prix : 328,25 € (360 gélules à 200 mg).
167,52 € (90 gélules à 400 mg).
328,25 € (180 gélules à 400 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9180802 (gélule à 200 mg) : 0,775 €.
UCD 9180819 (gélule à 400 mg) : 1,550 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CROMABAK ®
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 20 mg/ml (incolore à légèrement jaune et opalescent) : Flacon multidose de 10 ml avec stilligoutte équipé d'un filtre anti-microbien.

COMPOSITION *p flacon*

Acide cromoglicique sel de sodium .... 200 mg
Excipients : sorbitol, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Cromabak 20 mg/ml, collyre en solution, doit être administré uniquement par voie oculaire.

Le cromoglicate de sodium doit être utilisé de façon continue tout au long de la période d'exposition aux allergènes afin que le contrôle des symptômes soit maintenu.

Si le traitement est interrompu pendant la période d'exposition aux allergènes, les symptômes peuvent réapparaître.

POSOLOGIE :

Adulte :

Selon la sévérité des symptômes, 1 goutte de collyre doit être instillée 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade.

Population pédiatrique :

La posologie est la même que pour les adultes. Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre en solution, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le patient doit être informé :
- de se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation,
- d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active (cromoglicate de sodium) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le patient doit être informé qu'il ne doit pas dépasser la posologie recommandée. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, le patient doit être revu par un médecin.

L'absence de conservateur autorise l'utilisation de ce collyre lors du port des lentilles de contact. Cependant, chez le sujet allergique, le port des lentilles de contact doit être soumis à avis médical.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les données publiées sur un nombre limité de femmes enceintes traitées par le cromoglicate de sodium n'ont montré aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et/ou du nouveau-né.

Des études chez l'animal n'ont révélé aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction.

Du fait du faible passage systémique après une administration topique oculaire, aucun effet indésirable n'est attendu et le cromoglicate de sodium 20 mg/ml, collyre en solution, peut être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Du fait du faible passage systémique après une administration topique oculaire, aucun effet indésirable n'est attendu et le cromoglicate de sodium 20 mg/ml, collyre en solution, peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité n'est attendu puisque le passage systémique du cromoglicate de sodium est négligeable.

Le cromoglicate de sodium n'a pas affecté la fertilité chez les animaux, même à des doses systémiques élevées.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du cromoglicate de sodium 20 mg/ml, collyre en solution. Dans ce cas, il doit être conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines dangereuses jusqu'au retour de la vision normale.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des excipients.
- Gêne visuelle passagère (brûlure, picotement) après l'instillation.

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération significative de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Il n'y a pas de données disponibles sur l'ingestion accidentelle de cromoglicate de sodium 20 mg/ml, collyre en solution.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Autres antiallergiques (code ATC : S01GX01).

Ce collyre en solution ne contient pas de conservateur.

Le cromoglicate de sodium possède des propriétés antiallergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsables des réactions allergiques/d'hypersensibilité.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le cromoglicate de sodium est absorbé en partie par la muqueuse, résultant en un faible passage systémique. Il n'est pas métabolisé et est excrété tel quel dans la bile et les urines.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Il n'y a pas d'autres données précliniques disponibles considérées comme pertinentes du point de vue de la sécurité clinique que celles présentées dans les autres sections du RCP.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 36 mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture du flacon : 8 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934053061 (1996, RCP rév 30.05.17).

Prix : 6,53 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

CROMADOSES ®
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 2 % : Récipients unidoses, de type bottle-pack, de 0,3 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p récipient*

Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium .. 6 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie ophtalmique.

Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.

Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.

Adulte et enfant :

Selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre, 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.

Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri- ou intraoculaire.
- Ne pas dépasser la posologie recommandée.
- En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
- Se laver soigneusement les mains avant de pratiquer l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

Ce collyre ne contient pas de conservateur.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel. Toutefois, compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité de survenue de :
- réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre ;
- gêne visuelle passagère après instillation du collyre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Autres antiallergiques (code ATC : S01GX01).

Le cromoglicate de sodium possède des propriétés anti-allergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsables des réactions anaphylactiques.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934884627 (1998, RCP rév 31.07.09).

Prix : 3,33 € (30 unidoses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

CROMEDIL ®
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 2 % : Récipients unidoses de 0,3 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p unidose*

Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium .. 6 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie locale.

En instillation oculaire.

Adulte et enfant :

Selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.

Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.

Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.

Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.

Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Ne pas dépasser la posologie recommandée.

En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.

Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

Ce collyre ne contient pas de conservateur.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel.

Toutefois, en raison d'une résorption très partielle au niveau de la muqueuse respiratoire d'une part, d'une absorption digestive négligeable, d'autre part, et compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation de Cromedil 2 % collyre en solution en récipient unidose. Dans ce cas, il doit être conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines dangereuses jusqu'au retour de la vision normale.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antiallergique local (S : organes sensoriels).

Le cromoglicate de sodium possède des propriétés antiallergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il

prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsables des réactions anaphylactiques.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935615787 (1999, RCP rév 25.11.10).
Prix : 3,33 € (30 unidoses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

CROMOFREE ®
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 2 % : Flacon de 10 ml avec pompe munie d'un filtre équipé d'un manchon avec support ergonomique destiné à l'appui du pouce.

COMPOSITION	*p flacon*
Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium	200 mg

Excipient : eau pour préparations injectables.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie ophtalmique.
Adulte et enfant :
Selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.
En l'absence d'amélioration au bout de 7 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intra-oculaire.
- Ne pas dépasser la posologie recommandée.
- En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
- Se laver soigneusement les mains avant de pratiquer l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Refermer le flacon immédiatement après utilisation.
- Ce collyre ne contient pas de conservateur.

DC **INTERACTIONS**

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel. Toutefois, compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité d'irritation transitoire.
Risque de réaction d'hypersensibilité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant des applications répétées de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, en outre d'une exacerbation des effets indésirables locaux.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Anti-allergique local, code ATC : SO1GX01.
Le cromoglicate de sodium possède des propriétés anti-allergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsables des réactions anaphylactiques.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse résultant en un faible passage systémique. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.
Après première ouverture du flacon : A conserver maximum 3 mois.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934692239 (2010, RCP rév 05.07.16).
Prix : 5,60 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

CROMOPTIC ®
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 2 % :
Flacon de 10 ml.
Récipients unidoses de 0,35 ml, boîte de 30.

COMPOSITION

Collyre en flacon :	*p flacon*
Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium* ..	200 mg

Excipients : édétate de sodium, chlorure de benzalkonium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

Collyre en unidose :	*p unidose*
Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium* ..	7 mg

Excipient : eau purifiée.
* Ou cromoglicate de sodium.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie ophtalmique.
POSOLOGIE :
Selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
Population pédiatrique :
Les données de sécurité et d'efficacité n'ont pas été établies. Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.
Flacon :
Reboucher le flacon, après utilisation.
Récipient unidose :
Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.
Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique cf Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- **Ne pas injecter, ne pas avaler.**
- Ne pas dépasser la posologie recommandée.
- En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

Collyre en flacon :
- Reboucher le flacon après utilisation.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.

Récipient unidose :
- Le collyre ne contient pas de conservateur.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel.
Toutefois, compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité de survenue :
- de réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre ;
- de gêne visuelle passagère après instillation du collyre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antiallergique local (code ATC : S01GX01 ; S : organe sensoriel).
Le cromoglicate de sodium possède des propriétés antiallergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsable des réactions anaphylactiques.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Flacon :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Après ouverture : 30 jours.
A conserver dans l'emballage extérieur, à une température ne dépassant pas 25 °C.
Unidose :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Jeter le récipient unidose après utilisation.
Ne pas réutiliser un récipient unidose déjà entamé.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934591761 (1998, RCP rév 28.09.16) flacon 10 ml.
3400935356642 (2000, RCP rév 18.05.16) 30 unidoses.
Prix : 5,97 € (flacon de 10 ml).
3,33 € (30 unidoses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

CUBICIN ®
daptomycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion IV (lyophilisat jaune pâle à marron clair, libre ou sous forme agglomérée) *à 350 mg et à 500 mg :* Flacons à usage unique avec capsules flip-off jaune (350 mg) ou bleue (500 mg), boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon*
Daptomycine (DCI)	350 mg
ou	500 mg

Excipient (commun) : hydroxyde de sodium.
Après reconstitution de la poudre à 350 mg avec 7 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml contient 50 mg de daptomycine.
Après reconstitution de la poudre à 500 mg avec 10 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml contient 50 mg de daptomycine.

DC **INDICATIONS**

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus.* Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.
- Chez l'adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (cf Pharmacodynamie). En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, Cubicin doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Des études cliniques ont été menées chez des patients recevant de la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes. Il n'existe pas d'expérience clinique chez des patients recevant de la daptomycine en injection de 2 minutes, ce mode d'administration ayant été étudié uniquement chez le volontaire sain. Cependant, il n'a pas été constaté de différences cliniquement importantes de la pharmacocinétique et du profil de sécurité d'emploi de la daptomycine administrée en injection de 2 minutes comparativement à des doses identiques de daptomycine administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes (cf aussi Effets indésirables, Pharmacocinétique).
POSOLOGIE :
Adultes :
- IcPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus* : Cubicin 4 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (cf Pharmacodynamie).
- IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : Cubicin 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Une durée de traitement supérieure à 14 jours peut être nécessaire, en fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.
- Endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : Cubicin 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

Cubicin est administré par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (cf Modalités manipulation/élimination). Cubicin ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.
Atteinte de la fonction rénale :
La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein. Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), Cubicin doit être utilisé chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (Clcr < 80 ml/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Ajustements de dose chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine :

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
IcPTM sans bactériémie à *S. aureus*	⩾ 30 ml/min	4 mg/kg une fois par jour	cf Pharmacodynamie
	< 30 ml/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1) (2)
EI du cœur droit ou IcPTM associée à une bactériémie à *S. aureus*	⩾ 30 ml/min	6 mg/kg une fois par jour	cf Pharmacodynamie
	< 30 ml/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	(1) (2)

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés. La recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, Cubicin doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (cf Pharmacocinétique).

Atteinte de la fonction hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'administration de Cubicin à des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B) ; cf Pharmacocinétique. On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C). La prudence est recommandée lors d'administration de Cubicin à ces patients.

Patient âgé :
La dose recommandée est la même pour les patients âgés, excepté pour ceux présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (cf ci-dessus et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique (enfants âgés de 1 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous :
Les posologies recommandées sont basées sur l'âge des enfants présentant une IcPTM et sont détaillées ci-dessous.

Groupe d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg toutes les 24 heures	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg toutes les 24 heures	
2 à 6 ans	9 mg/kg toutes les 24 heures	
1 à < 2 ans	10 mg/kg toutes les 24 heures	

Cubicin est administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (cf Modalités manipulation/élimination). Cubicin ne doit pas être administré plus fréquemment qu'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'état initial et à intervalles réguliers (au moins 1 fois par semaine) pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cubicin ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots venant de naître (cf Sécurité préclinique).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cubicin chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* ou une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Chez l'adulte, Cubicin s'administre en perfusion intraveineuse (cf Modalités manipulation/élimination) d'une durée de 30 minutes ou en injection intraveineuse (cf Modalités manipulation/élimination) d'une durée de 2 minutes.

Chez l'enfant âgé de 7 à 17 ans, Cubicin s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes (cf Modalités manipulation/élimination). Chez l'enfant âgé de 1 à 6 ans, Cubicin s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Information générale :
Si un foyer d'infection autre que IcPTM ou EI du cœur droit est identifié après un début de traitement par Cubicin, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien qui devra être efficace sur cette infection.

Anaphylaxie / Hypersensibilité :
Des réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité ont été rapportées avec Cubicin. En cas d'apparition d'une réaction allergique à Cubicin, il faut arrêter son utilisation et instaurer un traitement adapté.

Pneumonies :
Les études cliniques ont démontré que Cubicin n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies. Par conséquent, Cubicin n'est pas indiqué dans le traitement des pneumonies.

EI du cœur droit dues à Staphylococcus aureus :
Les données cliniques sur l'utilisation de Cubicin pour le traitement des EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont limitées à 19 patients (cf « Informations sur les essais cliniques » dans la rubrique Pharmacodynamie).

L'efficacité de Cubicin chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

Infections profondes :
Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

Infections à entérocoques :
Les preuves pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de Cubicin dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, la posologie de daptomycine qui pourrait être appropriée dans le traitement des infections à entérocoques, avec ou sans bactériémie, n'a pas été déterminée. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, accompagnés dans la plupart des cas de bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (cf Pharmacodynamie).

Micro-organismes résistants :
L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. En cas de survenue de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Diarrhées associées à Clostridium difficile :
Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportées avec Cubicin (cf Effets indésirables). Si une DACD est suspectée ou confirmée, il pourra être nécessaire d'arrêter Cubicin et d'instaurer un traitement adapté en fonction du tableau clinique.

Interaction avec les réactifs de laboratoire :
Une valeur inexacte de prolongation du temps de prothrombine (TP) et une augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été observées lorsque certains réactifs de thromboplastine recombinante sont utilisés pour le test de laboratoire (cf également Interactions).

Créatine phosphokinase et myopathie :
Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; MM isoenzyme) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par Cubicin (cf également Interactions, Effets indésirables, Sécurité préclinique). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par Cubicin (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %). Ainsi :

- Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK au préalable, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 ml/min, cf aussi Posologie/Mode d'administration), y compris ceux sous hémodialyse ou DPAC et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une myopathie (par ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).
- On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite de la normale initialement aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si Cubicin est prescrit, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être plus d'une fois par semaine.
- Cubicin ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur les risques.
- Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une éventuelle atteinte musculaire.
- Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexpliquées doit avoir un dosage des CPK tous les 2 jours. Le traitement par Cubicin doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexpliqués si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Neuropathie périphérique :
Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie périphérique pendant le traitement par Cubicin doivent être investigués ; et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).

Population pédiatrique :
Cubicin ne doit pas être administré aux enfants de moins de 1 an en raison du risque potentiel d'effets sur le système musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) observés chez des chiots venant de naître (cf Sécurité préclinique).

Pneumonies à éosinophiles :
Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez des patients traités par Cubicin (cf Effets indésirables). Dans la plupart des cas rapportés associés à Cubicin, les patients présentaient une fièvre, une dyspnée avec une insuffisance respiratoire hypoxémique et des infiltrats pulmonaires diffus, ou une pneumonie organisée. La majorité des cas est apparue après plus de 2 semaines de traitement par Cubicin et s'est améliorée à l'arrêt de Cubicin et à l'initiation d'une corticothérapie. Des cas de récidives de pneumonie à éosinophiles après une réexposition ont été rapportés. Les patients qui développent ces signes et ces symptômes au cours du traitement par Cubicin doivent bénéficier rapidement d'un examen médical incluant, si nécessaire, un lavage broncho-alvéolaire et afin d'éliminer toutes autres causes (par exemple infections bactériennes, infections fongiques, parasites, autres médicaments). Cubicin doit être immédiatement arrêté et une corticothérapie par voie systémique devra être instaurée si nécessaire.

Atteinte de la fonction rénale :
Des cas d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés sous traitement par Cubicin. Une atteinte sévère de la fonction rénale peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, propice à accroître le risque de développer une atteinte musculaire (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster l'intervalle de dose de Cubicin chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'adaptation posologique n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation repose essentiellement sur des données de modélisation pharmacocinétique. Cubicin ne doit donc être utilisé que chez les patients pour qui l'on estime que le bénéfice clinique prévaut sur les risques potentiels.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de Cubicin à des patients présentant déjà une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min) avant de commencer un traitement par Cubicin. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale (cf aussi Pharmacocinétique).

Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement en cas d'administration concomitante de substances ayant un potentiel néphrotoxique, indépendamment de l'état préexistant de la fonction rénale du patient (cf également Interactions).

Obésité :
Chez les sujets obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m^2 mais avec une clairance de la créatinine > 70 ml/min, l'$AUC_{0-\infty}$ de daptomycine était significativement augmentée (en moyenne de 42 %) par rapport aux sujets contrôles non obèses. En raison de données limitées sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les patients fortement obèses, l'administration de Cubicin devra être faite avec précaution dans cette population. Toutefois, à ce jour, aucune donnée ne justifie une réduction de dose chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Le cytochrome P450 (CYP450) n'intervient que peu ou pas du tout dans le métabolisme de la daptomycine. Il est peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

Des études d'interaction ont été réalisées entre Cubicin et l'aztréonam, la tobramycine, la warfarine et le probénécide. La daptomycine n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou du probénécide ; de même, ces médicaments n'altéraient pas la pharmacocinétique de la daptomycine. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas modifiée de façon significative par l'aztréonam.

Bien que des changements mineurs de la pharmacocinétique de la daptomycine et de la tobramycine aient été observés lors d'une coadministration de Cubicin en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 2 mg/kg, ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'interaction entre la daptomycine et la tobramycine à la dose recommandée de Cubicin n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de Cubicin et de la tobramycine.

Les données sur l'administration concomitante de Cubicin et de la warfarine sont limitées. Les études d'interaction de Cubicin avec des anticoagulants autres que la warfarine n'ont pas été réalisées. L'activité anticoagulante des patients recevant Cubicin et la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance durant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par Cubicin.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités connues pour entraîner une atteinte musculaire (par ex. inhibiteurs de la HMG-CoA réductase). Toutefois, chez des patients prenant une telle spécialité en même temps que Cubicin, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration de ces médicaments pendant le traitement par Cubicin, à moins que les avantages prévalent sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés plus d'une fois par semaine ; et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une éventuelle myopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Sécurité préclinique).

La daptomycine étant éliminée principalement par le rein, les taux plasmatiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec des spécialités réduisant la filtration rénale (par ex. AINS et inhibiteurs des COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe une possibilité d'interaction d'ordre pharmacodynamique en cas de coadministration. De ce fait, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de daptomycine et d'une autre spécialité réduisant la filtration rénale.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de Cubicin, des cas d'interférence entre la daptomycine et des réactifs particuliers utilisés pour certaines évaluations du temps de prothrombine/rapport international normalisé (TP/INR) ont été rapportés. Cette interférence a donné lieu à une valeur inexacte de prolongation du TP et à une augmentation de l'INR. En cas d'anomalie inexpliquée du TP/INR chez des patients recevant de la daptomycine, une interaction *in vitro* avec le test de laboratoire devra être envisagée. Afin de limiter le nombre de résultats erronés, les prélèvements destinés à évaluer le TP ou l'INR seront effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la daptomycine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Cubicin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue, par ex. si les bénéfices attendus prévalent sur les risques éventuels.

ALLAITEMENT :
Dans un cas rapporté, Cubicin a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à la dose de 500 mg/jour pendant 28 jours à une femme qui allaitait, et des prélèvements de lait maternel de la patiente ont été effectués sur une période de plus de 24 heures au jour 27. La concentration de daptomycine la plus élevée mesurée dans le lait maternel était de 0,045 µg/ml, soit une concentration faible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, l'allaitement doit être interrompu lorsque Cubicin est administré à des femmes qui allaitent.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur les effets de la daptomycine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Compte tenu des effets indésirables rapportés, Cubicin n'a probablement aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Lors des études cliniques, 2011 sujets ont reçu Cubicin. Au cours de ces essais, 1221 sujets, dont 1108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 4 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Des effets indésirables (considérés par l'investigateur comme éventuellement, probablement ou définitivement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour Cubicin et les traitements comparateurs.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (fréquents [⩾ 1/100, < 1/10]) sont : infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à Candida, anémie, anxiété, insomnie, étourdissements, céphalées, hypertension, hypotension, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension, tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine-aminotransférases [ALAT], des aspartate-aminotransférases [ASAT] ou des phosphatases alcalines [PAL]), éruption, prurit, douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés

mais plus graves incluent des réactions d'hypersensibilité, une pneumonie à éosinophiles (se présentant occasionnellement comme une pneumonie organisée), un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), un angiœdème et une rhabdomyolyse.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences suivantes correspondant à très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables issus des études cliniques et des notifications depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations :	
Fréquent	Infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à Candida
Peu fréquent	Septicémie fongique
Fréquence indéterminée*	Diarrhée associée à *Clostridium difficile***
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytémie, éosinophilie, augmentation du rapport international normalisé (INR)
Rare	Prolongation du temps de prothrombine (TP)
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée*	Hypersensibilité** se manifestant, d'après les cas rapportés de façon isolée, notamment par : angiœdème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), éosinophilie pulmonaire, éruption vésiculo-bulleuse atteignant la membrane muqueuse et sensation de gonflement oropharyngé ; anaphylaxie** ; réactions survenant lors de la perfusion incluant les symptômes suivants : tachycardie, sibilants, pyrexie, crises de frissons intenses, bouffées de chaleur, vertige, syncope et goût métallique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Perte d'appétit, hyperglycémie, déséquilibre électrolytique
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Paresthésie, troubles du goût, tremblement
Fréquence indéterminée*	Neuropathie périphérique**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire, extrasystole
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée*	Pneumonie à éosinophiles(1)**, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension
Peu fréquent	Dyspepsie, glossite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Tests de la fonction hépatique anormaux(2) (augmentation des alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT] ou des phosphatases alcalines [PAL]).
Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit
Peu fréquent	Urticaire
Fréquence indéterminée*	Exanthème pustuleux aigu généralisé
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK)(2)
Peu fréquent	Myosite, augmentation de la myoglobine, faiblesse musculaire, douleur musculaire, arthralgie, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH)
Fréquence indéterminée*	Rhabdomyolyse(3)**
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale incluant une défaillance rénale et une insuffisance rénale, augmentation de la créatinine sérique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie
Peu fréquent	Fatigue, douleur

* Sur la base de notifications recueillies depuis la mise sur le marché. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernent une population dont la taille n'est pas connue précisément, il est difficile d'estimer de manière fiable leur fréquence. Cette dernière a donc été catégorisée en fréquence indéterminée.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(1) Même si l'incidence exacte des cas de pneumonie à éosinophiles associés à la daptomycine est considérée comme indéterminée, le nombre de notifications spontanées est très faible à ce jour (< 1/10 000).

(2) Dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés. Cette augmentation des transaminases était probablement liée à des effets sur le muscle squelettique. La majorité des cas d'augmentation des transaminases étaient des atteintes de grade 1 à 3 qui se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

(3) Environ 50 % des patients chez qui l'on disposait d'informations cliniques suffisantes présentaient une atteinte préexistante de la fonction rénale ou recevaient en même temps des médicaments connus pour être à l'origine de rhabdomyolyse.

Les données de sécurité d'emploi concernant l'administration de daptomycine en injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique chez le volontaire sain. Sur la base des résultats de ces études, les deux modes d'administration de daptomycine, en injection intraveineuse de 2 minutes et en perfusion intraveineuse de 30 minutes, ont montré un profil similaire de sécurité d'emploi. Il n'a pas été montré de différence notable concernant la tolérance locale ou la nature et la fréquence des événements indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, il est recommandé de prendre des mesures complémentaires. La daptomycine s'élimine lentement par hémodialyse (environ 15 % de la dose administrée sont éliminés en 4 heures) ou par dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose administrée sont éliminés en 48 heures).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour utilisation générale, autres antibactériens (code ATC : J01XX09).

Mécanisme d'action :

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif.

Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

Relation PK/PD :

La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis-à-vis des bactéries à Gram positif *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'homme répondent à l'optimisation des critères pharmacodynamiques définis chez l'animal (AUC/CMI et Cmax/CMI).

Mécanismes de résistance :

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de Cubicin. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine durant le traitement.

Le(s) mécanisme(s) de résistance à la daptomycine n'est (ne sont) pas encore élucidé(s).

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour *Staphylococcus* et *Streptococcus* (à l'exception de *Streptococcus pneumoniae*) sont : sensibles ⩽ 1 mg/l et résistants > 1mg/l.

Sensibilité :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

- Espèces habituellement sensibles : *Staphylococcus aureus**, *Staphylococcus haemolyticus*, staphylocoques coagulase négative, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis**, *Streptococcus pyogenes**, streptocoques du groupe G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.
- Espèces naturellement résistantes : bactéries à Gram négatif.

* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

Efficacité et sécurité clinique :

Au cours des deux essais cliniques dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par Cubicin répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser Cubicin.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec Cubicin répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différences de taux de succès (95 % IC)
Population ITT* : IE du cœur droit	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	– 1,6 % (– 34,6 ; 31,3)
Population PP** : IE du cœur droit	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (– 44,7 ; 44,7)

* en intention de traiter

** *per protocole*

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8 %) patients traités par Cubicin, 9/53 (16,7 %) patients traités par vancomycine et 2/62 (3,2 %) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique. Parmi ces échecs, 6 patients traités par Cubicin et 1 patient traité par vancomycine ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMIs à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement (cf ci-dessus : Mécanismes de résistance). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (étude DAP-PEDS-07-03) présentant une IcPTM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans une démarche progressive par groupe d'âges bien défini et ont reçu des doses en fonction de l'âge une fois par jour jusqu'à 14 jours, comme suit :

- groupe d'âges 1 (n = 113) : 12 à 17 ans, traité par la daptomycine à des doses de 5 mg/kg ou par le traitement de référence (TDR) ;
- groupe d'âges 2 (n = 113) : 7 à 11 ans, traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le TDR ;
- groupe d'âges 3 (n = 125) : 2 à 6 ans, traité par la daptomycine à des doses de 9 mg/kg ou par le TDR ;
- groupe d'âges 4 (n = 45) : 1 à < 2 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR.

L'objectif principal de l'étude DAP-PEDS-07-03 était d'évaluer la sécurité d'emploi du traitement. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité des doses de daptomycine administrées par voie intraveineuse en fonction de l'âge en comparaison au traitement de référence. Le critère principal en termes d'efficacité était la réponse clinique telle que définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » et selon une évaluation menée en aveugle.

Un total de 389 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 256 sujets ayant reçu la daptomycine et 133 sujets ayant reçu le traitement de référence (TDR). Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès cliniques étaient comparables entre les groupes de traitement daptomycine et TDR, en cohérence avec l'analyse principale d'efficacité sur la population en intention de traiter.

Résumé de la réponse clinique définie par le promoteur au moment du Test of cure/« TOC »

	Succès clinique		Différence en %
	DAP n/N (%)	TDR n/N (%)	
Intention de traiter	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Intention de traiter modifiée	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Cliniquement évaluable	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Microbiologiquement évaluable (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Le taux de réponses thérapeutiques globales était également similaire pour les groupes de traitement daptomycine et TDR concernant les infections dues à SASM, SARM et *Streptococcus pyogenes* (voir tableau ci-dessous, population ME) ; les taux de réponses étaient > 94 % pour les deux bras de traitement pour ces pathogènes communs.

Résumé de la réponse thérapeutique globale par type de pathogène isolé à l'initiation du traitement (population ME)

Pathogène	Taux de succès(a) n/N (%)	
	Cubicin	Comparateur
Staphylococcus aureus sensible à la méticilline (SASM)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
Streptococcus pyogenes	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

a) Les sujets ayant présenté un succès clinique (réponse clinique « guérison » ou « amélioration ») et un succès microbiologique (réponse par rapport au pathogène « éradiqué » ou « présumé éradiqué ») sont classés comme réponse thérapeutique globale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne.

La daptomycine, administrée en injection intraveineuse de 2 minutes, a également montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour des doses thérapeutiques approuvées de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et Cmax) a été montrée chez le volontaire sain après l'administration de daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou en injection intraveineuse de 2 minutes.

Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez des volontaires sains adultes est approximativement de 0,1 l/kg et est indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains et les patients traités par daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale.

Biotransformation :

Au cours d'études *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont montré que la daptomycine n'inhibe pas ou n'induit pas l'activité des isoformes suivants du cytochrome CYP450 humain : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP450.

Après une perfusion de daptomycine marquée au carbone 14 chez les volontaires sains adultes, la radioactivité plasmatique était comparable à la concentration déterminée par le test microbiologique. Des métabolites inactifs ont été retrouvés dans les urines, comme l'a montré la différence entre les concentrations de radioactivité totale et celles de l'activité microbiologique. Au cours d'une autre étude, aucun métabolite n'a été observé dans le plasma, et des quantités faibles de 3 métabolites oxydés et d'un composé non identifié ont été retrouvées dans les urines. Le site du métabolisme n'a pas été identifié.

Élimination :

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale ou inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 ml/h/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 ml/h/kg.

Un bilan d'élimination utilisant le radiomarquage a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

Populations particulières :

– *Personnes âgées :*

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg de Cubicin, la clairance totale moyenne de la daptomycine était d'environ 35 % plus faible et la moyenne de l'$ASC_{0-\infty}$ d'environ 58 % plus élevée chez les personnes âgées (⩾ 75 ans) en comparaison aux valeurs observées chez des volontaires sains jeunes (âgées de 18 à 30 ans). Aucune différence de la Cmax n'a été observée. Les différences retrouvées s'expliquent vraisemblablement par la diminution de la fonction rénale communément retrouvée dans la population gériatrique.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose réduite en cas d'atteinte sévère de la fonction rénale.

– *Enfants et adolescents (< 18 ans) :*

La pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de Cubicin a été évaluée dans trois groupes d'enfants présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée (2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans). La pharmacocinétique de la daptomycine après une dose unique de 4 mg/kg chez les adolescents âgés de 12-17 ans était généralement semblable à celle des sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale, avec cependant tendance à une diminution de l'ASC et de la Cmax chez les adolescents. Dans les groupes les plus jeunes (2-6 ans et 7-11 ans), la clairance totale était supérieure comparativement à celle des adolescents, induisant une diminution du niveau d'exposition (AUC et Cmax) et de la demi-vie d'élimination.

L'efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse unique de 8 mg/kg ou 10 mg/kg de Cubicin par perfusion intraveineuse de 1 ou 2 heures chez des enfants âgées de 2 à 6 ans inclus présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée et recevant une antibiothérapie standard.

L'exposition moyenne ($ASC_{0-\infty}$) était environ de 429 et 550 µg x hr/ml après administration intraveineuse d'une dose unique de 8 mg/kg et de 10 mg/kg respectivement, soit une exposition moyenne similaire à celle observée chez les adultes à une dose de 4 mg/kg à l'état d'équilibre (495 µg x hr/ml). La pharmacocinétique de la daptomycine semble être linéaire aux échelles de doses étudiées. La demi-vie, la clairance et le volume de distribution étaient similaires pour les deux niveaux de doses.

Une étude de phase 4 a été conduite pour évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant une IcPTM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans 4 groupes (cf Pharmacodynamie). Des doses de daptomycine de 5 à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse et 256 enfants ont reçu de la daptomycine à partir desquels des prélèvements pharmacocinétiques ont été effectués chez 45 enfants issus des différents groupes d'âges. Suite à l'administration de doses multiples, l'$ASC_{0\text{-tau}}$ de la daptomycine était de 387, 438, 439 et 466 µg × hr/ml respectivement pour les groupes d'âges 12 - 17 ans, 7 - 11 ans, 2 - 6 ans et 1 - < 2 ans, indiquant que l'exposition à la daptomycine était similaire en fonction des différents groupes d'âges après un ajustement de la dose en fonction du poids et de l'âge.

La C_{max} moyenne se situait entre 62,4 µg/ml et 81,9 µg/ml. La $t_{1/2}$ terminale se situait entre 3,8 et 5,3 heures en fonction des différents groupes d'âges alors que la clairance moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 13,3 et 21,5 ml/hr/kg. La clairance correspondante chez les patients issus du groupe d'enfants les plus jeunes était également plus importante, ce qui est cohérent avec les observations précédentes. Les taux d'exposition atteints avec ces doses étaient cohérents avec ceux atteints dans l'étude adulte IcPTM.

– *Obésité :* par rapport aux sujets non obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'AUC était d'environ 28 % plus élevée chez les sujets modérément obèses (indice de masse corporelle de 25-40 kg/m^2) et de 42 % supérieure chez les sujets extrêmement obèses (indice de masse corporelle > 40 kg/m^2). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.

– *Sexe :* aucune différence entre les sexes cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

– *Atteinte de la fonction rénale :*

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets présentant différents degrés d'atteinte de la fonction rénale, la clairance totale de la daptomycine (CL) diminuait et l'exposition systémique (AUC) augmentait alors que la fonction rénale (clairance de la créatinine) diminuait. Basés sur ces données de pharmacocinétique et de modélisation, l'ASC de la daptomycine durant le premier jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC était 2 fois plus élevée que celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale qui recevaient la même dose. Au deuxième jour, après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC, l'ASC de la daptomycine était d'environ 1,3 fois plus élevée que celle observée après une deuxième dose de 6 mg/kg chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur cette base, il est recommandé que les patients sous HD ou DPAC reçoivent de la daptomycine une fois toutes les 48 h à la dose recommandée en fonction du type d'infection traitée (cf Posologie/Mode d'administration).

– *Atteinte de la fonction hépatique :* la pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas différente chez les sujets présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B de l'atteinte de la fonction hépatique) de celle des volontaires sains présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids après administration d'une dose unique de 4 mg/kg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration de daptomycine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de la daptomycine n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études d'une durée clinique significative (14 à 28 jours), l'administration de daptomycine était associée à des modifications dégénératives/régénératives minimes à légères des muscles squelettiques chez le rat et le chien. Les modifications microscopiques du muscle squelettique étaient minimes (approximativement 0,05 % de myofibres atteintes) et s'accompagnaient d'élévations des CPK aux doses plus élevées. Aucune fibrose ni rhabdomyolyse n'a été observée. Selon la durée de l'étude, tous les effets musculaires, y compris les modifications microscopiques, étaient réversibles en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification fonctionnelle ou pathologique n'a été observée sur les muscles lisses ou cardiaques.

Concernant la myopathie, la dose minimale induisant des effets toxiques chez les rats et les chiens correspond à des niveaux d'exposition de 0,8 à 2,3 fois supérieurs aux concentrations thérapeutiques humaines atteintes après une dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) chez les patients ayant une fonction rénale normale. Étant donné que la pharmacocinétique est comparable (cf Pharmacocinétique), les marges de sécurité sont très similaires pour les 2 modes d'administration.

Une étude chez les chiens a montré que la myopathie était réduite par une administration journalière unique en comparaison à une posologie fractionnée comportant une même dose journalière totale, suggérant que les effets myopathiques chez les animaux étaient essentiellement liés à l'intervalle entre les doses.

Des effets sur les nerfs périphériques ont été observés à des doses plus élevées que celles associées aux effets sur les muscles squelettiques chez le rat et le chien adulte, et étaient principalement liés à la Cmax plasmatique. Les modifications touchant les nerfs périphériques se caractérisaient par une dégénération axonale minimale à légère et s'accompagnaient fréquemment de modifications fonctionnelles. Les effets microscopiques et fonctionnels se normalisaient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les marges de sécurité pour les effets sur les nerfs périphériques chez les rats et les chiens sont respectivement 8 et 6 fois supérieures, d'après la comparaison des valeurs de Cmax à la dose sans effet toxique, avec la Cmax atteinte pour une dose unique de 6 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Les données des études *in vitro* et de quelques études *in vivo* mises en place dans le but d'étudier le mécanisme de myotoxicité de la daptomycine ont montré que la membrane plasmique des cellules musculaires squelettiques différenciées spontanément contractiles était la cible de la toxicité. La cible spécifique au niveau de la surface cellulaire n'a pas été identifiée. Une altération/perte de la fonction mitochondriale avait également été observée ; cependant le rôle et la portée de ces données sur la pathologie elle-même ne sont pas connus. Ces données n'étaient pas associées à un effet sur la contraction musculaire.

Contrairement aux chiens adultes, les jeunes chiens se sont révélés plus sensibles aux lésions des nerfs périphériques qu'à la myopathie squelettique. Les jeunes chiens ont développé des lésions des nerfs périphériques et spinaux à des doses inférieures à celles associées à des effets toxiques sur les muscles squelettiques.

Chez des chiots venant de naître, la daptomycine à des doses ⩾ 50 mg/kg/jour a induit des signes cliniques importants de fasciculations musculaires, de rigidité musculaire des membres, et des difficultés d'utilisation de leurs membres, ayant entraîné une diminution du poids corporel et une dégradation de l'état général, ce qui a nécessité l'interruption précoce du traitement dans ces groupes de dose. A des doses plus faibles (25 mg/kg/jour), des signes cliniques légers et réversibles de contractions musculaires et un cas de rigidité musculaire ont été observés sans aucun effet sur le poids corporel. Il n'y a pas eu de corrélation histopathologique au niveau du tissu nerveux central et périphérique, ou au niveau du muscle squelettique, quelle que soit la dose. Le mécanisme et la pertinence clinique de ces signes cliniques indésirables restent par conséquent inconnus.

Les tests de toxicité sur la reproduction n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Toutefois, la daptomycine passe le placenta chez la rate gravide (cf Pharmacocinétique). L'excrétion de la daptomycine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez les rongeurs. La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène, ni clastogène dans une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

DP INCOMPATIBILITÉS

Cubicin n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après reconstitution et dilution, voir ci-dessous.

Après reconstitution :

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C et jusqu'à 48 heures entre 2 °C et 8 °C. La stabilité chimique et physique de la solution diluée dans la poche de perfusion établie est de 12 heures à 25 °C ou de 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; cf Modalités manipulation/élimination) à 25 °C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2 °C et 8 °C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (cf Modalités manipulation/élimination) à 25 °C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2 °C et 8 °C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Aucun conservateur ou agent bactériostatique n'est présent dans ce produit. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

Administration de Cubicin en perfusion IV de 30 ou 60 minutes :

La concentration de 50 mg/ml de Cubicin pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 ml (poudre à 350 mg) ou avec 10 ml (poudre à 500 mg) de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer Cubicin pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes. Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de Cubicin lyophilisé :

1. Retirer la capsule flip-off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 ml (poudre à 350 mg) ou 10 ml (poudre à 500 mg) de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.
3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de Cubicin reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.
5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg de daptomycine/ml) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.
6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) [volume habituel 50 ml].
7. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.
8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.
9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en Posologie/Mode d'administration.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant Cubicin a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Administration de Cubicin en injection IV de 2 minutes :

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de Cubicin pour injection intraveineuse. Cubicin doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La concentration de 50 mg/ml de Cubicin pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 ml (poudre à 350 mg) ou avec 10 ml (poudre à 500 mg) de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer Cubicin pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes. Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de Cubicin lyophilisé :

1. Retirer la capsule flip-off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 ml (poudre à 350 mg) ou 10 ml (poudre à 500 mg) de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.
3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de Cubicin reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.
5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg de daptomycine/ml) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.
6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.
7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.
8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en Posologie/Mode d'administration.

Les flacons de Cubicin sont exclusivement à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution (cf Modalités de conservation).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/05/328/001 ; CIP 3400956721931 (RCP rév 16.06.17) 350 mg.
EU /1/05/328/002 ; CIP 3400956722013 (RCP rév 16.06.17) 500 mg.

Collect.

Non agréé Collect dans l'indication « Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant âgé de 1 à 17 ans ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

CUIVRE OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

CUIVRE-OR-ARGENT OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

CURACNÉ® 40 mg
CURACNÉ® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg
isotrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Curacné :

Capsule molle à 40 mg (opaque, de couleur brun orangé avec un contenu jaune orangé brillant ; imprimée « I40 » sur une face) *:* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Curacné Gé :

Capsule molle à 5 mg (opaque, bicolore rouge brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange ; imprimée « 5 » sur un côté), *à 10 mg* (brun rougeâtre renfermant une substance jaune brillant/orange ; imprimée « I10 » sur un côté) *et à 20 mg* (opaque, bicolore rouge brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange ; imprimée « I20 » sur un des côtés) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p capsule*
Isotrétinoïne (DCI)		5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg
	ou	40 mg

Excipients (communs) : huile de soja raffinée, huile végétale hydrogénée, cire d'abeille jaune. *Enveloppe de la capsule :* caps 10 mg : gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge E 172 ; caps 5 mg, 20 mg et 40 mg : gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge E 172, oxyde de fer jaune E 172, dioxyde de titane E 171 à 25 % dans du glycérol. *Encre noire :* alcool SDA 35, propylène glycol, oxyde de fer noir, acétate phtalate de polyvinyle, eau, alcool isopropylique, polyéthylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

Excipient à effet notoire : huile de soja raffinée (52,1 mg/capsule à 5 mg, 104,2 mg/capsule à 10 mg, 208,4 mg/capsule à 20 mg, 191,5 mg/capsule à 40 mg).

DC INDICATIONS

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La prescription initiale de Curacné est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

POSOLOGIE :

Adolescents, adultes et personnes âgées :

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour.

La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose-dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

CTJ : 1,21 à 2,22 € pour une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour pour un adulte de 60 kg, soit 30 à 60 mg par jour (1 capsule à 20 mg et 1 capsule à 10 mg, à 1 capsule à 40 mg et 1 capsule à 20 mg).

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale sévère :

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (par ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients intolérants :

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

Population pédiatrique :

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Femme enceinte ou qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Femme en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car Curacné contient de l'huile de soja.
- Insuffisance hépatique.
- Hyperlipidémie.
- Hypervitaminose A.
- Association avec les tétracyclines : cf Interactions.
- Prise concomitante de vitamine A : cf Interactions.
- Prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets tératogènes :

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :
- chez les femmes enceintes ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies.

Programme de prévention de la grossesse :
Information des patientes :

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le « Programme de prévention de la grossesse » :
- La patiente présente une acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (cf Indications).
- Elle comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 4 semaines avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 4 semaines après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique sont nécessaires.
- Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.
- Elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes en âge de procréer qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.

Le prescripteur doit s'assurer que :
- La patiente répond aux conditions du « Programme de prévention de la grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat.
- La patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus.
- La patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Les tests de grossesse plasmatiques doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception :

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

Tests de grossesse :

Des tests de grossesse plasmatiques ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin chez les patientes en âge de procréer, dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma décrit ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes en âge de procréer qui pratiquent une abstinence sexuelle absolue et permanente.

- Avant de débuter le traitement :
  Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débuter une contraception, un premier test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est-à-dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.
  Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite, une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.
- Consultations de suivi :
  Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents.
  Par conséquent, des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours.
- Fin du traitement :
  Un dernier test de grossesse médicalement supervisé doit être effectué cinq semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance :

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 4 semaines de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisés le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

Patients de sexe masculin :

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne.

Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires :

Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours des 4 semaines suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.

Documents d'aide à la prescription :

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournira des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse. Les prescripteurs doivent fournir une information complète concernant le risque tératogène de l'isotrétinoïne et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncé dans le « Programme de prévention de la grossesse » à tous les patients, aussi bien les femmes en âge de procréer que les hommes.

Troubles psychiatriques :

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (cf Effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée en début de traitement ; elle s'amenuise avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses.

L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF $\geqslant$ 15).

Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper ou d'hypopigmentation postinflammatoire au niveau des zones traitées.

L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.

L'application de kératolytiques locaux ou d'anti-acnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale.

Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.

Des cas de réactions cutanées sévères (tels qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par l'isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir (cf Effets indésirables), les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par isotrétinoïne doit être interrompu.

Troubles oculaires :

Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.

Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale chez certains patients (cf Conduite/Utilisation de machines). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de la créatine phosphokinase sérique (CPK) ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne, notamment en cas d'activité physique intense (cf Effets indésirables).

Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses d'isotrétinoïne durant plusieurs années en traitement de troubles de kératinisation. Les posologies quotidiennes, les durées de traitement et les doses cumulées dépassaient très largement chez ces patients celles habituellement recommandées dans le traitement de l'acné.

Hypertension intracrânienne bénigne :

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (cf Contre-indications, Interactions). Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

Troubles hépatobiliaires :

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les

taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie, voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Le médicament peut donc être prescrit aux patients insuffisants rénaux. Toutefois, il est recommandé de débuter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximum tolérable (cf Posologie/Mode d'administration).

Troubles du métabolisme lipidique :

Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement ; des mesures diététiques peuvent également être utiles.

Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite (cf Effets indésirables). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dl (ou 9 mmol/l) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux :

Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. L'isotrétinoïne doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant une diarrhée sévère (hémorragique).

Réactions allergiques :

Exceptionnellement, des réactions anaphylactiques ont été rapportées, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont rarement signalées. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétéchial) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque :

Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins, et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique). Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et de nouveaux cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

Excipient :

Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Vitamine A : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Cyclines : risque d'hypertension intracrânienne.

Autres interactions :

- L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'anti-acnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> La grossesse est une contre-indication **absolue** au traitement par isotrétinoïne (cf Contre-indications). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures et graves chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphtalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement par isotrétinoïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De préférence, la patiente doit utiliser 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

ALLAITEMENT :

Étant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposé, l'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne ; dans de rares cas elle persiste après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Cet effet indésirable pouvant apparaître brutalement, les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

Des cas de somnolence, vertiges et troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients présentant ces effets doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou participer à une activité qui pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite), et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains, cependant, persistent après l'arrêt du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram +
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocythémie
Fréquent	Neutropénie
Très rare	Lymphadénopathies
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diabète, hyperuricémie
Troubles psychiatriques	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur
Très rare	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges
Troubles oculaires	
Très fréquent	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare	Vision floue, troubles visuels, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive
Troubles vasculaires	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Épistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée
Troubles gastro-intestinaux	
Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des transaminases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Hépatite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Chéilite, dermites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)
Rare	Alopécie
Très rare	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réaction de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)
Très rare	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	
Très rare	Glomérulonéphrite
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise
Investigations	
Très fréquent	Élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes
Fréquent	Élévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie
Très rare	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données postmarketing.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations anti-acnéiques à usage systémique (code ATC : D10BA01).

Mécanisme d'action :

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Effets :

La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une obstruction de l'infundibulum pilaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dédifférenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum, qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes* et de ce fait diminue la colonisation du canal pilaire par cette bactérie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution :

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9 %). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Biotransformation :

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxotrétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests *in vitro*. Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxo-isotrétinoïne a confirmé l'importante contribution de cette molécule à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (réduction du taux d'excrétion sébacée malgré l'absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuroconjugués. La 4-oxo-isotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est de 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère.

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30 % de la dose d'isotrétinoïne est métabolisée par isomérisation.

La circulation entérohépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme *in vitro* ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination :

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes sont retrouvées dans les urines et dans les fèces. Après une administration orale d'isotrétinoïne à des patients atteints d'acné, la demi-vie d'élimination de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique et le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL_{50} est d'environ 2000 mg/kg chez le lapin, 3000 mg/kg chez la souris et plus de 4000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique :

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité :

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a montré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques.

Il est fondamental de tenir compte du caractère tératogène de l'isotrétinoïne avant d'envisager la prescription

de ce médicament à une femme en âge de procréer (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Fertilité :

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

Mutagénicité :

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes *in vitro* ni d'effets carcinogènes *in vivo.*

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver dans l'emballage d'origine. Maintenir l'emballage bien fermé pour protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de prévention de la grossesse) :

- La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente, et la remise d'un carnet-patiente complété.
- La prescription est limitée à 1 mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente.
- La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.
- La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :
  - lors de la première prescription :
    signature de l'accord de soins et de contraception,
    mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins 1 mois,
    évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
    date du test de grossesse (hCG plasmatiques) ;
  - lors des prescriptions suivantes :
    poursuite d'une contraception efficace,
    évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
    date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
- La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.

AMM 3400935812568 (2001, RCP rév 24.08.15) 5 mg.
3400935813169 (2001, RCP rév 24.08.15) 10 mg.
3400935813688 (2001, RCP rév 24.08.15) 20 mg.
3400936760349 (2005, RCP rév 21.08.15) 40 mg.

Prix : 7,06 € (30 capsules à 5 mg).
12,28 € (30 capsules à 10 mg).
21,66 € (30 capsules à 20 mg).
40,46 € (30 capsules à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CURASPOT®

peroxyde de benzoyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 5 % : Tubes de 50 g et 100 g, boîte unitaire.

COMPOSITION	p tube de 50 g	p tube de 100 g
Peroxyde de benzoyle	2,5 g	5 g

Excipients : copolymère méthacrylique (Polytrap 6603), glycérol, carbomère 940, oléfine sulfonate de sodium (C14-C16), solution d'hydroxyde de sodium à 10 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement de l'acné de sévérité moyenne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adolescents et adultes :

2 applications par jour après avoir nettoyé et séché la zone à traiter (visage, dos, thorax).

Puis rincer abondamment le produit après 1 à 5 minutes d'attente.

Afin d'éviter d'éventuels effets indésirables, la première application se fera en tenant compte du type de peau du patient.

Généralement, l'amélioration est visible après 4 à 6 semaines de traitement.

Cependant, une utilisation prolongée peut être nécessaire.

Enfants :

La sécurité et l'efficacité de Curaspot 5 % n'ont pas été établies chez l'enfant, l'acné étant rarement présente dans cette population.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au peroxyde de benzoyle et/ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Ne pas utiliser chez des malades sensibles aux peroxydes (eau oxygénée...).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Uniquement pour voie externe, ne pas avaler.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

Des informations précises fournies au patient pourront éviter l'arrêt prématuré et injustifié du traitement :

- Une irritation discrète est possible (légère sensation de brûlure, rougeur et desquamation de la peau), surtout en début de traitement. Elle ne témoigne pas d'une intolérance ou d'une allergie aux topiques tant qu'elle reste modérée. Il convient cependant de tester la sensibilité individuelle en faisant précéder la mise en route du traitement par une « touche d'essai » (applications répétées sur une petite surface tégumentaire pendant 10 à 15 jours consécutifs).
- Si les phénomènes d'irritation s'avèrent gênants, espacer les applications et/ou utiliser une forme moins concentrée.
- Si l'irritation gênante persiste malgré les précautions d'emploi, le traitement devra être interrompu.

Pour réduire ces phénomènes d'irritation :

- Ne pas appliquer sur une peau déjà irritée par des traitements préalables ou souffrant d'érythème solaire.
- Éviter, en règle générale, l'emploi concomitant d'autres thérapeutiques locales kératolytiques ou détersives.
- Utiliser un pain de toilette doux (pas plus de deux toilettes par jour) ; s'abstenir de tout cosmétique ou autre produit parfumé ou alcoolisé.
- Ne pas s'exposer au soleil en début de traitement ; par la suite il est préférable d'utiliser un filtre solaire.
- Ne pas se servir de lampes à UV.
- Une prudence particulière est recommandée pour les sujets à teint clair et sur certaines zones tégumentaires plus fragiles (visage, cou, décolleté, creux sus-claviculaire).

Éviter le contact avec les yeux et les paupières, la bouche, les narines et les muqueuses. En cas d'application accidentelle sur les muqueuses (yeux, bouche, narines) ou sur les paupières, rincer très soigneusement à l'eau.

En raison du risque de sensibilisation, Curaspot 5 % ne doit pas être appliqué sur une peau lésée (plaie, érosion cutanée ou inflammation cutanée aiguë).

Le contact de Curaspot 5 % avec une matière colorée (comme les cheveux et les tissus teints) peut entraîner son blanchiment ou sa décoloration.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe aucune étude publiée sur les effets du peroxyde de benzoyle sur la fonction de reproduction, la fertilité, la tératogénicité, l'embryotoxicité, ou le développement péri et postnatal chez les animaux. Dans le traitement de l'acné vulgaire sur plusieurs décennies, le peroxyde de benzoyle (à des concentrations allant jusqu'à 10 %) n'a jamais été associé à un effet malformatif ou fœtotoxique. Toutefois par mesure de précaution, Curaspot 5 % ne devrait être utilisé chez la femme enceinte que si clairement nécessaire.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur l'excrétion du peroxyde de benzoyle dans le lait chez l'animal ou chez l'Homme et parce que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, il est recommandé d'utiliser le peroxyde de benzoyle avec prudence chez la femme allaitante et le gel ne doit pas être appliqué sur la poitrine pour éviter tout transfert de produit chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le peroxyde de benzoyle n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections oculaires	
Indéterminée	Œdème palpébral
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Sécheresse cutanée, érythème, desquamation (exfoliation cutanée), sensation de brûlure cutanée
Fréquent	Prurit, irritation cutanée (dermite irritative de contact)
Indéterminée	Gonflement du visage, éruption cutanée (rash), photosensibilité, douleur cutanée (picotements), dermite allergique de contact

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les préparations à base de peroxyde de benzoyle sont indiquées seulement dans le traitement topique.

Si le médicament est appliqué en quantité excessive, les résultats ne seront pas plus rapides ou meilleurs et une grave irritation pourrait se développer. Dans ce dernier cas, le traitement devra être interrompu et un traitement symptomatique approprié devra être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiacnéiques à usage topique (code ATC : D10AE01 ; D : dermatologie).

Le peroxyde de benzoyle est un kératolytique et un agent oxydant présentant une action antibactérienne sur *Propionibacterium acnes*, bactérie impliquée dans l'acné vulgaire. Il a une action kératolytique et sébostatique, neutralisant l'hyperkératinisation et l'hypersécrétion séborrhéique associées à l'acné.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application cutanée, le peroxyde de benzoyle est absorbé en quantité variable par la peau, chez l'homme comme chez l'animal.

Les études avec la molécule marquée ont montré que le peroxyde de benzoyle pénètre dans la peau après transformation en acide benzoïque. L'acide benzoïque est conjugué pour donner de l'acide hippurique excrété par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité animale du peroxyde de benzoyle ont montré que ce composé n'est pas toxique en application topique.

La transformation du peroxyde de benzoyle en acide benzoïque avant son absorption laisse une large marge de sécurité, l'acide benzoïque étant un additif alimentaire bien connu.

Le peroxyde de benzoyle est un composé générateur de radicaux libres. La libération d'oxygène durant la transformation en acide benzoïque pourrait être impliquée dans l'effet tumorigène observé au niveau cutané chez la souris.

Le peroxyde de benzoyle appliqué sur la souris à fortes doses (20 fois supérieures à la dose normale chez l'homme) a provoqué l'augmentation des tumeurs induites par le diméthylbenzanthracène (DMBA). Le DMBA est une substance chimique cancérigène puissante à laquelle les patients ont peu de chances d'être exposés. La pertinence de ces études chez l'homme est donc limitée. Les études sur la souris ont également démontré que le peroxyde de benzoyle n'accélère pas la croissance des tumeurs induites par les rayons ultraviolets. Il n'a pas été effectué d'étude de toxicité sur la reproduction.

En l'état actuel des connaissances, aucun effet fœtotoxique n'a été mis en évidence lors de l'utilisation topique de Curaspot 5 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Presser doucement le tube à la base pour déposer sur le bout du doigt une quantité de gel suffisante pour couvrir les zones à traiter.

Rincer abondamment le produit après 1 à 5 minutes d'attente. Se laver les mains soigneusement et remettre en place la capsule après ouverture.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935458001 (2000, RCP rév 01.02.16) tube de 100 g.
3400930009697 (2015, RCP rév 01.02.16) tube de 50 g.

Non remb Séc soc.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

CURETHYL®

éthanol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 26 % : Ampoules bouteilles de 20 ml, boîtes de 10.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Éthanol à 95 % v/v	26 ml

Excipients : glucose monohydraté, eau pour préparations injectables.

Titre alcoolique : 24,7 % v/v.

Une ampoule de 20 ml contient 5,20 ml d'éthanol à 95 % v/v.

Excipient à effet notoire : glucose (770 mg/ampoule).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint au cours des cures de sevrage éthylique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse lente.

POSOLOGIE :

10 à 2 ampoules par jour à doses dégressives en fonction du syndrome de sevrage observé.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'injection doit se faire au moyen d'une seringue en verre.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Intoxication éthylique aiguë.
- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.
- Diabète.
- Épilepsie.
- Grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les dépresseurs du SNC, les IMAO non sélectifs, l'insuline, les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool, la metformine, les sulfamides hypoglycémiants (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La solution contenant de l'alcool doit être injectée au moyen d'une seringue en verre.

Ce médicament contient 0,77 g de glucose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Déconseillées :

- Dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, méthadone, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques, anxiolytiques : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- IMAO non sélectifs : majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine.
- Insuline : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique).
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : disulfirame ; céfamandole, céfopérazone, latamofex (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé) ; chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants) ; griséofulvine (antifongique) ; nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) ; kétoconazole (antifongique azolé) ; procarbazine (cytostatique).
- Metformine : risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de : jeûne ou dénutrition, insuffisance hépatocellulaire.
- Sulfamides hypoglycémiants : effet antabuse, notamment pour chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.

A prendre en compte :

- Anticoagulants oraux : variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë ; diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de

l'alcool est contre-indiquée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. En effet, l'alcool est tératogène et fœtotoxique dans l'espèce humaine.

ALLAITEMENT :

En raison du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Curethyl 26 pour cent, solution injectable I.V. a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques d'altération de la vigilance attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hypoglycémie.
- Convulsions.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut entraîner une intoxication éthylique (sédation, agitation, coma) et nécessiter l'instauration d'un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidote, code ATC : V : (divers).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'éthanol est métabolisé au niveau du foie par l'alcool-déshydrogénase en acétaldéhyde.

Dans les conditions habituelles, l'organisme peut métaboliser environ 10 à 15 ml d'éthanol absolu par heure.

L'éthanol passe la barrière placentaire et dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938164176 (1997, RCP rév 22.09.16) bte de 10.
Non remb Séc soc.

Laboratoire TRADIPHAR
176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : http://www.tradiphar.com

CUROSURF®

fraction phospholipidique de poumon de porc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour instillation endotrachéobronchique à 120 mg/1,5 ml ou 240 mg/3 ml : Boîtes de 1 flacon unidose.

COMPOSITION

	p flacon de 1,5 ml	p flacon de 3 ml
Poractant alfa*	120 mg	240 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, bicarbonate de sodium (pour ajustement du pH).

* Extrait de poumon de porc composé de 99 % de lipides polaires (principalement des phospholipides), en particulier de la phosphatidylcholine (environ 70 % de la teneur totale en phospholipides) et d'environ 1 % de protéines hydrophobes de bas poids moléculaire (SP-B et SP-C).

DC INDICATIONS

Traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter ou présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez les prématurés à haut risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aigu par déficit en surfactant et dont l'état fonctionnel respiratoire nécessite une intubation, la dose initiale est de 200 mg/kg. Elle doit être administrée le plus tôt possible, préférablement dans les 30 premières minutes de vie.

Chez les prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant, la dose initiale recommandée est de 200 mg/kg en administration unique, le plus tôt possible après la naissance, dès que le diagnostic de syndrome de détresse respiratoire est posé.

Une dose supplémentaire de 100 mg/kg peut être administrée 6 à 12 heures après la première dose à des nouveau-nés présentant des signes persistants de syndrome de détresse respiratoire et restant sous assistance ventilatoire.

La dose totale cumulée ne doit pas dépasser 400 mg/kg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Curosurf se présente sous deux dosages (240 mg et 120 mg) dans un flacon prêt à l'emploi qui doit être stocké au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Le flacon doit être réchauffé jusqu'à 37 °C avant l'utilisation et agité doucement de haut en bas afin d'obtenir une suspension uniforme.

Administration à l'aide d'une sonde d'intubation endotrachéale :

La suspension doit être extraite du flacon au moyen d'une aiguille fine et d'une seringue stériles, puis instillée soit en dose unique directement dans la partie inférieure de la trachée, soit en deux demi-doses : une moitié dans la bronche principale droite et l'autre moitié dans la bronche principale gauche.

Après instillation, il est nécessaire de ventiler l'enfant manuellement pendant une période courte (à peu près 1 minute) en utilisant le même mélange d'oxygène que celui utilisé avant le traitement, afin de permettre une distribution uniforme.

Puis l'enfant peut être reconnecté à un ventilateur dont le mélange sera ajusté en fonction de l'état clinique et des analyses des gaz du sang. Les enfants qui ne requièrent plus de ventilation assistée devront être extubés après l'administration de surfactant.

Administration à l'aide d'un fin cathéter selon la méthode moins invasive « LISA » (Less Invasive Surfactant Application) :

De façon alternative, chez les nouveau-nés prématurés respirant spontanément à la naissance, Curosurf peut aussi être administré selon une technique moins invasive à l'aide d'un fin cathéter (méthode « LISA »). Les doses de surfactant à administrer sont les mêmes que lors d'une administration par sonde d'intubation endotrachéale.

Un cathéter de faible diamètre est placé avec visualisation directe des cordes vocales par laryngoscopie, dans la trachée des nouveau-nés sous CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), leur assurant une respiration spontanée continue.

Curosurf est instillé en bolus unique sur une durée de 0,5 à 3 minutes.

Après l'instillation de Curosurf, le cathéter est immédiatement retiré.

La ventilation par CPAP doit être continue durant toute la durée de la procédure.

Ce mode d'administration de Curosurf requiert l'utilisation de fin cathéters spécifiques marqués CE.

Populations spécifiques :

Insuffisance rénale ou hépatique : l'efficacité et la sécurité de Curosurf n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Curosurf doit être administré par des praticiens entraînés et expérimentés dans les soins et la réanimation des enfants prématurés.

Curosurf doit être administré à des enfants intubés en ventilation mécanique ou sous assistance respiratoire non invasive et sous surveillance constante de leur oxymétrie par mesure de la PO_2 par électrode transcutanée.

Les enfants nés après une rupture très prolongée des membranes (plus de 3 semaines) peuvent ne pas présenter une réponse optimale au traitement du fait de l'hypoplasie pulmonaire souvent associée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il est recommandé de pratiquer une radiographie pulmonaire, afin de vérifier la bonne position de la sonde intratrachéale et l'absence de pneumothorax.

L'administration de Curosurf nécessite un contrôle rigoureux et permanent des constantes de ventilation et d'oxygénation.

Du fait des propriétés tensioactives de Curosurf, l'expansion thoracique peut augmenter rapidement après l'administration du produit, ce qui nécessite une diminution rapide de la pression respiratoire maximale de ventilation.

L'amélioration de la mécanique pulmonaire provenant du traitement par Curosurf peut entraîner une augmentation rapide de la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel et donc nécessiter une diminution rapide de la concentration de l'oxygène inspiré, afin d'éviter une hyperoxie dont les dangers, en particulier rétiniens, sont à redouter chez les prématurés (risques de cécité).

Technique d'administration LISA : Une augmentation de la fréquence de survenue de bradycardie, d'apnée et de diminution de la saturation en oxygène a été rapportée plus fréquemment lorsque Curosurf était administré avec la méthode LISA. Ces évènements ont été en général de courte durée, sans conséquences pendant l'administration et facilement contrôlés.

Si ces évènements présentent des critères de gravité le traitement par surfactant devra être interrompu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques ainsi que ceux collectés depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous et sont classés par classe d'organe et par fréquence de survenue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000), inconnus (fréquence ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).

Classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Sepsis	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	
Hémorragie intra-crânienne	Peu fréquent
Troubles cardiaques	
Bradycardie	Rare
Troubles vasculaires	
Hypotension	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dysplasie bronchopulmonaire	Rare
Pneumothorax	Peu fréquent
Hémorragie pulmonaire	Rare
Hyperoxie	Indéterminé
Cyanose néonatale	Indéterminé
Apnée	Indéterminé
Investigations	
Baisse de la saturation en oxygène	Rare
Éléctroencéphalogramme anormal	Indéterminé
Manifestations générales et anomalies au site d'administration	
Complications de l'intubation endotrachéale	Indéterminé

Effets observés au moment de l'instillation :

Au moment de l'instillation, peuvent survenir de façon transitoire une bradycardie, une hypotension et une hypoxémie, ainsi qu'un blocage du tube endotrachéal. Une éventuelle prise en charge adaptée de ces troubles doit être anticipée.

L'administration de Curosurf peut entraîner une amélioration rapide de la fonction respiratoire et des échanges gazeux. Le sevrage des pressions ventilatoires et des paramètres ventilatoires doit être prévu dans les minutes suivant l'instillation de Curosurf afin d'éviter les pics élevés de PaO_2 (l'hypotension et les pics de PaO_2 pouvant être à l'origine d'hémorragies cérébrales intraventriculaires). Les paramètres hémodynamiques doivent être étroitement surveillés.

Certaines données de la littérature évoquent une réduction significative de la pression artérielle moyenne et du flux cérébral, avec une plus grande fréquence des hémorragies intra-ventriculaires chez les prématurés hypotendus avant l'administration.

Effets observés après instillation de surfactant :

Il est important de noter qu'il n'est pas toujours possible d'établir le lien de causalité entre les différents effets indésirables rapportés et le traitement par Curosurf car ces effets peuvent également être étroitement liés au contexte même de la prématurité.

Une augmentation de la fréquence des cas d'hémorragie pulmonaire (complication également connue de la prématurité) a été rapportée après instillation de surfactant au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation.

Les études cliniques effectuées à ce jour ont également rapporté une légère tendance vers une augmentation de la fréquence de persistance du canal artériel chez les prématurés traités par Curosurf (comme avec les autres surfactants). Cet effet serait attribué aux modifications hémodynamiques apparaissant rapidement après l'instillation.

Données de tolérance avec la méthode d'administration moins invasive « LISA » (Less Invasive Surfactant Application) :

Dans les essais cliniques, des événements indésirables légers et transitoires sans conséquences ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par Curosurf administré selon la technique LISA que dans le groupe de patients traité par Curosurf administré selon la technique standard (groupe contrôle). Ont notamment été observés : désaturation en oxygène (LISA : 57,4 % versus standard : 26,6 %), apnée (21,8 % vs 12,8 %), bradycardie (11,9 % vs 2,8 %), écume buccale (21,8 vs 2,8 %), toux (7,9 % vs 0,9 %), suffocation (6,9 % vs 1,8 %) et éternuement (5 % vs 0 %). Cette différence entre les 2 groupes pourrait correspondre à une utilisation moins fréquente de la sédation dans le groupe LISA comparativement au groupe standard. La majorité de ces événements ont été facilement contrôlés.

Dans un essai clinique (étude NINSAPP) ayant comparé l'administration de Curosurf selon la technique LISA et selon la technique standard (intubation, administration et ventilation mécanique), la fréquence observée de survenue d'entérocolites nécrosantes (LISA : 8,4 % ; versus standard : 3,8 %) et de perforations intestinales focales (LISA : 11,2 % versus standard : 10,6 %) ayant nécessité une intervention chirurgicale n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes comparés. Ces évènements peuvent être des complications liées soit à la prématurité, soit aux autres traitements utilisés chez les nouveau-nés prématurés.

Formations de complexes immuns :

La formation d'anticorps dirigés contre les composants protéiques de Curosurf a été observée mais, jusqu'à ce jour, sans aucune conséquence clinique établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage ne sont pas encore connus. Cependant, il est tout à fait déconseillé d'administrer une dose totale supérieure à 400 mg/kg.

En cas de surdosage accidentel, la suspension devra être aspirée et une surveillance spécifique de la balance lipidique et électrolytique devra être instaurée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Surfactant pulmonaire semi-naturel (code ATC : R07AA02).

Le surfactant pulmonaire est un mélange de substances, principalement des phospholipides et des protéines spécifiques qui tapissent la surface interne des alvéoles, capables d'abaisser la tension de surface pulmonaire.

Cette capacité à abaisser la tension de surface pulmonaire est essentielle pour stabiliser les alvéoles et éviter leur collapsus en fin d'expiration, permettant des échanges gazeux adéquats tout au long du cycle ventilatoire.

Efficacité clinique et tolérance :

Un essai clinique (étude NINSAPP) a comparé l'administration de Curosurf selon la technique LISA et selon la technique standard (intubation, administration et ventilation mécanique) chez des nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel compris entre 23 et 27 semaines et présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) (LISA : n = 108 patients ; contrôle : n = 105 patients).

Les résultats sur le critère primaire (survie sans dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'âge gestationnel) ont montré la non-infériorité de la technique LISA par rapport à la technique d'administration standard. Concernant les critères secondaires, la technique LISA était supérieure en termes d'augmentation de la survie sans complications majeures et en termes de réduction de la fréquence des autres critères de morbidité associée à la prématurité. Le recours à la ventilation mécanique était significativement réduit dans le groupe traité par la technique LISA.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

On ne dispose d'aucune donnée de pharmacocinétique humaine, du fait des barrières éthiques et techniques s'étant opposées à l'obtention de telles données chez des enfants prématurés.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et dans la boîte carton d'origine à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être sorti du réfrigérateur pour une période de 24 heures maximum à une température ne dépassant pas 25 °C. A la fin de cette période, le flacon de Curosurf non utilisé, non ouvert peut être remis au réfrigérateur pour un usage ultérieur.

Ce flacon ne peut être remis au réfrigérateur plus d'une fois. Après la deuxième sortie du réfrigérateur, le produit devra être utilisé dans les 24 heures ou être jeté.

La date et l'heure de sortie du réfrigérateur doivent être enregistrées sur l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant utilisation, le flacon doit être amené à 37 °C, puis agité doucement de haut en bas afin d'obtenir une suspension uniforme.

La suspension doit être extraite du flacon au moyen d'une aiguille et d'une seringue stérile.

Afin d'extraire la suspension, respecter les instructions ci-dessous :

1. Repérer l'encoche (FLIP-UP) sur la capsule en plastique colorée.
2. Soulever l'encoche et tirer vers le haut.
3. Soulever la capsule en plastique et tirer la partie d'aluminium vers le bas.

4. et 5. Oter l'ensemble de l'anneau en tirant sur l'aluminium.
6. et 7. Oter la capsule de caoutchouc afin d'extraire le contenu.
Pour usage unique seulement.

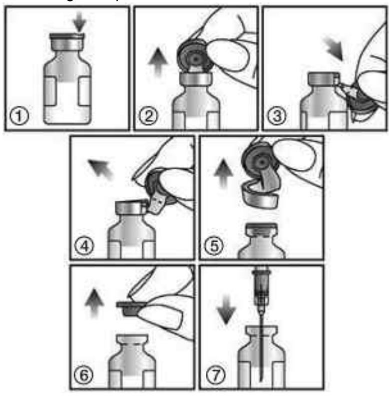

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux unités de soins intensifs en néonatalogie.
AMM 3400955775201 (1992, RCP rév 22.08.17) 120 mg/1,5 ml.
3400955775379 (1992, RCP rév 22.08.17) 240 mg/3 ml.
Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

CUTACNYL ®
peroxyde de benzoyle

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel pour application locale à 2,5 %, à 5 % et à 10 % : Tubes de 40 g.

COMPOSITION *p tube*

	2,5 %	*5 %*	*10 %*
Peroxyde de benzoyle hydraté exprimé en peroxyde de benzoyle	1 g	2 g	4 g

Excipients (communs) : carbomère 940, édétate disodique, docusate de sodium, silice colloïdale anhydre, propylèneglycol, poloxamère 182, solution d'hydroxyde de sodium à 10 %, glycérol, copolymère méthacrylique, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : propylèneglygol.

DC INDICATIONS
Acné vulgaire.
Cutacnyl 2,5 % et Cutacnyl 5 % seront préférentiellement utilisés dans les cas suivants :
- acnés débutantes de l'adolescent,
- chez les sujets à peau fragile, notamment les enfants, les sujets blonds ou roux,
- en début de traitement, en période d'essai, afin de s'assurer de la bonne tolérance au produit,
- en cure d'entretien des acnés blanchies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
A adapter en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance individuelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En général, 1 ou 2 applications quotidiennes.
Une application tous les 2-3 jours en cure d'entretien pour le gel à 2,5 % et 5 %.
Appliquer Cutacnyl en légers massages, du bout des doigts, jusqu'à pénétration complète du produit. Se laver les mains après l'emploi du produit.
Conserver à l'abri de la chaleur. Éviter la proximité d'une flamme.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au peroxyde de benzoyle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Uniquement pour voie externe.
Des informations précises fournies au patient pourront éviter l'arrêt prématuré et injustifié du traitement.
Une irritation discrète est possible (légère sensation de brûlure, rougeur et desquamation de la peau), surtout en début de traitement. Elle ne témoigne pas d'une intolérance ou d'une allergie au topique tant qu'elle reste modérée. Il convient cependant de tester la sensibilité individuelle en faisant précéder la mise en route du traitement par une « touche d'essai » (applications répétées sur une petite surface tégumentaire pendant 10 à 15 jours consécutifs).
Pour réduire ces phénomènes d'irritation :
- ne pas appliquer sur une peau déjà irritée par des traitements préalables ou souffrant d'érythème solaire ;
- éviter, en règle générale, l'emploi concomitant avec d'autres thérapeutiques locales kératolytiques ou détersives ;
- utiliser un pain de toilette doux (toilette pas plus de deux fois par jour), s'abstenir de tout cosmétique ou autre produit parfumé ou alcoolisé ;
- ne pas s'exposer au soleil en début de traitement ; par la suite, il est préférable d'utiliser un filtre solaire ;
- ne pas se servir de lampes à UV ;
- une prudence particulière est recommandée pour les sujets à teint clair et sur certaines zones tégumentaires plus fragiles (visage, cou, décolleté, creux sus-claviculaire) ;
- éviter le contact avec les yeux et les paupières, la bouche, les narines et les muqueuses. En cas d'application accidentelle sur les muqueuses (yeux, bouche, narines) ou sur les paupières, rincer très soigneusement à l'eau ;
- si les phénomènes d'irritation s'avèrent gênants, espacer les applications et/ou utiliser la forme moins concentrée ;
- si l'irritation gênante persiste malgré les précautions d'emploi, le traitement devra être interrompu.

En raison du risque de sensibilisation, ce médicament ne doit pas être appliqué sur une peau lésée (plaie érosion cutanée ou inflammation cutanée aiguë).
Le contact de Cutacnyl avec une matière colorée (comme les cheveux et les tissus teints) peut entraîner son blanchiment ou sa décoloration.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas chez l'animal de rapport publié mentionnant un effet du peroxyde de benzoyle sur les fonctions de reproduction, la fertilité, la tératogénicité, l'embryotoxicité ou le développement péri et postnatal. La large utilisation du peroxyde de benzoyle dans le cadre de l'acné depuis plusieurs décennies à des concentrations inférieures à 10 % n'a pas été associée à ce type d'effet dans l'espèce humaine. Cutacnyl en gel ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si c'est clairement nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur l'excrétion du peroxyde de benzoyle dans le lait chez l'animal ou dans l'espèce humaine, et parce que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, il est recommandé d'utiliser le peroxyde de benzoyle avec prudence chez la femme allaitante et la préparation ne doit pas être appliquée sur la poitrine pour éviter tout transfert de produit chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le peroxyde de benzoyle n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont répertoriés par système organe classe et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections oculaires	
Indéterminée	Œdème palpébral
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Sécheresse cutanée, érythème, desquamation (exfoliation cutanée), sensation de brûlure cutanée
Fréquent	Prurit, irritation cutanée (dermite irritative de contact)
Indéterminée	Gonflement du visage, éruption cutanée (rash), photosensibilité, douleur cutanée (picotements), dermite allergique de contact

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le gel de peroxyde de benzoyle est indiqué uniquement dans le cadre d'un traitement topique. En cas d'application excessive du produit, il n'est pas attendu d'effet systémique. L'application topique excessive du peroxyde de benzoyle ne donne pas de meilleurs résultats ou de résultat plus rapide, mais peut induire une irritation sévère. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique mis en place.
En cas d'ingestion accidentelle, des mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiacnéiques à usage topique (code ATC : D10AE01).
Dans l'état actuel de nos connaissances, la pathogenèse de l'acné associe plusieurs facteurs :
- hypersécrétion séborrhéique (sous la dépendance des androgènes),
- rétention du sébum par anomalie de la kératinisation de l'*infra-infundibulum* du follicule pilosébacé, aboutissant à la formation de comédons et microkystes (éléments sémiologiques essentiels),
- réaction inflammatoire induite par des germes saprophytes *(Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis...)* et certains composants irritants du sébum, aboutissant à la formation de papules inflammatoires, de pustules et de nodules.

Le peroxyde de benzoyle agit essentiellement par action antibactérienne sur *Propionibacterium acnes,* principal responsable des phénomènes inflammatoires ; il est, accessoirement, modérément kératolytique et sébostatique.
La formule principalement aqueuse de l'excipient (86 % d'eau) diminue les risques d'irritations observés parfois en début de traitement.
L'extrême ténuité des particules de peroxyde de benzoyle microfin confère aux lotions et aux gels dermiques une homogénéité optimale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le peroxyde de benzoyle pénètre dans la peau où il est transformé en acide benzoïque qui passe dans la circulation systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets indésirables bien connus du peroxyde de benzoyle incluent une irritation légère à modérée après application dermique et un potentiel sensibilisant après un certain nombre d'expositions. Le peroxyde de benzoyle est rapidement et complètement métabolisé en acide benzoïque dans la peau, lequel, après absorption, est éliminé dans l'urine avec une exposition systémique limitée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932731121 (1990, RCP rév 28.09.15) gel à 2,5 %.
3400932825653 (1985, RCP rév 28.09.15) gel à 5 %.
3400932812585 (1985, RCP rév 28.09.15) gel à 10 %.
Prix : 1,91 € (1 tube de gel à 2,5 %).
1,97 € (1 tube de gel à 5 %).
1,97 € (1 tube de gel à 10 %).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

CUTERPÈS ®
ibacitabine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel pour application locale à 1 % : Tube (polyfoil) de 5 g.

COMPOSITION *p tube*
Ibacitabine (DCI) .... 50 mg
Excipients : carboxyméthylcellulose sodique, propylèneglycol, nitrate de phénylmercure, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol et nitrate de phénylmercure.

DC INDICATIONS
Traitement des poussées d'herpès labial localisé (appelé aussi « bouton de fièvre »).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Appliquer localement, 3 à 10 fois par jour, sur les lésions herpétiques siégeant exclusivement sur les lèvres.
Le traitement sera d'autant plus efficace qu'il est débuté de façon précoce, dès les premiers symptômes annonçant une poussée herpétique.
La durée du traitement est adaptée à chaque cas mais ne doit pas dépasser 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Intolérance à l'iode.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du propylèneglycol pouvant provoquer des irritations cutanées, et un dérivé organo-mercuriel pouvant provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma) et une dépigmentation.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE : En l'absence de donnée, éviter l'utilisation pendant la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'est pas attendu d'impact de Cuterpès sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Système Organe classe	Effets indésirables
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite de contact

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux, code ATC : D06BB08 (D : dermatologie).
Ibacitabine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption percutanée de l'ibacitabine est réduite sur peau saine (environ 1 % après 24 heures de contact). Sur peau lésée, cette absorption est augmentée (environ 27 %). Dans la mesure où les lésions traitées sont de taille réduite, les quantités absorbées demeurent très faibles. Lors de l'application cutanée, l'ibacitabine ne subit pas de métabolisme local significatif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Chez plusieurs espèces animales, en administration chronique, avec des doses de 3 à 30 mg/kg, l'ibacitabine n'a pas mis en évidence de problème de tolérance.
Potentiel carcinogène :
Aucune étude à long terme n'a été menée sur l'animal avec l'ibacitabine pour évaluer le potentiel carcinogénique. Cependant, lors de traitement de 80 à 120 semaines sur l'animal avec les dérivés iododéoxyuridine et bromodéoxyuridine qui présentent de nombreuses analogies avec l'ibacitabine, les données issues d'études de cancérogenèse étaient négatifs.
Potentiel mutagène :
Aucun effet délétère sur les gènes et les chromosomes n'a été identifié dans des tests *in vivo* et *in vitro.*
Reproduction :
Chez le lapin et le rat, l'ibacitabine a révélé une activité embryotoxique et embryolétale à partir de la dose de 8 mg/kg, conséquence de son activité pharmacologique. Chez le rat, l'espèce la plus sensible, une potentialité tératogène a été retrouvée à la dose de 1 mg/kg.
Ces effets ont été observés après administration par voie sous-cutanée qui assure une résorption beaucoup plus importante que celle susceptible d'intervenir après application cutanée chez l'homme.
Toxicité cutanée et muqueuse :
Une administration cutanée quotidienne à dose importante (1 gramme) de Cuterpès ou de l'excipient pendant une longue durée (11 semaines) chez le lapin sur une zone de peau abrasée a montré un léger retard à la cicatrisation sans autre effet toxique local.
L'administration au niveau de la muqueuse pendant 3 semaines chez l'animal n'a eu aucun effet toxique local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après la 1re utilisation : Ne pas conserver plus d'un mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931568438 (1973/95, RCP rév 23.03.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

CUTISAN ® 1 %
poudre pour application cutanée
triclocarban

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour application cutanée : Flacon poudreur de 80 g, muni d'un verseur.

COMPOSITION *p 100 g*

Triclocarban (DCI) .... 1 g
Excipient : talc.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des intertrigos digitoplantaires de l'adulte.
Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes sur la peau et les muqueuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie cutanée.
Poudrer les lésions des pieds une à plusieurs fois par jour en évitant l'accumulation dans les plis.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au triclocarban ou à l'un des autres constituants mentionnés dans la rubrique Composition.
- Dermatose infectieuse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser sur une grande surface.
La chaleur (⩾ 50 °C) dégrade le triclocarban, entraînant la libération de chloroanilines responsables de méthémoglobinémie. En conséquence, n'en imprégner en aucun cas les linges qui subiraient ensuite un traitement thermique (lavage à l'eau chaude, repassage, stérilisation...).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), l'emploi simultané ou successif d'autres antiseptiques est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de sensibilisation.
- Rares cas de réaction cutanée de nature allergique (eczéma).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (code ATC : D08AX ; D : dermatologie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Sur peau saine ou lésée, l'absorption du triclocarban est très faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas d'exigences particulières.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930274651 (1960/97, RCP rév 30.04.14).
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

CYANOKIT ®
hydroxocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (cristalline ; rouge foncé) *pour solution pour perfusion IV à 5 g :* flacon de poudre de 250 ml (verre incolore de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique + 1 dispositif de transfert stérile + 1 set de perfusion intraveineuse stérile + 1 cathéter court stérile pour l'administration à des enfants.

COMPOSITION *p flacon**

Hydroxocobalamine (DCI) .... 5 g
Excipient : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).
* Après reconstitution avec 200 mL de diluant, chaque mL de solution reconstituée contient 25 mg d'hydroxocobalamine.

DC INDICATIONS

Traitement des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure dans toutes les tranches d'âge.
Cyanokit doit être administré en association aux mesures de décontamination et de soutien appropriées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Dose initiale :
Adulte :
La dose initiale de Cyanokit est de 5 g (200 mL, volume total de solution reconstituée).
Population pédiatrique :
Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

Poids corporel en kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose initiale : - en g - en mL	 0,35 14	 0,70 28	 1,40 56	 2,10 84	 2,80 112	 3,50 140	 4,20 168

Dose supplémentaire :
En fonction de la sévérité de l'intoxication et de la réponse clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une seconde dose peut être administrée.
Adulte :
La dose supplémentaire de Cyanokit est de 5 g (200 mL, volume total de solution reconstituée).
Population pédiatrique :
Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose supplémentaire de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.
Dose maximale :
Adulte :
La dose maximale recommandée est de 10 g.
Population pédiatrique :
Des nourrissons aux adolescents (de 0 à 18 ans), la dose maximale totale recommandée est de 140 mg/kg sans dépasser un maximum de 10 g.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Bien que la sécurité et l'efficacité de l'hydroxocobalamine n'aient pas été étudiées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, Cyanokit étant un traitement d'urgence administré dans des situations aiguës, menaçant le pronostic vital, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.
MODE D'ADMINISTRATION :
La dose initiale de Cyanokit est administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.
La vitesse de perfusion intraveineuse de la seconde dose variera de 15 minutes (chez les patients dont l'état est extrêmement instable) à 2 heures, en fonction de l'état du patient.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement d'une intoxication au cyanure doit inclure un contrôle immédiat de la fonction respiratoire, une oxygénation et une hydratation adaptées, un monitoring cardiovasculaire et le traitement symptomatique des convulsions. Les mesures de décontamination devront être adaptées à la voie d'exposition.
Cyanokit ne se substitue pas à une oxygénothérapie et son administration ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre des mesures mentionnées ci-dessus.
L'existence et la gravité d'une intoxication au cyanure sont souvent initialement inconnues. Il n'existe pas de test sanguin largement répandu permettant de confirmer rapidement une intoxication au cyanure. La prise en charge sera basée sur le tableau clinique et/ou les signes et symptômes d'intoxication au cyanure.

Une intoxication au cyanure peut survenir par exposition à des fumées d'incendie dans un espace clos, par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les sources d'intoxication au cyanure comprennent l'acide cyanhydrique et les sels de cyanure, les substances cyanogènes, y compris les plantes cyanogènes, les nitriles aliphatiques, ou l'exposition prolongée au nitroprussiate de sodium.
Signes et symptômes d'une intoxication au cyanure :
Les signes et symptômes fréquents d'une intoxication au cyanure comprennent : nausées, vomissements, maux de tête, altération de l'état neurologique (par exemple confusion, désorientation), sensation d'oppression thoracique, dyspnée, tachypnée ou hyperpnée (phase précoce), bradypnée ou apnée (phase tardive), hypertension (phase précoce) ou hypotension (phase tardive), collapsus cardiovasculaire, convulsions ou coma, mydriase et concentration plasmatique en lactate > 8 mmol/L.
Dans le cas de nombreuses victimes, lors d'acte de terrorisme ou d'accident chimique, les symptômes liés à la panique, tels que tachypnée et vomissements, peuvent ressembler aux signes précoces d'une intoxication au cyanure. La présence d'une altération de l'état neurologique (confusion et désorientation) et/ou de mydriase suggère une intoxication au cyanure.
Inhalation de fumées :
Toutes les victimes ayant inhalé des fumées ne souffrent pas nécessairement d'intoxication au cyanure, mais elles peuvent présenter des brûlures, des traumatismes et avoir été exposées à d'autres substances toxiques responsables d'une aggravation du tableau clinique.
Avant d'administrer Cyanokit, il est recommandé d'examiner les personnes concernées pour rechercher la présence des éléments suivants :
- exposition aux fumées lors d'incendie dans un espace clos ;
- présence de suie autour de la bouche, du nez et/ou dans l'oropharynx ;
- altération de l'état neurologique.

Dans ces circonstances, une hypotension et/ou une concentration plasmatique en lactate ⩾ 10 mmol/L (supérieure à celle mentionnée dans les signes et symptômes en raison du fait que le monoxyde de carbone contribue à la concentration plasmatique de l'acide lactique) suggèrent fortement une intoxication au cyanure. En présence des signes mentionnés ci-dessus, le traitement par Cyanokit ne doit pas attendre la détermination de la concentration plasmatique en lactate.
Réactions d'hypersensibilité :
Une hypersensibilité confirmée à l'hydroxocobalamine ou à la vitamine B_{12} doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque avant l'administration de Cyanokit car des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par l'hydroxocobalamine (cf Effets indésirables).
Atteintes rénales :
Des cristaux d'oxalate ont été observés dans les urines de volontaires sains ayant reçu de l'hydroxocobalamine.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, défaillance rénale et présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines ont été rapportés chez des patients traités par hydroxocobalamine après une intoxication confirmée ou suspectée au cyanure. Dans certains cas, une hémodialyse a pu s'avérer nécessaire pour obtenir la guérison (cf Effets indésirables). Par conséquent, par précaution, après administration de Cyanokit, une surveillance régulière de la fonction rénale (notamment l'urée sanguine et la créatinine sérique) est nécessaire jusqu'à 7 jours après l'administration du médicament.
Élévation de la pression artérielle :
Une élévation transitoire et généralement asymptomatique de la pression artérielle peut survenir chez les patients traités à l'hydroxocobalamine. L'élévation maximale de la pression artérielle a été observée vers la fin de la perfusion (cf Effets indésirables).
Effets sur le dosage du cyanure dans le sang :
L'hydroxocobalamine abaisse les concentrations en cyanure dans le sang. Bien que la détermination de la concentration sanguine en cyanure ne soit pas requise et ne doive pas retarder le traitement par l'hydroxocobalamine, elle peut être utile pour documenter une intoxication au cyanure. Si une détermination de la concentration sanguine en cyanure est prévue, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant l'initiation du traitement par Cyanokit.
Interférence avec l'évaluation des brûlures :
En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut induire une coloration rouge de la peau et peut par conséquent interférer avec l'évaluation des brûlures. Néanmoins, la présence de lésions cutanées, d'œdème et de douleur suggère fortement la présence de brûlures.
Interférence avec les examens de laboratoire :
En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec la détermination de certains paramètres biologiques (par exemple paramètres biochimiques, hématologiques, de la coagulation et urinaires). Les tests *in vitro* indiquent que l'importance et la durée de l'interférence dépendent de nombreux facteurs tels que la dose d'hydroxocobalamine, l'analyte, la concentration en analyte, la méthode, l'appareil utilisé, les concentrations en cobalamines-(III) y compris en cyanocobalamine et, dans une certaine mesure, le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la mesure.
Sur la base des études *in vitro* et des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires sains, le tableau suivant décrit les interférences avec des examens de laboratoire qui peuvent être observées après une dose de 5 g d'hydroxocobalamine. Après une dose de 10 g, il faut s'attendre à ce que les interférences persistent jusqu'à 24 heures de plus. L'importance et la durée des interférences chez les patients intoxiqués au cyanure peuvent varier en fonction de la sévérité de l'intoxication. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction de l'appareil utilisé pour l'analyse, aussi il faut être prudent lors du rapport et de l'interprétation des résultats de laboratoire.
Interférences observées *in vitro* entre l'hydroxocobalamine et des examens de laboratoire :

	Paramètre de laboratoire		
	Biochimie	Hématologie	Coagulation
Aucune interférence observée	Calcium, sodium, potassium, chlorure, urée, gamma glutamyl transférase (gamma GT)	Érythrocytes, hématocrite, volume globulaire moyen (VGM), leucocytes, lymphocytes, monocytes, éosinophiles, neutrophiles, plaquettes	
Élévation artificielle[1]	Créatinine, bilirubine totale et conjuguée[2], triglycérides, cholestérol, protéines totales, glucose, albumine, phosphatase alcaline	Hémoglobine (Hb), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	
Diminution artificielle[1]	Alanine aminotransférase (ALAT), amylase		
Imprévisible[3]	Phosphate, acide urique, aspartate aminotransférase (ASAT), créatine kinase (CK), isoenzyme MB de la créatine kinase (CKMB), lactate déshydrogénase (LDH)		Temps partiel de thromboplastine active (TCA), taux de prothrombine (TP), temps de Quick ou rapport international normalisé (INR)
Durée de l'interférence après une dose de 5 g	24 heures sauf pour la bilirubine (jusqu'à 4 jours)	12 à 16 heures	24 heures

(1) Interférence ⩾ 10 % observée avec au moins un appareil.
(2) Réduction artificielle par la méthode diazo.
(3) Résultats contradictoires.
Appareils utilisés : ACL Futura (Instrumentation Laboratory), Axsym/Architect (Abbott), BM Coasys[110] (Boehringer Mannheim), CellDyn 3700 (Abbott), Clinitek 500 (Bayer), Cobas Integra 700, 400 (Roche), Gen-S Coultronics, Hitachi 917, STA ® Compact, Vitros 950 (Ortho Diagnostics).
L'hydroxocobalamine peut interférer avec tous les paramètres urinaires mesurés par méthodes colorimétriques. Les effets sur ces examens durent habituellement 48 heures après une dose de 5 g, mais peuvent persister plus longtemps. Il faut être prudent lors de l'interprétation d'examens colorimétriques urinaires tant que de la chromaturie est présente.
Interférence avec l'hémodialyse :
En raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut provoquer l'arrêt des machines d'hémodialyse, celles-ci détectant par erreur une « fuite de sang ». Ceci doit être pris en compte avant de débuter une hémodialyse chez des patients traités par l'hydroxocobalamine.
Utilisation avec d'autres antidotes du cyanure :
La sécurité de l'administration simultanée d'autres antidotes du cyanure avec Cyanokit n'a pas été établie (cf Incompatibilités). Si l'on prend la décision d'administrer un autre antidote du cyanure avec Cyanokit, ces médicaments ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse (cf Incompatibilités).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets tératogènes suite à une exposition quotidienne tout au long de l'organogenèse (cf Sécurité préclinique). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'hydroxocobalamine chez la femme enceinte et le risque potentiel en clinique n'est pas connu.
Toutefois, compte tenu :
- du nombre limité de deux injections d'hydroxocobalamine,
- du caractère potentiellement mortel d'une intoxication au cyanure,
- de l'absence de traitement alternatif,

l'hydroxocobalamine peut être administrée chez la femme enceinte.
Les professionnels de la santé doivent signaler rapidement au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou aux autorités de santé toute exposition à Cyanokit en cours de grossesse, qu'elle ait été décelée avant ou après le traitement par Cyanokit, et assurer un suivi attentif de la grossesse et de son issue.
ALLAITEMENT :
L'hydroxocobalamine étant administrée dans des situations potentiellement mortelles, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à son utilisation. En l'absence de données concernant les nourrissons allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement après l'administration de Cyanokit.
FERTILITÉ :
Aucune étude sur la fertilité n'a été menée (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Au total, 347 sujets ont été exposés à l'hydroxocobalamine lors des études cliniques. Sur ces 347 sujets, 245 patients étaient suspectés d'exposition aux cyanures au moment de l'administration d'hydroxocobalamine. Les 102 sujets restants étaient des volontaires

sains qui n'avaient pas été exposés au cyanure au moment de l'administration d'hydroxocobalamine.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation de Cyanokit. Cependant, en raison de la faible quantité de données disponibles, il est impossible de fournir des estimations de fréquence :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : diminution du pourcentage de lymphocytes.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, y compris angiœdème, éruptions cutanées, urticaire et prurit.
- Affections psychiatriques : agitation.
- Affections du système nerveux : troubles de la mémoire, vertiges.
- Affections oculaires : gonflement, irritation, rougeur.
- Affections cardiaques : extrasystoles ventriculaires. Une accélération de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.
- Affections vasculaires : élévation transitoire de la pression artérielle qui disparaît généralement après quelques heures, bouffées de chaleur. Une diminution de la pression artérielle a été observée chez les patients intoxiqués au cyanure.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épanchement pleural, dyspnée, sensation d'oppression au niveau de la gorge, sécheresse de la gorge, gêne thoracique.
- Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, vomissements, nausées, dysphagie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : coloration rouge réversible de la peau et des muqueuses : chez la plupart des patients, pouvant persister jusqu'à 15 jours après l'administration de Cyanokit. Éruptions pustuleuses pouvant persister plusieurs semaines, affectant principalement le visage et le cou.
- Affections du rein et des voies urinaires :
  - Insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, défaillance rénale, présence de cristaux d'oxalate de calcium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Chromaturie : tous les patients présentent une coloration rouge foncé assez marquée des urines au cours des trois premiers jours qui suivent l'administration. La coloration des urines peut persister jusqu'à 35 jours après l'administration de Cyanokit (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : maux de tête ; réaction au site d'injection ; œdèmes périphériques.
- Investigations : Cyanokit peut provoquer une coloration rouge du plasma susceptible de provoquer une élévation ou une diminution artificielle du taux de certains paramètres de laboratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données limitées disponibles concernant les enfants (de 0 à 18 ans) traités par l'hydroxocobalamine n'ont pas fait apparaître de différence entre les profils de sécurité de l'hydroxocobalamine observés chez les adultes et les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses aussi élevées que 15 g ont été administrées sans aucun effet indésirable spécifique lié à la dose. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. L'hémodialyse peut être efficace en pareilles circonstances, mais n'est indiquée qu'en cas de toxicité importante liée à l'hydroxocobalamine. Cependant, en raison de sa couleur rouge foncé, l'hydroxocobalamine peut interférer avec le fonctionnement des machines d'hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes (code ATC : V03AB33).

Mécanisme d'action :

L'action de l'hydroxocobalamine pour le traitement de l'intoxication au cyanure repose sur sa capacité à se lier fortement aux ions cyanures. Chaque molécule d'hydroxocobalamine peut se lier à un ion cyanure par substitution du ligand hydroxo lié à l'ion cobalt trivalent pour former de la cyanocobalamine. La cyanocobalamine est un composé stable et non toxique, excrété dans l'urine.

Efficacité :

En raison de considérations éthiques, aucune étude contrôlée d'efficacité n'a été réalisée chez l'homme.

Pharmacologie animale :

L'efficacité de l'hydroxocobalamine a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée portant sur des chiens adultes intoxiqués au cyanure. Les chiens ont été intoxiqués par administration intraveineuse d'une dose létale de cyanure de potassium. Les chiens ont ensuite reçu du chlorure de sodium à 9 mg/mL, de l'hydroxocobalamine à 75 mg/kg ou de l'hydroxocobalamine à 150 mg/kg, administrés par voie intraveineuse en 7,5 minutes. Les doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg équivalent approximativement à 5 g et 10 g d'hydroxocobalamine respectivement, chez l'homme, non seulement sur la base du poids corporel, mais également sur la base de la Cmax de l'hydroxocobalamine [cobalamines-(III) totales, cf Pharmacocinétique].

La survie à la 4^{e} heure et au 14^{e} jour des chiens ayant reçu des doses de 75 mg/kg et 150 mg/kg d'hydroxocobalamine était significativement plus élevée que celle des chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/mL :

Survie des chiens intoxiqués au cyanure :

Paramètre	Traitement		
	Chlorure de sodium 9 mg/mL (n = 17)	Hydroxocobalamine 75 mg/kg (n = 19)	Hydroxocobalamine 150 mg/kg (n = 18)
Survie à la 4^{e} heure, n (%)	7 (41)	18 (95) *	18 (100) *
Survie au 14^{e} jour, n (%)	3 (18)	15 (79) *	18 (100) *

* $p < 0{,}025$.

L'histopathologie a révélé des lésions cérébrales compatibles avec une hypoxie induite par le cyanure. L'incidence des lésions cérébrales était nettement moindre chez les chiens ayant reçu 150 mg/kg d'hydroxocobalamine que chez les chiens ayant reçu 75 mg/kg d'hydroxocobalamine ou du chlorure de sodium à 9 mg/mL.

La restauration rapide et complète de l'hémodynamique et, ultérieurement, des gaz sanguins, du pH et du lactate après l'intoxication au cyanure, a probablement contribué au meilleur résultat observé chez les animaux traités à l'hydroxocobalamine. L'hydroxocobalamine a réduit la concentration en cyanure dans le sang total de 120 nmol/mL environ à 30-40 nmol/mL à la fin de la perfusion, contre 70 nmol/mL dans le groupe de chiens ayant reçu uniquement du chlorure de sodium à 9 mg/mL.

Patients intoxiqués au cyanure :

Au total, 245 patients avec une intoxication au cyanure suspectée ou confirmée ont été inclus dans les études cliniques sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine en tant qu'antidote. Le taux de survie était de 58 % chez les 213 patients chez lesquels le résultat est connu. Parmi les 89 patients décédés, 63 se trouvaient initialement en arrêt cardiaque, ce qui suggère qu'une grande partie de ces patients souffraient probablement de lésions cérébrales irréversibles avant l'administration d'hydroxocobalamine. Parmi les 144 patients non initialement en arrêt cardiaque dont la survie est documentée, 118 (82 %) ont survécu. En outre, sur 34 patients dont les concentrations en cyanure avaient été déterminées et étaient supérieures au seuil létal (⩾ 100 µmol/L), 21 (62 %) ont survécu suite au traitement par l'hydroxocobalamine.

L'administration d'hydroxocobalamine était généralement associée à une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle systolique > 90 mmHg) chez 17 patients sur 21 (81 %) qui présentaient une pression artérielle basse (pression artérielle systolique > 0 et ⩽ 90 mmHg) après exposition au cyanure. Parmi les patients pour lesquels une évaluation de l'évolution neurologique était possible (96 patients sur les 171 qui présentaient des symptômes neurologiques avant l'administration d'hydroxocobalamine), 51 (53 %) ayant reçu de l'hydroxocobalamine ont présenté une amélioration ou une restauration complète de leur état neurologique.

Personnes âgées :

Environ 50 victimes confirmées ou suspectées d'intoxication au cyanure âgées de 65 ans et plus ont reçu de l'hydroxocobalamine au cours des études cliniques. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez ces patients était similaire à celle observée chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

La documentation de l'efficacité porte sur 54 patients pédiatriques. L'âge moyen des patients pédiatriques était d'environ six ans et la dose moyenne d'hydroxocobalamine était de l'ordre de 120 mg/kg de poids corporel. Le taux de survie de 41 % dépendait fortement du tableau clinique. Sur les 20 patients pédiatriques non initialement en arrêt cardiaque, 18 (90 %) ont survécu, dont 4 avec des séquelles. En général, l'efficacité de l'hydroxocobalamine chez les patients pédiatriques était similaire à celle observée chez des adultes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse de Cyanokit, une liaison significative aux protéines plasmatiques et composés physiologiques à faible poids moléculaire se produit pour former divers complexes de cobalamine-(III) par remplacement du ligand hydroxo. Les cobalamines-(III) à faible poids moléculaire formées, y compris l'hydroxocobalamine, sont dénommées cobalamines-(III) libres ; l'ensemble des cobalamines libres et liées aux protéines est dénommé cobalamines-(III) totales. Pour refléter l'exposition à l'ensemble des dérivés, la pharmacocinétique des cobalamines-(III) plutôt que celle de l'hydroxocobalamine a été étudiée, ce qui nécessite d'utiliser comme unité de concentration les µg éq/mL [c'est-à-dire l'entité cobalamine-(III) sans ligand spécifique].

Une pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée après administration intraveineuse d'une dose unique de 2,5 à 10 g de Cyanokit à des volontaires sains. Des valeurs moyennes de Cmax des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 113 et 579 µg éq/mL ont été trouvées, après une dose de 5 g de Cyanokit (la dose initiale recommandée). De même, des valeurs moyennes de Cmax des cobalamines-(III) libres et totales de respectivement 197 et 995 µg éq/mL ont été trouvées, après une dose de 10 g de Cyanokit. La demi-vie moyenne prédominante des cobalamines-(III) libres et totales était de l'ordre de 26 à 31 heures pour les doses de 5 et 10 g.

La quantité totale moyenne de cobalamines-(III) excrétées dans les urines au cours de la période de prélèvement de 72 heures représentait environ 60 % de la dose de 5 g et environ 50 % de la dose de 10 g de Cyanokit. Globalement, l'excrétion urinaire totale représente au moins 60 à 70 % de la dose administrée. La majeure partie de l'excrétion urinaire se produit au cours des premières 24 heures, mais une coloration rouge des urines a été observée jusqu'à 35 jours après la perfusion intraveineuse.

Après ajustement au poids corporel, aucune différence importante entre les sujets de sexe masculin et féminin n'a été constatée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires des cobalamines-(III) libres et totales après administration de 5 ou 10 g de Cyanokit.

Chez les patients intoxiqués au cyanure, on peut s'attendre à ce que l'hydroxocobalamine se lie au cyanure pour former de la cyanocobalamine, laquelle est excrétée dans les urines. La pharmacocinétique des cobalamines-(III) totales dans cette population pourrait être affectée par la charge en cyanure de l'organisme car il a été rapporté que la demi-vie de la cyanocobalamine est 2 à 3 fois inférieure à celle des cobalamines-(III) totales chez des volontaires sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez des lapins anesthésiés, l'hydroxocobalamine exerce des effets hémodynamiques (élévation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale, réduction du débit cardiaque) liés à sa capacité de fixer le monoxyde d'azote.

Les études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux organes cibles sont le foie et les reins. Néanmoins, ces observations n'ont été faites qu'à des expositions considérées comme supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. En particulier, une fibrose hépatique a été observée chez le chien après administration d'hydroxocobalamine à la dose de 300 mg/kg pendant 4 semaines. Il est peu probable que cette observation ait une signification pour l'homme car rien de semblable n'a été rapporté lors des études à court terme portant sur l'hydroxocobalamine.

Une toxicité sur le développement du fœtus, incluant une tératogénicité, a été observée chez le rat et le lapin aux doses de 150 mg/kg et plus administrées quotidiennement tout au long de l'organogenèse. La dose de 150 mg/kg correspond approximativement à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine ni sur le développement péri- et postnatal. Le potentiel carcinogène de l'hydroxocobalamine n'a pas été évalué.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Une incompatibilité physique (formation de particules) a été observée avec le mélange de solution d'hydroxocobalamine reconstituée et les médicaments suivants : diazépam, dobutamine, dopamine, fentanyl, nitroglycérine, pentobarbital, phénytoïne sodique, propofol et thiopental.

Une incompatibilité chimique a été observée avec le mélange de solution d'hydroxocobalamine reconstituée et les médicaments suivants : épinéphrine, chlorhydrate de lidocaïne, adénosine, atropine, midazolam, kétamine, chlorure de suxaméthonium, chlorhydrate d'amiodarone, bicarbonate de sodium, thiosulfate de sodium, nitrite de sodium, et a été rapportée avec l'acide ascorbique. Par conséquent, ces médicaments ou d'autres médicaments ne doivent pas être administrés simultanément par la même voie veineuse que l'hydroxocobalamine.

L'administration simultanée d'hydroxocobalamine et de dérivés sanguins (sang total, concentré de globules rouges, concentré plaquettaire et plasma frais congelé) par la même voie veineuse n'est pas recommandée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Lors d'utilisation en ambulatoire, Cyanokit peut être exposé pendant de brèves périodes aux variations de température habituellement rencontrées lors du transport (soumis pendant 15 jours à des températures variant de 5 °C à 40 °C), à un transport dans le désert (soumis pendant 4 jours à des températures variant de 5 °C à 60 °C) et à des cycles de congélation/décongélation (soumis pendant 15 jours à des températures variant de − 20 °C à 40 °C). En cas de dépassement de ces conditions temporaires, le produit doit être jeté.

Après reconstitution :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) a été démontrée pendant 6 heures à des températures comprises entre 2 °C et 40 °C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 6 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Le flacon doit être reconstitué avec 200 mL de diluant en utilisant le dispositif de transfert stérile fourni. Le diluant recommandé est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Uniquement lorsque l'on ne dispose pas d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), on peut également utiliser une solution de Ringer lactate ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Balancer ou retourner le flacon de Cyanokit pendant au moins 1 minute pour mélanger la solution. Le flacon ne doit pas être agité, cela pouvant provoquer la formation de mousse et rendre plus difficile le contrôle de la reconstitution. La solution reconstituée étant une solution rouge foncé, quelques particules insolubles peuvent ne pas être vues. Le set de perfusion intraveineuse fourni dans le kit doit ensuite être utilisé car il contient un filtre adapté et doit être amorcé avec la solution reconstituée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/07/420/002 ; CIP 3400949912230 (RCP rév 20.07.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : SERB S.A., avenue Louise 480, 1050 Bruxelles, Belgique.

Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

CYCLADOL ®

piroxicam-bêta-cyclodextrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 20 mg (avec barre de fractionnement ; jaune pâle) : Boîte de 14, sous plaquette thermoformée.

Comprimé sécable à 20 mg (jaune pâle) : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Piroxicam (DCI) .... 20 mg

(sous forme de piroxicam-bêta-cyclodextrine : 191,20 mg/cp)

Excipients :

Comprimé effervescent : lactose monohydraté, sodium glycine carbonate, acide fumarique, aspartam, macrogol 6000, arôme citron (jus de citron, glucose, acide citrique, acide malique, sucre, sels minéraux, vitamine C, vitamine P).

Comprimé sécable : lactose, povidone réticulée, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Teneur en sodium : environ 50 mg/cp efferv.

DC INDICATIONS

Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

Ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours.

Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou

inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

Fréquence d'administration :

Le comprimé doit être pris au cours d'un repas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimé effervescent : Le comprimé doit être dissous dans un demi-verre d'eau.

Comprimé sécable : Le comprimé est à avaler tel quel avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments.
- Antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédents d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Utilisation concomitante d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques.
- Utilisation concomitante d'anticoagulants.
- Antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite.
- Patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Comprimé effervescent : Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, et Manifestations gastro-intestinales et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires ci-dessous). Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

- Manifestations gastro-intestinales (GI) : risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI.
  Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tous les patients traités par des AINS.
  Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS.
  Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Contre-indications et ci-dessous).
  La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Complications GI graves :
  Identification des sujets à risque :
  L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.
  Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de complications GI graves (cf ci-dessous et Interactions). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.
  La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.
- Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.
  Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
  Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
- Réactions cutanées : Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées lors de traitement par AINS (cf Effets indésirables). Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- Insuffisance rénale fonctionnelle :
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire.
  En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
  - sujets âgés,
  - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
  - hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
  - insuffisance cardiaque,
  - insuffisance rénale chronique,
  - syndrome néphrotique,
  - néphropathie lupique,
  - cirrhose hépatique décompensée.
- Rétention hydrosodée : Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- Hyperkaliémie :
  Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
  Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (cf Contre-indications).

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Comprimé effervescent :

- Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés.

Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments sus-cités.

L'administration simultanée de Cycladol avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Contre-indiquées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) : comme pour tous les AINS, l'association du piroxicam à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, ainsi que l'association de plusieurs spécialités contenant du piroxicam, doit être évitée.
  Aucune donnée n'a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l'incidence des effets indésirables est alors augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d'environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique.
- Anticoagulants : les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (cf Contre-indications).

Déconseillées :

- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes administrés par voie orale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'anorexie, pesanteurs épigastriques, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, flatulences, diarrhées, ulcères, perforations, hémorragies digestives occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée.

Réactions d'hypersensibilité :

- dermatologiques : éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique ;
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- générales : anaphylaxie, œdème de Quincke, vascularites, maladie sérique ont été exceptionnellement rapportées.

Effets sur le système nerveux central :

- céphalées, somnolence et vertiges ont été rapportés, ainsi que bourdonnements d'oreille ;
- des cas isolés de baisse de l'acuité auditive ont été exceptionnellement rapportés ;
- il n'a pas été signalé de perturbations oculaires aux examens ophtalmologiques de routine et lors des contrôles à la lampe à fente.

Réactions cutanéomuqueuses :

- stomatites ;
- éruption, prurit, rares cas de photosensibilisation ;
- ont été rapportées de rares cas de réactions cutanées bulleuses à type d'érythème polymorphe, d'ectodermose pluri-orificielle ou de nécrolyse épidermique (Stevens-Johnson, Lyell).

Autres :

- œdèmes, notamment des membres inférieurs ;
- rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) ;
- insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;

- atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- exceptionnels cas de pancréatite.

Quelques rares modifications biologiques ont pu être observées :

- rénales : élévation réversible du taux d'urée dans le sang et de la créatininémie ;
- hématologiques :
  - diminution de l'agrégabilité plaquettaire et allongement du temps de saignement, diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite non associée à un saignement gastro-intestinal évident,
  - exceptionnels cas d'anémie hémolytique,
  - thrombocytopénie et purpura non thrombocytopénique (Schönlein-Henoch), leucopénie et éosinophilie,
  - rares cas d'aplasie médullaire ;
- hépatiques : quelques cas de modifications, le plus souvent transitoires ou réversibles, des paramètres hépatiques (transaminases sériques, bilirubine) ont pu être observés. Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté ;
- recherche d'anticorps antinucléaires positive : quelques rares cas anecdotiques ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du piroxicam et ainsi en réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : système locomoteur).
Cycladol est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams.
Il possède les propriétés suivantes :
- antalgique ;
- antipyrétique ;
- anti-inflammatoire ;
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Cycladol est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Ce complexe est rapidement dissocié. Le piroxicam libéré est immédiatement absorbé. La bêta-cyclodextrine reste dans le tube digestif et le glucose, qui résulte de sa dégradation dans l'intestin, est absorbé par le côlon.
La forme comprimé effervescent et la forme comprimé sécable sont bioéquivalentes.
La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.
Absorption :
Après administration par voie orale, le complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est rapidement dissocié :
- la vitesse de dissolution du complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est supérieure à celle du piroxicam ;
- le piroxicam libéré à partir du complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est rapidement absorbé (demi-vie de résorption = 15 minutes).

La biodisponibilité globale et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par l'alimentation, cette dernière retardant légèrement la vitesse d'absorption.
Distribution :
Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.
Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale ; les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 % des taux sanguins.
La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.
Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).
Métabolisme - Excrétion :
Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.
Moins de 5 % de la dose ingérée sont éliminés inchangés dans les urines et les fèces.
Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuroconjugaison et d'élimination urinaire.
Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934877353 (1998, RCP rév 22.06.17) cp efferv.
3400933609573 (1993, RCP rév 22.06.17) cp séc.
Prix : 5,38 € (14 comprimés effervescents).
5,38 € (14 comprimés sécables).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

CYCLO 3® crème

Ruscus aculeatus, mélilot

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème : Tube de 100 g.

COMPOSITION	*p tube*
Petit houx (extrait sec de rhizome de *Ruscus aculeatus* L.)*	1,6 g
Mélilot (extrait fluide des parties aériennes de *Melilotus officinalis* (L.) Lam)**	2 g

Excipients :
Excipients communs : mélange de stéarate de macrogols, acide stéarique, paraffine liquide, acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), eau purifiée ; *solvant d'extraction :* eau.
Excipients de l'extrait fluide de mélilot : glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée ; *solvant d'extraction :* éthanol 30 % (v/v).
Excipients à effet notoire : acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).
* Rapport drogue/extrait natif : 2,5-6,5 : 1.
** Rapport drogue/extrait final : 0,07-0,20 : 1.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes, liés à des troubles circulatoires veineux mineurs. Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
POSOLOGIE :
2 applications de crème par jour, à faire pénétrer par un massage léger et ascendant durant 2 à 3 minutes.
Durée de traitement : 4 semaines.
Si les symptômes persistent plus de 2 semaines, consultez un médecin.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de l'acide sorbique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Éviter l'emploi de Cyclo 3 crème sur une dermatose préexistante.
Consultez un médecin :
- en cas d'inflammation cutanée, thrombophlébite, varicose, ou induration sous-cutanée, d'ulcères, de gonflements des jambes, d'insuffisance cardiaque ou rénale ;
- si les symptômes s'aggravent ou si des signes d'infections de la peau apparaissent pendant l'utilisation du médicament.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cas isolés d'eczémas de contact et réactions locales de type érythème, urticaire et prurit.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité conduites *in vitro*, d'une part avec l'extrait sec aqueux de petit houx et d'autre part avec l'extrait fluide de mélilot contenus dans la spécialité Cyclo 3 crème, permettent de conclure à l'absence d'effet mutagène sur le test d'AMES.
Les tests de tolérance locale réalisés avec la spécialité Cyclo 3 crème n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les tests de cancérogenèse et des fonctions de la reproduction n'ont pas été réalisés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932849666 (1971/91, RCP rév 23.12.13).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Département NATURACTIVE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CYCLO 3® FORT gélule

Ruscus aculeatus, hespéridine méthyl-chalcone, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (corps jaune opaque, coiffe orange opaque) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes.
Flacon de 30.

COMPOSITION	*p gélule*
Ruscus, extrait sec titré en hétérosides stéroliques	150 mg
Hespéridine méthyl-chalcone	150 mg
Acide ascorbique (DCI)	100 mg

Excipients : talc, stéarate de magnésium, silice hydrophobe colloïdale, macrogol 6000. *Enveloppe de la gélule :* jaune de quinoléine (E 104), jaune orangé S (E 110), dioxyde de titane (E 171), gélatine.
Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E 110).

DC INDICATIONS

Indiqué chez l'adulte :
- Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences de primodécubitus).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Dans l'insuffisance veino-lymphatique : la posologie usuelle est de 2 à 3 gélules par jour.
En proctologie : 4 à 5 gélules par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules seront prises avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition).
- Troubles de stockage du fer (thalassémie, hémochromatose, anémie sidéroblastique) du fait de la présence d'acide ascorbique dans la composition du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La survenue d'une diarrhée impose l'arrêt du traitement.
- Crise hémorroïdaire : le traitement doit être de courte durée. L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

Interférence avec les tests biologiques :
L'acide ascorbique est un agent réducteur qui peut influencer les résultats des tests biologiques comme la glycémie, la bilirubinémie, la mesure de l'activité des transaminases, des lactates ainsi que d'autres paramètres.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S, E 110), et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments ou avec les aliments n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de Cyclo 3 Fort chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cyclo 3 Fort pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si les métabolites de Cyclo 3 Fort sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par mesure de précaution, Cyclo 3 Fort ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'y a aucune donnée de fertilité disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors des études cliniques :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant les études cliniques :
les effets indésirables sont listés selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les règles suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).
Les effets les plus fréquents qui ont été rapportés sont la diarrhée et la douleur abdominale.
Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : insomnie.
- Rare : nervosité.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : vertige.

Affections vasculaires :
- Rare : froideur des extrémités, douleur veineuse.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhées parfois sévères (exposant à un risque d'amaigrissement et de troubles hydroélectrolytiques si le traitement est poursuivi), rapidement réversibles à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), douleur abdominale.
- Peu fréquent : dyspepsie, Nausée.
- Rare : troubles gastro-intestinaux, stomatite aphteuse.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : alanine aminotransférase augmentée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : érythème, prurit.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : contracture musculaire, extrémités douloureuses.

Effets indésirables rapportés lors de la notification spontanée (fréquence : non connue) :
- *Affections gastro-intestinales :* dans certains cas (ou chez certains patients), une colite microscopique principalement de type lymphocytaire et réversible a été identifiée, gastralgie.
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* des cas d'érythèmes maculopapuleux et d'urticaires ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des doses excessives d'acide ascorbique peuvent conduire à une anémie hémolytique chez les sujets déficients en G6PD.
Prise en charge : en cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments agissant sur les capillaires (C : système cardiovasculaire ; code ATC : C05CX).
Action veinotonique :
Mise en évidence :
- *in vitro*, sur veine isolée et perfusée, l'extrait de ruscus provoque rapidement (5 à 8 min) une contraction importante, progressive et durable ;
- *in vivo*, chez l'animal, l'administration de ruscus produit une augmentation de la pression de perfusion veineuse. L'intensité de l'effet est comparable sur veine saine et sur veine rendue pathologique.

Mécanisme :
L'effet veinotonique du ruscus s'exerce par un mécanisme de type adrénergique, à 2 niveaux :
- effet direct en tant qu'agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques postjonctionnels de la cellule lisse de la paroi vasculaire ;
- effet indirect par libération de noradrénaline à partir de ses sites de stockage neuronaux préjonctionnels.

L'intensité de l'action du ruscus est proportionnelle à la température.
Chez l'homme cette action est confirmée par la méthode d'Aellig (mesure au stéréomicroscope de la compliance veineuse, appréciée sur une veine dorsale de la main).
Les relations dose-effet en prise unique et le rôle respectif de chaque constituant de la spécialité sur le tonus veineux ont également été mis en évidence.
Action sur la circulation lymphatique :
Le débit lymphatique, mesuré sur le canal thoracique du chien, est augmenté de façon importante et durable.

Actions vasculoprotectrices :
- réduction de la perméabilité capillaire mise en évidence chez l'homme par l'épreuve de Landis ;
- chez l'homme sain, augmentation de la résistance capillaire mise en évidence selon la méthode de Kramar (création à l'aide d'une ventouse d'une dépression responsable de l'apparition de pétéchies) : augmentation significative de la résistance capillaire dès la première heure suivant l'administration. L'essentiel de cette activité peut être attribué à la vitamine C.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de pharmacocinétique animale sur les hétérosides de ruscus marqués au tritium et sur l'hespéridine méthyl-chalcone marquée au carbone 14 ont mis en évidence l'absorption des produits qui présentent tous deux un pic de concentration plasmatique survenant aux alentours de la 2e heure.

L'élimination est ensuite urinaire et fécale, cette dernière étant liée à la présence d'un cycle entérohépatique.

Une telle étude de pharmacocinétique n'est pas réalisable chez l'homme, mais des tests pharmacodynamiques permettent d'avoir une appréciation indirecte de la cinétique d'action du produit.

La modification de la compliance veineuse chez le sujet sain, après l'équivalent d'une gélule de la spécialité mesurée par le test d'Aellig, met en évidence une activité maximale atteinte au bout de 2 heures, pour un retour à l'état antérieur aux alentours de la 6e heure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée. Cependant, chez la souris, l'hespéridine méthyl chalcone seule n'a montré aucun effet cancérogène après 96 semaines d'administration par voie orale (à une dose de 5 % de l'alimentation, soit 20 g/kg de poids corporel).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
- Sous plaquettes : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- En flacon : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933038304 (1986, RCP rév 24.04.17) bte de 30 gél.
3400933038472 (1986, RCP rév 24.04.17) fl de 30 gél (réservé aux Dom-Tom).
3400933038762 (1986, RCP rév 24.04.17) bte de 60 gél.

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Département NATURACTIVE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

CYCLOSPASMOL voie orale
cyclandélate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques

CYMBALTA ®
duloxétine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule gastrorésistante à 30 mg (corps blanc opaque, imprimé « 30 mg », et coiffe bleu opaque, imprimée « 9543 ») : Boîtes de 7 ou de 28, sous plaquettes thermoformées.

Gélule gastrorésistante à 60 mg (corps vert opaque, imprimé « 60 mg », et coiffe bleu opaque, imprimée « 9542 ») : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Duloxétine (DCI) chlorhydrate exprimé en duloxétine	30 mg
ou	60 mg

Excipients (communs) : *Gélule :* hypromellose, succinate d'acétate d'hypromellose, saccharose, sucre en microbilles, talc, dioxyde de titane (E171), triéthylcitrate. *Coque de la gélule :* gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172) (gélule à 60 mg) ; encre verte comestible (gélule à 30 mg) contenant : oxyde de fer noir synthétique (E172), oxyde de fer jaune synthétique (E172), propylène glycol, shellac ; encre blanche comestible (gélule à 60 mg) contenant : dioxyde de titane (E171), propylène glycol, shellac, povidone.

Excipient à effet notoire : saccharose (chaque gélule de 30 mg peut contenir jusqu'à 56 mg de saccharose ; chaque gélule de 60 mg peut contenir jusqu'à 111 mg de saccharose).

DC INDICATIONS
- Traitement du trouble dépressif majeur.
- Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.
- Traitement du trouble anxiété généralisée.

Cymbalta est indiqué chez l'adulte.

Pour plus d'informations, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Trouble dépressif majeur :
  La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en termes de sécurité d'emploi, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi.
  La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement.
  Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée, à une posologie de 60 à 120 mg/jour.
- Trouble anxiété généralisée :
  La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxiété généralisée est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients.
  Chez les patients présentant un trouble dépressif majeur associé, la posologie initiale d'entretien est de 60 mg une fois par jour (lire également les recommandations de posologie ci-dessus).
  Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance.
  Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute.
- Douleur neuropathique diabétique périphérique :
  La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité interindividuelle (cf Pharmacocinétique). De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée.
  La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable.
  Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois) (cf Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec Cymbalta à la posologie de 120 mg par jour pour le trouble dépressif majeur ou le trouble anxiété généralisée, du fait de données limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Cymbalta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Cymbalta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min : cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problème(s) de sécurité et d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble anxiété généralisée chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible.

Arrêt du traitement :

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par Cymbalta, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, irréversibles (cf Interactions).
- Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
- Association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine (cf Interactions).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'instauration du traitement par Cymbalta est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Épisodes maniaques et convulsions :

Cymbalta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un antécédent d'épisode maniaque ou un diagnostic de trouble bipolaire et/ou des convulsions.

Mydriase :

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la duloxétine, Cymbalta doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une pression intra-oculaire élevée ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Pression artérielle et fréquence cardiaque :

La duloxétine a été associée à une augmentation de la pression artérielle et à une hypertension artérielle cliniquement significative chez certains patients. Ceci peut être dû à l'effet noradrénergique de la duloxétine. Des cas de crise hypertensive ont été rapportés avec la duloxétine, en particulier chez des patients présentant une hypertension préexistante. Par conséquent, chez les patients présentant une hypertension artérielle et/ou une cardiopathie, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, particulièrement pendant le premier mois de traitement. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont l'état peut être aggravé par une augmentation de la fréquence cardiaque ou par une augmentation de la pression artérielle. La prudence est également de mise lorsque la duloxétine est associée à des médicaments pouvant perturber son métabolisme (cf Interactions). Chez les patients présentant une augmentation persistante de la pression artérielle au cours de leur traitement par la duloxétine, une diminution de la posologie ou un sevrage progressif devra être envisagé (cf Effets indésirables). Chez les patients présentant une hypertension non équilibrée, la duloxétine ne devra pas être prescrite (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Les concentrations plasmatiques de duloxétine augmentent chez les patients dialysés pour insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère, cf Contre-indications. Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, cf Posologie/Mode d'administration.

Syndrome sérotoninergique :

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, peut se produire avec la duloxétine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres agents sérotoninergiques (dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques ou les triptans), ainsi qu'avec des agents qui altèrent le métabolisme de la sérotonine comme les IMAOs, les antipsychotiques ou d'autres antagonistes dopaminergiques qui peuvent affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (cf Contre-indications, Interactions).

Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent inclure un changement de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), des troubles du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhées).

Si un traitement associant la duloxétine à d'autres agents sérotoninergiques pouvant affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique, est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation des doses.

Millepertuis :

Lors de la prise concomitante de Cymbalta avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), les effets indésirables peuvent être plus fréquents.

Suicide :
- Trouble dépressif majeur et trouble anxiété généralisée :
  La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
  Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Cymbalta est prescrit peuvent également être associés à un risque accru d'événements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant de trouble dépressif majeur devront être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
  Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires, et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation des antidépresseurs dans des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseur par rapport à ceux recevant un placebo.
  Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt (cf Effets indésirables).
  Une surveillance étroite des patients et en particulier ceux à haut risque devra accompagner le traitement médicamenteux spécialement au début du traitement et lors de changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller une quelconque aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Douleur neuropathique diabétique périphérique :

Comme pour les traitements d'action pharmacologique similaire (antidépresseurs), des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt. Concernant les facteurs de risque suicidaires dans la dépression, voir ci-dessus. Les médecins devront inciter les patients à signaler, à tout moment, toute pensée ou sentiment de détresse.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :

L'utilisation de Cymbalta est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires (cf Pharmacodynamie). De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental (cf Effets indésirables).

Hémorragie :

Des cas de saignements anormaux, tels qu'ecchymoses, purpura et hémorragies gastro-intestinales ont été rapportés avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), dont la duloxétine. La prudence est de mise chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour modifier la fonction plaquettaire (exemple : les AINS ou l'acide acétylsalicylique), ainsi que chez les patients prédisposés aux saignements.

Hyponatrémie :

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés lors de l'administration de Cymbalta, dont des cas avec une natrémie inférieure à 110 mmol/l. L'hyponatrémie peut être due à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des cas d'hyponatrémie concernait des patients âgés, notamment lorsqu'elle était associée à des antécédents récents, ou à un état prédisposant à un trouble de l'équilibre hydroélectrolytique. La prudence est de mise chez les patients ayant un risque augmenté d'hyponatrémie, comme les patients âgés, cirrhotiques, déshydratés ou traités par diurétiques.

Arrêt du traitement :

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents particulièrement lorsque l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans les essais cliniques, les effets indésirables observés à l'arrêt brutal du traitement

sont survenus chez environ 45 % des patients traités par Cymbalta et 23 % des patients traités par placebo. Le risque de symptômes de sevrage observés sous ISRS et IRSNA peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont listées en rubrique Effets indésirables. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les tous premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais il y a eu de très rares cas d'apparition de ces symptômes chez les patients ayant oublié une prise par inadvertance. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, même si chez certains patients, ils peuvent se prolonger (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de la duloxétine progressivement sur une durée d'au moins deux semaines, selon les besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets âgés :

Les données sur l'utilisation de Cymbalta à la posologie de 120 mg par jour chez les patients âgés présentant un trouble dépressif majeur et un trouble anxiété généralisée sont limitées. Par conséquent, la prudence est recommandée chez le sujet âgé traité à la posologie maximale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Akathisie/agitation psychomotrice :

L'utilisation de la duloxétine peut entraîner l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation perçue comme déplaisante ou pénible et par le besoin d'être toujours en mouvement, auquel s'associe souvent une incapacité à rester assis ou debout immobile. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation des doses peut être préjudiciable pour les patients qui développent ces symptômes.

Médicaments contenant de la duloxétine :

La duloxétine est disponible sous des noms de marque différents dans plusieurs indications (traitement de la douleur neuropathique diabétique, trouble dépressif majeur, trouble anxiété généralisée et incontinence urinaire d'effort). L'association de ces médicaments chez un même patient doit être évitée.

Hépatite/augmentation des enzymes hépatiques :

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportés avec la duloxétine (cf Effets indésirables). La plupart d'entre eux sont survenus au cours des premiers mois de traitement. L'atteinte hépatique était principalement de type cytolytique. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques.

Saccharose :

Cymbalta en gélules gastrorésistantes contient du saccharose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares, comme une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en saccharose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : en raison du risque de syndrome sérotoninergique, la duloxétine ne doit pas être associée avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ni prescrite dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. Compte tenu de la demi-vie de la duloxétine, un délai d'au moins 5 jours doit être respecté après l'arrêt du traitement par Cymbalta avant d'initier un traitement par IMAO (cf Contre-indications).
  L'association de Cymbalta avec les IMAO sélectifs réversibles, comme le moclobémide, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'antibiotique linézolide est un IMAO réversible non sélectif et ne doit pas être administré aux patients traités par Cymbalta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs du CYP1A2 : le CYP1A2 étant impliqué dans le métabolisme de la duloxétine, l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 peut entraîner une augmentation des concentrations de la duloxétine. La fluvoxamine (100 mg une fois par jour), puissant inhibiteur du CYP1A2, a diminué d'environ 77 % la clairance plasmatique apparente de la duloxétine et a multiplié par 6 l'aire sous la courbe (ASC_{0-t}). En conséquence, Cymbalta ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine (cf Contre-indications).
- Médicaments du SNC : le risque lié à l'association de la duloxétine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué, en dehors des cas décrits dans cette rubrique. En conséquence, la prudence s'impose en cas d'association de Cymbalta avec d'autres médicaments ou substances agissant sur le SNC, dont l'alcool et les sédatifs (par exemple benzodiazépines, morphinomimétiques, antipsychotiques, phénobarbital, antihistaminiques sédatifs).
- Agents sérotoninergiques : de rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients traités par des ISRS/IRSNA, en association avec des agents sérotoninergiques. La prudence s'impose si Cymbalta est administré en même temps que des agents sérotoninergiques comme les ISRS, les IRSNA, les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine ou l'amitriptyline, les IMAOs tels que le moclobémide ou le linézolide, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou les triptans, le tramadol, la péthidine et le tryptophane (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets de la duloxétine sur les autres médicaments :

- Médicaments métabolisés par le CYP1A2 : la pharmacocinétique de la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas été significativement modifiée lors de la coadministration de duloxétine (60 mg deux fois par jour).
- Médicaments métabolisés par le CYP2D6 : la duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Lors de la coadministration de la duloxétine, à la dose de 60 mg deux fois par jour avec une dose unique de désipramine, un substrat du CYP2D6, l'aire sous la courbe (ASC) de la désipramine a été multipliée par 3. La coadministration de duloxétine (40 mg deux fois par jour) et de toltérodine augmente de 71 % l'aire sous la courbe (ASC), à l'équilibre, de la toltérodine (2 mg deux fois par jour) mais ne modifie pas la pharmacocinétique de son métabolite actif 5-hydroxy. Une adaptation de la posologie n'est donc pas justifiée. La prudence s'impose si Cymbalta est coadministré avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (rispéridone, antidépresseurs tricycliques tels que la nortriptyline, l'amitriptyline et l'imipramine), en particulier, s'ils présentent un index thérapeutique étroit (comme la flécaïne, la propafénone et le métoprolol).
- Contraceptifs oraux et autres agents stéroïdiens : les résultats des études *in vitro* montrent que la duloxétine n'est pas un inducteur du CYP3A. Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite *in vivo*.
- Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires : la prudence est de mise lors de l'association de la duloxétine avec des anticoagulants oraux ou des antiagrégants plaquettaires en raison de l'augmentation potentielle du risque hémorragique liée à une interaction pharmacodynamique. De plus, des augmentations de l'INR ont été rapportées chez des patients traités par warfarine lors de la coadministration de duloxétine. Cependant, dans une étude de pharmacologie clinique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de duloxétine et de warfarine n'a pas entraîné, à l'état d'équilibre, de modification cliniquement significative de l'INR par rapport aux valeurs initiales, ni des paramètres pharmacocinétiques de la warfarine-R ou -S.

Effets des autres médicaments sur la duloxétine :

- Antiacides et anti-H_2 : la coadministration de la duloxétine avec des antiacides à base de sels d'aluminium et de magnésium, ou avec la famotidine, n'a pas eu d'effet significatif sur le taux ou le délai d'absorption de la duloxétine après administration orale d'une dose de 40 mg.
- Inducteurs du CYP1A2 : les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les concentrations plasmatiques de la duloxétine étaient réduites environ de moitié chez les fumeurs comparativement à celles des non fumeurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Dans les études effectuées chez l'animal, la duloxétine n'a pas d'effet sur la fertilité masculine et ses effets chez la femme sont apparus uniquement à des doses ayant entraîné une toxicité maternelle.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la duloxétine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction pour des taux d'exposition systémiques (aires sous la courbe) de duloxétine inférieurs à l'exposition maximale en clinique (cf Sécurité préclinique).

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation des ISRS au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait exploré l'association entre HPPN et un traitement par IRSNA, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la duloxétine, étant donné le mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Comme pour d'autres médicaments sérotoninergiques, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né dont la mère a été traitée par la duloxétine en fin de grossesse. Les symptômes de sevrage observés avec la duloxétine peuvent inclure hypotonie, tremblements, nervosité, difficulté à s'alimenter, détresse respiratoire et convulsions. La majorité des cas sont survenus soit à la naissance, soit dans les jours suivant la naissance.

Cymbalta ne doit être administré pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse au cours du traitement.

ALLAITEMENT :

Une étude menée chez 6 patientes en période de lactation (et qui n'allaitaient pas leurs enfants), a montré que la duloxétine était très faiblement excrétée dans le lait humain. La dose quotidienne estimée pour un nouveau-né exprimée en mg/kg est approximativement égale à 0,14 % de la dose maternelle (cf Pharmacocinétique). Comme la tolérance de la duloxétine n'est pas connue chez le nouveau-né, l'administration de Cymbalta est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a évalué les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Un effet sédatif ainsi que des sensations vertigineuses peuvent néanmoins être associés à l'utilisation de Cymbalta. Les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter les activités dangereuses comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines en cas de sédation ou de sensations vertigineuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Cymbalta ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables

Estimation de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Laryngite
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, manifestations d'hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Rare	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Baisse de l'appétit
Peu fréquent	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques)
Rare	Déshydratation, hyponatrémie, SIADH[6]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, agitation, baisse de la libido, anxiété, orgasmes anormaux, rêves anormaux
Peu fréquent	Idées suicidaires[5][7], troubles du sommeil, bruxisme, désorientation, apathie
Rare	Comportements suicidaires[5][7], manie, hallucinations, agressivité et colère[4]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, somnolence
Fréquent	Sensations vertigineuses, léthargie, tremblements, paresthésies
Peu fréquent	Myoclonies, akathisie[7], nervosité, trouble de l'attention, dysgueusie, dyskinésie, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité
Rare	Syndrome sérotoninergique[6], convulsions[1], agitation psychomotrice[6], symptômes extrapyramidaux[6]
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue
Peu fréquent	Mydriase, troubles visuels
Rare	Glaucome
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes[1]
Peu fréquent	Vertiges, otalgies
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie, arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Augmentation de la pression artérielle[3], bouffées de chaleur
Peu fréquent	Syncope[2], hypertension[3][7], hypotension orthostatique[2], froideur des extrémités
Rare	Crise hypertensive[3][6]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bâillements
Peu fréquent	Gêne pharyngée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, sécheresse de la bouche
Fréquent	Constipation, diarrhée, douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, flatulence
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale[7], gastroentérite, éructation, gastrite, dysphagie
Rare	Stomatite, émission de sang dans les selles, halitose, colite microscopique[9]
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite[3], augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), atteinte hépatique aiguë
Rare	Insuffisance hépatique[6], ictère[6]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hypersudation, éruption cutanée
Peu fréquent	Sueurs nocturnes, urticaire, dermatite de contact, sueurs froides, réactions de photosensibilité, augmentation de la tendance aux ecchymoses
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson[6], œdème de Quincke[6]
Très rare	Vascularite cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs musculosquelettiques, spasmes musculaires
Peu fréquent	Tension musculaire, contractions musculaires
Rare	Trismus
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie, pollakiurie
Peu fréquent	Rétention urinaire, retard mictionnel, nocturie, polyurie, baisse du débit urinaire
Rare	Odeur anormale de l'urine
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonction érectile, trouble de l'éjaculation, éjaculation retardée
Peu fréquent	Hémorragie gynécologique, troubles menstruels, dysfonctionnement sexuel, douleur testiculaire
Rare	Symptômes ménopausiques, galactorrhée, hyperprolactinémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Chutes[8], fatigue
Peu fréquent	Douleur thoracique[7], sensations anormales, sensation de froid, soif, frissons, malaise, sensation de chaud, trouble de la marche
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Prise de poids, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK), hyperkaliémie
Rare	Hypercholestérolémie

(1) Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement.

(2) Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement.

(3) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(4) Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés, en particulier en début de traitement ou après son arrêt.

(5) Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(6) Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo.

(7) Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

(8) Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (⩾ 65 ans).

(9) Fréquence estimée sur la base des données de tous les essais cliniques.

c. Description d'effets indésirables spécifiques :

L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie ou sensations de décharge électrique, en particulier dans la tête), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges.

Généralement, pour les ISRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par duloxétine n'est plus néces-

saire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c est restée stable chez les patients traités par placebo et chez les patients traités par duloxétine. Dans la phase d'extension de ces essais, qui s'est prolongée jusqu'à 52 semaines, la valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3 % plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel.

L'intervalle QT – corrigé en fonction de la fréquence cardiaque – chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence cliniquement significative entre les groupes duloxétine et placebo.

d. Population pédiatrique :

Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble anxiété généralisée ont été traités par duloxétine dans des études cliniques. De façon générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez l'adulte.

Dans des études cliniques, un total de 467 patients pédiatriques randomisés recevant de la duloxétine ont présenté une diminution moyenne du poids de 0,1 kg à 10 semaines comparativement à une augmentation moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités avec le placebo. Par la suite, sur une période d'extension de quatre à six mois, ces patients ont eu, en moyenne, tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe.

Dans des études allant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1 % de leur percentile de taille (diminution de 2 % chez les enfants (7-11 ans) et une augmentation de 0,3 % chez les adolescents (12-17 ans)) ont été observées chez les patients pédiatriques traités avec la duloxétine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage de duloxétine, seule ou en association avec d'autres médicaments, à la dose de 5400 mg ont été rapportés. Des cas de décès sont survenus, principalement lors de surdosages polymédicamenteux, mais également avec la duloxétine seule à une dose d'environ 1000 mg. Les signes et symptômes d'un surdosage (duloxétine seule ou en association avec d'autres médicaments) incluaient somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, convulsions, vomissements et tachycardie.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à la duloxétine, mais en cas d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, un traitement spécifique peut être envisagé (comme la cyproheptadine et/ou le contrôle de la température). La libération des voies aériennes supérieures devra être assurée. Une surveillance cardiovasculaire et des constantes vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique approprié. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion, ou chez les patients symptomatiques. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La duloxétine ayant un grand volume de distribution, il est peu probable que la diurèse forcée, l'hémodialyse et l'exsanguinotransfusion puissent être bénéfiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs (code ATC : N06AX21).

Mécanisme d'action :

La duloxétine est un inhibiteur à la fois de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine et n'a pas d'affinité significative pour les récepteurs histaminiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine augmente de façon dose-dépendante les taux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans différentes zones du cerveau chez l'animal.

Effets pharmacodynamiques :

La duloxétine a normalisé les seuils de douleur dans plusieurs modèles précliniques de douleur neuropathique et inflammatoire et a atténué le comportement algique dans un modèle de douleur persistante. L'action inhibitrice de la duloxétine sur la douleur résulterait de la potentialisation des voies descendantes inhibitrices de la douleur au niveau du système nerveux central.

Efficacité et sécurité cliniques :

Trouble dépressif majeur :

Cymbalta a fait l'objet d'un programme clinique incluant 3158 patients (soit une exposition de 1285 patients-années) présentant un trouble dépressif majeur (critères DSM-IV). L'efficacité de Cymbalta à la posologie recommandée de 60 mg, une fois par jour, a été démontrée dans les trois études à court terme, randomisées, contrôlées en double insu *versus* placebo, utilisant des doses fixes de duloxétine chez des patients adultes non hospitalisés présentant un trouble dépressif majeur. D'une façon générale, l'efficacité de Cymbalta a été démontrée à des doses journalières comprises entre 60 et 120 mg dans cinq des sept études cliniques à dose fixe, randomisées, en double insu, contrôlées *versus* placebo, conduites chez des patients adultes non hospitalisés présentant un trouble dépressif majeur.

Cymbalta a démontré une supériorité statistique *versus* placebo mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-17), qui prend en compte à la fois les symptômes émotionnels et somatiques de la dépression. Les taux de réponse et de rémission étaient statistiquement significativement plus élevés avec Cymbalta que sous placebo. Seul un petit nombre des patients inclus dans les études cliniques pivots présentait une dépression sévère (HAM-D > 25 à l'inclusion).

Dans une étude de prévention des rechutes, les patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 12 semaines par Cymbalta 60 mg, une fois par jour, ont été randomisés, pour une durée supplémentaire de 6 mois, soit dans le groupe Cymbalta 60 mg une fois par jour, soit dans le groupe placebo. Cymbalta, à la dose de 60 mg une fois par jour, a démontré une supériorité statistiquement significative *versus* placebo sur le critère primaire d'évaluation qui était la prévention des rechutes, mesurée par le délai de rechute ($p = 0{,}004$). L'incidence des rechutes pendant la période de suivi en double insu de 6 mois a été de 17 % sous duloxétine et de 29 % sous placebo.

Au cours d'un traitement de 52 semaines contrôlé en double insu *versus* placebo, les patients présentant un trouble dépressif majeur récidivant et traités par duloxétine avaient une période asymptomatique significativement plus longue ($p < 0{,}001$) comparé aux patients recevant un placebo. Tous les patients avaient précédemment répondu à la duloxétine au cours d'un traitement en ouvert avec la duloxétine (28 à 34 semaines) à une dose de 60 à 120 mg/jour. Durant la phase de traitement de 52 semaines contrôlée en double insu *versus* placebo, 14,4 % des patients traités par duloxétine et 33,1 % des patients recevant un placebo ont présenté une réapparition de leurs symptômes dépressifs ($p < 0{,}001$).

L'effet de Cymbalta à la posologie de 60 mg une fois par jour chez les patients âgés déprimés (⩾ 65 ans) a été spécifiquement examiné dans une étude qui a montré une différence statistiquement significative dans la réduction du score sur l'échelle HAMD-17 chez les patients traités par la duloxétine comparés à ceux sous placebo. La tolérance à Cymbalta à la posologie de 60 mg une fois par jour chez les patients âgés a été comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes. Toutefois, les données sur les personnes âgées exposées à la posologie maximale (120 mg par jour) sont limitées et par conséquent, la prudence s'impose dans cette population.

Trouble anxiété généralisée :

Cymbalta a démontré une supériorité statistiquement significative *versus* placebo dans les cinq études menées, dont quatre études à court terme randomisées, contrôlées en double insu *versus* placebo et une étude de prévention des rechutes chez des patients adultes présentant un trouble anxiété généralisée.

Cymbalta a démontré une supériorité statistiquement significative *versus* placebo mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) et par le score de handicap fonctionnel global sur l'échelle de handicap de Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS). Les taux de réponse et de rémission étaient également plus élevés avec Cymbalta par rapport au placebo. Cymbalta a montré des résultats d'efficacité similaires à ceux de la venlafaxine en terme d'amélioration du score total sur la HAM-A.

Dans une étude de prévention des rechutes, les patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 6 mois par Cymbalta, ont été randomisés, pour une durée supplémentaire de 6 mois, soit dans un groupe Cymbalta, soit dans un groupe placebo. Cymbalta 60 mg à 120 mg, une fois par jour, a démontré une supériorité au placebo statistiquement significative ($p < 0{,}001$) pour la prévention des rechutes, mesurée par le délai de rechute. L'incidence des rechutes pendant la période de suivi en double insu de 6 mois a été de 14 % sous Cymbalta et de 42 % sous placebo.

L'efficacité de Cymbalta à la posologie de 30 à 120 mg (posologie flexible) une fois par jour chez les patients âgés (> 65 ans) présentant un trouble anxiété généralisée a été évaluée dans une étude qui a démontré une amélioration statistiquement significative du score total sur la HAM-A chez les patients traités par la duloxétine comparativement aux patients sous placebo. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cymbalta à la posologie de 30 à 120 mg une fois par jour chez les patients âgés présentant un trouble anxiété généralisée étaient similaires à celles observées dans les études chez des patients adultes plus jeunes. Toutefois, les données sur les personnes âgées exposées à la posologie maximale (120 mg par jour) sont limitées et, par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation de cette dose chez la population âgée.

Douleur neuropathique diabétique périphérique :

L'efficacité de Cymbalta comme traitement de la douleur neuropathique diabétique a été démontrée par deux essais randomisés de 12 semaines, en double aveugle *versus* placebo, à dose fixe, chez des adultes (âgés de 22 à 88 ans) souffrant de douleur neuropathique diabétique depuis au moins 6 mois. Les patients répondant aux critères de diagnostic de trouble dépressif majeur ont été exclus de ces essais. Le critère d'évaluation principal était la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24 heures. La douleur était recueillie quotidiennement par les patients dans des carnets sur une échelle de Likert à 11 points.

Dans les deux études, Cymbalta à 60 mg une fois par jour et 60 mg deux fois par jour a significativement réduit la douleur par rapport au placebo. L'effet était perceptible chez certains patients dès la 1re semaine de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative d'amélioration moyenne entre les deux bras de traitement actif. Une réduction de la douleur d'au moins 30 % a été notée chez environ 65 % des patients traités par la duloxétine contre 40 % des patients sous placebo. Une diminution de la douleur d'au moins 50 % a été retrouvée chez 50 % des patients traités par la duloxétine et 26 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique (50 % ou plus d'amélioration de la douleur) ont été analysés en fonction de l'apparition ou non d'un état de somnolence pendant le traitement. Chez les patients non somnolents, la réponse clinique a été observée chez 47 % des patients recevant de la duloxétine et chez 27 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique chez les patients présentant un état de somnolence ont été de 60 % dans le bras duloxétine et 30 % dans le bras placebo. Les patients chez lesquels la douleur n'a pas diminué de 30 % au cours des 60 premiers jours de traitement ont été considérés comme ne pouvant pas atteindre ce niveau d'amélioration en poursuivant le traitement.

Dans une étude en ouvert à long terme non contrôlée, chez les patients répondeurs à un traitement de 8 semaines avec Cymbalta 60 mg une fois par jour, la réduction de la douleur mesurée par la variation de l'item douleur moyenne sur 24 heures du Brief Pain Inventory (BPI) était maintenue pendant une période supplémentaire de 6 mois.

Population pédiatrique :

La duloxétine n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients âgés de moins de 7 ans.

Deux études cliniques randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles ont été réalisées chez 800 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur (cf Posologie/Mode d'administration). Ces deux études comprenaient une phase aiguë contrôlée où le placebo et la substance active (fluoxétine) ont été administrés pendant 10 semaines suivie d'une période d'extension contrôlée de 6 mois avec un traitement actif. Ni le bras duloxétine (30 à 120 mg), ni le bras comparateur actif (fluoxétine 20 à 40 mg) ne se sont différenciés statistiquement du bras placebo en ce qui concerne le score total de l'échelle d'évaluation de la dépression révisée CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised), entre le début et la fin de l'étude. Les arrêts de traitement dus à un événement indésirable ont été plus importants chez les patients traités par duloxétine par rapport aux patients traités par fluoxétine, principalement en raison de nausées. Pendant la période aiguë de 10 semaines de traitement, des comportements suicidaires ont été rapportés (duloxétine 0/333 [0 %], fluoxétine 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Durant la période totale de 36 semaines de l'étude, 6 patients parmi les 333 patients initialement randomisés recevant la duloxétine et 3 patients parmi les 225 patients initialement randomisés recevant de la fluoxétine ont présenté un comportement suicidaire (incidence ajustée sur l'exposition : 0,039 événement par patient-année pour la duloxétine et 0,026 pour la fluoxétine). De plus, un patient dont le traitement est passé du placebo à la duloxétine a présenté un comportement suicidaire alors qu'il était traité par duloxétine.

Une étude randomisée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo, a été réalisée chez 272 patients âgés de 7 à 17 ans et présentant un trouble anxiété généralisée. L'étude comprenait une période de traitement en aigu contrôlée contre placebo d'une durée de 10 semaines, suivie d'une période d'extension de 18 semaines de traitement. L'étude a utilisé un schéma à doses flexibles, permettant une augmentation progressive des doses, de 30 mg une fois par jour jusqu'à un maximum de 120 mg par jour. Le traitement par la duloxétine a montré une amélioration statistiquement significative des symptômes du trouble anxiété généralisée, d'après les résultats du score de l'échelle PARS mesurant la sévérité du trouble anxiété généralisée (différence moyenne entre la duloxétine et le placebo de 2,7 points [IC 95 % 1,3 à 4,0]), après 10 semaines de traitement. Le maintien de l'effet n'a pas été évalué. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par la duloxétine et le placebo concernant les arrêts de traitement pour effets indésirables durant les 10 semaines de traitement en période aiguë. Deux patients traités par le placebo lors de la période aiguë ont présenté des comportements suicidaires après le passage à la duloxétine pendant la période d'extension. Aucune conclusion sur le rapport bénéfice/risque général dans ce groupe d'âge n'a été établie (cf également Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cymbalta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du trouble dépressif majeur, la douleur neuropathique diabétique périphérique et le trouble anxiété généralisée. Cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La duloxétine est administrée sous forme d'un seul énantiomère. La duloxétine est principalement métabolisée par oxydation (CYP1A2 et enzyme polymorphe CYP2D6), puis par conjugaison. Les données de pharmacocinétique mettent en évidence une importante variabilité inter-individuelle (de l'ordre de 50 % à 60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique et au statut de métaboliseur du CYP2D6.

Absorption :

La duloxétine est bien absorbée après administration orale, avec une C_{max} atteinte 6 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue par voie orale de la duloxétine varie de 32 % à 80 % (moyenne à 50 %). La prise d'aliments retarde l'apparition du pic de concentration de 6 à 10 heures et réduit de façon marginale le taux d'absorption (environ 11 %). Ces modifications n'ont aucune signification clinique.

Distribution :

La duloxétine est liée à 96 % environ aux protéines plasmatiques humaines. La duloxétine se lie à la fois à l'albumine et à l'α-1 glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Biotransformation :

La duloxétine est fortement métabolisée et ses métabolites sont éliminés principalement dans les urines. Les deux cytochromes P450-2D6 et 1A2, sont responsables de la formation des deux principaux métabolites, le glucuroconjugué 4-hydroxyduloxétine et le sulfoconjugué 5-hydroxy-6-méthoxyduloxétine. D'après les études *in vitro*, les métabolites circulants de la duloxétine sont considérés comme pharmacologiquement inactifs. La pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients « métaboliseurs lents » vis-à-vis du CYP2D6 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Des données limitées laissent supposer que les taux plasmatiques de duloxétine sont plus élevés chez ces patients.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la duloxétine varie de 8 à 17 heures (en moyenne : 12 heures). Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la duloxétine varie de 22 l/h à 46 l/h (en moyenne : 36 l/h). Après administration orale, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine s'étend de 33 à 261 l/h (en moyenne : 101 l/h).

Populations particulières :

- Sexe : des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les hommes et les femmes (la clairance plasmatique apparente est approximativement 50 % plus faible chez les femmes). Néanmoins, ces différences pharmacocinétiques ne justifient pas de recommander une posologie plus faible chez la femme.
- Age : des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les femmes jeunes et âgées (⩾ 65 ans) (chez les sujets âgés, l'aire sous la courbe augmente d'environ 25 % et la demi-vie est allongée d'environ 25 %), sans que ces différences ne soient suffisantes pour nécessiter des adaptations de la posologie. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement chez le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale : les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) dialysés présentaient des valeurs de C_{max} et d'aire sous la courbe (ASC), pour la duloxétine, deux fois plus élevées que les sujets sains. Les données pharmacocinétiques avec la duloxétine sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.
- Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de la duloxétine est modifiée en cas d'atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Par rapport aux sujets sains, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine était inférieure de 79 %, la demi-vie terminale apparente était 2,3 fois plus longue et l'aire sous la courbe était 3,7 fois plus importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de la duloxétine et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou sévère.
- Femmes allaitantes : la distribution de la duloxétine a été étudiée chez 6 femmes en période d'allaitement et qui avaient accouché depuis au moins 12 semaines. La duloxétine est retrouvée dans le lait maternel, et les concentrations à l'équilibre dans le lait maternel sont équivalentes à environ un quart des concentrations plasmatiques. La quantité de duloxétine passant dans le lait maternel est approximativement de 7 µg/jour pour une posologie de 40 mg deux fois par

jour. L'allaitement n'a pas influencé la pharmacocinétique de la duloxétine.
- Population pédiatrique : la pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur, après une administration orale quotidienne de 20 à 120 mg, a été caractérisée sur la base d'analyses de modélisation de population à partir de données issues de 3 études. D'après la modélisation, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la duloxétine chez les patients pédiatriques se situaient le plus souvent dans l'intervalle de concentration observé chez les patients adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun effet génotoxique, ni carcinogène n'a été observé lors des tests standards réalisés avec la duloxétine chez le rat.
Lors de l'étude de carcinogénicité chez le rat, il a été observé des cellules polynucléées au niveau du foie, en l'absence de toute autre anomalie histopathologique. Le mécanisme sous-jacent et la pertinence clinique sont inconnus. Des souris femelles recevant de la duloxétine pendant 2 ans ont montré, à forte dose uniquement (144 mg/kg/jour), une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocytaires ; mais cet effet a été considéré comme secondaire à l'induction des enzymes microsomales hépatiques. On ignore si ces données chez la souris sont extrapolables à l'homme. Chez des rates recevant la duloxétine (45 mg/kg/jour), avant et pendant l'accouplement et en début de gestation, une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel, une perturbation du cycle œstral, une baisse du taux de naissances vivantes et de survie de la progéniture, et un retard de croissance chez les jeunes rats à des taux d'exposition systémique (aire sous la courbe ou ASC) estimés correspondre, au plus, à l'exposition maximale en clinique ont été rapportés. Dans une étude d'embryotoxicité chez le lapin, une incidence plus élevée de malformations cardiaques et du squelette a été observée à des taux d'exposition systémique (ASC) inférieurs à l'exposition maximale en clinique. Dans une autre étude testant une forte dose d'un sel différent de duloxétine, aucune malformation n'a été observée. Dans les études de toxicité prénatale/post-natale chez le rat, la duloxétine a induit des effets indésirables comportementaux chez les jeunes rats à des taux d'exposition systémique inférieurs (ASC) à l'exposition maximale en clinique.
Des études effectuées sur de jeunes rats ont mis en évidence des effets transitoires sur le comportement neurologique ainsi qu'une diminution significative du poids corporel et de la consommation d'aliments, l'induction d'enzymes hépatiques et la vacuolisation hépatocellulaire à 45 mg/kg/jour. Le profil général de toxicité de la duloxétine chez les jeunes rats était similaire à celui observé chez les rats d'âge adulte. La concentration sans effet nocif observée a été déterminée comme étant de 20 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/04/296/006 ; CIP 3400937023757 (RCP rév 26.01.17) 7 gélules à 30 mg.
EU /1/04/296/001 ; CIP 3400936586451 (RCP rév 26.01.17) 28 gélules à 30 mg.
EU /1/04/296/002 ; CIP 3400936586512 (RCP rév 26.01.17) 28 gélules à 60 mg.
Prix : 2,65 € (7 gélules à 30 mg).
11,57 € (28 gélules à 30 mg).
17,91 € (28 gélules à 60 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « Traitement du trouble anxiété généralisée ».

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

CYNOMEL ®
liothyronine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Liothyronine (DCI) sodique	25 µg

Excipients : sulfate de calcium dihydraté, gélatine, saccharose (30 mg/cp)*, amidon de blé*, acide stéarique, talc.
* Excipients à effet notoire.

DC INDICATIONS

- Traitement substitutif des hypothyroïdies dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité :
  - hypothyroïdie menaçant le pronostic vital,
  - traitement substitutif de courte durée avant administration d'iode 131 chez des patients habituellement traités par la lévothyroxine.
- Traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goitres simples et certains nodules.
- Traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.
En début de traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages radio-immunologiques de T_3l, et de TSH.
Le traitement s'administre en une seule prise quotidienne, le matin à jeun.
Chez l'adulte :
- Dans les hypothyroïdies non traitées, une hormonothérapie substitutive sera établie progressivement et avec prudence. La posologie initiale est de ¼ de comprimé par jour ou ½ comprimé par jour, puis la dose quotidienne est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire en fonction des résultats cliniques et biologiques.
  La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre et est de 75 µg par jour répartie en 2 à 3 prises en moyenne (3 comprimés).
- Dans les autres indications, la posologie est variable et est à adapter pour chaque patient en fonction de la pathologie, du bilan clinique et biologique.

Chez l'enfant :
Le traitement est réservé à l'enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme comprimé).
La posologie sera établie en fonction des résultats des dosages hormonaux.
Surveillance des malades :
Elle sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie par les dosages radio-immunologiques de T_3l et de TSH.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hyperthyroïdies, en l'absence de traitement par antithyroïdiens de synthèse.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

RELATIVES :
- Cardiopathies décompensées.
- Troubles du rythme.
- Coronaropathies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association. De faibles doses sont sans action et des doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de risque d'insuffisance corticosurrénale, le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement, en particulier en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire.
- Une surveillance est nécessaire chez les sujets âgés et en cas d'ostéoporose sévère (une freination trop importante peut aggraver l'ostéoporose).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique).
  Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'installation du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.
- Colestyramine : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale). Prendre la colestyramine à distance des hormones thyroïdiennes (2 heures, si possible).
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), barbituriques, griséofulvine, rifampicine (décrit pour phénytoïne, rifampicine et carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'association, par augmentation du métabolisme de la T_3l.
  Surveillance des dosages biologiques de T_3l et de TSH, et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En cas de grossesse, un traitement ou une association par la lévothyroxine est indispensable. Le traitement par hormone thyroïdienne doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Il est recommandé d'effectuer une surveillance par dosage hormonal tous les 2 à 3 mois, et d'adapter le traitement si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Les hormones thyroïdiennes passent dans le lait maternel.
La prise de ce médicament peut être poursuivie pendant l'allaitement sous contrôle médical.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aggravation de toute cardiopathie (angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme...).
- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhées, doivent faire interrompre quelques jours le traitement qui sera repris à doses plus faibles.
- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.
- Réactions cutanées allergiques (rares).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il s'agit, en général, d'une intoxication aiguë, réalisant le tableau de la crise thyréotoxique. Il est nécessaire dans ce cas de réduire considérablement les doses, voire de suspendre le traitement jusqu'à normalisation. Le traitement sera ensuite repris à des doses plus faibles.
Traitement : lavages gastriques (selon les cas), sédatifs, bêtabloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Hormones thyroïdiennes (H : hormones, sauf sexuelles).
La liothyronine est la forme synthétique de l'hormone thyroïdienne T_3 naturelle lévogyre (LT3) et en possède toutes les activités biologiques : élévation du métabolisme basal, accélération du rythme cardiaque, inhibition de la sécrétion de la TSH.
Les études pharmacocliniques ont montré que le temps de latence de la T_3 est plus court et son intensité d'action plus grande que la T_4.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- L'absorption digestive est rapide et pratiquement complète (95 %) en 4 heures.
- Du fait de sa faible liaison aux protéines de transport, sa diffusion tissulaire est facilitée et son volume de distribution est 4 fois plus important que celui de la T_4.
- Sa demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1 jour.
- Une faible proportion (2 à 10 %) passe la barrière placentaire.
- Le début des effets pharmacologiques se manifeste en quelques heures et ils atteignent leur maximum à partir du 2e-3e jour de traitement. La demi-vie biologique est de 2,5 jours.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930277553 (1961/97).
Prix : 2,46 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CYPROPHARM voie orale
cyprotérone, éthinylestradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CYRAMZA ®
ramucirumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion IV à 10 mg/ml (stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune) : Flacons de 10 ml et de 50 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon de 10 ml*	*p flacon de 50 ml*
Ramucirumab*	100 mg	500 mg

Excipients : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine (E640), polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium (environ 17 mg/flacon à 10 ml ; environ 85 mg/flacon à 50 ml).
pH : 6.0.
* Ramucirumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Cyramza, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine (cf Pharmacodynamie).
Cyramza en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié (cf Pharmacodynamie).
Cyramza, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.
Cyramza, en association avec le docétaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par ramucirumab doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté en cancérologie.
Posologie :
Cancer gastrique et adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) :
Cyramza en association avec le paclitaxel :
La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours avant la perfusion de paclitaxel. La dose recommandée de paclitaxel est de 80 mg/m^2 administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes environ les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Avant chaque perfusion de paclitaxel, il convient d'effectuer une numération globulaire complète et une analyse biochimique du sang afin d'évaluer leur fonction hépatique. Les critères à remplir avant chaque perfusion de paclitaxel sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères à remplir avant chaque administration de paclitaxel

	Critères
Neutrophiles	**Jour 1 :** ⩾ 1,5 x 10^9/L **Jours 8 et 15 :** ⩾ 1,0 x 10^9/L
Plaquettes	**Jour 1 :** ⩾ 100 x 10^9/L **Jours 8 et 15 :** ⩾ 75 x 10^9/L
Bilirubine	⩽ 1,5 x limite supérieure normale (LSN)
Aspartate aminotransférase (ASAT)/Alanine aminotransférase (ALAT)	**Absence de métastases hépatiques :** ALAT/ASAT ⩽ 3 x LSN **Métastases hépatiques :** ALAT/ASAT ⩽ 5 x LSN

Cyramza en monothérapie :
La dose recommandée de ramucirumab en monothérapie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines.
Cancer colorectal :
La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines administrée en perfusion intraveineuse avant administration de FOLFIRI. Avant la chimiothérapie, les patients doivent avoir une numération globulaire complète. Les critères à remplir avant administration du FOLFIRI sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Critères à remplir avant administration de FOLFIRI

	Critères
Neutrophiles	⩾ 1,5 x 10^9/L
Plaquettes	⩾ 100 x 10^9/L
Toxicité gastro-intestinale liée à la chimiothérapie	⩽ Grade 1 (selon les Critères Communs de Toxicité pour les Evénements Indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE])

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :
La dose recommandée de ramucirumab est de 10 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours avant la perfusion de docétaxel. La dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée en perfusion intraveineuse d'environ 60 minutes le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est, une dose initiale de docétaxel réduite à 60 mg/m^2 le jour 1 d'un cycle de 21 jours devrait être considérée. Voir le résumé des caractéristiques du produit du docétaxel pour les indications spécifiques de posologie.
Durée du traitement :
Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.
Prémédication :
Il est recommandé d'administrer un antihistaminique H1 avant la perfusion de ramucirumab. Si un patient présente un effet indésirable de Grade 1 ou 2 lié à la perfusion, une prémédication doit être administrée lors de toutes les perfusions ultérieures. Si un patient présente un deuxième effet indésirable de Grade 1 ou 2 lié à la perfusion (ELP), il convient d'administrer du dexaméthasone (ou équivalent) ; puis, pour les perfusions ultérieures, administrer en prémédication les médicaments suivants ou leurs équivalents : antihistaminique H1 en intraveineuse, paracétamol et dexaméthasone.
Se reporter aux résumés des caractéristiques du produit en vigueur du paclitaxel, des composants du FOLFIRI et du docétaxel pour connaître les prémédications requises et toute autre information complémentaire.
Adaptations posologiques du ramucirumab :
Effets liés à la perfusion :
Le débit du ramucirumab doit être réduit de moitié pour toute la durée de la perfusion et l'ensemble des perfusions ultérieures si le patient manifeste un ELP de grade 1 ou 2. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement en cas d'ELP de grade 3 ou 4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Hypertension :
La tension artérielle des patients doit être surveillée avant chaque administration de ramucirumab et traitée selon le tableau clinique. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'au contrôle par une prise en charge médicale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypertension grave sur le plan médical ne pouvant être contrôlée en toute sécurité par des antihypertenseurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Protéinurie :
Une surveillance de l'apparition ou de l'aggravation d'une protéinurie pendant le traitement par ramucirumab doit être mise en place pour tous les patients. Si la protéinurie effectuée au moyen d'une bandelette réactive est ⩾ 2+, un prélèvement d'urine doit être effectué sur 24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement si la protéinurie est ⩾ 2 g/24 heures. Lorsque la protéinurie repasse sous la barre des 2 g/24 heures, le traitement doit être repris à une dose réduite (voir tableau 3). Une deuxième réduction de la posologie (voir tableau 3) est recommandée si la protéinurie est de nouveau ⩾ 2 g/24 heures.
Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement si la protéinurie est > 3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique.

Tableau 3 : Réductions posologiques de ramucirumab en cas de protéinurie

Dose initiale de ramucirumab :	Première réduction de dose à :	Deuxième réduction de dose à :
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Opération chirurgicale non urgente ou trouble de la cicatrisation :
Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement pendant au moins 4 semaines avant une opération chirurgicale non urgente. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas de complications de la cicatrisation jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement dans les situations suivantes :
Événements thrombo-emboliques artériels sévères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Perforations gastro-intestinales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Saignement sévère : de grade 3 ou 4 selon les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Apparition spontanée de fistules (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ajustements de la dose de paclitaxel :
La dose de paclitaxel peut être réduite en fonction du grade de toxicité apparu chez le patient. En cas de toxicité hématologique de grade 4 selon les CTC du National Cancer Institute ou de toxicité non hématologique de grade 3 liée au paclitaxel, il est recommandé de réduire la dose de paclitaxel de 10 mg/m^2 pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction de 10 mg/m^2 est recommandée si la toxicité persiste ou réapparaît.
Ajustements de la dose de FOLFIRI :
Des réductions de dose pour les composants individuels de FOLFIRI peuvent être faites pour des toxicités spécifiques. Les modifications de dose de chaque composant de FOLFIRI doivent être faites de façon indépendante et sont indiquées dans le tableau 4. Le tableau 5 fournit des détails sur les reports ou les réductions de dose des composants de FOLFIRI au cycle suivant, en fonction du grade le plus sévère d'événements indésirables spécifiques.

Tableau 4 : Réductions de dose de FOLFIRI

Composant de FOLFIRI[a]	Niveau de dose			
	Dose initiale	–1	–2	–3
Irinotécan	180 mg/m^2	150 mg/m^2	120 mg/m^2	100 mg/m^2
5-FU bolus	400 mg/m^2	200 mg/m^2	0 mg/m^2	0 mg/m^2
5-FU en perfusion	2400 mg/m^2 sur 46-48 heures	2000 mg/m^2 sur 46-48 heures	1600 mg/m^2 sur 46-48 heures	1200 mg/m^2 sur 46-48 heures

a) 5-FU = 5-fluorouracile.

Tableau 5 : Modification de dose des composants de FOLFIRI due aux événements indésirables spécifiques

Evénements indésirables		
Grade NCI CTCAE	Modification de dose au jour 1 du cycle consécutif à l'événement indésirable	
Diarrhée		
2	Si la diarrhée est revenue à un Grade ⩽ 1, réduire le 5-FU d'un niveau de dose. Pour une diarrhée récurrente de Grade 2, réduire le 5-FU **et** l'irinotécan d'un niveau de dose.	
3	Si la diarrhée est revenue à un Grade ⩽ 1, réduire le 5-FU **et** l'irinotécan d'un niveau de dose.	
4	Si la diarrhée est revenue à un Grade ⩽ 1, réduire le 5-FU **et** l'irinotécan de 2 niveaux de dose. Si la diarrhée de Grade 4 ne revient pas à un Grade ⩽ 1, interrompre le 5-FU **et** l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ⩽ 1.	
Neutropénie ou Thrombocytopénie		
	Les critères hématologiques du tableau 2 sont remplis	Les critères hématologiques du tableau 2 ne sont **pas** remplis
2	Pas de modification de dose.	Réduire le 5-FU **et** l'irinotécan d'un niveau de dose.
3	Réduire le 5-FU **et** l'irinotécan d'un niveau de dose.	Interrompre le 5-FU **et** l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ⩽ 1, puis réduire le 5-FU **et** l'irinotécan d'un niveau de dose.
4	Réduire le 5-FU **et** l'irinotécan de 2 niveaux de dose.	Interrompre le 5-FU **et** l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ⩽ 1, puis réduire le 5-FU **et** l'irinotécan de 2 niveaux de dose.
Stomatite/Mucite		
2	Si la stomatite/mucite est revenue à un Grade ⩽ 1, réduire le 5-FU d'un niveau de dose. Pour une stomatite récurrente de Grade 2, réduire le 5-FU de 2 niveaux de dose.	
3	Si la stomatite/mucite est revenue à un Grade ⩽ 1, réduire le 5-FU d'un niveau de dose. Si la stomatite/mucite de Grade 3 ne revient pas à un Grade ⩽ 1, interrompre le 5-FU pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ⩽ 1, puis réduire le 5-FU de 2 niveaux de dose.	
4	Interrompre le 5-FU pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ⩽ 1, puis réduire le 5-FU de 2 niveaux de dose.	
Neutropénie fébrile		
	Les critères hématologiques du tableau 2 sont remplis et disparition de la fièvre	Les critères hématologiques du tableau 2 ne sont **pas** remplis et disparition de la fièvre
	Réduire le 5-FU **et** l'irinotécan de 2 niveaux de dose.	Interrompre le 5-FU **et** l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ⩽ 1, puis réduire le 5-FU **et** l'irinotécan de 2 niveaux de dose. Envisager l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique avant le cycle suivant.

* La période de 28 jours commence au jour 1 du cycle consécutif à l'EI.

Ajustements de la dose de docétaxel :
Des réductions de dose du docétaxel peuvent être envisagées en fonction du grade de la toxicité chez le patient. Le traitement par docétaxel devra être interrompu jusqu'à résolution de la toxicité en cas de survenue d'une neutropénie fébrile, d'un taux de polynucléaires neutrophiles < 500 cellules/mm^3 pendant plus d'une semaine, de réactions cutanées sévères ou répétées ou d'autres toxicités non-hématologiques de Grade 3 ou 4. Il est recommandé de réduire la posologie de docétaxel de 10 mg/m^2 pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction posologique de 15 mg/m^2 est recommandée si les toxicités persistent ou réapparaissent. Dans ce cas, le traitement par docétaxel doit être interrompu chez les patients originaires d'Asie de l'Est traités à une dose initiale de 60 mg/m^2 (cf Posologie).
Populations particulières :
Patients âgés :
Dans les études pivots, il existe un niveau de preuve limité que les patients âgés de 65 ans et plus sont à risque accru d'effets indésirables comparativement aux patients âgés de moins de 65 ans. Aucune réduction de dose n'est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Patients présentant une insuffisance rénale :
Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Selon les données cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucune réduction de dose n'est recommandée.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Selon les données cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration du ramucirumab à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucune réduction de dose n'est recommandée.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Cyramza chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de ramucirumab dans la population pédiatrique dans les indications cancer gastrique avancé ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne avancé, adénocarcinome du côlon et du rectum ni carcinome bronchique.
Mode d'administration :
Après dilution, Cyramza est administré par perfusion intraveineuse pendant environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse massive ou en bolus. Pour obtenir la durée de perfusion requise d'environ 60 minutes, le débit de perfusion maximum de 25 mg/minute ne doit pas être dépassé ; en revanche, la durée de perfusion doit être augmentée. Le patient doit être surveillé pendant la perfusion pour identifier tout signe de réaction liée à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; la disponibilité d'un équipement de réanimation approprié doit être assurée.
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Chez les patients atteints de CBNPC, le ramucirumab est contre-indiqué en cas de cavitation de la tumeur ou de l'englobement de vaisseaux majeurs par la tumeur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Événements thrombo-emboliques artériels :
Des événements thrombo-emboliques artériels (ETA) graves, parfois mortels, notamment infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral et ischémie cérébrale, ont été signalés lors des études cliniques. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement chez les patients manifestant un ETA sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Perforations gastro-intestinales :
Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui peut accroître le risque de perforation gastro-intestinale. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par ramucirumab. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant des perforations gastro-intestinales (cf Posologie/Mode d'administration).
Saignement sévère :
Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui peut accroître le risque de saignement sévère. Le traitement par ramucirumab doit être définitivement arrêté chez les patients manifestant un saignement de grade 3 ou 4 (cf Posologie/Mode d'administration). La numération globulaire et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients atteints d'affections prédisposant aux saignements et chez ceux traités par anticoagulants ou tout autre médicament concomitant augmentant le risque de saignement.
Des hémorragies gastro-intestinales sévères, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients atteints d'un cancer gastrique traités par ramucirumab en association avec le paclitaxel, et chez des patients atteints d'un CCRM traités par ramucirumab en association avec FOLFIRI.
Hémorragies pulmonaires dans le CBNPC :
Le risque de présenter des saignements pulmonaires sévères est plus élevé chez les patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde néanmoins, dans l'étude REVEL, aucune augmentation de l'incidence d'hémorragie pulmonaire de Grade 5 n'a été observée chez ces patients traités par ramucirumab. Les patients atteints d'un CBNPC qui avaient présenté un épisode récent de saignement pulmonaire (> 2,5 ml ou sang rouge vif), ou ceux pour lesquels la tumeur initiale quelle qu'en soit l'histologie présentait des signes de cavitation, ou des signes d'invasion ou d'enveloppement par la tumeur des vaisseaux sanguins principaux, ont été exclus des études cliniques (cf Contre-indications). Les patients traités par anticoagulant quelle qu'en soit la nature et/ou un traitement chronique par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'autres anti-agrégants plaquettaires ont été exclus de l'étude clinique REVEL. L'utilisation d'aspirine à des doses allant jusqu'à 325 mg/jour était permise (cf Pharmacodynamie).
Effets liés à la perfusion :
Des effets liés à la perfusion ont été signalés lors des études cliniques avec le ramucirumab. La majorité des événements se sont produits pendant ou après la première ou la deuxième perfusion de ramucirumab. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin d'identifier tout signe d'hypersensibilité. Les symptômes incluent : rigidité/tremblements, douleurs dorsales/spasmes, douleur et/ou oppression thoracique, frissons, bouffées vasomotrices, dyspnée, respiration sifflante, hypoxie et paresthésie. Les cas graves se manifestent par des symptômes tels que bronchospasme, tachycardie supraventriculaire et hypotension. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement chez les patients manifestant des ELP de grade 3 ou 4 (cf Posologie/Mode d'administration).
Hypertension :
Une augmentation de l'incidence d'hypertension sévère a été rapportée chez les patients traités par ramucirumab par rapport à ceux traités par placebo. Dans la plupart des cas, l'hypertension a été contrôlée avec un traitement anti-hypertenseur classique. Les patients présentant une hypertension non contrôlée ont été exclus des essais cliniques : le traitement par ramucirumab ne doit pas être initié chez ces patients tant que leur hypertension préexistante n'est pas contrôlée. Les patients traités par ramucirumab doivent faire surveiller leur tension artérielle. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'à son contrôle par une prise en charge médicale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypertension grave sur le plan médical ne pouvant être contrôlée par un traitement anti-hypertenseur (cf Posologie/Mode d'administration).
Trouble de la cicatrisation :
L'impact du ramucirumab n'a pas été évalué chez les patients présentant des plaies sévères ou qui ne cicatrisent pas. Dans une étude réalisée sur des animaux, le ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation. Néanmoins, le ramucirumab étant un anti-angiogénique pouvant potentiellement avoir un effet délétère sur la cicatrisation, le traitement par ramucirumab doit être interrompu pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée. La décision de reprendre le traitement par ramucirumab après une intervention chirurgicale doit être basée sur le jugement clinique de la cicatrisation adéquate de la plaie.
Si un patient développe des complications de la cicatrisation pendant le traitement, le traitement par ramucirumab doit être arrêté jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance hépatique :
Le ramucirumab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh classe B ou C), une cirrhose avec encéphalopathie hépatique, des ascites cliniquement importantes dues à une cirrhose, ou un syndrome hépato-rénal. Chez ces patients, le ramucirumab ne doit être utilisé que si les effets bénéfiques potentiels du traitement sont supérieurs au risque potentiel d'évolution en insuffisance hépatique.
Fistules :
Les patients peuvent présenter un risque accru de formation de fistules pendant le traitement par Cyramza. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu chez les patients développant des fistules (cf Posologie/Mode d'administration).
Protéinurie :
Une augmentation de l'incidence des protéinuries a été rapportée chez les patients recevant du ramucirumab par rapport au placebo. Une surveillance de l'apparition ou de l'aggravation d'une protéinurie pendant le traitement par ramucirumab doit être mise en place pour

tous les patients. Si la protéinurie effectuée au moyen d'une bandelette réactive est ⩾ 2+, un prélèvement d'urine doit être effectué sur 24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement si la protéinurie est ⩾ 2 g/24 heures. Lorsque la protéinurie repasse sous la barre des 2 g/24 heures, le traitement doit être repris à une dose réduite. Une deuxième réduction de la posologie est recommandée si la protéinurie est de nouveau ⩾ 2 g/24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être définitivement interrompu en cas de protéinurie > 3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique (cf Posologie/Mode d'administration).

Stomatite :

Une augmentation de l'incidence des stomatites a été rapportée chez les patients traités par ramucirumab en association avec la chimiothérapie en comparaison avec ceux traités par placebo plus la chimiothérapie. Un traitement symptomatique doit rapidement être instauré en cas de stomatite.

Insuffisance rénale :

Les données de sécurité concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min) traités par ramucirumab sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Régime hyposodé :

Chaque flacon de 10 ml contient environ 17 mg de sodium et chaque flacon de 50 ml contient environ 85 mg de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Patients âgés atteints de CBNPC :

Une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de l'âge a été observée chez les patients traités par ramucirumab plus docétaxel dans le traitement du CBNPC avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine (cf Pharmacodynamie). Une évaluation précise des comorbidités liées à l'âge, à l'indice de performance et de la tolérance probable à la chimiothérapie doit être effectuée avant initiation d'un traitement chez les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée entre le ramucirumab et le paclitaxel. Les propriétés pharmacocinétiques du paclitaxel n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab ; les propriétés pharmacocinétiques du ramucirumab n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du paclitaxel. Les propriétés pharmacocinétiques de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab. Les propriétés pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer/Contraception féminine :

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant un traitement par Cyramza et les avertir du risque potentiel pour la grossesse et le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ramucirumab et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de traitement par ramucirumab.

Grossesse :

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du ramucirumab chez la femme enceinte. Les études effectuées sur l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'angiogenèse étant essentielle à l'évolution de la grossesse et au développement du fœtus, son inhibition qui fait suite à l'administration du ramucirumab peut avoir des effets indésirables sur la grossesse et sur le fœtus. Cyramza ne doit être utilisé que si les effets bénéfiques potentiels pour la mère justifient le risque potentiel pour la grossesse. Si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ramucirumab, elle doit être informée du risque potentiel pour l'évolution de la grossesse et du risque pour le fœtus. Cyramza n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement :

On ne sait pas si le ramucirumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait et l'absorption orale devraient être faibles. Comme un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Cyramza et au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité :

Il n'existe pas de donnée sur l'effet du ramucirumab sur la fertilité chez l'Homme. La fertilité chez la femme est susceptible d'être compromise pendant le traitement par ramucirumab, selon les résultats des études effectuées sur l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cyramza n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients manifestant des symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, de ne pas conduire de véhicule ou utiliser des machines jusqu'à disparition de ces effets.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus graves associés au traitement par ramucirumab (en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique) ont été :

- Perforation gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hémorragie gastro-intestinale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Événements thrombo-emboliques artériels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités par ramucirumab ont été : neutropénie, fatigue/asthénie, leucopénie, épistaxis, diarrhée et stomatite.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables (EI) du médicament rapportés chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé, d'un CCRM ou d'un CBNPC sont listés ci-dessous selon la classification par système-organe MedDRA, la fréquence et le grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour le classement de la fréquence :

Très fréquent (⩾ 1/10).
Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).
Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100).
Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000).
Très rare (< 1/10 000).

Pour chaque groupe de fréquence, les EI sont classés par ordre décroissant de gravité.

Cancer gastrique :

Ramucirumab en association avec le paclitaxel :

Le tableau suivant indique la fréquence et la gravité des EI d'après les résultats de l'étude RAINBOW, une étude de phase 3 chez des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé, randomisés dans un groupe de traitement par ramucirumab associé au paclitaxel ou placebo plus paclitaxel.

Tableau 6 : EI (effets indésirables) rapportés chez ⩾ 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude RAINBOW

Classe de système d'organe					
Fréquence	EI	Cyramza plus paclitaxel (N = 327)		Placebo plus paclitaxel (N = 329)	
		Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade ⩾ 3 (%)	Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade ⩾ 3 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique					
Très fréquent	Neutropénie	54,4	40,7	31,0	18,8
Très fréquent	Leucopénie	33,9	17,4	21,0	6,7
Très fréquent	Thrombocytopénie	13,1	1,5	6,1	1,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Très fréquent	Hypoalbuminémie	11,0	1,2	4,9	0,9
Affections vasculaires					
Très fréquent	Hypertension[a]	25,1	14,7	5,8	2,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Très fréquent	Épistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Affections gastro-intestinales					
Très fréquent	Événements hémorragiques gastro-intestinaux[b]	10,1	3,7	6,1	1,5
Très fréquent	Stomatite	19,6	0,6	7,3	0,6
Très fréquent	Diarrhée	32,4	3,7	23,1	1,5
Affections du rein et des voies urinaires					
Très fréquent	Protéinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Troubles généraux et anomalie au site d'administration					
Très fréquent	Fatigue/Asthénie	56,9	11,9	43,8	5,5
Très fréquent	Œdème périphérique	25,1	1,5	13,7	0,6

a) Inclut cardiomyopathie hypertensive.
b) Termes MedDRA privilégiés : hémorragie anale, diarrhée hémorragique, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, syndrome de Mallory-Weiss, méléna, hémorragie œsophagienne, hémorragie rectale et hémorragie digestive haute.

Les EI cliniquement pertinents signalés chez au moins 1 % et moins de 5 % des patients traités par ramucirumab plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW ont été la perforation gastro-intestinale (1,2 % dans le groupe ramucirumab plus paclitaxel contre 0,3 % dans le groupe placebo plus paclitaxel) et le sepsis (3,1 % dans le groupe ramucirumab plus paclitaxel contre 1,8 % dans le groupe placebo plus paclitaxel).

Ramucirumab en monothérapie :

Le tableau ci-après indique la fréquence et la gravité des EI, d'après les résultats de l'étude de phase 3 REGARD chez des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé randomisés dans un groupe de traitement par ramucirumab en monothérapie associé aux meilleurs soins de support (BSC) ou dans un groupe placebo associé aux BSC.

Tableau 7 : EI rapportés chez ⩾ 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude REGARD

Classe de système d'organe					
Fréquence	EI[a)(b)]	Cyramza (N = 236)		Placebo (N = 115)	
		Toxicité tous grades[c] (%)	Toxicité Grade 3-4 (%)	Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade 3-4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Fréquent	Hypokaliémie[d]	5,9	2,1	5,2	0,9
Fréquent	Hyponatrémie	5,5	3,4	1,7	0,9
Affections du système nerveux					
Fréquent	Céphalées	9,3	0	3,5	0
Affections vasculaires					
Très fréquent	Hypertension[e]	16,1	7,6	7,8	2,6
Affections gastro-intestinales					
Très fréquent	Douleurs abdominales[f]	28,8	5,9	27,8	2,6
Très fréquent	Diarrhées	14,4	0,8	8,7	1,7

a) Terme privilégié de MedDRA (Version 15.0).
b) Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec Cyramza. Seuls un cas d'hypokaliémie et un cas d'hyponatrémie de grade 4 ont été observés.
c) Se reporter aux critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (Version 4.0) pour la définition de chaque degré de toxicité.
d) Termes privilégiés de MedDRA : baisse du potassium sanguin et hypokaliémie.
e) Termes privilégiés de MedDRA : augmentation de la tension artérielle et hypertension.
f) Termes privilégiés de MedDRA : douleur abdominale, douleur du bas de l'abdomen, douleur du haut de l'abdomen et douleur hépatique.

Les EI cliniquement significatifs signalés chez au moins 1 % et moins de 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude REGARD étaient les suivants : neutropénie, événements thrombo-emboliques artériels (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi), obstruction intestinale, épistaxis et éruption cutanée.

Les réactions cliniquement graves (y compris de grade ⩾ 3) associées au traitement anti-angiogénique observées chez les patients traités par ramucirumab dans les différentes études cliniques ont été : perforations gastro-intestinales, réactions liées à la perfusion et protéinurie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cancer colorectal :

Ramucirumab en association avec FOLFIRI :

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des EI sur la base des résultats de RAISE, une étude de phase 3 menée chez des patients adultes atteints de CCRM randomisés pour recevoir ramucirumab plus FOLFIRI ou placebo plus FOLFIRI.

Tableau 8 : EI rapportés chez ⩾ 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude RAISE

Classe de système d'organe					
Fréquence	EI	Cyramza plus FOLFIRI (N = 529)		Placebo plus FOLFIRI (N = 528)	
		Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade ⩾ 3 (%)	Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade ⩾ 3 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique					
Très fréquent	Neutropénie	58,8	38,4	45,6	23,3
Très fréquent	Thrombocytopénie	28,4	3,0	13,6	0,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Fréquent	Hypoalbuminémie	5,9	1,1	1,9	0,0
Affections vasculaires					
Très fréquent	Hypertension	26,1	11,2	8,5	2,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Très fréquent	Épistaxis	33,5	0,0	15,0	0,0
Affections gastro-intestinales					
Très fréquent	Événements hémorragiques gastro-intestinaux	12,3	1,9	6,8	1,1
Très fréquent	Stomatite	30,8	3,8	20,8	2,3
Affections du rein et des voies urinaires					
Très fréquent	Protéinurie[a]	17,0	3,0	4,5	0,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	12,9	1,1	5,5	0,4
Troubles généraux et anomalie au site d'administration					
Très fréquent	Œdème périphérique	20,4	0,2	9,1	0,0

a) Inclut les cas de syndrome néphrotique.

EI cliniquement significatif signalé chez au moins 1 % et moins de 5 % des patients traités par ramucirumab plus FOLFIRI dans l'étude RAISE : perforation gastro-intestinale (1,7 % avec ramucirumab plus FOLFIRI versus 0,6 % avec placebo plus FOLFIRI).

Dans l'étude RAISE, l'EI ayant entraîné le plus fréquemment (⩾ 1 %) l'arrêt du traitement par ramucirumab chez les patients atteints de CCRM traités par ramucirumab plus FOLFIRI, a été la protéinurie (1,5 %). Les EI ayant entraîné le plus fréquemment (⩾ 1 %) l'arrêt d'un ou plusieurs composants de FOLFIRI ont été : neutropénie (12,5 %), thrombocytopénie (4,2 %), diarrhée (2,3 %) et stomatite (2,3 %). Le composant de FOLFIRI le plus fréquemment interrompu a été le 5-FU en bolus.

CBNPC :

Ramucirumab en association au docétaxel :

Le tableau ci-dessous indique la fréquence et la sévérité des EI d'après les résultats de l'étude REVEL, une étude de phase 3 chez des patients adultes atteints de CBNPC randomisés pour recevoir ramucirumab en association au docétaxel ou placebo plus docétaxel.

Tableau 9 : EI rapportés chez ⩾ 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude REVEL

Classe de système d'organe					
Fréquence	EI	Cyramza plus docétaxel (N = 627)		Placebo plus docétaxel (N = 618)	
		Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grades 3-4 (%)	Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grades 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique					
Très fréquent	Neutropénie fébrile	15,9	15,9	10,0	10,0
Très fréquent	Neutropénie	55,0	48,8	46,0	39,8
Très fréquent	Thrombocytopénie	13,4	2,9	5,2	0,6
Affections vasculaires					
Très fréquent	Hypertension	10,8	5,6	4,9	2,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Très fréquent	Épistaxis	18,5	0,3	6,5	0,2
Affections gastro-intestinales					
Très fréquent	Stomatite	23,3	4,3	12,9	1,6
Troubles généraux et anomalie au site d'administration					
Très fréquent	Fatigue/Asthénie	54,7	14,0	50,0	10,5
Très fréquent	Inflammation des muqueuses	16,1	2,9	7,0	0,5
Très fréquent	Œdème périphérique	16,3	0	8,6	0,3

Les EI cliniquement pertinents signalés chez au moins 1 % et moins de 5 % des patients traités par ramucirumab plus docétaxel dans l'étude REVEL étaient l'hyponatrémie (4,8 % pour ramucirumab plus docétaxel versus 2,4 % pour placebo plus docétaxel), la protéinurie (3,3 % pour ramucirumab plus docétaxel versus 0,8 % pour placebo plus docétaxel) et la perforation gastro-intestinale (1 % pour ramucirumab plus docétaxel versus 0,3 % pour placebo plus docétaxel).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage chez l'Homme. Cyramza a été administré dans le cadre d'une étude de phase 1 jusqu'à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines sans que la dose maximale tolérée ne soit atteinte. En cas de surdosage, une thérapie de soutien doit être mise en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-néoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC21.

Mécanisme d'action :

Le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de type 2 est le médiateur-clé de l'angiogenèse induite par le VEGF. Le ramucirumab est un anticorps humain dont l'action bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 et empêche ainsi la liaison des VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D. Le ramucirumab inhibe ainsi l'activation du récepteur du VEGF de type 2 stimulée par le ligand et ses composants de signalisation en aval, dont les protéines kinases activées par les mitogènes p44/p42, neutralisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines induites par le ligand.

Efficacité et sécurité clinique :

Cancer gastrique :

RAINBOW :

RAINBOW, une étude internationale, randomisée, en double-aveugle de Cyramza plus paclitaxel contre placebo plus paclitaxel, a été menée sur 665 patients atteints d'un cancer gastrique localement récurrent et non résécable ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, avec ou sans anthracycline. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) et les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse global (TRG). Les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement et un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans le groupe Cyramza plus paclitaxel (n = 330) ou placebo plus paclitaxel (n = 335). La randomisation a été stratifiée par région géographique, temps jusqu'à la progression depuis le début du traitement de première ligne (moins de 6 mois contre au moins 6 mois) et mesurabilité de la maladie. Cyramza à 8 mg/kg ou le placebo ont été administrés par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (aux jours 1 et 15) d'un cycle de 28 jours. Le paclitaxel à la dose de 80 mg/m^2 a été administré par perfusion intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Une majorité (75 %) de patients randomisés dans l'étude avaient déjà été traités par une polythérapie associant les sels de platine et la fluoropyrimidine sans anthracycline. Les 25 % restants avaient précédemment été traités par polythérapie associant les sels de platine et la fluoropyrimidine avec anthracycline. Les deux-tiers des patients ont présenté une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne (66,8 %). Les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques pathologiques à l'inclusion étaient globalement équilibrées entre les groupes : l'âge médian était de 61 ans ; 71 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient d'origine caucasienne ; 35 % étaient d'origine asiatique ; le Performance Status ECOG était de 0 pour 39 % des patients et de 1 pour 61 % des patients ; 81 % des patients avaient une maladie mesurable et 79 % un cancer gastrique ; 21 % avaient un adénocarcinome de la JGO. La majorité des patients (76 %) ont présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant le début du traitement de première ligne. Pour les patients traités par Cyramza plus paclitaxel, la durée médiane du traitement a été de 19 semaines ; pour les patients traités par placebo plus paclitaxel, la durée médiane du traitement a été de 12 semaines. La dose-intensité relative médiane de Cyramza a été de 98,6 % et pour le placebo de 99,6 %. La dose-intensité relative médiane du paclitaxel a été de 87,7 % dans le bras Cyramza plus paclitaxel et de 93,2 % dans le bras placebo plus paclitaxel. Le pourcentage de patients arrêtant le traitement pour cause d'effets indésirables a été similaire dans les deux groupes : 12 % des patients traités par Cyramza plus paclitaxel contre 11 % des patients traités par placebo plus paclitaxel. Après l'arrêt du traitement, un traitement anticancéreux systémique a été administré à 47,9 % des patients recevant Cyramza plus paclitaxel et à 46,0 % des patients recevant le placebo plus paclitaxel.

La survie globale était statistiquement et significativement améliorée chez les patients traités par Cyramza plus paclitaxel par rapport à ceux traités par placebo plus paclitaxel (HR 0,807 ; IC 95 % : 0,678 à 0,962 ; p = 0,0169). Une augmentation de la médiane de la survie de 2,3 mois a été observée dans le groupe Cyramza plus paclitaxel : 9,63 mois dans le groupe Cyramza plus paclitaxel et 7,36 mois dans le groupe placebo plus paclitaxel. La survie sans progression était statistiquement et significativement améliorée chez les patients traités par Cyramza plus paclitaxel par rapport à ceux traités par placebo plus paclitaxel (HR 0,635 ; IC 95 % : 0,536 à 0,752 ; p < 0,0001). Une augmentation de la médiane de la SSP de 1,5 mois a été observée dans le groupe Cyramza plus paclitaxel : 4,4 mois dans le groupe Cyramza plus paclitaxel et 2,9 mois dans le groupe placebo plus paclitaxel. Le taux de réponse objective (réponse complète [RC] + réponse partielle [RP]) était augmenté de manière statistiquement significative chez les patients recevant Cyramza plus paclitaxel par rapport aux patients recevant le placebo plus paclitaxel (rapport des cotes 2,140 ; IC 95 % : 1,499 à 3,160 ; p = 0,0001). Le taux de réponse objective dans le groupe Cyramza plus paclitaxel était de 27,9 % et dans le groupe placebo plus paclitaxel de 16,1 %. Des améliorations de la survie globale et de la SSP ont été systématiquement observées dans les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et dans la plupart des autres sous-groupes prédéfinis. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Synthèse des données d'efficacité - population en intention de traiter (ITT)

	Cyramza plus paclitaxel N = 330	Placebo plus paclitaxel N = 335
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	9,6 (8,5 ; 10,8)	7,4 (6,3 ; 8,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,807 (0,678 ; 0,962)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	0,0169	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	4,4 (4,2 ; 5,3)	2,9 (2,8 ; 3,0)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,635 (0,536 ; 0,752)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	< 0,0001	
Taux de réponse objective (RC + RP)		
Pourcentage (IC 95 %)	27,9 (23,3 ; 33,0)	16,1 (12,6 ; 20,4)
Odd ratio	2,140 (1,449 ; 3,160)	
Valeur p stratifiée selon le test CMH	0,0001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, RC = réponse complète, RP = réponse partielle, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW

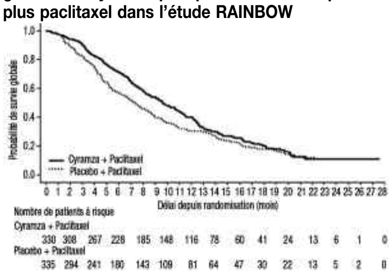

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW

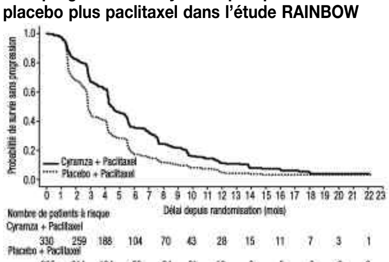

REGARD :

REGARD, une étude internationale randomisée, en double-aveugle, comparant Cyramza associé aux BSC à un placebo associé aux BSC, a été réalisée chez 355 patients présentant un cancer gastrique localement récurrent et non résécable ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de sels de platine ou fluoropyrimidine. Le critère d'évaluation principal était la SG et les critères d'évaluation secondaires incluaient la SSP. Les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie pendant la première ligne de traitement pour une maladie métastatique ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement ou pendant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose du traitement adjuvant et avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Pour participer à l'étude, les patients devaient avoir un taux de bilirubine sanguine totale ⩽ 1,5 mg/dl et des taux d'ASAT et d'ALAT ⩽ 3 fois la LSN ou ⩽ 5 fois la LSN en cas de métastases hépatiques.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans un groupe recevant une perfusion intraveineuse de Cyramza de 8 mg/kg (n = 238) ou dans un groupe placebo (n = 117) toutes les 2 semaines. La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : par perte de poids au cours des 3 mois précédents (⩾ 10 % contre < 10 %), la zone géographique d'inclusion et la localisation de la tumeur primaire (estomac versus JGO).

Les caractéristiques démographiques et de la pathologie étaient comparables à l'inclusion. Le Performance Status ECOG était de 1 pour 72 % des patients. Aucun patient ayant un score de cirrhose Child-Pugh B ou C n'a été inclus dans l'étude REGARD. Onze pour cent des patients traités par Cyramza et 6 % des patients sous placebo ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients traités par Cyramza par rapport aux patients sous placebo (hazard ratio [HR] 0,776 ; IC 95 % : 0,603 à 0,998 ; p = 0,0473), correspondant à une diminution de 22 % du risque de décès et à une augmentation de la survie médiane de 5,2 mois pour Cyramza par rapport à 3,8 mois pour le placebo. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par Cyramza par rapport aux patients sous placebo (HR 0,483 ; IC 95 % : 0,376 à 0,620 ; p< 0,0001), correspondant à une diminution de 52 % du risque de progression ou de décès et à une augmentation de la SSP médiane à 2,1 mois pour Cyramza contre 1,3 mois pour le placebo. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des données d'efficacité - Population en ITT

	Cyramza N = 238	Placebo N = 117
Survie globale, en mois		
Médiane (IC 95 %)	5,2 (4,4 ; 5,7)	3,8 (2,8 ; 4,7)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,776 (0,603 ; 0,998)	
Valeur p du test log-rank stratifié	0,0473	
Survie sans progression, en mois		
Médiane (IC 95 %)	2,1 (1,5 ; 2,7)	1,3 (1,3 ; 1,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,483 (0,376 ; 0,620)	
Valeur p du test log-rank stratifié	< 0,0001	
Taux de SSP à 12 semaines % (IC 95 %)	40,1 (33,6 ; 46,4)	15,8 (9,7 ; 23,3)

Abréviations IC = intervalle de confiance.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza versus placebo dans l'étude REGARD

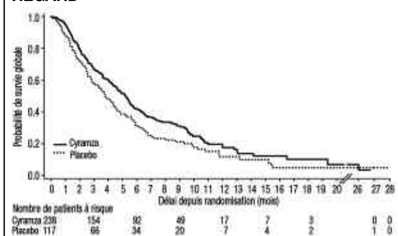

A partir d'un nombre limité de patients inclus dans l'étude REGARD et présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER-2 positif et ceux précédemment traités par du trastuzumab (dans l'étude RAINBOW), il a été considéré qu'il était peu probable que Cyramza ait un effet néfaste ou une absence d'effet chez les patients présentant un cancer gastrique HER-2 positif. Des analyses *post hoc* en sous-groupes non stratifiés provenant des patients de l'étude RAINBOW précédemment traités avec du trastuzumab (n = 39) suggèrent un bénéfice en terme de survie chez ces patients (HR 0,679, 95 % IC 0,327 ; 1,419) et ont démontré un bénéfice en terme de survie sans progression (SSP) (HR 0,399, 95 % IC 0,194 ; 0,822).

Cancer colorectal :

RAISE :

RAISE est une étude internationale, randomisée, en double-aveugle comparant l'association Cyramza plus FOLFIRI à l'association placebo plus FOLFIRI chez des patients atteints d'un CCRM, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement de première ligne par bévacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine. Les patients devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1 et avoir présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant la dernière dose du traitement de première ligne. Les patients devaient présenter des fonctions hépatique, rénale et de coagulation adéquates. Les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou thrombotiques héréditaires ou acquis non contrôlés, ayant eu récemment un incident hémorragique sévère (Grade ⩾ 3) ou ayant eu un événement thrombotique artériel (ETA) au cours des 12 mois précédant la randomisation ont été exclus. Les patients ayant présenté l'un des incidents suivants pendant le traitement de première intention par bévacizumab ont également été exclus : ETA, hypertension de Grade 4, protéinurie de Grade 3, événement hémorragique de Grade 3-4 ou perforation intestinale.

Au total, 1 072 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Cyramza (n = 536) à la dose de 8 mg/kg ou le placebo (n = 536), en association avec FOLFIRI. Tous les médicaments ont été administrés par voie intraveineuse. La posologie de FOLFIRI était la suivante : irinotécan 180 mg/m^2 administré en 90 minutes et acide folinique 400 mg/m^2 administré simultanément en 120 minutes, suivi de 5-fluorouracile (5-FU) en bolus de 400 mg/m^2 en 2 à 4 minutes, puis de 5-FU 2 400 mg/m^2 administré par perfusion continue sur 46 à 48 heures. Les cycles de traitement des deux bras ont été répétés toutes les 2 semaines. Les patients ayant arrêté un ou plusieurs composants du traitement pour cause d'effet indésirable ont été autorisés à poursuivre le traitement avec les autres composants du traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la Survie Globale (SG) et les critères d'évaluation secondaires étaient la Survie Sans Progression (SSP), le Taux de Réponse Objective (TRO) et la qualité de vie (QdV) évaluée au moyen du questionnaire QLQ-C30 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). La randomisation a été stratifiée par région géographique, par statut KRAS de la tumeur (type muté ou sauvage) et par le Délai Avant Progression de la maladie (DAP) après l'instauration du traitement de première intention (< 6 mois versus ⩾ 6 mois).

Les caractéristiques initiales et démographiques de la population en ITT étaient similaires dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 62 ans et 40 % des patients avaient au moins 65 ans ; 57 % des patients étaient des hommes ; 76 % étaient d'origine caucasienne et 20 % d'origine asiatique ; 49 % avaient un PS ECOG de 0 ; 49 % des patients présentaient des tumeurs exprimant le gène KRAS muté ; et 24 % des patients avaient un DAP < 6 mois après le début du traitement de première intention. Après l'arrêt du traitement, un traitement anticancéreux systémique a été administré à 54 % des patients traités par Cyramza plus FOLFIRI et à 56 % des patients traités par placebo plus FOLFIRI.

Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients traités par Cyramza plus FOLFIRI par rapport aux patients sous placebo plus FOLFIRI (Hazard Ratio [HR] 0,844 ; IC 95 % : 0,730 à 0,976 ; p = 0,0219). Il y avait une augmentation de la survie médiane de 1,6 mois en faveur du bras Cyramza plus FOLFIRI : 13,3 mois dans le bras Cyramza plus FOLFIRI et 11,7 mois dans le bras placebo plus FOLFIRI. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par Cyramza plus FOLFIRI par rapport aux patients sous placebo plus FOLFIRI (HR 0,793 ; IC 95 % : 0,697 à 0,903 ; p = 0,0005). Il y avait une augmentation de la médiane de la Survie Sans Progression (SSP) de 1,2 mois en faveur du bras Cyramza plus FOLFIRI : 5,7 mois dans le bras Cyramza plus FOLFIRI et 4,5 mois dans le bras placebo plus FOLFIRI. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 12 et les figures 4 et 5.

Des analyses prédéfinies de la SG et de la SSP par facteurs de stratification ont été réalisées. Le HR de la SG était de 0,82 (IC 95 % : 0,67 à 1,0) chez les patients présentant une tumeur KRAS sauvage et de 0,89 (IC 95 % : 0,73 à 1,09) chez les patients présentant une tumeur KRAS muté. Pour les patients ayant un DAP ⩾ 6 mois après l'instauration du traitement de première intention, le HR de la SG était de 0,86 (IC 95 % : 0,73 à 1,01) et de 0,86 (IC 95 % : 0,64 à 1,13) chez les patients ayant un DAP < 6 mois après l'instauration du traitement de première intention. Les analyses en sous-groupes prédéfinis pour la SSP et la SG en fonction de l'âge (< 65 et ⩾ 65 ans), du sexe, de l'origine ethnique, du PS ECOG (0 ou ⩾ 1), du nombre d'organes atteints, de la présence de métastases exclusivement hépatiques, du site de la tumeur primitive (côlon ou rectum), des taux d'antigène carcino-embryonnaire (< 200 µg/L, ⩾ 200 µg/L), ont toutes démontré un effet du traitement en faveur de Cyramza plus FOLFIRI par rapport au placebo plus FOLFIRI. Pour 32 des 33 analyses en sous-groupes prédéfinis de la SG, le HR était < 1,0. Le seul sous-groupe ayant un HR > 1 comprenait les patients ayant présenté une progression de la maladie depuis le début du traitement de première ligne par bévacizumab < 3 mois (HR 1,02 [IC 95 % : 0,68 à 1,55]). Ce sous-groupe peut être considéré comme un groupe atteint d'une maladie agressive relativement réfractaire au traitement de première ligne. Dans les deux bras de traitement, les patients ayant présenté une neutropénie ont eu une médiane de Survie Globale plus longue par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté. La SG médiane chez les patients ayant présenté tout grade de neutropénie était supérieure dans le bras ramucirumab (16,1 mois) que dans le bras placebo (12,6 mois). La SG médiane chez les patients n'ayant pas présenté une neutropénie était de 10,7 mois dans chaque bras.

Tableau 12 : Synthèse des données d'efficacité - Population en ITT

	Cyramza plus FOLFIRI N = 536	Placebo plus FOLFIRI N = 536
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	13,3 (12,4 ; 14,5	11,7 (10,8 ; 12,7)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,84 (0,73 ; 0,98)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	0,022	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	5,7 (5,5 ; 6,2)	4,5 (4,2 ; 5,4)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,79 (0,70 ; 0,90)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	< 0,001	

Abréviations IC = intervalle de confiance.

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale avec Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI dans l'étude RAISE

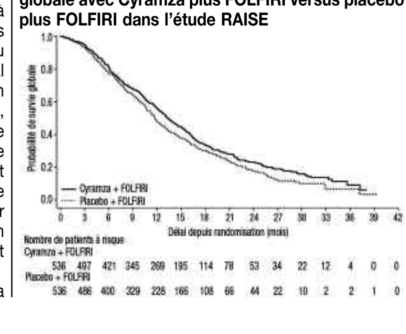

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression avec Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI dans l'étude RAISE

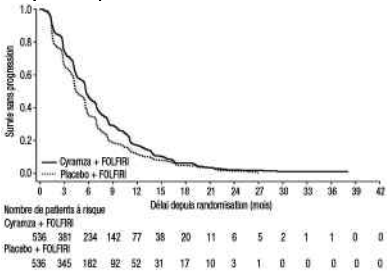

Le taux de réponse objective était similaire dans les deux bras de traitement (13,4 % versus 12,5 %, respectivement pour ramucirumab plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI). Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète plus réponse partielle plus maladie stable) était numériquement supérieur chez les patients du bras ramucirumab plus FOLFIRI par rapport à celui du bras placebo plus FOLFIRI (74,1 % versus 68,8 %, respectivement). En ce qui concerne le questionnaire EORTC QLQ-C30, les patients du bras de traitement ramucirumab plus FOLFIRI ont rapporté une baisse transitoire de la qualité de vie par rapport aux patients du bras placebo plus FOLFIRI sur la plupart des échelles d'évaluation. Peu de différences entre les bras ont été rapportées après le premier mois de traitement.

CBNPC :

REVEL :

REVEL est une étude randomisée en double-aveugle comparant l'association Cyramza plus docétaxel à l'association placebo plus docétaxel, chez 1 253 patients atteints d'un CBNPC épidermoïde ou non-épidermoïde localement avancé ou métastatique en progression de la maladie pendant ou après un traitement à base de sels de platine. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Cyramza plus docétaxel (n = 628) ou placebo plus docétaxel (n = 625). La randomisation a été stratifiée par zone géographique, par sexe, par traitement de maintenance antérieur et par PS ECOG. Cyramza à la dose de 10 mg/kg ou le placebo et le docétaxel à la dose de 75 mg/m^2 ont été administrés par perfusion intraveineuse au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Dans les centres d'Asie de l'Est, une dose réduite de docétaxel de 60 mg/m^2 tous les 21 jours a été administrée. Ont été exclus les patients ayant récemment présenté de graves saignements pulmonaires, gastro-intestinaux ou post-opératoires, présentant des signes d'hémorragie cérébrale, une atteinte tumorale des voies respiratoires majeures ou des vaisseaux sanguins, une cavitation intra-tumorale et ayant des antécédents de saignements importants ou de troubles thrombotiques non contrôlés. Ont également été exclus les patients traités par anticoagulant quelle qu'en soit la nature et/ou un traitement chronique par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'autres antiagrégants plaquettaires ou ceux qui présentaient des métastases cérébrales non traitées, cliniquement instables. L'utilisation d'aspirine à des doses allant jusqu'à 325 mg/jour était permis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un nombre limité de patients non caucasiens, en particulier des patients noirs (2,6 %) ont été traités dans le cadre de cet essai REVEL. Par conséquent les données relatives à l'utilisation du ramucirumab associé au docétaxel sont limitées chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, ainsi que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une maladie cardiovasculaire et une obésité.

Les caractéristiques initiales démographiques et de la maladie étaient globalement équilibrées entre les différents bras : l'âge médian était de 62 ans ; 67 % des patients étaient de sexe masculin ; 82 % étaient d'origine caucasienne, 13 % d'origine asiatique ; le PS ECOG était de 0 pour 32 % des patients et de 1 pour 67 % des patients ; 73 % des patients présentaient une histologie non-épidermoïde et 26 %, une histologie épidermoïde. Les traitements antérieurs les plus utilisés étaient le pémétrexed (38 %), la gemcitabine (25 %), les taxanes (24 %) et le bévacizumab (14 %) ; 22 % des patients avaient reçu au préalable un traitement de maintenance. La durée médiane du traitement par docétaxel était de 14,1 semaines dans le bras ramucirumab plus docétaxel (avec une médiane de 4,0 perfusions administrées) et de 12,0 semaines dans le bras placebo plus docétaxel (avec une médiane de 4,0 perfusions administrées).

Une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée chez les patients traités par Cyramza plus docétaxel par rapport aux patients ayant reçu placebo plus docétaxel (Hazard Ratio [HR] 0,857 ; IC 95 % : 0,751 à 0,979 ; p = 0,024). La médiane de survie a été prolongée de 1,4 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel : 10,5 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel et 9,1 mois dans le bras placebo plus docétaxel. Une amélioration statistiquement significative de la SSP a été observée chez les patients traités par Cyramza plus docétaxel par rapport aux patients ayant reçu placebo plus docétaxel (HR 0,762 ; IC 95 % : 0,677 à 0,859 ; p < 0,001). La SSP médiane a été prolongée de 1,5 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel : 4,5 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel et 3 mois dans le bras placebo plus docétaxel. Une amélioration significative du taux de réponse objective a été observée chez les patients traités par Cyramza plus docétaxel par rapport à ceux ayant reçu placebo plus docétaxel (22,9 % versus 13,6 %, p < 0,001). L'analyse initiale de la Qualité de vie (QdV) n'a pas montré de différence entre les bras de traitement en ce qui concerne le délai avant détérioration de tous les scores sur l'échelle des symptômes du cancer du poumon LCSS (Lung Cancer Symptom Scale).

Une amélioration de la SSP et de la SG (ramucirumab plus docétaxel versus placebo plus docétaxel) a été observée dans d'importants sous-groupes. Les résultats par sous-groupe pour la SG étaient les suivants : histologie non épidermoïde (HR 0,83 ; IC 95 % : 0,71 à 0,97 ; SG médiane [SGm] : 11,1 versus 9,7 mois) et histologie épidermoïde (HR 0,88 ; IC 95 %: 0,69 à 1,13 ; SGm : 9,5 versus 8,2 mois) ; patients ayant bénéficié d'un traitement de maintenance antérieur (HR 0,69 ; IC 95 % : 0,51 à 0,93 ; SGm : 14,4 versus 10,4 mois) ; délai depuis le début du traitement antérieur < 9 mois (HR 0,75 ; IC 95 % : 0,64 à 0,88 ; SGm : 9,3 versus 7,0 mois) ; patients de moins de 65 ans (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,62 à 0,87 ; SGm : 11,3 versus 8,9 mois). Une tendance à la baisse d'efficacité liée à l'âge avancé a été observée chez les patients traités par ramucirumab plus docétaxel dans le traitement du CBNPC avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine (cf Pharmacodynamie). Aucune différence n'a été observée entre les bras de traitement en termes d'efficacité dans le sous-groupe des patients de 65 ans et plus (SG HR 1,10 ; IC 95 % : 0,89 à 1,36 ; SGm : 9,2 versus 9,3 mois, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dans celui des patients pré-traités par des taxanes (HR 0,81 ; IC 95 % : 0,62 à 1,07 ; SGm : 10,8 versus 10,4 mois) et dans celui des patients pour lesquels le délai écoulé depuis le début du traitement précédent ⩾ 9 mois (HR 0,95 ; IC 95 % : 0,75 à 1,2 ; SGm :13,7 versus 13,3 mois). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Synthèse des données d'efficacité - Population en ITT

	Cyramza plus docétaxel N = 628	Placebo plus docétaxel N = 625
Survie globale, mois		
Médiane - mois (IC 95 %)	10,5 (9,5 ; 11,2)	9,1 (8,4 ; 10,0)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,857 (0,751 ; 0,979)	
Valeur p du test log-rank stratifié	0,024	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	4,5 (4,2 ; 5,4)	3,0 (2,8 ; 3,9)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,762 (0,677 ; 0,859)	
Valeur p du test log-rank stratifié	< 0,001	
Taux de réponse objective (RC + RP)		
Taux - pourcentage (IC 95 %)	22,9 (19,7 ; 26,4)	13,6 (11,0 ; 16,5)
Valeur p du CMH stratifié	< 0,001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, RC = réponse complète, RP = réponse partielle, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza plus docétaxel versus le placebo plus docétaxel dans l'étude REVEL

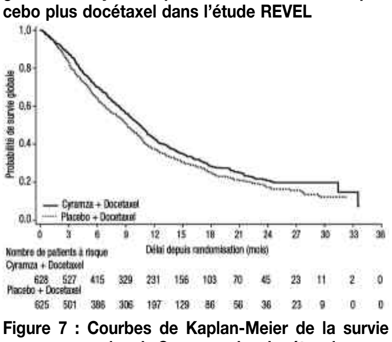

Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de Cyramza plus docétaxel versus placebo plus docétaxel dans l'étude REVEL

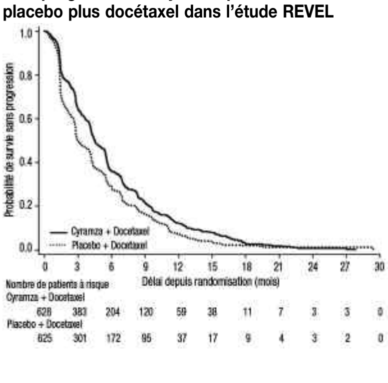

Patients avec indice de performance (PS) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ⩾ 2 :

Les patients avec un indice ECOG ⩾ 2 ont été exclus des études pivots dans toutes les indications, la sécurité et l'efficacité de Cyramza dans cette population de patients n'est pas connue.

Immunogénicité :

Des recherches d'anticorps anti-médicament (AAMs) ont été effectuées à différents moments sur les patients des deux études de phase 3, RAINBOW et REGARD. Des échantillons de 956 patients ont été testés : 527 patients du groupe ramucirumab et 429 patients traités par le bras contrôle. Onze patients traités par ramucirumab (2,2 %) et deux patients du groupe contrôle (0,5 %) ont développé des AAMs. Aucun des patients avec AAMs n'a développé de réaction liée à la perfusion. Aucun patient n'avait d'anticorps neutralisants anti-ramucirumab. Les données sont insuffisantes pour évaluer les effets des AAMs sur l'efficacité ou la sécurité du ramucirumab.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cyramza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'adénocarcinome gastrique, l'adénocarcinome du côlon et du rectum et le carcinome bronchique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En suivant le schéma posologique de 8 mg/kg toutes les 2 semaines, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab étaient de 49,5 µg/ml (entre 6,3 et 228 µg/ml) et de 74,4 µg/ml (entre 13,8 et 234 µg/ml) avant l'administration de la quatrième et de la septième dose respectivement du ramucirumab administré en monothérapie, dans le sérum de patients atteints d'un cancer gastrique avancé.

En suivant le schéma posologique de 8 mg/kg de ramucirumab toutes les 2 semaines en association avec FOLFIRI, les moyennes géométriques de la C_{min} de ramucirumab étaient de 46,3 µg/ml (entre 7,7 et 119 µg/ml) et de 65,1 µg/ml (entre 14,5 et 205 µg/ml) avant l'administration de la troisième et de la cinquième dose respectivement, dans le sérum de patients atteints d'un CCRM.

En suivant le schéma posologique de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab étaient de 28,3 µg/ml (entre 2,5 et 108 µg/ml) et de 38,4 µg/ml (entre 3,1 et 128 µg/ml) avant l'administration de la troisième et de la cinquième dose respectivement du ramucirumab administré en association au docétaxel, dans le sérum de patients atteints d'un CBNPC.

Absorption :

Cyramza est administré par perfusion intraveineuse. Aucune autre voie d'administration n'a été étudiée.

Distribution :

Selon l'analyse pharmacocinétique de la population (PopPC), le volume moyen (% coefficient de variation [CV %]) de distribution du ramucirumab à l'état d'équilibre a été de 5,4 l (15 %).

Biotransformation :

Le métabolisme du ramucirumab n'a pas été étudié. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination :

Selon l'analyse PopPC, la clairance moyenne (CV %) du ramucirumab a été de 0,015 l/heure (30 %) et la demi-vie moyenne était de 14 jours (20 %).

Temps-dépendance et dose-dépendance :

Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 6 mg/kg et 20 mg/kg. Un taux d'accumulation de 1,5 a été observé pour l'administration du ramucirumab toutes les 2 semaines. Selon les simulations utilisant le modèle PopPC, l'état d'équilibre serait atteint à la sixième dose.

Patients âgés :

L'analyse PopPC n'a permis d'identifier aucune différence d'exposition au ramucirumab entre les patients de 65 ans et plus et les patients de moins de 65 ans.

Insuffisants rénaux :

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab. Selon l'analyse PopPC, l'exposition au ramucirumab a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ⩾ 60 et < 90 ml/min), modérée (ClCr ⩾ 30 et < 60 ml/min) ou sévère (ClCr comprise entre 15 et 29 ml/min) comparée à celle des patients ayant une fonction rénale normale (ClCr ⩾ 90 ml/min).

Insuffisants hépatiques :

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab. Selon l'analyse PopPC, l'exposition au ramucirumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale supérieure à 1,0-1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et quel que soit le taux d'ASAT ou bilirubine totale ⩽ 1,0 fois LSN et ASAT > LSN) ou d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5-3,0 fois la LSN et quel que soit le taux d'ASAT) a été similaire à celle des patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale et ASAT ⩽ LSN). Le ramucirumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et quel que soit le taux d'ASAT).

Autres populations particulières :

Selon l'analyse PopPC, les covariables suivantes n'avaient pas d'impact sur l'élimination du ramucirumab : âge, sexe, origine ethnique, poids corporel, taux d'albumine.

Relation exposition-réponse :

Efficacité :

Les analyses d'exposition-réponse ont indiqué que l'efficacité était corrélée à l'exposition au ramucirumab dans l'ensemble des études pivots. L'efficacité, mesurée par l'amélioration de la SG et de la SSP, était associée à une augmentation du taux d'exposition au ramucirumab produit par 8 mg/kg de ramucirumab administré toutes les 2 semaines et par 10 mg/kg de ramucirumab administré toutes les 3 semaines.

Sécurité :

Dans l'étude RAINBOW, une exposition prolongée au ramucirumab augmente l'incidence de l'hypertension, des neutropénies et des leucopénies de grade ⩾ 3.

Dans l'étude RAISE, une exposition prolongée au ramucirumab augmente l'incidence des neutropénies de grade ⩾ 3.

Dans l'étude REVEL, une exposition prolongée au ramucirumab augmente l'incidence des neutropénies fébriles et des hypertensions de grade ⩾ 3.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour tester le potentiel carcinogène ou génotoxique du ramucirumab.

Les organes cibles identifiés dans des études de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus ont été le rein (glomérulonéphrite), les os (épaississement et ossification endochondrale anormale du cartilage de croissance épiphysaire) et les organes reproducteurs féminins (diminution du poids des ovaires et de l'utérus). Une inflammation et/ou une infiltration de cellules mononucléées de grade minimal a été observée dans plusieurs organes.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée avec le ramucirumab. En revanche, des modèles animaux lient l'angiogenèse, le VEGF et le récepteur de VEGF de type 2 aux aspects critiques de la reproduction féminine, au développement embryo-fœtal et au développement post-natal. Compte tenu du mécanisme d'action du ramucirumab, il est probable que chez les animaux il inhibe l'angiogenèse et produise des effets indésirables sur la fertilité (ovulation), le développement placentaire, les fœtus en développement et le développement post-natal.

Une dose unique de ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation de la plaie chez les singes en utilisant un modèle d'incision d'épaisseur totale.

DP INCOMPATIBILITÉS

Cyramza ne doit pas être administré ou mélangé avec des solutions de dextrose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon non ouvert :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après dilution :

Lorsque les instructions de préparation sont respectées, les solutions pour perfusion de Cyramza ne contiennent aucun conservateur antimicrobien.

Il a été établi que la stabilité chimique et physique durant l'emploi de Cyramza dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) pour injection était de 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou 4 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas secouer le flacon.

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique. Vérifier l'absence de particules dans le flacon et de décoloration du contenu (la solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune et ne contenir aucune particule visible) avant la dilution. Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, jeter le flacon.

Calculer la dose et le volume de ramucirumab nécessaire pour préparer la solution pour perfusion. Les flacons contiennent 100 mg ou 500 mg sous forme de solution de 10 mg/ml de ramucirumab. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse :

Sur la base du volume calculé de ramucirumab, retirer

le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) du récipient pour intraveineuse de 250 ml pré-rempli. Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans le récipient pour intraveineuse.
Le volume total final dans le récipient doit être de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. **Ne pas congeler ou secouer** la solution pour perfusion. **Ne pas** diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.
En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse :
Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans un récipient pour intraveineuse vide. Ajouter une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. **Ne pas congeler ou secouer** la solution pour perfusion. **Ne pas** diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.
Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution injectable si elle contient des particules.
Jeter toute portion non utilisée de ramucirumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.
Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée dotée d'un filtre de 0,22 micron à faible liaison aux protéines doit être utilisée pour la perfusion ; la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) à la fin de la perfusion.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400955000273 (2014, RCP rév 23.02.16) fl 10 ml.
3400955000297 (2014, RCP rév 23.02.16) fl 50 ml.
Agréé Collect uniquement dans les indications suivantes :
- En association avec le paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés, donc la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER-2.
- Traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM) des patients adultes, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement bévacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile).

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

CYSTINE B6 BAILLEUL
cystine, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (jaune) : Boîtes de 20, de 60 et de 120, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
L-cystine	500 mg
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate	50 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline (Avicel PH 102), carmellose sodique, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Sepifilm LP 010, Sepisperse AP 3083 jaune, cire de carnauba.

DC INDICATIONS
- Traitement d'appoint des affections phanériennes (ongles et cheveux fragiles).
- Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
4 comprimés par jour en 2 prises à prendre au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Cystinurie.
- Lévodopa : cf Interactions.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à la présence de vitamine B6 :
Contre-indiquées :
- Lévodopa : inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres préparations dermatologiques/vitamines, autres associations (code ATC : D11, D : dermatologie ; A11JC, S : ophtalmologie).
Apport de cystine, acide aminé soufré contenu dans la kératine des phanères, et de vitamine B6, facteur d'utilisation de la cystine. Une étude de dosage de cystine dans le bulbe et la tige pilaire chez des volontaires sains a montré l'incorporation de la cystine dans le bulbe du cheveu. Ces résultats n'ont pas été corrélés à une éventuelle amélioration clinique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931669883 (1974/96, RCP rév 13.02.08) 20 cp.
3400936952218 (2005, RCP rév 13.02.08) 60 cp.
3400938018936 (2007, RCP rév 13.02.08) 120 cp.
Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

CYTARBEL voie parentérale
cytarabine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

CYTÉAL ® solution moussante
hexamidine, chlorhexidine, chlorocrésol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution moussante : Flacons de 250 ml et de 500 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Hexamidine (DCI) di-iséthionate	100 mg
Chlorhexidine (DCI) gluconate*	0,5 ml
Chlorocrésol (DCI)	300 mg

Excipients : alcanamido (C12-C18) propylbétaïne (Amonyl 380 BA ®), di(hydroxyéthylalcanamide) (Comperlan KD ®), acide édétique (EDTA), parfum coniférol (résinoïde de galbanum, résinoïde d'Elémi, huile essentielle de Pimenta racemosa, acétate d'isobornyle, décanal-2-méthyl undécanal), acide lactique, eau purifiée.
* Solution à 20 % m/v.

DC INDICATIONS
Nettoyage des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
Remarque : les agents antiseptiques ne sont pas stérilisants ; ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie externe. Ne pas injecter. Ne pas avaler.
Ce produit s'utilise comme un savon liquide : pur, ou dilué au 1/10, suivi d'un rinçage abondant.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour :
  - l'antisepsie avant prélèvement (ponction et injection) ;
  - tout geste invasif nécessitant une antisepsie de type chirurgical (PL, voie veineuse centrale, etc.) ;
  - la désinfection du matériel médicochirurgical.
- Ce produit ne doit pas être mis en contact avec l'œil, le cerveau et les méninges, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En l'absence de données sur la résorption transcutanée, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont favorisés par la répétition des applications et d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- Comme avec toutes les substances détergentes, rincer soigneusement.
- Si le flacon est supérieur à 250 ml, son volume expose à un risque de contamination de la solution en cas d'utilisation prolongée après ouverture.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), l'emploi simultané ou successif d'autres produits à usage cutané est à éviter. En particulier, ne pas utiliser en même temps que le savon ordinaire et ne pas utiliser de bouchon en liège.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Manifestations d'intolérance locale : sensation de picotements, démangeaisons, brûlure, sécheresse cutanée, rougeur, surtout en cas d'emploi répété.
- Risque d'allergie locale à la chlorhexidine, se manifestant généralement par un eczéma de contact, notamment en cas d'utilisation sur de la peau lésée, des muqueuses et des ulcérations des membres inférieurs avec possibilité d'aggravation d'une lésion surinfectée.
- Risque d'allergie générale à la chlorhexidine pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- L'hexamidine est susceptible d'entraîner une sensibilisation. Sa fréquence varie en particulier avec le degré d'altération épidermique.
  La dermite de contact à l'hexamidine présente certaines particularités évoquant un phénomène d'Arthus et suggérant des mécanismes immunologiques humoraux. Son aspect clinique diffère habituellement du classique eczéma de contact : l'éruption est le plus souvent infiltrée, faite de lésions papuleuses ou papulo-vésiculaires hémisphériques isolées ou groupées. Plus nombreuses et coalescentes au point d'application de l'antiseptique, elles diffusent en éléments isolés. La régression est souvent lente.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'ingestion accidentelle, ne pas faire de lavage gastrique (produit moussant).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (D : dermatologie).
Solution à diluer pour application cutanée ou muqueuse, contenant :
- de la chlorhexidine, antiseptique cationique de la famille des biguanides,
- de l'hexamidine, antiseptique cationique du groupe des diamidines,
- du chlorocrésol de la famille des halogénophénols.

Antiseptique de faible activité, bactériostatique non bactéricide, trichomonacide, partiellement inhibé par les matières organiques.
Formation de complexes avec : liège, caoutchouc et autres polymères, macromolécules, tensioactifs anioniques (savons) et non ioniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932046546 (1976/96, RCP rév 18.04.16) 250 ml.
3400932023592 (1976/96, RCP rév 18.04.16) 500 ml.
Prix : 2,78 € (250 ml).
Flacon à 250 ml : Remb Séc soc à 15 %.
Flacon à 500 ml : Non remb Séc soc.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Pierre Fabre Médicament.
Exploitant :

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

D

DACUDOSES ®

acide borique, borate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour lavage ophtalmique : Récipients unidoses de 10 ml, boîtes de 16 et de 24.

COMPOSITION *p récipient*

Acide borique .... 180 mg
Borate de sodium .... 120 mg
Excipients : concentré de rose turque (citronellol, nérol, géraniol, alcool benzylique, linalol, acétate de linalyle, éthyldiglycol, nérolidol, alcool phényléthylique, eugénol), chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En lavage oculaire.
1 à 4 lavages oculaires par jour selon les besoins.
Les lavages se font de façon directe, par jet, en retournant le flacon et en appuyant légèrement sur celui-ci, en prenant garde de ne pas mettre en contact le flacon avec la surface de l'œil et en essuyant l'excédent avec une compresse ou du coton hydrophile.
Chaque unidose contient une quantité suffisante de médicament pour un traitement des deux yeux.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.
Cette solution est présentée en récipient à usage unique.
Le récipient unidose doit être jeté immédiatement après usage et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.
En cas de traitement concomitant par un deuxième collyre, il convient d'attendre 15 minutes avant son instillation.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Gêne visuelle passagère après instillation de la solution ophtalmique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptique local à usage ophtalmologique (S : organes sensoriels).
Solution stérile tamponnée à pH 7,7.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Après usage, le récipient unidose doit être jeté.
Ne pas réutiliser un récipient unidose déjà entamé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution pour lavage oculaire s'utilise en lavage direct par jet.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934427442 (1995, RCP rév 19.04.01) 16 unidoses.
3400934796708 (1998, RCP rév 19.04.01) 24 unidoses.
Prix : 2,35 € (24 unidoses).
24 récipients : Remb Séc soc à 30 %. Collect.
16 récipients : Non remb Séc soc.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

DAFALGAN ® 1000 mg

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (blanc) : Boîte de 8, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîtes de 40, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé effervescent (blanc) : Tube de 8.

COMPOSITION

Comprimé pelliculé : *p cp*
Paracétamol (DCI) .... 1000 mg
Excipients : hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* Opadry OY-S-38901 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), propylèneglycol).

Comprimé effervescent : *p cp efferv*
Paracétamol (DCI) .... 1000 mg
Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, lactose anhydre, arôme orange/pamplemousse, aspartam, acésulfame potassique.
Excipients à effet notoire : 1 comprimé effervescent contient : 39 mg d'aspartam (E951), 370 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol (E420) et 430,1 mg de lactose anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Poids (Age)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes et enfants ⩾ 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	1000 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg (3 comprimés)

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter, l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :
Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	1000 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	1000 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	1000 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Comprimé pelliculé :
Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple, un verre d'eau, lait, jus de fruit).
Comprimé effervescent :
Laisser dissoudre **complètement** le comprimé dans un verre d'eau.
Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- *Comprimé effervescent :* En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison de la dose unitaire par comprimé (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).
Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Comprimé effervescent :
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la 10e heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01.
(N : Système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimé pelliculé :

Pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé effervescent :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936158832 (2003, RCP rév 27.04.17) 8 cp pellic.
3400958341069 (2012, RCP rév 27.04.17) 40 cp pellic.
3400935291035 (1999, RCP rév 30.06.17) cp efferv.

Prix : 1,08 € (8 comprimés pelliculés).
1,08 € (8 comprimés effervescents).

Remb Séc soc à 65 %.
Collect (8 comprimés pelliculés).
Modèle hospitalier : Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN ® 500 mg comprimé

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol (DCI) .... 500 mg

Excipients : croscarmellose sodique, hypromellose (E 464), cellulose microcristalline, povidone, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg (à partir d'environ 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.**

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
27 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 comprimé)	6 heures	2 000 mg par jour (4 comprimés)
41 kg-50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3 000 mg par jour (6 comprimés)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3 000 mg par jour (6 comprimés)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).

Adultes :

Poids	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes > 50 kg	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3 000 mg (6 comprimés)

Pour les adultes dont le poids est > à 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour.** Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	500 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) ou une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Situations cliniques particulières :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit,** de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
- chez l'enfant de 41 à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Phénytoine : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.

La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané, ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la 10e heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat.

Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936730472 (2005, RCP rév 21.03.17) 16 cp.
3400956625109 (2005, RCP rév 21.03.17) 100 cp.
Prix : 1,08 € (16 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN® 500 mg comprimé effervescent et gélule

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent sécable : Boîte de 16, sous film thermosoudé.
Gélule (rouge et blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé effervescent sécable : *p cp efferv*
Paracétamol (DCI) .... 500 mg
Excipients : acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, saccharine sodique, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium.
Excipients à effet notoire : un comprimé contient 412,4 mg de sodium et 300 mg de sorbitol.

Gélule : *p gélule*
Paracétamol (DCI) .... 500 mg
Excipients : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, azorubine (E122), dioxyde de titane (E171). *Calibrage :* n° 0.
Excipient à effet notoire : azorubine (E122).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Comprimé effervescent sécable : cette présentation est réservée **à l'adulte et à l'enfant à partir de 13 kg** (à partir d'environ 2 ans).
Gélule : cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (à partir d'environ 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.
Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
Comprimé effervescent sécable :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
13 kg-20 kg (environ 2 à 7 ans)	250 mg (1 **demi**-comprimé)	6 heures	1000 mg par jour (4 **demi**-comprimés)
21 kg-25 kg (environ 6 à 10 ans)	250 mg (1 **demi**-comprimé)	4 heures minimum	1500 mg par jour (6 **demi**-comprimés)
26 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 comprimé)	6 heures	2000 mg par jour (4 comprimés)
41 kg-50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 comprimés)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 comprimés)

Gélule :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
27 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 gélule)	6 heures	2000 mg par jour (4 gélules)
41 kg-50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 gélule)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 gélules)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 gélules)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 gélules)

Adultes :

Poids	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes > 50 kg	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés ou gélules)	4 heures minimum	3 000 mg (6 comprimés ou gélules)

Pour les adultes dont le poids est > à 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou gélules à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés ou gélules par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés ou gélules** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :
Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	500 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Comprimé effervescent sécable :
Laisser dissoudre **complètement** le comprimé dans un verre d'eau, si besoin après l'avoir cassé en deux.
Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.
Gélule :
Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).
La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- *chez l'enfant de moins de 40 kg*, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- *chez l'enfant de 41 kg à 50 kg*, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- *chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg*, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.
Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
  - de poids < 50 kg,
  - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
  - de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
  - de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
  - d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
  - d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
  - de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
  - de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Comprimé effervescent sécable :
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 412,4 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Gélule :
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122 azorubine) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la 10e heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01.
(N : Système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat.
Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé effervescent sécable :
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
Gélule :
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936256576 (1984, RCP rév 13.04.17) 16 cp efferv.
3400932679041 (1983, RCP rév 13.04.17) 16 gél.
3400955530633 (1985, RCP rév 13.04.17) 100 gél.
Prix : 1,08 € (16 comprimés effervescents sécables).
1,08 € (16 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN® 80 mg, 150 mg, 250 mg, poudre effervescente
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre effervescente pour solution buvable à 80 mg, 150 mg et 250 mg : Sachets, boîtes de 12.

COMPOSITION
p sachet
Paracétamol (DCI) .... 80 mg
ou 150 mg
ou 250 mg
Excipients (communs) : acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium ; saccharine sodique (dosage à 80 mg) ; aspartam, arôme orange (dosages à 150 mg et à 250 mg).

Excipients à effet notoire :
- Dosage à 80 mg : un sachet contient 66 mg de sodium et 48 mg de sorbitol (E420).
- Dosage à 150 mg : un sachet contient 55,7 mg de sodium, 36,24 mg de sorbitol (E420) et 7,80 mg d'aspartam (E951).
- Dosage à 250 mg : un sachet contient 93 mg de sodium, 60,40 mg de sorbitol (E420) et 13 mg d'aspartam (E951).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Dosage à 80 mg : réservé à l'enfant pesant de 5 à 16 kg (environ 2 mois à 5 ans).
- Dosage à 150 mg : réservé à l'enfant pesant de 8 à 30 kg (environ 6 mois à 11 ans).
- Dosage à 250 mg : réservé à l'enfant pesant de 13 à 50 kg (environ 2 à 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
Poudre effervescente pour solution buvable à 80 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
5 kg - 6 kg (environ 2 à 4 mois)	80 mg (1 sachet)	6 heures	320 mg par jour (4 sachets)
7 kg - 8 kg (environ 3 à 9 mois)	80 mg (1 sachet)	4 heures	480 mg par jour (6 sachets)
9 kg - 12 kg (environ 9 à 24 mois)	160 mg (2 sachets)	6 heures	640 mg par jour (8 sachets)
13 kg - 16 kg (environ 2 à 5 ans)	160 mg (2 sachets)	4 heures	960 mg par jour (12 sachets)

Poudre effervescente pour solution buvable à 150 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
8 kg - 12 kg (environ 6 à 24 mois)	150 mg (1 sachet)	6 heures	600 mg par jour (4 sachets)
13 kg - 15 kg (environ 2 à 5 ans)	150 mg (1 sachet)	4 heures	900 mg par jour (6 sachets)
16 kg - 24 kg (environ 4 à 9 ans)	300 mg (2 sachets)	6 heures	1200 mg par jour (8 sachets)
25 kg - 30 kg (environ 8 à 11 ans)	300 mg (2 sachets)	4 heures	1800 mg par jour (12 sachets)

Poudre effervescente pour solution buvable à 250 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
13 kg - 20 kg (environ 2 à 7 ans)	250 mg (1 sachet)	6 heures	1000 mg par jour (4 sachets)
21 kg - 25 kg (environ 6 à 10 ans)	250 mg (1 sachet)	4 heures	1500 mg par jour (6 sachets)
26 kg - 40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (2 sachets)	6 heures	2000 mg par jour (8 sachets)
41 kg - 50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (2 sachets)	4 heures minimum	3000 mg par jour (12 sachets)

Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
⩾ 50 mL/min	4 heures
10 - 50 mL/min	6 heures
< 10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (dosages à 80 mg et 150 mg) ou 3 g/jour (dosage à 250 mg).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (dosages à 80 mg et 150 mg) ou 3 g/jour (dosage à 250 mg).
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (dosage à 250 mg : sans dépasser 3 g/jour) dans les conditions suivantes :
- adultes de moins de 50 kg (dosage à 250 mg),
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits). Boire immédiatement après dissolution complète.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum (dosage à 250 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie (dosages à 150 mg et 250 mg).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- *Chez l'enfant de moins de 40 kg :* la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg par jour (cf Surdosage).
- *Chez l'enfant de 41 à 50 kg :* la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- *Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg :* la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
  - de poids < 50 kg (dosage à 250 mg),
  - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
  - de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
  - de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
  - d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
  - d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
  - de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
  - de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient :
- dosage à 80 mg : 66 mg de sodium par sachet,
- dosage à 150 mg : 55,7 mg de sodium par sachet,
- dosage à 250 mg : 93 mg de sodium par sachet.

A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS
- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
  Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané, ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et imposent l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'anti-

dote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01.
(N : Système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.
En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Sujet âgé (dosage à 250 mg) : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C ; à conserver dans l'emballage d'origine soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933905330 (1986, RCP rév 04.05.17) pdre 80 mg.
3400933905620 (1986, RCP rév 04.05.17) pdre 150 mg.
3400934003905 (1996, RCP rév 04.05.17) pdre 250 mg.
Prix : 1,08 € (12 sachets à 80 mg).
1,14 € (12 sachets à 150 mg).
1,21 € (12 sachets à 250 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN® suppositoire 600 mg
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire à 600 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p suppos*
Paracétamol (DCI) .... 600 mg
Excipients : glycérides semi-synthétiques.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est réservée **à l'adulte et à l'enfant pesant plus de 30 kg (à partir d'environ 10 ans)**.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.
En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible.
En cas de diarrhée, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière **maximale**
> 30 kg (à partir d'environ 10 ans)	600 mg (1 suppositoire)	6 heures	2 400 mg par jour (4 suppositoires)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
Adultes :

Poids	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière **maximale**
Adultes > 30 kg	600 mg (1 suppositoire)	6 heures	2 400 mg par jour (4 suppositoires)

Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
⩾ 50 mL/min	4 heures
10 - 50 mL/min	6 heures
< 10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/j.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Mode d'administration :
Voie rectale.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- Antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- *chez l'enfant de moins de 40 kg* : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- *chez l'enfant de 41 kg à 50 kg* : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- *chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg* : **La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte.
Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement
Précautions d'emploi :
- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
  - de poids < 50 kg,
  - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
  - de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
  - de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
  - d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
  - d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
  - de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
  - de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

DC INTERACTIONS

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
  Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Liés à la forme pharmaceutique :
- Irritation rectale et anale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-deshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01).
(N : Système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale.
Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures après administration.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est de 4 à 5 heures.
Variations physiopathologiques :
- *Insuffisance rénale :* en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- *Sujet âgé :* la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
À des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
À des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932736553 (1984, RCP rév 08.06.17).
Prix : 1,36 € (10 suppositoires).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN ® suppositoire
80 mg, 150 mg, 300 mg
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suppositoire à 80 mg : Boîte (rose) de 10, sous plaquette thermoformée.
Suppositoire à 150 mg : Boîte (bleue) de 10, sous plaquette thermoformée.
Suppositoire à 300 mg : Boîte (verte) de 10, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p suppos*
Paracétamol (DCI) .... 80 mg
ou 150 mg
ou 300 mg
Excipient (commun) : glycérides semi-synthétiques.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Dafalgan 80 mg :
Cette présentation est réservée **au nourrisson pesant de 4 à 6 kg** (environ 1 à 4 mois).
Dafalgan 150 mg :
Cette présentation est réservée au **nourrisson pesant de 8 à 12 kg** (environ 6 à 24 mois).
Dafalgan 300 mg :
Cette présentation est réservée **à l'enfant pesant de 15 à 24 kg** (environ 4 à 9 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.
En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible.
En cas de diarrhée, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.
Dafalgan 80 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière **maximale**
4 kg - 6 kg (environ 1 à 4 mois)	80 mg (1 suppositoire)	6 heures	320 mg par jour (4 suppositoires)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
Dafalgan 150 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière **maximale**
8 kg - 12 kg (environ 6 à 24 mois)	150 mg (1 suppositoire)	6 heures	600 mg par jour (4 suppositoires)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
Dafalgan 300 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administra-tion	Dose journalière **maximale**
15 kg - 24 kg (environ 4 à 9 ans)	300 mg (1 suppositoire)	6 heures	1200 mg par jour (4 suppositoires)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
⩾ 50 mL/min	4 heures
10 - 50 mL/min	6 heures
< 10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour dans les conditions suivantes :
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie rectale.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- Antécédent récent de rectites, d'anites ou de rectorragies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- *chez l'enfant de moins de 40 kg*, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- *chez l'enfant de 41 kg à 50 kg*, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- *chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg*, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte.
Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
  - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
  - de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
  - de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
  - d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
  - d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
  - de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
  - de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement.
En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

DC INTERACTIONS
- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
  Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés au paracétamol :
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Liés à la forme pharmaceutique :
- Irritation rectale et anale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01.
(N : Système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale.
Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures après administration.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures,

principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est de 4 à 5 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933905569 (1985, RCP rév 29.06.17) 80 mg.
3400933905798 (1984, RCP rév 29.06.17) 150 mg.
3400933905859 (1984, RCP rév 29.06.17) 300 mg.
Prix : 1,12 € (10 suppositoires 80 mg).
1,20 € (10 suppositoires 150 mg).
1,25 € (10 suppositoires 300 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN® pédiatrique solution buvable
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 3 % : Flacon de 90 ml muni d'un bouchon sécurité avec système doseur gradué en kg de poids de l'enfant à 4 kg, 6 kg, 8 kg, 10 kg, 12 kg, 14 kg et 16 kg correspondant à une prise de 15 mg de paracétamol par kg de poids de l'enfant.
Un flacon de 90 ml permet d'administrer 180 doses de 15 mg (cf Posologie/Mode d'administration).

COMPOSITION *p dose-kg*

Paracétamol (DCI) .... 15 mg
Excipients : macrogol 6000, solution de saccharose, saccharine sodique, sorbate de potassium, acide citrique anhydre, arôme caramel-vanille (dont propylène glycol, colorant E 150d), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : saccharose (sucre : 0,67 g de saccharose par graduation de 4 kg figurant sur le système doseur).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est **réservée à l'enfant de 4 à 32 kg** (soit environ de 1 mois à 12 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures**.
Le système doseur est gradué en kg, avec mention des poids 4-6-8-10-12-14-16 kg. Les autres graduations correspondent aux poids intermédiaires 3-5-7-9-11-13-15 kg.
Remplir le système doseur en fonction du poids de l'enfant et ajuster le niveau de liquide à la graduation.
- **De 4 kg à 16 kg :**
  Utiliser le système doseur jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant ou jusqu'à celle s'en approchant le plus.
  Par exemple, de 4 kg jusqu'à 5 kg : remplir le système doseur jusqu'à la graduation 4 kg.
  La prise est à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures.
- **De 16 kg à 32 kg :**
  Remplir une première fois le système doseur puis compléter en remplissant le système doseur une 2e fois jusqu'à obtenir le poids de l'enfant.
  Par exemple, de 18 à 19 kg : remplir une première fois le système doseur jusqu'à la graduation 10 kg puis remplir une 2e fois jusqu'à la graduation 8 kg.
  La prise est à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures.

Doses maximales recommandées : Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration
⩾ 50 mL/min	4 heures
10-50 mL/min	6 heures
< 10 mL/min	8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Mode d'administration :
Voie orale.
La solution peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, **de préférence de 6 heures.**

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- **Chez l'enfant de moins de 40 kg :** la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- **Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg :** la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- **Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour** (cf Surdosage).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 0,67 g de saccharose par graduation de 4 kg figurant sur le système doseur, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

DC INTERACTIONS

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01, (N : système nerveux central)
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action centrale et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.
En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Après la première ouverture du flacon : 3 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935197023 (1979/97, RCP rév 17.07.17).

Prix : 1,29 € (flacon de 90 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGAN ® CODÉINE

paracétamol, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé effervescent sécable : Boîte de 2 tubes de 8.

Modèle hospitalier : Boîte de 40, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

Comprimé pelliculé : *p cp*

Paracétamol (DCI) .... 500 mg

Codéine phosphate hémihydraté .... 30 mg

Excipients : povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, agent filmogène blanc (hypromellose, dioxyde de titane, propylèneglycol).

Comprimé effervescent sécable : *p cp efferv*

Paracétamol (DCI) .... 500 mg

Codéine phosphate .... 30 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, sorbitol, docusate de sodium, benzoate de sodium, povidone, aspartam, arôme naturel pamplemousse (jus de pamplemousse, jus de citron, pulpes d'orange, huiles essentielles de pamplemousse, extrait de curcuma, gomme arabique, malto-dextrine).

Teneur en sodium : 380 mg par comprimé effervescent.

DC INDICATIONS

Dafalgan Codéine est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ces présentations sont réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin. Toujours respecter un intervalle de 6 heures entre deux prises.

La posologie usuelle dépend de l'âge et du poids du patient (voir tableau posologique ci-dessous) :

Poids (âge)	**Dose** par administration	**Intervalle** minimum entre chaque administration	**Dose journalière** maximale
31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	**1 comprimé** soit 500 mg paracétamol + 30 mg de codéine	**6 heures**	**4** comprimés **par jour** soit 2 g paracétamol + 120 mg codéine
> 50 kg (environ 15 à 18 ans)	**1 (à 2) comprimé** soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine	**6 heures**	**6** comprimés **par jour** soit 3 g paracétamol + 180 mg codéine
Adulte	**1 (à 2) comprimé** soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine	**6 heures**	**6 (à 8)** comprimés **par jour** soit 3 (à 4) g paracétamol + 180 (à 240) mg codéine

Adultes :

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés **par jour (posologie maximale)**.

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Enfants âgés de moins de 12 ans :

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants âgés de 12 à 18 ans :

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée.

La dose quotidienne recommandée est :

- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Chez les adolescents de plus de 50 kg : Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 1 comprimé par prise. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la dose peut être de 2 comprimés par prise, **sans dépasser 6 comprimés par jour (posologie maximale)**.

Populations particulières :

Sujet âgé :

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique), et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Autres :

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées :

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose **totale** quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

La dose **totale** quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :

- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'enfant de **38 kg à 50 kg**,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de **plus de 50 kg**.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimé pelliculé : Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

Comprimé effervescent : Les comprimés doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liées à la présence d'aspartam (comprimé effervescent) :

- Phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :

- Vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.
- Respecter les doses maximales recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

Liées au paracétamol :

Chez l'adulte de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Liées à la codéine :

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une **prescription médicale**.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.

Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence, leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Utilisation en post-opératoire chez les enfants :

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant, des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Effet sur le Système Nerveux Central :

Les effets des opioïdes sur le système nerveux central (SNC) peuvent provoquer une dépression respiratoire grave qui peut être mortelle.

Les effets dépresseurs des opioïdes sur le SNC, dont la dépression respiratoire et la sédation, doivent être pris en compte en cas d'une pathologie intracrânienne connue ou suspectée, par exemple : traumatisme crânien ou d'autres lésions intracrâniennes. De plus, ces effets sur le SNC peuvent compliquer l'évaluation neurologique.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient épileptique, compte tenu de leur capacité de réduire le seuil de crise.

L'utilisation prolongée d'antalgiques, dont les opioïdes, augmente le risque d'une céphalée par abus médicamenteux.

Un traitement par opioïdes, particulièrement en cas d'utilisation chronique, peut déclencher une hyperalgésie chez certains sujets.

Effets respiratoires :

Les opioïdes provoquent des dépressions respiratoires par des effets dépressifs sur le SNC. Le risque de dépression respiratoire peut augmenter en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments et en cas de facteurs pharmacogénétiques.

Effets gastro-intestinaux :

La constipation, qui peut se révéler réfractaire à un traitement par laxatif, constitue un effet indésirable du traitement opioïde et nécessite une surveillance du transit intestinal.

Les nausées et les vomissements font partie également des effets indésirables du traitement opioïde. Chez certains sujets, l'incidence des nausées et des vomissements peut diminuer avec le développement d'une tolérance.

L'administration d'opioïdes peut masquer les symptômes d'une affection abdominale aiguë.

Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent augmenter la pression sur le sphincter d'Oddi, ce qui suggère de prendre des précautions d'utilisation en cas de maladie des voies biliaires, par exemple : la pancréatite et la cholélithiase, même si un effet définitif n'a pas été déterminé.

Effets dermatologiques :

Le prurit est un effet indésirable d'un traitement opioïde.

Effets hormonaux :

Les opioïdes peuvent baisser les taux hormonaux et doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de troubles hormonaux.

Effets immunologiques :

Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent inhiber la fonction immunologique. L'importance clinique de cet effet n'a pas été déterminée.

Effets musculo-squelettiques :

Un traitement opioïde peut provoquer une rigidité musculaire et une myoclonie.

Effets sur les voies urinaires :

Les opioïdes peuvent provoquer une rétention urinaire par une diminution du tonus des muscles lisses dans la vessie et la perception de la distension vésicale par une inhibition du réflexe de miction. Par conséquent, les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de striction urétrale ou une hypertrophie prostatique.

Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires :

Les patients atteints d'hypovolémie ou d'hypotension seront surveillés pour tout effet hémodynamique éventuel.

Tolérance :

Une diminution de l'efficacité antalgique ou de la tolérance peut survenir avec une utilisation prolongée d'opioïdes. Une tolérance croisée n'est pas complète parmi les opioïdes et une tolérance peut se développer à des vitesses différentes pour les divers opioïdes.

Liées à la présence de sorbitol (comprimé effervescent) :

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sujet âgé :

Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (cf Posologie/Mode d'administration).

Comprimé effervescent :

Ce médicament contient 380 mg de sodium par comprimé effervescent, équivalent à 19 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS.

La posologie quotidienne maximale de ce produit est équivalente à 152 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. Dafalgan Codéine, comprimé effervescent sécable a une teneur élevée en sodium ; en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

Liées au paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leqslant$ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique),
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour), d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation, hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :

- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- Le sujet âgé peut subir un risque accru d'effets indésirables associés aux opioïdes tels la dépression respiratoire et la constipation. De plus, le sujet âgé a une probabilité plus élevée d'utilisation concomitante de médicaments et ceci peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées au paracétamol :

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des fortes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la codéine :

Associations déconseillées :

- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

Associations à prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines, barbituriques, méthadone : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments qui sont métabolisés par ou qui inhibent le CYP2D6 tels les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine, bupropion, et sertraline), les neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol, lévomépromazine, thioridazine), et les antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline), célécoxib, quinidine, dexaméthasone, et rifampicine : réduction possible de l'effet antalgique de la codéine.
- Anticholinergiques : les anticholinergiques administrés en concomitance avec les opioïdes, dont la codéine, peuvent augmenter l'inhibition du transit intestinal et augmenter le risque de stase intestinale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Lié au paracétamol :

En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elles entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

FERTILITÉ :

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique (hypotension, en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, amylase, gamma-glutamyl transférase), d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Liés à la codéine :

- Aux doses thérapeutiques : les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés. Possibilité de :
  - sédation, euphorie, dysphorie, hallucination,
  - myosis, myoclonies, rhabdomyolyse, paresthésies, syncope, tremblements, rétention urinaire, insuffisance rénale,
  - réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
  - constipation, nausées, vomissements,
  - somnolence, états vertigineux,
  - bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications),
  - syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Il existe un risque d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage en paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptomatologie :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel chez l'enfant en une seule prise, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine, et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la $4^{ème}$ heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

Symptômes de surdosage en codéine :

- Signes chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).
- Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histamino-libération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.
- Conduite d'urgence :
  - Assistance respiratoire.
  - Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique périphérique, analgésique opioïde (code ATC : N02BE51 ; N : système nerveux central).

- Paracétamol : antalgique, antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le paracétamol et la codéine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxication massive, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

Codéine :

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 à 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (85 à 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat.

Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimé effervescent : A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933275815 (1990, RCP rév 25.04.17) 16 cp pellic.
3400958121975 (2011, RCP rév 25.04.17) 40 cp pellic.
3400933316778 (1990, RCP rév 31.05.17) 16 cp efferv.
3400955612520 (1988, RCP rév 31.05.17) 40 cp efferv.

Prix : 1,59 € (16 comprimés pelliculés).
1,59 € (16 comprimés effervescents).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 01 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFALGANHOP ® 1000 mg comprimé effervescent

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 40, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

p cp

Paracétamol (DCI) .... 1000 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol (E420), docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme pamplemousse, arôme orange, aspartam (E951), acésulfame potassique.

Excipients à effet notoire : un comprimé contient 39 mg d'aspartam (E951), 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol (E420).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé.

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Poids (Age)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes et enfants ⩾ 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	1000 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg (3 comprimés)

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter, l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :
Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	1000 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	1000 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	1000 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Laisser dissoudre **complètement** le comprimé dans un verre d'eau.
Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde spéciales :
En raison de la dose unitaire par comprimé (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).
Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.
Précautions d'emploi :
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 565 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS
- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la 10e heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01.
(N : Système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.
En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400958341120 (2010, RCP rév 27.04.17).
Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

DAFLON ® 1000 mg
fraction flavonoïque purifiée micronisée

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé :* Boîte de 18.
* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*
Fraction flavonoïque purifiée micronisée ..... 1000 mg
(soit en diosmine 90 % : 900 mg/cp et en flavonoïdes exprimés en hespéridine 10 % : 100 mg/cp)
Humidité moyenne : 40 mg/cp.
Excipients : carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc.
Pelliculage : dioxyde de titane (E 171), glycérol, laurylsulfate de sodium, macrogol 6000, hypromellose, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
3 comprimés par jour les 4 premiers jours, puis 2 comprimés par jour pendant 3 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la fraction flavonoïque purifiée micronisée ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant, aucun cas d'interactions médicamenteuses n'a été rapporté depuis la commercialisation du produit.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Des études expérimentales réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Par ailleurs, dans l'espèce humaine, aucun effet néfaste n'a été rapporté à ce jour.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.
FERTILITÉ :
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude spécifique des effets de la fraction flavonoïque sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, compte tenu du profil global de sécurité de la fraction flavonoïque, Daflon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de leur fréquence.
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).
Troubles du système nerveux :
- Rare : sensations vertigineuses, céphalées, malaise.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement.
- Peu fréquent : colite.
- Fréquence inconnue : douleur abdominale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : rash, prurit, urticaire.
- Fréquence inconnue : œdème isolé du visage, des paupières, des lèvres. Exceptionnellement, œdème de Quincke.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteurs/ médicaments agissant sur les capillaires/bioflavonoïdes, code ATC : C05CA53.

Effets pharmacodynamiques :

Daflon exerce une double action sur le système veineux de retour :

- au niveau des veines et des veinules, il augmente la tonicité pariétale et exerce une action antistase ;
- au niveau de la microcirculation, il augmente la résistance capillaire et normalise la perméabilité capillaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 :

- l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14 pour cent de la quantité administrée ;
- la demi-vie d'élimination est de 11 heures ;
- le produit est fortement métabolisé, ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930074565 (2016).
Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

DAFLON® 500 mg

fraction flavonoïque purifiée micronisée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (saumon) : Boîtes de 30 et de 60. Modèle hospitalier : Boîte de 100 comprimés, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Fraction flavonoïque purifiée micronisée .. 500 mg
(soit en diosmine 90 % : 450 mg/cp et en flavonoïdes exprimés en hespéridine 10 % : 50 mg/cp)
Humidité moyenne : 20 mg/cp.

Excipients : carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie usuelle :

2 comprimés par jour, soit 1 comprimé à midi et 1 comprimé le soir, au moment des repas.

Crise hémorroïdaire :

6 comprimés par jour les 4 premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la fraction flavonoïque purifiée micronisée ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Crise hémorroïdaire :

L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant, aucun cas d'interaction médicamenteuse n'a été rapporté depuis la commercialisation du produit.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : Des études expérimentales réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Par ailleurs, dans l'espèce humaine, aucun effet néfaste n'a été rapporté à ce jour.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ : Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique des effets de la fraction flavonoïque sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, compte tenu du profil global de sécurité de la fraction flavonoïque, Daflon ne modifie pas, ou de manière négligeable, l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne pouvant être estimé d'après les données disponibles).

Troubles du système nerveux :

- Rare : sensations vertigineuses, céphalées, malaise.

Troubles gastro-intestinaux :

- Fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement.
- Peu fréquent : colite.
- Fréquence inconnue : douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : rash, prurit, urticaire.
- Fréquence inconnue : œdème isolé du visage, des paupières, des lèvres. Exceptionnellement, œdème de Quincke.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteurs/ médicaments agissant sur les capillaires/bioflavonoïdes (code ATC : C05CA53 : système cardiovasculaire).

En pharmacologie :

Daflon exerce une double action sur le système veineux de retour :

- au niveau des veines et des veinules, il augmente la tonicité pariétale et exerce une action antistase ;
- au niveau de la microcirculation, il augmente la résistance capillaire et normalise la perméabilité capillaire.

En pharmacologie clinique :

Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament.

- Relation dose/effet :
  L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés.
- Activité veinotonique :
  Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse.
- Activité microcirculatoire :
  Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire mesurée par angiosterrométrie.

En clinique :

Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 :

- l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14 % de la quantité administrée ;
- la demi-vie d'élimination est de 11 heures ;
- le produit est fortement métabolisé, ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932866007 (1986, RCP rév 21.07.16) 30 cp.
3400938341836 (2008, RCP rév 21.07.16) 60 cp.
3400955833543 (1994, RCP rév 21.07.16) 100 cp.
Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

DAILY® Gé

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (6 roses + 5 blancs + 10 jaunes) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 21.

COMPOSITION

Comprimé rose :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI) micronisé	0,05 mg
Éthinylestradiol (DCI) micronisé	0,03 mg
Comprimé blanc :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI) micronisé	0,075 mg
Éthinylestradiol (DCI) micronisé	0,04 mg
Comprimé jaune :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI) micronisé	0,125 mg
Éthinylestradiol (DCI) micronisé	0,03 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, amidon de maïs, lactose monohydraté. *Enrobage :* povidone, macrogol 6000, copovidone, carbonate de calcium, saccharose, talc, silice colloïdale anhydre, carmellose sodique, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172 ; cp rose), oxyde de fer jaune (E 172 ; cp jaune).

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Daily Gé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Daily Gé en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 6 comprimés roses, 5 comprimés blancs, 10 comprimés jaunes.

CTJ : 0,07 € (1 plaquette) ; 0,06 € (3 plaquettes).

Début de traitement par Daily Gé, comprimé enrobé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :
  Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné [CHC], anneau vaginal ou dispositif transdermique [patch]) :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Daily Gé, comprimé enrobé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Daily Gé, comprimé enrobé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple : un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.
  1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
  2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique Posologie/Mode d'administration : Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p.ex. thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)) ;
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex., infarctus du myocarde (IM)) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ;
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire (AIT)) ;
  - Prédisposition connue héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ;
  - Antécédents de migraines avec signes neurologiques focaux ;
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;
- Saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- Daily Gé est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/ paritaprévir (cf Interactions).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Daily Gé doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Daily Gé doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel (incluant Daily Gé), sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Daily Gé doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Daily Gé, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[(1)] développeront une TEV sur une période d'un an.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du levonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2.3 à 3.6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an.

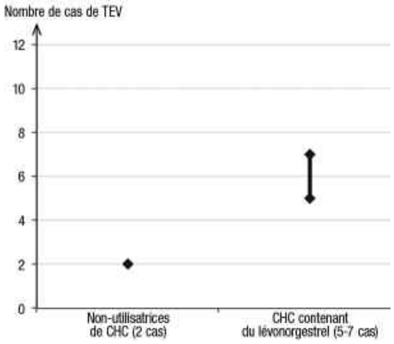

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex., les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Daily Gé est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV.

Facteurs de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Daily Gé n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour ces informations, voir rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.
- Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
  - apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
  - toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
  - douleur thoracique aigüe ;
  - étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
  - battements cardiaques rapides ou irréguliers.
  - Certains de ces symptômes (p. ex., « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex., accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Daily Gé est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteurs de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Daily Gé et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de **cancer du col de l'utérus** chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de **cancer du sein** chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)** et, dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/diabète :

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :

- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma

sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Consultation/examen médical :
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Daily Gé, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Daily Gé comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis.
La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :
L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :
L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :
Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

Excipients à effet notoire :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.
La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles, et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Dasabuvir : augmentation de l'hépatotoxicité.
- Ombitasvir + paritaprévir : augmentation de l'hépatotoxicité.

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (voir aussi ci-dessous : Nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir : aprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir. Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- Aprépitant : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Télaprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

A prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Daily Gé n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.
De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.
Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Daily Gé (voir rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :
Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Une augmentation du risque d'événement thrombo-tique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de système d'organe	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoires et respiratoires sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle. Code ATC : G03AB03 (système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Estroprogestatif combiné minidosé, triphasique.
Indice de Pearl : 0,18 pour 100 années-femmes (26721 cycles).
L'efficacité contraceptive de Daily Gé résulte de trois actions complémentaires :
- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :
L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.
Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.
La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures. L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée.
L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.
Lévonorgestrel :
Le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est totalement biodisponible.
Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteint en 30 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A, suivie d'une glucuronidation. Environ 60 % du lévonorgestrel sont excrétés dans les urines, contre 40 % dans les selles.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une dose de norgestrel (+ éthinylestradiol), 1 à 5 fois supérieure à la dose administrée à l'homme, administrée à des rates gravides n'avait provoqué aucune modification pathologique des paramètres suivants :
- le nombre, le poids, la taille, la morphologie de la progéniture (par ex des symptômes de virilisation),
- le taux de survie et la croissance de la progéniture,
- la durée de la puberté, le moment de l'ouverture de l'orifice vaginal,
- la fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935884138 (2002, RCP rév 20.03.17) 1 plaq.
3400935884367 (2002, RCP rév 20.03.17) 3 plaq.

Prix : 1,47 € (boîte de 1 plaquette).
3,79 € (boîte de 3 plaquettes).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 € (1 plaquette) ; 3,79 € (3 plaquettes).
Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DAIVOBET® gel
calcipotriol, bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 50 µg/0,5 mg/g (presque transparent, incolore à très légèrement blanchâtre) :
Flacon de 60 g, boîte unitaire.
Cartouche de 60 g, avec applicateur, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 1 g de gel*

Calcipotriol (DCI) monohydrate
exprimé en calcipotriol .... 50 µg
Bétaméthasone (DCI) dipropionate
exprimé en bétaméthasone .... 0,5 mg
Excipients : paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, huile de ricin hydrogénée, butylhydroxytoluène (E321), tout-rac-alpha-tocophérol.
Excipients à effet notoire : 1 g de gel contient 160 µg de butylhydroxytoluène et 20 mg d'huile de ricin.

DC INDICATIONS

- Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.
- Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Daivobet gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines pour le cuir chevelu et de 8 semaines en dehors du cuir chevelu. S'il est nécessaire de continuer ou de reprendre le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.
Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si utilisé sur le cuir chevelu :
Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par Daivobet gel. Habituellement, une quantité entre 1 g et 4 g par jour est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café).
Populations spéciales :
Insuffisance rénale et hépatique :
La sécurité et l'efficacité de Daivobet gel chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Daivobet gel chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
MODE D'ADMINISTRATION :
Daivobet gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain, ou de se laver les cheveux en cas d'application sur le cuir chevelu, immédiatement après l'application de Daivobet gel. Daivobet gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou pendant la journée.
Utilisation de l'applicateur :
Avant la première utilisation de l'applicateur, la cartouche et la tête de l'applicateur doivent être assemblées. Après l'amorçage, chaque pression délivre 0,05 g de gel. Daivobet gel est appliqué sur les lésions à l'aide de l'applicateur. En cas de contact du gel sur les doigts, se laver les mains après l'utilisation de Daivobet.
L'applicateur de Daivobet gel est accompagné d'une notice qui contient des instructions d'utilisation détaillées.
Utilisation du flacon :
Le flacon doit être agité avant l'utilisation et Daivobet gel appliqué sur les lésions.
Se laver les mains après l'utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Daivobet est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux.
En raison de la présence de calcipotriol, Daivobet est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet est contre-indiqué dans les cas suivants : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections de la peau d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, dermatite péri-orale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets sur le système endocrinien :
Daivobet gel contient un corticoïde d'activité forte (groupe III) et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison du passage dans la circulation générale.
L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (cf Effets indésirables).
Dans une étude sur des patients avec un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant en association des doses élevées de Daivobet gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de Daivobet pommade (application sur le corps), 5 patients sur 32 ont présenté une diminution limite de leur cortisolémie en réponse à une stimulation de l'hormone corticotrope (ACTH) après 4 semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).
Effets sur le métabolisme calcique :
En raison de la présence de calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir si la dose journalière maximale (15 g) est dépassée. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies. Le traitement de plus de 30 % de la surface corporelle doit être évité (cf Posologie/Mode d'administration).
Effets indésirables locaux :
Daivobet contient un corticoïde d'activité forte (groupe III) et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur la même zone de traitement doit être évitée.
La peau du visage et de la région génitale est très sensible aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé dans ces zones.
Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.
Infections cutanées concomitantes :
Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par un traitement antimicrobien.
Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïdes doit être interrompu (cf Contre-indications).
Arrêt du traitement :
Le traitement d'un psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque de survenue d'un psoriasis pustuleux généralisé ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.
Traitement au long cours :
Lors d'un traitement au long cours, le risque de survenue d'effets indésirables locaux et systémiques des corticoïdes est augmenté. Le traitement doit être interrompu en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïdes au long cours (cf Effets indésirables).
Utilisation non évaluée :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Daivobet dans le psoriasis en gouttes.
Traitement concomitant et exposition aux UV :
Daivobet pommade pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisé en association avec Daivobet gel pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais l'expérience est limitée quant à l'association de Daivobet avec d'autres produits anti-psoriasiques topiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits antipsoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.
Lors d'un traitement par Daivobet, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive à la lumière naturelle ou artificielle. Le calcipotriol appliqué par voie topique doit être associé aux UV seulement si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (cf Sécurité préclinique).
Effets indésirables liés aux excipients :
Daivobet gel contient du butylhydroxytoluène (E321) et de l'huile de ricin qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact, eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Daivobet.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Daivobet chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (moins de 300 grossesses) n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, Daivobet ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.
ALLAITEMENT :
La bétaméthasone est excrétée dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble peu probable aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Daivobet chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Daivobet sur les seins pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Daivobet n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse regroupée des données issues d'études cliniques incluant des études de sécurité d'emploi après commercialisation et des notifications spontanées.
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est le prurit.
Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Très fréquent (⩾ 1/10).
Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10).
Peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100).
Rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000).
Très rare (< 1/10 000).
Non connu (ne peut pas être évalué avec les données disponibles).

Infections et infestations	
Peu fréquent ⩾ 1/1 000 et < 1/100	Infection cutanée*, folliculite
Affections du système immunitaire	
Rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1 000	Hypersensibilité
Affections oculaires	
Peu fréquent ⩾ 1/1 000 et < 1/100	Irritation oculaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ⩾ 1/100 et < 1/10	Prurit
Peu fréquent ⩾ 1/1 000 et < 1/100	Exacerbation du psoriasis, dermatite, érythème, éruption**, acné, sensation de brûlure de la peau, irritation cutanée, sécheresse cutanée
Rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1 000	Vergetures, exfoliation de la peau
Non connu	Modification de la couleur des cheveux***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent ⩾ 1/1 000 et < 1/100	Douleur au site d'application****
Rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1 000	Effet rebond

* Les infections cutanées rapportées incluent les infections cutanées d'origine bactérienne, fongique et virale.
** Différents types d'éruptions cutanées ont été rapportés tels que des éruptions érythémateuses et des éruptions pustuleuses.
*** Une modification transitoire de la coloration des cheveux blancs ou gris en une couleur jaunâtre, au niveau du site d'application du cuir chevelu, a été rapportée.
**** Les brûlures au site d'application sont incluses dans les douleurs au site d'application.

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont respectivement :
Calcipotriol :
Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruption, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face.
Des effets systémiques après application topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Bétaméthasone (sous forme dipropionate) :
Des réactions locales peuvent se produire après l'utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium.
Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.
Des effets systémiques après application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Lors d'un traitement de 8 semaines chez 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu et traités par Daivobet gel, aucun nouvel événement indésirable et aucun nouvel effet indésirable n'ont été observés. Cependant la taille de l'étude ne permet pas de tirer de conclusions quant au profil de tolérance de Daivobet gel chez les adolescents par rapport aux adultes (cf Pharmacodynamie).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.
L'utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué.
En cas de toxicité chronique, le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement.
Un cas de mésusage a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Daivobet pommade par semaine (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée 15 g par jour) ; au cours du traitement le patient a développé un syndrome de Cushing puis un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsoriasiques ; autres antipsoriasiques pour usage topique - calcipotriol en association (code ATC : D05AX52).
Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données *in vitro* suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis.
Comme les autres corticoïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, cependant, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. De manière générale, le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement connu.
La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée en mesurant la cortisolémie chez des patients ayant à la fois un psoriasis étendu sur le cuir chevelu et sur le corps et utilisant jusqu'à 106 g par semaine de Daivobet gel associé à du Daivobet pommade. Une diminution limite du taux de cortisol, 30 minutes après l'administration d'ACTH a été observée chez 5 patients sur 32 (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 patients sur 11 (18,2 %) qui ont prolongé le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, la cortisolémie était à un niveau normal 60 minutes après l'administration d'ACTH. Aucune modification du métabolisme calcique n'a été observée chez ces patients. En ce qui concerne le freinage hypothalamo-hypophysaire, cette étude met en évidence qu'à doses très élevées Daivobet gel et pommade peuvent avoir un faible effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
L'efficacité de l'utilisation une fois par jour de Daivobet gel a été évaluée dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, de 8 semaines incluant un total de plus de 2900 patients avec un psoriasis du cuir chevelu d'une sévérité au moins légère selon l'Investigator's Global Assessment of Disease Severity (IGA). Les comparateurs étaient le dipropionate de bétaméthasone dans le véhicule du gel, le calcipotriol dans le véhicule du gel et (dans une des études) le véhicule du gel seul, tous utilisés une fois par jour. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8)

ont montré que Daivobet gel était significativement plus efficace que les comparateurs. Les résultats sur la rapidité d'action basés sur les données semblables pour la semaine 2 ont aussi montré que Daivobet gel était significativement plus efficace que les comparateurs.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	semaine 2	semaine 8
Daivobet gel (n = 1108)	53,2 %	69,8 %
Dipropionate de bétaméthasone (n = 1118)	42,8 %(1)	62,5 %(1)
Calcipotriol (n = 558)	17,2 %(1)	40,1 %(1)
Véhicule du gel (n = 136)	11,8 %(1)	22,8 %(1)

(1) Statistiquement moins efficace que Daivobet gel (p < 0,001).

L'efficacité de Daivobet gel utilisé une fois par jour sur le corps (en excluant le cuir chevelu) a été évaluée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, de 8 semaines qui a inclus 296 patients présentant un psoriasis vulgaire de sévérité légère ou modérée selon l'IGA. Les produits de comparaison étaient le dipropionate de bétaméthasone dans le véhicule du gel, le calcipotriol dans le véhicule du gel et le véhicule du gel seul, tous utilisés une fois par jour. Les critères principaux de réponse étaient la maladie contrôlée selon l'IGA à la semaine 4 et à la semaine 8. La maladie contrôlée était définie comme « blanchie » ou « atteinte minimale » pour des patients avec une maladie modérée à T0 ou « blanchie » pour des patients avec une maladie légère à T0. Les critères secondaires de réponse étaient le changement de pourcentage du Psoriasis Severity and Area index (PASI) entre T0 et la semaine 4 et entre T0 et la semaine 8.

% de patients avec une maladie contrôlée	semaine 4	semaine 8
Daivobet gel (n = 126)	20,6 %	31,7 %
Dipropionate de bétaméthasone (n = 68)	10,3 %(1)	19,1 %(1)
Calcipotriol (n = 67)	4,5 %(1)	13,4 %(1)
Véhicule du gel (n = 35)	2,9 %(1)	0,0 %(1)

(1) Statistiquement moins efficace que Daivobet gel (p < 0,05).

Pourcentage moyen de réduction du PASI (DS)	semaine 4	semaine 8
Daivobet gel (n = 126)	50,2 (32,7)	58,8 (32,4)
Dipropionate de bétaméthasone (n = 68)	40,8 (33,3)(1)	51,8 (35,0)
Calcipotriol (n = 67)	32,1 (23,6)(1)	40,8 (31,9)(1)
Véhicule du gel (n = 35)	17,0 (31,8)(1)	11,1 (29,5)(1)

(1) Statistiquement moins efficace que Daivobet gel (p < 0,05).

Une autre étude clinique randomisée, en simple insu incluant 312 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée selon l'IGA a étudié l'utilisation de Daivobet gel une fois par jour par comparaison avec celle du Daivonex solution pour cuir chevelu deux fois par jour pendant 8 semaines. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8) ont montré que Daivobet gel était statistiquement plus efficace que Daivonex solution pour cuir chevelu.

% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	semaine 8
Daivobet gel (n = 207)	68,6 %
Daivonex solution pour cuir chevelu (n = 105)	31,4 %(1)

(1) Statistiquement moins efficace que Daivobet gel (p < 0,001).

Une étude clinique à long terme randomisée, en double aveugle incluant 873 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée à l'inclusion (selon l'IGA) a étudié l'utilisation de Daivobet gel en comparaison avec celle du calcipotriol dans le véhicule du gel. Les deux traitements ont été appliqués une fois par jour, de manière intermittente, selon les besoins, jusqu'à 52 semaines. Des effets indésirables, possiblement liés à l'utilisation à long terme de corticoïdes sur le cuir chevelu, ont été identifiés en aveugle par un panel indépendant de dermatologues. Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de patients ayant de tels effets indésirables entre les groupes traités (2,6 % dans le groupe Daivobet gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ; p = 0,73). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

Population pédiatrique :

Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans 2 études ouvertes non contrôlées de 8 semaines incluant un total de 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu, ayant utilisé jusqu'à 69 g par semaine de Daivobet gel. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente de la calciurie n'ont été rapportés. La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée chez 30 patients ; un patient a montré une diminution légère de sa cortisolémie à l'administration d'ACTH après 4 semaines de traitement, sans manifestation clinique et réversible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application topique de Daivobet gel est comparable à celle de Daivobet pommade chez les rats et les cochons nains. Des études cliniques avec une pommade radiomarquée ont démontré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet formulé en pommade est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm^2) pendant 12 heures. L'application sur des plaques de psoriasis et sous pansements occlusifs peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption à travers la peau lésée est d'approximativement 24 %.

Après une exposition systémique, les deux principes actifs - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone - sont rapidement et largement métabolisés. La liaison aux protéines est approximativement de 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après l'application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en glucuronides et esters de sulfate. L'excrétion du calcipotriol se fait via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient, respectivement, le taux le plus élevé de radioactivité.

Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines à la fois par Daivobet gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite de dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale au long cours de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. Par ailleurs, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture a été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'homme n'est pas connue.

Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas révélé de risques particuliers du calcipotriol pour l'homme.

Des études de photo(co)carcinogénicité chez la souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.

Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas montré de risques particuliers du dipropionate de bétaméthasone pour l'homme. Aucune étude de photocarcinogénicité n'a été menée avec le dipropionate de bétaméthasone.

Dans des études de tolérance locale chez le lapin, Daivobet gel a causé une irritation légère à modérée de la peau et une irritation légère et transitoire de l'œil.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Après première ouverture :
– Flacon : 3 mois.
– Applicateur : 6 mois.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Flacon : à conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938969368 (2008, RCP rév 12.04.17) flacon.
3400927946073 (2008, RCP rév 12.04.17) applicateur.
Prix : 42,32 € (flacon de 60 g).
42,32 € (applicateur de 60 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : LEO Pharma A/S, 55, Industriparken, 2750 Ballerup, Danemark.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

DAIVOBET® pommade

calcipotriol, bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade à 50 µg/0,5 mg/g (blanchâtre à jaune) : Tube de 60 g.

COMPOSITION *p 1 g*

Calcipotriol .... 50 µg
(sous forme hydratée : 52,20 µg/g)
Bétaméthasone .... 0,50 mg
(sous forme de dipropionate : 0,643 mg/g)
Excipients : paraffine liquide, éther de 11-stéaryl polyoxypropylène, tout-rac-α-tocophérol, vaseline blanche, butylhydroxytoluène (E 321).
Excipient à effet notoire : 1 gramme de pommade contient 50 microgrammes de butylhydroxytoluène (E321).

DC INDICATIONS

Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) relevant d'un traitement topique chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Daivobet pommade doit être appliqué 1 fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines.

Il existe des données sur l'utilisation de cures répétées de Daivobet jusqu'à 52 semaines. S'il est nécessaire de continuer ou reprendre le traitement au bout de 4 semaines, le traitement devra être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.

Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations spéciales :

Insuffisances rénale et hépatique :

La sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade chez des patients avec une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Daivobet pommade chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Daivobet pommade doit être appliqué sur les lésions. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain immédiatement après l'application de Daivobet pommade.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients.
- Daivobet pommade est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux.
- En raison de la présence de calcipotriol, Daivobet pommade est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique.
- En raison de la présence de corticoïdes, Daivobet pommade est contre-indiqué dans les cas suivants : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose ou une syphilis, dermatite péri-orale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères, plaies, prurit péri-anal et génital.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effet sur le système endocrinien :

Daivobet pommade contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison du passage dans la circulation générale. L'application sous pansement occlusif doit être évitée, car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis doit être évitée, car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (cf Effets indésirables).

Dans une étude sur des patients avec un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant en association des doses élevées de Daivobet gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de Daivobet pommade (application sur le corps), 5 patients sur 32 ont présenté une diminution limite de leur cortisolémie en réponse à une stimulation de l'hormone corticotrope (ACTH) après 4 semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).

Effets sur le métabolisme calcique :

En raison de la présence de calcipotriol, l'hypercalcémie peut survenir si la dose maximale par jour (15 g) est dépassée. Cependant, la calcémie se normalise rapidement à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies.

Le traitement de plus de 30 % de la surface corporelle doit être évité (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets indésirables locaux :

La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé sur ces zones. Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.

Infections cutanées concomitantes :

Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par antibiotique.

Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïde doit être interrompu.

Arrêt du traitement :

Lors du traitement d'un psoriasis par des corticoïdes topiques, il peut y avoir un risque de psoriasis pustuleux généralisé ou de rebond à l'arrêt du traitement. Le contrôle médical doit donc se poursuivre après l'arrêt du traitement.

Traitement prolongé :

Lors d'un traitement prolongé, le risque d'effets indésirables locaux ou systémiques des corticoïdes est augmenté. Le traitement doit être interrompu en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïdes au long terme (cf Effets indésirables).

Utilisations non évaluées :

Il n'y pas d'expérience sur l'utilisation de Daivobet pommade dans le psoriasis en gouttes.

Traitement concomitant et exposition aux UV :

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de ce produit sur le cuir chevelu. Daivobet pommade pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisé en association avec Daivobet gel pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais il n'y a aucune expérience d'association de Daivobet avec d'autres produits topiques antipsoriasiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits antipsoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.

Lors d'un traitement par Daivobet, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive à la lumière naturelle ou artificielle. Le calcipotriol appliqué par voie topique doit être associé aux UV seulement si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (cf Sécurité préclinique).

Effets indésirables liés aux excipients :

Daivobet pommade contient du butylhydroxytoluène (E 321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de Daivobet pommade chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec les glucocorticoïdes ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique), mais un nombre important d'études épidémiologiques n'ont pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mère traitée par les corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, durant la grossesse, Daivobet pommade ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

ALLAITEMENT :

La bétaméthasone passe dans le lait maternel mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble improbable aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Daivobet pommade chez la femme qui allaite. Ne pas utiliser Daivobet pommade sur les seins en cas d'allaitement.

FÉCONDITÉ :

Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Daivobet pommade n'a aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le programme des essais cliniques de Daivobet pommade a jusqu'à présent inclus plus de 2500 patients et a montré qu'approximativement 10 % des patients peuvent s'attendre à présenter un effet indésirable non grave.

Ces réactions sont habituellement bénignes et couvrent principalement diverses réactions cutanées comme éruptions cutanées, prurit et sensation de brûlure de la peau. Le psoriasis pustuleux a été rapporté rarement. L'effet rebond après la fin du traitement a été rapporté mais la fréquence n'est pas connue.

Sur la base des données des études cliniques et de l'utilisation post-commercialisation, les effets indésirables suivants sont listés pour Daivobet pommade.

Les effets indésirables sont listés selon MedDRA System Organ Class et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par ceux le plus fréquemment rapportés. Dans chaque regroupement de fréquence, les effets indésirables sont listés par sévérité décroissante.

Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classifier les fréquences d'effets indésirables :
Très fréquent (⩾ 1/10).
Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10).
Peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100).
Rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000).
Très rare (< 1/10 000).
Non connu (ne peut pas être évalué avec les données disponibles).

Réactions cutanées et sous-cutanées	
Fréquent	Prurit, éruptions cutanées, sensation de brûlure de la peau
Peu fréquent	Exacerbation du psoriasis, douleur ou irritation cutanée, dermatite, érythème, folliculite, modification de la pigmentation de la zone traitée
Rare	Psoriasis pustuleux
Troubles généraux et aux sites d'administration	
Fréquence non connue	Effet rebond - inclus dans rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi

Les effets indésirables suivants sont considérés en relation avec les classes pharmacologiques du calcipotriol et de la bétaméthasone, respectivement :
Calcipotriol :
- Les effets indésirables incluent des réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruptions cutanées, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité, incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face.
- Des effets systémiques après application topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bétaméthasone (dipropionate) :
- Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout lors d'exposition prolongée, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite périorale, dermatite allergique de contact, dépigmentation et colloïd millium. Lors du traitement du psoriasis, il peut exister un risque de psoriasis pustuleux généralisé.
- Des effets systémiques après application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte, cependant, ils peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique du diabète sucré et une augmentation de la pression intraoculaire peuvent survenir, notamment après traitement prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Dans une étude ouverte non contrôlée, 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis vulgaire ont été traités avec Daivobet pommade pendant 4 semaines avec un maximum de 56 g par semaine. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé et aucune donnée préoccupante quant à l'effet systémique du dermocorticoïde n'a été identifiée. La taille de l'étude ne permet cependant pas de tirer des conclusions quant au profil de sécurité de Daivobet pommade chez les enfants et les adolescents.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation du calcium sanguin qui devrait être rapidement réversible à l'arrêt du traitement. L'utilisation prolongée de façon excessive de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans de tels cas, un traitement symptomatique est indiqué.
En cas de toxicité chronique, le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement.
Un cas d'usage abusif a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Daivobet pommade par semaine (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée : 15 g par jour) ; le patient a développé un syndrome de Cushing et un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE
Groupe pharmacothérapeutique : Antipsoriasiques ; autres antipsoriasiques pour usage topique ; calcipotriol, associations (code ATC : D05AX52).
Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données in vitro suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis.
Comme les autres corticostéroïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée.
Le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement établi.
Une étude de sécurité chez 634 patients psoriasiques a étudié les effets de cures répétées de Daivobet pommade utilisé une fois par jour selon les besoins, soit seul, soit en alternance avec Daivonex, jusqu'à 52 semaines en comparaison avec Daivonex utilisé seul pendant 48 semaines après un traitement initial par Daivobet pommade. Des effets indésirables ont été rapportés par 21,7 % des patients dans le groupe Daivobet pommade, 29,6 % dans le groupe Daivobet pommade/Daivonex en alternance et 37,9 % dans le groupe Daivonex. Les effets indésirables rapportés par plus de 2 % des patients dans le groupe Daivobet pommade sont prurit (5,8 %) et psoriasis (5,3 %). Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement au long terme par les corticoïdes (par exemple atrophie de la peau, folliculite, dépigmentation, furoncle et purpura) ont été rapportés par 4,8 % des patients dans le groupe Daivobet pommade, 2,8 % dans le groupe Daivobet pommade/Daivonex en alternance et 2,9 % dans le groupe Daivonex.
La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée en mesurant la cortisolémie chez des patients ayant à la fois un psoriasis étendu sur le cuir chevelu et sur le corps et utilisant jusqu'à 106 g par semaine de Daivobet gel associé à Daivobet pommade. Une diminution limite du taux de cortisol 30 minutes après l'administration d'ACTH a été observée chez 5 patients sur 32 (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 patients sur 11 (18,2 %) qui ont prolongé le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, la cortisolémie était à un niveau normal 60 minutes après l'administration d'ACTH. Aucune modification du métabolisme calcique n'a été observée chez ces patients. En ce qui concerne le freinage hypothalamo-hypophysaire, cette étude met en évidence qu'à doses très élevées Daivobet gel et pommade peuvent avoir un faible effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
Population pédiatrique :
La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée dans une étude non contrôlée de 4 semaines chez 33 adolescents âgés de 12 à 17 ans avec un psoriasis touchant le corps qui ont utilisé jusqu'à 56 g par semaine de Daivobet pommade. Aucun cas de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a été rapporté. Aucune hypercalcémie n'a été rapportée mais un patient a présenté une augmentation du calcium urinaire possiblement liée au traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les études cliniques avec une pommade marquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet pommade est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm²) pendant 12 heures. L'application sur les plaques de psoriasis et sous pansement occlusif peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption par la peau lésée est approximativement de 24 %.
Après une exposition systémique, les deux principes actifs - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone - sont rapidement et largement métabolisés. La liaison aux protéines est approximativement de 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins, en esters de sulfate et glucuronides. La voie principale d'excrétion du calcipotriol est via les fèces (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient, respectivement, le taux le plus élevé de radioactivité.
Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines par à la fois Daivobet gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite du dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études réalisées avec les corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale à long terme, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail difficile et prolongé ont été observés. De plus, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture a été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.
Une étude de cancérogénicité cutanée avec le calcipotriol chez la souris n'a pas montré de risques particuliers pour l'homme.
Des études de photocarcinogénicité chez des souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.
Aucune étude de carcinogénicité ou de photocarcinogénicité n'a été effectuée avec le dipropionate de bétaméthasone.

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Après première ouverture : 1 an.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936082687 (2003, RCP rév 19.12.14).
Prix : 42,32 € (tube de 60 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

DAIVONEX® pommade
calcipotriol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pommade à 50 µg/g : Tube de 120 g.

COMPOSITION *p 100 g*
Calcipotriol .... 0,005 g
(sous forme de calcipotriol anhydre)
Excipients : édétate disodique, phosphate disodique dihydraté, alpha-tocophérol, paraffine liquide, éther stéarylique de macrogol, propylèneglycol, eau purifiée, vaseline.
Excipient à effet notoire : propylèneglycol.

DC INDICATIONS
Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) affectant jusqu'à 40 % de la surface corporelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie cutanée.
Daivonex doit être appliqué sur les lésions une à deux fois par jour. La quantité maximale utilisée par un adulte pendant une semaine ne doit pas dépasser 100 g (équivalant à 5 mg de calcipotriol).
En cas d'utilisation concomitante d'autres produits contenant du calcipotriol, la dose totale par semaine de tous les produits contenant du calcipotriol, y compris Daivonex 50 microgrammes/gramme, pommade, ne doit pas dépasser 5 mg de calcipotriol.
Le calcipotriol pommade peut être associé utilement avec les corticoïdes locaux, et dans les formes de psoriasis plus étendues, avec la photothérapie, la ciclosporine ou l'acitrétine, en respectant la dose maximale de 100 g de pommade par semaine et, en l'appliquant sur une surface corporelle inférieure à 40 %.
En cas d'association avec les corticoïdes locaux, l'un des traitements sera appliqué le matin, l'autre le soir.
Chez l'enfant, les données cliniques d'efficacité et de sécurité sont très limitées. Lors des études cliniques, Daivonex n'a été utilisé que chez 79 enfants âgés de 6 à 12 ans et 19 enfants âgés de plus de 12 ans pendant 6 à 8 semaines. La dose moyenne appliquée par semaine (environ 15 grammes) était souvent inférieure à la dose maximale autorisée dans les études cliniques (50 grammes pour l'âge de 6 à 12 ans et de 75 grammes pour l'âge de 12 à 16 ans). Dans ces conditions, le traitement a été bien toléré.
L'éventuel retentissement sur la croissance osseuse d'un traitement prolongé par le calcipotriol topique n'est pas connu.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
En raison de la présence de calcipotriol, Daivonex est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Effets sur le métabolisme calcique :
En raison de la présence de calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minime quand la dose maximale par semaine n'est pas dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).
Effets indésirables locaux :
Daivonex ne doit pas être appliqué sur le visage.
Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter un transfert accidentel sur le visage et les yeux. Il doit se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.
Daivonex doit être utilisé avec précaution au niveau des plis de la peau ou sous occlusion car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables (cf Effets indésirables).
Exposition aux UV :
Lors d'un traitement par Daivonex, conseiller aux patients de limiter ou d'éviter l'exposition excessive aux UV d'origine naturelle ou artificielle. Daivonex ne doit être associé aux UV que si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels.
Utilisation non évaluée :
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de Daivonex doit être évitée en cas de psoriasis pustuleux, en gouttes et érythrodermique.
Effets indésirables liés aux excipients :
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du calcipotriol chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal par voie orale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.
Daivonex ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si jugé clairement nécessaire.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel.
La prudence s'impose en cas de prescription de Daivonex chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Daivonex sur les seins pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les études chez le rat n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle après administration orale de calcipotriol.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Daivonex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur l'analyse cumulée des données issues des études cliniques et des notifications spontanées.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont : prurit, irritation cutanée et érythème. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
Des effets systémiques (hypercalcémie et hypercalciurie) ont été rapportés. Le risque de présenter des effets systémiques augmente si la dose totale recommandée est dépassée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000)

Infections et infestations	
Peu fréquent	Folliculite
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypercalcémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Aggravation du psoriasis, dermatite, érythème, desquamation de la peau, sensation de brûlure de la peau, irritation cutanée, prurit
Peu fréquent	Éruption *, peau sèche
Rare	Réaction de photosensibilité, œdème cutané, urticaire, dermatite séborrhéique
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Hypercalciurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'application
Peu fréquent	Modification de la pigmentation au site d'application

* Différents types d'éruptions cutanées ont été rapportés telles que des éruptions érythémateuses, des éruptions maculo-papuleuses, des éruptions morbilliformes, des éruptions papuleuses et des éruptions pustuleuses.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique, code ATC : D05AX02.

Le calcipotriol est un analogue structurel de la vitamine D. Le calcipotriol permet la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes in vitro, corrigeant ainsi l'anomalie de ces cellules constatée au cours du psoriasis.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les résultats d'une étude effectuée chez 5 patients psoriasiques traités par 0,3 - 1,7 g de pommade de calcipotriol 50 µg/g radiomarqué montrent que moins de 1 % de la dose est absorbée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'effet du calcipotriol sur le métabolisme calcique est environ 100 fois moindre que celui de la vitamine D naturelle.

Une étude de cancérogénicité cutanée chez la souris n'a pas montré de risques particuliers pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Après ouverture : 6 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935634887 (1992, RCP rév 13.07.17).

Prix : 35,15 € (1 tube de 120 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma

2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux

Tél : 01 30 14 40 00

DAKIN COOPER® STABILISÉ

hypochlorite de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale : Flacons opaques de 60 ml, 125 ml, 250 ml et 500 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Solution concentrée d'hypochlorite de sodium correspondant à chlore actif ...	500 mg

Excipients : permanganate de potassium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies.

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les applications locales de Dakin Cooper Stabilisé se font sans dilution :

- soit en lavages, en bains locaux ou en irrigations,
- soit en compresses imbibées ou en pansements humides.

Renouveler le traitement selon les besoins.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Ne pas appliquer dans l'œil.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Usage externe.
- Irritation possible sous pansement occlusif.
- Un passage transcutané ne peut être exclu dans certaines situations (pansement occlusif).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

Ne pas avaler.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés avec Dakin Cooper stabilisé sont répertoriés ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée :

- Sensations de brûlure ou d'irritation de la peau, uniquement sur peau lésée (plaies importantes, chirurgie gynécologique), ne justifiant généralement pas l'arrêt du traitement.
- Irritation cutanée sous occlusion prolongée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée :

- Brûlure au site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion accidentelle, l'antidote est le bicarbonate de sodium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique local, code ATC : D08AX07.

Antiseptique local du groupe chimique des chlorés à large spectre d'activité : bactéricide, fongicide, virucide. Impropre à la désinfection du matériel médicochirurgical. Les matières organiques (protéines, sérum, sang) diminuent l'activité antiseptique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il n'y a pas d'étude de pharmacocinétique disponible sur ce produit à usage local ponctuel. Cependant un passage transcutané ne peut être exclu dans certaines situations : sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une étude chez le lapin a permis de démontrer la bonne tolérance cutanée de Dakin Cooper stabilisé.

De même, une étude a été conduite chez le rat femelle afin de vérifier sa tolérance sur la muqueuse vaginale ainsi que chez le lapin afin de vérifier sa tolérance sur la muqueuse rectale. Les examens macroscopiques et anatomopathologiques n'ont montré aucune modification de la muqueuse vaginale et ont relevé des lésions mineures de la muqueuse rectale.

DP INCOMPATIBILITÉS

Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques ou de savon est à éviter sans un rinçage soigneux intermédiaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Flacons de 60 ml et de 125 ml : 2 ans.
- Flacons de 250 ml et de 500 ml : 30 mois.

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934117848 (1996, RCP rév 15.03.17) 60 ml.
3400936772755 (2005, RCP rév 15.03.17) 125 ml.
3400933145262 (1988, RCP rév 15.03.17) 250 ml.
3400933145323 (1988, RCP rév 15.03.17) 500 ml.

Prix : 1,87 € (flacon de 250 ml).

Flacon de 250 ml : Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Flacons de 60 ml et de 500 ml : Non remb Séc soc. Collect.

Flacon de 125 ml : Non remb Séc soc.

COOPER

Coopération Pharmaceutique Française

Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx

Tél : 01 64 87 20 00

DALACINE® gélule

clindamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 300 mg : Boîte de 16, sous plaquette.

Gélule à 150 mg et 75 mg : Boîtes de 12, sous plaquette.

COMPOSITION		*p gélule*
Chlorhydrate de clindamycine hydraté exprimé en clindamycine		300 mg
	ou	150 mg
	ou	75 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté (150 mg et 300 mg), lactose (75 mg). *Enveloppe des gélules :* dioxyde de titane E 171, gélatine, indigotine (75 mg, 300 mg), érythrosine (300 mg), jaune de quinoléine E 104 (75 mg).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clindamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

En curatif :

Elles sont limitées aux infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations :

- ORL,
- bronchopulmonaires,
- stomatologiques,
- cutanées,
- génitales,
- ostéoarticulaires,
- abdominales post-chirurgicales,
- septicémiques,

à l'exception des infections méningées, même à germes sensibles, en raison d'une diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le LCR.

En prophylaxie :

Prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors de soins ambulatoires en cas d'allergie aux bêtalactamines.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement curatif :

Adultes : 600 à 2400 mg/24 heures, en 2, 3 ou 4 prises.

Traitement prophylactique :

Adultes : 600 mg *per os* dans l'heure qui précède le geste.

Population pédiatrique :

Les gélules Dalacine ne conviennent pas aux enfants qui sont incapables de les avaler en entier.

L'utilisation des gélules peut ne pas être appropriée pour fournir les doses exactes requises en mg/kg pour le traitement des enfants.

Traitement curatif :

Enfants de plus de 6 ans : 8 à 25 mg/kg/24 heures, en 3 ou 4 prises.

Traitement prophylactique :

Enfants de plus de 6 ans : 15 mg/kg *per os* dans l'heure qui précède le geste.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active, la clindamycine, ainsi qu'à la lyncomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- chez les enfants de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique ;
- en cas d'allaitement (voir rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Colites associées aux antibiotiques :

Des colites pseudomembraneuses et des colites associées aux antibiotiques ont été observées avec pratiquement tous les agents antibactériens dont la clindamycine (cf Effets indésirables) ; leur sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, la clindamycine doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié notamment un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions cutanées graves, telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par clindamycine. En cas d'hypersensibilité ou de réaction cutanée grave, la clindamycine doit être arrêtée et un traitement adapté doit être mis en place (cf Contre-indications, Effets indésirables).

La clindamycine est à utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de clindamycine.

Insuffisance hépatique :

Une augmentation des taux sériques et un allongement de la demi-vie d'élimination de la clindamycine ont été documentés chez l'insuffisant hépatique.

Traitement à long terme :

Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale.

L'administration d'antibiotiques, notamment en cas d'utilisation prolongée, est associée à l'émergence et à la sélection de bactéries de sensibilité diminuée ou au développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans le traitement de la méningite car la clindamycine ne diffuse pas de manière suffisante dans le liquide céphalorachidien (cf Indications).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antagonistes de la vitamine K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la clindamycine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : les topiques gastro-intestinaux, le charbon et les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium), associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Les médicaments pour lesquels une réduction de l'absorption digestive a été objectivée sont notamment l'acide acétylsalicylique, les antihistaminiques H2 et le lansoprazole, les bisphosphonates, les catiorésines, certaines classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosanides) et certains antituberculeux, les digitaliques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les neuroleptiques phénothiaziniques, le sulpiride, certains bêtabloquants, la pénicillamine, des ions (fer, phosphore, fluor), la chloroquine, l'ulipristal, la fexofénadine.
  Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).
- Ciclosporine : diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie.
- Inducteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4 : la clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP3A5, pour former le métabolite majeur le sulfoxyde de clindamycine ainsi que le métabolite mineur la N-desméthylclindamycine. Par conséquent, les inhibiteurs des CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la clairance de la clindamycine et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance de la clindamycine. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la surveillance d'une perte d'efficacité est nécessaire.
  Des études *in vitro* indiquent que la clindamycine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP2D6 et inhibe seulement modérément le CYP3A4. Par conséquent, les interactions cliniquement importantes entre la clindamycine et les médicaments co-administrés métabolisés par ces cytochromes sont peu probables.
- Tacrolimus : diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans les études de développement embryo-fœtal réalisées (cf Sécurité préclinique), aucune toxicité n'a été observée sur le développement à l'exception des doses produisant une toxicité chez la mère.

La clindamycine traverse la barrière placentaire.

Les données d'exposition de la clindamycine par voie systémique ou topique chez la femme enceinte au premier trimestre de grossesse sont limitées.

Les données disponibles lors d'une exposition lors des seconds et troisièmes trimestres sont nombreuses et il n'a pas été signalé d'augmentation du risque fœtal.

Ainsi, compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la clindamycine au cours du premier trimestre de grossesse.

Lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse, la clindamycine peut être utilisée si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La clindamycine passe en faible quantité dans le lait maternel. Il existe un risque de troubles digestifs chez l'enfant allaité. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

Les études de fertilité menées chez le rat recevant de la clindamycine n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité ou la capacité de reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dalacine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par système organe-classe et fréquence.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence puis par importance clinique en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Système organe-classe	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Colite pseudo-membraneuse *(1)
Fréquence indéterminée	Colite à *Clostridium difficile*(1), infection vaginale(1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose(1), neutropénie(1), thrombopénie(1), leucopénie(1), éosinophilie, purpura thrombopénique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique(1), réaction anaphylactique(1), réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et anaphylaxie chez quelques sujets allergiques à la pénicilline(1)
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Vomissements, nausées
Fréquence indéterminée	Ulcère œsophagien(1), œsophagite(1)
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption maculopapuleuse, urticaire
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)(1), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)(1), syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)(1), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)(1), angiœdème(1), dermatite exfoliative(1), dermatose bulleuse(1), érythème polymorphe, prurit, éruptions morbilliformes(1)
Investigations	
Fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(1) Données après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer efficacement la clindamycine du plasma.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique antibactérien de la famille des lincosamides (J : Anti-infectieux), code ATC : J01FF01.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée, entre parenthèses, en fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes).

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus* (?) ; *Corynebacterium diphtheriae* ; *Enterococcus faecium* (50-70 %) ; *Erysipelothrix* ; *Staphylococcus* méti-S ; *Staphylococcus* méti-R* (70-80 %) ; *Streptococcus* B ; *Streptococcus* non groupable (30-40 %) ; *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %) ; *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *Campylobacter.*
- Anaérobies : *Actinomyces* ; *Bacteroides* (5-30 %) ; *Capnocytophaga* ; *Clostridium* autres que *perfringens* et *difficile* (25-35 %) ; *Clostridium perfringens* ; *Eubacterium* ; *Fusobacterium* ; *Gardnerella vaginalis* ; *Mobiluncus* ; *Peptostreptococcus* (20-30 %) ; *Porphyromonas* ; *Prevotella* ; *Propionibacterium acnes* (5-15 %) ; *Veillonella.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis* ; Leptospires ; *Mycoplasma hominis* ; *Mycoplasma pneumoniae.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium* ; entérocoques autres que *Enterococcus faecium* ; *Listeria* ; *Nocardia asteroides* ; *Rhodococcus equi.*
- Aérobies à Gram – : bacilles à Gram – non fermentaires (*Acinetobacter, Pseudomonas...*) ; *Branhamella catarrhalis* ; Entérobactéries ; *Haemophilus* ; *Legionella* ; *Neisseria* ; *Pasteurella.*
- Anaérobies : *Clostridium difficile.*
- Autres : mycobactéries ; *Ureaplasma urealyticum.*

La clindamycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*
* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, la clindamycine est absorbée rapidement et presque complètement (90 % de la dose ingérée).
L'administration simultanée de nourriture ne modifie pratiquement pas les concentrations plasmatiques obtenues.

Distribution :
- *Concentration sérique :* chez l'adulte sain, un pic sérique de concentration plasmatique de l'ordre de 2-3 mg/l est obtenu une heure après la prise orale de 150 mg de chlorhydrate de clindamycine et de 4-5 mg/l après administration orale de 300 mg. La concentration plasmatique décroît ensuite lentement mais reste au-dessus de 1 mg/l pendant plus de 6 heures.
  La concentration plasmatique augmente de façon linéaire avec la dose ingérée.
  Chez les diabétiques, il a été signalé des concentrations sériques légèrement plus basses que chez le sujet sain.
  La demi-vie biologique moyenne est de 2,5 heures.
- *Liaison aux protéines plasmatiques :* elle est importante : de l'ordre de 80 à 94 %.
- *Diffusion humorale et tissulaire :* la clindamycine est distribuée dans les liquides extra et intra-cellulaires et à une très forte concentration tissulaire.
  La diffusion dans le liquide céphalorachidien est très faible.

Biotransformation :
Le métabolisme de la clindamycine est hépatique.
Des études *in vitro* sur le foie humain et les microsomes intestinaux indiquent que la clindamycine est principalement oxydée par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP3A5, pour former le sulfoxyde de clindamycine ainsi qu'un métabolite mineur, la N-desméthylclindamycine.

Élimination :
Environ 10 % de composés actifs sont éliminés dans les urines et 3,6 % dans les fèces ; le reste est excrété sous forme de composés inactifs.
Les concentrations sériques de la clindamycine ne sont pas modifiées par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de développement embryo-fœtal oral chez les rats et dans les études de développement embryo-fœtal sous-cutané chez les rats et les lapins, aucune toxicité n'a été observée sur le développement à l'exception des doses produisant une toxicité chez la mère.
Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'activité génotoxique. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec la clindamycine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il existe une incompatibilité physicochimique avec les médicaments suivants : ampicilline, phénytoïne, barbituriques, aminophylline, gluconate de calcium, sulfate de magnésium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934103650 (1996, RCP rév 12.05.17) gél 300 mg.
3400930668153 (1982, RCP rév 19.05.17) gél 150 mg.
3400930668092 (1982, RCP rév 21.09.17) gél 75 mg.
Mis sur le marché en 1972 et 1997 (300 mg).
Prix : 7,34 € (16 gélules à 300 mg).
2,76 € (12 gélules à 150 mg).
2,76 € (12 gélules à 75 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

DALACINE ® injectable

clindamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM et IV à 600 mg : Ampoules de 4 ml, boîte unitaire.
Solution injectable IM et IV à 900 mg : Ampoules de 6 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p ampoule de 4 ml	p ampoule de 6 ml
Clindamycine phosphate exprimé en clindamycine	600 mg	900 mg

Excipients : alcool benzylique, édétate disodique, eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : alcool benzylique (37,8 mg/amp à 600 mg ; 56,7 mg/amp à 900 mg), sodium (2 mg/amp à 600 mg ; 3 mg/amp à 900 mg).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clindamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

En curatif :
Elles sont limitées aux infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles, dans leurs manifestations :
- ORL,
- bronchopulmonaires,
- stomatologiques,
- cutanées,
- génitales,
- ostéoarticulaires,
- abdominales post-chirurgicales,
- septicémiques,

à l'exception des infections méningées, même à germes sensibles, en raison d'une diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le LCR.

En prophylaxie :
Pour les patients allergiques aux bêta-lactamines, prophylaxie des infections post-opératoires en :
- neurochirurgie ;
- chirurgie digestive sous mésocolique en association avec un aminoside ;
- chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association avec un aminoside ;
- chirurgie gynécologique en association avec un aminoside ;
- amputation de membre en association avec un aminoside.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement curatif :
- Adulte : 600 à 2400 mg/24 heures, en 2, 3 ou 4 administrations.

Traitement prophylactique :
L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.
- Pour l'ensemble des chirurgies sauf la chirurgie ORL et l'appendicectomie : injection de 600 mg IV à l'induction anesthésique, suivie d'une réinjection de la même dose toutes les 4 heures, jusqu'à la fin de l'intervention.
- Pour l'appendicectomie, une dose unique suffit.
- Pour la chirurgie carcinologique ORL, une injection de 600 mg toutes les 6 heures pendant 24 heures, sans excéder 48 heures.

Population pédiatrique :
Chez l'enfant : 15 à 40 mg/kg/24 heures, en 3 ou 4 administrations.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse :

Ne jamais administrer par voie IV directe et toujours diluer préalablement dans une solution injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Le volume de dilution et la durée minimale de la perfusion seront déterminés en fonction de la dose administrée selon le schéma suivant :

Dose	Volume de dilution	Durée minimale de perfusion
300 mg	50 ml	10 minutes
600 mg	50 ml	20 minutes
900 mg	50-100 ml	30 minutes
1200 mg	100 ml	40 minutes

La concentration de clindamycine ne doit pas être supérieure à 18 mg/ml et la vitesse d'injection ne doit pas excéder 30 mg/min (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Voie intramusculaire :
L'administration intramusculaire de plus de 600 mg en une fois est déconseillée.
Si la dilution est indispensable pour la voie IV, ceci n'est pas le cas pour la voie IM. Par ailleurs la dilution ne serait pas adaptée pour cette voie d'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :
- en cas d'hypersensibilité à la substance active, la clindamycine, ainsi qu'à la lyncomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- chez les enfants de moins de 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique, cf Mises en garde/ Précautions d'emploi ;
- en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Colites associées aux antibiotiques :
Des colites pseudo-membraneuses et des colites associées aux antibiotiques ont été observées avec pratiquement tous les agents antibactériens dont la clindamycine (cf Effets indésirables) ; leur sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, la clindamycine doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié notamment un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions cutanées graves, telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par clindamycine. En cas d'hypersensibilité ou de réaction cutanée grave, la clindamycine doit être arrêtée et un traitement adapté doit être mis en place (cf Contre-indications, Effets indésirables).
La clindamycine est à utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies.
La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de clindamycine.

Insuffisance hépatique :
Une augmentation des taux sériques et un allongement de la demi-vie d'élimination de la clindamycine ont été documentés chez l'insuffisant hépatique.

Traitement à long terme :
Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale.
L'administration d'antibiotiques, notamment en cas d'utilisation prolongée, est associée à l'émergence et à la sélection de bactéries de sensibilité diminuée ou au développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.
Ce médicament ne doit pas être utilisé dans le traitement de la méningite car la clindamycine ne diffuse pas de manière suffisante dans le liquide céphalo-rachidien (cf Indications).

Effets indésirables liés à l'administration intraveineuse/ intramusculaire :
- des cas d'hypotensions voire d'arrêt cardiaque ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- des cas de thrombophlébites ont été aussi observés ;
- après administration intramusculaire, la clindamycine est en règle générale bien tolérée.

Ces réactions peuvent être réduites en pratiquant des injections intramusculaires profondes et en évitant l'utilisation permanente de cathéter.

Sodium :
Ce médicament contient du sodium : 2 mg de sodium par ampoule à 600 mg, ou 3 mg de sodium par ampoule à 900 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Alcool benzylique :
Ce médicament contient 37,8 mg d'alcool benzylique par ampoule à 600 mg, ou 56,7 mg d'alcool benzylique par ampoule à 900 mg. L'alcool benzylique, un conservateur, a été associé à des effets indésirables graves dont celui du « syndrome de respiration haletante » (ou « gasping syndrome ») et de décès dans la population pédiatrique. Bien qu'aux doses thérapeutiques usuelles les quantités d'alcool benzylique délivrées sont considérablement plus faibles que les doses à l'origine du « syndrome de respiration haletante », la quantité minimale d'alcool benzylique pour laquelle une toxicité peut survenir n'est pas connue. Le risque de toxicité par l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité de détoxification hépatique du produit. Les prématurés et nouveau-nés de faible poids ont davantage de risques de présenter une toxicité. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. Cf Contre-indications.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antagonistes de la vitamine K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par clindamycine et après son arrêt.
- Curares : potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

- Ciclosporine : diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie.
- Inducteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4 : la clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4, et dans une moindre mesure par le CYP3A5, pour former le métabolite majeur le sulfoxyde de clindamycine ainsi que le métabolite mineur la N-desméthylclindamycine. Par conséquent, les inhibiteurs des CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la clairance de la clindamycine et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance de la clindamycine. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la surveillance d'une perte d'efficacité est nécessaire.
  Des études *in vitro* indiquent que la clindamycine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP2D6 et inhibe seulement modérément le CYP3A4. Par conséquent, les interactions cliniquement importantes entre la clindamycine et les médicaments co-administrés métabolisés par ces cytochromes sont peu probables.
- Tacrolimus : diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins du tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans les études de développement embryo-fœtal réalisées (cf Sécurité préclinique), aucune toxicité n'a été observée sur le développement à l'exception des doses produisant une toxicité chez la mère.
La clindamycine traverse la barrière placentaire.
Les données d'exposition de la clindamycine par voie systémique ou topique chez la femme enceinte au premier trimestre de grossesse sont limitées.
Les données disponibles lors d'une exposition lors des seconds et troisièmes trimestres sont nombreuses et il n'a pas été signalé d'augmentation du risque fœtal.
Ainsi, compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la clindamycine au cours du premier trimestre de grossesse.
Lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse, la clindamycine peut être utilisée si nécessaire.
L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
La clindamycine passe en faible quantité dans le lait maternel. Il existe un risque de troubles digestifs chez l'enfant allaité. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :
Les études de fertilité menées chez le rat recevant de la clindamycine n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité ou la capacité de reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dalacine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables issus des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par système organe-classe et fréquence.
Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence puis par importance clinique en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau des effets indésirables

Système organe-classe	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Colite pseudo-membraneuse *[1]
Fréquence indéterminée	Colite à *Clostridium difficile*[1], infection vaginale[1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose[1], neutropénie[1], thrombopénie[1], leucopénie[1], éosinophilie, purpura thrombopénique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique[1], réactions anaphylactiques[1], réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et anaphylaxie chez quelques sujets allergiques à la pénicilline[1]
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Dysgueusie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arrêt cardiaque[2]
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite
Peu fréquent	Hypotension[2]
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales, vomissements
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Ictère[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions maculopapuleuses
Peu fréquent	Urticaire, érythème polymorphe, prurit
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)[1], syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)[1], Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)[1], pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[1], angiœdème[1], dermatite exfoliative[1], dermatose bulleuse[1], éruptions morbilliformes[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs, abcès au site d'injection
Fréquence indéterminée	Irritations au site d'injection[1]
Investigations	
Fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique

* Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
(1) Données après commercialisation.
(2) De rares cas ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide (cf Posologie/Mode d'administration).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer efficacement la clindamycine du plasma.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des lincosamides (J : anti-infectieux), code ATC : J01FF01.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus* (?), *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecium* (50-70 %), *Erysipelothrix, Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70-80 %), *Streptococcus B, Streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *Campylobacter.*
- Anaérobies : *Actinomyces, Bacteroides* (5-30 %), *Capnocytophaga, Clostridium* autres que *perfringens* et *difficile* (25-35 %), *Clostridium perfringens, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus, Peptostreptococcus* (20-30 %), *Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes* (5-15 %), *Veillonella.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis, leptospires, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, entérocoques (autres que *Enterococcus faecium*), *Listeria, Nocardia asteroides, Rhodococcus equi.*
- Aérobies à Gram – : bacilles à Gram – non fermentaires (*Acinetobacter, Pseudomonas...*), *Branhamella catarrhalis*, entérobactéries, *Haemophilus, Legionella, Neisseria, Pasteurella.*
- Anaérobies : *Clostridium difficile.*
- Autres : mycobactéries, *Ureaplasma urealyticum.*

La clindamycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*
* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Le phosphate de clindamycine, inactif *in vitro*, est rapidement hydrolysé *in vivo* en clindamycine active.
- Concentration sérique : différents facteurs influencent les concentrations sériques, notamment la voie d'administration, la dose et un éventuel état pathologique.
  Le tableau suivant illustre les pics de concentration atteints chez le sujet sain, après administration parentérale :

Voie	Dose (mg)	Tmax (heures)	Cmax (µg/ml)
IM	600	2	6,3 - 6,7
IV	600	½	17

  Chez les diabétiques, il a été signalé des concentrations sériques légèrement plus basses que chez le sujet sain.
  La demi-vie biologique moyenne est de 2,5 heures.
- Liaison aux protéines plasmatiques : elle est importante : de l'ordre de 80 à 94 %.
- Diffusion humorale et tissulaire : la clindamycine est distribuée dans les liquides extra et intracellulaires et a une très forte concentration tissulaire.
  La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est très faible.

Biotransformation :
Le métabolisme de la clindamycine est hépatique.
Des études *in vitro* sur le foie humain et les microsomes intestinaux indiquent que la clindamycine est principalement oxydée par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP3A5, pour former le sulfoxyde de clindamycine ainsi qu'un métabolite mineur, la N-desméthylclindamycine.

Élimination :
La clindamycine est principalement éliminée par la bile : les concentrations obtenues sont 2 à 6 fois plus importantes que les concentrations sanguines.
L'excrétion urinaire de la clindamycine correspond à environ 6,4 % de la dose administrée. Les concentrations sériques de la clindamycine ne sont pas modifiées par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de développement embryo-fœtal oral chez les rats et dans les études de développement embryo-fœtal sous-cutané chez les rats et les lapins, aucune toxicité n'a été observée sur le développement à l'exception des doses produisant une toxicité chez la mère.
Les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'activité génotoxique. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec la clindamycine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il existe une incompatibilité physicochimique avec les médicaments suivants : ampicilline, phénytoïne, barbituriques, aminophylline, gluconate de calcium, sulfate de magnésium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ne pas congeler.
Avant ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture/reconstitution et/ou dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956197736 (1982, RCP rév 12.05.17) amp 600 mg.
3400956197675 (1982, RCP rév 12.05.17) amp 900 mg.
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

DALACINE T ® TOPIC

clindamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale : Flacon de 30 ml, avec tampon applicateur.

COMPOSITION *p flacon*

Clindamycine phosphate
exprimé en clindamycine .... 0,3 g
Excipients : alcool isopropylique, propylène glycol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : propylène glycol.

DC INDICATIONS

Traitement de l'acné (plus particulièrement les formes à dominante inflammatoire, papulopustuleuse).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Retourner le flacon muni de son applicateur pour permettre à l'applicateur de s'imbiber de la solution de Dalacine T Topic.
- Après nettoyage de la peau, tamponner deux fois par jour sur les surfaces à traiter.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à la lincomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de colite associée à la prise d'antibiotiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Comme la plupart des autres antibiotiques, la clindamycine utilisée par voie orale et parentérale a été associée à des diarrhées sévères et des colites pseudomembraneuses (cf Effets indésirables). L'utilisation de la forme topique de la clindamycine conduit à une absorption de l'antibiotique au niveau de la surface cutanée. Des diarrhées et des colites ont été rapportées de manière peu fréquente avec la clindamycine utilisée par voie cutanée. Par conséquent, le médecin doit être averti du développement possible de diarrhées et de colites associées aux antibiotiques. En cas de diarrhée sévère ou persistante, le médicament doit être interrompu, des tests diagnostiques effectués et un traitement approprié instauré.
L'apparition de diarrhée, de colite et de colite pseudomembraneuse a été observée jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt d'un traitement de clindamycine utilisée par voie orale ou parentérale.
Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Utiliser avec précaution chez les patients ayant des antécédents de colites. A éviter chez les colitiques (cf Mises en garde).
- Ne pas appliquer sur la peau érodée.
- Éviter toute application à proximité de l'œil, de la bouche et des muqueuses.
- En cas de contact avec une surface sensible (peau écorchée, œil, bouche, muqueuses), laver abondamment à l'eau froide courante.

DC INTERACTIONS

Il a été démontré que la clindamycine a des propriétés d'agent bloquant neuromusculaire susceptible de majorer l'action d'autres agents bloquants neuromusculaires. Par conséquent, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant de tels agents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Des études de toxicité orale et sous-cutanée sur la reproduction chez les rats et les lapins n'ont révélé aucune altération de la fertilité ou de dommage sur le fœtus par la clindamycine à l'exception des doses ayant entraîné une toxicité chez la mère.
Dans les essais cliniques avec des femmes enceintes, l'administration systémique de clindamycine pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation de la fréquence d'anomalies congénitales.
La clindamycine doit être utilisée lors du premier trimestre de la grossesse uniquement en cas de nécessité absolue. Il n'existe aucune étude adéquate et contrôlée chez les femmes enceintes lors du premier trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la clindamycine est excrétée dans le lait maternel humain suite à l'utilisation par voie cutanée de la clindamycine. Toutefois, on a rapporté la présence dans le lait maternel de clindamycine administrée par voie orale et par voie parentérale. En raison d'effets indésirables potentiellement graves chez les nourrissons allaités, il faudra choisir entre l'arrêt de l'allaitement et l'arrêt du médicament en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.
Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez la femme qui allaite, faute de données cliniques exploitables et uniquement en cas de nécessité.

FERTILITÉ :
Les études de fertilité chez le rat traité par clindamycine par voie orale n'ont pas révélé d'effets sur la fertilité ou la capacité de reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'est pas attendu que Dalacine T Topic, solution pour application locale, ait des effets délétères sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables issus des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par classes de systèmes d'organes et selon leur fréquence.

Les groupes de fréquence sont définis selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et Infestations	
Fréquence indéterminée	Folliculite
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Douleur oculaire (picotements)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Troubles gastro-intestinaux
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales, colite pseudo-membraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Sécheresse cutanée, irritation de la peau, urticaire
Fréquent	Séborrhée
Fréquence indéterminée	Eczéma de contact

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant un passage systémique de la clindamycine est possible en cas d'application excessive, outre une exacerbation des effets indésirables.

La clindamycine administrée par voie cutanée doit être absorbée en quantité suffisante pour provoquer des effets systémiques.

En cas de surdosage, Dalacine T Topic, solution pour application locale doit être interrompu pour mettre en œuvre, si nécessaire, un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiacnéique local.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la pathogenèse de l'acné associe plusieurs facteurs :
- Hypersécrétion séborrhéique (sous la dépendance des androgènes).
- Rétention du sébum, par anomalie de la kératinisation de l'infra-infundibulum du follicule pilosébacé, aboutissant à la formation de comédons et microkystes (éléments sémiologiques essentiels).
- Réaction inflammatoire induite par des germes saprophytes (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*...) et certains composants irritants du sébum, aboutissant à la formation de papules inflammatoires, de pustules et de nodules.

Le spectre antibactérien de la clindamycine s'étend à de nombreux germes anaérobies et aérobies. Son intérêt dans le traitement local de l'acné est d'exercer une activité antibactérienne sur *Propionibacterium acnes*. Son activité antibactérienne est beaucoup moins importante sur *Staphylococcus epidermidis* et surtout sur *Corynebacterium xerosis*.

L'activité de la clindamycine a été montrée dans des extraits de comédons provenant de sujets acnéiques. Le taux moyen d'activité antibiotique dans les extraits de comédons représentait 597 microgrammes par gramme de tissu comédon.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée, entre parenthèses, en fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes).

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus* (?), *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecium* (50-70 %), *erysipelothrix*, *staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70-80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *campylobacter*.
- Anaérobies : *actinomyces*, *bacteroides* (5-30 %), *capnocytophaga*, *clostridium* autres que *perfringens* et *difficile* (25-35 %), *Clostridium perfringens*, *eubacterium*, *fusobacterium*, *Gardnerella vaginalis*, *mobiluncus*, *peptostreptococcus* (20-30 %), *porphyromonas*, *prevotella*, *Propionibacterium acnes* (5-15 %), *veillonella*.
- Autres : *Chlamydia trachomatis*, leptospires, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, entérocoques (autres que *Enterococcus faecium*), *listeria*, *Nocardia asteroides*, *Rhodococcus equi*.
- Aérobies à Gram – : bacilles à Gram – non fermentaires (*acinetobacter*, *pseudomonas*...), *Branhamella catarrhalis*.
- Entérobactéries : *haemophilus*, *legionella*, *neisseria*, *pasteurella*.
- Anaérobies : *Clostridium difficile*.
- Autres : mycobactéries, *Ureaplasma urealyticum*.

La clindamycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de cet antibiotique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit *in situ*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- Les phosphatases de la peau hydrolysent le phosphate de clindamycine, inactif, en clindamycine base, active.
- Il est théoriquement possible que la clindamycine, dans cette forme topique, puisse être absorbée.
- Cependant, les analyses de sang et d'urine consécutives à l'application de Dalacine T Topic n'ont pas permis de déceler la présence de clindamycine ou d'une activité de cet antibiotique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été conduite avec la clindamycine pour évaluer le potentiel carcinogène. Les tests de génotoxicité effectués ont inclus un test du micronoyau et un test d'Ames chez le rat. Les deux tests se sont avérés négatifs.

Des études de fertilité chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour par voie orale n'ont révélé aucune altération de la fertilité ou des fonctions de reproduction. Dans les études de développement embryo-fœtal oral chez les rats et dans les études de développement embryo-fœtal sous-cutané chez les rats et les lapins, aucune toxicité n'a été observées sur le développement à l'exception des doses ayant entraîné une toxicité chez la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Le produit est inflammable.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932656967 (1983, RCP rév 09.05.17).

Mis sur le marché en 1985.

Non remb Séc soc.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DANATROL ®

danazol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg : Boîtes de 40 et de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*

Danazol .... 200 mg

Excipients : amidon de maïs, lactose, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172) et oxyde de fer rouge (E 172). *Encre d'impression noire :* gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, hydroxyde d'ammonium 28 % ou gomme laque, solution concentrée d'ammoniaque, hydroxyde de potassium.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
- Endométriose : traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou traitement pour réduire l'importance des foyers endométriotiques. Le danazol peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements.
- Œdème angioneurotique héréditaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie efficace est variable d'un sujet à l'autre ; elle doit être ajustée individuellement pour obtenir la dose minimale efficace chez chaque patient. Dans certains cas, il est possible de diminuer la dose après amélioration des signes fonctionnels et anatomo-cliniques.

Il est recommandé de débuter le traitement au cours du 1er ou du 2e jour du cycle menstruel. Chez les femmes présentant une aménorrhée avant la mise en route du traitement, l'éventualité d'une grossesse doit être recherchée.

Endométriose :

La posologie est en général de 2 à 4 gélules/jour en 2 ou 3 prises, cette posologie pouvant être modulée secondairement.

Une durée de traitement en continu est normalement de 3 à 6 mois.

Œdème angioneurotique :

La posologie sera ajustée en fonction des résultats et varie d'un sujet à l'autre.

Suite à la réponse favorable au danazol, la dose d'entretien efficace la plus basse devra être prescrite pour un traitement préventif en continu.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le danazol est réservé à la voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Thrombose évolutive ou antécédents de maladie thromboembolique.
- Porphyrie.
- Insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente.
- Insuffisance rénale ou cardiaque sévère (stade III ou IV NYHA).
- Tumeur androgéno-dépendante.
- Hémorragie génitale pathologique d'étiologie non précisée.
- Grossesse : l'administration prolongée du danazol au-delà de 8 semaines d'aménorrhée est contre-indiquée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Administration concomitante de simvastatine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le rapport bénéfice/risque doit être bien évalué avant la prescription de Danatrol.

Ce médicament conserve une activité modérée de même type que la testostérone et peut donc provoquer des effets androgéniques irréversibles. Une méthode de contraception non hormonale efficace est recommandée.

Il faut être prudent lorsque le traitement doit être répété ou de longue durée (> 6 mois), du fait de l'absence de données de tolérance relatives à des traitements répétés dans le temps. Le danazol étant chimiquement proche des stéroïdes 17-alkylés, il faut tenir compte des risques hépatiques liés à l'exposition prolongée à ce produit : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale hépatique, péliose hépatique et carcinome hépatique. L'arrêt de Danatrol s'impose dès l'apparition de complications tumorales hépatiques, même d'allure bénigne, en raison de leur évolution imprévisible.

Danatrol doit être arrêté en cas de survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs, et particulièrement en cas de :
- virilisation (tout retard dans l'arrêt du danazol augmente le risque d'effets androgéniques irréversibles) ;
- œdème papillaire, céphalées, troubles visuels, ou autres signes ou symptômes d'hypertension intracrânienne ;
- thrombose ou maladie thromboembolique ;
- ictère, atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques ;
- apparition ou augmentation de taille et/ou de nombre de nodules mammaires non caractérisés.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques, des interactions et des effets indésirables du danazol, une attention particulière doit être portée aux patients présentant :
- une atteinte hépatique ;
- une maladie rénale ;
- une hypertension ou une autre maladie cardiovasculaire ;
- tout état pouvant être aggravé par une rétention hydrosodée ;
- un diabète ;
- une polyglobulie ;
- une épilepsie ;
- une dyslipidémie ;
- des manifestations physiques virilisantes marquées lors de traitements stéroïdiens antérieurs ;
- un état migraineux.

Des contrôles biologiques périodiques de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine et des plaquettes sont à prévoir ainsi qu'une échographie hépatique et splénique bi-annuelle pour tout traitement dépassant 6 mois ou pour les traitements répétés.

Dans tous les cas, la dose minimale efficace du danazol devra être recherchée (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
- Antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémiants) : effet diabétogène du danazol. Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.
- Statines : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté lors de l'administration concomitante de danazol et de statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4. L'administration concomitante de danazol et de simvastatine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Carbamazépine : augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Antivitamine K : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou le système fibrinolytique. Contrôler plus fréquemment le taux de prothrombine et surveiller l'INR. Adapter la posologie de l'antivitamine K pendant et après l'arrêt du danazol.
- Ciclosporine et tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine et du tacrolimus par inhibition de leur métabolisme hépatique. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt, avec contrôle de la fonction rénale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation du danazol en traitement prolongé à partir de 8 semaines d'aménorrhée est contre-indiquée.

En effet, du fait des propriétés androgéniques du danazol, des cas de virilisation du fœtus féminin sont décrits pour des expositions intra-utérines, le plus souvent à partir de la fin de la 8e semaine d'aménorrhée et pour une durée de traitement prolongée. Rien de particulier n'a été décrit lors d'administrations brèves, ni lors d'administrations chez le fœtus de sexe masculin. En conséquence, si une grossesse débute pendant le traitement, celui-ci devra être arrêté.

En cas d'exposition fortuite en cours de grossesse, une surveillance échographique orientée sur les organes génitaux externes est recommandée.

ALLAITEMENT :

Le danazol étant potentiellement virilisant pour l'enfant allaité, soit le traitement soit l'allaitement devront être arrêtés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rares : thrombocytémie, polyglobulie ou au contraire leucopénie et thrombocytopénie.
- Très rares : hyperéosinophilie, péliose splénique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Augmentation de la résistance à l'insuline et intolérance au glucose.
- Fréquent : augmentation de l'appétit.
- Rare : rétention hydrosodée.

Affections psychiatriques :
- Fréquents : labilité émotionnelle, anxiété, humeur dépressive, nervosité, modification de la libido.

Affections du système nerveux :
- Fréquents : céphalées, fasciculation.
- Rares : étourdissements, hypertension intracrânienne bénigne.
- Très rares : aggravation d'épilepsie, syndrome du canal carpien.

Affections oculaires :
- Rares : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rares : vertiges.

Affections cardiaques :
- Rares : palpitations, tachycardie et infarctus du myocarde.

Affections vasculaires :
- Fréquents : bouffées de chaleur.
- Rares : hypertension, des effets thrombotiques ont aussi été observés, incluant thrombose veineuse profonde et thrombose artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquents : modification du timbre de la voix.
- Très rares : pneumopathie interstitielle.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquents : nausées, pancréatites.
- Rares : dyspepsies.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquents : ictère cholestatique.
- Rares : adénomes hépatiques.

- Très rares : tumeurs hépatiques malignes et pélioses hépatiques observées lors de traitements au long cours.
- Fréquence indéterminée : atteinte hépatocellulaire, atteinte hépatique mixte, insuffisance hépatique, hyperplasie nodulaire focale hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquents : prurit, éruptions maculopapuleuses, pétéchiales, purpuriques avec ou sans fièvre, œdème facial, réaction de photosensibilité, acné, séborrhée, hirsutisme, chute de cheveux.
- Très rares : érythème polymorphe.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquents : Myalgies avec parfois élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK), arthralgies.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très rares : hématurie en cas d'utilisation prolongée dans l'angiœdème héréditaire.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquents : troubles du cycle menstruel, hémorragies intermenstruelles, aménorrhées, sécheresse vaginale, irritation vaginale.
- Peu fréquents : diminution du volume des seins.
- Rares : hypertrophie clitoridienne, trouble de la spermatogenèse.

Troubles généraux :
- Rares : asthénie.

Investigations :
- Une élévation du glucagon plasmatique, une augmentation du LDL cholestérol, une diminution du HDL cholestérol affectant toutes les sous-fractions et une diminution des apolipoprotéines AI et AII ont été rapportées.
- Une induction de l'acide aminolévulinique (ALA) synthétase hépatique.
- Une réduction de la TBG et de la T4 avec augmentation de la T3 mais sans modification de la TSH ou de l'index de thyroxine libre (FTI).
- Fréquents : prise de poids, augmentation isolée des taux de transaminases sériques.
- Rares : Augmentation des globules rouges et des plaquettes ou diminution des globules blancs et des plaquettes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il est peu probable qu'un surdosage aigu donne une réaction sévère immédiate. Néanmoins, la résorption du médicament sera réduite par du charbon activé et le patient devra être mis sous observation au cas où des réactions retardées surviendraient.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, code ATC : G03XA01.
Le danazol, principe actif de Danatrol, dérivé synthétique isoxazole de l'éthistérone, est une substance antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée et dénuée de propriétés estrogéniques et progestatives.
Il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) ; ceci entraîne un freinage de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre et hypoestrogénie. L'aménorrhée obtenue et l'effet atrophique de Danatrol sont utilisés dans le traitement de l'endométriose.
Au cours de l'œdème angioneurotique héréditaire, le danazol entraîne une augmentation de l'inhibiteur de la C1 estérase.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Demi-vie d'absorption après la prise orale d'une dose unique de 400 mg de danazol : 1 h 30. La concentration maximale sanguine après absorption unique d'une dose de 400 mg est obtenue en 2 heures.
Distribution :
Demi-vie plasmatique moyenne du danazol : elle a été établie à 4 h 40 mais elle a été trouvée plus longue chez certaines patientes.
Des concentrations plasmatiques stables sont atteintes entre le 7e et le 14e jour de traitement suivant la dose administrée.
Les concentrations tissulaires du danazol retrouvées chez l'animal (rat et singe) à l'aide d'un marquage au C14 sont, au niveau de l'hypothalamus et des organes génitaux, équivalentes aux taux plasmatiques.
Aucune accumulation du produit dans l'organisme n'a pu être relevée, même dans les traitements au long cours et à l'arrêt du traitement, les taux plasmatiques du danazol décroissent rapidement. En 3 jours, 50 % d'une dose unique prise oralement sont éliminés par voie urinaire et 36 % par voie digestive.
Elimination :
Le danazol est métabolisé au niveau du foie. Le principal métabolite est le 2-hydroxyméthyl éthistérone que l'on retrouve dans l'urine sous forme libre, glycuroconjuguée ou sulfoconjuguée. De faibles quantités d'éthistérone sont mises en évidence dans l'urine et le plasma.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932301089 (1979, RCP rév 02.10.17) 40 gél.
3400932301140 (1979, RCP rév 02.10.17) 100 gél.
Prix : 39,43 € (40 gélules).
88,51 € (100 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DANTRIUM ® gélule
dantrolène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 25 mg : Boîte de 50, sous plaquettes.
Gélule à 100 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*
Dantrolène sodique .... 25 mg
ou 100 mg
Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de blé, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine (E127), oxyde de fer, dioxyde de titane (E171).
Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé.

DC INDICATIONS
- Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplégies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.
  Le dantrolène est particulièrement utile aux patients dont la motricité résiduelle est bonne et chez lesquels la spasticité est un obstacle important à la réadaptation fonctionnelle.
- Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique. L'administration de dantrolène ne dispense pas de l'application des autres mesures générales préventives de l'hyperthermie maligne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Formes évoluées de spasticités :
La posologie quotidienne optimale est individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance, de façon à n'éliminer que les manifestations gênantes de spasticité. Administrer le traitement au cours des repas en 2 à 3 prises par jour.
Commencer le traitement à raison de 25 mg par jour et augmenter progressivement par fractions de 25 mg, sans dépasser 400 mg par jour.
Chaque nouvelle posologie doit être maintenue plusieurs jours afin d'évaluer les résultats cliniques avant d'augmenter à nouveau la dose.
La durée du traitement est limitée à 6 semaines. Si aucune amélioration ne s'est manifestée à cette date, il semble inutile de poursuivre le traitement au-delà.
Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique :
Il peut être nécessaire d'utiliser des doses de 1 à 2 mg/kg, 4 heures et 8 à 12 heures avant l'intervention, voire toutes les 6 à 8 heures durant 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisances hépatocellulaires graves.
- Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Le traitement avec le dantrolène comporte un risque d'hépatotoxicité qui semble lié à la dose. Il peut se traduire par une simple élévation des transaminases, isolée ou éventuellement associée à une augmentation modérée de la bilirubine, mais aussi par une hépatite cytolytique. Plusieurs cas mortels ont été signalés.
Au cours du traitement, la période de survenue d'une telle complication se situe en règle générale entre la fin du 2e mois et le début de la 1re année.
Une dose journalière de 300 mg et plus est associée à une incidence plus élevée de l'hépatotoxicité et à la majorité des décès.
La fréquence de l'hépatite ictérique citée dans la littérature est de 0,3 à 0,5 %. Cette fréquence doit néanmoins être pondérée car elle prend en compte des cas observés avec des posologies supérieures à 800 mg par jour.
Surveillance hépatique :
Il est important de reconnaître rapidement la possibilité d'une atteinte hépatique liée au traitement. En conséquence, le dantrolène ne doit pas être prescrit de façon prolongée sans surveillance hépatique régulière, clinique et biologique (en particulier transaminases et bilirubine) :
- Vérifier le taux des transaminases sériques (TGP) avant traitement et avant la fin du premier mois, puis tous les deux mois pendant la 1re année. En cas d'élévation nette (2 fois la limite supérieure de normalité), faire une nouvelle mesure quelques jours plus tard ; interrompre le traitement si l'élévation se poursuit.
- Surveiller l'apparition de symptômes évoquant une hépatite en phase péri-ictérique (asthénie, anorexie, prurit, céphalées, nausées, vomissements). Un tel tableau impose l'arrêt du traitement.
- Devant un diagnostic clinique et/ou biologique de troubles hépatiques, interrompre l'administration de dantrolène. Dès lors, seule l'enquête étiologique (diagnostic différentiel, évolution) permettra de déterminer si le dantrolène peut être en cause (une normalisation rapide après arrêt du médicament est évocatrice de sa responsabilité).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Renforcer la surveillance clinique et biologique chez les malades atteints d'une insuffisance respiratoire grave ou d'une insuffisance myocardique grave.

DC INTERACTIONS
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
Ne pas prescrire le dantrolène avec un autre médicament reconnu hépatotoxique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En l'absence d'étude clinique adéquate et méthodologique satisfaisante, la sécurité d'emploi du dantrolène chez la femme enceinte n'a pu être à ce jour formellement établie. En conséquence, la poursuite du traitement nécessite une estimation casuelle du rapport bénéfice/risque assortie d'une surveillance accrue de la gestation.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de vertiges et de somnolence, particulièrement en cas d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par système classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, anémie aplasique, lymphome lymphoïde
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	
Indéterminée	Vertiges, somnolence, troubles confusionnels : en début de traitement et le plus souvent régressifs (il est donc recommandé d'augmenter progressivement les doses à la recherche de la posologie optimale)
Affections cardiaques	
Indéterminée	Bradycardie, tachycardie
Rare	Insuffisance cardiaque
Affections gastro- intestinales	
Indéterminée	Gastralgie, nausées, vomissements, diarrhées, saignements gastro-intestinaux
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Ictère, hépatite. Hépatotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : rarement pour des doses ⩽ 200 mg/jour
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Éruption cutanée, rarement d'aspect acnéiforme
Affections du rein et des voies urinaires	
Indéterminée	Possible incontinence par relâchement sphinctérien. Coloration orangée des urines, due à la présence de dantrolène, apparaissant parfois au cours du traitement
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée	Asthénie : en début de traitement et le plus souvent régressive (il est donc recommandé d'augmenter progressivement les doses à la recherche de la posologie optimale)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Une posologie excessive peut entraîner une hypotonie gênante, des troubles visuels (diplopie) qui régressent après ajustement des doses.
En cas d'intoxication, assurer si possible une évacuation gastrique et prévoir des mesures générales d'assistance cardiaque et respiratoire. Administrer des solutions de dilution en perfusion veineuse de façon à éviter un risque de cristallurie.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants à action directe, code ATC : M03CA01.
Le dantrolène est un myorelaxant qui agit directement sur la contraction des fibres musculaires striées. Il ne modifie pas la conduction nerveuse (pas d'effet anesthésique local) ni la transmission neuromusculaire (pas d'effet curarisant). La réponse musculaire contractile n'est jamais annulée. A dose thérapeutique efficace, on n'observe pas d'effet sur la musculature lisse ni sur le myocarde.
Le mécanisme d'action probable est un découplage excitation-contraction par inhibition des mouvements intracellulaires de calcium.
La spasticité d'origine médullaire ou cérébrale est améliorée par le dantrolène, notamment par une réduction de l'hyperréflexie et du clonus, et une facilitation de la mobilité passive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le dantrolène est absorbé dans l'intestin, sa biodisponibilité est en moyenne de 80 %, sa demi-vie plasmatique de 8 à 10 h, pic plasmatique à la 4e heure. Lié de façon facilement réversible aux protéines plasmatiques, il diffuse dans la plupart des compartiments tissulaires. L'excrétion se fait à la fois par voie urinaire et intestinale sous forme de nombreux métabolites.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans les plaquettes, dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932156009 (1978, RCP rév 27.07.17) 25 mg.
3400932156177 (1978, RCP rév 27.07.17) 100 mg.
Prix : 5,52 € (50 gélules à 25 mg).
11,92 € (30 gélules à 100 mg).
Remb Séc soc à 30 % dans l'indication « Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplégies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques ». Collect.
Titulaire de l'AMM : Norgine BV.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

DANTRIUM ® intraveineux
dantrolène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lyophilisat pour préparation injectable : Flacon de 70 ml.

COMPOSITION *p flacon*
Dantrolène sodique .... 20 mg
Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium.
Teneur en sodium : 0,07 mmol par flacon.
Teneur en mannitol : 3 g par flacon.

DC INDICATIONS
Traitement de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, en association avec les mesures générales de prise en charge.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Rapportées au poids, les doses chez l'adulte et l'enfant sont identiques.
Traitement de la crise :
Dès que le diagnostic d'hyperthermie maligne est posé, une dose initiale de 2,5 mg/kg doit être administrée par voie intraveineuse. En fonction de la réponse clinique, des doses complémentaires de 1 mg/kg seront administrées (toutes les 5 à 10 min) jusqu'à régression des symptômes (rigidité, hypercapnie, arythmies cardiaques et hyperthermie).
Au cours des premières 24 heures, la dose totale administrée est généralement de l'ordre de 5 mg/kg, mais, dans certains cas, des doses totales cumulées supérieures ou égales à 10 mg/kg ont été nécessaires.
Prévention et prise en charge de la recrudescence de la crise :
Pour prévenir une recrudescence de la crise, le dantrolène sera poursuivi à la dose de 1 à 2 mg/kg en intraveineux toutes les 4 à 6 heures pendant 24 à 48 heures. (Si la crise a été rapidement résolutive, il est possible de faire un relais per os à la dose de 4 mg/kg/j en 2 ou 3 prises pendant 48 heures).

MODE D'ADMINISTRATION :
Chaque flacon doit être préparé par addition de 60 ml d'eau stérile pour préparations injectables, et agité par retournement jusqu'à obtention d'une solution limpide. En situation d'urgence, la solution peut être filtrée avec un filtre à sang afin d'éliminer le risque d'administration de cristaux.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au dantrolène sodique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation concomitante du dantrolène et du bépridil, du vérapamil ou du diltiazem chez les patients à risque d'hyperthermie maligne.
- Utilisation du dantrolène en traitement prophylactique en obstétrique (risque d'hypotonie musculaire notamment utérine).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation du dantrolène ne dispense pas de l'application des mesures générales de prise en charge de la crise : arrêt immédiat de l'administration des agents volatils halogénés (les évaporateurs devant être déposés du circuit d'anesthésie) et de succinylcholine, hyperventilation en oxygène pur, rétablissement de l'homéothermie, contrôle de l'équilibre ionique et électrolytique et maintien de la diurèse. Il est à noter que cette spécialité contient 3 g de mannitol par flacon, qui contribue à l'entretien d'une diurèse osmolaire.
Ce médicament contient du sodium. Il contient 0,07 mmol de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le dantrolène ne doit pas être injecté en dehors de la veine en raison de l'alcalinité de la solution. L'administration en perfusion continue expose à la thrombophlébite en raison de l'alcalinité de la solution (sauf par l'intermédiaire d'un cathéter central).
- La mise en solution du lyophilisat n'est pas possible avec des solutés électrolytiques ou glucosés.
- Prophylaxie pré-anesthésique de l'hyperthermie maligne chez les sujets prédisposés :
  La prophylaxie de l'hyperthermie maligne chez les sujets prédisposés (antécédent personnel ou familial d'hyperthermie maligne) repose avant tout sur l'éviction des agents déclenchants (anesthésiques halogénés, succinylcholine).
  Dans les cas exceptionnels où ceci n'est pas possible, une dose de 2,5 mg/kg en courte perfusion intraveineuse sera administrée immédiatement avant l'induction. Le traitement prophylactique est contre-indiqué chez les patients traités par inhibiteur calcique et en obstétrique.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste calcique et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
En conséquence, par mesure de prudence :
Contre-indiquées :
- Bépridil, vérapamil, diltiazem : association contre-indiquée chez les patients à risque d'hyperthermie maligne.

Déconseillées :
- Autres antagonistes du calcium dont les dihydropyridines (amlodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine...).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Le dantrolène traverse le placenta. Chez l'animal, la concentration fœtale est de l'ordre de 10 % de la concentration maternelle.
Le traitement prophylactique est contre-indiqué en obstétrique car il risque d'induire une hypotonie musculaire notamment utérine.
Si le dantrolène a dû être utilisé au cours d'un accouchement, une surveillance du nouveau-né et d'éventuelles mesures thérapeutiques devront être mises en place.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des cas de décès ont été rapportés occasionnellement à la suite d'une crise d'hyperthermie maligne même quand elle a été traitée par dantrolène sodique par voie IV.
Les effets indésirables liés au dantrolène sodique sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Indéterminée	Vertiges, somnolence, convulsions, troubles du langage
Affections cardiaques	
Indéterminée	Insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales	
Indéterminée	Épanchement pleural, insuffisance respiratoire et dépression respiratoire
Affections musculosquelettiques	
Indéterminée	Fatigue musculaire pouvant compromettre la protection du carrefour aérodigestif et la ventilation, hypotonie utérine
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Douleur abdominale, nausées, vomissements, saignements gastro-intestinaux
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée	Ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Hyperhidrose
Rare	Réaction allergique cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	
Indéterminée	Cristallurie

Les manifestations d'hépatotoxicité observées avec l'usage de dantrolène par voie orale n'ont pas été signalées à propos des traitements de courte durée de l'hyperthermie maligne.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage par voie intraveineuse n'a été rapporté à ce jour.
En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître : altération de la conscience (léthargie, coma), faiblesse musculaire, nausées, vomissements, diarrhée et cristallurie.
Prévoir des mesures générales de surveillance et d'assistance cardiaque et respiratoire. Administrer des solutions de dilution en perfusion veineuse de façon à éviter/corriger la cristallurie.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : myorelaxant à action directe, code ATC : M03CA01.
Hydantoïne sans effet anticonvulsivant, ni anesthésique local, le dantrolène est un myorelaxant direct du muscle squelettique. Il inhibe la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique. A très faible concentration, un effet agoniste partiel de la libération de calcium pourrait exister. Le rôle de cet effet dans la survenue des recrudescences de la crise n'est pas déterminé.
Absence d'effet sur la transmission neuromusculaire et le myocarde.
Le principal métabolite (5-OH dantrolène) a un effet myorelaxant de l'ordre de 50 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le dantrolène est principalement hydroxylé (79 %) ou réduit en aminé et acétylé dans le foie. Environ 4 et 1 % du dantrolène natif sont respectivement éliminés par le rein et dans la bile. Les métabolites sont éliminés par le rein. La dialysance n'a pas été étudiée.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400955487319 (1984, RCP rév 14.09.17).
Collect.
Titulaire de l'AMM : Norgine B.V., Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, Pays-Bas.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

DAONIL ®
HÉMI-DAONIL ®
glibenclamide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Daonil :
Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîtes de 20, de 100 et de 180, sous plaquettes thermoformées.
Hémi-Daonil :
Comprimé sécable à 2,5 mg (blanc) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
Daonil : *p cp*
Glibenclamide (DCI) .... 5 mg
Hémi-Daonil : *p cp*
Glibenclamide (DCI) .... 2,5 mg
Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Diabète non insulinodépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Comme pour tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particulier.
En cas de déséquilibre glycémique transitoire, une courte période d'administration du produit peut être suffisante chez un patient habituellement bien équilibré par le régime.
Sujet de moins de 65 ans :
- Dose initiale : La dose initiale recommandée est de ½ comprimé de Daonil 5 mg ou d'Hémi-Daonil 2,5 mg par jour, administré avant le petit déjeuner.
- Paliers : Les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de ½ comprimé de Daonil 5 mg ou d'Hémi-Daonil 2,5 mg en fonction de la réponse glycémique, en répartissant les doses avant les 2 ou 3 principaux repas. Plusieurs jours au moins doivent séparer chaque palier de dose.
- Traitement d'entretien :
  - Hémi-Daonil 2,5 mg : la posologie maximale est de 15 mg de glibenclamide. Si nécessaire, le relais peut être pris par Daonil 5 mg.
  - Daonil 5 mg : la posologie maximale est de 3 comprimés par jour, à répartir en 2 ou 3 prises avant les principaux repas

Sujets à risque :
- Sujet âgé de 65 ans et plus :
  La posologie initiale et les doses d'entretien doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Le traitement doit débuter avec la plus petite dose disponible et augmenter progressivement si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les autres patients à risque :
  Chez le patient dénutri ou présentant une altération marquée de l'état général, ou dont la ration calorique est irrégulière, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible et les paliers posologiques doivent être scrupuleusement respectés, de façon à éviter les réactions hypoglycémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients recevant d'autres hypoglycémiants oraux :
  Comme pour tout sulfonylurée, ce médicament peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. Lors du passage d'un sulfonylurée à demi-vie plus longue (comme le chlorpropamide) à ce médicament, les patients seront attentivement suivis (pendant plusieurs semaines) afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie, en raison de la possibilité de chevauchement des effets thérapeutiques.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité au glibenclamide, à d'autres sulfonylurées ou sulfonamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Diabète insulinodépendant, en particulier diabète juvénile, diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Porphyries.
- Traitement par miconazole (cf Interactions).
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec le glibenclamide. Sa prescription n'est donc pas recommandée chez ces patients, et le recours à une alternative, si elle existe, est fortement recommandée. En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte, pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle sera dépistée.
Hypoglycémies :
Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfonylurées. Le risque apparaît accru sous glibenclamide. Certaines hypoglycémies peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.
De plus, sur le plan clinique, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être observés : sueurs, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.
Le tableau clinique d'un malaise hypoglycémique sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral.
Les symptômes disparaissent en général après absorption d'hydrates de carbone (sucre) ou quand l'hypoglycémie est corrigée.
Une sélection soigneuse du patient, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires si l'on veut éviter des épisodes d'hypoglycémie.
Facteurs de risque d'hypoglycémie :
- refus ou incapacité du patient à coopérer (particulièrement chez les sujets âgés) ;
- dénutrition, altération de l'état général, prise irrégulière d'hydrate de carbone, régime hypocalorique. **Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (notamment de prendre un petit déjeuner) ;**
- déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrate de carbone ;
- insuffisance rénale et hépatique : la pharmacocinétique et/ou pharmacodynamie du glibenclamide peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être grave et prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée ;
- troubles endocriniens non compensés affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie : insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme ;
- patients âgés : l'âge ⩾ 65 ans a été identifié comme un facteur de risque d'hypoglycémie chez les patients traités par sulfonylurées. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le sujet âgé ;
- ingestion d'alcool ;
- associations médicamenteuses susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide (cf Interactions) : l'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le patient sous traitement par bêtabloquants. L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants.

Dans ces situations, la posologie initiale et d'entretien doit être prudemment adaptée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Posologie/Mode d'administration).
Déséquilibre glycémique :
L'équilibre glycémique d'un patient bénéficiant d'un traitement antidiabétique peut être menacé en cas de survenue des événements suivants : fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale. Dans ces cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement et d'administrer de l'insuline.
L'efficacité de tout hypoglycémiant oral, y compris le glibenclamide, pour abaisser la glycémie au niveau souhaité, diminue au long cours chez certains patients, ce qui peut être dû à une progression de la sévérité du diabète ou à une diminution de la réponse au traitement. Ce phénomène est connu sous le nom d'échec secondaire et doit être distingué de l'échec primaire, où le médicament s'avère inefficace lorsqu'il est prescrit en première intention à un patient donné. Une adaptation adéquate de la dose et l'observation du régime alimentaire doivent être envisagées avant de classer un patient comme échec secondaire.
Analyses biologiques :
La glycémie et la glycosurie doivent être surveillées périodiquement. La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée peut s'avérer utile.
Glibenclamide et mortalité cardiovasculaire :
Des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du glibenclamide est associée à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire par rapport à un traitement avec la metformine ou le gliclazide. Ce risque a été particulièrement observé chez les patients souffrant de maladies coronariennes.
Information du patient :
Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. Les échecs thérapeutiques primaire et secondaire doivent également être expliqués (cf ci-dessus « Déséquilibre glycémique ».)
Le patient doit être informé des risques potentiels, des avantages de ce traitement et des autres types de traitement. Il doit être informé de l'importance qu'il y a à respecter le régime alimentaire, à suivre un programme d'exercice physique régulier et à surveiller régulièrement la glycosurie et/ou la glycémie.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
1) Le produit suivant est susceptible de majorer l'effet hypoglycémiant :
- Miconazole (voie générale, gel buccal) : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Déconseillées :
1) Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant :
- Phénylbutazone (pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales) : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par diminution de leur métabolisme hépatique. Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycé-

mique ; adapter éventuellement la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.
- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissement, tachycardie). Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition de réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

2) Le produit suivant risque d'entraîner une augmentation de la glycémie :
- Danazol : effet diabétogène du danazol. Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Nécessitant des précautions d'emploi :

1) Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (les palpitations et la tachycardie). La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Fluconazole : augmentation du temps de demi-vie du sulfonylurée avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfonylurée pendant le traitement par le fluconazole.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfonylurées. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle. Une hypothèse avancée serait une amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline. Renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Clarithromycine, érythromycine : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfonylurée pendant le traitement par la clarithromycine (ou l'érythromycine).

2) Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie :
- Chlorpromazine (neuroleptiques) : à fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes, sauf hydrocortisone en traitement substitutif (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide : élévation de la glycémie avec parfois acidocétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Bêta-2 mimétiques (ritodrine, salbutamol, terbutaline), voie IV : élévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

3) Autres interactions :
- Bosentan : risque de moindre efficacité du glibenclamide par diminution de ses concentrations plasmatiques, en raison de l'effet inducteur du bosentan. Par ailleurs, des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés lors de l'association. Surveillance de la glycémie, adaptation du traitement si besoin, et surveillance des constantes biologiques hépatiques.
- Analogues de la somatostatine : risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie : diminution ou augmentation des besoins en sulfonylurées, par exemple diminution de la sécrétion de glucagon endogène. Renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du sulfonylurée pendant le traitement par l'octréotide ou la lanréotide.
- Colésévélam : l'administration concomitante de colésévélam et de glibenclamide a entraîné une diminution de l'$AUC_{0\text{-}inf}$ et de la C_{max} du glibenclamide de 32 % et de 47 %, respectivement. Aucune interaction n'a été observée lorsque le colésévélam était administré 4 heures après le glibenclamide. En conséquence, le glibenclamide doit être pris au moins 4 heures avant le colésévélam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié au diabète :

Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période périconceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié au glibenclamide :

Les sulfonylurées sont tératogènes chez l'animal à doses élevées.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes ou en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du glibenclamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir :

La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse dans cette catégorie de patientes. Elle fait appel impérativement à l'insuline, quel que soit le type de diabète, I ou II, gestationnel ou permanent.

Dans ce dernier cas, il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant où une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament : dans ce cas, ceci ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée. Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Surdosage). Ces hypoglycémies peuvent être prolongées et sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger.
- Fréquence indéterminée : cas d'hyponatrémie (cas isolés).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruptions cutanéomuqueuses.
- Fréquence indéterminée : prurit, éruption maculopapuleuse, réactions bulleuses, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés.

Atteintes du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : manifestations d'hypersensibilité, réactions allergiques ou pseudo-allergiques.
- Fréquence indéterminée : cas isolés de réactions à type d'urticaire pouvant évoluer en réactions menaçant le pronostic vital avec bronchospasme, dyspnée, hypotension, voire choc.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, diarrhées.
- Peu fréquent : gêne épigastrique.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques : une augmentation des enzymes hépatiques a été notée avec la possibilité de survenue d'hépatites cytolytique ou cholestatique nécessitant l'arrêt du traitement. Ces atteintes peuvent évoluer vers l'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Atteintes hématologiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement :
  - Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie modérée ou sévère pouvant se manifester par un purpura, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie.

Investigations :
- Fréquent : le glibenclamide, comme tous les sulfonylurées, peut entraîner une prise de poids.
- Fréquence indéterminée : élévations occasionnelles moyennes à modérées de l'urémie et de la créatinine.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : troubles visuels transitoires à type de flou visuel ou troubles de l'accommodation, surtout en début de traitement, avec ou sans variation glycémique.

Troubles généraux :
- Fréquence indéterminée : effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool pendant les repas. Expression clinique d'une porphyrie (hépatique ou cutanée) chez des patients porphyriques (cf Contre-indications).
- Fréquence indéterminée : exceptionnellement, vascularite allergique cutanée ou viscérale pouvant menacer le pronostic vital.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage de sulfonylurées peut entraîner une hypoglycémie.

Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés absolument par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire. **Une surveillance étroite** doit être poursuivie jusqu'à ce que le médecin soit sûr que le patient est hors de danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant un traitement immédiat dès que la cause est diagnostiquée ou suspectée avant l'hospitalisation immédiate du patient.

Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée (50 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 100 mg/dl. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant **au moins 48 heures** et, selon l'état du patient à ce moment, le médecin décidera si une surveillance supplémentaire est nécessaire.

Le glucagon ne doit pas être utilisé car il peut entraîner une rechute de l'hypoglycémie par hypersécrétion secondaire d'insuline.

La clairance plasmatique du glibenclamide peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison du glibenclamide aux protéines, une dialyse n'est pas utile au patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiabétiques sauf insulines - sulfonylurées (code ATC : A10BB01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Le glibenclamide, sulfonylurée de seconde génération à demi-vie courte, semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta actives dans les îlots pancréatiques.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est d'une importance majeure. L'administration de glibenclamide chez le diabétique provoque une majoration de la réponse insulinotrope postprandiale. Les réponses postprandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le glibenclamide est fortement absorbé (92 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures. La prise d'aliments ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption.

Le glibenclamide est fortement fixé à l'albumine plasmatique (99 %), ce qui peut rendre compte de certaines interactions médicamenteuses.

Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en 3 métabolites inactifs éliminés par voie biliaire (60 %) et par voie rénale (40 %), l'élimination étant complète en 45 à 72 heures.

La demi-vie d'élimination est de 4 à 11 heures.

L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme du glibenclamide et donc ralentit de manière importante son élimination.

L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, de façon proportionnelle à la sévérité de l'altération rénale.

L'insuffisance rénale n'affecte pas son élimination aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/min.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930281055 (1969/97, RCP rév 11.05.17) Daonil 20 cp.
3400930280973 (1969/97, RCP rév 11.05.17) Daonil 100 cp.
3400937200608 (2005, RCP rév 11.05.17) Daonil 180 cp.
3400931650263 (1971/97, RCP rév 22.05.17) Hémi-Daonil 60 cp.

Prix : 1,73 € (Daonil 20 comprimés).
7,72 € (Daonil 100 comprimés).
13,55 € (Daonil 180 comprimés).
2,32 € (Hémi-Daonil 60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,32 € (Hémi-Daonil 60 cp). Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DEBRICALM ®
trimébutine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Trimébutine (DCI) maléate .... 100 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique, acide tartrique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 4000, dioxyde de titane.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (73,40 mg/cp).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

La posologie usuelle est de 300 mg/jour et peut être augmentée exceptionnellement jusqu'à 600 mg/jour.

La durée d'utilisation recommandée est de 3 jours. En l'absence de tout signe d'alerte, la durée maximale d'utilisation sera de 7 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Bien que ce médicament soit réservé à l'adulte, il est rappelé que la trimébutine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la trimébutine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la trimébutine au cours du premier trimestre de la grossesse. En l'absence d'effet néfaste attendu pour la mère ou l'enfant, l'utilisation de la trimébutine au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel de la trimébutine n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser la trimébutine pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, œdème de Quincke et, exceptionnellement, choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash.
- Fréquence indéterminée : éruption maculopapuleuse généralisée, érythèmes, réactions eczématiformes et, exceptionnellement, réactions cutanées sévères comprenant des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie fébrile.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles cardiaques à type de bradycardie, allongement de l'intervalle QTc, ou tachycardie, et des troubles neurologiques à type de somnolence, convulsion et coma, ont pu être observés. Une surveillance en milieu spécialisé s'impose et un traitement symptomatique sera à mettre en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodique musculotrope. Code ATC : A03AA05 (A : appareil digestif et métabolisme).

Les effets de la trimébutine s'exercent au niveau du tube digestif sur la motricité intestinale.

La trimébutine a des propriétés d'agoniste enképhalinergique. Elle stimule la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phase III propagées du complexe moteur migrant et en l'inhibant lors d'une stimulation préalable (chez l'animal).

In vitro, elle agit par blocage des canaux sodiques (IC_{50} = 8,4 µM) et inhibe la libération d'un médiateur de la nociception (le glutamate).

Chez le rat, elle inhibe la réaction de l'animal à la distension rectale et colique dans différents modèles expérimentaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le taux sanguin maximal de trimébutine après l'administration orale de comprimés a été obtenu après 1 à 2 heures.

L'élimination de la trimébutine après l'administration orale de comprimés a été principalement urinaire et rapide : 70 % en moyenne en 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses répétées jusqu'à 6 mois par voie orale avec la trimébutine n'ont pas montré d'effet toxicologique délétère chez le rat et le chien. Des études de génotoxicité (test d'Ames in vitro, aberration chromosomique et le test du micronoyau in vivo) n'ont pas montré d'effet mutagène ou clastogène de la trimébutine. La trimébutine n'a pas d'effet sur le développement et la fertilité des rats mâles et femelles. Les études de la reproduction et du développement sur la trimébutine n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Les études de carcinogénicité sur la trimébutine n'ont pas été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933156268 (1988, RCP rév 24.07.17).

Non remb Séc soc.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉBRIDAT ®

trimébutine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (blanc) *et à 200 mg* (blanc) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

Granulés pour suspension buvable :

Flacon (verre brun de type III) de 250 ml contenant 152,5 g de granulés, avec godet (polypropylène) gradué à 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml, 10 ml et 15 ml.

Sachets, boîte de 30.

Solution injectable (IM ou IV) à 50 mg/5 ml : Ampoules (verre incolore) de 5 ml, boîte de 25.

COMPOSITION

Comprimé pelliculé :	*p cp*
Trimébutine maléate	100 mg
ou	200 mg

Excipients :

Comprimé à 100 mg : lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique, acide tartrique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane.

Comprimé à 200 mg : lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique (type A), acide tartrique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry OY-LS-28900 blanc (hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 4000, dioxyde de titane [E171]).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (73,40 mg/cp à 100 mg ; 146,80 mg/cp à 200 mg).

Granulés p susp buv en fl :	*p 100 g*	*p dose**	
		de 5 ml	*de 15 ml*
Trimébutine	0,787 g	24 mg	72 mg

* De suspension reconstituée.

Excipients : polysorbate 80, arôme orange (huile essentielle d'orange, gomme arabique), jaune orangé S E110, saccharose.

Excipients à effet notoire : jaune orangé S E110 (1,8 mg/100 g ; 2,745 mg/fl de 152,5 g) ; saccharose (97,144 g/100 g ; 148,144 g/fl de 152,5 g).

Granulés p susp buv en sach :	*p sachet*
Trimébutine	74,4 mg

Excipients : aspartam, arôme naturel d'orange en poudre (huile essentielle d'orange, gomme arabique), gomme xanthane, jaune orangé S E110, polysorbate 80, gomme arabique, silice colloïdale anhydre, saccharose.

Excipients à effet notoire : aspartam (15 mg/sachet) ; jaune orangé S E110 (0,16 mg/sachet) ; saccharose (3,696 g/sachet).

Solution injectable :	*p ampoule*
Trimébutine maléate	50 mg

Excipients : chlorure de sodium, alcool benzylique, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : sodium (45 mg/ampoule), alcool benzylique (25 mg/ampoule).

DC INDICATIONS

Comprimés, granulés pour suspension buvable :

Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

Solution injectable :

Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimés à 100 mg et à 200 mg :

Réservé à l'adulte.

La posologie usuelle est de 300 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 100 mg 3 fois par jour.

Exceptionnellement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 600 mg par jour, soit 6 comprimés à 100 mg par jour, ou 1 comprimé dosé à 200 mg 3 fois par jour. Le traitement par le comprimé à 200 mg doit être de courte durée.

Granulés pour suspension buvable en flacon :

- Adulte : 1 graduation de 15 ml du godet doseur, 3 fois par jour.
  Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 6 graduations du godet doseur de 15 ml par jour.
- Enfant :
  Chez l'enfant de moins de 5 ans, il est conseillé d'utiliser de préférence Débridat Enfant 4,8 mg/ml, granulés pour suspension buvable en flacon, mieux adapté à cette catégorie d'âge.
  1 graduation de 5 ml du godet doseur par 5 kg de poids et par jour, soit :
  - de 2 à 5 ans : 1 graduation de 5 ml du godet doseur, 3 fois par jour ;
  - au-dessus de 5 ans : 1 graduation de 10 ml du godet doseur, 3 fois par jour.

Granulés pour suspension buvable en sachet :

- Chez l'adulte : la posologie est de 1 sachet 3 fois par jour.
  Exceptionnellement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 sachets par jour.
- Chez l'enfant au-dessus de 5 ans : la posologie usuelle est de 1 sachet 2 fois par jour.
  Cette forme ne convient pas à l'enfant de moins de 5 ans.

Solution injectable :

Une injection IM ou IV d'une ampoule durant la phase aiguë.

MODE D'ADMINISTRATION :

Granulés pour suspension buvable :

- Flacon : reconstituer la suspension buvable par addition d'eau jusqu'au repère figurant sur le flacon et agiter afin de bien mélanger la préparation. La suspension peut être administrée directement ou mélangée à un liquide. Rincer soigneusement le godet doseur après utilisation.
- Sachet : le contenu des sachets doit être dissous dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 2 ans.
- Granulés pour suspension buvable en sachet : en raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimés :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Granulés pour suspension buvable :

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Granulés pour suspension buvable en flacon :

- Enfant de plus de 5 ans : ce médicament contient 6 g de saccharose par dose dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre, ou de diabète.
- Adulte : ce médicament contient 9 g de saccharose par dose dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre, ou de diabète.

Granulés pour suspension buvable en sachet :

- Adulte et enfant de plus de 5 ans : ce médicament contient 3,7 g de saccharose par sachet dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Solution injectable :

La forme injectable doit être administrée lentement en 3 à 5 minutes.

Ce médicament contient 25 mg/5 ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 3,85 mmol de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la trimébutine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la trimébutine au cours du premier trimestre de la grossesse. En l'absence d'effet néfaste attendu pour la mère ou l'enfant, l'utilisation de la trimébutine au cours des 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel de la trimébutine n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser la trimébutine pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : rash.
- Fréquence indéterminée : éruption maculopapuleuse généralisée, érythèmes, réactions eczématiformes et exceptionnellement réactions cutanées sévères comprenant des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie fébrile.

Affection du système nerveux (solution injectable) :

- Peu fréquent : lipothymie, syncope.

Affections psychiatriques (solution injectable) :

- Fréquence indéterminée : abus et dépendance.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles cardiaques à type de bradycardie, allongement de l'intervalle QTc, ou tachycardie et des troubles neurologiques à type de somnolence, convulsion et coma ont pu être observés. Une surveillance en milieu spécialisé s'impose et un traitement symptomatique sera à mettre en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodique musculotrope. Code ATC : A03AA05 (A : appareil digestif et métabolisme).

Les effets de la trimébutine s'exercent au niveau du tube digestif sur la motricité intestinale.

La trimébutine a des propriétés d'agoniste enképhalinergique. Elle stimule la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phase III propagées du complexe moteur migrant et en l'inhibant lors de stimulation préalable (chez l'animal).

In vitro, elle agit par blocage des canaux sodiques (IC50 = 8,4 µM) et inhibe la libération d'un médiateur de la nociception (le glutamate).

Chez le rat, elle inhibe la réaction de l'animal à la distension rectale et colique dans différents modèles expérimentaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le taux sanguin maximum de trimébutine après l'administration orale de comprimés a été obtenu après 1 à 2 heures.

L'élimination de la trimébutine après l'administration orale de comprimés a été principalement urinaire et rapide : 70 % en moyenne en 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses répétées jusqu'à 6 mois par voie orale avec la trimébutine n'ont pas montré d'effet toxicologique délétère chez le rat et le chien. Des études de génotoxicité (test d'Ames in vitro, aberration chromosomique et le test du micronoyau in vivo) n'ont pas montré d'effet mutagène ou clastogène de la trimébutine. La trimébutine n'a pas d'effet sur le développement et la fertilité des rats mâles et femelles. Les études de la reproduction et du développement sur la trimébutine n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Les études de carcinogénicité sur la trimébutine n'ont pas été réalisées.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable :

En perfusion, les incompatibilités connues sont les suivantes : dihydrostreptomycine, bipénicilline, pentobarbital sodique injectable, gamma-OH, oxyferriscorbine sodique.

L'incompatibilité se traduit par l'apparition d'un précipité dans la solution finale, rendant celle-ci impropre à l'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Granulés pour solution buvable :

Durée de conservation du flacon : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après reconstitution, la suspension buvable peut être conservée 4 semaines.

Durée de conservation du sachet : 3 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur.

Solution injectable :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I (solution injectable)

LISTE II (comprimés, granulés en flacon et en sachet)

AMM 3400935919410 (2002, RCP rév 24.07.17) cp 200 mg.
3400933904678 (1995, RCP rév 24.07.17) cp 100 mg.
3400930282526 (1969/89, RCP rév 24.07.17) fl glés.
3400933595692 (1989, RCP rév 24.07.17) sach glés.
3400955339366 (1974, RCP rév 24.07.17) sol inj.

Prix : 5,82 € (30 comprimés à 200 mg).
3,54 € (30 comprimés à 100 mg).
2,96 € (flacon de 250 ml).
5,45 € (30 sachets).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Solution injectable : Collect. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 30 %.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉBRIDAT ® Enfant 4,8 mg/ml

trimébutine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour suspension buvable à 4,8 mg/ml : Flacon (verre brun) de 125 ml de suspension reconstituée avec mesurette graduée en kg de poids corporel.

COMPOSITION	*p 100 g**
Trimébutine (DCI)	787 mg

Excipients : polysorbate 80, arôme naturel orange en poudre (huile essentielle d'orange, gomme arabique), jaune orangé S (E110), saccharose.

Excipients à effet notoire : jaune orangé S E110 (1,372 mg/flacon de 76,25 g de granulés), saccharose (74,072 g/flacon de 76,25 g de granulés, ou 0,6 g/ml soit environ 200 mg par graduation [exemple : la graduation 15 kg contient 3 g de saccharose]).

76,25 g de granulés correspondent à 125 ml de suspension reconstituée.

* de granulés pour suspension buvable

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Débridat Enfant est indiqué chez l'enfant à partir de 2 ans.

Reconstituer la suspension buvable par addition d'eau non gazeuse jusqu'au repère figurant sur le flacon et agiter afin de bien mélanger la préparation.

La posologie usuelle est de 1 ml/kg/jour en 3 prises.

La dose par prise est indiquée en fonction du poids sur la mesurette graduée en kg.

En pratique, chaque graduation de la mesurette correspond à la dose à administrer pour 1 kg et par prise : par exemple, la graduation 12 correspond à la dose à administrer par prise à un enfant de 12 kg.

Il est recommandé de verser le contenu de la mesurette graduée dans un biberon, une cuillère ou un verre et de le faire boire aussitôt à l'enfant.

Il est recommandé d'agiter le flacon avant chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (jaune orangé (S E110)) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient environ 0,6 g de saccharose par ml, soit environ 0,20 g par graduation (exemple : la graduation 15 kg contient 3 g de saccharose) dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la trimébutine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la trimébutine au cours du premier trimestre de la grossesse. En l'absence d'effet néfaste attendu pour la mère ou l'enfant, l'utilisation de la trimébutine au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel de la trimébutine n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser la trimébutine pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash.
- Fréquence indéterminée : éruption maculopapuleuse généralisée, érythèmes, réactions eczématiformes et exceptionnellement réactions cutanées sévères comprenant des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie fébrile.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles cardiaques à type de bradycardie, allongement de l'intervalle QTc, ou tachycardie, et des troubles neurologiques à type de somnolence, convulsion et coma ont pu être observés. Une surveillance en milieu spécialisé s'impose et un traitement symptomatique sera à mettre en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodique musculotrope (code ATC : A03AA05 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Les effets de la trimébutine s'exercent au niveau du tube digestif sur la motricité intestinale.

La trimébutine a des propriétés d'agoniste enképhalinergique. Elle stimule la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phases III propagées du complexe moteur migrant et en l'inhibant lors de stimulation préalable (chez l'animal).

In vitro, elle agit par blocage des canaux sodiques (IC_{50} = 8,4 µM) et inhibe la libération d'un médiateur de la nociception (le glutamate).

Chez le rat, elle inhibe la réaction de l'animal à la distension rectale et colique dans différents modèles expérimentaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le taux sanguin maximum de trimébutine après l'administration orale de comprimés a été obtenu après 1 à 2 heures.

L'élimination de la trimébutine après l'administration orale de comprimés a été principalement urinaire et rapide : 70 % en moyenne en 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses répétées jusqu'à 6 mois par voie orale avec la trimébutine n'ont pas montré d'effet toxicologique délétère chez le rat et le chien. Des études de génotoxicité (test d'Ames in vitro, aberration chromosomique et le test du micronoyau in vivo) n'ont pas montré d'effet mutagène ou clastogène de la trimébutine. La trimébutine n'a pas d'effet sur le développement et la fertilité des rats mâles et femelles. Les études de la reproduction et du développement sur la trimébutine n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Les études de carcinogénicité sur la trimébutine n'ont pas été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

La suspension reconstituée se conserve 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934104831 (1996, RCP rév 24.07.17).

Prix : 1,87 € (flacon de 125 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

DÉCALOGIFLOX ®

loméfloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 400 mg : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Loméfloxacine (DCI) .... 400 mg

(sous forme de chlorhydrate : 441,6 mg/cp)

Excipients : carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, stéarate de macrogol 40. *Pelliculage :* macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E171).

DC INDICATIONS

Décalogiflox comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la loméfloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Adulte :
- Cystites compliquées.
- Pyélonéphrites aiguës simples.
- Prostatites aiguës.

Au cours du traitement d'infections à Pseudomonas aeruginosa et à Staphylococcus aureus, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en cas de suspicion d'échec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

Sujet aux fonctions rénales normales :

400 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg, en une prise quotidienne, de préférence le soir.

Sujet insuffisant rénal :

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez le patient hémodialysé, débuter le traitement le premier jour par 1 comprimé dosé à 400 mg, puis poursuivre par ½ comprimé par jour (200 mg) ou 1 comprimé (400 mg) tous les 2 jours.

Durée de traitement :

Les durées de traitement sont fonction de la sévérité de l'infection, de sa localisation et des bactéries incriminées.

Population pédiatrique :

Décalogiflox comprimé pelliculé sécable est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou entre les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfants ou adolescents en période de croissance (en raison du risque d'arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations).
- Patients ayant une hypersensibilité à la loméfloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (cf Composition).
- Patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections urinaires :

L'expérience du traitement des infections urinaires hautes compliquées par la loméfloxacine est limitée chez les patients bactériémiques.

La résistance de Escherichia coli aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de Escherichia coli aux fluoroquinolones.

Photosensibilité :

La loméfloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la loméfloxacine doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par la loméfloxacine et également pendant 3 jours après l'arrêt de celui-ci (cf Effets indésirables).

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, ont été rapportées avec des quinolones. Elles peuvent survenir dès la première prise et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des manifestations allergiques ont été rapportées avec Décalogiflox (cf Effets indésirables). Si de tels symptômes se produisent avec Décalogiflox, le traitement doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculosquelettique :

Les tendinites, rarement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Ces tendinopathies, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par les fluoroquinolones. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou ceux exerçant une activité sportive intense. L'apparition de signes de tendinite demande un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes, et un avis en milieu spécialisé (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Système nerveux central :

La loméfloxacine doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions (cf Effets indésirables).

Troubles cardiaques :

D'autres substances de la classe des fluoroquinolones ont été associées à des cas d'allongement de l'intervalle QT.

Infections secondaires :

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de la loméfloxacine, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible, en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les pseudomonas.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) :

Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec des quinolones. Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec la loméfloxacine, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Interactions avec les tests de laboratoire :

L'activité de la loméfloxacine sur Mycobacterium tuberculosis peut être de nature à négativer la recherche de BK, en particulier au cours de la tuberculose pulmonaire ou ostéo-articulaire.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Fer : diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacine. Prendre les sels de fer à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacine. Prendre les sels de zinc à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures si possible).
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la loméfloxacine et après son arrêt.
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacine. Prendre le sucralfate à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Mycophénolate mofétil : diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la loméfloxacine pendant la grossesse.

En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones mais, à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait n'a pas été évalué. L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurosensorielles (cf Effets indésirables), il convient d'avertir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines de ce risque potentiel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations digestives : gastralgies, nausées, vomissements et diarrhée.
- Manifestations cutanées : photosensibilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), érythème, prurit.
- Atteintes de l'appareil locomoteur : tendinite et rupture du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures et devenir bilatérales, myalgies, arthralgies (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations neurologiques : convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), confusion, céphalées, vertiges, paresthésies.
- Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke, choc de type anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez le volontaire sain, la dose de 1200 mg par jour a été bien tolérée.

En cas de surdosage, il n'existe pas de traitement spécifique. Le traitement est symptomatique (lavage gastrique, réhydratation...).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone (code ATC : J01MA07).

La loméfloxacine est un antibiotique de synthèse, appartenant à la famille des quinolones, au groupe des fluoroquinolones.

Mode d'action :

En inhibant l'ADN-gyrase bactérienne, la loméfloxacine bloque la synthèse de l'ADN. La loméfloxacine est bactéricide.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

Recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) :

S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la loméfloxacine :

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : staphylococcus méticilline-sensible.
- Aérobies à Gram − : Morganella morganii, Proteus vulgaris.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram − : acinetobacter (essentiellement Acinetobacter baumannii)*, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, klebsiella, Proteus mirabilis, providencia*, Pseudomonas aeruginosa*, serratia.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : enterococcus spp, staphylococcus méticilline-résistant* [1], streptococcus.

* La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La loméfloxacine, par voie orale, est rapidement et presque totalement absorbée (biodisponibilité absolue supérieure à 98 %).

Après administration orale unique de 400 mg, le pic sérique est atteint en 1 heure à 1 heure et demie, et se situe en moyenne entre 2,5 et 3,5 µg/ml.

Les repas ralentissent légèrement l'absorption de la loméfloxacine. L'absence d'impact, notamment sur les Cmax, n'est pas établie.

L'administration des sels d'aluminium et/ou de magné-

sium diminue fortement (50 %) la biodisponibilité et, à un degré moindre, le sucralfate (25 %).

Distribution :

Après administration orale, la loméfloxacine diffuse largement dans l'organisme et pénètre en particulier dans la salive, les sécrétions bronchiques, la muqueuse bronchique, la prostate et le liquide prostatique, le liquide interstitiel, les larmes, les érythrocytes et les macrophages, l'urine, la sueur, le sperme.

Le volume apparent de distribution est de 1,5 à 2 l/kg.

Le faible taux de liaison aux protéines plasmatiques de la loméfloxacine, d'environ 10 %, est insuffisant pour provoquer une interaction médicamenteuse cliniquement significative.

L'état d'équilibre est atteint dans les 48 heures lors des traitements à prise journalière unique. Chez le sujet à fonction rénale normale, il n'y a pas d'accumulation.

Vingt-quatre heures après une prise unique de 200, 400 ou 800 mg de loméfloxacine, les concentrations sériques sont en moyenne, respectivement, de 0,10, 0,24 et 0,61 mg/l.

Élimination :

La loméfloxacine est peu métabolisée (10 %).

Environ 65 % de la dose journalière par voie orale sont excrétés dans l'urine des patients à fonction rénale normale sous forme inchangée, et environ 10 % dans les fèces.

Quatre heures après l'administration de 400 mg de loméfloxacine, les concentrations urinaires sont supérieures à 400 mg/l, et restent supérieures à 35 mg/l pendant au moins 24 heures. L'excrétion urinaire de la loméfloxacine est pratiquement complète après 72 heures.

La clairance rénale est de 200 ml/min ; elle est indépendante de la dose. L'élimination urinaire s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Chez le sujet âgé, la cinétique de la loméfloxacine n'est pas significativement modifiée tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min.

Chez l'insuffisant hépatique, les paramètres cinétiques de la loméfloxacine ne sont pas modifiés, compte tenu de sa faible métabolisation hépatique.

Chez l'insuffisant rénal, compte tenu de l'élimination rénale de la loméfloxacine, il existe une corrélation entre son élimination et l'état de la fonction rénale : sa demi-vie d'élimination est augmentée (cf Posologie/Mode d'administration).

La loméfloxacine est peu dialysable (3 % en 4 heures).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933796495 (1994, RCP rév 29.05.13).

Prix : 26,30 € (10 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

DECAN voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

DÉCAPEPTYL ® 0,1 mg

triptoréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable SC : Flacons de poudre et ampoules de solvant de 1 ml, boîte de 7.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Triptoréline (DCI)	0,1 mg
Excipient : mannitol.	
Solvant :	*p ampoule*
Chlorure de sodium	9 mg
Eau ppi qsp	1 ml

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate avec métastases :

Traitement d'attaque, avant utilisation de la forme à libération prolongée.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.

Infécondité féminine :

Traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG) au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (Fivete).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cancer de la prostate :

Une injection par jour de 0,1 mg de triptoréline par voie sous-cutanée de J1 à J7 avant de prendre le relais avec la forme à libération prolongée.

Infécondité féminine :

En association avec les gonadotrophines, 1 injection par jour par voie sous-cutanée à administrer à partir du deuxième jour du cycle menstruel (conjointement au début de la stimulation ovarienne) jusqu'à la veille du jour fixé pour le déclenchement, soit une durée moyenne de 10 à 12 jours par tentative.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients (cf Effets indésirables).
- Grossesse et allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à l'agoniste de la GnRH peut réduire la perte osseuse. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose additionnels (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl 0,1 mg.

Rarement, le traitement par les analogues de la GnRH peut révéler la présence jusque là inconnue d'un adénome hypophysaire gonadotrope. Ces patients peuvent présenter une apoplexie pituitaire se caractérisant par l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.

Il y a un risque accru de survenue d'une dépression (potentiellement sévère) chez les patients traités par les agonistes de la GnRH, comme la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.

Décapeptyl 0,1 mg contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est à dire « sans sodium ».

Cancer de la prostate :

Au début du traitement, la triptoréline comme les autres agonistes de la GnRH provoque une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Cela peut conduire à des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate lors des premières semaines de traitement. Lors de la phase initiale du traitement, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté devra être considérée afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et l'aggravation des symptômes cliniques.

Chez un nombre réduit de patients peuvent survenir une exacerbation de la tumeur avec une aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques), qui peuvent être traitées symptomatiquement.

Comme avec les autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie d'urgence envisagée (castration chirurgicale). Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales, à haut risque de compression médullaire, et/ou d'obstruction des voies urinaires. Pour la même raison la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.

Après castration chirurgicale, la triptoréline ne provoque pas de diminution supplémentaire des taux de testostérone.

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique, qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH, est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.

Le traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (cf Interactions), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par Décapeptyl.

De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que ces patients pouvaient être sujets à des changements métaboliques (par exemple une intolérance au glucose), ou un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients qui ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant d'instaurer le traitement et d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.

Du fait de la suppression androgénique, le traitement par les analogues de la GnRH peut augmenter le risque d'anémie. Ce risque doit être évalué chez les patients traités et pris en charge de façon appropriée.

L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système gonadotrope hypophysaire. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction gonadotrope hypophysaire conduits durant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un agoniste de la GnRH peuvent donc être erronés.

Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.

Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml.

Infécondité féminine :

Mises en garde :

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl 0,1 mg.

L'utilisation des agonistes de la GnRH est susceptible de provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Cette réduction est d'environ 1 % par mois, au cours d'un traitement de 6 mois. Une réduction de 10 % de la densité minérale osseuse est corrélée à une multiplication du risque de fracture par 2 à 3.

Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récupération de la densité osseuse.

Aucune donnée spécifique n'est disponible chez les patientes qui ont déjà une ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition liée par exemple à une anorexie mentale). Comme la réduction de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus néfaste chez ces patientes, l'instauration d'un traitement par la triptoréline devra être soigneusement évaluée au cas par cas en s'assurant que le bénéfice attendu est supérieur au risque. Des mesures supplémentaires visant à limiter la perte de densité minérale osseuse pourront être envisagées.

L'augmentation du recrutement folliculaire induit par l'injection de triptoréline, lorsqu'elle est associée aux gonadotrophines, peut être importante chez certaines patientes prédisposées et en particulier en cas d'ovaires polykystiques.

Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) ont été rapportés lors du traitement par la triptoréline associée aux gonadotrophines.

La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier avec les mêmes doses d'une patiente à l'autre et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre pour une même patiente.

Précautions d'emploi :

L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosages rapides des œstrogènes plasmatiques, échographies (cf Effets indésirables).

En cas de réponse ovarienne excessive, il est recommandé d'interrompre le cycle de stimulation, en cessant les injections de gonadotrophines.

Chez les insuffisants rénaux ou les insuffisants hépatiques, la triptoréline a une demi-vie terminale de 7 à 8 heures au lieu de 3 à 5 heures chez les sujets sains. Malgré cette exposition prolongée, la triptoréline ne devrait pas être présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon.

DC INTERACTIONS

En cas d'association de la triptoréline avec des médicaments qui modifient la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.

Étant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Décapeptyl 0,1 mg et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide...) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec attention (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl.

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car l'utilisation des agonistes de la GnRH est associée à un risque théorique d'avortement ou d'anomalie fœtale. Avant traitement les patientes en âge de procréer doivent être examinées attentivement pour vérifier l'absence de grossesse. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant le traitement jusqu'au retour des menstruations.

Quand la triptoréline est utilisée dans le cadre d'un traitement de l'infertilité, il n'y a pas de preuves cliniques suggérant un lien de causalité entre la triptoréline, et toute anomalie ultérieure de développement des ovocytes ou de l'issue de la grossesse.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

ALLAITEMENT :

Décapeptyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, en raison de son profil pharmacologique la triptoréline est susceptible de ne pas avoir ou d'avoir une influence négligeable sur la capacité du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tolérance générale chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Étant donné que les patients souffrant de cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé ou métastatique sont généralement âgés et ont d'autres maladies fréquemment observées dans cette population âgée, des effets indésirables ont été rapportés chez plus de 90 % des patients inclus dans les essais cliniques et le lien de causalité est souvent difficile à évaluer. Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables le plus communément observés lors du traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

A l'exception des réactions immuno-allergiques (rares) et des réactions au site d'injection (< 5 %), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diabète, goutte, hyperlipidémie, appétit augmenté
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Diminution de la libido
Fréquent	Dépression *, perte de la libido, changements d'humeur *
Peu fréquent	Insomnie, irritabilité
Rare	État confusionnel, baisse de l'activité, humeur euphorique
Fréquence indéterminée	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Paresthésie du membre inférieur
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée
Peu fréquent	Paresthésie
Rare	Atteinte de la mémoire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Rare	Sensation anormale dans l'œil, perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Rare	Orthopnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, vomissement
Rare	Distension abdominale, dysgueusie, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, alopécie, érythème, prurit, rash, urticaire
Rare	Éruption bulleuse, purpura
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Fréquent	Douleur musculosquelettique, extrémités douloureuses
Peu fréquent	Arthralgie, douleur osseuse, crampe musculaire, faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Raideur articulaire, tuméfaction articulaire, raideur musculosquelettique, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Nycturie, rétention urinaire
Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)
Fréquent	Douleur pelvienne
Peu fréquent	Gynécomastie, douleur mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur), œdème
Peu fréquent	Léthargie, œdèmes périphériques, douleur, frissons, somnolence
Rare	Douleur thoracique, dystasie, syndrome pseudogrippal, fièvre
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, pression artérielle augmentée, urémie augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, poids abaissé
Rare	Phosphatase alcaline augmentée

* Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone durant la première semaine après la première injection de la formulation à libération prolongée. A la suite de l'augmentation initiale des taux circulants de testostérone, un faible pourcentage de patients (⩽ 5 %) peut présenter une aggravation temporaire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (exacerbation de la tumeur), se manifestant généralement par une augmentation des symptômes urinaires (< 2 %) et des douleurs métastatiques (5 %), qui peuvent être traitées de façon symptomatique. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement après 1 à 2 semaines.

Des cas isolés d'exacerbation des symptômes liés à la maladie tels qu'une obstruction de l'urètre ou une compression médullaire par des métastases peuvent survenir. C'est pourquoi les patients avec des lésions métastatiques vertébrales et/ou avec une obstruction de l'appareil urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des analogues de la GnRH de synthèse dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture.

Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la GnRH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la GnRH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.

Tolérance générale chez la femme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 10 % des patientes) sont la conséquence de la baisse du taux d'œstrogènes. Il s'agit de céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, changements d'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur et asthénie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Appétit diminué, rétention liquidienne
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Troubles du sommeil (incluant insomnie), trouble de l'humeur, diminution de la libido
Fréquent	Dépression*, nervosité
Peu fréquent	Labilité affective, anxiété, dépression**, désorientation
Fréquence indéterminée	État confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Dysgueusie, hypoesthésie, syncope, atteinte de la mémoire, perturbation de l'attention, paresthésie, tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Sécheresse oculaire, défauts visuels
Fréquence indéterminée	Perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale, gêne abdominale
Peu fréquent	Distension abdominale, diarrhée, bouche sèche, flatulence, ulcération buccale, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné, hyperhidrose, séborrhée
Peu fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, hirsutisme, onychoclasie, prurit, rash
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique, urticaire
Affections musculosquelettiques	
Fréquent	Arthralgie, spasme musculaire, douleur dans les membres
Peu fréquent	Dorsalgie, myalgie
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Affection mammaire, dyspareunie, saignement génital (incluant saignement vaginal, hémorragie de privation), syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale
Fréquent	Douleur mammaire
Peu fréquent	Saignement pendant les rapports sexuels, cystocèle, trouble menstruel (incluant dysménorrhée, métrorragie et ménorragie), kyste de l'ovaire, pertes vaginales
Fréquence indéterminée	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant douleur, gonflement, érythème et inflammation), œdèmes périphériques
Fréquence indéterminée	Fièvre, malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Poids abaissé
Fréquence indéterminée	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, pression artérielle augmentée

* Traitement de longue durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

** Traitement de courte durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

La survenue d'hémorragies génitales incluant des métrorragies et des ménorragies peut être observée dans le mois suivant la première injection.

Dans l'infécondité féminine, l'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées.

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable consécutif à un surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (L02AE04 : antinéoplasique et immunomodulateur).

- La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines).
- Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne.

  A la suite de certaines études chez l'animal, un autre mécanisme d'action a été évoqué : effet gonadique direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.

Cancer de la prostate :

- L'administration d'une dose quotidienne de triptoréline peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH (« flare up »), ce qui a pour conséquence une augmentation initiale des taux de testostérone. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant les stéroïdes à des taux de castration, dans un délai de 2 à 3 semaines, aussi longtemps que le produit est administré.
- Le traitement est susceptible d'entraîner une amélioration des signes fonctionnels et objectifs.

Infécondité féminine :

L'administration de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope (FSH et LH). Ce traitement assure donc la suppression du pic intercurrent de LH endogène et permet une folliculogenèse de meilleure qualité ainsi qu'un recrutement folliculaire augmenté.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez le volontaire sain adulte :

- La résorption de la triptoréline administrée par voie sous-cutanée (0,1 mg) est rapide (Tmax = 0,63 h ± 0,26 pour un pic de concentration plasmatique Cmax = 1,85 ng/ml ± 0,23). Son élimination s'effectue avec une demi-vie biologique de 7,6 h ± 1,6, après une phase de distribution de 3 à 4 heures.
- La clairance plasmatique totale est de 161 ml/min ± 28.
- Le volume de distribution est de 1562 ml/kg ± 158.

Chez le patient souffrant d'un cancer de la prostate :

Par voie sous-cutanée (0,1 mg), les concentrations plasmatiques oscillent entre les valeurs maximales de 1,28 ng/ml ± 0,24 (Cmax) obtenues en général au temps 1 heure suivant l'injection (Tmax) et les valeurs minimales de 0,28 ng/ml ± 0,15 (Cmin) obtenues au temps 24 h suivant l'injection.

La demi-vie biologique est en moyenne de 11,7 h ± 3,4 mais varie selon les sujets, et la clairance plasmatique (118 ml/min ± 32) reflète un ralentissement d'élimination chez ces patients, alors que les volumes de distribution sont voisins de ceux des sujets sains (1130 ml/kg ± 210).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie animale n'ont pas montré de toxicité spécifique de la molécule. Les effets observés sont liés aux propriétés pharmacologiques du produit sur le système endocrinien.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932850266 (1986, RCP rév 25.04.16).

Prix : 39,60 € (7 flacons + ampoules).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

DÉCAPEPTYL ® LP 22,5 mg

triptoréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée : Flacon de poudre (blanche à blanc cassé) et ampoule de solvant (limpide, stérile) de 2 ml + 1 seringue et 2 aiguilles.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Triptoréline (DCI) embonate	
exprimé en triptoréline	22,5 mg

Excipients : polymère D,L-lactide-co-glycolide, mannitol, carmellose sodique, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Après reconstitution avec 2 ml de solvant, 1 ml de suspension reconstituée contient 11,25 mg de triptoréline.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient du sodium mais moins de 1 mmol (23 mg) par flacon.

DC INDICATIONS

Décapeptyl LP 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique.

Décapeptyl LP 22,5 mg est indiqué en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Décapeptyl LP 22,5 mg est de 22,5 mg de triptoréline (1 flacon) administré tous les 6 mois (vingt-quatre semaines) par injection intramusculaire unique.

Dans le traitement concomitant ou adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate localement avancé, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 6 mois (cf Pharmacodynamie). La durée de la suppression androgénique recommandée dans les guides de bonnes pratiques médicales, pour les patients des stades T3 et T4 traités par radiothérapie, est de 2 à 3 ans.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non castrés chirurgicalement, traités par un agoniste de la GnRH, comme la triptoréline, et éligibles à un traitement par l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, ou l'enzalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH doit être poursuivi.

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique :

L'innocuité et l'efficacité de Décapeptyl LP 22,5 mg n'ont pas été établies chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent, c'est pourquoi Décapeptyl LP 22,5 mg n'est pas indiqué dans ces populations.

CTJ : 3,84 €.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tout médicament administré par injection, il est nécessaire de changer régulièrement le site d'injection.

Décapeptyl LP 22,5 mg est une suspension de microgranules, son injection accidentelle par voie intravasculaire doit être absolument évitée.

Décapeptyl LP 22,5 mg doit être administré sous contrôle médical.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf aussi Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à un agoniste de la GnRH peut réduire la perte osseuse. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose additionnels (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par

exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).

Rarement, le traitement par les analogues de la GnRH peut révéler la présence jusque là inconnue d'un adénome hypophysaire gonadotrope. Une apoplexie pituitaire peut survenir chez ces patients. Elle se caractérise par l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, d'une altération de la vision et d'une ophtalmoplégie.

Il y a un risque accru de survenue d'une dépression (potentiellement sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, comme la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.

Au début du traitement, la triptoréline, comme les autres analogues de la GnRH, provoque une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Cela peut conduire à des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate lors des premières semaines de traitement. Lors de la phase initiale du traitement, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté devra être considérée afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et l'aggravation des symptômes cliniques. Chez un nombre réduit de patients peuvent survenir une exacerbation de la tumeur avec aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques), qui peuvent être traitées symptomatiquement.

Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et, dans les cas extrêmes, une orchidectomie (castration chirurgicale) devra être envisagée. Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales et/ou d'obstruction des voies urinaires.

Après castration chirurgicale, la triptoréline ne provoque pas de diminution supplémentaire des taux de testostérone. Une fois les taux de castration atteints à la fin du premier mois, les taux sériques de testostérone sont maintenus aussi longtemps que les patients reçoivent leur injection tous les 6 mois (24 semaines).

L'efficacité du traitement peut être suivie en mesurant les taux sériques de testostérone et d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique, qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH, est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.

Le traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (cf Interactions), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par Décapeptyl.

De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que les patients pouvaient être sujets à des changements métaboliques (par exemple une intolérance au glucose), ou à un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients qui ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant d'instaurer le traitement et doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.

Du fait de l'injection intramusculaire, la prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants, en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.

L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système gonadotrope hypophysaire. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction gonadotrope hypophysaire conduits durant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un agoniste de la GnRH peuvent donc être erronés.

Décapeptyl LP 22,5 mg contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

En cas d'association de la triptoréline avec des médicaments qui modifient la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.

Étant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Décapeptyl et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc doit être évaluée avec attention (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Décapeptyl LP 22,5 mg n'est pas indiqué chez la femme. Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur les paramètres de l'appareil reproducteur (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée par les sensations vertigineuses, la somnolence, les troubles de la vision, qui sont des effets indésirables possibles du traitement ou qui peuvent résulter de la pathologie traitée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Étant donné que les patients souffrant de cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique sont généralement âgés et ont d'autres maladies fréquemment observées dans cette population âgée, des effets indésirables ont été rapportés chez plus de 90 % des patients inclus dans les études cliniques, et le lien de causalité est souvent difficile à évaluer. Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables le plus communément observés lors de traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets comprennent des bouffées de chaleur et une diminution de la libido. A l'exception de réactions immuno-allergiques (rares) et de réactions au site d'injection (< 5 %), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux modifications de la testostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq$ 1/10) ; fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes des systèmes d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée**	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diabète, goutte, hyperlipidémie, appétit augmenté
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Diminution de la libido
Fréquent	Perte de la libido, dépression*, changements d'humeur*
Peu fréquent	Insomnie, irritabilité
Rare	État confusionnel, baisse de l'activité, humeur euphorique
Fréquence indéterminée**	Anxiété
Système nerveux	
Très fréquent	Paresthésie du membre inférieur
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Paresthésie
Rare	Atteinte de la mémoire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Rare	Sensation anormale dans l'œil, perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée**	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Rare	Orthopnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche, nausée
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, vomissement
Rare	Distension abdominale, dysgueusie, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, alopécie, érythème, prurit, rash, urticaire
Rare	Éruption bulleuse, purpura
Fréquence indéterminée**	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Fréquent	Douleur musculosquelettique, extrémités douloureuses
Peu fréquent	Arthralgie, douleur osseuse, crampe musculaire, faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Raideur articulaire, tuméfaction articulaire, raideur musculosquelettique, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Nycturie, rétention urinaire
Fréquence indéterminée**	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)
Fréquent	Douleur pelvienne
Peu fréquent	Gynécomastie, douleur mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur), œdème
Peu fréquent	Léthargie, œdèmes périphériques, douleur, frissons, somnolence
Rare	Douleur thoracique, dystasie, syndrome pseudogrippal, fièvre
Fréquence indéterminée**	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, pression artérielle augmentée, urémie augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, poids abaissé
Rare	Phosphatase alcaline augmentée

* La fréquence de ces effets de classe est basée sur la fréquence commune aux agonistes de la GnRH.

** Après commercialisation.

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone durant la première semaine après la première injection de la formulation à libération prolongée. A la suite de l'augmentation initiale des taux circulant de testostérone, un faible pourcentage de patients ($\leq$ 5 %) peut présenter une aggravation transitoire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (exacerbation de la tumeur), se manifestant généralement par une augmentation des symptômes urinaires (< 2 %) et des douleurs métastatiques (5 %), qui peuvent être traitées de façon symptomatique. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement en 1 à 2 semaines.

Des cas isolés d'exacerbation des symptômes liés à la maladie tels qu'une obstruction de l'urètre ou une compression médullaire par des métastases peuvent survenir. C'est pourquoi les patients avec des lésions métastatiques vertébrales et/ou avec une obstruction de l'appareil urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des agonistes de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture. Elle peut également conduire à un diagnostic erroné de métastases osseuses.

Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la GnRH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la GnRH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les propriétés pharmaceutiques de Décapeptyl LP 22,5 mg et son mode d'administration rendent le risque de surdosage accidentel ou intentionnel improbable. Il n'y a pas de données de surdosage chez l'homme. Des tests réalisés chez l'animal suggèrent qu'aucun autre effet que les effets thérapeutiques sur la concentration d'hormones sexuelles et sur l'appareil reproducteur n'est attendu avec des doses plus élevées de Décapeptyl LP 22,5 mg. En cas de surdosage, celui-ci sera traité de façon symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones et apparentés, analogue de l'hormone entraînant la libération des gonadotrophines (code ATC : L02AE04).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

La triptoréline, un agoniste de la GnRH, agit comme inhibiteur puissant de la sécrétion des gonadotrophines, lorsqu'elle est donnée de façon continue et à doses thérapeutiques. Chez les animaux mâles ou chez l'homme, des études ont montré qu'après administration de triptoréline survient dans un premier temps une augmentation transitoire des taux circulants de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) et de la testostérone.

Cependant, une administration chronique et continue de triptoréline provoque une diminution de la sécrétion de la LH et de la FSH ainsi que la suppression de la synthèse des stéroïdes ovariens et testiculaires. Chez l'homme, une diminution des taux sériques de testostérone, à des taux observés chez les hommes castrés chirurgicalement, survient approximativement entre 2 et 4 semaines après le début du traitement. Décapeptyl LP 22,5 mg est formulé pour délivrer 22,5 mg de triptoréline sur une période de 6 mois. Une fois le taux de castration atteint à la fin du premier mois, ce taux de testostérone est ensuite maintenu aussi longtemps que les patients reçoivent leur injection toutes les vingt-quatre semaines.

Ceci entraîne une atrophie des organes sexuels secondaires. Ces effets sont généralement réversibles après arrêt du médicament. L'efficacité du traitement peut être contrôlée par la mesure de la testostéronémie et de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Comme montré pendant les études cliniques, au 6e mois de traitement par Décapeptyl LP 22,5 mg, la diminution relative médiane du PSA était de 97 %.

Chez l'animal, l'administration de triptoréline conduit à une inhibition de la croissance de certaines tumeurs prostatiques hormonosensibles dans des modèles expérimentaux.

Efficacité et sécurité clinique :

L'administration par voie intramusculaire d'un total de 2 doses (12 mois) de Décapeptyl LP 22,5 mg chez des patients souffrant de cancer avancé de la prostate permet, d'une part, d'obtenir, après quatre semaines, des taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 97,5 % des patients et, d'autre part, de maintenir les taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 93,0 % des patients du deuxième au douzième mois de traitement.

Dans un essai clinique randomisé de phase III incluant 970 patients atteints de cancer de la prostate localement avancé (T2c-T4) et traités par radiothérapie, 483 patients ont été traités par une suppression androgénique courte (6 mois) associée et 487 patients par une suppression androgénique longue (3 ans) associée. Une analyse de non-infériorité a comparé le traitement hormonal concomitant et adjuvant court par rapport au traitement hormonal concomitant et adjuvant long par agonistes de la GnRH (principalement la triptoréline [62,2 %] ou la goséréline [30,1 %]).

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0 % dans le groupe « traitement hormonal court » et de 15,2 % dans le groupe « traitement hormonal long », soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71 % = 1,79 ; IC à 95,71 % = [1,09 ; 1,85] ; p = 0,65 pour la non-infériorité et p = 0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée au cancer de la prostate était 4,78 % dans le groupe « traitement hormonal court » et de 3,2 % dans le groupe « traitement hormonal long », soit un risque relatif de 1,71 (IC 95 % = [1,14 à 2,57] ; p = 0,002).

Les résultats de cette étude montrent que la radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 6 mois.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratérone ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enzalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une injection unique par voie intramusculaire de Décapeptyl LP 22,5 mg chez les patients atteints de cancer de la prostate, le T_{max} était de 3 (2-12) heures et la C_{max} (0-169 jours) de 40 (22,2-76,8) ng/ml. Il n'y a pas d'accumulation de la triptoréline après 12 mois de traitement.

Distribution :

Les résultats d'essais pharmacocinétiques conduits chez l'homme sain indiquent qu'après une administration par voie intraveineuse en bolus, la triptoréline est distribuée et éliminée selon un modèle à trois compartiments et les demi-vies correspondantes sont d'environ 6 minutes, 45 minutes et 3 heures.

Le volume de distribution de la triptoréline à l'état d'équilibre après administration intraveineuse de 0,5 mg d'acétate de triptoréline est approximativement de 30 l chez les volontaires sains masculins. Comme il n'a pas pu être montré que la triptoréline se lie aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques, les interactions médicamenteuses dues à un déplacement du site de liaison aux protéines sont improbables.

Biotransformation :

Les métabolites de la triptoréline n'ont pas été déterminés chez l'homme. Toutefois, des données pharmacocinétiques chez l'homme suggèrent que les fragments C-terminaux produits par dégradation tissulaire sont, soit complètement dégradés dans les tissus, soit rapidement dégradés dans le plasma ou éliminés par les reins.

Élimination :

La triptoréline est éliminée par le foie et les reins. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez le volontaire sain, 42 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme de triptoréline inchangée, pour augmenter jusqu'à 62 % chez les sujets insuffisants hépatiques. La clairance à la créatinine (Cl_{creat}) chez les volontaires sains étant de 150 ml/min et de seulement 90 ml/min chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, le foie est considéré comme étant le site d'élimination principal de la triptoréline. Chez ces volontaires sains, la demi-vie terminale de la triptoréline est de 2,8 heures et la clairance totale de 212 ml/min, cette dernière étant une combinaison de l'élimination rénale et hépatique.

Autres populations particulières :

Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée (Cl_{creat} : 40 ml/min), la demi-vie d'élimination de la triptoréline est de 6,7 heures, de 7,81 heures chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère (Cl_{creat} : 8,9 ml/min) et de 7,65 heures chez les patients avec une insuffisance hépatique (Cl_{creat} : 89,9 ml/min).

Les effets de l'âge et de l'ethnie sur la pharmacocinétique de la triptoréline n'ont pas été étudiés. Néanmoins, des données pharmacocinétiques obtenues chez de jeunes volontaires sains âgés de 20 à 22 ans avec une clairance à la créatinine élevée (approximativement 150 ml/min) indiquent que la triptoréline est éliminée deux fois plus rapidement chez cette population jeune. Ceci est dû au fait que la clairance à la triptoréline est corrélée à la clairance à la créatinine totale, qui est connue pour diminuer avec l'âge.

Au vu de l'importante marge thérapeutique de la triptoréline et comme Décapeptyl LP 22,5 mg se présente sous forme d'une formulation à libération prolongée, aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la triptoréline n'est pas simple à déterminer, car elle est non linéaire et dépendante de la durée d'administration. Toutefois, après administration aiguë chez des sujets non traités, la triptoréline induit une augmentation dose-dépendante de la réponse en termes de LH et de FSH. Lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée, la triptoréline stimule la sécrétion de LH et FSH durant les premiers jours et, par conséquent, la sécrétion de testostérone. Les différentes études de bioéquivalence montrent que l'augmentation maximale de la testostérone est atteinte après environ 4 jours avec une C_{max} équivalente, qui est indépendante de la vitesse de libération de la triptoréline. La réponse initiale n'est pas maintenue malgré l'exposition continue à la triptoréline et est suivie par une diminution progressive des taux de testostérone. Dans ce cas également, le degré d'exposition à la triptoréline peut varier largement sans affecter l'effet global sur les taux de testostérone sériques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité de la triptoréline sur les organes extragénitaux est faible.

Les effets observés sont principalement liés à une exacerbation des effets pharmacologiques de la triptoréline.

Lors d'études de toxicologie chronique, la triptoréline induit à doses cliniques des changements macro et microscopiques sur l'appareil reproducteur chez les rats mâles, les chiens et les singes. Ceux-ci sont considérés comme reflétant la suppression de la fonction gonadique due à l'activité pharmacologique du principe actif. Ces changements sont partiellement réversibles pendant le période de récupération. Après administration chez le rat par voie sous-cutanée de 10 µg/kg du jour 6 à 15 de la gestation, la triptoréline n'a pas démontré d'embryotoxicité, de tératogénicité, ou d'effet sur le développement de la progéniture (génération F1) ou sur leur performance reproductrice. Une diminution de l'augmentation du poids maternel et une augmentation des résorptions ont été observées à 100 µg/kg.

La triptoréline n'est pas mutagénique *in vitro* ou *in vivo*. Aucun effet oncogénique n'a été observé chez la souris à des doses de triptoréline allant jusqu'à 6000 µg/kg, après 18 mois de traitement. Une étude de carcinogénicité conduite chez le rat pendant 23 mois a montré une incidence de près de 100 % des tumeurs bénignes pituitaires à chaque dose, conduisant à une mort prématurée. L'augmentation de l'incidence des tumeurs pituitaires chez le rat est un effet communément associé au traitement par les agonistes de la GnRH. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Après reconstitution : A utiliser immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, la suspension reconstituée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La suspension pour injection doit être reconstituée en conditions aseptiques et en utilisant exclusivement l'ampoule de solvant pour injection.

Il faut suivre strictement les instructions pour la reconstitution mentionnées ci-après et dans la notice.

La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue fournie en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (20G, sans système de sécurité) et transférée dans le flacon contenant la poudre. La suspension doit être reconstituée en agitant le flacon doucement d'un mouvement circulaire assez longtemps pour obtenir une suspension laiteuse et homogène. Ne pas retourner le flacon.

Il est important de vérifier qu'il n'y a pas d'agglomérats dans le flacon. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue sans retourner le flacon. L'aiguille pour la reconstitution doit être remplacée par l'aiguille pour injection (20G avec système de sécurité) utilisée pour l'administration du produit.

Le produit est sous forme d'une suspension, il doit être injecté dans le muscle fessier immédiatement après la reconstitution pour éviter sa précipitation.

Pour administration unique seulement.

Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions d'utilisation :

1 - Préparation du patient avant la reconstitution du médicament

Préparer le patient en désinfectant le muscle fessier au site d'injection. Cette étape doit être réalisée en premier car la suspension doit être injectée immédiatement après la reconstitution.

2 - Préparation de l'injection

Deux aiguilles sont fournies dans la boîte.

Aiguille 1 : une aiguille longue (38 mm) sans système de sécurité à utiliser pour la reconstitution.

Aiguille 1 - 38 mm - 20 G

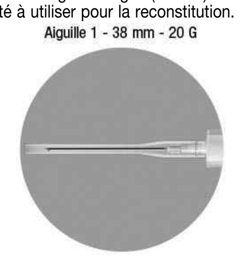

Aiguille 2 : une aiguille longue (38 mm) avec un système de sécurité à utiliser pour l'injection.

Aiguille 2 - 38 mm - 20 G

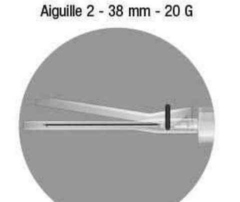

La présence de bulles au-dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit.

2a

- Sortir l'ampoule contenant le solvant. Si une partie de la solution est bloquée dans le haut de l'ampoule, la tapoter afin de la faire descendre dans le corps de l'ampoule.
- Visser l'**aiguille 1** (sans système de sécurité) sur la seringue. Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade.
- Casser le haut de l'ampoule en positionnant le point face à soi.
- Retirer le capuchon de l'aiguille 1. Insérer l'aiguille dans l'ampoule et prélever la totalité du solvant dans la seringue. Mettre de côté la seringue contenant le solvant.

2b

- Sortir le flacon contenant la poudre. Tapoter pour ramener au fond du flacon la poudre éventuellement accumulée en haut du flacon.
- Retirer le capuchon en plastique du flacon.
- Reprendre la seringue contenant le solvant et enfoncer verticalement l'aiguille au travers du bouchon en élastomère du flacon. Injecter le solvant **lentement**, de façon à, si possible, rincer toute la partie supérieure du flacon.

2c

- Remonter l'aiguille 1 au-dessus du niveau du liquide.
- Ne pas retirer l'aiguille du flacon. Reconstituer la suspension en agitant doucement le flacon d'un mouvement circulaire.
- Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'une suspension homogène et laiteuse.
- **Important : Vérifier l'absence d'agglomérats** (en cas d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à complète homogénéisation).

2d

- Quand la suspension est homogène, descendre l'aiguille et, **sans retourner le flacon**, aspirer toute la suspension. Une petite quantité de suspension restera dans le flacon et devra être éliminée. Un excès de poudre et de solvant est prévu lors de la fabrication pour autoriser cette perte lors de la préparation de la seringue.

- Enlever l'aiguille 1 utilisée pour la reconstitution en la saisissant par l'embout coloré. Visser sur la seringue l'aiguille 2 avec le système de sécurité.
- Faire basculer le manchon de protection de l'aiguille vers le corps de la seringue. Le manchon de protection reste dans la position que vous lui donnez.

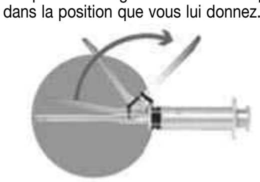

- Enlever le capuchon de l'aiguille.
- Amorcer l'aiguille en vidant l'air contenu dans la seringue et injecter immédiatement.

3 - Injection intramusculaire

- Pour éviter que la suspension précipite, injecter le produit immédiatement dans le muscle fessier.

4 - Après utilisation

Activer le système de sécurité d'une seule main.
- Remarque : garder constamment votre doigt derrière le butoir.
- Il existe deux méthodes pour activer le système de sécurité :
  - Méthode A : pousser le butoir avec votre doigt.

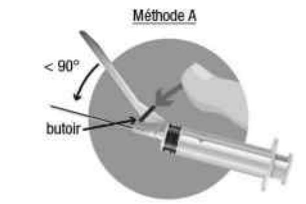

Ou
  - Méthode B : pousser la gaine de protection sur une surface plane.

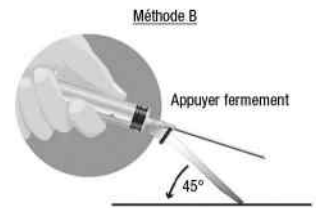

- Dans les deux cas, appuyer avec un mouvement ferme rapide jusqu'à l'audition d'un clic.
- Vérifier visuellement que l'aiguille est complètement prise dans le manchon de protection.

Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

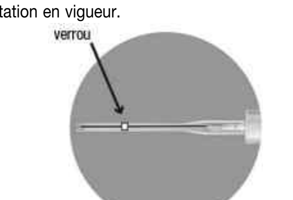

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939890173 (2009, RCP rév 31.08.16).

Prix : 645,79 € (flacon + ampoule).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

DÉCAPEPTYL ® LP 11,25 mg

triptoréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension injectable IM ou SC, forme à libération prolongée sur 3 mois : Flacon de poudre et ampoule de solvant de 2 ml + 1 seringue et 3 aiguilles.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose injectée*
Triptoréline (DCI) pamoate exprimé en triptoréline	11,25 mg*

Excipients : polymères DL-lactide-coglycolide, mannitol, carmellose sodique, polysorbate 80.

Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables.

* Compte tenu des caractéristiques de la forme pharmaceutique, chaque flacon contient une quantité de pamoate de triptoréline correspondant à 15 mg de triptoréline.

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate :

– Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie.

– Traitement du cancer de la prostate métastatique.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.

Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV) :

La durée du traitement est limitée à 6 mois (cf Effets indésirables). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre

une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cancer de la prostate :

Une injection intramusculaire ou sous-cutanée de Décapeptyl LP 11,25 mg renouvelée tous les 3 mois.

Durée du traitement : cf Pharmacodynamie.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non castrés chirurgicalement, traités par un agoniste de la GnRH, comme la triptoréline, et éligibles à un traitement par l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes ou l'enzalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH doit être poursuivi.

Endométriose :

Une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 11,25 mg renouvelée tous les 3 mois.

L'administration sous-cutanée n'a pas été étudiée chez la femme.

Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.

Durée du traitement : Elle dépend de la gravité initiale de l'endométriose et de l'évolution sous traitement de ses manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques). En principe, elle est de 3 mois au moins et de 6 mois au maximum. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une deuxième cure par la triptoréline ou par les autres analogues de la GnRH.

NB : Il est important que l'injection de la forme à libération prolongée soit pratiquée rigoureusement selon les instructions de la notice. Toute injection défectueuse, conduisant à la perte d'une quantité de la suspension supérieure à celle qui reste normalement dans le dispositif utilisé pour l'injection, doit être signalée.

Puberté précoce centrale :

Le traitement des enfants par la triptoréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrinopédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale.

Enfants de plus de 20 kg de poids corporel : une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 11,25 mg administrée tous les 3 mois.

L'administration sous-cutanée n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Le traitement doit être arrêté vers l'âge physiologique de la puberté chez les garçons et les filles et il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans. Chez les garçons, il existe peu de données disponibles concernant l'âge osseux optimal pour arrêter le traitement. Toutefois, il est recommandé d'arrêter le traitement chez les garçons ayant un âge osseux de 13-14 ans.

Décapeptyl LP 11,25 mg ne doit pas être injecté par voie intravasculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

CTJ : 3,62 €.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à l'agoniste de la GnRH peut réduire la perte osseuse. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose additionnels (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl LP 11,25 mg.

Rarement, le traitement par les analogues de la GnRH peut révéler la présence jusque là inconnue d'un adénome hypophysaire gonadotrope. Ces patients peuvent présenter une apoplexie pituitaire se caractérisant par l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.

Il y a un risque accru de survenue d'une dépression (potentiellement sévère) chez les patients traités par les agonistes de la GnRH, comme la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.

Décapeptyl LP 11,25 mg contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est à dire « sans sodium ».

La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection intramusculaire.

Cancer de la prostate :

Au début du traitement, la triptoréline comme les autres agonistes de la GnRH provoque une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Cela peut conduire à des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate lors des premières semaines de traitement. Lors de la phase initiale du traitement, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté devra être considérée afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et l'aggravation des symptômes cliniques.

Chez un nombre réduit de patients peuvent survenir une exacerbation de la tumeur avec une aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques), qui peuvent être traitées symptomatiquement.

Comme avec les autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie d'urgence envisagée (castration chirurgicale). Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales, à haut risque de compression médullaire, et/ou d'obstruction des voies urinaires. Pour la même raison la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.

Après castration chirurgicale, la triptoréline ne provoque pas de diminution supplémentaire des taux de testostérone.

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique, qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH, est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.

Le traitement par suppression androgénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (cf Interactions), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par Décapeptyl.

De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que ces patients pouvaient être sujets à des changements métaboliques (par exemple une intolérance au glucose), ou un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients qui ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant d'instaurer le traitement et d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.

Du fait de la suppression androgénique, le traitement par les analogues de la GnRH peut augmenter le risque d'anémie. Ce risque doit être évalué chez les patients traités et pris en charge de façon appropriée.

L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système gonadotrope hypophysaire. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction gonadotrope hypophysaire conduits durant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un analogue de la GnRH peuvent donc être erronés.

Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.

Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml.

Chez la femme :

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl LP 11,25 mg.

L'utilisation des agonistes de la GnRH est susceptible de provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Cette réduction est d'environ 1 % par mois, au cours d'un traitement de 6 mois. Une réduction de 10 % de la densité minérale osseuse est corrélée à une multiplication du risque de fracture par 2 à 3.

Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récupération de la densité osseuse.

Aucune donnée spécifique n'est disponible chez les patientes qui ont déjà une ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition liée par exemple à une anorexie mentale). Comme la réduction de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus néfaste chez ces patientes, l'instauration d'un traitement par la triptoréline devra être soigneusement évaluée au cas par cas en s'assurant que le bénéfice attendu est supérieur au risque. Des mesures supplémentaires visant à limiter la perte de densité minérale osseuse pourront être envisagées.

L'administration de Décapeptyl LP 11,25 mg entraîne constamment une aménorrhée hypogonadotrophique.

La survenue de métrorragies au cours du traitement en dehors du premier mois est anormale, elle doit conduire à la vérification du taux d'œstradiol plasmatique et s'il est inférieur à 50 pg/ml, il faut rechercher d'éventuelles lésions organiques associées.

La patiente devra être informée qu'elle doit consulter son médecin en cas de persistance des règles.

Une méthode de contraception non hormonale devra être utilisée tout au long du traitement et jusqu'au retour des règles (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend et l'ovulation survient environ 5 mois après la dernière injection.

Puberté précoce centrale :

Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques.

Au cours du premier mois de traitement chez les filles, la stimulation ovarienne initiale suivie par la diminution des taux des œstrogènes induites par le traitement, peuvent conduire, au cours du premier mois, à des saignements vaginaux d'intensité légère ou modérée.

A l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend.

Les données relatives à la fertilité des patientes traitées par les analogues de la GnRH pendant l'enfance sont encore limitées. Chez la plupart des filles, des règles régulières commencent environ 1 an après la fin du traitement.

Décapeptyl LP 11,25 mg n'est pas indiqué dans les pubertés précoces faiblement évolutives, spontanément régressives, les pubertés partielles (prématurе thélarche et pubarche), et lors des menstruations isolées associées ou non à un développement mammaire avec réponse inconstante au test au LHRH et présence de kystes fonctionnels de l'ovaire.

Les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (testotoxicose, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) devront être exclues.

Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse de la hanche peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en œstrogène pendant le traitement et à l'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement et qui faciliterait le déplacement des épiphyses.

INTERACTIONS

En cas d'association de la triptoréline avec des médicaments qui modifient la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.

Étant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Décapeptyl et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide...) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc., doit être évaluée avec attention (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl.

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car l'utilisation des agonistes de la GnRH est associée à un risque théorique d'avortement ou d'anomalie fœtale. Avant traitement les patientes potentiellement fertiles doivent être examinées attentivement pour vérifier l'absence de grossesse. Des méthodes de contraception non hormonale devront être utilisées jusqu'au retour des règles.

ALLAITEMENT :

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée par les sensations vertigineuses, la somnolence, les troubles de la vision, qui sont des effets indésirables possibles du traitement ou qui peuvent résulter de la pathologie traitée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Tolérance générale chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Étant donné que les patients souffrant de cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé ou métastatique sont généralement âgés et ont d'autres maladies fréquemment observées dans cette population âgée, des effets indésirables ont été rapportés chez plus de 90 % des patients inclus dans les essais cliniques et le lien de causalité est souvent difficile à évaluer. Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables le plus communément observés lors du traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

A l'exception des réactions immuno-allergiques (rares) et des réactions au site d'injection (< 5 %), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diabète, goutte, hyperlipidémie, appétit augmenté
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Diminution de la libido
Fréquent	Dépression *, perte de la libido, changements d'humeur *
Peu fréquent	Insomnie, irritabilité
Rare	État confusionnel, baisse de l'activité, humeur euphorique
Fréquence indéterminée	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Paresthésie du membre inférieur
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée
Peu fréquent	Paresthésie
Rare	Atteinte de la mémoire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Rare	Sensation anormale dans l'œil, perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Rare	Orthopnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, vomissement
Rare	Distension abdominale, dysgueusie, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, alopécie, érythème, prurit, rash, urticaire
Rare	Éruption bulleuse, purpura
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Fréquent	Douleur musculosquelettique, extrémités douloureuses

Peu fréquent	Arthralgie, douleur osseuse, crampe musculaire, faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Raideur articulaire, tuméfaction articulaire, raideur musculosquelettique, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Nycturie, rétention urinaire
Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)
Fréquent	Douleur pelvienne
Peu fréquent	Gynécomastie, douleur mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur), œdème
Peu fréquent	Léthargie, œdèmes périphériques, douleur, frissons, somnolence
Rare	Douleur thoracique, dystasie, syndrome pseudogrippal, fièvre
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, pression artérielle augmentée, urémie augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, poids abaissé
Rare	Phosphatase alcaline augmentée

* Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone durant la première semaine après la première injection de la formulation à libération prolongée. A la suite de l'augmentation initiale des taux circulant de testostérone, un faible pourcentage de patients (⩽ 5 %) peut présenter une aggravation temporaire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (exacerbation de la tumeur), se manifestant généralement par une augmentation des symptômes urinaires (< 2 %) et des douleurs métastatiques (5 %), qui peuvent être traitées de façon symptomatique. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement après 1 à 2 semaines.

Des cas isolés d'exacerbation des symptômes liés à la maladie tels qu'une obstruction de l'urètre ou une compression médullaire par des métastases peuvent survenir. C'est pourquoi les patients avec des lésions métastatiques vertébrales et/ou avec une obstruction de l'appareil urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des analogues de la GnRH de synthèse dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture.

Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la GnRH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la GnRH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.

Les patients traités au long cours par analogue de la GnRH en association avec la radiothérapie peuvent avoir plus d'effets secondaires en particulier gastro-intestinaux, liés à la radiothérapie.

Tolérance générale chez la femme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 10 % des patientes) sont la conséquence de la baisse du taux d'œstrogènes. Il s'agit de céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur et asthénie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Appétit diminué, rétention liquidienne
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Troubles du sommeil (incluant insomnie), trouble de l'humeur, diminution de la libido
Fréquent	Dépression*, nervosité
Peu fréquent	Labilité affective, anxiété, dépression**, désorientation
Fréquence indéterminée	État confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Dysgueusie, hypoesthésie, syncope, atteinte de la mémoire, perturbation de l'attention, paresthésie, tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Sécheresse oculaire, défauts visuels
Fréquence indéterminée	Perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale, gêne abdominale
Peu fréquent	Distension abdominale, diarrhée, bouche sèche, flatulence, ulcération buccale, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné, hyperhidrose, séborrhée
Peu fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, hirsutisme, onychoclasie, prurit, rash
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique, urticaire
Affections musculosquelettiques	
Fréquent	Arthralgie, spasme musculaire, douleur dans les membres
Peu fréquent	Dorsalgie, myalgie
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Affection mammaire, dyspareunie, saignement génital (incluant saignement vaginal, hémorragie de privation), syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale
Fréquent	Douleur mammaire
Peu fréquent	Saignement pendant les rapports sexuels, cystocèle, trouble menstruel (incluant dysménorrhée, métrorragie et ménorragie), kyste de l'ovaire, pertes vaginales
Fréquence indéterminée	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant douleur, gonflement, érythème et inflammation), œdèmes périphériques
Fréquence indéterminée	Fièvre, malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Poids abaissé
Fréquence indéterminée	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, pression artérielle augmentée

* Traitement de longue durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

** Traitement de courte durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

Une exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée), peut être observée très fréquemment (⩾ 10 %) lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'œstradiol et disparaît en 1 à 2 semaines.

La survenue d'hémorragies génitales incluant des métrorragies et des ménorragies peut être observée dans le mois suivant la première injection.

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Tolérance générale chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Comme avec les autres agonistes de la GnRH, les effets indésirables liés au traitement par la triptoréline le plus fréquemment observés au cours des essais cliniques étaient dus aux effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des saignements vaginaux pouvant être de faible intensité (spotting).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés. Ils sont considérés comme au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique (rapporté chez l'adulte homme et femme)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Obésité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Humeur modifiée
Fréquence indéterminée	Labilité émotionnelle, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Fréquence indéterminée	Perturbation visuelle
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale
Peu fréquent	Vomissement, constipation, nausées
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Prurit, rash, urticaire
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Cervicalgie
Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Saignements génitaux (incluant hémorragie vaginale, spotting), hémorragie de privation, hémorragie utérine, pertes vaginales
Peu fréquent	Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection)
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Fréquence indéterminée	Prolactinémie augmentée, pression artérielle augmentée

Des saignements vaginaux peuvent survenir dans le mois qui suit la première injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, celui-ci devra être traité de façon symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines, code ATC : L02AE04.

La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines).

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré, qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne.

L'administration de Décapeptyl LP 11,25 mg peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour corollaire une augmentation initiale (« flare-up ») des taux de testostérone chez l'homme et du taux d'œstradiol chez la femme. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant à la diminution des taux de testostérone et d'œstradiol qui deviennent équivalents à ceux observés après la castration dans un délai d'environ 20 jours après l'injection et pendant toute la période de libération du principe actif.

Cancer de la prostate :

Une étude clinique de phase III, ouverte, non contrôlée, multicentrique, portant sur 126 patients atteints d'un cancer de la prostate avancé a été conduite sur 6 mois, afin d'évaluer l'efficacité de l'administration de Décapeptyl LP 11,25 mg sous forme d'injection sous-cutanée (une administration tous les 3 mois). Après quatre semaines, 97,6 % des patients étaient castrés (taux de testostérone < 50 ng/dL) (IC à 95 % : [93,2 % ; 99,5 %]) et la castration a été maintenue jusqu'à M6 chez 96,6 % des patients (IC à 95 % : [91,6 ; 99,1]) (co-critères principaux). La probabilité pour un patient d'être castré au cours du premier mois de traitement et de rester castré à chaque analyse jusqu'à 6 mois était de 96 % (IC 95 % [0,92, 0,99]) (critère secondaire) (voir Figure 1).

Figure 1 : Courbe Kaplan-Meier sur la probabilité d'atteindre et de maintenir une testostéronémie < 50 ng/dL de J29 à J183 après administration sous-cutanée

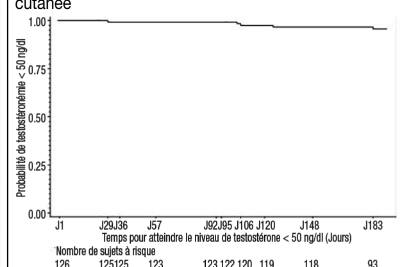

Au cours du traitement par la triptoréline, le taux médian de PSA a diminué de 64,2% à M1 et de 96,0% à M6 (critère secondaire). Les taux médians de PSA sont restés dans la fourchette normale (0 à 4 ng/ml) de M2 à la fin de l'étude.

Une étude clinique randomisée de phase III, portant sur 970 patients avec un cancer de la prostate localement avancé (T2c-T4) a recherché si une radiothérapie associée à une privation androgénique courte (6 mois, n = 483) était non inférieure à une radiothérapie associée à une privation androgénique longue (3 ans, n = 487). L'agoniste de la GnRH était la triptoréline (62,2 %) ou d'autres agonistes (37,8 %), et l'essai n'était pas stratifié sur le type d'agoniste.

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0 % et 15,2 %, respectivement, dans les groupes « traitement hormonal court » et « traitement hormonal long », soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71 % = 1,79 ; IC à 95,71 % = [1,09 ; 1,85] ; p = 0,65 pour la non-infériorité et p = 0,0082 pour le test post hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée à la prostate était de 4,78 % et 3,2 %, respectivement, dans les groupes « traitement hormonal court » et « traitement hormonal long », soit un risque relatif de 1,71 (IC 95 % [1,14 à 2,57] ; p = 0,002).

L'analyse post hoc dans le sous-groupe triptoréline va dans le même sens de l'avantage du traitement long par rapport au traitement court sur la mortalité globale (risque relatif de 1,28 ; IC à 95,71 % = [0,89 ; 1,84] ; p = 0,38 et p = 0,08, respectivement, pour les tests post hoc de non-infériorité et de différence entre les groupes de traitement).

Cette étude montre que l'association d'une radiothérapie et d'une privation androgénique longue (de 3 ans) est préférable à l'association d'une radiothérapie et d'une privation androgénique courte (de 6 mois).

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratérone ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enzalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline.

Endométriose :

Chez la femme, l'administration prolongée de triptoréline entraîne la suppression de la sécrétion d'œstradiol et ainsi une mise au repos du tissu endométriosique.

Population pédiatrique - puberté précoce :

L'inhibition de l'hyperactivité gonadotrope hypophy-

saire se manifeste, dans les deux sexes, par la suppression de la sécrétion d'œstradiol ou de testostérone, par l'abaissement du pic de LH et par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux.
La stimulation gonadique initiale peut être responsable de légères hémorragies génitales nécessitant le recours à un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone ou de cyprotérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intramusculaire de Décapeptyl LP 11,25 mg chez des patients (homme ou femme), on observe un pic plasmatique de triptoréline, environ 3 heures après l'injection. Puis après une phase de décroissance qui se poursuit pendant le premier mois, les taux de triptoréline circulants se maintiennent en plateau jusqu'à la fin du troisième mois suivant l'injection.
Chez l'homme, dans l'étude menée avec administrations sous-cutanées, le pic de concentration plasmatique de la triptoréline est rapidement atteint après l'injection (T_{max} médian de 4,5 h) et la triptoréline est libérée en continu pendant la période de 91 jours. Trois mois après l'administration sous-cutanée, les concentrations résiduelles de triptoréline (C_{min}) étaient de 0,063 ng/ml.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie animale n'ont pas montré de toxicité spécifique de la molécule. Les effets observés sont liés aux propriétés pharmacologiques du produit sur le système endocrinien.
La résorption de la poudre est complète en 120 jours.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A injecter juste après la reconstitution de la suspension.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La mise en suspension de la poudre dans le solvant spécifique doit être effectuée immédiatement avant l'injection, en agitant le flacon doucement jusqu'à l'obtention d'un mélange laiteux homogène (suivre strictement les instructions d'utilisation figurant ci-après et dans la notice).
Pour usage unique seulement. Toute suspension non utilisée doit être éliminée.
La poudre doit être mise en suspension dans la solution de mannitol de 2 ml fournie.
La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (aiguille sans système de sécurité), puis, transférée dans le flacon contenant la poudre. Le flacon doit être agité doucement pour disperser complètement la poudre jusqu'à l'obtention d'une suspension laiteuse homogène. La suspension ainsi obtenue est ensuite aspirée dans la seringue. L'aiguille doit être changée pour permettre l'injection immédiate en utilisant :
- Une aiguille de 38 mm de long (20 G) avec un système de sécurité pour une injection intramusculaire dans le muscle glutéal (ou muscle fessier) (hommes, femmes et enfants).
- Une aiguille de 25 mm de long (20 G) avec un système de sécurité pour une injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse (uniquement chez l'homme).

La suspension doit être éliminée si elle n'est pas administrée immédiatement après la reconstitution. Cf aussi Modalités de conservation.
Les aiguilles utilisées pour l'injection doivent être jetées dans un récipient destiné à recevoir des déchets biologiques perforants.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Instruction d'utilisation :

1 - Préparation du patient avant la reconstitution du médicament

Désinfecter la peau au site d'injection en premier car le médicament doit être administré immédiatement après sa reconstitution.
Le site d'injection est :
- Pour les **femmes** et les **enfants** : le muscle fessier (voie **intramusculaire**).
- Pour les **hommes** : le muscle fessier (voie **intramusculaire**) ou l'abdomen ou la cuisse (voie **sous-cutanée**).

2 - Préparation de l'injection

Trois aiguilles sont fournies dans la boîte, utiliser **uniquement deux de ces aiguilles**.
Aiguille 1 : une aiguille **longue** (38 mm) sans système de sécurité à utiliser pour la reconstitution dans tous les cas.

Aiguille 1 - 38 mm - 20 G

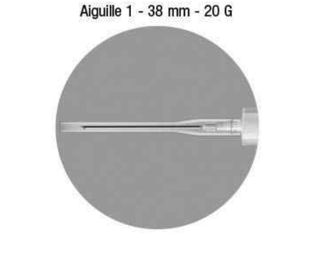

Aiguille 2 : une aiguille **longue** (38 mm) avec un système de sécurité à utiliser pour une injection **intramusculaire** (**hommes, femmes, enfants**).

Aiguille 2 - 38 mm - 20 G

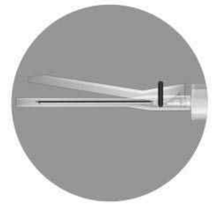

Aiguille 3 : : une aiguille **courte** (25 mm) avec un système de sécurité à utiliser pour une injection **sous-cutanée** (**hommes uniquement**).

Aiguille 3 - 25 mm - 20 G

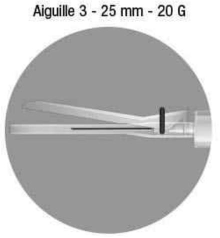

La présence de bulles au-dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit.

2a

Sortez l'ampoule contenant le solvant. Si une partie de la solution est bloquée dans le haut de l'ampoule, la tapoter afin de la faire descendre dans le corps de l'ampoule.
- Visser l'**aiguille 1** (sans système de sécurité) sur la seringue. Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade.
- Casser le haut de l'ampoule en positionnant le point face à soi.
- Retirer le capuchon de l'aiguille 1. Insérer l'aiguille dans l'ampoule et prélever la totalité du solvant dans la seringue. Mettre la seringue contenant le solvant de côté.

2b

- Sortir le flacon contenant la poudre. Tapoter pour ramener au fond du flacon la poudre éventuellement accumulée en haut du flacon.
- Retirer le capuchon en plastique du flacon.
- Reprendre la seringue contenant le solvant et enfoncer verticalement l'aiguille au travers du bouchon en élastomère du flacon. Injecter le solvant **lentement**, de façon à, si possible, rincer toute la partie supérieure du flacon.

2c

- Remonter l'aiguille 1 au-dessus du niveau du liquide et reconstituer la suspension en agitant horizontalement le flacon.
- Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'une suspension homogène et laiteuse.
- **Important : Vérifier l'absence d'agglomérats** (en cas d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à complète homogénéisation).

2d

Quand la suspension est homogène, descendre l'aiguille et, **sans retourner le flacon**, aspirer toute la suspension dans la seringue. Une petite quantité de suspension restera dans le flacon et devra être éliminée. Un excès de poudre et de solvant est prévu lors de la fabrication pour autoriser cette perte lors de la préparation de la seringue.

- Enlever l'aiguille 1 utilisée pour la reconstitution en la saisissant par l'embout coloré. Visser sur la seringue l'aiguille correspondant au type d'injection :
  - Pour une injection **intramusculaire**, l'**aiguille 2** (aiguille longue avec un système de sécurité) **ou**
  - Pour une injection **sous-cutanée**, chez l'**homme uniquement**, l'**aiguille 3** (aiguille courte avec un système de sécurité).
- Faire basculer le manchon de protection de l'aiguille vers le corps de la seringue. Le manchon de protection reste dans la position que vous définissez.

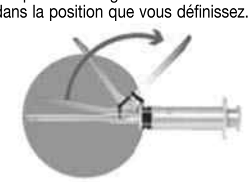

- Enlever le capuchon de l'aiguille.
- Amorcer l'aiguille en vidant l'air contenu dans la seringue et injecter immédiatement.

3 - Injection

- **Femmes, enfants :**
  - injection **intramusculaire** dans le muscle glutéal (muscle fessier) avec l'**aiguille 2** (aiguille **longue**).
- **Hommes :**
  - injection **intramusculaire** dans le muscle glutéal (muscle fessier) avec l'**aiguille 2** (aiguille **longue**),
  - injection **sous-cutanée** dans la paroi abdominale ou la face latérale des cuisses avec l'**aiguille 3** (aiguille **courte**). Saisir la peau de l'abdomen ou de la cuisse pour dégager le tissu sous-cutané et insérer l'aiguille avec un angle compris entre 30 et 45 degrés.

Hommes, femmes, enfants (intramusculaire)

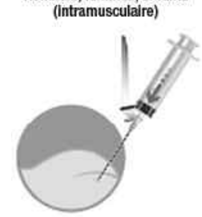

Ou

Hommes uniquement (sous-cutanée)

4 - Après utilisation

Activer le système de sécurité en utilisant la technique à une main.
- Remarque : garder constamment votre doigt derrière le butoir.
  - Méthode A : pousser le butoir avec votre doigt.

Méthode A

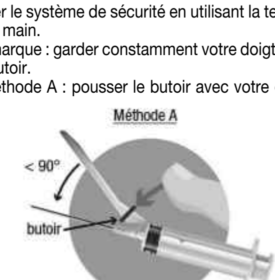

Ou
- Méthode B : pousser la gaine de protection sur une surface plane.

Méthode B

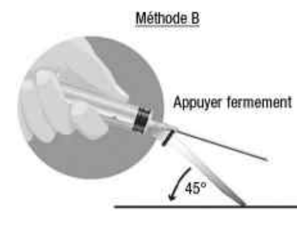

- Dans les deux cas, appuyer avec un mouvement ferme rapide jusqu'à l'audition d'un clic.
- Vérifier visuellement que l'aiguille est complètement prise dans le manchon de protection.

Jeter les aiguilles dans des containers adaptés.

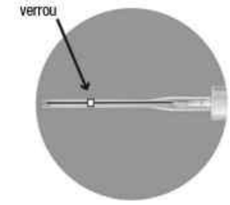

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934125652 (1996, RCP rév 23.12.16).
Prix : 330,36 € (flacon + ampoule).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

DÉCAPEPTYL ® LP 3 mg

triptoréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension injectable IM, forme à libération prolongée sur 28 jours : Flacon de poudre et ampoule de solvant de 2 ml + seringue et 2 aiguilles.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose injectée*
Triptoréline (DCI) pamoate exprimé en triptoréline	3 mg *

Excipients : polymère DL lactide-coglycolide, mannitol, carmellose sodique, polysorbate 80.
Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables.
* Compte tenu des caractéristiques de la forme pharmaceutique, chaque flacon contient une quantité de pamoate de triptoréline correspondant à 4,3 mg de triptoréline.

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate :
- Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.
- Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie. Cf Pharmacodynamie.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.
Puberté précoce :
Avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon.
Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV) :
La durée du traitement est limitée à 6 mois (cf Effets indésirables). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.
Infécondité féminine :
Traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG), au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (Fivete).
Traitement préopératoire des fibromes utérins :
- associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl) ;
- dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.

La durée du traitement est limitée à 3 mois.
Cancer du sein :
Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récidive, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Cancer de la prostate :
Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :
- une injection sous-cutanée quotidienne de Décapeptyl 0,1 mg à libération immédiate pendant 7 jours, puis une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 3 mg le 8e jour ; cette injection est répétée toutes les 4 semaines ;
- ou d'emblée, une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 3 mg qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

Durée du traitement :
Dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé, en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie par un traitement de privation androgénique longue était préférable à une radiothérapie suivie par une privation androgénique courte. Cf Pharmacodynamie.
La durée du traitement de privation androgénique recommandée par les recommandations cliniques pour

les patients avec un cancer de la prostate localisé à haut risque, ou localement avancé, recevant une radiothérapie est de 2 à 3 ans.
Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non castrés chirurgicalement, traités par un agoniste de la GnRH, comme la triptoréline, et éligibles à un traitement par l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes ou l'enzalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH doit être poursuivi.

Puberté précoce :

Le traitement doit être supervisé par un endocrinologue pédiatre, un pédiatre ou un endocrinologue spécialisés dans le traitement de la puberté précoce centrale.

- Enfants de moins de 20 kg : injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours) d'une ½ (demie) dose (soit la moitié du volume de la suspension reconstituée).
- Enfants de 20 à 30 kg : injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours) de ⅔ (deux tiers) de la dose (soit les ⅔ du volume de la suspension reconstituée).
- Enfants de plus de 30 kg : injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours) de toute la dose (soit tout le volume de la suspension reconstituée).

Endométriose :

Une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 3 mg renouvelée toutes les 4 semaines.
Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.

Durée du traitement :

Elle est fonction de la gravité initiale de l'endométriose et de l'évolution sous traitement de ses manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques). En principe, elle est de 4 mois au moins et de 6 mois au maximum. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une deuxième cure par la triptoréline ou par les autres analogues de la GnRH.

Infécondité féminine :

Le schéma thérapeutique habituel est basé sur l'injection intramusculaire d'un flacon de Décapeptyl LP 3 mg à partir du 2e jour du cycle. L'association aux gonadotrophines débute après l'obtention de la désensibilisation hypophysaire (taux des estrogènes plasmatiques inférieur à 50 pg/ml), en général une quinzaine de jours après l'injection de Décapeptyl LP 3 mg.

Traitement préopératoire des fibromes utérins :

Une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 3 mg renouvelée toutes les 4 semaines.
Voie intramusculaire uniquement.
Le traitement doit débuter dans les 5 premiers jours du cycle.
La durée du traitement est limitée à 3 mois.
NB : il est important que l'injection de la forme à libération prolongée soit pratiquée rigoureusement selon les instructions de la notice. Toute injection défectueuse, conduisant à la perte d'une quantité de la suspension supérieure à celle qui reste normalement dans le dispositif utilisé pour l'injection, doit être signalée.

Cancer du sein :

Une injection intramusculaire renouvelée toutes les 4 semaines en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase.
Le traitement par la triptoréline doit être initié à l'issue de la chimiothérapie, une fois que l'absence de ménopause a été confirmée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le traitement par la triptoréline doit être initié au moins 6 à 8 semaines avant de débuter le traitement par inhibiteur de l'aromatase. Au minimum deux injections de triptoréline (avec un intervalle de 4 semaines entre les injections) doivent être administrées avant le début du traitement par inhibiteur de l'aromatase.
Pendant le traitement par un inhibiteur de l'aromatase, le traitement par la triptoréline ne doit pas être interrompu afin d'éviter une augmentation rebond des œstrogènes circulants chez les femmes non ménopausées.
La durée recommandée du traitement adjuvant en association avec d'autres hormonothérapies peut aller jusqu'à 5 ans.
Comme Décapeptyl LP 3 mg est une suspension de microparticules, une injection intravasculaire doit être strictement évitée.
CTJ : 4,06 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Effets indésirables).
- Grossesse et allaitement.
- Dans le traitement du cancer du sein chez la femme non ménopausée : initiation du traitement par inhibiteur de l'aromatase avant l'obtention d'une suppression de la fonction ovarienne suffisante par la triptoréline (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à l'agoniste de la GnRH peut réduire la perte osseuse. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose additionnels (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).
Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl LP 3 mg.
Rarement, le traitement par les analogues de la GnRH peut révéler la présence jusque-là inconnue d'un adénome hypophysaire gonadotrope. Ces patients peuvent présenter une apoplexie pituitaire se caractérisant par l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.
Il y a un risque accru de survenue d'une dépression (potentiellement sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, comme la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.
Décapeptyl LP 3 mg contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est à dire « sans sodium ».
La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.

Cancer de la prostate :

Au début du traitement, la triptoréline comme les autres agonistes de la GnRH provoque une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Cela peut conduire à des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate lors des premières semaines de traitement. Lors de la phase initiale du traitement, l'administration additionnelle d'un antiandrogène adapté devra être considérée afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et l'aggravation des symptômes cliniques.
Chez un nombre réduit de patients peuvent survenir une exacerbation de la tumeur avec une aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques), qui peuvent être traitées symptomatiquement.
Comme avec les autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie d'urgence envisagée (castration chirurgicale). Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales, à haut risque de compression médullaire, et/ou d'obstruction des voies urinaires. Pour la même raison la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.
Après castration chirurgicale, la triptoréline ne provoque pas de diminution supplémentaire des taux de testostérone.
L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique, qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH, est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.
Le traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.
Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (cf Interactions), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par Décapeptyl.
De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que ces patients pouvaient être sujets à des changements métaboliques (par exemple une intolérance au glucose), ou un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients qui ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant d'instaurer le traitement et d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.
Du fait de la suppression androgénique, le traitement par les analogues de la GnRH peut augmenter le risque d'anémie. Ce risque doit être évalué chez les patients traités et pris en charge de façon appropriée
L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système gonadotrope hypophysaire. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction gonadotrope hypophysaire conduits durant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un analogue de la GnRH peuvent donc être erronés.
Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.
Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 nanogramme/ml.

Chez la femme :

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl LP 3 mg.
L'utilisation des agonistes de la GnRH est susceptible de provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Cette réduction est d'environ 1 % par mois, au cours d'un traitement de 6 mois. Une réduction de 10 % de la densité minérale osseuse est corrélée à une multiplication du risque de fracture par 2 à 3.
Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récupération de la densité osseuse.
Aucune donnée spécifique n'est disponible chez les patientes qui ont déjà une ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple, alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition liée par exemple à une anorexie mentale).
Comme la réduction de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus néfaste chez ces patientes, l'instauration d'un traitement par la triptoréline devra être soigneusement évaluée au cas par cas en s'assurant que le bénéfice attendu est supérieur au risque. Des mesures supplémentaires visant à limiter la perte de densité minérale osseuse pourront être envisagées.

Infécondité féminine :

L'augmentation du recrutement folliculaire induit par l'injection de triptoréline, lorsqu'elle est associée aux gonadotrophines, peut être importante chez certaines patientes prédisposées, et en particulier en cas d'ovaires polykystiques. Comme avec les autres analogues de la GnRH des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ont été rapportés lors du traitement par la triptoréline associée aux gonadotrophines.
La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier avec les mêmes doses d'une patiente à l'autre et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre pour une même patiente.
L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosages rapides des œstrogènes plasmatiques, échographies (cf Effets indésirables).
En cas de réponse ovarienne excessive, il est recommandé d'interrompre le cycle de stimulation en cessant les injections de gonadotrophines.
Chez les insuffisants rénaux ou les insuffisants hépatiques, la triptoréline a une demi-vie terminale de 7 à 8 heures au lieu de 3 à 5 heures chez les sujets sains. Malgré cette exposition prolongée, la triptoréline ne devrait pas être présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon.

Endométriose et traitement préopératoire des fibromes utérins :

L'administration régulière, toutes les 4 semaines, d'un flacon de Décapeptyl LP 3 mg, entraîne constamment une aménorrhée hypogonadotrophique.
La survenue de métrorragies au cours du traitement, en dehors du premier mois, est anormale ; elle doit conduire à la vérification du taux d'œstradiol plasmatique et, s'il est inférieur à 50 pg/ml, il faut rechercher d'éventuelles lésions organiques associées.
La patiente devra être informée qu'elle doit consulter son médecin en cas de persistance des règles.
Une méthode de contraception non hormonale devra être utilisée tout au long du traitement et jusqu'au retour des règles (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend et l'ovulation survient environ 2 mois après la dernière injection.
Au cours du traitement des fibromes utérins, il est recommandé de contrôler régulièrement la taille du fibrome. Quelques cas de saignements ont été rapportés chez des patientes avec des fibromes sous-muqueux. Les saignements survenaient généralement 6 à 10 semaines après le début du traitement.

Cancer du sein :

Afin d'assurer une suppression de la fonction ovarienne suffisante chez les femmes non ménopausées, le traitement par la triptoréline doit être administré pendant au moins 6 à 8 semaines avant le début d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase, et les injections de triptoréline doivent être administrées comme prévu toutes les 4 semaines et sans interruption pendant le traitement par inhibiteur de l'aromatase.
Chez les femmes non ménopausées au moment du diagnostic et devenant aménorrhéiques après la chimiothérapie, la production d'œstrogènes par les ovaires peut perdurer ou non. Après la chimiothérapie et avant le début du traitement par la triptoréline, indépendamment du statut menstruel, le statut non ménopausique devrait être confirmé, par des concentrations sanguines d'œstradiol et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) conformes aux normes des femmes non ménopausées, afin d'éviter un traitement inutile par la triptoréline en cas de ménopause induite par la chimiothérapie. Après le début du traitement par la triptoréline, il est important de confirmer une suppression ovarienne adéquate (ménopause induite par l'analogue de la GnRH) par une évaluation régulière du taux de FSH circulant et d'œstradiol pour s'assurer d'un état post-ménopausique réel, si un traitement par inhibiteur de l'aromatase est envisagé dans cette sous-population de femmes, conformément aux recommandations pour la pratique clinique en vigueur.
Par conséquent, la suppression de la fonction ovarienne doit être confirmée par des taux sanguins bas de FSH et d'œstradiol avant de débuter le traitement par inhibiteur de l'aromatase et les dosages doivent être répétés tous les 3 mois pendant la durée de l'association de la triptoréline avec un inhibiteur de l'aromatase.
Ceci a pour objectif d'éviter une augmentation rebond des taux d'œstrogènes circulants induite par l'inhibiteur de l'aromatase avec des répercussions sur le cancer du sein. Il est à noter que les taux de FSH circulants sont abaissés en réponse à la suppression de la fonction ovarienne induite par l'inhibition de la fonction gonadotrope par l'analogue de la GnRH (ménopause induite), contrairement à une ménopause naturelle où les taux de FSH sont élevés.
La triptoréline, lorsqu'elle est utilisée comme traitement adjuvant en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, est associée à un risque élevé d'ostéoporose. Une ostéoporose a été rapportée plus fréquemment lors de l'utilisation de la triptoréline en association avec un inhibiteur de l'aromatase qu'en association avec le tamoxifène (39 % versus 25 %).
La densité minérale osseuse doit être évaluée avant le début du traitement par la triptoréline, en particulier chez les femmes qui présentent de multiples facteurs de risque d'ostéoporose. Ces patientes doivent être étroitement surveillées et le traitement ou la prophylaxie de l'ostéoporose doivent être initiés lorsque cela est approprié.
Le traitement des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonosensible à un stade précoce, avec la triptoréline en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase doit faire suite à une évaluation individuelle attentive des risques et des bénéfices.
Les patientes qui ont arrêté le traitement par la triptoréline doivent également arrêter les inhibiteurs de l'aromatase dans le mois suivant la dernière administration de la triptoréline (formulation 28 jours).
Le risque de troubles musculo-squelettiques (dont les douleurs articulaires ou musculo-squelettiques) lorsque la triptoréline est utilisée en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le tamoxifène est respectivement d'environ 89 % et 76 %.
L'hypertension a été très fréquemment rapportée comme effet indésirable faisant l'objet d'une surveillance particulière lors de l'association de la triptoréline avec l'exémestane ou le tamoxifène (cf Effets indésirables). Les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein recevant de la triptoréline en association avec l'exémestane ou le tamoxifène doivent faire l'objet d'un suivi régulier concernant les facteurs de risque cardiovasculaire et la pression artérielle.
L'hyperglycémie et le diabète ont été fréquemment rapportés comme effets indésirables faisant l'objet d'une surveillance particulière lors de l'association de la triptoréline avec l'exémestane ou le tamoxifène (cf Effets indésirables). Les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein recevant de la triptoréline en association avec l'exémestane ou le tamoxifène doivent faire l'objet d'un suivi régulier concernant les facteurs de risque de diabète avec une surveillance régulière de la glycémie et un traitement antidiabétique doit être initié si nécessaire, selon les recommandations nationales.
Une dépression est survenue chez environ 50 % des patientes traitées par la triptoréline en association avec le tamoxifène ou l'exémestane dans tous les groupes de traitement des études TEXT et SOFT, mais moins de 5 % des patientes présentaient une dépression sévère (grade 3-4). Les patientes doivent être informées en conséquence et traitées comme il convient en cas d'apparition de symptômes. Les patientes souffrant de dépression ou ayant des antécédents connus de dépression doivent être surveillées attentivement pendant le traitement.
Une attention particulière doit également être portée aux résumés des caractéristiques du produit de l'exémestane et du tamoxifène concernant les informations de sécurité pertinentes lorsqu'ils sont administrés en association avec la triptoréline.
La chimiothérapie peut induire une aménorrhée temporaire ou une perte permanente de la fonction ovarienne due aux dommages cytotoxiques sur le tissu gonadique. Le maintien du statut non ménopausé à l'issue de la chimiothérapie doit être confirmé conformément aux recommandations cliniques, par des taux sanguins d'œstradiol et de FSH compris dans les intervalles de référence pour les femmes non ménopausées.

Puberté précoce :

Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques du traitement.
Au cours du premier mois de traitement chez les filles, la stimulation gonadique initiale peut être responsable d'hémorragies génitales d'intensité légère à modérée.
Après l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend.
Les données relatives à la fertilité des patientes traitées par les analogues de la GnRH pendant l'enfance sont limitées. Chez la plupart des filles des règles régulières commencent environ 1 an après la fin du traitement.
Les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (testotoxicose, hyperplasie congénitale des cellules de Leydig) devront être exclues.
Le traitement par les analogues de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de l'adolescence ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse de la hanche peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en œstrogène pendant le traitement et à l'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement et qui faciliterait le déplacement des épiphyses.

DC INTERACTIONS

En cas d'association de la triptoréline avec des médicaments qui modifient la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.

Étant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Décapeptyl et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec attention (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de Décapeptyl y compris pour le traitement d'une infertilité.

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car l'utilisation des agonistes de la GnRH est associée à un risque théorique d'avortement ou d'anomalie fœtale. Avant traitement les patientes en âge de procréer doivent être examinées attentivement pour vérifier l'absence de grossesse. Des méthodes de contraception non hormonale devront être utilisées pendant le traitement jusqu'au retour des menstruations.

Quand la triptoréline est utilisée dans le cadre d'un traitement de l'infertilité, il n'y a pas de preuves cliniques suggérant un lien de causalité entre la triptoréline, et toute anomalie ultérieure du développement des ovocytes ou de l'issue de la grossesse.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

ALLAITEMENT :

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée par les sensations vertigineuses, la somnolence, les troubles de la vision, qui sont des effets indésirables possibles du traitement ou qui peuvent résulter de la pathologie traitée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tolérance générale chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Étant donné que les patients souffrant de cancer de la prostate hormono-dépendant, localement avancé ou métastatique sont généralement âgés et ont d'autres maladies fréquemment observées dans cette population âgée, des effets indésirables ont été rapportés chez plus de 90 % des patients inclus dans les essais cliniques et le lien de causalité est souvent difficile à évaluer. Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables le plus communément observés lors du traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

A l'exception des réactions immuno-allergiques (rares) et des réactions au site d'injection (< 5 %), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diabète, goutte, hyperlipidémie, appétit augmenté
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Diminution de la libido
Fréquent	Dépression *, perte de la libido, changements d'humeur *
Peu fréquent	Insomnie, irritabilité
Rare	État confusionnel, baisse de l'activité, humeur euphorique
Fréquence indéterminée	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Paresthésie du membre inférieur
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée
Peu fréquent	Paresthésie
Rare	Atteinte de la mémoire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Rare	Sensation anormale dans l'œil, perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Rare	Orthopnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche, nausée
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, vomissement
Rare	Distension abdominale, dysgueusie, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, alopécie, érythème, prurit, rash, urticaire
Rare	Éruption bulleuse, purpura
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Fréquent	Douleur musculosquelettique, extrémités douloureuses
Peu fréquent	Arthralgie, douleur osseuse, crampe musculaire, faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Raideur articulaire, tuméfaction articulaire, raideur musculosquelettique, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Nycturie, rétention urinaire
Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)
Fréquent	Douleur pelvienne
Peu fréquent	Gynécomastie, douleur mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur), œdèmes
Peu fréquent	Léthargie, œdèmes périphériques, douleur, frissons, somnolence
Rare	Douleur thoracique, dystasie, syndrome pseudogrippal, fièvre
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, pression artérielle augmentée, urémie augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, poids abaissé
Rare	Phosphatase alcaline augmentée

* Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone durant la première semaine après la première injection de la formulation à libération prolongée. A la suite de l'augmentation initiale des taux circulant de testostérone, un faible pourcentage de patients (⩽ 5 %) peut présenter une aggravation temporaire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (exacerbation de la tumeur), se manifestant généralement par une augmentation des symptômes urinaires (< 2 %) et des douleurs métastatiques (5 %), qui peuvent être traitées de façon symptomatique. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement après 1 à 2 semaines.

Des cas isolés d'exacerbation des symptômes liés à la maladie tels qu'une obstruction de l'urètre ou une compression médullaire par des métastases peuvent survenir. C'est pourquoi les patients avec des lésions métastatiques vertébrales et/ou avec une obstruction de l'appareil urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des analogues de la GnRH de synthèse dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture.

Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la GnRH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la GnRH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.

Les patients traités au long cours par analogue de la GnRH en association avec la radiothérapie peuvent avoir plus d'effets secondaires en particulier gastro-intestinaux, liés à la radiothérapie.

Tolérance générale chez la femme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 10 % des patientes) sont la conséquence de la baisse du taux d'œstrogènes. Il s'agit de céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, changements d'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur et asthénie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Appétit diminué, rétention liquidienne
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Troubles du sommeil (incluant insomnie), trouble de l'humeur, diminution de la libido
Fréquent	Dépression *, nervosité
Peu fréquent	Labilité affective, anxiété, dépression **, désorientation
Fréquence indéterminée	État confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Dysgueusie, hypoesthésie, syncope, atteinte de la mémoire, perturbation de l'attention, paresthésie, tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Sécheresse oculaire, défauts visuels
Fréquence indéterminée	Perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinale	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale, gêne abdominale
Peu fréquent	Distension abdominale, diarrhée, bouche sèche, flatulence, ulcération buccale, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné, hyperhidrose, séborrhée
Peu fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, hirsutisme, onychoclasie, prurit, rash
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique, urticaire
Affections musculosquelettiques	
Fréquent	Arthralgie, spasme musculaire, douleur dans les membres
Peu fréquent	Dorsalgie, myalgie
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Affection mammaire, dyspareunie, saignement génital (incluant saignement vaginal, hémorragie de privation), syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale
Fréquent	Douleur mammaire
Peu fréquent	Saignement pendant les rapports sexuels, cystocèle, trouble menstruel (incluant dysménorrhée, métrorragie et ménorragie), kyste de l'ovaire, pertes vaginales
Fréquence indéterminée	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant douleur, gonflement, érythème et inflammation), œdèmes périphériques
Fréquence indéterminée	Fièvre, malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Poids abaissé
Fréquence indéterminée	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, pression artérielle augmentée

* Traitement de longue durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

** Traitement de courte durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

Une exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée), peut être observée très fréquemment (⩾ 10 %) lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'œstradiol et disparaît en 1 à 2 semaines.

La survenue d'hémorragies génitales incluant des métrorragies et des ménorragies peut être observée dans le mois suivant la première injection.

Dans l'infécondité féminine, l'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées.

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Cancer du sein :

Les effets indésirables les plus fréquents observés lors du traitement par triptoréline pendant une période allant jusqu'à 5 ans en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase dans les études TEXT et SOFT étaient les bouffées de chaleur, les troubles musculosquelettiques, la fatigue, l'insomnie, l'hyperhidrose, la sécheresse vulvovaginale et la dépression.

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec la triptoréline en association avec le tamoxifène (N = 2325) ou l'exémestane (N = 2318) sont rapportés dans le tableau suivant. La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité

Affections endocriniennes	
Fréquent	Diabète (intolérance au glucose), hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie, diminution de la libido, dépression
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Ischémie cérébrale, hémorragie du système nerveux central
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Ischémie myocardique
Rare	Prolongation de l'intervalle QT
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension
Fréquent	Embolie
Affections gastro-intestinale	
Très fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Trouble musculo-squelettique, ostéoporose
Fréquent	Fracture
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dyspareunie, sécheresse vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Réaction au site d'injection

Les effets indésirables identifiés ci-dessus doivent être considérés en plus des effets indésirables identifiés chez les hommes et les femmes dans les tableaux ci-dessus afin de décrire de manière complète le profil de tolérance pour l'utilisation dans la suppression de la fonction ovarienne (SFO) en association avec l'exémestane ou le tamoxifène.

L'ostéoporose a été rapportée avec une fréquence plus élevée lors de l'utilisation de la triptoréline en association à l'exémestane que lors de l'association au tamoxifène (39 % versus 25 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les troubles musculosquelettiques et les fractures ont également été plus fréquemment rapportés lors de l'association à l'exémestane que lors de l'association au tamoxifène (respectivement 89 % versus 76 % et 6,8 % versus 5,2 %).

L'hypertension a été rapportée comme un effet indésirable très fréquent lors de l'utilisation de la triptoréline en association avec l'exémestane ou le tamoxifène (respectivement 23 % et 22 %).

L'hyperglycémie et le diabète ont été rapportés comme des effets indésirables fréquents lors de l'utilisation de la triptoréline en association avec l'exémestane ou le tamoxifène (hyperglycémie : 2,6 % et 3,4 %, diabète : 2,3 % et 2,3 % respectivement).

Tolérance générale chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Comme avec les autres agonistes de la GnRH, les effets indésirables liés au traitement par la triptoréline le plus fréquemment observés au cours des essais cliniques étaient dus aux effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des saignements vaginaux pouvant être de faible intensité (spotting).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés. Ils sont considérés comme au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique (rapporté chez l'adulte homme et femme)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Obésité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Humeur modifiée
Fréquence indéterminée	Labilité émotionnelle, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Fréquence indéterminée	Perturbation visuelle
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale
Peu fréquent	Vomissement, constipation, nausées
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Prurit, rash, urticaire
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Cervicalgie
Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Saignement génital (incluant hémorragie vaginale, spotting), hémorragie de privation, hémorragie utérine, pertes vaginales
Peu fréquent	Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection)
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Fréquence indéterminée	Prolactinémie augmentée, pression artérielle augmentée

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, celui-ci sera traité de façon symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines, code ATC : L02AE04 : Antinéoplasique et immunomodulateur.

La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines).

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne. A la suite de certaines études chez l'animal, un autre mécanisme d'action a été évoqué : effet gonadique direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.

Cancer de la prostate :

L'administration d'une dose quotidienne de triptoréline peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour conséquence une augmentation initiale des taux de testostérone. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH, conduisant les stéroïdes à des taux de castration, dans un délai de 2 à 3 semaines, aussi longtemps que le produit est administré.

Le traitement est susceptible d'entraîner une amélioration des signes fonctionnels et objectifs.

Chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé, plusieurs études cliniques, randomisées, à long terme, ont démontré le bénéfice d'une privation androgénique associée à la radiothérapie (RT) en comparaison à la RT seule (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

Une étude clinique randomisée de phase III (EORTC 22961), portant sur 970 patients avec un cancer de la prostate localement avancé (principalement T2c-T4, avec des patients T1c à T2b avec un envahissement ganglionnaire régional), a recherché si une radiothérapie associée à une privation androgénique courte (6 mois, n = 483) était non inférieure à une radiothérapie associée à une privation androgénique longue (3 ans, n = 487). L'agoniste de la GnRH était la triptoréline (62,2 %) ou d'autres agonistes (37,8 %), et l'essai n'était pas stratifié sur le type d'agoniste.

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0 % et 15,2 %, respectivement dans les groupes « traitement hormonal court » et « traitement hormonal long », soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71 % = 1,79 ; IC à 95,71 % = [1,09 ; 1,85] ; p = 0,65 pour la non-infériorité et p = 0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée à la prostate était 4,78 % et 3,2 % respectivement dans les groupes « traitement hormonal court » et « traitement hormonal long », soit un risque relatif de 1,71 (IC 95 % [1,14 à 2,57] ; p = 0,002). La qualité de vie, évaluée avec l'échelle QLQ-C30, n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p = 0,37).

L'analyse post-hoc dans le sous-groupe triptoréline va dans le même sens de l'avantage du traitement long par rapport au traitement court sur la mortalité globale (risque relatif de 1,28 ; IC à 95,71 % = [0,89 ; 1,84] ; p = 0,38 et p = 0,08 respectivement pour les tests post-hoc de non-infériorité et de différence entre les groupes de traitement).

L'indication du cancer de la prostate localisé à haut risque est basée sur des études publiées sur l'association de la radiothérapie et des analogues de la GnRH. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 et D'Amico et al JAMA, 2008). Elles ont toutes démontré un avantage de l'association des analogues de la GnRH avec la radiothérapie. Dans les études publiées, il n'était pas possible de clairement différencier les populations respectives des indications du cancer de la prostate localement avancé et du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratérone ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enzalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline.

Puberté précoce :

L'inhibition de l'hyperactivité gonadotrope hypophysaire se manifeste, dans les deux sexes, par la suppression de la sécrétion d'estradiol ou de testostérone, par l'abaissement du pic de LH et par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux.

La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales nécessitant le recours à un traitement par acétate de médroxyprogestérone ou de cyprotérone.

Endométriose :

L'administration prolongée de triptoréline entraîne une suppression de la sécrétion d'estradiol et ainsi une mise au repos du tissu endométriosique.

Infécondité féminine :

L'administration de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope (FSH et LH). Ce traitement assure donc la suppression du pic intercurrent de LH endogène et permet une folliculogenèse de meilleure qualité ainsi qu'un recrutement folliculaire augmenté.

Fibromes utérins :

Les études ont démontré une diminution régulière et marquée du volume de certains fibromes utérins. Cette diminution est maximale au troisième mois de traitement. Le traitement par triptoréline induit une aménorrhée après le premier mois de traitement chez la plupart des patientes. Il permet la correction d'une éventuelle anémie résultante de ménorragies et/ou de métrorragies.

Cancer du sein :

Des études cliniques réalisées chez des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonosensible à un stade précoce ont été réalisées avec la triptoréline afin de supprimer la sécrétion ovarienne d'œstradiol, principale source d'œstrogènes. Sur la base d'études réalisées chez des femmes en bonne santé et des femmes atteintes d'endométriose, l'effet de la triptoréline est atteint 3 à 4 semaines après l'administration.

Deux études de phase 3 (SOFT et TEXT) ont exploré le bénéfice de la suppression de la fonction ovarienne (SFO) sur 5 ans en association avec le tamoxifène (T) ou un inhibiteur de l'aromatase (exémestane-E) chez des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonosensible à stade précoce.

La triptoréline était le principal traitement utilisé pour obtenir la SFO (91,0 % des sujets randomisés dans l'étude SOFT et 100 % dans l'étude TEXT). Les 9 % de femmes restantes de l'étude SOFT ont subi une ovariectomie bilatérale ou une irradiation ovarienne bilatérale.

Résultats de l'étude SOFT :

L'étude SOFT a été conçue pour évaluer la valeur ajoutée de la SFO associée au tamoxifène en tant que traitement adjuvant chez des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonosensible à stade précoce. Un total de 3047 femmes ont été incluses dans l'analyse (1015 femmes dans le groupe T + SFO, 1018 femmes dans le groupe T seul et 1014 femmes dans le groupe E + SFO).

Lors d'un suivi médian de 67 mois (5,6 ans), le traitement par T + SFO a réduit de façon non statistiquement significative le risque de maladie (évènement DFS) versus le traitement par T seul (HR = 0,83 ; IC à 95 %, 0,66 à 1,04 ; p = 0,10). La survie sans maladie (DFS) à 5 ans était de 86,6 % (IC à 95 %, 84,2 % à 88,7 %) chez les femmes du groupe T + SFO comparativement à 84,7 % (IC à 95 %, 82,2 % à 86,9 %) chez les femmes du groupe T seul.

Cependant, après ajustement des covariables prédéfinies dans le modèle multivarié de Cox, les femmes ayant reçu un traitement T + SFO ont un risque significativement réduit de maladie (évènement DFS) par rapport aux femmes traitées par T seul, avec une réduction de 22 % (HR = 0,78 ; IC à 95 % 0,62 à 0,98, p = 0,03).

Les femmes ayant reçu un traitement T + SFO avaient un risque réduit non significatif de survenue d'un évènement lié au cancer du sein (évènement BCFI) par rapport aux femmes traitées par T seul (HR = 0,81, IC à 95 %, 0,63 à 1,03, p = 0,09). Le pourcentage de patientes sans cancer du sein (BCFI) à 5 ans était de 88,4 % (IC à 95 %, 86,1 % à 90,3 %) pour les femmes ayant reçu un traitement T + SFO contre 86,4 % (IC à 95 %, 84,0 % à 88,5 %) pour les femmes ayant reçu T seul.

Cependant, après ajustement des covariables prédéfinies dans le modèle multivarié de Cox, les femmes traitées par T + SFO avaient un risque significativement réduit de survenue d'un évènement lié au cancer du sein (évènement BCFI) par rapport aux femmes traitées par T seul avec une réduction de 25 % (HR = 0,75, IC à 95 %, 0,59 à 0,96 ; p = 0,02).

Le bénéfice absolu est plus élevé chez les femmes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante. La survie sans maladie (DFS) à 5 ans pour les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante était de 80,7 % dans le bras T + SFO et de 77,1 % dans le bras T seul (HR = 0,82 ; IC à 95 %, 0,64 à 1,07) avec un bénéfice absolu de 3,6 % pour le bras T + SFO.

En particulier, le bénéfice de l'ajout de la SFO était observé pour la survie sans maladie (DFS) à 5 ans dans une analyse post-hoc pour le sous-groupe des femmes de moins de 40 ans (HR = 0,74 ; IC à 95 %, 0,53 ; 1,03) avec un bénéfice absolu de 4,4 % pour le groupe T + SFO comparé au groupe T seul.

Dans l'étude SOFT, les sujets du bras E + SFO avaient une réduction statistiquement significative du risque de maladie (évènement DFS), par rapport aux sujets du bras T seul (HR = 0,68, IC à 95 %, 0,53 à 0,86). Le taux de survie sans maladie (DFS) à 5 ans était de 89,0 % (IC à 95 %, 86,8 % à 90,9 %) parmi les sujets du bras E + SFO comparativement à 84,7 % (IC à 95 %, 82,2 % à 86,9 %) parmi les sujets du bras T seul.

Les sujets traités par E + SFO avaient une réduction statistiquement significative du risque de survenue d'un événement lié au cancer du sein (événement BCFI) par rapport aux sujets traités par T seul (HR = 0,64 ; IC à 95 %, 0,49 à 0,83). Le pourcentage de patientes sans cancer du sein (BCFI) à 5 ans était de 90,9 % (IC à 95 %, 88,9 % à 92,6 %) parmi les sujets ayant reçu E + SFO, comparativement à 86,4 % (IC 95 % : 84,0 % à 88,5 %) parmi les sujets traités par T seul.

Les sujets traités par E + SFO ont une réduction statistiquement significative du risque d'une récidive à distance par rapport aux sujets traités par T seul (HR = 0,71 ; IC à 95 %, 0,52 à 0,96). Le pourcentage de patientes sans récidive à distance (DRFI) à 5 ans était de 93,0 % (IC à 95 %, 91,2 % à 94,5 %) chez les sujets ayant reçu E + SFO comparativement à 90,7 % (IC à 95 %, 88,6 % à 92,4 %).

Le bénéfice absolu est plus élevé chez les femmes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Le taux de survie sans maladie (DFS) à 5 ans pour les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante était de 83,8 % dans le bras E + SFO et de 77,1 % dans le bras T seul (HR = 0,70, IC à 95 % : 0,53 à 0,92), avec un bénéfice absolu de 6,7 % pour le bras E + SFO.

Estimation selon la méthode Kaplan-Meier de la survie sans maladie (DFS) chez les femmes avant reçu une chimiothérapie préalable

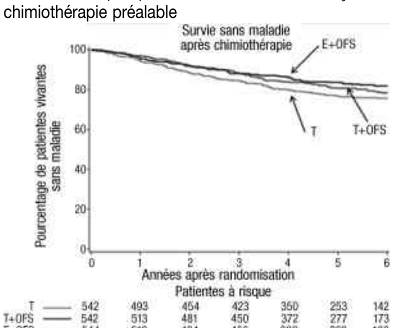

Dans l'étude SOFT à 3 bras, les femmes ayant reçu une chimiothérapie présentaient une proportion plus élevée de critères cliniques associés à un risque élevé de récidive : 49,3 % d'âge inférieur à 40 ans, 56,9 % avec des ganglions positifs, 47,0 % avec une tumeur de taille supérieure à 2 cm et 33,7 % avec une tumeur de grade 3.

Résultats combinés des études SOFT et TEXT :

L'objectif principal de l'étude TEXT était d'évaluer le rôle des inhibiteurs de l'aromatase (exémestane) chez les femmes traitées par SFO par rapport aux femmes traitées par SFO + T incluant toutes les femmes des études SOFT et TEXT. Un total de 4690 femmes ont été analysées : 2346 femmes dans le bras E + SFO et 2344 femmes dans le bras T + SFO.

A un suivi médian de 68 mois (5,7 ans), le traitement par E + SFO a permis de réduire de manière statistiquement significative le risque de maladie (évènement DFS) par rapport au traitement par SFO + T (HR = 0,72, IC à 95 %, 0,60 à 0,86, p = 0,0002). La survie sans maladie (DFS) à 5 ans était de 91,1 % (IC à 95 %, 89,7 % à 92,3 %) pour les femmes traitées par SFO + E contre 87,3 % (IC à 95 %, 85,7 % à 88,7 %) pour les femmes traitées par SFO + T.

Estimation selon la méthode Kaplan-Meier de la survie

sans maladie (DFS) chez les femmes traitées par SFO + E versus SFO + T

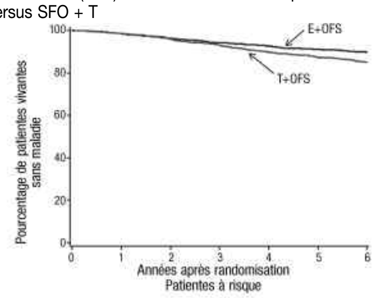

	0	1	2	3	4	5	6
E+OFS	2346	2217	2128	1848	1517	1289	866
T+OFS	2344	2247	2148	1845	1486	1261	834

Les femmes traitées par SFO + E avaient une réduction statistiquement significative du risque de survenue d'un événement lié au cancer du sein (événement BCFI) par rapport aux femmes traitées par SFO + T (HR = 0,66 ; IC à 95 %, 0,55 à 0,80 ; p < 0,0001). Le pourcentage de patientes sans cancer du sein (BCFI) à 5 ans à 92,8 % (IC à 95 %, 91,6 % à 93,9 %) pour les femmes traitées par SFO + E contre 88,8 % (IC à 95 %, 87,3 % à 90,1 %) pour les femmes traitées par SFO + T.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intramusculaire de la forme à libération prolongée, on observe une première phase de libération du principe actif suivie d'une phase de libération régulière qui se poursuit pendant 28 jours.
Après l'injection intramusculaire de Décapeptyl LP 3 mg chez des femmes atteintes d'endométriose et de fibromes utérins, la concentration sanguine maximale de triptoréline est atteinte entre 2 à 6 heures après l'injection, la valeur du pic est de 11 ng/ml. Il n'y avait aucune preuve d'accumulation du produit après des injections toutes les 4 semaines sur six mois.
Les concentrations plasmatiques minimales sont maintenues entre 0,1 et 0,2 ng/mL. La biodisponibilité du produit à libération prolongée est d'environ 50 %.
Ces données observées chez les patientes atteintes d'endométriose et de fibromes utérins peuvent être extrapolées aux patients atteints de cancer du sein car il n'est pas attendu d'impact de la maladie sur les propriétés de libération prolongée du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie animale n'ont pas montré de toxicité spécifique de la molécule. Les effets observés sont liés aux propriétés pharmacologiques du produit sur le système endocrinien.
La résorption de la poudre est complète en 40-45 jours.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La suspension pour injection doit être reconstituée en conditions aseptiques et en utilisant exclusivement l'ampoule de solvant pour injection.
Il faut suivre strictement les instructions pour la reconstitution mentionnées ci-après et dans la notice.
La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue fournie en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (20 G, sans système de sécurité) et transférée dans le flacon contenant la poudre. La suspension doit être reconstituée en agitant le flacon doucement d'un mouvement circulaire assez longtemps pour obtenir une suspension laiteuse et homogène. Ne pas retourner le flacon.
Il est important de vérifier qu'il n'y a pas d'agglomérats dans le flacon. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue sans retourner le flacon. L'aiguille pour la reconstitution doit être remplacée par l'aiguille pour injection (20 G avec système de sécurité) utilisée pour l'administration du produit.
Le produit est sous la forme d'une suspension, il doit être injecté dans le muscle fessier immédiatement après la reconstitution pour éviter sa précipitation.
Pour administration unique seulement.
Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.
Instructions d'utilisation :

1 - Préparation du patient avant la reconstitution du médicament

Préparer le patient en désinfectant le muscle fessier au site d'injection. Cette étape doit être réalisée en premier car la suspension doit être injectée immédiatement après la reconstitution.

2 - Préparation de l'injection

Deux aiguilles sont fournies dans la boîte.
Aiguille 1 : une aiguille longue (38 mm) sans système de sécurité à utiliser pour la reconstitution.

Aiguille 1 - 38 mm - 20 G

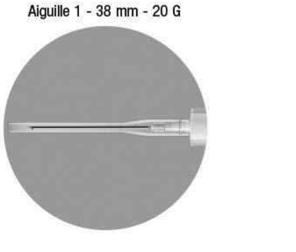

Aiguille 2 : une aiguille longue (38 mm) avec un système de sécurité à utiliser pour l'injection.

Aiguille 2 - 38 mm - 20 G

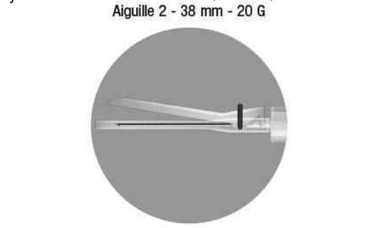

La présence de bulles au-dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit.

2a

- Sortir l'ampoule contenant le solvant. Si une partie de la solution est bloquée dans le haut de l'ampoule, la tapoter afin de la faire descendre dans le corps de l'ampoule.
- Visser l'**aiguille 1** (sans système de sécurité) sur la seringue. Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade.
- Casser le haut de l'ampoule en positionnant le point face à soi.
- Retirer le capuchon de l'aiguille 1. Insérer l'aiguille dans l'ampoule et prélever la totalité du solvant dans la seringue. Mettre de côté la seringue contenant le solvant.

2b

- Sortir le flacon contenant la poudre. Tapoter pour ramener au fond du flacon la poudre éventuellement accumulée en haut du flacon.
- Retirer le capuchon en plastique du flacon.
- Reprendre la seringue contenant le solvant et enfoncer verticalement l'aiguille au travers du bouchon en élastomère du flacon. Injecter le solvant **lentement**, de façon à, si possible, rincer toute la partie supérieure du flacon.

2c

- Remonter l'aiguille 1 au-dessus du niveau du liquide.
- Ne pas retirer l'aiguille du flacon. Reconstituer la suspension en agitant doucement le flacon d'un mouvement circulaire.
- Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'une suspension homogène et laiteuse.
- **Important : Vérifier l'absence d'agglomérats** (en cas d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à complète homogénéisation).

2d

- Quand la suspension est homogène, descendre l'aiguille et, **sans retourner le flacon**, aspirer toute la suspension. Une petite quantité de suspension restera dans le flacon et devra être éliminée. Un excès de poudre et de solvant est prévu lors de la fabrication pour autoriser cette perte lors de la préparation de la seringue.

- Enlever l'aiguille 1 utilisée pour la reconstitution en la saisissant par l'embout coloré. Visser sur la seringue l'aiguille 2 avec le système de sécurité.
- Faire basculer le manchon de protection de l'aiguille vers le corps de la seringue. Le manchon de protection reste dans la position que vous lui donnez.

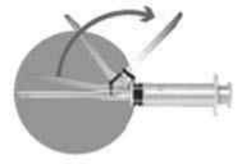

- Enlever le capuchon de l'aiguille.
- Amorcer l'aiguille en vidant l'air contenu dans la seringue et injecter immédiatement.

3 - Injection intramusculaire

- Pour éviter que la suspension précipite, injecter le produit immédiatement dans le muscle fessier.

4 - Après utilisation

Activer le système de sécurité d'une seule main.
- Remarque : garder constamment votre doigt derrière le butoir.
- Il existe deux méthodes pour activer le système de sécurité :
  - Méthode A : pousser le butoir avec votre doigt.

Méthode A

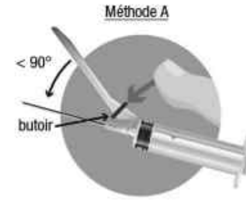

Ou
- Méthode B : pousser la gaine de protection sur une surface plane.

Méthode B

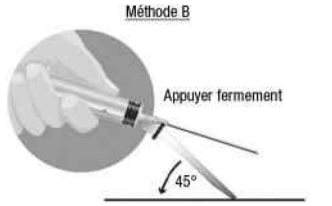

- Dans les deux cas, appuyer avec un mouvement ferme rapide jusqu'à l'audition d'un clic.
- Vérifier visuellement que l'aiguille est complètement prise dans le manchon de protection.

Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

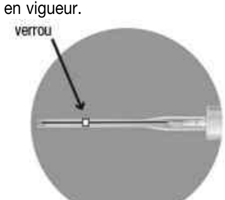

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933943769 (1995, RCP rév 21.09.17).
Prix : 113,79 € (flacon + ampoule).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc et non agréé Collect dans les indications « cancer du sein » et « cancer de la prostate localisé à haut risque » à la date du 08.11.17 (demandes à l'étude).

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

DÉCONTRACTYL ® comprimé

méphénésine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 500 mg (rose saumon) : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Méphénésine (DCI) .... 500 mg
Excipients : Noyau : amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique type A, carbonate de calcium, gel de silice, talc, stéarate de magnésium. *Enrobage :* Opadry II n° 85F24441 (macrogol 3000, dioxyde de titane, talc, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
POSOLOGIE :
Avaler avec un peu d'eau 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (soit 3 à 6 comprimés par jour).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Porphyrie.

RELATIVES :
- Grossesse ou allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les effets indésirables liés à l'utilisation de ce produit sont majorés par la prise concomitante d'alcool ou de médicaments dépresseurs du SNC.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes ou en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méphénésine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines est attirée sur la survenue possible d'une somnolence lors de l'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Exceptionnellement, des cas de choc anaphylactique ont été rapportés.
Rares cas de somnolence, nausées, vomissements, réactions allergiques à type d'éruption cutanée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques : Hypotonie musculaire, hypotension artérielle, troubles visuels, incoordination motrice, paralysie respiratoire.
Conduite à tenir : Transfert en milieu hospitalier et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant à action centrale (M : appareil locomoteur).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, la méphénésine est rapidement absorbée. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moins d'une heure. La demi-vie d'élimination est de 3/4 d'heure. La méphénésine est fortement métabolisée et excrétée principalement dans les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935120601 (1998, RCP rév 03.08.15).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

DÉCONTRACTYL® baume

méphénésine, nicotinate de méthyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 80 g.

COMPOSITION *p tube*

Méphénésine (DCI) .... 8 g
Nicotinate de méthyle .... 0,80 g
Excipients : macrogol 300, macrogol 3 000, alcool cétylique, huiles essentielles de lavande et de bergamote.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie cutanée.
Une application cutanée en légers massages, 2 à 3 fois par jour.
Durée de traitement limitée à 5 jours maximum sans avis médical.
Bien se laver les mains après chaque utilisation (afin d'éviter tout contact avec les yeux ou les muqueuses).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, sur une peau lésée, ni sous pansement occlusif.
- Enfant ayant des antécédents de convulsions fébriles ou non (en raison de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Pour usage externe exclusivement. Ne pas avaler.
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène ; en tenir compte en cas d'antécédent d'épilepsie. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.
Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier ne pas appliquer sur une surface étendue du corps, ni sur les seins en cas d'allaitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines est attirée sur le fait que ce médicament contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et, en cas de non-respect des doses préconisées, peuvent entraîner chez certains patients âgés un état d'agitation et de confusion.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.
En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et en cas de non-respect des doses préconisées : risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ; possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. En cas de non-respect des doses préconisées, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, et possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : à visée antalgique (code ATC : M02AX10 ; M : système locomoteur).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931642459 (1955/96, RCP rév 13.07.10).
Non remb Séc soc. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DECTANCYL® comprimé

dexaméthasone acétate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 0,5 mg : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Dexaméthasone (DCI) acétate .... 0,5 mg
Excipients : amidon de pomme de terre, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, saccharose, talc.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Affections ou maladies :
Collagénoses, connectivites :
- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :
- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :
- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :
- Thyroïdite subaiguë de de Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.
- Hyperplasie surrénale congénitale, en cas d'échec de l'hydrocortisone.

Hématologiques :
- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales.

Infectieuses :
- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :
- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :
- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stade III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :
- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West)/syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :
- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :
- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :
- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :
- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de dexaméthasone.

POSOLOGIE :
Adulte :
La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.
- ***Traitement d'attaque :***
  0,05 mg/kg/jour à 0,2 mg/kg/jour (0,35 mg/kg/jour à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 6 à 24 comprimés chez un adulte de 60 kg.
  Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour de dexaméthasone (0,75 mg/kg/jour à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 12 à 24 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.
  Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.
- ***Traitement d'entretien :***
  0,5 à 1,5 mg/jour, soit 1 à 3 comprimés par jour.

Population pédiatrique :
La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.
Chez les enfants qui ne peuvent pas avaler, les comprimés seront écrasés et mélangés à l'alimentation.
- ***Traitement d'attaque :***
  0,075 mg/kg/jour à 0,3 mg/kg/jour de dexaméthasone (0,5 à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 4 à 15 comprimés pour un enfant de 25 kg.
- ***Traitement d'entretien :***
  0,03 mg/kg/jour. A titre indicatif : 1 à 2 comprimés pour un enfant de 25 kg.

Dans l'indication hyperplasie surrénale congénitale, en cas d'échec de l'hydrocortisone, la posologie varie de 0,25 à 0,5 mg le soir au coucher (0,5 à 1 comprimé par jour).
La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïde et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

EN GÉNÉRAL :
Le traitement « à la dose d'attaque » doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire.
Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours d'un repas.

ARRÊT DU TRAITEMENT :
Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.
Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.
Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.
Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas, à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.
Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- Hypersensibilité à la dexaméthasone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants, rilpivirine, daclatasvir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- Ce médicament est déconseillé en association avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
- Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
- La survenue de crises liées à la présence d'un phéochromocytome, et pouvant être fatales, a été rapportée après administration de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients chez qui un phéochromocytome est suspecté ou identifié qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque (cf Effets indésirables).
- Au cours de l'expérience après commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients présentant des tumeurs malignes hématologiques après l'utilisation de la dexaméthasone seule ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie. Un patient à haut risque de SLT, comme des patients avec un taux prolifératif élevé, une masse tumorale importante et une sensibilité élevée aux agents cytotoxiques, doivent être surveillés de près et des mesures de précaution appropriées doivent être prises.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de traitement par corticoïdes au long cours :
- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
  Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

DC INTERACTIONS

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations contre-indiquées :

- Vaccins vivants atténués : à l'exception des voies inhalées et locales, et pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués même pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.

Spécifique à Dectancyl 0,5 mg, comprimé (dexaméthasone) :

- Rilpivirine : avec la dexaméthasone à usage systémique, risque de diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par la dexaméthasone. Association contre-indiquée à l'exception de la dexaméthasone administrée en dose unique.
- Daclatasvir : avec la dexaméthasone à usage systémique, risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Association contre-indiquée à l'exception de la dexaméthasone administrée en dose unique.

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

Spécifique à Dectancyl 0,5 mg, comprimé (dexaméthasone) :

- Siméprévir : avec la dexaméthasone à usage systémique, risque de diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par la dexaméthasone. Association déconseillée à l'exception de la dexaméthasone administrée en dose unique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digoxine : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Spécifique à Dectancyl 0,5 mg, comprimé (dexaméthasone) :

- Aminoglutéthimide : diminution de l'efficacité de la dexaméthasone, par augmentation de son métabolisme hépatique. Adaptation de la posologie de la dexaméthasone.
- Praziquantel : diminution des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la dexaméthasone. Décaler l'administration des deux médicaments d'au moins une semaine.

Associations à prendre en compte :

- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, télithromycine, voriconazole : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né. En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles, survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet de classe des corticostéroïdes - cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, choriorétinopathie (fréquence indéterminée). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes (code ATC : H02AB02 ; H : hormones systémiques non sexuelles).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles.

Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après absorption orale, le pic sérique est atteint 1 à 2 heures après la prise et la concentration est réduite de moitié à la 6e heure.

La demi-vie plasmatique est supérieure à 300 minutes et la demi-vie biologique est estimée entre 36 et 54 heures.

Le métabolisme se fait par voie rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930285367 (1959/97, RCP rév 02.10.17).

Prix : 3,70 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DÉDROGYL ®

calcifédiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes à 15 mg/100 ml (incolore) : Flacon compte-gouttes de 10 ml (= 300 gouttes), boîte unitaire.

COMPOSITION *p goutte*

Calcifédiol (DCI) monohydraté,
exprimé en calcifédiol anhydre* .... 5 µg
Excipient : propylèneglycol.
1 ml = 30 gouttes.

* Ou 25-OH colécalciférol.

DC INDICATIONS

Enfant et nourrisson :

- Rachitisme carentiel.
- Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des anticonvulsivants.
- Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale.

Adulte :

- Ostéomalacie (nutritionnelle ou par malabsorption).
- Traitement de la carence en vitamine D.
- Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des anticonvulsivants.
- Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pour obtenir un dosage précis des gouttes, tenir le flacon retourné verticalement au-dessus d'un verre.

Diluer les gouttes dans un peu d'eau, de lait ou de jus de fruit.

1 goutte = 5 µg.

Enfant et nourrisson (sous surveillance de la calciurie et de la calcémie, selon les précautions indiquées ci-dessous) :

- Rachitisme carentiel : 2 à 4 gouttes par jour.
- Prévention des troubles calciques :
  - de la corticothérapie : 1 à 4 gouttes par jour ;
  - des anticonvulsivants : 1 à 5 gouttes par jour.
- Prévention de la carence en vitamine D native dans l'insuffisance rénale : 2 à 6 gouttes par jour.

Adulte :

- Ostéomalacie :
  - nutritionnelle : 2 à 5 gouttes par jour ;
  - par malabsorption, et des anticonvulsivants : 4 à 10 gouttes par jour.
- Traitement de la carence en vitamine D : 2 à 5 gouttes par jour.
- Prévention des troubles calciques :
  - de la corticothérapie : 1 à 4 gouttes par jour ;
  - des anticonvulsivants : 1 à 5 gouttes par jour.
- Prévention de la carence en vitamine D native dans l'insuffisance rénale : 2 à 6 gouttes par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de surveiller la clairance de la créatinine, et la phosphorémie et d'éviter une hypercalcémie même modérée.

Pour éviter un surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association avec d'autres traitements contenant de la vitamine D ou ses dérivés. En cas d'apport élevé en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Contrôle biologique :

L'administration de ce médicament exige un dosage préalable et une surveillance répétée de la calciurie et de la calcémie pour éviter tout risque de surdosage, 1 à 3 mois après le début du traitement, puis en général tous les 3 mois environ (en cas de traitement prolongé) :

- toute calcémie supérieure à 105 mg/l (2,62 mmol/l) doit faire interrompre le traitement au moins pour 3 semaines ;
- si la calciurie s'élève à plus de 4 mg/kg/jour (0,1 mmol/kg/jour), il faut conseiller une boisson abondante (chez l'adulte, 2 litres d'eau peu minéralisée par jour) et interrompre le traitement au moins transitoirement. Chez l'enfant, la calciurie normale est inférieure à 5 mg/kg/jour (0,125 mmol/kg/jour).

L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration de 25-OH-D3 de l'ordre de 20 à 30 ng/ml.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : L'administration de vitamine D3 25-hydroxylée peut être envisagée au cours de la grossesse, mais il n'existe pas d'études chez la femme enceinte permettant de préciser une dose particulière. Toutefois, il convient de ne pas dépasser la posologie de 2 à 3 gouttes par jour.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables n'apparaissent pas aux doses thérapeutiques, mais en cas de surdosage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Hypercalcémie résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D ou de ses dérivés.

Symptômes :

- Cliniques : anorexie, nausées, vomissements ; polyurie-polydipsie, déshydratation ; hypertension artérielle ; arrêt de croissance ; lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- Biologiques : hypercalciurie, hypercalcémie, hyperphosphorémie, hyperphosphaturie, insuffisance rénale.

Conduite d'urgence : Réanimation en service spécialisé si hypercalcémie sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine D

L'administration de calcifédiol court-circuite la phase hépatique du métabolisme de la vitamine D et apporte ainsi directement dans l'organisme ce premier métabolite.

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et le phosphore, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le calcifédiol ou 25-hydroxycolécalciférol, obtenu par synthèse, est le premier métabolite de la vitamine D_3 issu à l'état naturel de l'hydroxylation sur le carbone 25 de la vitamine D_3 dans le foie. Le calcifédiol est ainsi la forme circulante de la vitamine D.

Sa demi-vie est de l'ordre de 18 à 21 jours et son stockage dans les graisses est moins important que celui de la vitamine D en raison, vraisemblablement, de sa plus faible liposolubilité.

Enfin le calcifédiol subit, dans le rein, une seconde hydroxylation donnant naissance au 1,25-dihydroxycolécalciférol.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931786320 (1974/97, RCP rév 01.07.16).

Prix : 7,03 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect. AP de Paris.

Titulaire de l'AMM : Desma Pharma sarl, 25 rue La Boétie, 75008 Paris.

Exploitant :

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

DÉFANYL ®

amoxapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 100 mg (bleu clair) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 50 mg (orangé) : Boîte de 25, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Amoxapine (DCI) .... 100 mg
ou 50 mg

Excipients (communs) : hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs gélifiable (amidon Starx-1500), amidon de maïs, stéarate de magnésium, acide stéarique, laque indigotine (cp 100 mg), laque jaune de quinoléine et laque érythrosine (cp 50 mg).

DC INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser le dosage adapté de comprimé (50 ou 100 mg) en fonction de la dose journalière prescrite.

POSOLOGIE :

Dépression :

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 100 à 400 mg par jour.

La posologie initiale est le plus souvent de 100 mg, mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Traitements psychotropes associés :

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

Populations à risque :

Sujet âgé :

Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire, en pratique, à la moitié de la posologie minimale recommandée (cf Pharmacocinétique). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusions).

Insuffisants hépatiques et rénaux :

Il convient de diminuer la posologie (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

La dose journalière sera répartie au cours de la journée en 1 à 3 prises, à distance des repas. Une fois la posologie d'entretien établie, la dose journalière pourra être prise en une seule fois au coucher.

Durée de traitement :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois), afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'amoxapine.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et au sultopride (cf Interactions).

Ce médicament ne doit généralement pas être prescrit dans les cas suivants :

- Association avec les IMAO-A (moclobémide, toloxatone), l'alcool, la clonidine et apparentés, les sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Comme lors de tout traitement par antidépresseur, le risque suicidaire chez les patients déprimés persiste en début de traitement, la levée de l'inhibition psychomotrice pouvant précéder l'action antidépressive proprement dite.

De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par l'amoxapine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

L'amoxapine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début du traitement par l'IMAO.

* Syndrome sérotoninergique :
Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.
Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.
Ces symptômes peuvent être d'ordre :
- psychique (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma),
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- digestif (diarrhée).
Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Clonidine et apparentés (décrit pour désipramine et imipramine) : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique* (cf supra). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Sympathomimétiques alpha et bêta : adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
- Acide valproïque, valpromide : surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.
- Carbamazépine : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur, d'une part), et diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant, d'autre part). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
- Antidépresseurs sérotoninergiques purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline : augmentation des concentrations plasmatiques des deux antidépresseurs avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables. En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique (en cas de relais d'un traitement à la fluoxétine par un antidépresseur imipraminique, la posologie initiale sera prudente, avec augmentation progressive en raison de la longue demi-vie de la fluoxétine et de son métabolite actif).
- Sympathomimétiques alpha et bêta : adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique). Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure chez l'adulte.

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs (sauf clonidine et apparentés) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs). Clonidine et apparentés : cf Associations déconseillées.
- Atropine et autres substances atropiniques : antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiame, étifoxine) ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Baclofène : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Guanéthidine (voie oculaire) ; décrit pour amitriptyline, désipramine, imipramine et maprotiline : diminution de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine (inhibition de son entrée dans la fibre sympathique, site d'action).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, si les données sont très limitées pour l'amoxapine, elles semblent exclure un risque malformatif particulier des antidépresseurs imipraminiques.

Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :

- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnée, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser l'amoxapine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Toutefois un traitement ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter un risque de sevrage pour la mère. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par amoxapine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel est mal connu, mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils découlent, pour la plupart, des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.

Liés aux effets périphériques de la molécule :

Ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie.

- Effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante) : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire.
- Effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.

Liés aux effets centraux :

- Fréquemment observée : somnolence ou sédation (effet antihistaminergique), plus marquée en début de traitement.
- Beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).

Liés à la nature même de la maladie dépressive :

- Levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire.
- Inversion de l'humeur, avec apparition d'épisodes maniaques.
- Réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :

- Prise de poids.
- Troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées).
- Troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée.
- Bouffées de chaleur.
- Réactions cutanées allergiques.
- Dysarthrie.
- Hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles.
- Troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie.
- Syncope.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé). Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaques et respiratoires, pendant au moins 5 jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur/inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine (N : système neveux), code ATC : N06AA17.

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine, dont la transmission synaptique est facilitée.

L'amoxapine a une affinité très importante pour les récepteurs sérotoninergiques : c'est un antagoniste des récepteurs 5HT2.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique modéré, à l'origine d'effets indésirables, et présente une faible affinité pour les récepteurs adrénergiques ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) et dopaminergiques (D2).

Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'amoxapine est bien absorbée, mais la prise d'aliments retarde l'absorption. Elle est métabolisée par le foie en 7-hydroxy- et 8-hydroxy-amoxapine, composés pharmacologiquement actifs.

Sa demi-vie d'élimination est de 8 heures environ, mais celle de son métabolite 8-hydroxylé est de 30 heures.

L'élimination est à 70 % rénale, sous forme de métabolites glucuroconjugués.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisants hépatiques et rénaux : il convient de diminuer la posologie de l'amoxapine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933338602 (1986, RCP rév 05.12.16) cp 100 mg.
3400933086039 (1979, RCP rév 05.12.16) cp 50 mg.

Prix : 11,59 € (30 comprimés à 100 mg).
4,83 € (25 comprimés à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

DÉFILTRAN ®

acétazolamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 10 % : Tube de 100 g.

COMPOSITION *p tube*

Acétazolamide (DCI) .... 10 g

Excipients : paraffine liquide légère, cire émulsionnante non ionique au cétostéaromacrogol, graisse de laine, propylèneglycol, carbomère 934, hydroxyde de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : graisse de laine, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des œdèmes post-traumatiques ou post-opératoires.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Appliquer 2 à 3 fois par jour sur la zone à traiter.
Masser jusqu'à pénétration complète.
Se laver les mains après utilisation.
Population pédiatrique : Sans objet.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie cutanée.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, un eczéma, une lésion infectée ou une plaie ni sous pansement occlusif.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

L'attention des sportifs sera attirée par le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Ce médicament contient de la lanoline et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Le médicament contient des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Le médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC **INTERACTIONS**

Associations à prendre en compte :

- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique et, si besoin, contrôle des taux plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.
- Quinidiniques (hydroquinidine, quinidine) : augmentation des concentrations plasmatiques de quinidiniques et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la quinidinémie ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A éviter durant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.
- Érythème et/ou prurit réversible à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, une utilisation excessive risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : A visée antiœdémateuse ; code ATC : M (système locomoteur).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930669105 (1974/96, RCP rév 11.04.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoire TRADIPHAR
176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : http://www.tradiphar.com

DELIPROCT ®

prednisolone, cinchocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 6, sous plaquettes.
Pommade rectale : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Suppositoire :	*p suppos*
Prednisolone (DCI) caproate	1,3 mg
Cinchocaïne (DCI) chlorhydrate	1 mg

Excipient : glycérides hémisynthétiques solides.

Pommade :	*p tube*
Prednisolone (DCI) caproate	57 mg
Cinchocaïne (DCI) chlorhydrate	150 mg

Excipients : monoricinoléate de polyéthylèneglycol 400, huile de ricin hydrogénée, alcool de cire, parfum Chypre (association d'huile essentielle de bergamote, d'acétate de benzyle, d'aldéhyde cyclamen, de phtalate de diéthyle, de cétones et d'autres esters et aldéhydes aliphatiques et aromatiques), huile de ricin.
Excipients à effet notoire (pommade rectale) : huile de ricin, huile de ricin hydrogénée.

DC **INDICATIONS**

Suppositoire :
Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.
Pommade rectale :
Traitement des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Suppositoire : 1 suppositoire par jour (en cas de crise aiguë, 2 à 3 le premier jour).
Pommade rectale : 1 ou 2 applications par jour en couche mince (en cas de crise aiguë, 3 ou 4 le premier jour).
Le traitement doit être de courte durée.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité aux substances actives, aux autres anesthésiques locaux, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

La pommade rectale contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple : eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale.
- Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, l'administration doit être interrompue et un examen proctologique est indispensable.
- Dû à la présence de la prednisolone : ce traitement n'est pas indiqué dans les maladies anales d'origine bactérienne, mycosique, virale ou parasitaire en l'absence de traitement anti-infectieux spécifique.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

En cas d'utilisation prolongée de Deliproct (supérieure à 4 semaines), l'apparition de symptômes locaux tels que l'atrophie cutanée ne peut pas être exclue.
Des réactions allergiques cutanées peuvent se produire dans de rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Selon les résultats des études de toxicité avec la prednisolone et le chlorhydrate de cinchocaïne, aucun risque d'intoxication aiguë n'est attendu à la suite d'une seule administration rectale ou périanale de Deliproct, même en cas de surdosage accidentel. En cas d'ingestion accidentelle du produit (par exemple, quelques grammes de pommade ou quelques suppositoires), ce sont surtout les effets systémiques du chlorhydrate de cinchocaïne qui sont attendus. Ces effets, dépendant de la dose ingérée, peuvent se manifester par des troubles sévères de type cardiovasculaire (dépression de la fonction cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque) et des troubles du système nerveux central (convulsions, détresse respiratoire).

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorroïdaire topique. Code ATC : C05AA.
La prednisolone est un corticoïde anti-inflammatoire.
Cette activité est complétée par la présence d'un anesthésique local, de type amide, le chlorhydrate de cinchocaïne.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Suppositoire :
Durée de conservation : 30 mois.
A conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).
Pommade rectale :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930288849 (1963/91, RCP rév 09.05.17) suppos.
3400931395430 (1963/91, RCP rév 12.05.17) pommade.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

DELPRIM ®

triméthoprime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 300 mg (avec barre de cassure*) : Boîte de 3, sous plaquettes thermoformées.
* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise orale du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Triméthoprime .... 300 mg
Excipients : hydrogénophosphate de calcium, mannitol, polyvidone, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique.

DC **INDICATIONS**

Delprim 300 mg, comprimé est indiqué chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires.
Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi du triméthoprime (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Posologie :

Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.
Chez la femme adulte et l'adolescente :

Indications	Posologie
Cystites aiguës non compliquées	300 mg/jour, en une prise quotidienne, pendant 3 jours

Le schéma d'administration optimal chez le sujet normo-rénal et chez le sujet insuffisant rénal n'est pas établi.
Mode d'administration :
Voie orale.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) : risque de déclenchement d'hémolyse.
- Pendant l'allaitement dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyse.
- Anémie macrocytaire.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 mL/mn).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec le méthotrexate (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité :

Il est attendu qu'une monothérapie antibiotique soit privilégiée à une association d'antibiotiques chaque fois que possible.
L'utilisation du triméthoprime seul est envisagée dans des recommandations thérapeutiques dans le traitement prophylactique des cystites récidivantes, dans le traitement curatif des cystites à risque de complication dont les cystites gravidiques, les bactériuries asymptomatiques gravidiques, selon une dose unitaire et/ou une durée de traitement différentes de celles du traitement curatif des cystites aiguës non compliquées.
Population pédiatrique :
Les données sont limitées chez l'adolescente.

Surveillance biologique particulière :

Le triméthoprime sera utilisé avec précautions chez les sujets présentant une dyscrasie sanguine, une insuffisance hépatique ou rénale. Une surveillance biologique devra être effectuée.

Affections hématologiques :

Le triméthoprime peut induire la survenue de troubles hématologiques notamment une leucopénie, une thrombocytopénie ou encore une anémie mégaloblastique (cf Effets indésirables). Le triméthoprime interfère dans le métabolisme de l'acide folique, ce qui peut provoquer une altération de l'hématopoïèse, en particulier lors de traitement prolongé ou à forte dose. Les accidents hématologiques sont plus fréquents chez les sujets ayant une carence préexistante en folates : sujet âgé, alcoolisme, insuffisance hépatique chronique, dénutrition, malabsorption chronique, grossesse.
Un contrôle hématologique est nécessaire en cas de :
- traitement itératif,
- chez le sujet âgé de plus de 65 ans,
- et chez les sujets carencés en folates.

Les manifestations hématologiques sévères imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement. Les modifications hématologiques mineures sont généralement réversibles après traitement par acide folinique.
L'utilisation du triméthoprime est contre-indiquée en association avec le méthotrexate (cf Contre-indications, Interactions) et est contre-indiquée en cas d'anémie macrocytaire (cf Contre-indications).

Kaliémie :

Une surveillance de la kaliémie est nécessaire chez certains patients à risque notamment les sujets insuffisants rénaux et les sujets âgés, ce d'autant qu'ils peuvent recevoir d'autres médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions, Effets indésirables).

Réactions de photosensibilité :

Les patients devront être informés du risque potentiel de réactions de photosensibilité. L'exposition au soleil ou aux rayonnements UV devra être évitée et le port de vêtement pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil est recommandé pendant toute la durée du traitement et jusqu'à deux jours suivant l'arrêt.

Interférences biologiques :

Le triméthoprime peut interférer avec le dosage de la clairance de la créatinine plasmatique quand la réaction à l'acide picrique est utilisée. Il en résulte une surestimation de l'ordre de 10 %.
Le triméthoprime peut interférer avec le dosage du méthotrexate qui utilise la méthode compétitive de liaison protéique, lorsque la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Cependant, il n'y a pas d'interférence si le méthotrexate est dosé par une méthode radio-immunologique.

DC **INTERACTIONS**

Association contre-indiquée :

+ Méthotrexate :
Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par l'inhibition additive de la dihydrofolate réductase et par la diminution de son excrétion rénale.

Association déconseillée :

+ Répaglinide :
Augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide pouvant être responsable d'une augmentation ou d'une prolongation de l'effet hypoglycémiant.
Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Pyriméthamine :
Anémie mégaloblastique, plus particulièrement à fortes doses des deux produits (déficit en acide folique par administration de deux 2-4 diaminopyrimidines).
Contrôle régulier de l'hémogramme et association d'un traitement par l'acide folinique (injections IM régulières).

Associations à prendre en compte :

+ Ciclosporine :
Augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine.
+ Autres hyperkaliémiants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Le triméthoprime peut agir comme facteur favorisant lorsqu'il est associé à d'autres médicaments tels que suscités.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Grossesse :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le triméthoprime au cours du premier trimestre de grossesse.
Aux 2ème et 3ème trimestres, l'utilisation peut être envisagée si besoin.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
Le recul clinique et les données publiées sur un effectif encore limité de patientes ne mettent en évidence aucune augmentation de fréquence globale des malformations ou de troubles néonataux.
Deux études récentes évoquent cependant une possibilité d'atteintes spécifiques touchant le tube neural et le cœur, en cas d'exposition au cours des trois mois suivant les dernières règles. Le mécanisme d'action incriminé serait celui d'une interférence avec les folates.
Ces résultats doivent être confirmés et ne justifient pas à eux seuls de conseiller une interruption de grossesse.
Néanmoins, si le triméthoprime est utilisé en début de grossesse, une supplémentation en acide folique peut

être proposée pendant la durée du traitement, sans évaluation à ce jour de son efficacité dans la prévention des anomalies évoquées.

En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible. Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour lors de l'administration à proximité de l'accouchement.

Allaitement :

En raison du passage dans le lait du triméthoprime, l'allaitement est contre-indiqué dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Delprim n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie mégaloblastique, méthémoglobinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Cas exceptionnels d'uvéite rapidement réversibles après traitement local et arrêt du triméthoprime
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, gastralgies
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Augmentation des transaminases, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Démangeaisons, prurit, urticaire, érythème, réactions de photosensibilité

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes de surdosage ne sont pas différents des effets indésirables décrits précédemment.

Dans le cas d'un surdosage aigu ou chronique, une dépression médullaire peut survenir se manifestant par une thrombopénie, leucopénie ou une anémie mégaloblastique qui serait liée à la carence en acide folique.

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés à des posologies élevées avec des augmentations de la kaliémie progressive et une réversibilité à l'arrêt du traitement.

Traitement :

En fonction des symptômes, les mesures thérapeutiques suivantes peuvent être envisagées : lavage gastrique, induction de l'excrétion rénale par acidification des urines, hémodialyse (la dialyse péritonéale n'est pas efficace) et surveillance hématologique et électrolytique. Si une dyscrasie sanguine significative survient, des injections d'acide folinique peuvent être indiquées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Triméthoprime et dérivés, code ATC : J01EA01.

Le triméthoprime est un antibiotique de la famille des diaminopyrimidines.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (v.5.0, 2015-01-01) :

Enterobacteriaceae	S ⩽ 2 mg/l et R > 4 mg/l
Staphylococcus spp.	S ⩽ 2 mg/l et R > 4 mg/l
Enterococcus spp.	S ⩽ 0.03(1) mg/l et R > 1 mg/l
Streptococcus des groupes A, B, C et G	S ⩽ 2 mg/l(2) et R > 2 mg/l(2)

(1) L'activité du triméthoprime est incertaine vis-à-vis des entérocoques.

(2) Concentrations critiques définies pour *S.agalactiae* (streptocoques du Groupe B).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes :

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : corynébactéries, *Staphylococcus aureus.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus* sp, *Staphylococcus* coagulase négative, *Streptococcus* sp.
- Aérobies à Gram − : *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Morganella morganii*, *Proteus* sp, *Serratia* sp.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter* sp, *Pseudomonas aeruginosa.*
- Autres : *Chlamydia* sp, *Mycoplasma* sp.

* La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration *per os*, le triméthoprime est rapidement et presque totalement absorbé. La présence du bol alimentaire ne semble pas retarder l'absorption.

Distribution :

- Les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1 à 4 heures et sont fonction de la dose administrée ; après une prise unique par voie orale de 300 mg, elles sont comprises entre 3 et 3,60 µg/ml.
- La demi-vie plasmatique est comprise entre 9 et 17 heures. Par rapport à l'adulte, la demi-vie est plus courte chez l'enfant.
- Diffusion tissulaire et humorale :
  - Les concentrations tissulaires en triméthoprime sont généralement supérieures aux concentrations plasmatiques correspondantes, notamment, dans les poumons, reins et tissus prostatiques.
  - Les concentrations en triméthoprime sont également supérieures aux concentrations plasmatiques dans la bile, la salive, les expectorations, le liquide prostatique, l'urine et les sécrétions vaginales. Le triméthoprime diffuse, également, dans le liquide céphalorachidien et le placenta.
- Liaison aux protéines plasmatiques : environ 45-50 pour cent.

Biotransformation :

Les voies métaboliques consistent en une O-déméthylation, une N-oxydation, une alpha-hydroxylation. Cette biotransformation ne concerne que 10 pour cent à 20 pour cent du triméthoprime absorbé. Certains dérivés seraient biologiquement actifs.

Élimination :

L'élimination du triméthoprime est principalement urinaire (60 pour cent de la dose administrée en 24 heures) et se fait surtout sous forme non métabolisée (80 pour cent de la dose éliminée).

Seule une faible fraction est éliminée dans les fèces.

La concentration urinaire en triméthoprime après une prise unique par voie orale de 300 mg se maintient pendant 24 heures au-dessus des C.M.I. de la plupart des germes responsables d'infections urinaires (40,5 µg/ml en moyenne entre la 16^{e} et la 24^{e} heure).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930057728 (1983, RCP rév 25.03.16).

Prix : 5,18 €.

Remb Séc soc et agréé Collect dans la seule indication : « traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme et de l'adolescente ».

Titulaire de l'AMM : Delis R. et D.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DELTYBA ®
délamanid

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond ; jaune) : Boîte de 48, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Délamanid (DCI)	50 mg

Excipients : Noyau : phtalate d'hypromellose, povidone, *all-rac-α-tocophérol*, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), carmellose calcique, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, lactose monohydraté. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (100 mg/cp).

DC INDICATIONS

Deltyba est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par délamanid doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant.

Le délamanid doit toujours être administré dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Après la fin de la période de 24 semaines de multithérapie avec le délamanid, un schéma d'association appropriée devra être poursuivi, conformément aux recommandations de l'OMS.

Il est recommandé d'administrer le délamanid par thérapie sous observation directe (DOT).

POSOLOGIE :

La dose recommandée pour les adultes est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

Patient âgé (plus de 65 ans) :

Aucune donnée n'est disponible pour la population âgée.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du délamanid chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son utilisation chez ces patients est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le délamanid est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du délamanid chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le délamanid doit être pris au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Albumine sérique < 2,8 g/dl (cf Mises en garde/Précautions d'emploi concernant l'utilisation chez les patients dont l'albumine sérique est ⩾ 2,8 g/dl).
- Prise de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple carbamazépine).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement par délamanid pendant plus de 24 semaines consécutives.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du délamanid pour traiter :

- la tuberculose extrapulmonaire (par exemple du système nerveux central, la tuberculose osseuse),
- les infections dues à des espèces de mycobactéries autres que celles du complexe *M. tuberculosis*,
- une infection latente par *M. tuberculosis.*

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du délamanid en association avec d'autres médicaments pour traiter *M. tuberculosis* sensible aux médicaments.

Utiliser le délamanid uniquement dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MR, conformément aux recommandations de l'OMS, afin de prévenir l'apparition de résistance au délamanid.

Une résistance au délamanid est apparue en cours de traitement. Le risque de résistance au délamanid semble être accru lorsque ce dernier est utilisé en association avec un petit nombre de médicaments que l'on prévoit actifs et/ou lorsque ces médicaments additionnels ne faisaient pas partie des agents considérés comme les plus efficaces contre *M. tuberculosis.* En outre, des données cliniques limitées indiquent que l'ajout du délamanid aux schémas destinés à traiter la TB-MR résistante à la rifampicine et à l'isoniazide mais sensible aux autres substances, a procuré l'efficacité la plus élevée, tandis que l'utilisation du délamanid avec les meilleurs schémas thérapeutiques disponibles pour le traitement de la tuberculose ultrarésistante a été associée à l'efficacité la plus faible.

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez les patients traités par délamanid. Cet allongement augmente lentement avec le temps au cours des 6 à 10 premières semaines de traitement, puis se stabilise. L'allongement de l'intervalle QTc est en corrélation étroite avec le DM-6705, principal métabolite du délamanid. L'albumine plasmatique et le CYP3A4 régulent respectivement la formation et le métabolisme du DM-6705 (voir Éléments particuliers à prendre en compte, ci-dessous).

Ampleur de l'effet d'allongement de l'intervalle QT :

Dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de TB-MR recevant 100 mg de délamanid deux fois par jour, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF corrigées en fonction du placebo par rapport à la situation initiale étaient de 7,6 ms à 1 mois et de 12,1 ms à 2 mois. Une proportion de 3 % des patients ont connu une augmentation de 60 ms ou plus à certains moments au cours de l'essai et 1 patient a présenté un intervalle QTcF > 500 ms (cf Effets indésirables). Aucun cas de torsades de pointes ou d'événements avec un lien temporel évocateurs de pro-arythmies n'est survenu.

Recommandations générales :

Il est recommandé de pratiquer des électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement et tous les mois pendant la cure complète du traitement par délamanid. Si un intervalle QTcF > 500 ms est observé avant la première dose de délamanid ou pendant le traitement par délamanid, il convient de ne pas débuter ou d'interrompre le traitement par délamanid. Si la durée de l'intervalle QTc est supérieure à 450/470 ms pour les patients de sexe masculin/féminin pendant le traitement par délamanid, la surveillance des ECG des patients concernés devra être plus fréquente. Il est également recommandé de pratiquer un contrôle des électrolytes sériques, par exemple du potassium, en début de traitement et de les corriger en cas d'anomalie.

Éléments particuliers à prendre en compte :

Facteurs de risque cardiaque :

Un traitement par délamanid ne doit pas être instauré chez les patients présentant les facteurs de risque suivants, sauf si l'on estime que le bénéfice possible du délamanid l'emporte sur les risques potentiels. Une surveillance très fréquente des ECG de ces patients sera nécessaire pendant toute la période de traitement par délamanid.

- Allongement congénital connu de l'intervalle QTc, toute condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc, ou QTc > 500 ms.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou patient présentant une bradycardie cliniquement significative.
- Toute affection cardiaque prédisposant à une arythmie, telle qu'une hypertension sévère, une hypertrophie ventriculaire gauche (y compris une cardiomyopathie hypertrophique) ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Troubles électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Prise de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Ces produits comprennent notamment (mais sans y être limités) :
  - les antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol),
  - les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs,
  - certains agents antimicrobiens, incluant les suivants : macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine), moxifloxacine, sparfloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones), agents antifongiques triazolés, pentamidine, saquinavir.
  - certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terfénadine, astémizole, mizolastine).
  - cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.

Hypoalbuminémie :

Dans une étude clinique, la présence d'hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités par délamanid. Le délamanid est contre-indiqué chez les patients dont l'albumine est < 2,8 g/dl (cf Contre-indications). Les patients qui commencent le délamanid avec un taux d'albumine sérique < 3,4 g/dl ou qui connaissent une chute de l'albumine sérique jusqu'à ces valeurs au cours du traitement doivent faire l'objet d'une surveillance par ECG très fréquente pendant toute la période de traitement par délamanid.

Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

Une administration concomitante du délamanid avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a été associée à une exposition 30 % supérieure au métabolite DM-6705, avec un allongement de QTc. Par conséquent, si une administration concomitante du délamanid avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanid.

Administration concomitante du délamanid avec des quinolones :

Tous les allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 60 ms ont été associés à une utilisation concomitante de fluoroquinolones. Par conséquent, si une administration concomitante est considérée comme inévitable pour constituer un schéma thérapeutique adéquat pour la TB-MR, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanid.

Insuffisance hépatique :
Deltyba est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Patients infectés par le VIH :
Aucune expérience relative à l'utilisation du délamanid chez les patients recevant un traitement concomitant contre le VIH n'est disponible (cf Interactions).
Limites des données relatives à l'efficacité du délamanid :
Les éléments de preuves sont issus d'un essai contrôlé randomisé d'une durée de 2 mois et d'un essai d'extension en ouvert de 6 mois, en plus des résultats à long terme recueillis après la fin du traitement de la TB-MR (cf Pharmacodynamie).
Biotransformation et élimination :
Le profil métabolique complet du délamanid chez l'homme n'a pas été encore totalement élucidé (cf Interactions, Pharmacocinétique). Par conséquent, on ne peut prévoir avec certitude les interactions médicamenteuses présentant une signification clinique susceptibles de survenir avec le délamanid ou leurs conséquences possibles, notamment l'effet total sur l'intervalle QTc.
Excipients :
Les comprimés pelliculés Deltyba contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le profil métabolique complet et le mode d'élimination du délamanid n'ont pas encore été totalement élucidés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Effets des autres médicaments sur Deltyba :
Inducteurs du cytochrome P450 3A4 :
Les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains ont montré une exposition réduite au délamanid, pouvant atteindre 45 % après 15 jours d'administration concomitante de l'inducteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (300 mg de rifampicine par jour) et du délamanid (200 mg par jour). Aucune réduction cliniquement pertinente de l'exposition au délamanid n'a été observée avec l'efavirenz, un inducteur faible, lorsque celui-ci est administré à une dose de 600 mg par jour pendant 10 jours en association avec 100 mg de délamanid deux fois par jour.
Médicaments anti-VIH :
Dans les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains, le délamanid a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec du ténofovir (300 mg par jour) ou avec l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg par jour) pendant 14 jours, et avec l'efavirenz pendant 10 jours (600 mg par jour). L'exposition au délamanid est restée inchangée (différence < 25 %) avec certains médicaments anti-VIH (ténofovir et efavirenz), mais a légèrement augmenté avec l'association de médicaments anti-VIH composée de lopinavir/ritonavir.
Effets de Deltyba sur les autres médicaments :
Des études *in vitro* ont montré que le délamanid n'inhibait pas les isoenzymes du CYP450. Des études *in vitro* ont montré l'absence d'effet du délamanid et de ses métabolites sur les transporteurs MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP à des concentrations de 5 à 20 fois plus fortes que la Cmax à l'état d'équilibre. Cependant, dans la mesure où les concentrations dans l'intestin sont susceptibles d'être bien plus élevées que ces multiples de la Cmax, il existe une possibilité que le délamanid ait un effet sur ces transporteurs.
Médicaments anti-tuberculeux :
Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le délamanid a été administré seul (200 mg par jour) et avec l'association rifampicine/isoniazide/pyrazinamide (300/720/1800 mg par jour) ou avec l'éthambutol (1100 mg par jour) pendant 15 jours. L'exposition des médicaments anti-TB concomitants (rifampicine [R]/isoniazide [H]/ pyrazinamide [Z] n'a pas été modifiée. Une administration concomitante avec le délamanid a conduit à une augmentation significative (environ 25 %) des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'éthambutol dont la pertinence clinique n'est pas connue.
Médicaments anti-VIH :
Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le délamanid a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec le ténofovir (300 mg) et l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg) pendant 14 jours et avec l'efavirenz pendant 10 jours (600 mg par jour). Le délamanid donné en association avec les médicaments anti-VIH, ténofovir, lopinavir/ritonavir et efavirenz, n'a pas modifié l'exposition à ces médicaments.
Médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc :
Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du délamanid chez des patients recevant déjà des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante de moxifloxacine et de délamanid chez les patients atteints de TB-MR n'a pas été étudiée. L'utilisation de moxifloxacine est déconseillée chez les patients traités par délamanid.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données existantes sur l'utilisation du délamanid chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Deltyba est déconseillé chez les femmes enceintes, ou chez les femmes en âge de procréer à l'exception de celles qui utilisent un type de contraception fiable.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si ce médicament ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du délamanid et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. La possibilité d'un risque pour les nourrissons allaités ne pouvant être exclue, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Deltyba.
FERTILITÉ :
Deltyba n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée clinique n'est disponible quant aux effets du délamanid sur la fécondité chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent un effet indésirable susceptible d'avoir un impact sur l'aptitude à réaliser ces activités (par exemple céphalée et tremblements sont très fréquents).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil d'innocuité :
La fréquence des effets indésirables liés au médicament décrits ci-dessous est basée sur les données issues d'un essai clinique contrôlé en double aveugle auquel ont participé 481 patients atteints de TB-MR, dans lequel 321 patients ont reçu du délamanid en association avec un traitement de fond optimisé (TFO). En raison de la taille limitée de cet ensemble de données, il n'est actuellement pas possible de distinguer clairement entre le TFO et le délamanid l'origine des réactions indésirables mentionnées ci-dessous.
Un allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme a été défini comme le problème de sécurité d'emploi le plus important d'un traitement par délamanid (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). L'un des principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc est l'hypoalbuminémie (en particulier au-dessous de 2,8 g/dl). Les autres effets indésirables importants liés au médicament sont l'anxiété, les paresthésies et les tremblements.
Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités par délamanid (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (38,3 %), les vomissements (33 %) et les sensations vertigineuses (30,2 %).
Liste des effets indésirables liés au médicament présentée sous forme de tableau :
Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été signalés chez au moins un des 321 patients recevant le délamanid dans l'essai clinique en double aveugle contrôlé contre placebo mentionné plus haut. Les effets indésirables liés au médicament sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préférentiel de la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés sous les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
Tableau : Effets indésirables liés au délamanid

Classe de système d'organe	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Peu fréquent	Herpes zoster, candidose oropharyngée, *pityriasis versicolor* *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, thrombopénie
Fréquent	Anémie *, éosinophilie *
Très fréquent	Réticulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation, hypocalcémie, hypercholestérolémie
Fréquent	Hypertriglycéridémie
Très fréquent	Hypokaliémie, diminution de l'appétit, hyperuricémie *
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Agression, trouble délirant de type persécution, trouble panique, trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, névrose, dysphorie, trouble mental, trouble du sommeil, augmentation de la libido *
Fréquent	Trouble psychotique, agitation, anxiété et trouble anxieux, dépression et humeur dépressive, nervosité
Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Léthargie, trouble de l'équilibre, douleur radiculaire, sommeil de mauvaise qualité
Fréquent	Neuropathie périphérique, somnolence *, hypoesthésie
Très fréquent	Sensation vertigineuse *, céphalée, paresthésie, tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite allergique *
Fréquent	Sécheresse oculaire *, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Douleur d'oreille
Très fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire du premier degré, extrasystoles ventriculaires *, extrasystoles supraventriculaires
Très fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension, hématome *, bouffées de chaleur *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux, douleur oropharyngée, irritation de la gorge, gorge sèche *, rhinorrhée *
Très fréquent	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Dysphagie, paresthésie buccale, sensibilité abdominale *
Fréquent	Gastrite *, constipation *, douleur abdominale, douleur abdominale basse, dyspepsie, gêne abdominale
Très fréquent	Vomissements, diarrhée *, nausée, douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie *, folliculite pustuleuse à éosinophiles *, prurit généralisé *, rash érythémateux
Fréquent	Dermatite, urticaire, rash prurigineux *, prurit *, rash maculopapuleux *, rash *, acné, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Ostéochondrose, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique *, douleur du flanc, douleur des extrémités
Très fréquent	Arthralgie *, myalgie *
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire, dysurie *, nycturie
Fréquent	Hématurie *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Sensation de chaleur
Fréquent	Pyrexie *, douleur thoracique, malaise, malaise thoracique *, œdème périphérique *
Très fréquent	Asthénie
Investigations	
Peu fréquent	Sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, augmentation des transaminases *, temps de céphaline activée prolongé *, augmentation des gammaglutamyltransférases *, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la pression artérielle
Fréquent	Augmentation du cortisol sanguin
Très fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

* La fréquence de ces événements a été plus faible pour le groupe recevant le délamanid avec le TFO que pour le groupe recevant le placebo avec le TFO.
Description d'effets indésirables choisis :
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG :
Un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme a été signalé chez 9,9 % des patients recevant du délamanid à la dose de 100 mg deux fois par jour (catégorie de fréquence : fréquent), contre 3,8 % des patients recevant un traitement par placebo + TFO. Cet effet indésirable lié aux médicaments n'était pas accompagné de symptômes cliniques. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 ms a été peu fréquente et observée chez un seul patient (1/321 patients). Aucun symptôme clinique secondaire n'a été observé et l'événement s'est résolu. Au total, 12/321 patients dans le groupe entier délamanid deux fois par jour + TFO ont présenté une modification de l'intervalle QTcF > 60 ms, en comparaison à 0 % dans le groupe placebo + TFO. La présence d'une hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'allongement de l'intervalle QTc a été défini comme le problème de sécurité d'emploi le plus important du traitement par délamanid. Cet allongement est à l'origine de la contre-indication décrite dans la rubrique Contre-indications et des mises en garde de la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Les principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc sont l'hypoalbuminémie (en particulier au-dessous de 2,8 g/dl) et l'hypokaliémie. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance fréquente par ECG , des taux d'albumine et d'électrolytes sériques.
Palpitations :
Pour les patients recevant 100 mg de délamanid + TFO deux fois par jour, la fréquence a été de 8,1 % (catégorie de fréquence : fréquent), en comparaison à une fréquence de 6,3 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO deux fois par jour.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de délamanid n'a été observé dans les essais cliniques. Cependant, des données cliniques complémentaires ont montré que chez les patients recevant 200 mg deux fois par jour, soit un total de 400 mg de délamanid par jour, le profil global de sécurité est comparable à celui obtenu chez les patients recevant la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Cependant, certains effets ont été observés à une fréquence plus élevée et le taux d'allongement de l'intervalle QT a augmenté de façon proportionnelle à la dose. Le traitement du surdosage impose des mesures immédiates pour éliminer le délamanid du tube digestif, ainsi qu'un traitement d'appoint, selon les besoins. Une surveillance ECG fréquente doit être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactériens, antibiotiques (code ATC : J04AK06).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action pharmacologique du délamanid implique l'inhibition de la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries, l'acide méthoxy-mycolique et cétomycolique. Les métabolites identifiés du délamanid n'ont montré aucune activité anti-mycobactérienne.
Activité contre des agents pathogènes spécifiques :
Le délamanid ne possède aucune activité *in vitro* contre des espèces bactériennes différentes des mycobactéries.
Résistance :
Le mécanisme de résistance des mycobactéries contre le délamanid serait dû à une mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. Chez les mycobactéries, les fréquences *in vitro* de résistance spontanée au délamanid ont été similaires à celles de l'isoniazide, et supérieures à celles de la rifampicine. L'apparition d'une résistance au délamanid pendant le traitement a été documentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le délamanid ne présente pas de résistance croisée avec l'un des médicaments anti-tuberculeux actuellement utilisés.
Concentrations critiques :
Dans les essais cliniques, la résistance au délamanid a été définie comme toute croissance, en présence d'une concentration de délamanid de 0,2 µg/ml, supérieure à 1 % de celle des cultures témoins sans substance active sur un milieu Middlebrook 7H11.
Données issues des études cliniques :
Dans une seule étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 161 patients atteints de TB-MR ont reçu un traitement de 8 semaines par 100 mg de délamanid deux fois par jour en association avec un TFO individualisé recommandé par l'OMS. La négativation des expectorations sur deux mois (à savoir, le passage d'une croissance de *Mycobacterium tuberculosis* à une absence de croissance sur les 2 premiers mois) observée parmi les patients dont la culture des expectorations était positive au début de l'étude, est présentée ci-dessous sous forme de tableau pour les groupes de traitement recevant le délamanid avec le TFO et le placebo avec le TFO :

	Patients randomisés dans le groupe 100 mg BID + TFO	Patients randomisés dans le groupe Placebo + TFO
Négativation des expectorations dans le système MGIT ® n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
Négativation des expectorations sur milieux solides n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

MGIT ® : *Mycobacterium* growth indicator tube liquid media system (indicateur de croissance de *Mycobacterium* sur milieu liquide en tube).

n = sujets présentant une négativation des expectorations à 2 mois.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Deltyba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la tuberculose multirésistante (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité orale du délamanid s'améliore d'un facteur d'environ 2,7 par rapport à des conditions de jeûne lorsqu'il est administré avec un repas standard. L'exposition plasmatique du délamanid augmente moins que proportionnellement à l'augmentation de la dose.

Distribution :

Le délamanid se lie fortement à toutes les protéines plasmatiques, avec une liaison aux protéines totales de ⩾ 99,5 %. Le délamanid a un important volume apparent de distribution (V_z/F de 2100 l).

Biotransformation :

Le délamanid est principalement métabolisé dans le plasma par l'albumine et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Le profil métabolique complet du délamanid n'est pas encore élucidé et l'existence d'interactions médicamenteuses est possible avec d'autres médicaments administrés simultanément si des métabolites importants encore inconnus sont découverts. Les métabolites identifiés ne montrent aucune activité anti-mycobactérienne, mais certains contribuent à l'allongement de l'intervalle QTc, principalement le DM-6705. Les concentrations des métabolites identifiés augmentent progressivement jusqu'à l'état d'équilibre après 6 à 10 semaines.

Élimination :

Le délamanid disparaît du plasma avec une $t_{1/2}$ de 30 à 38 heures. Le délamanid n'est pas excrété dans les urines.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques.

Patients insuffisants rénaux :

Moins de 5 % de la dose orale de délamanid est retrouvée dans les urines. Une insuffisance rénale légère (50 ml/min < ClCr < 80 ml/min) ne semble pas modifier l'exposition au délamanid. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. On ignore si le délamanid et ses métabolites sont significativement éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Patients insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le délamanid est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Aucun patient âgé de ⩾ 65 ans n'a été inclus dans les essais cliniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le délamanid et/ou ses métabolites peuvent modifier la repolarisation cardiaque par un blocage des canaux potassiques hERG. Chez le chien, des macrophages spumeux ont été observés dans le tissu lymphoïde de divers organes pendant des études de toxicologie en administration répétée. Ces résultats se sont révélés partiellement réversibles ; la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Les études de toxicologie en administration répétée chez le lapin ont révélé un effet inhibiteur du délamanid et/ou de ses métabolites sur la coagulation dépendant de la vitamine K. Dans les études des fonctions de reproduction chez les lapins, une toxicité pour l'embryon et le fœtus a été observée à des posologies toxiques pour la mère. Les données pharmacocinétiques chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du délamanid /des métabolites dans le lait maternel. Chez les rates allaitantes, la Cmax du délamanid dans le lait maternel était 4 fois supérieure à celle du sang.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/13/875/004 ; CIP 3400930010570 (2014, RCP rév 03.03.17).

Collect et inscrit sur la liste de rétrocession dans les conditions de prescription suivantes : Restriction de la prescription aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex. : CNR-MyRMA).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894132127 (comprimé) : 29,853 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Otsuka Novel Products GmbH, Erika-Mann-Straβe 21, 80636 München, Allemagne.

OTSUKA Pharmaceutical France SAS
Immeuble Atria. 1-15, av Édouard-Belin
CS 40066. 92566 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 47 08 00 00. Fax : 01 47 51 88 09
Info médic :
Tél (N° à tarification spéciale) : 0811 740 400
Pharmacovigilance :
E-mail : vigilance@otsuka.fr

DELURSAN® 500 mg
acide ursodésoxycholique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 500 mg (ovale, biconvexe, avec une barre de sécabilité* sur une face et gravé « IO 50 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Acide ursodésoxycholique (DCI)	500 mg

Excipients : amidon de maïs, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), glucose anhydre, hypromellose, propylèneglycol.

Excipient à effet notoire : glucose.

DC INDICATIONS

Cholestase :
- Cirrhose biliaire primitive.
- Cholangite sclérosante primitive.
- Cholestase chronique de la mucoviscidose.
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.
- Cholestase gravidique symptomatique.
- Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.

Lithiase :
- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low phospholipid Associated Cholethiasis).
- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Cholestase :

La posologie initiale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Cirrhose biliaire primitive :* 13 à 15 mg/kg/jour.
- *Cholangite sclérosante primitive :* 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour.
- *Cholestase chronique de la mucoviscidose :* 20 à 30 mg/kg/jour.
- *Cholestases génétiques :* 20 à 30 mg/kg/jour.
- *Cholestase gravidique symptomatique :* 10 à 20 mg/kg/jour en traitement continu jusqu'à l'accouchement. La posologie quotidienne maximale dans la cholestase gravidique ne doit pas dépasser 1000 mg/jour, répartie en 2 prises, matin et soir, au moment des repas.
- *Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans :* 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises avec augmentation de la posologie à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/jour, en fonction du poids du patient.

Il est recommandé de prendre le traitement soit en une prise le soir, soit en deux prises, matin et soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cholécystite aiguë.
- Angiocholite.
- Obstruction complète des voies biliaires.
- Vésicule scléro-atrophique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Échec de l'hépato-porto-entérostomie ou absence de la restauration d'un flux biliaire chez l'enfant ayant une atrésie des voies biliaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un essai clinique au long cours comparant l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) à un placebo a montré un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation, varices, cirrhose) chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé. De tels échecs n'ont pas été observés avec des posologies inférieures. En conséquence, la posologie maximale recommandée de 20 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'administration conjointe de cholestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 heures au minimum entre la prise de cholestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (cf Interactions).

Au cours des 3 premiers mois de traitement, les tests fonctionnels hépatiques (ASAT, ALAT, γ GT) doivent être contrôlés toutes les 4 semaines puis tous les 3 mois. Outre l'identification des patients répondeurs et non répondeurs, cette surveillance permettra la détection précoce d'une éventuelle dégradation de la fonction hépatique, notamment chez les patients avec cirrhose biliaire primitive mis sous traitement à un stade avancé de la maladie.

Une interruption du traitement doit être envisagée si une augmentation considérée comme cliniquement significative des paramètres ci-dessus survient chez des patients dont la fonction hépatique antérieure était stable. Chez les patients traités avec l'acide ursodésoxycholique, des précautions doivent être prises pour maintenir le flux biliaire.

Il est recommandé de diminuer la posologie en cas de survenue de diarrhée.

L'efficacité du traitement de la lithiase biliaire doit être vérifiée par échographie ; il est conseillé d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité (disparition des calculs) au bout de 6 mois.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Cholestyramine : diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la cholestyramine et éliminés. La prise de cholestyramine doit être séparée de celle de l'acide ursodésoxycholique d'un intervalle de temps de 4 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :
- Ciclosporine : risque de variations des concentrations sanguines de ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données cliniques limitées d'exposition au cours du 1er trimestre de la grossesse, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est envisageable si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique. Au cours des 2e et 3e trimestres, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est possible en raison de données cliniques plus nombreuses.

ALLAITEMENT :

Il y a très peu de données publiées sur l'acide ursodésoxycholique et l'allaitement mais aucun événement n'est signalé à ce jour chez un petit effectif d'enfants allaités. L'utilisation pendant l'allaitement est donc envisageable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquents : selles pâteuses, diarrhée.
- Très rares : douleur de l'hypochondre droit lors du traitement d'une cirrhose biliaire primitive.

Affections hépatobiliaires :
- Très rares : calculs biliaires calcifiés, décompensation de cirrhose hépatique, partiellement régressive à l'arrêt du traitement, en cas d'instauration du traitement d'une cirrhose biliaire primitive à un stade avancé.
- Fréquence indéterminée : ictère (ou aggravation d'un ictère préexistant).

Investigations :
- Fréquence indéterminée : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la bilirubine, augmentation des Gamma GT, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests fonctionnels hépatiques, augmentation des transaminases.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rares : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, une diarrhée peut être observée. Avec l'augmentation de la dose administrée, l'absorption de l'acide ursodésoxycholique diminue et son excrétion fécale augmente. La survenue d'autres symptômes est peu probable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Acide biliaire (A : appareil digestif et métabolisme ; code ATC : A05AA02).

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes (acide chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique et lithocholique), l'acide ursodésoxycholique est très hydrophile et dépourvu de propriétés détergentes.

L'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes : augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine. L'administration orale d'acide ursodésoxycholique chez l'homme modifie la composition de la bile en acides biliaires ; l'acide ursodésoxycholique devient l'acide biliaire principal et remplace les acides biliaires hydrophobes endogènes potentiellement toxiques pour les hépatocytes et les cholangiocytes, en facilitant leur élimination.

En modifiant la composition de la bile et des sels biliaires hydrophobes, l'acide ursodésoxycholique protège les hépatocytes et les cholangiocytes de la cytotoxicité des acides biliaires endogènes et inhibe l'apoptose des hépatocytes. Ces effets, démontrés expérimentalement, peuvent contribuer à expliquer le rôle préventif de l'acide ursodésoxycholique sur le développement de la fibrose, notamment dans la cirrhose biliaire primitive.

Dans la cirrhose biliaire primitive, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines, des γ GT, des transaminases et des concentrations sériques des IgM et IgG. L'acide ursodésoxycholique retarde l'évolution de la maladie en particulier lorsqu'il est prescrit aux stades précoces.

Dans la cholangite sclérosante primitive, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines, des γ GT et des transaminases mais il n'est pas démontré qu'il puisse modifier l'évolution de cette pathologie.

Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et des transaminases.

Dans la cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique améliore le prurit, diminue la bilirubinémie, l'activité sérique des transaminases ainsi que le taux d'acides biliaires.

Dans la cholestase intrahépatique familiale progressive type III, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et transaminases.

La cholestase intrahépatique familiale et la lithiase cholestérolique intrahépatique du syndrome LPAC sont généralement dues aux mutations du gène ABCB4/MDR3.

Population pédiatrique :

Mucoviscidose :

Il existe des données cliniques datant de plus de 10 ans sur le traitement par l'acide ursodésoxycholique chez des patients pédiatriques souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

Il a été montré que le traitement par l'acide ursodésoxycholique peut réduire la prolifération des canaux biliaires, arrête la progression des dommages histologiques et pourrait même restaurer les modifications hépatobiliaires lorsque le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie.

Afin d'optimiser l'efficacité du traitement, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique doit être initiée dès la confirmation du diagnostic de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide ursodésoxycholique est absorbé passivement au niveau de l'intestin grêle. Son absorption dépend de la dissolution par solubilisation dans les micelles mixtes d'acides biliaires endogènes. L'extraction hépatique du premier passage est de 50 à 60 %. Au niveau du foie, l'acide ursodésoxycholique est conjugué à la glycine et à la taurine. Pour des doses ingérées de 10 à 15 mg/kg/jour, l'acide ursodésoxycholique constitue 50 à 70 % de l'ensemble des acides biliaires circulants.

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 à 5 jours. L'acide ursodésoxycholique est principalement excrété dans les selles, la voie rénale étant une voie mineure d'élimination.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études menées en administration aiguë dans trois espèces animales (rat, souris, chien) n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu. Des études de toxicité subaiguë et chroniques ont été menées chez le rat et le singe. Dans les deux espèces, des effets hépatotoxiques, avec des modifications fonctionnelles et morphologiques, ont été observés à des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

Les données obtenues lors des études in vitro et in vivo n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène, génotoxique ou cancérigène.

Dans le cadre des études non cliniques de reproduction et de fertilité (rat, souris, lapin), des effets ont été observés à des doses très largement supérieures aux doses préconisées en thérapeutique et s'avèrent sans signification pertinente pour la clinique humaine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400921931211 (2011, RCP rév 21.03.17).

Prix : 50,47 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect dans l'indication « Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans » à la date du 29.02.16 (demandes d'admission à l'étude).

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

DELURSAN ® 250 mg

acide ursodésoxycholique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Acide ursodésoxycholique (DCI) .... 250 mg

Excipients : amidon de maïs, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* suspension obtenue par dispersion de dioxyde de titane dans une solution à base de glucose anhydre, hypromellose (6 cP), propylèneglycol, eau.

Excipient à effet notoire : glucose.

DC INDICATIONS

Cholestase :
- Cirrhose biliaire primitive.
- Cholangite sclérosante primitive.
- Cholestase chronique de la mucoviscidose.
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.
- Cholestase gravidique symptomatique.
- Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.

Lithiase :
- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis).
- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléroatrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Cholestase :

La posologie initiale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Cirrhose biliaire primitive :* 13 à 15 mg/kg/jour.
- *Cholangite sclérosante primitive :* 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour.
- *Cholestase chronique de la mucoviscidose :* 20 à 30 mg/kg/jour.
- *Cholestase génétique :* 20 à 30 mg/kg/jour.
- *Cholestase gravidique symptomatique :* 10 à 20 mg/kg/jour en traitement continu jusqu'à l'accouchement. La posologie quotidienne maximale dans la cholestase gravidique ne doit pas dépasser 1000 mg/jour, répartie en 2 prises matin et soir, au moment des repas.
- *Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans :* 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises avec augmentation de la posologie à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/jour en fonction du poids du patient.

Il est recommandé de prendre le traitement soit en 1 prise le soir, soit en 2 prises matin et soir.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Cholécystite aiguë.
- Angiocholite.
- Obstruction complète des voies biliaires.
- Vésicule scléroatrophique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Échec de l'hépato-porto-entérostomie ou absence de la restauration d'un flux biliaire chez l'enfant ayant une atrésie des voies biliaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Un essai clinique au long cours comparant l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) à un placebo a montré un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation, varices, cirrhose) chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé. De tels échecs n'ont pas été observés avec des posologies inférieures. En conséquence, la posologie maximale recommandée de 20 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'administration conjointe de cholestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 heures au minimum entre la prise de cholestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (cf Interactions).
- Au cours des 3 premiers mois de traitement, les tests fonctionnels hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT) doivent être contrôlés toutes les 4 semaines puis tous les 3 mois. Outre l'identification des patients répondeurs et non répondeurs, cette surveillance permettra la détection précoce d'une éventuelle dégradation de la fonction hépatique, notamment chez les patients avec CBP (cirrhose biliaire primitive) mis sous traitement à un stade avancé de la maladie.
- Une interruption du traitement doit être envisagée si une augmentation considérée comme cliniquement significative des paramètres ci-dessus survient chez des patients dont la fonction hépatique antérieure était stable.
- Chez les patients traités avec l'acide ursodésoxycholique, des précautions doivent être prises pour maintenir le flux biliaire.
- Il est recommandé de diminuer la posologie, en cas de survenue de diarrhée.
- L'efficacité du traitement de la lithiase biliaire doit être vérifiée par échographie ; il est conseillé d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité (disparition des calculs) au bout de 6 mois.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Cholestyramine : diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la cholestyramine et éliminés. La prise de cholestyramine doit être séparée de celle de l'acide ursodésoxycholique d'un intervalle de temps de 4 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :
- Ciclosporine : risque de variations des concentrations sanguines de ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données cliniques limitées d'exposition au cours du 1er trimestre de la grossesse, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est envisageable si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique. Au cours des 2e et 3e trimestres, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est possible en raison de données cliniques plus nombreuses.

ALLAITEMENT :

Il y a très peu de données publiées sur l'acide ursodésoxycholique et l'allaitement mais aucun événement n'est signalé à ce jour chez un petit effectif d'enfants allaités. L'utilisation pendant l'allaitement est donc envisageable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquents : selles pâteuses, diarrhée.
- Très rares : douleur de l'hypochondre droit lors du traitement d'une cirrhose biliaire primitive.

Affections hépatobiliaires :
- Très rares : calculs biliaires calcifiés, décompensation de cirrhose hépatique, partiellement régressive à l'arrêt du traitement, en cas d'instauration du traitement d'une cirrhose biliaire primitive à un stade avancé.
- Fréquence indéterminée : ictère (ou aggravation d'un ictère préexistant).

Investigations :
- Fréquence indéterminée : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la bilirubine, augmentation des Gamma GT, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests fonctionnels hépatiques, augmentation des transaminases.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rares : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, une diarrhée peut être observée. Avec l'augmentation de la dose administrée, l'absorption de l'acide ursodésoxycholique diminue et son excrétion fécale augmente. La survenue d'autres symptômes est peu probable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Acides biliaires (code ATC : A05AA02 ; A : appareil digestif et métabolisme).

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes (acide chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique et lithocholique), l'acide ursodésoxycholique est très hydrophile et dépourvu de propriétés détergentes.

L'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes : augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine. L'administration orale d'acide ursodésoxycholique chez l'homme modifie la composition de la bile en acides biliaires ; l'acide ursodésoxycholique devient l'acide biliaire principal et remplace les acides biliaires hydrophobes endogènes potentiellement toxiques pour les hépatocytes et les cholangiocytes, en facilitant leur élimination.

En modifiant la composition de la bile et des sels biliaires hydrophobes, l'acide ursodésoxycholique protège les hépatocytes et les cholangiocytes de la cytotoxicité des acides biliaires endogènes et inhibe l'apoptose des hépatocytes. Ces effets démontrés expérimentalement peuvent contribuer à expliquer le rôle préventif de l'acide ursodésoxycholique sur le développement de la fibrose, notamment dans la cirrhose biliaire primitive.

Dans la cirrhose biliaire primitive, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines, des γGT, des transaminases et des concentrations sérique des IgM et IgG. L'acide ursodésoxycholique retarde l'évolution de la maladie en particulier lorsqu'il est prescrit aux stades précoces.

Dans la cholangite sclérosante primitive, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines, des γGT, et des transaminases mais il n'est pas démontré qu'il puisse modifier l'évolution de ce cette pathologie.

Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et des transaminases.

Dans la cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique améliore le prurit, diminue la bilirubinémie, l'activité sérique des transaminases ainsi que le taux d'acides biliaires.

Dans la cholestase intrahépatique familiale progressive type III l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et transaminases.

La cholestase intrahépatique familiale et la lithiase cholestérolique intrahépatique du syndrome LPAC sont généralement dues aux mutations du gène ABCB4/MDR3.

Population pédiatrique :

Mucoviscidose :

Il existe des données cliniques datant de plus de 10 ans sur le traitement par l'acide ursodésoxycholique chez des patients pédiatriques souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

Il a été montré que le traitement par l'acide ursodésoxycholique peut réduire la prolifération des canaux biliaires, arrête la progression des dommages histologiques et pourrait même restaurer les modifications hépatobiliaires lorsque le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie.

Afin d'optimiser l'efficacité du traitement, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique doit être initiée dès la confirmation du diagnostic de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide ursodésoxycholique est absorbé passivement au niveau de l'intestin grêle. Son absorption dépend de la dissolution par solubilisation dans les micelles mixtes d'acides biliaires endogènes. L'extraction hépatique du premier passage est de 50 à 60 %. Au niveau du foie, l'acide ursodésoxycholique est conjugué à la glycine et à la taurine. Pour des doses ingérées de 10 à 15 mg/kg/jour, l'acide ursodésoxycholique constitue 50 à 70 % de l'ensemble des acides biliaires circulants.

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 à 5 jours. L'acide ursodésoxycholique est principalement excrété dans les selles, la voie rénale étant une voie mineure d'élimination.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études menées en administration aiguë dans trois espèces animales (rat, souris, chien) n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu. Des études de toxicité subaiguës et chroniques ont été menées chez le rat et le singe. Dans les deux espèces, des effets hépatotoxiques, avec des modifications fonctionnelles et morphologiques, ont été observés à des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

Les données obtenues lors des études in vitro et in vivo n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène, génotoxique ou cancérigène.

Dans le cadre des études non cliniques de reproduction et de fertilité (rat, souris, lapin), des effets ont été observés à des doses très largement supérieures aux doses préconisées en thérapeutique et s'avèrent sans signification pertinente pour la clinique humaine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932341641 (1980, RCP rév 21.03.17).

Prix : 8,49 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % (avec CM). Collect.

Non remboursable et non agréé Collect dans l'indication « Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans » à la date du 29.02.16 (demandes d'admission à l'étude).

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

DENSICAL voie buccale

calcium

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Eléments minéraux

DENSICAL ® vitamine D3

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer ou à croquer à 500 mg/400 UI : Boîte de 3 tubes de 20 + capsule déshydratante (gel de silice).

COMPOSITION *p cp*

Calcium-élément .... 500 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 1248,75 mg/cp)
Colécalciférol .... 400 UI
(sous forme enrobée à 100 000 UI/g [vitamine D3 100 CWS] : 4 mg/cp)

Excipients : amidon prégélatinisé, sorbitol, stéarate de magnésium, aspartam, arôme citron (huile essentielle de citron déterpénée, acide ascorbique, citral, saccharose, maltodextrine).

Excipients à effet notoire : aspartam (15 mg/cp), sorbitol (413,5 mg/cp), saccharose (2,1 mg/cp).

DC INDICATIONS
- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie quotidienne est de 2 comprimés par jour, soit 1 comprimé matin et soir.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale - **Réservé à l'adulte.**

Comprimé à sucer ou à croquer.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, biphosphonates, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer : cf Interactions.
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active.

  Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique.

- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient 2,1 mg de saccharose par comprimé dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Cyclines :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Digoxine :

Risque de troubles du rythme.

Surveillance clinique et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.

+ Bisphosphonates :

Risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.

Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible selon le biphosphonate).

+ Estramustine :

Diminution de l'absorption digestive de l'estramustine.

Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures si possible).

+ Fer (sels) (voie orale) :

Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

+ Hormones thyroïdiennes :

Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).

+ Strontium :

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible).

+ Zinc :

Diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium.

Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques :

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

+ Rifampicine :

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine.

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

Associations à prendre en compte :

+ Diurétiques thiazidiques :

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Orlistat :

Diminution de l'absorption de la vitamine D.

+ Aliments :

L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne devra pas prendre de produits contenant du calcium dans les 2 heures suivant l'ingestion d'aliments riches en acide oxalique et en acide phytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D3. Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :

- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités, car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Risque de survenue d'effets indésirables de type hyperphosphatémie chez des patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale.
- Hypercalciurie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Risque de survenue d'effets indésirables de type néphrolithiase et néphrocalcinose chez des patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- En cas d'administration supplémentaire de vitamine D à forte dose, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.
- Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.

Traitement :

Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

- Un surdosage chronique en vitamine D3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Apport vitamino-D-calcique. (Médicament actif sur le bilan de calcium ; A : appareil digestif et métabolisme).

La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.

Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.

L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium-élément et de 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.

La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbonate de calcium :

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH.

Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.

Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 pour cent de la dose ingérée.

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D3 :

La vitamine D3 est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation).

La vitamine D3 non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.

Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934745140 (1998, RCP rév 02.05.17).

Prix : 5,90 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

DENTEX ®

peroxyde d'hydrogène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche (aqueuse ; bleue limpide) : Flacon de 300 ml, avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p 100 ml*

Peroxyde d'hydrogène .... 1,50 g
(sous forme de solution à 30 %)

Excipients : eau purifiée, solution de sorbitol à 70 % non cristallisable, éthanol à 96 %, poloxamère 338, polysorbate 20, salicylate de méthyle, lévomenthol, saccharine sodique, bleu brillant FCF (E133).

DC INDICATIONS

Pour l'hygiène oro-buccale en cas d'irritations mineures de la muqueuse et des gencives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 6 ans.

La solution Dentex est prête à l'emploi.

POSOLOGIE :

Rincer avec 10 ml de solution (soit le contenu du bouchon doseur rempli jusqu'au trait correspondant à 10 ml) pendant environ 1 minute, puis recracher.

Utiliser 3 fois par jour (après les repas et au coucher) ou selon l'avis du spécialiste dentaire.

La durée d'utilisation ne doit pas excéder 7 jours.

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

A utiliser comme décrit ci-dessus.

Enfant de 6 à 12 ans :

A utiliser sous la surveillance d'un adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Utilisation oro-buccale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas avaler.

La consultation du spécialiste dentaire devient indispensable :

- si l'irritation persiste au-delà de 7 jours ;
- en cas d'irritation sévère ;
- si l'irritation est due au port de prothèses ou d'appareils d'orthodontie ;
- s'il y a une inflammation des muqueuses ;
- s'il y a de la fièvre.

Des doses trop élevées de peroxyde d'hydrogène peuvent léser les muqueuses et une utilisation prolongée du peroxyde d'hydrogène peut entraîner une hypertrophie réversible des papilles de la langue, encore appelée « langue noire villeuse ». Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser Dentex trop longtemps et à doses trop élevées.

Éviter tout contact avec les yeux.

DC INTERACTIONS

Non connues.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Chez la femme enceinte, il n'existe pas actuellement de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer l'utilisation du peroxyde d'hydrogène utilisé en bain de bouche. Il est donc déconseillé d'utiliser Dentex sans avis médical pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas d'irritation et d'inflammation de la muqueuse buccale ont été rapportés, surtout à des doses élevées ou en cas d'utilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces réactions disparaissent à l'arrêt de l'utilisation de Dentex solution pour bain de bouche.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu avec Dentex, qui est une solution diluée de peroxyde d'hydrogène. Les symptômes d'un surdosage seraient plutôt associés à des solutions plus concentrées (30-40 %) de peroxyde d'hydrogène.

En cas d'ingestion accidentelle d'une quantité excessive de Dentex, le lévomenthol qu'il contient est susceptible de provoquer des convulsions, notamment chez le nourrisson et l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations stomatologiques ; anti-infectieux pour traitement oral local ; hydrogène peroxyde. Code ATC : A01AB02.

Le peroxyde d'hydrogène est un antiseptique local utilisé au niveau buccal. L'action principale est le résultat du contact du peroxyde d'hydrogène et des peroxydases et catalases présentes dans les tissus et la salive, ce qui permet une libération rapide de l'oxygène. Il s'agit d'une action mécanique de nettoyage qui, par l'élimination des débris alimentaires, aide à soulager certaines irritations mineures de la sphère buccale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans la bouche, le peroxyde d'hydrogène libère de l'eau et de l'oxygène sous l'action de la peroxydase salivaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des doses faibles de peroxyde d'hydrogène ne produisent pas d'altération des tissus ou d'effets cancérigènes. L'application de Dentex pendant 21 jours sur la muqueuse de la joue de hamster ayant subi une abrasion n'a pas montré d'effet indésirable.

Le peroxyde d'hydrogène ne s'est pas révélé tératogène chez l'animal. Les données de toxicologie de la reproduction, quoique incomplètes, n'ont indiqué aucun effet toxique à basses concentrations.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935400796 (2000, RCP rév 13.04.17).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Colgate-Palmolive, 9-11, rue du Débarcadère, 92700 Colombes.

Exploitant :

ALLOGA FRANCE
ZAC de Chapontin Sud
Rue du Professeur-Dargent. 69970 Chaponnay
Tél : 04 91 28 15 00. Fax : 04 91 28 16 41
Site web : www.alloga.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉPAKINE ®

acide valproïque sel de sodium

DÉPAKINE ® CHRONO

acide valproïque sel de sodium, acide valproïque

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dépakine :

Comprimé gastrorésistant à 200 mg et à 500 mg : Boîtes de 40.

Sirop à 57,64 mg/ml : Flacon de 150 ml, avec bouchon adaptateur et seringue pour administration orale, et son piston blanc, graduée en milligrammes (une graduation tous les 10 mg, de 0 mg à 260 mg).

Solution buvable à 200 mg/ml : Flacon de 40 ml, avec seringue pour administration orale, et son piston mauve, graduée en milligrammes (une graduation tous les 25 mg, de 50 mg à 400 mg).

Dépakine Chrono :

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 500 mg : Tube de 30.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées alvéolées.

COMPOSITION

Dépakine :

Comprimé :	*p cp*
Acide valproïque sel de sodium*	200 mg
ou	500 mg

Excipients (communs) : povidone K90, silicate de calcium, talc, stéarate de magnésium, povidone K30, macrogol 400, amidon de maïs, dioxyde de titane, acétophtalate de cellulose, phtalate d'éthyle ; oxyde de fer jaune (cp à 500 mg).

Teneur en sodium : 28 mg/cp 200 mg ; 47 mg/cp 500 mg.

Sirop :	*p grad*	*p ml*
Acide valproïque sel de sodium*	10 mg	57,64 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose, solution de sorbitol à 70 %, glycérol, arôme artificiel cerise (aldéhyde benzoïque, alcool isoamylique, butyrate d'isoamyle, acétate d'isoamyle, aldéhyde cinnamique, propionate d'isoamyle, butyrate d'éthyle, huile essentielle d'orange partiellement déterpénée), acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose, sorbitol, sodium (13,88 mg/100 mg), parahydrobenzoates.

Solution buvable :	*p ml*
Acide valproïque sel de sodium*	200 mg

Excipients : urée, solution d'hydroxyde de sodium à 30 %, eau purifiée.

Teneur en sodium : 13,88 mg/100 mg de valproate de sodium.

* Ou valproate de sodium.

Dépakine Chrono :	*p cp*
Acide valproïque sel de sodium*	333 mg
Acide valproïque**	145 mg

Excipients : éthylcellulose 20 mPa.s, hypromellose 3000 mPa.s, silice colloïdale anhydre, silice colloïdale hydratée, saccharine sodique, hypromellose 6 mPa.s, macrogol 6000, polyacrylate (dispersion de) à 30 % (Eudragit E 30 D), talc, dioxyde de titane.

Teneur en sodium : 47 mg/cp.

* Ou valproate de sodium.

** Correspondant à 500 mg de valproate de sodium par cp.

DC INDICATIONS

Dépakine et Dépakine Chrono :

Adulte et enfant :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Dépakine :

Enfant :

Prévention de la récidive de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

Le traitement par Dépakine et Dépakine Chrono doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Le traitement doit être instauré uniquement en cas

d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. Dépakine doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

Dépakine :

Posologie moyenne par 24 heures :

- Nourrissons et enfants : 30 mg/kg (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).
- Adolescents et adultes : 20 à 30 mg/kg (les formes comprimé, comprimé Chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

Comprimés à 200 mg et à 500 mg :

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Sirop :

La prescription s'effectue en milligrammes.

Le flacon de sirop est accompagné d'une seringue pour administration orale qui s'introduit dans le bouchon adaptateur.

Solution buvable à 200 mg/ml :

La prescription doit s'effectuer exclusivement en milligrammes.

Le flacon de solution buvable est accompagné d'une seringue pour administration orale. Les traits de graduation indiquent les doses exprimées en milligrammes (une graduation tous les 25 mg, de 50 mg à 400 mg).

Dépakine Chrono :

Dépakine Chrono est une formulation à libération prolongée de Dépakine qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nycthémère.

Compte tenu du dosage, ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 17 kg.

Cette forme n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10-15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale (cf Mise en route du traitement).

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Dépakine :

Comprimés à 200 mg et à 500 mg :

La dose quotidienne est à administrer en 2 ou 3 prises, de préférence au cours des repas.

Sirop à 57,64 mg/ml et solution buvable à 200 mg/ml :

La dose quotidienne est à administrer de préférence au cours des repas :

- en 2 prises chez les patients de moins de 1 an,
- en 3 prises chez les patients de plus de 1 an.

Administrer le sirop uniquement avec la seringue pour administration orale (piston blanc) présente dans la boîte.

Administrer la solution buvable uniquement avec la seringue pour administration orale (piston mauve) présente dans la boîte.

La solution buvable sera absorbée après dilution dans un peu de boisson non gazeuse.

Dépakine Chrono :

La dose quotidienne est à administrer en 1 ou 2 prises, de préférence au cours des repas. L'administration en une prise unique est possible dans le cas d'épilepsie bien équilibrée.

Avaler le comprimé sans l'écraser ni le croquer.

MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT :

- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement le valproate de sodium pour atteindre la dose optimale en 2 semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu.
- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'augmentation de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours de façon à atteindre la posologie optimale en 1 semaine environ.
- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (cf Interactions).

Dépakine Chrono :

Chez les patients pour lesquels un contrôle adapté a été obtenu avec les formes à libération immédiate de Dépakine, en cas de substitution par Dépakine Chrono, la dose journalière doit être maintenue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Patient ayant des troubles connus du cycle de l'urée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Association au millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

Dépakine et Dépakine Chrono ne doivent pas être utilisés chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par Dépakine ou Dépakine Chrono, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de Dépakine ou Dépakine Chrono pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :

- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Chez les femmes envisageant une grossesse, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Convulsions aggravées :

Comme avec les autres antiépileptiques, la prise de valproate peut être suivie, au lieu d'une amélioration, d'une aggravation réversible de la fréquence et de la sévérité des convulsions (incluant l'état de mal épileptique) ou de l'apparition de nouveaux types de convulsions chez le patient. En cas de convulsions aggravées, il doit être recommandé au patient de consulter immédiatement son médecin (cf Effets indésirables). Ces convulsions sont à distinguer de celles qui peuvent survenir lors d'une interaction pharmacocinétique (cf Interactions), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie - cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ou d'un surdosage.

Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : divalproate, valpromide).

Hépatopathies :

- Conditions de survenue :

  Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.

  Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et (ou) une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique, sont les plus exposés à ce risque. Au-delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge.

  Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2e et la 12e semaine et, généralement, au cours de polythérapie antiépileptique.
- Signes évocateurs :

  Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération, notamment chez les patients à risque (cf Conditions de survenue), deux types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :
  - d'une part, des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparitions soudaines, tels qu'asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales ;
  - d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

  Il est recommandé d'informer le patient, ou sa famille s'il s'agit d'un enfant, que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.
- Détection :

  Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.

  Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases - cf Précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que, par prudence et s'ils sont coprescrits, les dérivés salicylés puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite :

Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement, les jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque.

Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique.

Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.

En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et, en cas d'élévation des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG).

Notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate, et des décès liés, ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène POLG, par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophthalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (cf Contre-indications).

Interactions médicamenteuses :

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems (cf Interactions).

Dépakine :

- Comprimés :

  Ce médicament contient 28 mg de sodium (cp à 200 mg) ou 47 mg de sodium (cp à 500 mg) par comprimé. En tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Sirop :

  Ce médicament contient du saccharose et du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).

  Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Sirop et solution buvable :

  Ce médicament contient 13,88 mg de sodium pour 100 mg de valproate de sodium. En tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Dépakine Chrono :

Ce médicament contient 47 mg de sodium par comprimé. En tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (cf Mises en garde).
- Il est à souligner que, comme avec la plupart des antiépileptiques, on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

  Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.
- Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (cf Mises en garde).
- Un examen hématologique (NFS incluant plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (cf Effets indésirables).
- Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et du risque hémorragique.
- Chez l'insuffisant rénal, il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence.
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients (cf Contre-indications).
- Chez les enfants présentant des antécédents hépato-digestifs inexpliqués (anorexie, vomissements, accès de cytolyse), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatals ou dans l'enfance, des explorations métaboliques et notamment une ammoniémie à jeun et post-prandiale doivent être effectuées avant tout traitement par le valproate.
- Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque.
- A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.
- Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyl-transférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.
- La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par Dépakine ou Dépakine Chrono.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

- Lamotrigine : risque majoré des réactions cutanées graves (syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.

- Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acétazolamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Aztréonam : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.
- Felbamate : augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt.
- Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Propofol : possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate.
- Rifampicine : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Rufinamide : possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l'enfant de moins de 30 kg. Chez l'enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.
- Topiramate : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Zidovudine : risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque. Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.
- Zonisamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.

A prendre en compte :

- Nimodipine (voie orale et, par extrapolation, voie injectable) : risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

Autres formes d'interactions :

- Contraceptifs oraux : en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
- Lithium : Dépakine n'a pas d'effet sur la lithémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dépakine et Dépakine Chrono ne doivent pas être utilisés chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse :

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales :

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux :

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dépakine et Dépakine Chrono ne doivent pas être utilisés chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :

- le traitement par valproate doit être réévalué,
- toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse,
- une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves, voire mortelles, pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate ;
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né :

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (cf Effets indésirables). La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par Dépakine ou Dépakine Chrono doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (cf Effets indésirables). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Effets indésirables). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence, particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent (⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1 % - < 10 %) ; peu fréquent (⩾ 0,1 % - < 1 %) ; rare (⩾ 0,01 % - < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %) ; indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections congénitales, familiales et génétiques :

- Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie, thrombopénie.
  Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits.
  En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie.
- Peu fréquent : leucopénie, pancytopénie.
- Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

Investigations :

- Fréquent : prises de poids*.
- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tels que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activée, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement), déficit en vitamine B_8 (biotine)/déficit en biotinidase.

* Les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : tremblements.
- Fréquent : troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsions*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses.
- Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie, convulsions aggravées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

* Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : pertes d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : épanchement pleural.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement.
- Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : insuffisance rénale.
- Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle.
- Peu fréquent : angio-œdème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux).
- Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Affections endocriniennes :

- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopécie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes).
- Rare : hypothyroïdie (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : hyponatrémie.
- Rare : hyperammoniémie* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), obésité.

* Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Rare : syndrome myélodysplasique.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et ci-dessus).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : hépatopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquent : irrégularités menstruelles.
- Peu fréquent : aménorrhées.
- Rare : impact sur la spermatogenèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), ovaires polykystiques.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par Dépakine ou Dépakine Chrono. Le mode d'action de Dépakine ou Dépakine Chrono sur le métabolisme osseux n'est pas connu.
- Rare : lupus érythémateux aigu disséminé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :

- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*.
- Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*.

* Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardiovasculaire.

Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.

Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiquée, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extrarénale.

Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant, quelques décès ont été rapportés.

La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique (code ATC : N03AG01).

Le valproate exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central.

Ces propriétés anticonvulsivantes s'exercent contre des types très variés de crises convulsives chez l'animal et d'épilepsies chez l'homme.

Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anticonvulsivante.

Le premier est un effet pharmacologique direct en relation avec les concentrations en valproate du plasma et du cerveau.

Le second est apparemment indirect et vraisemblablement en relation avec des métabolites du valproate persistant dans le cerveau, ou avec des modifications des neurotransmetteurs, ou avec des effets membranaires directs. L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont le taux augmente après administration de valproate.

Le valproate diminue la durée des phases intermédiaires de sommeil avec une augmentation concomitante de sommeil lent.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les différentes études pharmacocinétiques effectuées avec le valproate ont montré que :

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extracellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables, en particulier dose-dépendants.
  Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
- La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuroconjugaison et bêta-oxydation.
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).
- Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les estroprogestatifs et les antivitamines K.

Comparativement à la forme gastrorésistante du valproate, la forme à libération prolongée se caractérise, à dose équivalente, par :

- Une disparition du temps de latence à l'absorption.
- Une absorption prolongée.
- Une biodisponibilité identique.
- Des concentrations maximales (Cmax) plasmatiques totales et libres moins élevées (Cmax abaissée de 25 % environ mais relativement stable en plateau, entre la 4e et la 14e heure) ; cet écrêtement des pics permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nycthémère : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié.
- Une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé gastrorésistant :

Durée de conservation : 3 ans (tube).

A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de l'humidité.

Sirop :

Durée de conservation :

- Avant ouverture du flacon : 2 ans.
- Après ouverture du flacon : 1 mois.

Avant ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution buvable et comprimé pelliculé :

Durée de conservation : 3 ans

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé gastrorésistant, comprimé pelliculé : Pas d'exigences particulières.

Sirop et solution buvable : Pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité enfant en appuyant. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

Dépakine :

AMM 3400930292921 (1967/86, RCP rév 21.07.17) cp 200 mg.
3400931922766 (1976/86, RCP rév 21.07.17) cp 500 mg.
3400932634507 (1983, RCP rév 21.07.17) sirop.
3400930293003 (1967/95, RCP rév 21.07.17) sol buv.

Dépakine Chrono :

AMM 3400933018023 (1987, RCP rév 21.07.17) 30 cp.
3400958489471 (1995, RCP rév 21.07.17) 100 cp.

Prix : 2,56 € (Dépakine 200, 40 cp).
6,74 € (Dépakine 500, 40 cp).
7,32 € (Dépakine sirop, flacon 150 ml).
3,93 € (Dépakine sol buv, flacon 40 ml).
8,32 € (Dépakine Chrono, 30 cp).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect (Dépakine Chrono).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉPAKINE ® injectable

acide valproïque sel de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Préparation injectable IV à 400 mg/4 ml : Flacons de poudre + ampoules de solvant (4 ml), boîte de 4.

COMPOSITION

Poudre :	p flacon
Acide valproïque sel de sodium*	400 mg

Solvant : eau pour préparations injectables.

* Ou valproate de sodium.

DC INDICATIONS

Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la forme orale lorsque celle-ci est temporairement inutilisable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

Le traitement par Dépakine doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. Dépakine doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.

Dans une situation de relais simple (par exemple en prévision d'une intervention chirurgicale) : entre 4 et 6 heures après la dernière prise orale, administration intraveineuse de valproate de sodium dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 ‰ :

- soit en perfusion continue sur 24 heures ;
- soit de manière fractionnée en 4 perfusions d'une heure par jour,

à la posologie antérieure (posologie habituelle moyenne de 20 à 30 mg/kg/jour).

Dans une situation qui nécessite d'atteindre rapidement et de maintenir une concentration plasmatique efficace : injection intraveineuse en 5 minutes d'un bolus de 15 mg/kg ; pratiquer ensuite un relais par une perfusion continue, avec un débit de 1 mg/kg/heure à adapter progressivement pour atteindre un taux sanguin d'acide valproïque autour de 75 mg/l. Ajuster ensuite le débit en fonction de l'évolution de la situation clinique.

Dès l'arrêt de la perfusion, la reprise du traitement par la forme orale permettra d'assurer une compensation immédiate des quantités éliminées. Elle sera faite soit à la posologie antérieure, soit après ajustement posologique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Association au millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

Dépakine ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par Dépakine, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de Dépakine pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :

- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Chez les femmes envisageant une grossesse, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Convulsions aggravées :

Comme avec les autres antiépileptiques, la prise de valproate peut être suivie, au lieu d'une amélioration, d'une aggravation réversible de la fréquence et de la sévérité des convulsions (incluant l'état de mal épileptique) ou de l'apparition de nouveaux types de convulsions chez le patient. En cas de convulsions aggravées, il doit être recommandé au patient de consulter immédiatement son médecin (cf Effets indésirables).

Ces convulsions sont à distinguer de celles qui peuvent survenir lors d'une interaction pharmacocinétique (cf Interactions), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie - cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ou d'un surdosage.

Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : divalproate, valpromide).

Risque de nécrose tissulaire locale :

L'administration doit être effectuée par voie strictement intraveineuse. Ne pas injecter par voie intramusculaire.

Hépatopathies :

- Conditions de survenue :
  Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.
  Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et/ou une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique sont les plus exposés à ce risque. Au-delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge.
  Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2e et la 12e semaine et, généralement, au cours de polythérapie antiépileptique.
- Signes évocateurs :
  Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération, notamment chez les patients à risque (cf Conditions de survenue), 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :
  - d'une part des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparitions soudaines tels que asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales ;
  - d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

  Il est recommandé d'informer le patient, ou sa famille s'il s'agit d'un enfant, que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.
- Détection :
  Pendant les 6 premiers mois de traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.
  Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases : cf Précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que par prudence et s'ils sont coprescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite :

Des cas de pancréatites, dont l'évolution est parfois mortelle, ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement, les jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque.

Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique.

Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.

En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase gamma (POLG).

Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène POLG, par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophthalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (cf Contre-indications).

Interactions médicamenteuses :

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (cf Mises en garde).
- Il est à souligner que, comme avec la plupart des antiépileptiques, on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.
  Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.
- Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (cf Mises en garde).
- Un examen hématologique (NFS incluant plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement, ainsi qu'avant une

intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (cf Effets indésirables).
- Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (cf Mises en garde) et du risque hémorragique.
- Chez l'insuffisant rénal, il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence.
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients (cf Contre-indications).
- Chez les enfants présentant des antécédents hépatodigestifs inexpliqués (anorexie, vomissements, accès de cytolyse), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatals ou dans l'enfance, des explorations métaboliques et notamment une ammoniémie à jeun et postprandiale doivent être effectuées avant tout traitement par le valproate.
- Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque.
- A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.
- Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.
- La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par Dépakine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :
- Lamotrigine : risque majoré des réactions cutanées graves (syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.
- Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acétazolamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Aztréonam : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.
- Felbamate : augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt.
- Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Propofol : possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate.
- Rifampicine : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Rufinamide : possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l'enfant de moins de 30 kg. Chez l'enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.
- Topiramate : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Zidovudine : risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque. Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.
- Zonisamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.

A prendre en compte :
- Nimodipine (voie orale et, par extrapolation, voie injectable) : risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

Autres formes d'interactions :
- Contraceptifs oraux : en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
- Lithium : Dépakine n'a pas d'effet sur la lithémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dépakine ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse :

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales :

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux :

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse. Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu , il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dépakine ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :
- le traitement par valproate doit être réévalué,
- toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse,
- une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonicocloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves, voire mortelles, pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :
- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate ;
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né :
- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (cf Effets indésirables). La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par Dépakine doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (cf Effets indésirables). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Effets indésirables). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence, particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent (⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1 % - < 10 %) ; peu fréquent (⩾ 0,1 % - < 1 %) ; rare (⩾ 0,01 % - < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %) ; indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections congénitales, familiales et génétiques :
- Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, thrombopénie.
  Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits.
  En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie.
- Peu fréquent : leucopénie, pancytopénie.
- Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

Investigations :
- Fréquent : prises de poids*.
- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tels que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activée, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement), déficit en vitamine B_8 (biotine)/déficit en biotinidase.

* Les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : tremblements.
- Fréquent : troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsions*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses pouvant apparaître dans les minutes qui suivent l'injection, cédant spontanément en quelques minutes.
- Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie, convulsions aggravées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

* Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : pertes d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : épanchement pleural.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement.
- Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : insuffisance rénale.
- Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle.
- Peu fréquent : angio-œdème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux).
- Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Affections endocriniennes :
- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopécie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes).
- Rare : hypothyroïdie (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hyponatrémie.
- Rare : hyperammoniémie* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), obésité.

* Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Rare : syndrome myélodysplasique.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et ci-dessus).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère.

- Fréquence indéterminée : risque de nécrose tissulaire locale en cas d'injections répétées.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hépatopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : irrégularités menstruelles.
- Peu fréquent : aménorrhées.
- Rare : impact sur la spermatogenèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), ovaires polykystiques.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par Dépakine. Le mode d'action de Dépakine sur le métabolisme osseux n'est pas connu.
- Rare : lupus érythémateux aigu disséminé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*.
- Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*.

* Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardiovasculaire.
Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.
Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiquée, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extrarénale.
Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant, quelques décès ont été rapportés.
La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique (code ATC : N03AG01).
Le valproate exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central.
Ces propriétés anticonvulsivantes s'exercent contre des types très variés de crises convulsives chez l'animal et d'épilepsies chez l'homme.
Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anticonvulsivante.
Le premier est un effet pharmacologique direct en relation avec les concentrations en valproate du plasma et du cerveau.
Le second est apparemment indirect et vraisemblablement en relation avec des métabolites du valproate persistant dans le cerveau, ou avec des modifications des neurotransmetteurs ou avec des effets membranaires directs. L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont le taux augmente après administration de valproate.
Le valproate diminue la durée des phases intermédiaires de sommeil avec une augmentation concomitante de sommeil lent.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les différentes études pharmacocinétiques effectuées pour le valproate ont montré que :
- La biodisponibilité sanguine du valproate, après administration orale ou IV, est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extracellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables, en particulier dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
- Par voie orale, la concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours ; avec la forme injectable, elle peut être atteinte en quelques minutes et maintenue par perfusion veineuse.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuroconjugaison et bêta-oxydation.
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).
- Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les estroprogestatifs et les antivitamines K.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.
AMM 3400932557691 (1982, RCP rév 21.07.17).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉPAKOTE ®
divalproate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé gastrorésistant à 250 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 90.
Comprimé gastrorésistant à 500 mg : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Acide valproïque	250 mg
ou	500 mg

(sous forme de divalproate de sodium : 269,1 mg/cp à 250 mg ; 538,2 mg/cp à 500 mg)
Excipients (communs) : dioxyde de silice, amidon de maïs prégélatinisé, povidone, copolymère d'acide méthacrylique-éthyle acrylate, hypromellose, polyéthylène glycol, thriéthyle citrate, dioxyde de titane, vanilline ; laque aluminique de jaune orangé S E110 (cp à 250 mg) ; laque ponceau 4 R aluminium E124 et laque indigotine aluminium E132 (cp à 500 mg) .

DC INDICATIONS
Chez l'adulte :
Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.
La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace :
Le traitement par Dépakote doit être initié et surveillé par un psychiatre.
Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

POSOLOGIE :
Épisodes maniaques du trouble bipolaire :
Chez les adultes :
La posologie quotidienne sera établie et contrôlée individuellement par le médecin.
La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour. De plus, dans les essais cliniques, une dose initiale de 20 mg/kg de divalproate de sodium a aussi montré un profil de tolérance satisfaisant.
La posologie sera ensuite augmentée aussi rapidement que possible, pour atteindre la dose minimale efficace.
La posologie quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.
La posologie moyenne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg de divalproate de sodium par jour.
Les patients recevant des doses supérieures à 45 mg/kg/jour doivent être surveillés attentivement.
La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque du trouble bipolaire doit être adaptée individuellement en utilisant la dose minimale efficace.

Chez le sujet âgé :
Des modifications des paramètres de pharmacocinétique ont été observées dans cette population (diminution de la clairance du valproate libre, diminution de la liaison du valproate aux protéines). La prudence en ce qui concerne la détermination de la posologie est donc recommandée. La dose initiale doit être réduite et la posologie sera établie en fonction de la réponse clinique.

Chez les enfants et les adolescents :
La tolérance et l'efficacité de Dépakote dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans. Ce médicament n'est donc pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

En cas d'anomalies des fonctions rénales ou hépatiques : Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Femme enceinte et femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Association au millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
La molécule « divalproate de sodium » est composée d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport 1/1.
Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : valpromide, valproate).

En raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate, tout doit être mis en œuvre pour éviter les grossesses sous Dépakote.
Chez les femmes envisageant une grossesse, le traitement par Dépakote doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) appropriées avant la conception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
En cas de découverte d'une grossesse, le traitement doit être interrompu et il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques (cf ci-dessous et rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement) et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace :
Dépakote est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf Contre-indications).
La nécessité d'un traitement thymorégulateur sera réévaluée au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace :
Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Dépakote est contre-indiqué chez les patientes présentant un accès maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).
Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par un psychiatre.
Le médecin s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :
- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de Dépakote pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques, et qu'elle a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.
Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :
- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

En raison de la variabilité interindividuelle importante de l'effet du traitement, il conviendra d'être particulièrement prudent dans la progression posologique (cf Posologie/Mode d'administration).
L'apparition d'un éventuel surdosage sera surveillée cliniquement (troubles de la conscience) car les dosages plasmatiques totaux de l'acide valproïque circulant ne renseignent pas sur la fraction libre qui est responsable des effets sur le système nerveux central.
Des cas de coma précédés de troubles de la vigilance pouvant être associés à une hyperammoniémie ont été rapportés, le plus souvent en début de traitement, chez des patients recevant une polythérapie (en particulier, psychotropes). Il convient donc, afin de limiter ce risque, d'augmenter progressivement la posologie (cf Posologie/Mode d'administration) et d'exercer une surveillance clinique lors de la période d'adaptation thérapeutique.
Chez les patients insuffisants rénaux ou en présence de certains médicaments (cf Interactions), la posologie devra être diminuée.
Chez les personnes âgées, le risque d'encéphalopathie (cf États confusionnels et convulsifs, à la rubrique Effets indésirables) est augmenté. Il est donc recommandé de diminuer systématiquement la dose initiale et d'augmenter les doses très progressivement et avec précaution en fonction de la réponse clinique et en surveillant le risque de survenue de confusion.

Hépatopathies :
Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.
Signes évocateurs :
Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération notamment 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :
- tels que des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine tels qu'asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales,
- ou des complications neurologiques, signes d'une hépatopathie grave.

Il est recommandé d'informer le patient que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.
Détection :
Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.
Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases - cf Précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que, par prudence et s'ils sont coprescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite :
Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement.
Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique.
Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.
En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées,

vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et, en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.

Risque suicidaire :

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le divalproate de sodium.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant la POLG. Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène de l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (cf Contre-indications).

Interactions médicamenteuses :

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems (cf Interactions).

Liées aux excipients :

Ces médicaments contiennent un agent colorant azoïque (E110, comprimé à 250 mg ; E 124, comprimé à 500 mg) et peuvent provoquer des réactions allergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- On peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique. Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.
- Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (cf Effets indésirables).
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients (cf Contre-indications).
- Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque.
- A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques ; la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.
- Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.
- La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par Dépakote.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

- Lamotrigine : risque majoré des réactions cutanées graves (syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.
- Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acétazolamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Aztréonam : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.
- Felbamate : augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt.
- Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Propofol : possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate.
- Rifampicine : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Rufinamide : possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l'enfant de moins de 30 kg. Chez l'enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.
- Topiramate : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Zidovudine : risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque. Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.
- Zonisamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.

A prendre en compte :

- Nimodipine (voie orale et, par extrapolation, voie injectable) : risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

Autres formes d'interactions :

- Contraceptifs oraux : en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
- Lithium : Dépakote n'a pas d'effet sur la lithémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le « divalproate de sodium » est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport 1/1. Les données cliniques suivantes sont celles obtenues avec le valproate de sodium.

GROSSESSE :

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace :

Dépakote est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf Contre-indications).

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace :

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Dépakote est contre-indiqué chez les patientes présentant un accès maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Le médecin s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :

- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, le traitement par Dépakote doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse :

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales :

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux :

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero.* Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Si une grossesse est envisagée :

- le traitement par Dépakote doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour prévoir le recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse ;
- la patiente devra être pleinement informée sur les risques en cas d'exposition pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- une consultation préconceptionnelle est recommandée.

Le traitement par Dépakote ne doit pas être interrompu sans avoir consulté un psychiatre.

En cas de découverte d'une grossesse :

Le traitement par Dépakote doit être interrompu. En cas d'exposition pendant la grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit pendant la grossesse, le traitement par Dépakote pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risques chez le nouveau-né :

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (cf Effets indésirables).

La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par Dépakote doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (cf Effets indésirables). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Effets indésirables). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence, particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent ($\geqslant$ 10 %) ; fréquent ($\geqslant$ 1 % - < 10 %) ; peu fréquent ($\geqslant$ 0,1 % - < 1 %) ; rare ($\geqslant$ 0,01 % - < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %) ; indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections congénitales, familiales et génétiques :

- Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie, thrombopénie.
  Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits.
  En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie.
- Peu fréquent : leucopénie, pancytopénie.
- Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

Investigations :

- Fréquent : prises de poids*.
- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tels qu'allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement), déficit en vitamine B_8 (biotine)/déficit en biotinidase.

* Les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : tremblements.
- Fréquent : troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses.
- Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie.

- Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

* Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : pertes d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : épanchement pleural.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement.
- Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : insuffisance rénale.
- Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle.
- Peu fréquent : angio-œdème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux).
- Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Affections endocriniennes :
- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopécie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes).
- Rare : hypothyroïdie (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hyponatrémie.
- Rare : hyperammoniémie* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), obésité.

* Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement.
Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Rare : syndrome myélodysplasique.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hépatopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : irrégularités menstruelles.
- Peu fréquent : aménorrhées.
- Rare : impact sur la spermatogenèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), ovaires polykystiques.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par Dépakote. Le mode d'action de Dépakote sur le métabolisme osseux n'est pas connu.
- Rare : lupus érythémateux aigu disséminé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*.
- Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*.

* Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardiovasculaire.
Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.
Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiqué, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extrarénale.
Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable ; cependant, quelques décès ont été rapportés.
La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiépileptique, thymorégulateur (code ATC : N03AG01).
Le valproate exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central.
Ses propriétés anticonvulsivantes s'exercent contre des types très variés de crises convulsives chez l'animal et d'épilepsies chez l'homme.
Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anticonvulsivante.
Le premier est un effet pharmacologique direct en relation avec les concentrations en valproate du plasma et du cerveau.
Le second est apparemment indirect et vraisemblablement en relation avec des métabolites du valproate persistant dans le cerveau ou avec des modifications des neurotransmetteurs, ou avec des effets membranaires directs. L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont le taux augmente après administration de valproate.
Le valproate diminue la durée des phases intermédiaires de sommeil avec une augmentation concomitante de sommeil lent.
De même que pour son activité anticonvulsivante, le principal mécanisme d'action sous-tendant l'activité thymorégulatrice du valproate semble lié à un renforcement de la voie GABAergique.
L'efficacité du divalproate de sodium dans le traitement d'un épisode maniaque a été établie lors de 2 essais contrôlés, réalisés en double aveugle *versus* placebo chez des patients bipolaires résistants ou intolérants, ou non, au lithium ; la durée de traitement était de 3 semaines, au cours desquelles le divalproate de sodium a été administré à la dose initiale quotidienne de 750 mg puis a été progressivement augmentée jusqu'à une dose maximale ne pouvant excéder 2500 mg/jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La molécule « divalproate de sodium » est composée d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport de 1/1.
Les mesures du taux plasmatique total d'acide valproïque ne renseignent pas sur une augmentation de sa fraction libre dans les cas où la liaison aux protéines est réduite, ou en cas de surdosage.
Les différentes études pharmacocinétiques effectuées pour le valproate ont montré que :
- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extracellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables, en particulier dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
- La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuroconjugaison et bêta-oxydation.
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).
- Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas, de ce fait, sa propre dégradation ni celle d'autres substances telles que les œstroprogestatifs et les antivitamines K.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
Femmes en âge de procréer avec contraception efficace : prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

AMM 3400934876233 (1985, RCP rév 21.07.17) 30 cp 250 mg.
3400956189342 (1985, RCP rév 21.07.17) 90 cp 250 mg.
3400935444271 (1985, RCP rév 21.07.17) 90 cp 500 mg.

Prix : 5,81 € (30 comprimés à 250 mg).
36,36 € (90 comprimés à 500 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉPAMIDE ®
valpromide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé gastrorésistant à 300 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Valpromide .... 300 mg
Excipients : docusate sodique, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, citrate de triéthyle, hydroxyde de sodium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (E172).

DC INDICATIONS

Chez l'adulte :
Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.
La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valpromide lors de l'épisode aigu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace :
Le traitement par Dépamide doit être initié et surveillé par un psychiatre.
Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

POSOLOGIE :
Épisodes maniaques du trouble bipolaire :
Chez les adultes :
La posologie quotidienne sera établie et contrôlée individuellement par le médecin.
La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour de valproate correspondant à 900 mg par jour de valpromide. De plus, dans les essais cliniques, une dose initiale de 20 mg/kg de valproate correspondant à 24 mg/kg de valpromide a aussi montré un profil de tolérance satisfaisant.
La posologie sera ensuite augmentée aussi rapidement que possible, pour atteindre la dose minimale efficace.
La posologie quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.
La posologie moyenne se situe habituellement entre 1 000 et 2 000 mg de valproate par jour correspondant à 1 200 et 2 400 mg de valpromide.
Les patients recevant des doses supérieures à 45 mg/kg/j doivent être surveillés attentivement.
La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque du trouble bipolaire doit être adaptée individuellement en utilisant la dose minimale efficace.

Chez les enfants et les adolescents :
La tolérance et l'efficacité de Dépamide 300 mg, comprimé pelliculé gastrorésistant dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans. Ce médicament n'est donc pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

En cas d'anomalies des fonctions rénales ou hépatiques :
Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Femme enceinte et femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Association au millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : divalproate, valproate).
En raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate, tout doit être mis en œuvre pour éviter les grossesses sous Dépamide.
Chez les femmes envisageant une grossesse, le traitement par Dépamide doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) appropriées avant la conception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
En cas de découverte d'une grossesse le traitement doit être interrompu et il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques (cf ci-dessous et rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement) et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace :
Dépamide est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf Contre-indications).
La nécessité d'un traitement thymorégulateur sera réévaluée au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace :
Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Dépamide est contre-indiqué chez les patientes présentant un accès maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).
Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par un psychiatre.
Le médecin s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :
- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de Dépamide pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques, et qu'elle a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.
Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :
- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Les sujets âgés et les sujets atteints d'affections organiques graves peuvent mal tolérer le valpromide. Une surveillance particulière de ces malades est nécessaire, notamment lorsque le valpromide est administré à une posologie relativement importante, ou associé à de fortes doses d'autres psychotropes ou d'antiépileptiques.

Hépatopathies :
Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.
Signes évocateurs :
Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération notamment 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :
- tels que des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine tels qu'asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales ou,

– des complications neurologiques, signes d'une hépatopathie grave.

Il est recommandé d'informer le patient que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.

Détection :

Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.

Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases, cf Précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que, par prudence et s'ils sont coprescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite :

Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement.

Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique.

Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.

En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et, en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valpromide.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant la POLG. Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène de l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (cf Contre-indications).

Interactions médicamenteuses :

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

– Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– On peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique. Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.
– Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, à 15 jours de traitement, puis des contrôles réguliers sont recommandés et à l'arrêt du traitement, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (cf Effets indésirables).
– Chez l'insuffisant rénal, il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence.
– Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients (cf Contre-indications).
– Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque.
– A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.
– L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.
– Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransferase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.
– Le valpromide potentialise les effets de l'alcool. La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par Dépamide.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

– Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

– Lamotrigine : risque majoré des réactions cutanées graves (syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.
– Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Nécessitant des précautions d'emploi :

– Acétazolamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
– Aztréonam : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.
– Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.
– Felbamate : augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt.
– Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
– Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
– Propofol : possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate.
– Rifampicine : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
– Rufinamide : possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l'enfant de moins de 30 kg. Chez l'enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.
– Topiramate : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
– Zidovudine : risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque. Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.
– Zonisamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.

A prendre en compte :

– Nimodipine (voie orale et, par extrapolation, voie injectable) : risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

Autres formes d'interactions :

– Contraceptifs oraux : en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
– Lithium : Dépamide n'a pas d'effet sur la lithémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le principal métabolite du valpromide est l'acide valproïque.

GROSSESSE :

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace :

Dépamide est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf Contre-indications).

Femmes en âge de procréer utilisant une contraception efficace :

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Dépamide est contre-indiqué chez les patientes présentant un accès maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
– qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
– et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Le médecin s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :
– à l'instauration du traitement ;
– et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, le traitement par Dépamide doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse :

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales :

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux :

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Si une grossesse est envisagée :

– le traitement par Dépamide doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour prévoir le recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse ;
– la patiente devra être pleinement informée sur les risques en cas d'exposition pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
– une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par Dépamide ne doit pas être interrompu sans avoir consulté un psychiatre.

En cas de découverte d'une grossesse :

Le traitement par Dépamide doit être interrompu. En cas d'exposition pendant la grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit pendant la grossesse, le traitement par Dépamide pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risques chez le nouveau-né :

– De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
– Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
– Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
– Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (cf Effets indésirables).

La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par Dépamide doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (cf Effets indésirables). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Effets indésirables). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence, particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent (⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1 % - < 10 %) ; peu fréquent (⩾ 0,1 % - < 1 %) ; rare (⩾ 0,01 % - < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %) ; indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections congénitales, familiales et génétiques :

– Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

– Fréquent : anémie, thrombopénie.
Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généra-

lement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits.

En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie.

- Peu fréquent : leucopénie, pancytopénie.
- Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

Investigations :
- Fréquent : prises de poids*.
- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tels que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement), déficit en vitamine B8 (biotine)/déficit en biotinidase.

* Les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : tremblements.
- Fréquent : troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses.
- Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie.
- Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

* Des cas d'états stuporeux ou de léthargie, aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : pertes d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : épanchement pleural.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement.
- Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : insuffisance rénale.
- Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle.
- Peu fréquent : angio-œdème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux).
- Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Affections endocriniennes :
- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopécie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes).
- Rare : hypothyroïdie (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hyponatrémie.
- Rare : hyperammoniémie* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), obésité.

* Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement.

Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Rare : syndrome myélodysplasique.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hépatopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : irrégularités menstruelles.
- Peu fréquent : aménorrhées.
- Rare : impact sur la spermatogenèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), ovaires polykystiques.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par Dépamide. Le mode d'action de Dépamide sur le métabolisme osseux n'est pas connu.
- Rare : lupus érythémateux aigu disséminé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*.
- Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*.

* Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardiovasculaire.

Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.

Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiqué, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extrarénale.

Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable ; cependant, quelques décès ont été rapportés.

La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entrainer une hypernatrémie en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiépileptique, thymorégulateur (code ATC : N03AG02).

Le valpromide exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central. Chez l'homme, le valpromide a démontré une activité anticonvulsivante modérée.

De même que pour son activité anticonvulsivante, le principal mécanisme d'action sous-tendant l'activité thymorégulatrice du valpromide semble lié à un renforcement de la voie gabaergique.

Chez l'animal, le valpromide a une action antagoniste vis-à-vis de l'agressivité induite par le stress.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La concentration sérique maximale est atteinte en moyenne 4 heures après la prise orale.

La quantité de valpromide absorbée diminue rapidement dans le sang.

La demi-vie du principal métabolite actif (acide valproïque) est comprise entre 8 et 15 heures.

Lors de la mise en route d'un traitement, l'obtention d'un taux sérique stable pour le valpromide et ses principaux métabolites actifs demande environ 48 heures.

On observe une bonne diffusion du produit au niveau cérébral.

L'élimination du valpromide, essentiellement rénale, se fait en partie sous forme inchangée, en partie sous la forme d'acide valproïque ou d'autres métabolites.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Femmes en âge de procréer avec contraception efficace : prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

AMM 3400932070619 (1977, RCP rév 13.10.17) 30 cp.
3400955900061 (1977, RCP rév 13.10.17) 50 cp.

Prix : 5,36 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DÉPO-MÉDROL ® 40 mg/ml

méthylprednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable : Flacon de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

p fl

Méthylprednisolone (DCI) acétate .... 40 mg

Excipients : macrogol 4000, chlorure de sodium, chlorure de miripirium, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Usage systémique :

Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intranasal ou corticoïde per os en cure courte).

Usage local :

Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce produit est indiqué dans les affections :
- Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
- ORL : irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.
- Rhumatologiques :
  - injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ;
  - injections périarticulaires : tendinites, bursites ;
  - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

Usage systémique :

Voie intramusculaire :

Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intranasal ou corticoïde per os en cure courte) : 1 injection pendant la période allergique.

Les injections sont limitées à une par an.

Usage local :

1/10 à 2 ml par injection selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter.

Il faut éviter que l'injection soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée.

L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Usage systémique :

ABSOLUES :
- Tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intramusculaire ou d'usage local.

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

RELATIVES :
- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

Usage local :
- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- De rares cas de réactions de type pseudo-anaphylactique étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration d'hémisuccinate de méthylprednisolone. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à 2 semaines) et tardive (à 6 mois) après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.

  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone ; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol pour 1 ml de suspension injectable, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Hypokaliémiants : L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Liées à l'usage systémique :

Déconseillées :
- Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, potentiellement mortelle.
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol). L'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant.

  Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

  Pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

  Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéri-

cine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif.
Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.
Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.
Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants (décrit pour la prednisone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Curares non dépolarisants, avec les glucocorticoïdes par voie IV : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).
- Ciclosporine, avec la méthylprednisolone administrée par voie IV : augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

Liées à l'usage local :
Les risques d'interactions des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Usage systémique :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né. En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.
Usage local :
Le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme : avec les corticoïdes par voie systémique, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été observée exceptionnellement après corticothérapie à dose élevée.

ALLAITEMENT :
Usage systémique :
En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.
Usage local :
En cas de traitement à doses importantes, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Usage systémique :
De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.
Autres effets :
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : hoquets, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Usage local :
Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections.
- Risque d'infection locale selon le site d'injection : arthrites...
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons.
- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques locales et générales.
- Flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Corticoïdes à usage systémique non associés (code ATC : H02AB04).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la dexaméthasone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Suspension à action retard.
- Pic sérique atteint 6 heures après l'administration intramusculaire de 40 mg.
- L'effet pharmacologique d'une injection intramusculaire de 80 mg de méthylprednisolone, objectivée par le taux de cortisol plasmatique, se poursuit pendant environ 18 jours. En cas d'injection intra-articulaire, cette durée serait de l'ordre de 7 jours.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933697860 (1961/97, RCP rév 29.06.15).
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉPO-PRODASONE ® 500 mg
médroxyprogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension injectable IM : Flacon de 3,3 ml.

COMPOSITION *p flacon*
Médroxyprogestérone (DCI) acétate .... 500 mg
Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, hydroxyde de sodium à 10 % ou acide chlorhydrique à 10 %, eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :
- cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant,
- cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie varie selon la nature et le stade de la tumeur :
- En cas de cancer du sein métastasé : 500 mg par jour en traitement d'attaque pendant 4 semaines, puis 500 mg deux fois par semaine en traitement d'entretien.
- En cas de cancer de l'endomètre : 500 à 1000 mg par semaine.

Insuffisance hépatique :
Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone, qui est quasi exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, serait faiblement métabolisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone étant quasi exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Ce médicament doit être administré par voie intramusculaire profonde.
- Ne pas injecter par voie intraveineuse.
- Bien agiter le flacon avant l'emploi.
- Une asepsie rigoureuse doit être observée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire).
- Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Anomalies sévères des tests hépatiques, atteintes hépatiques sévères.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Association avec le millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements.
- Il est conseillé d'interrompre le traitement et de ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas : de perte de vision soudaine partielle ou complète, d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie, ou de migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennes, Dépo-Prodasone ne doit pas être réadministré.
- L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thromboembolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel.
- Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil durant le traitement.
- Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (cf Effets indésirables).
- Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médroxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (cf Effets indésirables).
- De plus, l'acétate de médroxyprogestérone peut provoquer des symptômes de type cushingoïde. Une suppression de la fonction surrénalienne peut apparaître chez certaines patientes, et les taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol peuvent diminuer (cf Effets indésirables).
- De même, les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial.
- Une anovulation prolongée, accompagnée d'une aménorrhée, peut faire suite à l'administration d'acétate de médroxyprogestérone (cf Effets indésirables).
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle pouvant entraîner des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement en raison d'une diminution de la tolérance au glucose parfois observée.

Diminution de la densité minérale osseuse :
L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution statistiquement significative de la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes préménopausées puisque le métabolisme osseux s'adapte à des taux d'œstrogènes plus faibles. La perte osseuse peut être plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible chez certaines femmes. On ne sait pas si l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable chez les adolescentes ou les jeunes adultes, en période critique de constitution de capital osseux, réduira le pic de masse osseuse. Chez la femme adulte et l'adolescente, la diminution de la DMO pendant le traitement semble être réversible de manière substantielle après l'arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable et l'augmentation de la production d'œstrogènes ovariens (cf Pharmacodynamie Études sur la DMO). Après l'arrêt de Dépo-Provera injectable chez des adolescentes, la récupération complète de la DMO moyenne a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur (cf Pharmacodynamie Études sur la DMO - Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente).
Chez l'adulte, la DMO a été suivie sur une période de 2 ans après l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone et la récupération partielle de la DMO moyenne par rapport aux valeurs de base a été observée au niveau de la hanche, du col du fémur et du rachis lombaire (cf Pharmacodynamie Études sur la DMO - Modification de la DMO chez la femme adulte).
L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone en injection retard réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO).
Par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée :
- Chez les adolescentes, en raison du risque important de diminution de la densité minérale osseuse, particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de constitution de capital osseux.
- Chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes).

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95 % 1,35-1,47).
D'autres traitements de l'endomètre doivent être envisagés chez ces femmes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le traitement par Dépo-Prodasone ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet.
- Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes ayant présenté ou présentant une pathologie cardiovasculaire, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle.
- Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet.

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine et eslicarbazépine), rifabutine, rifampicine, névirapine, éfavirenz, dabrafénib, enzalutamide : diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Nelfinavir/ritonavir : risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Ulipristal : Risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration du bosentan et après son arrêt.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse.

La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'il est utilisé aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse.

ALLAITEMENT :

La médroxyprogestérone passe dans le lait. Il n'y a pas de donnée clinique pour l'acétate de médroxyprogestérone prescrit à posologies oncologiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé par prudence dans ce contexte.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 ; < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 ; < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 ; < 1/1000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe Système-Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité au médicament[(a)]
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Effets corticoïde-like (de type syndrome de Cushing)
Fréquence indéterminée	Anovulation prolongée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Fluctuation du poids, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Diabète sucré aggravé
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnies
Peu fréquent	Dépression, modification de la libido
Rare	Nervosité
Fréquence indéterminée	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, tremblements
Rare	Infarctus cérébral, somnolence
Fréquence indéterminée	Effets de type adrénergique, perte de concentration
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Cataracte diabétique, thrombose et embolie rétinienne, détérioration de la vision
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
Rare	Infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombophlébite
Rare	Embolie et thrombose
Fréquence indéterminée	Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Embolie pulmonaire
Fréquence indéterminée	Bronchospasme[(a)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, constipation, nausées
Peu fréquent	Diarrhée, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, hirsutisme, angiœdème
Rare	Alopécie, éruption
Fréquence indéterminée	Lipodystrophie acquise *, urticaire, prurit, chloasma
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Glycosurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'érection
Peu fréquent	Mastodynie
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, érosion du col de l'utérus, galactorrhée, trouble du cycle menstruel, perturbations des sécrétions cervicales (cervico-vaginales)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection *, œdème, rétention hydrique, fatigue
Peu fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection *
Rare	Malaise, fièvre
Fréquence indéterminée	Atrophie/marque/capiton persistant(e) au site d'injection *, nodule/grosseur au site d'injection *
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires
Rare	Ostéoporose *, fractures ostéoporotiques *
Investigations	
Rare	Diminution de la tolérance au glucose, augmentation de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Anomalies des tests de la fonction hépatique, diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles

a) Réaction d'hypersensibilité liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardée et exceptionnellement, bronchospasme.

* Effet indésirable identifié post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : progestatifs (code ATC : L02AB02).

Mécanisme d'action :

L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein.

Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de Dépo-Prodasone sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire.

Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique.

Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticotrope peut être observée.

Efficacité et sécurité cliniques - Études sur la densité minérale osseuse (DMO) :

Modification de la DMO chez la femme adulte :

Dans une étude clinique contrôlée, non randomisée, comparant des femmes adultes ayant utilisé jusqu'à 5 ans une contraception par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) à des femmes qui utilisent un contraceptif non hormonal, 42 patientes ayant utilisé l'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans ont fait l'objet d'au moins une mesure de la DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone.

Parmi les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone, la DMO a décliné durant les 2 premières années d'utilisation avec une baisse moindre les années suivantes. La diminution moyenne de la DMO observée au niveau du rachis lombaire est de -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % et -5,38 % après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement. Les résultats pour la hanche et le col du fémur étaient équivalents.

Pour le groupe de femmes contrôle, il n'y a pas eu de variation significative de la DMO, sur la même période.

Récupération de la DMO post-traitement chez la femme adulte :

Dans la même population, il y a eu une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base au cours des 2 années suivant l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM).

Après 5 ans de traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM), la modification moyenne de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base était de -5,4 %, -5,2 % et -6,1 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement. Sur la même période, pour les mêmes sites osseux des femmes du groupe contrôle non traitées, la modification moyenne est de +/-0,5 % ou moins.

Deux ans après arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable, la moyenne de la DMO a remonté pour les 3 sites osseux mais les déficits persistent : -3,1 %, -1,3 %, et -5,4 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement.

Dans le même temps, les femmes du groupe contrôle montrent des modifications moyennes de la DMO par rapport aux valeurs de base de 0,5 %, 0,9 % et -0,1 % au niveau du rachis lombaire, de la hanche et du col du fémur respectivement.

Modification de la DMO chez l'adolescente (12-18 ans) :

L'effet de l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) sur la DMO jusqu'à 240 semaines (4,6 ans) a été évalué par une étude clinique en ouvert non comparative comprenant 159 adolescentes (12-18 ans) sélectionnées pour commencer un traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable. 114 des 159 patientes ont utilisé l'acétate de médroxyprogestérone en continu (4 injections pendant chaque période de 60 semaines). Leur DMO a été mesurée à la semaine 60. La DMO a diminué pendant les 2 premières années d'utilisation avec un léger changement pour les années suivantes.

Après 60 semaines d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone, les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,5 %, -2,8 % et -3,0 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Un total de 73 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 120 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,7 %, -5,4 % et -5,3 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Un total de 28 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 240 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,1 %, -6,4 % et -5,4 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente :

Dans cette même étude, 98 adolescentes ont reçu au moins 1 injection d'acétate de médroxyprogestérone et ont effectué au moins 1 suivi de leur DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone ; ceci pour une durée de traitement jusqu'à 240 semaines (ce qui équivaut à 20 injections d'acétate de médroxyprogestérone) et un suivi post-traitement jusqu'à 240 semaines après la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone. Le nombre médian d'injections reçu durant la période de traitement était de 9. Au moment de la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone injectable, les modifications de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,7 %, -4,1 % et -3,9 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement. Au fil du temps, ces déficits de la DMO ont été comblés après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone. La récupération totale a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur. Une durée plus longue de traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi - Diminution de la densité minérale osseuse).

Relation entre incidence des fractures et utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) chez les femmes en âge de procréer :

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95 % 1,35-1,47). De plus, il n'y a pas davantage de fractures dans les zones osseuses caractéristiques de l'ostéoporose (rachis lombaire, hanche, pelvis) chez les utilisatrices comparé aux non utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone injectable (IRR = 0,95, IC 95 % [0,74 ; 1,23]) et il n'y a pas non plus de preuve qu'un allongement de la durée de traitement par l'acétate de médroxyprogestérone (2 ans ou plus) augmente le risque de fracture comparativement à une utilisation inférieure à 2 ans.

Le suivi maximal dans cette étude étant de 15 ans, les effets possibles de l'acétate de médroxyprogestérone qui s'étendraient au-delà de 15 ans de suivi n'ont pas pu être déterminés.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932614394 (1982, RCP rév 24.05.17).

Mis sur le marché en 1983.

Prix : 5,78 € (flacon de 3,3 ml).

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans les indications valides jusqu'au 8 mars 2017 :
- Carcinomes du sein.
- Adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée.

Hormonothérapie plus spécialement utilisée lorsque apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone.

Demandes à l'étude (dont taux de remboursement) dans le nouveau libellé des indications valides à compter du 9 mars 2017 :
- Cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.
- Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉPO-PRODASONE ® 250 mg/5 ml

médroxyprogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM : Flacon de 5 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Médroxyprogestérone (DCI) acétate .... 250 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), macrogol 4000, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :
- Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.
- Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV.
- Endométriose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants : 500 à 1000 mg par semaine.
- Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie : 500 à 1000 mg par semaine.
- Endométriose : 150 à 250 mg par mois.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone qui est quasi exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, serait faiblement métabolisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone étant quasi exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Ce médicament doit être injecté par voie intramusculaire profonde.
- Ne pas injecter par voie intraveineuse.
- Bien agiter le flacon avant l'emploi.

Une asepsie rigoureuse doit être observée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Accidents ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire).
- Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Anomalies sévères des tests hépatiques, atteintes hépatiques sévères.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Association avec le millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements.
- Il est conseillé d'interrompre le traitement et de ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas : de perte de vision soudaine partielle ou complète, d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie, ou de migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennes, Dépo-Prodasone ne doit pas être réadministré.
- L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thromboembolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel.
- Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil durant le traitement.
- Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (cf Effets indésirables).
- Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médroxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (cf Effets indésirables).
- De plus, l'acétate de médroxyprogestérone peut provoquer des symptômes de type cushingoïde. Une suppression de la fonction surrénalienne peut apparaître chez certaines patientes, et les taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol peuvent diminuer (cf Effets indésirables).
- De même, les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial.
- Une anovulation prolongée, accompagnée d'une aménorrhée, peut faire suite à l'administration d'acétate de médroxyprogestérone (cf Effets indésirables).
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement en raison d'une diminution de la tolérance au glucose parfois observée.

Diminution de la densité minérale osseuse :

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution statistiquement significative de la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes préménopausées puisque le métabolisme osseux s'adapte à des taux d'œstrogènes plus faibles. La perte osseuse peut être plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible chez certaines femmes. On ne sait pas si l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable chez les adolescentes ou les jeunes adultes, en période critique de constitution de capital osseux, réduira le pic de masse osseuse. Chez la femme adulte et l'adolescente, la diminution de la DMO pendant le traitement semble être réversible de manière substantielle après l'arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable et l'augmentation de la production d'œstrogènes ovariens (cf Pharmacodynamie : Études sur la DMO). Après l'arrêt de Dépo Provera injectable chez des adolescentes, la récupération complète de la DMO moyenne a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur (cf Pharmacodynamie : Études sur la DMO - Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente). Chez l'adulte, la DMO a été suivie sur une période de 2 ans après l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone et la récupération partielle de la DMO moyenne par rapport aux valeurs de base a été observée au niveau de la hanche, du col du fémur et du rachis lombaire (cf Pharmacodynamie : Études sur la DMO - Modification de la DMO chez la femme adulte).

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone en injection retard réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution significative la densité minérale osseuse (DMO).

Par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée :
- chez les adolescentes, en raison du risque important de diminution de la densité minérale osseuse, particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de constitution de capital osseux ;
- chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes).

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95 % 1,35 - 1,47).

D'autres traitements de l'endomètre doivent être envisagés chez ces femmes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le traitement par Dépo-Prodasone ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet.
- Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes ayant présenté ou présentant une pathologie cardiovasculaire, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle.
- Des ménométrorragies peuvent être observées chez certaines patientes (cf Effets indésirables). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, des explorations et un traitement adapté devront être entrepris.
- Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet.

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine et eslicarbazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; névirapine ; éfavirenz ; dabrafénib ; enzalutamide : diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Nelfinavir/ritonavir : risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration du bosentan et après son arrêt.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse.

La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'il est utilisé aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse.

ALLAITEMENT :

La médroxyprogestérone passe dans le lait. Il n'y a pas de donnée clinique pour l'acétate de médroxyprogestérone prescrit à posologies oncologiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé par prudence dans ce contexte.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans les tableaux ci-dessous : la fréquence des événements indésirables est fonction de l'indication de l'acétate de médroxyprogestérone.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

En gynécologie :

Classe Système-Organe	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité au médicament[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Fluctuation du poids, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, nervosité, modification de la libido, insomnies
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Étourdissements
Fréquence indéterminée	Somnolence
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, embolie et thrombose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Embolie pulmonaire
Fréquence indéterminée	Bronchospasme[a]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Troubles hépatiques
Fréquence indéterminée	Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, alopécie, prurit, urticaire
Peu fréquent	Hirsutisme, chloasma
Fréquence indéterminée	Éruption, lipodystrophie acquise *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Trouble du cycle menstruel (irrégularité, augmentation, diminution des saignements, spotting)
Fréquent	Mastodynie, écoulement cervical, tension mammaire
Peu fréquent	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Ménométrorragie, aménorrhée, érosion du col de l'utérus, anovulation prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection, fatigue, fièvre, atrophie/marque/capiton/persistant(e) au site d'injection *
Peu fréquent	Œdème/rétention hydrique, douleur/sensibilité au site d'injection *, nodule/grosseur au site d'injection *
Rare	Nécrose au point d'injection *
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Rare	Ostéoporose *, fractures ostéoporotiques *
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Diminution de la tolérance au glucose, anomalies des tests de la fonction hépatique, diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles

a) Réaction d'hypersensibilité liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardée et, exceptionnellement, bronchospasme.

* Effet indésirable identifié post-commercialisation.

En oncologie :

Classe Système-Organe	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité au médicament[a]
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Effets corticoïde-like (de type syndrome de Cushing)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Fluctuation du poids, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Diabète sucré aggravé
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression, modification de la libido
Rare	Nervosité
fréquence indéterminée	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, tremblements
Rare	Infarctus cérébral, somnolence
Fréquence indéterminée	Effets de type adrénergique, perte de concentration
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Thrombose et embolie rétinienne, cataracte diabétique, détérioration de la vision
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
Rare	Infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombophlébite
Rare	Embolie et thrombose
Fréquence indéterminée	Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Embolie pulmonaire
Fréquence indéterminée	Bronchospasme[a]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, constipation
Peu fréquent	Diarrhée, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère chlolestatique
Fréquence indéterminée	Troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, hirsutisme
Rare	Alopécie, éruption
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire, chloasma, lipodystrophie acquise *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Trouble du cycle menstruel (irrégularité, augmentation, diminution des saignements, spotting), mastodynie
Fréquence indéterminée	Ménométrorragie, aménorrhée, érosion du col de l'utérus, anovulation prolongée, écoulement cervical, tension mammaire, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection, fatigue, œdème/rétention hydrique
Peu fréquent	douleur/sensibilité au site d'injection *
Rare	Malaise, nécrose au point d'injection *, fièvre
Fréquence indéterminée	Atrophie/marque/capiton/persistant(e) au site d'injection *, nodule/grosseur au site d'injection *
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires
Rare	Ostéoporose *, fractures ostéoporotiques *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Glycosurie
Investigations	
Rare	Diminution de la tolérance au glucose, augmentation de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Anomalies des tests de la fonction hépatique, diminution des taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol, diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne, diminution des stéroïdes plasmatiques et urinaires, diminution des gonadotrophines plasmatiques et urinaires, diminution des protéines de liaison aux hormones sexuelles

a) Réaction d'hypersensibilité liée à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardée et, exceptionnellement, bronchospasme.

* Effet indésirable identifié post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs (code ATC : L02AB02/G03AC06).

Mécanisme d'action :

L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein.

Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de Dépo-Prodasone sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire.

Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique.

Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticotrope peut être observée.

Efficacité et sécurité clinique :

Études sur la densité minérale osseuse (DMO) :

Modification de la DMO chez la femme adulte :

Dans une étude clinique contrôlée, non randomisée, comparant des femmes adultes ayant utilisé jusqu'à 5 ans une contraception par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) à des femmes qui utilisent un contraceptif non hormonal, 42 patientes ayant utilisé l'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans ont fait l'objet d'au moins une mesure de la DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone.

Parmi les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone, la DMO a décliné durant les 2 premières années d'utilisation avec une baisse moindre les années suivantes. La diminution moyenne de la DMO observée au niveau du rachis lombaire est de – 2,86 %, – 4,11 %, – 4,89 %, – 4,93 % et – 5,38 % après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement. Les résultats pour la hanche et le col du fémur étaient équivalents. Pour le groupe de femmes contrôle, il n'y a pas eu de variation significative de la DMO, sur la même période.

Récupération de la DMO post-traitement chez la femme adulte :

Dans la même population, il y a eu une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base au cours des 2 années suivant l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM).

Après 5 ans de traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM), la modification moyenne de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base était de – 5,4 %, – 5,2 % et – 6,1 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement. Sur la même période, pour les mêmes sites osseux des femmes du groupe contrôle non traitées, la modification moyenne est de +/– 0,5 % ou moins.

Deux ans après arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable, la moyenne de la DMO a remonté pour les 3 sites osseux mais les déficits persistent : – 3,1 %, – 1,3 %, et – 5,4 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement. Dans le même temps, les femmes du groupe contrôle montrent des modifications moyennes de la DMO par rapport aux valeurs de base de 0,5 %, 0,9 % et – 0,1 % au niveau du rachis lombaire, de la hanche et du col du fémur respectivement.

Modification de la DMO chez l'adolescente (12 - 18 ans) :

L'effet de l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) sur la DMO jusqu'à 240 semaines (4,6 ans) a été évalué par une étude clinique en ouvert non comparative comprenant 159 adolescentes (12 - 18 ans) sélectionnées pour commencer un traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable. 114 des 159 patientes ont utilisé l'acétate de médroxyprogestérone en continu (4 injections pendant chaque période de 60 semaines). Leur DMO a été mesurée à la semaine 60. La DMO a diminué pendant les 2 premières années d'utilisation avec un léger changement pour les années suivantes.

Après 60 semaines d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone, les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de – 2,5 %, – 2,8 % et – 3,0 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Un total de 73 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 120 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de – 2,7 %, – 5,4 % et – 5,3 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Un total de 28 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 240 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de – 2,1 %, – 6,4 % et – 5,4 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente :

Dans cette même étude, 98 adolescentes ont reçu au moins 1 injection d'acétate de médroxyprogestérone et ont effectué au moins 1 suivi de leur DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone ; ceci pour une durée de traitement jusqu'à 240 semaines (ce qui équivaut à 20 injections d'acétate de médroxyprogestérone) et un suivi post-traitement jusqu'à 240 semaines après la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone. Le nombre médian d'injections reçu durant la période de traitement était de 9. Au moment de la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone injectable, les modifications de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de – 2,7 %, – 4,1 % et – 3,9 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement. Au fil du temps, ces déficits de la DMO ont été comblés après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone. La récupération totale a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur. Une durée plus longue de traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Diminution de la densité minérale osseuse).

Relation entre incidence des fractures et utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) chez les femmes en âge de procréer :

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95 % 1,35 - 1,47).

De plus, il n'y a pas davantage de fractures dans les zones osseuses caractéristiques de l'ostéoporose (rachis lombaire, hanche, pelvis) chez les utilisatrices comparé aux non-utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone injectable (IRR = 0,95, IC 95 % [0,74 ; 1,23]) et il n'y a pas non plus de preuve qu'un allongement de la durée de traitement par l'acétate de médroxyprogestérone (2 ans ou plus) augmente le risque de fracture comparativement à une utilisation inférieure à 2 ans. Le suivi maximal dans cette étude étant de 15 ans, les effets possibles de l'acétate de médroxyprogestérone qui s'étendraient au-delà de 15 ans de suivi n'ont pas pu être déterminés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Libération lente à partir du site d'injection.

Absence de pic plasmatique.

Grandes variations interindividuelles des taux plasmatiques.

Demi-vie de 4 à 5 semaines.

Métabolisme hépatique :

- non transformé en estrogènes ;
- élimination urinaire et fécale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931668305 (1970/97, RCP rév 24.05.17).

Mis sur le marché en 1974.

Prix : 3,41 € (flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les indications valides jusqu'au 8 mars 2017 :

- Traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants.
- Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.
- Endométriose.

Demandes à l'étude (dont taux de remboursement) dans les indications valides à compter du 9 mars 2017 :

- Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.
- Traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉPO-PROVERA ®

médroxyprogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable à 150 mg/3 ml (intramusculaire profonde) : Flacon de 3 ml.

COMPOSITION

	p flacon
Médroxyprogestérone (DCI) acétate	150 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, polyoxyéthylène glycol 4000, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium.

DC INDICATIONS

Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une injection de 3 ml de suspension, soit 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone, permet une couverture contraceptive de 12 semaines.

Première injection :

La première injection doit être effectuée durant les 5 premiers jours suivant le début des règles.

En post-partum ou post-abortum, il convient d'observer un délai d'au moins 7 jours après l'évacuation de la cavité utérine et de s'assurer de l'absence de toute anomalie clinique.

Deuxième injection et injections suivantes :

Si le délai entre les injections dépasse 12 semaines, toute grossesse doit être exclue avant d'administrer l'injection suivante par voie intramusculaire.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone, qui est quasi exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, serait faiblement métabolisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone étant quasi exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament doit être administré par voie intramusculaire profonde au niveau des muscles fessier ou deltoïde.

Pour assurer une résorption régulière du produit, il est absolument nécessaire d'injecter au-delà du pannicule adipeux, dans les masses musculaires.

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Bien agiter le flacon avant l'emploi. Une asepsie rigoureuse doit être observée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique Composition.
- Anomalie des tests hépatiques, atteintes hépatiques.
- Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire).
- Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Cancer du sein et de l'endomètre.
- Obésité.
- Diabète, en raison d'une diminution de la tolérance au glucose.
- Hypertension artérielle.
- Fibrome utérin.
- Association avec le millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Avant d'administrer Dépo-Provera 150 mg/3 ml, suspension injectable (intramusculaire profonde), il est indispensable d'effectuer un bilan clinique et gynécologique complet.
- La possibilité d'une grossesse doit être éliminée avant la première injection.
- Lors de l'utilisation de cette méthode contraceptive dans le post-partum ou le post-abortum, il convient d'observer un délai d'au moins 7 jours après l'évacuation de la cavité utérine et de s'assurer de l'absence de toute anomalie clinique.
- Ne pas administrer le produit en cas de : augmentation de la tension artérielle, modification des tests hépatiques, modification de la glycémie, survenue d'une obésité.
- Ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas de : perte de vision soudaine complète ou partielle, apparition soudaine d'exophtalmie, diplopie, ou migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennes, Dépo-Provera ne doit pas être réadministré.
- Aucun lien de causalité entre l'acétate de médroxyprogestérone injectable utilisé en contraception et la survenue d'événements thromboemboliques veineux ou artériels n'a été établi. L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thromboembolies veineuse ou artérielle et le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel.
- Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (cf Effets indésirables).
- Une prise de poids a été rapportée chez certaines patientes (cf Effets indésirables).
- Le retour de la fertilité peut être différé de trois à douze mois après la fin théorique de l'activité du produit.
- Chez la plupart des femmes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone injectable, une perturbation du cycle menstruel peut survenir (spottings ou saignements irréguliers ou imprévisibles, plus rarement saignements abondants ou continus), ces phénomènes s'atténuent dans les cas d'une utilisation prolongée, et évoluent parfois vers une aménorrhée (cf Effets indésirables).
- Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médroxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (cf Effets indésirables).
- De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

Diminution de la densité minérale osseuse :

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution statistiquement significative de la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes préménopausées puisque le métabolisme osseux s'adapte à des taux d'œstrogènes plus faibles. La perte osseuse peut être plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible chez certaines femmes. On ne sait pas si l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable chez les adolescentes ou les jeunes adultes, en période critique de constitution de capital osseux, réduira le pic de masse osseuse. Chez la femme adulte et l'adolescente, la diminution de la DMO pendant le traitement semble être réversible de manière substantielle après l'arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable et l'augmentation de la production d'œstrogènes ovariens (voir rubrique Pharmacodynamie : Études sur la DMO). Après l'arrêt de Dépo-Provera injectable chez des adolescentes, la récupération complète de la DMO moyenne a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur (voir rubrique Pharmacodynamie : Études sur la DMO - Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente).

Chez l'adulte, la DMO a été suivie sur une période de 2 ans après l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone et la récupération partielle de la DMO moyenne par rapport aux valeurs de base a été observée au niveau de la hanche, du col du fémur et du rachis lombaire (voir rubrique Pharmacodynamie : Études sur la DMO - Modification de la DMO chez la femme adulte).

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone en injection retard réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO).

Par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée :

- Chez les adolescentes, en raison du risque important de diminution de la densité minérale osseuse, particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de constitution de capital osseux.
- Chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes).

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95% 1,35-1,47).

D'autres méthodes de contraception ou traitements de l'endomètre doivent être envisagés chez ces femmes.

Cancer du sein :

Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, utilisatrices ou non d'une contraception hormonale.

Les résultats d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant récemment débuté l'utilisation de Dépo-

Provera et celles ayant utilisé Dépo-Provera dans les 2 dernières années, par rapport aux utilisatrices d'autres contraceptifs. Dans ces études, le risque global de cancer du sein chez les femmes utilisant ou ayant utilisé Dépo-Provera n'est pas augmenté. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Une surveillance périodique en cours de traitement doit être effectuée, avec plus particulièrement, examen des seins et de l'utérus, et des frottis vaginaux.
- La survenue de saignements vaginaux inexpliqués doit être explorée.
- Des ménométrorragies peuvent être observées chez certaines patientes (cf Effets indésirables). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, faire pratiquer un dosage d'estradiol et, selon le cas, administrer un traitement estrogénique ou progestatif d'appoint.
- Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.
- En cas d'antécédents d'ictère cholestatique de la grossesse ou de prurit gravidique, l'administration du produit peut entraîner une récidive de l'ictère ou du prurit : dans ce cas, son administration doit être suspendue.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques [anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine et eslicarbazépine), rifabutine, rifampicine, névirapine, éfavirenz, dabrafénib, enzalutamide] : diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel $\geqslant$ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Aprépitant : diminution des concentrations du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse.

La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'elle est utilisée aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse.

ALLAITEMENT :

La médroxyprogestérone passe dans le lait. Les données chez les enfants allaités étant rassurantes, l'allaitement est envisageable chez les femmes recevant de l'acétate de médroxyprogestérone comme moyen contraceptif.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe Système-Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Rare	Cancer du sein
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité au médicament (liée à la présence de parahydroxy benzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardée)
Rare	Bronchospasme
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Nervosité
Fréquent	Dépression, baisse de la libido
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Anorgasmie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Convulsions, somnolence
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Rare	Troubles thromboemboliques, artériels et veineux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale
Fréquent	Nausée, ballonnements
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Atteinte hépatique
Rare	Ictère chlolestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, acné, éruption
Peu fréquent	Hirsutisme, urticaire, prurit
Rare	Lipodystrophie acquise*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales
Rare	Ostéoporose*, fractures ostéoporotiques*, arthralgie, spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Pertes vaginales, tension mammaire
Peu fréquent	Troubles du cycle menstruel (irrégularité, augmentation ou diminution des saignements, spotting), galactorrhée, douleur pelvienne
Rare	Vaginite, aménorrhée, douleur mammaire, ménométrorragie, anovulation prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique, asthénie
Rare	Fièvre, fatigue, réactions au site d'injection*, atrophie/ marque/capiton/ persistant(e) au site d'injection*, nécrose au site d'injection*, nodule/ grosseur au site d'injection*, douleur/ sensibilité au site d'injection*
Investigations	
Très fréquent	Prise de poids
Rare	Diminution de la densité minérale osseuse, diminution de la tolérance au glucose, anomalie des tests hépatiques, diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne suivants : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles

* Effet indésirable identifié post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Progestatif de synthèse (code ATC : G03AC06).

L'effet contraceptif est lié, lorsqu'il est administré par voie parentérale à la dose recommandée chez les femmes :

- à l'inhibition de l'ovulation par action antigonadotrope,
- à une modification de la glaire cervicale, rendant celle-ci impropre au passage des spermatozoïdes,

L'acétate de médroxyprogestérone n'est pas converti dans l'organisme en métabolites à activité estrogénique et n'a pas d'effet androgène notable, contrairement aux progestatifs dérivés des norstéroïdes.

Efficacité et sécurité clinique :

Études sur la densité minérale osseuse (DMO) :

Modification de la DMO chez la femme adulte :

Dans une étude clinique contrôlée, non randomisée, comparant des femmes adultes ayant utilisé jusqu'à 5 ans une contraception par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) à des femmes qui utilisent un contraceptif non hormonal, 42 patientes ayant utilisé l'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans ont fait l'objet d'au moins une mesure de la DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone.

Parmi les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone, la DMO a décliné durant les 2 premières années d'utilisation avec une baisse moindre les années suivantes. La diminution moyenne de la DMO observée au niveau du rachis lombaire est de -2,86 %, -4,11 %, -4,89 %, -4,93 % et -5,38 % après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement. Les résultats pour la hanche et le col du fémur étaient équivalents. Pour le groupe de femmes contrôle, il n'y a pas eu de variation significative de la DMO, sur la même période.

Récupération de la DMO post-traitement chez la femme adulte :

Dans la même population, il y a eu une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base au cours des 2 années suivant l'arrêt des injections d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM).

Après 5 ans de traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM), la modification moyenne de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base était de -5,4 %, -5,2 % et -6,1 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement. Sur la même période, pour les mêmes sites osseux des femmes du groupe contrôle non traitées, la modification moyenne est de +/- 0,5 % ou moins.

Deux ans après arrêt du traitement par l'acétate de médroxyprogestérone injectable, la moyenne de la DMO a remonté pour les 3 sites osseux mais les déficits persistent : -3,1 %, -1,3 %, et -5,4 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur respectivement. Dans le même temps, les femmes du groupe contrôle montrent des modifications moyennes de la DMO par rapport aux valeurs de base de 0,5 %, 0,9 % et -0,1 % au niveau du rachis lombaire, de la hanche et du col du fémur respectivement.

Modification de la DMO chez l'adolescente (12 - 18 ans) :

L'effet de l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) sur la DMO jusqu'à 240 semaines (4,6 ans) a été évalué par une étude clinique en ouvert non comparative comprenant 159 adolescentes (12 - 18 ans) sélectionnées pour commencer un traitement par acétate de médroxyprogestérone injectable. 114 des 159 patientes ont utilisé l'acétate de médroxyprogestérone en continu (4 injections pendant chaque période de 60 semaines). Leur DMO a été mesurée à la semaine 60. La DMO a diminué pendant les 2 premières années d'utilisation avec un léger changement pour les années suivantes.

Après 60 semaines d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone, les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,5 %, -2,8 % et -3,0 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Un total de 73 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 120 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,7 %, -5,4 % et -5,3 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Un total de 28 patientes a continué à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone pendant 240 semaines. Les modifications moyennes de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,1 %, -6,4 % et -5,4 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement.

Récupération de la DMO post-traitement chez l'adolescente :

Dans cette même étude, 98 adolescentes ont reçu au moins 1 injection d'acétate de médroxyprogestérone et ont effectué au moins 1 suivi de leur DMO après arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone ; ceci pour une durée de traitement jusqu'à 240 semaines (ce qui équivaut à 20 injections d'acétate de médroxyprogestérone) et un suivi post-traitement jusqu'à 240 semaines après la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone. Le nombre médian d'injections reçu durant la période de traitement était de 9. Au moment de la dernière injection d'acétate de médroxyprogestérone injectable, les modifications de la DMO, en pourcentage, par rapport aux valeurs de base étaient de -2,7 %, -4,1 % et -3,9 % pour le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur, respectivement. Au fil du temps, ces déficits de la DMO ont été comblés après l'arrêt de l'acétate de médroxyprogestérone. La récupération totale a nécessité 1 an pour le rachis lombaire, 4,6 ans pour la hanche et 3,4 ans pour le col du fémur. Une durée plus longue de traitement et le tabagisme ont été associés à une récupération plus lente (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi - Diminution de la densité minérale osseuse).

Relation entre incidence des fractures et utilisation d'acétate de médroxyprogestérone injectable (150 mg par voie IM) chez les femmes en âge de procréer :

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC 95 % 1,35 - 1,47).

De plus, il n'y a pas davantage de fractures dans les zones osseuses caractéristiques de l'ostéoporose (rachis lombaire, hanche, pelvis) chez les utilisatrices comparé aux non utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone injectable (IRR = 0,95, IC 95 % [0,74 ; 1,23]) et il n'y a pas non plus de preuve qu'un allongement de la durée de traitement par l'acétate de médroxyprogestérone (2 ans ou plus) augmente le risque de fracture comparativement à une utilisation inférieure à 2 ans. Le suivi maximal dans cette étude étant de 15 ans, les effets possibles de l'acétate de médroxyprogestérone qui s'étendraient au-delà de 15 ans de suivi n'ont pas pu être déterminés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il s'agit d'une forme retard à effet prolongé. La persistance des taux sanguins efficaces de Dépo-Provera n'est pas due à un métabolisme différé, mais à une simple rétention du produit au point d'injection.

L'acétate de médroxyprogestérone n'est pas métabolisé en prégnandiol comme l'est la progestérone. Le principal métabolite urinaire est le 6 alpha-méthyl-4-pregnane-6 bêta, 21-diol-17 alpha-acétoxy-3, 20-dione.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932386994 (1980, RCP rév 04.09.17).

Mis sur le marché en 1983.

Prix : 2,38 € (flacon de 3 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉRINOX®

prednisolone, naphazoline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon de 15 ml de solution (en moyenne 150 pulvérisations) et pompe doseuse munie d'un tube plongeur et d'un embout nasal délivrant 100 µl de solution.

COMPOSITION

	p pulv
Prednisolone (DCI)	0,02 mg
Naphazoline (DCI) nitrate	0,025 mg

Excipients : cétrimide, éthanol à 96 %, glycérol, édétate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, hydroxyde de sodium, eau distillée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et aux adolescents de plus de 15 ans.

Adulte et adolescents de plus 15 ans :

1 pulvérisation dans chaque narine, 3 à 6 fois par jour.

La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant, afin d'éviter d'avaler le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de

l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection orobucconasale et ophtalmique par herpès simplex virus.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine...) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse, et correspond à un mésusage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de naphazoline :

Ne pas avaler.

Ne pas utiliser de façon prolongée en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.

Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.

Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.

Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.

De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha, avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO non sélectifs (iproniazide).
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).

Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :
- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence d'un corticoïde :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la naphazoline peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la présence de naphazoline :

Contre-indiquées :
- Sympathomimétiques indirects (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine et méthylphénidate) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, l'utilisation de la naphazoline au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, en raison de la longue durée d'action de ce médicament et de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictives de cette molécule, l'utilisation de la naphazoline est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel de naphazoline. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer la naphazoline pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence de naphazoline :

Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Effets locaux :
- Sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.

Liés à la présence de prednisolone :

Effets locaux :
- Possibilité de survenue d'épistaxis, d'irritation ou sensation de brûlure nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale, de troubles du goût et de l'odorat.
- En cas d'infections à Candida albicans nasales et pharyngées lors du traitement, il conviendra d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route du traitement adapté.

Effets systémiques :
- Le risque d'effets systémiques liés au corticoïde administré par voie nasale n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou, a fortiori, par voie systémique.
- Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.
- Troubles psychiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration réitérée ou abusive, la naphazoline peut provoquer, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants et autres préparations à usage topique, code ATC : R01AD52.

Ce médicament est une association d'un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant, et d'un glucocorticoïde ayant une activité anti-inflammatoire sur les muqueuses nasales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administrée par voie nasale, la naphazoline est résorbée au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

Avant ouverture : A conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture : A utiliser dans les 15 jours, et à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935356062 (1961/98, RCP rév 02.05.17).

Non remb Séc soc.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

DERMO 6®

pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacon de 200 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate ou vitamine B_6	1,2 g

Excipients : alcool, eau purifiée.

Titre alcoolique : 60 % v/v.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états séborrhéiques de la peau et du cuir chevelu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Application locale deux fois par jour à l'aide d'un coton imbibé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est préférable d'employer la solution sur un cuir chevelu sec, l'application sur un cuir chevelu humide pouvant provoquer des picotements.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : A visée antiséborrhéique locale (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930296073 (1962/96, RCP rév 16.09.11).

Non remb Séc soc.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

DERMOBACTER®

benzalkonium chlorure, digluconate de chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacons de 125 ml et de 300 ml.

COMPOSITION	*p flacon de 125 ml*	*p flacon de 300 ml*
Benzalkonium chlorure (DCI) ..	0,625 g	1,5 g
(sous forme de solution : 0,985 g/100 ml)		
Chlorhexidine digluconate (DCI) ..	250 mg	600 mg
(sous forme de solution : 1,065 g/100 ml)		

Excipients : solution à 30 % de coco alkyldimethyl betaine, copolymère d'éthylène oxyde et propylène oxyde, hydroxyéthylcellulose, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Nettoyage et traitement d'appoint des affections cutanéomuqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants ; ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La solution s'utilise pure ou diluée 1 ou 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Utilisation pure : En application sur la peau.

Utilisation diluée au 1/10 : En application sur les muqueuses. La solution diluée doit être préparée extemporanément et ne doit pas être conservée.

L'application sera **toujours suivie d'un rinçage soigneux.**

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique) ou au chlorure de benzalkonium (de la famille des ammoniums quaternaires).
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique, ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médico-chirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Usage externe.

Bien que la résorption cutanée soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).

Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.

Enlevez tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées au Dermobacter, toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

L'emploi simultané ou successif d'antiseptiques anioniques est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

Ne pas appliquer la solution sur les seins pendant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Sensation de sécheresse de la peau et des muqueuses qui est atténuée par un rinçage soigneux.
- Légères irritations cutanées au début des applications.
- Possibilité d'eczéma de contact.
- Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant une utilisation excessive risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables. Par ailleurs, une absorption systémique ne peut être exclue en cas d'application étendue ou sous pansements occlusifs.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (D : dermatologie) (Code ATC : D08AC52).
Association de chlorure de benzalkonium, ammonium quaternaire et de digluconate de chlorhexidine, antiseptique de la famille des biguanides.
Antiseptique bactéricide à large spectre, actif in vitro sur les germes Gram +, Gram –, ainsi que sur *Candida albicans*.
Activité rapide à partir d'un temps de contact de 1 minute.
La perte d'activité en présence de protéines et d'exsudat est faible.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
Absorption cutanée quasiment nulle pour la chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

Incompatible avec les composés anioniques.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
La solution diluée est à préparer extemporanément et ne doit pas être conservée.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934840791 (1998, RCP rév 16.09.15) 125 ml.
3400934840852 (1998, RCP rév 16.09.15) 300 ml.
Prix : 1,40 € (flacon de 125 ml).
3,10 € (flacon de 300 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Produit non commercialisé en France métropolitaine.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

DERMOFENAC Démangeaisons
hydrocortisone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,5 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Hydrocortisone (DCI) .... 0,5 g
Excipients : alcool stéarylique, alcool cétylique, alcool isopropylique, graisse de laine (lanoline), palmitostéarate de macrogol 1000, palmitostéarate de macrogol 4000, palmitostéarate de macrogol 6000, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : lanoline (graisse de laine), alcool cétylique, alcool stéarylique.

DC **INDICATIONS**

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas de :
- piqûres d'orties ;
- piqûres d'insectes ;
- coups de soleil localisés.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
POSOLOGIE :
2 applications par jour.
Une augmentation du nombre d'applications accroît le risque d'apparition d'effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
La durée du traitement est limitée à trois jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
Se laver les mains après l'application.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des constituants de la crème, notamment en raison de la présence de graisse de laine (lanoline).
- Lésions cutanées ulcérées, plaies.
- Acné.
- Rosacée.
- Infections cutanées bactériennes, virales, fongiques et parasitaires.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Ne pas traiter de grandes surfaces, ne pas utiliser de pansement occlusif.
Ne pas appliquer d'autres produits à usage dermatologique sur la surface traitée.
Ne pas augmenter la fréquence des applications.
En cas de persistance du prurit comme en cas d'intolérance locale ou de surinfection cutanée, le traitement doit être arrêté et la conduite à tenir réévaluée.
Ce médicament contient de la lanoline, de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique, et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Aucune étude de tératogenèse animale n'a été effectuée avec des corticoïdes administrés par voie locale.
Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.
Ne pas appliquer sur les seins lors de l'allaitement en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Ce médicament contenant un corticoïde d'activité faible et faiblement dosé, les effets indésirables décrits ci-dessous se trouvent réduits au minimum.
- L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte ou très forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
  Ces effets sont rares avec les corticoïdes d'activité faible comme l'hydrocortisone à 0,5 %.
- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermite péri-orale ou bien aggraver une rosacée.
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
- Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.
- En raison de la présence de graisse de laine, risque d'eczéma de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Le risque de surdosage est inexistant dans les conditions normales d'utilisation.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes d'activité faible (groupe I) ; code ATC : D07AA02.
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
Dermofénac Démangeaisons 0,5 % crème est d'activité faible.
Active sur certains processus inflammatoires tels que l'hypersensibilité de contact et l'effet prurigineux qui leur est lié ; vasoconstricteur, inhibe la multiplication cellulaire.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus importants que le traitement est prolongé.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935857682 (2002, RCP rév 10.02.17).
Non remb Séc soc.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

DERMORELLE ®
alpha-tocophérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 200 mg (transparente) : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p capsule*

DL-alpha-tocophérol acétate
ou vitamine E .... 200 mg
Excipients : Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Traitement et prévention des carences en vitamine E.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
Les capsules sont à avaler, sans croquer, avec un verre d'eau.
Une capsule par jour le matin au petit déjeuner.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Pas de précaution d'emploi connue.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Anticoagulants oraux : avec la vitamine E utilisée à des doses supérieures ou égales à 500 mg/j : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la vitamine E et après son arrêt.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

A des doses supérieures à celles recommandées dans ce RCP, on observe pour ce médicament quelques rares cas de : troubles digestifs, asthénie, faiblesse musculaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, la vitamine E à fortes doses risque d'entraîner des troubles digestifs, de l'asthénie et de la faiblesse musculaire (cf Effets indésirables).

PP **PHARMACODYNAMIE**

Apport de vitamine E.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption intestinale de l'ordre de 50 % à des doses thérapeutiques. La vitamine E pénètre dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du système lymphatique. Dans le sang, elle se retrouve presque totalement liée aux bêtalipoprotéines.
La vitamine E est distribuée dans tous les tissus, elle passe difficilement la barrière placentaire (⅓).
Des métabolites de structure quinonique (très semblable au coenzyme Q) ont été retrouvés dans les tissus.
70 % de la dose sont éliminés par voie hépatique, le reste étant transformé principalement en glycuronide et excrété par voie rénale.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament doit être conservé à température ambiante.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937655132 (2006, RCP rév 09.01.12).
Prix : 7,59 € (90 capsules).
Remb Séc soc à 65 % dans la seule indication « Traitement des carences en vitamine E ».
Collect.

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

DERMOVAL crème
clobétasol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,05 % : Tube de 10 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Clobétasol (DCI) propionate .... 0,05 g
Excipients : alcool cétostéarylique, monostéarate de glycérol, Arlacel 165, cire synthétique (paraffine solide, acide stéarique, cire de carnauba), propylèneglycol, chlorocrésol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol, alcool cétostéarylique, chlorocrésol.

DC **INDICATIONS**

- Plaques limitées et résistantes de psoriasis particulièrement dans leurs localisations palmo-plantaires, de lupus érythémateux discoïde, de lichens.
- Cicatrices hypertrophiques.
- Lésions cortico-sensibles, non infectées, ayant résisté à un corticoïde de la catégorie inférieure et limitées en surface.

Remarque :
- Après un traitement d'attaque généralement bref, le relais est éventuellement assuré par un corticoïde de niveau inférieur.
- Chaque dermatose doit être traitée par un corticoïde de niveau le mieux approprié en sachant qu'en fonction des résultats, on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus forte ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Appliquer une à deux fois par jour en fine couche sur la surface à traiter et faire pénétrer par léger massage, jusqu'à ce que la crème soit entièrement absorbée. Se laver les mains après application.
Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.
Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif du corticoïde local. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.
En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 2 semaines, le traitement et le diagnostic doivent être réévalués.
Lorsqu'un épisode aigu a été traité efficacement avec un traitement continu de corticoïde local, un traitement intermittent peut être envisagé. En cas d'utilisation intermittente chronique, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien devra être évaluée régulièrement.
Population pédiatrique :
L'utilisation de propionate de clobétasol à 0,05 % n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans et doit le cas échéant faire l'objet d'une surveillance médicale stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections non traitées.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Dermatite péri-orale.
- Nourrisson.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :
Des manifestations d'hypercorticisme (syndrome de Cushing) et une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien engendrant une insuffisance corticosurrénalienne, peuvent se produire chez certains sujets en raison d'une augmentation de l'absorption systémique des corticoïdes locaux. Dans l'un ou l'autre cas, il conviendra d'arrêter progressivement le médicament en réduisant la fréquence d'application, ou en lui substituant un corticoïde d'activité moins forte. Un arrêt brutal du traitement peut engendrer une insuffisance surrénalienne (cf Effets indésirables).
Les facteurs susceptibles d'accroître les effets systémiques sont les suivants :
- Activité et formulation du corticoïde local.
- Durée de l'exposition.
- Application sur une zone étendue.
- Application cutanée sous occlusion : par ex., sur des zones intertrigineuses ou sous pansement occlusif ou sous les couches.
- Augmentation de l'hydratation de la couche cornée de la peau.
- Application sur des surfaces cutanées fines comme le visage.
- Application sur des lésions cutanées ou autres situations impliquant une altération de la barrière cutanée.
- Comparé à l'adulte, l'enfant, particulièrement l'enfant en bas âge peut absorber des quantités proportion-

nellement plus importantes de corticoïdes locaux et est donc davantage exposé aux effets indésirables systémiques (syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance). Ceci s'explique par le fait que les enfants ont une barrière cutanée immature et un ratio surface corporelle/poids plus important comparé à l'adulte. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Population pédiatrique :

Chez l'enfant de moins de 12 ans, une corticothérapie locale au long cours doit être évitée dans la mesure du possible en raison du risque d'insuffisance corticosurrénalienne.

Les enfants sont davantage exposés aux risques d'atrophie cutanée avec l'usage de corticoïdes locaux. Si l'usage de propionate de clobétasol à 0,05 % s'avère nécessaire chez l'enfant, il est fortement recommandé que le traitement soit limité à quelques jours seulement et qu'il soit réévalué chaque semaine.

Risque d'infection en cas d'occlusion :

L'infection bactérienne est favorisée par la chaleur et l'humidité présentes dans les plis cutanés ou sous un pansement occlusif ou sous les couches. En cas d'utilisation d'un pansement occlusif, la peau devra être nettoyée avant chaque changement du pansement.

Emploi en cas de psoriasis :

Les corticoïdes locaux doivent être utilisés avec prudence dans les cas de psoriasis, car des effets rebond, le développement d'une accoutumance, un risque de psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à l'altération de la barrière cutanée ont été rapportés dans certains cas. Une utilisation dans le traitement du psoriasis impose une surveillance médicale attentive.

Application sur le visage :

Une application prolongée sur le visage est déconseillée, cette zone étant davantage sujette aux risques d'atrophie cutanée. L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité très forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement cortico-sensible avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.

Application sur les paupières :

Une application prolongée sur les paupières est déconseillée en raison du risque de cataracte et de glaucome. En cas d'application sur cette zone, il conviendra de veiller à ce que le dermocorticoïde ne pénètre pas dans l'œil.

Infection concomitante :

Un traitement antimicrobien approprié devra être utilisé chaque fois que les lésions inflammatoires traitées s'infectent. Une propagation de l'infection impose l'interruption de la corticothérapie locale et l'administration d'un traitement antimicrobien adapté.

Ulcères chroniques de jambe :

Les corticoïdes locaux sont parfois utilisés en traitement des dermatites entourant les ulcères chroniques de jambe. Cet usage peut être associé à une augmentation des réactions d'hypersensibilité locale et du risque d'infection locale.

Autres :

- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses.
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
- Ce médicament contient du chlorocrésol et peut provoquer des réactions allergiques.
- Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

DC INTERACTIONS

Des troubles métaboliques comme une diminution de la tolérance au glucose sont observés lors de l'utilisation concomitante de corticoïdes locaux et d'antidiabétiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal par voie systémique ont mis en évidence un effet tératogène. Cependant un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) exposées par voie systémique aux corticoïdes n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique du propionate de clobétasol pour le fœtus ou le nouveau-né. Aussi l'utilisation de propionate de clobétasol à 0,05 % peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait maternel après administration par voie systémique. Par voie locale, le passage transdermique et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

Aussi compte tenu de l'utilisation par voie topique, l'application de propionate de clobétasol à 0,05 % est possible en cours d'allaitement.

Le contact prolongé du nourrisson avec la zone de peau traitée de la mère devra être évité.

En cas d'application sur les seins, la peau devra être nettoyée avant chaque tétée afin d'éviter toute ingestion accidentelle par le nourrisson.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée chez l'Homme permettant d'évaluer l'effet des corticoïdes locaux sur la fertilité. Une administration sous-cutanée de propionate de clobétasol chez le rat n'a produit aucun effet sur l'accouplement, cependant la fertilité a diminué à la dose la plus élevée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Un effet néfaste sur ces activités ne peut pas être anticipé d'après le profil d'effets indésirables du propionate de clobétasol par voie topique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification système organe MedDRA et selon leur fréquence. Les fréquences sont les suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations :

- Fréquence indéterminée : infections.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : hypersensibilité locale.

Affections endocriniennes :

- Fréquence indéterminée : insuffisance surrénalienne à l'arrêt brutal du traitement par freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- Syndrome cushingoïde (qui se traduit notamment par un faciès lunaire, une obésité centrale) et dont les troubles cutanés sont : atrophie cutanée, amincissement de la peau, sécheresse cutanée, vergetures, télangiectasies.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : prurit, brûlure cutanée locale, modifications de la pigmentation, hypertrichose, dermatite allergique de contact/dermatite, psoriasis pustuleux, érythème, éruptions cutanées, urticaire.
- L'utilisation prolongée de dermocorticoïdes d'activité très forte peut entraîner un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie cutanée ainsi qu'une fragilité cutanée.
- En cas d'application sur le visage, les dermocorticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien, aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des phénomènes de folliculite ont été rapportés.
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Affections générales et conditions d'administration locale :

- Fréquence indéterminée : irritation au site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

L'absorption de propionate de clobétasol appliqué localement peut être suffisante pour engendrer des effets systémiques. Un surdosage aigu est peu probable mais en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des symptômes d'hypercorticisme peuvent apparaître (cf Effets indésirables).

Traitement :

En cas de surdosage, le propionate de clobétasol devra être arrêté progressivement en réduisant les fréquences d'application ou en lui substituant un dermocorticoïde d'activité moins forte en raison du risque d'insuffisance surrénalienne.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïde d'activité très forte (groupe IV), code ATC : D07AD01.

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.

Le propionate de clobétasol, substance active de Dermoval 0,05 % crème, est d'activité très forte.

Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

Mécanisme d'action :

Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires reposant sur des mécanismes multiples ; ils inhibent la phase tardive des réactions allergiques, diminuent notamment la densité des mastocytes, la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles, diminuent la production de cytokines par les lymphocytes, les monocytes, les mastocytes et les éosinophiles, et inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique.

Effets pharmacodynamiques :

Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement.

Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

Absorption :

Les corticoïdes locaux peuvent être absorbés par une peau saine et passer dans la circulation générale. L'importance de l'absorption percutanée des corticoïdes locaux dépend de facteurs divers, comme le véhicule et l'intégrité de la barrière épidermique. Une application sous occlusion, une inflammation et/ou d'autres processus pathologiques cutanés peuvent également augmenter l'absorption percutanée.

Certains facteurs sont susceptibles d'accroître les effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez 8 volontaires sains, après 2 applications de 30 g de propionate de clobétasol 0,05 %, pommade, le pic moyen de concentration plasmatique était de 0,63 ng/ml. Ce pic moyen de concentration plasmatique obtenu après application de propionate de clobétasol 0,05 %, pommade, était légèrement plus faible que celui obtenu après application de propionate de clobétasol 0,05 %, crème.

Trois heures après application de 25 g de propionate de clobétasol 0,05 %, pommade chez 9 patients atteints de dermatite atopique ou de psoriasis, le pic de concentration plasmatique se situait entre 0,6 et 15,8 ng/ml.

Métabolisme :

Une fois absorbés à travers la peau, les corticoïdes locaux suivent les mêmes voies pharmacocinétiques que les corticoïdes administrés par voie générale. Ils sont métabolisés principalement par le foie.

Élimination :

Les corticoïdes locaux sont excrétés par les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène du propionate de clobétasol, le potentiel génotoxique et l'effet du propionate de clobétasol sur la fertilité.

L'administration sous-cutanée de propionate de clobétasol à des souris à des doses $\geqslant$ 0,1 mg/kg/jour, à des rates à des doses de 0,4 mg/kg/jour, ainsi qu'à des lapines à des doses de 1 à 10 µg/kg/jour pendant la gestation a entraîné des anomalies fœtales, parmi lesquelles des fentes palatines.

Lors d'une étude chez le rat, où certains animaux étaient autorisés à se reproduire, il a été observé un retard de développement pour la génération F1 à une dose $\geqslant$ 0,1 mg/kg/jour et une diminution du taux de survie à la dose de 0,4 mg/kg/jour. Aucun effet lié au traitement n'a été observé quant à la capacité de reproduction pour la génération F1 ou pour la génération suivante (F2).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932043293 (1976/95, RCP rév 15.03.17).

Mis sur le marché en 1978.

Prix : 1,40 € (tube de 10 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

DERMOVAL gel

clobétasol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 0,05 % pour application locale : Flacon de 20 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Clobétasol (DCI) propionate	0,05 g

Excipients : carbomère (carbopol 980 NF), alcool isopropylique, solution d'hydroxyde de sodium à 4 % (P/P), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Dermatoses inflammatoires cortico-sensibles du cuir chevelu, plus particulièrement :

- psoriasis du cuir chevelu,
- dermite séborrhéique du cuir chevelu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Le gel doit être appliqué en petites quantités directement sur le cuir chevelu, raie par raie.
- En traitement d'attaque, deux applications par jour peuvent être nécessaires.
- En général, une application par jour s'avère suffisante.
- Dès l'obtention du résultat, les applications seront progressivement espacées.

Se laver les mains après application.

Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable l'arrêt progressif du corticoïde local. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 2 semaines, le traitement et le diagnostic doivent être réévalués.

Lorsqu'un épisode aigu a été traité efficacement avec un traitement continu de corticoïde local, un traitement intermittent peut être envisagé. En cas d'utilisation intermittente chronique, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien devra être évaluée régulièrement.

Population pédiatrique :

L'utilisation de propionate de clobétasol n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans et doit le cas échéant faire l'objet d'une surveillance médicale stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En raison de la nature inflammable de l'application du propionate de clobétasol gel, les patients doivent éviter de fumer ou d'être à proximité d'une flamme durant l'application et immédiatement après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections non traitées.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Dermatite péri-orale.
- Nourrisson.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des manifestations d'hypercorticisme (syndrome de Cushing) et une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien engendrant une insuffisance corticosurrénalienne peuvent se produire chez certains sujets en raison d'une augmentation de l'absorption systémique des corticoïdes locaux. Dans l'un ou l'autre cas, il conviendra d'arrêter progressivement le médicament en réduisant la fréquence d'application, ou en lui substituant un corticoïde d'activité moins forte. Un arrêt brutal du traitement peut engendrer une insuffisance corticosurrénalienne (cf Effets indésirables).

Les facteurs susceptibles d'accroître les effets systémiques sont les suivants :

- Activité et formulation du corticoïde local.
- Durée de l'exposition.
- Application sur une zone étendue.
- Application cutanée sous occlusion : par exemple, sur des zones intertrigineuses ou sous pansement occlusif ou sous les couches.
- Augmentation de l'hydratation de la couche cornée de la peau.
- Application sur des surfaces cutanées fines comme le visage.
- Application sur des lésions cutanées ou autres situations impliquant une altération de la barrière cutanée.
- Comparé à l'adulte, l'enfant en bas âge peut absorber des quantités proportionnellement plus importantes de corticoïdes locaux et est donc davantage exposé aux effets indésirables systémiques (syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance). Ceci s'explique par le fait que les enfants ont une barrière cutanée immature et un ratio surface corporelle/poids plus important comparé à l'adulte. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Population pédiatrique :

Chez l'enfant de moins de 12 ans, une corticothérapie locale au long cours doit être évitée dans la mesure du possible en raison du risque d'insuffisance corticosurrénalienne.

Les enfants sont davantage exposés aux risques d'atrophie cutanée avec l'usage de corticoïdes locaux. Si l'usage de propionate de clobétasol s'avère nécessaire chez l'enfant, il est fortement recommandé que le traitement soit limité à quelques jours seulement et qu'il soit réévalué chaque semaine.

Risque d'infection en cas d'occlusion :

L'infection bactérienne est favorisée par la chaleur et l'humidité présentes dans les plis cutanés ou sous un pansement occlusif ou sous les couches. En cas d'utilisation d'un pansement occlusif, la peau devra être nettoyée avant chaque changement du pansement.

Emploi en cas de psoriasis :

Les corticoïdes locaux doivent être utilisés avec prudence dans les cas de psoriasis, car des effets rebond, le développement d'une accoutumance, un risque de psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité locale ou systémique due à l'altération de la barrière cutanée ont été rapportés dans certains cas. Une utilisation dans le traitement du psoriasis impose une surveillance médicale attentive.

Application sur le visage :

Une application prolongée sur le visage est déconseillée, cette zone étant davantage sujette aux risques d'atrophie cutanée. L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité très forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement cortico-sensible avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.

Application sur les paupières :

Une application prolongée sur les paupières est déconseillée en raison du risque de cataracte et de glaucome. En cas d'application sur cette zone, il conviendra de veiller à ce que le dermocorticoïde ne pénètre pas dans l'œil.

Infection concomitante :
Un traitement antimicrobien approprié devra être utilisé chaque fois que les lésions inflammatoires traitées s'infectent. Une propagation de l'infection impose l'interruption de la corticothérapie locale et l'administration d'un traitement antimicrobien adapté.
Ulcère chronique des jambes :
Les corticoïdes locaux sont parfois utilisés en traitement des dermatites entourant les ulcères chroniques de la jambe. Cet usage peut être associé à une augmentation des réactions d'hypersensibilité locale et du risque d'infection locale.
Autres :
Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses.

DC INTERACTIONS
Des troubles métaboliques comme une diminution de la tolérance au glucose sont observés lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes locaux et d'antidiabétiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal par voie systémique ont mis en évidence un effet tératogène. Cependant un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) exposées par voie systémique aux corticoïdes n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique du propionate de clobétasol pour le fœtus ou le nouveau-né. Aussi l'utilisation de propionate de clobétasol peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Les corticoïdes passent dans le lait maternel après administration par voie systémique. Par voie locale, le passage transdermique et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.
Aussi compte tenu de l'utilisation par voie topique, l'application de propionate de clobétasol est possible en cours d'allaitement.
Le contact prolongé du nourrisson avec la zone de peau traitée de la mère devra être évité.
En cas d'application sur les seins, la peau devra être nettoyée avant chaque tétée afin d'éviter toute ingestion accidentelle par le nourrisson.
FERTILITÉ :
Il n'existe aucune donnée chez l'Homme permettant d'évaluer l'effet des corticoïdes locaux sur la fertilité. Une administration sous-cutanée de propionate de clobétasol chez des rats n'a produit aucun effet sur l'accouplement, cependant la fertilité a diminué à la dose la plus élevée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Un effet néfaste sur ces activités ne peut pas être anticipé d'après le profil d'effets indésirables du clobétasol par voie topique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification système organe MedDRA et selon leur fréquence. Les fréquences sont les suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).
Infections et infestations :
- Fréquence indéterminée : infections.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : hypersensibilité locale.

Affections endocriniennes :
- Fréquence indéterminée : insuffisance surrénalienne à l'arrêt brutal du traitement par freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- Syndrome cushingoïde (qui se traduit notamment par un faciès lunaire, une obésité centrale) et dont les troubles cutanés sont : atrophie cutanée, amincissement de la peau, sécheresse cutanée, vergetures, télangiectasies.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : prurit, brûlure cutanée locale, modifications de la pigmentation, hypertrichose, dermatite allergique de contact/dermatite, psoriasis pustuleux, érythème, éruptions cutanées, urticaire.
- L'utilisation prolongée de dermocorticoïdes d'activité très forte peut entraîner un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie cutanée ainsi qu'une fragilité cutanée.
- En cas d'application sur le visage, les dermocorticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien, aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des phénomènes de folliculite ont été rapportés.
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Affections générales et conditions d'administration locale :
- Fréquence indéterminée : irritation au site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes et symptômes :
L'absorption de propionate de clobétasol appliqué localement peut être suffisante pour engendrer des effets systémiques. Un surdosage aigu est peu probable mais en cas de surdosage chronique ou de mésusage, des symptômes d'hypercorticisme peuvent apparaître (cf Effets indésirables).
Traitement :
En cas de surdosage, le propionate de clobétasol devra être arrêté progressivement en réduisant les fréquences d'application ou en lui substituant un dermocorticoïde d'activité moins forte en raison du risque d'insuffisance surrénalienne.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Corticoïde d'activité très forte (groupe IV), code ATC : D07AD01.
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
Le propionate de clobétasol, substance active de Dermoval gel, est d'activité très forte.
Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.
Mécanisme d'action :
Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires reposant sur des mécanismes multiples ; ils inhibent la phase tardive des réactions allergiques, diminuent notamment la densité des mastocytes, la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles, diminuent la production de cytokines par les lymphocytes, les monocytes, les mastocytes et les éosinophiles, et inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique.
Effets pharmacodynamiques :
Les corticoïdes locaux ont des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement.
Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.
Absorption :
Les corticoïdes locaux peuvent être absorbés par la peau saine et atteindre la circulation générale. L'importance de l'absorption percutanée des corticoïdes locaux dépend de facteurs divers, comme le véhicule et l'intégrité de la barrière épidermique. Une application sous occlusion, une inflammation et/ou d'autres processus pathologiques cutanés peuvent également augmenter l'absorption percutanée. Certains facteurs sont susceptibles d'accroître les effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez 8 volontaires sains, après 2 applications de 30 g de propionate de clobétasol 0,05 %, pommade, le pic moyen de concentration plasmatique était de 0,63 ng/ml. Ce pic moyen de concentration plasmatique obtenu après application de propionate de clobétasol 0,05 %, pommade, était légèrement plus faible que celui obtenu après application de propionate de clobétasol 0,05 %, crème.
Trois heures après application de 25 g de propionate de clobétasol 0,05 %, pommade chez 9 patients atteints de dermatite atopique ou de psoriasis, le pic de concentration plasmatique se situait entre 0,6 et 15,8 ng/ml.
Métabolisme :
Une fois absorbés à travers la peau, les corticoïdes locaux suivent les mêmes voies pharmacocinétiques que les corticoïdes administrés par voie générale. Ils sont métabolisés principalement par le foie.
Élimination :
Les corticostéroïdes locaux sont excrétés par les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène du propionate de clobétasol, le potentiel génotoxique et l'effet du propionate de clobétasol sur la fertilité.
L'administration sous-cutanée de propionate de clobétasol à des souris à des doses $\geqslant$ 0,1 mg/kg/jour, à des rates à des doses de 0,4 mg/kg/jour, ainsi qu'à des lapines à des doses de 1 à 10 µg/kg/jour pendant la gestation a entraîné des anomalies fœtales, parmi lesquelles des fentes palatines.
Lors d'une étude chez le rat, où certains animaux étaient autorisés à se reproduire, il a été observé un retard de développement pour la génération F1 à une dose $\geqslant$ 0,1 mg/kg/jour et une diminution du taux de survie à la dose de 0,4 mg/kg/jour. Aucun effet lié au traitement n'a été observé quant à la capacité de reproduction pour la génération F1 ou pour la génération suivante (F2).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932613045 (1982, RCP rév 15.03.17).
Mis sur le marché en 1984.
Prix : 2,25 € (flacon de 20 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

DEROXAT oral
paroxétine

FORMES/PRÉSENTATIONS
*Comprimé pelliculé sécable * à 20 mg* (ovale, biconvexe, gravé « 20 » sur une face et une barre de sécabilité sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 14, sous plaquette, avec sécurité enfant.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquette, avec sécurité enfant.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales si nécessaire.
Suspension buvable à 20 mg/10 ml (légèrement visqueuse, avec une odeur d'orange, exempte de particules étrangères ; orange vif) : Flacon de 150 ml avec godet doseur (gradué à 5 ml, 10 ml, 15 ml et 20 ml) et fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION
Comprimé :	*p cp*
Paroxétine (DCI) chlorhydrate hémihydraté exprimé en paroxétine	20 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E 341), carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium (E 470b). *Pelliculage :* hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, polysorbate 80 (E 433).

Suspension buvable :	*p 10 ml*
Paroxétine (DCI) chlorhydrate hémihydraté exprimé en paroxétine	20 mg

Excipients : polacriline potassique, cellulose dispersible (E 460), propylèneglycol, glycérol (E 422), sorbitol (E 420), parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), citrate de sodium dihydraté (E 331), acide citrique anhydre (E 330), saccharine sodique (E 954), colorant jaune orangé S (E 110), émulsion de siméticone, eau purifiée. *Arômes :* orange naturel, citron naturel.
Excipients à effet notoire : sorbitol : 4 g/10 ml ; jaune orangé S (E 110) : 0,9 mg/10 ml ; parahydroxybenzoate de méthyle : 20 mg/10 ml ; parahydroxybenzoate de propyle : 6 mg/10 ml.

DC INDICATIONS
Traitement de :
- Épisode dépressif majeur.
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie.
- Trouble anxiété sociale/phobie sociale.
- Trouble anxiété généralisée.
- État de stress post-traumatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Épisode dépressif majeur :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour.
En général, l'amélioration du patient débute après une semaine de traitement mais peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine.
Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié.
Chez certains patients présentant une réponse insuffisante sous 20 mg, la posologie peut être augmentée graduellement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.
CTJ : 20 mg : 0,35 € (cp) ou 0,88 € (susp buv).
Troubles obsessionnels compulsifs :
La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée.
En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.
Les patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire même plus longtemps (cf Pharmacodynamie).
CTJ : 40 mg : 0,71 € (cp) ou 1,76 € (susp buv).
Trouble panique :
La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à la dose recommandée.
Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement.
En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.
Les patients atteints de trouble panique doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire même plus longtemps (cf Pharmacodynamie).
CTJ : 40 mg : 0,71 € (cp) ou 1,76 € (susp buv).
Trouble anxiété sociale/phobie sociale :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de la dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf Pharmacodynamie).
CTJ : 20 mg : 0,35 € (cp) ou 0,88 € (susp buv).
Trouble anxiété généralisée :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de la dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf Pharmacodynamie).
CTJ : 20 mg : 0,35 € (cp) ou 0,88 € (susp buv).
État de stress post-traumatique :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de la dose par paliers de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf Pharmacodynamie).
CTJ : 20 mg : 0,35 € (cp) ou 0,88 € (susp buv).
Informations générales :
Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine :
Un arrêt brutal du traitement doit être évité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Le schéma utilisé au cours des essais cliniques comportait une interruption progressive de traitement avec diminution de la dose journalière par paliers de 10 mg par semaine.
La survenue de symptômes gênants lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite poursuivre la diminution de la dose à un rythme plus progressif.
Populations particulières :
- Sujets âgés : une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine est observée chez les sujets âgés mais elles demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients plus jeunes. La posologie initiale est la même que chez l'adulte. Une augmentation de dose pourra être utile chez certains patients, mais la dose maximale ne devra pas excéder 40 mg par jour.
- Enfants et adolescents (7 à 17 ans) : la paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Enfants de moins de 7 ans : l'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans. La paroxétine est déconseillée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.
- Insuffisance hépatique ou rénale : une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez l'insuffisant hépatique. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé d'administrer la paroxétine en une prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner.
Les comprimés doivent être avalés plutôt que croqués.
Bien agiter le flacon de suspension buvable avant toute utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- La paroxétine est contre-indiquée en association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (cf Interactions).
  Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :
  - 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible ;

- ou au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (ex : moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible]).

Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.
- La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (cf Interactions). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite.
- La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par la paroxétine doit être initié avec prudence 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale (cf Contre-indications, Interactions).

Population pédiatrique :

L'utilisation de Deroxat est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la paroxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles prises pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo (cf Pharmacodynamie).

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Akathisie/agitation psychomotrice :

L'utilisation de la paroxétine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par une sensation intérieure d'impatience et d'agitation psychomotrice telle qu'une impossibilité de rester assis ou debout tranquillement, associée en général à un sentiment de désarroi. Ces symptômes surviennent plutôt dans les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de posologie peut être préjudiciable.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peut survenir lors du traitement par la paroxétine, en particulier lorsque celle-ci est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou à des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant menacer le pronostic vital, le traitement par la paroxétine devra être arrêté si de tels effets surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonies, dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modification de l'état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma). Un traitement symptomatique devra être instauré.

La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan), en raison du risque de syndrome sérotoninergique (cf Contre-indications, Interactions).

Manie :

Comme pour tous les antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épisode maniaque. En cas de virage maniaque, le traitement par la paroxétine devra être arrêté.

Insuffisance rénale/hépatique :

Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Diabète :

Les traitements par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, des études suggèrent qu'une augmentation de la glycémie peut survenir lors de l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine (cf Interactions).

Épilepsie :

Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques.

Convulsions :

L'incidence globale des crises convulsives est inférieure à 0,1 % chez les patients traités par la paroxétine. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

Électroconvulsivothérapie (ECT) :

Il existe peu de données cliniques sur l'administration concomitante de paroxétine et d'électroconvulsivothérapie.

Glaucome :

Comme d'autres ISRS, la paroxétine peut provoquer une mydriase et devra être utilisée avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle étroit ou un antécédent de glaucome.

Pathologies cardiaques :

Les précautions d'usage doivent être observées chez les patients présentant des pathologies cardiaques.

Hyponatrémie :

Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé.

Une attention particulière devra également être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie lié à un traitement concomitant ou une cirrhose.

L'hyponatrémie est généralement réversible à l'arrêt de la paroxétine.

Hémorragies :

Des saignements cutanés tels des ecchymoses et des purpuras ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles des hémorragies gastro-intestinales et gynécologiques, ont été rapportées. Le risque de saignement d'origine non menstruelle peut être accru chez les patients âgés.

La prudence est conseillée chez les patients traités simultanément par des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent à des saignements (cf Effets indésirables).

Interaction avec le tamoxifène :

La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène (cf Interactions).

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par la paroxétine :

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables).

Dans les essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez 30 % des patients traités par la paroxétine contre 20 % des patients recevant un placebo.

La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme d'addiction ou de dépendance.

Le risque de symptômes de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du traitement, la posologie et le taux de réduction de la dose.

Ont été rapportés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, et sensations à type de décharge électrique et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en deux semaines, même si chez certaines personnes ils peuvent se prolonger (deux-trois mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins des patients (cf Posologie/Mode d'administration : Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine).

Suspension buvable :

- Substances modifiant le pH gastrique : chez les personnes recevant la suspension orale, la concentration plasmatique de paroxétine peut être influencée par le pH gastrique. Des données *in vitro* ont montré qu'un environnement acide était nécessaire à la libération du principe actif de la suspension, et que l'absorption pouvait être diminuée chez les patients présentant un pH gastrique élevé ou achlorhydrie, par exemple après l'utilisation de certains médicaments (antiacides, antagonistes des récepteurs histaminiques H_2, inhibiteurs de la pompe à protons), dans certains états pathologiques (par exemple gastrite atrophique, anémie pernicieuse, infection chronique à *Helicobacter pylori*) et après chirurgie (vagotomie, gastrectomie). La dépendance au pH doit être prise en compte en cas de changement de forme pharmaceutique de la paroxétine (par exemple la concentration plasmatique de paroxétine peut diminuer après passage du comprimé à la suspension buvable chez les patients présentant un pH gastrique élevé). La prudence est de mise lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement chez les patients traités par des médicaments augmentant le pH gastrique. Une adaptation posologique peut être nécessaire dans ce cas.
- Parabens : la suspension buvable de paroxétine contient des parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216) [parabens], connus pour entraîner des urticaires, généralement des réactions de type retardé comme des dermatites de contact, mais rarement des réactions immédiates de type bronchospasme.
- Colorant jaune orangé S (E 110) : la suspension buvable de paroxétine contient du colorant jaune orangé S (E 110) pouvant entraîner des réactions allergiques.
- Sorbitol E 420 : la suspension buvable de paroxétine ne doit pas être utilisée en cas d'intolérance au fructose (maladie métabolique héréditaire).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Médicaments sérotoninergiques : comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], ISRS, lithium, péthidine et préparations à base de millepertuis - *Hypericum perforatum*) sont associés à la paroxétine. La prudence est également de mise avec le fentanyl, utilisé en anesthésie générale ou comme traitement de la douleur chronique. L'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (cf Contre-indications).
- Pimozide : une augmentation des concentrations de pimozide d'environ 2,5 fois en moyenne a été mise en évidence dans une étude d'interaction entre une faible dose de pimozide (2 mg) et une dose de 60 mg de paroxétine. Cela peut être dû aux propriétés inhibitrices connues de la paroxétine sur le CYP2D6. Le pimozide ayant un index thérapeutique étroit et pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'association de paroxétine et de pimozide est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Enzymes du métabolisme : le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes la métabolisant.

  Lorsque la paroxétine doit être associée à un inhibiteur enzymatique connu, les doses recommandées les plus faibles seront utilisées.

  Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est coadministrée avec des inducteurs enzymatiques (exemple : carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec une association fosamprénavir-ritonavir. Tout ajustement de posologie de la paroxétine (soit après l'instauration du traitement, soit au décours de l'arrêt d'un inducteur enzymatique) sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité).
- Curares : les ISRS peuvent diminuer l'activité de la cholinestérase plasmatique induisant une prolongation de l'inhibition neuromusculaire du mivacurium et du suxaméthonium.
- Association fosamprénavir-ritonavir : la coadministration d'une association fosamprénavir-ritonavir à la posologie de 700/100 mg 2 fois par jour, avec 20 mg par jour de paroxétine, chez des volontaires sains pendant 10 jours, a entraîné une diminution significative de la concentration plasmatique de paroxétine d'environ 55 %. Lors de cette coadministration avec la paroxétine, les concentrations plasmatiques de fosamprénavir-ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence issues d'autres études, indiquant que la paroxétine n'avait pas d'effet significatif sur le métabolisme de l'association fosamprénavir-ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme de la coadministration de paroxétine et d'une association fosamprénavir-ritonavir au-delà de 10 jours.
- Procyclidine : l'administration journalière de paroxétine accroît significativement les concentrations plasmatiques de procyclidine. Si des effets anticholinergiques sont observés, la dose de procyclidine devra être réduite.
- Anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium) : l'administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/dynamique chez les patients épileptiques.
- Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine : comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (ex : perphénazine et thioridazine, cf Contre-indications), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques de type 1c (ex : propafénone et flécaïnide) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

  L'interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75 % des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Alcool : comme avec les autres traitements psychotropes, les boissons alcoolisées sont déconseillées pendant le traitement.
- Anticoagulants oraux : une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les anticoagulants oraux. L'administration concomitante de paroxétine avec ces médicaments peut entraîner une augmentation de l'activité anticoagulante et du risque hémorragique. La paroxétine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique, autres agents antiplaquettaires : une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  La prudence est conseillée chez les patients traités par des ISRS en association avec des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent aux saignements.
- Pravastatine : une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans des études suggérant que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine pouvait conduire à une augmentation de la glycémie. Un ajustement de la posologie des hypoglycémiants oraux et/ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques recevant de la paroxétine et de la pravastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments modifiant le pH gastrique (suspension buvable) : des données *in vitro* ont montré que la libération de paroxétine à partir de la suspension orale était dépendante du pH. En conséquence, les substances modifiant le pH gastrique (telles que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antagonistes des récepteurs histaminiques H_2) pourraient modifier la concentration plasmatique de paroxétine chez les patients utilisant la suspension orale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux

attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (cf Posologie/Mode d'administration : Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine).

Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au 3e trimestre.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le 3e trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures).

Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ cinq cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est d'un à deux cas pour 1000 grossesses.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.

Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 nanogrammes/ml) ou très faibles (< 4 nanogrammes/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.

Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.

FERTILITÉ :

Des données chez l'animal ont montré que la paroxétine pourrait affecter la qualité du sperme (cf Sécurité préclinique). Des données *in vitro* obtenues avec du matériel humain laissent suggérer une modification de la qualité du sperme ; cependant, des cas rapportés chez l'homme sous traitement par certains ISRSs (dont la paroxétine) ont montré que cet effet relatif à la qualité du sperme semble être réversible. L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé jusqu'à présent.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'expérience clinique a montré qu'un traitement par paroxétine n'entraîne pas d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices. Néanmoins, comme avec tout médicament psychoactif, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être mis en garde concernant leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Bien que la paroxétine n'augmente pas les atteintes mentales et motrices causées par l'alcool, l'utilisation concomitante de la paroxétine et de l'alcool est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Certains des effets indésirables listés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent pas, en général, l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), incluant des observations isolées.

Troubles hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (incluant des ecchymoses et des saignements d'origine gynécologique).
- Très rare : thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire :
- Très rare : réactions allergiques sévères et potentiellement fatales (incluant réactions anaphylactoïdes et œdème de Quincke).

Troubles endocriniens :
- Très rare : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit.
- Peu fréquent : une modification du contrôle glycémique a été rapportée chez les patients diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : hyponatrémie. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et sont parfois dus à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : somnolence, insomnie, agitation, rêves anormaux (y compris cauchemars).
- Peu fréquent : confusion, hallucinations.
- Rare : réactions maniaques, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : idées, comportements suicidaires, agression.

Des cas d'idée et de comportement suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'agression ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché.

Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, difficultés de concentration.
- Peu fréquent : syndromes extrapyramidaux.
- Rare : convulsions, syndrome des jambes sans repos.
- Très rare : syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements).

Des syndromes extrapyramidaux incluant des dyskinésies buccofaciales ont été rapportés chez des patients ayant parfois des mouvements anormaux sous-jacents ou chez des patients traités par des neuroleptiques.

Troubles oculaires :
- Fréquent : vision trouble.
- Peu fréquent : mydriase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : glaucome aigu.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : acouphènes.

Troubles cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie sinusale.
- Rare : bradycardie.

Troubles vasculaires :
- Peu fréquent : élévations ou diminutions transitoires de la pression artérielle, hypotension orthostatique.

Des cas d'élévations ou de diminutions transitoires de la pression artérielle ont été rapportés à la suite d'un traitement par la paroxétine, habituellement chez des patients ayant une hypertension artérielle ou une anxiété préexistantes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Fréquent : bâillements.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale.
- Très rare : saignements gastro-intestinaux.

Troubles hépatobiliaires :
- Rare : élévation des enzymes hépatiques.
- Très rare : atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées à un ictère et/ou une insuffisance hépatocellulaire).

Des cas d'élévation d'enzymes hépatiques ont été rapportés. Très rarement, des cas d'hépatites, parfois associées à un ictère et/ou une insuffisance hépatocellulaire, ont été rapportés après la commercialisation de la paroxétine. En cas d'élévation prolongée des résultats des tests de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : hypersudation.
- Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.
- Très rare : réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilisation.

Troubles du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire.

Troubles des organes de reproduction et du sein :
- Très fréquent : dysfonction sexuelle.
- Rare : hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (incluant ménorragie, métrorragie, aménorrhée, retard de règles et règles irrégulières).
- Très rare : priapisme.

Troubles musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : arthralgie, myalgie.

Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, prise de poids.
- Très rare : œdèmes périphériques.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement :
- Fréquent : sensations vertigineuses, troubles sensoriels, troubles du sommeil, anxiété, céphalées.
- Peu fréquent : agitation, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhée, irritabilité.

L'arrêt du traitement par la paroxétine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.

Ont été observés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations à type de décharges électriques et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces effets sont d'intensité légère à modérée, et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques :
- Les événements indésirables suivants ont été observés : une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicides et des pensées suicidaires), des comportements autoagressifs et une hostilité plus importante. Des pensées suicidaires et des tentatives de suicide ont été principalement observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents présentant un trouble dépressif majeur. Une hostilité accrue survenait en particulier chez des enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs et principalement chez des enfants de moins de 12 ans.
- Autres événements observés : diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et humeur fluctuante), événements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.
- Les événements observés après l'arrêt/la diminution de la paroxétine sont les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs, modifications de l'humeur, autoagressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cf Pharmacodynamie pour de plus amples informations sur les études cliniques pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :

Les informations disponibles sur les cas de surdosage à la paroxétine démontrent qu'il existe une marge de sécurité importante.

Lors de surdosages avec la paroxétine, à côté des symptômes mentionnés à la rubrique Effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : fièvre, et contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles sérieuses, même dans les cas où des doses allant jusqu'à 2000 mg avaient été prises seules. Des effets tels que coma ou modifications de l'ECG, d'évolution très rarement fatale, ont été rapportés occasionnellement, généralement en cas de polyintoxications avec d'autres médicaments psychotropes, voire de l'alcool.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la paroxétine. Le traitement comporte les mêmes mesures générales que pour tout surdosage avec des antidépresseurs.

L'administration de 20 à 30 g de charbon activé peut être envisagée, si possible dans les heures qui suivent le surdosage, pour diminuer l'absorption de paroxétine. Une surveillance régulière des constantes vitales et une observation étroite des patients sont indiquées. La prise en charge sera fonction de l'état clinique du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB05).

Mécanisme d'action :

La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, du trouble anxiété sociale/phobie sociale, du trouble anxiété généralisée, de l'état de stress post-traumatique et du trouble panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux.

La paroxétine n'est pas chimiquement apparentée aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et autres antidépresseurs disponibles.

La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques cholinergiques et les études effectuées sur l'animal n'ont montré qu'une faible activité anticholinergique.

En relation avec cette action sélective, des études *in vitro* ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha 1, alpha 2 et bêta adrénergiques, dopaminergiques (D_2), 5-HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H_1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par des études *in vivo* qui démontrent l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que de propriétés hypotensives.

Effets pharmacodynamiques :

La paroxétine n'altère pas les fonctions psychomotrices et ne potentialise pas les effets dépresseurs de l'éthanol. Comme avec les autres ISRS, la paroxétine entraîne des symptômes de stimulation excessive des récepteurs à la sérotonine lorsqu'elle est administrée chez l'animal ayant reçu au préalable des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou du tryptophane.

Les études comportementales et électroencéphalographiques (EEG) montrent que la paroxétine est faiblement activatrice à des doses généralement supérieures à celles entraînant l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Ces propriétés activatrices ne sont pas de nature amphétaminique.

Les études chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée au niveau cardiovasculaire. Chez le volontaire sain, la paroxétine n'entraîne pas de modification cliniquement significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme. Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets antihypertenseurs de la guanéthidine.

Dans le traitement des troubles dépressifs, la paroxétine montre une efficacité comparable aux antidépresseurs standards.

La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux thérapeutiques standards.

La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effet préjudiciable sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine.

Analyse de la suicidalité chez l'adulte :

Une analyse spécifique des études comparant la paroxétine à un placebo chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré une fréquence de comportements suicidaires plus élevée chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 24 ans) traités par paroxétine que chez ceux recevant un placebo (2,19 % *vs* 0,92 %). Aucune différence de ce type n'a été observée dans les groupes de sujets plus âgés. Chez les adultes présentant un épisode dépressif majeur (tous âges confondus), une augmentation de la fréquence des comportements suicidaires a été observée chez les patients traités par paroxétine, par rapport à ceux recevant un placebo (0,32 % *vs* 0,05 %) ; tous les événements observés étaient des tentatives de suicide. Cependant, la majorité des tentatives observées sous paroxétine (8 sur 11) concernaient des adultes plus jeunes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dose-réponse :

Dans les études à dose fixe, la courbe de dose-réponse est aplatie, suggérant l'absence de bénéfice à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées en termes d'efficacité. Cependant, quelques données cliniques suggèrent que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique chez certains patients.

Efficacité à long terme :

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude de maintien d'efficacité sur 52 semaines (suivant un schéma de type « prévention des rechutes ») : 12 % des patients recevant de la paroxétine (20 à 40 mg par jour) ont rechuté *versus* 28 % des patients dans le bras placebo.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type « prévention des rechutes ». L'une des 3 études a montré une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38 %) et celle sous placebo (59 %).

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble panique a été démontrée par une étude de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type « prévention des rechutes » : 5 % des patients sous paroxétine (10 à 40 mg par jour) ont rechuté *versus* 30 % des patients sous placebo. Cela a été confirmé dans une étude de maintien d'efficacité sur 36 semaines.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble anxiété sociale, du trouble anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée.

Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques :

Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, avec une fréquence ⩾ 2 % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements autoagressifs et hostilité accrue. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur).

Dans les études comportant un schéma d'arrêt pro-

gressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence ⩾ 2 % et au moins double de celle observée dans le groupe placebo étaient : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, autoagressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans cinq études en groupes parallèles comportant une durée de traitement allant de 8 semaines à 8 mois, des événements indésirables, en relation avec des saignements touchant principalement la peau et les muqueuses, ont été observés chez des patients traités par la paroxétine à une fréquence de 1,74 %, tandis que leur fréquence dans le groupe traité par placebo était de 0,74 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La paroxétine est bien absorbée par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente après prise de doses uniques plus élevées ou de doses répétées. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et, par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non-linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 7 à 14 jours de traitement avec les formes à libération immédiate ou prolongée et les paramètres restent stables lors d'un traitement à long terme.

Distribution :

La paroxétine est très largement distribuée dans les tissus, et les résultats de pharmacocinétique montrent que seulement 1 % de la paroxétine absorbée reste dans le compartiment plasmatique.

Environ 95 % de la paroxétine présente est fixée aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques.

Aucune corrélation n'a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et les effets cliniques observés (effets indésirables et efficacité).

Biotransformation :

Les principaux métabolites de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués d'oxydation et de méthylation, facilement éliminés. Considérant leur faible activité pharmacologique, il est peu probable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la paroxétine.

Le métabolisme de la paroxétine ne compromet pas l'action sélective de la paroxétine sur la recapture de la sérotonine.

Élimination :

L'élimination urinaire de la paroxétine sous forme inchangée représente généralement moins de 2 % de la dose initiale tandis que celle des métabolites atteint environ 64 %. Environ 36 % de la dose, dont moins de 1 % sous forme inchangée, est éliminée dans les fèces, probablement par voie biliaire.

L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme métabolisée.

L'élimination des métabolites est biphasique : elle résulte initialement du premier passage hépatique, puis d'une élimination systémique de la paroxétine.

La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement de 24 heures.

Populations particulières :

Sujets âgés, sujets insuffisants rénaux/hépatiques : chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux sévères et les insuffisants hépatiques, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, qui demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les sujets adultes sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicologie ont été conduites chez le singe rhésus et chez le rat albinos ; dans les deux espèces, les voies métaboliques sont similaires à celles décrites chez l'homme. Comme cela est attendu avec les amines lipophiles (incluant les antidépresseurs tricycliques), une phospholipidose a été observée chez le rat. Aucune phospholipidose n'a été décrite chez les primates lors d'études ayant duré jusqu'à un an, à des doses six fois supérieures aux doses thérapeutiques recommandées.

Carcinogenèse : la paroxétine n'a pas montré d'effet carcinogène lors d'études réalisées sur 2 ans chez le rat et la souris.

Génotoxicité : aucun effet génotoxique n'a été observé au cours de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré que la paroxétine affecte la fertilité chez le mâle et la femelle en réduisant l'indice de fertilité et le taux de grossesse. Chez les rats, une augmentation de la mortalité des jeunes ainsi qu'un retard d'ossification ont été observés. Ces derniers effets sont probablement liés à la toxicité maternelle et ne sont pas considérés comme des effets directs sur le fœtus et/ou le nouveau-né.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Suspension buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : se conserve 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933525385 (1992, RCP rév 09.06.16) 14 cp.
3400956081899 (1998, RCP rév 09.06.16) 50 cp.
3400934928604 (1998, RCP rév 09.06.16) susp buv.

Prix : 3,87 € (14 comprimés).
12,18 € (flacon de 150 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier (comprimé) : Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

DESERNIL voie orale

méthysergide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Neurologie / Algie vasculaire de la face
• Neurologie / Antimigraineux

DESFÉRAL ® 500 mg

déféroxamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable : Flacon de 500 mg de poudre + ampoule de solvant de 5 ml.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Déféroxamine mésilate	500 mg

Solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Hémochromatose primitive non curable par saignées.
- Hémosidérose secondaire.
- Intoxications martiales aiguës.
- Intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé.
- Indications diagnostiques ; test au Desféral :
  - Dépistage des surcharges ferriques par dosage de la sidérurie.
  - Diagnostic d'hémochromatose, orientation du traitement et dépistage des formes latentes dans les familles de sujets hémochromatosiques.
  - Diagnostic de l'intoxication aluminique, en particulier lorsque l'aluminémie est comprise entre 1 et 3 micromoles/L (27 à 81 microgrammes/L).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ces recommandations concernent l'adulte et l'enfant.

POSOLOGIE :

Hémochromatose primitive non curable par saignées et hémosidéroses secondaires :

La dose journalière moyenne se situe habituellement entre 20 et 60 mg/kg quelle que soit la voie d'administration.

Le traitement par Desféral doit être initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (soit 100 mL/kg) ou lorsque les taux de ferritine sérique atteignent 1000 nanogrammes/mL.

Population pédiatrique :

La prescription chez un enfant de moins de 3 ans est réservée aux spécialistes. Des retards de croissance peuvent survenir lors de l'administration de doses excessives de Desféral. Si le traitement est commencé avant l'âge de 3 ans, un contrôle régulier de la croissance doit être instauré, et la dose moyenne journalière ne doit pas dépasser 40 mg/kg.

Adulte et enfant :

La dose et le mode d'administration peuvent être déterminés individuellement et adaptés au cours du traitement en fonction de la gravité de la surcharge en fer du patient. Il faut utiliser la plus petite dose efficace.

A l'instauration du traitement, l'évaluation de la réponse peut être effectuée quotidiennement par un contrôle de l'excrétion urinaire du fer sur 24 heures. Une fois la dose de Desféral déterminée, les taux d'excrétion urinaire du fer pourront être évalués à intervalles de plusieurs semaines.

La dose moyenne journalière peut également être ajustée en fonction des taux de ferritine afin de maintenir l'index thérapeutique inférieur à 0,025 (index thérapeutique : la dose moyenne journalière (mg/kg)/taux de ferritine sérique (microgrammes/L). L'index thérapeutique est utile pour prévenir d'un excès de chélation, mais ne remplace pas une surveillance clinique attentive.

D'une façon générale, les patients avec un taux de ferritine sérique inférieur à 2000 nanogrammes/mL répondent à une dose d'environ 25 mg/kg/jour.

Pour les patients avec un taux compris entre 2000 et 3000 nanogrammes/mL, la dose usuelle est d'environ 35 mg/kg/jour.

Chez les patients ayant des taux de ferritine sérique supérieurs, une dose allant jusqu'à 55 mg/kg/jour peut être nécessaire. Il n'est pas recommandé de dépasser régulièrement une dose moyenne journalière de 50 mg/kg/jour, sauf lorsqu'un traitement intensif est nécessaire chez des patients ayant achevé leur croissance.

Si les taux de ferritine diminuent en dessous de 1000 nanogrammes/mL, le risque de toxicité de Desféral augmente. Il est donc important de surveiller attentivement ces patients et de considérer éventuellement une diminution de la dose totale hebdomadaire.

Les doses indiquées sont les doses moyennes journalières.

Chez la plupart des patients utilisant Desféral moins de 7 jours par semaine, la dose effective par prise diffère de la dose moyenne journalière (ex : si la dose moyenne journalière est de 40 mg/kg/jour et que le patient reçoit 5 administrations par semaine, chaque perfusion devra contenir 56 mg/kg).

Il a été démontré qu'un traitement régulier par Desféral augmente l'espérance de vie des patients souffrant de thalassémie.

Perfusion par voie sous-cutanée lente :

La perfusion sous-cutanée lente est recommandée et convient particulièrement aux patients ambulatoires. Desféral est administré au moyen d'une pompe à perfusion miniaturisée portable, pendant une période de 8 à 12 heures. Il est possible également de prolonger la durée de la perfusion à 24 heures. Desféral doit normalement être utilisé avec la pompe 5 à 7 fois par semaine.

La formulation de Desféral n'est pas adaptée à l'administration par bolus sous-cutané.

Perfusion intraveineuse lors d'une transfusion sanguine :

La transfusion sanguine permet d'effectuer en même temps la perfusion intraveineuse de Desféral dans la mesure où l'on dispose déjà d'une voie d'abord veineux. Ceci concerne particulièrement les patients dont l'observance est insuffisante et/ou qui ne tolèrent pas le traitement par voie sous-cutanée.

La solution de Desféral ne doit pas être introduite dans la poche de sang, mais administrée à l'aide d'une perfusion en Y à proximité de la voie d'abord veineux. Desféral sera administré en perfusion lente à l'aide de la pompe. En raison du nombre limité de médicament pouvant être administré par perfusion IV durant les transfusions sanguines, le bénéfice clinique de ce mode d'administration est limité. Les patients et le personnel soignant devront être alertés du risque de collapsus circulatoire lié à l'administration en perfusion rapide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Perfusion intraveineuse continue :

Des systèmes implantables peuvent être utilisés pour un traitement chélateur intensif.

La perfusion IV continue est indiquée chez les patients qui ne sont pas en mesure de continuer à recevoir Desféral par voie SC et en présence d'une pathologie cardiaque par surcharge martiale.

La dose de Desféral dépendra de la gravité de cette surcharge.

Un dosage de la sidérurie des 24 heures devra être effectué régulièrement lorsqu'un traitement chélateur intensif (IV) est requis et la dose ajustée en conséquence.

La prudence est recommandée lors du rinçage de la ligne de perfusion afin d'éviter une administration brusque de Desféral résiduel pouvant être présent dans l'espace mort de la ligne de perfusion, en raison du risque de collapsus circulatoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Voie d'administration intramusculaire :

La voie d'administration intramusculaire ne sera utilisée que si les perfusions sous-cutanées (plus efficaces) s'avèrent impossibles.

Quelle que soit la voie d'administration retenue, la dose d'entretien individuelle sera établie en fonction du taux d'excrétion de fer du patient.

Administration concomitante de vitamine C :

La vitamine C augmente la disponibilité du fer pour la chélation.

Les patients souffrant de surcharge en fer développent généralement une carence en vitamine C, probablement par oxydation de la vitamine par le fer.

Chez ces patients, l'administration concomitante de vitamine C (jusqu'à 200 mg/jour per os chez l'adulte) augmente l'excrétion du complexe ferrioxamine-fer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez l'enfant de moins de 10 ans, 50 mg de vitamine C suffisent généralement, et 100 mg pour les enfants plus âgés.

Des doses plus élevées de vitamine C ne permettent pas d'accroître l'excrétion du complexe ferrique. On n'utilisera pas la vitamine C pendant le premier mois de traitement par Desféral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Intoxication martiale aiguë :

Desféral est un complément aux mesures standards généralement utilisées dans les traitements de l'intoxication martiale aiguë.

Le traitement par Desféral est indiqué dans chacune des situations suivantes :

- tout patient symptomatique présentant plus que des symptômes mineurs transitoires (ex : plus d'un épisode de vomissements ou plus d'une émission de selles molles) ;
- patients présentant des signes de léthargie, des douleurs abdominales importantes, une hypovolémie ou une acidose ;
- patients avec une radiographie montrant de multiples opacités abdominales (la grande majorité de ces patients développera une intoxication martiale symptomatique) ;
- tout patient symptomatique avec des taux de fer sérique supérieurs à 300 à 350 microgrammes/dL quelle que soit la capacité totale de fixation du fer (CTF). Il a aussi été suggéré qu'une approche conservatoire, sans traitement par Desféral ou autre, devait être envisagée lorsque les taux sériques de fer sont dans un intervalle de 300 à 500 microgrammes/dL chez des patients asymptomatiques ou monosymptomatiques limités à des vomissements non hémorragiques ou une diarrhée sans autres symptômes.

Mode d'administration :

L'administration se fait de préférence par voie IV continue à la vitesse recommandée de 15 mg/kg/heure.

Elle doit être réduite dès que les circonstances cliniques et biologiques le permettent, le plus souvent après 4 à 6 heures, afin que la dose intraveineuse totale n'excède jamais la quantité recommandée de 80 mg/kg/24 heures.

Le traitement chélateur doit être poursuivi jusqu'à ce que l'ensemble des critères suivants soit atteint :

- Absence de signes ou symptômes d'intoxication martiale.
- Un taux corrigé de fer sérique normal ou faible (ex : inférieur à 100 microgrammes/dL). Comme il n'est pas possible de mesurer précisément les concentrations en présence de Desféral, il est acceptable d'interrompre le traitement par Desféral quand tous les autres critères sont atteints si le taux sérique en fer n'est pas élevé.
- Chez les patients concernés, plusieurs radiographies abdominales montrant la disparition des multiples opacités observées préalablement doivent être réalisées avant d'interrompre le traitement. Elles servent de marqueurs pour l'absorption continue de fer.
- Si le patient a initialement développé une coloration vin-rosé des urines lors du traitement par Desféral, il semble raisonnable d'attendre que la coloration revienne à la normale avant l'arrêt du traitement (l'absence de coloration vin-rosé n'est pas suffisante en elle-même pour garantir l'arrêt de Desféral).

L'efficacité du traitement dépend d'une élimination urinaire adéquate afin de permettre l'élimination du complexe ferrioxamine. En cas d'oligurie ou d'anurie, une dialyse péritonéale, une hémodialyse ou une hémofiltration peuvent devenir nécessaires.

Intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal chronique dialysé :

Les complexes déféroxamine-fer et déféroxamine-aluminium sont dialysables. Leur élimination sera augmentée par la dialyse chez les patients avec une insuffisance rénale.

Le traitement doit être envisagé chez les patients présentant des signes de surcharge aluminique, ou asymptomatiques mais avec une aluminémie supérieure à 2,2 micromoles/L (60 nanogrammes/mL) à plusieurs reprises et un test au Desféral positif (voir ci-dessous). C'est en particulier le cas si une atteinte osseuse liée à l'aluminium a été mise en évidence par biopsie.

Desféral est administré à la dose de 5 mg/kg une fois par semaine.

Chez les patients avec des taux d'aluminium sérique allant jusqu'à 300 nanogrammes/mL après le test au Desféral, Desféral doit être administré en perfusion IV lente pendant la dernière heure de dialyse. Chez les patients avec des taux d'aluminium sérique supérieurs à 300 nanogrammes/mL après le test au Desféral, Desféral doit être administré en perfusion IV lente 5 heures avant la dialyse.

On effectuera un test au Desféral après la première cure de 3 mois, en ayant ménagé préalablement un intervalle libre de 4 semaines.

Il n'est pas recommandé de continuer le traitement si, lors de 2 tests au Desféral consécutifs à un mois d'intervalle, l'aluminémie dépasse les valeurs initiales de moins de 1,87 micromoles/L (50 nanogrammes/mL).

Chez les patients en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), en dialyse péritonéale cyclique continue (DPCC) ou en dialyse péritonéale automatisée, Desféral sera administré une fois par semaine à la dose de 5 mg/kg avant la dernière épuration de la journée. La voie intrapéritonéale est recommandée chez ces patients, mais Desféral peut également être administré par voie IM ou en perfusion lente par voie SC ou IV.

Test au Desféral :

Ce test est basé sur le fait que Desféral n'augmente pas l'excrétion du fer et de l'aluminium au-dessus d'un certain seuil, chez le sujet sain.

Dépistage des surcharges ferriques chez des patients à fonction rénale normale :

Injecter 500 mg de Desféral par la voie intramusculaire, puis collecter les urines pendant les 6 heures suivantes et doser la quantité de fer excrétée : entre 1 et 1,5 mg de fer (18 à 27 micromoles) en l'espace de 6 heures, on peut suspecter une surcharge martiale. Au-delà de 1,5 mg de fer (27 micromoles) les valeurs peuvent être considérées comme pathologiques. Le test ne donne des résultats fiables qu'en présence d'une fonction rénale normale.

Dépistage des surcharges aluminiques chez l'hémodialysé :
Il est recommandé de faire un test au Desféral chez les patients dont l'aluminémie dépasse 2,2 micromoles/L (60 microgrammes/L) et dont la ferritine sérique est supérieure à 100 nanogrammes/mL. On effectuera un prélèvement sanguin immédiatement avant l'hémodialyse afin d'avoir les valeurs de base de l'aluminémie avant traitement. On administrera une perfusion IV lente de 5 mg/kg pendant la dernière heure de l'hémodialyse (cf Modalités manipulation/élimination).
Au début de l'hémodialyse suivante, un second prélèvement sanguin permettra de doser une nouvelle fois l'aluminémie. Le test au Desféral est considéré comme positif si l'augmentation de l'aluminémie par rapport aux valeurs initiales excède 5,6 micromoles/L (150 microgrammes/L). Cependant, un résultat négatif ne suffit pas à exclure toute surcharge aluminique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Desféral peut être administré soit :
- par voie sous-cutanée en perfusion. Par voie SC, la technique d'injection est très importante : l'aiguille de perfusion sous-cutanée ne doit pas être installée trop près du derme ;
- par voie intraveineuse en perfusion ;
- par voie intramusculaire ;
- par voie intrapéritonéale (recommandée chez les patients en dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA] ou cyclique continue [DPCC], ou dialyse péritonéale automatisée).

La voie recommandée pour un traitement intensif, excepté chez le sujet dialysé, est la perfusion sous-cutanée.
La solution de Desféral à 95 mg/mL peut être diluée dans les liquides à perfusion usuels. Seules les solutions limpides doivent être utilisées. Les solutions opaques ou troubles doivent être jetées.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à moins qu'une désensibilisation efficace ne permette d'effectuer le traitement, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère non dialysée.
- Infection bactérienne évolutive.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Perfusion IV rapide :
Une perfusion IV trop rapide peut provoquer une réaction vasomotrice avec hypotension, tachycardie, érythème, voire collapsus circulatoire.

Troubles auditifs et visuels :
De fortes doses de Desféral peuvent provoquer des troubles de la vision et de l'audition, particulièrement chez les patients présentant des taux plasmatiques faibles de ferritine (cf Effets indésirables). Les insuffisants rénaux en dialyse chronique sont particulièrement exposés si leurs taux de ferritine sont bas ; des troubles visuels ont été décrits après une dose unique de Desféral. Les risques d'effets secondaires sont réduits lorsque de faibles doses de médicament sont employées. Interrompre immédiatement l'administration de Desféral si des troubles visuels ou auditifs se produisent. Ces effets sont généralement réversibles lorsqu'ils sont identifiés de façon précoce. Il est possible de reprendre le traitement par Desféral plus tard et à dose réduite à condition de surveiller attentivement les fonctions visuelle et auditive.
En cas de traitement prolongé, des examens ophtalmologiques et audiométriques seront effectués avant le début du traitement avec Desféral, ainsi qu'à intervalles de 3 mois environ par la suite, en particulier si les taux de ferritine sont faibles. En maintenant le rapport dose moyenne journalière (mg/kg) de Desféral divisée par le taux de ferritine (microgrammes/L) inférieur à 0,025, le risque d'anomalies audiométriques peut être réduit chez les patients souffrant de thalassémie.

Insuffisance rénale :
Environ la moitié du complexe métallique est excrétée par le rein chez les patients en surcharge ferrique avec une fonction rénale normale.
En conséquence, une surveillance est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Les complexes ferrioxamine et aluminoxamine sont dialysables. Leur élimination sera augmentée par la dialyse chez les patients insuffisants rénaux.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Il est recommandé de bien hydrater le patient lors d'une administration IV de Desféral (cf Effets indésirables). Une surveillance de la fonction rénale doit être réalisée chez les patients à risque (ex : insuffisance rénale préalable, prise de médicaments concomitants connus pour altérer la fonction rénale).

Insuffisance hépatique :
Aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique ; retard de croissance :
Chez les patients avec de faibles taux de ferritine sérique traités par de fortes doses de Desféral ou chez les patients jeunes ayant commencé le traitement avant l'âge de 3 ans, des retards de croissance ont été observés (cf Posologie/Mode d'administration).
Les retards de croissance associés à de fortes doses de Desféral doivent être différenciés de ceux résultant d'une surcharge en fer. Un retard de croissance dû au Desféral est rare si la dose administrée est inférieure à 40 mg/kg ; si le retard de croissance est associé à des doses supérieures à cette valeur, une réduction de la dose peut entraîner une reprise de la croissance, toutefois, la taille adulte théorique ne sera pas atteinte. L'administration de Desféral chez l'enfant s'accompagnera d'une surveillance des courbes de croissance staturo-pondérales tous les 3 mois.

Personnes âgées :
Dans les études cliniques réalisées avec Desféral, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux sujets jeunes.
Afin de prendre en compte la fréquence élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que d'autres pathologies concomitantes ou d'autres traitements chez les patients âgés, la posologie doit être soigneusement choisie, en débutant par la plus faible dose recommandée.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë :
Un syndrome de détresse respiratoire a été décrit chez l'adulte traité par des doses IV excessives de Desféral lors d'intoxication martiale aiguë et aussi lors d'hémochromatose. C'est pourquoi la posologie quotidienne recommandée ne devrait pas être dépassée.

Infections :
Chez les patients ayant une surcharge en fer, il a été rapporté que Desféral augmentait la prédisposition aux infections notamment celles à *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis.*
Lors de fièvre s'accompagnant d'entérite/entérocolite aiguë, de douleurs abdominales diffuses ou de pharyngite, il conviendra d'interrompre temporairement le traitement, de demander des tests bactériologiques et d'instaurer immédiatement une antibiothérapie.
Après la disparition de l'infection, on pourra reprendre le traitement par Desféral.
De rares cas de mucormycose pouvant être fatals ont été rapportés chez des patients sous Desféral pour une surcharge aluminique et/ou martiale.
L'administration de déféroxamine sera interrompue aux premiers signes évocateurs de cette maladie ; on demandera les tests mycologiques appropriés et on instaurera aussi rapidement que possible un traitement antifongique adapté, si possible après avis spécialisé. Une mucormycose peut également survenir chez les patients ne recevant pas de Desféral, ce qui indique que d'autres facteurs (notamment, une dialyse, un diabète sucré, un déséquilibre acido-basique, une hémopathie maligne, l'administration d'immunosuppresseurs, ou une défaillance du système immunitaire) peuvent jouer un rôle dans le développement de cette infection.
A dose thérapeutique usuelle Desféral entraîne une coloration rouille des urines et parfois noire des selles.

Troubles cardiaques et fortes doses de vitamine C :
Chez des patients présentant une surcharge martiale chronique grave, traitée par l'association de Desféral et de fortes doses de vitamine C (> 500 mg/jour), des anomalies de la fonction cardiaque (insuffisance cardiaque), réversibles à l'arrêt de la vitamine C, ont été rapportées.
Les précautions suivantes doivent être prises lorsque Desféral et la vitamine C sont administrés en même temps :
- pas de supplémentation en vitamine C en présence d'une insuffisance cardiaque,
- ne donner la vitamine C qu'après 1 mois de traitement régulier par Desféral,
- seuls les patients régulièrement traités avec Desféral pourront recevoir la vitamine C, de préférence peu après la pose de la pompe,
- ne pas dépasser 200 mg/jour de vitamine C, en plusieurs prises,
- il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque pendant le traitement associé.

Patients traités pour une surcharge chronique en aluminium :
Desféral peut précipiter ou majorer une encéphalopathie des dialysés.
Dans l'encéphalopathie aluminique, de fortes doses peuvent entraîner des manifestations neurologiques (convulsions) probablement liées à une augmentation aiguë de l'aluminium circulant (cf Effets indésirables). Desféral peut précipiter l'apparition de la démence chez le dialysé.
Un traitement préalable avec du clonazépam pourrait prévenir la détérioration neurologique.
De plus, le traitement de la surcharge aluminique peut entraîner une diminution des taux sériques du calcium et une aggravation d'un hyperparathyroïdisme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Desféral ne doit pas être administré à des doses supérieures aux doses recommandées. Le médicament ne doit pas être administré à des concentrations supérieures à 95 mg/mL lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée car cette voie d'administration augmente le risque de réactions locales (cf Modalités manipulation/élimination). Lorsque la voie intramusculaire est la seule voie d'abord possible, il peut être nécessaire d'utiliser une solution plus concentrée pour faciliter l'injection (cf Modalités manipulation/élimination).
Des précautions particulières doivent être prises pour l'injection. En cas d'injection sous-cutanée, l'aiguille ne doit pas être insérée trop près du derme.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Acide ascorbique (vitamine C) :
Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversibles à l'arrêt de la vitamine C).
En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par Desféral. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

+ Gallium 67 :
L'excrétion urinaire rapide du gallium 67, lié par Desféral, risque de fausser les résultats lorsque les techniques d'imagerie ont recours à ce procédé.
Il est recommandé de cesser l'administration de Desféral 48 heures avant une scintigraphie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et la souris. Cependant, une étude préliminaire a montré un effet tératogène à des doses maternotoxiques chez le lapin (cf Sécurité préclinique).
Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation de Desféral chez la femme enceinte. Le risque pour le fœtus n'est pas connu.
Des quelques grossesses exposées, on peut fournir les éléments suivants :
- en cas d'intoxication maternelle sévère au fer, on ne retrouve pas d'augmentation parallèle des concentrations du fer sérique chez l'enfant ;
- le traitement de la mère par Desféral semble sans retentissement sur les concentrations en fer de l'enfant.

En conséquence, l'utilisation de Desféral ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données sur le passage de la déféroxamine dans le lait maternel.
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec Desféral, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant des vertiges ou tout autre trouble neurologique, visuel ou auditif doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système classe-organe MedDRA (Tableau 1). Dans chaque système classe-organe, les effets indésirables sont rangés par fréquence en débutant par les plus fréquents. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de sévérité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante est également donnée pour chaque effet indésirable, en utilisant la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (lorsque la fréquence ne peut être estimée sur la base des données rapportées après la commercialisation ou en provenance d'une population de taille incertaine).
Il faut garder à l'esprit qu'une partie de la symptomatologie attribuée à des effets indésirables peut en fait être due à l'atteinte sous-jacente (surcharge martiale et/ou aluminique).

Tableau 1

Infections et infestations	
Rare	Mucormycoses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Très rare	Infections à *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolytica* (entérite, entérocolite aiguë dont des formes disséminées) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anomalies hématologiques (incluant les thrombocytopénies, leucopénies et insuffisance médullaire).
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec ou sans état de choc, œdème de Quincke.
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées.
Très rare	Apparition brutale ou aggravation de l'encéphalopathie aluminique des dialysés, neuropathie périphérique sensitive, motrice ou mixte, vertiges, paresthésies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Fréquence indéterminée	Convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections oculaires	
Rare	Scotome, rétinopathies (dégénérescence pigmentaire de la rétine), névrite optique, cataracte, diminution de l'acuité visuelle, vision floue, diminution de la vision nocturne (nyctalopie), altérations du champ visuel, troubles de la perception des couleurs (dyschromatopsie), opacités cornéennes, cécité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Surdité neurosensorielle sur les hautes fréquences et acouphènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections vasculaires	
Rare	Complications liées aux procédures. Réaction vasomotrice avec hypotension, tachycardie, érythème, voire collapsus peut survenir si les précautions recommandées lors de l'administration du Desféral ne sont pas suivies (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme.
Très rare	Pneumopathies interstitielles pouvant être à l'origine d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées.
Peu fréquent	Vomissements, douleurs abdominales.
Très rare	Diarrhées.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire.
Très rare	Éruptions cutanées généralisées.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie/myalgie.
Fréquent	Des retards de croissance et des modifications osseuses (ex : dysplasie métaphysaire) à doses élevées chez le jeune enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, troubles tubulaires rénaux, élévation de la créatinine plasmatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection incluant douleur, tuméfaction, infiltration, érythème, prurit, ulcérations/croûtes.
Fréquent	Fièvre.
Peu fréquent	Réactions au site d'injection incluant vésicules, œdème localisé, sensation de brûlure.
Troubles du métabolisme et de la nutrition et affections endocriniennes	
	Hypocalcémie, hyperparathyroïdie. Ces effets peuvent survenir chez les patients traités pour une surcharge chronique en aluminium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez des patients traités par Desféral, cependant la relation causale avec le traitement n'est pas établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptomatologie :
L'administration accidentelle d'une surdose ou l'administration accidentelle par bolus intraveineux/perfusion intraveineuse rapide peut être associée à une hypotension, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux. Une cécité subite mais transitoire, une aphasie, une agitation, des céphalées, des nausées, une bradycardie ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë, ont été également rapportées (cf Effets indésirables).
Un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été décrit après un traitement avec des doses excessives de Desféral par IV chez l'adulte lors d'une intoxication martiale aiguë et aussi lors d'hémochromatose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement du surdosage :
Il n'existe pas d'antidote spécifique. Arrêter le traitement par Desféral et prendre les mesures symptomatiques appropriées.
Desféral est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Divers/antidotes/agents chélateurs du fer (code ATC : V03AC01).

Mécanisme d'action :

La déféroxamine est un agent chélateur des cations trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalents ; les constantes de formation des complexes sont très élevées, respectivement 10^{31} et 10^{25}.

L'affinité de la déféroxamine pour les ions divalents tels que Fe^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Ca^{2+} est nettement inférieure (constantes de formations de complexes $\leqslant 10^{14}$).

La chélation s'effectue sur une base molaire 1:1, de sorte que 1 g de déféroxamine peut théoriquement complexer 85 mg de fer ferrique (ou 41 mg d'Al^{3+}).

Grâce à ses propriétés, la déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine.

L'excrétion urinaire de la ferrioxamine est pour l'essentiel le reflet de la chélation du fer plasmatique, alors que l'élimination fécale reflète principalement la chélation du fer intrahépatique.

La chélation peut se produire à partir du fer lié à la ferritine ou à l'hémosidérine, mais cela est relativement peu important aux concentrations thérapeutiques de déféroxamine.

En revanche, le fer de l'hémoglobine et des cytochromes est inaccessible à la déféroxamine.

La déféroxamine peut aussi mobiliser et chélater l'aluminium, et former ainsi l'aluminoxamine.

Effets pharmacodynamiques :

L'excrétion des deux complexes ferrioxamine et aluminoxamine est totale.

De ce fait, la déféroxamine favorise l'excrétion de fer et d'aluminium dans les urines et les fèces, réduisant ainsi les dépôts pathologiques de fer ou d'aluminium dans les organes.

Études cliniques :

La déféroxamine a été utilisée comme comparateur dans un essai clinique randomisé, d'une durée de 1 an, pour étudier un autre chélateur de fer (déférasirox) chez des patients présentant une béta-thalassémie et une hémosidérose transfusionnelle. Un total de 290 patients étaient traités par la déféroxamine administrée par voie sous-cutanée, en commençant par des doses de 20 à 60 mg/kg pendant 5 jours par semaine. L'étude a montré un effet dose dépendant de la déféroxamine sur le taux de ferritine sérique, la concentration hépatique en fer et le taux d'excrétion du fer.

La déféroxamine a également été utilisée comme comparateur dans un second essai clinique, ouvert, randomisé, d'une durée de 1 an, qui visait à étudier l'utilisation de déférasirox chez des patients présentant une drépanocytose et une hémosidérose transfusionnelle. Au total, 63 patients ont été traités par la déféroxamine administrée par voie sous-cutanée, en débutant avec des doses comprises entre 20 et 60 mg/kg pendant au moins 5 jours par semaine. En fin d'étude, la variation moyenne de concentration hépatique en fer était de 0,7 mg Fe/g de poids sec.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La déféroxamine est rapidement absorbée après administration par bolus intramusculaire ou perfusion lente sous-cutanée, mais son absorption gastro-intestinale est médiocre lorsque la muqueuse est intacte. La biodisponibilité absolue est inférieure à 2 % après administration orale de 1 g de déféroxamine.

La déféroxamine est absorbée pendant la dialyse péritonéale, lorsqu'on l'administre dans le liquide de dialyse.

Distribution :

Chez des volontaires sains, des pics plasmatiques de 15,5 micromoles/L (8,7 microgrammes/mL) ont été enregistrés 30 minutes après une injection intramusculaire de 10 mg/kg de déféroxamine. Une heure après l'injection, la concentration maximale de ferrioxamine était de 3,7 micromoles/L (2,3 microgrammes/mL).

Après perfusion IV de 2 g (environ 29 mg/kg) de déféroxamine en 2 heures, chez des volontaires sains, la concentration moyenne à l'équilibre est de 30,5 micromoles/L. La distribution de la déféroxamine est très rapide avec une demi-vie de distribution moyenne de 0,4 heure.

La liaison de la déféroxamine aux protéines sériques est inférieure à 10 % *in vitro.*

Biotransformation :

Quatre métabolites de la déféroxamine ont été identifiés dans les urines de patients présentant une surcharge martiale.

Les réactions de biotransformation suivantes ont été mises en évidence : transamination et oxydation produisant un métabolite acide, bêta-oxydation formant également un métabolite acide, décarboxylation et N-hydroxylation donnant des métabolites neutres.

Élimination :

Après injection intramusculaire (chez le volontaire sain) :

L'élimination de la déféroxamine et de la ferrioxamine est biphasique.

La demi-vie apparente de distribution est de 1 heure pour la déféroxamine et de 2,4 heures pour la ferrioxamine.

La demi-vie apparente terminale est de 6 heures pour les deux produits.

Vingt-deux pour cent de la dose apparaissent dans les urines 6 heures après l'injection sous forme de déféroxamine et 1 % sous forme de ferrioxamine.

Situations pathologiques :

Hémochromatose :

Une heure après l'injection intramusculaire de 10 mg/kg de déféroxamine, on a mesuré des pics plasmatiques de 7 micromoles/L (3,9 microgrammes/mL) pour la déféroxamine, et de 15,7 micromoles/L (9,6 microgrammes/mL) pour la ferrioxamine.

Ces patients éliminent la déféroxamine et la ferrioxamine avec des demi-vies de 5,6 et 4,6 heures, respectivement. Six heures après l'injection, 17 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de déféroxamine et 12 % sous forme de ferrioxamine.

Thalassémie :

Après administration intraveineuse continue de 50 mg/kg/24 heures de déféroxamine, la concentration plasmatique à l'équilibre est de 7,4 micromoles/L (4,1 microgrammes/mL) de déféroxamine.

L'élimination de la déféroxamine plasmatique est biphasique avec une demi-vie de distribution moyenne de 0,28 heure et une demi-vie apparente terminale de 3,0 heures. La clairance plasmatique totale est de 0,5 L/h/kg et le volume de distribution à l'état d'équilibre est estimé à 1,35 L/kg. L'aire sous la courbe du principal métabolite lié au fer est d'environ 54 % de celle de la déféroxamine. Le métabolite s'élimine de façon mono-exponentielle avec demi-vie apparente de 1,3 heure.

Patients insuffisants rénaux dialysés :

Chez ces patients, après 40 mg/kg de déféroxamine en perfusion IV en 1 heure, la concentration plasmatique en fin de perfusion atteint 152 micromoles/L (85,2 microgrammes/mL) lorsque l'on pose la perfusion entre les séances de dialyse.

Les concentrations plasmatiques de déféroxamine sont inférieures de 13 à 27 % lorsque les patients reçoivent la perfusion pendant la dialyse.

Les concentrations de ferrioxamine sont dans tous les cas d'environ 7 micromoles/L (4,3 microgrammes/mL) et celles d'aluminoxamine de 2 à 3 micromoles/L (1,2 à 1,8 microgrammes/mL).

Après arrêt de la perfusion, la concentration plasmatique de déféroxamine diminue rapidement avec une demi-vie de 20 minutes. Une fraction mineure de la dose est éliminée avec une demi-vie plus longue (14 heures). Les concentrations plasmatiques d'aluminoxamine continuent d'augmenter dans les 48 heures suivant la perfusion et atteignent des valeurs d'environ 7 micromoles/L (4 microgrammes/mL).

Après dialyse, la concentration plasmatique d'aluminoxamine tombe à 2,2 micromoles/L (1,3 microgrammes/mL).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration sous-cutanée pendant plusieurs semaines de doses élevées de déféroxamine chez le rat, le chien et le chat a provoqué une opacité du cristallin avec formation de cataracte.

Lors de tests *in vitro* (test d'Ames) et *in vivo* (test du micronucleus chez le rat), la déféroxamine n'a pas démontré d'effets génotoxiques/mutagènes. Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été menée.

La déféroxamine n'a pas montré d'effets tératogènes chez le rat et la souris. Chez les fœtus de lapin exposés in utero à des doses toxiques pour la mère, quelques malformations squelettiques ont été constatées. Bien que les résultats de cette étude soient considérés comme préliminaires, une tératogénicité de la déféroxamine chez le lapin ne peut être exclue dans les conditions expérimentales employées.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable d'héparine.

Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium comme solvant de la poudre. Il est possible, en revanche, de l'employer pour diluer la solution de déféroxamine reconstituée avec de l'eau.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans. Chaque flacon est à usage unique.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après reconstitution :

Une utilisation immédiate est recommandée (c'est-à-dire débuter le traitement dans les 3 heures après reconstitution). Toutefois, si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie rigoureuses et reconnues, la stabilité a été démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. Les solutions troubles ou opaques doivent être jetées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Administration par voie parentérale :

Utiliser de préférence le médicament sous forme de solution à 95 mg/mL dans de l'eau pour préparations injectables (excepté dans le cas des injections intramusculaires qui peuvent nécessiter une concentration plus importante).

Les consignes de préparation de la poudre pour solution injectable sont données dans le tableau 1 pour l'administration par voies sous-cutanée et intraveineuse et dans le tableau 2 pour l'administration par voie intramusculaire.

Injecter la quantité appropriée d'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de Desféral et bien agiter.

N'employer que des solutions limpides et incolores à très légèrement jaunâtres.

Tableau 1 : Préparation pour injections sous-cutanée et intraveineuse

Reconstituer Desféral avec l'eau pour préparations injectables contenue dans l'ampoule

Volume du flacon	Quantité d'eau pour préparations injectables nécessaire pour la reconstitution	Quantité totale de médicament après reconstitution	Concentration finale par mL après reconstitution
500 mg	5 mL	500 mg/5,3 mL	95 mg/mL

Tableau 2 : Préparation pour injection intramusculaire

Reconstituer Desféral avec l'eau pour préparations injectables contenue dans l'ampoule

Volume du flacon	Quantité d'eau pour préparations injectables nécessaire pour la reconstitution	Quantité totale de médicament après reconstitution	Concentration finale par mL après reconstitution
500 mg	2 mL	500 mg/2,35 mL	213 mg/mL

La solution à 95 mg/mL de Desféral après reconstitution peut être diluée dans les liquides à perfusion usuels (solutions de NaCl 0,9 %, de glucose 5 %, solution de Ringer, Ringer lactate, solution de dialyse péritonéale comme Dianeal 137 Glucose 2,27 %, Dianeal PD4 Glucose 2,27 % et CAPD/DPCA2 Glucose 1,5 %).

Perfusion-test au Desféral et traitement d'une surcharge chronique en aluminium :

Les 5,3 mL de solution obtenue dans le flacon constituent une dose adéquate (5 mg/kg) pour un patient ayant un poids corporel de 100 kg.

Prélever du flacon la quantité de solution correspondant au poids du patient, et l'ajouter à 150 mL de solution isotonique de chlorure de sodium (NaCl à 0,9 %).

Traitement d'une surcharge martiale chronique (mode d'emploi de la pompe portable) :

Après reconstitution extemporanée avec de l'eau pour préparations injectables, bien agiter le flacon, dissoudre, aspirer le mélange qui doit être limpide.

Après fixation de la canule sur la seringue, qui sera ensuite placée dans la pompe à perfuser, la canule sera reliée soit à une aiguille de type butterfly (papillon) pour administration SC, soit à une chambre implantable pour la perfusion IV.

Pour la perfusion SC, insérer l'aiguille butterfly sous la peau de l'abdomen, du bras, du haut de la jambe ou de la cuisse.

Il est important de commencer par nettoyer très soigneusement la peau à l'alcool. L'aiguille est ensuite fermement insérée jusqu'aux ailettes dans un pli de peau que l'on forme avec l'autre main.

La pointe de l'aiguille doit pouvoir bouger librement. Si ce n'est pas le cas, il se peut que l'aiguille soit insérée de façon trop superficielle et n'atteigne pas le tissu sous-cutané. Essayer de l'insérer à un autre endroit préalablement désinfecté à l'alcool.

Fixer ensuite l'aiguille et la maintenir par un sparadrap.

La pompe se porte habituellement le long du corps à l'aide d'une ceinture ou d'un holster.

La plupart des patients considère que l'utilisation nocturne de la pompe est la plus pratique.

Toutes ces différentes opérations doivent être effectuées dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930298374 (1997, RCP rév 07.07.17).

Mis sur le marché en 1965.

Prix : 5,56 € (1 flacon de 500 mg + solvant).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

DÉSOMÉDINE ® collyre en solution

hexamidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,1 % :

Flacons de 0,6 ml (soit environ 15 gouttes), boîte de 10 flacons suremballés.

Flacon de 10 ml (soit environ 250 gouttes), boîte unitaire.

COMPOSITION	p flacon de 0,6 ml	p flacon de 10 ml
Hexamidine di-iséthionate	0,6 mg	10 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borax, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Infections bactériennes de l'œil et de ses annexes à germes sensibles telles que : conjonctivites, kératoconjonctivites, blépharites, dacryocystites.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instillations oculaires : 2 gouttes 4 à 6 fois par jour, en fonction des exigences thérapeutiques.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux diamidines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Risque d'allergie.
- Risque de sélection de souches résistantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le traitement usuel ne dépassera pas 10 jours ; au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.
- L'hexamidine, comme tout cationique, est incompatible avec les anioniques.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

Compte tenu des interférences médicamenteuses possibles (antagonisme, inactivation), notamment avec les composés anioniques, l'emploi simultané ou successif d'autres antiseptiques est déconseillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions locales (irritation ou sensibilisation) possibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (code ATC : S01AX08).

L'hexamidine (appartenant à la famille des diamidines) est un agent antibactérien cationique et présente des propriétés tensioactives.

In vitro, son activité s'exerce sur les bactéries Gram + et n'est pas inhibée par le pus, le sérum et les débris organiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon :

- Flacon de 0,6 ml : 2 ans.
- Flacon de 10 ml : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture du flacon :

Ce médicament ne doit pas être conservé plus de 30 jours.

Noter la date d'ouverture en clair sur l'emballage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934867996 (1998, RCP rév 10.05.17) 0,6 ml.

3400930299555 (1961/91, RCP rév 10.05.17) 10 ml.

Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)

416, rue Samuel-Morse. CS 99535

34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

DÉSOMÉDINE ® solution pour pulvérisation nasale

hexamidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale à 0,1 % : Flacon avec embout nasal de 10 ml.

COMPOSITION	p flacon
Hexamidine (DCI) di-iséthionate	10 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borate de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Rhinologie : Traitement local d'appoint des infections de la muqueuse rhinopharyngée.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

4 à 6 pulvérisations par jour.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Sensibilisation aux diamidines ou à l'un des constituants.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Risque de sélection de souches résistantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le traitement usuel ne dépassera pas 10 jours ; au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Compte tenu des interférences médicamenteuses possibles (antagonisme, inactivation) notamment avec les composés anioniques, l'emploi simultané ou successif d'autres antiseptiques est déconseillé.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Il n'est pas attendu d'impact de Désomédine 0,1 %, solution pour pulvérisation nasale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Possibilité de survenue d'irritation locale.
- Risque de sensibilisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage (utilisation répétée excessive), les symptômes peuvent inclure des picotements, des irritations ou des brûlures nasales. Une irrigation nasale avec du sérum physiologique est recommandée.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antiseptique : l'hexamidine (appartenant à la famille des diamidines) est un agent antibactérien cationique et présente des propriétés tensioactives.

In vitro, son activité s'exerce sur les bactéries Gram + et n'est pas inhibée par le pus, le sérum, les débris organiques.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture du flacon : 30 jours.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933445621 (1961/92, RCP rév 23.02.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

DETENSIEL ®

bisoprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 10 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Bisoprolol (DCI) fumarate .... 10 mg

Excipients : Noyau : amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, crospovidone, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, diméticone, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

DC **INDICATIONS**

- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Adulte :

Dans les deux indications, la posologie habituelle est de un comprimé de Detensiel 10 mg une fois par jour. Dans certains cas sévères, la dose peut être augmentée à 20 mg une fois par jour.

La posologie maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée individuellement, en fonction notamment de la fréquence cardiaque et de la réponse au traitement.

Durée du traitement :

Le traitement par Detensiel est généralement un traitement au long cours.

Le traitement par Detensiel ne doit pas être arrêté brusquement car cela pourrait entraîner une aggravation transitoire de la pathologie. Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique en particulier, le traitement ne doit pas être arrêté brusquement. Il est recommandé de réduire progressivement la posologie.

Populations spéciales :

- Insuffisance rénale ou hépatique :
  Aucune adaptation posologique n'est généralement nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale de sévérité légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) et chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10 mg de fumarate de bisoprolol par jour.
  L'expérience du bisoprolol chez les patients sous dialyse rénale est limitée ; il n'y a toutefois pas d'éléments indiquant qu'il est nécessaire de modifier la posologie.
- Sujets âgés : le traitement doit être initié avec des faibles doses (5 mg) et sous surveillance étroite.
- Population pédiatrique : aucune donnée n'étant disponible avec le bisoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez les patients pédiatriques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de Detensiel doivent être pris le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner. Ils doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Detensiel est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par intraveineuse.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculo-ventriculaires des second ou troisième degrés non appareillés.
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie symptomatique (< 45 - 50 battements par minute).
- Hypotension symptomatique (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg).
- Asthme sévère ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Troubles artériels périphériques occlusifs et syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Acidose métabolique.

Detensiel est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Plus particulièrement chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par Detensiel ne doit pas être arrêté brusquement sauf en cas de nécessité absolue, car cela pourrait entraîner une aggravation transitoire de l'affection cardiaque (cf Posologie/Mode d'administration).

Detensiel doit être utilisé avec prudence dans les cas suivants :

- hypertension ou angor accompagnés d'une insuffisance cardiaque ;
- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, car les symptômes d'hypoglycémie (par exemple tachycardie, palpitations ou hypersudation) peuvent être masqués ;
- jeûne strict ;
- traitement de désensibilisation en cours. Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'épinéphrine ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu ;
- bloc auriculo-ventriculaire de premier degré ;
- angor de Prinzmetal ;
- troubles artériels périphériques occlusifs. Une aggravation des symptômes peut se produire, notamment en début de traitement.

Chez les patients présentant un psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis, les bêtabloquants (bisoprolol, par exemple) ne doivent être administrés qu'après avoir évalué soigneusement les bénéfices et les risques.

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par Detensiel.

Chez les patients présentant un phéochromocytome, Detensiel ne doit être administré qu'après le traitement par un alpha-bloquant.

Chez les patients sous anesthésie générale, le bêtabloquant diminue l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période postopératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement bêtabloquant pendant la période périopératoire. L'anesthésiste doit être informé du traitement bêtabloquant du fait du potentiel d'interactions avec d'autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte de sang. Si l'arrêt du traitement bêtabloquant est jugé nécessaire avant l'intervention, il devra se faire progressivement et être terminé 48 heures environ avant l'anesthésie.

Dans l'asthme ou les autres bronchopneumopathies chroniques obstructives qui peuvent être symptomatiques, l'administration concomitante d'un traitement bronchodilatateur est recommandée. Une augmentation de la résistance des voies aériennes peut parfois se produire chez les patients asthmatiques et nécessiter par conséquent une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (cf Interactions).

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Inhibiteurs calciques de type vérapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire.
  L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.
- Antihypertenseurs d'action centrale (par exemple clonidine, méthyldopa, monoxidine, rilménidine) : l'administration concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut entraîner une diminution de la fréquence et du débit cardiaques, et une vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antiarythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : risque de potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et d'augmentation de l'effet inotrope négatif.
- Inhibiteurs calciques de type dihydropyridine (par exemple nifédipine) : le risque d'hypotension peut être majoré en cas d'administration concomitante et un risque accru de détérioration plus sévère de la fonction ventriculaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ne peut pas être exclu.
- Antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) : l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.
- Médicaments parasympathomimétiques : le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être majorés en cas d'administration concomitante.
- Bêtabloquants topiques (par exemple les collyres pour le traitement d'un glaucome) : ils peuvent potentialiser les effets systémiques du bisoprolol.
- Insuline et antidiabétiques oraux : majoration de l'effet hypoglycémiant. L'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.
- Anesthésiques : diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'informations sur l'anesthésie générale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Digitaliques : augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire et, par conséquent, diminution de la fréquence cardiaque.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : les AINS peuvent diminuer l'effet hypotenseur du bisoprolol.
- Bêtasympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.
- Sympathomimétiques qui activent à la fois les récepteurs bêta et alpha-adrénergiques :
  L'association avec le bisoprolol peut entraîner une hypertension. Ces interactions sont considérées comme plus susceptibles de se produire avec les bêtabloquants non sélectifs.
  Le risque d'hypotension peut être majoré en cas d'administration concomitante avec des antihypertenseurs ou avec d'autres médicaments susceptibles de faire baisser la pression artérielle (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines).

A prendre en compte :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (à l'exception des IMAO-B) : majoration de l'effet hypotenseur des bêtabloquants, mais également risque de crise hypertensive.
- Méfloquine : majoration du risque de bradycardie.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer les agents bêta-1 sélectifs.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si le traitement par le bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel humain ou sur l'innocuité de l'exposition au bisoprolol chez le nourrisson. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant l'administration du bisoprolol.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Dans une étude menée chez des patients coronariens, le bisoprolol n'a pas eu d'effets sur l'aptitude à conduire. Cependant, en raison de la variabilité interindividuelle des réactions au médicament, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Cet effet doit être pris en compte, notamment en début de traitement, en cas de modification du traitement ainsi qu'en cas d'association avec l'alcool.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les termes de fréquence utilisés ci-après répondent aux définitions suivantes : fréquent ($\geqslant$ 1 % et < 10 %), peu fréquent ($\geqslant$ 0,1 % et < 1 %), rare ($\geqslant$ 0,01 % et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %).

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, bradycardie.

Investigations :
- Rare : élévation des triglycérides, élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : étourdissements*, céphalées*.
- Rare : syncope.

Affections oculaires :
- Rare : sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles).
- Très rare : conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : troubles de l'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et du médiastin :
- Peu fréquent : bronchospasme chez les patients avec antécédents d'asthme ou de troubles obstructifs des voies aériennes.
- Rare : rhinite allergique.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, bouffées vasomotrices, rash.
- Très rare : alopécie ; les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis, ou induire un rash psoriasiforme.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes.

Affections vasculaires :
- Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités, hypotension, en particulier chez les patients avec insuffisance cardiaque.

Troubles généraux :
- Fréquent : fatigue*.
- Peu fréquent : asthénie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : hépatite.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : impuissance.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : dépression, troubles du sommeil.
- Rare : cauchemars, hallucinations.

* Ces symptômes apparaissent notamment en début de traitement. Ils sont généralement bénins et disparaissent habituellement en une à deux semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque

du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les signes les plus fréquents prévisibles en cas de surdosage par un bêtabloquant sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë et hypoglycémie.

Il y a peu d'expérience du surdosage avec le bisoprolol, seuls quelques cas ont été rapportés. Bradycardie et/ou hypotension ont été notés. Tous les patients se sont rétablis. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles.

Traitement :

En général, si un surdosage survient, l'arrêt du traitement par le bisoprolol et un traitement symptomatique sont recommandés.

Sur la base des actions pharmacologiques attendues et des recommandations pour les autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes peuvent être prises en considération lorsque cliniquement justifiées.

Bradycardie : Administration d'atropine, par voie intraveineuse. Si la réponse est inadaptée, on peut donner, avec précaution, de l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives. Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.

Hypotension : Des solutés de remplissage et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire du 2^e^ ou 3^e^ degré : Les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou pose temporaire d'un pacemaker, s'il y a lieu.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : Administration, par voie intraveineuse de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.

Bronchospasme : Administration d'un traitement bronchodilatateur, tel que des médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : Administration intraveineuse de glucose.

Des données limitées suggèrent que le bisoprolol n'est pas dialysable.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquants sélectifs (code ATC : C07AB07).

Le bisoprolol est un inhibiteur sélectif des récepteurs bêta-1-adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane significatif.

Il n'a qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux ainsi que pour les récepteurs bêta-2 impliqués dans la régulation métabolique. Par conséquent, le bisoprolol n'est généralement pas susceptible de modifier la résistance des voies aériennes et les effets métaboliques induits par les récepteurs bêta-2. Sa sélectivité pour les récepteurs bêta-1 s'étend au-delà de l'intervalle des doses thérapeutiques.

L'effet maximal du bisoprolol est observé 3 à 4 heures après une administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 à 12 heures permet un effet thérapeutique pendant 24 heures après une seule prise quotidienne.

L'effet antihypertenseur maximal du bisoprolol est généralement atteint après deux semaines.

Lors d'une administration aiguë chez des patients présentant une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En traitement chronique, les résistances périphériques initialement élevées diminuent. La diminution de l'activité rénine plasmatique est proposée notamment comme mécanisme d'action sous-tendant l'effet antihypertenseur des bêtabloquants.

Le bisoprolol diminue la réponse sympatho-adrénergique à l'exercice par inhibition des récepteurs bêta cardiaques. Cela entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité et donc une réduction de la consommation d'oxygène myocardique, ce qui est l'effet souhaité dans l'angor accompagné d'une cardiopathie ischémique sous-jacente.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le bisoprolol est presque complètement (à plus de 90 %) absorbé au niveau des voies gastro-intestinales et du fait de son faible métabolisme de premier passage d'environ 10 %, sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 % après administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

Biotransformation et élimination :

Le bisoprolol est éliminé par deux voies également efficaces : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, qui sont excrétés par les reins. Les 50 % restant sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. Par conséquent, il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la posologie de Detensiel chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale de sévérité légère à modérée.

La clairance totale est d'environ 15 l/h. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 12 heures.

Linéarité :

La cinétique du bisoprolol est linéaire et indépendante de l'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie ou de toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité/mutagénicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Reproduction :

Dans les études de toxicologie de la reproduction, le bisoprolol n'a pas eu d'effets sur la fertilité ou sur les fonctions reproductrices en général.

Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol a induit une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et diminution de la prise de poids) et embryo-fœtale (incidence accrue d'avortements spontanés, diminution du poids de naissance, retard de développement physique) à des doses élevées, mais il n'a pas eu d'effets tératogènes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935881755 (2002, RCP rév 02.05.17) 30 cp.
3400937224550 (2005, RCP rév 02.05.17) 90 cp.

Prix : 5,27 € (30 comprimés).
14,86 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,19 € (30 cp), 14,82 € (90 cp). Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé SAS, 37, rue Saint-Romain, 69008 Lyon.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

DÉTICÈNE®

dacarbazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution pour perfusion à 100 mg : Flacon de poudre + ampoule de solvant de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Dacarbazine (DCI)	100 mg

Excipients : acide citrique monohydraté, mannitol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS
- Mélanomes malins.
- En chimiothérapie d'association dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et dans les sarcomes des tissus mous de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie varie selon que le produit est utilisé en monothérapie ou en association :

Monothérapie :

Les doses utilisées varient de 2,4 à 4,5 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours.

(NB : des doses plus élevées ont également été testées).

Polychimiothérapie :

Dans les protocoles standards, la posologie usuelle est de 250 mg/m^2/j en perfusion IV pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament doit être administré en perfusion intraveineuse ou, dans certaines localisations tumorales, en perfusion intra-artérielle.

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement, et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98, n° 98/188, du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Femme enceinte ou qui allaite.
- Vaccin contre la fièvre jaune (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance hématologique stricte (numération formule sanguine et plaquettes) permet de contrôler efficacement les éventuelles manifestations d'hématotoxicité. Des troubles hépatobiliaires (cf Effets indésirables) peuvent se produire plus tard qu'avec d'autres agents alkylants (environ 21 jours) ; une surveillance de la fonction hépatique (transaminases) est recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à tous les cytotoxiques :
- Anticoagulants oraux : en raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité, ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Liées à la dacarbazine :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Fotémustine : avec la dacarbazine à doses élevées, risque de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte). Ne pas utiliser simultanément mais respecter un délai d'une semaine entre la dernière administration de fotémustine et le premier jour de la cure de dacarbazine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La dacarbazine peut affecter l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule sans l'avis d'un professionnel de santé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réaction immédiate :
- Nausées, vomissements : débutant 1 à 3 h après l'injection et pouvant durer jusqu'à 12 h chez près de 90 % des patients ; l'intensité de ces troubles diminue progressivement les jours suivants.
- Syndrome pseudogrippal avec fatigue, myalgies, malaises et fièvre a été rapporté chez près de 2 % des patients.
- Plus rarement : paresthésies faciales, bouffées de chaleur, réactions allergiques.
- En cas d'extravasation au cours de la perfusion intraveineuse : douleur locale et risque de lésions tissulaires.
- Des réactions de photosensibilisation ont été rapportées dans les jours suivant l'injection. Le malade doit être prévenu des risques de récidive et de l'intérêt des mesures de photoprotection dans les jours suivant les cures ultérieures.

Réaction retardée :
- Insuffisance médullaire : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie.
- Comme avec les autres alkylants, quelques cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie aiguë ont été signalés chez des malades recevant un traitement par dacarbazine en association avec d'autres cytotoxiques, en particulier des nitroso-urées.
- Hyperéosinophilie.
- Plus rarement : toxicité rénale pouvant survenir plus tardivement que pour les autres alkylants (environ 21 jours).
- Une toxicité sur le système nerveux central avec crises comitiales et démence a été rapportée avec des doses élevées de dacarbazine.
- Alopécie modérée.
- Aménorrhée.
- Azoospermie.
- Des troubles hépatobiliaires ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - augmentation du taux de transaminases sériques (fréquence inconnue) ;
  - atteintes hépatocellulaires de différents degrés de gravité, y compris insuffisance hépatique aiguë (fréquence inconnue). Dans certains cas, l'atteinte hépatique a été associée avec une hyperéosinophilie ;
  - maladie veino-occlusive du foie ou syndrome de Budd-Chiari (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables soient majorés. Il faut donc effectuer quotidiennement des numérations formules sanguines pour guider d'éventuels gestes symptomatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Antinéoplasique (code ATC : L01AX04 ; L : antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Antinéoplasique cytostatique, analogue structural de l'amino-5 imidazole-4 carboxamide. La dacarbazine est inactive par elle-même mais, après N-déméthylation par les microsomes hépatiques, elle donne naissance à un ion méthyldiazonium, le diazométhane, lui-même agent alkylant, et à un métabolite principal inactif appelé AIC (amino-5 imidazole-4 carboxamide).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La décroissance plasmatique est rapide : demi-vie de distribution de 3 minutes et demi-vie d'élimination de 40 minutes.

Le volume de distribution est de 0,6 l/kg.

La clairance totale du produit est de 15,4 ml/kg/min, alors que la clairance rénale est de 7 ml/kg/min (50 % de la dose IV sont retrouvés dans les urines).

Les aires sous la courbe sont comparables, quel que soit le schéma d'administration.

Le métabolite AIC apparaît dans le plasma dès la fin de l'injection en bolus et atteint un pic en 15 minutes. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 75 minutes avec une clairance rénale d'environ 4 ml/kg/min.

DP INCOMPATIBILITÉS

Déticène ne doit pas être injecté conjointement à l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

En solution concentrée, Déticène ne doit pas être associé à l'héparine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 2 ans.

Avant reconstitution : A conserver à une température inférieure à + 25°C, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : 24 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Après dilution de la solution reconstituée, la solution à perfuser doit être utilisée extemporanément.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament doit être manipulé et préparé avec précaution. L'emploi de gants, de lunettes de protection et d'un masque est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, il convient d'éliminer soigneusement et immédiatement le produit à l'eau et au savon.

En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou à perfuser, celle-ci doit être lavée immédiatement à grande eau.

Lors de la perfusion, flacon et tubulure doivent être tenus à l'abri de la chaleur et de la lumière.

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400956201211 (1975/97 RCP rév 12.06.15).

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DÉTRUSITOL ®

toltérodine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2 mg (rond, biconvexe ; gravé avec des arcs et « DT » ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Toltérodine (DCI) L-tartrate .... 2 mg
(soit en toltérodine : 1,37 mg/cp)

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, carboxyméthylamidon sodique (type B), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique, dioxyde de titane (E171).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte (sujet âgé inclus) :

La dose recommandée est de 2 mg deux fois par jour, excepté chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (filtration glomérulaire ⩽ 30 ml/min), pour lesquels la dose recommandée est de 1 mg deux fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'effets indésirables gênants, la dose peut être réduite de 2 mg à 1 mg deux fois par jour.

L'effet du traitement doit être réévalué après 2 à 3 mois (cf Pharmacodynamie).

Enfant :

L'efficacité de Détrusitol n'a pas été démontrée chez l'enfant (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, Détrusitol n'est pas recommandé chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Rétention urinaire.
- Glaucome à angle fermé non contrôlé.
- Myasthénie.
- Hypersensibilité connue à la toltérodine ou aux excipients.
- Rectocolite hémorragique sévère.
- Mégacôlon toxique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La toltérodine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant :

- un syndrome obstructif vésical significatif avec risque de rétention urinaire ;
- des troubles obstructifs gastro-intestinaux, par exemple sténose du pylore ;
- une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique) ;
- une pathologie hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique) ;
- une neuropathie autonome ;
- une hernie hiatale ;
- un risque de diminution de la motilité gastro-intestinale.

Il a été démontré qu'une dose quotidienne orale totale de 4 mg (dose thérapeutique) et de 8 mg (dose suprathérapeutique) de toltérodine à libération immédiate allongent l'intervalle QTc (cf Pharmacodynamie). La signification clinique de ces observations n'est pas certaine et dépendra de la présence de facteurs de risque et des susceptibilités individuelles.

La toltérodine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, tels que :

- un allongement de l'espace QT congénital ou acquis et documenté ;
- des perturbations électrolytiques telles que hypokaliémie, hypomagnésémie et hypocalcémie ;
- une bradycardie ;
- une pathologie cardiaque préexistante significative (par exemple cardiomyopathie, ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive) ;
- une administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, incluant des antiarythmiques de classe I a (par exemple quinidine, procaïnamide) et de classe III (par exemple amiodarone, sotalol) : cf Sécurité préclinique.

Il en va particulièrement de même lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Pharmacodynamie). Un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité (cf Interactions).

Comme pour tous les traitements des symptômes de l'impériosité et de l'incontinence urinaire par impériosité, une origine organique à l'impériosité et à la pollakiurie doit être recherchée avant tout traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Un traitement concomitant par voie systémique par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que les macrolides (par exemple érythromycine et clarithromycine), les agents antifongiques (par exemple kétoconazole et itraconazole) et les antiprotéases est déconseillé en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, avec, en conséquence, un risque de surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un traitement concomitant avec d'autres médicaments possédant des propriétés anticholinergiques peut entraîner un effet thérapeutique et des effets indésirables plus prononcés. Inversement, l'effet thérapeutique de la toltérodine peut être réduit par une administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques de type muscarinique.

L'effet des prokinétiques tels que le métoclopramide et le cisapride peut être diminué par la toltérodine.

Un traitement concomitant par la fluoxétine (puissant inhibiteur du CYP2D6) n'entraîne pas d'interaction cliniquement significative en raison d'une équivalence d'activité entre la toltérodine et son métabolite CYP2D6 dépendant, la toltérodine 5-hydroxyméthylée.

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont montré aucune interaction avec la warfarine ou les contraceptifs oraux combinés (éthinylestradiol/lévonorgestrel).

Une étude clinique a montré que la toltérodine n'est pas un inhibiteur métabolique des CYP 2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ou 1A2. En conséquence, lors d'une administration concomitante avec la toltérodine, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes n'est pas attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la toltérodine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le risque potentiel chez la femme enceinte n'est pas connu.

En conséquence, Détrusitol est déconseillé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée relative au passage de la toltérodine dans le lait maternel n'est disponible.

L'utilisation de la toltérodine doit être évitée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament pouvant causer des troubles de l'accommodation et modifier le temps de réaction, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être perturbée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de son effet pharmacologique, la toltérodine peut provoquer des effets anticholinergiques légers à modérés, tels qu'une sécheresse de la bouche, une dyspepsie et une diminution de la sécrétion lacrymale.

Le tableau ci-dessous présente les données obtenues avec Détrusitol lors des essais cliniques et d'après les données disponibles depuis sa commercialisation.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sécheresse de la bouche qui est survenue chez 35 % des patients traités par Détrusitol comprimé versus 10 % des patients traités par le placebo. Des céphalées ont également été très fréquemment rapportées, chez 10,1 % des patients traités par Détrusitol et chez 7,4 % des patients traités par placebo.

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; inconnu : ne peut être estimé à partir des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Bronchite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions allergiques
Inconnu	Réactions anaphylactoïdes
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité
Inconnu	Confusion, hallucinations, désorientation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Étourdissements, somnolence, paresthésies
Peu fréquent	Troubles de la mémoire
Affections oculaires	
Fréquent	Diminution de la sécrétion lacrymale, trouble de la vision dont trouble de l'accommodation
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie, insuffisance cardiaque, arythmie
Affections vasculaires	
Inconnu	Rougeur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent	Dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, flatulence, vomissements, diarrhée
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sécheresse de la peau
Inconnu	Angio-œdème
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie, rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Des cas d'aggravation des symptômes de la démence (par exemple confusion, désorientation, délire) ont été rapportés après initiation d'un traitement par la toltérodine chez des patients prenant des inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement de la démence.

Enfants :

Au cours de deux études pédiatriques de phase III, randomisées, contrôlées contre placebo, en double aveugle, conduites sur 12 semaines et ayant inclus 710 patients pédiatriques, la proportion de patients présentant des infections des voies urinaires, une diarrhée et un comportement anormal a été plus élevée chez les patients traités par toltérodine que par placebo (infection des voies urinaires : toltérodine 6,8 %, placebo 3,6 % ; diarrhée : toltérodine 3,3 %, placebo 0,9 % ; comportement anormal : toltérodine 1,6 %, placebo 0,4 % [cf Pharmacodynamie]).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La plus forte dose de toltérodine L-tartrate administrée en prise unique chez des volontaires est de 12,8 mg. Les effets indésirables les plus sévères ont été des troubles de l'accommodation et des difficultés mictionnelles.

En cas de surdosage avec la toltérodine, faire un lavage gastrique et traiter par du charbon activé.

Traiter les symptômes de la façon suivante :

- effets anticholinergiques centraux sévères (par exemple : hallucinations, excitation sévère) : traiter par la physostigmine ;
- convulsions ou excitation importantes : traiter par des benzodiazépines ;
- insuffisance respiratoire : mettre en place une assistance respiratoire ;
- tachycardie : traiter par des bêtabloquants ;
- rétention urinaire : traiter par cathétérisme ;
- mydriase : traiter avec un collyre de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre.

Une augmentation de l'intervalle QT a été observée à une dose quotidienne totale de 8 mg de toltérodine à libération immédiate (soit deux fois la dose quotidienne recommandée de la formulation à libération immédiate et l'équivalent de trois fois le pic d'exposition obtenu avec la formulation de gélule à libération prolongée) administrée pendant quatre jours. En cas de surdosage de toltérodine, des mesures de suivi standard pour la prise en charge d'un allongement de l'intervalle QT doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Antispasmodiques urinaires (code ATC : G04BD07).

La toltérodine est un antagoniste compétitif des récepteurs cholinergiques spécifiques avec une plus grande sélectivité pour la vessie que pour les glandes salivaires, in vivo. Un des métabolites de la toltérodine (le dérivé 5-hydroxyméthylé) présente un profil pharmacologique similaire à celui de la molécule mère. Chez les métaboliseurs rapides, ce métabolite contribue de façon significative à l'effet thérapeutique (cf Pharmacocinétique).

L'effet du traitement peut être attendu dans les 4 semaines.

Effet du traitement avec Détrusitol 2 mg deux fois par jour après 4 et 12 semaines, respectivement, comparé au placebo (données cumulées). Modification en nombre absolu et pourcentage par rapport à l'état initial.

Variables	Détrusitol 2 mg 2 fois/jour		Placebo		Significativité statistique/placebo	
Études	sur 4 sem	sur 12 sem	sur 4 sem	sur 12 sem	sur 4 sem	sur 12 sem
Nb de mictions par 24 heures	− 1,6 (− 14 %) n = 392	− 2,3 (− 20 %) n = 354	− 0,9 (− 8 %) n = 189	− 1,4 (− 12 %) n = 176	P ⩽ 0,05	P ⩽ 0,01
Nb d'épisodes d'incontinence par 24 heures	− 1,3 (− 38 %) n = 288	− 1,6 (− 47 %) n = 299	− 1,0 (− 26 %) n = 151	− 1,1 (− 32 %) n = 145	ns *	P ⩽ 0,05
Volume mictionnel moyen (ml)	+ 25 (+ 17 %) n = 385	+ 35 (+ 22 %) n = 354	+ 12 (+ 8 %) n = 185	+ 10 (+ 6 %) n = 176	P ⩽ 0,001	P ⩽ 0,001
Nb de patients sans ou avec des troubles minimes après le traitement (%)	16 % n = 394	19 % n = 356	7 % n = 190	15 % n = 177	P ⩽ 0,01	ns *

* non significatif

Les effets de la toltérodine ont été évalués chez des patients ayant subi un examen urodynamique au début de l'étude et qui, selon le résultat, étaient répartis dans un groupe de patients présentant un examen urodynamique positif (patients atteints d'impériosité avec hyperactivité détrusorienne) ou dans un groupe de patients présentant un examen urodynamique négatif (patients atteints d'impériosité sans hyperactivité détrusorienne). Au sein de chaque groupe, les patients étaient randomisés pour recevoir soit la toltérodine soit le placebo. L'étude n'a pas pu fournir de preuve convaincante que la toltérodine a des effets supérieurs au placebo chez les patients atteints d'impériosité sans hyperactivité détrusorienne.

Les effets cliniques de la toltérodine sur l'intervalle QT ont été étudiés sur des électrocardiogrammes (ECG) obtenus auprès de plus de 600 patients traités, incluant des patients âgés et des patients présentant une pathologie cardiovasculaire préexistante. Les modifications de l'intervalle QT entre le groupe de patients recevant le placebo et celui recevant le traitement n'ont pas été significativement différentes.

L'effet de la toltérodine sur l'allongement de l'intervalle QT a été étudié plus en détail sur 48 volontaires sains hommes et femmes de 18 à 55 ans. Les sujets ont reçu 2 mg deux fois par jour et 4 mg deux fois par jour de toltérodine à libération immédiate. Au pic de concentration de toltérodine (1 heure), les résultats (corrigés par la méthode de Fridericia) ont montré une augmentation moyenne de l'intervalle QTc de 5,0 et 11,8 ms pour les doses de toltérodine de 2 mg deux fois par jour et de 4 mg deux fois par jour respectivement, et de 19,3 ms pour la moxifloxacine (400 mg) utilisée comme témoin interne actif. Un modèle pharmacodynamique/pharmacocinétique a permis d'évaluer que les augmentations de l'intervalle QTc observées chez les métaboliseurs lents (déficients en CYP2D6) traités par toltérodine 2 mg deux fois par jour étaient comparables à celles observées chez les métaboliseurs rapides traités par toltérodine 4 mg deux fois par jour. Aux deux doses de toltérodine, aucun sujet, indépendamment de son profil métabolique, n'a dépassé 500 ms pour l'intervalle QTcF absolu ou 60 ms d'allongement par rapport à l'état initial, qui sont considérés comme des seuils d'intérêt particulier. La dose quotidienne de 4 mg deux fois par jour correspond à un pic d'exposition (Cmax) triple de celui obtenu avec la dose thérapeutique la plus élevée des gélules de Détrusitol LP.

Enfants :

L'efficacité chez l'enfant n'a pas été établie. Deux études pédiatriques de phase III, randomisées, contrôlées contre placebo, en double aveugle, ont été conduites sur 12 semaines avec les gélules à libération prolongée de toltérodine. Un total de 710 enfants (486 sous toltérodine et 224 sous placebo), âgés de 5 à 10 ans et présentant une pollakiurie et une incontinence urinaire par impériosité, ont été étudiés. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes dans aucune des études en ce qui concerne le changement par rapport à la valeur initiale du nombre total d'épisodes d'incontinence par semaine (cf Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques pharmacocinétiques propres à cette formulation :

La toltérodine est rapidement absorbée. La toltérodine et son métabolite 5-hydroxyméthylé atteignent des concentrations sériques maximales 1 à 3 heures après administration. La demi-vie de la toltérodine administrée en comprimé est de 2 à 3 heures chez les métaboliseurs rapides et d'environ 10 heures chez les métaboliseurs lents (déficients en CYP2D6). Les concentrations à l'équilibre sont atteintes en 2 jours après administration des comprimés.

L'alimentation n'a d'effet ni sur la concentration de toltérodine libre ni sur celle de son métabolite 5-hydroxyméthylé actif chez les métaboliseurs rapides, bien que les taux de toltérodine augmentent avec la prise de nourriture. De même, des modifications cliniquement significatives ne sont pas attendues chez les métaboliseurs lents.

Absorption :

Après administration orale, la toltérodine est métabolisée par le CYP2D6 lors du premier passage hépatique, conduisant ainsi à la formation du métabolite 5-hydroxyméthylé, pharmacologiquement actif.

La biodisponibilité absolue de la toltérodine est de 17 % chez les métaboliseurs rapides (la majorité des patients) et de 65 % chez les métaboliseurs lents (déficients en CYP2D6).

Distribution :

La toltérodine et le métabolite 5-hydroxyméthylé se lient principalement à l'orosomucoïde. Les fractions libres sont de 3,7 % et 36 % respectivement. Le volume de distribution de la toltérodine est de 113 l.

Élimination :

Après administration orale, la toltérodine est fortement métabolisée par le foie. La voie métabolique principale fait intervenir l'enzyme CYP2D6 qui présente un poly-

morphisme et conduit à la formation du composé 5-hydroxyméthylé. L'étape suivante conduit à la formation du métabolite 5-carboxylé et du métabolite désalkylé qui représentent respectivement 51 % et 29 % des métabolites urinaires. Une partie (environ 7 %) de la population est déficiente en CYP2D6. La voie métabolique décrite pour ces patients (métaboliseurs lents) est une désalkylation via le CYP3A4 conduisant à la toltérodine N-désalkylée, métabolite qui ne contribue pas à l'effet clinique. Les métaboliseurs rapides constituent le reste de la population. La clairance systémique de la toltérodine chez les métaboliseurs rapides est d'environ 30 l/h. Chez les métaboliseurs lents, la diminution de la clairance conduit à des concentrations plasmatiques de toltérodine significativement augmentées (environ 7 fois) associées à des concentrations indétectables du métabolite 5-hydroxyméthylé.

Le composé 5-hydroxyméthylé est pharmacologiquement actif et équivalent à la toltérodine.

Du fait de la différence de liaison aux protéines entre la toltérodine et le métabolite 5-hydroxyméthylé, la quantité (ASC) de toltérodine libre chez les métaboliseurs lents est similaire à la quantité associant la toltérodine libre et son métabolite 5-hydroxyméthylé chez les patients qui ont une activité CYP2D6 et qui reçoivent la même posologie. La sécurité, la tolérance et la réponse clinique sont similaires indépendamment du phénotype.

L'excrétion de la radioactivité après administration de la toltérodine [^{14}C] est environ de 77 % dans les urines et de 17 % dans les fèces. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée et environ 4 % sous forme du métabolite 5-hydroxyméthylé. Le métabolite carboxylé et le métabolite désalkylé correspondant comptent respectivement pour environ 51 % et 29 % de l'excrétion totale urinaire.

La pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Populations spécifiques :

- Insuffisance hépatique : une quantité environ deux fois plus élevée de toltérodine libre et du métabolite 5-hydroxyméthylé est retrouvée chez les patients ayant une cirrhose du foie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale : la quantité moyenne de toltérodine libre et de son métabolite 5-hydroxyméthylé est deux fois plus élevée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de l'inuline $\leqslant$ 30 ml/min.). Les concentrations plasmatiques des autres métabolites sont nettement augmentées (jusqu'à 12 fois) chez ces patients. La pertinence clinique de l'augmentation de ces métabolites est inconnue. Il n'existe pas de données dans l'insuffisance rénale légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfants : l'exposition à la fraction active par mg de dose est similaire entre adultes et adolescents. L'exposition moyenne à la fraction active par mg de dose est deux fois plus élevée chez les enfants entre 5 et 10 ans que chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité générale, de génotoxicité, de carcinogénicité et de sécurité pharmacologique, aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé excepté ceux relatifs à l'effet pharmacologique du médicament.

Des études sur la reproduction ont été réalisées chez la souris et le lapin.

Chez la souris, aucun effet de la toltérodine sur la fertilité ni sur les fonctions de reproduction n'a été observé. Aux expositions plasmatiques (Cmax ou ASC) 20 ou 7 fois supérieures à celles observées au cours du traitement chez l'homme, la toltérodine a provoqué une embryolétalité et des malformations.

Chez le lapin, il n'a pas été observé d'effet malformatif, mais les études ont été réalisées à des expositions plasmatiques (Cmax ou ASC) 20 ou 3 fois supérieures à celles attendues en clinique.

La toltérodine, de même que ses métabolites actifs chez l'homme, prolonge la durée du potentiel d'action (repolarisation à 90 %) des fibres de Purkinje chez le chien (14 à 75 fois les concentrations thérapeutiques) et bloque les canaux potassiques K+ du gène cloné humain HERG [human ether a go-go related gene] (0,5 à 26,1 fois les concentrations thérapeutiques). Chez le chien, un allongement de l'intervalle QT a été observé après application de toltérodine et de ses métabolites chez l'homme (3,1 à 61,0 fois les concentrations thérapeutiques). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934616709 (1998, RCP rév 22.10.15).

Non remb Séc soc.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DÉTURGYLONE ®

prednisolone, oxymétazoline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution pour pulvérisation nasale : Flacon de poudre + flacon pulvérisateur de 10 ml.

COMPOSITION

Poudre :	p flacon
Prednisolone phosphate disodique	17,8 mg

Excipient : mannitol.

Solvant :	p flacon
Oxymétazoline chlorhydrate	2,5 mg

Excipients : mannitol, chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique concentré, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et aux adolescents de plus de 15 ans.

Adulte et adolescents de plus de 15 ans : 1 pulvérisation dans chaque narine, 3 fois par jour.

La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant, afin d'éviter d'avaler le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux substances actives (prednisolone ou oxymétazoline) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par *Herpes simplex* virus.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine...) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

> L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la présence d'oxymétazoline :

Ne pas avaler.

Ne pas utiliser de façon prolongée en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.

Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.

Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.

Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Contre-indications).

Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.

De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha, avec les médicaments suivants (cf Interactions) :

- IMAO non sélectifs (iproniazide) ;
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).

Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :

- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence d'un corticoïde :

Des effets systémiques peuvent apparaître en particulier lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale **au long cours** ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.

L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.

Liées à la présence d'excipient :

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la prednisolone peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Liées à la présence d'oxymétazoline :

Associations contre-indiquées :

- Sympathomimétiques indirects (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine) et méthylphénidate : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées :

- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Liées à la présence de prednisolone :

Associations déconseillées :

- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, l'utilisation d'oxymétazoline au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, en raison de la longue durée d'action de ce médicament et de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictives de cette molécule, l'utilisation d'oxymétazoline est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel d'oxymétazoline. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer l'oxymétazoline pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence d'oxymétazoline :

- Troubles cardiaques : palpitations ; tachycardie ; infarctus du myocarde.
- Troubles visuels : vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; crise de glaucome par fermeture de l'angle.
- Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale ; nausées ; vomissements.
- Troubles du système nerveux : accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires. Accidents vasculaires ischémiques ; céphalées ; convulsions.
- Troubles psychiatriques : anxiété ; agitation ; troubles du comportement ; hallucinations ; insomnie.
  Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles urinaires : dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques) ; rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Troubles cutanés : sueurs ; exanthème ; prurit ; urticaire.
- Troubles vasculaires : hypertension (poussée hypertensive).
- Effets locaux : sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.

Liés à la présence de prednisolone :

Effets locaux :

- Possibilité de survenue d'épistaxis, d'irritation ou sensation de brûlure nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale, de troubles du goût et de l'odorat.
- En cas d'infections à *Candida albicans* nasales et pharyngées lors du traitement, il conviendra d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route du traitement adapté.

Effets systémiques :

- Le risque d'effets systémiques liés au corticoïde administré par voie nasale n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou a fortiori par voie systémique.
- Un retard de croissance a été rapporté chez les enfants et les adolescents sous corticothérapie nasale.
- Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration réitérée ou abusive, l'oxymétazoline peut provoquer, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants et autres préparations à usage topique (code ATC : R01AD52).

Ce médicament est une association d'un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant et d'un glucocorticoïde ayant une activité anti-inflammatoire sur les muqueuses nasales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administrée par voie nasale, l'oxymétazoline est résorbée au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant reconstitution : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après reconstitution : La durée de conservation est de **8 jours maximum**.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Ôter le bouchon du flacon en plastique.
- Visser à fond le flacon en verre dans le flacon en plastique.
- Retourner l'ensemble. Appuyer plusieurs fois sur le flacon en plastique pour faire passer tout le liquide dans le flacon en verre.
- Agiter une dizaine de fois.

- Placer de nouveau le flacon en plastique en bas.
- Appuyer plusieurs fois sur le flacon en plastique pour faire redescendre tout le liquide.
- Dévisser le flacon en verre. Le flacon plastique pulvérisateur est prêt à l'emploi.
- Reboucher après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932096862 (1968/98, RCP rév 29.09.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DEXAFREE ®
dexaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution (limpide, incolore à légèrement brune) *à 1 mg/ml :* Récipient unidose de 0,4 ml, en sachet, boîte de 30.

COMPOSITION *p ml*

Dexaméthasone (DCI) phosphate sodique exprimé en dexaméthasone phosphate ... 1 mg
Excipients : édétate disodique, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dexafree 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose, doit être administré uniquement par voie oculaire. Ce médicament doit être utilisé uniquement sous contrôles ophtalmologiques stricts.

POSOLOGIE :

La posologie habituelle est de 1 goutte, 4 à 6 fois par jour, dans l'œil malade.
Dans les cas sévères, le traitement peut débuter par 1 goutte toutes les heures, mais il convient de réduire la dose à 1 goutte toutes les 4 heures dès qu'une réponse favorable est observée. Une réduction progressive de la posologie est recommandée pour éviter un effet rebond.
La durée du traitement varie généralement de quelques jours à 14 jours au maximum.
Sujet âgé :
L'utilisation de collyres à base de dexaméthasone est l'objet d'une longue expérience chez le sujet âgé.
La posologie recommandée ci-dessus reflète de cette expérience clinique.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies pour la population pédiatrique.
Chez l'enfant, il convient d'éviter tout traitement continu de longue durée par les corticoïdes en raison d'un risque éventuel d'insuffisance surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Méthode d'administration :
Dexafree est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.
La solution d'un récipient unidose doit être administrée immédiatement après ouverture dans l'œil ou les yeux atteints.
Pour usage unique seulement : la stérilité ne pouvant être maintenue après l'ouverture du récipient unidose, la solution non utilisée doit être jetée immédiatement après administration.
Il est conseillé aux patients :
- de se laver soigneusement les mains avant l'instillation,
- d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières,
- de jeter l'unidose après utilisation.

Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymonasale en comprimant les voies lacrymales.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Infections oculaires non contrôlées par un traitement anti-infectieux, telles que :
  - les infections bactériennes purulentes aiguës, y compris les infections à *Pseudomonas* et à mycobactéries,
  - les infections fongiques,
  - les kératites épithéliales dues au virus *Herpes simplex* (kératite dendritique), au virus de la vaccine, au virus varicelle-zona et à la plupart des autres infections virales de la cornée et de la conjonctive,
  - la kératite amibienne.
- Perforation, ulcération et lésion de la cornée associées à une réépithélialisation incomplète (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypertension oculaire connue provoquée par les glucocorticoïdes.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les corticoïdes topiques ne doivent jamais être prescrits pour une rougeur de l'œil non diagnostiquée.
Pendant la durée du traitement avec la dexaméthasone en collyre, les patients doivent être surveillés à intervalles fréquents. L'utilisation prolongée de corticoïdes peut entraîner une hypertension oculaire/un glaucome (en particulier pour les patients ayant déjà eu une augmentation de pression intraoculaire suite à la prise de corticoïdes, une pression intraoculaire élevée préexistante ou un glaucome) ainsi que la formation d'une cataracte, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.
L'utilisation de corticostéroïdes peut également entraîner des infections oculaires opportunistes dues à la suppression de la réponse de l'hôte ou au retard de la cicatrisation. De plus, les corticostéroïdes topiques oculaires peuvent favoriser, aggraver ou masquer les signes et symptômes d'infections oculaires opportunistes.
Les patients présentant une infection oculaire ne devraient recevoir un traitement local par corticoïde que lorsque l'infection a été contrôlée par un traitement anti-infectieux efficace. Ces patients doivent être surveillés attentivement et régulièrement par un ophtalmologiste.
Dans certaines conditions inflammatoires particulières telles que les épisclérites, les AINS sont le traitement de première intention. La dexaméthasone ne doit être utilisée que si les AINS sont contre-indiqués.
Les patients présentant une ulcération de la cornée ne doivent généralement pas recevoir de dexaméthasone topique, excepté lorsque l'inflammation est la cause principale d'un retard de cicatrisation et lorsque le traitement étiologique approprié a déjà été prescrit. Ces patients doivent être surveillés attentivement et régulièrement par un ophtalmologiste.
Un amincissement de la cornée et de la sclère peut accroître le risque de perforation en cas d'utilisation de corticoïdes locaux.
Des calcifications cornéennes ayant nécessité une greffe de cornée pour le recouvrement de la vue ont été rapportées chez des patients traités avec des préparations ophtalmologiques contenant des phosphates telles que Dexafree. Dès les premiers signes de calcifications cornéennes, le collyre doit être arrêté et le patient doit être traité par un collyre sans phosphate.
Chez l'enfant, il convient d'éviter tout traitement continu de longue durée par les corticoïdes en raison d'un risque éventuel d'insuffisance surrénalienne.
Une cataracte sous-capsulaire postérieure peut apparaître à partir de certaines doses cumulées de dexaméthasone.
Les diabétiques sont également prédisposés à développer des cataractes sous-capsulaires après l'administration topique de corticoïdes.
L'utilisation de corticoïdes topiques dans le traitement d'une conjonctivite allergique n'est recommandée que pour les formes sévères de conjonctivites allergiques ne répondant pas au traitement standard et, seulement, sur une courte période.
Il convient d'éviter le port de lentilles de contact pendant le traitement par un collyre à base de corticoïdes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre en solution, il convient d'espacer les instillations de 15 minutes.
Des précipitations stromales superficielles, de phosphate de calcium au niveau de la cornée, ont été rapportées en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes et de bêtabloquants par voie topique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Dexafree 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose, pendant la grossesse pour évaluer les effets délétères potentiels. Les corticoïdes franchissent la barrière placentaire. Des effets tératogènes ont été observés chez les animaux (cf Sécurité préclinique). Néanmoins, il n'existe aucune preuve à ce jour que des effets tératogènes soient induits chez l'Homme. Après une administration de corticoïdes par voie générale, à des doses plus élevées, des effets sur le fœtus/nouveau-né ont été rapportés (retard de croissance intra-utérine, inhibition de la fonction corticosurrénale). Néanmoins, ces effets n'ont pas été rapportés lors d'un usage par voie oculaire.
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Dexafree 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose, pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Cependant, la dose totale de dexaméthasone est faible. Dexafree 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose, peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas d'information concernant un effet potentiel de la dexaméthasone 1 mg/ml sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Comme avec tous les collyres, une vision provisoirement trouble ou d'autres troubles de la vue peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si une vision trouble apparaît, le patient doit attendre jusqu'à ce que la vision soit revenue à la normale avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections oculaires :
- Très fréquent (⩾ 1/10) : augmentation de la pression intraoculaire*.
- Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) : gêne*, irritation*, brûlure*, picotements*, démangeaisons* et vision trouble*.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) : réactions allergiques et d'hypersensibilité, retard de cicatrisation, cataracte capsulaire postérieure*, infections opportunistes, glaucome*.
- Très rare (< 1/10 000, y compris cas isolés) : conjonctivite, mydriase, œdème facial, ptosis, uvéite induite par les corticoïdes, calcifications cornéennes, kératopathie cristalline, variations de l'épaisseur de la cornée*, œdème cornéen, ulcération de la cornée et perforation de la cornée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) : dépression de la fonction corticosurrénale*.

* Voir rubrique Description des effets indésirables sélectionnés (ci-dessous).

Description des effets indésirables sélectionnés :
Une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome et une cataracte peuvent se produire. L'utilisation prolongée de corticoïdes peut entraîner une hypertension oculaire/un glaucome (en particulier pour les patients ayant déjà eu une augmentation de PIO suite à la prise de corticoïdes, une pression intraoculaire élevée préexistante ou un glaucome) ainsi que la formation d'une cataracte. Les enfants et les sujets âgés peuvent être particulièrement sensibles à l'augmentation de la pression intraoculaire induite par les stéroïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'augmentation de la pression intraoculaire induite par un traitement topique corticoïde a été généralement observée dans les 2 semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les diabétiques sont également plus susceptibles de développer une cataracte sous-capsulaire suite à l'administration de stéroïde topique.
Un inconfort, une irritation, une sensation de brûlure, des picotements, des démangeaisons et une vision trouble peuvent apparaître fréquemment immédiatement après l'instillation. Ces manifestations sont généralement modérées et de courte durée et n'ont aucune conséquence.
Dans les maladies provoquant un amincissement de la cornée, l'utilisation topique de corticoïdes peut conduire dans certains cas à une perforation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'instillations fréquentes, une absorption systémique associée à une dépression de la fonction corticosurrénale peut survenir (voir également rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération significative de la cornée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage lors d'une administration topique, il convient d'arrêter le traitement. En cas d'irritation prolongée, il convient de rincer l'œil ou les yeux à l'eau stérile.
La symptomatologie due à une ingestion accidentelle n'est pas connue. Néanmoins, comme avec d'autres corticoïdes, le médecin peut envisager un lavage d'estomac ou le déclenchement de vomissements.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-inflammatoires ophtalmologiques, corticoïdes, non associés (code ATC : S01BA01).
Le phosphate sodique de dexaméthasone est un ester inorganique hydrosoluble de dexaméthasone. Il s'agit d'un corticoïde de synthèse ayant une action anti-inflammatoire et antiallergique. La dexaméthasone a une action anti-inflammatoire plus puissante comparée à l'hydrocortisone (environ 25:1) et à la prednisolone (environ 5:1).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de ses propriétés hydrophiles, le phosphate sodique de dexaméthasone est peu absorbé par l'épithélium intact de la cornée.
Après son absorption par l'œil et la muqueuse nasale, le phosphate sodique de dexaméthasone est hydrolysé en dexaméthasone dans l'organisme.
Par la suite, la dexaméthasone et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pouvoir mutagène et carcinogène :
Les observations actuelles ne fournissent aucune preuve de propriétés génotoxiques cliniquement pertinentes des glucocorticoïdes.
Toxicité pour la reproduction :
Dans les études chez l'animal, des résorptions fœtales et des fentes palatines ont été observées après administration de corticostéroïdes. Chez le lapin, les corticostéroïdes ont induit des résorptions fœtales et de nombreuses anomalies au niveau de la tête, des oreilles, des membres et du palais.
De plus, une inhibition de la croissance intra-utérine et des modifications du développement fonctionnel du système nerveux central ont été observées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver les récipients unidoses dans le sachet, à l'abri de la lumière.
Après la première ouverture du sachet :
Pour le sachet de 5 récipients unidoses : utiliser les récipients unidoses dans les 5 jours suivants.
Pour le sachet de 10 récipients unidoses : utiliser les récipients unidoses dans les 10 jours suivants.
Après ouverture d'un récipient unidose :
Utiliser immédiatement et jeter le récipient unidose après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937477680 (2006, RCP rév 20.01.16).
Prix : 4,38 € (30 unidoses de 0,4 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

DEXAMBUTOL ®
éthambutol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Éthambutol (DCI) chlorhydrate .... 500 mg
Excipients : Noyau : silice précipitée hydratée, gélatine, amidon de blé, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* copolymère d'acide méthacrylique type A (Eudragit L), copolymère d'acide méthacrylique type B (Eudragit S), paraffine liquide, talc, macrogol 6000.

DC INDICATIONS

- Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire ou extrapulmonaire.
- Traitement de la primo-infection tuberculeuse symptomatique.
- Chimioprophylaxie : l'éthambutol peut être utilisé pour la chimioprophylaxie en cas de contre-indication à l'utilisation des antituberculeux reconnus dans cette indication. Dans ce cas, l'éthambutol doit toujours être utilisé en association avec un antituberculeux majeur.
- Traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles (sensibilité déterminée par la CMI). Ce traitement repose sur une association d'antibiotiques actifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Règles générales du traitement de la tuberculose :
Le traitement curatif de la tuberculose doit respecter les principales règles suivantes :
- un traitement bien conduit et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel ;
- le traitement ne doit être administré qu'après la preuve bactériologique de la tuberculose.
  L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.
  Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition, le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera de la culture.

Un traitement efficace doit :
- associer 3 antituberculeux (traitement d'attaque) jusqu'aux résultats de l'antibiogramme et pendant au moins 2 mois pour éviter l'émergence d'une résistance, puis 2 antituberculeux (traitement d'entretien) ;
- associer 4 antituberculeux en cas d'antécédent de tuberculose traitée ou de rechute ;
- la phase d'attaque peut être poursuivie jusqu'à 3 mois si le résultat de l'antibiogramme n'est pas disponible ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides à des doses efficaces, mais adaptées pour éviter tout surdosage) ;
- être administré en une seule prise quotidienne, de manière continue et pendant au moins 6 mois en cas de tri ou quadrithérapie initiale de 2 mois incluant au moins la rifampicine et le pyrazinamide ; de 9 mois en cas de trithérapie initiale de 2 mois n'incluant pas ces 2 antibiotiques.

POSOLOGIE :

La dose habituelle est :
- Adulte : 15 à 20 mg/kg/j.
  Elle peut être portée à 25 mg/kg/j :
  - en cas de rechute ;
  - en cas de résistance du bacille de Koch aux autres antibiotiques.

  Cette dose ne doit être prescrite que pendant une courte durée (inférieure ou égale à 2 mois) en fonction des indications et nécessite une surveillance accrue du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Enfant à partir de 3 mois : 20 (15-25) mg/kg/j.
  Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.
  Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas pas cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique...).
- Enfant de moins de 3 mois :
  Chez l'enfant de moins de 3 mois, aucune recommandation posologique ne peut être préconisée en l'absence de données disponibles. Si nécessaire, se référer à l'avis de médecins expérimentés dans la prise en charge pédiatrique de la tuberculose.
- Insuffisant rénal :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie journalière d'éthambutol
> 100	15 à 20 mg/kg/j
entre 70 et 100	15 mg/kg/j
< 70	10 mg/kg/j
sous hémodialyse	5 mg/kg/j
le jour de la dialyse	7 mg/kg/j

Dans ce cas, il est souhaitable d'adapter la posologie après dosage sérique du produit.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament sera administré par voie orale en une prise quotidienne.

Nourrisson : Les comprimés seront écrasés et mélangés à l'alimentation ou à une boisson.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'éthambutol.
- Névrite optique.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie de l'éthambutol en fonction de la clairance de la créatinine, en raison du risque de surdosage par accumulation.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Des cas de syndrome de DRESS ont été signalés lors de traitement en association avec la rifampicine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prescription d'éthambutol devra toujours être précédée d'un examen ophtalmologique comportant une étude de l'acuité visuelle, du champ visuel, de la vision des couleurs et du fond d'œil.

Un deuxième examen oculaire sera pratiqué entre le 15e et le 21e jour de traitement, un troisième au deuxième mois, puis un autre tous les deux mois.

Le moindre signe de névrite optique exigera la suspension immédiate du traitement par l'éthambutol.

Les troubles régressent habituellement en quelques mois. On surveillera tout particulièrement les porteurs de lésions oculaires antérieures, les alcoolo-tabagiques, les diabétiques, les malades traités conjointement par le disulfirame, les anti-inflammatoires, les antipaludéens de synthèse.

Il faut savoir que l'insuffisance rénale et le surdosage sont les deux facteurs essentiels dans la genèse des névrites optiques de l'éthambutol. Il convient donc de vérifier la posologie prescrite et de l'adapter éventuellement en fonction du bilan rénal (urée, créatinémie, clairance à la créatinine). Le bilan rénal sera fait avant traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Aluminium (sels et hydroxydes) : diminution de l'absorption digestive de l'éthambutol et de l'isoniazide. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des antituberculeux (plus de 2 heures si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'éthambutol. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de l'éthambutol au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'éthambutol ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, tout en sachant que, chez la femme enceinte, le traitement efficace d'une tuberculose active doit être maintenu tel qu'il était prescrit avant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'éthambutol est faiblement lié aux protéines plasmatiques et le passage dans le lait maternel est démontré avec des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles.

En conséquence, par précaution, il est préférable de ne pas allaiter en cas d'administration de ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs et les utilisateurs de machine sur les risques de troubles visuels (baisse d'acuité, diminution du champ visuel et dyschromatopsie d'axe rouge-vert) attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rarement : troubles oculaires à type de névrite optique axiale ou périaxiale, avec baisse de l'acuité visuelle, scotome central et dyschromatopsie pour le vert et le rouge.
- Exceptionnellement : troubles digestifs divers, anorexie, rashs cutanés allergiques, hyperuricémie, leucopénie.
- Fréquence indéterminée : syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

DC SURDOSAGE

En cas d'intoxication, l'éthambutol est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Antituberculeux (J : anti-infectieux généraux à usage systémique).

Antibiotique agissant électivement sur les mycobactéries typiques humaines et bovines (bacilles de la tuberculose) et atypiques. La concentration minimale inhibitrice, ou CMI, est de 1 µg/ml pour la plupart des souches de bacilles de la tuberculose. A cette concentration, le produit peut être bactéricide sur certaines souches.

L'action sur les mycobactéries atypiques est habituellement modérée mais l'éthambutol potentialise souvent l'action d'autres antibiotiques actifs.

On retrouve dans le tissu pulmonaire des taux bactéricides pour l'ensemble des souches du bacille de Koch. L'éthambutol agit sur les bacilles tuberculeux qu'ils soient extra ou intracellulaires.

Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux. Les résistances primaires à l'éthambutol sont inférieures à 1 %. Pour éviter l'émergence de résistance acquise en monothérapie, l'éthambutol sera toujours associé à un ou plusieurs antituberculeux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive est rapide. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 heures.

L'absorption orale est de l'ordre de 75 à 80 %.

L'absorption n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Elle est, par contre, diminuée de 10 à 30 % en cas de prise d'anti-acides.

L'absorption digestive de l'éthambutol est réduite d'au moins 40 à 50 % chez la majorité des sujets HIV+.

La demi-vie d'élimination est de 9 à 12 heures.

L'éthambutol est éliminé principalement par voie urinaire dans les 24 premières heures qui suivent l'administration orale. L'élimination de l'éthambutol est à 80 % rénale. La part de la clairance métabolique est d'environ 8 à 15 %.

La demi-vie d'élimination augmente donc en cas d'insuffisance rénale.

L'éthambutol se concentre électivement dans les hématies à des taux qui peuvent être deux fois supérieurs aux taux sériques. Il diffuse largement et rapidement dans la plupart des tissus et en particulier dans le parenchyme pulmonaire à des concentrations supérieures à la CMI de la plupart des souches de bacilles tuberculeux. Les macrophages alvéolaires peuvent en contenir des concentrations 7 fois supérieures aux concentrations extracellulaires. Ceci explique un volume de distribution de l'ordre de 6 l/kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931162179 (1970/98, RCP rév 21.10.16).

Prix : 4,32 € (50 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

SERP

Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco

Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

DEXATOPIA ® Gé

glycérol, vaseline, paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 250 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Glycérol (DCI)	15 g
Vaseline	8 g
Paraffine liquide	2 g

Excipients : acide stéarique, monostéarate de glycérol, cyclométhicone, diméticone, macrogol 600, parahydroxybenzoate de propyle (E216), trolamine, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS

- Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis.
- Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer la crème en couche mince sur les zones à traiter une à deux fois par jour, ou plus si nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate de propyle » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de parahydroxybenzoate de propyle, rares réactions cutanées allergiques de type eczémas et, exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Protecteur cutané.

Crème émolliente et hydratante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pas de données particulières.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 21 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture du tube : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927838743 (2014, RCP rév 19.10.15).

Prix : 2,32 € (tube de 250 g).

Remb Séc soc à 15 % et agréé Collect uniquement dans l'indication « Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée liés à la dermatite atopique ou à des états ichtyosiques ».

Laboratoires BAILLEUL

264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris

Tél : 01 56 33 11 11

DEXEF voie orale

céfradine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

DEXERYL ®

glycérol, vaseline, paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tubes de 50 g et de 250 g.

COMPOSITION	*p tube de 50 g*	*p tube de 250 g*
Glycérol (DCI)	7,5 g	37,5 g
Vaseline	4 g	20 g
Paraffine liquide	1 g	5 g

Excipients : monostéarate de glycérol, acide stéarique, cyclométhicone 5, diméticone, macrogol 600, trolamine, parahydroxybenzoate de propyle E216 (0,100 g pour 100 g de crème), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis.

Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer la crème en couche mince sur les zones à traiter une à deux fois par jour, ou plus si nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Protecteur cutané.

Crème émolliente et hydratante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pas de données particulières.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933442729 (1991, RCP rév 22.05.15) 50 g.
3400934044595 (1995, RCP rév 22.05.15) 250 g.

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT

Division PIERRE FABRE HEALTH CARE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt

Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DEXERYLCARE ®

glycérol, vaseline, paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème (blanche, onctueuse) *:* Flacon-pompe (PE) de 500 g.

COMPOSITION	*p 1 g*
Glycérol	0,15 g
Vaseline	0,08 g
Paraffine liquide	0,02 g

Excipients : monostéarate de glycérol, acide stéarique, cyclométhicone 5, diméticone, macrogol 600, trolamine, parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : 1 g de crème contient 1 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Traitement de la sécheresse cutanée associée à certaines dermatoses telles que la dermatite atopique et l'ichtyose. Un avis médical est nécessaire pour poser le diagnostic initial de ces dermatoses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

Chez l'adulte et l'enfant, y compris le nourrisson, appliquer la crème en couche mince sur les zones à traiter deux fois par jour ou plus si nécessaire.

La sécurité et l'efficacité de Dexerylcare chez les prématurés n'ont pas été établies.

En l'absence d'amélioration de la sécheresse cutanée ou en cas d'aggravation après 1 mois d'application/d'utilisation, un avis médical est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas avaler.

Il est recommandé de ne pas appliquer sous pansement occlusif car l'occlusion favorise la surinfection.

Ne pas appliquer sur lésion cutanée ulcérée ou infectée ou suintante y compris sur les lésions d'acné ou de rosacée.

L'application sur peau lésée peut entraîner la survenue de réactions d'intolérance locale (sensations de brûlure et/ou picotements).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucun effet n'est attendu sur la grossesse dans la mesure où l'exposition systémique de la femme enceinte aux substances actives (glycérol, vaseline et paraffine liquide) est négligeable. DEXERYLCARE peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme allaitante. Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite aux substances actives (glycérol, vaseline et paraffine liquide) est négligeable. Cependant il est recommandé de ne pas appliquer DEXERYLCARE sur la poitrine au cours de l'allaitement pour éviter l'ingestion accidentelle de DEXERYLCARE par l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique n'a été réalisée. Cependant il est peu probable que DEXERYLCARE ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation de ce médicament les effets indésirables suivants :

Très fréquent (⩾ 1/10).

Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).

Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100).

Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000).

Très rare (< 1/10 000).

Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organe	Fréquences des effets indésirables	
	Peu fréquent	Fréquence inconnue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, dermatite de contact, eczéma, érythème, prurit, rash	sensation de brûlure de la peau, sensation de picotements de la peau
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	irritation, rougeur, douleur, démangeaisons	eczéma au site d'application

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
PROTECTEUR CUTANE.
Classe pharmacothérapeutique : EMOLLIENT et PROTECTEUR CUTANE, code ATC : D02AC.
Crème émolliente et hydratante.
Le glycérol agit au niveau de la peau en augmentant son niveau d'hydratation ; la vaseline et la paraffine liquide restaurent la fonction barrière de la peau. DEXERYLCARE permet ainsi à la peau de retrouver son état d'hydratation et son rôle protecteur, et réduit les phénomènes d'irritation, de démangeaison et de grattage.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques montrent une bonne tolérance cutanée de DEXERYLCARE. La crème est considérée comme très faiblement irritante au niveau oculaire. Dépourvue de potentiel phototoxique, elle présente, chez l'animal, un faible potentiel sensibilisant et photosensibilisant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 30 mois.
Après première utilisation du flacon-pompe, le médicament doit être conservé maximum 3 mois.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930037485 (2015).

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE voie cutanée

dextran, phénylbutazone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Traitements par voie percutanée

DEXTROCIDINE ®

dextrométhorphane

FORMES/PRÉSENTATIONS
Sirop à 0,3 % : Flacon de 150 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION *p c mes*

Dextrométhorphane bromhydrate .... 15 mg
Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), solution de saccharose, arôme cherry*, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) ; saccharose (2,9 g/c mes).
* Composition de l'arôme cherry : jus concentré et distillat de cerise, extraits alcooliques de cannelle et de girofle, huile essentielle d'amande amère, vanilline, alcool.

DC INDICATIONS
Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productives gênantes).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Une cuillère-mesure (5 ml) contient 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant du dextrométhorphane ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de dextrométhorphane à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte et de 1 mg/kg chez l'enfant de plus de 10 ans.
La posologie usuelle est de :
- *Chez l'adulte :* 1 cuillère-mesure par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 6 cuillères-mesure par jour.
- *Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :* la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
- *Chez l'enfant de plus de 10 ans (plus de 30 kg) :* ½ cuillère-mesure par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 4 prises par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- insuffisance respiratoire,
- toux de l'asthmatique,
- en association avec les IMAO, ainsi que le linézolide (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'alcool (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
La prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).
Le dextrométhorphane est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphane. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (cf aussi Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 2,9 g de saccharose par cuillère-mesure (5 ml), dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate de méthyle » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Le dextrométhorphane peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphane à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool, ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphane doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :
+ IMAO non sélectifs :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
+ IMAO sélectifs (moclobémide, toloxatone) : par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
+ Linézolide :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
Ces symptômes peuvent être d'ordre :
- psychiques (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma),
- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatifs (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
- digestifs (diarrhée).

Associations déconseillées :
+ Alcool :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :
+ Autres dépresseurs du système nerveux central :
Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; clonidine et apparentés ; baclofène ; thalidomide.
Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) :
Dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.
+ Inhibiteurs du CYP2D6 :
Le dextrométhorphane est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphane plusieurs fois supérieurs à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphane ont augmenté jusqu'à 20 fois, entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol, la perphénazine et la thioridazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphane. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphane ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphane.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence un effet malformatif particulier du dextrométhorphane dans l'espèce humaine.
Cependant, en fin de grossesse, des posologies élevées de dextrométhorphane sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
De plus, il existe un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère toxicomane.
Compte tenu de ces données, il est possible d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte pendant les 2 premiers trimestres. Au cours du 3e trimestre, le dextrométhorphane peut être administré ponctuellement en cas d'indication formelle.

ALLAITEMENT :
Le dextrométhorphane passe dans le lait maternel. Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses suprathérapeutiques. Ce risque n'a pas été évalué pour le dextrométhorphane.
Par conséquent, il convient d'éviter l'administration de cet antitussif pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Possibilité de constipation, somnolence.
- Rarement : états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.
- Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Clinique :
Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.
Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.
Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.
Traitement :
En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :
- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.
Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.
Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs, sauf associations aux expectorants ; alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).
Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration par voie orale, le dextrométhorphane subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain, la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.
Différents phénotypes d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Le dextrométhorphane non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphane (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.
Le dextrorphane, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Certains sujets présentent un métabolisme ralenti conduisant à la présence prolongée de dextrométhorphane inchangé dans le sang et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934185564 (1996, RCP rév 28.08.17).
Prix : 1,78 € (flacon de 150 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

DIABAMYL voie orale

metformine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Diabète

DIACOMIT ®

stiripentol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 250 mg (rose) *et à 500 mg* (blanche) : Piluliers de 60, boîtes unitaires.
Poudre pour suspension buvable (cristalline ; rose pâle) *à 250 mg et à 500 mg :* Sachets, boîtes de 60.

COMPOSITION
Gélule : *p gélule*
Stiripentol (DCI) .... 250 mg
ou 500 mg
Excipients (communs) : povidone K 29/32, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium.
Enveloppe : gélatine, dioxyde de titane E 171, érythrosine E 127 et indigotine E 132 (gél à 250 mg). *Calibrage :* n° 2 (gél à 250 mg), et n° 0 (gél à 500 mg).
Teneur en sodium : 0,16 mg/gél à 250 mg ; 0,32 mg/gél à 500 mg.

Poudre pour suspension buvable : *p sachet*
Stiripentol (DCI) .... 250 mg
ou 500 mg
Excipients (communs) : povidone K 29/32, glycolate d'amidon sodique (type A), sirop de glucose anhydre, érythrosine E 127, dioxyde de titane E 171, aspartam E 951, arôme tutti frutti (contient du sorbitol), carmellose sodique, hyétellose.
Teneur en sodium : 0,11 mg/sach pdre à 250 mg ; 0,22 mg/sach pdre à 500 mg.
Teneur en aspartam : 2,5 mg/sach pdre à 250 mg ; 5 mg/sach pdre à 500 mg.

Teneur en sirop de glucose anhydre : 500 mg/sach pdre à 250 mg ; 1000 mg/sach pdre à 500 mg.
Teneur en sorbitol : 2,4 mg/sach pdre à 250 mg ; 4,8 mg/sach pdre à 500 mg.

DC INDICATIONS

Diacomit est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonicocloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.

POSOLOGIE :

La dose de stiripentol est calculée en mg par kg de poids corporel.

La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

L'instauration du traitement par le stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.

L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine.

Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3e semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines.
- Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien.

La dose recommandée de 50 mg/kg/jour est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (cf Pharmacodynamie).

Aucune donnée clinique ne permet d'affirmer la sécurité d'emploi du stiripentol à une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg/jour.

Aucune donnée clinique ne permet de recommander l'utilisation du stiripentol en monothérapie dans le traitement du syndrome de Dravet.

Enfants âgés de moins de 3 ans :

Les études pivots du stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus, atteints d'une EMSN. La décision clinique d'administrer du stiripentol chez un enfant de moins de 3 ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels. Dans cette population, le stiripentol ne doit être ajouté au traitement qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN (cf Pharmacodynamie). Les données sur l'administration du stiripentol chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées. Chez ces enfants, l'utilisation du stiripentol sera faite sous surveillance étroite du médecin.

Patients âgés de 18 ans et plus :

Le suivi à long terme n'a pas permis de collecter des données suffisantes chez l'adulte pour confirmer le maintien de l'effet dans cette population. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que l'efficacité est observée.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés au stiripentol :

Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur des interactions médicamenteuses potentielles, les recommandations suivantes concernant la modification de la posologie des autres antiépileptiques associés au stiripentol sont données sur la base de l'expérience clinique.

- Clobazam : Lors des études pivots, la dose de clobazam au moment de l'instauration du stiripentol était de 0,5 mg/kg/jour administrée habituellement en deux prises par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25 % par semaine en cas de signes cliniques d'effets indésirables ou de surdosage en clobazam (somnolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). L'administration conjointe du stiripentol chez des enfants atteints d'un syndrome de Dravet a augmenté d'environ deux ou trois la concentration plasmatique du clobazam et d'environ cinq celle du norclobazam.
- Valproate de sodium : Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre le stiripentol et le valproate de sodium est considéré comme modéré. De ce fait, aucune modification de la posologie du valproate de sodium n'est nécessaire en cas d'association au stiripentol, sauf pour des raisons de tolérance clinique. Lors des études pivots, la dose quotidienne de valproate de sodium a été réduite d'environ 30 % par semaine en cas d'effets indésirables digestifs tels qu'une anorexie et une perte de poids.

Anomalies des examens biologiques :

En cas d'anomalies de la numération-formule sanguine ou de paramètres fonctionnels hépatiques, la décision clinique de poursuivre l'administration du stiripentol ou d'en adapter la dose en même temps que celle du clobazam et du valproate de sodium doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques cliniques éventuels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de la formulation :

La forme sachet a une Cmax légèrement supérieure à celle des gélules ; les deux formes ne sont donc pas bioéquivalentes. Il est recommandé, si le remplacement d'une forme par une autre est nécessaire, que cela soit fait sous surveillance clinique, au cas où des problèmes de tolérance surviendraient (cf Pharmacocinétique).

Insuffisant hépatique ou rénal :

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

- Diacomit gélule : La gélule doit être déglutie intacte avec un verre d'eau, au cours d'un repas.
- Diacomit poudre pour suspension buvable : La poudre doit être ajoutée à un verre d'eau et prise immédiatement après mélange au cours du repas.

Le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments, car il se dégrade rapidement dans un milieu acide (par exemple exposition à l'acidité gastrique si l'enfant est à jeun).

Le stiripentol ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, etc.), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital :

Ces substances ne doivent pas être associés au stiripentol dans le traitement du syndrome de Dravet. La dose quotidienne de clobazam et/ou de valproate de sodium doit être réduite en cas d'apparition d'effets indésirables sous traitement par le stiripentol (cf Posologie/Mode d'administration).

Développement staturopondéral de l'enfant :

En raison de la fréquence des effets indésirables digestifs (anorexie, diminution de l'appétit, nausées, vomissements) lors d'un traitement par stiripentol et valproate de sodium, le taux de croissance des enfants recevant cette association doit être surveillé étroitement.

Numération-formule sanguine :

Une neutropénie peut être associée à l'administration de stiripentol, clobazam et valproate de sodium. La numération-formule sanguine doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par le stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la numération-formule doit être vérifiée tous les 6 mois.

Fonction hépatique :

Elle doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par stiripentol. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la fonction hépatique doit être vérifiée tous les 6 mois.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, en raison de l'absence de données cliniques spécifiquement obtenues chez ces patients.

Substances interférant avec les enzymes du CYP :

Le stiripentol est un inhibiteur des isoenzymes 2C19, 3A4 et 2D6 du système du cytochrome P450, et peut fortement augmenter les concentrations des substances métabolisées par celles-ci et accroître le risque d'effets indésirables (cf Interactions). Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase 1 du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4, et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Enfant âgé de moins de 3 ans :

Les études cliniques pivots n'ont pas inclus d'enfants âgés de moins de trois ans. En conséquence, un suivi attentif des enfants âgés de 6 mois à 3 ans est recommandé lors d'un traitement par stiripentol.

Diacomit poudre pour suspension buvable :

Diacomit poudre pour suspension buvable en sachet contient de l'aspartam, qui est une source de phénylalanine et peut donc être nocif chez les sujets phénylcétonuriques. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (affection rare) ne doivent pas prendre ce médicament, car la formulation contient du glucose. Une petite quantité de sorbitol est présente parmi les composants d'aromatisation, et les patients atteints d'une intolérance congénitale au fructose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions médicamenteuses potentielles affectant le stiripentol :

- L'influence des autres antiépileptiques sur la pharmacocinétique du stiripentol est mal établie.
- L'effet des macrolides et des antifongiques azolés, qui sont des inhibiteurs et des substrats connus de l'iso-enzyme CYP 3A4, sur le métabolisme du stiripentol n'est pas connu. L'effet du stiripentol sur le métabolisme de ces substances n'est pas non plus connu.
- Des études menées *in vitro* suggèrent que le métabolisme de phase 1 du stiripentol est catalysé par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4, et sans doute par d'autres enzymes. La prudence est recommandée en cas d'association du stiripentol avec d'autres substances pouvant inhiber ou activer une ou plusieurs de ces enzymes.

Effets du stiripentol sur les iso-enzymes du cytochrome P450 :

- Ces interactions ont été pour la plupart partiellement confirmées par des études *in vitro* et des essais cliniques. L'augmentation des concentrations à l'état d'équilibre lors de l'administration conjointe du stiripentol, du valproate de sodium et du clobazam est similaire chez l'adulte et l'enfant, mais la variabilité interindividuelle est importante.
- Aux concentrations thérapeutiques, le stiripentol inhibe significativement plusieurs iso-enzymes du CYP450, par exemple 2C19, 2D6 et 3A4. Des interactions pharmacocinétiques d'origine métabolique peuvent donc être attendues avec d'autres substances. Ces interactions peuvent résulter en une augmentation des concentrations systémiques de ces substances actives, ce qui peut accroître leurs effets pharmacologiques, mais également leurs effets indésirables.
- La prudence est indispensable quand les circonstances cliniques nécessitent l'association du stiripentol à des substances métabolisées par les iso-enzymes CYP 2C19 (par exemple citalopram ou oméprazole) ou 3A4 (par exemple inhibiteurs de la protéase du VIH, antihistaminiques tels que astémizole et chlorphéniramine, antagonistes calciques, statines, contraceptifs oraux, codéine), en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables (voir dans la présente rubrique des informations supplémentaires concernant les médicaments antiépileptiques). Un contrôle des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables est recommandé. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.
- Une administration conjointe avec des substrats de l'iso-enzyme CYP 3A4 dont l'indice thérapeutique est étroit doit être évitée en raison d'une forte augmentation du risque d'effets indésirables sévères.
- Les données sur l'inhibition potentielle de l'iso-enzyme CYP 1A2 sont limitées, et des interactions avec la théophylline et la caféine ne peuvent donc être exclues en raison des taux plasmatiques augmentés de la théophylline et de la caféine qui peuvent résulter de l'inhibition de leur métabolisme hépatique, potentiellement toxique. La prise conjointe de ces substances avec le stiripentol n'est pas recommandée. Cette mise en garde ne concerne pas uniquement des produits pharmaceutiques, mais également un grand nombre d'aliments et de produits alimentaires proposés pour les enfants (boissons de type cola par exemple), qui contiennent des quantités significatives de caféine, ou le chocolat, qui contient des traces de théophylline.
- Le stiripentol ayant inhibé l'iso-enzyme CYP 2D6 *in vitro* à des concentrations identiques à celles cliniquement obtenues dans le plasma, son association à des substances métabolisées par cette même iso-enzyme peut se traduire par des interactions métaboliques. Il s'agit notamment des produits suivants : bêtabloquants (propranolol, carvédilol, timolol), antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, imipramine, clomipramine), antipsychotiques (halopéridol) et analgésiques (codéine, dextrométhorphane, tramadol). Il peut être nécessaire d'adapter la dose des substances métabolisées par l'iso-enzyme CYP 2D6 quand cette dose est individuellement ajustée.

Potentiel d'interaction du stiripentol avec d'autres médicaments :

En l'absence de données cliniques disponibles, la prudence est nécessaire avec les interactions cliniquement pertinentes suivantes avec le stiripentol :

Déconseillées :

(A éviter, sauf si strictement nécessaires.)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Cisapride, halofantrine, pimozide, quinidine, bépridil : accroissement du risque de troubles du rythme cardiaque, et notamment de torsades de pointes.
- Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus) : augmentation de la concentration sanguine des immunosuppresseurs (diminution de leur métabolisme hépatique).
- Statines (atorvastatine, simvastatine, etc.) : augmentation du risque d'effets indésirables dose-dépendants tels qu'une rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Midazolam, triazolam, alprazolam : les concentrations plasmatiques des benzodiazépines peuvent augmenter en raison d'une diminution du métabolisme hépatique de ces produits, ce qui se traduit par une sédation excessive.
- Chlorpromazine : le stiripentol potentialise l'effet dépresseur central de la chlorpromazine.
- Effets sur d'autres antiépileptiques : l'inhibition des iso-enzymes 2C19 et 3A4 du CYP450 peut provoquer des interactions pharmacocinétiques avec les produits suivants en inhibant leur métabolisme hépatique : phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, clobazam (cf Posologie/Mode d'administration), valproate de sodium (cf Posologie/Mode d'administration), diazépam (augmentation de la myorelaxation), éthosuximide et tiagabine. Les conséquences sont une augmentation de la concentration plasmatique de ces anticonvulsivants avec risque de surdosage. Un contrôle des concentrations plasmatiques des autres anticonvulsivants associés au stiripentol, avec une adaptation éventuelle de leur dose, est recommandé.
- Topiramate :
  Lors de l'autorisation temporaire d'utilisation du stiripentol en France, le topiramate a été associé au stiripentol, au clobazam et au valproate de sodium chez 41 % des 230 patients. Aucune des observations cliniques effectuées dans ce groupe de patients n'a suggéré qu'une modification de la dose ou du schéma d'administration du topiramate était nécessaire en cas d'administration concomitante de stiripentol.
  Une compétition entre le stiripentol et le topiramate pour l'inhibition de l'iso-enzyme CYP 2C19 ne devrait pas se produire, car elle nécessiterait une concentration plasmatique de topiramate 5 à 15 fois plus élevée que celle obtenue à la posologie standard recommandée de ce produit.
- Lévétiracétam : le métabolisme hépatique du lévétiracétam est restreint, et aucune interaction pharmacocinétique d'origine métabolique entre ce produit et le stiripentol n'est donc à prévoir.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général :

Des études indiquent que la prévalence des malformations congénitales est deux à trois fois plus élevée chez les enfants nés d'une mère épileptique que dans la population générale, où elle est d'environ 3 %. Bien que d'autres facteurs, dont l'épilepsie, puissent contribuer, les données disponibles suggèrent que cette augmentation est largement due au traitement. Une prévalence plus élevée des malformations congénitales a été également notée dans la population traitée par polythérapie.

Un traitement antiépileptique efficace ne doit cependant pas être interrompu en cas de grossesse, car l'aggravation de l'épilepsie peut être nocive pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au stiripentol :

Aucune donnée n'est disponible quant à l'exposition de femmes enceintes au stiripentol. Les études menées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement fœtal, la mise bas ou le développement postnatal aux doses non toxiques pour les mères (cf Sécurité préclinique). En raison de l'indication du stiripentol, l'administration de ce produit au cours d'une grossesse ou chez une femme apte à procréer est improbable. La décision clinique d'administrer le stiripentol chez une femme enceinte doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques potentiels. La prudence est nécessaire en cas de prescription de ce produit à une femme enceinte. Les femmes aptes à procréer recevant le stiripentol doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Pendant une grossesse :

Un traitement anticonvulsivant efficace par le stiripentol ne doit pas être interrompu en cas de grossesse, car l'aggravation de l'épilepsie peut être nocive pour la mère comme pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

En l'absence d'étude sur l'excrétion dans le lait de femme, et considérant que le stiripentol passe librement du plasma dans le lait chez la chèvre, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. Si le traitement par le stiripentol est maintenu pendant l'allaitement, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé à la recherche d'effets indésirables.

FERTILITÉ :

Aucun impact sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée clinique n'est disponible. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients atteints d'une EMSN ne paraissent pas à même de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, en raison de la nature de cette maladie et des effets de l'administration chronique de médicaments anticonvulsivants.

Le stiripentol peut provoquer des sensations vertigineuses et une ataxie pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients traités par le stiripentol ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés avec Diacomit (observés chez plus de 1 patient sur 10) sont : anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie et dystonie.

Liste tabulée des effets indésirables :

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent

(⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe d'appareil ou organe (terminologie MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent	Neutropénie. Une neutropénie persistante sévère disparaît habituellement de façon spontanée après l'arrêt de Diacomit
Rare	Thrombocytopénie *
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids (particulièrement en cas d'association au valproate de sodium)
Affections psychiatriques :	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Agressivité, irritabilité, troubles du comportement, comportement opposant, hyperexcitabilité, troubles du sommeil
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	Somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie
Fréquent	Hyperkinésie
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Diplopie (en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine)
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Photosensibilité, éruption, allergie cutanée, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations :	
Fréquent	Augmentation de la γGT (notamment en cas d'association à la carbamazépine et au valproate de sodium)
Rare	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

* Les données relatives aux thrombocytopénies sont issues à la fois des données cliniques et de surveillance post-AMM.

Effets indésirables particuliers :
De nombreux effets indésirables décrits ci-dessus sont souvent dus à une augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments anticonvulsivants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) et peuvent régresser à la suite d'une réduction de la dose de ces produits.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucune donnée n'est disponible quant à un surdosage clinique. Le traitement est symptomatique (en unité de soins intensifs).

PP PHARMACODYNAMIE
Groupe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX17).
Mécanisme d'action :
Chez l'animal, le stiripentol antagonise les convulsions induites par un choc électrique, le pentétrazol et la bicuculline. Chez les rongeurs, le stiripentol paraît augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau des mammifères. Ce phénomène semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou à celle de la GABA-transaminase. Des études ont également montré que le stiripentol augmentait la transmission médiée par le récepteur GABA-A dans l'hippocampe du rat immature et augmentait la durée moyenne d'ouverture (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques. En raison d'interactions pharmacocinétiques, le stiripentol potentialise l'effet d'autres anticonvulsivants tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines. Le second effet du stiripentol est principalement basé sur une inhibition de plusieurs iso-enzymes du CYP 450, notamment 3A4 et 2C19, intervenant dans le métabolisme hépatique des autres médicaments antiépileptiques.
Efficacité et sécurité clinique :
Les études pivots de Diacomit ont été menées chez des enfants âgés de 3 ans et plus, et présentant une EMSN. Un programme d'autorisation temporaire d'utilisation a été mené en France chez des enfants âgés d'au moins 6 mois, car le diagnostic de syndrome de Dravet peut être posé avec confiance à cet âge chez certains patients. La décision clinique d'administrer Diacomit à un enfant de moins de 3 ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas en tenant compte des bénéfices et risques potentiels (cf Posologie/Mode d'administration).
Un essai randomisé et contrôlé contre placebo a évalué le stiripentol en association à d'autres antiépileptiques chez 41 enfants atteints d'une EMSN. Après une phase initiale de 1 mois, le placebo (n = 20) ou le stiripentol (n = 21) a été associé au valproate de sodium et au clobazam pendant une période en double insu de 2 mois. Les patients ont ensuite reçu le stiripentol en ouvert. La réponse a été définie comme une diminution de plus de 50 % de la fréquence des convulsions cloniques (ou tonicocloniques) au cours du second mois de la période en double insu comparativement à la phase initiale. Le nombre des répondeurs a été de 15 (71 %) dans le groupe stiripentol (dont 9 totalement exempts de crises cloniques ou tonicocloniques) contre seulement 1 (5 %) dans le groupe placebo, sans disparition totale des crises (IC 95 % ; stiripentol : 52,1-90,7 ; placebo : 0-14,6). L'IC 95 % de la différence a été de 42,2-85,7. La modification en pourcentage par rapport à la phase initiale a été plus élevée sous stiripentol (– 69 %) que sous placebo (+ 7 %, p < 0,0001). Des effets indésirables de sévérité modérée (somnolence, diminution de l'appétit) ont été observés chez 21 patients du groupe stiripentol contre 8 du groupe placebo, mais ont disparu chez 12 des 21 patients sous stiripentol après une réduction de la dose des deux autres antiépileptiques conjointement administrés (Chiron et al, Lancet, 2000).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les propriétés pharmacocinétiques suivantes du stiripentol ont été déterminées chez des volontaires sains et des patients adultes.
Absorption :
Le stiripentol est rapidement absorbé. Il atteint sa concentration plasmatique maximale au bout d'environ 1,5 heure. La biodisponibilité absolue du stiripentol est inconnue en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse permettant de la déterminer. Le stiripentol est bien absorbé par voie orale car la majorité d'une dose administrée par cette voie est excrétée dans l'urine. La biodisponibilité relative entre les gélules et la poudre pour suspension buvable en sachet a été étudiée chez des hommes sains après une administration orale unique de 1000 mg. Les deux formes étaient équivalentes en termes d'AUC mais pas en termes de Cmax. La Cmax du sachet était légèrement plus élevée (23 %) comparativement à la gélule et ne répondait pas aux critères de bioéquivalence. Le Tmax était similaire pour les deux formes. Une surveillance clinique est recommandée en cas de remplacement de la forme gélule par la forme poudre pour suspension buvable.
Distribution :
Le stiripentol se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99 %).
Élimination :
L'exposition systémique au stiripentol augmente de façon beaucoup plus que proportionnelle à la dose administrée. La clairance plasmatique du stiripentol diminue fortement aux doses élevées, passant d'environ 40 l/kg/jour avec 600 mg/jour à environ 8 l/kg/jour avec 2400 mg/jour. La clairance du stiripentol diminue lors d'administrations répétées, sans doute en raison d'une inhibition des iso-enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme de ce produit. La demi-vie d'élimination a été de 4,5 à 13 heures et a augmenté avec la dose.
Biotransformation :
Le stiripentol subit un métabolisme intensif ; 13 métabolites différents ont été identifiés dans l'urine. Les processus métaboliques principaux sont une déméthylénation et une glycuronidation, mais les enzymes qui en sont responsables n'ont pas encore été identifiées avec précision.
Sur la base des études menées *in vitro*, les principales isoenzymes du cytochrome P450 hépatique impliquées dans le métabolisme de phase 1 sont vraisemblablement CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.
Excrétion :
Le stiripentol est essentiellement éliminé par voie rénale. Les métabolites urinaires du stiripentol représentent la majorité (73 %) d'une dose orale unique, dont 13 à 24 % sont retrouvés dans les fèces sous forme inchangée.
Étude de pharmacocinétique en population pédiatrique :
Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 35 enfants atteints du syndrome de Dravet traités par du stiripentol associé au valproate et au clobazam, 2 substances ne modifiant pas la pharmacocinétique du stiripentol. L'âge médian des patients était de 7,3 ans (intervalle : 1 à 17,6 ans) et la dose médiane de stiripentol administrée était de 45,4 mg/kg/j (intervalle : 27,1 à 89,3 mg/kg/j) en 2 ou 3 prises quotidiennes.
Les données s'ajustaient à un modèle mono-compartimental ayant une absorption et une élimination d'ordre 1. La constante d'absorption Ka estimée dans cette population était de 2,08 h^{-1} (déviation standard = 122 %). La clairance et le volume de distribution étaient corrélés au poids suivant un modèle allométrique, avec des exposants de 0,433 et 1 pour une augmentation du poids de 10 à 60 kg respectivement, la clairance orale apparente passant de 2,60 à 5,65 l/h et le volume de distribution apparent passant de 32,0 à 191,8 l. En conséquence, la demi-vie d'élimination augmentait de 8,5 h (pour un poids de 10 kg) à 23,5 h (pour 60 kg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études toxicologiques menées chez l'animal (rat, singe, souris) n'ont révélé aucun profil constant de toxicité, à l'exception d'une augmentation du volume du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire et survenue aux fortes doses de stiripentol chez les rongeurs comme chez les non rongeurs. Cette observation semble imputable à une réponse adaptative à une charge métabolique hépatique élevée.
Le stiripentol n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Lors d'une étude chez la souris, mais non lors de plusieurs autres études similaires, une faible incidence de fentes palatines a été observée à une dose toxique pour les mères (800 mg/kg/jour). Ces études ont été menées chez la souris et le lapin avant l'introduction des directives de Bonnes Pratiques de laboratoire. Les études des effets sur la fertilité, les capacités reproductives et le développement pré et post-natal chez le rat n'ont révélé aucune observation particulière, à l'exception d'une diminution mineure de la survie des petits allaités par des mères présentant des manifestations de toxicité du stiripentol à la dose de 800 mg/kg/jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les études du potentiel génotoxique n'ont décelé aucune activité mutagène ou clastogène. Les résultats des études du potentiel cancérogène ont été négatifs chez le rat. Chez la souris, seule une faible augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques a été observée chez les animaux traités par 200 ou 600 mg/kg/jour pendant 78 semaines, mais non chez ceux ayant reçu 60 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme indiquant un potentiel tumorigène chez les patients traités, en raison de l'absence de génotoxicité du stiripentol et de la sensibilité particulière bien connue du foie de la souris à la formation de tumeurs en présence d'une induction des enzymes hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigence particulière.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie. Renouvellement non restreint.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/06/367/002 ; CIP 3400937832212 (2007, RCP rév 23.06.14) gél 250 mg.
EU /1/06/367/005 ; CIP 3400937832502 (2007, RCP rév 23.06.14) gél 500 mg.
EU /1/06/367/008 ; CIP 3400937832960 (2007, RCP rév 23.06.14) pdre p susp buv 250 mg.
EU /1/06/367/011 ; CIP 3400937833271 (2007, RCP rév 23.06.14) pdre p susp buv 500 mg.
Mis sur le marché en 2007.
Prix : 182,15 € (60 gélules à 250 mg).
364,87 € (60 gélules à 500 mg).
182,15 € (60 sachets de poudre à 250 mg).
364,87 € (60 sachets de poudre à 500 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

DIACOR LP voie orale
diltiazem

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

DIACTANE ® Gé 200 mg
naftidrofuryl

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 200 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
p cp

Naftidrofuryl (DCI) hydrogéno-oxalate .... 200 mg
Excipients : talc, lactose monohydraté, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium, copolymère d'ammonio méthacrylate (Eudragit RS PO). *Pelliculage :* talc, hypromellose (E464), macrogol 4000, dispersion de polyacrylate à 30 % (Eudragit NE 30 D).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Artériopathies des membres inférieurs :
1 comprimé 3 fois par jour, soit 600 mg de naftidrofuryl.
Le traitement par naftidrofuryl possède un effet uniquement symptomatique, permettant une amélioration modérée de la distance de marche dans les 6 mois après l'initiation du traitement. Il n'a d'intérêt qu'en complément des autres thérapeutiques et mesures recommandées dans les AOMI de stade 2 (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, exercice physique régulier, arrêt du tabac notamment).
La réponse au traitement devra être réévaluée au bout de 6 mois et sa poursuite reconsidérée en l'absence d'amélioration.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les prises seront réparties au cours des repas.
Avaler les comprimés sans les croquer, toujours avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité au naftidrofuryl ou à l'un des excipients.
- Hyperoxalurie connue.
- Antécédents de lithiase rénale calcique récidivante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un dosage des transaminases doit être effectué. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique et en cas d'augmentation même modérée des transaminases.
La prise de ce médicament paraît susceptible d'entraîner des modifications de la composition des urines favorisant la formation d'une lithiase rénale oxalocalcique.
En effet, la teneur en oxalate pour un comprimé dosé à 200 mg est de 38 mg.
Un apport hydrique suffisant est recommandé pendant le traitement pour maintenir une diurèse abondante.
La prise du médicament, sans boisson, au moment du coucher, peut entraîner une œsophagite locale. Il est donc indispensable d'avaler toujours le comprimé avec un grand verre d'eau.
Le naftidrofuryl ne constitue pas un traitement de l'hypertension artérielle.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Ce médicament est principalement utilisé chez le sujet âgé, pour lequel le risque de grossesse est absent.
En l'absence de données cliniques pertinentes, l'utilisation du naftidrofuryl est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Affections gastro-intestinales :
- Troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques).
- Chez quelques patients ayant pris le médicament sans boisson au moment du coucher, l'arrêt du transit du comprimé a provoqué une œsophagite locale.
- Des cas d'ulcérations de la muqueuse buccale ont été signalés.

Affections hépatobiliaires :
- Des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Lithiase rénale oxalocalcique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Éruptions cutanées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'absorption massive, l'intoxication aiguë peut se manifester par des troubles confusionnels, des convulsions.
Conduite à tenir : lavage gastrique, éventuellement utilisation de charbon activé, surveillance des fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vasodilatateurs périphériques, code ATC : C04AX21. (C : Système cardiovasculaire).
Le naftidrofuryl possède une activité $5HT_2$ bloquante, s'oppose aux effets vasoconstricteurs chez l'animal et aux effets proagrégants plaquettaires de la sérotonine chez l'animal et l'homme.
Chez l'artériopathe au stade II, le naftidrofuryl augmente significativement le périmètre de marche sur tapis roulant, par rapport au placebo.
Une amélioration de l'intensité et de la fréquence de la douleur à l'effort ainsi qu'une amélioration des activités

quotidiennes ont été observées dans une étude clinique effectuée chez des patients présentant une claudication intermittente.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive est rapide : la concentration plasmatique est maximale 2 à 3 heures après l'ingestion.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

Le naftidrofuryl franchit la barrière hémato-méningée et vraisemblablement le placenta.

Biotransformation :

Le naftidrofuryl est transformé, principalement par hydrolyse, en différents métabolites inactifs.

Élimination :

Le produit est excrété à 80 % par voie urinaire sous forme de métabolites, en partie conjugués. La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun potentiel tératogène n'a été relevé dans les études de toxicité sur les fonctions de reproduction. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée. Les études de génotoxicité se sont révélées négatives.

Aucun effet prolifératif n'a été observé dans les études de toxicité après administrations répétées. Cependant, ces études ont indiqué le foie et les reins comme organes cibles : il a été observé des dépôts rénaux de cristaux d'oxalate parfois associés à des dommages rénaux (néphrite interstitielle et nécrose tubulaire rénale) chez le rat, le chien et le primate, et des effets mineurs sur le foie (augmentation du poids du foie, vacuolisation augmentée des hépatocytes centrolobulaires, légère dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires), chez le rat et le chien. Tous ces effets n'apparaissent qu'aux fortes doses (supérieures à la dose sans effet (NOEL)). Des effets sur le système nerveux central (vomissements, tremblements, ataxie, soumission et convulsions) ont été rapportés aux fortes doses chez le chien.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400937116701 (2005, RCP rév 13.09.16).

Prix : 2,99 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

MENARINI FRANCE

1, rue du Jura. BP 40528

94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20

Site web : http://www.menarini.fr

DIAMICRON ® 60 mg

gliclazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à libération modifiée* (allongé, blanc, sécable, de 15 mm de long et 7 mm de large, gravé « DIA 60 » sur les deux faces) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Gliclazide .... 60 mg

Excipients : lactose monohydraté, maltodextrine, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose quotidienne de Diamicron 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner.

Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s) sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher.

En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée.

Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c).

MODE D'ADMINISTRATION :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de Diamicron 60 mg).

- Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien.
- Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, **en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier**, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement.

La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour.

Un comprimé à libération modifiée de Diamicron 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de Diamicron 30 mg. La sécabilité de Diamicron 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose.

Relais de Diamicron 80 mg comprimé par Diamicron 60 mg comprimé sécable à libération modifiée :

Un comprimé de Diamicron 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de Diamicron 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par Diamicron 60 mg :

Diamicron 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral.

Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte.

Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient.

En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie.

Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par Diamicron 60 mg, c'est-à-dire de commencer à la dose de 30 mg/jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques.

Association aux autres antidiabétiques :

Diamicron 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline.

Chez les patients insuffisamment équilibrés avec Diamicron 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale.

Populations particulières :

- *Sujets âgés :* Diamicron 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez les sujets de moins de 65 ans.
- *Insuffisance rénale :*
  Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive.
  Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques.
- *Patients à risque d'hypoglycémie :*
  - états de dénutrition ou de malnutrition,
  - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale),
  - sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose,
  - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse),

  il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour.
- *Population pédiatrique :*
  La sécurité et l'efficacité de Diamicron 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides.
- Diabète de type 1.
- Précoma et coma diabétiques, acidocétose diabétique.
- Insuffisances rénale ou hépatique sévères : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline.
- Traitement par le miconazole (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypoglycémie :

Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris prise de petit déjeuner). Il est important d'absorber régulièrement des hydrates de carbone, le risque d'hypoglycémie étant majoré en cas de repas pris tardivement, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone. L'hypoglycémie peut survenir plus particulièrement en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants.

Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiants (cf Effets indésirables). Certains épisodes peuvent être sévères et prolongés. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.

Une sélection soigneuse des patients, de la dose utilisée, ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires pour diminuer le risque d'hypoglycémies.

Facteurs favorisant le risque d'hypoglycémie :

- refus ou incapacité du patient à coopérer (particulièrement chez les sujets âgés) ;
- malnutrition, horaire irrégulier des repas, repas sauté, période de jeûne ou modification du régime ;
- déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- surdosage en Diamicron ;
- certains troubles endocriniens : troubles thyroïdiens, insuffisances hypophysaire et surrénale ;
- administration concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Insuffisances rénale et hépatique :

La pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie du gliclazide peuvent être modifiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, l'hypoglycémie pouvant être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.

Information du patient :

Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes (cf Effets indésirables), son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille.

Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie.

Déséquilibre glycémique :

L'équilibre glycémique d'un patient traité par un antidiabétique oral peut être modifié en cas de survenue des événements suivants : administration concomitante de préparations à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (cf Interactions), fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de recourir à l'insuline.

L'efficacité hypoglycémiante de tout antidiabétique oral, y compris le gliclazide, peut s'atténuer au cours du temps chez de nombreux patients : ceci peut être lié à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au traitement. Ce phénomène est appelé échec secondaire pour le distinguer de l'échec primaire dans lequel le médicament est inefficace dès la première utilisation. Avant de classer un patient parmi les échecs secondaires, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et le suivi du régime alimentaire.

Dysglycémie :

Des perturbations de la glycémie, dont hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportées chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par fluoroquinolones, en particulier chez les patients âgés. Ainsi, un suivi attentif de la glycémie est recommandé chez tous les patients recevant simultanément Diamicron 60 mg et une fluoroquinolone.

Analyses biologiques :

La mesure du taux d'hémoglobine glyquée (ou de la glycémie à jeun) est recommandée pour évaluer le contrôle glycémique. Une autosurveillance glycémique peut aussi être pratiquée.

Les médicaments de la classe des sulfonylurées sont susceptibles d'entraîner une anémie hémolytique chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Le gliclazide appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement appartenant à une autre classe thérapeutique que les sulfonylurées doit être envisagé.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

<u>Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'hypoglycémie :</u>

Associations contre-indiquées :

- Miconazole (voie générale, gel buccal) : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Associations déconseillées :

- Phénylbutazone (voie générale) : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire, sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance ; adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.
- Alcool : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue d'un coma hypoglycémique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, des hypoglycémies peuvent survenir lors d'un traitement concomitant par les médicaments suivants : autres antidiabétiques (insuline, acarbose, metformine, thiazolidinediones, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, agonistes des récepteurs GLP-1), bêtabloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfonamides, clarithromycine et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

<u>Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie :</u>

Associations déconseillées :

- Danazol : effet diabétogène du danazol. Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Chlorpromazine (neuroleptiques) : à fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine) : élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après leur arrêt.
- Ritodrine, salbutamol, terbutaline (voie IV) : élévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants. Renforcer la surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline.
- Préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) : l'exposition au gliclazide est diminuée par le millepertuis (*Hypericum perforatum*), d'où l'importance de surveiller la glycémie.

<u>Les produits suivants peuvent causer une dysglycémie :</u>

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Fluoroquinolones : dans le cas d'une utilisation concomitante de Diamicron 60 mg avec une fluoroquinolone, le patient doit être prévenu du risque de dysglycémie et la surveillance de la glycémie doit être renforcée.

Associations à prendre en compte :

- Anticoagulants (warfarine...) : les sulfamides hypoglycémiants peuvent entraîner une majoration de l'effet anticoagulant pendant le traitement. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée ou des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du gliclazide chez la femme enceinte ; peu de données existent avec d'autres sulfonylurées.

Chez l'animal, le gliclazide n'est pas tératogène (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le gliclazide pendant la grossesse.

Le contrôle du diabète doit être obtenu avant la conception afin de réduire les risques de malformations congénitales dus à un diabète mal équilibré.

Pendant la grossesse, les antidiabétiques oraux ne sont pas appropriés, l'insuline constitue alors le traitement de choix du diabète. Il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de gliclazide ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, le gliclazide est par conséquent contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Un risque chez le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Diamicron 60 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés.

Hypoglycémie :

L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie.

Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par Diamicron peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas.

Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale.

D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque.

Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édul-

corants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants montre que, malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver.
En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer.

Autres effets indésirables :
Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit déjeuner.
Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés :
- *Éruptions cutanéo-muqueuses :* rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).
- *Troubles hématologiques :* ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- *Troubles hépato-biliaires :* élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement.
- *Troubles visuels :* des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement.

Effets de classe :
Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage en sulfamides hypoglycémiants peut entraîner une hypoglycémie.
Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signe neurologique, doivent absolument être corrigés par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du régime alimentaire. Une surveillance stricte doit être poursuivie par le médecin jusqu'à ce que le patient soit hors de danger.
Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient.
Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide de 50 mL d'une solution glucosée concentrée (20 à 30 %), suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 1 g/L.
Une surveillance étroite du patient sera instaurée et renforcée si besoin par le médecin en fonction de l'état du patient.
Du fait de la forte liaison du gliclazide aux protéines, une dialyse n'est pas nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Sulfamide hypoglycémiant, dérivé de l'urée (code ATC : A10BB09).

Mécanisme d'action :
Le gliclazide est un sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral, possédant un hétérocycle azoté à liaison endocyclique, ce qui le différencie des autres sulfamides. Le gliclazide diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. L'augmentation de la sécrétion d'insuline et de peptide-C qui suit la prise d'un repas persiste après 2 ans de traitement.
En plus de ces propriétés métaboliques, le gliclazide présente des propriétés hémovasculaires.

Efficacité et sécurité clinique :

Effets sur la libération d'insuline :
Chez le diabétique de type 2, en présence de glucose, le gliclazide restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion. Une augmentation significative de la réponse insulinique est observée en réponse à un repas ou à une absorption de glucose.

Propriétés hémovasculaires :
Le gliclazide diminue le processus de microthrombose par deux mécanismes qui pourraient être impliqués dans les complications du diabète :
- une inhibition partielle de l'agrégation et de l'adhésivité plaquettaires, ainsi qu'une diminution des marqueurs d'activation plaquettaire (bêta-thromboglobuline, thromboxane B_2) ;
- une action sur l'activité fibrinolytique de l'endothélium vasculaire avec une augmentation de l'activité t-PA.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration orale, la concentration plasmatique augmente progressivement jusqu'à la 6e heure pour atteindre un plateau entre la 6e et la 12e heure. Les variations intra-individuelles sont faibles.
L'absorption du gliclazide est complète. La prise alimentaire ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption.

Distribution :
La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. Le volume de distribution est d'environ 30 litres. Une prise unique quotidienne de Diamicron 60 mg permet le maintien d'une concentration plasmatique efficace de gliclazide pendant 24 heures.

Biotransformation :
Le gliclazide est principalement métabolisé au niveau hépatique. L'excrétion est essentiellement urinaire ; moins de 1 % est retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Aucun métabolite actif circulant n'a été détecté.

Élimination :
La demi-vie d'élimination du gliclazide est de 12 à 20 heures.

Linéarité/Non-linéarité :
Jusqu'à la dose de 120 mg, il existe une relation linéaire entre la dose administrée et l'aire sous la courbe des concentrations (AUC).

Populations particulières :
Sujets âgés : chez le sujet âgé, aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques, basées sur des études de toxicité chronique et de génotoxicité, n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse à long terme n'a été réalisée.
Aucun effet tératogène n'a été rapporté chez l'animal ; seule une diminution du poids des fœtus a été observée chez des animaux ayant reçu des doses 25 fois plus élevées que la posologie maximale recommandée chez l'homme. Dans les études réalisées chez l'animal, l'administration de gliclazide n'a pas eu d'impact sur la fertilité et la reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933814687 (2009, RCP rév 31.08.17) 30 cp.
3400933823382 (2009, RCP rév 31.08.17) 90 cp.
3400933823443 (2009, RCP rév 31.08.17) 100 cp.
Prix : 6,10 € (30 comprimés).
19,34 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %.
Modèle hospitalier : Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

DIAMILLA voie orale
désogestrel

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

DIAMOX®
acétazolamide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 250 mg (blanc) : Boîte de 24.
Poudre et solvant pour préparation injectable : Flacon de poudre + ampoule de solvant (5 ml).
Modèle hospitalier : 25 flacons de poudre.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Acétazolamide (DCI)	250 mg

Excipients : carbonate de calcium, amidon de blé, gélatine, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : amidon de blé.

Poudre :	*p flacon*
Acétazolamide (DCI)	500 mg

Excipient : hydroxyde de sodium.
Solvant : eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : hydroxyde de sodium (3,73 mmol (ou 85,64 mg) de sodium par flacon de poudre).

DC INDICATIONS
- Traitement de certaines alcaloses métaboliques, en particulier au cours des décompensations des insuffisances respiratoires chroniques, nécessitant le recours à la ventilation mécanique.

Comprimé :
- Traitement des hypertonies oculaires non jugulables par un traitement topique.
- Traitement symptomatique du mal des montagnes.

Préparation injectable :
- Traitement d'attaque des hypertonies oculaires élevées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

POSOLOGIE :
Comprimé :
- Adulte : la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés par jour.
- Enfant de plus de 6 ans : 5 à 10 mg/kg/jour.

Préparation injectable :
- Adulte : la posologie usuelle est de 1 à 2 g par jour, soit 2 à 4 flacons à 500 mg/jour.
- Enfant de plus de 6 ans : 5 à 10 mg/kg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Comprimé :
- Voie orale.
- Répartir les prises au cours des repas.

Préparation injectable :
- Injection intraveineuse lente ou dans la tubulure de la perfusion.
- La voie intramusculaire peut être éventuellement utilisée.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'acétazolamide ou à l'un des excipients.
- Insuffisances hépatique, rénale ou surrénale sévères.
- Intolérance aux sulfamides.
- Antécédents de colique néphrétique.
- *Comprimé :* chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Des cas de glaucome bilatéral aigu par fermeture d'angle et/ou de myopie ont été rapportés chez les patients traités par acétazolamide.
Le mécanisme supposé du glaucome aigu par fermeture d'angle et/ou de la myopie est un œdème ciliochoroïdien dû à une réaction allergique ou idiosyncrasique à la composante sulfonamide, également décrite avec d'autres dérivés des sulfamides.
Le traitement par Diamox doit être arrêté et il convient de demander conseil à un médecin.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés (cf Effets indésirables). Une évolution favorable a été observée après l'arrêt de Diamox et après un traitement correcteur approprié si nécessaire.
Chez les patients souffrant d'insuffisance chronique, la fonction rénale doit être surveillée.
Cette spécialité contient un principe actif (acétazolamide) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage, chez les sportifs.
Comprimé :
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez certains sujets à risque (sujets âgés, diabétiques ou en état d'acidose), ou en cas d'utilisation au long cours, il est recommandé de surveiller l'ionogramme sanguin, la glycémie, l'uricémie et la formule sanguine.
Préparation injectable :
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 3,73 mmol (ou 85,64 mg) de sodium par flacon de poudre. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique et, si besoin, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.
- Quinidiniques (hydroquinidine, quinidine) : augmentation des concentrations plasmatiques du quinidinique et risque de surdosage (diminution de l'excrétion du quinidinique par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la concentration plasmatique du quinidinique ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.
- Lithium : diminution de la lithémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
- Salicylés : risque accru d'acidose métabolique.
- Valproate : risque accru d'hyperammoniémie (cf Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
En clinique, l'utilisation de l'acétazolamide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
Comprimé :
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acétazolamide de manière chronique en cours de grossesse. Cependant, dans des situations d'urgence, en l'absence d'alternative, l'acétazolamide peut être utilisé, si besoin, de manière brève.
Préparation injectable :
Compte tenu de l'indication et de l'absence d'alternative, l'acétazolamide par voie intraveineuse peut être utilisé, si besoin, au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Compte tenu du passage de l'acétazolamide dans le lait, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : perturbation du métabolisme glucidique, diabète, hyperuricémie avec crise de goutte aiguë, hypokaliémie avec acidose métabolique, troubles du métabolisme calcique, perturbation du métabolisme de l'ammoniaque chez le cirrhotique (cf Contre-indications), hyperammoniémie chez les patients épileptiques (cf Interactions).

Affections endocriniennes :
- Rare : dysthyroïdies.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : lithiase rénale, insuffisance rénale aiguë ou aggravation d'une insuffisance rénale chronique sous-jacente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : coma hépatique chez le cirrhotique (cf Contre-indications).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : asthénie.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées (*préparation injectable*).
- Rare : somnolence, dysesthésies pouvant être corrigées par adjonction d'un sel de potassium.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : troubles gastro-intestinaux.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité essentiellement à type de rashs cutanés et de fièvre et quelques cas d'érythrodermie, cas isolés de chocs anaphylactiques pouvant être fatals.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : accidents hématologiques (purpura thrombopénique, agranulocytose, aplasie médullaire), probablement par sensibilisation aux sulfamides.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion pouvant être associée à des hallucinations.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : glaucome bilatéral aigu par fermeture d'angle et/ou myopie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : rash, prurit, érythrodermies, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration (préparation injectable) :
- Fréquence indéterminée : douleur lors de l'injection intramusculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, l'hospitalisation est nécessaire dans un but de surveillance et de contrôle hydro-électrolytique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Code ATC : S01EC01.
Inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique à différents niveaux : tubule rénal, corps ciliaire, plexus choroïde, système nerveux central et muqueuse digestive.
Au niveau du tubule rénal, l'acétazolamide est un diurétique entraînant, par substitution ionique : une augmentation de la diurèse aqueuse, une forte élimination des bicarbonates, une excrétion moindre du sodium et du potassium, une alcalinisation des urines. La réponse rénale à une dose de 5 à 10 mg est de 6 à 12 heures.
Au niveau de l'œil, l'acétazolamide, en cas d'hypertension oculaire préalable, provoque une chute rapide de la pression par action sur le corps ciliaire et élimination accélérée des bicarbonates et des autres électrolytes qui se trouvent normalement en concentration élevée dans les liquides intra-oculaires. Cette élimination accélérée diminue la pression osmotique des milieux liquidiens de l'œil et, de ce fait, fait baisser la pression intra-oculaire.
Au niveau du système nerveux : effet antisécrétoire sur les plexus choroïdes réduisant la formation du liquide céphalo-rachidien.

Effet sur l'hématose : diminution de l'hypercapnie par acidose métabolique et élimination urinaire des bicarbonates.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive de l'acétazolamide est très rapide.
Au niveau du plasma, il est fortement lié aux protéines plasmatiques (90-95 %).
La demi-vie plasmatique est de 5 h et l'excrétion urinaire est totale en 24 h sous forme non métabolisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Préparation injectable :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Préparation injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930305270 (1986, RCP rév 29.11.16) cp.
3400930305331 (1986, RCP rév 01.02.17) 1 fl + solv.
3400955337355 (1986, RCP rév 01.02.17) 25 fl.
Prix : 4,17 € (24 comprimés).
14,08 € (1 flacon + solvant).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DIANE® 35

cyprotérone, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 21.

COMPOSITION *p cp*

Cyprotérone (DCI) acétate	2 mg
Éthinylestradiol (DCI)	35 µg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K 25, talc, stéarate de magnésium. *Enrobage :* saccharose, povidone K 90, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, dioxyde de titane, glycérol, cire de lignite, oxyde de fer jaune (E 172).
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (31,115 mg/cp) ; saccharose (19,371 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.
Pour le traitement de l'acné, Diane 35 µg, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.
Dans la mesure où Diane 35 µg, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (cf Contre-indications).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Diane 35 µg, comprimé enrobé, en traitement initial doit être initié de la façon suivante :
  - 1er cycle : prise quotidienne à la même heure d'un comprimé, en commençant le premier jour du cycle pendant 21 jours.
  - Cycles suivants : après une pause thérapeutique de 7 jours, reprendre la plaquette suivante pendant 21 jours.
- Diane 35 µg, comprimé enrobé, en relais d'un contraceptif estroprogestatif oral, doit être initié de la façon suivante :
  Prendre le 1er comprimé de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif du contraceptif estroprogestatif oral, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif estroprogestatif oral.

Durée de traitement :
Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.
L'arrêt du traitement par Diane 35 µg, comprimé enrobé doit faire discuter avec la patiente le besoin d'une contraception.
En cas de reprise de Diane 35 µg, comprimé enrobé, après un arrêt d'au moins un mois, il convient de prendre en compte l'augmentation du risque d'accident thromboembolique veineux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimé(s) :
L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.
Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, l'effet contraceptif n'est plus assuré. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.
Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :
En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple : vomissement ou diarrhées), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf ci-dessus : « Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »).
Informations complémentaires concernant les populations particulières :
Population pédiatrique :
Diane 35 µg, comprimé enrobé n'est pas indiqué avant la ménarche.
Population gériatrique :
Diane 35 µg, comprimé enrobé n'est pas indiqué après la ménopause.
Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Diane 35 µg, comprimé enrobé n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Les données disponibles ne suggèrent pas de modification du traitement chez ces patientes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser ce médicament dans les pathologies et/ou situations décrites ci-dessous :
- Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (cf Indications, Interactions).
- En association avec le millepertuis (cf Interactions).
- En association avec le dasabuvir, l'ombitasvir et le paritaprévir (cf Interactions).
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, par exemple) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, par exemple).
- Présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC).
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) tels que :
  - diabète avec symptômes vasculaires,
  - hypertension artérielle sévère,
  - dyslipoprotéinémie sévère.
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
- Atteinte hépatique en cours d'évolution.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés.
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'utilisation concomitante de Diane 35 µg, comprimé enrobé et de médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diane 35 µg, comprimé enrobé est une association estroprogestative, composée d'un progestatif, l'acétate de cyprotérone, et d'un estrogène, l'éthinylestradiol, et est administré pendant 21 jours au cours de chaque cycle menstruel. Sa composition est similaire à celle d'un contraceptif oral combiné (COC).
Durée de traitement :
Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant (cf Posologie/Mode d'administration).
L'arrêt du traitement par Diane 35 µg, comprimé enrobé doit faire discuter avec la patiente le besoin d'une contraception.
Les données cliniques et épidémiologiques concernant les associations estroprogestatives sont principalement issues des données obtenues avec d'autres associations estroprogestatives orales. C'est pourquoi les mises en gardes présentées ci-dessous s'appliquent également à Diane 35 µg, comprimé enrobé.
Si l'un(e) des affections/facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfices de l'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé, doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant de commencer à utiliser Diane 35 µg, comprimé enrobé.
En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin devra alors décider s'il est nécessaire d'interrompre l'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé.
Risque thromboembolique veineux et artériel :
Avant la prescription, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique veineux et artériel, et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi.
La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement : céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire.
Troubles vasculaires :
- L'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux comparé à une non-utilisation. Le sur-risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) est maximal au cours de la première année d'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans contraceptif oral d'au moins un mois. Les événements thromboemboliques veineux peuvent être fatals dans 1 à 2 % des cas.
- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des ETV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de Diane 35 µg, comprimé enrobé que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel/du gestodène/de la drospirénone.
- Il est possible que l'on compte, parmi les utilisatrices de Diane 35 µg, comprimé enrobé, des patientes pouvant présenter un risque cardiovasculaire accru de façon inhérente, comme celui associé au syndrome des ovaires polykystiques.
- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, par exemple au niveau des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.
- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle ou d'un accident vasculaire cérébral peuvent être notamment : douleur et/ou gonflement unilatéral inhabituel de la jambe ; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ; essoufflement soudain ; apparition soudaine d'une toux ; céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ; perte soudaine de la vision, partielle ou totale ; diplopie ; troubles du langage ou aphasie ; vertiges ; perte de connaissance avec ou sans convulsions focalisées ; affaiblissement ou engourdissement très marqué touchant subitement un hémicorps ou une partie du corps ; troubles moteurs ; douleur abdominale aiguë.
- Les accidents thromboemboliques artériels peuvent être d'évolution fatale.

Le risque thromboembolique veineux augmente dans les cas suivants :
- âge ;
- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans). Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Diane 35 µg, comprimé enrobé ;
- antécédents familiaux (événements thromboemboliques veineux survenus dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal ;
- immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention sur les jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du médicament (au moins quatre semaines à l'avance, en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si l'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé n'a pas été interrompue à l'avance ;
- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).

Le risque thromboembolique artériel ou d'accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants :
- âge ;
- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans). Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Diane 35 µg, comprimé enrobé ;
- dyslipoprotéinémie ;
- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2) ;
- hypertension artérielle ;
- migraine ;
- valvulopathie cardiaque ;
- fibrillation auriculaire ;
- antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal.

Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, par exemple) et la drépanocytose.
L'augmentation du risque thromboembolique en période post-partum doit être prise en compte (pour plus d'informations, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé (pouvant être le signe précurseur d'un accident vasculaire cérébral [AVC]) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de Diane 35 µg, comprimé enrobé.
Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant Diane 35 µg, comprimé enrobé de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé doit être interrompue. En raison de la tératogénicité de certains traitements anticoagulants par voie orale, une autre méthode de contraception doit être envisagée si nécessaire.
Cancers gynécologiques :
Certaines études épidémiologiques suggèrent que les associations estroprogestatives orales pourraient être associées à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le *papilloma virus* humain (HPV).
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous association estroprogestative orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une association estroprogestative orale.
Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une association estroprogestative orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.
Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette association estroprogestative orale ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en n'ayant jamais utilisé.
Autres :
Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices d'associations estroprogestatives orales.
Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous associations estroprogestatives orales, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.
Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'associations estroprogestatives orales.
Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous associations estroprogestatives orales ou prenant Diane 35 µg, comprimé enrobé. Cette augmentation est rarement cliniquement significative.
Toutefois, si les chiffres tensionnels élevés persistent, il convient d'arrêter le traitement par Diane 35 µg, comprimé enrobé et de prendre en charge l'hypertension artérielle.
S'il est jugé nécessaire de maintenir le traitement par Diane 35 µg, comprimé enrobé, celui-ci pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des associations estroprogestatives orales, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du traitement jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.
La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le traitement.
Les associations estroprogestatives orales peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une association estroprogestative orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une association estroprogestative orale.
Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous associations estroprogestatives orales.
Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous associations estroprogestatives orales doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de Diane 35 µg, comprimé enrobé peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des métrorragies et des « spottings » peuvent apparaître, plus particulièrement pendant les premiers mois d'utilisation. Ils cessent en général spontanément et il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement. Si ces saignements persistent ou apparaissent pour la première fois après une utilisation prolongée, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose.
Chez certaines femmes, sous association estroprogestative orale, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si l'association estroprogestative orale a été prise comme décrit dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si l'association estroprogestative orale n'a pas été prise correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le traitement.

Augmentations des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Examen clinique :

Un examen médical complet (incluant un examen clinique, le recueil des antécédents médicaux et familiaux) est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement ; celui-ci tiendra compte des contre-indications (cf Contre-indications) et des mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente. Ils porteront généralement sur : le poids, la tension artérielle, les seins, l'appareil génital, le frottis cervicovaginal, la triglycéridémie et la cholestérolémie, la glycémie.
Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient.
Les femmes doivent de plus être informées que Diane 35 µg, comprimé enrobé ne protège pas contre l'infection au VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Excipients :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

NB : le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.
- Effets d'autres médicaments sur Diane 35 µg, comprimé enrobé : une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Associations contre-indiquées :
- Contraceptif hormonal : utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (cf Contre-indications).
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de l'association estroprogestative orale, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet contraceptif dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Dasabuvir ; Ombitasvir ; Paritaprévir : augmentation de l'hépatotoxicité. L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Diane 35 µg, comprimé enrobé doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. DIANE 35 µg, comprimé enrobé peut être réutilisée 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Associations déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; dabrafénib ; inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (névirapine et efavirenz) : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l'association estroprogestative orale.
- Lamotrigine : éviter de mettre en route une association estroprogestative orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
  Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Modafinil : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.
- Nelfinavir : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en association estroprogestative orale.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.
- Topiramate : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Pour des doses de topiramate ⩾ 200 mg/jour, risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations en estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Aprépitant : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Diminution des concentrations de l'estroprogestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.
- Bocéprévir : utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir.
- Bosentan : utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l'association estroprogestative orale.
- Elvitégravir : utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol. Diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif.
- Griséofulvine : utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l'association estroprogestative orale.
- Lamotrigine : surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une association estroprogestative orale et après son arrêt.
  Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Télaprévir : utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.
  Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir.

Association à prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

Autres formes d'interactions :
- Examens biologiques : l'utilisation d'associations estroprogestatives orales peut influencer les résultats de certains examens biologiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
- Pour l'éthinylestradiol : en clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif, en début de grossesse, des estrogènes administrés seuls ou en association.
- Pour l'acétate de cyprotérone : les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet féminisant dose-dépendant de l'acétate de cyprotérone.
  En clinique, le risque est potentiel en cas de fortes doses administrées pendant la période de différenciation sexuelle (de la 8e semaine d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un suivi d'une centaine de grossesses.
- Diane 35 µg, comprimé enrobé n'est pas indiqué pendant la grossesse.
  En cas de doute sur l'éventualité d'une grossesse, un test sera pratiqué avant le début du traitement.
  La découverte d'une grossesse, en cours de traitement, ne justifie pas l'interruption de la grossesse ; néanmoins, le traitement par Diane 35 µg, comprimé enrobé devra être arrêté.

ALLAITEMENT : Les substances actives sont excrétées dans le lait maternel.
L'utilisation de Diane 35 µg, comprimé enrobé est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant Diane 35 µg, comprimé enrobé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables rapportés avec Diane 35 µg, comprimé enrobé sont répertoriés ci-dessous par Classe Système Organe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrique.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : humeur dépressive, modification de l'humeur, diminution de la libido, augmentation de la libido.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : céphalées, migraine.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : irritation oculaire par les lentilles de contact.

Affections vasculaires :
- Rare : événements thromboemboliques.
- Fréquence indéterminée : augmentation de la pression artérielle/hypertension.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : rash, urticaire, érythème noueux, érythème multiforme.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée : douleurs mammaires, tension mammaire, hypertrophie mammaire, pertes vaginales, écoulement mammaire.

Investigations :
- Fréquence indéterminée : prise de poids, perte de poids.

Chez les femmes avec des antécédents d'angiœdème exogène, les estrogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angiœdème.
Les effets indésirables graves suivants, décrits en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, ont été signalés chez des femmes utilisant Diane 35 µg, comprimé enrobé :
- Événements thromboemboliques veineux (phlébite, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Événements thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Effets à l'arrêt du traitement :
Aménorrhées post-thérapeutiques : des aménorrhées avec anovulation (survenant plus volontiers chez les femmes ayant des antécédents de cycles irréguliers) peuvent s'observer à l'arrêt du traitement. Elles disparaissent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.
Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices d'associations estroprogestatives orales sont également décrits à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :
- Événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Événements thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Hypertension artérielle.
- Hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie), diabète.
- Modification de la tolérance au glucose et de la résistance périphérique à l'insuline.
- Saignements intermenstruels, oligoménorrhée, aménorrhée.
- Adénome hypophysaire à prolactine (éventuellement révélé par une galactorrhée).
- Vertiges, modification de la vision.
- Perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de l'association estroprogestative orale jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique.
- Tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Chloasma.
- Survenue ou aggravation des symptômes d'angiœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.
- Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les associations estroprogestatives orales n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, endométriose, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique, lithiase biliaire.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'une association estroprogestative orale reste inconnue (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut se manifester par des signes digestifs (nausées, vomissements...), des troubles du cycle et des hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiandrogènes et estrogènes, code ATC : G03HB01.
Association estro-antiandrogénique, faiblement dosée en estrogène, Diane 35 microgrammes, comprimé enrobé, possède les propriétés des deux substances :
- L'effet spécifique antiandrogénique de l'acétate de cyprotérone, par inhibition compétitive de la liaison de la 5-α-dihydrotestostérone au récepteur cytosolique des cellules cibles, qui freine la production et l'excrétion de sébum, la croissance et le développement du poil. Dérivé de la 17-α-hydroxyprogestérone, il a une action progestative. Son action antigonadotrope est amplifiée par celle de l'éthinylestradiol. L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action estrogénique mais un effet antiestrogène, ni d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.
- L'effet trophique sur l'endomètre et l'action antigonadotrope des 35 µg d'éthinylestradiol.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après absorption rapide et totale, les deux substances actives suivent chacune une voie métabolique propre :
- L'éthinylestradiol circulant est transformé en dérivé sulfoconjugué. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il est éliminé avec une demi-vie d'environ 24 heures dans les urines et dans les selles. Les métabolites urinaires sont glycuronoconjugués.
- L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique sans important effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il présente une certaine affinité pour le tissu adipeux d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ après métabolisation principa-

lement hépatique. L'élimination est complète, pour ⅓ urinaire et ⅔ fécale, à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15-β-hydroxycyprotérone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association. Les études de toxicité aiguë n'indiquent pas de risque particulier, en cas d'ingestion accidentelle d'une forte dose d'estroprogestatif.

Les études en administration réitérée n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

Les tests classiques de mutagenèse in vivo et in vitro n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni génotoxique. Cependant, des études plus récentes ont montré que l'acétate de cyprotérone, comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente, pouvait induire la formation d'adduits d'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN) sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.

Administré in vivo chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être pré-néoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques accumulées jusqu'à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932969753 (1987, RCP rév 26.09.17) 1 x 21.
3400932969814 (1987, RCP rév 26.09.17) 3 x 21.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

DIASEPTYL ®
solution pour application cutanée
chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 0,5 % :
Flacons pulvérisateurs de 75 ml et de 125 ml, avec pompe.

COMPOSITION	*p 100 g*
Chlorhexidine (DCI) digluconate solution ..	0,5 g

(sous forme de solution de digluconate de chlorhexidine à 20 %)

Excipients : décylglucoside (Oramix NS 150), glycérol, trolamine, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue.

Remarque : Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants ; ils réduisent temporairement le nombre des micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

2 applications cutanées par jour.

Durée de traitement : 7 à 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution est prête à l'emploi.

Pulvériser la solution directement sur les plaies.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à l'un des composants.
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles ou sur les muqueuses.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette spécialité ne peut pas être utilisée pour la désinfection du matériel microchirurgical, ni pour l'antisepsie de la peau saine avant acte chirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Usage externe exclusivement.
- Risque de sensibilisation à la chlorhexidine.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque de passage systémique ne peut être exclu. Ces effets systémiques pourraient être favorisés par la répétition des applications, par l'utilisation sur une grande surface cutanée, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

DC INTERACTIONS

Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter, sauf avec les autres composants cationiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ne pas appliquer la solution sur les seins pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque d'allergie locale, se manifestant généralement par un eczéma de contact.

Risque d'allergie générale pouvant aller (rarement) jusqu'au choc anaphylactique, notamment en cas d'utilisation sur :
- la peau lésée,
- les muqueuses,
- les ulcérations des membres inférieurs, avec possibilité d'aggravation d'une lésion surinfectée lors d'utilisation prolongée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë *per os* de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable). Contacter un centre antipoison.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptique (code ATC : D08AC02 ; D : dermatologie).
- Antiseptique bactéricide à large spectre.
- Groupe chimique : bisdiguanide.
- Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce, en moins de 5 minutes, *in vitro*, une activité bactéricide sur les germes Gram + et, à moindre degré, Gram –.
- Activité fongicide sur Candida albicans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée de la chlorhexidine par la peau, à l'état physiologique, est négligeable, même chez le nouveau-né.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949409877 (2010, RCP rév 18.02.16) fl pulv 75 ml.
3400936918498 (2005, RCP rév 18.02.16) fl pulv 125 ml.

Prix : 2,67 € (1 flacon pulvérisateur de 125 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Flacon pulvérisateur de 75 ml : Non remb Séc soc. Non agréé Collect.

Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologiques DUCRAY.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DICETEL ®
pinavérium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond, biconvexe, gravé « 50 » sur une face ; jaunâtre à orange) : Boîte de 20.

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond, biconvexe, gravé « 100 » sur une face ; jaunâtre à orange) : Boîte de 30.

COMPOSITION	*p cp*
Pinavérium bromure	50 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : silice hydrophobe colloïdale, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté.

Pelliculage : copolymère basique de métacrylate de butyle, talc, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

Comprimé pelliculé à 50 mg :

La posologie est de 3 à 4 comprimés par jour.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 6 comprimés par jour.

Comprimé pelliculé à 100 mg :

La posologie est de 2 comprimés par jour en deux prises, matin et soir.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi du bromure de pinavérium n'ont pas été étudiées chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être ingérés sans les croquer, ni les sucer, avec un grand verre d'eau au milieu des repas afin d'éviter un contact du pinavérium avec la muqueuse œsophagienne (risque de lésions œsophagiennes, cf Effets indésirables).

Ne pas avaler les comprimés en étant allongé, ni juste avant l'heure du coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Du fait d'un risque d'atteinte digestive haute, dont des ulcérations œsophagiennes, il est important de respecter scrupuleusement le mode d'administration. La prudence est recommandée chez les patients avec des lésions œsophagiennes préexistantes ou/et une hernie hiatale, qui doivent être particulièrement attentifs au respect du mode d'administration (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Les comprimés doivent être avalés en position assise, sans être croqués ni sucés, avec un grand verre d'eau au milieu du repas. Ne pas s'allonger pendant 30 minutes suivant la prise.

Dicetel, comprimé pelliculé, ne doit pas être administré chez l'enfant compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :

+ Médicaments atropiniques :

L'administration concomitante avec des substances anticholinergiques peut accroître l'effet spasmolytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de bromure de pinavérium chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes concernant les effets sur la gestation, ou sur le développement embryonnaire/fœtal, ou sur la parturition ou sur le développement postnatal. Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Dicetel, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si c'est indispensable.

De plus, la présence de bromure doit être prise en compte. En effet, l'administration de bromure de pinavérium en fin de grossesse pourrait affecter le nouveau-né au plan neurologique (hypotonie, sédation).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas d'information suffisante sur l'excrétion de Dicetel, comprimé pelliculé dans le lait maternel chez l'Homme ou l'animal. Les données physico-chimiques et pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles sur Dicetel, comprimé pelliculé montrent une excrétion dans le lait maternel, et un risque chez le nourrisson ne peut être exclu. Dicetel, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études chez le rat évaluant l'effet du bromure de pinavérium sur la fertilité et les fonctions de reproduction, ont montré des effets indésirables sur la fertilité de la femelle à la dose de 50 mg/kg et la dose sans effet toxique (NOAEL) était de 25 mg/kg. La dose sans effet toxique (NOAEL) sur la fertilité du mâle était de 50 mg/kg.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de dysphagie, d'œsophagite, voire d'ulcération digestive haute, dont des ulcérations œsophagiennes pouvant être favorisées par le non-respect des recommandations de prise (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du suivi après la commercialisation de Dicetel comprimé pelliculé.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence précisément.

Affections du système gastro-intestinal :

Troubles digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements et dysphagie.

Affections de la peau et du tissus sous-cutané :

Rash, prurit, urticaire, érythème.

Affections du système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité (y compris œdème de Quincke).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A des posologies supérieures à 600 mg, des troubles digestifs tels que diarrhées, nausées, vomissements et douleurs abdominales peuvent survenir. Dans la pharmacovigilance après commercialisation, un seul cas de surdosage accidentel sans effet indésirable a été rapporté. Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce jour. Un traitement symptomatique peut être recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux (code ATC : A03AX04).

Le bromure de pinavérium est un spasmolytique, dont les effets s'exercent sélectivement au niveau du tube digestif. C'est un antagoniste calcique qui inhibe l'entrée du calcium au niveau de la cellule musculaire lisse intestinale. Chez l'animal, le pinavérium réduit directement et indirectement les effets des stimulations des afférences sensitives. Il est dénué d'effet anticholinergique. Il est également dépourvu d'effet cardiovasculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le bromure de pinavérium est absorbé rapidement, atteignant le pic de concentration plasmatique en 1 heure. Le médicament est intensément métabolisé et éliminé par le foie.

La demi-vie d'élimination est de 1,5 heure. La biodisponibilité absolue de la forme orale est très faible (< 1 %). L'élimination s'effectue principalement dans les fèces.

La liaison aux protéines plasmatiques du bromure de pinavérium est élevée (95-97 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité :

La toxicité du bromure de pinavérium après administration orale est faible. Les signes de toxicité étaient essentiellement limités à des signes généraux de toxicité, des symptômes gastro-intestinaux et des symptômes affectant le système nerveux central.

Génotoxicité et potentiel carcinogène :

Le bromure de pinavérium n'a pas montré d'effet génotoxique ou carcinogène.

Toxicité de la reproduction :

Les études chez le rat évaluant l'effet du bromure de pinavérium sur la fertilité et les fonctions de reproduction, ont montré des effets indésirables sur la fertilité de la femelle à la dose de 50 mg/kg et la dose sans effet toxique (NOAEL) était de 25 mg/kg. La dose sans effet toxique (NOAEL) sur la fertilité du mâle était de 50 mg/kg. Le bromure de pinavérium n'a pas montré d'effet significatif sur le développement pré ou post-natal.

Les études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effets tératogènes. La dose sans effet toxique (NOAEL) était de 50 mg/kg chez le rat et de 60 mg/kg chez le lapin.

Des doses supérieures de 150 mg/kg chez le rat et de 180 mg/kg chez le lapin ont montré une toxicité maternelle marquée.

Le passage du bromure de pinavérium dans le placenta et dans le lait n'a pas été étudié.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932723836 (1995, RCP rév 03.07.17) cp 50 mg.
3400933876203 (1995, RCP rév 03.07.17) cp 100 mg.

Prix : 3,26 € (20 comprimés à 50 mg).
5,05 € (30 comprimés à 100 mg).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

DICYNONE ®
étamsylate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (blanc) *:* Boîte de 20, sous plaquettes.

Solution injectable à 250 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Étamsylate (DCI)	500 mg

Excipients : sulfite de sodium, acide stéarique, amidon de blé, cellulose microcristalline, povidone, dihydrogénocitrate de sodium.

Excipients à effet notoire : amidon de blé (gluten), sulfites.

Solution injectable :	*p ampoule*
Étamsylate (DCI)	250 mg

Excipients : solution diluée de sulfite monosodique, bicarbonate de sodium, eau ppi.

Excipients à effet notoire : sulfites.

DC **INDICATIONS**

Comprimé à 500 mg :

- Utilisé dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement d'appoint des ménométrorragies après bilan étiologique.
- Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Solution injectable à 250 mg/2 ml :

En médecine :

Proposé dans le traitement des :

- saignements par fragilité capillaire,
- ménorragies sans causes organiques décelables.

En chirurgie générale ou spécialisée (ORL, ophtalmologie, gynécologie) :

Proposé pour :

- diminuer les pertes sanguines au cours des interventions chirurgicales, en particulier hémorragies en nappe, chez les malades sous anticoagulants.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Comprimé à 500 mg :

3 comprimés par jour.

Solution injectable à 250 mg/2 ml :

Adultes :

- En urgence : 2 à 3 ampoules, 3 fois par jour, en IV ou IM.
- En préopératoire : 1 heure avant l'intervention, 2 ampoules IV ou IM.
- En peropératoire : à la demande.
- En postopératoire : 1 ampoule IV ou IM, 2 fois par jour.

Population pédiatrique (nourrissons et enfants) :

Même schéma thérapeutique que chez l'adulte en réduisant la posologie de moitié.

NB : la solution injectable peut être utilisée :

- par voie orale : diluée dans un demi-verre d'eau,
- localement : en tamponnements.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'étamsylate et/ou à l'un des autres composants.
- Comprimé : ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Comprimé et solution injectable :

- Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- Plusieurs cas de fièvre isolée et réapparaissant en cas de reprise du traitement ont été rapportés avec l'étamsylate. En cas d'apparition d'une fièvre, le traitement doit être arrêté et ne doit pas être repris.
- En l'absence d'information sur l'innocuité de l'étamsylate chez les patients atteints de porphyrie aiguë, ce médicament est déconseillé chez ces patients.

Comprimé :

- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Si Dicynone comprimé est administré pour diminuer une ménorragie importante et/ou prolongée et qu'aucune amélioration n'est observée, d'éventuelles causes pathologiques doivent être recherchées et exclues.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise d'étamsylate à doses thérapeutiques peut fausser le dosage enzymatique de la créatinine en donnant des valeurs plus basses.

Pendant le traitement avec l'étamsylate, le prélèvement d'échantillon (par exemple une prise de sang) requis pour les tests de laboratoire doit être fait avant la première administration quotidienne du médicament afin de minimiser toute interaction potentielle d'étamsylate avec les tests de laboratoire.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation d'étamsylate chez les femmes enceintes sont limitées.

Les études menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'étamsylate pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organe. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles gastro intestinaux :

Fréquence indéterminée : nausées, diarrhées, vomissements.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquence indéterminée : éruption cutanée.

Troubles généraux et réactions au point d'injections :

Fréquence indéterminée : fièvre.

Troubles du système nerveux :

Fréquence indéterminée : céphalées.

Troubles sanguins et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : agranulocytose, neutropénie.

Troubles du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité principalement à type d'urticaire, imposant l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

A ce jour aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Dans le cas d'un surdosage, le traitement sera symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Autre hémostatique systémique (code ATC : B02BX01).

Effets pharmacodynamiques :

Amélioration de l'adhésivité plaquettaire et restauration de la résistance capillaire.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Chez l'homme :

- Voie orale : l'étamsylate est lentement absorbé. Après une prise de 500 mg, le pic de concentration plasmatique est obtenu au bout de 4 heures. Il est de 15 µg/ml. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 8 heures.
- Voie injectable : 1 heure après l'injection (IV ou IM) de 500 mg d'étamsylate, on obtient une concentration plasmatique de 30 µg/ml. Les demi-vies plasmatiques sont respectivement de 1,9 heure (IV) et 2,1 heures (IM).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est élevé : il est de l'ordre de 95 %.

L'étamsylate est éliminé essentiellement par voie urinaire, sous forme inchangée (> 80 %).

DP **INCOMPATIBILITÉS**

Solution injectable à 250 mg/2 ml : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture (ampoules) : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930309063 (1968/87, RCP rév 25.11.16) cp 500 mg.
3400930308813 (1965/87, RCP rév 22.11.16) sol inj.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : sanofi-aventis France.

Exploitant :

VIFOR France
Tour Franklin. 100-101, Terrasse Boieldieu
La Défense 8. 92042 Paris - La Défense cdx
Tél : 01 41 06 58 90. Fax : 01 41 06 58 99
Info médic : Tél : 0 800 400 160
Pharmacovigilance : Tél : 0 800 300 037

DIDRONEL voie orale

acide étidronique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Traitements associés
- Rhumatologie / Maladie de Paget
- Rhumatologie / Ostéoporose

DIFFERINE ®

adapalène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,1 % : Tube de 30 g.

Gel à 0,1 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Crème :	p tube
Adapalène (DCI)	30 mg

Excipients : carbomère 974P, sesquistéarate de macrogol 1000 méthylglucose, glycérol, perhydrosqualène naturel, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), édétate de sodium, sesquistéarate de méthyl glucose, phénoxyéthanol, cyclométhicone, solution d'hydroxyde de sodium à 10 %, eau purifiée.

Gel :	p tube
Adapalène (DCI)	30 mg

Excipients : carbomère 980, propylèneglycol, poloxamère 182, édétate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), phénoxyéthanol, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Acné de sévérité moyenne, particulièrement indiqué dans l'acné rétentionnelle.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée.

Appliquer la valeur d'un pois de gel ou de crème en la répartissant sur les lésions acnéiques en évitant les yeux et les lèvres, une fois par jour avant le coucher après avoir lavé et bien séché la peau.

L'amélioration clinique devrait être visible après 4 à 8 semaines de traitement, avec une amélioration nette au bout de 3 mois de traitement. La tolérance du gel ou de la crème d'adapalène a été démontrée sur une période de 6 mois de traitement. Il est recommandé d'évaluer l'amélioration du patient après 3 mois de traitement.

En cas d'arrêt du traitement ou de diminution de la fréquence des applications en raison de phénomènes d'irritation, il est possible de reprendre ou de réaugmenter le rythme des applications selon la tolérance du patient au traitement.

Une augmentation des quantités appliquées n'améliorerait ni l'activité, ni la rapidité d'action du produit, mais pourrait provoquer rougeur, desquamation et inconfort.

La tolérance et l'efficacité de Differine n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Si une réaction de type réaction d'hypersensibilité ou une irritation sévère apparaissent, l'utilisation du gel ou de la crème devra être interrompue provisoirement, voire définitivement.

En cas d'application accidentelle sur les muqueuses (yeux, bouche, narines) ou sur les plaies ouvertes, rincer soigneusement à l'eau tiède.

Du fait du caractère légèrement irritant du gel ou de la crème, l'usage concomitant de produits cosmétiques nettoyants astringents et d'agents desséchants ou irritants (tels que produits parfumés ou alcoolisés) est à éviter.

Le gel ou la crème d'adapalène appliqués le soir peuvent être également utilisés avec d'autres traitements antiacnéiques appliqués le matin, par exemple, des lotions à l'érythromycine (4 %) ou à la clindamycine (1 %) ou des gels aqueux au peroxyde de benzoyle à des concentrations allant jusqu'à 10 %.

L'exposition au soleil et aux lampes à ultraviolets provoque une irritation supplémentaire. Éviter en conséquence une exposition pendant le traitement dans toute la mesure du possible.

Le traitement pourra cependant être poursuivi si l'exposition solaire est réduite au minimum (protection par le port d'un chapeau et l'utilisation d'une crème écran solaire) et le rythme des applications ajusté.

En cas d'exposition exceptionnelle au soleil (une journée à la mer par exemple), ne pas appliquer la veille, le jour même et le lendemain.

Si une exposition préalable a entraîné des brûlures (« coup de soleil »), attendre un complet rétablissement avant d'entreprendre le traitement.

Crème :

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Gel :

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'adapalène est stable à l'oxygène et à la lumière et chimiquement non réactif. L'utilisation de l'adapalène avec d'autres médicaments topiques antiacnéiques, comme par exemple le phosphate de clindamycine ou le peroxyde de benzoyle, ne produit pas de dégradation mutuelle.

L'adapalène étant faiblement absorbé par la peau, l'interaction avec des médicaments administrés par voie systémique est donc peu probable.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études chez l'animal par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses systémiques élevées.

L'expérience clinique avec l'adapalène appliqué localement pendant la grossesse est limitée mais les quelques données disponibles ne montrent pas d'effet nocif chez les patientes exposées en début de grossesse.

En raison des données disponibles limitées et du fait qu'un très faible passage cutané de l'adapalène est possible, Differine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

En cas de grossesse inattendue, le traitement doit être arrêté.

ALLAITEMENT :

Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite après application cutanée de Differine.

Aucun effet chez le nourrisson allaité n'est attendu car l'exposition systémique à Differine de la femme allaitante est négligeable.

Differine peut être utilisé pendant l'allaitement. Afin d'éviter une exposition cutanée accidentelle du nourrisson, l'application de Differine sur la poitrine doit être évitée durant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables rapportés au cours d'essais cliniques et depuis la mise sur le marché de Differine sont classés par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Sécheresse cutanée, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème
	Peu fréquent	Dermatite de contact, gêne cutanée, coup de soleil, prurit, exfoliation cutanée, acné
	Indéterminé	Douleur cutanée, gonflement cutané
Affections oculaires	Indéterminé	Irritation des paupières, érythème de la paupière, prurit au niveau des paupières, gonflement des paupières

DC **SURDOSAGE**

La toxicité par voie orale chez la souris est supérieure à 10 mg/kg. Malgré le faible risque d'ingestion accidentelle, il faut envisager la possibilité d'un lavage gastrique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antiacnéique local (D : dermatologie).

Bien que dans le traitement de l'acné une polythérapie soit fréquente, la classification retenue : acné sévère, acné moyenne, acné mineure à modérée a été établie dans le cadre d'une monothérapie.

L'adapalène est un composé type rétinoïde, chimiquement stable, et qui possède en plus des propriétés anti-inflammatoires. Sur le plan du mécanisme d'action, l'adapalène se lie de la même manière que la trétinoïne aux récepteurs spécifiques nucléaires mais non à la protéine du récepteur cytosolique.

L'adapalène possède une activité comédolytique dans le modèle de souris rhino et a également des effets sur les processus anormaux de kératinisation et de différenciation épidermique, tous deux présents dans la pathogénie de l'acné.

Le mode d'action de l'adapalène semble être une normalisation de la cohésion des cellules de l'épithélium folliculaire, qui se traduit par une diminution de la formation des microcomédons.

L'adapalène a une activité anti-inflammatoire in vivo et in vitro (tests anti-inflammatoires standards). L'adapalène agit en inhibant les réponses chimiotactique et chimiocinétique des leucocytes polynucléaires humains ainsi que le métabolisme de l'acide arachidonique par lipo-oxydation lors de stimuli inflammatoires. Ce profil pharmacologique peut laisser espérer une activité de l'adapalène sur la composante inflammatoire de l'acné.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'adapalène est faiblement absorbé par la peau (environ 4 % de la dose appliquée). Le métabolisme se fait principalement par O-déméthylation, hydroxylation, conjugaison ; son excrétion est observée principalement par voie biliaire.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Ne pas congeler.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934376313 (1997, RCP rév 03.09.02) crème.
3400933788742 (1995, RCP rév 12.11.99) gel.

Prix : 4,00 € (crème, tube de 30 g).
4,00 € (gel, tube de 30 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

DIFFU-K®

chlorure de potassium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 600 mg (jaune et blanc) : Boîte de 40.

COMPOSITION *p gélule*

Chlorure de potassium micro-encapsulé* .... 600 mg

Excipients : stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172). *Calibrage :* n° 0.

Teneur en potassium : 8 mEq par gélule.

* Composition du potassium microencapsulé : chlorure de potassium (80 à 90 %), éthylcellulose (20 à 10 %), adjuvants intermédiaires de microencapsulation : cyclohexane, polyéthylène C10.

DC INDICATIONS

Traitement des hypokaliémies, en particulier médicamenteuses (salidiurétiques, corticoïdes, laxatifs).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement préventif :
2 à 3 gélules par jour, soit 16 à 24 mmol (mEq/j).
Traitement curatif :
5 à 12 gélules par jour, soit 40 à 96 mmol (mEq/j).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie ou toute situation pouvant entraîner une hyperkaliémie, en particulier :
- insuffisance rénale,
- syndromes addisoniens,
- diabète non contrôlé (car acidose métabolique),
- myotonie congénitale,
- traitement concomitant par un diurétique épargneur de potassium seul ou associé (sauf sous contrôle strict de la kaliémie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Contrôle de la kaliémie avant et pendant le traitement.
- Utiliser avec prudence chez le sujet âgé.
- La prise de ce médicament avec la ciclosporine, le tacrolimus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes de l'angiotensine II est déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments hyperkaliémiants :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : amiloride, canrénone, spironolactone, triamtérène : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Contre-indiqué sauf s'il existe une hypokaliémie.

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Éviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hyperkaliémie (avec risque de mort subite) : celle-ci est à prévenir par le contrôle de la kaliémie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- A forte dose, possibilité d'ulcération gastroduodénale. Certaines observations d'ulcération du grêle ont été rapportées avec certaines formes orales solides. Le risque ulcérogène est réduit du fait de la dispersion et de la dissolution lente des microcapsules de KCl.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage expose au risque d'hyperkaliémie.
Traitement symptomatique en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

- Supplémentation potassique :
  Sur le plan biologique, une hypokaliémie inférieure à 3,6 mmol/l (mEq) indique une carence en potassium.
  Cette carence peut être d'origine :
  - digestive : diarrhées, vomissements, laxatifs stimulants ;
  - rénale : par augmentation de l'excrétion urinaire en cas de maladie tubulaire, congénitale ou lors d'un traitement par salidiurétiques, corticoïdes ou amphotéricine B (IV), par consommation abusive d'alcalins ou de dérivés de la réglisse ;
  - endocrinienne : hyperaldostéronisme primaire (relève d'un traitement étiologique).
  Cette carence potassique, quand elle est symptomatique, se traduit par : fatigabilité musculaire, pseudo-paralysies, crampes et modifications de l'ECG, troubles de la repolarisation et hyperexcitabilité ventriculaire.
- L'ion chlorure : son apport permet de corriger l'alcalose métabolique souvent associée à l'hypokaliémie.
- La dispersion des microcapsules et la dissolution lente du KCl réduisent le risque d'une action ulcérogène du chlorure de potassium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Les microcapsules de KCl contenues dans les gélules de Diffu-K :
  - sont dispersées à l'intérieur de la lumière digestive, ce qui limite les concentrations au contact de la muqueuse ;
  - sont dissoutes lentement et libèrent en 10 heures le chlorure de potassium en solution. Cette dissolution lente est indépendante du pH du milieu.
- L'élimination du produit se fait essentiellement par voie urinaire (75 % de la quantité absorbée). L'excrétion est diminuée en cas d'insuffisance rénale avec possibilité d'hyperkaliémie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration orale de chlorure de potassium microencapsulé chez le rat et le chien pendant 13 semaines à des doses 20 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale envisagée chez l'homme n'a pas causé d'ulcération des muqueuses gastrique et intestinale.
Chez le rat et le chien, l'administration de chlorure de potassium microencapsulé n'a pas affecté leur croissance pondérale, ni leur comportement, leur crase sanguine, leurs fonctions hépatique et rénale, ou la structure histologique de leurs principaux organes. Cela n'a pas non plus affecté significativement leur activité électrique cardiaque.
Chez le singe cynomolgus, le pouvoir d'irritation gastro-intestinale des différentes présentations de chlorure de potassium étudiées n'a pas produit d'irritation du tube digestif susceptible d'être décelée par un examen macroscopique ou microscopique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932905997 (1983, RCP rév 18.04.14).
Prix : 1,76 € (40 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

DIFICLIR®

fidaxomicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (de forme oblongue de 14 mm, portant la mention « FDX » gravée sur une face et « 200 » sur l'autre face ; blanc à blanchâtre) : 20 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Fidaxomicine (DCI) .... 200 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (maïs), hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), talc, polyéthylèneglycol, lécithine (de soja).

DC INDICATIONS

Dificlir est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) : cf Pharmacodynamie.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et personnes âgées (⩾ 65 ans) :
La dose recommandée est de 200 mg (un comprimé) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, Dificlir doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, Dificlir doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Dificlir est utilisé par voie orale.
Dificlir peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des réactions d'hypersensibilité, y compris des angiœdèmes sévères, ont été rapportées (cf Effets indésirables). Si une réaction allergique sévère survient durant le traitement par Dificlir, le médicament doit être arrêté et des mesures appropriées doivent être prises.
- Chez certains patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité, des antécédents d'allergie aux macrolides ont été rapportés. La fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux macrolides.
- Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Pharmacocinétique).
- Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une colite pseudomembraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital.
- Il n'existe pas de données chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin concomitante. La fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez ces patients en raison du risque d'augmentation de l'absorption et du risque potentiel d'effets indésirables systémiques.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (cf Interactions, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Effet des inhibiteurs de la P-gp sur la fidaxomicine :
La fidaxomicine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante de doses uniques de ciclosporine A, un inhibiteur de la P-gp, et de fidaxomicine chez des sujets sains augmente la Cmax et l'ASC de la fidaxomicine respectivement de 4 et 2 fois, et la Cmax et l'ASC du métabolite actif principal OP-1118 respectivement de 9,5 et 4 fois. Sans pouvoir conclure sur la pertinence clinique de cette augmentation d'exposition, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp tels la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Effet de la fidaxomicine sur les substrats de la P-gp :
La fidaxomicine peut être un inhibiteur faible à modéré de la P-gp intestinale.
La fidaxomicine (200 mg deux fois par jour) a présenté un faible effet, mais sans pertinence clinique, sur l'exposition à la digoxine. Cependant, un effet plus important sur des substrats de la P-gp présentant une biodisponibilité plus faible, plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, tels que le dabigatran étexilate, ne peut pas être exclu.
Effet de la fidaxomicine sur d'autres transporteurs :
La fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP. La coadministration de 200 mg de fidaxomicine deux fois par jour avec une prise unique de 10 mg de rosuvastatine chez des sujets sains, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC_{inf} de la rosuvastatine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la fidaxomicine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Dificlir pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la fidaxomicine et de ses métabolites dans le lait maternel. Bien qu'aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités ne soit attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la fidaxomicine est faible, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il convient soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/d'exclure le traitement par Dificlir en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.
FERTILITÉ :
Dans les études menées chez le rat, la fidaxomicine n'a pas eu d'effets sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dificlir n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements, nausées et constipation.
Résumé des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables associés à la fidaxomicine administrée en deux prises par jour dans le traitement de l'infection à *Clostridium difficile*, rapportés chez au moins 2 patients ; les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes.
La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Résumé des effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Rash, prurit
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (angiœdème, dyspnée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Étourdissements, céphalées, dysgueusie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées, constipation
Peu fréquent	Météorisme abdominal, flatulences, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase

Description des effets indésirables observés :
Des réactions d'hypersensibilité aigues, telles que des angioedèmes ou des dyspnées, ont été rapportées après commercialisation (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable lié à un surdosage aigu n'a été rapporté pendant les études cliniques ou dans les données obtenues après commercialisation. Cependant, la survenue potentielle d'effets indésirables ne peut pas être exclue et des mesures générales symptomatiques sont recommandées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux, antibiotiques (code ATC : A07AA12).
Mécanisme d'action :
La fidaxomicine est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. La fidaxomicine est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle interfère avec l'ARN polymérase sur un site distinct de celui des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale se produit à une concentration 20 fois inférieure à celle nécessaire pour l'inhibition de l'enzyme d'Escherichia coli (1 µM *versus* 20 µM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. La fidaxomicine inhibe la sporulation de *Clostridium difficile in vitro*.
Rapport Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK/PD) :
La fidaxomicine étant un médicament d'action locale, le rapport PK/PD systémique ne peut pas être établi ; cependant, les données *in vitro* montrent que la fidaxomicine exerce une activité bactéricide temps-dépendante et suggèrent que la valeur du temps > CMI pourrait être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité clinique.
Concentrations critiques :
La fidaxomicine est un médicament d'action locale qui ne peut pas être utilisé pour traiter les infections systémiques ; la détermination d'une concentration

critique clinique n'est donc pas pertinente. Pour le couple fidaxomicine-*Clostridium difficile*, la valeur du seuil épidémiologique qui sépare la population sauvage des isolats présentant une résistance acquise, est $\geqslant$ 1,0 mg/l.

Spectre d'activité antimicrobienne :

La fidaxomicine est un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *Clostridium difficile*. Les CMI_{90} de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, pour *Clostridium difficile* sont respectivement de 0,25 mg/l et 8 mg/l. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif.

Effet sur la flore intestinale :

Des études ont montré que le traitement par la fidaxomicine n'a pas d'impact sur les concentrations fécales des *bacteroides* ou des autres composants majeurs du microbiote chez les patients présentant une ICD.

Mécanismes de résistance :

Aucun élément transférable conférant une résistance à la fidaxomicine n'a encore été décrit. De plus, aucune résistance croisée n'a été identifiée avec les autres classes d'antibiotiques incluant les β-lactamines, les macrolides, le métronidazole, les quinolones, la rifampicine et la vancomycine. Des mutations spécifiques de l'ARN polymérase sont associées à une diminution de la sensibilité à la fidaxomicine.

Efficacité clinique :

Dans les essais cliniques pivots, les taux de récurrences survenant dans les 30 jours après traitement ont été évalués en critère secondaire. Le taux de récurrences (y compris les rechutes) était significativement plus bas avec la fidaxomicine (14,1 % *versus* 26,0 %, IC à 95 % [– 16,8 %, – 6,8 %]). Cependant, ces essais n'ont pas été planifiés pour démontrer la prévention d'une réinfection par une nouvelle souche bactérienne.

Description de la population de patients dans les essais cliniques :

Au cours des deux essais cliniques menés chez des patients atteints d'une ICD, 47,9 % (479/999) des patients (population per protocole) étaient âgés de 65 ans et plus et 27,5 % (275/999) des patients ont reçu des traitements antibiotiques concomitants pendant la durée de l'étude. A l'inclusion, 24 % des patients présentaient au moins un des trois critères qui permettent d'évaluer la gravité de la maladie, à savoir : température corporelle > 38,5 °C, taux de leucocytes > 15 000 ou créatinine $\geqslant$ 1,5 mg/dl. Les patients présentant une colite fulminante et ceux ayant des épisodes multiples d'ICD (définis comme plus d'un épisode antérieur au cours des 3 mois précédents) ont été exclus de ces études.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la fidaxomicine dans un ou plusieurs sous-groupes pédiatriques dans l'entérocolite à *Clostridium difficile* (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité chez l'homme est inconnue. Après administration de 200 mg de fidaxomicine chez des adultes sains, la Cmax est d'environ 9,88 ng/ml et l'ASC_{0-t} de 69,5 ng x h/ml, avec un Tmax de 1,75 heure. Chez les patients présentant une ICD, les pics moyens de concentrations plasmatiques de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, ont tendance à être 2 à 6 fois plus élevées que chez les adultes sains. L'accumulation de la fidaxomicine ou de l'OP-1118 dans le plasma après l'administration de 200 mg de fidaxomicine toutes les 12 heures pendant 10 jours était très limitée.

Les Cmax plasmatiques de la fidaxomicine et de l'OP-1118 ont été inférieures de 22 % et 33 % après l'administration avec un repas à haute teneur en graisses par rapport à une administration à jeun, mais l'exposition (ASC_{0-t}) a été équivalente.

La fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des substrats de la P-gp.

Des études *in vitro* ont montré que la fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des inhibiteurs des transporteurs BCRP, MRP2 et OATP2B1, mais il n'a pas été établi qu'ils en soient des substrats. Dans les conditions d'utilisation clinique, la fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP (cf Interactions). La pertinence clinique de l'inhibition de MRP2 n'est pas encore connue.

Distribution :

Du fait de l'absorption très limitée de la fidaxomicine, le volume de distribution chez l'homme est inconnu.

Biotransformation :

Aucune analyse approfondie des métabolites dans le plasma n'a été réalisée en raison des niveaux faibles d'absorption systémique de la fidaxomicine. Un métabolite principal, l'OP-1118, est formé par hydrolyse de l'ester d'isobutyryle. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la formation d'OP-1118 est indépendante des enzymes du CYP450. Ce métabolite possède également une activité antimicrobienne (cf Pharmacodynamie).

La fidaxomicine n'exerce aucune activité inductrice ou inhibitrice sur les enzymes du CYP450 *in vitro*.

Élimination :

Après une dose unique de 200 mg de fidaxomicine, la majorité de la dose administrée (plus de 92 %) se retrouve dans les fèces sous forme de fidaxomicine ou de son métabolite OP-1118 (66 %). La principale voie d'élimination de la fidaxomicine disponible au niveau systémique n'a pas été caractérisée.

L'élimination dans les urines est négligeable (moins de 1 %).La fidaxomicine n'est pas détectable dans les urines humaines et l'OP-1118 n'est retrouvé qu'en très faibles quantités. La demi-vie de la fidaxomicine est d'environ 8 à 10 heures.

Populations particulières :

Les concentrations plasmatiques semblent être plus élevées chez les sujets âgés ($\geqslant$ 65 ans). Les concentrations de fidaxomicine et d'OP-1118 étaient environ 2 fois plus élevées chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Des données limitées chez des patients présentant une cirrhose hépatique chronique inclus dans les études de phase III ont montré que les concentrations plasmatiques médianes de fidaxomicine et d'OP-1118 peuvent être environ 2 et 3 fois plus élevées respectivement que chez les patients non cirrhotiques.

Des données limitées ne suggèrent aucune différence majeure des concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 entre les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine $\geqslant$ 50 ml/min).

Des données limitées suggèrent que le sexe, le poids et le groupe ethnique n'ont pas d'influence majeure sur la concentration plasmatique de fidaxomicine et d'OP-1118.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, et de toxicité sur les fonctions de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études d'embryofœtotoxicité et de fertilité n'ont pas montré de différence statistiquement significative chez des rats et des lapins traités avec la fidaxomicine par voie intraveineuse jusqu'à la dose de 6,3 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/11/733/004 ; CIP 3400922237671 (2011, RCP rév 22.08.16).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893843734 (comprimés pelliculés 200 mg) : 69,35 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 % dans les formes documentées d'infections à *C. difficile* (avec mise en évidence de la toxine dans les selles). Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe BV, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

ASTELLAS PHARMA

26, quai Charles-Pasqua. CS 90067

92309 Levallois-Perret cdx

Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits

Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

DIFRAREL ® 100

myrtille, bêta-carotène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (bleu clair) : Étuis de 20 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Vaccinium myrtillus, extrait anthocyanosidique	100 mg
Bêtacarotène	5 mg

Excipients : kieselguhr (diatomite pour œnologie), sucre glace amylacé, talc, amidon de maïs, stéarate de magnésium, colophane, huile essentielle de térébenthine type « Pinus pinaster », gomme laque, saccharose, gélatine, gomme arabique, dioxyde de titane, bleu patenté V, Opaglos 6000 (éthanol, gomme laque décirée, cire d'abeille blanche, cire de carnauba).

Teneur en saccharose : 200 mg/cp (soit 100 mg de glucose).

DC INDICATIONS

Chez l'adulte :

- Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus).
- Traitement symptomatique d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Un avis médical est nécessaire pour le traitement des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire et des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament réservé à l'adulte.

Voie orale.

POSOLOGIE :

3 à 6 comprimés par jour.

Le traitement doit être effectué par cure de 20 jours par mois, puis être renouvelé si nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler, sans les croquer, avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants du comprimé enrobé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rarement, survenue de troubles digestifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasculoprotecteur (C : système cardiovasculaire ; S : organes sensoriels).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930311714 (1987, RCP rév 01.02.12) 20 cp.
3400939003429 (2008, RCP rév 01.02.12) 60 cp.

Non remb Séc soc.

BIOCODEX

7, av Gallieni. 94250 Gentilly

Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01

Site web : http://www.biocodex.fr

DIFRAREL ® E

myrtille, alpha-tocophérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîtes de 24 et de 60, sous plaquettes thermoformées de 12.

COMPOSITION	*p cp*
Myrtille, extrait anthocyanosidique	50 mg
Alpha-tocophérol (concentrat d'acétate sous forme pulvérulente)	50 mg

Excipients : gélatine, acide silicique, cellulose microcristalline (Avicel PH 200), croscarmellose sodique (Acdisol), silice colloïdale anhydre (Aérosil 200). *Enrobage :* gélatine, gomme arabique, saccharose, amidon de maïs, talc, dioxyde de titane (E 171), Opaglos 6000.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles de la vision mésopique et scotopique (héméralopie), myopie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :

3 à 6 comprimés par jour.

Le traitement doit être effectué par cure de 20 jours par mois, puis être renouvelé si nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler, sans les croquer, avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants du comprimé enrobé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rarement : troubles digestifs mineurs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, une utilisation excessive pourra aggraver les effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament ophtalmologique, à visée vasculoprotectrice (S : organes sensoriels).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930311592 (1965/97, RCP rév 28.09.11) 24 cp.
3400937701068 (2006, RCP rév 28.09.11) 60 cp.

Non remb Séc soc.

BIOCODEX

7, av Gallieni. 94250 Gentilly

Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01

Site web : http://www.biocodex.fr

DIGESTODORON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes : Flacon de 30 ml muni d'un compte-gouttes (soit environ 600 gouttes/flacon).

COMPOSITION	*p 100 g*
Aspidium filix-mas, folium 1DH	35,5 g
Polypodium vulgare, folium 1DH	8,5 g
Scolopendrium officinale, folium 1DH	10 g
Salix alba, folium 1DH	11,5 g
Salix viminalis, folium 1DH	23 g
Salix vitellina, folium 1DH	11,5 g

Excipients : éthanol, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : éthanol 36 % (v/v).

Les souches sont des digestés fabriqués selon des méthodes de la Pharmacopée homéopathique allemande.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles fonctionnels digestifs : brûlures, météorisme, constipation, spasmes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

La posologie est de 8 à 15 gouttes, 3 fois par jour, à diluer dans un peu d'eau, un quart d'heure avant les repas.

Espacer les prises dès amélioration et arrêter le traitement dès la disparition des symptômes.

La durée du traitement ne doit pas dépasser un mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Agiter avant emploi.

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.

Refermer le flacon, par vissage du bouchon sur son pas de vis après usage.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Du fait de la présence de salicylates, Digestodoron ne doit pas être utilisé au cours du 3e trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient 36 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 0,21 g par dose (15 gouttes), ce qui équivaut à 5,3 ml de bière, 2,1 ml de vin par dose.
- L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Du fait de la présence de salicylates et par mesure de précaution, Digestodoron est déconseillé pendant les 1er et 2e trimestres de la grossesse et est contre-indiqué au cours du 3e trimestre de la grossesse.

Les salicylates passant dans le lait maternel, l'administration de Digestodoron est déconseillée chez la femme qui allaite.

En raison de la présence d'alcool, ce médicament est déconseillé durant la grossesse et durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament homéopathique.

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après première ouverture : 1 mois et demi.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930312544 (1949, RCP rév 28.09.15).

Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

DILATRANE ®
gélule à libération prolongée
théophylline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 50 mg (transparent), *à 100 mg, à 200 mg ou à 300 mg* (bleuté et transparent, contenant des microgranules) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p gélule*
Théophylline		50 mg
	ou	100 mg
	ou	200 mg
	ou	300 mg

Excipients (communs) : microgranules neutres (amidon de maïs, saccharose), éthylcellulose, copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (Eudragit L 100), povidone (PVP K 30), talc. *Enveloppe des gélules :* indigotine (E 132) sauf pour la gélule à 50 mg, gélatine. *Calibrage :* n° 4 (50 mg et 100 mg), n° 2 (200 mg), n° 0 (300 mg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant et des autres bronchopneumopathies chroniques obstructives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Le dosage à 50 mg ne permet pas la délivrance d'une posologie adaptée à l'enfant de moins de 13 kg (environ 30 mois).
- Le dosage à 100 mg ne permet pas la délivrance d'une posologie adaptée à l'enfant de moins de 20 kg (environ 6 ans).
- Le dosage à 200 mg ne permet pas la délivrance d'une posologie adaptée à l'enfant de moins de 40 kg (environ 13 ans).

La posologie sera adaptée à la susceptibilité individuelle en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables.

Le traitement sera débuté par une posologie initiale modérée afin de tester la tolérance individuelle ; celle-ci sera ensuite adaptée progressivement en augmentant ou en diminuant la dose par paliers jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique sans effet indésirable.

Les taux plasmatiques atteignant un état d'équilibre au minimum après 3 jours consécutifs de traitement bien conduit, ce délai minimal devra être respecté pour juger de l'effet thérapeutique avant chaque augmentation de dose.

En cas d'insuffisance thérapeutique et en l'absence de signe d'intolérance, la dose sera progressivement augmentée sous contrôle de la théophyllinémie, par paliers de 2 mg/kg/jour.

Chez l'enfant de plus de 30 mois, en dessous d'une dose quotidienne de 16 mg/kg/jour (adaptée en cas d'obésité au poids idéal) et ne dépassant pas, dans tous les cas, 400 mg/jour, et en l'absence de facteurs de risque de diminution de la clairance plasmatique, le contrôle de la théophyllinémie n'est néanmoins pas indispensable à la sécurité d'emploi du produit.

Les concentrations plasmatiques de théophylline efficaces se situent entre 8 et 20 µg/ml.

Le seuil de toxicité de la théophyllinémie est de 20 µg/ml.

A titre indicatif :

Enfant de 30 mois à 6 ans (13 à 20 kg) :
- posologie initiale préconisée : 10 à 14 mg/kg/jour ;
- posologie habituellement efficace : 13 à 20 mg/kg/jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

Enfant de 6 à 8 ans (20 à 25 kg) :
- posologie initiale préconisée : 10 à 14 mg/kg/jour ;
- posologie habituellement efficace : 13 à 20 mg/kg/jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

Enfant de 9 à 16 ans (plus de 25 kg) :
- posologie initiale préconisée : 10 à 12 mg/kg/jour ;
- posologie habituellement efficace : 10 à 16 mg/kg/jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

Adulte :
- posologie initiale préconisée : 5 à 8 mg/kg/jour ;
- posologie habituellement efficace : 7 à 12 mg/kg/jour sans dépasser 800 mg par jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

En cas d'obésité, la posologie sera adaptée au poids idéal (poids moyen rapporté à la taille mesurée sur les courbes de croissance staturopondérale standards).

MODE D'ADMINISTRATION :

La gélule sera avalée avec un verre d'eau.

Elle ne doit pas être ouverte.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Enfant de moins de 30 mois.
- Intolérance à la théophylline.
- Porphyrie aiguë intermittente.
- Énoxacine, millepertuis (cf Interactions).

RELATIVES :
- Érythromycine, halothane, viloxazine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison des grandes variations interindividuelles du métabolisme de la théophylline, il est nécessaire d'adapter les doses en fonction de l'efficacité clinique, des effets indésirables et/ou des taux sanguins (cf Posologie/Mode d'administration). Un surdosage peut résulter de doses inappropriées, de prises répétées à intervalles trop courts, ou d'une potentialisation par des médicaments associés, ou encore d'une diminution du métabolisme (cf Interactions, Pharmacocinétique).

La théophylline doit être utilisée avec grande prudence chez le jeune enfant qui est extrêmement sensible à l'action des bases xanthiques : des crises convulsives, des accidents neurologiques avec parfois des séquelles irréversibles et des décès ont été rapportés en cas de surdosage.

La théophylline à libération prolongée ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Utiliser avec précaution et sous surveillance de la théophyllinémie en cas :
- d'insuffisance cardiaque aiguë (diminuer les doses en raison du risque de surdosage),
- d'insuffisance coronaire,
- d'obésité (adapter la posologie par rapport au poids idéal),
- d'hyperthyroïdie,
- d'insuffisance hépatique (diminuer les doses en raison du risque de surdosage),
- d'antécédents comitiaux,
- d'association avec la cimétidine, l'allopurinol, le fluconazole, la ciprofloxacine, la norfloxacine, la péfloxacine, la fluvoxamine, la mexilétine, la ticlopidine, la pentoxifylline, le thiabendazole et avec un inducteur enzymatique (cf Interactions),
- de fièvre prolongée de plus de 24 heures, au dessus de 38 °C, en particulier chez le jeune enfant (diminuer la posologie de moitié en raison du risque de surdosage, par diminution de la clairance de la théophylline).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Énoxacine : risque de surdosage en théophylline (diminution importante du catabolisme de la théophylline).
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Déconseillées :
- Érythromycine : surdosage en théophylline par diminution de son élimination hépatique, plus particulièrement dangereux chez l'enfant. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine), dont l'interférence au plan clinique est actuellement considéré comme minime ou nulle. Cependant en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence. Une surveillance clinique étroite, avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline, est alors souhaitable en milieu spécialisé.
- Halothane : troubles du rythme ventriculaire par augmentation de l'excitabilité cardiaque.
- Viloxazine : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du métabolisme de la théophylline). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite avec contrôle éventuel des concentrations plasmatiques de théophylline.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cimétidine (posologie ⩾ 800 mg), fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, péfloxacine, fluvoxamine, méxilétine, ticlopidine, ritonavir, tacrine, pentoxifylline : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage.
- Allopurinol : augmentation de la théophyllinémie en cas de posologies élevées d'allopurinol (600 mg/jour).
- Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine (inducteurs enzymatiques) : diminution de la théophyllinémie et de l'activité de la théophylline.
- Tiabendazole : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage, par diminution du métabolisme hépatique de la théophylline.
- Stiripentol : augmentation possible de la théophyllinémie, avec risque de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

Conduite à tenir : Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement associé et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Clarithromycine, josamycine, roxithromycine : risque d'augmentation des taux plasmatiques de la théophylline, particulièrement chez l'enfant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène sur une seule espèce.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique de la théophylline. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Par ailleurs, en fin de grossesse, la théophylline est métabolisée en caféine par déméthylation, ce qui peut être à l'origine de tachycardie et d'hyperexcitabilité chez le nouveau-né.

En conséquence, l'utilisation de la théophylline ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Dans le cas d'un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale de quelques jours s'impose.

ALLAITEMENT :

La théophylline passe dans le lait maternel, ce qui peut être à l'origine d'une hyperexcitabilité chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Essentiellement :
- nausées, vomissements, douleurs épigastriques ;
- céphalées, excitation, insomnie ;
- tachycardie.

Ces effets indésirables peuvent être les premiers signes d'un surdosage. L'apparition de convulsions est le signe d'une intoxication confirmée, mais peut en être le premier signe, notamment chez l'enfant.

Chez l'enfant présentant un reflux gastro-œsophagien, l'administration de théophylline peut majorer le reflux. Rarement : possibilité d'ulcérations digestives avec hémorragie et syndrome occlusif.

DC SURDOSAGE

Chez l'enfant :

Agitation, logorrhée, confusion mentale, vomissements répétés, hyperthermie, tachycardie, fibrillation ventriculaire, convulsions, hypotension, troubles respiratoires, hyperventilation puis dépression respiratoire.

Chez l'adulte :

Les signes de surdosage sont variables d'un sujet à l'autre ; sont observés essentiellement :
- nausées, vomissements, douleurs épigastriques ;
- tachycardie ;
- céphalées, insomnie, excitation, désorientation, délire ;
- convulsions, hyperthermie et arrêt cardiaque.

Conduite à tenir : Lavage gastrique, réanimation en milieu spécialisé, charbon activé par voie orale.

La théophylline est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Xanthine (R : système respiratoire).

La théophylline est une base xanthique ; elle exerce une action bronchodilatatrice par relaxation des muscles lisses bronchiques.

Par ailleurs, elle exerce d'autres actions :
- relaxation des muscles lisses des voies urinaires et biliaires et du sphincter inférieur de l'œsophage ;
- stimulation centrale, analeptique respiratoire, psychostimulant, agent convulsivant à hautes doses ;
- vasodilatation coronarienne, stimulation cardiaque avec augmentation des besoins en oxygène du cœur (coronarodilatateur dit « malin ») ;
- action diurétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption de la théophylline est très bonne après administration per os.

Le Tmax se situe entre 3 et 7 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 à 60 %.

Le volume de distribution est de 0,45 à 0,50 l/kg.

Le métabolisme de la théophylline est essentiellement hépatique (90 % de la dose absorbée), l'élimination est ensuite rénale, 10 à 13 % sont excrétés sous forme inchangée.

La demi-vie plasmatique de la théophylline fait l'objet de variations importantes selon l'individu. Elle varie en fonction de l'âge, elle est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Elle est, par contre, considérablement augmentée chez le prématuré et le nouveau-né.

Elle est augmentée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, de défaillance cardiaque aiguë, d'insuffisance respiratoire, d'obésité, d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou d'obstruction bronchique sévère, de fièvre, lors d'un régime alimentaire riche en hydrates de carbone et de la prise d'alcool.

Elle est diminuée chez le fumeur, et en cas de régime riche en protides.

La théophylline franchit la barrière fœtoplacentaire.

La théophylline passe dans le lait, où elle est retrouvée à des taux d'environ 75 % des taux plasmatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932787821 (1986, RCP rév 19.11.12) 50 mg.
3400930317747 (1983/97, RCP rév 19.11.12) 100 mg.
3400930317686 (1983/97, RCP rév 19.11.12) 200 mg.
3400932787999 (1986, RCP rév 19.11.12) 300 mg.

Prix : 1,18 € (30 gélules à 50 mg).
1,54 € (30 gélules à 100 mg).
1,80 € (30 gélules à 200 mg).
2,07 € (30 gélules à 300 mg).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

DILATRANE voie rectale
théophylline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

DILRENE LP voie orale
diltiazem

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

DIMEGAN ®
bromphéniramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 12 mg (bleu et incolore) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Bromphéniramine (DCI) maléate	12 mg

Excipients : saccharose, amidon de maïs, gomme laque, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine (E 132), érythrosine (E 127). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :
- Rhinite (saisonnière ou perannuelle).
- Conjonctivite.
- Urticaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Il existe des dosages plus adaptés à l'enfant de moins de 12 ans.

La posologie quotidienne maximale en bromphéniramine est de 24 mg chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 gélule matin et soir.

Il convient de privilégier les prises vespérales de ce médicament en raison de l'effet sédatif de la bromphéniramine.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques ou à un autre composant de la gélule.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

RELATIVES :

- Au cours du 1er trimestre de la grossesse et de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes (détresse respiratoire, œdème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'affection virale, la conduite à tenir devra être réévaluée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La bromphéniramine doit être utilisée avec prudence :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique.
- En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est fortement déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques [analgésiques et antitussifs], méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :
- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
- En clinique, les quelques cas de grossesses exposées semblent évoquer un effet malformatif de la bromphéniramine. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce risque, que l'on ne peut exclure à ce jour.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestre) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques tels que la bromphéniramine ont été rarement décrits :
- des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale...) ;
- des syndromes extrapyramidaux.

Compte tenu de ces données :
- l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse ;
- il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3e trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

La bromphéniramine passe dans le lait maternel.
Compte tenu des propriétés sédatives de la bromphéniramine, la prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.
Il est préférable de commencer le traitement un soir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé.
- Incoordination motrice, tremblements.
- Confusion mentale, hallucinations.

Réactions de sensibilisation :
- Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :
- Leucopénie, neutropénie.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage en bromphéniramine :
- Convulsions, surtout chez le nourrisson et l'enfant.
- Troubles de la conscience, coma.

Un traitement symptomatique en milieu spécialisé sera institué.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (D : dermatologie ; R : système respiratoire).
Bromphéniramine, antihistaminique H_1, à structure alkylamine, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Bromphéniramine :

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 5 heures, mais l'effet est maximal entre 6 et 9 heures après la prise. La durée de l'effet varie de 4 à 25 heures.
Il existe un effet de premier passage hépatique important.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 72 %. La demi-vie d'élimination est prolongée, mais très variable d'un sujet à l'autre (entre 12 et 35 heures, en moyenne 25 heures), ce qui autorise à limiter le nombre de prises quotidiennes chez certains sujets.
Le métabolisme est hépatique et conduit à plusieurs métabolites inactifs par déméthylations successives.
18 % de la dose administrée de la bromphéniramine sont excrétés dans les urines, dont 5 % de produit inchangé et 13 % de métabolites.
La bromphéniramine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.
Variation physiopathologique : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930319000 (1973/97).
Prix : 2,35 € (10 gélules).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

DIMÉTANE ® SANS SUCRE

pholcodine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 133 mg/100 ml : Flacon de 200 ml, avec cuillère-mesure bicéphale de 2,5 ml et de 5 ml.

COMPOSITION

	p c mes de 2,5 ml	p c mes de 5 ml
Pholcodine (DCI)	3,3 mg	6,6 mg

Excipients : maltitol liquide, colorant rouge (contient du noir brillant BN E 151 et de l'azorubine E 122), parahydroxybenzoate de propyle E 216, parahydroxybenzoate de méthyle E 218, caramel E 150 (contient du saccharose), arôme cerise (contient notamment de l'éthanol), éthanol à 96 %, acide citrique anhydre, eau purifiée.
Titre alcoolique : 2,4 % (v/v).
Teneur en alcool absolu : 46,5 mg/c mes 2,5 ml ; 93 mg/c mes 5 ml.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la pholcodine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de pholcodine à ne pas dépasser est de 90 mg chez l'adulte, de 1 mg/kg/jour chez l'enfant de 6 à 15 ans et de 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant de 30 mois à 6 ans.

Adulte :

1 à 2 cuillères-mesure de 5 ml par prise (soit 6 à 12 mg de pholcodine par prise), à renouveler toutes les 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 12 cuillères-mesure de 5 ml par jour.
CTJ : 0,026 à 0,62 €.

Enfant de 35 à 50 kg (12 ans à 15 ans) :

1 cuillère-mesure de 5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 6 prises par jour.

Enfant de 20 à 35 kg (6 ans à 12 ans) :

1 cuillère-mesure de 2,5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 6 prises par jour.

Enfant de 15 à 20 kg (30 mois à 6 ans) :

1 cuillère-mesure de 2,5 ml à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin. La dose maximale est de 2 cuillères-mesure de 2,5 ml selon le poids.

Sujet âgé ou insuffisant hépatique :

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée (soit 1 à 2 cuillères-mesure de 2,5 ml par prise), et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
La durée du traitement doit être courte (quelques jours) et le traitement limité aux horaires où survient la toux.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants du sirop.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Enfant de moins de 30 mois.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- En raison de la présence de saccharose et de maltitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

> Attention : Le titre alcoolique de ce médicament est de 2,4 % (v/v). Tenir compte de la teneur en alcool (cf Composition).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est déconseillée.
- Compte tenu de la teneur en alcool de ce médicament (cf Composition), celui-ci est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 151) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central (analgésiques et antitussifs morphiniques, antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques autres que benzodiazépines) : majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de pholcodine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la pholcodine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pholcodine passe dans le lait maternel ; avec la codéine, quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques. En cas d'allaitement, et par extrapolation avec la codéine, la prise de ce médicament est contre-indiquée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la pholcodine :
- Possibilité de constipation, de somnolence.
- Rarement : états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.

Liés aux excipients :
- Risque de réactions allergiques, en raison de la présence d'azorubine (E 122) et de noir brillant BN (E 151).
- Risque de troubles digestifs et de diarrhée, en raison de la présence de maltitol.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes en cas d'absorption massive :

Coma, dépression respiratoire, convulsions.

Traitement symptomatique :
- En cas de dépression respiratoire : naloxone, assistance respiratoire.
- En cas de convulsions : benzodiazépines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs (code ATC : R05DA08 ; R : système respiratoire).
Pholcodine : dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pholcodine est complètement absorbée après administration orale.
L'élimination s'effectue principalement dans les urines et 30 à 50 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après ouverture du flacon : 6 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936266513 (2003, RCP rév 13.10.15).
Prix : 2,06 € (flacon de 200 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

DIOVENOR ® 600 mg comprimé pelliculé
diosmine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Diosmine* .... 600 mg
Excipients : talc, silice hydrophobe colloïdale anhydre, acide stéarique micronisé, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* film protecteur de type Sepifilm 002 (hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de macrogol 400), mélange colorant de type Sepisperse AP 5523 (propylèneglycol, hypromellose, dioxyde de titane, laque aluminique de rouge cochenille A, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge), Opaglos 6000 (cire de carnauba, cire d'abeille, gomme laque, alcool éthylique à 95º).
* Quantité exprimée en diosmine anhydre et pure.
Excipient à effet notoire : rouge cochenille A.

DC INDICATIONS
- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus.
- Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- ***Dans l'insuffisance veineuse :*** 1 comprimé par jour, le matin avant le petit déjeuner.
- ***Dans la crise hémorroïdaire :*** 2 à 3 comprimés par jour au moment des repas.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Crise hémorroïdaire :
  L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.
  Le traitement doit être de courte durée.
  Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le rouge cochenille A et peut provoquer des réactions allergiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la diosmine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Quelques cas de troubles digestifs entraînant rarement l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteur/ Médicament agissant sur les capillaires (code ATC : C05CA03 : système cardiovasculaire).
Veinotonique et vasculoprotecteur entraînant une vasoconstriction, une augmentation de la résistance des vaisseaux et une diminution de leur perméabilité.
Différentes études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont été conduites pour démontrer ces propriétés :
Chez l'animal :
Propriétés veinotoniques :
- Augmentation de la pression veineuse chez le chien anesthésié, observée par voie IV.

Propriétés vasculoprotectrices :
- Action sur la perméabilité capillaire, action anti-œdémateuse et anti-inflammatoire chez le rat.
- Action sur la déformabilité des hématies mesurée par le temps de filtration érythrocytaire.
- Augmentation de la résistance capillaire chez le rat et le cobaye carencés en facteur vitaminique P.
- Diminution du temps de saignement chez le cobaye carencé en facteur vitaminique P.
- Diminution de la perméabilité capillaire, induite par le chloroforme, par l'histamine ou par la hyaluronidase.

Chez l'homme :
Propriétés veinotoniques démontrées en pharmacologie clinique :
- Augmentation de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la sérotonine sur les veines superficielles de la main ou sur une saphène isolée.
- Augmentation du tonus veineux, mise en évidence par la mesure de la capacitance veineuse à l'aide de la pléthysmographie par jauge de contrainte ; diminution du volume de la stase veineuse.
- L'effet veinoconstricteur est en relation avec la dose administrée.
- Abaissement de la pression veineuse moyenne aussi bien au niveau du système superficiel que profond, mis en évidence par un essai en double insu contre placebo sous contrôle Doppler.
- Augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique dans l'hypotension orthostatique postopératoire.
- Activité dans les suites de saphénectomie.

Propriétés vasculoprotectrices :
- Augmentation de la résistance capillaire, effet relié à la dose administrée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'étude pharmacocinétique de la diosmine marquée au carbone 14 montre chez l'animal :
- Une absorption rapide dès la 2e heure suivant l'administration, la concentration maximale étant atteinte à la 5e heure.
- Une distribution de faible intensité à l'exception des reins, du foie, des poumons et tout particulièrement des veines caves et saphènes où les taux de radioactivité retrouvés sont toujours supérieurs à ceux des autres tissus examinés.
  Cette fixation préférentielle de la diosmine et/ou de ses métabolites au niveau vasculaire veineux s'accroît jusqu'à la 9e heure et persiste durant les 96 heures suivantes.
- Une élimination essentiellement urinaire (79 pour cent) mais également fécale (11 pour cent) et biliaire (2,4 pour cent), avec mise en évidence d'un cycle entéro-hépatique.
  Ces résultats indiquent ainsi que la diosmine est bien résorbée après son administration par voie orale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933726997 (1994, RCP rév 20.07.17).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Innothera.
Exploitant :

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

DIOVENOR ® 600 mg poudre pour suspension buvable
diosmine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour suspension buvable : Sachets-dose, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*

Diosmine (DCF) .... 600 mg
Excipients : acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, fructose, cellulose microcristalline, talc, silice colloïdale hydrophobe, acide stéarique micronisé, arôme citron.

DC INDICATIONS
- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus.
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.
- Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Insuffisance veineuse : 1 sachet par jour, le matin avant le petit déjeuner.
Crise hémorroïdaire : 2 à 3 sachets par jour, au moment des repas.
Verser le contenu du sachet dans un verre ; ajouter de l'eau et bien mélanger.

DC CONTRE-INDICATIONS
RELATIVES :
Femme qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Crise hémorroïdaire :
  L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.
  Le traitement doit être de courte durée.
  Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
- Ce médicament contient du fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont jusqu'à présent révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la diosmine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de la diosmine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Quelques cas de troubles digestifs entraînant rarement l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Vasculoprotecteur, médicament agissant sur les capillaires (C05CA03 : système cardiovasculaire).
Veinotonique et vasculoprotecteur, la diosmine entraîne une vasoconstriction, une augmentation de la résistance des vaisseaux et une diminution de leur perméabilité.
Différentes études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont été conduites pour démontrer ces propriétés :
Chez l'animal :
Propriétés veinotoniques :
- augmentation de la pression veineuse chez le chien anesthésié, observée par voie IV.

Propriétés vasculoprotectrices :
- action sur la perméabilité capillaire, action anti-œdémateuse et anti-inflammatoire chez le rat ;
- action sur la déformabilité des hématies, mesurée par le temps de filtration érythrocytaire ;
- augmentation de la résistance capillaire chez le rat et le cobaye carencés en facteur vitaminique P ;
- diminution du temps de saignement chez le cobaye carencé en facteur vitaminique P ;
- diminution de la perméabilité capillaire, induite par le chloroforme, par l'histamine ou par la hyaluronidase.

Chez l'homme :
Propriétés veinotoniques :
- augmentation de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la sérotonine sur les veines superficielles de la main ou sur une saphène isolée ;
- augmentation du tonus veineux, mise en évidence par mesure de la capacitance veineuse à l'aide de la pléthysmographie par jauge de contrainte ; diminution du volume de la stase veineuse ;
- l'effet veinoconstricteur est en relation avec la dose administrée ;
- abaissement de la pression veineuse moyenne aussi bien au niveau du système superficiel que profond, mis en évidence par un essai en double insu versus placebo sous contrôle Doppler ;
- augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique dans l'hypotension orthostatique postopératoire prouvant de façon indirecte l'action veinotonique ;
- activité dans les suites de saphénectomie.

Propriétés vasculoprotectrices :
- prévention des complications hémorragiques du stérilet ;
- augmentation de la résistance capillaire, effet relié à la dose administrée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'étude pharmacocinétique de la diosmine marquée au carbone 14 montre chez l'animal :
- une absorption rapide dès la 2e heure suivant l'administration, la concentration maximale étant atteinte à la 5e heure ;
- une distribution de faible intensité à l'exception des reins, du foie, des poumons et tout particulièrement des veines caves et des saphènes où les taux de radioactivité retrouvés sont toujours supérieurs à ceux des autres tissus examinés.
  Cette fixation préférentielle de la diosmine et/ou de ses métabolites au niveau vasculaire veineux s'accroît jusqu'à la 9e heure et persiste durant les 96 heures suivantes ;
- une élimination essentiellement urinaire (79 %) mais également fécale (11 %) et biliaire (2,4 %), avec mise en évidence d'un cycle entérohépatique. Ces résultats indiquent ainsi que la diosmine est bien résorbée après son administration par voie orale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934806506 (1998, RCP rév 13.11.13).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Innothera.
Exploitant :

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

DIPENTUM ®
olsalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 250 mg (beige) : Flacon de 100.
Comprimé à 500 mg (jaune) : Flacon de 60.

COMPOSITION
Gélule : *p gélule*
Olsalazine (DCI) sodique .... 250 mg
(soit en olsalazine : 218,23 mg/gélule)
Excipient : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, caramel ; encres noires références S-1-17822 et S-1-17823 fournies par Colorcon (gomme laque, oxyde de fer noir, butanol, propylèneglycol, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium).

Comprimé : *p cp*
Olsalazine (DCI) sodique .... 500 mg
(soit en olsalazine : 436,50 mg/cp)
Excipients : stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, povidone K30, crospovidone.

DC INDICATIONS
Traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique, particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Les comprimés/gélules doivent impérativement être absorbés à intervalles réguliers au cours de la journée immédiatement après les repas.
Chez l'adulte :
- Traitement d'attaque : 3 à 4 comprimés ou 6 à 8 gélules par jour (soit 1,5 g à 2 g), en 3 à 4 prises régulièrement espacées.
  Il est conseillé de débuter progressivement ce traitement (par exemple avec 1 comprimé ou 2 gélules) afin d'en améliorer la tolérance. L'augmentation des doses est plus lente, avec des doses plus faibles et des paliers plus longs, si des troubles digestifs apparaissent.
  En cas de réponse thérapeutique insuffisante et en l'absence d'effets secondaires, il est possible d'augmenter la dose journalière jusqu'à 3 g (soit 6 comprimés ou 12 gélules), sans dépasser 1 g par prise (soit 2 comprimés ou 4 gélules).
- Traitement d'entretien : 1 comprimé ou 2 gélules 2 fois par jour.

Chez l'enfant de plus de 6 ans (en raison du risque de fausse-route) :
- Traitement d'attaque : 1 à 3 comprimés ou 2 à 6 gélules par jour, en fonction de l'âge et du poids.
- Traitement d'entretien : 1 comprimé ou 2 gélules 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'olsalazine, aux salicylés ou à l'un des excipients.
- Insuffisances rénale ou hépatique graves.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En cas de prescription chez un sujet intolérant aux autres salazines, une surveillance médicale s'impose en début de traitement, et lors de toute reprise du médicament.
Chez les patients présentant une allergie sévère ou un asthme, les signes d'aggravation doivent être surveillés.
Il est recommandé de surveiller les patients présentant une insuffisance hépatique.
Il est recommandé de surveiller la fonction rénale avant l'instauration du traitement par olsalazine et au moins deux fois par an par la suite.
Les patients et leur entourage doivent être informés du risque d'hématotoxicité et de la nécessité de contacter leur médecin immédiatement en cas d'apparition de symptômes tels que fièvre, angine, ulcères buccaux, contusion ou saignement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Azathioprine, mercaptopurine : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine, de la mercaptopurine par inhibition de leur métabolisme hépatique par le dérivé de l'acide aminosalicylique (ASA), notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il a été montré que l'olsalazine est à l'origine d'une toxicité sur le développement fœtal mise en évidence par une réduction du poids du fœtus, un retard d'ossification et une immaturité des organes viscéraux du fœtus quand elle est administrée pendant l'organogenèse des rats à des doses correspondant à 5 à 20 fois celle administrée chez l'humain (100 à 400 mg/kg).

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte.

L'olsalazine doit être utilisée pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

De petites quantités du métabolite actif de l'olsalazine (5-ASA) peuvent passer dans le lait maternel. Des effets indésirables (diarrhée) ont été rapportés chez l'enfant pendant l'utilisation du 5-ASA lors de l'allaitement. A moins que le bénéfice du traitement ne soit plus important que les risques, l'olsalazine ne doit pas être prise par des femmes qui allaitent, sinon il est conseillé d'arrêter l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, en raison du profil pharmacodynamique de l'olsalazine et le profil d'effets indésirables rapportés, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires mais pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas).

Les autres effets indésirables rapportés avec l'olsalazine sont présentés ci-dessous par classe-organe et par estimation de fréquence selon la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : fièvre.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : thrombocytopénie.
- Fréquence indéterminée : anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhées, nausées.
- Peu fréquent : vomissements, dyspepsie.
- Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.
- Fréquence indéterminée : hépatite, augmentation de la bilirubine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : éruption cutanée.
- Peu fréquent : prurit, alopécie, réactions de photosensibilité, urticaire.
- Fréquence indéterminée : œdème angioneurotique.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : tachycardie.
- Fréquence indéterminée : myocardite (contre-indiquant toute réintroduction), palpitations, péricardite.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : néphrite tubulo-interstitielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : dyspnée.
- Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : vertiges, paresthésie.
- Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : dépression.

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : vision trouble.

DC SURDOSAGE

Peu de données sont disponibles.

En cas de surdosage, des nausées, vomissements et diarrhée peuvent être observés. Il est recommandé d'instaurer une surveillance hématologique, de l'équilibre acidobasique, des électrolytes, ainsi que des fonctions hépatiques et rénales, et de mettre en place un traitement symptomatique. Il n'existe aucun antidote connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoires intestinaux (code ATC : A07EC02).

L'olsalazine est constituée de deux molécules d'acide 5-amino salicylique (5-ASA), métabolite actif responsable de l'activité thérapeutique.

Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le côlon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.

Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas témoins), ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50 % plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.

La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption systémique de l'olsalazine est minime et plus de 98 % d'une dose orale d'olsalazine atteint le côlon où elle est scindée en 5-ASA sous l'action des enzymes des bactéries coliques (azo-réductases). A ce niveau, une partie du 5-ASA est métabolisée en acétyl-5-amino-salicylique (Ac-5-ASA). La majorité du 5-ASA est éliminée dans les selles sous forme de mélange de 5-ASA et d'Ac-5-ASA ; 15 à 20 % de la quantité totale d'Ac-5-ASA sont éliminés dans les urines. La concentration de 5-ASA dans le côlon est 1000 fois supérieure à la concentration sérique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Gélule à 250 mg : 5 ans.
- Comprimé à 500 mg : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933940287 (1995, RCP rév 04.08.15) cp.
3400933304072 (1990, RCP rév 04.08.15) gél.

Prix : 46,15 € (60 comprimés).
39,04 € (100 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Atnahs Pharma UK Limited, Sovereign House, Miles Gray road, Basildon, Essex SS14 3FR. Royaume-Uni.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

DIPRIVAN ® 20 mg/ml

propofol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion injectable IV à 20 mg/ml : Seringue pré-remplie de 50 ml.

COMPOSITION	*p ml*
Propofol	20 mg

Une seringue pré-remplie de 50 ml contient 1 g de propofol

Excipients : huile de soja raffinée, phosphatides d'œuf purifié, glycérol, hydroxyde de sodium, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : huile de soja raffinée, sodium.

DC INDICATIONS

Anesthésie :

- Le propofol est un agent anesthésique intraveineux d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale.
- Le propofol peut être administré chez l'adulte, chez l'enfant de plus de 3 ans.

Sédation :

Le propofol peut être utilisé :

- pour la sédation lors de gestes chirurgicaux ou de procédures diagnostiques, seul ou associé à une anesthésie locale ou régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans ;
- pour la sédation des patients de plus de 16 ans ventilés en unité de réanimation chirurgicale ou médicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.

Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extrahospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).

Agiter la seringue pré-remplie avant utilisation.

Modalités d'administration du propofol en seringues pré-remplies uniquement, spécifiques à l'utilisation du dispositif Diprifusor-TCI pour Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC, encore appelé en anglais : Target Controlled Infusion [TCI]), cf infra : Recommandations générales, AIVOC. Ne peut être utilisé que pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez l'adulte. Il n'est recommandé ni en sédation, ni chez l'enfant car il n'existe pas de modèle pharmacocinétique validé.

Anesthésie générale :

Diprivan 20 mg/ml ne doit être utilisé en perfusion pour induire l'anesthésie que chez les patients qui le recevront pour le maintien de l'anesthésie.

Induction :

- *Chez l'adulte et le sujet âgé (de plus de 65 ans) :*
  Chez les patients, prémédiqués ou non, il est recommandé d'administrer le produit en perfusion continue à la vitesse initiale de 1 ou 2 ml toutes les 10 secondes jusqu'à l'obtention de la narcose.
  La plupart des patients de moins de 55 ans nécessiteront de 1,5 à 2,5 mg/kg de propofol. La dose totale nécessaire peut être réduite par un débit d'administration plus faible (20 à 50 mg/min, soit 1200 à 3000 mg/h).
  Chez le sujet âgé, la dose requise pour l'induction de l'anesthésie doit être réduite. Cette dose doit être administrée lentement et titrée en fonction de la réponse.
  Il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mg/kg après 75 ans.
- *Chez l'enfant de plus de 3 ans :*
  L'administration du propofol avec le dispositif Diprifusor-TCI n'est pas recommandée chez l'enfant, que ce soit en anesthésie générale ou en sédation.
  La posologie doit être ajustée en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.
  La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront environ 2,5 mg/kg de Diprivan 20 mg/ml pour l'induction de l'anesthésie. Pour les enfants de plus de 3 ans, la dose nécessaire pourra être plus élevée (2,5 à 4 mg/kg).
- *Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV) :*
  Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV), des vitesses d'administration moindres seront utilisées : approximativement 1 ml (20 mg) toutes les 10 secondes.
  Chez les patients classés ASA IV, la dose d'induction doit être inférieure à 1,5 mg/kg (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
  Une réduction plus importante de la dose et de la vitesse d'administration devra intervenir chez les patients âgés classés ASA grade III ou IV.

Entretien :

Il s'effectuera par l'administration de propofol à la demande, en fonction de la profondeur d'anesthésie désirée.

Diprivan 20 mg/ml n'est pas adapté à l'injection en bolus répété ; dans ce cas, utiliser Diprivan 10 mg/ml.

- *Chez l'adulte et le sujet âgé (de plus de 65 ans) :*
  Chez l'adulte, la posologie moyenne varie d'un patient à l'autre mais est généralement de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h).
  Chez le sujet de plus de 55 ans, la posologie sera généralement moindre. Chez le sujet âgé la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront également être réduites.
  L'administration en bolus rapide (simple) ne devra pas être utilisée chez le sujet âgé, celle-ci pouvant conduire à une dépression cardio-respiratoire.
- *Chez l'enfant de plus de 3 ans :*
  Pour entretenir un niveau d'anesthésie générale satisfaisant, Diprivan 20 mg/ml doit être administré par perfusion.
  La vitesse moyenne de perfusion varie considérablement suivant les enfants mais est généralement comprise entre 9 et 15 mg/kg/h.
  La dose nécessaire pourra être plus élevée chez les plus jeunes enfants.
- *Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV) :*
  Chez le sujet ASA grade III ou IV, la posologie sera généralement moindre.
  Une réduction plus importante de la dose et de la vitesse d'administration devra intervenir chez les patients âgés classés ASA grade III ou IV.

Sédation :

Sédation en soins intensifs :

L'utilisation de propofol pour la sédation en **Unité de Soins Intensifs** des enfants de moins de 16 ans est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration du propofol avec le dispositif Diprifusor-TCI n'est pas recommandée en sédation.

L'administration de Diprivan 20 mg/ml en injections répétées n'est pas recommandée.

Lors de l'utilisation en sédation chez les patients nécessitant des soins intensifs, il est recommandé d'administrer le propofol en perfusion continue.

La posologie doit être adaptée en fonction de la profondeur requise de sédation. Pour la plupart des patients une sédation suffisante est obtenue avec des doses allant de 1 à 4 mg/kg/h (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Chez le sujet âgé, la dose et la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront être réduites.

Si le patient reçoit de façon concomitante d'autres lipides intraveineux, une réduction des quantités administrées doit être réalisée afin de prendre en compte les quantités de lipides apportées par Diprivan : 1 ml de Diprivan 20 mg/ml (20 mg de propofol) contient 0,1 g de lipides.

Sédation anesthésique pour les actes de courte durée et en complément d'anesthésie locorégionale :

- *Chez l'adulte :*
  Lors de l'utilisation en sédation anesthésique pour acte diagnostique et/ou thérapeutique, ou en complément d'anesthésie locorégionale, il est recommandé d'administrer le propofol en injection lente ou en perfusion pour l'initiation et en perfusion continue pour l'entretien.
  Chez les sujets jeunes et en bon état général, la dose initiale sera de 0,5 à 1 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes. L'entretien se fera par une perfusion à la dose de 1 à 4,5 mg/kg/h avec ajustement en fonction de l'effet clinique recherché.
  Chez les patients âgés et/ou grade ASA III et ASA IV, la posologie initiale ne devra pas dépasser 0,5 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes suivi de la perfusion de 1,5 mg/kg/h à ajuster en fonction de l'effet clinique recherché.
- *Chez l'enfant de plus de 3 ans :*
  Les doses et la vitesse d'administration doivent être ajustées en fonction de la profondeur requise pour la sédation souhaitée et la réponse clinique. Chez la plupart des patients pédiatriques, la dose nécessaire pour le début de la sédation se situe entre 1 et 2 mg/kg de propofol.
  L'entretien de la sédation peut être obtenu par une perfusion titrée de Diprivan selon le niveau de sédation désiré. La plupart des sujets nécessitent une dose de 1,5 à 9 mg/kg/h de propofol.
  Chez les patients ASA grades III et IV des doses plus faibles peuvent être nécessaires.

Recommandations générales :

Induction :

Le propofol peut être administré dans la partie terminale de la tubulure d'une perfusion de glucosé isotonique à 5 %, de sérum physiologique à 0,9 % ou d'un mélange glucosé à 4 % et salé à 0,18 % (cf Incompatibilités).

Administration prolongée (entretien de l'anesthésie générale et/ou sédation) :

Des analgésiques sont généralement nécessaires en association avec ce médicament.

Ce produit a été utilisé en association avec des anesthésies spinales et épidurales de même qu'avec la plupart des produits utilisés en anesthésie : prémédications, myorelaxants, anesthésiques par inhalation et analgésiques. Aucune incompatibilité pharmacologique n'a été rencontrée. Dans ces conditions, des posologies plus faibles de propofol sont nécessaires.

Si Diprivan est administré pur, un pousse-seringue électrique ou une pompe volumétrique à débit contrôlé doit être utilisé.

Diprivan 20 mg/ml ne doit pas être dilué.

Administration Intraveineuse à Objectif de Concentration - Administration de propofol avec le dispositif Diprifusor-TCI (Target Controlled Infusion) :

L'utilisation du dispositif Diprifusor-TCI pour l'administration de Diprivan est réservée à l'induction et l'entretien d'anesthésie générale chez l'adulte. Elle n'est recommandée ni en sédation ni chez l'enfant.

Ce système permet à l'anesthésiste d'atteindre et de contrôler la vitesse d'induction souhaitée et la profondeur d'anesthésie en définissant et ajustant un objectif (concentration prédite) de concentration sanguine en propofol.

Seul le dispositif Diprifusor-TCI incluant le logiciel Diprifusor-TCI permet l'administration de propofol par TCI. Ce dispositif fonctionne avec des seringues pré-remplies de propofol 10 mg/ml (500 mg/50 ml) et 20 mg/ml (1 g/50 ml) ayant un système d'identification électronique. L'utilisateur doit se familiariser avec l'emploi de pousse-seringue, avec l'administration de propofol par TCI, ainsi qu'avec les systèmes d'identification des seringues de 10 mg/ml et 20 mg/ml. L'ensemble de ces éléments sont décrits dans le manuel de formation et utilisation de Diprifusor disponible sur demande.

Des recommandations sur les objectifs de concentration en propofol sont fournies ci-dessous. Du fait de la variabilité interindividuelle, de la pharmacologie et de la pharmacocinétique du propofol (chez les patients prémédiqués ou non), les concentrations cibles en propofol devront être ajustées en fonction de la réponse du patient afin d'obtenir la profondeur d'anesthésie désirée.

Induction :

Chez les patients adultes de moins de 55 ans, l'induction de l'anesthésie peut généralement être obtenue avec une concentration sanguine cible en propofol se situant entre 4 et 8 microgrammes/ml. Chez les patients prémédiqués, une concentration sanguine cible initiale de 4 microgrammes/ml est recommandée, chez les patients non prémédiqués, elle est de 6 microgrammes/ml.

Dans cette fourchette de concentrations cibles, le délai d'induction se situe généralement entre 60 et 120 secondes.

Des concentrations cibles plus élevées permettront d'obtenir une induction plus rapide mais sont susceptibles d'entraîner une dépression hémodynamique et respiratoire plus importante.

Chez les patients de plus de 55 ans et ceux classés ASA III ou IV, la concentration initiale sera diminuée. La concentration cible pourra ensuite être augmentée par paliers de 0,5 à 1,0 microgrammes/ml toutes les minutes afin d'obtenir une induction progressive de l'anesthésie.

Chez les patients de plus de 75 ans, il est recommandé de ne pas dépasser une concentration cible de plus de 2,5 microgrammes/ml.

Entretien :

L'association d'analgésiques sera généralement nécessaire. Leur influence sur la diminution de la concentration sanguine cible de propofol pendant l'entretien sera fonction de la quantité d'analgésique administré simultanément.

Les concentrations sanguines cibles de propofol entre 3 et 6 microgrammes/ml permettent généralement d'entretenir une anesthésie satisfaisante.

La concentration sanguine de propofol prédite au réveil se situe généralement entre 1,0 et 2,0 microgrammes/ml et sera fonction de la quantité d'analgésiques administrée au cours de la phase d'entretien.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au propofol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'huile de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.
- Enfant : le propofol est contre-indiqué chez les enfants de moins de 16 ans pour la sédation en Unité de Soins Intensifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Allaitement : l'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La sédation n'est pas recommandée avec le dispositif Diprifusor TCI.
- L'efficacité et la sécurité du propofol n'ont pas été démontrées dans la sédation chez les enfants de moins de 16 ans.
- Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des effets indésirables graves (y compris des cas avec issue fatale) ont été rapportés lors de l'utilisation non autorisée de propofol en sédation chez les patients de moins de 16 ans. Ces effets concernaient en particulier la survenue d'acidose métabolique, d'hyperlipidémie, de rhabdomyolyse et/ou insuffisance cardiaque. Ces effets ont été les plus souvent observés chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires, ayant reçu des doses supérieures à celles conseillées chez les adultes, pour la sédation en Unité de Soins Intensifs.
- Chez certains patients, les événements suivants, dont l'association est caractéristique du syndrome de perfusion du propofol, ont été rapportés : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme), insuffisance cardiaque d'évolution rapide ne répondant généralement pas à un traitement par un agent inotrope (dans certains cas avec une issue fatale) chez des adultes.
- Les facteurs de risques qui paraissent les plus importants dans la survenue de ces événements sont les suivants : diminution de l'apport tissulaire en oxygène, lésion neurologique grave et/ou sepsis, fortes doses d'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants - vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol (généralement après administration prolongée à une dose supérieure à 4 mg/kg/h).
- Dans la mesure du possible, il est rappelé aux prescripteurs de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h. Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements indésirables éventuels et doivent envisager une diminution de la posologie de propofol ou le passage à un autre sédatif au premier signe d'apparition des symptômes. Tous les sédatifs et agents thérapeutiques utilisés en Unité de Soins Intensifs, y compris le propofol, doivent être titrés pour assurer une délivrance optimale de l'oxygène et le maintien des paramètres hémodynamiques. Les patients présentant une pression intracrânienne élevée devront recevoir un traitement approprié pour assurer le maintien de la pression de perfusion cérébrale lors des modifications du traitement.
- Des cas d'abus ont été rapportés notamment chez les professionnels de santé. Comme pour d'autres anesthésiques généraux, l'administration de propofol sans contrôle des voies aériennes peut entraîner des complications respiratoires fatales.
- On observe lors de l'induction une chute de la pression artérielle qui peut être plus marquée qu'avec les anesthésiques usuels, notamment chez les sujets de plus de 60 ans. Cette chute de la pression artérielle est d'autant plus marquée dans le cas d'une association avec des morphiniques intraveineux.
- On observe fréquemment une apnée transitoire.
- Comme avec d'autres anesthésiques intraveineux, il y aura lieu d'être prudent chez les patients présentant une défaillance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique, ainsi qu'en cas d'hypovolémie ou d'altération sévère de l'état général.
- La clairance du propofol est dépendante du débit sanguin ; en conséquence, l'administration concomitante de médicaments ralentissant le débit cardiaque diminuera également la clairance du propofol.
- L'utilisation du propofol est déconseillée chez les patients classés ASA IV compte tenu des effets dépresseurs cardiovasculaires.
- **Épilepsie :** s'assurer qu'avant l'anesthésie, tout patient épileptique a bien reçu son traitement anti-comitial habituel. L'administration de propofol à des patients épileptiques connus peut augmenter le risque de survenue de crises convulsives.
- Très rarement, l'utilisation de Diprivan peut s'accompagner en postopératoire d'un retard de réveil ou d'une phase de réendormissement pouvant elle-même s'accompagner d'une élévation du tonus musculaire. Bien que la récupération soit spontanée, une surveillance et une prise en charge adéquates de ces patients devront être mises en œuvre pour permettre une récupération complète après l'utilisation de propofol.

  Les effets du propofol disparaissent généralement au bout de 12 heures.
- Il est nécessaire de prendre en compte la nature du geste réalisé, les traitements concomitants, l'âge et l'état du patient dans le cadre de recommandations concernant :
  - la nécessité de se faire accompagner lors du départ du lieu où l'administration du propofol a été réalisée ;
  - le délai nécessaire avant la reprise d'activités spécialisées ou à risque telle que la conduite de véhicule ;
  - l'utilisation d'autres agents pouvant entraîner une sédation (exemple : benzodiazépines, opiacés, alcool).
- L'utilisation du propofol n'est pas recommandée chez les nouveau-nés en induction ou en entretien de l'anesthésie car cette catégorie de population n'a pas été complètement étudiée. Les données pharmacocinétiques indiquent que la clairance est considérablement réduite chez les nouveau-nés avec une variabilité interindividuelle très élevée. Un surdosage relatif pourrait survenir lors de l'administration des doses recommandées pour les enfants plus âgés et provoquer une dépression cardiovasculaire sévère.
- Étant donné la nature lipidique de l'émulsion de ce produit, il sera nécessaire d'en tenir compte chez les patients hyperlipidémiques et chez ceux pour lesquels ces émulsions doivent être administrées avec précaution.
- Quelques cas de bradycardies, parfois sévères, et d'asystolies ont été rapportés. L'administration d'atropine doit être envisagée avant l'induction ou pendant l'entretien de l'anesthésie, notamment dans les situations où le tonus vagal est prédominant ou lorsque le propofol est associé à des médicaments susceptibles d'induire une bradycardie.
- Diprivan ne possède pas de conservateur antimicrobien et est véhiculé dans une émulsion lipidique susceptible de favoriser la croissance microbienne en cas de non-respect strict des règles d'asepsie. Diprivan doit être utilisé immédiatement après ouverture du récipient.
- L'EDTA, excipient utilisé avec Diprivan, chélate les ions métalliques, y compris le zinc et n'a pas d'action antimicrobienne ; par conséquent, la présence d'EDTA ne permet pas de réduire les risques de contamination bactérienne extrinsèque des émulsions lipidiques de propofol. Les règles d'asepsie usuelles doivent, par conséquent, être toujours strictement respectées.
- Les règles d'asepsie s'appliquent pendant toute la durée d'utilisation aussi bien à Diprivan (mode de prélèvement et d'administration) qu'au matériel de perfusion (seringue et ligne de perfusion stériles).
- La nécessité d'une supplémentation en zinc doit être envisagée en cas d'administration prolongée de propofol, notamment chez les patients prédisposés à un déficit en zinc tels que les brûlés, lors de diarrhées et/ou de sepsis majeur.
- Diprivan et tout soluté administré sur la ligne de perfusion doivent être injectés le plus près possible de la veine. Diprivan ne doit pas être administré au travers d'un filtre antimicrobien.
- Diprivan et tout matériel de perfusion ou contenant le médicament sont à usage unique et réservés à un seul patient.
- En accord avec les règles établies d'utilisation des émulsions lipidiques, une même perfusion de Diprivan ne devra pas excéder 12 heures. A la fin de toute perfusion ou au plus tard après 12 heures d'utilisation, le réservoir contenant Diprivan et le matériel de perfusion doivent être jetés et remplacés chaque fois que nécessaire.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par flacon, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

L'alfentanil potentialise très fortement l'effet hypnotique du propofol. Les doses d'induction et d'entretien doivent donc être diminuées en conséquence.

La nécessité d'administrer des doses de propofol plus faibles a été constatée chez des patients prenant du valproate. En cas d'administration concomitante, une réduction des doses de propofol peut être envisagée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du propofol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le propofol pendant la grossesse (sauf bien entendu en cas d'interruption de grossesse) sauf en cas de nécessité absolue.

Le propofol traverse le placenta et peut provoquer une dépression néonatale.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée. Des études ont montré que de petites quantités de propofol sont excrétées dans le lait des femmes allaitant. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant les 24 heures qui suivent une administration de propofol. Le lait produit durant cette période devra être jeté.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Diprivan a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La conduite automobile ou l'utilisation de machines est contre-indiquée durant la journée de l'anesthésie au propofol. Si d'autres médicaments ont été associés, la conduite peut être déconseillée durant une période plus longue. Les effets du propofol disparaissent généralement au bout de 12 heures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables imputables au propofol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très rare (⩽ 1/10 000), rare (⩾ 1/10 000, ⩽ 1/1000), fréquent (⩾ 1/100, ⩽ 1/10), très fréquent (⩾ 1/10), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
- Très rare	- Choc anaphylactique pouvant inclure un œdème de Quincke, un bronchospasme et un érythème, accompagnés d'une hypotension artérielle sévère
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Fréquence indéterminée[12]	- Acidose métabolique[8], hyperkaliémie[8], hyperlipidémie[8]
Affections psychiatriques	
- Fréquence indéterminée[12]	- Humeur euphorique[9], abus[9]
Affections du système nerveux	
- Fréquent - Rare - Très rare - Fréquence indéterminée[12]	- Céphalées au réveil - Mouvements de type épileptiforme incluant opisthotonos et crises convulsives au cours de l'induction, de l'entretien ainsi que du réveil - Une phase non vigile peut être aussi observée - Mouvements involontaires
Affections cardiaques	
- Fréquent - Rare - Très rare - Fréquence indéterminée[12]	- Bradycardie[5] - Asystolie[5] - Œdème pulmonaire - Insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque[8][10]
Affections vasculaires	
- Fréquent - Peu fréquent - Très rare	- Hypotension pouvant être sévère[2] - Thrombopénie[3] - Complications veineuses locales au lieu d'injection du produit[4]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Fréquent	- Apnée transitoire pendant l'injection
Affections gastro-intestinales	
- Fréquent - Très rare	- Nausées et vomissements au réveil - Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
- Fréquence indéterminée[12]	- Hépatomégalie[8]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Très rare	- Urticaire[7]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
- Très rare	- Rhabdomyolyse[6][8]
Affections du rein et des voies urinaires	
- Très rare - Fréquence indéterminée[12]	- Modification de la coloration des urines à la suite d'administration prolongée de propofol - Insuffisance rénale[8]
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Très rare	- Désinhibition sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Très fréquent	- Douleur au lieu d'injection[1]
Investigations	
- Fréquence indéterminée[12]	- Syndrome de Brugada[8][11]
Lésions, intoxication et complications liées à une intervention	
- Très rare	- Fièvre post-anesthésique

(1) La douleur peut être largement atténuée en utilisant les grosses veines de l'avant-bras et du pli du coude. Chez l'enfant, la douleur est encore plus fréquente que chez l'adulte surtout lorsque l'injection est faite dans une petite veine de la main ou du poignet, elle est moindre dans une veine du pli du coude ou de l'avant-bras.

(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(3) En administration réitérée, imputée au vecteur lipidique.

(4) Les complications veineuses locales à l'injection sont exceptionnelles. Les extravasations accidentelles observées, de même que les études animales, n'ont montré qu'une réaction tissulaire minime. L'injection intra-artérielle chez l'animal n'a pas entraîné de complications tissulaires, localement et en aval.

(5) Quelques cas de bradycardies, parfois sévères et d'asystolie ont été rapportés.

(6) Lors de l'administration de propofol pour la sédation en unités de soins intensifs à des doses supérieures à 4 mg/kg/h.

(7) En raison de la présence d'huile de soja raffinée, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité.

(8) Effets associés caractérisant le syndrome de perfusion du propofol pouvant survenir chez des patients gravement malades ayant des facteurs de risques multiples d'apparition de ces événements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(9) Abus de propofol, notamment chez les professionnels de santé.

(10) Insuffisance cardiaque d'évolution rapide chez les adultes (dans certains cas avec issue fatale). Dans ces cas, l'insuffisance cardiaque ne répondait généralement pas au traitement par un agent inotrope.

(11) Syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme).

(12) Fréquence indéterminée car ne pouvant être estimée sur la base de données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage accidentel provoquerait vraisemblablement une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

La dépression respiratoire sera traitée par assistance respiratoire et oxygène. La dépression cardiovasculaire par mise en position déclive et, si elle est accentuée, par remplissage vasculaire et analeptiques cardiovasculaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres anesthésiques généraux (code ATC : N01AX10, N : Système nerveux central).

- Le propofol (2,6 di-isopropylphénol) est un anesthésique général d'action rapide (délai d'environ 30 secondes), de courte durée et permettant un contrôle facile du niveau d'anesthésie et un réveil généralement rapide. Son mécanisme d'action est mal connu.

  Toutefois, le propofol semble provoquer des effets sédatifs/anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA activé par la fixation du récepteur $GABA_A$.

  Une chute de la pression artérielle systolique et moyenne et de légères variations du rythme cardiaque sont généralement observées lors de l'administration de propofol pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Néanmoins, la fréquence de variations hémodynamiques indésirables au cours de l'entretien est faible.

  Le propofol réduit le débit sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. Cette réduction de la pression intracrânienne est plus importante chez les patients ayant une pression intracrânienne initialement élevée.

  Le réveil suivant l'anesthésie est généralement rapide, sans queue d'anesthésie.

  Aux concentrations habituellement rencontrées au plan clinique, le propofol n'inhibe pas la synthèse des hormones corticosurrénaliennes.

  Des études limitées sur la durée d'anesthésie induite par le propofol chez l'enfant ont montré un maintien de la sécurité d'emploi et de l'efficacité pendant une durée pouvant atteindre 4 heures. Les données issues de la littérature sur son utilisation chez l'enfant décrivent une utilisation de ce médicament lors d'interventions prolongées avec un maintien de la sécurité d'emploi et de l'efficacité.
- Agent de sédation : Le propofol possède un effet hypnotique et peut être administré en association avec divers analgésiques et myorelaxants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La décroissance plasmatique du propofol se fait en 3 phases, ce qui correspond en fait, à 3 demi-vies :
Chez l'adulte (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 3 mg/kg :
- T ½ alpha : 2,8 min ;
- T ½ bêta : 31 min ;
- T ½ gamma : 355 min.

Chez l'enfant (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 2,5 mg/kg :
- T ½ alpha : 4,1 min ;
- T ½ bêta : 56 min ;
- T ½ gamma : 735 min.

Chez le nourrisson (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 4 mg/kg :
- T ½ alpha : 4,1 min ;
- T ½ bêta : 25 min ;
- T ½ gamma : 320 min.

Principales caractéristiques pharmacocinétiques :

	Volume de distribution (litre)	Clairance plasmatique (litre/min)	T ½ gamma (min)
Anesthésie :			
- nourrisson	0,95 l/kg	0,049 l/kg	320
- enfant	0,72 l/kg	0,03 l/kg	735
- adulte	18,9	1,77	355
Sédation, réanimation :			
- adulte		2,27	1353

Le propofol se distribue largement dans l'organisme et s'élimine rapidement (clairance totale : 1,5 à 2 l/min). L'élimination s'effectue par métabolisme essentiellement au niveau du foie où elle est dépendante du débit sanguin hépatique. Le propofol est transformé en conjugués inactifs et en dérivés quinoliniques correspondants qui sont excrétés dans l'urine.

Après une dose unique intraveineuse de 3 mg/kg, la clairance du propofol/kg de poids corporel augmente avec l'âge comme suit : la clairance médiane a été considérablement diminuée chez le nouveau-né âgé de moins de 1 mois (n = 25) [20 ml/kg/min] comparativement à des enfants plus âgés (n = 36 ; fourchette d'âge entre 4 mois et 7 ans). De plus, la variabilité interindividuelle est considérable chez les nouveau-nés (3,7-7,8 ml/kg/min). Les données limitées de cet essai clinique montrant une grande variabilité interindividuelle, aucune recommandation de dose ne peut être donnée dans cette catégorie d'âge.

La clairance médiane du propofol chez les enfants plus âgés après une dose unique de 3 mg/kg en bolus a été de :
- 37,5 ml/min/kg (4-24 mois) (n = 8),
- 38,7 ml/min/kg (11-43 mois) (n = 6),
- 48 ml/min/kg (1-3 ans) (n = 12),
- 28,2 ml/min/kg (4-7 ans) (n = 10),

comparativement à celle des adultes qui est de 23,6 ml/min/kg (n = 6).

Pour les interventions d'une durée supérieure à 1 heure, il peut apparaître un risque d'accumulation avec prolongation des effets sédatif et anesthésique.

Les taux sanguins de propofol peuvent être plus élevés en présence de fentanyl.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'atracurium et le mivacurium ne doivent pas être administrés sur la même ligne de perfusion que le propofol sans nettoyage et rinçage de celle-ci au préalable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Ne pas congeler.
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Agiter la seringue avant utilisation.
- Diprivan seringue pré-remplie peut être perfusé non dilué.
- Toute fraction de seringue restant après usage devra être jetée.
- Si un pousse-seringue électrique programmable présentant des options pour l'utilisation de différentes seringues est utilisé, il est nécessaire de choisir la position « B-D » 50/60 ml Plastipak avec la seringue pré-remplie de Diprivan.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique).
AMM 3400956361168 (2002, RCP rév 14.06.17).
Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

DIPRIVAN ® 10 mg/ml

propofol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion injectable IV à 10 mg/ml : Seringue pré-remplie de 50 ml.

COMPOSITION

p ml

Propofol .... 10 mg

Une seringue pré-remplie de 50 ml contient 500 mg de propofol
Excipients : huile de soja raffinée, phosphatide d'œuf purifié, glycérol, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : huile de soja raffinée, sodium.

DC INDICATIONS

Anesthésie :
- Le propofol est un agent anesthésique intraveineux d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale.
- Le propofol peut être administré chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 mois.

Sédation :
Le propofol peut être utilisé :
- pour la sédation lors de gestes chirurgicaux ou de procédures diagnostiques, seul ou associé à une anesthésie locale ou régionale, chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois, ;
- pour la sédation des patients de plus de 16 ans ventilés en unité de réanimation chirurgicale ou médicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.

Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extrahospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).

Agiter la seringue pré-remplie avant utilisation.

Modalités d'administration du propofol en seringues pré-remplies uniquement, spécifiques à l'utilisation du dispositif Diprifusor-TCI pour Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC, encore appelé en anglais : Target Controlled Infusion [TCI]), cf section : Recommandations générales, AIVOC. Ne peut être utilisé que pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez l'adulte. Il n'est recommandé ni chez l'enfant, car il n'existe pas de modèle pharmacocinétique validé, ni en sédation en Unité de Soins Intensifs.

Anesthésie générale :

Induction :
- *Chez l'adulte et le sujet âgé (de plus de 65 ans) :*
  Chez les patients, prémédiqués ou non, il est recommandé d'administrer le produit à une vitesse d'environ 4 ml (40 mg) toutes les 10 secondes jusqu'à l'obtention de la narcose.
  La plupart des patients de moins de 55 ans nécessiteront de 1,5 à 2,5 mg/kg de propofol. La dose totale nécessaire peut être réduite par un débit d'administration plus faible (20 à 50 mg/min, soit 1200 à 3000 mg/h).
  Chez le sujet âgé, la dose requise pour l'induction de l'anesthésie doit être réduite. Cette dose doit être administrée lentement et titrée en fonction de la réponse.
  Il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mg/kg après 75 ans.
- *Chez l'enfant de plus de 1 mois :*
  Pour l'induction de l'anesthésie, la dose de Diprivan 10 mg/ml doit être administrée lentement jusqu'à l'obtention des signes cliniques de narcose et titrée en fonction de la réponse. La posologie doit être ajustée en fonction du poids et de l'âge de l'enfant. La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront environ 2,5 mg/kg de Diprivan 10 mg/ml pour l'induction de l'anesthésie. Chez les plus jeunes, notamment entre 1 mois et 3 ans, la dose nécessaire pourra être plus élevée (2,5 à 4 mg/kg).
- *Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV) :*
  Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV), des vitesses d'administration moindres seront utilisées : approximativement 2 ml (20 mg) toutes les 10 secondes.
  Chez les patients classés ASA IV, la dose d'induction doit être inférieure à 1,5 mg/kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une réduction plus importante de la dose et de la vitesse d'administration devra intervenir chez les patients âgés classés ASA grade III ou IV.

Entretien :
Il s'effectuera par l'administration de propofol à la demande, en fonction de la profondeur d'anesthésie désirée.
- *Chez l'adulte et le sujet âgé (de plus de 65 ans) :*
  Chez l'adulte, la posologie moyenne varie d'un patient à l'autre mais est généralement de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h).
  Lors de l'utilisation en injections répétées, on injectera à la demande 25 mg (2,5 ml) à 50 mg (5 ml) de propofol.
  En complément à la perfusion, l'administration de bolus de 25 mg (2,5 ml) à 50 mg (5 ml) de propofol pourra être réalisée si l'on désire augmenter rapidement la profondeur de l'anesthésie.
  Chez le sujet de plus de 55 ans, la posologie sera généralement moindre. Chez le sujet âgé, la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront être réduites.
  L'administration en bolus rapide (simple ou répété) ne devra pas être utilisée chez le sujet âgé, celle-ci pouvant conduire à une dépression cardio-respiratoire.
- *Chez l'enfant de plus de 1 mois :*
  L'anesthésie peut être maintenue par l'administration de Diprivan 10 mg/ml en perfusion continue ou par injections répétées en bolus de façon à ajuster la profondeur désirée de l'anesthésie. Les posologies moyennes d'administration varient considérablement selon le sujet mais elles sont comprises généralement entre 9 et 15 mg/kg/h pour obtenir une anesthésie satisfaisante.
  Chez les enfants plus jeunes, notamment entre 1 mois et 3 ans, les doses nécessaires peuvent être plus élevées.
  Des doses plus faibles sont recommandées pour le sujet ASA III et IV (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV) :*
  Chez le sujet ASA grade III ou IV, la posologie sera généralement moindre.
  Une réduction plus importante de la dose et de la vitesse d'administration devra intervenir chez les patients âgés classés ASA grade III ou IV.

Sédation :

Sédation en soins intensifs :
L'utilisation de propofol pour la sédation en **Unité de Soins Intensifs** des enfants de moins de 16 ans est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Lors de l'utilisation en sédation chez les patients nécessitant des soins intensifs, il est recommandé d'administrer le propofol en perfusion continue.
La posologie doit être adaptée en fonction de la profondeur requise pour la sédation. Pour la plupart des patients, une sédation suffisante est obtenue avec des doses allant de 1 mg/kg/h à 4 mg/kg/h (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez le sujet âgé, la dose et la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront être réduites.
Si le patient reçoit de façon concomitante d'autres lipides intraveineux, une réduction des quantités administrées doit être réalisée afin de prendre en compte les quantités de lipides apportées par Diprivan : 1 ml de Diprivan 10 mg/ml (10 mg de propofol) contient 0,1 g de lipides.

Sédation anesthésique pour les actes de courte durée et en complément d'anesthésie locorégionale :
- *Chez l'adulte :*
  Lors de l'utilisation en sédation anesthésique pour acte diagnostique et/ou thérapeutique, ou en complément d'anesthésie locorégionale, il est recommandé d'administrer le propofol en injection lente ou en perfusion pour l'initiation, et en perfusion continue pour l'entretien.
  Chez les sujets jeunes et en bon état général, la dose initiale sera de 0,5 à 1 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes. L'entretien se fera par une perfusion à la dose de 1 à 4,5 mg/kg/h avec ajustement en fonction de l'effet clinique recherché.
  Chez les patients âgés et/ou grade ASA III et ASA IV, la posologie initiale ne devra pas dépasser 0,5 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes, suivie de la perfusion de 1,5 mg/kg/h à ajuster en fonction de l'effet clinique recherché.
- *Chez l'enfant de plus de 1 mois :*
  Les doses et la vitesse d'administration doivent être ajustées en fonction de la profondeur de sédation requise et de la réponse clinique. Chez la plupart des patients pédiatriques, la dose nécessaire pour le début de la sédation se situe entre 1 et 2 mg/kg de propofol.
  L'entretien de la sédation peut être obtenu par une perfusion titrée de Diprivan selon le niveau de sédation désiré. La plupart des sujets nécessitent une dose de 1,5 à 9 mg/kg/h de propofol. Un bolus supplémentaire de 1 mg/kg au maximum pourra être administré s'il est nécessaire d'augmenter rapidement la profondeur de la sédation.
  Chez les patients ASA grades III et IV, des doses plus faibles peuvent être nécessaires.

Recommandations générales :

Induction :
Le propofol peut être administré dans la partie terminale de la tubulure d'une perfusion de glucosé isotonique à 5 %, de sérum physiologique à 0,9 % ou d'un mélange glucosé à 4 % et salé à 0,18 % (cf Incompatibilités).

Administration prolongée (entretien de l'anesthésie générale et/ou sédation) :
Des analgésiques sont généralement nécessaires en association avec ce médicament.
Ce produit a été utilisé en association avec des anesthésies spinales et épidurales, de même qu'avec la plupart des produits utilisés en anesthésie : prémédications, myorelaxants, anesthésiques par inhalation et analgésiques. Aucune incompatibilité pharmacologique n'a été rencontrée. Dans ces conditions, des posologies plus faibles de propofol sont nécessaires.
Si Diprivan est administré pur, un pousse-seringue électrique ou une pompe volumétrique à débit contrôlé doit être utilisé.
Si Diprivan doit être dilué lors de l'utilisation en perfusion (entretien de l'anesthésie ou sédation), il est recommandé d'utiliser du glucosé isotonique 5 %.
Les dilutions ne doivent pas excéder 1 dans 5 (soit pas moins de 2 mg de propofol par ml).
En pratique :
- Chaque seringue de 50 ml ne doit donc pas être diluée dans plus de 250 ml d'une solution de glucosé isotonique 5 %.
- Cette dilution doit être préparée en respectant des conditions rigoureuses d'asepsie.
- Elle doit être réalisée immédiatement avant l'administration et utilisée dans les 6 heures qui suivent cette préparation.
- La perfusion peut être réalisée avec différentes techniques mais une tubulure standard utilisée seule n'évitera pas le risque de perfusion accidentelle et incontrôlée de grands volumes de propofol dilué. Une burette, un compteur de gouttes ou une pompe volumétrique à débit contrôlé doivent être utilisés.
- Le risque d'une perfusion incontrôlée doit être pris en compte pour décider de la quantité maximale de propofol dans la burette.

Administration Intraveineuse à Objectif de Concentration - Administration de propofol avec le dispositif Diprifusor-TCI (Target Controlled Infusion) :
L'utilisation du dispositif Diprifusor-TCI pour l'administration de Diprivan est réservée à l'induction et l'entretien d'anesthésie générale chez l'adulte. Elle n'est recommandée ni chez l'enfant, ni en sédation en Unité de Soins Intensifs.
Ce système permet à l'anesthésiste d'atteindre et de contrôler la vitesse d'induction souhaitée et la profondeur d'anesthésie ou de la sédation anesthésique en définissant et ajustant un objectif (concentration prédite) de concentration sanguine en propofol.
Seul le dispositif Diprifusor-TCI incluant le logiciel Diprifusor-TCI permet l'administration de propofol par TCI.
Ce dispositif fonctionne avec des seringues pré-remplies de propofol 10 mg/ml (500 mg/50 ml) et propofol 20 mg/ml (1 g/50 ml) ayant un système d'identification électronique.
L'utilisateur doit d'abord se familiariser avec l'emploi de pousse-seringue, avec l'administration de propofol par TCI, ainsi qu'avec les systèmes d'identification des seringues. L'ensemble de ces éléments sont décrits dans le manuel de formation et utilisation de Diprifusor disponible sur demande.
Des recommandations sur les objectifs de concentration en propofol sont fournies ci-dessous. Du fait de la variabilité interindividuelle pharmacodynamique et pharmacocinétique du propofol (chez les patients prémédiqués ou non), les concentrations cibles en propofol devront être ajustées en fonction de la réponse du patient afin d'obtenir la profondeur d'anesthésie ou de sédation désirée.

Induction d'anesthésie générale :
Chez les patients adultes de moins de 55 ans, l'induction de l'anesthésie peut généralement être obtenue avec une concentration sanguine cible en propofol se situant entre 4 et 8 microgrammes/ml. Chez les patients prémédiqués, une concentration sanguine cible initiale de 4 microgrammes/ml est recommandée, chez les patients non prémédiqués, elle est de 6 microgrammes/ml.
Dans cette fourchette de concentrations cibles, le délai d'induction se situe généralement entre 60 et 120 secondes.
Des concentrations cibles plus élevées permettront d'obtenir une induction plus rapide mais sont susceptibles d'entraîner une dépression hémodynamique et respiratoire plus importante.
Chez les patients de plus de 55 ans et ceux classés ASA III ou IV, la concentration initiale sera diminuée. La concentration cible pourra ensuite être augmentée par paliers de 0,5 à 1,0 microgramme/ml toutes les minutes afin d'obtenir une induction progressive de l'anesthésie.
Chez les patients de plus de 75 ans, il est recommandé de ne pas dépasser une concentration cible de plus de 2,5 microgrammes/ml.

Entretien d'anesthésie générale :
L'association d'analgésiques sera généralement nécessaire. Leur influence sur la diminution de la concentration sanguine cible de propofol pendant l'entretien sera fonction de la quantité d'analgésique administrée simultanément.
Les concentrations sanguines cibles de propofol entre 3 et 6 microgrammes/ml permettent généralement d'entretenir une anesthésie satisfaisante.
La concentration sanguine de propofol prédite au réveil se situe généralement entre 1,0 et 2,0 microgrammes/ml et sera fonction de la quantité d'analgésique administrée au cours de la phase d'entretien.

Sédation pour des actes de courte durée ou en complément d'anesthésie locorégionale :
Chez les sujets jeunes et en bon état général, une concentration cible initiale de 1 microgramme/ml est recommandée, alors qu'une concentration cible initiale de 0,5 microgramme/ml sera recommandée pour les sujets âgés et/ou de grade ASA III et IV.
L'ajustement se fera par paliers de 0,1 ou 0,2 microgramme/ml selon l'âge et l'état général du patient pour obtenir le niveau de sédation anesthésique souhaité.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au propofol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'huile de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.
- Enfant : le propofol est contre indiqué chez les patients de moins de 16 ans pour la sédation en Unité de Soins Intensifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Allaitement : l'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La présentation en seringue pré-remplie de 50 ml ainsi que les flacons de 50 ml ne sont pas adaptés dans la sédation des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale compte tenu des faibles concentrations et des faibles débits de perfusion utilisés dans ces indications.
- Le dispositif Diprifusor-TCI n'est recommandé ni chez l'enfant, ni en sédation en Unité de Soins Intensifs.
- L'efficacité et la sécurité du propofol n'ont pas été démontrées dans la sédation chez les enfants de moins de 16 ans.
- Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des effets indésirables graves (y compris des cas avec issue fatale) ont été rapportés lors de l'utilisation non autorisée de propofol en sédation chez les patients de moins de 16 ans. Ces effets concernaient en particulier la survenue d'acidose métabolique, d'hyperlipidémie, de rhabdomyolyse et/ou insuffisance cardiaque. Ces effets ont été les plus souvent observés chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires, ayant reçu des doses supérieures à celles conseillées chez les adultes, pour la sédation en Unité de Soins Intensifs.
- Chez certains patients, les événements suivants, dont l'association est caractéristique du syndrome de perfusion du propofol, ont été rapportés : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme), insuffisance cardiaque d'évolution rapide ne répondant généralement pas à un traitement par un agent inotrope (dans certains cas avec une issue fatale) chez des adultes.
- Les facteurs de risques qui paraissent les plus importants dans la survenue de ces événements sont les suivants : diminution de l'apport tissulaire en oxygène, lésion neurologique grave et/ou sepsis, fortes doses d'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants - vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol (généralement après administration prolongée à une dose supérieure à 4 mg/kg/h).
- Dans la mesure du possible, il est rappelé aux prescripteurs de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h. Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements indésirables éventuels et doivent envisager une diminution de la posologie de propofol ou le passage à un autre sédatif au premier signe d'apparition des symptômes. Tous les sédatifs et agents thérapeutiques utilisés en Unité de Soins Intensifs, y compris le propofol, doivent être titrés pour assurer une délivrance optimale de l'oxygène et le maintien des paramètres hémodynamiques. Les patients présentant une pression intracrânienne élevée devront recevoir un traitement approprié pour assurer le maintien de la pression de perfusion cérébrale lors des modifications du traitement.
- Des cas d'abus ont été rapportés notamment chez les professionnels de santé. Comme pour d'autres anesthésiques généraux, l'administration de propofol sans contrôle des voies aériennes peut entraîner des complications respiratoires fatales.
- On observe lors de l'induction une chute de la pression artérielle qui peut être plus marquée qu'avec les anesthésiques usuels notamment chez les sujets de plus de 60 ans. Cette chute de la pression artérielle est d'autant plus marquée dans le cas d'une association avec des morphiniques intraveineux.
- On observe fréquemment une apnée transitoire.
- Comme avec d'autres anesthésiques intraveineux, il y aura lieu d'être prudent chez les patients présentant une défaillance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique, ainsi qu'en cas d'hypovolémie ou d'altération sévère de l'état général.
- La clairance du propofol est dépendante du débit sanguin ; en conséquence, l'administration concomitante de médicaments ralentissant le débit cardiaque diminuera également la clairance du propofol.
- L'utilisation du propofol est déconseillée chez les patients classés ASA IV compte tenu des effets dépresseurs cardio-vasculaires.
- **Épilepsie :** S'assurer qu'avant l'anesthésie tout patient épileptique a bien reçu son traitement anti-comitial habituel. L'administration de propofol à des patients épileptiques connus peut augmenter le risque de survenue de crises convulsives.
- Très rarement, l'utilisation de Diprivan peut s'accompagner en postopératoire d'un retard de réveil ou d'une phase de ré-endormissement pouvant elle-même s'accompagner d'une élévation du tonus musculaire. Bien que la récupération soit spontanée, une surveillance et une prise en charge adéquates de ces patients devront être mises en œuvre pour permettre une récupération complète après l'utilisation de propofol.
- Les effets du propofol disparaissent généralement au bout de 12 heures.
- Il est nécessaire de prendre en compte la nature du geste réalisé, les traitements concomitants, l'âge et l'état du patient dans le cadre de recommandations concernant :
  - la nécessité de se faire accompagner lors du départ du lieu où l'administration du propofol a été réalisée ;
  - le délai nécessaire avant la reprise d'activités spécialisées ou à risque telle que la conduite de véhicule ;
  - l'utilisation d'autres agents pouvant entraîner une sédation (ex. : benzodiazépines, opiacés, alcool).
- L'utilisation du propofol n'est pas recommandée chez les nouveau-nés en induction ou en entretien de l'anesthésie car cette catégorie de population n'a pas été complètement étudiée. Les données pharmacocinétiques indiquent que la clairance est considérablement réduite chez les nouveau-nés avec une variabilité inter-individuelle très élevée. Un surdosage relatif pourrait survenir lors de l'administration des doses recommandées pour les enfants plus âgés et provoquer une dépression cardiovasculaire sévère.
- Étant donné la nature lipidique de l'émulsion de ce produit, il sera nécessaire d'en tenir compte chez les patients hyperlipidémiques et chez ceux pour lesquels ces émulsions doivent être administrées avec précaution.
- Quelques cas de bradycardies, parfois sévères, et d'asystolies ont été rapportés. L'administration d'atropine doit être envisagée avant l'induction ou pendant l'entretien de l'anesthésie, notamment dans les situations où le tonus vagal est prédominant ou lorsque le propofol est associé à des médicaments susceptibles d'induire une bradycardie.
- Diprivan ne possède pas de conservateur antimicrobien et est véhiculé dans une émulsion lipidique susceptible de favoriser la croissance microbienne en cas de non-respect strict des règles d'asepsie. Diprivan doit être utilisé immédiatement après ouverture du récipient.
- L'EDTA, excipient utilisé avec Diprivan, chélate les ions métalliques, y compris le zinc et n'a pas d'action antimicrobienne ; par conséquent, la présence d'EDTA ne permet pas de réduire les risques de contamination bactérienne extrinsèque des émulsions lipidiques de propofol. Les règles d'asepsie usuelles doivent, par conséquent, être toujours strictement respectées.
- Les règles d'asepsie s'appliquent pendant toute la durée d'utilisation, aussi bien au Diprivan (mode de prélèvement et d'administration) qu'au matériel de perfusion (seringue et ligne de perfusion stériles).
- La nécessité d'une supplémentation en zinc doit être envisagée en cas d'administration prolongée de propofol notamment chez les patients prédisposés à un déficit en zinc tels que les brûlés, lors de diarrhées et/ou de sepsis majeur.
- Diprivan et tout soluté administré sur la ligne de perfusion doivent être injectés le plus près possible de la veine. Diprivan ne doit pas être administré au travers d'un filtre antimicrobien.
- En accord avec les règles établies d'utilisation des émulsions lipidiques, une même perfusion de Diprivan ne devra pas excéder 12 heures. A la fin de toute perfusion ou au plus tard après 12 heures d'utilisation, le réservoir contenant Diprivan et le matériel de perfusion doivent être jetés et remplacés chaque fois que nécessaire.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par flacon, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
L'alfentanil potentialise très fortement l'effet hypnotique du propofol. Les doses d'induction et d'entretien doivent donc être diminuées en conséquence.
La nécessité d'administrer des doses de propofol plus faibles a été constatée chez des patients prenant du valproate. En cas d'administration concomitante, une réduction des doses de propofol peut être envisagée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du propofol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le propofol pendant la grossesse (sauf bien entendu en cas d'interruption de grossesse) sauf en cas de nécessité absolue.
Le propofol traverse le placenta et peut provoquer une dépression néonatale.
ALLAITEMENT :
L'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée. Des études ont montré que de petites quantités de propofol sont excrétées dans le lait des femmes allaitant. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant les 24 heures qui suivent une administration de propofol. Le lait produit durant cette période devra être jeté.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Diprivan a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
La conduite automobile ou l'utilisation de machines est contre-indiquée durant la journée de l'anesthésie au propofol. Si d'autres médicaments ont été associés, la conduite peut être déconseillée durant une période plus longue. Les effets du propofol disparaissent généralement au bout de 12 heures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables imputables au propofol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très rare (⩽ 1/10 000), rare (⩾ 1/10 000, ⩽ 1/1000), fréquent (⩾ 1/100, ⩽ 1/10), très fréquent (⩾ 1/10), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Choc anaphylactique pouvant inclure un œdème de Quincke, un bronchospasme et un érythème, accompagnés d'une hypotension artérielle sévère.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée[12]	Acidose métabolique[8], hyperkaliémie[8], hyperlipidémie[8]
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée[12]	Humeur euphorique[9], abus[9]
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées au réveil
Rare	Mouvements de type épileptiforme incluant opisthotonos et crises convulsives au cours de l'induction, de l'entretien ainsi que du réveil.
Très rare	Une phase non vigile peut être aussi observée.
Fréquence indéterminée[12]	Mouvements involontaires
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie[5]
Rare	Asystolie[5]
Très rare	Œdème pulmonaire
Fréquence indéterminée[12]	Insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque[8][10]
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension pouvant être sévère[2]
Peu fréquent	Thrombopénie[3]
Très rare	Complications veineuses locales au lieu d'injection du produit[4]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Apnée transitoire pendant l'injection
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées et vomissements au réveil
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée[12]	Hépatomégalie[8]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Urticaire[7]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Rhabdomyolyse[6][8]
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Modification de la coloration des urines à la suite d'administration prolongée de propofol
Fréquence indéterminée[12]	Insuffisance rénale[8]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Désinhibition sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au lieu d'injection[1]
Investigations	
Fréquence indéterminée[12]	Syndrome de Brugada[8][11]
Lésions, intoxication et complications liées à une intervention	
Très rare	Fièvre post-anesthésique

(1) La douleur peut être largement atténuée en utilisant les grosses veines de l'avant-bras et du pli du coude. Chez l'enfant, la douleur est encore plus fréquente que chez l'adulte surtout lorsque l'injection est faite dans une petite veine de la main ou du poignet, elle est moindre dans une veine du pli du coude ou de l'avant-bras.
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) En administration réitérée, imputée au vecteur lipidique.
(4) Les complications veineuses locales à l'injection sont exceptionnelles. Les extravasations accidentelles observées, de même que les études animales, n'ont montré qu'une réaction tissulaire minime. L'injection intra-artérielle chez l'animal n'a pas entraîné de complications tissulaires, localement et en aval.
(5) Quelques cas de bradycardies, parfois sévères et d'asystolie ont été rapportés.
(6) Lors de l'administration de propofol pour la sédation en Unités de Soins Intensifs à des doses supérieures à 4 mg/kg/h.
(7) En raison de la présence d'huile de soja raffinée, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité.
(8) Effets associés caractérisant le syndrome de perfusion du propofol pouvant survenir chez des patients gravement malades ayant des facteurs de risques multiples d'apparition de ces événements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(9) Abus de propofol, notamment chez les professionnels de santé.
(10) Insuffisance cardiaque d'évolution rapide chez les adultes (dans certains cas avec issue fatale). Dans ces cas, l'insuffisance cardiaque ne répondait généralement pas au traitement par un agent inotrope.
(11) Syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme).
(12) Fréquence indéterminée car ne pouvant être estimée sur la base de données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage accidentel provoquerait vraisemblablement une dépression respiratoire et cardio-vasculaire. La dépression respiratoire sera traitée par assistance respiratoire et oxygène, la dépression cardio-vasculaire par mise en position déclive et, si elle est accentuée, par remplissage vasculaire et analeptiques cardio-vasculaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres anesthésiques généraux (code ATC : N01AX10, N : Système nerveux central).

- Le propofol (2,6 di-isopropylphénol) est un anesthésique général d'action rapide (délai d'environ 30 secondes), de courte durée et permettant un contrôle facile du niveau d'anesthésie et un réveil généralement rapide. Son mécanisme d'action est mal connu.
  Toutefois, le propofol semble provoquer des effets sédatifs/anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA activé par la fixation du récepteur $GABA_A$.
  Une chute de la pression artérielle systolique et moyenne et de légères variations du rythme cardiaque sont généralement observées lors de l'administration de propofol pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Néanmoins, la fréquence de variations hémodynamiques indésirables au cours de l'entretien est faible.
  Le propofol réduit le débit sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. Cette réduction de la pression intracrânienne est plus importante chez les patients ayant une pression intracrânienne initialement élevée.
  Le réveil suivant l'anesthésie est généralement rapide, sans queue d'anesthésie.
  Aux concentrations habituellement rencontrées au plan clinique, le propofol n'inhibe pas la synthèse des hormones corticosurrénaliennes.
  Des études limitées sur la durée d'anesthésie induite par le propofol chez l'enfant ont montré un maintien de la sécurité d'emploi et de l'efficacité pendant une durée pouvant atteindre 4 heures. Les données issues de la littérature sur son utilisation chez l'enfant décrivent une utilisation de ce médicament lors d'interventions prolongées avec un maintien de la sécurité d'emploi et de l'efficacité.
- Agent de sédation. Le propofol possède un effet hypnotique et peut être administré en association avec divers analgésiques et myorelaxants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La décroissance plasmatique du propofol se fait en 3 phases, ce qui correspond en fait à 3 demi-vies :
Chez l'adulte (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 3 mg/kg :
- T ½ alpha : 2,8 min ;
- T ½ bêta : 31 min ;
- T ½ gamma : 355 min.

Chez l'enfant (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 2,5 mg/kg :
- T ½ alpha : 4,1 min ;
- T ½ bêta : 56 min ;
- T ½ gamma : 735 min.

Chez le nourrisson (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 4 mg/kg :
- T ½ alpha : 4,1 min ;
- T ½ bêta : 25 min ;
- T ½ gamma : 320 min.

Principales caractéristiques pharmacocinétiques :

	Volume de distribution (litre)	Clairance plasmatique (litre/min)	T ½ gamma (min)
Anesthésie :			
- nourrisson	0,95 l/kg	0,049 l/kg	320
- enfant	0,72 l/kg	0,03 l/kg	735
- adulte	18,9	1,77	355
Sédation, réanimation :			
- adulte		2,27	1353

Le propofol se distribue largement dans l'organisme et s'élimine rapidement (clairance totale : 1,5 à 2 litres/min). L'élimination s'effectue par métabolisme essentiellement au niveau du foie où elle est dépendante du débit sanguin hépatique. Le propofol est transformé en conjugués inactifs et en dérivés quinoliniques correspondants qui sont excrétés dans l'urine.

Après une dose unique intraveineuse de 3 mg/kg, la clairance du propofol par kg de poids corporel augmente avec l'âge comme suit : la clairance médiane a été considérablement diminuée chez le nouveau-né âgé de moins de 1 mois (n = 25) [20 ml/kg/min] comparativement à des enfants plus âgés (n = 36, fourchette d'âge entre 4 mois et 7 ans). De plus, la variabilité interindividuelle est considérable chez les nouveau-nés (3,7-7,8 ml/kg/min). Les données limitées de cet essai clinique montrant une grande variabilité interindividuelle, aucune recommandation de dose ne peut être donnée dans cette catégorie d'âge.

La clairance médiane du propofol chez les enfants plus âgés après une dose unique de 3 mg/kg en bolus a été de :

- 37,5 ml/min/kg (4-24 mois) (n = 8),
- 38,7 ml/min/kg (11-43 mois) (n = 6),
- 48 ml/min/kg (1-3 ans) (n = 12),
- 28,2 ml/min/kg (4-7 ans) (n = 10),

comparativement à celle des adultes qui est de 23,6 ml/min/kg (n = 6).

Pour les interventions d'une durée supérieure à 1 heure, il peut apparaître un risque d'accumulation avec prolongation des effets sédatif et anesthésique.

Les taux sanguins de propofol peuvent être plus élevés en présence de fentanyl.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le Diprivan ne peut être dilué que dans du glucosé isotonique à 5 %.

Lorsque les seringues pré-remplies de Diprivan sont utilisées avec un pousse-seringue électrique, il est nécessaire de s'assurer de la compatibilité avec ce matériel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Agiter la seringue avant utilisation.
- En cas d'utilisation de propofol en perfusion, celui-ci ne doit être mélangé qu'avec une solution de glucose isotonique à 5 %.
- Diprivan seringue pré-remplie peut être perfusé non dilué.
- Toute fraction de seringue restante après usage devra être jetée.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400955977704 (1996, RCP rév 14.06.17).

Mis sur le marché en 1997.

Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

DIPROLÈNE ®

bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p tube*

Bétaméthasone (DCI) dipropionate exprimé en bétaméthasone .... 7,5 mg

Excipients : propylèneglycol, stéarate de propylèneglycol, cire blanche, vaseline blanche.

DC INDICATIONS

- Plaques limitées et résistantes de psoriasis, particulièrement dans leurs localisations palmo-plantaires, de lichénifications (névrodermites), de lupus érythémateux discoïde, de lichens.
- Cicatrices hypertrophiques.
- Lésions corticosensibles, limitées en surface, ayant résisté à un corticoïde de la catégorie inférieure.

Remarque : après un traitement d'attaque généralement bref, le relais est éventuellement assuré par un corticoïde d'une classe inférieure.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- 1 ou 2 applications par jour.
  Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
- Le traitement des grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.
- Étaler le produit sur les lésions et faire pénétrer par un léger massage.
- L'arrêt du traitement se fera de façon progressive, en espaçant les applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires même si elles comportent une composante inflammatoire.
- Lésions ulcérées.
- Acné et rosacée.
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Nourrisson (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes de classe I expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.
- Chez l'enfant de moins de 12 ans, le traitement ne peut être qu'exceptionnel et sous une stricte surveillance médicale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, il convient soit de faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique, soit éventuellement, et dans certains cas seulement, d'utiliser une association corticoïde et traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- En cas d'application palpébrale, la durée du traitement doit être limitée. Une application prolongée expose en effet à des risques de ptosis par atteinte musculaire du releveur de la paupière, de glaucome, d'effet rebond.
- Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les culottes imperméables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'innocuité de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie ; l'emploi est donc déconseillé au cours des trois premiers mois de la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est à éviter chez les patientes recevant un traitement par les corticoïdes per os car ils sont excrétés dans le lait maternel.

Par voie locale, le passage transdermique des corticoïdes, et donc le retentissement métabolique chez le nouveau-né, sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Sont à craindre en cas d'usage prolongé : atrophie cutanée, télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), vergetures (à la racine des membres notamment et survenant plus volontiers chez les adolescents) ; purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, fragilité cutanée.
- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatose péri-orale ou bien créer ou aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ont été rapportées : éruptions acnéiformes ou pustuleuses, hypertrichose, dépigmentation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Diprolène est un dermocorticoïde d'activité très forte (classe I selon les tests de vasoconstriction cutanée). Cette très forte activité résulte de la solubilisation du dipropionate de bétaméthasone dans du propylèneglycol.

Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

La présence de propylèneglycol dans la formulation de cette spécialité accroît l'effet vasoconstricteur du dipropionate de bétaméthasone, conduit à une pénétration systémique du principe actif ; l'activité du dipropionate de bétaméthasone se trouve renforcée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface à traiter, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après première ouverture du tube : 3 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932758265 (1985, RCP rév 30.06.15).

Prix : 1,63 € (tube de 15 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

DIPROSALIC ®

bétaméthasone, acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 30 g.

Lotion : Flacon de 30 g.

COMPOSITION

Pommade : *p tube*

Bétaméthasone (DCI) .... 15 mg

(sous forme de bétaméthasone dipropionate micronisé : 19,2 mg/tube)

Acide salicylique .... 900 mg

Excipients : huile de vaseline épaisse, vaseline blanche.

Lotion : *p tube*

Bétaméthasone (DCI) .... 15 mg

(sous forme de bétaméthasone dipropionate : 19,2 mg/tube)

Acide salicylique .... 600 mg

Excipients : alcool isopropylique, hypromellose, hydroxyde de sodium, édétate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Dermatoses corticosensibles à composante kératosique ou squameuse :

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- lichénification.

Indications où la corticothérapie est l'un des traitements habituels :

- psoriasis,
- lichen,
- dermite séborrhéique à l'exception du visage.

Diprosalic est présenté sous deux formes :

- la forme pommade,
- la forme lotion, plus particulièrement adaptée au traitement des affections du cuir chevelu, des régions pileuses et des plis.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les applications seront limitées à 2 par jour pendant une à deux semaines ; en traitement d'entretien, une seule application journalière pourra être suffisante. Une augmentation du nombre d'applications risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Le traitement des grandes surfaces nécessite une surveillance particulière (nombre de tubes ou de flacons utilisés).

L'arrêt du traitement se fera de façon progressive en espaçant les applications ou par utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé ou en alternant avec une base sans dermocorticoïde.

MODE D'ADMINISTRATION :

Étaler doucement la pommade ou la lotion sur les lésions et faire pénétrer par un léger massage. Dans les affections du cuir chevelu, la lotion sera appliquée raie par raie en dépassant largement la surface à traiter.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires, même si elles comportent une composante inflammatoire.
- Lésions ulcérées.
- Acné et rosacée.
- La forme pommade n'est pas adaptée aux lésions suintantes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance : ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.
- L'acide salicylique, dans les mêmes conditions, peut être responsable d'une intoxication salicylée.
- Diprosalic n'est pas destiné à l'usage ophtalmique ni à l'application sur les paupières ou les muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez le nourrisson et le jeune enfant, il est préférable d'éviter Diprosalic. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, soit faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique, soit éventuellement, et dans certains cas seulement, utiliser une association corticoïde plus un traitement spécifique.
- L'utilisation sous occlusion doit être surveillée en raison du risque de surinfection.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Chez les sujets sensibles aux salicylés, en particulier l'enfant, à utiliser avec prudence en toute circonstance susceptible de favoriser le passage systémique (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Compte tenu de l'usage local de ce produit : aux doses recommandées, la bétaméthasone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données cliniques sur un grand nombre de grossesses exposées par voie systémique aux corticoïdes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformations, bien que les études chez l'animal par voie systémique aient mis en évidence un effet tératogène.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé avec l'acide salicylique. La toxicité fœtale rapportée avec les AINS n'est pas attendue avec Diprosalic compte tenu des très faibles concentrations systémiques dans les conditions normales d'utilisation.

L'utilisation de Diprosalic en cours de grossesse est envisageable dans le strict respect des conditions d'utilisation : application sur une surface cutanée < 10 % de la surface corporelle, durée de traitement limitée à 4 semaines.

La mère peut présenter un allongement du temps de saignement ainsi que le nouveau-né en cas de traitement jusqu'à l'accouchement.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes et l'acide salicylique passent dans le lait. Compte tenu de l'utilisation par voie topique, Diprosalic peut être administré au cours de l'allaitement. Ne pas appliquer sur les seins.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- L'utilisation prolongée de corticoïde d'action forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien créer ou aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres et des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques liés au corticoïde et/ou à l'acide salicylique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les effets indésirables suivants ont été rapportés : éruptions acnéiformes ou pustuleuses, hypertrichose, dépigmentation.
- Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux peut entraîner une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire se traduisant par une insuffisance

surrénale secondaire et être à l'origine de manifestations d'hypercorticisme, incluant la maladie de Cushing.
L'utilisation excessive ou prolongée de préparations topiques contenant de l'acide salicylique peut provoquer les symptômes d'une intoxication salicylée.
Traitement :
Un traitement symptomatique approprié est indiqué. Les symptômes d'un hypercorticisme aigu sont habituellement réversibles. Corriger les désordres électrolytiques si nécessaire.
En cas de toxicité chronique, un arrêt progressif des corticoïdes est conseillé. Le traitement de l'intoxication salicylée est symptomatique.
L'acide salicylique doit être éliminé rapidement. Administrer par voie orale une solution de bicarbonate de sodium pour alcaliniser les urines et augmenter la diurèse.

PP PHARMACODYNAMIE

Diprosalic est un dermocorticostéroïde d'activité forte (classe II) associé à l'acide salicylique. Le dermocorticoïde est actif sur le processus inflammatoire et l'effet prurigineux qui lui est lié. Il possède des propriétés vasoconstrictrices (antiexsudatives) et inhibe la multiplication cellulaire et les processus de synthèse dans le derme et l'épiderme. Action kératolytique de l'acide salicylique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le passage systémique du corticoïde apprécié par le retentissement sur la cortisolémie existe toujours. L'importance du passage et des effets systémiques dépend de la surface à traiter, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement. De même, le passage systémique de l'acide salicylique est lié à ces facteurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Pommade :
Durée de conservation : 36 mois.
Lotion :
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après première ouverture : 6 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932309245 (1977, RCP rév 22.08.84) pom.
3400932399192 (1980, RCP rév 07.09.15) lotion.
Prix : 2,54 € (pommade ou lotion, 30 g).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

DIPROSONE ®
bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,05 % : Tube de 30 g.
Pommade à 0,05 % : Tube de 30 g.
Lotion à 0,05 % : Flacon de 30 g.

COMPOSITION	*p tube ou flacon*
Bétaméthasone (DCI)	15 mg

(sous forme de dipropionate de bétaméthasone micronisé : 19,2 mg/tube)
Excipients :
Crème : vaseline blanche, paraffine liquide, alcool cétostéarylique, éther cétostéarylique de macrogol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, acide phosphorique concentré, chlorocrésol, eau purifiée.
Pommade : vaseline blanche, paraffine liquide.
Lotion : alcool isopropylique, carbomère (carbopol 974 P), hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : alcool cétostéarylique, chlorocrésol.

DC INDICATIONS

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :
- eczéma de contact,
- dermatite atopique,
- lichénification.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :
- dermite de stase,
- psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues),
- lichen,
- prurigo non parasitaire,
- dyshidrose,
- lichen scléro-atrophique génital,
- granulome annulaire,
- lupus érythémateux discoïde,
- dermite séborrhéique à l'exception du visage,
- traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.

Indications de circonstance pour une durée brève :
- piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

Diprosone est présenté sous 3 formes :
- la forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes ;
- la forme pommade est plus particulièrement destinée aux lésions sèches ou squameuses ;
- la forme lotion est plus particulièrement destinée aux lésions des plis et des zones pilaires.

Remarque : chaque dermatose doit être traitée par un corticoïde de niveau le mieux approprié en sachant qu'en fonction des résultats, on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus forte ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.
Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes ou de flacons utilisés.
Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Application sur les paupières (risque de glaucome).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

Crème :
- Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma de contact).
- Ce médicament contient du chlorocrésol et peut provoquer des réactions allergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité forte. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

DC INTERACTIONS

Compte tenu de l'usage local de ce produit : aux doses recommandées, la bétaméthasone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux. Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes *per os* n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

ALLAITEMENT :
Lors d'un traitement *per os,* l'allaitement est à éviter car les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. Par voie locale, le passage transdermique, et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait, sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
L'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux peut entraîner une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire se traduisant par une insuffisance surrénale secondaire et être à l'origine de manifestations d'hypercorticisme, incluant la maladie de Cushing.
Traitement :
Un traitement symptomatique approprié est indiqué. Les symptômes d'un hypercorticisme aigu sont généralement réversibles. Corriger les désordres électrolytiques si nécessaire. En cas de toxicité chronique, un arrêt progressif des corticoïdes est conseillé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Dermocorticoïde (D : dermatologie).
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
Diprosone crème, pommade et lotion sont d'activité forte.
Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Crème et pommade :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Lotion :
Durée de conservation : 2 ans.
Après ouverture : 12 semaines.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932309016 (1995, RCP rév 08.09.15) 30 g crème.
3400932308293 (1995, RCP rév 08.09.15) 30 g pom.
3400931984399 (1995, RCP rév 08.09.15) 30 g lotion.
Prix : 2,17 € (crème).
2,74 € (pommade).
2,74 € (lotion).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

DIPROSTÈNE ® suspension injectable
bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable : Boîte de 1 seringue préremplie de 1 ml + 2 aiguilles stériles sous étui individuel (50 8/10 et 25 5/10).

COMPOSITION	*p seringue*
Bétaméthasone (DCI)	5 mg
(sous forme de dipropionate : 6,43 mg/ml)	
Bétaméthasone (DCI)	2 mg

(sous forme de phosphate disodique : 2,63 mg/ml)
Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), alcool benzylique, édétate de sodium, hydrogénophosphate de sodium anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, carmellose sodique, macrogol 4000, acide chlorhydrique concentré, eau ppi.
Excipients à effet notoire : alcool benzylique (9 mg/ml) ; sodium (5 mg/ml) ; parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Usage systémique :
Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intranasal ou corticoïde per os en cure courte).
Usage local :
Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.
Ce produit est indiqué dans les affections :
- Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
- ORL : irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.
- Rhumatologiques :
  - injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ;
  - injections périarticulaires : tendinites, bursites ;
  - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.
Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg de bétaméthasone.
Usage systémique :
Voie intramusculaire.
Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intranasal ou corticoïde per os en cure courte) :
1 injection de 1 ml pendant la période allergique.
A renouveler 1 fois.
Usage local :
La posologie habituelle est de ¼ à 2 ml selon la taille et le siège de l'injection. Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée.
L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Usage systémique :
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intramusculaire ou d'usage local.
- Vaccins vivants.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non anti-arythmiques, donnant des torsades de pointe (cf Interactions).
Usage local :
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation, traitement anti-coagulant en cours.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.
Usage systémique :
- De rares cas de réactions de type anaphylactique étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.

- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications, mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Usage local :

- Des effets neurologiques graves, dont certains ayant entraîné la mort, ont été rapportés lors de l'injection épidurale de corticoïdes. Les effets spécifiques rapportés incluent notamment : infarctus médullaire spinal, paraplégie, tétraplégie, cécité corticale et accident vasculaire cérébral. Ces effets neurologiques graves ont été rapportés avec et sans l'utilisation de la fluoroscopie. La sécurité et l'efficacité de l'administration épidurale de corticoïdes n'ont pas été établies et les corticoïdes ne sont pas autorisés pour cet usage.
- En l'absence de données concernant le risque de calcification, il est préférable d'éviter l'administration d'un corticoïde en intradiscal.
- Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :
  - certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) ;
  - états psychotiques encore non contrôlés par un traitement ;
  - vaccins vivants.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.
- Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.
- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
- L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
- Ne pas injecter en intratendineux.

Liées aux excipients :

- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
- Ce médicament contient 9 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
- Ce médicament contient 5 mg de sodium par seringue préremplie. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par seringue préremplie, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Usage systémique :

Déconseillées :

- Médicaments donnant des torsades de pointe (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointe (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Usage local :

Les risques d'interactions des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Usage systémique :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du 1er trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

Usage local :

Le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme : avec les corticoïdes par voie systémique, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été observée exceptionnellement après corticothérapie à dose élevée.

ALLAITEMENT :

Usage systémique :

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

Usage local :

En cas de traitement à doses importantes, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Usage systémique :

De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.

Autres effets :

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : hoquets, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Usage local :

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections.

- Risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites.
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons.
- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques locales et générales.
- Flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes à usage systémique non associés (code ATC : H02AB01).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la bétaméthasone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le phosphate de bétaméthasone soluble est très rapidement absorbé. A l'inverse, les microcristaux de dipropionate de bétaméthasone ne libèrent que progressivement le principe actif.

La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et excrétée par le rein.

La demi-vie plasmatique de la bétaméthasone est de l'ordre de 5 heures, sa demi-vie biologique de 36 à 54 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, et à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932005093 (1976/98, RCP rév 02.10.17).

Prix : 4,41 € (boîte unitaire).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

DISTILBÈNE ®

diéthylstilbestrol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 1 mg (bleu) : Boîte de 26, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Diéthylstilbestrol	1 mg

Excipients : stéarate de magnésium, lactose, cellulose microcristalline. *Enrobage :* cire d'abeille blanche, Sépifilm SC blanc [hypromellose, saccharose, dioxyde de titane (E171)], Sépisperse AS bleu [saccharose, benzoate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), dioxyde de titane (E171), laque aluminique d'indigotine (E132)].

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé 3 fois par jour.

Cette posologie pourrait être ensuite ramenée à 1 mg par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Ce médicament est contre-indiqué chez la femme et dans les situations suivantes :

- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant.
- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes.
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire.
- Diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Connectivites.
- Porphyries.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- Tabagisme.
- Affections métaboliques : diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille^2 $\geqslant$ 30 kg/m^2).
- Otosclérose.
- Insuffisance rénale.
- En association avec les inducteurs enzymatiques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Avant la prescription de ce traitement, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thrombo-embolique artériel et veineux et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi.

La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement : céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire.

Ce médicament contient du lactose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients présentant : épilepsie, migraine, asthme, antécédents vasculaires artériels familiaux et varices.

Un examen médical est nécessaire avant et en cours de traitement ; les contrôles porteront essentiellement sur : poids, tension artérielle, triglycéridémie, cholestérolémie et glycémie.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine : diminution de l'efficacité de l'œstrogène.

Associations à prendre en compte :

- Ciclosporine : augmentation possible des taux circulants de ciclosporine, de la créatininémie et des transaminases. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte, car il peut entraîner dans la descendance :

- chez les garçons, des anomalies de l'appareil génital ;
- chez les filles en âge de procréer :
  - des adénoses et autres anomalies cervico-vaginales ;
  - des adénocarcinomes à cellules claires du vagin et du col (fréquence 1 ‰) ;
  - des anomalies utérines (utérus hypoplasiques et/ou en T), responsables de stérilité primaire ou d'accidents de la grossesse (l'augmentation de la fréquence de grossesses extra-utérines et d'avortements au cours du 2e trimestre, par rapport à une population témoin, est en général révélatrice).

Lorsque l'interrogatoire ou les antécédents personnels ou familiaux peuvent faire suspecter l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol, la conduite à tenir est la suivante :

- L'adénose ne doit surtout pas être traitée, en raison des conséquences délétères provoquées par les divers types de traitement ; elle évolue spontanément vers la régression, voire la guérison, entre 20 et 30 ans.
- Le dépistage du cancer du col fait appel à un frottis nécessitant, outre l'examen cervical classique, une étude cytologique des 4 faces vaginales.
- La grossesse sera tout particulièrement suivie : vérification de la situation intra-utérine de l'œuf, surveillance bimensuelle du col ; le repos et la réduction d'activité sont des facteurs essentiels dans la prévention des avortements tardifs et de la prématurité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Accidents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire).
- Hypertension artérielle, coronaropathies.
- Hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie), diabète, prise de poids.
- Céphalées banales ou céphalées importantes inhabituelles, migraines, vertiges, modification de la vision.
- Exacerbation d'une comitialité.
- Adénome hépatique, ictères cholestatiques, lithiase biliaire.
- Irritabilité, dépression, modification de la libido.
- Irritation oculaire par les lentilles de contact.
- Jambes lourdes.
- Gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle d'œstrogènes à doses massives chez le jeune enfant n'entraîne pas d'effets indésirables inquiétants (nausées) et provoque chez la fillette une hémorragie de privation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Œstrogène de synthèse, code ATC : G03CB02.

Équivalence œstrogénique :

- 0,3 mg de diéthylstilbestrol a le même effet que 1 mg d'œstrone.
- L'activité *per os* du diéthylstilbestrol est trois fois supérieure à celle du benzoate d'œstradiol.

Administrés *per os*, les œstrogènes peuvent présenter des risques métaboliques et thrombo-emboliques :

- stimulation de la synthèse lors du premier passage hépatique de protéines synthétisées par le foie : angiotensinogène, VLDL-triglycérides ;
- altération des facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932136827 (1945/97, RCP rév 03.07.17).

Prix : 12,88 € (26 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

DISULONE ®

dapsone, oxalate de fer

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (jaune) : Boîte de 100.

COMPOSITION	*p cp*
Dapsone (DCI)	100 mg
Oxalate de fer	200 mg

Excipients : amidon de blé, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Traitement de la lèpre (maladie de Hansen).
- Traitement de certaines dermatoses à médiation neutrophilique.
- Traitement de la polychondrite atrophiante.
- Traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes, telles que dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse auto-immune à IgA linéaire, pemphigoïde des muqueuses...
- Lupus bulleux.
- Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est variable en fonction de la pathologie, de l'âge et de la susceptibilité individuelle.

Chez l'enfant, il ne faut pas dépasser la dose de 2 mg/kg/jour.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, compte tenu du risque de fausse-route inhérent à la forme pharmaceutique, les comprimés seront soigneusement écrasés puis mélangés à un liquide ou à un yaourt.

Traitement de la lèpre (maladie de Hansen) :

Dans le traitement de la maladie de Hansen, ce médicament ne doit jamais être prescrit seul, mais en association à d'autres antilépreux :

- la rifampicine dans les formes paucibacillaires (index bacillaire négatif à l'examen microscopique dans tous les prélèvements) ;
- la rifampicine et la clofazimine dans les formes multibacillaires (index bacillaire ⩾ 1+, soit 1 à 10 bacilles ou plus dans 100 champs à l'examen microscopique des différents prélèvements).

Chez l'adulte, la dapsone est habituellement prescrite à la dose de 100 mg (soit 1 comprimé) par jour.

Chez l'enfant :

- chez l'enfant de moins de 10 ans, la dapsone est prescrite à la dose de 25 mg par jour ;
- chez l'enfant de 10 à 14 ans, la dapsone est prescrite à la dose de 50 mg par jour.

Les associations d'antilépreux sont les mêmes que chez l'adulte aux posologies adaptées à l'enfant.

Traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes (telles que dermatite herpétiforme et dermatose auto-immune bulleuse à IgA linéaire) et des dermatoses à médiation neutrophilique (notamment syndrome de Sweet) ; lupus bulleux :

La posologie moyenne est de 100 mg par jour.

Ce traitement sera poursuivi plusieurs années.

Un régime sans gluten sera éventuellement associé au traitement de la dermatite herpétiforme.

Traitement de la polychondrite atrophiante :

100 à 300 mg par jour, administrés de façon prolongée.

Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole :

50 à 100 mg par jour.

Chez les patients intolérants au cotrimoxazole, il existe une intolérance croisée dans 30 à 40 % des cas.

La dapsone peut aussi être utilisée à la dose de 50 mg par jour en association à la pyriméthamine (50 mg par semaine) et à l'acide folinique.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
- Anémie (Hb < 9 g/100 ml).
- Méthémoglobinémie.

RELATIVES :

- Insuffisance hépatique ou rénale.
- Déficit en G6PD.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il importe de prescrire la dose active la plus faible possible.

La mise en route du traitement, ainsi que toute modification de posologie, nécessite une surveillance clinique et biologique attentive :

- En cas de déficit en G6PD ou si la recherche de ce déficit n'a pu être faite, la posologie doit être progressive.
- Examen clinique et biologique comprenant au minimum un hémogramme (avec compte des réticulocytes) chaque semaine pendant le premier mois, chaque mois pendant les 5 mois suivants puis tous les 3 mois. En cas de diminution significative du nombre d'hématies, de leucocytes ou de plaquettes, le traitement doit être arrêté et le malade suivi.
- Dosage de méthémoglobinémie, 1 fois par semaine pendant le premier mois. En cas d'augmentation de la méthémoglobinémie (au-dessus de 7 %) et/ou d'apparition de manifestations cliniques (cyanose), il convient en premier lieu de diminuer les doses.
- Chez les patients diabétiques traités par la dapsone, il existe un risque de sous-évaluation du dosage de l'hémoglobine glycosylée. Celle-ci peut être liée à l'interférence avec une éventuelle hémolyse et/ou méthémoglobinémie induites par la dapsone.
  Aussi, lors de la surveillance d'un diabète, en cas de discordance entre la glycémie et l'hémoglobine glycosylée, il est conseillé de doser la fructosamine.
- Surveillance des fonctions hépatique et rénale, examen clinique, y compris neurologique et cutané, après 1 mois de traitement et ensuite tous les 3 mois.

Toute augmentation de dose justifie des contrôles rapprochés.

En cas d'éruption cutanée ou d'augmentation des transaminases, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

> L'apparition de signes cliniques évoquant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse doit être suivie d'un arrêt immédiat et définitif du traitement.

Chez les patients intolérants au cotrimoxazole, une surveillance accrue est nécessaire à l'introduction du traitement (possibilité de réaction croisée).

Ce traitement doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une surcharge martiale.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Didanosine : diminution de l'absorption digestive de la dapsone en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la dapsone à distance de la didanosine (plus de 2 heures, si possible).
- Zidovudine : augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Contrôle plus fréquent de l'hémogramme.

A prendre en compte :

- Prilocaïne : risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient, apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit, notamment, des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la dapsone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

L'absence de données expérimentales et l'insuffisance de données cliniques conduisent théoriquement à déconseiller l'usage de ce médicament pendant la grossesse. Cependant, compte tenu de ses indications, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée si nécessaire.

ALLAITEMENT : La dapsone passe dans le lait maternel à des concentrations non négligeables. Si possible, éviter l'allaitement en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquemment observés, dose-dépendants :

- L'hémolyse est quasi constante chez les patients recevant Disulone, quelle que soit la dose, comme en témoignent les dosages en haptoglobine.
  L'anémie hémolytique est plus rare et survient pour des posologies supérieures ou égales à 200 mg/jour et chez les sujets déficients en G6PD recevant au moins 50 mg/jour.
- Méthémoglobinémie : elle doit être recherchée systématiquement au 8e jour de traitement.

Rarement observés, indépendants de la dose :

- Manifestations allergiques :
  Le tableau classique est celui d'un syndrome d'hypersensibilité apparaissant le plus souvent durant les 2 premiers mois de traitement.
  Ce syndrome doit être évoqué devant l'apparition d'un ou de plusieurs symptômes cliniques et biologiques, tels que :
  - Hyperthermie d'apparition brutale, souvent inaugurale, avec tachycardie.
  - Éruption cutanée érythémateuse, maculopapuleuse, souvent généralisée, parfois prurigineuse ; des décollements épidermiques sont possibles.
  - Polyadénopathie.
  - Atteinte hépatique (hépatite cholestatique, cytolytique ou mixte potentiellement grave).
    Des hépatites granulomateuses d'apparition tardive ont été rapportées.
  - Atteinte hématologique (polynucléose, hyperéosinophilie, anémie hémolytique, syndrome inflammatoire).
  - Autres atteintes viscérales : pulmonaire (pneumopathie interstitielle), cardiaque, rénale, digestive (douleurs abdominales), ostéoarticulaire (arthralgies, myalgies).

  Ces manifestations peuvent exceptionnellement survenir en dehors d'un syndrome d'hypersensibilité.
  L'évolution est habituellement favorable à l'arrêt du traitement. Cependant, des cas mortels par atteinte viscérale ont été rapportés.
- Autres complications cutanées à type de prurit, urticaire, érythrodermie et photosensibilité.
- Autres complications hématologiques : agranulocytoses, survenant essentiellement durant les 3 premiers mois de traitement, macrocytoses avec ou sans anémie, sulfhémoglobinémie.
- Complications neurologiques à type de céphalées, d'irritabilité, d'état maniaque.
  Rares cas de neuropathies axonales (troubles moteurs et/ou sensitifs) touchant l'extrémité des quatre membres. Ces neuropathies sont généralement lentement réversibles à l'arrêt du traitement, parfois définitives.
- Troubles digestifs : diarrhées, selles noires, nausées, vomissements.
- Autres : hypoalbuminémie, très exceptionnelles atteintes rénales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes cliniques en cas de surdosage sont essentiellement liés à la survenue d'une méthémoglobinémie (cyanose, dyspnée...) avec risque de coma en cours d'ingestion massive.

D'autres anomalies hématologiques peuvent être observées à type d'anémie hémolytique et de sulfhémoglobinémie.

La prise en charge se fera en milieu hospitalier spécialisé. L'essentiel du traitement repose sur une assistance respiratoire, vidange gastrique et/ou utilisation de charbon actif, injection de bleu de méthylène à administrer avec prudence, celui-ci pouvant être méthémoglobinisant.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotique antibactérien de la famille des sulfones (J : anti-infectieux ; D : dermatologie).

Dérivé sulfoné actif vis-à-vis des infections à bacille de Hansen et présentant une marge de sécurité satisfaisante.

L'adjonction d'oxalate de fer est destinée à réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsone.

Action sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles : inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires et inhibition de l'activité des lysosomes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive est presque totale.

Le pic sérique est obtenu en 1 à 3 heures après l'ingestion : il atteint, après ingestion de 100 mg, 2 µg/ml de sang (dapsone sous forme libre). Dans le sérum, 50 % de la dapsone sont liés aux protéines.

La demi-vie moyenne est de 28 heures (extrêmes : 10 et 50 heures).

La dapsone diffuse dans tous les liquides biologiques et tous les tissus, y compris le placenta ; elle atteint dans divers tissus des taux de 2 µg/ml après prise de 100 mg par jour ; les concentrations sont plus élevées dans la peau et les muscles et, surtout, dans le foie et les reins.

Il existe une acétylation hépatique et un cycle entéro-hépatique.

L'élimination est essentiellement urinaire (70 à 80 %), sous diverses formes (dapsone inchangée et métabolites).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930325612 (1958/98, RCP rév 13.07.05).

Prix : 12,85 € (100 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DITROPAN ®

oxybutynine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 5 mg : Boîte de 60 sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Oxybutynine (DCI) chlorhydrate .... 5 mg
Excipients : laque d'aluminium - indigotine, cellulose microcristalline, stéarate de calcium, lactose anhydre.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Adultes et enfants de plus de 5 ans :
Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor).

Enfants de plus de 5 ans :
Énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :
La dose initiale est de 2,5 mg trois fois par jour ; elle sera augmentée, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
La dose usuelle est de 5 mg deux ou trois fois par jour et la dose maximale de 5 mg quatre fois par jour.

Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, la demi-vie d'élimination peut être augmentée ; par conséquent, la dose initiale est de 2,5 mg deux fois par jour ; elle pourra être augmentée, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
Une dose usuelle de 10 mg en deux prises est généralement suffisante, notamment chez les patients de faible corpulence.

Enfant de plus de 5 ans :
La posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour sera augmentée individuellement jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
La posologie recommandée est de 0,3 à 0,4 mg/kg de poids corporel et par jour ; la dose maximale est précisée dans le tableau ci-dessous :

Age	Posologie
5 à 9 ans	2,5 mg, trois fois par jour
9 à 12 ans	5 mg, deux fois par jour
12 ans et plus	5 mg, trois fois par jour

Enfant de moins de 5 ans :
L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'oxybutynine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Occlusion intestinale.
- Mégacôlon toxique.
- Atonie intestinale, iléus paralytique.
- Colite ulcéreuse sévère.
- Myasthénie.
- Glaucome par fermeture de l'angle ou chambre peu profonde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le traitement par l'oxybutynine devra être évalué au bout de 4 à 6 semaines puisqu'une fonction vésicale normale peut être rétablie chez certains patients.
- Le chlorhydrate d'oxybutynine ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'incontinence urinaire due à l'effort.
- Le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, les patients atteints de la maladie de Parkinson et les enfants qui ont un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables, ainsi que chez les patients présentant une neuropathie végétative, un trouble sévère de la motilité gastro-intestinale, une affection hépatique ou rénale, une tachyarythmie, une insuffisance vasculaire cérébrale.
- Les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque de troubles cognitifs.
- Les traitements anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hernie hiatale/un reflux gastro-œsophagien et/ou qui prennent simultanément des traitements (tels que les biphosphonates) qui peuvent provoquer ou exacerber une œsophagite.
- Affections gastro-intestinales : les médicaments anticholinergiques peuvent diminuer la motilité gastro-intestinale et doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des troubles gastro-intestinaux obstructifs, une atonie intestinale et une colite ulcéreuse.
- Chez les enfants :
  En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 5 ans.
  L'expérience est limitée sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants souffrant d'énurésie nocturne monosymptomatique (non liée à une hyperactivité du détrusor).
  Chez les enfants de plus de 5 ans, le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence car ils peuvent être plus sensibles aux effets de l'oxybutynine, notamment aux effets neurologiques et psychiatriques.
- Après administration de chlorhydrate d'oxybutynine, les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une maladie coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une hypertrophie de la prostate, une arythmie cardiaque, une tachycardie, une hypertension et des troubles cognitifs peuvent être aggravés.
- L'administration prolongée d'oxybutynine peut entraîner une gêne par diminution du débit salivaire et ainsi favoriser l'apparition de caries, d'une parodontolyse, de candidoses buccales.
- En cas d'infection des voies urinaires, un traitement antibactérien approprié devra être mis en place.
- Dans des conditions de température environnementale élevée, un traitement par oxybutynine peut conduire à une diminution de la sudation et entraîner une réponse insuffisante ou inadaptée des mécanismes de thermorégulation, se traduisant par la survenue d'un coup de chaleur. Ce risque est majoré :
  - pour les âges extrêmes (nourrisson, enfant, personne âgée)
  - en cas de pathologie chronique (en particulier cardiovasculaire, rénale ou neuropsychiatrique).
- Des effets anticholinergiques affectant le système nerveux central (tels que hallucinations, agitation, confusion, somnolence) ont été rapportés. Une surveillance est recommandée particulièrement pendant les premiers mois suivant le début du traitement ou après augmentation de la dose. Si ces effets anticholinergiques apparaissent, un arrêt du traitement ou une diminution de la dose doivent être envisagés.
- Comme l'oxybutynine peut provoquer un glaucome par fermeture de l'angle, les patients doivent contacter immédiatement un médecin s'ils constatent une perte soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :

- Autres médicaments atropiniques :
  Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Les autres médicaments anticholinergiques devraient être utilisés avec prudence en association avec l'oxybutynine, en raison du risque de potentialisation des effets anticholinergiques.
- L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est majorée en cas d'utilisation concomitante d'autres anticholinergiques ou de médicament possédant une activité anticholinergique, comme l'amantadine ou autres antiparkinsoniens anticholinergiques (bipéridène, lévodopa), les antihistaminiques, les antipsychotiques (phénothiazines, butyrophénones, clozapine), la quinidine, la digitaline, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et les composés apparentés comme les antispasmodiques atropiniques et le dipyridamole.
- En réduisant la motilité gastrique, l'oxybutynine peut affecter l'absorption d'autres médicaments.
- L'oxybutynine est métabolisée par le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4. L'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 peut inhiber le métabolisme de l'oxybutynine et augmenter l'exposition à l'oxybutynine.
- L'oxybutynine, comme médicament anticholinergique, peut antagoniser l'action de médicament prokinétique.
- L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la cholinestérase peut réduire l'efficacité de celui-ci.
- Les patients devraient être informés que l'alcool peut accroître la somnolence causé par les anticholinergiques comme l'oxybutynine (cf Conduite/Utilisation de machines).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'innocuité de l'oxybutynine au cours de la grossesse n'a pas encore été établie.
Les études chez l'animal sont insuffisantes pour conclure sur des effets embryotoxiques, fœtotoxiques pendant la grossesse, pendant l'accouchement et sur le développement postnatal (voir section Sécurité préclinique).
Le risque potentiel n'est pas connu pour l'espèce humaine.
Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité.

ALLAITEMENT :
Chez l'animal, l'oxybutynine a été retrouvée dans le lait maternel.
Par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré chez la femme pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'oxybutynine pouvant provoquer une somnolence ou une vision trouble, l'attention des patients est attirée sur ce risque potentiel, notamment lors de la conduite de véhicules, ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Indéterminé : infection des voies urinaires.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, constipation, sécheresse buccale.
- Fréquent : diarrhée, vomissements.
- Peu fréquent : gêne abdominale, anorexie, diminution de l'appétit, dysphagie.
- Indéterminé : reflux gastro-œsophagien, obstruction/pseudo-obstruction chez les patients à risque (sujets âgés ou patients souffrant de constipation et traités avec des médicaments qui diminuent la motilité intestinale).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : confusion.
- Indéterminé : agitation, anxiété, hallucinations, cauchemars, délire, dépression, dépendance à l'oxybutynine (chez les patients ayant un antécédent d'addiction à des substances), troubles cognitifs.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Indéterminé : convulsions.

Affections cardiaques :
- Indéterminé : tachycardie, arythmies cardiaques.

Affections vasculaires :
- Fréquent : flush.

Lésions, intoxications, et complications liées aux procédures :
- Indéterminé : hyperthermie.

Affections oculaires :
- Fréquent : sécheresse oculaire.
- Indéterminé : vision floue, mydriase, hypertension intra-oculaire, glaucome par fermeture de l'angle.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : rétention urinaire.
- Indéterminé : troubles de la miction.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : peau sèche.
- Fréquent : rougeur du visage (plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte).
- Indéterminé : rash cutané, urticaire et angio-œdème, hypohydrose.

Affections du système immunitaire :
- Indéterminé : réaction d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, peuvent apparaître :
1. des signes d'intoxication atropinique : mydriase, agitation voire troubles psychotiques, forte diminution des sécrétions, tachycardie, flush cutané ;
2. des modifications circulatoires (flush, chute de la pression artérielle, insuffisance circulatoire, etc.), une insuffisance respiratoire, une paralysie et un coma.

En cas de surdosage, le traitement est essentiellement symptomatique :
1. lavage d'estomac immédiat ;
2. en cas de syndrome atropinique majeur mettant en jeu le pronostic vital, la néostigmine peut éventuellement être utilisée en injection intraveineuse lente :
   Adultes : 0,5 à 2,0 mg en injection IV lente, répétée si nécessaire, sans dépasser la dose maximale de 5 mg.
   Enfants : 30 µg/kg en injection IV lente, répétée si nécessaire, sans dépasser la dose maximale de 2 mg.

Traiter la fièvre.
En cas d'agitation importante ou d'excitation, injecter 10 mg de diazépam par voie intraveineuse.
En cas de tachycardie, injecter du propranolol par voie intraveineuse.
La rétention urinaire sera contrôlée par cathétérisme.
En cas de paralysie des muscles respiratoires, une ventilation artificielle est requise.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament urologique/Antispasmodique urinaire, code ATC : G04BD04 (système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Mécanisme d'action :
L'oxybutynine est un antispasmodique de type anticholinergique.
Elle diminue la contractilité du détrusor et ainsi diminue l'amplitude et la fréquence des contractions vésicales ainsi que la pression intravésicale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, l'oxybutynine est rapidement absorbée par le tube digestif (Tmax 0,5 à 1,4 heure).

Distribution :
Les études ont mis en évidence une Cmax de 8-12 ng/ml après administration d'une dose de 5 à 10 mg chez des sujets sains jeunes. D'importantes variations interindividuelles des taux plasmatiques ont été observées.

Biotransformation :
L'oxybutynine subissant un important effet de premier passage, il en résulte une biodisponibilité systémique absolue de 6,2 %.
Le principal métabolite produit est la déséthyloxybutynine, pharmacologiquement active. Plusieurs autres métabolites sont produits, dont l'acide phénylcyclohexylglycolique, mais ils sont inactifs.

Élimination :
Moins de 0,02 % de la dose administrée est éliminée dans les urines. L'oxybutynine est liée à 83-85 % à l'albumine plasmatique.
L'oxybutynine est éliminée de façon biexponentielle. La demi-vie d'élimination est de 2 heures.
L'administration répétée conduit à une faible accumulation du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932730759 (1984, RCP rév 13.06.17).
Prix : 2,83 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,83 €.
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DIVARIUS ®

paroxétine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 20 mg (jaune orangé) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Paroxétine (DCI) .... 20 mg
(sous forme de mésilate : 25,83 mg)
Excipients : hydrogénophosphate de calcium anhydre, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), lactose monohydraté, macrogol 4000.
Excipients à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement de :
- Épisode dépressif majeur.
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie.
- Trouble anxiété sociale/phobie sociale.
- Trouble anxiété généralisée.
- État de stress post-traumatique.

Divarius est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Il est recommandé d'administrer la paroxétine en une prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner. Les comprimés doivent être avalés plutôt que croqués.

Épisode dépressif majeur :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour.
En général, l'amélioration du patient débute après une semaine de traitement mais peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine.
Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié.
Chez certains patients présentant une réponse insuffisante sous 20 mg, la posologie peut être augmentée graduellement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.

Troubles obsessionnels compulsifs :
La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée.
En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.
Les patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire même plus longtemps (cf Pharmacodynamie).

Trouble panique :
La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à la dose recommandée.
Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement.
En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.
Les patients atteints de trouble panique doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire même plus longtemps (cf Pharmacodynamie).

Trouble anxiété sociale/phobie sociale :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf Pharmacodynamie).
Trouble anxiété généralisée :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf Pharmacodynamie).
État de stress post-traumatique :
La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.
L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée (cf Pharmacodynamie).
Informations générales :
Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine :
Un arrêt brutal du traitement doit être évité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Le schéma utilisé au cours des essais cliniques comportait une interruption progressive de traitement avec diminution de la dose journalière par paliers de 10 mg par semaine.
La survenue de symptômes gênants lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite poursuivre la diminution de la dose à un rythme plus progressif.
Populations particulières :
- Sujet âgé : une augmentation des concentrations plasmatiques est observée chez les sujets âgés mais elles demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients plus jeunes. La posologie initiale est la même que chez l'adulte. Une augmentation de dose pourra être utile chez certains patients, mais la dose maximale ne devra pas excéder 40 mg par jour.
- Enfant et adolescent (7 à 17 ans) : la paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Enfant de moins de 7 ans : l'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans. La paroxétine est déconseillée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.
- Insuffisance hépatique ou rénale : une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez l'insuffisant hépatique. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients.
- En association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle (cf Interactions).
  Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré :
  - 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible ;
  - ou au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (exemple : moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible]).

  Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO.
- La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (cf Interactions). L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointes, et à une mort subite.
- La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par la paroxétine doit être initié avec prudence 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale (cf Contre-indications, Interactions).
Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :
L'utilisation de Divarius est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.
Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative.
L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la paroxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles prises pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.
Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo (cf Pharmacodynamie).
Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.
Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Akathisie/agitation psychomotrice :
L'utilisation de la paroxétine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par une sensation intérieure d'impatience et d'agitation psychomotrice telle qu'une impossibilité de rester assis ou debout tranquillement, associée en général à un sentiment de désarroi. Ces symptômes surviennent plutôt dans les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de posologie peut être préjudiciable.
Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :
Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peut survenir lors du traitement par la paroxétine, en particulier lorsque celle-ci est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou à des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant menacer le pronostic vital, le traitement par la paroxétine devra être arrêté si de tels effets surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonies, dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modification de l'état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma). Un traitement symptomatique devra être instauré.
La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan), en raison du risque de syndrome sérotoninergique (cf Contre-indications, Interactions).
Manie :
Comme pour tous les antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épisode maniaque. En cas de virage maniaque, le traitement par la paroxétine devra être arrêté.
Insuffisance rénale/hépatique :
Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
Diabète :
Les traitements par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, il existe des études suggérant que l'augmentation de la glycémie peut survenir lorsque la paroxétine et la pravastatine sont co-administrées.
Épilepsie :
Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques.
Convulsions :
L'incidence globale des crises convulsives est inférieure à 0,1 % chez les patients traités par la paroxétine. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
Électroconvulsivothérapie (ECT) :
Il existe peu de données cliniques sur l'administration concomitante de paroxétine et d'électroconvulsivothérapie.
Glaucome :
Comme d'autres ISRS, la paroxétine peut provoquer une mydriase et devra être utilisée avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle étroit ou un antécédent de glaucome.
Pathologies cardiaques :
Les précautions d'usage doivent être observées chez les patients présentant des pathologies cardiaques.
Hyponatrémie :
Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé.
Une attention particulière devra également être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie lié à un traitement concomitant ou une cirrhose.
L'hyponatrémie est généralement réversible à l'arrêt de la paroxétine.
Hémorragies :
Des saignements cutanés tels des ecchymoses et des purpuras ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles des hémorragies gastro-intestinales, ont été rapportées. Le risque peut être accru chez les patients âgés.
La prudence est conseillée chez les patients traités simultanément par des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent à des saignements.
Interaction avec le tamoxifène :
La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entrainer une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène (cf Interactions).
Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par la paroxétine :
Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables).
Dans les essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez 30 % des patients traités par la paroxétine contre 20 % des patients recevant un placebo.
La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme d'addiction ou de dépendance.
Le risque de symptômes de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du traitement, la posologie et le taux de réduction de la dose.
Ont été rapportés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations à type de décharge électrique et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 2 semaines, même si chez certaines personnes ils peuvent se prolonger (2-3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins des patients (cf Posologie/Mode d'administration : Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine).
Lactose :
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Médicaments sérotoninergiques : comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthioninium [bleu de méthylène], ISRS, lithium, péthidine et préparations à base de millepertuis [Hypericum perforatum]) sont associés à la paroxétine. La prudence est également de mise avec le fentanyl, utilisé en anesthésie générale ou comme traitement de la douleur chronique. L'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (cf Contre-indications).
- Pimozide : une augmentation des concentrations de pimozide d'environ 2,5 fois en moyenne a été mise en évidence dans une étude d'interaction entre une faible dose de pimozide (2 mg) et une dose de 60 mg de paroxétine. Cela peut être du aux propriétés inhibitrices connues de la paroxétine sur le CYP2D6. Le pimozide ayant un index thérapeutique étroit et pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'association de paroxétine et de pimozide est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Enzymes du métabolisme : le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes la métabolisant.
  Lorsque la paroxétine doit être associée à un inhibiteur enzymatique connu, les doses recommandées les plus faibles seront utilisées.
  Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est coadministrée avec des inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec une association fosamprénavir/ritonavir. Tout ajustement de posologie de la paroxétine (soit après l'instauration du traitement, soit au décours de l'arrêt d'un inducteur enzymatique) sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité).
- Association fosamprénavir/ritonavir : la coadministration d'une association fosamprénavir/ritonavir à la posologie de 700/100 mg 2 fois par jour, avec 20 mg par jour de paroxétine, chez des volontaires sains pendant 10 jours, a entraîné une diminution significative de la concentration plasmatique de paroxétine d'environ 55 %. Lors de cette coadministration avec la paroxétine, les concentrations plasmatiques de fosamprénavir/ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence issues d'autres études, indiquant que la paroxétine n'avait pas d'effet significatif sur le métabolisme de l'association fosamprénavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme de la coadministration de paroxétine et d'une association fosamprénavir/ritonavir au-delà de 10 jours.
- Procyclidine : l'administration journalière de paroxétine accroît significativement les concentrations plasmatiques de procyclidine. Si des effets anticholinergiques sont observés, la dose de procyclidine devra être réduite.
- Anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium) : l'administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/dynamique chez les patients épileptiques.
- Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine : comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (ex : perphénazine et thioridazine, cf Contre-indications), la rispéridone, l'atomoxétine, certains antiarythmiques de type 1c (ex : propafénone et flécaïnide) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.
  Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65 à 75 % des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Alcool : comme avec les autres traitements psychotropes, les boissons alcoolisées sont déconseillées pendant le traitement.
- Anticoagulants oraux : une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les anticoagulants oraux. L'administration concomitante de paroxétine avec ces médicaments peut entraîner une augmentation de l'activité anticoagulante et du risque hémorragique. La paroxétine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique, autres agents antiplaquettaires : une inter-

action pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La prudence est conseillée chez les patients traités par des ISRS en association avec des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent aux saignements.
- Pravastatine : une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans des études, suggérant que leur co-administration peut entraîner une augmentation de la glycémie. Les patients souffrant de diabète mellitus et traités par paroxétine et par pravastatine peuvent nécessiter un ajustement du dosage de leur traitement oral d'hypoglycémiant et/ou de l'insuline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale.
La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (cf Posologie/Mode d'administration : Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine).
Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au 3e trimestre.
Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le 3e trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures).
Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.
Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.
Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.
Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable.

FERTILITÉ :
Certaines études cliniques ont démontré que les ISRS (dont la paroxétine) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Ces études n'ont pas examiné l'impact de cela sur la fertilité mais des modifications de la qualité du sperme peuvent, chez certains hommes, affecter la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'expérience clinique a montré qu'un traitement par paroxétine n'entraîne pas d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices. Néanmoins, comme avec tout médicament psychoactif, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être mis en garde concernant leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.
Bien que la paroxétine n'augmente pas les atteintes mentales et motrices causées par l'alcool, l'utilisation concomitante de la paroxétine et de l'alcool est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Certains des effets indésirables listés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent pas, en général, l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), incluant des observations isolées.

Troubles hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (surtout ecchymoses).
- Très rare : thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire :
- Très rare : sévères et potentiellement fatales : réactions allergiques (incluant réactions anaphylactiques et œdème de Quincke).

Troubles endocriniens :
- Très rare : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit.
- Peu fréquent : une altération du contrôle glycémique a été rapportée chez les patients diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : hyponatrémie. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et sont parfois dus à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : somnolence, insomnie, agitation, rêves anormaux (y compris cauchemars).
- Peu fréquent : confusion, hallucinations.
- Rare : réactions maniaques, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée :
  - idées et comportements suicidaires.
    Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
    Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente.
  - agression*.

* Des cas d'agression ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, difficultés de concentration.
- Peu fréquent : syndromes extrapyramidaux.
- Rare : convulsions, syndrome des jambes sans repos.
- Très rare : syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements).

Des syndromes extrapyramidaux incluant des dyskinésies buccofaciales ont été rapportés chez des patients ayant parfois des mouvements anormaux sous-jacents ou chez des patients traités par des neuroleptiques.

Troubles oculaires :
- Fréquent : vision trouble.
- Peu fréquent : mydriase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : glaucome aigu.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : acouphènes.

Troubles cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie sinusale.
- Rare : bradycardie.

Troubles vasculaires :
- Peu fréquent : élévations ou diminutions transitoires de la pression artérielle, hypotension orthostatique.
  Des cas d'élévations ou de diminutions transitoires de la pression artérielle ont été rapportés à la suite d'un traitement par la paroxétine, habituellement chez des patients ayant une hypertension artérielle ou une anxiété préexistantes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Fréquent : bâillements.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale.
- Très rare : saignements gastro-intestinaux.

Troubles hépatobiliaires :
- Rare : élévation des enzymes hépatiques.
- Très rare : atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées à un ictère et/ou une insuffisance hépatocellulaire).

Des cas d'élévation d'enzymes hépatiques ont été rapportés. Très rarement, des cas d'hépatites, parfois associées à un ictère et/ou une insuffisance hépatocellulaire, ont été rapportés après la commercialisation de la paroxétine. En cas d'élévation prolongée des résultats des tests de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : hypersudation.
- Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.
- Très rare : réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilisation.

Troubles du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire.

Troubles des organes de reproduction et du sein :
- Très fréquent : dysfonction sexuelle.
- Rare : hyperprolactinémie/galactorrhée.
- Très rare : priapisme.

Troubles musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : arthralgie, myalgie.

Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, prise de poids.
- Très rare : œdèmes périphériques.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement :
- Fréquent : sensations vertigineuses, troubles sensoriels, troubles du sommeil, anxiété, céphalées.
- Peu fréquent : agitation, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhée, irritabilité.

L'arrêt du traitement par la paroxétine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.
Ont été observés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations à type de décharges électriques, et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.
Généralement, ces effets sont d'intensité légère à modérée, et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés.
Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques :
Les événements indésirables suivants ont été observés : une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicides et des pensées suicidaires), des comportements autoagressifs et une hostilité plus importante. Des pensées suicidaires et des tentatives de suicide ont été principalement observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents présentant un trouble dépressif majeur. Une hostilité accrue survenait en particulier chez des enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs et principalement chez des enfants de moins de 12 ans.
Autres événements observés : diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et humeur fluctuante), événements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses.
Les événements observés après l'arrêt/la diminution de la paroxétine sont les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs, modifications de l'humeur, autoagressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Cf Pharmacodynamie pour de plus amples informations sur les études cliniques pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :
Les informations disponibles sur les cas de surdosage à la paroxétine démontrent qu'il existe une marge de sécurité importante.
Lors de surdosages avec la paroxétine, à côté des symptômes mentionnés à la rubrique Effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : vomissements, fièvre et contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles sérieuses, même dans les cas où des doses allant jusqu'à 2000 mg avaient été prises seules. Des effets tels que coma ou modifications de l'ECG, d'évolution très rarement fatale, ont été rapportés occasionnellement, généralement en cas de polyintoxications avec d'autres médicaments psychotropes, voire de l'alcool.
Traitement :
Il n'existe pas d'antidote spécifique de la paroxétine.
Le traitement comporte les mêmes mesures générales que pour tout surdosage avec des antidépresseurs.
Lorsque cela est approprié, l'estomac devra être vidé, soit par induction de vomissements, soit par lavage, ou les deux. Le traitement pourra être complété par l'administration répétée de charbon activé : 20 à 30 g toutes les 4 à 6 heures pendant les 24 heures suivant le surdosage.
Une surveillance régulière des constantes vitales et une observation étroite des patients sont indiquées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB05).
Mécanisme d'action :
La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, du trouble anxiété sociale/phobie sociale, du trouble anxiété généralisée, de l'état de stress post-traumatique et du trouble panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux.
La paroxétine n'est pas chimiquement apparentée aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et autres antidépresseurs disponibles.
La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques cholinergiques et les études effectuées sur l'animal n'ont montré qu'une faible activité anticholinergique.
En relation avec cette action sélective, des études in vitro ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha 1, alpha 2 et bêta adrénergiques, dopaminergiques (D_2), 5-HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H_1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques in vitro est corroborée par des études in vivo qui démontrent l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que de propriétés hypotensives.
Effets pharmacodynamiques :
La paroxétine n'altère pas les fonctions psychomotrices et ne potentialise pas les effets dépresseurs de l'éthanol.
Comme avec les autres ISRS, la paroxétine entraîne des symptômes de stimulation excessive des récepteurs à la sérotonine lorsqu'elle est administrée chez l'animal ayant reçu au préalable des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou du tryptophane.
Les études comportementales et électroencéphalographiques (EEG) montrent que la paroxétine est faiblement activatrice à des doses généralement supérieures à celles entraînant l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Ces propriétés activatrices ne sont pas de nature amphétaminique.
Les études chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée au niveau cardiovasculaire. Chez le volontaire sain, la paroxétine n'entraîne pas de modification cliniquement significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme.
Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets antihypertenseurs de la guanéthidine.
Dans le traitement des troubles dépressifs, la paroxétine montre une efficacité comparable aux antidépresseurs standards.
La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux thérapeutiques standards.
La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effet préjudiciable sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine.
Analyse de la suicidalité chez l'adulte :
Une analyse spécifique des études comparant la paroxétine à un placebo chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré une fréquence de comportement suicidaire plus élevée chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 24 ans) traités par paroxétine que chez ceux recevant un placebo (2,19 % vs 0,92 %). Aucune différence de ce type n'a été observée dans les groupes de sujets plus âgés. Chez les adultes présentant un épisode dépressif majeur (tous âges confondus), une augmentation de la fréquence des comportements suicidaires a été observée chez les patients traités par paroxétine, par rapport à ceux recevant un placebo (0,32 % vs 0,05 %) ; tous les événements observés étaient des tentatives de suicide. Cependant, la majorité des tentatives observées sous paroxétine (8 sur 11) concernaient des adultes plus jeunes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dose-réponse :
Dans les études à dose fixe, la courbe de dose-réponse est aplatie, suggérant l'absence de bénéfice à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées en termes d'efficacité. Cependant, quelques données cliniques suggèrent que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique chez certains patients.
Efficacité à long terme :
L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude de maintien d'efficacité sur 52 semaines (suivant un schéma de type « prévention des rechutes ») : 12 % des patients recevant de la paroxétine (20 à 40 mg par jour) ont rechuté versus 28 % des patients dans le bras placebo.
L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type « prévention des rechutes ». L'une des 3 études a montré une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38 %) et celle sous placebo (59 %).
L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble panique a été démontrée par une étude de maintien d'efficacité sur 24 semaines de

type « prévention des rechutes » : 5 % des patients sous paroxétine (10 à 40 mg par jour) ont rechuté versus 30 % des patients sous placebo. Cela a été confirmé dans une étude de maintien d'efficacité sur 36 semaines.

L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble anxiété sociale, du trouble anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée.

Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques :

Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10 à 12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine, avec une fréquence ⩾ 2 % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements autoagressifs et hostilité accrue. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs, en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : diminution de l'appétit, tremblements, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur).

Dans les études comportant un schéma d'arrêt progressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence ⩾ à 2 % et au moins double de celle observée dans le groupe placebo, étaient : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans cinq études en groupes parallèles comportant une durée de traitement allant de 8 semaines à 8 mois, des événements indésirables en relation avec des saignements touchant principalement la peau et les muqueuses, ont été observés chez des patients traités par la paroxétine à une fréquence de 1,74 %, tandis que leur fréquence dans le groupe traité par placebo était de 0,74 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La paroxétine est bien absorbée par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente après prise de doses uniques plus élevées ou de doses répétées. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et, par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non-linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 7 à 14 jours de traitement avec les formes à libération immédiate ou prolongée et les paramètres restent stables lors d'un traitement à long terme.

Distribution :

La paroxétine est très largement distribuée dans les tissus, et les résultats de pharmacocinétique montrent que seulement 1 % de la paroxétine absorbée reste dans le compartiment plasmatique.

Environ 95 % de la paroxétine présente est fixée aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques.

Aucune corrélation n'a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et les effets cliniques observés (effets indésirables et efficacité).

Chez l'animal, de faibles quantités passent dans le lait maternel et chez le fœtus.

Métabolisme :

Les principaux métabolites de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués d'oxydation et de méthylation, facilement éliminés. Considérant leur faible activité pharmacologique, il est peu probable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la paroxétine.

Le métabolisme de la paroxétine ne compromet pas l'action sélective de la paroxétine sur la recapture de la sérotonine.

Élimination :

L'élimination urinaire de la paroxétine sous forme inchangée représente généralement moins de 2 % de la dose initiale tandis que celle des métabolites atteint environ 64 %. Environ 36 % de la dose, dont moins de 1 % sous forme inchangée, est éliminée dans les fèces, probablement par voie biliaire.

L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme métabolisée.

L'élimination des métabolites est biphasique : elle résulte initialement du premier passage hépatique, puis d'une élimination systémique de la paroxétine.

La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement de 24 heures.

Populations particulières :

Sujet âgé, sujet insuffisant rénal/hépatique : chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux sévères et les insuffisants hépatiques, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, qui demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les sujets adultes sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicologie ont été conduites chez le singe rhésus et chez le rat albinos ; dans les deux espèces, les voies métaboliques sont similaires à celles décrites chez l'homme. Comme cela est attendu avec les amines lipophiles (incluant les antidépresseurs tricycliques), une phospholipidose a été observée chez le rat. Aucune phospholipidose n'a été décrite chez les primates lors d'études ayant duré jusqu'à un an, à des doses 6 fois supérieures aux doses thérapeutiques recommandées.

Carcinogenèse : la paroxétine n'a pas montré d'effet carcinogène lors d'études réalisées sur 2 ans chez le rat et la souris.

Génotoxicité : aucun effet génotoxique n'a été observé au cours de tests réalisés in vitro et in vivo.

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont montré un effet de la paroxétine sur la fertilité des mâles et des femelles. Chez les rats, un accroissement de la mortalité des jeunes et un retard d'ossification ont été observés. Ces derniers effets sont probablement liés à une toxicité maternelle, et pas à une toxicité directe sur le fœtus/nouveau-né.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936011250 (2002, RCP rév 05.03.15) 14 cp.
3400936011311 (2002, RCP rév 05.03.15) 28 cp.

Prix : 3,96 € (14 comprimés).
8,25 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

DOBUTREX voie parentérale

dobutamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Anesthésie, Réanimation / Sympathomimétiques IV
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque

DOGMATIL®

sulpiride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 200 mg (blanc) : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 50 mg (blanche) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable sans sucre à 0,5 g/100 ml, édulcorée au cyclamate de sodium : Flacon de 200 ml, avec godet gradué en mg.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Sulpiride (DCI)	200 mg

Excipients : amidon de pomme de terre, lactose, méthylcellulose, silice hydratée, talc, stéarate de magnésium. *Excipient à effet notoire :* lactose.

Gélule :	*p gélule*
Sulpiride (DCI)	50 mg

Excipients : lactose, méthylcellulose, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane.
Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable :	*p 5 ml*
Sulpiride (DCI)	25 mg

Excipients : acide chlorhydrique concentré, hydroxyéthylcellulose, cyclamate de sodium, acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, acide citrique monohydraté, arôme citron, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : sodium (14,25 mg/c à c), parahydroxybenzoate.

DC INDICATIONS

Comprimé :

États psychotiques aigus.

États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Gélule et solution buvable sans sucre :

Chez l'adulte :

Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Chez l'enfant :

Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant (de plus de 6 ans pour la gélule), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Comprimé :

Réservé à l'adulte.

La posologie journalière est de 200 à 1000 mg.

Gélule et solution buvable sans sucre :

Chez l'adulte :

Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles :

La posologie journalière est de 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant (de plus de 6 ans pour la gélule) :

Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques :

La posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.

Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale (solution buvable : utiliser le godet).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs prolactinodépendantes (par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein).
- Phéochromocytome, connu ou suspecté.
- En association avec les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquine (cf Interactions).
- Porphyrie aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal :

  En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.

  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- Allongement de l'intervalle QT :

  Le sulpiride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.

  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie < 55 battements/min,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements/min), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

  Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.
- Accident vasculaire cérébral :

  Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- Patients âgés déments :

  Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

  Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Dogmatil et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- Cancer du sein : le sulpiride peut augmenter les taux de prolactine. Il doit donc être utilisé avec précaution. Quel que soit leur sexe, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par sulpiride.
- Diminution du péristaltisme intestinal : des cas d'obstruction intestinale ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques. De rares cas de colite ischémique et de nécrose intestinale, d'évolution parfois fatale, ont également été rapportés. La majorité de ces patients étaient traités de façon concomitante avec un ou plusieurs médicaments induisant une diminution de la motilité intestinale (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques). L'apparition de douleurs abdominales avec vomissements et/ou diarrhée doit attirer l'attention. Il est impératif que la constipation soit reconnue et traitée activement. La survenue d'un iléus/une obstruction intestinale doit nécessiter une prise en charge en urgence.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Interactions).
- Gélule et solution buvable :

  Il est nécessaire de tenir compte du risque d'apparition de dyskinésies tardives, même avec de faibles doses, notamment chez le sujet âgé.

  Chez l'enfant, l'efficacité et la tolérance n'ayant pas été complètement étudiées, des précautions devront être prises lors de l'utilisation du sulpiride (cf Posologie/Mode d'administration). Du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.

  L'utilisation de la solution buvable chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.

  La solution buvable contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

  La solution buvable contient 14,25 mg de sodium par dose administrée. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Comprimé et gélule :

  La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

  Le comprimé et la gélule contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Les patients diabétiques et les patients ayant des facteurs de risque de diabète, et qui débutent un traitement par sulpiride, doivent faire l'objet d'une surveillance glycémique appropriée.
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie et renforcer la surveillance ; en cas d'insuffisance rénale grave, il est recommandé de prescrire des cures discontinues.
- La surveillance du traitement par sulpiride doit être renforcée :
  - chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène, des cas de convulsion ont été rapportés chez des patients traités par sulpiride (cf Effets indésirables)
  - chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux.

- Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont Dogmatil. Des infections inexpliquées ou de la fièvre inexpliquée peuvent être révélateurs d'une leucopénie (cf Effets indésirables) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.
- Dogmatil a une action anticholinergique, et par conséquent ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de glaucome, d'iléus, de sténose digestive congénitale, de rétention urinaire ou d'hyperplasie de la prostate.
- Dogmatil doit être utilisé avec prudence chez les patients hypertendus, et plus particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque de crise hypertensive. Une surveillance adéquate doit être mise en place chez ces patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, la dompéridone et l'escitalopram ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Contre-indiquées :

- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, érythromycine IV, hydroxychloroquine, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, crizotinib, digitaliques, pasiréotide, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Clarithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et ECG.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. Arrêt d'un des deux traitements aux premiers signes de neurotoxicité.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive du sulpiride. Prendre le sucralfate à distance du sulpiride (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive du sulpiride. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance du sulpiride (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
  Pour les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque, voir aussi Associations faisant l'objet de précaution d'emploi.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.
- Médicaments abaissant la tension artérielle : risque de majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du sulpiride.

Les neuroleptiques injectables utilisés dans les situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

L'utilisation du sulpiride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Dogmatil) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

ALLAITEMENT : L'allaitement est déconseillé pendant le traitement en raison du passage du sulpiride dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques et du système lymphatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Peu fréquent : leucopénie.
- Fréquence indéterminée : neutropénie et agranulocytose.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique telle que urticaire, dyspnée (comprimé), hypotension (comprimé), choc anaphylactique.

Affections endocriniennes :
- Fréquent : hyperprolactinémie.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : insomnie.
- Fréquence indéterminée : confusion.

Affections du système nerveux :
- Fréquent :
  - Sédation ou somnolence.
  - Syndrome extrapyramidal cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.
  - Parkinsonisme.
  - Tremblements.
  - Akathisie.
- Peu fréquent : hypertonie, dyskinésie, dystonie.
- Rare : crises oculogyres.
- Fréquence indéterminée :
  - Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Hypokinésie.
  - Des dyskinésies tardives ont été observées comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées : les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation,
  - Convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

Affections cardiaques :
- Rare : arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entrainer une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque.
- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, mort subite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : embolies veineuses, embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : hypersécrétion salivaire.
- Fréquence indéterminée : constipation.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau ou du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption maculopapuleuse.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : galactorrhée.
- Peu fréquent : aménorrhée, impuissance ou frigidité.
- Fréquence indéterminée : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : prise de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience avec le sulpiride en cas de surdosage est limitée. Des dyskinésies avec torticolis spasmodique, protrusion de la langue et trismus peuvent apparaître. Certains patients peuvent développer un syndrome parkinsonien pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire un coma.

Des cas d'issue fatale ont été rapportés, principalement en cas d'association avec d'autres substances psychotropes.

Le sulpiride est partiellement éliminé par hémodialyse.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au sulpiride.

Traitement symptomatique, réanimation sous étroite surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient.

Si un syndrome extrapyramidal sévère apparaît, administrer un anticholinergique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique neuroleptique, benzamide (code ATC : N05AL01).

Le sulpiride interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles posologies (sauf pour le comprimé), une action activante simulant un effet dopaminomimétique. Aux doses plus élevées, le sulpiride a également une action antiproductive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administré par voie orale, le pic plasmatique du sulpiride est obtenu en :
- 3 à 6 heures (comprimé) ; il est de 0,73 mg/l après administration d'un comprimé de 200 mg.
- 3 à 6 heures (gélule) ; il est de 0,25 mg/l après administration d'une gélule de 50 mg.
- 4,5 heures (solution buvable) ; il est de 0,28 mg/l après une prise de 50 mg de solution buvable.

La biodisponibilité des formes orales est de 25 % à 35 %, avec une forte variabilité interindividuelle.

La cinétique du sulpiride reste linéaire après administration à des doses variant de 50 à 300 mg.

Le sulpiride diffuse rapidement dans les tissus : le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 0,94 l/kg.

Le taux de fixation protéique est d'environ 40 %.

Le sulpiride diffuse faiblement dans le lait maternel et passe la barrière placentaire.

Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme.

L'excrétion du sulpiride est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire.

La clairance totale est de 126 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précaution particulière de conservation.

Gélule :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930328804 (1968/87, RCP rév 20.01.17) 12 cp.
3400930328972 (1968/87, RCP rév 20.01.17) 30 gél.
3400930329054 (1968/90, RCP rév 20.01.17) sol buv.

Prix : 2,68 € (12 comprimés).
2,13 € (30 gélules).
1,50 € (flacon de 200 ml de solution buvable).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,68 € (12 comprimés).

Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,13 € (30 gélules) ; 1,50 € (solution buvable).

Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOGMATIL voie parentérale

sulpiride

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Neuroleptiques

DOLENIO ®

glucosamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1178 mg (ovale, biconvexe, portant une barre de cassure* sur une des faces ; blanc ou blanc cassé) : Flacons de 30 et de 90, boîtes unitaires.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter le fractionnement en vue d'une ingestion sans problème et non pour diviser le comprimé en deux doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Glucosamine (DCI) .... 1178 mg
(sous forme de sulfate de glucosamine : 1500 mg/cp ; de sulfate de glucosamine stabilisé par le chlorure de sodium : 1884,6 mg/cp)

Excipients : Noyau : povidone K30, macrogol 4000, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, propylèneglycol, polysorbate 80.

Teneur en sodium : 6,52 mmol (soit 151 mg)/cp.

DC INDICATIONS

Soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

1 comprimé par jour.

La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (de la douleur en particulier) peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement par la glucosamine doit être reconsidérée.

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Informations supplémentaires sur les populations spéciales :

- Personne âgée : aucune étude spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées, mais, d'après l'expérience clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors du traitement de patients âgés en bonne santé par ailleurs.
- Enfant et adolescent : Dolenio ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à sa tolérance et son efficacité.
- Insuffisant rénal et/ou hépatique : chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients allergiques aux crustacés, la substance active ayant été obtenue à partir de ceux-ci.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants.
- Enfants de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un médecin doit être consulté pour écarter la présence d'une lésion articulaire pour laquelle il convient d'envisager un autre traitement.

Chez les patients présentant une intolérance au glucose, il est recommandé de contrôler les niveaux de glucose sanguin et, si nécessaire, les besoins en insuline avant le début du traitement et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Chez les patients présentant un facteur de risque connu de maladie cardiovasculaire, le contrôle des lipides sanguins est recommandé, une hypercholestérolémie ayant été observée chez certains patients traités à la glucosamine.

Des symptômes d'asthme exacerbés, apparus après l'initiation du traitement à la glucosamine, ont été rapportés (les symptômes ont disparu après la cessation du traitement à la glucosamine). Les patients asthmatiques commençant un traitement à la glucosamine doivent donc être conscients du risque d'une aggravation des symptômes.

Ce médicament contient du sodium (cf Composition), ce qui doit être pris en considération chez les patients soumis à un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Lors de traitements concomitants avec la glucosamine, une augmentation de l'effet anticoagulant des médicaments coumariniques (comme la warfarine) a été rapportée. Les patients traités par des anticoagulants coumariniques doivent donc être surveillés de près lorsqu'ils commencent ou terminent un traitement à base de glucosamine.

Un traitement concomitant à la glucosamine peut augmenter l'absorption et la concentration sérique de tétracyclines, mais la pertinence clinique de cette interaction est probablement limitée.

En raison des données limitées concernant les éventuelles interactions médicamenteuses avec la glucosamine, il convient d'être généralement conscient d'une réponse ou d'une concentration modifiée des médicaments utilisés de manière concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la glucosamine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas fourni de données suffisantes. La glucosamine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la glucosamine dans le lait humain.

L'utilisation de la glucosamine pendant l'allaitement est donc déconseillée en raison de l'absence de données sur la sécurité du nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

En cas de survenue de vertiges ou d'une somnolence, il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par la glucosamine sont les nausées, les douleurs abdominales, les troubles de la digestion, la constipation et la diarrhée. Des cas de céphalées, de fatigue, d'éruption cutanée, de prurit et de bouffées vasomotrices ont également été rapportés. Les effets indésirables rapportés sont généralement légers et transitoires.

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables liés par classe d'organe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA des classes de systèmes d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête, fatigue	-	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	-	Asthme/ aggravation de l'asthme
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale, digestion difficile, diarrhée, constipation	-	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	Éruption cutanée, prurit, bouffées vasomotrices	Angiœdème, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	-	Diabète mal contrôlé, hypercholestérolémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	-	Œdème/ œdèmes périphériques

Des cas d'hypercholestérolémie, d'aggravation de l'asthme et du diabète non contrôlé ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Dolenio peut induire une élévation des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, un ictère.

Patients diabétiques :

Détérioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques, dont la fréquence n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes et symptômes associés à un surdosage accidentel ou intentionnel de glucosamine peuvent inclure : maux de tête, vertige, désorientation, arthralgie, nausée, vomissements, diarrhée ou constipation.

En cas de surdosage, le traitement par la glucosamine doit être interrompu et une prise en charge médicale adaptée doit être entreprise si nécessaire.

Au cours des essais cliniques, un sujet sain jeune sur cinq a ressenti des céphalées après une perfusion d'une dose de glucosamine allant jusqu'à 30 g.

De plus, un cas de surdosage a été rapporté chez une jeune fille de 12 ans suite à une prise orale de 28 g de chlorhydrate de glucosamine. Les symptômes observés étaient les suivants : arthralgie, vomissements et désorientation spatiotemporelle. L'évolution a été favorable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents anti-inflammatoires antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AX05).

La glucosamine est une substance endogène, un constituant normal de la chaîne polysaccharidique de la matrice du cartilage et des glycosaminoglycanes du liquide synovial. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la glucosamine stimule la synthèse des glycosaminoglycanes et des protéoglycanes physiologiques par les chondrocytes, ainsi que celle de l'acide hyaluronique par les synoviocytes.

Le mécanisme d'action de la glucosamine n'a pas été élucidé.

Le délai d'apparition de la réponse ne peut être évalué.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La glucosamine est une molécule de taille relativement petite (masse moléculaire 179), qui se dissout facilement dans l'eau et qui est soluble dans les solvants organiques hydrophiles.

Les informations disponibles sur la pharmacocinétique de la glucosamine sont limitées. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Le volume de distribution est d'environ 5 litres et la demi-vie après administration par voie intraveineuse est d'environ 2 heures. 38 % environ d'une dose intraveineuse sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Le profil ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) du sulfate de glucosamine chez l'Homme n'a pas été totalement établi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La D-glucosamine a une faible toxicité aiguë.

Les données des expériences animales liées à la toxicité lors d'une administration répétée, la reprotoxicité, la mutagénicité et la carcinogénicité sont insuffisantes.

Les résultats des études *in vitro* ou *in vivo* chez les animaux ont montré que la glucosamine réduit la sécrétion d'insuline et induit une résistance à l'insuline, probablement via l'inhibition de la glucokinase dans les cellules bêta. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939313313 (2009, RCP rév 22.04.15) flacon de 30 cp.
3400957479916 (2009, RCP rév 22.04.15) flacon de 90 cp.

Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

DOLI ÉTAT GRIPPAL ®
PARACÉTAMOL/VITAMINE C/PHÉNIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable : Sachets, boîte de 8.

COMPOSITION	*p sachet*
Paracétamol	500 mg
Acide ascorbique	200 mg
Phéniramine maléate	25 mg

Excipients : gomme arabique, acide citrique anhydre, saccharine sodique, saccharose, arôme antillais (huiles essentielles de citron, d'orange, pulpe d'orange, extraits naturels de rhum et vanille, maltol, citral sur support composé de maltodextrine, de gomme arabique et de sucre).

Excipient à effet notoire : saccharose (11,5 g/sachet).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux :

- de l'écoulement nasal clair et des larmoiements ;
- des éternuements ;
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude.

POSOLOGIE :

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

La posologie est de 1 sachet 2 ou 3 fois par jour.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir.

Durée de traitement :

La durée maximale du traitement est de 5 jours.

Insuffisance rénale sévère :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère,
- en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- en cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques,
- chez l'enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison de la présence de paracétamol :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi rubrique Pharmacocinétique),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert),
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 11,5 g de saccharose par sachet, en tenir compte dans la ration journalière en cas de diabète ou de régime pauvre en sucre.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Alcool (liée à la présence de phéniramine) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Liées à la présence de paracétamol :

- Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Les résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraine une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au gluthation.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Associations à prendre en compte :

Liées à la présence de phéniramine :

- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la phéniramine :

Effets neurovégétatifs :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé.
- Incoordination motrice, tremblements.
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité (rare) :

- Érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :

- Leucopénie, neutropénie.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

Liés au paracétamol :

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnels : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la phéniramine :

Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol, peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-deshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume en association, code ATC : R05X.

Ce médicament agit en exerçant 3 actions pharmacologiques :

- une action antihistaminique, qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ;
- une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ;
- une compensation en acide ascorbique de l'organisme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Maléate de phéniramine :

Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1 h à 1 h 30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale.

Vitamine C :

L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927732904 (2014, RCP rév 02.10.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIPRANE ® 1000 mg comprimé, comprimé effervescent, gélule, poudre pour solution buvable, suppositoire

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Doliprane formes orales :

Comprimé : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquette thermoformée.

Comprimé effervescent sécable : Tube de 8.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous film thermosoudé.

Gélule : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

Poudre pour solution buvable : Sachets-dose, boîte de 8.

Doliprane forme rectale :

Suppositoire adulte : Boîte de 8, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

Doliprane formes orales :

Comprimé :	*p cp*
Paracétamol	1000 mg

Excipients : povidone, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium.

Comprimé effervescent sécable :	*p cp*
Paracétamol	1000 mg

Excipients : acide citrique anhydre, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone K90, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, leucine, arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, butylhydroxyanisole, gomme arabique, maltodextrine).

Excipient à effet notoire : sodium (408 mg/cp).

Gélule :	*p gélule*
Paracétamol	1000 mg

Excipients : povidone, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol 6000. *Enveloppe :* gélatine, azorubine (E122), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : azorubine (E122).

Poudre pour solution buvable :	*p sachet*
Paracétamol	1000 mg

Excipients : benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange), saccharose.

Excipient à effet notoire : saccharose (2,68 g/sachet).

Doliprane forme rectale :

Suppositoire :	*p suppos*
Paracétamol	1000 mg

Excipients : glycérides hémisynthétiques solides (Witepsol).

DC INDICATIONS

Ces présentations sont réservées **à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (soit à partir d'environ 15 ans).

Toutes formes :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Formes orales :

- Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Attention : ces présentations contiennent 1000 mg de paracétamol par unité : ne pas prendre 2 unités à la fois.

La posologie unitaire usuelle est de 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 1000 mg par prise, ou ½ à 1 comprimé effervescent à 1000 mg par prise, ou 1 suppositoire à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures (comprimé, gélule et comprimé effervescent) ou au bout de 4 heures (poudre pour solution buvable, suppositoire).

Comprimé, gélule et comprimé effervescent : en cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 3 comprimés ou 3 gélules ou 3 sachets ou 3 suppositoires par jour**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 4 comprimés ou 4 gélules ou 4 sachets ou 4 suppositoires par jour**.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

En cas de diarrhée, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.

Doses maximales recommandées : Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'enfant et l'adolescent, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Durée d'administration (suppositoire) :

L'administration par voie rectale doit être la plus courte possible, en raison du risque de toxicité locale.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures.

La dose totale de paracétamol ne devra pas excéder 3 g par jour, soit 3 comprimés ou 3 gélules ou 3 sachets ou 3 suppositoires.

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimé, comprimé effervescent, gélule, poudre pour solution buvable : voie orale.

Suppositoire : voie rectale.

Comprimé et gélule :

Les comprimés ou les gélules sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

Comprimé effervescent :

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. Boire immédiatement après.

Poudre :

Agiter le sachet avant emploi. Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits). Remuer et boire immédiatement après.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Comprimé, comprimé effervescent et gélule : Enfant de moins de 6 ans en raison des risques de fausse route.
- Suppositoire : antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la dose unitaire (1000 mg), ces présentations ne sont pas adaptées à l'enfant de moins de 15 ans.

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées (à titre informatif) :

- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Gélule :

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122) et peut provoquer des réactions allergiques.

Suppositoire :

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée du traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. En conséquence, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids.

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

Comprimé effervescent :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 408 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Poudre pour solution buvable :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

Suppositoire :

En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux [warfarine et autres anti-vitamines K (AVK)] : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
  De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Liés à la forme pharmaceutique :

- Suppositoire : irritation rectale et anale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes (comprimé, gélule et poudre) après ingestion et, en médiane, 15 minutes (comprimé effervescent) après ingestion.
- Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures pour les formes orales, et de 4 à 5 heures pour la forme suppositoire.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé effervescent :

Durée de conservation : 3 ans.

Tube : Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Film thermosoudé : Pas de précautions particulières de conservation.

Gélule :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Poudre pour solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suppositoire :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935955838 (2002, RCP rév 02.10.17) 8 cp.
3400956369553 (2002, RCP rév 02.10.17) 100 cp.
3400935294227 (1999, RCP rév 02.10.17) 8 cp efferv.
3400956329922 (1999, RCP rév 02.10.17) 100 cp efferv.
3400941533969 (2011, RCP rév 02.10.17) 8 gélules.
3400936246980 (2003, RCP rév 02.10.17) 8 sach pdre.
3400933047467 (1988, RCP rév 02.10.17) 8 suppos.

Prix : 1,08 € (8 comprimés).
1,08 € (8 comprimés effervescents).
1,08 € (8 gélules).
1,08 € (8 sachets).
1,36 € (8 suppositoires).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIPRANE® 500 mg formes orales

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 8.

Gélule (jaune et bleu) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Poudre pour solution buvable (blanche) : Sachets-dose, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	500 mg

Excipients : povidone K30, talc, carboxyméthylamidon, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Comprimé effervescent :	*p cp efferv*
Paracétamol (DCI)	500 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, mannitol, leucine, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, arôme orange*, povidone, laurilsulfate de sodium.

* Composition de l'arôme orange : maltodextrine, huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, gomme arabique, extrait de zeste d'orange, aldéhyde acétique, huile d'orange, alcool isopropylique, butyrate d'éthyle, triacétine, linalol, dioxyde de soufre, terpinéol, métabisulfite de sodium (E223), métabisulfite de potassium (E224), butylhydroxyanisole, citral, octanal, acétate d'éthyle, aldéhyde C6, eucalyptol, carvone, alcool hexylique, hexylacétone, alcool isoamylique, hexanoate de méthyle, crotonate d'éthyle, acétate d'isoamyle, butanoate de méthyle, propionate d'éthyle, acide citrique, vitamine E.

Excipients à effet notoire : sodium (204 mg/cp efferv), métabisulfite de sodium (E223), métabisulfite de potassium (E224).

Gélule :	*p gélule*
Paracétamol (DCI)	500 mg

Excipients : amidon de riz, distéarate de glycérol, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge (E 172), bleu patenté V (E131).

Poudre pour solution buvable :	*p sachet*
Paracétamol (DCI)	500 mg

Excipients : povidone, benzoate de sodium, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane (E171), saccharose, arôme orange en poudre (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit à partir de 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.

- **Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg** (environ de 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés ou 4 gélules ou 4 sachets par jour** ;
- **Pour les enfants ayant un poids de de 41 à 50 kg** (environ de 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour**.

Chez les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou gélules ou sachets à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 8 comprimés ou 8 gélules ou 8 sachets par jour**.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, **de préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de **8 heures**. La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour, soit 6 comprimés, 6 gélules ou 6 sachets.

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

Comprimé et gélule :

A avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

Comprimé effervescent :

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Sachet :

Agiter le sachet avant l'emploi. Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits). Remuer et boire immédiatement après.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Comprimé, comprimé effervescent et gélule : enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de de 38 kg à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;

- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

Comprimé effervescent :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 204 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Poudre pour solution buvable :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux [warfarine et autres antivitamines K (AVK)] : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interaction avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTLITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
  De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01 (N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après l'ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé et gélule :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Poudre pour solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé effervescent :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932320189 (1960/96, RCP rév 02.10.17) 16 cp.
3400955473350 (1960/96, RCP rév 02.10.17) 100 cp.
3400934507786 (1997, RCP rév 02.10.17) 16 gél.
3400956082612 (1997, RCP rév 02.10.17) 100 gél.
3400933071998 (1986/96, RCP rév 02.10.17) 16 cp efferv.
3400932331536 (1980/96, RCP rév 02.10.17) 12 sach.

Prix : 1,08 € (16 comprimés).
1,08 € (16 gélules).
1,08 € (16 comprimés effervescents).
1,08 € (12 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIPRANE®
100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, poudre pour solution buvable, suppositoire

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Doliprane poudre pour solution buvable :

Poudre pour solution buvable à 100, 150, 200 et 300 mg : Sachets-dose, boîtes de 12.

Doliprane suppositoire :

Suppositoire sécable à 100 mg : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Suppositoires à 150, 200 et 300 mg : Boîtes de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Poudre pour solution buvable :		*p sachet*
Paracétamol		100 mg
	ou	150 mg
	ou	200 mg
	ou	300 mg

Excipients (communs) : benzoate de sodium, povidone K 30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange), saccharose.

Suppositoire :		*p suppos*
Paracétamol		100 mg
	ou	150 mg
	ou	200 mg
	ou	300 mg

Excipients (communs) : glycérides hémi-synthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Poudre pour solution buvable :

- Sachet à 100 mg : Cette présentation est réservée **à l'enfant de 6 à 20 kg** (soit environ de 3 mois à 7 ans).
- Sachet à 150 mg : Cette présentation est réservée **à l'enfant de 8 à 30 kg** (soit environ de 6 mois à 11 ans).
- Sachet à 200 mg : Cette présentation est réservée **à l'enfant de 11 à 25 kg** (soit environ de 18 mois à 10 ans).
- Sachet à 300 mg : Cette présentation est réservée **à l'enfant de 16 à 48 kg** (soit environ de 4 à 15 ans).

Suppositoire :

- Suppositoire à 100 mg : Cette présentation est réservée **au nourrisson pesant de 3 à 8 kg** (environ de la naissance à 9 mois).
- Suppositoire à 150 mg : Cette présentation est réservée **au nourrisson pesant de 8 à 12 kg** (environ 6 à 24 mois).
- Suppositoire à 200 mg : Cette présentation est réservée **à l'enfant pesant de 12 à 16 kg** (environ 2 ans à 5 ans).
- Suppositoire à 300 mg : Cette présentation est réservée **à l'enfant pesant de 15 à 24 kg** (environ 4 ans à 9 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant**, et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

Poudre pour solution buvable :

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Poudre pour solution buvable à 100 mg :

- Pour les enfants ayant un poids **de 6 à 8 kg** (environ 3 à 9 mois), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 9 à 10 kg** (environ 9 à 18 mois), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 11 à 16 kg** (environ 18 mois à 5 ans), la posologie est de **2 sachets** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 8 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 17 à 20 kg** (environ 4 à 7 ans), la posologie est de **2 sachets** par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 12 sachets par jour**.

Poudre pour solution buvable à 150 mg :

- Pour les enfants ayant un poids **de 8 à 12 kg** (environ 6 à 24 mois), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 13 à 15 kg** (environ 2 à 5 ans), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 16 à 24 kg** (environ 4 à 9 ans), la posologie est de **2 sachets** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 8 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 25 à 30 kg** (environ 8 à 11 ans), la posologie est de **2 sachets** par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 12 sachets par jour**.

Poudre pour solution buvable à 200 mg :

- Pour les enfants ayant un poids **de 11 à 16 kg** (environ 18 mois à 5 ans), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 17 à 20 kg** (environ 4 à 7 ans), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 21 à 25 kg** (environ 6 à 10 ans), la posologie est de **2 sachets** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 8 sachets par jour**.

Poudre pour solution buvable à 300 mg :

- Pour les enfants ayant un poids **de 16 à 24 kg** (environ 4 à 9 ans), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 25 à 30 kg** (environ 8 à 11 ans), la posologie est de **1 sachet** par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 31 à 48 kg** (environ 10 à 15 ans), la posologie est de **2 sachets** par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 8 sachets par jour**.

Suppositoire :

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 administrations, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.

Risque de toxicité locale : l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et le traitement par voie rectale doit être le plus court possible. En cas de diarrhée, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.

Suppositoire à 100 mg :

- Pour les nourrissons pesant **3 à 4 kg** (environ de la naissance à un mois), la posologie est de 50 mg, soit un demi-suppositoire à 100 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 demi-suppositoires par jour**.
- Pour les nourrissons pesant **5 à 8 kg** (environ 2 à 9 mois) : la posologie est d'un suppositoire à 100 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 suppositoires par jour**.

Suppositoire à 150 mg :

Cette présentation est adaptée **aux nourrissons pesant 8 à 12 kg** (environ 6 à 24 mois) : la posologie est de 1 suppositoire à 150 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 suppositoires par jour**.

Suppositoire à 200 mg :

Cette présentation est adaptée **aux enfants pesant 12 à 16 kg** (environ 2 ans à 5 ans) : la posologie est de

1 suppositoire à 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 suppositoires par jour**.
Suppositoire à 300 mg :
Cette présentation est adaptée **aux enfants pesant 15 à 24 kg** (environ 4 à 9 ans) : la posologie est de 1 suppositoire à 300 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 suppositoires par jour**.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- Poudre pour solution buvable : **Chez l'enfant**, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**. **La fréquence d'administration dépend du poids de l'enfant** : voir plus haut.
- Suppositoire : **Chez l'enfant**, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures.
- **Chez l'adulte**, à titre d'information, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg ;
- déshydratation ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :
Poudre pour solution buvable :
Voie orale.
Agiter le sachet avant emploi.
Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).
Suppositoire :
Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Suppositoire : Antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (cf Surdosage).

A titre d'information :
- Chez l'enfant de 38 kg à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée du traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. En conséquence, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Pharmacocinétique) ;
- poids < 50 kg ;
- alcoolisme chronique ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).
Poudre pour solution buvable :
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

Suppositoire :
En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

DC INTERACTIONS
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : warfarine et autres anti-vitamines K (AVK) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés au paracétamol :
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Liés à la forme pharmaceutique :
- Suppositoire : Irritation rectale et anale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
- L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
- Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures après administration.

Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures pour la forme poudre pour solution buvable, et de 4 à 5 heures pour la forme suppositoire.
Variation physiopathologique :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Poudre pour solution buvable :
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Suppositoire :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934998331 (1999, RCP rév 02.10.17) pdre 100 mg.
3400934998799 (1999, RCP rév 02.10.17) pdre 150 mg.
3400934999161 (1999, RCP rév 02.10.17) pdre 200 mg.
3400934999451 (1999, RCP rév 02.10.17) pdre 300 mg.
3400934809118 (1998, RCP rév 02.10.17) suppos 100 mg.
3400934809408 (1998, RCP rév 02.10.17) suppos 150 mg.
3400934809866 (1998, RCP rév 02.10.17) suppos 200 mg.
3400934810176 (1998, RCP rév 02.10.17) suppos 300 mg.

Prix : 1,33 € (12 sachets à 100 mg).
1,33 € (12 sachets à 150 mg).
1,33 € (12 sachets à 200 mg).
1,33 € (12 sachets à 300 mg).
1,24 € (10 suppositoires à 100 mg).
1,24 € (10 suppositoires à 150 mg).
1,24 € (10 suppositoires à 200 mg).
1,24 € (10 suppositoires à 300 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIPRANE ® 2,4 % sans sucre suspension buvable
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol : Flacon de 100 ml (160 doses-kg) avec bouchon-sécurité enfant + seringue pour administration orale graduée en demi-kilogramme.

COMPOSITION *p grad 1 kg*
Paracétamol .... 15 mg
Excipients : acide malique, gomme xanthane, maltitol liquide (Lycasin), sorbitol à 70 % non cristallisable, sorbitol, acide citrique anhydre, hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (Nipasept), azorubine (E122), arôme fraise*, eau purifiée.
* *Composition de l'arôme fraise :* butyrate d'éthyle, cis 3 hexanyl, cis 7 hexenol, propylèneglycol, alcool benzylique, décalactone, vanilline.
La graduation maximale 13 kg correspond à 8,13 ml de suspension, soit environ 195 mg de paracétamol.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est réservée à l'enfant de 3 à 26 kg (soit environ de la naissance à 9 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, **soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.**
La seringue pour administration orale, graduée par demi-kilogramme, permet d'administrer 15 mg/kg/prise. La dose à administrer pour une prise est donc obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.
Cette dose peut être renouvelée si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 prises par jour.**
Exemples :
- Pour un enfant ayant un poids de **3,5 kg**, la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 3,5 kg.
- Pour un enfant ayant un poids de **13 kg**, la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 13 kg.
- Pour un enfant ayant un poids de **15 kg**, la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 10 kg et d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 5 kg.

Pour information, une graduation kg correspond à 0,625 ml de suspension.

La graduation maximale de « 13 kg » correspond à 8,13 ml de suspension, soit environ 195 mg de paracétamol.
Doses maximales recommandées : Cf Mises en garde/ Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- **Chez l'enfant**, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit. La fréquence d'administration dépend du poids de l'enfant** : voir rubrique Posologie.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (et 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- déshydratation ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- adultes de moins de 50 kg ;
- alcoolisme chronique ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
La suspension peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 kg à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/j (cf Surdosage).

A titre d'information :
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Pharmacocinétique) ;
- poids < 50 kg ;
- alcoolisme chronique ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient du maltitol liquide (ou sirop de glucose hydrogéné). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122 azorubine) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient de l'hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (Nipasept) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées au sorbitol :
Déconseillées :
- Catiorésine sulfosodique : avec la résine administrée par voie orale et rectale : risque de nécrose colique, **éventuellement fatale.**

Liées au paracétamol :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : warfarine et autres anti-vitamines K (AVK) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire.
Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
  De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- **Insuffisance rénale :** en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/ min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- **Sujet âgé :** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Utilisation dans la population pédiatrique :
Pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité-enfant en appuyant. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.
L'usage de la seringue pour administration orale est strictement réservé à l'administration de cette suspension pédiatrique de paracétamol.
La seringue pour administration orale doit être rincée après chaque utilisation. Il ne faut pas la laisser tremper dans le flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934615467 (1998, RCP rév 02.10.17).
Prix : 1,29 € (flacon de 100 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIPRANECAPS ®
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 1000 mg : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p gélule*
Paracétamol .... 1000 mg
Excipients : povidone, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol 6000. *Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est réservée à **l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (soit à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Attention : cette présentation contient 1000 mg (1 g) de paracétamol par gélule ; ne pas prendre 2 gélules à la fois.
Cette présentation est réservée à **l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (soit à partir d'environ 15 ans).
La posologie unitaire usuelle est de 1 gélule de 1000 mg (1 g) par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 gélules par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 gélules par jour**.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.
Doses maximales recommandées :
cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
La dose de paracétamol ne devra pas dépasserer 3 g par jour soit 3 gélules.

Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En raison de la dose unitaire de paracétamol par gélule (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments pris simultanément ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Posologie, Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;

- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement inducteurs hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine, ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400941534041 (2011, RCP rév 02.10.17).

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

Site web : www.sanofi.fr

DOLIPRANELIQUIZ ®

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à 200 mg sans sucre, édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol : sachets contenant 8,3 ml, boîte de 12.

Suspension buvable à 300 mg sans sucre, édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol : sachets contenant 12,5 ml, boîte de 12.

COMPOSITION	*p sachet*
Paracétamol (DCI)	200 mg
ou	300 mg

Excipients (communs) : acide malique, gomme xanthane, maltitol liquide (Lycasin), sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, sorbitol, acide citrique anhydre, hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (Nipasept), azorubine (E122), arôme fraise*, eau purifiée.

* Composition de l'arôme fraise : substances aromatisantes identiques aux naturelles, substances aromatisantes naturelles, propylèneglycol, alcool benzylique, éthylmaltol, maltol.

Excipients à effet notoire : sorbitol, maltitol liquide, azorubine (E122), hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (Nipasept).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

La présentation DolipraneLiquiz 200 mg est réservée **à l'enfant de 11 à 25 kg** (soit environ de 18 mois à 10 ans).

La présentation DolipraneLiquiz 300 mg est réservée **à l'enfant de 16 à 48 kg** (soit environ de 4 à 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

DolipraneLiquiz 200 mg :

- Pour les enfants ayant un poids de **11 à 16 kg** (environ 18 mois à 5 ans), la posologie est de **1 sachet** à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids de **17 à 20 kg** (environ 4 à 7 ans), la posologie est de **1 sachet** à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.**
- Pour les enfants ayant un poids de **21 à 25 kg** (environ 6 à 10 ans), la posologie est de **2 sachets** à 200 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour**.

DolipraneLiquiz 300 mg :

- Pour les enfants ayant un poids de **16 à 24 kg** (environ 4 à 9 ans), la posologie est de 1 sachet à 300 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids de **25 à 30 kg** (environ 8 à 11 ans), la posologie est de 1 sachet à 300 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids de **31 à 48 kg** (environ 10 à 15 ans), la posologie est de 2 sachets à 300 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour**.

Doses maximales recommandées :

cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- **chez l'enfant**, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**. **La fréquence d'administration dépend du poids de l'enfant**.
- **chez l'adulte**, à titre d'information, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour, dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg ;
- déshydratation ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La suspension peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 kg à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).

A titre d'information :

- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :

- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Pharmacocinétique) ;
- poids < 50 kg ;
- alcoolisme chronique ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du maltitol liquide (ou sirop de glucose hydrogéné). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122 Azorubine) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient de l'hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (Nipasept) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées au sorbitol :

Déconseillées :

- Catiorésine sulfosodique : avec la résine administrée par voie orale et rectale : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

Liées au paracétamol :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux (warfarine et autres antivitamines K [AVK]) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du

cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine, ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variation physiopathologique :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927894114 (2015, RCP rév 02.10.17) sachet 200 mg.
3400927897474 (2015, RCP rév 02.10.17) sachet 300 mg.
Non remb Séc soc. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Site web : www.sanofi.fr

DOLIPRANEORODOZ ®

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé orodispersible à 500 mg : Boîte de 12, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p cp*
Paracétamol	500 mg

(soit en paracétamol enrobé à l'éthylcellulose (RHODAPAP NCR) : 534,76 mg)
Excipients : éthylcellulose, glycine BN 500, crospovidone, talc, povidone K 30, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, huile essentielle de menthe crépue, menthol, maltodextrine, sorbitol, gomme arabique), acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, chlorure de sodium, stéarate de magnésium, acésulfame de potassium, aspartam.
Excipients à effet notoire : aspartam (E951), sorbitol (E420).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou fièvres telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.
Cette présentation est réservée **à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (soit à partir d'environ 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Enfants :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant**, et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans) : la posologie est de 1 comprimé de 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans) : la posologie est de 1 comprimé de 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés de 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 8 comprimés par jour**.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Laisser fondre le comprimé dans la bouche sans le croquer. Si besoin, boire un verre d'eau après la prise du comprimé.
Ou
Disperser le comprimé dans un demi-verre d'eau en agitant ; boire immédiatement après.
La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage) ;
- chez l'enfant de 38 à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage) ;
- chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (ou 23 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».
Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol (ou 39 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans potassium ».

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- adultes de poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux [warfarine et autres anti-vitamines K (AVK)] : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
  De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935212023 (1999 rév 02.10.17).
Non remb Séc soc. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIPRANETABS ®
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimés pelliculés à 500 mg : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Comprimés pelliculés à 1000 mg : Boîte de 8, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Paracétamol	500 mg
ou	1000 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs prégélatinisé, hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium, Opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
La présentation DolipraneTabs **500 mg** est réservée **à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (soit à partir d'environ 8 ans).
La présentation DolipraneTabs **1000 mg** est réservée **à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (soit à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

DolipraneTabs 500 mg :
Enfants :
Chez l'enfant, il est impératif **de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés de 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 6 comprimés par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 8 comprimés par jour**.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

DolipraneTabs 1000 mg :
Attention : cette présentation contient 1000 mg (1 g) de paracétamol par comprimé : ne pas prendre 2 comprimés à la fois.
Cette présentation est réservée **à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (soit à partir d'environ 15 ans).
La posologie unitaire usuelle est de 1 comprimé à 1000 mg (1 g) par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 3 comprimés par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 4 comprimés par jour**.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.
- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés à 500 mg ou 3 comprimés à 1000 mg.

Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).
La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg : **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

DolipraneTabs 1000 mg :
En raison de la dose unitaire de paracétamol par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux (warfarine et autres antivitamines K [AVK]) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine, ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclooxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du

VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques, code ATC : N02BE01. N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400941631825 (2011, RCP rév 02.10.17) cp à 500 mg.
3400941631245 (2011, RCP rév 02.10.17) cp à 1000 mg.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Site web : www.sanofi.fr

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

DOLIPRANEVITAMINEC ®

paracétamol, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 500 mg/150 mg : Boîte de 2 tubes de 8.

COMPOSITION

	p cp
Paracétamol	500 mg
Acide ascorbique	150 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, povidone K 90, leucine, mannitol, colorant orange PB-23074 (oxyde de fer rouge [E172], laque aluminique de jaune de quinoléine [E104], mannitol E[421]), arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, maltodextrine, gomme arabique).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient du paracétamol.

Il est indiqué en cas de douleur et/ou de fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Cette présentation est réservée **à l'adulte et à l'enfant de plus de 27 kg** (soit environ à partir de 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

- Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour.**
- Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour.**

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 6 comprimés à 500 mg par jour.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 6 comprimés.**

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 8 comprimés par jour.**

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

Doses maximales recommandées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser, chez l'adulte, 3 g par jour, soit 6 comprimés.

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé dans un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Lithiases rénales oxalo-calciques pour des doses de vitamine C supérieures à 1 g par jour.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage) ;
- Chez l'enfant de 41 à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage) ;
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg : **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour** (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : warfarine et autres anti-vitamines K (AVK) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT : A dose thérapeutique, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclooxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entrainer une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Lié à la vitamine C :

- A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
- A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose

sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose oxydase).
- A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Du paracétamol :

Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

De la vitamine C :

Absorption : L'acide ascorbique est bien absorbé dans sa presque totalité au niveau de l'intestin grêle.

Elimination : La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme d'acide hydroascorbique, d'acide 2-3 dicétogulonique et d'acide oxalique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937665018 (2001 rév 02.10.17).

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

DOLIRHUME®
PARACÉTAMOL et PSEUDOÉPHÉDRINE
500 mg/30 mg

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 16, sous plaquette.

COMPOSITION	*p cp*
Paracétamol	500 mg
Pseudoéphédrine chlorhydrate	30 mg

(soit en pseudoéphédrine : 24,57 mg/cp)

Excipients : amidon de blé, amidon de pomme de terre, carboxyméthylamidon sodique, lactose, stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : amidon de blé, lactose.

DC INDICATIONS

Traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :
- des sensations de nez bouché,
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans. 1 à 2 comprimés 3 fois par jour. L'intervalle entre les prises sera au minimum de 4 heures. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un verre d'eau.

Ne pas dépasser 6 comprimés par jour. La posologie quotidienne maximale est de 3 g de paracétamol et 180 mg de pseudoéphédrine.

En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- En cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- En d'insuffisance coronarienne sévère.
- En cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
- En association avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatales (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [phényléphrine (alias néosynéphrine), pseudoéphédrine, éphédrine] ainsi que le méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine (alias néosynéphrine), synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline], ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

> L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de pseudoéphédrine :
- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 5 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO-A sélectifs.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).
- En association avec le linézolide.
- Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

  Par conséquent, il convient notamment :
  - de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
  - de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de paracétamol :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Chez l'adulte et l'enfant de moins de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes par jour** (cf Surdosage).

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison de la présence de pseudoéphédrine :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

En raison de la présence de paracétamol :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi rubrique Pharmacocinétique),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

DC INTERACTIONS

<u>Liées à la présence de paracétamol :</u>

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux : Warfarine et autres antivitamines K (AVK) :

Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Les résines chélatrices :

La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

+ Flucloxacilline :

Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

+ Médicaments hépatotoxiques :

La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraine une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au gluthation

<u>Liées à la présence de pseudoéphédrine :</u>

Associations contre-indiquées :

+ IMAO non sélectifs :

Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

+ Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine (alias néosynéphrine), pseudoéphédrine) :

Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) :

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées :

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) :

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) :

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ IMAO-A sélectifs (moclobemide, toloxatone) :

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Linézolide :

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anesthésiques volatils halogénés :

Poussée hypertensive préopératoire.

En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la pseudoéphédrine.

Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.

Liés à la présence de pseudoéphédrine :

Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.
- Colites ischémiques.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de **chlorhydrate de pseudoéphédrine** : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage et/ou chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.
- Symptômes maniaques tels que : insomnie, irritabilité et sautes d'humeur, surestime de soi, activité accrue ou agitation, accélération de la pensée, du flux de paroles et tendance à la distraction.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Liés à la présence de paracétamol :

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquence indéterminée : bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la pseudoéphédrine :
Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

Lié au paracétamol :
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie et une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants à usage systémique (code ATC : R01BA52).
Ce médicament associe un antalgique : le paracétamol, et un vasoconstricteur : la pseudoéphédrine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Du paracétamol :

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques.
Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

De la pseudoéphédrine :
Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %).
Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire. L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934125591 (1996, RCP rév 02.06.17).
Non remb Séc soc. GP.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIRHUMEPRO® PARACÉTAMOL, PSEUDOÉPHÉDRINE et DOXYLAMINE

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé jour (oblong, blanc) + *comprimé nuit* (rond, blanc à blanc cassé) : Boîte de 16 (12 comprimés jour + 4 comprimés nuit), sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Comprimé jour :	*p cp*
Paracétamol	500 mg
Pseudoéphédrine chlorhydrate	30 mg

Excipients : amidon de blé, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Comprimé nuit :	*p cp*
Paracétamol	500 mg
Doxylamine hydrogénosuccinate	7,5 mg

Excipients : lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique (type A), amidons de maïs et de pomme de terre pré-gélatinisés, talc, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : amidon de blé, lactose.

DC INDICATIONS

Traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :
- des sensations de nez bouché,
- de l'écoulement nasal clair,
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
- Dans la journée : 1 comprimé oblong à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés par jour.
- Le soir au coucher : 1 comprimé rond si nécessaire.

Le comprimé est à avaler tel quel avec un grand verre d'eau.
En l'absence d'amélioration au bout de 4 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour.
Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- En cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- En cas d'insuffisance coronarienne sévère.
- En cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez les patients présentatnt une allergie au blé (autre que maladie cœliaque).
- En association avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatales (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [phényléphrine (alias néosynéphrine), pseudoéphédrine, éphédrine] ainsi que le méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine (alias néosynéphrine), synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline], ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 4 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :
En raison de la présence de pseudoéphédrine :
- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 4 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO-A sélectifs.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).
- En association avec le linézolide.
- Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.
  Par conséquent, il convient notamment :
  - de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
  - de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de paracétamol :
Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
Chez l'adulte et l'enfant de moins de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes par jour** (cf Surdosage).
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

En raison de la présence de doxylamine :
L'absorption de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant le traitement (cf Interactions).
En cas de lever nocturne, possibilité de :
- réactions ralenties avec un risque de chute,
- sensation de vertige.

Liées aux excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En raison de la présence de pseudoéphédrine :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.

En raison de la présence de paracétamol :
L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).
Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi rubrique Pharmacocinétique),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert),
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

DC INTERACTIONS

Liées à la présence de paracétamol :

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode au glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux : Warfarine et autres antivitamines K (AVK) :
Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Les résines chélatrices :
La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

+ Flucloxacilline :
Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

+ Médicaments hépatotoxiques :
La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraine une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au gluthation

Liées à la présence de pseudoéphédrine :

Associations contre-indiquées :

+ IMAO non sélectifs :
Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

+ Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine (alias néosynéphrine), pseudoéphédrine) :
Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) :
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
Associations déconseillées :
+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) :
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) :
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
+ IMAO-A sélectifs (moclobemide, toloxatone) :
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
+ Linézolide :
Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Anesthésiques volatils halogénés :
Poussée hypertensive peropératoire.
En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.
Liées à la présence de doxylamine :
+ Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche...
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques, ainsi que la clozapine.
+ Médicaments hypnotiques :
Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.
+ Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Associations déconseillées :
+ Consommation d'alcool :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la doxylamine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la pseudoéphédrine.
Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibles effets cardio-vasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.
Liés à la présence de pseudoéphédrine :
Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.
- Colites ischémiques.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de **chlorhydrate de pseudoéphédrine** : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage et/ou chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.
- Symptômes maniaques tels que : insomnie, irritabilité et sautes d'humeur, surestime de soi, activité accrue ou agitation, accélération de la pensée, du flux de paroles et tendance à la distraction.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétro-prostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétro-prostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Liés à la présence de paracétamol :
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très exceptionnelles : trombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquence indéterminée : bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liés à la présence de doxylamine :
- Les effets anticholinergiques sont rares : éventuellement constipation, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, palpitations cardiaques.
- Somnolence.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Lié à la pseudoéphédrine :
Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.
Lié à la doxylamine :
Les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes de la série anticholinergique : agitation, mydriase, paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Délire, hallucinations et mouvements athétosiques sont plus souvent observés chez les enfants ; ils annoncent parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par la doxylamine est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK).
Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant) est souhaitable.
Lié au paracétamol :
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et un décès.
En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume en association, code ATC : R05X.
Ce médicament associe un antalgique : le paracétamol, un antihistaminique H1, la doxylamine, et un vasoconstricteur, la pseudoéphédrine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Du paracétamol :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

De la pseudoéphédrine :
Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %). Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire.
L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.
De la doxylamine :
La concentration maximale (Cmax) dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures (Tmax) après la prise du succinate de doxylamine. La demi-vie d'élimination plasmatique ($T_{1/2}$) est en moyenne de 10 heures. Le succinate de doxylamine est partiellement métabolisé dans le foie par déméthylation et N-acétylation. Les différents métabolites issus de la dégradation de la molécule sont quantitativement peu importants puisque 60 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de doxylamine inchangée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936986046 (2005, RCP rév 02.06.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLIRHUME ®
THIOPHÈNECARBOXYLATE 2 %

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Thiophènecarboxylate de sodium	351 mg

(soit en thiophènecarboxylate : 1,98 g/100 ml)
Excipients : bicarbonate de sodium qsp pH 7, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216).

DC INDICATIONS
Traitement local d'appoint des infections de la muqueuse rhinopharyngée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
4 à 6 pulvérisations par jour dans chaque narine.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants, en particulier aux parabens.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
- L'indication ne justifie pas de traitement prolongé.
- Devant des signes cliniques généraux associés, un traitement par voie générale doit être envisagé.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet délétère sur la conduite des véhicules et l'utilisation des machines n'a été identifié.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Réaction d'hypersensibilité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, risque d'irritation nasale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : préparation nasale pour usage local (R : système respiratoire).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études non cliniques de sécurité n'ont pas mis en évidence de risque spécifique.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Tenir le flacon verticalement, embout vers le haut, et donner des pressions fortes et espacées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930983188 (1973/96, RCP rév 19.02.16).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DOLKO ® 1 g comprimé

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc, oblong) : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol .... 1 g
Excipients : amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant** à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans).
La posologie usuelle est de 1 demi à 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser **3 g** par jour, soit 3 comprimés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les comprimés sont à avaler, si besoin après les avoir cassés en deux, tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.
Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
Doses maximales recommandées :
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

DC **INTERACTIONS**

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané, ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Autres antalgiques et antipyrétiques, code ATC : N02BE01.
(N : Système nerveux central).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Sujet âgé :
La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936246690 (2003, RCP rév 22.06.17).
Prix : 1,08 € (8 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Dose maximale de paracétamol par présentation : 8 g.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

DOLKO ® 500 mg

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 500 mg (blanc) : Boîte de 16, sous plaquette thermoformée.
Poudre pour solution buvable à 500 mg : Sachets, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Paracétamol .... 500 mg
Excipients : carboxyméthylamidon sodique, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

Poudre pour solution buvable : *p sachet*
Paracétamol .... 500 mg
Excipients : saccharose, povidone, monoglycérides acétylés (Cetodan 60), arôme orange (jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, gomme végétale, maltodextrine), aspartam, citrate de sodium.
Excipients à effet notoire : aspartam (source de phénylalanine) (E951), saccharose (2 g/sachet).

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Ces présentations sont réservées à l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg (à partir d'environ 8 ans).
Chez l'enfant :
Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
- Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés ou 4 sachets par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés ou 6 sachets par jour.

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou 1 à 2 sachets à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés ou 6 sachets.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés ou 8 sachets par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose totale de paracétamol ne devrait pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés ou 6 sachets.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Comprimé :
Les comprimés, si besoin après les avoir cassés en deux, sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).
La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.
Poudre pour solution buvable :
Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (poudre pour solution buvable en sachet).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
Doses maximales recommandées :
- Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

Comprimé :
La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.
Poudre pour solution buvable :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
Poudre pour solution buvable :
En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sucre : 2 g par sachet.

DC **INTERACTIONS**

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané, ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antalgiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans (comprimé) ; 2 ans (poudre pour solution buvable).
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933388119 (1981, RCP rév 22.06.17) cp.
3400933084837 (1988, RCP rév 24.07.17) sach.
Prix : 1,08 € (16 comprimés).
1,08 € (12 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

DOLKO ® solution buvable 60 mg/2 ml
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 60 mg/2 ml : Flacon de 90 ml avec seringue pour administration orale de 4 ml avec une graduation en kg et tous les demi-kilogrammes.

COMPOSITION	*p grad 1 kg*
Paracétamol (DCI)	15 mg

Excipients : macrogol 1500, saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, arôme caramel (acétylméthylcarbinol, vanilline, héliotropine, maltol, gamma nonalactone), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parabènes (parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle), sucres (saccharose : 0,2 g de sucre pour une graduation de 1 kg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La mesurette, graduée par demi-kilogramme, permet d'administrer 15 mg/kg/prise.
La dose à administrer pour une prise est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.
POSOLOGIE :
Cette présentation est réservée à l'enfant pesant de 3,5 à 12 kg (soit environ jusqu'à 24 mois).
Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
La présentation de cette spécialité n'est pas adaptée à une prise toutes les 4 heures.
La mesurette, graduée par demi-kilogramme, permet d'administrer 15 mg/kg par prise. La dose à administrer pour une prise est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Cette dose peut être renouvelée si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 prises par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 3,5 kg, la dose par prise est d'une mesurette remplie jusqu'à la graduation 3,5 kg.
- Pour les enfants ayant un poids de 10 kg, la dose par prise est de deux mesurettes remplies jusqu'à la graduation 5 kg.
- Pour les enfants ayant un poids de 12 kg, la dose par prise est d'une mesurette remplie jusqu'à la graduation 8 kg et d'une mesurette remplie jusqu'à la graduation 4 kg.

Pour information, la graduation maximale 8 kg correspond à 4 ml de solution, soit 120 mg de paracétamol.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures minimum.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
La solution peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait ou jus de fruit).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, notamment aux parabènes (parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle).
- Insuffisance hépatocellulaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Doses maximales recommandées : chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
Ce médicament contient 0,2 g de sucre pour une graduation de 1 kg dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Liés à la présence de parabènes (parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle) : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antalgiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450 est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933381943 (1991, RCP rév 17.07.17).
Prix : 1,29 € (flacon de 90 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Dose maximale de paracétamol par présentation : 8 g.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

DOLODENT ®
amyléine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution gingivale arôme caramel : Flacon de 27 g, avec pompe.

COMPOSITION	*p 100 g*
Amyléine (DCF) chlorhydrate	0,75 g

Excipients : glucose liquide, miel, glycérol, acide ascorbique, arôme caramel (monopropylèneglycol, eau, vanilline, pipéronal, maltol, acide lactique, MCP hydratée, acétylméthylcarbinol, dodécalactone delta, heptalactone gamma, triacétine), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs liées à la poussée dentaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Usage local strict. Voie gingivale.
2 à 3 applications par jour sur la gencive douloureuse en massant doucement avec le doigt propre.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la formule, en particulier au chlorhydrate d'amyléine ou aux anesthésiques locaux en général.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas avaler après l'application.
- Respecter les conseils d'administration et la posologie.
- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé.
- En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite thérapeutique devra être contrôlée par le spécialiste dentaire.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'indication thérapeutique ne concerne ni la femme enceinte ni la femme en cours d'allaitement.
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du chlorhydrate d'amyléine.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique par voie systémique au cours de la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données cinétiques sur le passage du chlorhydrate d'amyléine dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Sensibilisation aux anesthésiques locaux avec risque de réaction anaphylactique.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation de cette solution gingivale.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparations pour l'odontostomatologie, traitement local à visée antiseptique et antalgique (A : appareil digestif et métabolisme).
Action locale anesthésique (chlorhydrate d'amyléine).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921929201 (1952/97, RCP rév 09.12.11).
Non remb Séc soc.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

DOLOSAL voie parentérale
péthidine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques opioïdes morphiniques

DOLSTIC voie orale
paracétamol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques non opioïdes

DONORMYL ® 15 mg
doxylamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent sécable (blanc) : Tube de 10.
Comprimé pelliculé sécable (blanc) : Tube de 10.

COMPOSITION

Comprimé effervescent :	*p cp*
Doxylamine (DCI) succinate	15 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, hydrogénophosphate de sodium anhydre, sulfate de sodium anhydre, benzoate de sodium, macrogol 6000.
Excipient à effet notoire : sodium.

Comprimé pelliculé :	*p cp*
Doxylamine (DCI) succinate	15 mg

Excipients : lactose monohydraté, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6000, dispersion de colorant (hypromellose, dioxyde de titane, propylèneglycol, eau purifiée).
Excipient à effet notoire : lactose.

DC **INDICATIONS**

Insomnie occasionnelle chez l'adulte.

Réservé à l'adulte.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par jour (soit ½ à 1 comprimé par jour). Elle peut être portée à 30 mg par jour (soit 2 comprimés par jour) si nécessaire.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique :

Il est recommandé de diminuer la posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Une seule prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.

Dissoudre le comprimé effervescent dans un verre d'eau.

Avaler le comprimé pelliculé avec un peu d'eau.

Durée de traitement :

La durée du traitement est de 2 à 5 jours.

Si l'insomnie persiste plus de 5 jours, le traitement doit être réévalué.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue aux antihistaminiques, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents personnels ou familiaux de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen.
- Troubles urétroprostatiques à risque de rétention urinaire.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament.

Le succinate de doxylamine, comme tout hypnotique ou sédatif, est susceptible d'aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées).

Le comprimé effervescent contient du sodium. Le comprimé effervescent contient 563 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Le comprimé pelliculé contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Risque d'accumulation :

Comme tous les médicaments, le succinate de doxylamine persiste dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les antihistaminiques H_1 doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de troubles cognitifs, de sédation, de réactivité lente, et/ou de sensations vertigineuses/d'étourdissements qui peuvent favoriser les chutes (par exemple en cas de lever nocturne), avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

On observe une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique. Il est recommandé de diminuer la posologie.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

A prendre en compte :

- Autres médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
  Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate) ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, thalidomide.
  Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres hypnotiques : majoration de la dépression centrale.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de la doxylamine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le passage de la doxylamine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence diurne.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs, l'oxybate de sodium, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions) car ils potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques.

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Effets anticholinergiques : constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles visuels (troubles de l'accommodation, vision floue, hallucinations, déficience visuelle), palpitations cardiaques, confusion.
- Rhabdomyolyse, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine.
- Somnolence diurne, qui nécessite une réduction de la posologie.

Par ailleurs, les antihistaminiques H_1 de première génération sont connus pour provoquer une sédation, des troubles cognitifs et des troubles de la performance psychomotrice.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes de la série anticholinergique : agitation, mydriase, paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Délire, hallucinations et mouvements athétosiques sont plus souvent observés chez les enfants ; ils annoncent parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives ou même d'un coma. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par la doxylamine est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK).

Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant) est souhaitable.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique à usage systémique (code ATC : R06AA09).

Le succinate de doxylamine est un antihistaminique H_1 de la classe des éthanolamines possédant un effet sédatif et un effet atropinique. Il a été démontré qu'il réduit le délai d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

La concentration maximale (Cmax) dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures (Tmax) pour le comprimé pelliculé et 1 heure (Tmax) pour le comprimé effervescent après la prise du succinate de doxylamine.

Métabolisme et élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique ($T_{½}$) est en moyenne de 10 heures.

Le succinate de doxylamine est partiellement métabolisé dans le foie par déméthylation et N-acétylation. Les différents métabolites issus de la dégradation de la molécule sont quantitativement peu importants puisque 60 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de doxylamine inchangée.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Comprimé effervescent :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de l'humidité.

Comprimé pelliculé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Comprimé effervescent : Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936752016 (1987, RCP rév 04.10.16) cp efferv.
3400936751934 (1988, RCP rév 04.10.16) cp pellic.

Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

DOPERGINE voie orale

lisuride

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Endocrinologie / Inhibiteurs de la prolactine
- Neurologie / Antiparkinsoniens

DORIBAX voie parentérale

doripénem

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Autres bêta-lactamines

DOSISEPTINE® 0,05 %

chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 0,05 % :

Récipients unidoses de 5 ml, boîtes de 10 et de 20.

Récipients unidoses de 15 ml, boîte de 32.

Récipients unidoses de 45 ml, boîte de 30.

Récipients unidoses de 100 ml, boîte de 30.

Flacon pressurisé de 50 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) gluconate	50 mg

Excipients : Récipients unidoses : nonoxinol 9, gluconolactone, eau purifiée. *Flacon pressurisé :* nonoxinol 10, alcool, acétate de linalyle, gluconolactone, eau purifiée. Gaz propulseur : azote.

DC **INDICATIONS**

Nettoyage et antisepsie des plaies superficielles et peu étendues.

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement sur la peau et les muqueuses le nombre des micro-organismes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie cutanée.

Deux applications par jour.

La solution est prête à l'emploi. Elle peut être appliquée directement sur les plaies.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Sensibilisation à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique).
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles, sur les muqueuses.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif en particulier en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

- Usage externe exclusivement.
- En raison de la nature de l'excipient, Dosiseptine 0,05 % solution pour application cutanée ne doit pas être utilisée pour l'antisepsie des cavités internes (lavages, irrigations).
- Risque de sensibilisation à la chlorhexidine.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque de passage systémique ne peut être exclu.
  Ces effets systémiques pourraient être favorisés par la répétition des applications, par l'utilisation sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Cette spécialité ne peut être utilisée pour la désinfection du matériel médicochirurgical ni pour l'antisepsie de la peau saine avant acte chirurgical (antisepsie du champ opératoire et antisepsie des zones de ponctions, d'injections ou de transfusions).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible. Toutefois, les présentations unitaires de faible volume réduisent ce risque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Tout antiseptique est à utiliser avec précaution dans les conditions où un effet systémique peut être redouté, notamment chez le nourrisson, en cas de peau lésée, sur une grande surface (cf Mises en garde).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Générales : compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter sauf avec les autres composés cationiques.
- Particulières : prendre garde aux incompatibilités physicochimiques, notamment avec tous les dérivés anioniques (cf Incompatibilités).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Risque d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quelques rares cas d'idiosyncrasie (en particulier choc anaphylactique) ont été observés avec la chlorhexidine.
- Possibilité d'eczéma allergique de contact.

DC **SURDOSAGE**

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë per os de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable).

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antiseptiques et désinfectants ; D : dermatologie (code ATC : D08AC02).

Antiseptique bactéricide à large spectre.

- Groupe chimique : bisdiguanide.
- Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce en moins de 5 minutes, in vitro, une activité bactéricide sur les germes Gram + et, à un moindre degré, Gram −.
- Activité fongicide sur Candida albicans.
- Son activité est partiellement inhibée par les matières organiques (sérum...) et les phospholipides.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

La résorption transcutanée par la peau normale est négligeable, même chez le nouveau-né.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

La chlorhexidine se comporte comme un cationique : elle est donc incompatible avec tous les dérivés anioniques. Elle précipite à pH supérieur à 8, en présence de nombreux anions.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Flacon pressurisé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Récipients unidoses :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à température ambiante.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935974587 (2002, RCP rév 07.10.13) 10 unidoses 5 ml.
3400935974648 (2002, RCP rév 07.10.13) 20 unidoses 5 ml.
3400934747502 (1992, RCP rév 07.10.13) 32 unidoses 15 ml.
3400955832881 (1993, RCP rév 07.10.13) 30 unidoses 45 ml.
3400955832942 (1993, RCP rév 07.10.13) 30 unidoses 100 ml.
3400934747731 (1993, RCP rév 22.07.98) fl pressurisé.

Prix : 1,81 € (20 récipients unidoses de 5 ml).

20 récipients unidoses de 5 ml : Remb Séc soc à 15 %. Collect.

10 récipients unidoses de 5 ml, 32 récipients unidoses de 15 ml, flacon pressurisé de 50 ml : Non remb Séc soc.

30 récipients unidoses de 45 ml et 30 récipients unidoses de 100 ml : Collect.

GIFRER BARBEZAT

8-10, rue Paul-Bert

69153 Décines cdx. Tél : 09 70 80 93 39

DOSTINEX®

cabergoline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 0,5 mg : Flacon de 8.

COMPOSITION	*p cp*
Cabergoline	0,5 mg

Excipients : lactose anhydre, leucine.

DC **INDICATIONS**

- Hyperprolactinémie idiopathique.
- Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques :
  - chez la femme : galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité ;
  - chez l'homme : gynécomastie, impuissance.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

La posologie initiale est de 0,5 mg par semaine en une seule prise, soit 1 comprimé par semaine.

Cette posologie de 0,5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant.

La plupart des patients sont contrôlés par une dose

inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.

Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être** prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active, à tout dérivé de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétropéritonéales.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (cf Interactions).
- Pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi - Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :

Comme les autres dérivés de l'ergot de seigle, la cabergoline doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère, des affections vasculaires oblitérantes (y compris insuffisance coronaire), un syndrome de Raynaud, des ulcères peptiques ou des saignements gastro-intestinaux, ou ayant des antécédents de troubles mentaux graves, en particulier psychotiques.

Dostinex contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Insuffisance hépatique :

L'utilisation de doses moins élevées doit être envisagée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère qui reçoivent un traitement prolongé avec la cabergoline. Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (C dans la classification de Child-Pugh) recevant une dose unique de 1 mg, une augmentation plus importante de l'AUC a été observée, en comparaison avec des volontaires sains ou avec une insuffisance hépatique moins sévère.

Hypotension orthostatique :

Une surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement est nécessaire en raison d'un risque d'hypotension orthostatique. Une surveillance particulière doit aussi être effectuée lorsque la cabergoline est administré de façon concomitante avec d'autres traitements connus pour diminuer la pression artérielle.

Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés :

Des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur $5HT_{2B}$ de la sérotonine, comme la cabergoline. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt de la cabergoline.

Une élévation anormale de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) a été observée en association avec l'épanchement pleural/la fibrose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax en cas d'élévations inexpliquées de la VSE à des valeurs anormales.

Les cas de valvulopathie ont été associés à l'administration de doses cumulées ; il convient donc de traiter les patients à la dose efficace minimale. Lors de chaque visite, il convient de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par la cabergoline pour le patient afin de déterminer s'il est judicieux de poursuivre le traitement par la cabergoline.

Avant le début d'un traitement à long terme :

Tous les patients doivent subir une évaluation cardiovasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.

On ne sait pas si un traitement par la cabergoline est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par la cabergoline (cf Contre-indications).

Au cours d'un traitement à long terme :

Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux ; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.

Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes :

- de maladie pleuro-pulmonaire : dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique ;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale ;
- d'insuffisance cardiaque ; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).

La surveillance diagnostique clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas un échocardiogramme doit être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.

L'administration de la cabergoline doit être stoppée si l'échocardiogramme révèle l'apparition ou l'aggravation d'une régurgitation valvulaire, d'une restriction valvulaire ou d'un épaississement d'une valve de valvule (cf Contre-indications).

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.

Des examens complémentaires appropriés, par exemple vitesse de sédimentation des érythrocytes et mesures de la créatinine sérique, doivent être réalisés si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique.

Somnolence/Accès soudain de sommeil :

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors de traitement par des agonistes de la dopamine dont la cabergoline, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la cabergoline. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé (cf Conduite/Utilisation de machines).

Traitement des troubles hyperprolactinémiques :

L'hyperprolactinémie accompagnée d'une aménorrhée/galactorrhée et d'une stérilité pouvant être associée à une tumeur hypophysaire, une évaluation complète de l'hypophyse est recommandée avant que le traitement par la cabergoline ne soit initié.

En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire et un traitement adapté doit être entrepris.

Avant l'administration de cabergoline, il faut exclure une grossesse éventuelle. La cabergoline pouvant restaurer l'ovulation et la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse pendant le traitement et après.

En l'absence de contraception, une grossesse pouvant survenir avant le retour des règles, il est recommandé de réaliser un test de grossesse toutes les 4 semaines au moins, pendant la période d'aménorrhée et, une fois les règles rétablies, à chaque fois qu'il y a un retard menstruel de plus de 3 jours.

En raison de l'expérience clinique limitée et de la demi-vie prolongée du produit, il est recommandé, à titre de précaution, que les femmes souhaitant être enceintes arrêtent de prendre la cabergoline un mois avant la date de conception prévue une fois les cycles d'ovulation réguliers rétablis (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) et après le traitement il conviendra de respecter un délai d'un mois avant une grossesse.

En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et en particulier si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable.

Troubles du contrôle des impulsions :

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doivent être envisagés si ces symptômes apparaissent.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.
- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Macrolides (sauf spiramycine) : augmentation des concentrations plasmatiques de la cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Sympathomimétiques alpha (voie(s) orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antiparkinsoniens anticholinergiques : risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la cabergoline chez la femme enceinte.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais une baisse de la fertilité et une embryotoxicité ont été observées en rapport avec l'activité pharmacodynamique (cf Sécurité préclinique).

On dispose d'informations sur 256 grossesses dans le cadre d'une étude observationnelle menée pendant douze ans sur les issues de grossesse après un traitement par cabergoline. Dix-sept de ces 256 grossesses (6,6 %) ont donné lieu à des malformations congénitales majeures ou à un avortement. On dispose d'informations pour 23 nouveau-nés sur 258, atteints de 27 anomalies néonatales au total, tant majeures que mineures. Les malformations musculo-squelettiques représentaient l'anomalie néonatale la plus fréquente (10), suivies des anomalies cardio-pulmonaires (5). Il n'existe pas d'informations concernant les troubles périnataux ou le développement à long terme de nouveau-nés exposés *in utero* à la cabergoline. Les publications récentes dans la littérature font état d'une prévalence égale à au moins 6,9 % de malformations congénitales majeures dans la population générale. Les taux d'anomalies congénitales varient en fonction des populations. Il n'est pas possible de déterminer avec précision s'il existe un risque accru de malformations congénitales, dans la mesure où aucun groupe témoin n'était inclus.

La cabergoline doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si cela est réellement indiqué et après une évaluation précise du rapport bénéfice/risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi - Traitement des troubles hyperprolactinémiques).

Étant donné la longueur de la demi-vie de ce médicament et les données limitées sur l'exposition in utero, il est recommandé aux femmes qui prévoient une grossesse d'arrêter le traitement par cabergoline un mois avant le moment prévu de la conception. Si la patiente débute une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être suspendu dès que la grossesse est confirmée afin de limiter l'exposition du fœtus au médicament.

ALLAITEMENT :

Chez la rate, la cabergoline et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait.

Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la cabergoline dans le lait maternel chez la femme, cependant dans le cas où la cabergoline n'inhiberait pas la lactation, l'allaitement est déconseillé.

La cabergoline ne doit pas être administrée aux femmes présentant des troubles hyperprolactinémiques et souhaitant allaiter car elle inhibe la lactation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pendant la phase d'instauration du traitement, les patients doivent être prudents lorsqu'ils exécutent des tâches nécessitant une réaction rapide et précise.

En début de traitement notamment, l'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur le risque de baisses tensionnelles et de vertiges liés à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par cabergoline présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), ceci jusqu'à la disparition de ces épisodes et de cette somnolence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi - Somnolence/accès soudain de sommeil).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours d'un traitement par la cabergoline aux fréquences suivantes : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Très fréquent	Valvulopathie (incluant régurgitation) et troubles associés (péricardite et épanchement péricardique)
Peu fréquent	Palpitations
Inconnu	Angine de poitrine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épanchement pleural, fibrose (notamment fibrose pulmonaire), épistaxis
Très rare	Fibrose pleurale
Inconnu	Troubles respiratoires, insuffisance respiratoire, douleur thoracique pleurétique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête*, étourdissement/vertige*
Fréquent	Somnolence
Peu fréquent	Hémianopsie transitoire, syncope, paresthésies
Inconnu	Accès soudain de sommeil, tremblement
Affections oculaires	
Inconnu	Vision anormale
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Peu fréquent	Augmentation de la libido
Inconnu	Agressivité, délire, hypersexualité, jeu pathologique, troubles psychotiques, hallucinations
Affections vasculaires	
Fréquent	Généralement, Dostinex exerce un effet hypotenseur chez les patients traités au long terme, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur**
Peu fréquent	Syndrome de Raynaud, perte de connaissance
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées*, dyspepsies, gastrite, douleurs abdominales*
Fréquent	Constipation, vomissements**
Rare	Douleur épigastrique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie***, fatigue
Peu fréquent	Œdèmes, œdème périphérique
Affections hépatobiliaires	
Inconnu	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes dans les jambes
Affection des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleurs mammaires
Investigations	
Fréquent	Baisses asymptomatiques de la pression artérielle ($\geqslant$ 20 mmHg pour la pression systolique et $\geqslant$ 10 mmHg pour la pression diastolique)
Peu fréquent	Une diminution des taux d'hémoglobine a été observée chez les femmes aménorrhéiques dans les premiers mois qui ont suivi la réapparition des règles
Inconnu	Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang, tests de la fonction hépatique anormaux

* Très fréquent chez les patients traités pour des troubles hyperprolactinémiques, fréquent chez les patientes traitées pour une inhibition ou un arrêt de la lactation.

** Fréquent chez les patients traités pour des troubles hyperprolactinémiques, peu fréquent chez les patientes traitées pour une inhibition ou un arrêt de la lactation.

*** Très fréquent chez les patients traités pour des troubles hyperprolactinémiques, peu fréquent chez les patientes traitées pour une inhibition ou un arrêt de la lactation.

Troubles du contrôle des impulsions :

Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la

consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont la cabergoline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune expérience de surdosage aigu n'a été rapportée. Il est probable qu'un surdosage provoquerait des symptômes liés à l'hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques : nausées et vomissements, troubles gastriques, céphalées et vertiges, hypotension orthostatique, confusions/psychoses ou hallucinations.
Un traitement symptomatique doit être mis en place pour éliminer le médicament non absorbé et pour maintenir la pression artérielle si nécessaire. L'administration d'un traitement antagoniste dopaminergique pourra être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la prolactine (code ATC : G02CB03).
La cabergoline est un agoniste dopaminergique D_2 dérivé de l'ergot de seigle, doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D_2-dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine.
L'effet inhibiteur de la prolactine est dose-dépendant, il apparaît dans les trois heures suivant l'administration et persiste pendant deux à trois semaines. En raison de la longue durée d'action, une seule dose est généralement suffisante pour inhiber la lactation. Dans le traitement de l'hyperprolactinémie, les concentrations sériques de prolactine sont généralement normalisées deux à quatre semaines après que la dose optimale soit atteinte. La prolactinémie peut être encore significativement diminuée plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
En ce qui concerne les effets endocriniens de la cabergoline non liés à l'effet antiprolactinémique, les données disponibles chez l'homme confirment les observations expérimentales chez l'animal, qui indiquent que le composé testé est doté d'une activité très sélective sans effet sur la sécrétion basale des autres hormones hypophysaires ou du cortisol.
Les actions pharmacodynamiques de la cabergoline non corrélées à l'effet thérapeutique ne sont liées qu'à une diminution de la pression artérielle. L'effet hypotenseur maximal de la cabergoline après une dose unique survient généralement dans les six heures suivant l'administration de la substance active et est dose-dépendant à la fois en termes de fréquence et de diminution maximale de la pression artérielle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, la cabergoline est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et le pic de concentration plasmatique est atteint après 0,5 à 4 heures.
Les aliments ne semblent pas avoir d'effet sur l'absorption de la cabergoline.
Distribution :
Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques de la cabergoline est de 41 à 42 % pour des concentrations allant de 0,1 à 10 ng/mL.
Biotransformation :
Dans les urines, le métabolite principal détecté est la 6-allyl-8β-carboxy-ergoline, qui représente 4 à 6 % de la dose. Trois autres métabolites ont été identifiés dans les urines ; ils représentent globalement moins de 3 % de la dose administrée.
In vitro, l'activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine des métabolites est beaucoup plus faible que celle de la cabergoline.
Élimination :
La demi-vie d'élimination de la cabergoline est longue (63 à 68 heures chez des volontaires sains et 79 à 115 heures chez des patients hyperprolactinémiques).
Sur la base de la demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre doit être atteint après 4 semaines, comme le confirment les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées après administration d'une dose unique de 0,5 mg de cabergoline (37 ± 8 pg/mL) et après un traitement à doses répétées de 4 semaines (101 ± 43 pg/mL).
Dix jours après l'administration, environ 18 % et 72 % de la dose sont respectivement éliminés dans les urines et dans les fèces. Dans les urines, la cabergoline sous forme inchangée représente 2 à 3 % de la dose.
Insuffisance rénale/Insuffisance hépatique :
Chez l'insuffisant rénal, il semble que les modifications d'excrétion soient mineures. Chez l'insuffisant hépatique sévère, une diminution du métabolisme de la molécule est constatée entraînant une augmentation de concentrations plasmatiques de la cabergoline et de ses dérivés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

On a observé des effets maternotoxiques, mais aucun effet tératogène, chez des souris qui ont reçu des doses de cabergoline jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 55 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) pendant l'organogenèse.
Une dose de 0,012 mg/kg/jour (1/7 environ de la dose maximale recommandée chez l'homme) administrée chez la rate pendant l'organogenèse a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales après l'implantation. Ces pertes pourraient être imputables à l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la cabergoline chez la rate. Chez la lapine, des doses de 0,5 mg/kg/jour de cabergoline (environ 19 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées pendant l'organogenèse ont causé une maternotoxicité caractérisée par une perte de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments. Toujours chez la lapine, des doses de 4 mg/kg/jour (environ 150 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) administrées durant l'organogenèse ont causé une augmentation du nombre de diverses malformations. Toutefois, lors d'une autre étude chez la lapine, aucune malformation ni toxicité embryofœtale liées au traitement n'ont été observées après l'administration de doses jusqu'à 8 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés doivent être conservés dans leur récipient d'origine.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934042874 (1996, RCP rév 07.07.17).
Mis sur le marché en 1998.
Prix : 30,26 € (8 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DOTAREM®

acide gadotérique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 0,5 mmol/mL (limpide, incolore à jaune pâle) :
- Flacons (verre de type II, bouchés par un bouchon en élastomère) de 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL.
- Seringues préremplies (verre de type I et joints en élastomère sans latex) de 10 mL, 15 mL et 20 mL.
- Seringues préremplies (verre de type I et joints en élastomère sans latex) de 15 mL et 20 mL avec nécessaire d'administration (raccord à base de PVC et cathéter sécurisé 22G à base de polyuréthane).
- Seringues préremplies (verre de type I et joints en élastomère sans latex) de 15 mL et 20 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Optistar Elite (seringue 60 mL à base de polypropylène et de caoutchouc synthétique, raccord à base de PVC et cathéter sécurisé 20G à base de polyuréthane).
- Seringues préremplies (verre de type I et joints en élastomère sans latex) de 15 mL et 20 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (seringue en matière plastique à base de polyéthylène téréphtalate, prolongateur en matière plastique à base de polychlorure de vinyle et cathéter à base de polyuréthane).

COMPOSITION *p 100 mL*

Acide gadotérique (DCI)* .... 27,93 g
correspondant à :
- DOTA : 20,25 g/100 mL.
- Oxyde de gadolinium : 9,06 g/100 mL.

Excipients : méglumine, eau pour préparations injectables.
Concentration en produit de contraste : 0,5 mmol/mL.
Osmolalité : 1350 mOsm/kg.
Viscosité à 20 °C : 3,2 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 2 mPa.s.
pH : 6,5 - 8.

* Complexe de gadolinium de l'acide 1, 4, 7, 10 tétra-azacyclododécane N, N', N'', N''' tétra-acétique.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Imagerie par résonance magnétique pour :
- Pathologies cérébrales et médullaires.
- Pathologies du rachis.
- Autres pathologies du corps entier (dont angiographie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Population adulte :
La dose recommandée est de 0,1 mmol/kg soit 0,2 mL/kg chez l'adulte.
En angiographie, lorsque les résultats de l'examen en cours le rendent nécessaire, une deuxième injection au cours de la même session est possible.
Dans quelques cas exceptionnels comme la confirmation du caractère unique d'une métastase ou la détection de tumeurs leptoméningées, une deuxième injection de 0,2 mmol/kg peut être administrée.
Populations particulières :
Insuffisants rénaux :
La dose pour adultes s'applique aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG ⩾ 30 mL/min/1,73 m²).
Dotarem ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
S'il est nécessaire d'administrer Dotarem, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Dotarem ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.
Sujets âgés (à partir de 65 ans) :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles de la fonction hépatique :
La dose pour adulte s'applique à ces patients. La prudence est recommandée, en particulier en période périopératoire de transplantation hépatique.
Population pédiatrique (0 - 18 ans) :
IRM du cerveau et de la colonne vertébrale/IRM du corps entier : la dose recommandée et maximale est de 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM.
En raison de l'immaturité de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, Dotarem ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Dotarem ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.
Angiographie : l'acide gadotérique n'est pas recommandé pour l'angiographie chez les enfants de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes sur l'efficacité et la sécurité dans cette indication.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le produit doit être administré en injection intraveineuse stricte.
L'administration intravasculaire du produit de contraste doit, si possible, être faite avec le patient en position allongée. Après l'administration, le patient doit rester en observation pendant au moins une demi-heure car l'expérience montre que la majorité des effets indésirables a lieu pendant cette période.
Population pédiatrique (0 - 18 ans) :
Selon la quantité d'acide gadotérique à administrer à l'enfant, il est préférable d'utiliser des flacons d'acide gadotérique et une seringue à usage unique d'un volume adapté à cette quantité afin d'obtenir une meilleure précision du volume injecté.
Chez le nouveau-né et le nourrisson, la dose requise doit être administrée manuellement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'acide gadotérique, à la méglumine ou à tout médicament contenant du gadolinium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser par voie intrathécale. Prenez soin de maintenir l'injection strictement intraveineuse : l'extravasation peut entraîner des réactions locales d'intolérance, nécessitant les soins locaux habituels.
Les mesures de précaution habituelles pour un examen IRM doivent être prises, comme l'exclusion des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque, d'un clip vasculaire ferromagnétique, d'une pompe à perfusion, d'un neurostimulateur, d'implants cochléaires ou chez qui il existe une suspicion de corps étranger métallique, en particulier dans l'œil.
Hypersensibilité :
- Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des réactions d'hypersensibilité parfois fatales peuvent se produire (cf Effets indésirables). Ces réactions d'hypersensibilité peuvent être de nature allergique (réactions dites anaphylactiques lorsqu'elles sont graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.
- Il existe toujours un risque d'hypersensibilité quelle que soit la dose injectée.
- Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.
- L'injection d'acide gadotérique peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients présentant un asthme non contrôlé par le traitement, la décision d'administrer l'acide gadotérique doit être prise après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.
- Comme observé avec les produits de contraste iodés, les réactions d'hypersensibilité peuvent être plus difficiles à traiter chez les patients sous bêta-bloquant, en particulier en cas d'asthme bronchique. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité par des bêta-stimulants.
- Avant l'injection de tout produit de contraste, le patient doit être interrogé à la recherche d'antécédents d'allergie (par exemple allergie aux fruits de mer, pollinose, urticaire), de sensibilité aux produits de contraste et d'asthme, car l'incidence rapportée des réactions indésirables aux produits de contraste est plus élevée chez les patients présentant ces affections, et une prémédication par un antihistaminique et/ou un corticoïde peut être envisagée.
- Cet examen doit être pratiqué sous surveillance médicale. Si une réaction d'hypersensibilité survient, il faut arrêter immédiatement l'administration du produit de contraste et, si nécessaire, instaurer un traitement spécifique. Une voie d'abord veineuse doit donc être maintenue tout au long de l'examen. Pour permettre de prendre des mesures d'urgence immédiates, les médicaments appropriés (par ex. : épinéphrine et antihistaminiques), une sonde d'intubation trachéale et un respirateur doivent être prêts et à portée de main.

Insuffisance rénale :
Avant l'administration d'acide gadotérique, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.
Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Étant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec l'acide gadotérique, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou postopératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.
La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de l'acide gadotérique pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.
Sujets âgés :
L'élimination rénale de l'acide gadotérique pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un éventuel dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.
Population pédiatrique :
Nouveau-nés et nourrissons :
En raison de l'immaturité de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, l'acide gadotérique ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.
Troubles du système nerveux central :
Comme pour tout produit de contraste à base de gadolinium, des précautions particulières sont nécessaires chez les patients dont le seuil de déclenchement des crises est bas. Des mesures de précaution doivent être prises, par ex. un suivi attentif. Tout le matériel et les médicaments nécessaires pour faire face à d'éventuelles convulsions doivent être préparés au préalable pour qu'ils soient prêts à l'utilisation.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été observée. Aucune étude formelle d'interactions n'a été menée.
Médicaments concomitants à prendre en compte :
Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments réduisent l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le radiologue doit en être informé avant l'injection de complexe de gadolinium et disposer des moyens de réanimation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide gadotérique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'acide gadotérique ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de ce produit.
ALLAITEMENT :
Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (cf Sécurité préclinique). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de l'acide gadotérique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Les patients reçus en ambulatoire qui conduisent des véhicules ou utilisent des machines doivent prendre en compte la survenue de nausées éventuelles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés à l'utilisation d'acide gadotérique sont généralement d'une intensité légère à modérée et de nature transitoire. Réactions au point d'injection, nausées et maux de tête sont les effets indésirables les plus fréquemment observés.
Lors des essais cliniques, les effets indésirables peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) les plus courants étaient nausées, maux de tête, réactions au point d'injection, sensation de froid, hypotension, somnolence, vertiges, sensation de chaleur, sensation de brûlure, éruptions cutanées, asthénie, dysgueusie et hypertension.
Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés lors de l'administration de l'acide gadotérique depuis sa commercialisation sont les nausées, les vomissements, le prurit et les réactions d'hypersensibilité.
Lors des réactions d'hypersensibilité, les effets le plus fréquemment observés sont les effets cutanés, qui peuvent être localisés, étendus ou généralisés. Ces réactions sont le plus souvent de survenue immédiate (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardée (une heure à quelques jours après l'injection) et se présentent alors sous forme de réactions cutanées.
Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires, gastro-intestinales, articulaires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès.
Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec l'acide gadotérique, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données présentées sont issues d'essais cliniques réalisés auprès de 2822 patients lorsque disponibles, ou d'un groupe d'études observationnelles comprenant 185 500 patients.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Rare	Anxiété
Très rare	Agitation
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Maux de tête, dysgueusie, vertiges, somnolence, paresthésie (y compris sensation de brûlure)
Rare	Présyncope
Très rare	Coma, convulsions, syncope, tremblements, parosmie
Affections oculaires	
Rare	Œdème des paupières
Très rare	Conjonctivite, hyperémie oculaire, vision trouble, larmoiement excessif
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations
Très rare	Tachycardie, arrêt cardiaque, arythmie, bradycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, hypertension
Très rare	Pâleur, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Éternuements
Très rare	Toux, dyspnée, congestion nasale, arrêt respiratoire, bronchospasmes, laryngospasmes, œdème pharyngé, gorge sèche, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales
Rare	Vomissements, diarrhée, hypersécrétion salivaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées
Rare	Urticaire, prurit, hyperhidrose
Très rare	Érythèmes, œdème de Quincke, eczéma
Fréquence indéterminée	Fibrose systémique néphrogénique
Affections musculosquelettiques et affections des tissus conjonctifs	
Très rare	Crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dorsales
Affections générales et anomalies au niveau du site d'administration	
Peu fréquent	Sensation de chaleur, sensation de froid, asthénie, réactions au point d'injection (extravasation, douleurs, gêne, œdème, inflammation, sensation de froid)
Rare	Douleurs thoraciques, frissons
Très rare	Malaise, gêne thoracique, pyrexie, œdème facial, nécrose au point d'injection (en cas d'extravasation), phlébite superficielle
Investigations	
Très rare	Baisse de la saturation en oxygène

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste intraveineux pour l'IRM.

Système organe classe	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse
Affections psychiatriques	Confusion
Affections oculaires	Cécité transitoire, douleur oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, douleur auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermite bulleuse
Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence urinaire, nécrose tubulaire rénale, insuffisance rénale aiguë
Investigations	Prolongation PR de l'électrocardiogramme, fer sérique augmenté, bilirubinémie augmentée, ferritinémie augmentée, tests de la fonction hépatique anormaux

Effets indésirables chez l'enfant :
Le profil d'innocuité du produit chez l'enfant a été évalué lors des essais cliniques ainsi qu'au cours d'études réalisées après commercialisation du produit. Aucune particularité propre aux enfants n'a été observée par rapport au profil d'innocuité chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents sont les symptômes gastro-intestinaux ou signes d'hypersensibilité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'acide gadotérique peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste paramagnétique pour IRM (code ATC : V08CA02).
L'acide gadotérique possède des propriétés paramagnétiques qui permettent le rehaussement du contraste en IRM. Il n'a pas d'activité pharmacodynamique spécifique et se révèle d'une grande inertie biologique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie intraveineuse, l'acide gadotérique se distribue principalement dans l'ensemble des liquides extracellulaires de l'organisme. Il n'est pas lié à l'albumine plasmatique.
Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique est d'environ 90 minutes. L'élimination se fait par filtration glomérulaire sous forme inchangée.
La clairance plasmatique est ralentie en cas d'insuffisance rénale.
L'acide gadotérique est faiblement excrété dans le lait et passe lentement la barrière placentaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
La toxicité aiguë de l'acide gadotérique injecté par voie intraveineuse a été étudiée chez la souris et le rat. Les résultats montrent que l'apparition d'effets (signes convulsifs, troubles respiratoires fugaces) survient pour des doses très éloignées de celles prévues en clinique.
L'administration d'acide gadotérique à des doses quotidiennes allant jusqu'à 15 fois la dose envisagée en clinique et pendant 28 jours ne provoque pas d'effet notable en dehors d'une vacuolisation réversible des cellules tubulaires proximales du rein.
Les études chez l'animal ont montré une sécrétion négligeable d'acide gadotérique dans le lait maternel (moins de 1 % de la dose administrée).
Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin.
Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence sur les systèmes réactifs utilisés.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Flacon : Pas de précautions particulières de conservation.
Seringue : Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons et les seringues doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. Si les dossiers électroniques des patients sont utilisés, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Flacon : Préparer une seringue avec aiguille. Soulever le disque plastique. Perforer le caoutchouc du bouchon avec l'aiguille après avoir nettoyé le bouchon avec un tampon imbibé d'alcool. Prélever la quantité de produit nécessaire à l'examen et l'injecter par voie intraveineuse.
Seringue préremplie : Visser le piston sur la seringue et injecter par voie intraveineuse la quantité de produit nécessaire à l'examen.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935895424 (1995, RCP rév 25.04.17) fl 5 mL.
3400933171346 (1989, RCP rév 25.04.17) fl 10 mL.
3400933171407 (1989, RCP rév 25.04.17) fl 15 mL.
3400933171575 (1989, RCP rév 25.04.17) fl 20 mL.
3400935895363 (2002, RCP rév 08.06.17) ser 10 mL.
3400933840303 (1995, RCP rév 08.06.17) ser 15 mL.
3400933840471 (1995, RCP rév 08.06.17) ser 20 mL.
3400927946943 (2014, RCP rév 08.06.17) ser 15 mL + nécessaire.
3400927947025 (2014, RCP rév 08.06.17) ser 20 mL + nécessaire.
3400930004500 (2014, RCP rév 08.06.17) ser 15 mL + nécessaire d'administration p injecteur Optistar Elite.
3400930004517 (2014, RCP rév 08.06.17) ser 20 mL + nécessaire d'administration p injecteur Optistar Elite.
3400930075104 (2016, RCP rév 08.06.17) ser 15 mL + nécessaire d'administration p injecteur Medrad Spectris Solaris EP.
3400930075128 (2016, RCP rév 08.06.17) ser 20 mL + nécessaire d'administration p injecteur Medrad Spectris Solaris EP.
Prix : 19,87 € (flacon de 5 mL).
34,69 € (flacon de 10 mL).
49,69 € (flacon de 15 mL).
62,90 € (flacon de 20 mL).
49,69 € (ser 15 mL, avec ou sans nécessaire).
62,90 € (ser 20 mL, avec ou sans nécessaire).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Seringue de 10 mL : Collect.
Seringue de 15 mL et de 20 mL + nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP : Non remboursable et non agréé Collect à la date du 19.07.17 (demandes d'admission à l'étude).

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

DOXIUM ®
calcium dobésilate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 250 mg (blanc) : Boîte de 30.

COMPOSITION *p cp*

Calcium dobésilate (DCI) .... 250 mg
Excipients : sulfite de sodium anhydre (E221), stéarate de magnésium, D-mannitol, citrate diacide de sodium.
Excipient à effet notoire : sulfite de sodium anhydre (E221) : 0,25 mg/cp.

DC INDICATIONS

Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte :
3 à 6 comprimés par jour.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du dobésilate de calcium n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible pour cette population.
Insuffisance rénale :
La sécurité et l'efficacité du dobésilate de calcium n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de troubles rénaux. Aucune donnée n'est disponible pour cette population.
Insuffisance hépatique :
La sécurité et l'efficacité du dobésilate de calcium n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de troubles hépatiques.
MODE D'ADMINISTRATION :
Doxium est destiné à une administration orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des cas d'agranulocytose ont été rapportés chez des patients traités par dobésilate de calcium (cf Effets indésirables). Dans cette situation, les symptômes peuvent inclure : fièvre élevée, infections de la cavité buccale (angine), maux de gorge, inflammations anogénitales et d'autres symptômes qui sont des signes fréquents d'infection. Si l'un de ces symptômes apparaît, le traitement doit être arrêté. Il est indispensable de procéder sans délai à un contrôle de la formulation sanguine et du leucogramme.
- Dans le cas de désordres gastro-intestinaux, réduire la posologie ou suspendre temporairement le traitement.
- Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- À doses thérapeutiques, le dobésilate de calcium peut interférer avec le dosage de la créatininémie, entraînant des valeurs plus faibles que les valeurs réelles.
- Pendant le traitement avec Doxium, le prélèvement d'échantillon (par exemple une prise de sang) requis pour les tests de laboratoire doit être fait avant la première administration quotidienne du médicament afin de minimiser toute interaction potentielle de Doxium avec les tests de laboratoire.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de dobésilate de calcium chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Doxium pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le dobésilate de calcium est excrété dans le lait maternel. Il n'existe aucune donnée sur l'effet du dobésilate de calcium chez le nourrisson allaité au sein.
Un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
Indéterminée : agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), neutropénie, leucopénie.
Affections du système nerveux :
Fréquent : céphalées.
Affections gastro-intestinales :
Fréquent : douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissements.
Affections musculosquelettiques et systémiques :
Peu fréquent : arthralgie, myalgie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Peu fréquent : pyrexie, asthénie.
Indéterminée : frissons.
Investigations :
Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté et les signes cliniques de surdosage ne sont pas connus.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteur/ thérapeutique antivariqueuse/ autre médicament sclérosant (Code ATC : C05BX01 : système cardiovasculaire).
Le dobésilate de calcium augmente la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

La demi-vie plasmatique est de 5 heures.
La demi-vie d'élimination varie entre 2,5 et 15 heures.
L'étude pharmacocinétique démontre que plus de 80 % du produit administré per os sont absorbés dans les 8 premières heures.
Le dobésilate de calcium ne diffuse pas dans le liquide céphalorachidien et ne passe pas à travers le placenta. Il passe très faiblement dans le lait maternel.
L'élimination urinaire atteint 50 % de la dose 24 heures après l'absorption. 10 % sont éliminés sous forme de métabolites dans l'urine de 24 heures.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931172864 (1975/95 rév 24.05.16).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : OM Pharma S.A. Rua da industria, No2 Quinta Grande, 2610-088 Aamadora, Lisbonne, Portugal.
Exploitant :

VIFOR France
Tour Franklin. 100-101, Terrasse Boieldieu
La Défense 8. 92042 Paris - La Défense cdx
Tél : 01 41 06 58 90. Fax : 01 41 06 58 99
Info médic : Tél : 0 800 400 160
Pharmacovigilance : Tél : 0 800 300 037

DOXY ® 100 Gé
DOXY ® 50 Gé
doxycycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (jaune) : Boîtes de 5, de 15 et de 30, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 50 mg (jaune) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Doxycycline (DCI)	100 mg
ou	50 mg

(sous forme d'hyclate de doxycycline : 57,71 mg/cp 50 mg ; 115,42 mg/cp 100 mg)
Excipients (communs) : laurylsulfate de sodium, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* copolymère de méthacrylates alcalins, talc, dioxyde de titane (E 171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104), stéarate de magnésium, macrogol 6000.

DC **INDICATIONS**

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.
Elles sont limitées aux infections suivantes :
- Brucellose.
- Pasteurelloses.
- Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à chlamydiae.
- Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes.
- Rickettsioses.
- Coxiella burnetii (fièvre Q).
- Gonococcie.
- Infections ORL et bronchopulmonaires à Haemophilus influenzae, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- Tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines).
- Spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose).
- Choléra.
- Acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.
- Parodontites agressives en complément du traitement mécanique local.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.
- Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.

Situations particulières :
Traitement prophylactique postexposition et traitement curatif de la maladie du charbon.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Adulte :
- Sujet de poids > 60 kg : 200 mg par jour en 1 prise.
- Sujet de poids < 60 kg : 200 mg le 1er jour, 100 mg les jours suivants en 1 prise.

Cas particuliers :
- Gonococcies aiguës :
  adulte de sexe masculin :
  - 300 mg le 1er jour (en 2 prises), suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours,
  - ou un traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle ;
  adulte de sexe féminin : 200 mg par jour.
- Syphilis primaire et secondaire : 300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite, dues à Chlamydia trachomatis : 200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- Acné : 100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- Parodontites agressives en complément du traitement local : 200 mg par jour en 1 prise, de préférence le matin au cours du petit déjeuner, pendant 14 jours. La durée du traitement et la posologie peuvent être adaptées chez l'enfant.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires : 100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de 3 mois de traitement.

Enfant de plus de 8 ans :
4 mg/kg/jour.
Adulte et enfant de plus de 8 ans :
Prophylaxie du paludisme :
Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.
- Adulte : 100 mg par jour.
- Enfant de plus de 8 ans :
  - poids < 40 kg : 50 mg par jour en 1 prise ;
  - poids > 40 kg : 100 mg par jour en 1 prise.

Situations particulières :
Maladie du charbon :
Traitement prophylactique postexposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral :
- Adulte : 200 mg par jour en 2 prises.
- Enfant de plus de 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises sans dépasser la posologie adulte (200 mg par jour).

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins 1 heure avant le coucher.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

ABSOLUES :
- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Rétinoïde : cf Interactions.
- L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de 8 ans (en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire), ainsi que chez la femme enceinte ou allaitant (risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant).
- Femme enceinte (à partir du 2e trimestre).

RELATIVES :
- Femme qui allaite.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels de), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Sels de zinc : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
L'administration de cyclines au cours des 2e et 3e trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le 1er trimestre de la grossesse.
A partir du 2e trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.
ALLAITEMENT :
En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.
Affections du rein et des voies urinaires :
Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet antianabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.
Affections du système immunitaire :
Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).
Affections du système nerveux :
Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.
Affections gastro-intestinales :
- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
- Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).
- Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

DC **SURDOSAGE**

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01AA02).
La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.
La doxycycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : bacillus sp, Bacillus anthracis*, entérocoques (40 - 80 %), staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), streptococcus A (20 %), streptococcus B (80 - 90 %), Streptococcus pneumoniae (20 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Escherichia coli (20 - 40 %), Haemophilus influenzae (10 %), klebsiella (10 - 30 %), Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : Propionibacterium acnes, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, fusobacterium sp, campylobacter sp, peptostreptococcus sp, veillonella sp.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, Coxiella burnetii, leptospira, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, Actinobacillus actinomycetemcomitans, capnocytophaga sp, Eikenella corrodens.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, pseudomonas, serratia.

* Bacillus anthracis : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de Bacillus anthracis chez le singe rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition, évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.
** La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Prophylaxie du paludisme :
La doxycycline inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique du plasmodium, exerçant ainsi une activité schizonticide sanguine.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
- absorption rapide (taux efficaces dès la première heure), pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures,
- absorption pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif,
- absorption non modifiée par une administration au cours des repas et peu en présence de lait.

Distribution :
Chez l'adulte, pour une prise orale de 200 mg, on observe :
- un pic sérique supérieur à 3 µg/ml,
- une concentration résiduelle supérieure à 1 µg/ml après 24 heures,
- une demi-vie sérique de 16 à 22 heures,
- la liaison protéique varie de 82 à 93 % (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extracellulaire.
A posologie habituelle, concentrations efficaces dans : ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate ; vessie, reins ; tissu pulmonaire ; peau, muscle, ganglions lymphatiques ; sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales, amygdales ; foie, bile hépatique et bile vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon ; salive et fluide gingival. Diffusion faible dans le liquide céphalorachidien.
Excrétion :
L'antibiotique se concentre dans la bile.
Environ 40 % de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % dans les fèces.
Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.
En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.
L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934549311 (1982, RCP rév 21.06.12) 5 cp 100 mg.
3400934549540 (1982, RCP rév 21.06.12) 15 cp 100 mg.
3400935616449 (1982, RCP rév 21.06.12) 30 cp 100 mg.
3400934549779 (1994, RCP rév 21.06.12) 14 cp 50 mg.
3400934549830 (1994, RCP rév 21.06.12) 28 cp 50 mg.
Prix : 1,66 € (5 comprimés à 100 mg).
3,20 € (15 comprimés à 100 mg).
6,52 € (30 comprimés à 100 mg).
2,17 € (14 comprimés à 50 mg).
3,76 € (28 comprimés à 50 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remboursable dans les indications « Parodontites agressives en complément du traitement mécanique local », « Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires », « Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine ».

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

DOXYLIS ® Gé

doxycycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 100 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Doxycycline (DCI) monohydratée
exprimée en doxycycline .... 100 mg

Excipients : huile de ricin hydrogénée, povidone K25, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique type A.

Excipients à effet notoire : huile de ricin hydrogénée, sodium (0,533 mg/cp).

DC INDICATIONS

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.

Elles sont limitées aux infections suivantes :

- Brucelloses.
- Pasteurelloses.
- Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à *Chlamydiae.*
- Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes.
- Rickettsioses.
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q).
- Gonococcie.
- Infections ORL et bronchopulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- Tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines).
- Spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose).
- Choléra.
- Acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.

Situations particulières : Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

- Sujet de poids supérieur à 60 kg : 200 mg par jour en une prise.
- Sujet de poids inférieur à 60 kg :
  - 200 mg le premier jour,
  - 100 mg les jours suivants, en une prise.

Cas particuliers :

- Gonococcies aiguës :
  - Adulte de sexe masculin :
    300 mg le 1er jour (en 2 prises), suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours,
    ou un traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle.
  - Adulte de sexe féminin : 200 mg par jour.
- Syphilis primaire et secondaire : 300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite, dues à *Chlamydiae trachomatis* : 200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- Acné : 100 mg/jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires : 100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de 3 mois de traitement.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement *per os*, soit d'emblée soit en relais d'un traitement parentéral : 200 mg par jour en 2 prises.

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Enfant de plus de 8 ans :

4 mg/kg/jour.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement *per os*, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 4 mg/kg/jour en 2 prises sans dépasser la posologie adulte (200 mg/jour).

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer au milieu d'un repas, avec un verre d'eau (100 ml), et au moins une heure avant le coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- En cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Chez l'enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale et vitamine A, en cas d'apport de 10 000 UI/jour et plus (cf Interactions).
- Chez la femme enceinte, à partir du 2e trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En cas d'occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Ce médicament contient 0,533 mg de sodium par comprimé ; en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.
- Vitamine A (en cas d'apport de 10 000 UI/jour et plus) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Calcium : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels de), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) et charbon : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux ou antiacides ou charbon à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

ALLAITEMENT : En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions de photosensibilisation, photo-onycholyse, rash, très rares cas d'érythrodermie.
- Affections du rein et des voies urinaires : une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet antianabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).
- Affections du système nerveux : une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.
- Affections gastro-intestinales :
  Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
  Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).
  Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de la non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (code ATC : J01AA02).

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.

La doxycycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *bacillus sp, Bacillus anthracis**, entérocoques (40-80 %), *staphylococcus* méti-S, *staphylococcus méti-R*** (70-80 %), *streptococcus A* (20 %), *streptococcus B* (80-90 %), *Streptococcus pneumoniae* (20-40 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, brucella, Escherichia coli* (20-40 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *klebsiella* (10-30 %), *Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, Coxiella burnetii, leptospira, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram – : *acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, pseudomonas, serratia.*

* *Bacillus anthracis* : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* chez le singe Rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après l'exposition évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- Absorption rapide (taux efficaces dès la 1re heure), pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures.
- Absorption pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif.
- Absorption non modifiée par une administration au cours des repas et peu en présence de lait.

Distribution :

Chez l'adulte, pour une prise orale de 200 mg, on observe :

- un pic sérique supérieur à 3 µg/ml,
- une concentration résiduelle supérieure à 1 µg/ml après 24 heures,
- une demi-vie sérique de 16 à 22 heures,
- la liaison protéique varie de 82 à 93 % (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extracellulaire.

A posologie habituelle, concentrations efficaces dans : ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate ; vessie, reins ; tissu pulmonaire ; peau, muscle, ganglions lymphatiques ; sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales ; amygdales ; foie, bile hépatique et bile vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon ; salive et fluide gingival.

Diffusion faible dans le liquide céphalorachidien.

Excrétion :

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40 % de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % dans les fèces.

Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936422650 (2004, RCP rév 23.05.17).

Prix : 6,53 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires Expanscience

1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx

Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00

Tél (n° vert) : 08 00 10 20 05

Site web : www.expanscience.com

DOXYPALU ®

doxycycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 50 mg et à 100 mg (jaune) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Doxycycline (DCI) .... 50 mg
ou 100 mg

(sous forme monohydratée : 52,05 mg/cp à 50 mg ; 104,10 mg/cp à 100 mg)

Excipients (communs) : povidone K 90, copolymère de méthacrylates alcalin (Eudragit E 100), talc, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, laque jaune de quinoléine (E 104).

DC INDICATIONS

Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.

Adulte : 100 mg en une prise par jour.

Enfant de plus de 8 ans :

- poids < 40 kg : 50 mg par jour,
- poids > 40 kg : 100 mg en une prise par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés devront être administrés au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins 1 heure avant le coucher. Le comprimé peut également être délayé dans un verre d'eau (100 ml) avant absorption et au moins 1 heure avant le coucher. Dans ce cas, bien agiter la suspension obtenue afin d'avaler la totalité du médicament.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.
- Rétinoïdes par voie générale (cf Interactions).
- Femme enceinte à partir du 2e trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), en raison du risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant.

RELATIVES :

- Pendant l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de s'assurer que les modalités d'administration recommandées sont respectées (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines, en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels de), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des 2e et 3e trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le 1er trimestre de la grossesse.

A partir du 2e trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

ALLAITEMENT : En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques, a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.

Affections du système immunitaire :

- Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).

Affections du système nerveux :

- Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.

Affections gastro-intestinales :

- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
- Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).
- Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de la non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotiques de la famille des tétracyclines (code ATC : J01AA02).

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines.

Elle exerce un effet antibactérien en inhibant la synthèse protéique de certaines espèces bactériennes.

Elle inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique du plasmodium, exerçant ainsi une activité schizontocide sanguine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- rapide (taux efficaces dès la 1re heure), pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures ;
- pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif ;
- non modifiée par une administration au cours des repas et peu en présence de lait.

Distribution :

Chez l'adulte, pour une prise orale de 200 mg, on observe :

- un pic sérique supérieur à 3 µg/ml ;
- une concentration résiduelle supérieure à 1 µg/ml après 24 heures ;
- une demi-vie sérique de 16 à 22 heures ;
- la liaison protéique varie de 82 à 93 % (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extracellulaire.

A posologie habituelle, concentrations efficaces dans : ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate ; vessie, reins ; tissu pulmonaire ; peau, muscle, ganglions lymphatiques ; sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales ; amygdales ; foie, bile hépatique et vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon ; salive et fluide gingival.

Diffusion faible dans le liquide céphalorachidien.

Excrétion :

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40 % de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % dans les fèces.

Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935334350 (2000, RCP rév 21.06.12) 50 mg.
3400935629395 (2000, RCP rév 21.06.12) 100 mg.

Non remb Séc soc. Collect.

Remb Séc soc à 65 % dans le traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non-résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise. Prix : 7,32 € (50 mg), 11,39 € (100 mg).

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

DRAGÉES VÉGÉTALES REX ®

bourdaine, cascara

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (marron) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Bourdaine, extrait sec hydroalcoolique .... 20 mg
Cascara, extrait sec aqueux .... 24 mg

Excipients : lactose, cellulose microcristalline (Avicel PH 102), silice colloïdale hydratée, acide silicique (Tixosil 33 J), stéarate de magnésium, Opaglos regular NA-7150 (gomme laque, povidone), Opadry II Brown 85F36637 (oxyde fer noir, oxyde de fer rouge, talc, macrogol, polyvinyle alcool).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 3 comprimés après le repas du soir, en commençant par un comprimé.

Le traitement doit être de courte durée (8 à 10 jours maximum).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).
- Syndrome occlusif ou subocclusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Enfant de moins de 12 ans (sauf prescription médicale).
- Traitement associé par :
  - antiarythmiques donnant des torsades de pointes : bépridil, antiarythmiques de classe Ia (type quinidine), sotalol, amiodarone ;
  - lidoflazine, vincamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- activité physique, rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant la prescription doit être exceptionnelle car elle peut entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

Une utilisation prolongée de principes anthracéniques est déconseillée, car elle peut entraîner :

- la « maladie des laxatifs » avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydroélectrolytiques avec hypokaliémie. Elle est très rare ;
- une situation de « dépendance » avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage.
  Cette dépendance de survenue variable selon les patients peut se créer à l'insu du médecin.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : bépridil, antiarythmiques de classe Ia (type quinidine), sotalol, amiodarone.
- Lidoflazine, vincamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes).

Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser un laxatif non stimulant.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Digitaliques : l'hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie I.V.), corticoïdes (gluco, minéralo : voie générale), tétracosactide, diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés) : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction. Utiliser un laxatif non stimulant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la bourdaine et au cascara est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les Dragées végétales Rex pendant la grossesse.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de diarrhées, de douleurs abdominales, en particulier chez les sujets souffrant de côlon irritable ; possibilité d'hypokaliémie.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Diarrhée.

Conduite à tenir : Correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne très importante.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif stimulant anthraquinonique. Augmente la motricité colique et modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux.

Délai d'action : 8 à 12 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les anthraquinones agissent sur l'intestin grêle et le côlon, probablement après hydrolyse bactérienne dans le côlon.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930907139 (1964/93, RCP rév 26.09.13).

Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

DRILL ® enrouement sans sucre

erysimum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pastille à sucer à 15 mg sans sucre : Boîtes de 24, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p pastille*

Erysimum (DCI), extrait sec
hydroalcoolique, sur maltodextrine .... 15 mg

Excipients : aspartam, isomalt, teinture de grindélia, glycyrrhizate d'ammonium, arôme mûre 26 D 272, arôme miel 503666A.

DC INDICATIONS

Médicament de phytothérapie.

Traditionnellement utilisé par voie locale comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie buccale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Adulte : 4 à 6 pastilles par jour, pendant 4 à 5 jours.

Enfant de plus de 6 ans : 2 à 3 pastilles par jour, pendant 4 à 5 jours.

Les pastilles doivent être sucées sans être croquées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue à l'un des composants de la pastille.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ce médicament est sensible à l'humidité, conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937561068 (2006, RCP rév 23.07.07).

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DRILL ® maux de gorge

chlorhexidine, tétracaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collutoire : 40 ml en flacon pressurisé, avec valve et embout buccal.

COMPOSITION *p flacon*

Chlorhexidine (DCI) digluconate .... 20 mg
Tétracaïne (DCI) chlorhydrate .... 6 mg

Excipients : alcool, macrogol 300, saccharine sodique, composition aromatique 26 L226 IIF (alcool de citron, vanilline, huiles essentielles de menthe poivrée et d'eucalyptus, menthol, citral), acide phosphorique concentré, eau purifiée. *Gaz pulseur :* azote.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint antibactérien et antalgique des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx.

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : 1 à 6 pulvérisations buccopharyngées par 24 heures.

Enfant de plus de 12 ans : 1 à 3 pulvérisations buccopharyngées par 24 heures.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Allergie connue aux anesthésiques locaux et à la chlorhexidine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.

Possibilité de fausse-route par anesthésie du carrefour oropharyngé.
Un traitement répété ou prolongé au niveau de la muqueuse peut exposer aux risques d'effets systémiques toxiques des anesthésiques de contact (atteinte du système nerveux central avec convulsions, dépression du système cardiovasculaire).
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir devra être réévaluée par un médecin.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), notamment avec les dérivés anioniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'utilisation de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à l'utilisation des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions allergiques (tétracaïne, chlorhexidine).
- Coloration brune de la langue et des dents (chlorhexidine).
- Possibilité d'engourdissement passager de la langue et de fausses-routes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Possibilité de retentissement neurologique et cardiovasculaire en cas de surconsommation.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptique local à large spectre du fait du digluconate de chlorhexidine (antiseptique appartenant à la classe des biguanides).
Anesthésique local du fait du chlorhydrate de tétracaïne.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935796677 (1993, RCP rév 08.06.10).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DRILL ® MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE 3000 U CEIP/ml

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîte de 18, sous 1 plaquette.

COMPOSITION *p 1 cp*

Alfa-lamylase .... 3000 U CEIP*
Excipients : stéarate de magnésium, sorbitol, gomme laque, copolymère de méthacrylate de butyle de (2-diméthylaminoéthyl) métacrylate et méthyl métacrylate 1:2:1 (eudragit E100), talc, gélatine, saccharose, gomme arabique, dioxyde de titane, jaune orangé S (E110), cire de carnauba.
Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E110), saccharose, sorbitol.
* Soit 2142,9 unités Pharmacopée Européenne.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx.
NB : Devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Il existe une forme sirop plus adaptée à l'enfant.
Posologie :
1 comprimé 3 fois par jour au cours des repas.
En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Mode d'administration :
Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'alfa-amylase ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.
Précautions d'emploi :
En cas d'apparition d'autres symptômes (maux de gorge importants, céphalées, nausées, vomissements...) ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée, au-delà de 5 jours, sans avis médical.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Il n'existe pas de données de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
Allaitement :
En l'absence de données sur le passage de l'alfa-amylase dans le lait maternel, l'utilisation de DRILL MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence d'alfa-amylase, de rares réactions d'allure allergique peuvent apparaître, généralement cutanées, en particulier urticaire et/ou œdème de Quincke.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ENZYMES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE, code ATC : R02A.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930029961 (1996, RCP rév 18.02.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DRILL ® MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE 200 U CEIP/ml

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 200 ml.

COMPOSITION *p 1 ml*

Alfa-lamylase .... 200 U CEIP*
Excipients : saccharose, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), huile essentielle de mandarine, acide citrique monohydraté, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217).
Une cuillère à café contient 2,8 g de saccharose.
Une cuillère à soupe contient 8,4 g de saccharose.
* Soit 142,86 unités Pharmacopée Européenne par ml de sirop.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx.
NB : Devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Adulte : 1 cuillère à soupe (15 ml), 3 fois par jour.
Enfant de plus de 3 ans (plus de 15 kg) : 2 cuillères à café (10 ml), 3 fois par jour.
Nourrisson et enfant de 6 mois à 3 ans (7 kg à 15 kg) : 1 cuillère à café (5 ml), 3 fois par jour.
En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Mode d'administration :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'alfa-amylase ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 2,8 g de saccharose par cuillère à café (5 ml) et 8,4 g de saccharose par cuillère à soupe (15 ml), dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Précautions d'emploi :
En cas d'apparition d'autres symptômes (maux de gorge importants, céphalées, nausées, vomissements...) ou fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée, au-delà de 5 jours, sans avis médical.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Il n'existe pas de données de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
Allaitement :
En l'absence de données sur le passage de l'alfa-amylase dans le lait maternel, l'utilisation de DRILL MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

DRILL MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence d'alfa-amylase, de rares réactions d'allure allergique peuvent apparaître, généralement cutanées, en particulier urticaire et/ou œdème de Quincke.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ENZYMES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE, code ATC : R02A.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : **24 mois.**
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930029923 (1996, RCP rév 10.05.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

DRILL ® pastilles avec et sans sucre

chlorhexidine, tétracaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Drill :
Pastille à sucer (rouge) : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.
Drill citron menthe :
Pastille à sucer (jaune) : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.
Drill miel rosat :
Pastille à sucer (miel) : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.
Drill sans sucre :
Pastille à sucer édulcorée à l'aspartam et à l'isomalt : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.
Drill sans sucre anis menthe :
Pastille à sucer édulcorée à l'acésulfame de potassium et à l'isomalt : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.
Drill sans sucre pamplemousse :
Pastille à sucer : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Pastilles avec sucre : *p pastille*
Chlorhexidine (DCI) digluconate .... 3 mg
Tétracaïne (DCI) chlorhydrate .... 0,2 mg
Excipients :
Drill : acide ascorbique, glycyrrhizate d'ammonium, rouge cochenille A* (E 124), glucose* anhydre, saccharose*. *Arômes :* « coquelicot » et « pulmoral ».
Drill citron menthe : ascorbate de sodium, acide tartrique, glucose*, saccharose*, glycyrrhizate d'ammonium, jaune de quinoléine. *Arômes :* citron, menthe.
Drill miel rosat : ascorbate de sodium, saccharose*, glucose* liquide, miel blanc, glycyrrhizate d'ammonium, extrait sec de réglisse, arôme naturel de rose.
Teneur en sucre : environ 2,5 g par pastille.

Pastilles sans sucre : *p pastille*
Solution de digluconate de chlorhexidine à 20 % exprimée en chlorhexidine (DCI) digluconate .... 3 mg
Tétracaïne (DCI) chlorhydrate .... 0,2 mg
Excipients :
Drill sans sucre : acide ascorbique, glycyrrhizate d'ammonium, lubrifiant, aspartam, isomalt. *Arômes :* « coquelicot » et « pulmoral ».
Drill sans sucre anis menthe : acésulfame de potassium, glycyrrhizate d'ammonium, isomalt. *Arôme :* plante (trans-anéthole, l-menthol, eucalyptol).
Drill sans sucre pamplemousse : glycyrrhizate d'ammonium, acésulfame potassique, isomalt. *Arômes :* pamplemousse rose, menthe poivrée.

Drill sans sucre, Drill sans sucre anis menthe et Drill sans sucre pamplemousse : apport calorique = 8 kcal/pastille.
* Excipients à effet notoire.

DC INDICATIONS

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.
Drill, Drill citron menthe, Drill miel rosat :
Traitement local d'appoint antibactérien et antalgique des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx.
Drill sans sucre, Drill sans sucre anis menthe et Drill sans sucre pamplemousse :
Ce médicament est indiqué en cas de mal de gorge peu intense et sans fièvre, d'aphtes et de petites plaies de la bouche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures.
Adulte : 1 pastille à sucer 4 fois par 24 heures.
Enfant de 6 à 15 ans : 1 pastille à sucer 2 à 3 fois par 24 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux, à la chlorhexidine ou aux autres composants de la pastille.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (Drill sans sucre).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Possibilité de fausse-route par anesthésie du carrefour oropharyngé :
  - utiliser ce médicament avec précaution chez l'enfant de moins de 12 ans ;
  - ne pas utiliser ce médicament avant les repas ou avant la prise de boisson.
- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.
- Un traitement répété ou prolongé au niveau de la muqueuse peut exposer aux risques d'effets systémiques toxiques des anesthésiques de contact (atteinte du système nerveux central avec convulsions, dépression du système cardiovasculaire).

Drill : Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le rouge cochenille A (E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.

Drill, Drill citron menthe, Drill miel rosat :
Ces médicaments contiennent :
- du glucose : son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ;
- du saccharose : son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Drill, Drill citron menthe, Drill miel rosat :
En cas de diabète, tenir compte de l'apport en sucre par pastille (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter, compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), notamment avec les dérivés anioniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Drill, Drill citron menthe, Drill miel rosat, Drill sans sucre et Drill sans sucre pamplemousse :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Drill, Drill citron menthe, Drill miel rosat, Drill sans sucre et Drill sans sucre pamplemousse :
L'utilisation de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Drill, Drill citron menthe, Drill miel rosat, Drill sans sucre et Drill sans sucre pamplemousse :
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de :
- Réactions allergiques aux antiseptiques locaux ou aux anesthésiques locaux (chlorhexidine, tétracaïne).
- Coloration brune de la langue et des dents (chlorhexidine).
- Engourdissement passager de la langue et fausses-routes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Possibilité de retentissement neurologique et cardio-vasculaire en cas de surconsommation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique local/Anesthésique local (code ATC : R02A préparation pour la gorge ; R: système respiratoire).
La chlorhexidine est un antiseptique local appartenant à la classe des biguanides.
La tétracaïne est un anesthésique local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des pastilles Drill : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Durée de conservation des pastilles Drill citron menthe : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.
Durée de conservation des pastilles Drill miel rosat : 4 ans.
Ce médicament est sensible à l'humidité ; conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.
Durée de conservation des pastilles Drill sans sucre : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ce médicament est sensible à l'humidité ; conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.
Durée de conservation des pastilles Drill sans sucre anis menthe et Drill sans sucre pamplemousse : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931325703 (1984/90, RCP rév 25.05.16) Drill 24 past.
3400933588250 (1993, RCP rév 25.05.16) Drill citron menthe 24 past.
3400933500603 (1992, RCP rév 25.05.16) Drill miel rosat 24 past.
3400933378172 (1991, RCP rév 25.05.16) Drill sans sucre 24 past.
3400938503197 (2008, RCP rév 21.07.16) Drill sans sucre anis menthe 24 past.
3400938503319 (2008, RCP rév 25.05.16) Drill sans sucre pamplemousse 24 past.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DRILL ® ALLERGIE CÉTIRIZINE
cétirizine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer à 10 mg : Boîte de 7, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Cétirizine (DCI) dichlorhydrate .... 10 mg
Excipients : Bétadex (contient du glucose), povidone, cyclamate de sodium, cellulose en poudre, citrate monosodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, arôme pomme (contient notamment de la maltodextrine).

DC INDICATIONS

Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans :
- La cétirizine est indiquée dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles.
- La cétirizine est indiquée dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique. Un avis médical est recommandé pour l'urticaire chronique idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte et adolescent de plus de 12 ans : 10 mg une fois par jour (un comprimé).
Sujet âgé : Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez le sujet âgé dont la fonction rénale est normale.
Insuffisance rénale modérée à sévère :
Les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque en cas d'insuffisance rénale.
Compte tenu de son élimination essentiellement rénale (cf Pharmacocinétique), et s'il ne peut être utilisé de traitement alternatif, la cétirizine sera administrée dans ces situations en ajustant la posologie et l'espace entre les prises en fonction de la clairance rénale selon le tableau figurant ci-après.
La clairance à la créatinine (Clcr) peut être estimée (en ml/min) à partir de la mesure de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids (kg)} \times (0{,}85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal :

Groupe	Clairance à la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	⩾ 80	10 mg une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 mg une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 mg une fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 mg une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale en stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Chez les enfants présentant une insuffisance rénale, la posologie sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale, de l'âge et du poids corporel du patient.
Insuffisant hépatique : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée.
Patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale : Un ajustement de la dose est recommandé (cf « Insuffisance rénale modérée à sévère » ci-dessus).

MODE D'ADMINISTRATION :
Laisser le comprimé fondre sur la langue jusqu'à dissolution.
Le comprimé peut être dissout dans un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active, à l'un des excipients, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance à la créatinine inférieure à 10 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence avec la prise d'alcool (pour des concentrations sanguines d'alcool allant jusqu'à 0,5 g/l). Cependant, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.
La cétirizine doit être administrée avec prudence chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.

DC INTERACTIONS

Compte tenu des données de pharmacocinétiques, de pharmacodynamie et du profil de tolérance, aucune interaction avec la cétirizine n'est attendue. A ce jour, aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été rapportée lors des études d'interactions médicamenteuses réalisées notamment avec la pseudoéphédrine ou la théophylline (400 mg/jour).
Le taux d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que la vitesse d'absorption soit réduite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Très peu de données cliniques sont disponibles sur des grossesses exposées à la cétirizine. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement post-natal.
La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement en raison du passage de la cétirizine dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les mesures objectives de la capacité à conduire, de la vigilance et du temps de réaction n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif à la dose préconisée de 10 mg.
Les patients susceptibles de conduire un véhicule, ou de manipuler un outil ou une machine potentiellement dangereux, ne devront pas dépasser la dose recommandée et évaluer au préalable leur réponse au traitement. La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) peut entraîner une altération de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables sans gravité sur le système nerveux central, incluant somnolence, fatigue, vertiges et céphalées ont été observés aux cours des essais cliniques réalisés avec la cétirizine à la dose préconisée. Dans quelques cas, un effet paradoxal de stimulation du système nerveux central a été observé.
Malgré son effet antagoniste sélectif des récepteurs H1 périphériques et la relativement faible activité anti-cholinergique, des cas isolés de difficultés mictionnelles, de problème d'accommodation et de sécheresse de la bouche ont été rapportés.
Des cas d'anomalie de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques associée à une augmentation de la bilirubine ont été rapportés. Les anomalies ont régressé dans la plupart des cas avec l'arrêt du traitement par le dichlorhydrate de cétirizine.
Essais cliniques :
Plus de 3200 sujets exposés à la cétirizine ont été inclus dans les essais cliniques contrôlés en double aveugle ou dans des essais pharmacocliniques comparant la cétirizine à la posologie recommandée de 10 mg par jour, au placebo ou à d'autres antihistaminiques, au cours desquels les données de tolérance quantifiées sont disponibles.
Dans l'ensemble de cette population, les effets indésirables rapportés aux cours des essais contrôlés *versus* placebo avec une incidence de 1,0 % ou plus ont été les suivants :

Effets indésirables (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Troubles de l'état général :		
Fatigue	1,63 %	0,95 %
Troubles du système nerveux central et périphérique :		
Vertige	1,10 %	0,98 %
Céphalées	7,42 %	8,07 %
Troubles du système gastro-intestinal :		
Douleur abdominale	0,98 %	1,08 %
Sécheresse de la bouche	2,09 %	0,82 %
Nausée	1,07 %	1,14 %
Troubles psychiatriques :		
Somnolence	9,63 %	5,00 %
Troubles respiratoires :		
Pharyngite	1,29 %	1,34 %

La somnolence était statistiquement plus fréquente que sous placebo, mais d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. Des tests objectifs, validés par d'autres études, ont montré, chez le jeune volontaire sain, que les activités quotidiennes habituelles ne sont pas affectées à la dose journalière recommandée.
Les effets indésirables rapportés avec une incidence de 1 % ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans inclus dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo ou dans les études pharmacocliniques sont :

Effets indésirables (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Troubles du système gastro-intestinal :		
Diarrhée	1,0 %	0,6 %
Troubles psychiatriques :		
Somnolence	1,8 %	1,4 %
Troubles respiratoires :		
Rhinite	1,4 %	1,1 %
Troubles de l'état général :		
Fatigue	1,0 %	0,3 %

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :
En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus, des cas isolés d'effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation du produit. Pour ces effets indésirables moins fréquemment rapportés, l'estimation de la fréquence (peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare < 1/10 000) est basée sur les données de commercialisation.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
- Très rare : choc anaphylactique.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : agitation.
- Rare : agressivité, confusion, dépression, hallucination, insomnie.
- Très rare : tic.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : paresthésie.
- Rare : convulsions, mouvements anormaux.
- Très rare : dysgueusie, syncope, tremblements, dystonie, dyskinésie.

Affections oculaires :
- Très rare : troubles de l'accommodation, vision floue, crise oculogyres.

Affections cardiaques :
- Rare : tachycardie.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : diarrhée.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : anomalie du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et de la bilirubine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, éruption cutanée.
- Rare : urticaire.
- Très rare : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très rare : dysurie, énurésie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : asthénie, malaise.
- Rare : œdème.

Investigations :
- Rare : prise de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le SNC ou à des effets suggérant une action anticholinergique.
Les effets indésirables rapportés après la prise d'une dose au moins cinq fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, vertige, fatigue, céphalée, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblement et rétention urinaire.
Conduite à tenir en cas de surdosage :
Il n'existe pas d'antidote connu à la cétirizine.
En cas de surdosage : traitement symptomatique et surveillance clinique. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion récente.
La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminiques à usage systémique/dérivés de la pipérazine (code ATC : R06AE07).
La cétirizine, métabolite de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques. Des études *in vitro* de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H1.
En association aux effets anti-H1, la cétirizine administrée à la dose de 10 mg une ou deux fois par jour inhibe

la phase retardée de recrutement des éosinophiles au niveau de la peau et du tissu conjonctif des sujets atopiques, après test de provocation allergénique.
Les études menées chez le volontaire sain ont montré que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions érythématopapuleuses induites par des concentrations élevées d'histamine au niveau de la peau. Cependant, la corrélation de l'efficacité avec ces observations n'est pas établie.
Dans une étude de 35 jours menée chez des enfants de 5 à 12 ans, il n'a pas été observé de diminution de l'effet antihistaminique (inhibition de l'érythème et des papules) de la cétirizine. A l'arrêt du traitement par la cétirizine à doses répétées, la réactivité de la peau à l'histamine est rétablie en 3 jours.
Dans une étude contrôlée *versus* placebo de six semaines menée chez 186 patients présentant une rhinite allergique et un asthme léger à modéré, la cétirizine 10 mg une fois par jour a amélioré les symptômes de la rhinite sans effet sur les fonctions pulmonaires. Cette étude met en évidence la sécurité d'emploi de la cétirizine chez les patients allergiques ayant un asthme léger à modéré.
Dans une étude contrôlée *versus* placebo, la cétirizine administrée à la dose de 60 mg pendant 7 jours n'a pas entraîné d'allongement significatif de l'intervalle QT.
A la posologie recommandée, une amélioration de la qualité de vie a été démontrée chez des patients traités par cétirizine ayant une rhinite allergique perannuelle et saisonnière.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les pics de concentrations plasmatiques mesurées à l'état d'équilibre ont été d'environ 300 ng/ml, atteints en 1,0 h ± 0,5 après administration orale. Il n'est pas observé d'accumulation après administration des doses journalières de 10 mg de cétirizine pendant 10 jours. Chez les volontaires sains, la distribution des valeurs mesurées des paramètres pharmacocinétiques, tels que le pic plasmatique (Cmax) et l'aire sous la courbe (AUC), est unimodale.
La biodisponibilité de la cétirizine n'est pas modifiée par la prise alimentaire, bien que la vitesse d'absorption soit diminuée.
La biodisponibilité de la cétirizine est équivalente lorsque la cétirizine est administrée sous forme de solution, gélule ou comprimé.
Le volume de distribution apparent est de 0,50 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de 93 % ± 0,3. La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.
La cétirizine ne subit pas d'effet important de premier passage hépatique. Environ les deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie plasmatique de la cétirizine est d'environ 10 heures.
La cinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 60 mg.
Populations particulières :
- Sujet âgé : après administration d'une dose unique de 10 mg de cétirizine chez 16 sujets âgés, la demi-vie a augmenté d'environ 50 % et la clairance a diminué de 40 % en comparaison au sujet normal. La diminution de la clairance de la cétirizine retrouvée chez les sujets volontaires âgés semble liée à l'altération de leur fonction rénale.
- Enfant et nourrisson : la demi-vie de la cétirizine est d'environ 6 heures chez les enfants de 6 à 12 ans et 5 heures chez les enfants de 2 à 6 ans. Chez les nourrissons âgés de 6 à 24 mois, celle-ci est réduite à 3,1 heures.
- Insuffisant rénal :
  La pharmacocinétique de la molécule est similaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée, la demi-vie est augmentée d'environ un facteur 3 et la clairance est diminuée de moitié par rapport aux volontaires sains.
  Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min), la demi-vie est augmentée d'un facteur 3 et la clairance est diminuée de 70 % par rapport aux sujets sains après administration d'une dose orale unique de 10 mg de cétirizine. La cétirizine n'est que très faiblement éliminée par hémodialyse. Un ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisant hépatique :
  Chez les patients atteints de maladies chroniques du foie (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique ou biliaire) recevant une dose unique de 10 ou 20 mg de cétirizine, la demi-vie a été augmentée de 50 % avec une diminution de 40 % de la clairance comparativement aux sujets sains.
  En cas d'insuffisance hépatique, l'ajustement de la posologie est nécessaire seulement en cas d'insuffisance rénale associée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, issues des études conventionnelles menées chez l'animal, de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité et du potentiel carcinogène et de reproduction, n'ont pas révélé de risque potentiel particulier pour l'être humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938153521 (2007, RCP rév 08.02.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DRIPTANE ® Gé

oxybutynine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Oxybutynine (DCI) chlorhydrate .... 5 mg
(soit en oxybutynine base : 4,54 mg/comprimé)
Excipients : cellulose microcristalline, stéarate de calcium, lactose anhydre.

DC INDICATIONS

Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une instabilité idiopathique du détrusor ou d'atteintes vésicales neurogènes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :
La dose initiale est de 2,5 mg trois fois par jour ; elle sera augmentée, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
La dose usuelle est de 5 mg deux ou trois fois par jour, et la dose maximale de 5 mg quatre fois par jour.
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, la demi-vie d'élimination peut être augmentée ; par conséquent, la dose initiale est de 2,5 mg deux fois par jour ; elle pourra être augmentée, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Une dose usuelle de 10 mg en deux prises est généralement suffisante, notamment chez les patients de faible corpulence.
Enfant (de plus de 5 ans) :
La posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour sera augmentée individuellement jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.
La posologie recommandée est de 0,3 à 0,4 mg/kg de poids corporel et par jour.
La dose maximale est précisée dans le tableau ci-dessous :

Age	Posologie
5-9 ans	2,5 mg, trois fois par jour
9-12 ans	5 mg, deux fois par jour
12 ans et plus	5 mg, trois fois par jour

Enfant (de moins de 5 ans) :
L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'oxybutynine ou à l'un des excipients.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Occlusion intestinale.
- Mégacôlon toxique.
- Atonie intestinale.
- Colite ulcéreuse sévère.
- Myasthénie.
- Glaucome par fermeture de l'angle ou chambre antérieure peu profonde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par l'oxybutynine devra être évalué au bout de 4 à 6 semaines puisqu'une fonction vésicale normale peut être rétablie chez certains patients.
Le chlorhydrate d'oxybutynine ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'incontinence urinaire due à l'effort.
Le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés et les enfants qui peuvent être plus sensibles aux effets de l'oxybutynine, ainsi que chez les patients présentant une neuropathie végétative, une hernie hiatale, ou une autre affection gastro-intestinale sévère, une affection hépatique ou rénale, une tachyarythmie, une insuffisance vasculaire cérébrale.
Après administration de chlorhydrate d'oxybutynine, les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une maladie coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une hypertrophie de la prostate, d'une arythmie cardiaque, d'une tachycardie, peuvent être aggravés.
L'administration prolongée d'oxybutynine peut entraîner une gêne par diminution du débit salivaire et ainsi favoriser l'apparition de caries, d'une parodontolyse, de candidoses buccales.
En cas d'infection des voies urinaires, un traitement antibactérien approprié devra être mis en place.
Dans des conditions de température environnementale élevée, un traitement par oxybutynine peut conduire à une diminution de la sudation et entraîner une réponse insuffisante ou inadaptée des mécanismes de thermorégulation, se traduisant par la survenue d'un coup de chaleur.
Ce risque est majoré :
- pour les âges extrêmes (nourrisson, enfant, personne âgée) ;
- et en cas de pathologie chronique (en particulier cardiovasculaire, rénale ou neuropsychiatrique).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lisuride : risque d'apparition de confusion mentale. Surveillance clinique régulière.

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1 sédatifs, antispasmodiques atropiniques, autres antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'innocuité de l'oxybutynine au cours de la grossesse n'a pas encore été établie.
Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet embryotoxique aux doses provoquant une toxicité maternelle. Par conséquent, l'utilisation de l'oxybutynine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Chez l'animal l'oxybutynine a été retrouvée dans le lait maternel.
Par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré chez la femme pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'oxybutynine pouvant provoquer une somnolence ou une vision trouble, l'attention des patients est attirée sur ce risque potentiel, notamment lors de la conduite de véhicules, ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont de type atropinique : sécheresse buccale, constipation, vision floue, mydriase, tachycardie, nausées, érythrose faciale, agitation et troubles de la miction. Une réduction de la posologie diminue l'incidence de ces effets indésirables.
Effets gastro-intestinaux : Nausées, constipation, sécheresse buccale, gêne abdominale, diarrhée, reflux gastro-œsophagien.
Effets sur le SNC et effets psychiatriques : Agitation, céphalées, étourdissements, somnolence, hallucinations, cauchemars, effets cognitifs (confusion, anxiété, délire), convulsions.
Effets cardiovasculaires : Tachycardie, arythmies cardiaques.
Effets oculaires : Vision floue, mydriase, hypertension intraoculaire, survenue d'un glaucome par fermeture de l'angle, sécheresse oculaire.
Effets rénaux et urinaires : Troubles de la miction, rétention urinaire.
Effets dermatologiques : Rougeur du visage (plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte), peau sèche, réactions allergiques telles que rash cutané, urticaire et angio-œdème.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage peuvent apparaître :
- des signes d'intoxication atropinique : mydriase, agitation, forte diminution des sécrétions, tachycardie, flush cutané ;
- des modifications circulatoires (chute de la pression artérielle, insuffisance circulatoire, etc.), une insuffisance respiratoire, une paralysie et un coma.

En cas de surdosage, le traitement est essentiellement symptomatique :
- Lavage d'estomac immédiat.
- En cas de syndrome atropinique majeur mettant en jeu le pronostic vital, la néostigmine peut éventuellement être utilisée.

Traiter la fièvre.
En cas d'agitation importante ou d'excitation, injecter 10 mg de diazépam par voie intraveineuse.
En cas de tachycardie, injecter du propranolol par voie intraveineuse.
La rétention urinaire sera contrôlée par cathétérisme.
En cas de paralysie des muscles respiratoires, une ventilation artificielle est requise.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament urologique/antispasmodique urinaire (G04BD04 : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
L'oxybutynine est un antispasmodique de type anticholinergique.
Il diminue la contractilité du détrusor et ainsi diminue l'amplitude et la fréquence des contractions vésicales ainsi que la pression intravésicale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'oxybutynine est rapidement absorbée par le tube digestif (Tmax 0,5 à 1,4 heure).
Les études ont mis en évidence un Cmax de 8-12 ng/ml après administration d'une dose de 5 à 10 mg chez des sujets sains jeunes. D'importantes variations interindividuelles des taux plasmatiques ont été observées.
L'oxybutynine subissant un important effet de premier passage, il en résulte une biodisponibilité systémique absolue de 6,2 %.
Le principal métabolite produit est la déséthyloxybutynine, pharmacologiquement active. Plusieurs autres métabolites sont produits, dont l'acide phénylcyclohexylglycolique, mais ils sont inactifs.
Moins de 0,02 % de la dose administrée est éliminée dans les urines.
L'oxybutynine est liée à 83-85 % à l'albumine plasmatique.
L'oxybutynine est éliminée de façon biexponentielle. La demi-vie d'élimination est de 2 heures.
L'administration répétée conduit à une faible accumulation du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933695620 (1994, RCP rév 09.03.09).
Prix : 3,85 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,83 €. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

DROSÉTUX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Boîte contenant 1 flacon de 150 ml et 1 godet doseur de 15 ml, gradué à 2,5 ml, à 5 ml et à 15 ml.

COMPOSITION *p 100 g*

Arnica montana 4 CH	0,1 g
Belladonna 4 CH	0,1 g
Cina 4 CH	0,1 g
Coccus cacti 5 CH	0,1 g
Corallium rubrum 4 CH	0,1 g
Cuprum metallicum 5 CH	0,1 g
Drosera 4 CH	0,1 g
Ferrum phosphoricum 5 CH	0,1 g
Ipeca 4 CH	0,1 g
Solidago virga aurea 3 DH	0,1 g

Excipients : Solution de saccharose, benzoate de sodium (E211), acide citrique monohydraté (E330), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : Saccharose (2,1 g/dose de 2,5 ml ; 4,2 g/dose de 5 ml ; 12,6 g/dose de 15 ml).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des toux sèches, d'irritation et dans les toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 30 mois sans avis médical.
Adulte : prendre une dose de 15 ml à l'aide du godet doseur, 2 à 3 fois par jour.
Enfant à partir de 5 ans : prendre une dose de 5 ml à l'aide du godet doseur, 3 à 5 fois par jour.
Enfant de moins de 5 ans : prendre une dose de 2,5 ml à l'aide du godet doseur, 3 à 4 fois par jour.
Les prises doivent être réparties au cours de la journée, de préférence en dehors des repas.
Espacer les prises dès amélioration.
Cesser les prises dès la disparition des symptômes.
La durée de traitement ne doit pas dépasser 5 jours. Toutefois, l'absence d'amélioration au bout de 3 jours doit amener à une consultation médicale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient :
- 2,1 g de saccharose pour une dose de 2,5 ml,
- 4,2 g de saccharose pour une dose de 5 ml,
- 12,6 g de saccharose pour une dose de 15 ml,

dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de Drosetux sirop est possible chez la femme enceinte ou allaitant.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique de ses composants.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans avant ouverture, 1 an après première ouverture.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930043318 (1974, RCP rév 11.07.16).
Non remb Séc soc.
Non agréé Collect.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

DUALKOPT ®

dorzolamide, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 20 mg/ml + 5 mg/ml (claire, incolore à légèrement jaune) : Flacon multidose de 10 ml contenant au moins 250 gouttes, sans conservateur, avec pompe munie d'un système d'aide à l'utilisation et d'un bouchon d'inviolabilité.

COMPOSITION	*p ml*
Dorzolamide (DCI)	20 mg
(sous forme de chlorhydrate : 22,25 mg/ml)	
Timolol (DCI)	5 mg
(sous forme de maléate : 6,83 mg/ml)	

Excipients : hydroxyéthylcellulose, mannitol (E 421), citrate de sodium (E 331), hydroxyde de sodium (E 524 [pour ajustement du pH]), eau pour préparations injectables.
pH entre 5,3 et 5,9 ; osmolarité de 240-300 mOsmol/kg.

DC **INDICATIONS**

Dualkopt est indiqué dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
La dose est d'une goutte de Dualkopt dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.
Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.
Population pédiatrique :
L'efficacité d'une formulation combinée de dorzolamide/timolol n'a pas été établie chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans.
La tolérance chez l'enfant de 0 à 2 ans n'a pas été établie (cf Pharmacodynamie pour plus d'informations sur la tolérance chez l'enfant de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans).
MODE D'ADMINISTRATION :
En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, Dualkopt et l'autre collyre doivent être administrés à au moins 10 minutes d'intervalle.
Les patients doivent être informés qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes de l'œil.
Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions importantes graves de l'œil et une perte de vision.
Les patients doivent être informés comme suit :
Avant la première utilisation, veuillez vérifier que le bouchon d'inviolabilité est intact. Dévissez ensuite fermement le bouchon d'inviolabilité pour ouvrir le flacon.

1. Avant chaque utilisation, se laver soigneusement les mains et enlever le bouchon de l'embout du flacon. Évitez tout contact entre l'embout du flacon et les doigts.
   Appuyez plusieurs fois avec le flacon à l'envers pour activer le mécanisme de pompe jusqu'à ce que la première goutte apparaisse. Ce processus est à effectuer seulement lors de la toute première utilisation et ne sera pas nécessaire lors des administrations suivantes.
2. Placer le pouce sur la languette située en haut du flacon et l'index sur la base du flacon. Ensuite, placer le majeur sur la seconde languette située à la base du flacon. Tenir le flacon à l'envers.
3. Pour l'utiliser, incliner votre tête légèrement vers l'arrière et maintenez le compte-goutte du flacon à la verticale au-dessus de l'œil. Avec l'index de l'autre main, tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas. L'espace créé est appelé le sac conjonctival inférieur. Éviter tout contact entre l'embout du flacon et vos doigts ou vos yeux.
   Afin d'instiller une goutte dans le sac conjonctival inférieur de l'œil ou les yeux atteint(s), appuyer brièvement et fermement sur le flacon. Grâce au dosage automatique, une goutte est libérée précisément à chaque pompage. Si la goutte ne tombe pas, secouez doucement le flacon afin de libérer la goutte restée sur l'embout. Dans ce cas, répétez l'étape 3.
4. Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 2 minutes réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
5. Fermez l'extrémité du flacon avec le bouchon immédiatement après l'utilisation.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Dualkopt est contre-indiqué chez les patients ayant :
- une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- une maladie réactive des voies aériennes incluant un asthme ou un antécédent d'asthme, ou une bronchopneumopathie chronique obstructive sévère ;
- une bradycardie sinusale, une maladie sinusale, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire de second ou troisième degré non contrôlé par un pacemaker, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique ;
- une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique.

Les contre-indications ci-dessus proviennent de celles de chacun des constituants et ne sont pas uniquement spécifiques de l'association.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Effets systémiques :
Bien qu'utilisé par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. A cause du composé bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets secondaires que ceux observés avec les bêta-bloquants pris par voie générale peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après instillation ophtalmique est inférieure à celle survenant après l'administration par voie générale. Pour la réduction de l'absorption systémique : cf Posologie/Mode d'administration.
Réactions cardiovasculaires/respiratoires :
Affections cardiaques :
Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (par exemple coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par bêtabloquant doivent être évalués de manière critique et un traitement utilisant d'autres substances actives doit être envisagé. Chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires, les signes de détérioration de leur maladie ou la survenue d'effets secondaires doivent être surveillés.
Du fait de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant un bloc cardiaque du premier degré.
Affections vasculaires :
Les patients ayant des troubles/désordres circulatoires sévères périphériques (par exemple formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.
Affections respiratoires :
Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après administration de bêtabloquants ophtalmiques.
Dualkopt doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée, et seulement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.
Insuffisance hépatique :
Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.
Insuffisance rénale :
Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients. Cf Contre-indications.
Immunologie et hypersensibilité :
Bien qu'utilisé par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Le dorzolamide contient un groupement sulfamide commun aux sulfamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires que ceux observés avec les sulfamides par voie générale peuvent survenir par voie locale, incluant des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, ce médicament doit être arrêté.
Des effets secondaires oculaires identiques à ceux observés avec le collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de Dualkopt doit être envisagé.
Réactions anaphylactiques :
Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter de telles réactions anaphylactiques.
Traitement concomitant :
Autres agents bêtabloquants : l'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêtabloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (cf Interactions).
L'utilisation du dorzolamide et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'est pas recommandée.
Arrêt du traitement :
Comme avec les bêtabloquants utilisés par voie générale, s'il est nécessaire d'arrêter le timolol par voie ophtalmique chez des patients ayant une maladie coronarienne, le traitement sera interrompu progressivement.
Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique :
Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie générale a été associé à des lithiases urinaires résultant de troubles acidobasiques, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de calculs rénaux. Même si l'on n'a pas observé de troubles acidobasiques avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. Dualkopt contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie générale ; les patients ayant un antécédent de calculs rénaux peuvent donc présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de ce médicament.
Autres effets des bêtabloquants :
Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients atteints d'un diabète instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.
Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquant peut précipiter une aggravation des symptômes.
Anesthésie chirurgicale :
Les préparations ophtalmiques contenant des bêtabloquants peuvent bloquer les effets généraux des bêta-agonistes, par exemple l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.
Le traitement par bêtabloquants peut aggraver les symptômes d'une myasthénie.
Effets oculaires :
La prise en charge des patients ayant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite, en plus des agents hypotenseurs par voie ophtalmique, d'autres mesures thérapeutiques. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle.
Un œdème cornéen et une décompensation irréversible de la cornée ont été décrits chez des patients présentant une altération chronique préexistante de la fonction cornéenne et/ou ayant des antécédents de chirurgie intraoculaire lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide. Les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales ont un risque accru de développer un œdème cornéen. La prescription de Dualkopt chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.
Décollement de la choroïde :
Un décollement de la choroïde a été rapporté au cours de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après chirurgie filtrante.
Affections de la cornée :
Les bêtabloquants topiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients ayant des affections de la cornée doivent être traités avec prudence.
Comme avec d'autres antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol en collyre lors de traitement prolongé. Cependant, dans des études cliniques au cours desquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, aucune différence significative de la pression intraoculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.
Utilisation de lentilles de contact :
Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Sportifs :
L'utilisation de Dualkopt peut produire des effets positifs aux contrôles antidopage.
Population pédiatrique :
Cf Pharmacodynamie.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec Dualkopt.
Dans les études cliniques, la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol a été utilisée de façon concomitante sans interaction indésirable patente avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'acide acétylsalicylique, et des hormones (par exemple estrogènes, insuline, thyroxine).
Il y a un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.
Bien que la formulation combinée de dorzolamide/timolol avec conservateur seule ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêtabloquant et d'adrénaline (épinéphrine).
Les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.
Les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Dualkopt ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
Dorzolamide :
Il n'y a pas de donnée clinique disponible sur l'utilisation chez la femme enceinte.
Le dorzolamide a entraîné des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).
Timolol :
Il n'y a pas de données suffisantes d'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être administré lors de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour la réduction de l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'un effet bêtabloquant (exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés, après administration de bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de la vie.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données concernant l'excrétion du dorzolamide dans le lait maternel. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants. Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable qu'une quantité suffisante soit présente dans le lait pour produire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration. Si le traitement avec Dualkopt est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.
FERTILITÉ :
Des données sont disponibles pour chaque principe actif, mais pas pour la combinaison fixe de chlorhydrate de dorzolamide et maléate de timolol. Cependant, aux doses thérapeutiques de ce collyre, aucun effet n'est attendu sur la fertilité.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.
Dualkopt a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : comme pour d'autres préparations ophtalmiques, l'instillation de collyre peut entraîner une vision trouble transitoire. Jusqu'à ce que cela soit résolu, les patients ne devront pas conduire et/ou utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans une étude clinique avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur), les effets indésirables rapportés ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.
Au cours des études cliniques, 1035 patients ont été traités avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par le médicament de référence à base de dorzolamide/maléate de timolol (formulation avec conservateur) en raison d'événements indésirables oculaires ; approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels qu'inflammation de la paupière et conjonctivite).
La spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) a montré un profil de sécurité d'emploi similaire à celle à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur) dans une étude clinique comparative, en double insu, à doses multiples.
Le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut induire les mêmes types d'effets indésirables que ceux

survenant après administration par voie générale de bêtabloquants. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique est plus faible qu'après une administration par voie systémique.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) ou l'un de ses composants, soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché :
Les effets indésirables sont catégorisés par fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)		
Formule	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire		
Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	Rare	Signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, rash local et général, anaphylaxie
	Indéterminé **	Prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Maléate de timolol, collyre en solution	Indéterminé **	Hypoglycémie
Affections psychiatriques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Dépression *
	Rare	Insomnies *, cauchemars *, pertes de mémoire
Affections du système nerveux		
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Céphalées *
	Rare	Étourdissements *, paresthésies *
Maléate de timolol, collyre en solution	Fréquent	Céphalées *
	Peu fréquent	Étourdissements *, syncope *
	Rare	Paresthésies *, aggravation des signes et symptômes de myasthénie, diminution de la libido *, accident vasculaire cérébral *, ischémie cérébrale
Affections oculaires		
Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	Très fréquent	Brûlures et picotements
	Fréquent	Hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Inflammation palpébrale *, irritation palpébrale *
	Peu fréquent	Iridocyclite *
	Rare	Irritations incluant rougeur *, douleur *, lésions croûteuses palpébrales *, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), œdème cornéen *, hypotonie oculaire *, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante) *
Maléate de timolol, collyre en solution	Fréquent	Signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites *, kératites *, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire *
	Peu fréquent	Troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques) *
	Rare	Ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante) * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
	Indéterminé **	Démangeaisons, larmoiement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Acouphènes *
Affections cardiaques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Bradycardie
	Rare	Douleur thoracique *, palpitations *, œdème *, arythmie *, insuffisance cardiaque congestive *, arrêt cardiaque *, bloc cardiaque
	Indéterminé **	Bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Hypotension *, claudication, phénomène de Raynaud *, froideur des extrémités *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	Fréquent	Sinusite
	Rare	Essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Rare	Épistaxis *
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Dyspnée *
	Rare	Bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante) *, insuffisance respiratoire, toux *
Affections gastro-intestinales		
Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	Très fréquent	Dysgueusie
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Nausées *
	Rare	Irritation de la gorge, sécheresse buccale *
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Nausées *, dyspepsie *
	Rare	Diarrhée, sécheresse buccale *
	Indéterminé **	Dysgueusie, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	Rare	Dermite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Rare	Éruption *
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Alopécie *, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis *
	Indéterminé **	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Lupus érythémateux disséminé
	Indéterminé **	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		
Spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol formulation sans conservateur	Peu fréquent	Lithiase urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		
Maléate de timolol, collyre en solution	Rare	Maladie de La Peyronie *, diminution de la libido
	Indéterminé **	Dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution	Fréquent	Asthénie/fatigue *
Maléate de timolol, collyre en solution	Peu fréquent	Asthénie/fatigue *

* Ces effets indésirables ont également été observés avec le produit référence à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur) depuis sa mise sur le marché.
** D'autres effets indésirables ont également été observés avec des bêtabloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec le produit référence à base de dorzolamide/timolol unidose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire des formulations de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec ou sans conservateurs.
Symptômes :
Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec le maléate de timolol en collyre se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants par voie générale tels que étourdissements, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme, et arrêt cardiaque. Les symptômes les plus fréquents observés avec un surdosage en dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et des effets possibles sur le système nerveux central.
Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de chlorhydrate de dorzolamide. Les effets suivants ont été rapportés à la suite d'une ingestion orale : somnolence ; en application locale : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.
Traitement :
Le traitement doit être symptomatique et adapté. L'ionogramme sanguin (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Les études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants, timolol, associations (code ATC : S01ED51).
Mécanisme d'action :
Dualkopt est une association de deux constituants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux constituants diminue la pression intraoculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes d'action différents.
Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique humaine de type II. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, en ralentissant probablement la formation des ions bicarbonates, avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un bêtabloquant non cardiosélectif. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, bien qu'une étude avec la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que l'action principale peut être une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, dans quelques études, une augmentation légère de l'écoulement de l'humeur aqueuse a également été observée. L'association de ces deux agents a un effet additif sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) par rapport à chacun des constituants administrés séparément.
Après administration locale, Dualkopt diminue l'élévation de la pression intraoculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome. Ce médicament réduit la pression intraoculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.
Dualkopt est un collyre sans conservateur, fourni dans un flacon multidose incluant une pompe.
Effets pharmacodynamiques :
Effets cliniques :
Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur, administrée deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celles de timolol 0,5 % et de dorzolamide 2,0 % seuls ou en association, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et pour lesquels un traitement associé a été considéré dans les essais comme adapté. Des patients non traités et des patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie ont été inclus.
La majorité des patients étaient traités par collyre bêtabloquant en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet sur la réduction de la PIO, de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur, administrée deux fois par jour, était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administrée trois fois par jour ou par timolol 0,5 % administrée deux fois par jour. L'effet de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur administrée deux fois par jour sur la réduction de la PIO était similaire à celui d'un traitement concomitant de dorzolamide et de timolol administré deux fois par jour. L'effet de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur administré deux fois par jour sur la réduction de la pression intraoculaire a été démontré à différents moments de la journée et cet effet s'est maintenu pendant l'administration au long cours.
Dans une étude clinique, en double insu, en groupes parallèles, chez 261 patients ayant une pression intraoculaire élevée ⩾ 22 mm Hg dans l'un ou les deux yeux, la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) avait un effet sur la diminution de la pression intraoculaire (PIO) équivalent à la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Le profil de sécurité de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol sans conservateur a été similaire à celui de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur.
Population pédiatrique :
Une étude contrôlée de 3 mois a été conduite, avec comme objectif principal de documenter la tolérance du chlorhydrate de dorzolamide en solution ophtalmique à 2 % chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans, dont la pression intraoculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie, ont reçu la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur dans une phase en ouvert. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration biquotidienne de la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol avec conservateur a généralement été bien tolérée, 19 patients ont terminé le traitement et 11 l'ont arrêté pour intervention chirurgicale, modification du traitement médical, ou autres raisons.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chlorhydrate de dorzolamide :
Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du principe actif sur l'œil à des doses substantiellement plus basses, et donc une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans perturbation de l'équilibre acidobasique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.
Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, les concentrations du médicament et de ses métabolites ont été mesurées dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations extrêmement faibles du principe actif sous forme libre sont maintenues dans le plasma. Le principe actif est transformé en métabolite N-déséthyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante, mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie principalement avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est principalement excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du principe actif suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.
Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, l'état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de principe actif sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats identiques de pharmacocinétique ont été observés après administration locale prolongée de chlorhydrate de dorzolamide. Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min) ont eu des concentrations en métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.
Maléate de timolol :
Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du principe actif chez six patients, l'exposition systémique au timolol a été déterminée après administration locale de maléate de timolol solution ophtalmique à 0,5 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient en moyenne de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance oculaire et générale des constituants pris séparément est bien établi.
Dorzolamide :
Chez des lapins ayant reçu des doses maternotoxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, des malformations des corps vertébraux ont été observées.

Timolol :
Dans les études chez l'animal, aucun effet tératogène n'a été observé.
De plus, aucun effet secondaire oculaire chez des animaux traités par voie locale avec du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol administrés seuls ou simultanément n'a été observé. Les études *in vitro* et *in vivo* effectuées avec chacune des deux substances n'ont pas révélé de potentiel mutagène.
Par conséquent, aucun risque significatif n'est attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques de Dualkopt.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.
Après la première ouverture du flacon : 2 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930038345 (2015, RCP rév 18.11.16).
Prix : 24,27 € (1 flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

DUAVIVE voie orale
bazédoxifène acétate, estrogènes conjugués

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

DULCILARMES® flacon
povidone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 1,5 % : Flacon compte-gouttes Novelia® de 10 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Povidone (DCI)	1,5 g

Excipients : hyaluronate de sodium, chlorure de sodium, édétate disodique, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie locale.
En instillation oculaire.
POSOLOGIE :
- Chez l'adulte : 1 goutte de collyre dans l'œil ou les yeux malades, 4 à 6 fois par jour, selon la gravité des symptômes.
- Population pédiatrique : aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les 2 instillations.
- Éviter de toucher l'œil avec l'embout du flacon.
- Reboucher le flacon après utilisation.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la povidone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
Toutefois, une pénétration à travers la cornée semble improbable du fait de la taille de la molécule.
En conséquence, l'utilisation de la povidone ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les patients présentant une vision trouble doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Occasionnellement : sensation transitoire de brûlure, d'œil collé.
- Rarement : réactions d'irritation ou d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Substitut lacrymal (S : organes des sens) ; code ATC : S01.
La povidone est un polymère synthétique contenant des chaînes linéaires de 1-vinyl-2-pyrrolidone.
Ce collyre joue le rôle de lubrifiant et de mouillant à la surface de l'œil et supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Une pénétration à travers la cornée semble improbable, du fait de la taille de la molécule.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune donnée disponible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Avant ouverture du flacon : 2 ans.
- Après ouverture du flacon : 1 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pour une bonne utilisation du collyre, certaines précautions doivent être prises :
- Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- Reboucher le flacon après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930081594 (2017, RCP rév 19.01.17).
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 12.10.17 (demandes à l'étude).

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

DULCILARMES® récipients unidose
povidone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 1,5 % : Récipient unidose de 0,4 ml, sous sachet, boîte de 60.

COMPOSITION	*p récipient unidose*
Povidone (DCI)	6 mg

Excipients : hyaluronate de sodium, chlorure de sodium, édétate disodique, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparation injectable.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie locale.
En instillation oculaire.
Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte de collyre dans l'œil ou les yeux malades, 4 à 6 fois par jour, selon la gravité des symptômes.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les 2 instillations.
- Éviter de toucher l'œil avec l'embout de l'unidose.
- Ce collyre est présenté en unidose à usage unique. Il existe donc un risque de rapide contamination bactérienne après ouverture.
- L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une utilisation ultérieure

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la povidone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
Toutefois, une pénétration à travers la cornée semble improbable du fait de la taille de la molécule.
En conséquence, l'utilisation de la povidone ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les patients présentant une vision trouble doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Occasionnellement : sensation transitoire de brûlure, d'œil collé.
Rarement : réactions d'irritation ou d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Substitut lacrymal (S : organes des sens).
La povidone est un polymère synthétique contenant des chaînes linéaires de 1-vinyl-2-pyrrolidone.
Ce collyre joue le rôle de lubrifiant et de mouillant à la surface de l'œil et supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Une pénétration à travers la cornée semble improbable, du fait de la taille de la molécule.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation sous sachet aluminium fermé : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture du suremballage en aluminium : Les récipients unidoses se conservent 4 semaines dans le carton d'origine à une température ne dépassant pas 25 °C.
Toute unidose entamée doit être jetée immédiatement après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400927956478 (2014).
Prix : 5,82 € (60 récipients unidose).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

DULCIPHAK®
méthylsilanetriol, acide salicylique, acide parahydroxycinnamique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre (solution limpide et incolore) : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Solution de méthylsilanetriol et de salicylate de sodium	0,50 ml
Acide parahydroxycinnamique	5 mg

Excipients : chlorure de sodium, hypophosphite de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218).

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des opacités cristalliniennes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie oculaire.
La posologie est de 1 goutte de collyre par œil malade, 3 fois par jour (matin, midi et soir).
Instiller 1 goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil ou des yeux malades en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
Visser le bouchon du flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas injecter. Ne pas avaler.
Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les 2 instillations.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Pour Dulciphak collyre en solution, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte ou qui allaite.
En conséquence, l'utilisation de Dulciphak collyre en solution se fera avec prudence chez la femme enceinte ou allaitante.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables rapportés après utilisation de Dulciphak collyre en solution sont classés par classes de systèmes d'organes et listés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections oculaires :
Fréquence inconnue : effet transitoire après instillation du collyre : picotements oculaires, sensation de brûlures oculaires, démangeaisons oculaires, hyperhémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres produits d'ophtalmologie (code ATC : S01XA).
Dulciphak collyre est indiqué en traitement d'appoint des opacités cristalliniennes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues d'études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : A utiliser dans les 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pour ouvrir, perforer l'embout du flacon en vissant le bouchon à fond. Revisser après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931178668 (1976/97, RCP rév 28.07.15).
Non remb Séc soc.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

DULCOLAX®
bisacodyl

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé gastrorésistant à 5 mg (jaune) : Étui de 30, sous plaquettes.
Suppositoire à 10 mg : Boîte de 6, sous plaquette.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Bisacodyl (DCI)	5 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs anhydre, amidon soluble, glycérol (85 %), stéarate de magnésium. *Enrobage :* stéarate de magnésium, saccharose, gomme arabique, dioxyde de titane, talc, macrogol 6000, Eudragit L 100 et S 100, huile de ricin, oxyde de fer jaune, cire d'abeille blanche, cire de carnauba, gomme laque.
Excipients à effet notoire : lactose (34,9 mg/cp), saccharose (23,4 mg/cp), huile de ricin (0,98 mg/cp).

Suppositoire :	*p suppos*
Bisacodyl (DCI)	10 mg

Excipients : glycérides hémisynthétiques solides (Witepsol W45).

DC INDICATIONS
Comprimé :
Traitement symptomatique de la constipation occasionnelle.
Suppositoire :
Traitement symptomatique de la constipation par dyschésie rectale.
Préparation aux examens endoscopiques du rectum.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Comprimé :
- Adulte : 1 ou 2 comprimés au maximum par jour.
- Enfant de 6 à 12 ans : 1 comprimé par jour pendant 2 à 10 jours.
  Les enfants jusqu'à 12 ans souffrant de constipation chronique ou persistante doivent être traités uniquement sous la direction d'un médecin.

Suppositoire :
Réservé à l'adulte.
1 suppositoire par jour, une demi-heure avant l'heure choisie pour l'évacuation intestinale.
La dose maximale quotidienne ne doit pas être dépassée.
Les suppositoires font généralement effet entre 10 et 30 minutes.

MODE D'ADMINISTRATION :
Comprimé :
Il est recommandé de commencer le traitement par la dose la plus faible. La dose pourra ensuite être ajustée jusqu'à la dose permettant d'obtenir des selles régulières.
La dose maximale quotidienne ne doit pas être dépassée.
Les comprimés doivent être avalés sans être croqués le soir (effet 10 heures après) ou le matin à jeun (effet 5 heures après), avec une quantité suffisante de liquide.
Éviter la prise simultanée de produits qui réduisent l'acidité du tractus gastro-intestinal supérieur, afin de ne pas dissoudre de façon prématurée l'enrobage du comprimé (cf Interactions).
Suppositoire :
Ils doivent être sortis de leur emballage et placés dans le rectum le bout plat en premier (pour éviter son rejet) pointe effilée vers le bas.
En raison du risque d'irritation rectale, l'administration de suppositoire doit être la plus courte possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- État de déshydratation sévère avec déplétion électrolytique.
- Maladies inflammatoires du côlon, rectocolites ulcéreuses, maladie de Crohn.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée, y compris des douleurs abdominales sévères associées à des nausées et vomissements pouvant indiquer une affection grave.
- Syndromes occlusifs ou subocclusifs.
- Enfants (suppositoire).
- Enfants de moins de 6 ans (comprimé).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Une utilisation prolongée (plus de 10 jours) est déconseillée ; la prise prolongée peut entraîner :
- la maladie des laxatifs avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydroélectrolytiques avec hypokaliémie ;
- une situation de dépendance avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage ; cette dépendance, de survenue variable selon les patients, peut se créer à l'insu du médecin.

Chez les patients à l'équilibre hydrique précaire (par exemple insuffisants rénaux ou patients âgés), Dulcolax doit être interrompu et ne doit être réinstauré que sous surveillance médicale, en raison du risque accru de déshydratation par pertes hydriques intestinales. Les symptômes peuvent être à type de soif et d'oligurie.

L'association de Dulcolax avec des médicaments donnant des torsades de pointes est déconseillée (cf Interactions).

Les patients peuvent présenter des rectorragies qui sont généralement d'intensité légère et spontanément résolutives. En cas de survenue des rectorragies, un médecin doit être consulté.

Des sensations vertigineuses et des syncopes, pouvant survenir au moment de la défécation, ont été rapportés.

Forme comprimé :
- Chez l'enfant, la prescription de laxatifs stimulants doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
- En raison de la présence de lactose (chaque comprimé contient 34,9 mg de lactose, soit 69,8 mg de lactose par dose journalière maximale recommandée chez l'adulte) et de saccharose (chaque comprimé contient 23,4 mg de saccharose, soit 46,8 mg de saccharose par dose journalière recommandée chez l'adulte), ce médicament est déconseillé en cas d'intolérance au fructose ou au galactose, de syndrome de malabsorption du glucose et/ou du galactose, ou de déficit en lactase de Lapp ou en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il est préférable de ne pas utiliser les suppositoires dans les cas de poussées hémorroïdaires, de fissures anales, de rectocolite hémorragique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes :
  - antiarythmiques : amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol ;
  - non antiarythmiques : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfénadine, vincamine.

  Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

  Utiliser un laxatif non stimulant.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
  Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.
  Utiliser un laxatif non stimulant.
- Autres hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco-, minéralo- par voie générale), tétracosactide. Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction. Utiliser un laxatif non stimulant.
- Comprimé : la prise simultanée de produits qui réduisent l'acidité du tractus gastro-intestinal supérieur, tels que les médicaments alcalins, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons ou le lait, doit être évitée afin de ne pas dissoudre de façon prématurée l'enrobage du comprimé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation du bisacodyl est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes.

ALLAITEMENT :

Les données cliniques montrent que ni la fraction active du bisacodyl, le BHPM (bis-(p-hydroxyphényl)-pyridyl-2-méthane), ni ses glucuronides ne sont excrétés dans le lait chez la femme saine qui allaite (limite de détection = 1 ng/ml).

Dulcolax peut donc être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les effets sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Dulcolax sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, les patients doivent être informés qu'ils peuvent présenter une réponse vasovagale (par exemple suite à des spasmes abdominaux, à la défécation) pouvant entraîner des sensations vertigineuses et/ou des syncopes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système classe-organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours du traitement sont les douleurs abdominales et les diarrhées.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions anaphylactiques, œdème de Quincke.

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : prurit généralisé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : déshydratation.
- Fréquence indéterminée : hypokaliémie.

Troubles du système nerveux :
- Peu fréquent : sensations vertigineuses.
- Rare : syncope.

Les cas de sensations vertigineuses ou de syncopes survenant après la prise de bisacodyl semblent correspondre à une réponse vasovagale (par exemple à des spasmes abdominaux, à la défécation).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, nausées.
- Peu fréquent : rectorragie, gêne anorectale (sensation de brûlure et douleur anorectale), vomissements.
- Rare : colite.

Suppositoire :

Comme pour tous les suppositoires à action laxative, un usage prolongé peut donner lieu à des sensations de brûlures anales et, exceptionnellement, des rectites congestives.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes en cas d'administration de doses élevées : des diarrhées, des crampes abdominales et une perte d'eau, de potassium et autres électrolytes cliniquement significative peuvent apparaître.

Un surdosage chronique de Dulcolax peut être à l'origine de diarrhées, de douleurs abdominales, d'hypokaliémie pouvant être associée à une faiblesse musculaire.

Une correction des troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne très importante peut être nécessaire. Ceci est particulièrement important chez les personnes âgées et les sujets jeunes. L'administration d'antispasmodiques peut être utile.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif stimulant (code ATC : A06 AB02 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Le bisacodyl est un laxatif d'action locale, appartenant à la famille des dérivés du phénylméthane.

Il augmente la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines.

Il en résulte une stimulation de la défécation, une réduction du temps de transit et un ramollissement des selles.

Le bisacodyl stimule la partie inférieure du tractus gastro-intestinal. Le bisacodyl n'altère pas la digestion ou l'absorption des calories ou nutriments essentiels au niveau de l'intestin grêle.

Délai d'action des comprimés : 5 à 10 heures.

Délai d'action des suppositoires : 10 à 30 minutes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale ou rectale seule, de petites quantités du médicament sont absorbées. Le bisacodyl est rapidement hydrolysé par les estérases de la muqueuse intestinale pour donner le principe actif bis-(p-hydroxyphényl)-pyridyl-2-méthane (BHPM) qui agit localement sans absorption.

La faible quantité absorbée est presque complètement conjuguée pour donner le glucuronide BHPM inactif.

Le BHPM est principalement éliminé par les fèces. La forme retrouvée dans les urines est la forme glucuronide BHPM.

La quantité retrouvée dans les urines est plus importante après une administration orale qu'après une administration rectale.

Le bisacodyl suit en partie le cycle entérohépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les signes observés dans les études de toxicité aiguë ont été des diarrhées, une diminution de l'activité motrice et une piloérection chez le rat à des doses de 2 g/kg et de 15 g/kg chez le chien.

Des études de toxicité par administration répétée chez le rat, le mini-porc et le singe rhésus, d'une durée allant jusqu'à 26 semaines, ont montré une diarrhée dose-dépendante sévère chez toutes les espèces à l'exception du mini-porc. Aucune modification histopathologique particulière, et notamment aucune néphrotoxicité, n'a été observée. Chez des rats traités pendant 32 semaines, le bisacodyl a induit des lésions prolifératives au niveau de la vessie ; ces lésions sont considérées comme spécifiques à l'espèce.

Le bisacodyl n'a montré aucun signe de génotoxicité dans les études standards de génotoxicité in vitro.

Dans une étude de cancérogénicité réalisée sur des souris transgéniques p53 pendant 26 semaines, aucune tumeur imputable au bisacodyl n'a été observée à des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg/jour.

Aucune étude de cancérogénicité conventionnelle sur le rat n'a été réalisée.

Les études de tératogénicité réalisées chez le rat et chez le lapin se sont révélées négatives pour des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez le lapin (800 fois la dose recommandée) et chez le rat jusqu'à 80 fois la posologie recommandée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans (comprimé et suppositoire).

Comprimé : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Suppositoire : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939069425 (1963/95, RCP rév 23.10.15) cp.
3400933966362 (1963/95, RCP rév 23.10.15) suppos.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DUODOPA®

lévodopa, carbidopa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel intestinal (blanc cassé à légèrement jaune) : Sachets de 100 ml contenus dans une cassette protectrice, boîte de 7.

COMPOSITION *p ml*

Lévodopa (DCI)	20 mg
Carbidopa (DCI) monohydratée exprimée en carbidopa	5 mg

Excipients : carmellose sodique, eau purifiée.

100 ml de gel contiennent 2000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).

DC INDICATIONS

Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Duodopa se présente sous forme de suspension dans un gel pour administration intestinale continue. Pour une administration à long terme, ce gel doit être administré directement dans le duodénum ou dans la partie haute du jéjunum à l'aide d'une pompe portable, par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée comprenant la mise en place d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne. Une gastro-jéjunostomie radiologique peut être envisagée de manière alternative si la gastrostomie endoscopique percutanée ne peut pas être réalisée pour une raison quelconque. La mise en place de la sonde et l'ajustement de la dose initiale doivent se faire en partenariat avec un service de neurologie.

Une sonde naso-duodénale/naso-jéjunale temporaire doit être envisagée pour déterminer si le patient répond favorablement à cette méthode de traitement avant qu'une sonde à demeure de gastrostomie endoscopique percutanée avec sonde jéjunale (sonde GEP-J) ne soit mise en place. Si le médecin estime que cette évaluation n'est pas nécessaire, la phase test naso-jéjunale peut être omise et le traitement instauré directement avec la mise en place de la sonde GEP-J.

La posologie sera adaptée individuellement afin d'obtenir une réponse clinique optimale, ce qui consiste à maximiser le temps « ON » utile pendant la journée en minimisant le nombre et la durée des périodes « OFF » (bradykinésie) et en minimisant le temps « ON » avec dyskinésies invalidantes (cf les recommandations sous la rubrique Posologie).

Duodopa doit être administré initialement en monothérapie. La prise d'un autre antiparkinsonien en association est possible si nécessaire. Utiliser pour l'administration du produit uniquement la pompe CADD-legacy 1400 (CE 0473). Un manuel d'utilisation de la pompe portable est fourni avec la pompe.

Le traitement avec Duodopa à l'aide d'une sonde à demeure peut être arrêté à tout moment en retirant la sonde et en laissant cicatriser la plaie. Le traitement doit ensuite être poursuivi avec des médicaments par voie orale, notamment l'association de lévodopa et de carbidopa.

POSOLOGIE :

La dose totale quotidienne de Duodopa se compose de trois doses ajustées individuellement : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus administrées sur environ 16 heures. En plus d'une administration diurne, une administration nocturne de Duodopa est possible si le tableau clinique le justifie.

Les cassettes de médicament sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées plus de 16 heures, même en cas de présence de produit résiduel. Ne pas réutiliser une cassette ouverte.

A la fin de la date limite de conservation, il est possible que la suspension vire légèrement au jaune. Ceci est sans influence sur la concentration du produit ou le traitement médical.

Dose matinale :

La dose matinale en bolus est administrée avec la pompe de manière à atteindre rapidement (dans un délai de 10 à 30 minutes) le niveau de dose thérapeutique. La dose doit être calculée sur la base de la dose matinale précédente de lévodopa à laquelle s'ajoute le volume de remplissage de la sonde. La dose matinale est généralement comprise entre 5 et 10 ml, ce qui correspond à 100-200 mg de lévodopa. La dose matinale totale ne doit pas dépasser 15 ml (300 mg de lévodopa).

Dose d'entretien continue :

La dose d'entretien peut être ajustée par paliers de 2 mg/heure (0,1 ml par heure). Cette dose doit être calculée en fonction de la prise quotidienne antérieure de lévodopa par le patient. En cas d'arrêt des traitements associés, la dose de Duodopa devra être adaptée. La dose d'entretien continue est ajustée individuellement. Elle doit être comprise à l'intérieur d'une fourchette de 1 à 10 ml/heure (20 à 200 mg de lévodopa/heure) et elle est habituellement de 2 à 6 ml/heure (40 à 120 mg de lévodopa/heure). La dose journalière maximale recommandée est de 200 ml (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une dose plus élevée peut se révéler nécessaire dans des cas exceptionnels.

Exemple :
- Prise quotidienne de lévodopa : 1640 mg/jour.
- Dose matinale en bolus : 140 mg = 7 ml (hors volume de remplissage de la sonde intestinale).
- Dose d'entretien continue : 1500 mg/jour.
  1500 mg/jour : 20 mg/ml = 75 ml de Duodopa par jour.
  L'administration est calculée sur 16 heures : 75 ml/16 heures = 4,7 ml/heure.

Doses supplémentaires en bolus :

Elles sont administrées selon les besoins si le patient devient hypokinétique au cours de la journée. La dose supplémentaire doit être ajustée individuellement, variant généralement entre 0,5 et 2,0 ml. Dans de rares cas, une dose plus élevée pourra être nécessaire. Si le besoin de doses supplémentaires quotidiennes est supérieur à 5 par jour, il conviendra d'augmenter la dose d'entretien.

Une fois que la dose initiale a été établie, l'ajustement précis de la dose matinale en bolus, de la dose d'entretien et des doses supplémentaires en bolus devra être réalisé pendant les semaines qui suivent le début du traitement.

Surveillance du traitement :

Une diminution brutale de l'efficacité du traitement marquée par des fluctuations motrices récurrentes doit conduire à soupçonner un déplacement de la partie distale de la sonde du duodénum/jéjunum dans l'estomac. Un contrôle radiologique sera alors pratiqué afin de déterminer la localisation de la sonde et l'on repositionnera son extrémité dans le duodénum/jéjunum.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Duodopa dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa.

Sujets âgés :

L'expérience d'utilisation de l'association lévodopa et carbidopa chez le sujet âgé est importante. Les doses pour tous les patients, y compris les patients âgés, sont ajustées individuellement par titration.

Insuffisance rénale/hépatique :

Aucune étude sur la pharmacocinétique de la carbidopa et de la lévodopa n'a été conduite chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. La dose de Duodopa est individualisée par titration afin d'obtenir l'effet optimal (qui correspond à des expositions plasmatiques à la lévodopa et à la carbidopa optimisées individuellement) ; par conséquent, les effets potentiels de l'insuffisance hépatique ou rénale sur l'exposition à la lévodopa et à la carbidopa sont indirectement pris en compte par la titration de la dose. La titration de la dose doit être réalisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interruption du traitement :

Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de besoin d'une diminution brutale de la posologie, ou s'il devient nécessaire d'interrompre le traitement par Duodopa, en particulier chez les patients recevant des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de suspicion ou de diagnostic de démence avec diminution de la vigilance, la pompe ne doit être manipulée que par l'infirmière ou par un aidant.

Lorsqu'une cassette va être utilisée, elle doit être connectée à la pompe portable et le système doit être relié à la sonde naso-duodénale ou à la sonde duodénale/jéjunale pour administrer le produit, conformément aux instructions fournies.

DC CONTRE-INDICATIONS

Duodopa est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Glaucome à angle fermé.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Arythmie cardiaque sévère.
- Accident vasculaire cérébral aigu.

Les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A sont contre-indiqués avec Duodopa. Ces inhibiteurs doivent être arrêtés au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par Duodopa. Duodopa peut être administré en même temps que la dose recommandée par le fabricant d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B (par exemple le chlorhydrate de sélégiline) (cf Interactions).

Duodopa est contre-indiqué en cas de contre-indications aux adrénergiques, par exemple : phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing.

Comme la lévodopa peut activer un mélanome malin, Duodopa ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde et précautions applicables à Duodopa sont les mêmes que pour les autres formes pharmaceutiques de lévodopa.
- Duodopa n'est pas recommandé pour le traitement des syndromes extrapyramidaux induits par les médicaments.
- Le traitement par Duodopa doit être administré avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire sévère, un asthme bronchique, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne, ou des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou de convulsions.
- Chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde avec des arythmies nodales ou ventriculaires résiduelles, la fonction cardiaque doit être surveillée avec un soin particulier pendant la période d'ajustement de la posologie initiale.
- Tous les patients traités par Duodopa doivent être étroitement surveillés afin de déceler le développement éventuel d'altérations de l'état mental, de dépression avec tendances suicidaires, ou d'autres changements psychiques graves. Les patients présentant des antécédents ou des symptômes de psychose doivent être traités avec précaution.
- L'administration concomitante de neuroleptiques inhibiteurs des récepteurs de la dopamine, en particulier les antagonistes des récepteurs D2, doit être effectuée avec précaution, et le patient doit être surveillé étroitement afin de contrôler l'apparition éventuelle d'une perte de l'effet antiparkinsonien ou d'une aggravation des symptômes parkinsoniens (cf également Interactions).
- Des patients souffrant de glaucome chronique à angle ouvert peuvent être traités par Duodopa avec précaution, à condition que la pression intraoculaire soit convenablement contrôlée et surveillée afin de détecter les éventuels changements de la pression intraoculaire.
- Duodopa peut induire une hypotension orthostatique. Par conséquent, Duodopa sera administré avec précaution chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique (cf également Interactions).
- La lévodopa a été associée à une somnolence ainsi qu'à des épisodes d'endormissement soudain chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ; par conséquent, la conduite d'un véhicule ou utilisation de machines doit être effectuée avec précaution chez ces patients (cf Conduite/Utilisation de machines).
- Un symptôme complexe évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, comprenant une rigidité musculaire, une augmentation de la température corporelle, des changements psychiques (par exemple agitation, confusion, coma) et une augmentation des concentrations sériques de créatine phosphokinase, a été notifié lors de l'arrêt brutal de médicaments antiparkinsoniens. Une rhabdomyolyse secondaire à un syndrome malin des neuroleptiques ou une dyskinésie sévère ont été observées rarement chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson. Par conséquent, les patients doivent être étroitement observés lorsque la posologie des associations lévodopa/carbidopa est brutalement réduite ou interrompue, en particulier si le patient est traité par des neuroleptiques. Il n'a été rapporté ni syndrome malin des neuroleptiques ni rhabdomyolyse en association avec Duodopa.
- Les patients doivent être régulièrement surveillés afin de déceler le développement éventuel d'un trouble du contrôle des pulsions. Les patients et les soignants doivent être informés que chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, dont Duodopa, il est possible que surviennent des symptômes comportementaux liés à un trouble du contrôle des pulsions tels que jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et alimentation compulsive. Il est recommandé de revoir le traitement si de tels symptômes apparaissent.
- Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé de développer un mélanome que la population générale. On ne sait pas si l'augmentation observée du risque est due à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Les patients et les médecins devront donc surveiller régulièrement la survenue éventuelle de mélanomes pendant l'utilisation de Duodopa, quelle que soit l'indication. Idéalement, des examens cutanés périodiques devront être réalisés par des personnes dûment qualifiées (dermatologues, par exemple).
- Si une anesthésie générale est nécessaire, le traitement par Duodopa peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être interrompu temporairement, Duodopa peut être repris à la même dose qu'auparavant dès que la prise orale de liquides est autorisée.
- La dose de Duodopa peut devoir être réduite afin d'éviter la dyskinésie induite par la lévodopa.
- Une évaluation périodique des fonctions hépatique, hématologique, cardiovasculaire et rénale est recommandée au cours d'un traitement prolongé par Duodopa.
- Duodopa contient de l'hydrazine, un produit de dégradation de la carbidopa qui peut être génotoxique et éventuellement carcinogène. La dose journalière moyenne recommandée de Duodopa est de 100 ml, soit 2 g de lévodopa et 0,5 g de carbidopa. La dose journalière maximale recommandée est de 200 ml. Ceci correspond à une exposition à l'hydrazine allant jusqu'à 4 mg/j en moyenne, et 8 mg/j au maximum. Les conséquences cliniques de cette exposition à l'hydrazine ne sont pas connues.
- En cas d'antécédent de chirurgie dans la partie supérieure de l'abdomen, des difficultés peuvent être rencontrées pour effectuer une gastrostomie ou une jéjunostomie.
- Les complications rapportées dans les études cliniques et les études post-marketing incluent : bézoard, iléus, érosion/ulcère du site d'implantation, hémorragie intestinale, ischémie intestinale, obstruction intestinale, perforation intestinale, invagination intestinale, pancréatite, péritonite, pneumopéritoine et infection de la plaie postopératoire. Les bézoards sont des concrétions d'aliments indigestes (tels que des fibres non digestibles émanant de légumes ou de fruits) retenus dans le tractus digestif. La plupart des bézoards sont retrouvés dans l'estomac mais les bézoards peuvent être rencontrés n'importe où dans le tractus digestif. Un bézoard situé près de l'extrémité du jéjunum peut être à l'origine d'une obstruction intestinale ou de la formation d'une invagination intestinale. Une douleur abdominale peut être un symptôme des complications mentionnées ci-dessus. Certains événements peuvent avoir des conséquences graves, comme la nécessité d'une intervention chirurgicale et/ou le décès. Les patients doivent informer leur médecin s'ils présentent l'un quelconque des symptômes associés aux événements ci-dessus.
- Une diminution de la capacité à manipuler le système (pompe, connexions tubulaires) peut entraîner des complications. Chez ces patients, un prestataire de soins (par exemple une infirmière, une aide-soignante ou un parent proche) doit assister le patient.
- Une aggravation brutale ou graduelle de la bradykinésie peut indiquer une obstruction du dispositif pour une raison quelconque, et nécessiter une investigation.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Des études d'interaction n'ont pas été réalisées avec Duodopa. Les interactions suivantes sont connues pour l'association lévodopa/carbidopa.

L'administration concomitante de Duodopa avec les médicaments suivants doit être effectuée avec précaution :
- Antihypertenseurs : une hypotension orthostatique symptomatique est survenue lorsque des associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase sont ajoutées au traitement de patients recevant déjà des antihypertenseurs. Un ajustement de la posologie de l'antihypertenseur peut être nécessaire.
- Antidépresseurs : des effets indésirables ont rarement été rapportés, notamment une hypertension et des dyskinésies, survenant à la suite de l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'associations carbidopa/lévodopa.
- Anticholinergiques : les anticholinergiques peuvent agir de manière synergique avec la lévodopa pour diminuer les tremblements. Cependant, leur utilisation simultanée peut exacerber les mouvements anormaux. Les anticholinergiques peuvent diminuer les effets de la lévodopa en retardant son absorption. Un ajustement de la dose de Duodopa peut être nécessaire.
- Inhibiteurs de la COMT (tolcapone, entacapone) : l'utilisation concomitante des inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) et de Duodopa peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. La posologie de Duodopa peut nécessiter un ajustement.
- Autres médicaments :

  Les antagonistes des récepteurs de la dopamine (certains neuroleptiques, notamment phénothiazines, butyrophénones et rispéridone ainsi que des antiémétiques, notamment le métoclopramide), les benzodiazépines, l'isoniazide, la phénytoïne et la papavérine peuvent réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa. Les patients recevant ces médicaments de manière simultanée avec Duodopa doivent être surveillés étroitement afin de déceler une éventuelle diminution de la réponse thérapeutique.

  Duodopa peut être administré de manière concomitante à un inhibiteur de la monoamine oxydase spécifique de la MAO de type B (par exemple le chlorhydrate de sélégiline) à la posologie recommandée. La posologie de la lévodopa peut nécessiter d'être réduite lorsqu'un inhibiteur sélectif de la MAO-B est ajouté. L'utilisation concomitante de sélégiline et de lévodopa/carbidopa a été associée à une hypotension orthostatique grave.

  L'amantadine exerce un effet synergique avec la lévodopa, et peut augmenter les effets indésirables liés à la lévodopa. Un ajustement de la posologie de Duodopa peut être nécessaire.

  Les sympathomimétiques peuvent augmenter les effets indésirables cardiovasculaires liés à la lévodopa.

  La lévodopa se chélate avec le fer dans le tractus gastro-intestinal, conduisant à une réduction de l'absorption de la lévodopa.

  Dans la mesure où la lévodopa est compétitive de certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être perturbée chez les patients recevant un régime alimentaire hyperprotéiné.

  Les effets de l'administration d'antiacides et de Duodopa sur la biodisponibilité de la lévodopa n'ont pas été étudiés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données, ou il existe des données limitées, sur l'utilisation de l'association lévodopa/carbidopa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Duodopa n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception sauf si les bénéfices pour la mère dépassent les risques éventuels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

La lévodopa et peut-être les métabolites de la lévodopa sont excrétés dans le lait maternel. Des données montrent que la lactation est supprimée au cours d'un traitement par la lévodopa.

On ne sait pas si la carbidopa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la carbidopa dans le lait.

Il n'y a pas de données suffisantes sur les effets de l'association lévodopa/carbidopa ou de leurs métabolites chez les nouveau-nés/nourrissons. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Duodopa.

FERTILITÉ :

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé lors des études précliniques avec la carbidopa ou la lévodopa non combinée. Les études de fertilité menées chez les animaux n'ont pas été conduites avec l'association lévodopa et carbidopa.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Duodopa peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La lévodopa et la carbidopa peuvent provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique. Par conséquent, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent être effectuées avec précaution. Aussi, il doit être conseillé aux patients traités par Duodopa présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain de s'abstenir de conduire ou d'exercer une activité (par exemple utiliser des machines) où une altération de la vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou exposer d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès, jusqu'à ce que ces épisodes ou cette somnolence à répétition aient disparu (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au médicament qui surviennent fréquemment avec le système Duodopa incluent les nausées et les dyskinésies.

Les effets indésirables liés au dispositif et à l'intervention chirurgicale qui surviennent fréquemment avec le système Duodopa incluent : douleur abdominale, complications liées à l'insertion du dispositif, formation excessive de tissu de granulation, érythème du site d'incision, infection de la plaie postopératoire, écoulement postopératoire, douleur opératoire et réaction au site opératoire.

La plupart de ces effets indésirables ont été rapportés au début des études, à la suite de la réalisation de la gastrostomie endoscopique percutanée et se sont produits au cours des 28 premiers jours.

Effets indésirables rapportés avec Duodopa :

La sécurité d'emploi de Duodopa a été comparée à celle de la formulation orale standard de lévodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) chez un total de 71 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ayant participé à une étude randomisée, en double aveugle, double placebo, contrôlée contre un produit actif, d'une durée de 12 semaines.

Des informations supplémentaires de sécurité d'emploi ont été recueillies dans le cadre d'une étude en ouvert de 12 mois chez 354 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et d'études d'extension en ouvert.

Une analyse a été réalisée chez les patients ayant reçu Duodopa dans toutes les études, quel que soit le plan de l'étude (en double aveugle ou en ouvert) afin de pouvoir réaliser un résumé des effets indésirables liés au médicament. Une autre analyse a été réalisée chez les patients ayant reçu Duodopa ou un gel de placebo via une sonde GEP-J afin de pouvoir réaliser un résumé des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif dans toutes les études, quel que soit le plan de l'étude (en double aveugle ou en ouvert).

Les effets indésirables liés au médicament, à l'intervention chirurgicale et au dispositif, classés en fonction des fréquences de survenue au cours du traitement, quelle que soit la cause attribuée, auxquels ont été ajoutés les effets indésirables identifiés après mise sur le marché de Duodopa sont présentés dans le tableau 1. Très fréquent[a] (⩾ 1/10), fréquent[a] (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent[b] (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare[b] (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence indéterminée après mise sur le marché.

Tableau 1 : Données sur les effets indésirables issues des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Effets indésirables liés au médicament	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée après mise sur le marché	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Prise de poids, augmentation des taux d'acides aminés (augmentation de l'acide méthylmalonique), augmentation de l'homocystéinémie, diminution de l'appétit, déficit en vitamine B_6, déficit en vitamine B_{12}
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Anxiété, dépression, insomnie
Fréquent	Rêves étranges, agitation, état confusionnel, hallucinations, comportement impulsif[c], troubles psychotiques, attaques de sommeil, troubles du sommeil
Peu fréquent	Suicide, démence, désorientation, humeur euphorique, peur, augmentation de la libido (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), cauchemars, tentatives de suicide
Rare	Pensées étranges
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dyskinésie, maladie de Parkinson
Fréquent	Vertiges, dystonie, céphalées, hypoesthésie, phénomène « *on-off* », paresthésies, polyneuropathie, somnolence, syncope, tremblement
Peu fréquent	Ataxie, convulsions, troubles de la marche
Affections oculaires	
Peu fréquent	Glaucome par fermeture de l'angle, blépharospasme, diplopie, neuropathie ischémique optique, vision trouble
Affections cardiaques	
Fréquent	Fréquence cardiaque irrégulière
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension orthostatique
Fréquent	Hypertension, hypotension
Peu fréquent	Phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, douleur oropharyngée, pneumonie par aspiration

Peu fréquent	Douleur thoracique, dysphonie
Rare	Respiration anormale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, constipation
Fréquent	Distension abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, dyspepsie, dysphagie, flatulences, vomissements
Peu fréquent	Hypersécrétion salivaire
Rare	Bruxisme, coloration anormale de la salive, glossodynie, hoquet
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Dermatite de contact, hyperhidrose, œdème périphérique, prurit, rash
Peu fréquent	Alopécie, érythème, urticaire
Rare	Coloration anormale de la sueur, mélanome malin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires, douleur cervicale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Incontinence urinaire, rétention urinaire
Peu fréquent	Chromaturie
Rare	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, douleur, asthénie
Peu fréquent	Malaise
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Chutes
Effets indésirables liés au dispositif et à l'intervention chirurgicale	
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection de la plaie postopératoire
Fréquent	Cellulite au site d'incision, infection postopératoire
Peu fréquent	Abcès postopératoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Gêne abdominale, douleur abdominale haute, péritonite, pneumopéritoine
Peu fréquent	Bézoard (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), colite ischémique, ischémie gastro-intestinale, obstruction gastro-intestinale, invagination intestinale, pancréatite, hémorragie de l'intestin grêle, ulcère de l'intestin grêle, perforation du côlon
Fréquence indéterminée après mise sur le marché	Perforation gastrique, perforation gastro-intestinale, ischémie de l'intestin grêle, perforation de l'intestin grêle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Formation excessive de tissu de granulation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Complications liées à l'insertion du dispositif[d]
Fréquent	Déplacement du dispositif, occlusion du dispositif
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Érythème au site d'incision, écoulement postopératoire, douleur postopératoire, réaction au site opératoire
Fréquent	Complication au niveau de la zone de stomie gastro-intestinale, douleur au site d'incision, iléus postopératoire, complication postopératoire, gêne postopératoire, hémorragie postopératoire

a) Effets indésirables observés au cours des essais cliniques. Les fréquences attribuées reflètent les fréquences des événements indésirables, quelle que soit la cause attribuée par l'investigateur.

b) Effets indésirables observés avec Duodopa pour lesquels les estimations de fréquence ne sont pas disponibles. Les fréquences attribuées sont basées sur les données historiques de la lévodopa/carbidopa orale.

c) Trouble du contrôle des pulsions : jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, dont Duodopa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

d) La complication liée à l'insertion du dispositif a été un effet indésirable fréquemment rapporté à la fois avec la sonde naso-jéjunale et avec la sonde GEP-J. Cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'au moins l'un des effets indésirables suivants avec la sonde naso-jéjunale : douleur oropharyngée, distension abdominale, douleur abdominale, gêne abdominale, douleur, irritation de la gorge, lésion gastro-intestinale, hémorragie œsophagienne, anxiété, dysphagie et vomissements. Pour la sonde GEP-J, cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'au moins l'un des effets indésirables suivants : douleur abdominale, gêne abdominale, distension abdominale, flatulences ou pneumopéritoine. Les autres effets indésirables non graves qui ont été rapportés en même temps que la complication liée à l'insertion du dispositif incluent : gêne abdominale, douleur abdominale haute, ulcère duodénal, ulcère duodénal hémorragique, duodénite érosive, gastrite érosive, hémorragie gastro-intestinale, péritonite, pneumopéritoine, ulcère de l'intestin grêle.

Le déplacement de la sonde intestinale vers l'arrière en direction de l'estomac ou l'occlusion du dispositif conduit à la réapparition de fluctuations motrices.

Les effets indésirables supplémentaires suivants (listés avec les termes préférés MedDRA) ont été observés avec la lévodopa/carbidopa orale et pourraient se produire avec Duodopa : rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (⩾ 1/100 000 à < 1/10 000).

Tableau 2 : Effets indésirables observés avec la lévodopa/carbidopa orale

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie hémolytique
Très rare	Agranulocytose
Affections du système nerveux	
Rare	Trismus, syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Rare	Syndrome de Claude Bernard-Horner, mydriase, crises oculogyres
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Angiœdème, purpura rhumatoïde (syndrome de Schönlein-Henoch)

Examens biologiques :

Les anomalies biologiques suivantes ont été notifiées avec un traitement par la lévodopa/carbidopa, et doivent par conséquent être prises en considération lors du traitement des patients par Duodopa : augmentation de l'urée, des phosphatases alcalines, de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH, de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide urique, test de Coombs positif, et diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite. La présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans l'urine a été notifiée. L'association lévodopa/carbidopa, et par conséquent Duodopa, peut provoquer un résultat faux positif lorsque les cétones urinaires sont testées à l'aide d'une bandelette urinaire ; cette réaction n'est pas modifiée en portant l'échantillon d'urine à ébullition. L'utilisation des méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des résultats faux négatifs pour la glycosurie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les principaux symptômes d'un surdosage de lévodopa/carbidopa sont les dystonies et les dyskinésies. Le blépharospasme peut être un signe précoce de surdosage.

Le traitement d'un surdosage aigu de Duodopa est généralement le même que celui d'un surdosage aigu de lévodopa. Cependant, la pyridoxine n'a aucun effet antagoniste sur l'action de Duodopa. Une surveillance électrocardiographique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif afin de déceler l'éventuel développement d'arythmies cardiaques ; le cas échéant, un traitement antiarythmique approprié doit être mis en place. La possibilité d'association médicamenteuse doit être prise en considération. Actuellement, aucune expérience de traitement par dialyse n'a été rapportée, par conséquent son intérêt dans le traitement d'un surdosage n'est pas connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsonien, lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase (code ATC : N04BA02).

Mécanisme d'action :

Duodopa est une association de lévodopa et de carbidopa (rapport 4/1) en suspension dans un gel pour perfusion entérale continue dans la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie sévères. La lévodopa est un précurseur métabolique de la dopamine qui soulage les symptômes de la maladie de Parkinson après décarboxylation en dopamine dans le cerveau. La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hématoencéphalique, inhibe la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa, ce qui veut dire que de plus grandes quantités de lévodopa deviennent disponibles pour être transportées vers le cerveau et y subir une transformation en dopamine. S'il n'était pas administré de la carbidopa en même temps, l'obtention de l'effet recherché exigerait une dose très supérieure de lévodopa. La perfusion entérale de doses individualisées de Duodopa maintient les concentrations plasmatiques de lévodopa à un niveau stable à l'intérieur des fenêtres thérapeutiques individuelles.

Effets pharmacodynamiques :

Le traitement par perfusion entérale avec Duodopa réduit les fluctuations motrices et diminue le temps *« OFF »* pour les patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson recevant depuis de nombreuses années un traitement à base de lévodopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase sous la forme de comprimés. Les fluctuations motrices et les hyper-/dyskinésies sont réduites grâce à une moindre variabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa par rapport à la lévodopa/carbidopa orale, ce qui permet un traitement dans une fenêtre thérapeutique étroite. L'effet thérapeutique sur les fluctuations motrices et les hyper-/dyskinésies s'obtient souvent au cours de la première journée de traitement.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité de Duodopa a été confirmée dans deux études de phase III de design identique, multicentriques, randomisées, en double aveugle, double placebo, contrôlées contre un produit actif, en groupes parallèles, de 12 semaines, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de Duodopa *versus* la lévodopa/carbidopa 100/25 mg en comprimés. Les études ont été conduites chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices persistantes malgré un traitement par lévodopa/carbidopa orale et d'autres médicaments antiparkinsoniens disponibles optimisé ; elles ont inclus au total 71 patients. Les résultats des deux études ont été regroupés et une seule analyse a été réalisée.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, à savoir la variation du temps *« OFF »* normalisé (entre la visite initiale et la visite finale de l'étude) sur la base des données du *Parkinson's Disease Diary*© avec utilisation de la méthode du report de la dernière valeur observée, a démontré une différence des moyennes des moindres carrés (MC) statistiquement significative en faveur du groupe de traitement Duodopa (tableau 3).

Les résultats du critère principal d'évaluation ont été confirmés par une analyse MMRM (modèle mixte de mesures répétées) qui a examiné la variation du critère entre la visite d'inclusion et chacune des visites de suivi de l'étude. Cette analyse du temps *« OFF »* a montré une amélioration plus importante statistiquement significative dans le groupe Duodopa *versus* le groupe lévodopa/carbidopa orale à la semaine 4 ; cette amélioration a été statistiquement significative aux semaines 8, 10 et 12.

Cette variation du temps *« OFF »* a été associée à une différence des moyennes des MC statistiquement significative par rapport à l'inclusion pour le temps *« ON »* quotidien moyen normalisé sans dyskinésies gênantes, entre le groupe de traitement par Duodopa et le groupe contrôle traitement actif, sur la base des données du *Parkinson's Disease Diary*©.

Les valeurs à l'inclusion ont été recueillies 3 jours avant la randomisation et après 28 jours de standardisation du traitement oral.

Tableau 3 : Variation du temps *« OFF »* et du temps *« ON »* sans dyskinésies gênantes entre l'inclusion et la visite finale de l'étude

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne (ET) (heures)	Valeur finale (ET) (heures)	Moyenne des MC (ES) de la variation (heures)	Moyenne des MC (ES) de la différence (heures)	Valeur de *p*
Mesure principale						
Temps « OFF »						
Contrôle actif *	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	– 2,14 (0,66)		
Duodopa	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	– 4,04 (0,65)	– 1,91 (0,57)	0,0015
Mesure secondaire						
Temps « ON » sans dyskinésies gênantes						
Contrôle actif *	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

ET = écart type ; ES = erreur standard.

* Groupe contrôle traitement actif, lévodopa/carbidopa orale 100/25 mg comprimés.

Les analyses des autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, dans l'ordre de la procédure de tests hiérarchisés, ont montré des résultats statistiquement significatifs pour Duodopa comparativement à la lévodopa/carbidopa orale pour les paramètres suivants : index résumé du questionnaire de la maladie de Parkinson (*Parkinson's Disease Questionnaire,* PDQ-39) (index relatif à la qualité de vie dans la maladie de Parkinson), score à l'échelle des impressions cliniques globales (*Clinical Global Impression,* CGI-I) et score à l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson partie II (*Unified Parkinson's Disease Scale,* UPDRS II) (activités de la vie quotidienne (AVQ)). L'index résumé PDQ-39 a montré une diminution de 10,9 points à la semaine 12 par rapport à l'inclusion. Les autres critères secondaires d'évaluation, le score UPDRS III, l'index résumé EQ-5D et le score total ZBI, n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique sur la base de la procédure des tests hiérarchisés.

Une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, en un seul groupe, a été conduite afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de Duodopa sur 12 mois chez 354 patients. La population cible était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices persistantes malgré un traitement par les médicaments antiparkinsoniens disponibles optimisé. Le temps *« OFF »* quotidien moyen normalisé a diminué de 4,44 heures entre le début et la fin de l'étude (6,77 heures à la visite initiale et 2,32 heures à la visite finale), avec une augmentation correspondante de 4,8 heures du temps *« ON »* sans dyskinésies.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi de Duodopa chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie et l'utilisation de Duodopa n'est donc pas recommandée dans cette population.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Duodopa est administré via une sonde introduite directement dans le duodénum ou le jéjunum. La lévodopa est absorbée rapidement et efficacement au niveau de l'intestin par l'intermédiaire d'un système de transport des acides aminés à haute capacité. La biodisponibilité absolue de la lévodopa à partir de la lévodopa/carbidopa orale en comprimés à libération immédiate est comprise entre 84 % et 99 %. Une analyse pharmacocinétique de la population inter-études a suggéré que la biodisponibilité de la lévodopa donnée sous forme de Duodopa est comparable à celle de la lévodopa donnée sous forme de lévodopa/carbidopa orale (100/25 mg) en comprimés.

Dans une étude de phase I, l'administration intrajéjunale de Duodopa a permis d'atteindre rapidement les taux plasmatiques thérapeutiques de lévodopa et a maintenu des taux de lévodopa constants sur toute la durée de la perfusion. Après la fin de la perfusion, les taux de lévodopa ont diminué rapidement (Figure 1). La variabilité intra-sujet des concentrations plasmatiques de lévodopa à partir de la 2e heure et jusqu'à la 16e heure après le début de la perfusion a été faible (13 %).

Figure 1. Courbe des concentrations plasmatiques de lévodopa (moyenne ± écart type) en fonction du temps avec une perfusion de Duodopa de 16 heures

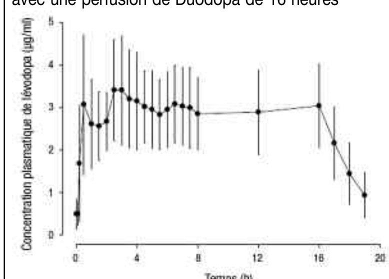

Dans une étude de phase III de Duodopa en double aveugle, contrôlée contre un produit actif, la variabilité intra-sujet des concentrations plasmatiques de lévodopa a été moindre chez les patients traités par Duodopa (21 %) comparativement aux patients traités par la lévodopa/carbidopa orale en comprimés encapsulés à 100/25 mg (67 %).

Distribution :

La lévodopa est administrée conjointement avec de la carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase, ce qui augmente la biodisponibilité de la lévodopa et en diminue la clairance. La clairance et le volume de distribution sont respectivement de 0,3 l/h/kg et de 0,9 à 1,6 l/kg pour la lévodopa lorsqu'elle est associée à un inhibiteur de la décarboxylase. Le coefficient de partage entre les globules rouges pour la lévodopa et le plasma est d'environ 1.

La fixation de la lévodopa aux protéines plasmatiques est négligeable (environ 10 %-30 %). La lévodopa est transportée jusque dans le cerveau par le mécanisme de transport des acides aminés volumineux neutres. La fixation de la carbidopa aux protéines plasmatiques est d'environ 36 %. La carbidopa ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

Biotransformation et élimination :

En cas d'administration avec la carbidopa, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de l'ordre de 1,5 heure. La lévodopa est complètement éliminée par métabolisme et les métabolites formés sont excrétés principalement dans les urines. Il y a quatre voies métaboliques connues, mais la lévodopa est principalement éliminée par les voies métaboliques enzymatiques de l'acide aminé aromatique décarboxylase (AAAD) et de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Les autres voies du métabolisme sont la transamination et l'oxydation. La décarboxylation de la lévodopa en dopamine par l'intermédiaire de l'AAAD est la voie enzymatique majeure en l'absence d'administration concomitante d'un inhibiteur enzymatique. Lors de l'administration conjointe de lévodopa et de carbidopa, l'enzyme décar-

boxylase est inhibée de telle sorte que c'est le métabolisme via la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) qui devient la voie métabolique dominante. La O-méthylation de la lévodopa par la COMT aboutit à la formation de 3-O-méthyldopa.

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux (acide α-méthyl-3-méthoxy-4- hydroxyphénylpropionique et acide α-méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique). Ces 2 métabolites sont éliminés principalement dans les urines sous forme inchangée ou sous forme glucuronoconjuguée. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale. La demi-vie d'élimination de la carbidopa est d'environ 2 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Les diminutions des fluctuations de la concentration plasmatique de lévodopa diminuent les fluctuations de la réponse au traitement. La dose nécessaire de lévodopa varie considérablement dans la maladie de Parkinson à un stade avancé et il importe d'ajuster individuellement la dose sur la base de la réponse clinique. Aucun phénomène de tolérance ou de dépendance avec le temps n'a été observé pour Duodopa.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme sur la base d'études standards portant sur la sécurité d'emploi et la pharmacologie, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité et le potentiel carcinogène. Au cours des études sur la toxicité sur la reproduction, la lévodopa comme l'association carbidopa/lévodopa ont provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

L'hydrazine est un produit de dégradation de la carbidopa. Au cours des études chez l'animal, l'hydrazine a montré une toxicité systémique notable, en particulier en cas d'exposition par inhalation. Ces études ont mis en évidence une hépatotoxicité de l'hydrazine, une toxicité au niveau du système nerveux central (bien que non retrouvée après traitement par voie orale), et une génotoxicité ainsi qu'un pouvoir carcinogène (cf également rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 15 semaines.
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la cassette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Utiliser immédiatement. Le produit doit être utilisé pendant 16 heures au maximum une fois sorti du réfrigérateur. Éliminer tout produit non utilisé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cassettes à usage unique.
Ne pas réutiliser une cassette ouverte.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Les cassettes vides/utilisées devront être restituées à la pharmacie pour destruction.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936511002 (2004, RCP rév 19.09.17).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9268000 (sachet) : 94,905 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession, avec prise en charge à 65 %.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

DUOFILM ®

acide salicylique, acide lactique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale : Flacon de 15 ml.

COMPOSITION	p 100 g
Acide salicylique	16,7 g
Acide lactique	16,7 g

Excipient : collodion souple (fulmicoton, alcool à 90 % v/v, éther).

DC INDICATIONS

Traitement des verrues plantaires, des verrues vulgaires de la main et des « verrues mosaïques ».

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Usage externe.
- Savonner et rincer soigneusement l'endroit à traiter. Sécher.
- A l'aide du pinceau, appliquer le liquide sur la verrue sans déborder sur la peau saine.
- L'application est à renouveler tous les jours, de préférence le soir, pendant 6 à 12 semaines environ. Une interruption précoce du traitement peut entraîner des rechutes. Si l'application est effectuée le matin, protéger avec un petit pansement adhésif.
- Tous les 2 ou 3 jours, frotter doucement la surface des verrues avant l'application avec une lime en carton ou une pierre ponce en évitant de faire saigner et de manière à supprimer la partie superficielle rugueuse de la verrue.
  Si un saignement se produit, arrêter le traitement pendant 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance ou allergie à l'acide salicylique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser pour les verrues du visage et des organes génitaux.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation de ce produit peut entraîner des phénomènes d'irritation accompagnés parfois de sensation de brûlure et de formation de croûtes. Dans ce cas, arrêter rapidement les applications et consulter le médecin.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Risque de brûlures en cas de surdosage.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
Produit inflammable. Bien refermer le flacon après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932463749 (1981, RCP rév 16.01.14).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd, Finisklin Business Park, Sligo, Irlande.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

DUOPLAVIN ®

clopidogrel, acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 75 mg/75 mg (ovale ; légèrement biconvexe, gravé « C75 » sur une face et « A75 » sur l'autre face ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 30 x 1, sous plaquettes thermoformées, pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION	p cp
Clopidogrel (DCI) hydrogène sulfate exprimé en clopidogrel	75 mg
Acide acétylsalicylique, ou AAS	75 mg

Excipients : Noyau : mannitol (E421), macrogol 6000, cellulose microcristalline, hyprolose faiblement substituée, amidon de maïs, huile de ricin hydrogénée, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. *Enrobage :* lactose monohydraté, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518), oxyde ferrique jaune (E172). *Agent polissant :* cire de carnauba.
Excipients à effet notoire : lactose (7 mg/cp) ; huile de ricin hydrogénée (3,3 mg/cp).

DC INDICATIONS

DuoPlavin est indiqué en prévention secondaire des événements liés à l'athérothrombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :
- syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

Pour plus d'information, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte et chez le sujet âgé :
DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg.
DuoPlavin est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément.
- Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximal a été constaté à 3 mois (cf Pharmacodynamie). En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.
- Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (cf Pharmacodynamie). En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

En cas d'oubli d'une prise :
- si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel ;
- si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose.

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de DuoPlavin chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. DuoPlavin n'est pas recommandé dans cette population.

Chez l'insuffisant rénal :
DuoPlavin ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Chez l'insuffisant hépatique :
DuoPlavin ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

En raison de la présence des deux composants dans le médicament :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive, telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne.

De plus, en raison de la présence de l'AAS :
- Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Troisième trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Saignements et troubles hématologiques :
En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une numération-formule sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (cf Effets indésirables). DuoPlavin étant une association de deux antiagrégants plaquettaires, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une autre pathologie et chez les patients traités par d'autres AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, héparine, anti-GPIIb-IIIa, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), thrombolytiques, ou par un autre médicament associé à un risque de saignement tel que pentoxifylline (cf Interactions).

Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie. L'administration simultanée de DuoPlavin et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (cf Interactions).

Les malades doivent informer leurs médecins et dentistes du traitement par DuoPlavin avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, la nécessité d'une bithérapie antiagrégante doit être réévaluée et le traitement par un seul antiagrégant plaquettaire doit être envisagé. Si le traitement doit être temporairement arrêté, il convient d'interrompre le traitement par DuoPlavin 7 jours avant l'intervention.

DuoPlavin allonge le temps de saignement et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastro-intestinales et intraoculaires).

Les malades doivent être informés que le traitement par DuoPlavin est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent consulter un médecin en cas de saignement anormal (par sa localisation ou sa durée).

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) :
De très rares cas de purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel, parfois après un court délai d'exposition. Cette affection est caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des troubles neurologiques, des troubles de la fonction rénale ou de la fièvre. Le PTT est une affection d'évolution potentiellement fatale, qui impose un traitement rapide incluant la plasmaphérèse.

Hémophilie acquise :
Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation de prolongation du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, une hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients chez lesquels le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge par un spécialiste et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.

Accident ischémique transitoire récent ou accident vasculaire cérébral récent :
Chez les patients ayant fait récemment un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral, lesquels sont à haut risque de récidives d'événements ischémiques, l'association de l'AAS et du clopidogrel a montré une augmentation des saignements majeurs. Aussi, une telle association doit être envisagée avec prudence en dehors des situations cliniques où celle-ci a montré un bénéfice.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) :
Pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (cf Interactions pour la liste des inhibiteurs du CYP2C19 ; cf aussi Pharmacocinétique).

Substrats du CYP2C8 :
La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8 (cf Interactions).

Réactions croisées entre thiénopyridines :
Des réactions croisées entre thiénopyridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une thiénopyridine (telle que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) (cf Effets indésirables). Les thiénopyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères telles qu'un rash, un angiœdème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopénie ou une neutropénie. Les patients ayant un antécédent de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiénopyridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiénopyridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une thiénopyridine.

En raison de la présence d'AAS, la prudence est requise :
- Chez les patients présentant un antécédent d'asthme ou de réactions allergiques, ces patients présentant un risque accru d'hypersensibilité.
- Chez les patients présentant une goutte, les concentrations d'acide urique étant augmentées par de faibles doses d'AAS.
- Chez l'enfant de moins de 18 ans, en raison d'un lien possible avec le syndrome de Reye, qui est une maladie très rare à l'issue parfois fatale.
- Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), en raison du risque d'hémolyse (cf Effets indésirables). Ce médicament doit être administré sous contrôle médical strict chez ces patients.
- L'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'il est pris avec l'AAS. Les patients doivent être informés du risque de lésions gastro-intestinales et de saignement en cas de prise d'alcool lors du traitement par clopidogrel + AAS, en particulier si la consommation d'alcool est chronique ou importante (cf Interactions).

Troubles gastro-intestinaux (GI) :
DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou d'hémorragie gastroduodénale, ou des symptômes mineurs digestifs hauts car ceux-ci peuvent être dus à une ulcération gastrique pouvant entraîner une hémorragie gastrique. Des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des douleurs gastriques, brûlures d'estomac, nausées, vomissements et saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Des symptômes gastro-intestinaux, tels que la dyspepsie, sont fréquents et peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Les médecins doivent rester vigilants face à des signes d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux, et ce même en l'absence d'antécédents de troubles gastro-intestinaux. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des effets indésirables gastro-intestinaux potentiels et de la conduite à tenir (cf Effets indésirables).

Chez les patients recevant de manière concomitante du nicorandil et des AINS, y compris AAS et ASL, il existe un risque accru de complications graves telles que ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie (cf Interactions).

Excipients :
DuoPlavin contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée susceptible de causer des troubles gastriques ou une diarrhée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Médicaments associés à un risque de saignement :
  Il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être réalisée avec prudence.
- Anticoagulants oraux :
  L'administration simultanée de DuoPlavin et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Bien que l'administration de 75 mg/j de clopidogrel n'ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine, ni l'INR (International Normalized Ratio) chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'association du clopidogrel et de la warfarine augmente le risque de saignement, en raison de leurs effets indépendants sur l'hémostase.
- Anti-GPIIb-IIIa :
  DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti-GPIIb-IIIa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparine :
  Dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre DuoPlavin et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Thrombolytiques :
  La tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. La fréquence des saignements cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (cf Effets indésirables). La tolérance de l'administration simultanée de DuoPlavin et d'autres thrombolytiques n'ayant pas été formellement établie, cette association devra être entreprise avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- AINS :
  Une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet sur l'agrégation plaquettaire de faibles doses d'aspirine. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes sur l'extrapolation de données *ex vivo* à des situations cliniques ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet notable au plan clinique n'est considéré comme plausible en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).
- Métamizole :
  Le métamizole peut réduire les effets de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose en prévention cardiovasculaire.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :
  Les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence.
- Interactions entre le clopidogrel et d'autres médicaments :
  Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
  Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et efavirenz.
  Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :
  L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45 % (à la dose de charge) et de 40 % (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué de 39 % (à la dose de charge) et de 21 % (à la dose d'entretien). Une interaction similaire est attendue avec l'ésoméprazole.
  Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une diminution moins prononcée de l'exposition au métabolite actif a été observée avec le pantoprazole ou le lansoprazole.
  Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont diminué de 20 % (à la dose de charge) et de 14 % (à la dose d'entretien) lors de l'association de 80 mg de pantoprazole en une prise par jour. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a également diminué de 15 % et 11 %, respectivement. Ces résultats indiquent que le pantoprazole peut être associé au clopidogrel.
  Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H_2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.
  Autres médicaments :
  Plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (PK) entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital ou d'estrogènes.
  L'administration concomitante du clopidogrel n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ni ceux de la théophylline. Les antiacides n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du clopidogrel.
  Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association du tolbutamide et de la phénytoïne (qui sont métabolisés par le CYP2C9) avec le clopidogrel est bien tolérée.
  Substrats du CYP2C8 : il a été montré que le clopidogrel augmentait l'exposition au répaglinide chez des volontaires sains. Des études *in vitro* ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide est due à l'inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par métabolisation par le CYP2C8 (par exemple, le répaglinide, le paclitaxel) doit être réalisée avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Interactions entre l'AAS et d'autres médicaments :
  Les interactions avec les médicaments suivants ont été rapportées avec l'AAS :
  - Uricosuriques (benzbromarone, probénécide, sulfinpyrazone) :
    La prudence est recommandée en raison de la possibilité d'inhibition par l'AAS de l'effet des uricosuriques par élimination compétitive de l'acide urique.
  - Méthotrexate :
    En raison de la présence d'AAS, le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine doit être utilisé avec prudence avec DuoPlavin car l'AAS peut inhiber l'élimination rénale du méthotrexate, pouvant entraîner une toxicité médullaire.
  - Ténofovir :
    L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.
  - Acide valproïque :
    L'administration concomitante de salicylés et d'acide valproïque peut entraîner une diminution de la liaison aux protéines et l'inhibition du métabolisme de l'acide valproïque entraînant une augmentation des taux sériques d'acide valproïque total et libre.
  - Vaccin contre la varicelle :
    Il est recommandé que les patients ne reçoivent pas de salicylés pendant une durée de six semaines après avoir été vaccinés contre la varicelle. Des cas de syndrome de Reye sont survenus après l'utilisation de salicylés lors d'infections de varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Acétazolamide :
    La prudence est recommandée en cas d'association d'acétazolamide et de salicylés en raison d'un risque augmenté d'acidose métabolique.
  - Nicorandil : chez les patients recevant de manière concomitante du nicorandil et des AINS, y compris AAS et ASL, il existe un risque accru de complications graves telles que ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Autres interactions avec l'AAS :
    Des interactions ont également été rapportées à des doses plus élevées d'AAS (doses anti-inflammatoires) avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), phénytoïne, bêtabloquants, diurétiques et antidiabétiques oraux.
  - Alcool :
    L'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'il est pris avec l'AAS. Les patients doivent être informés du risque de lésions gastro-intestinales et de saignement en cas de prise d'alcool lors du traitement par clopidogrel + AAS, en particulier si la consommation d'alcool est chronique ou importante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres interactions avec le clopidogrel et l'AAS :
  Plus de 30 000 patients inclus dans des essais cliniques avec du clopidogrel et de l'AAS à des doses inférieures ou égales à 325 mg par jour ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti-GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre DuoPlavin et certains médicaments couramment utilisés chez les patients présentant une maladie athérothrombotique n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de DuoPlavin pendant la grossesse. DuoPlavin ne doit pas être utilisé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par clopidogrel et AAS.
En raison de la présence d'AAS, DuoPlavin est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.
Clopidogrel :
Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de clopidogrel pendant la grossesse, il est préférable de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse.
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
AAS :

- Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour) : des études cliniques montrent que l'administration de doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans des utilisations obstétricales restreintes et sous surveillance spécialisée s'est révélée sûre.
- Doses comprises entre 100 et 500 mg/jour : dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'AAS à des doses comprises entre 100 et 500 mg/jour, les mêmes recommandations que pour les doses supérieures ou égales à 500 mg s'appliquent pour cette posologie (voir ci-après).
- Doses de 500 mg/jour et plus : l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine est susceptible d'entraîner des effets nocifs sur le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Des études épidémiologiques sur l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine en début de grossesse montrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires a augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine a mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Jusqu'à la 24[e] semaine d'aménorrhée (5[e] mois de grossesse), l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré sauf si cela s'avère clairement nécessaire. L'administration d'AAS chez la femme souhaitant concevoir ou jusqu'à la 24[e] semaine d'aménorrhée (5[e] mois de grossesse) devra être réalisée à la dose la plus faible et la durée du traitement la plus courte possible.

A partir du début du 6[e] mois de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine peuvent exposer :

- le fœtus à : une toxicité cardiopulmonaire (avec une fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) ; un dysfonctionnement rénal pouvant entraîner une insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse : à un allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses ; une diminution des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

ALLAITEMENT :
Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. L'AAS est excrété dans le lait maternel en quantité limitée. L'allaitement devra donc être arrêté pendant le traitement par DuoPlavin.

FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données de fertilité en cas de traitement par DuoPlavin. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel. On ne sait pas si l'AAS aux doses contenues dans DuoPlavin peut altérer la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

DuoPlavin n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 42 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 30 000 ont été traités par clopidogrel et AAS, et plus de 9000 traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours de 4 grandes études, l'étude CAPRIE (étude comparant le clopidogrel seul à l'AAS) et les études CURE, CLARITY et COMMIT (études comparant le clopidogrel associé avec l'AAS à l'AAS seul) sont présentés ci-après. Dans CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est révélée comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.
Les saignements sont les effets indésirables le plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.
Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale des saignements a été de 9,3 %. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.
Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6 % pour l'association clopidogrel + AAS et de 6,3% pour l'AAS.
Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe AAS seul. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.
Dans COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables survenus soit avec le clopidogrel seul, soit avec l'AAS seul, soit avec l'association clopidogrel + AAS, pendant les études cliniques ou spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système-classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie
Rare	Neutropénie, y compris neutropénie sévère
Très rare, fréquence indéterminée	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), insuffisance médullaire *, aplasie médullaire, pancytopénie, bicytopénie *, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections cardiaques	
Très rare, fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis (angine vasospastique d'origine allergique/infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique * ou au clopidogrel * *
Affections du système immunitaire	
Très rare, fréquence indéterminée	Choc anaphylactique *, maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) * *, aggravation des symptômes d'allergie alimentaire *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare, fréquence indéterminée	Hypoglycémie *, goutte * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Très rare, fréquence indéterminée	Hallucinations, confusion

Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés en particulier chez le sujet âgé), céphalée, paresthésie, étourdissement
Très rare, fréquence indéterminée	Troubles du goût
Affections oculaires	
Peu fréquent	Saignement oculaire (conjonctival, intraoculaire, rétinien)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertige
Très rare, fréquence indéterminée	Perte de l'audition * ou acouphènes *
Affections vasculaires	
Fréquent	Hématome
Très rare, fréquence indéterminée	Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite (incluant le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein *), hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis
Très rare, fréquence indéterminée	Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles, œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique *
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie
Peu fréquent	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence
Rare	Hémorragie rétropéritonéale
Très rare, fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite, troubles du tube digestif haut (œsophagite, ulcération œsophagienne, perforation, gastrite érosive, duodénite érosive ; ulcères/perforations gastroduodénaux) *, troubles du tube digestif bas (ulcères de l'intestin grêle [jéjunum, iléon] et du gros intestin [côlon, rectum], colite et perforation intestinale) *, symptômes digestifs hauts tels que gastralgie * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; ces réactions gastro-intestinales liées à l'AAS peuvent ou non être associées à une hémorragie et peuvent se produire quelle que soit la dose d'AAS et chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves * ; colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite, pancréatite aiguë dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique *
Affections hépatobiliaires	
Très rare, fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique, principalement hépatocellulaire *, hépatite, élévation des enzymes hépatiques *, anomalie des tests de la fonction hépatique, hépatite chronique *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Contusion
Peu fréquent	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)
Très rare, fréquence indéterminée	Éruption bulleuse (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angiœdème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan, érythème pigmenté fixe *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare, fréquence indéterminée	Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Très rare, fréquence indéterminée	Insuffisance rénale *, insuffisance rénale aiguë (particulièrement chez les patients souffrant déjà d'une insuffisance rénale, d'une décompensation cardiaque, d'un syndrome néphrétique, ou traités avec des diurétiques) *, glomérulonéphrite, augmentation de la créatinine sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Saignement au point d'injection
Très rare, fréquence indéterminée	Fièvre, œdème *
Investigations	
Peu fréquent	Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes

* Information provenant de données publiées pour l'AAS, avec fréquence indéterminée.

** Information relative au clopidogrel, avec fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Clopidogrel :
Le surdosage peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement. Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel.

AAS :
Les symptômes suivants sont associés à une intoxication modérée : étourdissement, céphalée, acouphènes, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissement et douleurs gastriques).
Les intoxications sévères entraînent de graves perturbations de l'équilibre acidobasique. Le premier effet est une hyperventilation menant à une alcalose respiratoire. Une acidose respiratoire intervient dans un second temps en raison d'une dépression du centre respiratoire. Une acidose métabolique survient également en raison de la présence de salicylates. Étant donné que les enfants, les nourrissons et les tout-petits sont souvent vus à un stade tardif de l'intoxication, ils ont généralement déjà atteint le stade de l'acidose.
Les symptômes suivants sont aussi susceptibles de survenir : hyperthermie avec transpiration conduisant à une déshydratation, une agitation, des convulsions, des hallucinations et une hypoglycémie. La dépression du système nerveux central peut conduire au coma, au collapsus cardiovasculaire et à l'arrêt respiratoire. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25-30 g. Des concentrations plasmatiques en salicylate supérieures à 300 mg/l (1,67 mmol/l) suggèrent une intoxication.
Le surdosage en association fixe d'AAS et clopidogrel peut être associé à une augmentation des saignements ainsi qu'à des complications de saignements existants en raison de l'activité pharmacologique du clopidogrel et de l'AAS.
Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables).
En cas d'ingestion d'une dose toxique, l'hospitalisation est impérative. S'il s'agit d'une intoxication modérée, une tentative de vomissement forcé peut être pratiquée ; en cas d'échec, un lavage gastrique est indiqué. Du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif) sont alors administrés. Une alcalinisation de l'urine (250 mmol de bicarbonate de sodium pendant 3 heures) associée à une surveillance du pH urinaire est indiquée. L'hémodialyse reste le traitement de choix pour les intoxications sévères. Le traitement des autres signes d'intoxication est un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (code ATC : B01AC30).

Mécanisme d'action :
Le clopidogrel est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé son métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y12, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes de l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.
Le métabolite actif étant synthétisé par les enzymes du cytochrome P450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments, tous les patients n'auront pas une inhibition plaquettaire adaptée.

Effets pharmacodynamiques :
L'administration répétée de 75 mg de clopidogrel par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1[er] jour de traitement ; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3[e] et le 7[e] jour. A l'état d'équilibre, la dose quotidienne de 75 mg par jour a permis d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40 % à 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont revenus progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours après l'arrêt du traitement.
L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire par inhibition irréversible de la prostaglandine cyclo-oxygénase, diminuant ainsi la synthèse du thromboxane A2 qui est un inducteur de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Cet effet dure toute la durée de vie de la plaquette.
Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet sur l'agrégation plaquettaire de faibles doses d'aspirine. Dans une étude dans laquelle une dose unique de 400 mg d'ibuprofène était administrée dans un intervalle de 8 heures avant et 30 minutes après l'administration de 81 mg d'aspirine à libération immédiate, une réduction de l'effet de l'AAS sur la synthèse du thromboxane ou sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été observée. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes sur l'extrapolation de données *ex vivo* à des situations cliniques ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet notable au plan clinique n'est considéré comme plausible en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

Efficacité et sécurité clinique :
La tolérance et l'efficacité du clopidogrel en association à l'AAS ont été évaluées au cours de 3 études menées en double aveugle chez plus de 61 900 patients : les études CURE, CLARITY et COMMIT qui ont comparé le clopidogrel + l'AAS à l'AAS seul, d'autres traitements conventionnels étant associés dans les 2 groupes.
L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes en rapport avec une ischémie. Les patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des enzymes cardiaques élevées ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les malades ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie par 75 mg par jour, N = 6259) + de l'AAS (75-325 mg en une prise par jour) ou de l'AAS seul (75-325 mg en une prise par jour ; N = 6303), les deux groupes recevant d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti-GPIIb-IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre les groupes clopidogrel + AAS et AAS seul n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.
Le nombre de patients présentant un des composants du critère du jugement principal (décès cardiovasculaire [CV], infarctus du myocarde [IDM] ou accident vasculaire cérébral) a été de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel + AAS et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 % : 10 %-28 %, p = 0,00009) en faveur du groupe traité par clopidogrel + AAS (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent et de 10 % lorsqu'ils bénéficiaient d'un pontage coronarien). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère principal) ont été évités avec une réduction du risque relatif de 22 % (IC : 8,6-33,4), 32 % (IC : 12,8-46,4), 4 % (IC : – 26,9-26,7), 6 % (IC : – 33,5-34,3) et 14 % (IC : – 31,6-44,2) durant les intervalles respectifs suivants : 0-1 mois, 1-3 mois, 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté alors que le risque hémorragique persistait (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'utilisation du clopidogrel dans CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR = 43,3 % ; IC : 24,3 %-57,5 %) et aux anti-GPIIb-IIIa (RRR = 18,2 % ; IC : 6,5 %-28,3 %).
Le nombre de patients présentant un des composants du cocritère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1035 (16,5 %) dans le groupe traité par clopidogrel + AAS et de 1187 (18,8 %) dans le groupe traité par AAS seul, correspondant à une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95 % : 6 %-21 %, p = 0,0005) en faveur du groupe traité par clopidogrel + AAS. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde (287 [4,6 %] dans le groupe traité par clopidogrel + AAS et 363 [5,8 %] dans le groupe AAS seul). Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des réhospitalisations pour angor instable.
Les résultats obtenus sur des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (telles que angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc.) ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale. En particulier, dans une analyse *post hoc* portant sur 2172 patients (soit 17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié d'une pose de stent (Stent-CURE), les données ont montré une réduction significative du risque relatif de 26,2 % en faveur du clopidogrel comparé au placebo sur le critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral), ainsi qu'une réduction significative du risque relatif de 23,9 % sur le cocritère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). Par ailleurs, le profil de tolérance du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de problème particulier. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe sont cohérents avec les résultats de l'ensemble de l'étude.
Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, la tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo : CLARITY et COMMIT.
L'étude CLARITY a inclus 3491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, n = 1752) + de l'AAS ou de l'AAS seul (n = 1739) (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), en association pour les 2 groupes à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récidive d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récidive d'IDM avant le 8[e] jour ou avant la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7 % des patients inclus étaient des femmes et 29,2 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %, non spécifiques de la fibrine : 31,1 %), 89,5 % une héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63 % des statines.
Quinze pour cent (15,0 %) des patients du groupe clopidogrel + AAS et 21,7 % du groupe AAS seul ont présenté un événement du critère principal, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC 95 % : 24-47 % ; p < 0,001), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes préspécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.
L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2 x 2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, n = 22 961) + de l'AAS (162 mg/jour) ou de l'AAS seul (162 mg/jour, n = 22 891) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1[re] survenue d'un événement du critère combiné associant récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès. Dans la population de l'étude, 27,8 % des patients inclus étaient des femmes, 58,4 % des patients avaient 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.
L'association clopidogrel + AAS a réduit significativement le risque relatif de décès toutes causes de 7 % (p = 0,029) et le risque relatif du critère combiné associant récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès de 9 % (p = 0,002), ce qui représente une réduction du risque absolu de 0,5 % et 0,9 %, respectivement. Ce bénéfice était homogène, quels que soient l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et ce bénéfice a été observé dès les premières 24 heures.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec DuoPlavin, dans tous les sous-groupes de population pédiatrique dans le traitement de l'athérosclérose coronaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Clopidogrel :
Absorption :
Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données d'élimination urinaire des métabolites de clopidogrel indiquent que le taux d'absorption est au moins égal à 50 %.
Distribution :
In vitro, le clopidogrel et son principal métabolite circulant (inactif) se lient de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison respectifs de 98 % et de 94 %). Cette liaison aux protéines n'est pas saturable *in vitro* sur une large gamme de concentrations.

Biotransformation :
Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique. *In vitro* et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (correspondant à 85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxoclopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.
La Cmax du métabolite actif est multipliée par 2 après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel *versus* après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg par jour. La Cmax est observée environ 30 à 60 minutes après la prise.
Élimination :
Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au ^{14}C chez l'homme, 50 % environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46 % environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg de clopidogrel, la demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) a été de 8 heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration réitérée.
Pharmacogénétique :
Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxoclopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées *ex vivo*, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19. L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85 %) et asiatiques (99 %). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient métaboliseur lent possède 2 allèles non fonctionnels, tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes du CYP2C19 associés à une faible métabolisation sont d'environ 2 % chez les Caucasiens, 4 % chez les Noirs et 14 % chez les Chinois. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.
Une étude en cross-over, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des 4 groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et lents), a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiagrégantes après administration soit de 300 mg, suivi de 75 mg par jour, soit de 600 mg, suivi de 150 mg par jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de 5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante ni dans l'exposition au métabolite actif, ni dans l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) n'a été observée entre les métaboliseurs ultrarapides, rapides et intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition au métabolite actif a diminué de 63 à 71 % par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont diminué chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (avec 5 µM d'ADP) de 24 % (à 24 heures) et de 37 % (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39 % (à 24 heures) et de 58 % (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37 % (à 24 heures) et de 60 % (à J5). Chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif était supérieure par rapport à ceux ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. De plus, l'IAP était de 32 % (à 24 heures) et de 61 % (à J5), soit supérieure à l'IAP chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie 300 mg/ 75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population n'a pas été établie dans des essais cliniques.
Dans une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par clopidogrel à la concentration d'équilibre, l'exposition au métabolite actif a diminué de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (avec 5 µM d'ADP) a diminué de 5,9 % et de 21,4 % respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.
L'influence du génotype du CYP2C19 sur les événements cliniques chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs, randomisés, contrôlés. Cependant, plusieurs analyses rétrospectives ont évalué les effets chez les patients traités par clopidogrel en fonction du génotype : CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) et ACTIVE-A (n = 601), ainsi que plusieurs études de cohorte publiées. Dans TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les patients métaboliseurs intermédiaires et lents, rassemblés dans un même groupe, ont présenté un taux d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et AVC) ou de thrombose de stent supérieur aux métaboliseurs rapides.
Dans CHARISMA et dans 1 des études de cohorte (Simon), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.
Dans CURE, CLARITY, ACTIVE-A et dans 1 des études de cohorte (Trenk), aucune augmentation du taux d'événements n'a été observée en fonction du type de métabolisation.
Aucune de ces études n'a inclus suffisamment de patients pour permettre de détecter des différences sur les événements cliniques chez les métaboliseurs lents.
Populations particulières :
Les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel ne sont pas connues chez ces populations particulières.
- Chez l'insuffisant rénal : après une administration réitérée de 75 mg/jour, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 5 et 15 ml/min), l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été plus faible (25 %) que celle observée chez les sujets sains ; cependant, l'allongement du temps de saignement a été similaire à l'allongement constaté chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les patients.
- Chez l'insuffisant hépatique : après l'administration de doses répétées de 75 mg par jour de clopidogrel pendant 10 jours chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été similaire à celle observée chez les sujets sains. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les 2 groupes.
- Race : la prévalence des différents allèles du CYP2C19 à l'origine d'un métabolisme intermédiaire et faible varie en fonction de la race (voir Pharmacogénétique). Les données de la littérature permettant d'évaluer les conséquences cliniques en fonction du génotype du CYP2C19 dans la population asiatique sont limitées.

Acide acétylsalicylique (AAS) :
Absorption :
Suite à l'absorption, l'AAS contenu dans DuoPlavin est hydrolysé en acide salicylique avec un pic plasmatique atteint 1 heure après l'administration. L'AAS est quasiment indétectable dans le plasma au bout de 1,5 à 3 heures après administration.
Distribution :
L'AAS est faiblement lié aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est faible (10 l). Son métabolite, l'acide salicylique, est en grande partie lié aux protéines plasmatiques, mais cette liaison est dépendante de la concentration (non linéaire). A de faibles concentrations (< 100 microgrammes/ml), environ 90 % de l'acide salicylique est lié à l'albumine. L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, incluant le système nerveux central, le lait maternel, et le tissu fœtal.
Biotransformation et élimination :
L'AAS dans DuoPlavin est rapidement hydrolysé en acide salicylique dans le plasma, avec une demi-vie de 0,3 à 0,4 heure pour des doses d'AAS de 75 à 100 mg. L'acide salicylique est d'abord conjugué dans le foie pour former de l'acide salicylurique, du glucuronide phénolique, un acyl glucuronide, et un certain nombre de métabolites mineurs.
L'acide salicylique dans DuoPlavin a une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures. Le métabolisme des salicylates est saturable, ainsi, la clairance corporelle totale diminue à de fortes concentrations dans le sérum en raison de la capacité limitée du foie à former l'acide salicylurique et le glucuronide phénolique. Après administration de doses toxiques (10-20 g), la demi-vie plasmatique peut augmenter jusqu'à plus de 20 heures. A de fortes doses d'AAS, l'élimination de l'acide salicylique suit une réaction cinétique d'ordre 0 (c'est-à-dire, la vitesse d'élimination est constante indépendamment de la concentration plasmatique), avec une demi-vie apparente de 6 heures ou plus. L'excrétion rénale de la substance active inchangée est dépendante du pH urinaire. Quand ce dernier dépasse 6,5, la clairance rénale de l'acide salicylique libre augmente de moins de 5 % à plus de 80 %. Environ 10 % de l'AAS administré sont excrétés dans l'urine sous forme d'acide salicylique, 75 % sous forme d'acide salicylurique et, respectivement, 10 et 5 % sous forme de glucuronide phénolique et d'acyl glucuronide.
Du fait des caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des 2 molécules, une interaction d'ordre pharmacocinétique cliniquement significative est peu probable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Clopidogrel :
Les effets le plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour et ont été la conséquence de l'effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique.
A des doses très importantes, une mauvaise tolérance gastrique du clopidogrel (gastrites, érosions gastriques et/ou vomissements) a aussi été rapportée chez le rat et le babouin.
Aucun effet cancérigène n'a été relevé lors de l'administration du clopidogrel à des souris pendant 78 semaines et à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg/jour (représentant au moins 25 fois l'exposition chez un être humain recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour).
Le clopidogrel a été testé dans des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.
Le clopidogrel n'a exercé aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a présenté de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin. Administré à des rats en période de lactation, le clopidogrel a été responsable d'un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études de pharmacocinétique spécifique réalisées avec du clopidogrel radiomarqué ont montré que la molécule mère ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait. En conséquence, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu.
Acide acétylsalicylique :
Les études de dose unique ont montré que la toxicité de l'AAS par voie orale est faible. Les études de doses répétées ont montré que des posologies allant jusqu'à 200 mg/kg/jour sont bien tolérées chez le rat ; en revanche, les chiens semblent plus sensibles, probablement en raison de leur plus grande sensibilité aux effets ulcérogènes des AINS. Il n'a été retrouvé aucun effet génotoxique ni clastogène avec l'AAS. Bien qu'aucune étude de carcinogénicité n'ait été réalisée, l'AAS est connu comme n'induisant pas de tumeur.
Les données de toxicité sur la reproduction montrent que l'AAS est tératogène chez plusieurs espèces animales.
Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine a mis en évidence une augmentation des pertes pré et postimplantation et de la létalité embryofœtale. De plus, une augmentation des fréquences de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été rapporté chez des animaux traités par des inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine pendant l'organogenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/10/619/015 ; CIP 3400938206371 (2010, RCP rév 03.04.17) 30 cp.
EU /1/10/619/003 ; CIP3400935902269 (2010, RCP rév 03.04.17) 30 x 1 cp.
Prix : 17,17 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Titulaire de l'AMM : Sanofi Clir SNC.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DUORESP SPIROMAX ®

budésonide, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation (blanche) *à 160 µg/4,5 µg par dose :* Inhalateur multidose (120 doses) avec embout buccal, boîte unitaire.
Poudre pour inhalation (blanche) *à 320 µg/9 µg par dose :* Inhalateur multidose (60 doses) avec embout buccal, boîte unitaire.

COMPOSITION

DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg :	*p dose délivrée**
Budésonide (DCI)	160 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	4,5 µg

DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg :	*p dose délivrée**
Budésonide (DCI)	320 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	9 µg

Excipient (commun) : lactose monohydraté.
Excipient à effet notoire : lactose sous forme de lactose monohydraté (environ 5 mg/dose de poudre à 160 µg/4,5 µg, environ 10 mg/dose de poudre à 320 µg/9 µg).
* Équivalent à une dose mesurée contenant 200 microgrammes de budésonide et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté pour la poudre à 160 µg/4,5 µg ou 400 microgrammes de budésonide et 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté pour la poudre à 320 µg/9 µg.

DC INDICATIONS

DuoResp Spiromax est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement.
Asthme :
DuoResp Spiromax est indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β_2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β_2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ;
- ou chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2-adrénergiques à longue durée d'action.

BPCO :
Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

DuoResp Spiromax est indiqué chez l'adulte âgé de 18 ans et plus uniquement.
DuoResp Spiromax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'enfant de 12 ans et moins ou l'adolescent de 13 à 17 ans.
POSOLOGIE :
Asthme :
DuoResp Spiromax ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.
DuoResp Spiromax n'est pas un traitement approprié pour le patient adulte présentant un asthme léger qui n'est pas contrôlé de façon adéquate par un corticostéroïde inhalé et des agonistes des β_2 adrénorécepteurs inhalés à courte durée « à la demande ».
La posologie de DuoResp Spiromax est individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il convient d'en tenir compte non seulement à l'initiation d'un traitement comportant une association de médicaments mais également lors de l'adaptation de la dose d'entretien. Si un patient a besoin d'une association de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant l'association, des doses appropriées d'agonistes β_2-adrénergiques et/ou de corticostéroïdes en inhalateurs individuels devront être prescrites.
Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, une réduction progressive de la dose de DuoResp Spiromax peut être envisagée. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de DuoResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose la plus faible permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes.
S'il est approprié de diminuer la posologie à une dose plus faible que celle qui est disponible dans DuoResp Spiromax, il est recommandé de passer à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose plus faible du corticostéroïde inhalé. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec un corticostéroïde inhalé uniquement.
Dans la pratique courante, lorsque les symptômes sont contrôlés par une administration de deux doses quotidiennes avec un produit à concentration inférieure, un rythme d'administration d'une dose quotidienne peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace, lorsque selon l'avis du prescripteur, un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle au lieu d'un traitement utilisant un corticostéroïde inhalé seul.
DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg :
Il existe deux approches thérapeutiques avec DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg :
- **DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg en traitement de fond continu :** DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg est pris en traitement de fond continu, avec un inhalateur contenant un bronchodilatateur à action rapide, à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme.
- **DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme :** DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg est pris en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme.

DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg en traitement de fond continu :
Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.
Doses recommandées :
Adultes (18 ans et plus) : 1 à 2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour au maximum.
L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.
DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme :
Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg et utilisent aussi DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg à la demande, en présence de symptômes. Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition DuoResp Spi-

romax 160 µg/4,5 µg en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg en traitement de fond continu et à la demande en cas de symptômes de l'asthme doit être envisagé en particulier chez les patients avec :

- un contrôle insuffisant de l'asthme et qui nécessitent souvent l'administration d'un traitement « à la demande » pour soulager les symptômes de l'asthme ;
- des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale.

Il est recommandé de surveiller étroitement les effets indésirables dose-dépendants chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg pour le traitement des symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : La dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, à raison d'une inhalation matin et soir, ou de 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire si besoin en cas de survenue de symptômes de l'asthme. Si les symptômes persistent au bout de quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée. Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.

Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg :

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations deux fois par jour au maximum.

L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg doit être utilisé en traitement d'entretien uniquement. Des dosages plus faibles de DuoResp Spiromax sont disponibles pour le traitement d'entretien et symptomatique.

BPCO :

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) :

- DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg : 2 inhalations deux fois par jour.
- DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg : 1 inhalation deux fois par jour.

Populations particulières :

Sujet âgé (⩾ 65 ans) :

Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées.

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'une association à dose fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le budésonide et le formotérol sont principalement éliminés par métabolisation hépatique, en conséquence, une augmentation de l'exposition systémique chez les patients présentant une cirrhose sévère du foie est attendue.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de DuoResp Spiromax chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Ce médicament n'est pas recommandé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée.

Spiromax est un inhalateur actionné par l'inspiration, ce qui signifie que les substances actives sont délivrées dans les voies aériennes lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal. Les patients présentant un asthme modéré et sévère ont un débit inspiratoire suffisant pour que Spiromax délivre la dose thérapeutique (cf Pharmacodynamie).

DuoResp Spiromax doit être utilisé correctement pour fournir un traitement efficace. Ainsi, il convient de conseiller aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation détaillées dans cette dernière.

L'utilisation de DuoResp Spiromax consiste en trois étapes simples : ouverture, inspiration et fermeture (voir description ci-dessous).

- **Ouverture :** tenir Spiromax avec le capuchon de l'embout buccal vers le bas et ouvrir l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic.
- **Inspiration :** placer l'embout buccal entre les dents et placer les lèvres autour de l'embout buccal, ne pas mordre l'embout buccal de l'inhalateur. Inspirer profondément à travers l'embout buccal. Retirer Spiromax de la bouche en bloquant l'inspiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela est possible sans gêne.
- **Fermeture** : expirer doucement et fermer le capuchon de l'embout buccal.

Il est également important de dire aux patients de ne pas agiter l'inhalateur avant utilisation, de ne pas souffler dans Spiromax, et de ne pas obstruer les aérations du dispositif lorsqu'ils préparent l'étape d'« inspiration ».

Les patients doivent également rincer leur bouche avec de l'eau après l'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il est possible que le patient perçoive un goût en utilisant DuoResp Spiromax lié à la présence de l'excipient, le lactose.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Il est conseillé de diminuer progressivement la dose lorsque le traitement doit être interrompu et de ne pas arrêter brutalement le traitement.

Il convient de prévenir les patients de la nécessité d'une consultation immédiate, si en dépit d'un traitement bien conduit, les patients jugent le traitement inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de DuoResp Spiromax (cf Posologie/Mode d'administration).

Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de l'asthme ou de la BPCO doit faire craindre la mise en jeu du pronostic vital du patient et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Dans ces circonstances, une supplémentation par des corticostéroïdes oraux ou une antibiothérapie en cas d'infection doit être envisagée.

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur en cas de crise, qu'il s'agisse de DuoResp Spiromax (pour les patients asthmatiques qui utilisent DuoResp Spiromax en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme) ou d'un bronchodilatateur à action rapide différent (pour les patients asthmatiques qui utilisent DuoResp Spiromax uniquement en traitement de fond continu).

Il convient de rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de DuoResp Spiromax de façon continue conformément à la prescription, même en l'absence de symptômes. L'utilisation de DuoResp Spiromax en prophylaxie, par ex., avant un effort physique, n'a pas été étudiée. Les inhalations de DuoResp Spiromax en traitement symptomatique doivent être utilisées pour soulager les symptômes asthmatiques mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, par ex., avant un effort physique. Par conséquent, il convient d'envisager l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct.

Symptômes asthmatiques :

L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de DuoResp Spiromax reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes. Une fois les symptômes asthmatiques contrôlés, la dose de DuoResp Spiromax peut être progressivement diminuée.

DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg : quand il est approprié d'ajuster la dose à une dose inférieure à celle disponible pour DuoResp Spiromax 320 µg/9 µg, un passage à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose inférieure du corticostéroïde inhalé est requis.

Il est important de réévaluer régulièrement les patients chez qui la dose de traitement est progressivement diminuée.

Le traitement par DuoResp Spiromax ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou si le patient présente une aggravation ou une dégradation aiguë de son asthme.

De graves effets indésirables et exacerbations de l'asthme peuvent survenir pendant le traitement par DuoResp Spiromax. Les patients doivent poursuivre le traitement mais consulter un médecin si les symptômes asthmatiques ne sont pas contrôlés ou s'aggravent à l'introduction de DuoResp Spiromax.

Un bronchospasme paradoxal peut apparaître, avec une augmentation du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement immédiatement après l'inhalation. Si le patient présente un bronchospasme paradoxal, DuoResp Spiromax doit être arrêté immédiatement et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un autre traitement doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond au bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (cf Effets indésirables).

Effets systémiques :

La corticothérapie inhalée peut induire des effets systémiques, en particulier, lors des traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets demeure cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale.

Les effets systémiques possibles incluent notamment : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte, et un glaucome. Un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité peut survenir plus rarement en particulier chez l'enfant (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de régulièrement surveiller la croissance des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de diminuer la dose de corticostéroïde inhalé à la dose la plus faible permettant de contrôler l'asthme, si possible. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques possibles de ralentissement de la croissance doivent être rigoureusement évalués. Par ailleurs, il peut être envisagé d'adresser le patient à un pneumopédiatre.

Les données limitées provenant d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités avec du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte. Cependant, une réduction légère mais transitoire de la croissance généralement au cours de la première année de traitement a été observée (1 cm environ).

Effets sur la densité osseuse :

Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en compte, en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant des périodes prolongées et présentant des facteurs de risque coexistants d'ostéoporose.

Les études à long terme avec le budésonide inhalé menées chez des enfants à des doses moyennes de 400 microgrammes (dose mesurée) par jour ou chez des adultes à des doses de 800 microgrammes (dose mesurée) par jour n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Aucune information n'est disponible sur l'effet d'une association fixe budésonide/fumarate de formotérol dihydraté à des doses plus élevées.

Fonction surrénalienne :

Il convient d'être prudent lors de l'instauration d'un traitement par l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol, chez des patients ayant un risque d'inhibition de la fonction surrénalienne en raison d'une corticothérapie systémique antérieure.

L'instauration d'un traitement par du budésonide inhalé réduit le recours à des corticoïdes oraux, cependant, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients anciennement traités par corticoïdes oraux. La normalisation de la fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Corticothérapie à doses élevées :

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne. Par conséquent, une corticothérapie systémique de supplémentation doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue.

La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë. Le tableau clinique d'une insuffisance surrénalienne aiguë est atypique mais peut inclure les symptômes suivants : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie systémique de supplémentation ou le traitement par budésonide inhalé ne doit pas être interrompu brutalement.

Passage de la corticothérapie orale à la corticothérapie par voie inhalée :

Lors du passage d'une corticothérapie par voie orale à l'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol inhalé, une diminution de l'action systémique de la corticothérapie peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques ou inflammatoires tels qu'une rhinite, un eczéma, des arthralgies et des douleurs musculaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance globale en glucocorticoïde doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Dans ces cas, il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

Infections buccales :

Il convient de conseiller aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation, afin de limiter au maximum le risque de candidose oropharyngée. En cas d'infection oropharyngée, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires prises pour le traitement des symptômes.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Interactions médicamenteuses :

Le traitement concomitant par itraconazole, ritonavir ou autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évité (cf Interactions). Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. L'association fixe de budésonide/fumarate de formotérol est déconseillée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Précautions en cas de maladies particulières :

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté doit être administrée avec précaution aux patients atteints de thyréotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, sténose aortique sous valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou tout autre trouble cardiovasculaire sévère, tel qu'une cardiopathie ischémique, une tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère.

La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies respiratoires.

Des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés chez les patients diabétiques.

Agonistes β_2-adrénergiques :

Les agonistes β_2-adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie potentiellement grave. L'association d'un traitement par des agonistes β_2-adrénergiques et d'autres médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémiant (ex., dérivés xanthiques, stéroïdes et diurétiques), peut augmenter l'effet hypokaliémiant de l'agoniste β_2-adrénergique.

Le traitement par des agonistes β_2-adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de cétones.

Il convient d'accorder une attention particulière aux cas d'asthme instable nécessitant l'utilisation supplémentaire de bronchodilatateurs destinés à traiter les crises ainsi qu'aux cas d'asthme aigu sévère car l'hypoxie peut majorer le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les concentrations plasmatiques de potassium.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). L'excipient, le lactose, contient de faibles quantités de protéines de lait pouvant provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Les niveaux plasmatiques de budésonide semblent nettement augmentés par les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs de la protéase du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et du budésonide doit être aussi long que possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les niveaux plasmatiques du budésonide administré simultanément par voie orale (dose unique de 3 mg) d'un facteur 6 en moyenne. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été augmentée de seulement un facteur 3 en moyenne, ce qui montre que l'espacement des administrations peut réduire l'augmentation des niveaux plasmatiques. Des données limitées concernant cette interaction pour le budésonide inhalé à doses élevées indiquent qu'une augmentation marquée des concentrations plasmatiques en moyenne d'un facteur 4 peut se produire si l'itraconazole, à raison de 200 mg une fois par jour, est administré simultanément avec du budésonide inhalé (dose unique de 1000 microgrammes).

DuoResp Spiromax 160 µg/4,5 µg :

Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté en traitement de fond continu et à la demande, en cas de symptômes de l'asthme n'est pas recommandée chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Interactions pharmacodynamiques :

Les β-bloquants peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit donc pas être administrée en même temps que des β-bloquants (y compris en collyre), sauf en cas de nécessité absolue.

L'administration concomitante de quinidine, de disopyramide, de procaïnamide, de phénotiazines, d'antihistaminiques (terfénadine), d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) et d'antidépresseurs tricycliques peut allonger l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

En outre, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux β_2 mimétiques.
Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la MAO, y compris les médicaments aux propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, peut précipiter la survenue de poussées hypertensives.
Il existe un risque important d'arythmies chez les patients subissant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.
La prise concomitante d'autres médicaments β-adrénergiques ou anticholinergiques peut provoquer un effet bronchodilatateur supplémentaire.
Le risque de survenue d'arythmies est augmenté en cas d'hypokaliémie chez les patients traités par des digitaliques.
Aucune interaction entre le budésonide et le formotérol avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme n'a été mise en évidence.
Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune donnée clinique relative à la grossesse n'est disponible pour une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ou pour le traitement concomitant par formotérol et budésonide. Les données issues d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat n'ont montré aucun effet supplémentaire lié à l'association.
Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans les études animales, le formotérol a montré une toxicité dans les études de reproduction, à des niveaux d'exposition systémique très élevés (cf Sécurité préclinique).
Les données recueillies sur environ 2000 grossesses exposées n'indiquent pas d'augmentation du risque tératogène associé à l'usage de budésonide inhalé. Des études animales ont mis en évidence un effet malformatif des glucocorticoïdes (cf Sécurité préclinique). Il est peu probable que ces données soient pertinentes chez l'homme aux doses recommandées.
Des études menées chez l'animal ont montré que l'exposition prénatale à un excès de glucocorticostéroïdes est associé à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, de maladies cardiovasculaires chez l'adulte et de modifications permanentes de la densité des récepteurs des glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement lors d'exposition à des doses inférieures aux doses tératogènes.
Une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Il conviendra toujours de rechercher la dose minimale efficace de DuoResp Spiromax susceptible d'assurer un contrôle satisfaisant de l'asthme.

ALLAITEMENT :
Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu sur le nourrisson allaité. On ne sait pas si le formotérol passe dans le lait maternel.
Chez le rat, on a décelé de faibles quantités de formotérol dans le lait maternel.
L'utilisation d'une association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol dihydraté chez la femme qui allaite ne pourrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour l'enfant.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

DuoResp Spiromax n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Comme DuoResp Spiromax contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. Aucune augmentation de ces effets indésirables n'a été rapportée suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β_2-adrénergique, tels que les tremblements et les palpitations. Ils ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Dans une étude clinique portant sur l'utilisation du budésonide dans la BPCO pendant 3 ans, des ecchymoses et une pneumonie ont été observées à des fréquences respectives de 10 % et de 6 %, contre 4 % et 3 % dans le groupe placebo ($p < 0{,}001$ et $p < 0{,}01$, respectivement). DuoResp Spiromax n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans (cf Posologie/Mode d'administration).
Tableau répertoriant les effets indésirables :
Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par ex., exanthème, urticaire, prurit, dermatite, œdème de Quincke et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Très rare	Syndrome de Cushing, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
Très rare	Dépression, modifications du comportement (en particulier chez l'enfant)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, tremblements
Peu fréquent	Étourdissements
Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	
Très rare	Cataracte et glaucome
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Arythmies cardiaques, par ex., fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
Très rare	Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	
Très rare	Pression artérielle instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, enrouement
Rare	Bronchospasme
Très rare	Bronchospasme paradoxal
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires

Description de certains effets indésirables :
La candidose oropharyngée est due au dépôt de la substance active. Il convient de conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose afin de minimiser ce risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique local sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée.
Un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du sifflement bronchique (« wheezing ») et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. DuoResp Spiromax doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. Ces effets apparaissent probablement moins souvent que lors d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de l'adaptation au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux corticoïdes et de la sensibilité individuelle.
Le traitement par des agonistes β_2-adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage de formotérol mènerait probablement à des effets typiques des agonistes β_2-adrénergiques : tremblements, céphalées et palpitations. Les symptômes rapportés lors de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Un traitement d'accompagnement et symptomatique peut être indiqué. L'administration de 90 microgrammes sur trois heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné de conséquences cliniques en termes de sécurité.
Il n'y a pas lieu de s'attendre à des problèmes cliniques lors d'un surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées de budésonide induit une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques, tels que l'hypercorticisme et la freination de la fonction surrénalienne.
Lorsque le traitement par DuoResp Spiromax doit être interrompu en raison d'un surdosage en formotérol, la mise en place d'un traitement adéquat par corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour maladies obstructives des voies respiratoires, adrénergiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires (code ATC : R03AK07).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
DuoResp Spiromax contient du formotérol et du budésonide, qui ont des mécanismes d'action différents et qui font preuve d'effets additifs pour réduire les exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association soit pour le traitement de fond continu et pour soulager les symptômes à la demande, soit pour le traitement de fond continu de l'asthme. Les modes d'action des deux substances sont discutés ci-dessous.
Budésonide :
Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce une activité anti-inflammatoire dose-dépendante au niveau des voies respiratoires, se traduisant par une diminution des symptômes et des exacerbations de l'asthme. Les effets indésirables du budésonide inhalé sont moins sévères que ceux des corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est inconnu.
Formotérol :
Le formotérol est un agoniste β_2-adrénergique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses des bronches chez les patients souffrant d'une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur dépend de la dose, et apparaît dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet persiste au moins 12 heures après administration d'une seule dose.
Efficacité et sécurité clinique :
Asthme :
Traitement de fond continu de l'asthme par budésonide/formotérol (tous dosages) :
Des études cliniques menées chez des adultes ont montré que l'ajout de formotérol au budésonide améliorait les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire et diminuait le nombre d'exacerbations.
Dans deux études cliniques portant sur 12 semaines, l'efficacité de l'association budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire était égale à celle de l'association libre de budésonide et de formotérol, et était supérieure à celle du budésonide seul. Tous les bras de traitement utilisaient un agoniste β_2-adrénergique de courte durée d'action à la demande. Aucun signe d'une diminution de l'efficacité au cours du temps n'a été observé.
Dans deux études pédiatriques de 12 semaines, 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été traités avec une dose d'entretien de budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et la prise d'un agoniste β_2-adrénergique de courte durée d'action à la demande. Dans les deux études, une amélioration de la fonction pulmonaire a été observée et le traitement a été bien toléré comparativement à la dose correspondante de budésonide seul.
Traitement de fond continu et à la demande pour soulager les symptômes de l'asthme par budésonide/formotérol (DuoResp Spiromax 160/4,5 µg) :
Au total, 12 076 patients asthmatiques ont été inclus dans 5 études cliniques en double aveugle (4447 patients ont été randomisés pour recevoir l'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticostéroïdes inhalés.
L'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et pour soulager les symptômes de l'asthme a entraîné des réductions statistiquement et cliniquement significatives du nombre d'exacerbations sévères au niveau de toutes les comparaisons dans les 5 études. Ces études comparaient l'association budésonide/formotérol administrée à une dose d'entretien plus élevée, avec de la terbutaline en cas de crise (étude 735) et avec l'association budésonide/formotérol à la même dose d'entretien, soit avec du formotérol soit avec de la terbutaline en cas de crise (étude 734) : voir tableau ci-dessous. Dans l'étude 735, la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du médicament destiné à traiter la crise d'asthme ont été comparables dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et l'utilisation du médicament destiné à traiter la crise d'asthme ont diminué et la fonction pulmonaire s'est améliorée comparativement aux deux traitements de comparaison. Dans les 5 études combinées, les patients qui utilisaient budésonide/formotérol pour le traitement d'entretien et pour soulager les symptômes n'avaient, en moyenne, pas utilisé leur médicament de crise pendant 57 % des jours de traitement. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé au fil du temps.
Aperçu des exacerbations sévères dans les études cliniques

Groupes de traitement	N	Exacerbations sévères[a]	
		Événements	Événements/patient/an
N° de l'étude (durée)			
Étude 735 (6 mois)			
Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + à la demande	1103	125	0,23[b]
Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 320/9 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1099	173	0,32
Salmétérol/fluticasone 2x25/125 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1119	208	0,38
Étude 734 (12 mois)			
Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + à la demande	1107	194	0,19[b]
Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + formotérol 4,5 µg à la demande	1137	296	0,29
Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté 160/4,5 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg à la demande	1138	377	0,37

a) Hospitalisation/traitement d'urgence ou traitement par corticoïdes oraux.
b) La réduction de la fréquence des exacerbations est statistiquement significative ($p < 0{,}01$) pour les deux comparaisons.

Dans 2 autres études menées chez des patients nécessitant une surveillance médicale en raison de symptômes asthmatiques aigus, l'association budésonide/formotérol a entraîné un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction, comparable au salbutamol et au formotérol.
BPCO :
Deux études de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO sévère. Le VEMS médian à l'inclusion dans les essais était de 36 % de la valeur normale attendue. Le nombre moyen d'exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an) par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l'association budésonide/formotérol ne s'est pas révélée supérieure au formotérol seul.
Débit inspiratoire de pointe avec le dispositif Spiromax :
Une étude randomisée, en ouvert et contrôlée contre placebo a été menée chez des enfants et des adolescents asthmatiques (6-17 ans), des adultes asthmatiques (18-45 ans), des adultes atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO ; > 50 ans) et des volontaires sains (18-45 ans) pour évaluer le débit inspiratoire de pointe (DIP) et d'autres paramètres d'inhalation associés suite à une inhalation utilisant un dispositif Spiromax (contenant un placebo) comparé à une inhalation utilisant un inhalateur de poudre sèche multidoses déjà disponible dans le commerce (conte-

nant un placebo). L'impact d'une formation adéquate à la technique d'inhalation avec un inhalateur poudre sur la vitesse et le volume d'inhalation a également été évalué. Les données de l'étude indiquent que quels que soient l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente, les enfants, les adolescents et les adultes asthmatiques, ainsi que les patients atteints d'une BPCO, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant avec Spiromax, similaire à celui obtenu avec l'inhalateur de poudre sèche multidoses disponible dans le commerce. Les DIP obtenus par les patients souffrant d'asthme ou de BPCO étaient en moyenne supérieurs à 60 l/min, un débit auquel les deux inhalateurs étudiés sont connus pour délivrer des quantités comparables de médicament dans les poumons. Très peu de patients présentaient des DIP inférieurs à 40 l/min ; quand les DIP étaient inférieurs à 40 l/min il ne semblait y avoir aucun regroupement par âge ou sévérité de la maladie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'association fixe de budésonide et de formotérol, et les produits seuls correspondants, se sont révélés bioéquivalents en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, respectivement. Malgré cela, une légère augmentation de la suppression de cortisol a été observée après l'administration de l'association fixe, par rapport aux produits seuls. On considère que cette différence n'a pas d'impact sur la tolérance clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre le budésonide et le formotérol.

Les paramètres pharmacocinétiques pour les composants respectifs étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol pris isolément ou sous forme d'association fixe. Après la prise de l'association fixe, l'aire sous la courbe (ASC) était légèrement plus élevée pour le budésonide, alors que la vitesse d'absorption et le pic plasmatique étaient plus importants. Pour le formotérol, le pic plasmatique était comparable après prise de l'association fixe. Le budésonide inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de budésonide dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire se situe dans le même intervalle que chez l'adulte pour la même dose donnée. Les concentrations plasmatiques qui en résultent n'ont pas été déterminées. Le formotérol inhalé est absorbé rapidement et le pic plasmatique est atteint dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt moyen de formotérol dans les poumons après inhalation avec l'inhalateur poudre était compris entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et déformylés, présents surtout sous forme de dérivés conjugués inactifs). Le budésonide subit un important effet de premier passage (environ 90 %) au niveau du foie, avec formation de métabolites à activité glucocorticostéroïde réduite. L'activité glucocorticostéroïde des métabolites les plus importants, le 6-β-hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxyprednisolone est de moins 1 % de celle du budésonide. Aucun indice évocateur d'une interaction métabolique ou d'effet sur la fixation aux protéines plasmatiques n'a été observé entre le formotérol et le budésonide.

Élimination :

La majeure partie d'une dose de formotérol est transformée par métabolisation hépatique, suivie d'une élimination rénale. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Le formotérol a une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.

Le budésonide est éliminé par métabolisation, catalysée principalement par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés tels quels ou sous forme conjuguée dans l'urine. Des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans les urines. Le budésonide a une clairance systémique élevée (près de 1,2 l/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les enfants et les patients insuffisants rénaux n'est pas connue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être augmentée chez les patients atteints de maladies hépatiques.

Profil pharmacocinétique de DuoResp Spiromax :
Dans les études pharmacocinétiques avec et sans administration de charbon, DuoResp Spiromax a été évalué par comparaison avec une autre association fixe inhalée approuvée contenant les mêmes principes actifs, à savoir du budésonide et du formotérol, et s'est révélé équivalent à la fois en termes d'exposition systémique (sécurité) et de dépôt pulmonaire (efficacité).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets toxiques observés chez l'animal avec le budésonide et le formotérol, en association ou seuls, sont associés à une activité pharmacologique exagérée. Dans des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, les corticostéroïdes, tels que le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme aux doses recommandées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal avec du formotérol ont montré une légère diminution de la fertilité chez le rat mâle lors d'une exposition systémique à fortes doses de formotérol, ainsi que des pertes implantatoires, une diminution de la survie postnatale et une diminution du poids à la naissance lors d'une exposition systémique sensiblement plus importante que celle atteinte dans la pratique clinique. Ces résultats chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Avant ouverture du sachet en aluminium : 3 ans.
- Après ouverture du sachet en aluminium : 6 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver l'inhalateur soigneusement fermé après son retrait du sachet en aluminium.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/14/920/001 ; CIP 3400927875472 (2014, RCP rév 04.07.16) 160 µg/4,5 µg/dose.
EU /1/14/920/004 ; CIP 3400927875533 (2014, RCP rév 04.07.16) 320 µg/9 µg/dose.

Prix : 35,19 € (pdre p inhal à 160 µg/4,5 µg/dose).
34,54 € (pdre p inhal à 320 µg/9 µg/dose).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

DUOTRAV ®

travoprost, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 40 µg/ml + 5 mg/mL (incolore et limpide) : Flacon de 2,5 mL, avec embout de dispensation sous sachet, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Travoprost (DCI)	40 µg
Timolol (DCI) maléate exprimé en timolol ..	5 mg

Excipients : polyquaternium-1 (Polyquad), mannitol (E421), propylèneglycol (E1520), huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40), acide borique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH), eau purifiée.

Excipients à effet notoire :
Polyquaternium-1 (Polyquad) : 10 µg/mL.
Propylèneglycol : 5 mg/mL.
Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 : 1 mg/mL.
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

DuoTrav est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés :
La posologie est d'une goutte de DuoTrav dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour, le matin ou le soir. Il doit être administré tous les jours à la même heure.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

Populations particulières :
Insuffisants hépatiques et rénaux :
Aucune étude n'a été effectuée avec DuoTrav ou avec le timolol 5 mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

Travoprost a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux ne nécessitent pas d'adaptation de la posologie avec DuoTrav (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de DuoTrav chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie oculaire.

Le patient doit retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (cf Interactions).

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux ophtalmique par DuoTrav, interrompre l'autre médicament et commencer DuoTrav le jour suivant.

Les patients doivent enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et attendre 15 minutes après l'instillation avant de poser des lentilles de contact (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité aux autres bêtabloquants.
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, insuffisance cardiaque confirmée, choc cardiogénique.
- Rhinite allergique sévère et dystrophies cornéennes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets systémiques :
Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le travoprost et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets cardiovasculaires, pulmonaires, et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les médicaments bêtabloquants administrés par voie systémique peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Troubles cardiaques :
Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêtabloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré. Chez ces patients une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

Troubles vasculaires :
Les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie, ou du syndrome, de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires :
Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

DuoTrav doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Faiblesse musculaire :
Il a été rapporté que les médicaments bêtabloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par exemple : diplopie, ptosis et faiblesse générale).

Maladies cornéennes :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Décollement choroïdien :
Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (exemple : timolol, acétazolamide).

Autres bêtabloquants :
L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un médicament bêtabloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques n'est pas recommandée (cf Interactions).

Anesthésie chirurgicale :
Les bêtabloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Hyperthyroïdie :
Les bêtabloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Contact cutané :
Les prostaglandines et les analogues de prostaglandines sont des substances biologiquement actives pouvant être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront prendre des précautions appropriées afin d'éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec le contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée.

Réactions anaphylactiques :
Les patients traités par des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant :
Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (cf Interactions).

L'utilisation de deux prostaglandines topiques n'est pas recommandée (cf Interactions).

Effets oculaires :
Le travoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant le nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de changement permanent de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont actuellement pas connus. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Le changement de la couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron ; cependant il a également été observé chez des patients ayant des yeux marron. Généralement, pour l'œil concerné, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, mais l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée.

Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau péri-orbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation du travoprost a été rapporté.

Des changements péri-orbitaires et ciliaires se traduisant par un approfondissement du sillon palpébral ont été observés avec les analogues de prostaglandines.

Le travoprost peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s). Au cours des essais cliniques, ces changements, représentés par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils, ont été observés chez la moitié des patients environ. Le mécanisme de modification des cils et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus.

Lors des études chez le singe, le travoprost a entraîné une légère augmentation de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme étant spécifique à l'espèce.

Il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation de DuoTrav sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne les atteintes oculaires d'origine thyroïdienne, le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et les glaucomes pigmentaires ou pseudoexfoliatifs.

Des œdèmes maculaires ont été rapportés durant le traitement avec les analogues de la prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Il est recommandé d'utiliser DuoTrav avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture de la capsule postérieure ou porteurs d'implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'œdème maculaire cystoïde.

Chez les patients présentant des facteurs de risques connus aux iritis/uvéites, et chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active, DuoTrav devra être utilisé avec précaution.

Excipients :
DuoTrav contient du propylèneglycol qui peut entraîner une irritation cutanée.

DuoTrav contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées.

Les patients doivent être informés d'enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et d'attendre 15 minutes après instillation de DuoTrav avant de poser des lentilles de contact (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec travoprost ou timolol.

Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêtabloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notam-

ment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale.

La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêtabloquants.

Une potentialisation de l'effet bêtabloquant systémique (par exemple, diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple, quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol.

Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêtabloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

Les bêtabloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ENCEINTES/CONTRACEPTION :

DuoTrav ne doit pas être utilisé chez la femme susceptible d'être enceinte à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Le travoprost a des effets pharmacologiques nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né.

Il n'existe pas de données, ou il existe des données limitées, sur l'utilisation de DuoTrav ou de ses composants individuels chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (par exemple, bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si DuoTrav est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie.

DuoTrav ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de donnée concernant l'excrétion du travoprost collyre dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait maternel.

Le timolol qui est excrété dans le lait maternel peut entraîner des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

L'utilisation de DuoTrav n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

FÉCONDITÉ :

Il n'existe pas de donnée sur les effets de DuoTrav sur la fécondité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du travoprost ou du timolol sur la fécondité à des doses 250 fois supérieures aux doses oculaires maximales recommandées dans l'espèce humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

DuoTrav n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Au cours des études cliniques incluant 2170 patients traités par DuoTrav, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté comme lié au traitement était l'hyperhémie oculaire (12,0 %).

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques ou après commercialisation. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et listés ci-après de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe/ Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Rare	Nervosité
Indéterminé	Dépression
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Étourdissement, maux de tête
Indéterminé	Accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperhémie oculaire
Fréquent	Kératite ponctuée, douleur oculaire, trouble visuel, vision floue, sécheresse oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire
Peu fréquent	Kératite, iritis, conjonctivite, inflammation de la chambre antérieure, blépharite, photophobie, acuité visuelle réduite, asthénopie, gonflement oculaire, larmoiement augmenté, érythème des paupières, croissance des cils, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières
Rare	Érosion cornéenne, meibomite, hémorragie conjonctivale, croûtes sur le bord de la paupière, trichiasis, distichiasis
Indéterminé	Œdème maculaire, ptosis des paupières, affection cornéenne
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Rare	Arythmie, rythme cardiaque irrégulier
Indéterminé	Insuffisance cardiaque, tachycardie, douleur thoracique, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension
Indéterminé	Œdème périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinopharyngite, dysphonie, bronchospasme, toux, irritation de la gorge
Rare	Douleur oropharyngée, gêne nasale
Indéterminé	Asthme
Affections gastro-intestinales	
Indéterminé	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	
Rare	Augmentation des alanine-aminotransférases, augmentation des aspartate-aminotransférases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite de contact, hypertrichose
Rare	Urticaire, décoloration de peau, alopécie, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire)
Indéterminé	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Douleurs aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Soif, fatigue

Effets indésirables supplémentaires qui ont été observés avec l'un des principes actifs et peuvent éventuellement survenir avec DuoTrav :

Travoprost :

Classe de système d'organes	Terme préférée MedDRA
Affections oculaires	Uvéite, affection conjonctivale, follicules conjonctivaux, hyperpigmentation de l'iris
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exfoliation cutanée

Timolol :

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêtabloquants pris par voie systémique. Les effets indésirables liés à la classe des bêtabloquants ophtalmiques sont listés ci-dessous. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration topique ophtalmique est inférieure à celle d'une administration systémique. Afin de réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Classe de système d'organes	Terme préférée MedDRA
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant angiœdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Troubles psychiatriques	Insomnie, cauchemars, pertes de mémoire
Affections du système nerveux	Ischémie cérébrale, majoration des signes et symptômes de myasthénie grave
Affections oculaires	Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), décollement de la choroïde après une chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie
Affections cardiaques	Douleur thoracique, palpitations, œdèmes, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque
Troubles vasculaires	Syndrome de Raynaud, mains et pieds froids
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante)
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie, nausée, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleurs abdominales, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Myalgies
Troubles des organes de reproduction et des seins	Troubles sexuels, diminution de la libido
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage local avec du DuoTrav est peu probable et vraisemblablement pas associé à une toxicité.

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bêtabloquants peuvent inclure bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque.

En cas de surdosage avec DuoTrav, le traitement devra être symptomatique et de soutien. Le timolol ne dialyse pas rapidement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques ; préparations antiglaucomateuses et myotiques (code ATC : S01ED51).

Mécanisme d'action :

DuoTrav associe deux composants : le travoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire par des mécanismes d'action complémentaires. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul.

Le travoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines et diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Avec une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes excédant 24 heures.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet de stabilisant de membrane. Des études tomographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et à une légère augmentation de l'écoulement.

Pharmacologie secondaire :

Le travoprost augmente significativement le flux sanguin de la tête du nerf optique chez les lapins dans les 7 jours suivant l'instillation oculaire (1,4 µg, 1 fois par jour).

Effets pharmacodynamiques :

Effets cliniques :

Dans une étude clinique contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse de la PIO moyenne sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 8 à 10 mmHg. La non-infériorité de DuoTrav par rapport au latanoprost 50 µg/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps et à toutes les visites.

Dans une étude clinique contrôlée sur 3 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 27 à 30 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 9 à 12 mmHg. Cette baisse pouvait aller jusqu'à 2 mmHg de plus qu'avec le travoprost 40 µg/ml (1 goutte par jour, le soir), et jusqu'à 2 à 3 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml (2 fois par jour). La réduction de la PIO matinale (8 heures le matin, 24 heures après la dernière instillation de Duotrav) était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le travoprost à toutes les visites de l'étude.

Dans deux études cliniques contrôlées sur 3 mois réalisées chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 23 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 7 à 9 mmHg. Les réductions moyennes de la PIO étaient non inférieures, bien que numériquement plus faibles, à celles observées avec le traitement concomitant de travoprost 40 µg/ml (1 fois par jour, le soir) et de timolol 5 mg/ml (1 fois par jour, le matin).

Dans une étude clinique contrôlée sur 6 semaines réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 24 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav conservé avec du polyquaternium-1 (1 goutte par jour, le matin) était de 8 mmHg et équivalente à celle obtenue sous DuoTrav (conservé avec du chlorure de benzalkonium).

Les critères d'inclusion étaient communs à toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse au traitement précédent pour la PIO. Le développement clinique de DuoTrav a inclus des patients naïfs ou traités précédemment. Une réponse insuffisante à une monothérapie n'était pas un critère d'inclusion.

Des données suggèrent qu'une instillation le soir pourrait avoir quelques avantages sur la baisse moyenne de PIO. Le choix du moment de l'instillation (le matin ou le soir) devra prendre en compte la préférence du patient ainsi que sa capacité d'observance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost est une prodrogue qui subit une hydrolyse rapide par les estérases de la cornée en acide libre. Après une administration quotidienne de DuoTrav conservé avec du polyquaternium-1 chez des volontaires sains (N = 22) pendant 5 jours, l'acide libre travoprost n'était pas quantifiable dans les échantillons de plasma pour la majorité des sujets (94,4 %) et n'était généralement pas détectable une heure après l'instillation. Les concentrations mesurables (⩾ 0,01 ng/ml, limite de quantification), étaient comprises entre 0,01 et 0,03 ng/ml. A l'état d'équilibre, après l'administration de DuoTrav, 1 fois par jour, la Cmax de timolol atteignait 1,34 ng/ml, et le Tmax approximativement 0,69 heures.

Distribution :

L'acide libre travoprost peut être dosé dans l'humeur aqueuse de l'animal dans les premières heures qui suivent l'administration de DuoTrav et dans le plasma humain pendant seulement la première heure suivant l'administration de DuoTrav. Chez l'homme, le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse après instillation de timolol et dans le plasma jusqu'à 12 heures après l'instillation de DuoTrav.

Biotransformation :

Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de sa forme active (acide libre). Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ endogène, qui sont caractérisés par la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle ainsi que la scission par β-oxydation de la partie supérieure de la chaîne.

Le timolol est métabolisé selon 2 voies. La première conduit à une chaîne éthanolamine sur le cycle thiadiazole et la seconde conduit à une chaîne éthanolique sur l'azote morpholine et une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. La demi-vie plasmatique du timolol est de 4 heures après instillation de DuoTrav.

Élimination :

L'acide libre de travoprost et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Moins de 2 % d'une dose oculaire de travoprost ont été retrouvés dans les urines sous forme d'acides libres. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20 % d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine, sous forme métabolisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le singe, l'administration de DuoTrav 2 fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale et une augmentation de la pigmentation de l'iris similaire à ce qu'on observe avec une instillation de prostanoïdes.

DuoTrav conservé avec le polyquaternium-1 a entraîné une toxicité minimale pour la surface oculaire par rapport aux collyres conservés avec du chlorure de benzal-

konium, lors de l'application sur les cellules cornéennes humaines ou après administration locale oculaire chez le lapin.

Travoprost :

Chez le singe l'instillation de travoprost à des concentrations allant jusqu'à 0,012 % dans l'œil droit, 2 fois par jour pendant 1 an, n'a conduit à aucune toxicité systémique.

Des études de toxicité de reproduction du travoprost par voie systémique ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin. Les résultats sont liés à l'activité agoniste du récepteur FP de l'utérus avec létalité embryonnaire précoce, perte post-implantation, fœtotoxicité. Chez la rate gravide, l'administration systémique de travoprost, à des doses plus de 200 fois supérieures à la dose thérapeutique pendant la période d'organogenèse, a conduit à une augmentation de l'incidence des malformations. Après administration de ^{3}H-travoprost chez des rates gravides, une faible radioactivité a été mesurée dans le liquide amniotique et dans les tissus fœtaux. Les études de reproduction et de développement ont démontré un effet abortif potentiel avec un taux élevé chez le rat et la souris (respectivement de 180 pg/ml et 30 pg/ml dans le plasma) avec une exposition 1,2 à 6 fois supérieure à l'exposition thérapeutique (jusqu'à 25 pg/ml).

Timolol :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse avec le timolol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité de reproduction avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet sur le développement postnatal chez le rat (7000 fois la dose thérapeutique) et des augmentations de résorptions fœtales chez le lapin (14 000 fois la dose thérapeutique).

DP INCOMPATIBILITÉS

Aucune connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C. Jeter 4 semaines après la première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/06/338/001 ; CIP 3400937574945 (RCP rév 16.05.17).

Prix : 19,75 € (flacon de 2,5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

DUPHALAC ®

lactulose

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 66,5 % (liquide incolore à jaune brunâtre, limpide, visqueux) *:* Flacon de 200 ml, avec godet gradué en ml (de 2,5 à 30 ml).

Solution buvable à 10 g/15 ml (liquide incolore à jaune brunâtre, limpide et visqueux) *:*

Sachets de 15 ml, boîte de 20.

Sachets grand format de 15 ml, boîte de 20.

COMPOSITION

Solution buvable à 66,5 % :	*p 5 ml*	*p 10 ml*	*p 15 ml*
Lactulose (DCI) sous forme de lactulose liquide	3,33 g	6,65 g	10 g

Solution buvable à 10 g/15 ml :	*p sachet*
Lactulose (DCI) sous forme de lactulose liquide	10 g

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la constipation.
- Encéphalopathie hépatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale : ce médicament peut être pris pur ou dilué dans une boisson.

Voie rectale : ce médicament doit être dilué dans de l'eau.

La dose de lactulose doit être avalée en une fois et elle ne doit pas être gardée dans la bouche pendant une période prolongée.

La posologie doit être adaptée selon les besoins de chaque patient.

Dans le cas d'une prise quotidienne unique, celle-ci doit être absorbée au même moment, par exemple lors du petit déjeuner.

Lors d'un traitement par des laxatifs, il est recommandé de boire suffisamment de liquide (1,5 à 2 litres soit 6 à 8 verres) pendant la journée.

Solution buvable à 66,5 % en flacon :

Une graduation de 15 ml de ce médicament = 10 g de lactulose.

Le godet gradué doit être utilisé.

Solution buvable à 10 g/15 ml en sachet :

Le coin du sachet de Duphalac doit être déchiré et le contenu pris immédiatement.

Constipation :

Après quelques jours, en fonction de la réponse au traitement, la dose d'attaque doit être ajustée pour atteindre la dose d'entretien. Plusieurs jours (2 à 3 jours) peuvent être nécessaires avant que le traitement n'agisse.

Si une diarrhée se manifeste, diminuer la posologie.

Solution buvable à 66,5 % en flacon :

Duphalac peut être administré en une ou deux prises par jour, en utilisant le godet gradué.

La posologie journalière est en moyenne :

Nourrisson de 0 à 12 mois :

Jusqu'à 5 ml par jour.

Enfants de 1 à 6 ans :

1 graduation de 5 ml à 1 graduation de 10 ml par jour.

Enfants de 7 à 14 ans :

- traitement d'attaque : 1 graduation de 15 ml par jour ;
- traitement d'entretien : 1 graduation de 10 ml par jour.

Adultes et adolescents :

- traitement d'attaque : 1 à 3 graduations de 15 ml par jour ;
- traitement d'entretien : 1 graduation de 10 ml à 1 graduation de 25 ml par jour.

Solution buvable à 10 g/15 ml en sachet :

Duphalac peut être administré en une ou deux prises par jour.

La posologie est en moyenne :

Enfants de 7 à 14 ans :

- traitement d'attaque : 1 sachet par jour.

Adultes et adolescents :

- traitement d'attaque : 1 à 3 sachets par jour ;
- traitement d'entretien : 1 à 2 sachets par jour.

Pour un dosage adapté chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 7 ans, Duphalac flacon doit être utilisé.

Encéphalopathie hépatique :

Dans tous les cas, la dose idéale est celle qui conduit à 2 selles molles par jour.

La durée du traitement varie en fonction de la symptomatologie.

Traitement d'attaque par sonde gastrique ou lavement en cas de coma ou de précoma :

- lavement avec sonde gastrique : 90 à 150 ml ou 3 à 5 graduations de 30 ml, pur ou dilué dans de l'eau, ou 6 à 10 sachets dilués dans de l'eau ;
- lavement avec sonde à ballonnet : 300 ml ou 10 graduations de 30 ml dans 1 litre d'eau tiède à garder 20 minutes à 1 heure, peut être répété si nécessaire 12 heures après ; ou 20 sachets dans 1 litre d'eau tiède à garder 20 minutes à 1 heure, peut être répété si nécessaire 12 heures après.

Traitement de relais :

15 à 30 ml ou 1 graduation de 15 ml à 1 graduation de 30 ml, 3 fois par jour, ou 1 à 2 sachets, 3 fois par jour.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité chez l'enfant (des nouveau-nés jusqu'à 18 ans) atteint d'une encéphalopathie hépatique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé et patient avec insuffisance rénale ou hépatique :

Chez le patient âgé et le patient atteint d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire car l'exposition au lactulose est négligeable.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Syndrome occlusif ou subocclusif.
- Perforation digestive ou suspicion de perforation.
- Maladie inflammatoire active de l'intestin (par exemple : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une utilisation prolongée de ce médicament sans surveillance médicale est déconseillée.

La posologie habituellement utilisée dans le traitement de la constipation n'est pas susceptible d'affecter les patients diabétiques : 30 ml de solution apporte 116 kJ (28 kcal). Les calories sont d'origine glucidique.

La posologie utilisée pour les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique est habituellement beaucoup plus élevée et peut nécessiter d'être prise en considération chez les patients diabétiques.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Une utilisation chronique à des doses non adaptées ou une mauvaise utilisation peut provoquer des diarrhées et perturber l'équilibre hydro-électrolytique. Ce médicament devra donc être utilisé avec prudence chez les patients enclins à présenter des troubles hydro-électrolytiques (tels que les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique, ou recevant un diurétique).

Ce médicament contient du galactose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Population pédiatrique :

Chez le nourrisson et l'enfant, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'exposition systémique au lactulose étant négligeable, aucun effet n'est attendu chez la femme enceinte.

Duphalac peut être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'exposition systémique au lactulose chez la femme qui allaite étant négligeable, aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés ou les nourrissons qui sont allaités.

Duphalac peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucun effet n'est attendu car l'exposition systémique au lactulose est faible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Duphalac n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des ballonnements peuvent survenir en début de traitement. En général, ils disparaissent après quelques jours.

Lorsque le médicament est administré à des doses supérieures à la posologie recommandée, des douleurs abdominales et des diarrhées peuvent apparaître. Dans ce cas, la posologie doit être diminuée (cf Surdosage).

Si des doses élevées sont administrées pendant une période prolongée (habituellement uniquement en cas d'encéphalopathie hépatique), un déséquilibre électrolytique peut apparaître du fait de la diarrhée.

Les effets indésirables sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction des différentes parties de l'organisme affectées et leur fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA SOC	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Flatulence, douleur abdominale, nausées, vomissement
Investigations	
Peu fréquent	Déséquilibre électrolytique du fait de la diarrhée

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Diarrhée et douleurs abdominales.

Traitement :

Arrêt du traitement ou réduction de la posologie. Correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne importante secondaire à la diarrhée et aux vomissements.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique hypoammoniémiant (code ATC : A06AD11).

Dans le côlon, la transformation du lactulose par les bactéries coliques en acides organiques de faible poids moléculaire abaisse le pH du contenu colique et, par effet osmotique, augmente le volume du contenu colique.

Ces effets stimulent le péristaltisme colique et normalisent la consistance des selles. La constipation disparaît et le rythme physiologique du côlon est rétabli.

Dans l'encéphalopathie hépatique (HE), l'effet a été attribué à la suppression des bactéries protéolytiques par augmentation des bactéries acidophiles (par exemple lactobacillus), et à la rétention de l'ammoniaque sous forme ionique par acidification du contenu colique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lactulose est faiblement absorbé après administration orale et atteint le côlon sous forme inchangée, où il est métabolisé par la flore bactérienne. Le métabolisme est complet pour des prises allant jusqu'à 40-75 ml ; pour des doses supérieures, une partie du lactulose peut être excrétée sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les résultats des études de la toxicité aiguë, subaiguë et chronique chez différentes espèces montrent que la substance active est très faiblement toxique. Les effets observés apparaissent être davantage liés à l'effet de masse dans le tractus gastro-intestinal qu'à une activité toxique plus spécifique.

Aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de reproduction et de tératogénicité chez le lapin, le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Solution buvable à 66,5 % :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur (risque de cristallisation).

Solution buvable à 10 g/15 ml :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable à 66,5 % :

Pas d'exigences particulières.

Solution buvable à 10 g/15 ml :

Tout sachet partiellement utilisé doit être jeté.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935235145 (1974/95, RCP rév 17.12.15) fl 200 ml.
3400932924400 (1986, RCP rév 17.12.15) 20 sach 15 ml
3400927693199 (2013, RCP rév 17.12.15) 20 sach 15 ml grand format.

Prix : 1,52 € (1 flacon de 200 ml).
2,53 € (boîte de 20 sachets de 15 ml).
2,53 € (boîte de 20 sachets grand format de 15 ml).

Flacon de 200 ml : Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 1,52 €. Collect.

20 sachets et 20 sachets grand format : Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS

40-44, rue Washington. 75008 Paris

Tél : 01 56 64 10 70

DUPHASTON ®

dydrogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10,0 mg (rond, biconvexe, blanc, gravé « 155 » sur une face, des deux côtés de la barre de cassure*, diamètre 7 mm) : Boîte de 10.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses.

COMPOSITION *p cp*

Dydrogestérone (DCI) .... 10,0 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (111,1 mg/cp).

DC INDICATIONS

- Troubles des règles :
  - irrégularités menstruelles postpubertaires ou préménopausiques,
  - aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan,
  - ménométrorragies.
- Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée.
- Endométriose.
- Stérilité par insuffisance lutéale.
- Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène).
- Mastopathies bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En règle générale, pour le traitement de l'insuffisance lutéale : 20 mg/jour, soit 2 comprimés du 16e au 25e jour du cycle, en deux prises espacées.

Certaines indications nécessitent un mode d'emploi particulier :

- Endométriose : 3 comprimés/jour, en traitement continu ou discontinu (du 5e au 25e jour du cycle). Les menstruations ne sont pas obligatoirement supprimées en cas de traitement continu.
- Ménométrorragies : 3 comprimés/jour jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie génitale plus 20 jours (pour éviter l'hémorragie de privation immédiate), puis 2 comprimés/jour du 16e au 25e jour des cycles suivants.
- Ménopause (cycle artificiel en association avec un estrogène) : en règle générale, la posologie est de 1 à 2 comprimés par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de la séquence estrogénique, chaque mois.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la dydrogestérone avant la ménarche.

La sécurité et l'efficacité de la dydrogestérone chez les adolescentes âgées de 12 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Lors de l'administration de plusieurs comprimés, les prises doivent être réparties régulièrement sur la journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Tumeurs dont le développement est dépendant des progestatifs, connues ou suspectées (par exemple : méningiome).
- Saignement vaginal dont le diagnostic n'est pas posé.
- Contre-indications liées à l'utilisation d'estrogènes en association avec la dydrogestérone.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de commencer un traitement par la dydrogestérone dans le cadre de saignements anormaux, l'étiologie des saignements doit être clarifiée.

Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doit faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Duphaston 10 mg, comprimé pelliculé et l'arrêt du traitement doit être envisagé :

- porphyrie ;
- dépression ;
- valeurs anormales de la fonction hépatique en raison d'une maladie hépatique aiguë ou chronique.

Autres conditions :

Les mises en garde et précautions suivantes s'appliquent quand la dydrogestérone est utilisée en association avec un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) (voir également les mises en garde et précautions d'emploi dans le RCP du produit contenant un estrogène) :

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés aux THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes jeunes, la balance bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique (incluant les seins) et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant une imagerie médicale telle qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. L'association d'un progestatif comme la dydrogestérone pendant au moins 12 jours par cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estro-progestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.

Cancer du sein :

D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS. Pour les associations estro-progestatives : une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient significative après environ 3 ans.

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés.

Accidents thrombo-emboliques veineux :

- Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents personnels d'accidents thrombo-emboliques mais ayant des antécédents familiaux (1er degré) de thromboses à un jeune âge, des examens doivent être proposés après avoir évalué les limites (seulement certaines thrombophilies sont identifiées lors des examens). Si une thrombophilie de nature différente de celle d'un membre de la famille est identifiée ou si une thrombophilie est « sévère » (par exemple déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estrogène-progestatif ou estrogènes seuls.

Pour les associations estro-progestatives : le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estrogène + progestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation d'estrogènes + progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Les traitements combinés estro-progestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge.

Excipient :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Les données *in vitro* montrent que la principale voie métabolique de synthèse du principal métabolite pharmacologiquement actif, le 20 α-dihydrodydrogestérone (DHD) est catalysée par l'aldo-kéto-réductase 1C (AKR 1C) dans le cytosol humain. En parallèle du métabolisme cytosolique, il existe des transformations métaboliques par les iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP), presque exclusivement via le CYP3A4, aboutissant à plusieurs métabolites mineurs. Le principal métabolite actif DHD est un substrat de la transformation métabolique par le CYP3A4.

Précautions d'emploi :

- Inducteurs enzymatiques : le métabolisme de la dydrogestérone et du DHD peuvent être augmentés lors de l'association avec des substances connues pour induire des enzymes CYP telles que les anticonvulsivants (par exemple, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine), les antibiotiques (par exemple, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz) et les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), de la sauge, ou du ginkgo biloba.

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs du cytochrome, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

D'un point de vue clinique, cette augmentation du métabolisme de la dydrogestérone peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique.

Les données *in vitro* ont montré que la dydrogestérone et la DHD n'inhibent pas ou n'induisent pas les enzymes CYP métabolisant les médicaments à des concentrations cliniquement significatives.

Association déconseillée :

- Ulipristal : en raison du risque d'antagonisme des effets du progestatif, l'association avec ulipristal est déconseillée pendant 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FÉCONDITÉ :

Il n'y a aucune preuve que la dydrogestérone diminue la fertilité à doses thérapeutiques.

GROSSESSE :

Ce produit n'a pas d'indication pendant la grossesse. Des données de la littérature ont mis en évidence une augmentation du risque d'hypospadias avec certains progestatifs. Cependant en raison de facteurs confondants pendant la grossesse, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à la contribution des progestatifs à l'hypospadias.

Les résultats des études cliniques dans lesquelles un nombre limité des femmes ont été traitées par la dydrogestérone en début de grossesse, ne montrent aucune augmentation du risque. Il n'existe pas d'autres données épidémiologiques à ce jour.

Les effets observés au cours des études précliniques portant sur le développement embryo-fœtal et postnatal correspondent au profil pharmacologique. Des effets indésirables sont survenus uniquement à des expositions qui ont considérablement dépassées l'exposition maximale chez l'homme, n'indiquant que peu de pertinence en usage clinique (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la dydrogestérone dans le lait maternel. L'expérience avec d'autres progestatifs montre que les progestatifs et leurs métabolites passent dans le lait maternel en petites quantités. On ne sait pas s'il existe un risque chez l'enfant. Par conséquent, la prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Duphaston n'a aucun effet ou qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Rarement, la dydrogestérone peut entraîner une légère somnolence et/ou des sensations vertigineuses, en particulier pendant les toutes premières heures après la prise. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients traités par la dydrogestérone au cours des essais cliniques, dans les indications sans traitement estrogénique associé, sont : migraine/maux de tête, nausées, troubles des règles et tension/douleur des seins.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études cliniques utilisant la dydrogestérone (n = 3 483) dans les indications sans traitement estrogénique associé et spontanément après commercialisation, aux fréquences indiquées ci-dessous.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000).

Système organe/classe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Rare	Augmentation de la taille des néoplasmes dépendants des progestatifs (par exemple méningiome)*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie hémolytique*
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Humeur dépressive
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections du système nerveux central	
Fréquent	Céphalée, migraines
Peu fréquent	Sensations vertigineuses
Rare	Somnolence
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Altération de la fonction hépatique (avec ictère, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées allergiques (par exemple, éruption, prurit, urticaire)
Rare	Angiœdème*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles des règles (incluant métrorragies, ménorragies, oligo-/aménorrhée, dysménorrhée et saignement irréguliers), douleurs/tension mammaires
Rare	Gonflement des seins, syndrome de type prémenstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Œdèmes
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du poids

* La fréquence des effets indésirables rapportés spontanément et qui n'ont pas été observés au cours des études cliniques est notée comme « rare » en se basant sur le fait que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation de la fréquence n'est pas plus élevée que 3/x avec x = 3 483 (nombre total de sujets observés dans les études cliniques).

Effets indésirables chez l'adolescente :

Compte tenu des données cliniques limitées chez l'adolescente, le profil de sécurité n'est pas établi avec certitude dans cette population. Les données post-marketing disponibles ne montrent pas de différence par rapport à l'adulte.

Effets indésirables associés avec un traitement estro-progestatif (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi et le Résumé des Caractéristiques du Produit des préparations à base d'estrogène) :

- cancer du sein, hyperplasie de l'endomètre, cancer de l'endomètre, cancer des ovaires ;
- accidents thrombo-emboliques veineux ;
- infarctus du myocarde, maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des données limitées concernant le surdosage chez l'homme sont disponibles. La dydrogestérone a été bien tolérée après une prise orale (la dose maximale journalière prise à ce jour chez l'homme est de 360 mg).

Il n'existe pas d'antidote spécifique ; le traitement doit être symptomatique.

Population pédiatrique :

Ces informations s'appliquent aussi en cas de surdosage chez l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs, code ATC : G03DB01 : Système génito-urinaire et hormones sexuelles.

La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui provoque une sécrétion endométriale suffisante après imprégnation estrogénique de l'endomètre, conférant ainsi une protection contre le risque accru d'hyperplasie de l'endomètre et/ou de carcinomes induits par les estrogènes. Elle est indiquée en cas d'insuffisance en progestérone endogène. La dydrogestérone n'a pas d'activité estrogénique, androgénique, thermogénique, anabolisante ou corticoïde.

Adolescentes :

L'efficacité de la dydrogestérone chez les adolescentes âgées de 12 à 18 ans n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un T_{max} compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg versus une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28 %.

Le tableau ci-après indique les paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la 20 α-dihydrodydrogestérone (DHD) après administration d'une dose unique de 10 mg de dydrogestérone :

	Dydrogestérone	DHD
C_{max} (ng/ml)	2,1	53,0
ASC_{inf} (ng*h/ml)	7,7	322,0

Distribution :

Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1 400 litres. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la DHD atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Les métabolites formés ont la caractéristique commune de conserver la configuration en 4,6-diène-3-one de la dydrogestérone et une absence d'hydroxylation en 17α. Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la dydrogestérone.

Élimination :

Après administration orale de dydrogestérone marquée,

en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée.

Dose-dépendance et temps-dépendance :

Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques obtenues lors des études conventionnelles de toxicité à dose unique et à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont pas montré de risques particuliers pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré une incidence accrue de mamelons proéminents (entre l'âge de 11 et 19 jours) et d'hypospadias dans la progéniture mâle à des doses élevées, non comparables à celles utilisées chez l'homme. Le risque réel d'hypospadias chez l'homme ne peut pas être déterminé dans les études chez l'animal en raison des différences majeures de métabolisme entre le rat et l'homme.

Des données limitées de sécurité chez l'animal suggèrent que la dydrogestérone a des effets d'allongement de la parturition, ce qui est cohérent avec son activité progestogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932192946 (1979, RCP rév 23.03.17).

Prix : 2,62 € (10 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS

40-44, rue Washington. 75008 Paris

Tél : 01 56 64 10 70

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DUPIXENT ®

dupilumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 300 mg (limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles) *:* Seringue préremplie de 2 ml avec dispositif de protection d'aiguille, munie d'une aiguille fixe de calibre 27 gauges 12,7 mm (½ pouce), boîte de 2.

COMPOSITION *p seringue*

Dupilumab* .... 300 mg

Excipients : chlorhydrate d'arginine, L-histidine, polysorbate 80, acétate de sodium, acide acétique, saccharose, eau pour préparations injectables.

* Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un professionnel de santé ayant une bonne connaissance du diagnostic et du traitement de la dermatite atopique.

POSOLOGIE :

Le schéma posologique recommandé de Dupixent pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

En cas d'oubli d'une dose, l'administrer le plus tôt possible. Ensuite, reprendre le schéma d'administration habituel.

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines.

Populations spéciales :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Poids corporel :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel (cf Pharmacocinétique).

Patients pédiatriques :

La sécurité et l'efficacité du Dupixent chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie sous-cutanée

Dupixent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras.

Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de Dupixent 300 mg dans des sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Dupixent ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.

Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter Dupixent ou le soignant du patient peut lui administrer Dupixent. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration de Dupixent avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Hypersensibilité :

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration de Dupixent doit être interrompue immédiatement et un traitement adéquat instauré. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés dans des essais cliniques après l'administration de Dupixent (cf Effets indésirables).

Infection par des helminthes :

Des patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus de la participation aux études cliniques. Dupixent peut altérer la réponse immunitaire contre les infections par des helminthes en inhibant la signalisation de l'IL-4/IL-13. Les patients ayant des infections par les helminthes doivent être traités avant de commencer un traitement par Dupixent. Si des patients sont infectés au cours d'un traitement par Dupixent et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par Dupixent doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

Événements apparentés à une conjonctivite :

Les patients traités par Dupixent présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doivent passer un examen ophtalmologique.

Asthme concomitant :

La sécurité et l'efficacité de Dupixent n'ont pas été établies dans le cadre du traitement de l'asthme. Les patients atteints d'asthme concomitant ne doivent pas ajuster ou arrêter leur traitement anti-asthmatique sans avoir consulté leur médecin. Les patients atteints d'asthme concomitant doivent être étroitement surveillés après l'arrêt de Dupixent.

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 300 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

La sécurité et l'efficacité de Dupixent lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des vaccins vivants n'ont pas été étudiées.

Les réponses immunitaires à une vaccination ont été évaluées dans une étude au cours de laquelle des patients atteints d'une dermatite atopique ont été traités une fois par semaine pendant 16 semaines avec 300 mg de dupilumab. Après 12 semaines d'administration de dupilumab, les patients ont été vaccinés avec un vaccin dcaT, vaccin combiné diphtérie, coqueluche acellulaire et tétanos (dépendant des cellules T) et un vaccin polysaccharidique méningococcique (indépendant des cellules T) et les réponses immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réponses anticorps dirigées contre le vaccin antitétanique et le vaccin polysaccharidique méningococcique étaient identiques chez les patients traités par le dupilumab et les patients traités par le placebo. Aucune interaction néfaste entre les vaccins non vivants et le dupilumab n'a été observée dans l'étude.

Par conséquent, les patients traités par Dupixent peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants.

Les effets du dupilumab sur la pharmacocinétique (PK) des substrats du CYP ont été évalués au cours d'une étude clinique de patients atteints de DA. Les données recueillies lors de cette étude ont montré que le dupilumab n'entraînait aucun effet cliniquement significatif sur l'activité de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2C9.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Dupixent ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le dupilumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Dupixent en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dupixent n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal.

Dans des études en monothérapie, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe Dupixent 300 mg 1 x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST), la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe Dupixent 300 mg 1 x/semaine + CST.

Tableau des effets indésirables :

La sécurité de Dupixent a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de Dupixent, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par Dupixent pendant au moins 1 an.

Le Tableau 1 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

	Classe de systèmes d'organes
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Conjonctivite, herpès oral
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Maladie sérique/réaction de type maladie sérique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite allergique, prurit oculaire, blépharite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection

Description de certains effets indésirables :

Hypersensibilité :

De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration de Dupixent (rubrique cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Eczéma herpeticum :

Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par Dupixent et chez < 1 % des patients traités par placebo au cours des études de 16 semaines portant sur la monothérapie. Dans l'étude de 52 semaines portant sur Dupixent + CST, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe Dupixent + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST.

Hyperéosinophilie :

Une hyperéosinophilie temporaire a été rapportée chez < 2 % des patients traités par Dupixent.

Infections :

Dans les études cliniques de 16 semaines en monothérapie, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par Dupixent. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par Dupixent.

Zona :

Des cas de zona ont été signalés chez < 0,1 % des patients traités par Dupixent et chez < 1 % des patients traités par placebo au cours des études de 16 semaines en monothérapie. Dans l'étude de 52 semaines portant sur Dupixent + CST, des cas de zona ont été signalés chez 1 % des patients du groupe Dupixent + CST et chez 2 % des patients du groupe placebo + CST.

Immunogénicité :

Comme toutes les protéines thérapeutiques, Dupixent possède un potentiel d'immunogénicité.

La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité de Dupixent.

Dans l'étude de 52 semaines, environ 3 % des patients du groupe placebo et 2 % des patients du groupe Dupixent ont eu des anticorps anti-médicament (ADA) d'une durée supérieure à 12 semaines. Parmi ces patients, 0,7 % sous placebo et 0,2 % traités par Dupixent ont eu également des anticorps neutralisants qui, généralement, n'ont pas été associés à une perte d'efficacité.

Sur l'ensemble des patients exposés, moins de 0,1 % des patients a présenté un titre élevé d'anticorps anti-médicament (ADA) associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par Dupixent. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de déceler des signes et symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée. Code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action :

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4Rα/γc), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures de type 2 (notamment Th2) impliquées dans la dermatite atopique.

Effets pharmacodynamiques :

Au cours des essais cliniques, le traitement par le dupilumab a été associé à des diminutions de concentration de biomarqueurs immunologiques de type 2 par rapport à l'inclusion dans l'étude tels que chimiokine TARC/CCL17, IgE sériques totales et IgE sériques spécifiques d'un allergène. Une diminution du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et la sévérité de la DA, a été observée avec le traitement par Dupixent.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la sécurité de Dupixent en monothérapie et en association avec des corticostéroïdes topiques ont été évaluées dans trois études pivots, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS) chez 2 119 patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'une dermatite atopique (DA) modérée à sévère définie par un score IGA (*Investigator's Global Assessment* [Évaluation globale de l'investigateur]) ⩾ 3, un score EASI (*Eczema Area and Severity Index* [Indice de surface et de sévérité de l'eczéma]) ⩾ 16, et une surface corporelle atteinte minimale (*BSA : Body Surface Area* [Surface corporelle]) ⩾ 10 %. Les patients éligibles inclus dans les trois études présentaient auparavant une réponse insuffisante au traitement par voie topique.

Dans les trois études, les patients ont reçu 1) une dose initiale de 600 mg de Dupixent (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg une fois toutes les deux semaines (1 x/2 semaines) ; 2) une dose initiale de 600 mg de Dupixent le jour 1, suivie de 300 mg une fois par semaine (1 x/semaine) ; ou 3) un placebo équivalent. Dupixent a été administré par injection sous-cutanée (SC) dans toutes les études. En cas de symptomatologie intolérable, les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours (y compris des corticostéroïdes topiques d'activité plus forte ou des immunosuppresseurs systémiques) à la discrétion

de l'investigateur. Les patients ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs.
Dans l'étude SOLO 1, 671 patients ont été inclus (224 sous placebo, 224 sous Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines, et 223 sous Dupixent 300 mg 1 x/semaine) et ont été traités pendant 16 semaines.
Dans l'étude SOLO 2, 708 patients ont été inclus (236 sous placebo, 233 sous Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines, et 239 sous Dupixent 300 mg 1 x/semaine) et ont été traités pendant 16 semaines.
Dans l'étude CHRONOS, 740 patients ont été inclus (315 sous placebo + corticostéroïdes topiques [CST], 106 sous Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST, et 319 sous Dupixent 300 mg 1 x/semaine + CST) et ont été traités pendant 52 semaines. Les patients ont reçu Dupixent ou le placebo en même temps que des CST débutés à l'inclusion dans l'étude selon un schéma thérapeutique standardisé. Les patients étaient également autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine par voie topique (ICT).

Critères d'évaluation :
Dans les trois études pivots, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ⩾ 2 points sur l'échelle IGA 0-4 et la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation incluaient la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 50 % et 90 % du score EASI (EASI-50 et EASI-90, respectivement), la réduction du prurit mesuré par le score de prurit maximal NRS (Numerical Rating Scale [Échelle numérique d'évaluation]), et le pourcentage de variation du score de l'échelle SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis [score de gravité de la dermatite atopique]) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation secondaires incluaient la variation moyenne entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 du score POEM (Patient Oriented Eczema Measure [Mesure de l'eczéma par le patient]), de l'index de qualité de vie en dermatologie (DLQI, Dermatology Life Quality Index) et du score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale [Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression]). Dans l'étude CHRONOS, l'efficacité a également été évaluée à la semaine 52.

Caractéristiques à l'inclusion dans l'étude :
Dans les études en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), parmi tous les groupes de traitement, la moyenne d'âge était de 38,3 ans, la moyenne de poids de 76,9 kg, 42,1 % des sujets étaient des femmes, 68,1 % étaient de race blanche, 21,8 % étaient asiatiques, et 6,8 % étaient de race noire.
Dans ces études, 51,6 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 3 (DA modérée), 48,3 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 (DA sévère) et 32,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 33,0, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,4, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 67,8, le score POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,5, le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 15,0, et le score total HADS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,3.
Dans l'étude en association avec des CST (CHRONOS), parmi tous les groupes de traitement, la moyenne d'âge était de 37,1 ans, la moyenne de poids de 74,5 kg, 39,7 % des sujets étaient des femmes, 66,2 % étaient de race blanche, 27,2 % étaient asiatiques, et 4,6 % étaient de race noire. Dans cette étude, 53,1 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 3, 46,9 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 et 33,6 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 32,5, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,3, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 66,4, le score POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,1, le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 14,5, et le score total HADS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 12,7.

Réponse clinique :
Études en monothérapie de 16 semaines (SOLO 1 et SOLO 2) :
Dans les études SOLO 1 et SOLO 2, de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la semaine 16, une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes Dupixent a atteint une réponse IGA de 0 ou 1, un score EASI-75, et/ou une amélioration ⩾ 4 points du score NRS de prurit par comparaison au placebo (voir Tableau 2).
Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes Dupixent a atteint une amélioration rapide du score NRS de prurit par comparaison au placebo (définie par une amélioration ⩾ 4 points dès la semaine 2 ; p < 0,01) et la proportion de patients ayant une amélioration du score NRS de prurit a continué à augmenter pendant toute la période de traitement. L'amélioration du score NRS de prurit s'accompagne de l'amélioration des signes objectifs de dermatite atopique.
Les Figures 1 et 2 présentent la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI et la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit, respectivement jusqu'à la semaine 16.

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité de Dupixent en monothérapie à la semaine 16 (population FAS)

SOLO 1 (FAS)[a]			SOLO 2 (FAS)[a]		
Placebo	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem.	Dupixent 300 mg 1 x/sem.	Placebo	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem.	Dupixent 300 mg 1 x/sem.
Patients randomisés					
224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1[b], % de répondeurs[c]					
10,3 %	37,9 %[e]	37,2 %[e]	8,5 %	36,1 %[e]	36,4 %[e]
EASI-50, % de répondeurs[c]					
24,6 %	68,8 %[e]	61,0 %[e]	22,0 %	65,2 %[e]	61,1 %[e]
EASI-75, % de répondeurs[c]					
14,7 %	51,3 %[e]	52,5 %[e]	11,9 %	44,2 %[e]	48,1 %[e]
EASI-90, % de répondeurs[c]					
7,6 %	35,7 %[e]	33,2 %[e]	7,2 %	30,0 %[e]	30,5 %[e]
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)					
-37,6 % (3,28)	-72,3 %[e] (2,63)	-72,0 %[e] (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 %[e] (2,52)	-69,1 %[e] (2,49)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)					
-29,0 % (3,21)	-57,7 %[e] (2,11)	-57,0 %[e] (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 %[e] (2,02)	-53,5 %[e] (2,03)
Score NRS, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)					
-26,1 % (3,02)	-51,0 %[e] (2,50)	-48,9 %[e] (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 %[e] (2,28)	-48,3 %[e] (2,35)
Nombre de patients avec un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ⩾ 4					
212	213	201	221	225	228
Score NRS de prurit (amélioration ⩾ 4 points), % de répondeurs[c][d]					
12,3 %	40,8 %[e]	40,3 %[e]	9,5 %	36,0 %[e]	39,0 %[e]

MC = moindres carrés ; ET = écart type.
a) La population FAS (*Full analysis set* [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.
b) Un répondeur est défini comme un patient avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ⩾ 2 points sur l'échelle IGA 0-4.
c) Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
d) Une proportion significativement plus importante de patients sous Dupixent a présenté une amélioration du score NRS de prurit ⩾ 4 points en comparaison au placebo à la semaine 2 (p < 0,01).
e) Valeur p < 0,0001.

Figure 1 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI dans les études SOLO 1[a] et SOLO 2[a] (FAS)[b]

SOLO 1

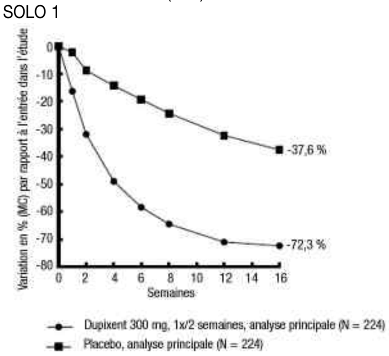

SOLO 2

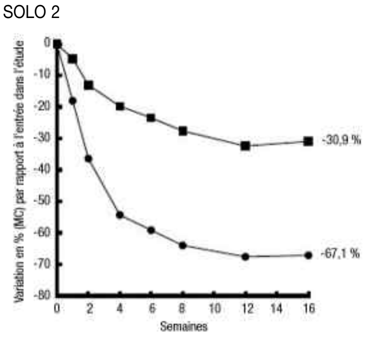

MC = moindres carrés.
a) Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
b) La population FAS (Full analysis set) inclut tous les patients randomisés.

Figure 2 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit dans les études SOLO 1[a] et SOLO 2[a] (FAS)[b]

SOLO 1

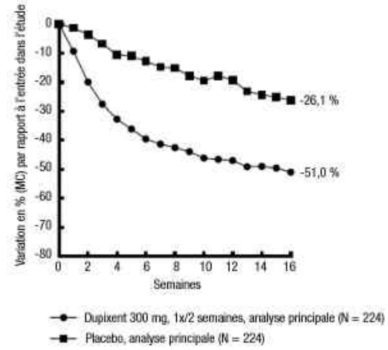

SOLO 2

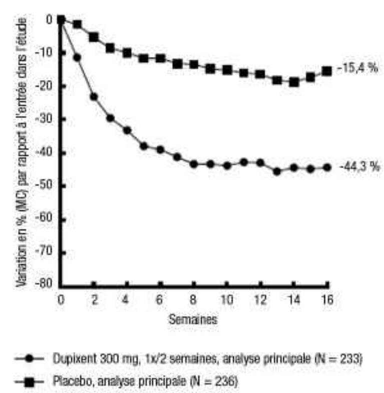

MC = moindres carrés.
a) Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
b) La population FAS (Full analysis set) inclut tous les patients randomisés.
Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, race, et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) dans les études SOLO 1 et SOLO 2 étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Étude de 52 semaines en association avec des CST (CHRONOS) :
Dans l'étude CHRONOS, une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST a atteint une réponse IGA de 0 ou 1, un score EASI-75, et/ou une amélioration ⩾ 4 points du score NRS de prurit de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la semaine 16 et la semaine 52, en comparaison au placebo + CST (voir Tableau 3).
Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe Dupixent + CST a atteint une amélioration rapide du score NRS de prurit en comparaison au placebo + CST (définie par une amélioration ⩾ 4 points dès la semaine 2 ; p < 0, 05) et la proportion de patients ayant une amélioration de l'échelle NRS de prurit a continué d'augmenter pendant toute la période de traitement. L'amélioration du score NRS de prurit s'est accompagnée d'une amélioration des signes objectifs de dermatite atopique.
Les Figures 3 et 4 présentent la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI et la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit, respectivement, jusqu'à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de Dupixent en association avec des CST[a] à la semaine 16 et à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS

Semaine 16 (FAS)[b]			Semaine 52 (FAS Semaine 52)[b]		
Placebo + CST	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem. + CST	Dupixent 300 mg 1 x/sem. + CST	Placebo + CST	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem. + CST	Dupixent 300 mg 1 x/sem. + CST
Patients randomisés					
315	106	319	264	89	270
IGA 0 ou 1[c], % de répondeurs[d]					
12,4 %	38,7 %[f]	39,2 %[f]	12,5 %	36,0 %[f]	40,0 %[f]
EASI-50, % de répondeurs[d]					
37,5 %	80,2 %[f]	78,1 %[f]	29,9 %	78,7 %[f]	70,0 %[f]
EASI-75, % de répondeurs[d]					
23,2 %	68,9 %[f]	63,9 %[f]	21,6 %	65,2 %[f]	64,1 %[f]
EASI-90, % de répondeurs[d]					
11,1 %	39,6 %[f]	43,3 %[f]	15,5 %	50,6 %[f]	50,7 %[f]
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)					
-48,4 % (3,82)	-80,5 %[f] (6,34)	-81,5 %[f] (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 %[g] (6,73)	-87,8 %[h] (6,19)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)					
-36,2 % (1,66)	-63,9 %[f] (2,52)	-65,9 %[f] (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 %[f] (3,06)	-70,4 %[f] (1,72)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)					
-30,3 % (2,36)	-56,6 %[f] (3,95)	-57,1 %[f] (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 %[i] (6,17)	-56,5 %[f] (3,26)
Nombre de patients avec un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ⩾ 4					
299	102	295	249	86	249
Score NRS de prurit (amélioration ⩾ 4 points), % de répondeurs[d][e]					
19,7 %	58,8 %[f]	50,8 %[f]	12,9 %	51,2 %[f]	39,0 %[f]

MC = moindres carrés ; ET = écart type.
a) Tous les patients avaient un traitement de fond par des corticostéroïdes topiques et ils étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine par voie topique.
b) La population FAS (Full Analysis Set [analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés. La population FAS à la semaine 52 inclut tous les patients randomisés au minimum un an avant la date butoir de l'analyse principale.
c) Un répondeur est défini comme un patient avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ⩾ 2 points sur l'échelle IGA 0-4.
d) Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
e) Une proportion significativement plus importante de patients sous Dupixent a présenté une amélioration du score NRS de prurit ⩾ 4 points par comparaison au placebo à la semaine 2 (p < 0,05).
f) Valeur p < 0,0001.
g) Valeur p = 0,0015.
h) Valeur p = 0,0003.
i) Valeur p = 0,0005.

Figure 3 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI dans l'étude CHRONOS[a] (FAS à la semaine 52)[b]

CHRONOS

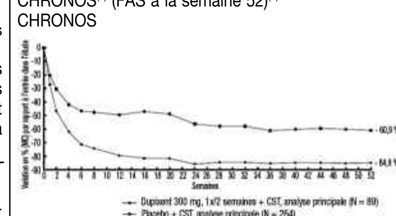

MC = moindres carrés.
a) Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
b) La population FAS à la semaine 52 inclut tous les patients randomisés au minimum un an avant la date butoir de l'analyse principale.

Figure 4 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit dans l'étude CHRONOS[a] (FAS à la semaine 52)[b]

CHRONOS

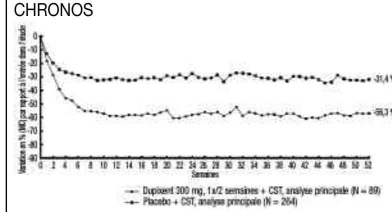

MC = moindres carrés.
a) Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
b) La population FAS à la semaine 52 inclut tous les patients randomisés au minimum un an avant la date butoir de l'analyse principale.
Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, race, et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) dans l'étude CHRONOS étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Réponse clinique chez les patients dont la maladie est inadéquatement contrôlée par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou chez qui le traitement par la ciclosporine était déconseillé (étude CAFE) :
L'étude CAFE a évalué l'efficacité de Dupixent par rapport à un placebo au cours d'une période de traitement de 16 semaines, où il était administré en association avec des CST, chez des patients adultes souffrant de DA inadéquatement contrôlée par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou lorsque ce traitement était contre-indiqué ou médicalement déconseillé.
Au total, 325 patients ont été inclus dans l'étude ; parmi eux 210 avaient déjà été exposés à la ciclosporine et 115 ne l'avaient jamais été parce que le traitement par

la ciclosporine leur était médicalement déconseillé. La moyenne d'âge était de 38,4 ans, 38,8 % des participants étaient des femmes, le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 33,1, l'atteinte moyenne de la surface corporelle (BSA) était de 55,7, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 6,4, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 67,2, et le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,8.
Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant un score EASI-75 à la semaine 16.
Les critères d'évaluation primaires et secondaires à la semaine 16 de l'étude CAFE sont résumés dans le Tableau 4.
Tableau 4 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude CAFE

	Placebo + CST	Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST	Dupixent 300 mg 1 x/semaine + CST
Patients randomisés	108	107	110
EASI-75, % de répondeurs	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

Dans le sous-groupe de patients de l'étude CHRONOS de 52 semaines comparable à la population de l'étude CAFE, 69,6 % des patients traités par Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines ont obtenu un score EASI-75 contre 18,0 % des patients traités par placebo à la semaine 16 et 52,4 % des patients traités par Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines contre 18,6 % des patients traités par placebo à la semaine 52.
Dans ce sous-groupe, la variation du score NRS de prurit entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 était de -51,4 % chez les patients traités par Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines contre -30,2 % chez les patients du groupe placebo ; à la semaine 52, la variation était de -54,8 % chez les patients du groupe Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines et de -30,9 % chez les patients du groupe placebo.
Maintien et durabilité de la réponse (étude SOLO CONTINUE) :
Afin d'évaluer le maintien et la durabilité de la réponse, les sujets des études SOLO 1 et SOLO 2 traités par Dupixent pendant 16 semaines, ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 ou EASI-75 ont été à nouveau randomisés dans l'étude SOLO CONTINUE pour recevoir Dupixent ou un placebo pendant 36 semaines supplémentaires, pour une durée cumulative de traitement de 52 semaines. Les critères d'évaluation ont été mesurés aux semaines 51 et 52.
Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation en pourcentage du score EASI à la semaine 36 par rapport à l'inclusion dans l'étude (semaine 0) des patients issus des études SOLO 1 et SOLO 2 et la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) à la semaine 36 parmi les patients ayant atteint EASI-75 à l'inclusion dans l'étude.
Les patients qui ont continué à la même posologie que celle reçue dans les études SOLO 1 et SOLO 2 (300 mg 1 x/2 semaines et 300 mg 1 x/semaine) ont montré un effet optimal dans le maintien de la réponse clinique alors que l'efficacité aux autres posologies diminuaient de façon dose dépendante.
Les critères primaires et secondaires pour l'étude SOLO CONTINUE jusqu'à 52 semaines sont résumés dans le tableau 5.
Tableau 5 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude SOLO CONTINUE

Placebo	Dupilumab 300 mg		
N = 83	1 x/8 semaines N = 84	1 x/4 semaines N = 86	1 x/2 semaines /1 x/semaine N = 169
Co-critères primaires			
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 36 des patients issus des études SOLO 1 & 2 (+/- ET)			
21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
EASI-75 à la semaine 36 parmi les patients ayant atteint un score EASI-75 à l'inclusion dans l'étude, n (%)			
24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Principaux critères d'évaluation secondaires			
Score IGA n'ayant pas varié de plus de 1 point à la semaine 36 dans le sous-groupe de patients avec IGA (0,1) à l'inclusion dans l'étude, n (%)			
18/63 (28,6)	32/64[(a)] (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Score IGA (0,1) à la semaine 36 dans le sous-groupe de patients avec IGA (0,1) à l'inclusion dans l'étude, n (%)			
9/63 (14,3)	21/64[(a)] (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
NRS de prurit maximal ⩾ 3 points par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 35 dans le sous-groupe de patients ayant un NRS de prurit maximal ⩽ 7 à l'inclusion dans l'étude, n (%)			
56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83[(a)] (49,4)	57/168*** (33,9)

a) P < 0,05.
* P < 0,01.
** P < 0,001.
*** P ⩽ 0,0001.
Dans l'étude SOLO CONTINUE, une tendance à l'augmentation de la positivité des anticorps anti-médicaments (anti-drug antibody, ADA) survenant sous traitement a été observée avec l'augmentation de l'intervalle entre les doses. Les ADA survenant sous traitement : 1 x/semaine : 1,2 %, 1 x/2 semaines : 4,3 %, 1 x/4 semaines : 6,0 %, 1 x/8 semaines : 11,7 %. La production des ADA durant plus de 12 semaines : 1 x/semaine : 0,0 %, 1 x/2 semaines : 1,4 %, 1 x/4 semaines : 0,0 %, 1 x/8 semaines : 2,6 %.
Qualité de vie/Résultats rapportés par le patient :
Dans les deux études en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), une amélioration significative a été observée dans les deux groupes de traitement, Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines et 300 mg 1 x/semaine, en termes de symptômes rapportés par le patient et d'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurés, respectivement, par les scores POEM et DLQI à 16 semaines comparativement au placebo. Une proportion significativement plus importante de patients des groupes traités par Dupixent a présenté des réductions cliniquement significatives des scores POEM et DLQI (chacune définie par une amélioration ⩾ 4 points) par rapport à l'inclusion dans l'étude, à la semaine 16, comparativement au groupe placebo. De plus, les symptômes d'anxiété et de dépression mesurés par le score total HADS ont été réduits de façon significative dans les groupes Dupixent comparativement au placebo à 16 semaines. Dans un sous-groupe de patients avec les sous-échelles HADS-anxiété ou HADS-dépression ⩾ 8 à l'inclusion dans l'étude (la valeur seuil pour l'anxiété ou la dépression), une proportion plus importante de patients dans les groupes Dupixent a atteint des scores HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, à la semaine 16, comparativement au placebo (Voir Tableau 6).
Tableau 6 : Résultats des autres critères d'évaluation secondaires de Dupixent en monothérapie à la semaine 16

Monothérapie					
SOLO 1 à la semaine 16			SOLO 2 à la semaine 16		
Placebo	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem.	Dupixent 300 mg 1 x/sem.	Placebo	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem.	Dupixent 300 mg 1 x/sem.
Patients randomisés					
224	224	223	236	233	239
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)					
-5,3 (0,50)	-9,3[(a)] (0,40)	-9,0[(a)] (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3[(a)] (0,38)	-9,5[(a)] (0,39)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)					
-5,1 (0,67)	-11,6[(a)] (0,49)	-11,0[(a)] (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2[(a)] (0,49)	-11,3[(a)] (0,52)
HADS, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)					
-3,0 (0,65)	-5,2[(b)] (0,54)	-5,2[(b)] (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1[(a)] (0,39)	-5,8[(a)] (0,38)
Nombre de patients avec un score DLQI ⩾ 4 à l'inclusion dans l'étude					
213	209	209	225	223	234
DLQI (amélioration ⩾ 4 points), % de répondeurs					
30,5 %	64,1 %[(a)]	58,4 %[(a)]	27,6 %	73,1 %[(a)]	62,0 %[(a)]
Nombre de patients avec un score POEM ⩾ 4 à l'inclusion dans l'étude					
223	222	222	234	233	239
POEM (amélioration ⩾ 4 points), % de répondeurs					
26,9 %	67,6 %[(a)]	63,1 %[(a)]	24,4 %	71,7 %[(a)]	64,0 %[(a)]
Nombre de patients avec un score HADS- anxiété ⩾ 8 ou HADS-dépression ⩾ 8 à l'inclusion dans l'étude					
97	100	102	115	129	136
Patients atteignant un score HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, %					
12,4 %	41,0 %[(a)]	36,3 %[(b)]	6,1 %	39,5 %[(a)]	41,2 %[(a)]

MC = moindres carrés ; ET = écart type.
a) Valeur p < 0,0001.
b) Valeur p < 0,001.
Dans l'étude en association avec les CST (CHRONOS), les traitements par Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST et Dupixent 300 mg 1 x/semaine + CST ont amélioré les symptômes rapportés par le patient et l'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurés, respectivement, par les scores POEM et DLQI à 52 semaines, par comparaison au placebo + CST. Une proportion plus importante de patients traités par Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST et 300 mg 1 x/semaine + CST a présenté des réductions cliniquement significatives des scores POEM et DLQI (chacune définie par une amélioration ⩾ 4 points) par rapport à l'inclusion dans l'étude, à la semaine 52, par comparaison au groupe placebo + CST. En outre, les traitements par Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST et 300 mg 1 x/semaine + CST ont réduit l'anxiété et la dépression mesurées par le score total HADS, à 52 semaines, par comparaison au placebo + CST. Dans une analyse post-hoc réalisée sur un sous-groupe de patients ayant les sous-échelles HADS-anxiété ou HADS-dépression ⩾ 8 à l'inclusion dans l'étude (la valeur seuil pour l'anxiété ou la dépression), une proportion plus importante de patients dans les groupes Dupixent 300 mg 1 x/2 semaines + CST et 300 mg 1 x/semaine + CST a atteint des scores HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, à la semaine 52, par comparaison au placebo + CST (Voir Tableau 7).
Tableau 7 : Résultats des autres critères d'évaluation secondaires du Dupixent associé aux CST à la semaine 16 et à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS

Utilisation concomitante de CST					
Étude CHRONOS à la semaine 16			Étude CHRONOS à la semaine 52		
Placebo	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem. + CST	Dupixent 300 mg 1 x/sem. + CST	Placebo + CST	Dupixent 300 mg 1 x/2 sem. + CST	Dupixent 300 mg 1 x/sem. + CST
Patients randomisés					
315	106	319	264	89	270
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)					
-5,8 (0,34)	-10,0[(a)] (0,50)	-10,7[(a)] (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4[(a)] (0,57)	-11,1[(a)] (0,36)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)					
-5,3 (0,41)	-12,7[(a)] (0,64)	-12,9[(a)] (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2[(a)] (0,78)	-13,2[(a)] (0,45)
HADS, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)					
-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4[(c)] (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5[(c)] (0,71)	-5,9[(b)] (0,42)
Nombre de patients avec un score DLQI ⩾ 4 à l'inclusion dans l'étude					
300	100	311	254	85	264
DLQI (amélioration ⩾ 4 points), % de répondeurs					
43,0 %	81,0 %[(a)]	74,3 %[(a)]	30,3 %	80,0 %[(a)]	63,3 %[(a)]
Nombre de patients avec un score POEM ⩾ 4 à l'inclusion dans l'étude					
312	106	318	261	89	269
POEM (amélioration ⩾ 4 points), % de répondeurs					
36,9 %	77,4 %[(a)]	77,4 %[(a)]	26,1 %	76,4 %[(a)]	64,7 %[(a)]
Nombre de patients avec un score HADS- anxiété ⩾ 8 ou HADS-dépression ⩾ 8 à l'inclusion dans l'étude					
148	59	154	133	53	138
Patients atteignant un score HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, %					
26,4 %	47,5 %[(c)]	47,4 %[(b)]	18,0 %	43,4 %[(b)]	44,9 %[(a)]

MC = moindres carrés ; ET = écart type.
a) Valeur p < 0,0001.
b) Valeur p < 0,001.
c) Valeur p < 0,05.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Dupixent dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dermatite atopique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après l'injection sous-cutanée (SC) d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab, les temps médians écoulés jusqu'à la concentration sérique maximale (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours. La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration SC d'une dose est estimée à 64 %, telle que déterminée par une analyse de pharmacocinétique (PK) de population.
Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg une semaine sur deux. Dans les essais cliniques, la moyenne ± ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de 73,3 ± 40,0 µg/ml à 79,9 ± 41,4 µg/ml pour une dose de 300 mg administrée une semaine sur deux.
Distribution :
Un volume de distribution pour le dupilumab d'environ 4,6 l a été estimé lors de l'analyse de PK de population, ce qui indique que le dupilumab est distribué principalement dans le système vasculaire.
Biotransformation :
Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car le dupilumab est une protéine. Il est anticipé que le dupilumab se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.
Élimination :
L'élimination du dupilumab se fait par l'intermédiaire de voies parallèles linéaires et non linéaires. A hautes concentrations, l'élimination du dupilumab se fait principalement par le biais d'une voie protéolytique non saturable, alors qu'aux faibles concentrations, l'élimination se fait surtout par liaison non linéaire saturable à la cible, le récepteur IL-4Rα.
Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le délai médian pour que les concentrations de dupilumab diminuent en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminée par l'analyse de PK de population, était de 10 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1 x/2 semaines et de 13 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1 x/semaine.
Linéarité/non-linéarité :
A cause d'une clairance non-linéaire, l'exposition au dupilumab, mesurée par l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, augmente avec la dose d'une façon plus que proportionnelle suite à des injections SC uniques comprises entre 75 et 600 mg.
Populations spéciales :
Sexe :
Aucune corrélation entre le sexe et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.
Patients âgés :
Sur les 1 472 patients atteints de dermatite atopique exposés au Dupixent dans une étude de phase 2 de recherche de dose ou des études de phase 3 contrôlées versus placebo, 67 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'ait été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes.
Aucune corrélation entre l'âge et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population. Cependant, l'analyse comprenait seulement 61 patients âgés de plus de 65 ans.
Race :
Aucune corrélation entre la race et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.
Insuffisance hépatique :
Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie hépatique. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dupilumab.
Insuffisance rénale :
Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, il ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dupilumab. L'analyse de PK de population n'a pas mis en évidence d'impact cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur l'exposition systémique au dupilumab. Très peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
Poids corporel :
Les concentrations résiduelles de dupilumab étaient inférieures chez les sujets dont le poids corporel était élevé, sans que cela n'ait d'effet sur l'efficacité.
Patients pédiatriques :
La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (comprenant notamment la pharmacologie de sécurité) et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Le potentiel mutagène du dupilumab n'a pas été étudié ; cependant, on ne s'attend pas à ce que des anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes.
Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec le dupilumab. Une évaluation des informations disponibles concernant l'inhibition des récepteurs IL-4Rα et des données de toxicologie chez l'animal avec des anticorps de substitution n'indique pas un risque accru de cancer pour le dupilumab.
Au cours d'une étude sur la reproduction chez le singe, en utilisant un anticorps de substitution spécifique du récepteur IL-4Rα du singe, aucune malformation fœtale n'a été observée à des concentrations qui saturaient le récepteur IL-4Rα.
Une étude élargie du développement pré- et post-natal

a montré que le médicament ne produisait pas d'effet indésirable sur les femelles gravides ou leurs progénitures jusqu'à 6 mois après la mise bas/après la naissance.
Des études sur la fertilité réalisées chez des souris mâles et femelles en utilisant un anticorps de substitution dirigé contre le récepteur IL-4Rα n'ont montré aucune altération de la fertilité (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 15 mois
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Le cas échéant, les seringues préremplies peuvent être conservées à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 14 jours au maximum. Ne pas conserver à une température dépassant 25 °C. Si les boîtes nécessitent d'être sorties de façon permanente du réfrigérateur, la date de retrait du réfrigérateur doit être complétée sur l'emballage extérieur. Après sa sortie du réfrigérateur, Dupixent doit être utilisé dans les 14 jours suivants ou être jeté.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les instructions pour la préparation et l'administration du Dupixent en seringue préremplie sont présentées dans la notice.
La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Si la solution est trouble, présente une modification de la coloration ou si elle contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée.
Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie doit être laissée à température ambiante pendant 45 min avant l'injection de Dupixent.
La seringue préremplie ne doit pas être exposée à la chaleur ou à la lumière du soleil et ne doit pas être secouée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, placer la seringue préremplie dans un récipient résistant à la perforation et jeter le tout conformément aux exigences des réglementations locales. Ne pas recycler le récipient. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
AMM EU /1/17/1229/006 ; CIP 3400930116647 (2017).
Pris en charge par les collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Demande d'admission au titre de l'AMM à l'étude.
Titulaire de l'AMM : Sanofi-Aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, France.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

DURAPHAT®
fluorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pâte dentifrice à 500 mg/100 g (bleue) : Tube de 51 g, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 100 g*
Fluorure de sodium	1,10 g

(soit en fluor : 0,50 g/100 g)
Excipients : sorbitol liquide (non cristallisable), silice pour usage dentaire, silice pour usage dentaire (précipitée), macrogol 600, pyrophosphate tétrapotassique, gomme xanthane, benzoate de sodium (E 211), laurilsulfate de sodium, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, carvone, huile essentielle de menthe crépue, menthol, anéthol, huile essentielle de citron), saccharine sodique, bleu brillant FCF (E 133), eau purifiée.
1 g de pâte dentifrice contient 5 mg de fluor élément correspondant à 5000 ppm de fluor.
Teneur en benzoate de sodium : 5 mg/1 g de pâte.

DC INDICATIONS

Prévention de la carie dentaire chez les adolescents et les adultes, en particulier chez les patients à risque de caries multiples (caries coronaires et/ou radiculaires).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 16 ans.
Voie dentaire.
Ne pas avaler.
Procéder quotidiennement à un brossage soigneux :
- appliquer un ruban de 2 cm sur la brosse à dents à chaque brossage. 2 cm délivre entre 3 mg et 5 mg de fluor ;
- 3 fois par jour, après chaque repas ;
- dans le sens vertical de la gencive vers l'extrémité de la dent.

Un brossage soigneux dure environ 3 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation de Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice, n'est pas indiquée chez les adolescents et les enfants de moins de 16 ans (cf Posologie/Mode d'administration).
- Cette pâte dentifrice contient une haute teneur en fluor. L'avis d'un spécialiste dentaire doit donc être requis avant l'utilisation du produit.
- La multiplication des sources potentielles de fluor peut être à l'origine d'une fluorose. Avant d'utiliser des médicaments contenant du fluor comme Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice, il faut établir un bilan des apports totaux en fluor (eau de boisson, sels fluorés, autres médicaments contenant du fluor : comprimés, gouttes, gommes à mâcher ou dentifrice). Le fluor sous forme de comprimés, de gouttes, de gomme à mâcher, de gels ou de vernis, ainsi que le sel ou l'eau fluorée, devra être évité durant l'utilisation de Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice.
- Dans les calculs globaux de l'apport recommandé en ion fluor, soit 0,05 mg/kg/jour, tous apports confondus et sans dépasser 1 mg/jour, il faut tenir compte des doses possibles d'ingestion de dentifrice (chaque tube de Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice, contient 255 mg d'ions fluor).
- Ce produit contient du benzoate de sodium. Le benzoate de sodium est un irritant modéré de la peau, des yeux et des membranes muqueuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données suffisantes de l'utilisation de Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice, chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité du fluorure de sodium administré à très fortes doses sur les fonctions reproductives. Ce dentifrice ne devra donc pas être utilisé durant la grossesse et l'allaitement à moins que le rapport bénéfice/risque ait été évalué.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence non connue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : sensation de brûlure orale.

Affections du système immunitaire :
- Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) : réactions d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Intoxication aiguë :
Fluor :
La dose toxique, soit la dose minimale pouvant induire les symptômes d'intoxication, est de 5 mg de fluor par kg de poids corporel.
Elle se manifeste par des troubles digestifs : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et peut mener exceptionnellement au décès.
Lors d'une ingestion importante accidentelle, le traitement immédiat consiste en un lavage d'estomac ou des vomissements provoqués, l'ingestion de calcium (importante quantité de lait) et une surveillance médicale de plusieurs heures.
Menthol :
Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice, contient du menthol qui peut provoquer des convulsions, en particulier chez les nourrissons et les enfants, dans le cas où il serait accidentellement ingéré en quantités excessives.
Intoxication chronique :
Fluorose :
Aspect tacheté ou moucheté de l'émail dentaire pouvant apparaître à partir d'une absorption quotidienne d'une dose de fluor supérieure à 1,5 mg/jour pendant plusieurs mois ou années selon l'importance du surdosage. Cet aspect s'accompagne d'une fragilité de l'émail dans les formes sévères.
La fluorose osseuse (ostéosclérose) ne s'observe qu'avec de fortes absorptions chroniques de fluor (supérieures à 8 mg/jour).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments prophylactiques anti-caries (code ATC : A01AA01).
Le principal effet du fluor dans la prévention des caries dentaires est posteruptif, c'est-à-dire topique. Les compléments fluorés systémiques sont considérés comme agissant également principalement de façon topique (par exemple durant l'ingestion, par la salive).
Les effets du fluor sont de trois types :
- une diminution de la déminéralisation (diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide) ;
- une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail ;
- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire. Les conséquences sont une inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et une inhibition de la formation des acides cariogènes.

Le fluor seul ne saurait suffire à l'élimination de la plaque dentaire ou constituer un traitement complet des caries.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Duraphat 500 mg/100 g, pâte dentifrice, exerce une action locale et topique au niveau des dents, et donc, le devenir dans l'organisme n'est pas envisagé.
Cependant, les informations suivantes ont été incluses dans le cas où le dentifrice serait ingéré accidentellement durant le traitement.
Le fluor ingéré est converti en acide fluorhydrique. Le pic de concentration est obtenu entre 30 à 60 minutes après la prise. Le volume de distribution est de 1 l/kg. Les ions fluorures se concentrent dans les dents et les os, et ne sont pas liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie est de 2 à 9 heures. Les ions fluorures sont principalement éliminés par voie urinaire, mais de faibles quantités peuvent également être excrétées dans les fèces et la sueur. La forme d'élimination n'est pas connue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'Homme au-delà des informations présentées dans les autres rubriques de ce résumé des caractéristiques du produit.
Après une administration par voie orale de fluorure de sodium chez la souris, le rat et le lapin, des effets toxiques sur les fonctions reproductrices et sur le fœtus ont été observés uniquement pour des doses très élevées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935849939 (2002, RCP rév 06.09.16).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Colgate-Palmolive, 9-11, rue du Débarcadère, 92700 Colombes.
Exploitant :

ALLOGA FRANCE
ZAC de Chapontin Sud
Rue du Professeur-Dargent. 69970 Chaponnay
Tél : 04 91 28 15 00. Fax : 04 91 28 16 41
Site web : www.alloga.fr

DURAPHAT® suspension dentaire
fluorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension dentaire à 50 mg/ml (opaque, marron/jaune) : Tube de 10 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 1 ml*
Fluorure de sodium	50 mg

(soit en fluor : 22,60 mg/1 ml)
Excipients : éthanol à 96 %, cire d'abeille blanche (E901), gomme laque (E904), colophane, mastic, saccharine (E954), essence de framboise (butyrate d'éthyle, géraniol, résinoïde d'iris, acétate d'isoamyle, jasmin absolu, vanilline, propylèneglycol).

DC INDICATIONS

Prévention des caries, chez les adultes et les enfants dans le cadre d'un programme général de contrôle.
Prévention :
- des caries récidivantes (ou marginales) ;
- de l'évolution du processus carieux ;
- de phénomènes de décalcification des points de contact avec les appareils d'orthodontie ;
- des caries des puits et sillons (occlusales).

Traitement de l'hypersensibilité dentinaire, dans le cadre d'un programme de traitement incluant l'usage quotidien d'un dentifrice adapté.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire doit être appliqué par un professionnel dentaire.
Avant l'application de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire, éliminer l'excès de plaque dentaire et sécher la dent. Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire doit être appliqué en fine couche au niveau des zones les plus atteintes de la denture en utilisant une brosse, une sonde ou un tampon.
Dose recommandée pour chaque application :
- pour les dents de lait : jusqu'à 0,25 ml (= 5,65 mg de fluor) ;
- pour une denture mixte : jusqu'à 0,40 ml (= 9,04 mg de fluor) ;
- pour une denture définitive : jusqu'à 0,75 ml (= 16,95 mg de fluor).

Dans le cadre de la prévention des caries, l'application est habituellement renouvelée tous les 6 mois, mais il est possible d'effectuer des applications plus fréquentes (tous les 3 mois).
Dans le cadre du traitement de l'hypersensibilité dentinaire, 2 à 3 applications doivent être effectuées en quelques jours.
Le patient ne doit pas se brosser les dents ou mastiquer d'aliments pendant les 4 heures qui suivent l'application.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie dentaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active, à la colophane ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Gingivite ulcérative.
- Stomatite.
- Asthme bronchique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter de traiter la denture complète chez un sujet à jeun.
Le jour de l'application de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire, ne pas utiliser de préparations à base de fluorures à haute concentration, telles que les gels fluorés. Après l'application de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire, s'abstenir d'utiliser des compléments fluorés pendant plusieurs jours.
L'ingestion quotidienne prolongée d'une quantité excessive de fluor peut entraîner des degrés variables de fluorose.
Tubes : le conditionnement de cette spécialité contient du latex, qui peut causer, chez les personnes allergiques au latex, des réactions allergiques graves.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La présence d'alcool dans Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire doit être prise en considération.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire contenant 33,8 % d'éthanol (chaque dose renfermant 0,2 g d'alcool), son utilisation est déconseillée au cours de la période de grossesse ou d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections gastro-intestinales :
  Très rare (< 1/10 000) : stomatite, gingivite ulcérative, vomissement, œdème de la muqueuse buccale et nausée peuvent survenir chez les sujets sensibles (allergiques) - si nécessaire, la couche de suspension dentaire peut être facilement éliminée par brossage et rinçage.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Très rare (< 1/10 000) : irritation chez les sujets sensibles, œdème de Quincke.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
  Très rare/cas isolé (< 1/10 000) : asthme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A doses très élevées, le fluor exerce une action toxique par inhibition de certaines enzymes, entraînant une hypocalcémie.
Des doses de fluor correspondant à plusieurs milligrammes par kilogramme de poids corporel peuvent être à l'origine de nausées, de vomissements et de diarrhées. Des tétanies et des convulsions peuvent survenir ainsi que des troubles cardiovasculaires.
La couche de suspension dentaire peut être facilement éliminée par brossage et rinçage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations pour l'odonto-stomatologie/agents prophylactiques de la carie dentaire (code ATC : A01AA01).
Le fluorure de sodium appliqué par voie topique sur les dents après leur éruption, réduit les caries en inhibant la déminéralisation et en favorisant la reminéralisation de la surface dentaire ainsi qu'en inhibant les mécanismes microbiens de la cariogenèse.
Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire peut également diminuer l'hypersensibilité dentinaire.
Dans le cadre du traitement de l'érosion dentaire due à la consommation fréquente de boissons acides ou au reflux gastrique, on considère que des concentrations topiques élevées de dérivés fluorés peuvent présenter un intérêt. Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire est au moins aussi efficace qu'une solution à 2 % de fluorure de sodium dans l'inhibition de l'érosion *in vitro.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'absorption du fluor est rapide et importante (90-100 %), avec un pic plasmatique de fluor atteint 30 à 60 minutes après l'ingestion.
Le fluor est largement distribué dans l'organisme et se concentre dans les os et les dents. Environ 50 % du fluor est stocké. Le fluor est principalement excrété par la voie rénale, moins de 10 % étant éliminé dans les fèces et moins de 1 % dans la salive et la sueur.
Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire recouvre les dents d'un film de suspension fluorée qui se durcit en présence de la salive puis persiste dans la bouche. Dans les heures qui suivent, le fluor se concentre au niveau de l'émail.

En raison de la libération lente du fluor, le niveau d'exposition serait largement en dessous du niveau susceptible de provoquer des signes et des symptômes de toxicité chez l'enfant.
Les risques de fluorose dentaire et de fracture osseuse sont associés à des doses de fluor largement supérieures à celles attendues lors de l'exposition à Duraphat suspension dentaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le produit étant utilisé sous le strict contrôle du professionnel dentaire, la quantité de fluor apportée au patient à chaque application, demeure dans des limites de sécurité acceptables.
Les doses maximales recommandées pour une denture définitive sont de 0,75 ml de suspension Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire.
Il est recommandé d'effectuer le traitement tous les 6 mois ou, au maximum, tous les 3 mois.
Dans le traitement de l'hypersensibilité dentaire, on recommande 2 à 3 applications en quelques jours ; les quantités de fluor apportées sont également dans des limites de sécurité acceptables.
Les données non cliniques issues d'études conventionnelles évaluant l'innocuité pharmacologique, la toxicité à doses répétées, le potentiel carcinogénique et la toxicité au niveau de la reproduction et du développement ne révèlent aucun danger particulier pour l'Homme.
Les résultats des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sont discordants. La pertinence de ces résultats chez l'Homme reste à prouver.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
A utiliser dans les 3 mois qui suivent l'ouverture du tube.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Si nécessaire, les dents sont nettoyées, particulièrement au niveau des sites qui sont les plus susceptibles d'être atteints de caries. Quand des groupes de patients (par exemple des enfants) doivent être traités, ils doivent se brosser eux-mêmes les dents en utilisant une brosse à dents.
Pour commencer, débarrasser un ou deux quadrants, de l'excès de salive en utilisant une pompe à air (ou en tamponnant avec de la ouate de cellulose) puis appliquer Duraphat à l'aide d'un petit tampon de coton, d'une sonde ou d'une brosse, en procédant par petites touches jusqu'à l'obtention d'une couche mince.
Traiter ensuite les autres quadrants de la même manière. Il est conseillé de commencer en traitant la mâchoire inférieure avant que trop de salive ne soit produit et ne risque d'interférer. Il n'est pas forcément nécessaire de traiter la face linguale des dents car celle-ci est généralement plus résistante aux caries.
Il est préférable d'appliquer Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire sur les sites les plus susceptibles d'être sensibles aux caries.
L'application de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire à l'aide des tubes cylindriques de verre est particulièrement adaptée à l'application de petites doses sur des sites précis. Une canule émoussée à extrémité biseautée peut être employée afin de faciliter l'application sur les surfaces distales et proximales. Pour l'application sur les surfaces proximales, placer la canule entre les dents adjacentes et appliquer un petit volume de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire. La suspension dentaire doit être appliquée sur les deux faces de l'espace interproximal et sur la surface occlusale.
Pour les puits et sillons, une goutte de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire doit être appliquée le long de la fissure à l'aide de la canule. Les marges des restaurations et des couronnes ainsi que les collets des dents hypersensibles peuvent être traités de la même manière.
Les surfaces lisses des dents doivent être traitées en présence d'un processus carieux évolutif, particulièrement en présence de signes évidents de décalcification. La canule doit être placée tangentiellement à la dent et Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire doit être appliqué à l'aide du bout incurvé de la canule.
Les zones autour des systèmes orthodontiques fixés peuvent être traitées avec Duraphat 50 mg/ml suspension dentaire en utilisant la canule.
La couleur jaune de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire facilite son application et le contrôle de celle-ci. Duraphat 50 mg/ml suspension dentaire s'applique en présence de salive. L'effet de Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire découle de l'action prolongée du fluor. Le film de suspension dentaire ne doit pas être enlevé prématurément. Les patients devront recevoir l'instruction de ne pas se brosser les dents ou mâcher de nourriture pendant 4 heures après l'application. Pendant ce laps de temps, des aliments liquides ou des boissons peuvent être consommés.
En revanche, si besoin, la couche de suspension dentaire peut-être facilement éliminée par brossage et rinçage.
Les instruments, les vêtements, etc. entrés en contact avec Duraphat 50 mg/ml, suspension dentaire peuvent être nettoyés à l'alcool.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
Strictement réservé à l'usage professionnel dentaire.
AMM 3400935417596 (2000, RCP rév 31.10.16).
Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Colgate Palmolive, 9-11, rue du Débarcadère, 92700 Colombes.
Exploitant :

ALLOGA FRANCE
ZAC de Chapontin Sud
Rue du Professeur-Dargent. 69970 Chaponnay
Tél : 04 91 28 15 00. Fax : 04 91 28 16 41
Site web : www.alloga.fr

DUSPATALIN ® 200 mg
mébévérine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (comportant l'inscription « 245 » ; blanche) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Mébévérine (DCI) chlorhydrate	200 mg

Excipients : stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) [dispersion de] à 30 pour cent (Eudragit L 30D), talc, hypromellose, polyacrylate [dispersion de] à 30 pour cent (Eudragit NE 30D), triacétine. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171). *Encre d'impression :* gomme laque, propylèneglycol, solution d'ammoniaque concentrée, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir. *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Adultes :
La posologie est de 1 gélule, 2 à 3 fois par jour. La gélule sera prise avant les repas avec un verre d'eau.
La gélule ne doit pas être mâchée car l'enveloppe assure une libération prolongée (cf Pharmacocinétique).
Population particulière :
Aucune étude de dose n'a été effectuée chez les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Aucun risque spécifique chez les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques n'a été identifié à partir des données disponibles depuis la mise sur le marché. Par conséquent, aucun ajustement posologique ne semble nécessaire chez les sujets âgés, ni chez les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été effectuée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la mébévérine chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Duspatalin 200 mg n'est pas recommandé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la mébévérine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de la mébévérine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Duspatalin 200 mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données cliniques concernant la fertilité masculine ou féminine. Cependant, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de la mébévérine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, aucun effet susceptible d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu avec ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément depuis la commercialisation. Une fréquence précise ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.
Affections du système immunitaire :
Réactions aiguës d'hypersensibilité comportant principalement urticaire, angiœdème, œdème du visage, éruption cutanée avec ou sans prurit. Des cas isolés de réaction de type anaphylactique plus sévère ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De très rares cas de convulsions ont été signalés en cas de surdosage avec la mébévérine. La prise en charge reposera sur une surveillance médicale et un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anticholinergiques de synthèse : esters avec groupement amine tertiaire (Code ATC : A03AA04).
Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques :
La mébévérine est un antispasmodique musculotrope avec un effet direct sur le muscle lisse du tractus gastro-intestinal, Cet effet n'étant pas médié par le système nerveux autonome, il n'y a pas d'effets secondaires de type anticholinergique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La mébévérine est rapidement et complètement absorbée après administration orale.
Distribution :
Aucune accumulation significative ne se produit après administration de doses répétées.
Biotransformation :
Le chlorhydrate de mébévérine est principalement métabolisé par les estérases en acide vératrique et un alcool de mébévérine.
Le principal métabolite plasmatique est le DMAC (acide carboxylique déméthylé).
La demi-vie d'élimination du DMAC à l'état d'équilibre est de 5,77 heures. Lors d'administration de doses répétées (200 mg, 2 fois par jour), la C_{max} du DMAC est de 804 ng/ml et le t_{max} est d'environ 3 heures.
La biodisponibilité relative de la gélule semble être optimale avec un ratio moyen de 97 %.
Élimination :
La mébévérine est complètement métabolisée, les métabolites sont presque complètement éliminés. L'acide vératrique et l'alcool de mébévérine sont éliminés dans les urines, en partie sous forme d'acide carboxylique (MAC) et en partie sous forme d'acide carboxylique déméthylé (DMAC).
Population pédiatrique :
Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Durant la phase de développement, la substance mébévérine a été testée sur plusieurs espèces animales lors d'études de toxicité aiguë, (sub)chronique et de reproduction.
Dans les études de toxicité avec administration unique ou répétée par voie orale, des effets sur le système nerveux central incluant une excitation comportementale (principalement tremblements et convulsions) ont été observés chez le rat, le lapin et le chien. Chez le chien, les convulsions étaient observées à des doses équivalentes à 1 à 2 fois la dose clinique chez l'Homme. Chez le rat et le lapin, ces effets n'étaient observés qu'à des doses considérablement plus élevées que les doses utilisées chez l'Homme (par exemple chez le rat, à des doses 15 fois supérieures à la dose maximale chez l'Homme).
Bien qu'insuffisamment étudié chez l'animal, aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et chez le lapin jusqu'à des doses de 100 mg/kilos et par jour. Toutefois la mébévérine s'est révélée embryotoxique chez le rat à la dose de 50 mg/kilos deux fois par jour, ce qui équivaut à une à deux fois la dose chez l'Homme.
Dans une étude de fertilité par voie orale chez le rat femelle et mâle, aucun effet n'a été noté sur la génération F0 et jusque sur les trois générations F1, y compris à la dose correspondant à 1 fois la dose chez l'Homme.
Dans les tests standards de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, la mébévérine était dépourvue d'effets génotoxiques. Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température supérieure à 5 °C et ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934942730 (1988, RCP rév 10.12.15).
Non remb Séc soc.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

DYMISTA ®
azélastine, fluticasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension à 137 µg/50 µg pour pulvérisation nasale (homogène, blanche) *:* Flacon de 25 ml doté d'une pompe doseuse, contenant 23 g (environ 120 doses) de suspension.

COMPOSITION	*p g*	*p dose de 0,14 g*
Azélastine (DCI) chlorhydrate ... (Azélastine : 125 µg/dose)	1000 µg	137 µg
Fluticasone (DCI) propionate ...	365 µg	50 µg

Excipients : édétate disodique, glycérol, cellulose microcristalline, carmellose sodique, polysorbate 80, chlorure de benzalkonium, phényléthanol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,014 mg/dose).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Pour un effet thérapeutique optimal, le traitement doit être administré de façon régulière.
Éviter tout contact avec les yeux.
Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) :
Une pulvérisation dans chaque narine deux fois par jour (matin et soir).
Enfants de moins de 12 ans :
Dymista, suspension pour pulvérisation nasale n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans dans la mesure où la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.
Sujets âgés :
Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les sujets âgés.
Insuffisance hépatique et rénale :
Aucune donnée n'est disponible chez l'insuffisant rénal et hépatique.
Durée du traitement :
La durée du traitement doit correspondre à la période d'exposition à l'allergène.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie nasale exclusivement.
Mode d'emploi :
Préparation du spray :
Avant usage, le flacon sera agité doucement pendant environ 5 secondes en le retournant à plusieurs reprises ; puis le capuchon de protection sera retiré. Avant la première utilisation, il convient d'amorcer Dymista, suspension pour pulvérisation nasale en actionnant 6 fois la pompe. Si Dymista, suspension pour pulvérisation nasale n'a pas été utilisé depuis plus de 7 jours, il devra être de nouveau amorcé en actionnant la pompe une fois.
Utilisation du spray :
Le flacon sera agité doucement avant usage pendant environ 5 secondes en le retournant à plusieurs reprises ; puis le capuchon de protection sera retiré. Après s'être mouché, il convient d'administrer une pulvérisation de la suspension dans chaque narine en maintenant la tête penchée vers le bas (voir figure). Après utilisation, l'embout du spray sera essuyé et le capuchon de protection remis en place.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ont été rapportées depuis leur mise sur le marché, entre le propionate de fluticasone et le ritonavir, entraînant la survenue d'effets systémiques des corticostéroïdes, notamment syndrome de Cushing et inhibition de la fonction surrénalienne. En conséquence, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, sauf lorsque le bénéfice potentiel pour le patient est supérieur au risque d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes (cf Interactions).
- Des effets systémiques peuvent survenir avec les corticostéroïdes administrés par voie nasale, en particulier en cas de prescription à fortes doses pendant des périodes prolongées. Le risque de survenue de ces effets est moins élevé qu'avec les corticostéroïdes oraux et les effets peuvent varier selon les patients et selon les corticostéroïdes utilisés. Les effets systémiques potentiels incluent un syndrome de Cushing, un tableau clinique cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une cataracte, un glaucome et, plus rarement, des effets psychologiques ou comportementaux, notamment hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).
- Dymista, suspension pour pulvérisation nasale subit un effet de premier passage hépatique important ; en conséquence, l'exposition systémique au propionate de fluticasone administré par voie intranasale risque d'augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ce qui peut entraîner une fréquence plus élevée d'effets indésirables systémiques. La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Un traitement à des doses supérieures à la dose recommandée de corticostéroïdes par voie nasale peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne cliniquement significative. Lorsqu'il est

nécessaire d'utiliser des doses supérieures aux doses recommandées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale doit être envisagée pendant les périodes de stress ou en cas de chirurgie programmée.

- D'une façon générale, la dose de fluticasone intranasale doit être réduite à la dose la plus faible permettant un contrôle efficace des symptômes de rhinite. Des doses supérieures à la dose recommandée (cf Posologie/Mode d'administration) n'ont pas été étudiées pour Dymista. Comme avec tous les corticostéroïdes par voie nasale, l'exposition systémique totale aux corticostéroïdes devra être prise en compte lors de la prescription concomitante d'autres formes de corticothérapie.
- Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants recevant des corticostéroïdes administrés par voie nasale aux doses thérapeutiques. Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des adolescents recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes par voie nasale. En cas de retard de croissance, le traitement devra être réévalué afin de réduire si possible la dose de corticostéroïde par voie nasale pour atteindre la dose minimale efficace pour le contrôle des symptômes.
- Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
- Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant des troubles de la vue ou des antécédents de pression intra-oculaire élevée, de glaucome et/ou de cataractes.
- En cas de suspicion d'altération de la fonction surrénalienne, la prudence est requise lors du passage d'un traitement par un corticoïde systémique à un traitement avec Dymista, suspension pour pulvérisation nasale.
- Chez les patients présentant une tuberculose, une infection non traitée, ou en cas de blessures ou d'interventions chirurgicales récentes au niveau du nez ou de la bouche, le bénéfice attendu de la corticothérapie doit être évalué face aux risques encourus.
- Les infections des voies nasales doivent être traitées par un traitement antibactérien ou antifongique, mais ne constituent pas une contre-indication spécifique au traitement par Dymista, suspension pour pulvérisation nasale.
- Dymista contient du chlorure de benzalkonium. Cette substance peut provoquer une irritation de la muqueuse nasale et/ou un bronchospasme.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Propionate de fluticasone :

Dans les conditions normales d'utilisation, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone après administration intranasale sont faibles, du fait d'un effet de premier passage hépatique important et d'une clairance systémique élevée par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4 dans l'intestin et le foie. Le risque d'interaction médicamenteuse cliniquement significative liée à la présence de propionate de fluticasone est faible.

Une étude d'interactions médicamenteuses menée chez des volontaires sains a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4) peut fortement augmenter les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte réduction des concentrations de cortisol plasmatique. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ont été rapportées chez des patients utilisant les spécialités à base de propionate de fluticasone par voies intranasale ou inhalée avec le ritonavir, entraînant des effets systémiques des corticostéroïdes, notamment un syndrome de Cushing et une inhibition de la fonction surrénalienne. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, sauf si le bénéfice potentiel pour le patient apparaît supérieur au risque d'effets indésirables systémiques des corticostéroïdes.

Des études ont montré que d'autres inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 entraînent des augmentations négligeables (érythromycines) ou faibles (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans diminutions notables des concentrations de cortisol plasmatique. Toutefois, la prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple : kétoconazole), en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone.

Chlorhydrate d'azélastine :

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été menée avec le spray nasal de chlorhydrate d'azélastine. Les études d'interaction existantes ont été conduites par voie orale à fortes doses et ne reflètent donc pas les faibles expositions systémiques obtenues avec les doses plus faibles utilisées par voie nasale. Néanmoins, la prudence est requise lors de l'administration concomitante de chlorhydrate d'azélastine et de sédatifs ou de médicaments agissant sur le système nerveux central en raison du risque d'augmentation de leur effet sédatif. L'alcool peut aussi majorer cet effet (cf Conduite/Utilisation de machines).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Les données concernant l'effet sur la fertilité sont limitées (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Les données concernant l'utilisation du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone chez la femme enceinte sont limitées ou inexistantes. Par conséquent, Dymista, suspension pour pulvérisation nasale ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur les risques potentiels encourus par le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Le passage du chlorhydrate d'azélastine et de ses métabolites ou celui du propionate de fluticasone et de ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été étudié. Dymista, suspension pour pulvérisation nasale ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur les risques potentiels encourus par le nouveau-né ou le nourrisson (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dymista, suspension pour pulvérisation nasale a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Dans des cas isolés, une sensation de fatigue, de lassitude, d'épuisement, de faiblesse ou des vertiges, pouvant être également provoqués par la pathologie elle-même, peuvent survenir pendant l'utilisation de Dymista, suspension pour pulvérisation nasale. Dans ces cas, la capacité à conduire et à utiliser des machines peut être altérée. Cet effet peut être potentialisé par la prise d'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une dysgueusie avec perception d'un goût désagréable spécifique du produit est fréquemment ressentie après administration (souvent du fait d'une inclinaison trop importante de la tête vers l'arrière pendant l'administration).

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence de survenue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques, angio-œdème (œdème du visage ou de la langue et éruption cutanée), bronchospasme
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, dysgueusie (goût désagréable), odeur désagréable
Très rare	États vertigineux, somnolence
*Troubles oculaires**	
Très rare	Glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte
Fréquence indéterminée	Vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Épistaxis
Peu fréquent	Gêne nasale (incluant irritation nasale, picotement, démangeaison), éternuement, sécheresse nasale, toux, gorge sèche, gorge irritée
Très rare	Perforation de la cloison nasale**, érosion muqueuse
Troubles gastro-intestinaux	
Rare	Bouche sèche
Très rare	Nausées
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Éruption, prurit, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très rare	Fatigue (sensation de lassitude, épuisement), faiblesse (cf Conduite/Utilisation de machines)

* Un très petit nombre de notifications spontanées ont été identifiées après traitement prolongé par propionate de fluticasone par voie intranasale.

** Une perforation de la cloison nasale a été rapportée après l'utilisation de corticostéroïdes par voie nasale.

Les corticostéroïdes par voie nasale peuvent avoir des effets systémiques, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des fortes doses pendant des périodes prolongées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un retard de croissance a été observé chez des enfants recevant des corticostéroïdes par voie nasale. Un retard de croissance est aussi possible chez l'adolescent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans de rares cas, une ostéoporose a été observée après utilisation prolongée de glucocorticoïdes par voie nasale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune réaction de surdosage n'est attendue après administration par voie nasale.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets d'un surdosage aigu ou chronique de propionate de fluticasone.

Il n'a pas été observé d'effet sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) lors de l'administration intranasale de 2 mg de propionate de fluticasone (10 fois la dose quotidienne recommandée) deux fois par jour pendant sept jours à des volontaires sains.

L'administration de doses supérieures aux doses recommandées au long cours peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Dans ce cas, le traitement par Dymista, suspension pour pulvérisation nasale doit être poursuivi à la dose minimale efficace ; la fonction surrénalienne peut se rétablir en quelques jours et être vérifiée par le dosage du cortisol plasmatique.

En cas de surdosage suite à une ingestion accidentelle, des perturbations du système nerveux central (incluant somnolence, confusion, coma, tachycardie et hypotension), provoquées par le chlorhydrate d'azélastine, sont attendues compte tenu des résultats des études menées chez l'animal.

Le traitement de ces troubles sera symptomatique. Selon la quantité ingérée, un lavage gastrique peut être réalisé. Il n'y a pas d'antidote connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants et autres préparations nasales à usage topique, corticostéroïdes/fluticasone, associations, code ATC : R01AD58.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Dymista, suspension pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone, qui ont des modes d'action différents et exercent des effets synergiques sur l'amélioration des symptômes de la rhinite et de la rhinoconjonctivite allergiques.

Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse présentant une affinité très élevée pour le récepteur des glucocorticoïdes et possède une action anti-inflammatoire puissante, environ 3 à 5 fois plus puissante que celle de la dexaméthasone lors des tests de liaison au récepteur humain des glucocorticoïdes et des tests d'expression génétique.

Chlorhydrate d'azélastine :

L'azélastine, dérivé de la phtalazinone, est décrite comme un anti-allergique d'action prolongée antagoniste sélectif des récepteurs H_1, stabilisateur des mastocytes et exerçant des propriétés anti-inflammatoires. Les données d'études *in vivo* (précliniques) et *in vitro* ont mis en évidence un effet inhibiteur de l'azélastine sur la synthèse ou la libération des médiateurs impliqués dans les réactions allergiques immédiates et retardées tels que les leucotriènes, l'histamine, le facteur d'activation des plaquettes (PAF) et la sérotonine.

Un soulagement des symptômes nasaux d'allergie est observé dans les 15 minutes suivant l'administration par voie nasale.

Dymista, suspension pour pulvérisation nasale :

Dans 4 études cliniques incluant des adultes et des adolescents présentant une rhinite allergique, une pulvérisation de Dymista, suspension pour pulvérisation nasale dans chaque narine deux fois par jour a significativement soulagé les symptômes nasaux (incluant rhinorrhée, congestion nasale, éternuements et démangeaisons nasales) comparativement au placebo, au chlorhydrate d'azélastine seul et au propionate de fluticasone seul. Les symptômes oculaires (comprenant démangeaisons, larmoiement/humidification et rougeur des yeux) ont été significativement améliorés, ainsi que la qualité de vie des patients (questionnaires RQLQ, Rhinoconjunctivitis Quality of Life) dans les 4 études.

Une amélioration des symptômes (réduction de 50 % de la sévérité des symptômes nasaux) a été obtenue significativement plus tôt (3 jours et plus) avec Dymista, suspension pour pulvérisation nasale comparé à l'administration de fluticasone par voie nasale seule. La supériorité de l'effet obtenu avec Dymista, suspension pour pulvérisation nasale par rapport à une spécialité à base de propionate de fluticasone s'est maintenue dans une étude conduite sur un an chez des patients présentant une rhinite allergique persistante ou une rhinite non allergique/vasomotrice.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration intranasale de deux pulvérisations par narine (548 µg de chlorhydrate d'azélastine et 200 µg de fluticasone) de Dymista, suspension pour pulvérisation nasale, la concentration plasmatique maximale moyenne (± écart type) (C_{max}) était de 194,5 ± 74,4 pg/ml pour l'azélastine et de 10,3 ± 3,9 pg/ml pour le propionate de fluticasone et l'exposition totale moyenne (ASC) a été de 4217 ± 2618 pg/ml x h pour l'azélastine et de 97,7 ± 43,1 pg/ml x h pour la fluticasone. Le temps médian écoulé pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) après une dose unique a été de 0,5 heure pour l'azélastine et d'une heure pour la fluticasone.

L'exposition systémique à la fluticasone a été augmentée d'environ 50 % avec Dymista, suspension pour pulvérisation nasale comparativement à un spray nasal de fluticasone du commerce. L'exposition systémique à l'azélastine avec Dymista était équivalente à celle obtenue avec un spray nasal d'azélastine seule. Aucune preuve d'interactions pharmacocinétiques entre le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone n'a été relevée.

Distribution :

Le volume de distribution du propionate de fluticasone à l'état d'équilibre est important (environ 318 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le volume de distribution de l'azélastine est élevé, se répartissant principalement dans les tissus périphériques. Le taux de liaison aux protéines est de 80-90 %.

La marge thérapeutique de chacun des principes actifs est large, ce qui rend peu probable le risque d'interactions significatives au niveau des récepteurs.

Biotransformation :

Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation systémique, principalement par métabolisation hépatique en un métabolite inactif de l'acide carboxylique, par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Le propionate de fluticasone dégluti est aussi soumis à un effet de premier passage hépatique important. L'azélastine est métabolisée en N-desméthylazélastine par diverses isoenzymes du CYP, principalement CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19.

Élimination :

L'élimination du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse est linéaire pour des doses allant de 250 à 1000 microgrammes et est caractérisée par une clairance plasmatique élevée (Cl = 1,1 l/min). Les concentrations plasmatiques maximales diminuent d'environ 98 % en 3 à 4 heures et seules de faibles concentrations plasmatiques ont été associées à la demi-vie terminale de 7,8 h. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %) et moins de 5 % sont éliminés sous forme de métabolites de l'acide carboxylique. L'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites est réalisée par sécrétion biliaire.

Les demi-vies d'élimination plasmatique après administration d'une dose unique d'azélastine sont d'environ 20-25 heures pour l'azélastine et d'environ 45 heures pour son métabolite actif sur le plan thérapeutique N-desméthylazélastine. L'excrétion se fait principalement par voie fécale. L'excrétion prolongée de petites quantités de la dose dans les fèces semble indiquer qu'un cycle entérohépatique pourrait intervenir.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Propionate de fluticasone :

Les études de toxicologie générale ont retrouvé des résultats similaires aux autres glucocorticoïdes correspondant aux effets pharmacodynamiques exacerbés. Le risque de telles observations chez l'homme recevant les doses thérapeutiques préconisées par voie nasale est peu probable compte tenu des expositions systémiques moindres. Il n'a pas été observé d'effets génotoxiques avec le propionate de fluticasone dans les tests standards de génotoxicité. Les études conduites par inhalation pendant 2 ans chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative liée au traitement de l'incidence de tumeurs.

Des malformations, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérine, ont été observées dans les études conduites chez l'animal avec la fluticasone. Ces résultats sont peu prédictifs d'un risque chez l'homme recevant le traitement aux doses thérapeutiques par voie nasale compte tenu des expositions systémiques faibles (cf Pharmacocinétique).

Chlorhydrate d'azélastine :

Le chlorhydrate d'azélastine n'a présenté aucun potentiel sensibilisant chez le cobaye. Il n'a pas été observé de potentiel génotoxique de l'azélastine lors des tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, ni aucun potentiel carcinogène chez le rat ou la souris. Chez le rat mâle et femelle, l'azélastine à des doses orales supérieures à 3 mg/kg/jour a provoqué une diminution dose dépendante de l'indice de fécondité ; il n'a pas été détecté d'altération liée à la substance sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles au cours des études de toxicité chronique, mais des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés chez le rat, la souris et le lapin, à des doses maternelles toxiques (par exemple, malformations au niveau du squelette observées chez le rat et la souris à des doses de 68,6 mg/kg/jour).

Dymista, suspension pour pulvérisation nasale :

Des études de toxicité intranasale en doses répétées réalisées chez le rat pendant 90 jours et chez le chien pendant 14 jours avec Dymista, suspension pour pulvérisation nasale n'ont révélé aucun nouvel effet indésirable en comparaison avec chacune des substances actives individuellement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400927563119 (2013, RCP rév 13.06.17).
Prix : 15,70 €.
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

DYNASTAT®
parécoxib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *pour solution injectable (IV ou IM) à 40 mg :* Flacons, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Parécoxib (DCI) .... 40 mg
(sous forme de parécoxib sodium : 42,36 mg/flacon)
Excipients : phosphate disodique, acide phosphorique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
Excipient à effet notoire : ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose.
Après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), Dynastat contient approximativement 0,44 mmol de sodium par flacon.
Après reconstitution, la concentration en parécoxib est de 20 mg/ml. 2 ml de solution reconstituée contiennent 40 mg de parécoxib.

DC INDICATIONS

Traitement à court terme des douleurs post-opératoires chez les adultes.
La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 40 mg administrée par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), suivie toutes les 6 à 12 heures, d'une administration de 20 mg ou 40 mg en fonction des besoins, sans dépasser 80 mg/jour.
Le risque cardiovasculaire lié aux inhibiteurs spécifiques de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) pouvant augmenter avec la dose et la durée d'utilisation, il convient d'administrer le traitement pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes et à la dose la plus faible possible. L'expérience clinique pour des traitements par Dynastat de plus de 3 jours est limitée.
Utilisation concomitante avec les analgésiques opioïdes :
Les analgésiques opioïdes peuvent être utilisés en même temps que le parécoxib en suivant la posologie indiquée dans le paragraphe ci-dessus. Lors de toutes les évaluations cliniques, le parécoxib a été administré à intervalles fixes, tandis que les opiacés ont été administrés à la demande.
Personnes âgées :
Aucune adaptation posologique n'est généralement requise pour les sujets âgés (⩾ 65 ans). Cependant, chez les sujets âgés dont le poids corporel est inférieur à 50 kg, le traitement doit être initié à la moitié de la dose usuelle recommandée de Dynastat et la dose maximale journalière doit être réduite à 40 mg (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Il n'existe pas de données cliniques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ⩾ 10), en conséquence l'utilisation est contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). Aucune adaptation posologique n'est généralement requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6). Dynastat doit être administré avec précaution et à la moitié de la dose usuelle recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) et la dose maximale journalière devra être réduite à 40 mg.
Insuffisance rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou qui pourraient être prédisposés à des rétentions liquidiennes, le parécoxib doit être initié à la dose la plus faible recommandée (20 mg) et la fonction rénale des patients doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Sur la base des paramètres pharmacocinétiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du parécoxib chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation du parécoxib n'est donc pas recommandée chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'injection IV en bolus peut être faite rapidement et directement dans une veine ou dans une voie veineuse existante. L'injection IM doit être faite lentement et profondément dans le muscle. Pour les instructions pour la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Il peut apparaître une précipitation lorsque Dynastat est associé en solution avec d'autres médicaments et de ce fait Dynastat ne doit pas être mélangé avec un autre médicament, aussi bien pendant la reconstitution que pendant l'injection. Chez les patients dont une même tubulure de perfusion est utilisée pour injecter un autre médicament, celle-ci doit être rincée avant et après l'injection de Dynastat avec une solution de compatibilité connue.
Après reconstitution avec les solvants appropriés, Dynastat ne peut uniquement être injecté par voie IV ou IM, ou dans des tubulures de perfusion qu'avec les produits suivants: :
- une solution injectable/pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) ;
- une solution injectable/pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) et de glucose à 50 mg/ml (5 %) ;
- une solution pour injection de Ringer lactate.

L'injection concomitante dans les tubulures de perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) dans une solution de Ringer lactate pour injection, ou d'autres solutions IV non listées ci-dessus, n'est pas recommandée du fait d'une précipitation possible de la solution.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Antécédents de réactions allergiques médicamenteuses graves de tout type, en particulier de réactions cutanées telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe ou patients souffrant d'hypersensibilité connue aux sulfamides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI).
- Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).
- 3e trimestre de la grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ⩾ 10).
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Traitement de la douleur postopératoire après pontage coronaire (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dynastat a été étudié en chirurgie dentaire, orthopédique, gynécologique (principalement hystérectomie) et après pontage coronarien. Il y a peu de données dans les autres types de chirurgie, par exemple gastro-intestinale ou urologique.
Les modes d'administration autres que IV ou IM (par exemple intra-articulaire ou intrathécal) n'ont pas été étudiés et ne doivent pas être utilisés.
En raison de la possibilité d'effets indésirables accrus à des doses relativement élevées liés à l'utilisation de parécoxib, d'autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, un contrôle des patients traités par le parécoxib s'impose après augmentation de la posologie et, en cas d'inefficacité, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf Posologie/Mode d'administration).
L'expérience clinique d'un traitement de plus de 3 jours avec Dynastat est limitée.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent il peut être considéré comme essentiellement sans sodium.
Au cours du traitement, en cas d'atteinte d'un des organes mentionnés ci-dessous, les mesures appropriées doivent être prises et l'arrêt du traitement envisagé.
Effets cardiovasculaires :
Les inhibiteurs de la COX-2 ont été associés à un risque accru d'effets cardiovasculaires et thrombotiques lors d'un traitement au long cours. Ni l'ampleur exacte du risque associé à une dose unique, ni la durée précise du traitement associée à l'augmentation du risque n'ont été déterminées.
Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le parécoxib uniquement après une évaluation approfondie (cf Pharmacodynamie).
Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par le parécoxib doit être envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients . Dynastat n'a pas été étudié dans les protocoles de revascularisation cardiovasculaire autres que ceux utilisés lors de pontages coronariens. Des études cliniques effectuées dans d'autres types de chirurgie que le pontage coronarien ont inclus des patients avec un score ASA (American Society of Anaesthesiology) de I-III seulement.
Acide acétylsalicylique et autres AINS :
En raison de leur absence d'effets antiplaquettaires, les inhibiteurs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (cf Pharmacodynamie). Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de Dynastat avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (cf Interactions). L'utilisation concomitante de parécoxib et d'un AINS autre que l'aspirine doit être évitée.
Dynastat peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation (cf Pharmacodynamie). Dans des cas isolés, une aggravation de l'infection des tissus mous a été décrite lors de l'utilisation des AINS et dans des études précliniques avec Dynastat (cf Sécurité préclinique). Un suivi attentif de la suture devra être effectué chez les patients opérés recevant Dynastat afin de surveiller les signes d'infection.
Effets gastro-intestinaux :
Des complications gastro-intestinales (GI) hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], parfois fatales, ont été observées chez des patients traités par parécoxib. La prudence sera de rigueur lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou de l'acide acétylsalicylique, par des glucocorticoïdes, par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les patients consommant de l'alcool, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie. Il existe une majoration du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le parécoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies).
Réactions cutanées :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des érythèmes polymorphes, des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson ont été rapportées depuis sa commercialisation chez des patients recevant du parécoxib.
De plus, des cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients recevant du valdécoxib (métabolite actif du parécoxib) depuis sa commercialisation et ne peuvent être exclus pour le parécoxib (cf Effets indésirables). Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement.
Des mesures appropriées, par exemple consultations supplémentaires, devront être prises par le médecin afin de surveiller toute réaction cutanée grave sous traitement. Les patients doivent être avertis de rapporter immédiatement tout événement cutané nouveau à leur médecin.
Le parécoxib doit être arrêté dès les premiers signes de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Les réactions cutanées graves sont connues pour apparaître avec les AINS, incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, aussi bien qu'avec d'autres médicaments. Cependant, le nombre d'événements cutanés graves rapportés semble être plus élevé pour le valdécoxib (métabolite actif du parécoxib) que pour les autres inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides peuvent être sujets à un risque accru de réactions cutanées (cf Contre-indications). Les patients sans antécédent d'allergie aux sulfamides peuvent également présenter un risque de réactions cutanées graves.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées lors de la commercialisation du valdécoxib et du parécoxib (cf Effets indésirables). Certaines de ces réactions sont survenues chez des patients présentant des antécédents d'allergie aux sulfamides (cf Contre-indications). Le parécoxib devra être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.
Depuis la commercialisation, des cas d'hypotension sévère ont été rapportés juste après l'administration de parécoxib. Certains de ces cas sont survenus sans d'autres signes d'anaphylaxie. Le médecin doit être préparé à traiter une hypotension sévère.
Rétention hydrique, œdème, insuffisance rénale :
Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique et des œdèmes ont été observés chez des patients traités par le parécoxib. Par conséquent, le parécoxib devra être administré avec précaution chez les patients présentant une fonction cardiaque altérée, un œdème préexistant ou toute autre condition prédisposant à, ou aggravée par, une rétention hydrique, y compris les patients recevant un traitement diurétique ou présentant un risque d'hypovolémie. En cas de dégradation cliniquement significative de l'état du patient, des mesures appropriées, y compris une interruption du traitement par le parécoxib, doivent être prises.
Depuis la commercialisation, des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients recevant du parécoxib (cf Effets indésirables). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pouvant conduire à une détérioration de la fonction rénale et à une rétention hydrique, des précautions devront être prises lors de l'administration de Dynastat chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration) ou une hypertension, ou chez les patients présentant une fonction cardiaque ou hépatique altérée ou d'autres états favorisant une rétention hydrique.
Des précautions devront être prises lors de l'initiation du traitement par Dynastat chez des patients présentant une déshydratation. Il est recommandé dans ce cas de commencer par réhydrater le patient avant d'initier le traitement par Dynastat.
Hypertension :
Comme tous les AINS, le parécoxib peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, les deux pouvant augmenter l'incidence d'événements cardiovasculaires. Le parécoxib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'hypertension. Une surveillance étroite de la pression artérielle au début du traitement par parécoxib puis au cours du traitement doit donc être effectuée. Si la pression sanguine augmente significativement, un autre traitement devra être envisagé.
Insuffisance hépatique :
Dynastat devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) (cf Posologie/Mode d'administration).
Utilisation avec des anticoagulants oraux :
L'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants oraux augmente le risque de saignement. Les anticoagulants oraux comprennent les anticoagulants oraux de type warfarine/coumarine et les nouveaux anticoagulants oraux (par exemple apixaban, dabigatran et rivaroxaban) (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :
Le traitement anticoagulant doit être surveillé, particulièrement pendant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par Dynastat, chez les patients recevant de la warfarine ou d'autres anticoagulants, ces patients présentant un risque accru de complications hémorragiques. Pour cette raison, la prise d'anticoagulants oraux doit s'accompagner d'une étroite surveillance du taux de prothrombine et de l'INR des patients, principalement lors des premiers jours suivant l'initiation du traitement par parécoxib ou lors d'un changement de la posologie du parécoxib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dynastat n'a pas d'effet sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ou sur le temps de saignement induits par l'acide acétylsalicylique. Des essais cliniques ont montré que Dynastat peut être prescrit avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique (⩽ 325 mg). Dans les études soumises, comme avec d'autres AINS, un risque augmenté d'ulcération gastro-intestinale ou d'autres complications gastro-intestinales a été mis en évidence lors de l'administration concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique, en comparaison à l'utilisation du parécoxib seul (cf Pharmacodynamie).
L'administration concomitante de parécoxib et d'héparine n'a pas affecté les paramètres pharmacodynamiques de l'héparine (temps de thromboplastine partiel activé) comparé à l'héparine seule.
L'inhibition des prostaglandines par les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, est susceptible de diminuer l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes de l'angiotensine II, des bêtabloquants et des diurétiques. Cette interaction doit être prise en compte chez les patients recevant du parécoxib de manière concomitante avec des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II, des bêtabloquants et des diurétiques.
Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion hydrique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'administration concomitante d'AINS, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, peut conduire à un risque accru d'altération de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.
Par conséquent, l'administration concomitante de ces médicaments doit se faire avec prudence. Les patients doivent être bien hydratés et la nécessité de surveiller la fonction rénale devra être évaluée au début du traitement concomitant et de façon régulière par la suite.
Une augmentation des effets néphrotoxiques de la ciclosporine et du tacrolimus a été suggérée lors de la coadministration des AINS et de la ciclosporine ou du tacrolimus, due aux effets des AINS sur les prostaglandines rénales. La fonction rénale doit être surveillée quand le parécoxib et l'un de ces médicaments sont coadministrés.
Dynastat peut être coadministré avec les analgésiques opiacés. Au cours des essais cliniques, le recours quotidien aux opiacés à la demande a été significativement réduit lorsque le parécoxib était coadministré.
Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du parécoxib (ou de son métabolite actif le valdécoxib) :
Le parécoxib est rapidement hydrolysé en son métabolite actif, le valdécoxib. Chez l'homme, les études ont montré que le valdécoxib était principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et 2C9.

L'exposition plasmatique (ASC et Cmax) au valdécoxib est augmentée (respectivement de 62 % et de 19 %) lors d'une coadministration avec le fluconazole (inhibiteur principalement du CYP2C9), indiquant que la dose de parécoxib devra être diminuée chez les patients recevant du fluconazole.
L'exposition plasmatique (ASC et Cmax) au valdécoxib est augmentée (respectivement de 38 % et de 24 %) lors d'une coadministration avec le kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) ; toutefois, un ajustement posologique ne sera généralement pas nécessaire chez les patients recevant du kétoconazole.
L'effet de l'induction enzymatique n'a pas été étudié. Le métabolisme du valdécoxib peut être augmenté lors de la coadministration avec des inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine ou la dexaméthasone.

Effets du parécoxib (ou de son métabolite actif le valdécoxib) sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Le traitement avec le valdécoxib (40 mg 2 fois par jour pendant 7 jours) augmente de 3 fois les concentrations plasmatiques de dextrométhorphane (substrat du CYP2D6). Aussi, des précautions doivent être prises lors de la coadministration de Dynastat et de produits principalement métabolisés par le CYP2D6 et qui ont une marge thérapeutique étroite (comme la flécaïnide, la propafénone et le métoprolol).
L'exposition plasmatique à l'oméprazole (substrat du CYP2C19) 40 mg une fois par jour était augmentée de 46 % après l'administration de valdécoxib 40 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, tandis que l'exposition plasmatique au valdécoxib était inchangée. Ces résultats indiquent que, bien que le valdécoxib ne soit pas métabolisé par CYP2C19, il peut être un inhibiteur de cette isoenzyme. Aussi, des précautions doivent être prises lors de l'administration de Dynastat avec des médicaments connus pour être des substrats du CYP2C19 (comme la phénytoïne, le diazépam ou l'imipramine).
Dans deux études d'interaction pharmacocinétique chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et recevant chaque semaine une dose constante de méthotrexate (5 à 20 mg/semaine, en dose unique, par voie orale ou intramusculaire), le valdécoxib administré par voie orale (10 mg deux fois par jour ou 40 mg deux fois par jour) n'a eu que peu ou pas d'effet sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate à l'état d'équilibre. Cependant, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque le méthotrexate est administré en même temps que des AINS, car l'administration d'AINS peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. Un suivi adéquat de la toxicité liée au méthotrexate doit être envisagé lors de l'association du parécoxib et du méthotrexate.
La coadministration de valdécoxib et de lithium a entraîné une baisse significative de la clairance sérique du lithium (25 %) et de la clairance rénale (30 %) avec une augmentation de 34 % de l'exposition sérique comparativement au lithium seul. La lithémie devra être étroitement surveillée lors de l'initiation ou de la modification du traitement par le parécoxib chez les patients recevant du lithium.
La coadministration de valdécoxib avec le glibenclamide (substrat du CYP3A4) n'a affecté ni la pharmacocinétique (exposition) ni la pharmacodynamie (glycémie, insulinémie) du glibenclamide.

Anesthésiques injectables :

L'administration conjointe de 40 mg de parécoxib IV avec le propofol (substrat du CYP2C9) ou avec le midazolam (substrat du CYP3A4) n'a affecté ni les paramètres pharmacocinétiques (métabolisme et exposition), ni les paramètres pharmacodynamiques (effets sur l'EEG, les tests psychomoteurs et la sortie de sédation) du propofol IV ou du midazolam IV. De plus, l'administration conjointe de valdécoxib n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur le métabolisme hépatique ou intestinal induit par le CYP3A4 du midazolam administré par voie orale. L'administration IV de parécoxib 40 mg n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl IV ou de l'alfentanil IV (substrats du CYP3A4).

Anesthésiques inhalés :

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Dans les études menées en chirurgie dans lesquelles le parécoxib était administré en préopératoire, aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée chez les patients recevant le parécoxib et les anesthésiques inhalés : protoxyde d'azote et isoflurane (cf Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le parécoxib est susceptible d'être à l'origine d'effets délétères graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant le dernier trimestre de la grossesse. En effet, Dynastat, comme tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, peut entraîner une fermeture prématurée du canal artériel ou une inertie utérine (cf Contre-indications, Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).
L'utilisation d'AINS pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse, peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale chez le fœtus pouvant conduire à une réduction du volume du liquide amniotique ou un oligoamnios dans les cas graves. Ces effets peuvent survenir rapidement après l'initiation du traitement et sont généralement réversibles. Les femmes enceintes traitées par AINS doivent être étroitement surveillées pour le volume du liquide amniotique.
Dynastat est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (cf Contre-indications).
Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du parécoxib chez la femme enceinte ou pendant le travail. Toutefois, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse. Les résultats d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortement spontané après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, dont le parécoxib, s'est avérée entraîner une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale (cf Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).
Dynastat ne doit pas être utilisé au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

L'administration d'une dose unique de parécoxib à des femmes allaitant après une césarienne a entraîné le passage dans le lait maternel d'une quantité relativement faible de parécoxib et de son métabolite actif le valdécoxib, ce qui a entraîné l'administration d'une faible dose relative pour le nourrisson (environ 1 % de la dose maternelle ajustée pour le poids). Dynastat ne devra pas être administré chez la femme qui allaite (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Comme pour tout médicament inhibant la synthèse de cyclo-oxygénase/prostaglandine, l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (cf Contre-indications, Pharmacodynamie, Sécurité préclinique).
En raison de leur mécanisme d'action, l'utilisation des AINS peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, un processus qui a été associé à une infertilité réversible chez certaines femmes. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens pour un bilan d'infertilité, l'arrêt des AINS, y compris de Dynastat, doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence après l'administration de Dynastat devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'effet indésirable le plus fréquent pour Dynastat est la nausée. Les effets indésirables les plus graves arrivent peu fréquemment à rarement, et incluent des événements cardiovasculaires tels qu'infarctus du myocarde et hypotension sévère, ainsi que des réactions d'hypersensibilité telles qu'anaphylaxie, angiœdème et réactions cutanées sévères.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients ayant reçu du parécoxib (N = 5402) lors de 28 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été inclus avec une « fréquence indéterminée » car la fréquence de ces effets ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant la classification MedDRA et par ordre décroissant de sévérité : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare < 1/10 000, fréquence indéterminée.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite, ostéite alvéolaire (alvéolite)
Peu fréquent	Drainage séreux anormal de la plaie sternale, infection de plaie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie postopératoire
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Peu fréquent	Hyperglycémie, anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, insomnie
Affections du système nerveux central et périphérique	
Fréquent	Hypoesthésie, étourdissement
Peu fréquent	Troubles vasculaires cérébraux
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Douleur auriculaire
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, bradycardie
Indéterminée	Collapsus circulatoire, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie
Affections vasculaires (extracardiaques)	
Fréquent	Hypertension, hypotension
Peu fréquent	Hypertension (aggravation), hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Insuffisance respiratoire
Peu fréquent	Embolie pulmonaire
Indéterminée	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée
Fréquent	Douleur abdominale, vomissement, constipation, dyspepsie, flatulences
Peu fréquent	Ulcération gastroduodénale, reflux gastro-œsophagien, bouche sèche, bruits gastro-intestinaux anormaux
Rare	Pancréatite, œsophagite, œdème de la bouche (gonflement péribuccal)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, hyperhidrose
Peu fréquent	Ecchymose, éruption cutanée, urticaire
Indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales
Peu fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Oligurie
Rare	Insuffisance rénale aiguë
Indéterminée	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdèmes périphériques
Peu fréquent	Asthénie, douleur au site d'injection, réaction au site d'injection
Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie et œdème de Quincke
Investigations	
Fréquent	Élévation de la créatinine sanguine
Peu fréquent	Élévation de la créatinine phosphokinase, élévation de la lactate déshydrogénase, élévation des ASAT, élévation des ALAT, élévation de l'urée sanguine
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Complications post-procédurales (peau)

Description de certains effets indésirables :

Des nécrolyses épidermiques toxiques ont été rapportées avec le valdécoxib lors de sa commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et ne peuvent être exclues pour le parécoxib. De plus, les rares événements indésirables sévères suivants ont été rapportés lors de l'utilisation des AINS et ne peuvent pas être écartés pour Dynastat : bronchospasme et hépatite.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas de surdosage rapportés avec le parécoxib ont été associés à des effets indésirables déjà décrits pour les doses recommandées de parécoxib.
En cas de surdosage, les patients devront bénéficier d'un traitement symptomatique. Le valdécoxib n'est pas éliminé par hémodialyse. Une diurèse ou une alcalinisation des urines ne devrait pas être utile en raison de la forte liaison aux protéines du valdécoxib.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, coxibs (code ATC : M01AH04).
Le parécoxib est une prodrogue du valdécoxib. Le valdécoxib est un inhibiteur oral, sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique. La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.
La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.
L'efficacité de Dynastat a été établie dans des études de douleur chirurgicale dentaire, gynécologique (hystérectomie), orthopédique (prothèse du genou et de la hanche) et au cours du pontage coronaire. La première sensation d'analgésie est apparue dans les 7 à 13 minutes, une analgésie cliniquement significative apparaissant dans les 23 à 39 minutes. Le pic d'activité est survenu dans les 2 heures qui ont suivi l'administration d'une dose unique de 40 mg IV ou IM de Dynastat. L'amplitude de l'analgésie de la dose de 40 mg était comparable à celle du kétorolac 60 mg IM ou du kétorolac 30 mg IV. Après une dose unique, la durée de l'analgésie était dépendante de la dose et du modèle clinique de douleur, et allait de 6 à plus de 12 heures.

Effets d'épargne morphinique :

Au cours d'une étude de chirurgie orthopédique et de chirurgie générale contrôlée contre placebo (n = 1050), les patients ont reçu Dynastat à une dose parentérale initiale de 40 mg en IV, suivie par 20 mg deux fois par jour pendant au moins 72 heures, en plus des soins standards incluant la prise supplémentaire d'opiacés contrôlée par les patients. La réduction de l'utilisation d'opiacés avec le traitement par Dynastat les 2^{e} et 3^{e} jours a été de 7,2 mg et 2,8 mg (37 % et 28 % respectivement). Cette réduction de l'utilisation d'opiacés s'est accompagnée d'une diminution significative de l'inconfort lié aux symptômes dus aux opiacés rapportée par les patients. Un plus grand soulagement de la douleur a été démontré comparativement aux opiacés seuls. Des études supplémentaires réalisées dans d'autres contextes chirurgicaux ont permis de faire des observations similaires. On ne dispose pas de données indiquant un nombre global d'événements indésirables moins élevé lors de l'utilisation de parécoxib comparativement au placebo, lorsque administré en association avec les opiacés.

Études gastro-intestinales :

Dans les études endoscopiques de courte durée (7 jours) chez le volontaire sain jeune et âgé (⩾ 65 ans), l'incidence des ulcères gastroduodénaux ou des érosions après administration de Dynastat (5 à 21 %), bien que supérieure au placebo (5 à 12 %), restait significativement inférieure à l'incidence observée avec les AINS (66 à 90 %).

Études de tolérance postopératoires après pontage coronaire :

En complément de la notification spontanée des événements indésirables, un certain nombre d'événements, prédéterminés par un comité d'experts indépendant, ont été examinés dans deux études de tolérance contrôlées contre placebo. Dans ces études, les patients ont reçu du parécoxib pendant au moins 3 jours, suivi d'une administration orale de valdécoxib sur une durée totale de 10 à 14 jours. Tous les patients ont reçu les soins antalgiques standards au cours des études.
Les patients étaient traités par acide acétylsalicylique à faible dose avant la randomisation et pendant toute la durée des deux études après pontage coronaire.
La première étude après pontage coronaire a été réalisée sur 14 jours, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez des patients traités par parécoxib IV 40 mg deux fois par jour pendant au moins 3 jours, suivi d'un traitement par valdécoxib 40 mg deux fois par jour (pour le groupe parécoxib/valdécoxib, n = 311) ou par placebo (pour le groupe placebo/placebo, n = 151). 9 événements indésirables prédéterminés ont été évalués (événements cardiovasculaires thromboemboliques, péricardite, nouvelle apparition ou exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive, trouble de la fonction rénale/insuffisance rénale, complications hautes d'ulcère gastro-intestinal, hémorragies importantes non gastro-intestinales, infections, complications pulmonaires non infectieuses et décès). L'incidence des événements cardiovasculaires/thromboemboliques (infarctus du myocarde, ischémie, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) était significativement plus élevée ($p < 0{,}05$) dans le groupe parécoxib/valdécoxib que dans le groupe placebo/placebo pendant la période de traitement par voie IV (2,2 % et 0,0 % respectivement) et pendant la durée totale de l'étude (4,8 % et 1,3 % respectivement). Un taux plus élevé de complications des plaies chirurgicales (concernant principalement la plaie sternale) a été observé dans le groupe parécoxib/valdécoxib.
Dans la seconde étude après pontage coronaire, quatre événements prédéterminés ont été évalués (événements cardiovasculaires/thromboemboliques, trouble de la fonction rénale/insuffisance rénale ; ulcère/hémorragie gastro-intestinaux hauts ; complication de la plaie chirurgicale).
Les patients étaient randomisés dans les 24 heures après le pontage coronaire et ont reçu :
- soit une dose initiale de parécoxib de 40 mg IV puis 20 mg IV toutes les 12 heures pendant au moins 3 jours, suivi d'une administration orale de valdécoxib

(20 mg toutes les 12 heures) pour la période restante sur les 10 jours de traitement (n = 544) ;
- soit placebo IV suivi d'une administration orale de valdécoxib (n = 544) ;
- ou placebo IV suivi d'une administration orale de placebo (n = 548).

L'incidence des événements cardiovasculaires/thromboemboliques a été significativement plus élevée (p = 0,033) dans le groupe parécoxib/valdécoxib (2,0 %) par rapport au groupe de traitement placebo/placebo (0,5 %).

Le traitement par placebo/valdécoxib était également associé à une incidence supérieure d'événements CV thromboemboliques que le traitement par placebo mais cette différence n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. 3 des 6 cas d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques du groupe placebo/valdécoxib sont survenus pendant la période de traitement par placebo ; le valdécoxib n'a pas été administré à ces patients. Les événements dont l'incidence était la plus élevée dans les 3 groupes de traitement sont ceux des complications de la plaie chirurgicale, incluant les infections chirurgicales profondes et les cicatrisations de la plaie sternale.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les traitements actifs et le placebo pour les autres événements prédéterminés (trouble/insuffisance de la fonction rénale, complications hautes d'ulcère gastro-intestinal ou complications de la plaie chirurgicale).

Études de tolérance en chirurgie générale :

Dans une grande étude portant sur la chirurgie orthopédique/générale (n = 1050), les patients ont reçu une dose initiale de parécoxib 40 mg IV, puis :
- 20 mg IV toutes les 12 heures pendant au moins 3 jours, suivi de valdécoxib par voie orale (20 mg toutes les 12 heures) (n = 525) pour la période restante sur les 10 jours de traitement ;
- ou placebo par voie IV suivi de placebo par voie orale (n = 525).

Chez ces patients, après chirurgie, aucune différence significative n'a été constatée entre le groupe parécoxib/valdécoxib comparativement au groupe placebo, en ce qui concerne le profil de tolérance globale, incluant les 4 types d'événements prédéterminés décrits ci-dessus pour la seconde étude après pontage coronaire.

Études de la fonction plaquettaire :

Dans une série de petites études à doses multiples chez le volontaire sain jeune et âgé, Dynastat 20 mg ou 40 mg 2 fois par jour n'a pas eu d'effet différent du placebo sur l'agrégation plaquettaire ou sur les saignements. Chez les sujets jeunes, Dynastat 40 mg 2 fois par jour n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'inhibition de la fonction plaquettaire induite par l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une injection IV ou IM, le parécoxib est rapidement transformé en valdécoxib, la substance pharmacologiquement active, par hydrolyse enzymatique au niveau du foie.

Absorption :

L'exposition au valdécoxib, après administration de doses uniques de Dynastat, mesurée à la fois par l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et le pic de concentration (Cmax), est approximativement linéaire dans l'échelle des doses cliniques. L'ASC et la Cmax, après une administration 2 fois par jour, sont linéaires jusqu'à 50 mg IV et 20 mg IM. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du valdécoxib sont atteintes dans les 4 jours après une administration biquotidienne.

Après l'administration de doses uniques de 20 mg de parécoxib par voie IV et IM, la Cmax du valdécoxib est atteinte approximativement en 30 minutes et en 1 heure, respectivement. L'exposition au valdécoxib est similaire en terme d'ASC et de Cmax après une administration IV et IM.

L'exposition au parécoxib est semblable en terme d'ASC après administration IV ou IM. La Cmax moyenne du parécoxib après administration IM est inférieure à celle obtenue après bolus IV. Ceci est dû à une absorption extravasculaire plus lente après administration IM. Ces diminutions n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives du fait que la Cmax du valdécoxib était similaire après administration de parécoxib en IM et IV.

Distribution :

Le volume de distribution du valdécoxib après administration IV est approximativement de 55 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 % sur l'échelle de concentrations obtenue avec la plus forte dose recommandée : 80 mg/jour. Le valdécoxib, mais pas le parécoxib, est largement distribué dans les érythrocytes.

Biotransformation :

Le parécoxib est rapidement et presque complètement converti en valdécoxib et acide propionique in vivo avec une demi-vie plasmatique d'environ 22 minutes. L'élimination du valdécoxib se fait par un intense métabolisme hépatique mettant en œuvre différentes voies, incluant les isoenzymes des cytochromes P_{450} (CYP3A4 et CYP2C9) ainsi que par une glucuronidation (environ 20 %) de l'entité sulfonamide. Un métabolite hydroxylé du valdécoxib (via la voie CYP) a été identifié dans le plasma humain comme étant un inhibiteur actif de la COX-2. Il représente environ 10 % de la concentration en valdécoxib ; du fait de la faible concentration de ce métabolite, celui-ci n'est pas considéré comme contribuant à un effet clinique significatif après l'administration de doses thérapeutiques de parécoxib.

Élimination :

Le valdécoxib est éliminé par métabolisme hépatique avec moins de 5 % de valdécoxib inchangé retrouvé dans les urines. Il n'y a pas de parécoxib inchangé détecté dans les urines et seules des traces sont retrouvées dans les fèces. Environ 70 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites inactifs. La clairance plasmatique (CLp) du valdécoxib est d'environ 6 l/h. Après administration IV ou IM de parécoxib, la demi-vie d'élimination (t½) du valdécoxib est d'environ 8 heures.

Personnes âgées :

Dynastat a été administré à 335 patients âgés (65 à 96 ans) dans des études pharmacocinétiques et thérapeutiques. Chez les volontaires sains âgés, la clairance orale apparente du valdécoxib était réduite, résultant en une exposition plasmatique du valdécoxib supérieure de 40 % comparée à celle des volontaires sains jeunes. Après ajustement en fonction du poids corporel, l'exposition plasmatique du valdécoxib à l'état d'équilibre chez les sujets âgés féminins était supérieure de 16 % à celle trouvée chez les sujets âgés masculins (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale, traités par 20 mg IV de Dynastat, le parécoxib était rapidement éliminé du plasma. L'élimination du valdécoxib au niveau rénal n'étant pas importante pour son devenir, aucun changement de la clairance du valdécoxib n'a été observé même chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou chez des patients sous dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique modérée n'a pas entraîné de réduction ou d'augmentation de la conversion de parécoxib en valdécoxib. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), le traitement devra être initié à la moitié de la dose usuelle recommandée de Dynastat et la dose maximale journalière devra être réduite à 40 mg, l'exposition au valdécoxib étant plus que doublée (130 %) chez ces patients.

Il n'y a pas d'étude chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et, en conséquence, l'utilisation de Dynastat n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme, d'après les études conventionnelles de pharmacologie ou de toxicité à doses répétées correspondant à 2 fois l'exposition maximale chez l'homme. Cependant, dans les études de toxicité à doses répétées chez le chien et le rat, les expositions plasmatiques au valdécoxib (métabolite actif du parécoxib) correspondaient approximativement à 0,8 fois l'exposition plasmatique chez le sujet âgé à la dose maximale recommandée de 80 mg par jour. Des doses plus élevées ont été associées à une aggravation et un retard de cicatrisation des infections cutanées, un effet qui est probablement associé à l'inhibition de la COX-2.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez le lapin, des pertes postimplantatoires, des résorptions et retards de croissance pondérale fœtale ont été observés à des doses ne produisant pas de toxicité maternelle. Aucun effet du parécoxib sur la fertilité du mâle ou de la femelle n'a été rapporté chez le rat.

Les effets du parécoxib n'ont pas été évalués lors de grossesses avancées ou lors des périodes pré- et post-natales.

Après administration de parécoxib en dose unique par voie intraveineuse à des rates allaitantes, les concentrations dans le lait du parécoxib, du valdécoxib et du métabolite actif du valdécoxib étaient similaires à celles du plasma maternel.

Le potentiel cancérogène du parécoxib n'a pas été évalué.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en Modalités manipulation/élimination.

Dynastat et les opiacés ne doivent pas être administrés ensemble dans la même seringue.

L'utilisation d'une solution de Ringer lactate pour injection ou de glucose 50 mg/ml (5 %) dans une solution de Ringer lactate pour injection pour la reconstitution entraîne la précipitation du parécoxib dans la solution et n'est de ce fait pas recommandée.

L'utilisation d'eau pour préparation injectable n'est pas recommandée, la solution ainsi constituée n'étant pas isotonique.

Dynastat ne doit pas être injecté dans une tubulure de perfusion délivrant tout autre médicament. La tubulure de perfusion doit être rincée avant et après l'injection de Dynastat avec une solution de compatibilité connue (cf Modalités manipulation/élimination).

L'injection dans les tubulures de perfusion délivrant du glucose à 50 mg/ml (5 %) dans une solution de Ringer lactate pour injection, ou d'autres solutions IV non listées en rubrique Modalités manipulation/élimination, n'est pas recommandée du fait d'une précipitation possible de la solution.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée, qui ne doit pas être mise au réfrigérateur ou congelée, a été démontrée jusqu'à 24 heures à 25 °C. Par conséquent, la durée de conservation maximale à considérer pour le produit reconstitué est de 24 heures. Toutefois, à cause de l'importance du risque d'infection microbiologique pour les produits injectables, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement sauf en cas de reconstitution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 12 heures à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Dynastat doit être reconstitué avant usage. Dynastat ne contient pas de conservateur. Sa préparation doit se faire selon une technique aseptique.

Solvants de reconstitution :

Les solvants adaptés pour la reconstitution de Dynastat sont :
- une solution injectable/pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %),
- une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %),
- une solution injectable/pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) et de glucose à 50 mg/ml (5 %).

Procédé de reconstitution :

Utiliser une technique aseptique pour la reconstitution du parécoxib lyophilisé (sous forme de parécoxib). Retirer la capsule pourpre pour exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon de 40 mg de parécoxib. Retirer avec une aiguille et une seringue stériles 2 ml d'un solvant acceptable et insérer l'aiguille au travers de la partie centrale du bouchon en caoutchouc pour transférer le solvant dans le flacon de 40 mg. Dissoudre la poudre complètement en agitant par rotation modérée et vérifier le produit reconstitué avant utilisation. La totalité du contenu du flacon doit être retirée pour une administration unique.

Après reconstitution, le liquide doit être une solution claire. Dynastat doit être inspecté visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est décolorée ou trouble ou si des particules sont observées. Dynastat doit être administré dans les 24 heures suivant sa reconstitution (cf Modalités de conservation), sinon il sera jeté.

Le produit reconstitué est isotonique.

Compatibilité des solutions avec les tubulures de perfusion :

Après reconstitution avec les solvants appropriés, Dynastat peut uniquement être injecté par voie IV ou IM ou dans des tubulures de perfusion délivrant : une solution injectable/pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %), une solution injectable/pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) et de glucose à 50 mg/ml (5 %), ou une solution pour injection Ringer lactate.

Pour usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/209/005 ; CIP 3400935921659 (RCP rév 23.02.17).

Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DYNEXAN®
lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème buccale à 2 % : Tube de 10 g.

COMPOSITION *p 1 g*

Lidocaïne (DCI) chlorhydrate .... 20 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, glycérol, eau purifiée, dioxyde de titane, paraffine liquide, silice colloïdale anhydre, thymol, saccharine sodique, galactomannane du guar, mélange d'huiles essentielles (de fruit de fenouil amer, de badiane, de mentha arvensis partiellement démentholée, de menthe poivrée), vaseline blanche.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de courte durée des lésions douloureuses de la cavité buccale.
- Anesthésie locale de contact avant explorations instrumentales en odonto-stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Usage local strict. Application gingivale et buccale.

Adulte et enfant de 6 à 15 ans :

Application de 0,5 g de crème, 4 fois par jour maximum, soit 40 mg de lidocaïne.

Masser doucement pour bien répartir la crème sur la zone à traiter.

Ne pas dépasser la dose maximale de 200 mg de lidocaïne par jour.

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants de la formule, en particulier à la lidocaïne ou aux anesthésiques locaux en général.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans.

Respecter les conseils d'administration et la posologie.

Ne pas avaler après application sur la muqueuse.

En raison de l'anesthésie locale, tenir compte d'un risque de morsures (lèvres, joues, langue).

En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, la conduite à tenir doit être évaluée à nouveau.

Si la douleur est liée au port d'une prothèse, l'avis du spécialiste dentaire doit être systématiquement requis.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions connues avec la lidocaïne (antiarythmiques, bêta-bloquants), en principe, ne concernent pas l'utilisation par voie locale sur la muqueuse de la cavité buccale.

Cependant, tenir compte d'un risque de passage systémique de la lidocaïne en cas de muqueuse buccale lésée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la lidocaïne appliquée par voie systémique au cours de la grossesse. Il est donc préférable de ne pas utiliser la crème de lidocaïne pendant la grossesse.

Cependant, en cas de parodontite importante ne pouvant être contrôlée par une bonne hygiène buccale, étant donné qu'un passage transplacentaire de la lidocaïne appliquée par voie locale est peu probable, la crème de lidocaïne peut être utilisée sur une courte période et sans dépasser les doses préconisées.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de la crème de lidocaïne est possible au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pas de données particulières.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas d'intolérance à l'un des composants de la crème buccale, des réactions allergiques sont possibles. Ces réactions apparaissent toutefois très rarement.

En cas de surdosage ou de passage systémique, des réactions toxiques peuvent apparaître :
- système nerveux central : nervosité, agitation, tremblements, nystagmus, céphalées, nausées ;
- système respiratoire : tachypnée puis bradypnée, pouvant conduire à l'apnée ;
- système cardiovasculaire : baisse du débit cardiaque et chute de la tension artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation en odonto-stomatologie de cette crème buccale.

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (dans les excipients) pouvant entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions et, en particulier, en cas d'antécédents d'épilepsie.

En cas de passage systémique, des manifestations de toxicité neurologique, respiratoire ou cardiovasculaire (déjà décrites) peuvent apparaître.

Elles doivent être traitées en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Anesthésique local à usage dentaire (code ATC : N01BB02).

La lidocaïne est un anesthésique local du groupe des amino-amides, dont l'effet est rapide et de longue durée. Le mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de l'influx nerveux par fixation de la molécule activée sur un récepteur spécifique du canal sodique dans la membrane qui entoure la fibre nerveuse.

L'effet apparaît au bout d'une minute et persiste environ une heure, car la libération à partir des excipients est légèrement retardée.

Les excipients comportent des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application locale, l'absorption de la lidocaïne est limitée. Toutefois, certains endroits de la muqueuse buccale peuvent être plus perméables que d'autres. La

vitesse de résorption dépend de l'état de vascularisation.
Le métabolisme de la lidocaïne est hépatique et son élimination est urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La dose sans effet toxique de la lidocaïne administrée par voie IM chez la souris est de 4 mg/kg.
Un effet mutagène d'un métabolite actif (2,6-xylidine) a été mis en évidence chez le rat à partir de tests effectués in vitro avec des doses élevées aux concentrations toxiques.
Au cours d'études de carcinogénicité avec exposition transplacentaire et exposition postnatale à ce même métabolite, appliqué à des doses élevées pendant 2 ans chez le rat, des tumeurs bénignes et malignes ont été observées dans la cavité nasale.
Ces données imposent qu'un traitement par la lidocaïne, même local, ne soit pas administré sur une longue période et au-delà des doses préconisées.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935279897 (1999, RCP rév 15.05.09).
Prix : 3,52 € (tube de 10 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire KREUSSLER PHARMA
18, av Parmentier. 75011 Paris
Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06

DYNEXANgival ®
lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème buccale à 1 % (blanche) : Tube de 10 g.

COMPOSITION *p 1 g*

Lidocaïne (DCI) chlorhydrate .... 10 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, dioxyde de titane (E 171), eau purifiée, galactomannane du guar, glycérol, paraffine liquide, saccharine sodique, silice colloïdale anhydre, thymol, vaseline blanche, arôme (huiles essentielles de fruit de fenouil amer, d'anis étoilé, de menthe partiellement démentholée, de menthe poivrée).

DC INDICATIONS

Douleur due à des lésions bénignes des muqueuses buccales et gingivales : aphtes, blessures traumatiques et prothétiques, irritation des gencives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
Usage local strict. Application buccale et gingivale.
Appliquer 0,2 g de crème (un petit pois) sur le doigt propre et masser doucement le point douloureux pour bien répartir la crème sur la zone à traiter.
- Adulte : l'application pourra être renouvelée 4 à 6 fois par jour.
- Enfant de plus de 6 ans : l'application pourra être renouvelée 2 à 3 fois par jour.

La durée de traitement ne doit pas dépasser 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en particulier à la lidocaïne ou aux anesthésiques locaux en général.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans.
Respecter les conseils d'administration et de posologie.
Ne pas avaler après administration sur la muqueuse.
En raison de l'anesthésie locale, tenir compte du risque de morsure (lèvres, joue, langue).
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, la conduite à tenir doit être évaluée à nouveau.
Liées aux excipients : En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer des réactions cutanées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les interactions connues avec la lidocaïne (anti-arythmiques, bêtabloquants), en principe, ne concernent pas l'utilisation par voie locale sur les muqueuses de la cavité buccale.
Cependant, tenir compte d'un risque de passage systémique de la lidocaïne en cas de muqueuse buccale lésée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la lidocaïne appliquée par voie systémique au cours de la grossesse. Il est donc préférable de ne pas utiliser la crème de lidocaïne pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'utilisation de la crème de lidocaïne est possible au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas d'intolérance à l'un des composants de la crème buccale, des réactions allergiques sont possibles (urticaire localisé, dermatite de contact, choc anaphylactique).
La fréquence de tous les symptômes rapportés est en général très rare, y compris les cas isolés (< 0,01%).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation en stomatologie.
Cette crème contient une faible quantité de dérivés terpéniques dans les excipients (huiles essentielles de fruit de fenouil amer, d'anis étoilé, de menthe partiellement démentholée et de menthe poivrée) pouvant entraîner, à des doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions et en particulier, en cas d'antécédents d'épilepsie.
En application locale, les effets systémiques sont très rares. Cependant, en cas de surdosage et de passage systémique, des réactions toxiques ne peuvent être exclues :
- système nerveux : nervosité, agitation, tremblements, nystagmus, céphalées, nausées ;
- système respiratoire : tachypnée puis bradypnée pouvant conduire à l'apnée ;
- système cardiovasculaire : baisse du débit cardiaque et chute de la tension artérielle.

Elles doivent être traitées en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique local, à usage dentaire (code ATC : N01BB02).
La lidocaïne est un anesthésique local du groupe des amino-amides, dont l'effet est rapide et de longue durée. Le mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de l'influx nerveux par fixation de la molécule activée sur un récepteur spécifique du canal sodique dans la membrane qui entoure la fibre nerveuse.
L'effet paraît au bout d'une minute et persiste environ une heure, car la libération à partir de l'excipient est légèrement retardée.
Les excipients contenant des dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application locale, l'absorption de la lidocaïne est limitée. Toutefois, certains endroits de la muqueuse buccale peuvent être plus perméables que d'autres. La vitesse de résorption dépend de l'état de vascularisation de la muqueuse.
Le métabolisme de la lidocaïne est hépatique et son élimination est urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La dose sans effet toxique de la lidocaïne administrée par voie IM chez la souris est de 4 mg/kg.
Un effet mutagène d'un métabolite actif (2,6-xylidine) a été mis en évidence chez le rat à partir de tests effectués in vitro avec des doses élevées aux concentrations toxiques.
Au cours d'études de carcinogénicité avec exposition transplacentaire et exposition postnatale à ce même métabolite, appliqué à des doses élevées pendant 2 ans chez le rat, des tumeurs bénignes et malignes ont été observées dans la cavité nasale.
Ces données imposent qu'un traitement par la lidocaïne, même local, ne doit pas être administré sur une longue période et au-delà des doses préconisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après première ouverture : A conserver maximum 3 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949875528 (2010).
Non remb Séc soc.

Laboratoire KREUSSLER PHARMA
18, av Parmentier. 75011 Paris
Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06

DYSPORT ®
300 et 500 unités Speywood
toxine botulinique type A

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable (SC, IM) : Flacons, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Toxine botulinique type A
(complexe toxine-
hémagglutinine BoTX-A) .... 300 ou 500 U Speywood*
Excipients (communs) : solution d'albumine humaine à 20 %, lactose monohydraté.
Après reconstitution de la poudre pour solution injectable à 300 unités Speywood, 1 flacon contient 200 U Speywood/ml (dans un volume de 1,5 ml) ou 500 U Speywood/ml (dans un volume de 0,6 ml).
* Une unité Speywood correspond à la DL 50 chez la souris par voie intrapéritonéale.
Les unités Speywood de Dysport sont spécifiques à la préparation et ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique.

DC INDICATIONS

Adulte :
- Blépharospasme.
- Spasme hémifacial.
- Torticolis spasmodique.
- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Enfant à partir de 2 ans :
- Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs.
  Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...)

NB : Dysport doit être administré par des médecins ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Recommandations générales :
- Les doses recommandées de Dysport sont spécifiques de la préparation et ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques A. Elles sont exprimées en unités Speywood (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Un intervalle minimum de 12 semaines entre deux séances d'injection doit être respecté.
- Dysport doit être uniquement administré par des médecins ayant été formés de façon appropriée.
- Une aiguille stérile de 23 ou 25 gauge doit être utilisée pour réaliser l'injection.
- En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face, il est recommandé de réduire la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Blépharospasme et spasme hémifacial :
Préparation du produit :
A l'aide d'une aiguille stérile, introduire dans le flacon 1,5 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 300 U Speywood) ou 2,5 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 500 U Speywood) : cf Modalités manipulation/élimination. On obtient ainsi une solution limpide contenant 200 unités Speywood/ml de substance active.
Posologie et mode d'administration :
- Posologie :
  Dans le traitement du blépharospasme, la toxine botulinique est habituellement injectée dans les muscles suivants : *orbicularis oculi*, *corrugator* et *procerus*. Le traitement standard implique 4 sites d'injection autour de chacun des yeux dont 2 injections au niveau des paupières supérieures, l'une médiane et l'autre latérale, à proximité du canthus.
  Dans le traitement du spasme hémifacial, les muscles injectés par la toxine botulinique sont très similaires à ceux injectés pour traiter un blépharospasme et incluent le plus souvent l'*orbicularis occuli* et le *corrugator* (parmi d'autres muscles de la face).
  Habituellement, lors de la première séance d'injection pour le traitement d'un spasme hémifacial, seules les régions péri-oculaires sont injectées.
  Même si le spasme hémifacial affecte la région inférieure de la face, seuls les muscles de la région supérieure de la face sont injectés lors de la première séance car il est admis que cela peut être suffisant pour contrôler les spasmes affectant la région inférieure de la face.
  Une étude clinique de recherche de doses pour le traitement du blépharospasme essentiel et bénin a montré que l'injection d'une dose de 40 unités de Dysport par œil est significativement efficace. L'injection d'une dose de 80 unités par œil engendre un effet de plus longue durée. Cependant, l'incidence des événements indésirables et plus particulièrement du ptosis est dose-dépendante. Lors du traitement d'un blépharospasme ou d'un spasme hémifacial, la dose maximale injectée ne doit pas excéder une dose totale de 120 unités par œil.
  Une injection de 10 unités (0,05 ml) dans la partie interne (médiane) et de 10 unités (0,05 ml) dans la partie externe (latérale) de la jonction entre les zones préseptales et orbitales de chacun des deux muscles orbiculaires, supérieur (3 et 4) et inférieur (5 et 6), de chaque œil doit être réalisée. Afin de réduire le risque de ptosis, les injections à proximité du muscle élévateur de la paupière supérieure doivent être évitées.

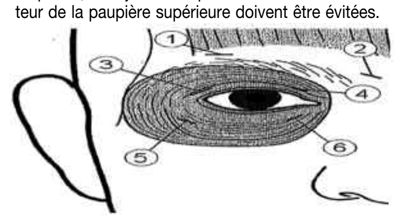

  Lors de l'injection dans la paupière supérieure, l'aiguille doit être orientée de telle sorte que l'on évite le centre de la paupière, partie où s'insère le muscle releveur de la paupière. Le diagramme ci-dessus aide à repérer les points d'injection.
  Les injections doivent être renouvelées approximativement toutes les 12 semaines ou dès que nécessaire pour éviter la réapparition des symptômes, mais elles ne doivent pas être répétées plus fréquemment que toutes les 12 semaines.
  Pour les injections ultérieures, si la réponse observée à la dose initiale est insuffisante, la dose injectée par œil peut être augmentée comme suit : 60 unités (10 unités [0,05 ml] dans la partie interne et 20 unités [0,1 ml] dans la partie externe) ; 80 unités (20 unités [0,1 ml] dans la partie interne et 20 unités [0,1 ml] dans la partie externe) ou jusqu'à 120 unités (20 unités [0,1 ml] dans la partie interne et 40 unités [0,2 ml] dans la partie externe) au-dessus et en-dessous de chaque œil selon la manière décrite précédemment.
  D'autres sites, localisés dans le muscle *frontalis*, au-dessus du sourcil (1 et 2), peuvent également être injectés si les spasmes gênent la vision.
  Dans le cas de blépharospasme unilatéral, les injections devront être limitées à l'œil atteint. Les patients atteints de spasme hémifacial doivent être traités de la même façon que lors de la prise en charge d'un blépharospasme unilatéral. Les doses recommandées sont applicables à l'adulte quel que soit son âge, y compris le sujet âgé.
  Chez l'enfant : la tolérance et l'efficacité de Dysport dans le traitement du blépharospasme et du spasme hémifacial chez l'enfant n'ont pas été démontrées.
- Mode d'administration :
  Dysport est administré par injection par voie sous-cutanée dans les parties interne (médiane) et externe (latérale) de la jonction entre les zones préseptales et orbitales de chacun des deux muscles orbiculaires (supérieur et inférieur) des yeux.

Torticolis spasmodique :
Préparation du produit :
A l'aide d'une aiguille stérile, introduire dans le flacon 0,6 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 300 U Speywood) ou 1 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 500 U Speywood) : cf Modalités manipulation/élimination. On obtient ainsi une solution limpide contenant 500 unités Speywood/ml de substance active.
Posologie et mode d'administration :
- Posologie :
  Les doses recommandées pour le traitement du torticolis sont applicables à l'adulte, quel que soit son âge, à condition qu'il présente un poids normal et qu'il ne présente pas de signe de réduction de la masse musculaire du cou. L'injection d'une dose plus faible est recommandée chez le patient présentant un poids sensiblement insuffisant ou chez le sujet âgé, chez lequel peut exister une réduction de la masse musculaire.
  La dose initiale recommandée est de 500 unités par patient (soit 1 ml, pour la dilution de 1 flacon de 300 unités dans 0,6 ml ou la dilution de 1 flacon de 500 unités dans 1 ml).
  Cette dose ne doit jamais excéder 1000 unités par patient et par séance d'injection.
  La dose totale doit être répartie entre les 2 ou 3 muscles cervicaux les plus actifs (le plus souvent : sterno-cléido-mastoïdien, splénius, trapèze ou angulaire).
  Afin de minimiser le risque de dysphagie, le muscle sterno-cléido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale et la dose initiale pour ce muscle ne doit pas dépasser 150 unités (soit 0,3 ml).
  Le clinicien est libre de déterminer, avec ou sans guidage électromyographique (EMG), les muscles les plus actifs et le nombre de sites à injecter par muscle. Pour chaque muscle, la dose sera répartie en 2 ou 3 sites.
  Lors des injections ultérieures, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et des effets indésirables observés. L'injection de doses comprises entre 250 et 1000 unités est recommandée bien que l'injection des doses les plus fortes puisse être associée à une augmentation de la survenue d'effets indésirables, en particulier la dysphagie.
  Les séances d'injection doivent être répétées environ toutes les 16 semaines ou dès que nécessaire pour maintenir l'effet recherché, mais pas plus fréquemment que toutes les 12 semaines.
  En cas de forme rotationnelle de torticolis : répartir la dose de 500 unités en injectant 350 unités dans le muscle splénius de la tête, de façon ipsilatérale à la rotation, dans la direction de l'axe menton/tête, et 150 unités dans le muscle sternomastoïdien, de façon controlatérale à l'axe de rotation.
  En cas de latérocolis, répartir la dose de 500 unités en injectant 350 unités dans le splénius ipsilatéral de la tête et 150 unités dans le sternomastoïdien ipsilatéral. Si une élévation de l'épaule est associée, une injection dans le trapèze ipsilatéral ou dans le muscle angulaire de l'omoplate pourrait être requise dans les cas d'hypertrophie visible du muscle ou des résultats de l'électromyogramme.
  Quand l'injection de 3 muscles est nécessaire, répartir la dose de 500 unités comme suit : 300 unités dans le muscle splénius de la tête, 100 unités dans le sternomastoïdien et 100 unités dans le troisième muscle.
  En cas de rétrocolis, répartir la dose de 500 unités en injectant 250 unités dans chacun des splénius de la tête. Les injections bilatérales dans le muscle splénius de la tête peuvent augmenter le risque de faiblesse musculaire au niveau du cou.
  Dans les autres formes de torticolis, l'identification des muscles les plus actifs est très dépendante de l'expertise du spécialiste et de l'EMG. L'EMG devrait être utilisé dans le diagnostic de toutes les formes complexes de torticolis, lors d'une réévaluation après

échec des injections dans les formes non complexes de torticolis et pour guider les injections dans les muscles profonds ou chez les patients en surpoids chez lesquels les muscles du cou sont peu palpables.
Chez l'enfant : la tolérance et l'efficacité de Dysport dans le traitement du torticolis chez l'enfant n'ont pas été démontrées.
- Mode d'administration :
Dysport est injecté par voie intramusculaire comme détaillé ci-dessus.

Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte :
Préparation du produit :
A l'aide d'une aiguille stérile, introduire dans le flacon 0,6 ml ou 1,5 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 300 U Speywood) ou 1 ml ou 2,5 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 500 U Speywood) [en fonction du volume du muscle cible] : cf Modalités manipulation/élimination. On obtient ainsi une solution limpide contenant 500 ou 200 unités Speywood/ml de substance active.
Posologie et mode d'administration :
- Posologie :
La posologie exacte, le volume de dilution et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.
En cas de traitement de la spasticité affectant soit les membres supérieurs, soit les membres inférieurs, la posologie et les conditions d'administration sont telles que décrites pour chaque indication considérée individuellement.
En cas de traitement de la spasticité affectant à la fois les membres supérieurs et les membres inférieurs au cours de la même séance d'injection, la dose totale administrée ne doit pas excéder 1500 unités.
  - En cas de spasticité du membre inférieur chez l'adulte :
  La dose maximale est de 1500 unités, répartie entre les muscles gastrocnémien (*gastrocnemius*) et soléaire (*soleus*), bien que des injections dans le jambier postérieur (*tibialis posterior*) ou dans d'autres muscles du membre inférieur doivent aussi être considérées si nécessaire.
  - En cas de spasticité du membre supérieur chez l'adulte :
  La dose recommandée est de 1000 unités, répartie entre les 5 muscles suivants : fléchisseur profond des doigts (*flexor digitorum profondus*), fléchisseur superficiel des doigts (*flexor digitorum superficialis*), cubital antérieur (*flexor carpi ulnaris*), grand palmaire (*flexor carpi radialis*) et biceps brachial (*biceps brachii*).
Tous les muscles, excepté le biceps brachial, seront injectés en un seul site alors que le biceps brachial sera injecté en 2 sites. La répartition recommandée des doses (en unités) est détaillée ci-dessous.
En cas de traitement de la spasticité affectant à la fois les membres supérieurs et inférieurs, tout en veillant à ne pas dépasser la dose maximale de 1500 unités, la répartition des doses par muscle est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Muscle	Dose(1) par muscle (unité Speywood) : Nombre de sites(2) d'injection par muscle
Biceps brachii (biceps brachial)	300-400 : 2 sites
Flexor digitorum profundus (fléchisseur profond des doigts)	150 : 1 site
Flexor digitorum superficialis (fléchisseur superficiel des doigts)	150-250 : 1 site
Flexor carpi ulnaris (cubital antérieur)	150 : 1 site
Flexor carpi radialis (grand palmaire)	150 : 1 site
Gastrocnemius (gastrocnémien)	250-750 : 1 à 2 sites
Soleus (soléaire)	250-750 : 1 à 2 sites
Tibialis posterior (jambier postérieur)	200-350 : 1 à 2 sites
Flexor digitorum longus (fléchisseur commun des orteils)	150-300 : 1 à 2 sites
Adductor (adducteurs)	500-1500 : 1 à 2 sites

(1) Il conviendra d'utiliser une dose initiale moindre pour éviter l'apparition d'une faiblesse musculaire excessive des muscles concernés, par exemple chez les patients dont les muscles à traiter sont peu développés ou encore chez les patients qui nécessitent une injection concomitante dans un autre groupe musculaire.
(2) Le nombre de sites dépend du volume du muscle injecté.
- Mode d'administration :
Utiliser une seringue de 1 ml ou de 5 ml en fonction du volume total à injecter.
Le produit doit être injecté par voie intramusculaire.
Le site d'injection sera déterminé soit par guidage électromyographique (notamment pour les muscles profonds), soit grâce à un repérage par stimulodétection musculaire.
Toutefois, en raison de la difficulté technique du guidage électromyographique, l'injection du jambier postérieur nécessite une formation et une compétence particulière du médecin injecteur.
La dose initiale doit être diminuée si des signes suggèrent que cette dose pourrait engendrer une faiblesse excessive des muscles injectés, par exemple chez les patients dont les muscles à traiter sont petits ou n'incluent pas le biceps brachial, ou chez les patients qui nécessitent des injections concomitantes dans d'autres groupes musculaires.
L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection.
Les séances d'injection pourront être répétées si besoin pour maintenir l'effet clinique recherché, mais seront toujours espacées d'au moins 12 semaines.
Chez l'enfant : l'efficacité et la tolérance de Dysport dans le traitement de la spasticité affectant à la fois les membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant n'ont pas été démontrées.

Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans :
Préparation du produit :
A l'aide d'une aiguille stérile, introduire dans le flacon 0,6 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 300 U Speywood) ou 1 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (Dysport 500 U Speywood) : cf Modalités manipulation/élimination. On obtient ainsi une solution limpide contenant 500 unités Speywood/ml de substance active.
Posologie et mode d'administration :
- Posologie :
Le traitement doit être adapté en fonction de l'état clinique de chaque patient.
Chez les enfants recevant une injection du produit pour la première fois, il conviendra d'être prudent, la dose initiale ne devant pas dépasser 10 unités/kg en cas d'injections unilatérales, et 20 unités/kg en cas d'injections bilatérales (sans dépasser une dose totale de 1000 unités/patient). La dose doit être répartie entre les différents muscles spastiques du membre inférieur (par exemple, les muscles du mollet, les ischiojambiers ou les adducteurs de la hanche).
En cas d'injection des seuls muscles jumeaux, la posologie initiale recommandée est de 5 unités/kg de poids, dans chacun des deux chefs musculaires du muscle *gastrocnemius* (jumeaux).
La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque patient en fonction de la taille, du nombre et de l'emplacement des muscles impliqués, de la sévérité de la spasticité et de la présence d'une faiblesse musculaire localisée.
La posologie devra être réduite chez les enfants :
- présentant des comorbidités associées, notamment troubles préexistants de la déglutition ou respiratoires ;
- dont les muscles à traiter sont peu développés ;
- qui nécessitent une injection multisite ;
- qui bénéficient d'injections sous anesthésie générale.

Dans tous les cas, lors du choix de la dose, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque devra être envisagée, afin de réduire le risque d'effets indésirables, notamment le risque de diffusion de la toxine à distance du site d'administration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Lors des séances suivantes, la dose utilisée devra être adaptée avec une extrême précaution en fonction de la réponse au traitement précédent, sans dépasser 15 unités/kg en cas d'injections unilatérales, et jusqu'à une dose totale maximale de 30 unités/kg en cas d'injections bilatérales (sans dépasser 1000 unités par patient).
La dose totale administrée au cours d'une séance d'injection ne doit jamais dépasser 1000 unités ou 30 unités/kg (la plus faible de ces 2 doses).
Le tableau ci-dessous fournit des directives pour l'injection de Dysport dans le traitement de la spasticité chez les enfants âgés de 2 ans et plus :

Muscle	Dose par muscle (unité Speywood)	Dose maximale par séance
Gastrocnemius (gastrocnémien), soleus (soléaire) et tibialis posterior (jambier postérieur)	3 à 15 U/kg	*1re séance :* - inj unilatérale : 10 U/kg - inj bilatérale : 20 U/kg *Séances suivantes :* - inj unilatérale : 15 U/kg - inj bilatérale : 30 U/kg ou - 1000 unités par patient ou - 250 unités par site d'injection
Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius (ischiojambiers et sartorius)	3 à 15 U/kg	
Adductor magnus/longus/brevis (adducteurs)	3 à 15 U/kg	
Rectus femoris, vastus medialis, vastus intermedius, vastus lateris (quadriceps)	3 à 15 U/kg	

- Mode d'administration :
L'administration s'effectue par voie intramusculaire en 1 ou 2 points d'injection par muscle du membre inférieur spastique.
Le guidage électromyographique doit être utilisé pour repérer les muscles les plus actifs.
L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection.
Les séances d'injection doivent être répétées en fonction de la durée de l'effet clinique. Elles doivent être espacées d'au moins 3 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La concentration de la solution reconstituée de Dysport est exprimée en unités Speywood.
Étant donné l'absence d'harmonisation des systèmes d'unités pour les différentes toxines botuliniques commercialisées, il est nécessaire de faire preuve d'une extrême prudence au cas où le passage d'une toxine botulinique d'un laboratoire pharmaceutique à la toxine botulinique d'un autre laboratoire pharmaceutique s'avérerait nécessaire.

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients traités à dose thérapeutique peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Le risque de survenue de tels effets indésirables peut être réduit en ayant recours à la plus faible dose efficace et en ne dépassant pas la dose maximale recommandée.
De très rares cas de décès faisant parfois suite à une dysphagie, une pneumopathie (incluant de façon non limitative : dyspnée, insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire) et/ou chez des patients ayant une asthénie significative ont été rapportés après traitement par la toxine botulinique de type A ou B.
Dysport doit être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents de troubles de la déglutition ou de troubles respiratoires car la diffusion de la toxine dans les muscles impliqués peut aggraver ces troubles. Une pneumopathie d'inhalation a été observée dans de rares cas et représente un risque chez les patients présentant des troubles respiratoires chroniques.
Dysport doit être utilisé uniquement avec prudence et sous étroite surveillance médicale chez les patients présentant un déficit marqué de la transmission neuromusculaire (exemple : myasthénie grave) clinique ou infraclinique. Ces patients peuvent présenter une sensibilité accrue aux produits tels que Dysport, pouvant conduire à une faiblesse excessive des muscles.
Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas de troubles de la déglutition, de troubles du langage ou de troubles respiratoires.
La posologie et la fréquence d'administration recommandées ne doivent pas être dépassées.
Dysport ne doit pas être administré pour traiter la spasticité d'un patient présentant une contracture fixe.
Dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant, Dysport ne peut être utilisé que chez l'enfant âgé de 2 ans ou plus.
Comme pour toute injection intramusculaire, Dysport ne doit être injecté que si strictement nécessaire chez les patients présentant des temps de saignement allongés ou une infection/inflammation au niveau du site d'injection.
Dysport ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une même séance d'injection. Toute fraction de solution restante doit être éliminée conformément aux instructions pour l'élimination et la manipulation (cf Modalités manipulation/élimination).
Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit, ainsi que pour l'inactivation et l'élimination de la solution reconstituée non utilisée (cf Modalités manipulation/élimination).
Ce produit contient une faible quantité d'albumine humaine. Le risque de transmission d'une infection virale ne peut être totalement exclu après utilisation de sang humain ou de dérivés sanguins.
La formation d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique a été rarement observée chez les patients traités par Dysport. Au plan clinique, la présence d'anticorps neutralisants est suspectée en cas de diminution de la réponse au traitement et/ou de la nécessité d'augmenter constamment les doses.
L'existence d'antécédents d'atteinte neurogène de la face (paralysie faciale, polyradiculonévrite) nécessite, lors de la première injection, d'utiliser des doses égales au quart de la dose recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
Les patients souffrant de blépharospasme peuvent avoir été sédentaires pendant un très long moment. En conséquence, lors d'un traitement par la toxine botulinique, il est nécessaire de leur conseiller une reprise d'activité progressive.
La diminution du clignement due à l'injection de la toxine botulinique dans le muscle orbiculaire peut conduire à une exposition prolongée de la cornée, à une lésion épithéliale persistante et à une ulcération de la cornée, en particulier chez les patients ayant présenté une paralysie faciale. Dans ce cas, des mesures préventives et curatives doivent être prises.
Dans la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une infirmité motrice cérébrale, une évaluation fonctionnelle initiale précise doit être effectuée en milieu spécialisé. Elle permet :
- d'évaluer la pertinence de l'indication : spasticité prédominante ; absence de faiblesse musculaire parfois masquée par l'hypertonie. Cette faiblesse pourrait être aggravée par une injection de toxine botulinique ; absence de rétraction fixée importante ou de cicatrice postchirurgicale rendant inutile une injection de toxine botulinique ;
- de déterminer les différentes composantes du traitement (kinésithérapie, port d'attelles...) ;
- d'adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
L'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par d'autres médicaments (aminoglycosides, curares, anticholinestérasiques, etc.) interférant directement ou indirectement sur la transmission neuromusculaire, l'utilisation de tels médicaments doit se faire avec prudence chez les patients traités par toxine botulinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la grossesse, le développement fœtal/embryonnaire, la parturition ou le développement postnatal, excepté à des doses très élevées, toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique). Les données relatives à l'utilisation du complexe toxine botulinique de type A-hémaglutinine chez la femme enceinte sont limitées.
Dysport ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf si le bénéfice attendu justifie le risque encouru par le fœtus.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel du complexe toxine botulinique de type A-hémaglutinine n'est pas connu. L'utilisation du complexe toxine botulinique de type A-hémaglutinine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les risques de faiblesse musculaire et de trouble de la vision peuvent, s'ils se manifestent, altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Général :
Affections du système nerveux :
- Rare : amyotrophie névralgique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit.
- Rare : rash.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : faiblesse généralisée, fatigue, syndrome pseudogrippal et douleur/hématome au point d'injection.

Blépharospasme et spasme hémifacial :
Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités avec Dysport pour un blépharospasme ou un spasme hémifacial.
Affections du système nerveux :
- Fréquent : faiblesse des muscles de la face.
- Peu fréquent : paralysie faciale.

Affections occulaires :
- Très fréquent : ptosis.
- Fréquent : diplopie, sécheresse oculaire, larmoiement.
- Rare : ophtalmoplégie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : œdème palpébral.
- Rare : entropion.

Les effets indésirables peuvent survenir suite à une injection profonde ou mal localisée de Dysport entraînant une paralysie temporaire des muscles proches du site d'injection.
Torticolis spasmodique :
Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Dysport pour un torticolis spasmodique.
Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, sensations vertigineuses, parésie faciale.

Affections oculaires :
- Fréquent : vision trouble, baisse de l'acuité visuelle.
- Peu fréquent : diplopie, ptosis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dysphonie, dyspnée.
- Rare : aspirations du contenu gastro-intestinal dans les voies respiratoires (fausse route).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : dysphagie, sécheresse de la bouche.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : faiblesse musculaire.
- Fréquent : douleur cervicale, douleur musculosquelettique, myalgie, douleurs distales, raideur musculosquelettique.
- Peu fréquent : atrophie musculaire, atteinte de la mâchoire.

Les dysphagies sont à priori dose-dépendantes et surviennent le plus souvent après une injection dans le

muscle sterno-cléido-mastoïdien. Un régime alimentaire léger doit être mis en place en attendant la résolution des symptômes.

Traitement symptomatique local de la spasticité affectant les membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte :

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients adultes traités par Dysport pour une spasticité affectant les membres inférieurs.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dysphagie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : faiblesse musculaire du membre inférieur.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : incontinence urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : démarche anormale.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : blessure accidentelle, chute.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients adultes traités par Dysport pour une spasticité affectant les membres supérieurs.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dysphagie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : faiblesse musculaire du membre supérieur.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : blessure accidentelle, chute.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients adultes traités par Dysport pour une spasticité affectant à la fois les membres inférieurs et les membres supérieurs.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dysphagie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : faiblesse musculaire du membre inférieur, faiblesse musculaire du membre supérieur.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : incontinence urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : démarche anormale.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : blessure accidentelle, chute.

Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans :

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les enfants traités par Dysport pour une spasticité affectant les muscles de la jambe suite à une infirmité motrice cérébrale.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : faiblesse musculaire du membre inférieur, douleur musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : incontinence urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : démarche anormale.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : blessure accidentelle due à une chute.

Les blessures accidentelles dues à une chute et les anomalies de la marche peuvent être dues à une faiblesse excessive du muscle traité et/ou à une diffusion locale de Dysport au niveau des autres muscles impliqués dans la marche et l'équilibre.

Depuis la mise sur le marché, des cas possibles de diffusion de la toxine ont été rapportés chez des enfants présentant des troubles associés à une infirmité motrice cérébrale. Généralement, la dose utilisée dans ces cas était au-dessus de celle recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).

Expérience post-commercialisation :

Le profil d'effets indésirables rapportés au laboratoire après commercialisation est cohérent avec la pharmacologie du produit et reflète le profil observé pendant les études cliniques. Des cas sporadiques d'hypersensibilité ont été rapportés.

Les effets indésirables résultant de la diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été très rarement observés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, qui peuvent être fatales).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses excessives peuvent provoquer à distance de profondes paralysies neuromusculaires.

Un surdosage peut augmenter le risque que la neurotoxine pénètre dans la circulation sanguine et peut conduire à des complications associées au syndrome botulinique (exemple : dysphagie et dysphonie). Une réanimation respiratoire peut être nécessaire si des doses excessives provoquent une paralysie des muscles respiratoires. Il n'existe pas d'antidote spécifique. On n'attend pas d'effet bénéfique de l'antitoxine et des soins médicaux généraux doivent être conseillés.

Dans le cas d'un surdosage, le patient doit être placé sous surveillance médicale pour rechercher les signes et/ou symptômes de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire.

Un traitement symptomatique doit être mis en place si nécessaire.

Les symptômes de surdosage ne se manifestent pas obligatoirement juste après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion orale accidentelle, le patient doit être placé sous surveillance médicale pendant plusieurs semaines afin de rechercher les signes et/ou symptômes de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres myorelaxants à action périphérique (code ATC : M03AX01).

La toxine botulinique A est produite par *Clostridium botulinum*.

Elle bloque la libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire, entraînant une dégénérescence des terminaisons nerveuses, et donc une paralysie.

Ce blocage est définitif, mais l'existence de phénomènes de repousse axonale explique le caractère réversible des paralysies induites par les injections de toxine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'effet clinique apparaît 48 heures après l'injection. Il est maximal 8 à 15 jours plus tard.

La durée d'action varie entre 2 et 6 mois.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation du produit :

Il est impératif que Dysport ne soit utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une séance seule.

- La préparation du produit doit être réalisée dans un local approprié et par du personnel expérimenté afin de minimiser le risque d'incident lors de la manipulation.
- Pour reconstituer Dysport, utiliser une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Aspirer une quantité de solvant adaptée à la dilution souhaitée dans une seringue de taille adéquate.
- Après avoir nettoyé à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc, introduire lentement ce solvant dans le flacon à température ambiante et mélanger doucement pour en dissoudre le contenu, en évitant la formation de bulles susceptibles de dénaturer le produit.
- On obtient ainsi une solution reconstituée limpide à la concentration souhaitée, exprimée en unités Speywood.

Toute fraction de solution restante doit être éliminée de manière appropriée.

Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de la toxine botulinique :

La toxine est fournie et doit être utilisée à des doses thérapeutiques. Chaque flacon correspond à une dose inférieure au 1/200e de la dose létale par voie parentérale chez l'homme. En cas d'incident lors d'une manipulation du produit, qu'il soit à l'état lyophilisé ou reconstitué, les mesures appropriées décrites ci-dessous doivent être mises en route immédiatement.

La toxine botulinique est très sensible à la chaleur et à certains agents chimiques.

Toute projection doit être essuyée :

- soit avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) en cas de produit lyophilisé ;
- soit avec un matériel absorbant sec en cas de produit reconstitué.

Les surfaces contaminées seront nettoyées avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel), puis séchées.

En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus, ramasser soigneusement les particules de verre et essuyer le produit, en évitant les coupures cutanées.

En cas de projection cutanée, laver avec une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) puis rincer abondamment à l'eau.

En cas de projection oculaire, rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire.

En cas de blessure du manipulateur (coupure, autopiqûre), procéder comme ci-dessus et prendre les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

Recommandation pour l'élimination du matériel contaminé :

- Les aiguilles, les seringues et les flacons, qui ne doivent pas être vidés, seront placés, après usage, dans des containers adaptés qui devront être incinérés.
- Le matériel contaminé (tissu absorbant, gants, débris d'ampoule) doit être placé dans un sac intraversable et éliminé par incinération.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400957764906 (2010, RCP rév 10.02.16) 300 U Speywood.
3400955810599 (1993, RCP rév 22.02.16) 500 U Speywood.

Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

E

EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES LAVOISIER ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour préparation injectable :
Ampoules (PP) de 20 ml, boîte de 10.
Ampoules (verre) de 2 ml, 5 ml, 10 ml et 20 ml, boîtes de 10.
Flacons (verre) de 250 ml, 500 ml et 1000 ml, boîtes unitaires.
Flacons (PE) de 500 ml et 1000 ml, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers :
Ampoules (PP) de 5 ml, boîte de 100.
Ampoules (PP) de 10 ml, boîtes de 10 et de 100.
Ampoules (verre) de 2 ml, boîte de 100.
Ampoules (verre) de 10 ml, boîte de 100.
Ampoules (PP) de 20 ml, boîte de 50.
Flacons (verre) de 50/125 ml et 100/125 ml, boîtes de 24.
Flacons (verre) de 200/250 ml, 250 ml et 500 ml, boîtes de 12.
Flacons (verre) de 1000 ml, boîte de 6.
Flacons (PE) de 500 ml et 1000 ml, boîtes de 10.

COMPOSITION

Eau pour préparations injectables qs.

DC INDICATIONS

Dilution ou dissolution extemporanée de préparations destinées à être administrées par voie parentérale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie et le mode d'administration sont fonction des spécialités dissoutes dans l'eau pour préparations injectables.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ne pas injecter seule.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'eau pour préparations injectables étant une solution hypotonique, destinée à la préparation de solution pour administration parentérale, elle ne doit pas être injectée seule.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La préparation du mélange doit se faire extemporanément avec du matériel stérile et dans des conditions d'asepsie rigoureuses.
Avant emploi, vérifier la limpidité de la solution.
Pour les flacons : avant emploi, vérifier l'intégrité du bouchage et désinfecter le bouchon.

DC INTERACTIONS

Avant dissolution d'un médicament, vérifier sa solubilité et/ou sa stabilité dans l'eau.
Dans le cas d'un mélange de plusieurs principes actifs, vérifier la compatibilité entre eux.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les risques lors de l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante sont déterminés par la nature des spécialités pharmaceutiques ajoutées.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont liés au(x) médicament(s) à dissoudre ou à diluer : se référer à la notice accompagnant chaque médicament à ajouter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'injection d'eau pour préparations injectables par voie intraveineuse peut être responsable d'une hémolyse si celle-ci est administrée seule.
La nature de l'additif déterminera la survenue éventuelle d'autres effets indésirables.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hémolyse peut survenir après la perfusion de grandes quantités de solutions hypotoniques avec de l'eau pour préparations injectables comme diluant.
Les signes et les symptômes de surdosage seront également liés à la nature des médicaments ajoutés.
En cas de surdosage accidentel, le traitement doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une observation des signes et des symptômes liés aux médicaments administrés.

PP PHARMACODYNAMIE

Solvant et diluant (V : divers).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'eau pour préparations injectables étant seulement un vecteur pour l'administration d'une ou plusieurs spécialité(s) pharmaceutique(s) additive(s), les données de sécurité préclinique de la solution à utiliser dépendront de la nature du médicament additif.

DP INCOMPATIBILITÉS

Certains médicaments peuvent être incompatibles. Les médicaments connus pour être incompatibles ne doivent pas être utilisés.
Avant tout ajout de médicaments, vérifier :
- s'ils sont solubles dans l'eau pour préparations injectables,
- s'ils sont stables au pH de l'eau pour préparations injectables,
- s'ils sont compatibles entre eux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
Avant ouverture :
- Flacons et ampoules en verre : 5 ans.
- Ampoules en polypropylène : 3 ans.
- Flacons en polyéthylène : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939482774 (2009) 10 amp PP de 20 ml.
3400936111295 (1996) 10 amp verre de 2 ml.
3400956462674 (1996) 100 amp verre de 2 ml.
3400936111356 (1996) 10 amp verre de 5 ml.
3400957533427 (2009) 100 amp PP de 5 ml.
3400936111417 (1996) 10 amp verre de 10 ml.
3400956462964 (1996) 100 amp verre de 10 ml.
3400939482606 (2010) 10 amp PP de 10 ml.
3400957533595 (2009) 100 amp PP de 10 ml.
3400936162105 (1996) 10 amp verre de 20 ml.
3400957533656 (2009) 50 amp PP de 20 ml.
3400955963516 (1996) 24 fl verre de 50/125 ml.
3400955963684 (1996) 24 fl verre de 100/125 ml.
3400955963745 (1996) 12 fl verre de 200/250 ml.
3400931204954 (1996) 1 fl verre de 250 ml.
3400955349532 (1996) 12 fl verre de 250 ml.
3400931205036 (1996) 1 fl verre de 500 ml.
3400955349471 (1996) 12 fl verre de 500 ml.
3400939096858 (2008) 1 fl PE de 500 ml.
3400939096919 (2008) 10 fl PE de 500 ml.
3400932301898 (1996) 1 fl verre de 1000 ml.
3400955349303 (1996) 6 fl verre de 1000 ml.
3400939097169 (2008) 1 fl PE de 1000 ml.
3400939097220 (2008) 10 fl PE de 1000 ml.
RCP révisés le 17.02.16.
Non remb Séc soc. Collect (sauf 1 flacon PE de 500 ml et 1 flacon PE de 1000 ml).
Modèles hospitaliers : Collect (sauf 12 flacons verre de 200/250 ml et 100 ampoules verre de 2 ml).

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

EBIXA ®
mémantine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (ovale, avec une ligne de sécabilité* ; portant l'inscription « 10 » sur une face et l'inscription « MM » sur l'autre face ; jaune pâle à jaune) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.
Comprimé pelliculé à 20 mg (oblong, ovale, portant l'inscription « 20 » sur une face et l'inscription « MEM » sur l'autre ; rouge pâle à gris-rouge) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 98, sous plaquettes thermoformées prédécoupées (conditionnements unitaires).
Solution buvable à 5 mg/pression (transparente et incolore à légèrement jaunâtre) : Flacon de 50 ml, avec pompe doseuse.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Mémantine (DCI) chlorhydrate	10 mg
ou	20 mg

(soit en mémantine : 8,31 mg/cp à 10 mg ; 16,62 mg/cp à 20 mg)
Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (cp à 20 mg).

Solution buvable :	*p pression**
Mémantine (DCI) chlorhydrate	5 mg

(soit en mémantine : 4,16 mg/pression)
Excipients : sorbate de potassium, sorbitol (E 420), eau purifiée.
Teneur en sorbitol : 100 mg/ml de solution.
Teneur en potassium : 0,5 mg/ml de solution.
* Chaque activation de la pompe (une pression) délivre 0,5 ml de solution.

DC INDICATIONS

Traitement des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel.

POSOLOGIE :
Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.
Adultes :
Progression posologique :
La dose maximale recommandée est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines, en procédant comme suit :
- Semaine 1 (jours 1-7) : le patient doit prendre la moitié d'un comprimé pelliculé de 10 mg ou 0,5 ml de solution (soit 5 mg, équivalant à 1 pression) par jour pendant 7 jours.
- Semaine 2 (jours 8-14) : le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 10 mg ou 1 ml de solution (soit 10 mg, équivalant à 2 pressions) par jour pendant 7 jours.
- Semaine 3 (jours 15-21) : le patient doit prendre un comprimé pelliculé et demi de 10 mg ou 1,5 ml de solution (soit 15 mg, équivalant à 3 pressions) par jour pendant 7 jours.
- À partir de la semaine 4 : le patient doit prendre deux comprimés pelliculés de 10 mg (ou un comprimé pelliculé de 20 mg) ou 2 ml de solution (soit 20 mg, équivalant à 4 pressions) par jour.
- Dose d'entretien : la dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

Personnes âgées :
Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (2 comprimés de 10 mg ou 1 comprimé de 20 mg) ou de 2 ml de solution (équivalant à 4 pressions), comme décrit ci-dessus.
Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg ou de 1 ml de solution (équivalant à 2 pressions). Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg ou de 1 ml de solution (équivalant à 2 pressions).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration d'Ebixa n'est pas recommandée chez ce type de patients.
Enfants et adolescents :
Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Ebixa doit être administré par voie orale une fois par jour et doit être pris à la même heure chaque jour.
Les comprimés pelliculés ou la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.
La solution ne doit pas être versée ou pompée directement dans la bouche à partir du flacon ou de la pompe mais elle doit être dosée dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe (pour des instructions détaillées sur la préparation et la manipulation de la solution buvable, cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La prudence est recommandée chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions, ou chez les patients présentant des facteurs de risque d'épilepsie.
- L'association à d'autres antagonistes NMDA (N-méthyl-D-aspartate) tels que l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphane doit être évitée. Ces composés agissent au niveau des mêmes récepteurs que la mémantine et, par conséquent, les effets indésirables (essentiellement liés au système nerveux central [SNC]) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (cf Interactions).
- Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (cf Pharmacocinétique : Élimination) peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut également être élevé lors d'états d'acidose tubulaire rénale (ATR) ou d'infection urinaire sévère à Proteus.
- Dans la majorité des essais cliniques, les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée étaient exclus. Par conséquent, les données disponibles sont limitées et les patients présentant ces pathologies doivent être étroitement surveillés.
- *Excipients de la solution buvable :* La solution buvable contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Étant donné les effets pharmacologiques et le mode d'action de la mémantine, les interactions suivantes sont possibles :
- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphane (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible d'interaction lié à l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que la cimétidine, la ranitidine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine, qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine, pourraient également interagir avec la mémantine, entraînant une possible augmentation des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du taux de prothrombine ou de l'INR est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

Dans des études de pharmacocinétique (PK) à dose unique chez des sujets sains jeunes, aucune interaction significative entre substances actives n'a été observée entre la mémantine et l'association glibenclamide/metformine ou le donépézil.
Dans une étude clinique chez des sujets sains jeunes, aucun effet significatif de la mémantine sur la pharmacocinétique de la galantamine n'a été observé.
In vitro, la mémantine n'a pas inhibé les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine mono-oxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de la mémantine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement intra-utérin à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (cf Sécurité préclinique). Le risque demeure inconnu pour l'être humain. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :
Il n'a pas été établi si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

FERTILITÉ :
Aucune réaction indésirable de la mémantine n'a été observée sur la fertilité masculine et féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une maladie d'Alzheimer modérée à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, Ebixa exerce une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; les patients ambulatoires doivent donc être avertis de prendre des précautions particulières.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Ebixa et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Ebixa ne différait pas de celle du placebo ; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe Ebixa par rapport au

groupe placebo ont été : sensations vertigineuses (6,3 % *vs* 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % *vs* 3,9 %), constipation (4,6 % *vs* 2,6 %), somnolence (3,4 % *vs* 2,2 %) et hypertension (4,1 % *vs* 2,8 %).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec Ebixa et depuis sa commercialisation. Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections fongiques
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité au médicament
Affections psychiatriques	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Confusion, hallucinations *
	Fréquence indéterminée	Réactions psychotiques **
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre
	Peu fréquent	Troubles de la marche
	Très rare	Convulsions
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse/ thromboembolisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Pancréatite **
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation des tests de fonction hépatique
	Fréquence indéterminée	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Fatigue

* Les hallucinations ont été observées principalement chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer.

** Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces réactions ont été rapportées chez des patients traités par Ebixa.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage au cours des essais cliniques et du suivi de pharmacovigilance après commercialisation sont limitées.

Symptômes :

Des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg par jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes fatigue, faiblesse et/ou diarrhée, soit à l'absence de symptômes. Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et/ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le patient a reçu un traitement symptomatique et des plasmaphérèses. Le patient a guéri sans séquelles permanentes.

Dans un autre cas de surdosage important, le patient a également survécu et guéri. Le patient avait reçu 400 mg de mémantine par voie orale. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central tels qu'hyperactivité motrice, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance.

Traitement :

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des moyens de prise en charge habituels pour éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entérohépatique), acidification des urines, diurèse forcée doivent être utilisés en fonction des besoins. En cas de signes et de symptômes d'hyperstimulation générale du système nerveux central (SNC), un traitement symptomatique sous étroite surveillance doit être envisagé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques. Autres médicaments antidémence (code ATC : N06DX01).

Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

Études cliniques :

Une étude pivot en monothérapie dans une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total du Mini Mental Test [MMSE] de 3 à 14 au début de l'étude) a inclus un total de 252 patients ambulatoires. L'étude a montré le bénéfice du traitement par la mémantine par rapport au placebo à 6 mois (analyse des cas observés pour la Clinician's Interview Based Impression of Change [CIBIC-plus] : p = 0,025 ; l'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living [ADCS-ADLsev] : p = 0,003 ; la Severe Impairment Battery [SIB] : p = 0,002).

Une étude pivot en monothérapie dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score total MMSE de 10 à 22 au début de l'étude) a inclus un total de 403 patients. Les patients traités par la mémantine ont présenté, de façon statistiquement significative, un effet supérieur à celui observé chez les patients sous placebo sur les critères primaires : Alzheimer's Disease Assessment Scale ([ADAS-cog] ; p = 0,003) et CIBIC-plus (p = 0,004) à la semaine 24 (LOCF - dernière observation reportée). Dans une autre étude de monothérapie dans la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, un total de 470 patients (score total MMSE de 11 à 23 au début de l'étude) ont été randomisés. L'analyse primaire définie de façon prospective n'a pas permis de conclure à une différence statistiquement significative sur le critère primaire d'efficacité à la semaine 24.

Une méta-analyse des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total MMSE < 20) issue de 6 études de phase III *versus* placebo sur une durée de 6 mois (incluant les études en monothérapie et les études chez des patients traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à posologie stable) a montré un effet statistiquement significatif en faveur de la mémantine pour les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante sur les trois domaines était identifiée, les résultats ont montré un effet statistiquement significatif de la mémantine sur la prévention de l'aggravation, puisque 2 fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines par rapport à ceux traités par la mémantine (21 % *vs* 11 %, p < 0,0001).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : La mémantine présente une biodisponibilité absolue d'environ 100 %. Le Tmax se situe entre 3 et 8 heures. Rien n'indique que la prise de nourriture influe sur l'absorption de mémantine.

Distribution : Des doses quotidiennes de 20 mg aboutissent à des concentrations plasmatiques de mémantine à l'état d'équilibre comprises entre 70 et 150 ng/ml (0,5 à 1 µmol) avec d'importantes variations interindividuelles. Avec des doses quotidiennes de 5 à 30 mg, on a calculé un rapport moyen de 0,52 entre le liquide céphalorachidien (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45 % de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Chez l'homme, environ 80 % de la dose est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomère de 4- et 6-hydroxy-mémantine et le 1-nitroso-3,5-diméthyl-adamantane. Aucun de ces métabolites ne présente d'activité antagoniste NMDA. Aucun métabolisme catalysé par le cytochrome P_{450} n'a été détecté *in vitro*.

Dans une étude avec administration par voie orale de ^{14}C-mémantine, 84 % de la dose, en moyenne, a été retrouvée dans les 20 jours, dont plus de 99 % par excrétion rénale.

Élimination :

La mémantine est éliminée de manière mono-exponentielle avec un $t_{1/2}$ terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale (Cl_{tot}) s'élève à 170 ml/min/1,73 m^2, et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

La clairance rénale fait également intervenir une réabsorption tubulaire, probablement par l'intermédiaire des protéines assurant le transport des cations. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

Linéarité : Les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie : Avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur k_i (k_i = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5 µmol dans le cortex frontal humain.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études à court terme chez le rat ont montré que la mémantine, comme les autres antagonistes NMDA, induisait une vacuolisation neuronale et une nécrose (lésions d'Olney) uniquement à des doses aboutissant à de très fortes concentrations sériques. Une ataxie et d'autres signes précliniques ont précédé la vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études au long cours, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des modifications oculaires ont été observées de manière inconstante lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et le chien, mais pas chez le singe. Les examens ophtalmologiques spécifiques réalisés durant les études cliniques de la mémantine n'ont révélé aucune modification oculaire.

Une phospholipidose dans les macrophages pulmonaires causée par l'accumulation de mémantine dans les lysosomes a été observée chez les rongeurs. Cet effet est connu pour d'autres substances actives dotées de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a uniquement été observé à de fortes doses chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Aucune génotoxicité n'a été observée suite aux études standard de la mémantine. Aucun effet carcinogène n'a été observé lors d'études vie entière chez la souris et le rat. La mémantine ne s'est pas avérée tératogène chez le rat et le lapin, même à des doses maternotoxiques, et aucun effet indésirable de la mémantine sur la fertilité n'a été relevé. Chez le rat, un retard de croissance du fœtus a été constaté à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux utilisés chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés pelliculés :

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution buvable :

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver et transporter le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale.

Après ouverture : Utiliser le contenu du flacon sous 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Flacon de solution buvable avec pompe doseuse :

Avant la première utilisation, la pompe doseuse doit être vissée sur le flacon. Pour enlever le bouchon à vis du flacon, celui-ci doit être tourné dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et dévissé complètement (figure 1).

Mise en place de la pompe doseuse sur le flacon :

La pompe doseuse doit être retirée de son emballage plastique (figure 2) et insérée dans la partie haute du flacon, en glissant avec précaution le tube en plastique creux dans le flacon. Ensuite, maintenir la pompe doseuse avec l'encolure du flacon et visser la pompe dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fermement fixée (figure 3). Pour son emploi, la pompe doseuse est vissée une fois seulement en début d'utilisation et ne doit jamais être dévissée.

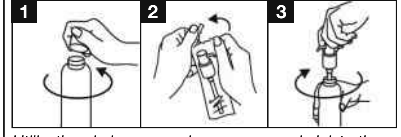

Utilisation de la pompe doseuse pour administration :

La tête de la pompe doseuse a deux positions et est facile à tourner soit dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (position déverrouillée) soit dans le sens des aiguilles d'une montre (position verrouillée). En position verrouillée, la tête de la pompe doseuse ne peut être actionnée vers le bas. La solution ne peut être délivrée qu'en position déverrouillée. Pour ce faire, tourner la tête de la pompe doseuse dans le sens de la flèche approximativement d'un huitième de tour, jusqu'à sentir une résistance (figure 4). La pompe doseuse est ainsi prête à l'emploi.

Préparation de la pompe doseuse :

Quand elle est actionnée pour la première fois, la pompe doseuse ne délivre pas la quantité correcte de solution buvable. De ce fait, la pompe doit être préparée (amorcée) en actionnant complètement la tête de la pompe doseuse vers le bas cinq fois de suite (figure 5). La solution ainsi délivrée doit être jetée. A la prochaine pression de la tête de la pompe doseuse vers le bas et de façon complète (équivalant à une activation de la pompe), la dose adéquate est dispensée (1 pression est équivalente à 0,5 ml de solution buvable et contient 5 mg de chlorhydrate de mémantine, la substance active) : figure 6.

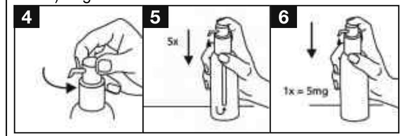

Utilisation correcte de la pompe doseuse :

Placer le flacon sur une surface plane et horizontale, par exemple sur une table, et ne l'utiliser qu'en position verticale. Tenir un verre contenant un peu d'eau ou une cuillère sous le bec verseur et presser la tête de la pompe doseuse d'un mouvement ferme, délicat et continu (pas trop lentement) vers le bas jusqu'à la butée (figures 7 et 8).

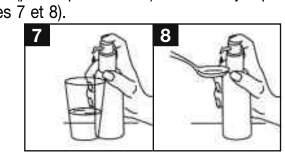

La tête de la pompe doseuse peut alors être relâchée et la pompe est prête pour la pression suivante.

La pompe doseuse ne peut être utilisée qu'avec la solution de chlorhydrate de mémantine contenue dans le flacon fourni et pas avec d'autres substances ou d'autres flacons. Si la pompe ne fonctionne pas comme décrit au cours de son utilisation ni en suivant les instructions, le patient doit consulter son médecin traitant ou un pharmacien. La pompe doseuse doit être verrouillée après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.

AMM EU /1/02/219/008 ; CIP 3400935955319 (2002, RCP rév 17.09.14) 56 cp à 10 mg.
EU /1/02/219/015 ; CIP 3400957077969 (2006, RCP rév 17.09.14) 98 x 1 cp à 10 mg.
EU /1/02/219/024 ; CIP 3400938740301 (2008, RCP rév 17.09.14) 28 cp à 20 mg.
EU /1/02/219/046 ; CIP 3400957370534 (2008, RCP rév 17.09.14) 98 x 1 cp à 20 mg.
EU /1/02/219/005 ; CIP 3400935955609 (2002, RCP rév 17.09.14) sol buv.

Prix : 37,45 € (56 comprimés à 10 mg).
37,45 € (28 comprimés à 20 mg).
56,82 € (flacon de 50 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danemark.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

ECALTA ®

anidulafungine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *pour solution à diluer pour perfusion à 100 mg :* Flacon de 30 ml avec bouchon en élastomère, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Anidulafungine .... 100 mg

Excipients : fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : fructose (102,5 mg/flacon).

La solution reconstituée contient 3,33 mg/ml d'anidulafungine et la solution diluée contient 0,77 mg/ml d'anidulafungine.

Le pH de la solution reconstituée est compris entre 3,5 et 5,5.

DC INDICATIONS

Traitement des candidoses invasives chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Ecalta doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des infections fongiques invasives.

POSOLOGIE :

Des prélèvements destinés à une culture mycologique doivent être effectués avant l'initiation du traitement. Le

traitement peut être initié avant de connaître les résultats de cette culture et être adapté en conséquence en fonction de ces résultats.

Une dose de charge unique de 200 mg doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose de 100 mg par jour les jours suivants. La durée du traitement sera fonction de la réponse clinique du patient.

Durée du traitement :

En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant 14 jours au moins après la dernière culture positive.

Les données sont insuffisantes pour recommander un traitement de plus de 35 jours à la dose de 100 mg.

Patients insuffisants hépatiques et rénaux :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris chez les patients dialysés. Ecalta peut être administré avant, pendant ou après des séances d'hémodialyse (cf Pharmacocinétique).

Autres populations particulières :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes en fonction du sexe, du poids, de l'origine ethnique, de la sérologie HIV ou chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ecalta chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation de posologie ne peut être émise.

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie intraveineuse seulement.

Ecalta doit être reconstitué avec l'eau pour préparation injectable pour obtenir une concentration de 3,33 mg/ml puis dilué pour obtenir une concentration de 0,77 mg/ml. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration (cf Modalités manipulation/élimination).

Il est recommandé d'administrer Ecalta à une vitesse de perfusion n'excédant pas 1,1 mg/min (soit 1,4 ml/min après reconstitution et dilution selon les instructions). Les réactions liées à la perfusion sont peu fréquentes lorsque la vitesse de la perfusion d'anidulafungine n'excède pas 1,1 mg/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ecalta ne doit pas être injecté en bolus.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à d'autres médicaments de la classe des échinocandines.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ecalta n'a pas été étudié chez les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida*.

L'efficacité d'Ecalta n'a été évaluée que chez un nombre limité de patients neutropéniques (cf Pharmacodynamie).

Effets hépatiques :

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez des volontaires sains et des patients traités par l'anidulafungine. Des anomalies hépatiques cliniquement significatives ont été observées chez certains patients présentant des pathologies sous-jacentes graves qui recevaient de façon concomitante plusieurs médicaments avec l'anidulafungine. Les cas de dysfonctionnement hépatique significatif, d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été peu fréquents dans les essais cliniques. Il convient de surveiller les patients qui présentent une élévation des enzymes hépatiques pendant le traitement par l'anidulafungine pour détecter une détérioration de la fonction hépatique et évaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement par l'anidulafungine.

Réactions anaphylactiques :

Des réactions anaphylactiques, y compris un choc, ont été rapportées avec l'utilisation d'anidulafungine. Si de telles réactions surviennent, l'anidulafungine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être administré.

Réactions liées à la perfusion :

Des événements indésirables liés à la perfusion ont été rapportés avec l'anidulafungine, notamment rash, urticaire, bouffées vasomotrices, prurit, dyspnée, bronchospasme et hypotension. Les événements indésirables liés à la perfusion sont peu fréquents lorsque la vitesse de la perfusion d'anidulafungine n'excède pas 1,1 mg/minute (cf Effets indésirables).

Une exacerbation des réactions liées à la perfusion en cas de coadministration avec des produits anesthésiques a été observée dans une étude non clinique (chez le rat) (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de cette exacerbation n'est pas connue. Néanmoins, en cas d'administration concomitante d'anidulafungine et de produits anesthésiques, il convient d'être prudent.

Teneur en fructose :

Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

L'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur ni un inhibiteur cliniquement pertinent des isoenzymes du cytochrome P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Mais il faut noter que les études *in vitro* n'excluent pas totalement la possibilité d'interactions *in vivo*.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec l'anidulafungine et avec d'autres médicaments susceptibles d'être coadministrés. Aucune adaptation posologique de l'un ou de l'autre des médicaments n'est recommandée lorsque l'anidulafungine est coadministrée avec la ciclosporine, le voriconazole ou le tacrolimus ; aucune adaptation posologique de l'anidulafungine n'est recommandée en cas de coadministration avec l'amphotéricine B ou la rifampicine.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'anidulafungine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Ecalta n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'anidulafungine est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'anidulafungine dans le lait.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Ecalta en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fécondité n'a été observé avec l'anidulafungine dans les études conduites chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des réactions liées à la perfusion ont été décrites avec l'anidulafungine dans des études cliniques, notamment une éruption cutanée, un prurit, dyspnée, bronchospasme, hypotension (évènements fréquents), des bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur et une urticaire (événements peu fréquents), résumées dans le tableau 1 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous regroupe les effets indésirables quelque soit la causalité (selon les termes MedDRA) provenant de 840 patients ayant reçu 100 mg d'anidulafungine, avec une fréquence correspondant à : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ou très rare (< 1/10 000) et provenant des notifications spontanées à une fréquence indéterminée (qui ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Coagulopathie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Convulsions, céphalées
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypertension
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées
Fréquent	Vomissements
Peu fréquent	Douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation du taux de l'alanine aminotransférase, élévation du taux de la phosphatase alcaline sanguine, élévation du taux de l'aspartate aminotransférase, élévation du taux de la bilirubine sanguine, cholestase
Peu fréquent	Élévation du taux de la gamma-glutamyltransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit
Peu fréquent	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Élévation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur au site de perfusion

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Comme pour tout surdosage, le maintien des fonctions vitales doit être mis en place si nécessaire. En cas de surdosage, des effets indésirables indiqués en rubrique Effets indésirables peuvent survenir.

Au cours des essais cliniques, une dose unique de 400 mg d'anidulafungine a été administrée en dose de charge accidentellement. Aucun effet indésirable clinique n'a été rapporté. Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée dans une étude menée chez 10 volontaires sains ayant reçu une dose de charge de 260 mg suivie de doses de 130 mg par jour ; 3 volontaires sur 10 ont présenté des élévations transitoires asymptomatiques des transaminases (⩽ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]).

Ecalta n'est pas éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques pour usage systémique, autres antimycosiques pour usage systémique (code ATC : JO2AX06).

Mécanisme d'action :

L'anidulafungine est une échinocandine semi-synthétique, un lipopeptide synthétisé à partir d'un produit de fermentation d'*Aspergillus nidulans*.

L'anidulafungine est un inhibiteur sélectif de la β-1,3-D glucane synthase, une enzyme présente dans les cellules fongiques mais pas dans les cellules de mammifères, ce qui inhibe la synthèse du β-1,3-D glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique. L'anidulafungine a montré une activité fongicide contre *Candida* sp. et une activité contre les sites de prolifération cellulaire active des filaments mycéliens d'*Aspergillus fumigatus*.

Activité in vitro :

In vitro, l'anidulafungine était active sur *Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida krusei* et *Candida tropicalis*. Concernant la pertinence clinique de ces données, voir le paragraphe Efficacité et sécurité clinique.

Des isolats présentant des points chauds de mutation du gène cible ont été associés à des échecs cliniques ou à l'apparition d'infections. La plupart des cas cliniques ont été observés au cours d'un traitement par caspofungine. Néanmoins, lors d'expériences sur l'animal, ces mutations entraînent une résistance croisée aux trois échinocandines et ces isolats sont de fait classifiés comme résistants aux échinocandines jusqu'à l'obtention de données cliniques plus complètes concernant l'anidulafungine.

L'activité *in vitro* de l'anidulafungine sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Plus spécifiquement, concernant *Candida parapsilosis*, les valeurs de CMI de l'anidulafungine sont plus élevées que pour les autres espèces de *Candida*. Une technique standardisée évaluant la sensibilité des espèces de *Candida* à l'anidulafungine ainsi que leurs concentrations critiques respectives ont été établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Tableau 2 : Concentrations critiques selon l'EUCAST

Espèce de *Candida*	Concentration critique (CMI en mg/l)	
	⩽ S (sensible)	> R (résistante)
Candida albicans	0,03	0,03
Candida glabrata	0,06	0,06
Candida tropicalis	0,06	0,06
Candida krusei	0,06	0,06
Candida parapsilosis[1]	0,002	4
Autres espèces de *Candida*[2]	Données insuffisantes	

(1) *Candida parapsilosis* présente une altération intrinsèque du gène cible, qui est le mécanisme le plus probable conférant des valeurs de CMI plus élevées que celles des autres espèces de *Candida*. Dans les essais cliniques, le résultat obtenu avec l'anidulafungine sur *Candida parapsilosis* n'était pas statistiquement différent de celui des autres espèces ; cependant, l'utilisation des échinocandines peut ne pas être considérée comme un traitement de première intention en cas de candidémie à *Candida parapsilosis*.

(2) L'EUCAST n'a pas établi de concentrations critiques non liées à l'espèce pour l'anidulafungine.

Activité in vivo :

L'anidulafungine administrée par voie parentérale a été active sur les espèces de *Candida* chez des modèles de souris et de lapins immunocompétents et immunodéprimés. Le traitement par l'anidulafungine a prolongé la survie et réduit la charge fongique des espèces de *Candida* dans les organes cibles, déterminée à des intervalles de 24 à 96 heures après l'administration de la dernière dose.

Les infections expérimentales incluaient une infection à *Candida albicans* disséminée chez des lapins neutropéniques, une infection œsophagienne/oropharyngée à *Candida albicans* résistant au fluconazole chez des lapins neutropéniques et une infection disséminée à *Candida glabrata* résistant au fluconazole chez des souris neutropéniques.

Efficacité et sécurité clinique :

Candidémie et autres formes de candidoses invasives :

La sécurité et l'efficacité de l'anidulafungine ont été évaluées dans une étude pivot de phase III multicentrique internationale, randomisée en double aveugle, menée essentiellement chez des patients non neutropéniques avec une candidémie et chez un nombre limité de patients atteints de candidoses profondes ou d'infections avec abcès en formation. Les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida* et ceux avec une infection à *Candida krusei* ont été exclus spécifiquement de l'étude. Les patients ont été randomisés en vue de recevoir de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse [IV] suivie de 100 mg par jour par voie IV) ou du fluconazole (800 mg en dose de charge par voie IV suivie de 400 mg par jour par voie IV) et ils ont été stratifiés en fonction du score Apache II (⩽ 20 et > 20) et de la présence ou de l'absence d'une neutropénie. Le traitement a été administré pendant 14 jours au minimum et 42 jours au maximum. Les patients des deux bras de l'étude pouvaient passer au fluconazole oral après 10 jours au moins de traitement intraveineux, s'ils pouvaient tolérer la prise de médicaments par voie orale et s'ils avaient été afébriles pendant 24 heures au moins et si l'hémoculture la plus récente était négative à *Candida* sp.

Les patients qui avaient reçu au moins une dose des médicaments au cours de l'étude et qui avaient une culture, obtenue d'un site normalement stérile, positive à *Candida* sp. avant l'entrée dans l'étude, ont été inclus dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm). Dans l'analyse d'efficacité principale, i.e. la réponse globale dans les populations en ITTm à la fin du traitement intraveineux, l'anidulafungine a été comparée au fluconazole par une comparaison statistique en deux étapes prédéfinie (non-infériorité puis supériorité). Une réponse globale positive était définie comme une amélioration clinique et une éradication microbiologique. Les patients ont été suivis pendant six semaines après la fin de tous les traitements.

Deux cent cinquante-six patients, âgés de 16 à 91 ans, ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement au cours de l'étude. Les espèces les plus souvent isolées à l'inclusion de l'étude étaient *Candida albicans* (63,8 % dans le groupe anidulafungine, 59,3 % dans le groupe fluconazole), suivie par *Candida glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *Candida parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) et *Candida tropicalis* (11,8 %, 9,3 %), avec 20, 13 et 15 isolats des trois dernières espèces respectivement, dans le groupe anidulafungine. La majorité des patients avaient des scores Apache II ⩽ 20 et très peu d'entre eux étaient neutropéniques.

Les données d'efficacité globales et dans les différents sous-groupes sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Succès global dans la population en mITT ; critères principal et secondaires

	Anidulafungine	Fluconazole	Différence[a] (IC à 95 %)
Fin du traitement IV (critère principal)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9-27,0)
Candidémie seule	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5-26,9)
Autres sites stériles :[b]	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
- Liquide péritonéal/abcès IA[c]	6/8	5/8	-
- Autres	2/3	3/7	-
Candida albicans[d]	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Espèces non *albicans*[d]	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Score Apache II ⩽ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Score Apache II > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Patients non neutropéniques (taux de polynucléaires neutrophiles > 500/mm³)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Patients neutropéniques (taux de polynucléaires neutrophiles ⩽ 500/mm³)	2/3	2/4	-

Autres temps d'évaluation			
- Fin de tous les traitements	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9-31,6)[e]
- Suivi à 2 semaines	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4-30,4)[e]
- Suivi à 6 semaines	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4-27,0)[e]

a) Anidulafungine moins fluconazole.

b) Avec ou sans candidémie concomitante.

c) Intra-abdominal.

d) Données présentées pour les patients porteurs d'un seul agent pathogène à l'inclusion.

e) Intervalles de confiance à 98,3 %, ajustés post hoc en raison des comparaisons multiples des critères secondaires.

Les taux de mortalité dans les groupes anidulafungine et fluconazole sont présentés ci-dessous dans le tableau 4.

Tableau 4 : Mortalité

	Anidulafungine	Fluconazole
Mortalité globale pendant l'étude	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalité pendant le traitement	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalité attribuée à une infection à *Candida*	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Données supplémentaires chez les patients neutropéniques :

L'efficacité de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie par une dose de 100 mg par jour par voie intraveineuse) chez des patients adultes neutropéniques (définis par une numération absolue des neutrophiles ⩽ 500 cellules/mm^3, des leucocytes ⩽ 500 cellules/mm^3 ou considérés par l'investigateur comme neutropéniques à l'inclusion) ayant une candidose invasive confirmée microbiologiquement a été évaluée à partir d'une analyse des données poolées issues de 5 études prospectives (1 étude *versus* caspofungine et 4 études en ouvert non comparatives). Les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Chez les patients cliniquement stables, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après une période de traitement minimum de 5 à 10 jours d'anidulafungine. Au total, 46 patients ont été inclus dans l'analyse. La majorité des patients présentaient une candidémie seule (84,8 % ; 39/46). Les agents pathogènes les plus couramment isolés à l'inclusion étaient *Candida tropicalis* (34,8 % ; 16/46), *Candida krusei* (19,6 % ; 9/46), *Candida parapsilosis* (17,4 % ; 8/46), *Candida albicans* (15,2 % ; 7/46) et *Candida glabrata* (15,2 % ; 7/46). Le taux de succès global en fin de traitement par voie intraveineuse (critère principal) était de 56,5 % (26/46 patients) et à la fin de traitement était de 52,2 % (24/46 patients). La mortalité toutes causes confondues en fin d'étude (visite de suivi à 6 semaines) était de 45,7 % (21/46 patients).

L'efficacité de l'anidulafungine chez des patients adultes neutropéniques (définis par une numération absolue des neutrophiles ⩽ 500 cellules/mm^3 à l'inclusion) ayant une candidose invasive a été évaluée dans un essai prospectif, en double aveugle, randomisé et contrôlé. Les patients éligibles ont été traités par anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie de 100 mg par jour par voie intraveineuse) ou par caspofungine (70 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie de 50 mg par jour par voie intraveineuse) (randomisation 2:1). Les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Chez les patients cliniquement stables, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après au moins 10 jours de traitement à l'étude. Au total, 14 patients neutropéniques ayant une candidose invasive confirmée microbiologiquement (population en mITT) ont été inclus dans l'étude (11 sous anidulafungine ; 3 sous caspofungine). La majorité des patients avaient uniquement une candidémie. Les agents pathogènes les plus couramment isolés à l'inclusion étaient *Candida tropicalis* (4 anidulafungine, 0 caspofungine), *Candida parapsilosis* (2 anidulafungine, 1 caspofungine), *Candida krusei* (2 anidulafungine, 1 caspofungine) et *Candida ciferrii* (2 anidulafungine, 0 caspofungine). Le taux de succès en fin de traitement par voie intraveineuse (critère principal) était de 72,7 % (8/11 patients) pour l'anidulafungine et de 100,0 % (3/3 patients) pour la caspofungine (différence de −27,3, IC à 95 % : −80,9, 40,3). Le taux de succès global à la fin de traitement était de 72,7 % (8/11 patients) pour l'anidulafungine et de 100,0 % (3/3 patients) pour la caspofungine (différence de −27,3, IC à 95 % : −80,9, 40,3). La mortalité toutes causes confondues à la visite de suivi à 6 semaines pour l'anidulafungine (population en mITT) était de 36,4 % (4/11 patients) et de 66,7 % (2/3 patients) pour la caspofungine.

Des patients ayant une candidose invasive confirmée microbiologiquement (population en mITT) et une neutropénie ont été identifiés dans l'analyse des données poolées issues de 4 études prospectives en ouvert et non comparatives. L'efficacité de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie par une dose de 100 mg par jour par voie intraveineuse) a été évaluée chez 35 patients adultes neutropéniques, définis par une numération absolue des neutrophiles ⩽ 500 cellules/mm^3 ou des leucocytes ⩽ 500 cellules/mm^3 pour 22 d'entre eux ou considérés par l'investigateur comme neutropéniques à l'inclusion pour 13 d'entre eux. Tous les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Chez les patients cliniquement stables, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après au moins 5 à 10 jours de traitement par anidulafungine. La majorité des patients avaient une candidémie seule (85,7 %). Les agents pathogènes les plus couramment isolés à l'inclusion étaient *Candida tropicalis* (12 patients), *Candida albicans* (7 patients), *Candida glabrata* (7 patients), *Candida krusei* (7 patients) et *Candida parapsilosis* (6 patients). Le taux de succès global à la fin du traitement par voie intraveineuse (critère principal) était de 51,4 % (18/35 patients) et de 45,7 % (16/35 patients) à la fin de traitement. La mortalité toutes causes confondues au jour 28 était de 28,6 % (10/35 patients). Les taux de succès global à la fin du traitement par voie intraveineuse et à la fin de traitement étaient tous deux de 53,8 % (7/13 patients) chez les 13 patients considérés par les investigateurs comme neutropéniques à l'inclusion.

Données supplémentaires sur les patients atteints d'infections tissulaires profondes :

L'efficacité de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie par une dose de 100 mg par jour par voie intraveineuse) chez des patients adultes ayant une candidose profonde confirmée microbiologiquement a été évaluée à partir d'une analyse des données poolées issues de 5 études prospectives (1 étude comparative et 4 études en ouvert). Les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Dans les 4 études en ouvert, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après au moins 5 à 10 jours de traitement par anidulafungine. Au total, 129 patients ont été inclus dans l'analyse. 21 (16,3 %) présentaient une candidémie associée. Le score APACHE II moyen était de 14,9 (intervalle : 2-44). Les sites d'infection les plus fréquents incluaient la cavité péritonéale (54,3 % ; 70 sur 129), la voie hépatobiliaire (7,0 % ; 9 sur 129), la cavité pleurale (5,4 % ; 7 sur 129) et le rein (3,1 % ; 4 sur 129). Les agents pathogènes les plus fréquemment isolés dans les tissus profonds à l'inclusion étaient *Candida albicans* (64,3 % ; 83 sur 129), *Candida glabrata* (31,0 % ; 40 sur 129), *Candida tropicalis* (11,6 % ; 15 sur 129) et *Candida krusei* (5,4 % ; 7 sur 129). Le taux de succès global en fin de traitement par voie intraveineuse (critère principal) et à la fin de traitement, ainsi que la mortalité toutes causes confondues à la visite de suivi à 6 semaines sont indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5 : Taux de succès global[a] et mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant une candidose profonde - analyse poolée

	Population en mITT % (n/N)
Taux de succès en FDT IV[b]	
- Général	79,1 (102/129)
- Cavité péritonéale	72,9 (51/70)
- Voie hépatobiliaire	77,8 (7/9)
- Cavité pleurale	85,7 (6/7)
- Rein	75,0 (3/4)
Taux de succès en FDT[b]	72,9 (94/129)
Mortalité globale	31,0 (40/129)

a) Le succès de la réponse globale a été défini par le succès de la réponse clinique et microbiologique.

b) FTIV, fin du traitement par voie intraveineuse ; FDT, fin de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Propriétés pharmacocinétiques générales :

La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été établie chez des volontaires sains, dans des populations particulières et chez des patients. Il a été observé une faible variabilité interindividuelle de la valeur de l'exposition systémique (coefficient de variation d'environ 25 %). L'état d'équilibre a été atteint le premier jour après la dose de charge (deux fois la dose d'entretien quotidienne).

Distribution :

La pharmacocinétique de l'anidulafungine est caractérisée par une demi-vie de distribution rapide (0,5-1 heure) et un volume de distribution (30-50 litres) qui est comparable au volume total des liquides corporels. Chez l'homme, l'anidulafungine est très fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). Il n'a pas été mené d'études de distribution tissulaire spécifique de l'anidulafungine chez l'homme. Il n'existe donc pas de données sur la pénétration de l'anidulafungine dans le liquide céphalorachidien (LCR) et/ou à travers la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation :

Aucun métabolisme hépatique de l'anidulafungine n'a été observé. L'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur cliniquement pertinent des isoenzymes du cytochrome P450. Il est peu probable que l'anidulafungine ait des effets cliniquement significatifs sur le métabolisme des médicaments métabolisés via le cytochrome P450.

A la température et au pH physiologiques, l'anidulafungine subit une dégradation chimique lente en peptide à cycle ouvert qui ne possède pas d'activité antifongique. En conditions physiologiques, la demi-vie de dégradation de l'anidulafungine *in vitro* est d'environ 24 heures. *In vivo*, le produit à cycle ouvert est ensuite transformé en produits de dégradation peptidiques et éliminé essentiellement par voie biliaire.

Élimination :

La clairance de l'anidulafungine est d'environ 1 l/h. L'anidulafungine a une première demi-vie d'élimination d'environ 24 heures qui caractérise la plus grande partie du profil concentration plasmatique-temps et une demi-vie terminale de 40 à 50 heures qui caractérise la phase d'élimination terminale du profil.

Dans une étude clinique à dose unique, des volontaires sains ont reçu de l'anidulafungine radiomarquée au C^{14} (88 mg environ). Environ 30 % de la dose radioactive administrée, dont moins de 10 % représentant le médicament sous forme inchangée, ont été éliminés dans les fèces en 9 jours. Moins de 1 % de la dose radioactive administrée a été excrété dans l'urine, ce qui indique une clairance rénale négligeable. Les concentrations d'anidulafungine diminuent en dessous des limites inférieures de quantification 6 jours après l'administration. Des quantités négligeables de radioactivité liée au médicament ont été retrouvées dans le sang, l'urine et les fèces 8 semaines après la prise.

Linéarité :

L'anidulafungine présente une pharmacocinétique linéaire sur un large éventail de doses uniques quotidiennes (15 à 130 mg).

Populations particulières :

Patients présentant des infections fongiques :

La pharmacocinétique de l'anidulafungine chez les patients avec des infections fongiques est comparable à celle observée chez des volontaires sains, sur la base des analyses pharmacocinétiques de population. Avec le schéma posologique 200 mg/100 mg par jour administré à une vitesse de perfusion de 1,1 mg/minute, la C_{max} et les concentrations résiduelles (C_{min}) à l'état d'équilibre peuvent atteindre environ 7 et 3 mg/l respectivement, avec une ASC moyenne à l'état d'équilibre d'environ 110 mg x h/l.

Poids :

Bien que le poids ait été identifié comme une source de variabilité de la clairance dans l'analyse de pharmacocinétique de population, le poids a peu de répercussions cliniques sur la pharmacocinétique de l'anidulafungine.

Sexe :

Les concentrations plasmatiques de l'anidulafungine étaient comparables chez des hommes et des femmes sains. Dans les études à doses multiples menées chez des patients, la clairance du médicament a été un peu plus rapide (22 % environ) chez les hommes.

Patients âgés :

L'analyse de pharmacocinétique de population a montré que la clairance moyenne était légèrement différente entre les groupes de patients âgés (⩾ 65 ans, Cl médiane = 1,07 l/h) et de patients plus jeunes (< 65 ans, Cl médiane = 1,22 l/h), mais l'intervalle des valeurs de clairance a été comparable.

Origine ethnique :

La pharmacocinétique de l'anidulafungine est comparable chez les sujets caucasiens, noirs, asiatiques et hispaniques.

Séropositivité HIV :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas de séropositivité HIV, quel que soit le traitement antirétroviral concomitant.

Insuffisance hépatique :

L'anidulafungine ne subit pas de métabolisme hépatique. La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh A, B ou C. Les concentrations de l'anidulafungine n'étaient pas augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique quel que soit son stade. Bien qu'une légère diminution de l'ASC ait été observée chez des patients présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh C, la diminution était dans les limites des estimations de population observées chez des patients sains.

Insuffisance rénale :

La clairance rénale de l'anidulafungine est négligeable (moins de 1 %). Dans une étude clinique menée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou à un stade terminal (sous dialyse), la pharmacocinétique de l'anidulafungine a été comparable à celle observée chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'anidulafungine n'est pas dialysable et elle peut être administrée avant, pendant ou après des séances d'hémodialyse.

Enfants :

La pharmacocinétique de l'anidulafungine après l'administration d'au moins cinq doses quotidiennes, a été étudiée chez 24 enfants (2 à 11 ans) et adolescents (12 à 17 ans) immunodéprimés et neutropéniques. L'état d'équilibre a été atteint le premier jour après la dose de charge (deux fois la dose d'entretien quotidienne) et la C_{max} et l'ASC_{SS} ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Dans cette population, l'exposition systémique après la dose d'entretien quotidienne de 0,75 mg/kg/jour et de 1,5 mg/kg/jour a été comparable à celle observée chez des adultes après une dose de 50 mg/jour et 100 mg/jour respectivement. Les deux schémas ont été bien tolérés par ces patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études de trois mois, des signes d'hépatotoxicité, dont une élévation des enzymes hépatiques et des modifications morphologiques, ont été observés chez le rat et le singe à des doses 4 à 6 fois supérieures à l'exposition thérapeutique clinique attendue. Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique de l'anidulafungine. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'anidulafungine.

L'administration d'anidulafungine à des rats n'a pas eu d'effets sur la reproduction, y compris sur la fertilité des mâles et des femelles.

Chez le rat, l'anidulafungine a traversé la barrière placentaire et a été détectée dans le plasma fœtal.

Des études de développement embryofœtal ont été menées à des doses représentant 0,2 à 2 fois (chez le rat) et 1 à 4 fois (chez le lapin) la dose thérapeutique d'entretien proposée, soit 100 mg par jour. Chez le rat, l'anidulafungine n'a pas induit de toxicité sur le développement à la dose la plus élevée testée. Les effets sur le développement observés chez le lapin (légère réduction du poids des fœtus) ne sont survenus qu'à la plus haute dose testée, qui a été également maternotoxique.

La concentration d'anidulafungine dans le cerveau était faible chez les rats adultes et les rats nouveau-nés non infectés après administration d'une dose unique (le ratio concentration cerveau/plasma est d'environ 0,2). Cependant, les concentrations dans le cerveau ont augmenté chez les rats nouveau-nés non infectés après administration quotidienne d'une dose pendant cinq jours (le ratio concentration cerveau/plasma est d'environ 0,7). Dans les études à doses multiples chez des lapins atteints de candidose disséminée et chez des souris avec une infection du SNC à *Candida*, l'anidulafungine a réduit la charge fongique dans le cerveau.

Trois doses différentes d'anidulafungine ont été administrées à des rats, puis les animaux ont été anesthésiés dans l'heure suivante avec une association de kétamine et de xylazine. Les rats du groupe à dose élevée ont présenté des réactions liées à la perfusion qui ont été exacerbées par l'anesthésie. Certains animaux du groupe à dose intermédiaire ont présenté des réactions comparables, mais seulement après l'administration de l'anesthésie. Il n'a pas été observé d'effets indésirables chez les animaux du groupe à dose faible, en présence ou en l'absence d'anesthésie, ni de réactions liées à la perfusion en l'absence d'anesthésie dans le groupe à dose intermédiaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions d'électrolytes à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Des écarts de température ne dépassant pas 25 °C pendant 96 heures sont permis et la poudre peut être conservée à nouveau au réfrigérateur.

Solution reconstituée :

La solution reconstituée peut être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C pendant au maximum 24 heures.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique de la solution est démontrée pendant 24 heures à 25 °C. Pour des raisons microbiologiques et à condition de suivre les bonnes pratiques d'asepsie, la solution reconstituée peut être utilisée pendant au maximum 24 heures lorsqu'elle est conservée à 25 °C.

Solution pour perfusion :

La solution pour perfusion peut être conservée à 25 °C pendant 48 heures ou congelée pendant au moins 72 heures.

Après dilution, la stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion est démontrée pendant 48 heures à 25 °C.

Pour des raisons microbiologiques et à condition de suivre les bonnes pratiques d'asepsie, la solution pour perfusion peut être utilisée pendant au maximum 48 heures après la préparation lorsqu'elle est conservée à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Ecalta doit être reconstitué avec l'eau pour préparations injectables, puis dilué **exclusivement** avec une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %). La compatibilité de la solution d'Ecalta reconstituée avec des produits intraveineux, des additifs ou des médicaments autres que le chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou le glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) n'a pas été établie.

Reconstitution :

Reconstituer de façon aseptique chaque flacon avec 30 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir une concentration de 3,33 mg/ml. Le temps de reconstitution peut aller jusqu'à 5 minutes. Après dilution, la solution ne doit pas être utilisée en cas d'une décoloration ou de présence de particules.

Dilution et perfusion :

Transférer de façon aseptique le contenu du ou des flacon(s) reconstitué(s) dans une poche (ou un flacon) pour perfusion IV contenant du chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) pour obtenir une concentration d'anidulafungine de 0,77 mg/ml. Le tableau ci-dessous indique les volumes nécessaires pour chaque dose.

Dilutions pour l'administration d'Ecalta :

Dose	Nbre de fl de pdre	Volume reconstitué total	Volume de perf (a)	Volume total de perf (b)	Vitesse de perf	Durée minimale de perf
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

a) Chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %).

b) La concentration de la solution de perfusion est de 0,77 mg/ml.

La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 1,1 mg/min (équivalent à 1,4 ml/min après reconstitution et dilution selon les instructions) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. En présence de particules ou d'une coloration anormale, la solution ne doit pas être utilisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/07/416/002 ; CIP 3400939598321 (2009, RCP rév 28.08.17).

Collect dans l'indication « Traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique ».

*Titulaire de l'AMM :*Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume Uni.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ECLARAN voie cutanée

peroxyde de benzoyle

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Dermatologie / Antiacnéiques

ECOBEC®

béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 250 µg/dose : Flacon pressurisé (200 doses), avec valve doseuse à déclenchement automatique par l'inspiration, et embout buccal avec tube prolongateur (optimiser spacer).

COMPOSITION *p dose*

Béclométasone (DCI) dipropionate .... 250 µg

Excipient : éthanol (6 mg/dose). *Gaz propulseur :* norflurane (tétrafluoréthane ou HFA 134a).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant.

L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : ce dispositif est particulièrement adapté aux sujets chez lesquels il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumons nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif :

- Asthme persistant léger à modéré :
  La dose initiale préconisée se situe entre :
  - adulte : 500 et 1000 µg par jour ;
  - enfant : 250 et 500 µg par jour.
  (L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.
  L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)
- Asthme persistant sévère :
  La dose initiale préconisée se situe jusqu'à :
  - adulte : 2000 µg par jour ;
  - enfant : 1000 µg par jour.
  (L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)

* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

$$\frac{\text{(DEP du soir − DEP du matin)}}{\tfrac{1}{2}\text{ (DEP du soir + DEP du matin)}}$$

ou sur une semaine.

Rythme d'administration :

La dose quotidienne peut être répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises devront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour, en fonction de l'état clinique du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

L'inhalateur peut être utilisé seul ou avec le tube prolongateur d'embout buccal joint au conditionnement. Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient.

Après avoir agité l'appareil, enlevé le capuchon et fixé ou non le tube prolongateur sur l'embout buccal, le patient devra :

- expirer profondément ;
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut ;
- inspirer lentement et profondément ; l'administration de la dose se déclenche automatiquement lors de l'inspiration ;
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes.

L'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dipropionate de béclométasone :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes, variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait.

Le passage du gaz propulseur (HFA 134a) et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation du produit.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et, rarement, de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures) et de raréfaction du tissu osseux.
  Les conséquences cliniques d'une administration à long terme, notamment sur le tissu osseux et la croissance, ne sont pas clairement établies.
  L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.
- En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.
- Fréquence indéterminée :
  Troubles psychiatriques : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Glucocorticoïde par voie inhalée, antiasthmatique (code ATC : R03BA01 ; R : système respiratoire).

En inhalation buccale, le dipropionate de béclométasone exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local. Son effet freinateur sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie égale ou supérieure à 2000 µg par 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de béclométasone :

Une partie de la dose, dépendant largement d'une correcte utilisation de l'appareil, est déglutie et éliminée par les fèces. L'autre pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets, puis passe dans la circulation générale. Le dipropionate de béclométasone est métabolisé dans le foie en monopropionate et béclométasone-alcool, puis est excrété sous forme de métabolites dans la bile et les urines.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide ; la concentration maximale est atteinte en moins de 6 min.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluoroacétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique n'ont pas mis en évidence la formulation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Récipient sous pression :

A protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C.

Ne pas percer ou brûler, même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Se reporter à la notice.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934765131 (1998, RCP rév 27.03.14).

Prix : 19,73 € (flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

EDEX®

alprostadil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable (voie intracaverneuse) à 10 µg/ml et à 20 µg/ml : Cartouches bicompartiment de 1 ml en seringue à usage unique + 1 aiguille, boîte de 2.

COMPOSITION

Poudre : *p cartouche*

Alprostadil* (DCI) .... 10 µg
ou 20 µg

Excipients (communs) : alphacyclodextrine (alfadex), lactose anhydre.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

* Sous forme de clathrate 1:1 dans l'alfadex.

DC INDICATIONS

Edex est indiqué chez l'adulte pour induction pharmacologique de l'érection.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.

La dose initiale est de 2,5 µg.

En cas d'érection insuffisante, cette dose sera ensuite augmentée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg lors d'administrations ultérieures.

La dose doit être ajustée pour permettre au patient d'être en érection complète 5 à 10 minutes après l'injection.

L'érection ne doit pas durer plus d'une heure.

Ne pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de deux par semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections.

La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg.

La première injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical.

Les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection.

Une fois que le médecin aura expliqué le mode d'injection à son patient et aura déterminé la dose efficace, les auto-administrations pourront être faites par le patient à son domicile.

Le malade ne doit injecter que la dose optimale individuelle déterminée pour lui.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intracaverneuse stricte chez l'homme adulte.

Après préparation de la solution comme décrit à la rubrique Modalités manipulation/élimination, l'injection doit être faite, dans des conditions aseptiques, dans le corps caverneux, sur la face latérale, à droite ou à gauche du pénis.

Prendre soin de ne pas injecter dans les veines du pénis ou les nerfs du côté supérieur et dans l'urètre du côté inférieur.

L'injection doit être terminée dans les 5 à 10 secondes et une compression manuelle doit être faite sur le point d'injection pendant 2 à 3 minutes.

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Pour les présentations avec dispositif d'administration à usage unique, utiliser une nouvelle seringue ainsi qu'une aiguille stérile pour toute nouvelle injection. La solution reconstituée est destinée à un usage unique, et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

DC CONTRE-INDICATIONS

Edex est contre-indiqué :

- Chez les sujets ayant une hypersensibilité connue aux prostaglandines ou à l'un des autres constituants.
- Chez les sujets prédisposés au priapisme du fait de certaines affections comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie.
- Chez les sujets ayant une déformation anatomique du pénis comme une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de La Peyronie.
- Chez les sujets porteurs d'implants péniens.
- Chez les sujets pour lesquels l'activité sexuelle est déconseillée ou contre-indiquée (par exemple les patients présentant une affection cardiaque sévère).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser par voie IV ou IM.

Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant l'instauration du traitement par Edex.

A ce jour, il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients de moins de 18 ans ou âgés de plus de 80 ans. Le médecin doit soigneusement sélectionner les patients étant susceptibles d'utiliser le traitement par auto-injection.

Une évaluation critique du bénéfice-risque est nécessaire avant l'utilisation d'Edex.

Après les dix premières injections, et par la suite à intervalles réguliers, le médecin évaluera à nouveau le traitement pour rechercher en particulier des effets indésirables locaux et procéder à un éventuel ajustement de la posologie.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

Edex peut provoquer une érection prolongée, voire un priapisme, une fibrose des corps caverneux, des douleurs.

Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection rigide prolongée de plus de 3 heures, il est indispensable de contacter le médecin traitant afin qu'un traitement adapté puisse être mis en place.

Pour minimiser le risque, sélectionner la dose minimale efficace et prévenir le patient qu'en cas d'érection persistante au-delà de 3 heures, il doit alerter immédiatement son médecin traitant, ou, si celui-ci n'est pas disponible, qu'il recherche une assistance médicale immédiate. Le traitement du priapisme doit être conforme à la pratique médicale établie et ne doit pas être retardé de plus de 6 heures (cf Surdosage). Il existe des risques lors de l'utilisation de médicaments alpha-adrénergiques pour traiter les érections prolongées chez des patients souffrant de troubles cardiovasculaires ou recevant des IMAO.

Une érection prolongée de plus de 3 heures peut être dangereuse.

Il sera vivement recommandé au patient :

- de conserver sur lui le numéro de téléphone du praticien en charge de ce traitement ;
- de faire un apprentissage dans un centre spécialisé en cas d'utilisation en auto-injection.

Une érection prolongée peut endommager les tissus érectiles du pénis et entraîner un dysfonctionnement érectile irréversible.

Il est conseillé d'éviter l'utilisation d'Edex chez les patients ayant présenté un accident cardiovasculaire dans les trois mois précédents et dont l'état cardiovasculaire n'est pas stabilisé.

Une érection douloureuse est davantage susceptible de se produire chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis comme : une angulation pénienne, un phimosis, une fibrose des corps caverneux, une maladie de La Peyronie ou des plaques. Une fibrose pénienne, y compris une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux, des nodules fibreux et une maladie de La Peyronie, peuvent survenir à la suite d'une injection intracaverneuse d'Edex.

Le risque de survenue d'une fibrose peut augmenter avec l'allongement de la durée d'utilisation.

Un suivi régulier du patient, comprenant un examen minutieux du pénis à la recherche de signes de fibrose pénienne ou de maladie de La Peyronie, est fortement recommandé.

L'utilisation d'Edex doit être interrompue chez les patients développant une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de La Peyronie.

Les patients ayant des troubles de la coagulation et les patients traités par anticoagulant de type warfarine ou héparine peuvent présenter une tendance accrue au saignement après injection intracaverneuse.

Si l'alprostadil est destiné à des patients présentant une altération de la coagulation, un désordre de la fonction thrombocytaire, ou traités par un médicament anticoagulant, anti-plaquettaire ou thrombolytique, le médecin traitant devra soigneusement les sélectionner. Les paramètres de coagulation doivent être surveillés attentivement.

Le médecin devra soigneusement éduquer son patient sur les risques encourus et lui conseillera de comprimer le point d'injection avec un coton pendant une période suffisamment longue après l'injection intracaverneuse (cf Interactions).

Chez les patients atteints de maladie du sang contagieuse, ceci pourrait entraîner une augmentation de la transmission de la maladie à leur partenaire.

Edex devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et de risque vasculaire cérébral.

Les stimulations sexuelles et les rapports sexuels peuvent entraîner des évènements cardiaques et pulmonaires chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive, malformation cardiaque ou maladie pulmonaire. Ces patients, lorsqu'ils utilisent Edex, doivent pratiquer les activités sexuelles avec prudence. Avant le début du traitement, ces patients doivent être examinés par un cardiologue et avoir effectué un test d'effort.

Edex n'est pas destiné à être associé à un autre traitement de la dysfonction érectile (voir aussi Interactions).

Les effets d'une administration combinée d'alprostadil avec d'autres médicaments de la dysfonction érectile administrés par voie orale, intra-urétral ou topique, sont actuellement inconnus.

Le risque d'un usage abusif d'Edex devra être pris en considération en cas d'antécédent de trouble psychiatrique ou de toxicomanie.

L'injection doit être pratiquée dans de bonnes conditions d'hygiène pour éviter toute infection.

Lorsque la capacité d'un patient à effectuer ses auto-injections est limitée, par exemple, par réduction de ses capacités manuelles, par un trouble visuel important, ou une obésité prononcée, son partenaire peut apprendre à faire les injections.

Les injections défectueuses : injection sous-cutanée ou faite à un autre endroit du pénis que celui indiqué, doivent être évitées.

En cas d'utilisation excessive, par exemple à une fréquence supérieure à celle recommandée, un risque accru de cicatrices du pénis ne peut pas être exclu.

L'utilisation d'alprostadil par voie intracaverneuse ne protège pas de la transmission des maladies sexuellement transmissibles (MST).

Les personnes qui utilisent l'alprostadil devraient être informées des mesures préventives nécessaires pour éviter la propagation des MST, y compris du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Le sperme humain contient de la PGE1, mais une quantité supplémentaire peut être présente en raison de l'administration d'alprostadil. C'est pourquoi une contraception appropriée est recommandée si le partenaire est une femme en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Aussi, l'alprostadil ne doit pas être utilisé pour des rapports sexuels sans préservatif avec une femme enceinte.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par cartouche administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Les patients atteints d'un trouble de la coagulation ou traités par un anticoagulant de type warfarine ou héparine, ou par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, peuvent présenter une tendance accrue au saignement en raison de l'activité antiagrégante plaquettaire d'Edex et doivent faire l'objet d'une surveillance spéciale. Ils doivent comprimer fortement le point d'injection après avoir retiré l'aiguille (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les effets de l'association d'Edex avec d'autres traitements de la dysfonction érectile (par exemple sildénafil) ou d'autres médicaments inducteurs d'érection (par exemple papavérine et antiadrénergique alpha) n'ont pas fait l'objet d'études formelles. De telles substances ne doivent pas être utilisées en association avec Edex en raison du risque d'érection prolongée.

A prendre en compte :

- Une potentialisation des effets des produits vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs est possible.
- Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet d'Edex.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les indications thérapeutiques de ce produit ne concernent pas la femme.

Cependant, en raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être, ou un préservatif doit être utilisé pour éviter une irritation vaginale, un risque d'accouchement prématuré ou un risque pour le fœtus.

FERTILITÉ :

L'alprostadil n'interfère pas avec l'éjaculation et la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Dans certains cas, l'alprostadil peut entraîner une baisse transitoire de la pression artérielle suivie d'une altération de la réactivité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après injection intracaverneuse a été une douleur pénienne. Celle-ci a été signalée au moins une fois par 30 % des patients et a été associée à 11 % des injections. Dans la plupart des cas, la douleur était d'intensité légère à modérée. Chez 3 % des patients, la douleur a entraîné l'arrêt du traitement.

Des cas de fibrose pénienne, incluant angulation, nodules fibreux, et maladie de La Peyronie ont été rapportés chez 3 % des patients ayant participé aux études cliniques. Toutefois, dans une étude au cours de laquelle la période des auto-injections allait jusqu'à 18 mois, l'incidence de la fibrose pénienne a été plus élevée, de l'ordre de 8 %.

Des hématomes et des ecchymoses au point d'injection (davantage liés à la technique d'injection qu'aux effets de l'alprostadil) sont respectivement survenus chez 3 % et 2 % des patients.

Des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés et se sont résolus spontanément dans la majorité des cas.

Une érection prolongée de 4 à 6 heures s'est développée chez 4 % des patients et une érection douloureuse de plus de 6 heures est survenue chez 0,4 % des patients.

Les effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et depuis la commercialisation sont présentés dans le tableau suivant.

Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; inconnu (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections fongiques, rhume banal
Affection du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, choc vagal, hypoesthésie, hyperesthésie, présyncope
Rare	Étourdissements
Inconnu	Amnésie, accident vasculaire cérébral
Affections oculaires	
Peu fréquent	Mydriase
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles supraventriculaires
Inconnu	Ischémie du myocarde, infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Fréquent	Hématome
Peu fréquent	Hypotension, vasodilatation, troubles vasculaires périphériques, troubles veineux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, érythème, érythème scrotal, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, hématurie, pollakiurie, miction impérieuse, hémorragie urétrale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleur pénienne
Fréquent	Érection prolongée, maladie de La Peyronie, fibrose pénienne, affections péniennes, fibrose au site d'injection (ex nodules fibrotiques, plaques au site d'injection) pouvant survenir durant les traitements prolongés
Peu fréquent	Balanite, priapisme, principalement observé durant la titration, phimosis, érection douloureuse, trouble de l'éjaculation, douleur testiculaire, douleur scrotale, douleur pelvienne, œdème testiculaire, œdème scrotal, spermatocèle, affection testiculaire, dysfonction érectile, affection du scrotum, érythème du scrotum, gonflement testiculaire, masse testiculaire, altérations fibreuses associées à une déviation pénienne
Rare	Fibrose des corps caverneux lors de traitement prolongé
Inconnu	Dépôts d'hémosidérine dans le pénis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hématome, ecchymose, hématome au point d'injection, sensation de brûlure pendant et après l'injection, douleur au point d'injection d'intensité le plus souvent modérée
Peu fréquent	Hémorragie, inflammation, gonflement, œdème, asthénie, œdème périphérique, réactions au point d'injection : chaleur, anesthésie, hémorragie, inflammation, prurit, gonflement, œdème, irritation, douleur, masse, érythème, ecchymoses punctiformes
Investigations	
Peu fréquent	Diminution de la pression sanguine, augmentation de la fréquence cardiaque
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie
Inconnu	Injection dans l'urètre résultant d'une mauvaise technique d'injection

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des essais cliniques.

En cas de surdosage, le patient devra être placé sous contrôle médical jusqu'à disparition de tout effet systémique et/ou l'obtention d'une détumescence. Toute manifestation systémique fera l'objet d'un traitement symptomatique, si nécessaire.

En cas de surdosage, les complications les plus redoutées, priapisme (érection rigide de plus de 4 heures) ou érection prolongée, sont à traiter en milieu spécialisé.

Le traitement du priapisme (érection prolongée) devra avoir débuté au plus tard dans les 6 heures.

Le traitement initial devra faire appel à une aspiration pénienne. En respectant les conditions d'asepsie, insérer une aiguille à ailettes de 19-21 G dans le corps caverneux et aspirer 20-50 ml de sang. Il peut en résulter une détumescence. Si nécessaire, la manœuvre pourra être répétée de l'autre côté du pénis jusqu'à aspirer une quantité totale de 100 ml de sang. Si cette manœuvre reste inefficace, il est recommandé de pratiquer une injection intracaverneuse d'un médicament alpha-adrénergique. Bien que la contre-indication habituelle de l'administration intrapénienne d'un vasoconstricteur ne s'applique pas au traitement du priapisme, la prudence est conseillée lorsque l'on opte pour cette solution. Pression artérielle et pouls devront faire l'objet d'une surveillance continue tout au long de la procédure. Une prudence extrême est nécessaire chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique, d'une hypertension non contrôlée, d'une ischémie cérébrale et chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase. Dans ce dernier cas, les moyens nécessaires à la prise en charge d'une poussée hypertensive devront être disponibles. Une solution de phényléphrine à 200 microgrammes/ml sera préparée ; 0,5 à 1,0 ml de cette solution seront injectés toutes les 5 à 10 minutes. De façon alternative, il est possible d'utiliser une solution d'adrénaline à 20 microgrammes/ml. Si nécessaire, l'injection pourra être suivie d'une nouvelle aspiration de sang à l'aide de la même aiguille à ailettes. Les doses maximales sont de 1 mg pour la phényléphrine et de 100 microgrammes pour l'adrénaline (5 ml de la solution). Il est également possible d'administrer du métaraminol ; il convient cependant de noter que des poussées hypertensives mortelles ont été signalées. Si le priapisme persiste, un acte chirurgical d'urgence, pouvant comprendre l'établissement d'une dérivation, doit être envisagé.

La possibilité de survenue de tels incidents impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (code ATC : G04BE01).

L'alprostadil (ou prostaglandine E_1) appartient à une famille d'acides gras naturels ayant des effets pharmacologiques variés.

Mécanisme d'action :

L'alprostadil (prostaglandine E1 (PGE1)), principe actif d'Edex, est un composé endogène dérivé d'un acide gras essentiel, l'acide dihomo-gamma-linolénique. L'alprostadil est un relaxant musculaire lisse puissant qui produit une vasodilatation et se trouve à des concentrations élevées dans le liquide séminal humain. L'alprostadil a provoqué une relaxation de cellules pré-contractées du corps caverneux, du corps spongieux et de l'artère caverneuse, alors que d'autres prostanoïdes étaient moins efficaces.

Il a été démontré que l'alprostadil se liait à des récepteurs

spécifiques dans le tissu caverneux des primates humains et non humains.
La liaison de l'alprostadil à ses récepteurs est accompagnée d'une augmentation des taux d'AMPc intracellulaire.
Les cellules musculaires lisses caverneuses de l'homme répondent à l'alprostadil en libérant du calcium intracellulaire.
Puisque le relâchement du muscle lisse est associé à une réduction de la concentration du calcium cytoplasmique libre, cet effet peut contribuer à l'activité relaxante de ce prostanoïde.
Effets pharmacodynamiques :
Des études *in vitro* et chez de nombreuses espèces animales ont permis de conclure aux propriétés relaxantes de l'alprostadil au niveau des corps caverneux.
Chez le singe, l'administration d'alprostadil augmente le flux sanguin de l'artère caverneuse, le degré et la durée de relaxation du muscle lisse caverneux étant dose-dépendants chez ce type d'animal.
L'alprostadil a entraîné un allongement du pénis et une tumescence sans rigidité. Le flux sanguin artériel caverneux a été augmenté pour une durée moyenne de 20 minutes.
L'administration intravasculaire systémique d'alprostadil conduit à une vasodilatation et à la réduction de la résistance vasculaire périphérique systémique.
Une diminution de la pression artérielle peut être observée après l'administration de doses élevées.
Il a été montré que l'alprostadil entraîne une réduction de la réactivité plaquettaire et une activation neutrophile chez l'animal et *in vitro*. La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi les effets notables.
Chez l'homme, une injection intracaverneuse d'alprostadil produit une érection.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après reconstitution, l'alprostadil (PGE1) se dissocie du clathrate d'alphacyclodextrine, et les deux composants évoluent indépendamment.
Absorption :
Pour le traitement de l'insuffisance érectile, l'alprostadil est injecté dans les corps caverneux.
Distribution :
Chez des volontaires symptomatiques, les taux moyens veineux plasmatiques systémiques de PGE1 endogène, mesurées avant l'injection intracaverneuse sont d'environ 1 pg/ml.
Après l'injection intracaverneuse de 20 mcg d'alprostadil, les concentrations plasmatiques de PGE1 augmentent rapidement à des concentrations d'environ 10-20 pg/ml.
Les concentrations d'alprostadil reviennent ensuite aux taux endogènes dans les 2 heures qui suivent l'injection.
Environ 90 % de la PGE1 trouvée dans le plasma est liée aux protéines.
Après administration par voie intraveineuse, l'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 5 minutes. L'alprostadil est fixé à plus de 95 % aux protéines plasmatiques, mais cette fixation protéique, à relativement faible affinité, ne semble pas limiter le captage tissulaire, puisqu'au premier passage les poumons captent 70 % de l'alprostadil.
Biotransformation :
L'oxydation enzymatique du groupe C15-hydroxy et la réduction de la double liaison C13, 14 produisent les métabolites primaires, 15-kéto-PGE1, PGE0 (13, 14-dihydro-PGE1) et 15-kéto-PGE0.
Seuls les PGE0 et 15-kéto-PGE0 ont été détectés dans le plasma humain.
Contrairement aux métabolites 15-kéto, qui sont moins pharmacologiquement actifs que le composé parent, le PGE0 a une activité similaire à celle de PGE1 dans la plupart des cas.
Chez des volontaires symptomatiques, les taux moyens veineux plasmatiques de PGE0 endogène mesurés avant une injection intracaverneuse sont d'environ 1 pg/ml.
Après injection intracaverneuse de 20 mcg d'alprostadil, les concentrations plasmatiques augmentent le PGE0 à des concentrations d'environ 5 pg/ml dans 20 minutes, suivi d'un retour aux taux endogènes. La demi-vie terminale des PGE0 est d'environ 30 minutes. Le principe actif n'est pas retrouvé dans la circulation périphérique, et le taux de 15-oxo-13, 14-dihydro-PGE1 n'est pas significativement élevé. Par contre, les concentrations d'alprostadil et de son métabolite primaire (15-oxo-13, 14-dihydro-PGE1) sont élevées dans les sinus.
Après injection intraveineuse, l'alprostadil est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes dont les poumons.
Elimination :
Après une nouvelle dégradation des métabolites primaires par bêta et oméga-oxydation, les métabolites les plus polaires en résultant sont excrétés principalement dans l'urine (88 %) et les fèces (12 %) sur un total de 72 heures.
Cependant, l'excrétion est essentiellement complète (92 %) dans les 24 heures suivant l'administration.
Aucune PGE1 inchangée n'a été trouvée dans l'urine, et il n'y a aucune preuve de rétention tissulaire de PGE1 ou de ses métabolites.
Après injection intraveineuse, les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études non cliniques réalisées, des effets toxiques n'ont été observés qu'à des doses largement supérieures aux doses maximales administrées chez l'Homme et n'ont que peu de signification sur l'homme. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun potentiel génotoxique de l'alprostadil.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.
A conserver dans son emballage d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Mode d'emploi pour les présentations avec dispositif d'administration à usage unique :
Prendre la seringue et nettoyer son extrémité avec un tampon imbibé de liquide désinfectant.
Visser l'aiguille sur la seringue.
Retirer le capuchon de protection extérieur de l'aiguille.
Pousser doucement le piston de façon à faire passer totalement le solvant dans la partie avant de la cartouche.
La poudre s'y dissout immédiatement au contact du solvant.
Agiter légèrement jusqu'à obtention d'une solution claire.
Expulser l'air et ajuster la dose prescrite avant l'injection intracaverneuse.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934315800 (1997, RCP rév 15.02.17) 10 µg/ml.
3400934318580 (1997, RCP rév 15.02.17) 20 µg/ml.
Prix : 21,50 € (cartouche 10 µg/ml ou 20 µg/ml).
Remb Séc soc à 30 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription sur une ordonnance de médicament d'exception, en conformité avec la fiche d'information thérapeutique) pour les indications suivantes :
Patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave, à savoir patients souffrant de : paraplégie et tétraplégie, quelle qu'en soit l'origine, traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires, séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte, prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne, séquelles du priapisme, neuropathie diabétique avérée, sclérose en plaques.
Collect.
Pour les autres indications : Non remb Séc soc et prescription sur une ordonnance classique.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

ÉDUCTYL ® adultes

tartrate acide de potassium, bicarbonate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p suppos*
Tartrate acide de potassium	1,15 g
Bicarbonate de sodium	0,70 g

Excipients : lécithine de soja, talc, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la constipation, notamment en cas de dyschésie rectale.
- Préparation aux examens endoscopiques du rectum.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : un suppositoire quelques minutes avant le moment choisi pour l'exonération.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.
- Syndrome douloureux abdominal de cause indéterminée et inflammatoire (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Une utilisation prolongée doit être déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est préférable de ne pas utiliser Éductyl dans les cas de poussées hémorroïdaires, de fissures anales, de rectocolite hémorragique.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible ponctuellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Un usage prolongé peut donner lieu à des sensations de brûlures anales et, exceptionnellement, à des rectites congestives.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Cependant, un usage prolongé risque d'entraîner des brûlures anales et des rectites congestives (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : A06AX02.
Les principes actifs en milieu humide libèrent environ 100 ml de gaz carbonique au niveau du rectum.
Le volume de gaz carbonique dégagé augmente la pression intrarectale sur les muqueuses sensibles et reproduit ainsi le mécanisme de déclenchement du réflexe exonérateur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930348444 (1951/91, RCP rév 07.09.15).
Prix : 1,50 € (12 suppositoires).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires TECHNI-PHARMA
7, rue de l'Industrie. BP 717. 98014 Monaco cdx
Tél : 00 377 92 05 75 10

ÉDUCTYL ® enfants

tartrate acide de potassium, bicarbonate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p suppos*
Tartrate acide de potassium	575 mg
Bicarbonate de sodium	350 mg

Excipients : lécithine de soja, talc, glycérides hémisynthétiques solides.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la constipation, notamment en cas de dyschésie rectale.
- Préparation aux examens endoscopiques du rectum.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.
Un suppositoire quelques minutes avant le moment choisi pour l'exonération.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.
- Syndrome douloureux abdominal de cause indéterminée et inflammatoire (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Une utilisation prolongée doit être déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est préférable de ne pas utiliser Éductyl dans les cas de fissures anales, de rectocolite hémorragique.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible ponctuellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Un usage prolongé peut donner lieu à des sensations de brûlures anales et, exceptionnellement, à des rectites congestives.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Cependant, un usage prolongé risque d'entraîner des brûlures anales et des rectites congestives (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : A06AX02.
Les principes actifs en milieu humide libèrent environ 50 ml de gaz carbonique au niveau du rectum.
Le volume de gaz carbonique dégagé augmente la pression intrarectale sur les muqueuses sensibles et reproduit ainsi le mécanisme de déclenchement du réflexe exonérateur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930348673 (1951/91, RCP rév 07.09.15).
Prix : 1,50 € (12 suppositoires).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires TECHNI-PHARMA
7, rue de l'Industrie. BP 717. 98014 Monaco cdx
Tél : 00 377 92 05 75 10

EFFEDERM ®

trétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,05 % : Tube de 30 g.
Solution pour application cutanée : Flacon de 50 ml (0,14 ml/dose), avec valve doseuse.

COMPOSITION

Crème :	*p tube*
Trétinoïne	15 mg

Excipients : stéarate de macrogol 2000 (Myrj 52), polysorbate 60 (Montanox 60), mélange de mono et diglycérides d'acides gras saturés (Cutina OR), alcool cétostéarylique partiellement oxyéthyléné (Sinnowax AO), huile d'arachide, alcool, propylèneglycol, acétate de chlorhexidine (Arlacid EA), butylhydroxytoluène, sorbate de potassium, eau purifiée.

Solution pour application cutanée :	*p flacon*
Trétinoïne ou vitamine A acide	25 mg

Excipients : DL alpha-tocophérol, éthanol à 95 %, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

- Acné de sévérité moyenne, particulièrement indiqué dans l'acné rétentionnelle.
- Troubles de la kératinisation résistant aux émollients.
- Verrues planes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Acné :
La posologie de départ est d'une application, le soir. La fréquence des applications sera ajustée selon les réactions obtenues.
En cas d'irritation primaire importante, passer à une application un jour sur deux.
En l'absence de toute réaction locale, on peut augmenter la fréquence des applications à 2 par jour. Dès la fin de la deuxième semaine jusqu'à la fin du traitement d'attaque (12e à 14e semaine), le rythme des applications est en moyenne d'une fois par jour ou moins en cas d'irritation persistante.
Il faut prescrire une fréquence d'application telle qu'elle évite des réactions d'irritation désagréables ; seuls un léger érythème, une desquamation modérée, voire une faible sensation de brûlure, sont acceptables.
Il faudra prévoir des réactions plus importantes chez des sujets à peau fine, aux cheveux blonds ou roux, et choisir la posologie la mieux adaptée.
Pour obtenir le meilleur résultat, le malade doit être averti des réactions normales qui marquent le début du traitement : irritation primaire et efflorescence transitoire ; il doit être revu régulièrement pour adapter la posologie et réduire au minimum l'irritation primaire.
Il devra être averti du caractère retardé de l'amélioration, de l'intérêt qu'il y a à poursuivre la thérapeutique jusqu'au troisième mois pour obtenir un résultat optimum et de la nécessité d'un traitement.
L'amélioration est nettement visible vers la 6e semaine du traitement, elle se poursuit pour aboutir au meilleur possible vers la 12e semaine ou la 14e semaine.
A cette date, ou plus précocement, si tous les éléments acnéiques ont disparu, on peut passer au traitement d'entretien par 2 ou 3 applications par semaine.
Troubles de la kératinisation, verrues planes :
La fréquence des applications sera fonction de la nature de l'affection. Elle est en moyenne de 1 à 2 applications par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Crème :

Après avoir lavé et bien séché la peau, appliquer en massant légèrement une fine couche de crème sur les lésions en évitant les yeux, les paupières, les lèvres, les narines.

Se laver les mains après l'emploi du produit.

Solution pour application cutanée :

Après avoir lavé et bien séché la peau, appliquer la solution avec l'aide d'un tampon à démaquiller en coton sur les zones à traiter, en évitant les yeux, les paupières, les lèvres, les narines.

Jeter le tampon à démaquiller en coton après usage.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En raison de phénomènes d'intolérance possibles à type d'œdème et d'eczématisation au caractère passager, un essai répété sur une surface cutanée réduite (touche d'essai) est souhaitable lors des premières applications.
- Si une réaction de type réaction d'hypersensibilité ou une irritation sévère apparaissent, le traitement devra être interrompu provisoirement, voire définitivement.
- En cas d'application accidentelle sur les muqueuses, yeux, bouche, narines ou sur une plaie ouverte, rincer soigneusement à l'eau tiède.
- Du fait du caractère irritant du traitement, l'usage concomitant de produits cosmétiques nettoyants astringents et d'agents desséchants ou irritants (tels que produits parfumés ou alcoolisés) est à éviter.
- L'exposition au soleil et aux lampes à ultraviolets, provoquant une irritation supplémentaire, est à éviter. Le traitement pourra cependant être poursuivi si l'exposition solaire est réduite au minimum (protection par le port d'un chapeau et utilisation d'une crème écran solaire) et le rythme des applications ajusté.
  En cas d'exposition exceptionnelle au soleil (une journée à la mer par exemple), ne pas appliquer la veille, le jour même ni le lendemain.
  Si une exposition préalable a entraîné des brûlures « coups de soleil », attendre un complet rétablissement avant d'entreprendre le traitement.

DC INTERACTIONS

Du fait du caractère irritant de cette préparation, il est préférable d'éviter tout produit pouvant entraîner une irritation locale (solutions alcoolisées en particulier).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Chez l'animal : la trétinoïne s'est révélée tératogène par voie orale ; par voie locale et à fortes doses, elle induit des malformations squelettiques mineures.
- Chez l'homme : compte tenu de l'existence d'un passage percutané (même s'il est faible) et de l'absence tant de données épidémiologiques que d'une large expérience clinique, l'utilisation des rétinoïdes locaux est déconseillée en cours de grossesse.
  Cependant, sur la base de données cliniques encore succinctes, il ne semble pas exister d'argument en faveur d'un effet malformatif des rétinoïdes locaux.

ALLAITEMENT :

Ne pas appliquer sur les seins pendant l'allaitement en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Crème et solution pour application cutanée :

- Une irritation réversible de la peau peut apparaître, disparaissant lorsque le traitement est interrompu ou les applications espacées. Une sensation de chaleur ou un léger picotement peut se produire après application.
- En raison de la présence de propylèneglycol, risque d'eczéma de contact.
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Crème :

- En raison de la présence d'acide sorbique, risque d'urticaire.
- En raison de la présence de butylhydroxytoluène, risque d'eczéma de contact, irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
- En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparations anti-acnéiques à usage topique (code ATC : D10AD01).

L'activité de la trétinoïne est basée sur un mécanisme d'action qui correspond point par point à la pathogénie de l'acné :

- la trétinoïne s'oppose et prévient la formation des éléments acnéiques : par stimulation de l'épithélium folliculaire, la prolifération accrue des cellules kératinisées non cohérentes est intensifiée. Ces cellules cornées libres sont évacuées avec le sébum vers la surface de la peau. Le bouchon corné ne peut se constituer et la formation de nouveaux éléments est ainsi prévenue ;
- la trétinoïne provoque l'expulsion des éléments rétentionnels (comédons ouverts, microkystes). Outre la desquamation superficielle de l'épiderme, la trétinoïne exerce une action en profondeur au niveau de l'épithélium folliculaire : elle stimule la prolifération des cellules cornées libres qui, associée à la diminution de la cohérence du bouchon corné, aboutit à l'expulsion du microkyste ou du comédon ;
- la trétinoïne accélère l'évolution des éléments inflammatoires (papules, pustules).

Appliquée au début de la phase inflammatoire, la trétinoïne augmente la perméabilité de la paroi folliculaire aux agents irritants responsables des phénomènes inflammatoires (fragments de kératine, acides gras libres...) et accélère d'autant l'évolution des papules et des pustules, et leur élimination. Elle évite ainsi la transformation de ces lésions en nodules kystiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les taux de passage percutané de la trétinoïne ou acide rétinoïque, au sein de préparations pour usage local, bien que variables (forme galénique, localisation, surface traitée, durée du traitement...) restent faibles aux doses thérapeutiques. L'acide rétinoïque est rapidement métabolisé (48 h).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la crème : 2 ans.

Durée de conservation de la solution pour application cutanée : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931762775 (1974/97, RCP rév 29.11.13) crème.
3400932270699 (1979, RCP rév 12.02.10) sol p appl cut.

Prix : 2,18 € (crème).
3,74 € (sol p appl cut).

Remb Séc soc à 30 %.

Crème : Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

EFFENTORA®
fentanyl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gingival à 100 µg, à 200 µg (plat, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté, respectivement « 1 », « 2 » ; blanc) : Boîtes de 4 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé gingival à 400 µg, à 600 µg, à 800 µg (plat, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté, respectivement « 4 », « 6 », « 8 » ; blanc) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p cp*
Fentanyl (DCI) citrate exprimé en fentanyl		100 µg
	ou	200 µg
	ou	400 µg
	ou	600 µg
	ou	800 µg

Excipients (communs) : mannitol, glycolate d'amidon sodique (type A), carbonate d'hydrogène de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : sodium : 10 mg/cp à 100 µg, 20 mg/cp à 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg.

DC INDICATIONS

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équi-analgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins 1 semaine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora. Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

POSOLOGIE :

Titration de la dose :

La posologie efficace d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.

Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois :

La dose initiale d'Effentora doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 µg).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora :

Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 µg peut être envisagée.

Méthode de titration :

Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration de 1 seul comprimé, un 2e comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à 4 comprimés de 100 µg ou jusqu'à 4 comprimés de 200 µg peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :

- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 µg n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec 2 comprimés de 100 µg. Il est recommandé de placer 1 comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec 1 seul comprimé de 200 µg d'Effentora.
- Si l'utilisation de 1 seul comprimé de 200 µg d'Effentora (ou de 2 comprimés de 100 µg) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre 2 comprimés de 200 µg (ou 4 comprimés de 100 µg) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer 2 comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec 1 seul comprimé de 400 µg d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 µg pour une augmentation posologique à 600 µg ou à 800 µg.

Des doses supérieures à 800 µg n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de 2 comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à 4 comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien :

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser 1 seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un 2e comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un 2e comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).

Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose :

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus de 1 comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).

Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

Arrêt du traitement :

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.

Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une xérostomie :

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans) :

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette thermoformée :

Les patients doivent être informés de ne pas essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival.

La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette thermoformée est :

- Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en tirant selon les perforations.
- Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture.
- Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.

Les patients doivent être prévenus de ne pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés :

Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette thermoformée et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes. Le comprimé peut également être placé sous la langue (cf Pharmacocinétique).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger. En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés en Composition.
- Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient

étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.
Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement morphinique de fond tout en prenant Effentora.
Dépression respiratoire :
Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.
Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique Indications.
Pathologie pulmonaire chronique obstructive :
La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.
Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience :
Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.
Pathologie cardiaque :
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.
Insuffisance rénale ou hépatique :
En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.
Syndrome sérotoninergique :
Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.
Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.
Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhée).
En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Effentora.
Accoutumance, dépendance :
Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des morphiniques.
Régime hyposodé :
Ce médicament contient du sodium (cf Composition). Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.
Anaphylaxie et hypersensibilité :
Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP 3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP 3A4. L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP 3A4. L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (par exemple, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou modérés (par exemple, amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Effentora en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.
L'administration concomitante d'Effentora et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.
Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et d'analgésiques morphiniques, Effentora est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.
L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemple : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.
Médicaments sérotoninergiques :
L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.
Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.
ALLAITEMENT :
Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des mâles était altérée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables attendus avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.
Les études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl durant les essais cliniques ou en post-marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ; au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Infections et infestations :	
Fréquent	Candidose orale
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Pustule buccale
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent	Anémie, neutropénie
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire :	
Rare	Hypersensibilité
Troubles endocriniens :	
Rare	Hypogonadisme
Troubles métaboliques et nutritionnels :	
Fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Dépression, anxiété, syndrome confusionnel, insomnie
Peu fréquent	Humeur euphorique, nervosité, hallucination, hallucination visuelle, changements de l'état mental, dépendance (toxicomanie), désorientation
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	État vertigineux, maux de tête
Fréquent	Dysgueusie, somnolence, léthargie, tremblement, sédation, hypoesthésie, migraine
Peu fréquent	Diminution du niveau de conscience, trouble de l'attention, trouble de l'équilibre, dysarthrie
Rare	Troubles cognitifs, dysfonctionnements moteurs
Fréquence indéterminée	Perte de la conscience, convulsions
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Trouble de la vision, hyperémie oculaire, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle
Rare	Sensations oculaires anormales, photopsie
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Vertiges, acouphènes, inconfort auditif
Troubles cardiaques :	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Bradycardie
Affections vasculaires :	
Fréquent	Hypotension, hypertension
Peu fréquent	Bouffée vasomotrice, bouffée de chaleur
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Dyspnée, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent	Dépression respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil
Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Nausée, vomissement
Fréquent	Constipation, stomatite, sécheresse buccale, diarrhée, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, inconfort gastrique, dyspepsie, douleur dentaire
Peu fréquent	Iléus, ulcération buccale, hypoesthésie orale, inconfort oral, décoloration de la muqueuse buccale, glossodynie, bulles au niveau de la langue, douleur gingivale, ulcération de la langue, trouble au niveau de la langue, œsophagite, lèvres gercées, trouble dentaire
Rare	Bulles au niveau de la muqueuse buccale, sécheresse labiale
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Dilatation des voies biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée
Peu fréquent	Sueurs froides, œdème facial, prurit généralisé, alopécie
Rare	Onychorrhexis
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquent	Myalgie, douleur dorsale
Peu fréquent	Contractions musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules
Fréquent	Œdème périphérique, fatigue, asthénie, syndrome de sevrage, frissons
Peu fréquent	Malaise, sensation de faiblesse, inconfort thoracique, sensation de ne pas être dans un état normal, sensation de nervosité, soif, sensation de froid, frissons, sensation de chaud
Fréquence indéterminée	Pyrexie
Investigations :	
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Diminution du nombre de plaquettes, augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :	
Fréquent	Chute

Description des effets indésirables sélectionnés :
L'administration répétée des opioïdes tels que le fentanyl peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.
Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.
En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, l'hypotension, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.
Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé gingival de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).
Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (exemple : la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.
Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d'Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes (code ATC : N02AB03).
Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique μ. Ses effets thérapeutiques principaux sont l'analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l'hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l'euphorie.
Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l'augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d'une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d'Effentora permettant d'obtenir l'effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Tous les agonistes des récepteurs morphiniques μ, y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.
La sécurité et l'efficacité d'Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive d'Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les études cliniques.
Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu'ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d'Effentora a été réalisée lors d'une phase initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.
La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.
Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo (p < 0,0001).
Étude 1 : différence moyenne d'intensité douloureuse (± ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)

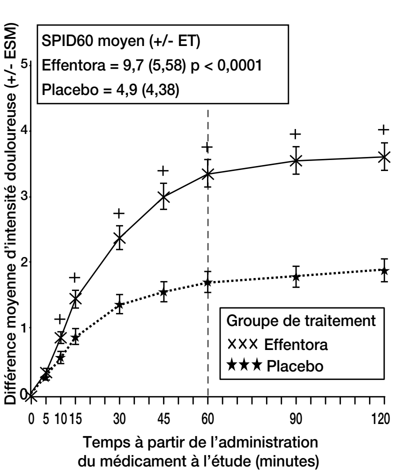

+ p < 0,0001 ; Effentora contre placebo, en faveur d'Effentora, par analyse de variance
DID = différence d'intensité douloureuse ; ESM = erreur standard de la moyenne

Étude 2 : différence moyenne d'intensité douloureuse (± ESM) à chaque point dans le temps (échantillon complet d'analyse)

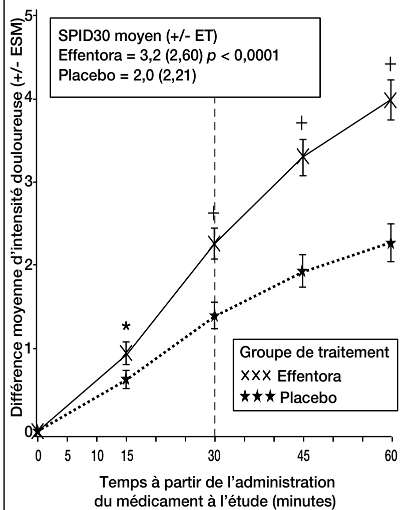

★ p < 0,01 ; Effentora contre placebo, en faveur d'Effentora, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
+ p < 0,0001 ; Effentora contre placebo, en faveur d'Effentora, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID = différence d'intensité douloureuse ; ESM = erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo (p < 0,0001).
Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Généralités :
Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.
Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).
Le temps de présence du comprimé (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 µg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration.
L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.
Absorption :
Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.
Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.
Paramètres pharmacocinétiques* chez les sujets adultes recevant Effentora :

Paramètre pharmacocinétique	Effentora 400 µg
Biodisponibilité absolue	65 % (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	48 % (± 31,8 %)
Tmax (minute)**	46,8 (20-240)
Cmax (ng/mL)	1,02 (± 0,42)
ASC_{0-tmax} (ng x h/mL)	0,40 (± 0,18)
$ASC_{0-\infty}$ (ng x h/mL)	6,48 (± 2,98)

* Sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du citrate de fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la Cmax ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la Cmax du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.
** Valeurs médianes de Tmax (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 µg peut être envisagée.
Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
Profils après dose unique d'Effentora et OTFC* chez les sujets sains :

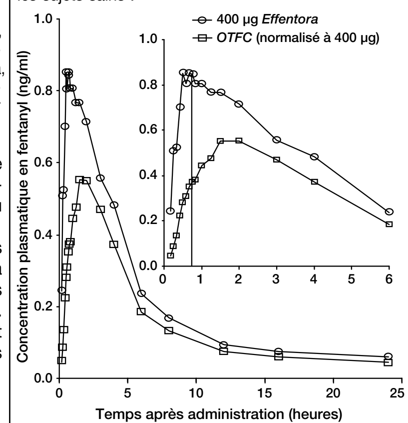

Les données d'OTFC ont été ajustées (800 µg à 400 µg)
* OTFC = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse.

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La Cmax et l'$ASC_{0-\infty}$ ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.
Distribution :
Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.
Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.
Métabolisme :
Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450}. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.
Élimination :
Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.
Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.
Linéarité/non-linéarité :
Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1000 µg), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.
Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 µg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.
Dans les études de développement pré et postnatal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du réflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.
Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Il est impératif d'informer les patients et le personnel soignant d'éliminer, dès qu'ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement. Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Délivrance fractionnée de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois ».
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
AMM EU /1/08/441/001 ; CIP 3400939220710 (4 cp 100 µg).
EU /1/08/441/002 ; CIP 3400939220888 (28 cp 100 µg).
EU /1/08/441/003 ; CIP 3400939220949 (4 cp 200 µg).
EU /1/08/441/004 ; CIP 3400939221021 (28 cp 200 µg).
EU /1/08/441/006 ; CIP 3400939221250 (28 cp 400 µg).
EU /1/08/441/008 ; CIP 3400939221489 (28 cp 600 µg).
EU /1/08/441/010 ; CIP 3400939221601 (28 cp 800 µg).
RCP révisés le 28.07.15.
Prix : 27,41 € (4 comprimés à 100 µg).
173,71 € (28 comprimés à 100 µg).
27,41 € (4 comprimés à 200 µg).
173,71 € (28 comprimés à 200 µg).
173,71 € (28 comprimés à 400 µg).
173,71 € (28 comprimés à 600 µg).
173,71 € (28 comprimés à 800 µg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : TEVA Pharma BV, Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (nº Vert) : 08 00 51 34 11

EFFERALGAN® 1000 mg
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1000 g : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol (DCI) .... 1000 mg
Excipients : hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* Opadry OY-S-38901 (hypromellose, dioxyde de titane E 171, propylèneglycol).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
Cette présentation est **réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Poids (Age)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes et enfants ⩾ 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	1000 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg (3 comprimés)

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés par jour**.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :
Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	1000 mg toutes les 4 heures
10 - 50 mL/min	1000 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	1000 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.
Situations cliniques particulières :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Mode d'administration :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde spéciales :
En raison de la dose unitaire par comprimé (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).
Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.
Précautions d'emploi :
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

DC INTERACTIONS
- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
  Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.
La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).
Mécanisme d'action :
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.
En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- *Insuffisance rénale :* en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- *Sujet âgé :* la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.
A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936485464 (2004, RCP rév 13.04.17).
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

EFFERALGAN ® 500 mg comprimé orodispersible
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé orodispersible à 500 mg (rond ; blanc) *:* Boîte de 2 tubes de 8.

COMPOSITION *p cp*
Paracétamol microencapsulé à l'éthylcellulose exprimé en paracétamol (DCI) .... 500 mg
Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, carbonate de sodium anhydre, saccharose pour compression (saccharose, maltodextrine, glucose), crospovidone, benzoate de sodium, aspartam, acésulfame potassique, arôme orange 501189TP0551 (huile essentielle d'orange, acétaldéhyde, éthylbutyrate, acide acétique, tocophérol, maltodextrine).
Teneur en sodium : 1,7 mmol ou 39 mg/cp.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Cette présentation est réservée à l'adulte.
POSOLOGIE :
La posologie quotidienne maximale est de 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés à 500 mg par jour.
La posologie unitaire usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, la dose quotidienne maximale peut être augmentée à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Un intervalle de 4 heures doit être respecté entre deux prises. Chez les adultes pesant moins de 50 kg, en cas d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, d'éthylisme chronique ou de malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) et de déshydratation, la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 3 g (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Fréquence d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre ; chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Laisser dissoudre le comprimé sur la langue (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Phénylcétonurie (liée à la présence d'aspartam).
- Intolérance au fructose (liée à la présence de sorbitol).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le polystyrène sulfonate de sodium (en raison de la présence de sorbitol ; cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Comme pour tout antalgique, le traitement est aussi court que possible et sa durée reflète de près la symptomatologie.
- Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol ou de propacétamol dans la composition d'autres médicaments administrés.
- Le paracétamol doit être utilisé avec précaution en cas de :
  - poids < 50 kg,
  - insuffisance hépatocellulaire,
  - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min), cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique,
  - éthylisme chronique,
  - malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique),
  - déshydratation.

  Dans ces cas, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 3 g par jour.
- Ce médicament contient 1,7 mmol (ou 39 mg) de sodium par dose ; en tenir compte chez les patients sous régime désodé ou hyposodé.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillée (liée à la présence de sorbitol) :
- Polystyrène sulfonate de sodium (voies orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : la prise concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'anticoagulants oraux peut conduire à des variations légères des valeurs de l'INR. Dans ce cas, une surveillance particulière des valeurs de l'INR doit être effectuée pendant la durée de la prise concomitante et après l'arrêt de la prise concomitante.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas d'accidents allergiques (simples rashs cutanés avec érythème ou urticaire) ont été observés et nécessitent l'arrêt du traitement.
- Très rarement, des cas de thrombopénies, leucopénies et neutropénies ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il existe un risque d'atteinte hépatique (notamment hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique), surtout chez les sujets âgés, les jeunes enfants, les patients avec une maladie hépatique, en cas d'éthylisme chronique, les patients avec malnutrition chronique et les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Le surdosage peut alors être mortel.

Un avis médical doit être immédiatement demandé en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, symptômes non spécifiques du surdosage, apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Des symptômes cliniques et biologiques d'hépatotoxicité peuvent apparaître plus tard (après 48 à 72 heures).

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Une insuffisance hépatique préexistante et une consommation chronique d'alcool peuvent baisser le seuil de l'hépatotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Les valeurs doivent être analysées à l'aide du nomogramme approprié.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10e heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antalgique, antipyrétique (N : système nerveux central).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Dans une étude pharmacocinétique, lorsque le comprimé a été laissé sur la langue sans prise d'eau, la concentration maximale observée (5,81 mg/l) a été inférieure de 32 % à celle observée avec une formulation conventionnelle prise avec de l'eau, et le temps nécessaire pour atteindre cette concentration maximale (1 heure 20 minutes) a été retardé de 45 minutes.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination du paracétamol se fait essentiellement par métabolisation et les métabolites sont ensuite éliminés principalement par excrétion rénale. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934821523 (1998, RCP rév 30.03.15).

Non remb Séc soc : prix libre. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

EFFERALGAN ® granulés en sachet

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Efferalgan 1000 mg :

Granulés en sachet (blancs ou presque blancs) : Boîte de 8 sachets.

Efferalgan 500 mg :

Granulés en sachet (blancs ou presque blancs) : Boîte de 16 sachets.

Efferalgan 250 mg :

Granulés en sachet (blancs ou presque blancs) : Boîte de 10 sachets.

COMPOSITION

Efferalgan 1000 mg *p sachet*

Paracétamol (DCI) .... 1000 mg

Excipients : sorbitol (E420), talc, copolymère méthacrylate basique, oxyde de magnésium léger, carmellose sodique, sucralose (E955), stéarate de magnésium, hypromellose, acide stéarique, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), siméticone, N,2,3-triméthyl-2-(propan-2-yl)butanamide, arôme cappuccino (contient maltodextrine, gomme arabique (E414), substances aromatisantes naturelles et identiques aux naturelles, triacétate de glycéryle (E1518)).

Excipient à effet notoire : sorbitol (E420) (806 mg/sachet).

Efferalgan 500 mg et 250 mg *p sachet*

Paracétamol (DCI) .... 500 mg

ou 250 mg

Excipients (communs) : sorbitol (E420), talc, copolymère méthacrylate basique, oxyde de magnésium léger, carmellose sodique, sucralose (E955), stéarate de magnésium, hypromellose, acide stéarique, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), siméticone, arôme fraise (contient maltodextrine, gomme arabique (E414), substances aromatisantes naturelles et identiques aux naturelles, propylène glycol (E1520), triacétate de glycéryle (E1518), 3-hydroxy-2-méthyl-4H-pyran-4-one (E636)), arôme vanille (contient maltodextrine, substances aromatisantes naturelles et identiques aux naturelles, propylène glycol (E1520), saccharose) ; Efferalgan 500 mg : N,2,3-triméthyl-2-(propan-2-yl)butanamide

Excipients à effet notoire :

Efferalgan 500 mg : sorbitol (E420) : 801 mg/sachet ; saccharose : 0,14 mg/sachet.

Efferalgan 250 mg : sorbitol (E420) : 601 mg/sachet ; saccharose : 0,1 mg/sachet.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Efferalgan 1000 mg :

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'adolescent pesant 50 kg ou plus (environ plus de 12 ans).

La posologie usuelle est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 3 sachets. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4000 mg par jour, soit 4 sachets par jour.

Efferalgan 500 mg et 250 mg :

- Efferalgan 500 mg : ce médicament est réservé à l'adulte, à l'adolescent et à l'enfant pesant plus de 27 kg (à partir de 8 ans environ).
- Efferalgan 250 mg : ce médicament est réservé à l'enfant et à l'adolescent pesant entre 14 et 50 kg (de 2 à 12 ans environ).

Chez l'enfant, **il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids ne sont donnés qu'à titre indicatif.

La dose quotidienne maximale de paracétamol est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Efferalgan 500 mg :

Poids corporel (âge)	Prise unique	Intervalle entre chaque prise	Dose quotidienne maximale
27 kg-< 41 kg (8-< 10 ans)	500 mg de paracétamol (1 sachet)	6 heures	2000 mg de paracétamol (4 sachets)
41 kg-< 50 kg (10-⩽ 12 ans)	500 mg de paracétamol (1 sachet)	4 heures	3000 mg de paracétamol (6 sachets)
⩾ 50 kg (> 12 ans)	1000 mg de paracétamol (2 sachets)	4 heures	3000 mg de paracétamol (6 sachets)

Chez l'enfant, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (cf Surdosage).

Chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg, la posologie usuelle est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 6 sachets. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4000 mg par jour, soit 8 sachets par jour.

Efferalgan 250 mg :

Poids corporel (âge)	Prise unique	Intervalle entre chaque prise	Dose quotidienne maximale
14 kg-< 21 kg (2-< 6 ans)	250 mg de paracétamol (1 sachet)	6 heures	1000 mg de paracétamol (4 sachets)
21 kg-< 27 kg (6-< 8 ans)	250 mg de paracétamol (1 sachet)	4 heures	1500 mg de paracétamol (6 sachets)
27 kg-< 41 kg (8-< 10 ans)	500 mg de paracétamol (2 sachets)	6 heures	2000 mg de paracétamol (8 sachets)
41 kg-< 50 kg (10-⩽ 12 ans)	500 mg de paracétamol (2 sachets)	4 heures	3000 mg de paracétamol (12 sachets)

Chez l'enfant, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (cf Surdosage).

Tous dosages :

Fréquence d'administration :

Les prises régulières permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Comme pour tout antalgique, le traitement doit être aussi court que possible et sa durée sera adaptée aux symptômes.

En cas de persistance de la douleur au-delà de 5 jours, ou de la fièvre au-delà de 3 jours, les patients ne doivent pas continuer le traitement sans consulter leur médecin.

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée sans dépasser 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes et adolescents de moins de 50 kg.
- Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée).
- Alcoolisme chronique.
- Déshydratation.
- Malnutrition chronique.
- Insuffisance hépatique ou rénale.
- Syndrome de Gilbert.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'intervalle minimal entre deux prises doit être modifié selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle entre chaque prise
cl ⩾ 50 mL/min	4 heures
cl 10-50 mL/min	6 heures
cl < 10 mL/min	8 heures

La dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3000 mg/jour.

Insuffisance hépatique :

La dose de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour chez les patients atteints de maladie hépatique chronique, ou active et compensée, en particulier chez ceux qui présentent une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique), une déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale uniquement. Les granulés sont à prendre directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie hépatique active décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour éviter un risque de surdosage :

- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Respecter les doses maximales recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution dans les situations suivantes :

- Poids < 50 kg.
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée.
- Alcoolisme chronique, consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour).
- Insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique).
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant les fonctions hépatiques.
- Déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Anémie hémolytique.
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique).
- Déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, le traitement doit être arrêté.

Efferalgan 1000 mg : ce médicament contient du sorbitol (E420). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Efferalgan 500 mg et 250 mg : ces médicaments contiennent du sorbitol (E420) et du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La prise de probénécide inhibe la liaison du paracétamol à l'acide glucuronique provoquant ainsi une diminution de la clairance du paracétamol d'un facteur d'environ 2. La dose de paracétamol doit être réduite chez les patients prenant du probénécide en concomitance.

Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

Le métabolisme du paracétamol est augmenté chez les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques tels la rifampicine et certains antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone). Des signalements ponctuels décrivent une hépatotoxicité inattendue chez les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques.

Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.

La prise concomitante du paracétamol et d'AZT (zidovudine) augmente la tendance à la neutropénie. Par conséquent, ce médicament ne doit être coadministré avec l'AZT que sur avis médical.

La prise concomitante de médicaments accélérant la vidange gastrique, tel le métoclopramide, accélère l'absorption et la survenue de l'effet du paracétamol.

La prise concomitante de médicaments ralentissant la vidange gastrique peut retarder l'absorption et la survenue de l'effet du paracétamol.

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol et par conséquent ne doit pas être administrée dans l'heure suivant la prise de paracétamol.

Nécessitant des précautions d'emploi :

La prise répétée de paracétamol durant plus d'une semaine augmente l'effet des anticoagulants, en particulier la warfarine. Par conséquent, l'administration à long terme de paracétamol chez des patients sous traitement anticoagulant ne doit se faire que sous surveillance médicale.

L'utilisation concomitante de paracétamol avec des coumadines incluant la warfarine peut mener à des variations légères des valeurs d'INR. Dans ce cas, un contrôle accru des valeurs d'INR devrait être conduit pendant la période d'utilisation concomitante ainsi que la semaine suivant l'arrêt du traitement de paracétamol.

La prise ponctuelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif sur la tendance hémorragique.

Effets sur les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la

méthode à la glucose oxydase-peroxydase. Le probénécide provoque une diminution de presque moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une diminution de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec le probénécide.

La prise de paracétamol augmente les concentrations plasmatiques de l'acide acétylsalicylique et du chloramphénicol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données épidémiologiques sur l'administration orale de doses thérapeutiques de paracétamol n'indiquent pas d'effets indésirables sur la grossesse, sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Les données prospectives sur le surdosage pendant la grossesse n'ont pas montré de risque accru de malformation. Les études de reproduction sur l'administration orale n'ont pas indiqué de signes de malformation ou de toxicité fœtale (cf Sécurité préclinique).

Le paracétamol est considéré comme étant sûr quand il est utilisé aux doses thérapeutiques à court terme. Le paracétamol peut être utilisé pendant toute la grossesse après une évaluation du bénéfice-risque.

Pendant la grossesse, le paracétamol ne doit pas être utilisé sur de longues périodes, à des doses élevées ou en association avec d'autres médicaments car la sécurité d'utilisation n'a pas été établie dans de tels cas.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Le paracétamol peut être utilisé chez les femmes qui allaitent tant que la posologie recommandée n'est pas dépassée.

FERTILITÉ :

Chez les animaux mâles, des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et provoqué une atrophie testiculaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie, anémie non hémolytique, dépression de la moelle osseuse, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie.

Affections vasculaires :
- Rare : œdème.
- Fréquence indéterminée : hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie).

Affections gastro-intestinales :
- Rare : pancréatite aiguë et chronique, hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissement, défaillance hépatique, nécrose hépatique, jaunisse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : prurit, rash, sécrétion de sueur, purpura, angiœdème, urticaire.
- De très rares cas de réactions cutanées ont été rapportés.

Troubles du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité.

Troubles hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : enzyme hépatique augmentée.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : néphropathies et troubles tubulaires.

Le paracétamol est largement utilisé et les signalements d'effets indésirables sont rares et généralement associés à une surdose.

Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et leurs signalements n'étaient pas associés à des doses thérapeutiques, sauf après une administration prolongée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il existe un risque d'intoxication, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, les patients atteints d'une maladie hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients atteints de malnutrition chronique et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, le surdosage peut être mortel.

Symptômes :

Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et comportent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, diaphorèse et douleurs abdominales.

Un surdosage, de 10 g ou plus de paracétamol en prise unique chez l'adulte ou de 150 mg/kg de poids corporel en prise unique chez l'enfant, provoque une nécrose des cellules du foie susceptible d'entraîner une nécrose complète et irréversible, aboutissant à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant entraîner le coma et la mort. Simultanément, on observe une augmentation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lacticodéshydrogénase et de bilirubine associée à une augmentation du taux de prothrombine qui peut apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour doser la concentration plasmatique initiale en paracétamol dès que possible à partir de la 4ᵉ heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Dès que possible et avant la dixième heure après le surdosage, administration IV (ou orale si possible) de l'antidote N-acétylcystéine.
- Un traitement symptomatique doit être mis en place.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antalgiques ; autres antalgiques et antipyrétiques ; anilides. Code ATC : N02BE01.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme de l'action antalgique n'a pas été complètement élucidé. Le paracétamol pourrait agir principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC) et, à un moindre degré, par une action périphérique en bloquant la génération de l'impulsion douloureuse. L'action périphérique pourrait aussi être due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à l'inhibition de la synthèse ou des actions d'autres substances sensibilisant les récepteurs de la douleur à la stimulation mécanique ou chimique.

Effets pharmacodynamiques :

L'effet antipyrétique du paracétamol est probablement dû à une action centrale sur le centre hypothalamique thermorégulateur qui entraîne une vasodilatation périphérique responsable d'une augmentation du flux sanguin à travers la peau, d'une sudation et d'une perte de chaleur. L'action centrale implique probablement une inhibition de la synthèse des prostaglandines au sein de l'hypothalamus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol est distribué rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Tmax : 0,5-2 heures ; Cmax : 5-20 microgrammes (µg)/ml (avec des doses jusqu'à 50 mg ou moins) ; pic de l'effet : 1-3 heures ; durée d'action : 3-4 heures.

Biotransformation :

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, forme un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications majeures, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujets âgés : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Efferalgan 500 mg et 250 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930006177 (2015, RCP rév 06.12.16) 1000 mg, 8 sachets.
3400930006122 (2015, RCP rév 06.12.16) 500 mg, 16 sachets.
3400930006061 (2015, RCP rév 06.12.16) 250 mg, 10 sachets.

Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

EFFERALGAN VITAMINE C ® 500 mg/200 mg

paracétamol, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 500 mg/200 mg : Boîte de 2 tubes de 8.

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol .... 500 mg
Acide ascorbique .... 200 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol, benzoate de sodium, arôme citron, saccharine sodique, povidone, docusate de sodium.

Excipients à effet notoire : un comprimé contient 388 mg de sodium et 300 mg de sorbitol (E420).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (soit environ à partir de 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, il est **impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg par jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière **maximale**
27 kg - 40 kg (environ 8 à 13 ans)	**1 comprimé** soit 500 mg de paracétamol + 200 mg de vitamine C	6 heures	**4** comprimés **par jour** soit 2000 mg de paracétamol + 800 mg de vitamine C
41 kg - 50 kg (environ 12 à 15 ans)	**1 comprimé** soit 500 mg de paracétamol + 200 mg de vitamine C	4 heures minimum	**6** comprimés **par jour** soit 3000 mg de paracétamol + 1200 mg de vitamine C
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	**1 (à 2) comprimé(s)** soit 500 à 1000 mg de paracétamol + 200 à 400 mg de vitamine C	4 heures minimum	**6** comprimés **par jour** soit 3000 mg de paracétamol + 1200 mg de vitamine C

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).

Adultes :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes > 50 kg	**1 (à 2) comprimé(s)** soit 500 à 1000 mg de paracétamol + 200 à 400 mg de vitamine C	4 heures minimum	**6** comprimés **par jour** soit 3000 mg de paracétamol + 1200 mg de vitamine C

Pour les adultes dont le poids est > 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimé(s) à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés par jour**. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant.

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	500 mg toutes les 4 heures
10 - 50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Situations cliniques particulières :

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Mode d'administration :

Voie orale.

Laisser dissoudre **complètement** le comprimé dans un verre d'eau.

Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et de 4 heures minimum ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- Lithiase rénale lors de l'utilisation de fortes doses de vitamine C, supérieures à 1 g.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription) ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- *chez l'enfant de moins de 40 kg,* la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage) ;
- *chez l'enfant de 41 kg à 50 kg,* la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour (cf Surdosage) ;
- *chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg,* **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g/jour** (cf Surdosage).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi :

En raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.
- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :
  - de poids < 50 kg ;
  - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
  - d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) ;

- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique) ;
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour) ;
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie ;
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ;
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

La vitamine C doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer, prédisposés à la formation de lithiases urinaires ou rénales et chez les sujets déficients en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 388 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Interactions avec le paracétamol :

+ Phénytoïne :

La phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.

+ Probénécide :

Le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.

+ Salicylamide :

Le salicylamide peut prolonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

+ Inducteurs enzymatiques :

Des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux :

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Interactions avec la vitamine C :

A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Déféroxamine :

Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas démontré une augmentation du risque de malformation.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse de la vitamine C disponible chez l'animal.

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'a pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine C.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.

En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.

De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Liés à la vitamine C :

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).

A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

Des cas d'étourdissements, d'urticaire, de rashs et de chromaturie ont été rapportés.

Liés à Efferalgan vitamine C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent :

Des cas d'agranulocytose, de douleurs abdominales, d'hépatite, d'hypersensibilité, de réaction anaphylactique, d'angiœdème, de dermatite, de prurit, de rash et d'urticaire ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Surdosage en paracétamol :

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

Surdosage en vitamine C :

- A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
- A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
- A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01, N : Système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées au paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

Liées à la vitamine C :

L'absorption digestive est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936373242 (2004, RCP rév 26.06.17).

Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

EFFERALGANMED ® 1000 mg comprimé effervescent

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent : Tube de 8.

COMPOSITION

p cp

Paracétamol .... 1000 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol (E420), docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, lactose anhydre, arôme orange/pamplemousse, aspartam (E951), acésulfame potassique.

Excipients à effet notoire : un comprimé contient 39 mg d'aspartam (E951), 370 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol (E420) et 430,1 mg de lactose anhydre.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé.

Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Poids (Age)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes et enfants ⩾ 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	1000 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg (3 comprimés)

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés par jour**.

Cependant en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	1000 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	1000 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	1000 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Situations cliniques particulières :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.

FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

En raison de la dose unitaire par comprimé (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/ Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.

La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et imposent l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4e heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé :

La capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935291783 (1999, RCP rév 06.07.17).

Prix : 1,08 € (8 comprimés effervescents).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

EFFERALGANMED ® 500 mg comprimés

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 16, sous blister.

Comprimé effervescent sécable (blanc) : Boîte de 16, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol (DCI) .... 500 mg

Excipients :

Comprimé : povidone, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, béhénate de glycérol.

Comprimé effervescent : acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, saccharine sodique, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium.

Excipients à effet notoire : 1 comprimé effervescent contient 412,4 mg de sodium et 300 mg de sorbitol.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Comprimé : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit à partir d'environ 8 ans).

Comprimé effervescent : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 13 kg (à partir d'environ 2 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.

Comprimé à 500 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
27 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 comprimé)	6 heures	2 000 mg par jour (4 comprimés)
41 kg-50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3 000 mg par jour (6 comprimés)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3 000 mg par jour (6 comprimés)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).

Comprimé effervescent sécable à 500 mg :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
13 kg-20 kg (environ 2 à 7 ans)	250 mg (1 **demi**-comprimé)	6 heures	1 000 mg par jour (4 **demi**-comprimés)
21 kg-25 kg (environ 6 à 10 ans)	250 mg (1 **demi**-comprimé)	4 heures minimum	1 500 mg par jour (6 **demi**-comprimés)
26 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 comprimé)	6 heures	2 000 mg par jour (4 comprimés)
41 kg-50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3 000 mg par jour (6 comprimés)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3 000 mg par jour (6 comprimés)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).

Adultes :

Poids	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes > 50 kg	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3 000 mg (6 comprimés)

Pour les adultes dont le poids est > à 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises.

Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/ Précautions d'emploi.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
⩾ 50 mL/min	500 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Situations cliniques particulières :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimé : Les comprimés sont à avaler tels quels, avec une boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit). La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. Utiliser une autre forme.

Comprimé effervescent : Laisser dissoudre **complètement** le comprimé dans un verre d'eau, si besoin après l'avoir cassé en deux.

Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.

FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures,
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 40 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g/jour (cf Surdosage).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi :

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Comprimé effervescent :

- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 412,4 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.
- Probénécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.
- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- Inducteurs enzymatiques : Des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.

La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques, d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte, et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

Dans une étude clinique, Efferalganmed 500 mg, comprimé effervescent sécable, a permis d'observer chez 50 % des patients l'obtention d'une analgésie en 20 minutes, soit plus rapidement qu'avec une forme sèche.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932567577 (1982, RCP rév 21.03.17) 16 cp.
3400932570010 (1982, RCP rév 13.04.17) 16 cp efferv.

Prix : 1,08 € (16 comprimés).
1,08 € (16 comprimés effervescents).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

EFFEXOR ® LP

venlafaxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 37,5 mg (avec une tête gris clair opaque et un corps opaque de couleur pêche, portant, en rouge, l'inscription « W » et « 37,5 » ; taille 3 [15,9 mm x 5,82 mm]) *ou à 75 mg* (opaque, de couleur pêche, portant, en rouge, l'inscription « W » et « 75 » ; taille 1 [19,4 mm x 6,91 mm]) : Boîtes de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Venlafaxine	37,5 mg
ou	75 mg

(sous forme de chlorhydrate : 42,43 mg/gélule à 37,5 mg ; 84,85 mg/gélule à 75 mg)

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, éthylcellulose, hypromellose, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxydes de fer rouge E 172 et jaune E 172, dioxyde de titane E 171 ; oxyde de fer noir E 172 (dosage à 37,5 mg). *Encre d'impression :* gomme laque, oxyde de fer rouge (E 172), hydroxyde d'ammonium, siméthicone, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

- Traitement des épisodes dépressifs majeurs.
- Prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs.
- Traitement du trouble anxiété généralisée.
- Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).
- Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Épisodes dépressifs majeurs :

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récidives des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission

Trouble anxiété généralisée :

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Trouble anxiété sociale (phobie sociale) :

La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel.

Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Trouble panique :

Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Patients âgés :

Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie.

Population pédiatrique :

La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces

patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50 % doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable.
Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50 % de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Patients présentant une insuffisance rénale :
Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50 %. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.
Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine :
L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi, Effets indésirables).
En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes.
Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la venlafaxine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.
Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Population pédiatrique :
L'utilisation d'Effexor LP est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation, et le développement cognitif et comportemental.
Syndrome sérotoninergique :
Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital, peut survenir sous traitement par la venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphane, le tapentadol, la péthidine, la méthadone et la pentazocine), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (tels que les IMAO exemple : le bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (cf Contre-indications, Interactions).
Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comporter des modifications de l'état mental (ex : agitation, hallucinations, coma), des manifestations dysautonomiques (ex : tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des atteintes neuromusculaires (ex : hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (ex : nausées, vomissements, diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un SMN, qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des altérations de l'état mental.
Si l'association de la venlafaxine à d'autres substances pouvant affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.
L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée.
Glaucome à angle fermé :
Une mydriase peut survenir au cours d'un traitement par la venlafaxine. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu (glaucome à angle fermé).
Pression artérielle :
Des élévations de pression artérielle dose-dépendantes ont été fréquemment rapportées avec la venlafaxine. Depuis la commercialisation, des cas d'élévation sévère de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été rapportés. L'existence d'une pression artérielle élevée devra être recherchée attentivement chez tous les patients, et toute hypertension artérielle préexistante devra être contrôlée avant de débuter le traitement. La pression artérielle devra être contrôlée périodiquement, après instauration du traitement et après les augmentations de posologie. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des élévations de pression artérielle, comme une insuffisance cardiaque.
Fréquence cardiaque :
Des augmentations de la fréquence cardiaque peuvent survenir, en particulier à des posologies élevées. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des augmentations de la fréquence cardiaque.
Pathologie cardiaque et risque d'arythmie :
La venlafaxine n'a pas été évaluée chez les patients ayant un antécédent récent d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients.
Dans l'expérience acquise depuis la commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes (TdP), de tachycardie ventriculaire et d'arythmie cardiaque fatale ont été rapportés avec la venlafaxine, en particulier lors de surdosage ou chez les patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/TdP. Les risques encourus doivent être soupesés au regard des bénéfices attendus avant de prescrire la venlafaxine chez des patients présentant un risque élevé d'arythmie cardiaque sévère ou d'allongement de l'intervalle QTc.
Convulsions :
Des convulsions peuvent survenir lors d'un traitement par venlafaxine. Comme avec tous les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être instaurée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions, et les patients concernés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu.
Hyponatrémie :
Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) peuvent être observés avec la venlafaxine. Cet effet a été signalé plus fréquemment chez des patients hypovolémiques ou déshydratés. Les sujets âgés, les patients sous diurétiques et les patients hypovolémiques peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'une hyponatrémie.
Saignements anormaux :
Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine peuvent altérer l'agrégation plaquettaire. Les événements hémorragiques liés à l'utilisation des ISRS et des IRSN peuvent varier d'ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies gastro-intestinales engageant le pronostic vital. Le risque d'hémorragie peut être augmenté chez les patients sous venlafaxine. Comme avec d'autres médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, comme les patients sous anticoagulants et sous antiagrégants plaquettaires.
Cholestérolémie :
Dans des études contrôlées contre placebo, des augmentations cliniquement significatives du cholestérol dans le sang ont été relevées chez respectivement 5,3 % des patients traités par venlafaxine et 0,0 % des patients traités par placebo depuis au moins 3 mois. Des mesures de la cholestérolémie doivent être envisagées lors d'un traitement au long cours.
Coadministration avec des produits amaigrissants :
La sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association à des produits amaigrissants, dont la phentermine, n'ont pas été établies. L'administration concomitante de venlafaxine et de produits amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour perdre du poids, seule ou en association avec d'autres produits.
Manie/hypomanie :
Un épisode maniaque/hypomaniaque peut survenir chez une faible proportion de patients présentant des troubles de l'humeur et ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.
Agressivité :
Une agressivité peut être observée chez un faible nombre de patients ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Ceci a été rapporté à l'instauration du traitement, lors de changements de posologie et à l'arrêt du traitement.
Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'agressivité.
Arrêt du traitement :
La survenue de symptômes de sevrage est fréquente à l'arrêt du traitement, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans les essais cliniques, des événements indésirables étaient observés à l'arrêt du traitement (au cours de la réduction progressive des doses ou après interruption du traitement) chez approximativement 31 % des patients traités par la venlafaxine et 17 % des patients sous placebo.
Le risque de syndrome de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée de traitement et la posologie, ainsi que le degré de diminution de la posologie. Les réactions le plus fréquemment rapportées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (dont des paresthésies), troubles du sommeil (dont insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés ; cependant chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils surviennent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais, dans de très rares cas, de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant, par inadvertance, oublié une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger chez certains patients (2 à 3 mois ou plus). Par conséquent, il est conseillé, lors de l'arrêt du traitement, de diminuer progressivement les doses de venlafaxine sur une durée de plusieurs semaines ou mois, suivant les besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Akathisie/agitation psychomotrice :
L'utilisation de la venlafaxine a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible, et par un besoin de bouger souvent, accompagnée d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Celle-ci apparaît le plus souvent dès les premières semaines du traitement. Chez les patients présentant ces symptômes, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.
Sécheresse buccale :
Une sécheresse buccale a été rapportée chez 10 % des patients traités par venlafaxine. Celle-ci peut augmenter le risque de caries dentaires et les patients doivent être informés de l'importance de l'hygiène dentaire.
Diabète :
Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie peut être déséquilibré lors d'un traitement par un ISRS ou par la venlafaxine. Une adaptation des doses d'insuline et/ou d'hypoglycémiants par voie orale peut s'avérer nécessaire.
Interactions médicamenteuses testées en laboratoire :
Au cours des tests de dépistage urinaire de la phéncyclidine (PCP) et de l'amphétamine, des résultats faussement positifs ont été rapportés chez les patients prenant de la venlafaxine. Cela est dû au manque de spécificité des tests de dépistage. Des résultats faussement positifs peuvent être attendus pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la venlafaxine. Les tests de conformité tels que la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse sépareront la venlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :
- IMAO non sélectifs irréversibles : la venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivants l'arrêt d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (cf Contre-indications, Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide) : en raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de la venlafaxine à un IMAO réversible et sélectif, comme le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par IMAO réversible, le traitement par la venlafaxine peut être débuté après une période d'arrêt de moins de 14 jours. Il est recommandé d'arrêter la venlafaxine au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO irréversible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- IMAO réversible, non sélectif (linézolide) : le linézolide (antibiotique) est un IMAO faible, réversible et non sélectif et ne doit pas être donné aux patients traités par la venlafaxine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez des patients ayant récemment arrêté un IMAO et débuté un traitement par la venlafaxine, ou ayant récemment arrêté un traitement par la venlafaxine avant de débuter un IMAO. Ces réactions incluaient des tremblements, des myoclonies, une diaphorèse, des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des sensations vertigineuses, et une hyperthermie pouvant faire évoquer un syndrome malin des neuroleptiques, des crises convulsives, et un décès.
Syndrome sérotoninergique :
Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant engager le pronostic vital, peut survenir sous traitement par venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphane, le tapentadol, la péthidine, la méthadone et la pentazocine), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (tels que les IMAO [ex : le bleu de méthylène]), avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (cf Contre-indications, Mises en garde/ Précautions d'emploi).
Si l'association de la venlafaxine à un ISRS, un IRSN, ou un agoniste des récepteurs de la sérotonine (triptans) est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.
L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Substances agissant sur le SNC :
Le risque lié à l'utilisation de la venlafaxine en association avec d'autres substances agissant sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué. En conséquence, la prudence est conseillée lorsque la venlafaxine est prise en association à d'autres substances agissant sur le SNC.
Éthanol :
Il a été démontré que la venlafaxine ne majorait pas l'altération des capacités intellectuelles et motrices induite par l'éthanol. Cependant, comme pour toutes substances agissant sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.
Médicaments allongeant l'intervalle QT :
Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmie ventriculaire (par exemple TdP) est augmenté avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
Les classes correspondantes incluent :
- les médicaments antiarythmiques de classe Ia et III (par exemple la quinidine, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide),

- certains antipsychotiques (par exemple le thioridazine),
- certains macrolides (par exemple l'érythromycine),
- certains antihistaminiques,
- certains antibiotiques de la famille des quinolones (par exemple la moxifloxacine).

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive et d'autres médicaments connus pour augmenter significativement l'intervalle QT doivent être évités.

Effet d'autres médicaments sur la venlafaxine :

- Kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) : une étude pharmacocinétique avec le kétoconazole chez des métaboliseurs lents (ML) et rapides (MR) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70 % et 21 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33 % et 23 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. L'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 (ex : atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine) et de venlafaxine peut accroître les concentrations de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine. Par conséquent, la prudence est conseillée si le traitement d'un patient comprend une association d'un inhibiteur du CYP3A4 et de venlafaxine.

Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments :

- Lithium : un syndrome sérotoninergique peut être induit par l'usage concomitant de venlafaxine et de lithium (voir le paragraphe « Syndrome sérotoninergique »).
- Diazépam : la venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du diazépam, ni sur son métabolite actif, le déméthyldiazépam. Le diazépam ne semble pas affecter la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de la O-déméthylvenlafaxine. Aucune autre interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines n'est connue.
- Imipramine : la venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et du 2-OH-imipramine. Lors de l'administration de 75 à 150 mg par jour de venlafaxine, une augmentation dose-dépendante de 2,5 à 4,5 fois de l'ASC du 2-OH-désipramine a été observée. L'imipramine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. L'administration concomitante de venlafaxine et d'imipramine doit être faite avec prudence.
- Halopéridol : une étude pharmacocinétique avec l'halopéridol administré par voie orale a montré une réduction de 42 % de la clairance totale, une augmentation de 70 % de l'ASC, une augmentation de 88 % de la Cmax, mais aucune modification de la demi-vie de l'halopéridol. Ces observations doivent être prises en compte chez les patients traités par une association d'halopéridol et de venlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
- Rispéridone : la venlafaxine a entraîné une augmentation de 50 % de l'ASC de la rispéridone, mais n'a pas affecté significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone). La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
- Métoprolol : l'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires sains dans une étude d'interaction pharmacocinétique de ces deux médicaments a révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30 à 40 %, sans modification des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'alpha-hydroxymétoprolol. La pertinence clinique de cette observation chez les patients hypertendus n'est pas connue. Le métoprolol n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol.
- Indinavir : une étude pharmacocinétique avec l'indinavir a montré une réduction de 28 % de l'ASC et une réduction de 36 % de la Cmax pour cette substance. L'indinavir n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la venlafaxine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La venlafaxine ne doit être administrée chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS/IRSN), des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez les nouveau-nés si la venlafaxine est utilisée jusqu'à la naissance ou juste avant. Certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine tardivement au cours du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une alimentation par sonde, une assistance respiratoire ou une hospitalisation prolongée. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Si la mère a été traitée par des ISRS/IRSN en fin de grossesse, les symptômes suivants peuvent être observés chez les nouveau-nés : irritabilité, tremblement, hypotonie, pleurs persistants, succion ou sommeil difficiles.

Ces signes peuvent correspondre, soit à des symptômes de sevrage, soit à des signes d'imprégnation sérotoninergique. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures après l'accouchement.

ALLAITEMENT :

La venlafaxine et son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Des cas de nourrissons allaités qui présentaient un tableau associant pleurs persistants, irritabilité et troubles du sommeil ont été rapportés depuis la commercialisation. Des symptômes évoquant un syndrome de sevrage en venlafaxine ont également été rapportés après l'arrêt de l'allaitement. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, une décision de poursuivre/arrêter l'allaitement ou de poursuivre/arrêter le traitement par Effexor LP doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement par Effexor LP pour la mère.

FERTILITÉ :

Une diminution de la fertilité a été observée lors d'une étude dans laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à l'O-déméthylvenlafaxine. La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tout médicament psychoactif peut altérer les capacités de jugement, de réflexion et les capacités motrices. Par conséquent, tout patient recevant de la venlafaxine doit être mis en garde sur son aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines dangereuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables rapportées comme très fréquentes (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes).

Tableau présentant la liste des réactions indésirables :

Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle, par catégorie de fréquence et dans l'ordre décroissant de gravité médicale pour chaque catégorie de fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose*, anémie aplasique*, pancytopénie*, neutropénie*
Très rare	Thrombocytopénie*
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique*
Affections endocriniennes	
Rare	Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*
Très rare	Augmentation de la prolactinémie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hyponatrémie*
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	État confusionnel*, dépersonnalisation*, rêves anormaux, nervosité, diminution de la libido, agitation*, anorgasmie
Peu fréquent	Manie, hypomanie, hallucination, déréalisation, troubles de l'orgasme, bruxisme*, apathie
Rare	Délire*
Fréquence indéterminée	Idées et comportements suicidaires[(a)], agressivité[(b)]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[(c)], sensations vertigineuses, sédation
Fréquent	Akathisie*, tremblements, paresthésies, dysgueusie
Peu fréquent	Syncope, myoclonies, trouble de l'équilibre*, trouble de la coordination*, dyskinésie*
Rare	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)*, syndrome sérotoninergique*, convulsion, dystonie*
Très rare	Dyskinésie tardive*
Affections oculaires	
Fréquent	Diminution de la vision, trouble de l'accommodation, incluant vision trouble, mydriase
Rare	Glaucome à angle fermé*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes*
Fréquence indéterminée	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations*
Rare	Torsade de pointes*, tachycardie ventriculaire*, fibrillation ventriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée*, bâillements
Rare	Maladie pulmonaire interstitielle*, éosinophilie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, sécheresse buccale, constipation
Fréquent	Diarrhée*, vomissements
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale*
Rare	Pancréatite*
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies des tests hépatiques*
Rare	Hépatite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose *(incluant sueurs nocturnes*)
Fréquent	Éruption, prurit*
Peu fréquent	Urticaire*, alopécie*, ecchymoses, angiœdème*, réaction de photosensibilité
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*, érythème polymorphe*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Hypertonie
Rare	Rhabdomyolyse*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Retard mictionnel, rétention urinaire, pollakiurie*
Peu fréquent	Incontinence urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Ménorragies*, métrorragies*, dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie, frissons*
Très rare	Hémorragie des muqueuses*
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, prise de poids, augmentation de la cholestérolémie
Très rare	Allongement du temps de saignement*

* Réactions indésirables identifiées après la commercialisation.

a) Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

b) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

c) Dans les analyses cumulées d'études cliniques, l'incidence des céphalées était similaire dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo.

Arrêt du traitement :

L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions le plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles de la sensibilité (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée.

En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données acquises depuis la commercialisation montrent que le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments. Les événements les plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage comportent une tachycardie, des modifications du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (ex : allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, des vertiges, et des décès.

Des études rétrospectives publiées rapportent qu'un surdosage en venlafaxine peut être associé à un risque accru de décès par rapport à celui observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur à celui observé avec les antidépresseurs tricycliques.

Des études épidémiologiques ont montré que chez les patients traités par venlafaxine, le poids des facteurs de risque de suicide est supérieur à celui des patients traités par ISRS. Concernant le risque accru de décès observé, la part de responsabilité de la toxicité de la venlafaxine en cas de surdosage, par rapport à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine, n'est pas clairement établie. Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient.

Prise en charge recommandée :

Des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandés ; la fréquence cardiaque et les constantes vitales doivent être contrôlées. En cas de risque d'inhalation, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Le lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut également limiter l'absorption de la substance active. La diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus de la venlafaxine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs (code ATC : N06AX16).

Mécanisme d'action :

Le mécanisme de l'action antidépressive de la venlafaxine chez l'homme semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Les études précliniques ont montré que la venlafaxine et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La venlafaxine est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent la sensibilité β-adrénergique après administration aiguë (dose unique) et chronique. En ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la venlafaxine et l'ODV sont très similaires.

In vitro, la venlafaxine n'a virtuellement aucune affinité pour les récepteurs cérébraux muscariniques, cholinergiques, histaminergiques H1 ou α_1-adrénergiques du rat. L'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs peut être liée aux divers effets indésirables, tels que les effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires, observés avec d'autres antidépresseurs.

La venlafaxine ne possède pas d'activité inhibitrice de la monoamine-oxydase (MAO).

Les études *in vitro* ont révélé que la venlafaxine n'a aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

Efficacité et sécurité cliniques :

Épisodes dépressifs majeurs :

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été

démontrée dans cinq études à court terme, de 4 à 6 semaines, contrôlées contre placebo, en double insu, randomisées, et à des posologies allant jusqu'à 375 mg/jour. L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été établie dans deux études à court terme, de 8 à 12 semaines, contrôlées contre placebo, à des posologies allant de 75 à 225 mg/jour.
Dans une étude à plus long terme, des patients adultes ambulatoires ayant répondu à un traitement en ouvert de 8 semaines par la venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg) ont été randomisés, soit pour poursuivre le traitement à la même posologie de venlafaxine à libération prolongée, soit pour recevoir un placebo, pour une durée d'observation des rechutes pouvant atteindre 26 semaines.
Dans une seconde étude à plus long terme, l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention des récidives d'épisodes dépressifs a été démontrée sur une période de 12 mois dans une étude en double insu, contrôlée contre placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant des épisodes dépressifs majeurs récurrents et ayant répondu au traitement par venlafaxine (100 à 200 mg/jour, en deux prises par jour) lors de leur dernier épisode de dépression.

Trouble anxiété généralisée :
L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement de l'anxiété généralisée (TAG) a été établie dans deux études contrôlées *versus* placebo de 8 semaines à dose fixe (75 à 225 mg/jour), dans une étude contrôlée *versus* placebo de 6 mois à dose fixe (75 à 225 mg/jour) et dans une étude contrôlée *versus* placebo de 6 mois à dose variable (37,5, 75 et 150 mg/jour), chez des patients adultes ambulatoires.
Malgré l'existence de preuves en faveur de la supériorité d'une posologie de 37,5 mg/jour sur le placebo, cette posologie n'a pas été systématiquement aussi efficace que les posologies plus élevées.

Trouble anxiété sociale (phobie sociale) :
L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement de la phobie sociale a été établie dans quatre études en double insu et groupes parallèles, de 12 semaines, multicentriques, contrôlées *versus* placebo, à dose variable, et dans une étude en double insu et groupes parallèles, de 6 mois, contrôlée *versus* placebo, à dose fixe/variable, conduites chez des patients adultes ambulatoires. Les patients avaient reçu des doses allant de 75 à 225 mg/jour. Dans l'étude à 6 mois, aucune démonstration n'a été faite d'une efficacité supérieure dans le groupe ayant reçu des doses allant de 150 à 225 mg/jour par rapport à celui ayant reçu des doses de 75 mg/jour.

Trouble panique :
L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement du trouble panique a été établie dans deux études en double insu de 12 semaines, multicentriques, contrôlées contre placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant un trouble panique avec ou sans agoraphobie. Dans les études dans le trouble panique, la posologie initiale était de 37,5 mg/jour pendant 7 jours. Les patients recevaient ensuite des doses fixes de 75 ou 150 mg/jour dans une étude et de 75 ou 225 mg/jour dans l'autre étude.
L'efficacité a également été établie dans une étude long-terme en double insu, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et la prévention des rechutes à long terme chez des patients adultes ambulatoires qui avaient répondu à un traitement en ouvert. Les patients continuaient à être traités à la même posologie de venlafaxine qu'en fin de phase ouverte (75, 150 ou 225 mg/jour).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La venlafaxine est fortement métabolisée, essentiellement en son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes ± écart-type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures, et 11 ± 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont atteintes en 3 jours de traitement oral à doses répétées. La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

Absorption :
Au moins 92 % de venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. La biodisponibilité absolue est de 40 % à 45 % en raison d'un métabolisme présystémique. Après administration de venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes respectivement en 2 et 3 heures. Après administration de gélules à libération prolongée de venlafaxine, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes dans les 5,5 heures et 9 heures, respectivement. Quand des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau final d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

Distribution :
Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont à peine liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27 % et 30 %). Le volume de distribution de la venlafaxine à l'état d'équilibre est de 4,4 ± 1,6 L/kg après administration par voie intraveineuse.

Biotransformation :
La venlafaxine subit un important métabolisme hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP 2D6 en son principal métabolite actif, l'ODV. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP 3A4. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP 2D6. La venlafaxine n'inhibe pas le CYP 1A2, le CYP 2C9, ni le CYP 3A4.

Élimination :
La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %).
Les clairances plasmatiques moyennes ± Écart Type à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 1,3 ± 0,6 L/h/kg, et 0,4 ± 0,2 L/h/kg.

Populations particulières :
- Age et sexe : l'âge et le sexe du sujet n'ont pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV.
- Métaboliseurs rapides/lents du CYP 2D6 : les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP 2D6 comparés aux métaboliseurs rapides. Dans la mesure où l'exposition totale (ASC) de venlafaxine et d'ODV est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides, il n'est pas nécessaire d'utiliser des schémas posologiques différents pour ces deux groupes.
- Insuffisance hépatique : chez les patients de stade A (insuffisance hépatique légère) et de stade B (insuffisance hépatique modérée) de la classification de Child-Pugh, les demi-vies de la venlafaxine et de l'ODV sont allongées par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La clairance aussi bien de la venlafaxine que de l'ODV est réduite. Une importante variabilité interindividuelle est à noter. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale : chez des patients dialysés, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine est allongée d'environ 180 % et la clairance réduite d'environ 57 %, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, tandis que la demi-vie d'élimination de l'ODV est allongée d'environ 142 % et la clairance réduite d'environ 56 %. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients nécessitant une hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études menées sur la venlafaxine chez des rats et des souris n'ont pas révélé de carcinogénicité. La venlafaxine n'était pas mutagène dans une large gamme de tests *in vitro* et *in vivo.*
Des études animales de toxicité sur la reproduction chez les rats ont révélé une diminution du poids des petits, une augmentation des mort-nés et une augmentation des décès des petits au cours des 5 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès est inconnue. Ces effets sont survenus à 30 mg/kg/jour, soit 4 fois la posologie quotidienne (calculée en mg/kg) de 375 mg/jour de venlafaxine chez l'homme. La dose seuil pour l'apparition de ces événements a été de 1,3 fois la dose utilisée chez l'homme. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.
Une réduction de la fécondité a été observée dans une étude exposant des rats mâles et femelles à l'ODV. Cette exposition était environ 1 à 2 fois supérieure à la posologie humaine de venlafaxine de 375 mg/jour. La pertinence de cette observation chez l'homme n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934656330 (1998, RCP rév 15.09.17) 37,5 mg.
3400934655678 (1998, RCP rév 15.09.17) 75 mg.
Mis sur le marché en 1999 (gélule à 37,5 mg) et en 2005 (gélule à 75 mg).
Prix : 6,22 € (30 gélules à 37,5 mg).
8,81 € (30 gélules à 75 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

EFFICORT®

hydrocortisone acéponate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème hydrophile à 0,127 % : Tube de 30 g.
Crème lipophile à 0,127 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Crème hydrophile :	*p tube*
Hydrocortisone (DCI) acéponate*	38 mg

Excipients : cire auto-émulsionnable, alcool stéarylique, vaseline blanche, alcool benzylique, eau purifiée.

Crème lipophile :	*p tube*
Hydrocortisone (DCI) acéponate*	38 mg

Excipients : vaseline blanche, bi, tri-stéarate d'aluminium, paraffine liquide, Protegin WX, Dub BW, sulfate de magnésium, eau purifiée.
* 17-α-propionate-21-acétate d'hydrocortisone.

DC INDICATIONS

- Indications privilégiées où la corticothérapie est tenue pour le meilleur traitement : eczéma de contact, dermatite atopique, lichénification.
- Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels : dermite de stase (eczéma variqueux), psoriasis, lichen, prurigo non parasitaire, dyshidrose, lichen scléro-atrophique génital, granulome annulaire, lupus érythémateux discoïde, pustuloses amicrobiennes palmoplantaires, dermite séborrhéique à l'exception du visage, traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.
- Indications de circonstance pour une durée brève : piqûres d'insecte et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

Crème hydrophile :
- Lésions aiguës suintantes.

Crème lipophile :
- Lésions squameuses sèches.
- Lésions subaiguës et chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Les applications sont limitées à deux par jour. Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
- Le traitement des grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.
- Pour une utilisation rationnelle, il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées puis de l'étaler en massant doucement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
- Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif : il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des produits contenus dans la préparation.
- Lésions ulcérées.
- Acné et rosacée.
- Contre-indications de la corticothérapie locale, notamment infections cutanées d'origine bactérienne, virale, mycosique et parasitaire, même si elles comportent une composante inflammatoire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite corticoinduite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
En raison du passage possible des corticoïdes dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, il faut soit faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique, soit, éventuellement, et dans certains cas seulement, utiliser une association corticoïde + traitement spécifique.
- Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes forts. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- En cas d'application palpébrale, la durée du traitement doit être limitée. Une application prolongée expose en effet à des risques de ptosis (par atteinte musculaire du releveur de la paupière), de glaucome, d'effet rebond.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Sont à craindre en cas d'usage prolongé, surtout des corticoïdes de classes I et II (activité très forte et forte) : atrophie cutanée, télangiectasies (particulièrement à redouter sur le visage), vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, fragilité cutanée.
- Au visage, les corticoïdes peuvent être à l'origine d'une dermite péri-orale, ou bien créer ou aggraver une rosacée.
- Peuvent être observés un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ont été rapportées : éruptions acnéiformes ou pustuleuses, hypertrichose, dépigmentation.

PP PHARMACODYNAMIE

Dermocorticoïde à activité forte (classe II), selon le test de Mac Kenzie.
- Agit sur certains processus inflammatoires et allergiques survenant au cours de la dermatite atopique et/ou de contact, et sur l'effet prurigineux qui leur est lié.
- Vasoconstricteur (anti-exsudatif).
- Inhibiteur de la multiplication cellulaire et des processus de synthèse dans le derme et l'épiderme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les effets systémiques appréciés par le retentissement sur la cortisolémie existent toujours.
L'importance de ceux-ci et de leur passage dépend :
- de la surface traitée et du degré d'altération épidermique,
- de la nature du véhicule et de la puissance du corticoïde (cf Pharmacodynamie),
- de la durée du traitement : ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé,
- du siège de l'application,
- de l'application ou non sous pansement occlusif.

DP INCOMPATIBILITÉS

- Hydrolyse avec les alcalins : ne pas employer d'antiseptiques alcalins avant une application d'Efficort.
- Incompatible avec les oxydants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934237355 (1991) hydrophile.
3400933069001 (1991 rév 14.04.06) lipophile.
Prix : 2,27 € (crème hydrophile 30 g).
2,27 € (crème lipophile 30 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

EFFIPREV voie orale

éthinylestradiol, norgestimate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

EFFIZINC®

zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 15 mg (blanc) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Zinc	15 mg

(sous forme de gluconate de zinc : 104,55 mg/gél)
Excipients : amidon de pomme de terre, mannitol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

- Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.
- Acrodermatite entéropathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Acné :
- La dose journalière usuelle est de 2 gélules (ce qui correspond à 30 mg de zinc) en une seule prise le matin à jeun, avec un verre d'eau, ou à distance des repas.
- Cette posologie de 2 gélules par jour est maintenue 3 mois, puis ramenée ensuite à 1 seule gélule par jour.

Acrodermatite entéropathique :
- La posologie journalière à respecter, au moins jusqu'à la puberté, est de 1 gélule : le traitement devra être poursuivi très rigoureusement sous peine de rechute.
- Au moment de la puberté, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie à 2 gélules quotidiennes. Après cette phase de croissance, il est possible de revenir à 1 gélule par jour, sous contrôle de la zincémie plasmatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'obtenir une absorption maximale, la prise du médicament se fera à distance des repas.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Fer et calcium : diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer ou le calcium. Prendre les sels de fer ou de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).
- Cyclines, fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des cyclines ou des fluoroquinolones

par le zinc. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines ou des fluoroquinolones (plus de 2 heures si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium par le zinc. Prendre le strontium à distance des sels de zinc (plus de 2 heures si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant la grossesse.
Dans l'acné, au 1er trimestre, compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser Effizinc. En effet, les données cliniques sont rassurantes, mais encore limitées, et il n'y a pas de donnée animale.
Aux 2e et 3e trimestres, l'utilisation d'Effizinc est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).
ALLAITEMENT :
Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant l'allaitement.
Dans l'acné, l'utilisation d'Effizinc chez une femme qui allaite est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).
A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable chez les enfants dont les mères ont reçu des posologies inférieures ou égales à 30 mg de zinc-élément pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des manifestations gastro-intestinales essentiellement gastriques peuvent être observées. Elles sont de faible intensité et transitoires.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La probabilité d'une intoxication aiguë est nulle, aussi les éventuels traitements par les sels de l'EDTA calcique ou de l'acide phytique ne sont signalés que pour mémoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres préparations à usage systémique (code ATC : D10BX ; D : dermatologie).
Le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire de l'acné.
Exposition solaire : il a été montré que le gluconate de zinc n'entraîne pas de réaction phototoxique ou photoallergique. Le traitement par le gluconate de zinc est compatible avec l'exposition solaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Le gluconate de zinc est résorbé par voie intestinale.
- Le pic sérique est obtenu entre la 2e et 3e heure.
- L'absorption est influencée par la prise du médicament pendant les repas.
- Des travaux de pharmacologie clinique ont montré que le zinc se retrouve au niveau cutané.
- L'élimination est essentiellement fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude pertinente n'a été conduite chez l'animal pour évaluer la toxicité du gluconate de zinc vis-à-vis des fonctions de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936789555 (2005, RCP rév 23.05.17) 30 gél.
3400936789784 (2005, RCP rév 23.05.17) 60 gél.
Prix : 3,78 € (30 gélules).
7,22 € (60 gélules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Tél (n° vert) : 08 00 10 20 05
Site web : www.expanscience.com

EFFORTIL®
étiléfrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Solution buvable : Flacon de 30 ml (450 gouttes), avec compte-gouttes.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Étiléfrine (DCI) chlorhydrate .... 5 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), amidon modifié, métabisulfite de sodium, boeson VP (mélange de mono, di et triglycérides d'acides gras saturés d'origine naturelle).
Excipients à effet notoire : lactose, métabisulfite de sodium.
Solution buvable : *p 10 gouttes*
Étiléfrine (DCI) chlorhydrate .... 5 mg
Excipient : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), métabisulfite de sodium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216).
1 ml = 15 gouttes.

DC INDICATIONS

Proposé dans les hypotensions orthostatiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 comprimés 3 fois par jour ou 20 à 25 gouttes 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Insuffisance coronarienne.
- Troubles du rythme (surtout ventriculaires).
- Myocardiopathie obstructive.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hyperthyroïdie.
- Hypertension artérielle.
- Phéochromocytome.
- Glaucome à angle fermé.
- Hypotension artérielle avec réaction hypertensive au passage à la position debout.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Sténose valvulaire cardiaque ou sténose aortique.
- Hypertrophie prostatique avec rétention d'urine.
- En association avec les sympathomimétiques indirects.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ces médicaments contiennent du métabisulfite de sodium et peuvent provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
Comprimé : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Solution buvable : Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La spécialité perd son efficacité chez les patients traités par bêtabloquants ou par alphabloquants.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- La prudence est nécessaire chez les patients présentant une tachycardie, une arythmie cardiaque ou des troubles cardiovasculaires sévères.
- La prudence est également nécessaire chez les patients ayant un diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
Déconseillées :
- Anesthésiques volatils halogénés : troubles du rythme ventriculaire graves (augmentation de l'excitabilité cardiaque).
- IMAO non sélectifs : crises hypertensives (inhibition des amines pressives). Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle, dopaminergiques ou vasoconstricteurs : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation d'Effortil est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données expérimentales ont mis en évidence un effet tératogène.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, Effortil est déconseillé chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : hypersensibilité, y compris réactions de type anaphylactique et bronchospasmes.
Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : anxiété, insomnie.
Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : tremblements, agitation.
Atteintes de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : étourdissements.
Affections cardiaques :
- Peu fréquent : palpitations, arythmie, tachycardie.
- Fréquence indéterminée : angor, augmentation de la pression artérielle.
Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : flushes.
Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : nausées.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : hyperhidrose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage aigu accentue les effets indésirables précédemment décrits.
Traitement : Un traitement symptomatique approprié doit être instauré. Des mesures de réanimation doivent être prises en cas de surdosage sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Stimulants cardiaques, glucosides cardiotoniques exclus (C01CA01 : système cardiovasculaire).
Effortil augmente le débit cardiaque et élève la pression artérielle (effet sympathomimétique direct sur les récepteurs alpha-1 et bêta-2 adrénergiques, par son action inotrope positive). De plus, elle accroît le tonus veineux et entraîne une augmentation du volume sanguin circulant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption de l'étiléfrine par voie orale est rapide. Pour une dose de 10 mg d'étiléfrine, le pic plasmatique est atteint approximativement 20 minutes après ingestion. La Cmax est de 20 ng/ml après administration d'un comprimé de 5 mg. Toutefois, la biodisponibilité absolue de l'étiléfrine est faible. Elle est d'environ 8 à 12 %, en raison d'un important effet de premier passage hépatique. La fixation de l'étiléfrine aux protéines plasmatiques est faible, 8,5 % à l'albumine et approximativement 23 % aux autres protéines circulantes.
L'étiléfrine est métabolisée essentiellement au niveau hépatique par conjugaison. Le principal métabolite chez l'homme est le sulfoconjugué et représente 10 fois les concentrations circulantes d'étiléfrine. Les métabolites n'ont pas d'activité pharmacologique.
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'étiléfrine est approximativement de 2 heures. La clairance plasmatique est d'environ 1400 ml/min. L'excrétion est essentiellement urinaire sous forme de métabolite et d'étiléfrine inchangée. La clairance rénale est d'environ 140 ml/min.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Par voie orale, les DL50 chez le rat et le chien sont respectivement de 130-220 mg/kg et 200-400 mg/kg. Les effets toxiques rencontrés sont : exophtalmie, hypersalivation, tachypnée, convulsions tonicocloniques, ataxie et dyspnée.
Dans les études de toxicité chronique, par voie orale, la NOAEL est de 3 mg/kg chez le rat et la dose de 0,6 mg/kg a été bien tolérée chez le chien. Les effets toxiques rencontrés sont : diminution de la fréquence cardiaque et de la glycémie (rat), nécrose du myocarde (rat, chien) et lésions des valvules mitrales (rat), hyperplasie des parois des petites artères et artérioles du cœur, du foie et des reins (chien).
L'étiléfrine n'a montré aucun potentiel génotoxique (*in vitro*) sur des cellules bactériennes et des cellules de mammifères. Aucune étude de cancérogénicité n'est disponible.
L'administration orale d'une dose allant jusqu'à 15 mg/kg chez la souris, le rat et le lapin n'a eu aucun effet embryotoxique ou tératogène. L'administration à des doses toxiques pour la mère (> 30 mg/kg per os) a entraîné un retard fœtal chez le rat et une incidence plus importante de malformations chez la souris. Ces malformations congénitales ont été associées à un effet pharmacodynamique exagéré sur les vaisseaux utérins après surdosage. Comme cela a été rapporté sur des femelles cochon d'Inde gestantes, l'administration d'étiléfrine diminue la circulation sanguine au niveau utérin. Chez le lapin, l'étiléfrine a été tolérée après administration dermique mais a entraîné une irritation modérée après administration intramusculaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimé : 3 ans.
- Solution buvable : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930350164 (1957, RCP rév 20.04.17) cp.
3400930350225 (1957, RCP rév 20.04.17) sol buv.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

EFIENT®
prasugrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (en forme de double flèche, avec l'inscription « 10 MG » sur une face et « 4759 » sur l'autre ; beige) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées unitaires.

COMPOSITION *p cp*

Prasugrel (DCI) chlorhydrate
exprimé en prasugrel .... 10 mg
Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol (E 421), croscarmellose sodique, hypromellose (E 464), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), triacétine (E 1518), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), talc.
Excipient à effet notoire : lactose (2,1 mg/cp).

DC INDICATIONS

Efient, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.
Pour plus d'informations, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
Efient doit être initié à une dose de charge unique de 60 mg, puis poursuivi par une dose de 10 mg une fois par jour. Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie). Les patients sous Efient doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).
Chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (SCA) pris en charge par une ICP, l'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Efient, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente du patient. Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'Efient soit cliniquement indiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Patient ⩾ 75 ans :
L'utilisation d'Efient chez les patients ⩾ 75 ans est en général déconseillée. Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le traitement est jugé nécessaire chez les patients ⩾ 75 ans, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Les patients ⩾ 75 ans présentent une sensibilité accrue de survenue d'un saignement et une exposition plus élevée au métabolite actif du prasugrel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Patient de poids < 60 kg :
Efient doit être administré sous forme d'une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi à une dose de 5 mg une fois par jour. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Ceci est dû à une augmentation de l'exposition au métabolite actif du prasugrel et à un risque accru de saignement chez les patients < 60 kg lorsqu'ils reçoivent une dose quotidienne de 10 mg par comparaison avec les patients ⩾ 60 kg. (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale (cf Pharmacocinétique). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) : cf Pharmacocinétique. L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une anomalie légère à modérée de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Efient est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Efient chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des données limitées sont disponibles chez les enfants atteints d'anémie falciforme (cf Pharmacodynamie).
MODE D'ADMINISTRATION :
Par voie orale. Efient peut être administré au cours ou en dehors des repas. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide (cf Pharmacocinétique). Ne pas écraser ni couper le comprimé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement pathologique avéré.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de saignement :

Dans l'essai clinique de phase III (TRITON), les principaux critères d'exclusion comprenaient un risque accru de saignement, une anémie, une thrombocytopénie, un antécédent de pathologies intracrâniennes. Les patients avec un syndrome coronaire aigu pris en charge par ICP et traités par Efient et ASA ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur et mineur selon le système de classification TIMI. Par conséquent, l'utilisation d'Efient chez les patients à risque accru de saignement ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. Cela s'applique en particulier aux patients :

- ayant ⩾ 75 ans (voir ci-dessous) ;
- ayant tendance à saigner facilement (par exemple en raison d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, d'un saignement gastro-intestinal récent ou récidivant ou d'un ulcère peptique actif) ;
- pesant < 60 kg (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Chez ces patients, la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Une dose d'entretien de 5 mg doit être utilisée ;
- recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, y compris les anticoagulants oraux, le clopidogrel, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les agents fibrinolytiques.

Chez les patients qui ont un saignement avéré et pour lesquels une neutralisation de l'effet pharmacologique d'Efient est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut convenir.

L'utilisation d'Efient chez les patients ⩾ 75 ans n'est généralement pas recommandée et ne doit être entreprise qu'avec précaution après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur indiquant que les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques l'emportent sur le risque de saignements graves. Dans l'essai de phase III, ces patients ont présenté un risque accru de saignement, y compris fatal, par comparaison avec les patients < 75 ans. S'il est prescrit, une dose d'entretien inférieure, égale à 5 mg, doit être utilisée ; la dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'expérience thérapeutique avec le prasugrel est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale (y compris une insuffisance rénale terminale [IRT]) et chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée. Ces patients peuvent présenter un risque accru de saignement. Par conséquent, le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Les patients doivent être informés qu'avec la prise du prasugrel (en association avec l'ASA), les saignements pourraient s'arrêter moins rapidement que d'ordinaire et qu'ils doivent faire part de tout saignement inhabituel (en termes de site d'apparition ou de durée) à leur médecin.

Risque de saignement associé au moment de l'administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI :

Dans un essai clinique réalisé chez des patients NSTEMI (l'étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après randomisation, une dose de charge de prasugrel administrée 4 heures en moyenne avant la coronarographie a augmenté le risque de saignement majeur et mineur périprocédural comparé à une dose de charge de prasugrel administrée au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Chirurgie :

Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent du prasugrel avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit subir une intervention chirurgicale planifiée, et qu'un effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaité, Efient doit être interrompu au moins 7 jours avant l'intervention. Une augmentation de la fréquence (3 fois) et de la sévérité des saignements peut survenir chez les patients opérés de pontage coronaire dans les 7 jours après l'arrêt du prasugrel (cf Effets indésirables). Les bénéfices et les risques du prasugrel doivent être attentivement pris en compte chez les patients pour lesquels l'anatomie coronaire n'a pas été définie et pour lesquels un pontage coronaire en urgence est possible.

Hypersensibilité incluant angiœdème :

Des réactions d'hypersensibilité incluant angiœdème ont été rapportées chez les patients recevant du prasugrel, y compris des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel. La surveillance de signes ou de symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité chez les patients avec une allergie connue aux thiénopyridines est recommandée (cf Effets indésirables).

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) :

Des cas de PTT ont été rapportés avec l'utilisation de prasugrel. Le PTT est une maladie grave qui nécessite un traitement rapide.

Lactose :

Les patients avec des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre Efient.

DC INTERACTIONS

Warfarine :

L'administration concomitante d'Efient avec les dérivés coumariniques autres que la warfarine n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine (ou les autres dérivés coumariniques) et le prasugrel doivent être coadministrés avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

L'administration concomitante d'un traitement chronique par AINS n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, les AINS en traitement chronique (y compris les inhibiteurs de la COX-2) et Efient doivent être coadministrés avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Efient peut être administré de manière concomitante avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P_{450} (y compris les statines), ou les médicaments qui sont des inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P_{450}. Efient peut également être administré de manière concomitante avec l'ASA, l'héparine, la digoxine, et les médicaments qui augmentent le pH gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H_2. Bien que non étudié dans des études d'interaction spécifiques, Efient a été coadministré dans l'essai clinique de phase III avec l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, et les inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs GPIIb/IIIa utilisé) sans preuve d'interactions indésirables cliniquement significatives.

Effets d'autres médicaments sur Efient :

Acide acétylsalicylique :

Efient doit être administré de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique (ASA). Même si une interaction pharmacodynamique avec l'ASA conduisant à un risque accru de saignement est possible, la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du prasugrel a été faite chez des patients ayant été traités de manière concomitante avec l'ASA.

Héparine :

Un bolus intraveineux unique d'héparine non fractionnée (100 U/kg) n'a pas significativement modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel. De même, le prasugrel n'a pas significativement modifié l'effet de l'héparine sur les paramètres de la coagulation. Par conséquent, les deux médicaments peuvent être administrés de manière concomitante. Un risque accru de saignement est possible lorsqu'Efient est coadministré avec de l'héparine.

Statines :

L'atorvastatine (80 mg par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les statines qui sont des substrats du CYP3A aient un effet sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique :

La coadministration quotidienne de la ranitidine (un antagoniste des récepteurs H_2) ou du lansoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) n'a pas modifié l'ASC et le T_{max} du métabolite actif de prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 14 % et 29 %, respectivement. Dans l'essai de phase III, Efient a été administré sans prise en compte de la coadministration d'un inhibiteur de la pompe à protons ou d'un antagoniste des récepteurs H_2. L'administration de la dose de charge de 60 mg de prasugrel sans prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons peut permettre un délai d'action plus rapide.

Inhibiteurs du CYP3A :

Le kétoconazole (400 mg par jour), un puissant inhibiteur sélectif du CYP3A4 et du CYP3A5, n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel ni l'ASC et le Tmax du métabolite actif du prasugrel, mais a diminué la C_{max} de 34 % à 46 %. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les inhibiteurs du CYP3A tels que les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine, la télithromycine, le vérapamil, le diltiazem, l'indinavir, la ciprofloxacine et le jus de pamplemousse aient un effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Inducteurs des cytochromes P_{450} :

La rifampicine (600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A et du CYP2B6, et un inducteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2C8, n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du prasugrel. Par conséquent, il n'est pas envisagé que les inducteurs connus du CYP3A tels que la rifampicine, la carbamazépine, et d'autres inducteurs des cytochromes P_{450} aient un effet significatif sur la pharmacocinétique du métabolite actif.

Effets d'Efient sur les autres médicaments :

Digoxine :

Le prasugrel n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 :

Le prasugrel n'a pas inhibé le CYP2C9, de la même façon qu'il n'a pas modifié la pharmacocinétique de la S-warfarine. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, la warfarine et Efient doivent être coadministrés avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments métabolisés par le CYP2B6 :

Le prasugrel est un faible inhibiteur du CYP2B6. Chez le sujet sain, le prasugrel a diminué de 23 % l'exposition à l'hydroxybupropion, métabolite du bupropion médié par le CYP2B6. Cet effet est susceptible de représenter une source de préoccupation clinique uniquement lorsque le prasugrel est coadministré avec des médicaments pour lesquels le CYP2B6 est la seule voie métabolique et ayant une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple le cyclophosphamide, l'efavirenz).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude clinique n'a été conduite chez la femme enceinte ou allaitante.

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effet nocif direct sur la grossesse, ni sur le développement de l'embryon, ni sur celui du fœtus, ni sur le déroulement de l'accouchement et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, Efient ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ignore si le prasugrel est excrété dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré que le prasugrel est excrété dans le lait maternel. L'utilisation du prasugrel pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

FERTILITÉ :

Le prasugrel n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à une exposition représentant 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m^2).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

On s'attend à ce que le prasugrel n'exerce aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité d'emploi du prasugrel chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une ICP a été évaluée dans une étude contrôlée versus clopidogrel (TRITON) dans laquelle 6741 patients ont été traités par prasugrel (dose de charge de 60 mg et dose d'entretien de 10 mg une fois par jour) pendant une durée médiane de 14,5 mois (5802 patients ont été traités pendant plus de 6 mois, 4136 patients ont été traités pendant plus d'un an). Le taux d'arrêt du médicament de l'étude dû à des événements indésirables a été de 7,2 % pour le prasugrel et de 6,3 % pour le clopidogrel. Parmi ces événements, le saignement a été l'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement avec les deux médicaments à l'étude (2,5 % pour le prasugrel et 1,4 % pour le clopidogrel).

Saignement :

Saignement sans rapport avec un pontage coronaire (PC) :

Dans l'essai TRITON, la fréquence de patients présentant un événement hémorragique sans rapport avec un PC est présentée dans le tableau 1. L'incidence des saignements majeurs (critères TIMI), sans rapport avec un PC, incluant les saignements engageant le pronostic vital ou fatals, ainsi que l'incidence des saignements mineurs (critères TIMI) ont été statistiquement significativement plus élevées chez les sujets traités par prasugrel comparés au clopidogrel dans la population AI/NSTEMI et la population globale des SCA. Aucune différence significative n'a été observée dans la population STEMI. Le site de saignement spontané le plus fréquent a été le tractus gastro-intestinal (taux de 1,7 % avec le prasugrel et de 1,3 % avec le clopidogrel) ; le site de saignement provoqué le plus fréquent a été le site de ponction artérielle (taux de 1,3 % avec le prasugrel et de 1,2 % avec le clopidogrel).

Tableau 1 : Incidence de saignement sans rapport avec un PC[1] (% de patients)

Événement	Tous les SCA		AI/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel[2] + ASA	Clopidogrel[2] + ASA	Prasugrel[2] + ASA	Clopidogrel[2] + ASA	Prasugrel[2] + ASA	Clopidogrel[2] + ASA
	(N = 6741)	(N = 6716)	(N = 5001)	(N = 4980)	(N = 1740)	(N = 1736)
Saignement majeur selon les critères TIMI[3]	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Engageant le pronostic vital[4]	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
- Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
- HIC symptomatique[5]	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
- Nécessitant des inotropes	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
- Nécessitant une intervention chirurgicale	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
- Nécessitant une transfusion (⩾ 4 unités)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Saignement mineur selon les critères TIMI[6]	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

(1) Événements évalués de façon centralisée et définis par les critères du groupe de l'étude TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

(2) Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés.

(3) Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ⩾ 5 g/dl.

(4) Les saignements engageant le pronostic vital des patients constituent une sous-série de saignement majeur selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.

(5) HIC = hémorragie intracrânienne.

(6) Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ⩾ 3 g/dl mais < 5 g/dl.

Patients ⩾ 75 ans :

Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, sans rapport avec un PC :

Âge	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
⩾ 75 ans (N = 1785) *	9,0 % (1,0 % fatal)	6,9 % (0,1 % fatal)
< 75 ans (N = 11 672) *	3,8 % (0,2 % fatal)	2,9 % (0,1 % fatal)
< 75 ans (N = 7180) **	2,0 % (0,1 % fatal)[a]	1,3 % (0,1 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
⩾ 75 ans (N = 2060) **	2,6 % (0,3 % fatal)	3,0 % (0,5 % fatal)

* Étude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP.

** Étude TRILOGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP (cf Pharmacodynamie).

a) Prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients < 60 kg.

Patients < 60 kg :

Taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, sans rapport avec un PC :

Poids	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664) *	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
⩾ 60 kg (N = 12 672) *	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)
⩾ 60 kg (N = 7845) **	2,2 % (0,2 % fatal)[a]	1,6 % (0,2 % fatal)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1391) **	1,4 % (0,1 % fatal)	2,2 % (0,3 % fatal)

* Étude TRITON chez des patients présentant un SCA pris en charge par ICP.

** Étude TRILOGY-ACS chez des patients non pris en charge par ICP (cf Pharmacodynamie).

a) Prasugrel 10 mg ; prasugrel 5 mg si patients ⩾ 75 ans.

Patients ⩾ 60 kg et < 75 ans :

Chez les patients ⩾ 60 kg et < 75 ans, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI sans rapport avec un PC ont été de 3,6 % pour le prasugrel et de 2,8 % pour le clopidogrel ; les taux de saignement fatal ont été de 0,2 % pour le prasugrel et de 0,1 % pour le clopidogrel.

Saignement en rapport avec un PC :

Dans l'essai de phase III, 437 patients ont subi un PC au cours de l'étude. Parmi ces patients, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, en rapport avec un PC, ont été de 14,1 % dans le groupe prasugrel et de 4,5 % dans le groupe clopidogrel. Le risque majoré d'événements hémorragiques chez les sujets traités par prasugrel a persisté jusqu'à 7 jours après la dernière dose du médicament de l'étude. Pour les patients ayant reçu leur thiénopyridine dans les 3 jours précédant le PC, les fréquences de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI ont été de 26,7 % (12 des 45 patients) dans le groupe prasugrel, contre 5,0 % (3 des 60 patients) dans le groupe clopidogrel. Pour les patients ayant reçu leur dernière dose de thiénopyridine dans les 4 à 7 jours précédant le PC, les fréquences ont été réduites à 11,3 % (9 des 80 patients) dans le groupe prasugrel et à 3,4 % (3 des 89 patients) dans le groupe clopidogrel. Au-delà de 7 jours après l'arrêt du médicament, les taux observés de saignement en rapport avec un PC ont été similaires entre les groupes de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque de saignement associé au moment de l'administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI :

Dans un essai clinique réalisé chez des patients NSTEMI (l'étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après rando-

misation, les patients recevant une dose de charge de 30 mg dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant la coronarographie suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP, ont présenté une majoration du risque de saignement non lié à un PC, et sans bénéfice additionnel, comparé aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les taux de saignement selon les critères TIMI sans rapport avec un PC dans les 7 jours étaient les suivants pour les patients :

Effet indésirable	Prasugrel avant la coronarographie[a] (N=2037) %	Prasugrel au moment de l'ICP[a] (N=1996) %
Saignement majeur selon les critères TIMI[b]	1,3	0,5
Engageant le pronostic vital[c]	0,8	0,2
- Fatal	0,1	0,0
- HIC symptomatique[d]	0,0	0,0
- Nécessitant des inotropes	0,3	0,2
- Nécessitant une intervention chirurgicale	0,4	0,1
- Nécessitant une transfusion (⩾ 4 unités)	0,3	0,1
Saignement mineur selon les critères TIMI[e]	1,7	0,6

a) Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés. Le protocole de l'essai clinique prévoyait que tous les patients reçoivent de l'aspirine et une dose quotidienne d'entretien de prasugrel.

b) Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ⩾ 5 g/dl.

c) Les saignements engageant le pronostic vital des patients constituent une sous-série de saignement majeur selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.

d) HIC = hémorragie intracrânienne.

e) Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ⩾ 3 g/dl mais < 5 g/dl

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau 2 résume les effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques issus de l'étude TRITON, ou de la notification spontanée, classés par fréquence et classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables hémorragiques et non hémorragiques

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Rare	Thrombocytopénie
Inconnu	Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité incluant angiœdème
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Hémorragie oculaire
Troubles vasculaires	
Fréquent	Hématome
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Épistaxis
Peu fréquent	Hémoptysie
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale
Peu fréquent	Hémorragie rétropéritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Éruption cutanée, ecchymose
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquent	Hématurie
Troubles généraux et du site d'administration	
Fréquent	Hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction
Lésions, empoisonnement et complications secondaires à une procédure	
Fréquent	Contusion
Peu fréquent	Hémorragie postprocédurale
Rare	Hématome sous-cutané

Chez les patients avec ou sans antécédent d'AIT ou d'AVC, l'incidence d'accident vasculaire cérébral dans l'essai de phase III a été la suivante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Antécédent d'AIT ou d'AVC	Prasugrel	Clopidogrel
Oui (N = 518)	6,5 % (2,3 % HIC *)	1,2 % (0 % HIC *)
Non (N = 13 090)	0,9 % (0,2 % HIC *)	1,0 % (0,3 % HIC *)

* HIC = hémorragie intracrânienne.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage d'Efient peut entraîner un temps de saignement prolongé et des complications hémorragiques ultérieures. Il n'existe aucune donnée sur la neutralisation de l'effet pharmacologique du prasugrel ; toutefois, si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion de plaquettes et/ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (code ATC : B01AC22).

Mécanisme d'action / Effets pharmacodynamiques :

Le prasugrel est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaires par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type $P2Y_{12}$ sur les plaquettes. Étant donné que les plaquettes participent à l'apparition et/ou à l'évolution des complications thrombotiques de la maladie athérosclérotique, l'inhibition de la fonction plaquettaire peut permettre de réduire le taux d'événements cardiovasculaires tels que le décès, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral.

Après une dose de charge de 60 mg de prasugrel, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP se produit à 15 minutes avec 5 µM d'ADP et à 30 minutes avec 20 µM d'ADP. L'inhibition maximale par le prasugrel de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est de 83 % avec 5 µM d'ADP et de 79 % avec 20 µM d'ADP, avec dans les deux cas 89 % des sujets sains et des patients avec une athérosclérose stable atteignant au moins 50 % d'inhibition de l'agrégation plaquettaire en 1 heure. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel démontre une faible variabilité intersujets (9 %) et intrasujet (12 %) aussi bien avec 5 µM d'ADP que 20 µM d'ADP. À l'état d'équilibre, l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a été de 74 % et de 69 % respectivement pour 5 µM d'ADP et 20 µM d'ADP, et a été atteinte après 3 à 5 jours d'administration de la dose d'entretien de 10 mg de prasugrel précédée d'une dose de charge de 60 mg. Plus de 98 % des sujets avaient une inhibition de l'agrégation plaquettaire ⩾ 20 % durant l'administration de la dose d'entretien.

Après traitement, l'agrégation plaquettaire est progressivement revenue aux valeurs initiales, dans les 7 à 9 jours suivant l'administration d'une dose de charge unique de 60 mg de prasugrel et dans les 5 jours suivant l'arrêt de la dose d'entretien à l'état d'équilibre.

Données sur le switch thérapeutique :

Après l'administration de 75 mg de clopidogrel une fois par jour pendant 10 jours, 40 sujets sains sont passés à une dose de 10 mg de prasugrel une fois par jour avec ou sans dose de charge de 60 mg. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire similaire ou plus élevée a été observée avec le prasugrel. Le passage direct à la dose de charge de 60 mg a entraîné le délai le plus rapide d'obtention d'une inhibition plaquettaire plus élevée. Après l'administration d'une dose de charge de 900 mg de clopidogrel (avec de l'acide acétylsalicylique), 56 sujets avec un SCA ont été traités pendant 14 jours avec 10 mg de prasugrel une fois par jour ou 150 mg de clopidogrel une fois par jour, et sont ensuite passés à l'autre traitement de 150 mg de clopidogrel ou de 10 mg de prasugrel pendant 14 jours supplémentaires. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus élevée a été observée chez les patients passés à la dose de 10 mg de prasugrel par comparaison avec ceux traités par 150 mg de clopidogrel. Dans une étude sur 276 patients présentant un SCA pris en charge par une intervention coronaire percutanée, le passage d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ou placebo administrée lors de l'arrivée à l'hôpital avant la coronarographie, à une dose de charge de 60 mg de prasugrel administrée au moment de l'intervention coronarienne percutanée, a entraîné de façon similaire une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant les 72 heures de la durée de l'étude.

Efficacité et sécurité cliniques :

Syndrome Coronaire Aigu (SCA) :

L'étude de phase III TRITON a comparé Efient (prasugrel) au clopidogrel, tous deux coadministrés avec l'acide acétylsalicylique et des traitements habituels. L'essai TRITON était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles portant sur 13 608 patients. Les patients présentaient un syndrome coronaire aigu, un angor instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) à risque modéré à élevé, ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et ont été pris en charge par une intervention coronaire percutanée.

Les patients avec un AI/NSTEMI dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes ou un STEMI entre 12 heures et 14 jours suivant l'apparition des symptômes ont été randomisés après prise de connaissance de l'anatomie coronaire. Les patients présentant un STEMI dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes et devant être traités par ICP primaire pouvaient être randomisés sans connaissance de l'anatomie coronaire. Pour tous les patients, la dose de charge pouvait être administrée à tout moment entre la randomisation et 1 heure après la sortie de la salle de cathétérisme.

Les patients randomisés pour recevoir le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivie d'une dose de 10 mg une fois par jour) ou le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose de 75 mg une fois par jour) ont été traités pendant une durée médiane de 14,5 mois (durée maximale de 15 mois avec un minimum de 6 mois de suivi). Ils ont également reçu de l'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg une fois par jour). L'utilisation de toute thiénopyridine dans les 5 jours précédant l'inclusion était un critère d'exclusion. D'autres traitements, tels que l'héparine et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, ont été administrés selon la décision individuelle du médecin. Environ 40 % des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa en soutien à l'ICP (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa utilisé). Environ 98 % des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des antithrombines (héparine, héparine de bas poids moléculaire, bivalirudine ou un autre agent) directement en complément de l'ICP.

Le critère principal d'évaluation de l'essai a été le délai de survenue d'un premier événement, incluant décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (AVC). L'analyse du critère composite d'évaluation dans la population globale des SCA (cohortes AI/NSTEMI et STEMI combinées) dépendait de la démonstration préalable de la supériorité statistique du prasugrel par comparaison au clopidogrel dans la cohorte AI/NSTEMI (p < 0,05).

Population globale des SCA :

Efient a montré une efficacité supérieure à celle du clopidogrel en termes de réduction des événements du critère principal composite d'évaluation ainsi que des événements des critères secondaires prespécifiés, dont la thrombose de stent (cf tableau 3). Le bénéfice du prasugrel a été évident dans les 3 premiers jours et a persisté jusqu'à la fin de l'étude. Cette supériorité en termes d'efficacité s'est accompagnée d'une augmentation des saignements majeurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). La population de l'étude était composée de 92 % de patients caucasiens, de 26 % de femmes et de 39 % de patients ⩾ 65 ans. Les bénéfices associés au prasugrel ont été indépendants de l'utilisation d'autres traitements cardiovasculaires en aigu ou à long terme, incluant l'héparine/l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, les inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa en administration intraveineuse, les hypolipémiants, les bêtabloquants, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'efficacité du prasugrel a été indépendante de la dose d'acide acétylsalicylique (75 mg à 325 mg une fois par jour). L'utilisation d'anticoagulants oraux, d'antiplaquettaires en sus de ceux prévus dans l'étude et d'AINS en chronique n'a pas été autorisée dans l'étude TRITON. Dans la population globale des SCA, le prasugrel a été associé à une incidence plus faible de décès CV, d'IDM non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal en comparaison au clopidogrel, indépendamment des caractéristiques initiales telles que l'âge, le sexe, le poids, la région géographique, l'utilisation d'inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa et le type de stent. Le bénéfice a été principalement lié à une diminution significative du taux d'IDM non fatal (cf tableau 3). Les sujets diabétiques ont présenté des réductions significatives du critère principal composite et de tous les critères secondaires composites.

Le bénéfice observé du prasugrel chez les patients ⩾ 75 ans a été inférieur à celui observé chez les patients < 75 ans. Les patients ⩾ 75 ans ont présenté un risque accru de saignement, y compris fatal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Parmi les patients ⩾ 75 ans, les populations ayant tiré le plus grand bénéfice de prasugrel incluaient les diabétiques, les STEMI, les patients avec un risque plus élevé de thromboses de stent ou d'événements récurrents.

Les patients ayant un antécédent d'AIT ou d'accident vasculaire cérébral ischémique remontant à plus de 3 mois avant le traitement par prasugrel n'ont pas présenté de réduction du critère principal composite.

Tableau 3 : Patients présentant des événements des critères d'évaluation de l'analyse primaire de l'essai TRITON

Événements des critères d'évaluation	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Hazard Ratio [HR] (IC à 95 %)	Valeur p
Tous les SCA	**(N = 6813) %**	**(N = 6795) %**		
Événements du critère principal composite				
Décès cardiovasculaire (CV), IDM non fatal, ou AVC non fatal	9,4	11,5	0,812 (0,732 ; 0,902)	< 0,001
Événements de chaque composant du critère principal composite				
- Décès CV	2,0	2,2	0,886 (0,701 ; 1,118)	0,307
- IDM non fatal	7,0	9,1	0,757 (0,672 ; 0,853)	< 0,001
- AVC non fatal	0,9	0,9	1,016 (0,712 ; 1,451)	0,930
AI/NSTEMI	**(N = 5044) %**	**(N = 5030) %**		
Événements du critère principal composite				
Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal	9,3	11,2	0,820 (0,726 ; 0,927)	0,002
- Décès CV	1,8	1,8	0,979 (0,732 ; 1,309)	0,885
- IDM non fatal	7,1	9,2	0,761 (0,663 ; 0,873)	< 0,001
- AVC non fatal	0,8	0,8	0,979 (0,633 ; 1,513)	0,922
STEMI	**(N = 1769) %**	**(N = 1765) %**		
Événements du critère principal composite				
Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal	9,8	12,2	0,793 (0,649 ; 0,968)	0,019
- Décès CV	2,4	3,3	0,738 (0,497 ; 1,094)	0,129
- IDM non fatal	6,7	8,8	0,746 (0,588 ; 0,948)	0,016
- AVC non fatal	1,2	1,1	1,097 (0,590 ; 2,040)	0,770

Dans la population globale des SCA, l'analyse de chacun des critères secondaires a montré un bénéfice significatif (p < 0,001) pour le prasugrel comparé au clopidogrel. Ceux-ci incluaient : la thrombose de stent certaine ou probable à la fin de l'étude (0,9 % vs 1,8 % ; HR 0,498 ; IC 0,364 - 0,683) ; décès CV, IDM non fatal, ou revascularisation en urgence à 30 jours (5,9 % vs 7,4 % ; HR 0,784 ; IC 0,688 - 0,894) ; décès toutes causes, IDM non fatal, ou AVC non fatal jusqu'à la fin de l'étude (10,2 % vs 12,1 % ; RR 0,831 ; IC 0,751 - 0,919) ; décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal ou réhospitalisation pour un événement ischémique cardiaque sur toute la durée de l'étude (11,7 % vs 13,8 % ; HR 0,838 ; IC 0,762 - 0,921). L'analyse des décès toutes causes n'a pas montré de différence significative entre prasugrel et clopidogrel dans la population globale des SCA (2,76 % vs 2,90 %), dans la population AI/NSTEMI (2,58 % vs 2,41 %) et dans la population STEMI (3,28 % vs 4,31 %).

Le prasugrel a été associé à une réduction de 50 % des thromboses de stent sur toute la période de suivi de 15 mois. La réduction des thromboses de stent avec Efient a été observée dès le début du traitement ainsi qu'au-delà de 30 jours aussi bien pour les stents métalliques nus que pour les stents actifs.

Dans une analyse portant sur les patients ayant survécu à un événement ischémique, le prasugrel a été associé à une réduction de l'incidence d'événements ultérieurs du critère principal (7,8 % pour le prasugrel vs 11,9 % pour le clopidogrel).

Bien que le taux de saignement ait été augmenté avec le prasugrel, une analyse du critère composite incluant décès toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et saignement majeur selon les critères TIMI non liés à un pontage coronaire, a été en faveur d'Efient comparé au clopidogrel (Hazard ratio, 0,87 ; IC à 95 %, 0,79 à 0,95 ; p = 0,004). Dans l'essai TRITON, pour 1000 patients traités par Efient en comparaison à un traitement par le clopidogrel, 22 infarctus du myocarde ont été évités, et 5 saignements majeurs supplémentaires selon les critères TIMI non liés à un pontage coronaire ont été observés.

Les résultats d'une étude pharmacodynamique/pharmacogénomique chez 720 patients asiatiques présentant un syndrome coronaire aigu pris en charge par une intervention coronaire percutanée ont montré que des niveaux plus élevés d'inhibition plaquettaire sont atteints sous prasugrel comparé au clopidogrel, et que le schéma posologique 60 mg de prasugrel en dose de charge/10 mg de prasugrel en dose d'entretien est approprié chez les patients asiatiques d'au moins 60 kg et âgés de moins de 75 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans une étude de 30 mois (TRILOGY-ACS) incluant 9326 patients présentant un SCA AI/NSTEMI pris en charge médicalement sans revascularisation (indication hors AMM), le prasugrel n'a pas significativement réduit la fréquence du critère composite d'évaluation comprenant les décès cardiovasculaires (CV), infarctus du myocarde non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (AVC), comparativement au clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs selon les critères

TIMI (incluant saignements engageant le pronostic vital ou fatals et hémorragie intracrânienne) a été similaire chez les patients traités par prasugrel et chez les patients traités par clopidogrel. Les patients ⩾ 75 ans ou ceux de moins de 60 kg (n = 3022) ont été randomisés à 5 mg de prasugrel. Comme pour les patients < 75 ans et ⩾ 60 kg traités par 10 mg de prasugrel, il n'y a pas eu de différence en termes d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et les patients traités par 75 mg de clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs était similaire chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et ceux traités par 75 mg de clopidogrel. Une dose de prasugrel à 5 mg a induit un effet antiplaquettaire supérieur à celui d'une dose de clopidogrel à 75 mg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ⩾ 75 ans et chez les patients pesant < 60 kg (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Dans une étude de 30 jours (ACCOAST) incluant 4033 patients présentant un NSTEMI avec une troponine élevée et pour lesquels une coronarographie suivie d'une ICP était prévue dans les 2 à 48 heures après randomisation, les patients ayant reçu une dose de charge de 30 mg de prasugrel dès le diagnostic, 4 heures en moyenne avant la coronarographie suivie d'une dose de charge de 30 mg au moment de l'ICP (n = 2037), ont présenté une majoration du risque de saignement non lié à un PC, et sans bénéfice additionnel, comparé aux patients recevant une dose de charge de 60 mg au moment de l'ICP (n = 1996).

De plus, comparée aux patients recevant la dose de charge totale de prasugrel au moment de l'ICP, la fréquence du critère d'évaluation composite comprenant décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), revascularisation en urgence (RU), ou utilisation en urgence d'inhibiteurs de la glycoprotéine (GP)IIb/IIIa dans les 7 jours suivant la randomisation n'a pas été significativement réduite chez les patients recevant du prasugrel dès le diagnostic, avant la coronarographie. Par ailleurs, le taux de saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant les saignements avec et sans rapport avec un PC) survenant dans les 7 jours suivant la randomisation chez tous les sujets traités était significativement plus élevé chez les sujets recevant du prasugrel dès le diagnostic avant la coronarographie par rapport aux patients recevant la dose de charge totale de prasugrel au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Population pédiatrique :

Lors d'une étude de phase III, étude TADO, l'utilisation du prasugrel (n = 171) a été évaluée vs placebo (n = 170), chez des patients âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'anémie falciforme, dans la réduction des crises vaso-occlusives. L'étude n'a atteint aucun des critères d'évaluation principal ou secondaire. Globalement, aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée pour le prasugrel en monothérapie dans cette population de patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Prasugrel est une prodrogue rapidement métabolisée in vivo en un métabolite actif et en métabolites inactifs. L'exposition au métabolite actif (ASC) présente une variabilité modérée à faible intersujets (27 %) et intrasujet (19 %). Les données pharmacocinétiques du prasugrel sont similaires chez les sujets sains, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients traités par intervention coronaire percutanée.

Absorption :

L'absorption et le métabolisme du prasugrel sont rapides, avec le pic de concentration plasmatique (C_{max}) du métabolite actif atteint en approximativement 30 minutes. L'exposition au métabolite actif (ASC) augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Dans une étude de sujets sains, l'ASC du métabolite actif n'a pas été affectée par un repas riche en graisses et en calories, mais la C_{max} a diminué de 49 % et le délai pour atteindre la C_{max} (T_{max}) est passé de 0,5 à 1,5 heure. Efient a été administré sans tenir compte de la prise alimentaire dans l'essai TRITON. Par conséquent, Efient peut être administré sans tenir compte de la prise alimentaire ; néanmoins, l'administration de la dose de charge de prasugrel à jeun peut permettre un délai d'action plus rapide (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

La liaison du métabolite actif à l'albumine sérique humaine (solution tamponnée à 4 %) a été de 98 %.

Biotransformation :

Le prasugrel n'est pas détecté dans le plasma après son administration orale. Il est rapidement hydrolysé dans l'intestin en une thiolactone, qui est ensuite transformée en métabolite actif par une seule étape de métabolisme du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4 et le CYP2B6 et dans une moindre mesure par le CYP2C9 et le CYP2C19. Le métabolite actif est également métabolisé en deux composés inactifs par S-méthylation ou conjugaison à la cystéine.

Chez les sujets sains, les patients présentant une athérosclérose stable et les patients avec un SCA recevant Efient, il n'y a eu aucun effet pertinent de la variation génétique du CYP3A5, du CYP2B6, du CYP2C9, ou du CYP2C19 sur la pharmacocinétique du prasugrel ou son inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Élimination :

Approximativement 68 % de la dose de prasugrel est excrétée dans l'urine et 27 % dans les fèces, sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination du métabolite actif est d'environ 7,4 heures (intervalle de 2 à 15 heures).

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Personnes âgées :

Dans une étude réalisée chez des sujets sains âgés de 20 à 80 ans, l'âge n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du prasugrel ou sur son inhibition de l'agrégation plaquettaire. Dans le vaste essai de phase III, l'exposition estimée moyenne (ASC) du métabolite actif a été de 19 % supérieure chez les patients très âgés (⩾ 75 ans) comparée à celle des patients < 75 ans. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ⩾ 75 ans en raison du risque potentiel de saignement dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude chez les patients présentant une athérosclérose stable, l'ASC moyenne du métabolite actif chez les patients ⩾ 75 ans prenant une dose de 5 mg de prasugrel correspondait à environ la moitié de l'ASC des patients < 65 ans prenant une dose de 10 mg de prasugrel, et l'activité antiplaquettaire à une dose de 5 mg était réduite, mais non inférieure, en comparaison à une dose de 10 mg.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A et B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire sont similaires chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère à modérée comparées à celles des sujets sains. La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du prasugrel chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées. Le prasugrel ne doit pas être utilisé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale. La pharmacocinétique du prasugrel et son inhibition de l'agrégation plaquettaire sont similaires chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG 30 à < 50 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets sains. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le prasugrel a également été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse comparée à celle des sujets sains, même si la C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont diminué de 51 % et de 42 %, respectivement, chez les patients en insuffisance rénale terminale.

Poids :

L'exposition moyenne (ASC) du métabolite actif du prasugrel est environ 30 à 40 % plus élevée chez les sujets sains et les patients < 60 kg par rapport à ceux ⩾ 60 kg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients pesant < 60 kg en raison du risque potentiel de saignement dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude chez les patients présentant une athérosclérose stable, l'ASC moyenne du métabolite actif chez les patients pesant < 60 kg prenant une dose de 5 mg de prasugrel était 38 % plus basse que chez les patients ⩾ 60 kg prenant une dose de 10 mg de prasugrel, et l'activité antiplaquettaire à une dose de 5 mg était similaire à l'activité antiplaquettaire à une dose de 10 mg.

Appartenance ethnique :

Dans des études de pharmacologie clinique, après ajustement sur le poids, l'ASC du métabolite actif a été d'environ 19 % plus élevée chez les sujets chinois, japonais et coréens comparée à celle des Caucasiens, essentiellement en raison d'une exposition plus élevée chez des sujets asiatiques < 60 kg. Il n'y a aucune différence d'exposition entre les sujets chinois, japonais ou coréens. L'exposition chez les sujets d'origine africaine et hispanique est comparable à celle des Caucasiens. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé sur la base de l'appartenance ethnique seule.

Genre :

Chez les sujets sains et les patients, la pharmacocinétique du prasugrel est similaire chez les hommes et chez les femmes.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du prasugrel n'ont pas été évaluées dans une population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun risque spécifique pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène, ou de toxicité pour la reproduction. Les effets dans des études non cliniques ont uniquement été observés à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale indiquant une faible pertinence pour l'usage clinique.

Les études toxicologiques sur le développement embryofœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont montré aucune preuve de malformations dues au prasugrel. A une dose très élevée (> 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme sur une base en mg/m²) qui a entraîné des effets sur le poids maternel et/ou la consommation de nourriture, une légère baisse du poids du fœtus a été mise en évidence (par rapport à des témoins). Dans des études pré et postnatales conduites chez le rat, le traitement maternel n'a eu aucun effet sur le développement comportemental ou reproducteur des descendants à des doses allant jusqu'à une exposition correspondant à 240 fois la dose d'entretien quotidienne recommandée chez l'homme (sur une base en mg/m²).

Aucune tumeur attribuable au composant n'a été observée dans une étude de 2 ans chez le rat avec des expositions au prasugrel jusqu'à des doses supérieures à 75 fois les expositions thérapeutiques recommandées chez l'homme (d'après les expositions plasmatiques au métabolite actif et aux principaux métabolites circulants). Une incidence accrue de tumeurs (adénomes hépatocellulaires) a été enregistrée chez des souris exposées pendant 2 ans à des doses élevées (> 75 fois l'exposition humaine), mais elle a été considérée secondaire à l'induction d'enzymes provoquée par le prasugrel. L'association spécifique aux rongeurs de tumeurs hépatiques et de l'induction d'enzymes provoquée par le médicament est bien documentée dans la littérature. L'augmentation des tumeurs hépatiques avec l'administration du prasugrel chez la souris n'est pas considérée comme un risque pertinent chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/503/016 ; CIP 3400939879697 (2009, RCP rév 16.03.17) 30 cp à 10 mg.
EU /1/08/503/013 ; CIP 3400957453022 (2009, RCP rév 16.03.17) 90 cp à 10 mg.

Prix : 49,01 € (30 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Titulaire de l'AMM : Daiichi Sankyo Europe GmbH.

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

EFUDIX®

fluorouracile

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 5 % : Tubes de 20 g et de 40 g.

COMPOSITION

p 100 g

Fluorouracile .... 5 g

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), alcool stéarylique, vaseline, polysorbate 60, propylèneglycol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Kératoses prééépithéliomateuses.
- Maladie de Bowen - érythroplasie de Queyrat : lorsque la chirurgie est impossible, ce traitement peut être utilisé mais le contrôle de la guérison doit être effectué.
- Condylomes génitaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Avant toute application, il convient de s'assurer de la nature exacte de la lésion à traiter : il pourra être nécessaire d'effectuer une biopsie.

En principe, une à deux applications par jour en couche mince et en petite quantité, exclusivement sur les lésions.

L'application sur la peau saine doit être évitée.

Le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines (3 à 4 en moyenne), sous surveillance médicale.

Devant la persistance d'une lésion au-delà des délais normaux de cicatrisation, il sera nécessaire d'effectuer une nouvelle biopsie.

Dans certains cas, lorsque l'on souhaite une meilleure pénétration de la substance active, la crème dermique sera appliquée avec un pansement occlusif renouvelé chaque jour.

L'application de ce médicament peut être une préparation utile ou un complément nécessaire à un curetage chirurgical ou par cryothérapie, chimiothérapie, laser.

Après application sur une lésion, la réponse thérapeutique peut se manifester selon 4 stades :

1. Inflammatoire simple ou nul.
2. Inflammatoire plus sévère : érythème, brûlure, œdème, vésicule.
3. Destruction de la lésion avec érosion, ulcération, nécrose.
4. Réépithélisation puis guérison avec hyperpigmentation éventuelle.

Cette réponse thérapeutique normale n'est pas un effet indésirable. Son importance particulière chez certains sujets, aux stades 2 et 3, peut entraîner une suspension temporaire du traitement ou son adaptation : diminuer le rythme des applications, supprimer un pansement occlusif, s'aider de traitements locaux par émollients voire corticoïdes locaux.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
- L'utilisation de fluorouracile administré par voie locale est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'association avec la sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En association avec le vaccin antiamarile (fièvre jaune) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'exposition au soleil des lésions traitées peut entraîner une majoration des effets du produit.

La surface cutanée traitée ne doit pas mesurer plus de 500 cm² (23 x 23 cm environ). Si la zone atteinte est plus étendue, il convient d'en traiter une partie après l'autre.

Une toxicité systémique significative est peu probable par absorption percutanée du fluorouracile lorsqu'Efudix est utilisé en conformité avec les recommandations de la rubrique mode d'emploi et posologie (cf Posologie/Mode d'administration). Néanmoins, une toxicité systémique peut apparaître si le produit est utilisé de façon excessive ou sur une peau lésée (ex : coupure) ou lorsque les patients présentent un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (cf Effets indésirables).

La DPD est une enzyme clef impliquée dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile.

La détermination de l'activité DPD doit être considérée lorsqu'une toxicité systémique est confirmée ou suspectée.

L'incidence du déficit complet en DPD dans la population caucasienne est de 0,01 %.

Lorsqu'une toxicité systémique est suspectée l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Un intervalle de 4 semaines minimum entre le traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine doit être respecté.

Les excipients tels que l'alcool stéarylique et le propylèneglycol peuvent provoquer des irritations cutanées (exemple : dermatite de contact). Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (pouvant être retardées).

Éviter le contact avec les muqueuses, les yeux et la peau saine.

En cas de contact, rincer abondamment à l'eau.

Il convient de se laver les mains après application de la crème dermique.

Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne, et les antivitamines K (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications)

- Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Association déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou bien, risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués sauf antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte :

- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions propres au fluorouracile :

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications)

- Médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux : les médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux (exemple : la brivudine, la sorivudine et leurs analogues) sont des inhibiteurs puissants de la DPD, enzyme métabolisant le fluorouracile. Pour cette raison, l'association de ces médicaments avec l'Efudix est contre-indiquée.
- Sorivudine, brivudine : risque de majoration des effets indésirables du cytotoxique, par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antiviral.

Associations déconseillées :

- Antivitamines K : augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

- Acide folinique : potentialisation des effets à la fois cytostatiques et indésirables du fluorouracile.
- Interféron alpha : augmentation de la toxicité gastro-intestinale du fluorouracile.
- Métronidazole, ornidazole : augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du 5-fluoro-uracile.

En clinique, dans le cas d'une application de ce médicament sur une peau saine, la biodisponibilité du 5FU est estimée à 6 %. Toutefois, ce taux est majoré en cas d'application sur peau lésée.

Il n'existe pas actuellement d'observations en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du 5FU lorsqu'il est administré de façon locale pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du 5FU administré par voie locale est contre-indiquée pendant la grossesse (cf Contre-indications).

En cas d'administration accidentelle, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage du 5FU dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet d'Efudix sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines est improbable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions les plus fréquemment observées ont été des réactions locales telles que douleurs, prurit, hyperpigmentation, brûlure au point d'application.

Si une application est faite au-delà des lésions des réactions érythémateuses peuvent être observées sur la peau saine. Elles sont modérées, transitoires, mais peuvent nécessiter une interruption momentanée du traitement.

En cas de passage systémique important du 5FU (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Pancytopénie, neutropénies, thrombocytopénies.

Affections gastro-intestinales :

Diarrhées, diarrhées hémorragiques, vomissements, douleurs abdominales.

Affections du système immunitaire :

Réaction d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Si Efudix est accidentellement ingéré, des signes d'un surdosage liés au fluorouracile peuvent apparaître et peuvent inclure des nausées, vomissements et diarrhées. Des cas de stomatites et une dyscrasie peuvent aussi survenir.

Des mesures appropriées doivent être mises en place pour la prévention des infections systémiques, ainsi qu'une surveillance du taux des globules blancs.

Le surdosage se traduit par une majoration des effets secondaires et en particulier des troubles digestifs et hématologiques. Le traitement par fluorouracile sera impérativement arrêté et un traitement symptomatique sera mis en place.

Dans les conditions normales d'utilisation d'Efudix, une toxicité systémique significative est peu probable par absorption percutanée du fluorouracile. Cependant, un surdosage éventuel devra être considéré à la lumière des effets listés ci-dessus et traité symptomatiquement, une surveillance hématologique devra être instaurée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimétabolite par voir cutanée (D : Dermatologie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption cutanée du fluoro-5 uracile employé en crème dermique a été mesurée : la peau saine n'absorbe que très peu le produit puisque 87 à 95 % du fluoro-5 uracile appliqué se retrouvent sur les tampons utilisés pour nettoyer la peau.

Chez les patients atteints de lésions cutanées, en moyenne 15 à 20 % de la dose globale sont excrétés dans l'urine.

La fraction de fluoro-5 uracile qui pénètre dans l'organisme est métabolisée dans le foie et excrétée en partie dans l'urine et en partie dans l'air expiré.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température inférieure à 25°C.

Après ouverture :

Durée de conservation : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932184323 (1972/97, RCP rév 20.07.17) 20 g.
3400937687249 (2006, RCP rév 20.07.17) 40 g.

Prix : 25,14 € (tube de 20 g).
48,17 € (tube de 40 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Exploitant :

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

EGATEN ®
triclabendazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 250 mg (rouge pâle, moucheté, oblong, biconvexe ; une face gravée « EG EG », l'autre sans gravure avec barrette de rupture*) *:* Boîte de 4, sous plaquette.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Triclabendazole (DCI) .... 250 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, méthylhydroxyethylcellulose, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (340,50 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement de la fasciolose (distomatose) à *Fasciola hepatica* ou *Fasciola gigantica.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose d'Egaten doit être ajustée en fonction du poids du patient. Les comprimés sont sécables afin de permettre un ajustement plus précis de la posologie.

Adulte et enfant de plus de 6 ans :

10 mg/kg de poids corporel en une prise unique.

Dans les formes réfractaires à un premier traitement, une deuxième dose de 10 mg/kg dans les 12 à 24 heures suivant la première dose peut être envisagée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

S'il n'est pas possible d'avoir la dose exacte, il est recommandé d'arrondir au dosage supérieur par tranche de 125 mg. (Par exemple, un patient de 40 kg doit prendre 2 comprimés entiers, soit 500 mg = 12,5 mg/kg au lieu de 10 mg/kg).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

En l'absence d'étude réalisée chez les patients présentant une fonction rénale altérée, la posologie optimale n'a pas été établie dans cette population.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En l'absence de donnée, aucune recommandation d'ajustement posologique ne peut être formulée pour cette population. A noter que la fasciolose elle-même peut entraîner des anomalies de la fonction hépatique.

Population pédiatrique :

Enfants de moins de 6 ans :

L'efficacité et la sécurité d'emploi du triclabendazole n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans.

Enfants de 6 ans et plus :

Aucune étude pédiatrique n'a été réalisée avec le triclabendazole. Certaines des études conduites avec le triclabendazole ont inclus des enfants d'âge compris entre 5 et 18 ans traités aux mêmes doses rapportées au poids que l'adulte (sur la totalité des études 305 patients de moins de 18 ans sur 818 patients exposés). Une différence d'efficacité et de tolérance du triclabendazole entre l'adulte et l'enfant n'a pas été mise en évidence. Cependant aucun résultat d'efficacité par tranche d'âge n'est disponible. Par défaut, la dose et le schéma thérapeutique utilisés chez l'enfant de plus de 6 ans sont les mêmes que ceux recommandés chez l'adulte.

En raison d'un écart important entre la taille du parasite et celle des voies biliaires chez l'enfant, un traitement antispasmodique concomitant doit être envisagé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Egaten doit être administré par voie orale, de préférence après le repas (cf Pharmacocinétique). Les comprimés étant sécables, ils peuvent être divisés en doses égales. Ils peuvent être pris entiers ou écrasés avant d'être ingérés avec un liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active et/ou aux autres dérivés du benzimidazole, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Traitement concomitant avec cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine ou dihydroergotamine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'administration d'un traitement antispasmodique pendant les 5 à 7 jours suivant le traitement peut réduire la douleur et l'ictère provoqués par l'élimination massive par les voies biliaires des parasites morts (cf Effets indésirables).

Des augmentations légères à modérées des concentrations sériques des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phophatase alcaline) et de la bilirubine totale ont été observées de manière transitoire chez certains patients traités par triclabendazole et chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Le médicament doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique préexistante.

La prudence est requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou des antécédents de symptômes évocateurs de QT long ainsi qu'en cas d'association à des médicaments pouvant agir sur l'intervalle QT. En effet, au cours d'études réalisées chez le chien, il a été mis en évidence un allongement de l'intervalle QTc sur les enregistrements électrocardiographiques chez quelques animaux (cf Sécurité préclinique). Cet effet est probablement lié au métabolite sulfone du triclabendazole. Il n'a pas été signalé d'évanouissement, de syncope, ou de problèmes cardiaques aigus au cours des essais cliniques menés chez 814 patients traités par le triclabendazole, ainsi que dans les notifications post-commercialisation. Néanmoins, il convient de rester vigilant notamment en cas d'administration chez des sujets à risques (y compris les sujets âgés, sujets insuffisants rénaux ou hépatiques).

Le triclabendazole sera utilisé avec prudence chez les sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase en raison du risque potentiel d'hémolyse.

Ce médicament contient 340,50 mg de lactose monohydraté dans un comprimé. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triclabendazole et la prise du cisapride, et inversement.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle). Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triclabendazole et la prise du médicament dérivé de l'ergot, et inversement.
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle). Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triclabendazole et l'ergotamine, et inversement.
- Pimozide, quinidine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (inhibition du métabolisme hépatique du médicament torsadogène). Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triclabendazole et la prise du médicament torsadogène, et inversement.

Interactions avec d'autres médicaments :

L'administration concomitante de benzimidazolés avec d'autres médicaments (par exemple théophylline) présentant un métabolisme hépatique compétitif peut par conséquent augmenter la concentration sanguine de ces composés à des niveaux potentiellement toxiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER :

Il n'existe pas d'informations justifiant des recommandations particulières chez la femme en âge de procréer.

GROSSESSE :

En clinique, il n'existe actuellement pas de données fiables pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du triclabendazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Par mesure de précaution, le triclabendazole ne devra être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité, si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques encourus (cf Sécurité préclinique), et de préférence après le premier trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Comme les données animales suggèrent un passage dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique) et comme le passage du triclabendazole dans le lait maternel n'est pas connu en clinique humaine, l'allaitement doit être évité au cours du traitement par triclabendazole.

Néanmoins, si l'allaitement doit être poursuivi, il convient d'éviter d'allaiter au moment de la prise du traitement et dans les 72 heures qui suivent l'arrêt du traitement (cf Pharmacocinétique, temps d'élimination).

FERTILITÉ :

L'effet du traitement par le triclabendazole sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu. Dans une étude de toxicologie de la reproduction et du développement chez le Rat portant sur deux générations, l'administration orale de triclabendazole n'a eu aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle quelque soit la dose testée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il conviendra d'informer les sujets traités du risque de vertige au cours du traitement pouvant altérer la capacité à conduire des véhicules, ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Certains effets indésirables associés au traitement par le triclabendazole peuvent être liés à l'infection parasitaire en cours de traitement, à des parasites en cours de lyse et/ou à l'élimination des parasites morts par le système hépatobiliaire, plutôt qu'à la toxicité intrinsèque du médicament. Ainsi, les manifestations cutanées urticariennes et les atteintes de l'état général sont plus fréquentes lors de la lyse du parasite à sa phase d'invasion. Dans les jours qui suivent le traitement, les douleurs abdominales et/ou de l'hypochondre droit ainsi que les perturbations du bilan hépatique à type de cholestase et/ou de cytolyse hépatique peuvent être majorées du fait de l'élimination massive des douves mortes par les voies biliaires. Ces effets peuvent être plus fréquents et/ou majorés lorsque la charge parasitaire est élevée.

Les effets indésirables ci-dessous (Tableau 1), sont listés par classe de système d'organe MedDRA en débutant par les plus fréquents. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, chaque évènement indésirable est classé par fréquence selon la convention suivante (CIOMS III) : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Résumé tabulé des effets indésirables :

Affections du système nerveux :

- Fréquent : sensations vertigineuses, vertiges, céphalée.
- Peu fréquent : somnolence.

Affections cardiaques :

- Fréquent : douleur thoracique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : douleur abdominale et/ou de l'hypochondre droit et/ou épigastrique.
- Fréquent : perte de l'appétit, diarrhée, nausées, vomissement.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : colique hépato-biliaire, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : urticaire.
- Peu fréquent : prurit.

Affections musculo-squelettique et systémiques :

- Peu fréquent : douleur dorsale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : hyperhidrose.
- Fréquent : asthénie, malaise, fièvre.

Investigations :

- Peu fréquent : élévation de la créatinémie.

L'effet indésirable suivant est issu de notifications spontanées et de cas rapportés dans la littérature, après commercialisation du triclabendazole. Cet effet ayant été signalé spontanément par des individus d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer correctement la fréquence. Cet effet indésirable est donc classé dans la catégorie « fréquence indéterminée ». Cet effet indésirable est présenté selon les classes de systèmes d'organes MedDRA.

Tableau 2 : Effets indésirables issus de rapports spontanés et de la littérature (fréquence indéterminée) :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Résistance au médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La quantité maximale de triclabendazole rapportée dans un cas de surdosage ayant entraîné des nausées transitoires était de 2500 mg.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antitrématodes, code ATC : P02BX.

Mécanisme d'action :

Les mécanismes d'action exacts du triclabendazole et de son principal métabolite actif sulfoxyde vis-à-vis des trématodes ne sont pas totalement élucidés.

Le triclabendazole est un dérivé benzimidazolé. Il se distingue des autres dérivés de cette classe par ses caractéristiques structurales : présence d'atomes de chlore et d'un groupe thiométhyl, absence d'hémicarbamate.

L'absence d'activité nématocide du triclabendazole suggère également qu'il agit par des mécanismes différents de ceux des autres benzimidazoles antihelminthiques qui inhibent l'absorption du glucose par les douves, et induisent lentement leur mort par déplétion de leurs réserves énergétiques (glycogène, adénosine triphosphate). Par ailleurs, aucune activité de découplage caractéristique des antihelminthiques fasciolicides de la famille des salicylanides n'a été mise en évidence. Il est seulement connu à ce jour que le triclabendazole et son métabolite actif sulfoxyde sont facilement absorbés par le tégument des parasites dans lesquels ils s'accumulent, inhibant rapidement leur motilité, et interférant avec la fonction et la structure des microtubules.

Il a été montré que le métabolite sulfoxyde exerçait un effet différé mais plus efficace sur la motilité parasitaire

que le triclabendazole lui-même. Ainsi, il est probable que le médicament agisse principalement par son métabolite sulfoxyde, qui est largement prédominant dans le plasma humain. Etant donné que le triclabendazole inhibe la liaison de la colchicine à la tubuline purifiée à partir de douves du foie, modifie le potentiel de membrane du tégument au repos, et inhibe la production d'enzymes protéolytiques chez les formes adultes et immatures, par action sur la fonction microtubulaire. Il bloque ainsi le transport des corps sécrétoires des cellules tégumentaires vers la surface du tégument.
Une baisse de la motilité des formes immatures et adultes du parasite est observée après un contact in vitro de 24 heures avec du triclabendazole.
Le triclabendazole favorise la formation d'acétate et de propionate dérivé du glucose.
L'effet du triclabendazole ou de ces métabolites sur les canaux potassiques codés par HERG n'a pas été étudié.
Spectre d'activité :
Le spectre d'action du triclabendazole est caractérisé par son activité antiparasitaire spécifique vis-à-vis des formes immatures précoces, des formes immatures et adultes des douves Fasciola hepatica et Fasciola gigantica, chez l'animal domestique et chez l'Homme. Le triclabendazole est efficace contre les douves dans les 24 heures, que ce soit au stade pré-pathogène (1 à 4 semaines après l'infestation), aigu, subaigu, ou chronique de l'infection.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chez l'Homme, les études pharmacocinétiques visent principalement à déterminer les concentrations plasmatiques du métabolite sulfoxyde, puisque la biotransformation du triclabendazole en ce métabolite dans la circulation systémique est rapide et presque complète. Seule une quantité infime de triclabendazole sous forme inchangée peut être détectée. La détermination simultanée des concentrations plasmatiques du triclabendazole et de ses métabolites sulfoxyde et sulfone a été réalisée par HPLC.
Absorption :
Après administration orale de 10 mg/kg de triclabendazole à des patients à jeun, l'absorption est rapide. Le T_{max} médian observé pour le triclabendazole et le métabolite sulfoxyde est de 2 heures. La concentration plasmatique moyenne observée pour le triclabendazole et le métabolite sulfoxyde est respectivement de 0,34 et 15,8 µmol/L correspondant à des aires sous la courbe (ASC) respectives de 1,55 et 177 µmol.h/L.
Distribution :
Le volume apparent de distribution du métabolite sulfoxyde chez les patients après prise alimentaire est d'environ 1 L/kg, ce qui suppose une totale absorption et transformation du triclabendazole en sulfoxyde.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 96,7 % pour le triclabendazole, 98,4 % - 99 % pour le métabolite sulfoxyde et supérieure à 99,5 % pour le métabolite sulfone.
Les études menées chez le mouton suggèrent que 99 % des métabolites sont liés à l'albumine, avec seulement de faibles concentrations de composés libres actifs circulants.
La fixation myocardique du triclabendazole ou de ses métabolites n'a pas été étudiée.
Biotransformation :
In vivo, après administration par voie orale, le triclabendazole est rapidement oxydé en sulfoxyde, lui-même oxydé par la suite en dérivé sulfone (4-hydroxy-triclabendazole). La forme sulfoxyde reste prédominante dans le plasma, les aires sous courbes des concentrations plasmatiques de la molécule mère et du métabolite sulfone étant, respectivement, environ 1 % et 10 % celle du sulfoxyde.
In vitro, le triclabendazole et son principal métabolite actif le sulfoxyde, sont des inhibiteurs des isoenzymes 1A2, 2C9 et/ou 3A4 du cytochrome P450. Aucune étude spécifique d'interaction n'a été menée in vivo, et le réel effet inhibiteur du triclabendazole ou de ses métabolites sur ces cytochromes lors d'une administration à l'Homme n'est pas établi.
Elimination :
Chez l'animal, le médicament est en grande partie excrété via le tractus biliaire dans les fèces (90 %) avec le sulfoxyde et par la suite avec le métabolite sulfone. Moins de 10 % de la dose orale administrée est excrétée dans les urines.
La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite sulfoxyde est d'environ 11 heures. Les phases terminales de décroissance log-linéaire des concentrations observées pour les trois composés dans des conditions à jeun ou non étaient similaires.
Influence de la nourriture :
L'influence de la nourriture sur les paramètres pharmacocinétiques du triclabendazole a été étudiée chez des patients après administration orale de 10 mg/kg.
Une augmentation de la disponibilité systémique, probablement due à une meilleure absorption au niveau du tractus gastro-intestinal, a été observée après administration du triclabendazole après un repas. Le t_{max}, C_{max}, et l'ASC retrouvés étaient au moins doublés pour le sulfoxyde. Des élévations importantes de ces paramètres étaient également observées pour le triclabendazole. La pharmacocinétique du métabolite mineur sulfone était influencée de la même façon par la prise d'aliments.
Il est recommandé de prendre le triclabendazole pendant un repas afin d'améliorer la biodisponibilité systémique de ce composé et de ses métabolites.
Influence du sexe :
Une influence mineure du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques a été détectée.
Populations particulières :
Aucune étude n'a été réalisée dans des populations particulières de patients. Cependant, dans l'étude de pharmacocinétique menée chez 20 patients, 7 d'entre eux étaient des enfants âgés de 9 à 15 ans. Les valeurs de l'ASC étaient un peu plus faibles chez ces patients que chez les 13 autres, mais la différence n'était pas statistiquement significative, et tous les enfants étaient guéris par le traitement.
Aucune donnée de cinétique n'est disponible chez des patients âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Toxicité par administration répétée :
Chez des chiens Beagle, l'administration orale de 39 mg/kg de triclabendazole pendant 13 semaines a été associée à une perte de poids, et pour certains d'entre eux à un allongement transitoire de l'intervalle QT moyen et du QTc. A la semaine 13, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe de chiens recevant le triclabendazole et le groupe contrôle.
Une étude complémentaire réalisée chez des chiens Beagle recevant des doses uniques de 40 ou 100 mg/kg a mis en évidence un allongement de l'intervalle QT et/ou QTc chez 3 des 10 animaux à la dose de 40 mg/kg, 4 des 10 animaux à la dose de 100 mg/kg, sur les enregistrements électrocardiographiques de 24 heures et en partie sur ceux de 48 heures.
Dans cette étude, les périodes pendant lesquelles un allongement des intervalles QT/QTc était observé correspondaient aux pics de concentrations plasmatiques en sulfone, ce qui suggère la responsabilité de ce métabolite dans l'apparition de ces événements.
Une anémie accompagnée d'une élévation des taux de réticulocytes et de cellules nucléées de la lignée rouge a été observée à des doses de 78 et 39 mg/kg, respectivement, chez le rat et le chien Beagle. Cet événement est dû à l'effet méthémoglobinisant du métabolite sulfone du triclabendazole.
Aucune étude de pharmacologie de sécurité n'a été réalisée chez les mammifères. Aucun effet sur le muscle lisse ou sur le système cardiovasculaire, respiratoire ou nerveux n'a été retrouvé dans les différentes études de toxicité. Il n'a pas été observé d'effet sur la durée du potentiel d'action dans le modèle de fibre de Purkinje du lapin à des concentrations cliniquement significatives.
Toxicité de la reproduction :
Aucun effet lié à la prise du triclabendazole sur la performance de la reproduction, les ratios d'accouplement ou les indices de fertilité n'a été rapporté.
Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence dans les études réalisées chez le rat et le lapin.
Les études chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets fœtotoxiques, bien que le poids à la naissance de la descendance ait été inférieur chez les animaux ayant reçu des doses de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour (soit 10 à 20 fois la dose thérapeutique recommandée chez l'homme).
Il a été montré que d'autres dérivés du benzimidazole tels que le mébendazole, l'oxfendazole, le flubendazole, et l'albendazole, étaient embryotoxiques et tératogènes chez certaines espèces animales.
Les modes d'action divergents du triclabendazole et des autres antihelminthiques benzimidazoles pourraient expliquer cette différence dans leur potentiel embryotoxique et tératogène (cf Pharmacodynamie).
Le passage de composé(s) radioactif(s) dans le compartiment fœtal/embryonnaire a été étudié chez le rat après administration orale d'une dose unique de 10 mg/kg de triclabendazole marqué au C14.
L'excrétion dans le lait n'a pas été étudiée. Cependant, en raison du passage de la radioactivité dans les glandes mammaires chez la rate gravide, le triclabendazole pourrait bien être excrété dans le lait des femelles allaitantes. Le triclabendazole semble néanmoins s'accumuler dans les glandes mammaires chez les rates gravides. Des données publiées montrent que chez la chèvre, environ 1 % de la dose orale est excrétée dans le lait.
Mutagénicité :
Différents tests de mutagenèse, conduits *in vitro* ou *in vivo*, n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène du triclabendazole.
Carcinogénicité/Études de toxicité au long cours :
Un doublement du nombre de tumeurs bénignes du foie (hépatomes) a été observé chez des souris femelles après 2 ans de traitement par des doses élevées de triclabendazole. Chez tous les animaux, au cours de la 2^{nde} année de traitement, ces changements étaient associés à l'augmentation du poids du foie et à un taux sérique plus élevé des enzymes hépatiques comme la phosphatase alcaline et les transaminases. De tels changements n'ont pas été rapportés chez le rat au cours d'une étude sur une durée de 2 ans réalisée avec des doses similaires de triclabendazole.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935857743 (2002, RCP rév 17.05.17).
Non remb Séc soc.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ELAPRASE ®
idursulfase

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution à diluer pour perfusion (IV) à 2 mg/ml (stérile, incolore, transparente à légèrement opalescente) : Flacon de 3 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p flacon
Idursulfase*	6 mg

Excipients : polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : chaque flacon contient 0,482 mmol de sodium.
Chaque ml contient 2 mg d'idursulfase.
* L'idursulfase est produite par la technologie de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire continue humaine.

DC INDICATIONS
Elaprase est indiqué dans le traitement à long terme de patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, MPS II).
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes hétérozygotes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Ce traitement doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de MPS II ou d'une autre maladie métabolique héréditaire.
POSOLOGIE :
Elaprase est administré à une dose de 0,5 mg/kg de poids corporel chaque semaine par perfusion intraveineuse de 3 heures, durée pouvant être progressivement ramenée à 1 heure si aucune réaction associée à la perfusion n'est observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour les instructions d'utilisation, cf Modalités manipulation/élimination.
La perfusion à domicile peut être envisagée chez les patients ayant reçu le traitement en milieu hospitalier depuis plusieurs mois et chez qui une bonne tolérance au traitement a été observée. Les perfusions à domicile seront pratiquées sous la surveillance d'un médecin ou autre professionnel de santé.
Populations particulières :
Sujet âgé :
Il n'y a aucune expérience clinique chez le sujet âgé de plus de 65 ans.
Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique :
Il n'y a aucune expérience clinique chez le patient ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La dose pour les enfants et adolescents est la même que chez les adultes, 0,5 mg/kg de poids corporel par semaine.
MODE D'ADMINISTRATION :
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité sévère ou engageant le pronostic vital, au principe actif ou à l'un des excipients, si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Réactions liées à la perfusion :
Les patients traités par idursulfase sont susceptibles de développer des réactions associées à la perfusion (cf Effets indésirables). Au cours des études cliniques, les réactions associées à la perfusion les plus fréquemment observées comprenaient : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), pyrexie, céphalées, hypertension et bouffées vasomotrices. Les réactions associées à la perfusion ont été traitées ou améliorées grâce à une vitesse de perfusion plus lente, l'arrêt de la perfusion ou l'administration de médicaments tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques, des corticostéroïdes à faible dose (prednisone et méthylprednisolone) ou des bêta-agonistes en nébulisation. Au cours des études cliniques, aucun patient n'a dû interrompre le traitement à cause d'une réaction associée à la perfusion.
Une attention particulière doit être accordée lors de l'administration de la perfusion à des patients atteints d'affections des voies respiratoires sous-jacentes sévères. Ces patients devront être étroitement surveillés et perfusés dans un cadre médical approprié. Une attention particulière doit être portée à la prise en charge et au traitement de ce type de patients en limitant ou en surveillant étroitement l'administration d'antihistaminiques et autres substances pharmaceutiques sédatives. La mise en place d'une pression positive des voies aériennes pourra être nécessaire dans certains cas.
Il convient de reporter la perfusion chez les patients présentant une détresse respiratoire aiguë associée à de la fièvre. Les patients sous oxygénothérapie doivent avoir facilement accès à ce traitement lors de la perfusion dans l'éventualité d'une réaction associée à la perfusion.
Réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques :
Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques susceptibles d'engager le pronostic vital ont été observées chez certains patients traités par l'idursulfase, parfois plusieurs années après l'instauration du traitement. Des signes et symptômes tardifs de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques liées à la perfusion ont été observés jusqu'à 24 heures suite à la réaction initiale. En cas de réaction anaphylactoïde/anaphylactique, il est impératif d'interrompre la perfusion immédiatement et d'instaurer un traitement médical approprié avec surveillance du patient. Les normes médicales actuelles relatives au traitement d'urgence devront être respectées. Les patients présentant des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques sévères ou réfractaires sont susceptibles de nécessiter une surveillance clinique prolongée. Les patients ayant souffert de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques doivent être traités avec précaution lors de la réadministration d'idursulfase. Du personnel ayant reçu une formation appropriée et un équipement de réanimation d'urgence (incluant de l'adrénaline) doivent être disponibles pendant les perfusions. L'hypersensibilité sévère ou engageant le pronostic vital est une contre-indication à la réintroduction du médicament si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée (cf Contre-indications).
Patients dont le génotype comporte une délétion totale/un grand réarrangement :
Les patients pédiatriques dont le génotype comporte une délétion totale/un grand réarrangement ont une forte probabilité de développer des anticorps, y compris des anticorps neutralisants, suite à une exposition à l'idursulfase. Comparés aux patients présentant une mutation faux-sens, les patients ayant un tel profil génotypique ont une probabilité de réactions liées à la perfusion plus élevée et une tendance à présenter une réponse atténuée, telle qu'évaluée par une diminution des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique. La prise en charge des patients doit être décidée au cas par cas (cf Effets indésirables).
Sodium :
Ce médicament contient 0,482 mmol (ou 11,1 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec l'idursulfase.
Compte tenu de son métabolisme dans les lysosomes cellulaires, il est peu probable que l'idursulfase présente une interaction médiée par le cytochrome P450.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'idursulfase chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'idursulfase pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'idursulfase est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'idursulfase dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'idursulfase en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Aucun effet sur la fertilité masculine n'a été observé au cours des études animales menées sur la reproduction du rat mâle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'idursulfase n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables rapportés chez 32 patients traités par 0,5 mg/kg d'idursulfase par semaine au cours de l'étude TKT024 de phase II/III contrôlée contre placebo de 52 semaines étaient presque tous de sévérité légère à modérée. Les plus fréquents étaient des réactions associées à la perfusion : 202 ont été rapportées chez 22 des 32 patients suite à l'administration du produit sur un total de 1580 perfusions. Dans le groupe sous placebo, 128 réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 21 des 32 patients suite à l'adminis-

tration du produit sur un total de 1612 perfusions. Sachant que plusieurs réactions associées à la perfusion peuvent survenir au cours d'une perfusion unique, les chiffres mentionnés ci-dessus sont susceptibles de surestimer la véritable incidence des réactions associées à la perfusion. Les réactions associées à la perfusion ayant eu lieu dans le groupe sous placebo étaient de nature et de sévérité similaires à celles observées dans le groupe traité. Les réactions associées à la perfusion les plus fréquentes comprenaient : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), pyrexie, céphalées, hypertension et bouffée congestive. La fréquence de ces réactions associées à la perfusion a diminué au cours du temps avec la poursuite du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables du produit sont recensés dans le tableau 1 et présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie selon le classement suivant : très fréquent (⩾ 1/10) ou fréquent (⩾ 1/100, < 1/10). La survenue d'un effet indésirable chez un seul patient a été considérée comme un événement fréquent étant donné le nombre de patients traités. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés uniquement au cours de la période post-AMM sont également présentés dans le tableau suivant, sous la catégorie « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et après la commercialisation chez les patients traités par Elaprase

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effet indésirable (terme préférentiel)
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde/anaphylactique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse, tremblements
Affections cardiaques	
Fréquent	Cyanose, arythmie, tachycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension, bouffée congestive
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Sibilances, dyspnée
Fréquent	Hypoxie, tachypnée, bronchospasme, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, diarrhée, vomissement
Fréquent	Langue gonflée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Urticaire, rash, prurit
Fréquent	Érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, douleurs thoraciques, gonflement au site de perfusion
Fréquent	Œdème de la face, œdème périphérique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Réaction en relation avec la perfusion

Description de certains effets indésirables :

Au cours des différentes études cliniques, des effets indésirables graves ont été rapportés chez un total de 5 patients ayant reçu 0,5 mg/kg par semaine ou tous les 15 jours. Quatre patients ont souffert d'un épisode hypoxique au cours d'une ou plusieurs perfusions, nécessitant une oxygénothérapie chez 3 patients atteints de bronchopneumopathie obstructive sous-jacente sévère (2 avec trachéotomie préexistante). L'épisode le plus sévère est survenu au cours de la perfusion chez un patient atteint d'un syndrome de détresse respiratoire fébrile avec hypoxie et a donné lieu à une crise de courte durée. Chez le quatrième patient, atteint d'une affection sous-jacente moins sévère, une résolution spontanée a été observée peu de temps après l'arrêt de la perfusion. Ces événements ne se sont pas reproduits au cours des perfusions suivantes grâce à la mise en place d'une vitesse de perfusion plus lente et d'un prétraitement avant la perfusion (en général, stéroïdes à faible dose, antihistaminiques et bêta-agonistes en nébulisation). Chez le cinquième patient, atteint d'une cardiopathie préexistante, on a diagnostiqué des extrasystoles ventriculaires et une embolie pulmonaire au cours de l'étude.

Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques associées à Elaprase ont été rapportées après sa mise sur le marché (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients présentant une délétion totale/un grand réarrangement du génotype ont une probabilité plus élevée de présenter des effets indésirables liés à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Immunogénicité :

Dans 4 études cliniques (TKT008, TKT018, TKT024 et TKT024EXT), 53/107 patients (50 %) ont développé des anticorps IgG anti-idursulfase à un certain moment. Le taux global des anticorps neutralisants était de 26/107 patients (24 %).

Une analyse post-hoc évaluant les données d'immunogénicité des études TKT024/024EXT a montré que 51 % (32/63) des patients traités par une dose hebdomadaire d'idursulfase de 0,5 mg/kg avaient présenté un résultat positif en anticorps anti-idursulfase sur au moins un échantillon de sang et que 37 % (23/63) continuaient à présenter des anticorps anti-médicament pendant au moins 3 visites d'étude consécutives. Vingt-et-un pour cent (13/63) des patients ont présenté au moins un résultat positif en anticorps neutralisants et 13 % (8/63) ont continué à présenter des anticorps neutralisants pendant au moins 3 visites d'étude consécutives.

L'étude clinique HGT-ELA-038 a évalué le profil d'immunogénicité du produit chez des enfants âgés de 16 mois à 7,5 ans. Au cours de cette étude de 53 semaines, 67,9 % des patients (19 sur 28) ont été testés positifs en anticorps anti-idursulfase sur au moins un échantillon et 57,1 % (16 sur 28) ont été testés positifs en anticorps au cours d'au moins trois visites consécutives. Cinquante-quatre pour cent des patients ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins un échantillon et la moitié ont été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins trois visites consécutives.

Les patients dont le génotype comportait une délétion totale/un grand réarrangement ont tous développé des anticorps et la majorité d'entre eux (7/8) ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins 3 analyses consécutives. Les patients dont le génotype comportait un décalage du cadre de lecture/une mutation d'un site d'épissage ont tous développé des anticorps, et 4 patients sur 6 ont également été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins 3 visites consécutives. Les patients testés négatifs en anticorps appartenaient exclusivement au groupe dont le génotype comportait une mutation faux-sens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

Les effets indésirables observés dans la population pédiatrique étaient généralement similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience de surdosage avec Elaprase.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique – enzymes (code ATC : A16AB09).

Mécanisme d'action :

Le syndrome de Hunter est une affection liée au chromosome X due à un déficit en iduronate-2-sulfatase (enzyme lysosomale). L'iduronate-2-sulfatase joue un rôle dans le catabolisme du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate (glycosaminoglycanes - GAG) en clivant les portions sulfate liées à l'oligosaccharide. Du fait de l'absence ou du déficit de l'iduronate-2-sulfatase chez les patients atteints du syndrome de Hunter, les glycosaminoglycanes s'accumulent progressivement dans les cellules, conduisant à un engorgement cellulaire, une organomégalie, une destruction des tissus et un dysfonctionnement des fonctions organiques.

L'idursulfase est une forme purifiée de l'enzyme lysosomale iduronate-2-sulfatase. Elle est produite à partir d'une lignée cellulaire humaine lui conférant un profil de glycosylation humain analogue à celui de l'enzyme produite naturellement. L'idursulfase est sécrétée sous la forme d'une glycoprotéine de 525 acides aminés contenant 8 sites de glycosylation N-liés occupés par des chaînes d'oligosaccharides de type complexe, hybride et riche en mannose. L'idursulfase a un poids moléculaire d'environ 76 kD.

Le traitement par l'idursulfase par voie intraveineuse des patients atteints du syndrome de Hunter permet la capture de l'enzyme exogène dans les lysosomes cellulaires. Les résidus mannose-6-phosphate (M6P) des chaînes d'oligosaccharides permettent une liaison spécifique de l'enzyme aux récepteurs du M6P de la surface cellulaire, entraînant une internalisation cellulaire de l'enzyme, un ciblage vers les lysosomes intracellulaires et le catabolisme ultérieur des GAG accumulés.

Efficacité et sécurité clinique :

Le profil de sécurité et d'efficacité d'Elaprase a été établi au cours de trois études cliniques : deux études cliniques randomisées contrôlées contre placebo (TKT008 et TKT024) incluant des sujets adultes et pédiatriques de plus de 5 ans et une étude de tolérance ouverte (HGT-ELA-038) incluant des sujets pédiatriques âgés de 16 mois à 7,5 ans.

Au total, 108 patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter et présentant un large spectre de symptômes ont été inclus dans les deux études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo. Cent six (106) patients ont poursuivi le traitement au cours de deux études d'extension en ouvert.

Étude TKT024 :

Au cours d'une étude clinique randomisée de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, 96 patients âgés de 5 à 31 ans ont reçu soit 0,5 mg/kg d'Elaprase chaque semaine (n = 32) ou 0,5 mg/kg d'Elaprase tous les 15 jours (n = 32), soit le placebo (n = 32). L'étude incluait des patients en déficit d'activité enzymatique iduronate-2-sulfatase documenté, avec un pourcentage de CVF prédite < 80 % et présentant un large spectre de degrés de sévérité de l'affection.

Le critère primaire d'efficacité était un score polyvalent à deux composantes basé sur la somme des rangs des variations observées entre la baseline et la fin de l'étude dans la distance parcourue à pied pendant six minutes (test de marche de 6 minutes, également connu sous le nom de 6MWT) comme mesure de l'endurance et dans le pourcentage (%) de la capacité vitale forcée (CVF) prédite comme mesure de la fonction pulmonaire. Ce critère d'évaluation a montré une différence significative entre les patients sous placebo et les patients traités chaque semaine (p = 0,0049).

Des analyses supplémentaires du bénéfice clinique ont été menées sur chacune des composantes du critère principal d'évaluation polyvalent, sur les variations absolues en CVF, sur les variations des taux urinaires en GAG, sur les volumes du foie et de la rate, sur la mesure du volume expiratoire forcé sur 1 seconde (FEV_1) et sur les variations de la masse ventriculaire gauche (MVG). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats de l'étude clinique pivot menée avec la dose de 0,5 mg/kg par semaine (étude TKT024)

Critère d'évaluation	52 semaines de traitement (0,5 mg/kg/semaine)			
	Pondération marginale (marge observée) Moyenne (erreur-type)		Différence moyenne entre les sujets sous traitement et les sujets sous placebo (erreur-type)	Valeur P (par rapport au placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Polyvalent (6MWT et CVF en %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF prédite (%)	4,2 (1,6)	– 0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
CVF, volume absolu (L)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Concentrations urinaires en GAG (µg GAG/mg de créatinine)	– 223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	– 275,5 (30,1)	< 0,0001
Variation du volume hépatique (%)	– 25,7 (1,5)	– 0,5 (1,6)	– 25,2 (2,2)	< 0,0001
Variation du volume de la rate (%)	– 25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	– 33,2 (4,8)	< 0,0001

Un total de 11 patients sur les 31 patients (36 %) appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire contre 5 patients sur les 31 patients (16 %) appartenant au groupe sous placebo ont montré une augmentation du FEV_1 d'au moins 0,02 l avant ou au terme de l'étude. Ce résultat indique une amélioration dose-dépendante de l'obstruction des voies respiratoires. Les patients appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire ont montré une amélioration moyenne cliniquement significative de 15 % du FEV_1 au terme de l'étude.

Les concentrations urinaires en GAG ont été normalisées en dessous de la limite supérieure à la normale (définie comme étant de 126,6 µg de GAG/mg de créatinine) chez 50 % des patients recevant le traitement de manière hebdomadaire.

Sur les 25 patients présentant un foie anormalement volumineux à la baseline dans le groupe sous traitement hebdomadaire, 80 % d'entre eux (20 patients) ont montré une réduction de leur volume hépatique jusqu'à des valeurs normales au terme de l'étude.

Sur les 9 patients inclus dans le groupe sous traitement hebdomadaire et présentant une rate anormalement volumineuse à la baseline, 3 ont montré une normalisation du volume de leur rate au terme de l'étude.

Approximativement la moitié des patients appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire (15 sur 32 ; 47 %) souffrait d'une hypertrophie ventriculaire gauche à la baseline (définie lorsque l'indice de MVG > 103 g/m²). Six (6) d'entre eux (40 %) ont montré une normalisation du MVG au terme de l'étude.

Au cours de la phase d'extension de cette étude (TKT024EXT), tous les patients ont reçu une dose hebdomadaire d'idursulfase sur une période allant jusqu'à 3,2 ans.

Parmi les patients initialement sous idursulfase une fois par semaine au cours de l'étude TKT024, la meilleure distance parcourue au 6MWT moyenne a été observée au Mois 20 et le meilleur pourcentage de la CVF prédite moyenne a été observé au Mois 16.

Parmi tous les patients, des augmentations moyennes statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales (phase initiale de l'étude TKT024 pour les patients sous idursulfase et Semaine 53 pour les patients sous placebo) ont été observées pour la distance parcourue au 6MWT pour la majorité des mesures effectuées, avec des augmentations significatives moyennes et en pourcentage comprises entre 13,7 m et 41,5 m (maximum observé au Mois 20) et entre 6,4 % et 13,3 % (maximum observé au Mois 24) respectivement. Pour la plupart des mesures effectuées, les patients de l'étude TKT024 initialement sous traitement hebdomadaire ont davantage amélioré leur distance parcourue que les patients des 2 autres groupes de traitement.

Parmi tous les patients, le pourcentage moyen de la CVF prédite a augmenté significativement au Mois 16, bien qu'au Mois 36 il ait été similaire à la valeur initiale. Les patients présentant les plus sévères insuffisances pulmonaires à la phase initiale (mesurées par le % de la CVF prédite) avaient tendance à présenter le moins d'amélioration.

Une augmentation statistiquement significative par rapport à la phase initiale du volume absolu de la CVF a été observée au cours de la plupart des visites pour tous les groupes de traitement et pour chacun des groupes de traitement de l'étude TKT024 antérieure. Une évolution moyenne de 0,07 l à 0,31 l et un pourcentage compris entre 6,3 % et 25,5 % (maximum observé au Mois 30) ont été observés. L'évolution des valeurs moyennes et des pourcentages par rapport aux valeurs initiales était plus importante dans le groupe de patients issus de l'étude TKT024 ayant reçu une dose hebdomadaire, et ce, tout au long des mesures effectuées.

Au cours de leur visite finale, 21 patients sur les 31 issus du groupe TKT024 sous dose hebdomadaire, 24 sur les 32 issus du groupe TKT024 sous traitement une semaine sur deux et 18 sur les 31 du groupe sous placebo de l'étude TKT024 ont présenté une concentration urinaire finale en GAG normalisée et inférieure à la limite haute de la normale. Une variation des concentrations en GAG urinaires constituait le signe plus précoce d'amélioration clinique par traitement à l'idursulfase et les diminutions les plus fortes de GAG urinaires ont été observées au cours des 4 premiers mois de traitement dans tous les groupes de traitement. L'évolution entre les Mois 4 et 36 était minime. Plus les taux de GAG urinaires étaient élevés à la phase initiale, plus leur diminution était importante avec le traitement par idursulfase.

Les diminutions des volumes hépatique et splénique observées à la fin de l'étude TKT024 (Semaine 53) ont été maintenues au cours de la phase d'extension (TKT024EXT) chez tous les patients et ce, quel que soit le traitement précédemment attribué. Le volume hépatique était normalisé avant le Mois 24 pour 73 % des patients (52 sur 71) présentant une hépatomégalie à la phase initiale. En outre, le volume hépatique moyen avait diminué jusqu'à son point quasi maximum au Mois 8 chez tous les patients préalablement traités, avec une légère augmentation au Mois 36. Les diminutions du volume hépatique moyen ont été observées quels que soient l'âge, la sévérité de la maladie et le statut en anticorps IgG ou en anticorps neutralisants. Le volume splénique était normalisé aux Mois 12 et 24 pour 9,7 % des patients atteints de splénomégalie issus du groupe TKT024 sous traitement hebdomadaire.

L'IMVG cardiaque moyen est resté stable au cours des 36 mois de traitement par idursulfase pour chacun des groupes sous traitement de l'étude TKT024.

Une analyse post-hoc des données d'immunogénicité des études TKT024 et TKT024EXT (cf Effets indésirables) a montré que les patients présentaient soit une mutation faux-sens, soit un décalage du cadre de lecture/une mutation non-sens. Après 105 semaines d'exposition à l'idursulfase, ni le statut en anticorps, ni le génotype n'ont eu d'influence sur les réductions des volumes hépatiques et spléniques ni sur les résultats du test de marche de 6 minutes ou sur la mesure de la capacité vitale forcée. La diminution de l'excrétion urinaire des GAG était inférieure chez les patients testés positifs en anticorps par rapport aux patients testés négatifs. Les effets à plus long terme de la production d'anticorps sur les résultats cliniques n'ont pas été établis.

Étude HGT-ELA-038 :

C'était une étude multicentrique, à bras unique, en ouvert, de l'idursulfase en perfusion chez des patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter âgés de 16 mois à 7,5 ans.

Le traitement par l'idursulfase a entraîné une diminution allant jusqu'à 60 % des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique (résultats comparables à ceux obtenus au cours de l'étude TKT024). Les diminutions observées ont été décrites à partir de la Semaine 18 et ont pu être observées jusqu'à la Semaine 53. Les patients ayant développé un titre en anticorps élevé ont moins bien répondu à l'idursulfase, tel qu'attesté par les glycosaminoglycanes urinaires et les volumes hépatique et splénique.

Analyses génotypiques des patients dans l'étude HGT-ELA-038 :

Les patients ont été répartis en trois groupes : mutations faux-sens (13), délétion totale/grand réarrangement (8) et décalage du cadre de lecture/mutation d'un site d'épissage (5). Un patient est resté non classé/sans classification possible.

Les patients du groupe délétion totale/grand réarrangement ont présenté plus fréquemment un titre élevé en anticorps et en anticorps neutralisants dirigés contre

l'idursulfase et présentaient plus volontiers une réponse atténuée au médicament. Il n'a pas été possible, toutefois, d'anticiper un résultat clinique individuel précis sur la seule base de la réponse en anticorps ou du génotype des patients.
Il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations neurologiques de la maladie.
Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.
L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'idursulfase est impliquée dans des mécanismes mettant en jeu des récepteurs sélectifs impliquant la liaison aux récepteurs du mannose 6-phosphate. Lors de son internalisation dans les cellules, l'idursulfase se localise dans les lysosomes cellulaires, entraînant une distribution limitée de la protéine. La dégradation de l'idursulfase est obtenue par des mécanismes d'hydrolyse protéique généralement bien connus et entraîne la production de petits peptides et d'acides aminés. De ce fait, il est improbable qu'une insuffisance rénale ou hépatique ait une incidence sur la pharmacocinétique de l'idursulfase.
Les paramètres de pharmacocinétique mesurés au cours de la première perfusion à la Semaine 1 des études TKT024 (bras dose hebdomadaire de 0,5 mg/kg) et HGT-ELA-038 sont présentés dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous en fonction de l'âge et du poids corporel respectivement.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques à la Semaine 1 des études TKT024 et HGT-ELA-038 en fonction de l'âge

	Étude			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Age (années)	1,4 à 7,5 (n = 27)	5 à 11 (n = 11)	12 à 18 (n = 8)	> 18 (n = 9)
C_{max} (µg/mL) Moyenne ± σ	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
$ASC_{0-\infty}$ (min.µg/mL) Moyenne ± σ	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Moyenne ± σ	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V_{ss} (ml/kg) Moyenne ± σ	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Les patients des études TKT024 et HGT-ELA-038 ont également été répartis en cinq groupes en fonction du poids corporel, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques à la Semaine 1 des études TKT024 et HGT-ELA-038 en fonction du poids corporel

Poids (kg)	< 20 (n = 17)	⩾ 20 et < 30 (n = 18)	⩾ 30 et < 40 (n = 9)	⩾ 40 et < 50 (n = 5)	⩾ 50 (n = 6)
C_{max} (µg/mL) Moyenne ± σ	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$ASC_{0-\infty}$ (min.µg/mL)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/min/kg) Moyenne ± σ	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V_{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Un volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) plus élevé a été observé dans les groupes de poids les plus faibles.
Globalement, aucune relation apparente entre l'exposition systémique ou la clairance de l'idursulfase et l'âge ou le poids corporel n'a été mise en évidence.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie à dose unique, toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement, et de la fertilité mâle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal.
Les études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'idursulfase dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Après dilution :
On a montré que la stabilité chimique et physique du produit dilué est de 8 heures à 25 °C.
Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur devient responsable de l'estimation de la durée et des conditions de conservation du produit. Sa conservation ne devra cependant pas excéder les 24 heures entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque flacon d'Elaprase est destiné à une administration unique et contient 6 mg d'idursulfase dans 3 ml de solution. Elaprase s'utilise en perfusion intraveineuse : il doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) avant emploi. Il est recommandé d'administrer le volume total de la perfusion en utilisant un filtre en ligne de 0,2 µm. Elaprase ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même tubulure de perfusion.
- Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé en fonction du poids du patient et de la dose recommandée de 0,5 mg/kg.
- La solution dans les flacons ne doit pas être utilisée en cas de décoloration ou de présence de particules. Ne pas agiter la solution.
- Le volume d'Elaprase calculé doit être prélevé à partir du nombre approprié de flacons.
- Le volume total nécessaire d'Elaprase doit être dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %). Il est impératif de s'assurer de la stérilité des solutions reconstituées car Elaprase ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique. Respecter les conditions d'asepsie. Après dilution, mélanger doucement la solution. Ne pas agiter.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
AMM EU /1/06/365/001 ; CIP 3400957056339 (2007, RCP rév 09.09.16).
Collect.
L'agrément à l'usage des collectivités de cette spécialité pharmaceutique est conditionné à la mise en place par le laboratoire d'un registre des patients atteints de la maladie de Hunter en France.
Ce registre a pour objectif d'évaluer, à long terme, l'impact du traitement par Elaprase sur la morbimortalité (en particulier morbidité neurologique et conséquences cliniques du développement des anticorps anti-idursulfase), sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins. Il doit par ailleurs participer à l'amélioration de la connaissance de l'affection et de sa prise en charge. Ce registre est réalisé sous la responsabilité d'un comité scientifique indépendant.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892935935 (flacon de 3 ml) : 2705,625 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Suède
Exploitant :

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

ÉLAVIL ®
amitriptyline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg : Boîte de 60.

COMPOSITION *p cp*

Amitriptyline chlorhydrate .... 25 mg
Excipients : lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium, cellulose, acide stéarique, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, dioxyde de titane, talc, laque aluminique de jaune de quinoléine, oxyde de fer jaune, cire de carnauba.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Énurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser le dosage adapté en fonction de la dose journalière prescrite.
Dépression :
Posologie :
La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour.
La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.
Population pédiatrique :
En psychiatrie infantile, la dose quotidienne efficace est inférieure ou égale à 1 mg/kg de poids corporel.
Mode d'administration :
Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.
La prise la plus importante peut être donnée le soir pour faciliter le sommeil.
Durée de traitement :
Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.
Énurésie (à partir de 6 ans) :
Posologie :
Ne pas dépasser les doses recommandées.
Population pédiatrique :
La posologie varie en fonction de l'âge, la dose quotidienne étant administrée au coucher :
- Enfant de 6 à 10 ans : 10 à 20 mg par jour.
- Enfant de 11 à 16 ans : 25 à 50 mg par jour.

Les posologies préconisées sont faibles par rapport à celles utilisées dans la dépression. La sédation est mise à profit en administrant le médicament le soir au coucher et l'effet anticholinergique périphérique constitue un avantage dans cette indication.
Populations à risque :
- Sujet âgé :
  Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (cf Pharmacocinétique).
  La totalité de la dose quotidienne peut être administrée soit en plusieurs prises, soit en une seule prise, de préférence le soir au coucher.
  L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusions).
- Insuffisants hépatiques et rénaux :
  Une diminution posologique peut être nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association aux IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) et au sultopride (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Élavil est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Syndrome de sevrage :
De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.
Allongement de l'intervalle QT :
Plusieurs cas d'arythmie et d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés durant la période de post commercialisation. Il est recommandé d'agir avec vigilance pour les patients atteints de bradycardie significative ou d'insuffisance cardiaque non compensée, ou pour les patients prenant simultanément plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT. Les déséquilibres électrolytes (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) sont des pathologies connues pour augmenter le risque de proarythmies.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.
En cas de virage maniaque franc, le traitement par l'amitriptyline sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.
Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
L'amitriptyline doit être utilisée avec prudence :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique.
- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits.
- Chez les hyperthyroïdiens ou ceux recevant des hormones thyroïdiennes.
- Insuffisance hépatique et/ou rénale, en raison du risque de surdosage (cf Pharmacocinétique).

Ce médicament contient du lactose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
  Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début du traitement par l'IMAO.
  *Syndrome sérotoninergique :
  Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.
  Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.
  Ces symptômes peuvent être d'ordre :
  - psychique (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma),
  - végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
  - moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
  - digestif (diarrhée).

  Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Associations déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Clonidine, guanfacine et apparentés (décrit pour désipramine et imipramine) : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- IMAO sélectif A (moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Linézolide : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Sympathomimétiques alpha et bêta (épinéphrine, norépinéphrine, adrénaline, noradrénaline, dopamine pour une action systémique par voie parentérale) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antiépileptiques : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
  Avec la carbamazépine : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur, d'une part) et diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
  Avec l'acide valproïque, valpromide : surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.
- Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine,

fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables. Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.
- Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, épinéphrine pour une action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique).
  Limiter l'apport, par exemple, moins de 0,1 mg d'épinéphrine en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure chez l'adulte.
- Thioridazine (neuroleptiques phénothiaziniques) : risque d'augmentation des effets indésirables des imipraminiques par diminution de leur métabolisme hépatique par la thioridazine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antidépresseur pendant le traitement par la thioridazine.

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs (sauf clonidine, guanfacine et apparentés) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs).
  (Clonidine, guanfacine et apparentés : cf Associations déconseillées.)
- Atropine et autres substances atropiniques (antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques, benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; antidépresseurs sédatifs (doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), neuroleptiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Baclofène : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, les données semblent exclure un risque malformatif particulier de l'amitriptyline.

Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :
- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnées, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, l'utilisation d'amitriptyline est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'amitriptyline et son métabolite actif passent dans le lait maternel. Par mesure de prudence, l'allaitement est à éviter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils découlent, pour la plupart, des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.

Liés aux effets périphériques de la molécule :

Ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de posologie :
- Effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante) : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire.
- Effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.

Liés aux effets centraux :
- Fréquemment observés : somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement.
- Beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).

Liés à la nature même de la maladie dépressive :
- Levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire.
- Inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques.
- Réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.
- Manifestations paroxystiques d'angoisse.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par Élavil ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :
- Prise de poids.
- Troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées).
- Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.
- Troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée.
- Bouffées de chaleur.
- Réactions cutanées allergiques.
- Dysarthrie.
- Hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles.
- Troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie.
- Syncope.

Effets de classe :

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé).

Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaques et respiratoires pendant au moins 5 jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, code ATC : N06AA09.

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables. Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique. L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

Élavil a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité de l'amitriptyline est variable d'un sujet à l'autre (de 25 à 50 % environ), en raison d'un effet de premier passage hépatique important.

Distribution :

Le volume de distribution est élevé et varie de 7 à 22 l/kg. La clairance plasmatique de l'amitriptyline, calculée après administration intraveineuse, est de 0,75 l/min.

L'amitriptyline passe la barrière hématoencéphalique et dans le lait maternel.

Liaison aux protéines plasmatiques :

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 90 %.

Demi-vie d'élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'amitriptyline varie d'un sujet à l'autre : elle est comprise entre 22 et 40 heures.

Métabolisme :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique :
- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min) ;
- la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

Le métabolite principal (pour 40 %) de l'amitriptyline est la nortriptyline, composé actif dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule mère. L'hydroxylation de ces deux molécules donne naissance à d'autres métabolites actifs. Leur inactivation se fait par glucuro ou sulfoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Élimination :

Quatre-vingt pour cent des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et 20 % dans les fèces. Moins de 1 % de la dose administrée est excrété sous forme inchangée.

Relation concentration-activité :

La fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 120 et 250 ng/ml pour la somme amitriptyline/nortriptyline. En pratique courante, le dosage plasmatique n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique. Toutefois, on distingue 2 groupes de malades pour lesquels la surveillance des concentrations plasmatiques peut être souhaitable :
- les patients à risque : sujet âgé, patients présentant une pathologie cardiaque, hépatique ou rénale, enfant... (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- les patients résistant au traitement ou présentant des effets indésirables marqués, ou encore les patients polymédiqués (cf Interactions).

Populations à risque :
- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale, avec augmentation consécutive des concentrations à l'équilibre et de la fraction libre, et allongement des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisants hépatiques et rénaux : il convient de diminuer la posologie de l'amitriptyline.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930351635 (1963/94, RCP rév 19.05.17).

Prix : 3,36 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect et Hôp Psych.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

ELDISINE ®
vindésine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IV à 1 mg et 5 mg : Flacon de poudre, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon*
Vindésine (DCI) sulfate	1 mg
ou	5 mg

Excipients (communs) : mannitol, acide sulfurique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH ; sol inj à 5 mg).

DC INDICATIONS
- Leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes réfractaires à la chimiothérapie (autres agents cytostatiques).
- Certaines tumeurs solides : sein, œsophage, voies aérodigestives supérieures, cancer bronchopulmonaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Eldisine s'emploie par voie intraveineuse stricte, à intervalles minimaux de 7 jours ou plus espacés, sous contrôle de l'hémogramme.

Si les polynucléaires neutrophiles ne sont pas remontés à 2000 éléments par mm^3, retarder l'injection jusqu'à normalisation.
- En monochimiothérapie :
  - Adulte : 3 mg/m^2 tous les 7 à 10 jours pendant un mois, puis tous les 15 jours ultérieurement.
  - Enfant : 4 mg/m^2 tous les 7 à 10 jours.
- En association avec d'autres antinéoplasiques : certains protocoles préconisent l'administration de doses de 2 à 4 mg/m^2 toutes les 3 à 4 semaines ; l'importance de la dose unitaire et le rythme des injections dépendent de l'indication et de la tolérance hématologique des médicaments associés.
- La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'élévation de la bilirubinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Préparation des solutions :
- Eldisine 1 mg : dissoudre le contenu du flacon de 1 mg dans 4 ml d'eau pour préparations injectables ou de soluté physiologique salé ou glucosé. On obtient ainsi une solution dosée à 0,25 mg/ml de vindésine.
- Eldisine 5 mg : dissoudre le contenu du flacon de 5 mg dans 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de soluté physiologique salé ou glucosé. On obtient ainsi une solution dosée à 1 mg/ml de vindésine.

Après reconstitution : Les solutions non utilisées ne doivent pas être conservées.

Voie d'administration :

Ce médicament ne s'utilise que par voie intraveineuse stricte.

Il est recommandé de diluer la vindésine dans des poches de 50 à 100 ml et de l'administrer en perfusion intraveineuse rapide de 5 à 10 minutes, en surveillant l'absence d'extravasation. (Cette reconstitution vise à éviter les erreurs de voie d'administration.)

Eldisine ne doit pas être mélangée avec d'autres chimiothérapies dans la même seringue ou le même flacon.

La vindésine doit être administrée par des personnes expérimentées.

Attention : l'administration intrathécale provoque des paralysies ascendantes mortelles.

Attention : il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection. En cas d'extravasation peut survenir une cellulite, voire une nécrose. Il convient alors d'interrompre immédiatement l'injection et d'aspirer le maximum de produit extravasé, la quantité restante doit être administrée par une autre veine. L'injection locale de hyaluronidase, l'application de chaleur modérée facilitent la diffusion du produit et semblent réduire le risque de cellulite.

Modalités de manipulation :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé.

L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Neutropénie ou thrombocytopénie sévères induites par la chimiothérapie.
- Infections.
- Neuropathie périphérique sévère.
- Dyspnée ou bronchospasme sévère apparus lors d'une précédente administration de vindésine.
- Vaccin contre la fièvre jaune (cf Interactions).
- Grossesse et allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

RELATIVES :
- Vaccins vivants atténués, itraconazole, phénytoïne et fosphénytoïne (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Attention : voie intraveineuse stricte.

Décès ou séquelles neurologiques majeures en cas d'administration par voie intrathécale.

Lors de chimiothérapies anticancéreuses associant la vindésine en administration intraveineuse à des médicaments administrés par voie intrathécale, dissocier dans le temps l'administration intraveineuse de vindésine et l'administration intrathécale d'autres anticancéreux.

cf Posologie/Mode d'administration pour les modalités d'administration.

Tout contact de la solution avec l'œil doit être évité (risque d'irritation importante, voire d'ulcération de la cornée si le produit est projeté sous pression). En cas de contact accidentel, laver l'œil immédiatement et abondamment avec de l'eau et prendre un avis ophtalmologique.

En cas de projection accidentelle sur la peau, laver abondamment avec de l'eau puis au savon doux et rincer abondamment.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le profil pharmacocinétique de la vindésine étant comparable aux autres vinca-alcaloïdes (cf Pharmacocinétique), il est prudent de réduire de moitié la posologie en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'élévation de la bilirubine directe d'une valeur supérieure ou égale à 10 fois la normale.
- Un contrôle de l'hémogramme doit être réalisé avant chaque injection. En présence d'une neutropénie, d'une thrombocytopénie ou d'une infection, la poursuite du traitement doit être discutée.
  Surveillance plus étroite des patients présentant une dépression médullaire due à un traitement antérieur en raison du risque accru de neutropénie ou de thrombocytopénie.
- Prudence chez les patients atteints de neuropathie préexistante ou en cas d'association à des médicaments potentiellement neurotoxiques. Une surveillance plus étroite du risque neurotoxique et une éventuelle adaptation posologique sont recommandées chez de tels patients.
- Prudence chez tous les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique (cf Effets indésirables).
- Prudence chez les patients insuffisants hépatiques ou traités par des médicaments inhibiteurs du cytochrome P_{450}, isoenzymes CYP3A. Les taux sanguins et la demi-vie plasmatique de la vindésine peuvent s'accroître avec majoration du risque d'effets indésirables. La posologie devra être adaptée chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
- La vindésine pouvant entraîner une néphropathie urique lors de la lyse tumorale dans les leucémies aiguës, il est recommandé d'alcaliniser les urines, de contrôler l'uricémie et d'administrer un inhibiteur de l'uricosynthèse.
- Un traitement préventif de la constipation est recommandé.
- Bien que le rôle cancérigène des chimiothérapies soit difficile à déterminer dans la survenue des cancers secondaires, cette possibilité doit être envisagée dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque lors de la mise en œuvre d'un traitement.
- Les chimiothérapies anticancéreuses étant susceptibles d'induire chez l'homme une stérilité transitoire ou définitive, une conservation du sperme peut être envisagée dans l'hypothèse d'un désir de paternité ultérieur.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :

- Vaccins vivants atténués (sauf celui contre la fièvre jaune qui est une association contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.
  Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
  Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Phénytoïne, fosphénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique ou risque d'une augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique, dus à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

A prendre en compte :

- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Spécifiques aux vinca-alcaloïdes :

Déconseillées :

- Itraconazole : majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique.

A prendre en compte :

- Mitomycine C : risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet fœtotoxique et tératogène.

En clinique, l'innocuité de la vindésine chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez la patiente avant toute administration du médicament.

L'administration de la vindésine à la femme qui allaite est contre-indiquée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La prudence s'impose chez les patients sous vindésine, compte tenu des effets indésirables du produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils dépendent de la dose administrée.

Effets hématologiques :

La leucopénie est un effet attendu de la vindésine, c'est le facteur dose-limitant. Elle sera d'autant plus sévère en nature et durée que la dose administrée sera plus élevée. Le nadir survient généralement entre le 3e et le 5e jour après l'administration de la vindésine avec retour à la normale entre le 7e et le 10e jour.

Des cas de thrombocytopénie (inférieure à 150 000 plaquettes par mm^3) ont été rapportés, en particulier chez les patients atteints de dépression médullaire due à une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieure. Leur survenue est plus rare si le schéma d'administration recommandé (voie IV directe 1 fois par semaine) est respecté.

Effets gastro-intestinaux : Des cas de nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, stomatite, ont été observés ainsi que des cas de constipation et douleurs abdominales en relation avec l'atteinte neurologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets neurologiques :

La neurotoxicité de la vindésine est généralement moins sévère que celle observée avec la vincristine.

L'atteinte du système nerveux neurovégétatif se manifeste par l'apparition d'une constipation, accompagnée de douleurs abdominales pouvant évoluer vers un iléus paralytique.

Des neuropathies périphériques peuvent apparaître, annoncées par une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux et des paresthésies.

Des céphalées et parfois des crises convulsives ont été observées.

De rares cas de cécité corticale ont été rapportés chez des patients traités par polychimiothérapie incluant la vindésine sans que la responsabilité du médicament ait été clairement établie.

Des atteintes de certaines paires crâniennes ont été rapportées (troubles auditifs et vestibulaires).

La prudence est donc recommandée lors de l'association de la vindésine à des substances ototoxiques telles que le cisplatine.

Effets bronchopulmonaires : Des cas de dyspnée et de bronchospasme sévère ont été rapportés avec les vinca-alcaloïdes, dont certains en association avec la mitomycine C. Ces réactions apparaissent dans les minutes ou les heures qui suivent l'injection de vinca-alcaloïdes et peuvent survenir jusqu'à deux semaines après l'administration d'une dose de mitomycine C. Des dyspnées persistantes nécessitant un traitement au long cours ont déjà été rapportées. Devant ces manifestations, la vindésine ne doit pas être réadministrée.

Effets cardiaques : Quelques rares cas d'ischémie myocardique (infarctus du myocarde, angor et/ou modifications transitoires de l'électrocardiogramme) ont été rapportés : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Divers :

Alopécie réversible (la réversibilité pouvant parfois être observée avant la fin du traitement), myalgies, douleurs des mâchoires, douleur au site tumoral, éruption cutanée, frissons, fièvre, perte de poids, asthénie, nécrose et cellulite au point d'injection en cas d'extravasation accidentelle.

Comme avec tout oncolytique, le risque d'aménorrhée et d'azoospermie ne peut être exclu.

On a signalé à fortes doses la survenue d'hyponatrémies liées à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD).

DC SURDOSAGE

La symptomatologie observée est d'autant plus sévère que la dose administrée est importante. Les effets indésirables habituellement rencontrés seront exacerbés.

Conduite à tenir :

- Surveillance et traitement d'une éventuelle sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique (SIHAD).
- Administration prophylactique d'anticonvulsivant.
- Prévention et traitement de l'iléus paralytique.
- Surveillance cardiovasculaire.
- Surveillance hématologique quotidienne.

PP PHARMACODYNAMIE

Vinca-alcaloïdes (L : antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Le mode d'action d'Eldisine n'est pas complètement élucidé. A l'instar des autres vinca-alcaloïdes (vinblastine et vincristine), Eldisine entraîne un arrêt en métaphase des cellules en division mitotique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection IV rapide, la pharmacocinétique correspond à un modèle à trois compartiments, avec un grand volume de distribution dans l'organisme (8 litres) et une demi-vie terminale sérique de 24 heures (± 10,4).

Le métabolisme des vinca-alcaloïdes passe par le cytochrome P_{450} isoenzymes de la sous-famille des CYP3A. Cette voie métabolique peut être altérée chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou recevant des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

L'élimination est essentiellement biliaire et une très faible fraction (6 %) de la dose administrée est retrouvée dans les urines.

La clairance corporelle totale est de :

252 ml/kg/h ± 100, et est intermédiaire entre celle de la vincristine, qui est plus basse, et celle de la vinblastine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La dose létale moyenne du sulfate de vindésine est de 6,3 mg/kg ± 0,6 chez la souris et de 2 mg/kg ± 0,2 chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver les flacons entre + 2 °C à + 8 °C (au réfrigérateur).

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).

Avant d'être administrées, les solutions injectables doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration.

Comme tout cytostatique, la vindésine (sulfate) doit être manipulée avec prudence et administrée par des personnes expérimentées. Une extravasation du produit peut entraîner une cellulite, voire une nécrose, aussi il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection.

Tout contact de la solution avec l'œil doit être évité (risque d'irritation importante, voire d'ulcération de la cornée si le produit est projeté sous pression). En cas de contact accidentel, laver l'œil immédiatement et abondamment avec de l'eau et prendre un avis ophtalmologique.

En cas de projection accidentelle sur la peau, laver abondamment avec de l'eau, puis au savon doux, et rincer abondamment.

Les produits non utilisés doivent être détruits conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytostatiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400932539314 (1982, RCP rév 25.11.09) 1 mg.
3400956550074 (2004, RCP rév 25.11.09) 5 mg.
Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9120651 (flacon à 1 mg) : 25,790 €.
UCD 9268158 (flacon à 5 mg) : 97,150 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

EG LABO
Laboratoires EuroGenerics
12, rue Danjou. 92517 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 46 94 86 86

ELEVIT VITAMINE B9 ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîtes de 30 et de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Palmitate de vitamine A 250 exprimé en rétinol (DCI) ou vitamine A	4000 UI
Thiamine (DCI) ou vitamine B_1, mononitrate exprimé en thiamine chlorhydrate	1,6 mg
Riboflavine (DCI) ou vitamine B_2	1,8 mg
Pyridoxine (DCI) ou vitamine B_6, chlorhydrate exprimé en pyridoxine	2,6 mg
Cyanocobalamine 0,1 % WS exprimé en cyanocobalamine (DCI) ou vitamine B_{12}	4 µg
Acide ascorbique (DCI)ou vitamine C	100 mg
(sous forme d'ascorbate de calcium dihydraté : 133,10 mg/cp)	
Concentrat de cholécalciférol sous forme pulvérulente exprimé en cholécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	500 UI
Alpha-tocophérol acétate exprimé en alpha-tocophérol ou vitamine E	15 mg
Pantothénate de calcium ou vitamine B_5	10 mg
Biotine (DCI) ou vitamine B_8	0,2 mg
Acide folique (DCI) ou vitamine B_9	0,8 mg
Nicotinamide (DCI) ou vitamine PP	19 mg
Calcium	125 mg
- sous forme d'ascorbate de calcium dihydraté : 12,5 mg/cp	
- sous forme de pantothénate de calcium : 0,88 mg/cp	
- sous forme d'hydrogénophosphate de calcium : 111,62 mg/cp	
Fumarate ferreux exprimé en fer	60 mg
Sulfate de cuivre exprimé en cuivre	1 mg
Sulfate de manganèse exprimé en manganèse	1 mg
Magnésium	100 mg
- sous forme d'oxyde de magnésium : 69 mg/cp	
- sous forme d'hydrogénophosphate de magnésium : 30,38 mg/cp	
- sous forme de stéarate de magnésium : 0,62 mg/cp	
Phosphore	125 mg
- sous forme d'hydrogénophosphate de calcium : 86,27 mg/cp	
- sous forme d'hydrogénophosphate de magnésium : 38,73 mg/cp	
Zinc sulfate exprimé en zinc	7,5 mg

Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, mannitol, povidone K 30 et K 90, gélatine, distéarate de glycérol, stéarate de magnésium, éthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol 400. *Pelliculage :* hypromellose, dispersion aqueuse d'éthylcellulose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS

Prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Un comprimé par jour.

Le traitement est recommandé tout au long de la grossesse et de l'allaitement.

Personnes âgées :

L'utilisation d'Elevit Vitamine B9 n'est pas justifiée chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale :

Elevit Vitamine B9 est contre-indiqué chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Les patientes présentant une insuffisance hépatique peuvent être plus sensibles aux effets indésirables, à la toxicité et/ou à l'accumulation de nicotinamide, de vitamine A, de cuivre, de manganèse ou de fer. Aussi, Elevit Vitamine B9, comprimé pelliculé, doit être administré avec précaution et sous surveillance médicale chez les patientes présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

Chez les adolescentes enceintes ou allaitantes, la posologie est d'un comprimé par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé en entier avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas. En cas de nausées matinales, il est recommandé de prendre le comprimé le midi ou le soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- en cas d'hypervitaminose A,
- altération de la fonction rénale,
- en cas d'hypervitaminose D,
- hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires,
- troubles du métabolisme du fer et/ou du cuivre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La posologie recommandée ne doit pas être dépassée. A doses très élevées, certaines substances actives, en particulier la vitamine A, la vitamine D, le fer et le cuivre, peuvent être nocives pour la santé. Voir rubriques Fertilité/Grossesse/Allaitement et Surdosage.
- Les patientes suivant un traitement à base de vitamines seules, de préparations multivitaminiques ou tout autre traitement ainsi que les patientes ayant un suivi médical doivent consulter un professionnel de santé avant de prendre Elevit Vitamine B9 (cf Interactions).
- Elevit Vitamine B9 doit être administré avec prudence chez les femmes recevant certains produits de façon concomitante, y compris des compléments alimentaires et/ou des aliments enrichis/boissons contenant de la vitamine D ou de la vitamine A, en raison du risque d'hypervitaminose D ou A.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Les patientes présentant une insuffisance hépatique peuvent être plus sensibles aux effets indésirables, à la toxicité et/ou à l'accumulation de nicotinamide, de vitamine A, de cuivre, de manganèse ou de fer. Dans ce cas, la prise d'Elevit Vitamine B9 ne doit se faire que sous surveillance médicale.
- La prise de suppléments vitaminiques doit être réalisée avec précaution chez les patientes présentant une néphrolithiase ou une urolithiase car le calcium, l'acide ascorbique et la vitamine D peuvent avoir un effet sur la formation de calculs.
- Les femmes allaitantes ne souffrant pas de pertes de sang périnatales ou n'ayant pas repris de menstruations régulières lors de l'allaitement et ne souffrant pas d'anémie ou de faibles concentrations sanguines en fer doivent consulter un professionnel de santé avant de prendre ce médicament.
- Liées à la présence de vitamine B_{12} : prendre garde de masquer une anémie par déficit en vitamine B_{12} et d'en retarder le diagnostic.
- Liées à la présence de fer : prendre garde de masquer une anémie carentielle en fer et d'en retarder le diagnostic.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

L'absorption des tétracyclines, des fluoroquinolones, des bisphosphonates, de la lévothyroxine (thyroxine), de la trientine et des agents antiviraux peut être affectée par les minéraux contenus dans ce médicament. Lors d'un traitement concomitant avec l'un de ces médica-

ments, les prises doivent être séparées d'au moins deux heures afin d'éviter toute interaction éventuelle.
La prise concomitante d'anti-acides (aluminium, calcium ou magnésium contenus dans ces produits) n'est pas recommandée car ceux-ci diminuent l'absorption du fer. Si une utilisation concomitante ne peut être évitée, les prises doivent être espacées d'au moins deux heures afin d'éviter toute interaction.
Des interactions potentielles ont été rapportées avec les médicaments suivants : levodopa, pénicillamine, digitaline. En cas de prise concomitante, les prises doivent être espacée d'au moins deux heures afin d'éviter toute interaction.
Liées à la présence de calcium :
Digitaliques :
Risque de troubles du rythme.
Surveillance clinique, et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
A prendre en compte :
Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale du calcium et augmenter l'excrétion rénale du zinc et du magnésium. En cas de prise concomitante, les taux de calcium sérique doivent être contrôlés et une attention particulière devra être portée pour déterminer si l'administration d'Elevit Vitamine B9 est suffisante, afin de prévenir les carences en magnésium et en zinc.
INTERACTIONS AVEC LES ALIMENTS :
L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les produits contenant des fibres faites à base de graines entières) peuvent inhiber l'absorption du calcium. Il est recommandé de ne pas prendre ce médicament dans les deux heures suivant un repas contenant des concentrations élevées d'acide oxalique et d'acide phytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Elevit Vitamine B9 peut être utilisé chez la femme (y compris les adolescentes) pendant la grossesse et l'allaitement.
La posologie recommandée ne doit pas être dépassée pour les raisons suivantes :
GROSSESSE :
Compte-tenu des données cliniques disponibles, la vitamine A est suspectée de provoquer des malformations congénitales à des doses supérieures à 10 000 UI par jour lorsqu'elle est administrée lors du premier trimestre de la grossesse. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Elevit Vitamine B9 contient 4 000 UI (1 212 µg) de vitamine A par comprimé. Ainsi, des précautions particulières doivent être prises lorsque ce médicament est administré en même temps que d'autres produits contenant de la vitamine A, ou du bêta-carotène (une source de vitamine A), en raison du risque d'hypervitaminose A et de dommages pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
Les vitamines et les minéraux présents dans Elevit Vitamine B9, comprimé pelliculé sont excrétés dans le lait maternel (cf Surdosage).
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Elevit Vitamine B9 sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Elevit Vitamine B9 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux.
En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté et une prise en charge médicale initiée.
Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Gêne abdominale, constipation, flatulence, vomissements, diarrhée, nausées
Affections immunitaires	Rare	Réactions allergiques (hypersensibilité), éruptions urticariennes (urticaire), gonflement facial, sibilances, erythème, rash, vésicules cutanées.
Affections vasculaires	Rare	Choc

Un léger jaunissement de l'urine peut être observé. Cet effet est sans conséquence clinique et est dû à la présence de vitamine B2 contenue dans ce médicament.
Ce médicament contient du fer, ce qui peut conduire à une coloration noire des selles. Cet effet est sans conséquence clinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage chronique en vitamine D peut être nocif pour le fœtus. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Pour les femmes enceintes, l'Institute of Medicine (Etats-Unis) a fixé la valeur maximale tolérée en vitamine D à 4 000 UI (100 µg) par jour. Elevit Vitamine B9 contient 500 UI (12,5 µg) de vitamine D par comprimé.
La vitamine D et le calcium sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, ceci doit être pris en compte en cas de supplémentation par d'autres produits chez le nourrisson.
Pour les femmes allaitantes, l'Institute of Medicine (Etats-Unis) a fixé la valeur de l'apport maximal toléré en vitamine D à 4 000 UI (100 µg) par jour. Elevit Vitamine B9, comprimé pelliculé contient 500 UI (12,5 µg) de vitamine D par comprimé.
La majorité, voire la totalité des cas rapportant des surdosages en vitamines et minéraux ont été associés à la prise concomitante de fortes doses de préparations à base de vitamines et/ou de minéraux seuls ou en association. Un surdosage aigu ou chronique peut provoquer une hypervitaminose A et D, une hypercalcémie ainsi qu'une toxicité liée au fer et au cuivre.
L'apparition soudaine de symptômes initiaux non caractéristiques, tels que des céphalées, une confusion, des troubles gastro-intestinaux de type constipation, diarrhée, nausée et vomissement, peut être le signe d'un surdosage aigu.
Si de tels symptômes surviennent, le traitement doit être arrêté et une prise en charge médicale initiée.

PP PHARMACODYNAMIE
Association de vitamines et d'éléments minéraux (A : appareil digestif et métabolisme).
Ce médicament est une formule multivitaminique contenant des vitamines en association avec des minéraux et oligo-éléments permettant d'assurer un apport adéquat en micronutriments pour le fœtus et la femme enceinte en cas de régime carencé ou déséquilibré.
La grossesse et l'allaitement sont des périodes où les besoins en micronutriments augmentent et, par conséquent, les risques de carence en micronutriments pour la mère et l'enfant sont accrus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les principes actifs de cette préparation, vitamines, minéraux et oligo-éléments, sont des micronutriments essentiels qui sont largement distribués dans le corps humain.
La différence entre les concentrations physiologiques des vitamines, minéraux et oligo-éléments dans le plasma et leurs changements après un apport supplémentaire via des spécialités pharmaceutiques sont difficile à évaluer.
Les concentrations en micronutriments plasmatiques et tissulaires sont régulées de façon homéostatique et dépendent de divers facteurs tels que les variations diurnes, l'état nutritionnel, la croissance et de la grossesse et de l'allaitement.
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour cette spécialité, mais les propriétés pharmacocinétiques des composants individuels ont été largement documentées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Au cours des études précliniques, des effets liés aux substances actives ont été observés uniquement à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, indiquant peu de signification clinique.
La vitamine A est tératogène chez l'animal, avec une sensibilité d'espèce augmentant dans l'ordre suivant : rat et souris, hamster, singe et lapin. Les plus faibles doses tératogènes rapportées chez le rat, le singe et le lapin sont respectivement de 35 000, 6 000 et 2 500 µg rétinol équivalent (RE)/kg de poids corporel/jour.
Un excès de vitamine lors de la gestation chez les rats et les lapins peuvent avoir un effet toxique sur la reproduction :
- chez les rongeurs : retard de croissance placentaire et fœtal, retard d'ossification et malformations faciales,
- chez le lapin : diminution de la viabilité fœtale, augmentation des avortements et des lésions supravalvulaires des nouveaux nés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
Médicament non soumis à prescription médicale.
AMM 3400935718556 (2001, RCP rév 04.05.17) 30 cp.
3400935718617 (2001, RCP rév 04.05.17) 100 cp.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Bayer HealthCare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ELGYDIUM pâte dentifrice
chlorhexidine, carbonate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pâte dentifrice : Tubes de 50 g, de 100 g et de 150 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Chlorhexidine (DCI) digluconate	4 mg
Carbonate de calcium	25 g

Excipients : laurylsulfate de sodium pur, glycérol, silice colloïdale, silice précipitée hydratée amorphe, carraghénate, carboxyméthylcellulose sodique, oxyde de titane, saccharinate de sodium, arôme artificiel, eau potable, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.

DC INDICATIONS
- Gingivites, parodontopathies.
- Prévention de la carie par action bactéricide au niveau de la plaque dentaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie locale.
Procéder quotidiennement, après chaque repas, à un brossage soigneux de l'ensemble des surfaces dentaires en veillant à :
- brosser toutes les surfaces de toutes les dents de préférence de la gencive vers l'extrémité de la dent ;
- rincer soigneusement à l'eau.

Un brossage soigneux dure environ 3 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la chlorhexidine ou aux autres constituants du dentifrice.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas avaler.
Ce médicament contient des parahydroxybenzoates et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
En cas de risque carieux élevé, il conviendra d'évaluer la nécessité d'un apport fluoré topique.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
En raison de la présence de parahydroxybenzoates, possibilité de survenue de réactions allergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Compte tenu de la forme galénique et du mode d'application, le risque de surdosage est faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932135295 (1977, RCP rév 07.01.16) 50 g.
3400932135356 (1977, RCP rév 07.01.16) 100 g.
3400932231720 (1978, RCP rév 07.01.16) 150 g.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

ELIGARD ® 7,5 mg, 22,5 mg, 45 mg
leuproréline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (limpide, incolore à jaune pâle) *pour solution injectable (SC) à 7,5 mg, à 22,5 mg et à 45 mg :* Kit de 2 plateaux thermoformés contenant pour l'un, 1 seringue préremplie de solvant (seringue A) + 1 piston à tige longue, et pour l'autre, 1 seringue préremplie de poudre (seringue B) + 1 aiguille stérile (20 gauge pour Eligard 7,5 mg et 22,5 mg, 18 gauge pour Eligard 45 mg), boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p seringue*
Leuproréline (DCI) acétate	7,5 mg
ou	22,5 mg
ou	45 mg

(soit en leuproréline : 6,96 mg/seringue 7,5 mg ; 20,87 mg/seringue 22,5 mg ; 41,7 mg/seringue 45 mg)
Solvant : poly (D, L-lactide coglycolide : [50:50] pour Eligard 7,5 mg, [25:75] pour Eligard 22,5 mg et [15:85] pour Eligard 45 mg), N-méthylpyrrolidone.

DC INDICATIONS
Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Eligard doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement.
POSOLOGIE :
Homme adulte :
Eligard 7,5 mg est administré une fois par mois en injection sous-cutanée unique, Eligard 22,5 mg une fois tous les trois mois en injection sous-cutanée unique, et Eligard 45 mg une fois tous les six mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt médicamenteux solide et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois pour Eligard 7,5 mg, pendant trois mois pour Eligard 22,5 mg, et pendant six mois pour Eligard 45 mg.
En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par Eligard doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration.
Eligard peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.
La réponse au traitement par Eligard doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et à l'analyse des taux sériques de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Des études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en 3 à 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux se maintiennent aussi longtemps que le traitement est poursuivi (remontées transitoires de testostérone < 1 %). Dans le cas où la réponse d'un patient paraît être suboptimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Un manque d'efficacité pouvant survenir du fait d'une mauvaise préparation, reconstitution ou administration, un dosage de la testostéronémie doit être réalisé en cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration n'ayant pas subi de castration chirurgicale, recevant un traitement par agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et éligibles à un traitement à base d'inhibiteurs de la synthèse des androgènes ou d'inhibiteurs des récepteurs aux androgènes, le traitement par agoniste de la GnRH peut être poursuivi.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies (cf Contre-indications).
Populations particulières de patients :
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.
MODE D'ADMINISTRATION :
Eligard doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par un professionnel de santé ayant pris connaissance des instructions relatives aux étapes de reconstitution et d'administration (voir Précautions particulières de la rubrique Modalités manipulation/élimination). En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré.
Le contenu des deux seringues stériles préremplies doit être mélangé juste avant l'administration d'Eligard par injection sous-cutanée.
Au vu des données chez l'animal, une injection intra-artérielle ou intraveineuse doit absolument être évitée.
Comme pour les autres médicaments administrés par injection sous-cutanée, il est recommandé de changer régulièrement de site d'injection.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Eligard est contre-indiqué chez les femmes et les enfants.

- Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Chez les patients ayant subi précédemment une orchidectomie (comme avec les autres agonistes de la GnRH, Eligard n'entraîne pas de diminution additionnelle du taux de testostérone sérique dans le cas de castration chirurgicale).
- Eligard ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients atteints de cancer de la prostate avec compression médullaire ou métastases vertébrales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Reconstitution correcte du médicament :
Un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit. Se référer à la rubrique Posologie/Mode d'administration et à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour les instructions relatives à la préparation et à l'administration du produit ainsi que pour le dosage de la testostéronémie en cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée.

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT :
Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (cf Interactions), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Eligard.

Maladies cardiovasculaires :
Risque accru de développer un infarctus du myocarde, décès par arrêt cardiaque et accident vasculaire cérébral ont été rapportés lors de l'utilisation d'agonistes de la GnRH chez certains patients. Le risque semble faible sur la base des rapports publiés et devra être évalué attentivement en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires des patients atteints d'un cancer de la prostate lors du choix du traitement. L'apparition de symptômes et des signes évocateurs de maladies cardiovasculaires doit être surveillée chez les patients traités par un agoniste de la GnRH et traités, conformément aux recommandations en vigueur.

Élévation transitoire du taux de testostérone :
L'acétate de leuproréline, comme les autres agonistes de la GnRH, entraîne une élévation transitoire des concentrations sériques de testostérone, de dihydrotestostérone et des phosphatases acides pendant la première semaine de traitement. Les patients peuvent ressentir une aggravation des symptômes ou voir apparaître de nouveaux symptômes tels que douleurs osseuses, neuropathie, hématurie, obstruction urétérale ou vésicale (cf Effets indésirables). Ces symptômes cèdent habituellement à la poursuite du traitement.
L'administration associée d'un anti-androgène approprié doit être envisagée trois jours avant le traitement par leuproréline et poursuivie pendant les deux à trois premières semaines de traitement. Il a été observé que ces modalités permettent de prévenir les conséquences d'une augmentation initiale de testostérone sérique.
Après castration chirurgicale, Eligard n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie chez les sujets masculins.

Densité osseuse :
Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH (cf Effets indésirables).
Le traitement anti-androgène augmente de façon significative le risque de fractures secondaires à une ostéoporose. Il n'existe qu'un nombre limité de données à ce sujet. Des fractures secondaires à une ostéoporose ont été observées chez 5 % des patients après 22 mois de traitement pharmacologique androgénosuppresseur et chez 4 % des patients après 5 à 10 ans de traitement. Le risque de fractures d'origine ostéoporotique est généralement plus élevé que le risque de fractures pathologiques. En dehors d'un déficit prolongé en testostérone, un âge avancé, le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées, l'obésité et l'insuffisance d'exercice physique peuvent aussi favoriser le développement d'une ostéoporose.

Apoplexie pituitaire :
Lors de la surveillance après la commercialisation, de rares cas d'apoplexie pituitaire (un syndrome clinique secondaire à un infarctus de la glande pituitaire) ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH, la majorité survenant dans les 2 semaines suivant la première administration, et certaines dans la première heure. Dans ces cas, l'apoplexie pituitaire s'est manifestée sous la forme d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles de la vision, d'ophtalmoplégie, d'un état mental altéré, et parfois d'un collapsus cardiovasculaire. Une prise en charge médicale immédiate est requise.

Hyperglycémie et diabète :
Une hyperglycémie et une augmentation du risque de développer un diabète ont été rapportées chez des hommes traités par des agonistes de la GnRH. Une hyperglycémie peut être due au développement d'un diabète sucré ou à l'aggravation du contrôle glycémique chez des patients diabétiques. Chez les patients traités par un agoniste de la GnRH, il faut surveiller périodiquement la glycémie et/ou l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et prendre en charge ces patients selon les recommandations actuelles de traitement de l'hyperglycémie ou du diabète.

Convulsions :
Des cas de convulsions ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par acétate de leuproréline avec ou sans antécédents de facteurs prédisposants. Ces convulsions doivent être prises en charge selon la pratique clinique actuelle.

Autres événements :
Des cas d'obstruction urétérale et de compression médullaire susceptibles d'entraîner une paralysie avec ou sans complications fatales, ont été rapportés avec les agonistes de la GnRH. L'apparition d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale impose l'instauration d'un traitement standard de ces complications.
Les patients ayant des métastases vertébrales et/ou cérébrales ainsi que les patients ayant une obstruction des voies urinaires devront être étroitement surveillés pendant les premières semaines de traitement.

DC INTERACTIONS

Aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Eligard. Il n'existe aucune description d'éventuelles interactions de l'acétate de leuproréline avec d'autres médicaments.
Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Eligard avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sans objet du fait qu'Eligard est contre-indiqué chez les femmes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Eligard sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La fatigue, les vertiges et les troubles de la vision étant des effets indésirables possibles du traitement ou la conséquence de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés avec Eligard sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de la leuproréline, à savoir élévations et diminutions des taux de certaines hormones circulantes. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont des bouffées de chaleur, un malaise, des nausées et une fatigue, ainsi qu'une irritation locale transitoire au niveau du point d'injection. Des bouffées de chaleur légères à modérées (pour Eligard 7,5 mg et Eligard 45 mg) et légères (pour Eligard 22,5 mg) apparaissent chez 58 % des patients environ.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'un carcinome prostatique à un stade avancé traités par Eligard. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 1 : Effets indésirables dans les études cliniques avec Eligard

Infections et infestations	
Fréquent	Rhinopharyngite
Peu fréquent	Infection des voies urinaires, infection cutanée locale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diabète sévère
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Cauchemars, dépression, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Vertige, céphalée, hypoesthésie, insomnie, troubles du goût et de l'odorat, sensation de vertiges
Rare	Mouvements anormaux et involontaires
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Peu fréquent	Hypertension, hypotension
Rare	Syncope, collapsus
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Rhinorrhée, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite
Peu fréquent	Constipation, bouche sèche, dyspepsie, vomissements
Rare	Flatulence, éructation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Ecchymoses, érythème
Fréquent	Prurit, sudation nocturne
Peu fréquent	Sueur froide, hypersudation
Rare	Alopécie, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, douleur des membres, myalgie, frissons, faiblesse
Peu fréquent	Dorsalgie, crampe musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diminution de la fréquence de miction, miction difficile, dysurie, nycturie, oligurie
Peu fréquent	Spasmes de la vessie, hématurie, aggravation de la fréquence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire, dysfonction érectile, diminution de la taille du pénis
Peu fréquent	Gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires
Rare	Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection
Fréquent	Malaise, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, picotements au site d'injection
Peu fréquent	Prurit au site d'injection, induration au site d'injection, léthargie, douleur, fièvre
Rare	Ulcération au site d'injection
Très rare	Nécrose au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Perturbations hématologiques, anémie
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, prolongation du temps de coagulation
Peu fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids

D'autres événements indésirables ont été rapportés en général dans le cas d'un traitement par l'acétate de leuproréline, incluant œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, hypotonie musculaire, une altération de la sensation cutanée, frissons, éruption cutanée, amnésie et troubles de la vision. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation prolongée de médicaments appartenant à cette classe pharmacologique. Un infarctus d'une apoplexie pituitaire préexistante a été rarement décrite après administration d'un traitement par agoniste de la GnRH qu'il soit à action immédiate ou prolongée. De rares cas de leucopénie et de thrombopénie ont été signalés. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées. Des convulsions ont été rapportées suite à l'administration d'un agoniste/analogue de la GnRH (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les événements indésirables locaux rapportés après injection d'Eligard sont similaires à ceux associés à des produits similaires injectés par voie sous-cutanée.
Généralement, ces événements indésirables localisés survenant après une injection sous-cutanée sont légers et décrits comme étant de courte durée.
De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportés après l'administration d'un agoniste/analogue de la GnRH.

Variations de la densité osseuse :
Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par des agonistes de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Accentuation des signes et symptômes de la maladie :
Le traitement par l'acétate de leuproréline peut entraîner une accentuation des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement. Une aggravation des affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésies des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi abusif et le surdosage volontaire avec Eligard sont peu probables. Aucun cas d'emploi abusif ou de surdosage n'a été rapporté en pratique clinique avec l'acétate de leuproréline, mais si une exposition excessive se produisait, la surveillance du patient et l'administration d'un traitement symptomatique adjuvant sont recommandées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (code ATC : L02AE02).
L'acétate de leuproréline est un nonapeptide de synthèse, agoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH) qui, en cas d'administration prolongée, entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et une suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires chez l'homme. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux. Cependant, l'agoniste possède une action plus puissante que l'hormone naturelle et le temps nécessaire pour restaurer les taux de testostérone peut varier selon les patients.
L'administration d'acétate de leuproréline entraîne une élévation initiale des taux circulants d'hormones lutéinisantes (LH) et d'hormones de stimulation folliculaire (FSH), responsables d'une élévation transitoire chez l'homme des concentrations de stéroïdes d'origine gonadique, testostérone et dihydrotestostérone. L'administration continue d'acétate de leuproréline entraîne une diminution des taux de LH et de FSH. Chez l'homme, la testostérone diminue en dessous du seuil de castration (⩽ 50 ng/dL). Ces diminutions apparaissent trois à cinq semaines (pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg) ou trois à quatre semaines (pour Eligard 45 mg) après l'instauration du traitement. Les taux moyens de testostérone à six mois sont : 6,1 ng/dL (± 0,4) pour Eligard 7,5 mg, 10,1 ng/dL (± 0,7) pour Eligard 22,5 mg, et 10,4 ng/dL (± 0,53) pour Eligard 45 mg, comparables aux taux observés après orchidectomie bilatérale.
La testostéronémie de tous les patients qui ont reçu la dose de 7,5 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivotale a atteint des taux de castration à 6 semaines ; 94 % l'ont atteint à J28 et 98 % à J35.
La testostéronémie de tous les patients qui ont reçu la dose de 22,5 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivotale a atteint des taux de castration à 5 semaines ; 99 % l'ont atteint à J28.
La testostéronémie de tous les patients sauf un qui ont reçu la dose de 45 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivotale a atteint des taux de castration à 4 semaines.
Chez la grande majorité des patients, les taux de testostérone étaient en dessous de 20 ng/dL ; le bénéfice clinique de ces taux faibles n'a pas encore été établi. Les taux de PSA diminuent, après six mois, de : 94 % pour Eligard 7,5 mg, 98 % pour Eligard 22,5 mg, et 97 % pour Eligard 45 mg.
Des études à long terme ont montré que la poursuite du traitement maintenait la testostéronémie à des valeurs inférieures au seuil de castration pendant une période allant jusqu'à sept ans et probablement indéfiniment.
La taille de la tumeur n'a pas été mesurée directement pendant le programme d'étude clinique, mais on a observé une réponse indirecte de la tumeur comme l'indique une réduction de 94 % du taux moyen de PSA avec Eligard 7,5 mg, de 98 % du taux moyen de PSA avec Eligard 22,5 mg, et de 97 % du taux moyen de PSA avec Eligard 45 mg.
Un essai clinique de phase III randomisé a été mené chez 970 patients présentant un cancer de la prostate localement avancé (principalement de stades T2c à T4, et de stades T1c à T2b avec adénopathie(s) régionale(s) chez certains patients), dont 483 ont suivi un traitement par suppression androgénique de courte durée (6 mois) en association avec une radiothérapie et 487 un traitement par suppression androgénique prolongée (3 ans) en association avec une radiothérapie. Une analyse de non-infériorité a été effectuée pour comparer le traitement hormonal concomitant et adjuvant par un agoniste de la GnRH (triptoréline ou goséréline) de courte durée et de longue durée. Le taux de mortalité globale à 5 ans était respectivement de 19,0 % et 15,2 % dans les groupes de traitement de courte durée et de longue durée. Le Hazard Ratio observé de 1,42 avec une limite supérieure de 1,79 de l'IC à 95,71 % unilatéral ou de 1,09 de l'IC à 95,71 % bilatéral ; 1,85 (p = 0,65 pour la non-infériorité) montre que l'association de la radiothérapie et d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois induit une survie inférieure par rapport à la radiothérapie associée à un traitement par suppression androgénique de 3 ans. La survie globale à 5 ans est respectivement de 84,8 % et 81,0 % avec le traitement de longue durée et le traitement de courte durée. La qualité de vie globale évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p = 0,37). Les résultats sont dus principalement à la population de patients présentant des tumeurs localement avancées.
Les arguments étayant l'indication dans le cancer de la prostate localisé à haut risque sont basés sur des études publiées relatives à l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH, dont l'acétate de leuproréline. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et d'Amico *et al.*, JAMA, 2004), elles

démontrent toutes un bénéfice de l'association d'un analogue de la GnRH et de la radiothérapie. Il n'était pas possible de distinguer clairement dans les études publiées les populations étudiées respectives pour les indications dans le cancer de la prostate localement avancé et dans le cancer de la prostate localisé à haut risque.
Les données cliniques ont montré qu'une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois.
Chez les patients présentant un cancer de stade T3 à T4 qui reçoivent une radiothérapie, la durée du traitement par suppression androgénique préconisée dans les recommandations médicales est de 2 à 3 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Chez les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate, les concentrations sériques moyennes de leuproréline augmentent après l'injection initiale et atteignent 25,3 ng/ml après 4 à 8 heures (Cmax) pour Eligard 7,5 mg, 127 ng/ml après 4,6 heures (Cmax) pour Eligard 22,5 mg, et 82 ng/ml après 4,4 heures (Cmax) pour Eligard 45 mg.
Après l'augmentation initiale survenant après chaque injection (phase plateau observée après chaque injection du 2^{e} au 28^{e} jour pour Eligard 7,5 mg, du 3^{e} au 84^{e} jour pour Eligard 22,5 mg, et du 3^{e} au 168^{e} jour pour Eligard 45 mg), les concentrations sériques restent relativement constantes (0,28 à 1,67 ng/ml pour Eligard 7,5 mg, et 0,2 à 2 ng/ml pour Eligard 22,5 mg et Eligard 45 mg). Il n'existe aucun élément indiquant une accumulation au cours de l'administration répétée.
Distribution :
Le volume moyen de distribution de la leuproréline à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse en bolus à des volontaires sains de sexe masculin était de 27 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines varie entre 43 % et 49 %.
Élimination :
Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration intraveineuse en bolus de 1 mg d'acétate de leuproréline a entraîné une clairance systémique moyenne de 8,34 l/h, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures selon un modèle à deux compartiments.
Aucune étude d'excrétion du médicament n'a été réalisée avec Eligard.
Aucune étude sur le métabolisme d'Eligard n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études pré-cliniques avec l'acétate de leuproréline ont montré des effets sur le système de reproduction des deux sexes, effets attendus compte tenu du profil pharmacologique connu. Ces effets se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement et une période appropriée de régénération. L'acétate de leuproréline n'a pas révélé d'activité tératogène. Une embryotoxicité/létalité a été observée chez le lapin, liée aux effets pharmacologiques de l'acétate de leuproréline sur le système reproductif.
Des études de cancérogénicité ont été réalisées chez le rat et la souris pendant 24 mois. Chez le rat, une augmentation dose-dépendante des apoplexies pituitaires a été observée après administration sous-cutanée aux doses de 0,6 à 4 mg/kg/jour. Aucun effet de ce type n'a été observé chez la souris.
L'acétate de leuproréline et la formulation 1 mois Eligard 7,5 mg ne se sont pas révélés mutagènes lors de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*.

DP INCOMPATIBILITÉS

La leuproréline contenue dans la seringue B doit être mélangée uniquement avec le solvant de la seringue A et ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
Ce produit doit être à température ambiante avant l'injection. Le sortir du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation.
Une fois sorti du réfrigérateur, le produit peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant 4 semaines maximum.
Après la première ouverture du plateau, la poudre et le solvant pour solution injectable doivent être immédiatement utilisés pour reconstituer le médicament et l'administrer au patient.
Après reconstitution : Administrer le produit immédiatement, la viscosité de la solution augmentant avec le temps.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Laisser le produit se réchauffer à température ambiante en le sortant du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation.
Veiller à préparer en premier le patient pour l'injection, puis préparer le produit, en suivant les instructions ci-dessous. En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré, puisqu'un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit.

1. Ouvrir les deux plateaux (déchirer le papier aluminium par le coin reconnaissable par une petite bulle) et vider le contenu sur un plan de travail propre (deux plateaux, contenant la seringue A [figure 1.1] et la seringue B [figure 1.2]). Jeter les sachets de dessicants.

Eligard 45 mg :

Eligard 45 mg :

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

2. **Tirer d'un coup sec, sans dévisser,** le piston bleu à tige courte de la seringue B (figure 2). Le bouchon gris attaché au piston bleu doit venir en même temps. Puis jeter ces derniers.
Ne pas essayer de mélanger le produit avec les deux bouchons gris en place dans la seringue B.

Eligard 45 mg :

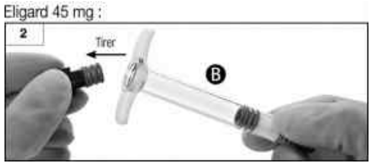

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

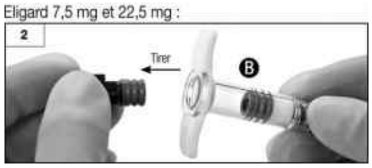

3. Visser doucement le long piston blanc dans le bouchon gris restant dans la seringue B (figure 3).

Eligard 45 mg :

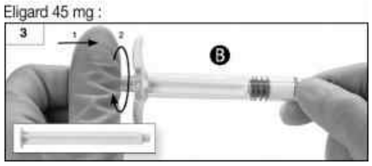

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

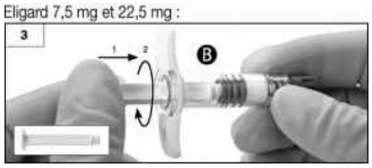

4. Retirer la coiffe grise de la seringue B et mettre de côté la seringue (figure 4).

Eligard 45 mg :

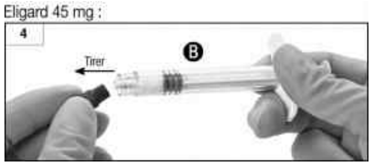

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

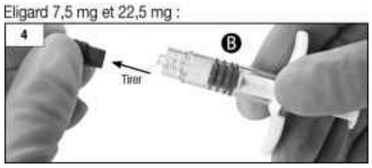

5. Tenir la seringue A en position verticale, coiffe transparente en haut pour prévenir les fuites de liquide et dévisser la coiffe transparente de la seringue A (figure 5).

6. Toujours en position verticale, relier les deux seringues l'une à l'autre : fixer la seringue B au-dessus de la seringue A en poussant et tournant la seringue B dans la seringue A jusqu'à la sécurité (figures 6a et 6b). Ne pas trop serrer.

Eligard 45 mg :

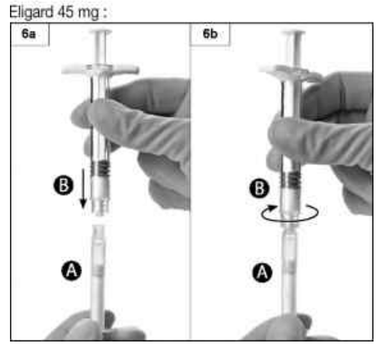

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

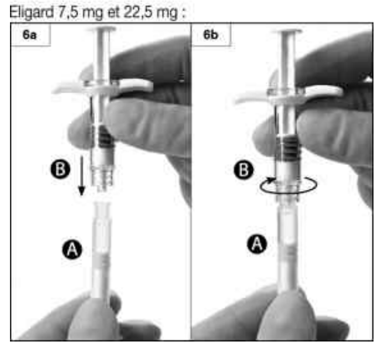

7. Retourner les deux seringues connectées entre elles, en continuant à les tenir en position verticale, de façon à avoir la seringue B en bas ; injecter le liquide contenu dans la seringue A dans la seringue B contenant la poudre (acétate de leuproréline) ; figure 7.

Eligard 45 mg :

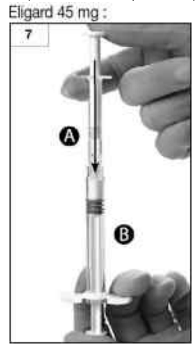

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

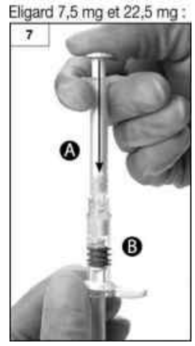

8. En position horizontale, pousser et tirer alternativement, doucement les pistons des 2 seringues (une soixantaine de fois au total, ce qui prend environ 60 secondes) afin de mélanger parfaitement le produit et d'obtenir une suspension homogène, visqueuse (figure 8). Ne pas incliner le système des seringues (sous peine de dévisser en partie les seringues et d'entraîner des fuites).

Eligard 45 mg :

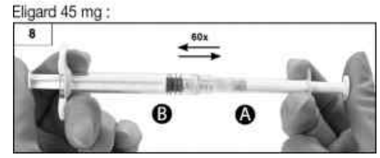

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

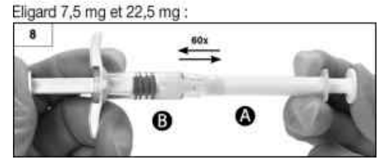

Parfaitement mélangé, le produit apparaîtra visqueux avec une gamme de couleurs allant de l'incolore à blanc, à jaune pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle).
A noter : Le produit doit être mélangé comme décrit, le secouer ne mélangera pas le produit correctement.
Important : Après avoir procédé au mélange, passer à l'étape suivante immédiatement, le produit devenant de plus en plus visqueux avec le temps. Ne pas mettre au réfrigérateur le produit mélangé.

9. Tenir les seringues en position verticale, la seringue B étant en bas. Les seringues doivent rester bien assemblées. Transférer tout le produit mélangé dans la seringue B (la seringue large et courte pour Eligard 7,5 mg et 22,5 mg, la seringue large pour Eligard 45 mg) en poussant le piston de la seringue A et en tirant doucement le piston de la seringue B en même temps (figure 9).

Eligard 45 mg :

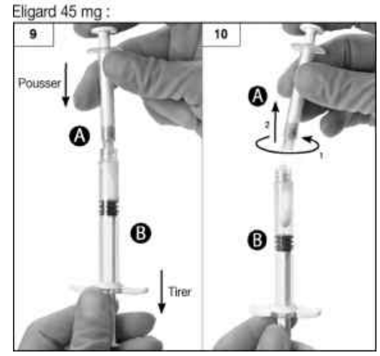

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

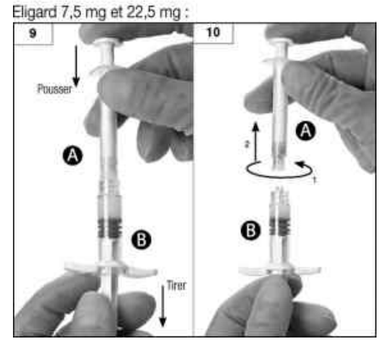

10. Séparer la seringue A de la seringue B en continuant à appuyer fermement sur le piston de la seringue A (figure 10, ci-dessus).
S'assurer que le produit ne fuit pas car sinon l'aiguille ne sera pas correctement sécurisée.
A noter : Il pourra rester des petites bulles d'air ou une grosse bulle d'air dans la préparation. Ceci n'est pas gênant.
Au cours de cette étape, ne pas essayer de purger les bulles d'air de la seringue B car le produit pourrait être perdu.
11. Tenir la seringue B droite. Ouvrir le conditionnement de l'aiguille sécurisée en retirant le papier au dos de celui-ci et sortir l'aiguille sécurisée. Assembler l'aiguille sécurisée à la seringue B en tenant la seringue droite et en faisant tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre afin de fixer parfaitement l'aiguille (figure 11). Ne pas trop serrer.

Eligard 45 mg :

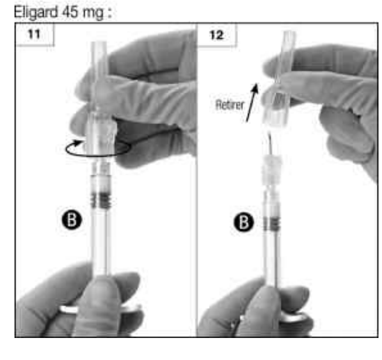

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

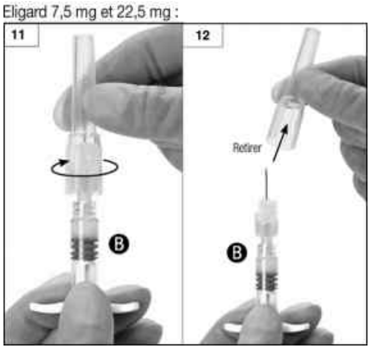

12. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille avant l'administration du produit (figure 12, ci-dessus). Important : Ne pas enclencher le dispositif de sécurité de l'aiguille avant l'administration.
13. Avant administration, purger les grandes bulles d'air de la seringue B. Administrer le produit par voie sous-cutanée. S'assurer que la totalité du produit contenu dans la seringue B a bien été injectée.
14. Après injection, verrouiller le dispositif de sécurité en suivant les instructions listées ci-dessous :
Fermeture sur une surface plane :
Appuyer sur le dispositif de sécurité, levier en bas, sur une surface plane (figures 14.1a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

Eligard 45 mg :

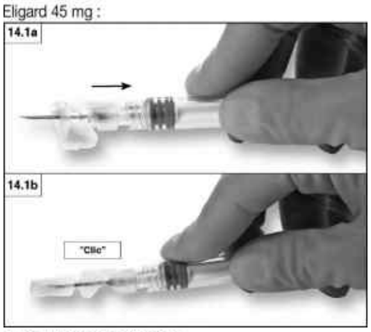

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

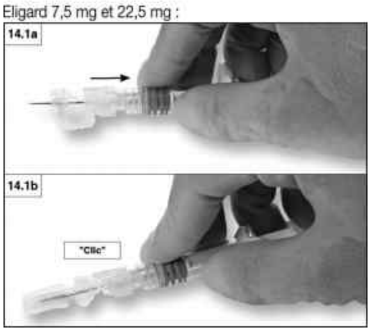

Un « clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (figure 14.1b).
Fermeture avec le pouce :
Placer le pouce sur le levier et faire glisser le dispositif de sécurité vers la pointe de l'aiguille (figures 14.2a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

Eligard 45 mg :

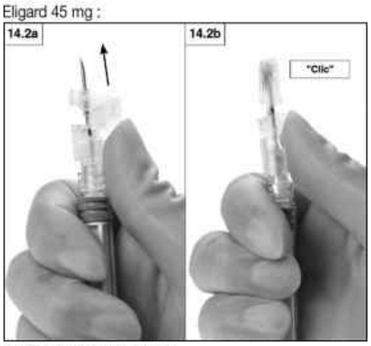

Eligard 7,5 mg et 22,5 mg :

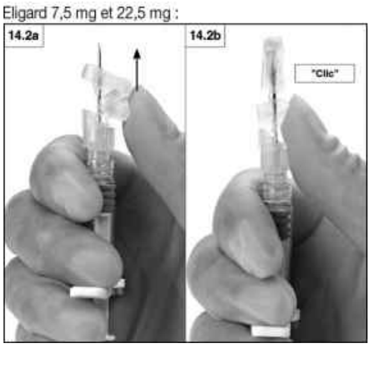

Un « clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (figure 14.2b).
15. Une fois que le dispositif de sécurité est verrouillé, jeter l'aiguille et la seringue immédiatement dans une poubelle appropriée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :
- la poursuite du traitement nécessite la réalisation d'un dosage de la testostéronémie tous les 3 mois ;
- le prescripteur mentionne sur l'ordonnance que ce dosage a été réalisé.

AMM 3400936690868 (2005, RCP rév 23.01.17) 7,5 mg.
3400936690929 (2005, RCP rév 23.01.17) 22,5 mg.
3400938263381 (2007, RCP rév 06.04.17) 45 mg.
Prix : 115,62 € (solution injectable à 7,5 mg).
326,09 € (solution injectable à 22,5 mg).
614,54 € (solution injectable à 45 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

ELIQUIS ®
apixaban

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (rond, gravé avec « 893 » sur une face et « 2½ » sur l'autre face ; jaune) : Boîtes de 10, 20 et 60, sous plaquettes thermoformées de 10.
Modèle hospitalier : Boîte de 60 x 1 comprimé, pour délivrance à l'unité.
Comprimé pelliculé à 5 mg (ovale, gravé avec « 894 » sur une face et « 5 » sur l'autre face ; rose) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100 x 1 comprimé, pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Apixaban (DCI) .... 2,5 mg
ou 5 mg

Excipients (communs) : lactose anhydre, cellulose microcristalline E460, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium E470b. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose E464, dioxyde de titane E171, triacétine E1518 ; oxyde de fer jaune E172 (cp 2,5 mg) ; oxyde de fer rouge E172 (cp 5 mg).
Excipient à effet notoire : lactose (51,43 mg/cp 2,5 mg ; 102,86 mg/cp 5 mg), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Comprimé à 2,5 mg :
- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ⩾ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ⩾ II).
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :
La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.
Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement postchirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce.
Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche :
La durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours.
Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou :
La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire (FANV) :
La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour.
Diminution de dose :
La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ⩾ 80 ans, poids corporel ⩽ 60 kg, ou créatinine sérique ⩾ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).
Le traitement doit être poursuivi à long terme.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV) :
La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation).
La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récidive de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous (voir également Pharmacodynamie).
Tableau 1 :

	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	suivis de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récidive de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Oubli d'une dose :
En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes.

Relais de traitement :
Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante (cf Interactions). Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

Relais d'un antivitamine K (AVK) par Eliquis :
Le traitement par la warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis doit débuter dès que l'INR (International Normalized Ratio) est < 2.

Relais d'Eliquis par un AVK :
Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de coadministration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. La coadministration d'Eliquis et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ⩾ 2.

Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, les recommandations suivantes s'appliquent :
- pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ⩾ 1.5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ⩾ 80 ans ou un poids corporel ⩽ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :
- pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), apixaban sera utilisé avec précaution ;
- pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour.

On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, l'apixaban n'est donc pas recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :
Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf Contre-indications).
Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) 2 x LNS ou un taux de bilirubine totale ⩾ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée.

Poids corporel :
pETEV et tETEV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
FANV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique Posologie/Mode d'administration).

Sexe :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Sujets âgés :
pETEV et tETEV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
FANV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (cf Diminution de dose au début de la rubrique Posologie/Mode d'administration).

Cardioversion (FANV) :
Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas.
Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale (cf Pharmacocinétique). De manière alternative, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 mL d'eau ou dans du dextrose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique (cf Pharmacocinétique). Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf Pharmacocinétique).
- Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (cf Posologie/Mode d'administration) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque hémorragique :
Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par Eliquis doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par Eliquis doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère (cf Effets indésirables, Surdosage).
Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti-Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition à l'apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (cf Pharmacodynamie).

Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase :

Compte tenu de la majoration du risque hémorragique, un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué (cf Contre-indications).

L'utilisation concomitante d'Eliquis et d'agents antiagrégants plaquettaires augmente le risque hémorragique (cf Interactions).

Des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique.

Après une intervention chirurgicale, l'administration concomitante d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et d'Eliquis n'est pas recommandée (cf Interactions).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par des antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être effectuée avant d'associer ce type de traitement avec Eliquis.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an, et a majoré le risque hémorragique sous warfarine de 2,7 % par an à 4,6 % par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire concomitante a été limitée (2,1 %).

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu, présentant de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par l'AAS ou l'association de l'AAS et du clopidogrel, une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) a été observée avec l'apixaban (5,13 % par an) par rapport au placebo (2,04 % par an).

Utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus :

Il n'existe qu'une très faible expérience de l'utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus chez les patients recevant l'apixaban.

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles :

La sécurité et l'efficacité d'Eliquis n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, atteints ou non de fibrillation atriale. Par conséquent, l'utilisation d'Eliquis n'est pas recommandée chez ces patients.

Interventions chirurgicales et procédures invasives :

Eliquis doit être interrompu au moins 48 heures avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un risque hémorragique modéré ou élevé. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable.

Eliquis doit être interrompu au moins 24 heures avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un risque hémorragique faible. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles toute hémorragie susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée.

Si l'intervention chirurgicale ou la procédure invasive ne peut pas être retardée, des précautions doivent être prises en tenant compte de l'augmentation du risque hémorragique. Ce risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, le traitement par Eliquis doit être repris dès que possible, si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie (pour la cardioversion, cf Posologie/Mode d'administration).

Interruption temporaire :

L'interruption d'un traitement anticoagulant, notamment par Eliquis, en raison d'une hémorragie active, d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive programmée expose les patients à une majoration du risque de thrombose. Les interruptions de traitement doivent être évitées, et dans le cas où une anticoagulation par Eliquis doit être suspendue temporairement, quelle que soit la raison, le traitement doit être repris dès que possible.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction :

La réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces événements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure doivent être retirés au minimum 5 heures avant la première administration d'Eliquis. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou péridurales répétées ou traumatiques. Les patients doivent être surveillés fréquemment à la recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (exemple : engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques sont identifiés, il est nécessaire de poser un diagnostic et de traiter en urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels par rapport au risque encouru par les patients sous anticoagulants ou devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Il n'y a pas d'expérience clinique quant à l'utilisation d'apixaban avec des cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et sur la base des données pharmacocinétiques, un intervalle de 20-30 heures (c'est-à-dire 2 fois la demi-vie) entre la dernière dose d'apixaban et le retrait du cathéter doit être respecté, et au moins une dose doit être supprimée avant le retrait du cathéter. La dose suivante d'apixaban pourrait être donnée au moins 5 heures après le retrait du cathéter. Comme avec tous les nouveaux médicaments anticoagulants, l'expérience clinique avec une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est par conséquent recommandée lors de l'utilisation d'apixaban avec ce type d'anesthésie.

Patients présentant une EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :

Eliquis n'est pas recommandé en tant qu'alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, puisque la sécurité et l'efficacité de l'apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Patients atteints de cancer évolutif :

L'efficacité et la sécurité de l'apixaban dans le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV) n'ont pas été établies chez les patients atteints de cancer évolutif.

Patients avec une insuffisance rénale :

Des données cliniques limitées indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), ce qui peut conduire à une augmentation du risque hémorragique. Pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de leur récidive (tETEV), l'apixaban devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) et les patients présentant une créatinine sérique $\geqslant$ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge $\geqslant$ 80 ans ou à un poids corporel $\leqslant$ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration).

En raison de l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Un âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (cf Pharmacocinétique).

Par ailleurs, l'administration concomitante d'Eliquis et d'AAS chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en raison du risque hémorragique potentiellement accru.

Poids corporel :

Un faible poids corporel (< 60 kg) peut augmenter le risque hémorragique (cf Pharmacocinétique).

Patients avec une insuffisance hépatique :

Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf Contre-indications).

Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 x LSN ou un taux de bilirubine totale $\geqslant$ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population (cf Pharmacocinétique). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée.

Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp) :

L'utilisation d'Eliquis n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (exemple : ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier par 2 l'exposition à l'apixaban (cf Interactions), ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à l'apixaban (exemple : insuffisance rénale sévère).

Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

L'administration concomitante d'Eliquis et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (exemple : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50 % de l'exposition à l'apixaban. Dans une étude clinique chez des patients présentant une FANV, une diminution de l'efficacité et un risque accru de saignement ont été observés lors de la coadministration d'apixaban avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à l'apixaban administré seul.

Chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, les recommandations suivantes s'appliquent (cf Interactions) :

- pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP, l'apixaban doit être utilisé avec précaution ;
- pour le traitement de la TVP et de l'EP, l'apixaban ne doit pas être utilisé, l'efficacité pouvant être compromise.

Intervention chirurgicale pour fracture de hanche :

Lors des études cliniques, l'efficacité et la sécurité de l'apixaban n'ont pas été évaluées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche. Par conséquent, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Paramètres biologiques :

Les paramètres de la coagulation [exemple : temps de prothrombine (TP), INR et temps de céphaline activé (TCA)] sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action de l'apixaban. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important (cf Pharmacodynamie).

Informations concernant les excipients :

Eliquis contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une augmentation de 2 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax de l'apixaban.

L'utilisation d'Eliquis n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (exemple : ritonavir) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les substances actives qui ne sont pas considérées comme des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (exemple : diltiazem, naproxène, amiodarone, vérapamil, quinidine) devraient augmenter la concentration plasmatique d'apixaban de façon moins marquée. Par exemple, le diltiazem (360 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un faible inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la Cmax de l'apixaban. L'administration de naproxène (500 mg en dose unique), un inhibiteur de la P-gp mais pas du CYP3A4, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la Cmax de l'apixaban. Aucun ajustement posologique de l'apixaban n'est nécessaire en cas de coadministration avec des inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

La coadministration d'apixaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution respectivement d'environ 54 % et 42 % de l'ASC moyenne et de la Cmax moyenne de l'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (exemple : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'apixaban. Aucun ajustement posologique de l'apixaban n'est nécessaire en cas de traitement concomitant avec de tels médicaments, cependant chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'apixaban doit être utilisé avec précaution pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de la TVP et de l'EP.

L'apixaban n'est pas recommandé pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'efficacité pouvant être compromise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS :

Compte tenu du risque de saignement accru, un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant est contre-indiqué (cf Contre-indications).

Après administration combinée d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et d'apixaban (5 mg en dose unique), un effet cumulatif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique évidente n'a été observée lors de la coadministration de 325 mg une fois par jour d'AAS et d'apixaban.

La coadministration d'apixaban et de clopidogrel (75 mg une fois par jour), ou la coadministration d'apixaban, de 75 mg de clopidogrel et de 162 mg d'AAS une fois par jour ou de prasugrel (60 mg suivis de 10 mg une fois par jour) dans les études de phase I n'a pas montré d'augmentation notable du temps de saignement, ni d'inhibition supplémentaire de l'agrégation plaquettaire, par rapport à l'administration d'antiagrégants plaquettaires sans apixaban. Les augmentations des tests de la coagulation (TQ, INR et TCA) ont été conformes à celles observées avec l'apixaban seul.

L'administration de naproxène (500 mg), un inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la Cmax de l'apixaban. En regard, des augmentations des paramètres de la coagulation ont été observées avec l'apixaban. Aucune modification de l'effet du naproxène sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique n'a été observée et aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée après l'administration concomitante d'apixaban et de naproxène.

En dépit de ces observations, il se peut que des individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors de la coadministration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. Eliquis doit être utilisé avec précaution lors d'une coadministration avec des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement. Une augmentation significative du risque de saignement a été rapportée avec la triple association d'apixaban, d'AAS et de clopidogrel dans une étude clinique chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration concomitante d'Eliquis et des médicaments suivants, associés à des saignements sévères, n'est pas recommandée : agents thrombolytiques, antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, thiénopyridines (exemple : clopidogrel), dipyridamole, dextran et sulfinpyrazone.

Autres traitements concomitants :

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de la coadministration d'apixaban et d'aténolol ou de famotidine. La coadministration d'apixaban 10 mg et d'aténolol 100 mg n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Après administration simultanée de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la Cmax moyenne de l'apixaban ont été inférieures de 15 % et 18 % à celles observées quand l'apixaban est administré seul. La coadministration d'apixaban 10 mg et de famotidine 40 mg n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la Cmax de l'apixaban.

Effets de l'apixaban sur d'autres médicaments :

Les études *in vitro* conduites sur l'apixaban n'ont montré aucun effet inhibiteur de l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (IC 50 > 45 µM) et un faible effet inhibiteur de l'activité du CYP2C19 (IC 50 > 20 µM) à des concentrations d'apixaban significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients. L'apixaban n'a pas entraîné d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 à des concentrations atteignant jusqu'à 20 µM. C'est pourquoi l'apixaban ne devrait pas altérer la clairance métabolique de médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes. L'apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp.

Dans les études conduites chez des volontaires sains, tel que décrit ci-dessous, l'apixaban n'a pas altéré de manière significative les pharmacocinétiques de la digoxine, du naproxène ou de l'aténolol.

- Digoxine : la coadministration d'apixaban (20 mg une fois par jour) et de digoxine (0,25 mg une fois par jour), un substrat de la P-gp, n'a pas affecté l'ASC ou la Cmax de la digoxine. Ainsi, l'apixaban n'inhibe pas le transport de substrat de la P-gp.
- Naproxène : la coadministration de doses uniques d'apixaban (10 mg) et de naproxène (500 mg), un AINS couramment utilisé, n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la Cmax du naproxène.
- Aténolol : la coadministration d'une dose unique d'apixaban (10 mg) et d'aténolol (100 mg), un bêtabloquant courant, n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'aténolol.

Charbon activé :

L'administration de charbon activé réduit l'exposition à l'apixaban (cf Surdosage).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'apixaban chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. L'utilisation de l'apixaban pendant la grossesse n'est pas recommandée.

ALLAITEMENT :

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'excrétion de l'apixaban ou de ses métabolites dans le lait maternel.

Les données disponibles chez l'animal indiquent que l'apixaban passe dans le lait. Chez le rat, il a été observé un rapport élevé entre le plasma maternel et le lait

(d'environ 8 pour la Cmax et 30 pour l'ASC), peut-être en raison d'un transport actif dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise concernant la poursuite de l'allaitement ou l'interruption/la suspension du traitement par l'apixaban.

FERTILITÉ :

Les études réalisées chez l'animal avec l'apixaban n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Eliquis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La sécurité de l'apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de phase III incluant plus de 21 000 patients : plus de 5000 patients dans des études portant sur la pETEV, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV, et plus de 4000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETEV (tETEV), pour une exposition moyenne totale de 20 jours, 1,7 ans et 221 jours respectivement (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir tableau 2 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication).

Dans les études relatives à la prévention des ETEV, au total, 11 % des patients traités par 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. L'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 10 % dans les études apixaban vs énoxaparine.

Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6 % dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an.

Dans les études tETEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs énoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo (cf Pharmacodynamie).

Tableau des effets indésirables :

Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000)) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour les pETEV, la FANV et les tETEV respectivement.

Tableau 2 :

Classe de systèmes d'organes	pETEV*	FANV*	tETEV*
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Fréquent	-	-
Thrombocytopénie	Peu fréquent	-	-
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Rare	Peu fréquent	-
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent**
Affections du système nerveux			
Hémorragie cérébrale	-	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires			
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Rare	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires			
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Peu fréquent	-	-
Hémorragie intra-abdominale	-	Peu fréquent	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Épistaxis	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie du tractus respiratoire	-	Rare	Rare
Affections gastro-intestinales			
Nausées	Fréquent	-	-
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale	-	Peu fréquent	-
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale, saignement gingival	Rare	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	-	Rare	-
Affections hépatobiliaires			
Élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine	Peu fréquent	-	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	-	Peu fréquent	-
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Hémorragie musculaire	Rare	-	-
Affections du rein et des voies urinaires			
Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein			
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Hémorragie au site d'administration	-	Peu fréquent	-
Investigations			
Sang occulte positif	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Contusion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie postprocédurale (y compris hématome postprocédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire	Peu fréquent	-	-
Hémorragie traumatique, hémorragie postprocédurale, hémorragie au site d'incision	-	Peu fréquent	Peu fréquent

* pETEV : Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou de genou.

FANV : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

tETEV : Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP.

** Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV).

L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie posthémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote d'Eliquis. Un surdosage d'apixaban peut entraîner une augmentation du risque de saignement. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé, doit être envisagée.

Dans les études cliniques contrôlées, l'administration orale d'apixaban à des sujets sains à des doses allant jusqu'à 50 mg par jour pendant 3 à 7 jours (25 mg deux fois par jour pendant 7 jours ou 50 mg une fois par jour pendant 3 jours) n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement pertinents.

Chez des sujets sains, l'administration de charbon activé 2 et 6 heures après l'administration d'une dose de 20 mg d'apixaban a réduit l'ASC moyenne de l'apixaban respectivement de 50 % et de 27 %, et n'a eu aucun impact sur la Cmax. La demi-vie moyenne de l'apixaban a diminué de 13,4 heures, lorsque l'apixaban était administré seul, respectivement de 5,3 heures et 4,9 heures lorsque du charbon activé a été administré 2 et 6 heures après l'apixaban. Par conséquent, l'administration de charbon activé peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou d'une administration accidentelle d'apixaban.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement engageant le pronostic vital, l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques d'Eliquis, tels que démontrés par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base 4 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes d'un CCP contenant 4 facteurs chez des sujets sains. Cependant, il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs pour contrôler des saignements chez les personnes ayant reçu Eliquis. Actuellement, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

L'hémodialyse diminue de 14 % l'ASC de l'apixaban chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal (MRST) lors de l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'apixaban. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa (code ATC : B01AF02).

Mécanisme d'action :

L'apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. L'apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique de l'apixaban dans la prévention des thromboses veineuse et artérielle à des doses préservant une hémostase a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.

Effets pharmacodynamiques :

Les effets pharmacodynamiques de l'apixaban sont le reflet de son mécanisme d'action (inhibition du facteur Xa). Du fait de l'inhibition du facteur Xa, l'apixaban prolonge les résultats des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TQ), l'INR et le temps de céphaline activé (TCA). Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de l'apixaban. Dans le test de génération de thrombine, l'apixaban réduit l'ETP (endogenous thrombin potential), une mesure de la production de thrombine dans le plasma humain.

L'apixaban a également démontré une activité anti-FXa évidente par la réduction de l'activité enzymatique du facteur Xa dans de multiples kits anti-FXa commercialisés, cependant les résultats diffèrent selon les kits. Les données des études cliniques ne sont disponibles que pour le dosage par la méthode chromogénique Rotachrom® Heparin. L'activité anti-FXa montre une relation étroite linéaire et directe avec les concentrations plasmatiques d'apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentrations plasmatiques d'apixaban. La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti-FXa est approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban.

Le tableau 3 ci-dessous présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti-facteur Xa attendues pour chaque indication. Chez les patients traités par apixaban en prévention des ETEV à la suite d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,6 fois des niveaux au pic et à la vallée. Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire traités par apixaban en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,7 fois des niveaux au pic et à la vallée. Chez les patients traités par apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP ou en prévention de la récidive de la TVP et de l'EP, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 2,2 fois des niveaux au pic et à la vallée.

Tableau 3 : Exposition à l'apixaban, à l'état d'équilibre, et activité anti-Xa attendues

	Cmax apixaban (ng/mL)	Cmin apixaban (ng/mL)	Activité anti-Xa max apixaban (UI/mL)	Activité anti-Xa min apixaban (UI/mL)
	Médiane [5e, 95e percentiles]			
Prévention des ETEV : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou				
2,5 mg 2 fois/jour	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV				
2,5 mg 2 fois/jour*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg 2 fois/jour	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV)				
2,5 mg 2 fois/jour	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg 2 fois/jour	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg 2 fois/jour	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Population recevant une dose ajustée selon 2 des 3 critères de réduction de dose dans l'étude ARISTOTLE.

Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, un test quantitatif calibré anti-facteur Xa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut être utile de connaître l'exposition à l'apixaban pour prendre une décision clinique.

Efficacité et tolérance :

Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

Le programme clinique de l'apixaban a été réalisé afin de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'apixaban en prévention des ETEV chez une large population de patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche ou de genou. Un total de 8464 patients ont été randomisés dans deux études pivots, en double aveugle, internationales comparant 2,5 mg d'apixaban 2 fois par jour par voie orale (4236 patients) ou 40 mg d'énoxaparine 1 fois par jour (4228 patients). La population totale incluait 1262 patients (618 dans le groupe apixaban) âgés de 75 ans ou plus, 1004 patients (499 dans le groupe apixaban) ayant un faible poids corporel (⩽ 60 kg), 1495 patients (743 dans le groupe apixaban) ayant un IMC ⩾ 33 kg/m², et 415 patients (203 dans le groupe apixaban) présentant une insuffisance rénale modérée. 5407 patients programmés pour une prothèse totale de hanche ont été inclus dans l'étude ADVANCE-3, et 3057 patients programmés pour une prothèse totale de genou ont été inclus dans l'étude ADVANCE-2. Les sujets ont reçus soit 2,5 mg d'apixaban 2 fois par jour par voie orale (PO) soit 40 mg d'énoxaparine 1 fois par jour par voie sous-cutanée (SC). La première dose d'apixaban était donnée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, alors que l'administration d'énoxaparine était débutée 9 à 15 heures avant l'intervention. L'apixaban et l'énoxaparine ont été administrés pendant 32 à 38 jours dans l'étude ADVANCE-3 et pendant 10 à 14 jours dans l'étude ADVANCE-2.

Sur la base des antécédents médicaux des populations étudiées dans ADVANCE-3 et ADVANCE-2 (8464 patients), 46 % présentaient une hypertension, 10 % une hyperlipidémie, 9 % un diabète et 8 % une maladie coronarienne.

L'apixaban a démontré une réduction statistiquement supérieure du critère principal, un critère composite rassemblant ETEV et décès de toutes causes, ainsi que du critère ETEV majeurs, un critère composite rassemblant thromboses veineuses profondes (TVP) proximales, embolies pulmonaires (EP) non fatales et décès liés aux ETEV, comparé à l'énoxaparine dans les deux interventions chirurgicales pour prothèse de hanche et de genou (voir tableaux 4).

Tableaux 4 : Résultats d'efficacité des études pivot de phase III

Étude	ADVANCE-3 (hanche)		
Traitement de l'étude Dose Durée du traitement	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 35 j ± 3	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 35 j ± 3	p
Total ETEV/décès toutes causes			
Nombre d'événements/sujets Taux d'événements	27/1949 1,39 %	74/1917 3,86 %	< 0,0001
Risque relatif 95 % IC	0,36 (0,22 ; 0,54)		
ETEV majeurs			
Nombre d'événements/sujets Taux d'événements	10/2199 0,45 %	25/2195 1,14 %	0,0107
Risque relatif 95 % IC	0,40 (0,15 ; 0,80)		

Étude	ADVANCE-2 (genou)		
Traitement de l'étude Dose Durée du traitement	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 12 j ± 2	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 12 j ± 2	p
Total ETEV/décès toutes causes			
Nombre d'événements/sujets Taux d'événements	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Risque relatif 95 % IC	0,62 (0,51 ; 0,74)		

ETEV majeurs			
Nombre d'événements/sujets Taux d'événements	13/1195 1,09 %	26/1199 2,17 %	0,0373
Risque relatif 95 % IC	0,50 (0,26 ; 0,97)		

Les critères de tolérance des hémorragies majeures (critère combiné associant les hémorragies majeures et les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes [NMCP]) et toutes les hémorragies ont montré des taux similaires chez les patients traités par apixaban 2,5 mg par rapport à énoxaparine 40 mg (voir tableau 5). Tous les critères hémorragiques comprenaient les hémorragies au site de chirurgie.

Tableau 5 : Résultats d'hémorragies des études pivot de phase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 35 j ± 3	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 35 j ± 3	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 12 j ± 2	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 12 j ± 2
Patients traités	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Période de traitement[(1)]				
Majeures	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatales	0	0	0	0
Majeures + NMCP	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Toutes	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Période de traitement postopératoire[(2)]				
Majeures	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatales	0	0	0	0
Majeures + NMCP	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Toutes	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Tous les critères hémorragiques y compris hémorragie au site chirurgical.

(1) Inclus les événements survenus après la première administration d'énoxaparine (avant l'intervention chirurgicale).

(2) Inclus les événements survenus après la première administration d'apixaban (après l'intervention chirurgicale).

Les incidences globales des événements indésirables tels que saignement, anémie et taux anormal de transaminases (par exemple : taux d'ALAT) ont été numériquement plus faibles chez les patients sous apixaban comparé à énoxaparine dans les études de phase II et III pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Dans l'étude de chirurgie pour prothèse de genou, 4 cas d'EP ont été diagnostiqués dans le bras apixaban versus 0 cas dans le bras énoxaparine, dans la période en intention de traiter. Aucune explication ne peut être donnée sur ce nombre plus élevé d'EP.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) :

Au total, 23 799 patients ont été randomisés dans le programme clinique (ARISTOTLE : apixaban versus warfarine ; AVERROES : apixaban versus AAS) parmi lesquels 11 927 randomisés dans le groupe apixaban. Le programme a été conçu pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'apixaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque supplémentaire, tels que :

- antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
- âge ⩾ 75 ans ;
- hypertension ;
- diabète sucré ;
- insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ⩾ II).

Étude ARISTOTLE :

Dans l'étude ARISTOTLE, 18 201 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle par apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [4,7 %], cf Posologie/Mode d'administration) ou warfarine (intervalle INR cible : 2,0-3,0). Les patients ont été exposés au médicament à l'étude pendant une moyenne de 20 mois. La moyenne d'âge a été de 69,1 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,1 et 18,9 % des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Au cours de l'étude, l'apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention de l'AVC (hémorragique ou ischémique) et de l'embolie systémique (voir tableau 6) par rapport à la warfarine.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9120 n (%/an)	Warfarine N = 9081 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
AVC ou embolie systémique	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66 ; 0,95)	0,0114
AVC				
- ischémique ou non spécifié	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74 ; 1,13)	
- hémorragique	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35 ; 0,75)	
Embolie systémique	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44 ; 1,75)	

Chez les patients randomisés dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) [INR 2-3] a été de 66 %. L'apixaban a entraîné une réduction des AVC et des embolies systémiques par rapport à la warfarine pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile supérieur de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour l'apixaban par rapport à la warfarine a été de 0,73 (IC 95 % : 0,38 - 1,40).

Les critères secondaires principaux d'hémorragies majeures et de décès toutes causes ont été évalués dans le cadre d'une stratégie de test hiérarchique pré-spécifiée afin de contrôler l'erreur de type 1 globale dans l'étude. Une supériorité statistiquement significative a également été observée pour les critères secondaires principaux (hémorragie majeure et décès toutes causes) (voir Tableau 7). Avec l'amélioration de la surveillance de l'INR, les bénéfices observés avec l'apixaban par rapport à la warfarine concernant les décès toutes causes ont diminué.

Tableau 7 : Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/an)	Warfarine N = 9052 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeures*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 ; 0,80)	< 0,0001
- fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
- intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majeure + NMCP	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61 ; 0,75)	< 0,0001
Total	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68 ; 0,75)	< 0,0001
Autres critères				
Décès toutes causes	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80 ; 1,00)	0,0465
Infarctus du myocarde	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66 ; 1,17)	

* Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

NMCP : non majeur cliniquement pertinent.

Le taux global d'interruptions de traitement liées aux effets indésirables a été de 1,8 % pour l'apixaban et de 2,6 % pour la warfarine dans l'étude ARISTOTLE.

Les résultats d'efficacité pour des sous-groupes préspécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats d'efficacité principaux pour la population globale incluse dans l'étude.

L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures ISTH (notamment hémorragie du tractus GI supérieur, du tractus GI inférieur et hémorragie rectale) a été de 0,76 %/an avec l'apixaban et de 0,86 %/an avec la warfarine.

Les résultats concernant les hémorragies majeures pour des sous-groupes préspécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats de la population globale incluse dans l'étude.

Étude AVERROES :

Dans l'étude AVERROES, 5598 patients considérés par les investigateurs comme non éligibles à un traitement par AVK ont été randomisés pour recevoir l'apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [6,4 %], cf Posologie/Mode d'administration) ou de l'AAS. L'AAS a été administré à une dose quotidienne unique de 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) ou 324 mg (6,6 %) à la discrétion de l'investigateur. Les patients ont été exposés au médicament à l'étude pendant une moyenne de 14 mois. La moyenne d'âge a été de 69,9 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,0 et 13,6 % des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Les principales raisons de non-éligibilité des patients à un traitement par AVK dans l'étude AVERROES incluaient : incapacité ou difficulté à obtenir les INR aux intervalles fixés (42,6 %), refus du patient du traitement par un AVK (37,4 %), score $CHADS_2$ = 1 et avis du médecin ne recommandant pas un AVK (21,3 %), manque de fiabilité du patient quant à l'adhésion au schéma thérapeutique des AVK (15,0 %) et difficultés (présumées ou pas) de contacter le patient en cas de modification de dose en urgence (11,7 %).

L'étude AVERROES a été interrompue prématurément selon les recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves d'une réduction des AVC et des embolies systémiques associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable.

Le taux global des interruptions de traitement liées à des effets indésirables a été de 1,5 % pour l'apixaban et de 1,3 % pour l'AAS dans l'étude AVERROES.

Dans l'étude, l'apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention des AVC (hémorragique, ischémique ou non spécifié) ou des embolies systémiques (voir tableau 8) par rapport à l'AAS.

Tableau 8 : Principaux critères d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/an)	ASA N = 2791 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
AVC ou embolie systémique[(1)]	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32 ; 0,62)	< 0,0001
AVC				
- ischémique ou non spécifié	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31 ; 0,63)	
- hémorragique	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24 ; 1,88)	
Embolie systémique	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03 ; 0,68)	
AVC, embolie systémique, IDM ou mortalité vasculaire[(1)(2)]	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53 ; 0,83)	0,003
- infarctus du myocarde	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50 ; 1,48)	
- mortalité vasculaire	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65 ; 1,17)	
Décès toutes causes[(2)]	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62 ; 1,02)	0,068

(1) Évalué par stratégie séquentielle conçue pour contrôler l'erreur globale de type 1 au cours de l'étude.

(2) Critère secondaire.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'apixaban et l'AAS sur l'incidence des hémorragies majeures (voir tableau 9).

Tableau 9 : Événements hémorragiques chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/an)	ASA N = 2780 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
Majeure[(1)]	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96 ; 2,45)	0,0716
- fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
- intracrânienne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeure + NMCP[(2)]	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07 ; 1,78)	0,0144
Total	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10 ; 1,53)	0,0017

(1) Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

(2) NMCP : Non Majeur Cliniquement Pertinent.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV) :

Le programme clinique (AMPLIFY : apixaban versus énoxaparine/warfarine, AMPLIFY-EXT : apixaban versus placebo) a été réalisé afin de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'apixaban dans le traitement de la TVP et/ou de l'EP (AMPLIFY), et d'une extension thérapeutique en prévention de la TVP et/ou de l'EP récidivantes après 6 à 12 mois de traitement anticoagulant pour une TVP et/ou une EP (AMPLIFY-EXT). Les deux études étaient des essais internationaux randomisés, à groupes parallèles, en double aveugle, menés auprès de patients atteints de TVP proximale symptomatique ou d'EP symptomatique. L'ensemble des critères de tolérance et d'efficacité ont été prédéfinis par un comité indépendant maintenu dans l'insu.

Étude AMPLIFY :

Dans l'étude AMPLIFY, au total 5395 patients ont été randomisés en vue d'être traités par apixaban 10 mg par voie orale deux fois par jour durant 7 jours suivi de 5 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour durant 6 mois, ou par énoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour durant au moins 5 jours (jusqu'à obtention d'un INR ⩾ 2) et par warfarine (fourchette cible de l'INR 2,0 à 3,0) par voie orale durant 6 mois.

L'âge moyen était de 56,9 ans, et 89,8 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués.

Pour les patients randomisés traités par warfarine, le pourcentage moyen de temps dans la zone thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,9. L'apixaban a montré une réduction des récidives d'ETEV symptomatiques ou de la mortalité liée aux ETEV pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile le plus élevé de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour apixaban vs énoxaparine/warfarine était de 0,79 (IC à 95 % : 0,39-1,61).

Dans l'étude, l'apixaban s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine/warfarine en termes de critère principal composite des récidives d'ETEV symptomatiques (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de mortalité liée aux ETEV validés par le comité de jugement (voir tableau 10).

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2609 n (%)	Énoxaparine/ warfarine N = 2635 n (%)	Risque relatif (IC 95 %)
ETEV ou mortalité liée aux ETEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60-1,18)*
- TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
- EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
- Mortalité liée aux ETEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETEV ou mortalité de toutes causes	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61-1,08)
ETEV ou mortalité d'origine CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57-1,11)
ETEV, mortalité liée aux ETEV, ou hémorragie majeure	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47-0,83)

* Non inférieur comparé à énoxaparine/warfarine (valeur de p < 0,0001).

L'efficacité de l'apixaban dans le traitement initial des ETEV était constante entre les patients traités pour une EP (risque relatif : 0,9 ; IC à 95 % : 0,5-1,6) ou une TVP (risque relatif : 0,8 ; IC à 95 % : 0,5-1,3). L'efficacité entre les sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la fonction rénale, l'étendue de l'EP, la localisation du thrombus de la TVP, et l'administration antérieure d'héparine parentérale était généralement cohérente.

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure. Dans l'étude, l'apixaban a été statistiquement supérieur à l'énoxaparine/warfarine sur le critère principal de tolérance (risque relatif : 0,31 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,17-0,55 ; valeur de p < 0,0001) : voir tableau 11.

Tableau 11 : Résultats de saignement de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2676 n (%)	Énoxaparine/ warfarine N = 2689 n (%)	Risque relatif (IC 95 %)
Majeur	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17-0,55)
Majeur + NMCP	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36-0,55)
Mineur	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54-0,70)
Tous	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53-0,66)

L'hémorragie majeure et les hémorragies NMCP validées par le comité de jugement, quel que soit le site anatomique, ont été généralement plus faibles dans le groupe apixaban comparé au groupe énoxaparine/warfarine. Les hémorragies gastro-intestinales majeures définies selon les critères ISTH sont survenues chez 6 (0,2 %) des patients traités par apixaban et 17 (0,6 %) des patients traités par énoxaparine/warfarine.

Étude AMPLIFY-EXT :

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2482 patients au total ont été randomisés afin d'être traités soit par apixaban 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, ou apixaban 5 mg par voie orale deux fois par jour, ou pour recevoir un placebo durant 12 mois après avoir achevé un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois. Parmi ceux-ci, 836 patients (33,7 %) avaient participé à l'étude AMPLIFY avant l'inclusion dans l'étude AMPLIFY-EXT. L'âge moyen était de 56,7 ans, et 91,7 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués.

Dans l'étude, les deux posologies d'apixaban étaient statistiquement supérieures au placebo en ce qui concerne le critère principal, à savoir un ETEV symptomatique récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou un décès toutes causes (voir tableau 12).

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY-EXT

Apixaban 2,5 mg (N = 840) n (%)	Apixaban 5,0 mg (N = 813) n (%)	Placebo (N = 829) n (%)	Risque relatif (IC 95 %)	
			Apixaban 2,5 mg vs placebo	Apixaban 5,0 mg vs placebo
ETEV récidivant ou décès toutes causes				
19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15-0,40)*	0,19 (0,11-0,33)*
*TVP***				
6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
*EP***				
7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Décès toutes causes				
6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETEV récidivant ou décès lié à un ETEV				
14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11-0,33)	0,20 (0,11-0,34)
ETEV récidivant ou décès d'origine CV				
14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10-0,32)	0,19 (0,11-0,33)
*TVP non fatale****				
6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05-0,26)	0,15 (0,07-0,32)

*EP non fatale****				
8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22-1,21)	0,27 (0,09-0,80)
Décès liés à un ETEV				
2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06-1,37)	0,45 (0,12-1,71)

* Valeur de P < 0,0001.

** Pour les patients présentant plus d'un événement contribuant au critère composite, seul le premier événement a été rapporté (par ex si un sujet avait subi une TVP puis une EP, seule la TVP était rapportée).

*** Les sujets individuels pouvaient avoir subi plus d'un événement et être représentés dans les deux classifications.

L'efficacité de l'apixaban dans la prévention d'une récidive d'un ETEV s'est maintenue dans les sous-groupes incluant l'âge, le sexe, l'IMC et la fonction rénale.

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure durant la période de traitement. Dans l'étude, l'incidence de l'hémorragie majeure pour les deux posologies d'apixaban n'a pas été statistiquement différente du placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes d'incidence des hémorragies majeures + NMCP, mineures, et totales entre les groupes traités par apixaban 2,5 mg deux fois par jour et placebo (voir tableau 13).

Tableau 13 : Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY-EXT

Apixaban 2,5 mg (N = 840) n (%)	Apixaban 5,0 mg (N = 811) n (%)	Placebo (N = 826) n (%)	Risque relatif (IC 95 %)	
			Apixaban 2,5 mg vs placebo	Apixaban 5,0 mg vs placebo
Majeure				
2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09-2,64)	0,25 (0,03-2,24)
Majeure + NMCP				
27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69-2,10)	1,62 (0,96-2,73)
Mineure				
75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91-1,75)	1,70 (1,25-2,31)
Total				
94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93-1,65)	1,65 (1,26-2,16)

Les hémorragies gastro-intestinales majeures définies selon les critères ISTH sont survenues chez 1 (0,1 %) patient traité par apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour, et chez aucun des patients traités par la dose de 2,5 mg deux fois par jour, et 1 (0,1 %) patient recevant le placebo.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Eliquis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les événements thromboemboliques veineux et artériels (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg. L'apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (Cmax) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la Cmax de l'apixaban à une dose de 10 mg. L'apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas.

L'apixaban a démontré une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose jusqu'à des doses orales de 10 mg. A des doses ⩾ 25 mg, l'apixaban montre une absorption limitée avec une diminution de la biodisponibilité. Les paramètres d'exposition à l'apixaban varient de manière faible à modérée avec une variabilité intra-individuelle et interindividuelle respectivement de ~ 20 % CV (coefficient de variation) et ~ 30 % CV.

Après administration orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés et mis en suspension dans 30 mL d'eau, l'exposition était comparable à l'exposition après l'administration orale de 2 comprimés de 5 mg entiers. Après administration orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés avec 30 g de compote de pomme, la Cmax et l'ASC étaient plus basses de 20 % et 16 %, respectivement par rapport à l'administration de 2 comprimés entiers de 5 mg. La réduction de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Après administration d'un comprimé d'apixaban de 5 mg écrasé et mis en suspension dans 60 mL de dextrose à 5 % et administré par une sonde nasogastrique, l'exposition était similaire à celle observée dans d'autres essais cliniques chez des sujets sains recevant une dose unique de 5 mg d'apixaban en comprimé.

Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible, proportionnel à la dose d'apixaban, les résultats de biodisponibilité issus des études menées sont applicables aux doses plus faibles d'apixaban.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % chez l'homme. Le volume de distribution (V_d) est d'environ 21 litres.

Métabolisme et élimination :

Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples. Environ 25 % de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles.

L'excrétion rénale de l'apixaban compte pour environ 27 % de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaire et intestinale directe ont été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques.

La clairance totale de l'apixaban est d'environ 3,3 L/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures.

Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. L'apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5 avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le composé principal est l'apixaban inchangé, retrouvé dans le plasma humain, avec absence de métabolites actifs circulants. L'apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration de l'apixaban. Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition à l'apixaban et la diminution de la fonction rénale, évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine. Chez les individus atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques de l'apixaban (ASC) ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44 %, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet évident sur la relation entre la concentration plasmatique de l'apixaban et l'activité anti-FXa.

Chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal, l'ASC de l'apixaban était augmentée de 36 % par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale lorsqu'une dose unique de 5 mg d'apixaban était administrée immédiatement après l'hémodialyse. L'hémodialyse commencée deux heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban diminuait de 14 % l'ASC de l'apixaban chez ces patients, ce qui correspond à une clairance de l'apixaban par la dialyse de 18 mL/min. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

Insuffisance hépatique :

Dans une étude comparant 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A score 5 [n = 6] et score 6 [n = 2]) et 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B score 7 [n = 6] et score 8 [n = 2]), à 16 volontaires sains, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'apixaban 5 mg n'ont pas été altérées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Les modifications de l'activité anti-facteur Xa et de l'INR ont été comparables chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et chez les volontaires sains.

Sujets âgés :

Les patients âgés (65 ans ou plus) ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients jeunes, avec des valeurs d'ASC moyenne supérieures d'environ 32 % et aucune différence sur la Cmax.

Sexe :

L'exposition à l'apixaban a été supérieure d'environ 18 % chez les femmes que chez les hommes.

Origine ethnique et race :

Les résultats de l'étude de phase I n'ont montré aucune différence perceptible entre la pharmacocinétique de l'apixaban chez les sujets Blancs/Caucasiens, les Asiatiques et les Noirs/Afro-américains. Les observations de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par l'apixaban ont été généralement cohérentes avec les résultats des études de phase I.

Poids corporel :

Comparé à l'exposition à l'apixaban observée chez les sujets pesant entre 65 et 85 kg, un poids > 120 kg a été associé à une exposition inférieure de 30 % et un poids < 50 kg a été associé à une exposition supérieure de 30 %.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de l'apixaban et plusieurs critères d'évaluation PD (activité anti-FXa, INR, TQ, TCA) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 0,5 mg à 50 mg). Le rapport entre la concentration plasmatique de l'apixaban et l'activité anti-facteur Xa a été le mieux décrit par un modèle linéaire. Le rapport PK/PD observé chez les patients a été cohérent avec celui établi chez les volontaires sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement et de toxicité chez les jeunes animaux n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets majeurs observés dans les études de toxicologie en administrations répétées ont été ceux liés à l'action pharmacodynamique de l'apixaban sur les paramètres de la coagulation sanguine. Dans les études de toxicologie, une tendance à peu, voire pas, d'augmentation des saignements a été observée. Cependant, comme cela peut être dû à une sensibilité plus faible des espèces animales non cliniques comparé à l'homme, ce résultat doit être interprété avec prudence lors de l'extrapolation chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/11/691/001 ; CIP 3400941945441 (RCP rév 16.02.17) 10 cp à 2,5 mg.
EU /1/11/691/002 ; CIP 3400941945502 (RCP rév 16.02.17) 20 cp à 2,5 mg.
EU /1/11/691/003 ; CIP 3400941945670 (RCP rév 16.02.17) 60 cp à 2,5 mg.
EU /1/11/691/004 ; CIP 3400941945731 (RCP rév 16.02.17) 60 x 1 cp à 2,5 mg.
EU /1/11/691/009 ; CIP 3400926784102 (RCP rév 16.02.17) 60 cp à 5 mg.
EU /1/11/691/010 ; CIP 3400958380730 (RCP rév 16.02.17) 100 x 1 cp à 5 mg.

Prix : 12,32 € (10 comprimés à 2,5 mg).
25,14 € (20 comprimés à 2,5 mg).
70,51 € (60 comprimés à 2,5 mg).
70,51 € (60 comprimés à 5 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

- Comprimé à 2,5 mg :
  Boîtes de 10, 20 et 60 cp : Remboursable dans l'indication « Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ».
- Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :
  Boîtes de 60 cp : Remboursable dans l'indication « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ⩾ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ⩾ II) » et dans l'indication « Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte ».

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Royaume-Uni.

Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

ELLAONE ®

ulipristal acétate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 30 mg (rond, convexe, portant le code « ella » gravé sur chacune des deux faces ; blanc à crème, marbré) : Boîte unitaire, sous plaquette.

COMPOSITION *p cp*

Ulipristal (DCI) acétate .... 30 mg

Excipients : lactose monohydraté, povidone K30, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 237 mg/cp.

DC INDICATIONS

Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement consiste à prendre un comprimé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

EllaOne peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel.

En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise d'ellaOne, un autre comprimé doit être pris.

Si le cycle menstruel d'une femme a du retard ou en cas de symptômes de grossesse, toute grossesse doit être exclue avant d'administrer ellaOne.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique :

En l'absence d'études spécifiques, aucune autre recommandation posologique ne peut être formulée.

Insuffisance hépatique sévère :

En l'absence d'études spécifiques, ellaOne n'est pas recommandé.

Population pédiatrique :

- Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ellaOne pour les enfants d'âge prépubère dans l'indication de la contraception d'urgence.
- Adolescentes : ellaOne convient à toute femme en âge de procréer, y compris les adolescentes. Aucune différence n'a été observée au niveau de la sécurité ou de l'efficacité par rapport aux femmes adultes âgées de 18 ans et plus (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le comprimé peut être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

ellaOne n'est qu'une méthode contraceptive occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas remplacer une contraception régulière. Il doit toujours être conseillé aux femmes d'adopter une méthode de contraception régulière.

ellaOne ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte. Toutefois, ellaOne n'interrompt pas une grossesse en cours (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

ellaOne n'empêche pas la survenue d'une grossesse dans tous les cas.

Si les règles suivantes ont plus de 7 jours de retard, si elles sont anormales, s'il y a des symptômes suggérant une grossesse ou en cas de doute, un test de grossesse doit être réalisé. Comme avec toute grossesse, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée. Il est important de savoir que la survenue de saignements utérins n'exclut pas la possibilité d'une grossesse extra-utérine. Les femmes qui sont enceintes après avoir pris ellaOne doivent contacter leur médecin (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

ellaOne empêche ou retarde l'ovulation (cf Pharmacodynamie). Si l'ovulation a déjà eu lieu, ellaOne n'est plus efficace. Le moment de l'ovulation ne peut être prévu et, en conséquence, ellaOne doit être pris le plus rapidement possible après un rapport non protégé.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'ellaOne quand il est pris plus de 120 heures (5 jours) après un rapport non protégé.

Des données limitées et non concluantes semblent indiquer qu'ellaOne a une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (cf Pharmacodynamie). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quels que soient le poids corporel ou l'IMC de la femme.

Après la prise d'ellaOne, les règles peuvent parfois survenir quelques jours avant ou après la date prévue. Chez approximativement 7 % des femmes, les règles avaient plus de 7 jours d'avance et, chez approximativement 18,5 % des femmes, plus de 7 jours de retard. Chez 4 % des femmes, le retard était de plus de 20 jours.

L'utilisation concomitante d'ulipristal acétate et de contraceptifs d'urgence contenant du lévonorgestrel n'est pas recommandée (cf Interactions).

Contraception après la prise d'ellaOne :

ellaOne est un contraceptif d'urgence qui réduit le risque de grossesse après un rapport non protégé mais ne confère aucune protection contraceptive pour les rapports éventuels suivants. En conséquence, il est conseillé aux femmes d'utiliser une méthode barrière fiable après l'utilisation d'une contraception d'urgence, jusqu'à leurs règles suivantes.

Bien que l'utilisation d'ellaOne ne présente pas de contre-indication quant à la poursuite de l'utilisation d'une contraception hormonale régulière, ellaOne peut en amoindrir l'action contraceptive (cf Interactions). Donc, si une femme souhaite commencer ou continuer l'utilisation d'une contraception hormonale, elle peut le faire après avoir utilisé ellaOne ; il faut toutefois lui conseiller d'utiliser une méthode barrière fiable jusqu'à ses règles suivantes.

Populations spécifiques :

L'utilisation concomitante d'ellaOne avec les inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction médicamenteuse (par exemple barbituriques [y compris primidone et phénobarbital], phénytoïne, fosphénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, plantes médicinales contenant du millepertuis *[Hypericum perforatum]*, rifampicine, rifabutine, griséofulvine, éfavirenz, névirapine et l'utilisation au long cours du ritonavir).

L'utilisation d'ellaOne par des femmes souffrant d'asthme sévère et traitées par glucocorticoïdes oraux n'est pas recommandée.

Ce médicament contient du lactose. Les patientes atteintes de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en Lapp lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent donc pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Capacité d'autres médicaments à affecter l'ulipristal acétate :

L'ulipristal acétate est métabolisé par le CYP3A4 *in vitro.*

Les inducteurs du CYP3A4 :

Les résultats *in vivo* montrent que l'administration concomitante d'ulipristal acétate et d'un inducteur puissant du CYP3A4 comme la rifampicine réduit considérablement la C_{max} et l'ASC de l'ulipristal acétate d'au moins 90 % ainsi que sa demi-vie d'un facteur 2,2, ce qui correspond à une diminution d'un facteur 10 de l'exposition à l'ulipristal acétate. L'utilisation concomi-

tante d'ellaOne avec des inducteurs du CYP3A4 (par ex. barbituriques [y compris primidone et phénobarbital], phénytoïne, fosphénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, plantes médicinales contenant du millepertuis *[Hypericum perforatum]*, rifampicine, rifabutine, griséofulvine, éfavirenz et névirapine) réduit donc les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate et peut entraîner une diminution de l'efficacité d'ellaOne. Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines, ellaOne n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et une contraception d'urgence non hormonale (soit un dispositif intra-utérin au cuivre [DIU-Cu]) devrait être envisagée.

Les inhibiteurs du CYP3A4 :

Les résultats *in vivo* montrent que l'administration concomitante de l'ulipristal acétate et d'un inhibiteur puissant et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 augmente la C_{max} et l'ASC de l'ulipristal acétate d'un facteur maximum respectivement de 2 et de 5,9. Les effets des inhibiteurs du CYP3A4 sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.

Le ritonavir, inhibiteur du CYP3A4, peut également avoir un effet inducteur sur le CYP3A4 quand il est utilisé pendant une période de temps plus longue. Dans ce cas, le ritonavir pourrait réduire les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate. Leur utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'induction enzymatique disparaît lentement et les effets sur les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate peuvent se manifester chez une femme même si elle a arrêté de prendre un inducteur enzymatique dans les 4 dernières semaines.

Médicaments affectant le pH gastrique :

L'administration de l'ulipristal acétate (comprimé à 10 mg) simultanément avec l'inhibiteur de la pompe à protons, l'ésoméprazole (20 mg quotidiennement pendant 6 jours), a entraîné une baisse moyenne d'environ 65 % de la C_{max}, un T_{max} retardé (à partir d'une médiane de 0,75 heure à 1,0 heure) et une augmentation de 13 % de l'ASC. La pertinence clinique de cette interaction pour l'administration d'une dose unique d'ulipristal acétate en tant que contraception d'urgence n'est pas connue.

Effets potentiels de l'ulipristal acétate sur les autres médicaments :

Contraceptifs hormonaux :

Du fait que l'ulipristal acétate se lie au récepteur de la progestérone avec une forte affinité, il peut interférer avec l'action des médicaments qui contiennent un progestatif :

- l'efficacité contraceptive de contraceptifs hormonaux combinés et de la contraception par progestatif seul peut être réduite ;
- l'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'une contraception d'urgence par le lévonorgestrel n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate et son métabolite actif à des concentrations cliniquement pertinentes n'inhibent pas de manière significative les CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Après l'administration d'une dose unique, l'induction de CYP1A2 et de CYP3A4 par l'ulipristal acétate ou son métabolite actif est peu probable. L'administration de l'ulipristal acétate ne semble donc pas susceptible de modifier la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

Substrats P-gp (P-glycoprotéine) :

Les données *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate utilisé à des concentrations cliniquement pertinentes peut être un inhibiteur de P-gp. Les résultats *in vivo* avec le substrat de la P-gp, la fexofénadine, n'ont pas été concluants. Les effets sur les substrats de la P-gp sont donc peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

ellaOne ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte (cf Posologie/Mode d'administration).

ellaOne n'interrompt pas une grossesse en cours.

Une grossesse peut occasionnellement survenir après la prise d'ellaOne. Bien qu'aucun potentiel tératogène n'ait été observé, les données animales concernant la toxicité sur la reproduction sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique). Les données humaines limitées concernant l'exposition de la grossesse à ellaOne ne suggèrent aucune source de préoccupation. Cependant, il est important que toute grossesse chez une femme ayant pris ellaOne soit déclarée sur le site www.hra-pregnancy-registry.com. Le but de ce registre sur le web est de réunir des informations sur la sécurité chez les femmes qui ont pris ellaOne pendant leur grossesse ou qui sont enceintes après la prise d'ellaOne. Toutes les données recueillies chez les patientes resteront anonymes.

ALLAITEMENT :

L'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique). L'effet sur le nouveau-né/le nourrisson n'a pas été étudié. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Après la prise d'ellaOne, l'allaitement n'est pas recommandé pendant une semaine. Pendant cette période, il est recommandé de tirer et de jeter le lait maternel afin de stimuler la lactation.

FERTILITÉ :

Un retour rapide à la fécondité est probable, suite à un traitement par ellaOne pour une contraception d'urgence. Il est recommandé aux femmes d'utiliser une méthode barrière fiable pour tous les rapports sexuels suivants, jusqu'à leurs prochaines règles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

EllaOne peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : des sensations vertigineuses légères à modérées sont fréquentes après la prise d'ellaOne, somnolence et vision trouble sont peu fréquentes ; de rares troubles de l'attention ont été signalés. Il sera recommandé à la patiente de ne pas conduire de véhicule ou d'utiliser de machines si elle ressent ce genre de symptômes (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les maux de tête, les nausées, les douleurs abdominales et la dysménorrhée.

La tolérance de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 4718 femmes au cours du programme de développement clinique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés au cours du programme de phase III portant sur 2637 femmes sont présentés dans le tableau ci-après.

Les effets indésirables énumérés ci-après sont classés en fonction des fréquences et des classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Les effets indésirables ci-dessous sont listés par système-organe et par ordre de fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) et rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000).

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Grippe
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Troubles de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Troubles de l'humeur
Peu fréquent	Troubles émotionnels, anxiété, insomnie, troubles d'hyperactivité, modifications de la libido
Rare	Désorientation
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, migraine
Rare	Tremblements, troubles de l'attention, dysgueusie, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision
Rare	Sensation anormale dans l'œil, hyperémie oculaire, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Gorge sèche
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées*, douleurs abdominales*, gêne abdominale, vomissements*
Peu fréquent	Diarrhées, bouche sèche, dyspepsie, flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Acné, lésions cutanées, prurit
Rare	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, douleurs dorsales
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysménorrhée, douleurs pelviennes, sensibilité des seins
Peu fréquent	Ménorragies, pertes vaginales, troubles menstruels, métrorragies, vaginite, bouffées de chaleur, syndrome prémenstruel
Rare	Prurit génital, dyspareunie, kyste ovarien rompu, douleurs vulvovaginales, hypoménorrhée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Frissons, malaise, fièvre
Rare	Soif

* Symptôme qui pourrait également être lié à une grossesse non diagnostiquée (ou à des complications associées).

Adolescentes :

Le profil de sécurité observé chez des femmes de moins de 18 ans, dans des études et post-commercialisation, est analogue à celui des adultes au cours du programme de phase III (cf Posologie/Mode d'administration).

Expérience post-commercialisation :

Les effets indésirables spontanés rapportés en expérience post-commercialisation sont similaires en nature et en fréquence à celles du profil de sécurité décrit au cours du programme de phase III.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Chez la majorité des femmes (74,6 %) dans les études de phase III, les règles suivantes ont eu lieu à la date prévue, ou dans les 7 jours avant ou après, alors que chez 6,8 % des femmes elles sont survenues plus de 7 jours avant la date prévue et chez 18,5 % avec un retard de plus de 7 jours par rapport à la date prévue. Ce retard était de plus de 20 jours chez 4 % des femmes. Une minorité (8,7 %) de femmes a signalé des saignements intermenstruels d'une durée moyenne de 2,4 jours. Dans la plupart des cas (88,2 %), ce saignement était peu abondant (spotting). Parmi les femmes qui ont reçu ellaOne dans le cadre des études de phase III, seulement 0,4 % ont signalé un saignement intermenstruel important.

Dans les études de phase III, 82 femmes ont été incluses dans une étude plus d'une fois et ont donc reçu plus d'une dose d'ellaOne (73 femmes ont été incluses deux fois et 9 trois fois). Aucune différence n'a été observée chez ces sujets en termes de fréquence et de sévérité des événements indésirables, de modification de la durée ou du volume des règles ou de fréquence de survenue de saignements intermenstruels.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience concernant le surdosage avec l'ulipristal acétate est limitée. Des doses uniques atteignant 200 mg ont été utilisées chez des femmes sans problème de sécurité particulier. Ces doses élevées ont été bien tolérées ; toutefois, ces femmes ont eu un cycle menstruel plus court (les saignements utérins se produisant 2-3 jours avant la date prévue) et, chez certaines femmes, la durée des saignements a été prolongée, bien qu'en faible quantité (spotting). Il n'y a pas d'antidote et tout traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence (code ATC : G03AD02).

L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale qui agit en se liant avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine. Quand il est utilisé en contraception d'urgence, le mécanisme d'action est l'inhibition ou le retard de l'ovulation via la suppression du pic de lutéostimuline (LH). Des données pharmacodynamiques montrent que, même s'il est pris immédiatement avant la date d'ovulation prévue (quand la LH a déjà commencé à augmenter), l'ulipristal acétate est capable de retarder la rupture folliculaire pendant au moins 5 jours dans 78,6 % des cas (p < 0,005 vs lévonorgestrel et vs placebo) (voir tableau).

Prévention de l'ovulation(1)(2)			
	Placebo n = 50	Lévonorgestrel n = 48	Ulipristal acétate n = 34
Traitement avant le début de l'augmentation du taux de LH	n = 16 0,0 %	n = 12 25,0 %	n = 8 100% p < 0,005*
Traitement après le début de l'augmentation du taux de LH mais avant le pic de LH	n = 10 10,0 %	n = 14 14,3 % NS(3)	n = 14 78,6 % p < 0,005*
Traitement après le pic de LH	n = 24 4,2 %	n = 22 9,1 % NS(3)	n = 12 8,3 % NS*

(1) Brache et al, Contraception 2013.

(2) Défini comme la présence du follicule dominant non rompu cinq jours après un traitement en phase folliculaire tardive.

* Comparé au lévonorgestrel.

NS : statistiquement non significatif.

(3) Comparé au placebo.

L'ulipristal acétate a également une forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et des effets antiglucocorticoïdes ont été observés chez l'animal *in vivo*. Ces effets n'ont toutefois pas été observés chez l'homme, même après une administration réitérée d'une dose journalière de 10 mg. Son affinité pour les récepteurs androgéniques est minimale et il n'a aucune affinité pour les récepteurs des œstrogènes ou des minéralocorticoïdes humains.

Les résultats de deux essais indépendants randomisés contrôlés (voir tableau) ont montré que l'efficacité de l'ulipristal acétate n'était pas inférieure à celle du lévonorgestrel chez des femmes qui se sont présentées pour une contraception d'urgence entre 0 et 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. Quand les données des deux essais ont été réunies au moyen d'une méta-analyse, le risque d'une grossesse avec l'ulipristal acétate était réduit de façon significative par rapport au lévonorgestrel (p = 0,046).

Essai randomisé contrôlé	Taux de grossesse (%) Dans les 72 h consécutives à un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec de la méthode contraceptive(2)		Odds ratio (OR) [IC 95 %] du risque de grossesse, ulipristal acétate vs lévonorgestrel(2)
	Ulipristal acétate	Lévonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18-1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35-1,31]
Méta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

(2) Glasier et al, Lancet 2010.

Deux essais fournissent des données sur l'efficacité d'ellaOne jusqu'à 120 heures après un rapport sexuel non protégé. Dans une étude clinique en ouvert qui a recruté des femmes qui s'étaient présentées pour une contraception d'urgence et avaient été traitées par ulipristal acétate entre 48 et 120 heures après un rapport sexuel non protégé, un taux de grossesses de 2,1 % (26/1241) a été observé. En outre, le deuxième essai comparatif décrit ci-dessus fournit également des données sur 100 femmes traitées par ulipristal acétate entre 72 et 120 heures après un rapport sexuel non protégé, chez lesquelles aucune grossesse n'a été observée.

Des données d'essais cliniques limitées et non concluantes semblent indiquer une tendance possible à une baisse de l'efficacité d'ulipristal acétate avec un poids corporel ou un IMC élevé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La méta-analyse de quatre études cliniques conduites avec ulipristal acétate, présentée ci-dessous, a exclu les femmes qui avaient eu d'autres rapports sexuels non protégés.

IMC (kg/m²)	Insuffisance pondérale 0-18,5	Normal 18,5-25	Surcharge pondérale 25-30	Obèse 30
N total	128	1866	699	467
N de grossesses	0	23	9	12
Taux de grossesses	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Intervalle de confiance	0,00-2,84	0,78-1,84	0,59-2,43	1,34-4,45

Une étude observationnelle post-commercialisation évaluant l'efficacité et la sécurité d'ellaOne chez des adolescentes âgées de 17 ans ou moins n'a démontré aucune différence quant au profil de sécurité et d'efficacité par rapport à celui de femmes adultes de 18 ans et plus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale d'une dose unique de 30 mg, l'ulipristal acétate est rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique est de 176 $\pm$ 89 ng/ml et est atteint approximativement 1 heure (0,5 à 2,0 heures) après l'ingestion. L'aire sous la courbe $(ASC)_{0-\infty}$ est de 556 $\pm$ 260 ng x h/ml.

L'administration d'ulipristal acétate avec un petit déjeuner riche en lipides a entraîné une baisse moyenne d'environ 45 % de la C_{max}, un T_{max} retardé (en moyenne de 0,75 heure à 3 heures) et une $(ASC)_{0-\infty}$ moyenne 25 % plus élevée qu'après administration à jeun. Des résultats similaires ont été obtenus pour le métabolite actif mono-déméthylé.

Distribution :

L'ulipristal acétate est en grande partie (> 98 %) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, l'α1-glycoprotéine acide et la lipoprotéine de haute densité.

L'ulipristal acétate est un composé lipophile qui est distribué dans le lait maternel, avec une excrétion quotidienne moyenne de 13,35 µg [0-24 heures], 2,16 µg [24-48 heures], 1,06 µg [48-72 heures], 0,58 µg [72-96 heures] et 0,31 µg [96-120 heures].

Les données *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate pourrait être un inhibiteur des transporteurs de la BCRP (Protéine de résistance du cancer du sein) au niveau intestinal. Les effets de l'ulipristal acétate sur la BCRP sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.

L'ulipristal acétate n'est un substrat ni pour l'OATP1B1, ni pour l'OATP1B3.

Biotransformation/élimination :

L'ulipristal acétate est largement métabolisé en métabolites mono-déméthylés, di-déméthylés et hydroxylés. Le métabolite mono-déméthylé possède une activité pharmacologique. Les résultats d'études *in vitro* indiquent que ce métabolisme se fait essentiellement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire de CYP1A2 et CYP2A6. La demi-vie terminale de l'ulipristal acétate dans le plasma à la suite d'une administration unique de 30 mg est estimée à 32,4 $\pm$ 6,3 heures, avec une clairance orale moyenne (CL/F) de 76,8 $\pm$ 64,0 l/h.

Populations particulières :
Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données d'études non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, ne révèlent aucun risque particulier pour les femmes. La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées au mécanisme d'action de l'ulipristal acétate qui est un modulateur des récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes, une activité antiprogestérone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques.
Les informations concernant la toxicité sur la reproduction sont limitées en raison de l'absence de mesures d'exposition dans ces études. L'ulipristal acétate a un effet embryolétal chez le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg) et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue à doses répétées. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé.
Les études de carcinogénicité (chez le rat et la souris) ont démontré que l'ulipristal acétate n'était pas cancérogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM EU /1/09/522/001 ; CIP 3400939450377 (RCP rév 09.12.16).
Prix : 18,60 € (1 comprimé).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Délivrance à titre anonyme et gratuit aux mineures, selon le décret n° 2002-39 du 9 janvier 2002.

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com

ELONVA®

corifollitropine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 100 µg ou à 150 µg (aqueuse, limpide et incolore) : Seringue Luer-lock préremplie de 0,5 mL + aiguille, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p seringue*
Corifollitropine alfa* (DCI)	100 µg
ou	150 µg

Excipients (communs) : citrate de sodium, saccharose, polysorbate 20, méthionine, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour injection.

Excipient à effet notoire : sodium (moins de 1 mmol [23 mg]/injection, c'est-à-dire « sans sodium »).

* Glycoprotéine produite par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS

Elonva est indiqué dans la stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Elonva doit être initié par un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

POSOLOGIE :

Dans le traitement des femmes en âge de procréer, la dose d'Elonva est basée sur le poids et l'âge.
- Une dose unique de 100 microgrammes est recommandée chez les femmes de poids inférieur ou égal à 60 kilogrammes et âgées de 36 ans ou moins.
- Une dose unique de 150 microgrammes est recommandée chez les femmes :
  - de poids supérieur à 60 kilogrammes, quel que soit l'âge ;
  - dont le poids est de 50 kilogrammes ou plus et âgées de plus de 36 ans.

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes âgées de plus de 36 ans qui pèsent moins de 50 kilogrammes.

		Poids corporel		
		Moins de 50 kg	*50 à 60 kg*	*Plus de 60 kg*
Âge	36 ans ou moins	100 µg	100 µg	150 µg
	Plus de 36 ans	Non étudié	150 µg	150 µg

Les doses recommandées d'Elonva n'ont été établies que dans un cycle de traitement utilisant un antagoniste de la GnRH administré à partir du 5e ou 6e jour de stimulation (voir aussi rubriques Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Stimulation le 1er jour :
  Elonva doit être administré en une injection unique sous-cutanée, de préférence dans l'abdomen, au début de la phase folliculaire du cycle menstruel.
- Stimulation au 5e ou 6e jour :
  Le traitement par un antagoniste de la GnRH doit être commencé le 5e ou le 6e jour de la stimulation en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. L'antagoniste de la GnRH est utilisé pour prévenir les pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH).
- Stimulation au 8e jour :
  7 jours après l'injection d'Elonva au premier jour de stimulation, la SOC peut être poursuivie par des injections quotidiennes d'hormone folliculo-stimulante (recombinante) [FSH(rec)] jusqu'à ce que le critère de déclenchement de la maturation ovocytaire finale (3 follicules ⩾ 17 mm) soit atteint.
  La dose quotidienne de FSH(rec) sera ajustée en fonction de la réponse ovarienne. Chez les femmes répondant de façon normale au traitement, une dose journalière de 150 UI de FSH(rec) est conseillée. En fonction de la réponse ovarienne, la FSH(rec) peut ne pas être administrée le jour de l'administration de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le 9e jour de traitement (plage de 6 à 18 jours).
  Dès que 3 follicules ⩾ 17 mm sont observés, une injection unique de 5000 à 10 000 UI d'hCG est administrée le jour même ou le jour suivant pour induire la maturation folliculaire finale. Dans le cas d'une réponse ovarienne excessive, se référer aux recommandations données à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi afin de réduire le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance rénale. Le taux d'élimination de la corifollitropine alfa pouvant être diminué chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale, l'utilisation d'Elonva chez ces femmes n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Bien qu'il n'existe pas de données chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, il est peu probable que l'insuffisance hépatique affecte l'élimination de la corifollitropine (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Elonva dans la population pédiatrique dans le cadre de l'indication approuvée.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'injection sous-cutanée d'Elonva peut être effectuée par la femme elle-même ou son partenaire, à condition que le médecin ait fourni des instructions appropriées. L'auto-injection d'Elonva ne devra être réalisée que par des patientes motivées, correctement formées et pouvant disposer de conseils avisés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Saignements vaginaux anormaux (en dehors des menstruations) de cause non déterminée ou non connue.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne.
- Antécédent de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).
- Un cycle précédent de SOC ayant abouti à plus de 30 follicules ⩾ 11 mm mesurés par échographie.
- Un compte basal de follicules antraux > 20.
- Myomes utérins incompatibles avec la grossesse.
- Malformations des organes reproducteurs incompatibles avec la grossesse.
- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Évaluation de l'infertilité avant de débuter le traitement :
Avant d'entreprendre le traitement, un bilan de l'infertilité du couple est nécessaire. Les examens chez la femme rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et des tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles les traitements spécifiques seront prescrits. Les conditions médicales contre-indiquant la grossesse doivent également être évaluées avant de commencer un traitement par Elonva.
Dosage au cours du cycle de stimulation :
- Elonva est prévu pour une seule et unique injection sous-cutanée. Des injections supplémentaires d'Elonva ne doivent pas être administrées au cours du même cycle de traitement (cf aussi Posologie/Mode d'administration).
- Après l'injection d'Elonva, aucun médicament additionnel contenant de la FSH (rec) ne doit être administré avant le 8e jour de stimulation (cf aussi Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :
Chez les patientes avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, le taux d'élimination de la corifollitropine alfa peut être diminué (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Par conséquent, l'utilisation d'Elonva chez ces femmes n'est pas recommandée.
Non recommandé avec un protocole agoniste de la GnRH :
Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Elonva en association avec un agoniste de la GnRH. Les résultats d'une étude non contrôlée de faible effectif évoquent une réponse ovarienne plus importante avec un agoniste qu'avec un antagoniste de la GnRH. En conséquence, l'utilisation d'Elonva n'est pas recommandée en association avec un agoniste de la GnRH (cf aussi Posologie/Mode d'administration).
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) :
Le SHSO est un syndrome distinct de l'hypertrophie ovarienne simple. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité légère et modérée sont des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées, une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Un SHSO sévère peut engager le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité sévère sont des kystes ovariens de volume important, une douleur abdominale aiguë, des ascites, un épanchement pleural, un hydrothorax, une dyspnée, une oligurie, des anomalies hématologiques et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHSO. Des anomalies transitoires des tests de la fonction hépatique, évocatrices d'une atteinte hépatique avec ou sans modifications morphologiques à la biopsie hépatique, ont également été rapportées en association avec un SHSO.
Un SHSO peut être provoqué par l'administration d'une hCG et par la grossesse (hCG endogène). Un SHSO précoce apparaît habituellement dans les 10 jours suivant l'administration d'hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par les gonadotrophines. Un SHSO retardé apparaît plus de 10 jours après l'administration d'hCG, conséquence des modifications hormonales liées à la grossesse. En raison du risque de développer un SHSO, les patientes doivent être suivies au moins deux semaines après l'administration d'hCG.
Les femmes présentant des facteurs de risque connus pour une réponse ovarienne élevée peuvent être particulièrement sujettes au développement de SHSO après un traitement par Elonva. Pour les femmes ayant leur premier cycle de stimulation ovarienne, et pour lesquelles les facteurs de risque ne sont que partiellement connus, l'observation attentive des premiers signes et symptômes de SHSO est recommandée.
Afin de réduire le risque de SHSO, des contrôles échographiques du développement folliculaire doivent être effectués avant le traitement et à des intervalles réguliers en cours de traitement. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. Avec les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de SHSO est augmenté avec 18 follicules ou plus, de diamètre supérieur ou égal à 11 mm. Il est conseillé de ne pas administrer l'hCG si on observe un total de 30 follicules ou plus.
En fonction de la réponse ovarienne, les mesures suivantes peuvent être envisagées afin de réduire le risque de SHSO :
- arrêter la stimulation par la gonadotrophine pour une durée maximale de 3 jours (technique dite du « coasting ») ;
- suspendre l'administration d'hCG et annuler le cycle de traitement ;
- administrer une dose inférieure à 10 000 UI d'hCG pour déclencher la maturation finale de l'ovocyte, par exemple 5000 UI d'hCG ou 250 µg d'hCG-rec (ce qui correspond à environ 6500 UI) ;
- annuler le transfert d'embryon frais et congeler les embryons ;
- éviter l'administration d'hCG en soutien de la phase lutéale.

Le respect des doses recommandées d'Elonva et du schéma thérapeutique, de même que la surveillance étroite de la réponse ovarienne, sont importants pour réduire le risque de SHSO. Si un SHSO se développe, une prise en charge standard et appropriée du SHSO devra être mise en place et suivie.
Torsion ovarienne :
Des torsions ovariennes ont été rapportées après un traitement par gonadotrophines, y compris Elonva. Les torsions ovariennes peuvent être liées à d'autres conditions, telles que le SHSO, la grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsions ovariennes et des antécédents ou la présence de kystes ovariens.
Les lésions des ovaires résultant d'une réduction de l'apport sanguin peuvent être limitées par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate.
Grossesse multiple :
Des grossesses et des naissances multiples ont été rapportées avec tous les traitements par des gonadotrophines, y compris Elonva. La femme et son partenaire devront être informés des risques éventuels pour la mère (complications pendant la grossesse et l'accouchement) et pour le nouveau-né (faible poids à la naissance) avant de commencer le traitement. Chez les patientes traitées par des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés.
Grossesse extra-utérine :
Les femmes infertiles traitées par AMP ont une incidence accrue de grossesses extra-utérines. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine et d'exclure la possibilité d'une grossesse extra-utérine.
Malformations congénitales :
L'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée après une AMP qu'après une conception naturelle. Ceci peut être dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un taux plus important de grossesses multiples.
Tumeurs de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction :
Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.
Complications vasculaires :
Des évènements thromboemboliques, associés ou non au SHSO, ont été rapportés suite à un traitement par gonadotrophines, y compris Elonva. Les thromboses intravasculaires, pouvant provenir de veines ou d'artères, peuvent entraîner une diminution de la circulation sanguine vers les organes vitaux ou vers les extrémités. Les femmes ayant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère ou une thrombophilie, peuvent présenter un risque augmenté d'évènements thromboemboliques en conséquence du traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par gonadotrophines doivent être comparés avec les risques. On doit noter, d'autre part, que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de thrombose.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec Elonva et d'autres médicaments n'a été réalisée. Étant donné que la corifollitropine alfa n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450, aucune interaction métabolique avec d'autres médicaments n'est attendue.
Elonva peut induire un résultat faussement positif à un test de grossesse sensible au taux d'hCG si le test est réalisé pendant la phase de stimulation ovarienne d'un cycle d'AMP. Cela peut être dû à la réactivité croisée de certains tests de grossesse sensibles au taux d'hCG avec le peptide carboxy-terminal de la sous-unité bêta d'Elonva.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans le cas d'une exposition involontaire à Elonva en cours de grossesse, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour exclure un effet délétère sur cette grossesse. Au cours des études chez l'animal, une toxicité sur les organes de reproduction a été observée (cf Sécurité préclinique). Elonva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Elonva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Elonva est indiqué dans le traitement de l'infertilité (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Elonva peut entraîner des vertiges. Les femmes qui présentent des vertiges pendant le traitement doivent être averties de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques avec Elonva (N = 2397) sont des sensations d'inconfort pelvien (6,0 %), le SHSO (4,3 %, cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi), des céphalées (4,0 %), des douleurs pelviennes (2,9 %), des nausées (2,3 %), une fatigue (1,5 %) et une sensibilité des seins (1,3 %).
Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Le tableau ci-dessous liste les principaux effets indésirables chez les femmes traitées par Elonva dans le cadre d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation, conformément aux classes de systèmes d'organes et à la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, à la fois locales et généralisées, dont rash*
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Sautes d'humeur

Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Vertiges
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Distension abdominale, vomissement, diarrhée, constipation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Peu fréquent	Avortement spontané
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	SHSO, douleurs pelviennes, sensation d'inconfort pelvien, sensibilité des seins
Peu fréquent	Torsion ovarienne, douleurs des annexes de l'utérus, ovulation précoce, douleurs mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Hématome au point d'injection, douleur au point d'injection, irritabilité
Investigations	
Peu fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Douleur interventionnelle

* Effets indésirables identifiés au cours de la surveillance post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables :

De plus, des grossesses extra-utérines et des grossesses multiples ont été rapportées. Elles sont considérées comme étant liées à l'AMP ou à la grossesse qui s'en est suivie.

Dans de rares cas, une thromboembolie a été observée avec un traitement par Elonva. Ceci a également été rapporté sous traitement avec d'autres gonadotrophines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Plus d'une injection d'Elonva dans un même cycle de traitement ou une trop forte dose d'Elonva et/ou de FSH(rec) peuvent augmenter le risque de SHSO. Pour connaître les mesures permettant de réduire le risque de SHSO, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, gonadotrophines, code ATC : G03GA09.

Mécanisme d'action :

La corifollitropine alfa est conçue comme un stimulant folliculaire à effet prolongé ayant le même profil pharmacodynamique que la FSH(rec), mais avec une durée d'activité FSH nettement prolongée. En raison de sa capacité à déclencher et à maintenir la croissance de multiples follicules pendant une semaine entière, une seule injection sous-cutanée de la dose recommandée d'Elonva peut remplacer les 7 premières injections quotidiennes d'une FSH(rec), quelle qu'elle soit, dans un cycle de traitement de stimulation ovarienne contrôlée. La longue durée d'action de l'activité FSH a pu être obtenue en ajoutant le peptide carboxy-terminal de la sous-unité bêta de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) à la chaîne bêta de la FSH humaine. La corifollitropine alfa ne possède aucune activité intrinsèque LH/hCG.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans trois essais cliniques randomisés, en double-aveugle, le traitement par une injection unique sous-cutanée d'Elonva 100 microgrammes (étude ENSURE) ou 150 microgrammes (études ENGAGE et PURSUE) couvrant les 7 premiers jours d'une SOC a été comparé au traitement par une dose quotidienne de 150, 200 ou 300 UI de FSH(rec), respectivement. L'inhibition hypophysaire a été induite par un antagoniste de la GnRH (injection d'acétate de ganirélix à une dose quotidienne de 0,25 mg) dans chacun des trois essais cliniques.

Dans l'étude ENSURE, 396 femmes saines ayant des cycles ovulatoires normaux, âgées de 18 à 36 ans avec un poids corporel inférieur ou égal à 60 kg, ont été traitées pendant un cycle par 100 microgrammes d'Elonva et par un antagoniste de la GnRH pour l'inhibition hypophysaire dans le cadre d'un programme d'AMP. Le critère principal d'efficacité était le nombre d'ovocytes ponctionnés. La durée totale médiane de stimulation était de 9 jours pour les deux groupes, indiquant que deux jours de FSH(rec) étaient nécessaires pour compléter la stimulation ovarienne à partir du 8^{e} jour de stimulation (la FSH(rec) était administrée le jour de l'hCG pour cette étude).

Dans l'étude ENGAGE, 1506 femmes saines ayant des cycles ovulatoires normaux, âgées de 18 à 36 ans avec un poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg, ont été traitées pendant un cycle par 150 microgrammes d'Elonva et par un antagoniste de la GnRH pour l'inhibition hypophysaire dans le cadre d'un programme d'AMP. Les critères principaux d'efficacité étaient à la fois les taux de grossesses en cours et le nombre d'ovocytes ponctionnés. La durée totale médiane de stimulation était de 9 jours pour les deux groupes, indiquant que deux jours de FSH(rec) étaient nécessaires pour compléter la stimulation ovarienne à partir du 8^{e} jour de stimulation (la FSH(rec) était administrée le jour de l'hCG pour cette étude).

Dans l'étude PURSUE, 1390 femmes saines ayant des cycles ovulatoires normaux, âgées de 35 à 42 ans avec un poids corporel supérieur ou égal à 50 kg, ont été traitées pendant un cycle par 150 microgrammes d'Elonva et par un antagoniste de la GnRH pour l'inhibition hypophysaire dans le cadre d'un programme d'AMP. Le principal critère d'efficacité était le taux de grossesses évolutives. Le nombre d'ovocytes ponctionnés était un critère d'efficacité secondaire clé. La durée totale médiane de stimulation était de 9 jours pour les deux groupes, indiquant que un jour de FSH(rec) était nécessaire pour compléter la stimulation ovarienne à partir du 8^{e} jour de stimulation (la FSH(rec) n'était pas administrée le jour de l'hCG pour cette étude).

Nombre d'ovocytes ponctionnés :

Dans les trois études, le traitement par une injection unique d'Elonva, 100 ou 150 microgrammes, couvrant les sept premiers jours de la SOC, a abouti à un nombre plus élevé d'ovocytes ponctionnés par rapport à une dose quotidienne de FSH(rec). Cependant, les différences étaient comprises dans les marges d'équivalence prédéfinies (ENGAGE et ENSURE) ou dans les marges de non-infériorité (PURSUE). Voir tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans les études ENSURE, ENGAGE et PURSUE - Population « en intention de traiter » (ITT)

Paramètre	ENSURE (18 - 36 ans) (poids corporel inférieur ou égal à 60 kg)		ENGAGE (18 - 36 ans) (poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg)		PURSUE (35 - 42 ans) (poids corporel supérieur ou égal à 50 kg)	
	Elonva 100 µg	FSH (rec) 150 UI	Elonva 150 µg	FSH (rec) 200 UI	Elonva 150 µg	FSH (rec) 300 UI
	N = 268	N = 128	N = 756	N = 750	N = 694	N = 696
Nombre moyen d'ovocytes	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Différence [IC 95 %]	2,5 [1,2 ; 3,9]		1,2 [0,5 ; 1,9]		0,5 [−0,2 ; 1,2]	

Grossesse issue de cycles avec transfert d'embryons frais dans les études ENGAGE et PURSUE :

Dans l'étude ENGAGE, la non-infériorité a été démontrée pour les taux de grossesses en cours entre Elonva et FSH(rec), avec le taux de grossesses en cours défini comme la présence d'au moins un fœtus avec une activité cardiaque, évaluée au moins 10 semaines après le transfert d'embryon.

Dans l'étude PURSUE, la non-infériorité a été démontrée pour le taux de grossesses évolutives entre Elonva et FSH(rec), avec le taux de grossesses évolutives défini comme le pourcentage de sujets ayant au moins un fœtus avec une activité cardiaque, évaluée 5 à 6 semaines après le transfert d'embryon.

Les résultats concernant les grossesses issues de cycles avec transfert d'embryons frais dans les études ENGAGE et PURSUE sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats concernant la grossesse issues de cycles avec transfert d'embryons frais dans les études ENGAGE et PURSUE - Population en « intention de traiter » (ITT)

Paramètre	Cycles avec transfert d'embryons frais dans l'étude ENGAGE[1] (18 - 36 ans) (poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg)			Cycles avec transfert d'embryons frais dans l'étude PURSUE[2] (35 - 42 ans) (poids corporel supérieur ou égal à 50 kg)		
	Elonva 150 µg	FSH (rec) 200 UI	Différence [IC 95 %]	Elonva 150 µg	FSH (rec) 300 UI	Différence [IC 95 %]
	N = 756	N = 750		N = 694	N = 696	
Taux de grossesses évolutives	39,9 %	39,1 %	1,1 [−3,8 ; 5,9]	23,9 %	26,9 %	−3,0 [−7,3 ; 1,4]
Taux de grossesses en cours	39,0 %	38,1 %	1,1 [−3,8 ; 5,9]	22,2 %	24,0 %	−1,9 [−6,1 ; 2,3]
Taux de naissances vivantes*	35,6 %	34,4 %	1,3 [−3,5 ; 6,1]	21,3 %	23,4 %	−2,3 [−6,5 ; 1,9]

(1) Le critère principal d'efficacité dans l'étude ENGAGE était la grossesse en cours (évaluée au moins 10 semaines après le transfert d'embryon).

(2) Le critère principal d'efficacité dans l'étude PURSUE était le taux de grossesses évolutives défini comme le pourcentage de sujets ayant au moins un fœtus avec une activité cardiaque évaluée 5 à 6 semaines après le transfert d'embryon.

* Le taux de naissances vivantes était un critère secondaire d'efficacité dans les études ENGAGE et PURSUE.

Dans ces essais cliniques, le profil de sécurité d'une injection unique d'Elonva était comparable aux injections quotidiennes de FSH(rec).

Grossesse issue de cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans les études ENGAGE et PURSUE :

Le suivi de l'étude ENGAGE sur le transfert d'embryons congelés-décongelés a inclus des femmes ayant eu au moins un embryon décongelé pour une utilisation allant jusqu'à un an après cryoconservation. Le nombre moyen d'embryons congelés-décongelés transférés dans les cycles de l'étude ENGAGE, a été de 1,7 dans les deux groupes de traitement.

Le suivi de l'étude PURSUE sur le transfert d'embryons congelés-décongelés a inclus des femmes ayant eu au moins un embryon décongelé pour une utilisation dans un délai de deux ans à partir de la date de la dernière cryoconservation pour cette étude. Le nombre moyen d'embryons congelés-décongelés transférés dans les cycles de l'étude PURSUE, a été de 2,4 dans les deux groupes de traitement. Cette étude a également fourni des données de sécurité sur les nourrissons nés d'embryons cryoconservés.

Le nombre maximum de cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés a été respectivement de 5 et de 4 sur la période de suivi des études ENGAGE et PURSUE. Les résultats concernant les grossesses issues des deux premiers cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans les études ENGAGE et PURSUE sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats concernant les grossesses issues de cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés, dans les études ENGAGE et PURSUE - Population en « Intention de Traiter » (ITT)

Cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans l'étude ENGAGE (18 - 36 ans) (poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg)						Cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans l'étude PURSUE (35 - 42 ans) (poids corporel supérieur ou égal à 50 kg)					
Elonva 150 µg			FSH(rec) 200 UI			Elonva 150 µg			FSH(rec) 300 UI		
n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Cycle 1[(a)] avec transfert d'embryons congelés- décongelés : grossesses en cours											
55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Cycle 1[(a)] avec transfert d'embryons congelés- décongelés : naissances vivantes											
-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Cycle 2[(a)] avec transfert d'embryons congelés- décongelés : grossesses en cours											
9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Cycle 2[(a)] avec transfert d'embryons congelés- décongelés : naissances vivantes											
-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = nombre de sujets avec l'événement ; N = nombre total de sujets.

a) par transfert d'embryon.

Malformations congénitales rapportées chez les nourrissons nés après un cycle avec transfert d'embryons congelés-décongelés :

Après l'utilisation d'Elonva, 61 nourrissons sont nés après un cycle avec transfert d'embryons congelés-décongelés et 630 nourrissons sont nés après un cycle avec transfert d'embryons frais par AMP. Les taux de malformations congénitales (majeures et mineures combinées) rapportés chez les nourrissons nés après un cycle avec transfert d'embryons congelés-décongelés (16,4 %) étaient similaires à ceux rapportés chez les nourrissons nés après un cycle avec transfert d'embryons frais par AMP (19,5 %).

Immunogénicité :

Sur les 2511 femmes traitées par Elonva qui ont été évaluées pour la formation d'anticorps post-traitement, quatre (0,16 %) présentaient des preuves de formation d'anticorps, dont trois qui avaient été exposées une fois à Elonva et une qui avait été exposée deux fois à Elonva. Dans chaque cas, ces anticorps étaient non neutralisants et n'interféraient pas avec la réponse à la stimulation ou aux réponses physiologiques normales de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO). Deux de ces quatre femmes ont été enceintes au cours du même cycle de traitement que celui au cours duquel les anticorps ont été détectés, suggérant que la présence d'anticorps non neutralisants après stimulation par Elonva n'est pas cliniquement pertinente.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Elonva dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypogonadisme hypogonadotrope (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de la corifollitropine alfa ont été évalués après administration sous-cutanée chez les femmes traitées lors d'un cycle de stimulation ovarienne contrôlée.

En raison de la longue demi-vie d'élimination, après l'administration de la dose recommandée, les concentrations sériques de la corifollitropine alfa sont suffisantes pour maintenir la croissance de follicules multiples pendant une semaine entière. Ceci justifie le remplacement des 7 premières injections journalières de FSH(rec) par une seule injection sous-cutanée d'Elonva dans le cadre d'une stimulation ovarienne contrôlée afin d'obtenir dans un programme d'AMP le développement de follicules multiples et une grossesse (cf Posologie/Mode d'administration).

Le poids corporel est un facteur déterminant l'exposition à la corifollitropine alfa. L'exposition à la corifollitropine alfa après une injection unique est de 665 heures*ng/mL (ASC 426-1037 heures*ng/mL[(1)]) et est similaire après l'administration de 100 microgrammes de corifollitropine alfa chez les femmes de poids corporel inférieur ou égal à 60 kilogrammes et après l'administration de 150 microgrammes de corifollitropine alfa chez les femmes de poids corporel supérieur à 60 kilogrammes.

Absorption :

Après une seule injection sous-cutanée d'Elonva, la concentration sérique maximale de la corifollitropine alfa est de 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL[(1)]) et est atteinte 44 heures (35-57 heures[(1)]) après l'injection. La biodisponibilité absolue est de 58 % (48-70 %[(1)]).

Distribution :

La distribution, le métabolisme et l'élimination de la corifollitropine alfa sont très similaires à d'autres gonadotrophines, telles que la FSH, l'hCG et la LH. Après l'absorption dans le sang, la corifollitropine alfa est distribuée principalement dans les ovaires et dans les reins. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 9,2 L (6,5-13,1 L[(1)]). L'exposition à la corifollitropine alfa augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle de 60 microgrammes à 240 microgrammes.

Élimination :

La corifollitropine alfa a une demi-vie d'élimination de 70 heures (59-82 heures[(1)]) et une clairance de 0,13 L/h (0,10-0,18 L/h[(1)]). L'élimination de la corifollitropine alfa est principalement rénale, et le taux d'élimination peut être diminué chez les patientes présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Le métabolisme hépatique contribue de façon limitée à l'élimination de la corifollitropine alfa.

Autres populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Bien que les données chez les patientes présentant un dysfonctionnement hépatique ne soient pas disponibles, un tel dysfonctionnement n'affecte probablement pas le profil pharmacocinétique de la corifollitropine alfa.

(1) Intervalle défini contenant 90 % des sujets.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction chez les rats et les lapins ont indiqué que la corifollitropine alfa n'a pas d'effet négatif sur la fécondité. L'administration de la corifollitropine alfa chez les rats et les lapins, avant et directement après l'accouplement et en début de grossesse, a provoqué une embryotoxicité. Chez des lapins, quand la corifollitropine alfa a été administrée avant l'accouplement, une tératogénicité a été observée. L'embryotoxicité et la tératogénicité sont considérées comme résultant de l'état superovulatoire de l'animal ne pouvant pas supporter un nombre d'embryons au-dessus d'un plafond physiologique. La pertinence de ces conclusions pour l'utilisation clinique d'Elonva est limitée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Pour plus de commodité, la patiente est autorisée à conserver le produit à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période ne dépassant pas 1 mois.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser Elonva si la solution n'est pas limpide.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie,

en gynécologie-obstétrique, ou en endocrinologie et métabolisme.
AMM EU /1/09/609/001 ; 3400937459013 (2010, RCP rév 14.09.17) 100 µg.
EU /1/09/609/002 ; 3400937459181 (2010, RCP rév 14.09.17) 150 µg.
Prix : 512,36 € (1 seringue 100 µg).
512,36 € (1 seringue 150 µg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM européenne : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ELOXATINE ® 5 mg/ml
oxaliplatine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution à diluer (limpide et incolore) *pour perfusion IV à 5 mg/ml :* Flacons de 10 ml, de 20 ml et de 40 ml.

COMPOSITION

*p flacon**	de 10 ml	de 20 ml	de 40 ml
Oxaliplatine (DCI)	50 mg	100 mg	200 mg

Excipient : eau pour préparations injectables.
* De solution à diluer.

DC INDICATIONS
L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) est indiqué dans :
- Le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale.
- Le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné, ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant l'intégrité du médicament, la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui les manipule, conformément à la conduite hospitalière. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local (cf Modalités manipulation/élimination).

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
La dose recommandée de l'oxaliplatine en traitement adjuvant est de 85 mg/m^2 par voie intraveineuse, répétée toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois).
La dose recommandée de l'oxaliplatine dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques est de 85 mg/m^2 par voie intraveineuse répétée toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
La dose sera ajustée en fonction de la tolérance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'administration de l'oxaliplatine doit toujours précéder celle des fluoropyrimidines, c'est-à-dire le 5-fluorouracile (5-FU).
L'oxaliplatine est administré en perfusion IV de 2 à 6 heures dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une concentration comprise entre 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml ; 0,7 mg/ml correspond à la concentration la plus élevée observée en pratique clinique pour une dose de 85 mg/m^2 d'oxaliplatine.
L'oxaliplatine a été, le plus souvent, administré en association avec du 5-fluorouracile (5-FU) en perfusion continue. Pour le traitement répété toutes les 2 semaines, un schéma avec le 5-fluorouracile (5-FU) en bolus et en perfusion continue a été utilisé.

Populations à risque :
- ***Insuffisants rénaux :*** L'oxaliplatine ne doit pas être administré chez les insuffisants rénaux sévères (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). Chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale, la dose recommandée de l'oxaliplatine est de 85 mg/m^2. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- ***Insuffisants hépatiques :*** Dans une étude de phase I incluant des patients avec divers degrés d'insuffisance hépatique, la fréquence et la sévérité des affections hépatobiliaires sont apparues reliées à la progression de la maladie et aux anomalies initiales de la fonction hépatique. Lors du développement clinique, aucun ajustement de la dose n'a été effectué chez les patients présentant des anomalies des fonctions hépatiques.
- ***Sujets âgés :*** Il n'a pas été observé d'aggravation de la toxicité sévère de l'oxaliplatine utilisé seul ou en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) chez les sujets de plus de 65 ans. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.
- ***Patients pédiatriques :*** Il n'y a pas d'indication justifiant l'utilisation de l'oxaliplatine chez l'enfant. L'efficacité de l'oxaliplatine administré seul chez l'enfant présentant une tumeur solide n'a pas été établie (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :
L'oxaliplatine s'administre en perfusion intraveineuse.
L'administration de l'oxaliplatine ne nécessite pas d'hyperhydratation.
L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose 5 % (50 mg/ml), afin d'obtenir une concentration supérieure ou égale à 0,2 mg/ml, doit être perfusé par voie veineuse centrale ou par voie veineuse périphérique sur une durée de 2 à 6 heures, et toujours préalablement au 5-fluorouracile (5-FU).
En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation :
L'oxaliplatine doit être dilué avant administration. Seule une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) doit être utilisée pour la dilution de la solution à diluer pour perfusion (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS
L'oxaliplatine est contre-indiqué chez les patients :
- ayant un antécédent connu d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition,
- qui allaitent,
- présentant une insuffisance médullaire avant le premier cycle de traitement (neutrophiles < 2 x 10^9/L et/ou plaquettes < 100 x 10^9/L),
- présentant une neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle avant le premier cycle de traitement,
- présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), cf Pharmacocinétique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'utilisation de l'oxaliplatine doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et l'oxaliplatine doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Insuffisants rénaux :
Les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière et la dose doit être ajustée en fonction de la toxicité (cf Pharmacocinétique).
Réactions d'hypersensibilité :
Une surveillance particulière doit être assurée chez les patients ayant des antécédents de manifestations allergiques à d'autres produits contenant du platine. En cas d'apparition de manifestations anaphylactiques, interrompre immédiatement la perfusion et entreprendre un traitement symptomatique approprié. La réadministration d'oxaliplatine chez ces patients est contre-indiquée. Des réactions croisées, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les produits contenant du platine.
En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique local habituel entrepris.
Symptômes neurologiques :
La toxicité neurologique de l'oxaliplatine doit faire l'objet d'une surveillance particulière, notamment en cas d'association avec des médicaments présentant une toxicité neurologique particulière. Un examen neurologique doit être pratiqué avant chaque administration et périodiquement par la suite.
Chez les patients ayant présenté des dysesthésies pharyngolaryngées aiguës (cf Effets indésirables) durant ou dans les heures suivant une perfusion de deux heures, l'administration ultérieure d'oxaliplatine s'effectuera sur une durée de six heures.
Neuropathie périphérique :
En cas de survenue de symptômes neurologiques (paresthésies, dysesthésies), l'adaptation recommandée de la dose d'oxaliplatine doit être effectuée en fonction de la durée et de la sévérité de ces symptômes :
- dans le cas où les symptômes durent plus de 7 jours et sont douloureux, la dose d'oxaliplatine pour le cycle suivant doit être réduite de 85 à 65 mg/m^2 (traitement métastatique) ou à 75 mg/m^2 (traitement adjuvant) ;
- si les paresthésies sans gêne fonctionnelle persistent jusqu'au cycle suivant, la dose d'oxaliplatine doit être réduite de 85 à 65 mg/m^2 (traitement métastatique) ou à 75 mg/m^2 (traitement adjuvant) ;
- si les paresthésies avec gêne fonctionnelle persistent jusqu'au cycle suivant, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu ;
- lorsqu'une amélioration des symptômes est constatée à la suite de l'interruption du traitement par oxaliplatine, sa reprise pourra être envisagée.

Les patients doivent être informés de la possibilité de persistance des symptômes de neuropathies périphériques sensitives après la fin du traitement. Des paresthésies localisées modérées ou des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles sont susceptibles de persister plus de 3 ans après l'arrêt du traitement adjuvant.
Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR) :
Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (ou Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)) ont été rapportés chez des patients traités par oxaliplatine en association avec la chimiothérapie. Le SLPR est rare, réversible, se caractérise par une évolution neurologique rapide, qui peut inclure des crises d'épilepsie, de l'hypertension, des céphalées, des confusions, une cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques (cf Effets indésirables).
L'imagerie cérébrale, préférablement l'imagerie par résonance magnétique (IRM), confirme le diagnostic du SLPR.
Nausée, vomissement, diarrhée, déshydratation et atteintes hématologiques :
La toxicité digestive de l'oxaliplatine, de type nausées et vomissements, justifie un traitement antiémétique prophylactique et/ou curatif (cf Effets indésirables).
Une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des diarrhées et/ou des vomissements sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (5-FU).
Des cas d'ischémie intestinale, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportés avec le traitement par oxaliplatine. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être initiées (cf Effets indésirables).
En cas d'atteinte hématologique (neutrophiles < 1,5 x 10^9/L ou plaquettes < 50 x 10^9/L), retarder l'administration du cycle suivant jusqu'au retour à des valeurs acceptables. Un hémogramme doit être pratiqué avant initiation d'un traitement par l'oxaliplatine ainsi qu'avant chaque nouveau cycle. Les effets myélosuppressifs peuvent s'ajouter à ceux de la chimiothérapie concomitante. Les patients atteints de myélosuppression sévère ont un grand risque de développer des complications infectieuses. Le sepsis, la neutropénie septique et le choc septique (incluant des cas dont l'issue a été fatale) ont été rapportés chez les patients traités par l'oxaliplatine (cf Effets indésirables). Si l'un de ces évènements se produit, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté.
Les patients doivent être informés du risque de survenue de diarrhées/vomissements, de mucites/stomatites et de neutropénie, après l'administration d'oxaliplatine et de 5-fluorouracile (5-FU), et pouvoir contacter en urgence leur médecin traitant afin de bénéficier d'une prise en charge adaptée.
En cas de survenue de mucites/stomatites avec ou sans neutropénie, l'administration suivante sera reportée jusqu'à la récupération des mucites/stomatites à un grade inférieur ou égal à 1 et/ou un taux de neutrophiles $\geqslant$ 1,5 x 10^9/L.
L'oxaliplatine étant associé au 5-fluorouracile (5-FU) (avec ou sans acide folinique (AF)), les toxicités propres au 5-fluorouracile (5-FU) doivent faire l'objet des modifications de doses habituellement recommandées pour ce produit.
La survenue d'une diarrhée de grade 4, d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (neutrophiles < 1 x 10^9/L), de neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique, avec un taux de neutrophiles < 1,0 x 10^9/L, une température isolée > 38,3 °C ou une température > 38 °C persistant pendant plus d'une heure), ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (plaquettes < 50 x 10^9/L) nécessitera, en plus de l'adaptation de la dose de 5-fluorouracile (5-FU), de réduire la dose d'oxaliplatine de 85 à 65 mg/m^2 (traitement métastatique) ou à 75 mg/m^2 (traitement adjuvant).
Troubles respiratoires :
Devant l'apparition de symptômes respiratoires inexpliqués, tels qu'une toux non productive, une dyspnée, des râles crépitants ou des infiltrats pulmonaires radiologiques, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu jusqu'à ce que l'exploration pulmonaire ait éliminé une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (cf Effets indésirables).
Troubles hématologiques :
Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet secondaire qui met en jeu le pronostic vital (fréquence indéterminée). L'oxaliplatine doit être arrêté aux premiers signes évocateurs d'une anémie hémolytique microangiopathique, telles qu'une diminution rapide d'hémoglobine avec une thrombopénie concomitante, une augmentation de la bilirubinémie, de la créatinémie, de l'urée sanguine, ou du LDH. L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible à l'arrêt du traitement et la dialyse est requise.
Des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportées avec le traitement par oxaliplatine. En cas de CIVD, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et un traitement approprié doit être administré (cf Effets indésirables). Les patients présentant des conditions prédisposant à des CIVD telles qu'une infection, un sepsis... doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.
Allongement de l'intervalle QT :
Un allongement de l'intervalle QT peut conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, qui peuvent être fatales (cf Effets indésirables). L'intervalle QT doit être étroitement et régulièrement surveillé avant et après administration d'oxaliplatine. Les patients ayant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QT, ceux qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, et ceux qui présentent des troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.
Rhabdomyolyse :
Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez les patients traités avec l'oxaliplatine, incluant des cas d'issue fatale. Le traitement par oxaliplatine doit être interrompu en cas de douleur ou gonflement musculaire, associé à une faiblesse, de la fièvre ou des urines foncées. Des mesures appropriées doivent être prises si le diagnostic de rhabdomyolyse est confirmé. Une surveillance particulière est recommandée si des médicaments susceptibles d'être associés à la survenue de rhabdomyolyse sont administrés de façon concomitante à l'oxaliplatine (cf Interactions, Effets indésirables).
Ulcère gastro-intestinal/Hémorragie et perforation d'ulcère gastro-intestinal :
Le traitement par oxaliplatine peut provoquer un ulcère gastro-intestinal et de possibles complications telles qu'une hémorragie et une perforation d'ulcère gastro-intestinal, qui peuvent être fatals. En cas d'ulcère gastro-intestinal, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises (cf Effets indésirables).
Troubles hépatiques :
En cas de résultats anormaux des tests de la fonction hépatique ou d'une hypertension portale qui ne résultent manifestement pas de métastases hépatiques, la possibilité de très rares cas de troubles vasculaires hépatiques induits par le produit devra être prise en compte.
Grossesse :
Pour l'utilisation chez la femme enceinte, se reporter à la rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement.
Fertilité :
Des effets génotoxiques ont été observés avec l'oxaliplatine lors d'études précliniques. Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités avec l'oxaliplatine de ne pas procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement ainsi que de demander conseil pour une conservation de sperme préalablement au traitement, l'oxaliplatine pouvant entraîner une infertilité irréversible.
Les femmes ne doivent pas être enceintes durant le traitement par l'oxaliplatine et doivent utiliser une méthode de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Autres mises en garde :
Une hémorragie péritonéale peut survenir quand l'oxaliplatine est administré par voie intrapéritonéale (voie d'administration hors AMM).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Chez des patients ayant reçu une dose unique de 85 mg/m^2 d'oxaliplatine immédiatement avant l'administration de 5-fluorouracile (5-FU), aucune modification du niveau d'exposition au 5-fluorouracile (5-FU) n'a été observée.
In vitro, aucun déplacement significatif de la fixation aux protéines plasmatiques de l'oxaliplatine n'a été observé avec les produits suivants : érythromycine, salicylés, granisétron, paclitaxel, valproate de sodium.
La prudence est requise lorsque le traitement par oxaliplatine est coadministré avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. En cas d'association avec de tels médicaments, l'intervalle QT doit être étroitement surveillé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est requise lorsque le traitement par oxaliplatine est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments susceptibles d'être associés à la survenue de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Aucune information sur la sécurité d'emploi de l'oxaliplatine n'est à ce jour disponible chez la femme enceinte. Une toxicité sur la reproduction a été observée lors d'études effectuées chez l'animal. En conséquence, l'oxaliplatine est déconseillé durant la grossesse et chez la femme en âge de procréer ne prenant pas de mesures contraceptives.
L'administration de l'oxaliplatine ne doit être envisagée qu'après avoir précisément informé la patiente du risque pour le fœtus et avec son consentement.
Des mesures contraceptives appropriées doivent être prises en cours de traitement et poursuivies après la fin du traitement, pendant 4 mois pour les femmes.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié. L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement par l'oxaliplatine.
FERTILITÉ :
L'oxaliplatine pourrait avoir un effet négatif sur la fertilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison des effets génotoxiques potentiels de l'oxaliplatine, des mesures contraceptives appropriées doivent être prises en cours de traitement et poursuivies après la fin du traitement, pendant 4 mois pour les femmes et 6 mois pour les hommes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, le traitement par l'oxaliplatine entraînant une augmentation du risque d'étourdissements, de nausées et de vomissements, et d'autres symptômes neurologiques affectant la démarche et l'équilibre, pourrait influer de façon mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Troubles visuels, notamment perte passagère de la vision (réversible à l'arrêt du traitement) pouvant avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, les patients doivent être prévenus de ces possibles effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les événements indésirables les plus fréquents lors de l'association d'oxaliplatine avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) sont gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements et mucites), hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et neurologiques (neuropathie périphérique sensitive aiguë et dose-cumulative). Globalement, ces événements indésirables ont été plus fréquents et sévères avec oxaliplatine en association avec 5-FU/AF qu'avec 5-FU/AF seul.

Les fréquences présentées dans le tableau ci-dessous sont issues des études cliniques dans le traitement métastatique et le traitement adjuvant (ayant inclus respectivement 416 et 1108 patients dans le bras oxaliplatine + 5-FU/AF) et de l'expérience depuis la mise sur le marché.

Liste récapitulative des effets indésirables :

Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été définies en utilisant les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

De plus amples informations sont données après le tableau.

Système classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
*Infections et infestations **	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Rhinites, infection des voies respiratoires supérieures, sepsis neutropénique
Peu fréquent	Sepsis[a]
*Affections hématologiques et du système lymphatique **	
Très fréquent	Anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile
Rare	Thrombopénie immunoallergique, anémie hémolytique
*Affections du système immunitaire **	
Très fréquent	Allergie/réactions allergiques[1]
*Troubles du métabolisme et de la nutrition **	
Très fréquent	Anorexie, hyperglycémie, hypokaliémie, hypernatrémie
Fréquent	Déshydratation, hypocalcémie
Peu fréquent	Acidose métabolique
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, insomnie
Peu fréquent	Nervosité
*Affections du système nerveux **	
Très fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, troubles sensitifs, altération du goût, céphalées
Fréquent	Étourdissements, névrite motrice, méningisme
Rare	Dysarthrie, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite, troubles visuels
Rare	Baisse transitoire de l'acuité visuelle, troubles du champ visuel, névrite optique, perte passagère de la vision, réversible à l'arrêt du traitement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Ototoxicité
Rare	Surdité
Affections vasculaires	
Fréquent	Hémorragies, bouffées vasomotrices, thrombophlébite profonde, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux, épistaxis
Fréquent	Hoquet, embolie pulmonaire
Rare	Pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale, fibrose pulmonaire **
*Affections gastro-intestinales **	
Très fréquent	Nausées, diarrhées, vomissements, stomatites/mucites, douleurs abdominales, constipation
Fréquent	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorragies gastro-intestinales, rectorragies
Peu fréquent	Iléus, obstruction intestinale
Rare	Colites incluant des diarrhées à *Clostridium difficile*, pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Troubles cutanés, alopécie
Fréquent	Exfoliation cutanée (c'est-à-dire syndrome main-pied), rash érythémateux, rash, hypersudation, troubles des phanères
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs dorsales
Fréquent	Arthralgies, douleurs osseuses
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie, dysurie, mictions fréquentes et anormales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, fièvre[2], asthénie, douleur, réaction au site d'injection[3]
Investigations	
Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques, élévation des phosphatases alcalines, élévation de la bilirubine, élévation de la LDH, prise de poids (traitement adjuvant)
Fréquent	Élévation de la créatinine, perte de poids (traitement métastatique)

* Voir rubrique détaillée ci-dessous.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

a) Neutropénies septiques fréquentes, incluant des cas dont l'issue a été fatale.

(1) Réactions allergiques/allergies très fréquentes survenant principalement pendant la perfusion, parfois fatales (réactions allergiques fréquentes telles que éruption cutanée en particulier urticaire, conjonctivite, rhinite). Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes fréquentes incluant bronchospasme, angiœdème, hypotension, sensation de douleur thoracique et choc anaphylactique). L'hypersensibilité retardée a également été rapportée avec l'oxaliplatine et survient des heures voire des jours après la perfusion.

(2) Fièvres très fréquentes, soit d'origine infectieuse (avec ou sans neutropénie fébrile), soit isolées d'origine immunologique.

(3) Réaction au site d'injection incluant douleur locale, rougeur, gonflement et thrombose. L'extravasation peut également provoquer une douleur locale ainsi qu'une inflammation, pouvant être sévère et entraîner des complications incluant une nécrose, particulièrement lorsque l'oxaliplatine est perfusé par voie veineuse périphérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	82,2	3	< 1
Neutropénie	71,4	28	14
Thrombopénie	71,6	4	< 1
Neutropénie fébrile	5,0	3,6	1,4
	Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	75,6	0,7	0,1
Neutropénie	78,9	28,8	12,3
Thrombopénie	77,4	1,5	0,2
Neutropénie fébrile	0,7	0,7	0,0

Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), incluant des cas d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : syndrome hémolytique urémique, pancytopénie auto-immune.

Infections et infestations :

Incidence par patient (%)

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique Tous grades	Traitement adjuvant Tous grades
Sepsis (incluant sepsis neutropénique)	1,5	1,7

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : Choc septique, incluant des cas dont l'issue a été fatale.

Affections du système immunitaire :

Incidence des réactions allergiques par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réactions allergiques/allergies	9,1	1	< 1
	Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réactions allergiques/allergies	10,3	2,3	0,6

Affection du système nerveux :

La toxicité limitante de l'oxaliplatine est neurologique. Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique sensitive caractérisée par des dysesthésies et/ou des paresthésies des extrémités accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchées par le froid. Ces symptômes apparaissent jusque chez 95 % des patients traités. La durée de ces symptômes, généralement régressifs entre les cycles de traitement, s'accroît avec la répétition de ceux-ci.

La survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle nécessite, selon la durée des symptômes, l'ajustement de la dose, voire l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cette gêne fonctionnelle, qui comprend des difficultés lors de l'exécution de gestes précis, est une conséquence possible de l'atteinte sensitive. Le risque de survenue de symptômes persistants pour une dose cumulée de 850 mg/m² (soit 10 cycles) est d'environ 10 % et de 20 % pour une dose cumulée de 1020 mg/m² (soit 12 cycles).

Dans la majorité des cas, les signes neurologiques et la symptomatologie s'améliorent ou se résolvent totalement à l'arrêt du traitement.

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon, 6 mois après l'arrêt du traitement, 87 % des patients n'ont plus de symptômes ou que des symptômes modérés. Après plus de 3 ans de suivi, environ 3 % des patients présentent soit des paresthésies persistantes localisées d'intensité modérée (2,3 %), soit des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles (0,5 %).

Des manifestations neurosensorielles aiguës ont été rapportées (cf Sécurité préclinique). Elles débutent dans les heures suivant l'administration et surviennent souvent lors d'une exposition au froid. Elles se caractérisent habituellement par des paresthésies transitoires, des dysesthésies ou hypoesthésies. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée survient chez 1 % - 2 % des patients et se caractérise par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée/sensation d'étouffement sans signe objectif de détresse respiratoire (sans cyanose, ni hypoxie) ou par des laryngospasmes ou des bronchospasmes (sans stridor ou sifflement).

Bien que des antihistaminiques et des bronchodilatateurs aient été administrés dans ces situations, cette symptomatologie est rapidement réversible, même en l'absence de tout traitement. L'allongement de la durée de la perfusion dans les cycles suivants favorise la diminution de l'incidence de ce syndrome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Occasionnellement d'autres symptômes ont pu être observés : contracture de la mâchoire, spasmes musculaires, contractions musculaires involontaires, myoclonies, trouble de la coordination, démarche anormale, ataxie, trouble de l'équilibre, constriction de la gorge ou de la poitrine, oppression, gêne, douleur. De plus, des atteintes des nerfs crâniens peuvent être associées ou survenir isolément telles que ptose des paupières, diplopie, aphonie, dysphonie, enrouement parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, dysesthésie linguale ou une dysarthrie parfois décrite comme une aphasie, une névralgie du trijumeau, douleur faciale, oculaire, diminution de l'acuité visuelle, troubles du champ visuel.

D'autres symptômes neurologiques, comme une dysarthrie, la disparition des réflexes ostéotendineux et un signe de Lhermitte, ont été rapportés lors de traitement par oxaliplatine. Des cas isolés de névrites optiques ont été rapportés.

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : convulsion.

Troubles cardiaques :

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, qui peut mener à une arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, qui peuvent être fatales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : laryngospasme.

Affections gastro-intestinales :

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Nausées	69,9	8	< 1
Diarrhées	60,8	9	2
Vomissements	49,0	6	1
Mucites/stomatites	39,9	4	< 1
	Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Nausées	73,7	4,8	0,3
Diarrhées	56,3	8,3	2,5
Vomissements	47,2	5,3	0,5
Mucites/stomatites	42,1	2,8	0,1

Un traitement préventif et/ou curatif avec des agents antiémétiques puissants est indiqué.

Une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des diarrhées et/ou des vomissements sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (5-FU) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

- Ischémie intestinale, incluant des cas d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ulcère gastro-intestinal et perforation d'ulcère gastro-intestinal, qui peuvent être fatals (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :

Très rare (< 1/10 000) : syndrome d'obstruction sinusoïdale du foie, également connu sous le nom de maladie veino-occlusive hépatique, ou anomalies histologiques en rapport avec ce type de syndrome, incluant péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose périsinusoïdale. Les manifestations cliniques peuvent se traduire par une hypertension portale et/ou une augmentation des transaminases.

Troubles musculaires et des tissus conjonctifs :

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : rhabdomyolyse, incluant des cas d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :

Très rare (< 1/10 000) : nécrose tubulaire aiguë, néphrite interstitielle aiguë et insuffisance rénale aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée : vascularite d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Il n'y a pas d'antidote connu à l'oxaliplatine. En cas de surdosage, une exacerbation des effets indésirables peut être attendue.

Prise en charge :

Une surveillance hématologique doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique des autres toxicités.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antinéoplasiques, composés à base de platine (code ATC : L01XA03).

Mécanisme d'action :

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique, appartenant à une nouvelle classe de platine dans laquelle l'atome de platine est complexé avec un 1,2-diaminocyclohexane ("DACH") et un groupe oxalate. L'oxaliplatine est un énantiomère unique, le (SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-k*N*,k*N*'] [ethanedioato(2-)-kO¹,kO²] platine. L'oxaliplatine présente un large spectre d'activité cytotoxique *in vitro* et antitumoral *in vivo* dans divers systèmes de modèles tumoraux y compris des modèles de cancer colorectal de l'homme.

L'oxaliplatine s'est aussi montré efficace, *in vitro* et *in vivo*, dans différentes lignées résistant au cisplatine.

Une action cytotoxique synergique avec le 5-fluorouracile (5-FU) a été mise en évidence *in vitro* et *in vivo*.

Les études sur le mécanisme d'action, bien que celui-ci ne soit pas totalement élucidé, montrent que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts intra et inter-brins entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN, cause de l'activité cytotoxique et antitumorale.

Efficacité et sécurité clinique :

Chez les patients avec un cancer colorectal métastatique, l'efficacité d'oxaliplatine (85 mg/m² répété toutes les deux semaines) en association avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) a été rapportée dans trois études cliniques :

- en traitement de 1re ligne, dans l'étude de phase III EFC2962, comparative, en 2 bras, 420 patients étaient randomisés entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2, n = 210) et l'association oxaliplatine/5-FU/AF (FOLFOX4, n = 210) ;
- chez les patients prétraités, dans l'étude de phase III EFC4584, comparative, en 3 bras, 821 patients, réfractaires à l'association irinotécan (CPT-11) + 5-FU/AF, étaient randomisés entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2, n = 275), l'oxaliplatine en monothérapie (n = 275) et l'association oxaliplatine avec 5-FU/AF (FOLFOX4, n = 271) ;
- enfin, dans l'étude non contrôlée de phase II EFC2964, les patients, réfractaires au 5-FU/AF seul, étaient traités par l'association oxaliplatine/5-FU/AF (FOLFOX4, n = 57).

Les deux études cliniques randomisées, EFC2962 en 1re ligne et EFC4584 chez les patients prétraités, ont démontré un taux de réponse significativement supérieur et une prolongation de la survie sans progression (PFS)/temps jusqu'à progression (TTP) comparé au traitement 5-FU/AF seul.

Dans l'étude EFC4584 réalisée chez des patients prétraités réfractaires, la différence de la médiane de survie globale (SG) n'a pas été statistiquement significative entre l'association oxaliplatine et 5-FU/AF.

Taux de réponse sous FOLFOX4 versus LV5FU2

Taux de réponse, % (IC 95 %) Revue radiologique indépendante Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine seul
Traitement en 1re ligne EFC2962 Évaluation de la réponse toutes les 8 semaines	22 (16-27)	49 (42-56)	NA
	P = 0,0001		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 associé au 5-FU/acide folinique) Évaluation de la réponse toutes les 6 semaines	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	P < 0,0001		

Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/acide folinique) Évaluation de la réponse toutes les 12 semaines	NA	23 (13-36)	NA

NA : non applicable.

Médiane de survie sans progression (PFS)/médiane de temps jusqu'à progression (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Médiane de PFS/TTP, mois (IC 95 %) Revue radiologique indépendante Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine seul
Traitement en 1re ligne EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA
	Log-rank P = 0,0003		
Patients prétraités EFC4584 (TTP) (réfractaires au CPT-11 associé au 5-FU/acide folinique)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P < 0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/acide folinique)	NA	5,1 (3,1-5,7)	NA

NA : non applicable.

Médiane de survie globale (SG) sous FOLFOX4 versus LV5FU2

Médiane de survie globale, mois (IC 95 %) Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine seul
Traitement en 1re ligne EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA
	Log-rank P = 0,12		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 associé au 5-FU/acide folinique)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Log-rank P = 0,09		
Patients prétraités EFC2964	NA	10,8 (9,3-12,8)	NA

NA : non applicable.

Chez les patients prétraités (EFC4584) initialement symptomatiques, une amélioration significative des symptômes liés à la maladie a été constatée chez une proportion plus élevée de patients traités par oxaliplatine/5-FU/AF par rapport à ceux traités par 5-FU/AF seul (27,7 % *versus* 14,6 %, p ⩽ 0,0033).

Chez les patients non prétraités (EFC2962), il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie entre les deux groupes de traitement.

Cependant, les scores de qualité de vie étaient généralement meilleurs dans le groupe contrôle concernant l'état de santé globale et la douleur et moins bons dans le groupe oxaliplatine pour les nausées/vomissements.

Dans le cadre du traitement adjuvant, l'étude clinique MOSAIC de phase III EFC3313, comparative, 2246 patients étaient randomisés (899 stade II/B2 de Dukes et 1347 stade III/C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale du cancer du côlon entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2, n = 1123, stade B2/C = 448/675) et l'association oxaliplatine avec le 5-FU/AF (FOLFOX4, n = 1123 (stade B2/C = 451/672)).

EFC3313 - Survie sans maladie à 3 ans (analyse en ITT)* sur la population globale

Bras de traitement	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survie sans maladie à 3 ans (IC 95 %)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,76 (0,64-0,89)	
Test log rank stratifié	P = 0,0008	

* Suivi médian à 44,2 mois (tous les patients suivis au moins 3 ans).

L'étude a démontré un avantage significatif global en survie sans maladie à 3 ans avec oxaliplatine en association avec 5-FU/AF (FOLFOX4) par rapport au 5-FU/AF seul (LV5FU2).

EFC3313 - Survie sans maladie à 3 ans (analyse en ITT)* selon les stades de la maladie

Stade du patient	Stade II (B2 de Dukes)		Stade III (C de Dukes)	
Bras de traitement	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survie sans maladie à 3 ans (IC 95 %)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log rank stratifié	P = 0,151		P = 0,002	

* Suivi médian à 44,2 mois (tous les patients suivis au moins 3 ans).

Survie globale (analyse en ITT) :

Au moment de l'analyse de la survie sans maladie à 3 ans, critère principal de l'étude MOSAIC, 85,1 % des patients étaient toujours vivants dans le bras FOLFOX4 *versus* 83,8 % dans le bras LV5FU2. Cela se traduit par une réduction globale du risque de mortalité de 10 % en faveur du FOLFOX4 sans atteindre la significativité statistique (*hazard ratio* = 0,90).

Les chiffres sont de 92,2 % *versus* 92,4 % dans le sous-groupe du stade II (B2 de Dukes) [*hazard ratio* = 1,01] et de 80,4 % *versus* 78,1 % dans le sous-groupe du stade III (C de Dukes) [*hazard ratio* = 0,87] respectivement pour FOLFOX4 et LV5-FU2.

Population pédiatrique :

L'oxaliplatine administré seul a été évalué chez l'enfant dans 2 études de phase I (69 patients) et 2 études de phase II (166 patients). Un total de 235 patients pédiatriques (âgés de 7 mois à 22 ans) présentant des tumeurs solides ont été traités. L'efficacité de l'oxaliplatine administré seul dans la population traitée n'a pas été établie. Le recrutement de ces 2 études de phase II a été arrêté en raison de l'absence de réponse de la tumeur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

Les propriétés pharmacocinétiques des différents métabolites actifs n'ont pas été déterminées. Les paramètres pharmacocinétiques du platine ultrafiltré, c'est-à-dire de l'ensemble des formes de platine non conjugué, actif et inactif, après perfusion de deux heures de 130 mg/m² d'oxaliplatine répétée toutes les 3 semaines pendant 1 à 5 cycles et de 85 mg/m² d'oxaliplatine répétée toutes les 2 semaines pendant 1 à 3 cycles, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Résumé des paramètres pharmacocinétiques du platine ultrafiltré estimé en ultrafiltrat après l'administration de doses multiples de 85 mg/m² d'oxaliplatine répétées toutes les 2 semaines ou de 130 mg/m² d'oxaliplatine répétées toutes les 3 semaines :

Dose	Cmax (µg/ml)	AUC_{0-48} (µg.h/ml)	AUC (µg.h/ml)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$t_{1/2}\gamma$ (h)	Vss (l)	CL (l/h)
85 mg/m²								
Moyenne	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Moyenne	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19	261	3,07

Valeurs moyennes AUC_{0-48}, et Cmax calculées sur le cycle 3 (85 mg/m²) ou sur le cycle 5 (130 mg/m²).

Valeurs moyennes AUC, V_{ss}, et CL calculées sur le cycle 1.

Valeurs C_{max}, AUC, AUC_{0-48}, V_{ss} et CL calculées par une analyse non compartimentale.

$t_{1/2}\alpha$, $t_{1/2}\beta$ et $t_{1/2}\gamma$: calculés par une analyse compartimentale (cycles 1-3 combinés).

Au terme d'une perfusion de 2 h, 15 % du platine administré sont retrouvés dans la circulation systémique, les 85 % restants étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines. La fixation irréversible aux hématies et dans le plasma est à l'origine, dans ces milieux, de demi-vies proches du temps de renouvellement naturel des hématies et de l'albumine sérique. Aucune accumulation du platine n'a été observée dans le plasma ultrafiltré après la perfusion de 85 mg/m² toutes les 2 semaines ou de 130 mg/m² toutes les 3 semaines et un état d'équilibre a été atteint au cycle 1 dans ce milieu ; la variabilité inter et intra-individuelle est, en général, faible.

Biotransformation :

In vitro, les métabolites résultent d'une dégradation non enzymatique et aucune biotransformation du cycle diaminocyclohexane (DACH) médiée par le cytochrome P450 n'a été mise en évidence.

L'oxaliplatine est fortement métabolisé chez l'homme ; la substance active intacte n'est pas détectable dans le plasma ultrafiltré à la fin d'une perfusion de 2 h. Plusieurs métabolites cytotoxiques comprenant les formes monochloro-, dichloro- et diaquo-DACH platine et, à des temps plus tardifs, un nombre de métabolites inactivés ont été identifiés dans la circulation systémique.

Élimination :

Le platine est éliminé principalement dans les urines, la clairance étant prédominante dans les 48 heures suivant l'administration.

Au 5e jour, environ 54 % de la dose sont retrouvés dans les urines et moins de 3 % dans les fèces.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Une diminution significative de la clairance de 17,6 ± 2,18 l/h à 9,95 ± 1,91 l/h chez les insuffisants rénaux a été observée avec une diminution statistiquement significative du volume de distribution de 330 ± 40,9 à 241 ± 36,1 l. L'effet d'une insuffisance rénale sévère sur la clairance du platine n'a pas été bien étudié.

L'effet de l'insuffisance rénale sur la biodisponibilité de l'oxaliplatine a été étudié chez des patients ayant des degrés variables d'insuffisance rénale. L'oxaliplatine a été administré à une dose de 85 mg/m² dans le groupe témoin ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min, n = 12) et chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine = 50 à 80 ml/min, n = 13) et modérée (clairance de la créatinine = 30 à 49 ml/min, n = 11) et à une dose de 65 mg/m² chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min, n = 5).

L'exposition médiane était de 9, 4, 6, et 3 cycles, respectivement, et les données pharmacocinétiques au cycle 1 ont été obtenues dans les groupes 11, 13, 10 et 4 patients respectivement.

Il y a eu une augmentation dans l'ultrafiltrat plasmatique (PUF) de platine de l'Aire Sous la Courbe (ASC), ASC/dose et une diminution de la CL et du V_{ss} total et rénal avec l'augmentation de l'insuffisance rénale en particulier dans le (petit) groupe de patients présentant une insuffisance rénale sévère : estimation ponctuelle (90 % CI) des estimations moyennes des ratios par la fonction rénale *versus* une fonction rénale normale à l'AUC/dose étaient de 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) et 4,81 (3,49, 6,64) pour les patients souffrant respectivement d'une insuffisance rénale légère à modérée et d'une insuffisance rénale sévère.

L'élimination de l'oxaliplatine est significativement corrélée à la clairance de la créatinine. La CL totale du PUF du platine a été respectivement de 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) et 0,21 (0,15, 0,29) et pour les V_{ss} respectivement 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) et 0,27 (0,20, 0,36) pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère respectivement.

La clairance corporelle totale du PUF du platine a donc été réduite respectivement de 26 % chez les patients avec insuffisance légère, de 57 % pour les patients avec insuffisance rénale modérée et 79 % en cas d'insuffisance rénale sévère et ceci comparé aux patients ayant une fonction normale.

La clairance rénale du PUF du platine a été réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère de 30 %, de 65 % chez les insuffisants rénaux modérés et de 84 % en cas d'insuffisance rénale sévère et ceci comparé aux patients ayant une fonction normale.

Il y a eu une augmentation de la demi-vie bêta du PUF du platine avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale principalement dans le groupe insuffisance rénale sévère. Malgré le petit nombre de patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, ces données doivent être prises en compte lors de la prescription d'oxaliplatine chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les organes cibles identifiés dans les espèces utilisées en préclinique (souris, rat, chien et/ou singe) dans des études à dose unique et à doses répétées comprenaient la moelle osseuse, l'appareil digestif, les reins, les testicules, le système nerveux et le cœur. Les toxicités sur les organes cibles chez l'animal sont similaires à celles observées avec les autres médicaments à base de platines et les autres cytotoxiques, qui interagissent avec l'ADN, utilisés dans le traitement des cancers chez l'homme, sauf au niveau du cœur. Les effets sur le cœur, comprenant des anomalies électrophysiologiques avec une fibrillation ventriculaire létale, n'ont été observés que chez le chien. La cardiotoxicité est considérée comme spécifique au chien non seulement car elle n'a été observée que chez le chien, mais également parce que les doses similaires aux doses létales chez le chien (150 mg/m²) ont été bien tolérées chez l'homme. Les études précliniques effectuées sur des neurones sensitifs de rats suggèrent que les symptômes neurosensoriels aigus dus à l'oxaliplatine pourraient être reliés à une interaction avec les canaux Na^+ voltages-dépendants.

L'oxaliplatine est mutagène et clastogène sur des cellules de mammifère et a montré une toxicité embryo-fœtale chez le rat. Bien qu'aucune étude du pouvoir carcinogène n'ait été réalisée, l'oxaliplatine est considéré comme étant probablement carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le médicament dilué ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la même poche ou la même tubulure de perfusion. Selon les instructions pour l'utilisation décrites dans la rubrique Modalités manipulation/élimination, l'oxaliplatine peut être coadministré avec de l'acide folinique via une tubulure de perfusion en Y.

- **Ne pas** mélanger à des médicaments ou à des solutions alcalines, en particulier le 5-fluorouracile, les préparations d'acide folinique contenant du trométamol en tant qu'excipient et les sels de trométamol d'autres médicaments. Les solutions et médicaments alcalins altèrent de façon défavorable la stabilité de l'oxaliplatine (cf Modalités manipulation/élimination).
- **Ne pas** diluer l'oxaliplatine avec des solutions salines ou d'autres solutions contenant des ions chlorure (incluant les chlorures de calcium, potassium ou sodium).
- **Ne pas** mélanger à d'autres médicaments dans la même poche ou la même tubulure de perfusion (cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant l'administration simultanée avec l'acide folinique).
- **Ne pas** utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Après dilution dans du glucose à 5 % (50 mg/ml), la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 48 heures entre + 2 °C et + 8 °C, ou 24 heures à + 25 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comme pour tout agent potentiellement toxique, l'oxaliplatine doit être manipulé et préparé avec précaution.

Instructions concernant la manipulation :

La manipulation de ce cytotoxique par un professionnel de santé nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement.

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant l'intégrité du médicament, la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui les manipule, conformément à la conduite hospitalière. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local.

Le personnel doit disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.

Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution.

Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques.

Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet (voir rubrique « Élimination des déchets » ci-après).

En cas de contact cutané avec la solution ou la solution à perfuser, éliminer immédiatement et soigneusement le produit à l'eau.

En cas de contact d'une muqueuse avec la poudre, la solution reconstituée ou la solution à perfuser, éliminer immédiatement et soigneusement le produit à l'eau.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 nº 98/18 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

Précautions particulières d'administration :

- **Ne jamais** employer de matériel d'injection contenant de l'aluminium.
- **Ne jamais** administrer non dilué.
- Seule une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) doit être utilisée pour la dilution. **Ne pas** diluer pour la perfusion avec des solutions contenant du chlorure ou du chlorure de sodium.
- **Ne jamais** mélanger avec d'autres médicaments dans la même poche de perfusion ou administrer simultanément par la même ligne de perfusion.
- **Ne pas** mélanger à des médicaments ou à des solutions alcalines, en particulier le 5-fluorouracile (5-FU), les préparations d'acide folinique (AF) contenant du trométamol en tant qu'excipient et les sels de trométamol d'autres substances actives. Les solutions et médicaments alcalins altèrent de façon défavorable la stabilité de l'oxaliplatine.

Instructions pour l'utilisation avec l'acide folinique (AF) (tel que le folinate disodique ou le folinate de calcium) :

Une perfusion intraveineuse d'oxaliplatine à 85 mg/m² dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) est administrée en même temps qu'une perfusion IV d'acide folinique dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml), pendant 2 à 6 heures, en utilisant une tubulure de perfusion en Y placée juste avant le site d'injection.

Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion. L'acide folinique (AF) ne doit pas contenir du trométamol en tant qu'excipient et doit seulement être dilué dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) isotonique, jamais dans des solutions alcalines ou des solutions contenant du chlorure ou du chlorure de sodium.

Instructions pour l'utilisation avec du 5-fluorouracile (5-FU) :

L'oxaliplatine devra toujours être administré avant les fluoropyrimidines, c'est-à-dire le 5-fluorouracile (5-FU).

Après l'administration d'oxaliplatine, rincer la tubulure et administrer ensuite le 5-fluorouracile (5-FU).

Pour une information supplémentaire sur les médicaments associés à l'oxaliplatine, voir le RCP du fabricant correspondant.

Solution à diluer pour perfusion :

Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule peuvent être utilisées.

Le médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution à diluer non utilisée doit être éliminée (voir rubrique « Élimination des déchets » ci-après).

Dilution pour perfusion intraveineuse :

Retirer la quantité nécessaire de la solution à diluer à partir du flacon et ensuite diluer avec 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une

concentration d'oxaliplatine comprise entre 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml. L'intervalle de concentration pour lequel la stabilité physicochimique de l'oxaliplatine a été démontrée se situe entre 0,2 mg/ml et 2 mg/ml.
Administrer par perfusion intraveineuse.
Après dilution dans une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml), la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C et pendant 24 heures à + 25 °C.
D'un point de vue microbiologique, la préparation pour perfusion doit être utilisée immédiatement.
En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.
Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule doivent être utilisées.
Le médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution non utilisée doit être éliminée (voir rubrique « Élimination des déchets » ci-après).
Ne jamais utiliser de solution contenant du chlorure ou du chlorure de sodium ni pour la reconstitution ni pour la dilution.
La compatibilité de la solution pour perfusion d'oxaliplatine a été testée avec des sets d'administration types à base de PVC.
Perfusion :
L'administration de l'oxaliplatine ne nécessite pas de préhydratation.
L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une concentration supérieure ou égale à 0,2 mg/ml doit être perfusé soit par voie veineuse périphérique, soit par voie veineuse centrale sur une durée de 2 à 6 heures.
Lorsque l'oxaliplatine est administré avec du 5-fluorouracile (5-FU), la perfusion d'oxaliplatine doit précéder celle du 5-fluorouracile (5-FU).
Élimination des déchets :
Tout produit non utilisé ainsi que le matériel utilisé pour la reconstitution, la dilution et l'administration doivent être détruits conformément aux procédures classiques hospitalières relatives aux agents cytotoxiques suivant les dispositions législatives en vigueur sur l'élimination des déchets toxiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400956598380 (2004, RCP rév 23.12.16) 10 ml.
3400956598441 (2004, RCP rév 23.12.16) 20 ml.
3400956956043 (2004, RCP rév 23.12.16) 40 ml.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec une prise en charge à 100 % (flacons de 10 ml et 20 ml). Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ELUDRIL ® collutoire

chlorhexidine, tétracaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collutoire (liquide clair et incolore) : 55 ml en flacon (aluminium) pressurisé, avec embout buccal.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) digluconate	50 mg
Tétracaïne (DCI) chlorhydrate	15 mg

Excipients : alcool, macrogol 300, saccharine sodique, composition aromatique IFF26L226 (alcoolat de citron, vanilline, huiles essentielles de menthe poivrée et d'eucalyptus, lévomenthol, citral), acide phosphorique concentré, eau purifiée. *Gaz propulseur :* azote.
Excipient à effet notoire : alcool.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint antibactérien et antalgique des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx (mal de gorge peu intense et sans fièvre, aphtes et petites plaies de la bouche).
NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.
Eludril collutoire est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 à 6 pulvérisations par 24 heures.
Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie buccale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux ou à la chlorhexidine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Possibilité de fausse-route par anesthésie du carrefour oropharyngé :
- Ne pas utiliser ce médicament avant les repas ou avant la prise de boisson.

Un traitement répété ou prolongé au niveau de la muqueuse peut exposer aux risques d'effets systémiques toxiques des anesthésiques de contact (atteinte du système nerveux central avec convulsions, dépression du système cardiovasculaire).
L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours, d'autant que celui-ci pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir devra être réévaluée.
Une coloration de la langue, des dents et du silicate ou du composite de restauration peut également se produire (non permanente) et peut être en général évitée par un brossage quotidien avec un dentifrice classique ou, dans le cas de prothèses dentaires, par un nettoyage avec un nettoyant conventionnel de prothèse (cf Effets indésirables).
Ce médicament contient 6,72 % (vol) d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 133 mg par dose, ce qui équivaut à 3,4 ml de bière, 1,4 ml de vin, par dose. L'utilisation est dangereuse chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter, compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), notamment avec les dérivés anioniques tels que le laurylsulfate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la chlorhexidine et de la tétracaïne chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (dans les conditions normales d'utilisation) sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Eludril collutoire pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la chlorhexidine et la tétracaïne sont excrétées dans le lait maternel.
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
L'utilisation d'Eludril collutoire est à éviter en cas d'allaitement.
FERTILITÉ :
La chlorhexidine n'a pas d'effet sur la fertilité.
Il n'existe pas de données concernant l'effet de la tétracaïne sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Eludril collutoire n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système nerveux :
Fréquence indéterminée :
- Réactions allergiques aux antiseptiques locaux ou aux anesthésiques locaux (chlorhexidine, tétracaïne). Celles-ci peuvent inclure : choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquence indéterminée :
- Anesthésie passagère de la langue et du pharynx pouvant entraîner des fausses-routes avec un risque d'étouffement (tétracaïne) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
Fréquence indéterminée :
- Coloration brune de la langue, des dents et du silicate ou du composite de restauration, réversible après arrêt du traitement (chorhexidine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les effets mentionnés ci-dessous ne sont pas attendus dans les conditions normales d'utilisation.
En cas de surdosage important (très grandes quantités), les troubles suivants peuvent être observés :
- Avec la chlorhexidine : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), irritation locale (gorge, œsophage).
- Avec la tétracaïne : comme pour tous les anesthésiques locaux, possibilité de troubles neurologiques (nervosité, trouble visuel, convulsions...), cardiovasculaire (hypotension, bradycardie, arythmie ventriculaire) et méthémoglobinémie en cas de surconsommation.

Traitement :
Initier un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiseptique local/anesthésique local. Code ATC : R02A (préparation pour la gorge).
- La chlorhexidine est efficace sur un large spectre de bactéries végétatives à Gram négatif et à Gram positif, les levures, les champignons dermatophytes et les virus lipophiles. Elle est active sur un large spectre d'agents pathogènes oraux importants et est donc efficace dans le traitement de nombreuses maladies buccales et oropharyngées courantes.
- Le chlorhydrate de tétracaïne est un anesthésique local. Il agit en bloquant de manière réversible la propagation et la conduction de l'influx nerveux le long des axones. La tétracaïne stabilise la membrane nerveuse, ce qui empêche l'augmentation de la perméabilité au sodium nécessaire pour déclencher un potentiel d'action.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chlorhexidine :
Voie orale :
La chlorhexidine est faiblement absorbée. De très faibles concentrations de chlorhexidine circulante sont détectées dans le sang et sont principalement distribuées dans le foie et les reins.
La chlorhexidine subit une biotransformation limitée. Elle est excrétée principalement non métabolisée dans les fèces (99,5 % de la dose ingérée).
Voie buccale :
Lorsqu'elle est utilisée localement, la chlorhexidine est adsorbée sur l'émail dentaire, la dentine, le cément, les muqueuses et les prothèses dentaires avec une désorption lente. La chlorhexidine reste détectable dans la salive pendant 8 à 12 heures.
En raison de sa nature cationique, le digluconate de chlorhexidine se lie fortement à la peau, aux muqueuses et aux autres tissus. Il est donc très faiblement absorbé. Après contact avec les muqueuses, la chlorhexidine est absorbée par les structures organiques, ce qui donne lieu à un effet rémanent local et limite le passage dans la circulation systémique.
Tétracaïne :
La tétracaïne est rapidement absorbée par voie orale et par la muqueuse buccale. La tétracaïne est modérément liée aux protéines plasmatiques (76 %). Elle est métabolisée dans le foie en acide para-aminobenzoïque.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, en administration répétée et tolérance locale, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études d'irritation oculaire et d'irritation cutanée ont démontré que le produit n'était pas irritant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935702647 (1993, RCP rév 22.12.16).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ELUDRIL ® Gé solution pour bain de bouche

chlorhexidine, chlorobutanol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche à 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml : Flacon de 90 ml + godet gradué à 10 ml, 15 ml et 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) digluconate solution ..	0,5 ml
Chlorobutanol (DCI) hémihydraté	0,5 g

Excipients : docusate de sodium, éthanol à 96 %, glycérol, lévomenthol, solution alcoolique d'huile essentielle de menthe, eau purifiée, rouge cochenille A (E 124).
Titre alcoolique : 42,8 % v/v.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et lors de soins post-opératoires en odontostomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Utilisation locale en bain de bouche. Ne pas avaler.
Posologie usuelle : 10 à 15 ml de solution 2 fois par jour (à diluer dans le gobelet doseur en complétant jusqu'au trait supérieur avec de l'eau tiède). Effectuer le bain de bouche jusqu'à épuisement du gobelet doseur.
CTJ : 0,32 € (20 ml) à 0,49 € (30 ml).
Si nécessaire, cette posologie peut être portée à 3 fois par jour, sachant que la dose maximale est de 20 ml (à diluer), 3 fois par jour.
CTJ : 0,97 € (60 ml).
Se brosser les dents avant chaque utilisation et rincer soigneusement la bouche à l'eau avant d'utiliser Eludril Gé, solution pour bain de bouche.
La durée du traitement peut être de 2 semaines dans les inflammations gingivales et les parodontites. La durée de traitement ne pourra être prolongée au-delà de 2 semaines que sur avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la chlorhexidine, au chlorobutanol ou aux autres constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas mettre le produit au contact des yeux et du nez.
Ne pas introduire le produit dans le conduit auditif.
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
Une utilisation prolongée peut exposer à une coloration des dents, des obturations et des prothèses.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de sensibilisation à l'un des composants de la solution.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation de cette solution en bain de bouche. Toutefois, en cas de passage systémique, des manifestations de toxicité neurologique peuvent apparaître. Elles seraient à traiter en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation stomatologique ; anti-infectieux pour traitement oral local (code ATC : A01AB03).
La solution pour bain de bouche Eludril Gé est composée de 2 antiseptiques : le digluconate de chlorhexidine à 0,10 % et le chlorobutanol qui possède également des propriétés légèrement analgésiques.
L'activité antiseptique de la solution pour bain de bouche Eludril Gé a été démontrée in vitro sur des germes pathogènes comme Porphyromonas gingivalis, Acinetobacter actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Capnocytophaga ochracea, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Campylobacter rectus.
Par son activité antiseptique sur certaines bactéries, la solution pour bain de bouche Eludril Gé permet de diminuer l'indice de plaque et, par conséquent, de réduire l'inflammation gingivale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936895744 (2010, RCP rév 12.04.11).
Prix : 1,46 € (flacon).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ELUDRILPERIO ®

chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche à 0,2 % (claire ; rouge) : Flacon de 200 ml avec godet doseur de 10 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) digluconate	200 mg

(sous forme de solution de digluconate de chlorhexidine : 1,065 g)
Excipients : glycérol, propylèneglycol, rouge cochenille A (E124), hydroxystéarate de macrogolglycérol, arôme menthe 14L132, alcool benzylique, acésulfame potassique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivite et/ou parodontites), ainsi que lors de soins pré et postopératoires en odontostomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Utilisation locale en bain de bouche.
Ne pas avaler.

La solution est prête à l'emploi et doit être utilisée pure non diluée.
Se brosser les dents avant chaque utilisation et se rincer soigneusement la bouche avec de l'eau avant d'utiliser EludrilPerio.
Effectuer le bain de bouche avec 10 ml de solution EludrilPerio (à l'aide du godet doseur), deux fois par jour pendant une minute et recracher ensuite. Ne pas se rincer la bouche après avoir effectué le bain de bouche.
CTJ : 0,25 €
La durée de traitement usuelle est de 7 jours. Si les symptômes persistent au delà de 5 jours, la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée par le médecin ou le chirurgien-dentiste.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la chlorhexidine ou à un autre constituant de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas avaler la solution.
Ne pas mettre EludrilPerio au contact des yeux ou de tout tissu autre que la muqueuse buccale. Ne pas l'introduire dans le conduit auditif.
L'utilisation continue pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale, avec un risque de diffusion bactérienne et fongique (candidose).
En cas de persistance des symptômes au delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, l'avis d'un médecin ou d'un chirurgien-dentiste doit être demandé.
Une utilisation prolongée peut exposer à une coloration de la langue, des dents, des prothèses dentaires ou matériaux d'obturation. Cette coloration est réversible et peut être évitée par un brossage quotidien des dents avant l'utilisation du bain de bouche, ou par une solution dentaire pour les prothèses dentaires et matériaux d'obturation.
Ce médicament contient un colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Bien que le taux d'absorption de la chlorhexidine soit très faible dans les conditions normales d'utilisation, le produit est à utiliser avec précaution chez la femme enceinte ou allaitante.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence, en utilisant la convention suivante : très commun ($\geqslant$ 1/10), commun ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu commun ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), non connu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

	Effets indésirables (fréquences non connues)
Affections du système immunitaire	- Choc anaphylactique - Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à l'un des constituants de la solution
Affections du système nerveux	- Dysgueusie : en début de traitement et réversible à l'arrêt du traitement - Sensation de brûlure de la langue : en début de traitement
Affections gastro-intestinales	- Coloration brune de la langue, réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) - Coloration brune des dents, prothèses dentaires ou matériaux d'obturation, réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) - Gonflement des glandes parotides

DC SURDOSAGE
Les effets mentionnés ci-dessous ne sont pas attendus dans les conditions normales d'utilisation.
En cas d'ingestion massive (concentrations très élevées), les troubles suivants peuvent apparaître avec la chlorhexidine : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), irritation locale (gorge, œsophage). Les effets systémiques sont rares puisque la chlorhexidine est peu absorbée au niveau intestinal.
En cas de passage systémique, des troubles neurologiques ou hépatiques peuvent apparaître.
Le traitement est symptomatique et devra être administré en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : anti-infectieux et antiseptiques pour un traitement local oral (code ATC : A01AB03).
La chlorhexidine est un antiseptique bactéricide à large spectre, appartenant à la famille des bisdiguanides.
Son activité bactéricide s'exerce sur les germes Gram + et à un moindre degré sur les germes Gram –. Elle présente une activité fongicide sur Candida albicans.
L'activité antiseptique d'EludrilPerio a été démontrée *in vitro*, sur des germes pathogènes de la flore buccale (Streptococcus mutans, Fusobacterium nucleatum).
Par son activité antiseptique, la solution EludrilPerio contribue à réduire la plaque dentaire et par conséquent l'inflammation gingivale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Voie orale :
Absorption :
La chlorhexidine est peu absorbée à travers le tube digestif et de très faibles concentrations circulantes sont détectées dans le sang.
Distribution :
Principalement dans le foie et les reins.
Métabolisme et excrétion :
La chlorhexidine subit une métabolisation limitée et est excrétée essentiellement inchangée dans les fèces.
Passage transmuqueux :
Lors d'une utilisation en bain de bouche, la chlorhexidine s'adsorbe sur les surfaces dentaires, les muqueuses et les prothèses dentaires avec une désorption lente. La chlorhexidine reste détectable dans la salive pendant 8 à 12 heures.
En raison de sa nature cationique, le digluconate de chlorhexidine se lie fortement à la peau, aux muqueuses et à d'autres tissus, et est donc très faiblement absorbé. Après contact avec la muqueuse, la chlorhexidine est adsorbée sur des structures organiques, ce qui donne lieu à une longue rémanence locale et limite encore le passage dans la circulation systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques conduites avec EludrilPerio ont montré une bonne tolérance locale au niveau de la muqueuse buccale après administration répétée, ainsi qu'une bonne tolérance générale.

DP INCOMPATIBILITÉS
La chlorhexidine est incompatible avec la plupart des substances anioniques pouvant être présentes dans les dentifrices.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après première ouverture du flacon :
Le médicament doit être conservé maximum 26 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400922257204 (2012, RCP rév 07.01.16).
Prix : 2,50 € (flacon de 200 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ELUDRILPRO ®
solution pour bain de bouche
chlorhexidine, chlorobutanol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour bain de bouche : Flacons de 200 ml et de 500 ml + godet transparent gradué à 10 ml, 15 ml et 20 ml, boîtes unitaires.
Modèle hospitalier : Flacons de 15 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p 100 ml*
Chlorhexidine (DCI) digluconate solution .. 0,5 ml
Chlorobutanol (DCI) hémihydraté .... 0,5 g
Excipients : docusate de sodium, éthanol à 96 pour cent, glycérol, lévomenthol, solution alcoolique d'huile essentielle de menthe, eau purifiée, rouge cochenille A (E124).
Titre alcoolique : 42,8 % (v/v).

DC INDICATIONS
Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et lors de soins post-opératoires en odontostomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Utilisation locale en bain de bouche. Ne pas avaler.
Posologie usuelle : 10 à 15 ml de solution 2 fois par jour (à diluer dans le gobelet doseur en complétant jusqu'au trait supérieur avec de l'eau tiède). Effectuer le bain de bouche jusqu'à épuisement du gobelet doseur.
Si nécessaire, cette posologie peut être portée à 3 fois par jour, sachant que la dose maximale est de 20 ml (à diluer), 3 fois par jour.
Se brosser les dents avant chaque utilisation et rincer soigneusement la bouche à l'eau avant d'utiliser Eludrilpro, solution pour bain de bouche.
Pour le flacon monodose, diluer le contenu du flacon dans un demi-verre d'eau et effectuer le bain de bouche.
La durée du traitement peut être de 2 semaines dans les inflammations gingivales et les parodontites. La durée de traitement ne pourra être prolongée au-delà de 2 semaines que sur avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas d'hypersensibilité à la chlorhexidine, au chlorobutanol ou aux autres constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas mettre le produit au contact des yeux et du nez.
Ne pas introduire le produit dans le conduit auditif.
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
Une utilisation prolongée peut exposer à une coloration des dents, obturations et prothèses.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Pas de données particulières.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Risque de sensibilisation à l'un des composants de la solution.

DC SURDOSAGE
Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation de cette solution en bain de bouche. Toutefois, en cas de passage systémique, des manifestations de toxicité neurologique peuvent apparaître. Elles seraient à traiter en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
La solution pour bain de bouche Eludrilpro est composée de 2 antiseptiques : le digluconate de chlorhexidine à 0,10 % et le chlorobutanol qui possède également des propriétés légèrement analgésiques.
L'activité antiseptique de la solution pour bain de bouche Eludrilpro a été démontrée *in vitro* sur des germes pathogènes comme *Porphyromonas gingivalis, A. actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Capnocytophaga ochracea, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Campylobacter rectus.*
Par son activité antiseptique sur certaines bactéries, la solution pour bain de bouche Eludrilpro permet de diminuer l'indice de plaque et, par conséquent, de réduire l'inflammation gingivale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Pas de données particulières.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pas de données particulières.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935750143 (2001, RCP rév 11.04.17) 15 ml.
3400934823824 (1998, RCP rév 11.04.17) 200 ml + godet.
3400935121431 (1999, RCP rév 11.04.17) 500 ml + godet.
Flacons de 200 ml et de 500 ml : Non remb Séc soc.
Collect.
Modèle hospitalier (flacon de 15 ml) : Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ÉLUSANES HARPAGOPHYTON ®
harpagophyton

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule : Flacons de 30 et de 60.

COMPOSITION *p gélule*
Harpagophyton (*Harpagophytum procumbens* DC.), extrait sec de racine ... 210 mg
Excipients : cellulose microcristalline, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171).
Solvant d'extraction : éthanol 30 % *V/V*.
Rapport drogue/extrait : 2,6 - 4 : 1.

DC INDICATIONS
Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les douleurs articulaires mineures.
Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.
Élusanes Harpagophyton est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Adultes :
1 à 2 gélule(s) par prise, 2 à 3 fois par jour.
Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mode d'administration :
Voie orale. A prendre avec un grand verre d'eau.
Durée de traitement :
4 semaines.
Si les symptômes persistent plus de 4 semaines ou si les symptômes s'aggravent, un médecin doit être consulté.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Une douleur articulaire accompagnée d'un gonflement des articulations, une rougeur ou de la fièvre nécessitent un examen médical.
D'une manière générale, les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal ne doivent pas prendre de médicament à base de racine d'harpagophyton.
Des précautions sont à prendre quand un médicament à base de racine d'harpagophyton est administré à des patients ayant des troubles cardiovasculaires.
Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

Population pédiatrique :
En l'absence de données suffisantes, ce médicament est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

DC INTERACTIONS
Aucune interaction n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
La sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous, en fonction de la nature de l'affection.
Affections gastro-intestinales :
Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale).
Affections du système nerveux :
Fréquence indéterminée : céphalée, vertige.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : réactions cutanées de type allergique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été décrit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
L'étude de génotoxicité conduite *in vitro* avec l'extrait sec d'harpagophyton de la spécialité Élusanes Harpagophyton permet de conclure à l'absence d'effet mutagène sur le test d'AMES.
Il n'y a pas de données issues d'études sur la fonction de reproduction et le développement. Il n'y a pas d'étude de cancérogénicité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
Enregistrement.
3400936042476 (2017, RCP rév 13.04.17) 30 gél.
3400936042537 (2017, RCP rév 13.04.17) 60 gél.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Département NATURACTIVE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)
Site web : www.naturactive.fr

ELVORINE ® solution injectable
lévofolinate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable IM, IV, à 25 mg/2,5 ml, 50 mg/5 ml, 100 mg/10 ml et 175 mg/17,5 ml : Flacons, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*
Lévofolinate de calcium (DCI)
exprimé en acide L-folinique .... 25 mg
ou 50 mg
ou 100 mg
ou 175 mg
Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS
Le lévofolinate de calcium est indiqué :
- en association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique ;
- pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez l'adulte et l'enfant. En thérapie cytotoxique, cette procédure est communément appelée « sauvetage folinique ».

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Pour administration intraveineuse et intramusculaire uniquement.
En cas d'administration intraveineuse, pas plus de 80 mg de lévofolinate de calcium par minute ne doivent être injectés, en raison de la quantité de calcium contenue dans la solution.
Pour les perfusions intraveineuses, le lévofolinate de calcium peut être dilué avant utilisation dans une solu-

tion de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 % (cf aussi Modalités de conservation, Modalités manipulation/élimination).

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique :

L'administration de lévofolinate de calcium doit être faite avant celle du 5-fluorouracile et par voie veineuse exclusivement.

Différents schémas et posologies sont utilisés, sans qu'aucune posologie n'ait été démontrée comme étant optimale.

Les schémas thérapeutiques suivants ont été utilisés chez les adultes et les personnes âgées dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastasé et sont donnés comme exemples. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant.

- Schéma bimensuel : lévofolinate de calcium à 100 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 2 heures, suivi d'une injection en bolus de 5-fluorouracile à 400 mg/m^2 et d'une perfusion de 5-fluorouracile (600 mg/m^2) de 22 heures, sur 2 jours consécutifs, toutes les 2 semaines aux jours 1 et 2.
- Schéma hebdomadaire : lévofolinate de calcium à 10 mg/m^2 par injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m^2 en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures plus 500 mg/m^2 de 5-fluorouracile par injection intraveineuse en bolus, au milieu ou à la fin de la perfusion de lévofolinate de calcium.
- Schéma mensuel : lévofolinate de calcium à 10 mg/m^2 par injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m^2 en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures suivi immédiatement par une injection intraveineuse en bolus de 425 ou 370 mg/m^2 de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

Pour le traitement associé avec le 5-fluorouracile, des modifications de la posologie du 5-fluorouracile et des intervalles sans traitement peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la condition du patient, de la réponse clinique et de la dose limite de toxicité comme mentionné dans l'information produit du 5-fluorouracile. Une réduction de la posologie du lévofolinate de calcium n'est pas requise.

Le nombre de cycles répétés à administrer sera déterminé par le clinicien.

Prévention de la toxicité du méthotrexate (sauvetage folinique) :

Puisque le schéma posologique du sauvetage folinique dépend fortement de la posologie et de la méthode d'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte, le protocole du méthotrexate guidera le schéma posologique du sauvetage folinique. Par conséquent, pour la posologie et la méthode d'administration du lévofolinate de calcium, il est préférable de se reporter au protocole appliqué lors de l'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte.

Les lignes directrices suivantes peuvent servir d'exemple de schémas utilisés chez les adultes, les personnes âgées et les enfants :

Le sauvetage folinique doit être réalisé par voie parentérale chez les patients ayant des syndromes de malabsorption ou d'autres désordres gastro-intestinaux quand l'absorption entérale n'est pas assurée. Des doses supérieures à 12,5-25 mg doivent être administrées par voie parentérale car l'absorption entérale en lévofolinate de calcium est saturable. Le sauvetage folinique est nécessaire quand le méthotrexate est administré à des doses excédant 500 mg/m^2 de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100 mg à 500 mg/m^2 de surface corporelle.

La dose et la durée du traitement du sauvetage folinique dépendent principalement du type et du dosage de la thérapie au méthotrexate, de la survenue de symptômes de toxicité, et de la capacité individuelle d'excrétion du méthotrexate. En règle générale, la première dose de lévofolinate de calcium est de 7,5 mg (3-6 mg/m^2) à donner entre 12-24 heures (24 heures au plus tard) après le début de la perfusion de méthotrexate. La même dose est donnée toutes les 6 heures pendant une période de 72 heures. Après l'administration de plusieurs doses par voie parentérale, le traitement peut être réorienté vers l'utilisation de la forme orale.

En plus de l'administration de lévofolinate de calcium, des mesures visant à assurer l'excrétion rapide en méthotrexate (maintien d'un débit urinaire élevé et alcalinisation des urines) font partie intégrante du traitement du sauvetage folinique. La fonction rénale doit être évaluée quotidiennement par des mesures du taux de créatinine sérique.

Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré 48 heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 µmol/l, les doses en lévofolinate de calcium doivent être adaptées selon le tableau suivant :

Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration du méthotrexate	Lévofolinate de calcium additionnel à administrer toutes les 6 heures durant 48 heures ou jusqu'à des niveaux de méthotrexate inférieurs à 0,05 µmol/l
⩾ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m^2
⩾ 1 µmol/l	50 mg/m^2
⩾ 2 µmol/l	100 mg/m^2

Antidote des antagonistes de l'acide folique, triméthrexate, triméthoprime et pyriméthamine :

- Toxicité du triméthoprime : après arrêt du triméthoprime, administration de 1,5 à 5 mg par jour de lévofolinate de calcium jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine.
- Toxicité de la pyriméthamine : dans le cas de fortes doses de pyriméthamine ou d'un traitement prolongé à faibles doses, 2,5 à 25 mg/j de lévofolinate de calcium doivent être administrés simultanément, selon les résultats des numérations sanguines périphériques.
- Toxicité du triméthrexate :
  Prévention : le lévofolinate de calcium doit être administré quotidiennement lors du traitement par le triméthrexate et pendant 72 heures après la dernière dose de triméthrexate. Le lévofolinate de calcium peut être administré soit par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/m^2 pendant 5 à 10 minutes toutes les 6 heures pour une dose totale journalière de 40 mg/m^2. Les doses journalières de lévofolinate de calcium doivent être ajustées selon la toxicité hématologique du triméthrexate.
  Surdosage (survenue possible lors de l'administration de doses de triméthrexate supérieures à 90 mg/m^2 sans administration concomitante de lévofolinate de calcium) : après arrêt du triméthrexate, administration de 20 mg/m^2 de lévofolinate de calcium par injection intraveineuse toutes les 6 heures pendant 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au lévofolinate de calcium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à un déficit en vitamine B_{12}.

Lors de l'utilisation du lévofolinate de calcium en association avec le 5-fluorouracile ou le méthotrexate pendant la grossesse ou l'allaitement, se référer à la rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement du résumé des caractéristiques du produit des médicaments contenant du méthotrexate et du 5-fluorouracile.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique, le lévofolinate de calcium doit être administré avant le 5-fluorouracile, et par voie intraveineuse exclusivement.

Dans les autres utilisations, le lévofolinate de calcium doit être administré uniquement par voie intramusculaire ou intraveineuse et ne doit pas être administré par voie intrathécale. Des cas de décès ont été rapportés après administration par voie intrathécale d'acide folinique à la suite d'un surdosage intrathécal de méthotrexate.

Général :

L'utilisation du lévofolinate de calcium avec le méthotrexate ou le 5-fluorouracile doit être réalisée uniquement sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie anticancéreuse.

Le traitement par le lévofolinate de calcium peut masquer une anémie pernicieuse et d'autres anémies résultant d'une carence en vitamine B_{12}.

Beaucoup de médicaments cytotoxiques-inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN conduisent à des macrocytoses (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). De telles macrocytoses ne doivent pas être traitées par l'acide folinique.

Chez les patients épileptiques traités par phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne, la primidone, et des succinimides, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des convulsions en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique. Un suivi clinique, avec si possible un suivi des concentrations plasmatiques et si nécessaire une adaptation de la dose de l'antiépileptique, est recommandé pendant l'administration de lévofolinate de calcium et après l'arrêt du traitement (cf aussi Interactions).

Lévofolinate de calcium/5-fluorouracile :

Le lévofolinate de calcium peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluorouracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucites, des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes.

Quand le lévofolinate de calcium et le 5-fluorouracile sont utilisés en association, la dose de 5-fluorouracile doit être réduite d'avantage en cas de toxicité, que lorsque le 5-fluorouracile est utilisé seul.

Un traitement associant 5-fluorouracile/lévofolinate de calcium ne doit être ni initié ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelque soit la sévérité, et ce jusqu'à disparition complète de tous ces symptômes.

La diarrhée pouvant être un signe de toxicité gastro-intestinale, les patients qui présentent une diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance attentive jusqu'à disparition complète des symptômes, car une détérioration clinique rapide conduisant à une issue fatale peut se produire. Si des diarrhées et/ou des stomatites surviennent, il est conseillé de réduire les doses de 5-FU jusqu'à disparition complète de ces symptômes. Sont spécialement prédisposées à ces toxicités, les personnes âgées et les patients avec une capacité physique réduite par leur maladie. Par conséquent, des précautions particulières devront être prises lorsque ces patients seront traités.

Chez les patients âgés et les patients qui ont reçu une radiothérapie préliminaire, il est recommandé de commencer le traitement avec des doses réduites de 5-fluorouracile.

Le lévofolinate de calcium ne doit pas être mélangé avec du 5-fluorouracile dans la même injection ou perfusion IV.

Les taux de calcium doivent être suivis chez les patients recevant un traitement associant 5-fluorouracile/lévofolinate de calcium et un apport complémentaire en calcium doit être fourni si ces taux sont bas.

Lévofolinate de calcium/méthotrexate :

Ce médicament étant un antagoniste du méthotrexate, il ne doit pas être administré en même temps, sauf dans le cas de protocoles particuliers.

Pour les détails spécifiques de réduction de la toxicité du méthotrexate, se référer au RCP du méthotrexate.

Le lévofolinate de calcium n'a pas d'effet sur les toxicités non hématologiques du méthotrexate telles que la néphrotoxicité résultant de la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites au niveau des reins. Les patients qui présentent un ralentissement de l'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible et toutes les toxicités associées au méthotrexate (se reporter au RCP du méthotrexate). La présence d'une insuffisance rénale préexistante ou induite par le méthotrexate est potentiellement associée à un retard d'excrétion du méthotrexate et peut augmenter le besoin de plus fortes doses ou d'une utilisation prolongée de lévofolinate de calcium.

Des doses excessives de lévofolinate de calcium doivent être évitées puisque cela peut atténuer l'activité antitumorale du méthotrexate, spécialement dans le cas de tumeurs du SNC où le lévofolinate de calcium s'accumule après des administrations répétées.

La résistance au méthotrexate due à une diminution du transport membranaire implique aussi une résistance au sauvetage folinique puisque ces deux médicaments partagent le même système de transport.

Un surdosage accidentel avec un antagoniste des folates, tel que le méthotrexate, doit être traité comme une urgence médicale. Plus l'intervalle de temps séparant l'administration du méthotrexate de celle du lévofolinate de calcium augmente, plus l'efficacité du lévofolinate de calcium à contrecarrer la toxicité diminue.

La possibilité que le patient prenne un autre traitement pouvant interagir avec le méthotrexate (par exemple, tout médicament pouvant interférer avec l'élimination du méthotrexate ou pouvant se lier à l'albumine sérique) doit toujours être prise en compte lorsque des anomalies des tests de laboratoire ou des toxicités cliniques sont observées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Quand le lévofolinate de calcium est donné en association avec un antagoniste de l'acide folique (par exemple le cotrimoxazole, la pyriméthamine), l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique peut être réduite ou complètement neutralisée.

Le lévofolinate de calcium peut diminuer l'effet des substances antiépileptiques (phénobarbital, primidone, phénytoïne [et, par extrapolation, fosphénytoïne] et succinimides) et peut augmenter la fréquence des convulsions (une diminution des taux plasmatiques des médicaments anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peut être observée du fait de l'augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un des cofacteurs) (cf aussi Contre-indications et Effets indésirables).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénobarbital : diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital et de la phénytoïne par augmentation de leur métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs.
  Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Fluorouracile (et, par extrapolation, tégafur et capécitabine) : potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du fluorouracile.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, les données, provenant d'études bien conduites, menées chez la femme enceinte ou allaitante sont insuffisantes. Chez l'animal, avec le lévofolinate de calcium, les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas été menées. Rien n'indique que l'acide folique induit des effets nocifs lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Pendant la grossesse, le méthotrexate ne doit être administré qu'en cas d'indications strictes, pour lesquelles les bénéfices du médicament pour la mère doivent être évalués vis-à-vis du danger potentiel pour le fœtus. Si un traitement par le méthotrexate ou un autre antagoniste des folates est initié malgré la grossesse ou l'allaitement, il n'existe pas de limitation à l'utilisation du lévofolinate de calcium pour diminuer leur toxicité ou contrecarrer leurs effets.

L'utilisation du 5-fluorouracile est généralement contre-indiquée pendant la grossesse et est contre-indiqué pendant l'allaitement ; ceci s'applique aussi à l'utilisation combinée du lévofolinate de calcium et du 5-fluorouracile.

Se référer aussi aux résumés des caractéristiques du produit pour les médicaments contenant du méthotrexate, d'autres antagonistes des folates et du 5-fluorouracile.

ALLAITEMENT :

Le passage du lévofolinate de calcium dans le lait maternel n'a pas été évalué. Le lévofolinate de calcium peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire en fonction des indications thérapeutiques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'a pas été mis en évidence que le lévofolinate de calcium ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :
- Très rare (< 0,01 %) : réactions allergiques incluant réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et urticaire.

Affections psychiatriques :
- Rare (0,01-0,1 %) : insomnies, agitation et dépression après de fortes doses.

Affections gastro-intestinales :
- Rare (0,01-0,1 %) : troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.

Troubles neurologiques :
- Rare (0,01-0,1 %) : augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques (cf aussi Interactions).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent (0,1-1 %) : de la fièvre a été observée après l'administration d'une solution injectable de folinate de calcium.

Thérapie combinée avec le 5-fluorouracile :

Généralement, le profil de sécurité dépend du schéma d'administration de 5-fluorouracile utilisé en raison de l'augmentation des toxicités induites par le 5-fluorouracile :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperammoniémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent (> 10 %) : insuffisance médullaire incluant des cas fatals.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent (> 10 %) : inflammation des muqueuses incluant stomatites et chéilites. Des décès se sont produits à la suite d'inflammation des muqueuses.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent (1-10 %) : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Schéma mensuel :

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent (> 10 %) : vomissements et nausées.

Pas d'augmentation des autres toxicités induites par le 5-fluorouracile (exemple : neurotoxicité).

Schéma hebdomadaire :

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent (> 10 %) : diarrhées avec un haut grade de toxicité, et déshydratations, pouvant conduire à une hospitalisation, voire même au décès.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a pas été rapporté de séquelle chez les patients ayant reçu une dose de lévofolinate de calcium significativement plus élevée que la dose recommandée. Cependant, des quantités excessives de lévofolinate de calcium peuvent annuler l'effet chimiothérapeutique des antagonistes de l'acide folique.

Lorsqu'un surdosage de l'association 5-fluorouracile/lévofolinate de calcium se produit, les instructions en cas de surdosage en 5-fluorouracile doivent être suivies.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament détoxifiant dans un traitement cytostatique (code ATC : V03AF04).

L'acide folinique, dérivé de l'acide L-glutamique, est un mélange racémique de dérivés dextrogyre et lévogyre. Elvorine contient du lévofolinate de calcium qui est la forme lévogyre (L), forme active du racémique DL-acide folinique. Une dose d'isomère L correspond à la moitié de la dose du composé racémique DL.

L'efficacité et les effets indésirables de l'isomère L sont identiques à ceux du composé racémique.

Le lévofolinate de calcium est fréquemment utilisé pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes des folates, tels que le méthotrexate. Le lévofolinate de calcium et les antagonistes des folates partagent le même vecteur de transport membranaire et entrent en compétition pour le transport à l'intérieur des cellules, en stimulant l'efflux des antagonistes des folates. Il protège aussi les cellules des effets des antagonistes des folates par restauration du pool réduit en folates. Le lévofolinate de calcium sert de source préréduite de H4-folate ; il peut, par conséquent, éviter le blocage des antagonistes des folates et être une source pour les diverses formes de coenzymes de l'acide folique.

Le lévofolinate de calcium est aussi fréquemment utilisé dans la modulation biochimique de la fluoropyridine (5-FU) pour augmenter son activité cytotoxique. Le 5-FU inhibe la thymidylate synthase (TS), une enzyme clef impliquée dans la biosynthèse de la pyrimidine, et le lévofolinate de calcium favorise l'inhibition de la TS en augmentant le pool de folate intracellulaire, stabilisant ainsi le complexe 5-FU-TS et augmentant l'activité.

Enfin, le lévofolinate de calcium en intraveineux peut être administré pour la prévention et le traitement d'un déficit en folates quand celui-ci ne peut être évité ou corrigé par l'administration d'acide folique par voie orale. Cela peut

être le cas lors d'une nutrition parentérale totale et dans le cas de troubles sévères de malabsorption. Il est aussi indiqué pour le traitement des anémies mégaloblastiques dues à une déficience en acide folique, lorsque l'administration par voie orale est impossible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse, 65 à 75 % de la dose administrée d'acide folinique est transformée en son métabolite actif, le 5-méthyl-tétrahydrofolate. Le temps de demi-vie terminal de l'acide folinique sous forme lévogyre varie de 30 à 60 minutes. Le temps de demi-vie terminal du 5-méthyl-tétrahydrofolate est d'environ 3 heures. L'excrétion de l'acide folinique est majoritairement rénale sous forme de 5 et 10 formyl-tétrahydrofolates inactifs.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données précliniques considérées pertinentes pour la sécurité clinique hormis les données comprises dans les autres parties du résumé des caractéristiques du produit.

DP INCOMPATIBILITÉS

Agents oxydants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 2 ans.
Avant dilution :
A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Toutefois, la solution est stable pendant 1 mois si elle se trouve à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après dilution :
La stabilité physicochimique de la solution diluée a été démontrée pendant 36 heures à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La compatibilité physicochimique entre le lévofolinate de calcium et l'irinotécan ayant été démontrée pendant 2 heures à température ambiante après dilution dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, le mélange Elvorine/irinotécan dans une même poche de perfusion est ainsi possible, aux doses du schéma thérapeutique validé par l'AMM, l'administration devant être effectuée le plus tôt possible après mélange, et toujours préalablement au 5-FU.
Dans le cas d'une utilisation au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée juste avant le lieu d'injection, une seule voie peut alors être utilisée pour le passage du mélange lévofolinate de calcium/irinotécan, l'autre voie étant réservée au 5-FU ; dans tous les cas, le mélange lévofolinate/irinotécan doit toujours être administré avant le 5-FU.
La solution de lévofolinate de calcium pour injection ou perfusion est destinée à un usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934898815 (1997, RCP rév 07.04.16) 25 mg/2,5 ml.
3400934898983 (1997, RCP rév 07.04.16) 50 mg/5 ml.
3400934899065 (1997, RCP rév 07.04.16) 100 mg/10 ml.
3400934899126 (1997, RCP rév 07.04.16) 175 mg/17,5 ml.
Prix : 3,45 € (25 mg/2,5 ml, 1 flacon).
7,52 € (50 mg/5 ml, 1 flacon).
15,23 € (100 mg/10 ml, 1 flacon).
24,70 € (175 mg/17,5 ml, 1 flacon).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

EMEND ®
aprépitant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 80 mg (opaque, imprimée « 461 » et « 80 mg » ; blanche) : Boîte de 2, sous plaquette en aluminium. Modèle hospitalier : Boîte de 5, sous plaquettes en aluminium de 1.
Gélule à 125 mg (opaque, corps blanc et coiffe rose, imprimée « 462 » et « 125 mg ») : Modèle hospitalier : Boîte de 5, sous plaquettes en aluminium de 1.
Gélule à 80 mg et à 125 mg : Boîte de 1 gélule à 125 mg + 2 gélules à 80 mg, sous plaquette en aluminium.

COMPOSITION *p gélule*

Aprépitant (DCI) .... 80 mg
ou 125 mg
Excipients (communs) : saccharose, cellulose microcristalline E 460, hydroxypropylcellulose E 463, laurilsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, oxydes de fer rouge E 172 et jaune E 172 (gél à 125 mg). Encre d'imprimerie : gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir E 172.
Teneur en saccharose : 80 mg/gél 80 mg ; 125 mg/gél 125 mg.

DC INDICATIONS

- Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Emend est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
Emend est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT_3. La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et de 80 mg par voie orale une fois par jour à J2 et J3 le matin.
Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante chez les adultes :
Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante :

	J1	J2	J3	J4
Emend	125 mg (voie orale)	80 mg (voie orale)	80 mg (voie orale)	-
Dexaméthasone	12 mg (voie orale)	8 mg (voie orale)	8 mg (voie orale)	8 mg (voie orale)
Antagonistes 5-HT_3	Dose standard des antagonistes 5-HT_3. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT_3 choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.
Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante :

	J1	J2	J3
Emend	125 mg (voie orale)	80 mg (voie orale)	80 mg (voie orale)
Dexaméthasone	12 mg (voie orale)	-	-
Antagonistes 5-HT_3	Dose standard des antagonistes 5-HT_3. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT_3 choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.
Population pédiatrique :
Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :
Emend est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT_3. La dose recommandée de gélules d'Emend est de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg par voie orale à J2 et J3. Emend est administré par voie orale une heure avant la chimiothérapie à J1, J2 et J3. Si aucune chimiothérapie n'est administrée à J2 et J3, Emend doit être administré le matin. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT_3 choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est coadministré avec Emend, la dose de corticostéroïde doit être administrée à 50 % de la dose habituelle (cf Interactions, Pharmacodynamie).
La sécurité d'emploi et l'efficacité des gélules à 125 mg et 80 mg n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible. Pour le dosage approprié chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans, reportez-vous au RCP de la poudre pour suspension buvable*.
* Non commercialisée à la date du 06.10.16.
Information générale :
Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT_3 sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, cf Interactions. Se référer au RCP de l'antagoniste 5-HT_3 coadministré.
Populations particulières :
Sujet âgé (⩾ 65 ans) :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).
Sexe :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'aprépitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
La gélule doit être avalée entière.
Emend peut être pris avec ou sans aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Coadministration avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisants hépatiques modérés à sévères :
Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. Emend doit être utilisé avec précaution chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Interactions avec le CYP3A4 :
- Emend doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl et la quinidine (cf Interactions). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.

Coadministration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9) :
Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR (International Normalised Ratio) doit être étroitement surveillé au cours du traitement par Emend et pendant 14 jours après son administration (cf Interactions).
Coadministration avec les contraceptifs hormonaux :
L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'Emend et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par Emend et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'Emend (cf Interactions).
Excipients :
Les gélules d'Emend contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

L'aprépitant (125 mg/80 mg) est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9. Au cours du traitement par Emend, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, Emend entraîne une induction transitoire légère du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation. L'aprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur de la glycoprotéine P, comme le suggère l'absence d'interaction de l'aprépitant avec la digoxine.
Effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives :
Inhibition du CYP3A4 :
En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant (125 mg/80 mg) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut augmenter jusqu'à 3 fois environ au cours du traitement de 3 jours par Emend ; l'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre. Emend ne doit pas être administré de façon concomitante avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (cf Contre-indications). L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves ou de mettre en jeu le pronostic vital. La prudence s'impose lors de la coadministration d'Emend et de substances actives administrées par voie orale, métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Corticostéroïdes :
- Dexaméthasone : la dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas de coadministration avec Emend selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. La dose de dexaméthasone au cours des essais cliniques portant sur les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie a été choisie en tenant compte des interactions entre les substances actives (cf Posologie/Mode d'administration). L'administration d'Emend 125 mg en association à 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1, et l'administration d'Emend 80 mg/jour en association à 8 mg de dexaméthasone par voie orale de J2 à J5, a entraîné une élévation de l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois à J1 et J5.
- Méthylprednisolone : la dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %, et la dose orale habituelle de méthylprednisolone doit être réduite d'environ 50 % en cas de coadministration avec Emend selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. L'administration d'Emend, selon le schéma posologique de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois à J1 et de 2,5 fois à J3, lors de la coadministration de 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse à J1 et de 40 mg par voie orale à J2 et J3.
- Au cours d'un traitement continu avec la méthylprednisolone, l'ASC de la méthylprednisolone peut diminuer ultérieurement, dans les 2 semaines qui suivent l'initiation du traitement par Emend, à cause de l'effet inducteur de l'aprépitant sur le CYP3A4. On peut s'attendre à ce que cet effet soit plus prononcé avec la méthylprednisolone administrée par voie orale.

Médicaments chimiothérapeutiques :
Lors d'études de pharmacocinétique, l'administration d'Emend à la posologie de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, n'a pas modifié la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse à J1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse à J1 ou J8. L'effet d'Emend sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale étant supérieur à celui sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse, une interaction avec les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (par exemple l'étoposide, la vinorelbine), ne peut être exclue. Il est recommandé d'être prudent et une surveillance supplémentaire peut être appropriée chez les patients recevant des médicaments métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Depuis la commercialisation, des événements de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportés après une administration concomitante d'aprépitant et d'ifosfamide.
Immunosuppresseurs :
Une augmentation transitoire modérée, suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus), est attendue au cours du traitement de 3 jours administré pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie (NVIC). La durée de traitement de 3 jours étant courte, les variations de l'exposition limitées et fonction du temps, aucune réduction de la dose de l'immunosuppresseur n'est recommandée pendant ces 3 jours d'administration concomitante avec Emend.
Midazolam :
Les effets potentiels des concentrations plasmatiques accrues du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés en cas de coadministration de ces médicaments avec Emend (125 mg/80 mg).
Emend a augmenté l'ASC du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 2,3 fois à J1 et de 3,3 fois à J5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été associée à J1 et à J5 au schéma posologique d'Emend 125 mg à J1 et 80 mg/jour de J2 à J5.
Dans une autre étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse, Emend a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, et 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse avant l'administration d'Emend selon le schéma posologique de 3 jours ainsi qu'à J4, J8 et J15. Emend a augmenté l'ASC du midazolam de 25 % à J4 et a diminué l'ASC du midazolam de 19 % à J8 et de 4 % à J15. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.
Dans une troisième étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse et par voie orale, Emend a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, associé à 32 mg d'ondansétron à J1, à 12 mg de dexaméthasone à J1 et 8 mg de dexaméthasone de J2 à J4. Cette association (c'est-à-dire Emend, ondansétron et dexaméthasone) a diminué l'ASC du midazolam administré par voie orale de 16 % à J6, 9 % à J8, 7 % à J15 et 17 % à J22. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.
Une étude supplémentaire a été réalisée avec administration intraveineuse de midazolam et d'Emend. 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse 1 heure après une prise unique d'Emend 125 mg par voie orale. L'ASC plasmatique du midazolam a été augmentée de 1,5 fois. Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement important.
Induction :
En tant qu'inducteur léger du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation, l'aprépitant peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats éliminés par ces voies au cours des deux semaines suivant la mise en route du traitement. Cet effet peut n'apparaître qu'après la fin du traitement de 3 jours par Emend. Pour les substrats du CYP2C9 et du CYP3A4, l'induction est transitoire avec un effet maximal atteint 3 à 5 jours après la fin du traitement de 3 jours par Emend. L'effet persiste

pendant quelques jours, diminue ensuite lentement et est cliniquement non significatif 2 semaines après la fin du traitement par Emend. Une induction légère de la glucuronidation est également constatée avec 80 mg d'aprépitant administrés par voie orale pendant 7 jours. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. La prudence s'impose lors de l'administration pendant cette période de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9.

Warfarine :

Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par Emend et pendant les 2 semaines suivant chaque cure de 3 jours d'Emend pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'Emend à J1, et de 80 mg/jour à J2 et J3, à des sujets sains stabilisés traités au long cours par la warfarine, il n'y a pas eu d'effet d'Emend sur l'ASC plasmatique de la R(+) ou de la S(−) warfarine à J3 ; cependant, il y a eu une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S(−) warfarine (un substrat du CYP2C9), accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par Emend.

Tolbutamide :

Emend, administré à la dose de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, a abaissé l'ASC du tolbutamide (un substrat du CYP2C9) de 23 % à J4, de 28 % à J8 et de 15 % à J15, lors de l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de tolbutamide avant l'administration d'Emend selon le schéma posologique de 3 jours et à J4, J8 et J15.

Contraceptifs hormonaux :

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'Emend et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par Emend et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'Emend.

Dans une étude clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées de J1 à J21 avec Emend pris selon le schéma posologique de 125 mg à J8 et 80 mg/jour à J9 et J10, associé à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J8 et à la dexaméthasone par voie orale à la posologie de 12 mg à J8 et 8 mg/jour à J9, J10 et J11. Dans cette étude, il y a eu, de J9 à J21, une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et une diminution allant jusqu'à 60 % des concentrations résiduelles de noréthindrone.

Antagonistes 5-HT$_3$:

Au cours des études cliniques d'interaction, l'aprépitant n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron).

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant :

La coadministration d'Emend et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La coadministration d'Emend et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques de l'aprépitant, et donc une diminution de l'efficacité d'Emend. La coadministration d'Emend et de préparation à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

Kétoconazole :

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprépitant a augmenté d'environ 3 fois.

Rifampicine :

Lors de l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprépitant à J9 d'un schéma posologique de 14 jours de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a diminué de 91 % et la demi-vie terminale moyenne a diminué de 68 %.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'Emend et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par Emend et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'Emend (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'aprépitant chez la femme enceinte. La toxicité potentielle de l'aprépitant sur la reproduction n'a pas été complètement décrite, car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'homme en thérapeutique à la dose de 125 mg/80 mg n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. Emend ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

L'aprépitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si l'aprépitant est excrété dans le lait maternel humain ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par Emend.

FERTILITÉ :

Les effets potentiels de l'aprépitant sur la fertilité n'ont pas été pleinement définis car les niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez l'homme n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire ou fœtal, ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Emend peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'Emend (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité de l'aprépitant a été évalué chez environ 6500 adultes dans plus de 50 essais cliniques et chez 184 enfants et adolescents dans 2 essais cliniques pédiatriques contrôlés.

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients adultes traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % *versus* 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) [2,8 % *versus* 1,1 %], dyspepsie (2,6 % *versus* 2,0 %), constipation (2,4 % *versus* 2,0 %), céphalées (2,0 % *versus* 1,8 %) et diminution de l'appétit (2,0 % *versus* 0,5 %). L'effet indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % *versus* 0,9 %).

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement contrôle pendant leur chimiothérapie anticancéreuse émétisante, ont été : hoquet (3,3 % *versus* 0,0 %) et bouffées congestives (1,1 % *versus* 0,0 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients adultes ou pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), ou depuis la mise sur le marché. Les catégories de fréquences mentionnées dans le tableau sont basées sur les études menées chez les adultes ; les fréquences observées lors des études pédiatriques ont été similaires ou inférieures, sauf mention dans le tableau. Certains effets indésirables moins fréquents dans la population adulte n'ont pas été observés lors des études pédiatriques.

Définition des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations :	
Rare	Candidose, infection à staphylocoques
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Peu fréquent	Neutropénie fébrile, anémie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Polydipsie
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	Anxiété
Rare	Désorientation, humeur euphorique
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, somnolence
Rare	Troubles cognitifs, léthargie, dysgueusie
Affections oculaires :	
Rare	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Palpitations
Rare	Bradycardie, troubles cardiovasculaires
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur/bouffées congestives
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Hoquet
Rare	Douleur oropharyngée, éternuements, toux, écoulement rétronasal, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Constipation, dyspepsie
Peu fréquent	Éructation, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence
Rare	Perforation d'ulcère duodénal, stomatite, distension abdominale, selles dures, colite neutropénique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Rash, acné
Rare	Réaction de photosensibilité, hyperhydrose, séborrhée, lésions cutanées, rash pruritique, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Rare	Faiblesse musculaire, spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent	Dysurie
Rare	Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Asthénie, malaise
Rare	Œdème, gêne thoracique, trouble de la démarche
Investigations :	
Fréquent	Élévation des ALAT
Peu fréquent	Élévation des ASAT, élévation des phosphatases alcalines sanguines
Rare	Présence de globules rouges dans les urines, diminution du sodium sanguin, perte de poids, diminution du nombre de neutrophiles, présence de glucose dans les urines, augmentation de la diurèse

* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme effets indésirables qu'ensuite.

Description de certains effets indésirables :

Les profils des effets indésirables, observés chez les adultes lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 1169 patients adultes recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des effets indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez des patients adultes traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées, troubles sensoriels, gêne stomacale, subiléus*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante.

* Rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, Emend doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : antiémétiques et antinauséeux (code ATC : A04AD12).

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK$_1$) humaine.

Traitement de 3 jours par l'aprépitant chez les adultes :

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1094 patients adultes sous chimiothérapie, avec une dose de cisplatine ⩾ 70 mg/m^2, l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (cf Posologie/Mode d'administration) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo + 32 mg d'ondansétron administrés en intraveineux à J1 + 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale 2 fois par jour de J2 à J4). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT$_3$ choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les deux études combinées.

Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante, pourcentage de patients adultes répondeurs par groupe et phase de traitement – cycle 1

Critères composites	Aprépitant (N = 521)* %	Traitement standard (N = 524)* %	Différences** % (IC 95 %)
Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)			
Total (0 - 120 h)	67,7	47,8	19,9 (14,0 ; 25,8)
0 - 24 h	86,0	73,2	12,7 (7,9 ; 17,6)
25 - 120 h	71,5	51,2	20,3 (14,5 ; 26,1)

Critères individuels	Aprépitant (N = 521)* %	Traitement standard (N = 524)* %	Différences** % (IC 95 %)
Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)			
Total (0 - 120 h)	71,9	49,7	22,2 (16,4 ; 28,0)
0 - 24 h	86,8	74,0	12,7 (8,0 ; 17,5)
25 - 120 h	76,2	53,5	22,6 (17,0 ; 28,2)
*Pas de nausées significatives (VAS*** max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)*			
Total (0 - 120 h)	72,1	64,9	7,2 (1,6 ; 12,8)
25 - 120 h	74,0	66,9	7,1 (1,5 ; 12,6)

* Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë ; un patient recevant le traitement standard a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase aiguë, ses données n'étant disponibles que pour la phase retardée.

** Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et des chimiothérapies concomitantes, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

*** VAS = Visual Analog Scale.

Dans l'analyse combinée, le délai estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la figure 1.

Figure 1 : Pourcentage de patients adultes recevant une chimiothérapie hautement émétisante et indemnes de vomissements – cycle 1 :

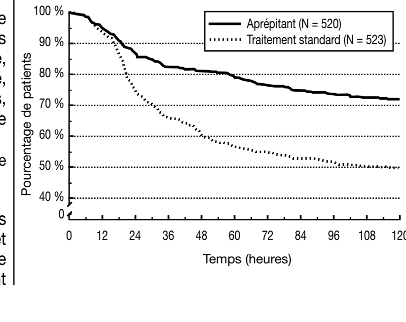

Des différences statistiquement significatives dans l'efficacité ont également été observées individuellement dans chacune des deux études.

Dans le cadre de ces deux mêmes études cliniques, 851 patients adultes ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients adultes (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1500 mg/m^2, soit du cyclophosphamide 500-1500 mg/m^2 et de la doxorubicine ($\leqslant$ 60 mg/m^2) ou de l'épirubicine ($\leqslant$ 100 mg/m^2), l'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (cf Posologie/Mode d'administration) a été comparé à un traitement standard (placebo + 8 mg d'ondansétron par voie orale [2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3] + 20 mg de dexaméthasone 20 mg par voie orale à J1).

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le tableau 2.

Tableau 2 : Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante, pourcentage de patients adultes répondeurs par groupe et phase de traitement – cycle 1

Critères composites	Aprépitant (N = 433)* %	Traitement standard (N = 424) %	Différences** % (IC 95 %)
Réponse complète (pas de vomissements ; pas de traitement de secours)			
Total (0 - 120 h)	50,8	42,5	8,3 (1,6 ; 15,0)
0 - 24 h	75,7	69,0	6,7 (0,7 ; 12,7)
25 - 120 h	55,4	49,1	6,3 (– 0,4 ; 13,0)

Critères individuels	Aprépitant (N = 433)* %	Traitement standard (N = 424) %	Différences** % (IC 95 %)
Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)			
Total (0 - 120 h)	75,7	58,7	17,0 (10,8 ; 23,2)
0 - 24 h	87,5	77,3	10,2 (5,1 ; 15,3)
25 - 120 h	80,8	69,1	11,7 (5,9 ; 17,5)
Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)			
Total (0 - 120 h)	60,9	55,7	5,3 (– 1,3 ; 11,9)
0 - 24 h	79,5	78,3	1,3 (– 4,2 ; 6,8)
25 - 120 h	65,3	61,5	3,9 (– 2,6 ; 10,3)

* Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë.

** Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction de la tranche d'âge (< 55 ans, $\geqslant$ 55 ans) et du groupe d'investigateur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients adultes ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients adultes (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose, d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse (< 1500 mg/m^2) ; ou de la cytarabicine par voie intraveineuse (> 1 g/m^2). Les patients sous aprépitant recevaient une chimiothérapie pour divers types de tumeurs dont 52 % de cancers du sein, 21 % de cancers gastro-intestinaux y compris le cancer colorectal, 13 % de cancers pulmonaires et 6 % de cancers gynécologiques. L'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (cf Posologie/Mode d'administration) a été comparé au traitement standard (placebo associé à 8 mg d'ondansétron par voie orale [2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3] plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité était basée sur l'évaluation du critère primaire et du principal critère secondaire suivants : pas de vomissements pendant toute la période (de 0 à 120 heures après la chimiothérapie), évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance de l'aprépitant pour le traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) ainsi que la réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) pendant toute la période (0 à 120 heures après la chimiothérapie). De plus, le critère « Pas de nausées significatives pendant toute la période (0-120 h après la chimiothérapie) » a été évalué à titre exploratoire et dans les phases aiguë et retardée sous forme d'analyse *post-hoc*.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le tableau 3.

Tableau 3 : Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante, pourcentage de patients adultes répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 – cycle 1

	Aprépitant (N = 425) %	Traitement standard (N = 406) %	Différences[1] % (IC 95 %)
Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)			
Total (0 - 120 h)	68,7	56,3	12,4 (5,9 ; 18,9)
0 - 24 h	89,2	80,3	8,9 (4,0 ; 13,8)
25 - 120 h	70,8	60,9	9,9 (3,5 ; 16,3)
Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)			
Total (0 - 120 h)	76,2	62,1	14,1 (7,9 ; 20,3)
0 - 24 h	92,0	83,7	8,3 (3,9 ; 12,7)
25 - 120 h	77,9	66,8	11,1 (5,1 ; 17,1)
Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)			
Total (0 - 120 h)	73,6	66,4	7,2 (1,0 ; 13,4)
0 - 24 h	90,9	86,3	4,6 (0,2 ; 9,0)
25 - 120 h	74,9	69,5	5,4 (– 0,7 ; 11,5)

(1) Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et de la localisation de la tumeur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire utilisant des modèles logistiques.

Le bénéfice du traitement par aprépitant associé au traitement standard dans la population totale de l'étude est principalement dû aux résultats observés chez les patients faiblement contrôlés par le traitement standard tels que les femmes, même si les résultats sont supérieurs en nombre quels que soient l'âge, le type de tumeur ou le sexe. La réponse complète à l'aprépitant et au traitement standard a été atteinte chez respectivement 209/324 (65 %) et 161/320 (50 %) des femmes et chez 83/101 (82 %) et 68/87 (78 %) des hommes.

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 302 enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans) recevant une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, le traitement par aprépitant a été comparé à un traitement contrôle pour la prévention des NVIC. L'efficacité de l'aprépitant a été évaluée sur un seul cycle (cycle 1). Les patients ont eu la possibilité de recevoir l'aprépitant en ouvert pour les cycles suivants (optionnel pour les cycles 2-6) ; cependant l'efficacité n'a pas été évaluée pour ces cycles optionnels. Le traitement par aprépitant pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 47) était constitué de gélules d'Emend de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg/jour à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le traitement par aprépitant pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 105) était constitué de poudre pour suspension buvable d'Emend à 3,0 mg/kg (jusqu'à 125 mg) par voie orale à J1 et à 2,0 mg/kg (jusqu'à 80 mg) par voie orale à J2 et J3, en association avec ondansétron à J1. Le traitement contrôle chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 48) et les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 102) se composait d'un placebo de l'aprépitant à J1, J2 et J3, en association avec ondansétron à J1. Les administrations d'Emend ou du placebo et d'ondansétron avaient lieu respectivement 1 heure et 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. L'utilisation de la dexaméthasone par voie intraveineuse était autorisée dans le cadre du traitement antiémétique pour les patients pédiatriques dans les deux groupes d'âge, à la discrétion du médecin. Une réduction de la dose (50 %) de dexaméthasone était requise chez les patients pédiatriques recevant l'aprépitant.

Aucune réduction de dose n'était requise chez les patients pédiatriques recevant le traitement contrôle. Parmi les patients pédiatriques, la dexaméthasone faisait partie du traitement au cours du cycle 1 chez 29 % de ceux recevant l'aprépitant et chez 28 % de ceux recevant le traitement contrôle.

L'action antiémétique d'Emend a été évaluée sur une période de 5 jours (120 heures) après l'initiation de la chimiothérapie à J1. Le critère d'évaluation principal était la réponse complète dans la phase retardée (25 à 120 heures après le début de la chimiothérapie) du cycle 1. Un résumé des résultats clés de l'étude est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Nombre (%) de patients pédiatriques présentant une réponse complète et aucun vomissement par groupe de traitement et par phase - cycle 1 (population en intention de traiter)

	Traitement par aprépitant n/m (%)	Traitement contrôle n/m (%)
Critère principal :		
Réponse complète* - Phase retardée	77/152 (50,7)[a]	39/150 (26,0)
Autres critères prédéfinis :		
Réponse complète* - Phase aiguë	101/152 (66,4)[b]	78/150 (52,0)
Réponse complète* - Phases aiguë et retardée	61/152 (40,1)[a]	30/150 (20,0)
Pas de vomissement[c] - Phases aiguë et retardée	71/152 (46,7)[a]	32/150 (21,3)

* Réponse complète = pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées et pas de recours à des traitements de secours.

a) p < 0,01 par rapport au traitement contrôle.

b) p < 0,05 par rapport au traitement contrôle.

c) Pas de vomissement = pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées.

n/m = nombre de patients présentant une réponse souhaitée/nombre de patients inclus à cet instant.

Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'initiation de la chimiothérapie.

Phase retardée : 25 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie.

Phases aiguë et retardée : 0 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie.

Le délai estimé jusqu'au premier vomissement après l'initiation de la chimiothérapie était plus long avec le traitement par l'aprépitant (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 94,5 heures) par rapport au groupe de traitement contrôle (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 26,0 heures), comme illustré par la courbe de Kaplan-Meier en figure 2.

Figure 2 : Délai jusqu'au premier épisode de vomissement à partir du début de l'administration de la chimiothérapie dans la population pédiatrique pendant les phases aiguë et retardée - cycle 1 (population en intention de traiter)

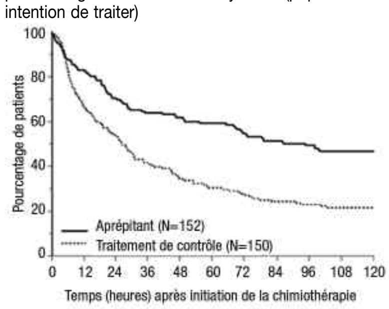

Une analyse de l'efficacité au cycle 1 dans les sous-groupes a démontré que, indépendamment de la catégorie d'âge, du sexe, de l'utilisation de la dexaméthasone pour la prophylaxie antiémétique, et du potentiel émétogène de la chimiothérapie, le traitement par aprépitant a permis un meilleur contrôle que le traitement contrôle selon les critères d'évaluation de réponse complète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'aprépitant présente une pharmacocinétique non linéaire. La clairance et la biodisponibilité absolue diminuent toutes deux avec l'augmentation de la dose.

Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprépitant par voie orale est de 67 % pour la gélule de 80 mg et de 59 % pour la gélule de 125 mg. Le pic moyen de concentration plasmatique (Cmax) de l'aprépitant est survenu aux environs de la 4^e heure (Tmax). L'administration orale de la gélule avec un petit déjeuner standard d'environ 800 kcal a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC de l'aprépitant. Cette augmentation n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

La pharmacocinétique de l'aprépitant est non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. Chez le jeune adulte sain, l'augmentation de l'ASC$_{0-\infty}$ a été de 26 % supérieure à la proportionnalité de la dose, pour des doses uniques de 80 et de 125 mg administrées non à jeun.

Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'Emend à J1 et de 80 mg une fois par jour à J2 et J3, l'ASC$_{0-24h}$ (moyenne ± ET) a été de 19,6 µg x h/ml ± 2,5 et de 21,2 µg x h/ml ± 6,3 à J1 et J3 respectivement. La Cmax a été de 1,6 µg/ml ± 0,36 et de 1,4 µg/ml ± 0,22 à J1 et J3 respectivement.

Distribution :

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 66 L chez l'homme.

Biotransformation :

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marquée au [^{14}C], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

Élimination :

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant marquée au [^{14}C], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprépitant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 60 à 72 ml/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale varie d'environ 9 à 13 heures.

Pharmacocinétique chez des populations particulières :

- Sujet âgé : après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l'ASC$_{0-24h}$ de l'aprépitant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés ($\geqslant$ 65 ans), comparée aux jeunes adultes. La Cmax a été supérieure de 10 % à J1 et de 24 % à J5 chez les sujets âgés, comparée aux jeunes adultes. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'Emend n'est nécessaire chez les patients âgés.
- Sexe : après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant, la Cmax de l'aprépitant a été supérieure de 16 % chez les femmes, comparée aux hommes. La demi-vie de l'aprépitant a été inférieure de 25 % chez les femmes, comparée aux hommes, et son Tmax survient approximativement au même moment. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'Emend n'est nécessaire en fonction du sexe.
- Insuffisance hépatique : une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépitant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépitant à partir des données actuellement disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique chez les patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Insuffisance rénale : une dose unique de 240 mg d'aprépitant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse. Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l'ASC$_{0-\infty}$ de l'aprépitant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la Cmax a diminué de 32 % comparé à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l'ASC$_{0-\infty}$ de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la Cmax a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison protéique de l'aprépitant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépitant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupérée au niveau du dialysat. Aucun ajustement posologique d'Emend n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.
- Population pédiatrique : dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration des gélules d'aprépitant (125/80/80 mg) chez des patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) a conduit à une ASC$_{0-24h}$ supérieure à 17 µg x h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,4 µg/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,3 µg/mL à J1, atteint au bout de 4 heures environ. Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration d'aprépitant en poudre pour suspension buvable (3/2/2 mg/kg) chez des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans a conduit à une ASC$_{0-24h}$ supérieure à 17 µg x h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,1 µg/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,2 µg/mL à J1, atteint entre 5 et 7 heures.

  Une analyse pharmacocinétique de population de l'aprépitant chez des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) suggère que le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant.
- Relation effet/dose : à l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK1, des études par tomographie par émission de positrons (TEP), menées auprès de jeunes hommes sains, ont montré que l'aprépitant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK1 de façon dose et concentration plasmatique dépendantes. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'Emend chez les adultes permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK1 supérieur à 95 %.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité à dose unique et à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, de toxicité sur la fonction de reproduction et le développement. Toutefois, il convient de noter que l'exposition systémique chez des rongeurs a été comparable, voire inférieure, à l'exposition chez l'homme à des doses thérapeutiques de 125 mg/80 mg. En particulier, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été noté lors des études sur la fonction de reproduction à des niveaux d'exposition humaine, les expositions chez l'animal ne sont pas suffisantes pour permettre une évaluation adéquate du risque chez l'homme.

Dans une étude de toxicité juvénile chez des rats traités entre le 10e et le 63e jour après la naissance, l'aprépitant a entraîné une ouverture vaginale prématurée chez les femelles à partir de la dose de 250 mg/kg 2 fois par jour, et une séparation retardée du prépuce chez les mâles à partir de la dose de 10 mg/kg 2 fois par jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente. Aucun effet lié au traitement sur l'accouplement, la fertilité ou la survie embryonnaire/fœtale, ni aucune modification pathologique des organes reproducteurs n'ont été observés. Dans une étude de toxicité juvénile chez les chiens traités entre le 14e et le 42e jour après la naissance, une diminution du poids des testicules et de la taille des cellules de Leydig a été observée chez les mâles à la dose de 6 mg/kg/jour, et une augmentation du poids de l'utérus, une hypertrophie de l'utérus et du col de l'utérus, ainsi qu'un œdème des tissus vaginaux ont été observés chez les femelles à la dose de 4 mg/kg/jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente à l'aprépitant. Pour un traitement à court terme et à la posologie recommandée, la pertinence clinique de ces observations est considérée comme peu probable.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/262/002 ; CIP 3400936350700 (RCP rév 16.12.15) 2 gél à 80 mg.
EU /1/03/262/003 ; CIP 3400956493081 (RCP rév 16.12.15) 5 gél à 80 mg.
EU /1/03/262/005 ; CIP 3400956493142 (RCP rév 16.12.15) 5 gél à 125 mg.
EU /1/03/262/006 ; CIP 3400936351189 (RCP rév 16.12.15) 1 gél à 125 mg et 2 gél à 80 mg.

Prix : 45,81 € (2 gélules à 80 mg).
66,98 € (1 gélule à 125 mg et 2 gélules à 80 mg).

Médicament d'exception : Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique sur une ordonnance de médicament d'exception.

Remb Séc soc à 65 % et Collect chez les adultes.

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 06.10.16 chez les adolescents à partir de 12 ans (demandes d'admission à l'étude).

Modèles hospitaliers :

Collect chez les adultes.

Non agréé Collect à la date du 06.10.16 chez les adolescents à partir de 12 ans (demande d'admission à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

EMERADE ®

adrénaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) à 150 µg (limpide et incolore) *:* seringue pré-remplie délivrant 0,15 ml dans un stylo auto-injecteur à usage unique, longueur de l'aiguille visible de 16 mm, boites de 2 stylos.

Solution injectable (IM) à 300 µg (limpide et incolore) *:* seringue pré-remplie délivrant 0,30 ml dans un stylo auto-injecteur à usage unique, longueur de l'aiguille visible de 23 mm, boites de 2 stylos.

Solution injectable (IM) à 500 µg (limpide et incolore) *:* seringue pré-remplie délivrant 0,50 ml dans un stylo auto-injecteur à usage unique, longueur de l'aiguille visible de 23 mm, boites de 2 stylos.

COMPOSITION *Par stylo délivrant :*

	0,15 ml	*0,30 ml*	*0,50 ml*
Adrénaline tartrate, exprimé en adrénaline *	150 µg	300 µg	500 µg

* Solution d'adrénaline à 1 mg/ml.

Excipients (communs) : chlorure de sodium, métabisulfite de sodium (E223), édétate disodique, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium (0,075 mg/dose de 150 µg ; 0,15 mg/dose de 300 µg ; 0,25 mg/dose de 500 µg).

DC **INDICATIONS**

Emerade est indiqué dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës sévères (choc anaphylactique) provoquées par des allergènes présents dans les aliments, les médicaments, les piqûres ou les morsures d'insectes et d'autres allergènes, ainsi que pour le traitement du choc anaphylactique induit par l'effort ou le choc anaphylactique idiopathique

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Posologie :

La dose efficace est habituellement comprise entre 5-10 microgrammes par kg de poids corporel, mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas.

Population pédiatrique :

Utilisation chez l'enfant : l'utilisation d'Emerade 500 microgrammes n'est pas recommandée chez l'enfant.

Enfant pesant moins de 15 kg :

Une dose inférieure à 150 microgrammes ne peut pas être administrée avec suffisamment de précision chez l'enfant pesant moins de 15 kg et son utilisation, par conséquent, n'est pas recommandée, excepté en cas de risque vital et après avis médical.

Enfants pesant entre 15 et 30 kg :

La dose recommandée est de 150 microgrammes.

Enfants pesant plus de 30 kg :

La dose recommandée est de 300 microgrammes.

Adolescents de plus de 30 kg :

Suivre la dose recommandée pour les adultes.

Adultes :

La dose recommandée est de 300 microgrammes pour des individus de poids inférieur à 60 kg.

La dose recommandée est de 300 à 500 microgrammes pour des individus de poids supérieur à 60 kg, en fonction du diagnostic clinique.

Une dose initiale doit être administrée dès que les symptômes de l'anaphylaxie sont reconnus. En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection à l'aide d'un autre Emerade peut être administrée 5 à 15 minutes après la première injection. Il est recommandé de prescrire aux patients 2 stylos Emerade qu'ils porteront en permanence avec eux.

Mode d'administration :

Exclusivement pour injection intramusculaire.

A usage unique.

Emerade est administré par voie intramusculaire dès l'apparition des symptômes du choc anaphylactique. Une administration tardive d'adrénaline est associée à une issue défavorable de l'anaphylaxie.

Emerade doit être injecté sur la face externe de la cuisse.

Masser la zone autour du site d'injection permet d'accélérer l'absorption.

L'injection peut être réalisée à travers les vêtements.

Le patient/soignant doit être informé qu'après chaque utilisation d'Emerade :

- Il doit appeler les secours pour demander une assistance médicale immédiate et une ambulance, et indiquer qu'il s'agit d'un choc anaphylactique, même si les symptômes semblent s'améliorer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- S'il est conscient, le patient doit de préférence s'allonger avec les pieds surélevés, ou rester assis s'il présente des difficultés respiratoires. Le patient inconscient doit être allongé sur le côté en position de sécurité.
- Si possible, le patient doit rester sous la surveillance d'une autre personne jusqu'à l'arrivée des secours.

Pour un mode d'emploi détaillé, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Il n'existe aucune contre-indication absolue à l'utilisation d'Emerade en cas d'urgence allergique.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Retirer la protection de l'aiguille juste avant l'utilisation. Emerade doit être administré uniquement dans la partie antérolatérale de la cuisse.

L'injection est délivrée immédiatement après que le cylindre de déclenchement ait été appuyé contre la peau. Les patients doivent être informés de ne pas injecter Emerade dans le muscle grand glutéal en raison du risque d'injection accidentelle dans une veine.

Emerade doit être utilisé en cas d'urgence en tant que traitement vital.

Après l'utilisation d'Emerade, le patient doit rechercher une aide médicale afin de poursuivre le traitement.

Il est nécessaire d'informer de manière détaillée les patients auxquels Emerade a été prescrit afin qu'ils comprennent correctement les conditions d'utilisation et le mode d'administration (cf Modalités manipulation/élimination). Il est aussi vivement conseillé d'éduquer les proches du patient (parents, soignants, enseignants) pour une utilisation correcte d'Emerade dans le cas où leur aide s'avère nécessaire, dans les situations d'urgence.

Le patient/soignant doit être informé de la possibilité d'une anaphylaxie biphasique, qui se caractérise par une résolution des symptômes suivie d'une réapparition des symptômes quelques heures plus tard.

Les patients souffrant simultanément d'asthme sont susceptibles de présenter un risque accru de réaction anaphylactique sévère.

Utiliser Emerade avec précaution chez les patients présentant des pathologies cardiaques, notamment une angine de poitrine, une arythmie cardiaque, un cœur pulmonaire, une cardiomyopathie obstructive et de l'athérosclérose.

Il existe également un risque de réactions indésirables après l'administration d'adrénaline à des patients souffrant d'hyperthyroïdie, d'hypertension, d'un phéochromocytome, d'un glaucome, d'une insuffisance rénale sévère, d'un adénome prostatique, d'hypercalcémie, d'hypokaliémie, ou de diabète, ainsi que chez les patients âgés et les femmes enceintes.

Emerade contient du métabisulfite de sodium qui peut rarement provoquer des réactions allergiques sévères telles que des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme chez les patients sensibilisés, en particulier chez les patients asthmatiques. Les patients sensibilisés aux sulfites doivent être soigneusement informés des circonstances dans lesquelles Emerade doit être utilisé.

Une injection accidentelle dans la main ou le pied peut entrainer une ischémie périphérique susceptible de nécessiter un traitement.

Les patients doivent être avertis de l'existence d'allergènes associés et doivent subir des examens dès que possible afin que l'on puisse caractériser leurs allergènes spécifiques.

Emerade est considéré « sans sodium » (il contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose).

DC **INTERACTIONS**

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Certains médicaments peuvent augmenter l'effet de l'adrénaline : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT). L'adrénaline doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des hydrocarbures halogénés et des médicaments associés, ainsi que des médicaments susceptibles de favoriser des arythmies, tels que les digitaliques, la quinidine et les anesthésiques halogénés.

Associations à prendre en compte :

L'administration de vasodilatateurs à action rapide ou d'alpha-bloquants peut contrer les effets de l'adrénaline sur la pression artérielle. Les bêta-bloquants peuvent inhiber l'effet stimulateur de l'adrénaline.

En raison de l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline, il peut être nécessaire d'augmenter le traitement par insuline ou par hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Grossesse :

Il n'existe aucune étude appropriée et rigoureuse portant sur l'utilisation de l'adrénaline au cours de la grossesse. L'adrénaline ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère est plus important que le risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement :

En raison de la faible biodisponibilité orale de l'adrénaline et de sa demi-vie courte, il est peu probable que toute dose d'adrénaline passée dans le lait maternel affecte le nourrisson.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Emerade n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant il n'est pas recommandé aux patients de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines après l'administration d'adrénaline, car ils seront affectés par la réaction anaphylactique

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables de l'adrénaline sont généralement associés à l'activité de celle-ci sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques.

Le tableau suivant est basé sur l'expérience de l'utilisation d'adrénaline.

Les effets indésirables sont catégorisés par fréquence comme suit :

- Très fréquents (⩾ 1/10) ;
- Fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ;
- Peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ;
- Rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ;
- Très rares (< 1/10 000) ;
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Réactions indésirables**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie, hypokaliémie, acidose
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Anxiété, hallucinations
Affections du système nerveux central	
Fréquence indéterminée	Céphalées, vertiges, tremblements, syncope
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Tachycardie, arythmie, palpitations, angine de poitrine, cardiomyopathie de stress
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension, vasoconstriction, ischémie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquence indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Hyperhidrose, asthénie

Emerade contient du métabisulfite de sodium qui est susceptible, dans de rares cas, de provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Un surdosage ou une injection intravasculaire accidentelle d'adrénaline peut provoquer une augmentation soudaine de la pression artérielle, susceptible d'entraîner une hémorragie cérébrale. Un œdème pulmonaire grave provoqué par une vasoconstriction périphérique accompagnée d'une stimulation cardiaque peut entraîner le décès. Un œdème pulmonaire grave accompagné de difficultés respiratoires peut être traité à l'aide d'alpha-bloquants à action rapide. Des arythmies menaçant le pronostic vital peuvent être traitées par bêta-bloquants.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Stimulants cardiaques, à l'exclusion des glycosides cardiaques - Agents adrénergiques et dopaminergiques - Adrénaline, code ATC : C01CA24.

Mécanisme d'action :

L'adrénaline est l'hormone sympathomimétique active naturelle sécrétée par la médullosurrénale. Elle stimule aussi bien les récepteurs alpha- que bêta-adrénergiques. L'adrénaline constitue le premier choix pour le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères et de l'anaphylaxie idiopathique ou induite par l'effort.

Effets pharmacodynamiques :

L'adrénaline a un effet vasoconstricteur puissant grâce à sa stimulation alpha-adrénergique. Cet effet combat la vasodilatation et l'augmentation de la perfusion vasculaire menant à un faible flux intravasculaire et à une hypotension, qui constituent les principaux effets pharmacotoxicologiques du choc anaphylactique.

En stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques présents dans les poumons, l'adrénaline produit un effet bronchodilatateur puissant, qui diminue le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline soulage également le prurit, l'urticaire et l'angio-œdème associés à l'anaphylaxie.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Biotransformation :

L'adrénaline circulante est métabolisée dans le foie et d'autres tissus par les enzymes COMT et MAO.

Elimination :

Les métabolites inactifs sont excrétés par voie urinaire.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

La demi-vie plasmatique de l'adrénaline est d'environ 2 à 3 minutes. Cependant, lorsque l'adrénaline est injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, son absorption est retardée par la vasoconstriction locale et les effets peuvent donc durer plus longtemps que ne le suggère la demi-vie. Il est conseillé de masser la zone autour du site d'injection afin d'accélérer l'absorption.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

L'adrénaline est largement utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères. Il n'existe pas d'autres données précliniques pertinentes pour le prescripteur ne figurant pas déjà dans le présent RCP.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver dans l'emballage d'origine, une boite spécialement conçue pour protéger le stylo et la notice. A conserver à une température ne dépassant pas 25 ºC. Ne pas congeler.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Il est très important que le patient reçoive des informations détaillées sur la manière d'utiliser Emerade.

Exclusivement à usage unique.

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et Emerade ne doit pas être utilisé après cette date.

Jeter et remplacer l'auto-injecteur une fois la date de péremption dépassée.

Examiner régulièrement la solution à travers la fenêtre de contrôle du stylo en soulevant l'étiquette afin de vérifier que la solution est limpide et incolore. Jeter et

remplacer Emerade si la solution est colorée ou contient des particules.
Si le patient présente un risque d'anaphylaxie, il doit toujours avoir Emerade sur lui.
Emerade est conçu pour une utilisation facile et doit être considéré comme un médicament de premiers secours. Il doit être utilisé en injection intramusculaire uniquement sur la partie externe de la cuisse. L'injection se produit lorsque le cylindre de déclenchement est appuyé délicatement contre la cuisse. L'injection peut se faire à travers les vêtements. Emerade dispose d'une ouverture uniquement à l'extrémité où se trouve l'aiguille. L'extrémité opposée ne présente pas d'ouverture.
Mode d'administration :
Il est nécessaire de suivre rigoureusement le mode d'emploi afin d'éviter toute injection accidentelle.
Il est recommandé que les membres de la famille, soignants ou enseignants soient aussi formés à l'utilisation correcte d'Emerade.
Emerade doit être utilisé uniquement en injection sur la face externe de la cuisse. L'injection se produit lorsqu'Emerade est appuyé contre la cuisse. Elle peut se faire à travers les vêtements.
Mode d'utilisation :
1. Retirer la protection de l'aiguille.

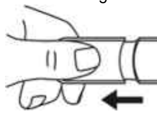

2. Appliquer Emerade contre la face externe de la cuisse puis appuyer. On entend un bruit sec au moment de l'injection dans le muscle.

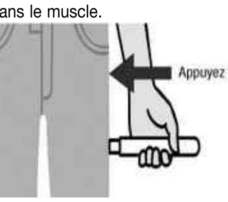

3. Maintenir Emerade contre la cuisse pendant environ 5 secondes. Masser ensuite légèrement autour du site d'injection.

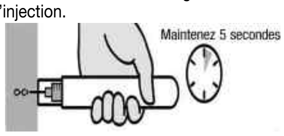

Composez le 15 (pour la France) ou le 112, demandez une ambulance et dites que vous avez un choc anaphylactique.
L'aiguille contenue dans Emerade est protégée avant, pendant et après l'injection.
Une fois l'injection réalisée, il est possible de voir le piston dans la fenêtre de contrôle en soulevant l'étiquette.
Dans certains cas, une seule dose d'adrénaline ne suffit pas pour soulager une réaction anaphylactique sévère. Pour cette raison, votre médecin est susceptible de vous prescrire plus d'un Emerade. Si les symptômes ne s'améliorent pas ou s'ils s'aggravent dans les 5 à 15 minutes après la première injection, vous devez ou la personne à proximité doit vous administrer une seconde injection. Pour cette raison, il est recommandé d'avoir en permanence avec vous plus d'un Emerade.
Emerade est conçu uniquement comme un traitement d'urgence. Vous devez toujours contacter votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus proche afin de poursuivre le traitement. Signalez à votre médecin que vous avez effectué une injection d'adrénaline. Apportez l'auto-injecteur utilisé.
Voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les instructions à donner au patient/soignant concernant les mesures à prendre après chaque utilisation d'Emerade.
Ne pas retirer la protection de l'aiguille, à moins qu'une injection ne soit nécessaire.
Après l'injection, une petite quantité de liquide reste dans l'auto-injecteur. Celui-ci ne peut pas être réutilisé.
Jeter Emerade en respectant la réglementation locale
Le mode d'emploi figure sur l'étiquette, l'emballage ainsi que dans la notice.
Des auto-injecteurs sans aiguille sont disponibles à des fins de formation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM CIP 3400930027240 (2016, RCP rév 30/11/2016), 2 stylos pré-remplis à 150 µg.
CIP 3400930027271 (2016, RCP rév 30/11/2016), 2 stylos pré-remplis à 300 µg.
CIP 3400930038918 (2016, RCP rév 30/11/2016), 2 stylos pré-remplis à 500 µg.
Mis sur le marché en 2017.
Prix :
64,63 € (boîte de 2 stylos pré-remplis à 150 µg).
64,63 € (boîte de 2 stylos pré-remplis à 300 µg).
66,91 € (boîte de 2 stylos pré-remplis à 500 µg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

EMLA ®

lidocaïne, prilocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 5 % : Tube de 5 g + 2 pansements adhésifs, boîte unitaire.
Modèles hospitaliers :
Boîte de 5 tubes de 5 g + 10 pansements adhésifs.
Boîte de 1 tube de 30 g.

COMPOSITION

	p tube de 5 g	de 30 g
Lidocaïne (DCI)	125 mg	750 mg
Prilocaïne (DCI)	125 mg	750 mg

Excipients : hydroxystéarate de macrogolglycérol, carbomère (carbopol 974P), hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Le pH de la solution est de 9,4.

DC INDICATIONS

Adultes et population pédiatrique :
Anesthésie topique de la peau lors de :
- l'insertion d'aiguilles, par exemple insertion de cathéters intraveineux ou prélèvements sanguins ;
- procédures chirurgicales superficielles.

Adultes et adolescents ⩾ 12 ans :
Anesthésie topique des muqueuses génitales, par exemple avant des procédures chirurgicales superficielles ou une anesthésie par infiltration.
Adultes :
Anesthésie topique des ulcères de jambe afin de faciliter le nettoyage mécanique/débridement chez les adultes uniquement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et adolescents :
Les détails des indications ou des procédures d'utilisation, ainsi que la dose et la durée d'application, sont fournis dans les tableaux 1 et 2.
Pour plus de renseignements sur l'utilisation appropriée du produit selon de telles procédures, se référer au mode d'administration.
Tableau 1 : Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Indication/Procédure	Dose et durée d'application
Peau	
Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	2 g (approximativement un demi-tube de 5 g) ou approximativement 1,5 g/10 cm² pendant 1 à 5 heures(1)
Interventions dermatologiques sur peau récemment rasée sur de larges parties du corps, par exemple l'épilation au laser (auto-application par le patient)	Dose maximale recommandée : 60 g. Surface traitée maximale recommandée : 600 cm² pendant au moins 1 heure, maximum 5 heures(1)
Interventions chirurgicales dermatologiques sur de plus grandes surfaces, par exemple greffe de peau mince en milieu hospitalier	Approximativement 1,5 - 2 g/10 cm² pendant 2 à 5 heures(1)
Peau des organes génitaux chez l'homme, avant injection d'anesthésiques locaux Peau des organes génitaux chez la femme, avant injection d'anesthésiques locaux(2)	1 g/10 cm² pendant 15 minutes 1 - 2 g/10 cm² pendant 60 minutes
Muqueuses génitales	
Traitement chirurgical de lésions localisées, par exemple ablation de verrues génitales (condylomes acuminés) et avant injection d'anesthésiques locaux	Approximativement 5 - 10 g de crème pendant 5 - 10 minutes(1)(3)(4)
Avant curetage cervical	10 g de crème doivent être administrés au niveau du cul-de-sac vaginal latéral pendant 10 minutes
Ulcère(s) de jambe	
Adultes uniquement : Nettoyage mécanique/débridement	Approximativement 1 - 2 g/10 cm² jusqu'à un total de 10 g sur le (ou les) ulcère(s) de jambe(3)(5) Temps d'application : 30 - 60 minutes.

(1) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.
(2) Sur la peau des organes génitaux chez la femme, l'application seule d'Emla pendant 60 ou 90 minutes ne permet pas une anesthésie suffisante pour le traitement de verrues génitales par thermocautérisation ou diathermie.
(3) Les concentrations plasmatiques n'ont pas été déterminées chez les patients traités avec des doses > 10 g (voir aussi Pharmacocinétique).
(4) Chez les adolescents pesant moins de 20 kg, la dose maximale d'Emla à appliquer sur les muqueuses génitales doit être proportionnellement réduite.
(5) Emla a été utilisé pour le traitement des ulcères de jambe jusqu'à 15 reprises sur une période de 1 à 2 mois sans perte d'efficacité ni augmentation du nombre ou de la sévérité des événements indésirables.

Population pédiatrique :
Tableau 2 : Patients pédiatriques âgés de 0 à 11 ans

Groupe d'âge	Procédure	Dosage et temps d'application
	Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	*Approximativement 1 g/10 cm² pendant une heure (voir détails ci-dessous)*
Nouveau-nés et nourrissons 0 - 2 mois(1)(2)(3)		Jusqu'à 1 g et 10 cm² pendant une heure(4)
Nourrissons 3 - 11 mois(1)(2)		Jusqu'à 2 g et 20 cm² pendant une heure(5)
Jeunes enfants et enfants 1 - 5 ans		Jusqu'à 10 g et 100 cm² pendant 1 - 5 heures(6)
Enfants 6 - 11 ans		Jusqu'à 20 g et 200 cm² pendant 1 - 5 heures(6)
Patients pédiatriques avec dermatite atopique	Avant curetage de *Molluscum*	Temps d'application : 30 minutes

(1) Chez les nouveau-nés nés à terme et les nourrissons de moins de 3 mois, une unique dose devra seulement être appliquée sur une période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, un maximum de 2 doses, séparées d'au moins 12 heures, peut être donné sur une période de 24 heures, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
(2) Emla ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois qui sont traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine, pour des raisons de sécurité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
(3) Emla ne doit pas être utilisé chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel, pour des raisons de sécurité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(4) Un temps d'application > 1 heure n'a pas été étudié.
(5) Aucune augmentation cliniquement significative des taux de méthémoglobine après application d'Emla pendant au maximum 4 heures sur 16 cm² n'a été observée.
(6) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'Emla sur la peau des organes génitaux et les muqueuses génitales n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas d'efficacité adéquate pour la circoncision.
Patients âgés :
Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Atteinte de la fonction hépatique :
Une réduction de dose unique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique).
Atteinte de la fonction rénale :
Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée :
La membrane de protection du tube est perforée à l'aide du bouchon.
Un gramme d'Emla correspond approximativement à 3,5 cm de longueur de crème prélevée dans un tube de 30 g. Si le dosage requiert un niveau de précision élevé pour éviter un surdosage (par exemple à des doses proches de la limite maximale chez le nouveau-né ou si deux applications peuvent être requises sur une durée de 24 heures), il est possible d'utiliser une seringue, sachant que 1 ml = 1 g.
Une couche épaisse d'Emla doit être appliquée sur la peau, incluant la peau des organes génitaux, sous un pansement occlusif. Pour l'application sur des zones plus étendues, telle que pour la greffe de peau mince, un bandage élastique doit être appliqué au-dessus du pansement occlusif pour assurer une distribution uniforme de la crème et protéger la zone. En présence d'une dermatite atopique, la durée d'application doit être réduite.
Pour les interventions concernant les muqueuses génitales, il n'est pas nécessaire d'utiliser un pansement occlusif. L'intervention doit commencer immédiatement après le retrait de la crème.
Pour les interventions concernant les ulcères de jambe, Emla doit être appliqué en couche épaisse sous un pansement occlusif. Le nettoyage doit débuter sans délai après le retrait de la crème.
Le tube d'Emla est destiné à un usage unique lorsqu'il est utilisé pour traiter les ulcères de jambe : le tube ainsi que le contenu restant doivent être jetés à chaque fois qu'un patient a été traité.
Coût de traitement pour 1 tube (5 g) : 3,97 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients souffrant d'un déficit congénital en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou de méthémoglobinémie idiopathique sont plus susceptibles de présenter des signes de méthémoglobinémie induite par la substance active. Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, l'antidote bleu de méthylène est inefficace pour diminuer le taux de méthémoglobine et peut oxyder l'hémoglobine elle-même. Par conséquent, une thérapie par le bleu de méthylène ne peut pas être effectuée.
En raison de données insuffisantes sur son absorption, Emla ne doit pas être appliqué sur les blessures ouvertes (excepté les ulcères de jambe).
En raison de l'absorption potentiellement plus importante sur la peau récemment rasée, il est important de respecter la posologie, la zone et le temps d'application recommandés (cf Posologie/Mode d'administration) .
Il faut faire attention lors de l'application d'Emla chez les patients atteints de dermatite atopique. Un temps d'application réduit à 15 - 30 minutes peut être suffisant (cf Pharmacodynamie). Des temps d'application supérieurs à 30 minutes chez des patients atteints de dermatite atopique peuvent conduire à une augmentation de l'incidence des réactions vasculaires locales, en particulier rougeur au site d'application et, dans certains cas, pétéchies et purpura (cf Effets indésirables). Avant le curetage de *Molluscum* chez les enfants atteints de dermatite atopique, un temps d'application de 30 minutes est recommandé.
Lors de son application à proximité des yeux, Emla doit être utilisé avec précaution car cela peut provoquer des irritations au niveau des yeux. La perte des réflexes de protection des yeux peut également conduire à une irritation de la cornée et à une potentielle abrasion. En cas de contact oculaire, les yeux doivent être immédiatement rincés avec de l'eau ou une solution saline et protégés jusqu'au retour de la sensibilité.
Emla ne doit pas être utilisé sur une membrane tympanique endommagée. Des tests effectués sur des animaux de laboratoire ont révélé une ototoxicité d'Emla lors de son instillation dans l'oreille moyenne. Cependant, chez les animaux avec une membrane tympanique intacte, aucune anomalie n'a été montrée lors de l'application d'Emla au niveau du canal auditif externe.
Les patients traités avec des médicaments antiarythmiques de classe III (par exemple l'amiodarone) doivent être étroitement surveillés et une surveillance ECG doit être envisagée car les effets cardiaques peuvent être additifs.
La lidocaïne et la prilocaïne ont des propriétés bactéricides et antivirales à des concentrations supérieures à 0,5 - 2 %. C'est pourquoi, bien que les résultats d'une étude clinique suggèrent que l'utilisation d'Emla avant une vaccination contre la tuberculose (BCG) n'influence pas la réponse immunitaire, évaluée par la formation d'une papule locale, il est nécessaire de suivre le résultat d'injections intradermiques de vaccins vivants.
Emla contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol, qui peut causer des réactions cutanées.
Population pédiatrique :
Lors d'études, l'efficacité d'Emla lors des prélèvements capillaires au talon chez les nouveau-nés n'a pas été démontrée.
Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire dépourvue de signification clinique des taux de méthémoglobine est couramment observée, jusqu 'à 12 heures après application de la dose recommandée d'Emla.
Si la dose recommandée est dépassée, le patient doit être surveillé en cas de survenue d'effets indésirables systémiques secondaires à une méthémoglobinémie (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Surdosage).
Emla ne doit pas être utilisé :
- chez les nouveau-nés/nourrissons de 0 à 12 mois traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine ;
- chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel car ils risquent de développer des taux élevés de méthémoglobine.

La sécurité et l'efficacité de l'application d'Emla sur la peau des organes génitaux et sur les muqueuses génitales n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.
Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas d'efficacité adéquate pour la circoncision.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
De fortes doses de prilocaïne peuvent augmenter les taux de méthémoglobine, en particulier chez des patients traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (exemple : sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne, phénobarbital). Cette liste n'est pas exhaustive.
Avec des doses élevées d'Emla, le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux, puisque les effets toxiques sont additifs. Des études d'interaction spécifique avec la lidocaïne/prilocaïne et des antiarythmiques de classe III (par exemple l'amiodarone) n'ont pas été réalisées mais une précaution particulière est conseillée (voir aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine ou les bêtabloquants) peuvent causer des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est donnée à fortes doses répétées sur une longue période.

Population pédiatrique :
Des études d'interaction spécifiques chez les enfants n'ont pas été réalisées. Les interactions sont probablement similaires à celles de la population adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien qu'une application topique soit uniquement associée à un faible taux d'absorption systémique, l'utilisation d'Emla chez les femmes enceintes doit être considérée avec précaution car les données disponibles concernant l'utilisation d'Emla chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Cependant, des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Une toxicité de reproduction a été montrée lors d' une administration sous-cutanée/intramusculaire de fortes doses de lidocaïne ou de prilocaïne excédant considérablement l'exposition lors d'une application topique (cf Sécurité préclinique).
La lidocaïne et la prilocaïne traversent la barrière placentaire, et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Il est raisonnable de penser que la lidocaïne et la prilocaïne ont été utilisées chez de nombreuses femmes enceintes ou en âge de procréer. Jusqu'à présent, aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice n'a été rapporté, par exemple une incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
La lidocaïne et, en toute probabilité, la prilocaïne sont excrétées dans le lait maternel mais en quantités si faibles qu'il n'y a généralement pas de risque que l'enfant soit affecté à des doses thérapeutiques. Emla peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

FERTILITÉ :
Des études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Emla n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand elle est utilisée aux doses recommandées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont liés au site d'administration (réactions locales transitoires au site d'application) et sont rapportés comme fréquents.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau :
Les incidences des effets indésirables (Eis) associés à un traitement par Emla sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les événements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe (SOC), au niveau des termes préférés.
Dans chaque classe de système d'organe, les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de sévérité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Méthémoglobinémie(1)
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité(1)(2)(3)
Affections oculaires	
Rare	Irritation de la cornée(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Purpura(1), pétéchies(1) (en particulier après des durées d'application plus longues chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou de *Molluscum contagiosum*)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de brûlure(2)(3), prurit au site d'application(2)(3), érythème au site d'application(1)(2)(3), œdème au site d'application(1)(2)(3), chaleur au site d'application(2)(3), pâleur au site d'application(1)(2)(3)
Peu fréquent	Sensation de brûlure(1), irritation au site d'application(3), prurit au site d'application(1), paresthésie au site d'application(2) telle que fourmillements, chaleur au site d'application(1)

(1) Peau.
(2) Muqueuses génitales.
(3) Ulcère de jambe.

Population pédiatrique :
La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobinémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage (cf Surdosage), chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De rares cas de méthémoglobinémie cliniquement significative ont été rapportés.
La prilocaïne à fortes doses peut causer une augmentation des taux de méthémoglobine, en particulier chez les individus sensibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), avec une administration trop fréquente chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois (cf Posologie/Mode d'administration) et traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (exemple : sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne et phénobarbital). Il convient de tenir compte du fait que les valeurs de saturation à l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène dans le cas d'une augmentation de la fraction de méthémoglobine ; par conséquent, si une méthémoglobinémie est suspectée, il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par co-oxymétrie.
Une méthémoglobinémie cliniquement significative devra être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si d'autres symptômes de toxicité systémique survenaient, les signes devraient être similaires à ceux qui se produiraient suite à l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies d'administration. La toxicité d'un anesthésique local se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux central et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et dépression cardiovasculaire. Des symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants ; les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation.
Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux, amides (code ATC : N01BB20).

Mécanisme d'action :
Emla produit une anesthésie de la peau par libération de lidocaïne et de prilocaïne à partir de la crème dans les couches épidermique et dermique de la peau et à proximité des récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses.
La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de type amide. Ces deux composants stabilisent les membranes neuronales en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale. La qualité de l'anesthésie dépend du temps d'application et de la dose utilisée.

Peau :
Emla est appliqué sur la peau intacte sous un pansement occlusif. Le temps nécessaire pour réaliser une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention. L'effet anesthésique local est renforcé avec des durées d'application plus longues de 1 à 2 heures sur la plupart des parties du corps, à l'exception de la peau du visage et des parties génitales masculines. Compte tenu de la finesse de la peau du visage et d'une irrigation sanguine élevée des tissus, un effet anesthésique local maximal est obtenu après 30 à 60 minutes sur le front et les joues. De même, une anesthésie locale des parties génitales masculines est obtenue en 15 minutes. La durée de l'anesthésie après l'application d'Emla pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait du pansement, excepté sur le visage où ce délai est plus court. Emla est tout aussi efficace et a le même temps de déclenchement de l'effet anesthésiant quel que soit le niveau de pigmentation de la peau de claire à foncée (types de peau de I à VI).
Au cours des études cliniques avec application d'Emla sur la peau intacte, aucune différence de sécurité ou d'efficacité (y compris le délai avant le début de l'anesthésie) n'a été observée entre les patients gériatriques (de 65 à 96 ans) et les patients plus jeunes.
Emla produit une réponse vasculaire biphasique impliquant une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation au site d'application (cf Effets indésirables). Indépendamment de la réponse vasculaire, Emla facilite l'insertion de l'aiguille par rapport à une crème placebo. Chez les patients atteints de dermatite atopique, une réaction vasculaire similaire mais plus courte a été observée, avec apparition d'un érythème après 30 - 60 minutes, indiquant une absorption plus rapide à travers la peau (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Emla peut causer une augmentation transitoire de l'épaisseur cutanée, provoquée en partie par l'hydratation de la peau sous le pansement occlusif. L'épaisseur de la peau se réduit au cours des 15 minutes suivant l'exposition à l'air.
La profondeur de l'anesthésie cutanée augmente avec le temps d'application. Chez 90 % des patients, l'anesthésie est suffisante pour l'insertion d'un poinçon de biopsie (de 4 mm de diamètre) à une profondeur de 2 mm après 60 minutes et 3 mm après 120 minutes de traitement par Emla.
L'utilisation d'Emla, avant une vaccination rougeole-oreillons-rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie-coqueluche-tétanos-poliovirus-*Haemophilus influenzae* b ou un vaccin contre l'hépatite B, n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

Muqueuses génitales :
L'absorption sur les muqueuses génitales est plus rapide, et le délai de survenue de l'anesthésie est plus court qu'après application sur la peau.
Après une application de 5 - 10 minutes d'Emla sur la muqueuse génitale de la femme, la durée moyenne de l'analgésie efficace à un stimulus au laser à argon qui produit une douleur vive avec sensation de piqûre était de 15 à 20 minutes (variations individuelles dans l'intervalle 5 - 45 minutes).

Ulcères de jambe :
Une anesthésie fiable dans le cas du nettoyage des ulcères de jambe est obtenue après un temps d'application de 30 minutes chez la plupart des patients. Une application d'une durée de 60 minutes peut améliorer davantage l'anesthésie. Le nettoyage doit commencer dans les 10 minutes qui suivent le retrait de la crème. Des données cliniques relatives à des temps d'attente plus longs ne sont pas disponibles. Emla réduit la douleur postopératoire jusqu'à 4 heures après débridement. Emla réduit le nombre de séances de nettoyage nécessaires pour obtenir un ulcère propre par comparaison au débridement obtenu avec une crème placebo. On n'a observé aucun effet négatif sur la guérison de l'ulcère ou sur la flore bactérienne.

Population pédiatrique :
Des études cliniques impliquant plus de 2300 patients pédiatriques de tout âge ont démontré une efficacité pour la douleur liée à l'aiguille (prélèvement sanguin veineux, cathétérisme, vaccination sous-cutanée et intramusculaire, ponction lombaire), pour le traitement des lésions vasculaires au laser, et le curetage des *Molluscum contagiosum*. Emla a diminué la douleur lors de l'insertion d'aiguilles et lors de l'injection de vaccins. L'efficacité analgésique a augmenté d'une application de 15 minutes à une application de 90 minutes sur une peau normale ; mais sur des lésions vasculaires, une application de 90 minutes n'a pas fourni de bénéfice supérieur à une application de 60 minutes. Emla ne montre pas de bénéfice *versus* placebo concernant la cryothérapie à l'azote liquide des verrues communes. Aucune efficacité suffisante pour la circoncision n'a pu être démontrée.
Onze études cliniques réalisées chez des nouveau-nés et des nourrissons ont montré que les pics de concentrations de méthémoglobine qui survenaient environ 8 heures après l'administration épicutanée d'Emla étaient cliniquement non significatifs au dosage recommandé et revenaient à des valeurs normales après environ 12 - 13 heures. La formation de méthémoglobine est associée à la quantité cumulée de prilocaïne absorbée par voie percutanée et peut donc augmenter en fonction de l'allongement de la durée d'application d'Emla.
L'utilisation d'Emla, avant une vaccination rougeole-oreillons-rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie-coqueluche-tétanos-poliovirus-*Haemophilus influenzae* b ou un vaccin contre l'hépatite B, n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution, biotransformation et élimination :
L'absorption systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne à partir d'Emla est fonction de la dose, de la surface d'application et du temps d'application. Des facteurs additionnels incluent l'épaisseur de la peau (qui varie selon les parties du corps) ainsi que d'autres facteurs tels que les maladies de la peau, et le rasage. Après application sur des ulcères de jambe, les caractéristiques des ulcères peuvent également affecter l'absorption. Les concentrations plasmatiques après traitement par Emla sont de 20 à 60 % inférieures pour la prilocaïne par rapport à la lidocaïne en raison d'un volume de distribution supérieur et d'une clairance plus rapide. La voie d'élimination principale de la lidocaïne et de la prilocaïne est le métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés par voie rénale. Toutefois, les taux de métabolisation et d'élimination des anesthésiques locaux après une application topique d'Emla dépendent de la vitesse d'absorption. Par conséquent, une réduction de la clairance, notamment chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction hépatique, a des effets limités sur les concentrations plasmatiques systémiques après administration d'une dose unique d'Emla et après administrations réitérées une fois par jour de doses uniques à court terme (jusqu'à 10 jours).
Les symptômes de toxicité anesthésique locale deviennent de plus en plus marqués lorsque la concentration plasmatique augmente de 5 à 10 µg/ml de l'une ou l'autre des substances actives. Il convient de considérer que la toxicité de la lidocaïne et celle de la prilocaïne sont additives.

Peau intacte :
Après application sur la cuisse chez l'adulte (60 g de crème/400 cm² pendant 3 heures), le degré d'absorption de la lidocaïne et de la prilocaïne était d'environ 5 %. Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,12 et 0,07 µg/ml) ont été atteintes en approximativement 2 - 6 heures après l'application.
Le degré d'absorption systémique était d'environ 10 % après application sur le visage (10 g/100 cm² pendant 2 heures). Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,16 et 0,06 µg/ml) ont été atteintes après environ 1,5 - 3 heures.
Dans des études de greffe de peau mince chez les adultes, une application de 7 heures 40 minutes au niveau de la cuisse ou de l'avant-bras jusqu'à une surface de 1500 cm² a conduit à des concentrations plasmatiques maximales ne dépassant pas 1,1 µg/ml de lidocaïne et 0,2 µg/ml de prilocaïne.

Muqueuses génitales :
Après application de 10 g d'Emla pendant 10 minutes sur la muqueuse vaginale, les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne (en moyenne respectivement 0,18 µg/ml et 0,15 µg/ml) ont été atteintes après 20 - 45 minutes.

Ulcère de jambe :
Suite à une application unique de 5 à 10 g d'Emla sur des ulcères de jambe d'une surface s'étendant jusqu'à 64 cm² pendant 30 minutes, les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne (intervalle de 0,05 à 0,25 µg/ml avec une valeur individuelle de 0,84 µg/ml) et de prilocaïne (0,02 - 0,08 µg/ml) ont été atteintes en 1 à 2,5 heures.
Après un temps d'application de 24 heures sur les ulcères de jambe sur une zone s'étendant jusqu'à 50 à 100 cm², les concentrations plasmatiques maximales pour la lidocaïne (0,19 - 0,71 µg/ml) et pour la prilocaïne (0,06 - 0,28 µg/ml) ont été généralement atteintes en 2 à 4 heures.
Des applications répétées de 2 - 10 g d'Emla sur des ulcères de jambe sur une surface s'étendant jusqu'à 62 cm² pendant 30 - 60 minutes 3 - 7 fois par semaine jusqu'à 15 doses sur une période d'un mois, n'ont pas montré d'accumulation plasmatique apparente de lidocaïne ni de ses métabolites monoglycinexylidide et 2,6-xylidine ou de prilocaïne ni de son métabolite l'orthotoluidine. Les concentrations plasmatiques maximales observées de lidocaïne, de monoglycinexylidide et de 2,6-xylidine étaient respectivement de 0,41 µg/ml, de 0,03 µg/ml et de 0,01 µg/ml. Les concentrations plasmatiques maximales observées de prilocaïne et d'orthotoluidine étaient respectivement de 0,08 µg/ml et de 0,01 µg/ml.
Après une application répétée de 10 g d'Emla sur des ulcères de jambe chroniques sur une surface comprise entre 62 et 160 cm² pendant 60 minutes une fois par jour pendant 10 jours consécutifs, la concentration plasmatique maximale moyenne résultant de la somme des concentrations de lidocaïne et de prilocaïne était de 0,6 µg/ml. La concentration maximale ne dépend pas de l'âge du patient mais est significativement (p < 0,01) associée à la taille de la surface de l'ulcère. L'augmentation de la surface de l'ulcère de 1 cm² entraîne une augmentation de la valeur Cmax de la somme des concentrations de lidocaïne et de prilocaïne de 7,2 ng/ml. La somme des concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne est inférieure d'un tiers à celle associée aux réactions toxiques et aucune accumulation n'est apparemment observée sur 10 jours.

Populations spéciales :

Patients âgés :
Après application d'Emla sur la peau intacte de patients gériatriques ou sur d'autres patients non gériatriques, les concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne sont très basses et nettement inférieures aux niveaux toxiques potentiels.

Population pédiatrique :
Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne après application d'Emla chez les patients pédiatriques de différents âges étaient également en dessous des niveaux potentiellement toxiques. Voir tableau 4.

Tableau 4 : Concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les groupes pédiatriques âgés de 0 mois à 8 ans

Âge	Quantité de crème appliquée	Temps d'application de la crème sur la peau	Concentration plasmatique (ng/ml)	
			Lidocaïne	Prilocaïne
0 - 3 mois	1 g/10 cm²	1 heure	135	107
3 - 12 mois	2 g/16 cm²	4 heures	155	131
2 - 3 ans	10 g/100 cm²	2 heures	315	215

6 - 8 ans	10 - 16 g/100 - 160 cm² (1 g/10 cm²)	2 heures	299	110

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études chez l'animal, la toxicité observée après administrations de doses élevées de lidocaïne ou de prilocaïne, en association ou non, s'est manifestée par des effets sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Lorsque la lidocaïne et la prilocaïne étaient administrées en association, seuls des effets additifs ont été observés, sans indication de synergie ou de toxicité inattendue. Après ingestion involontaire d'Emla, les deux substances actives présentaient une faible toxicité orale aiguë avec une bonne marge de sécurité. Dans des études de toxicité sur la reproduction, des effets embryotoxiques ou fœto-toxiques ont été détectés à des doses de 25 mg/kg de lidocaïne par voie sous-cutanée chez le lapin ; et à partir des dose de 100 mg/kg de prilocaïne par voie intramusculaire chez le rat. A des doses inférieures à la dose maternelle toxique chez le rat, la lidocaïne n'a pas d'effet sur le développement postnatal des petits. La fertilité chez les rats mâles ou femelles traités par la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas été altérée. La lidocaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. Le rapport entre la dose embryofœtale et les concentrations sériques de la mère est de 0,4 à 1,3.

Aucun des deux anesthésiques locaux n'a présenté de potentiel génotoxique lors des tests de génotoxicité *in vitro* ou *in vivo.* Étant donné l'indication et la durée d'utilisation thérapeutique de ces substances actives, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la lidocaïne ou la prilocaïne, seules ou en association. Un métabolite de la lidocaïne, le 2,6-diméthylaniline, et un métabolite de la prilocaïne, l'o-toluidine, ont fait preuve d'une activité génotoxique. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ces métabolites ont montré un potentiel cancérogène. Les évaluations du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors de l'utilisation intermittente de lidocaïne et de prilocaïne à l'exposition au cours des études précliniques indiquent une grande marge de sécurité lors de l'utilisation clinique.

Des études de tolérance locale avec des mélanges de lidocaïne et de prilocaïne 1:1 (m/m) sous forme d'émulsion, de crème ou de gel ont montré que ces formulations sont bien tolérées par la peau intacte et lésée et par les muqueuses.

Lors d'une étude chez l'animal, une réaction irritative prononcée a été observée après application unique dans l'œil d'une émulsion contenant 50 mg/g de lidocaïne + prilocaïne 1:1 (m/m). La concentration en anesthésiques locaux était identique et la formulation similaire à celles d'Emla. Cette réaction oculaire peut avoir été influencée par le pH élevé de la formulation de l'émulsion (environ 9) mais il est probable qu'elle soit due en partie au pouvoir irritant propre des anesthésiques locaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

Les personnes qui appliquent ou enlèvent fréquemment la crème doivent veiller à ce que le contact soit évité afin de prévenir le développement d'hypersensibilité.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933292324 (1990, RCP rév 17.01.17) 1 tube de 5 g + 2 pansements.
3400955693604 (1990, RCP rév 17.01.17) 5 tubes de 5 g + 10 pansements.
3400955914549 (1995, RCP rév 17.01.17) 1 tube de 30 g.

Prix : 3,97 € (1 tube de 5 g + 2 pansements adhésifs).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes :

- Anesthésie par voie locale de la peau saine, par exemple :
  - avant ponctions veineuses et sous-cutanées,
  - avant chirurgie cutanée superficielle, instrumentale ou par rayon laser.
- Anesthésie des muqueuses génitales chez l'adulte, par exemple :
  - avant chirurgie superficielle : biopsie ou exérèse de lésions (instrumentale ou par rayon laser),
  - avant infiltration à l'aiguille d'anesthésiques locaux, à la posologie de 5 à 10 g pendant une durée de 5 à 10 minutes.
- Anesthésie locale des ulcères de jambes exigeant une détersion mécanique longue et douloureuse.

Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

EMLAPATCH ®

lidocaïne, prilocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pansement adhésif cutané à 5 % : Boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 20.

COMPOSITION *p pansement **

Lidocaïne (DCI) .... 25 mg
Prilocaïne (DCI) .... 25 mg

Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Arlatone 289), carbomère (carbopol 974P), hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Composition du pansement :* feuille stratifiée (aluminium/plastique), disque absorbant (cellulose), bande circulaire de mousse adhésive (PE), adhésif (acrylate).

* 1 g d'émulsion pour un pansement adhésif cutané de 10 cm².

DC INDICATIONS

Emlapatch est indiquée pour :

- Anesthésie topique de la peau saine lors de :
  - l'insertion d'aiguilles, par exemple insertion de cathéters intraveineux ou prélèvements sanguins ;
  - procédures chirurgicales superficielles ;

chez les adultes et dans la population pédiatrique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents :

Les détails des indications ou des procédures d'utilisation, ainsi que la dose et la durée d'application sont fournis dans les Tableaux 1 et 2.

Pour plus de renseignements sur l'utilisation appropriée du produit selon de telles procédures, cf Mode d'administration.

Tableau 1 : Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Indication/Procédure	Dose et durée d'application
Peau	
Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	1 ou plusieurs patch(s) sont appliqués sur la (les) zone(s) de la peau sélectionnée(s) pendant 1 à 5 heures(1)

(1) Après une période d'application plus longue l'anesthésie diminue.

Population pédiatrique :

Tableau 2 : Patients pédiatriques âgés de 0 à 11 ans

Groupe d'âge	Procédure	Dosage et temps d'application
	Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	1 ou plusieurs patch(s) pendant 1 heure (voir détails ci-dessous)
Nouveau-nés et nourrissons 0-2 mois(1)(2)(3)(7)		Ne pas dépasser 1 patch pendant 1 heure(4)
Nourrissons 3-11 mois(1)(2)(7)		Jusqu'à 2 patchs pendant 1 heure(5)
Jeunes enfants et enfants 1-5 ans		Jusqu'à 10 patchs pendant 1-5 heures(6)
Enfants 6-11 ans		Jusqu'à 20 patchs pendant 1-5 heures(6)
Patients pédiatriques avec dermatite atopique	Avant curetage de molluscum	Temps d'application : 30 minutes

(1) Chez les nouveau-nés nés à terme et les nourrissons de moins de 3 mois, une unique dose devra seulement être appliquée sur une période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, un maximum de 2 doses, séparées d'au moins 12 heures, peut être donné sur une période de 24 heures, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

(2) Emla ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois qui sont traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobinémie pour des raisons de sécurité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

(3) Emla ne doit pas être utilisé chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel pour des raisons de sécurité cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(4) Un temps d'application > 1 heure n'a pas été étudié.

(5) Aucune augmentation cliniquement significative des taux de méthémoglobine n'a été observée après application de 2 g d'Emla crème pendant un maximum de 4 heures sur 16 cm².

(6) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

(7) La taille du patch le rend moins adapté pour l'utilisation sur certaines parties du corps chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Patients âgés :

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Atteinte de la fonction hépatique :

Une réduction de dose unique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique).

Atteinte de la fonction rénale :

Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie cutanée.

Après séparation de la couche protectrice et application du patch sur la peau, une pression doit être appliquée uniquement aux bords extérieurs. Ne pas appuyer sur le centre du patch. Cela peut provoquer la propagation de l'émulsion d'Emla sous l'adhésif et diminuer l'adhérence.

Emlapatch doit être appliqué au moins 1 heure avant l'intervention. Si nécessaire, enlever les poils dans la zone avant l'application. Le patch ne doit pas être coupé ou divisé en parties plus petites.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients souffrant d'un déficit congénital en glucose-6-phosphate-déhydrogénase ou de méthémoglobinémie idiopathique sont plus susceptibles de présenter des signes de méthémoglobinémie induite par la substance active. Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, l'antidote bleu de méthylène est inefficace pour réduire le taux de méthémoglobine et peut oxyder l'hémoglobine elle-même. Par conséquent, une thérapie par le bleu de méthylène ne peut pas être effectuée.

En raison de données insuffisantes sur l'absorption, Emla ne doit pas être appliqué sur les blessures ouvertes.

Il faut faire attention lors de l'application d'Emla chez les patients atteints de dermatite atopique. Un temps d'application réduit à 15 à 30 minutes peut être suffisant (cf Pharmacodynamie). Des temps d'application supérieurs à 30 minutes, chez des patients atteints de dermatite atopique peuvent conduire à une augmentation de l'incidence des réactions vasculaires locales, en particulier une rougeur au site d'application, et dans certains cas des pétéchies et un purpura (cf Effets indésirables). Avant curetage de molluscum chez les enfants atteints de dermatite atopiques un temps d'application de 30 minutes est recommandé.

Lors d'une application à proximité des yeux, Emla doit être utilisé avec précaution car cela peut provoquer des irritations au niveau des yeux. La perte des réflexes de protection des yeux peut également conduire à une irritation de la cornée et à une potentielle abrasion. En cas de contact oculaire, les yeux doivent être immédiatement rincés avec de l'eau ou une solution saline et protégés jusqu'au retour de la sensibilité.

La lidocaïne et la prilocaïne ont des propriétés bactéricides et antivirales pour des concentrations supérieures à 0.5-2 %. C'est pourquoi, bien que les résultats d'une étude clinique suggèrent que l'utilisation d'Emla avant une vaccination contre la tuberculose (BCG) n'influence pas la réponse immunitaire, évaluée par la formation d'une papule locale, il est nécessaire de suivre les résultats d'injections intradermiques concernant les vaccins vivants.

Emla contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol qui peut causer des réactions cutanées.

Population pédiatrique :

Lors d'études, l'efficacité d'Emla lors des prélèvements capillaires au talon chez les nouveau-nés n'a pas été démontrée.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire dépourvue de signification clinique des taux de méthémoglobine est couramment observée, jusqu'à 12 heures après application de la dose recommandée d'Emla.

Si la dose recommandée est dépassée, le patient doit être surveillé en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables systémiques secondaires à une méthémoglobinémie (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Surdosage).

Emla ne doit pas être utilisé :

- chez les nouveau-nés/nourrissons jusqu'à 12 mois traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine ;
- chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel car ils risquent de développer des taux élevés de méthémoglobine.

DC INTERACTIONS

De fortes doses de prilocaïne peuvent augmenter les taux de méthémoglobine, en particulier chez des patients traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex : sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne, phénobarbital). Cette liste n'est pas exhaustive. Avec des doses élevées d'Emla, un risque supplémentaire de toxicité systémique doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux, puisque les effets toxiques sont additifs. Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine ou les bêtabloquants) peuvent causer des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est administrée à fortes doses répétées sur une longue période. De telles interactions devraient cependant être sans conséquence clinique lors d'un traitement de courte durée avec la lidocaïne aux doses recommandées (par exemple : Emlapatch).

Population pédiatrique :

Aucune étude d'interaction spécifique chez les enfants n'a été réalisée. Les interactions semblent similaires à celles de la population adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Bien qu'une application topique soit seulement associée à un faible taux d'absorption systémique, l'utilisation d'Emla chez les femmes enceintes doit être considérée avec précaution car les données disponibles concernant l'utilisation d'Emla chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Cependant, des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Une toxicité de reproduction a été montrée lors d'une administration sous-cutanée/intramusculaire de fortes doses de lidocaïne ou de prilocaïne excédant considérablement l'exposition lors d'une application topique (cf Sécurité préclinique).

La lidocaïne et la prilocaïne traversent la barrière placentaire, et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Il est raisonnable de penser que la lidocaïne et la prilocaïne ont été utilisées chez de nombreuses femmes enceintes ou en âge de procréer. Jusqu'à présent, aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice n'a été rapporté, par exemple une incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

La lidocaïne et en toute probabilité la prilocaïne sont excrétées dans le lait, mais en quantités si faibles qu'il n'y a généralement pas de risque que l'enfant soit affecté à des doses thérapeutiques. Emla peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

FERTILITÉ :

Des études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Emla n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand il est utilisé aux doses recommandées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au site d'administration (réactions locales transitoires au site d'application) et sont rapportés comme fréquents.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau :

Les incidences des effets indésirables (EIs) associés à un traitement par Emla sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les évènements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, selon la terminologie MedDRA par Classe de Système d'Organe (SOC), au niveau des termes préférés.

Dans chaque Classe de Système d'Organe, les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100), < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de sévérité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de Système d'Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Méthémoglobinémie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections oculaires	
Rare	Irritation de la cornée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Purpura, pétéchies (en particulier après des durées d'application plus longues chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou de *molluscum contagiosum*)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Erythème au site d'application, œdème au site d'application, pâleur au site d'application
Peu fréquent	Sensation de brûlure, prurit au site d'application, chaleur au site d'application

Population pédiatrique :

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobinémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage (cf Surdosage), chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De rares cas de méthémoglobinémie cliniquement significative ont été rapportés.

La prilocaïne à fortes doses peut entraîner une augmentation du taux de méthémoglobine en particulier chez

les individus sensibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), avec une administration trop fréquente chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois (cf Posologie/Mode d'administration) et traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobinémie (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne et phénobarbital). Il convient de tenir compte du fait que les valeurs de saturation à l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène dans le cas d'une augmentation de la fraction de méthémoglobine ; par conséquent, si une méthémoglobinémie est suspectée, il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par co-oxymétrie.

Une méthémoglobinémie cliniquement significative doit être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène dilué (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si d'autres symptômes de toxicité systémique survenaient, les signes devraient être similaires à ceux qui se produiraient suite à l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies d'administration. La toxicité d'un anesthésique local se manifeste par des symptômes nerveux centraux : excitation et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et cardiovasculaire.

Des symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants, les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation.

Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques, local ; amides ; Code ATC : N01BB20.

Mécanisme d'action :

Emla produit une anesthésie de la peau par la libération de lidocaïne et de prilocaïne dans les couches de l'épiderme et du derme de la peau et à proximité de récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses.

La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de type amide. Ces deux composants stabilisent les membranes neuronales en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale. La qualité de l'anesthésie dépend du temps d'application et de la dose utilisée.

Peau :

Emla Patch est appliqué sur la peau intacte. Le temps nécessaire pour obtenir une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention. L'effet anesthésique local est renforcé avec des durées d'application plus longues de 1 à 2 heures sur la plupart des parties du corps, à l'exception de la peau du visage. Compte tenu de la finesse de la peau du visage et d'une irrigation sanguine élevée des tissus, un effet anesthésique local maximal est obtenu après 30 à 60 minutes sur le front et les joues. La durée de l'anesthésie après l'application d'Emla pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait du pansement, excepté sur le visage où ce délai est plus court. Emla est tout aussi efficace et a le même temps de déclenchement de l'effet anesthésiant quel que soit le niveau de pigmentation de la peau de claire à foncée (types de peau de I à VI).

Au cours des études cliniques avec application d'Emla sur la peau intacte, aucune différence en termes de sécurité d'emploi ou d'efficacité (y compris pour le délai d'installation de l'anesthésie) n'a été mise en évidence entre les patients âgés (65-96 ans) et les patients plus jeunes.

Emla produit une réponse vasculaire biphasique impliquant une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation au site d'application (cf Effets indésirables). Indépendamment de la réponse vasculaire, Emla facilite l'insertion de l'aiguille par rapport au placebo.

Chez les patients atteints de dermatite atopique, une réaction vasculaire similaire mais plus courte a été observée, avec survenue d'un érythème dans les 30-60 minutes, ce qui indique une absorption plus rapide par la peau (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Emla peut causer une augmentation transitoire de l'épaisseur cutanée, provoquée en partie par l'hydratation de la peau sous le pansement occlusif. L'épaisseur de la peau se réduit au cours des 15 minutes suivant l'exposition à l'air.

La profondeur de l'anesthésie cutanée augmente avec le temps d'application. Chez 90 % des patients, l'anesthésie est suffisante pour l'insertion d'un poinçon de biopsie (de 4 mm de diamètre) à une profondeur de 2 mm après 60 minutes et 3 mm après 120 minutes de traitement par Emla.

Population pédiatrique :

Des études cliniques impliquant plus de 2300 patients pédiatriques de tout âge ont démontré une efficacité pour la douleur liée à l'aiguille (prélèvement sanguin veineux, cathétérisme, vaccination sous-cutanée et intramusculaire, ponction lombaire), pour le traitement des lésions vasculaires au laser, et le curetage des *molluscum contagiosum*. Emla a diminué la douleur lors de l'insertion d'aiguilles et lors de l'injection de vaccins. L'efficacité analgésique a augmenté d'une application de 15 minutes à une application de 90 minutes sur une peau normale ; mais sur des lésions vasculaires, une application de 90 minutes n'a pas fourni de bénéfice supérieur à une application de 60 minutes. Emla ne montre pas de bénéfice versus placebo concernant la cryothérapie à l'azote liquide des verrues communes.

Onze études cliniques réalisées chez des nouveau-nés et des nourrissons ont montré que les pics de concentrations de méthémoglobine qui survenaient environ 8 heures après l'administration épicutanée d'Emla, étaient cliniquement non significatifs au dosage recommandé et revenaient à des valeurs normales après environ 12-13 heures. La formation de méthémoglobine est associée à la quantité cumulée de prilocaïne absorbée par voie percutanée et peut donc augmenter en fonction de l'allongement de la durée d'application d'Emla.

L'utilisation d'Emla avant une vaccination rougeole-oreillons-rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie-coqueluche-tétanos-poliovirus *Haemophilus influenzae b* ou un vaccin contre l'hépatite B n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution, biotransformation et élimination :

L'absorption systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne à partir d'Emla est fonction de la dose, de la surface d'application et du temps d'application. Des facteurs additionnels incluent l'épaisseur de la peau (qui varie selon les parties du corps) ainsi que d'autres facteurs tels que les maladies de la peau, et le rasage. Les concentrations plasmatiques après traitement par Emla sont de 20 à 60 % inférieures pour la prilocaïne par rapport à la lidocaïne en raison d'un volume de distribution supérieur et d'une clairance plus rapide. La voie d'élimination principale de la lidocaïne et de la prilocaïne est le métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés par voie rénale. Toutefois, les taux de métabolisation et d'élimination des anesthésiques locaux après une application topique d'Emla dépendent de la vitesse d'absorption. Par conséquent, une réduction de la clairance, notamment chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique, a des effets limités sur les concentrations plasmatiques systémiques après administration d'une dose unique d'Emla et après administrations réitérées une fois par jour de doses uniques à court terme (jusqu'à 10 jours). Les symptômes de toxicité anesthésique locale deviennent de plus en plus marqués lorsque la concentration plasmatique de l'une ou l'autre des substances actives augmente de 5 à 10 µg/ml. Il convient de considérer que la toxicité de la lidocaïne et celle de la prilocaïne sont additives.

Peau intacte :

Les données pharmacocinétiques disponibles se réfèrent à l'application d'Emla crème 5 % sur la peau saine. Après l'application sur les cuisses chez les adultes (60 g de crème/400 cm^2 pendant 3 heures), le taux d'absorption était d'environ 5 % pour la lidocaïne et la prilocaïne. Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne de 0,12 et 0,07 µg/ml) ont été atteintes environ 2-6 heures après l'application.

Le degré d'absorption systémique était d'environ 10 % après l'application sur le visage (10 g/100 cm^2 pendant 2 heures). Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne de 0,16 et 0,06 µg/ml) ont été atteintes après environ 1,5 à 3 heures.

Populations spéciales :

Patients âgés :

Après application d'Emla sur la peau intacte de patients âgés ou non, les taux plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne sont très faibles et nettement inférieurs aux niveaux toxiques potentiels.

Après application d'Emla répétée quotidiennement pendant 10 jours consécutifs, les concentrations plasmatiques maximales ne dépendent pas de l'âge du patient, mais sont significativement (p < 0,01) liées à la surface de la zone traitée.

Population pédiatrique :

Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne après application d'Emla chez les patients pédiatriques de différents âges étaient également en dessous des niveaux potentiellement toxiques. Cf tableau 4.

Tableau 4 : Concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les groupes pédiatriques âgés de 0 mois à 8 ans

Age	Quantité de crème appliquée	Temps d'application de la crème sur la peau	Concentration plasmatique [ng/ml]	
			Lidocaïne	Prilocaïne
0-3 mois	1 g/10 cm^2	1 heure	135	107
3-12 mois	2 g/16 cm^2	4 heures	155	131
2-3 ans	10 g/100 cm^2	2 heures	315	215
6-8 ans	10-16 g/ 100-160 cm^2 (1 g/10 cm^2)	2 heures	299	110

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études chez l'animal, la toxicité observée après administration de doses élevées de lidocaïne ou de la prilocaïne, seule ou en association, s'est manifestée par des effets sur le système nerveux central et cardiovasculaire.

Lorsque la lidocaïne et la prilocaïne étaient administrés en association, seuls des effets additifs ont été observés, sans effet synergique et sans toxicité inattendue.

Après ingestion involontaire d'Emla, les deux substances actives présentaient une faible toxicité orale aiguë avec une bonne marge de sécurité.

Dans des études de toxicité sur la reproduction, des effets embryotoxiques ou fœto-toxiques ont été détectés à des doses de 25 mg/kg de lidocaïne par voie sous-cutanée chez le lapin ; et à partir des doses de 100 mg/kg de prilocaïne par voie intramusculaire chez le rat. A des doses inférieures à la dose maternelle toxique chez le rat, la lidocaïne n'a pas d'effet sur le développement postnatal des petits. La fertilité chez les rats mâles ou femelles traités par la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas été altérée. La lidocaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. Le rapport entre la dose embryo-fœtale et les concentrations sériques de la mère est de 0,4 à 1,3.

Aucun des deux anesthésiques locaux n'a montré un potentiel génotoxique lors des tests in vitro ou in vivo. Etant donné l'indication et la durée d'utilisation thérapeutique de ces substances actives, aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec la lidocaïne ou la prilocaïne, seules ou en association.

Un métabolite de la lidocaïne, la 2,6-diméthylaniline, et un métabolite de la prilocaïne, l'σ-toluidine, ont fait preuve d'une activité génotoxique. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ces métabolites ont montré un potentiel carcinogène. Les évaluations du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors de l'utilisation intermittente de lidocaïne et de prilocaïne à l'exposition au cours des études précliniques, indiquent une marge importante de sécurité lors de l'utilisation clinique.

Les études de tolérance locale utilisant un mélange de lidocaïne et de prilocaïne 1:1 (m/m) sous forme d'émulsion, de crème ou de gel ont indiqué que ces formulations sont bien tolérées sur la peau intacte et endommagée et sur les membranes des muqueuses.

Lors d'une étude chez l'animal, une réaction irritative prononcée a été observée après application unique dans l'œil d'une émulsion contenant 50 mg/g de lidocaïne + prilocaïne 1:1 (m/m). La concentration en anesthésiques locaux était identique et de la formulation étaient similaire à celle d'Emla.

Cette réaction oculaire peut avoir été influencée par le pH élevé (environ 9) de la formulation de l'émulsion mais c'est probablement aussi en partie le résultat du potentiel d'irritation des anesthésiques locaux eux-mêmes.

Les études précliniques sur l'adhésif utilisé dans le patch n'ont pas mis en évidence de problème.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Le pansement adhésif doit être appliqué au moins une heure avant l'intervention.
- S'assurer que la surface cutanée à anesthésier est propre et sèche.
- Pour ouvrir le pansement adhésif, prendre le coin aluminium prévu à cet effet.
- La partie blanche du pansement adhésif contient la crème anesthésique, ne pas la toucher.
- Appliquer le pansement adhésif de manière à ce que la pastille blanche recouvre la surface à anesthésier. Ne pas appuyer sur la partie centrale du pansement adhésif, pour éviter une fuite sous l'adhésif. Assurer la bonne adhérence du pansement adhésif en appuyant fermement sur le pourtour.
- Indiquer l'heure d'application à même le pansement adhésif. Celui-ci doit rester en place au minimum 60 minutes chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois. Chez le nourrisson de 0 à 2 mois, la durée d'application maximale est de 1 heure pour une surface de 10 cm^2 maximum.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934000713 (1996, RCP rév 26.01.17) 1 pansement.
3400955887591 (1996, RCP rév 26.01.17) 20 pansements.

Prix : 1,96 € (1 pansement).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

EMTRIVA®

emtricitabine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg (corps blanc opaque et extrémité bleu clair opaque, mesurant 19,4 mm x 6,9 mm, inscrit à l'encre noire « GILEAD » + logo sur le corps et « 200 mg » à l'extrémité) : Flacon de 30 muni d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfants.

Solution buvable à 10 mg/ml (limpide, orange à orange foncé) : Flacon de 170 ml muni d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfants + godet doseur de 30 ml gradué tous les 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Emtricitabine (DCI)	200 mg

Excipients : crospovidone, stéarate de magnésium (E572), cellulose microcristalline (E460), povidone (E1201). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171). *Encre d'impression contenant :* oxyde de fer noir (E172), gomme laque (E904).

Solution buvable :	*p ml*
Emtricitabine (DCI)	10 mg

Excipients : arôme barbe à papa, édétate disodique, acide chlorhydrique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), propylène glycol, parahydroxybenzoate de propyle (E216), hydroxyde de sodium, phosphate de sodium monobasique hydraté, jaune orangé S (E110), eau purifiée, xylitol (E967).

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) (36 mg/dose de 24 ml) ; parahydroxybenzoate de propyle (E216) (3,6 mg/dose de 24 ml) ; jaune orangé S (E110) (1,2 mg/dose de 24 ml) ; sodium (36 mg/dose de 24 ml).

DC INDICATIONS

Emtriva est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus infectés par le VIH-1.

Cette indication est basée sur des études conduites chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et des patients prétraités ayant une charge virale contrôlée. On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'Emtriva chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral (cf Pharmacodynamie).

Le recours à un nouveau traitement chez des patients pour lesquels un traitement antirétroviral antérieur a échoué devra s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que des antécédents thérapeutiques de chaque patient. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Emtriva peut être pris avec ou sans nourriture.

- Emtriva 200 mg gélules est disponible pour les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 33 kg et pouvant avaler des gélules.
- Emtriva solution buvable à 10 mg/ml est disponible pour le nourrisson âgé de 4 mois et plus, pour l'enfant, et les patients ne pouvant pas avaler de gélule et pour les patients présentant une insuffisance rénale. Un godet doseur est fourni.

En raison d'une différence de biodisponibilité de l'emtricitabine entre les présentations gélule et solution, une concentration plasmatique similaire à celle observée après administration d'une gélule à 200 mg d'emtricitabine peut être atteinte avec 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable (24 ml) (cf Pharmacocinétique).

Adulte :

- Gélule : la dose recommandée est de 200 mg (1 gélule), à prendre par voie orale une fois par jour.
- Solution buvable : la dose recommandée est de 240 mg (24 ml) une fois par jour.

Si un patient oublie de prendre une dose d'Emtriva et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Emtriva dès que possible, avec ou sans nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose d'Emtriva et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise d'Emtriva, il doit prendre une autre dose. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise d'Emtriva, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières :

- Personnes âgées :
  Il n'y a pas de données de tolérance et d'efficacité disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, aucune adaptation de la dose quotidienne recommandée chez l'adulte ne devrait être nécessaire en l'absence d'insuffisance rénale.
- Insuffisance rénale :
  L'emtricitabine est éliminée par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine a été significativement augmentée chez les patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique). Une adaptation de la dose ou de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la

créatinine est inférieure à 30 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent être traités par administration de la solution buvable d'Emtriva 10 mg/ml, ce qui permet d'adapter la dose journalière d'emtricitabine, ou par administration d'Emtriva 200 mg gélules en augmentant l'intervalle entre les prises.

Le tableau 1a ci-dessous donne les recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations de gélules à 200 mg en fonction du degré d'insuffisance rénale. La tolérance et l'efficacité des adaptations de l'intervalle entre les administrations à toutes les 72 ou 96 heures chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min n'ayant pas été cliniquement évaluées, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 1a : Recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations de gélules à 200 mg en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (CLcr) (ml/min)		
⩾ 30	15-29	< 15 (insuffisants rénaux hémodialysés)*
Intervalle recommandé entre les administrations de gélules à 200 mg :		
1 gél à 200 mg toutes les 24 h	1 gél à 200 mg toutes les 72 h	1 gél à 200 mg toutes les 96 h

* Sur la base d'une séance d'hémodialyse de 3 heures trois fois par semaine commençant au moins 12 heures après l'administration de la dernière dose d'emtricitabine.

Le tableau 1b ci-dessous précise la dose quotidienne d'Emtriva 10 mg/ml solution buvable en fonction du degré d'insuffisance rénale. La tolérance et l'efficacité de ces doses n'ayant pas été cliniquement évaluées, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 1b : Dose quotidienne d'Emtriva 10 mg/ml solution buvable adaptée en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (CLcr) (ml/min)		
⩾ 30	15-29	< 15 (insuffisants rénaux hémodialysés)*
Dose recommandée d'Emtriva 10 mg/ml solution buvable par 24 h :		
240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Sur la base d'une séance d'hémodialyse de 3 heures trois fois par semaine commençant au moins 12 heures après l'administration de la dernière dose d'emtricitabine.

Les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) et traités par d'autres formes de dialyse comme la dialyse péritonéale ambulatoire n'ont pas été étudiés et aucune recommandation de dose ne peut être donnée.

- Insuffisance hépatique :

  Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique chez l'insuffisant hépatique. Cependant, en raison du faible métabolisme et de la voie d'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de dose soit nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

  Si Emtriva est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbations de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les enfants âgés de 4 mois et plus pesant au moins 33 kg peuvent prendre l'emtricitabine, soit sous la forme d'une gélule à 200 mg par jour, soit sous la forme de solution buvable jusqu'à 240 mg une fois par jour.

- Solution buvable : la dose recommandée est de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 240 mg (24 ml) une fois par jour.
- Gélule : la dose recommandée chez les enfants âgés de 4 mois et plus et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pesant au minimum 33 kg, capables d'avaler des gélules, est de 200 mg (une gélule) par voie orale, une fois par jour.

Il n'existe aucune donnée relative à l'efficacité et très peu de données relatives à la tolérance de l'emtricitabine chez le nourrisson de moins de 4 mois. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser Emtriva chez le nourrisson de moins de 4 mois (pour les données pharmacocinétiques dans ce groupe d'âge, cf Pharmacocinétique).

Aucune donnée permettant d'établir une recommandation posologique chez l'enfant insuffisant rénal n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Emtriva doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture.

Pour la solution buvable, un godet doseur est fourni.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

L'emtricitabine ne doit pas être utilisée en monothérapie pour le traitement de l'infection par le VIH. Ce médicament doit être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. Consulter les Résumés des caractéristiques du produit des autres spécialités antirétrovirales utilisées en association.

Administration concomitante d'autres médicaments :

Emtriva ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou de la lamivudine.

Infections opportunistes :

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous emtricitabine. Une surveillance clinique adaptée par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Transmission du VIH :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Fonction rénale :

L'emtricitabine est principalement éliminée par le rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. L'exposition à l'emtricitabine peut être fortement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) traités par des doses quotidiennes de 200 mg d'emtricitabine administrés en gélule ou de 240 mg administrés en solution buvable. Par conséquent, une adaptation de l'intervalle entre les administrations, pour Emtriva 200 mg gélules, ou une diminution de la dose quotidienne d'emtricitabine, pour Emtriva 10 mg/ml solution buvable, est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Les recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations [gélule] ou les doses réduites [solution buvable] (cf Posologie/Mode d'administration) sont basées sur les résultats d'une étude pharmacocinétique en dose unique et de modélisation. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations [gélule] ou de ces doses réduites [solution buvable] n'ont pas été cliniquement évaluées. Une surveillance étroite de la réponse clinique au traitement et de la fonction rénale est donc nécessaire chez les patients traités par l'emtricitabine avec augmentation de l'intervalle entre les administrations [gélule], ou recevant une dose réduite d'emtricitabine [solution buvable] : cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique.

Une attention particulière est nécessaire lors de la coadministration d'emtricitabine avec des médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active, cette coadministration pouvant conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques soit de l'emtricitabine, soit du médicament coadministré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination (cf Interactions).

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Fonction hépatique :

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, incluant une hépatite chronique active, présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique lors de traitement par association d'antirétroviraux et devront faire l'objet d'une surveillance appropriée. Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

En cas de manifestations d'aggravation de l'atteinte hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) :

L'emtricitabine est active *in vitro* contre le VHB. On dispose de données limitées sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par l'emtricitabine (une gélule à 200 mg par jour) chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB. L'utilisation de l'emtricitabine chez des patients présentant une hépatite B chronique induit le même type de mutation au niveau du motif YMDD qu'un traitement par la lamivudine. La mutation YMDD confère une résistance à l'emtricitabine et à la lamivudine.

Les patients co-infectés par le VIH et le VHB devront être étroitement surveillés par des examens cliniques et biologiques pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement par l'emtricitabine à la recherche d'une éventuelle aggravation de l'hépatite. De telles aggravations ont été observées après l'arrêt du traitement par l'emtricitabine chez des patients infectés par le VHB sans infection concomitante par le VIH et se sont traduites en premier lieu par des élévations des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et la ré-émergence de l'ADN du VHB. Chez certains de ces patients, la réactivation du VHB a été associée à une maladie du foie plus sévère, incluant une décompensation et une insuffisance hépatique. Les données sont insuffisantes pour déterminer si la reprise du traitement par l'emtricitabine agit sur l'évolution des aggravations post-traitement de l'hépatite. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Atteinte mitochondriale à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents, on peut noter, entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré, si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Chez la personne âgée :

Emtriva n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Emtriva à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Population pédiatrique :

En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes, l'anémie et la dyschromie cutanée sont survenues plus fréquemment dans les études cliniques portant sur des patients pédiatriques infectés par le VIH (cf Effets indésirables).

Solution buvable :

La solution buvable d'Emtriva contient du jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques, du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient 36 mg de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

- Lors des études *in vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé l'enzyme responsable de la glucuronidation. Sur la base des résultats de ces expériences *in vitro* et des voies d'élimination connues de l'emtricitabine, le risque d'interactions médiées par le CYP450 entre l'emtricitabine et d'autres médicaments est faible.
- Il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives en cas de coadministration d'emtricitabine et d'indinavir, de zidovudine, de stavudine, de famciclovir ou de fumarate de ténofovir disoproxil.
- L'emtricitabine est principalement excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. A l'exception du famciclovir et du fumarate de ténofovir disoproxil, l'effet de la coadministration d'emtricitabine et d'autres médicaments excrétés par voie rénale ou de médicaments connus pour affecter la fonction rénale n'a pas été évalué. La coadministration d'emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut conduire à une augmentation des concentrations sériques soit de l'emtricitabine, soit du médicament coadministré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination.
- On ne dispose actuellement d'aucune expérience clinique de la coadministration d'analogues de la cytidine. L'usage de l'emtricitabine en association avec la lamivudine pour le traitement de l'infection par le VIH ne peut donc être recommandé à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. La prescription d'emtricitabine peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il a été montré que l'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Emtriva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances, de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

FERTILITÉ :

Aucune donnée relative à l'effet de l'emtricitabine sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent toutefois être informés que des vertiges ont été rapportés au cours du traitement par l'emtricitabine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Dans des études cliniques menées chez des patients adultes infectés par le VIH, les effets indésirables dus à l'emtricitabine survenant le plus fréquemment ont été la diarrhée (14,0 %), les céphalées (10,2 %), l'élévation de la créatine kinase (10,2 %) et les nausées (10,0 %). En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes, l'anémie (9,5 %) et la dyschromie cutanée (31,8 %) sont survenues plus fréquemment dans les études cliniques portant sur des patients pédiatriques infectés par le VIH.

L'arrêt du traitement par Emtriva chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

L'évaluation des effets indésirables à partir des données d'études cliniques est basée sur l'expérience acquise au cours de trois études chez l'adulte (n = 1479) et de trois études pédiatriques (n = 169). Dans les études menées chez l'adulte, 1039 patients naïfs de traitement antirétroviral et 440 patients prétraités ont reçu l'emtricitabine (n = 814) ou un médicament de comparaison (n = 665) pendant 48 semaines en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Les effets indésirables d'imputabilité au moins possible chez les adultes dans l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont énumérés dans le tableau 2 ci-dessous par classe d'organe et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ou peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à l'emtricitabine sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Emtricitabine
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent	Neutropénie
Peu fréquent	Anémie(1)

Affections du système immunitaire :	
Fréquent	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Insomnie, rêves anormaux
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Diarrhée, nausées
Fréquent	Élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent	Élévation des taux d'ASAT (aspartate aminotransférases) et/ou d'ALAT (alanine aminotransférases), hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)(1)(2)
Peu fréquent	Angiœdème(3)
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Très fréquent	Élévation de la créatine kinase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Douleurs, asthénie

(1) L'anémie était fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) était très fréquente lorsque l'emtricitabine était administrée à des patients pédiatriques (voir ci-dessous le paragraphe Population pédiatrique).

(2) Cf ci-après « Description de certains effets indésirables particuliers » pour plus de précisions.

(3) Cet effet indésirable, qui a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation, n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées d'emtricitabine chez des patients adultes ni lors des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. La catégorie de fréquence de type peu fréquent a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine dans ces études cliniques (n = 1563).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) :
La dyschromie cutanée, qui se traduit par une hyperpigmentation essentiellement de la paume des mains et/ou de la plante des pieds, était généralement légère, asymptomatique et cliniquement peu significative. Le mécanisme est inconnu.

Paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
L'évaluation des effets indésirables chez les patients pédiatriques à partir des données d'études cliniques est basée sur l'expérience acquise au cours de trois études pédiatriques (n = 169) dans lesquelles des enfants infectés par le VIH, naïfs (n = 123) et prétraités (n = 46) âgés de 4 mois à 18 ans ont été traités par l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.
En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes (cf ci-dessus : Tableau récapitulatif des effets indésirables), les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment chez les patients pédiatriques : l'anémie était fréquente (9,5 %) et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) était très fréquente (31,8 %) chez les patients pédiatriques.

Autre(s) population(s) particulière(s) :

Personne âgée :
Emtriva n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Emtriva à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients présentant une insuffisance rénale :
L'emtricitabine est éliminée par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine a été significativement augmentée chez les patients insuffisants rénaux. Une adaptation de la dose ou de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients VIH co-infectés par le VHB :
Le profil des effets indésirables chez les patients co-infectés par le VHB est comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection par le VHB ; toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :
Chez les patients VIH co-infectés par le VHB, une exacerbation de l'hépatite peut se produire après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses d'emtricitabine allant jusqu'à 1200 mg a été associée à la survenue des effets indésirables mentionnés ci-dessus (cf Effets indésirables).
En cas de surdosage le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.
On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
L'emtricitabine est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, dotée d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B (VHB).
L'emtricitabine est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine-5'-triphosphate. L'emtricitabine-5'-triphosphate inhibe de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine est un faible inhibiteur des polymérases α, β et ε de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.
Lors des études *in vitro,* l'emtricitabine n'a pas fait preuve de cytotoxicité vis-à-vis des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), des lignées cellulaires établies de lymphocytes et de monocytes-macrophages ou des cellules souches de la moelle osseuse. Aucune manifestation de toxicité mitochondriale n'a été observée *in vitro* ou *in vivo.*

Activité antivirale in vitro :
La concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}) de l'emtricitabine vis-à-vis d'isolats expérimentaux et cliniques du VIH-1 a été comprise entre 0,0013 µmol/l et 0,5 µmol/l. Dans les études ayant associé l'emtricitabine et des inhibiteurs de protéase, des inhibiteurs nucléosidiques, nucléotidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, des effets additifs à synergiques ont été observés. La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain.
Vis-à-vis de souches expérimentales du VHB, la concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}) de l'emtricitabine a été comprise entre 0,01 µmol/l et 0,04 µmol/l.

Résistance :
Une résistance du VIH-1 à l'emtricitabine se développe à la suite de modifications au niveau du codon 184, qui se traduisent par la transformation de la méthionine en une valine (un intermédiaire isoleucine a également été observé) de la transcriptase inverse du VIH. Cette mutation du VIH-1 a été observée *in vitro* et chez des patients infectés par le VIH-1.
Les virus résistants à l'emtricitabine ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (zidovudine, stavudine, ténofovir, abacavir et didanosine), à tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et à tous les inhibiteurs de protéase (IP). Les virus résistants à la zidovudine, à la didanosine et aux INNTI ont conservé leur sensibilité à l'emtricitabine (CI_{50} = 0,002 à 0,08 µmol/l).

Efficacité et sécurité cliniques :
L'emtricitabine administrée en association avec d'autres antirétroviraux, y compris des analogues nucléosidiques, des analogues non nucléosidiques et des inhibiteurs de protéase, s'est révélée efficace dans le traitement de l'infection par le VIH chez des patients naïfs de traitement ou prétraités et ayant une charge virale contrôlée. L'utilisation de l'emtricitabine chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral n'a pas été évaluée.
Chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral, l'emtricitabine s'est révélée significativement supérieure à la stavudine lorsque les deux médicaments ont été administrés en association avec la didanosine et l'efavirenz pendant 48 semaines. L'analyse phénotypique n'a mis en évidence aucune modification significative de la sensibilité à l'emtricitabine sauf en cas de développement de la mutation M184V/I.
Chez les adultes prétraités, virologiquement contrôlés, l'emtricitabine, administrée en association avec un INTI (stavudine ou zidovudine) et un inhibiteur de protéase (IP) ou un INNTI, s'est montrée non inférieure à la lamivudine en terme de proportion de patients répondant au traitement (< 400 copies/ml) à 48 semaines (77 % emtricitabine, 82 % lamivudine). Par ailleurs, dans une seconde étude randomisée, des adultes prétraités et stables bénéficiant d'un protocole de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) comprenant un IP recevaient soit un traitement en une prise par jour contenant l'emtricitabine, soit poursuivaient le traitement initial (IP-HAART). A 48 semaines, le protocole de traitement contenant l'emtricitabine a permis d'obtenir une proportion équivalente de patients avec un ARN-VIH < 400 copies/ml (94 % emtricitabine *versus* 92 %) et une proportion plus élevée de patients avec un ARN-VIH < 50 copies/ml (95 % emtricitabine *versus* 87 %) par comparaison avec les patients qui continuaient leur HAART à base d'IP.

Population pédiatrique :
Chez les enfants âgés de plus de 4 mois, la majorité a obtenu ou maintenu la suppression complète de l'ARN du VIH-1 plasmatique à la semaine 48 (89 % ont atteint un taux ⩽ 400 copies/ml et 77 % un taux ⩽ 50 copies/ml).
Aucune expérience clinique sur l'utilisation de l'emtricitabine chez le nourrisson de moins de 4 mois n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'emtricitabine est absorbée de manière rapide et importante après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 1 à 2 heures après l'administration. Chez 20 sujets infectés par le VIH traités par 200 mg d'emtricitabine sous forme de gélule une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales d'emtricitabine à l'état d'équilibre (Cmax), les concentrations résiduelles (Cmin) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle de 24 heures entre les administrations (ASC) ont été respectivement de 1,8 µg/ml ± 0,7, 0,09 µg/ml ± 0,07 et 10,0 µg x h/ml ± 3,1. Les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre ont atteint des valeurs environ quatre fois supérieures aux valeurs de la CI_{90} *in vitro* pour l'activité anti-VIH.
La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine a été estimée à 93 % après administration d'Emtriva 200 mg gélules et à 75 % après administration d'Emtriva 10 mg/ml solution buvable.
Dans une étude pilote chez l'enfant et une étude de bioéquivalence chez l'adulte, on a observé que la biodisponibilité d'Emtriva 10 mg/ml solution buvable représentait environ 80 % de celle d'Emtriva 200 mg gélules. La raison de cette différence de biodisponibilité entre ces formulations n'est pas connue. Compte tenu de cette différence de biodisponibilité, 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable permettraient d'obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées après administration d'une gélule de 200 mg. C'est pourquoi les enfants qui pèsent au moins 33 kg peuvent prendre soit une gélule à 200 mg par jour, soit la solution buvable jusqu'à une dose maximale de 240 mg (24 ml), une fois par jour.
L'administration d'Emtriva 200 mg gélules au cours d'un repas riche en graisses ou d'Emtriva 10 mg/ml solution buvable au cours d'un repas pauvre ou riche en graisses n'a pas affecté l'exposition systémique ($ASC_{0-\infty}$) à l'emtricitabine ; Emtriva 200 mg gélules et Emtriva 10 mg/ml solution buvable peuvent donc être administrés avec ou sans nourriture.

Distribution :
La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été < 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/ml. Le rapport moyen des concentrations plasma/sang a été d'environ 1,0 et le rapport moyen des concentrations sperme/plasma a été d'environ 4,0.
Le volume apparent de distribution après administration intraveineuse d'emtricitabine a été de 1,4 l/kg ± 0,3, ce qui indique que l'emtricitabine diffuse largement dans l'ensemble de l'organisme vers les compartiments liquidiens aussi bien intracellulaires qu'extracellulaires.

Biotransformation :
Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose).
L'emtricitabine n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.
L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination :
L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique de l'emtricitabine est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses 25-200 mg après administration unique ou réitérée.

Pharmacocinétique intracellulaire :
Dans une étude clinique, la demi-vie intracellulaire de l'emtricitabine-triphosphate dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) a été de 39 heures. Les taux intracellulaires de triphosphate ont augmenté avec la dose mais ont atteint un plateau aux doses de 200 mg et plus.

Adulte insuffisant rénal :
Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine sous forme de gélule à 30 sujets non infectés par le VIH présentant des degrés divers d'insuffisance rénale. Les sujets étaient groupés selon la valeur initiale de la clairance de la créatinine (fonction rénale normale : > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère : 50-80 ml/min ; insuffisance rénale modérée : 30-49 ml/min ; insuffisance rénale sévère : < 30 ml/min ; ou sujet fonctionnellement anéphrique nécessitant une hémodialyse : < 15 ml/min).
L'exposition systémique à l'emtricitabine (moyenne ± écart type) est passée de 11,8 µg x h/ml ± 2,9 chez les sujets à fonction rénale normale à 19,9 µg x h/ml ± 1,1, 25,0 µg x h/ml ± 5,7 et 34,0 µg x h/ml ± 2,1 chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.
Chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse, environ 30 % de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans le dialysat sur une période de dialyse de 3 heures ayant débuté dans un délai de 1,5 heure après l'administration de l'emtricitabine (débit sanguin de 400 ml/min et débit du dialysat d'environ 600 ml/min).

Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des sujets non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH.

Age :
On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).

Sexe :
Bien que les Cmax et Cmin moyennes aient été environ 20 % supérieures et que l'ASC moyenne ait été 16 % supérieure chez les femmes que chez les hommes, cette différence n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Origine ethnique :
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée.

Population pédiatrique :
D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte.
L'ASC moyenne chez 77 enfants et adolescents, recevant 6 mg/kg d'emtricitabine une fois par jour sous forme de solution buvable ou 200 mg d'emtricitabine une fois par jour sous forme de gélule, était similaire à l'ASC moyenne de 10,0 µg x h/ml obtenue chez 20 adultes recevant une gélule à 200 mg, une fois par jour.
Dans une étude en ouvert, non comparative, des données pharmacocinétiques ont été obtenues chez 20 nouveau-nés de mères infectées par le VIH, lesquels ont reçu deux cures de 4 jours de solution buvable d'emtricitabine, à la dose de 3 mg/kg une fois par jour, entre l'âge d'une semaine et de 3 mois. Cette dose correspond à la moitié de la dose autorisée chez le nourrisson âgé de 4 mois et plus (6 mg/kg). La clairance corporelle totale apparente à l'état d'équilibre (CL/F) a augmenté avec l'âge sur la période d'étude de 3 mois, avec une diminution correspondante de l'ASC. L'exposition plasmatique à l'emtricitabine (ASC) chez les nourrissons âgés de 3 mois au plus, ayant reçu 3 mg/kg d'emtricitabine une fois par jour, était similaire à celle observée avec des doses quotidiennes de 6 mg/kg chez des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus infectés par le VIH.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution buvable :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Après première ouverture : 45 jours ; conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Gélule : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Solution buvable : Les patients doivent être informés que toute solution restant dans le flacon 45 jours après la première ouverture doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur ou retournée à la pharmacie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/03/261/001 ; CIP 3400936225640 (RCP rév 03.11.16) gél.
EU /1/03/261/003 ; CIP 3400936344846 (RCP rév 03.11.16) sol buv.
Prix : 159,86 € (30 gélules).
39,96 € (flacon de 170 ml).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9256238 (gélule) : 4,433 €.
UCD 9256221 (flacon solution buvable) : 31,023 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

ENANTONE® LP 30 mg

leuprોréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension injectable (SC) à libération prolongée : 270 mg de poudre + 1 ml de solvant en seringue préremplie à double compartiment avec système de sécurité, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p seringue*
Leuproréline (DCI) acétate	30 mg

(soit en leuproréline : 28,58 mg/ser)
Excipients : Poudre : acide polylactique, mannitol.
Solvant : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH.
- Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Une injection sous-cutanée à renouveler tous les 6 mois (26 semaines).
MODE D'ADMINISTRATION :
Comme pour les autres spécialités administrées par voie sous-cutanée, le site d'injection doit être modifié périodiquement.
Durée du traitement :
La nécessité de poursuivre le traitement par Enantone LP 30 mg sera évaluée par le médecin traitant.
Dans l'indication « Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) », il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 3 ans.
La mesure de la testostéronémie doit être réalisée au moins tous les six mois pendant un traitement par Enantone LP 30 mg.
Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Des cas isolés d'aggravation des symptômes (en particulier de douleurs osseuses), souvent transitoires, ont été observés lors de l'instauration d'un traitement par les analogues de la GnRH.
Une surveillance attentive sera effectuée lors de l'instauration du traitement par leuproréline et pendant les premières semaines suivant celle-ci :
- chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices ;
- chez les malades présentant des métastases vertébrales (cf Effets indésirables) ;
- chez les sujets présentant des signes annonçant une compression médullaire.

En début de traitement, une augmentation transitoire des phosphatases acides peut être observée.
Dépression :
Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la leuproréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent.
Risque cardiovasculaire et métabolique :
Des données épidémiologiques ont montré que des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation d'un diabète préexistant) ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent être surveillés de façon appropriée.
Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT.
Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (cf Interactions), le rapport bénéfice risque incluant le risque potentiel de torsades de pointes devra être évalué avant l'instauration du traitement par Enantone.
Veiller à ne pas injecter la suspension par voie intra-artérielle.
Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients traités par la leuproréline après sa mise sur le marché. Ces convulsions ont été observées aussi bien chez les adultes que chez les enfants, possédant ou non des antécédents, troubles ou facteurs de risque liés aux convulsions.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La testostéronémie doit être vérifiée périodiquement en cours de traitement, sa valeur ne devant pas être supérieure à 1 ng/ml.
Une appréciation de la réponse au traitement sera effectuée périodiquement par un examen clinique et prostatique (toucher rectal), des dosages sanguins (dosage de l'antigène prostatique spécifique ou PSA), voire une scintigraphie osseuse.
Si l'on observe un changement de couleur des microsphères à libération prolongée ou une turbidité au niveau du solvant de dilution avant la mise en suspension, ne pas utiliser la seringue préremplie.
Sur une durée très prolongée de traitement, il existe un risque potentiel d'ostéoporose, augmentant le risque de fracture.
Il est rare d'observer des abcès provoqués par une injection. Si un tel phénomène se produisait avec Enantone LP 30 mg, surveiller la testostéronémie ; en effet, une augmentation de la testostéronémie peut se produire, due à une absorption inadéquate de la leuproréline contenue dans les microsphères.
Dans l'éventualité de l'apparition de signes cliniques de progression malgré un traitement adéquat, il est recommandé de surveiller régulièrement le patient en cours de traitement par Enantone LP 30 mg par la réalisation d'examens adaptés, examen clinique incluant le toucher rectal, l'échographie, la scintigraphie osseuse, et/ou la tomodensitométrie ainsi que par un suivi biologique des taux sanguins de phosphatases, de PSA et de testostéronémie.

DC INTERACTIONS

Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Enantone avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. devra être évaluée avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Non évalué, cette formulation n'étant pas indiquée chez la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Enantone LP 30 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La fatigue, la faiblesse musculaire et les troubles du sommeil étant des effets indésirables possibles du traitement ou la conséquence de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en partie dus à l'activité pharmacologique du produit, soit la privation hormonale. La fréquence d'observation des événements indésirables au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation avec Enantone LP 30 mg est énumérée ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquente (> 1/10), fréquente (> 1/100, < 1/10), peu fréquente (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Troubles du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions allergiques généralisées (fièvre, prurit, éosinophilie et rash cutané).

Troubles du système métabolique et nutritionnel :
- Fréquent : perte d'appétit.
- Rare : modification du métabolisme du glucose (diminution ou augmentation).

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : altération d'humeur, dépression ont été fréquemment observées lors des traitements à long terme et peu fréquemment lors des traitements à court terme.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Rare : sensation de malaise, altérations transitoires du goût.
- Très rare : comme avec d'autres agonistes de la GnRH, des cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés après administration initiale de leuproréline chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire.
- Fréquence inconnue : convulsions.

Affections cardiaques :
- Fréquence inconnue : allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)

Troubles vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.
- Rare : modification de la pression artérielle (hypertension ou hypotension).

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : diarrhée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : sécheresse cutanée ou des muqueuses.
- Rare : alopécie.

Troubles des os, du tissu musculosquelettique :
- Très fréquent : douleurs osseuses.
- Fréquent : douleurs articulaires, faiblesse musculaire.

Troubles du système reproducteur et mammaire :
- Très fréquent : troubles de la libido, impuissance, réduction de la taille des testicules.
- Fréquent : gynécomastie.
- Peu fréquent : douleurs testiculaires.

Troubles rénaux et urinaires :
- Très fréquent : nocturie, dysurie.

Troubles généraux et conditions locales d'administration :
- Très fréquent : réactions au point d'injection, notamment érythème, douleur, œdème, prurit. Ces événements diminuent généralement lors de la poursuite du traitement ; des cas isolés d'abcès ont été observés. Sueurs.
- Fréquent : fatigue, œdème périphérique, paresthésies, troubles du sommeil.

Autres observations :
- Très fréquent : prise de poids.
- Peu fréquent : perte de poids.

Altération des paramètres biologiques :
- Fréquent : des cas d'élévation des taux sanguins de LDH, des transaminases, de gamma-GT et des phosphatases alcalines ont été notés, pouvant être liés à la maladie sous-jacente ; diminution du taux sanguin d'hémoglobine.
- Variations de la densité osseuse :
  Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (code ATC : L02AE02).
Le principe actif d'Enantone LP 30 mg, la leuproréline, est un nonapeptide de synthèse, analogue de la GnRH naturelle, hormone ayant pour effet de contrôler la libération des hormones gonadotropes LH (luteinizing hormone) et FSH (follicle-stimulating hormon) par le lobe antérieur de la glande hypophysaire.
La leuproréline est 80 fois plus puissante que l'hormone naturelle, mais elle agit de manière opposée : en utilisation chronique, elle bloque les récepteurs de la LHRH de la glande hypophysaire et, après une phase initiale de stimulation, elle désensibilise ces récepteurs. Il se produit ainsi une suppression réversible des gonadotrophines hypophysaires, suivie d'une diminution rapide des taux sanguins de testostérone, stoppant ainsi la croissance du cancer prostatique (en effet, celle-ci est habituellement stimulée par la dihydrotestostérone qui est formée à partir de la testostérone au niveau des cellules de la prostate).
L'administration régulière d'acétate de leuproréline conduit à une réduction du nombre et/ou de la sensibilité des récepteurs à la GnRH de la glande hypophysaire et donc à une diminution des taux de LH, FSH et DHT (dihydrotestostérone), réduisant ainsi le taux de testostérone en dessous du seuil de castration.
L'effet inhibiteur antiandrogène de l'acétate de leuproréline sur la croissance du cancer prostatique a été démontré chez l'animal.
Des études expérimentales et cliniques ont démontré qu'un traitement de 6 mois avec Enantone LP 30 mg conduit à une inhibition de la libération de gonadotrophines après un effet initial stimulant.
L'administration sous-cutanée d'Enantone LP 30 mg produit une augmentation des taux sanguins de LH et de FSH, entraînant une augmentation initiale des taux de stéroïdes gonadiques (testostérone et DHT). Des cas isolés d'exacerbation des symptômes durant les quelques premières semaines de traitement par agoniste de la GnRH ont été rapportés ; l'administration concomitante d'un antiandrogène approprié pourra être envisagée en début de traitement par leuproréline.
La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH chez tous les patients, conduisant ainsi à une diminution des taux d'androgènes à des taux comparables à ceux d'une castration chirurgicale. Ceci se produit généralement dans un délai de 2 à 3 semaines après le début du traitement par l'agoniste de la GnRH et se maintient aussi longtemps que le produit est administré.
De plus, l'administration d'Enantone LP 30 mg permet de vérifier la sensibilité hormonale du cancer de prostate en cours de traitement. Elle représente une alternative à la castration chirurgicale.
A ce jour, il a été démontré que la leuproréline pouvait maintenir le taux de testostérone sous le seuil de castration durant 5 ans en administration continue.
La réponse clinique au traitement par Enantone LP 30 mg peut être évaluée en mesurant les taux sériques de testostérone, de phosphatase acide et de PSA (Prostate Specific Antigen). En particulier, il est généralement observé une augmentation du taux de testostérone suivie d'une diminution exponentielle puis d'une phase de stabilisation suggérant une suppression de la testostérone (taux inférieur au seuil de castration) qui se poursuit tout au long du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La leuproréline administrée par voie sous-cutanée est bien absorbée. L'acétate de leuproréline, substance active, est libéré en continu à partir des polymères d'acide lactique durant 26 semaines (6 mois) après l'injection d'Enantone LP 30 mg. Les microsphères, dans lesquelles la substance active est enchâssée, se résorbent par la suite.
Le premier pic de concentration plasmatique est atteint 2 heures après l'injection. Celui-ci est suivi d'une diminution rapide pour atteindre un niveau minimum de concentration. Un second pic de concentration est observé à la 4e semaine ; les concentrations diminuent ensuite lentement pour atteindre un niveau inférieur à 100 pg/ml (observé à la 20e semaine après l'injection).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Évaluation toxicologique :
Des études de toxicité aiguë chez la souris et le rat (mâles et femelles) ont été menées avec la leuproréline administrée selon 4 voies (parentérale, intramusculaire, sous-cutanée et orale). Aucun décès n'a été observé à des doses allant jusqu'à 2000 mg et 5000 mg respectivement d'acétate de leuproréline.
Toxicité en administration répétée :
Des études de toxicité en utilisation continue ont été menées chez le rat et le chien, recevant des injections d'acétate de leuproréline :
- durant 13 semaines, en sous-cutané ou en intramusculaire, à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg/semaine ;
- et durant 12 mois, en sous-cutané, à des doses pouvant aller jusqu'à 32 mg/kg/mois.

A tous les dosages testés (au minimum 0,8 mg/kg/mois) ont été observées des lésions au niveau du site d'injection ainsi qu'une atrophie des organes reproducteurs. Chez le rat, les cellules du foie ainsi que les cellules épithéliales tubulaires rénales ont présenté des vacuoles à tous les dosages. Les modifications des organes reproducteurs sont dues à l'effet endocrine de la substance active.
Carcinogénicité, mutagénicité, effet sur la fertilité :
- Carcinogénicité : des études de carcinogenèse ont été menées chez le rat et la souris sur une durée de 2 ans. Une augmentation dose-dépendante d'adénomes hypophysaires a été observée chez le rat secondairement à une administration quotidienne sous-cutanée de leuproréline à des doses allant de 0,6 à 4 mg ; tandis qu'aucun adénome hypophysaire n'a été observé chez la souris lors d'administrations quotidiennes durant 2 ans de 60 mg/kg de leuproréline.
- Mutagénicité : des études *in vitro* et *in vivo* avec l'acétate de leuproréline n'ont pas montré de potentiel mutagène en termes de mutations génétiques ou chromosomiques.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
La stabilité de la suspension reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

La seringue préremplie est constituée de 2 compartiments. Chaque compartiment est délimité par 2 joints mobiles en matière plastique.

La préparation de la suspension s'effectue de la manière suivante :

- Visser le piston au bout de la seringue préremplie (côté opposé à l'aiguille) jusqu'à ce que le joint en plastique commence à tourner dans la seringue.
- Désagglomérer la poudre de microsphères en tapant doucement sur la seringue.
- Pousser le piston jusqu'à ce que les 2 joints mobiles séparant les 2 chambres atteignent la limite bleue gravée sur la seringue.

Ne pas dépasser cette limite.

Homogénéiser la suspension en maintenant la seringue verticalement, aiguille vers le haut : taper légèrement, mais fermement, la seringue contre la main libre.

Ne pas secouer afin d'éviter la formation de bulles.

L'uniformisation de la suspension peut prendre 30 secondes en raison de la grande quantité de poudre. Si un amas de poudre persiste, taper légèrement sur une autre face de la seringue (faire tourner la seringue en la maintenant verticalement).

La suspension ainsi obtenue doit être homogène et lactescente.

Il est ensuite possible de procéder à l'injection sous-cutanée d'Enantone LP 30 mg après avoir ôté le capuchon protecteur de l'aiguille.

Injecter dans les sites habituels de la voie sous-cutanée immédiatement après reconstitution de la suspension.

La présence du système de sécurité de l'aiguille est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938458381 (2008, RCP rév 23.12.16).

Prix : 652,57 € (seringue).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux

Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00

Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :

08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

ENANTONE ® LP 11,25 mg

leuproréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée : Flacon de microsphères + ampoule de 2 ml de solvant + dispositif d'administration avec seringue de 2,5 ml + 3 aiguilles (23 G [bleue], 21 G [verte] et 18 G [rose]) avec système de sécurité (safe system), boîte unitaire.

COMPOSITION

Microsphères :	p flacon
Leuproréline (DCI) acétate	11,25 mg

Excipients : Poudre : acide polylactique, mannitol.

Solvant : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

DC **INDICATIONS**

- Cancer de la prostate :
  - Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.
  - Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV).
  L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
  Durée du traitement : cf Posologie/Mode d'administration.
- Traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Cancer de la prostate :

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois.

Dans l'indication « Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) », il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 3 ans.

Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur.

Endométriose :

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois.

Durée : l'endométriose, quel que soit le stade, sera traitée au maximum durant 6 mois.

Toutefois, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de traitement peut être portée à un an en associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy ») à partir du 3e mois. Le schéma thérapeutique validé est : Enantone en association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par Enantone ou par un autre analogue de la GnRH.

Puberté précoce centrale :

Le traitement des enfants par la leuproréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale. Le schéma posologique doit être adapté individuellement.

La dose initiale recommandée dépend du poids corporel.

- Enfants d'un poids supérieur ou égal à 20 kg :
  La dose administrée sera de 2 ml (11,25 mg d'acétate de leuproréline) de suspension reconstituée à partir des 130,0 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, tous les 3 mois, en une seule injection sous-cutanée.
- Enfants d'un poids inférieur à 20 kg :
  Dans ces rares cas, la dose suivante sera administrée en fonction de l'activité clinique de la puberté précoce centrale :
  1 ml (5,625 mg d'acétate de leuproréline) soit la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des 130,0 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, tous les 3 mois, en une seule injection sous-cutanée.
  Le reste de la suspension doit être éliminé. La prise de poids de l'enfant doit être surveillée.
  Selon l'activité de la puberté précoce centrale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose en présence d'une suppression insuffisante (détection clinique par exemple spotting ou suppression gonadotrope insuffisante confirmée par le test LHRH). La dose efficace minimale trimestrielle à administrer doit être déterminée par un test LHRH.
  Des abcès stériles au site d'injection apparaissent fréquemment quand la leuproréline est administrée en intramusculaire à des doses supérieures aux doses recommandées. C'est pourquoi, dans ce cas, le médicament doit être administré en sous-cutané (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Il est recommandé d'utiliser les volumes les plus faibles possible pour l'injection chez l'enfant pour diminuer les désagréments associés à l'injection intramusculaire/sous-cutanée.
  La durée du traitement dépend des paramètres cliniques au début du traitement ou pendant le traitement (prévision de la taille finale, vitesse de la croissance, âge osseux et/ou accélération de l'âge osseux) et est décidée en accord avec le pédiatre et le représentant légal et le cas échéant, l'enfant traité. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement à 6-12 mois d'intervalle.
  Chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans, l'arrêt du traitement doit être envisagé en prenant en compte les paramètres cliniques.
  Chez les filles, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement. La survenue d'une grossesse pendant le traitement ne peut pas être exclue. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé.
  Note :
  L'administration doit se faire à intervalle de 90 ± 2 jours pour prévenir la réapparition des symptômes de la puberté précoce.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas :

- Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement.
- Chez les filles avec puberté précoce centrale : hémorragie génitale de cause non déterminée.
- Dans le cas d'un traitement de l'endométriose associant Enantone et une hormonothérapie de substitution, les contre-indications d'utilisation d'estroprogestatifs doivent être respectées.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la leuproréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent.

Une apoplexie hypophysaire peut survenir de façon très rare lors de la première administration chez des patients présentant un adénome hypophysaire, en particulier gonadotrope. Les symptômes qui peuvent évoquer cette pathologie sont des céphalées et des troubles visuels.

Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT.

Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (cf Interactions), le rapport bénéfice/risque incluant le risque potentiel de torsades de pointes devra être évalué avant l'instauration du traitement par Enantone.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients traités par la leuproréline après sa mise sur le marché. Ces convulsions ont été observées aussi bien chez les adultes que chez les enfants, avec ou sans antécédents, troubles, ou facteurs de risque liés aux convulsions.

Cancer de la prostate :

Des cas isolés d'aggravation des symptômes (en particulier de douleurs osseuses), souvent transitoire, ont été observés lors de l'instauration d'un traitement par les analogues de la GnRH.

Une surveillance attentive sera effectuée lors de l'instauration du traitement et pendant les premières semaines suivant celle-ci :

- chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices,
- chez les malades présentant des métastases vertébrales (cf Effets indésirables),
- chez les sujets présentant des signes annonçant une compression médullaire.

En début de traitement, une augmentation transitoire des phosphatases acides peut être observée.

Une privation androgénique à long terme, consécutive à une orchidectomie bilatérale ou à l'administration d'analogues de la GnRH, est associée à une augmentation du risque de perte osseuse qui, chez les patients présentant des facteurs de risques supplémentaires, peut conduire à l'ostéoporose et à une augmentation du risque de fracture osseuse (cf Effets indésirables).

Des données épidémiologiques ont montré que des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation d'un diabète préexistant) ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent être surveillés de façon appropriée.

Endométriose :

L'absence de grossesse sera vérifiée avant toute prescription de ce médicament.

En cas d'association d'une hormonothérapie de substitution au traitement de l'endométriose par Enantone, les mises en garde et les précautions d'emploi des estroprogestatifs doivent être respectées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Cancer de la prostate :

La testostéronémie doit être vérifiée périodiquement en cours de traitement, sa valeur ne devant pas être supérieure à 1 ng/ml.

Une appréciation de la réponse au traitement sera effectuée périodiquement par un examen clinique et prostatique (toucher rectal), des dosages sanguins (dosage de l'antigène prostatique spécifique ou PSA), voire une scintigraphie osseuse.

Endométriose :

L'administration d'une injection d'Enantone LP 11,25 mg entraîne dans tous les cas une aménorrhée hypogonadotrophique.

En dehors du premier mois de traitement, la survenue de métrorragies au cours du traitement est anormale et doit conduire à la réalisation de dosages du taux d'estradiol plasmatique. Si celui-ci est inférieur à 50 pg/ml, une recherche d'éventuelles lésions organiques associées doit être effectuée.

Dans le cas d'un traitement de l'endométriose associant Enantone et une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des métrorragies peuvent se produire, en relation avec le traitement hormonal de substitution.

En cas d'association de l'hormonothérapie de substitution au traitement de l'endométriose par Enantone, des précautions particulières sont nécessaires afin d'écarter des patientes présentant une thrombophilie.

En cas d'administration prolongée, il est recommandé de surveiller la masse osseuse afin de mieux prendre en compte le risque d'ostéoporose (cf Effets indésirables).

Puberté précoce centrale :

Avant de commencer le traitement, un diagnostic précis de puberté précoce centrale idiopathique et/ou neurogénique doit être posé.

Le traitement est un traitement au long cours, adapté de manière individuelle.

Enantone LP 11,25 mg doit être administré dans la mesure du possible de manière régulière tous les 3 mois. Un retard exceptionnel de quelques jours dans la date de l'injection (90 ± 2 jours) n'influence pas les résultats du traitement.

Dans le cas d'un abcès stérile au site d'injection (principalement rapporté en cas d'administration IM de doses supérieures aux doses recommandées), l'absorption de leuproréline peut être diminuée. Dans ce cas les paramètres hormonaux (testostérone, estradiol) doivent être surveillés à intervalle de 2 semaines (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque.

Après la première injection chez les filles, des saignements vaginaux, des spottings et des sécrétions peuvent apparaître en signe de privation hormonale. L'apparition de saignements vaginaux au-delà des deux premiers mois de traitement doit être explorée.

Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse fémorale peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en œstrogène pendant le traitement par les agonistes de la GnRH et à l'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement et qui faciliterait le déplacement des épiphyses.

DC **INTERACTIONS**

Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Enantone avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. devra être évaluée avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivants :

- Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
- En clinique, l'utilisation par mégarde d'analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
- Cependant, par mesure de précaution, Enantone ne devra pas être utilisé chez les femmes enceintes.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données concernant le passage de ce médicament dans le lait et les effets éventuels sur l'enfant nourri au sein, Enantone ne devra pas être utilisé en cas d'allaitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Les effets d'Enantone LP 11,25 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les vertiges, les troubles de la vue, la faiblesse des membres inférieurs, la fatigue et la somnolence étant des effets indésirables possibles du traitement ou la conséquence de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans tous les cas :

Altération d'humeur, dépression ont été fréquemment observées lors des traitements à long terme et peu fréquemment lors des traitements à court terme.

Une intolérance locale à type de réaction inflammatoire ou de nodule sous-cutané au point d'injection a été rapportée, en particulier chez l'enfant. Si celle-ci persiste, le traitement devra être interrompu.

Comme avec d'autres agonistes de la GnRH, de très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés au cours de la première administration chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire.

De très rares cas de développement d'adénomes hypophysaires ont été décrits lors des traitements par agonistes de la LH-RH.

De très rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés (urticaire, angiœdème et exceptionnellement choc anaphylactique) aussi bien chez les adultes que chez les enfants traités par la leuproréline.

Cancer de la prostate :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patients recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Investigations :

- Très fréquent : prise de poids.
- Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyltransférase, augmentation de la lacticodéshydrogénase.
- Peu fréquent : augmentation de la phosphatase alcaline.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : étourdissement, paresthésie.
- Fréquence inconnue : convulsions.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, constipation.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhées.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Très fréquent : nycturie, dysurie.
- Fréquent : pollakiurie, hématurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : sudation.
- Fréquent : prurit.
- Peu fréquent : éruption.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : douleur osseuse, faiblesse musculaire.
- Fréquent : douleur dorsale, arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie, douleur des extrémités.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit.

Infections et infestations :
- Fréquent : infection des voies urinaires.

Affections cardiaques :
- Fréquence inconnue : allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.
- Fréquent : lymphœdème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fatigue.
- Fréquent : réaction au point d'injection, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection.
- Peu fréquent : douleur thoracique, asthénie, œdème au point d'injection.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : fonction hépatique anormale.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Très fréquent : impuissance, atrophie testiculaire, trouble testiculaire.
- Fréquent : gynécomastie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : diminution de la libido.
- Fréquent : altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, trouble du sommeil.

Mise en route du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Elle est parfois accompagnée d'une accentuation des signes cliniques et des symptômes (en particulier des douleurs osseuses).
Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante ou d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs ont été signalés avec les analogues de la GnRH.
Ces manifestations sont habituellement transitoires, disparaissant en 1 à 2 semaines lors de la poursuite du traitement. Néanmoins, la possibilité d'une exacerbation temporaire des symptômes durant les premières semaines de traitement doit être prise en compte chez des malades menacés par la survenue de désordres neurologiques ou chez ceux présentant une obstruction urinaire.
En cours de traitement :
Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'activité pharmacologique du produit sont : bouffées de chaleur, sueurs, impuissance, diminution de la libido et diminution de la taille des testicules.
Avec d'autres agonistes de la GnRH, d'autres effets indésirables ont été observés : fièvre (de l'ordre de 3 à 4 %), palpitations, troubles de la vue, chute des cheveux, modification de la tolérance au glucose, leucopénie et thrombopénie (moins de 1 %).
Variations de la densité osseuse :
Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique.

Endométriose :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patientes recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).

Investigations :
- Fréquent : prise de poids, perte de poids.
- Peu fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la lacticodéshydrogénase, augmentation du phosphore sanguin, augmentation des triglycérides.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : palpitation.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements, paresthésies, hypertonie.
- Peu fréquent : hypoesthésie.
- Fréquence inconnue : convulsions.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : trouble visuel, amblyopie.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, douleur abdominale, constipation.
- Peu fréquent : flatulence, bouche sèche, vomissements, diarrhées.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : dysurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : sueurs, acné, éruption, sécheresse cutanée.
- Peu fréquent : séborrhée, alopécie, trouble du cheveu, ecchymose.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie, raideur des épaules, douleur dorsale.
- Peu fréquent : douleur de la nuque, myalgies, raideur de la nuque, arthropathie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypercholestérolémie, anorexie.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection, induration au point d'injection, douleur thoracique.
- Peu fréquent : frissons, fatigue, rougeur au point d'injection.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Très fréquent : vaginite.
- Fréquent : sécheresse vaginale, douleur mammaire.
- Peu fréquent : douleur pelvienne, atrophie mammaire, leucorrhée.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : trouble du sommeil.
- Fréquent : altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, instabilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité.
- Peu fréquent : anxiété, confusion.

Instauration du traitement :
L'instauration du traitement peut s'accompagner d'une exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée) qui peut être observée lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'estradiol ; ces signes disparaissent en 1 à 2 semaines.
La survenue de métrorragies peut être observée dans le mois suivant la première injection.
En cours de traitement :
Les effets le plus fréquemment rapportés, bouffées de chaleur, céphalées, sécheresse vaginale, diminution de la libido, trouble de l'humeur et dyspareunie, sont liés au blocage hypophyso-ovarien.
L'utilisation prolongée entraîne une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.
Dans le cadre d'un traitement de l'endométriose associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), on note également des métrorragies.

Puberté précoce centrale :

A l'initiation du traitement, une augmentation importante de courte durée du taux d'hormones sexuelles apparaît, suivie d'une diminution jusqu'aux valeurs de la prépuberté. En raison de ces effets pharmacologiques, des effets indésirables peuvent survenir, particulièrement au début du traitement.
Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patientes recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons, réactions anaphylactiques).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Fréquence inconnue : convulsions.
- Comme pour les autres produits de cette classe, de très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés après une administration chez les patients présentant un adénome hypophysaire.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale/crampes abdominales, nausées/vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : acné.
- Peu fréquent : éruption.

Affections vasculaires :
- Fréquent : bouffées de chaleur.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection.
- Peu fréquent : induration au point d'injection.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Fréquent : vaginite, métrorragies, sécrétions vaginales.
- Peu fréquent : leucorrhées.
  Note : en général, l'apparition de saignements vaginaux avec un traitement continu (consécutifs à une possible hémorragie de privation dans le premier mois de traitement) doit être évaluée comme un signe de potentiel sous-dosage. La suppression hypophysaire doit ensuite être confirmée par un test LHRH.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : instabilité émotionnelle, altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme.

La survenue éventuelle de petites hémorragies génitales après la première injection chez les filles ne justifie l'adjonction d'un traitement freinateur que si celles-ci se poursuivent au-delà du premier mois de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (code ATC : L02AE02).
La leuproréline est un nonapeptide de synthèse, analogue de la GnRH naturelle. Les études conduites chez l'homme comme chez l'animal ont montré que, après une stimulation initiale, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une diminution de la sécrétion gonadotrope, supprimant les fonctions testiculaires chez l'homme ou entraînant une atrophie du tissu endométrial utérin et ectopique chez la femme. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.
Une diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH a été également évoquée à la suite de certaines études animales. Il s'agit d'un effet direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.
Chez l'homme, après administration de la première dose, il se produit une élévation des taux sanguins de LH et de FSH, entraînant une augmentation initiale des taux de stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone).
La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant, dans un délai de 4 semaines, à une diminution des taux de testostérone qui deviennent équivalents à ceux observés après castration chirurgicale ; cet effet persiste aussi longtemps que le produit est administré.
Chez la femme, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une suppression de la sécrétion d'estradiol et ainsi une mise au repos du tissu endométriosique. Dans le cadre du traitement de l'endométriose par Enantone combiné à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des données cliniques sur une période thérapeutique de un an ont été obtenues avec le schéma posologique comportant du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.
Chez l'enfant, l'inhibition réversible de la libération gonadotrope hypophysaire se manifeste par la diminution consécutive des taux d'estradiol (E2) ou de testostérone proches des valeurs observées à la prépuberté.
La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales chez les filles qui ont déjà leurs règles au début du traitement. Une hémorragie de privation peut apparaître en début de traitement. Les hémorragies s'arrêtent normalement à la poursuite du traitement.
Les effets thérapeutiques suivants peuvent être démontrés :
- suppression des taux de base des gonadotrophines aux taux observés à la prépuberté,
- suppression des taux de l'hormone sexuelle prématurément augmentée aux taux observés à la prépuberté et arrêt des menstruations prématurées,
- arrêt/régression du développement somatique pubertaire (stades de Tanner),
- amélioration/normalisation du ratio de l'âge statural/l'âge osseux,
- prévention de l'accélération de l'âge osseux,
- baisse de la vitesse de la croissance et sa normalisation,
- augmentation de la taille finale.

Les résultats du traitement sont la suppression de l'activation pathologique et prématurée de l'axe gonadique hypothalamo-hypophysaire avec retour à l'âge prépubertaire.
Dans une étude clinique au long cours chez des enfants traités par leuproréline à des doses supérieures à 15 mg par mois pendant plus de 4 ans la reprise de la progression de la puberté a été observée à l'arrêt du traitement. Le suivi de 20 femmes jusqu'à l'âge adulte a montré un cycle menstruel normal chez 80 % d'entre elles et 12 grossesses chez 7 des 20 femmes y compris des grossesses multiples pour 4 sujets.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La concentration plasmatique de leuproréline s'élève pendant les jours qui suivent l'injection, en raison d'une libération rapide du principe actif à partir des microsphères ; les concentrations diminuent ensuite et se stabilisent aux environs de 0,2 à 0,4 ng/ml pendant une période de 3 mois.
Chez les enfants :
La Figure 1 présente les concentrations sériques de leuproréline pendant les 6 premiers mois de traitement après administration SC d'acétate de leuproréline 3 mois (2 injections). Après la première injection, les concentrations sériques augmentent pour atteindre leur maximum au 4[e] mois (294,79 pg/ml ± 105,42) et diminuent légèrement jusqu'au 6[e] mois (229,02 pg/ml ± 103,33).

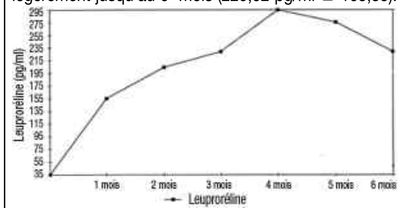

Figure 1 : concentrations sériques de leuproréline pendant les 6 premiers mois de traitement par acétate de leuproréline 3 mois (2 injections SC) (n = 42-43)

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à température ambiante, à l'abri de la chaleur.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Mettre le pouce sur le point bleu et casser l'ampoule de solvant en exerçant une flexion à ce niveau.
- A l'aide de la seringue et de l'aiguille rose, soutirer le contenu de l'ampoule de solvant et l'introduire dans le flacon de poudre pour reconstituer la suspension. Ce solvant est spécifique d'Enantone LP 11,25 mg : il ne devra jamais être remplacé par un autre solvant.
- Bien agiter la préparation.
- Aspirer le mélange obtenu en s'assurant que la totalité de la suspension a bien été soutirée.
- Changer l'aiguille afin de procéder à l'injection : il conviendra d'utiliser l'aiguille bleue pour une injection sous-cutanée et l'aiguille verte pour une injection intramusculaire.
- Injecter la suspension immédiatement après la reconstitution.

La présence du système de sécurité de l'aiguille est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937575317 (2006, RCP rév 23.12.16).
Prix : 330,36 € (1 flacon + 1 ampoule + 1 dispositif).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

ENANTONE ® LP 3,75 mg
leuproréline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée : Flacon de poudre de 44,15 mg + ampoule de solvant de 2 ml + dispositif d'administration avec seringue de 2,5 ml + 3 aiguilles (23 G [bleue], 21 G [verte] et 18 G [rose]) avec système de sécurité (safe system), boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Leuproréline (DCI)	3,75 mg

Excipients : Poudre : gélatine, copolymère d'acide DL-lactique et d'acide glycolique (75/25 mol pour cent), D-mannitol.

Solvant : carmellose sodique, D-mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Cancer de la prostate :
  - Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.
  - Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).
- Traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV).
  L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
  Durée du traitement : cf Posologie/Mode d'administration.
- Traitement du cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.
- Traitement préopératoire des fibromes utérins :
  - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine ⩽ 8 g/dl),

- dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.

La durée du traitement est limitée à 3 mois.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cancer de la prostate :

Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

Dans l'indication « Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) », il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 3 ans.

Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur.

Puberté précoce centrale :

Le traitement des enfants par la leuproréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale.

Le schéma posologique doit être adapté individuellement.

La dose initiale recommandée dépend du poids corporel.

- Enfants d'un poids supérieur ou égal à 20 kg :
  La dose administrée sera de 2 ml (3,75 mg d'acétate de leuproréline) de suspension reconstituée à partir des 44,1 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée.
- Enfants d'un poids inférieur à 20 kg :
  Dans ces rares cas, la dose suivante sera administrée en fonction de l'activité clinique de la puberté précoce centrale :
  1 ml (1,88 mg d'acétate de leuproréline) soit la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des 44,1 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée.
  Le reste de la suspension doit être éliminé. La prise de poids de l'enfant doit être surveillée.
  Selon l'activité de la puberté précoce centrale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose en présence d'une suppression insuffisante (détection clinique par exemple spottings ou suppression gonadotrope insuffisante confirmée par le test LHRH). La dose efficace minimale mensuelle à administrer doit être déterminée par un test LHRH.
  Des abcès stériles au site d'injection apparaissent souvent quand la leuproréline est administrée en intramusculaire à des doses supérieures aux doses recommandées. C'est pourquoi, dans ce cas, le médicament doit être administré en sous-cutané (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Il est recommandé d'utiliser les volumes les plus faibles possible pour l'injection chez l'enfant pour diminuer les désagréments associés à l'injection intramusculaire/sous-cutanée.
  La durée du traitement dépend des paramètres cliniques au début du traitement ou pendant le traitement (prévision de la taille finale, vitesse de la croissance, âge osseux et/ou accélération de l'âge osseux) et est décidée en accord avec le pédiatre et le représentant légal et le cas échéant, l'enfant traité. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement à 6-12 mois d'intervalle.
  Chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans, l'arrêt du traitement doit être envisagé en prenant en compte les paramètres cliniques.
  Chez les filles, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement. La survenue d'une grossesse pendant le traitement ne peut pas être exclue. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé.
  Note :
  L'administration doit se faire à intervalle de 30 ± 2 jours pour prévenir la réapparition des symptômes de la puberté précoce.

Endométriose :

Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

Durée : l'endométriose, quel que soit le stade, sera traitée au maximum durant 6 mois.

Toutefois, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de traitement peut être portée à un an en associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy ») à partir du 3e mois.

Le schéma thérapeutique validé est : Enantone en association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par Enantone ou par un autre analogue de la GnRH.

Cancer du sein métastatique :

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

Traitement préopératoire des fibromes utérins :

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

Durée : le traitement sera limité à 3 mois.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement.
- Chez les filles avec puberté précoce centrale : hémorragie génitale de cause non déterminée.
- Dans le cas d'un traitement de l'endométriose associant Enantone et une hormonothérapie de substitution, les contre-indications d'utilisation d'estroprogestatifs doivent être respectées.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la leuproréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent.

Une apoplexie hypophysaire peut survenir de façon très rare lors de la première administration chez des patients présentant un adénome hypophysaire, en particulier gonadotrope. Les symptômes qui peuvent évoquer cette pathologie sont des céphalées et des troubles visuels.

Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT.

Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (cf Interactions), le rapport bénéfice/risque incluant le risque potentiel de torsades de pointes devra être évalué avant l'instauration du traitement par Enantone.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients traités par la leuproréline après sa mise sur le marché. Ces convulsions ont été observées aussi bien chez les adultes que chez les enfants, avec ou sans antécédents, troubles, ou facteurs de risque liés aux convulsions.

Cancer de la prostate :

Mise en route du traitement :

Des cas isolés d'aggravation, le plus souvent transitoire, des symptômes cliniques (douleurs osseuses en particulier) ont été rapportés lors de la mise en route d'un traitement par les analogues de la GnRH. Ils justifient une surveillance médicale particulièrement attentive durant les premières semaines du traitement chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices et chez les malades présentant des métastases vertébrales (cf Effets indésirables). Pour la même raison, la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.

Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.

Une privation androgénique à long terme, consécutive à une orchidectomie bilatérale ou à l'administration d'analogues de la GnRH, est associée à une augmentation du risque de perte osseuse qui, chez les patients présentant des facteurs de risques supplémentaires, peut conduire à l'ostéoporose et à une augmentation du risque de fracture osseuse (cf Effets indésirables).

Des données épidémiologiques ont montré que des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation d'un diabète préexistant) ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent être surveillés de façon appropriée.

Endométriose, cancer du sein métastatique et traitement préopératoire des fibromes utérins :

Il est indispensable de vérifier, avant toute prescription d'Enantone LP 3,75 mg, l'absence de grossesse.

Il est conseillé, comme avec tous les autres agonistes de la GnRH, de surveiller les patientes présentant un état ostéoporotique lors de traitement prolongé.

En cas d'association d'une hormonothérapie de substitution au traitement de l'endométriose par Enantone, les mises en garde et les précautions d'emploi des estroprogestatifs doivent être respectées.

Cancer du sein métastatique :

Chez les patientes présentant un cancer du sein, comme avec les autres agonistes de la GnRH, il peut y avoir une augmentation possible et transitoire, en début de traitement, des signes et symptômes devant être traités de façon symptomatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Cancer de la prostate :

Il peut être utile de vérifier périodiquement la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml.

La réponse thérapeutique peut être évaluée au niveau osseux par examen scintigraphique et/ou scannographique ; au niveau prostatique, la réponse sera appréciée par (outre l'examen clinique et le toucher rectal) échographie et/ou par examen scannographique.

Endométriose, cancer du sein et traitement préopératoire des fibromes utérins :

L'administration régulière toutes les 4 semaines d'une injection d'Enantone LP 3,75 mg entraîne constamment une aménorrhée hypogonadotrophique.

En dehors du premier mois, la survenue de métrorragies au cours du traitement est anormale et doit conduire à la réalisation d'un dosage du taux d'estradiol plasmatique. Si celui-ci est inférieur à 50 pg/ml, la recherche d'éventuelles lésions organiques associées doit être effectuée.

Dans le cas d'un traitement de l'endométriose associant Enantone et une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des métrorragies peuvent se produire, en relation avec le traitement hormonal de substitution.

En cas d'association de l'hormonothérapie de substitution au traitement de l'endométriose par Enantone, des précautions particulières sont nécessaires afin d'écarter les patientes présentant une thrombophilie.

En cas d'administration prolongée, il est recommandé de surveiller la masse osseuse afin de mieux prendre en compte le risque d'ostéoporose (cf Effets indésirables).

Puberté précoce centrale :

Avant de commencer le traitement, un diagnostic précis de puberté précoce centrale idiopathique et/ou neurogénique doit être posé.

Le traitement est un traitement au long cours, adapté de manière individuelle.

Enantone LP 3,75 mg doit être administré dans la mesure du possible de manière régulière chaque mois. Un retard exceptionnel de quelques jours dans la date de l'injection (30 ± 2 jours) n'influence pas les résultats du traitement.

Dans le cas d'un abcès stérile au site d'injection (principalement rapporté en cas d'administration IM de doses supérieures aux doses recommandées), l'absorption de leuproréline peut être diminuée. Dans ce cas, les paramètres hormonaux (testostérone, estradiol) doivent être surveillés à intervalle de 2 semaines (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque.

Après la première injection chez les filles, des saignements vaginaux, des spottings et des sécrétions peuvent apparaître en signe de privation hormonale. L'apparition de saignements vaginaux au-delà des deux premiers mois de traitement doit être explorée.

Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse fémorale peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en œstrogène pendant le traitement par les agonistes de la GnRH et à l'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement et qui faciliterait le déplacement des épiphyses.

INTERACTIONS

Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Enantone avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. devra être évaluée avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
- En clinique, l'utilisation par mégarde d'analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.
  Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
- Cependant, par mesure de précaution, Enantone ne devra pas être utilisé chez les femmes enceintes.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données concernant le passage de ce médicament dans le lait et les effets éventuels sur l'enfant nourri au sein, Enantone ne devra pas être utilisé en cas d'allaitement.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Enantone LP 3,75 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les vertiges, les troubles de la vue, la faiblesse des membres inférieurs, la fatigue et la somnolence étant des effets indésirables possibles du traitement ou la conséquence de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans tous les cas :

Altération d'humeur, dépression ont été fréquemment observées lors des traitements à long terme et peu fréquemment lors des traitements à court terme.

Une intolérance locale à type de réaction inflammatoire ou de nodule sous-cutané au point d'injection a été rapportée, en particulier chez l'enfant où elle peut être importante. Elle survient chez 4 % des enfants (3 à 13 % selon les études cliniques). Si celle-ci persiste, le traitement par Enantone LP 3,75 mg devra être interrompu.

Comme avec d'autres agonistes de la GnRH, de très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés au cours de la première administration chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire.

De très rares cas de développement d'adénomes hypophysaires ont été décrits lors des traitements par agonistes de la LH-RH.

De très rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés (urticaire, angiœdème et exceptionnellement choc anaphylactique) aussi bien chez les adultes que chez les enfants traités par la leuproréline.

Cancer de la prostate :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patients recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Investigations :
- Très fréquent : prise de poids.
- Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyltransférase, augmentation de la lacticodéshydrogénase.
- Peu fréquent : augmentation de la phosphatase alcaline.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : étourdissement, paresthésie.
- Fréquence inconnue : convulsions.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, constipation.
- Peu fréquent : vomissement, diarrhées.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : nycturie, dysurie.
- Fréquent : pollakiurie, hématurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : sudation.
- Fréquent : prurit.
- Peu fréquent : éruption.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : douleur osseuse, faiblesse musculaire.
- Fréquent : douleur dorsale, arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie, douleur des extrémités.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit.

Infections et infestations :
- Fréquent : infection des voies urinaires.

Affections cardiaques :
- Fréquence inconnue : allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.
- Fréquent : lymphœdème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fatigue.
- Fréquent : réaction au point d'injection, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection.
- Peu fréquent : douleur thoracique, asthénie, œdème au point d'injection.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : fonction hépatique anormale.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Très fréquent : impuissance, atrophie testiculaire, trouble testiculaire.
- Fréquent : gynécomastie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : diminution de la libido.
- Fréquent : altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, trouble du sommeil.

Mise en route du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Elle est parfois accompagnée d'une accentuation des signes cliniques et des symptômes (en particulier des douleurs osseuses).

Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante ou d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs ont été signalés avec les analogues de la GnRH.

Ces manifestations sont habituellement transitoires, disparaissant en 1 à 2 semaines lors de la poursuite du traitement. Néanmoins, la possibilité d'une exacerbation temporaire des symptômes durant les premières semaines de traitement doit être prise en compte chez des malades menacés par la survenue de désordres neurologiques ou chez ceux présentant une obstruction urinaire.

En cours de traitement :

Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'activité pharmacologique du produit sont : bouffées de chaleur, sueurs, impuissance, diminution de la libido et diminution de la taille des testicules.

Avec d'autres agonistes de la GnRH, d'autres effets indésirables ont été observés : fièvre (de l'ordre de 3 à

4 %), palpitations, troubles de la vue, chute des cheveux, modification de la tolérance au glucose, leucopénie et thrombopénie (moins de 1 %).

Variations de la densité osseuse :

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique.

Endométriose et traitement préopératoire des fibromes utérins :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patientes recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).

Investigations :
- Fréquent : prise de poids, perte de poids.
- Peu fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la lacticodéshydrogénase, augmentation du phosphore sanguin, augmentation des triglycérides.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : palpitation.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements, paresthésies, hypertonie.
- Peu fréquent : hypoesthésie.
- Fréquence inconnue : convulsions.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : trouble visuel, amblyopie.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, douleur abdominale, constipation.
- Peu fréquent : flatulence, bouche sèche, vomissement, diarrhées.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : dysurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : sueurs, acné, éruption, sécheresse cutanée.
- Peu fréquent : séborrhée, alopécie, trouble du cheveu, ecchymose.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie, raideur des épaules, douleur dorsale.
- Peu fréquent : douleur de la nuque, myalgies, raideur de la nuque, arthropathie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypercholestérolémie, anorexie.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection, induration au point d'injection, douleur thoracique.
- Peu fréquent : frissons, fatigue, rougeur au point d'injection.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Très fréquent : vaginite.
- Fréquent : sécheresse vaginale, douleur mammaire.
- Peu fréquent : douleur pelvienne, atrophie mammaire, leucorrhée.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : trouble du sommeil.
- Fréquent : altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, instabilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité.
- Peu fréquent : anxiété, confusion.

Description d'une sélection d'effets indésirables :

Les effets indésirables liés au mode d'action du produit et à l'hypoestrogénie induite sont : bouffées de chaleur, céphalées, modification de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, troubles de l'humeur, asthénie (ces manifestations sont généralement bien tolérées et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement), myalgies, diminution du volume mammaire, modification de la densité osseuse (l'utilisation prolongée entraîne une diminution de la densité osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose).

Dans le cadre d'un traitement de l'endométriose associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), on note également des métrorragies.

Cancer du sein métastatique :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patientes recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).

Investigations :
- Fréquent : prise de poids.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements.
- Fréquence inconnue : convulsions.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : sueurs.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : douleur osseuse.
- Fréquent : raideur des épaules, douleur lombaire.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : bouffées de chaleur.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fatigue.
- Fréquent : douleur, réaction au point d'injection.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Très fréquent : métrorragies.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : diminution de la libido.
- Fréquent : altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, insomnie.

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'activité pharmacologique du produit : notamment bouffées de chaleur et crises sudorales.

Rarement, comme avec les autres agonistes de la GnRH, une hypercalcémie peut survenir à la mise sous traitement chez les patientes présentant des métastases osseuses.

Puberté précoce centrale :

A l'initiation du traitement, une augmentation importante de courte durée du taux d'hormones sexuelles apparaît, suivie d'une diminution jusqu'aux valeurs observées lors de la prépuberté. En raison de ces effets pharmacologiques, des effets indésirables peuvent survenir, particulièrement au début du traitement.

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5 % chez des patients recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons, réactions anaphylactiques).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Fréquence inconnue : convulsions.
- Comme pour les autres produits de cette classe, de très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés après une administration chez les patients présentant un adénome hypophysaire.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale/crampes abdominales, nausées/vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : acné.
- Peu fréquent : éruption.

Affections vasculaires :
- Fréquent : bouffées de chaleur.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection.
- Peu fréquent : induration au point d'injection.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Fréquent : vaginite, métrorragies, sécrétions vaginales.
- Peu fréquent : leucorrhées.

  Note : en général, l'apparition de saignements vaginaux avec un traitement continu (consécutifs à une possible hémorragie de privation dans le premier mois de traitement) doit être évaluée comme un signe de potentiel sous-dosage. La suppression hypophysaire doit ensuite être confirmée par un test LHRH.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : instabilité émotionnelle, altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme.

La survenue éventuelle de petites hémorragies génitales après la première injection chez les filles ne justifie l'adjonction d'un traitement freinateur que si celles-ci se poursuivent au-delà du premier mois de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (code ATC : L02AE02).

La leuproréline est un nonapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle. Les études conduites chez l'homme comme chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une diminution de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaires chez l'homme, et la sécrétion d'estradiol gonadique chez la femme.

Elle provoque une involution des tissus soumis à une influence hormonale :
- telle une atrophie endométriale lors d'endométrioses et d'hémorragies endométriales sévères dues à la présence de fibrome utérin,
- ainsi que les tissus tumoraux du cancer de la prostate et du cancer du sein.

Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

A la suite de certaines études animales, un autre mécanisme d'action a été évoqué : il s'agit d'un effet direct par diminution de la sensibilité des récepteurs gonadotropes.

Chez l'homme, après administration de la première dose, il se produit une élévation des taux sanguins de LH et FSH, ce qui a pour corollaire une augmentation initiale des taux de stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone chez l'homme et estradiol chez la femme).

La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et FSH conduisant dans un délai de 3 à 4 semaines à des taux d'androgènes ou d'estrogènes équivalents à ceux observés après castration ou après ménopause, aussi longtemps que le produit est administré.

Dans le cadre du traitement de l'endométriose par Enantone combiné à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des données cliniques sur une période thérapeutique de un an ont été obtenues avec le schéma posologique comportant du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Chez l'enfant, l'inhibition réversible de la libération gonadotrope hypophysaire se manifeste par la diminution consécutive des taux d'estradiol (E2) ou de testostérone proches des valeurs observées à la prépuberté. La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales chez les filles qui ont déjà leurs règles au début du traitement. Une hémorragie de privation peut apparaître en début de traitement. Les saignements s'arrêtent normalement à la poursuite du traitement.

Les effets thérapeutiques suivants peuvent être démontrés :
- suppression des taux de base des gonadotrophines aux taux observés à la prépuberté,
- suppression des taux de l'hormone sexuelle prématurément augmentée aux taux observés à la prépuberté et arrêt des menstruations prématurées,
- arrêt/régression du développement somatique pubertaire (stades de Tanner),
- amélioration/normalisation du ratio de l'âge statural/l'âge osseux,
- prévention de l'accélération de l'âge osseux,
- baisse de la vitesse de la croissance et sa normalisation,
- augmentation de la taille finale.

Les résultats du traitement sont la suppression de l'activation pathologique et prématurée de l'axe gonadique hypothalamo-hypophysaire avec retour à l'âge prépubertaire.

Dans une étude clinique au long cours chez des enfants traités par leuproréline à des doses supérieures à 15 mg par mois pendant plus de 4 ans, la reprise de la progression de la puberté a été observée à l'arrêt du traitement. Le suivi de 20 femmes jusqu'à l'âge adulte a montré un cycle menstruel normal chez 80 % d'entre elles et 12 grossesses chez 7 des 20 femmes, y compris des grossesses multiples pour 4 sujets.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une montée pendant les deux premiers jours, due à une phase de libération rapide du principe actif à partir des microsphères, les taux plasmatiques diminuent et se stabilisent aux environs de 0,3 à 0,5 ng/ml pendant une période de 1 mois.

Chez les enfants :

La Figure 1 présente les concentrations sériques de leuproréline après une administration SC d'acétate de leuproréline à une dose de 30 µg/kg de poids corporel. Les pics sériques sont atteints 60 minutes après administration (7,81 ± 3,59 ng/ml). L'ASC_{0-672} est de 105,78 ± 52,40 ng x hr/ml.

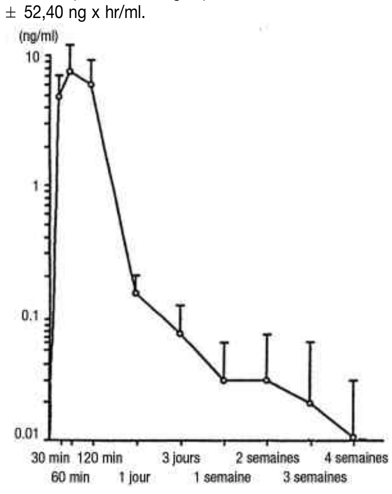

Figure 1 : concentrations sériques de leuproréline après administration SC de 30 µg/kg de poids corporel d'acétate de leuproréline (n = 6) (moyenne ± écart-type).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à température ambiante, à l'abri de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Mettre le pouce sur le point bleu et casser l'ampoule de solvant en exerçant une flexion à ce niveau.
- A l'aide de la seringue et de l'aiguille rose, soutirer le contenu de l'ampoule de solvant et l'introduire dans le flacon de poudre pour reconstituer la suspension. Ce solvant est spécifique d'Enantone LP 3,75 mg : il ne devra jamais être remplacé par un autre solvant.
- Bien agiter la préparation.
- Aspirer le mélange obtenu en s'assurant que la totalité de la suspension a bien été soutirée.
- Changer l'aiguille afin de procéder à l'injection : il conviendra d'utiliser l'aiguille bleue pour une injection sous-cutanée et l'aiguille verte pour une injection intramusculaire.
- Injecter la suspension immédiatement après reconstitution.

La présence du système de sécurité de l'aiguille est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937575256 (2006, RCP rév 23.12.16).

Prix : 113,79 € (1 flacon + 1 ampoule + 1 dispositif).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux

Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00

Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :

08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

ENBREL ®

étanercept

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide, incolore ou jaune pâle) *à 25 mg et à 50 mg :* Coffret de 4 seringues préremplies* + 4 tampons alcoolisés.

* Le protège-aiguille contient du caoutchouc naturel (latex) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Solution injectable SC (limpide, incolore ou jaune pâle) *à 50 mg :* Coffret de 4 stylos préremplis (Myclic)* + 4 tampons alcoolisés.

* Le capuchon du stylo contient du caoutchouc naturel (latex) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Poudre (blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable SC à 10 mg pour usage pédiatrique :* Boîte de 4 flacons de poudre + 4 seringues préremplies de solvant (eau ppi) + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés.

Poudre (blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable SC à 25 mg :* Coffret de 4 flacons de poudre + 4 seringues préremplies de solvant (eau ppi) + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés.

COMPOSITION

Solution injectable à 25 mg et à 50 mg :

Solution injectable :	*p seringue*	*p stylo*
Étanercept (DCI)	25 mg	
ou	50 mg	50 mg

Excipients (communs) : saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

Poudre et solvant pour solution injectable à 10 mg pour usage pédiatrique :

Poudre :	*p flacon*
Étanercept (DCI)	10 mg

Excipients : mannitol (E 421), saccharose, trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Après reconstitution, la solution contient 10 mg/ml d'étanercept.

Poudre et solvant pour solution injectable à 25 mg :

Poudre :	*p flacon*
Étanercept (DCI)	25 mg

Excipients : mannitol (E 421), saccharose, trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

L'étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. L'étanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). L'étanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant des tumeurs (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnières, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. L'étanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'étanercept est de 1,7 x 10^6 unités/mg.

DC INDICATIONS

Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacon à 25 mg :

Polyarthrite rhumatoïde :

Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour

le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Rhumatisme psoriasique :

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale :

- Spondylarthrite ankylosante (SA) : traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- Spondyloarthrite axiale non radiographique : traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques :

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (cf Pharmacodynamie).

Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg, flacon à 25 mg et flacon à 10 mg pour usage pédiatrique :

Arthrite juvénile idiopathique :

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

Psoriasis en plaques de l'enfant :

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Enbrel doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée aux patients traités par Enbrel.

Enbrel est disponible en dosages de 10, 25 et 50 mg. Le stylo prérempli d'Enbrel est disponible en dosage de 50 mg.

POSOLOGIE :

Polyarthrite rhumatoïde :

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg, administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (cf Pharmacodynamie).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques :

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (cf Pharmacodynamie). Le traitement par Enbrel doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique :

Flacon à 10 mg pour usage pédiatrique : le flacon de 10 mg est destiné aux enfants auxquels il a été prescrit une dose de 10 mg ou moins. Chaque flacon d'Enbrel 10 mg doit être utilisé à un moment et à un patient donnés, et le reste du flacon doit être jeté.

Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg et stylo prérempli à 50 mg : la dose d'Enbrel dépend du poids des patients pédiatriques.

Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant les présentations poudre et solvant pour solution injectable ou les présentations poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue préremplie ou le stylo prérempli (50 mg/semaine).

- Arthrite juvénile idiopathique (seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg, flacon à 25 mg et flacon à 10 mg pour usage pédiatrique) :
  La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.
  Le dosage 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant d'AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.
  Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (cf Pharmacodynamie).
  Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.
- Psoriasis en plaques de l'enfant [6 ans et plus] (seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg, flacon à 25 mg et flacon à 10 mg pour usage pédiatrique) :
  La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines.
  Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.
  Si la reprise du traitement par Enbrel est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.
  Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbrel chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Enbrel est administré par injection sous-cutanée.

Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg :

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel ».

Stylo prérempli à 50 mg :

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Utilisation du stylo prérempli Myclic pour injecter Enbrel ».

Flacon à 25 mg et flacon à 10 mg pour usage pédiatrique :

Enbrel poudre pour solution doit être reconstitué dans 1 ml de solvant avant utilisation (cf Modalités manipulation/élimination). Des instructions complètes pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection d'Enbrel ».

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Septicémie ou risque de septicémie.
- Un traitement par Enbrel ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active, y compris les infections chroniques ou localisées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Infections :

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbrel, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'étanercept est approximativement de 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec Enbrel (cf Effets indésirables). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois au décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbrel développant une nouvelle infection. **Le traitement par Enbrel doit être interrompu si le patient développe une infection grave.** La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbrel chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbrel avec précaution aux patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose active, comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Avant de débuter un traitement par Enbrel, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, par exemple un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbrel ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbrel, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Enbrel doit être soigneusement évalué.

Tous les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Enbrel.

Réactivation de l'hépatite B :

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris Enbrel. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Enbrel. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Enbrel à des patients précédemment infectés par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Enbrel doit être interrompu et un traitement antiviral efficace, associé à un traitement symptomatique, doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C :

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbrel. Enbrel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra :

L'administration concomitante d'Enbrel et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à Enbrel lorsqu'il est administré seul. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent, l'association d'Enbrel et de l'anakinra n'est pas recommandée (cf Interactions, Effets indésirables).

Traitement concomitant avec l'abatacept :

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent, cette association n'est pas recommandée (cf Interactions).

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbrel ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angiœdème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbrel doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être institué.

Seringues préremplies à 25 mg et à 50 mg et stylo prérempli à 50 mg :

Le protège aiguille de la seringue préremplie et le capuchon du stylo prérempli contiennent du latex (caoutchouc naturel) pouvant causer des réactions d'hypersensibilité lors de leur manipulation ou lorsque Enbrel est administré chez des personnes présentant une sensibilité au latex connue ou possible.

Immunosuppression :

Il est possible que les anti-TNF, y compris Enbrel, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes, d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbrel et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La tolérance et l'efficacité d'Enbrel chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

- Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés) :
  Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés après commercialisation (cf Effets indésirables).
  Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.
  Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.
  Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant Enbrel (initiation du traitement $\leqslant$ 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.
- Cancers cutanés :
  Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont Enbrel. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbrel. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui ont un facteur de risque de cancer cutané.
  En combinant les résultats des essais cliniques contrôlés, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbrel par rapport au groupe contrôle, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations :

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbrel. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbrel.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée *versus* placebo en double aveugle chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin

pneumococcique polysaccharidique ; cependant les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leurs titres d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbrel. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps :

Enbrel est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (cf Effets indésirables).

Réactions hématologiques :

De rares cas de pancytopénies et de très rares cas d'aplasies médullaires, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbrel ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez le patient sous Enbrel, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbrel doit être arrêté.

Troubles neurologiques :

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbrel (cf Effets indésirables). De très rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par Enbrel chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Enbrel chez des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé :

Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond n'a pas été établie.

L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou de photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale et hépatique :

Sur la base de données de pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive :

Les médecins devront utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés, après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous Enbrel. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition de *novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique :

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée *versus* placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener :

Un essai contrôlé *versus* placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par Enbrel ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe contrôle. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies chez des patients traités pour un diabète :

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières :

- Patients âgés :
  Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.
- Population pédiatrique :
  - Vaccinations : il est recommandé que les enfants aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (cf Vaccinations ci-dessus).
  - Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) : des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Traitement concomitant avec l'anakinra :

Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, *versus* placebo, chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par Enbrel seul (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept :

L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent, cette association n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine :

Dans une étude clinique chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions :

Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Enbrel et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'étanercept. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'étanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'étanercept ou à d'autres anti-TNF (*odds ratio* ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0 - 5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

L'étanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par Enbrel pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Enbrel reçue par la mère.

ALLAITEMENT :

Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'étanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'étanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'étanercept, ni sur les effets de l'étanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Population adulte, effets indésirables chez l'adulte :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont aussi été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'aplasie médullaire. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. Des cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste tabulée des effets indésirables :

La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte et des données rapportées depuis la mise sur le marché.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :

- Très fréquent : infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)(1).
- Peu fréquent : infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)(1).
- Rare : tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales et à légionelle)(1).
- Fréquence indéterminée : listériose, réactivation de l'hépatite B.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Peu fréquent : cancer cutané non mélanomateux(1) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : lymphome, mélanome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : leucémie, carcinome à cellules de Merkel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : thrombocytopénie.
- Rare : anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie(1).
- Très rare : aplasie médullaire(1).

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'auto-anticorps(1).
- Peu fréquent : vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles).
- Rare : réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose.
- Fréquence indéterminée : syndrome d'activation macrophagique(2), aggravation des symptômes de dermatomyosite.

Affections du système nerveux :

- Rare : convulsions, épisodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :

- Peu fréquent : uvéites, sclérites.

Affections cardiaques :

- Rare : insuffisance cardiaque congestive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)(1).

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques(1).
- Rare : hépatite auto-immune.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit.
- Peu fréquent : angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation, et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire).
- Rare : vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe.
- Très rare : syndrome de Lyell.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Rare : lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)(1).
- Fréquent : fièvre.

(1) Cf Description de certains effets indésirables ci-dessous.

(2) Cf le paragraphe « Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique » ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée *versus* traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions au site d'injection :

L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par Enbrel comparativement au placebo (36 % *vs* 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était approximativement de 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent, accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Dans les essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, approximativement 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection comparé à 3,4 % des patients traités par placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves :

Dans les essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe,

infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée *versus* traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient : une cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).

Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapporté à l'exposition a été de 0,06 événement pour 100 patients-année. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida, Pneumocystis, Aspergillus*, et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Auto-anticorps :

Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps anti-nucléaires a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-nucléaires (⩾ 1:40) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients traités par placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-ADN natif était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients traités par placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportés, de rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif) ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et, après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde.

Pancytopénie et aplasie médullaire :

Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Maladie interstitielle du poumon :

Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra :

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel seul et 2 % des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/mm^3). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Élévation des enzymes hépatiques :

Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés menés sur l'étanercept dans toutes les indications, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients recevant de l'étanercept sans méthotrexate administré de façon concomitante a été de 0,54 % (peu fréquent). Au cours des périodes en double aveugle des essais cliniques contrôlés qui autorisaient un traitement concomitant par l'étanercept et le méthotrexate, la fréquence (proportion d'incidence) des événements indésirables d'élévation des enzymes hépatiques a été de 4,18 % (fréquent).

Population pédiatrique :

Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique :

En général, les événements indésirables chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les rubriques suivantes.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement peu sévères à modérés et similaires aux types d'infections communément observés chez des patients pédiatriques. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), appendicite, gastro-entérite, dépression/trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite/gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie postopératoire et du tissu mou.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion de l'ensemble des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère.

Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois en comparaison aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année) et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par Enbrel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques :

Dans une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel en sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs/Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNFα) ; code ATC : L04AB01.

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans les plaques de psoriasis, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'étanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface, inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF. Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'étanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. De plus, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action :

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'étanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Étanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques :

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, d'une étude chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'une étude chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée *versus* placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % respectivement à 3 et 6 mois ; p < 0,01 Enbrel *vs* placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

Environ 15 % des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'étude. Tous les domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant Enbrel sans interruption jusqu'à 10 ans dans les études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel à 25 mg, l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous deux semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants ; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

Progression radiographique : comparaison d'Enbrel *vs* méthotrexate chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde d'ancienneté inférieure à 3 ans :

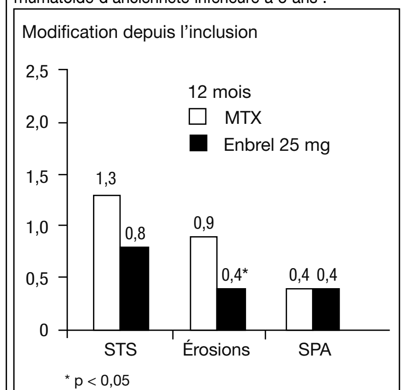

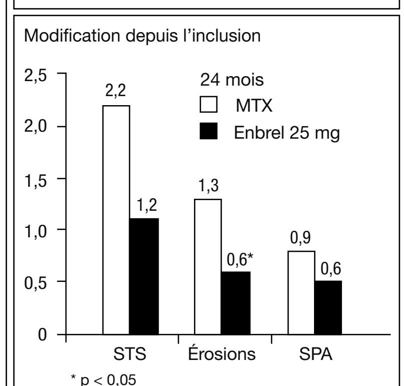

Dans une autre étude contrôlée *versus* traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins un traitement de fond autre que le méthotrexate.

Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparé à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Résultats d'efficacité clinique à 12 mois : comparaison d'Enbrel *vs* méthotrexate *vs* Enbrel associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans

Critère	Méthotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR[(a)]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %[t,o]
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %[t,o]
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %[t,o]

DAS			
Score à l'inclusion[(b)]	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52[(b)]	3,0	3,0	2,3[t,o]
Rémission[(c)]	14 %	18 %	37 %[t,o]
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8[t,o]

a) Les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs.

b) Les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

c) La rémission est définie par un DAS < 1,6.

Valeurs de p, lors des comparaisons deux à deux : t = p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate *vs* méthotrexate et o = pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate *vs* Enbrel.

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

Évolution radiographique : comparaison d'Enbrel *vs* méthotrexate *vs* Enbrel associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (résultats à 12 mois) :

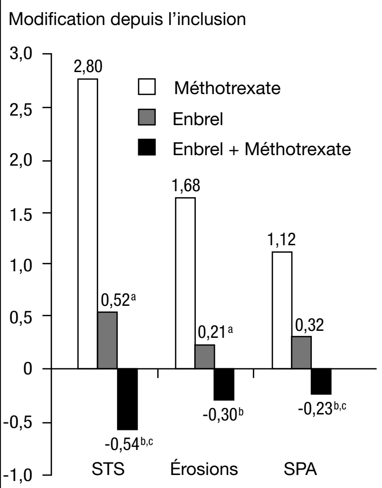

Valeur du p lors des comparaisons deux à deux :
[a] = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel vs méthotrexate,
[b] = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate,
[c] = p < 0,05 pour les comparaisons d'Enbrel + méthotrexate vs Enbrel

Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ⩽ 0,5) à 24 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel seul et au méthotrexate seul (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; p < 0,05). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul a aussi été significative (p < 0,05). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine, ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8[e] semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16[e] semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée.

Seringue et stylo préremplis à 50 mg : il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 50 mg/ml était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (Enbrel seringues préremplies à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg et stylo prérempli à 50 mg) :

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (⩾ 3 articulations gonflées et ⩾ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes :
- atteinte interphalangienne distale (AID),
- polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis),
- arthropathie destructrice,
- rhumatisme psoriasique asymétrique,
  ou
- ankylose vertébrale de type inflammatoire.

Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ⩾ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des traitements de fond (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stables depuis ⩾ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ⩽ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basées sur les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert au long cours pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Réponses des patients atteints de rhumatisme psoriasique dans l'essai contrôlé contre placebo :

Réponse du rhumatisme psoriasique	Placebo (n = 104) %	Enbrel[(a)] (n = 101) %
ACR 20		
Mois 3	15	59[(b)]
Mois 6	13	50[(b)]
ACR 50		
Mois 3	4	38[(b)]
Mois 6	4	37[(b)]
ACR 70		
Mois 3	0	11[(b)]
Mois 6	1	9[(c)]
PsARC		
Mois 3	31	72[(b)]
Mois 6	23	70[(b)]

a) Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine.

b) p < 0,001, Enbrel *vs* placebo.

c) p < 0,01, Enbrel *vs* placebo.

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première évaluation (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie (p < 0,001), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et à 6, 12 et 24 mois. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous.

Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ⩽ 0,5) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % *vs* 47 %, p ⩽ 0,001). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui continuaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

Évolution moyenne annualisée (ES) du score total de Sharp depuis l'inclusion :

Temps	Placebo (n = 104)	Étanercept (n = 101)
Mois 12	1,00 (0,29)	– 0,03 (0,09)[(a)]

ES = erreur standard à la moyenne.

a) p = 0,0001.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (Enbrel seringues préremplies à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg et stylo prérempli à 50 mg) :

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg *versus* placebo. Un total de 401 patients a été inclus, dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ⩾ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ⩾ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ⩾ 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à l'absence d'aggravation du domaine restant.

Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères. Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

Réponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans un essai contrôlé contre placebo :

Réponse de la spondylarthrite ankylosante	Placebo (n = 139) %	Enbrel (n = 138) %
ASAS 20		
2 semaines	22	46[(a)]
3 mois	27	60[(a)]
6 mois	23	58[(a)]
ASAS 50		
2 semaines	7	24[(a)]
3 mois	13	45[(a)]
6 mois	10	42[(a)]
ASAS 70		
2 semaines	2	12[(b)]
3 mois	7	29[(b)]
6 mois	5	28[(b)]

a) p < 0,001, Enbrel *vs* placebo.

b) p = 0,002, Enbrel *vs* placebo.

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement.

Les réponses étaient similaires chez les patients qui initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des deux essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine *versus* Enbrel 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (Enbrel seringues préremplies à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg et stylo prérempli à 50 mg) :

L'efficacité d'Enbrel dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New York modifiés pour la SA. Les patients devaient également avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.

Comparé au placebo, le traitement avec Enbrel a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité d'Enbrel contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs :

Réponse clinique en double aveugle à la semaine 12	Placebo n = 106 à 109 *	Enbrel n = 103 à 105 *
ASAS ** 40	15,7	32,4[(b)]
ASAS 20	36,1	52,4[(c)]
ASAS 5/6	10,4	33,0[(a)]
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8[(c)]
BASDAI *** 50	23,9	43,8[(b)]

* Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque objectif chez tous les patients.

** ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society.

*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

a) p < 0,001.

b) < 0,01.

c) < 0,05 respectivement entre Enbrel et le placebo.

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant Enbrel. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par Enbrel (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) (p < 0,001). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par Enbrel était de 4,64 pour l'ASI (n = 153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n = 154).

Comparé au placebo, Enbrel a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.

Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. A la semaine 104, 8 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques (Enbrel seringues préremplies à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg et stylo prérempli à 50 mg) :

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique Indications. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins chacun des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel *versus* les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. A la place, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel (n = 57) ou du placebo (n = 55) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ⩾ 10 au moment du screening. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu du placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients

du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou 50 mg d'Enbrel, ou du placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou du placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) comparativement au groupe traité par placebo (2 % ; p < 0,0001). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5 % des patients traités par placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

Réponses des patients atteints de psoriasis dans les études 2, 3 et 4 :

Réponse (%)	Étude 2				
	Placebo	Enbrel			
		25 mg 2 fois/sem		50 mg 2 fois/sem	
	n = 166	n = 162		n = 164	
	sem 12	sem 12	sem 24[(a)]	sem 12	sem 24[(a)]
PASI 50	14	58*	70	74*	77
PASI 75	4	34*	44	49*	59
DSGA[(b)]	5	34*	39	49*	55

Réponse (%)	Étude 3		
	Placebo	Enbrel	
		25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem
	n = 193	n = 196	
	sem 12		
PASI 50	9	64*	77*
PASI 75	3	34*	49*
DSGA[(b)]	4	39*	57*

Réponse (%)	Étude 4		
	Placebo	Enbrel	
		50 mg 1 fois/sem	50 mg 1 fois/sem
	n = 46	n = 96	n = 90
	sem 12	sem 12	sem 24[(a)]
PASI 50	9	69*	83
PASI 75	2	38*	71
DSGA[(b)]	4	39*	64

* p ⩽ 0,0001 comparé au placebo.

a) Aucune comparaison statistique *versus* placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/semaine ou 50 mg une fois/semaine à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b) Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes (défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5).

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement.

L'apparition d'un rebond (PASI ⩾ 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données montrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui répondaient initialement au traitement.

Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12, ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.

Dans l'étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) comparativement au groupe traité par placebo (2 %) [p < 0,0001]. Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué à s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.

Une analyse des données cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre Enbrel :

Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients traités par étanercept. Ces anticorps ont tous été non neutralisants et sont généralement transitoires. Il semble qu'il n'y ait aucune corrélation entre le développement d'anticorps et un effet clinique ou des effets secondaires.

Chez les patients traités par des doses autorisées d'étanercept dans des études cliniques d'une durée supérieure à 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-étanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets ayant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les patients ayant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les patients atteints de psoriasis, de 9,7 % chez les enfants atteints de psoriasis et de 4,8 % chez les patients ayant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (de plus de 3,5 ans) augmente avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis où des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été approximativement de plus de 9 %.

Population pédiatrique :

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique :

La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première phase de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré en sous-cutané deux fois par semaine. Dans la deuxième phase, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ⩾ 30 % d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ⩾ 30 % d'au plus 1 des 6 critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation ⩾ 30 % de 3 des 6 critères et une amélioration ⩾ 30 % d'au plus 1 des 6 critères ainsi qu'un minimum de 2 articulations atteintes.

Dans la première phase de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude. Dans la deuxième phase de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo (p = 0,007). A partir du début de la deuxième phase de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients qui ont bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et qui ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois, alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Dans une étude d'extension de tolérance, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à être traités par Enbrel pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel (n = 103), d'Enbrel plus méthotrexate (n = 294) ou d'une monothérapie par le méthotrexate (n = 197) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par étanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'étanercept ont été de nature plus sévère.

Dans une autre étude en ouvert à un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par Enbrel à une dose de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques :

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score PGA ⩾ 3, une surface cutanée atteinte ⩾ 10 %, et un PASI ⩾ 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients recevaient soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A 12 semaines, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

Résultats à 12 semaines chez les enfants atteints de psoriasis en plaques :

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %)*	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)*	24 (23 %)
PGA « blanchi » ou « quasi blanchi », n (%)	56 (53 %)*	14 (13 %)

PGA : évaluation globale par le médecin

* p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques d'étanercept ont été déterminées par la méthode ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Adultes :

Absorption :

L'étanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique en sous-cutanée de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de 1,65 ± 0,66 µg/ml, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 µg x h/ml.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une Cmax de 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, une Cmin de 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe partielle (ASC) de 297 mg x h/l *vs* 316 mg x h/l pour la dose de 50 mg d'Enbrel une fois par semaine (n = 21) *vs* 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine (n = 16) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'étanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'étanercept à l'équilibre ont été de 466 µg x h/ml et de 474 µg x h/ml respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine (n = 154) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine (n = 148).

Distribution :

La courbe de concentration d'étanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'étanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'équilibre est de 10,4 l.

Élimination :

L'étanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité :

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'y a aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'étanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'étanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique :

Aucune augmentation des concentrations d'étanercept n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Patients âgés :

L'analyse des concentrations sériques d'étanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique :

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique :

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentrations sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) en comparaison aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) aient des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants aient des taux notablement plus bas.

Enfants atteints de psoriasis en plaques :

Les enfants atteints de psoriasis en plaques (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'étanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/ml aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les enfants atteints de psoriasis en plaques ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'étanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'étanercept deux fois par semaine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ni de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, Enbrel a été considéré non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine en sous-cutané pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une aire sous la courbe (AUC)

des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez les hommes traités à la dose recommandée de 25 mg.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des seringues à 25 mg et à 50 mg, et des stylos à 50 mg, prérempli(e)s : 30 mois.
Durée de conservation des flacons à 10 mg pour usage pédiatrique : 3 ans.
Durée de conservation des flacons à 25 mg : 4 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
Ne pas congeler.
Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximum de 4 semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur.
Enbrel seringues à 25 mg et à 50 mg, et stylos à 50 mg, prérempli(e)s :
Conserver les seringues préremplies ou les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Enbrel 10 mg poudre et solvant pour usage pédiatrique :
D'un point de vue microbiologique, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C après reconstitution.
Enbrel flacon à 25 mg poudre et solvant pour solution injectable :
La stabilité physicochimique d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C après reconstitution. D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des instructions complètes pour l'administration de la seringue pré-remplie et du stylo prérempli, pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel 25 mg poudre et solvant pour solution injectable et d'Enbrel 10 mg pour usage pédiatrique, sont données dans la notice présente dans la boîte du médicament.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Enbrel 25 mg ou 50 mg seringue préremplie :
Avant l'injection, la seringue préremplie à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.
Enbrel 50 mg stylo prérempli :
Avant l'injection, le stylo prérempli à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège aiguille ne doit pas être retiré pendant que le stylo atteint la température ambiante. Vue à travers la fenêtre d'inspection, la solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.
Enbrel à 10 mg pour usage pédiatrique :
Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation, et administration de l'injection sous-cutanée. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon - c'est normal. Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencer l'opération avec un autre flacon.
Enbrel flacon à 25 mg :
Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation, et administration de l'injection sous-cutanée. Enbrel ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparations injectables doivent donc être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les 6 heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon - c'est normal. Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencer l'opération avec un autre flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.
AMM EU /1/99/126/013 ; CIP 3400937719100 (2006, RCP rév 23.03.17) 25 mg seringue.
EU /1/99/126/017 ; CIP 3400937719568 (2006, RCP rév 23.03.17) 50 mg seringue.
EU /1/99/126/020 ; CIP 3400939605227 (2009, RCP rév 23.03.17) 50 mg stylo.
EU /1/99/126/022 ; CIP 3400921676327 (2011, RCP rév 23.03.17) 10 mg flacon + seringue pour usage pédiatrique.
EU /1/99/126/003 ; CIP 3400936064997 (2002, RCP rév 23.03.17) 25 mg flacon + seringue.
Prix : 407,99 € (4 seringues préremplies à 25 mg).
791,87 € (4 seringues préremplies à 50 mg).
791,87 € (4 stylos préremplis à 50 mg).
167,30 € (4 flacons à 10 mg).
407,99 € (4 flacons à 25 mg).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Seringues préremplies à 25 mg et 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacon à 25 mg : dans le psoriasis en plaque de l'adulte, l'indication ouvrant droit au remboursement est « Traitement du psoriasis en plaques grave chronique de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et le puvathérapie ».
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ENCEPUR

vaccin de l'encéphalite à tiques (inactivé, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM à 1,5 µg/0,5 ml : Seringue préremplie de 0,5 ml, avec aiguille attachée et bouchon-piston, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose (0,5 ml)*

Virus inactivé de l'encéphalite à tiques[(1)(2)] (souche K23) .... 1,5 µg
Excipients : saccharose, chlorure de sodium, trométamol, eau pour préparations injectables.
(1) Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3-0,4 mg Al^{3+}).
(2) Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF).
Encepur contient des traces de formaldéhyde, de chlortétracycline, de gentamycine et de néomycine et peut contenir des résidus d'œufs et de protéines de poulet, cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Encepur est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.
Encepur doit être administré selon les recommandations officielles définissant les besoins et le calendrier de vaccination contre l'encéphalite à tiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Schéma de primovaccination :
- Schéma classique de vaccination :
  Dose 1 (J0) : 0,50 ml.
  Dose 2 (1 à 3 mois après J0) : 0,50 ml.
  Dose 3 (9 à 12 mois après la deuxième injection) : 0,50 ml.
  La seconde injection peut être avancée et administrée 2 semaines après la première. Le schéma conventionnel est à utiliser de préférence pour les patients restant exposés à des risques d'infection. La séroconversion est généralement assurée au plus tôt 14 jours après la seconde injection.
  Rappel : lorsque l'immunisation est complète, les titres en anticorps sont maintenus au moins pendant 3 ans, date de rappel recommandé.
- Si une immunisation rapide est nécessaire, les 3 injections peuvent être effectuées selon un schéma raccourci :
  Dose 1 (J0) : 0,50 ml.
  Dose 2 (J7) : 0,50 ml.
  Dose 3 (J21) : 0,50 ml.
  La séroconversion est généralement assurée au plus tôt 14 jours après la seconde injection, c'est-à-dire à J21.
  Rappel : lorsque l'immunisation est complète, les titres en anticorps sont maintenus au moins pendant 12 à 18 mois, date de rappel recommandé.
- Chez les sujets immunodéficients ou âgés de plus de 59 ans, les titres en anticorps doivent être vérifiés après la deuxième dose (vaccination conventionnelle) ou après la troisième dose (vaccination rapide). Si nécessaire, une troisième dose peut être envisagée.

Vaccination de rappel :
Suite à une primovaccination complète selon l'un des deux schémas, une injection de 0,5 ml d'Encepur est suffisante pour stimuler l'immunité.
Sur la base de résultats d'essais cliniques sur le long terme de la persistance de la protection immunitaire, les intervalles suivants doivent être observés pour la dose de rappel selon le schéma de vaccination rapide.

Vaccination rapide	1[re] dose de rappel	Rappels suivants
De 12 à 49 ans	Recommandée 12 à 18 mois après	Tous les 5 ans
> 49 ans	Recommandée 12 à 18 mois après	Tous les 5 ans

Sur la base de résultats d'essais cliniques sur le long terme de la persistance de la protection immunitaire, les intervalles suivants doivent être observés pour la dose de rappel selon le schéma de vaccination conventionnel.

Vaccination conventionnelle	1[re] dose de rappel	Rappels suivants
De 12 à 49 ans	Après 3 ans	Tous les 5 ans
> 49 ans	Après 3 ans	Tous les 5 ans

MODE D'ADMINISTRATION :
Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne.
Si nécessaire, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients sujets à des hémorragies.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux résidus de production (formaldéhyde, chlorhydrate de chlortétracycline, gentamycine, néomycine).
- Hypersensibilité sévère aux protéines d'œuf et de poulet (réaction anaphylactique après ingestion orale de protéines d'œuf).
- La vaccination contre l'encéphalite à tiques doit être différée si la personne souffre d'une maladie fébrile aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin administré par voie injectable, une surveillance ainsi qu'un traitement d'urgence adapté doivent être assurés en cas de réaction anaphylactique qui, dans de rares cas, pourrait survenir après injection du vaccin.
En règle générale, l'allergie non grave aux protéines d'œuf ne constitue pas une contre-indication à la vaccination avec Encepur. Néanmoins, les personnes allergiques doivent être vaccinées uniquement sous surveillance médicale et un traitement d'urgence adapté aux réactions d'hypersensibilité doit être disponible si besoin.
L'administration intravasculaire doit être strictement évitée car elle pourrait entraîner des réactions sévères, incluant des réactions d'hypersensibilité avec état de choc.
Lorsqu'il est nécessaire de réaliser un dosage sérologique afin de déterminer la nécessité de réaliser des injections supplémentaires, il est recommandé de faire déterminer la concentration d'anticorps par un laboratoire qualifié. En effet, des réactions croisées avec des anticorps antiflavivirus préexistants, soit par exposition naturelle, soit par vaccination (par exemple encéphalite japonaise, fièvre jaune, fièvre due à la dengue...) sont possibles et peuvent facilement entraîner des faux positifs.
En cas de maladie auto-immune avérée ou suspectée chez le sujet devant être vacciné, le bénéfice de la vaccination par Encepur doit être évalué par rapport au risque d'aggraver la pathologie existante.
Un examen approfondi du rapport bénéfice/risque est nécessaire pour déterminer l'intérêt d'une vaccination chez les sujets atteints d'affections cérébrales.
Une seule injection d'Encepur peut ne pas prévenir la survenue d'une encéphalite à tiques, en cas de morsure de tiques survenant avant ou pendant les 2 semaines suivant la 1[re] injection.
Comme pour tous les vaccins, Encepur peut ne pas entraîner de protection de l'ensemble des sujets vaccinés.
Une morsure de tique peut transmettre des infections autres que l'encéphalite à tiques, incluant certains agents pathogènes (tels que les bactéries du genre *Borrelia*) dont la symptomatologie des infections peut ressembler à celle de l'encéphalite à tiques. Aussi, les signes cliniques et les symptômes traduisant une possible encéphalite à tiques chez un sujet vacciné doivent être correctement évalués de façon à éliminer une autre source potentielle de contamination.
Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vaso-vagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (cf Effets indésirables). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.
Encepur contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est à dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Un taux d'anticorps protecteurs peut ne pas être atteint chez les sujets sous traitement immunosuppresseur ou présentant un déficit immunitaire. Dans ce cas, les concentrations d'anticorps doivent être déterminées pour vérifier la réponse à la vaccination et la nécessité de réaliser des injections supplémentaires.
Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte, ni aucune étude de reproduction animale adéquate. Aucune donnée ne permet de savoir si Encepur passe dans le lait maternel. En conséquence, Encepur ne sera administré durant la grossesse et l'allaitement que si une protection contre l'encéphalite à tiques est urgente et après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Encepur n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques randomisées, contrôlées ayant inclus 3223 sujets. Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques sont présentés par système classe-organe selon la terminologie MedDRA. Au sein de chaque classe de système-organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, avec les réactions les plus fréquentes présentées en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence classée selon la convention (CIOMS III) suivante est également fournie pour chaque effet indésirable : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 et < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 et < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).
Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : vomissements.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :
- Très fréquent : myalgie.
- Fréquent : arthralgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent :
  - douleurs au site d'injection ;
  - malaise .
- Fréquent :
  - fièvre > 38 °C ;
  - érythème, œdème au site d'injection

Description de certains effets indésirables :
Un syndrome pseudo-grippal (incluant hyperhidrose, rigidité) survient fréquemment, en particulier après la primo-vaccination. Ces symptômes régressent en général dans les 72 heures.
Les effets indésirables suivants ont été identifiés en s'appuyant sur les notifications spontanées post-commercialisation et sont organisés en systèmes classe-organe. Ces réactions étant notifiées de manière volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer leur fréquence de façon fiable.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Lymphadénopathies.

Affections du système immunitaire :
- Réactions allergiques (telles qu'urticaire généralisé, angiœdème, stridor, dyspnée, bronchospasme, hypotension), autres troubles circulatoires (pouvant être accompagnés de troubles transitoires et non spécifiques de la vision), ainsi que thrombocytopénie transitoire, qui peut également être sévère.

Affections du système nerveux :
- Paresthésies (telles que engourdissements, picotements).
- Sensations vertigineuses.
- Présyncope.
- Syncope.

Des cas de parésie faciale et oculaire/paralysie de Bell ont été rapportés. Une possible relation temporelle entre ces évènements et la vaccination par Encepur ne peut être exclue.
Affections gastro-intestinales :
- Diarrhée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Granulome au site d'injection, occasionnellement accompagné d'un sérome.
- Fatigue.
- Asthénie.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :
- Myalgies et arthralgies dans la région cervicale ; des myalgies et des arthralgies dans la région cervicale peuvent indiquer un syndrome méningé. Ces symptômes sont très rares et vont régresser sans séquelles en quelques jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins contre les encéphalites, encéphalite transmise par les tiques, virus entier inactivé (code ATC : J07BA01).
Le vaccin est obtenu par inactivation de la souche K23 du virus de l'encéphalite à tiques cultivé sur cultures de fibroblastes de poulet.
Les taux de séroprotection ont été considérés comme satisfaisants quel que soit le schéma vaccinal utilisé : classique (0, 1-3 mois, 9-12 mois) ou raccourci (0, 7, 21 jours).

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.

Ne pas utiliser ce vaccin s'il a été congelé.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Bien agiter la seringue avant l'emploi pour mettre le vaccin en suspension. Après agitation, le vaccin se présente comme une suspension blanche, légèrement opaque.

Jeter le vaccin en cas d'apparence anormale.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936774537 (2005, RCP rév 09.01.17).

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : GSK Vaccines GmbH, Emil-Von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Allemagne.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

ENDOREM voie parentérale

fer oxyde

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Produits de diagnostic / Produits de contraste

ENDOTELON ® 150 mg

extrait de pépins de raisin

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastro-résistant (jaune) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Pépins de raisin, extrait purifié quantifié en oligomères procyanidoliques .... 150 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), hydroxyde de sodium, citrate de triéthyle, saccharose, gélatine, gomme arabique, dioxyde de titane (E 171), talc, oxyde de fer jaune (E 172), cire de carnauba (poudre).

DC **INDICATIONS**

- Traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).
- Traitement du lymphœdème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein :
  - en complément des méthodes physiques et surtout de la contention élastique adaptée ;
  - utilisé seul, chez les patientes ne pouvant bénéficier du traitement physique qui est le traitement princeps du lymphœdème.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

- Traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique : 2 comprimés par jour, en deux prises matin et soir, en administration discontinue (20 jours par mois).
- Lymphœdème : 2 comprimés par jour, en deux prises matin et soir, en administration continue.

Prendre les comprimés à distance des repas.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité aux oligomères procyanidoliques ou à l'un des excipients.

Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit un sucrase-isomaltase.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées aux oligomères procyanidoliques est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé pendant la période d'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Manifestations allergiques :
  - Rarement ont été rapportés des effets cutanés tels que : urticaire, éruption cutanée accompagnée ou non de prurit, photosensibilité, eczéma. Ces effets disparaissent après la fin du traitement.
  - Très rares cas d'œdèmes de Quincke.
- Effets gastro-intestinaux rares : gastralgies, nausées, diarrhée.
- Exceptionnellement : céphalées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucune donnée n'a été rapportée à ce jour.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Vasculoprotecteur/médicament agissant sur les capillaires (C05CX : système cardiovasculaire).

Vasculoprotecteur, veinotonique.

Il augmente la résistance des vaisseaux, diminue leur perméabilité.

Des études réalisées *in vitro* ont montré que les oligomères procyanidoliques préservent les protéines fibreuses, notamment le collagène et l'élastine, contre la dégradation enzymatique, et exercent un effet protecteur vis-à-vis de la dénaturation thermique du collagène.

L'action d'Endotelon 150 mg sur les parois vasculaires, mise en évidence chez l'animal et confirmée chez l'homme, se traduit par :

- l'augmentation de la résistance capillaire périphérique et conjonctivale (capillarodynamomètre de Lavollay, angiostéromètre de Parrot) démontrée chez des sujets présentant une fragilité vasculaire,
- la diminution de la perméabilité capillaire mise en évidence par différents tests (test à l'histamine, test de Landis et test de Landis isotopique).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936367098 (1988, RCP rév 28.11.16).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Bahnhofstrasse 1A, 17498 Mesekenhagen, Allemagne.

Exploitant :

CHEPLAPHARM France

105, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret

Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18

Site web : www.cheplapharm.com

ENGERIX B

Voir :

VACCIN ENGERIX B

ENOXOR voie orale

énoxacine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Urologie, Néphrologie / Infections urinaires

ENSTILAR ®

calcipotriol, bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Mousse cutanée à 50 µg/0,5 mg/g (après pulvérisation, une mousse blanche à blanchâtre se forme) : Flacon pressurisé de 60 g de mousse*, avec bec diffuseur, boîte unitaire.

* N'inclut pas la quantité de gaz propulseurs.

COMPOSITION *p gramme*

Calcipotriol monohydrate
exprimé en calcipotriol .... 50 µg

Bétaméthasone (DCI) dipropionate
exprimé en bétaméthasone .... 0,5 mg

Excipients : paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, tout-rac-alpha-tocophérol, vaseline blanche, butylhydroxytoluène (E321), butane, éther diméthylique.

Excipient à effet notoire : butylhydroxytoluène (E321) (50 microgrammes pour 1 g de mousse cutanée).

DC **INDICATIONS**

Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Posologie :

Enstilar doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines.

La dose maximale journalière d'Enstilar ne doit pas dépasser 15 g. Cela signifie qu'un flacon de 60 g doit durer au moins 4 jours. 15 g correspondent à la quantité délivrée par le flacon si on appuie en continu sur le bec diffuseur pendant environ 1 minute. Une application de deux secondes délivre approximativement 0,5 g. Pour information, 0,5 g de mousse doit couvrir une surface de peau correspondant à peu près à la main d'un adulte. En cas d'utilisation d'autres produits topiques contenant du calcipotriol en plus d'Enstilar, la dose totale de produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 15 g par jour.

La surface corporelle totale traitée ne doit pas dépasser 30 %.

Populations particulières :

Insuffisance rénale et hépatique :

La sécurité et l'efficacité d'Enstilar chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Enstilar chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie cutanée.

Le flacon doit être agité pendant quelques secondes avant utilisation. Enstilar doit être appliqué par pulvérisation en maintenant le flacon à au moins 3 cm de la peau. La mousse peut être pulvérisée en maintenant le flacon dans n'importe quelle orientation sauf horizontalement.

Enstilar doit être pulvérisé directement sur les lésions de psoriasis puis massé délicatement. Les mains doivent être lavées après avoir utilisé Enstilar (sauf si Enstilar est utilisé pour traiter les mains) pour éviter tout transfert accidentel sur d'autres parties du corps. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. Il est recommandé de ne pas prendre de douche ni de bain immédiatement après l'application d'Enstilar.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enstilar est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique et pustuleux.
- En raison de la présence de calcipotriol, Enstilar est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En raison de la présence de corticoïde, Enstilar est contre-indiqué dans les cas suivants s'ils affectent la zone de traitement : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections cutanées d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, dermatite périorale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Effets sur le système endocrinien :

Des effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïde, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison de son absorption systémique. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes.

L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur les muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (cf Effets indésirables).

Effets sur le métabolisme calcique :

En raison de la présence du calcipotriol dans Enstilar, une hypercalcémie peut survenir. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minime quand la dose journalière maximale d'Enstilar (15 g) n'est pas dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets indésirables locaux :

Enstilar contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur la même zone de traitement doit être évitée.

La peau du visage et de la région génitale est très sensible aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé sur ces zones.

Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Les mains doivent être lavées après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.

Infections cutanées concomitantes :

Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par un traitement antimicrobien.

Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïdes doit être arrêté (cf Contre-indications).

Arrêt du traitement :

Le traitement du psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.

Traitement au long cours :

L'utilisation de corticoïdes au long cours peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables locaux et systémiques. Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïdes au long cours (cf Effets indésirables).

Utilisation non évaluée :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Enstilar dans le psoriasis en gouttes.

Exposition aux UV :

Lors d'un traitement par Enstilar, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive aux UV d'origine naturelle ou artificielle. Le calcipotriol appliqué par voie topique doit être associé aux UV seulement si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (cf Sécurité préclinique).

Effets indésirables liés aux excipients :

Enstilar contient du butylhydroxytoluène (E321) comme excipient, qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Enstilar.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Enstilar chez la femme enceinte. Les études chez l'animal après administration orale de calcipotriol n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, bien qu'une toxicité sur la reproduction ait été mise en évidence (cf Sécurité préclinique). Les études menées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (moins de 300 grossesses) n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, Enstilar ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Allaitement :

La bétaméthasone passe dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble peu probable aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription d'Enstilar chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Enstilar sur les seins pendant l'allaitement.

Fertilité :

Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont pas démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (cf Sécurité préclinique).

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Enstilar n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur l'analyse cumulée des données issues des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les réactions au site d'application.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Folliculite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Trouble du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercalcémie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hypopigmentation de la peau
Fréquence indéterminée	Modification de la couleur des cheveux**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Effet rebond, prurit au site d'application, irritation au site d'application

* Une hypercalcémie modérée a été observée.

** Une coloration transitoire jaunâtre des cheveux blancs ou gris au niveau du site d'application du cuir chevelu a été rapportée avec les produits associant calcipotriol et bétaméthasone.

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont respectivement :

Calcipotriol :

Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruption cutanée, dermatite, aggravation du psoriasis, pho-

tosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face. Des effets systémiques après utilisation topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bétaméthasone (sous forme dipropionate) :

Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite périorale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium.

Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.

Des effets systémiques après utilisation topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement au long cours.

Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de larges surfaces et lors d'un traitement au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.

L'utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué.

En cas de toxicité chronique, le traitement par corticoïde doit être arrêté progressivement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique, calcipotriol, association (Code ATC : D05AX52).

__Mécanisme d'action :__

Enstilar associe les effets pharmacologiques du calcipotriol monohydrate, qui est un analogue synthétique de la vitamine D_3, et du dipropionate de bétaméthasone, un corticoïde d'origine synthétique.

Dans le psoriasis, la vitamine D et ses analogues agissent principalement en inhibant la prolifération des kératinocytes et en induisant leur différenciation. Le mécanisme antiprolifératif sous-jacent de la vitamine D dans les kératinocytes implique une induction du facteur inhibiteur de la croissance, le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) et des inhibiteurs de kinase cycline-dépendante, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ainsi qu'une régulation négative de deux facteurs de prolifération Early Growth Response-1 et Polo-Like Kinase-2.

De plus, la vitamine D a un effet immunomodulateur, en supprimant l'activation et la différenciation des cellules Th17/Th1 et en induisant en même temps une réponse des Th2/Treg.

Dans le psoriasis, les corticoïdes ont une action immunosuppressive, en particulier sur les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines, ce qui inhibe l'activation des cellules T. Au niveau moléculaire, les corticoïdes agissent grâce au récepteur glucocorticoïde intracellulaire et l'activité anti-inflammatoire qui est due à l'inhibition de l'action des facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur nucléaire κB, la protéine activatrice 1, et le facteur-3 régulateur de l'interféron.

En association, le calcipotriol monohydrate et le dipropionate de bétaméthasone favorisent des effets anti-inflammatoire et antiprolifératif plus importants que les composants seuls.

__Effets pharmacodynamiques :__

Dans la limite des conditions acceptables d'utilisation, chez des patients atteints d'un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu traités jusqu'à 4 semaines, la réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée par mesure des taux de cortisol sérique. Aucun des 35 patients n'a présenté une cortisolémie nulle à 30 ou 60 minutes après stimulation à l'ACTH. Il apparaît donc que pour Enstilar, le risque de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire est faible quand il est utilisé dans le traitement d'un psoriasis étendu pendant 4 semaines. De même, il n'y a pas de signe de troubles du métabolisme calcique à la suite de l'utilisation d'Enstilar dans le traitement d'un psoriasis étendu pendant 4 semaines.

__Efficacité et sécurité clinique :__

L'efficacité d'Enstilar utilisé une fois par jour a été évaluée dans trois études cliniques de 4 semaines randomisées, en double aveugle ou à l'insu de l'investigateur, incluant plus de 1 100 patients atteints d'un psoriasis du corps (et également du cuir chevelu dans l'Étude 2) d'une sévérité au moins légère selon le score PGA (Physician's Global Assessment), touchant au minimum 2 % de la surface corporelle (BSA), et avec un score PASI (Psoriasis Area Severity Index) modifié (m-PASI) au moins égal à 2. Le PGA est calculé en utilisant une échelle à 5 points (blanchi, presque blanchi, léger, modéré et sévère) basée sur la sévérité moyenne des lésions. Le m-PASI est un score composite qui évalue la sévérité (érythème, squame et induration) et la surface atteinte (à l'exception du visage et des plis cutanés).

Le nombre de patients dans chacune des trois études et le nombre de patients randomisés dans chacun des groupes de traitement sont décrits dans les tableaux ci-dessous.

Le critère primaire était le pourcentage de patients répondant au traitement (patients blanchis ou quasi blanchis pour ceux atteints d'un psoriasis au moins modéré à J0, patients blanchis pour ceux atteints d'un psoriasis léger à J0) selon le PGA à la semaine 4.

__Caractéristiques de la maladie à J0 :__

	Étude 1 (N = 426)	Étude 2 (N = 302)	Étude 3 (N = 376)
Sévérité de la maladie à J0 (PGA) : - Léger - Modéré - Sévère	 65 (15,3 %) 319 (74,9 %) 42 (9,9 %)	 41 (13,6 %) 230 (76,2 %) 31 (10,3 %)	 63 (16,8 %) 292 (77,7 %) 21 (5,6 %)
Surface corporelle moyenne (intervalle)	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5 % (2-30 %)
m-PASI moyen (intervalle)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

__Pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du corps à la semaine 4 :__

	Enstilar	Véhicule de la mousse	Bétaméthasone dans le véhicule de la mousse	Calcipotriol dans le véhicule de la mousse	Daivobet pommade	Véhicule de la pommade
Étude 1	(N = 323) 53,3 %	(N = 103) 4,8 %				
Étude 2	(N = 100) 45,0 %		(N = 101) 30,7 %	(N = 101) 14,9 %		
Étude 3	(N = 141) 54,6 %	(N = 49) 6,1 %			(N = 135) 43,0 %	(N = 51) 7,8 %

Les résultats pour le critère primaire « pourcentage de patients répondant au traitement » sur le corps (PGA) à la semaine 4 ont montré qu'Enstilar était significativement plus efficace que tous les comparateurs inclus et que les réponses ont été observées dans tous les niveaux de sévérité de la maladie évalués à J0.

Dans l'Étude 2, l'effet d'Enstilar sur le cuir chevelu a été évalué par le pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du cuir chevelu à la semaine 4.

__Pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du cuir chevelu à la semaine 4 :__

	Enstilar	Bétaméthasone dans le véhicule de la mousse	Calcipotriol dans le véhicule de la mousse
Étude 2	(N = 100) 53,0 %	(N = 101) 47,5 %	(N = 101) 35,6 %

Enstilar était significativement plus efficace que le calcipotriol et était également associé à un taux plus élevé de réponse au traitement qu'avec la bétaméthasone mais cette comparaison n'était pas significative.

L'effet d'Enstilar sur les démangeaisons et la perte de sommeil due aux démangeaisons a été étudié dans l'Étude 1 en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 mm (pas de démangeaison/pas de perte de sommeil due aux démangeaisons) à 100 mm (les pires démangeaisons que vous puissiez imaginer/pire perte de sommeil imaginable). Un nombre de patients significativement plus important a atteint une réduction de leurs démangeaisons et de leur perte de sommeil due aux démangeaisons de 70 % dans le groupe Enstilar comparé au groupe véhicule à partir de J3 et tout au long du traitement.

__Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de leurs démangeaisons d'au moins 70 % comparé à J0 dans l'Étude 1 (pour les patients ayant rapporté des démangeaisons à J0) :__

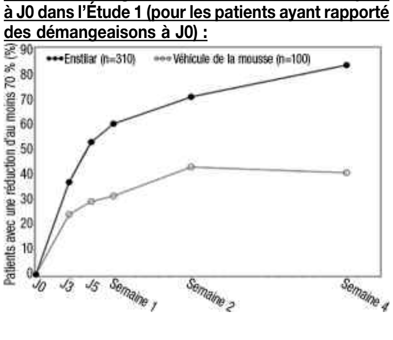

L'effet d'Enstilar sur la qualité de vie a été étudié dans l'Étude 1 grâce au questionnaire générique EQ-5D-5L et au questionnaire spécifique à la dermatologie DLQI. Il a été démontré une amélioration de la qualité de vie significativement plus importante en faveur d'Enstilar avec le questionnaire DLQI à partir de la semaine 1 et tout au long du traitement et avec le questionnaire EQ-5D-5L à la semaine 4.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une exposition systémique, les deux substances actives - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone - sont rapidement et largement métabolisées.

L'excrétion du calcipotriol se fait principalement via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution tissulaire du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient le taux le plus élevé de radioactivité.

Le niveau d'absorption percutanée des deux substances actives après application topique d'Enstilar a été déterminé dans l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des patients atteints d'un psoriasis vulgaire étendu (cf Pharmacodynamie). Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient en dessous de la limite inférieure de quantification dans plusieurs échantillons prélevés chez les 35 patients traités 1 fois par jour pendant 4 semaines pour un psoriasis étendu incluant le corps et le cuir chevelu. Le calcipotriol était quantifiable à différents temps chez un patient, tandis que le dipropionate de bétaméthasone l'a été chez 5 patients. Les métabolites du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone étaient respectivement détectables chez 3 et 27 patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale au long cours de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. De plus, il a été observé une diminution de la survie des nouveau-nés ainsi qu'une diminution du poids corporel et de la prise de poids chez la progéniture. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'Homme n'est pas connue.

Une toxicité maternelle et fœtale chez le rat et le lapin a été observée après l'administration orale d'une dose de calcipotriol de 54 µg/kg/j et de 12 µg/kg/j, respectivement. Les anomalies fœtales observées de manière concomitante avec une toxicité maternelle ont inclus des signes révélateurs d'une immaturité du squelette (ossification incomplète des os du pubis et des phalanges des pattes avant, et des fontanelles hypertrophiées) et une incidence de côtes surnuméraires augmentée.

L'exposition systémique estimée à la suite d'une application topique d'Enstilar chez des patients atteints d'un psoriasis est négligeable comparée aux concentrations de calcipotriol évaluées dans les études *in vivo* par administration orale, et il n'y a pas de risque notable sur la reproduction chez l'Homme recevant un traitement par Enstilar.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Une étude de cancérogenèse par voie cutanée chez la souris et une étude de cancérogenèse par voie orale chez le rat, avec le calcipotriol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Des études de photo(co)cancérogenèse chez la souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.

Une étude de cancérogenèse par voie cutanée chez la souris et une étude de cancérogenèse par voie orale chez le rat, avec le dipropionate de bétaméthasone n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Dans une étude de tolérance locale chez le cochon nain, Enstilar a causé une irritation légère à modérée de la peau.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après première ouverture : 6 mois.

Attention :

Aérosol extrêmement inflammable.

Flacon pressurisé : peut éclater sous l'effet de la chaleur.

A protéger de la lumière du soleil.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas perforer, ni brûler, même après usage.

Ne pas pulvériser sur une flamme nue ou une autre source de chaleur.

Tenir à l'écart des étincelles, des flammes nues ou d'autres sources de chaleur.

Ne pas fumer.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930074985 (2016, RCP rév 11.05.17).

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 29.06.2017 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : LEO Pharma A/S, 55, Industriparken, 2750 Ballerup, Danemark.

LEO Pharma

2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux

Tél : 01 30 14 40 00

ENTOCORT ®

budésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Microgranules gastrorésistants en gélule (corps gris clair et tête rose) *à 3 mg :* Flacons de 45 et de 90.

COMPOSITION *p gélule*

Budésonide micronisé .... 3,00 mg

Excipients : éthylcellulose (sous forme de dispersion aqueuse à 30 %), acétylcitrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (dispersion à 30 %) (EUDRAGIT L30D), citrate de triéthyle, siméticone (ANTIFOAM M), polysorbate 80, talc, microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs). *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, gélatine.

DC INDICATIONS

- Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.
- Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.
- Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.
- Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

Dans tous les cas, l'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

Traitement d'attaque de la maladie de Crohn :

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.

CTJ : 3,50 à 3,61 €.

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn chez les patients cortico-dépendants :

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin. Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

CTJ : 2,33 à 2,41 €.

Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque :

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin.

Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

CTJ : 2,33 à 2,41 €.

Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active :

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

CTJ : 3,50 à 3,61 €.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. Elles ne doivent être ni croquées, ni mâchées.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tout état infectieux.
- Certaines viroses en évolution (herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques non encore contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Bien que le passage systémique du budésonide soit faible, il convient de suivre les recommandations générales des corticoïdes. Les effets indésirables typiques des corticoïdes systémiques peuvent se produire. Les effets systémiques potentiels comprennent le glaucome.

Lorsque les gélules de budésonide sont utilisés de façon chronique et à doses excessives, les effets systémiques des corticoïdes tels qu'un hypercorticisme et une insuffisance surrénalienne peuvent survenir.

Les corticoïdes peuvent réduire la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) au stress. Dans des situations où les patients sont soumis à une intervention chirurgicale ou à d'autres situations de stress, un traitement systémique par corticoïdes est parfois nécessaire.

Certains patients présentent une gêne non spécifique pendant la phase de sevrage, avec par exemple des douleurs musculaires ou articulaires. Une insuffisance cortico-surrénalienne doit être suspectée si, dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements apparaissent.

Lorsque les patients passent d'une corticothérapie systémique avec effet systémique supérieur à un traitement par budésonide en gélule, ils peuvent présenter une freination de l'activité corticosurrénale.

Le remplacement d'un traitement par corticoïdes ayant un effet systémique important par du budésonide, peut parfois démasquer des allergies, qui étaient auparavant contrôlées par le médicament systémique par exemple, rhinite ou eczéma.

En cas d'ulcère gastro-duodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédent ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

Une altération de la fonction hépatique affecte l'élimination des corticoïdes, provoquant une diminution du taux d'élimination et une augmentation de l'exposition systémique. Des effets indésirables systémiques peuvent survenir.

Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride ou un vaccin vivant atténué (cf Interactions).

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques.

L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Après ingestion massive de jus de pamplemousse (qui inhibe l'activité du CYP3A4 principalement au niveau de la muqueuse intestinale), l'exposition systémique au budésonide par voie orale est augmentée d'environ deux fois. Comme avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, la consommation régulière de pamplemousse ou de son jus doit être évitée lors de la prise concomitante de budésonide (les autres jus comme le jus d'orange ou le jus de pomme ne sont pas inhibiteurs du CYP3A4). (Cf Interactions).

Influence sur la croissance :

Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué. Les bénéfices du traitement par corticoïdes et le risque possible d'arrêt de la croissance doivent être soigneusement évalués. Des études à long terme n'ont pas été réalisées chez les enfants traités avec Entocort 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule.

Troubles visuels :

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Précautions d'emploi :

Une attention particulière est requise chez les patients présentant des infections, de l'hypertension artérielle, du diabète sucré, de l'ostéoporose, un ulcère peptique, un glaucome ou une cataracte, ou ayant des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome, ou dans toute autre situation où les corticoïdes peuvent avoir des effets indésirables.

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :

Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.

Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.

La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un traitement hypokaliémiant.

Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.

La varicelle et la rougeole peuvent avoir une évolution plus grave chez les patients sous corticoïdes par voie orale. Pour les patients qui n'ont pas contracté ces maladies, des précautions particulières doivent être prises pour éviter l'exposition.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Sportifs :

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

DC INTERACTIONS

Aux doses recommandées, l'oméprazole ne modifie pas la pharmacocinétique du budésonide par voie orale, alors que la cimétidine a un effet léger mais qui est non significatif sur le plan clinique.

Des concentrations plasmatiques élevées et des effets plus marqués des corticoïdes ont été observés chez les femmes recevant ou traitées également avec des œstrogènes ou des contraceptifs oraux, mais de tels effets n'ont pas été observés lors de l'administration concomitante de budésonide et de contraceptifs oraux à faibles doses.

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Acide acétylsalicylique :

Majoration du risque hémorragique.

Association déconseillée avec : des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour).

+ Sultopride :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Vaccins vivants atténués :

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale). Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Antivitamine K :

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale). Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide) :

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone :

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Digitaliques :

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Isoniazide :

Décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes.

Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Rifampicine :

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) :

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.

Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte :

+ Acide acétylsalicylique :

Majoration du risque hémorragique.

Association déconseillée avec : des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

+ Fluoroquinolones :

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Itraconazole, kétoconazole, ritonavir :

Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4. Les inhibiteurs de cette enzyme, par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole et les antiprotéases peuvent donc augmenter de manière conséquente les concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En l'absence de données permettant une recommandation de dose, l'association doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la période entre les traitements doit être aussi longue que possible et une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée. Il est peu probable que le budésonide inhibe d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, car il a une faible affinité pour cette enzyme.

Dans la mesure où la fonction surrénalienne peut être inhibée, le test de stimulation à l'ACTH destiné à diagnostiquer une insuffisance hypophysaire peut montrer de faux résultats (valeurs basses).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez les animaux gravides, l'administration de budésonide, comme d'autres corticoïdes, est associée à des anomalies du développement fœtal. La pertinence de ces résultats n'a pas été établie chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes *per os* lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.

Comme pour d'autres médicaments l'administration de budésonide pendant la grossesse nécessite que les avantages pour la mère soient évalués par rapport aux risques pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le budésonide est excrété dans le lait maternel.

Le traitement d'entretien par budésonide inhalé (200 ou 400 microgrammes deux fois par jour) chez les femmes allaitantes asthmatiques entraîne une exposition systémique au budésonide négligeable chez les nourrissons allaités.

Dans une étude de pharmacocinétique, la dose journalière estimée chez l'enfant était de 0,3 % de la dose maternelle quotidienne pour les deux niveaux de doses, et la concentration plasmatique moyenne chez les nourrissons a été estimée à 1/600e des concentrations observées dans le plasma maternel, en supposant une biodisponibilité orale totale, chez l'enfant. Les concentrations plasmatiques du budésonide chez le nourrisson relevées dans les échantillons étaient toutes inférieures à la limite de détection.

Sur la base des données du budésonide inhalé et considérant que le budésonide présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans les intervalles de dosage thérapeutique après administration par inhalation, voie orale ou rectale, à doses thérapeutiques, l'exposition de l'enfant allaité est estimée comme étant faible. Ces données supportent l'utilisation continue du budésonide par administration orale ou rectale, au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le budésonide n'a pas d'effet sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables décrits avec Entocort depuis sa mise sur le marché sont les suivants :

Tableau des effets indésirables :

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent $\geqslant$ 1/10 ; fréquent $\geqslant$ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent $\geqslant$ 1/1000 à < 1/100 ; rare $\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Les effets indésirables par fréquence et par classe de système d'organes (SOC)

Classe de système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Affections endocriniennes	
Fréquent	Effet de type cushing
Très rare	Retard de croissance
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue
Rare	Vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), cataracte, y compris cataracte sous-capsulaire
Peu fréquent	Glaucome
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Tremblements, hyperactivité psychomotrice
Affections psychiatriques	
Fréquent	Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie, changements de l'humeur et dépression
Peu fréquent	Anxiété
Rare	Agression
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles menstruels
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)
Peu fréquent	Ecchymoses

La plupart des effets indésirables mentionnés dans cette monographie peuvent aussi survenir au cours d'autres traitements contenant des glucocorticoïdes.

Description d'effets indésirables particuliers :

Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec Entocort comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes.

Les effets secondaires typiques des corticoïdes systémiques (par exemple effet de type cushingoïde et retard de croissance) peuvent survenir. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose, de la durée du traitement, des prises concomitantes et précédentes de corticoïdes et de la sensibilité individuelle. Cependant ces effets sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois :

Désordres hydro-électrolytiques :

Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

Troubles endocriniens et métaboliques :

Syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt ou retard de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.

Troubles musculosquelettiques :

Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.

Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.

Troubles digestifs :
Ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées.
Troubles cutanés :
Acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
Troubles neuropsychiques :
Euphorie, insomnie, excitation, accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (rarement, par voie générale ou intrathécale), état dépressif à l'arrêt du traitement.
Troubles oculaires :
Certaines formes de glaucome et de cataracte.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas de toxicité aiguë ou de décès suite à un surdosage par corticoïdes sont rares. Ainsi, un surdosage aigu par gélule d'Entocort, même à des doses excessives, ne devrait pas avoir d'impact clinique. En cas de surdosage aigu, aucun antidote spécifique n'est disponible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : corticoïde à usage local, code ATC : A07EA06.
Le budésonide est un glucocorticostéroïde exerçant une action anti-inflammatoire.
Les gélules d'Entocort sont remplies de granules gastro-résistants destinés à la voie orale. Ces granules sont pratiquement insolubles dans le milieu gastrique et libèrent de façon prolongée le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.
L'efficacité et la tolérance d'Entocort ont été évaluées dans une étude randomisée, double aveugle, multicentrique, dans le traitement d'attaque de la poussée de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant chez l'enfant à partir de 8 ans et pesant plus de 25 kg. Sur un effectif initialement prévu de 120 patients, seulement 48 enfants ont été inclus pour recevoir soit le budésonide à la posologie de 9 mg/j pendant 8 semaines, suivie de 6 mg/j pendant 4 semaines (n = 22), soit la prednisolone à la posologie de 1 mg/kg/j pendant 4 semaines suivie d'une diminution progressive de la posologie sur 8 semaines (n = 26).
Le critère principal était le taux de rémission à 8 semaines. Une rémission a été observée chez 55 % des patients du groupe traité par budésonide versus 71 % des patients dans le groupe traité par prednisolone, cette différence n'étant pas statistiquement significative (p = 0,25). Les critères secondaires comportaient l'évaluation de la tolérance en particulier sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (cortisol plasmatique, test à l'ACTH, effets secondaires cortico-induits). Les résultats étaient en faveur du budésonide sur ces critères. Cependant, le schéma de l'étude (12 semaines) ne permettait pas d'évaluer la tolérance osseuse chez l'enfant.
Population pédiatrique :
L'étude D9422C00001 était une étude en ouvert, non contrôlée visant à évaluer Entocort dans la population pédiatrique chez 108 enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'une maladie de Crohn légère à modérée au niveau de l'iléon et/ou du côlon ascendant. La durée médiane d'exposition au traitement Entocort est de 58 jours (intervalle : 5 jours à 90 jours). Les patients ont reçu une dose d'Entocort par voie orale 1 fois par jour en fonction de la masse corporelle. Les patients dont le poids corporel était ⩽ 25 kg ont reçu 6 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines ; les patients dont le poids corporel était > 25 kg ont reçu 9 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Pendant les 8 semaines de traitement il y a eu une diminution du score moyen CDAI (± écart type) de 19,1 (± 10,1) à 9,1 (± 8,5), ce qui indique une amélioration de la maladie ; avec une amélioration du score moyen IMPACT 3 (± écart type) de 132,1 (± 18,8) à 140,9 (± 16,9). Des effets indésirables ont été observés à des fréquences et des gravités similaires à celles observées chez l'adulte, et étaient principalement liées à la maladie de Crohn, la puberté et aux possibles effets secondaires des glucocorticoïdes.
L'étude D9422C00002 était une étude en ouvert, non comparative visant à évaluer Entocort 6 mg 1 fois par jour en traitement d'entretien dans la population pédiatrique chez 50 enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans avec un diagnostic de maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et/ou du côlon ascendant et qui étaient en rémission clinique (CDAI ⩽ 10). Le traitement consistait en une phase de 12 semaines de traitement d'entretien à 6 mg 1 fois par jour, puis une phase de 2 semaine à 3 mg 1 fois par jour. La durée médiane d'exposition d'Entocort était de 98,5 jours (intervalle : 11 jours à 135 jours). La plupart des patients sont restés au stade de rémission clinique, car il n'y pas eu de changements majeurs dans le score moyen CDAI ou le score moyen IMPACT 3. La moyenne du score CDAI (± écart type) était de 4,85 (± 3,62) à l'initiation du traitement et de 6,89 (± 8,08) après 12 semaines de traitement d'entretien avec Entocort 6 mg 1 fois par jour. De la même manière, le score moyen IMPACT 3 était 145,62 (± 12,43) et 146,98 (± 15,48), respectivement. Des effets indésirables ont été observés à des fréquences et des gravités similaires à celles observées chez l'adulte, et étaient principalement liées à la maladie de Crohn, la puberté et aux possibles effets secondaires des glucocorticoïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de budésonide, l'absorption est rapide et semble complète. La majeure partie du budésonide est absorbée au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.
La biodisponibilité systémique chez les sujets sains est d'environ 9-12 %. Après une dose unique de budésonide chez les patients atteints de maladie de Crohn active, la biodisponibilité systémique est de 12-20 % environ.
Après administration réitérée pendant 8 semaines, la biodisponibilité systémique se rapproche de celle observée chez les sujets sains.
Distribution :
Le budésonide possède un volume de distribution d'environ 3 l/kg.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 85-90 %. Après administration orale de 9 mg de budésonide, la C_{max} moyenne est de 5-10 nmol/l environ, et le t_{max} moyen de 3 à 5 heures.
Métabolisme :
Le budésonide est essentiellement métabolisé au niveau hépatique (environ 90 %) sous forme de métabolites dont l'activité glucocorticostéroïde est faible : pour les deux principaux métabolites, le 6β-hydroxybudésonide et la 16α-hydroxyprednisolone, l'activité est inférieure à 1 %.
Le budésonide est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P 450.
Élimination :
La demi-vie d'élimination terminale du budésonide est généralement comprise entre 3 et 5 heures ; le budésonide est éliminé sous la forme de métabolites urinaires.
La clairance systémique du budésonide après administration intraveineuse est comprise entre 0,9 et 2 l/mn.
Population pédiatrique :
Dans une étude comparant la pharmacocinétique d'Entocort en gélule, chez 8 enfants (âgés de 9-14 ans) et 6 adultes, la prise d'Entocort 9 mg pendant 7 jours induit une exposition systémique (ASC) qui a été 17 % plus élevée chez les enfants que chez les adultes, avec une concentration maximale (C_{max}) 50 % plus élevée chez les enfants que chez les adultes (ASC moyenne ± écart-type : enfants 41,3 nmol/L ± 21,2 ; adultes 35,0 nmol/L ± 19,8. C_{max} moyenne ± écart-type : enfants 5,99 nmol/L ± 3,45 ; adultes 3,97 nmol/L ± 2,11). (Étude 08-3044).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration répétée par différentes voies du budésonide provoque chez le rat et le chien une atrophie des organes lymphoïdes et une atteinte hépatique (stéatose chez le rat, hypertrophie et dépôt de glycogène chez le chien). Des lésions des muqueuses intestinales sont observées chez le rat et la souris.
Dans une étude chez le singe seul l'effet pharmacologique attendu est retrouvé. Il n'y a pas d'atteinte du tractus gastro-intestinal.
Le budésonide, comme les autres glucocorticoïdes, est tératogène chez le rat et le lapin ; il n'a pas de potentiel mutagène.
Dans une 1ère étude de cancérogenèse conduite dans 2 espèces animales rat et souris, une augmentation de l'incidence des gliomes cérébraux a été observée à la forte dose chez le seul rat mâle ainsi qu'une augmentation des adénomes hépatiques.
Une 2ème étude menée chez le rat mâle SD et Fisher avec le budésonide et 3 autres glucocorticoïdes de référence confirme la présence des tumeurs hépatiques dans tous les groupes traités et suggère que ces effets sont probablement liés à « l'effet récepteur » considéré comme un effet de classe ; en revanche aucune différence dans l'incidence des gliomes cérébraux n'apparaît entre les groupes traités et contrôles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Les gélules doivent être conservées dans le flacon.
Bien refermer le flacon après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934147715 (1996, RCP rév 13.06.17) 45 gél.
3400934147883 (1996, RCP rév 13.06.17) 90 gél.
Prix : 54,21 € (45 gélules).
104,94 € (90 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 26.07.17 dans l'indication « induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active » (demandes à l'étude).
Titulaire de l'AMM : Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden Baden, Allemagne.

Tillotts Pharma France SAS
37-39, avenue Ledru-Rollin. 75012 Paris
Tél : 01 56 95 18 87

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ENTRESTO ®
sacubitril, valsartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 24 mg/26 mg (violet blanc, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « LZ » sur l'autre face, de dimension approximative de 13,1 mm x 5,2 mm) *:* Boîte de 28.
Comprimé pelliculé à 49 mg/51 mg (jaune pâle, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L1 » sur l'autre face, de dimension approximative de 13,1 mm x 5,2 mm) *:* Boîte de 56.
Comprimé pelliculé à 97 mg/103 mg (rose clair, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L11 » sur l'autre face, de dimension approximative de 15,1 mm x 6,0 mm) *:* Boîte de 56.

COMPOSITION	*p cp 24/26 mg*	*p cp 49/51 mg*	*p cp 97/103 mg*
Sacubitril (DCI)	24,3 mg	48,6 mg	97,2 mg
Valsartan (DCI)	25,7 mg	51,4 mg	102,8 mg

(sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan)
Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, crospovidone de type A, stéarate de magnésium, talc, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose type substitution 2910 (3 mPa s), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, talc, oxyde de fer rouge (E172) ; oxyde de fer jaune E172 (cp à 49 mg/51 mg), oxyde de fer noir E172 (cp à 24 mg/26 mg et à 97 mg/103 mg).

DC INDICATIONS

Entresto est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose initiale recommandée d'Entresto est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous. La dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient (cf Pharmacodynamie).
En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] ⩽ 95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique des traitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt d'Entresto est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans l'étude PARADIGM-HF, Entresto était administré en remplacement d'un IEC ou d'autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) et en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque (cf Pharmacodynamie). Compte tenu de l'expérience limitée chez les patients n'étant pas actuellement traités par un IEC ou un ARA II, ou prenant ces médicaments à faible dose, une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour d'Entresto et une lente augmentation de la dose (doublement de la posologie toutes les 3 à 4 semaines) sont recommandées chez ces patients (cf Pharmacodynamie : TITRATION).
Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie > 5,4 mmol/l ou une PAS < 100 mmHg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg.
Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un IEC ou un ARA II. Compte tenu du risque potentiel d'angiœdème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Le valsartan contenu dans Entresto a une meilleure bioéquivalence que le valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés (cf Pharmacocinétique).
En cas d'oubli d'une dose d'Entresto, le patient doit prendre sa prochaine dose au moment habituel.
Populations particulières :
Patients âgés :
La dose doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient âgé.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFGe] de 60-90 ml/min/1,73 m²). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m²). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (cf Pharmacodynamie), Entresto doit être administré avec précaution et une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour est recommandée. Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'administration d'Entresto n'est pas recommandée.
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Entresto doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la dose initiale recommandée est de 24 mg/26 mg deux fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Entresto est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh) (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Entresto chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Entresto peut être administré pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique). Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation concomitante d'IEC (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Entresto ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC.
- Antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase (cf Posologie/Mode d'administration).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
- L'association d'Entresto avec un IEC est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (cf Contre-indications). Entresto ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. En cas d'arrêt de traitement par Entresto, le traitement par IEC ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose d'Entresto (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).
- L'association d'Entresto avec des inhibiteurs directs de la rénine tels que l'aliskirène n'est pas recommandée (cf Interactions). L'association d'Entresto avec des produits contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m²) est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).
- Entresto contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARA II (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Hypotension :
Le traitement ne doit pas être initié tant que la PAS n'est pas ⩾ 100 mmHg. Les patients ayant une PAS < 100 mmHg n'ont pas été étudiés (cf Pharmacodynamie). Des cas d'hypotension symptomatique ont été rapportés chez des patients traités par Entresto lors des études cliniques (cf Effets indésirables), en particulier chez les patients ⩾ 65 ans, chez les patients ayant une maladie rénale et chez ceux ayant une PAS basse (< 112 mmHg). Lors de l'initiation du traitement ou de l'adaptation de dose d'Entresto, la pression artérielle doit être surveillée en routine. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire d'Entresto est recommandé (cf Posologie/Mode d'administration). L'ajustement de la posologie des diurétiques, des traitements antihypertenseurs concomitants et le traitement des autres causes de l'hypotension (par exemple, l'hypovolémie) doivent être envisagés. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir en cas d'hypovolémie, par exemple à la suite d'un traitement diurétique, d'un régime alimentaire hyposodé, d'une diarrhée ou de vomissements. La déplétion sodique et/ou volémique doit être corrigée avant d'instaurer le traitement par Entresto, néanmoins ces mesures doivent être évaluées avec précaution en tenant compte du risque de surcharge volémique.
Insuffisance rénale :
La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours être évaluée. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée ont plus de risque de développer une hypotension (cf Posologie/Mode d'administration). L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) et ils peuvent être plus exposés à un risque d'hypotension (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'y a pas d'expérience chez les patients en insuffisance rénale terminale et l'administration d'Entresto n'est pas recommandée.
Dégradation de la fonction rénale :
L'administration d'Entresto peut être associée à une dégradation de la fonction rénale. Ce risque peut être

accru par la déshydratation ou l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (cf Interactions). Une diminution de dose doit être envisagée chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale.

Hyperkaliémie :

Le traitement ne doit pas être initié si la kaliémie est > 5,4 mmol/l. L'administration d'Entresto peut être associée à un risque accru d'hyperkaliémie bien qu'une hypokaliémie puisse aussi survenir (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la kaliémie, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale, un diabète, un hypoaldostéronisme ou chez ceux ayant un régime alimentaire riche en potassium ou prenant des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'hyperkaliémie cliniquement significative, une adaptation des traitements concomitants, une diminution de la posologie ou un arrêt est recommandé. En cas de kaliémie > 5,4 mmol/l, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Angiœdème :

Des cas d'angiœdème sont survenus chez des patients traités par Entresto. En cas d'angiœdème, le traitement par Entresto doit être arrêté immédiatement. Un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Il ne doit pas être réadministré. Dans les cas confirmés d'angiœdème où l'œdème était limité au visage et aux lèvres, celui-ci a disparu généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques se soient avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angiœdème associé à un œdème laryngé peut s'avérer fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié, tel qu'une injection de solution d'adrénaline à 1 mg/1 ml (de 0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à dégager les voies respiratoires doivent être administrés rapidement.

L'administration d'Entresto chez les patients ayant des antécédents connus d'angiœdème n'a pas été étudiée. Ces patients étant plus exposés au risque d'angiœdème, l'administration d'Entresto doit se faire avec prudence. Entresto est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ou chez ceux ayant des angiœdèmes héréditaire ou idiopathique (cf Contre-indications).

Les patients noirs présentent un risque accru de développer un angiœdème (cf Effets indésirables).

Sténose de l'artère rénale :

Entresto peut augmenter l'urémie et la créatininémie chez les patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale. Une prudence particulière s'impose en cas de sténose de l'artère rénale et une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

Patients de classe fonctionnelle NYHA IV :

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV, l'initiation du traitement par Entresto devra être effectuée avec précaution chez ces patients.

Peptide natriurétique de type B (BNP) :

Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par Entresto car c'est un substrat de la néprilysine (cf Pharmacodynamie).

Patients ayant une insuffisance hépatique :

L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs d'ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure. Chez ces patients, l'exposition peut être augmentée et la sécurité d'emploi n'est pas établie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Entresto est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cirrhose biliaire ou une cholestase (classe C de Child-Pugh) (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

IEC :

L'utilisation concomitante d'Entresto avec des IEC est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angiœdème. Le traitement par Entresto ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. Le traitement par IEC ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose d'Entresto (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Aliskirène :

L'utilisation concomitante d'Entresto avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Contre-indications). L'association d'Entresto avec des inhibiteurs directs de la rénine tel que l'aliskirène n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'association d'Entresto avec l'aliskirène est potentiellement associée à une fréquence plus élevée d'évènements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déconseillées :

Entresto contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARA II (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :

Substrats d'OATP1B1 et OATP1B3, par exemple les statines :

Les données *in vitro* indiquent que le sacubitril a un effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent Entresto peut augmenter l'exposition systémique aux substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 tels que les statines. L'administration concomitante d'Entresto augmente la C_{max} de l'atorvastatine et de ses métabolites jusqu'à 2 fois et l'ASC jusqu'à 1,3 fois. Une prudence particulière s'impose en cas d'administration concomitante d'Entresto avec des statines. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'Entresto avec la simvastatine.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) dont le sildénafil :

A l'état d'équilibre, l'ajout d'une dose unique de sildénafil au traitement par Entresto chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus importante que celle observée lors de l'administration d'Entresto seul. Par conséquent, une prudence particulière s'impose en cas d'administration de sildénafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez des patients traités par Entresto.

Potassium :

L'utilisation concomitante de diurétiques antikaliurétiques (triamtérène, amiloride), d'antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (par exemple spironolactone, éplérénone), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits (tels que l'héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie et une augmentation de la créatininémie. En cas de traitement concomitant d'Entresto avec ces médicaments, une surveillance de la kaliémie est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2) :

Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volémique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante d'Entresto et d'AINS peut entraîner un risque accru de dégradation de la fonction rénale. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en cas d'instauration ou de modification du traitement chez les patients traités par Entresto qui prennent des AINS de façon concomitante est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lithium :

Des augmentations réversibles de la lithémie et de sa toxicité ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Le risque d'interaction entre Entresto et le lithium n'a pas été étudié. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. Si une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être encore plus important.

Furosémide :

L'administration concomitante d'Entresto et de furosémide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique d'Entresto mais a diminué la C_{max} et l'ASC du furosémide de 50 % et 28 % respectivement. Bien que le volume urinaire n'ait pas été modifié de façon significative, l'excrétion urinaire de sodium a été diminuée dans les 4 heures et 24 heures suivant leur administration concomitante. La dose moyenne journalière de furosémide n'a pas été modifiée par rapport à la dose initiale jusqu'à la fin de l'étude PARADIGM-HF chez les patients traités par Entresto.

Dérivés nitrés, par exemple nitroglycérine :

Il n'y a pas eu d'interaction médicamenteuse entre Entresto et la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse en ce qui concerne la réduction de la pression artérielle. L'administration concomitante de nitroglycérine et d'Entresto a été associée à une différence de la fréquence cardiaque de 5 bpm en comparaison à l'administration de nitroglycérine seule. Un effet similaire sur la fréquence cardiaque peut survenir lorsqu'Entresto est administré de façon concomitante avec des dérivés nitrés administrés par voies sublinguale, orale ou transdermique. En général, une adaptation de dose n'est pas nécessaire.

Transporteurs OATP et MRP2 :

Le métabolite actif du sacubitril (LBQ657) et le valsartan sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3 ; le valsartan est aussi un substrat du MRP2. Par conséquent, l'administration concomitante d'Entresto avec des inhibiteurs d'OATP1B1, d'OATP1B3 ou d'OAT3 (comme la rifampicine ou la ciclosporine), d'OAT1 (comme le ténofovir, le cidofovir) ou de MRP2 (comme le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du LBQ657 ou du valsartan. Une surveillance adaptée doit être faite lors de l'initiation ou de l'arrêt de traitement avec de tels médicaments.

Metformine :

L'administration concomitante d'Entresto et de la metformine a diminué la C_{max} et l'ASC de la metformine de 23 %. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. Par conséquent, l'état clinique du patient doit être évalué lors de l'initiation du traitement par Entresto chez des patients recevant de la metformine.

Non significatives :

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'Entresto et de digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, amlodipine, oméprazole, carvédilol ou une association de lévonorgestrel/éthinylestradiol.

Interactions avec le CYP450 :

Les études *in vitro* du métabolisme indiquent que le risque potentiel d'interaction médicamenteuse entre des médicaments impliquant le CYP450 et Entresto est faible dans la mesure où le métabolisme d'Entresto par les enzymes du CYP450 est limité. Entresto n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les enzymes CYP450.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'administration d'Entresto n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Contre-indications).

Valsartan :

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à l'exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes, néanmoins une augmentation légère du risque ne peut être exclue. Alors qu'il n'y a pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque avec les ARA II, des risques similaires peuvent exister avec cette classe de médicament. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent prendre des traitements antihypertenseurs alternatifs avec un profil de sécurité établi chez les femmes enceintes. Lorsque la grossesse est confirmée, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être initié. L'exposition à un traitement par ARA II pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retardement de l'ossification crânienne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du deuxième trimestre de grossesse, un contrôle de la fonction rénale et du crâne par ultrasons est recommandé. Les nourrissons nés de femmes ayant pris des ARA II doivent être étroitement observés pour l'hypotension (cf Contre-indications).

Sacubitril :

Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Entresto :

Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Entresto chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec Entresto ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Entresto est excrété dans le lait maternel. Les composants d'Entresto, le sacubitril et le valsartan, ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes (cf Sécurité préclinique). En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement. La décision doit être prise, soit de s'abstenir de l'allaitement, soit de s'abstenir du traitement par Entresto, en prenant en compte l'importance du traitement par Entresto pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet d'Entresto sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence lors des études réalisées chez des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Entresto n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par Entresto ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des angiœdèmes ont été rapportés chez les patients traités avec Entresto (cf description des effets indésirables spécifiques).

La sécurité d'Entresto chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique a été évaluée dans l'étude pivot de phase III PARADIGM-HF, qui a comparé des patients traités par Entresto 97 mg/103 mg deux fois par jour (n = 4203) à l'énalapril 10 mg deux fois par jour (n = 4229). Les patients randomisés dans le groupe Entresto ont été traités pendant une durée médiane de 24 mois ; 3271 patients ont été traités pendant plus d'un an.

Dans l'étude PARADIGM-HF, les patients étaient précédemment traités avec des IEC et/ou ARA II et devaient compléter des périodes de présélection séquentielles avec l'énalapril et Entresto (durée moyenne d'exposition de 15 et 29 jours respectivement) avant d'être randomisés dans la période de traitement en double aveugle. Pendant la période de présélection avec l'énalapril, 1102 patients (10,5 %) ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,6 % en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,7 %), une hyperkaliémie (1,7 %) et une hypotension (1,4 %). Pendant la période de présélection avec Entresto, 10,4 % des patients ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,9 % en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,8 %), une hypotension (1,7 %) et une hyperkaliémie (1,3 %). En raison des arrêts d'étude pendant la période de présélection, les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau ci-après peuvent être plus faibles que les fréquences des effets indésirables attendues en pratique clinique.

Pendant la période de traitement en double aveugle, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 450 (10,7 %) patients traités par Entresto et 516 (12,2 %) patients traités par énalapril.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés selon le système de classification par organe et au sein de chaque classe par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Termes préférentiels
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperkaliémie*
Fréquent	Hypokaliémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée, syncope
Peu fréquent	Sensation vertigineuse posturale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension*
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Diarrhée, nausées, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, angiœdème*
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Altération de la fonction rénale*
Fréquent	Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie

* Voir description d'effets indésirables spécifiques.

Description d'effets indésirables spécifiques :

Angiœdème :

Des cas d'angiœdème ont été rapportés chez des patients traités par Entresto. Dans PARADIGM-HF, des angiœdèmes ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par Entresto en comparaison à 0,2 % des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angiœdèmes a été observée chez les patients noirs traités par Entresto (2,4 %) et énalapril (0,5 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hyperkaliémie et kaliémie :

Dans l'étude PARADIGM-HF, l'hyperkaliémie et la kaliémie > 5,4 mmol/l ont été rapportées chez 11,6 % et 19,7 % des patients traités par Entresto et chez 14,0 % et 21,1 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Pression artérielle :

Dans PARADIGM-HF, l'hypotension et les diminutions de pression artérielle systolique cliniquement significatives (< 90 mmHg et diminution par rapport à l'état initial de > 20 mmHg) ont été rapportées chez 17,6 % et 4,76 % des patients traités par Entresto en comparaison à 11,9 % et 2,67 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Insuffisance rénale :

Dans PARADIGM-HF, l'altération de la fonction rénale a été rapportée chez 10,1 % des patients traités par Entresto et 11,5 % des patients traités par énalapril.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Des doses uniques d'Entresto de 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan et des doses multiples de 437 mg de sacubitril/463 mg de valsartan (14 jours) ont été étudiées chez les volontaires sains et ont été bien tolérées.
Le symptôme de surdosage le plus probable est l'hypotension liée à l'effet antihypertenseur d'Entresto. Un traitement symptomatique doit être administré.
Il est peu probable que ce médicament puisse être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, autres associations (code ATC : C09DX04).

Mécanisme d'action :
Entresto présente le mécanisme d'action d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine en inhibant à la fois la néprilysine (neutral endopeptidase, NEP) via le LBQ657, métabolite actif du promédicament sacubitril et en bloquant le récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT1) via le valsartan. Les effets cardiovasculaires complémentaires d'Entresto chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont attribués à l'augmentation des peptides qui sont dégradés par la néprilysine tels que les peptides natriurétiques (NP) par LBQ657 et l'inhibition simultanée des effets de l'angiotensine II par le valsartan. Les NP exercent leurs effets physiologiques en activant des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, entraînant une augmentation des concentrations du second messager hormonal, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ceci peut entraîner une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi qu'une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique.
Le valsartan empêche les effets néfastes cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement les récepteurs AT1 ainsi que la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II. Cela prévient l'activation continue du système rénine-angiotensine-aldostérone et provoque une vasoconstriction, une rétention hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération des cellules entraînant un remodelage cardiovasculaire mal adapté.

Effets pharmacodynamiques :
Les effets pharmacodynamiques d'Entresto ont été évalués après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et sont en accord avec une inhibition simultanée de la néprilysine et du SRAA. Dans une étude de 7 jours menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr), l'administration d'Entresto a entraîné une augmentation initiale de la natriurèse, a augmenté le taux de GMPc urinaire et diminué les taux plasmatiques du peptide mi-régional pronatriurétique auriculaire (MR-proANP) et du N-terminal propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP), en comparaison au valsartan. Dans une étude de 21 jours chez ces mêmes patients atteints d'ICFEr, Entresto a augmenté significativement les taux urinaires d'ANP et de GMPc et le taux plasmatique de GMPc et a diminué les taux plasmatiques de NT-proBNP, d'aldostérone et d'entholéline-1, par rapport à l'état initial. Le récepteur AT1 a aussi été bloqué comme le montre l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et les concentrations de rénine plasmatiques. Dans l'étude PARADIGM-HF, Entresto a diminué le taux de NT-proBNP et augmenté le taux plasmatique de BNP ainsi que le taux urinaire de GMPc de façon plus importante par rapport à l'énalapril. Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par Entresto car c'est un substrat de la néprilysine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le NT-proBNP n'étant pas un substrat de la néprilysine, il est un biomarqueur plus adapté.
Dans une étude clinique approfondie de l'intervalle QTc menée chez des sujets masculins sains, des doses uniques d'Entresto de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan et 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan n'ont eu aucun effet sur la repolarisation cardiaque.
La néprilysine est l'une des enzymes impliquées dans la clairance du peptide β-amyloïde (Aβ) du cerveau et du liquide céphalorachidien (LCR). L'administration d'Entresto à des sujets sains à raison de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan une fois par jour pendant deux semaines a été accompagnée d'une augmentation de la concentration d'Aβ1-38 dans le LCR par rapport au placebo ; les concentrations d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été modifiées. La signification clinique de ces observations n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

Efficacité et sécurité clinique :
Les dosages 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg correspondent à 50 mg, 100 mg et 200 mg dans certaines publications.

PARADIGM-HF :
PARADIGM-HF était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, comparant Entresto à l'énalapril chez 8442 patients, les deux ayant été administrés en complément d'un autre traitement contre l'insuffisance cardiaque à des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ⩽ 40 %, amendée plus tard à ⩽ 35 %). Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Les patients ayant une PAS < 100 mmHg, une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) et une insuffisance hépatique sévère étaient exclus au moment de la sélection et par conséquent n'ont pas été étudiés.
Avant inclusion dans l'étude, les patients étaient traités de façon optimale par un traitement de référence comprenant des IEC/ARA II (> 99 %), des bêtabloquants (94 %), des antagonistes de l'aldostérone (58 %) et des diurétiques (82 %). La durée médiane du suivi était de 27 mois et les patients ont été traités pendant une période maximale de 4,3 ans.
Les patients devaient arrêter leur traitement par IEC ou ARA II pour entrer dans une période de présélection en simple aveugle pendant laquelle ils recevaient d'abord l'énalapril 10 mg deux fois par jour suivi d'un traitement en simple aveugle par Entresto 100 mg deux fois par jour, augmenté jusqu'à 200 mg deux fois par jour (cf Effets indésirables pour les arrêts pendant cette période). Les patients ont ensuite été randomisés dans la période en double aveugle de l'étude pour recevoir Entresto 200 mg ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour (Entresto [n = 4209] ; énalapril [n = 4233]).
L'âge moyen de la population étudiée était de 64 ans et 19 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors de la randomisation, 70 % des patients étaient en classe II de la NYHA, 24 % en classe III et 0,7 % en classe IV. La FEVG moyenne était de 29 % et 963 (11,4 %) patients avaient une FEVG initiale > 35 % et ⩽ 40 %.
Dans le groupe Entresto, 76 % des patients sont restés à la posologie cible de 200 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 375 mg). Dans le groupe énalapril, 75 % des patients sont restés à la posologie cible de 10 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 18,9 mg).
Entresto était supérieur à l'énalapril en réduisant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21,8 % par rapport à 26,5 % avec l'énalapril. Les réductions du risque absolu étaient de 4,7 % pour le critère composite des décès d'origine CV ou des hospitalisations pour IC, de 3,1 % pour la mortalité CV seule et de 2,8 % pour la 1re hospitalisation pour IC seule. La réduction du risque relatif était de 20 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 2). Cet effet a été observé précocement et s'est maintenu pendant toute la durée de l'essai (voir figure 1). Les deux composantes du critère ont contribué à la réduction du risque. La mort subite a contribué à 45 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 20 % chez les patients traités par Entresto en comparaison aux patients traités par l'énalapril (HR : 0,80 ; p = 0,0082). La défaillance cardiaque a contribué à 26 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 21 % chez les patients traités par Entresto en comparaison aux patients traités par l'énalapril (HR : 0,79 ; p = 0,0338).
Cette réduction du risque a été observée de façon cohérente et homogène dans l'ensemble des sous-groupes incluant : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la situation géographique, la classe de la NYHA (II/III), la fraction d'éjection, la fonction rénale, les antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle, le traitement antérieur de l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire.
Entresto a amélioré la survie en diminuant significativement la mortalité toutes causes confondues de 2,8 % (Entresto 17 %, énalapril 19,8 %). La réduction du risque relatif était de 16 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 2).

Tableau 2 : Effet du traitement concernant le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et la mortalité toutes causes confondues au cours de la période moyenne de suivi de 27 mois

	Entresto N = 4187(a) n (%)	Énalapril N = 4212(a) n (%)	Hazard ratio (IC 95 %)	Réduction du risque relatif	Valeur de p***
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque*					
	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73 ; 0,87)	20 %	0,0000002
Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite					
Mortalité CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71 ; 0,89)	20 %	0,00004
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71 ; 0,89)	21 %	0,00004
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76 ; 0,93)	16 %	0,0005

* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.
** Les décès d'origine CV incluent tous les patients décédés jusqu'à la date limite, qu'ils aient été hospitalisés ou non.
*** Valeur p unilatérale.
a) Échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier du critère d'évaluation principal composite et de la mortalité cardiovasculaire :

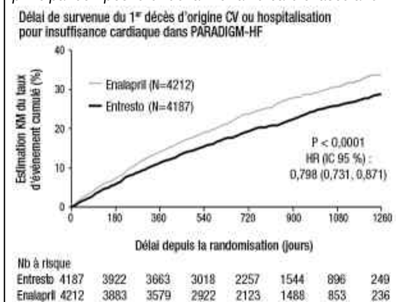

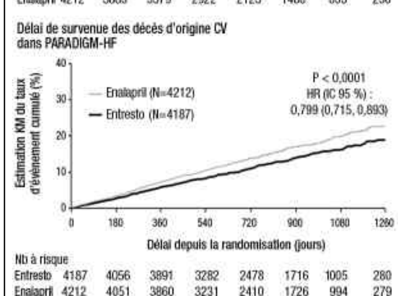

TITRATION :
TITRATION était une étude de tolérance, d'une durée de 12 semaines, menée chez 538 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe II-IV de la NYHA) avec altération de la fonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche ⩽ 35 %), n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou recevant des doses variables d'IEC ou d'ARA II, avant d'être inclus dans l'étude. Les patients ont débuté leur traitement par une dose de 50 mg deux fois par jour d'Entresto, qui a été augmentée à 100 mg deux fois par jour jusqu'à la dose cible de 200 mg pendant 3 semaines, soit 6 semaines.
Le nombre de patients n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou les ayant reçu à dose faible (équivalent à < 10 mg d'énalapril/jour), et capables d'atteindre et de maintenir la dose de 200 mg d'Entresto a été plus élevé lorsque la dose était augmentée en 6 semaines (84,8 %) plutôt qu'en 3 semaines (73,6 %). Globalement, 76 % des patients ont été capables d'atteindre et de maintenir la dose cible de 200 mg d'Entresto deux fois par jour sans aucune interruption ou diminution de la dose du traitement au cours des 12 semaines.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le valsartan contenu dans Entresto a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché ; 23 mg, 51 mg et 103 mg de valsartan dans Entresto sont respectivement équivalents à 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formules de comprimé sur le marché.

Absorption :
Après administration par voie orale, Entresto se dissocie en valsartan et en la prodrogue sacubitril. Le sacubitril est ensuite métabolisé en un métabolite actif, le LBQ657. Ces molécules atteignent des pics de concentration en respectivement, 2 heures, 1 heure et 2 heures. La biodisponibilité absolue du sacubitril et du valsartan administrés par voie orale est estimée à plus de 60 % et 23 %, respectivement.
Après l'administration d'Entresto deux fois par jour, les taux à l'état d'équilibre du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan sont atteints en trois jours. A l'état d'équilibre, le sacubitril et le valsartan ne s'accumulent pas de façon significative, tandis que l'accumulation du LBQ657 est multipliée par 1,6. L'administration avec des aliments n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition au sacubitril, au LBQ657 et au valsartan. Entresto peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution :
Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques (94 %-97 %). Par comparaison des niveaux d'exposition dans le plasma et dans le LCR, Entresto ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique à des taux significatifs (0,28 %). Le volume moyen de distribution apparent du valsartan et du sacubitril était entre 75 litres et 103 litres, respectivement.

Biotransformation :
Le sacubitril est rapidement transformé en LBQ657 par les carboxylestérases 1b et 1 ; le LBQ657 n'est pas métabolisé de façon importante par la suite. Le valsartan est à peine métabolisé, avec seulement 20 % de la dose retrouvée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxyle du valsartan a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (< 10 %).
Dans la mesure où le sacubitril et le valsartan sont à peine métabolisés par les enzymes du CYP450, leur administration concomitante avec des médicaments agissant sur ces enzymes ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique.

Élimination :
Après administration par voie orale, 52-68 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et environ 13 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les urines ; 37-48 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et 86 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les fèces.
Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination moyenne ($T_{1/2}$) d'environ 1,43 heures, 11,48 heures et 9,90 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan étaient approximativement linéaires dans l'intervalle de doses d'Entresto de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan.

Populations particulières :
Patients âgés :
L'exposition au LBQ657 et au valsartan est plus élevée de respectivement 42 % et 30 % chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes.
Insuffisance rénale :
Une corrélation a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère. L'exposition au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30 ml/min/1,73 m^2 ⩽ DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) et sévère (15 ml/min/1,73 m^2 ⩽ DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) a été 1,4 fois et 2,2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (60 ml/min/1,73 m^2 ⩽ DFGe < 90 ml/min/1,73 m^2), le groupe le plus large inclus dans PARADIGM-HF. L'exposition au valsartan a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés. Néanmoins, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont donc peu susceptibles d'être éliminés par dialyse.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'exposition au sacubitril a été multipliée par 1,5 et 3,4, au LBQ657 par 1,5 et 1,9 et au valsartan par 1,2 et 2,1, respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Néanmoins, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, les expositions aux concentrations libres de LBQ657 ont augmenté de 1,47 et 3,08 fois respectivement et les expositions aux concentrations libres de valsartan de 1,09 et 2,20 fois respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Entresto n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effet du sexe :
La pharmacocinétique d'Entresto (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est similaire chez l'homme et la femme.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques (incluant les études avec les composants, le sacubitril et le valsartan, et/ou avec Entresto) issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité, reproduction et développement :
Le traitement par Entresto pendant l'organogenèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le rat à des doses ⩾ 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan/kg/jour (⩽ 0,72 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et chez le lapin à des doses ⩾ 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour (2 fois et 0,03 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du valsartan et du LBQ657, respectivement). Il est tératogène en raison d'une incidence faible d'hydrocéphalie fœtale, liée à des doses toxiques chez la mère, qui a été observée chez le lapin avec des doses d'Entresto ⩾ 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour. Les anomalies cardiovasculaires (principalement des cardiomégalies) ont été observées chez des fœtus de lapin à une dose maternelle non toxique (1,46 mg de sacubitril/1,54 mg de valsartan/kg/jour). Une augmentation légère dans deux variations fœtales du squelette (déformations des sternèbres, ossification bipartite des sternèbres) a été observée chez les lapins

à une dose d'Entresto de 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour. Les effets indésirables d'Entresto sur le développement embryofœtal sont probablement liés à l'activité antagoniste sur le récepteur de l'angiotensine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Chez le lapin, le traitement par sacubitril pendant l'organogenèse a entraîné une létalité embryofœtale et une toxicité embryofœtale (diminution du poids corporel fœtal et malformations squelettiques) à des doses associées à une toxicité maternelle (500 mg/kg/jour ; 5,7 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657). Un léger retard généralisé de l'ossification a été observé à des doses de > 50 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme défavorable. Aucune preuve de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité n'a été observée chez le rat traité par sacubitril. La dose sans effet nocif observé (DSENO) du sacubitril au niveau embryofœtal a été d'au moins 750 mg/kg/jour chez le rat et de 200 mg/kg/jour chez le lapin (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657).

Les études de développement pré- et post-natal menées chez le rat avec le sacubitril à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et avec le valsartan à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (0,86 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) montrent que le traitement par Entresto pendant l'organogenèse, la grossesse et l'allaitement pourraient avoir un effet sur le développement des petits et leur survie.

Autres résultats précliniques :

Entresto :

Les effets d'Entresto sur les concentrations de peptide β-amyloïde dans le LCR et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes singes cynomolgus (âgés de 2 à 4 ans) traités par Entresto (à raison de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan/kg/jour) pendant 2 semaines. Dans cette étude, la clairance d'Aβ dans le LCR des singes cynomolgus a été diminuée, entraînant une augmentation des taux d'Aβ1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR ; aucune augmentation du taux d'Aβ correspondante n'a été observée dans le cerveau. Des augmentations des taux d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été observées dans une étude de 2 semaines réalisée chez des sujets humains sains (cf Pharmacodynamie). De plus, dans une étude de toxicologie réalisée chez des singes cynomolgus traités par Entresto à raison de 146 mg de sacubitril/154 mg de valsartan/kg/jour pendant 39 semaines, aucune présence de plaques amyloïdes n'a été observée dans le cerveau. Cependant, la présence d'amyloïde n'a pas été mesurée quantitativement dans cette étude.

Sacubitril :

Chez le jeune rat traité avec sacubitril (7 à 70 jours post-natals), il y a eu une diminution du développement de la masse osseuse liée à l'âge et de l'élongation osseuse. Une étude chez le rat adulte a montré uniquement un effet inhibiteur transitoire minimal sur la densité minérale osseuse mais aucun effet sur les autres critères liés à la croissance osseuse, suggérant l'absence d'effet du sacubitril sur les os dans les populations de patients adultes dans des conditions normales. Néanmoins, une interférence légère et transitoire du sacubitril lors de la phase précoce de consolidation de fracture ne peut être exclue chez l'adulte.

Valsartan :

Chez le jeune rat traité avec valsartan (7 à 70 jours post-natals), des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour ont entraîné des modifications rénales irréversibles persistantes de type néphropathie tubulaire (parfois accompagnée de nécrose épithéliale tubulaire) et dilatation pelvienne. Ces modifications rénales représentent un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes de type 1 de l'angiotensine II ; de tels effets sont observés lorsque les rats sont traités pendant leurs 13 premiers jours de vie. Cette période correspond aux 36 semaines de gestation chez l'homme, qui peut occasionnellement être prolongée à 44 semaines après la conception chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/15/1058/001 ; CIP 3400930037904 (2015, RCP rév 16.03.17) 28 cp à 24 mg/26 mg.
EU /1/15/1058/003 ; CIP 3400930037911 (2015, RCP rév 16.03.17) 56 cp à 49 mg/51 mg.
EU /1/15/1058/006 ; CIP 3400930037928 (2015, RCP rév 16.03.17) 56 cp à 97 mg/103 mg.

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Agréé aux collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte. Demandes d'admission (remb Séc soc et Collect) à l'étude.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ENTYVIO®
védolizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion (aggloméré ou poudre lyophilisée ; blanc à blanc cassé) : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Védolizumab* (DCI) .... 300 mg

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate de L-arginine, saccharose, polysorbate 80.

Après reconstitution, chaque ml contient 60 mg de védolizumab.

* Le védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ humaine. Il est produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS

Rectocolite hémorragique :

Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

Maladie de Crohn :

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Entyvio doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La notice et la carte d'alerte patient doivent être fournies aux patients.

POSOLOGIE :

Rectocolite hémorragique :

300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis toutes les huit semaines.

La poursuite du traitement devra être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10[e] semaine (cf Pharmacodynamie).

Les patients échappant au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'Entyvio toutes les quatre semaines.

Chez les patients ayant répondu au traitement par Entyvio, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Réadministration du traitement :

Après une interruption de traitement, si une reprise est nécessaire, une administration toutes les quatre semaines pourra être envisagée (cf Pharmacodynamie). Dans les essais cliniques, l'interruption du traitement a duré jusqu'à un an. Une efficacité a été obtenue lors de la réadministration du védolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion (cf Effets indésirables).

Maladie de Crohn :

300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis toutes les huit semaines.

Les patients chez lesquels aucune réponse n'a été observée peuvent bénéficier d'une administration d'Entyvio à la 10[e] semaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). A partir de la 14[e] semaine, le traitement sera poursuivi toutes les huit semaines chez les patients répondeurs. Le traitement devra être arrêté si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14[e] semaine (cf Pharmacodynamie).

Certains patients ayant échappé au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'Entyvio toutes les quatre semaines.

Chez les patients ayant répondu au traitement par Entyvio, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Réadministration du traitement :

Si une réadministration d'Entyvio est nécessaire, après une interruption de traitement, une administration toutes les quatre semaines pourra être envisagée (cf Pharmacodynamie). Dans les essais cliniques l'interruption du traitement a duré jusqu'à un an. Une efficacité a été obtenue en cas de réadministration du védolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion (cf Effets indésirables).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du védolizumab chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont fait apparaître aucun effet de l'âge (cf Pharmacocinétique).

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques :

Entyvio n'a pas été étudié chez ces patients. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Entyvio est administré par voie intraveineuse uniquement. Il doit être reconstitué puis dilué avant l'administration intraveineuse (pour les instructions, cf Modalités manipulation/élimination).

Entyvio est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Une surveillance des patients s'impose durant et après la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections actives sévères, telles que tuberculose, septicémie, infection à cytomégalovirus et listériose, et infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le védolizumab doit être administré dans un environnement médical équipé pour le traitement des réactions d'hypersensibilité aiguës incluant l'anaphylaxie, en cas de survenue. Des mesures appropriées de surveillance et de traitement médical doivent être disponibles pour un usage immédiat lors de l'administration de védolizumab.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant chaque perfusion. Pour les deux premières perfusions, il convient de les garder en observation pendant environ deux heures après la fin de la perfusion afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité aiguë. Pour toutes les perfusions suivantes, les patients seront surveillés pendant environ une heure après la fin de la perfusion.

Réactions liées à la perfusion :

Dans les études cliniques, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, la majeure partie étant d'une intensité légère à modérée (cf Effets indésirables).

En cas de réaction liée à la perfusion sévère, de réaction anaphylactique ou d'autre réaction sévère, arrêter immédiatement l'administration d'Entyvio et instaurer un traitement adapté (par ex., adrénaline et antihistaminiques) (cf Contre-indications).

En cas de réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée, le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion arrêtée et un traitement adapté instauré. Lorsque la réaction à la perfusion légère ou modérée disparaît, la perfusion peut être poursuivie. Un prétraitement (par ex., avec des antihistaminiques, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol) peut être envisagé avant la perfusion suivante pour les patients présentant des antécédents de réaction légère à modérée liée à la perfusion de védolizumab, afin de minimiser leurs risques (cf Effets indésirables).

Infections :

Le védolizumab est un antagoniste sélectif de l'intégrine intestinale ne présentant aucune activité immunosuppressive systémique identifiée (cf Pharmacodynamie).

Les médecins doivent être informés de la possibilité d'un risque accru d'infections opportunistes ou d'infections pour lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive (cf Effets indésirables). Le traitement par Entyvio ne doit pas être débuté chez les patients présentant des infections sévères actives jusqu'à ce que celles-ci soient contrôlées. Les médecins doivent en outre envisager de suspendre le traitement chez les patients développant une infection sévère pendant un traitement chronique sous Entyvio. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation du védolizumab chez les patients présentant une infection sévère chronique contrôlée ou ayant des antécédents d'infections récurrentes est envisagée. Il convient d'assurer une surveillance étroite des patients afin de déceler d'éventuelles infections avant, pendant et après le traitement. Entyvio est contre-indiqué chez les patients présentant une tuberculose active (cf Contre-indications). Avant de débuter un traitement par védolizumab, un dépistage de la tuberculose conformément aux recommandations locales doit être réalisé. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement antituberculeux approprié conformément aux recommandations locales doit être initié avant de commencer le traitement par védolizumab. Lorsqu'un diagnostic de tuberculose est confirmé chez des patients en cours de traitement par védolizumab, celui-ci doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection tuberculeuse ait été enrayée.

Certains antagonistes de l'intégrine et quelques agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection opportuniste rare et souvent fatale causée par le virus John Cunningham (JC). En se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ exprimée sur les lymphocytes soumis à l'écotaxie intestinale, le védolizumab exerce un effet immunosuppresseur sur l'intestin. Bien qu'aucun effet immunosuppresseur systémique n'ait été observé chez les sujets sains, les effets sur la fonction du système immunitaire systémique chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne sont pas connus.

Aucun cas de LEMP n'a été rapporté dans les études cliniques avec le védolizumab. Cependant, les professionnels de santé doivent surveiller les patients sous védolizumab, afin de détecter une éventuelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques tels qu'ils sont décrits dans le matériel éducatif à l'intention des médecins et envisager d'orienter les patients vers un spécialiste en neurologie si ceux-ci surviennent. Une carte d'alerte et une notice doivent être remises au patient (cf Posologie/Mode d'administration). Si une LEMP est suspectée, le traitement par védolizumab doit être suspendu ; si celle-ci est confirmée, le traitement doit être arrêté de façon permanente.

Tumeurs malignes :

Le risque de tumeur maligne est augmenté chez les patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Les médicaments immunomodulateurs peuvent accroître le risque d'apparition de tumeurs malignes (cf Effets indésirables).

Utilisation antérieure et concomitante de produits biologiques :

Aucune donnée issue des essais cliniques portant sur le védolizumab n'est disponible pour les patients précédemment traités par natalizumab ou rituximab. La prudence est de rigueur lorsqu'un traitement par Entyvio est envisagé chez ces patients.

Les patients précédemment exposés au natalizumab doivent normalement attendre un minimum de 12 semaines avant l'instauration d'un traitement par Entyvio, sauf si l'état clinique du patient le justifie.

Aucune donnée d'essai clinique n'est disponible sur un usage concomitant du védolizumab et d'immunosuppresseurs biologiques. Par conséquent, l'utilisation d'Entyvio chez ces patients n'est pas recommandée.

Vaccins vivants et oraux :

Dans une étude contrôlée contre placebo sur des volontaires sains, une dose unique de 750 mg de védolizumab n'a pas abaissé les taux d'immunité contre le virus de l'hépatite B chez les sujets vaccinés par voie intramusculaire avec trois doses d'antigène de surface recombinant de l'hépatite B. Les sujets exposés au védolizumab ont présenté des taux de séroconversion inférieurs après avoir reçu un vaccin anticholérique oral inactivé. L'effet sur les autres vaccins par voie orale ou nasale n'est pas connu. Il est recommandé d'effectuer une mise à jour des vaccins de tous les patients conformément aux recommandations de vaccination actuelles avant d'instaurer un traitement par Entyvio. Les patients recevant un traitement par védolizumab peuvent continuer à recevoir des vaccins inactivés. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des vaccins vivants chez les patients recevant du védolizumab. L'administration du vaccin contre la grippe doit se faire par injection, conformément à la pratique clinique courante. Les autres vaccins vivants ne pourront être administrés simultanément au védolizumab que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Induction d'une rémission dans la maladie de Crohn :

L'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn peut prendre jusqu'à 14 semaines chez certains patients. Les raisons n'en sont pas complètement connues mais sont probablement liées au mécanisme d'action. Il convient d'en tenir compte, en particulier chez les patients qui, au départ, présentent une maladie active sévère non précédemment traitée par des antagonistes du TNFα (cf également Pharmacodynamie).

Les analyses exploratoires d'un sous-groupe traité dans les essais cliniques sur la maladie de Crohn ont suggéré que le védolizumab administré chez des patients sans traitement concomitant par corticostéroïdes pourrait être moins efficace pour l'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn que chez des patients traités de façon concomitante par des corticostéroïdes (avec ou sans utilisation concomitante d'immunomodulateurs (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le védolizumab a été étudié chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn recevant une administration concomitante de corticostéroïdes,d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate) et d'aminosalicylés. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'administration concomitante de ce type d'agents n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du védolizumab. L'effet du védolizumab sur la pharmacocinétique des médicaments fréquemment associés n'a pas été étudié.

Vaccinations :

L'utilisation concomitante de vaccins vivants, en particulier les vaccins oraux vivants, avec Entyvio doit faire l'objet d'une grande prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Il est vivement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contracep-

tion pendant le traitement, et de poursuivre son utilisation au minimum 18 semaines après le dernier traitement par Entyvio.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation du védolizumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Entyvio ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent clairement sur un risque potentiel pour la mère et le fœtus.

ALLAITEMENT :

Les données sur l'excrétion du védolizumab ou son absorption par l'organisme après ingestion ne sont pas connues.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de védolizumab dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre la décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Entyvio en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets du védolizumab sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité chez l'homme et chez la femme n'ont pas fait l'objet d'évaluations formelles dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Entyvio peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, un état vertigineux ayant été signalé chez un petit nombre de patients.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le védolizumab a été étudié dans trois essais cliniques contrôlés contre placebo chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (GEMINI I) ou de la maladie de Crohn (GEMINI II et III). Dans deux études contrôlées (GEMINI I et II) auxquelles participaient respectivement 1434 patients recevant 300 mg de védolizumab à la semaine 0, à la semaine 2, puis toutes les huit semaines ou toutes les quatre semaines de la semaine 6 jusqu'à la semaine 52 et 297 patients recevant du placebo pendant 52 semaines, des événements indésirables ont été signalés chez 84 % des patients traités par védolizumab et chez 78 % des patients traités par placebo. Au cours des 52 semaines, 19 % des patients traités par védolizumab ont présenté des événements indésirables graves versus 13 % des patients traités par placebo. Des pourcentages similaires d'événements indésirables ont été observés dans les groupes traités toutes les huit semaines ou toutes les quatre semaines dans les essais cliniques de phase 3. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables a été de 9 % pour les patients traités par védolizumab et de 10 % pour les patients traités par placebo. Dans les études combinées de GEMINI I et II, les effets indésirables survenus chez ⩾ 5 % des patients ont été la nausée, la rhino-pharyngite, l'infection des voies aériennes supérieures, l'arthralgie, la pyrexie, la fatigue, la céphalée, la toux. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 4 % des patients recevant du védolizumab.

Dans l'essai d'induction contrôlé contre placebo plus court (10 semaines), GEMINI III, les effets indésirables rapportés ont été similaires mais sont survenus à une fréquence inférieure à celle des essais plus longs de 52 semaines.

Deux cent soixante-dix-neuf (279) autres patients ont été traités par védolizumab à la semaine 0 et la semaine 2, puis par placebo pendant 52 semaines. Parmi ces patients, 84 % ont présenté des événements indésirables et 15 % des événements indésirables graves.

Les patients (n = 1822) précédemment inclus dans des études de phase 2 ou 3 portant sur le védolizumab pouvaient être inclus dans une étude en ouvert en cours et ont reçu 300 mg de védolizumab toutes les quatre semaines.

Tableau répertoriant les effets indésirables :

La liste suivante des effets indésirables est fondée sur l'expérience dans les essais cliniques ; les réactions sont présentées par classes de systèmes d'organes. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont regroupés selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Fréquent	Bronchite, gastro-entérite, infection des voies aériennes supérieures, grippe, sinusite, pharyngite
Peu fréquent	Infection des voies aériennes, candidose vulvovaginale, candidose buccale
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Paresthésie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Douleur oropharyngée, congestion nasale, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Abcès anal, fissure anale, nausée, dyspepsie, constipation, distension abdominale, flatulence, hémorroïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit, eczéma, érythème, sueurs nocturnes, acné
Peu fréquent	Folliculite
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Spasmes musculaires, dorsalgie, faiblesse musculaire, fatigue, douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie
Peu fréquent	Réaction au point de la perfusion (notamment : douleur et irritation au point de la perfusion), réaction liée à la perfusion, frissons, sensation de froid

Description de certains effets indésirables :

Réactions liées à la perfusion :

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, 4 % des patients traités par védolizumab et 3 % des patients traités par placebo ont présenté un événement indésirable défini par l'investigateur comme étant une réaction liée à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun des effets rapportés comme une réaction liée à la perfusion n'est survenu à un taux supérieur à 1 %. La majorité des réactions liées à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et moins de 1 % ont conduit à l'arrêt du traitement ; elles se sont généralement résolues avec une intervention minimale, voire spontanément, après la perfusion. La plupart des réactions liées à la perfusion se sont produites au cours des 2 premières heures. Parmi les patients présentant des réactions liées à la perfusion, les réactions liées à la perfusion apparues au cours des deux premières heures ont été plus fréquentes chez les patients traités par védolizumab que chez ceux ayant reçu le placebo. La plupart des réactions liées à la perfusion étaient non graves et se sont produites pendant la perfusion ou au cours de la première heure suivant la fin de la perfusion. Un événement indésirable grave lié à la perfusion a été signalé chez un patient atteint de la maladie de Crohn au cours de la seconde perfusion (les symptômes rapportés ont été dyspnée, bronchospasme, urticaire, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées et une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) et a été traité par l'interruption de la perfusion et un traitement avec un antihistaminique et de l'hydrocortisone par voie intraveineuse. Chez les patients ayant reçu du védolizumab aux semaines 0 et 2 avant de recevoir le placebo, aucune augmentation du taux de réactions liées à la perfusion n'a été observée lors de la réadministration du védolizumab après une perte de réponse.

Infections :

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, le taux d'infections était de 0,85 par patient-année chez les patients traités par védolizumab et de 0,70 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Les infections les plus fréquentes étaient rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, sinusite et infections de l'appareil urinaire. La plupart des patients ont continué à prendre du védolizumab une fois l'infection enrayée.

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, le taux d'infections graves était de 0,07 par patient-année chez les patients traités par védolizumab et de 0,06 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée au cours du temps.

Dans les études contrôlées et en ouvert chez les adultes traités par védolizumab, des infections graves ont été signalées dont, la tuberculose, la septicémie (certaines fatales), la septicémie à salmonelles, la méningite à listeria et la colite à cytomégalovirus.

Immunogénicité :

Les études contrôlées GEMINI I et II ont fait apparaître un taux d'immunogénicité de 4 % pour le védolizumab (56 des 1434 patients ayant reçu un traitement continu par védolizumab ont présenté des anticorps anti-védolizumab à un moment ou un autre du traitement). La présence des anticorps a été persistante pour 9 patients sur 56 (présence d'anticorps anti-védolizumab lors de deux visites de l'étude ou plus) et des anticorps anti-védolizumab neutralisants sont apparus chez 33 patients.

La fréquence de détection des anticorps anti-védolizumab chez les patients 16 semaines après la dernière administration de védolizumab (environ cinq demi-vies après la dernière dose) a été d'environ 10 % dans les études GEMINI I et II.

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, la présence d'anticorps anti-védolizumab a été persistante chez 5 % (3 sur 61) des patients qui avaient présenté un événement indésirable jugé par l'investigateur comme étant une réaction liée à la perfusion.

Globalement, il n'y a pas eu de corrélation apparente entre l'apparition d'anticorps anti-védolizumab et la réponse clinique ou les événements indésirables. Cependant, le nombre de patients chez lesquels des anticorps anti-védolizumab étaient présents était trop limité pour permettre une évaluation définitive.

Tumeur maligne :

Globalement, les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne lors d'un traitement par védolizumab ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée. Les évaluations de la tolérance à long terme sont en cours.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses atteignant 10 mg/kg (environ 2,5 fois la dose recommandée) ont été administrées dans les essais cliniques. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée dans les essais cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA33).

Le védolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. En se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ de certains lymphocytes, le védolizumab inhibe l'adhésion de ces cellules à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1), mais pas à la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1). La MAdCAM-1 est principalement exprimée sur les cellules endothéliales intestinales et joue un rôle primordial dans l'écotaxie des lymphocytes T vers les tissus du tractus gastro-intestinal. Le védolizumab ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$ ni n'en inhibe la fonction.

L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ est exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal (GI) et causent l'inflammation caractéristique de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, toutes deux étant des maladies inflammatoires chroniques à médiation immunologique du tractus GI. Le védolizumab réduit l'inflammation gastro-intestinale chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Chez les primates non humains, l'inhibition de l'interaction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ et de la MAdCAM-1 avec le védolizumab empêche les lymphocytes T auxiliaires à mémoire soumis à l'écotaxie intestinale de migrer à travers l'endothélium vasculaire vers les tissus parenchymateux et induit une multiplication par 3 réversible de ces cellules dans le sang périphérique. Le précurseur murin du védolizumab a atténué l'inflammation gastro-intestinale chez le pinché à crête blanche (*Saguinus oedipus*) atteint de colite, un modèle de rectocolite hémorragique.

Chez les sujets sains, les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, le védolizumab n'augmente pas le taux de polynucléaires neutrophiles, basophiles ou éosinophiles, de lymphocytes auxiliaires B et de lymphocytes T cytotoxiques, le nombre total de lymphocytes T auxiliaires à mémoire, de monocytes ou de cellules tueuses naturelles dans le sang périphérique, aucune leucocytose n'étant observée.

Le védolizumab n'a pas modifié la surveillance immunitaire et l'inflammation du système nerveux central dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale chez les primates non humains, un modèle de sclérose en plaques. Le védolizumab n'a pas modifié les réponses immunitaires à la provocation antigénique dans le derme et le muscle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). A l'inverse, le védolizumab a inhibé une réponse immunitaire à une provocation antigénique gastro-intestinale chez les volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets pharmacodynamiques :

Dans les essais cliniques portant sur le védolizumab à des doses comprises entre 2 et 10 mg/kg, une saturation > 95 % des récepteurs $\alpha_4\beta_7$ sur des sous-groupes de lymphocytes circulants impliqués dans la surveillance immunitaire intestinale a été observée chez les patients.

Le védolizumab n'a pas modifié le trafic de $CD4^+$ et $CD8^+$ dans le SNC, comme l'atteste l'absence de changement dans le rapport $CD4^+/CD8^+$ du liquide céphalorachidien avant et après l'administration de védolizumab chez les volontaires sains. Ces données sont cohérentes avec les recherches sur les primates non humains qui n'ont pas décelé d'effets sur la surveillance immunitaire du SNC.

Efficacité clinique :

Rectocolite hémorragique :

L'efficacité et la tolérance du védolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique ⩾ 2) ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant les critères d'efficacité à la semaine 6 et la semaine 52 (GEMINI I). Les patients inclus étaient en échec d'au moins un traitement classique, notamment les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou l'antagoniste du TNFα infliximab (incluant les non-répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs administrées par voie orale ont été autorisées.

Pour l'évaluation des critères de la semaine 6, 374 patients ont été randomisés en double aveugle (3/2) afin de recevoir 300 mg de védolizumab ou un placebo à la semaine 0 et la semaine 2. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score Mayo total de ⩾ 3 points et ⩾ 30 % par rapport au score initial, accompagnée d'une baisse du sous-score d'hémorragie rectale de ⩾ 1 point ou d'un sous-score absolu d'hémorragie rectale de ⩽ 1 point) à la semaine 6. Le tableau 2 montre les résultats de l'évaluation du critère principal et des critères secondaires.

Tableau 2. Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 6 de l'étude GEMINI I

Critère d'évaluation	Placebo N = 149	Védolizumab N = 225
Réponse clinique	26 %	47 % *
Rémission clinique[c]	5 %	17 %[a]
Cicatrisation de la muqueuse[d]	25 %	41 %[b]

* p < 0,0001.

a) p ⩽ 0,001.

b) p < 0,05.

c) Rémission clinique : score Mayo total ⩽ 2 points et aucun sous-score individuel > 1 point.

d) Cicatrisation de la muqueuse : sous-score Mayo endoscopique ⩽ 1 point.

L'effet du védolizumab sur la réponse clinique, la rémission et la cicatrisation de la muqueuse a été observé chez des patients n'ayant jamais été exposés à un antagoniste TNFα et chez ceux ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNFα.

Dans l'étude GEMINI I, deux groupes de patients ont reçu du védolizumab à la semaine 0 et la semaine 2 : les patients de la cohorte 1 étaient randomisés pour recevoir soit 300 mg de védolizumab soit un placebo en double aveugle et les patients du groupe 2 étaient traités par 300 mg de védolizumab en ouvert. Pour évaluer l'efficacité à la semaine 52, 373 patients des groupes 1 et 2 ayant été traités par védolizumab et ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 ont été randomisés en double aveugle (1/1/1) afin de recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : 300 mg de védolizumab toutes les huit semaines, 300 mg de védolizumab toutes les quatre semaines, ou placebo toutes les quatre semaines. A partir de la semaine 6, les patients qui avaient obtenu une réponse clinique et recevaient des corticostéroïdes ont progressivement réduit leur traitement par corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 52. Le tableau 3 montre les résultats de l'évaluation du critère principal et des critères secondaires.

Tableau 3. Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 52 de l'étude GEMINI I

Critère d'évaluation	Placebo N = 126 *	Védolizumab	
		toutes les 8 semaines N = 122	toutes les 4 semaines N = 125
Rémission clinique	16 %	42 %[a]	45 %[a]
Réponse clinique durable[d]	24 %	57 %[a]	52 %[a]
Cicatrisation de la muqueuse	20 %	52 %[a]	56 %[a]
Rémission clinique durable[e]	9 %	20 %[b]	24 %[b]
Rémission clinique sans corticostéroïdes[f]	14 %	31 %[c]	45 %[a]

* Le groupe placebo comprend les patients ayant reçu du védolizumab à la semaine 0 et la semaine 2 et randomisés pour recevoir le placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

a) p ⩽ 0,0001.

b) p < 0,001.

c) p < 0,05.

d) Réponse clinique durable : réponse clinique aux semaines 6 et 52.

e) Rémission clinique durable : rémission clinique aux semaines 6 et 52.

f) Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes à partir de la semaine 6 et en rémission clinique à la semaine 52. Les patients étaient au nombre de n = 72 pour le placebo, n = 70 pour le védolizumab toutes les huit semaines et n = 73 pour le védolizumab toutes les quatre semaines.

Les analyses exploratoires fournissent des données supplémentaires sur les principales sous-populations étudiées. Environ un tiers des patients sont en échec

d'un traitement antérieur par antagoniste du TNFα. Parmi ces patients, 37 % de ceux recevant du védolizumab toutes les huit semaines, 35 % de ceux recevant du védolizumab toutes les quatre semaines et 5 % de ceux recevant un placebo étaient en rémission clinique à la semaine 52. Des améliorations de la réponse clinique durable (47 %, 43 %, 16 %), de la cicatrisation de la muqueuse (42 %, 48 %, 8 %), de la rémission clinique durable (21 %, 13 %, 3 %) et de la rémission clinique sans corticostéroïdes (23 %, 32 %, 4 %) ont été observées dans la population en échec d'un traitement antérieur par antagoniste TNFα et traitée respectivement par du védolizumab toutes les huit semaines, du védolizumab toutes les quatre semaines ou un placebo.

Les patients n'ayant pas répondu à la semaine 6 sont restés dans l'étude et ont reçu du védolizumab toutes les quatre semaines. Une réponse clinique évaluée par les scores Mayo partiels a été obtenue à la semaine 10 et la semaine 14 chez une proportion plus élevée de patients sous védolizumab (respectivement 32 % et 39 %) que de patients sous placebo (respectivement 15 % et 21 %).

Les patients ayant échappé au védolizumab avec un traitement toutes les huit semaines ont pu participer à une étude d'extension en ouvert et recevoir du védolizumab toutes les quatre semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 25 % des patients à la semaine 28 et la semaine 52.

Les patients qui avaient obtenu une réponse clinique après avoir reçu du védolizumab aux semaines 0 et 2, puis qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo (pour les semaines 6 à 52) et ne présentaient plus de réponse, pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir du védolizumab toutes les quatre semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 45 % des patients à la semaine 28 et chez 36 % des patients à la semaine 52.

Dans cette étude d'extension en ouvert, les bénéfices du traitement par védolizumab, évalués par le score Mayo partiel, une rémission clinique et une réponse clinique ont été observés jusqu'à 124 semaines.

La qualité de vie liée à l'état de santé (QVLS) a été évaluée par le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), une échelle spécifique à la maladie, et par les questionnaires SF-36 et EQ-5D, qui sont des mesures générales. L'analyse exploratoire montre que des améliorations cliniquement significatives ont été observées pour les groupes védolizumab, les améliorations étant significativement supérieures à celles du groupe placebo à la semaine 6 et la semaine 52 pour les scores EQ-5D et EQ-5D EVA, toutes les sous-échelles du questionnaire IBDQ (symptômes intestinaux, symptômes systémiques, troubles émotionnels et fonction sociale) et toutes les sous-échelles du questionnaire SF-36, y compris le résumé de la composante physique (PCS) et le résumé de la composante mentale (MCS).

Maladie de Crohn :

L'efficacité et la tolérance du védolizumab dans le traitement de patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée ou sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index, index d'activité de la maladie de Crohn] de 220 à 450) ont été évaluées dans deux études (GEMINI II et III). Les patients inclus étaient en échec d'au moins un traitement classique, incluant les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou les antagonistes du TNFα (y compris les non-répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes de corticostéroïdes, d'immunomodulateurs et d'antibiotiques par voie orale ont été autorisées.

L'étude GEMINI II était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant les critères d'efficacité à la semaine 6 et la semaine 52. Les patients (n = 368) ont été randomisés en double aveugle (3/2) afin de recevoir deux doses de 300 mg de védolizumab ou un placebo à la semaine 0 et la semaine 2. Les deux critères principaux d'évaluation étaient la proportion de patients en rémission clinique (définie comme un score CDAI ⩽ 150 points) à la semaine 6 et la proportion de patients présentant une réponse clinique (définie comme une baisse ⩾ 100 points du score CDAI par rapport à la situation initiale) à la semaine 6 (voir tableau 4).

L'étude GEMINI II comportait deux groupes de patients ayant reçu du védolizumab aux semaines 0 et 2 : les patients du groupe 1 étaient randomisés pour recevoir, en double aveugle, soit 300 mg de védolizumab soit un placebo ; les patients du groupe 2 étaient traités par 300 mg de védolizumab en ouvert. Pour évaluer l'efficacité à la semaine 52, 461 patients des groupes 1 et 2 traités par védolizumab et ayant obtenu une réponse clinique (définie comme une baisse ⩾ 70 points du score CDAI par rapport à la situation initiale) à la semaine 6, ont été randomisés en double aveugle (1/1/1) afin de recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : 300 mg de védolizumab toutes les huit semaines, 300 mg de védolizumab toutes les quatre semaines ou placebo toutes les quatre semaines. Les patients présentant une réponse clinique à la semaine 6 ont réduit progressivement leur traitement par corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 52 (voir tableau 5).

L'étude GEMINI III était une seconde étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ayant évalué l'efficacité à la semaine 6 et la semaine 10 dans le sous-groupe de patients en échec d'au moins un traitement classique et en échec d'un traitement par antagoniste du TNFα (incluant les non-répondeurs primaires) ainsi que dans la population générale, qui comprenait également des patients en échec d'au moins un traitement classique et naïfs de tout traitement par antagoniste du TNFα. Les patients (n = 416), qui comptaient environ 75 % de patients en échec du traitement par antagoniste du TNFα ont été randomisés en double aveugle (1/1) pour recevoir soit 300 mg de védolizumab soit un placebo aux semaines 0, 2 et 6. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 6 dans la sous-population de patients en échec du traitement par antagoniste du TNFα. Comme noté dans le tableau 4, bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été satisfait, les analyses exploratoires montrent que des résultats cliniquement significatifs ont été observés.

Tableau 4. Résultats d'efficacité pour les études GEMINI II et III à la semaine 6 et la semaine 10

Critère d'évaluation de l'étude	Placebo	Védolizumab
Étude GEMINI II		
Rémission clinique, semaine 6		
Au total	7 % (n = 148)	15 % * (n = 220)
Échec aux antagonistes du TNFα	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Amélioration de la réponse clinique, semaine 6		
Au total	26 % (n = 148)	31 %[(a)] (n = 220)
Échec aux antagonistes du TNFα	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Évolution du taux de CRP de la situation initiale à la semaine 6, médiane (µg/ml)		
Au total[(b)]	– 0,5 (n = 147)	– 0,9 (n = 220)
Étude GEMINI III		
Rémission clinique, semaine 6		
Au total[(b)]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα[(d)]	12 % (n = 157)	15 %[(c)] (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Rémission clinique, semaine 10		
Au total	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα[(d)(b)]	12 % (n = 257)	27 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Rémission clinique continue[(e)(d)]		
Au total	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα[(d)(b)]	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Amélioration de la réponse clinique, semaine 6		
Au total[(f)]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNFα[(b)]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNFα[(f)]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

* $p < 0{,}05$.

a) Non statistiquement significatif.

b) Critère secondaire à considérer comme exploratoire par la procédure de tests statistiques préétablie.

c) Non statistiquement significatif, les autres critères d'évaluation n'ont par conséquent pas été testés statistiquement.

d) n = 157 pour le placebo et n = 158 pour le védolizumab.

e) Rémission clinique continue : rémission clinique aux semaines 6 et 10.

f) Critère de jugement exploratoire.

Tableau 5. Résultats d'efficacité pour GEMINI II à la semaine 52

Critère d'évaluation	Placebo N = 153 *	Védolizumab toutes les 8 semaines N = 154	Védolizumab toutes les 4 semaines N = 154
Rémission clinique	22 %	39 %[(a)]	36 %[(b)]
Amélioration de la réponse clinique	30 %	44 %[(b)]	45 %[(b)]
Rémission clinique sans corticostéroïdes[(c)]	16 %	32 %[(b)]	29 %[(b)]
Rémission clinique durable[(d)]	14 %	21 %	16 %

* Le groupe placebo comprend les patients ayant reçu du védolizumab à la semaine 0 et la semaine 2 et randomisés ensuite pour recevoir le placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

a) $p \leqslant 0{,}001$.

b) $p < 0{,}05$.

c) Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes à partir de la semaine 6 et en rémission clinique à la semaine 52. Les patients étaient au nombre de n = 82 pour le placebo, n = 82 pour le védolizumab toutes les huit semaines et n = 80 pour le védolizumab toutes les quatre semaines.

d) Réponse clinique durable : rémission clinique à ⩾ 80 % des visites de l'étude, y compris la visite finale (semaine 52).

Des analyses exploratoires ont évalué les effets de l'utilisation concomitante des corticostéroïdes et des immunomodulateurs sur l'induction d'une rémission par védolizumab. Un traitement en association, notamment avec des corticostéroïdes, a semblé être plus efficace pour l'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn que le védolizumab seul ou avec des immunomodulateurs, pour lesquels la différence de taux de rémission avec le placebo était plus faible. Le taux de rémission clinique dans l'étude GEMINI II à la semaine 6 était de 10 % (différence par rapport au placebo 2 %, IC à 95 % : – 6, 10) lorsqu'il était administré sans corticostéroïdes, contre 20 % (différence par rapport au placebo 14 %, IC à 95 % : – 1, 29) lorsqu'il était coadministré avec des corticostéroïdes. Dans l'étude GEMINI III aux semaines 6 et 10, les taux respectifs de rémission clinique étaient de 18 % (différence par rapport au placebo 3 %, IC à 95 % : – 7, 13) et de 22 % (différence par rapport au placebo de 8 %, IC à 95 % : – 3, 19) lorsqu'il était administré sans corticostéroïdes, contre 20 % (différence par rapport au placebo 11 %, IC à 95 % : 2, 20) et 35 % (différence par rapport au placebo de 23 %, IC à 95 % : 12, 33) respectivement lorsqu'il était coadministré avec des corticostéroïdes. Ces effets ont été observés indépendamment d'une administration concomitante d'immunomodulateurs.

Des analyses exploratoires fournissent des données supplémentaires sur les principales sous-populations étudiées. Dans l'étude GEMINI II, environ la moitié des patients avaient connu un échec à un traitement par antagoniste du TNFα. Parmi ces patients, 28 % de ceux recevant du védolizumab toutes les huit semaines, 27 % de ceux recevant du védolizumab toutes les quatre semaines et 13 % de ceux recevant un placebo ont obtenu une rémission clinique à la semaine 52. Une meilleure réponse clinique a été obtenue chez respectivement 29 %, 38 % et 21 % des patients, et une rémission clinique sans corticostéroïdes a été obtenue chez respectivement 24 %, 16 % et 0 % des patients.

Les patients n'ayant pas répondu à la semaine 6 dans l'étude GEMINI II sont restés dans l'étude et ont reçu du védolizumab toutes les quatre semaines. Une meilleure réponse clinique a été observée à la semaine 10 et la semaine 14 chez plus de patients sous védolizumab, respectivement 16 % et 22 %, que de patients sous placebo, respectivement 7 % et 12 %. Il n'y a eu aucune différence cliniquement significative en termes de rémission clinique entre les groupes de traitement à ces périodes d'évaluation. Les analyses de la rémission clinique à la semaine 52 chez les patients non répondeurs à la semaine 6 mais ayant obtenu une réponse à la semaine 10 ou à la semaine 14, indiquent que les patients atteints de la maladie de Crohn non répondeurs pourraient bénéficier d'une dose de védolizumab à la semaine 10.

Les patients ayant échappé au védolizumab avec un traitement toutes les huit semaines dans l'étude GEMINI II ont été autorisés à participer à une étude d'extension en ouvert et ont reçu du védolizumab toutes les quatre semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 23 % des patients à la semaine 28 et chez 32 % des patients à la semaine 52.

Les patients qui avaient répondu au védolizumab aux semaines 0 et 2, puis qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo (pour les semaines 6 à 52) et ne présentaient plus de réponse, ont été autorisés à participer à l'étude d'extension en ouvert et à recevoir du védolizumab toutes les quatre semaines.Une rémission clinique a été obtenue chez 46 % de ces patients à la semaine 28 et chez 41 % de ces patients à la semaine 52.

Dans cette étude d'extension en ouvert, une rémission clinique et une réponse clinique ont été observées chez les patients jusqu'à 124 semaines.

L'analyse exploratoire a montré que des améliorations cliniquement significatives ont été observées pour les groupes védolizumab toutes les quatre semaines et toutes les huit semaines dans l'étude GEMINI II, les améliorations étant significativement supérieures à celles du groupe placebo entre la situation initiale et la semaine 52 pour les scores EQ-5D et EQ-5D EVA, le score IBDQ total et les sous-échelles de symptômes intestinaux et symptômes systémiques du questionnaire IBDQ.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le védolizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de védolizumab a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn active modérée à sévère.

Chez les patients ayant reçu une administration de 300 mg de védolizumab en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0 et 2, les concentrations sériques minimales moyennes à la semaine 6 ont été de 27,9 µg/ml (ET ± 15,51) dans la rectocolite hémorragique et de 26,8 µg/ml (ET ± 17,45) dans la maladie de Crohn. A partir de la semaine 6, les patients ont reçu 300 mg de védolizumab toutes les huit ou quatre semaines. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 11,2 µg/ml (ET ± 7,24) et de 38,3 µg/ml (ET ± 24,43). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 13,0 µg/ml (ET ± 9,08) et de 34,8 µg/ml (ET ± 22,55).

Distribution :

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le volume de distribution du védolizumab est d'environ 5 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du védolizumab n'a pas été évalué. Le védolizumab est un anticorps monoclonal thérapeutique dont la liaison aux protéines plasmatiques n'est pas attendue.

Le védolizumab ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique après une administration intraveineuse. Une dose de 450 mg de védolizumab administrée par voie intraveineuse n'a pas été détectée dans le liquide céphalo-rachidien de sujets sains.

Élimination :

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le védolizumab a une clairance corporelle totale d'environ 0,157 l/jour et une demi-vie sérique de 25 jours. La voie d'élimination exacte du védolizumab n'est pas connue. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que si un faible taux d'albumine, un poids corporel élevé, un traitement antérieur avec des médicaments anti-TNF et la présence d'anticorps anti-védolizumab sont susceptibles d'accroître la clairance du védolizumab, l'ampleur de leurs effets n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

Linéarité :

Le védolizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire à des concentrations sériques supérieures à 1 µg/ml.

Populations particulières :

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge n'a pas d'incidence sur la clairance du védolizumab chez les patients atteints de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Aucune étude formelle n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du védolizumab.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et de toxicologie de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel cancérogène du védolizumab n'a pas été étudié dans des études à long terme chez l'animal, dans la mesure où il n'existe pas de modèle pharmacologiquement sensible à cet anticorps monoclonal. Des études de toxicologie de 13 et 26 semaines menées dans une espèce pharmacologiquement sensible (singe cynomolgus) n'ont mis en évidence aucune preuve d'hyperplasie cellulaire ou d'immunomodulation systémique susceptibles d'être associées à une oncogenèse. En outre, on n'a observé aucun effet du védolizumab *in vitro* sur le taux de prolifération ou la cytotoxicité d'une lignée de cellules tumorales humaines exprimant l'intégrine $\alpha_4\beta_7$.

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été réalisée chez l'animal avec le védolizumab. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les organes reproducteurs mâles à partir des études de toxicologie en administration répétée du singe cynomolgus, mais compte tenu de l'absence de liaison du védolizumab aux tissus reproducteurs mâles chez le singe et l'homme et de la fertilité intacte du mâle observées chez la souris knockout de l'intégrine β_7, le védolizumab ne devrait pas avoir d'incidence sur la fertilité masculine.

Chez le singe cynomolgus, l'administration du védolizumab à des femelles gravides pendant la majeure partie de la gestation n'a fait apparaître aucun effet sur la tératogénicité ou le développement prénatal ou postnatal chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 6 mois. De faibles concentrations (< 300 µg/l) de védolizumab ont été détectées au 28[e] jour post-partum dans le lait de 3 guenons cynomolgus sur 11 traitées avec 100 mg/kg de védolizumab administrés toutes les 2 semaines, aucune trace n'en ayant été retrouvée chez les animaux traités à 10 mg/kg. On ne sait pas si le védolizumab est excrété dans le lait maternel chez l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution et dilution :

La stabilité physicochimique de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 12 heures entre 20 °C et 25 °C et pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution ou dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser une durée totale de 24 heures.

Ce délai de 24 heures peut inclure une conservation de 12 heures entre 20 °C et 25 °C ; au-delà de ce délai, la conservation doit se faire entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour la reconstitution et la perfusion :
Entyvio doit être à température ambiante (20 °C à 25 °C) lors de la reconstitution.

1. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation d'Entyvio solution pour perfusion intraveineuse. Retirer la capsule amovible du flacon et essuyer avec un tampon imbibé d'alcool. Reconstituer le védolizumab avec 4,8 ml d'eau pour préparations injectables, à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de 21 à 25 gauge.
2. Introduire l'aiguille dans le flacon à travers le centre du bouchon et diriger le jet de liquide vers la paroi du flacon afin d'éviter une formation excessive de mousse.
3. Agiter délicatement le flacon pendant 15 secondes minimum. Ne pas le secouer vigoureusement ou le retourner.
4. Laisser reposer le flacon pendant 20 minutes afin de permettre la reconstitution et de faire retomber la mousse ; pendant ce temps, le flacon peut être agité et inspecté afin de vérifier la dissolution. Si la dissolution n'est pas complète après 20 minutes, laisser encore reposer 10 minutes.
5. Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être limpide ou opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Une solution reconstituée ayant une couleur anormale ou contenant des particules ne doit pas être administrée.
6. Avant de prélever la solution reconstituée du flacon, retourner doucement le flacon 3 fois.
7. Prélever 5 ml (300 mg) d'Entyvio reconstitué à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de 21 à 25 gauge.
8. Ajouter les 5 ml (300 mg) d'Entyvio reconstitué dans une poche de 250 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % et mélanger doucement la poche de perfusion (il n'est pas nécessaire de retirer 5 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche avant d'y ajouter Entyvio). Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion ainsi préparée ou dans la tubulure de perfusion intraveineuse. Administrer la solution à perfuser pendant 30 minutes (cf Posologie/Mode d'administration).

Entyvio ne contient pas de conservateurs. Une fois reconstituée, la solution à perfuser doit être utilisée aussi vite que possible. Cependant, si nécessaire, elle pourra être conservée jusqu'à 24 heures : ce délai de 24 heures peut inclure une conservation de 12 heures entre 20 °C et 25 °C ; au-delà de ce délai, la conservation doit se faire entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas conserver une quantité non utilisée de la solution à perfuser en vue de la réutiliser.
Chaque flacon est à usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie ou en médecine interne.
AMM EU 1/14/923/001 ; CIP 3400958672873 (2014, RCP rév 20.08.15).
Collect dans les indications :
« - traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF ;
- traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF. »

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894020592 (flacon 300 mg) : 1529,000 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans l'indication : « traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF. »
Titulaire de l'AMM : Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630, Taastrup. Danemark.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

ENVARSUS ® LP

tacrolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 0,75 mg, 1 mg ou 4 mg (non enrobé ; ovale ; marqué avec la mention « 0.75 », « 1 » ou « 4 » (selon dosage) sur une face et « TCS » sur l'autre face ; de couleur blanche à blanc cassé) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées (PVC) de 10.

COMPOSITION *p comprimé*

Tacrolimus (DCI) monohydrate exprimé en tacrolimus	0,75 mg
ou	1 mg
ou	4 mg

Excipients (communs) : hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 6000, poloxamère 188, stéarate de magnésium, acide tartrique (E334), hydroxytoluène butylé (E321), diméthicone 350.
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 41,7 mg par comprimé à 0,75 mg ou 1 mg ; 104 mg par comprimé à 4 mg.

DC INDICATIONS

- Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Envarsus est une formulation orale en une prise par jour de tacrolimus. Le traitement par Envarsus exige une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. Seuls les médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer des modifications du traitement immunosuppresseur.
La substitution par inadvertance, involontaire ou non supervisée entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée de tacrolimus est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de la fréquence des effets indésirables, y compris une immunosuppression insuffisante ou excessive, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être traités avec une même formulation de tacrolimus en respectant le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). A la suite de la conversion à toute autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse et des ajustements de la dose doivent être effectués afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

POSOLOGIE :

Les doses initiales recommandées présentées ci-dessous sont fournies à titre indicatif uniquement. Envarsus est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs au début de la période postopératoire. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.
La posologie d'Envarsus doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance chez chaque patient, complétée par une surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous rubrique « Surveillance thérapeutique médicamenteuse »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.
Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie avec Envarsus, l'état d'équilibre peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.
L'immunosuppression doit être maintenue pour éviter le rejet du greffon ; par conséquent, aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée.
Les doses d'Envarsus sont généralement réduites durant la période suivant la transplantation. Les variations de l'état de santé du patient après la transplantation peuvent altérer la pharmacocinétique du tacrolimus et requérir des ajustements ultérieurs de la dose.
Toute dose oubliée doit être prise aussi rapidement que possible le même jour. Ne pas prendre de dose double le lendemain.

Prévention du rejet du greffon rénal :
Le traitement par Envarsus doit débuter à une dose de 0,17 mg/kg/jour administrée une fois par jour, le matin. Le traitement doit débuter dans les 24 heures après la transplantation.

Prévention du rejet du greffon hépatique :
Le traitement par Envarsus doit débuter à une dose de 0,11 - 0,13 mg/kg/jour administrée une fois par jour, le matin. Le traitement doit débuter dans les 24 heures après la transplantation.

Substitution par Envarsus des patients sous Prograf ou Advagraf - receveurs d'une allogreffe :
Chez les patients receveurs d'une allogreffe traités par Prograf (libération immédiate) deux fois par jour ou Advagraf une fois par jour, la substitution par Envarsus en une prise par jour devra se faire sur la base d'une dose quotidienne totale selon un rapport 1:0,7 (mg:mg). Par conséquent, la dose d'entretien d'Envarsus doit être inférieure de 30 % à celle de Prograf ou d'Advagraf. Envarsus doit être administré le matin.
Chez les patients stables, la substitution du tacrolimus à libération immédiate (deux fois par jour) par Envarsus (une fois par jour) se fera sur la base d'une dose quotidienne totale calculée selon le rapport 1:0,7 (mg:mg) ; l'exposition systémique moyenne au tacrolimus (ASC_{0-24}) était similaire à celle du tacrolimus à libération immédiate. La relation entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{24}) et l'exposition systémique (ASC_{0-24}) pour Envarsus est similaire à celle du tacrolimus à libération immédiate. Aucune étude examinant la substitution d'Advagraf par Envarsus n'a été réalisée ; les données obtenues chez des volontaires sains suggèrent cependant que le même taux de conversion que lors de la substitution de Prograf par Envarsus peut s'appliquer.
Lors de la substitution de produits à libération immédiate à base de tacrolimus (par exemple gélules de Prograf) ou de gélules d'Advagraf à libération prolongée par Envarsus, les concentrations résiduelles doivent être mesurées avant et dans les deux semaines qui suivent la substitution. Des ajustements de la dose doivent être effectués afin d'assurer le maintien d'une exposition systémique similaire après la substitution. Il convient de noter que les patients noirs peuvent nécessiter une dose supérieure pour obtenir les concentrations résiduelles ciblées.

Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus :
Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un traitement à base de ciclosporine par un traitement à base de tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée. Le traitement par Envarsus doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration doit être différée en présence de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement à base de tacrolimus a été instauré 12 à 24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

Traitement du rejet de l'allogreffe :
L'augmentation des doses de tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de courtes cures d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour prendre en charge les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité, comme des effets indésirables graves (cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose d'Envarsus.

Traitement du rejet de l'allogreffe après transplantation rénale ou hépatique :
Lors de la substitution d'autres immunosuppresseurs par Envarsus en une prise par jour, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour la prévention du rejet du greffon rénal ou hépatique.

Surveillance thérapeutique médicamenteuse :
La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance de chaque patient, à l'aide d'une surveillance de la concentration résiduelle en tacrolimus dans le sang total.
En vue d'optimiser la posologie, plusieurs techniques de dosage immunologique sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. La comparaison des concentrations décrites dans la littérature aux valeurs individuelles observées dans la pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Dans la pratique clinique actuelle, les concentrations dans le sang total sont suivies à l'aide de techniques de dosage immunologique. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus et l'exposition systémique (ASC_{0-24}) est bien corrélé et similaire entre la formulation à libération immédiate et Envarsus.
Les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées en période post-transplantation. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées environ 24 heures après l'administration d'Envarsus, juste avant la dose suivante. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées après : la substitution d'autres produits à base de tacrolimus, des ajustements posologiques, des modifications du protocole immunosuppresseur ou lors de la coadministration de substances susceptibles d'affecter les concentrations de tacrolimus dans le sang total (cf Interactions). La fréquence des mesures des concentrations sanguines doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, l'état d'équilibre ciblé peut n'être atteint que plusieurs jours après les ajustements posologiques d'Envarsus.
Les données des études cliniques suggèrent que la majorité des patients peut être prise en charge efficacement si les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/mL. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient pour interpréter les concentrations du produit dans le sang total. Dans la pratique clinique, les concentrations résiduelles dans le sang total sont généralement comprises entre 5 et 20 ng/mL chez les patients transplantés rénaux au début de la période post-transplantation et entre 5 et 15 ng/mL pendant le traitement d'entretien ultérieur.

Populations particulières :

Anomalies de la fonction hépatique :
Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant des anomalies sévères de la fonction hépatique afin de maintenir les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus dans les limites recommandées.

Anomalies de la fonction rénale :
La pharmacocinétique du tacrolimus étant indépendante de la fonction rénale (cf Pharmacocinétique), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, une surveillance attentive de la fonction rénale est toutefois recommandée (notamment par des dosages en série de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

Ethnie :
En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent exiger une dose supérieure de tacrolimus pour obtenir des concentrations résiduelles similaires. Dans des études cliniques, des patients sont passés de Prograf en deux prises par jour à Envarsus selon un rapport de dose de 1:0,85 (mg:mg).

Sexe :
Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les femmes et les hommes nécessitent des doses différentes pour obtenir des concentrations résiduelles similaires.

Patients âgés (> 65 ans) :
Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la dose chez les patients âgés.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Envarsus chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Envarsus est une formulation orale de tacrolimus en une prise par jour. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne d'Envarsus une fois par jour. Les patients doivent être avertis de ne pas avaler le dessicant. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide (de préférence de l'eau) immédiatement après leur retrait de la plaquette thermoformée. Envarsus doit être pris à jeun pour permettre une absorption maximale (cf Pharmacocinétique).
Envarsus et les autres médicaments contenant du tacrolimus (à libération immédiate ou prolongée) ne sont **pas** interchangeables sans modification de la dose.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listés en Composition.
- Hypersensibilité à d'autres macrolides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou non supervisée de formulations de tacrolimus à libération immédiate ou prolongée ont été observées avec le tacrolimus. Ces erreurs ont provoqué des effets indésirables graves, parmi lesquels le rejet du greffon, ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence d'une exposition insuffisante ou excessive au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation de tacrolimus en respectant le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Pour le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes, aucune étude clinique n'est encore disponible concernant la formulation à libération prolongée d'Envarsus.
Pour la prévention du rejet de greffe chez les adultes ayant reçu une allogreffe de cœur, poumon, pancréas ou d'intestin, aucune donnée clinique n'est actuellement disponible sur Envarsus.
Au cours de la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), tests des fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du protocole immunosuppresseur doivent être envisagés.
Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (cf Interactions), particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le télaprévir, le bocéprévir, le ritonavir, le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télithromycine ou la clarithromycine) ou inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine ou la rifabutine), sont associées au tacrolimus, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la dose de tacrolimus pour maintenir une exposition au tacrolimus similaire.
Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis *(Hypericum perforatum)* doivent être évitées lors de la prise d'Envarsus en raison du risque d'interactions provoquant une diminution des concentrations sanguines des deux substances et de l'efficacité thérapeutique du tacrolimus (cf Interactions).
L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration du tacrolimus aux patients ayant

préalablement reçu de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants (épargneurs de potassium) doivent être évités (cf Interactions).

Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (cf Interactions).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et rendre la vaccination moins efficace lors du traitement par du tacrolimus. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Affections gastro-intestinales :

Une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez des patients traités par tacrolimus. Une perforation gastro-intestinale est un événement significatif sur le plan médical, qui peut entraîner une affection grave ou menaçant le pronostic vital. Des traitements appropriés devront être envisagés immédiatement après la survenue de signes ou symptômes suspects.

Les concentrations sanguines de tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant des épisodes de diarrhée, une surveillance accrue des concentrations de tacrolimus est recommandée en cas d'épisodes diarrhéiques.

Affections cardiaques :

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été rarement observées chez des patients traités par tacrolimus. La plupart des cas étaient réversibles et se sont manifestés en présence de concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les concentrations maximales recommandées. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont : une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, une hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque recevant une immunosuppression importante doivent être surveillés au moyen de méthodes telles que : l'échocardiographie ou l'ECG avant et après la transplantation (par exemple 1er examen à 3 mois, puis à 9 - 12 mois). En cas d'apparition d'anomalies, une réduction de la dose d'Envarsus ou la substitution d'Envarsus par un autre immunosuppresseur doit être envisagée. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT, mais, à ce jour, il n'a pas été mis en évidence qu'il favorise la survenue des torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté.

Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes :

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (cf Effets indésirables). Une association d'immunosuppresseurs, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple basiliximab et daclizumab), accroît le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Une augmentation du risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs a été rapportée chez des patients séronégatifs à l'antigène de la capside virale (ACV) de l'EBV. Chez ces patients, une sérologie ACV-EBV doit être effectuée avant d'instaurer le traitement par Envarsus. Pendant le traitement, une surveillance étroite par PCR-EBV est recommandée. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

Comme pour d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (cf Effets indésirables).

Comme pour d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition à la lumière solaire et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'application d'un écran solaire à fort indice de protection. Les patients traités avec des immunosuppresseurs, dont Envarsus, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). Parmi ces infections figurent la néphropathie à virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC. Ces infections, souvent liées à une charge immunosuppressive totale élevée, peuvent entraîner des maladies graves ou fatales et doivent être prises en compte par les médecins dans les diagnostics différentiels chez les patients immunodéprimés présentant une fonction rénale altérée ou des symptômes neurologiques.

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Un examen radiologique (par exemple IRM) doit être effectué chez les patients prenant du tacrolimus et présentant des symptômes indiquant un SEPR, tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles visuels. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus systémique. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures appropriées aient été prises.

Érythroblastopénie acquise :

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA, tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants associés à une EA.

Populations particulières :

L'expérience est limitée chez les patients de type non caucasien et les patients présentant un risque immunologique élevé (par exemple nouvelle transplantation, signes d'anticorps réactifs sur panel, PRA).

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une anomalie sévère de la fonction hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipients :

Envarsus contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Populations pédiatrique :

Envarsus n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de données limitées sur la sécurité et/ou l'efficacité.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé.

L'utilisation concomitante de substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines.

Lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 ou les concentrations sanguines de tacrolimus, il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que la fonction rénale et les autres effets indésirables, et d'interrompre la prise ou d'adapter la dose de tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus.

Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole ; un antibiotique macrolide l'érythromycine ; les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), ou les inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple télaprévir, bocéprévir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la dose de tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances.

Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines est principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène et (triacétyl) oléandomycine.

Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine de tacrolimus et il doit donc être évité.

Le lansoprazole et la ciclosporine pourraient potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le cytochrome CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations de tacrolimus dans le sang total.

Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus :

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. D'éventuelles interactions avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemples AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent des agents procinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium-aluminium.

Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.

Des interactions ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne et le millepertuis *(Hypericum perforatum)*, ce qui peut nécessiter une augmentation des doses de tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été observées avec le phénobarbital. Il a été montré que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.

L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le cadre du traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus.

La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments :

Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour être métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.

La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec du tacrolimus.

Des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent en outre se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont préalablement reçu de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, une prudence particulière est recommandée lors du choix de méthodes contraceptives.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données cliniques suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.

Les données chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et de l'antipyrine.

Autres interactions provoquant des effets nocifs sur le plan clinique :

L'administration concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets, par exemple aminoglycosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir.

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B et d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et rendre la vaccination moins efficace lors du traitement par du tacrolimus. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées provenant de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables affectant le déroulement et l'issue de la grossesse en cas de traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Toutefois, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter de potentiels effets indésirables du tacrolimus (effets sur les reins en particulier). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) (fréquence de 53,7 %, 66 naissances sur 123 ; toutefois, les données ont indiqué que la majorité des nouveau-nés présentait un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel), ainsi que d'hyperkaliémie chez le nouveau-né (fréquence de 7,2 %, 8 nouveau-nés sur 111) qui se normalise toutefois spontanément.

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Envarsus.

FERTILITÉ :

Il a été observé un effet nocif du tacrolimus sur la fertilité des rats mâles sous forme d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Envarsus peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si Envarsus est administré en association avec de l'alcool.

Aucune étude sur les effets du tacrolimus (Envarsus) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémies, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

Liste des effets indésirables :

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Description d'effets indésirables particuliers :

Infections et infestations :

Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent souvent un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques et à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.

Des cas de néphropathie associée au virus BK ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités avec des immunosuppresseurs, dont le tacrolimus.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes) :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes ou malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections du système immunitaire :

Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence des effets indésirables	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose
Peu fréquent	Coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement
Rare	Purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie
Fréquence indéterminée	Érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections endocriniennes	
Rare	Hirsutisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diabète sucré, hyperglycémies, hyperkaliémie
Fréquent	Anorexie, acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie
Peu fréquent	Déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnies
Fréquent	Confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars
Peu fréquent	Troubles psychotiques
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, tremblements
Fréquent	Troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture
Peu fréquent	Encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie
Rare	Hypertonie
Très rare	Myasthénie

Affections oculaires	
Fréquent	Troubles oculaires, vision trouble, photophobie
Peu fréquent	Cataracte
Rare	Cécité
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Peu fréquent	Hypoacousie
Rare	Surdité neurosensorielle
Très rare	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent	Coronaropathies ischémiques, tachycardie
Peu fréquent	Insuffisances cardiaques, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, anomalies à l'ECG, hypertrophie ventriculaire, palpitations, anomalies de la fréquence cardiaque et du pouls
Rare	Épanchement péricardique
Très rare	Anomalie à l'échocardiogramme
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, troubles vasculaires périphériques
Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales
Peu fréquent	Insuffisances respiratoires, affections des voies respiratoires, asthme
Rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcération et perforation gastro-intestinales, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, ballonnements et météorisme, selles molles
Peu fréquent	Pancréatite aiguë et chronique, péritonite, hyperamylasémie, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique
Rare	Pseudokyste pancréatique, subiléus
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Fréquent	Troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère
Rare	Maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique
Très rare	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et connectivites	
Fréquent	Rash, prurit, alopécie, acné, hypersudation
Peu fréquent	Dermatite, photosensibilité
Rare	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, dorsalgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres
Peu fréquent	Troubles articulaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Anomalie de la fonction rénale
Fréquent	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires, oligurie, symptômes vésicaux et urétraux
Peu fréquent	Syndrome hémolytique et urémique, anurie
Très rare	Néphropathie, cystite hémorragique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysménorrhées et saignements utérins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids, syndrome grippal, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance à la chaleur et au froid
Rare	Chute, ulcère, oppression thoracique, diminution de la mobilité, soif
Très rare	Augmentation du tissu adipeux
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Dysfonction primaire du greffon

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou non supervisée de formulations à libération immédiate ou prolongée de tacrolimus, ont été observées. Un certain nombre de cas de rejet du greffon associés ont été rapportés.

Dans des études cliniques chez des patients transplantés rénaux recevant Envarsus, les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez au moins 2 % des patients) étaient : tremblements, diabète sucré, hypercréatininémie, infections des voies urinaires, hypertension, infection par le virus BK, anomalies de la fonction rénale, diarrhée, toxicité causée par diverses substances et néphropathie toxique ; tous ces effets sont connus pour survenir dans cette population de patients sous traitement immunosuppresseur. Dans l'ensemble, aucune différence significative n'a été observée dans le profil des événements indésirables vraisemblablement causés par le médicament à l'étude entre Envarsus en une prise par jour et les gélules à libération immédiate de tacrolimus (Prograf).

Dans les études cliniques chez des patients transplantés hépatiques recevant Envarsus, les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez au moins 2 % des patients) étaient : tremblements, céphalées, fatigue, hyperkaliémie, hypertension, insuffisance rénale, hypercréatininémie, vertiges, hépatite C, spasmes musculaires, teigne, leucopénie, sinusite et IVRS ; tous ces effets sont connus pour survenir dans cette population de patients sous traitement immunosuppresseur. Comme chez les patients transplantés rénaux, aucune différence significative n'a été observée dans le profil des effets indésirables suspectés liés au médicament entre Envarsus en une prise par jour et les gélules à libération immédiate de tacrolimus (Prograf).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation de mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés avec le tacrolimus. Les symptômes comprenaient tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie et hyperurémie, hyperazotémie, hypercréatininémie et élévation des alanine-aminotransférases.

Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et mettre en place un traitement symptomatique. Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez certains des patients présentant des concentrations plasmatiques très élevées, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon activé) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

Il convient toutefois de noter qu'aucune expérience de surdosage n'a été réalisée avec Envarsus.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine (code ATC : L04AD02).

Mécanisme d'action :

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante de la voie de transduction du signal des lymphocytes T qui empêche la transcription d'une partie des gènes des cytokines.

Effets pharmacodynamiques :

Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée dans des expériences *in vitro* et *in vivo*.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont les principaux responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron-γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Efficacité et sécurité cliniques :

Résultats des essais cliniques réalisés avec Envarsus, tacrolimus en une prise par jour :

Transplantation rénale :

L'efficacité et la tolérance d'Envarsus et de Prograf, tous deux en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes, et avec un antagoniste du récepteur IL-2 selon la norme de soins, ont été comparées dans une étude randomisée, en double aveugle et double placebo menée chez 543 patients transplantés rénaux *de novo*.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un épisode de rejet cliniquement suspecté et traité au cours des 360 jours de l'étude était de 13,8 % pour le groupe Envarsus (N = 268), et 15,6 % pour le groupe Prograf (N = 275). Le taux de rejet aigu confirmé par biopsie et déterminé par un laboratoire central au cours des 360 jours de l'étude était de 13,1 % dans le groupe Envarsus (N = 268), et 13,5 % dans le groupe Prograf (N = 275). Le taux d'échec de l'efficacité mesuré d'après le critère composite comprenant les décès, perte du greffon, rejet aigu confirmé par biopsie déterminé par un laboratoire central et les perdus de vue était de 18,3 % dans le groupe Envarsus, et de 19,6 % dans le groupe Prograf. La différence entre les traitements (Envarsus-Prograf) était de − 1,35 % (intervalle de confiance à 95 % [− 7,94 % à 5,27 %]). Des événements indésirables fatals sont survenus en cours de traitement chez 1,8 % des patients traités par Envarsus et 2,5 % des patients traités par Prograf.

L'efficacité et la tolérance d'Envarsus et de Prograf, tous deux en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) ou le mycophénolate de sodium (MPS) et des corticoïdes, ont été comparées chez 324 patients transplantés rénaux stables. Le taux de rejet aigu confirmé par biopsie déterminé localement au cours des 360 jours de l'étude s'est élevé à 1,2 % dans le groupe Envarsus (N = 162) après la substitution de Prograf selon un rapport de dose de 1:0,7 mg:mg et à 1,2 % dans le groupe continuant de recevoir Prograf (N = 162). Le taux d'échec de l'efficacité mesuré d'après le critère composite comprenant les décès, perte du greffon, rejet aigu confirmé par biopsie déterminé localement et les perdus de vue était de 2,5 % dans les 2 groupes Envarsus et Prograf. La différence entre les traitements (Envarsus-Prograf) était de 0 % (intervalle de confiance à 95 % [− 4,21 %, 4,21 %]). Le taux d'échec au traitement selon le même critère d'évaluation composite avec un rejet aigu confirmé par biopsie déterminé par un laboratoire central était de 1,9 % dans le groupe Envarsus et de 3,7 % dans le groupe Prograf (intervalle de confiance à 95 % [− 6,51 %, 2,31 %]). Des événements indésirables fatals sont survenus en cours de traitement chez 1,2 % des patients traités par Envarsus et 0,6 % des patients traités par Prograf.

Transplantation hépatique :

La pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance d'Envarsus et du tacrolimus en gélules à libération immédiate (Prograf), tous deux en association avec des corticoïdes, ont été comparées chez 117 patients transplantés hépatiques, dont 88 ont reçu un traitement par Envarsus. Dans l'étude sur les transplantations hépatiques *de novo*, 29 sujets ont été traités par Envarsus. Le taux de rejet aigu confirmé par biopsie au cours des 360 jours de l'étude n'était pas significativement différent entre le groupe Envarsus et le groupe tacrolimus à libération immédiate. L'incidence globale d'événements indésirables fatals survenant en cours de traitement dans la population combinée de patients transplantés hépatiques *de novo* et stables n'était pas significativement différente entre le groupe Envarsus et le groupe tacrolimus à libération immédiate.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité orale d'Envarsus diminuait lorsque le produit était administré après un repas ; l'étendue de l'absorption diminuait de 55 % et la concentration plasmatique maximale de 22 % lorsque le traitement était pris directement après un repas riche en graisses. Par conséquent, Envarsus doit généralement être pris à jeun pour obtenir une absorption maximale.

Chez l'homme, il a été montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal. Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé. Envarsus est une forme à libération prolongée de tacrolimus permettant un profil d'absorption oral prolongé, avec une concentration sanguine maximale (Cmax) atteinte en moyenne en environ 6 heures (tmax) à l'état d'équilibre.

L'absorption est variable et la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes). La biodisponibilité orale est environ 40 % supérieure pour Envarsus à la même dose de tacrolimus en libération immédiate (Prograf) chez les patients transplantés rénaux.

Une Cmoy plus élevée (environ 50 %), une réduction de la variation entre les concentrations maximale et minimale (Cmax/Cmin) et un Tmax plus long ont été observés avec Envarsus lorsqu'il est comparé aux deux formulations de tacrolimus à libération immédiate (Prograf) et en une prise par jour (Advagraf). La variation des valeurs moyennes de la Cmax ainsi que les fluctuations de la concentration plasmatique basale et à l'équilibre étaient significativement moindres lors de la prise de comprimés d'Envarsus.

Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations résiduelles dans le sang total à l'état d'équilibre pour Envarsus. La surveillance des concentrations résiduelles dans le sang total permet donc d'obtenir une bonne estimation de l'exposition systémique.

Les résultats des tests *in vitro* indiquent qu'il n'existe pas de risque *in vivo* de libération massive liée à la prise d'alcool.

Distribution :

Chez l'homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.

Dans la circulation systémique, le tacrolimus se lie fortement aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à l'α-1-glycoprotéine acide.

Le tacrolimus se distribue largement dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 l (sujets sains). La valeur correspondante dérivée des concentrations dans le sang total était de 47,6 l en moyenne.

Biotransformation :

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie, principalement par le cytochrome P450-3A4. Le tacrolimus subit également un métabolisme important dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés, mais un seul a fait preuve *in vitro* d'une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus. Les autres métabolites ne présentent qu'une activité immunosuppressive faible ou nulle.

Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

Élimination :

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne de 2,25 l/h a été estimée à partir des concentrations dans le sang total. Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h ont respectivement été observées. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observée après transplantation.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez les sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 30 heures.

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}C, la majorité de la radioactivité a été éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité a été éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus a été retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé, principalement par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus. Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et se limitait aux doses maternotoxiques de l'animal. Chez le rat femelle, la fonction reproductrice, y compris la parturition, a été altérée aux doses toxiques et il a été observé une diminution du poids à la naissance, de la viabilité et de la croissance de la descendance.

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus à travers une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le produit dans le suremballage en aluminium d'origine pour le protéger de la lumière.

Après ouverture du suremballage en aluminium : 45 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/14/935/001 ; CIP 3400930001196 (2014, RCP rév 11.04.17) 30 cp LP à 0,75 mg.
EU /1/14/935/004 ; CIP 3400930001226 (2014, RCP rév 11.04.17) 30 cp LP à 1 mg.
EU /1/14/935/007 ; CIP 3400930001264 (2014, RCP rév 11.04.17) 30 cp LP à 4 mg.
Prix : 56,96 € (cp LP à 0,75 mg).
74,79 € (cp LP à 1 mg).
286,36 € (cp LP à 4 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Chiesi Farmaceutici S.p.A., via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italie.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

EPCLUSA®

sofosbuvir, velpatasvir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg/100 mg (en forme de losange, de couleur rose, de dimensions 20 mm x 10 mm, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7916 ») : Flacon de 28, avec un système de fermeture de sécurité pour enfants, boîte unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Sofosbuvir .... 400 mg
Velpatasvir .... 100 mg
Excipients : Noyau : copovidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Enrobage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge.

DC INDICATIONS

Epclusa est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Epclusa doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.
Posologie :
La dose recommandée d'Epclusa est d'un comprimé par voie orale une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique).

Tableau 1 : Traitement recommandé et durée pour tous les génotypes du VHC

Population de patients[a]	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines. L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (cf Pharmacodynamie).
Patients avec une cirrhose décompensée	Epclusa + ribavirine pendant 12 semaines.

a) Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récidive du VHC en situation de post-transplantation hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.
La posologie suivante est recommandée lorsque la ribavirine est administrée en deux doses quotidiennes, avec de la nourriture :

Tableau 2 : Recommandations de posologie pour la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec Epclusa à des patients avec une cirrhose décompensée

Patient	Dose de ribavirine
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ⩾ 75 kg.
Cirrhose avec un score de CPT C avant transplantation Score de CPT B ou C post-transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ⩾ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Si la ribavirine est utilisée chez des patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (avant transplantation ou post-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ⩾ 75 kg).
Pour les modifications des doses de ribavirine, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.
Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'Epclusa, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 3 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose d'Epclusa (cf Pharmacodynamie).
Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'Epclusa et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante d'Epclusa comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'Epclusa.
Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A :
Un traitement par Epclusa + ribavirine pendant 24 semaines peut être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Personnes âgées :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m^2) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de CPT A, B ou C) (cf Pharmacocinétique). La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa ont été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B, mais pas chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration :
Voie orale.
Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique). En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp et des CYP :
Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) (rifampicine, rifabutine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne). La co-administration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, et pourrait entraîner une perte de l'efficacité d'Epclusa (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Epclusa ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.
Bradycardie sévère et troubles de la conduction :
Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD), lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants. Le mécanisme n'est pas établi.
L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association avec des AAD. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Epclusa qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.
Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Epclusa. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.
Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Epclusa.
Tous les patients traités par Epclusa et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.
Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A :
Il n'existe pas de données cliniques soutenant l'efficacité du sofosbuvir/velpatasvir pour le traitement des patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A. Cependant, sur la base des variants associés à une résistance à la NS5A (VAR) généralement observés chez les patients en échec d'un traitement contenant un autre inhibiteur de la NS5A, la pharmacologie *in vitro* de velpatasvir, et les résultats du traitement par sofosbuvir/velpatasvir chez les patients naïfs d'inhibiteurs de la NS5A avec des VAR NS5A présents à l'inclusion dans les études ASTRAL, le traitement par Epclusa + RBV pendant 24 semaines peut être envisagé chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A et qui sont considérés comme à haut risque de progression clinique de la maladie et n'ayant pas d'autres options de traitement.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de la dose d'Epclusa n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) ou présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Epclusa en association avec la ribavirine, veuillez consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (cf Pharmacocinétique).
Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP :
Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des inducteurs modérés des CYP (comme l'oxcarbazépine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (cf Interactions).
Utilisation avec certains traitements anti-VIH :
Il a été montré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Epclusa en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Epclusa avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Epclusa avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.
Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B) :
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.
Cirrhose avec un score de CPT C :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Patients ayant eu une transplantation hépatique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Epclusa dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients ayant eu une transplantation hépatique n'ont pas été évaluées. Le traitement par Epclusa conformément à la posologie recommandée (cf Posologie/Mode d'administration) doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

DC INTERACTIONS

Epclusa contenant du sofosbuvir et du velpatasvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces substances actives utilisées individuellement peuvent se produire avec Epclusa.
Effet potentiel d'Epclusa sur d'autres médicaments :
Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration d'Epclusa avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Voir le Tableau 3 pour des exemples d'interactions avec des substrats sensibles de la P-gp (digoxine), la BCRP (rosuvastatine) et l'OATP (pravastatine).
Effet potentiel d'autres médicaments sur Epclusa :
Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. Le velpatasvir est également un substrat du transporteur de médicaments OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé. Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique du sofosbuvir/velpatasvir. L'utilisation de ce type de médicaments avec Epclusa est contre-indiquée (cf Contre-indications). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP (comme l'oxcarbazépine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer la concentration plasmatique du sofosbuvir ou du velpatasvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration de ce type de médicaments avec Epclusa n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir ou du velpatasvir. Les médicaments qui inhibent l'OATP, le CYP2B6, le CYP2C8 ou le CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique du velpatasvir. Aucun effet cliniquement significatif avec Epclusa n'est attendu avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou les inhibiteurs du CYP450 ; Epclusa peut être co-administré avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP et les inhibiteurs des CYP.
Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K :
Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Epclusa, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (RIN).
Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments :
Le Tableau 3 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'interaction prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association sofosbuvir/velpatasvir soit avec le velpatasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association sofosbuvir/velpatasvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 3 : Interactions entre Epclusa et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques/Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %)[a)(b)]
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ	
La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du velpatasvir.	
Antiacides	
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium (Augmentation du pH gastrique)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Epclusa.	
Antagonistes des récepteurs H_2	
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique)[c] Famotidine administrée en même temps qu'Epclusa[d] Cimétidine[e] Nizatidine[e] Ranitidine[e] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,80 (0,70, 0,91) ASC ↓ 0,81 (0,71, 0,91)
Famotidine (40 mg dose unique)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique)[c] Famotidine administrée 12 heures avant Epclusa[d] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,77 (0,68, 0,87) ASC ↓ 0,80 (0,73, 0,88) Velpatasvir : C_{max} ↔ ASC ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Les antagonistes des récepteurs H_2 peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Epclusa, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.	
Inhibiteurs de la pompe à protons	
Oméprazole (20 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique à jeun)[c] Oméprazole administré en même temps qu'Epclusa[d] Lansoprazole[e] Rabéprazole[e] Pantoprazole[e] Ésoméprazole[e] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,66 (0,55, 0,78) ASC ↓ 0,71 (0,60, 0,83) Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,63 (0,50, 0,78) ASC ↓ 0,64 (0,52, 0,79)

Médicament	Effets
Oméprazole (20 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg dose unique après le repas)[c] Oméprazole administré 4 heures après Epclusa[d] (Augmentation du pH gastrique)	Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,79 (0,68, 0,92) ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,67 (0,58, 0,78) ASC ↓ 0,74 (0,63, 0,86)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si la co-administration est considérée comme étant nécessaire, Epclusa doit être administré avec de la nourriture et pris 4 heures avant l'inhibiteur de la pompe à protons à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole.	
ANTIARYTHMIQUES	
Amiodarone	Interaction non étudiée. Effet sur les concentrations d'amiodarone, de velpatasvir et de sofosbuvir inconnu.
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec Epclusa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).	
Digoxine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir
Digoxine (0,25 mg dose unique)[f]/ velpatasvir (100 mg dose unique) (Inhibition de la P-gp)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir *Observé :* Digoxine : C_{max} ↑ 1,9 (1,7, 2,1) ASC ↑ 1,3 (1,1, 1,6)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : La co-administration d'Epclusa avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est recommandé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Epclusa.	
ANTICOAGULANTS	
Dabigatran étexilate (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est co-administré avec Epclusa. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.	
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du RIN avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Epclusa.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Epclusa est contre-indiqué avec la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp et des CYP (cf Contre-indications).	
Oxcarbazépine (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : La co-administration d'Epclusa avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
ANTIFONGIQUES	
Kétoconazole	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir
Kétoconazole (200 mg 2 fois/jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique)[d] (Inhibition de la P-gp et des CYP) Itraconazole[e] Voriconazole[e] Posaconazole[e] Isavuconazole[e]	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. *Prévisible :* ↔ Kétoconazole *Observé :* Velpatasvir : C_{max} ↑ 1,3 (1,0, 1,6) ASC ↑ 1,7 (1,4, 2,2)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du kétoconazole n'est nécessaire.	

Médicament	Effets
ANTI-MYCOBACTÉRIENS	
Rifampicine (600 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[d] (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. *Prévisible :* ↔ Rifampicine *Observé :* Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,23 (0,19, 0,29) ASC ↓ 0,28 (0,24, 0,32)
Rifampicine (600 mg 1 fois/jour)/ velpatasvir (100 mg dose unique) (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié. *Prévisible :* ↔ Rifampicine *Observé :* Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,29 (0,23, 0,37) ASC ↓ 0,18 (0,15, 0,22)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Epclusa est contre-indiqué avec la rifampicine, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (cf Contre-indications).	
Rifabutine Rifapentine (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Epclusa est contre-indiqué avec la rifabutine, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (cf Contre-indications). La co-administration d'Epclusa avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir et du velpatasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Epclusa. La co-administration n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	
Fumarate de ténofovir disoproxil	
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Il a été démontré qu'Epclusa augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C_{max}) a été d'environ 40 à 80 % en cas de co-administration d'Epclusa avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine comme composants de divers traitements anti-VIH. Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Epclusa, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/300 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Éfavirenz : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↑ 1,2 (1,1, 1,7) ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,53 (0,43, 0,64) ASC ↓ 0,47 (0,39, 0,57) C_{min} ↓ 0,43 (0,36, 0,52)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : La co-administration d'Epclusa avec l'éfavirenz/l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil devrait diminuer la concentration du velpatasvir. La co-administration d'Epclusa avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Emtricitabine/**rilpivirine**/fumarate de ténofovir disoproxil (200/25/300 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Rilpivirine : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH	
Atazanavir boosté par le ritonavir (300/100 mg 1 fois/jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg 1 fois/jour)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Atazanavir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↑ 1,4 (1,2, 1,6) Ritonavir : C_{max} ↔ C_{min} ↑ 1,3 (1,5, 1,4) Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↑ 1,6 (1,4, 1,7) ASC ↑ 2,4 (2,2, 2,6) C_{min} ↑ 4,0 (3,6, 4,5)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, d'atazanavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	

Médicament	Effets
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/ 100 mg 1 fois/jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg 1 fois/jour)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Darunavir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Ritonavir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,62 (0,54, 0,71) ASC ↓ 0,72 (0,66, 0,80) Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,76 (0,65, 0,89) ASC ↔ C_{min} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du darunavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
Lopinavir boosté par le ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg 1 fois/jour) + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Lopinavir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Ritonavir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,59 (0,49, 0,71) ASC ↓ 0,7 (0,6, 0,8) Velpatasvir : C_{max} ↓ 0,70 (0,59, 0,83) ASC ↔ C_{min} ↑ 1,6 (1,4, 1,9)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du lopinavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE	
Raltégravir (400 mg 2 fois/jour)[g] + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Raltégravir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↓ 0,79 (0,42, 1,5) Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Elvitégravir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Cobicistat : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↑ 2,0 (1,7, 2,5) Ténofovir alafénamide : C_{max} ↔ ASC ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↑ 1,4 (1,2, 1,5) Velpatasvir : C_{max} ↑ 1,3 (1,2, 1,5) ASC ↑ 1,5 (1,4, 1,7) C_{min} ↑ 1,6 (1,4, 1,8)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150/150/200 mg/300 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)[c][d]	Elvitégravir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Cobicistat : C_{max} ↔ ASC ↑ 1,2 (1,2, 1,3) C_{min} ↑ 1,7 (1,5, 1,9) Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↑ 1,4 (1,2, 1,5)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni d'elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.	
Dolutégravir (50 mg 1 fois/jour)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg 1 fois/jour)	Dolutégravir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↔ Velpatasvir : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du dolutégravir n'est nécessaire.	

Médicament	Effets
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE	
Millepertuis (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Epclusa est contre-indiqué avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp et des CYP (cf Contre-indications).	
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE	
Rosuvastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir
Rosuvastatine (10 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg 1 fois/jour)[d] (Inhibition de l'OATP1B et du BCRP)	*Observé :* Rosuvastatine : C_{max} ↑ 2,6 (2,3, 2,9) ASC ↑ 2,7 (2,5, 2,9) Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : La co-administration d'Epclusa avec la rosuvastatine augmente la concentration de la rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. La rosuvastatine, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 10 mg, peut être administrée avec Epclusa.	
Pravastatine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. *Prévisible :* ↔ Sofosbuvir
Pravastatine (40 mg dose unique)/ velpatasvir (100 mg 1 fois/jour)[d] (Inhibition de l'OATP1B)	*Observé :* Pravastatine : C_{max} ↑ 1,3 (1,1, 1,5) ASC ↑ 1,4 (1,2, 1,5) Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la pravastatine n'est nécessaire.	
Autres statines	*Prévisible :* ↑ Statines
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Epclusa, les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés et une réduction de la dose des statines doit être envisagée si nécessaire.	
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES	
Méthadone (Traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/ sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[d]	R-méthadone : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ S-méthadone : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↔ ASC ↑ 1,3 (1,0, 1,7)
Méthadone	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la méthadone n'est nécessaire.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine (600 mg dose unique)/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[f]	Ciclosporine : C_{max} ↔ ASC ↔ Sofosbuvir : C_{max} ↑ 2,5 (1,9, 3,5) ASC ↑ 4,5 (3,3, 6,3)
Ciclosporine (600 mg dose unique)[f]/ velpatasvir (100 mg dose unique)[d]	Ciclosporine : C_{max} ↔ ASC ↓ 0,88 (0,78, 1,0) Velpatasvir : C_{max} ↑ 1,6 (1,2, 2,0) ASC ↑ 2,0 (1,5, 2,7)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni de la ciclosporine n'est nécessaire.	
Tacrolimus (5 mg dose unique)[f]/ sofosbuvir (400 mg dose unique)[d]	Tacrolimus : C_{max} ↓ 0,73 (0,59, 0,90) ASC ↑ 1,1 (0,84, 1,4) Sofosbuvir : C_{max} ↓ 0,97 (0,65, 1,4) ASC ↑ 1,1 (0,81, 1,6)
Tacrolimus	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié. *Prévisible :* ↔ Velpatasvir
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose d'Epclusa ni du tacrolimus n'est nécessaire.	

CONTRACEPTIFS ORAUX	
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[(d)]	Norelgestromine : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Norgestrel : C_{max} ↔ ASC ↑ 1,2 (0,98, 1,5) C_{min} ↑ 1,2 (1,0, 1,5) Éthinylestradiol : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔
Norgestimate/ éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ éthinylestradiol 0,025 mg)/ velpatasvir (100 mg 1 fois/jour)[(d)]	Norelgestromine : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Norgestrel : C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ Éthinylestradiol : C_{max} ↑ 1,4 (1,2, 1,7) ASC ↔ C_{min} ↓ 0,83 (0,65, 1,1)
Recommandation concernant la co-administration avec Epclusa : Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.	

a) Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.

b) Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c) Administré sous la forme d'Epclusa.

d) Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.

e) Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.

f) Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

g) Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du sofosbuvir, velpatasvir ou Epclusa chez la femme enceinte.

- *Sofosbuvir :*
  Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
  Il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée (cf Sécurité préclinique).
- *Velpatasvir :*
  Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un lien possible avec une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, l'utilisation d'Epclusa n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement :

On ne sait pas si le sofosbuvir, ses métabolites ou le velpatasvir sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de velpatasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Epclusa ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité :

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Epclusa sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du sofosbuvir ou du velpatasvir sur la fertilité.

Si la ribavirine est co-administrée avec Epclusa, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des recommandations détaillées concernant la grossesse, la contraception et l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Epclusa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

L'évaluation de la sécurité d'emploi d'Epclusa est basée sur l'ensemble des données cliniques issues des essais de phase 3 chez des patients atteints d'une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 (avec ou sans cirrhose compensée), comprenant 1 035 patients qui ont reçu Epclusa pendant 12 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0,2 % et la proportion de patients qui ont présenté des événements indésirables sévères était de 3,2 % pour les patients traités par Epclusa pendant 12 semaines. Dans les études cliniques, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Epclusa pendant 12 semaines (incidence ⩾ 10 %) ont été les maux de tête, la fatigue et la nausée. Ces événements indésirables ainsi que d'autres événements ont été rapportés avec une fréquence similaire chez les patients traités par placebo par rapport aux patients traités par Epclusa.

Patients avec une cirrhose décompensée :

Le profil de sécurité d'emploi d'Epclusa a été évalué au cours d'un essai ouvert dans lequel les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B ont reçu Epclusa pendant 12 semaines (n = 90), Epclusa + RBV pendant 12 semaines (n = 87) ou Epclusa pendant 24 semaines (n = 90). Les événements indésirables observés étaient en cohérence avec les séquelles cliniques attendues d'une maladie hépatique décompensée ou avec le profil de toxicité connu de la ribavirine pour les patients traités par Epclusa en association avec de la ribavirine.

Parmi les 87 patients qui ont été traités avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines, des diminutions du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dL et 8,5 g/dL pendant le traitement sont survenues chez 23 % et 7 % des patients, respectivement. La ribavirine a été arrêtée chez 15 % des patients traités avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines en raison d'événements indésirables.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Arythmies cardiaques :

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les plus fortes doses documentées de sofosbuvir et de velpatasvir étaient, respectivement, une dose unique de 1 200 mg et une dose unique de 500 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les événements indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets de doses/expositions supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Epclusa. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Epclusa consiste en des mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le velpatasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, code ATC : J05AX69.

Mécanisme d'action :

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être intégré dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN polymérases et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Le velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. Les études *in vitro* de sélection de résistance et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du velpatasvir consiste à cibler la NS5A.

Activité antivirale :

Les valeurs de concentration efficace 50 (CE_{50}) du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B et de NS5A provenant des souches de laboratoire sont présentées en détail dans le Tableau 4. Les valeurs CE_{50} du sofosbuvir et du velpatasvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 4 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire

Génotype du réplicon	CE_{50} du sofosbuvir, nM[(a)]	CE_{50} du velpatasvir, nM[(a)]
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016[(c)]
2b	15[(b)]	0,002-0,006[(c)]
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	ND	0,004
5a	15[(b)]	0,021-0,054[(d)]
6a	14[(b)]	0,006-0,009
6e	ND	0,130[(d)]

ND = non disponible.

a) Valeur moyenne à partir de plusieurs expériences du même réplicon de laboratoire.

b) Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les tests.

c) Données provenant de diverses souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques NS5A portant des gènes NS5A pleine longueur qui contiennent des polymorphismes L31 ou M31.

d) Données provenant d'un réplicon chimérique porteur des acides aminés 9 à 184 de la protéine NS5A.

Tableau 5 : Activité du sofosbuvir et du velpatasvir contre les réplicons transitoires contenant de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats cliniques

Génotype du réplicon	Réplicons contenant de la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant de la NS5A provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE_{50} médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE_{50} médiane du velpatasvir, nM (plage)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	ND	ND	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)

ND = non disponible.

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 13 l'activité anti-VHC du velpatasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

L'évaluation du sofosbuvir en association avec le velpatasvir n'a montré aucun effet antagoniste pour réduire les niveaux d'ARN du VHC dans les cellules réplicons.

Résistance :

Dans les cultures cellulaires :

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de génotypes 1 à 6 a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les essais biochimiques, la capacité du triphosphate actif de sofosbuvir (GS-461203) à inhiber la polymérase NS5B recombinante à partir des génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a été réduite par rapport à sa capacité à inhiber la polymérase de type sauvage NS5B recombinante, comme indiqué par une augmentation de 8,5 à 24 fois dans la concentration inhibitrice 50 (CI_{50}).

La sélection *in vitro* des réplicons de VHC à sensibilité réduite au velpatasvir a été réalisée en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a et 6a. Des variants associés à la résistance NS5A ont été associés aux positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 et 93. Les variants associés à la résistance (VAR) sélectionnés dans 2 ou plusieurs génotypes étaient F28S, L31I/V et Y93H. La mutagenèse dirigée de VAR de NS5A connus a démontré que des substitutions conférant une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W dans le génotype 1a, A92K dans le génotype 1b, C92T et Y93H/N dans le génotype 2b, Y93H dans le génotype 3 et L31V et P32A/L/Q/R dans le génotype 6. Aucune substitution individuelle testée dans les génotypes 2a, 4a ou 5a n'a conféré une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir. Les combinaisons de ces variants ont souvent démontré des réductions plus importantes de la sensibilité au velpatasvir que les VAR seuls.

Dans les études cliniques :

Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée :

Dans une analyse poolée des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée traités par Epclusa pendant 12 semaines dans les trois études de phase 3, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Un autre patient avec une infection par un VHC de génotype 3 à l'inclusion a été réinfecté par le génotype 1a du VHC au moment de l'échec virologique et a été exclu de l'analyse virologique. Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a présenté d'échec virologique.

Parmi les 2 patients de génotype 1 en échec virologique, un patient présentait un virus avec un VAR de la NS5A Y93N et l'autre patient présentait un virus avec des VAR de la NS5A L31I/V et Y93H au moment de l'échec virologique. Les deux patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucun VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 2 patients.

Parmi les 10 patients de génotype 3 en échec virologique, la substitution Y93H a été observée chez les 10 patients en échec (6 avaient la substitution Y93H en post-traitement et 4 patients la substitution Y93H à l'inclusion et en post-traitement). Aucun VAR de l'IN de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 10 patients.

Études chez les patients avec une cirrhose décompensée :

Dans une étude de phase 3 chez des patients avec une cirrhose décompensée traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Aucun patient présentant une infection par le VHC, de génotype 2 ou 4, du groupe traité pendant 12 semaines par Epclusa + RBV n'a connu d'échec virologique.

Le patient en échec virologique avec le VHC de génotype 1 ne présentait pas de VAR de la NS5A ou de la NS5B au moment de l'échec.

Parmi les 2 patients de génotype 3 en échec virologique, un patient présentait le VAR de la NS5A Y93H au moment de l'échec. Un autre patient présentait le virus avec la substitution Y93H à l'inclusion et au moment de l'échec virologique et il a également développé de bas niveaux (< 5 %) de VAR de l'IN de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement.

Dans cette étude, 2 patients traités par Epclusa pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient la substitution S282T de la NS5B à de faibles niveaux (< 5 %) ainsi que la substitution L159F.

Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à la résistance sur la réponse au traitement :

Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée :

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée dans trois études cliniques de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3). Sur les 1 035 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir dans les trois études cliniques de phase 3, 1 023 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 7 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12), ni présenté d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus faute de pouvoir séquencer le gène NS5A. Dans l'analyse poolée des études de phase 3, le virus de 380/1 023 (37 %) patients présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion. Les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 avaient une prévalence plus élevée de VAR de la NS5A (70 %, 63 % et 52 %, respectivement) par rapport aux patients infectés par un VHC du génotype 1 (23 %), du génotype 3 (16 %) et du génotype 5 (18 %).

Les VAR observés à l'inclusion n'ont eu aucune incidence pertinente sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, comme résumé dans le Tableau 6. Les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec le VAR de la NS5A Y93H à l'inclusion avaient un taux de RVS12 plus faible comparés aux patients sans la substitution Y93H après le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines, comme résumé dans le Tableau 7. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à l'inclusion, chez 9 % des patients traités par Epclusa.

Tableau 6 : RVS12 chez les patients avec ou sans le VAR de la NS5A à l'inclusion par génotype du VHC (études ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)

	Epclusa pendant 12 semaines			
	Génotype 1	Génotype 3	Génotypes 2, 4, 5 et 6	Total
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tableau 7 : RVS12 chez les patients avec ou sans la substitution Y93H à l'inclusion, seuil de détection 1 % (ensemble de population pour l'analyse de la résistance) ASTRAL 3

	Epclusa pendant 12 semaines		
	Tous les sujets (n = 274)	**Cirrhotiques (n = 80)**	**Non cirrhotiques (n = 197)**
Global IC à 95 %	95,3 % (263/274) 92,9 % à 98,0 %	91,3 % (73/80) 82,8 % à 96,4 %	97,9 % (190/194) 92,8 % à 98,6 %
RVS avec la substitution Y93H IC à 95 %	84,0 % (21/25) 63,9 % à 95,5 %	50,0 % (2/4) 6,8 % à 93,2 %	90,5 % (19/21) 69,6 % à 98,8 %
RVS sans la substitution Y93H IC à 95 %	96,4 % (242/249) 94,3 % à 98,9 %	93,4 % (71/76) 85,3 % à 97,8 %	98,8 % (171/173) 95,9 % à 99,9 %

Le VAR de l'IN de la NS5B S282T n'a été détecté dans la séquence de la NS5B à l'inclusion chez aucun patient des études de phase 3. La RVS12 a été obtenue chez la totalité des 77 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion, y compris les substitutions N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G + V321I.

Études chez les patients avec une cirrhose décompensée (score de CPT B) :

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients avec une cirrhose décompensée dans une étude de phase 3 (ASTRAL-4). Sur les 87 patients traités par Epclusa + RBV, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 2 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu de réponse virologique soutenue RVS12, ni présenté d'échec virologique. Parmi les patients traités par Epclusa + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients présentaient un virus avec des VAR de la NS5A à l'inclusion : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, respectivement. La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, dans le groupe Epclusa + RBV pendant 12 semaines pour cette étude est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, par génotype du VHC (étude ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 semaines			
	Génotype 1	**Génotype 3**	**Génotype 2 ou 4**	**Total**
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

L'unique patient de génotype 3 qui présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à obtenir une RVS12 présentait une substitution Y93H de la NS5A à l'inclusion ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

Trois patients du groupe Epclusa + RBV 12 semaines présentaient les VAR de l'IN de la NS5B (N142T et L159F) à l'inclusion et les trois patients ont obtenu une RVS12.

Résistance croisée :

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédipasvir et au daclatasvir sont restées sensibles au velpatasvir. Le velpatasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. L'efficacité d'Epclusa n'a pas été évaluée chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité d'Epclusa a été évaluée dans trois études de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée, une étude de phase 3 chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée et une étude de phase 3 chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une co-infection VHC/VIH-1, comme résumé dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Études réalisées avec Epclusa chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Étude	**Population**	**Groupes d'étude (Nombre de patients traités)**
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (624) Placebo pendant 12 semaines (116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (134) SOF + RBV 12 semaines (132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines (277) SOF + RBV 24 semaines (275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	Epclusa pendant 12 semaines (90) Epclusa + RBV pendant 12 semaines (87) Epclusa pendant 24 semaines (90)
ASTRAL-5	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, présentant une co-infection VHC/VIH-1	Epclusa pendant 12 semaines (106)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué).

La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000 mg administrés quotidiennement en deux doses pour les patients < 75 kg et 1 200 mg pour ceux ⩾ 75 kg) et administrée en deux doses fractionnées lorsqu'elle était utilisée en association avec le sofosbuvir dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 ou en association avec Epclusa dans l'étude ASTRAL-4. Les ajustements de la dose de ribavirine ont été effectués conformément aux informations de prescription de la ribavirine. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0), avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC.

Études cliniques chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée :

Patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 - (étude 1138) ASTRAL-1 :

ASTRAL-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant 12 semaines de traitement avec Epclusa par rapport à 12 semaines sous placebo chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6. Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés dans un rapport de 5:1 entre le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et le placebo pendant 12 semaines. Les patients infectés par un VHC de génotype 5 ont été inclus dans le groupe Epclusa. La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1, 2, 4, 6 et indéterminé) et la présence ou l'absence de cirrhose.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe Epclusa et le groupe placebo. Parmi les 740 patients traités, l'âge médian était de 56 ans (bornes : 18-82) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient caucasiens, 9 % étaient noirs ; 21 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m^2 ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 étaient de 53 %, 17 %, 19 %, 5 % et 7 %, respectivement ; 69 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 74 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 19 % présentaient une cirrhose compensée ; et 32 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 10 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC. Aucun patient du groupe placebo n'a atteint la RVS12.

Tableau 10 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC

	Epclusa 12 semaines (n = 624)			
		Résultat pour les patients sans RVS12		
	RVS12	Échec virologique sous traitement	Rechute[(a)]	Autres[(b)]
Total (tous les GT) (n = 624)	99 % (618/624)	0/624	< 1 % (2/623)	1 % (4/624)
GT-1				
- GT-1a (n = 210)	98 % (206/210)	0/210	< 1 % (1/209)	1 % (3/210)
- GT-1b (n = 118)	99 % (117/118)	0/118	1 % (1/118)	0/118
- Total (n = 328)	98 % (323/328)	0/328	1 % (2/327)	1 % (3/328)
GT-2 (n = 104)	100 % (104/104)	0/104	0/104	0/104
GT-4 (n = 116)	100 % (116/116)	0/116	0/116	0/116
GT-5 (n = 35)	97 % (34/35)	0/35	0/35	3 % (1/35)
GT-6 (n = 41)	100 % (41/41)	0/41	0/41	0/41

GT = génotype.

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Patients adultes infectés par un VHC de génotype 2 - (étude 1139) ASTRAL-2 :

ASTRAL-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 12 semaines par SOF + RBV chez des patients infectés par un VHC de génotype 2. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF + RBV pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 266 patients traités, l'âge médian était de 58 ans (bornes : 23-81) ; 59 % des patients étaient de sexe masculin ; 88 % étaient caucasiens, 7 % étaient noirs ; 33 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m^2 ; 62 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 80 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 14 % présentaient une cirrhose compensée et 15 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 11 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-2.

Tableau 11 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-2 (VHC de génotype 2)

	Epclusa 12 semaines (n = 134)	**SOF + RBV 12 semaines (n = 132)**
RVS12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/134	0/132
Rechute[(a)]	0/133	5 % (6/132)
Autres[(b)]	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative (p = 0,018) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 12 semaines (différence de traitement + 5,2 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 0,2 % à + 10,3 %).

Patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 - (étude 1140) ASTRAL-3 :

ASTRAL-3 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 semaines par Epclusa par rapport à un traitement de 24 semaines par SOF + RBV chez des patients infectés par un VHC de génotype 3. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines et un traitement avec SOF + RBV pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Sur les 552 patients traités, l'âge médian était de 52 ans (bornes : 19-76) ; 62 % des patients étaient de sexe masculin ; 89 % étaient caucasiens, 9 % étaient asiatiques ; 1 % étaient noirs ; 20 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m^2 ; 61 % avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 70 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 30 % présentaient une cirrhose compensée et 26 % étaient des patients préalablement traités.

Le Tableau 12 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-3.

Tableau 12 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)

	Epclusa 12 semaines (n = 277)	**SOF + RBV 24 semaines (n = 275)**
RVS12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Résultat pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/277	< 1 % (1/275)
Rechute[(a)]	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Autres[(b)]	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Le traitement avec Epclusa pendant 12 semaines a démontré une supériorité statistiquement significative (p < 0,001) par rapport au traitement avec SOF + RBV pendant 24 semaines (différence de traitement + 14,8 % ; intervalle de confiance à 95 % : + 9,6 % à + 20,0 %).

Les RVS12 pour une sélection de sous-groupes sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : RVS12 pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)

	Epclusa 12 semaines		**SOF + RBV 24 semaines[(a)]**	
RVS12	Sujets naïfs de tout traitement (n = 206)	Préalablement traités (n = 71)	Sujets naïfs de tout traitement (n = 201)	Préalablement traités (n = 69)
Sans cirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Avec cirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a) Cinq patients du groupe SOF + RBV 24 semaines, dont le statut cirrhotique n'était pas connu, ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

Études cliniques chez les patients avec une cirrhose décompensée - (étude 1137) ASTRAL-4 :

ASTRAL-4 était une étude randomisée, en ouvert chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant une cirrhose avec un score de CPT B. Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 entre un traitement avec Epclusa pendant 12 semaines, un traitement avec Epclusa + RBV pendant 12 semaines ou un traitement avec Epclusa pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon le génotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé) du VHC.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Sur les 267 patients traités, l'âge médian était de 59 ans (bornes : 40-73) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 90 % étaient caucasiens, 6 % étaient noirs ; 42 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m^2. Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, ou 6 étaient de 78 %, 4 %, 15 %, 3 %, et < 1 % (1 patient) respectivement. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 5 n'a été inclus. 76 % des patients avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 55 % étaient des patients préalablement traités ; 90 % et 95 % des patients présentaient une cirrhose avec un score de CPT B et un score MELD (modèle d'insuffisance rénale terminale) ⩽ 15 à l'inclusion respectivement.

Le Tableau 14 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC.

Tableau 14 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC

	Epclusa 12 semaines (n = 90)	**Epclusa + RBV 12 semaines (n = 87)**	**Epclusa 24 semaines (n = 90)**
RVS12 globale	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Génotype 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
- **Génotype 1a**	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
- **Génotype 1b**	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Génotype 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Génotypes 2, 4 et 6	100 % (8/8)[(a)]	100 % (6/6)[(b)]	86 % (6/7)[(c)]

a) n = 4 pour génotype 2 et n = 4 pour génotype 4.

b) n = 4 pour génotype 2 et n = 2 pour génotype 4.

c) n = 4 pour génotype 2, n = 2 pour génotype 4 et n = 1 pour génotype 6.

Le Tableau 15 présente le résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 dans l'étude ASTRAL-4.

Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 n'a connu d'échec virologique.

Tableau 15 : Résultat virologique pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4

	Epclusa 12 semaines	**Epclusa + RBV 12 semaines**	**Epclusa 24 semaines**
Échec virologique (rechute et échec pendant le traitement)			
Génotype 1[(a)]	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
- **Génotype 1a**	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
- **Génotype 1b**	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Génotype 3	43 % (6/14)	15 % (2[(b)]/13)	42 % (5[(c)]/12)
Autre[(d)]	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a) Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1 n'a connu d'échec virologique pendant le traitement.

b) Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

c) Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement.

d) « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Les changements des paramètres observés dans le système de scores de CPT chez les patients ayant obtenu une RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 (ensemble des 3 traitements) sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Changements des paramètres des scores de CPT entre l'inclusion et la 12e et la 24e semaine post-traitement chez les patients ayant obtenu une RVS12, ASTRAL-4

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encéphalopathie
12e semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)					
Diminution du score (amélioration)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Aucun changement	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Augmentation du score (aggravation)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Pas d'évaluation	7	7	7	7	7
24e semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)					
Diminution du score (amélioration)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Pas de changement	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Augmentation du score (aggravation)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Pas d'évaluation	23	23	23	23	23

Remarque :

La fréquence des ascites à l'inclusion était : 20 % aucune ascite, 77 % ascites légères/modérées, 3 % ascites sévères.

La fréquence d'encéphalopathies à l'inclusion était : 38 % aucune encéphalopathie, 62 % encéphalopathies de grade 1 à 2.

Études cliniques chez les patients présentant une co-infection VHC/VIH-1 - ASTRAL-5 (étude 1202) :

Lors de l'étude ASTRAL-5, le traitement de 12 semaines par Epclusa a été évalué chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui étaient co-infectés par le VIH-1 (les génotypes 5 et 6 du VHC pouvaient participer à cette étude, mais aucun patient porteur de ces génotypes n'a été inclus). Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comportant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine administrée avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (atazanavir, darunavir ou lopinavir), de la rilpivirine, du raltégravir ou l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/elvitégravir/cobicistat.

Sur les 106 patients traités, l'âge médian était de 57 ans (bornes : 25-72) ; 86 % des patients étaient de sexe masculin ; 51 % étaient caucasiens, 45 % étaient noirs ; 22 % avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m² ; 19 patients (18 %) présentaient une cirrhose compensée et 29 % étaient des patients préalablement traités. Le taux moyen total de lymphocytes CD4+ était de 598 lymphocytes/µL (bornes : 183-1 513 lymphocytes/µL).

Le Tableau 17 présente la RVS12 pour l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC.

Tableau 17 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-5 par génotype du VHC

Epclusa 12 semaines (n = 106)				
	RVS12	Résultat pour les patients sans RVS12		
		Échec virologique sous traitement	Rechute[a]	Autre[b]
Total (tous les GT) (n = 106)	95 % (101/106)	0/106	2 % (2/103)	3 % (3/106)
GT-1				
- GT-1a (n = 66)	95 % (63/66)	0/66	3 % (2/65)	2 % (1/66)
- GT-1b (n = 12)	92 % (11/12)	0/12	0/11	8 % (1/12)
- Total (n = 78)	95 % (74/78)	0/78	3 % (2/76)	3 % (2/78)
GT-2 (n = 11)	100 % (11/11)	0/11	0/11	0/11
GT-3 (n = 12)	92 % (11/12)	0/12	0/11	8 % (1/12)
GT-4 (n = 5)	100 % (5/5)	0/5	0/5	0/5

GT = génotype.

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondaient pas aux critères d'échec virologique.

La RVS12 a été obtenue chez 19 des 19 patients avec une cirrhose. Aucun patient n'a présenté de rebond de la charge virale du VIH-1 pendant l'étude et les taux de lymphocytes CD4+ sont restés stables au cours du traitement.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Epclusa dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite C chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Personnes âgées :

Les études cliniques portant sur Epclusa ont inclus 156 patients âgés de 65 ans et plus (12 % du nombre total de patients dans les études cliniques de phase 3). Les taux de réponse observés chez les patients de ⩾ 65 ans étaient similaires à ceux des patients de < 65 ans dans tous les groupes de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale d'Epclusa, le sofosbuvir a été rapidement absorbé et le pic plasmatique médian a été atteint 1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 3 heures après l'administration de la dose. Les pics plasmatiques médians de velpatasvir ont été atteints 3 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC_{0-24} à l'équilibre pour le sofosbuvir (n = 982), le GS-331007 (n = 1 428) et le velpatasvir (n = 1 425) étaient respectivement de 1 260, 13 970 et 2 970 ng.h/mL. La C_{max} à l'équilibre pour le sofosbuvir, le GS-331007 et le velpatasvir était respectivement de 566, 868 et 259 ng/mL. L'ASC_{0-24} et la C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 331), l'ASC_{0-24} et la C_{max} du velpatasvir étaient inférieures de 37 % et 41 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

Effets de la prise de nourriture :

Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique d'Epclusa avec un repas à teneur modérée en matières grasses (environ 600 kcal, 30 % de matières grasses) ou à teneur élevée en matières grasses (environ 800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une augmentation de 34 % et de 21 % de l'ASC_{0-inf} du velpatasvir, respectivement et une augmentation de 31 % et de 5 % de la C_{max} du velpatasvir, respectivement. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a augmenté l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir de 60 % et 78 % respectivement, mais n'a pas affecté de manière significative la C_{max} du sofosbuvir. Le repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses n'a pas modifié l'ASC_{0-inf} du GS-331007, mais a entraîné une diminution de 25 % et de 37 % de sa C_{max}, respectivement. Les taux de réponse observés dans les études de phase 3 étaient similaires chez les patients infectés par le VHC traités par Epclusa avec ou sans nourriture. Epclusa peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution :

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [^{14}C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est de > 99,5 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 0,09 à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [^{14}C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,52 et 0,67.

Biotransformation :

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupe carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1 ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, le GS-331007 représentait environ > 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 avec un métabolisme lent. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir, la majorité (> 98 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le velpatasvir monohydroxylé et le velpatasvir déméthylé étaient les métabolites identifiés dans le plasma humain. Le velpatasvir inchangé est la principale forme retrouvée dans les fèces.

Élimination :

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la [^{14}C]-radioactivité était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés respectivement dans les urines, les fèces et l'air expiré. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration d'Epclusa étaient respectivement de 0,5 et 25 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir, la récupération totale moyenne de la [^{14}C]-radioactivité était de 95 %, dont environ 94 % et 0,4 % récupérés dans les fèces et les urines, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 77 % de la dose administrée, suivie par le velpatasvir monohydroxylé (5,9 %) et le velpatasvir déméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire de la molécule mère était une voie principale d'élimination pour le velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration d'Epclusa était d'environ 15 heures.

Linéarité/non-linéarité :

L'ASC du velpatasvir augmente d'une manière presque proportionnelle sur la plage de doses comprise entre 25 mg et 150 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose sur la plage de doses comprise entre 200 mg et 1 200 mg.

Potentiel *in vitro* pour les interactions médicamenteuses sofosbuvir/velpatasvir :

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de transporteurs de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas. Le velpatasvir est également un substrat de l'OATP1B. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 a été observé.

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 et son implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs se limite principalement au processus d'absorption. À une concentration plasmatique cliniquement pertinente, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) des transporteurs hépatiques, de la protéine cotransporteuse du taurocholate de sodium (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 ou du transporteur de cations organiques (OCT) 1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2) ou de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1, ou des CYP ou des enzymes d'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

Pharmacocinétique chez les populations particulières :

Origine ethnique et sexe :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été relevée pour le sofosbuvir, le GS-331007 ou le velpatasvir.

Personnes âgées :

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la tranche d'âge analysée (18-82 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007 ou au velpatasvir.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ⩾ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²), l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC_{0-inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse, respectivement. L'ASC_{0-inf} du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée (cf Posologie/Mode d'administration).

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC_{inf} du velpatasvir était de 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'ASC_{0-24} du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC_{0-24} du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg/jour de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC, présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégories B et C selon le score CPT). Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition plasmatique totale du velpatasvir (ASC_{inf}) était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au velpatasvir (cf Posologie/Mode d'administration).

Poids corporel :

Le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir ou au velpatasvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir n'a pas été établie chez l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Sofosbuvir :

L'exposition au sofosbuvir dans les études effectuées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase, et l'exposition du principal métabolite GS-331007 a été utilisée à la place afin d'estimer les marges de sécurité.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de souris. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a pas d'effets indésirables sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé cancérigène sur la souris et le rat dans les études de 2 ans à des expositions au GS-331007 jusqu'à 15 et 9 fois supérieures à l'exposition clinique respectivement.

Velpatasvir :

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

Les études de cancérogénicité du velpatasvir sont en cours.

Le velpatasvir n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris et le rat lors des études sur la toxicité du développement avec le velpatasvir à des expositions correspondant à une ASC d'environ 31 et 6 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un effet tératogène potentiel a été mis en évidence chez le lapin, avec une augmentation du nombre total de malformations viscérales chez les animaux exposés à des expositions correspondant à une ASC allant jusqu'à 0,7 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Le velpatasvir n'a eu aucun effet néfaste sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal à des expositions ASC environ 5 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

AMM EU /1/16/1116/001 ; CIP 3400930067314 (2016, RCP rév 25.05.17).

Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les indications thérapeutiques figurant dans l'autorisation de mise sur le marché.
Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités et la prise en charge de cette spécialité pharmaceutique sont subordonnés au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et ce uniquement pour les patients :
- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894198062 (comprimé) : 513,009 €.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

EPIDUO ® 0,3 %/2,5 %, gel
adapalène, peroxyde de benzoyle

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel (opaque ; blanc à jaune très pâle) : Récipient multidose (pompe) blanc de 30 g, avec système de fermeture sans entrée d'air, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 1 g*
Adapalène (DCI) .... 3 mg (0,3 %)
Peroxyde de benzoyle .... 25 mg (2,5 %)
Excipients : édétate disodique, docusate sodique, glycérol, poloxamère, propylèneglycol (E1520), Simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitan), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : propylèneglycol (E1520) : 40 mg (4,0 %) dans 1 g de gel.

DC INDICATIONS
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons et de nombreuses papules et pustules (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel doit être appliqué une fois par jour, le soir, sur l'ensemble des zones affectées par l'acné du visage et du tronc, sur une peau nettoyée et séchée.
La durée du traitement doit être déterminée par le prescripteur en fonction de l'état clinique global et de la réponse thérapeutique au traitement. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent généralement après 1 à 4 semaines de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après 4 à 8 semaines de traitement, l'intérêt de la poursuite du traitement doit être réévalué.
Un dosage plus faible d'Epiduo est disponible (Epiduo 0,1 %/2,5 % gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteints d'acné vulgaire modérée (cf Pharmacodynamie).
Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel par rapport au traitement de référence (Epiduo 0,1 %/2,5 % gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient.
Populations particulières :
Personnes âgées :
La sécurité et l'efficacité d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.
Personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique :
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée uniquement.
Appliquer une fine couche d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel sur les zones atteintes du visage et/ou du tronc une fois par jour sur une peau nettoyée. Une quantité de la taille d'un petit pois doit être appliquée sur chaque zone du visage (par exemple le front, le menton, chaque joue), en évitant les yeux et les lèvres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les patients doivent être informés de se laver les mains après l'application du médicament.
Des cosmétiques peuvent être appliqués une fois que le gel Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ait séché.
En cas d'irritation, il doit être recommandé au patient d'appliquer un produit hydratant non comédogène, d'utiliser le médicament moins fréquemment (par exemple tous les 2 jours), de suspendre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ne doit pas être appliqué sur une peau abîmée, une peau lésée (coupures ou écorchures), une peau souffrant d'érythème solaire ou une peau eczémateuse.
Le médicament ne doit pas entrer en contact avec les yeux, les lèvres, la bouche, les narines ou les muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau tiède.
Si une réaction suggérant une sensibilité à l'un des composants apparaît, l'utilisation d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel doit être interrompue.
L'exposition excessive au soleil ou aux lampes à ultraviolets doit être évitée.
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ne doit pas entrer en contact avec des matières colorées dont les cheveux et les fibres textiles teintées, en raison du risque de blanchiment et de décoloration.
Le produit contient du propylèneglycol (E 1520) et peut provoquer des irritations cutanées.
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception adéquate (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
L'efficacité et la sécurité d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique n'ont pas été étudiées. Comme les patients souffrant d'acné nodulaire sévère ou nodulo-kystique sont à risque accru de cicatrices permanentes secondaires aux lésions d'acné, l'utilisation d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel chez ces patients n'est pas recommandée en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel.
D'après l'expérience précédente avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, il n'existe pas d'interactions connues avec d'autres médicaments qui pourraient être utilisés par voie cutanée et simultanément avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel.
Cependant, d'autres médicaments contenant des rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle ou ayant un mode d'action similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante. L'utilisation de produits cosmétiques desquamants, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel.
L'absorption de l'adapalène à travers la peau humaine est faible (cf Pharmacocinétique), et donc l'interaction avec un médicament pris par voie systémique est peu probable.
La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle dans la peau est faible, et la substance active est complètement métabolisée en acide benzoïque qui est rapidement éliminé. Par conséquent, l'interaction potentielle de l'acide benzoïque avec des médicaments systémiques est peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ne peut être donné aux femmes en âge de procréer que si une contraception très efficace est utilisée pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
GROSSESSE :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de l'adapalène chez les femmes enceintes.
Les études chez l'animal par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses systémiques élevées (cf Sécurité préclinique).
L'expérience clinique avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle appliqués localement pendant la grossesse est limitée mais les quelques données disponibles ne montrent pas d'effets nocifs chez les patientes exposées en début de grossesse.
En raison des données disponibles limitées et du fait qu'un faible passage cutané de l'adapalène est possible, Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
En cas de grossesse inattendue, le traitement doit être arrêté.
ALLAITEMENT :
Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'Homme n'a été conduite après application cutanée d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel.
Les données pharmacocinétiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de l'adapalène dans le lait après administration par voie orale ou intraveineuse d'adapalène. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.
Afin d'éviter une exposition du bébé, l'application d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel sur la poitrine de la mère doit être évitée durant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude de fertilité humaine n'a été menée avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel.
Cependant, aucun effet de l'adapalène ou du peroxyde de benzoyle sur la fertilité n'a été trouvé chez les rats dans les études de reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Environ 10 % des patients sont susceptibles de présenter des effets cutanés indésirables.
Les effets indésirables liés au traitement habituellement associés à l'utilisation d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel sont des réactions légères à modérées au site d'application telles qu'irritation cutanée caractérisée principalement par desquamation, sécheresse, érythème, brûlure/picotements. Il est recommandé d'utiliser un produit hydratant, de réduire temporairement la fréquence d'application quotidienne à un jour sur 2, ou de cesser temporairement l'utilisation jusqu'à ce que l'application quotidienne puisse être reprise.
Ces réactions se produisent généralement au début du traitement, et ont tendance à diminuer graduellement au cours du temps.
Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Ces effets indésirables ont été rapportés avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel lors d'une étude clinique de phase 3 contrôlée versus véhicule (voir Tableau 1).
Tableau 1 : Effets indésirables

Système Organe Classe	*Fréquence*	*Effets indésirables*
Affections oculaires	Peu fréquent	Érythème palpébral
	Fréquence indéterminée *	Œdème palpébral
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Paresthésie (picotements au site d'application)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée *	Sensation de gorge serrée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Dermatite atopique, eczéma, sensation de brûlure de la peau, irritation cutanée
	Peu fréquent	Sécheresse cutanée, prurit, rash
	Fréquence indéterminée *	Dermite de contact allergique, gonflement du visage, douleur de la peau (sensation de picotement), vésicules cutanées

* Données de surveillance recueillies après la mise sur le marché d'Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel à partir d'une population de taille inconnue.

Les effets indésirables cutanés étaient plus fréquents avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel qu'avec Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel par rapport au véhicule. Dans l'étude pivot (cf Pharmacodynamie), 9,2 % des patients dans la population combinée traitée avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel avaient des effets indésirables cutanés liés au traitement et 3,7 % dans la population traitée avec Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel par rapport au groupe véhicule (2,9 %).
En plus de ceux cités ci-dessus, d'autres effets indésirables ont été rapportés avec Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel, l'association fixe précédemment approuvée d'adapalène et de peroxyde de benzoyle :
- Essais cliniques : d'autres effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel sont la dermite irritante de contact (fréquent) et brûlure à type coup de soleil (peu fréquent).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour seulement. Une application excessive d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel peut provoquer une irritation sévère. Dans ce cas, cesser l'utilisation et attendre jusqu'à ce que la peau soit rétablie.
En cas d'ingestion accidentelle, les mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiacnéiques à usage topique (code ATC : D10AD53).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel associe deux substances actives, dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires.
Adapalène :
L'adapalène est un dérivé de l'acide naphtoïque, chimiquement stable, d'activité type rétinoïde. Les études de son profil biochimique et pharmacologique ont démontré que l'adapalène a une action sur la pathologie de l'acné vulgaire : c'est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire et de la kératinisation, et il a des propriétés anti-inflammatoires. Sur le plan du mécanisme d'action, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïde. Les preuves actuelles suggèrent que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons. L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (ciblées) et chimiocinétiques (non spécifiques) des leucocytes polymorphonucléaires humains, au cours de tests *in vitro* ; il inhibe aussi le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs inflammatoires. Les études *in vitro* ont montré une inhibition des facteurs AP-1 et une inhibition de l'expression des récepteurs Toll-like 2. Ce profil suggère que la composante inflammatoire cellulaire dans l'acné est réduite par l'adapalène.
Peroxyde de benzoyle :
Le peroxyde de benzoyle a montré une activité antimicrobienne, en particulier contre *Propionibacterium acnes*, qui est anormalement présent dans le follicule pilosébacé acnéique. Sur le plan du mécanisme d'action, le peroxyde de benzoyle a une activité fortement lipophile lui permettant de pénétrer à travers l'épiderme dans les membranes de cellules bactériennes et des kératinocytes du follicule pilo-sébacée. Le peroxyde de benzoyle est reconnu pour être un agent antibactérien à large spectre très efficace dans le traitement de l'acné vulgaire. Il a été démontré qu'il exerçait un effet bactéricide en générant des radicaux libres qui oxydent les protéines et les autres constituants cellulaires essentiels dans la paroi de la bactérie. La concentration minimale inhibitrice du peroxyde de benzoyle est bactéricide et a démontré son efficacité sur des souches de *P. acnes* sensibles et résistantes aux antibiotiques. En outre, le peroxyde de benzoyle a démontré des activités exfoliative et kératolytique.
Efficacité et sécurité clinique :
La sécurité et l'efficacité d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel appliqué une fois par jour dans le traitement de l'acné vulgaire ont été évaluées pendant 12 semaines, dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel au véhicule chez 503 patients atteints d'acné. Dans cette étude, 217 patients ont été traités avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel, 217 patients avec adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % gel et 69 patients avec le véhicule.
Les critères d'efficacité étaient :
- Le taux de succès, défini comme le pourcentage de patients évalués comme « guéri » ou « presque guéri » à la 12e semaine avec une amélioration d'au moins 2 grades sur l'échelle IGA (Investigator Global Assessment/Evaluation Globale par l'Investigateur). Un grade IGA « guéri » correspond à une peau guérie sans lésion inflammatoire ou non-inflammatoire. Un grade IGA « presque guéri » correspond à quelques comédons dispersés et quelques petites papules.
- La différence absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires à la 12e semaine par rapport à l'inclusion.

A l'inclusion, 50 % des patients avaient une sévérité d'acné évaluée comme « modérée » (IGA = 3) et 50 % « sévère » (IGA = 4). Dans la population globale de l'étude, un maximum de deux nodules était autorisé. Concernant le nombre de lésions, les patients avaient une moyenne de 98 lésions au totale (intervalle : 51-226), dont le nombre moyen de lésions inflammatoires était de 38 (intervalle : 20-99) et le nombre moyen de lésions non inflammatoires était de 60 (intervalle : 30-149). L'âge des patients variait de 12 à 57 ans (âge moyen : 19,6 ans), avec 273 (54,3 %) des patients âgés de 12 à 17 ans. Un nombre similaire d'hommes (47,7 %) et de femmes (52,3 %) étaient inclus.
Dans cette étude pivot, 55,2 % des patients évalués « sévère » avaient de l'acné sur le tronc. Les patients ont traité une fois par jour le soir le visage et les autres zones atteintes d'acné sur le tronc.
- Les analyses statistiques ont été réalisées pour comparer et interpréter les résultats de l'étude en deux étapes Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel vs véhicule dans la population globale de patients atteints d'acné modérée et sévère (IGA = 3 et IGA = 4).
- Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel vs véhicule dans le sous-groupe de patients atteints d'acné sévère (IGA = 4).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 2 pour les populations combinées d'acné modérée et sévère.

Tableau 2 : Efficacité clinique à la semaine 12 dans la population globale : patients atteints d'acné vulgaire modérée et sévère (IGA combiné = 3 et 4, IM, population ITT)

Paramètres d'efficacité	Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel (N = 217)	Adapalène 0,1 %/ peroxyde de benzoyle 2,5 %, gel (N = 217)[a]	Véhicule du gel (N = 69)
Taux de succès (Amélioration minimum de 2 grades et IGA « guéri » ou « presque guéri »)	33,7 %[b]	27,3 %	11,0 %
Différence de lésions inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	27,8[b] (68,7 %)	26,5 (69,3 %)	13,2 (39,2 %)
Différence de lésions non inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	40,5[b] (68,3 %)	40,0 (68,0 %)	19,7 (37,4 %)

IM = Imputation multiple ; ITT = intention de traiter.

a) Cette étude n'était pas conçue ou pas assez puissante pour comparer formellement l'efficacité d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel au plus faible dosage d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %, ni pour comparer le plus faible dosage d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % au véhicule.

b) p < 0,001 vs véhicule.

Les résultats des critères principaux d'efficacité dans la population d'acné sévère sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité clinique chez les patients atteints d'acné vulgaire sévère (IGA = 4, IM, population ITT)

Paramètres d'efficacité	Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel (N = 106)	Adapalène 0,1 %/ peroxyde de benzoyle 2,5 %, gel (N = 112)	Véhicule du gel (N = 34)
Taux de succès (Amélioration minimum de 2 grades et IGA « guéri » ou « presque guéri »)	31,9 %[a]	20,5 %	11,8 %
Différence de lésions inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	37,3[b] (74,4 %)	30,2 (68 %)	14,3 (33,0 %)
Différence de lésions non inflammatoires, Réduction absolue moyenne (pourcentage)	46,3[b] (72,1 %)	43,9 (68,4 %)	17,8 (30,8 %)

IM = Imputation multiple ; ITT = intention de traiter.

a) p = 0,029 vs véhicule.

b) p < 0,001 vs véhicule.

Le gel Adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % était inclus dans cet essai comme traitement de référence. Chez les patients évalués comme « modéré » (IGA = 3), Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel n'a pas montré d'avantage en termes d'efficacité vs le traitement de référence. Dans l'analyse des patients évalués comme « sévère » (IGA = 4), Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel a eu une plus grande efficacité versus véhicule avec une différence de traitement de 20,1 % (31,9 % vs 11,8 % ; IC à 95 % : [6,0 %, 34,2 %], p = 0,029), contrairement au traitement de référence (différence de traitement vs véhicule de 8,8 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Une étude pharmacocinétique a été conduite avec Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel chez 26 sujets adultes et adolescents (12 à 33 ans) atteints d'acné vulgaire sévère. Pendant 4 semaines, les sujets étaient traités par 1 application quotidienne d'Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel en couche mince sur toutes les zones potentiellement atteintes (visage, épaules, poitrine et haut du dos) soit, en moyenne, 2,3 grammes/jour (intervalle : 1,6 - 3,1 grammes/jour). Après 4 semaines de traitement, 16 sujets (62 %) présentaient des concentrations plasmatiques d'adapalène quantifiables supérieures à la limite de quantification (LoQ de 0,1 ng/ml), avec une C_{max} moyenne de 0,16 ± 0,08 ng/ml et une $ASC_{0-24\,h}$ moyenne de 2,49 ± 1,21 ng.h/ml. Le sujet le plus exposé avait une C_{max} et une $ASC_{0-24\,h}$ d'adapalène de 0,35 ng/ml et 6,41 ng.h/ml, respectivement.

Les études pharmacocinétiques effectuées avec Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel et Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel ont mis en évidence que l'absorption transdermique de l'adapalène n'est pas affectée par le peroxyde de benzoyle.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible. Lors d'une application cutanée, le peroxyde de benzoyle est complètement transformé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, phototoxicité ou cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicologie sur la reproduction ont été conduites avec l'adapalène par voie orale et cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25 mg/kg/jour). A des expositions inférieures (dose cutanée de 6 mg/kg/jour), il a été observé une modification du nombre de côtes ou de vertèbres.

Des études chez l'animal conduites avec Epiduo 0,1 %/2,5 %, gel ou Epiduo 0,3 %/2,5 %, gel comprenant des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administrations cutanées répétées chez le rat, le chien et/ou le mini-porc jusqu'à 13 semaines, ont démontré une irritation locale et un potentiel sensibilisant, attendus pour une association contenant du peroxyde de benzoyle. L'exposition systémique à l'adapalène à la suite d'applications cutanées répétées de l'association fixe chez l'animal est très faible, ceci étant cohérent avec les données de pharmacocinétique clinique. Le peroxyde de benzoyle est rapidement et complètement transformé en acide benzoïque dans la peau, et après absorption est éliminé dans les urines, avec une exposition systémique limitée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Après première ouverture du récipient : 3 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930081136 (2017) 30 g.

Non remb Séc soc.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

EPIDUO® 0,1 %/2,5 %, gel

adapalène, peroxyde de benzoyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel (opaque ; blanc à jaune très pâle) : Récipient multidose (pompe) blanc de 30 g ou de 45 g, avec système de fermeture sans entrée d'air, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 1 g*

Adapalène (DCI)	1 mg (0,1 %)
Peroxyde de benzoyle	25 mg (2,5 %)

Excipients : édétate disodique, docusate sodique, glycérol, poloxamère, propylèneglycol (E1520), Simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitan), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel doit être appliqué sur l'ensemble de la zone affectée par l'acné, une fois par jour le soir, sur une peau nettoyée et séchée. Le gel doit être appliqué en fine couche du bout des doigts, en évitant les yeux et les lèvres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'irritation, recommander au patient d'appliquer un produit hydratant non comédogène, d'espacer les applications d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel (par exemple tous les 2 jours), de suspendre provisoirement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

La durée du traitement doit être déterminée par le médecin sur la base de l'examen clinique. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement.

La tolérance et l'efficacité d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 9 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel ne doit pas être appliqué sur une peau lésée (coupures, écorchures, peau eczémateuse).

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel ne doit pas entrer en contact avec les yeux, la bouche, les narines ou les muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau tiède.

Le produit contient du propylèneglycol (E1520), qui peut entraîner une irritation de la peau.

Si une réaction suggérant une sensibilité à l'un des composants apparaît, l'utilisation d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel devra être interrompue.

L'exposition excessive au soleil ou aux lampes à ultraviolets doit être évitée.

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel ne doit pas entrer en contact avec des matières colorées (cheveux ou fibres textiles teintés) en raison du risque de blanchiment et de décoloration.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel.

En se basant sur l'expérience précédente d'adapalène et du peroxyde de benzoyle, il n'existe pas d'interactions connues avec d'autres médicaments topiques qui pourraient être utilisés simultanément à Epiduo 0,1 %/2,5 % gel.

Cependant, d'autres médicaments contenant des rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle, ou d'autres substances actives de mode d'action similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante.

L'utilisation de produits cosmétiques astringents, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel.

L'absorption d'adapalène à travers la peau humaine est faible (cf Pharmacocinétique) ; en conséquence, une interaction avec un médicament pris par voie systémique est peu probable.

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible et le principe actif est complètement métabolisé en acide benzoïque, qui est rapidement éliminé. En conséquence, une interaction potentielle de l'acide benzoïque avec un médicament pris par voie systémique est très peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses systémiques élevées (cf Sécurité préclinique).

L'expérience clinique avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle appliqués localement pendant la grossesse est limitée mais les quelques données disponibles ne montrent pas d'effet nocif chez les patientes exposées en début de grossesse.

En raison des données disponibles limitées et du fait qu'un très faible passage cutané de l'adapalène est possible, Epiduo 0,1 %/2,5 % gel ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

En cas de grossesse inattendue, le traitement doit être arrêté.

ALLAITEMENT :

Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou dans l'espèce humaine n'a été conduite après application cutanée d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel (adapalène/peroxyde de benzoyle) gel.

Aucun effet chez le nourrisson allaité n'est attendu car l'exposition systémique à Epiduo 0,1 %/2,5 % gel de la femme allaitante est négligeable. Epiduo 0,1 %/2,5 % gel peut être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter une exposition cutanée accidentelle du bébé, l'application d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel sur la poitrine doit être évitée durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel peut entraîner les effets indésirables suivants au niveau du site d'application :

Système Organe Classe	*Fréquence*	*Effets indésirables*
Affections oculaires	Fréquence indéterminée[(1)(2)]	Œdème palpébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée[(1)(2)]	Sensation de gorge serrée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10)	Sécheresse cutanée, dermite irritante de contact, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème, exfoliation cutanée (desquamation)
	Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100)	Prurit, brûlure à type de coup de soleil
	Fréquence indéterminée[(1)(2)]	Dermite de contact allergique, gonflement du visage, douleur de la peau (sensation de picotement), vésicules cutanées

(1) Données recueillies après la mise sur le marché.

(2) Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Si une irritation cutanée apparaît après l'application d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel, les signes d'intolérance locale et les symptômes (érythème, sécheresse cutanée, aspect squameux de la peau, sensation de brûlure et douleur cutanée (picotement douloureux) sont en général d'intensité légère à modérée, avec un pic durant la première semaine, puis une diminution spontanée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour seulement.

En cas d'ingestion accidentelle, les mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiacnéiques à usage topique (code ATC : D10AD53).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Epiduo 0,1 %/2,5 % gel associe deux substances actives, dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires.

Adapalène :

L'adapalène est un dérivé de l'acide naphtoïque, chimiquement stable, d'activité type rétinoïde. Les études de son profil biochimique et pharmacologique ont démontré que l'adapalène a une action sur la pathologie de l'acné vulgaire : c'est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire et de la kératinisation, et il a des propriétés anti-inflammatoires. Sur le plan du mécanisme d'action, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïde. Les preuves actuelles suggèrent que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons. L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (ciblées) et chimiocinétiques (non spécifiques) des leucocytes polymorphonucléaires humains, au cours de tests in vitro ; il inhibe aussi le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs inflammatoires. Les études in vitro ont montré une inhibition des facteurs AP-1 et une inhibition de l'expression des récepteurs Toll-like 2. Ce profil suggère que la composante inflammatoire cellulaire dans l'acné est réduite par l'adapalène.

Peroxyde de benzoyle :

Le peroxyde de benzoyle a montré une activité antimicrobienne ; en particulier contre Propionibacterium acnes, qui est anormalement présent dans le follicule pilosébacé acnéique. De plus, le peroxyde de benzoyle a démontré une activité exfoliante et kératolytique. Le peroxyde de benzoyle est aussi sébostatique, agissant contre la production excessive de sébum associée à l'acné.

Efficacité clinique d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel chez les patients âgés de 12 ans et plus :

La tolérance et l'efficacité d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel, appliqué une fois par jour pour le traitement de l'acné vulgaire, ont été évaluées lors de deux études cliniques de conception semblable, contrôlés, multicentriques, sur 12 semaines, comparant Epiduo 0,1 %/2,5 % gel versus ses principes actifs individuels, l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, le véhicule sur des patients présentant de l'acné. Un total de 2185 patients a été enrôlé dans l'étude 1 et l'étude 2. La répartition des patients âgés de 12 ans et plus dans ces 2 études, était approximativement de 49 % d'hommes et 51 % de femmes ; la moyenne d'âge était de 18,3 ans (intervalle de 12 ans à 50 ans) et les patients présentaient 20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non inflammatoires, au début de l'étude. Les patients ont appliqué le produit sur le visage et les autres surfaces affectées si nécessaire, une fois par jour le soir.

Les critères d'efficacité étaient :

1. Le taux de succès, le pourcentage de patients évalués avec un taux de succès « total » ou « presque total » à la 12e semaine , basé sur une « évaluation globale de l'investigateur » (EGI).
2. L'évolution et le pourcentage d'évolution du début de l'étude jusqu'à la 12e semaine dans le :
   - nombre de lésions inflammatoires ;
   - nombre de lésions non inflammatoires ;
   - nombre de lésions totales.

Les résultats d'efficacité sont présentés pour chaque étude dans le tableau 1 et les résultats combinés dans le tableau 2. Epiduo 0,1 %/2,5 % gel a présenté une efficacité supérieure comparée à ses monades et au véhicule du gel dans chacune des études. Globalement, le bénéfice clinique net (substance active moins véhicule) obtenu avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel était plus important que la somme des bénéfices nets obtenus avec les composants individuels, indiquant une potentialisation des effets thérapeutiques de ces substances quand elles sont utilisées dans une association à doses fixes. Les premiers effets du traitement avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel ont été successivement observés dans l'étude 1 et l'étude 2 pour les lésions inflammatoires entre la première semaine et la quatrième semaine de traitement. Pour les lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés), une nette amélioration a été observée entre la première et la quatrième semaine de traitement. Le bénéfice sur les nodules acnéiques n'a pas été établi.

Tableau 1 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives

Étude 1				
Étude 1	Adapalène + PBO	Adapalène	PBO	Véhicule
Population ITT : semaine 12 (LOCF)	N = 149	N = 148	N = 149	N = 71
Taux de succès (total ou presque total)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001

Nombre de lésions non inflammatoires	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Nombre de lésions totales	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001

Étude 2				
Étude 2	Adapalène + PBO	Adapalène	PBO	Véhicule
Population ITT : semaine 12 (LOCF)	N = 415	N = 420	N = 415	N = 418
Taux de succès (total ou presque total)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Nombre de lésions non inflammatoires	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Nombre de lésions totales	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Tableau 2 : Efficacité clinique dans les 2 études comparatives combinées

	Adapalène + PBO N = 564	Adapalène N = 568	PBO N = 564	Véhicule N = 489
Taux de succès (total ou presque total)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Réduction médiane (% de réduction)				
Nombre de lésions inflammatoires	16,0 (62,1 %)	14,0 (50,0 %)	15,0 (54,0 %)	10,0 (35,0 %)
Nombre de lésions non inflammatoires	23,5 (52,8 %)	21,0 (45,0 %)	19,0 (42,5 %)	14,0 (30,7 %)
Nombre de lésions totales	41,0 (54,8 %)	34,0 (44,0 %)	33,0 (44,9 %)	23,0 (29,1 %)

Efficacité clinique d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel chez l'enfant âgé de 9 à 11 ans :

Au cours d'une étude clinique pédiatrique, 285 enfants atteints d'acné vulgaire, âgés de 9 à 11 ans (53 % des sujets étaient âgés de 11 ans, 33 % de 10 ans et 14 % de 9 ans) avec un score de 3 (modéré) sur l'échelle EGI et avec, à l'inclusion, un minimum de 20 lésions (non inflammatoires et/ou inflammatoires) sur le visage (y compris le nez) mais pas plus de 100 au total ont été traités avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel une fois par jour pendant 12 semaines.

L'étude conclut que les profils d'efficacité et de sécurité d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel dans le traitement de l'acné du visage dans ce groupe d'âge spécifique concordent avec les résultats d'autres études pivots réalisées chez des sujets atteints d'acné vulgaire âgés de 12 ans et plus, avec une efficacité significative et une tolérance acceptable. Un effet précoce et prolongé du traitement avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel comparé au véhicule du gel a été systématiquement observé pour toutes les lésions (inflammatoires, non inflammatoires, et totales) dès la semaine 1 et cet effet s'est maintenu jusqu'à la semaine 12.

Étude 3		
Population ITT : Semaine 12 (LOCF)	Adapalène + PBO N = 142	Véhicule du gel N = 143
Taux de succès (total ou presque total)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Réduction médiane (% de réduction)		
Nombre de lésions inflammatoires	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Nombre de lésions non inflammatoires	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Nombre de lésions totales	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel sont similaires au profil PK de l'adapalène 0,1 % gel seul.

Durant une étude clinique de PK sur 30 jours, conduite chez des patients acnéiques qui ont reçu soit l'association fixe en gel soit l'adapalène 0,1 % (dans le gel véhicule de l'association fixe) dans des conditions maximisées (application de 2 grammes de gel par jour), l'adapalène n'était pas quantifiable dans la majorité des échantillons de plasma (limite de quantification 0,1 ng/ml). Des taux bas d'adapalène (Cmax entre 0,1 et 0,2 ng/ml) ont été mesurés dans 2 échantillons de sang pris chez des patients traités avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel et dans 3 échantillons de sujets traités avec adapalène 0,1 % gel. La plus grande $ASC_{0-24\,h}$ d'adapalène déterminée dans le groupe traité par l'association fixe était 1,99 ng x h/ml.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors des études cliniques précédentes de PK sur différentes formulations d'adapalène 0,1 %, au cours desquelles l'exposition systémique à l'adapalène était constamment basse.

L'absorption percutanée du peroxyde de benzoyle est faible ; quand il est appliqué sur la peau, il est entièrement transformé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de phototoxicité et de carcinogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicologie sur la reproduction ont été conduites avec l'adapalène par voie orale et par voie cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25 mg/kg/jour). A des expositions inférieures (dose cutanée de 6 mg/kg/jour), il a été observé une modification du nombre de côtes et de vertèbres.

Des études chez l'animal conduites avec Epiduo 0,1 %/2,5 % gel ont inclus des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administration cutanée répétée chez le rat, le chien et le mini-porc jusqu'à 13 semaines et ont démontré une irritation locale et un potentiel sensibilisant, attendus pour une association contenant du peroxyde de benzoyle. L'exposition systémique à l'adapalène à la suite d'applications cutanées répétées d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel chez l'animal est très faible, ceci est en accord avec les données pharmacocinétiques cliniques. Le peroxyde de benzoyle est rapidement et complètement transformé en acide benzoïque dans la peau, et est éliminé dans les urines après absorption, avec une exposition systémique limitée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Les études de stabilité après ouverture d'Epiduo 0,1 %/2,5 % gel montrent une durée de conservation d'au moins 6 mois après la première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927611117 (2008, RCP rév 16.02.15) 30 g.
3400927611285 (2008, RCP rév 16.02.15) 45 g.

Non remb Séc soc.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

EPIPEN ®

adrénaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide et incolore) *à 0,15 mg/0,3 ml et à 0,30 mg/0,3 ml :* Stylo prérempli (auto-injecteur) à usage unique avec cartouche de 2 ml conçue pour délivrer une seule dose de 0,3 ml, boîtes de 2.

COMPOSITION	*p dose (0,3 ml)*
Épinéphrine (DCI) ou adrénaline	150 µg
ou	300 µg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, métabisulfite de sodium (E 223), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium (0,5 mg/dose), chlorure de sodium (1,8 mg/dose).

Solution injectable à 0,15 mg/0,3 ml : 1 ml de solution contient 0,5 mg d'adrénaline (épinéphrine).

Solution injectable à 0,30 mg/0,3 ml : 1 ml de solution contient 1 mg d'adrénaline (épinéphrine).

DC INDICATIONS

Les auto-injecteurs Epipen (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, des médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Population pédiatrique :

La dose pédiatrique habituelle selon le poids du patient est de 0,01 mg/kg. Cependant, le médecin peut prescrire des doses supérieures ou inférieures sur la base de l'évaluation minutieuse de chaque patient et la prise en compte de la menace sur le risque vital des réactions pour lesquelles ce traitement est décrit. Le stylo Auto-injecteur d'adrénaline EpiPen ne peut délivrer une dose inférieure à 150 microgrammes. Le médecin devra envisager d'utiliser d'autres formes d'adrénaline injectable si des doses inférieures sont nécessaires pour de petits enfants.

Enfants et adolescents de plus de 30 kg :

La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire.

Enfants entre 15 kg et 30 kg :

La dose usuelle est de 150 microgrammes en intramusculaire.

Enfants de moins de 15 kg :

La pertinence de l'utilisation d'EpiPen doit être évaluée au cas par cas.

Chez l'enfant de moins de 7,5 kg l'utilisation n'est pas recommandée sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin.

Adultes :

La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire.

L'injection initiale doit être effectuée dès l'apparition des symptômes de choc anaphylactique.

En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur EpiPen peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection. Il est recommandé de prescrire 2 stylos d'EpiPen aux patients qui devront toujours les avoir sur eux.

Le médecin qui prescrit un auto-injecteur EpiPen, solution injectable en stylo pré-rempli doit s'assurer que le patient en a compris parfaitement les indications et le mode d'administration.

Le médecin devra donc informer en détails le patient sur la notice, le mode d'emploi de l'auto-injecteur et les symptômes possibles du choc anaphylactique.

Mode d'administration :

Les auto-injecteurs EpiPen sont destinés à une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques.

L'administration doit se faire en intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse, pas dans la fesse. Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au contact de la peau.

Cf Modalités manipulation/élimination.

Le patient/soignant doit être informé qu'après chaque utilisation d'EpiPen :

- Il doit appeler les secours pour demander une assistance médicale immédiate et une ambulance, et indiquer qu'il s'agit d'un choc anaphylactique, **même si les symptômes semblent s'améliorer** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- S'il est conscient, le patient doit de préférence s'allonger avec les pieds surélevés, ou rester assis s'il présente des difficultés respiratoires. Le patient inconscient doit être allongé sur le côté en position de sécurité.
- Si possible, le patient doit rester sous la surveillance d'une autre personne jusqu'à l'arrivée des secours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a pas de contre-indication absolue connue à l'utilisation d'Epipen en cas d'urgence allergique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tous les patients qui ont une prescription d'EpiPen devront être parfaitement formés afin d'en comprendre les indications et la méthode correcte d'administration (cf Modalités manipulation/élimination). Il est également fortement recommandé de former l'entourage immédiat du patient (parents, personnels soignants, enseignants) à la manipulation correcte d'EpiPen pour apporter un éventuel soutien en cas de situations d'urgence.

Le patient devra être informé de la nécessité de composer le 15 (pour la France) ou le 112, de demander une ambulance, d'indiquer qu'il a fait un choc anaphylactique afin de bénéficier, immédiatement après l'administration de la première dose, du suivi médical nécessaire comprenant la surveillance de l'épisode anaphylactique et les traitements complémentaires.

Les auto-injecteurs doivent être utilisés dans la face antérolatérale de la cuisse et non dans le muscle fessier.

L'adrénaline est habituellement administrée avec une grande prudence aux patients présentant une pathologie cardiaque. L'adrénaline ne doit être prescrite à ces patients, ainsi qu'aux patients atteints de diabète, d'hyperthyroïdie ou d'hypertension et aux patients âgés, que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Chez les patients présentant une pression intraoculaire importante, une insuffisance rénale sévère, un adénome prostatique conduisant à des fuites urinaires, une hypercalcémie et une hypokaliémie, l'administration d'adrénaline peut entraîner un risque d'apparition d'effets indésirables. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'adrénaline peut être associée à une dégradation transitoire des symptômes parkinsoniens comme la rigidité et le tremblement.

Le patient/soignant doit être informé de la possibilité d'un choc anaphylactique biphasique, caractérisé par une résolution initiale suivie d'une récidive des symptômes quelques heures plus tard.

Les patients avec un asthme concomitant peuvent présenter un plus grand risque de réaction anaphylactique sévère.

Une injection accidentelle dans la main ou le pied, entraînant une ischémie périphérique, a été rapportée. Un traitement peut être nécessaire après une injection accidentelle.

Chez les patients présentant une couche graisseuse sous-cutanée épaisse, l'adrénaline risque de ne pas atteindre le tissu musculaire, aboutissant à une diminution de l'efficacité.

Epipen contient du métabisulfite de sodium et peut rarement provoquer des réactions allergiques sévères telles que des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme chez les patients sensibilisés, en particulier chez les patients asthmatiques. Les patients sensibilisés aux sulfites doivent être soigneusement informés des circonstances dans lesquelles Epipen doit être utilisé.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc considéré « sans sodium ».

Les patients doivent être mis en garde à propos des facteurs allergènes liés et doivent être testés dans la mesure du possible afin de déterminer les allergènes spécifiques responsables.

DC INTERACTIONS

Utiliser avec précaution chez les patients recevant des médicaments pouvant favoriser une arythmie cardiaque, y compris les digitaliques et la quinidine. Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés par les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (inhibiteurs COMT), les hormones thyroïdiennes, la théophylline, l'ocytocine, les agents parasympatholytiques, certains antihistaminiques (diphénhydramine, chlorphéniramine), la lévodopa et l'alcool.

L'adrénaline inhibe la sécrétion d'insuline et entraîne donc une augmentation de la glycémie. Il peut être nécessaire pour les patients diabétiques recevant de l'adrénaline d'augmenter leur dose d'insuline ou de médicaments hypoglycémiants oraux.

A noter : l'effet bêta-stimulant peut être inhibé par l'utilisation concomitante de bêta-bloquants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée. L'adrénaline ne doit être utilisée pendant la grossesse que lorsque le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'adrénaline n'est pas biodisponible par voie orale ; l'adrénaline excrétée dans le lait maternel ne devrait pas avoir d'effets sur le nourrisson.

FERTILITÉ :

L'adrénaline est une substance naturellement présente dans l'organisme. Il est donc peu probable qu'elle ait des effets néfastes sur la fertilité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'activation par l'adrénaline des récepteurs alpha et bêta peuvent inclure des symptômes tels qu'une tachycardie et une hypertension, ainsi que des effets indésirables sur le système nerveux central.

La fréquence des effets indésirables est évaluée de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	*Fréquence*	*Effet indésirable*
Affections psychiatriques	Inconnue	Anxiété
Affections du système nerveux	Inconnue	Maux de tête, étourdissements, tremblements
Affections cardiaques	Rare	Cardiomyopathie de stress
	Inconnue	Tachycardie, arythmie cardiaque
Affections vasculaires	Inconnue	Hypertension, ischémie périphérique faisant suite à l'injection accidentelle dans les mains ou les pieds
Affections gastro-intestinales	Inconnue	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Inconnue	Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inconnue	Asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage ou une injection intravasculaire accidentelle d'adrénaline peut provoquer une hémorragie cérébrale par augmentation brusque de la pression artérielle. Des décès peuvent aussi résulter d'un œdème pulmonaire dû à la vasoconstriction périphérique et à la stimulation cardiaque.

L'œdème pulmonaire peut être traité par des agents alphabloquants comme la phentolamine. Les cas d'arythmies peuvent être traités par bêtabloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents adrénergiques et dopaminergiques (code ATC : C01CA24).

L'adrénaline est une catécholamine qui stimule le système nerveux sympathique (récepteurs alpha et bêta), ce qui augmente la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la circulation coronarienne. L'adrénaline, par son action sur les récepteurs bêta des muscles lisses bronchiques, provoque une bronchodilatation, ce qui réduit le sifflement respiratoire et la dyspnée.

L'adrénaline est rapidement inactivée et la majorité de la dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'adrénaline est une substance naturellement produite par la médulo-surrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. Elle est rapidement inactivée dans l'organisme, principalement par les enzymes COMT et MAO. Le foie est un organe riche en ces enzymes ; ce qui est donc un organe important du processus de dégradation, bien que non indispensable. Une grande partie de la dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.

La demi-vie plasmatique de l'adrénaline est d'environ 2,5 minutes. Cependant, après administration d'adrénaline par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la vasoconstriction locale retarde l'absorption, de sorte que les effets peuvent durer bien plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique. Il est conseillé de masser la zone d'injection.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas de donnée préclinique utile au prescripteur.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'adrénaline et ses sels sont rapidement détruits en solution en présence d'agents oxydants. L'oxydation peut être inhibée par l'ajout d'antioxydants. La solution devient plus sombre si elle est exposée à l'air ou à la lumière.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Solution injectable à 0,15 mg/0,3 ml : 19 mois.
- Solution injectable à 0,30 mg/0,3 ml : 20 mois.

Conserver l'auto-injecteur dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Vérifier périodiquement que l'aspect de la solution est toujours limpide et incolore dans la fenêtre de contrôle du stylo. Jeter ou remplacer l'auto-injecteur si la solution a changé de couleur ou contient un précipité, et au plus tard à la date de péremption. La date de péremption est mentionnée sur l'étiquette. L'auto-injecteur ne doit pas être utilisé après cette date.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique. L'auto-injecteur doit être jeté immédiatement après utilisation.

Pour former le patient à la bonne utilisation d'Epipen, le médecin prescripteur peut s'aider d'un Epipen® Trainer (dispositif de démonstration sans solution injectable ni aiguille).

- L'auto-injecteur Epipen 0,15 mg/0,3 ml solution injectable en stylo prérempli contient 2 ml de solution injectable d'adrénaline à 0,5 mg/ml conçue pour délivrer une seule dose (0,3 ml) de 150 µg d'adrénaline lors de son activation.
- L'auto-injecteur Epipen 0,30 mg/0,3 ml solution injectable en stylo prérempli contient 2 ml de solution injectable d'adrénaline à 1 mg/ml conçue pour délivrer une seule dose (0,3 ml) de 300 µg d'adrénaline lors de son activation.

Après activation de l'auto-injecteur, un volume de 1,7 ml reste dans l'auto-injecteur.

Ne pas enlever l'opercule bleu de sécurité avant d'être prêt à l'injection.

Ne jamais poser votre pouce, vos doigts ou votre main sur ou à proximité de l'extrémité orange de l'auto-injecteur Epipen. Une injection accidentelle dans la main ou dans un doigt, entraînant une ischémie périphérique, a été rapportée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Utiliser l'auto-injecteur Epipen sur la face extérieure de la cuisse. Le dispositif d'injection est immédiatement activé dès que l'extrémité orange de l'auto-injecteur Epipen entre en contact avec la peau ou une autre surface.

Les auto-injecteurs Epipen sont conçus de manière à être utilisés facilement par une personne non professionnelle et doivent être utilisés comme une mesure de premiers soins. Il suffit de placer l'auto-injecteur à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse et de l'enfoncer fermement. Il n'est pas nécessaire de choisir un endroit bien précis sur la face extérieure de la cuisse. Lorsque l'auto-injecteur Epipen a été enfoncé contre la cuisse, un piston à ressort est libéré ; celui-ci pousse dans le muscle de la cuisse l'aiguille qui était cachée afin d'administrer une dose d'adrénaline :

1. Prenez l'auto-injecteur Epipen dans votre main dominante en plaçant le pouce près de l'opercule de sécurité bleu.
2. De l'autre main, retirez l'opercule de sécurité bleu.
3. Tenez l'auto-injecteur Epipen à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse. L'extrémité orange est dirigée vers l'extérieur de la cuisse.
4. Enfoncez fermement l'auto-injecteur Epipen dans la face extérieure de la cuisse à angle droit (90°).
5. Maintenez fermement l'auto-injecteur contre la cuisse pendant 10 secondes. L'injection est maintenant terminée et la fenêtre de contrôle du liquide de l'auto-injecteur apparaît opaque. Retirez l'auto-injecteur Epipen (l'extrémité orange se déploie pour recouvrir l'aiguille) et jetez-le conformément aux règles de sécurité.
6. Massez la zone d'injection pendant 10 secondes.

Il peut y avoir une petite bulle dans l'auto-injecteur Epipen, sans influence sur l'utilisation ni sur l'efficacité du produit.

Un mode d'emploi est inclus dans l'emballage.

Voir la rubrique Posologie/Mode d'administration pour les instructions à donner au patient/soignant concernant les mesures à prendre après chaque utilisation de l'auto-injecteur Epipen.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927564758 (2013, RCP rév 20.07.17) 2 stylos (0,15 mg/0,3 ml).
3400927564987 (2013, RCP rév 20.07.17) 2 stylos (0,30 mg/0,3 ml).

Prix : 74,04 €

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ÉPITOPIC® 0,05 %

difluprednate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p tube*

Difluprednate	7,5 mg

Excipients : propylèneglycol, carbomère 5984, monostéarate de glycérol.

Excipient à effet notoire : propylèneglycol.

DC INDICATIONS

- Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement : eczéma de contact, dermatite atopique, lichénification.
- Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels : dermite de stase, psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues), lichen, prurigo non parasitaire, dyshidrose, lichen scléroatrophique génital, granulome annulaire, lupus érythémateux discoïde, dermite séborrhéique à l'exception du visage, traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.
- Indications de circonstance pour une durée brève : piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

Chaque dermatose doit être traitée par un corticoïde du niveau le mieux approprié, en sachant qu'en fonction des résultats on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus forte ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.
  Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
- Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif.

Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Application sur les paupières (risque de glaucome).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité forte. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes *per os* n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

ALLAITEMENT :

Lors d'un traitement *per os,* l'allaitement est à éviter car les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Par voie locale, le passage transdermique, et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait, sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite périorale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
- Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, en cas d'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux, risque d'exacerbation des effets indésirables, et la possibilité d'effets systémiques ne doit pas être écartée.

En cas de surdosage systémique, un traitement symptomatique approprié est indiqué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Dermocorticoïde, code ATC : D07AC19.

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanés : activité très forte, forte, modérée, faible.

Épitopic, crème est d'activité forte.

Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932102938 (1976/95, RCP rév 03.07.17).

Prix : 1,50 € (crème).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

EPIVIR®
comprimé et solution buvable

lamivudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 300 mg (en forme de losange, gravé « GXEJ7 » sur une face ; gris) : Flacon (HDPE) de 30, avec fermeture de sécurité pour enfant.

Comprimé pelliculé sécable à 150 mg (en forme de losange, gravé « GXCJ7 » sur chaque face ; blanc) : Flacon (HDPE) de 60, avec fermeture de sécurité pour enfant.

Solution buvable à 10 mg/ml (limpide, incolore à jaune pâle) : Flacon (HDPE) de 240 ml, avec fermeture de sécurité + seringue doseuse (PP/PE) pour usage oral de 10 ml (graduée en ml) et adaptateur (PE) pour la seringue.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Lamivudine (DCI)	300 mg
ou	150 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline (E 460), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), macrogol, polysorbate 80 ; oxyde de fer noir E 172 (cp à 300 mg).

Solution buvable :	*p ml*
Lamivudine (DCI)	10 mg

Excipients : saccharose 20 %, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, acide citrique anhydre, propylène glycol, citrate de sodium, arômes artificiels fraise et banane, eau purifiée.

Teneur en saccharose : 3 g/15 ml.

DC INDICATIONS

Epivir est indiqué, dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez l'adulte et l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Epivir peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Epivir est disponible sous forme de comprimé pour les patients pesant au moins 14 kg (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète.

Epivir est disponible sous forme de solution buvable pour les enfants de plus de trois mois et pesant moins de 14 kg ou pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une autre alternative pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés est d'écraser les comprimés et de les mélanger à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être ingéré immédiatement (cf Pharmacocinétique).

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) :

La posologie recommandée d'Epivir est de 300 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit en deux prises journalières de 150 mg (ou 15 ml de solution buvable) chacune, soit en une prise journalière unique de 300 mg (ou 30 ml de solution buvable) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Le comprimé à 300 mg ne peut être utilisé que dans le cadre d'une prise journalière unique.

Enfants de plus de 3 mois (pesant moins de 25 kg) :

Solution buvable :

- Enfants à partir de un an :
  La posologie recommandée d'Epivir est de 4 mg/kg deux fois/jour, ou 8 mg/kg une fois par jour, sans dépasser la dose totale journalière de 300 mg (30 ml).
- Enfants âgés de trois mois à un an :
  La posologie recommandée est de 4 mg/kg deux fois par jour.
  Dans le cas où une posologie en deux prises par jour ne serait pas réalisable, la posologie en une prise par jour (8 mg/kg/jour) peut être envisagée, bien que les données sur son utilisation dans cette population soient très limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique).

Comprimés :

Il est recommandé d'ajuster la posologie par tranche de poids pour les comprimés d'Epivir.

- Enfants pesant de 20 kg à < 25 kg :
  La posologie recommandée est de 225 mg par jour. Cette dose peut être administrée en deux prises journalières (75 mg [un demi-comprimé de 150 mg] le matin et 150 mg [un comprimé de 150 mg en entier] le soir) ou en une prise journalière unique de 225 mg (un comprimé et demi de 150 mg).
- Enfants pesant de 14 kg à < 20 kg :
  La posologie recommandée est de 150 mg par jour. Cette dose peut être administrée en deux prises journalières (75 mg [un demi-comprimé de 150 mg] deux fois par jour) ou en une prise journalière unique de 150 mg (un comprimé de 150 mg en entier).

Le comprimé de 300 mg, non sécable, ne permettant pas d'obtenir une dose précise pour cette population, il est recommandé d'utiliser le comprimé d'Epivir de 150 mg, sécable, en suivant les instructions posologiques correspondantes.

Enfants de moins de 3 mois :
Les données disponibles sont limitées et insuffisantes pour proposer une recommandation posologique spécifique (cf Pharmacocinétique).
Passage de deux prises journalières à une seule prise journalière :
Les patients passant de deux prises journalières à une seule prise journalière devront prendre la dose journalière unique recommandée (comme décrit ci-dessus), en respectant un intervalle d'environ 12 heures après la dernière des deux prises journalières, puis continuer à prendre la dose recommandée une fois par jour (comme décrit ci-dessus) environ toutes les 24 heures. Les patients revenant à un schéma posologique en deux prises journalières devront prendre la première des deux prises journalières environ 24 heures après la dernière prise journalière unique.
Populations particulières :
Sujets âgés :
Aucune donnée spécifique n'est disponible ; toutefois, une attention particulière devra être portée chez le sujet âgé en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, les concentrations de lamivudine sont augmentées en raison d'une diminution de sa clairance. La posologie doit donc être adaptée, en utilisant la solution buvable d'Epivir, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (cf tableaux ci-dessous).
Recommandations posologiques : adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) :

Clairance de la créatinine (Cl en ml/min)	Dose initiale	Dose d'entretien
Cl ⩾ 50	300 mg (30 ml) ou 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml), 1 fois/jour ou 150 mg (15 ml), 2 fois/jour
30 ⩽ Cl < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml), 1 fois/jour
Cl < 30	Des doses inférieures à 150 mg étant nécessaires, l'utilisation de la solution buvable est recommandée.	
15 ⩽ Cl < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml), 1 fois/jour
5 ⩽ Cl < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml), 1 fois/jour
Cl < 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml), 1 fois/jour

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de la lamivudine chez l'enfant insuffisant rénal. En se basant sur l'hypothèse d'une corrélation similaire chez l'enfant et l'adulte entre la clairance de la créatinine et celle de la lamivudine, il est recommandé de diminuer la posologie chez l'enfant insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine, ceci dans les mêmes proportions que celles recommandées chez l'adulte. L'utilisation de la solution buvable d'Epivir 10 mg/ml peut être plus adaptée pour atteindre les doses d'entretien recommandées chez les patients pédiatriques ayant une insuffisance rénale.
Recommandations posologiques : enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg :

Clairance de la créatinine (Cl en ml/min)	Dose initiale	Dose d'entretien
Cl ⩾ 50	8 mg/kg ou 4 mg/kg	8 mg/kg 1 fois par jour ou 4 mg/kg, 2 fois/jour
30 ⩽ Cl < 50	4 mg/kg	4 mg/kg, 1 fois/jour
15 ⩽ Cl < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg, 1 fois/jour
5 ⩽ Cl < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg, 1 fois/jour
Cl < 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg, 1 fois/jour

Insuffisance hépatique :
En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ne sont pas significativement altérés. Aussi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
L'utilisation d'Epivir en monothérapie n'est pas recommandée.
Atteinte rénale :
En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la demi-vie plasmatique de la lamivudine est augmentée en raison d'une diminution de sa clairance rénale. La posologie doit donc être ajustée (cf Posologie/Mode d'administration).
Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique :
Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque la lamivudine était associée au ténofovir disoproxil fumarate et à l'abacavir ainsi qu'au ténofovir disoproxil fumarate et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.
Infections opportunistes :
L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Epivir comme avec les autres traitements antirétroviraux. Une surveillance clinique adaptée, par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH, demeure donc nécessaire.
Pancréatite :
De rares cas de pancréatite ont été observés. Cependant, la responsabilité respective des traitements antirétroviraux et de l'évolution de l'infection par le VIH n'a pas pu être formellement établie. Le traitement par Epivir doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs de pancréatite.
Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présentent des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.
Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.
Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.
Atteinte hépatique :
Si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Zeffix.
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le RCP de ces médicaments.
Si le traitement par Epivir est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation de l'hépatite (cf RCP de Zeffix).
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagée (cf Effets indésirables).
Excipients (Solution buvable) :
- Les patients diabétiques doivent être informés que chaque dose (150 mg = 15 ml) contient 3 g de saccharose.
- Les patients ayant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, de malabsorption glucose-galactose ou une insuffisance sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.
- Epivir contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Cela peut causer des réactions allergiques (réactions tardives possibles).

Population pédiatrique :
Dans une étude réalisée chez des patients pédiatriques (cf Pharmacodynamie - étude ARROW), une diminution des taux de suppression virale et une augmentation de la fréquence de résistance virale ont été rapportés chez les enfants recevant Epivir sous forme de solution buvable en comparaison à ceux recevant la forme comprimé. Quand cela est possible, Epivir sous forme de comprimé doit être privilégié chez l'enfant.
Ostéonécrose :
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.
Interactions médicamenteuses :
Epivir ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine (cf Interactions).
L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.
La probabilité d'interactions métaboliques est faible en raison du métabolisme réduit, de la faible liaison aux protéines plasmatiques et de l'élimination essentiellement rénale de la lamivudine.
L'administration de triméthoprime (160 mg) et de sulfaméthoxazole (800 mg) entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprime ; il n'y a pas d'interaction avec le sulfaméthoxazole. Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). La lamivudine ne modifie pas la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. Lorsque l'administration concomitante est indiquée, une surveillance clinique est nécessaire. La coadministration de lamivudine et de fortes doses de cotrimoxazole pour le traitement des pneumonies à *Pneumocystis carinii* et de la toxoplasmose devrait être évitée.
Des interactions potentielles avec d'autres traitements médicamenteux concomitants doivent être envisagées, en particulier avec les médicaments à élimination essentiellement rénale par sécrétion tubulaire active, via le système de transport cationique (exemple : triméthoprime). D'autres médicaments (exemple : ranitidine, cimétidine), éliminés partiellement par ce mécanisme, n'ont pas montré d'interaction avec la lamivudine. Les analogues nucléosidiques (exemple : didanosine et zidovudine) ne sont pas éliminés par ce mécanisme et la probabilité d'interaction avec la lamivudine est faible.
Une augmentation modérée de la Cmax (28 %) de la zidovudine a été observée lors de la coadministration de lamivudine. Cependant, l'exposition totale (ASC : aire sous la courbe) à la zidovudine n'est pas modifiée de façon significative. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (cf Pharmacocinétique).
Epivir ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres analogues de la cytidine, telle que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités. Par ailleurs, Epivir ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
In vitro, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le métabolisme de la lamivudine ne fait pas intervenir l'isoenzyme CYP3A, les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 sont donc peu probables (exemple : IP).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.
Les études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (cf Sécurité préclinique). Le passage placentaire de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.
Chez la femme enceinte, les données issues de plus de 1000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine sur le fœtus ou le nouveau-né. Epivir peut être utilisé pendant la grossesse si le traitement est justifié d'un point de vue clinique. Compte tenu de ces résultats, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.
Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite et traitée par lamivudine, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt du traitement devra être prise en considération.
Dysfonctionnement mitochondrial :
Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
Après administration orale, la lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations comparables à celles mesurées au niveau sérique. Les données issues de plus de 200 paires « mère/enfant » traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de la lamivudine administrée à des nourrissons de moins de trois mois. Chez les femmes infectées par le VIH, il est recommandé de ne pas allaiter pour prévenir la transmission postnatale du virus, ceci quelles que soient les circonstances.
FERTILITÉ :
Des études réalisées chez l'animal ont montré que la lamivudine n'avait pas d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'est disponible concernant les effets d'Epivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec Epivir.
Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie.
- Très rare : aplasie érythrocytaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très rare : acidose lactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, insomnie.
- Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésie).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux, symptômes au niveau nasal.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements, douleur ou crampes abdominales, diarrhée.
- Rare : pancréatite, élévation de l'amylasémie.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).
- Rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée, alopécie.
- Rare : angiœdème.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgies, troubles musculaires.
- Rare : rhabdomyolyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue, malaise, fièvre.

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration

du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique

1206 patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans) infectés par le VIH ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677), parmi lesquels 669 ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine administrés en une ou deux prises journalières (cf Pharmacodynamie). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été mis en évidence chez les sujets pédiatriques recevant la posologie recommandée, que ce soit en une ou deux prises par jour, par rapport aux patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'animal, l'administration unique de très fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité d'organe spécifique. Chez l'Homme, peu de données sont disponibles sur les conséquences de l'ingestion de doses massives de lamivudine. Dans les cas de surdosage rapportés, l'évolution a été favorable sans qu'aucun signe ou symptôme spécifique n'ait été identifié.
En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est néanmoins nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmaco-thérapeutique : analogue nucléosidique, code ATC : J05AF05.

Mécanisme d'action :

La lamivudine est un analogue nucléosidique actif sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et sur le virus de l'hépatite B (VHB). Au niveau intracellulaire, la lamivudine est métabolisée en lamivudine 5'-triphosphate, dérivé actif qui agit principalement par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. *In vitro*, la lamivudine 5'-triphosphate présente une activité inhibitrice sélective sur la réplication des virus VIH-1 et VIH-2. Elle est également active sur les souches cliniques de VIH résistantes à la zidovudine. Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, névirapine et zidovudine).

Résistance :

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184 V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 et recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Les mutants M184 V montrent une importante réduction de la sensibilité à la lamivudine et une diminution de leur capacité de réplication virale *in vitro*. Des études *in vitro* ont montré que des souches résistantes à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à celle-ci lorsqu'elles ont acquis simultanément une résistance à la lamivudine. La pertinence clinique de ces résultats n'est cependant pas bien définie.
Des donnés *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement antirétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTIs actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.
Les résistances croisées induites par la mutation M184 V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine, porteurs de la mutation M184 V uniquement. Les mutants M184 V de la transcriptase inverse montrent une diminution de la sensibilité à la didanosine d'un facteur inférieur à 4 ; la signification clinique de ces données est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas standardisés et les résultats peuvent varier en fonction de facteurs méthodologiques.
In vitro, la lamivudine présente une faible cytotoxicité sur les lymphocytes du sang circulant, sur les lymphocytes et monocytes-macrophages en lignée cellulaire continue et sur diverses cellules souches médullaires.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Au cours des essais cliniques, il a été démontré que l'association de la lamivudine à la zidovudine diminue la charge virale VIH-1 et augmente le taux de lymphocytes CD4. Les données d'évolution clinique de la maladie montrent que la lamivudine associée à la zidovudine diminuent de façon significative le risque de progression de la maladie et le taux de mortalité.
Des études cliniques ont montré que la lamivudine associée à la zidovudine retarde l'émergence des souches résistantes à la zidovudine chez des personnes sans traitement antirétroviral préalable.
La lamivudine a été largement utilisée comme traitement dans les thérapies antirétrovirales en association à d'autres agents antirétroviraux de la même classe (INTI) ou d'autres classes (IP, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).
Des études cliniques pédiatriques portant sur l'administration de lamivudine en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (abacavir, névirapine/éfavirenz ou zidovudine) ont montré que le profil de résistance observé chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez l'adulte, en termes de substitutions génotypiques détectées et de leur fréquence relative.
Des études cliniques ont montré que les enfants recevant la solution buvable de lamivudine en association avec d'autres antirétroviraux en solution buvable développaient plus fréquemment une résistance virologique comparativement aux enfants recevant la forme comprimé (voir la description de l'expérience clinique acquise en pédiatrie (étude ARROW) ainsi que la rubrique Pharmacocinétique).
Les traitements associant plusieurs médicaments antirétroviraux dont la lamivudine se sont montrés efficaces chez les patients non préalablement traités par antirétroviral ainsi que chez les patients porteurs de virus avec une mutation M184 V.
La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et la réponse clinique au traitement est encore à l'étude.
La lamivudine à une posologie de 100 mg en une prise par jour s'est montrée efficace chez l'adulte pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (pour plus de renseignements concernant les études cliniques, se reporter au résumé des caractéristiques du produit de Zeffix). Cependant, pour le traitement de l'infection par le VIH, seule une posologie de 300 mg par jour (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) s'est montrée efficace.
La lamivudine n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

Prise journalière unique (300 mg une fois par jour) :

Une étude clinique a démontré la non-infériorité du traitement par Epivir en une prise par jour par rapport à Epivir en deux prises par jour. Ces résultats ont été obtenus dans une population de patients infectés par le VIH, non préalablement traités par un antirétroviral et pour la plupart asymptomatiques (classification CDC-stade A).

Population pédiatrique :

Une comparaison des schémas posologiques d'administration d'abacavir et de lamivudine en une prise *versus* en deux prises par jour a été effectuée dans une étude clinique multicentrique randomisée, contrôlée, réalisée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. 1206 patients pédiatriques âgés de 3 mois à 17 ans ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677) et ont été traités selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé (« *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006* »). Après 36 semaines d'administration d'abacavir et de lamivudine en deux prises journalières, 669 patients éligibles ont été randomisés afin soit, de continuer le traitement en deux prises par jour, soit de passer au schéma posologique en une prise journalière unique et ce, pendant un minimum de 96 semaines. A noter que dans cet essai, aucune donnée clinique chez l'enfant de moins de un an n'était disponible. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Réponse virologique basée sur un taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml à la semaine 48 et à la semaine 96, observée avec une administration d'abacavir + lamivudine en une seule prise par jour *versus* en deux prises par jour selon la randomisation de l'étude ARROW (analyse en Observé)

	Deux prises journalières N (%)	Une prise journalière unique N (%)
Semaine 0 (après ⩾ 36 semaines de traitement)		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Différence entre les traitements (une prise par jour − deux prises par jour)	−4,8 % (IC 95 % : −11,5 % ; +1,9 %), p=0,16	
Semaine 48		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Différence entre les traitements (une prise par jour − deux prises par jour)	−1,6 % (IC 95 % : −8,4 % ; +5,2 %), p=0,65	
Semaine 96		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Différence entre les traitements (une prise par jour − deux prises par jour)	−2,3 % (IC 95 % : −9,3 % ; + 4,7 %), p=0,52	

La non-infériorité du groupe abacavir + lamivudine en une prise journalière unique a été démontrée par rapport au groupe en deux prises par jour (borne de non-infériorité prédéfinie de − 12 %) pour le critère principal d'évaluation : charge virale < 80 c/ml à la semaine 48, ainsi qu'à la semaine 96 (critère d'évaluation secondaire). Pour tous les autres seuils testés (< 200 c/ml, < 400 c/ml, < 1000 c/ml), les résultats étaient dans les limites de cette borne de non-infériorité. Les tests d'hétérogénéité en sous-groupes pour les posologies en une ou deux prises par jour n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sexe, de l'âge ou de la charge virale au moment de la randomisation. Les conclusions supportaient la non-infériorité, quelle que soit la méthode d'analyse.
Dans une étude de pharmacocinétique (PENTA 15), quatre patients âgés de moins de 12 mois contrôlés virologiquement sont passés d'une administration en deux prises journalières à une administration en une prise journalière unique d'abacavir et de lamivudine en solution buvable. A la semaine 48, trois patients avaient une charge virale indétectable et un patient avait un taux d'ARN VIH à 900 copies/ml. Aucun problème de tolérance n'a été observé chez ces patients.
Au moment de la randomisation (administration en une seule prise par jour ou poursuite de l'administration en deux prises par jour) (Semaine 0), un taux de suppression virologique plus élevé a été observé chez les patients ayant reçu la forme comprimé par rapport à ceux traités avec une forme buvable, quel que soit le moment de leur traitement. Ces différences ont été observées au sein de chacun des différents groupes d'âge étudiés. Cette différence de taux de suppression virologique entre la forme solution buvable et la forme comprimé s'est maintenue jusqu'à la Semaine 96 avec la posologie en une seule prise par jour.
Proportions de patients avec un taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml selon la randomisation de l'étude ARROW (administration d'abacavir + lamivudine en une seule prise par jour versus en deux prises par jour) : analyse en sous-groupe par formulation

	Administration en deux prises par jour ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml n/N (%)	Administration en une prise par jour ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml n/N (%)
Semaine 0 (après 36 semaines de traitement)		
Administration par solution buvable, quel que soit le moment du traitement	14/26 (54)	15/30 (50)
Administration par comprimé pendant toute la durée du traitement	236/305 (77)	222/305 (73)
Semaine 96		
Administration par solution buvable, quel que soit le moment du traitement	13/26 (50)	17/30 (57)
Administration par comprimé pendant toute la durée du traitement	221/300 (74)	213/301 (71)

La résistance génotypique a été analysée sur des échantillons plasmatiques avec un taux d'ARN VIH-1 > 1000 copies/ml. Des cas de résistance plus nombreux ont été détectés parmi les patients ayant reçu la solution buvable de lamivudine en association avec d'autres antirétroviraux en solution buvable, par rapport aux patients ayant reçu des doses similaires d'antirétroviraux sous forme comprimé. Ces résultats sont cohérents avec les plus faibles taux de suppression virologique observés chez ces patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lamivudine est bien absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité par voie orale est comprise entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, la valeur moyenne du Tmax pour obtenir la concentration sérique maximale (Cmax) est d'environ une heure. Sur la base des données issues d'une étude conduite chez le volontaire sain, les valeurs plasmatiques moyennes de Cmax et de Cmin de lamivudine, à l'état d'équilibre et après administration de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, sont respectivement de 1,2 µg/ml (coefficient de variation/CV : 24 %) et de 0,09 µg/ml (CV : 27 %). La valeur moyenne de l'aire sous la courbe : $ASC_{0\text{-}12\,h}$ est de 4,7 µg.h/ml (CV : 18 %). Après administration de 300 mg de lamivudine une fois par jour, les valeurs moyennes de Cmax et de Cmin de lamivudine, à l'état d'équilibre, sont respectivement de 2,0 µg/ml (CV : 26 %) et de 0,04 µg/ml (CV : 34 %). La valeur moyenne de l'aire sous la courbe ($ASC_{0\text{-}24\,h}$) est de 8,9 µg.h/ml (CV : 21 %).
En ce qui concerne l'ASC, la Cmax et le Tmax, le comprimé à 150 mg est bioéquivalent (proportionnellement à la dose) au comprimé à 300 mg. Chez l'adulte, l'administration d'Epivir sous forme de comprimés est bioéquivalente à celle de la solution buvable en termes d'ASC∞ et de Cmax. Des différences ont été observées en termes d'absorption entre la population adulte et la population pédiatrique (voir « Populations particulières »).
L'administration de lamivudine au cours d'un repas entraîne un allongement de la valeur du Tmax et une diminution de la valeur de la Cmax (diminuée de 47 %). Cependant, la quantité de lamivudine absorbée (ASC) n'est pas modifiée.
Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique, ni par conséquent de modification de l'effet clinique, suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.
L'administration concomitante de zidovudine entraîne une augmentation de 13 % de l'exposition à la zidovudine et une augmentation de 28 % de la concentration au pic plasmatique. Cette augmentation n'est pas significative en terme de tolérance et ne nécessite donc pas d'ajustement posologique.

Distribution :

Après injection intraveineuse, le volume moyen de distribution est de 1,3 l/kg. La demi-vie d'élimination observée est de 5 à 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique.
Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 16 % à 36 % de liaison à l'albumine sérique, *in vitro*).
Un petit nombre d'observations indique que la lamivudine traverse la barrière hématoméningée et diffuse dans le liquide céphalorachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de lamivudine était d'environ 0,12. La pénétration réelle et le bénéfice clinique de ce passage hématoméningé ne sont pas connus.

Biotransformation :

Au niveau intracellulaire, le dérivé actif de la lamivudine (lamivudine 5'-triphosphate) a une demi-vie terminale prolongée (16 à 19 h) comparativement à la demi-vie plasmatique de la lamivudine (5 à 7 h). Dans une étude réalisée chez 60 volontaires sains adultes, une équivalence pharmacocinétique entre Epivir 300 mg x 1/jour et Epivir 150 mg x 2/jour a été démontrée à l'état d'équilibre pour les valeurs de l'$ASC_{24\,h}$ et de la Cmax du dérivé triphosphaté intracellulaire.
La lamivudine est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques entre la lamivudine et d'autres médicaments est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Élimination :

Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie recommandée pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min est décrite dans Posologie/Mode d'administration.
L'administration concomitante de triméthoprime, composant du cotrimoxazole, augmente l'exposition à la lamivudine de 40 % aux doses thérapeutiques. Ceci ne nécessite pas d'ajustement posologique, sauf en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions). L'administration concomitante de cotrimoxazole et de lamivudine doit être envisagée avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

Populations particulières :

Enfants :

La biodisponibilité absolue (approximativement 58 - 66 %) de la lamivudine est réduite chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Chez les enfants, l'administration des comprimés en association à d'autres antirétroviraux en comprimés a entraîné une ASC∞ et une Cmax plasmatiques plus élevées que la solution buvable administrée en association à d'autres antirétroviraux en solution buvable. Chez les enfants traités par la solution buvable de lamivudine selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à la lamivudine obtenue était du même ordre de grandeur que celle observée chez l'adulte. Chez les enfants traités par des comprimés de lamivudine selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à la lamivudine était supérieure à celle obtenue chez les enfants recevant la solution buvable, d'une part du fait que les doses administrées avec le comprimé sont plus élevées en mg/kg, et d'autre part en raison de la plus grande biodisponibilité du comprimé (cf Posologie/Mode d'adminis-

tration). Les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie avec les formes comprimé et solution buvable ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC_{0-24} équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière.

Les données de pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 3 mois sont limitées. Chez le nouveau-né âgé d'une semaine, la clairance orale de la lamivudine est réduite comparativement à celle mesurée chez les enfants plus âgés. Ceci est probablement dû à l'immaturité de la fonction rénale et à une variabilité de l'absorption. Pour obtenir une imprégnation similaire à celle de l'adulte et des enfants plus âgés, la posologie appropriée pour le nouveau-né est donc de 4 mg/kg/jour. L'estimation de la filtration glomérulaire suggère que la posologie de 8 mg/kg/jour est appropriée pour les enfants âgés de 6 semaines ou plus, afin d'obtenir une imprégnation similaire à celle de l'adulte et de l'enfant.

Les données de pharmacocinétiques sont issues de 3 études pharmacocinétiques (PENTA 13, PENTA 15 et sous-étude PK de ARROW) portant sur des enfants de moins de 12 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résumé des ASC_{0-24} plasmatiques de la lamivudine à l'état d'équilibre (µg.h/ml) et comparaison statistique pour les posologies en une seule prise par jour *versus* deux prises par jour à partir des différentes études

Étude	Étude ARROW Sous-étude PK Partie 1	PENTA 13	PENTA 15
Groupe d'âge	3 à 12 ans (N=35)	2 à 12 ans (N=19)	3 à 36 mois (N=17)
Lamivudine administrée en une seule prise par jour à la dose de 8 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	13,0 (11,4 ; 14,9)	9,80 (8,64 ; 11,1)	8,66 (7,46 ; 10,1)
Lamivudine administrée en deux prises par jour à la dose de 4 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	12,0 (10,7 ; 13,4)	8,88 (7,67 ; 10,3)	9,48 (7,89 ; 11,40)
Différences entre une seule prise par jour *versus* deux prises par jour Rapport moyen des moindres carrés géométriques (IC 90 %)	1,09 (0,979 ; 1,20)	1,12 (1,03 ; 1,21)	0,91 (0,79 ; 1,06)

Dans l'étude PENTA 15, la moyenne géométrique de l'$ASC_{(0-24)}$ plasmatique de la lamivudine (IC 95 %) des quatre patients âgés de moins de 12 mois qui sont passés de deux prises par jour à une seule prise par jour (cf Pharmacocinétique) était de 10,31 (6,26 ; 17,0) µg.h/ml pour la prise en une seule fois par jour et de 9,24 (4,66 ; 18,3) µg.h/ml pour la prise en deux fois par jour.

Grossesse :

Après administration orale, la pharmacocinétique de la lamivudine en fin de grossesse est comparable à celle des femmes non enceintes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicologie animale, l'administration de fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité majeure d'organe. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur certains marqueurs des fonctions hépatique et rénale ont été observés avec une diminution occasionnelle du poids du foie. Les seuls effets cliniquement pertinents étaient une diminution du nombre de globules rouges et une neutropénie.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec la plupart des analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans un test de cytogénicité *in vitro* ainsi que dans le test du lymphome de souris. La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. L'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine n'ayant pas été confirmée par les tests *in vivo*, la lamivudine ne devrait pas entraîner de risque génotoxique chez les patients sous traitement.

Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine avec une exposition comparable à l'Homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères, par rapport aux fœtus de singe exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme, réalisées chez le rat et la souris, n'ont pas montré de potentiel carcinogène pertinent pour l'Homme.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que la lamivudine n'a pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation du comprimé à 300 mg : 3 ans.
Durée de conservation du comprimé à 150 mg : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver plus d'un mois après ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière pour l'élimination.
Solution buvable : Une seringue graduée est insérée dans la boîte afin de mesurer avec précision la dose de solution buvable prescrite. Les instructions pour son utilisation sont détaillées dans la notice.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
AMM EU /1/96/015/003 ; CIP 3400935848819 (RCP rév 07.07.16) cp 300 mg.
EU /1/96/015/001 ; CIP 3400934145292 (RCP rév 07.07.16) cp 150 mg.
EU /1/96/015/002 ; CIP 3400934145124 (RCP rév 07.07.16) sol buv.
Mis sur le marché en 2002 (cp 300 mg) et en 1996 (cp 150 mg et sol buv).
Prix : 89,80 € (30 comprimés pelliculés à 300 mg).
89,80 € (60 comprimés pelliculés sécables à 150 mg).
50,03 € (solution buvable, flacon de 240 ml).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9239228 (comprimé à 300 mg) : 2,446 €.
UCD 9183203 (comprimé à 150 mg) : 1,223 €.
UCD 9183195 (flacon solution buvable) : 39,59 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.
Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

EPORATIO ®

époétine thêta

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 20 000 UI/1 ml (limpide ; incolore) : Seringue préremplie de 1 ml, avec dispositif de sécurité, boîte unitaire.
Solution injectable à 30 000 UI/1 ml (limpide ; incolore) : Seringue préremplie de 1 ml, avec dispositif de sécurité, boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Époétine thêta* (DCI) :
- 20 000 UI/1 ml .... 166,7 µg
- 30 000 UI/1 ml .... 250 µg

Excipients (communs) : phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20, trométamol, acide chlorhydrique (6 M) [pour ajustement du pH], eau ppi.

* L'époétine thêta (érythropoïétine humaine recombinante) est produite sur des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.
- Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par l'époétine thêta doit être initié sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.

POSOLOGIE :

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique :

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. L'époétine thêta doit être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de 4 semaines doit être évitée. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 4 semaines ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite de 25 à 50 %. Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à la stabilisation des taux, puis périodiquement ensuite. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée.

En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, l'augmentation de l'hémoglobine ainsi que la valeur de l'hémoglobine à atteindre doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.

Le traitement par l'époétine thêta est divisé en deux phases.

- Phase de correction :
  Administration sous-cutanée : la posologie initiale est de 20 UI/kg de poids corporel 3 fois par semaine. La dose peut être augmentée après 4 semaines à 40 UI/kg, 3 fois par semaine, si l'augmentation du taux d'hémoglobine n'est pas satisfaisante (< 1 g/dl [0,62 mmol/l] au bout de 4 semaines). Des augmentations supplémentaires de 25 % de la dose précédente peuvent être envisagées tous les mois jusqu'à l'obtention de la valeur ciblée d'hémoglobine.
  Administration intraveineuse : la posologie initiale est de 40 UI/kg de poids corporel 3 fois par semaine. La dose peut être augmentée après 4 semaines à 80 UI/kg, 3 fois par semaine, et, par de nouvelles augmentations de 25 % de la dose précédente à un mois d'intervalle, si nécessaire.
  Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 700 UI/kg de poids corporel par semaine.
- Phase d'entretien :
  La posologie doit être adaptée pour maintenir, si nécessaire, le taux individuel cible d'hémoglobine entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l), avec un taux maximal de 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si une adaptation de la posologie est nécessaire pour maintenir le taux d'hémoglobine désiré, il est recommandé d'effectuer des adaptations posologiques par paliers d'environ 25 % de la dose.
  Administration sous-cutanée : la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou en 3 injections par semaine.
  Administration intraveineuse : les patients stables avec une administration trois fois par semaine peuvent passer à une fréquence de 2 fois par semaine.
  Si la fréquence d'administration est modifiée, le taux d'hémoglobine doit être étroitement surveillé et des adaptations posologiques peuvent être nécessaires.
  La dose maximale ne doit pas excéder 700 UI/kg de poids corporel par semaine.
  Si l'époétine thêta est substituée à une autre époétine, le taux d'hémoglobine doit être étroitement surveillé et la même voie d'administration doit être utilisée.
  Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer qu'ils reçoivent la dose efficace approuvée la plus faible d'époétine thêta permettant de maîtriser de façon appropriée les symptômes de l'anémie tout en maintenant le taux d'hémoglobine à un niveau inférieur ou égal à 12 g/dL (7,45 mmol/l).
  La prudence s'impose en cas d'escalade de dose d'époétine thêta chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une réponse faible à l'époétine thêta en matière d'hémoglobinémie, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Anémie symptomatique associée aux chimiothérapies administrées dans le cadre de cancers non myéloïdes :

L'époétine thêta doit être administrée par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par exemple taux d'hémoglobine ⩽ 10 g/dl [6,21 mmol/l]). Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie ; une évaluation soigneuse de l'évolution clinique et de l'état général du patient par un médecin est nécessaire.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

La dose initiale recommandée est de 20 000 UI, indépendamment du poids corporel, administrée une fois par semaine. Si, au bout de 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose en cours doit être maintenue. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), il convient d'envisager de doubler la dose à 40 000 UI par semaine. Si, au bout de 4 semaines supplémentaires de traitement, l'augmentation du taux d'hémoglobine reste insuffisante, une augmentation de la dose à 60 000 UI par semaine doit être envisagée.

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.

Si, au bout de 12 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

Si la concentration d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 4 semaines ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite de 25 à 50 %. Le traitement par l'époétine thêta doit être suspendu temporairement si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,07 mmol/l). Le traitement doit être réinstauré à une dose inférieure d'environ 25 % de la dose antérieure dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer qu'ils reçoivent la dose approuvée la plus faible d'époétine thêta permettant de maîtriser de façon appropriée les symptômes de l'anémie.

Populations particulières :

Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité d'Eporatio chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques. Si l'époétine thêta est substituée à une autre époétine, la même voie d'administration doit être utilisée. Chez les patients cancéreux atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie, l'époétine thêta doit être administrée uniquement par voie sous-cutanée.

L'injection sous-cutanée d'époétine thêta peut être effectuée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse.

Pour éviter toute gêne sur les sites d'injection, il est conseillé de permuter les sites à chaque injection et d'injecter le produit lentement.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, à d'autres époétines et dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypertension non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 µg/l ou la saturation en transferrine est inférieure à 20 %. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par époétine thêta doit inciter à rechercher d'autres facteurs étiologiques. Les déficits en fer, acide folique ou vitamine B_{12} diminuent l'efficacité des époétines et doivent donc être corrigés. La présence d'infections intercurrentes, d'épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication à l'aluminium, des pathologies hématologiques sous-jacentes ou une fibrose médullaire peuvent également interférer sur la réponse érythropoïétique. Le bilan doit comporter une numération des réticulocytes.

Érythroblastopénie (AEPA) :

Après l'exclusion des causes typiques de non réponse au traitement et l'apparition d'une diminution brutale de l'hémoglobinémie associée à une réticulocytopénie, il convient de rechercher la présence d'anticorps anti-érythropoïétine et d'effectuer un examen de moelle osseuse pour diagnostiquer une érythroblastopénie. L'arrêt du traitement par époétine thêta doit être envisagé.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines, dont l'époétine thêta. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec toutes les érythropoïétines et un traitement relais par époétine thêta ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (cf Effets indésirables).

Afin d'améliorer la traçabilité des époétines, le nom de l'époétine administrée doit être clairement consigné dans le dossier du patient.

L'apparition d'une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et d'une anémie sévère associée à de faibles numérations des réticulocytes impose d'arrêter le traitement par l'époétine et de rechercher des anticorps antiérythropoïétine. De tels cas ont été signalés chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine, lors de l'utilisation concomitante d'époétines. Les époétines n'ont pas été approuvées dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Hypertension :

Les patients sous traitement par époétine thêta peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension existante particulièrement en début de traitement.

Par conséquent, les patients traités par époétine thêta doivent bénéficier d'une surveillance attentive de la

pression artérielle. La pression artérielle doit être contrôlée de façon satisfaisante avant et pendant le traitement pour éviter des complications aiguës, comme une poussée hypertensive avec symptômes de type encéphalopathie (par exemple céphalées, état confusionnel, troubles de l'élocution, troubles de la marche) et les complications associées (crises convulsives, accident vasculaire cérébral) pouvant aussi apparaître chez des patients individuels avec une pression artérielle habituellement faible ou normale. L'apparition de ces réactions nécessite l'attention immédiate d'un médecin et des soins médicaux intensifs. La survenue de céphalées brutales et violentes (« en coup de poignard ») de type migraine constitue un signe d'appel possible et demande une attention particulière.

L'augmentation de la pression artérielle peut nécessiter l'instauration d'un traitement anti-hypertenseur ou une augmentation de la posologie d'un traitement anti-hypertenseur existant. De plus, une réduction de la dose administrée d'époétine thêta doit être envisagée. Si la pression artérielle reste élevée, une interruption temporaire du traitement par époétine thêta peut être nécessaire. Le traitement peut ensuite être repris à dose réduite dès l'obtention d'un contrôle satisfaisant de la pression artérielle grâce à un traitement anti-hypertenseur plus intense.

Utilisation inappropriée :

Un usage détourné de l'époétine thêta chez des sujets sains peut amener à une augmentation excessive du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite pouvant entraîner des complications du système cardiovasculaire mettant en jeu le pronostic vital.

Populations particulières :

En raison d'une expérience limitée, l'efficacité et la sécurité de l'époétine thêta n'ont pas pu être évaluées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'anémie falciforme homozygote.

Lors des études cliniques, les patients de plus de 75 ans ont présenté une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves et sévères, indépendamment de toute imputation au traitement par époétine thêta. En outre, les décès ont été plus fréquents dans ce groupe de patients comparativement aux patients plus jeunes.

Surveillance biologique :

Il est recommandé de demander régulièrement un dosage de l'hémoglobinémie, ainsi qu'un hémogramme complet avec numération plaquettaire.

Anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique :

L'administration d'époétine thêta chez des malades non encore dialysés présentant une néphrosclérose doit être évaluée individuellement : en effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée.

Pendant une hémodialyse, il peut être nécessaire d'administrer davantage d'anticoagulants chez les patients traités par époétine thêta, pour éviter une thrombose de l'abord vasculaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque l'administration d'époétines visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

La prudence s'impose en cas d'escalade de dose d'époétine thêta chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique car des doses cumulées d'époétine élevées peuvent être associées à un risque accru de mortalité et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves. Chez les patients présentant une réponse faible aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Anémie symptomatique associée aux chimiothérapies administrées dans le cadre de cancers non myéloïdes :

Effets sur la progression tumorale :

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme pour tout facteur de croissance, il n'est pas exclu que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs (cf Pharmacodynamie).

Lors de différentes études cliniques contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez des patients présentant une anémie liée au cancer. Dans les essais cliniques contrôlés, l'utilisation d'époétines a montré :

- une réduction du temps jusqu'à progression tumorale chez des patients ayant un cancer avancé de la tête ou du cou traités par radiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était supérieur à 14 g/dl (8,69 mmol/l) ;
- une réduction de la survie globale et une augmentation des décès imputables à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints de cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l) ;
- une augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez des patients atteints de tumeurs actives et ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie.

Les époétines ne sont pas indiquées chez cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (cf Pharmacodynamie).

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'époétine thêta chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec d'autres époétines n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Eporatio pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'époétine thêta/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel mais les données ne montrent pas d'absorption ou d'activité pharmacologique de l'érythropoïétine chez le nouveau-né allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Eporatio en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'époétine thêta n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Environ 9 % des patients sont susceptibles de présenter des effets. Les effets indésirables les plus fréquents sont une hypertension, des symptômes de type grippal et des céphalées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

La tolérance de l'époétine thêta a été évaluée d'après les résultats d'études cliniques incluant 972 patients. Les réactions indésirables mentionnées ci-dessous dans le tableau 1 sont regroupées par classe de système d'organe. Les groupes de fréquence sont définis conformément à la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence	
		Anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique	Anémie symptomatique associée aux chimiothérapies administrées dans le cadre de cancers non myéloïdes
Affections hématologiques et du système lymphatique	Erythroblastopénie (AEPA)*	Fréquence indéterminée	-
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée	
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent	
Affections vasculaires	Hypertension*	Fréquent	
	Crise hypertensive*	Fréquent	-
	Thrombose de l'abord vasculaire*	Fréquent	-
	Accidents thrombo-emboliques	-	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées*	Fréquent	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	-	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pathologie de type grippal*	Fréquent	

* Voir la sous-rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers » ci-dessous.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Depuis la commercialisation du produit, des cas d'érythroblastopénie (AEPA) due à la présence d'anticorps anti-érythropoïétine neutralisants ont été rapportés avec des traitements à base d'époétine thêta chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Si une AEPA est diagnostiquée, le traitement par l'époétine thêta doit être arrêté et les patients ne doivent pas recevoir une autre époétine recombinante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'une des réactions indésirables les plus fréquentes lors du traitement par l'époétine thêta est une augmentation de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante particulièrement en début de traitement. L'hypertension est plus fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques pendant la phase de correction que pendant la phase d'entretien. Elle peut être traitée avec des médicaments anti-hypertenseurs appropriés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des poussées hypertensives avec symptômes de type encéphalopathie (par exemple céphalées, état confusionnel, troubles de l'élocution, troubles de la marche) et les complications associées (crises convulsives, accident vasculaire cérébral) peuvent aussi apparaître chez des patients individuels avec une pression artérielle habituellement faible ou normale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une thrombose de la fistule artérioveineuse peut survenir, en particulier chez les malades hypotendus ou dont la fistule présente des complications (sténose ou anévrisme) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Des réactions cutanées, comme un rash, un prurit ou des réactions au site d'injection peuvent être observées. Des symptômes de type grippal tels que fièvre, frissons et asthénie ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La marge thérapeutique de l'époétine thêta est très large. En cas de surdosage, une polycythémie peut se produire. En cas de polycythémie, l'époétine thêta doit être arrêtée provisoirement.

En cas de polycythémie sévère, des méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être nécessaires pour diminuer le taux d'hémoglobine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques (code ATC : B03XA01).

Mécanisme d'action :

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène qui constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse, par l'intermédiaire d'une interaction spécifique avec le récepteur d'érythropoïétine sur les cellules progénitrices érythroïdes de la moelle osseuse. Elle agit comme un facteur de stimulation de la mitose et une hormone de différenciation. La production de l'érythropoïétine est principalement assurée et régulée par les reins en réponse à l'oxygénation tissulaire. Elle est insuffisante chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et constitue leur principale cause d'anémie. Chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, le déficit en érythropoïétine et la diminution de la réponse des cellules progénitrices érythroïdes à l'érythropoïétine endogène contribuent significativement à l'anémie.

L'époétine thêta a une séquence d'acides aminés identique à celle de l'érythropoïétine humaine endogène et une composition en hydrates de carbone (glycosylation) similaire.

Efficacité préclinique :

L'efficacité biologique de l'époétine thêta a été démontrée dans divers modèles animaux *in vivo* (souris, rat, chien), après administration intraveineuse et sous-cutanée. Après administration d'époétine thêta, une augmentation du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et des réticulocytes est observée.

Efficacité et sécurité clinique :

- Anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique :

  Les données des études réalisées pendant la phase de correction chez 284 patients en insuffisance rénale chronique montrent que les taux de réponse de l'hémoglobinémie (réponse définie comme une hémoglobinémie supérieure à 11 g/dl lors de deux mesures consécutives) des patients du groupe époétine thêta (respectivement 88,4 % et 89,4 % dans les études effectuées chez les patients sous dialyse et non encore sous dialyse) étaient comparables à ceux de l'époétine bêta (respectivement 86,2 % et 81,0 %). Le délai médian avant la réponse était comparable dans les groupes de traitement, avec un délai à 56 jours chez les patients hémodialysés et 49 jours chez les patients non encore sous dialyse.

  Deux études contrôlées randomisées ont été réalisées chez 270 patients hémodialysés et 288 patients non encore sous dialyse, recevant un traitement stable par époétine bêta. Les patients ont été randomisés pour poursuivre leur traitement en cours ou passer à l'époétine thêta (à la même dose que l'époétine bêta) pour le maintien de leur hémoglobinémie. Pendant la période d'évaluation (semaines 15 à 26), l'hémoglobinémie moyenne et médiane mesurées chez les patients ayant reçu l'époétine thêta ont été pratiquement identiques à l'hémoglobinémie initiale. Dans ces deux études, 180 patients hémodialysés et 193 patients non encore sous dialyse sont passés d'un traitement d'entretien par époétine bêta à un traitement d'entretien par époétine thêta pendant six mois, au terme desquels leur hémoglobinémie est restée stable et le profil de tolérance a été comparable à celui de l'époétine bêta. Dans les études cliniques, les patients non encore sous dialyse (administration sous-cutanée) ont arrêté plus fréquemment l'étude que les patients hémodialysés (administration intraveineuse) qui devaient terminer l'étude avant de démarrer la dialyse.

  Dans deux études à long terme, l'efficacité de l'époétine thêta a été évaluée chez 124 patients hémodialysés et 289 patients non encore sous dialyse. Les taux d'hémoglobine sont restés dans la plage cible et l'époétine thêta a été bien tolérée pendant une période atteignant 15 mois.

  Dans les études cliniques, des patients prédialysés ont été traités une fois par semaine par l'époétine thêta : 174 patients dans l'étude de phase d'entretien et 111 patients dans l'étude à long terme.

  Des analyses *post hoc* groupées des études cliniques sur les époétines ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, diabétiques et non diabétiques). Il a été observé que, le plus souvent, les estimations du risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires associées à des doses cumulées d'époétine plus élevées étaient accrues, indépendamment du statut vis-à-vis du diabète ou de la dialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anémie symptomatique associée aux chimiothérapies administrées dans le cadre de cancers non myéloïdes :

  Deux études prospectives, randomisées, menées en double insu et contrôlées contre placebo, ont inclus 409 patients cancéreux sous chimiothérapie. La première étude a été réalisée chez 186 patients anémiques souffrant de cancers non myéloïdes (55 % atteints de cancers hématologiques et 45 % ayant des tumeurs solides) recevant une chimiothérapie non à base de platine. La deuxième étude a été menée chez 223 patients présentant différentes tumeurs solides et recevant une chimiothérapie à base de platine. Dans les deux études, le traitement par époétine thêta a permis d'obtenir une réponse significative ($p < 0{,}001$), définie comme une augmentation de l'hémoglobinémie ⩾ 2 g/dl sans transfusion, et une diminution significative des besoins transfusionnels ($p < 0{,}05$) par rapport au placebo.
- Effets sur la progression tumorale :

  L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales.

  La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées *versus* placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées *versus* placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et des complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

  Les données issues de trois études cliniques contrôlées contre placebo effectuées chez 586 patients cancéreux anémiques n'ont pas montré d'effet négatif

de l'époétine thêta sur la survie. Pendant ces études, la mortalité a été plus faible dans le groupe sous époétine thêta (6,9 %) comparativement au groupe sous placebo (10,3 %).
Une revue systématique a été réalisée impliquant plus de 9000 patients cancéreux ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de la survie globale a généré un risque relatif estimé de 1,08 en faveur du groupe contrôle (IC 95 % : 0,99 - 1,18 ; 42 études et 8167 patients). Une augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques (RR 1,67, IC 95 % : 1,35 - 2,06, 35 études et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Par conséquent, de nombreuses données semblent suggérer l'existence d'un risque significatif lié à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux. Toutefois, il n'est actuellement pas possible d'établir l'importance de ce risque en cas d'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux sous chimiothérapie pour atteindre des taux d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl, en raison du trop faible nombre de patients ayant ces caractéristiques dans les données analysées.
Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients cancéreux (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 essais cliniques contrôlés portant sur plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a donné un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,06 en faveur des sujets témoins (IC 95 % : 1,00-1,12 ; 53 essais et 13 933 patients) et, chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, le rapport de risque de la survie globale a été de 1,04 (IC 95 % : 0,97-1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'accident thrombo-embolique chez les patients cancéreux recevant une érythropoïétine humaine recombinante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Généralités :
Les paramètres pharmacocinétiques de l'époétine thêta ont été évalués chez des volontaires sains, chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et chez des patients cancéreux sous chimiothérapie. La pharmacocinétique de l'époétine thêta est indépendante de l'âge ou du sexe.
Administration sous-cutanée :
Après une injection sous-cutanée de 40 UI/kg d'époétine thêta dans trois sites différents (haut du bras, abdomen, cuisse) chez des volontaires sains, des profils de concentrations plasmatiques similaires ont été observés. L'absorption (ASC) a été légèrement plus importante après une injection dans l'abdomen que dans les autres sites. La concentration maximale est atteinte en moyenne après 10 à 14 heures et la demi-vie terminale moyenne varie entre 22 et 41 heures.
La biodisponibilité moyenne de l'époétine thêta après une administration sous-cutanée est d'environ 31 % par rapport à celle observée après une administration intraveineuse.
Chez les patients en insuffisance rénale chronique avant dialyse, l'absorption atteint un plateau après une injection sous-cutanée de 40 UI/kg de poids corporel, alors que la concentration maximale est atteinte en moyenne après environ 14 heures. La demi-vie terminale est plus élevée qu'après administration intraveineuse, avec une moyenne de 25 heures après une seule injection et de 34 heures à l'état d'équilibre après des injections répétées trois fois par semaine, sans conduire à une accumulation d'époétine thêta.
Chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, la demi-vie terminale après des injections sous-cutanées répétées de 20 000 UI d'époétine thêta une fois par semaine a été de 29 heures après la première injection et de 28 heures à l'équilibre. On n'a observé aucune accumulation d'époétine thêta.
Administration intraveineuse :
Chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, la demi-vie d'élimination de l'époétine thêta est de 6 heures après une seule injection et de 4 heures à l'état d'équilibre après des injections intraveineuses répétées de 40 UI/kg de poids corporel trois fois par semaine. On n'a observé aucune accumulation d'époétine thêta. Après une administration intraveineuse, le volume de distribution est presque équivalent au volume sanguin total.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier de l'époétine thêta pour l'homme.
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et des fonctions de reproduction avec d'autres époétines n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études sur les fonctions de reproduction effectuées avec d'autres époétines, on a observé des effets interprétés comme secondaires à la diminution du poids corporel de la mère à des doses suffisamment supérieures à celles recommandées chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Pour l'usage en ambulatoire, le patient peut conserver le produit en dehors du réfrigérateur et à une température ne dépassant pas + 25 °C durant une période unique pouvant aller jusqu'à 7 jours, sans dépasser la date de péremption. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé pendant cette période ou bien il doit être jeté.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les seringues préremplies sont à usage unique.
La solution doit être inspectée visuellement avant toute utilisation. Seule une solution transparente, incolore et dépourvue de particules peut être utilisée. La solution injectable ne doit pas être secouée.
Avant l'injection, il est conseillé de laisser la solution atteindre une température plus agréable pour l'injection (15 °C - 25 °C).
Pour les instructions concernant l'injection du médicament, voir la notice.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.
AMM EU /1/09/573/018 ; CIP 3400939747606 (RCP rév 22.02.16) 20 000 UI.
EU /1/09/573/024 ; CIP 3400939748375 (RCP rév 22.02.16) 30 000 UI.
Prix : 124,56 € (1 seringue à 20 000 UI avec disp de sécurité).
184,97 € (1 seringue à 30 000 UI avec disp de sécurité).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

EPTAVIT ®
calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 1000 mg/880 UI : Boîtes de 30 et de 90, en tube.

COMPOSITION *p cp*

Calcium-élément	1000 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 2500 mg/cp)	
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	880 UI
(sous forme de concentrat de colécalciférol, forme pulvérulente : 11 mg/cp)	

Excipients : alpha-tocophérol, huile de soja hydrogénée, gélatine, saccharose, amidon de maïs, acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, povidone K25, saccharine sodique, cyclamate de sodium, macrogol 6000, arôme orange 74016-71 Permaseal (acétaldéhyde dodecan-1-ol, butyrate d'éthyle, extrait de baie de genévrier, linalol, huile essentielle d'orange, huile essentielle de citron, maltodextrine), émulsion de siméticone (sèche).

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 comprimé effervescent par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Dissoudre le comprimé effervescent dans un grand verre d'eau, puis boire la solution obtenue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonate, fluorure de sodium, diurétiques thiazidiques, tétracyclines (cf Interactions).
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (880 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Eptavit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonate, fluorure de sodium : il est conseillé de respecter un délai minimum de deux heures avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive du bisphosphonate et du fluorure de sodium).
- Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium).
- Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins trois heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des tétracyclines).
- Phénytoïne, barbituriques : diminution possible de l'effet de la vitamine D_3 par inhibition de son métabolisme.
- Glucocorticoïdes : diminution possible de l'effet de la vitamine D_3.
- Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique). En cas d'administration supplémentaire de vitamine D à fortes doses, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Du fait du dosage élevé en vitamine D_3, ce produit n'est pas indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :
- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogéniques chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.
La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhées.
- Hypercalciurie et, exceptionnellement, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.
- Des réactions cutanées allergiques de type prurit, rash, urticaire, ont été rapportées.
- En raison de la présence d'huile de soja, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.
Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Calcium en association avec d'autres substances (code ATC : A12AX).
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde. L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.
Dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo de 18 mois, 3270 femmes âgées de 84 ans ± 6, ayant une alimentation pauvre en calcium et vivant dans des centres de soins, ont reçu un apport supplémentaire de vitamine D (800 UI/jour) et de calcium (1,2 g/jour). Une diminution significative de la sécrétion de PTH a été observée.
Après 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traitement ont révélé 80 fractures de hanche (5,7 %) dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de hanche (7,9 %) dans le groupe placebo (p = 0,004).
Ainsi, dans les conditions de cette étude, le traitement de 1387 femmes a empêché 30 fractures de hanche.
Après 36 mois de suivi, 137 femmes présentaient au moins une fracture de hanche (11,6 %) dans le groupe calcium-vitamine D (n = 1176) et 178 (15,8 %) dans le groupe placebo (n = 1127 ; p ⩽ 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours de la dissolution, le sel de calcium contenu dans Eptavit se transforme en citrate de calcium.
Le citrate de calcium est bien absorbé, de l'ordre de 30 % à 40 % de la dose ingérée.
Le calcium est éliminé par les urines, les fèces et les sécrétions sudorales.
La vitamine D est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) puis au rein (deuxième hydroxylation). La vitamine D non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours, elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Sortir le comprimé du tube, le dissoudre dans un grand verre d'eau et boire la solution obtenue. Bien refermer le tube après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936156531 (2003, RCP rév 26.01.15) 30 cp.
3400937302883 (2006, RCP rév 26.01.15) 90 cp.
Prix : 5,90 € (30 comprimés).
16,72 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

EQUANIL voie orale
méprobamate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Anxiolytiques

EQUANIL voie parentérale
méprobamate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Anxiolytiques

ERAPYL ® Gé 50 mg
cyprotérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc, rond, plat avec une barre de sécabilité sur une face et gravé « 50 » sur l'autre face) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Acétate de cyprotérone .... 50 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K25, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.
Ce médicament contient 104,447 mg de lactose monohydraté par comprimé.

DC INDICATIONS

- Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.
- Traitement palliatif du cancer de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'homme :
Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.
Chez la femme :
Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ERAPYL 50 mg. Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale, ERAPYL 50 mg doit être associé à un estrogène.

<u>Dose d'instauration du traitement :</u>

- du 1er au 20ème jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ERAPYL 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.
- du 21ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement.

<u>Dose d'entretien :</u>

1 comprimé par jour d'ERAPYL 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ERAPYL 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ERAPYL 50 mg.

En cas d'absence de saignement de privation pendant les 8 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.

En cas d'oubli, si l'heure de prise est dépassée de plus de 12 heures, l'action contraceptive d'ERAPYL 50 mg n'est plus garantie. Poursuivre le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit mais associer des mesures contraceptives supplémentaires (préservatif ou autre) jusqu'à la fin du cycle en cours. En fin de cycle, en cas d'absence de saignement de privation, confirmer l'absence d'une grossesse avant la reprise du traitement.

Après la ménopause : ½ à 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur 28 si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive

DC CONTRE-INDICATIONS

- Affections hépatiques graves, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques.
- Dépression chronique sévère.
- Anémie à hématies falciformes.
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse.
- Antécédents d'herpès gestationis.
- Existence ou antécédents de méningiomes.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

ERAPYL peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.

De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ERAPYL. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.

Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.

Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :

- d'affections hépatiques chroniques (cf Effets indésirables).
- de diabète ou d'intolérance au glucose.

La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.

La survenue d'événements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ERAPYL, sans que la responsabilité d'ERAPYL soit établie. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/thromboemboliques artériels ou veineux (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde) ou d'accidents cérébro-vasculaires ou souffrant de maladie maligne avancée ont un risque thromboembolique augmenté (cf Contre-indications).

Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :

- ictère ou d'élévation des transaminases,
- troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine),
- accidents thromboemboliques veineux ou artériels,
- céphalées importantes.

Des cas d'anémie ont été rapportés avec ERAPYL chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.

Pendant les traitements à fortes doses ($\geqslant$ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ERAPYL.

Chez la femme, une surveillance médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus) est nécessaire. Si des spottings surviennent pendant le traitement combiné, la prise des comprimés ne doit pas être interrompue.

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ERAPYL à des doses de 25 mg par jour et plus.

Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ERAPYL, le traitement devra être arrêté (cf Contre-indications).

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ERAPYL 50 mg. Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse en début de traitement.

L'utilisation d'ERAPYL est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

<u>Associations déconseillées :</u>

+ Millepertuis :

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u>

+ Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants) :

Effet diabétogène des progestatifs macrodosés.

Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) :

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

+ Oxcarbazépine :

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par l'oxcarbazépine et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

<u>Grossesse :</u>

ERAPYL n'a pas d'indication pendant la grossesse.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose-dépendant de l'acétate de cyprotérone.

En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration de ERAPYL 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées.

Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée *in utero*.

En conséquence, l'utilisation d'ERAPYL est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.

Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle.

Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.

<u>Allaitement :</u>

Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de sensation de fatigue pouvant altérer les facultés de concentration.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ERAPYL sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des évènements thrombo-emboliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'association d'ERAPYL avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique Effets indésirables du Résumé des Caractéristiques Produit de l'estrogène utilisé.

- **Affection des organes de reproduction et du sein :**
  Chez l'homme :
  - inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ;
  - gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement ;
  - impuissance ;
  - baisse de la libido.

  Chez la femme :
  - l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhée ;
  - inhibition de l'ovulation ;
  - tension mammaire ;
  - augmentation ou diminution de la libido.
- **Troubles du système sanguin et lymphatique :**
  Chez l'homme :
  - anémie.
- **Affections endocriniennes :**
  - variation de poids ;
  - comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme d'ERAPYL 50 mg peut induire une perte osseuse laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. De très rares cas ont été rapportés lors d'un traitement prolongé par ERAPYL 50 mg à la posologie moyenne de 100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée.
- **Affections psychiatriques :**
  - états d'agitation, humeur dépressive.
- **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**
  - dyspnée.
- **Affections vasculaires :**
  - aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ;
  - événements thromboemboliques.
- **Affections du système nerveux :**
  - migraines et céphalées.
- **Affections hépatobiliaires :**
  - ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique ;
  - des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voire des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**
  - fatigabilité, asthénie ;
  - bouffées de chaleur et sudation (chez l'homme).
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**
  - éruption (rash).
- **Affections du système immunitaire :**
  - réaction d'hypersensibilité.
- **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) :**
  Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ERAPYL à des doses de 25 mg par jour et plus.

<u>Déclaration des effets indésirables suspectés :</u>

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiandrogènes non associés (code ATC : G03HA01).

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse antiandrogène et antigonadotrope.

L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17-α-hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5-α-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate.

Chez la femme, l'hyperpilosité pathologique que l'on rencontre dans l'hirsutisme est très réduite, de même que l'hyperfonctionnement des glandes sébacées.

L'action progestative s'exerce au niveau des récepteurs mammaires et endométriaux, en particulier par une importante transformation sécrétoire de l'endomètre.

Il possède également une action antigonadotrope relativement puissante, puisqu'il suffit d'une dose de 1 mg par jour pendant 21 jours par cycle pour inhiber l'ovulation chez la femme.

L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action œstrogénique mais un effet antiœstrogène. Il n'a pas d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique ; l'effet de premier passage hépatique est peu important.

La C_{max} est atteinte au bout de 3 à 4 heures.

La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'acétate de cyprotérone présente une certaine affinité pour le tissu adipeux, d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ, après métabolisation principalement hépatique. L'élimination complète, pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, se fait à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est la 15-β-hydroxycyprotérone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.

La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.

L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.

Les tests classiques de mutagenèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ou génotoxique. Cependant, d'autres études ont montré que l'acétate de cyprotérone induit la formation d'adduits à l'ADN, sur des cellules hépatiques de rat et de singe (*ex vivo* et *in vivo*), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à un niveau d'exposition comparable à l'exposition thérapeutique humaine.

Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, potentiellement prénéoplasiques et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400926759209 (2012, RCP rév 21.12.16).

Prix : 11,00 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 11,00 €. Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

ERAZABAN ®

docosanol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 10 % (blanche) : Tube de 2 g ou tube de 2 g avec un étui transparent protège-tube.

COMPOSITION *p 1 g*

Docosanol .... 100 mg

Excipients : stéarates de saccharose (mono et distéarates), paraffine liquide légère, propylèneglycol, alcool benzylique, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : propylèneglycol (50 mg/g de crème).

DC INDICATIONS

Traitement des stades précoces (phase prodrome ou phase érythémateuse) d'une infection récidivante à *Herpes simplex* labial (bouton de fièvre) chez l'adulte ou l'adolescent (de plus de 12 ans) immunocompétent.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

VOIE D'ADMINISTRATION :

Voie cutanée.

POSOLOGIE :

Adulte et adolescent (12 - 18 ans) :

Appliquer une fine couche soigneusement sur tout le bouton de fièvre 5 fois par jour (approximativement toutes les 3 heures jusqu'au coucher). Le traitement devra débuter aussi vite que possible après l'apparition des premiers signes ou symptômes d'herpès labial (douleur, brûlure/démangeaison/picotements ou rougeurs), car son efficacité n'a pas été démontrée lorsque le traitement est débuté au stade de cloque ou d'ulcération déjà développée. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la guérison, en général après 4 à 6 jours, ou jusqu'à un maximum de 10 jours.

Sujet âgé :

Aucune indication spécifique concernant la dose.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'Erazaban 10 % crème chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patient avec une insuffisance rénale :

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire du fait de l'absorption topique négligeable.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité avérée au principe actif, le « docosanol », ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contour des yeux ou le contact avec les yeux.

Cette formulation contient du propylèneglycol qui peut entraîner une irritation.

Cette crème ne devrait pas être utilisée chez les patients immunodéprimés.

Le traitement avec la crème ne devra pas être initié au stade de cloque ou d'ulcération déjà développée, car aucune efficacité n'a été démontrée à ce jour.

Il n'y a pas d'expérience thérapeutique chez l'enfant de moins de 12 ans et uniquement une expérience limitée chez les adolescents (âgés de 12 - 18 ans). Il est recommandé que la crème ne soit pas utilisée chez les enfants de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant, Erazaban 10 % crème ne devra pas être utilisé avec d'autres produits topiques (médicaments, produits cosmétiques ou crèmes) appliqués au même endroit.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du docosanol chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas des effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement postnatal. L'exposition systémique du docosanol étant négligeable, le docosanol peut être utilisé chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Aucun effet sur l'enfant n'est à craindre en cas d'allaitement, car l'exposition systémique au docosanol des femmes allaitant est négligeable. Le docosanol peut être utilisé au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Du fait de son absorption négligeable, le docosanol n'a pas d'influence sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables considérées comme ayant au moins une relation possible avec le traitement sont énumérées ci-dessous en fonction du système organique atteint et de la fréquence absolue. Les fréquences sont définies en termes de très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Les résultats issus des études cliniques sur le traitement de l'*Herpes simplex* labial récurrent ne montrent aucune différence de fréquence ou de type d'effets indésirables entre les patients traités par Erazaban 10 % crème et les patients sous placebo.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées (pour 10,4 % des patients traités par docosanol et 10,7 % des patients sous placebo).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : réactions au point d'application comprenant sécheresse cutanée, rougeur cutanée (rash) et affections cutanées (pour 2,9 % des patients traités par docosanol et 2,3 % des patients sous placebo).

On a également rapporté l'œdème facial, mais ces réactions au point d'application correspondent aux réactions faciales normales accompagnant le bouton de fièvre. Les effets indésirables post-autorisation de mise sur le marché et commercialisation de Docosanol 10 % crème (Abreva) pour l'*Herpes simplex* labial rapportés sur plus de deux ans aux États-Unis n'ont révélé aucun nouvel effet indésirable non rapporté antérieurement.

Les études sur la sécurité n'ont montré aucun argument en faveur d'une sensibilisation de contact ou d'une photoallergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des réactions indésirables liées à un surdosage par application topique de Erazaban 10 % crème sont improbables, étant donné l'absorption percutanée négligeable du produit. De même, du fait de sa faible absorption orale, il est peu probable qu'une ingestion de docosanol puisse entraîner des réactions indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Chimiothérapie à usage topique, antiviraux (code ATC : D06BB11).

Le mécanisme exact de l'activité antivirale du docosanol est inconnu. Les études *in vitro* indiquent que le docosanol joue un rôle dans la fusion entre le virus et la membrane plasmique inhibant ainsi la captation intracellulaire et la réplication du virus. Les études *in vitro* montrent que les cellules traitées par docosanol résistent à des infections à virus à enveloppe lipidique comme le HSV-1. Le docosanol n'a aucun effet sur les virus non enveloppés.

Le docosanol à 10 % a été comparé au placebo (contenant du polyéthylène glycol) lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle et contrôlées. Au total 737 adultes ont été randomisés. Les patients ont débuté le traitement avec un prodrome ou une phase érythémateuse d'une réapparition aiguë de l'herpès orofacial. La population en intention de traiter consistait en 370 patients sous docosanol et 367 patients sous placebo. La durée moyenne de guérison était de 4,1 jours dans le groupe docosanol et de 4,89 jours dans le groupe placebo, avec une différence de 17,5 heures (0,7 jour).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans des conditions reflétant les conditions normales d'utilisation clinique de Erazaban 10 % crème, il n'a pas été possible de quantifier (limite de quantification, LOQ = 10 ng/ml) le docosanol dans le plasma des patients traités. Dix femmes atteintes d'herpès labial en éruption ont été traitées par Erazaban 10 % crème. Des échantillons sanguins ont été prélevés jusqu'à 24 heures suite au traitement (dose unique au jour 1 de l'étude et doses multiples cinq fois par jour aux jours 2-3 de l'étude) pour une analyse du docosanol. Sur les 209 échantillons plasmatiques analysés, le taux de docosanol était inférieur à la LOQ chez 208 sujets et exactement égal à la LOQ chez un sujet.

Le docosanol est métabolisé en acide docosanoïque (acide béhénique), son métabolite principal. Le docosanol et l'acide docosanoïque sont tous deux des composants endogènes des membranes cellulaires chez l'humain, en particulier des érythrocytes, du cerveau, de la gaine de myéline, du poumon et du rein.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après première ouverture du tube : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence spécifique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938041538 (2007, RCP rév 24.04.17), 2 g en tube.
3400930093283 (2007, RCP rév 24.04.17), 2 g en tube avec étui protège-tube .

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : CAG Pharma, 8, rue de la Source, 92310 Sèvres.

Laboratoires TONIPHARM
3, rue des Quatre-Cheminées
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32
Pharmacovigilance : Tél : 01 47 61 56 81

ERBITUX ®

cétuximab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion à 5 mg/ml (incolore) : Flacons de 20 ml et de 100 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p flacon de 20 ml	p flacon de 100 ml
Cétuximab * (DCI)	100 mg	500 mg

Excipients : chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, eau ppi.

* Anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit dans une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :
- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ;
- en association au FOLFOX, en 1re ligne ;
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan.

Pour plus de précisions, cf Pharmacodynamie.

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou :
- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée ;
- en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Erbitux doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.

POSOLOGIE :

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cétuximab. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cétuximab par m^2 de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cétuximab par m^2 chacune.

Cancer colorectal :

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cétuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie (cf Pharmacodynamie). La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie].

Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cétuximab.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par cétuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou :

Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cétuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débuter le traitement par le cétuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cétuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cétuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, suivi d'un traitement d'entretien par le cétuximab jusqu'à progression de la maladie (cf Pharmacodynamie). La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cétuximab.

Populations particulières :

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le cétuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés ; cependant, l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus est limitée.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du cétuximab dans la population pédiatrique dans les indications octroyées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Erbitux 5 mg/ml est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue (pour les instructions de manipulation, cf Modalités manipulation/élimination).

La dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/minute (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cétuximab.
- Association d'Erbitux avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS muté ou pour lesquels le statut RAS du CCRm est indéterminé (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions liées à la perfusion incluant des réactions anaphylactiques :

Des réactions sévères liées à la perfusion, incluant des réactions anaphylactiques, peuvent apparaître fréquemment, conduisant dans certains cas à une issue fatale. La survenue d'une réaction sévère liée à la perfusion impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement par le cétuximab et peut nécessiter un traitement d'urgence. Certaines de ces réactions peuvent être de type anaphylactique ou anaphylactoïde ou constituer un syndrome de relargage de cytokines (SRC). Les symptômes peuvent apparaître pendant la première perfusion et jusqu'à plusieurs heures après ou lors des perfusions suivantes. Il est recommandé de prévenir les patients de la possibilité de ce type d'apparition tardive et de leur demander de prévenir leur médecin si des symptômes ou signes d'une réaction liée à la perfusion apparaissent. Les symptômes peuvent inclure : bronchospasme, urticaire, élévation ou diminution de la pression artérielle, perte de conscience ou état de choc. Dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés.

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir dès les premières minutes de la première perfusion en raison, par exemple, d'une réaction croisée entre les anticorps IgE préformés et le cétuximab. Ces réactions sont fréquemment associées à un bronchospasme et une urticaire. Elles peuvent apparaître en dépit de l'utilisation d'une prémédication.

Le risque de réactions anaphylactiques est fortement majoré chez les patients présentant des antécédents d'allergie à la viande rouge ou aux morsures de tiques, ou présentant des résultats positifs aux tests de détection des anticorps IgE anti-cétuximab (α-1-3-galactose). Chez ces patients, le cétuximab ne devra être administré qu'après évaluation soigneuse des bénéfices/risques, y compris des alternatives thérapeutiques, et sous la surveillance étroite d'un personnel bien formé ayant un équipement de réanimation à disposition.

La première dose doit être administrée lentement, à une vitesse ne dépassant pas 5 mg/minute, et tous les signes vitaux doivent être étroitement surveillés pendant au moins deux heures. Lors de la première perfusion, si une réaction liée à la perfusion se produit dans les 15 premières minutes, la perfusion doit être arrêtée. Une évaluation soigneuse des bénéfices/risques doit être effectuée, en incluant la recherche d'anticorps IgE préformés chez le patient, avant d'envisager une nouvelle perfusion.

Si une réaction liée à la perfusion se produit plus tardivement au cours de la perfusion ou lors d'une perfusion ultérieure, la conduite à tenir dépendra de la sévérité de la réaction :

a) Grade 1 : poursuivre la perfusion lentement sous étroite surveillance.
b) Grade 2 : poursuivre la perfusion lentement et administrer immédiatement un traitement symptomatique.
c) Grades 3 et 4 : arrêter la perfusion immédiatement, instaurer un traitement symptomatique agressif et contre-indiquer toute nouvelle utilisation du cétuximab.

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) apparaît généralement dans l'heure suivant la perfusion et est moins fréquemment associé à un bronchospasme et une urticaire. Le SRC associé à la première perfusion est habituellement le plus sévère.

Les réactions légères ou modérées liées à la perfusion sont très fréquentes, comprenant des symptômes tels que fièvre, frissons, vertiges ou dyspnée survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la première perfusion du cétuximab. Si le patient présente une réaction légère ou modérée liée à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être diminuée. Il est recommandé de maintenir cette vitesse de perfusion réduite pour toutes les perfusions ultérieures.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier lors de la première administration. Une attention spéciale est recommandée pour les patients présentant un indice de performance réduit et des antécédents de pathologie cardiorespiratoire.

Affections respiratoires :

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire ont été rapportés, principalement dans la population japonaise. Si l'on diagnostique une maladie interstitielle pulmonaire, le cétuximab doit être interrompu et le patient traité d'une manière appropriée.

Réactions cutanées :

Les principaux effets indésirables du cétuximab sont des réactions cutanées qui peuvent devenir sévères, notamment en cas d'association avec une chimiothérapie. Le risque d'infections secondaires (principalement bactériennes) est accru et des cas de syndrome d'épidermolyse staphylococcique, de fasciite nécrosante et de sepsis, parfois fatals, ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Les réactions cutanées sont très fréquentes et peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. D'après les recommandations de la pratique clinique, l'utilisation prophylactique de tétracyclines par voie orale (pendant 6 à 8 semaines) et de crème à base d'hydrocortisone à 1 % en application locale avec un agent hydratant doit être envisagée. Des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte et des tétracyclines orales ont été utilisés pour traiter des réactions cutanées.

Si un patient présente une réaction cutanée intolérable ou sévère ($\geqslant$ grade 3 *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), le traitement par le cétuximab doit être interrompu. Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2.

Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans aucune modification de dose.

En cas de deuxième et de troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement par le cétuximab doit de nouveau être interrompu. Le traitement peut uniquement être réinstauré à un niveau de dose inférieur (200 mg/m^2 après la deuxième survenue et 150 mg/m^2 après la troisième survenue) si la réaction a régressé au grade 2.

Si une réaction cutanée sévère survient pour la quatrième fois ou ne régresse pas au grade 2 pendant l'interruption du traitement, l'arrêt définitif du traitement par le cétuximab s'impose.

Déséquilibres électrolytiques :

Des cas de diminution progressive de la concentration sérique en magnésium sont fréquents et peuvent entraîner une hypomagnésémie sévère. L'hypomagnésémie est réversible après l'arrêt du cétuximab. Par ailleurs, une hypokaliémie peut également se développer comme conséquence d'une diarrhée. Une hypocalcémie peut également apparaître ; en particulier, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des hypocalcémies sévères peut être accrue.

La détermination des concentrations sériques en électrolytes est recommandée avant le traitement au cétuximab, ainsi que régulièrement au cours de celui-ci. Une supplémentation en électrolytes est recommandée si nécessaire.

Neutropénie et complications infectieuses associées :

Chez les patients recevant le cétuximab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, le risque d'apparition d'une neutropénie sévère est accru, celle-ci pouvant entraîner ensuite des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie ou sepsis. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, en particulier ceux qui présentent

des lésions cutanées, une mucite ou une diarrhée pouvant favoriser l'apparition d'infections (cf Effets indésirables).

Troubles cardiovasculaires :

Une fréquence accrue des événements cardiovasculaires sévères et parfois fatals, ainsi que des décès survenant sous traitement, a été observée lors du traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome colorectal. Lors de certaines études, une association de ces effets avec un âge ⩾ 65 ans ou l'indice de performance a été observée. Lors de la prescription de cétuximab, le statut cardiovasculaire et l'indice de performance du patient, ainsi que l'administration concomitante de composés cardiotoxiques tels que les fluoropyrimidines, doivent être pris en compte.

Affections oculaires :

Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs de kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologue.

Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement par le cétuximab doit être suspendu ou arrêté. Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte.

Le cétuximab doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. Le port de lentilles de contact est également un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations cornéennes.

Patients atteints de cancer colorectal et présentant des tumeurs avec mutation RAS :

Le cétuximab ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal dont les tumeurs sont porteuses de mutations RAS ou dont le statut RAS des tumeurs n'est pas connu. Les résultats des études cliniques montrent un rapport bénéfice/risque défavorable en cas de tumeurs porteuses de mutations RAS. En particulier, chez ces patients, des effets délétères sur la durée de survie sans progression (PFS) et la durée de survie globale (OS) ont été observés lors de l'utilisation du cétuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4 (cf Pharmacodynamie).

Des observations similaires ont également été rapportées lors de l'administration de cétuximab en complément d'un traitement associant le protocole XELOX au bévacizumab (CAIRO2). Cependant, dans cette étude, aucun effet positif sur la PFS ou l'OS n'a été démontré également chez les patients présentant des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Populations particulières :

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (créatinine sérique ⩽ 1,5 fois la limite supérieure de la normale, transaminases ⩽ 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine ⩽ 1,5 fois la limite supérieure de la normale).

Le cétuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant un ou plusieurs des résultats de laboratoire suivants :

- hémoglobine < 9 g/dl,
- leucocytes < 3000/mm^3,
- polynucléaires neutrophiles (valeur absolue) < 1500/mm^3,
- plaquettes < 100 000/mm^3.

L'expérience sur l'utilisation du cétuximab en association avec la radiothérapie dans les cancers colorectaux est limitée.

Population pédiatrique :

L'efficacité du cétuximab chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucun nouveau signal relatif à l'innocuité n'a été identifié chez les patients pédiatriques, d'après les rapports d'une étude de phase I.

DC INTERACTIONS

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peuvent être accrues par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec la capécitabine et l'oxaliplatine (XELOX), la fréquence des diarrhées sévères peut être accrue.

Une étude spécifique d'interaction a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du cétuximab ne sont pas modifiées après coadministration d'une dose unique d'irinotécan (350 mg/m^2 de surface corporelle). De façon similaire, la pharmacocinétique de l'irinotécan était inchangée lorsque le cétuximab était coadministré. Aucune autre étude spécifique d'interaction avec le cétuximab n'a été réalisée chez l'homme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'EGFR est impliqué dans le développement du fœtus. Un nombre restreint d'observations chez l'animal indique un transfert placentaire du cétuximab et il a été constaté que d'autres anticorps IgG1 traversent la barrière placentaire. Les données obtenues chez l'animal ne montrent aucune évidence de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une augmentation de l'incidence des avortements a été observée (cf Sécurité préclinique). On ne dispose pas de données suffisantes chez la femme enceinte ou qui allaite.

En conséquence, durant la grossesse ou en l'absence de contraception adéquate, il est fortement recommandé de n'administrer Erbitux que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'excrétion d'Erbitux dans le lait maternel est inconnue. L'allaitement est déconseillé durant un traitement par Erbitux et jusqu'à 2 mois après la dernière administration.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du cétuximab sur la fertilité chez l'être humain. Les effets sur la fertilité chez l'homme et la femme n'ont pas été évalués dans le cadre d'études formelles sur l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement qui affectent leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas ou qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à disparition de ces effets.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets indésirables du cétuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80 % des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10 % des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10 % des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1 % des patients avec des symptômes sévères.

Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Un astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables respectifs sont fournies sous la liste.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquent : déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite ; hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; anorexie pouvant entraîner une perte de poids.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique.

Affections oculaires :
- Fréquent : conjonctivite.
- Peu fréquent : blépharite, kératite.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : thrombose veineuse profonde.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : embolie pulmonaire, maladie interstitielle pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhées, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : réactions cutanées*.
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique.
- Fréquence indéterminée : surinfection des lésions cutanées*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions légères ou modérées liées à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis.
- Fréquent : réactions sévères liées à la perfusion, conduisant dans certains cas à une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; fatigue.

Informations complémentaires :

Globalement, aucune différence cliniquement significative n'a été observée selon le sexe.

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou, moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychies). Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les lésions cutanées induites par le cétuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *Staphylococcus aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

Traitement en association :

Si le cétuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question.

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peuvent être accrues par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cétuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On dispose à ce jour de données limitées concernant les doses uniques supérieures à 400 mg/m^2 de surface corporelle ou l'administration hebdomadaire de doses supérieures à 250 mg/m^2 de surface corporelle. Lors des études cliniques portant sur des doses allant jusqu'à 700 mg/m^2 administrées toutes les 2 semaines, le profil de tolérance a été cohérent avec celui décrit dans la rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux (code ATC : L01XC06).

Mécanisme d'action :

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaire, et du potentiel métastatique des cellules.

Le cétuximab se lie à l'EGFR avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le cétuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner une régulation négative de l'EGFR. Le cétuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps-ADCC).

Le cétuximab ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain).

La protéine produite par le proto-oncogène RAS (*rat sarcoma*) joue un rôle central dans la transduction des signaux de l'EGFR en aval. Au sein des tumeurs, l'activation des gènes RAS par l'EGFR contribue à l'augmentation de la prolifération, de la survie et de la production des facteurs angiogéniques favorisée par l'EGFR.

Les gènes RAS constituent l'une des familles d'oncogènes le plus fréquemment activées dans le cadre des cancers humains. Les mutations des gènes RAS au niveau de certains *hot-spots* des exons 2, 3 et 4 engendrent une activation constitutive des protéines RAS indépendamment des signaux de l'EGFR.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les essais *in vitro* et *in vivo*, le cétuximab inhibe la prolifération et induit l'apoptose de cellules tumorales humaines exprimant l'EGFR. *In vitro*, le cétuximab inhibe la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et bloque la migration des cellules endothéliales. *In vivo*, le cétuximab inhibe l'expression de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et provoque une réduction de la néovascularisation tumorale et des métastases.

Immunogénicité :

Le développement d'anticorps humains antichimériques (HACA, *human anti-chimeric antibodies*) est un effet de classe des anticorps monoclonaux chimériques. Les données sur l'apparition d'HACAs sont limitées. Globalement, des titres mesurables d'HACAs ont été notés chez 3,4 % des patients étudiés, avec des taux d'incidence de 0 à 9,6 % dans les études effectuées dans l'indication ciblée. On ne dispose pas à ce jour de données concluantes sur l'effet neutralisant des HACAs sur le cétuximab. L'apparition d'HACA n'était pas corrélée avec la survenue de réactions d'hypersensibilité ou de tout autre effet indésirable du cétuximab.

Cancer colorectal :

Un test diagnostique (EGFR pharmDx) a été utilisé pour la détection immunohistochimique de l'expression d'EGFR au niveau du matériel tumoral. Une tumeur était considérée comme exprimant l'EGFR si une cellule marquée pouvait être identifiée. Environ 75 % des patients ayant un cancer colorectal métastatique sélectionnés pour les études cliniques avaient une tumeur exprimant l'EGFR et étaient donc considérés comme éligibles pour le traitement par le cétuximab. L'efficacité et la tolérance du cétuximab n'ont pas été documentées chez les patients souffrant de tumeurs dans lesquelles l'EGFR n'a pas été détecté.

Les données issues des études montrent qu'il est très peu probable que les patients présentant un cancer colorectal métastatique avec des mutations activatrices du gène RAS puissent bénéficier d'un traitement par cétuximab ou par une association comprenant le cétuximab. En outre, en administrant le cétuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4, un effet délétère significatif a été observé sur la durée de survie sans progression (PFS, ***Progression-Free Survival***).

Le cétuximab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, a été étudié dans 5 études cliniques contrôlées randomisées et plusieurs études complémentaires. Les 5 études randomisées ont porté au total sur 3734 patients atteints de cancer colorectal métastatique chez lesquels une expression de l'EGFR était détectable et qui présentaient un indice de performance ECOG ⩽ 2. Chez la majorité des patients inclus, l'indice de performance ECOG était ⩽ 1. Lors de toutes ces études, le cétuximab a été administré comme indiqué dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Le caractère prédictif du statut de l'exon 2 du gène KRAS vis-à-vis du traitement par le cétuximab a été confirmé par 4 des études contrôlées randomisées (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 et CA225025). Le statut de mutation du gène KRAS était connu pour 2072 des patients. Pour les études EMR 62 202-013 et EMR 62 202-047, les mutations des gènes RAS (NRAS et KRAS) autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont également été déterminées par des analyses post hoc supplémentaires. Seule l'étude EMR 62 202-007 n'a pas permis d'analyse post hoc.

Le cétuximab a également été étudié en association avec une chimiothérapie dans une étude contrôlée et randomisée de phase III entreprise à l'initiative d'un investigateur (étude COIN, *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). Dans cette étude, l'expression de l'EGFR n'était pas un critère d'inclusion. Des échantillons tumoraux prélevés chez environ 81 % des patients ont été analysés rétrospectivement pour déterminer l'expression du gène KRAS.

FIRE-3, une étude clinique de phase III à promotion institutionnelle, a comparé le traitement par FOLFIRI en association avec le cétuximab ou avec le bévacizumab pour le traitement de 1re ligne de patients atteints de CCRm avec un gène KRAS de type sauvage (exon 2). Les mutations des gènes RAS autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont été évaluées par des analyses post hoc complémentaires.

Association du cétuximab et d'une chimiothérapie :

EMR 62 202-013 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cétuximab et de l'irinotécan plus une perfusion de 5-fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) [599 patients] avec cette même chimiothérapie administrée seule [599 patients]. Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 63 % présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage. Pour l'évaluation du statut RAS, les mutations autres que celles situés dans l'exon 2 du gène KRAS ont été déterminées à partir de tous les échantillons tumoraux évaluables parmi les patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage (65 %). Les patients avec gène RAS de type muté comprennent les patients avec des mutations connues dans l'exon 2 du gène KRAS, ainsi que ceux chez lesquels d'autres mutations ont été identifiées dans les gènes RAS.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
	Cétuximab + FOLFIRI (N = 178)	FOLFIRI (N = 189)	Cétuximab + FOLFIRI (N = 246)	FOLFIRI (N = 214)
OS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	28,4 (24,7 ; 31,6)	20,2 (17,0 ; 24,5)	16,4 (14,9 ; 18,4)	17,7 (15,4 ; 19,6)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,69 (0,54 ; 0,88)		1,05 (0,86 ; 1,28)	
Valeur de p	0,0024		0,6355	

PFS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	11,4 (10,0 ; 14,6)	8,4 (7,4 ; 9,4)	7,4 (6,4 ; 8,0)	7,5 (7,2 ; 8,5)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,56 (0,41 ; 0,76)		1,10 (0,85 ; 1,42)	
Valeur de p	0,0002		0,4696	
ORR :				
% (IC 95 %)	66,3 (58,8 ; 73,2)	38,6 (31,7 ; 46,0)	31,7 (25,9 ; 37,9)	36,0 (29,6 ; 42,8)
Rapport des cotes (IC 95 %)	3,1145 (2,0279 ; 4,7835)		0,8478 (0,5767 ; 1,2462)	
Valeur de p	< 0,0001		0,3970	

IC : intervalle de confiance ; FOLFIRI : irinotécan plus perfusion de 5-FU/AF ; ORR : *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle) ; OS : *overall survival time*, durée de survie globale ; PFS : *progression-free survival time*, durée de survie sans progression.

EMR 62 202-047 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cétuximab et de l'oxaliplatine plus une perfusion continue de 5-fluoro-uracile/acide folinique (FOLFOX4) [169 patients] avec cette même chimiothérapie administrée seule [168 patients]. Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 57 % présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Pour l'évaluation du statut RAS, les mutations autres que celles situés dans l'exon 2 du gène KRAS ont été déterminées à partir de tous les échantillons tumoraux évaluables parmi les patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage. Les patients avec gène RAS de type muté comprennent les patients avec des mutations KRAS (exon 2) connues, ainsi que ceux chez lesquels d'autres mutations ont été identifiées dans les gènes RAS.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
	Cétuximab + FOLFOX4	FOLFOX4	Cétuximab + FOLFOX4	FOLFOX4
	(N = 38)	(N = 49)	(N = 92)	(N = 75)
OS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	19,8 (16,6 ; 25,4)	17,8 (13,8 ; 23,9)	13,5 (12,1 ; 17,7)	17,8 (15,9 ; 23,6)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,94 (0,56 ; 1,56)		1,29 (0,91 ; 1,84)	
Valeur de p	0,8002		0,1573	
PFS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	12,0 (5,8 ; NE)	5,8 (4,7 ; 7,9)	5,6 (4,4 ; 7,5)	7,8 (6,7 ; 9,3)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,53 (0,27 ; 1,04)		1,54 (1,04 ; 2,29)	
Valeur de p	0,0615		0,0309	
ORR :				
% (IC 95 %)	57,9 (40,8 ; 73,7)	28,6 (16,6 ; 43,3)	37,0 (27,1 ; 47,7)	50,7 (38,9 ; 62,4)
Rapport des cotes (IC 95 %)	3,3302 (1,375 ; 8,172)		0,580 (0,311 ; 1,080)	
Valeur de p	0,0084		0,0865	

IC : intervalle de confiance ; FOLFOX4 : oxaliplatine plus perfusion continue de 5-FU/AF ; ORR : *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle) ; OS : *overall survival time*, durée de survie globale ; PFS : *progression-free survival time*, durée de survie sans progression ; NE = non estimable.

En particulier, un effet délétère de l'ajout de cétuximab au traitement de base (FOLFOX4) a été observé dans la population des patients porteurs d'une mutation du gène RAS.

COIN :

Cette étude ouverte, randomisée, à 3 bras, a été menée chez 2445 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ou locorégional inopérable qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique, et a comparé l'association du cétuximab et de l'oxaliplatine associée à une fluoropyrimidine (perfusion de 5-fluoro-uracile/acide folinique [OxMdG] ou capécitabine [XELOX]) à ces mêmes chimiothérapies administrées seules. Le troisième groupe expérimental a reçu un protocole de traitement OxMdG ou XELOX intermittent sans cétuximab. Les résultats obtenus avec le protocole de traitement XELOX et dans le troisième groupe expérimental ne sont pas présentés.

Les échantillons tumoraux d'environ 81 % des patients ont été analysés rétrospectivement pour déterminer l'expression du gène KRAS, 55 % d'entre eux présentaient un gène KRAS de type sauvage. Au sein de cette population, 362 patients avaient reçu l'association de cétuximab et d'oxaliplatine plus fluoropyrimidines (117 patients sous OxMdG et 245 patients sous XELOX), et 367 patients avaient reçu le traitement par l'oxaliplatine plus fluoropyrimidines seul (127 patients sous OxMdG et 240 patients sous XELOX). Parmi la population des patients avec le gène KRAS muté, 297 patients avaient reçu l'association de cétuximab et d'oxaliplatine plus fluoropyrimidines (101 patients sous OxMdG et 196 patients sous XELOX), et 268 patients avaient reçu le traitement par l'oxaliplatine plus fluoropyrimidines seul (78 patients sous OxMdG et 190 patients sous XELOX).

Les données d'efficacité du protocole de traitement OxMdG générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Patients avec gène KRAS de type sauvage		Patients avec gène KRAS muté	
	Cétuximab + OxMdG (N = 117)	OxMdG (N = 127)	Cétuximab + OxMdG (N = 101)	OxMdG (N = 78)
OS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	16,3 (10,3 ; 32,2)	18,2 (9,8 ; 27,5)	13,1 (8,0 ; 23,9)	14,6 (9,5 ; 22,0)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,93 (0,72 ; 1,19)		0,99 (0,75 ; 1,30)	
Valeur de p	0,617		0,931	
PFS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	9,0 (5,8 ; 15,5)	9,2 (5,8 ; 12,7)	6,8 (5,0 ; 10,7)	8,5 (3,4 ; 10,8)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,77 (0,59 ; 1,01)		1,05 (0,77 ; 1,41)	
Valeur de p	0,0056		0,78	
Meilleur taux de réponse global :				
% (IC 95 %)	68 (58 ; 76)	59 (50 ; 68)	47 (37 ; 57)	51 (40 ; 63)
Rapport des cotes (IC 95 %)	1,44 (0,85 ; 2,43)		0,83 (0,46 ; 1,49)	
Valeur de p	0,171		0,529	

IC : intervalle de confiance ; OxMdG : oxaliplatine plus perfusion de 5-FU/AF ; OS : overall survival time, durée de survie globale ; PFS : progression-free survival time, durée de survie sans progression.

Aucune tendance pouvant indiquer un éventuel bénéfice clinique n'a été montrée chez les patients ayant reçu le cétuximab en association avec le protocole de traitement XELOX.

Il y a eu des réductions significatives de doses et des retards dans l'administration de la capécitabine ou de l'oxaliplatine, principalement en raison de la fréquence élevée des diarrhées dans le groupe de traitement contenant le cétuximab. En outre, un nombre significativement moins important de patients traités par le cétuximab a reçu un traitement de seconde intention.

FIRE-3 (association de cétuximab et FOLFIRI en 1^re ligne) :

L'essai FIRE-3 était une étude multicentrique et randomisée de phase III évaluant par comparaison directe le 5-FU, l'acide folinique et l'irinotécan (FOLFIRI) en association avec le cétuximab ou avec le bévacizumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage. Le statut RAS a été évaluable dans les échantillons tumoraux de 407 patients avec du gène KRAS (exon 2) de type sauvage, ce qui correspond à 69 % de l'ensemble des patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage (592 patients). Parmi ces patients, 342 présentaient des tumeurs avec gène RAS de type sauvage tandis que des mutations du gène RAS ont été identifiées chez 65 patients. La population de patients avec gène RAS de type muté comprend ces 65 patients ainsi que les 113 patients présentant des tumeurs avec gène KRAS (exon 2) de type muté traités avant que le recrutement de l'étude ait été restreint aux patients atteints de CCRm avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
	Cétuximab + FOLFIRI (N = 171)	Bévacizumab + FOLFIRI (N = 171)	Cétuximab + FOLFIRI (N = 92)	Bévacizumab + FOLFIRI (N = 86)
OS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	33,1 (24,5 ; 39,4)	25,6 (22,7 ; 28,6)	20,3 (16,4 ; 23,4)	20,6 (17,0 ; 26,7)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,70 (0,53 ; 0,92)		1,09 (0,78 ; 1,52)	
Valeur de p	0,011		0,60	
PFS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	10,4 (9,5 ; 12,2)	10,2 (9,3 ; 11,5)	7,5 (6,1 ; 9,0)	10,1 (8,9 ; 12,2)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,93 (0,74 ; 1,17)		1,31 (0,96 ; 1,78)	
Valeur de p	0,54		0,085	
ORR :				
% (IC 95 %)	65,5 (57,9 ; 72,6)	59,6 (51,9 ; 67,1)	38,0 (28,1 ; 48,8)	51,2 (40,1 ; 62,1)
Rapport des cotes (IC 95 %)	1,28 (0,83 ; 1,99)		0,59 (0,32 ; 1,06)	
Valeur de p	0,32		0,097	

IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotécan plus perfusion de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression.

Dans la population avec gène KRAS de type sauvage de l'étude CALGB/SWOG 80405 (n=1137), l'analyse intermédiaire n'a pas permis d'établir la supériorité du cétuximab plus chimiothérapie par rapport au bévacizumab plus chimiothérapie. Des analyses portant sur la population avec gène RAS de type sauvage seront nécessaires pour pouvoir évaluer ces données de façon appropriée.

CA225006 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu initialement une association d'oxaliplatine plus fluoropyrimidine pour leur maladie métastatique, a comparé l'association de cétuximab et d'irinotécan (648 patients) avec l'irinotécan en monothérapie (650 patients). Suite à la progression de la maladie, un traitement par des agents ciblant l'EGFR a été instauré chez 50 % des patients du groupe sous irinotécan seul.

Dans la population globale, quel que soit le statut du gène KRAS, les résultats obtenus pour l'association de cétuximab et d'irinotécan (648 patients) par comparaison avec l'irinotécan seul (650 patients) ont été les suivants : durée médiane de survie globale (OS *overall survival time*) 10,71 contre 9,99 mois (HR 0,98), durée médiane de survie sans progression (PFS *progression free survival time*) 4,0 contre 2,6 mois (HR 0,69) et taux de réponses objectives (ORR *objective response rate*) 16,4 % contre 4,2 %.

En ce qui concerne le statut du gène KRAS, les échantillons tumoraux n'ont pu être obtenus que chez 23 % des patients (300 sur 1298). Dans la population de patients chez lesquels le statut du gène KRAS a été évalué, 64 % des patients (192) présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage et 108 patients des tumeurs avec mutations du gène KRAS. Compte tenu de ces données et puisqu'aucun examen indépendant des résultats de l'imagerie n'a été mené, les résultats concernant le statut mutationnel sont considérés comme non interprétables.

EMR 62 202-007 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique après échec d'un traitement à base d'irinotécan pour leur maladie métastatique (dernier traitement avant l'entrée dans l'étude), a comparé l'association de cétuximab et d'irinotécan (218 patients) avec le cétuximab en monothérapie (111 patients).

Par rapport au cétuximab en monothérapie, l'association du cétuximab à l'irinotécan a réduit le risque global de progression de la maladie de 46 % et a significativement augmenté le taux de réponses objectives. Lors de l'étude randomisée, l'amélioration de la durée de survie globale n'a pas atteint un niveau statistiquement significatif ; cependant, en phase de suivi, près de 50 % des patients sous cétuximab en monothérapie ont reçu une association de cétuximab et d'irinotécan après progression de la maladie, ce qui pourrait avoir influencé la durée de survie globale.

Cétuximab en monothérapie :

CA225025 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu antérieurement un traitement à base d'oxaliplatine, d'irinotécan et de fluoropyrimidine pour leur maladie métastatique, a comparé l'ajout de cétuximab en monothérapie au traitement symptomatique optimal (BSC, best supportive care) [287 patients] avec le BSC seul [285 patients]. Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 58 % présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Patients avec gène KRAS de type sauvage		Patients avec gène KRAS muté	
	Cétuximab + BSC (N = 117)	BSC (N = 113)	Cétuximab + BSC (N = 81)	BSC (N = 83)
OS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	9,5 (7,7 ; 10,3)	4,8 (4,2 ; 5,5)	4,5 (3,8 ; 5,6)	4,6 (3,6 ; 5,5)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,552 (0,408 ; 0,748)		0,990 (0,705 ; 1,389)	
Valeur de p	< 0,0001		0,9522	
PFS :				
Mois, médiane (IC 95 %)	3,7 (3,1 ; 5,1)	1,9 (1,8 ; 2,0)	1,8 (1,7 ; 1,8)	1,8 (1,7 ; 1,8)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,401 (0,299 ; 0,536)		1,002 (0,732 ; 1,371)	
Valeur de p	< 0,0001		0,9895	
ORR :				
% (IC 95 %)	12,8 (7,4 ; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0 ; 6,7)	0 (-)
Valeur de p	< 0,001		0,314	

BSC : best supportive care, traitement symptomatique optimal ; IC : intervalle de confiance ; ORR : *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle) ; OS : *overall survival time*, durée de survie globale ; PFS : *progression-free survival time*, durée de survie sans progression.

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou :

La détection par immunohistochimie de l'expression d'EGFR n'a pas été réalisée étant donné que plus de 90 % des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou présentent des tumeurs exprimant l'EGFR.

Cétuximab en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée :

EMR 62 202-006 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, a comparé l'association du cétuximab et de la radiothérapie (211 patients) à la radiothérapie seule (213 patients). Le cétuximab était commencé une semaine avant la radiothérapie et était administré aux doses décrites à la rubrique Posologie/Mode d'administration jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Radiothérapie + cétuximab (N = 211)	Radiothérapie seule (N = 213)
Contrôle locorégional :		
Mois, médiane (IC 95 %)	24,4 (15,7 ; 45,1)	14,9 (11,8 ; 19,9)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,68 (0,52 ; 0,89)	
Valeur de p	0,005	
OS :		
Mois, médiane (IC 95 %)	49,0 (32,8 ; 69,5+)	29,3 (20,6 ; 41,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,73 (0,56 ; 0,95)	
Valeur de p	0,018	
Suivi médian, mois	60,0	60,1
Taux OS à 1 an, % (IC 95 %)	77,6 (71,4 ; 82,7)	73,8 (67,3 ; 79,2)
Taux OS à 2 ans, % (IC 95 %)	62,2 (55,2 ; 68,4)	55,2 (48,2 ; 61,7)
Taux OS à 3 ans, % (IC 95 %)	54,7 (47,7 ; 61,2)	45,2 (38,3 ; 51,9)
Taux OS à 5 ans, % (IC 95 %)	45,6 (38,5 ; 52,4)	36,4 (29,7 ; 43,1)

IC : intervalle de confiance ; OS = *overall survival time*, durée de survie globale, un + indique que la limite supérieure n'a pas atteint le seuil.

Les patients avec un bon pronostic, indiqué par le stade de la tumeur, l'index de performance de Karnofsky (KPS) et l'âge, ont bénéficié de manière plus distincte de la radiothérapie quand le cétuximab y était ajouté. Aucun bénéfice clinique n'a été démontré chez les patients avec KPS ⩽ 80 et âgés de 65 ans et plus.

L'utilisation du cétuximab en association avec une chimioradiothérapie n'a pas été étudiée de manière adéquate jusqu'à présent. Ainsi, un rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi pour cette combinaison.

Cétuximab en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique :

EMR 62-202-002 :

Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique n'ayant pas reçu antérieurement de chimiothérapie pour traiter cette maladie, a comparé l'association de cétuximab et de cisplatine ou de carboplatine plus une perfusion de 5-fluoro-uracile (222 patients) à cette même chimiothérapie administrée seule (220 patients). Le traitement du groupe sous cétuximab était composé d'un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en association avec le cétuximab, suivis d'un traitement d'entretien par le cétuximab jusqu'à progression de la maladie.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Cétuximab + CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
OS :		
Mois, médiane (IC 95 %)	10,1 (8,6 ; 11,2)	7,4 (6,4 ; 8,3)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,797 (0,644 ; 0,986)	
Valeur de p	0,0362	
PFS :		
Mois, médiane (IC 95 %)	5,6 (5,0 ; 6,0)	3,3 (2,9 ; 4,3)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,538 (0,431 ; 0,672)	
Valeur de p	< 0,0001	

ORR :		
% (IC 95 %)	35,6 (29,3 ; 42,3)	19,5 (14,5 ; 25,4)
Valeur de p	0,0001	

IC : intervalle de confiance ; CTX : chimiothérapie à base de sels de platine ; ORR : objective response rate, taux de réponses objectives ; OS : overall survival time, durée de survie globale ; PFS : progression-free survival time, durée de survie sans progression.
Les patients avec un bon pronostic, indiqué par le stade de la tumeur, l'index de performance de Karnofsky (KPS) et l'âge, ont bénéficié de manière plus distincte de la chimiothérapie à base de sels de platine quand le cétuximab y était ajouté. Contrairement à la durée de survie sans progression, aucun bénéfice n'a été démontré en termes de durée de survie globale chez les patients avec KPS ⩽ 80 et âgés de 65 ans et plus.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cétuximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications : adénocarcinome du côlon et du rectum, carcinome épithélial oropharyngé, laryngé ou de la cavité nasale (à l'exception du carcinome du nasopharynx et du lymphoépithéliome) ; cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du cétuximab a été étudiée dans les études cliniques, lorsque le cétuximab était administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie concomitante. Les perfusions intraveineuses de cétuximab ont montré une pharmacocinétique dose-dépendante à des doses hebdomadaires comprises entre 5 et 500 mg/m^2 de surface corporelle.
Lorsque le cétuximab était administré à la dose initiale de 400 mg/m^2 de surface corporelle, le volume moyen de distribution était approximativement équivalent à l'espace vasculaire (2,9 l/m^2, avec un intervalle de 1,5 à 6,2 l/m^2). La Cmax moyenne (± écart-type) était de 185 µg/ml ± 55. La clairance moyenne était de 0,022 l/h par m^2 de surface corporelle. Le cétuximab a une longue demi-vie d'élimination, avec des valeurs comprises entre 70 et 100 heures à la dose cible.
Les concentrations sériques du cétuximab atteignaient des niveaux stables au bout de trois semaines de cétuximab en monothérapie. Les concentrations moyennes maximales du cétuximab étaient de 155,8 µg/ml à la semaine 3 et de 151,6 µg/ml à la semaine 8, tandis que les concentrations moyennes minimales correspondantes étaient respectivement de 41,3 µg/ml et 55,4 µg/ml. Dans une étude du cétuximab administré en association avec l'irinotécan, les taux moyens de cétuximab étaient de 50,0 µg/ml à la semaine 12 et de 49,4 µg/ml à la semaine 36.
Différentes voies pouvant contribuer au métabolisme des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies impliquent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, c'est-à-dire en peptides de petite taille ou en acides aminés.
Pharmacocinétique des populations particulières :
Une analyse intégrée de toutes les études cliniques a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du cétuximab ne sont pas influencées par la race, l'âge, le sexe ou l'état rénal ou hépatique.
Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (créatinine sérique ⩽ 1,5 fois la limite supérieure de la normale, transaminases ⩽ 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine ⩽ 1,5 fois la limite supérieure de la normale).
Population pédiatrique :
Dans une étude de phase I portant sur des patients pédiatriques (1-18 ans) souffrant de tumeurs solides réfractaires, le cétuximab a été administré en association avec l'irinotécan. Les résultats pharmacocinétiques étaient comparables à ceux constatés chez les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les altérations cutanées fonction de la dose, apparaissant à partir de doses équivalentes à celles utilisées chez l'être humain, ont constitué la principale constatation effectuée lors des études de toxicité chez le singe cynomolgus (une étude de toxicité après administration chronique répétée et une étude du développement embryo-fœtal).
L'étude de toxicité embryo-fœtale chez le singe cynomolgus n'a mis en évidence aucun signe de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une incidence accrue des avortements a été observée.
Les données non cliniques sur la génotoxicité et la tolérance locale en cas d'administration fortuite par des voies autres que la voie intraveineuse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Chez l'animal, aucune étude spécifique n'a été réalisée pour étudier le potentiel carcinogène du cétuximab, ni pour déterminer ses effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle.
Aucune étude de toxicité après coadministration du cétuximab et de médicaments chimiothérapeutiques n'a été réalisée.
Aucune donnée non clinique concernant les effets du cétuximab sur la cicatrisation n'est disponible à ce jour. Cependant, sur des modèles précliniques de cicatrisation, on a montré que des inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase EGFR retardent la cicatrisation.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conditions de conservation après ouverture :
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'Erbitux 5 mg/ml a été démontrée pendant 48 heures à 25 °C, à condition que la solution soit préparée comme décrit à la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Erbitux ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Erbitux peut être administré à l'aide d'un goutte-à-goutte, d'une pompe à perfusion ou d'une pompe à seringue. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion, et la ligne doit être rincée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à la fin de la perfusion.
Erbitux 5 mg/ml est compatible avec :
- les poches en polyéthylène (PE), en éthyl vinyl acétate (EVA) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- les nécessaires de perfusion en polyéthylène (PE), en polyuréthane (PUR), en éthyl vinyl acétate (EVA), en thermoplastique polyoléfine (TP) ou en chlorure de polyvinyle (PVC).
- les seringues en polypropylène (PP) pour pompe à seringue.

Il faut veiller à garantir une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion.
Erbitux 5 mg/ml doit être préparé de la manière suivante :
- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (dilué avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9 %]) : prendre une poche à perfusion de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) de taille appropriée. Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Retirer de la poche à perfusion le volume correspondant de solution de chlorure de sodium au moyen d'une seringue stérile appropriée munie d'une aiguille adaptée. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Transférer Erbitux dans la poche à perfusion préparée. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbitux dilué avant de commencer la perfusion. Utiliser un goutte-à-goutte ou une pompe à perfusion pour l'administration. Régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique Posologie/Mode d'administration.
- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (non dilué) : calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée (minimum 50 ml) et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Transférer Erbitux dans un récipient ou un sac stérile sous vide. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbitux avant de commencer la perfusion. Régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique Posologie/Mode d'administration.
- Pour une administration avec une pompe à seringue : calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Retirer l'aiguille et placer la seringue dans la pompe à seringue. Relier la ligne de perfusion à la seringue, régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique Posologie/Mode d'administration et commencer la perfusion après avoir amorcé la ligne avec Erbitux ou avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si nécessaire, répéter cette opération jusqu'à ce que le volume calculé soit perfusé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.
AMM EU /1/04/281/003 ; CIP 3400957075088 (RCP rév 26.06.14) 1 fl 20 ml.
EU /1/04/281/005 ; CIP 3400957075200 (RCP rév 26.06.14) 1 fl 100 ml.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9301128 (flacon de 20 ml) : 164,784 €.
UCD 9301111 (flacon de 100 ml) : 823,921 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

ERCEFURYL ®
nifuroxazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg : Boîte de 12, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*

Nifuroxazide (DCI) .... 200 mg
Excipients : amidon de maïs, saccharose, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), gélatine.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...).
Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire.
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
Voie orale.
Adulte : 1 gélule 4 fois par jour en 2 à 4 prises.
La durée du traitement est limitée à 3 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Avaler les gélules à l'aide d'un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés du nitrofurane ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La réhydratation est l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës de l'enfant de moins de 2 ans. Au-delà de cet âge, elle devra être systématiquement envisagée.
- Si, au bout de 2 jours de traitement, la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
- En cas de diarrhée sévère et prolongée, de vomissements sévères ou refus de manger, une réhydratation par voie intraveineuse devra être envisagée.
- En cas de diarrhée infectieuse avec des manifestations cliniques suggérant un phénomène invasif, recourir à des antibactériens à bonne diffusion systémique.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le patient devra être informé de la nécessité de :
- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés,
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

DC INTERACTIONS

Ce médicament est déconseillé avec les médicaments provoquant une réaction antabuse et les dépresseurs du SNC.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du nifuroxazide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nifuroxazide pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'allaitement demeure possible en cas de traitement bref par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles du système immunitaire :
Fréquence non connue : Réactions allergiques à type d'éruption cutanée, d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant les symptômes d'un surdosage en nifuroxazide.
En cas de suspicion d'un surdosage en nifuroxazide, une surveillance du patient devra être effectuée et un traitement symptomatique devra être mis en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres anti-infectieux intestinaux (code ATC : A07AX03 ; A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption est extrêmement faible lorsque la muqueuse intestinale n'est pas altérée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène sur deux espèces (rat, lapin).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938112597 (1980, RCP rév 17.11.16).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ERCESTOP ®
lopéramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 2 mg : Boîte de 12, sous plaquette.

COMPOSITION *p gélule*

Lopéramide chlorhydrate .... 2 mg
Excipients : amidon de riz, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171).
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte (à partir de 15 ans).
Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
Posologie initiale : 2 gélules, puis 1 gélule supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :
- ne jamais dépasser 6 gélules par jour ;
- ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Poussées aiguës de rectocolite hémorragique (risque de colectasie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant (moins de 15 ans).
- Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (cf Surdosage). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le lopéramide ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et fièvre importante.
- Le lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhée survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité.
- En règle générale, le lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée et son administration doit être interrompue en cas d'apparition de constipation ou de distension abdominale.
- L'insuffisant hépatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière du fait de l'important effet de 1er passage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant, en particulier, retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le passage du lopéramide dans le lait maternel est très faible ; en conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement ponctuel par ce médicament.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament provoque parfois une somnolence discrète et transitoire. L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de certaines machines, sur les risques éventuels de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation et/ou distension abdominale, associées dans de très rares cas à un iléus dont le risque peut être majoré dans le cas où les informations concernant l'utilisation n'ont pas été respectées (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
- Douleurs abdominales, ballonnement, nausées, vomissements, sécheresse buccale.
- Asthénie, somnolence, vertiges.
- Rarement, réactions d'hypersensibilité (y compris rash cutané, urticaire et angio-œdème) et, extrêmement rarement, choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice) et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'issue fatale ont été également rapportés.

Procédure d'urgence, antidote :

La naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action de la spécialité étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéique, code ATC : A07DA03 (A : appareil digestif et métabolisme).

- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques sont faibles (2 ng/ml après l'administration d'environ 8 mg de lopéramide par jour).

Chez l'homme, le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures.

Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie, et sa demi-vie d'élimination est de 10 à 15 heures. Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études non cliniques in vitro et in vivo avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

PP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934966224 (1998, RCP rév 13.06.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ERELZI ®
étanercept

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre) *à 25 mg et à 50 mg :* Seringue transparente en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de 27 G x 1,27 cm (1/2 po), avec dispositif de protection d'aiguille et collerette, capuchon d'aiguille en caoutchouc et piston en plastique, contenant 0,5 mL ou 1,0 mL de solution.

Solution injectable SC (limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre) *à 50 mg :* Seringue préremplie à usage unique assemblée dans un stylo de forme triangulaire comportant une fenêtre transparente et une étiquette (stylo SensoReady). La seringue se trouvant à l'intérieur du stylo est une seringue transparente en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de 27 G x 1,27 cm (1/2 po) et un capuchon d'aiguille interne en caoutchouc, contenant 1,0 mL de solution.

COMPOSITION	*p seringue*	*p stylo*
Étanercept*	25 mg	
ou	50 mg	50 mg

Excipients : acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose, chlorhydrate de L-lysine, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

* Étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Étanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Étanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant des tumeurs (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnière, CH_2 et CH_3, mais pas la région CH_1 de l'IgG1. Étanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'étanercept est de 1,7 x 10^6 unités/mg.

DC INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde :

Erelzi en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).

Erelzi peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Erelzi est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré que l'étanercept, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique :

Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.

L'étanercept n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

Rhumatisme psoriasique :

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré que l'étanercept améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale :

Spondylarthrite ankylosante (SA) :

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique :

Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Psoriasis en plaques :

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (cf Pharmacodynamie).

Psoriasis en plaques de l'enfant :

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Erelzi doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques de l'enfant. La Carte de Surveillance du Patient devra être donnée aux patients traités par Erelzi.

Erelzi est disponible en dosages de 25 mg et de 50 mg.

POSOLOGIE :

Polyarthrite rhumatoïde :

La dose recommandée d'étanercept est de 25 mg administrée deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (cf Pharmacodynamie).

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

La dose recommandée est de 25 mg d'étanercept administrée deux fois par semaine ou de 50 mg administrée une fois par semaine.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer qu'une réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis en plaques :

La dose recommandée d'étanercept est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg administrée une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Le traitement par l'étanercept doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (cf Pharmacodynamie). Le traitement par l'étanercept doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par l'étanercept est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique :

Erelzi est uniquement disponible en seringue préremplie de 25 mg ainsi qu'en seringue préremplie et en stylo prérempli de 50 mg. Il n'est donc pas possible d'administrer Erelzi aux patients pédiatriques ayant besoin d'une dose inférieure à la dose complète de 25 mg ou 50 mg. Les patients pédiatriques ayant besoin d'une dose autre que la dose complète de 25 mg ou 50 mg ne doivent pas recevoir Erelzi. Si une dose différente est requise, d'autres produits à base d'étanercept permettant d'obtenir cette dose doivent être utilisés.

La dose d'étanercept dépend du poids des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg au moyen de formulations en poudre et solvant pour solution injectable ou en poudre pour solution injectable (voir ci-dessous pour connaître la posologie correspondant aux indications spécifiques). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent être traités avec la seringue préremplie ou le stylo prérempli à dose fixe.

Arthrite juvénile idiopathique :

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection), administrée deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections ou de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 4 mois.

Le dosage de 10 mg peut être plus approprié pour l'administration du médicament aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) pesant moins de 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (cf Pharmacodynamie).

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser l'étanercept chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique.

Psoriasis en plaques de l'enfant (6 ans et plus) :

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par l'étanercept est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser l'étanercept chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Erelzi est administré par voie sous-cutanée (cf Modalités manipulation/élimination).

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi » ou « Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli SensoReady d'Erelzi ».

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Septicémie ou risque de septicémie.
- Un traitement par Erelzi ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection active y compris les infections chroniques ou localisées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement notés.

Infections :

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Erelzi, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'étanercept est approximativement de 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes, y compris des infections fongiques invasives, listérioses et légionelloses, ont été rapportées avec l'étanercept (cf Effets indésirables). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, des virus et des parasites (y compris des protozoaires). Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois au décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycoses endémiques) doit être évaluée et prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Erelzi développant une nouvelle infection. Le traitement par Erelzi doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'étanercept chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Erelzi avec précaution aux patients ayant des antécédents d'infections récur-

rentes ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extra-pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par l'étanercept.

Avant de débuter un traitement par Erelzi, une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, par exemple un test dermique à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de noter ces examens sur la Carte de Surveillance du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Erelzi ne doit pas être initié. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (« latente »), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Erelzi, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Erelzi doit être soigneusement évalué.

Tous les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Erelzi.

Réactivation de l'hépatite B :

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez des patients précédemment infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et traités par un anti-TNF, y compris l'étanercept. Cela inclut les cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients positifs pour les anticorps anti-HBc mais négatifs pour les antigènes HBs. Les patients devront faire l'objet d'un dépistage de l'infection à VHB avant d'initier un traitement par Erelzi. Si les résultats du dépistage sont positifs, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B ; des précautions devant être prises lors de l'administration d'Erelzi à des patients précédemment infectés par le VHB. Chez ces patients, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs semaines après la fin du traitement. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral associé à un anti-TNF n'est disponible. Chez les patients qui développent une infection à VHB, le traitement par Erelzi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement symptomatique doit être instauré.

Aggravation d'hépatite C :

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant de l'étanercept. Erelzi doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakinra :

L'administration concomitante de l'étanercept et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies comparativement à l'étanercept lorsqu'il est administré seul. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent l'association d'Erelzi et de l'anakinra n'est pas recommandée (cf Interactions, Effets indésirables).

Traitement concomitant avec l'abatacept :

L'administration concomitante de l'abatacept et de l'étanercept au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (cf Interactions).

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques associées à l'administration d'étanercept ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angiœdème et d'urticaire ; des réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Erelzi doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être institué.

Immunosuppression :

Il est possible que les anti-TNF, y compris Erelzi, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par l'étanercept, aucune diminution de l'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observé.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Erelzi et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La tolérance et l'efficacité de l'étanercept chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

Tumeurs solides et troubles hématopoïétiques (à l'exclusion des cancers cutanés) :

Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été rapportés après commercialisation (cf Effets indésirables).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôle. Cependant, la survenue était rare et la période de suivi des patients sous placebo était plus courte que celle des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quand la maladie est ancienne, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres tumeurs malignes solides ou hématopoïétiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF incluant l'étanercept (initiation du traitement ⩽ 18 ans). Environ la moitié des cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés :

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et non mélanomateux ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF dont l'étanercept. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par l'étanercept. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui ont un facteur de risque de cancer cutané.

En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés non mélanomateux a été observé chez les patients recevant de l'étanercept par rapport au groupe contrôle, particulièrement chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations :

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Erelzi. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par l'étanercept. Dans une étude clinique randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 184 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'étanercept étaient capables d'augmenter la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique ; cependant les titres en agrégat étaient modérément bas et quelques patients avaient augmenté leur titre d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par l'étanercept. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps :

Erelzi est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (cf Effets indésirables).

Réactions hématologiques :

De rares cas de pancytopénies et de très rares cas d'aplasies médullaires, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'étanercept. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Erelzi ayant des antécédents d'atteinte hématologique. Tous les patients et les parents/entourage doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez les patients sous Erelzi, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez ces patients, des examens complémentaires, notamment une numération formule sanguine, doivent être pratiqués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Erelzi doit être arrêté.

Troubles neurologiques :

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par l'étanercept (cf Effets indésirables). De très rares cas de polyneuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, la polyneuropathie démyélinisante et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le traitement par l'étanercept chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres anti-TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques ont mis en évidence une majoration de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque, avec une évaluation neurologique avant de prescrire Erelzi chez des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé :

Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association de l'étanercept et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance de l'étanercept associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec l'étanercept et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme de l'étanercept en association avec d'autres traitements de fond n'a pas été établie.

L'utilisation de l'étanercept en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale et hépatique :

Sur la base de données de pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique) aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive :

Les médecins devront utiliser Erelzi avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC, avec ou sans facteur favorisant identifiable, chez des patients sous étanercept. Ont été rapportés également de rares cas (< 0,1 %) d'apparition *de novo* d'ICC, y compris chez des patients sans antécédents cardiovasculaires connus. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans. Deux importantes études cliniques évaluant l'étanercept dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC, chez les patients qui recevaient de l'étanercept.

Hépatite alcoolique :

Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par l'étanercept ou placebo pour hépatite alcoolique modérée à sévère, l'étanercept n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par l'étanercept était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Erelzi ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'hépatite alcoolique. Les médecins doivent procéder avec prudence lors de l'utilisation d'Erelzi chez des patients présentant également une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener :

Un essai contrôlé versus placebo, dans lequel 89 patients adultes étaient traités par l'étanercept ajouté au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré que l'étanercept est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par l'étanercept que dans le groupe contrôle. Erelzi n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies chez des patients traités pour un diabète :

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation de l'étanercept chez des patients qui recevaient un médicament antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du médicament antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières :

Patients âgés :

Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant de l'étanercept comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

Population pédiatrique :

- Vaccinations :
  Il est recommandé que les enfants aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Erelzi (voir Vaccinations ci-dessus).
- Maladie intestinale inflammatoire (MII) et uvéite chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) :
  Des cas de MII et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par l'étanercept (cf Effets indésirables).

Erelzi contient du sodium :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 25 mg ou 50 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Traitement concomitant avec l'anakinra :

Les patients adultes traités par l'étanercept et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par l'étanercept seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).

De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par l'étanercept et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que les patients traités par l'étanercept seul (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). L'association de l'étanercept et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept :

L'administration concomitante de l'abatacept et de l'étanercept au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des évènements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent cette association n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine :

Dans une étude clinique chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels de l'étanercept était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par l'étanercept ou la sulfasalazine seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions :

Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque l'étanercept était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse significative n'a été observée dans les études avec le méthotrexate, la digoxine et la warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant un traitement par Erelzi et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'étanercept. Un taux plus élevé des malformations congénitales majeures était observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant les grossesses exposées à l'étanercept au cours du premier trimestre aux grossesses non exposées à l'étanercept ou à d'autres anti-TNF (odds ratio ajusté de 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5). Les types de malformations congénitales majeures correspondaient à ceux les plus fréquemment rencontrés dans la population générale et aucun profil particulier d'anomalie n'a été identifié. Il n'a été observé aucune modification de la fréquence des avortements spontanés, de la mortinatalité, ou des malformations mineures. Ainsi, Erelzi n'est pas recommandé pendant la grossesse.

L'étanercept traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par l'étanercept pendant la grossesse. Les conséquences cliniques ne sont pas connues, mais les nourrissons pourraient être exposés à un risque accru d'infection. Il est généralement déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des nourrissons jusqu'à 16 semaines après la dernière dose d'Erelzi reçue par la mère.

ALLAITEMENT :

Il a été signalé que, suite à son administration sous-cutanée, l'étanercept était excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates allaitantes, après administration sous-cutanée, l'étanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit de suspendre le traitement par Erelzi, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'étanercept, ni sur les effets de l'étanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections

respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.
Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec l'étanercept. Les anti-TNF, comme l'étanercept, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par l'étanercept. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont aussi été rapportées avec l'utilisation de l'étanercept, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).
Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopénie et de très rares cas d'aplasie médullaire. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation de l'étanercept. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés.

Liste tabulée des effets indésirables :
La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte et des données rapportées depuis la mise sur le marché.
Selon la classification par système d'organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Très fréquent	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées)*
Peu fréquent	Infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire)*
Rare	Tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes, mycobactériennes atypiques, virales, et à légionelle)*
Fréquence indéterminée	Listériose, réactivation de l'hépatite B
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Cancer cutané non mélanomateux* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Lymphome, mélanome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Leucémie, carcinome à cellules de Merkel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie*
Très rare	Aplasie médullaire*
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions allergiques (voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'auto-anticorps*
Peu fréquent	Vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
Rare	Réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angiœdème, bronchospasme), sarcoïdose
Fréquence indéterminée	Syndrome d'activation macrophagique*, aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections du système nerveux	
Rare	Convulsions, épisodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Uvéites, sclérites
Affections cardiaques	
Rare	Insuffisance cardiaque congestive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire)*
Affections hépatobiliaires	
Rare	Élévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Angiœdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire)
Rare	Vascularite cutanée (incluant la vascularite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Très rare	Syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement)*
Fréquent	Fièvre

* Voir Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
L'apparition de cent vingt-neuf nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4 114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par l'étanercept dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par l'étanercept associé au méthotrexate dans une étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'étanercept sur une durée de 2 ans environ. Dans les études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par l'étanercept. Dans un groupe de 2 711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par l'étanercept sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double-aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.
Dans un groupe de 7 416 patients traités par l'étanercept au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.
Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions au site d'injection :
L'incidence des réactions au site de l'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatismales traités par l'étanercept comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était approximativement de 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par l'étanercept n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes, ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions « de rappel » caractérisées par l'apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.
Dans les essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, approximativement 13,6 % des patients traités par l'étanercept ont développé des réactions au site d'injection comparé à 3,4 % des patients traités par placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves :
Dans les essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par l'étanercept jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholécystite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspectée), gastro-entérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vascularite et plaie infectée. Dans une étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par l'étanercept seul, soit par le méthotrexate seul, soit par l'étanercept associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association de l'étanercept au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.
Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec l'étanercept et ceux traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par l'étanercept incluaient une cellulite, gastro-entérite, pneumonie, cholécystite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie).
Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'étanercept ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par l'étanercept chez des patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un traitement avec l'étanercept peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.
Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec l'étanercept y compris des infections fongiques invasives, parasitaires (y compris à protozoaires), virales (y compris zona), bactériennes (incluant *Listeria* et *Legionella*), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu de l'étanercept. Le taux d'évènements rapporté à l'exposition a été de 0,06 évènement pour 100 patients-année. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées concernaient *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* et *Histoplasma*. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernait des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis*, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Auto-anticorps :
Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps antinucléaires a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (⩾ 1:40) était plus élevé chez les patients traités par l'étanercept (11 %) que chez les patients traités par placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps anti-ADN natif était aussi plus élevé par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par l'étanercept contre 4 % des patients traités par placebo) et par recherche sur *Crithidia lucilliae* (3 % des patients traités par l'étanercept contre 0 % des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par l'étanercept ayant développé des anticorps anticardiolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par l'étanercept sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.
Ont été rapportés, de rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif), ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde.

Pancytopénie et aplasie médullaire :
Après commercialisation des cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Maladie interstitielle du poumon :
Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra :
Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par l'étanercept et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à l'étanercept seul et 2 % des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1 000/mm^3). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Population pédiatrique :

Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique :
En général, les événements indésirables chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les adultes. Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les rubriques suivantes.
Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement peu sévères à modérés et similaires aux types d'infections communément observés chez des patients pédiatriques. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des varicelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi), appendicite, gastro-entérite, dépression/trouble de la personnalité, ulcère cutané, œsophagite/gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type I et infection d'une plaie post-opératoire et du tissu mou.
Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant de l'étanercept pendant les 3 mois de l'étude (partie 1, en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion de l'ensemble des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques de l'étanercept chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère. Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu de l'étanercept pendant 3 mois en comparaison aux 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1,7 événement par patient-année), nausées (9 %, 1,0 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année), et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).
Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.
Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire et d'uvéite ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par l'étanercept ; un petit nombre de ces cas a récidivé lors de la reprise du traitement par l'étanercept (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques :
Dans une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques, les évènements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m^2, suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m^2 administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'étanercept en sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables. Il n'existe aucun antidote connu à l'étanercept.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNFα), code ATC : L04AB01.
Erelzi est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.
Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans les plaques de psoriasis, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'étanercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.
Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturel-

lement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'étanercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. De plus, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action :

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiée par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'étanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. Étanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques :

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, d'une étude chez l'adulte atteint de spondyloarthrite axiale non radiographique, de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, de trois études dans l'arthrite juvénile idiopathique, et d'une étude chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques.

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

L'efficacité de l'étanercept a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. Des doses de 10 mg ou 25 mg d'étanercept ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par l'étanercept par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : étanercept 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : étanercept 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % respectivement à 3 et 6 mois ; p < 0,01 étanercept vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

Environ 15 % des patients recevant l'étanercept ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des patients sous placebo. Parmi les patients recevant l'étanercept, les réponses cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. L'étanercept était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'étude. Tous les domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par l'étanercept comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt de l'étanercept, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par l'étanercept après des arrêts allant jusqu'à 24 mois, a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant l'étanercept sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez des patients recevant l'étanercept sans interruption jusqu'à 10 ans dans les études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques).

L'efficacité de l'étanercept a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'étanercept ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec l'étanercept 25 mg l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous deux semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. A l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par l'étanercept à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants ; le score d'érosion et le Score de Pincement Articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'étanercept a eu constamment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. L'étanercept à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe étanercept à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans les figures ci-dessous.

Progression radiographique : comparaison de l'étanercept vs méthotrexate chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde d'ancienneté inférieure à 3 ans

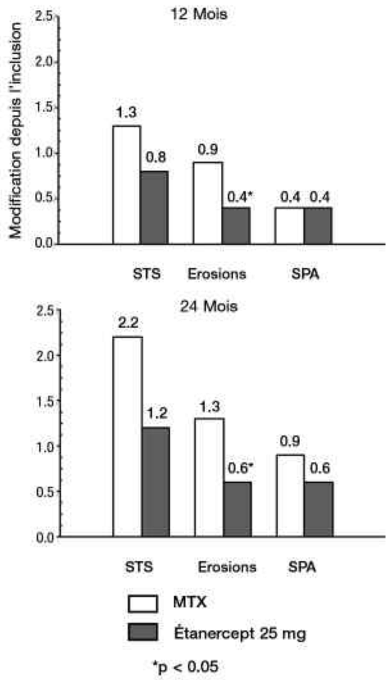

Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par étanercept seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (7,5 à 20 mg par semaine, dose médiane 20 mg) ou étanercept associé au méthotrexate débutés simultanément, ont été comparées chez 682 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins un traitement de fond autre que le méthotrexate.

Les patients traités par l'étanercept associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans le tableau ci-dessous). Des avantages significatifs avec l'étanercept associé au méthotrexate comparé à l'étanercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Résultats d'efficacité clinique à 12 mois : comparaison de l'étanercept vs méthotrexate vs étanercept associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans

Critère	Méthotrexate (n = 228)	Étanercept (n = 223)	Étanercept + Méthotrexate (n = 231)
Réponses ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %[(1)(2)]
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %[(1)(2)]
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %[(1)(2)]
DAS			
Score à l'inclusion[(b)]	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52[(b)]	3,0	3,0	2,3[(1)(2)]
Rémission[(c)]	14 %	18 %	37 %[(1)(2)]
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8[(1)(2)]

a) Les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non répondeurs.

b) Les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.

c) La rémission est définie par un DAS < 1,6.

Valeur du p lors des comparaisons deux à deux :

(1) p < 0,05 pour les comparaisons des groupes étanercept + méthotrexate vs méthotrexate et,

(2) p < 0,05 pour les comparaisons des groupes étanercept + méthotrexate vs étanercept.

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe étanercept que dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).

Évolution radiographique : comparaison de l'étanercept vs méthotrexate vs étanercept associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (résultats à 12 mois)

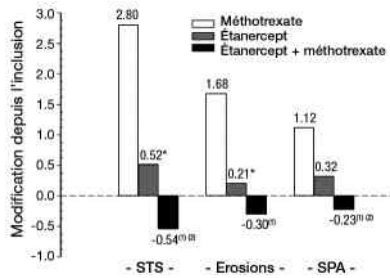

Valeur du p lors des comparaisons deux à deux :

* p < 0,05 pour les comparaisons de l'étanercept vs méthotrexate,

(1) p < 0,05 pour les comparaisons de l'étanercept + méthotrexate vs méthotrexate et,

(2) p < 0,05 pour les comparaisons de l'étanercept + méthotrexate vs étanercept.

Des avantages significatifs avec l'étanercept associé au méthotrexate comparativement à l'étanercept en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec l'étanercept en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sortis prématurément de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ⩽ 0,5) à 24 mois était plus élevé dans le groupe étanercept associé au méthotrexate, comparativement à l'étanercept seul et au méthotrexate seul (respectivement 62 %, 50 % et 36 % ; p < 0,05). La différence entre l'étanercept seul et méthotrexate seul a aussi été significative (p < 0,05). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La tolérance et l'efficacité de l'étanercept à la dose de 50 mg (deux injections de 25 mg en sous-cutanée) administrée une fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 420 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 53 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'étanercept une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'étanercept deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de tolérance des deux schémas posologiques de l'étanercept ont été similaires à la 8^e^ semaine sur les signes et symptômes de la PR ; à la 16^e^ semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'étanercept 50 mg/mL était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/mL.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique :

L'efficacité de l'étanercept a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (⩾ 3 articulations gonflées et ⩾ 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes : (1) atteinte interphalangienne distale (AID) ; (2) polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis) ; (3) arthropathie destructrice ; (4) rhumatisme psoriasique asymétrique ; ou (5) ankylose vertébrale de type inflammatoire. Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être ⩾ 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des traitements de fond (80 %), et des corticoïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate (stable depuis ⩾ 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante ⩽ 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'étanercept (basé sur les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. A la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert au long cours pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans. Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentages de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du Critère de Réponse du Rhumatisme Psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Réponses des patients atteints de rhumatisme psoriasique dans l'essai contrôlé contre placebo

Réponse du rhumatisme psoriasique		Pourcentage de patients: Placebo n = 104	Étanercept[(a)] n = 101
ACR 20	Mois 3	15	59[(b)]
	Mois 6	13	50[(b)]
ACR 50	Mois 3	4	38[(b)]
	Mois 6	4	37[(b)]
ACR 70	Mois 3	0	11[(b)]
	Mois 6	1	9[(c)]
PsARC	Mois 3	31	72[(b)]
	Mois 6	23	70[(b)]

a) Étanercept 25 mg SC deux fois par semaine.

b) p < 0,001, étanercept vs placebo.

c) p < 0,01, étanercept vs placebo.

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu l'étanercept, les réponses cliniques étaient visibles dès la première évaluation (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. L'étanercept a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie (p < 0,001), et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'étanercept par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et à 6, 12 et 24 mois. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous. Dans une analyse où tous les patients sortis de l'étude quelle qu'en soit la raison étaient considérés comme s'étant aggravés, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS ⩽ 0,5) à 12 mois était plus élevé dans le groupe étanercept comparativement au groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, p ⩽ 0,001). L'effet de l'étanercept sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui continuaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

Évolution moyenne annualisée (ES) du score total de Sharp depuis l'inclusion

Temps	Placebo (n = 104)	Étanercept (n = 101)
Mois 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[(a)]

ES = erreur standard à la moyenne.

a) p = 0,0001.

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par l'étanercept pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité de l'étanercept sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante :

L'efficacité de l'étanercept dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'étanercept 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus dont 203 étaient traités par l'étanercept. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) ⩾ 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS ⩾ 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS

ou des corticoïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'étanercept (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.
Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration ⩾ 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à l'absence d'aggravation du domaine restant. Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.
Comparé au placebo, le traitement avec l'étanercept a montré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

Réponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans un essai contrôlé contre placebo		
	Pourcentage de patients	
Réponse de la Spondylarthrite Ankylosante	Placebo n = 139	Étanercept n = 138
ASAS 20		
2 semaines	22	46[(a)]
3 mois	27	60[(a)]
6 mois	23	58[(a)]
ASAS 50		
2 semaines	7	24[(a)]
3 mois	13	45[(a)]
6 mois	10	42[(a)]
ASAS 70		
2 semaines	2	12[(b)]
3 mois	7	29[(b)]
6 mois	5	28[(b)]

a) p < 0,001, étanercept vs placebo.
b) p = 0,002, étanercept vs placebo.

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu l'étanercept, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement. Les réponses étaient similaires chez les patients qui initialement recevaient ou non des traitements concomitants.
Des résultats similaires ont été obtenus au cours des deux essais d'effectifs moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.
Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité de l'étanercept 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus étanercept 25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique :

L'efficacité de l'étanercept dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines en double aveugle. L'étude a évalué 215 patients adultes (population en intention de traiter modifiée) atteints de SpA axiale NR active (âge : 18 à 49 ans), définis comme répondant aux critères de classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères New-York modifiés pour la SA. Les patients devaient également avoir une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux AINS. Au cours de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu 50 mg d'étanercept par semaine ou un placebo pendant 12 semaines. Le critère principal d'efficacité (ASAS 40) consistait en une amélioration de 40 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS sans aggravation du domaine restant. La période de traitement en double aveugle était suivie d'une période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu 50 mg d'étanercept par semaine pendant une durée complémentaire pouvant aller jusqu'à 92 semaines. Des IRM de l'articulation sacro-iliaque et du rachis ont été réalisées pour évaluer l'inflammation à l'inclusion et aux semaines 12 et 104.
Comparé au placebo, le traitement avec l'étanercept a montré une amélioration statistiquement significative des réponses ASAS 40, ASAS 20 et ASAS 5/6. Une amélioration significative de la rémission partielle ASAS et de la réponse BASDAI 50 a également été observée. Les résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau ci-dessous.
Efficacité de l'étanercept contre placebo dans l'étude sur la SpA axiale : pourcentage de patients ayant atteint les objectifs

Réponse clinique en double aveugle à la semaine 12	Placebo n = 106 à 109*	Étanercept n = 103 à 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[(b)]
ASAS 20	36,1	52,4[(c)]
ASAS 5/6	10,4	33,0[(a)]
Rémission partielle ASAS	11,9	24,8[(c)]
BASDAI*** 50	23,9	43,8[(b)]

* Des données complètes n'ont pas pu être obtenues pour chaque objectif chez tous les patients.
** ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society.
*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
a) p < 0,001,
b) p < 0,01 et,
c) p < 0,05 respectivement entre l'étanercept et le placebo.

A la semaine 12, une amélioration statistiquement significative du score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pour l'articulation sacro-iliaque (ASI) mesurée par IRM a été observée chez les patients recevant l'étanercept. La variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale était de 3,8 pour les patients traités par l'étanercept (n = 95) contre 0,8 pour les patients ayant reçu le placebo (n = 105) (p < 0,001). A la semaine 104, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du score SPARCC mesuré par IRM pour tous les patients traités par l'étanercept était de 4,64 pour l'ASI (n = 153) et de 1,40 pour la colonne vertébrale (n = 154).
Comparé au placebo, l'étanercept a permis une amélioration significativement plus importante de la plupart des évaluations de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liées à la santé entre l'inclusion et la semaine 12, y compris le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), le score sur l'état de santé général EuroQol 5D et la composante physique du score SF-36.
Chez les patients atteints de SpA axiale NR traités par l'étanercept, les réponses cliniques étaient visibles au moment de la première visite (2 semaines) et ont été maintenues pendant 2 ans de traitement. Les améliorations de la qualité de vie et de la fonction physique ont été également maintenues pendant les 2 ans de traitement. Les données de ces 2 années n'ont pas révélé de nouveaux signaux de sécurité. A la semaine 104, 8 patients ont progressé à un score bilatéral de grade 2 par radiographie de la colonne vertébrale selon les critères radiographiques de New-York modifiés, indicateurs de spondyloarthropathie axiale.

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques :

L'utilisation de l'étanercept est recommandée chez les patients définis à la rubrique Indications. Les patients « en échec » dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins chacun des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.
L'efficacité de l'étanercept versus les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement l'étanercept aux autres traitements systémiques. A la place, l'efficacité et la tolérance de l'étanercept ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.
L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable atteignant au moins 10 % de la surface corporelle.
Cent douze (112) patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'étanercept (n = 57) ou du placebo (n = 55) deux fois par semaine pendant 24 semaines.
L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI ⩾ 10 au moment du screening. L'étanercept a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu du placebo ou l'une des trois doses d'étanercept décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par l'étanercept (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.
L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou 50 mg d'étanercept, ou du placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'étanercept deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.
L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'étanercept ou du placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'étanercept une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.
Dans l'étude 1, le groupe traité par l'étanercept avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) comparativement au groupe traité par placebo (2 %) (p < 0,0001). A 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par l'étanercept avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5 % des patients traités par placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

Étude 2					
Réponse (%)	Placebo	Étanercept			
		25 mg 2 fois/sem		50 mg 2 fois/sem	
	n = 166 Sem 12	n = 162 Sem 12	n = 162 Sem 24[(a)]	n = 164 Sem 12	n = 164 Sem 24[(a)]
PASI 50	14	58*	70	74*	77
PASI 75	4	34*	44	49*	59
DSGA[(b)], pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	5	34*	39	49*	55

Étude 3			
Réponse (%)	Placebo	Étanercept	
		25 mg 2 fois/sem	50 mg 2 fois/sem
	n = 193 Sem 12	n = 196 Sem 12	n = 196 Sem 12
PASI 50	9	64*	77*
PASI 75	3	34*	49*
DSGA[(b)], pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	4	39*	57*

Étude 4			
Réponse (%)	Placebo	Étanercept	
		50 mg 1 fois/sem	50 mg 1 fois/sem
	n = 46 Sem 12	n = 96 Sem 12	n = 90 Sem 24
PASI 50	9	69*	89
PASI 75	2	38*	71
DSGA[(b)], pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes	4	39*	64

* p ⩽ 0,0001 comparé au placebo.
a) Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir l'étanercept 25 mg deux fois/sem ou 50 mg une fois/sem à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.
b) Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes, défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5.

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaque qui recevaient l'étanercept, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.
L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 24 arrêtaient le traitement. L'apparition d'un rebond (PASI ⩾ 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de rechute (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données montrant le bénéfice de la reprise du traitement par l'étanercept chez les patients qui répondaient initialement au traitement.
Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient leur dose d'étanercept abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12 ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36.
Dans l'étude 4, le groupe traité par l'étanercept avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) comparativement au groupe traité par placebo (2 %) (p < 0,0001). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué à s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.
Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles l'étanercept a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme.
Une analyse des données cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Anticorps contre l'étanercept :

Des anticorps contre l'étanercept ont été détectés dans le sérum de patients traités par étanercept. Ces anticorps ont été généralement non neutralisants et transitoires. Il semble qu'il n'y a aucune corrélation entre le développement d'anticorps et un effet clinique ou des effets secondaires.

Population pédiatrique :

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique :

La tolérance et l'efficacité de l'étanercept ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire avec différentes formes de début de la maladie (polyarthrite, pauciarthrite, origine systémique). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première phase de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'étanercept administré en sous-cutané deux fois par semaine. Dans la deuxième phase, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous étanercept, soit recevoir un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant l'ACR Pedi 30, définie par une amélioration ⩾ 30 % d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation ⩾ 30 % d'au plus 1 des 6 critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (vs). La rechute clinique était définie comme une aggravation ⩾ 30 % de 3 des 6 critères et une amélioration ⩾ 30 % d'au plus 1 des 6 critères ainsi qu'un minimum de 2 articulations atteintes.
Dans la première phase de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude. Dans la deuxième phase de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous étanercept ont eu une rechute clinique en comparaison à 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo (p = 0,007). A partir du début de la deuxième phase de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu l'étanercept et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients qui ont bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et qui ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude, certains des patients maintenus sous étanercept ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.
Dans une étude d'extension de tolérance, en ouvert, 58 patients pédiatriques de l'étude mentionnée ci-dessus (à partir de l'âge de 4 ans au moment du recrutement) ont continué à être traités par l'étanercept pour une durée allant jusqu'à 10 ans. Les taux d'événements indésirables graves et d'infections graves n'ont pas augmenté avec une exposition à long terme.
La sécurité à long terme d'une monothérapie par l'étanercept (n = 103), de l'étanercept plus méthotrexate (n = 294) ou d'une monothérapie par le méthotrexate (n = 197) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par étanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'étanercept ont été de nature plus sévère.
Dans une autre étude en ouvert à un bras, 60 patients atteints d'une oligoarthrite extensive (15 patients âgés de 2 à 4 ans, 23 patients âgés de 5 à 11 ans et 22 patients âgés de 12 à 17 ans), 38 patients atteints d'une arthrite liée à l'enthésite (âgés de 12 à 17 ans), et 29 patients atteints d'une arthrite psoriasique (âgés de 12 à 17 ans) ont été traités par l'étanercept à une dose de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) administrée une fois par semaine pendant 12 semaines. Dans chaque sous-type d'AJI, la majorité des patients a répondu aux critères de l'ACR Pedi 30 et a montré une amélioration clinique des critères d'évaluation secondaires tels que le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale du médecin. Le profil de tolérance est similaire à celui observé dans les autres études dans l'AJI.
Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique pour évaluer les

effets de la poursuite du traitement par l'étanercept chez les patients non répondeurs dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par l'étanercept. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'étanercept après un traitement à long terme chez les patients atteints d'une AJI.

Enfants atteints de psoriasis en plaques :

L'efficacité de l'étanercept a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère (défini par un score PGA ⩾ 3, une surface cutanée atteinte ⩾ 10 %, et un PASI ⩾ 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients recevaient soit l'étanercept 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. A 12 semaines, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe étanercept comparativement au groupe placebo.

Résultats à 12 semaines chez les enfants atteints de psoriasis en plaques		
	Étanercept 0,8 mg/kg 1 fois/sem (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[(a)]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[(a)]	24 (23 %)
PGA « blanchi » ou « quasi blanchi », n (%)	56 (53 %)[(a)]	14 (13 %)

Abréviation : PGA-Évaluation globale par le médecin.
a) p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient l'étanercept 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle.

Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients re-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients re-randomisés dans le groupe étanercept. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme de l'étanercept 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert chez 181 patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec l'étanercept était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques d'étanercept ont été déterminées par la méthode ELISA, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage ELISA ainsi que la molécule mère.

Absorption :

L'étanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique en sous-cutané de 25 mg d'étanercept, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de 1,65 ± 0,66 µg/mL, l'aire sous la courbe étant de 235 ± 96,6 µg.h/mL.

Les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre chez les patients atteints de PR étaient une C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, une C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, et une aire sous la courbe partielle (ASC) de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l pour la dose de 50 mg d'étanercept une fois par semaine (n = 21) vs 25 mg d'étanercept deux fois par semaine (n = 16) respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/mL d'étanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/mL.

Dans une analyse pharmacocinétique de patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'étanercept à l'équilibre ont été de 466 µg.h/mL et de 474 µg.h/mL respectivement pour l'étanercept 50 mg une fois par semaine (n = 154) et pour l'étanercept 25 mg deux fois par semaine (n = 148).

Distribution :

La courbe de concentration d'étanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'étanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'équilibre est de 10,4 l.

Élimination :

L'étanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique de l'étanercept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes.

Linéarité :

La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'y a aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'étanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'étanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Insuffisance hépatique :

Aucune augmentation des concentrations d'étanercept n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie.

Patients âgés :

L'analyse des concentrations sériques d'étanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique :

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique :

Dans un essai de l'étanercept dans l'arthrite juvénile idiopathique d'évolution polyarticulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'étanercept/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sériques étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) en comparaison aux enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et aux adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à 17 ans) aient des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants aient des taux notablement plus bas.

Enfants atteints de psoriasis en plaques :

Les enfants atteints de psoriasis en plaques (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'étanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 µg/mL aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les enfants atteints de psoriasis en plaques ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'étanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'étanercept deux fois par semaine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité de l'étanercept n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ni de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo, l'étanercept a été considéré non génotoxique. Les études de carcinogénicité, et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales, n'ont pas pu être réalisées avec l'étanercept à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

L'étanercept n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2 000 mg/kg en administration unique sous-cutanée ou à la dose de 1 000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique de l'étanercept ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine en sous-cutané pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez les hommes traités à la dose recommandée de 25 mg.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies et les stylos préremplis dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après avoir pris une seringue du réfrigérateur, attendez environ 15-30 minutes afin que la solution d'Erelzi atteigne la température ambiante. Ne pas chauffer d'une quelconque façon. L'utilisation immédiate est alors recommandée.

Erelzi peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximum de 4 semaines, non renouvelable ; après quoi il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Erelzi doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation de la seringue préremplie d'Erelzi :

Avant l'injection, la seringue préremplie à usage unique d'Erelzi doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le capuchon d'aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie d'Erelzi ».

Instructions pour l'utilisation et la manipulation du stylo prérempli SensoReady d'Erelzi :

Avant l'injection, les stylos préremplis à usage unique d'Erelzi doivent atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le capuchon d'aiguille ne doit pas être retiré pendant que le stylo atteint la température ambiante. Dans la fenêtre de visualisation, la solution doit apparaître limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre, et peut contenir des petites particules de protéines translucides ou blanches.

Des instructions complètes pour l'administration sont données dans la notice, à la rubrique 7 « Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli SensoReady d'Erelzi ».

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

AMM EU /1/17/1195/003 ; CIP 3400930098943 (2017)
25 mg seringue préremplie.
EU /1/17/1195/007 ; CIP 3400930098950 (2017)
50 mg seringue préremplie.
EU /1/17/1195/011 ; CIP 3400930098967 (2017)
50 mg stylo prérempli.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 13.11.17 (demandes à l'étude).

Statut de médicament d'exception à l'étude à la date du 13.11.17.

Titulaire de l'AMM : Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Autriche.

Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ERIVEDGE ®

vismodegib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 150 mg (corps portant l'inscription « 150 mg », rose opaque ; coiffe portant l'inscription « VISMO » à l'encre noire, gris opaque ; taille n° 1 (dimensions : 19,0 x 6,6 mm)) : Flacon de 28, avec une fermeture sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION *p gélule*

Vismodegib (DCI) .... 150 mg

Excipients : Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, laurilsulfate de sodium, povidone (K29/32), carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine. *Encre d'impression :* gomme laque, oxyde de fer noir (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (71,5 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de :

- carcinome basocellulaire métastatique symptomatique,
- carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Erivedge doit être uniquement prescrit par ou sous le contrôle d'un médecin spécialiste expérimenté dans la gestion de l'indication autorisée.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est une gélule de 150 mg, une fois par jour.

Omission d'une dose :

Si une dose est omise, les patients doivent être informés de ne pas prendre la dose oubliée, mais de reprendre le traitement à la prochaine dose planifiée.

Durée du traitement :

Dans les essais cliniques, le traitement par Erivedge a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 4 semaines ont été autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué régulièrement, la durée optimale de traitement étant variable d'un patient à l'autre.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (cf Pharmacocinétique). Sur un total de 138 patients inclus dans 4 essais cliniques évaluant Erivedge dans le carcinome basocellulaire avancé, environ 40 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale relative à la sécurité et l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Insuffisants rénaux :

Une insuffisance rénale légère et modérée ne devrait pas impacter l'élimination du vismodegib et aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Des données très limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables.

Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, définie selon les critères d'insuffisance hépatique établis par le NCI-ODWG *(National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) :*

- Légère : bilirubine totale (BT) ⩽ limite normale supérieure (LNS), aspartate aminotransférase (ASAT) > LNS ou LNS < BT ⩽ 1,5 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur ;
- Modérée : 1,5 x LNS < BT < 3 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur ;
- Sévère : 3 x LNS < BT < 10 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur.

Cf Pharmacocinétique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Erivedge chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pour des raisons de sécurité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique), ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Erivedge s'administre par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique). Elles ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter l'exposition involontaire des patients et des professionnels de santé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Femmes enceintes ou allaitant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le programme de prévention de la grossesse de Erivedge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Administration concomitante avec du millepertuis *(Hypericum perforatum)* (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mort embryofœtale ou anomalies congénitales sévères :

Erivedge peut entraîner la mort embryofœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog (cf Pharmacodynamie) tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies craniofaciales, de la ligne médiane et des membres (cf Sécurité préclinique). Erivedge ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Critères définissant une femme en âge de procréer :

Une femme en âge de procréer est définie dans le programme de prévention de la grossesse de Erivedge comme une femme sexuellement mature qui :

- a eu des menstruations à n'importe quel moment durant les 12 derniers mois consécutifs ;
- n'a pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale ou qui n'est pas atteinte d'insuffisance ovarienne précoce médicalement confirmée ;
- n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine ;
- est en aménorrhée suite à un traitement anticancéreux, comprenant le traitement par Erivedge.

Information des patients :

Pour une femme en âge de procréer :

Erivedge est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer ne respectant pas le programme de prévention de la grossesse de Erivedge.

Une femme en âge de procréer doit comprendre que :

- Erivedge expose l'enfant à naître à un risque tératogène ;
- elle ne doit pas prendre Erivedge si elle est enceinte ou envisage une grossesse ;
- elle doit avoir un test de grossesse négatif, effectué par un professionnel de santé, dans les 7 jours précédant le début du traitement par Erivedge ;

- elle doit avoir un test de grossesse négatif tous les mois durant le traitement, même si elle est en aménorrhée ;
- elle ne doit pas être enceinte durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale ;
- elle doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces ;
- elle doit utiliser 2 méthodes de contraception recommandées (cf « Contraception » ci-dessous et rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement) pendant son traitement par Erivedge, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence) ;
- elle doit informer son professionnel de santé si l'un des événements suivants survient pendant le traitement et au cours des 24 mois qui suivent sa dose finale :
  - si elle est enceinte ou pense que, pour n'importe quelle raison, elle peut l'être,
  - si elle n'a pas ses règles,
  - si elle arrête sa méthode de contraception, sauf si elle s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence),
  - si elle a besoin de changer de méthode de contraception durant le traitement ;
- elle ne doit pas allaiter pendant son traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale.

Pour les hommes :
Le vismodegib est présent dans le sperme. Pour éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, le patient de sexe masculin doit comprendre que :
- Erivedge expose l'enfant à naître à un risque tératogène en cas de rapports sexuels non protégés avec une femme enceinte ;
- il doit toujours utiliser la contraception recommandée (cf « Contraception » ci-dessous et rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- il informera son professionnel de santé si sa partenaire est enceinte pendant le traitement par Erivedge ou pendant les 2 mois qui suivent sa dose finale.

Pour les professionnels de santé :
Les professionnels de santé doivent former les patients afin qu'ils comprennent et reconnaissent toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse de Erivedge.

Contraception :
Femmes en âge de procréer :
Les patientes doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode très efficace et une méthode barrière durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Hommes :
Les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire pendant leur traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Test de grossesse :
Chez la femme en âge de procréer, un test de grossesse médicalement supervisé, réalisé par un professionnel de santé, doit être effectué dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement puis tous les mois durant le traitement. Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité minimale de 25 mUI/ml selon la disponibilité locale. Les patientes qui présentent une aménorrhée au cours du traitement par Erivedge doivent continuer à effectuer un test de grossesse tous les mois durant leur traitement.

Restrictions de prescription et de délivrance pour les femmes en âge de procréer :
La prescription et la délivrance initiale de Erivedge doivent avoir lieu dans un délai maximum de 7 jours suivant un test de grossesse négatif (jour du test de grossesse = jour 1). Les prescriptions de Erivedge doivent être limitées à 28 jours de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Matériel éducationnel :
Afin d'aider les professionnels de santé et les patients à éviter toute exposition embryonnaire et fœtale à Erivedge, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira un matériel éducationnel (programme de prévention de la grossesse de Erivedge) afin de renforcer les mises en garde relatives aux risques potentiels associés à l'utilisation de Erivedge.

Effets sur le développement postnatal :
Une fusion prématurée des épiphyses a été rapportée chez des patients exposés à Erivedge. En raison de la longue demi-vie d'élimination du médicament, la fusion peut survenir ou progresser après l'arrêt du traitement. Chez des espèces animales, le vismodegib a entraîné la survenue de modifications sévères irréversibles sur les dents en croissance (dégénérescence/nécrose des odontoblastes, formation de kystes liquidiens dans la pulpe dentaire, ossification du canal radiculaire et hémorragie) et la fermeture de la plaque de croissance épiphysaire. Ces données indiquent un risque potentiel de petite taille et de malformations dentaires pour les nourrissons et les enfants (cf Sécurité préclinique).

Don du sang :
Les patients ne doivent pas effectuer de dons de sang durant leur traitement avec Erivedge et au cours des 24 mois qui suivent la dose finale.

Don de sperme :
Les patients de sexe masculin ne doivent pas effectuer de dons de sperme durant leur traitement par Erivedge et au cours des 2 mois qui suivent la dose finale.

Interactions :
Le traitement concomitant par des inducteurs forts des CYP (exemple : rifampicine, carbamazépine ou phenytoïne) doit être évité, car un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de diminution de l'efficacité du vismodegib ne peut être exclu (cf Interactions).

Carcinome épidermoïde cutané :
Les patients atteints de CBC avancé présentent un risque augmenté de développer un carcinome épidermoïde cutané. Des cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés chez des patients atteints de CBC avancé traités par Erivedge. Il n'a pas été établi que le carcinome épidermoïde cutané soit lié au traitement par Erivedge. Par conséquent, tous les patients doivent être suivis régulièrement lors du traitement par Erivedge, et les carcinomes épidermoïdes cutanés doivent être traités selon le traitement de référence.

Précautions complémentaires :
Les patients doivent être formés à ne jamais donner ce médicament à une autre personne. Toute gélule non utilisée à la fin du traitement doit être éliminée immédiatement par le patient conformément à la réglementation en vigueur (le cas échéant, par exemple, en rapportant les gélules à son pharmacien ou médecin).

Excipients :
Les gélules de Erivedge contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets des traitements concomitants sur le vismodegib :
Aucune interaction pharmacocinétique (PK) cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les agents augmentant le pH. Les résultats d'une étude clinique ont démontré une diminution de 33 % en concentration de vismodegib libre après un traitement de 7 jours en association avec 20 mg de rabéprazole (un inhibiteur de la pompe à proton) administré 2 heures avant chaque administration du vismodegib. Cette interaction ne devrait pas être cliniquement significative.
Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les inhibiteurs du CYP450. Les résultats d'une étude clinique ont démontré une augmentation de 57 % en concentration de vismodegib libre au jour 7 après traitement associé avec 400 mg de fluconazole (un inhibiteur modéré du CYP2C9) administré quotidiennement, mais cette interaction ne devrait pas être cliniquement significative. L'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) administré quotidiennement à la dose de 200 mg n'a pas influencé l'Aire sous la courbe (AUC_{0-24h}) du vismodegib après 7 jours de traitement associé chez les volontaires sains.
Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les inhibiteurs de la P-gp. Les résultats d'une étude clinique n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre le vismodegib et l'itraconazole (un puissant inhibiteur de la P-gp) chez les volontaires sains.
Quand le vismodegib est administré de façon concomitante avec des inducteurs des CYP (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis), l'exposition au vismodegib peut être diminuée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets du vismodegib sur les traitements concomitants :
Stéroïdes contraceptifs :
Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse conduite chez des patients atteints de cancer ont démontré que l'exposition systémique de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone n'est pas modifiée lors d'une administration concomitante avec le vismodegib.
Cependant, l'étude d'interaction a été menée sur 7 jours uniquement et il ne peut être exclu que lors d'un traitement plus long le vismodegib soit un inducteur d'enzymes qui métabolisent les stéroïdes contraceptifs. L'induction pourrait entraîner des diminutions de l'exposition systémique des stéroïdes contraceptifs et par conséquent une efficacité contraceptive réduite.
Effets sur des enzymes et des transporteurs spécifiques :
Des études *in vitro* indiquent que le vismodegib pourrait potentiellement agir comme un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune donnée d'interaction *in vivo* n'est disponible. Il ne peut être exclu que le vismodegib puisse donner lieu à une exposition augmentée des médicaments transportés par cette protéine, comme la rosuvastatine, le topotécan et la sulfasalazine. L'administration concomitante doit être effectuée avec prudence et un ajustement de posologie peut être nécessaire.
Des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives ne sont pas attendues entre le vismodegib et les substrats du CYP450. *In vitro*, le CYP2C8 était l'isoforme le plus sensible des CYP pour l'inhibition du vismodegib. Cependant, les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse conduite chez des patients atteints de cancer ont démontré que l'exposition systémique de la rosiglitazone (un substrat du CYP2C8) n'est pas modifiée lorsque administrée de façon concomitante avec le vismodegib. Par conséquent, *in vivo*, l'inhibition des CYP par le vismodegib pourrait être exclue.
In vitro, le vismodegib est un inhibiteur de l'OATP1B1. Il ne peut être exclu que le vismodegib puisse augmenter l'exposition aux substrats de l'OATP1B1, exemple : le bosentan, l'ézétimibe, le glibenclamide, le répaglinide, le valsartan et les statines. En particulier, l'administration concomitante du vismodegib et d'une statine doit être effectuée avec prudence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Compte tenu du risque de mort embryofœtale ou d'anomalies congénitales sévères causé par le vismodegib, les femmes traitées par Erivedge ne doivent pas être enceintes ou le devenir durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Erivedge est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer ne respectant pas le programme de prévention de la grossesse de Erivedge.
En cas de grossesse ou d'absence de menstruations :
Si la patiente est enceinte, a une absence de menstruations, ou est suspecte pour n'importe quelle raison d'être enceinte, elle doit en aviser immédiatement son médecin traitant.
L'absence persistante de menstruations au cours du traitement par Erivedge doit être considérée comme indiquant une grossesse, jusqu'à évaluation médicale et confirmation.

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Femmes en âge de procréer :
Une femme en âge de procréer doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces. Elle doit utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode très efficace et une méthode barrière durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale. Les femmes en âge de procréer, dont les menstruations sont irrégulières ou interrompues, doivent suivre toutes les recommandations de contraception efficace.
Hommes :
Le vismodegib est présent dans le sperme. Afin d'éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire durant leur traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale.
Les formes suivantes sont des formes recommandées de méthodes très efficaces :
- l'injection hormonale à forme retard ;
- la stérilisation tubaire ;
- la vasectomie ;
- le dispositif intra-utérin (DIU).

Les formes suivantes sont des formes recommandées de méthodes barrière :
- tout préservatif masculin (avec un spermicide si possible) ;
- le diaphragme (avec spermicide si possible).

GROSSESSE :
Erivedge peut entraîner la mort embryofœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog (cf Pharmacodynamie) tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies craniofaciales, de la ligne médiane et des membres (cf Sécurité préclinique). En cas de grossesse chez une femme traitée par Erivedge, le traitement doit être arrêté immédiatement.

ALLAITEMENT :
Le taux de passage de vismodegib excrété dans le lait maternel n'est pas connu. En raison du risque potentiel d'entrainer des anomalies sévères du développement, les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement avec Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :
La fertilité féminine peut être compromise lors d'un traitement par Erivedge (cf Sécurité préclinique). La réversibilité en cas d'altération de la fertilité n'est pas connue. De plus, des aménorrhées ont été observées dans des essais cliniques chez des femmes en âge de procréer (cf Effets indésirables). Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge de procréer, avant de démarrer un traitement par Erivedge.
Il n'est pas attendu d'altération de la fertilité masculine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Erivedge n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance ;
Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, survenus chez au moins 30 % des patients ont été les suivants : spasmes musculaires (74,6 %), alopécies (65,9 %), dysgueusie (58,7 %), perte de poids (50,0 %), fatigue (47,1 %), nausées (34,8 %) et diarrhées (33,3 %).
Liste des effets indésirables sous forme de tableau ;
Les EI sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par système organe-classe MedDRA et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.
La sécurité de Erivedge a été évaluée dans des essais cliniques avec 138 patients traités pour un carcinome basocellulaire avancé (CBC avancé), comprenant à la fois le carcinome basocellulaire métastatique (CBC métastatique) et le carcinome basocellulaire localement avancé (CBC localement avancé). Dans quatre essais cliniques de phase 1 et 2 en ouvert, les patients ont été traités avec au moins une dose de Erivedge en monothérapie à des doses ⩾ 150 mg. Les doses > 150 mg n'ont pas entraîné de concentrations plasmatiques plus élevées dans les essais cliniques. Les patients recevant des doses > 150 mg ont été inclus dans les analyses. De plus, la sécurité a été évaluée dans une étude post-autorisation incluant 1215 patients atteints d'un CBC avancé, évaluables pour la sécurité et traités à la dose de 150 mg. D'une manière générale, le profil de tolérance observé était similaire chez les patients atteints d'un CBC métastatique et chez les patients atteints d'un CBC localement avancé dans les études cliniques comme décrit ci-dessous.
Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par Erivedge au cours des essais cliniques

Système Organe-Classe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte d'appétit
Fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie, agueusie
Fréquent	Hypogueusie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, vomissements, dyspepsie
Fréquent	Douleur abdominale haute, douleur abdominale
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	Enzymes hépatiques augmentées**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit, rash
Fréquent	Madarose, croissance anormale des cheveux
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Spasmes musculaires, arthralgie, douleur des extrémités
Fréquent	Dorsalgie, douleur de la paroi thoracique, myalgie, douleur au niveau des flancs, douleur musculosquelettique, créatine phosphokinase sérique augmentée***
Fréquence indéterminée	Fusion prématurée des épiphyses****
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Perte de poids, fatigue, douleur
Fréquent	Asthénie

Les notifications des EI de tous grades ont été faites selon le système NCI-CTC v3.0 par le National Cancer Institute - Critère de Terminologie Commun des événements indésirables v3.0, sauf indication contraire.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
* Parmi les 138 patients atteints d'un CBC avancé, 10 étaient des femmes en âge de procréer. Parmi ces femmes, une aménorrhée a été observée chez 3 patientes (30 %).
** Comprend les termes suivants : test de la fonction hépatique anormal, bilirubine sanguine augmentée, gamma-glutamyl transférase augmentée, aspartate amino-transférase augmentée, phosphatase alcaline augmentée, enzyme hépatique augmentée.
*** Observée au cours d'une étude post-autorisation de sécurité chez 1215 patients évaluables.
**** Des cas isolés ont été rapportés chez des patients atteints de médulloblastome depuis la commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Erivedge a été administré à des doses 3,6 fois supérieures à la dose recommandée de 150 mg par jour. Il n'a été observé aucune augmentation des concentrations plasmatiques de vismodegib ni aucune toxicité au cours de ces essais cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX43).

Mécanisme d'action :

Le vismodegib est une petite molécule inhibitrice de la voie Hedgehog, administrée par voie orale. Le mécanisme de signalisation de la voie Hedgehog, à travers la protéine transmembranaire SMO, entraîne l'activation des facteurs de transcription GLI (Glioma Associated Oncogene) qui migrent dans le noyau et induisent la transcription des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le vismodegib se lie à la protéine SMO et l'inhibe, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog.

Efficacité clinique et sécurité :

L'essai pivotal ERIVANCE BCC (SHH4476g) était une étude internationale, à un seul bras, multicentrique, à 2 cohortes. Le CBC métastatique était défini comme un CBC qui avait disséminé au-delà de la peau vers d'autres parties du corps, dont les ganglions lymphatiques, les poumons, les os et/ou les organes internes. Les patients atteints d'un CBC localement avancé présentaient des lésions cutanées pour lesquelles la chirurgie n'était pas appropriée (inopérables, multiples rechutes/récidives pour lesquelles le caractère curatif de la résection semble peu probable ou pour lesquelles la chirurgie entraînerait une déformation ou morbidité substantielle) et pour lesquelles la radiothérapie avait échoué ou était contre-indiquée ou non appropriée. Avant l'inclusion dans l'étude, le diagnostic de CBC était confirmé par histologie. Les patients atteints du syndrome de Gorlin ayant eu au moins une lésion CBC avancée et répondant aux critères d'inclusion étaient éligibles pour participer à l'étude. Les patients ont été traités une fois par jour par voie orale à la dose de 150 mg de Erivedge.

L'âge médian de la population évaluable pour l'efficacité était de 62 ans (46 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans), 61 % étaient des hommes et 100 % étaient de type caucasien. Dans la cohorte CBC métastatique, 97 % des patients avaient reçu des traitements antérieurs, y compris la chirurgie (97 %), la radiothérapie (58 %) et les traitements systémiques (30 %). Dans la cohorte CBC localement avancé (n = 63), 94 % des patients avaient reçu des traitements antérieurs, y compris la chirurgie (89 %), la radiothérapie (27 %), et les traitements systémiques/topiques (11 %). La durée médiane de traitement était de 12,9 mois (l'intervalle étant de 0,7 à 47,8 mois).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant, tel que résumé dans le tableau 2. Une réponse objective était définie comme une réponse complète ou partielle déterminée sur deux évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines. Dans la cohorte de CBC métastatique, la réponse tumorale était évaluée selon les critères d'évaluation de réponse des tumeurs solides (RECIST) version 1.0. Dans la cohorte CBC localement avancé, la réponse tumorale était évaluée sur la base de l'évaluation visuelle de la tumeur externe et de l'ulcération, l'imagerie tumorale (le cas échéant), et la biopsie tumorale. Un patient était considéré comme répondeur dans la cohorte CBC localement avancé s'il répondait à au moins un des critères suivants et dont la maladie n'avait pas progressé : (1) une réduction ⩾ 30 % de la taille (somme des plus grands diamètres) des lésions cibles déterminées par imagerie à l'inclusion ; (2) une réduction ⩾ 30 % de la somme des plus grands diamètres de la partie externe visible des lésions cibles depuis l'inclusion ; (3) la disparition complète des ulcérations de toutes les lésions cibles. Les données principales sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité d'Erivedge dans l'étude SHH4476g (21 mois de suivi évalués par le Comité de revue indépendant et 39 mois de suivi évalués par l'investigateur après l'inclusion du dernier patient) : efficacité chez les patients évaluables[(1)(2)]

	Évaluée par le Comité de revue indépendant		Évaluée par l'investigateur	
	CBC métastatique (n = 33)	CBC localement avancé[(3)] (n = 63)	CBC métastatique (n = 33)	CBC localement avancé[(3)] (n = 63)
Répondeurs	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Réponse Globale (IC 95 %)	(19,2 % ; 51,8 %)	(35,5 % ; 60,6%)	(30,8 % ; 66,2 %)	(47,2 % ; 71,7 %)
Réponse Complète	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Réponse Partielle	11 (33,3 %)	16 (25,4%)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Maladie Stable	20	22	14	15
Progression de la maladie[(4)]	1	8	2	6
Durée médiane de réponse (mois) (IC 95 %)	7,6 (5,5 ; 9,4)	9,5 (7,4 ; 21,4)	14,8 (5,6 ; 17,0)	26,2 (9,0 ; 37,6)
Médiane de survie sans progression (mois) (IC 95 %)	9,5 (7,4 ; 11,1)	9,5 (7,4 ; 14,8)	9,3 (7,4 ; 16,6)	12,9 (10,2 ; 28,0)
Médiane de survie globale (mois) (IC 95 %)			33,4 (18,1 ; NE)	NE (NE ; NE)
Taux de survie à 1 an (IC 95 %)			78,7 % (64,7 ; 92,7)	93,2 % (86,8 ; 99,6)

NE = Non Estimable.

(1) La population de patients évaluable pour l'efficacité est définie comme l'ensemble des patients inclus ayant reçu n'importe quelle quantité de Erivedge et pour lesquels l'interprétation du matériel tumoral d'archive ou de la biopsie à l'inclusion par un pathologiste indépendant était en adéquation avec un CBC.

(2) Les données non évaluables/manquantes comprenaient 1patient atteint de CBC métastatique et 4 patients atteints de CBC localement avancé.

(3) 54 % des patients atteints de CBC localement avancé ne présentaient pas de preuve histopathologique de CBC à 24 semaines.

(4) La progression dans la cohorte CBC localement avancé est définie comme répondant à n'importe quel critère suivant: (1) augmentation ⩾ 20% de la somme des plus grands diamètres par rapport au nadir des lésions cibles (soit par imagerie ou par la dimension externe visible), (2) Nouvelle ulcération des lésions cibles qui persiste sans signe de guérison pendant au moins 2 semaines, (3) Nouvelles lésions détectées par imagerie ou examen physique, (4) Progression des lésions non ciblées selon les critères RECIST.

Comme montré dans le diagramme en cascade dans les figures 1 et 2, qui illustrent la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient, la majorité des patients des deux cohortes a montré une diminution de la taille de la tumeur, comme évalué par le comité indépendant d'évaluation.

Figure 1 : Cohorte CBC métastatique SHH4476g

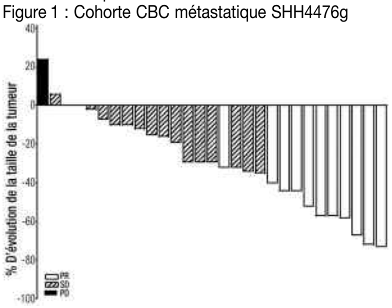

Note : La taille de la tumeur est basée sur la somme des plus grands diamètres des lésions cibles. PD = progression de la maladie, SD = maladie stable, PR = réponse partielle. Chez 3 patients, il n'a pas été observé de réduction de la taille tumorale (meilleure réponse en pourcentage). Ces patients sont représentés par des barres minimales positives sur le diagramme. Quatre patients ont été exclus du diagramme : 3 patients avec une maladie stable n'ont été évalués que pour des lésions non ciblées et 1 patient était non évaluable.

Figure 2 : Cohorte CBC localement avancé SHH4476g

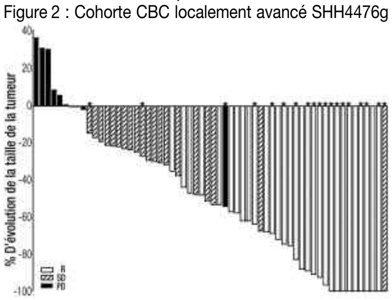

Note : La taille de la tumeur est basée sur la somme des dimensions des plus grandes lésions cibles. PD = progression de la maladie, SD = maladie stable, R = réponse, * = disparition complète de(s) ulcération(s). L'évaluation de la réponse était basée sur un critère d'évaluation composite comme défini ci-dessus. Quatre patients n'ont pas eu de mesure de lésion et n'ont pas été intégrés dans le graphique.

Temps jusqu'à la réduction tumorale maximale :

Parmi les patients chez lesquels une réduction tumorale a été observée, la médiane de temps jusqu'à la réduction maximale de la tumeur était de 5,6 et 5,5 mois pour les patients atteints respectivement de CBC localement avancé et de CBC métastatique, selon l'évaluation du Comité de revue indépendant. Selon l'évaluation de l'investigateur, la médiane de temps jusqu'à la réduction maximale de la tumeur était de 6,7 et 5,5 mois pour les patients atteints respectivement de CBC localement avancé et de CBC métastatique.

Électrophysiologie cardiaque :

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QTc chez 60 sujets sains, il n'y a eu aucun effet sur l'intervalle QTc aux doses thérapeutiques de Erivedge.

Résultats de l'étude post-autorisation :

Une étude post-autorisation, en ouvert, non comparative, multicentrique, de phase II (MO25616) a été conduite chez 1232 patients atteints d'un CBC avancé, parmi lesquels 1215 patients étaient évaluables pour l'efficacité et la sécurité avec un CBC localement avancé (n = 1119) ou un CBC métastatique (n = 96). Le CBC localement avancé était défini comme une lésion cutanée pour laquelle la chirurgie était inappropriée (inopérable ou entraînerait une déformation importante) et la radiothérapie avait échoué ou était contre-indiquée. Un CBC métastatique était défini par la présence de métastases distantes histologiquement confirmées. Avant de participer à l'étude, le diagnostic d'un CBC a été confirmé à l'histologie. Les patients ont été traités par Erivedge par voie orale à la dose de 150 mg par jour. L'âge médian de tous les patients était de 72 ans. La majorité des patients étaient des hommes (57 %) ; 8 % avaient un CBC métastatique tandis que 92 % avaient un CBC localement avancé. Pour la cohorte métastatique, la majorité des patients avaient eu des traitements antérieurs incluant chirurgie (91 %), radiothérapie (62 %) et thérapie systémique (16 %). Pour la cohorte CBC localement avancé, la majorité des patients avaient eu des traitements antérieurs incluant chirurgie (85 %), radiothérapie (28 %) et thérapie systémique (7 %). Pour tous les patients, la durée médiane du traitement était de 8,6 mois (variant de 0 à 44,1).

Parmi les patients de la population évaluable pour l'efficacité ayant une maladie mesurable et histologiquement confirmée, 68,5 % et 36,9 % répondaient respectivement au traitement dans les cohortes CBC localement avancé et CBC métastatique selon RECIST v1.1. Pour les patients qui ont eu une réponse confirmée (partielle ou complète), la durée médiane de réponse était de 23,0 mois (IC 95 % : 20,4 ; 26,7) dans la cohorte CBC localement avancé et de 13,9 mois (IC 95 % : 9,2 ; NE) dans la cohorte CBC métastatique. Une réponse complète était atteinte chez 4,8 % des patients dans la cohorte CBC métastatique et 33,4 % dans la cohorte CBC localement avancé. Une réponse partielle était atteinte chez 32,1 % des patients de la cohorte CBC métastatique et 35,1 % dans la cohorte CBC localement avancé.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Erivedge dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique ayant un carcinome baso-cellulaire (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Erivedge est un composé hautement perméable avec une faible hydrosolubilité (BCS classe 2). La biodisponibilité absolue moyenne (CV %) en dose unique de Erivedge est de 31,8 (14,5) %. L'absorption est saturable comme en témoigne l'absence d'augmentation d'exposition proportionnelle à la dose après administration unique de 270 mg et de 540 mg de Erivedge. Dans des conditions cliniquement pertinentes (état d'équilibre), la pharmacocinétique du vismodegib n'est pas affectée par la prise d'aliments. Par conséquent, Erivedge peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution :

Le volume de distribution du vismodegib est faible, compris entre 16,4 et 26,6 L. *In vitro*, la liaison du vismodegib aux protéines plasmatiques humaines est élevée (97 %) à des concentrations cliniquement pertinentes. Le vismodegib se lie à la fois à l'albumine sérique humaine et à la alpha-1-glycoprotéine acide (AGP). *In vitro*, la liaison à l'AGP est saturable à des concentrations cliniquement pertinentes. *Ex vivo*, la liaison aux protéines plasmatiques chez les patients est supérieure à 99 %. Les concentrations du vismodegib sont fortement corrélées aux concentrations d'AGP, avec des fluctuations parallèles au cours du temps entre l'AGP et le vismodegib total, ainsi que des concentrations toujours faibles de la forme libre du vismodegib.

Biotransformation :

Le vismodegib est éliminé lentement à la fois par métabolisme et par excrétion de la molécule mère. Le vismodegib est prédominant dans le plasma, avec des concentrations représentant plus de 98 % des concentrations circulantes totales (y compris les métabolites associés). Les voies métaboliques du vismodegib chez l'homme comprennent l'oxydation, la glucuronidation et un clivage peu commun du cycle pyridine. Le CYP2C9 semble contribuer en partie au métabolisme du vismodegib *in vivo*.

Élimination :

Après administration par voie orale d'une dose radiomarquée, le vismodegib est absorbé et lentement éliminé par métabolisme et excrétion de la molécule mère, dont la majorité est retrouvée dans les fèces (82 % de la dose administrée) dont 4,4 % sont retrouvés dans les urines. Le vismodegib et les métabolites associés sont principalement éliminés par voie hépatique.

Après une administration continue d'une dose unique quotidienne, la pharmacocinétique du vismodegib apparaît être non linéaire du fait d'une absorption et d'une liaison aux protéines saturables. Après une dose orale unique, la demi-vie terminale du vismodegib est d'environ 12 jours. La demi-vie apparente du vismodegib à l'état d'équilibre est estimée à 4 jours après une administration quotidienne continue. En administration répétée quotidienne, il a été noté une accumulation du vismodegib à concentrations plasmatiques 3 fois supérieures.

Le vismodegib inhibe l'UGT2B7 *in vitro* et il ne peut être exclu que cette inhibition se produise *in vivo* dans l'intestin.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Les données sont limitées chez les personnes âgées. Dans des essais cliniques menés dans le CBC avancé, environ 40 % des patients étaient des patients âgés de 65 ans et plus. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la concentration à état d'équilibre du vismodegib.

Sexe :

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données combinées issues de 121 hommes et 104 femmes, le sexe ne semble pas affecter la pharmacocinétique du vismodegib.

Origine ethnique :

Les données disponibles chez les patients non caucasiens sont limitées. Le nombre de sujets non caucasiens correspondant à moins de 3 % seulement de la population totale (6 sujets noirs, 219 sujets caucasiens), la race n'a pas été évaluée comme covariable dans l'analyse pharmacocinétique de population.

Insuffisants rénaux :

L'élimination rénale du vismodegib administré par voie orale est faible. Par conséquent, il est peu probable que l'insuffisance rénale légère et modérée ait un impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vismodegib. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] indexée sur la surface corporelle [SC] totale de 50 à 80 mL/min, n = 58) et modérée (ClCr indexée sur la SC totale de 30 à 50 mL/min, n = 16) et sévère (ClCr indexée sur la SC totale < 30 mL/min, n = 1), la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale légère et modérée n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vismodegib (cf Posologie/Mode d'administration). Des données très limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques :

Les principales voies d'élimination du vismodegib impliquent un métabolisme hépatique et une sécrétion biliaire ou intestinale. Dans une étude clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique (le degré d'atteinte hépatique étant basé sur les taux d'ASAT et de bilirubine totale des sujets), l'administration de doses multiples de vismodegib a démontré que pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classification NCI-ODWG, n = 6), modérée (classification NCI-ODWG, n = 8) et sévère (classification NCI-ODWG, n = 3), le profil pharmacocinétique du vismodegib était comparable à celui des sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 9) (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Les données de pharmacocinétique sont insuffisantes chez la population pédiatrique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique de Erivedge a été évalué chez la souris, le rat et le chien.

Toxicité à doses répétées :

En général, la tolérance de Erivedge dans les études de toxicité en doses répétées chez le rat et le chien était limitée par des manifestations non spécifiques de toxicité incluant la perte de poids et d'appétit. Des résultats complémentaires, à des expositions cliniquement pertinentes, indiquant des modifications des fèces, des spasmes ou des tremblements musculaires, une alopécie, des œdèmes, une hyperkératose folliculaire et une inflammation des coussinets des pattes, et une augmentation du LDL et HDL cholestérol. Une diminution de l'hématocrite ou du nombre de plaquettes a été observée chez certains chiens à des expositions cliniquement pertinentes ; cependant il n'a pas été mis en évidence d'effet primitif sur la moelle osseuse chez les animaux concernés.

Carcinogénicité :

Des études de carcinogénicité ont été menées chez la souris et le rat. Un potentiel carcinogène a été identifié chez le rat uniquement et s'est limité à des tumeurs bénignes du follicule pileux, y compris des pilomatricomes et des kératoacanthomes à respectivement ⩾ 0,1 fois et ⩾ 0,6 fois l'AUC (0-24 h) à l'état d'équilibre de la dose recommandée chez l'homme. Aucune tumeur maligne n'a été identifiée chez les deux espèces testées. Aucun cas de tumeur bénigne du follicule pileux n'a été rapporté dans les essais cliniques menés avec Erivedge et la pertinence de cette observation chez l'homme est incertaine.

Mutagénicité :

Aucune preuve de génotoxicité n'a été identifiée lors de tests *in vitro* (mutations bactériennes [test d'Ames], aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains) ni lors du test des micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat.

Fertilité :

Dans une étude spécifique de fertilité chez le rat traité pendant 26 semaines par vismodegib, une augmentation significative du poids absolu des vésicules sémi-

nales et une réduction du poids absolu de la prostate ont été observées. De plus, le rapport entre le poids des organes et le poids corporel a été significativement augmenté pour l'épididyme, la queue de l'épididyme, les testicules et les vésicules séminales. Dans la même étude, aucune observation histopathologique n'a été relevée sur les organes reproducteurs mâles et aucun effet sur les critères d'évaluation de la fertilité masculine, y compris le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, n'a été observé à la dose de 100 mg/kg/jour à la fin de l'administration ou de la phase de récupération (correspondant à 1,3 fois l'AUC_{0-24h} de l'état d'équilibre à la dose recommandée chez l'homme). En outre, dans les études de toxicité générales chez le rat et le chien sexuellement matures traités jusqu'à 26 semaines par vismodegib, aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé. La relation entre l'augmentation du nombre de cellules germinales dégénérescentes ainsi que l'hypospermie observées chez le chien sexuellement immature à des doses ⩾ 50 mg/kg/jour dans l'étude de toxicité générale de 4 semaines et le vismodegib n'a pas été établie.
Dans une étude spécifique de fertilité chez le rat traité pendant 26 semaines, des effets reliés au vismodegib ont été observés à 100 mg/kg/jour immédiatement après l'arrêt du traitement sur les organes reproducteurs femelles, incluant une diminution des implantations, une augmentation du pourcentage de perte pré-implantatoire et une diminution du nombre de femelles porteuses d'embryons viables. Ces résultats n'étaient pas observés après une période de récupération de 16 semaines. Aucune corrélation histopathologique n'a été observée.
L'exposition chez la rate à 100 mg/kg correspond à 1,2 fois l'AUC_{0-24h} de l'état d'équilibre à la dose recommandée chez l'homme. En outre, dans l'étude de toxicité générale de 26 semaines de vismodegib, une diminution du nombre de corps jaunes a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour ; l'effet n'était pas inversé après la période de récupération de 8 semaines.
Tératogénicité :
Dans une étude de développement embryofœtal au cours de laquelle des rates en gestation ont reçu du vismodegib quotidiennement durant l'organogenèse, le vismodegib a traversé le placenta et a été très toxique pour le fœtus. Des malformations, comprenant des anomalies craniofaciales, une ouverture du périnée, une absence ou une fusion de doigts ont été observées chez les fœtus des femelles ayant reçu une dose qui correspondait à 20 % de l'exposition équivalente à l'état d'équilibre chez l'homme. Une incidence de 100 % de mort fœtale a été observée à des doses plus élevées.
Développement postnatal :
Des études évaluant le potentiel du vismodegib à affecter le développement postnatal n'ont pas été conduites. Cependant, des anomalies irréversibles sur les dents en croissance et une soudure prématurée du cartilage de conjugaison fémoral, observées lors des études de toxicité chez le rat à des expositions cliniquement pertinentes, représentent un risque sur le développement postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé doit être éliminé immédiatement à la fin du traitement par le patient, conformément à la réglementation en vigueur (si applicable, par exemple, en rapportant les gélules au pharmacien ou au médecin).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :
- pour tous les patients : la prescription nécessite la signature de l'accord de soins ;
- pour les femmes susceptibles de procréer :
  - la prescription est limitée à 1 mois de traitement ;
  - un test de grossesse doit être réalisé tous les mois, dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement, puis tous les mois durant le traitement ;
  - la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse.

AMM EU /1/13/848/001 ; CIP 3400927476778 (2013 RCP rév 21.04.17).
Prix : 4360,91 € (28 gélules).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.
Exploitant :

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ERYACNE voie cutanée
érythromycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

ERYFLUID®
érythromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lotion : Flacons de 30 ml et de 100 ml.

COMPOSITION	*p flacon de 30 ml*	*de 100 ml*
Érythromycine base	1,2 g	4 g

Excipients : éthanol 96 pour cent, macrogol 400, propylène glycol.
Excipient à effet notoire : propylène glycol.

DC INDICATIONS
Traitement de l'acné, plus particulièrement les formes à dominante inflammatoire papulo-pustuleuse.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Usage externe uniquement.
POSOLOGIE :
- 1 à 2 applications quotidiennes, après nettoyage de la peau.
- Le traitement sera poursuivi jusqu'à amélioration clinique, en moyenne 1 à 3 mois.
- En cas d'irritation excessive, le traitement peut être adapté en diminuant le nombre d'applications quotidiennes (cf Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :
Appliquer Eryfluid lotion à l'aide d'un coton sur une peau préalablement nettoyée et séchée.
Se laver les mains après application.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à la famille des macrolides et apparentés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas avaler.
Ne pas laisser à la portée des enfants.
Éviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles (excipient alcoolique) : creux sus-claviculaire, cou, pourtour des yeux...
Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Une résistance croisée peut être induite lors de l'utilisation d'autres antibiotiques, en particulier les antibiotiques du groupe des macrolides, la clindamycine et la lincomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données issues d'un grand nombre de patientes ayant été traitées au cours de leur grossesse par de l'érythromycine par voie systémique, indiquent à ce jour une absence d'effets secondaires sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et du nouveau-né.
L'érythromycine peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire.
ALLAITEMENT :
L'érythromycine est excrétée dans le lait maternel en très petites quantités car l'exposition systémique de la femme allaitant après administration cutanée d'érythromycine est négligeable. A ce jour, aucun effet sur l'enfant allaité n'a été rapporté.
L'érythromycine peut être utilisée pendant l'allaitement. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les effets possibles de l'érythromycine sur la fertilité masculine ou féminine n'ont pas été étudiés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Eryfluid n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Une sensation de sécheresse de la peau peut survenir en début de traitement.
La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité au site d'application
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Irritation, prurit, érythème, sécheresse

En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'absorption de l'érythromycine par la peau est très limitée (cf Pharmacocinétique). Un surdosage n'est pas attendu.
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. Cependant, une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables tels que démangeaisons et irritations.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux pour le traitement de l'acné (code ATC : D10AF02).
Dans l'état actuel des connaissances, la pathogénie de l'acné associe plusieurs facteurs :
- hypersécrétion séborrhéique (sous la dépendance des androgènes) ;
- rétention du sébum, par anomalie de la kératinisation de l'infra-infundibulum du follicule pilosébacé, aboutissant à la formation de microkystes et comédons (éléments sémiologiques essentiels) ;
- réaction inflammatoire induite par des germes saprophytes *(Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis...)* et par certains composants irritants du sébum, se traduisant par l'apparition de papules, pustules et nodules.

Eryfluid agit sur la réaction inflammatoire.
L'érythromycine base s'oppose à la colonisation bactérienne du follicule pilo-sébacé.
Bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été totalement élucidé, de nombreux travaux démontrent que son utilisation par voie topique entraîne une chute de la teneur en acides gras libres irritants au sein des lipides cutanés superficiels.
L'érythromycine base est un antibiotique de la famille des macrolides dont l'intérêt dans le traitement local de l'acné est d'exercer :
- une action anti-inflammatoire, en diminuant proportionnellement à la réduction du nombre des bactéries le taux des protéases et des acides gras irritants à l'origine de l'inflammation ;
- un effet antibiotique, par son action directe sur *Propionibacterium acnes,* dont elle réduit le nombre au sein du follicule pilosébacé.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae,* entérocoques (50-70 %), *Rhodococcus equi, Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R * (70-80 %), *Streptococcus* B, *Streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Legionella, Moraxella.*
- Anaérobies : *Actinomyces, Bacteroides* (30-60 %), *Eubacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus* (30-40 %), *Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella,* leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter,* entérobactéries, *Pseudomonas.*
- Anaérobies : *Fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'érythromycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption de l'érythromycine est très faible après application cutanée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des effets indésirables dans des études non cliniques à dose unique et répétée n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme après application topique et ont peu de signification clinique. L'érythromycine n'est pas génotoxique. L'érythromycine n'est pas carcinogène après administration orale (par l'alimentation) chez le rat et la souris pendant 2 ans. Les études de toxicité sur la reproduction et le développement après administration orale d'érythromycine ont montré que ce produit était sans risque. L'érythromycine par voie topique n'a jamais été évaluée chez les femelles gestantes. Cependant, comme l'absorption systémique est minime et l'érythromycine par voie orale semble être sans risque pour la reproduction, l'utilisation de l'érythromycine topique peut être considérée comme étant sans risque pendant la grossesse.
De plus, les médicaments topiques contre l'acné contenant de l'érythromycine seule n'ont jamais été responsables de malformations fœtales chez l'homme.
Comme attendu pour une solution alcoolique, les données de tolérance locale chez l'animal ont montré que Eryfluid est très irritant pour l'œil et légèrement irritant pour la peau après administration topique. Ces effets locaux sont dus aux excipients alcooliques (éthanol et propylène glycol), puisque les solvants seuls ont été classés comme très irritants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Tenir au frais (15 °C à 25 °C) et à l'abri de la lumière.
Bien refermer le flacon après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932840212 (1983, RCP rév 06.06.17) 30 ml.
3400932671007 (1983, RCP rév 06.06.17) 100 ml.
Prix : 1,63 € (flacon de 30 ml).
4,24 € (flacon de 100 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ÉRYLIK®
érythromycine, trétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel pour application cutanée : Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Érythromycine (DCI)	1,2 g
Trétinoïne (DCI)	7,5 mg

Excipients : butylhydroxytoluène, hydroxypropylcellulose, éthanol à 96 %.

DC INDICATIONS
Acné de gravité moyenne.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie de départ est d'une application, le soir. La fréquence des applications sera ajustée selon les réactions obtenues.
En cas d'irritation primaire importante, passer à une application un jour sur deux.
En l'absence de toute réaction locale, on peut augmenter la fréquence des applications à 2 par jour.
Dès la fin de la deuxième semaine jusqu'à la fin du traitement d'attaque (12e à 14e semaine), le rythme des applications est en moyenne d'une fois par jour, ou moins en cas d'irritation persistante.
Il faut prescrire une fréquence d'application telle qu'elle évite des réactions d'irritation désagréable ; seuls un léger érythème, une desquamation modérée, voire une faible sensation de brûlure sont acceptables. Il faudra prévoir des réactions plus importantes chez des sujets à peau fine, aux cheveux blonds ou roux, et choisir la posologie la mieux adaptée.
Pour obtenir le meilleur résultat, le patient doit être averti des réactions normales qui marquent le début du traitement : irritation primaire et efflorescence transitoire ; il doit être revu régulièrement pour adapter la posologie et réduire au minimum l'irritation primaire. Il devra être averti du caractère retardé de l'amélioration, de l'intérêt qu'il y a à poursuivre la thérapeutique jusqu'au troisième mois pour obtenir un résultat optimal et de la nécessité d'un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.
L'amélioration est nettement visible vers la 6e semaine du traitement, elle se poursuit pour aboutir, au meilleur possible, vers la 12e semaine ou la 14e semaine.

A cette date, ou plus précocement, si tous les éléments acnéiques ont disparu, on peut passer au traitement d'entretien par 2 ou 3 applications par semaine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Après avoir lavé et bien séché la peau, appliquer en massant légèrement une fine couche de gel sur les lésions en évitant les yeux, les paupières, les lèvres, les narines.

Se laver les mains après l'emploi du produit.

En cas de polythérapie, les modalités d'utilisation sont à moduler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison de phénomènes d'intolérance possibles à type d'œdème et d'eczématisation au caractère passager, un essai répété sur une surface cutanée réduite (touche d'essai) est souhaitable lors des premières applications.
- Si une réaction de type réaction d'hypersensibilité ou une irritation sévère apparaissent, le traitement devra être interrompu provisoirement, voire définitivement.
- En cas d'application accidentelle sur les muqueuses, les yeux, la bouche, les narines ou sur une plaie ouverte, rincer soigneusement à l'eau tiède.
- Du fait du caractère irritant du traitement, l'usage concomitant de produits cosmétiques nettoyants astringents et d'agents desséchants ou irritants (tels que produits parfumés ou alcoolisés) est à éviter.
- L'exposition au soleil et aux lampes à rayons ultraviolets, provoquant une irritation supplémentaire, est à éviter. Le traitement pourra cependant être poursuivi si l'exposition solaire est réduite au minimum (protection par le port d'un chapeau et utilisation d'une crème écran solaire) et le rythme des applications ajusté.

  En cas d'exposition exceptionnelle au soleil (une journée à la mer par exemple), ne pas appliquer la veille, le jour même ni le lendemain.

  Si une exposition préalable a entraîné des brûlures (« coup de soleil »), attendre un complet rétablissement avant d'entreprendre le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Du fait du caractère irritant de cette préparation, il est préférable d'éviter tout produit pouvant entraîner une irritation locale (solutions alcoolisées en particulier).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal :

La trétinoïne s'est révélée tératogène par voie orale ; par voie locale et à fortes doses, elle induit des malformations squelettiques mineures.

Dans l'espèce humaine :

Compte tenu de l'existence d'un passage percutané (même s'il est faible) et de l'absence tant de données épidémiologiques que d'une large expérience clinique, l'utilisation des rétinoïdes locaux est déconseillée en cours de grossesse.

Cependant, sur la base de données cliniques encore succinctes, il ne semble pas exister d'argument en faveur d'un effet malformatif des rétinoïdes locaux.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une irritation réversible de la peau peut apparaître, disparaissant lorsque le traitement est interrompu ou les applications espacées. Une sensation de chaleur ou un léger picotement peut se produire après application. En raison de la présence de butylhydroxytoluène, risque d'eczéma de contact, irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-infectieux pour le traitement de l'acné (code ATC : D10AF52).

Ce médicament est une association de trétinoïne et d'érythromycine.

Bien que dans le traitement de l'acné une polythérapie soit fréquente, la classification retenue, acné sévère, moyenne, mineure à modérée, a été établie dans le cadre d'une monothérapie.

Association de trétinoïne et d'érythromycine, ce médicament possède les propriétés des deux substances :

Trétinoïne :

Son activité est basée sur un mécanisme d'action qui correspond point par point à la pathogénie de l'acné :

- la trétinoïne s'oppose et prévient la formation des éléments acnéiques : par stimulation de l'épithélium folliculaire, la prolifération accrue des cellules kératinisées non cohérentes est intensifiée. Ces cellules cornées libres sont évacuées avec le sébum vers la surface de la peau. Le bouchon corné ne peut se constituer et la formation de nouveaux éléments est ainsi prévenue ;
- la trétinoïne provoque l'expulsion des éléments rétentionnels (comédons ouverts, microkystes). Outre la desquamation superficielle de l'épiderme, la trétinoïne exerce une action en profondeur au niveau de l'épithélium folliculaire : elle stimule la prolifération des cellules cornées libres qui, associée à la diminution de la cohérence du bouchon corné, aboutit à l'expulsion du microkyste ou du comédon ;
- la trétinoïne accélère l'évolution des éléments inflammatoires (papules, pustules). Appliquée au début de la phase inflammatoire, la trétinoïne augmente la perméabilité de la paroi folliculaire aux agents irritants responsables des phénomènes inflammatoires (fragments de kératine, acides gras libres...) et accélère d'autant l'évolution des papules et des pustules et leur élimination. Elle évite ainsi la transformation de ces lésions en nodules kystiques.

Érythromycine :

L'érythromycine base est un antibiotique de la famille des macrolides dont l'intérêt dans le traitement local de l'acné est d'exercer :

- une action anti-inflammatoire, en diminuant, proportionnellement à la réduction du nombre des bactéries, le taux des protéases et des acides gras libres irritants à l'origine de l'inflammation ;
- un effet antibiotique par son action directe sur Propionibacterium acnes, dont elle réduit le nombre au sein du follicule pilosébacé.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae, entérocoques (50-70 %), Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70-80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30-40 %), Streptococcus pneumoniae (35-70 %), Streptococcus pyogenes (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30-60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30-40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium.
- Autres : Mycoplasma hominis.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de cet antibiotique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les taux de passage percutané de la trétinoïne ou acide rétinoïque, au sein de préparations pour usage local, bien que variables (forme galénique, localisation, surface traitée, durée du traitement...) restent faibles aux doses thérapeutiques. L'acide rétinoïque est rapidement métabolisé (48 h).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 21 mois.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934243448 (1997, RCP rév 13.01.17).

Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL

264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris

Tél : 01 56 33 11 11

ÉRYTHROCINE® oral

érythromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Granulés pour solution buvable à 500 mg : Sachets-dose de 4,75 g, boîte de 12.

Granulés pour solution buvable à 1000 mg : Sachets-dose de 9,5 g, boîte de 10.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Érythromycine éthylsuccinate exprimé en érythromycine	500 mg

Excipients : amidon de maïs, glycolate sodique d'amidon, polyvidone excipient, stéarate de magnésium, hydrogénophosphate de calcium. *Pelliculage :* hydroxypropylméthylcellulose (51,7 %), polyoxyéthylène glycol 400 (17,2 %), polyoxyéthylène glycol 8000 (17,2 %), dioxyde de titane (13,0 %), acide sorbique (0,9 %).

Granulés :	*p sachet*
Érythromycine éthylsuccinate exprimé en érythromycine	500 mg
ou	1000 mg

Excipients (communs) : citrate de sodium dihydraté, complexe colloïdal de silicate d'aluminium et de magnésium, saccharine sodique, arôme orange (huile essentielle d'orange, maltodextrine, gomme végétale), carmellose sodique, silice colloïdale anhydre 200, jaune orangé S (E110), poloxamer 188, saccharose.

Un sachet-dose de 4,75 g de granulés à 500 mg contient 3,7 g de saccharose et 65 mg de sodium.

Un sachet-dose de 9,5 g de granulés à 1000 mg contient 7,4 g de saccharose et 130 mg de sodium.

DC INDICATIONS

Les indications thérapeutiques procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'érythromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans les manifestations suivantes :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - sans facteurs de risque,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma, acné inflammatoire mineure à modérée et composante inflammatoire des acnés mixtes, en alternative au traitement par les cyclines, lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêtalactamines.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Le comprimé pelliculé à 500 mg et les granulés pour solution buvable à 500 mg en sachet sont adaptés à l'adulte et à l'enfant à partir de 25 kg (soit environ à partir de 8 ans).

Les granulés pour solution buvable à 1000 mg en sachet sont réservés à l'adulte.

Adulte :

2 à 3 g par jour, soit :

- 2 comprimés à 500 mg ou 2 sachets à 500 mg, 2 à 3 fois par jour.
- 2 à 3 sachets à 1000 mg par jour ;

Cas particulier :

Acné : 1 g par jour, soit 1 comprimé à 500 mg ou 1 sachet à 500 mg, 2 fois par jour, ou 1 sachet à 1000 mg par jour, pendant au moins 3 mois.

Enfant :

30 à 50 mg/kg par jour :

- Entre 25 et 35 kg (soit environ entre 8 et 12 ans) : 1 comprimé à 500 mg ou 1 sachet à 500 mg, 2 fois par jour.
- Entre 35 et 50 kg (soit environ entre 12 et 15 ans) : 1 comprimé à 500 mg ou 1 sachet à 500 mg, 3 fois par jour.

Durée du traitement :

La durée du traitement des angines est de 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

La prise avant le repas assure les meilleurs taux sériques.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'érythromycine, aux autres macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- association avec :
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide,
  - l'alfuzosine,
  - la colchicine,
  - la dapoxétine,
  - la dronédarone,
  - l'éplérénone,
  - l'ivabradine,
  - le lomitapide,
  - la mizolastine,
  - l'ombitasvir, le paritaprévir,
  - le pimozide,
  - la quétiapine,
  - la ranolazine,
  - la simvastatine,
  - le ticagrélor.

  Cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'érythromycine. La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par érythromycine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, l'érythromycine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.
- Des cas exceptionnels de sténose hypertrophique du pylore ont été rapportés chez des nouveau-nés sans que le mécanisme n'en ait été établi. Les avantages d'un traitement par érythromycine doivent être évalués par rapport au risque potentiel de développer une sténose hypertrophique du pylore. Les parents doivent être informés de l'importance de prévenir immédiatement leur médecin en cas de vomissements ou d'irritabilité pendant l'alimentation.
- Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides (cf Effets indésirables). Des cas exceptionnels ont été rapportés avec l'érythromycine par voie orale. Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est recommandée lors du traitement par érythromycine de patients :
  - présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté ;
  - recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions) ;
  - présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ;
  - présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

  Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP3A4 et risque de rhabdomyolyse : L'érythromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.

  La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec l'érythromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par l'érythromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par érythromycine.

  L'association de l'érythromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible (cf Interactions). Dans le cas où l'utilisation concomitante d'érythromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.

  L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.
- En cas d'insuffisance hépatique, l'administration d'érythromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie.

Granulés pour solution buvable :
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient du saccharose : 3,7 g/sachet de granulés à 500 mg, et 7,4 g/sachet de granulés à 1000 mg. En tenir compte dans la ration journalière.
- Ce médicament contient du sodium : 65 mg/sachet de granulés à 500 mg, et 130 mg/sachet de granulés à 1000 mg. En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé, strict.

EXAMENS PARACLINIQUES :
L'érythromycine, comme d'autres antibiotiques, peut interférer dans les dosages urinaires des catécholamines par fluorescence. Cette interférence peut s'observer principalement avec les techniques non chromatographiques, et, dans une moindre mesure, après séparation chromatographique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Inhibiteurs puissant du CYP3A4 :
L'érythromycine est un inhibiteur du CYP3A4. Il possède la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Contre-indiquées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités), ou de poussées hypertensives par diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dronédarone : augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.
- Éplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ces effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).
- Lomitapide : augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Mizolastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Ombitasvir, paritaprévir : augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.
- Ranolazine : augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).
- Ticagrélor : augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Apixaban : augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'inhibiteur, avec majoration du risque de saignement.
- Bédaquiline : augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
  Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'anxiolytique par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant dans la maladie des Légionnaires, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence ; en cas d'utilisation de cet antibiotique, une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine est souhaitable en milieu spécialisé.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes.
  Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Ébastine (antihistaminique H1) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).
- Fésotérodine : augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine.
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunodépresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.
  En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés (bosutinib et ibrutinib) : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.
  Si l'association avec l'ibrutinib ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibrutinib ou interruption temporaire (environ 7 jours).
- Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.
- Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Oxycodone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Régorafénib : augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Riociguat : augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Rivaroxaban : augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.
- Siméprévir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Théophylline et par extrapolation aminophylline : surdosage en théophylline (diminution de son élimination hépatique) plus particulièrement dangereux chez l'enfant.
  Il est possible d'utiliser les autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence ; en cas d'utilisation de cet antibiotique, une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline est souhaitable en milieu spécialisé.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Afatinib : augmentation des concentrations plasmatiques d'afatinib par augmentation de son absorption par l'érythromycine. Il est recommandé d'administrer l'érythromycine le plus à distance possible de l'afatinib, en respectant de préférence un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'afatinib.
- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par l'érythromycine.
- Antagonistes des canaux calciques : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Bortézomib : risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib par diminution de son métabolisme.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Cabazitaxel : risque de majoration des effets indésirables dose dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Daclatasvir : augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur.
  La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec l'inhibiteur.
- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.
  Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Docétaxel : risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Fentanyl : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Glibenclamide et glimépiride : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.
  Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par érythromycine.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE 5 avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE 5 à la dose minimale en cas d'association avec l'un de ces médicaments.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases autre que le bosutinib et l'ibrutinib (cf associations déconseillées) et le vandétanib (pas d'associations à considérer) : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.
- Ivacaftor : augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables.
  Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.
- Maraviroc : augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur.
  La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation, notamment chez l'enfant.
  Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam pendant le traitement par érythromycine.
- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par l'érythromycine.
  Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique.
- Quinine : risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme).
  Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risques de surdosage.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Sufentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.
  Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.

A prendre en compte :
- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Idélalisib : augmentation des concentrations plasmatiques d'idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zopiclone et zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs de ces médicaments.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'érythromycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, malgré des données animales insuffisantes, l'utilisation large de l'érythromycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT : L'érythromycine passe dans le lait maternel ; une diarrhée, de l'irritabilité ont pu être observées chez l'enfant allaité. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste des effets indésirables présentée ci-dessous est présentée par classes de système d'organes, suivant les préférences de MedDRA, et les fréquences utilisées suivent les catégories de fréquences suivantes : très fréquente (⩾ 1/10), fréquente (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquente (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classification par système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Indéterminée	Ototoxicité chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ; cas d'hypoacousies (surdité) et d'acouphènes isolés généralement régressifs à l'arrêt du traitement, en majorité chez des patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux traités avec des doses massives d'érythromycine.
Affections cardiaques	
Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes
Affections gastro-intestinales	
Rare	Pancréatite**
Indéterminée	Nausée, vomissements, gastralgies, diarrhée, colite pseudomembraneuse*, sténose hypertrophique du pylore infantile
Affections hépatobiliaires	
Rare	Troubles hépatiques avec élévation des phosphatases alcalines et/ou des transaminases***
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson
Affections du rein et des voies urinaires	
Indéterminée	Néphrite interstitielle

* D'exceptionnels cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.
** De rares cas de pancréatites pouvant survenir rapidement après le début du traitement, notamment lors de l'utilisation de fortes doses, ou au cours d'un surdosage, ont été rapportés.
*** Avec parfois des manifestations cliniques (ictère, fièvre) éventuellement associées à des « douleurs abdominales aiguës ». L'apparition de signes cliniques impose l'arrêt immédiat du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque

du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Perte d'audition, sévères épisodes de nausées, vomissements et diarrhées.

Traitements :
Lavage gastrique, mesures de traitement de support.
En cas de surdosage, le traitement avec l'érythromycine doit être interrompu.
L'érythromycine ne peut être éliminée ni par dialyse péritonéale ni par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA01).

Mécanisme d'action :
L'érythromycine est un antibiotique de la famille des macrolides.
L'érythromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S de la sous-unité du ribosome des micro-organismes sensibles et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi*, *staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *campylobacter*, *legionella*, *moraxella*.
- Anaérobies : *actinomyces*, *bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium*, *mobiluncus*, *peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas*, *prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *chlamydia*, *coxiella*, leptospires, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas*.
- Anaérobies : *fusobacterium*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : La majorité des souches d'*Haemophilus influenzae* sont enclines aux concentrations atteintes après des doses ordinaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
- L'ingestion du produit avant le repas (environ 1 heure) assure les meilleurs taux sériques.
- Administrée par voie orale, l'érythromycine est absorbée dans la portion supérieure de l'intestin grêle. Le taux de médicament biodisponible est de 60 % à 80 %.

Distribution :
- La demi-vie plasmatique est voisine de 2 heures. L'administration orale de 500 mg d'érythromycine procure une concentration sérique maximale à 1 heure de 2,5 µg/ml.
- L'érythromycine diffuse bien dans tous les tissus de l'organisme, notamment au niveau des poumons et des amygdales.
- L'érythromycine diffuse peu dans le liquide céphalorachidien.
- L'érythromycine traverse la barrière placentaire.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.
Comme pour d'autres macrolides, ces propriétés expliquent l'activité de l'érythromycine sur les bactéries intracellulaires.

Excrétion :
L'érythromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines :
- Le foie est la principale voie de biotransformation de l'érythromycine, par N-déméthylation. La voie principale d'élimination est biliaire.
- Il existe également une élimination urinaire mineure du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité du stéarate d'érythromycine par voie orale à long terme (2 ans) conduites chez le rat à des doses s'élevant à 400 mg/kg/jour et chez la souris à des doses s'élevant à environ 500 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence un effet tumorigène. Les études de mutagénicité n'ont pas montré de potentiel génotoxique et aucun effet apparent sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été constaté chez les rats traités par érythromycine à la dose de 700 mg/kg/jour administrée par gavage oral.
Aucune preuve de tératogénicité ou d'autres effets secondaires sur la reproduction des rats femelles par gavage oral à 350 mg/kg/jour (7 fois la dose humaine) d'érythromycine de base avant et durant l'accouplement, pendant la gestation et pendant le sevrage de deux portées successives. Il n'existe toutefois aucune étude contrôlée et adéquate chez la femme enceinte. Les études sur la reproduction animale n'étant pas toujours prédictives de la réponse humaine, ce médicament ne doit être utilisé lors de la grossesse uniquement en cas d'absolue nécessité. Il a été démontré que l'érythromycine franchit la barrière placentaire chez l'homme, mais les concentrations plasmatiques fœtales restent généralement faibles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé : 39 mois.
Durée de conservation des granulés pour solution buvable : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932499298 (1981, RCP rév 24.07.17) comprimé.
3400932021581 (1976/98, RCP rév 04.09.17) granulés à 500 mg.
3400932495856 (1976/98, RCP rév 04.09.17) granulés à 1000 mg.
Prix : 6,34 € (20 comprimés).
2,83 € (12 sachets 500 mg).
6,64 € (10 sachets 1000 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Amdipharm Ltd, Temple chambers, 3 Burlington road, Dublin 4, Irlande.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

ÉRYTHROCINE ® IV
érythromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour usage parentéral IV à 0,5 g : Flacon, boîte unitaire.
Poudre pour préparation injectable IV à 1 g : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Érythromycine lactobionate
exprimé en érythromycine .... 0,5 g
ou 1 g

DC INDICATIONS

Érythrocine 0,5 g, poudre pour solution pour perfusion et Érythrocine 1 g IV, lyophilisat pour préparation injectable sont indiquées chez l'adulte, le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour l'administration au nouveau-né).
Les indications thérapeutiques procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'érythromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Ce produit est indiqué lorsque des taux sériques élevés doivent être rapidement atteints ou lorsque l'état du malade ne permet pas l'administration orale.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans les manifestations suivantes :
- bronchopulmonaires :
  - pneumopathies aiguës et notamment la maladie des légionnaires,
  - surinfection des bronchopneumopathies chroniques,
- cutanées,
- ostéoarticulaires,
- urogénitales (en particulier prostatiques),
- septicémiques (notamment en cas d'intolérance aux bêtalactamines).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Par voie parentérale uniquement.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :
La posologie usuelle est de 2 g par jour. Elle peut être augmentée lorsque la sévérité de l'infection le justifie. Des posologies de 3 à 4 g par jour peuvent être administrées lors d'infections sévères.

Chez l'enfant :
La posologie moyenne est de 30 à 40 mg par kg de poids corporel, par 24 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'érythromycine IV peut être administrée en perfusion continue ou discontinue.
L'injection par bolus (injection en IV massive) est contre-indiquée.
Les perfusions rapides étant plus fréquemment associées avec des arythmies ou des épisodes d'hypotension, il est recommandé d'administrer les perfusions d'érythromycine sur une durée d'au moins 60 minutes. Des perfusions plus longues doivent être utilisées chez les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents d'arythmie.
- Perfusion discontinue : injecter le quart de la dose quotidienne en 60 minutes minimum, toutes les 6 heures.
- Perfusion continue : ne pas administrer d'autres produits dans la veine recevant la perfusion IV.

	Dose/ 24 h	Mode d'administration	Durée minimale d'administration
Adulte	2 g*	- Perfusion continue - Perfusion discontinue 2 x 1 g ou 4 x 0,5 g	Lente, en 60 min pour chaque injection
Enfant Nourrisson	30 à 40 mg/kg	- Perfusion continue - Perfusion discontinue 4 fois/jour (soit ¼ de la dose quotidienne prélevé dans la solution initiale et dilué dans 4 fois son volume d'eau)	Lente, en 60 min pour chaque injection

* En cas d'infections sévères, il est possible de doubler la posologie (3 à 4 g par 24 heures).

Adultes, enfants et nouveau-nés :
Lors d'infections graves et chez les patients immunodéprimés : 50 mg/kg/jour, de préférence en perfusion continue (équivalent à 4 g par jour pour les adultes), en doses fractionnées.
Infections bénignes à modérées (voie orale compromise) : 25 mg/kg/jour en doses fractionnées.

Personnes âgées :
Pas de recommandations de dosage spécifiques.
Pour les instructions relatives à la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Patients avec diminution de la fonction rénale :
Dans les cas de diminution modérée à sévère de la fonction rénale (à partir d'une concentration en créatinine dans le sérum de 2,0 mg/dl jusqu'à l'insuffisance rénale avec anurie), la dose quotidienne maximale pour les adolescents de plus de 14 ans et adultes (dont le poids corporel est supérieur à 50 kg) est de 2 g d'érythromycine par jour. L'érythromycine n'est pas hémodialysable. Une dose supplémentaire n'est donc pas nécessaire chez les patients dialysés régulièrement.

Patients présentant une insuffisance hépatique :
Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'érythromycine à des patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- hypersensibilité à l'érythromycine, aux autres macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- association avec :
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide,
  - l'alfuzosine,
  - la colchicine,
  - la dapoxétine,
  - la dronédarone,
  - l'éplérénone,
  - l'ivabradine,
  - le lomitapide,
  - la mizolastine,
  - l'ombitasvir, le paritaprévir,
  - le pimozide,
  - la quétiapine,
  - la ranolazine,
  - la simvastatine,
  - le ticagrélor
  - les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes.

  Cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Éviter l'injection en bolus (voir rubrique Posologie/Mode d'administration).
- Ne pas administrer d'autres produits dans la veine recevant la perfusion IV.
- Des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'espace QT, extrasystoles ventriculaires, torsades de pointes, blocs auriculoventriculaires) ont été décrits chez des patients porteurs de maladies cardiovasculaires, le plus souvent après administration rapide du médicament.
  En raison de cette toxicité cardiovasculaire potentielle, il est recommandé d'administrer le lactobionate d'érythromycine en perfusion intraveineuse continue ou en perfusion intraveineuse fractionnée en 4 prises par 24 heures. La durée d'administration de chaque prise doit être au minimum de 60 minutes. La surveillance de l'électrocardiogramme est recommandée pendant la durée de la perfusion chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires : l'allongement de l'espace QT doit conduire à l'arrêt de la perfusion.
- Nouveau-né : des troubles du rythme cardiaque d'évolution fatale ont été signalés après plusieurs jours de traitement à dose élevée (50 mg/kg/j). Avant l'âge de deux mois, son utilisation doit donc rester exceptionnelle et doit être réservée aux situations pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dans ces situations, en raison du manque d'information sur les posologies adaptées, il est impératif de tenir compte de l'immaturité hépatique observée dans les premières semaines de la vie pour déterminer la dose et le rythme d'administration.
- Des cas de diarrhée associée à Clostridium difficile (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'érythromycine. La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par érythromycine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, l'érythromycine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP3A4 et risque de rhabdomyolyse : L'érythromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie notamment de rhabdomyolyse. La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec l'érythromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par l'érythromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par érythromycine.
  L'association de l'érythromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible (cf Interactions). Dans le cas où l'utilisation concomitante d'érythromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.
  L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.
- En cas d'insuffisance hépatique, l'administration d'érythromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et, éventuellement, une réduction de posologie.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, le risque d'hypoacousie transitoire due à l'augmentation de la demi-vie d'élimination doit faire envisager une réduction des posologies, notamment en cas de traitement prolongé.

Interactions avec les examens paracliniques :
L'érythromycine, comme d'autres antibiotiques, peut interférer dans les dosages urinaires des catécholamines par fluorescence. Cette interférence peut s'observer principalement avec les techniques non chromatographiques, et, dans une moindre mesure, après séparation chromatographique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Inhibiteurs puissant du CYP3A4 :
L'érythromycine est un inhibiteur du CYP3A4. Il possède la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Contre-indiquées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités), ou de poussées hypertensives par diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dronédarone : augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.
- Éplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ces effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).
- Lomitapide : augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Mizolastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Ombitasvir, paritaprévir : augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.
- Ranolazine : augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).
- Ticagrélor : augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Apixaban : augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'inhibiteur, avec majoration du risque de saignement.
- Bédaquiline : augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
  Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'anxiolytique par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant dans la maladie des Légionnaires, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence ; en cas d'utilisation de cet antibiotique, une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine est souhaitable en milieu spécialisé.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes.
  Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Ébastine (antihistaminique H1) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).
- Fésotérodine : augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunodépresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.
  En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés (bosutinib et ibrutinib) : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.
  Si l'association avec l'ibrutinib ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibrutinib ou interruption temporaire (environ 7 jours).
- Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Oxycodone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Régorafénib : augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Riociguat : augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Rivaroxaban : augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.
- Siméprévir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Théophylline et par extrapolation aminophylline : surdosage en théophylline (diminution de son élimination hépatique) plus particulièrement dangereux chez l'enfant.
  Il est possible d'utiliser les autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence ; en cas d'utilisation de cet antibiotique, une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline est souhaitable en milieu spécialisé.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Afatinib : augmentation des concentrations plasmatiques d'afatinib par augmentation de son absorption par l'érythromycine. Il est recommandé d'administrer l'érythromycine le plus à distance possible de l'afatinib, en respectant de préférence un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'afatinib.
- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par l'érythromycine.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Antagonistes des canaux calciques : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Azithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bortézomib : risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib par diminution de son métabolisme.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Carbazitaxel : risque de majoration des effets indésirables dose dépendants du carbazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du carbazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Ciprofloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Clarithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Daclatasvir : augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur.
  La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec l'inhibiteur.
- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.
  Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Docétaxel : risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Fentanyl : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Glibenclamide et glimépiride : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.
  Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par érythromycine.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE 5 avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE 5 à la dose minimale en cas d'association avec l'un de ces médicaments.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases autre que le bosutinib et l'ibrutinib (cf associations déconseillées) et le vandétanib (pas d'associations à considérer) : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.
- Ivacaftor : augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables.
  Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.
- Lévofloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Maraviroc : augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur.
  La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation, notamment chez l'enfant.
  Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam pendant le traitement par érythromycine.
- Norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par l'érythromycine.
  Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique.
- Quinine : risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme).
  Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risques de surdosage.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Sufentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine.
  Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.
  Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.

A prendre en compte :
- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Idélalisib : augmentation des concentrations plasmatiques d'idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zolpiclone et zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs de ces médicaments.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'érythromycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, malgré des données animales insuffisantes, l'utilisation large de l'érythromycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :
L'érythromycine passe dans le lait maternel ; une diarrhée, de l'irritabilité ont pu être observées chez l'enfant allaité. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables liés à la voie injectable :
- allongement de l'espace QT, extrasystoles ventriculaires, torsades de pointes, bloc auriculoventriculaire ont été observés de façon exceptionnelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- irritation veineuse.

Tableau des effets indésirables pour toutes les voies :
La liste des effets indésirables présentée ci-dessous est présentée par classes de système d'organes, suivant les préférences de MedDRA, et les fréquences utilisées suivent les catégories de fréquences suivantes : très fréquente (⩾ 1/10), fréquente (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquente (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classification par système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Indéterminée	Ototoxicité chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, cas d'hypoacousies (surdité) et d'acouphènes isolés généralement régressifs à l'arrêt du traitement, en majorité chez des patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux traités avec des doses massives d'érythromycine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections cardiaques	
Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe
Affections gastro-intestinales	
Rare	Pancréatite**
Indéterminée	Nausée, vomissements, gastralgies, diarrhée, colite pseudomembraneuse*, sténose hypertrophique du pylore infantile Anorexie, sténose hypertrophique du pylore du nourrisson
Affections hépatobiliaires	
Rare	Troubles hépatiques avec élévation des phosphatases alcalines et/ou des transaminases***

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Érythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson
Affections du rein et des voies urinaires	
Indéterminée	Néphrite interstitielle

* D'exceptionnels cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés.

** De rares cas de pancréatites pouvant survenir rapidement après le début du traitement, notamment lors de l'utilisation de forte dose, ou au cours d'un surdosage, ont été rapportés.

*** Avec parfois des manifestations cliniques (ictère, fièvre) éventuellement associées à des « douleurs abdominales aiguës ». L'apparition de signes cliniques impose l'arrêt immédiat du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Perte auditive, nausées sévères, vomissements et diarrhée.

Traitement :
Lavage gastrique, mesures générales de soutien.
En cas de surdosage, l'érythromycine doit être arrêtée. L'érythromycine ne peut être éliminée ni par dialyse péritonéale ni par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactérien à usage systémique (code ATC : J01FA01).

Mécanisme d'action :
L'érythromycine est un antibiotique de la famille des macrolides.
L'érythromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S de la sous-unité du ribosome des micro-organismes sensibles et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de la résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi*, *staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram − : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *campylobacter*, *legionella*, *moraxella*.
- Anaérobies : *actinomyces*, *bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium*, *mobiluncus*, *peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas*, *prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *chlamydia*, *coxiella*, *leptospires*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : *haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobies à Gram − : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas*.
- Anaérobies : *fusobacterium*.
- Autres : *mycoplasma hominis*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : la majorité des souches d'Haemophilus influenzae sont enclines aux concentrations atteintes après des doses ordinaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
- Concentration sérique maximale pour une dose et par voie intraveineuse :
  L'injection intraveineuse d'érythromycine IV permet d'atteindre rapidement des concentrations sériques élevées, que la voie orale n'autorise pas.
  Après une injection flash de 500 mg d'érythromycine IV, des concentrations plasmatiques moyennes de 27,3 µg/ml (15^e minute), 17,1 µg/ml (30^e minute), 13,4 µg/ml (60^e minute) sont atteintes.
  A la quatrième heure, la concentration sérique est encore de 5,66 µg/ml.
  Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Comme pour d'autres macrolides, ces propriétés expliquent l'activité de l'érythromycine sur les bactéries intracellulaires.
- Demi-vie : la demi-vie d'élimination globale de l'organisme est de 100 minutes.
- Diffusion humorale et tissulaire :
  Les concentrations obtenues par voie IV permettent une diffusion plus importante dans les organes où l'érythromycine diffuse habituellement, et notamment dans les poumons, les amygdales et la prostate.
  L'érythromycine diffuse peu dans le liquide céphalorachidien, bien que son passage soit accru en cas d'inflammation méningée.
  L'érythromycine traverse la barrière placentaire. Elle se concentre dans le lait.
- Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison de l'érythromycine base aux protéines plasmatiques est de 65 % environ, avec une prédominance sur l'alpha : glycoprotéine acide (environ 55 %) : étude avec érythromycine C14.

Biotransformation :
L'érythromycine est en partie métabolisée par le foie.

Élimination :
L'érythromycine se concentre dans le foie et s'élimine sous forme active principalement par la bile à des concentrations supérieures à celles des taux sériques. L'élimination rénale est de l'ordre de 12 à 15 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité du stéarate d'érythromycine par voie orale à long terme (2 ans) conduites chez le rat à des doses s'élevant à 400 mg/kg/jour et chez la souris à des doses s'élevant à environ 500 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence un effet tumorigène. Les études de mutagénicité n'ont pas montré de potentiel génotoxique et aucun effet apparent sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été constaté chez les rats traités par érythromycine à la dose de 700 mg/kg/jour administrée par gavage oral.
Aucune preuve de tératogénicité ou d'autres effets secondaires sur la reproduction des rats femelles par gavage oral à 350 mg/kg/jour (7 fois la dose humaine) d'érythromycine de base avant et durant l'accouplement, pendant la gestation et pendant le sevrage de deux portées successives. Il n'existe toutefois aucune étude contrôlée et adéquate chez la femme enceinte. Les études sur la reproduction animale n'étant pas toujours prédictives de la réponse humaine, ce médicament doit être utilisé lors de la grossesse uniquement en cas d'absolue nécessité. Il a été démontré que l'érythromycine franchit la barrière placentaire chez l'homme, mais les concentrations plasmatiques fœtales restent généralement faibles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation de la solution à administrer :
Une double dilution est nécessaire.
- Une solution initiale correspondant à 50 mg/ml d'érythromycine base est préparée en ajoutant 10 ml d'eau pour préparations injectables au contenu du flacon d'Érythrocine 0,5 g IV ou en ajoutant 20 ml d'eau pour préparations injectables au contenu du flacon d'Érythrocine 1 g IV (agiter longuement jusqu'à dissolution complète).
  Pour cette étape, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ne convient pas.
  Cette solution initiale peut être conservée au réfrigérateur pendant 2 semaines, ou à la température ambiante pendant 24 heures.
- Pour la solution finale à administrer (stable pendant 12 heures), on utilisera exclusivement une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de l'eau pour préparations injectables ou une solution glucosée à 5 %.
- *Solution à 500 mg :*
  - Érythrocine 0,5 g IV : elle est obtenue en prélevant dans le flacon d'Érythrocine 0,5 g IV 10 ml de la solution initiale et en l'ajoutant au contenu d'un flacon de 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour préparations injectables ou de solution glucosée à 5 % ;
  - Érythrocine 1 g IV : elle est obtenue en prélevant dans le flacon d'Érythrocine 1 g IV 10 ml de la solution initiale et en l'ajoutant au contenu d'un flacon de 135 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour préparations injectables ou de solution glucosée à 5 %
- *Solution à 1 g :* elle est préparée dans les mêmes conditions, en mélangeant le contenu du flacon d'Érythrocine 1 g IV (20 ml) à 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour préparations injectables ou de solution glucosée à 5 %.
- La solution finale sera administrée sans adjonction d'aucune autre substance, quelle qu'elle soit.
- Chez l'enfant, adapter la quantité de solution initiale à diluer et le volume de perfusion à la posologie choisie, en fonction du poids de l'enfant.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955280590 (1981, RCP rév 20.06.17) 1 g.
3400955751885 (1992, RCP rév 20.06.17) 0,5 g.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Amdipharm Ltd, Temple Chambers, 3 Burlington Road, Dublin 4, Irlande.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

ÉRYTHROGEL ®
érythromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application cutanée à 4 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Érythromycine (DCI)	1,2 g

Excipients : hyprolose, éthanol à 96 %.

DC INDICATIONS

Traitement local de l'acné, en particulier polymorphe à composante inflammatoire (papulopustuleuse).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Procéder à un lavage du visage avec un savon non alcalin et peu détergent. Rincer soigneusement. Lorsque la peau est sèche, appliquer la valeur d'une goutte d'Érythrogel sur le visage et masser doucement pour faire pénétrer.
1 à 2 applications quotidiennes pendant trois mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, l'érythromycine, ou à la famille des macrolides et apparentés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Éviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles (excipient alcoolique).
- En cas d'application sur les muqueuses, les yeux, la bouche, les narines ou sur une plaie ouverte, rincer soigneusement à l'eau tiède.
- Éviter les lavages trop fréquents, en particulier avec des savons alcalins qui favorisent la production de sébum.
- Éviter l'utilisation de parfums, eaux de toilette, eaux de Cologne, etc., pendant la durée du traitement.
- Ne pas avaler.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Une résistance croisée peut être induite lors de l'utilisation d'autres antibiotiques, en particulier les antibiotiques du groupe des macrolides, la clindamycine et la lincomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données issues d'un grand nombre de patientes ayant été traitées au cours de leur grossesse par de l'érythromycine par voie systémique indiquent à ce jour une absence d'effets secondaires sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et du nouveau-né.
L'érythromycine peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :
L'érythromycine est excrétée dans le lait maternel en très petites quantités car l'exposition systémique de la femme allaitante après administration cutanée d'érythromycine est négligeable. A ce jour, aucun effet sur l'enfant allaité n'a été rapporté.
L'érythromycine peut être utilisée pendant l'allaitement. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une sensation de sécheresse de la peau peut apparaître en début de traitement. Exceptionnellement, on a rapporté des cas d'irritation cutanée et d'érythème.
Quelques rares cas d'intolérance cutanée ont été signalés ; ils disparaissent en général avec la poursuite du traitement.
En raison de la présence d'éthanol, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation antiacnéique à usage topique.
Anti-infectieux pour le traitement de l'acné (code ATC : D10AF02).
Dans l'état actuel des connaissances, la pathogenèse de l'acné associe plusieurs facteurs :
- Hypersécrétion séborrhéique (sous la dépendance des androgènes).
- Rétention du sébum, par anomalie de la kératinisation de l'infra-infundibulum du follicule pilosébacé, aboutissant à la formation de comédons et microkystes (éléments sémiologiques essentiels).
- Réaction inflammatoire induite par des germes saprophytes (*Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis*...) et certains composants irritants du sébum, aboutissant à la formation de papules inflammatoires, de pustules et de nodules.
- L'érythromycine est un antibiotique du groupe des macrolides.
  Son intérêt dans le traitement local de l'acné est d'être actif sur *Propionibacterium acnes* (quelques rares cas de résistance de ce germe ont cependant été rapportés dans la littérature).
  Cette activité antibactérienne s'accompagne d'une réaction anti-inflammatoire.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S < 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50-70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70-80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram − : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30-60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30-40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella,* leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : *haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram − : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'érythromycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit in situ.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 21 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932670925 (1983, RCP rév 16.12.16).
Prix : 2,05 € (tube de 30 g).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

ÉRYTHROMYCINE BAILLEUL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 4 % : Flacon de 100 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Érythromycine (DCI) .... 4,00 g
Excipients : éthanol à 96 %, propylèneglycol, macrogol 400.

DC INDICATIONS

Acné mineure à modérée.
Particulièrement indiqué dans l'acné inflammatoire.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 2 applications par jour après avoir lavé et bien séché la peau en évitant les yeux, les paupières, les lèvres, les narines.
Le traitement sera poursuivi jusqu'à amélioration clinique, pendant 3 mois.
Se laver les mains après l'emploi du produit.
En cas de polythérapie, les modalités d'utilisation sont à moduler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, l'érythromycine, ou à la famille des macrolides et apparentés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles (excipient alcoolique) : bouche, yeux et pourtour des yeux.
En cas d'application sur les muqueuses, les yeux, la bouche, les narines ou sur une plaie ouverte, rincer soigneusement à l'eau tiède.
Éviter les lavages trop fréquents, en particulier avec des savons alcalins qui favorisent la production de sébum.
Éviter l'utilisation de parfums, eaux de toilette, eaux de Cologne, etc. pendant toute la durée du traitement.
Ne pas avaler.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Une résistance croisée peut être induite lors de l'utilisation d'autres antibiotiques, en particulier les antibiotiques du groupe des macrolides, la clindamycine et la lincomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données issues d'un grand nombre de patientes ayant été traitées au cours de leur grossesse par de l'érythromycine par voie systémique indiquent à ce jour une absence d'effets secondaires sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et du nouveau-né.
L'érythromycine peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire.
ALLAITEMENT :
L'érythromycine est excrétée dans le lait maternel en très petites quantités car l'exposition systémique de la femme allaitant après administration cutanée d'érythromycine est négligeable. A ce jour, aucun effet sur l'enfant allaité n'a été rapporté.
L'érythromycine peut être utilisée pendant l'allaitement.
Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une sensation de sécheresse cutanée peut survenir en début de traitement.
Quelques rares cas d'intolérance cutanée ont été signalés ; ils disparaissent en général avec la poursuite du traitement.
En raison de la présence d'éthanol, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparation antiacnéique à usage topique.
Anti-infectieux pour le traitement de l'acné (code ATC : D10AF02).
Dans l'état actuel des connaissances, la pathogenèse de l'acné associe plusieurs facteurs :
- Hypersécrétion séborrhéique (sous la dépendance des androgènes).
- Rétention du sébum, par anomalie de la kératinisation de l'infra-infundibulum du follicule pilosébacé, aboutissant à la formation de comédons et microkystes (éléments sémiologiques essentiels).
- Réaction inflammatoire induite par des germes saprophytes (Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis...) et certains composants irritants du sébum, aboutissant à la formation de papules inflammatoires, de pustules et de nodules.
- L'érythromycine est un antibiotique du groupe des macrolides.
  Son intérêt dans le traitement local de l'acné est d'être actif sur Propionibacterium acnes (quelques rares cas de résistance de ce germe ont cependant été rapportés dans la littérature).
  Cette activité antibactérienne s'accompagne d'une action anti-inflammatoire.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, entérocoques (50-70 %), Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70-80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30-40 %), Streptococcus pneumoniae (35-70 %), Streptococcus pyogenes (16-31 %).
- Aérobies à Gram − : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30-60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30-40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
- Aérobies à Gram − : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium.
- Autres : Mycoplasma hominis.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'érythromycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933114107 (1988, RCP rév 20.09.13).
Prix : 4,00 € (flacon de 100 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

ESBERIVEN ® FORT

mélilot, rutoside

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîtes de 30 et de 60.

COMPOSITION *p cp*

Rutoside (DCI) .... 250 mg
Mélilot, extrait aqueux sec* .... 30 mg
Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline**, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, sulfate de calcium dihydraté, saccharose, gomme arabique, carmellose sodique, dioxyde de titane, opalux blanc (dioxyde de titane, saccharose, benzoate de sodium, eau purifiée), cire de carnauba.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.
* Enrichi en coumarine titré à 5 mg par comprimé.
** Correspondant au Cellactose.

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Utilisé dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 comprimé matin et soir ; la posologie ne doit pas dépasser 2 comprimés par jour en 2 prises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au rutoside ou à l'un des excipients.
- Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Crise hémorroïdaire : l'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée.
Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur le passage dans le lait maternel du rutoside. La coumarine passe dans le lait maternel. Le traitement est déconseillé au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Intolérance digestive (nausées, vomissements).
- Manifestations allergiques uniquement cutanées (rash, prurits).
- Malaises, céphalées.
- Atteintes hépatiques exceptionnelles pouvant être mises en rapport avec la présence de coumarine au sein de la spécialité.
- Rares cas d'augmentation discrète du flux menstruel.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasculoprotecteur, médicament agissant sur les capillaires (C05CA01 : système cardiovasculaire).
Veinotonique et vasculoprotecteur (augmente la vasoconstriction et la résistance des vaisseaux, diminue leur perméabilité).
Esberiven Fort possède une activité lymphokinétique par augmentation et régularisation des contractions des lymphangions.
Ces activités ont été mises en évidence par des essais chez l'animal et en pharmacologie clinique par la technique lymphographique directe et isotopique.
Esberiven Fort possède, de plus, une action sur le macrophage dont il augmente le pouvoir protéolytique vis-à-vis des protéines à haut poids moléculaire, facteurs de rétention hydrique. Cette activité a été démontrée in vitro et in vivo.
Remarque : Le traitement par Esberiven Fort n'entraîne pas d'hypocoagulabilité et ne modifie aucun des facteurs du complexe prothrombinique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études chez l'homme ont montré que la coumarine était totalement absorbée après administration par voie orale, et subissait un effet de premier passage très important (94 à 99 % environ).
La demi-vie est d'environ 3,5 heures.
La vitesse d'absorption est rapide et le volume de distribution est extrêmement élevé.
3 % de la coumarine arrive au niveau de la circulation systémique sous forme libre.
La majeure partie est sous forme glucuroconjuguée ainsi que son principal métabolite, la 7-hydroxy-coumarine.
La coumarine passe dans le lait maternel.
L'élimination de la coumarine et de ses métabolites est essentiellement urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933619510 (1993, RCP rév 09.06.16) 30 cp.
3400939498973 (2009, RCP rév 09.06.16) 60 cp.
Non remb Séc soc.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ESBRIET ®

pirfénidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 267 mg (constituée de deux parties, un corps blanc à blanc cassé opaque et un capuchon blanc à blanc cassé opaque, portant la mention « PFD 267 mg » imprimée en encre marron et contenant de la poudre blanche à jaune pâle) :
Pour l'instauration du traitement pour 2 semaines : Boîte de 63, sous forme de plaquettes thermoformées de 7 x 3 (pour le traitement de la Semaine 1), et de 7 x 6 (pour le traitement de la Semaine 2).
Pour le traitement d'entretien pour 4 semaines : Boîte de 252, sous forme de plaquettes thermoformées de 14 x 18 (1 plaquette pour 2 jours de traitement).

COMPOSITION *p gélule*

Pirfénidone (DCI) .... 267 mg
Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E171), gélatine. *Encre d'impression :* encre marron S-1-16530 ou 03A2 contenant : shellac, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), propylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

DC INDICATIONS

Esbriet est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée (FPI).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Esbriet doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
POSOLOGIE :
Adultes :
La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation de 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement par paliers successifs jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 9 gélules par jour, selon le schéma suivant :
- jours 1 à 7 : 1 gélule de 267 mg, 3 fois par jour (soit 801 mg/jour) ;
- jours 8 à 14 : 2 gélules, 3 fois par jour (soit 1602 mg/jour) ;
- jour 15 et au-delà : 3 gélules, 3 fois par jour (soit 2403 mg/jour).

La dose quotidienne d'entretien recommandée est de 3 gélules de 267 mg 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2403 mg/jour.
Des doses supérieures à 2403 mg/jour ne sont pas recommandées, quel que soit l'état clinique du patient (cf Surdosage).
En cas d'interruption du traitement par Esbriet pendant 14 jours consécutifs ou plus, celui-ci sera repris en respectant une nouvelle phase d'ascension progressive de la dose selon le schéma préconisé lors de la mise en route initiale du traitement, en augmentant la dose progressivement par paliers successifs sur une période de 14 jours jusqu'à la dose quotidienne d'entretien recommandée.
En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose précédente quotidienne d'entretien, sans passer par une phase d'augmentation progressive de la dose.
Ajustements posologiques et autres considérations pour une utilisation sûre :
Troubles gastro-intestinaux :
En cas d'intolérance au traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux, il convient de rappeler aux patients de prendre le médicament au moment des repas. Si les symptômes persistent néanmoins, la dose quotidienne de pirfénidone pourra être réduite à 1 ou 2 gélules (267 mg - 534 mg) 2 à 3 fois par jour au cours des repas, en essayant, une fois que les symptômes ont régressé, de ré-augmenter la dose en fonction de la tolérance du patient. Si les symptômes subsistent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement pendant 1 à 2 semaines, pour permettre leur résorption.
Réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée :
En cas de survenue de réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée d'intensité légère à modérée, il convient de rappeler au patient qu'il doit utiliser quotidiennement une protection écran solaire et éviter l'exposition au soleil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il peut être envisagé de réduire la dose quotidienne de pirfénidone à 3 gélules par jour (1 gélule trois fois par jour). Si l'éruption cutanée persiste malgré tout après 7 jours, le traitement devra être interrompu pendant 15 jours, en veillant à respecter une nouvelle phase de ré-augmentation de la posologie selon le schéma recommandé pour l'initiation de la dose lorsque le traitement sera réinstauré.
En cas de réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée d'intensité sévère, le patient devra interrompre le traitement immédiatement et consulter un médecin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Après disparition des lésions cutanées, il peut être envisagé de réinstaurer le traitement si le médecin le considère

approprié, et en respectant de toute façon une phase d'ascension progressive de dose par paliers successifs selon le schéma préconisé pour l'initiation du traitement.

Fonction hépatique :

En cas d'augmentation importante des enzymes hépatiques (alanine et/ou aspartate aminotransférases, ALT/AST), avec ou sans augmentation de la bilirubinémie, le traitement devra être interrompu ou la posologie devra être diminuée selon les recommandations précisées à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Populations spéciales :

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Il n'y a pas lieu d'envisager un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stades A et B selon le score de Child-Pugh). Cependant, compte tenu de la possibilité d'augmentation des taux plasmatiques de pirfénidone en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est requise chez ces patients lors du traitement par Esbriet. Esbriet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Le traitement par Esbriet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/mn) ou une maladie rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Esbriet dans la population pédiatrique pour l'indication de la fibrose pulmonaire idiopathique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. La gélule entière doit être avalée avec de l'eau sans être croquée, avec un aliment, pour réduire le risque de nausées et de vertiges (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients : cf Composition.
- Antécédent d'angio-œdème avec la pirfénidone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement concomitant par fluvoxamine (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/mn) ou en phase terminale nécessitant une dialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Fonction hépatique :

Des augmentations des ALT et AST > 3 × la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Esbriet. Rarement, ces augmentations ont été associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale. Un bilan de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) doit être réalisé préalablement à l'instauration du traitement par Esbriet, puis à des intervalles mensuels pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois au-delà de cette période (cf Effets indésirables). En cas d'augmentation importante des aminotransférases hépatiques, la dose d'Esbriet doit être ajustée ou le traitement interrompu selon les recommandations figurant ci-après. Pour les patients présentant des augmentations confirmées des ALT, AST ou de la bilirubine pendant le traitement, il peut être nécessaire d'ajuster la dose selon les modalités qui figurent ci-après.

Recommandations en cas d'augmentations des ALT/AST :

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases > 3 à ⩽ 5 x LSN après avoir débuté le traitement par Esbriet, il convient d'arrêter les médicaments possiblement responsables, d'éliminer les autres causes et de surveiller étroitement le patient. La dose d'Esbriet doit être réduite ou interrompue si la situation clinique le justifie. Après normalisation du bilan hépatique, le traitement par Esbriet pourra de nouveau être augmenté jusqu'à la dose quotidienne recommandée, si elle est tolérée par le patient.

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases ⩽ 5 x LSN, qui s'accompagne de symptômes ou d'une hyperbilirubinémie, Esbriet doit être interrompu et le patient ne doit pas être exposé de nouveau au médicament.

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases > 5 x LSN, Esbriet doit être interrompu et le patient ne doit pas être exposé de nouveau au médicament.

Insuffisance hépatique :

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B selon le score de Child-Pugh), l'exposition systémique à la pirfénidone était augmentée de 60 %. Esbriet doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B du score de Child-Pugh), compte tenu de la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique à la pirfénidone. La tolérance du traitement devra être étroitement surveillée chez ces patients, notamment en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (cf Interactions, Pharmacocinétique). Esbriet n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, Esbriet ne doit pas être utilisé dans cette population (cf Contre-indications).

Réaction de photosensibilisation et éruption cutanée :

Une exposition directe aux rayons solaires (y compris les lampes solaires) doit être évitée ou minimisée pendant le traitement par Esbriet. Il doit être recommandé aux patients d'utiliser quotidiennement une protection écran solaire, de porter des vêtements qui les protègent de l'exposition au soleil et d'éviter de prendre d'autres médicaments connus pour provoquer une photosensibilisation. Il convient de bien informer les patients qu'ils doivent signaler les symptômes de réaction de photosensibilisation ou d'éruption cutanée à leur médecin. Des réactions de photosensibilisation graves sont peu fréquentes. Des ajustements de la dose ou une interruption temporaire du traitement peuvent s'avérer nécessaires en cas de réaction de photosensibilisation ou d'éruption cutanée modérées à sévères (cf Posologie/Mode d'administration).

Angio-œdème :

Des cas d'angio-œdème (graves pour certains), se manifestant par un gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue pouvant être associés à des difficultés respiratoires ou une respiration sifflante, ont été rapportés chez des patients traités par Esbriet depuis sa commercialisation. Par conséquent, en cas de survenue de signes ou symptômes d'angio-œdème suivant l'administration d'Esbriet, le traitement devra être immédiatement arrêté et le traitement adapté devra être instauré conformément aux recommandations en vigueur. Esbriet ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème lié à la prise d'Esbriet (cf Contre-indications).

Vertiges :

Des vertiges ont été rapportés chez des patients prenant Esbriet. Les patients doivent par conséquent savoir comment ils réagissent à ce médicament avant d'entreprendre des activités exigeant une bonne vigilance mentale ou de la coordination (cf Conduite/Utilisation de machines). Dans les études cliniques, la majorité des patients qui ont ressenti des vertiges n'ont connu qu'un seul épisode et la plupart des événements se sont résorbés après une durée moyenne de 22 jours. Si les vertiges ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent, un ajustement de la dose voire une interruption d'Esbriet peut se justifier.

Fatigue :

De la fatigue a été signalée chez des patients prenant Esbriet. Les patients doivent par conséquent savoir comment ils réagissent à ce médicament avant d'entreprendre des activités exigeant une bonne vigilance mentale ou de la coordination (cf Conduite/Utilisation de machines).

Perte de poids :

Une perte de poids a été mentionnée chez des patients traités par Esbriet (cf Effets indésirables). Les médecins doivent surveiller le poids des patients et si nécessaire encourager une augmentation de l'apport calorique, si la perte de poids est considérée comme présentant une importance clinique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Environ 70-80 % de la pirfénidone sont métabolisés par l'enzyme CYP1A2 et la participation mineure d'autres isoenzymes CYP, notamment CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1.

La consommation de jus de pamplemousse est associée à une inhibition de l'enzyme CYP1A2 et doit être évitée pendant le traitement par la pirfénidone.

Fluvoxamine et inhibiteurs du CYP1A2 :

Dans une étude de phase I, la coadministration d'Esbriet et de fluvoxamine (un puissant inhibiteur du CYP1A2 ayant des effets inhibiteurs sur d'autres isoenzymes CYP [CYP2C9, 2C19 et 2D6]) a entraîné une augmentation d'un facteur 4 de l'exposition à la pirfénidone chez des non-fumeurs.

Esbriet est contre-indiqué chez les patients qui utilisent de façon concomitante la fluvoxamine (cf Contre-indications). Cette dernière doit être interrompue avant l'instauration du traitement par Esbriet et évitée pendant le traitement par Esbriet, en raison de la diminution de la clairance de la pirfénidone. D'autres traitements inhibiteurs à la fois du CYP1A2 et d'une ou de plusieurs autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone (exemple : CYP2C9, 2C19 et 2D6) doivent être évités pendant le traitement par la pirfénidone.

Les extrapolations à partir des données *in vitro* et *in vivo* révèlent que les inhibiteurs sélectifs et puissants du CYP1A2 (exemple : l'énoxacine) peuvent augmenter de 2 à 4 fois l'exposition systémique à la pirfénidone. Si l'administration concomitante d'Esbriet et d'un inhibiteur sélectif et puissant du CYP1A2 ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 801 mg par jour (une gélule trois fois par jour). La tolérance du traitement devra être étroitement surveillée chez ces patients. Le traitement sera arrêté si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors de l'administration concomitante d'Esbriet et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré du CYP1A2), il a été observé une augmentation de 81 % de l'exposition à la pirfénidone. Si l'administration de ciprofloxacine à la dose de 750 mg deux fois par jour ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 1602 mg par jour (deux gélules, trois fois par jour). Esbriet doit être utilisé avec précaution lorsque la ciprofloxacine est utilisée à une dose de 250 mg ou 500 mg une ou deux fois par jour.

Esbriet doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (exemple : l'amiodarone, la propafénone).

Il convient également de faire particulièrement attention si des inhibiteurs du CYP1A2 sont utilisés simultanément avec de puissants inhibiteurs d'une ou de plusieurs autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone, telles que le CYP2C9 (exemple : l'amiodarone, le fluconazole), 2C19 (exemple : le chloramphénicol) et 2D6 (exemple : la fluoxétine, la paroxétine).

Consommation de cigarettes et inducteurs du CYP1A2 :

Une étude de phase I portant sur les interactions visait à évaluer l'effet de la consommation de cigarettes (effet inducteur du CYP1A2) sur les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone. L'exposition à la pirfénidone chez les fumeurs était égale à 50 % de celle observée chez les non-fumeurs. Le tabagisme peut induire la production d'enzymes hépatiques et donc accroître la clairance du médicament et diminuer l'exposition systémique. L'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP1A2, incluant la consommation de tabac, doit être évitée pendant le traitement par Esbriet, du fait de la relation observée entre la consommation de cigarettes et son effet potentiel d'induction du CYP1A2. Il faut encourager les patients à interrompre l'utilisation de puissants inducteurs du CYP1A2 et à arrêter de fumer avant et pendant le traitement par la pirfénidone.

Dans le cas d'inducteurs modérés du CYP1A2 (exemple : l'oméprazole), l'utilisation concomitante peut théoriquement entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de pirfénidone.

L'administration concomitante de médicaments qui agissent en tant que puissants inducteurs à la fois du CYP1A2 et d'autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone (exemple : la rifampicine) peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de pirfénidone. Ces médicaments doivent être évités dans la mesure du possible.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Esbriet chez la femme enceinte.

Chez les animaux, il se produit un transfert placentaire de la pirfénidone et/ou de ses métabolites, avec une possibilité d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique.

Des rats ayant reçu de hautes doses (⩾ 1000 mg/kg/jour) d'Esbriet ont présenté une prolongation de la gestation et une réduction de la viabilité des fœtus.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Esbriet pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la pirfénidone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles obtenues chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait, avec une possibilité d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Esbriet, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par Esbriet pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé dans les études précliniques (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Esbriet peut provoquer des vertiges et de la fatigue, susceptibles d'avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Par conséquent, la prudence est requise si les patients présentant ces symptômes conduisent ou utilisent des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les études cliniques avec Esbriet à la dose de 2403 mg/jour, *versus* placebo, étaient respectivement les suivantes : nausées (32,4 % contre 12,2 %), éruption cutanée (26,2 % contre 7,7 %), diarrhées (18,8 % contre 14,4 %), fatigue (18,5 % contre 10,4 %), dyspepsie (16,1 % contre 5,0 %), anorexie (11,4 % contre 3,5 %), céphalées (10,1 % contre 7,7 %) et réaction de photosensibilisation (9,3 % contre 1,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables :

La sécurité d'Esbriet a été évaluée dans des études cliniques incluant 1650 patients et volontaires sains. Plus de 170 patients ont été suivis dans des études conduites en ouvert pendant plus de cinq ans, dont certains sur une période allant jusqu'à 10 ans.

Le tableau 1 présente les réactions indésirables rapportées à une fréquence ⩾ 2 % chez 623 patients ayant reçu Esbriet à la dose recommandée de 2403 mg/jour dans trois études pivots de phase 3 regroupées. Les réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation figurent également dans le tableau 1. Les réactions indésirables sont énumérées par classes de systèmes d'organes (CSO) et pour chaque groupe de fréquences (très fréquent [⩾ 1/10], fréquent [⩾ 1/100 à < 1/10], peu fréquent [⩾ 1/1000 à < 1/100], rare [⩾ 1/10 000 à < 1/1000]), les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Réactions indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRa

Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose*
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-œdème*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Perte de poids, perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges, somnolence, dysgueusie, état léthargique
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux, toux productive
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie, nausées, diarrhées
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, vomissements, distension abdominale, gêne abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieures, gêne gastrique, gastrite, constipation, flatulence
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase
Rare	Augmentation de la bilirubine sérique totale associée à des augmentations des ALT et AST*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Réaction de photosensibilisation, éruption cutanée
Fréquent	Prurit, érythème, sécheresse de la peau, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption pruritique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie, douleur non cardiaque dans la poitrine
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Coup de soleil

* Identifiée par la pharmacovigilance depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience clinique acquise en matière de surdosage est limitée. Des doses répétées de pirfénidone jusqu'à une dose totale de 4806 mg/jour ont été administrées à raison de 6 gélules de 267 mg 3 fois par jour à des volontaires sains adultes avec une période d'ascension progressive de la dose s'étalant sur 12 jours. Les réactions indésirables étaient légères, passagères et correspondaient à celles les plus couramment rapportées pour la pirfénidone.

En cas de suspicion d'un surdosage, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale, avec surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs (code ATC : L04AX05).

Le mécanisme d'action de la pirfénidone n'est pas complètement établi. Cependant, les données existantes suggèrent que la pirfénidone possède à la fois des propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires sur différents modèles *in vitro* et animaux de fibrose pul-

monaire (fibroses induites par la bléomycine et par une transplantation).
La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie pulmonaire fibrotique et inflammatoire chronique dans laquelle sont impliquées la synthèse et la libération de cytokines pro-inflammatoires, incluant le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) et l'interleukine-1-bêta (IL-1β) et il a été montré que la pirfénidone réduit l'accumulation de cellules inflammatoires en réponse à divers stimuli.
La pirfénidone atténue la prolifération des fibroblastes, la production de protéines et de cytokines associées à la fibrose, ainsi que l'augmentation de la biosynthèse et de l'accumulation de matrice extracellulaire en réponse aux cytokines/facteurs de croissance, comme le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).
Efficacité clinique :
L'efficacité clinique d'Esbriet a été étudiée dans quatre études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, chez des patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Trois des études de phase III (PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016) étaient des études multinationales et une (SP3) a été menée au Japon.
Les études PIPF-004 et PIPF-006 ont porté sur la comparaison du traitement par Esbriet, à raison de 2403 mg/jour, avec le placebo. Les études étaient de conception quasiment identique, avec quelques exceptions, notamment un groupe de doses intermédiaires (1197 mg/jour) dans l'étude PIPF-004. Dans les deux études, le traitement était administré trois fois par jour pendant au moins 72 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était la variation de la capacité vitale forcée (CVF) entre l'inclusion et la semaine 72, en pourcentage de la valeur prédite.
Dans l'étude PIPF-004, la baisse du pourcentage de la valeur prédite de la CVF entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 72 de traitement était significativement réduite dans le groupe de patients ayant reçu Esbriet (N = 174), par comparaison avec les patients ayant reçu le placebo (N = 174 ; p = 0,001, ANCOVA de rang). Le traitement par Esbriet réduisait également de façon importante la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre l'inclusion et les semaines 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) et 60 (p < 0,001). A la semaine 72, une baisse par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique supérieure ou égale à 10 % (une valeur seuil prédictive du risque de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique) a été observée chez 20 % des patients ayant reçu Esbriet, contre 35 % des patients ayant reçu le placebo (tableau 2).
Tableau 2 : Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 - étude PIPF-004

	Pirfénidone 2403 mg/jour (N = 174)	Placebo (N = 174)
Baisse ⩾ 10 % ou décès ou greffe de poumons	35 (20 %)	60 (34 %)
Baisse de moins de 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Bien que l'analyse ANCOVA sus-mentionnée n'ait pas révélé de différence entre les patients ayant reçu Esbriet et ceux ayant reçu le placebo, en ce qui concerne la variation de la distance parcourue dans du test de marche à 6 minutes (6MWT) entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72, il est apparu dans une analyse *ad hoc* que 37 % des patients ayant reçu Esbriet présentaient une baisse supérieure ou égale à 50 m de la distance du 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-004.
Dans l'étude PIPF-006, le traitement par Esbriet (N = 171) n'a pas réduit la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 72, par comparaison avec le placebo (N = 173; p = 0,501). Cependant, le traitement par Esbriet a diminué la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre les valeurs à l'inclusion et les semaines 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) et 48 (p = 0,005). A la semaine 72, une baisse de la CVF ⩾ 10 % a été observée chez 23 % des patients ayant reçu Esbriet et chez 27 % des patients ayant reçu le placebo (tableau 3).
Tableau 3 : Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 - étude PIPF-006

	Pirfénidone 2403 mg/jour (N = 171)	Placebo (N = 173)
Baisse ⩾ 10 % ou décès ou greffe de poumons	39 (23 %)	46 (27 %)
Baisse de moins de 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

La réduction de distance parcourue dans le test 6MWT entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 était significativement plus faible, comparée à celle du placebo dans l'étude PIPF-006 (p < 0,001, analyse ANCOVA). De plus, dans une analyse *ad hoc*, 33 % des patients ayant reçu Esbriet présentaient une baisse ⩾ 50 m de la distance parcourue dans le test 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-006.
L'analyse groupée des études PIPF-004 et PIPF-006 a retrouvé un taux de mortalité dans le groupe ayant reçu Esbriet à la dose de 2403 mg/jour de 7,8 %, contre 9,8 % dans le groupe placebo (RR de 0,77 [IC à 95 % de 0,47 à 1,28]).
L'étude PIPF-016 comparait le traitement par Esbriet, à la dose de 2403 mg/jour, au placebo. Le traitement était administré trois fois par jour pendant 52 semaines. Le critère d'évaluation principal était la variation entre l'inclusion et la semaine 52 la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique. Chez 555 patients, la médiane de la CVF et de la DL_{CO} était respectivement de 68 % (valeurs extrêmes : 48-91 %) et 42 % (valeurs extrêmes : 27- 170 %). A l'inclusion, 2 % des patients avaient une CVF inférieure à 50 % et 21 % des patients une DL_{CO} inférieure à 35 %.
Dans l'étude PIPF-016, la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre l'inclusion et la semaine 52 de traitement était significativement réduite chez les patients recevant Esbriet (N = 278) par rapport aux patients recevant le placebo (N = 277, p < 0,000001, analyse ANCOVA. Une moindre diminution de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique était également observée dans le groupe Esbriet aux semaines 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) et 39 (p = 0,000002). A la semaine 52, une baisse ⩾ 10 % par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique ou le décès a été observée chez 17 % des patients recevant Esbriet, contre 32 % de ceux recevant le placebo (Tableau 4).
Tableau 4 : Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 - étude PIPF-016

	Pirfénidone 2403 mg/jour (N = 278)	Placebo (N = 277)
Baisse ⩾ 10 % ou décès	46 (17 %)	88 (32 %)
Baisse de moins de 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

La baisse de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et la semaine 52 était significativement réduite chez les patients recevant Esbriet par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude PIPF-016 (p = 0,036, analyse ANCOVA) ; 26 % des patients recevant Esbriet ont montré une baisse ⩾ 50 m de la distance du test de marche de 6 minutes, contre 36 % des patients recevant le placebo.
Dans une analyse groupée préspécifiée des études PIPF-016, PIPF-004 et PIPF-006 réalisée aux mois 12 des études, les décès toutes causes confondues étaient significativement moins nombreux dans le groupe Esbriet 2403 mg/jour (3,5 %, 22 patients sur 623) que dans le groupe placebo (6,7 %, 42 patients sur 624), soit une réduction de 48 % du risque de décès toutes causes confondues au cours des 12 premiers mois (RR 0,52 [IC de 95 %, 0,31-0,87], p = 0,0107, test du log-rank).
L'étude (SP3) menée chez des patients japonais avait pour objectif la comparaison de la pirfénidone à la dose de 1800 mg/jour (comparable à la dose de 2403 mg/jour dans les populations américaines et européennes des études PIPF-004/006 sur une base de poids normalisé) avec un placebo (N = 110, N = 109, respectivement). Le traitement par la pirfénidone a significativement réduit la baisse moyenne de la capacité vitale (CV) à la semaine 52 (critère d'évaluation principal), par comparaison avec le placebo (− 0,09 l ± 0,02 contre − 0,16 l ± 0,02 respectivement, p = 0,042).
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a annulé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esbriet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la FPI (voir les informations sur l'utilisation pédiatrique dans la rubrique Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'administration des gélules d'Esbriet au moment des repas entraîne une forte réduction de la C_{max} (de 50 %) et une diminution de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), par rapport à la prise à jeun. Après administration orale d'une dose unique de 801 mg à des volontaires sains adultes (âgés de 50 à 66 ans) lors d'un repas, la vitesse d'absorption de la pirfénidone était plus lente, alors que l'ASC chez les sujets qui s'alimentaient était d'environ 80 à 85 % de l'ASC observée dans le groupe à jeun. La bioéquivalence a été démontrée chez les sujets à jeun entre un comprimé à 801 mg et trois gélules à 267 mg. Chez les sujets ayant pris un repas, la bioéquivalence était établie entre le comprimé à 801 mg et les gélules en termes d'ASC, mais les intervalles de confiance à 90 % pour la C_{max} (108,26 % - 125,60 %) étaient légèrement en dehors des limites de bioéquivalence standard (IC à 90 % : 80,00 - 125,00 %). L'effet de la prise alimentaire sur l'ASC est le même que la pirfénidone soit administrée par voie orale sous forme de comprimé ou sous forme de gélule. Comparé à l'état à jeun, l'administration de l'une ou l'autre des formulations avec une prise alimentaire a réduit la C_{max} de la pirfénidone, la C_{max} étant un peu moins réduite avec le comprimé d'Esbriet (de 40 %) qu'avec les gélules d'Esbriet (de 50 %). Une incidence réduite d'événements indésirables (nausées et vertiges) a été observée chez les sujets prenant un repas, par comparaison avec ceux du groupe à jeun. Par conséquent, il est recommandé d'administrer Esbriet avec un aliment, afin de réduire l'incidence des nausées et des vertiges.
La biodisponibilité absolue de la pirfénidone n'a pas été déterminée chez l'homme.
Distribution :
La pirfénidone se lie à des protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique. Globalement, le taux moyen de liaison se situait entre 50 et 58 % aux concentrations observées dans les études cliniques (1 à 100 µg/ml). Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre après administration orale est d'environ 70 l, ce qui témoigne d'une distribution modérée de la pirfénidone dans les tissus.
Biotransformation :
Environ 70-80 % de la pirfénidone sont métabolisés par l'enzyme CYP1A2 avec la participation mineure d'autres isoenzymes CYP, notamment CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1. Les études *in vitro* et *in vivo* réalisées à ce jour n'ont permis de détecter aucune activité du métabolite principal (la 5-carboxy-pirfénidone), même à des concentrations ou des doses largement supérieures à celles associées à l'activité de la pirfénidone elle-même.
Élimination :
La clairance orale de la pirfénidone semble modestement saturable. Dans une étude de recherche de dose, menée chez des adultes sains moyennement âgés ayant reçu des doses multiples s'échelonnant entre 267 mg et 1335 mg 3 fois par jour, la clairance moyenne diminuait d'environ 25 % au-delà d'une dose de 801 mg 3 fois par jour. Après administration d'une dose unique de pirfénidone à des adultes sains moyennement âgés, la valeur moyenne de la demi-vie d'élimination terminale apparente était d'environ 2,4 heures. Près de 80 % d'une dose de pirfénidone administrée par voie orale est éliminée dans l'urine dans les 24 heures qui suivent la prise. La majeure partie de la pirfénidone est excrétée sous la forme du métabolite 5-carboxy-pirfénidone (> 95 % de la pirfénidone récupérée), moins de 1 % de la pirfénidone excrétée dans l'urine étant inchangée.
Populations spéciales :
Insuffisance hépatique :
Les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone et du métabolite 5-carboxy-pirfénidone ont été comparées chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. Les résultats ont montré une augmentation moyenne de 60 % de l'exposition à la pirfénidone après une dose unique de 801 mg de pirfénidone (3 gélules de 267 mg) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et la tolérance du traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients, notamment en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Esbriet est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'atteinte hépatique en phase terminale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives dans les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à sévère, par comparaison avec celles de sujets dont la fonction rénale était normale. La molécule mère est principalement métabolisée en 5-carboxy-pirfénidone et les propriétés pharmacocinétiques de ce métabolite sont modifiées chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère. Cependant, le retentissement pharmacodynamique du risque d'accumulation attendue du métabolite à l'état d'équilibre est négligeable compte tenu de la demi-vie d'élimination terminale courte de 1 à 2 heures chez ces sujets. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, traités par la pirfénidone. L'utilisation de la pirfénidone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou en phase terminale nécessitant une dialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Les analyses pharmacocinétiques de population de 4 études menées chez des sujets sains ou des sujets insuffisants rénaux et d'une étude réalisée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique n'ont montré aucun effet cliniquement important sur les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone, dû à l'âge, au sexe ou à la taille corporelle.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans des études de toxicité en administration répétée, il a été observé des augmentations du poids du foie chez la souris, le rat et le chien ; elles s'accompagnaient souvent d'hypertrophie centrolobulaire hépatique. La réversibilité était observée après arrêt du traitement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs du foie a été observée dans des études de carcinogénicité, menées chez le rat et la souris. Ces résultats sur les organes hépatiques sont en concordance avec une induction d'enzymes hépatiques microsomales, un effet qui n'a pas été observé chez les patients prenant Esbriet. Ces résultats ne sont pas considérés comme prédictifs d'un risque pour l'homme.
Une augmentation statistiquement significative des tumeurs de l'utérus a été observée chez les rats femelles ayant reçu 1500 mg/kg/jour, soit 37 fois la dose humaine de 2403 mg/jour. Les résultats des études mécanistiques indiquent que la survenue de tumeurs de l'utérus est probablement liée à un déséquilibre chronique d'une hormone sexuelle modulée par la dopamine, faisant intervenir chez le rat un mécanisme endocrine spécifique de l'espèce, qui n'existe pas chez l'homme.
Des études de la toxicité pour la reproduction n'ont démontré aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles, ni sur le développement postnatal des portées chez le rat, et il n'y avait pas de signe de tératogénicité chez le rat (1000 mg/kg/jour) ni chez le lapin (300 mg/kg/jour). Chez l'animal, la pirfénidone et/ou ses métabolites passent la barrière placentaire, avec une possibilité d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique. A hautes doses (⩾ 450 mg/kg/jour), la pirfénidone entraîne chez le rat un allongement du cycle ovulatoire et une incidence élevée de cycles irréguliers. A des doses très élevées (⩾ 1000 mg/kg/jour), les rats femelles présentaient une prolongation de la gestation et une baisse de la viabilité fœtale. Des études menées chez des rats femelles allaitantes indiquent que la pirfénidone et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, avec possibilité d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait.
La pirfénidone ne présentait pas de signe d'activité mutagène ou génotoxique dans une batterie standard de tests et n'était pas mutagène quand elle était testée sous exposition aux UV. Testée dans des conditions d'exposition aux UV, la pirfénidone était positive lors d'une recherche d'activité photoclastogène sur des cellules pulmonaires de hamster chinois.
Une phototoxicité et une irritation ont été notées chez le cobaye, après administration orale de pirfénidone et dans des conditions d'exposition aux UVA/UVB. La gravité des lésions phototoxiques était minimisée par application d'un écran solaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/11/667/001 ; CIP 3400941688317 (RCP rév 24.04.17) 63 gélules.
EU /1/11/667/002 ; CIP 3400941688485 (RCP rév 24.04.17) 252 gélules.
Prix : 558,32 € (63 gélules).
2093,35 € (252 gélules).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 30 % dans la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée, uniquement pour les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histologique confirmé de FPI, qui ne consomment pas de tabac et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : capacité vitale forcée (CVF) ⩾ 50 %, et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) ⩾ 30 %.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

ESIDREX ® 25 mg comprimé

hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé sécable** (blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Hydrochlorothiazide (DCI) .... 25 mg

Excipients : lactose, amidon de blé, silice colloïdale purifiée, talc, stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 50 mg de lactose et 49 mg d'amidon de blé.

DC INDICATIONS

- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.
- Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comme avec tous les autres diurétiques, le traitement doit être initié avec la plus petite dose possible. Cette dose doit être établie en fonction de la réponse individuelle du patient afin d'obtenir le bénéfice thérapeutique maximal tout en minimisant la survenue d'effets indésirables. La dose quotidienne d'Esidrex peut être administrée en une ou deux prises, avec ou sans nourriture.

Œdèmes :

La posologie initiale est de 50 à 100 mg/jour, éventuellement 200 mg/jour. La plus petite dose efficace doit être identifiée par titration et doit être administrée seulement sur des périodes limitées.

La posologie d'entretien est de 25 à 50 mg/jour ou 1 jour sur 2.

Hypertension artérielle :

Les doses préconisées actuellement dans l'hypertension artérielle sont de 12,5 ou de 25 mg/jour.

Pour une posologie donnée, l'effet maximum est atteint en 3 à 4 semaines. Si la tension artérielle n'est pas suffisamment abaissée avec une dose de 25 mg/jour, un traitement combiné avec un autre médicament antihypertenseur est recommandé. La déplétion sodée et/ou volémique doit être corrigée avant d'utiliser Esidrex en association avec un IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou un inhibiteur direct de la rénine. Dans le cas contraire, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique).

Esidrex est contre-indiqué chez les sujets présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Esidrex doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament est à prendre par voie orale.

Avalez le(s) comprimé(s) sécable(s) avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité connue à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique et en cas d'hypokaliémie.
- L'hydrochlorothiazide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique.
- Insuffisance hépatique :
  Les diurétiques thiazidiques, comme d'autres diurétiques, peuvent induire un déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique ou un syndrome hépatorénal quand ils sont utilisés pour traiter les ascites cirrhotiques. L'hydrochlorothiazide doit être utilisé avec prudence, particulièrement chez les sujets présentant des atteintes hépatiques sévères.
- Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).
  En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Équilibre hydro-électrolytique :

Natrémie :

La natrémie doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une hyponatrémie ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Chez les sujets présentant une baisse importante de la natrémie et/ou une déplétion volémique importante, tel qu'observé chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître dans de rares cas après l'initiation du traitement par l'hydrochlorothiazide.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).

Chez les patients ayant une ascite liée à une cirrhose hépatique, et chez les patients ayant un œdème lié à un syndrome néphrotique, une surveillance particulière doit être effectuée.

Des cas isolés d'hyponatrémie accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) ont été observés. Les diurétiques thiazidiques ne doivent être utilisés qu'après la normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique existante. Dans le cas contraire, le traitement sera instauré sous surveillance médicale étroite.

Kaliémie :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant d'une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple dans les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine prérénale (cardiogéniques).

Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les patients présentant un espace QT long à l'ECG sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou médicamenteuse. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.

La normalisation d'une hypokaliémie et de toute hypomagnésémie l'accompagnant est recommandée avant d'initier un traitement avec des diurétiques thiazidiques. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Par la suite, un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé. L'équilibre électrolytique, particulièrement celui du potassium, doit être contrôlé chez tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques.

En cas de traitement chronique, la kaliémie doit être contrôlée à l'initiation du traitement. Un contrôle à 3-4 semaines pourrait être envisagé en fonction des facteurs de risque. Ensuite, un contrôle régulier doit être recommandé, notamment chez les patients à risque.

Acide urique :

Esidrex, comme d'autres diurétiques, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'acide urique, du fait de la diminution de son élimination urinaire, et par conséquent favoriser l'apparition d'une hyperuricémie ou aggraver une hyperuricémie préexistante pouvant déclencher des crises de goutte chez les patients prédisposés.

La posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

Effets métaboliques :

Calcémie :

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Esidrex doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Esidrex doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie et lipidémie :

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

Fonction rénale et diurétiques :

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie). Chez le sujet âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft* par exemple :

$$^{*}\ Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Autres :

Associations anti-hypertensives :

Il est conseillé de réduire la posologie en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.

L'effet antihypertenseur des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des inhibiteurs de la rénine est potentialisé par des traitements qui augmentent l'activité rénine plasmatique (diurétiques).

La prudence est recommandée lorsqu'un IEC, un antagoniste de l'angiotensine II ou un inhibiteur direct de la rénine est administré conjointement à Esidrex, et plus particulièrement chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique importante.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Autre :

Lupus érythémateux : des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Les réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide sont plus fréquentes chez les patients allergiques et asthmatiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration concomitante d'Esidrex avec les médicaments suivants peut entraîner des interactions.

- Médicaments hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
- Médicaments hyponatrémiants : certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle des autres médicaments, en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie, et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par l'antagoniste de l'angiotensine II.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, amisulpride, arsénieux, arténimol, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron, dompéridone, dronédarone, dropéridol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, hydroxyzine, ibutilide, lévofloxacine, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipéraquine, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine et térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Anti-hypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alphabloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques, de la lévodopa, du baclofène, de l'amifostine... Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse sont limitées, spécialement pendant le premier trimestre. Les études chez les animaux sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

ALLAITEMENT :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation d'Esidrex pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Esidrex est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur l'effet d'Esidrex sur la fertilité chez l'homme.

Dans les études réalisées chez l'animal, l'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur la fertilité ni sur la conception (cf Sécurité préclinique).

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les évènements indésirables (tableau 1) sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie parfois avec purpura
Très rare	Insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose
Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, hyperlipidémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie, aggravation du diabète métabolique
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalées, vertiges, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, perte d'appétit, nausées et vomissements
Rare	Inconfort abdominal, constipation
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions cutanées
Rare	Réaction de photosensibilité
Très rare	Réaction de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
Fréquence indéterminée	Trouble de la fonction rénale
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Le traitement consiste à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique, la correction de l'hyponatrémie doit être progressive. Une surveillance cardiovasculaire doit être mise en œuvre selon l'état clinique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique du segment cortical de dilution (code ATC : C03AA03).

Mécanisme d'action :

L'hydrochlorothiazide, la substance active d'Esidrex, est un diurétique benzothiazidique.

Les diurétiques thiazidiques agissent principalement au niveau du tubule distal du rein (partie initiale du tube contourné) en inhibant la réabsorption du chlorure de sodium (par blocage du cotransporteur NaCl).

L'augmentation de libération de Na^+ et d'eau dans le tube collecteur cortical et/ou l'augmentation du débit entraînent une augmentation de sécrétion et d'excrétion de K^+ et H^+. L'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne également une stimulation indirecte de la réabsorption du Ca^{2+}.

Les effets diurétiques et natriurétiques apparaissent dans les 1 à 2 heures suivant l'administration orale d'hydrochlorothiazide.

Cette activité est maximale au bout de 4 à 6 heures et pourrait persister pendant 10 à 12 heures.

La diurèse induite par les diurétiques thiazidiques entraîne d'abord une baisse du volume plasmatique, du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique. Le système rénine-angiotensine-aldostérone peut être activé. Lors d'une administration continue, l'effet hypotenseur est maintenu, probablement en raison de la baisse de résistance vasculaire périphérique ; le débit cardiaque revient à des valeurs enregistrées avant traitement, le volume plasmatique reste parfois réduit et l'activité de la rénine plasmatique peut être augmentée.

Hypertension :

Lors de l'administration chronique, l'effet anti-hypertenseur d'Esidrex est dose-dépendant chez la plupart des patients, pour des doses allant de 12,5 mg/jour jusqu'à 50-75 mg/jour.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients présentant un diabète insipide néphrogénique, l'hydrochlorothiazide diminue le volume urinaire et augmente l'osmolalité urinaire.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures).

L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet de la prise de nourriture sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, l'absorption d'hydrochlorothiazide est diminuée.

L'administration en continu ne modifie pas le métabolisme de l'hydrochlorothiazide. Après 3 mois de traitement par une dose journalière de 50 mg d'hydrochlorothiazide, l'absorption, l'élimination ou l'excrétion sont similaires à celles observées lors des traitements de courte durée.

Distribution :

L'hydrochlorothiazide s'accumule dans les érythrocytes, atteignant sa concentration maximale 4 heures après l'administration par voie orale. Après 10 heures, la concentration dans les érythrocytes est approximativement 3 fois supérieure à celle du plasma. Une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 40-70 % a été rapportée, et un volume apparent de distribution estimé à 4-8 L/kg.

La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.

Élimination :

L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma principalement sous forme inchangée avec une demi-vie d'environ 6 à 15 h dans la phase terminale d'élimination. En 72 h, 60 à 80 % d'une dose orale unique est excrétée dans les urines, 95 % sous forme inchangée, et 4 % sous forme d'hydrolysat 2-amino-4-chloro-m-benzene-disulfonamide (ABCS). Jusqu'à 24 % de la dose orale est retrouvée dans les fèces et une quantité négligeable est excrétée dans la bile.

Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Le potentiel mutagène a été évalué au cours de différents tests réalisés *in vivo* et *in vitro*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, tous les tests effectués *in vivo* étaient négatifs.

L'hydrochlorothiazide ne présente pas d'activité cancérogène chez le rat. Chez la souris, des tumeurs hépatocellulaires ont été observées chez les mâles ayant reçu de fortes doses avec une incidence n'excédant pas celle habituellement observée chez les animaux contrôles.

L'hydrochlorothiazide n'est pas tératogène et n'a pas d'effets sur la fertilité et la conception. Aucun potentiel tératogène n'a été mis en évidence chez 3 espèces animales ayant reçu des doses au moins 10 fois supérieures aux doses recommandées chez l'homme, de l'ordre d'1 mg/kg. Chez le rat, un ralentissement de la prise de poids des nouveau-nés allaités a été attribué à l'importance de la dose (15 fois la dose humaine) et à l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide, avec des conséquences sur la production de lait (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400937196543 (1986, RCP rév 13.04.17) 30 cp.
3400937196604 (1986, RCP rév 13.04.17) 90 cp.

Mis sur le marché en 1960.

Prix : 1,84 € (30 comprimés).
4,68 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % : Boîte de 30, dans toutes les indications ; boîte de 90, uniquement dans l'hypertension artérielle.

Collect.

Laboratoires JUVISE PHARMACEUTICALS
149, bd Stalingrad. 69100 Villeurbanne
Tél : 04 26 29 40 00. Fax : 04 26 29 40 10

ESKAZOLE
albendazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 400 mg : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Albendazole (DCI) .... 400 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, laque aluminique de jaune orangé S, saccharine sodique, stéarate de magnésium. *Arômes :* vanille, fruit de la passion, orange (les arômes contiennent notamment de la maltodextrine c'est-à-dire du glucose).

Excipients à effet notoire : lactose, agent colorant azoïque.

DC **INDICATIONS**

Infections systémiques :

Échinococcose à Echinococcus granulosus (hydatidose et kyste hydatique) :

Remarque : le traitement chirurgical radical est le traitement de choix lorsqu'il est possible.

Le traitement par l'albendazole est indiqué :

- en traitement préopératoire, dans le but d'obtenir un ramollissement de la paroi du kyste et une diminution de la pression intrakystique afin de faciliter l'exérèse chirurgicale des kystes ;
- en traitement postopératoire ;
- en encadrement chimiothérapique du drainage percutané pour diagnostic ou thérapeutique (technique de PAIR ou ponction-aspiration-injection-réaspiration) ;
- en traitement chimiothérapique chez les patients ne pouvant bénéficier de la chirurgie (patients inopérables ou porteurs de kystes multiples).

Échinococcoses à Echinococcus multilocularis (échinococcose alvéolaire) :

Remarque : le traitement chirurgical radical est le traitement de choix, lorsqu'il est possible.

Les données dans cette indication restent limitées mais suggèrent une limitation de la progression des lésions parasitaires, une prévention des récidives après intervention chirurgicale et une moindre fréquence de localisations secondaires extrahépatiques.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Le traitement est habituellement administré en cures de 28 jours avec une interruption de 14 jours entre chaque cure. Néanmoins, aucun élément ne permet d'affirmer la nécessité d'un traitement en cure discontinue, en particulier sur le plan de la tolérance, par rapport à un traitement en continu. Par conséquent, une administration continue sans intervalle entre chaque cure peut être réalisée. Elle peut même être recommandée dans les formes disséminées et chez l'immunodéprimé.

***Échinococcose à Echinococcus granulosus* (hydatidose et kyste hydatique) :**

- Patients de plus de 60 kg : l'albendazole est administré à la dose de 800 mg par jour, soit 1 comprimé à 400 mg 2 fois par jour.
- Patients de moins de 60 kg : la dose quotidienne recommandée est de 15 mg/kg à répartir en 2 prises par jour sans dépasser 800 mg par jour.

Traitement préopératoire :

2 cures de 28 jours de traitement préopératoire sont recommandées, mais les données ne permettent pas de clairement déterminer la durée optimale du traitement.

Traitement postopératoire :

En cas de cure préopératoire écourtée (moins de 14 jours de traitement) par la nécessité d'une intervention chirurgicale réalisée en urgence, 2 cures minimum de traitement de 28 jours sont recommandées en postopératoire.

Lorsque l'intervention chirurgicale a révélé des kystes vivants ou en cas de rupture de kyste ou de libération de liquide hydatique durant l'intervention, 2 cures minimum de traitement de 28 jours sont recommandées en postopératoire.

Encadrement chimiothérapique du drainage percutané à visée diagnostique ou thérapeutique (technique de PAIR ou ponction-aspiration-injection-réaspiration) :

Le traitement sera instauré entre 6 heures et 4 jours avant la ponction et poursuivi 1 mois après la ponction.

Traitement chimiothérapique chez les patients ne pouvant bénéficier de la chirurgie (patients inopérables ou porteurs de kystes multiples) :

La durée de traitement n'est pas clairement établie ; elle est en moyenne de 3 à 6 mois, elle peut dans certains cas se poursuivre de 6 mois à 1 an.

***Échinococcoses à Echinococcus multilocularis* (échinococcose alvéolaire) :**

- Patients de plus de 60 kg : la dose est de 800 mg par jour, soit 1 comprimé à 400 mg 2 fois par jour.
- Patients de moins de 60 kg : la dose usuelle est de 15 mg/kg/jour à répartir en 2 prises sans dépasser 800 mg par jour.

La durée du traitement est individuelle ; le traitement doit le plus souvent être maintenu pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Un traitement de 2 ans est conseillé après toute intervention chirurgicale (y compris transplantation hépatique), même si le geste opératoire est considéré comme curatif de façon radicale.

Populations spécifiques :

Sujets âgés :

Les données concernant les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Des rapports indiquent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Toutefois, l'albendazole doit être utilisé avec précaution chez les sujets âgés présentant un dysfonctionnement hépatique.

Insuffisants hépatiques :

L'albendazole est rapidement métabolisé par le foie, le métabolite principal, le sulfoxyde d'albendazole, étant pharmacologiquement actif. Par conséquent, une insuffisance hépatique serait susceptible d'entraîner des effets significatifs sur la pharmacocinétique du sulfoxyde d'albendazole.

Les patients présentant des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (transaminases) avant l'initiation du traitement par l'albendazole doivent être étroitement surveillés. Le traitement devra être arrêté en cas d'augmentation significative des enzymes hépatiques ou en cas de diminution cliniquement significative de la numération formule sanguine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants rénaux :

Comme l'élimination rénale de l'albendazole et de son métabolite actif principal, le sulfoxyde d'albendazole, est négligeable, il est peu probable que la clairance de ces composés soit modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire ; cependant, les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le traitement doit être administré au moment des repas. Les comprimés peuvent être croqués ou avalés avec un peu d'eau.

Certaines personnes, notamment les jeunes enfants et les personnes âgées, peuvent avoir du mal à avaler les comprimés en entier. Dans ce cas, il est conseillé de mâcher le comprimé avec un peu d'eau, ou de l'écraser.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance médicochirurgicale régulière de l'évolution de la maladie est nécessaire en milieu hospitalier.

Symptômes neurologiques :

Un traitement par albendazole peut révéler une neurocysticercose préexistante, en particulier dans les régions de forte infestation par le taenia. Les patients peuvent ressentir des symptômes neurologiques tels que des convulsions, une augmentation de la pression intracrânienne et des signes focaux résultant de la réaction inflammatoire provoquée par la mort du parasite dans le cerveau. Les symptômes peuvent survenir peu de temps après le traitement ; un traitement adapté par des corticoïdes et des anticonvulsivants doit être immédiatement instauré.

Affections hépatiques :

L'albendazole peut entraîner une augmentation légère à modérée des enzymes hépatiques, qui se normalisent généralement à l'arrêt du traitement. Des cas graves d'hépatite ont également été rapportés lors de traitement d'infections helminthiques systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) (cf Effets indésirables). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement puis au moins toutes les deux semaines pendant le traitement. L'albendazole devra être arrêté, en cas d'augmentation des enzymes hépatiques (de plus de deux fois la normale). Si la réintroduction de ce traitement est indispensable, celle-ci devra se faire après normalisation des enzymes hépatiques. De plus, une étroite surveillance devra être réalisée en raison de possibles récidives car un mécanisme allergique ne peut être écarté.

Dépression médullaire :

Des cas de dépressions médullaires ont été rapportés lors de traitement d'infections helminthiques systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) (cf Effets indésirables). Des numérations de formule sanguine doivent être effectuées lors de l'initiation du traitement puis toutes les deux semaines pendant chaque cycle de 28 jours.

Les patients présentant une pathologie hépatique, y compris l'échinococcose hépatique, semblent plus sensibles de développer une dépression médullaire conduisant à une pancytopénie, une aplasie médullaire, une agranulocytose et une leucopénie. Aussi une surveillance renforcée de la formule sanguine est par conséquent recommandée chez les patients présentant une pathologie hépatique.

L'albendazole devra être arrêté, en cas de diminution importante du nombre de cellules sanguines (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110 : jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ritonavir, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'albendazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce traitement est déconseillée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, ce d'autant qu'il existe des alternatives thérapeutiques mieux évaluées, en termes d'innocuité, chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait n'est pas connu. L'utilisation est déconseillée durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des sensations vertigineuses ont été rapportées après l'utilisation de l'albendazole (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables très fréquents à rares a été déterminée en fonction des données issues des essais cliniques. Les fréquences des autres effets indésirables ont été principalement déterminées à partir des données post-marketing et se réfèrent aux fréquences d'observations rapportées plutôt qu'aux fréquences réelles.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par systèmes organes et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire, leucopénie, pancytopénie, agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, prurit et urticaire
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses (cf Conduite/Utilisation de machines)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissement)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation légère à modérée des enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie réversible (diminution de l'épaisseur du cheveu, perte modérée des cheveux)
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance médicale sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiparasitaires, antihelminthique (code ATC : P02CA03 ; P : parasitologie).

L'albendazole est un carbamate de benzimidazole. Il agit sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires.

L'albendazole agit sur le cytosquelette des helminthes en inhibant la polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les microtubules, bloquant ainsi l'absorption du glucose par les parasites et provoquant leur mort.

L'albendazole a également une activité sur *Giardia intestinalis* (ou *duodenalis*). Il exerce une action irréversible ciblée sur le disque ventral du trophozoïte par effet sur la polymérisation de la tubuline et de la giardine, entraînant une désorganisation du cytosquelette et des microrubans. La capacité d'adhérence aux entérocytes est diminuée, ce qui entraîne une inhibition de la croissance et de la multiplication du parasite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et biotransformation :

Après administration orale, la faible proportion d'albendazole absorbée (< 5 %) est métabolisée en albendazole sulfoxyde et sulfone. La concentration plasmatique en sulfoxyde, qui est le métabolite actif circulant prépondérant, atteint son maximum environ deux heures et demie après l'administration.

L'effet pharmacologique systémique de l'albendazole est augmenté si la dose est administrée avec un repas riche en graisses, ce qui améliore l'absorption d'environ cinq fois.

Élimination :

La demi-vie plasmatique du sulfoxyde d'albendazole est de 8 heures 30.

Le sulfoxyde d'albendazole et ses métabolites semblent être éliminés principalement par voie biliaire et, pour une faible proportion, par voie urinaire.

Populations spécifiques :

- Insuffisants rénaux : la pharmacocinétique de l'albendazole chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée.
- Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de l'albendazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence lors des études de cancérogenèse menées chez le rat (20 mg/kg/jour) et chez la souris (400 mg/kg/jour). L'albendazole n'a pas eu d'effet génotoxique dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

AMM 3400936866829 (2005, RCP rév 25.02.16).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892785820 (comprimé) : 1,879 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

ESMERON ®

rocuronium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 10 mg/mL : Flacons de 5 mL, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Rocuronium bromure (DCI) .... 50 mg

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, acide acétique glacial, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium (1,64 mg par mL).

DC INDICATIONS

Le bromure de rocuronium est indiqué chez l'adulte et l'enfant (du nouveau-né à l'adolescent [0 à < 18 ans]) comme adjuvant de l'anesthésie générale, pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction de routine et assurer la relaxation musculaire au cours de l'acte chirurgical. Chez l'adulte, le bromure de rocuronium est aussi indiqué pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction à séquence rapide et comme adjuvant en unité de soin intensif pour faciliter l'intubation et la ventilation mécanique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le bromure de rocuronium ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire, d'oxygénation et de monitorage instrumental de la curarisation doivent être disponibles.

Mode d'administration :

Le bromure de rocuronium doit être administré par voie intraveineuse, en bolus ou en perfusion continue (cf aussi rubrique Modalités manipulation/élimination).

Le bromure de rocuronium doit être employé sous contrôle d'un monitorage instrumental de la curarisation estimant le degré de relâchement musculaire pendant l'injection et à l'arrêt du traitement afin d'évaluer le niveau de récupération du bloc neuromusculaire dans le but notamment de poser l'indication éventuelle d'une décurarisation pharmacologique.

Posologie :

Comme avec tous les autres curarisants, la posologie du bromure de rocuronium doit être adaptée à chaque patient. Elle dépend de la méthode d'anesthésie associée (avec ou sans agent anesthésique halogéné), du type de chirurgie (niveau du blocage neuromusculaire requis), de la durée présumée de l'intervention, des interactions éventuelles avec d'autres médicaments administrés avant ou pendant l'anesthésie et du statut pathologique du patient (insuffisance rénale et/ou hépatique en particulier). L'utilisation d'un monitorage instrumental de la curarisation est recommandée lors du blocage neuromusculaire et de la phase de décurarisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les anesthésiques volatils potentialisent l'action des myorelaxants non dépolarisants tels que le bromure de rocuronium. Cette potentialisation ne devient cliniquement significative au cours de l'anesthésie que lorsque les anesthésiques volatils ont atteint une certaine concentration tissulaire.

Il est donc conseillé d'ajuster les doses de bromure de rocuronium en diminuant les doses d'entretien, en espaçant les intervalles d'administration ou en diminuant la vitesse de perfusion au cours des interventions chirurgicales longues (supérieures à 1 heure) où de tels anesthésiques sont utilisés (cf Interactions).

Adultes :

Les posologies suivantes sont proposées à titre indicatif. Elles donnent les doses de bromure de rocuronium à injecter pour l'intubation trachéale et pour obtenir une relaxation musculaire satisfaisante en chirurgie de courte à longue durée. Elles doivent être adaptées à chaque patient en fonction des données fournies par le monitorage instrumental de la curarisation.

Intubation trachéale :

La dose d'intubation de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg permet d'intuber la plupart des patients en 60 secondes.

Fortes doses :

S'il s'avère nécessaire d'utiliser des doses plus importantes chez certains patients, des doses initiales allant jusqu'à 2 mg/kg de bromure de rocuronium ont été administrées en chirurgie sans qu'il ne soit rapporté d'effets indésirables cardiovasculaires. L'administration de ces doses élevées de bromure de rocuronium diminue le délai d'action et augmente la durée d'action (cf Pharmacodynamie).

Dose d'entretien :

La dose d'entretien recommandée est de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kg ; lors de l'utilisation au long cours d'anesthésiques volatils, la dose est ramenée de 0,075 à 0,1 mg/kg. Il est préférable d'administrer ces doses d'entretien lorsque la réponse musculaire à une stimulation-test unique (« single twitch ») est revenue à 25 % de la réponse de contrôle (« twitch de contrôle ») ou lorsqu'apparaissent 2 ou 3 réponses au train-de-quatre.

Perfusion continue :

Après une dose d'intubation de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium, une perfusion continue peut être mise en route lorsque le bloc neuromusculaire induit par la dose d'intubation commence spontanément à régresser. Le débit de la perfusion doit être ajusté de façon à maintenir une réponse au « single twitch » à 10 % par rapport au « twitch de contrôle » ou 1 ou 2 réponses au train-de-quatre. Chez l'adulte, le débit de la perfusion est de 0,3 à 0,6 mg/kg/h sous anesthésie intraveineuse et de 0,3 à 0,4 mg/kg/h sous halogénés pour maintenir ce niveau de blocage neuromusculaire.

Il est essentiel de surveiller en permanence le blocage neuromusculaire du fait de la variabilité des posologies d'un patient à un autre et selon la méthode d'anesthésie utilisée.

Utilisation en pédiatrie :

Chez le nouveau-né (0-27 jours), le nourrisson (28 jours-2 mois), le tout-petit (3-23 mois), l'enfant (2-11 ans) et l'adolescent (12-17 ans), la dose d'intubation recommandée au cours d'une anesthésie de routine et la dose d'entretien sont similaires à celles recommandées chez l'adulte.

Cependant, la durée d'action de l'injection d'une dose d'intubation sera plus longue chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant (cf Pharmacodynamie).

En perfusion continue, les vitesses de perfusion sont les mêmes que chez l'adulte, sauf pour l'enfant (de 2 à 11 ans). Chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans, des vitesses de perfusion plus élevées peuvent être nécessaires.

Ainsi, chez l'enfant de 2 à 11 ans, les mêmes vitesses de perfusion initiales que chez l'adulte sont recommandées, mais elles doivent être ajustées pour maintenir une réponse au twitch à 10 % du twitch de contrôle ou pour maintenir 1 à 2 réponses à la stimulation au train-de-quatre pendant l'acte.

En pédiatrie, l'expérience avec le bromure de rocuronium en induction à séquence rapide est limitée. En conséquence, le bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour faciliter l'intubation trachéale au cours d'une induction à séquence rapide dans la population pédiatrique.

Utilisation en gériatrie, chez les patients insuffisants hépatobiliaires ou rénaux :

La dose d'intubation pour ces patients est la dose standard de 0,6 mg/kg. La dose d'entretien est de 0,075 à 0,1 mg/kg et le débit de perfusion de 0,3 à 0,4 mg/kg/h (cf Perfusion continue ; cf également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Utilisation chez le patient à surcharge pondérale ou obèse :

Chez le patient avec surcharge pondérale ou chez le patient obèse (poids corporel supérieur à 30 % ou plus par rapport au poids idéal), les doses doivent être réduites en se basant sur le poids théorique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au rocuronium, à l'ion bromure ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Chaque flacon de bromure de rocuronium est à usage unique et réservé à un seul patient.

Le bromure de rocuronium entraînant une paralysie des muscles respiratoires, il est obligatoire d'avoir recours à une ventilation assistée chez les patients traités par ce médicament jusqu'à décurarisation complète estimée par des tests instrumentaux et cliniques (monitorage de la curarisation). En cas de difficultés de contrôle des voies aériennes (difficultés d'intubation, ventilation au masque impossible notamment) après l'administration de rocuronium, l'utilisation de sugammadex à dose adaptée peut être envisagée.

Comme avec tous les curares non dépolarisants, une curarisation résiduelle a été rapportée avec le bromure de rocuronium. Afin de prévenir les complications liées à la curarisation résiduelle, il est recommandé de procéder à l'extubation seulement après que le patient ait suffisamment récupéré du bloc neuromusculaire. Les patients âgés (65 ans ou plus) peuvent présenter un risque accru de bloc neuromusculaire résiduel. Les autres facteurs pouvant être à l'origine d'une curarisation résiduelle après le retrait de la sonde d'intubation

de la trachée (comme certaines interactions médicamenteuses ou l'état du patient) doivent être pris en considération. L'utilisation d'un agent décurarisant (néostigmine ou sugammadex) est indiquée en cas de curarisation résiduelle. Les modalités d'administration de ces agents décurarisants sont guidées par le monitorage instrumental de la curarisation (cf Surdosage, Pharmacodynamie).

Des réactions anaphylactiques après administration de curares ont été décrites. Bien que celles-ci ne se produisent que très rarement avec le bromure de rocuronium, il est nécessaire d'évoquer leur survenue éventuelle et de prendre les mesures adéquates. Il convient de prendre des précautions particulières en cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, une réactivité allergique croisée pouvant se produire avec ces agents.

Généralement, après utilisation sur une longue durée de myorelaxants en unité de soins intensifs, des paralysies prolongées et/ou une faiblesse des muscles striés ont été notées. Afin de prévenir une prolongation possible du bloc neuromusculaire et/ou un surdosage, il est fortement recommandé d'utiliser un monitorage expérimental de la curarisation tout au long de l'utilisation des myorelaxants dans le contexte de la réanimation. De plus, les patients doivent recevoir une analgésie adaptée et être sédatés. Enfin, la dose de myorelaxant doit être ajustée individuellement pour chaque patient par un praticien expérimenté familiarisé avec leur action et avec les techniques appropriées de monitorage du bloc neuromusculaire, ou sous son contrôle.

Des myopathies ont été fréquemment rapportées après l'administration au long cours, dans les unités de soins intensifs, de curares non dépolarisants associés à une corticothérapie. Par conséquent, chez les patients recevant à la fois des myorelaxants et des corticoïdes, la durée d'utilisation du myorelaxant doit être la plus courte possible (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'utilisation de suxaméthonium pour l'intubation, l'administration de bromure de rocuronium doit être retardée jusqu'à décurarisation clinique du bloc neuromusculaire induit par le suxaméthonium.

Les affections suivantes peuvent modifier les caractéristiques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du bromure de rocuronium :

Atteinte hépatique et/ou des voies biliaires et insuffisance rénale :

L'élimination du bromure de rocuronium étant urinaire et biliaire, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique et/ou des voies biliaires cliniquement significative et/ou une insuffisance rénale. Chez ces patients, une prolongation de l'action a été observée avec des doses de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg. Il n'y a pas de données chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

Anomalies circulatoires :

Lorsqu'il existe un allongement du temps de circulation (maladies cardiovasculaires, sénescence, états œdémateux avec augmentation du volume de distribution), il peut y avoir une augmentation du délai d'action.

Affections neuromusculaires :

Comme avec les autres curares non dépolarisants, le bromure de rocuronium doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'affections neuromusculaires (myasthénie), musculaire (myopathie) ou en présence d'une séquelle motrice (parésie, plégie) à distance d'un accident aigu (traumatisme médullaire, poliomyélite, immobilisation prolongée notamment). Dans ces cas, la réponse aux curares non dépolarisants peut être modifiée. L'importance et la nature de ces changements sont variables. Chez les patients souffrant de myasthénie, de syndrome myasthénique (Lambert-Eaton) ou de myopathie, la sensibilité au bromure de rocuronium est augmentée (réduction des besoins). En cas de séquelle motrice, il existe une diminution de la sensibilité du territoire concerné (augmentation des besoins). En cas d'utilisation du bromure de rocuronium dans ces situations, il est recommandé de titrer la dose à l'aide d'un monitorage instrumental de la curarisation.

Hypothermie :

Comme avec tous les curares non dépolarisants, l'hypothermie potentialise l'effet de blocage neuromusculaire du bromure de rocuronium. Le monitorage instrumental de la curarisation permet d'évaluer cette interaction.

Utilisation chez le patient à surcharge pondérale ou obèse :

Comme avec tous les curares non dépolarisants, un allongement de la durée d'action peut être observé lors de l'utilisation du bromure de rocuronium chez les patients obèses lorsque la dose est calculée sur le poids réel.

Chez le patient avec surcharge pondérale ou chez le patient obèse (excès de poids supérieur à 30 % ou plus par rapport au poids idéal), les doses doivent être réduites en se basant sur le poids théorique.

Brûlés :

Ces patients développent généralement une résistance aux curares non dépolarisants. Il convient donc d'ajuster la posologie du bromure de rocuronium en fonction de la réponse.

Conditions pouvant augmenter les effets du bromure de rocuronium :

Hypokaliémie (par exemple après des vomissements importants, des diarrhées ou un traitement diurétique), hypermagnésémie, hypocalcémie (après des transfusions massives), hypoprotidémie, déshydratation, acidose et hypercapnie.

Des perturbations électrolytiques significatives, des modifications du pH sanguin ou une déshydratation doivent donc être corrigées dans la mesure du possible. Chez les patients recevant du sulfate de magnésium, la posologie du bromure de rocuronium doit être réduite et adaptée en fonction des données du monitorage instrumental de la curarisation.

Présence de sodium :

Ce médicament contient du sodium. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certaines substances peuvent modifier l'intensité et/ou la durée de l'effet des curares non dépolarisants.

Potentialisation de l'effet :

- Les anesthésiques inhalés halogénés potentialisent le bloc neuromusculaire induit par le bromure de rocuronium. Cet effet ne se manifeste qu'avec les doses d'entretien (cf Posologie/Mode d'administration). L'inversion du bloc neuromusculaire avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peut également être inhibée.
- Après intubation avec le suxaméthonium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La coadministration prolongée de corticoïdes et de bromure de rocuronium en unité de soins intensifs peut provoquer une prolongation du bloc neuromusculaire ou une myopathie (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Autres médicaments :
  - Antibiotiques : aminosides, lincosamides et polymyxine, pénicillines.
  - Diurétiques, quinidine et son isomère la quinine, sels de magnésium, inhibiteurs calciques, sels de lithium, anesthésiques locaux (lidocaïne IV, bupivacaïne en épidurale) et administration de charge de phénytoïne ou d'agents β-bloquants.

Une recurarisation a été observée après l'administration postopératoire de : aminosides, lincosamides, polymyxines et pénicillines, quinidine, quinine et sels de magnésium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Diminution de l'effet :

Administration préalable chronique de phénytoïne ou de carbamazépine.

Effet variable :

L'administration d'autres curares non dépolarisants avec le bromure de rocuronium peut provoquer une atténuation ou une potentialisation du bloc neuromusculaire, en fonction de l'ordre d'administration et du curare utilisé.

Le suxaméthonium administré après le bromure de rocuronium peut potentialiser ou atténuer l'effet de blocage neuromusculaire du bromure de rocuronium.

Effets d'Esmeron sur les autres médicaments :

La coadministration de lidocaïne et de bromure de rocuronium peut réduire le délai d'action de la lidocaïne.

Population pédiatrique :

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte ainsi que les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'Esmeron chez la femme enceinte.

Les études précliniques concernant les effets sur le développement embryofœtal, la mise bas et le développement postnatal sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de prudence, Esmeron ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En absence de données sur le passage dans le lait maternel, il est recommandé de suspendre l'allaitement 12 heures au décours d'une administration de bromure de rocuronium.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Étant donné que le bromure de rocuronium est utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale, les précautions habituelles après une anesthésie générale doivent être prises pour les patients ambulatoires.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents incluent des réactions/douleurs au site d'injection, des modifications des signes vitaux et un bloc neuromusculaire prolongé. Les effets indésirables sévères le plus fréquemment rencontrés au cours de la surveillance depuis la commercialisation ont été des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes et symptômes associés. (Cf également les explications après le tableau.)

Classes de système d'organe MedDRA	Terme préféré[1]
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Choc anaphylactique Choc anaphylactoïde
Affections du système nerveux	Paralysie flasque
Affections cardiaques	Tachycardie
Affections vasculaires	Hypotension Collapsus cardiovasculaire Choc Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème angioneurotique Urticaire Rash Rash érythémateux
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Faiblesse musculaire[2] Myopathie stéroïde[2]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inefficacité Diminution de l'effet/réponse thérapeutique Augmentation de l'effet/réponse thérapeutique Œdème de la face Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Bloc neuromusculaire prolongé Allongement du délai de récupération après l'anesthésie Complication respiratoire de l'anesthésie

MedDRA version 11.0.

(1) Fréquences indéterminées.

(2) Après utilisation au long cours en unités de soins intensifs.

Bloc neuromusculaire prolongé :

L'effet indésirable le plus fréquent des médicaments de la classe des myorelaxants non dépolarisants est la curarisation résiduelle. Ceci peut aller d'une faiblesse des muscles striés à un bloc neuromusculaire profond et prolongé aboutissant à une insuffisance respiratoire ou une apnée par obstruction des voies aériennes supérieures.

Myopathie :

Quelques cas de myopathie ont été rapportés lors de l'utilisation de divers myorelaxants en unité de soins intensifs en association avec des corticoïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions anaphylactiques :

Bien que très rares, des réactions anaphylactiques graves ont été décrites pour l'ensemble des myorelaxants, y compris le bromure de rocuronium. Ces réactions ont conduit dans certains cas au décès. A cause de leur sévérité potentielle, il est nécessaire d'évoquer leur survenue éventuelle et de prendre les précautions adéquates.

Libération d'histamine et réactions histaminoïdes :

Les myorelaxants peuvent induire une libération d'histamine, à la fois aux niveaux local et systémique. De ce fait, il est possible qu'un prurit et des réactions érythémateuses apparaissent au site d'injection et/ou que des réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) systémiques telles que des bronchospasmes et des troubles cardiovasculaires à type d'hypotension ou de tachycardie se produisent après l'administration de ces médicaments. Dans les études cliniques, de légères élévations des taux plasmatiques moyens d'histamine ont été relevées après l'injection rapide de bromure de rocuronium en bolus à des doses de 0,3 à 0,9 mg/kg.

Population pédiatrique :

Dans une méta-analyse portant sur 11 études cliniques dans la population pédiatrique (n = 704) avec le bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg), la tachycardie a été identifiée comme effet indésirable avec une fréquence de 1,4 %.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage et curarisation prolongée, le patient doit être maintenu sous ventilation assistée avec une sédation adaptée. Dans cette situation, il y a deux options pour la décurarisation du bloc neuromusculaire : (1) Le sugammadex peut être utilisé pour décurariser un bloc profond. La dose de sugammadex à administrer dépend du degré du bloc neuromusculaire. (2) La néostigmine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase) ne peut être utilisée qu'après le début de la décurarisation spontanée significatif et doit être administré à dose appropriée. Cette administration est guidée par les données fournies par le monitorage instrumental de la curarisation avec notamment la présence de 4 réponses franches à l'adducteur du pouce après une stimulation en train-de-quatre.

L'efficacité de cette décurarisation pharmacologique avec la néostigmine ou le sugammadex est évaluée par le monitorage instrumental de la curarisation. En cas d'inefficacité, le retrait de la sonde d'intubation de la trachée sera différé et la ventilation assistée maintenue jusqu'à la restauration d'une force musculaire normale. Dans l'éventualité où l'administration de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'inhiberait pas les effets curarisants du bromure de rocuronium, la ventilation assistée devra être maintenue jusqu'à la restauration de la respiration spontanée.

L'administration répétée d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut être dangereuse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant, agent à action périphérique (code ATC : M03AC09).

Mécanisme d'action :

Le bromure de rocuronium est un myorelaxant non dépolarisant d'action rapide et de durée d'action intermédiaire, qui possède toutes les propriétés pharmacologiques propres à cette classe thérapeutique (curares). Il agit en se fixant, par un phénomène de compétition, sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques de la plaque motrice. Cette action est contrecarrée par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine.

Effets pharmacodynamiques :

La DE_{90} (dose nécessaire pour déprimer 90 % de la réponse du « twitch », mesurée au niveau du pouce lors de la stimulation du nerf cubital) au cours d'une anesthésie balancée, est d'environ 0,3 mg/kg. Chez le nourrisson, la DE_{95} est plus faible que chez l'enfant et l'adulte (respectivement 0,25, 0,35 et 0,40).

La durée d'action clinique (c'est-à-dire le temps nécessaire pour obtenir une récupération de 25 % de la hauteur du « twitch de contrôle ») est de 30 à 40 minutes après administration de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium. La durée d'action totale (temps nécessaire pour une récupération de 90 % de la hauteur du « twitch de contrôle ») est de 50 minutes.

Après administration d'un bolus de 0,6 mg de bromure de rocuronium, le délai moyen pour que la récupération spontanée passe de 25 à 75 % du « twitch » (index de récupération) est de 14 minutes.

Avec des doses plus faibles de bromure de rocuronium, comprises entre 0,3 et 0,45 mg/kg (1 à 1½ x DE_{90}), le bloc survient moins rapidement et sa durée est raccourcie. Avec des doses élevées de 2 mg/kg, la durée d'action clinique est de 110 minutes.

Intubation en anesthésie de routine :

L'injection intraveineuse d'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium (2 x DE_{90} sous anesthésie balancée) permet d'obtenir des conditions d'intubation trachéale correctes en 60 secondes chez pratiquement tous les patients ; ces conditions sont excellentes chez 80 % des patients. A cette même dose, une curarisation compatible avec n'importe quel type de chirurgie est obtenue en 2 minutes.

L'administration de 0,45 mg/kg de bromure de rocuronium permet d'obtenir des conditions d'intubation acceptables en 90 secondes.

Population pédiatrique :

Le délai d'action moyen chez le nourrisson, le tout-petit et l'enfant après une dose d'intubation de 0,6 mg/kg est plus court que chez l'adulte. La comparaison entre les groupes d'âge pédiatrique montre que le délai d'action moyen chez le nouveau-né et l'adolescent (1,0 min) est légèrement plus long que chez le nourrisson, le tout-petit et l'enfant (respectivement 0,4, 0,6 et 0,8 min). Le délai de récupération est plus court chez l'enfant de plus d'un an que chez le nourrisson et l'adulte. La comparaison entre les groupes d'âge pédiatrique a montré que le délai moyen de réapparition de T3 était prolongé chez le nouveau-né à terme et le nourrisson (respectivement 56,7 et 60,7 min) par rapport au tout-petit, à l'enfant et à l'adolescent (respectivement 45,4, 37,6 et 42,9 min).

Délai d'action moyen et durée d'action clinique après une dose d'intubation initiale de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium* sous anesthésie au sévoflurane/protoxyde d'azote et au isoflurane/protoxyde d'azote (en phase d'entretien) chez la population pédiatrique (groupe PP)

	Délai pour obtenir un bloc maximal** (min)	Délai de réapparition de T3** (min)
Nouveau-nés (0-27 jours) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Nourrissons (28 jours-2 mois) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Tout-petits (3 mois-23 mois) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Enfants (2-11 ans) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescents (12-17 ans) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Dose de bromure de rocuronium administrée dans les 5 secondes.

** Calculé à partir de la fin de l'administration de la dose d'intubation de bromure de rocuronium.

Population gériatrique et patients avec atteinte hépatique et/ou des voies biliaire et/ou insuffisance rénale :

La durée d'action des doses d'entretien de 0,15 mg/kg de bromure de rocuronium est augmentée sous anesthésie aux halogénés en gériatrie et chez les patients avec atteinte rénale et/ou hépatique (environ 20 minutes)

par rapport aux patients sans atteinte fonctionnelle et sous anesthésie intraveineuse (environ 13 minutes) : cf Posologie/Mode d'administration. Aucun effet cumulatif (augmentation progressive de la durée d'action) n'a été observé avec les doses d'entretien recommandées.

Chirurgie cardiovasculaire :

Chez les patients devant subir une intervention cardiovasculaire, les modifications cardiovasculaires le plus couramment observées lors de l'installation du bloc maximal, après administration de 0,6 à 0,9 mg/kg de bromure de rocuronium, sont une légère accélération, cliniquement non significative, de la fréquence cardiaque (atteignant au maximum 9 %) et une élévation de la pression artérielle moyenne (atteignant au maximum 16 %).

Décurarisation du bloc neuromusculaire :

L'action du bromure de rocuronium peut être annulée par du sugammadex ou de la néostigmine (inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase). Le sugammadex peut être administré soit pour une décurarisation dite de routine (réapparition de la deuxième réponse (T_2) après une stimulation par train-de-quatre à l'adducteur du pouce), soit pour une décurarisation à niveau de bloc plus profond (réapparition de 1 à 2 réponses après stimulation en compte post-tétanique (PTC) à l'adducteur du pouce) ou pour une décurarisation immédiate (3 minutes après l'administration du bromure de rocuronium).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent être administrés à la réapparition de la quatrième réponse après une stimulation par train-de-quatre à l'adducteur du pouce.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration en bolus d'une dose de bromure de rocuronium, la concentration plasmatique se déroule en trois phases exponentielles. Chez les adultes sains, la demi-vie moyenne (intervalle de confiance à 95 %) d'élimination est de 73 (66-80) minutes, le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 203 (193-214) mL/kg et la clairance plasmatique de 3,7 (3,5-3,9) mL/kg/min.

Il n'y a pas de données chez les insuffisants hépatiques sévères.

Le bromure de rocuronium est excrété dans la bile et les urines. Environ 40 % de l'excrétion urinaire se fait dans les 12 à 24 premières heures. Après injection d'une dose de bromure de rocuronium radiomarqué, l'excrétion est en moyenne à 47 % urinaire et 43 % dans les fèces après 9 jours.

Environ 50 % est retrouvé sous forme inchangée.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique (PK) du bromure de rocuronium chez les patients pédiatriques (n = 146) âgés de 0 à 17 ans a été évaluée à l'aide d'une analyse de population des données poolées de pharmacocinétique issues de deux études cliniques sous anesthésie au sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien). La clairance ($L.h^{-1}.kg^{-1}$) est identique pour toutes les classes d'âge. Le volume de distribution ($L.kg^{-1}$) et la demi-vie d'élimination (h) varient de manière inversement proportionnelle avec l'âge. Les paramètres pharmacocinétiques des patients pédiatriques types au sein de chaque groupe d'âge sont résumés ci-dessous :

Paramètres PK estimés du bromure de rocuronium chez des patients pédiatriques types sous anesthésie au sévoflurane/protoxyde d'azote (en induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien)

Paramètres PK	Tranche d'âge				
	Nouveau-nés à terme (0-27 jours)	Nourrissons (28 jours à 2 mois)	Jeunes enfants (3-23 mois)	Enfants (2-11 ans)	Adolescents (12-17 ans)
CL (L/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volume de distribution (L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
T‰ β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Population gériatrique et patients avec atteinte hépatique et/ou des voies biliaires et/ou insuffisance rénale :

Au cours d'études contrôlées, la clairance plasmatique chez les patients âgés ou insuffisants rénaux était réduite, sans toutefois atteindre une différence significative. Chez les insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination moyenne est prolongée de 30 minutes et la clairance plasmatique moyenne est réduite de 1 mL/kg/min (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés chez l'animal dans les études de toxicité après administrations répétées qu'à des doses supérieures à celles administrées chez l'homme. Le bromure de rocuronium ne s'est pas révélé génotoxique.

Dans les études de reprotoxicité, aucun effet malformatif imputable au bromure de rocuronium n'a été mis en évidence à des doses inférieures aux doses administrées chez l'homme. Chez le rat, à des doses équivalentes aux doses administrées chez l'homme (doses maternotoxiques), les effets pharmacologiques du produit sont à l'origine d'une embryotoxicité.

DP INCOMPATIBILITÉS

Une incompatibilité physique a été démontrée entre le bromure de rocuronium et les solutions renfermant les produits suivants : amoxicilline, amphotéricine, azathioprine, céfazoline, cloxacilline, dexaméthasone, diazépam, énoxamone, érythromycine, famotidine, furosémide, hydrocortisone (succinate sodique), insuline, intralipide, méthohexital, méthylprednisolone, prednisolone (succinate sodique), thiopental, triméthoprime et vancomycine.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

Esmeron peut être maintenu en dehors du réfrigérateur (entre + 8 °C et + 30 °C) pendant 12 semaines maximum. La date de sortie du réfrigérateur doit être inscrite dans l'emplacement prévu à cet effet.

Après dilution :

Après dilution avec les solutés de perfusion (cf Modalités manipulation/élimination), la stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée à 72 heures à 30 °C. D'un point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation de la solution reconstituée avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des études de compatibilité ont été effectuées avec les solutés de perfusion suivants. Le bromure de rocuronium s'est avéré compatible avec : le soluté de chlorure de sodium à 0,9 %, le soluté glucosé à 5 %, l'eau pour préparations injectables, les solutés de Ringer lactate, le soluté d'Isodex et de chlorure de sodium à 0,9 %, l'Haemaccel 35 et le soluté de Plasmaprotein.

Les solutions doivent être utilisées dans les 24 heures qui suivent leur préparation. Les solutions inutilisées doivent être jetées.

Le bromure de rocuronium peut être injecté dans la tubulure d'une perfusion effectuée avec la plupart des produits intraveineux couramment utilisés, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Incompatibilités.

Si Esmeron est administré dans la même tubulure que celle déjà utilisée pour un autre médicament, il est important que cette tubulure soit suffisamment rincée (par exemple avec du chlorure de sodium à 0,9 %) entre l'administration d'Esmeron et des médicaments pour lesquels une incompatibilité avec Esmeron a été démontrée ou pour lesquels la compatibilité avec Esmeron n'a pas été établie.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou médecine d'urgence dans le cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du Code de santé publique).

AMM 3400957152123 (2007, RCP rév 22.10.15).

Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

ESPERAL ®

disulfirame

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg : Tube de 20.

COMPOSITION

p cp

Disulfirame (DCI) .... 500 mg

Excipients : povidone, carmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

DC INDICATIONS

Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

1 comprimé par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avaler le comprimé avec un demi-verre d'eau, le matin au petit déjeuner après une abstinence d'alcool d'au moins 24 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au disulfirame ou à l'un des autres constituants du comprimé.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Diabète.
- Atteintes neuropsychiques.
- Epilepsie.
- Atteinte cardiovasculaire.
- Prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool depuis moins de 24 heures.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Liées au disulfirame seul :

Des cas de toxicité hépatique sévère pouvant nécessiter une transplantation hépatique ou entraîner un décès ont été rapportés :

Devant des signes évocateurs (asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou ictère), un examen clinique et un contrôle biologique des fonctions hépatiques doivent être entrepris immédiatement (cf Effets indésirables).

Liées à l'association disulfirame-alcool :

Les patients doivent être informés du risque d'effet antabuse (cf Interactions).

La réaction disulfirame-alcool : cette réaction (effet antabuse) survient chez les patients traités par le disulfirame lors de l'absorption d'alcool, même en petite quantité : prendre garde à la présence d'alcool dans la composition d'autres médicaments (notamment dans les solutions buvables), dans l'alimentation, mais aussi lors de l'utilisation de produits de toilette tels qu'après-rasage et parfums.

Les symptômes désagréables (bouffées congestives du visage, érythème, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension) se produisent 10 minutes après l'ingestion d'alcool et durent de ½ heure à plusieurs heures.

Des réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame.

Des réactions plus sévères ont été rapportées : troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde, mort subite, dépression respiratoire, accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions).

La prise concomitante du disulfirame est déconseillée avec :

- l'alcool et les médicaments contenant de l'alcool ;
- l'isoniazide ;
- le métronidazole ;
- la phénytoïne, la fosphénytoïne (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament ne doit être administré qu'après un examen médical approfondi (clinique et biologique).

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques, comportant un dosage des transaminases, avant le début du traitement par le disulfirame (cf Contre-indications), puis régulièrement, au moins 1 fois par mois, en particulier pendant les 3 premiers mois de traitement. L'élévation des transaminases à trois fois la limite normale supérieure impose l'arrêt sans délai et définitif du traitement. Les patients devront alors être suivis étroitement jusqu'à la normalisation du bilan hépatique.

Le disulfirame doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un eczéma au nickel, en raison d'un risque accru de survenue d'hépatites (cf Effets indésirables).

Le disulfirame ne doit jamais être administré au malade à son insu.

L'utilisation de disulfirame est déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.
- Isoniazide : troubles du comportement et de la coordination.
- Métronidazole : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : augmentation importante et rapide des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes toxiques (inhibition de son métabolisme). Si elle ne peut être évitée, contrôle clinique et des concentrations plasmatiques de phénytoïne pendant le traitement par le disulfirame et après son arrêt.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.

A prendre en compte :

- Cocaïne : le disulfirame peut provoquer une inhibition du métabolisme de la cocaïne aboutissant à une augmentation marquée de la concentration plasmatique de cocaïne et un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT. Utiliser le disulfirame avec précaution chez les patients prenant de la cocaïne.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales ne permettent pas de conclure et les données cliniques sont insuffisantes.

L'utilisation de disulfirame est donc déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives.

L'apparition d'un effet antabuse important lors de la prise d'alcool peut entraîner des conséquences graves pour le fœtus.

ALLAITEMENT : En cas de traitement par le disulfirame, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le risque de somnolence en début de traitement peut rendre dangereuses la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1 000, < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare ⩾ 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Effets indésirables liés au disulfirame :

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : état confusionnel, troubles neuropsychiques.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : somnolence.
- Rare : polyneuropathie(s).
- Fréquence indéterminée : névrites optiques, amnésie, convulsions, encéphalopathie généralement réversible après l'arrêt du disulfirame.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : hypertension.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dysgueusie.
- Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées ; mauvaise haleine ; odeur anormale des selles.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : des élévations des transaminases sont fréquentes. Des cas d'hépatites (principalement cytolytiques) sont rapportés ; certains cas graves s'accompagnent d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatite fulminante pouvant justifier d'une greffe hépatique ou entraîner le décès (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : dermatite allergique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : fatigue.

Effets indésirables liés à l'association disulfirame-alcool :

Affections du système nerveux :

- Fréquence indéterminée : accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : tachycardie, troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, infarctus du myocarde, mort subite.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : bouffées congestives du visage, hypotension, collapsus cardiovasculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : dépression respiratoire.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquence indéterminée : vomissements, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : érythème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquence indéterminée : sensation de malaise.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage avec le disulfirame seul peut entraîner des atteintes neurologiques graves à type d'encéphalopathie et peut être responsable de troubles de la conscience tels que confusion et coma, de convulsions et de syndromes extrapyramidaux.

L'association d'un surdosage disulfirame-éthanol peut entraîner un coma ou un syndrome confusionnel, un collapsus cardiovasculaire avec parfois complications neurologiques.

Conduite à tenir :

Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : N : Système nerveux central, code ATC : N07BB01.

Le disulfirame est un inhibiteur de nombreuses enzymes.

L'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déplaisantes : bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après prise orale, l'absorption du disulfirame est rapide mais incomplète (de 70 à 90 %). Il est rapidement métabolisé : réduction en diéthyl-dithiocarbamate, lui-

même éliminé sous forme glucuroconjuguée ou transformé en diéthylamine et en sulfure de carbone. Une partie du sulfure de carbone est éliminée par voie pulmonaire. Les autres métabolites sont éliminés par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930374696 (1964/97, RCP rév 20.03.17).
Prix : 1,66 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ESSENCE ALGÉRIENNE ®

eucalyptol, menthol, gaïacol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation par fumigation : Flacon de 20 ml.

COMPOSITION	p 100 g
Eucalyptol	97,80 g
Menthol	1,20 g
Gaïacol	1,00 g

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
Verser quelques gouttes dans un récipient d'eau très chaude et inhaler les vapeurs.
Répéter les inhalations 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Inhalation par fumigation. Ne pas avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non), en raison de la présence de dérivés terpéniques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (eucalyptol [cinéole], menthol [lévomenthol]) qui peuvent entraîner à doses excessives chez l'enfant :
- des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Respecter les conseils d'utilisation et de posologie, en particulier : ne jamais dépasser les doses recommandées.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Essence algérienne contient des dérivés terpéniques. Il n'y a pas ou peu de données d'utilisation des dérivés terpéniques chez la femme enceinte. Essence algérienne est déconseillé au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas de non-respect des doses préconisées, en raison de la présence de dérivés terpéniques :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation, de confusion et de somnolence chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : A visée décongestionnante (R : système respiratoire).
Eucalyptol (cinéole), menthol (lévomenthol) : dérivés terpéniques, traditionnellement utilisés comme antiseptiques des voies respiratoires, pouvant abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930374818 (1992, RCP rév 19.05.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

ESTIMA ® Gé 100 mg et 200 mg

progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle orale ou vaginale à 100 mg (blanc à blanc cassé) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquette thermoformée.
Capsule molle orale ou vaginale à 200 mg (blanc à blanc cassé) : Boîtes de 15 et de 45, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION		p capsule
Progestérone (DCI)		100 mg
	ou	200 mg

Excipients (communs) : huile d'arachide, lécithine de soja. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Voie orale :
Troubles liés à une insuffisance en progestérone, en particulier :
- syndrome prémenstruel ;
- irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation ;
- mastopathies bénignes ;
- préménopause ;
- traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).

Voie vaginale :
- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes (caps à 100 mg) ou déficits complets (caps à 100 mg et 200 mg) des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation.
- En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
- Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dans toutes les indications thérapeutiques, il est important de respecter strictement les posologies préconisées.
Quelles que soient l'indication et la voie d'utilisation (orale ou vaginale), la posologie ne devra pas dépasser 200 mg par prise.
Voie orale :
Dans les insuffisances en progestérone, la posologie moyenne est de 200 à 300 mg de progestérone micronisée par jour.
Il est recommandé d'utiliser le médicament à distance des repas, de préférence le soir au coucher.
- Dans les insuffisances lutéales (syndrome prémenstruel, mastopathies bénignes, irrégularités menstruelles, préménopause), le schéma thérapeutique habituel est de 200 à 300 mg par jour :
  - soit 200 mg en 1 prise le soir au coucher,
  - soit 300 mg en 2 prises,

  10 jours par cycle, habituellement du 17e au 26e jour inclus.
- Dans le traitement substitutif de la ménopause, l'estrogénothérapie isolée est déconseillée (risque d'hyperplasie de l'endomètre) : on adjoindra de la progestérone à raison de 200 mg par jour :
  - en 2 prises de 100 mg chacune,

  ou
  - en une seule prise de 200 mg le soir au coucher,

  soit 12 à 14 jours par mois, soit les deux dernières semaines de chaque séquence thérapeutique.
  Ce traitement sera suivi d'une interruption de tout traitement substitutif pendant une semaine environ, au cours de laquelle il est habituel d'observer une hémorragie de privation.

Pour ces indications, on utilisera la voie vaginale aux mêmes posologies que la voie orale, en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption orale).
Voie vaginale :
Chaque capsule doit être insérée profondément dans le vagin.
- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes (caps à 100 mg) ou déficits complets (caps à 100 mg et 200 mg) des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes) :
  Le schéma thérapeutique (en complément d'un traitement estrogénique approprié) est le suivant :
  - 100 mg de progestérone micronisée par jour les 13e et 14e jours du cycle de transfert,
    puis
  - 200 mg de progestérone micronisée par jour du 15e au 25e jour du cycle, répartis en 1 ou 2 prises par jour,
    puis
  - à partir du 26e jour du cycle et en cas de grossesse débutante, cette dose peut atteindre au maximum 600 mg par jour répartis en 3 prises.

  Cette posologie sera poursuivie jusqu'au 60e jour, et au plus tard jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de FIV : la posologie recommandée est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises, à partir du jour de l'injection d'HCG jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation : la posologie conseillée est de 200 à 300 mg par jour, en 2 prises, à partir du 17e jour du cycle pendant 10 jours.
  Le traitement sera repris rapidement en cas d'absence de retour des règles et de diagnostic de grossesse, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
- Menace d'avortement précoce ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale : la posologie recommandée est de 200 à 400 mg par jour en 2 prises, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.

DC CONTRE-INDICATIONS

En cas d'altérations graves de la fonction hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Plus de la moitié des avortements spontanés précoces sont dus à des accidents génétiques. De plus, des phénomènes infectieux et des troubles mécaniques peuvent être responsables d'avortements précoces. L'administration de progestérone aurait alors pour seul effet de retarder l'expulsion d'un œuf mort (ou l'interruption d'une grossesse non évolutive).
- L'utilisation de la progestérone doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante.
- Le traitement, dans les conditions d'emploi préconisées, n'est pas contraceptif.
- L'utilisation d'Estima Gé au cours de la grossesse est réservée au 1er trimestre et à la voie vaginale. Estima Gé n'est pas un traitement de la menace d'accouchement prématuré.
- Des cas d'atteinte hépatique de type cytolytique et des cas de cholestase gravidique ont été exceptionnellement rapportés lors de l'administration de progestérone micronisée au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

De nombreuses études épidémiologiques portant sur plus d'un millier de patientes ne retrouvent pas d'association entre progestérone et malformations fœtales.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et/ou de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament par voie orale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Voie orale :
- Somnolence ou sensations vertigineuses fugaces, survenant 1 à 3 heures après ingestion du produit. Dans ce cas :
  - diminuer la posologie par prise,
    ou
  - modifier le rythme des prises (par exemple, pour une posologie de 200 mg/jour, prendre les 200 mg le soir au coucher en une seule prise, à distance des repas),
    ou
  - adopter la voie vaginale.
- Raccourcissement du cycle menstruel ou saignements intercurrents : décaler le début du traitement plus tard dans le cycle (par exemple débuter au 19e jour du cycle au lieu du 17e).

Ces effets témoignent, le plus souvent, d'un surdosage.
En raison de la présence d'huile d'arachide et de lécithine de soja, risque de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).
Voie vaginale :
- Aucune intolérance locale (brûlure, prurit ou écoulement graisseux) n'a été observée au cours des différentes études cliniques.
- Aucun effet secondaire général, en particulier somnolence ou sensation vertigineuse, n'a été rapporté au cours des études cliniques aux posologies recommandées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cf Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Progestatif (G03DA04 : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Les propriétés d'Estima Gé sont comparables à celles de la progestérone naturelle, en particulier : gestagène, antiestrogène, faiblement antiandrogène, antialdostérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Voie orale :
- Absorption :
  La progestérone micronisée est absorbée par voie digestive.
- L'élévation de la progestéronémie débute dès la 1re heure et les taux plasmatiques les plus élevés s'observent 1 à 3 heures après la prise.
  Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires ont montré qu'après l'ingestion simultanée de deux capsules d'Estima Gé 100 mg, la progestéronémie passe en moyenne de 0,13 ng/ml à 4,25 ng/ml après 1 heure, 11,75 ng/ml à 2 heures, 8,37 ng/ml à 4 heures, 2 ng/ml à 6 heures et 1,64 ng/ml à 8 heures.
  Compte tenu du temps de rétention tissulaire de l'hormone, il apparaît nécessaire, afin d'obtenir une imprégnation tout au long du nycthémère, de répartir la posologie en 2 prises espacées d'environ 12 heures.
  Il existe de sensibles variations individuelles ; cependant, un même individu conserve les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques à plusieurs mois de distance, ce qui permet une bonne adaptation individuelle de la posologie.
- Métabolisme :
  Dans le plasma, les métabolites principaux sont la 20 α-hydroxy, $\Delta 4$ α-prégnanolone et la 5 α-dihydroprogestérone.
  L'élimination urinaire se fait pour 95 % sous forme de métabolites glycuroconjugués dont le principal est le 3 α, 5 β-prégnanediol (pregnandiol). Ces métabolites plasmatiques et urinaires sont identiques à ceux retrouvés au cours de la sécrétion physiologique du corps jaune ovarien.

Voie vaginale :
- Absorption :
  Après insertion vaginale, l'absorption de la progestérone par la muqueuse vaginale est rapide, comme en témoigne l'élévation des taux plasmatiques de progestérone dès la première heure suivant son administration.
  La concentration plasmatique maximale de progestérone est atteinte 2 à 6 heures après application et se maintient à une concentration moyenne sur 24 heures de 9,7 ng/ml après l'administration de 100 mg matin et soir. Cette posologie moyenne préconisée induit donc des concentrations plasmatiques physiologiques et stables de progestérone, similaires à celles observées pendant la phase lutéale d'un cycle menstruel normo-ovulatoire. Les faibles variations interindividuelles des taux de progestérone permettent de prévoir précisément l'effet escompté avec une posologie standard.
  A des doses supérieures à 200 mg/jour, les concentrations de progestérone obtenues sont comparables à celles décrites pendant le premier trimestre de la grossesse.
- Métabolisme :
  Dans le plasma, la concentration de la 5 β-prégnanolone n'est pas augmentée.
  L'élimination urinaire se fait principalement sous forme de 3 α, 5 β-prégnanediol (pregnandiol), comme en témoigne l'augmentation progressive de sa concentration (jusqu'à atteindre la concentration maximale de 142 ng/ml à la 6e heure).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935218285 (1999, RCP rév 07.07.04) 30 caps à 100 mg.
3400937415019 (2006) 90 caps à 100 mg.
3400935671387 (2001, RCP rév 28.02.06) 15 caps à 200 mg.
3400937414876 (2006) 45 caps à 200 mg.
Prix : 4,25 € (30 capsules à 100 mg).
12,80 € (90 capsules à 100 mg).
3,97 € (15 capsules à 200 mg).
12,00 € (45 capsules à 200 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,97 € (15 caps 200 mg) ; 12,00 € (45 caps 200 mg).

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

ESTRACYT ®
estramustine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 140 mg (blanche) : Flacons de 40 et de 100.

COMPOSITION *p gélule*

Estramustine (DCI) phosphate .... 140 mg
(sous forme de sel disodique monohydraté : 156,70 mg/gél)
Excipients : talc, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre,stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane. *Encre d'impression :* Opacode S-1-277002 noire (gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium) ou Tek print SW-9008 noire (gomme laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque concentrée, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir). *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS

Cancers prostatiques hormonorésistants.
Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Posologie initiale : 2 gélules 2 fois par jour.
- Posologie ultérieure : en cas d'efficacité insuffisante, augmenter la dose quotidienne à 5 ou 6 gélules (sans dépasser 15 mg/kg), en 2 ou 3 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les gélules doivent être prises **au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.**
Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Thrombophlébites actives ou maladies thromboemboliques, sauf dans les cas où la masse tumorale est à l'origine de ces thromboses et si le médecin pense que les avantages de la thérapeutique dépassent ses inconvénients.
- Affection cardiovasculaire grave : ischémie, thromboembolie ou complications liées à une rétention liquidienne.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants d'Estracyt, à l'estradiol ou aux moutardes azotées.
- Affection hépatique grave.
- Vaccin contre la fièvre jaune (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Nécessité de surveillance de l'hémogramme et des tests hépatiques dans le cadre d'un bilan régulier.
- Chez les malades ayant des antécédents thromboemboliques, l'association à un traitement anticoagulant est souhaitable. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'estramustine chez des malades ayant des antécédents thromboemboliques, en particulier en cas d'administration concomitante avec un traitement à base d'estrogènes, ainsi que chez les patients souffrant de troubles coronariens ou vasculocérébraux.
- Il est connu que l'estradiol et les moutardes azotées sont mutagènes ; par conséquent, les malades de sexe masculin **et leurs partenaires féminines** doivent utiliser des moyens contraceptifs efficaces durant tout le traitement par Estracyt **et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.**
- La tolérance au glucose peut être diminuée au cours du traitement par Estracyt ; le traitement des diabétiques devra être adapté en conséquence.
- L'utilisation concomitante d'estrogènes devra être évitée en raison d'une potentialisation des effets secondaires.
- Le traitement par estramustine peut conduire à une hypertension artérielle ; la tension artérielle doit donc être régulièrement surveillée.
- L'exacerbation d'un œdème périphérique préexistant ou débutant, ou d'une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez des patients recevant un traitement par estramustine.
- Les patients atteints d'un cancer de la prostate et de métastases osseuses ostéoblastiques présentent un risque d'hypocalcémie ; leur calcémie doit donc être particulièrement surveillée.
- Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne (et par extrapolation la fosphénytoïne) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : cf Interactions.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, impose, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Interactions communes aux cytotoxiques :

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions spécifiques à l'estramustine :

Déconseillées :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Sels de calcium : diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de deux heures, si possible).
- Acide clodronique : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine par le clodronate. Une surveillance clinique doit être réalisée au cours de l'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Estracyt n'est pas indiqué chez la femme.
Il est connu que l'estradiol et les moutardes azotées sont mutagènes ; par conséquent, les malades de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser des moyens contraceptifs efficaces durant tout le traitement par Estracyt et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, surtout en début de traitement. L'adjonction d'un antiacide et d'un antiémétique permet d'en réduire la fréquence. Diarrhées.
- Affections endocriniennes : impuissance, gynécomastie.
- Affections cardiovasculaires : affections thromboemboliques. Rétention liquidienne, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, hypertension artérielle.
- Affections hépatobiliaires : altération de la fonction hépatique.
- Affections du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité, incluant des éruptions cutanées, des œdèmes faciaux, des œdèmes angioneurotiques et des œdèmes de Quincke.
- Angio-œdème (œdème de Quincke, œdème du larynx) survenant le plus souvent en association à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En cas d'angio-œdème, le traitement par estramustine doit être immédiatement interrompu.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémies, leucopénies, thrombocytopénie, rarement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de surdosage aigu connu.

PP PHARMACODYNAMIE

(L : antinéoplasiques et immunomodulateurs ; code ATC : L01XX11).
Antinéoplasique permettant un traitement mixte associant une chimiothérapie et une hormonothérapie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Les études ont été menées par administration de phosphate d'estramustine doublement marqué (^{3}H sur l'estradiol et ^{14}C sur le carbamate) per os et par voie veineuse.
- Le taux d'absorption digestive après prise orale est de l'ordre de 70 %. Le phosphate d'estramustine est déphosphorylé en estramustine dans le tube digestif.
- Les pics plasmatiques de radioactivité (du ^{3}H et du ^{14}C) sont enregistrés 2 heures après la prise orale. Le taux de radioactivité maximale est retrouvé au niveau du foie, puis de la prostate et des métastases de la tumeur prostatique. Les concentrations plasmatiques de radioactivité après administration veineuse s'inscrivent ensuite sur une courbe multiexponentielle dont la dernière phase a une demi-vie de 20 heures. Les taux de radioactivité urinaire du ^{3}H et du ^{14}C cumulés jusqu'à la 192^e heure sont respectivement de 36 % et 23 % de la dose administrée ; dans les fèces, ils sont à la 168^e heure de 21 % et de 14 %.
- L'estramustine agit sous forme inchangée ou par l'intermédiaire de ses métabolites estromustine, estrone, estradiol.
- L'estramustine est éliminée principalement par les fèces.

DP INCOMPATIBILITÉS

En présence de sels de calcium, de magnésium ou d'aluminium, l'estramustine précipite sous forme de phosphates.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant la prise orale d'Estracyt, s'assurer que les gélules sont intactes.
Les gélules doivent être avalées entières avec un peu d'eau. En aucun cas, elles ne doivent être ouvertes, sucées, mâchées, ni même mordues.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932382743 (1979, RCP rév 25.04.16) 40 gél.
3400932297955 (1979, RCP rév 25.04.16) 100 gél.
Prix : 88,62 € (40 gélules).
215,54 € (100 gélules).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

KEOCYT
Immeuble Cap Sud
106, av Marx-Dormoy. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 07 10. Fax : 01 42 31 23 79

ESTRADERM TTS voie cutanée
estradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estrogènes
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

ESTRAPATCH ®
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 40 µg/24 h (14,3 cm²), à 60 µg/24 h (21,4 cm²) et à 80 µg/24 h (28,5 cm²) : Boîtes de 4.

COMPOSITION *p dispositif à*

	40 µg/24 h	60 µg/24 h	80 µg/24 h
Estradiol (DCI)	1,25 mg	1,9 mg	2,5 mg

(sous forme hémihydratée : 1,29 mg/disp 40 µg/24 h ; 1,96 mg/disp 60 µg/24 h ; 2,58 mg/disp 80 µg/24 h)
Excipients (communs) : diéthyltoluamide. *Matrice adhésive :* copolymère de butylacrylate et de butylméthacrylate, copolymère d'éthylacrylate et d'acide acrylique. *Film protecteur (non amovible) :* film de polyester. *Film protecteur (amovible) :* film de polyester aluminé siliconé.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes liés à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).
L'expérience du traitement chez la femme âgée de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Appliquer Estrapatch une fois par semaine, c'est à dire renouveler le dispositif transdermique tous les 7 jours.
Estrapatch existe sous 3 dosages : 40 microgrammes/24 heures, 60 microgrammes/24 heures et 80 microgrammes/24 heures.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ainsi, la posologie usuelle recommandée pour débuter le traitement est de un dispositif d'Estrapatch 40 microgrammes/24 heures par semaine.
En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels :
- L'apparition d'une sensation de tension des seins, de métrorragies, de rétention d'eau ou de ballonnements (persistant pendant plus de 6 semaines) ou d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être modifiée.
- Si les symptômes de déficit estrogénique ne sont pas corrigés, la dose peut être augmentée.

Estrapatch, dispositif transdermique, peut être utilisé selon les schémas thérapeutiques suivants :
- cyclique (discontinu), pendant 21 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 7 jours ;
- continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre d'un traitement cyclique.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Estrapatch.
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être associé 12 à 14 jours par cycle pour prévenir le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Ce traitement doit se faire selon le schéma suivant :
- si le traitement estrogénique est administré de façon cyclique, le progestatif sera administré durant au moins les 12 à 14 derniers jours du traitement par l'estrogène ;
- si le traitement estrogénique est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif durant 12 à 14 jours chaque mois.

Dans les deux cas, des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'utiliser un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

MODE D'ADMINISTRATION :
Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.
La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.
Estrapatch, dispositif transdermique, ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit.
L'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé directement aux rayons du soleil.
Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.
Dans le cas d'un décollement du dispositif (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il est recommandé de le replacer sur la peau sèche. Si cela n'est pas possible, utiliser un dispositif transdermique neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial.
En cas d'oubli de remplacement d'Estrapatch, un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué dès que possible. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial. L'oubli de l'application d'un patch peut favoriser la récurrence des symptômes et la survenue de saignements et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (par exemple angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées qu'Estrapatch n'est pas un contraceptif et ne restaure pas la fertilité.

Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée et le rapport

bénéfice/risque du THS réévalué individuellement. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Estrapatch, dispositif transdermique, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- présence de facteurs de risques thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Allergie de contact :
Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :
Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (cf Effets indésirables).
Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours, ou la prise d'un traitement estroprogestatif combiné continu, empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :
L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives, mais aussi peut-être des estrogènes seuls ; cette augmentation est fonction de la durée d'utilisation du THS.

Traitement par une association estroprogestative :
- Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study » (WHI), et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (cf Effets indésirables).

Traitement par des estrogènes seuls :
- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux :
Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux.
Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.
Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.

Traitement par une association estroprogestative :
- Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Traitement par des estrogènes seuls :
- Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux :
Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'estroprogestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Cancer des ovaires :
Le cancer des ovaires est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études y compris l'étude WHI ont montré que l'utilisation de THS combiné peut être associé à un risque similaire, voire légèrement plus faible (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par estrogènes (cf Interactions).
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.
- Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
- D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Les estrogènes peuvent déclencher ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème, notamment chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire.
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
  Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
- Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.
- L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique ; par conséquent le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.
- L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
- Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.
- La prise d'estrogènes peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Estrapatch n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Estrapatch, dispositif transdermique impose l'arrêt immédiat du traitement.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT :
Estrapatch n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Estrapatch n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques menées avec Estrapatch ont été des réactions au site d'application avec une incidence de 25 %, considérées pour la plupart comme modérées.
Les autres événements indésirables rapportés au cours du traitement par Estrapatch ou tout autre traitement à base d'estradiol (forme orale ou non orale) sont présentés dans le tableau ci-dessous.
La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe (MedDRA)	
Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Cancer du sein
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite, candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Très rare	Urticaire, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diminution de la tolérance aux glucides
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, troubles de l'humeur, nervosité, insomnie
Rare	Troubles de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Migraine, vertiges
Rare	Paresthésies
Très rare	Chorée
Affections oculaires	
Très rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Rare	Thromboembolie veineuse
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, ballonnement
Peu fréquent	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Rare	Affections de la vésicule biliaire, calculs biliaires
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Érythème, démangeaisons
Fréquent	Acné, prurit, sécheresse de la peau
Peu fréquent	Décoloration de la peau
Rare	Alopécie
Très rare	Nécrose cutanée, hirsutisme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales
Rare	Myasthénie
Fréquence indéterminée	Douleurs aux extrémités
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Tension et douleur mammaires, dysménorrhée, troubles menstruels
Fréquent	Augmentation du volume des seins, ménorragies, leucorrhées, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, hyperplasie de l'endomètre
Rare	Léiomyomes utérins, kystes paratubulaires, polypes endocervicaux
Fréquence indéterminée	Fibrose kystique du sein
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'application(1)
Fréquent	Douleurs, asthénie, œdèmes périphériques, variations de poids
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du taux des transaminases

(1) Les réactions cutanées au site d'application sont moins fréquentes si le dispositif transdermique est appliqué au niveau de la partie supérieure externe des fesses en changeant chaque fois de site d'application.

Risque de cancer du sein :
- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Étude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans(a)	Risque relatif(b)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

a) Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.
b) Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.
Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)[a]
Associations estroprogestatives (CEE + MPA)[b]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

a) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.
b) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.
Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogènes et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 [0,8 - 1,2]).

Risque de cancer de l'ovaire :
L'administration d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS estroprogestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thromboembolique veineux :
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :
Études WHI - Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Associations estroprogestatives orales			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :
L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Études WHI combinées - Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.
Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :
- Pathologie de la vésicule biliaire.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les effets d'un surdosage sont généralement tension mammaire, gonflement abdomino-pelvien, flatulences, anxiété, irritabilité, saignements.
Aucun traitement spécifique n'est nécessaire, ces signes disparaissant au retrait du dispositif ou lorsque la dose est réduite.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés. Code ATC : G03CA03 (Système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Estrogène naturel par voie transdermique.

Mécanisme d'action :
Le principe actif est le 17β-estradiol synthétique chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Information sur les études cliniques :
Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Estrapatch, dispositif transdermique permet une libération continue d'estradiol avec des concentrations maintenues constantes tout au long de la période d'application du dispositif. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 12 heures.
La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques Estrapatch 40 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 26 ± 13 pg/ml et la concentration maximale est de 38 ± 17 pg/ml.
La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques Estrapatch 60 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 39 ± 16 pg/ml et la concentration maximale est de 58 ± 32 pg/ml.
La concentration moyenne d'estradiol délivrée sur 7 jours par les dispositifs transdermiques Estrapatch 80 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique est de 53,3 ± 21 pg/ml et la concentration maximale est de 84 ± 40 pg/ml.
A noter que, comme avec tout dispositif transdermique d'estradiol, des variations inter-individuelles de l'absorption de l'estradiol peuvent être observées.
Distribution :
Dans le sang, l'estradiol circule sous forme liée à l'albumine, à la « steroid hormone binding globulin » (SHBG), à la « cortisol binding globulin » et à l'α-1 glycoprotéine.
Biotransformation :
L'estradiol est métabolisé dans le foie. Les principaux métabolites sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués (glucuro et sulfoconjugués) qui sont beaucoup moins actifs que l'estradiol.
Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estradiol est d'environ 1 heure et est indépendante de la voie d'administration. Environ 90 % des métabolites sont éliminés dans les urines sous forme de glucuro et de sulfoconjugués. Environ 10 % des métabolites subissent un cycle entérohépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études chez l'animal avec le 17β-estradiol ont mis en évidence les effets estrogéniques attendus. Il n'existe pas de donnée préclinique complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur autre que les données déjà incluses dans les autres rubriques du RCP.
Au cours d'études de tolérance cutanée chez le lapin, espèce particulièrement sensible, quelques réactions d'intolérance cutanée ont été observées au site d'application lors d'applications locales. Ces réactions étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Ne pas conserver hors du sachet protecteur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Une fois le feuillet de protection détaché, le dispositif doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.
La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400935665126 (2001, RCP rév 08.12.16) 40 µg/24 h.
3400935665065 (2001, RCP rév 08.12.16) 60 µg/24 h.
3400935954657 (2002, RCP rév 16.12.16) 80 µg/24 h.
Prix : 6,25 € (4 disp à 40 µg, 60 µg ou 80 µg/24 h).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ESTREVA voie orale
estradiol hémihydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : 'Estrogènes
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

ESTRÉVA ® 0,1 % gel
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel à 0,1 % (sans odeur ; translucide) : Flacon-tube de 50 g avec pompe doseuse.

COMPOSITION *p dose**
Estradiol (DCI) anhydre .... 0,5 mg
(soit en estradiol hémihydraté : 0,516 mg/dose)
Excipients : éthanol à 96 %, eau purifiée, propylèneglycol, éther monoéthylique de diéthylèneglycol (Transcutol), carbomère (Carbopol 1382), trolamine, édétate disodique.
Teneur en propylèneglycol : 6 mg.
* Chaque dose délivre 0,5 g de gel.

DC INDICATIONS
Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Estréva 0,1 % gel est présenté en flacon-tube avec pompe doseuse.
Il peut être nécessaire d'amorcer la pompe lors de la première utilisation d'un nouveau flacon. La première dose pouvant ne pas être exacte, il est conseillé de l'éliminer.
Chaque pression délivre 0,5 g de gel, soit 0,5 mg d'estradiol.
La posologie moyenne est de 1,5 g de gel par jour, soit 3 doses consécutives, pendant 24 à 28 jours.
La posologie de départ est de 0,5 g de gel par jour pendant 24 à 28 jours.
Cette posologie de départ peut être adaptée aux besoins de chaque patiente.
La posologie individuelle peut être comprise entre 0,5 et 3 g de gel par jour.
Pour débuter ou poursuivre un traitement des symptômes postménopausiques, il convient d'utiliser la dose minimale efficace pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les femmes non hystérectomisées, il est hautement recommandé d'ajouter un progestatif à l'estradiol pendant au moins 12 à 14 jours, afin d'empêcher le développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif sauf en cas de précédent diagnostic d'endométriose.
Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :
- Cyclique : traitement pendant 24 à 28 jours, suivi d'une période d'arrêt du traitement de 2 à 7 jours. Le progestatif doit être administré au minimum pendant les 12 derniers jours du traitement par estradiol chez les femmes non hystérectomisées. Des hémorragies de privation peuvent apparaître pendant cette période.
- Continu : sans période d'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours par mois. Des hémorragies de privation peuvent apparaître à l'arrêt du progestatif.

Un traitement continu, non cyclique, peut être recommandé en cas de réapparition de symptômes marqués de déficit en estrogènes au cours de la période sans traitement.
La surface d'application doit être l'équivalent de deux fois la taille d'une main. Le gel sera appliqué par la patiente sur une peau propre, sèche et intacte, de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur le ventre, les cuisses, les bras ou les épaules. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins ni sur les muqueuses. Le contact avec les yeux doit être évité. Le massage est inutile, mais il est recommandé d'attendre 2 minutes avant d'enfiler un vêtement.
Le gel ne tache pas. Se laver les mains après l'application.
L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Cancer du sein connu, passé ou suspecté.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (cancer endométrial, etc.).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (angor, infarctus du myocarde, etc).
- Maladie hépatique aiguë, ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests hépatiques ne sont pas revenus à la normale.
- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Dans le traitement des symptômes postménopausiques, le THS (traitement hormonal substitutif) ne doit être initié qu'en présence de symptômes affectant défavorablement la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices doit être effectuée au moins une fois par an, et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu dépasse le risque.
Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque dans cette population peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen médical et surveillance :
Avant d'initier ou de réintroduire un THS, les antécédents médicaux personnels et familiaux complets doivent être examinés. L'examen physique (pelvien et mammaire) doit être guidé par ces informations, ainsi que par les contre-indications et les précautions d'emploi du produit. Pendant le traitement, il est recommandé de réaliser des contrôles périodiques, de fréquence et de nature déterminées au cas par cas.
Les femmes doivent être informées des types de modifications mammaires devant être signalés à leur médecin ou infirmier (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Des examens, incluant les outils d'imagerie appropriés tels que la mammographie, doivent être conduits conformément aux pratiques en vigueur pour le dépistage, adaptées aux besoins cliniques de chaque patiente.

Affections nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes est présente, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Estréva 0,1 % gel, en particulier :
- le léiomyome (fibromes utérins) ou l'endométriose ;
- les facteurs de risque de troubles thromboemboliques (cf ci-après) ;
- les facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, notamment en cas de cancer du sein chez des apparentées du 1er degré ;
- l'hypertension ;
- les atteintes hépatiques (par exemple, adénome hépatique) ;
- le diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire ;
- la cholélithiase ;
- la migraine ou céphalée (sévère) ;
- le lupus érythémateux disséminé ;
- un antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-après) ;
- l'épilepsie ;
- l'asthme ;
- l'otosclérose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de découverte d'une contre-indication ou dans les situations suivantes :
- jaunisse ou dégradation de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- nouvelle survenue de céphalée migraineuse ;
- grossesse.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre :
- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est majoré lors de l'administration d'estrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement estroprogestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'estrogènes seuls.
- Des métrorragies et de légers saignements vaginaux (spottings) peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si ces événements débutent un certain temps après l'initiation du traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, leurs causes doivent être recherchées, avec notamment une biopsie endométriale pour éliminer une lésion maligne endométriale.
- Sans opposition, la stimulation estrogénique peut conduire à une transformation prémaligne ou maligne dans les foyers résiduels d'endométriose. Pour cette raison, l'association d'un progestatif au traitement estrogénique substitutif doit être envisagée chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriose, en cas d'endométriose résiduelle.

Cancer du sein :

D'une manière générale, les données tendent à indiquer une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un traitement estroprogestatif combiné, et peut-être aussi à base d'estrogènes seuls, dépendant de la durée du traitement.

Un essai randomisé contrôlé contre placebo, la Women's Health Initiative Study (WHI), ainsi que les études épidémiologiques, montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THS estroprogestatif, apparaissant après environ 3 ans de traitement (cf Effets indésirables).

L'essai WHI n'a pas révélé d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées recevant un THS à base d'estrogènes seuls. Les études observationnelles ont pour la plupart montré une légère augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, nettement inférieure à celle constatée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (cf Effets indésirables).

Le risque excédentaire apparaît en quelques années d'utilisation, mais revient à la normale quelques années (au plus cinq ans) après l'arrêt du traitement.

Le THS, en particulier l'association estroprogestative, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut altérer la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer ovarien :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (pendant au moins 5 à 10 ans) d'un THS à base d'estrogènes seuls a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (cf Effets indésirables).

Certaines études, dont l'essai WHI, tendent à indiquer que l'utilisation à long terme d'un THS combiné pourrait conférer un risque similaire, ou légèrement inférieur (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

- Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue de cet événement est plus probable au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m^2), la période de grossesse/post-partum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.
- Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie élective, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.
- Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).
  En cas d'identification d'anomalies thrombophiliques associées à une thrombose chez des membres de la famille ou considérées comme « sévères » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association d'anomalies), le THS est contre-indiqué.
- Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS.
- Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il doit être demandé à la patiente de contacter son médecin immédiatement en cas d'apparition d'un symptôme thromboembolique potentiel (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique soudaine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Les essais contrôlés randomisés n'indiquent pas l'existence d'une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes présentant ou non une maladie coronarienne ayant reçu une association estroprogestative ou un traitement estrogénique seul.

Le risque relatif de coronaropathie au cours de l'utilisation de THS par combinaison estroprogestative est légèrement majoré. Le risque absolu initial de maladie coronarienne dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation combinée d'un estrogène et d'un progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge. Les données des essais contrôlés randomisés n'ont pas mis en évidence de risque accru de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement estrogénique seul.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres affections médicales :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement substitutif par estrogène ou hormonal, car de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques, conduisant à une pancréatite, ont été observés sous estrogénothérapie dans cette situation.
- Les estrogènes augmentent les taux de TBG (thyroid binding globulin), conduisant à une élévation des taux circulants d'hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de T4 (mesurée sur colonne ou par dosage radio-immunologique) et de T3 (mesurée par dosage radio-immunologique). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Un taux sérique élevé d'autres protéines de fixation est possible, comme la transcortine (CGB) ou la SHBG (sex-hormone-binding globulin), conduisant à une augmentation des corticoïdes ou des stéroïdes sexuels circulants.
  Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou estrogénique seul après 65 ans.

Risque de transfert de l'estradiol à une autre personne :

Il existe un risque de transfert de l'estradiol de la personne traitée à une autre personne, par contact cutané étroit si aucune précaution n'est prise.

Il est recommandé de prendre les précautions suivantes :

- Par la patiente :
  - se laver les mains avec du savon après avoir appliqué le gel,
  - couvrir la zone d'application avec un vêtement une fois que le gel a séché,
  - se doucher avant toute situation dans laquelle ce type de contact est prévu.
- Par les personnes non traitées par Estreva 0,1 %, gel : en cas de contact avec une zone d'application n'ayant pas été lavée ou qui n'est pas couverte par un vêtement, laver à l'eau et au savon la surface de peau sur laquelle l'estradiol est susceptible d'avoir été transféré.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes du métabolisme, en particulier les enzymes du cytochrome P_{450}, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
  Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus pour être de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
- Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) peuvent induire le métabolisme des estrogènes.
- L'administration transdermique évite l'effet de premier passage hépatique ; par conséquent, les estrogènes administrés par cette voie peuvent être moins affectés par les inducteurs enzymatiques que les hormones administrées par voie orale.
- Cliniquement, l'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à des modifications du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Estréva 0,1 % gel n'est pas indiqué pendant la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Estréva 0,1 % gel impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques portant sur l'exposition fœtale accidentelle aux estrogènes n'indiquent pas d'effet tératogène ni fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

Estréva 0,1 % gel n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques de phase III, les événements indésirables suivants ont été observés, tous à une fréquence inférieure à 10 %. Ces effets sont ceux habituellement observés lors du traitement estrogénique substitutif.

Classe de système d'organe (ex. MedDRA SOC)	Effets indésirables fréquents > 1/100, < 1/10	Effets indésirables peu fréquents > 1/1000, < 1/100
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragies, hémorragie utérine, douleurs mammaires	Néoplasme mammaire bénin, écoulement vaginal
Affections gastro-intestinales	Nausées, distension abdominale	Vomissements
Affections du système nerveux	Céphalées	–
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Sensation de lourdeur	Douleurs musculo-squelettiques
Affections psychiatriques	–	–
Affections vasculaires	–	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	–	Embolie pulmonaire
Investigations	–	Prise de poids
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	–	Œdème périphérique, fatigue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	–	Prurit

D'après les données de pharmacovigilance, des cas de réactions allergiques, des dermatites de contact au site d'application, ont été signalés (fréquence inconnue).

Risque de cancer du sein :

Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

Étude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur une période de 5 ans[1]	Rapport de risque[2]	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
THS estrogénique seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

(1) Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein différant d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.

(2) Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation.

Études WHI aux États-Unis : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogène CEE uniquement			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)[3]
Estrogène et progestatif CEE + MPA[4]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

(3) Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

(4) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées non hystérectomisées :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer ovarien :

L'utilisation prolongée d'un estrogène seul et d'un traitement estroprogestatif combiné n'a été associée qu'à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS pendant 5 ans a conduit à 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices.

Risque de maladie thromboembolique veineuse :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI : risque supplémentaire de maladie thromboembolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul[5]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

(5) Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un traitement estrogénique seul et d'un traitement estroprogestatif est associée à une augmentation relative du risque pouvant aller jusqu'à un facteur 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'accident hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique[6] sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

(6) Aucune distinction n'a été faite entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres événements indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par estrogènes/progestatifs :

- Maladies de la vésicule biliaire.
- Affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence au-delà de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Les signes d'un surdosage sont généralement une tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une anxiété et une irritabilité (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACODYNAMIE

Estrogènes (système génito-urinaire et hormones sexuelles). Estrogène naturel par voie transdermique.
Code ATC : G03CA03.

L'ingrédient actif, le 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Information sur les essais cliniques :

Le soulagement des symptômes de la ménopause est obtenu dès les premières semaines de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude de pharmacocinétique, l'application d'une dose unique de 1,5 g d'Estréva 0,1 % gel (soit 1,5 mg d'estradiol) sur une surface de 400 cm^2 de peau au niveau de l'abdomen a été suivie d'une augmentation progressive des concentrations sériques d'estradiol, atteignant un pic moyen de 40 pg/ml après une seule administration.

Lors de l'application répétée de la même dose sur la même surface, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours. Les taux moyens 24 heures après la dernière application sont de l'ordre de 40 pg/ml et le pic moyen au 22e jour est de 70 pg/ml.

L'application répétée de 3 g d'Estréva 0,1 % gel entraîne un doublement de l'aire sous la courbe observée avec 1,5 g de gel.

La biodisponibilité de l'estradiol percutané varie selon la zone d'application et d'une patiente à une autre. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie à chaque cas individuel en fonction de la symptomatologie clinique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité aiguë des estrogènes est faible. En raison de différences marquées entre les espèces animales et entre les animaux et l'homme, les résultats précliniques n'ont qu'une valeur prédictive limitée concernant l'utilisation des estrogènes chez l'homme.

Chez les animaux de laboratoire, l'estradiol a présenté un effet létal sur les embryons à des doses relativement faibles ; des malformations du tractus urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observés.

Les données précliniques basées sur des études classiques de toxicité à dose répétée, génotoxicité et carcinogénicité ont révélé des effets estrogéniques en relation avec l'activité pharmacologique de la molécule. Le produit fini est légèrement irritant pour la peau, irritant pour les yeux, présente une bonne tolérance en cas d'administration locale répétée et n'est pas sensibilisant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933913083 (1995, RCP rév 15.11.11).
Prix : 4,49 € (flacon-doseur de 50 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

ESTRING ®
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Système de diffusion vaginal à 2 mg : anneau légèrement opaque constitué d'un élastomère de silicone, avec un flexible blanchâtre, contenant un réservoir d'estradiol hémihydraté. Les dimensions du produit sont les suivantes : diamètre externe : 55 mm ; diamètre transversal : 9 mm ; diamètre du flexible : 2 mm. Chaque anneau est conditionné individuellement dans un sachet rectangulaire thermosoudé constitué de, de l'extérieur vers l'intérieur : polyester/feuille d'aluminium/polyéthylène basse densité (PET/Alu/PEbd). Chaque sachet comporte une encoche de déchirure d'un côté et est conditionné dans une boîte en carton.

COMPOSITION	*p anneau vaginal*
Estradiol (DCI) hémihydraté	2 mg

(soit en estradiol : 1,94 mg/anneau vaginal)

Excipients : élastomère de silicone Q7-4735 A, élastomère de silicone Q7-4735 B, silicone liquide, sulfate de baryum.

DC INDICATIONS

Traitement de la vaginite atrophique (due à un déficit en estrogène) chez la femme ménopausée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Estring, système de diffusion vaginal est un produit à usage vaginal qui contient de l'estrogène seul.

Adultes, y compris les personnes âgées (⩾ 65 ans) :

Un anneau à insérer dans le tiers supérieur du vagin. Une fois inséré, il est laissé en place sans interruption pendant 90 jours, puis remplacé par un nouvel anneau selon les besoins. Pour le démarrage et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). La durée maximale recommandée de traitement continu est de deux ans.

Le traitement peut débuter à tout moment chez les femmes présentant une aménorrhée établie ou des intervalles prolongés entre les menstruations spontanées. Les patientes qui recevaient précédemment un traitement séquentiel continu ou cyclique doivent terminer le cycle, après une hémorragie de privation, puis passer à Estring, système de diffusion vaginal. Les patientes qui recevaient précédemment un traitement combiné en continu peuvent démarrer le traitement à tout moment.

Estring, système de diffusion vaginal est un traitement local et, chez les femmes ayant un utérus intact, un traitement progestatif n'est pas nécessaire (toutefois, se reporter à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, Hyperplasie de l'endomètre).

Mise en place d'Estring dans le vagin :

- Choisir une position confortable.
- D'une main, écarter les plis de la peau autour du vagin.
- De l'autre main, comprimer l'anneau pour qu'il prenne une forme ovale.
- Pousser l'anneau dans le vagin aussi loin que possible, vers le haut et vers l'arrière en direction du bas du dos.

Retrait d'Estring :

- Choisir une position confortable.
- Introduire un doigt dans le vagin et le passer dans l'anneau.
- Tirer l'anneau doucement vers le bas et vers l'avant pour le retirer.

Toutes les instructions de retrait et de réinsertion de l'anneau sont présentées dans la notice fournie dans la boîte avec l'anneau.

Population pédiatrique :

L'utilisation d'Estring, système de diffusion vaginal n'est pas recommandée chez les enfants.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeur maligne estrogéno-dépendante (par exemple, cancer de l'endomètre) connue ou suspectée.
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Accident thromboembolique veineux en évolution ou antécédent d'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thromboemboliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en cours (par exemple, angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, le traitement hormonal de substitution (THS) ne doit être initié que si les symptômes ont un impact défavorable sur la qualité de vie. Dans tous les cas, le rapport bénéfices/risques doit être réévalué au minimum annuellement et le THS ne doit être poursuivi que dans la mesure où les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Les preuves de l'existence de risques associés au THS dans le traitement de la ménopause prématurée sont limitées. Cependant, en raison du plus faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport entre bénéfices et risques pourrait être plus favorable dans cette population que chez les femmes plus âgées.

Examen médical/Consultation :

Avant de débuter un traitement hormonal de substitution (et à intervalles réguliers par la suite), il convient de procéder à une évaluation de la patiente, portant notamment sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux. L'examen clinique sera guidé par les antécédents, ainsi que par les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) de ce produit. Au cours de l'évaluation de chaque patiente, un examen clinique des seins et un examen pelvien doivent être pratiqués en cas d'indication clinique plutôt qu'en routine. Les femmes doivent être encouragées à participer au programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus (cytologie cervicale) et au programme national de dépistage du cancer du sein (mammographie), en fonction de leur âge. Les femmes doivent être encouragées à surveiller leurs seins et signaler toute modification au médecin prescripteur ou à leur médecin traitant.

Le traitement par Estring, système de diffusion vaginal, n'est pas adapté à certaines femmes, en particulier celles dont le vagin est étroit à la suite d'une intervention chirurgicale, ou en raison d'une atrophie ou d'un prolapsus utéro-vaginal suffisamment grave pour entraîner des difficultés à maintenir l'anneau en place.

En outre, toute femme ayant des symptômes/signes de pertes vaginales anormales, éprouvant une gêne vaginale ou présentant des saignements vaginaux, doit faire l'objet d'un examen complet, afin d'exclure une ulcération, une infection ou une vaginite atrophique ne répondant pas au traitement. Les signes mineurs d'irritation sont souvent transitoires.

En cas de gêne persistante ou sévère due à la présence de l'anneau ou d'un mouvement excessif de l'anneau, le traitement doit être arrêté. Des signes d'ulcération ou d'inflammation sévère due à une vaginite atrophique ne répondant pas au traitement imposent également l'arrêt du traitement.

Les patientes présentant une infection vaginale doivent être traitées de manière appropriée. En cas de traitement systémique, le traitement par Estring, système de diffusion vaginal, peut être poursuivi sans interruption. Toutefois, le retrait d'Estring, système de diffusion vaginal doit être envisagé durant l'utilisation d'autres préparations vaginales.

Dans certaines situations, il se peut que l'anneau soit expulsé ou qu'il bouge, en particulier lors des efforts de défécation. Par conséquent, en cas de constipation, l'anneau doit être retiré avant d'aller à la selle. Il peut également être retiré dans d'autres situations si la patiente le souhaite, par exemple avant un rapport sexuel.

Chez les patientes sous traitement au long cours par corticoïdes ou en cas d'affection ayant une incidence sur l'intégrité cutanée, comme la maladie de Cushing, le traitement peut être inadapté en raison de la présence possible d'une atrophie vaginale ne répondant pas au traitement œstrogénique.

Le profil pharmacocinétique d'Estring, système de diffusion vaginal montre une faible absorption systémique de l'estradiol (cf Pharmacocinétique). Toutefois, dans la mesure où il s'agit d'un produit de substitution hormonale, les aspects suivants doivent être pris en compte, en particulier en cas d'utilisation à long terme ou répétée.

Affections nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de tenir compte de la possibilité d'une réapparition ou d'une aggravation de ces affections durant le traitement par Estring, système de diffusion vaginal, en particulier :

- Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple hérédité au 1er degré de cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraine ou céphalée (sévère).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Le profil pharmacocinétique d'Estring montre une très faible absorption de l'estradiol durant le traitement (cf Pharmacocinétique). Pour cette raison, la probabilité de récidive ou d'aggravation des affections mentionnées ci-dessus est plus faible qu'avec un traitement œstrogénique systémique.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté en cas de découverte d'une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Survenue inhabituelle d'une céphalée à type de migraine.
- Grossesse.

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'endomètre :

Les femmes ayant un utérus intact présentant des saignements anormaux d'étiologie inconnue ou les femmes ayant un utérus intact et précédemment traitées par estrogènes seuls doivent être examinées avec un soin particulier, afin d'exclure une hyperstimulation/un cancer de l'endomètre avant le début du traitement par Estring.

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre est augmenté lorsque les estrogènes sont administrés seuls pendant des périodes prolongées. Le facteur d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par voie systémique varie entre 2 et 12 par rapport aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose d'estrogène.

Après l'arrêt du traitement, le risque demeure élevé pendant au moins 10 ans.

La tolérance endométriale du traitement à long terme (plus d'un an) ou répété par estrogènes locaux administrés par voie vaginale est incertaine. Par conséquent, s'il est répété, le traitement doit être revu au moins annuellement, en tenant compte en particulier des éventuels symptômes d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

En règle générale, le traitement œstrogénique de substitution ne doit pas être prescrit pendant une durée supérieure à un an sans autre examen clinique, notamment gynécologique. En cas d'apparition de saignements ou de petits saignements à n'importe quel moment au cours du traitement, la cause doit être recherchée, ce qui pourra nécessiter la réalisation d'une biopsie de l'endomètre pour exclure un cancer de l'endomètre.

Il doit être conseillé à la femme de contacter son médecin en cas de saignement ou de petits saignements survenant au cours du traitement par Estring.

La stimulation œstrogénique seule peut conduire à une transformation prémaligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce produit chez des femmes ayant subi une hystérectomie, en raison de l'endométriose, en particulier si elles présentent une endométriose résiduelle connue.

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Cancer du sein :

L'ensemble des données disponibles suggère une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THS combiné estroprogestatif mais aussi peut être un THS œstrogénique seul. Cette augmentation dépend de la durée du traitement.

L'essai WHI n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS œstrogénique seul. Les études observationnelles ont essentiellement montré une légère augmentation du risque de cancer du sein, sensiblement plus faible que chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque apparaît après quelques années d'utilisation, mais le risque diminue après l'arrêt du traitement et revient à son niveau initial en quelques années (cinq tout au plus).

L'existence d'un lien entre le risque de cancer du sein et le traitement estrogénique vaginal local à faible dose est incertaine.

Le THS, en particulier estroprogestatif, augmente la densité des images de mammographie, ce qui peut nuire à la détection radiologique d'un cancer du sein.

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer de l'ovaire est nettement plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (au moins 5 à 10 ans) d'un THS œstrogénique seul a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (cf Effets indésirables). Certaines études, y compris l'essai WHI, suggèrent que l'utilisation à long terme de THS combiné pourrait conférer un risque similaire, ou légèrement plus faible (cf Effets indésirables).

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Accidents thromboemboliques veineux :

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de THS que plus tard (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Par conséquent, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée chez ces patientes (cf Contre-indications).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge, une chirurgie importante, une immobilisation prolongée, une obésité (IMC > 30 kg/m^2), une grossesse/période post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. Il n'existe pas de consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées afin de prévenir tout accident thromboembolique veineux après chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée prévue après une intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera repris que lorsque la patiente aura retrouvé une mobilité complète.

Dans le cas des femmes sans antécédents personnels d'accident thromboembolique veineux, mais dont un parent au premier degré présente des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés tout en informant de leurs limites (l'examen ne permet de détecter que certains troubles thrombophiliques).

Si un trouble thrombophilique est identifié indépendamment des antécédents familiaux de thrombose ou si le trouble est « sévère » (par exemple, déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C ou association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être soigneusement évalué.

La survenue d'un accident thromboembolique veineux après le début du traitement impose l'arrêt de celui-ci. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter leurs médecins immédiatement en cas de signes évoquant une thrombose (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Maladie coronarienne :

Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans coronaropathie préexistante ayant reçu une association estroprogestative ou un traitement œstrogénique seul.

Les données des essais randomisés contrôlés n'ont pas révélé d'augmentation du risque de coronaropathie chez les femmes hystérectomisées utilisant un traitement œstrogénique seul.

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique :

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association estroprogestative et ou par des estrogènes seuls. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque basal d'AVC étant fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un AVC chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Autres précautions d'emploi :

Les estrogènes peuvent engendrer une rétention hydrique, par conséquent les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent être étroitement surveillées.

Les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème, en particulier chez les patientes ayant un œdème angioneurotique héréditaire.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement œstrogénique ou hormonal de substitution, car de rares cas d'augmentation importante du taux de triglycérides sanguins, conduisant à une pancréatite, ont été observés chez ces femmes lors d'un traitement œstrogénique.

Le lien entre l'hypertriglycéridémie préexistante et le traitement œstrogénique vaginal local à faible dose est inconnu.

Les estrogènes augmentent les taux de TBG (thyroid-binding globulin), ce qui conduit à une élévation des taux des hormones thyroïdiennes totales circulantes telles qu'elles sont mesurées par PBI (protein-bound iodine), des taux de T4 (mesurés sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou des taux de T3 (par dosage radio-immunologique). La fixation de T3 sur la résine est diminuée, ce qui reflète l'augmentation du taux de TBG. Les concentrations des fractions libres de T3 et de T4 restent inchangées.

Les taux d'autres protéines de fixation peuvent être élevés dans le sérum, comme la transcortine ou CBG (corticosteroid-binding globulin), la SHBG (sex-hormone-binding globulin), ce qui entraîne une augmentation, respectivement, des corticoïdes et des stéroïdes sexuels circulants. Les concentrations des hormones libres ou biologiquement actives restent inchangées. Le taux d'autres protéines plasmatiques peut être augmenté (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

La faible absorption systémique de l'estradiol lors de l'administration vaginale (cf Pharmacocinétique) peut conduire à des effets moins prononcés sur les protéines de fixation plasmatiques qu'avec les hormones orales.

L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe des données indiquant une augmentation du risque de démence probable chez les femmes débutant un THS estroprogestatif combiné ou œstrogénique seul en continu après l'âge de 65 ans.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement des tumeurs malignes du foie conduisant à des cas isolés d'hémorragie intra-abdominale potentiellement mortelle ont été observées après l'utilisation de substances hormonales telles que celles contenues dans Estring. En cas de symptômes sévères dans la région abdominale supérieure, de gonflement du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale, le diagnostic différentiel doit tenir compte de la possibilité d'une tumeur hépatique.

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales.

Le besoin en antidiabétiques oraux ou en insuline peut être modifié en raison de l'effet du produit sur la tolérance au glucose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'estrogène étant administré à l'intérieur du vagin et en raison des faibles taux libérés, la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec Estring, système de diffusion vaginal est peu probable.

Toutefois, le prescripteur doit savoir que le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant le médicament, spécifiquement les enzymes du cytochrome P450, comme les antiépileptiques (par exemple, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus pour être de puissants inhibiteurs, ont paradoxalement des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés en association avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)* peuvent induire le métabolisme des estrogènes.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à des modifications du profil des saignements utérins.

Le retrait d'Estring, système de diffusion vaginal doit être envisagé lors de l'utilisation d'autres préparations vaginales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été menées que chez des adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Estring n'est pas recommandé durant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Estring, système de diffusion vaginal impose son retrait immédiat.

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques conduites à ce jour sur l'exposition fœtale accidentelle aux estrogènes ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

ALLAITEMENT :

Estring ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Estring n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Voir aussi la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables dus au traitement local par Estring ayant été signalés dans les essais cliniques sur Estring à une fréquence de 1/1000 ou plus, ou rapportés en post-commercialisation sont indiqués ci-dessous :

Classe de système d'organe	Fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100	Rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000
Infections et infestations	Infection des voies urinaires, infection vaginale		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, gêne abdominale, gêne ano-rectale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé, hyperhidrose		
Affections du rein et des voies urinaires	Gêne au niveau de la vessie		
Affections des organes de reproduction et du sein	Gêne vulvo-vaginale, prurit génital		Érosion vaginale */Ulcération vaginale *

* En post-commercialisation.

Les effets indésirables suivants ont été associés au traitement œstrogénique oral et/ou transdermique :

Classe de système d'organe	Fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100
Infections et infestations		Vaginite, y compris candidose vaginale
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Dépression	Modifications de la libido, troubles de l'humeur
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse, céphalées, migraines, anxiété
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires		Thrombose veineuse, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales		Nausées, ballonnements, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires		Maladie de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Chloasma/mélasme, hirsutisme, prurit, éruption
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, crampes dans les jambes	
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements utérins anormaux (métrorragies/petits saignements), douleur mammaire, sensibilité mammaire, gonflement des seins, écoulement mammaire, leucorrhée	Modification du flux menstruel, modification de l'ectropion et des sécrétions cervicales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème
Investigations	Variation du poids (augmentation ou diminution), augmentation des triglycérides	

Risque de cancer du sein :

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein est observée chez les femmes recevant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'un traitement œstrogénique seul est nettement plus faible que celle observée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée *versus* placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

Étude « Million Women Study » (sur un million de femmes) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans(1)	Rapport de risque et IC à 95 %(2)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices d'un THS sur 5 ans (IC à 95 %)
THS estrogénique seul			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

(1) Par rapport aux taux d'incidence de base dans les pays développés.

(2) Rapport de risque global. Le rapport de risque n'est pas constant, mais augmentera avec la durée d'utilisation.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein variant d'un pays européen à l'autre, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein changera également de manière proportionnelle.

Études WHI aux USA : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices d'un THS sur 5 ans (IC à 95 %)
CEE (Conjugated Equin Estrogene), estrogène seul			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	− 4 (− 6-0)(1)
CEE + MPA (Médroxyprogestérone acétate), association estrogène et progestatif(2)			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

(1) Étude WHI chez des femmes sans utérus, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

(2) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, aucune augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement n'a été observée : après 5 ans, le risque était supérieur à celui des non-utilisatrices.

Cancer de l'ovaire :

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

L'utilisation à long terme d'un THS estrogénique seul ou d'une association estroprogestative a été associée à une faible augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude « Million Women Study », 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices a été observé après 5 ans de THS.

Risque d'accident thromboembolique veineux :

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Le THS entraîne une augmentation comprise entre 1,3 et 3 du risque relatif de survenue d'**un accident thromboembolique veineux**, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année d'utilisation du TH (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI : risque supplémentaire de MTV après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices d'un THS
Estrogène oral seul *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (− 3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes sans utérus.

Risque de maladie coronarienne :

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

Le risque de coronaropathie est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné estroprogestatif âgées de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'AVC ischémique :

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

L'utilisation d'un traitement estrogénique seul ou estrogène + progestatif est associée à une augmentation d'un facteur allant jusqu'à 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation. Toutefois, le risque de base étant fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un AVC chez les femmes utilisant un THS augmentera avec l'âge, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Études WHI avec traitements combinés : risque supplémentaire d'AVC ischémique* après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices d'un THS sur 5 ans
50 à 59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés en association avec un traitement estroprogestatif :

L'estimation du risque est basée sur une exposition systémique au produit. L'extrapolation au cas de traitement local reste inconnue.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladie de la vésicule biliaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Estring est destiné à un usage intravaginal et la dose d'estradiol est très faible.

Le surdosage est donc improbable, mais s'il survient, le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et semi-synthétiques, non associés.

Code ATC : G03CA03.

Estring, système de diffusion vaginal est un anneau vaginal qui délivre environ 7,5 microgrammes/24 heures de 17 β-estradiol pendant 3 mois. Estring, système de diffusion vaginal n'est adapté qu'au traitement des symptômes urogénitaux dus à un déficit en estrogènes. Son profil pharmacocinétique montre qu'il n'est pas adapté aux symptômes de la ménopause nécessitant une dose d'estrogènes active par voie systémique (par exemple symptômes vasomoteurs), ni à la prévention de l'ostéoporose.

La substance active, le 17 β-estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol humain endogène. L'estradiol provenant de l'anneau vaginal remplace la perte de production d'estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause. Il agit localement pour restaurer le pH vaginal et éliminer ou atténuer les symptômes et signes du déficit urogénital en estrogène après la ménopause.

A priori Estring, système de diffusion vaginal augmenterait les concentrations cibles locales d'estradiol, tout en maintenant des concentrations plasmatiques systémiques très faibles et stables. Les données d'essais cliniques au-delà de 2 ans sont limitées et, par conséquent, la durée maximale recommandée de traitement continu est de 2 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de l'estradiol chez la femme sont bien connues et dépendent, dans une large mesure, de la libération de l'estradiol dans la circulation systémique. Les effets cliniques d'Estring sont donc régis par les caractéristiques de libération de l'anneau, système de diffusion vaginal.

Absorption :

Après un bref pic initial, la libération d'estradiol à partir d'Estring, système de diffusion vaginal est constante (7,5 microgrammes/24 h) pendant au moins 90 jours, conformément à la loi de diffusion de Fick. À la suite de la libération initiale, les taux plasmatiques du pic d'estradiol atteignent environ 55 pg/mL (Cmax) en 3 heures (Tmax) lorsque la patiente applique le premier anneau sur un vagin atrophique, non traité précédemment. Ce pic initial se dissipe rapidement et les concentrations plasmatiques d'estradiol reviennent aux niveaux postménopausiques (définis comme < 20 pg/mL) en 4 heures, pour atteindre un niveau constant d'environ 10 pg/mL ou moins en 2 à 3 jours. Ce niveau est maintenu pendant la durée de la période de traitement de 90 jours et il est inférieur aux taux sériques d'estradiol généralement observés lors de l'utilisation d'un traitement estrogénique transdermique (environ 40 à 70 pg/mL). Aucune donnée n'est disponible sur la biodisponibilité absolue de l'estradiol d'Estring.

Distribution :

La distribution des estrogènes exogènes est similaire à celle des estrogènes endogènes. Les estrogènes non liés circulants sont connus pour moduler la réponse pharmacologique. Les estrogènes circulent dans le sang sous forme liée à la SHBG (sex-hormone-binding globulin/hormone sexuelle liée à la globuline) et à l'albumine. Un équilibre dynamique existe entre les formes conjuguées et non conjuguées d'estradiol et d'estrone, avec une interconversion rapide.

Biotransformation :

L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Ses principaux métabolites sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués. La demi-vie plasmatique de l'estradiol est comprise entre 1 et 2 heures. La clairance plasmatique métabolique varie entre 450 et 625 $mL/min/m^2$.

Les métabolites sont essentiellement excrétés via les reins sous forme de glucuronides et de sulfates. Les estrogènes subissent également une circulation entéro-hépatique. La diffusion vaginale des estrogènes évite le métabolisme de premier passage et l'absorption systémique est limitée.

Élimination :

L'excrétion urinaire de l'estradiol total dans les urines de 24 heures, 4 et 12 semaines après l'application de l'anneau vaginal d'estradiol dans une étude de Phase 1, était respectivement de 7,23 ± 4,82 nmoles et 8,20 ± 5,45 nmoles.

Linéarité/Non-linéarité :

L'estradiol suit une cinétique linéaire apparente pour les concentrations systémiques allant jusqu'à 550 pmoles/L après l'administration d'un anneau vaginal contenant des doses de 2 à 400 mg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de toxicité de l'estradiol est bien connu. Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le médecin prescripteur en plus de celles déjà incluses dans les autres rubriques de la monographie.

Les études sur l'élastomère de silicone ont indiqué qu'il n'est pas toxique dans les études *in vitro* et qu'il est apyrogène, non irritant et non sensibilisant dans les tests *in vivo* à court terme. L'implantation à long terme a induit une encapsulation égale ou inférieure au témoin négatif (polyéthylène). Aucune réaction toxique ni formation de tumeur n'a été observée avec l'élastomère de silicone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après utilisation, l'anneau contient toujours une certaine quantité de la substance hormonale active, qui peut être dangereuse pour l'environnement. Pour cette raison, l'anneau usagé doit être placé dans son sachet d'origine ou dans un sac en plastique, qui sera ensuite fermé et éliminé dans des conditions de sécurité adéquates. Les anneaux usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes ni au tout-à-l'égout.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400927566189 (2014, RCP rév 03.12.15).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Holding France.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

ESTROFEM
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (rouge, rond, biconvexe, gravé « NOVO 282 », diamètre de 6 mm) *ou à 2 mg* (bleu, rond, biconvexe, gravé « NOVO 280 », diamètre de 6 mm) : Distributeurs journaliers de 28.

COMPOSITION *p cp*

Estradiol (DCI) hémihydraté exprimé en estradiol	1 mg
ou	2 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, talc. *Estrofem 1 mg pelliculage rouge :* propylèneglycol, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), talc, hypromellose. *Estrofem 2 mg pelliculage bleu :* laque aluminique d'indigotine (E 132), macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Estrofem 1 et 2 mg :

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Estrofem 2 mg :

- Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est fonction de chaque cas individuel.

La posologie usuelle est de 1 comprimé par jour pendant les 25 premiers jours du mois avec des pauses thérapeutiques de 5 à 6 jours.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être débuté n'importe quel jour.

Chez les femmes précédemment traitées par un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Estrofem.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 à 14 jours par mois par cycle de 28 jours pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées ou antécédent de tumeur maligne estrogénodépendante (par exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être uniquement poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

L'expérience du traitement des femmes ayant une ménopause précoce (due à une insuffisance ou à une chirurgie ovarienne) étant limitée, les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont également limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (incluant le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmier/ère (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés, par exemple une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des conditions suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les conditions suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Estrofem, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraine ou céphalée (sévère) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée inhabituelle de type migraine ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriaux est augmenté en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois en fonction de la durée de traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.

Chez les femmes non hystérectomisées, des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si ces événements débutent un certain temps après le début du traitement ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne.

Une stimulation non contrôlée par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. Par conséquent, l'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :

Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

L'essai randomisé contrôlé *versus* placebo Women's Health Initiative Study (WHI) n'a montré aucune augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par un THS à base d'estrogènes seuls. Les études observationnelles ont surtout rapporté une faible augmentation du risque de diagnostic du cancer du sein qui est plus faible que chez les patientes traitées par estroprogestatifs combinés (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et retourne à la normale dans les années suivant l'arrêt du traitement (au plus 5 ans).

Les THS, en particulier les traitements estroprogestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté de TEV et la prise d'un THS pourrait augmenter ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).

Généralement, les facteurs de risque reconnus de TEV sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être appliquées pour prévenir une TEV après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée doit suivre une intervention chirurgicale programmée, l'arrêt provisoire du THS, 4 à 6 semaines avant l'intervention, est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de TEV à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après avoir attentivement présenté ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage). Si une anomalie thrombophilique est identifiée, associée à une TEV chez des membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple : déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes évoquant un événement thromboembolique (par exemple : gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre les infarctus du myocarde chez les femmes ayant ou non une maladie coronarienne et prenant une association estroprogestative ou un THS à base d'estrogènes seuls. Les données randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées prenant un traitement à base d'estrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée de la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres pathologies :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une anomalie rénale ou cardiaque doivent donc être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement estrogénique substitutif ou pendant le traitement hormonal substitutif car de rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, conduisant à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [radioimmunoassay]) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.

Estrofem contient du lactose monohydraté. Ce médi-

cament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple : rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés de manière concomitante avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent modifier le métabolisme des estrogènes.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Estrofem n'est pas indiqué au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse pendant le traitement par Estrofem impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des estrogènes.

ALLAITEMENT :

Estrofem n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience clinique :

Les effets indésirables ont été rapportés chez moins de 10 % des patientes traitées au cours des essais cliniques. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont une tension/douleur mammaire, une douleur abdominale, des œdèmes et des céphalées.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement par Estrofem.

Fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, migraine
Rare	Aggravation d'une épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Intolérance au glucose
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Maladie thromboembolique veineuse
Rare	Hypertension artérielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Tension/douleur mammaire, hypertrophie mammaire, dysménorrhée, ménorragie, métrorragie, leucorrhée, hyperplasie endométriale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Tumeur bénigne du sein, augmentation de taille d'un léiomyome utérin, vaginite/candidose vaginale
Rare	Galactorrhée
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Rare	Décoloration de la peau, acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Modification du poids (augmentation ou diminution), rétention hydrique avec œdème périphérique
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, troubles de l'humeur
Rare	Modification de la libido
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale
Peu fréquent	Flatulence, vomissement

Risque de cancer du sein :

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque est dépendant de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée *versus* placebo (l'étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (l'étude MWS) sont présentés ci-après.

Étude « Million Women Study » - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif (IC 95 %)**	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Par rapport à l'incidence de base dans les pays développés.

** Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas fixe mais il peut augmenter en fonction de la durée d'utilisation.

Remarque : L'incidence de base de cancer du sein diffère entre les différents pays européens, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change donc proportionnellement.

Études américaines WHI - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)*
Association d'estrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Étude WHI chez les femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

** Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées ayant un utérus intact :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène, et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut éviter cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR : 1,43 ; IC 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous.

Études WHI - Risque supplémentaire de TEV sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez les femmes sans utérus.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'une association estroprogestative après 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée du traitement, mais le risque de base de survenue d'un accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge. Le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut se manifester par des nausées et des vomissements. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes naturels et semisynthétiques, non associés (code ATC : G03CA03).

Le principe actif, 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Informations sur les études cliniques :

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :
  Le soulagement des symptômes de la ménopause survient au cours des premières semaines de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose (Estrofem 2 mg) :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'essai WHI et d'une méta-analyse de plusieurs essais montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif, principalement chez des femmes en bonne santé, diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  Après 2 ans de traitement par Estrofem 2 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire était de 5,3 %. Le pourcentage de femmes dont la DMO lombaire s'est maintenue ou a augmenté pendant le traitement était de 68 %.
  Estrofem 2 mg avait également un effet sur la DMO de la hanche. L'augmentation moyenne après 2 années était de 3,9 % au niveau du col du fémur et de 3,2 % au niveau de la hanche.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale de 17β-estradiol sous forme micronisée, l'absorption digestive est rapide. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 4 à 6 heures. La demi-vie du 17β-estradiol est d'environ 14 à 16 heures. Plus de 90 % du 17β-estradiol sont liés aux protéines plasmatiques. Le métabolisme du 17β-estradiol s'effectue essentiellement au niveau hépatique. Il est oxydé en estrone, lui-même transformé en sulfate d'estrone. Les estrogènes, excrétés par voie biliaire puis réabsorbés au niveau de l'intestin, sont dégradés au cours du cycle entérohépatique. Le 17β-estradiol et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire (90-95 %) sous forme inactive glucuro- et sulfoconjuguée. Une partie est excrétée dans les fèces (5-10 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas mettre au réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933963170 (1995, RCP rév 18.03.16) cp 1 mg.
3400932548767 (1982, RCP rév 18.03.16) cp 2 mg.

Non remb Séc soc.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

ETIOVEN ® 30 mg

naftazone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (orangé) : Étui de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Naftazone (DCI) .... 30 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, amidon de maïs modifié, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

1 comprimé en une prise quotidienne à prendre en milieu de journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Cf Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique grave et en cas d'insuffisance rénale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont jusqu'à présent révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la naftazone est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence l'utilisation de la naftazone ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques cas de troubles digestifs banals n'occasionnant pas l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant une aggravation des effets indésirables est possible en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteur (C : système cardiovasculaire).

Les études de pharmacologie clinique ont permis de démontrer chez l'homme l'activité de la naftazone sur l'hémodynamique veineuse : la naftazone augmente le tonus veineux, accroît la résistance capillaire ; l'effet veinoconstricteur optimal est obtenu pour 30 mg de principe actif.

Par ailleurs, le taux des enzymes lysosomiales est diminué dans la paroi veineuse et le sérum des patients souffrant de maladie variqueuse.

Les essais cliniques ont confirmé l'activité veinotonique : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence de façon

significative la diminution de la distensibilité et de la capacitance veineuses.

Il a été démontré, par ailleurs, que la naftazone abaissait significativement le taux de bêtaglucuronidase dans le sérum de sujets atteints de maladie variqueuse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'étude pharmacocinétique et de biodisponibilité de la naftazone montre chez l'homme :

- une résorption très rapide et presque complète, la demi-vie d'élimination étant de 1,5 à 2 heures ;
- une élimination urinaire représentant 84 % de la dose ingérée au cours des premières 24 heures.

L'étude de la biotransformation révèle que le processus de réduction (métabolite hydroxylé intermédiaire) et de conjugaison (dérivé glycuroconjugué essentiellement) participent activement au métabolisme de la naftazone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934201745 (1996, RCP rév 28.11.16).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Bahnhofstrasse 1A, 17498 Mesekenhagen, Allemagne.

Exploitant :

CHEPLAPHARM France

105, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret

Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18

Site web : www.cheplapharm.com

EUCREAS®

vildagliptine, metformine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/1000 mg (ovale, à bords biseautés ; gravé « NVR » sur une face et « FLO » sur l'autre ; jaune foncé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Vildagliptine (DCI) .... 50 mg

Metformine (DCI) chlorhydrate .... 1000 mg

(soit en metformine : 780 mg/cp)

Excipients : hyprolose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 4000, talc.

DC INDICATIONS

Eucreas est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 :

- Des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
- En association avec un sulfamide hypoglycémiant (c'est-à-dire trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
- En trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 ml/min) :

La posologie du traitement antidiabétique par Eucreas doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. Eucreas peut être initié à la dose de 50 mg/850 mg ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre dans la soirée.

- Pour les patients insuffisamment contrôlés à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie : la dose initiale d'Eucreas doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) plus la dose de metformine déjà administrée.
- Pour les patients passant de la coadministration en comprimés séparés de vildagliptine et metformine à Eucreas : ce dernier doit être initié à la dose de vildagliptine et de metformine déjà administrée.
- Pour les patients insuffisamment contrôlés par l'association metformine avec un sulfamide hypoglycémiant : les doses d'Eucreas doivent fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. Quand Eucreas est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.
- Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie avec l'insuline et la dose maximale tolérée de metformine : la dose d'Eucreas doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne total) et la dose de metformine similaire à la dose déjà administrée.

La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Populations particulières :

Sujets âgés (65 ans et plus) :

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant Eucreas doit être surveillée régulièrement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 ml/min.

Si aucun dosage adéquat d'Eucreas n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG ml/min	Metformine	Vildagliptine
60 - 89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Aucune adaptation posologique.
45 - 59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
30 - 44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	
< 30	La metformine est contre-indiquée.	

Insuffisance hépatique :

Eucreas ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Population pédiatrique :

Eucreas ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité d'Eucreas chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La prise d'Eucreas pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
  - déshydratation,
  - infection grave,
  - choc,
  - administration intravasculaire de produits de contraste iodés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
  - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
  - infarctus du myocarde récent,
  - choc.
- Insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Eucreas ne remplace pas l'insuline chez les patients insulinodépendants et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1.

Acidose lactique :

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Administration d'un produit de contraste iodé :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par Eucreas (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables).

Surveillance des enzymes hépatiques :

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par Eucreas afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par Eucreas à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. En cas d'élévation des transaminases, un second bilan hépatique sera effectué afin de confirmer les résultats et une surveillance régulière de la fonction hépatique sera ensuite effectuée jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT ⩾ 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN), il est recommandé d'arrêter le traitement par Eucreas. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Eucreas. Un traitement par Eucreas ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par Eucreas et d'une normalisation du bilan hépatique.

Lésions cutanées :

Des lésions cutanées à type de vésicules et d'ulcérations ont été observées au niveau des extrémités chez des singes dans des études précliniques de toxicologie (cf Sécurité préclinique). Bien qu'aucune augmentation d'incidence des lésions cutanées n'ait été observée dans les essais cliniques, l'expérience chez les patients diabétiques présentant des complications cutanées est limitée. En outre, depuis la commercialisation, des cas de lésions cutanées bulleuses et desquamantes ont été rapportés. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, la vildagliptine doit être arrêtée ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être réadministrée. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

Hypoglycémie :

Les sulfamides hypoglycémiants sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients recevant de la vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Intervention chirurgicale :

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été effectuée avec Eucreas. Seules sont disponibles les informations suivantes pour chacune des substances actives séparément.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Vildagliptine :

La vildagliptine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. La vildagliptine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). De ce fait, elle est peu susceptible d'interagir avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

- Les résultats des essais cliniques menés avec les antidiabétiques oraux pioglitazone, metformine et glibenclamide en association avec la vildagliptine n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes dans la population cible.
- Des études d'interactions médicamenteuses avec la digoxine (substrat de la glycoprotéine-P) et la warfarine (substrat du CYP2C9) chez des sujets sains n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes après une administration concomitante de vildagliptine.
- Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des sujets sains avec l'amlodipine, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Dans ces études, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée après une administration concomitante de vildagliptine. Toutefois, ceci n'a pas été établi dans la population cible.
- Association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine :
  Le risque d'angiœdème peut être augmenté chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (cf Effets indésirables).
- Comme pour d'autres antidiabétiques oraux, l'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être diminué par certaines substances actives, notamment par les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes et les sympathomimétiques.

Metformine :

Utilisations concomitantes déconseillées :

- Alcool :
  Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.
- Produits de contraste iodés :
  La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Substances actives cationiques :
  Les substances actives cationiques qui sont éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire communs et ainsi retarder l'élimination de la metformine, ce qui pourrait augmenter le risque d'acidose lactique. Une étude menée chez des volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à la dose de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique à la metformine (ASC) de 50 %. Par conséquent, une surveillance étroite du contrôle glycémique, une adaptation de la dose dans l'intervalle posologique recommandé et des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.
- Les glucocorticoïdes, les bêta-2 agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémiante intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Si nécessaire, la posologie d'Eucreas peut être adaptée au cours du traitement par l'autre médicament et après son arrêt.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antidiabétique peut être adaptée au cours du traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation d'Eucreas chez la femme enceinte. Pour la

vildagliptine, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées. Pour la metformine, des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Des études effectuées chez l'animal avec la vildagliptine et la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais des effets fœtotoxiques ont été observés à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Eucreas ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Des études menées chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de la vildagliptine et la metformine dans le lait. On ne sait pas si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel, mais la metformine y est excrétée en faibles quantités. En raison à la fois du risque potentiel d'hypoglycémie chez le nouveau-né lié à la metformine et de l'absence de données chez l'homme avec la vildagliptine, Eucreas ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les effets d'Eucreas sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des effets indésirables à type de sensations vertigineuses doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec Eucreas. Cependant, la bioéquivalence d'Eucreas avec la vildagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique). Les données présentées ci-après concernent l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, lorsque la vildagliptine a été utilisée en traitement adjuvant de la metformine. Il n'a pas été mené d'études dans lesquelles la metformine aurait été utilisée en traitement adjuvant de la vildagliptine.

Résumé du profil de sécurité :

La majorité des effets indésirables étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne.

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT ⩾ 3 x LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère.

De rares cas d'angiœdèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association avec un IEC. La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine.

Listes tabulées des effets indésirables :

Vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine :

Les effets indésirables observés dans les études en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en monothérapie et en traitement adjuvant sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les effets indésirables présentés dans le tableau 5 sont basés sur les informations du Résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible en Europe.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine par rapport aux patients recevant le placebo plus la metformine dans les études en double aveugle (n = 208)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées

Description des effets indésirables sélectionnés :

Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée ni dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine ni dans le groupe traité par le placebo en association avec la metformine.

Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1 % chez les patients recevant de la vildagliptine en association avec la metformine (fréquents) et de 0,4 % chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine (peu fréquents). Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

Dans les essais cliniques, aucune variation du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à la metformine (+ 0,2 kg et − 1,0 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo).

Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études cliniques d'une durée de 2 ans ou plus chez des patients traités par l'association vildagliptine et metformine.

Association avec un sulfamide hypoglycémiant :

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (n = 157)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, tremblement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie

Description des effets indésirables sélectionnés :

Il n'y a eu aucune sortie d'étude due à des effets indésirables rapportés dans le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride *versus* 0,6 % dans le groupe placebo + metformine + glimépiride.

L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1 % pour le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride *versus* 1,9 % pour le groupe placebo + metformine + glimépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptine.

A la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+ 0,6 kg dans le groupe vildagliptine et − 0,1 kg dans le groupe placebo).

Association avec de l'insuline :

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg de vildagliptine par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double aveugle (n = 371)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de la glycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête, frissons
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Diarrhées, flatulence

Description des effets indésirables sélectionnés :

Dans les essais cliniques contrôlés utilisant 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de l'insuline, avec ou sans metformine, l'incidence moyenne de sortie d'étude due aux effets indésirables était de 0,3 % dans le groupe vildagliptine et aucune dans le groupe placebo.

L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0 % dans le groupe vildagliptine *versus* 16,4 % dans le groupe placebo). Deux patients ont rapportés des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine et 6 patients dans le groupe placebo.

A la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+ 0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo).

Informations supplémentaires sur chacune des substances actives de l'association fixe :

Vildagliptine :

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1855)

Infections et infestations	
Très rare	Infection des voies respiratoires supérieures
Très rare	Rhinopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie

Description des effets indésirables sélectionnés :

Dans les essais contrôlés en monothérapie, l'incidence globale des sorties d'essai pour effets indésirables n'a pas été plus élevée chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine (0,3 %) en comparaison à ceux ayant reçu le placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %).

Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 sur 1855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 sur 1082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé.

Dans les essais cliniques, aucune variation de poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée pour 100 mg par jour de vildagliptine administrés en monothérapie (− 0,3 kg et − 1,3 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo).

Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études d'une durée jusqu'à 2 ans chez des patients traités par la vildagliptine en monothérapie.

Metformine :

Tableau 5 : Effets indésirables de la metformine

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} et acidose lactique *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Goût métallique
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite **
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire

* Une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} avec diminution des taux sériques a été très rarement observée chez des patients recevant un traitement au long cours par la metformine. Cette étiologie doit être envisagée si un patient présente une anémie mégaloblastique.

** Des cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite qui se sont résolus après l'arrêt de la metformine ont été rapportés.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus le plus fréquemment lors de l'instauration du traitement et se sont résolus spontanément dans la plupart des cas. Afin de les éviter, il est recommandé que la metformine soit prise en 2 doses quotidiennes pendant ou après le repas. Une augmentation progressive de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Données après commercialisation :

Tableau 6 : Effets indésirables après commercialisation

Affections gastro-intestinales	
Indéterminé	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Indéterminé	Hépatite (réversible après arrêt du médicament), anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles après arrêt du médicament)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminé	Myalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminé	Urticaire, lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible concernant le surdosage par Eucreas.

Vildagliptine :

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Symptômes :

Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage avec la vildagliptine proviennent d'une étude de tolérance à doses croissantes chez des sujets sains ayant pris de la vildagliptine pendant 10 jours. A la dose de 400 mg, trois cas de myalgies ont été observés ainsi que des cas isolés de paresthésies légères et transitoires, de fièvre, d'œdèmes et d'augmentation transitoire des taux de lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème des pieds et des mains et des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'ASAT, de protéine C-réactive (CRP) et de myoglobine. Trois autres sujets ont présenté un œdème des pieds, avec des paresthésies dans deux cas. Tous les symptômes et anomalies biologiques se sont résolus sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

Metformine :

Un surdosage important de metformine (ou la prise de metformine avec un risque concomitant d'acidose lactique) peut entraîner une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

Prise en charge :

La méthode la plus efficace pour éliminer la metformine est l'hémodialyse. Cependant, la vildagliptine ne peut pas être éliminée par hémodialyse bien que le principal métabolite d'hydrolyse (LAY 151) puisse l'être. Une prise en charge symptomatique est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, associations d'hypoglycémiants oraux (code ATC : A10BD08).

Mécanisme d'action :

Eucreas associe deux antidiabétiques ayant des mécanismes d'action complémentaires afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la vildagliptine, qui amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans, et le chlorhydrate de metformine, qui appartient à la classe des biguanides.

La vildagliptine, par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans. La metformine agit principalement en diminuant la production endogène hépatique de glucose.

Effets pharmacodynamiques :

Vildagliptine :

La vildagliptine agit principalement en inhibant la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

L'administration de la vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP-4 entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrétines GLP-1 et GIP.

En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Chez des patients présentant un diabète de type 2, le traitement par 50-100 mg par jour de vildagliptine a amélioré de manière significative les marqueurs de la fonction cellulaire bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta après un repas test avec prélèvements répétés. Chez des sujets non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne diminue pas la glycémie.

En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante.

En cas d'hyperglycémie, cette amélioration de l'augmentation du rapport insuline/glucagon due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et post-prandiale, ce qui fait baisser la glycémie.

Une augmentation des taux de GLP-1 est connue pour retarder la vidange gastrique ; cet effet n'est pas observé avec la vildagliptine.

Metformine :

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie ni de prise de poids.

La metformine pourrait exercer son effet hypoglycémiant par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant de façon modeste la sensibilité à l'insuline, favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase et augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou à long terme : la metformine réduit les taux sériques de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez

des patients adultes présentant un diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), p = 0,0023, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), p = 0,0034 ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, p = 0,017 ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 années-patients (p = 0,011), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients (p = 0,021) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul 18 événements pour 1000 années-patients (p = 0,01).

Efficacité et sécurité clinique :

La vildagliptine administrée en traitement adjuvant chez des patients dont le contrôle glycémique n'était pas satisfaisant malgré un traitement par la metformine en monothérapie a induit, après six mois de traitement, des réductions moyennes supplémentaires statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (différences intergroupes de – 0,7 % à – 1,1 % respectivement pour la vildagliptine 50 mg et 100 mg). Le pourcentage de patients ayant obtenu une diminution du taux d'$HbA_{1c} \geqslant 0,7$ % par rapport aux valeurs initiales a été statistiquement significativement plus élevé dans les deux groupes recevant la vildagliptine plus la metformine (46 % et 60 % respectivement) que dans le groupe recevant la metformine plus le placebo (20 %).

Dans une étude de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la pioglitazone (30 mg une fois par jour) chez des patients insuffisamment contrôlés avec la metformine (dose quotidienne moyenne : 2020 mg). Chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,4 %, les diminutions moyennes ont été de - 0,9 % avec l'association vildagliptine et metformine et de - 1,0 % avec l'association pioglitazone et metformine. Une augmentation moyenne du poids de + 1,9 kg a été observée chez les patients recevant l'association pioglitazone et metformine *versus* + 0,3 kg chez ceux recevant l'association vildagliptine et metformine.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au glimépiride (jusqu'à 6 mg/jour, dose moyenne à 2 ans : 4,6 mg) chez des patients traités par la metformine (dose moyenne quotidienne : 1894 mg). Après 1 an, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 7,3 %, les diminutions moyennes d'HbA_{1c} ont été de - 0,4 % avec l'association vildagliptine et metformine et de - 0,5 % avec l'association glimépiride et metformine. La modification de poids avec la vildagliptine a été de - 0,2 kg *versus* + 1,6 kg avec le glimépiride. L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine (1,7 %) que dans le groupe glimépiride (16,2 %). A la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA_{1c} était similaire aux valeurs initiales dans les deux groupes de traitement et les différences de changement de poids et d'incidence d'hypoglycémies étaient inchangées.

Dans une étude de 52 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (dose moyenne quotidienne : 229,5 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine à l'état initial de 1928 mg/jour). Après 1 an, les réductions moyennes d'HbA1c ont été de - 0,81 % avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA1c de 8,4 %) et de - 0,85 % avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA1c de 8,5 %) ; la non-infériorité statistique a été atteinte (IC 95 % : - 0,11 à 0,20). La modification de poids avec la vildagliptine a été de + 0,1 kg en comparaison à + 1,4 kg avec le gliclazide.

Dans une étude de 24 semaines, l'efficacité de l'association fixe de vildagliptine et de metformine (titrée progressivement jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) administrée en première intention chez des patients naïfs de traitement a été évaluée. Le taux d' HbA1c a diminué de - 1,82 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg deux fois par jour, de - 1,61 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg deux fois par jour, de - 1,36 % avec la metformine 1000 mg deux fois par jour et de - 1,09 % avec la vildagliptine 50 mg deux fois par jour, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c de 8,6 %. La diminution du taux d'HbA1c chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c $\geqslant$ 10,0 % était plus importante.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo a été mené chez 318 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine ($\geqslant$ 1500 mg par jour) et du glimépiride ($\geqslant$ 4 mg par jour). La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée *versus* placebo pour un taux initial d' HbA_{1c} de 8,8 % était de – 0,76 %.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo a été mené chez 449 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou prémélangée (dose quotidienne de 41 unités), avec utilisation concomitante de metformine (N = 276) ou sans metformine concomitante (N = 173). La vildagliptine en association avec l'insuline diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée *versus* placebo pour un taux initial d' HbA_{1c} de 8,8 % était – 0,72 %. Dans les sous-groupes traités avec ou sans metformine concomitante à l'insuline, la réduction moyenne *versus* placebo de l'HbA_{1c} était de – 0,63 % et – 0,84 %, respectivement. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie dans la population globale était de 8,4 % et 7,2 % dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. Les patients ayant reçu de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (+ 0,2 kg) tandis que ceux ayant reçu le placebo ont présenté une perte de poids (– 0,7 kg).

Dans une autre étude de 24 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 plus avancé non suffisamment contrôlé par insuline seule (à action courte ou longue, dose moyenne d'insuline 80 UI/jour), la réduction moyenne de l'HbA_{1c}, quand la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) est ajoutée à l'insuline, est significativement supérieure à celle du groupe placebo plus insuline (– 0,5 % *versus* – 0,2 %). L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (22,9 % *versus* 29,6 %).

Risque cardiovasculaire :

Une méta-analyse des évènements cardiovasculaires adjudiqués de façon indépendante et prospective à partir de 37 études cliniques de phase III et IV en monothérapie et en association d'une durée allant jusqu'à plus de 2 ans (exposition moyenne de 50 semaines pour la vildagliptine et de 49 semaines pour les comparateurs), a été réalisée et a montré que le traitement par vildagliptine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport aux comparateurs. Le critère composite d'évaluation des évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) adjudiqués comprenant infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire était similaire pour la vildagliptine et pour le groupe comparateur combinant comparateurs actifs et placebo [le risque ratio évalué selon Mantel-Haenszel (RR M-H) est de 0,82 (IC 95 % 0,61 - 1,11)]. Un EICM est survenu chez 83 des 9 599 (0,86 %) patients traités par la vildagliptine et chez 85 des 7 102 (1,20 %) patients traités par le comparateur. Une évaluation spécifique de chaque type d'EICM n'a pas montré d'augmentation du risque (RR M-H similaires). Une insuffisance cardiaque (IC) confirmée définie comme une IC nécessitant une hospitalisation ou la survenue d'un premier épisode d'IC a été déclarée chez 41 (0,43 %) patients traités par la vildagliptine et 32 (0,45 %) patients traités par le comparateur avec un RR M-H de 1,08 (IC 95 % 0,68 - 1,70).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la vildagliptine en association avec la metformine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Eucreas :

Absorption :

La bioéquivalence entre Eucreas aux trois dosages (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1000 mg) *versus* l'association libre de comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine aux doses correspondantes a été démontrée.

Les aliments ne modifient pas l'importance et la vitesse de l'absorption de la vildagliptine présente dans Eucreas. La vitesse et l'importance de l'absorption de la metformine présente dans Eucreas 50 mg/1000 mg sont diminuées lorsque le médicament est pris avec des aliments, avec une diminution de la Cmax de 26 %, de l'ASC de 7 % et un allongement du Tmax (2,0 à 4,0 heures).

Les informations ci-dessous concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives d'Eucreas.

Vildagliptine :

Absorption :

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 heures. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures mais ne modifient pas l'exposition globale (ASC). L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraîne une diminution de la Cmax (19 %) par rapport à l'administration à jeun. Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc être prise pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

Distribution :

La vildagliptine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %) et la vildagliptine se distribue de façon égale entre le plasma et les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse (Vss) est de 71 litres, ce qui suggère une distribution extravasculaire.

Biotransformation :

Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme et il représente 69 % de la dose. Le principal métabolite (LAY 151) est pharmacologiquement inactif et est le produit d'hydrolyse de la fraction cyanure, représentant 57 % de la dose, suivi par le produit d'hydrolyse de la fraction amide (4 % de la dose). La DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine sur la base d'une étude *in vivo* menée chez des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du CYP450. Par conséquent, il est peu probable que la clairance métabolique de la vildagliptine soit affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs du CYP450. Les études *in vitro* ont montré que la vildagliptine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP450. Il est donc peu probable que la vildagliptine ait un effet sur la clairance métabolique en administration concomitante avec des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Élimination :

Après administration orale de [^{14}C] vildagliptine, environ 85 % de la dose est excrétée dans les urines et 15 % de la dose est retrouvée dans les fèces. Après administration orale, l'élimination rénale de la vildagliptine sous forme inchangée représente 23 % de la dose. Après administration intraveineuse à des sujets sains, les clairances plasmatique et rénale totales de la vildagliptine sont respectivement de 41 et 13 l/h. Après administration intraveineuse la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Linéarité/non-linéarité :

La Cmax et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) de la vildagliptine augmentent de façon à peu près proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

Caractéristiques des patients :

- Sexe :
  Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la vildagliptine n'a été observée entre les hommes et les femmes volontaires sains dans un large intervalle d'âges et d'indices de masse corporelle (IMC). L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par le sexe.
- Age :
  Chez les sujets âgés sains ($\geqslant$ 70 ans), l'exposition totale à la vildagliptine (100 mg une fois par jour) est augmentée de 32 %, avec une augmentation de 18 % du pic de concentration plasmatique par rapport aux sujets sains jeunes (18-40 ans). Toutefois ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge.
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (scores Child-Pugh A-C) aucune modification cliniquement significative de l'exposition à la vildagliptine (environ 30 % maximum) n'a été observée.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine a été augmentée (Cmax 8-66 % ; ASC 32-134 %) et la clairance corporelle totale a été diminuée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale.
- Groupe ethnique :
  Des données limitées suggèrent que l'origine ethnique n'a pas une influence majeure sur la pharmacocinétique de la vildagliptine.

Metformine :

Absorption :

Après une administration par voie orale de metformine, la concentration maximale plasmatique (Cmax) est atteinte après environ 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg est d'environ 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques usuels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (Cmax) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'ASC (aire sous la courbe), et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

Distribution :

La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le volume de distribution moyen (Vd) est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination :

La metformine est éliminée par excrétion rénale. La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec les substances associées dans Eucreas. Aucune nouvelle toxicité liée à l'association n'a été mise en évidence. Les données ci-après sont les résultats des études menées avec la vildagliptine ou avec la metformine séparément.

Vildagliptine :

Des retards de la conduction intracardiaque ont été observés chez le chien avec une dose sans effet de 15 mg/kg (7 fois l'exposition chez l'homme basée sur la Cmax).

Une accumulation pulmonaire de macrophages alvéolaires spumeux a été observée chez le rat et la souris. La dose sans effet a été de 25 mg/kg chez le rat (5 fois l'exposition chez l'homme sur la base de l'ASC) et de 750 mg/kg chez la souris (142 fois l'exposition chez l'homme).

Des symptômes gastro-intestinaux, notamment des selles molles, des selles muqueuses, des diarrhées, et, à doses élevées, des selles sanglantes, ont été observés chez le chien. La dose sans effet n'a pas été établie.

La vildagliptine n'était pas mutagène dans les études de génotoxicité conventionnelles *in vitro* et *in vivo.*

Une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets délétères de la vildagliptine sur la fertilité, la capacité de reproduction ou le développement embryonnaire précoce. La toxicité embryofœtale a été évaluée chez le rat et le lapin. Une incidence accrue de côtes ondulées a été observée chez le rat en association avec une diminution du poids corporel maternel, avec une dose sans effet de 75 mg/kg (soit 10 fois l'exposition chez l'homme). Chez le lapin, une diminution du poids fœtal et des modifications squelettiques indiquant des retards de développement ont été uniquement observées en présence d'une toxicité maternelle sévère, avec une dose sans effet de 50 mg/kg (9 fois l'exposition humaine). Une étude de développement pré et postnatale a été réalisée chez le rat. Des effets n'ont été observés qu'en association avec une toxicité maternelle à des doses $\geqslant$ 150 mg/kg et ont inclus une diminution transitoire du poids et une réduction de l'activité motrice dans la génération F1.

Une étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée). Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuables à la vildagliptine n'a été observée. Une autre étude de carcinogénicité de deux ans a été réalisée chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires et d'hémangiosarcomes a été observée, avec une dose sans effet de 500 mg/kg (59 fois l'exposition humaine) et de 100 mg/kg (16 fois l'exposition humaine) respectivement. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris n'est pas considérée comme représentant un risque significatif pour l'homme, compte tenu de l'absence de génotoxicité de la vildagliptine et de son principal métabolite, de l'occurrence de ces tumeurs chez une seule espèce et des rapports d'exposition systémique élevés auxquels ces tumeurs ont été observées.

Dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le singe cynomolgus, des lésions cutanées ont été observées à des doses $\geqslant$ 5 mg/kg/jour. Elles étaient situées de manière constante au niveau des extrémités (mains, pieds, oreilles et queue). A la dose de 5 mg/kg/jour (représentant à peu près l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg), seules des vésicules ont été observées. Elles ont été réversibles malgré la poursuite du traitement et n'ont pas été associées à des anomalies histopathologiques. Une desquamation, une exfoliation, des croûtes et des plaies sur la queue, accompagnées des modifications histopathologiques correspondantes, ont été observées à des doses $\geqslant$ 20 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg). Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées à des doses $\geqslant$ 80 mg/kg/jour. Les lésions cutanées n'ont pas été réversibles chez les singes traités avec 160 mg/kg/jour pendant une période de récupération de 4 semaines.

Metformine :

Les données non cliniques de la metformine, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité,

toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine (plaquette thermoformée) à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/07/425/027 ; CIP 3400927349010 (RCP rév 23.05.17) 60 cp.

Prix : 32,41 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

EULEXINE voie orale

flutamide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
- Urologie, Néphrologie / Prostate (cancer)

EUPANTOL® 40 mg

pantoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 40 mg (ovale et biconvexe, portant sur une face « P40 » imprimé à l'encre brune ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes. Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes.

Poudre pour solution injectable (IV) à 40 mg (blanche à blanc cassé) : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé gastrorésistant : *p cp*

Pantoprazole sodique sesquihydraté
exprimé en pantoprazole .... 40 mg

Excipients : Noyau : carbonate de sodium anhydre, mannitol (E 421), crospovidone, povidone K 90, stéarate de calcium. *Enrobage :* hypromellose, povidone K 25, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), propylèneglycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle. *Encre d'impression :* gomme laque, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E 172), solution d'ammoniaque concentrée.

Poudre pour solution injectable : *p flacon*

Pantoprazole sodique sesquihydraté
exprimé en pantoprazole .... 40 mg

Excipients : édétate disodique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Excipients à effet notoire : édétate disodique (1 mg/flacon) ; hydroxyde de sodium (0,24 mg/flacon).

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INDICATIONS

Comprimé gastrorésistant :

Eupantol est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Eupantol est indiqué chez les adultes pour :

- L'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association à une bithérapie antibiotique appropriée chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection à *H. pylori*.
- L'ulcère gastrique et duodénal.
- Le syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

Poudre pour solution injectable :

- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Ulcère gastrique et duodénal.
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimé gastrorésistant :

Adulte et adolescent de 12 ans et plus :

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien :

1 comprimé d'Eupantol par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'Eupantol par jour), notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Adulte :

Éradication de H. pylori en association à 2 antibiotiques appropriés :

Chez les patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux dus à *Helicobacter pylori*, l'éradication du germe nécessite de recourir à une association thérapeutique. Il faut tenir compte des directives officielles locales (par exemple recommandations nationales) concernant la résistance bactérienne ainsi que le bon usage et la prescription des agents antibactériens. En fonction du schéma de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication de *H. pylori* :

- 1 comprimé d'Eupantol 2 fois par jour + 1000 mg d'amoxicilline 2 fois par jour + 500 mg de clarithromycine 2 fois par jour.
- 1 comprimé d'Eupantol 2 fois par jour + 400 à 500 mg de métronidazole 2 fois par jour (ou 500 mg de tinidazole) + 250 à 500 mg de clarithromycine 2 fois par jour.
- 1 comprimé d'Eupantol 2 fois par jour + 1000 mg d'amoxicilline 2 fois par jour + 400 à 500 mg de métronidazole 2 fois par jour (ou 500 mg de tinidazole).

Dans le cadre de l'association thérapeutique, pour l'éradication d'une infection à *H. pylori*, le deuxième comprimé d'Eupantol doit être pris une heure avant le repas du soir. L'association thérapeutique est en général recommandée pour une durée de 7 jours et peut être prolongée de 7 jours supplémentaires pour un traitement total maximum de deux semaines. Si la poursuite du traitement par le pantoprazole est indiquée pour assurer la guérison des ulcères, les doses de pantoprazole à utiliser sont celles recommandées pour le traitement des ulcères duodénaux et gastriques.

Si l'association thérapeutique n'est pas indiquée, par exemple si le patient s'est révélé négatif pour *H. pylori*, les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à la monothérapie par Eupantol.

Traitement des ulcères gastriques :

1 comprimé d'Eupantol par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'Eupantol par jour), notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Traitement des ulcères duodénaux :

1 comprimé d'Eupantol par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'Eupantol par jour), notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 2 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation d'un ulcère duodénal. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 2 semaines supplémentaires.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques :

Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie quotidienne initiale est de 80 mg (2 comprimés d'Eupantol 40 mg). Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en 2 prises. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

La durée du traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques n'est pas limitée dans le temps et doit être adaptée aux besoins cliniques.

Poudre pour solution injectable :

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance médicale appropriée.

L'administration par voie intraveineuse d'Eupantol est recommandée uniquement lorsque la voie orale est impossible. Des données sont disponibles sur l'utilisation intraveineuse de pantoprazole pour une durée allant jusqu'à 7 jours. En conséquence, dès que le traitement oral est possible, le traitement par Eupantol IV doit être interrompu et remplacé par 40 mg de pantoprazole administré par voie orale.

Ulcère gastrique et duodénal, œsophagite par reflux gastro-œsophagien :

La dose intraveineuse recommandée est d'un flacon d'Eupantol (40 mg de pantoprazole) par jour.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques :

Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie initiale est de 80 mg d'Eupantol par jour. Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en 2 administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

Lorsqu'une maîtrise rapide de l'acidité est requise, une dose initiale de 2 x 80 mg d'Eupantol est suffisante pour ramener la sécrétion d'acide dans la plage visée (< 10 mEq/h) en une heure chez la plupart des patients.

Comprimé gastrorésistant et poudre pour solution injectable :

Patients présentant une insuffisance hépatique :

La dose maximale journalière de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole ou la moitié d'un flacon de 40 mg pour la poudre pour solution injectable) ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation d'Eupantol comprimé gastrorésistant dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, Eupantol comprimé gastrorésistant ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation d'Eupantol comprimé gastrorésistant dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, Eupantol comprimé gastrorésistant ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Sujet âgé :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

- *Comprimé gastrorésistant :* L'utilisation d'Eupantol comprimé gastrorésistant n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (cf Pharmacocinétique).
- *Poudre pour solution injectable :* La sécurité et l'efficacité d'Eupantol 40 mg poudre pour solution injectable chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation d'Eupantol 40 mg poudre pour solution injectable est déconseillée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

  Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimé gastrorésistant :

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau 1 heure avant un repas.

Poudre pour solution injectable :

Dissoudre la poudre en injectant dans le flacon de lyophilisat 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Pour les instructions de préparation, cf Modalités manipulation/élimination. La solution obtenue peut être administrée telle quelle ou bien être administrée après dilution dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution glucosée à 55 mg/ml (5 %).

Une fois préparée, la solution doit être utilisée dans les 12 heures.

L'administration intraveineuse sera réalisée en 2 à 15 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimé gastrorésistant et poudre pour solution injectable :

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment, pour le comprimé gastrorésistant, en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration).

Tumeur gastrique maligne :

La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).

Infections bactériennes gastro-intestinales :

Le traitement par Eupantol peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter,* ou *C.difficile.*

Hypomagnésémie :

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins 3 mois et, dans la plupart des cas, pendant 1 an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Fracture osseuse :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Eupantol. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire :

L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Eupantol doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Comprimé gastrorésistant :

Association thérapeutique :

En cas d'associations thérapeutiques, il est nécessaire de respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments impliqués.

Influence sur l'absorption de la vitamine B_{12} :

Chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques nécessitant un traitement au long cours, le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} lors de traitements au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

Traitement à long terme :

Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance régulière.

Poudre pour solution injectable :

Sodium :

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments avec absorption pH-dépendante :

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments comme l'erlotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH gastrique, tel que l'atazanavir, n'est pas recommandée, car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine) :

L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique

de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.

Méthotrexate :

Une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, comme par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.

Autres études d'interactions :

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol.

L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments ou composés, métabolisés par le même système enzymatique, ne peut être exclue.

Les résultats d'une série d'études d'interactions ont montré que le pantoprozole n'influait pas sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.

Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée.

Médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 :

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.

Les inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs, qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né d'Eupantol.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Eupantol pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/s'abstenir du traitement par Eupantol doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Eupantol pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables (EI). Les EI les plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Classe système-organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose
Très rare	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyperlipidémie et élévation des lipides (triglycérides, cholestérol), variations de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypocalcémie[(1)], hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Rare	Dépression (et autres aggravations)
Très rare	Désorientation (et autres aggravations)
Fréquence indéterminée	Hallucinations ; confusion (notamment chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Rare	Dysgueusie
Fréquence indéterminée	Paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vue/vision floue
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Diarrhée, nausées/vomissements, distension abdominale et ballonnements, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominales
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)
Rare	Élévation de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash cutané/exanthème/éruption ; prurit
Rare	Urticaire, angiœdème
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, photosensibilité, lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Fréquence indéterminée	Contracture musculaire[(2)]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Thrombophlébite au site d'injection (poudre pour solution injectable)
Peu fréquent	Asthénie, fatigue et malaise
Rare	Élévation de la température corporelle, œdème périphérique

(1) Hypocalcémie en association avec l'hypomagnésémie.
(2) Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage chez l'Homme ne sont pas connus.

Des doses atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse en deux minutes ont bien été tolérées. Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).

Mécanisme d'action :

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+/K+-ATPase, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H2, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques :

Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (cf Sécurité préclinique), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal, n'a pas été observée chez l'être humain.

Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique générale :

La pharmacocinétique ne varie pas après doses uniques ou répétées. Pour les doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

Comprimé gastrorésistant :

Absorption :

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 40 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 2-3 µg/ml, sont atteintes 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.

La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %. L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Comprimé gastrorésistant et poudre pour solution injectable :

Distribution :

La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

Biotransformation :

Le principe actif est presque exclusivement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination :

La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières :

Métaboliseurs lents :

Environ 3 % de la population européenne présentent un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ 6 fois supérieure chez les « métaboliseurs lents », comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale :

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2 - 3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique :

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,5) comparativement au sujet sain.

Sujet âgé :

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Population pédiatrique :

Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations réitérées et de génotoxicité.

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de fœtotoxicité ont été observés à des doses supérieures à 5 mg/kg.

Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre pour solution injectable : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé gastrorésistant :
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Poudre pour solution injectable :
Durée de conservation (flacon non ouvert) : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, ou après reconstitution puis dilution, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé gastrorésistant :
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Poudre pour solution injectable :
La solution est préparée en injectant dans le flacon de poudre 10 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Après reconstitution, le produit se présente sous la forme d'une solution limpide jaunâtre. Cette solution peut être administrée telle quelle ou bien être administrée après dilution dans 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée à 55 mg/ml (5 %). Pour la dilution, utiliser des récipients en verre ou en plastique.
Après reconstitution ou après reconstitution puis dilution, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
Eupantol ne doit pas être reconstitué ni dilué avec d'autres solutés que ceux mentionnés ci-dessus.
L'administration sera réalisée par voie intraveineuse sur 2 à 15 minutes.
Le contenu du flacon est destiné à un usage unique. Toute quantité résiduelle dans le flacon ainsi que toute solution dont l'aspect visuel a changé (par exemple opalescence ou précipitation) doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400937974998 (1995, RCP rév 09.05.17) 28 cp.
3400955903482 (1995, RCP rév 09.05.17) 50 cp.
3400934606533 (1998, RCP rév 09.05.17) poudre.
Prix : 8,57 € (28 comprimés).
5,98 € (1 flacon poudre).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

EUPANTOL ® 20 mg comprimé

pantoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant (ovale et biconvexe, portant sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées. Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Pantoprazole sodique sesquihydraté
exprimé en pantoprazole .... 20 mg
Excipients : Noyau : carbonate de sodium anhydre, mannitol (E421), crospovidone, povidone K90, stéarate de calcium. *Enrobage :* hypromellose, povidone K25, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), propylène glycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle. *Encre d'impression :* gomme laque, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), solution d'ammoniaque concentrée.

DC INDICATIONS

Eupantol est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :
– le reflux gastro-œsophagien symptomatique ;
– le traitement d'entretien et la prévention des récidives d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
Eupantol est indiqué chez les adultes pour :
– la prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :
Reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La dose orale recommandée est d'un comprimé d'Eupantol 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récidive des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de la dose de 20 mg une fois par jour, en prenant un comprimé si besoin. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.
Traitement d'entretien et prévention des récidives des œsophagites par reflux gastro-œsophagien :
Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé d'Eupantol 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récidive. Eupantol 40 mg comprimé peut être utilisé dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut à nouveau être ramenée à Eupantol 20 mg comprimé.
Adultes :
Prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS :
La dose orale recommandée est d'un comprimé d'Eupantol 20 mg par jour.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients présentant une insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Sujet âgé :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
L'utilisation d'Eupantol n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (cf Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau une heure avant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration).
Administration concomitante d'AINS :
L'utilisation d'Eupantol 20 mg pour la prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée à des patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risque individuels, tels que l'âge avancé (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive haute.
Tumeur gastrique maligne :
La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.
D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.
Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).
Influence sur l'absorption de la vitamine B_{12} :
Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.
Traitement à long terme :
Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance régulière.
Infections bactériennes gastro-intestinales :
Le traitement par Eupantol peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter* ou *C. difficile.*
Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
Fracture osseuse :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Eupantol. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
Interférence avec les tests de laboratoire :
L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Eupantol doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments avec absorption pH-dépendante :
En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.
Inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.
Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine) :
L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.
Méthotrexate :
Une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, comme par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.
Autres études d'interactions :
Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.
Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol.
L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments ou composés, métabolisés par le même système enzymatique, ne peut être exclue.
Les résultats d'une série d'études d'interactions ont montré que le pantoprazole n'influait pas sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.
Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.
Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée.
Médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 :
Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.
Les inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis *(Hypericum perforatum)* peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs, qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né d'Eupantol.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Eupantol pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par Eupantol doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Eupantol pour la femme.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables (EI). Les EI le plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.
Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
Tableau 1 : Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Classe système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose
Très rare	Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie

Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyperlipidémies et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol), variations de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypocalcémie(1), hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Rare	Dépression (et autres aggravations)
Très rare	Désorientation (et autres aggravations)
Fréquence indéterminée	Hallucinations ; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Rare	Dysgueusie
Fréquence indéterminée	Paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vue/vision floue
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Diarrhée, nausées/vomissements, distension abdominale et ballonnements, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)
Rare	Augmentation de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash cutané/exanthème/éruption, prurit
Rare	Urticaire, angiœdème
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, photosensibilité, lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Fréquence indéterminée	Contracture musculaire(2)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue et malaise
Rare	Élévation de la température corporelle, œdème périphérique

(1) Hypocalcémie en association avec l'hypomagnésémie.
(2) Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage chez l'Homme ne sont pas connus.
Des doses atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse en deux minutes ont bien été tolérées.
Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.
En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).

Mécanisme d'action :
Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.
Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H^+/K^+-ATPase, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H2, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac, et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques :
Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (cf Sécurité préclinique), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrits chez l'animal, n'a pas été observée chez l'être humain.
Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 1 - 1,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.
Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.
La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %.
L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Distribution :
La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

Biotransformation :
Le principe actif est presque exclusivement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination :
La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).
L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières :
Métaboliseurs lents :
Environ 3 % de la population européenne présentent un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.
Insuffisance rénale :
Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2 - 3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.
Insuffisance hépatique :
Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 5 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,3) comparativement au sujet sain.
Sujet âgé :
La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.
Population pédiatrique :
Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.
Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations réitérées, et de génotoxicité.
Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.
Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.
Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de fœtotoxicité ont été observés à des doses supérieures à 5 mg/kg.
Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.
Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935585301 (1999, RCP rév 09.05.17) 28 cp.
3400956246335 (2000, RCP rév 09.05.17) 50 cp.
Prix : 8,19 € (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

EUPHRASIA 3DH WELEDA

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Boîte de 10 unidoses de 0,4 ml (2 barrettes de 5 unidoses).

COMPOSITION *p unidose*

Euphrasia 3DH .... 0,4 ml
Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, eau pour préparations injectables.
Le composant de la formule est conforme à la monographie de la Pharmacopée homéopathique allemande.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas d'irritation ou de gêne oculaire avec rougeur ou larmoiement, sensation de brûlure, d'origine allergique ou physique :
- Fatigue ou surmenage oculaire : travail sur écran, jeux vidéo, télévision...
- Bain en piscine ou en eau de mer.
- Exposition au vent, pollens, atmosphère polluée, fumée, poussière...

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 1 an.
1 goutte dans chaque œil 3 fois par jour.
Se laver soigneusement les mains avant chaque utilisation. Détacher un flacon unidose de la barrette. Ouvrir l'unidose en tournant l'embout. Tirer la paupière inférieure vers le bas en regardant vers le haut et laisser tomber une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur (entre la paupière et l'œil). Ne pas toucher les paupières ou les cils, ou la surface de l'œil avec l'embout de l'unidose. Clignez plusieurs fois des yeux pour s'assurer d'une bonne diffusion de la solution sur toute la surface de l'œil.
La durée du traitement ne doit pas dépasser 10 jours.
Voie ophtalmique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins d'un an.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A réserver aux affections mineures. Si les symptômes augmentent ou persistent plus de deux jours, consulter un médecin.
Pour les porteurs de lentilles de contact : instiller le collyre 15 minutes avant la pose des lentilles.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesures de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, en cas d'effets indésirables oculaires pouvant gêner la conduite ou l'utilisation de machines, il convient d'attendre que les symptômes régressent avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions d'irritations oculaires telles que sensation de brûlure, hyperémie, démangeaisons, gonflements ou augmentation de la sécrétion lacrymale ont été rapportées.
Leur fréquence d'apparition n'est pas connue.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament homéopathique.
L'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Un même flacon peut être utilisé pour les deux yeux.
Ne pas conserver un flacon unidose après ouverture.
Le flacon doit être jeté après usage.
Pas d'exigences particulières d'élimination. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934416095 (2010, RCP rév 10.02.14).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

EUPHYLLINE ® L.A.

théophylline à libération prolongée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 400 mg (vert transparent) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à libération prolongée à 300 mg (blanche, vert transparent) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à libération prolongée à 200 mg (blanche, transparent) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à libération prolongée à 100 mg (bleue, blanche) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p gélule*
Théophylline		400 mg
	ou	300 mg
	ou	200 mg
	ou	100 mg

Excipients :
Talc, méthylcellulose, cellulose microcristalline, carmellose sodique, acétate de cellulose, triéthylcitrate, lactose monohydraté.
Enveloppe de la gélule à 400 mg : bleu patenté V, jaune de quinoléine, gélatine. *Calibrage :* n° 0.
Enveloppe de la gélule à 300 mg : indigotine, jaune de quinoléine, dioxyde de titane (E 171), gélatine. *Calibrage :* n° 0.
Enveloppe de la gélule à 200 mg : dioxyde de titane (E 171), gélatine. *Calibrage :* n° 1.
Enveloppe de la gélule à 100 mg : indigotine, dioxyde de titane (E 171), gélatine. *Calibrage :* n° 4.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies chroniques obstructives.
La théophylline ne doit pas être utilisée en traitement de 1re intention de l'asthme chez l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tous dosages :
- La posologie d'Euphylline sera adaptée individuellement en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables.
- Le traitement sera débuté par une posologie initiale modérée afin de tester la tolérance individuelle, celle-ci sera ensuite adaptée progressivement en augmentant ou en diminuant la dose par paliers jusqu'a obtention d'un effet thérapeutique sans effet indésirable.
- Les taux plasmatiques atteignent un état d'équilibre au minimum après 3 jours consécutifs de traitement bien conduit, ce délai minimum devra être respecté pour juger de l'effet thérapeutique avant chaque augmentation de dose.
- En cas d'insuffisance d'effet thérapeutique et en l'absence de signe d'intolérance, la dose sera progressivement augmentée sous contrôle de la théophyllinémie, par paliers de 2 mg/kg/jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en dessous d'une dose quotidienne de 13 mg/kg/jour (adaptée en cas d'obésité au poids idéal) et ne dépassant pas, dans tous les cas, 400 mg/jour, et en l'absence de facteurs de risque de diminution de la clairance plasmatique, le contrôle de la théophyllinémie n'est pas indispensable à la sécurité d'emploi du produit.
- Un surdosage peut résulter de doses inappropriées (au besoin, fractionner les doses), de prises répétées à intervalles trop courts, ou d'une potentialisation par des médicaments associés (cf Interactions).

A titre indicatif :
Population pédiatrique :
Enfant de moins de 6 ans :
Euphylline LA, gélule à libération prolongée n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. D'autres formes pharmaceutiques plus adéquates pour les enfants de moins de 6 ans sont disponibles.
Enfants de 6 à 8 ans :
- Posologie initiale préconisée : 10 à 14 mg/kg/jour.
- Posologie habituellement efficace : 13 à 20 mg/kg/jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.
Enfants de 9 à 16 ans :
- Posologie initiale préconisée : 10 à 12 mg/kg/jour.
- Posologie habituellement efficace : 10 à 16 mg/kg/jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.
Adultes :
- Posologie initiale préconisée : 5 à 8 mg/kg/jour.
- Posologie habituellement efficace : 7 à 12 mg/kg/jour, sans dépasser 800 mg par jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.
Certains patients peuvent éventuellement bénéficier d'une seule prise par jour.
En cas d'obésité ou de surpoids :
La posologie sera adaptée au poids idéal (poids moyen rapporté a la taille mesurée sur les courbes de croissance staturo-pondérale standards).
Insuffisance hépatique et/ou rénale :
Les posologies préconisées sont diminuées en raison du risque de surdosage par diminution du métabolisme ou de l'excrétion.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules d'Euphylline seront avalées avec un verre d'eau.
Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les gélules seront ouvertes et tout le contenu peut être avalé avec un aliment liquide ou semi-liquide (type yaourt ou compote), immédiatement après le mélange, en veillant à ce que les microgranules ne soient pas croquées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 mois (quelle que soit la forme pharmaceutique).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie aiguë intermittente.
- Association a l'énoxacine ou au millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison des grandes variations interindividuelles du métabolisme de la théophylline, en particulier chez l'enfant, il est nécessaire d'adapter les doses en fonction de l'efficacité clinique, des effets indésirables et/ou des taux sanguins (cf Posologie/Mode d'administration). Un surdosage peut résulter de doses inappropriées, de prises répétées à intervalles trop courts, ou d'une potentialisation par des médicaments associés, ou encore d'une diminution du métabolisme (cf Interactions, Pharmacocinétique).
La théophylline doit être utilisée avec grande prudence chez le jeune enfant qui est extrêmement sensible à l'action des bases xanthiques : des crises convulsives, des accidents neurologiques avec parfois des séquelles irréversibles et des décès ont été rapportés en cas de surdosage.
La théophylline *per os* ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme. Un bronchodilatateur bêta-2 mimétique de courte durée d'action par voie inhalée devra être prescrit pour traiter les symptômes aigus d'asthme.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de manque d'efficacité de la dose recommandée et en cas d'effets indésirables, la concentration plasmatique de théophylline devra être surveillée.
Utiliser avec précaution et sous surveillance de la théophyllinémie en cas :
- d'insuffisance cardiaque aiguë (diminuer les doses en raison du risque de surdosage) ;
- de cardiomyopathie obstructive hypertrophique ;
- d'insuffisance coronarienne ;
- de tachyarythmie ;
- d'obésité (adapter la posologie par rapport au poids idéal, cf Posologie/Mode d'administration) ;
- de dysthyroïdie ;
- d'insuffisance hépatique (diminuer les doses en raison du risque de surdosage) ;
- d'épilepsie ;
- de fièvre aiguë et/ou prolongée de plus de 24 heures, au-dessus de 38 °C, en particulier chez le jeune enfant (diminuer la posologie de moitié en raison du risque de surdosage, par diminution de la clairance de la théophylline).

Euphylline contenant du lactose, ce produit ne doit pas être administré chez les patients souffrant de galactosémie ou du syndrome de malabsorption du glucose/galactose, ou d'un déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Énoxacine : risque de surdosage en théophylline par diminution importante du métabolisme de la théophylline.
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif).
  En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la théophylline avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Déconseillées :
- Érythromycine, troléandomycine : risque de surdosage en théophylline par diminution de son élimination hépatique, plus particulièrement dangereux chez l'enfant. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence avec la théophylline au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. En cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence, une surveillance clinique, avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline, est alors souhaitable en milieu spécialisé.
- Viloxazine : risque de surdosage en théophylline par diminution du métabolisme de la théophylline. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline devra être réalisée.
- Halothane : troubles graves du rythme ventriculaire par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Allopurinol, fébuxostat : en cas de posologie élevée d'allopurinol ou de fébuxostat, risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline par inhibition de son métabolisme.
  Surveillance clinique et contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux à trois semaines après la mise en route du traitement par l'allopurinol ou le fébuxostat ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie pendant le traitement par l'allopurinol ou le fébuxostat.
- Stiripentol, tacrine, pentoxifylline, péfloxacine, norfloxacine, mexilétine, fluvoxamine, ciprofloxacine, ranitidine, cimétidine (aux doses supérieures ou égales à 800 mg/jour) : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage par diminution du métabolisme hépatique de la théophylline.
  Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement et après l'arrêt.
- Fluconazole, ticlopidine : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance de la théophylline).
  Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement et après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (tels que phénytoine et fosphénytoine), rifampicine, ritonavir : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
  Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Dipyramidole (par voie injectable) : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyramidole par la théophylline. Interrompre un traitement par théophylline au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyramidole.
- Rifapentine : risque d'augmentation de la dégradation et/ou de diminution de la biodisponibilité et de l'efficacité de la théophylline.
- Peginterféron alfa-2a, etintidine, idrocilamide, zileuton : risque de retard de la dégradation de la théophylline et/ou d'augmentation de sa concentration plasmatique (entraînant une augmentation du risque de surdosage et d'effets indésirables).
- Propafénone : risque d'augmentation de la théophyllinémie par diminution de son métabolisme hépatique par la propafénone.
  Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.
- Mexilétine : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du métabolisme hépatique de la théophylline).
  Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la mexilétine et après son arrêt.
- Thiabendazole : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage par diminution du métabolisme hépatique de la théophylline.
  Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement (et après son arrêt, dans le cas où l'antihelminthique est prescrit pour une durée excédant 48 heures).

A prendre en compte :
- Clarithromycine, josamycine, roxithromycine : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- Traitement de substitution nicotinique : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.
  La dégradation de la théophylline peut également être accélérée, et/ou sa biodisponibilité ou son efficacité peuvent être réduites chez les fumeurs.
- Diurétiques (et en particulier furosémide) : l'action et le risque d'effets indésirables des diurétiques et en particulier du furosémide peuvent être augmentés, en cas d'administration concomitante avec la théophylline.
  Les effets sur la diminution du potassium de la théophylline et du furosémide pourraient s'additionner.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de la théophylline peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin. En effet, les données sur un nombre élevé de grossesses exposées sont rassurantes bien que les données animales soient insuffisantes.
La survenue d'une tachycardie, d'une agitation, d'une irritabilité et de vomissements est décrite chez le nouveau-né de mère traitée en fin de grossesse.
En raison des variations de la pharmacocinétique de la théophylline en cours de grossesse, une surveillance de la théophyllinémie est recommandée.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par théophylline du fait du risque d'accumulation chez le nouveau-né et de la survenue d'effets indésirables (hyperexcitabilité, tachycardie, vomissements).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations, hypotension.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhées.
  Diminution du tonus musculaire du sphincter inférieur de l'œsophage, pouvant potentialiser un reflux gastro-œsophagien.
  Rarement, des cas d'ulcérations digestives avec hémorragie et syndrome occlusif ont été rapportés avec la théophylline par voie orale.
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (allergie).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie et hyperuricémie.
- Affections du système nerveux : céphalées, états d'excitation, tremblements des extrémités, agitation, insomnie.
- Affections du rein et des voies urinaires : augmentation de la diurèse.

L'apparition d'effets indésirables tels que nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées, excitation, insomnie, tachycardie, peuvent être les premiers signes d'un surdosage.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Population pédiatrique :
Les signes de surdosage sont agitation, logorrhée, confusion mentale, vomissements répétés, hyperthermie, tachycardie, fibrillation ventriculaire, convulsions, hypotension, troubles respiratoires, hyperventilation puis dépression respiratoire.
Chez l'adulte :
Les signes de surdosage sont variables d'un sujet à l'autre. Pour des concentrations plasmatiques thérapeutiques allant jusqu'à 20 mg/l, les effets indésirables connus tels que troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs épigastriques, vomissements, diarrhées), troubles neurologiques d'origine centrale à type d'agitation, céphalées, insomnie, vertiges et troubles du rythme cardiaque sont généralement légers à modérés, selon la susceptibilité individuelle du patient. Pour des concentrations thérapeutiques supérieures à 20 mg/l, les mêmes symptômes sont généralement observés, mais avec une intensité accrue. Au-dessus de 25 mg/l, les troubles du système nerveux central et cardiaques deviennent graves avec convulsions, délire, hyperthermie, arythmie ventriculaire, et un collapsus cardiovasculaire peut survenir. De telles réactions ne sont pas toujours annoncées par l'apparition d'effets plus modérés.
Conduite à tenir :
Lavage gastrique, réanimation en milieu spécialisé, charbon activé par voie orale. La possibilité de symptômes prolongés d'intoxication et d'une éventuelle augmentation ultérieure des taux plasmatiques doit être gardée en mémoire compte tenu de la forme à libération prolongée d'Euphylline.
La théophylline est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés xanthiques par voie systémique (code ATC : R03DA04).
La théophylline est la diméthyl-1,3 xanthine, inhibiteur des phosphodiestérases.
Elle exerce un effet bronchodilatateur par relaxation des muscles lisses bronchiques.
Par ailleurs, elle exerce d'autres actions :
- relaxation des muscles lisses des voies urinaires et biliaires et du sphincter inférieur de l'œsophage ;
- stimulation centrale, analeptique respiratoire, psychostimulant, agent convulsivant à hautes doses ;
- vasodilatation coronarienne, stimulation cardiaque avec augmentation des besoins en oxygène du cœur (coronarodilatateur dit « malin ») ;
- action diurétique.

Il a été observé *in vitro* une inhibition de la libération des cytokines impliquées dans l'inflammation bronchique à des concentrations proches des concentrations thérapeutiques (de 6 à 16 mg/l). Ces constatations n'autorisent néanmoins pas à considérer que la théophylline puisse se substituer à la corticothérapie dans le traitement des pathologies bronchiques obstructives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, la théophylline est totalement absorbée.
La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 50 à 60 % (40 % chez le nouveau-né et l'adulte cirrhotique).
Les concentrations plasmatiques efficaces de théophylline se situent entre 5 et 12 µg/ml. Les effets indésirables peuvent apparaître dès le taux plasmatique de 12 µg/ml. Celui-ci ne devra pas dépasser 20 µg/ml en raison du risque majeur de survenue d'effets toxiques.
Le volume de distribution est de l'ordre de 0,45 à 0,50 l/kg. La théophylline n'est pas fixée dans le tissu adipeux.
La théophylline est principalement éliminée par le rein après biotransformation hépatique (90 % de la dose absorbée). Chez l'adulte, 7 à 13 % du produit sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. En revanche, chez le nouveau-né, 50 % sont excrétés sous forme inchangée, ainsi qu'une quantité notable sous forme de caféine.
Les principaux métabolites sont l'acide diméthyl-1,3 urique (environ 40 %), la méthyl-3 xanthine (environ 36 %) et l'acide méthyl-1 urique (environ 17 %). La méthyl-3 xanthine est le seul métabolite à avoir une activité pharmacologique, bien que plus faible que celle de la théophylline.

La demi-vie plasmatique de la théophylline peut varier considérablement d'un individu à l'autre. Elle varie notamment en fonction de l'âge, elle est plus faible chez l'enfant (3-5 heures) que chez l'adulte (7-9 heures, 4-5 heures chez l'adulte fumeur). Elle est, par contre, considérablement augmentée chez le prématuré (plus de 24 heures) et le nouveau-né.
Elle est augmentée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, de défaillance cardiaque aiguë, d'insuffisance respiratoire, d'obésité, d'infection aiguë des voies aériennes supérieures ou d'obstruction bronchique sévère, de fièvre.
Elle est diminuée chez le fumeur, et en cas de régime riche en protides.
La théophylline traverse la barrière fœtoplacentaire. Au cours de la grossesse, au fur et à mesure de son avancement, le volume de distribution de la théophylline s'accroît, avec diminution de la fixation aux protéines et de la clairance, ce qui peut nécessiter une réduction de la dose pour éviter les effets indésirables.
La théophylline passe dans le lait, où elle est retrouvée à des taux d'environ 75 % des taux plasmatiques, ce qui, en fonction de la clairance de l'enfant et de la concentration plasmatique maternelle, peut conduire à une accumulation chez l'enfant allaité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932821860 (1985, RCP rév 01.07.16) gél 400 mg.
3400932501861 (1981, RCP rév 01.07.16) gél 300 mg.
3400932801411 (1985, RCP rév 01.07.16) gél 200 mg.
3400932501632 (1981, RCP rév 01.07.16) gél 100 mg.
Prix : 2,49 € (30 gélules à 400 mg).
2,16 € (30 gélules à 300 mg).
1,49 € (30 gélules à 200 mg).
1,42 € (30 gélules à 100 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

EUPHYTOSE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Tubes de 120 et de 180.

COMPOSITION	p cp
Valériane (*Valeriana officinalis L.*), extrait sec hydroalcoolique (60 % V/V)	50 mg
Rapport drogue/extrait : 1-5 : 1	
Passiflore (*Passiflora incarnata L.*), extrait sec hydroalcoolique (60 % V/V)	40 mg
Rapport drogue/extrait : 1-4 : 1	
Aubépine (*Crataegus sp.*), extrait sec aqueux	10 mg
Rapport drogue/extrait : 2-5 : 1	
Ballote (*Ballota nigra L.*), extrait sec aqueux	10 mg
Rapport drogue/extrait : 2-4 : 1	

Excipients : Comprimé nu : oxyde de magnésium lourd, maltodextrine, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, eau purifiée. *Enrobage :* gomme laque, gomme arabique, saccharose, talc, cire de carnauba, mélange de dioxyde de titane et d'oxydes de fer (oxydes de fer noir, jaune, rouge, dioxyde de titane E171, benzoate de sodium E211, saccharose, eau purifiée).

DC INDICATIONS

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états anxieux mineurs et en cas de troubles mineurs du sommeil des adultes et des enfants.
Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Traitement symptomatique des troubles anxieux mineurs :
Adultes :
1 à 2 comprimés par prise, 3 fois par jour.
Enfants de plus de 6 ans :
1 comprimé par prise, 3 fois par jour.
Traitement symptomatique des troubles mineurs du sommeil :
Adultes :
1 comprimé au repas du soir et 1 comprimé au coucher.
Enfants de plus de 6 ans :
1 comprimé au repas du soir.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale. A avaler sans croquer, de préférence avec de l'eau ou une boisson chaude.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficience en sucrase-isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des cas d'atteinte hépatique ont été très rarement observés lors d'un traitement par cette spécialité, notamment chez l'enfant et en cas de dépassement de la posologie conseillée.
- Des troubles digestifs ont été rarement rapportés.
- De très rares réactions allergiques cutanées (prurit, éruption, urticaire) ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932897162 (1998, RCP rév 08.03.17) tube 120 cp.
3400930088340 (2017, RCP rév 08.03.17) tube 180 cp.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Bayer HealthCare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

EUPRESSYL ® gélule
urapidil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 30 mg (blanc, jaune transparent) *ou à 60 mg* (blanc, bleu clair transparent) : Flacons de 30.

COMPOSITION	p gélule
Urapidil (DCI)	30 mg
ou	60 mg

Excipients (communs) : copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle [1:2] (Eudragit S 12,5 %), microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs, dextrine blanche), talc, acide fumarique, hypromellose, éthylcellulose, phtalate d'hypromellose, acide stéarique, phtalate de diéthyle. *Enveloppe de la gélule à 30 mg :* gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104). *Enveloppe de la gélule à 60 mg :* gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132).

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte en monothérapie : la posologie préconisée est de 120 mg par jour en 2 prises. Cette posologie doit être adaptée à la réponse thérapeutique sans toutefois dépasser 180 mg par jour en 2 prises. Chez certains malades, la posologie de 60 mg par jour en 2 prises est suffisante.
Populations particulières :
Chez le sujet âgé en monothérapie : la posologie préconisée est de 60 mg par jour en 2 prises (la forme dosée à 30 mg est mieux adaptée) ; en cas d'inefficacité, elle peut être portée à 120 mg par jour en 2 prises.
MODE D'ADMINISTRATION :
La prise d'aliments n'affecte pas l'activité thérapeutique.
Il n'a pas été mis en évidence d'effet exagéré de première dose et il n'y a pas eu d'effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement.
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie dans les traitements prolongés du fait de l'absence de tachyphylaxie.
L'association avec d'autres médicaments antihypertenseurs est possible, en particulier les diurétiques et les bêtabloquants.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Une surveillance particulière devra être faite chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine mécanique c'est-à-dire sténose aortique ou mitrale, embolie pulmonaire, ou perturbation de la fonction cardiaque liée à une pathologie péricardique.
- Chez les patients en hypovolémie (diarrhées, vomissements) et/ou déplétés en sodium, les doses initiales seront faibles, puis adaptées à l'évolution clinique et biologique (risque de majoration de l'action antihypertensive de l'urapidil).
- Chez le sujet âgé : cf Posologie/Mode d'administration.
- Chez l'insuffisant rénal, il n'y a pas de précaution à prendre.
- En cas d'atteinte sévère de la fonction hépatique, il est recommandé de diminuer les doses, en particulier pour un traitement de longue durée.
- En cas d'anesthésie générale pour intervention majeure ou lors d'anesthésie pratiquée avec des agents potentiellement hypotenseurs, l'urapidil peut entraîner un certain degré d'hypotension qui devra être corrigé par une expansion volémique.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Population pédiatrique :
En l'absence de données disponibles, ne pas utiliser chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'hypotension. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.

A prendre en compte :
- Amifostine : majoration de l'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs sauf alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il est préférable, par mesure de prudence, de ne pas utiliser Eupressyl au cours de la grossesse. En effet, bien que les données animales soient rassurantes, les données cliniques sont insuffisantes.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par urapidil.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La réponse au traitement peut varier d'un patient à l'autre. L'urapidil peut altérer la conduite des véhicules ou l'utilisation des machines notamment en début de traitement, en cas de modification du traitement et en cas de prise d'alcool associée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles cardiovasculaires :
- Peu fréquents : palpitations, tachycardie.
- Très rares : hypotension orthostatique.

Troubles digestifs :
- Fréquents : nausées.
- Rares : gastralgies, sécheresse buccale, vomissements, diarrhée.

Troubles cutanés :
- Très rares : réaction cutanée de type allergique telle que prurit, érythème et éruption cutanée.
- Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire.

Modifications des paramètres biologiques :
- Très rares : élévation réversible des enzymes hépatiques, thrombopénies.

Trouble de l'état général et réaction au site d'application :
- Rare : asthénie.

Troubles du système nerveux central :
- Fréquents : vertiges, céphalées.

Troubles psychiatriques :
- Rares : troubles du sommeil, agitation.

Troubles génito-urinaires :
- Très rares : aggravation d'une incontinence urinaire, miction impérieuse, trouble de l'éjaculation, impuissance ou priapisme.

Troubles de la fonction respiratoire, troubles thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les manifestations cliniques sont de type circulatoire et neurologique :
- Système circulatoire : vertiges, hypotension orthostatique, collapsus.
- Système nerveux central : fatigue, diminution de la vitesse de réaction.

Conduite à tenir :
Allonger le patient et instaurer un traitement classique de l'hypotension artérielle (remplissage vasculaire, catécholamines si nécessaire).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur, adrénolytique à action périphérique/alphabloquant (code ATC : C02CA06).
Vasodilatateur agissant par l'intermédiaire du blocage des récepteurs α_1-adrénergiques périphériques postsynaptiques et par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs α_1-adrénergiques et une stimulation des récepteurs 5 HT_{1A} sérotoninergiques. Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent rapidement par une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus, en position debout, au repos et à l'effort sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque.
La baisse de la pression artérielle est secondaire à la réduction des résistances périphériques totales (par exemple au niveau rénal où le débit augmente) sans modification du débit cardiaque.
Lorsqu'il y a augmentation des résistances pulmonaires, pour une même dose d'urapidil, la baisse de ces résistances est supérieure à celle des résistances périphériques totales.
Aucune potentialisation d'un bronchospasme n'a été constatée. Les sécrétions de rénine et d'aldostérone ne sont pas augmentées. Il n'a pas été observé d'effet de première dose, ni de tachyphylaxie, ni de phénomène de rebond.
Au cours des études, l'urapidil n'a pas modifié l'équilibre hydroélectrolytique, le métabolisme des lipides, la tolérance aux hydrates de carbone, les fonctions hépatiques et rénales et (ou) les constantes hématologiques.
L'urapidil n'a pas d'effet délétère sur les paramètres lipidiques et certaines études mettent en évidence chez les patients hypertendus et hypercholestérolémiques une tendance à l'abaissement du taux sanguin de cholestérol total et des triglycérides. La signification clinique de ces modifications n'est pas établie.
Chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire avec insuffisance respiratoire chronique (hypoxie et hypercapnie) et hypertension artérielle pulmonaire secondaire, plusieurs études ont montré que l'urapidil avait une action de vasodilatation sur la circulation pulmonaire ; il n'existe aucun effet nocif sur la fonction ventilatoire, la bronchoréactivité et les échanges gazeux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, le taux sérique maximal est atteint après 4 à 6 heures. La biodisponibilité absolue est de 72 %. La demi-vie d'élimination sérique est de 4,7 heures en moyenne. L'urapidil est métabolisé essentiellement au niveau hépatique en trois métabolites, dont le principal chez l'homme est le dérivé parahydroxylé (M1), qui est inactif.
30 à 50 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines ainsi que 10 à 15 % du produit mère inchangé. Le reste est éliminé dans les fèces.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 1 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936093164 (1988, RCP rév 05.09.17) gél 30 mg.
3400936093225 (1988, RCP rév 11.09.17) gél 60 mg.

Prix : 4,78 € (30 gélules à 30 mg).
9,98 € (30 gélules à 60 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

EUPRESSYL ® solution injectable
urapidil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 25 mg : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.
Solution injectable IV à 50 mg : Ampoules de 10 ml, boîte de 5.
Solution injectable IV à 100 mg/20 ml : Ampoules de 20 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Solution injectable IV 25 mg :	*p ampoule*
Urapidil (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 27,35 mg/ampoule)
Teneur en sodium : 2,18 mg/ampoule de 5 ml.

Solution injectable IV 50 mg :	*p ampoule*
Urapidil (DCI)	50 mg

(sous forme de chlorhydrate : 54,70 mg/ampoule)
Teneur en sodium : 4,358 mg/ampoule de 10 ml.

Solution injectable IV 100 mg/20 ml :	*p ampoule*
Urapidil (DCI)	100 mg

(sous forme de chlorhydrate : 109,40 mg/ampoule)
Excipients (communs) : propylèneglycol, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau ppi ; *solution injectable 100 mg/20 ml :* acide chlorhydrique dilué et hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de :
- HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive de stade III).
- Encéphalopathie hypertensive.
- Dissection aortique.
- Décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.

En milieu d'anesthésie :
- Hypotension contrôlée.
- Hypertension en période périopératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Compte tenu de la durée des études toxicologiques disponibles, la durée d'utilisation d'urapidil IV est au maximum de 7 jours.

Adulte :

Recommandations posologiques pour le traitement de l'urgence hypertensive :

Initiation du traitement :
- Injection intraveineuse :
  Un bolus de 25 mg (5 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien. Si la réduction n'est pas suffisante, le traitement sera renouvelé (injection d'un bolus de 25 mg [5 ml] en 20 secondes). En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien. Si la réduction reste insuffisante 5 minutes après, un bolus de 50 mg (10 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. Si la réduction de la pression artérielle après 5 minutes est suffisante, le traitement sera administré à la dose d'entretien.
- Seringue électrique :
  Le débit d'administration sera de 120 mg/h (24 ml/h). Si la réduction de la pression artérielle est suffisante, passer à la dose d'entretien. Dans le traitement de l'urgence hypertensive, la dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de la pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet, une chute trop abrupte de pression peut entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

Traitement d'entretien, lorsque la réponse tensionnelle a été suffisante (quel que soit le mode d'administration initial : injection intraveineuse, seringue électrique) :
- Administration à la seringue électrique : le débit sera de 9 à 60 mg/h, soit 1,8 à 12 ml/h.

Recommandations posologiques pour le traitement en milieu d'anesthésie :

Initiation du traitement :
- Injection intraveineuse :
  Un bolus de 25 mg (5 ml) d'urapidil sera injecté en 20 secondes. En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien. Si elle n'est pas suffisante après 5 minutes, renouveler le traitement (injection d'un bolus de 25 mg [5 ml] en 20 secondes). En cas de réduction suffisante après 5 minutes, le traitement sera administré à la dose d'entretien ; si la réduction reste insuffisante 5 minutes après, un bolus de 50 mg [10 ml] d'urapidil sera injecté en 20 secondes. Si la réduction de la pression artérielle après 5 minutes est suffisante, le traitement sera administré à la dose d'entretien.
- Administration à la seringue électrique :
  Le débit d'administration sera de 120 mg/h (24 ml/h). Si la réduction de la pression artérielle est suffisante, passer à la dose d'entretien.

Traitement d'entretien, lorsque la réponse tensionnelle a été suffisante :
- Administration à la seringue électrique : le débit sera de 9 à 60 mg/h, soit 1,8 à 12 ml/h.

Population pédiatrique :
- Dose initiale : 2 mg/kg/h.
- Dose d'entretien : 0,8 mg/kg/h.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Sténose de l'isthme aortique ou shunt artérioveineux (exception faite des shunts artérioveineux des hémodialysés).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Hypertension au cours de la grossesse : en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle devra être progressive et toujours contrôlée.
- La poussée hypertensive qui accompagne souvent l'accident vasculaire cérébral n'est pas une indication au traitement antihypertenseur en urgence. La décision doit être prise en fonction de la présence de complications viscérales menaçant le pronostic vital à court terme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En raison de l'effet additif des traitements antihypertenseurs, il est conseillé de les administrer en tenant compte de leur demi-vie pour éviter une diminution trop rapide de la pression artérielle pouvant provoquer une bradycardie ou un arrêt cardiaque.
- Les traitements antihypertenseurs doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé et débuter à des doses plus faibles du fait de la modification fréquente de la sensibilité des sujets âgés à ce type de traitements.
- En cas de déplétion volémique (diarrhée, vomissements), risque de majoration de l'effet antihypertenseur de l'urapidil.
- Chez l'insuffisant rénal, une surveillance des modifications hémodynamiques peut être nécessaire.
- Compte tenu des études réalisées avec la forme orale, il est préférable de diminuer la posologie chez l'insuffisant hépatique sévère.
- L'urapidil peut être administré chez l'enfant.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alpha-bloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.

A prendre en compte :
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :
Ne pas mélanger Eupressyl IV avec les solutions alcalines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il est préférable, par mesure de prudence, de ne pas utiliser Eupressyl au cours de la grossesse. En effet, bien que les données animales soient rassurantes, les données cliniques sont insuffisantes.

ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par urapidil.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La réponse au traitement peut varier d'un patient à l'autre. L'urapidil peut altérer la conduite des véhicules ou l'utilisation des machines notamment en début de traitement, en cas de modification du traitement et en cas de prise d'alcool associée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont le plus souvent dus à une diminution rapide de la pression artérielle mais ils disparaissent habituellement en quelques minutes voire même au cours de l'injection.
En fonction de la gravité des effets indésirables, l'arrêt du traitement devra être envisagé.
- Troubles généraux : asthénie, sueurs.
- Troubles du système nerveux central : céphalées, vertiges.
- Troubles psychiatriques : agitation.
- Troubles cardiaques : tachycardie, palpitations, bradycardie, sensations d'oppression thoracique et de dyspnée.
- Troubles vasculaires : peu fréquents : chute de la pression artérielle lors du changement brutal de posture, par exemple lors du passage brutal de la position couchée à la position debout (hypotension orthostatique).
- Troubles digestifs : peu fréquents : nausées, vomissements.
- Modifications des paramètres biologiques : très rares : thrombopénies.
- Troubles de l'appareil génital : priapisme.
- Troubles de la fonction respiratoire, troubles thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.
- Troubles cutanés : très rares : réaction cutanée de type allergique telle que prurit, érythème et éruption cutanée ; fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :
Les manifestations cliniques sont de type circulatoire et neurologique :
- Système circulatoire : vertiges, hypotension orthostatique, collapsus.
- Système nerveux central : fatigue, diminution de la vitesse de réaction.

Conduite à tenir :
Allonger le patient et instaurer un traitement classique de l'hypotension artérielle (remplissage vasculaire, catécholamines si nécessaire).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur, adrénolytique à action périphérique/alphabloquant (code ATC : C02CA06).
Vasodilatateur agissant par l'intermédiaire du blocage des récepteurs alpha-1-adrénergiques périphériques postsynaptiques et par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs alpha-1-adrénergiques et une stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} sérotoninergiques. Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent rapidement par une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus, en position debout, au repos et à l'effort sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est secondaire à la réduction des résistances totales périphériques (par exemple au niveau rénal où le débit augmente) sans modification du débit cardiaque. Lorsqu'il y a augmentation des résistances pulmonaires, pour une même dose d'urapidil, la baisse de ces résistances est supérieure à celle des résistances totales périphériques.
Aucune potentialisation d'un bronchospasme n'a été constatée. Les sécrétions de rénine et d'aldostérone ne sont pas augmentées. Il n'a pas été observé d'effet de première dose, ni de tachyphylaxie, ni de phénomène de rebond.
Au cours des études, l'urapidil n'a pas modifié l'équilibre hydroélectrolytique, le métabolisme des lipides, la tolérance aux hydrates de carbone, les fonctions hépatiques et rénales et (ou) les constantes hématologiques.
Chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire avec insuffisance respiratoire chronique (hypoxie et hypercapnie) et hypertension artérielle pulmonaire secondaire, plusieurs études ont montré que l'urapidil avait une action de vasodilatation sur la circulation pulmonaire ; il n'exerce aucun effet nocif sur la fonction ventilatoire, la bronchoréactivité et les échanges gazeux.
Des études effectuées en neurochirurgie ont mis en évidence l'absence d'élévation de la pression intracrânienne et le respect des paramètres hémodynamiques intracrâniens lors de l'administration de l'urapidil IV.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration IV, la concentration plasmatique décroît pendant 10 minutes puis reste en plateau pendant environ 1 heure. La demi-vie d'élimination sérique est de 2,7 heures en moyenne. L'urapidil est métabolisé essentiellement au niveau hépatique en trois métabolites, dont le principal chez l'homme est le dérivé parahydroxylé (M_1), qui est inactif.
50 à 70 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines ainsi que 15 à 20 % du produit mère inchangé.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé à des solutions alcalines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Solutions injectables à 25 mg et à 50 mg :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution injectable IV à 100 mg/20 ml :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comme tous les produits à usage parentéral, la solution doit être contrôlée visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur et contrôler l'intégrité du conditionnement avant l'emploi.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933054502 (1988, RCP rév 08.04.16) 25 mg.
3400933047986 (1988, RCP rév 08.04.16) 50 mg.
3400938026979 (2007, RCP rév 08.04.16) 100 mg.
Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

EURARTESIM ®
pipéraquine, arténimol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 320 mg/40 mg (oblong, biconvexe, blanc, dimensions 16 x 8 mm, épaisseur 5,5 mm, portant une barre de cassure avec deux lettres « σ » sur une face) : Boîte de 12, sous plaquettes.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Pipéraquine tétraphosphate tétrahydraté (PQP) exprimé en pipéraquine tétraphosphate	320 mg
Arténimol (DCI)	40 mg

Excipients : amidon prégélatinisé, dextrine, hypromellose (E464), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (E572). *Pelliculage :* hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

DC INDICATIONS

Eurartesim est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois et plus et pesant 5 kg ou plus.
Il convient de prendre en considération les recommandations officielles pour le choix du traitement antipaludique adapté pour la prise en charge locale du paludisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le traitement sera administré en 1 prise par jour à heure fixe pendant 3 jours.
La dose sera adaptée en fonction du poids corporel, conformément au tableau figurant ci-après :

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage du cp et nbre de cp/prise
	Pipéraquine (PQP)	Arténimol	
5 à < 7	80	10	½ cp à 160 mg/20 mg
7 à < 13	160	20	1 cp à 160 mg/20 mg
13 à < 24	320	40	1 cp à 320 mg/40 mg
24 à < 36	640	80	2 cp à 320 mg/40 mg
36 à < 75	960	120	3 cp à 320 mg/40 mg
75 à 100	1280	160	4 cp à 320 mg/40 mg
> 100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant + de 100 kg		

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'Eurartesim, la dose entière sera réadministrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose sera réadministrée. Ne pas renouveler la prise plus de 2 fois. En cas de vomissement de la seconde dose, il convient d'avoir recours à un autre traitement antipaludique.
En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible et le schéma posologique recommandé doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la cure complète de traitement soit terminée.
Il n'existe pas de données concernant une seconde cure de traitement.
Les patients ne doivent pas recevoir plus de deux cures d'Eurartesim sur une période de 12 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).
Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquine, la seconde cure d'Eurartesim ne doit pas être

administrée dans les deux mois suivant la fin de la première cure (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Populations particulières :

Sujets âgés :

Les études cliniques d'Eurartesim comprimés n'ayant pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que de potentielles atteintes cardiaques sous-jacentes (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des patients âgés.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale :

Eurartesim n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. La prudence est donc recommandée en cas d'administration d'Eurartesim chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Eurartesim chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois et chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-groupes pédiatriques.

MODE D'ADMINISTRATION :

> Eurartesim doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments.
> Chaque dose sera prise au moins 3 heures après le dernier repas.
> Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, tels que les nourrissons et les jeunes enfants, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS.
- Syndrome du QT long congénital connu, ou toute pathologie connue pour prolonger l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou bradycardie cliniquement significative.
- Affections cardiaques prédisposant aux arythmies telles qu'hypertension sévère, hypertrophie ventriculaire gauche (incluant cardiomyopathie hypertrophique) ou insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Déséquilibres électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Traitement par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent (mais de façon non exhaustive) :
  - Antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
  - Neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
  - Certains médicaments anti-infectieux incluant les médicaments des classes suivantes :
    - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine),
    - fluoroquinolones (par exemple moxifloxacine, sparfloxacine),
    - médicaments antifongiques imidazolés et triazolés,
    - et pentamidine et saquinavir.
  - Certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terfénadine, astémizole, mizolastine).
  - Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.
- Traitement récent par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc susceptibles d'être toujours présents dans la circulation au moment de l'instauration du traitement par Eurartesim (par exemple méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine, quinine et autres médicaments antipaludiques), compte tenu de leur demi-vie d'élimination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Eurartesim ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* sévère (cf Contre-indications) et compte tenu de l'insuffisance de données, ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme causé par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale.*

La longue demi-vie de la pipéraquine (environ 22 jours) doit être prise en compte si un autre antipaludique doit être instauré en raison de l'échec du traitement par Eurartesim ou en cas de survenue d'un nouvel accès de paludisme (cf ci-dessous et Contre-indications, Interactions).

La pipéraquine est un inhibiteur faible du CYP3A4. La prudence est recommandée en cas d'association d'Eurartesim avec des médicaments pouvant exercer un effet inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 ou avec les médicaments substrats de ce cytochrome, en raison du risque de modification des effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments administrés simultanément.

La pipéraquine est également un substrat du CYP3A4. Après administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, il a été observé une augmentation modérée (< 2 fois) des concentrations plasmatiques de pipéraquine, entraînant une potentialisation éventuelle de l'effet d'allongement de l'intervalle QTc (cf Interactions).

L'exposition à la pipéraquine peut également être augmentée en cas d'association avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (contraceptifs oraux par exemple). Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration d'Eurartesim avec tout inhibiteur du CYP3A4 et une surveillance de l'ECG doit être envisagée.

Du fait de l'absence de données PK après administration de doses répétées de pipéraquine, l'administration de tout inhibiteur puissant du CYP3A4 est déconseillée après l'instauration du traitement par Eurartesim (c'est-à-dire après la première dose) (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

En l'absence de données d'une étude de cancérogenèse et d'expérience clinique de cures répétées chez l'homme, il convient de ne pas administrer plus de deux cures d'Eurartesim sur une période de 12 mois (cf Posologie/Mode d'administration, Sécurité préclinique).

Effets sur la repolarisation cardiaque :

Dans les études cliniques d'Eurartesim, un nombre limité d'ECG a été pratiqué pendant le traitement. Ils ont montré que l'allongement de l'intervalle QTc était plus fréquent et de plus grande amplitude avec Eurartesim qu'avec les comparateurs utilisés (cf Pharmacodynamie pour des informations sur les comparateurs utilisés). Dans ces études cliniques, les événements indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les patients traités par Eurartesim que chez ceux qui recevaient les antipaludiques utilisés comme comparateurs (cf Effets indésirables). Dans l'une des deux études de phase III, une valeur du QTcF > 500 ms a été rapportée chez 3/767 patients (0,4 %) avant la troisième dose d'Eurartesim alors qu'aucun allongement n'était rapporté dans le groupe de patients recevant le traitement comparateur.

L'effet d'Eurartesim sur l'intervalle QTc a été étudié dans une étude en groupes parallèles chez des volontaires sains prenant chaque dose d'Eurartesim avec un repas riche (~ 1000 kcal) ou pauvre (~ 400 kcal) en graisses/calories ou à jeun. Par rapport au placebo, les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF le 3[e] jour d'administration d'Eurartesim ont été de 45,2, 35,5 et 21,0 ms en fonction des conditions d'administration. L'allongement du QTcF observé après administration à jeun a duré de 4 à 11 heures après l'administration de la dernière dose le jour 3. L'allongement moyen du QTcF par rapport aux valeurs sous placebo a ensuite diminué à 11,8 ms après 24 heures et à 7,5 ms après 48 heures. Aucun volontaire sain ayant reçu Eurartesim à jeun n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 480 ms ou d'augmentation supérieure à 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Le nombre de patients présentant un intervalle QTcF supérieur à 480 ms après l'administration avec un repas pauvre en graisses a été de 3/64, tandis que 10/64 patients avaient des valeurs du QTcF au-dessus de ce seuil après l'administration avec un repas riche en graisses. Aucun patient n'a présenté de valeur de l'intervalle QTcF supérieure à 500 ms quelles que soient les conditions d'administration.

Il convient de pratiquer un ECG le plus tôt possible pendant le traitement par Eurartesim et d'effectuer une surveillance de l'ECG chez les patients susceptibles d'avoir un risque plus élevé de développer une arythmie associée à un allongement de l'intervalle QTC (voir ci-dessous).

Lorsque cela est cliniquement pertinent, il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant la prise de la dernière des trois doses quotidiennes et environ 4 à 6 heures après la dernière dose, car le risque d'allongement de l'intervalle QTc peut être majoré pendant cette période (cf Pharmacocinétique). Les intervalles QTc supérieurs à 500 ms sont associés à un risque notable de tachyarythmies ventriculaires pouvant engager le pronostic vital. Par conséquent, l'ECG doit être surveillé pendant les 24 à 48 heures suivantes chez les patients ayant présenté un allongement de cette amplitude. Ces patients ne doivent pas recevoir une autre dose d'Eurartesim et un autre traitement antipaludique doit être instauré.

L'intervalle QTc est apparu plus long chez les femmes et les sujets âgés que les hommes adultes. Par conséquent, les femmes et les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc tels qu'Eurartesim et une prudence particulière s'impose.

Population pédiatrique :

Une prudence particulière est recommandée chez les jeunes enfants en cas de vomissements, car ils sont plus susceptibles de développer un déséquilibre électrolytique pouvant majorer l'effet d'Eurartesim sur l'intervalle QT (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale et hépatique :

Eurartesim n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration). Les concentrations plasmatiques de la pipéraquine pouvant être plus élevées, la prudence est recommandée en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients présentant un ictère et/ou une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère et la surveillance de l'ECG et de la kaliémie est recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Eurartesim est contre-indiqué chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc en raison du risque d'interaction pharmacodynamique à l'origine d'un effet additif sur l'intervalle QTc (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un nombre limité d'études d'interactions pharmacocinétiques ont été réalisées avec Eurartesim chez des volontaires sains adultes. Par conséquent, l'évaluation des interactions potentielles avec d'autres médicaments est basée sur les études *in vivo* ou *in vitro.*

Effet d'Eurartesim sur les médicaments coadministrés :

La pipéraquine est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de cette enzyme. L'administration concomitante d'Eurartesim par voie orale avec 7,5 mg de midazolam oral, un substrat test du CYP3A4, a entraîné une augmentation modérée (⩽ 2 fois) des expositions au midazolam et à ses métabolites chez des volontaires sains adultes. Cet effet inhibiteur n'était plus manifeste une semaine après la dernière administration d'Eurartesim. Par conséquent, une attention particulière s'impose en cas d'association concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple antirétroviraux et ciclosporine) avec Eurartesim.

Selon les données *in vitro*, la pipéraquine est faiblement métabolisée par le CYP2C19 et c'est également un inhibiteur de cette enzyme. Il existe un risque de diminution du métabolisme des autres substrats de cette enzyme, tels que l'oméprazole, avec pour conséquence une augmentation de leur concentration plasmatique et donc de leur toxicité.

La pipéraquine peut augmenter le métabolisme des substrats du CYP2E1, résultant en une diminution des concentrations plasmatiques des substrats tels que le paracétamol ou la théophylline et des gaz anesthésiques enflurane, halothane et isoflurane. La principale conséquence de cette interaction pourrait être une diminution de l'efficacité des médicaments administrés simultanément.

L'administration d'arténimol peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. La prudence est donc recommandée en cas d'administration simultanée d'Eurartesim avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et métabolisés par cette enzyme, tels que la théophylline. Les éventuels effets sont peu susceptibles de persister plus de 24 heures après la dernière prise d'arténimol.

Effet des médicaments coadministrés sur Eurartesim :

La pipéraquine est métabolisée par le CYP3A4 *in vitro.* L'administration concomitante d'une dose orale unique de clarithromycine (un inhibiteur test puissant du CYP3A4) et d'une dose orale unique d'Eurartesim a entraîné une augmentation modérée (⩽ 2 fois) de l'exposition à la pipéraquine chez des volontaires sains adultes. Cette augmentation de l'exposition de l'antipaludique en association peut entraîner une potentialisation de l'effet sur l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple certains inhibiteurs de la protéase [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], néfazodone ou vérapamil) et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis *(Hypericum perforatum)* sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de pipéraquine. La concentration d'arténimol peut également être diminuée. L'association d'Eurartesim avec ces médicaments n'est pas recommandée.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'ampleur des interactions chez les enfants et adolescents n'est pas connue. Les interactions chez les adultes mentionnées ci-dessus et les mises en garde figurant à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Contraceptifs oraux :

Eurartesim coadministré chez des femmes volontaires saines n'a exercé qu'un effet minimal sur un contraceptif œstroprogestatif oral en augmentant la vitesse d'absorption de l'éthinylestradiol (exprimée par la moyenne géométrique des Cmax) d'environ 28 %, mais sans modifier significativement l'exposition à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel ni l'activité contraceptive, comme l'ont montré les concentrations plasmatiques comparables d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH) et de progestérone observées après l'administration du contraceptif oral avec ou sans administration concomitante d'Eurartesim.

Interactions avec les aliments :

L'absorption de la pipéraquine est augmentée en présence d'aliments gras (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) et cela peut majorer son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, Eurartesim ne doit être pris qu'avec de l'eau, comme il est expliqué à la rubrique Posologie/Mode d'administration. Eurartesim ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse car celui-ci pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'arténimol et de la pipéraquine chez la femme enceinte. Au vu des données animales, Eurartesim est susceptible de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique). Les études de reproduction réalisées avec des dérivés de l'artémisinine ont montré un potentiel tératogène, avec un risque plus élevé pendant les premiers mois de gestation (cf Sécurité préclinique). La pipéraquine n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Dans les études de développement périnatal et postnatal chez le rat, la pipéraquine a été associée à des complications de la mise-bas. Cependant, il n'a pas été observé de retard du développement des nouveau-nés après l'exposition *in utero* ou après allaitement.

Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les données chez l'animal semblent indiquer une excrétion de la pipéraquine dans le lait maternel mais aucune donnée clinique n'est disponible. Les femmes recevant Eurartesim ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données spécifiques concernant les effets de la pipéraquine sur la fertilité ; cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté jusqu'à présent dans le cadre d'une utilisation clinique. De plus, les données des études effectuées chez l'animal montrent que l'arténimol n'a pas d'effet sur la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'analyse des événements indésirables rapportés au cours des études cliniques permet de penser qu'Eurartesim n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsque le patient ne présente plus les symptômes aigus de l'accès de paludisme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité d'Eurartesim a été évaluée dans deux études de phase III en ouvert menées chez 1239 patients pédiatriques d'un âge allant jusqu'à 18 ans et 566 patients adultes âgés de plus de 18 ans traités par Eurartesim.

Dans une étude randomisée au cours de laquelle 767 adultes et enfants atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué ont été exposés à Eurartesim, des effets indésirables jugés comme étant liés à Eurartesim ont été rapportés chez 25 % des patients. Aucun des effets indésirables (EI) n'a été rapporté avec une incidence ⩾ 5 %. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec une incidence ⩾ 1,0 % ont été : céphalées (3,9 %), allongement de l'intervalle QTc (3,4 %), infection à *Plasmodium falciparum* (3,0 %), anémie (2,8 %), éosinophilie (1,7 %), diminution de l'hémoglobine (1,7 %), tachycardie sinusale (1,7 %), asthénie (1,6 %), diminution de l'hématocrite (1,6 %), pyrexie (1,5 %), diminution du taux d'érythrocytes (1,4 %). Au total, 6 patients (0,8 %) ont présenté des effets indésirables graves dans l'étude.

Dans une seconde étude randomisée, 1038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été exposés à Eurartesim. Dans cette étude, 71 % des patients ont été considérés comme ayant présenté un événement indésirable lié à Eurartesim. Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence ⩾ 5,0 % : toux (32 %), pyrexie (22,4 %), grippe (16,0 %), infection à *Plasmodium falciparum* (14,1 %), diarrhée (9,4 %), vomissements (5,5 %) et anorexie (5,2 %). Au total, 15 patients (1,5 %) ont présenté des EI graves pendant l'étude.

Liste tabulée des effets indésirables :

Dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau figurant dans cette rubrique ne concerne que les patients adultes. Un tableau correspondant pour les patients pédiatriques est présenté dans le paragraphe qui suit (Population pédiatrique).

Fréquence des effets indésirables chez les patients adultes participant aux études cliniques d'Eurartesim

Classe de systèmes d'organes Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Fréquent	Infection à *Plasmodium falciparum*
Peu fréquent	Infection respiratoire, grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Convulsions, sensations vertigineuses
Affections cardiaques	
Fréquent	Allongement de l'intervalle QTc, tachycardie
Peu fréquent	Troubles de la conduction cardiaque, arythmies sinusales, bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite, hépatomégalie, anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, pyrexie

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les effets indésirables observés avec Eurartesim ont été généralement de sévérité légère et la majorité a été non grave. Les effets tels que toux, pyrexie, céphalées, infection à *Plasmodium falciparum*, anémie, asthénie, anorexie et les modifications observées des paramètres sanguins sont compatibles avec ceux qui peuvent être attendus chez des patients présentant un accès de paludisme aigu. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été observé le 2e jour et n'apparaissait plus au 7e jour (le prochain temps d'évaluation auxquels les ECG ont été pratiqués).

Population pédiatrique :
Le tableau ci-dessous présente une vue d'ensemble de la fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques. La majorité des données pédiatriques est issue d'études chez des enfants africains âgés de 6 mois à 5 ans.

Fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques participant aux études cliniques d'Eurartesim

Classe de systèmes d'organes Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Très fréquent	Grippe, infection à *Plasmodium falciparum*
Fréquent	Infection respiratoire, infection de l'oreille
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie, leucopénies/neutropénie, leucocytoses, NCA, anémie
Peu fréquent	Thrombocytémie, splénomégalie, adénopathie, hypochromasie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Convulsions, céphalées
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Affections cardiaques	
Fréquent	Allongement de l'intervalle QT/QTc, fréquence cardiaque irrégulière
Peu fréquent	Troubles de la conduction cardiaque, souffle cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Peu fréquent	Rhinorrhée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée, douleur abdominale
Peu fréquent	Stomatite, nausées
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite, hépatomégalie, anomalies du bilan hépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Dermatite, rash
Peu fréquent	Acanthose, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les études cliniques, 9 patients ont reçu le double de la dose cumulée indiquée d'Eurartesim. Le profil de tolérance chez ces patients n'a pas été différent de celui qui est observé chez les patients recevant la dose recommandée et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré si besoin avec maintien d'une voie d'abord et une surveillance de l'ECG en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, artémisine et dérivés, combinaisons (code ATC : P01BF05).

Effets pharmacodynamiques :
L'arténimol peut atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. Il est probable que sa liaison endoperoxyde soit essentielle à l'activité antipaludique, en provoquant l'altération du système membranaire du parasite par l'intermédiaire de la formation des radicaux libres, ce qui inclut notamment :
- Inhibition du calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique de *Plasmodium falciparum*.
- Interférence avec le transport des électrons mitochondriaux.
- Interférence avec les protéines de transport du parasite.
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite.

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquine n'est pas élucidé, mais il est probablement identique à celui de la chloroquine qui est un analogue structurel proche. La chloroquine se lie à l'hème toxique (provenant de l'hémoglobine du patient) dans le parasite palustre, en empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation.
La pipéraquine est une bisquinoléine et cette classe a montré une bonne activité antiparasitaire *in vitro* sur les souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine. La structure bisquinolone volumineuse peut être importante pour l'activité sur les souches résistantes à la chloroquine et la pipéraquine pourrait agir par les mécanismes suivants :
- Inhibition des transporteurs qui assure l'exocytose de la chloroquine à partir des vacuoles digestives du parasite.
- Inhibition de la dégradation de l'hème dans les vacuoles digestives du parasite.

Une résistance à la pipéraquine (utilisée en monothérapie) a été rapportée.
L'efficacité et la sécurité d'Eurartesim ont été évaluées dans deux grandes études cliniques randomisées en ouvert :
L'étude DM040010 a été menée en Asie chez des patients adultes et pédiatriques atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artésunate + méfloquine (AS + MQ). Le critère d'évaluation principal de jugement était le taux de guérison corrigé par PCR au 63e jour.
L'étude DM040011 a été menée chez des patients pédiatriques africains atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artéméther + luméfantrine (A + L). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par le génotypage par PCR, au 28e jour.
Les résultats pour le critère principal de jugement dans les populations en intention de traiter modifiée ([ITTm], populations définies comme tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, à l'exclusion des patients perdus de vue pour des raisons inconnues) ont été les suivants :

Étude	Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) valeur P
DM040010 (n = 1087)	97 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) % P = 0,161
DM040011 (n = 1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) % P = 0,128

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé qu'Eurartesim n'était pas inférieur au médicament comparateur. Dans les deux études, le taux d'échec thérapeutique réel a été inférieur au seuil d'efficacité de 5 % défini par l'OMS.
Les taux de guérison corrigés par PCR par tranches d'âge dans les populations ITTm sont présentés dans le tableau ci-dessous pour les études asiatique et africaine respectivement :

Étude	Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) valeur P
DM040010 (n = 1087)				
⩽ 5 ans	100 %	100 %	-	-
> 5 à ⩽ 12 ans	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) % P = 0,605
> 12 à ⩽ 18 ans	97,3 %	100 %	-	(-6,40, 0,99) % P = 1,000
> 18 à ⩽ 64 ans	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) % P = 0,146
DM040011 (n = 1524)				
⩽ 1 an	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % * P = 0,064
> 1 à ⩽ 2 ans	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) % P = 0,413
> 2 à ⩽ 5 ans	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) % P = 0,590

* Cet IC est une estimation asymptotique parce que l'IC exact n'a pas pu être calculé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les profils pharmacocinétiques de l'arténimol et de la pipéraquine ont été étudiés chez des modèles animaux et chez différentes populations humaines (volontaires sains, patients adultes et patients pédiatriques).

Absorption :
L'arténimol est absorbé très rapidement, le T_{max} étant d'environ 1 à 2 heures après administration unique et répétée. Chez des patients, la C_{max} moyenne (% CV) et l'ASC_{INF} de l'arténimol (observées après la première dose d'Eurartesim) ont été respectivement de 752 ng/ml (47 %) et 2,002 ng/ml x h (45 %).
La biodisponibilité de l'arténimol semble être plus élevée chez les patients impaludés que chez les volontaires sains, peut-être parce que le paludisme lui-même exerce un effet sur le devenir de l'arténimol. L'altération de la fonction hépatique associée au paludisme peut être une explication dans le sens où elle entraînerait une augmentation de la biodisponibilité de l'arténimol (diminution de l'effet de premier passage) sans modifier sa demi-vie d'élimination apparente, qui est limitée par la vitesse d'absorption. Chez des hommes volontaires sains à jeun, la C_{max} moyenne et l'ASC_{INF} de l'arténimol ont été respectivement de 180-552 ng/ml et 516-684 ng/ml x h.
L'exposition systémique à l'arténimol a été légèrement plus faible après la dernière dose d'Eurartesim (jusqu'à 15 % par rapport à la première dose). Les paramètres pharmacocinétiques de l'arténimol ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. L'exposition systémique à l'arténimol le dernier jour de traitement a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec une différence de l'ordre de 30 %.
Chez les volontaires sains, l'exposition à l'arténimol a été augmentée de 43 % lorsque le médicament a été administré avec un repas riche en graisses/hypercalorique.
La pipéraquine, un composé hautement lipophile, est absorbée lentement. Chez l'homme, le T_{max} de la pipéraquine est d'environ 5 heures après administration de doses uniques et répétées. Chez les patients, la C_{max} moyenne (% CV) et l'ASC_{0-24} (observées après la première dose d'Eurartesim) ont été respectivement de 179 ng/ml (62 %) et 1,679 ng/ml x h (47 %). Du fait de son élimination lente, la pipéraquine s'accumule dans le plasma après des administrations répétées, avec un facteur d'accumulation d'environ 3. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquine ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. En revanche, la concentration plasmatique maximale de la pipéraquine le dernier jour de traitement par Eurartesim a été plus élevée chez les femmes volontaires saines que chez les hommes volontaires sains, la différence étant de l'ordre de 30 à 50 %.
Chez les volontaires sains, l'exposition à la pipéraquine est multipliée par 3 environ en cas d'administration avec un repas riche en graisses/hypercalorique. Cet effet pharmacocinétique s'accompagne d'une augmentation de l'effet d'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, Eurartesim doit être pris avec de l'eau 3 heures au moins après le dernier repas et aucun aliment ne doit être consommé pendant les 3 heures suivant la prise de chaque dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :
La pipéraquine et l'arténimol sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines : la liaison aux protéines observée dans les études *in vitro* a été de 44 à 93 % pour l'arténimol et supérieure à 99 % pour la pipéraquine. De plus, les données *in vitro* et *in vivo* chez l'animal indiquent que la pipéraquine et l'arténimol ont tendance à s'accumuler dans les érythrocytes.
Chez l'humain, le volume de distribution de l'arténimol est faible (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquine observés chez l'humain indiquent que le volume de distribution de cette substance active est important (730 l/kg ; CV 37,5 %).

Biotransformation :
L'arténimol est transformé principalement en α-arténimol-β-glycuroconjugué (α-arténimol-G). Les études sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'arténimol était métabolisé en α-arténimol-G par des UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A9 et UGT2B7) sans contribution du cytochrome P450 au métabolisme. Les études d'interactions *in vitro* ont montré que l'arténimol est un inhibiteur du CYP1A2 ; par conséquent, l'arténimol peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 (cf Interactions).
Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la pipéraquine est métabolisée par les hépatocytes humains (environ 85 % de la pipéraquine était encore présente après 2 heures d'incubation à 37 °C). La pipéraquine est métabolisée essentiellement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par les CYP2C9 et CYP2C19. La pipéraquine est un inhibiteur du CYP3A4 (également de façon temps-dépendante) et, dans une moindre mesure, du CYP2C19, tandis qu'elle exerce un effet inducteur sur le CYP2E1.
Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme de la pipéraquine dans des hépatocytes humains lorsque la pipéraquine a été incubée avec l'arténimol. Les principaux métabolites de la pipéraquine ont été un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé.
Dans les études menées chez l'homme, la pipéraquine s'est révélée être un inhibiteur faible de l'enzyme CYP3A4, tandis que les inhibiteurs puissants de l'activité de cette enzyme ont entraîné une faible inhibition du métabolisme de la pipéraquine (cf Interactions).

Élimination :
La demi-vie d'élimination de l'arténimol est d'environ 1 heure. La clairance orale moyenne chez les patients adultes impaludés a été de 1,34 l/h/kg. La clairance orale moyenne a été légèrement supérieure chez les patients pédiatriques, cependant les différences ont été mineures (< 20 %). L'arténimol est éliminé par métabolisme (essentiellement par glucuroconjugaison). Chez les volontaires sains, son élimination a été légèrement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Les données concernant l'excrétion de l'arténimol chez l'humain sont rares. Cependant, il est rapporté dans la littérature que l'excrétion de la substance active sous forme inchangée dans les urines et les fèces humaines est négligeable pour les dérivés de l'artémisinine.
La demi-vie d'élimination de la pipéraquine est d'environ 22 jours chez les patients adultes et d'environ 20 jours chez les patients pédiatriques. La clairance orale moyenne a été de 2,09 l/h/kg chez les patients impaludés adultes et de 2,43 l/h/kg chez les patients pédiatriques. Du fait de sa longue demi-vie d'élimination, la pipéraquine s'accumule après des administrations répétées.
Les études chez l'animal ont montré que la pipéraquine radiomarquée est excrétée par voie biliaire, l'excrétion urinaire étant négligeable.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :
Il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez les sujets âgés.
Dans une étude pharmacocinétique pédiatrique et sur la base d'échantillons très limités, des différences mineures de la pharmacocinétique de l'arténimol ont été observées entre les populations pédiatrique et adulte. La clairance moyenne (1,45 l/h/kg) a été légèrement plus rapide chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes (1,34 l/h/kg), tandis que le volume de distribution moyen a été plus faible chez les patients pédiatriques (0,705 l/kg) que chez les patients adultes (0,801 l/kg).
La même comparaison a montré que la constante de vitesse d'absorption de la pipéraquine et la demi-vie terminale chez l'enfant sont essentiellement similaires à celles observées chez l'adulte. Cependant, la clairance apparente a été plus rapide (1,30 *versus* 1,14 l/h/kg) et le volume apparent total de distribution a été plus faible dans la population pédiatrique (623 *versus* 730 l/kg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité générale :
Les données de la littérature concernant la toxicité chronique de la pipéraquine chez le chien et le singe indiquent une certaine hépatotoxicité et une diminution légère réversible de la numération leucocytaire et des neutrophiles.
Les observations les plus importantes dans les études de toxicologie en administration répétée chez l'animal ont été une infiltration des macrophages par des matières granulaires basophiles intracytoplasmiques compatible avec une phospholipidose et des lésions dégénératives dans de nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique. La réversibilité de ces effets toxiques n'est pas établie.
L'arténimol et la pipéraquine n'ont pas été génotoxiques/clastogènes dans les tests *in vitro* et *in vivo*.
Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse.
L'arténimol est embryolétal et tératogène chez le rat et le lapin.
La pipéraquine n'a pas induit de malformations chez le rat et le lapin. Dans une étude du développement périnatal et postnatal (segment III) chez des rates traitées

à la dose de 80 mg/kg, certains animaux ont présenté un retard dans la mise bas induisant la mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles ayant mis bas normalement, le développement, le comportement et la croissance des petits survivants ont été normaux après l'exposition *in utero* ou après allaitement.

Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction avec l'association d'arténimol et pipéraquine.

Toxicité sur le système nerveux central (SNC) :

Il existe un risque de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et chez l'animal, qui varie significativement en fonction de la dose, de la voie d'administration et du précurseur de l'arténimol administré. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de l'arténimol administré par voie orale peut être considérée comme très improbable du fait de la clairance rapide de l'arténimol et de l'exposition courte (3 jours de traitement chez les patients impaludés). Il n'a pas été mis en évidence de lésions induites par l'arténimol dans les noyaux spécifiques chez le rat ou le chien, même aux doses létales.

Toxicité cardiovasculaire :

Les effets sur la pression artérielle et sur la durée des intervalles PR et QRS sur l'ECG n'ont été observés qu'à des doses élevées de pipéraquine. L'effet cardiaque potentiel le plus important était observé sur la conduction cardiaque.

Dans le test hERG, la CI_{50} a été de 0,15 µmol pour la pipéraquine et de 7,7 µmol pour l'arténimol. L'association d'arténimol et de pipéraquine n'a pas entraîné d'inhibition d'hERG supérieure à celle induite par chaque composé seul.

Phototoxicité :

Il n'y a pas de risque de phototoxicité avec l'arténimol car il n'absorbe pas dans l'intervalle de 290 à 700 nm. La pipéraquine présente une absorption maximale à 352 nm. La pipéraquine étant présente dans la peau (environ 9 % chez le rat albinos et seulement 3 % chez le rat pigmenté), des réactions phototoxiques légères (œdème et érythème) ont été observées 24 heures après administration orale chez des souris exposées aux rayons UV.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/11/716/004 ; CIP 3400921751987 (RCP rév 14.09.17).

Prix : 37,06 € (12 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Alfasigma S.p.A, Viale Sarca, 223, 20126 Milan (Mi). Italie.

ALFASIGMA FRANCE

14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76

E-mail : contact.fr@alfasigma.com

Site web : www.alfasigma.fr

EURAX ® 10 %, crème

crotamiton

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 10 % : Tube de 40 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Crotamiton	10 g

Excipients : stéarate de glycérol, myristate d'isopropyle, alcool cétostéarylique (Lanette O), stéarate de macrogol 2000 (Myrj 52), paraffine liquide, propylèneglycol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

1 application sur la zone prurigineuse suivie par un massage doux 2 à 3 fois par jour.

Population pédiatrique :

Chez le jeune enfant, une application unique est généralement suffisante.

Mode d'administration :

Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'allergie à l'un des constituants.
- Dermatoses infectées ou irritées.
- Lésions suintantes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

- Pour un usage externe uniquement.
- Le prurit n'est qu'un symptôme. Il exige dans tous les cas la recherche et le traitement de son étiologie.
- La persistance ou l'aggravation du prurit peut être liée à une allergie à l'un des composants de la préparation.
- En l'absence de données sur la résorption cutanée, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Il est d'autant plus à redouter que le topique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Ne pas appliquer sur la muqueuse buccale, dans ou autour des yeux (le contact avec les paupières pouvant donner lieu à une conjonctivite). En cas de contact accidentel avec les yeux ou la muqueuse buccale, rincer abondamment avec de l'eau.
- Ne pas appliquer sur des plaies exsudatives, un eczéma aigu, une peau lésée, ou très enflammée.

Cette spécialité contient :

- du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées ;
- de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'études contrôlées avec Eurax chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'utilisation d'Eurax n'est pas recommandée durant la grossesse, particulièrement durant les 3 premiers mois.

ALLAITEMENT :

Le passage de la substance active d'Eurax dans le lait de la femme allaitant suite à une administration topique n'est pas connu. Par conséquent, l'utilisation d'Eurax est déconseillée durant l'allaitement, sauf sur conseil d'un médecin.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données disponibles sur les potentiels effets du crotamiton sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Eurax n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement est le prurit. Les dermatites de contact et des réactions d'hypersensibilité comme une éruption, un eczéma, un érythème, une irritation cutanée et un œdème de Quincke peuvent survenir de manière rare.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1 000), et très rare (< 1/10 000).

Troubles cutanés et sous-cutanés :

- Peu fréquent : prurit.
- Rare : dermatite de contact, hypersensibilité (par exemple, une éruption cutanée, un eczéma, un érythème, une irritation de la peau, un œdème de Quincke). Le traitement doit être interrompu si des irritations sévères apparaissent.

Risque de méthémoglobinémie en cas de passage transdermique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas d'ingestion accidentelle, des signes d'intoxication aiguë comme des nausées, vomissements ou irritation de la muqueuse buccale, œsophagienne et gastrique peuvent apparaître. De rares cas de perte de conscience et de convulsions ont été rapportés. Des mesures générales doivent être entreprises afin d'éliminer le médicament et de réduire son absorption.

Il existe un risque très rare de méthémoglobinémie en cas d'ingestion accidentelle ou d'absorption cutanée excessive. Un cas de surdosage de crotamiton (Eurax crème) par voie cutanée et une suspicion de méthémoglobinémie a été rapporté suite à une large utilisation chez un enfant de 2 mois et demi.

Traitement :

Les symptômes disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement mais dans certains cas sévères, l'utilisation du bleu de méthylène pourra être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiprurigineux, (Code ATC : D04AX).

Mécanisme d'action :

Le crotamiton a une action sur les symptômes du prurit et est un acaricide. En tant qu'agent acaricide, le crotamiton agit sur le système moteur des acariens en induisant la cessation irréversible des mouvements spontanés.

Eurax soulage l'irritation pendant 6-10 heures après chaque application.

Le crotamiton a une action bactériostatique contre les staphylocoques et les streptocoques, ce qui peut être favorable pour les infections cutanées dans les cas graves de la gale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'application cutanée d'Eurax montre que le crotamiton pénètre rapidement dans la peau et y reste pendant moins de 24 heures. La substance active est régulièrement libérée dans le sang, d'où il est rapidement éliminé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données pré-cliniques ne montrent pas de risque tératogène ni génotoxique du crotamiton. Eurax crème, administrée de manière topique une fois par jour sous pansement occlusif pendant 3 mois chez des lapins a été tolérée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg sans signes de toxicité, à l'exception d'une irritation cutanée transitoire. Aucun potentiel sensibilisant ou photo-sensibilisant n'a été observé dans les études effectuées chez les animaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'expériences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932906420 (1996/2011, RCP rév 21.08.17).

Non remb Séc soc : prix libre.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

EURELIX ® 6 mg

pirétanide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule gastrorésistante (orange et vert) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Pirétanide (DCI)	6 mg

Excipients : microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), povidone, gomme laque, acide stéarique, oxyde d'aluminium hydraté. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer jaune (E172), érythrosine (E127), indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), gélatine.

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle.

Le pirétanide garde son efficacité chez l'insuffisant rénal à condition d'augmenter la posologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 gélule par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le médicament doit être pris de préférence le matin après le petit déjeuner ou au milieu de la journée après un repas. La gélule doit être avalée entière avec beaucoup de liquide (par exemple entre un demi-verre et un verre d'eau).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie sévère, hypokaliémie sévère).
- Hypovolémie.
- Déshydratation.
- État précomateux et comateux associés à une encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min).
- Obstruction des voies urinaires.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Allaitement.

En l'absence de données, le pirétanide est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans ainsi que chez la femme enceinte.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Une surveillance étroite est particulièrement nécessaire chez les patients présentant :

- une hypotension ;
- un diabète avéré ou latent (surveillance régulière de la glycémie) ;
- une goutte (surveillance régulière de l'uricémie) ;
- une obstruction partielle des voies urinaires (ex : hypertrophie prostatique, hydronéphrose, sténose urétrale) ;
- une cirrhose du foie avec insuffisance rénale ;
- une hypoprotéinémie, par exemple en cas de syndrome néphrotique ;
- une sclérose cérébrale et/ou coronaire avancée.

La prise accidentelle de pirétanide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (cf Surdosage).

Chez l'insuffisant hépatique, le traitement sera conduit avec prudence, sous surveillance hydroélectrolytique en raison du risque accru d'hypokaliémie ; en cas d'apparition de signes d'encéphalopathie hépatique, le traitement devra être arrêté immédiatement.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

De plus, l'utilisation du pirétanide comme agent dopant peut mettre la santé en danger.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Une surveillance régulière des concentrations plasmatiques de la créatinine, de l'urée, de l'acide urique, du glucose et des électrolytes (potassium, sodium, calcium, chlorure et bicarbonate) doit être effectuée au début du traitement et en cours de traitement.

Une alimentation riche en potassium ou un apport en potassium est recommandé :

- en cas de perte de potassium (due, par exemple, à des vomissements, une diarrhée ou un abus de laxatifs) ;

  ou
- en cas de déficit en potassium dû à des maladies intercurrentes (par exemple cirrhose du foie) ou à une prise concomitante de médicaments (laxatifs, digitaliques, antiarythmiques de classe I ou III, corticoïdes).

En règle générale, une alimentation riche en potassium (viande maigre, pommes de terre, bananes, tomates, épinards, choux-fleurs, fruits secs) avec une restriction sodique modérée est recommandée pendant le traitement.

Une augmentation de l'uricémie peut apparaître et favoriser, exceptionnellement, l'apparition d'un accès de goutte.

En cas d'asthénie inhabituelle, de fièvre ou de douleurs abdominales, rechercher une atteinte hépatique.

En cas d'anomalie des tests hépatiques, arrêter le traitement.

La prise de pirétanide en cas d'obstruction partielle des voies urinaires (hypertrophie de la prostate) peut exposer les patients à une rétention urinaire avec distension importante de la vessie.

La perte de poids provoquée par l'excrétion urinaire ne doit pas dépasser 1 kg/jour, quel que soit le volume d'urines excrétées.

En cas de syndrome néphrotique, la dose doit être choisie avec précaution en raison du risque d'augmentation des effets indésirables.

Chez les sujets âgés, il est important de surveiller la fonction rénale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Hyponatrémiants :

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Médicaments ototoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléovestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.

Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Aminosides, céphalosporines et polymyxines : les effets néphrotoxiques de certains antibiotiques (par exemple aminosides, céphalosporines, polymyxines) et les effets ototoxiques des aminosides (par exemple kanamycine, gentamicine, tobramycine) peuvent être majorés si le pirétanide est donné simultanément. La déficience auditive peut être irréversible. L'administration concomitante des produits mentionnés ci-dessus avec le pirétanide doit donc être évitée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un ARA II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'ARA II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou d'ARA II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible

d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par l'ARA II.
- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Réglisse : la consommation fréquente de réglisse peut s'accompagner d'une baisse du taux de potassium.
- Digitaliques : hypokaliémie et hypomagnésémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et hypomagnésémie, et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contrastes iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

A prendre en compte :
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.
- Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, térazosine, tamsulosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Organoplatines : risque d'addition des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques. Si le cisplatine et le pirétanide sont pris simultanément, il y a un risque d'ototoxicité. Une diurèse forcée avec faible dose de pirétanide après un traitement par cisplatine ne peut être entreprise que si le bilan hydrique est positif ; sinon, la néphrotoxicité du cisplatine est potentialisée.
- Autres médicaments ototoxiques (pour les aminosides, cf Associations déconseillées) : majoration de l'ototoxicité.
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alphabloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
  - Il peut être nécessaire d'augmenter les doses des médicaments antidiabétiques chez les patients diabétiques.
  - L'action des salicylates et des myorelaxants, type curares, peut être majorée et celle des amines pressives (par exemple adrénaline, noradrénaline) diminuée.
  - Le probénécide peut diminuer l'effet du pirétanide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En l'absence de données, le pirétanide est contre-indiqué chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :
Le pirétanide est contre-indiqué pendant l'allaitement, car il est excrété dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le traitement avec ce médicament demande des contrôles médicaux réguliers.
Des réactions variables selon les individus peuvent perturber la capacité de réaction de certains patients, spécialement en début de traitement, ou lors de l'association à d'autres médicaments ou à l'alcool. Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du pirétanide sont listés ci-dessous. Leur fréquence est indéterminée.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie, leucopénie, hémoconcentration
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, déshydratation, hypovolémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, diminution de la tolérance au glucose ; une augmentation de la glycémie est parfois observée, un diabète latent peut se révéler ; aggravation d'une alcalose métabolique, augmentation des taux plasmatiques du cholestérol et des triglycérides, augmentation de l'uricémie et crises de goutte
Affections du système nerveux	Céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges ; des troubles de l'audition tels que acouphènes et surdité (quelquefois irréversible) ont été rapportés avec les diurétiques de l'anse
Affections vasculaires	Hypotension, y compris hypotension orthostatique, risque de thrombose, vascularite
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Cholangite, cholestase intrahépatique, atteintes hépatiques exceptionnelles de type cytolytique, augmentation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées : prurit, urticaire, exanthème et énanthème maculopapuleux, érythème polymorphe, photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleurs lombaires, crampes musculaires, en particulier chez l'insuffisant rénal et indépendamment de perturbations hydroélectrolytiques
Affections du rein et des voies urinaires	Polyurie, pollakiurie ; les symptômes d'une obstruction des voies urinaires peuvent se révéler ou s'aggraver chez les patients dont la miction est altérée (par exemple hypertrophie de la prostate)
Affections des organes de reproduction et du sein	Une impuissance peut survenir du fait de la baisse de la pression artérielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fièvre
Investigations	Élévation transitoire de la créatinine et de l'urée plasmatique

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de l'intoxication :
Une hypovolémie par déshydratation et des troubles électrolytiques peuvent être observés en cas de surdosage.
La perte rapide d'eau et d'électrolytes peut s'accompagner d'un délire.
L'augmentation soudaine du flux urinaire peut provoquer une rétention d'urine avec distension importante de la vessie, chez les patients avec hypertrophie de la prostate, par exemple.
Conduite à tenir en cas d'intoxication :
Le traitement consiste en une compensation des pertes et une surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique et des fonctions métaboliques.
Pour les patients dont la miction est altérée (hypertrophie de la prostate), il est essentiel de s'assurer que l'excrétion urinaire est correcte.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : diurétiques de l'anse, code ATC : C03CA03.
Le pirétanide agit au niveau du versant luminal de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe le cotransport Na^+-K^+/$2Cl^-$ et donc la réabsorption du chlore et du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal.
Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêta-bloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.
Il n'altère pas la filtration glomérulaire. L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées avec une très faible variabilité interindividuelle. Elle persiste en cas d'insuffisance rénale.
Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été particulièrement étudiées par voie IV).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Cette forme galénique spéciale (répartition homogène du pirétanide sur la surface de microgranules et enrobage de gomme laque) permet un étalement dans le temps de l'effet diurétique et natriurétique en conservant l'effet global.
La biodisponibilité relative des gélules à libération prolongée par rapport aux comprimés est de 85 à 90 %.
La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures.
Le pirétanide est fixé à 96 % sur les protéines plasmatiques et principalement sur l'albumine.
Il est faiblement métabolisé.
Il s'élimine essentiellement par voie urinaire : environ 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines principalement sous forme inchangée. La demi-vie est de 60 minutes après administration orale et de 40 minutes après administration intraveineuse. Elle est doublée chez l'insuffisant rénal mais l'élimination extra-rénale (biliaire) est susceptible de compenser cette réduction d'élimination.
Le pirétanide est faiblement dialysable.
Chez l'insuffisant hépatique présentant une ascite, le pirétanide est absorbé plus lentement, les autres paramètres pharmacocinétiques étant inchangés.
L'insuffisance cardiaque ne modifie aucun des paramètres pharmacocinétiques du pirétanide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933222475 (1989, RCP rév 06.01.17).
Prix : 6,61 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

EURONAC ®
acétylcystéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 5 % : Flacon de 5 ml (100 gouttes), avec compte-gouttes.

COMPOSITION *p flacon*

Acétylcystéine (DCI) ou N-acétylcystéine .... 250 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, dithiothréitol, phosphate trisodique dodécahydraté, calcium édétate de sodium, hydroxyde de sodium, hypromellose, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.
1 ml de collyre contient 20 gouttes.

DC INDICATIONS

Favorise la cicatrisation des ulcérations cornéennes d'origine traumatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- 1 goutte, 4 à 5 fois par 24 heures, dans l'œil ou les yeux atteint(s).
- La durée du traitement ne doit pas excéder 8 jours.
- 1 ml de collyre contient 20 gouttes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'absence d'amélioration des symptômes au bout de 8 jours de traitement nécessite un nouvel avis médical.
- Compte tenu de la pathologie traitée et de la présence de chlorure de benzalkonium dans la préparation ophtalmique, le port des lentilles de contact est à proscrire pendant toute la durée du traitement.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 min d'intervalle.
- De rares cas de kératites ponctuées et/ou de kératites ulcéreuses ont été rapportés avec le chlorure de benzalkonium qui est couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la N-Acétylcystéine est négligeable.
Euronac 5 %, collyre en solution peut être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à la N-Acétylcystéine est négligeable.
Euronac 5 %, collyre en solution peut être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Euronac 5 %, collyre en solution n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés après utilisation de Euronac sont classés par système organe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (⩾ 1/100 000, < 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : irritation oculaire, rougeur oculaire, sensation de picotement ou de brûlure lors de l'instillation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été décrit après une administration oculaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament à usage ophtalmique, code ATC : S01XA08.
Cicatrisant oculaire.
La N-acétylcystéine est un inhibiteur de la collagénase, enzyme protéolytique sécrétée en quantité importante lors de toute lésion de l'épithélium et provoquant la dégradation des fibres polypeptidiques de collagène cornéen.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique par voie orale et parentérale sur la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le chien, notamment les tests de mutagénicité, tératogénicité et sur les effets sur la fertilité n'ont mis en évidence aucune toxicité cliniquement significative.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 6 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture du flacon : Le collyre se conserve au maximum 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933647773 (1993, RCP rév 07.07.17).
Prix : 3,60 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Titulaire de l'AMM/exploitant :

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

EUTHYRAL ®
lévothyroxine sodique, liothyronine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Lévothyroxine sodique .... 100 µg
Liothyronine .... 20 µg
Excipients : lactose monohydraté, gélatine, croscarmellose sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Hypothyroïdies d'origine centrale ou périphérique.
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle.
L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.
En début de traitement, pour adapter la posologie, il

est recommandé d'effectuer les dosages de T_3, T_4 et de TSH.
Le traitement s'administre en une seule prise quotidienne le matin à jeun.
Chez l'adulte :
Dans les hypothyroïdies biologiquement majeures, une hormonothérapie substitutive complète sera établie progressivement et avec prudence. Dans le cas où Euthyral est prescrit en relais d'un traitement par lévothyroxine seule à une posologie de 50 µg par jour ou plus, le traitement par Euthyral pourra être initié à la posologie de ½ comprimé par jour. Dans les autres cas, la posologie initiale est de ¼ de comprimé par jour. La dose quotidienne est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire, en fonction des résultats cliniques et biologiques. La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre.
Des schémas posologiques plus progressifs peuvent être aussi proposés en particulier, en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme, d'hypothyroïdie sévère ou persistante et chez le sujet âgé, où il convient alors de commencer le traitement aux doses les plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs.
Chez l'enfant :
Le traitement est réservé à l'enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique comprimé).
La posologie sera établie en fonction des résultats des dosages hormonaux.
Surveillance des malades :
La surveillance sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie.
La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. Dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexpliquée), des dosages de T4 libre peuvent être appropriés.
Cas particulier des patients atteints d'hypothyroïdie centrale (insuffisance hypophysaire) : le dosage de la TSH est non contributif et devra être remplacé par le dosage de la T4 libre.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hyperthyroïdie, sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médications antithyroïdiennes, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdien de synthèse + lévothyroxine).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hypophysaire non traitée.
- Insuffisance cortico-surrénale non traitée.
- En cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de :
- Cardiopathies décompensées.
- Troubles du rythme.
- Insuffisance coronarienne.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ce produit n'est pas indiqué dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde. En effet, la nécessité, dans cette indication, d'utiliser des doses d'hormonothérapie légèrement supraphysiologiques entraînerait, avec ce produit, un risque de surdosage lors du pic initial de T_3.
- Les patients présentant une insuffisance coronarienne, une angine de poitrine, de l'artériosclérose, de l'hypertension et une autonomisation de la thyroïde doivent être exclus ou doivent être traités efficacement pour ces pathologies avant de commencer un traitement par ce médicament (cf Contre-indications).
- Chez les patients présentant une insuffisance coronarienne, une insuffisance cardiaque ou une tachyarythmie, une hyperthyroïdie même légère induite par les médicaments doit être évitée. En conséquence, des contrôles fréquents des taux d'hormones thyroïdiennes doivent être effectués dans ces cas-là.
- L'obésité n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association sauf si cette obésité est associée à une hypothyroïdie vraie. De faibles doses sont sans action et les doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Une surveillance particulière s'impose :
- en cas d'insuffisance corticosurrénale (en particulier en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire) : le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement ;
- en cas d'ostéoporose sévère ou chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, il faut éviter des taux supra physiologiques d'hormones thyroïdiennes, qui peuvent aggraver l'ostéoporose. Une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est par conséquent recommandée ;
- chez le sujet âgé.

En cas de pathologie cardiaque équilibrée par le traitement (troubles coronariens, troubles du rythme), l'indication est à discuter au cas par cas.
Si le traitement est instauré, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.
Le soja peut diminuer l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes. Par conséquent, une réévaluation du dosage d'Euthyral peut être nécessaire en particulier au début ou à la fin d'une cure par des compléments en soja.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Résines échangeuses d'ions (colestyramine, cholestipol, kayexalate...) sévélamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium...) et adsorbants : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale). Les prendre à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).
- Inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants [carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques] ; griséofulvine ; rifampicine, rifabutine), décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine : risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'utilisation d'associations dû à l'augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des taux sériques de T3 et T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Médicaments contenant des sels de fer, de calcium par voie orale : diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine. Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).
- Chloroquine/proguanil : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes. Surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.
- Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...) : les inhibiteurs de protéase peuvent diminuer l'efficacité des hormones thyroïdiennes en augmentant leur métabolisme hépatique. Il est recommandé de surveiller étroitement les taux d'hormones thyroïdiennes (surveillance clinique et biologique) et, le cas échéant, d'ajuster la dose de lévothyroxine.
- Estrogènes non contraceptifs : risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie substitutive. Dans ce cas, une surveillance clinique et biologique est nécessaire ; la dose de lévothyroxine doit être adaptée chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.

Associations à prendre en compte :
- Imatinib, sunitinib : l'imatinib et le sunitinib sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Il est donc recommandé de surveiller d'éventuelles modifications de la fonction thyroïdienne des patients, à l'initiation ou à la fin du traitement concomitant. La dose de lévothyroxine sera ajustée si nécessaire.
- Orlistat : l'orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales. Le traitement par hormone thyroïdienne doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Il est recommandé d'effectuer une surveillance par dosage hormonal tous les 2 à 3 mois et d'adapter le traitement si nécessaire.
Une fonction thyroïdienne maternelle normale ou même une légère hyperthyroïdie est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale.

ALLAITEMENT :
Les hormones thyroïdiennes passent dans le lait maternel. La prise de ce médicament peut être poursuivie pendant l'allaitement sous contrôle médical.

FERTILITÉ :
L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Euthyral doit donc être adapté sur la base d'une surveillance biologique car un sous-dosage est susceptible de ne pas améliorer l'hypothyroïdie et un surdosage peut entraîner une hyperthyroïdie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aggravation de toute cardiopathie (angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme...).
- En cas de surdosage, si la limite de la tolérance individuelle aux hormones thyroïdiennes est dépassée, ou si la dose est augmentée trop vite au début du traitement, des signes d'hyperthyroïdie tels que tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide et diarrhées peuvent apparaître.
- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.
- Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les intoxications aiguës sont en général de gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques, y compris lors d'ingestions accidentelles chez l'enfant. Dans les cas symptomatiques, les effets cliniques peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours en cas de prise unique et peuvent comporter un ou plusieurs signes de thyrotoxicose (cf ci-dessous).
En cas de prises répétées de doses suprathérapeutiques, les signes suivants d'hyperthyroïdie ont été observés et dans les cas les plus sévères définissent un état de thyrotoxicose :
- Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.
- Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.
- Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.

La gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de T4 et T3.
Les effets bêta-sympathomimétiques tels que tachycardie, anxiété, agitation ou hyperkinésie peuvent être soulagés par un bêtabloquant.
Exceptionnellement, après une ingestion d'une dose massive mettant en jeu le pronostic vital, une plasmaphérèse ou une hémoperfusion sur charbon peut être envisagée.
En cas de doses excessives, en particulier au moment de l'initiation du traitement, de rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients épileptiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones thyroïdiennes (H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues) ; code ATC : H03AA03.
Association des deux hormones thyroïdiennes L-T_4 et L-T_3.
La triiodothyronine (T_3) et la thyroxine (T_4) sont employées sous leur forme naturelle lévogyre.
L'administration de cette spécialité entraîne :
- une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène,
- une augmentation du métabolisme de base,
- une augmentation du rythme cardiaque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les hormones thyroïdiennes sont absorbées rapidement par voie digestive.
La demi-vie de la L-T_4 est d'environ 7 jours, celle de la L-T_3 d'environ 1 jour.
La L-T_3 et la L-T_4 ne passent pas la barrière placentaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400937483773 (1976/97, RCP rév 02.08.17).
Prix : 2,27 € (50 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

EVIPLERA ®

emtricitabine, rilpivirine, ténofovir disoproxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg/25 mg/245 mg (en forme de bâtonnet, de couleur rose-violet, de 19 mm x 8,5 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sans inscription sur l'autre face) : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant et déshydratant de gel de silice, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p comprimé
Emtricitabine (DCI)	200 mg
Rilpivirine (DCI) chlorhydrate exprimée en rilpivirine	25 mg
Ténofovir (DCI) disoproxil fumarate exprimé en ténofovir disoproxil	245 mg

Excipients : Noyau : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 20, povidone, amidon de maïs prégélatinisé. *Pelliculage :* hypromellose, laque aluminique d'indigotine, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge, laque aluminique de jaune orangé S (E110), dioxyde de titane, triacétine.
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (277 mg/cp), laque aluminique de jaune orangé S (E110) (4 µg/cp).

DC INDICATIONS

Eviplera est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale ⩽ 100 000 copies/mL d'ARN VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Un test génotypique de résistance et/ou des données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Eviplera (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Eviplera doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :
Adultes :
La dose recommandée d'Eviplera est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale.
Eviplera **doit être pris avec de la nourriture** (cf Pharmacocinétique).
Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'Eviplera est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine, de chlorhydrate de rilpivirine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.
Si un patient oublie de prendre une dose d'Eviplera et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Eviplera dès que possible, avec de la nourriture, puis poursuivre le traitement selon son horaire de prise habituel. Si un patient oublie de prendre une dose d'Eviplera et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement reprendre son traitement à la prise suivante selon son horaire habituel.
Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise d'Eviplera, il doit prendre un autre comprimé d'Eviplera avec de la nourriture. Si le patient vomit plus de 4 heures après la prise d'Eviplera, il est inutile qu'il prenne une autre dose d'Eviplera avant l'heure habituelle de la prochaine prise.
Adaptation de la dose :
Si Eviplera est co-administré avec la rifabutine, il est recommandé de prendre un comprimé supplémentaire de rilpivirine à 25 mg par jour conjointement à Eviplera, pendant toute la durée de la co-administration de la rifabutine (cf Interactions).
Populations particulières :
Personnes âgées :
Eviplera n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Eviplera doit être administré avec précaution aux patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Le traitement par Eviplera a entraîné une augmentation légère et précoce des taux de créatinine sérique moyens, qui sont restés stables dans le temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (cf Effets indésirables).
Des données limitées issues d'études cliniques soutiennent l'administration quotidienne d'Eviplera chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50-80 mL/min). Cependant, les données de sécurité à long terme pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil qui entrent dans la composition d'Eviplera n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, Eviplera devra être utilisé uniquement si les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec l'association fixe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Les données concernant l'utilisation d'Eviplera chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh-Turcotte [CPT] : classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation de la dose d'Eviplera n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Eviplera doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Eviplera n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). Par conséquent, Eviplera n'est pas recom-

mandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Si Eviplera est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Eviplera chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Eviplera doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique). Il est recommandé d'avaler Eviplera entier, avec de l'eau. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé, ni coupé, car cela pourrait avoir des répercussions sur l'absorption d'Eviplera.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Eviplera ne doit pas être administré en association avec les médicaments suivants car cela peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la rilpivirine (due à l'induction de l'enzyme CYP3A ou à l'augmentation du pH gastrique), ce qui pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera :
  - les anticonvulsivants suivants : la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ;
  - les antimycobactériens suivants : la rifampicine, la rifapentine ;
  - les inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole ;
  - le glucocorticoïde systémique suivant : la dexaméthasone, sauf sous la forme d'un traitement en dose unique ;
  - le millepertuis *(Hypericum perforatum)*.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Échec virologique et développement de résistance :
Eviplera n'a pas été évalué chez les patients ayant présenté un échec virologique à un autre traitement antirétroviral, quel qu'il soit. Il n'existe pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation d'Eviplera chez les patients ayant présenté un échec lors d'un traitement antérieur par INNTI. Les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Eviplera (cf Pharmacodynamie).
Dans l'analyse d'efficacité groupée des deux études cliniques de phase III (C209 [ECHO] et C215 [THRIVE]) jusqu'à 96 semaines, les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine avec une charge virale initiale (à l'entrée de l'étude) > 100 000 copies d'ARN VIH-1/mL présentaient un risque plus élevé d'échec virologique (17,6 % avec la rilpivirine contre 7,6 % avec l'efavirenz) par rapport aux patients avec une charge virale initiale ⩽ 100 000 copies d'ARN-VIH-1/mL (5,9 % avec la rilpivirine contre 2,4 % avec l'efavirenz). Les taux d'échec virologique chez les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine aux semaines 48 et 96 étaient respectivement de 9,5 % et de 11,5 %, et de 4,2 % et 5,1 % dans le bras emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + efavirenz. La différence des taux de nouveaux échecs virologiques, dans les analyses de la semaine 48 à la semaine 96, entre les bras rilpivirine et efavirenz n'était pas statistiquement significative. Les patients avec une charge virale initiale > 100 000 copies d'ARN-VIH-1/mL qui ont présenté un échec virologique ont eu un risque plus élevé d'émergence de résistance associée à la classe des INNTI. Les patients en échec virologique ont été plus nombreux sous rilpivirine que sous efavirenz à développer une résistance associée à la lamivudine/l'emtricitabine (cf Pharmacodynamie).
Risque cardiovasculaire :
À des doses suprathérapeutiques (75 mg et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) (cf Interactions, Effets indésirables, Pharmacocinétique). La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Eviplera doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.
Co-administration d'autres médicaments :
Eviplera ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (cf Interactions). Eviplera ne doit pas être administré conjointement au chlorhydrate de rilpivirine à moins que cela ne soit nécessaire pour l'adaptation de la dose avec la rifabutine (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Eviplera ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (cf Interactions).
La co-administration d'Eviplera et de didanosine n'est pas recommandée car l'exposition systémique à la didanosine est significativement augmentée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.
Insuffisance rénale :
Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut pas être réalisée avec l'association fixe (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Eviplera doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (cf Interactions). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante d'Eviplera et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine (cf Interactions).
Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Eviplera est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.
Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (cf Effets indésirables).
Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Eviplera et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.
Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ou si la clairance de la créatinine devient < 50 mL/min chez tout patient recevant Eviplera, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la mesure de la glycémie, de la kaliémie, et de la glycosurie (cf Effets indésirables : tubulopathie proximale). Comme Eviplera est une association fixe et qu'il est impossible de modifier l'intervalle posologique de chacun des composants, le traitement par Eviplera doit donc être interrompu chez les patients avec une clairance de la créatinine confirmée < 50 mL/min ou un taux de phosphate sérique < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruption du traitement par Eviplera doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée. Pour le cas où l'arrêt du traitement avec l'un des composants d'Eviplera est indiqué ou si une modification de la posologie est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine, de chlorhydrate de rilpivirine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles.
Effets osseux :
Une sous-étude d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) pour les deux études de phase III (C209 et C215) a évalué l'effet de la rilpivirine comparée au traitement contrôle sur les modifications de la densité minérale osseuse (DMO) et du contenu minéral osseux (CMO) du corps entier à la semaine 48 et à la semaine 96, sur la population totale et en fonction du traitement de fond. Les sous-études DEXA ont montré des réductions peu importantes mais statistiquement significatives de la DMO et du CMO du corps entier, par rapport aux valeurs à l'entrée dans l'étude. Ces réductions étaient similaires pour la rilpivirine et le traitement contrôle aux semaines 48 et 96. Il n'y avait aucune différence en termes d'évolution de la DMO et du CMO du corps entier par rapport à l'entrée dans l'étude, entre la rilpivirine et le traitement contrôle dans la population totale ou chez les patients recevant un traitement de fond comprenant du fumarate de ténofovir disoproxil.
Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'efavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la DMO au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.
Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.
Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.
Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C :
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.
Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le VHB.
En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.
La sécurité et l'efficacité d'Eviplera n'ont pas été établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir, administrés seuls et en association, étaient actifs sur le VHB (cf Pharmacodynamie).
L'arrêt du traitement par Eviplera chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Eviplera doivent être étroitement surveillés aux plans clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.
Maladie hépatique :
La sécurité et l'efficacité d'Eviplera n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La métabolisation de l'emtricitabine par les enzymes du foie n'étant pas significative, l'impact d'une insuffisance hépatique devrait donc être limité. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour le chlorhydrate de rilpivirine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de CPT : classe A ou B). Le chlorhydrate de rilpivirine n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et aucune adaptation de la dose n'est apparue nécessaire chez ces patients. Il est peu probable qu'une adaptation de la posologie soit nécessaire pour Eviplera chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Eviplera doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de CPT : classe B) et n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C).
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.
Réactions cutanées sévères :
Des cas de réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportés avec Eviplera depuis sa commercialisation, notamment mais pas seulement des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angiœdème, d'élévations des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie. Ces symptômes se sont résolus suite à l'arrêt d'Eviplera. Dès lors que des réactions cutanées et/ou affectant les muqueuses sont observées, Eviplera doit être arrêté et une prise en charge appropriée doit être instaurée.
Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.
Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.
Syndrome de Restauration Immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents, on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.
Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.
Ostéonécrose :
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.
Personnes âgées :
Eviplera n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Eviplera à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Excipients :
Eviplera contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Eviplera contient un colorant, appelé laque aluminique de jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Étant donné qu'Eviplera contient de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces principes actifs de façon individuelle peuvent se produire avec Eviplera. Les études d'interaction avec ces principes actifs n'ont été réalisées que chez l'adulte.
La rilpivirine est essentiellement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A). Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A peuvent donc affecter la clairance de la rilpivirine (cf Pharmacocinétique).
Utilisation concomitante contre-indiquée :
Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Eviplera en association avec des médicaments inducteurs du CYP3A, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).
Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine (en raison de l'augmentation du pH gastrique) a été observée lors de l'administration d'Eviplera en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).
Utilisation concomitante non recommandée :
Eviplera ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
Eviplera ne doit pas être administré conjointement au chlorhydrate de rilpivirine à moins que cela ne soit nécessaire pour l'adaptation de la dose avec la rifabutine (cf Posologie/Mode d'administration).
En raison de similarités avec l'emtricitabine, Eviplera ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Eviplera ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
Didanosine :
La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale :
L'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration d'Eviplera avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.
L'utilisation d'Eviplera doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (appelée également aldesleukine).
Autres INNTI :
Il n'est pas recommandé d'administrer Eviplera en association avec d'autres INNTI.
Utilisation concomitante pour laquelle la prudence est recommandée :
Inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 :
Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Eviplera en association avec des médicaments inhibant l'activité enzymatique du CYP3A.
Médicaments allongeant l'intervalle QT :
Eviplera doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments ayant un risque connu de torsades de pointes. Il existe des données limitées sur l'éventualité d'une interaction pharmacodynamique entre la rilpivirine et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme. Une étude sur des sujets sains a montré que des doses suprathérapeutiques de rilpivirine (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) allongent l'intervalle QTc sur l'ECG (cf Pharmacodynamie).
Substrats de la glycoprotéine P :
La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P *in vitro* (CI_{50} : 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine. Cependant, il ne peut être exclu que la rilpivirine puisse augmenter l'exposition à d'autres médicaments transportés par la glycoprotéine P qui sont plus sensibles à l'inhibition de la glycoprotéine P intestinale, tels que le dabigatran étexilate.
La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI_{50} < 2,7 nM. Les conséquences cliniques de cette observation ne sont actuellement pas connues.
Autres interactions :
Les interactions entre Eviplera ou ses composants individuels et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution et « ↔ » l'absence de changement).

Tableau 1 : Interactions entre Eviplera ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}
ANTI-INFECTIEUX	
Antirétroviraux	
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI/IN[t]TI)	
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Didanosine (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Didanosine : ASC : ↑ 12 % C_{min} : ND C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Didanosine/Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine (250 mg) avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Inhibiteurs de la protéase (IP) boostés (administrés en association avec une faible dose de ritonavir)	
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirine	Interaction non étudiée.
Atazanavir (300 mg une fois par jour)/Ritonavir (100 mg une fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Darunavir (800 mg une fois par jour)/Ritonavir (100 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 11 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 130 % C_{min} : ↑ 178 % C_{max} : ↑ 79 %
Darunavir (300 mg une fois par jour)/Ritonavir (100 mg une fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Lopinavir (400 mg deux fois par jour)/Ritonavir (100 mg deux fois par jour)/Rilpivirine[1] (capsule molle)	Lopinavir : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 11 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 52 % C_{min} : ↑ 74 % C_{max} : ↑ 29 %
Lopinavir (400 mg deux fois par jour)/Ritonavir (100 mg deux fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : La co-administration d'Eviplera avec des inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Antagonistes de CCR5	
Maraviroc/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Maraviroc/Rilpivirine	Interaction non étudiée.
Maraviroc (300 mg deux fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	ASC : ↔ C_{max} : ↔ Concentrations de ténofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Inhibiteurs de l'intégrase	
Raltégravir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Raltégravir/Rilpivirine	Raltégravir : ASC : ↑ 9 % C_{min} : ↑ 27 % C_{max} : ↑ 10 % Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil	Raltégravir : ASC : ↑ 49 % $C_{12\,h}$: ↑ 3 % C_{max} : ↑ 64 % (mécanisme d'interaction inconnu) Ténofovir : ASC : ↓ 10 % $C_{12\,h}$: ↓ 13 % C_{max} : ↓ 23 %
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Autres agents antiviraux	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg une fois par jour)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[4] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 %
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil fumarate, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[4] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 44 % C_{min} : ↑ 84 %
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Sofosbuvir (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 21 % GS-331007[4] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔
Sofosbuvir/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Ribavirine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Ribavirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Siméprévir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 10 % C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 25 %
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Siméprévir : ASC : ↓ 14 % C_{max} : ↓ 15 % C_{min} : ↓ 7 % Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 19 % C_{min} : ↑ 24 %
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Agents antiviraux contre le virus de l'herpès	
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Antifongiques	
Kétoconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Kétoconazole (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1] Fluconazole[2] Itraconazole[2] Posaconazole[2] Voriconazole[2]	Kétoconazole : ASC : ↓ 24 % C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 49 % C_{min} : ↑ 76 % C_{max} : ↑ 30 %
Kétoconazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : L'administration concomitante d'Eviplera et d'azolés antifongiques peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour une dose de 25 mg de rilpivirine.	
Antimycobactériens	
Rifabutine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine[3]	Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Rilpivirine : ASC : ↓ 42 % C_{min} : ↓ 48 % C_{max} : ↓ 31 %
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine (50 mg une fois par jour)	Rilpivirine : ASC : ↑ 16 % * C_{min} : ↔ * C_{max} : ↑ 43 % * * par rapport à la prise de 25 mg de rilpivirine seule une fois par jour
Rifabutine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Lorsqu'Eviplera est co-administré avec la rifabutine, il est recommandé de prendre un comprimé supplémentaire de rilpivirine à 25 mg par jour conjointement à Eviplera pendant toute la durée de la co-administration de la rifabutine.	
Rifampicine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Rifampicine : ASC : ↔ C_{min} : ND C_{max} : ↔ 25-désacétyl-rifampicine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : ND C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 80 % C_{min} : ↓ 89 % C_{max} : ↓ 69 %
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Rifampicine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la rifampicine car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).	
Rifapentine[2]	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la rifapentine car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).	

Antibiotiques macrolides	
Clarithromycine Érythromycine	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : L'association d'Eviplera avec ces antibiotiques macrolides peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Dans la mesure du possible, d'autres traitements comme l'azithromycine doivent être envisagés.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec ces anticonvulsivants car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).	
GLUCOCORTICOÏDES	
Dexaméthasone (systémique, sauf en cas d'administration d'une dose unique)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la dexaméthasone systémique (sauf s'il s'agit d'une dose unique) car cela peut provoquer une baisse dose-dépendante significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications). D'autres traitements doivent être envisagés, notamment en cas d'utilisation sur le long terme.	
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	
Oméprazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1] Lansoprazole[2] Rabéprazole[2] Pantoprazole[2] Ésoméprazole[2]	Oméprazole : ASC : ↓ 14 % C_{min} : ND C_{max} : ↓ 14 % Rilpivirine : ASC : ↓ 40 % C_{min} : ↓ 33 % C_{max} : ↓ 40 %
Oméprazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2	
Famotidine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[1] Cimétidine[2] Nizatidine[2] Ranitidine[2]	Rilpivirine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : ND C_{max} : ↔
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[1]	Rilpivirine : ASC : ↓ 76 % C_{min} : ND C_{max} : ↓ 85 %
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 4 heures après la rilpivirine)/Rilpivirine[1]	Rilpivirine : ASC : ↑ 13 % C_{min} : ND C_{max} : ↑ 21 %
Famotidine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : L'association d'Eviplera avec des antagonistes des récepteurs H_2 doit se faire avec une grande prudence car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). Seuls les antagonistes des récepteurs H_2 pouvant être administrés à raison d'une fois par jour doivent être utilisés. La prise des antagonistes des récepteurs H_2 doit se faire selon un schéma posologique bien défini, au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.	
ANTIACIDES	
Antiacides (par exemple hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : L'association d'Eviplera avec des antiacides doit se faire avec prudence car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). La prise d'antiacides doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.	
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES	
Méthadone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Méthadone (60-100 mg une fois par jour, posologie personnalisée)/Rilpivirine	R(-) méthadone : ASC : ↓ 16 % C_{min} : ↓ 22 % C_{max} : ↓ 14 % Rilpivirine : ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* * sur la base d'études antérieures
Méthadone/Fumarate de ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire au début de l'administration concomitante de méthadone avec Eviplera. Cependant, une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien à la méthadone chez certains patients.	
ANALGÉSIQUES	
Paracétamol/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Paracétamol (dose unique de 500 mg)/Rilpivirine[1]	Paracétamol : ASC : ↔ C_{min} : ND C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 26 % C_{max} : ↔
Paracétamol/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
CONTRACEPTIFS ORAUX	
Éthinylestradiol/Noréthindrone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Éthinylestradiol (0,035 mg une fois par jour)/Rilpivirine Noréthindrone (1 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↑ 17 % Noréthindrone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* * sur la base d'études antérieures
Éthinylestradiol/Noréthindrone/Fumarate de ténofovir disoproxil	Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
Norgestimate/Éthinylestradiol/Fumarate de ténofovir disoproxil	Norgestimate : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
ANTIARYTHMIQUES	
Digoxine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine : ASC : ↔ C_{min} : ND C_{max} : ↔
Digoxine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
ANTICOAGULANTS	
Dabigatran étexilate	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : On ne peut exclure un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate (inhibition de la glycoprotéine P intestinale). L'association d'Eviplera avec le dabigatran étexilate doit se faire avec prudence.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Tacrolimus/Fumarate de ténofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ND
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
ANTIDIABÉTIQUES	
Metformine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Metformine (dose unique de 850 mg)/Rilpivirine	Metformine : ASC : ↔ C_{min} : ND C_{max} : ↔
Metformine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
PRODUITS A BASE DE PLANTES	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant du millepertuis car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine. Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (cf Contre-indications).	
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE	
Atorvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Atorvastatine (40 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Atorvastatine : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 15 % C_{max} : ↑ 35 % Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↓ 9 %
Atorvastatine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE-5 (PDE-5)	
Sildénafil/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Sildénafil (dose unique de 50 mg)/Rilpivirine[1] Vardénafil[2] Tadalafil[2]	Sildénafil : ASC : ↔ C_{min} : ND C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Sildénafil/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera : Aucune adaptation de la posologie nécessaire.	

ND = non déterminé.

(1) Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose de rilpivirine recommandée de 25 mg une fois par jour.

(2) Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.

(3) Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré.

(4) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

L'utilisation d'Eviplera doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (cf Interactions).

GROSSESSE :

Aucune étude appropriée et contrôlée n'a été menée avec Eviplera ou ses composants chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la rilpivirine chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 issues de grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects des composants d'Eviplera sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Eviplera pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'emtricitabine et le ténofovir disoproxil sont excrétés dans le lait maternel. On ne sait pas si la rilpivirine passe dans le lait maternel.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets d'Eviplera chez les nouveau-nés/nourrissons. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Eviplera.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances.

FERTILITÉ :

Aucune donnée relative à l'effet d'Eviplera sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine ou du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Eviplera n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois être informés qu'une fatigue, des vertiges et une somnolence ont été rapportés au cours de traitements avec les composants d'Eviplera (cf Effets indésirables). Ces éléments sont à prendre en compte lorsque l'on évalue la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

L'association de la rilpivirine avec la combinaison fixe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a été étudiée chez des patients naïfs de tout traitement (études de phase III C209 et C215). Le traitement en comprimé unique (*single-tablet regimen* - STR), Eviplera, a été étudié chez des patients en succès virologique ayant changé pour ce traitement après un traitement contenant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (étude de phase III GS-US-264-0106) ou un traitement par efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (étude de phase IIb GS-US-264-0111). Chez les patients naïfs de tout traitement, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par le chlorhydrate de rilpivirine et l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (9 %), des vertiges (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %) (données groupées recueillies lors des études cliniques de phase III C209 et C215, cf Pharmacodynamie). Chez les patients en succès virologique ayant changé leur traitement pour Eviplera, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par Eviplera a été considérée comme possible ou probable étaient une fatigue (3 %), des diarrhées (3 %), des nausées (2 %) et des insomnies (2 %) (données sur 48 semaines issues de l'étude de phase III GS-US-264-0106). Dans ces études, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux.

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Eviplera (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'arrêt du traitement par Eviplera chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants d'Eviplera a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés ⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables d'Eviplera sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation avec Eviplera et ses composants individuels

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie[1], diminution du nombre de globules blancs[2], diminution du taux d'hémoglobine[2], diminution du nombre de plaquettes[2]
Peu fréquent	Anémie[1][4]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction allergique[1]
Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation du taux de cholestérol total (à jeun)[2], augmentation du taux de cholestérol LDL (à jeun)[2], hypophosphatémie[3][5]
Fréquent	Hypertriglycéridémie[1][2], hyperglycémie[1], diminution de l'appétit[2]
Peu fréquent	Hypokaliémie[3][5]
Rare	Acidose lactique[3]
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie[1][2]
Fréquent	Dépression[2], humeur dépressive[2], troubles du sommeil[2], rêves anormaux[1][2]

Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[1][2][3], vertiges[1][2][3]
Fréquent	Somnolence[2]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Augmentation de l'amylase pancréatique[2], vomissements[1][2][3], diarrhées[1][3], nausées[1][2][3]
Fréquent	Élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique[1], élévation des lipases sériques[1][2], douleurs abdominales[1][2][3], gêne abdominale[2], distension abdominale[3], dyspepsie[1], flatulences[3], sécheresse buccale[2]
Peu fréquent	Pancréatite[3]
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT)[1][2][3]
Fréquent	Augmentation de la bilirubine[1][2]
Rare	Hépatite[3], stéatose hépatique[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée[1][2][3]
Fréquent	Éruption vésiculo-bulleuse[1], éruption pustuleuse[1], urticaire[1], dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1][4], éruption maculopapuleuse[1], prurit[1]
Peu fréquent	angiœdème[1][3][6], réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques[7]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Élévation de la créatine kinase[1]
Peu fréquent	Rhabdomyolyse[3][5], faiblesse musculaire[3][5]
Rare	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant, dans de rares cas, favoriser la survenue de fractures)[3][5][8], myopathie[3][5]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi[3], augmentation de la créatinine[3], protéinurie[3]
Rare	Insuffisance rénale (aiguë et chronique)[3], nécrose tubulaire aiguë[3], néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[3][8], diabète insipide néphrogénique[3]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie[1][3]
Fréquent	Douleur[1], fatigue[2]

(1) Effet indésirable identifié pour l'emtricitabine.

(2) Effet indésirable identifié pour le chlorhydrate de rilpivirine.

(3) Effet indésirable identifié pour le fumarate de ténofovir disoproxil.

(4) Lors de l'administration d'emtricitabine chez des patients pédiatriques, l'anémie a été fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) a été très fréquente (cf Effets indésirables : Population pédiatrique).

(5) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

(6) Cet effet indésirable a été identifié comme rare pour le fumarate de ténofovir disoproxil. Il a aussi été identifié comme effet indésirable pour l'emtricitabine dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais il n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1563).

(7) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation d'Eviplera (association à dose fixe) mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées pour Eviplera. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à Eviplera ou à tous ses composants lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1261). Cf Effets indésirables : Description de certains effets indésirables particuliers.

(8) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation pour le fumarate de ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'utilisation compassionnelle du fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au fumarate de ténofovir disoproxil lors des études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'utilisation compassionnelle (n = 7319).

Anomalies biologiques :

Lipides :

À la semaine 96, des études cliniques groupées de phase III C209 et C215 chez des patients naïfs de tout traitement, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale, dans le bras rilpivirine, était de 5 mg/dL pour le cholestérol total (à jeun), de 4 mg/dL pour le cholestérol HDL (à jeun), de 1 mg/dL pour le cholestérol LDL (à jeun), et de − 7 mg/dL pour les triglycérides (à jeun). À la semaine 48 de l'étude de phase III GS-US-264-0106 chez des patients en succès virologique ayant changé leur traitement à base d'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir pour Eviplera, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de - 24 mg/dL pour le cholestérol total (à jeun), de - 2 mg/dL pour le cholestérol HDL (à jeun), de - 16 mg/dL pour le cholestérol LDL (à jeun) et de - 64 mg/dL pour les triglycérides (à jeun).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Insuffisance rénale :

Eviplera pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques) présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec la didanosine :

La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de Restauration Immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportés avec Eviplera depuis sa commercialisation, notamment des éruptions cutanées accompagnées de fièvres, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angiœdème, d'élévations des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation d'Eviplera n'est pas recommandée dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Lors de l'administration de l'emtricitabine (l'un des composants d'Eviplera) chez des patients pédiatriques, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment observés en plus des effets indésirables rapportés chez l'adulte : l'anémie a été fréquente (9,5 %) et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) a été très fréquente (31,8 %) chez les patients pédiatriques (cf Effets indésirables : Tableau récapitulatif des effets indésirables).

Autres populations particulières :

Personnes âgées :

Eviplera n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Eviplera à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par Eviplera (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC :

Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un risque accru d'effets indésirables associés à Eviplera et à ses composants individuels peut être observé en cas de surdosage.

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (cf Effets indésirables) et un traitement symptomatique adapté, incluant l'observation de l'état clinique du patient et la surveillance de ses signes vitaux et de son ECG (intervalle QT), devra au besoin être mis en œuvre.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Eviplera. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du principe actif.

L'administration de charbon actif peut aussi être utilisée pour faciliter l'élimination du chlorhydrate de rilpivirine non absorbé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR08.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 de la famille des diarylpyrimidines. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la TI du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérases α et β, ni l'ADN polymérase mitochondriale γ dans les cellules humaines.

Activité antivirale in vitro :

La triple association de l'emtricitabine, de la rilpivirine et du ténofovir a démontré une activité antivirale synergique en culture cellulaire.

L'activité antivirale de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur les cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de concentration efficace à 50 % (CE_{50}) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM.

L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé l'emtricitabine avec des INTI (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine), des INNTI (delavirdine, efavirenz, névirapine et rilpivirine) et des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir).

La rilpivirine a démontré une activité contre les souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage dans une lignée cellulaire T présentant une infection aiguë avec une valeur de CE_{50} médiane pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). Même si la rilpivirine a démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 2510 et 10 830 nM (920 à 3970 ng/mL), le traitement de l'infection par le VIH-2 à l'aide de chlorhydrate de rilpivirine n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques.

La rilpivirine a également montré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 0,07 et 1,01 nM (0,03 et 0,37 ng/mL) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 2,88 et 8,45 nM (1,06 et 3,10 ng/mL).

L'activité antivirale du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur des cellules monocytes/macrophages primaires et sur des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM.

Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,5 et 2,2 µM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 1,6 µM et 5,5 µM).

Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé le ténofovir à des INTI (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine), des INNTI (delavirdine, efavirenz, névirapine et rilpivirine) et des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir).

Résistance :

Compte tenu de toutes les données disponibles *in vitro* et des données obtenues chez les patients naïfs de tout traitement, les mutations suivantes de la transcriptase inverse du VIH-1, lorsqu'elles étaient présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'Eviplera : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L et l'association des mutations L100I et K103N.

Un impact négatif de mutations associées aux INNTI autres que celles énumérées ci-dessus (p. ex., les mutations K103N ou L100I isolées) ne peut être exclu car ceci n'a pas été étudié *in vivo* chez un nombre suffisant de patients.

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Eviplera (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En culture cellulaire :

Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la substitution M184V ou M184I de la TI lors d'un traitement par emtricitabine ou de la substitution K65R de la TI lors d'un traitement par ténofovir. Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine. Aucune autre voie de résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir n'a été identifiée. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir, la zalcitabine et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Les mutants K65R, M184V et K65R+M184V du VIH-1 restent sensibles à la rilpivirine.

Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents ainsi que du VIH-1 résistant aux INNTI. Les mutations associées à la résistance les plus fréquemment observées qui ont émergé incluaient L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement :

Pour les analyses de résistance, une définition plus large de l'échec virologique a été utilisée par rapport à celle utilisée pour l'analyse d'efficacité principale. Dans l'analyse cumulative groupée des données de résistance sur 96 semaines réalisée pour les patients recevant de la rilpivirine en association avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, un risque plus élevé d'échec virologique a été observé pour les patients du bras rilpivirine au cours des 48 premières semaines de ces études (11,5 % dans le bras rilpivirine et 4,2 % dans le bras efavirenz), tandis que de faibles taux d'échec virologique, semblables entre les deux bras, ont été observés dans l'analyse de la semaine 48 à la semaine 96 (15 patients, soit 2,7 %, dans le bras rilpivirine et 14 patients, soit 2,6 %, dans le bras efavirenz). Parmi ces échecs virologiques, 5/15 (rilpivirine) et 5/14 (efavirenz) sont survenus chez des patients dont la charge virale initiale était $\leqslant$ 100 000 copies/mL.

Dans l'analyse groupée des données de résistance sur 96 semaines sur les patients recevant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + chlorhydrate de rilpivirine dans les études cliniques de phase III C209 et C215, 78 cas de patients en échec virologique ont été observés, les données de résistance génotypique étant disponibles pour 71 d'entre eux. Dans

cette analyse, les mutations associées à la résistance aux INNTI qui se sont le plus fréquemment développées chez ces patients étaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. Les mutations les plus fréquentes étaient les mêmes lors des analyses des semaines 48 et 96. Dans les études, la présence des mutations V90I et V189I lors de l'entrée dans l'étude n'a pas affecté la réponse. La substitution E138K est apparue le plus fréquemment au cours du traitement par la rilpivirine, souvent en association avec la substitution M184I. Dans le bras rilpivirine, 52 % des patients en situation d'échec virologique ont développé des mutations de résistance concomitantes aux INNTI et aux INTI. Les mutations associées à la résistance aux INTI qui se sont développées chez trois patients ou plus étaient : K65R, K70E, M184V/I et K219E pendant la période de traitement.

Jusqu'à la semaine 96, les patients du bras rilpivirine dont la charge virale initiale était ⩽ 100 000 copies/mL ont été moins nombreux à présenter des substitutions émergentes associées à une résistance et/ou une résistance phénotypique à la rilpivirine (7/288) que les patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL (30/262). Parmi ces patients ayant développé une résistance à la rilpivirine, 4/7 patients dont la charge virale initiale était ⩽ 100 000 copies/mL et 28/30 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL présentaient une résistance croisée à d'autres INNTI.

Chez les patients infectés par le VIH-1 en succès virologique :

- Étude GS-US-264-0106 :

  Sur les 469 patients traités par Eviplera (317 patients ayant changé leur traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude [bras Eviplera] et 152 patients ayant changé leur traitement pour Eviplera à la semaine 24 [bras de changement différé]), le développement d'une résistance a été analysé chez 7 patients au total et des données génotypiques et phénotypiques étaient disponibles pour tous ces patients. Jusqu'à la semaine 24, deux des patients ayant changé leur traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude (2 patients sur 317, 0,6 %) et un patient resté sous traitement par inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (bras de maintien du traitement initial [traitement inchangé]) (1 patient sur 159, 0,6 %) ont développé une résistance génotypique et/ou phénotypique aux médicaments de l'étude. Après la semaine 24, le VIH-1 de 2 patients supplémentaires du bras Eviplera a développé une résistance dans la période allant jusqu'à la semaine 48 (au total, 4 patients sur 469, 0,9 %). Les 3 patients restants traités par Eviplera n'ont pas présenté d'émergence de résistance.

  Les mutations les plus fréquentes associées à l'émergence de résistance chez les patients traités par Eviplera ont été M184V/I et E138K au niveau de la transcriptase inverse. Tous les patients sont restés sensibles au ténofovir. Parmi les 24 patients traités par Eviplera qui présentaient lors de leur entrée dans l'étude la substitution K103N associée aux INNTI, 17 des 18 patients du bras Eviplera et 5 des 6 patients du bras traitement inchangé ont maintenu une suppression virologique après un changement de traitement pour Eviplera jusqu'à 48 semaines et 24 semaines de traitement, respectivement. Un patient qui présentait déjà la mutation K103N lors de son entrée dans l'étude a connu un échec virologique avec émergence de résistance supplémentaire dans la période allant jusqu'à la semaine 48.
- Étude GS-US-264-0111 :

  Jusqu'à la semaine 48, aucune émergence de résistance ne s'est produite chez les 2 patients en échec virologique parmi les patients ayant changé leur traitement pour Eviplera après un traitement par efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (0 patient sur 49).

Résistance croisée :

Aucune résistance croisée significative n'a été démontrée pour les variants du VIH-1 résistants à la rilpivirine et à l'emtricitabine ou au ténofovir, ou pour les variants résistants à l'emtricitabine ou au ténofovir et à la rilpivirine.

En culture cellulaire :

- Emtricitabine :

  Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la substitution M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

  Les virus porteurs de substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine - mutations associées aux analogues de la thymidine (TAM) - (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ou à la didanosine (L74V) sont restés sensibles à l'emtricitabine. Le VIH-1 contenant la substitution K103N ou d'autres substitutions associées à la résistance à la rilpivirine et à d'autres INNTI était sensible à l'emtricitabine.
- Chlorhydrate de rilpivirine :

  Sur un panel de 67 souches de laboratoire recombinantes du VIH-1 ne comprenant, sur le gène de la TI, qu'une mutation à une position associée à une résistance aux INNTI, y compris les mutations les plus fréquemment observées K103N et Y181C, la rilpivirine a montré une activité antivirale contre 64 (96 %) de ces souches. Les seules mutations associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine étaient : K101P et Y181V/I. La substitution K103N isolée n'a pas entraîné de réduction de la sensibilité à la rilpivirine, mais l'association des substitutions K103N et L100I a entraîné une réduction d'un facteur 7 de la sensibilité à la rilpivirine. Dans une autre étude, la substitution Y188L a entraîné une réduction de la sensibilité à la rilpivirine d'un facteur 9 pour des isolats cliniques et d'un facteur 6 pour des mutants obtenus par mutagenèse dirigée.
- Fumarate de ténofovir disoproxil :

  La substitution K65R ainsi que la substitution K70E se traduisent par une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais elles conservent une sensibilité à la zidovudine.

  Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 TAM comprenant les substitutions M41L ou L210W au niveau de la transcriptase inverse ont présenté une réponse réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

  La réponse virologique au fumarate de ténofovir disoproxil n'était pas réduite chez les patients dont le VIH-1 exprimait la substitution M184V associée à la résistance à l'abacavir/l'emtricitabine/la lamivudine.

  Le VIH-1 contenant la substitution K103N, Y181C ou des substitutions associées à la rilpivirine procurant une résistance aux INNTI était sensible au ténofovir.

Chez les patients naïfs de tout traitement :

Les données de résistance, y compris de résistance croisée à d'autres INNTI, observées chez les patients traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans les études de phase III (données groupées des études C209 et C215) et présentant un échec virologique, sont indiquées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Données de résistance phénotypique et de résistance croisée observées dans les études C209 et C215 (données groupées) chez les patients traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à la semaine 96 (d'après l'analyse de résistance)

	Chez les patients avec données phénotypiques (n = 66)	Chez les patients avec une charge virale initiale ⩽ 100 000 copies/mL (n = 22)	Chez les patients avec une charge virale initiale > 100 000 copies/mL (n = 44)
Résistance à la rilpivirine(1)	31/66	4/22	27/44
Résistance croisée(2) à : - l'étravirine - l'efavirenz - la névirapine	 28/31 27/31 13/31	 3/4 3/4 1/4	 25/27 24/27 12/27
Résistance à l'emtricitabine/la lamivudine (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Résistance au ténofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

(1) Résistance phénotypique à la rilpivirine (modification d'un facteur > 3,7 par rapport aux sujets témoins).

(2) Résistance phénotypique (Antivirogram).

Chez les patients infectés par le VIH-1 en succès virologique :

Dans l'étude GS-US-264-0106, 4 des 469 patients ayant changé leur traitement pour Eviplera après un traitement comportant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ont été porteurs d'un VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à au moins un composant d'Eviplera dans la période allant jusqu'à la semaine 48. Une résistance *de novo* à l'emtricitabine/la lamivudine a été observée dans 4 cas, et à la rilpivirine dans 2 cas, avec en conséquence une résistance croisée à l'efavirenz (2/2), la névirapine (2/2) et l'étravirine (1/2).

Effets sur l'électrocardiogramme :

L'effet du chlorhydrate de rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour sur l'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains, avec 13 mesures sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre. Le chlorhydrate de rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associé à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Lorsque les doses suprathérapeutiques de 75 mg une fois par jour et de 300 mg une fois par jour de chlorhydrate de rilpivirine ont été étudiées chez des adultes sains, les différences moyennes maximales appariées en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après prise en compte des valeurs initiales, ont été respectivement de 10,7 (15,3) et 23,3 (28,4) ms. L'administration à l'état d'équilibre du chlorhydrate de rilpivirine à une dose de 75 mg une fois par jour et de 300 mg une fois par jour a entraîné une C_{max} moyenne d'environ 2,6 fois et 6,7 fois, respectivement, plus élevée que la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre observée avec la dose recommandée de 25 mg de chlorhydrate de rilpivirine une fois par jour.

Expérience clinique :

Patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement :

L'efficacité d'Eviplera repose sur les analyses des données sur 96 semaines de deux études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle, C209 et C215. Des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont été inclus (n = 1368) ; les critères d'inclusion étaient une charge virale plasmatique ⩾ 5000 copies d'ARN VIH-1/mL, une sensibilité aux IN[t]TI et l'absence de mutations spécifiques associées à la résistance à des INNTI. La méthodologie des études est identique, à l'exception du traitement de fond. Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir soit 25 mg de chlorhydrate de rilpivirine une fois par jour (n = 686), soit 600 mg d'efavirenz une fois par jour (n = 682) en plus d'un traitement de fond. Dans l'étude C209 (n = 690), l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil constituait le traitement de fond. Dans l'étude C215 (n = 678), le traitement de fond était constitué de deux IN[t]TI choisis par l'investigateur : emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (60 %, n = 406), lamivudine/zidovudine (30 %, n = 204) ou abacavir plus lamivudine (10 %, n = 68).

Dans l'analyse groupée des études C209 et C215 sur les patients ayant reçu un traitement de fond par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, les caractéristiques démographiques et les données à l'entrée dans l'étude étaient équilibrées entre les bras rilpivirine et efavirenz. Le tableau 4 montre les principales données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'entrée dans l'étude. La charge virale médiane plasmatique était de 5,0 et 5,0 log_{10} copies d'ARN-VIH-1/mL et les taux médians de CD4 étaient de 247 x 10^6 cellules/L et de 261 x 10^6 cellules/L pour les patients randomisés dans les bras rilpivirine et efavirenz, respectivement.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et données à l'entrée de l'étude pour les patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral dans les études C209 et C215 (données groupées pour les patients recevant du chlorhydrate de rilpivirine ou de l'efavirenz en association avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) à la semaine 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 546
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (intervalle), années	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Sexe		
- Masculin	78 %	79 %
- Féminin	22 %	21 %
Origine ethnique		
- Type caucasien	64 %	61 %
- Type africain/afro-américain	25 %	23 %
- Type asiatique	10 %	13 %
- Autres	1 %	1 %
Interdiction de demander du fait de la réglementation locale	1 %	1 %
Caractéristiques liées à la maladie		
Charge virale médiane plasmatique à l'entrée dans l'étude (intervalle) en log_{10} copies d'ARN-VIH-1/mL	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Taux médian de CD4+ à l'entrée dans l'étude (intervalle), x 10^6 cellules/L	247 (1-888)	261 (1-857)
Pourcentage de patients atteints d'une co-infection avec le virus de l'hépatite B/C	7,7 %	8,1 %

Le tableau 5 présente une analyse de la réponse virologique (< 50 copies d'ARN-VIH-1/mL) à la fois à la semaine 48 et à la semaine 96 et de l'échec virologique en fonction de la charge virale initiale (données groupées provenant des deux études cliniques de phase III C209 et C215 pour le sous-groupe de patients recevant le traitement de fond par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil). Le taux de réponse (charge virale indétectable confirmée < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) à la semaine 96 était comparable entre les bras rilpivirine et efavirenz. L'incidence des échecs virologiques était plus élevée dans le bras rilpivirine que dans le bras efavirenz à la semaine 96 ; toutefois, la plupart des échecs virologiques se sont produits au cours des 48 premières semaines de traitement. Les arrêts pour cause d'événements indésirables étaient plus nombreux dans le bras efavirenz que dans le bras rilpivirine à la semaine 96.

Tableau 5 : Résultats virologiques en fonction du traitement randomisé des études C209 et C215 (données groupées pour les patients recevant du chlorhydrate de rilpivirine ou de l'efavirenz en association avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) à la semaine 48 (analyse principale) et à la semaine 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil n* = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil n* = 546	Rilpivirine + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil n* = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil n* = 546
	Semaine 48		Semaine 96	
Réponse globale (ARN VIH-1 < 50 copies/mL [TLOVR(a)])(b)	83,5 % (459/550) (80,4 ; 86,6)	82,4 % (450/546) (79,2 ; 85,6)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
En fonction de la charge virale à l'entrée dans l'étude (copies/mL)				
⩽ 100 000	**89,6 % (258/288) (86,1 ; 93,1)**	**84,8 % (217/256) (80,4 ; 89,2)**	**83,7 % (241/288)**	**80,8 % (206/255)**
> 100 000	76,7 % (201/262) (71,6 ; 81,8)	80,3 % (233/290) (75,8 ; 84,9)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
En fonction de la numération des CD4 à l'entrée dans l'étude (x 10^6 cellules/L)				
< 50	51,7 % (15/29) (33,5 ; 69,9)	79,3 % (23/29) (64,6 ; 94,1)	48,3 % (28,9 ; 67,6)	72,4 % (55,1 ; 89,7)
⩾ 50-200	80,9 % (123/152) (74,7 ; 87,2)	80,7 % (109/135) (74,1 ; 87,4)	71,1 % (63,8 ; 78,3)	72,6 % (65,0 ; 80,2)
⩾ 200-350	86,3 % (215/249) (82,1 ; 90,6)	82,3 % (205/249) (77,6 ; 87,1)	80,7 % (75,8 ; 85,7)	78,7 % (73,6 ; 83,8)
⩾ 350	89,1 % (106/119) (83,5 ; 94,7)	85,0 % (113/133) (78,9 ; 91,0)	84,0 % (77,4 ; 90,7)	80,5 % (73,6 ; 87,3)
Absence de réponse				
Échec virologique (ensemble des patients)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550)(c)	5,1 % (28/546)(d)
En fonction de la charge virale à l'entrée dans l'étude (copies/mL)				
⩽ 100 000	**4,2 % (12/288)**	**2,3 % (6/256)**	**5,9 % (17/288)**	**2,4 % (6/255)**
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Décès	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Arrêts dus à un effet indésirable (EI)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Arrêts non associés à un EI(e)	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

* Nombre total de patients par groupe de traitement.

a) Analyse en ITT du délai jusqu'à la perte de la réponse virologique (TLOVR ou *Time to Loss of Virologic Response*).

b) La différence du taux de réponse est de 1 % (intervalle de confiance à 95 % − 3 % à 6 %) en utilisant une approximation normale.

c) 17 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et celle de la semaine 96 (6 patients dont la charge virale initiale était ⩽ 100 000 copies/mL et 11 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt non associé à un EI ».

d) 10 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et celle de la semaine 96 (3 patients dont la charge virale initiale était ⩽ 100 000 copies/mL et 7 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt non associé à un EI ».

e) Par exemple, perte de suivi, non-observance, retrait du consentement.

Il a été montré que l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + chlorhydrate de rilpivirine est non inférieure à l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + efavirenz pour obtenir < 50 copies d'ARN VIH-1/mL.

À la semaine 96, les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de + 226 x 10^6 cellules/L et + 222 x 10^6 cellules/L dans les groupes rilpivirine et efavirenz, respectivement, pour les patients recevant le traitement de fond par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

Il n'y a pas eu de nouveaux profils de résistance croisée à la semaine 96 par rapport à la semaine 48. Le tableau 6 présente les résultats des tests de résistance à la semaine 96 pour les patients présentant un échec

virologique et une résistance phénotypique définis par le protocole :

Tableau 6 : Résultats des tests de résistance phénotypique des études C209 et C215 (données groupées pour les patients recevant du chlorhydrate de rilpivirine ou de l'efavirenz en association avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) à la semaine 96 (basés sur les analyses de résistance)

	Rilpivirine + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 546
Résistance à l'emtricitabine/ lamivudine	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Résistance à la rilpivirine	5,6 % (31/550)	0
Résistance à l'efavirenz	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

Chez ces patients en échec d'un traitement par Eviplera et qui ont développé une résistance à Eviplera, une résistance croisée à d'autres INNTI (étravirine, efavirenz, névirapine) a généralement été observée.

Patients infectés par le VIH-1 en succès virologique :

– Étude GS-US-264-0106 :

L'efficacité et la sécurité du changement de traitement pour Eviplera (STR) après un traitement par inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir en association avec deux INTI ont été évaluées dans une étude ouverte randomisée chez des adultes infectés par le VIH-1 en succès virologique. Les patients devaient être sous leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, ne pas avoir connu d'échec virologique, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants d'Eviplera, et être en succès virologique de façon stable (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant la sélection. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour changer de traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude (bras Eviplera, n = 317) ou rester sous leur traitement antirétroviral initial pendant 24 semaines (bras traitement inchangé, n = 159) avant de changer pour Eviplera pendant les 24 semaines suivantes (bras de changement différé, n = 152). L'âge moyen des patients était de 42 ans (intervalle : 19-73), 88 % étaient de sexe masculin, 77 % étaient de type caucasien, 17 % étaient de type africain et 17 % étaient de type hispanique/latino-américain. La numération moyenne des lymphocytes CD4 lors de l'entrée dans l'étude était de 584 × 10^6 cellules/L (intervalle : 42-1 484). La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil et/ou de lopinavir/ritonavir dans le cadre du traitement initial.

Les résultats du traitement jusqu'à 24 semaines sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats en fonction du traitement randomisé dans l'étude GS-US-264-0106 à la semaine 24[(a)]

	Bras Eviplera n = 317	Bras de maintien du traitement initial (traitement inchangé) n = 159
Succès virologique après 24 semaines de traitement[(b)] ARN VIH-1 < 50 copies/mL	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Échec virologique[(c)]	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 24 :		
- Arrêt du médicament de l'étude dû à un EI ou au décès du patient[(d)]	2 % (6/317)	0 %
- Arrêt du médicament de l'étude dû à d'autres raisons et dernier taux d'ARN VIH-1 disponible < 50 copies/mL[(e)]	3 % (11/317)	3 % (5/159)
- Données manquantes dans cette fenêtre mais poursuite du médicament de l'étude	0 %	2 % (3/159)
- Augmentation médiane des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude (× 10^6 cellules/L)	+ 10	+ 22

a) La fenêtre de la semaine 24 s'étend du jour 127 au jour 210 (inclus).

b) Analyse Snapshot.

c) Inclut les patients qui présentaient un taux d'ARN VIH-1 ⩾ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 24, les patients ayant arrêté prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, les patients ayant arrêté pour des raisons autres qu'un effet indésirable ou le décès, et qui au moment de l'arrêt présentaient une charge virale ⩾ 50 copies/mL.

d) Inclut les patients ayant arrêté en raison d'un effet indésirable ou du décès à tout moment entre le jour 1 et la fenêtre de la semaine 24, avec pour conséquence l'absence de données virologiques sous traitement pendant la fenêtre indiquée.

e) Inclut les patients ayant arrêté pour des raisons autres qu'un effet indésirable, le décès ou un manque/une perte d'efficacité, p. ex. retrait du consentement, perte de suivi, etc.

Le changement de traitement pour Eviplera s'est montré non inférieur au maintien du traitement par un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir en association avec deux INTI pour maintenir un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (différence entre traitements [IC à 95 %] : + 3,8 % [- 1,6 % à 9,1 %]).

Parmi les patients du bras traitement inchangé qui ont poursuivi leur traitement initial pendant 24 semaines et ensuite changé leur traitement pour Eviplera, 92 % (140/152) des patients présentaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL après 24 semaines d'Eviplera, ce qui est comparable aux résultats obtenus à la semaine 24 chez les patients ayant changé leur traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude.

À la semaine 48, 89 % (283/317) des patients randomisés traités par Eviplera dès l'entrée dans l'étude (bras Eviplera) présentaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL, 3 % (8/317) ont été considérés comme étant en échec virologique (ARN VIH ⩾ 50 copies/mL) et 8 % (26/317) n'avaient pas de données disponibles dans la fenêtre de la semaine 48. Parmi les 26 patients pour lesquels il n'y avait pas de données disponibles dans la fenêtre de la semaine 48, 7 patients avaient arrêté en raison d'un effet indésirable ou d'un décès, 16 patients avaient arrêté pour d'autres raisons et 3 patients présentaient des données manquantes mais avaient continué de recevoir le médicament de l'étude. La variation médiane de la numération des lymphocytes CD4 à la semaine 48 était de + 17 × 10^6 cellules/L, dans l'analyse sous traitement.

7/317 patients (2 %) du bras Eviplera et 6/152 patients (4 %) du bras changement différé ont arrêté définitivement le médicament de l'étude en raison d'effets indésirables apparus sous traitement (EIAT). Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'EIAT dans le bras traitement inchangé.

– Étude GS-US-264-0111 :

L'efficacité, la sécurité et les propriétés pharmacocinétiques du changement de traitement pour Eviplera (STR) après un traitement par efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (STR) ont été évaluées dans une étude en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 en succès virologique. Les patients devaient n'avoir reçu précédemment qu'un traitement par efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil comme premier traitement antirétroviral pendant au moins trois mois, et être désireux de changer de traitement en raison d'une intolérance à l'efavirenz. Les patients devaient être en succès virologique de façon stable depuis au moins 8 semaines avant l'entrée dans l'étude, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants d'Eviplera, et présenter un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL lors de la sélection. Les patients ont changé leur traitement par efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil pour un traitement par Eviplera sans période de wash-out entre les deux. Parmi les 49 patients ayant reçu au moins une dose d'Eviplera, 100 % des patients sont restés en situation de succès virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 12 et à la semaine 24. À la semaine 48, 94 % (46/49) des patients sont restés en succès virologique et 4 % (2/49) ont été considérés comme étant en échec virologique (ARN VIH-1 ⩾ 50 copies/mL). Aucune donnée n'était disponible dans la fenêtre de la semaine 48 pour un patient (2 %) ; la prise du médicament de l'étude a été interrompue en raison d'une violation du protocole (c.-à-d. raison autre qu'un EI ou le décès) et son dernier taux d'ARN VIH-1 disponible était < 50 copies/mL.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Eviplera dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé d'Eviplera et d'une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg, d'un comprimé pelliculé de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) dosé à 25 mg et d'un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) dosé à 245 mg a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains non à jeun. Après administration orale d'Eviplera avec de la nourriture, l'emtricitabine a été rapidement et largement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales survenant dans les 2,5 heures après la prise. Les concentrations plasmatiques maximales de ténofovir ont été observées dans les 2 heures et les concentrations plasmatiques maximales de rilpivirine sont généralement obtenues dans les 4 à 5 heures. Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et converti en ténofovir. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine à partir de gélules de 200 mg a été estimée à 93 %. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir des comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients à jeun était d'environ 25 %. La biodisponibilité absolue de la rilpivirine n'est pas connue. L'administration d'Eviplera à des sujets adultes sains avec un repas léger (390 kcal) ou un repas standard (540 kcal) a entraîné une augmentation de l'exposition à la rilpivirine et au ténofovir par rapport à une administration à jeun. La C_{max} et l'ASC de la rilpivirine ont augmenté de 34 % et 9 % (repas léger) et de 26 % et 16 % (repas standard), respectivement. La C_{max} et l'ASC du ténofovir ont augmenté de 12 % et 28 % (repas léger) et de 32 % et 38 % (repas standard), respectivement. L'exposition à l'emtricitabine n'a pas été modifiée par la nourriture. Eviplera doit être administré avec de la nourriture pour garantir une absorption optimale (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution des composants simples emtricitabine et ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés à environ 1400 mL/kg et 800 mL/kg respectivement. Après administration orale des composants simples emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/mL. La liaison *in vitro* de la rilpivirine aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine, est d'environ 99,7 %. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 % et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/mL.

Biotransformation :

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Les expériences *in vitro* indiquent que le chlorhydrate de rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par les cytochromes P450 (CYP3A). Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition du métabolisme des médicaments par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination :

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures. La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de rilpivirine marquée au C^{14}, 85 % et 6,1 % de la radioactivité pourraient, en moyenne, être retrouvés dans les fèces et les urines, respectivement. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée a représenté en moyenne 25 % de la dose administrée. Seules des quantités négligeables de rilpivirine inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées dans les urines.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif (transporteur d'anions organiques humains 1 [hOAT1]), environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 mL/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 mL/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Personnes âgées :

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH a montré que la pharmacocinétique de la rilpivirine n'est pas différente dans la tranche d'âges (18 à 78 ans) évaluée, avec seulement 2 patients âgés de 65 ans ou plus.

Sexe :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la rilpivirine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Origine ethnique :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée.

Population pédiatrique :

D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte. La pharmacocinétique de la rilpivirine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants et les adolescents est en cours d'étude. Aucune recommandation posologique pour les patients pédiatriques ne peut être effectuée en raison de l'insuffisance des données (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Des données limitées issues d'études cliniques soutiennent l'administration quotidienne d'Eviplera chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50-80 mL/min). Cependant, les données de sécurité à long terme pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil qui entrent dans la composition d'Eviplera n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, Eviplera devra être utilisé uniquement si l'on estime que les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut pas être obtenue avec l'association fixe (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés principalement après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil chez des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale : ClCr > 80 mL/min ; insuffisance rénale légère : ClCr = 50-79 mL/min ; insuffisance rénale modérée : ClCr = 30-49 mL/min et sévère quand ClCr = 10-29 mL/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25 %) µg x h/mL chez les patients ayant une fonction rénale normale à 20 (6 %) µg x h/mL, 25 (23 %) µg x h/mL et 34 (6 %) µg x h/mL chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2185 (12 %) ng x h/mL chez les patients ayant une fonction rénale normale à 3064 (30 %) ng x h/mL, 6009 (42 %) ng x h/mL et 15 985 (45 %) ng x h/mL chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

Chez des patients à un stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse : entre les dialyses, l'exposition a augmenté de façon substantielle sur 72 heures atteignant 53 (19 %) µg x h/mL d'emtricitabine et atteignant 42 857 (29 %) ng x h/mL de ténofovir sur 48 heures.

Une petite étude clinique a été menée afin d'évaluer la sécurité, l'activité antivirale et la pharmacocinétique du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale. Chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine initiale de 50 à 60 mL/min et ayant reçu une dose quotidienne unique, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées.

La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est peu importante. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou à un stade d'IRT, les concentrations plasmatiques peuvent être accrues en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme du médicament du fait de l'insuffisance rénale. Comme la rilpivirine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une hémodialyse ou une dialyse péritonéale l'élimine de manière significative (cf Surdosage).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la dose d'Eviplera n'est suggérée mais la prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Eviplera n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). Par conséquent, Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique.

Le chlorhydrate de rilpivirine est essentiellement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de CPT : classe A) à 8 témoins appariés et 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de CPT : classe B) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine était de 47 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 5 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C) (cf Posologie/Mode d'administration). Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine pharmacologiquement active, sous forme libre, ne peut pas être exclue en cas d'insuffisance modérée.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de CPT. La pharmacoci-

nétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8 %) ng/mL et 2050 (50,8 %) ng x h/mL chez les sujets normaux, contre respectivement 289 (46,0 %) ng/mL et 2310 (43,5 %) ng x h/mL chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/mL et 2740 (44,0 %) ng x h/mL chez ceux ayant une insuffisance hépatique sévère.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :

D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les patients infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH.

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à la rilpivirine.

Changement de traitement par Eviplera après un traitement à base d'efavirenz :

Les données d'efficacité issues de l'étude GS-US-264-0111 (cf Pharmacodynamie) indiquent que la brève période d'exposition réduite à la rilpivirine n'a pas d'effet sur l'efficacité antivirale d'Eviplera. En raison de la baisse des taux plasmatiques d'efavirenz, l'effet inducteur a diminué et les concentrations de la rilpivirine ont commencé à se normaliser. Pendant la période de baisse des taux plasmatiques d'efavirenz et d'augmentation des taux plasmatiques de rilpivirine faisant suite au changement de traitement, aucun des patients n'a présenté simultanément des taux d'efavirenz ou de rilpivirine inférieurs à leurs CI_{90} correspondantes. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire suite au changement de traitement par Eviplera après un traitement comportant de l'efavirenz.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le chlorhydrate de rilpivirine, les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de devenir du médicament, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez le rongeur, une toxicité hépatique associée à une induction des enzymes hépatiques a été observée. Chez le chien, des effets cholestatiques ont été notés.

Chez la souris et le rat, des études de cancérogenèse effectuées avec la rilpivirine ont révélé un potentiel oncogène spécifique à ces espèces, mais ces études ne semblent pas être pertinentes chez l'homme.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le passage transplacentaire de la rilpivirine est limité. On ne sait pas si la rilpivirine traverse la barrière placentaire chez la femme enceinte. Chez le rat et le lapin, aucune tératogénicité n'a été rapportée avec la rilpivirine.

Pour le fumarate de ténofovir disoproxil, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré des modifications rénales et osseuses et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la DMO (rats et chiens).

Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/11/737/001 ; CIP 3400921947359 (RCP rév 14.09.17).

Prix : 681,90 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 naïfs et avec une charge virale ⩽ 100 000 copies/mL pour qui l'utilisation de l'efavirenz n'est pas appropriée.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893781319 (comprimé) : 19,832 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

EVISTA ®
raloxifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 60 mg (ovale ; imprimé « 4165 » ; blanc) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Raloxifène chlorhydrate (DCI)	60 mg

(soit en raloxifène : 56 mg/cp)

Excipients : Noyau : povidone, polysorbate 80, lactose anhydre, lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), polysorbate 80, hypromellose, macrogol 400, cire de carnauba. *Encre :* shellac, propylèneglycol, indigotine (E 132).

Teneur en lactose : 149,4 mg/cp.

DC INDICATIONS

Evista est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.

Lors de la décision du choix d'Evista ou d'autres thérapeutiques, incluant les œstrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardiovasculaires (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour, par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.

En raison de la nature de la pathologie, Evista est destiné à une utilisation de longue durée.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

Femmes âgées :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées.

Insuffisance rénale :

Evista ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications). Chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée et légère, Evista doit être utilisé avec prudence.

Insuffisance hépatique :

Evista ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Evista ne doit pas être utilisé chez les enfants, quel que soit leur âge. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Evista dans la population pédiatrique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Femme en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.
- Insuffisance hépatique, y compris cholestase.
- Insuffisance rénale sévère.
- Saignement génital inexpliqué.
- Patiente ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le raloxifène est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux qui est identique à celui rapporté avec le traitement hormonal substitutif (THS). Le rapport bénéfice-risque doit être pris en compte chez les patientes présentant un risque d'accident thromboembolique veineux, quelle qu'en soit l'étiologie. Le traitement par Evista doit être interrompu en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée. Ceci le plus tôt possible ou dans les trois jours précédant une immobilisation programmée. La reprise du traitement ne pourra avoir lieu qu'après résolution des causes initiales de son arrêt et la reprise d'une mobilité complète.

Dans une étude conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire, ou des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo (cf Effets indésirables). Ce résultat doit être pris en compte lors de la prescription du raloxifène chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque importants d'accident vasculaire cérébral, tels qu'un accident ischémique cérébral transitoire ou une fibrillation auriculaire.

Il n'est pas mis en évidence de prolifération endométriale. Tout saignement d'origine génitale survenant en cours de traitement par Evista constitue un événement inattendu et devra faire l'objet d'explorations approfondies par un spécialiste. Les deux étiologies le plus fréquemment associées à des saignements d'origine génitale sous raloxifène ont été une atrophie endométriale et des polypes de l'endomètre de nature bénigne. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, comparativement à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

Le raloxifène est principalement métabolisé par le foie. L'administration de doses uniques de raloxifène à des patientes ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) entraîne des concentrations plasmatiques de raloxifène environ 2,5 fois supérieures à celles des témoins. L'augmentation est corrélée aux concentrations de la bilirubine totale. Par conséquent, l'utilisation d'Evista n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique. La bilirubine sérique totale, les gamma-glutamyl transférases, les phosphatases alcalines, les ALAT et ASAT devront être étroitement surveillées au cours du traitement si des valeurs élevées sont observées.

Des données cliniques en nombre limité suggèrent que chez les patientes ayant un antécédent d'hypertriglycéridémie (> 5,6 mmol/l) induite par des œstrogènes administrés par voie orale, le raloxifène pourrait être associé à une augmentation marquée des triglycérides sériques. Le taux de triglycérides sériques des patientes ayant un tel antécédent doit être surveillé lors de la prise de raloxifène.

La sécurité d'emploi d'Evista chez les patientes ayant un cancer du sein n'a pas été suffisamment étudiée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante d'Evista et de produits destinés au traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. En conséquence Evista peut être utilisé, en traitement ou prévention de l'ostéoporose, seulement si le traitement pour le cancer du sein, incluant les thérapies adjuvantes, est terminé.

Les données de sécurité concernant l'association du raloxifène et des œstrogènes par voie systémique étant limitées, cette association n'est pas recommandée.

Evista n'est pas efficace pour diminuer les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) ou les autres symptômes de la ménopause liés à la carence en œstrogènes.

Evista contient du lactose. Les patientes présentant des anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- L'administration simultanée d'antiacides contenant du carbonate de calcium ou de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du raloxifène.
- La co-administration de raloxifène et de warfarine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces deux produits. Cependant, des diminutions modérées du temps de prothrombine ont été observées et, dans l'éventualité d'une administration simultanée du raloxifène avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, le temps de prothrombine devra être surveillé.

  Les effets sur le temps de prothrombine peuvent évoluer sur plusieurs semaines si un traitement par Evista est débuté chez les patientes qui sont déjà sous traitement anticoagulant coumarinique.
- Le raloxifène n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone administrée en dose unique.
- Le raloxifène ne modifie pas l'aire sous la courbe (AUC) à l'équilibre de la digoxine. La Cmax de la digoxine augmente de moins de 5 %.
- L'influence de traitements concomitants sur les concentrations plasmatiques du raloxifène a été évaluée au cours des essais cliniques de prévention et de traitement de l'ostéoporose. Les médicaments fréquemment co-administrés étaient : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le naproxène), antibiotiques oraux, antagonistes H_1, antagonistes H_2 et benzodiazépines. Aucun effet clinique pertinent de la co-administration de ces substances sur les concentrations plasmatiques de raloxifène n'a été identifié.
- L'utilisation concomitante d'œstrogènes par voie vaginale a été autorisée au cours des essais cliniques lorsqu'il était nécessaire de traiter des symptômes en rapport avec une atrophie vaginale. Leur utilisation n'a pas été plus importante chez les patientes traitées par Evista que chez celles sous placebo.
- In vitro, le raloxifène n'interagit pas avec la liaison protéique de la warfarine, de la phénytoïne ou du tamoxifène.
- Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d'anions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entérohépatique du raloxifène.
- Les pics de concentration du raloxifène sont diminués en cas d'administration concomitante d'ampicilline. Cependant, étant donné que l'absorption et le taux d'élimination du raloxifène ne sont pas affectés, le raloxifène peut être administré en association avec l'ampicilline.
- Le raloxifène augmente modérément les concentrations des globulines fixant les hormones (« hormone binding globulins »), y compris les globulines fixant les hormones sexuelles « sex hormone binding globulins » (SHBG), la globuline fixant la thyroxine « thyroxine binding globulin » (TBG) et la globuline fixant les corticostéroïdes « corticosteroid binding globulin » (CBG), avec une augmentation correspondante des concentrations hormonales totales. Ces modifications n'affectent pas les concentrations en hormones libres.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Evista ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées.

Evista ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer. Le raloxifène peut provoquer des anomalies fœtales s'il est administré chez la femme enceinte. Si ce médicament est utilisé par erreur pendant la grossesse, ou si la patiente débute une grossesse alors qu'elle est sous traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

L'excrétion du raloxifène/des métabolites du raloxifène dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes allaitantes. Evista pourrait perturber le développement du nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le raloxifène n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique, rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Evista, ont été les accidents thromboemboliques veineux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), qui sont survenus chez moins de 1% des patients traités.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et les fréquences observées dans les essais de traitement et de prévention, impliquant plus de 13 000 femmes ménopausées, et les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation. La durée du traitement dans ces essais se situait entre 6 et 60 mois. La majorité des événements indésirables n'a habituellement pas nécessité d'arrêt de traitement.

Les fréquences des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été calculées à partir d'essais cliniques versus placebo (comprenant un total de 15 234 patientes, 7601 dans le groupe raloxifène 60 mg et 7633 dans le groupe placebo) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, ou ayant une maladie coronarienne ou un risque accru de maladie coronarienne. Il n'y a pas eu de comparaison avec les fréquences des événements indésirables dans les groupes placebo

Dans les essais de prévention, les arrêts de traitement dus à un événement indésirable ont concerné 10,7 % des 581 patientes traitées par Evista et 11,1 % des 584 patientes sous placebo. Dans les essais de traitement, les arrêts thérapeutiques dus à un événement indésirable ont concerné 12,8 % des 2557 patientes traitées par Evista et 11,1 % des 2576 patientes sous placebo.

Les effets indésirables ont été classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000)

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : thrombocytopénie[a].

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées incluant la migraine[a].
- Peu fréquent : accidents vasculaires cérébraux fatals.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : vasodilatation (bouffées de chaleur).
- Peu fréquent : accidents thromboemboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, thromboses veineuses rétiniennes, thrombophlébites veineuses superficielles, accidents thromboemboliques artériels[a].

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : symptômes gastro-intestinaux[a] tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash cutané[a].

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : crampes dans les jambes.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : symptômes mammaires légers[(a)] tels que douleur, gonflement et tension mammaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : syndrome grippal.
- Fréquent : œdème périphérique.

Investigations :
- Très fréquent : augmentation de la pression artérielle[(a)].

a) Terme(s) inclus sur la base de l'expérience après commercialisation.

Description de certains effets secondaires :

Comparé au groupe placebo, la survenue de vasodilatations (bouffées de chaleur) était modérément augmentée chez les patientes sous Evista (dans les essais cliniques de prévention de l'ostéoporose, avec une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans, 24,3 % pour Evista et 18,2 % pour le placebo ; dans les essais cliniques de traitement de l'ostéoporose, avec une moyenne d'âge de 66 ans, 10,6 % pour Evista et 7,1 % pour le placebo). Cet événement indésirable était plus fréquent au cours des six premiers mois de traitement et survenait rarement de novo après cette période.

Dans une étude conduite chez 10 101 femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens (étude RUTH), des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) sont survenus chez 7,8 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 4,7 % des patientes traitées par le placebo.

Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo de traitement de l'ostéoporose par le raloxifène, des accidents thromboemboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses rétiniennes, sont survenus avec une fréquence d'environ 0,8 %, soit 3,22 cas pour 1000 patientes-année. Un risque relatif de 1,60 (IC : 0,95-2,71) a été observé pour les patientes traitées par Evista par rapport au placebo. Le risque d'accidents thromboemboliques était plus important au cours des 4 premiers mois de traitement. Des thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues avec une fréquence inférieure à 1 %.

Dans l'étude RUTH, les accidents thromboemboliques veineux sont survenus avec une fréquence approximative de 2,0 %, soit 3,88 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe raloxifène et une fréquence de 1,4 %, soit 2,70 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe placebo. Dans l'étude RUTH, le risque relatif de survenue de l'ensemble des accidents thromboemboliques veineux était : RR = 1,44 [1,06 - 1,95]. Les thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues à une fréquence de 1 % dans le groupe raloxifène et de 0,6 % dans le groupe placebo.

Dans l'étude RUTH, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des AVC, comparé au placebo. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par AVC chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par AVC a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Au cours d'une période de suivi moyenne de 5,6 ans, 59 (1,2 %) femmes traitées par le raloxifène sont décédées en raison d'un AVC, comparativement à 39 (0,8 %) femmes ayant pris le placebo.

Un autre événement indésirable a été observé : il s'agit de crampes dans les jambes (5,5 % pour Evista et 1,9 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de prévention ; 9,2 % pour Evista et 6,0 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de traitement).

Dans l'étude RUTH, des crampes dans les jambes ont été observées chez 12,1 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 8,3 % des patientes traitées par le placebo.

Un syndrome grippal a été rapporté par 16,2 % des patientes traitées par Evista et 14,0 % des patientes sous placebo.

Un effet a également été observé et considéré comme non statistiquement significatif (p > 0,05), mais nettement dose-dépendant : il s'agit d'un œdème périphérique qui apparaissait dans la population incluse dans les essais de prévention avec une incidence de 3,1 % sous Evista et de 1,9 % sous placebo ; et dans la population incluse dans les essais de traitement avec une incidence de 7,1 % sous Evista et de 6,1 % sous placebo.

Dans l'étude RUTH, un œdème périphérique est survenu chez 14,1 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 11,7 % des patientes traitées par le placebo, avec une différence statistiquement significative.

Une faible diminution du nombre de plaquettes (6 à 10 %) a été rapportée sous raloxifène dans les essais cliniques contrôlés versus placebo conduits avec le raloxifène dans l'ostéoporose.

De rares cas d'augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT ont été rapportés sans que puisse être exclue une relation de causalité avec le raloxifène. Ces augmentations ont été observées avec une fréquence identique chez les patientes sous placebo.

Dans une étude (RUTH) conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, un autre effet indésirable, la lithiase biliaire, est survenu chez 3,3 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 2,6 % des patientes traitées par le placebo. Les taux de cholécystectomie n'étaient pas statistiquement significatif différents entre le groupe raloxifène (2,3 %) et le groupe placebo (2,0 %).

Des essais cliniques ont comparé Evista (n = 317) à un traitement hormonal substitutif (THS) combiné continu (n = 110) ou cyclique (n = 205). L'incidence des symptômes mammaires et des saignements d'origine utérine était significativement inférieure chez les patientes sous raloxifène par rapport aux patientes sous traitement hormonal substitutif, quel qu'il soit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans certains essais cliniques, des doses quotidiennes allant jusqu'à 600 mg pendant 8 semaines et 120 mg pendant 3 ans ont été administrées. Aucun cas de surdosage avec le raloxifène n'a été reporté durant les essais cliniques.

Chez l'adulte, des crampes dans les jambes et des sensations vertigineuses ont été rapportées chez les patientes qui avaient pris plus de 120 mg en une seule prise.

Lors de prises accidentelles chez des enfants âgés de moins de 2 ans, la dose maximale rapportée a été de 180 mg. Chez les enfants, les symptômes incluaient : ataxie, sensations vertigineuses, vomissements, rashs cutanés, diarrhées, tremblements, bouffées de chaleur et élévation des phosphatases alcalines.

Le surdosage le plus élevé a été approximativement de 1,5 g. Aucun décès associé à un surdosage n'a été rapporté.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au chlorhydrate de raloxifène.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : modulateur sélectif de l'activation des Récepteurs aux œstrogènes (code ATC : G03XC01).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

En tant que modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (MoSARE/SERM), le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Il agit comme un agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein.

Les effets biologiques du raloxifène, comme ceux des œstrogènes, résultent d'une liaison de haute affinité aux récepteurs aux œstrogènes et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les œstrogènes dans différents tissus. Des données suggèrent que le récepteur aux œstrogènes peut réguler l'expression génique par au moins deux voies distinctes qui sont spécifiques au ligand, au tissu et/ou au gène.

Effets sur le squelette :

La diminution des taux d'œstrogènes qui se produit au moment de la ménopause entraîne une nette augmentation de la résorption osseuse, de la perte osseuse et du risque de fracture. La perte osseuse est particulièrement rapide pendant les dix premières années suivant la ménopause, lorsque l'augmentation compensatoire de la formation osseuse est inadaptée pour contrebalancer les pertes dues à la résorption. Les autres facteurs de risque pouvant entraîner le développement de l'ostéoporose incluent : une ménopause précoce, une ostéopénie (au moins 1 DS sous le pic de masse osseuse), un squelette de fine constitution, une origine ethnique caucasienne ou asiatique, des antécédents familiaux d'ostéoporose. Les traitements hormonaux substitutifs inhibent, de manière générale, la résorption osseuse excessive.

Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, Evista réduit l'incidence des fractures vertébrales, préserve la masse osseuse et augmente la densité minérale osseuse (DMO).

Sur la base de ces facteurs de risque, la prévention de l'ostéoporose par Evista est indiquée pour les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans, avec une DMO au rachis comprise entre 1 et 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune, en prenant en compte le risque élevé de fractures ostéoporotiques chez ces femmes à ce stade de leur vie.

De la même façon, Evista est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'ostéoporose avérée chez les femmes avec une DMO au rachis de 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune et/ou avec des fractures vertébrales quelle que soit la DMO.

- Incidence des fractures : dans une étude conduite chez 7705 femmes ménopausées âgées en moyenne de 66 ans et ayant une ostéoporose ou une ostéoporose avec un antécédent de fracture, l'administration d'Evista pendant 3 ans a réduit respectivement l'incidence des fractures vertébrales de 47 % (Risque Relatif [RR] = 0,53, Intervalle de Confiance [IC] : 0,35-0,79 ; p < 0,001) et de 31 % (RR = 0,69, IC : 0,56-0,86 ; p < 0,001). 45 femmes ostéoporotiques ou 15 femmes ostéoporotiques avec un antécédent fracturaire devront être traitées par Evista pendant 3 ans pour prévenir une ou plusieurs fractures vertébrales. Le traitement par Evista pendant 4 ans a réduit l'incidence des fractures vertébrales respectivement de 46 % (RR = 0,54 ; IC : 0,38-0,75) et de 32 % (RR = 0,68 ; IC : 0,56-0,83) chez les patientes ostéoporotiques ou ostéoporotiques avec un antécédent de fracture. Au cours de la 4[e] année, Evista a réduit le risque de nouvelle fracture vertébrale de 39 % (RR = 0,61 ; IC : 0,43-0,88). Un effet sur les fractures non vertébrales n'a pas été démontré. De la 4[e] à la 8[e] année, les patientes ont été autorisées à recevoir un traitement concomitant de type bisphosphonate ou calcitonine ou fluor, et toutes les patientes incluses dans cette étude ont reçu une supplémentation en calcium et vitamine D.

  Dans l'étude RUTH, l'ensemble des fractures cliniques ont été recueillies en tant que critère secondaire. Evista a réduit l'incidence des fractures vertébrales cliniques de 35 % comparé au placebo (Hazard Ratio 0,65, IC : 0,47 - 0,89). Ces résultats peuvent avoir été influencés, à l'inclusion, par des différences de densité minérale osseuse et de fractures vertébrales. L'incidence des nouvelles fractures non vertébrales n'était pas différente entre les groupes de traitement. Durant toute la durée de l'étude, l'utilisation d'un autre traitement anti-ostéoporotique était autorisée.
- Densité minérale osseuse (DMO) : l'efficacité d'Evista en prise quotidienne a été établie sur une période de traitement de 2 ans chez des femmes ménopausées d'âge inférieur ou égal à 60 ans, hystérectomisées ou non. Les femmes avaient une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans. Trois essais cliniques ont inclus 1764 femmes ménopausées traitées soit par Evista en association avec du calcium, soit par placebo et calcium. Dans l'un de ces essais, les femmes avaient subi une hystérectomie. Evista a entraîné des augmentations significatives de la densité minérale osseuse de la hanche et du rachis ainsi que de la masse osseuse du corps entier, comparé au placebo. En général, cette augmentation de la DMO était de 2 % par rapport au placebo. Une augmentation similaire de la DMO a été observée dans la population incluse dans les essais de traitement ayant reçu jusqu'à 7 ans de traitement par Evista. Dans les essais de prévention, le pourcentage de patientes ayant présenté une augmentation ou une baisse de DMO sous raloxifène était : au niveau du rachis, baisse pour 37 % des patientes et augmentation pour 63 % ; et au niveau de la hanche totale, baisse pour 29 % des patientes et augmentation pour 71 %.
- Cinétique du calcium : Evista et les œstrogènes ont un effet similaire sur le remodelage osseux et sur le métabolisme calcique. Evista est associé à une réduction de la résorption osseuse et à un déplacement positif de la valeur moyenne de la balance calcique de 60 mg par jour, dû principalement à une diminution des pertes calciques urinaires.
- Histomorphométrie (qualité de l'os) : dans une étude comparant Evista aux œstrogènes, l'os de patientes traitées par l'un ou l'autre produit était normal du point de vue histologique, sans mise en évidence de défaut de minéralisation, d'os d'aspect tissé ni de fibrose médullaire.

Le raloxifène diminue la résorption osseuse ; cet effet osseux se traduit par une réduction du niveau des marqueurs de remodelage osseux sériques et urinaires, par une réduction de la résorption osseuse observée dans des études de cinétiques de calcium radiomarqué, et par une augmentation de la DMO et une réduction de l'incidence des fractures.

Effets sur le métabolisme lipidique et sur le risque cardiovasculaire :

Les essais cliniques ont montré qu'Evista à 60 mg par jour réduit significativement le cholestérol total (3 à 6 %), le LDL-cholestérol (4 à 10 %). Les femmes avec les taux initiaux de cholestérol les plus élevés ont montré les plus fortes réductions. Les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides n'ont pas changé de manière significative. Après 3 ans de traitement, Evista a réduit le fibrinogène (6,71 %). Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose (n = 7705 patientes), un nombre significativement plus faible de patientes traitées par Evista a eu besoin de débuter une thérapie hypolipémiante par comparaison au placebo.

Le traitement par Evista pendant 8 ans n'a pas influencé significativement le risque d'accidents cardiovasculaires chez les patientes incluses dans l'essai de traitement de l'ostéoporose. De même, dans l'étude RUTH, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas influencé l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, des accidents vasculaires cérébraux ou de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire (pour l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral fatal, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le risque relatif d'accident veineux thromboembolique observé sous raloxifène était de 1,60 (IC : 0,95-2,71) par comparaison au placebo, et le risque relatif était de 1,0 (IC : 0,3-6,2) par comparaison aux œstrogènes ou au traitement hormonal substitutif (THS). Le risque d'accident thromboembolique était plus important au cours des 4 premiers mois de traitement.

Effets sur l'endomètre et le plancher pelvien :

Dans les essais cliniques, Evista n'a pas stimulé l'endomètre postménopausique. Par comparaison au placebo, le raloxifène n'a pas été associé à des « spottings », des saignements ou des hyperplasies endométriales. Environ 3 000 échographies transvaginales (ETV) ont été évaluées chez 831 patientes, tous groupes confondus. L'épaisseur endométriale des patientes sous raloxifène n'était pas différente de celle des patientes sous placebo. Après 3 ans de traitement, une augmentation de l'épaisseur endométriale d'au moins 5 mm, évaluée par échographie transvaginale, a été observée chez 1,9 % des 211 femmes traitées par raloxifène 60 mg/jour en comparaison aux 1,8 % des 219 femmes sous placebo. Il n'y a eu aucune différence entre le groupe raloxifène et le groupe placebo en ce qui concerne l'incidence des saignements d'origine utérine rapportés.

Les biopsies endométriales réalisées après 6 mois de traitement par Evista 60 mg/jour ont montré un endomètre de type non prolifératif chez toutes les patientes. De plus, dans un essai utilisant une posologie 2,5 fois supérieure à la posologie recommandée, il n'a pas été mis en évidence de prolifération endométriale ou d'augmentation du volume utérin.

Dans l'essai de traitement de l'ostéoporose, l'épaisseur endométriale a été évaluée tous les ans dans un sous-groupe de patientes (1644 patientes) pendant 4 ans. L'épaisseur endométriale chez les femmes traitées pendant 4 ans par Evista n'était pas différente des valeurs initiales. Il n'y a pas eu de différence entre Evista et le placebo en ce qui concerne l'incidence des saignements vaginaux (« spottings ») ou des pertes vaginales. Un nombre plus faible de patientes traitées par Evista par comparaison au placebo a eu recours à une intervention chirurgicale pour prolapsus utérin. Les données de tolérance après 3 ans de traitement par le raloxifène suggèrent que le traitement par le raloxifène n'augmente pas le relâchement du plancher pelvien et les interventions chirurgicales sur le plancher pelvien.

Après 4 ans, le raloxifène n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre ou des ovaires. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, par comparaison à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

Effets sur le tissu mammaire :

Evista ne stimule pas le tissu mammaire. Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo, la fréquence et la sévérité des symptômes mammaires étaient identiques dans les groupes Evista et placebo (pas de gonflement, de tension ni de douleur mammaire).

Au cours des 4 années de l'essai de traitement de l'ostéoporose (n = 7705 patientes), le traitement par Evista comparé au placebo a réduit le risque de cancer du sein, tous types confondus, de 62 % (RR = 0,38 ; IC : 0,21-0,69), le risque de cancer du sein invasif de 71 % (RR = 0,29 ; IC : 0,13-0,58) et le risque de cancer du sein invasif à récepteurs œstrogéniques positifs (RE+) de 79 % (RR = 0,21 ; IC : 0,07-0,50). Evista n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein à récepteurs œstrogéniques négatifs (RE–). Ces observations corroborent la conclusion selon laquelle le raloxifène n'a pas d'activité agoniste œstrogénique intrinsèque sur le tissu mammaire.

Effet sur les fonctions cognitives :

Aucun effet indésirable sur les fonctions cognitives n'a été observé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le raloxifène est rapidement absorbé après administration orale. Environ 60 % de la dose orale sont absorbés. La glucuronisation présystémique est importante. La biodisponibilité absolue du raloxifène est de 2 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique moyenne maximale et la biodisponibilité sont fonction de l'interconversion systémique et du cycle entérohépatique du raloxifène et de ses métabolites glucuroconjugués.

Distribution :

Le raloxifène est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution n'est pas proportionnel à la dose. Le raloxifène est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99 %).

Biotransformation :

Le raloxifène subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugués lors du premier passage : raloxifène-4'-glucuronide, raloxifène-6-glucuronide et raloxifène-6,4'-diglucuronide. Aucun autre métabolite n'a été mis en évidence. Le raloxifène comprend moins de 1 % des concentrations combinées de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entérohépatique, donnant une demi-vie plasmatique de 27,7 heures.

Les résultats issus des études de dose orale unique de raloxifène prédisent le profil pharmacocinétique des doses multiples. L'augmentation des doses de raloxifène entraîne une augmentation pratiquement proportionnelle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC).

Élimination :

La majorité d'une dose de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués est excrétée dans les 5 jours et se retrouve essentiellement dans les fèces, moins de 6 % étant excrétés dans l'urine.

Populations spécifiques :
- Insuffisance rénale : moins de 6 % de la dose totale sont éliminés dans l'urine. Dans une étude pharmacocinétique de population, une réduction de 47 % de la clairance de la créatinine ajustée pour la masse maigre a entraîné une diminution de 17 % de la clairance du raloxifène et une diminution de 15 % de la clairance des dérivés conjugués du raloxifène.
- Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique d'une dose unique de raloxifène chez des patients ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) a été comparée à celle de sujets sains. Les concentrations plasmatiques de raloxifène étaient approximativement 2,5 fois supérieures à celles des témoins et corrélées aux concentrations de bilirubine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation des tumeurs ovariennes ayant pour origine les cellules de la granulosa/thèque a été observée chez les femelles recevant des doses élevées (279 mg/kg/jour). La biodisponibilité du raloxifène (AUC) dans ce groupe était environ 400 fois celle des femmes ménopausées recevant une dose de 60 mg. Dans une étude de carcinogénicité de 21 mois chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules interstitielles des testicules, des adénomes prostatiques et des adénocarcinomes chez les mâles recevant 41 ou 210 mg/kg, et des léiomyoblastomes prostatiques chez les mâles recevant 210 mg/kg. Chez la souris femelle, il a été observé une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes chez les animaux recevant 9 à 242 mg/kg (0,3 à 32 fois l'AUC chez l'homme), incluant des tumeurs bénignes ou malignes des cellules de la lignée granulosa/thèque et des tumeurs bénignes des cellules de la lignée épithéliale. Dans ces études, les rongeurs femelles ont été traités durant leur période de reproduction, au moment où leurs ovaires étaient fonctionnels et répondaient fortement aux stimulations hormonales. Contrairement aux ovaires fortement répondeurs dans ce modèle de rongeur, dans l'espèce humaine, l'ovaire après la ménopause est très peu répondeur à la stimulation des hormones de la reproduction.

Les nombreux tests effectués n'ont pas montré d'effet génotoxique du raloxifène.

Les effets sur la reproduction et le développement observés chez les animaux sont conformes au profil pharmacologique connu du raloxifène. A des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour chez la rate, le raloxifène a interrompu les cycles œstraux des rates pendant le traitement, mais n'a pas retardé les accouplements fertiles après la fin du traitement et a réduit, mais de façon marginale seulement, la taille des portées, augmenté la durée de gestation et altéré la durée des séquences du développement néonatal. Lorsqu'il a été administré pendant la période de pré-implantation, le raloxifène a retardé et interrompu l'implantation de l'embryon, entraînant une gestation prolongée et une portée de taille réduite mais le développement de la naissance au sevrage n'a pas été affecté. Des études de tératogenèse ont été menées chez le lapin et le rat. Chez le lapin, des avortements, des faibles taux de malformations septales ventriculaires (⩾ 0,1 mg/kg) et des hydrocéphalies (⩾ 10 mg/kg) ont été observés. Chez le rat, des retards de développement, des malformations costales et des excavations rénales (⩾ 1 mg/kg) sont apparus.

Le raloxifène est un antiœstrogène puissant de l'utérus de la rate et a empêché la croissance de tumeurs mammaires œstrogénodépendantes chez le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. Ne pas congeler.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/073/002 ; 3400934827266 (RCP rév 30.08.12) 28 cp.
EU /1/98/073/003 ; 3400934827327 (RCP rév 30.08.12) 84 cp.

Prix : 16,17 € (28 comprimés).
45,68 € (84 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique rachidienne, pour réduire le risque de fractures vertébrales, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée ».

Collect (28 comprimés).

Titulaire de l'AMM : Daiichi Sankyo Europe GmbH.

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

EVOLTRA ®
clofarabine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 1 mg/ml (limpide, presque incolore) : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Clofarabine (DCI)	20 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : chlorure de sodium (180 mg/flacon, ce qui équivaut à 3,08 mmol ou 70,77 mg de sodium).

pH compris entre 4,5 et 7,5 et osmolarité comprise entre 270 et 310 mOsm/l.

Chaque ml de solution à diluer contient 1 mg de clofarabine.

DC INDICATIONS

Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ⩽ 21 ans au moment du diagnostic initial (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra être mis en place et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de leucémies aiguës.

POSOLOGIE :

Population adulte (y compris sujet âgé) :

Les données actuelles ne permettent pas d'établir un profil concernant la sécurité et l'efficacité de la clofarabine chez le patient adulte (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents (⩾ 1 an) :

La dose recommandée en monothérapie est de 52 mg/m^2 de surface corporelle administrée par perfusion intraveineuse de 2 heures par jour pendant 5 jours consécutifs. La surface corporelle sera calculée à partir de la taille et du poids réels du patient mesurés avant le début de chaque cycle. Les cycles thérapeutiques seront répétés toutes les 2 à 6 semaines (à partir du premier jour du cycle précédent) après reconstitution d'une hématopoïèse normale (à savoir, un nombre absolu de neutrophiles ⩾ 0,75 x 10^9/l) et un retour aux valeurs initiales des fonctions organiques. Une réduction de dose de 25 % peut être légitime chez les patients souffrant de toxicités importantes (voir ci-dessous). L'expérience chez des patients recevant plus de 3 cycles thérapeutiques est actuellement limitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La majorité des patients répondant à la clofarabine obtiennent une réponse après 1 ou 2 cycles de traitement (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque potentiel associé à la poursuite du traitement chez des patients ne montrant aucune amélioration hématologique et/ou clinique après 2 cycles de traitement devra être évalué par le médecin traitant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez l'enfant (dont le poids < 20 kg) :

Un temps de perfusion > 2 heures devra être envisagé afin d'aider à une réduction des symptômes d'anxiété et d'irritabilité, et d'éviter toute concentration maximale de clofarabine excessive chez ce type de patient (cf Pharmacocinétique).

Chez l'enfant (âgé de < 1 an) :

Aucune donnée concernant la pharmacocinétique, la sécurité ou l'efficacité de la clofarabine n'est disponible chez le nourrisson. Par conséquent, il reste encore à établir une recommandation de posologie efficace et sûre pour ce type de patients.

Réduction de dose chez les patients souffrant de toxicités hématologiques :

Si le nombre absolu de neutrophiles n'est pas récupéré dans les 6 semaines suivant le début du cycle de traitement, une ponction/biopsie médullaire devra être effectuée afin de déterminer si la maladie est potentiellement réfractaire. En cas de leucémie persistante non évidente, il est recommandé que la dose du cycle suivant soit réduite de 25 % par rapport à la dose précédente une fois un nombre absolu de neutrophiles ⩾ 0,75 x 10^9/l récupéré. En cas de nombre absolu de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l pendant une période supérieure à 4 semaines depuis le début du dernier cycle, il est recommandé de réduire de 25 % la dose du cycle suivant.

Réduction de dose chez les patients souffrant de toxicités non hématologiques :

Événements infectieux :

En cas d'infection cliniquement significative développée par le patient, le traitement par clofarabine pourra être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit cliniquement contrôlée. Une fois l'infection contrôlée, le traitement pourra être repris avec administration de la dose totale. En cas d'apparition d'une seconde infection cliniquement significative, le traitement par clofarabine sera interrompu jusqu'à ce que l'infection soit cliniquement contrôlée puis potentiellement repris avec une réduction de dose de 25 %.

Événements non infectieux :

Si un patient souffre d'une ou plusieurs toxicités sévères (critères de toxicité CTC-NCI-toxicités de grade 3 excluant les nausées et les vomissements), le traitement sera différé jusqu'à disparition des toxicités et retour aux paramètres initiaux ou jusqu'à l'obtention d'un grade non sévère avec bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par clofarabine supérieur au risque d'une telle poursuite thérapeutique. Il sera ensuite recommandé d'administrer la clofarabine selon une réduction de dose de 25 %.

Si un patient souffre de la même toxicité sévère une deuxième fois, le traitement sera différé jusqu'à ce que l'on observe un retour de la toxicité aux paramètres initiaux ou jusqu'à l'obtention d'un grade non sévère avec bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par clofarabine supérieur au risque d'une telle poursuite thérapeutique. Il sera ensuite recommandé d'administrer la clofarabine selon une réduction de dose supplémentaire de 25 %.

Tout patient souffrant d'une toxicité sévère une troisième fois, d'une toxicité sévère ne disparaissant pas en 14 jours (voir critères d'exclusions ci-dessus) ou d'une toxicité menaçant le pronostic vital ou invalidante (toxicité de grade 4-critères CTC-NCI) devra interrompre le traitement par clofarabine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Chez le patient atteint d'insuffisance rénale :

Les données limitées disponibles indiquent que la clofarabine peut s'accumuler chez les patients dont la clairance de la créatinine est diminuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'utilisation de la clofarabine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications) et une attention particulière sera portée aux patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - < 60 ml/min), la dose doit être réduite de 50 % (cf Pharmacocinétique).

Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique :

Il n'y a pas d'expérience chez l'insuffisant hépatique (bilirubine sérique > 1,5 x LSN avec ASAT et ALAT > 5 x LSN), alors que le foie constitue un organe cible de la toxicité présumé. Par conséquent il est contre-indiqué d'utiliser la clofarabine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications) et une attention particulière sera portée aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

La posologie recommandée devra être administrée par perfusion intraveineuse, bien que le produit soit administré par cathéter veineux central au cours des études cliniques actuelles. Evoltra ne doit pas être mélangé ou administré de manière concomitante avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion intraveineuse (cf Incompatibilités). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Evoltra est un agent antinéoplasique puissant entraînant des réactions indésirables hématologiques et non hématologiques potentiellement importantes (cf Effets indésirables). Les paramètres suivants devront faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients sous traitement par clofarabine :
- Hémogramme et numération plaquettaire obtenus à intervalles réguliers, plus fréquemment chez le patient atteint de cytopénie.
- Surveillance de la fonction rénale et hépatique avant et au cours du traitement actif, ainsi qu'au terme de la thérapie. Une interruption immédiate du traitement par clofarabine aura lieu en cas d'augmentation prononcée de la créatinine, des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine.
- Évaluation de l'état respiratoire, de la pression sanguine, de l'équilibre hydroélectrolytique et du poids tout au long de la période d'administration de clofarabine sur 5 jours et immédiatement après cette période.

La myélosuppression doit être anticipée. Elle est généralement réversible et semble dose-dépendante. Une myélosuppression sévère, y compris une neutropénie, une anémie et une thrombopénie, a été observée chez les patients traités par clofarabine. Des hémorragies, y compris des hémorragies cérébrales, gastro-intestinales et pulmonaires, ont été rapportées et peuvent être fatales. La majorité de ces cas étaient associés à une thrombopénie (cf Effets indésirables). En outre, au début du traitement, la plupart des patients inclus dans les études cliniques présentaient une atteinte hématologique en rapport avec la leucémie. En raison de l'immunodéficience préexistante de ces patients et d'une neutropénie prolongée pouvant résulter du traitement par clofarabine, les patients présentent un risque élevé d'infections opportunistes sévères, à type de septicémie sévère d'évolution parfois fatale. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière des signes et symptômes d'une infection et doivent être traités immédiatement.

La survenue d'entérocolites, notamment de colite neutropénique, d'inflammation du cæcum et de colite *C. difficile,* a été rapportée au cours du traitement par clofarabine. Elles ont été constatées plus fréquemment dans les 30 jours après traitement, et en cas de polychimiothérapie. Ces entérocolites peuvent se compliquer de nécrose, de perforation ou de sepsis et peuvent être d'issue fatale (cf Effets indésirables). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance quant à l'apparition de signes et symptômes d'entérocolite.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (cf Effets indésirables). Le traitement par clofarabine doit être arrêté en cas de rash avec exfoliation ou de rash bulleux, ou en cas de suspicion de SJS ou de syndrome de Lyell.

L'administration de clofarabine s'accompagne d'une réduction rapide des cellules leucémiques périphériques.

Les patients sous clofarabine devront être évalués et leurs paramètres surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de syndrome de lyse tumorale et de libération de cytokines (ex : tachypnée, tachycardie, hypotension, œdème pulmonaire) susceptible d'apparaître au cours d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), d'un syndrome de fuite capillaire et/ou d'un dysfonctionnement organique (cf Effets indésirables).
- L'administration prophylactique d'allopurinol pourra être envisagée si une hyperuricémie est attendue (lyse tumorale).
- Les patients devront être hydratés par voie intraveineuse pendant les 5 jours de traitement par clofarabine, afin de réduire les effets de lyse tumorale et tout autre événement.
- L'utilisation de stéroïdes prophylactiques (par ex 100 mg/m^2 d'hydrocortisone du Jour 1 au Jour 3) pourra permettre de prévenir les signes ou symptômes de SRIS ou de fuite capillaire.

Le traitement par clofarabine sera immédiatement interrompu en cas d'apparition de signes ou de symptômes précoces du SRIS/du syndrome de fuite capillaire ou de dysfonctionnement organique prononcé et un traitement d'appoint adéquat sera mis en place. En outre, le traitement par clofarabine devra être interrompu si le patient présente une hypotension au cours des 5 jours d'administration, quelle qu'en soit la cause. La poursuite du traitement par clofarabine (avec généralement administration d'une dose plus faible) peut être envisagée lorsque l'état des patients est stable et après retour aux valeurs normales des fonctions organiques.

La majorité des patients répondant à la clofarabine obtiennent une réponse après 1 ou 2 cycles de traitement (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, chez les patients ne montrant aucune amélioration hématologique et/ou clinique après 2 cycles de traitement, le rapport bénéfice/risque potentiel associé à la poursuite du traitement devra être évalué par le médecin traitant.

Les patients atteints d'une affection cardiaque ou recevant des médicaments connus pour leurs effets sur la pression sanguine ou la fonction cardiaque devront faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement par clofarabine (cf Interactions, Effets indésirables).

Il n'y a pas d'étude clinique chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale (définie dans les études cliniques par une créatinine sérique ⩾ 2 x LSN par rapport à l'âge), alors que la clofarabine est principalement éliminée par le rein. Les données de pharmacocinétique indiquent que la clofarabine peut s'accumuler chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, une attention particulière sera portée lors de l'utilisation de la clofarabine chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration pour les ajustements de dose). Le profil de tolérance de la clofarabine n'a pas été établi chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ni chez les patients recevant une transplantation rénale (cf Contre-indications). L'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et de produits éliminés par sécrétion tubulaire, tels que les AINS, l'amphotéricine B, le méthotrexate, les aminosides, les organoplatines, le foscarnet, les pentamidines, les immunosuppresseurs ciclosporine et tacrolimus, l'aciclovir et le valganciclovir, devra être évitée, en particulier au cours de la période de 5 jours d'administration de la clofarabine ; il est préférable de ne pas administrer de médicaments néphrotoxiques (cf Interactions, Effets indésirables). Des cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés à la suite d'infections, de sepsis et d'un syndrome de lyse tumorale (cf Effets indésirables). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance compte tenu du risque de néphrotoxicité, le traitement par clofarabine devra être interrompu si nécessaire.

Une augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables, en particulier des infections, une myélosuppression (neutropénie) et une toxicité hépatique, a été observée lorsque la clofarabine est utilisée en association. A cet égard, les patients recevant un traitement par clofarabine en association devront faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les patients traités par clofarabine peuvent présenter des vomissements et diarrhées ; ils doivent donc être

informés des mesures appropriées à prendre pour éviter toute déshydratation. Il doit être indiqué aux patients de consulter un médecin en cas de vertiges, de syncopes répétées ou de baisse du débit urinaire. L'administration prophylactique d'antiémétiques doit être envisagée.

Il n'y a pas d'expérience chez l'insuffisant hépatique (bilirubine sérique > 1,5 x LSN avec ASAT et ALAT > 5 x LSN), alors que le foie constitue un organe cible de la toxicité présumé. Par conséquent, une attention particulière sera portée lors de l'utilisation de la clofarabine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications). L'utilisation concomitante de médicaments associés à une toxicité hépatique devra être évitée autant que possible (cf Interactions, Effets indésirables). Si un patient présente une toxicité hématologique de neutropénie de grade 4 (nombre absolu de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) durant ⩾ 4 semaines, la dose devra alors être réduite de 25 % au cours du cycle suivant.

Tout patient souffrant d'une toxicité non hématologique sévère (toxicité de grade 3-critères CTC-NCI) une troisième fois, d'une toxicité sévère ne disparaissant pas en 14 jours (à l'exception des nausées/des vomissements) ou d'une toxicité non hématologique et non infectieuse menaçant le pronostic vital ou invalidante (toxicité de grade 4-critères CTC-NCI) devra interrompre le traitement par clofarabine (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients ayant reçu antérieurement une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, un traitement par clofarabine (40 mg/m^2) en association avec de l'étoposide (100 mg/m^2) et du cyclophosphamide (440 mg/m^2) est associé à un risque accru d'hépatotoxicité suggestive d'une maladie veino-occlusive (MVO). Lors du suivi postcommercialisation, des cas de maladie veino-occlusive hépatique, parfois d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients pédiatriques et adultes traités par clofarabine. Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec le traitement par clofarabine (cf Effets indésirables).

La plupart de ces patients avaient reçu des chimiothérapies de conditionnement incluant du busulfan, du melphalan et/ou une association cyclophosphamide et irradiation corporelle totale. Des événements hépatotoxiques graves ont été observés lors d'une étude de phase 1/2 avec la clofarabine administrée en association chez des patients pédiatriques présentant une leucémie aiguë en rechute ou réfractaire.

Les données actuellement disponibles concernant la sécurité et l'efficacité de la clofarabine administrée pendant plus de 3 cycles de traitement sont limitées.

Chaque flacon d'Evoltra contient 180 mg de chlorure de sodium, ce qui équivaut à 3,08 mmol (ou 70,77 mg) de sodium : cette information devra donc être prise en considération par les patients suivant un régime pauvre en sel.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Notons toutefois qu'aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments ou analyses de laboratoire n'est actuellement connue.

On n'a pas détecté que la clofarabine était métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, il est peu probable que la clofarabine puisse interagir avec des substances actives ayant une activité inhibitrice ou inductrice d'enzymes du cytochrome P450. En outre, il est peu probable que la clofarabine inhibe l'une des 5 isoformes principales du CYP humain (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4) ou qu'elle soit un inducteur de 2 de ces isoformes (1A2 et 3A4) aux concentrations plasmatiques obtenues suite à une perfusion intraveineuse de 52 mg/m^2/jour. De ce fait, il n'est pas envisagé que la clofarabine puisse modifier le métabolisme de substances actives qui sont des substrats connus de ces enzymes.

La clofarabine est principalement éliminée par le rein. De ce fait, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et de produits éliminés par sécrétion tubulaire, tels que les AINS, l'amphotéricine B, le méthotrexate, les aminosides, les organoplatines, le foscarnet, les pentamidines, les immunosuppresseurs ciclosporine et tacrolimus, l'aciclovir et le valganciclovir, devra être évitée, en particulier au cours de la période de 5 jours d'administration de la clofarabine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Le foie constitue un organe cible potentiel de la toxicité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de médicaments associés à une toxicité hépatique devra être évitée autant que possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les patients recevant des médicaments connus pour leurs effets sur la pression sanguine ou la fonction cardiaque devront faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement par clofarabine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge d'avoir des enfants et les hommes actifs sexuellement devront utiliser des méthodes de contraception efficaces tout au long du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la clofarabine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction comprenant une tératogénicité (cf Sécurité préclinique). La clofarabine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Par conséquent, Evoltra ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue (à savoir, uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur aux risques encourus par le fœtus). En cas de grossesse survenant au cours du traitement par clofarabine, la patiente devra impérativement être informée des dangers potentiels encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

La possibilité que la clofarabine ou ses métabolites puissent passer dans le lait maternel humain reste inconnue. Le passage de la clofarabine dans le lait n'a pas fait l'objet d'études chez l'animal. Néanmoins, étant donné la possibilité de réactions indésirables graves pour le nouveau-né, il est impératif d'interrompre l'allaitement avant, pendant et après le traitement par Evoltra (cf Contre-indications).

FÉCONDITÉ :

On a observé des toxicités proportionnelles à la dose administrée sur les organes reproducteurs mâles chez la souris, le rat et le chien, ainsi que des toxicités sur les organes reproducteurs femelles chez la souris (cf Sécurité préclinique). Les conséquences du traitement par clofarabine sur la fertilité chez l'être humain étant inconnues, il est recommandé de discuter avec le/la patient(e) de ses intentions et de programmer la grossesse le cas échéant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de la clofarabine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients devront être informés des effets indésirables potentiels du traitement, comme une sensation vertigineuse, des étourdissements ou des évanouissements. Il leur sera alors conseillé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines dans de telles circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La quasi-totalité des patients (98 %) a présenté au moins un événement indésirable considéré comme lié à la clofarabine par l'investigateur de l'étude. Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : nausée (61 % des patients), vomissements (59 %), neutropénie fébrile (35 %), céphalées (24 %), rash (21 %), diarrhée (20 %), prurit (20 %), pyrexie (19 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (15 %), fatigue (14 %), anxiété (12 %), inflammation muqueuse (11 %) et bouffées congestives (11 %). Soixante-huit patients (59 %) ont manifesté au moins un effet indésirable grave lié à la clofarabine. Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperbilirubinémie de grade 4 considérée comme liée à la clofarabine, après avoir reçu une dose de 52 mg/m^2/jour de clofarabine. Trois patients sont décédés suite à des évènements indésirables considérés par l'investigateur de l'étude comme liés à la clofarabine : un patient suite à une détresse respiratoire, des lésions hépatocellulaires et un syndrome de fuite capillaire ; un patient suite à un sepsis à ERV et une défaillance multiorganique et un patient suite à un choc septique et une défaillance multiorganique.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Les informations suivantes sont basées sur des données issues d'études cliniques au cours desquelles 115 patients (> 1 et ⩽ 21 ans) souffrant soit de LAL, soit de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont reçu au moins une dose de clofarabine à la posologie recommandée de 52 mg/m^2 par jour x 5. Les effets indésirables sont énumérées par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000)) dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont également inclus dans le tableau ci-dessous sous la catégorie de fréquence « indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Chez les patients atteints de LAL ou de LAM à un stade avancé, la causalité des effets indésirables peut être difficile à évaluer étant donné la diversité des symptômes liée à l'affection sous-jacente, à sa progression et à la coadministration de nombreux médicaments.

Effets indésirables considérées comme liées à la clofarabine et rapportées à des fréquences ⩾ 1/1000 (c'est-à-dire chez > 1/115 patients) au cours des études cliniques et après commercialisation :

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Choc septique*, sepsis, bactériémie, pneumonie, *herpes zoster*, *herpes simplex*, candidose buccale
Fréquence indéterminée	Colite *C. difficile*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Syndrome de lyse tumorale*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie fébrile
Fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Anxiété
Fréquent	Agitation, instabilité psychomotrice, modification de l'état mental
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, neuropathie périphérique, paresthésie, vertiges, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Hypoacousie
Affections cardiaques	
Fréquent	épanchement péricardique*, tachycardie*
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées congestives*
Fréquent	Hypotension*, syndrome de fuite capillaire, hématomes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Détresse respiratoire, épistaxis, dyspnée, tachypnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, nausées, diarrhée
Fréquent	Hémorragie buccale, saignement des gencives, hématémèse, douleurs abdominales, stomatite, douleur de l'abdomen supérieur, proctalgie, ulcération buccale
Fréquence indéterminée	Pancréatite, élévation de l'amylase et de la lipase sériques, entérocolite, colite neutropénique, inflammation du cæcum
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie, ictère, maladie veino-occlusive, augmentation des aminotransférases ALT* (alanine) et AST* (aspartate), insuffisance hépatique
Peu fréquent	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, pyrexie, inflammation des muqueuses
Fréquent	Défaillance multiorganique, syndrome de réponse inflammatoire systémique*, douleurs, frissons, irritabilité, œdème, œdème périphérique, sensations de chaleur, sensation de mal-être
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, prurit
Fréquent	Éruption maculopapulaire, pétéchies, érythème, rash prurigineux, exfoliation cutanée, rash généralisé, alopécie, hyperpigmentation cutanée, érythème généralisé, rash érythémateux, sécheresse cutanée, hyperhidrose
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs aux extrémités, myalgie, douleurs osseuses, douleurs de la paroi thoracique, arthralgie, douleurs au niveau du cou et du dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie*, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Contusions

* Voir ci-dessous.

Tous les effets indésirables survenant au moins deux fois (c'est-à-dire 2 effets ou plus [1,7 %]) sont mentionnés dans ce tableau.

Description des effets indésirables susmentionnés :

Atteintes hématologiques et du système lymphatique :

Les anomalies hématologiques les plus fréquemment observées chez les patients traités par clofarabine ont été : anémie (83,3 % ; 95/114), leucopénie (87,7 % ; 100/114), lymphopénie (82,3 % ; 93/113), neutropénie (63,7 % ; 72/113), et thrombopénie (80,7 % ; 92/114). La majorité de ces effets indésirables ont été de grade ⩾ 3.

Lors du suivi postcommercialisation, des cytopénies prolongées (thrombopénie, anémie, neutropénie et leucopénie) et des insuffisances médullaires ont été rapportées. Des événements hémorragiques ont été observés dans le contexte de thrombopénie. Des hémorragies, y compris des hémorragies cérébrales, gastro-intestinales et pulmonaires, ont été rapportées et peuvent être fatales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :

Soixante-quatre patients sur 115 (55,7 %) ont présenté au moins un événement indésirable vasculaire. 23 patients sur 115 ont présenté un trouble vasculaire considéré comme lié à la clofarabine, les plus fréquemment rapportés étant les bouffées congestives (13 événements ; non graves) et l'hypotension (5 événements ; tous considérés comme graves ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Néanmoins, la majorité de ces poussées hypotensives ont été observées chez des patients atteints d'infections sévères confondantes.

Affections cardiaques :

Au moins un événement cardiaque a été rapporté par 50 % des patients. 11 événements survenus chez 115 patients ont été considérés comme liés à la clofarabine mais aucun d'entre eux n'a été jugé grave et l'affection cardiaque la plus fréquemment rapportée était la tachycardie (35 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; chez 6,1 % des patients (7/115), la tachycardie a été considérée comme liée à la clofarabine. La plupart des événements indésirables d'origine cardiaque ont été observés au cours des 2 premiers cycles de traitement.

L'épanchement péricardique et la péricardite ont été rapportés chez 9 % (10/115) des patients. Trois de ces événements indésirables ont été évalués par la suite comme étant liés à la clofarabine : épanchement péricardique (2 événements ; dont 1 grave) et péricardite (1 événement ; non grave). Chez la majorité des patients (8/10), l'épanchement péricardique et la péricardite ont été jugés asymptomatiques et d'importance clinique légère ou nulle d'après l'examen échocardiographique. L'épanchement péricardique était lui cliniquement significatif chez 2 patients présentant un état hémodynamique précaire.

Infections et infestations :

Quarante-huit pour cent des patients présentaient une ou plusieurs infections persistantes avant le début du traitement par clofarabine. Au total, après traitement par clofarabine, 83 % des patients ont présenté au moins 1 infection, fongique, virale ou bactérienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). 21 événements (18,3 %) ont été considérés comme liés à la clofarabine, parmi lesquels une infection liée au cathéter (1 événement), une septicémie (2 événements) et un choc septique (2 événements ; 1 décès (cf ci-dessus)) ont été considérés comme graves.

Lors du suivi postcommercialisation, des infections bactériennes, fongiques et virales ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale. Ces infections peuvent entraîner un choc septique, une insuffisance respiratoire, une insuffisance rénale et/ou une défaillance multiviscérale.

Affections du rein et des voies urinaires :

Au moins un événement rénal ou urinaire a été rapporté chez 41 patients sur 115 (35,7 %). La toxicité rénale la plus fréquente chez les patients pédiatriques était l'augmentation du taux de créatinine. Un taux accru de créatinine de grade 3 ou 4 a été observé chez 8 % des patients. Des médicaments néphrotoxiques ou un syndrome de lyse tumorale avec ou sans hyperuricémie peuvent contribuer à une toxicité rénale (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Une hématurie a été observée chez 13 % de l'ensemble des patients. Quatre événements indésirables rénaux survenus chez 115 patients ont été considérés comme liés à la clofarabine ; aucun n'a été jugé grave : hématurie (3 événements) et insuffisance rénale aiguë (1 événement) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :

Le foie constitue un organe cible potentiel de la toxicité de la clofarabine. 25,2 % des patients ont présenté au moins un événement hépatobiliaire (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Six événements ont été considérés comme liés à la clofarabine, parmi lesquels : cholécystite aiguë (1 événement), cholélithiase (1 événement), lésion hépatocellulaire (1 événement ; décès du patient (cf ci-dessus)) et hyperbilirubinémie (1 événement ; avec interruption du traitement (cf ci-dessus)) a été considéré comme grave. Deux cas de maladie veino-occlusive (MVO) chez des patients pédiatriques (1,7 %) ont été considérés comme liés au médicament à l'étude.

Des cas de MVO hépatique d'issue fatale ont été rapportés lors du suivi postcommercialisation chez des patients pédiatriques et adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De plus, 50 des 113 patients sous clofarabine ont présenté une élévation de grade ⩾ 3 du taux d'ALAT, 36 patients sur 100 ont montré des taux d'ASAT élevés et 15 patients sur 114 des taux de bilirubine élevés. La

majorité des augmentations d'ALAT et d'ASAT ont eu lieu dans les 10 jours ayant suivi l'administration de clofarabine et sont revenus à un grade ⩽ 2 dans les 15 jours. Lorsque des données de suivi sont disponibles, la majorité des augmentations de la bilirubine revient à un grade ⩽ 2 dans les 10 jours.

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) ou syndrome de fuite capillaire :

Le SRIS et le syndrome de fuite capillaire (signes et symptômes de libération de cytokine par ex. tachypnée, tachycardie, hypotension, œdème pulmonaire) ont été rapportés comme événements indésirables chez 5 % (6 sur 115) des patients pédiatriques (5 LAL, 1 LAM) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Treize cas de syndrome de lyse tumorale, de syndrome de fuite capillaire ou de SRIS ont été rapportés ; SRIS (2 événements, tous deux considérés comme graves), syndrome de fuite capillaire (4 événements, dont 3 considérés comme graves et associés) et syndrome de lyse tumorale (7 événements, dont 6 considérés comme associés et 3 comme graves).

Des cas de syndrome de fuite capillaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés lors du suivi post-commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

Des cas d'entérocolite, notamment de colite neutropénique, d'inflammation du cæcum et de colite à *C. difficile*, ont été rapportés au cours du traitement par la clofarabine. L'entérocolite peut entraîner une nécrose, une perforation ou des complications septiques et peut être associée à une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient ou avaient récemment été traités avec de la clofarabine. D'autres affections exfoliatives ont également été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des symptômes de surdosage sont néanmoins considérés comme possibles, à savoir : les nausées, les vomissements, la diarrhée et la myélosuppression sévère. A ce jour, la dose quotidienne la plus forte administrée à l'être humain est de 70 mg/m² pendant 5 jours consécutifs (2 patients pédiatriques LAL). Les toxicités observées chez ces patients comprenaient : les vomissements, une hyperbilirubinémie, des transaminases élevées et une éruption maculopapulaire.

Conduite à tenir :

Aucun antidote spécifique n'est connu. Une interruption immédiate du traitement, une surveillance étroite du patient et un maintien des fonctions vitales approprié sont recommandées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites (code ATC : L01BB06).

Mécanisme d'action :

La clofarabine est un antimétabolite nucléoside purique. Son activité antitumorale serait due à 3 mécanismes :

- Inhibition de l'ADN polymérase α entraînant la terminaison de l'élongation d'une chaîne d'ADN et/ou la synthèse/réparation de l'ADN.
- Inhibition de la ribonucléotide réductase avec réduction de la concentration cellulaire en désoxynucléotide triphosphate (dNTP).
- Rupture de l'intégrité de la membrane mitochondriale avec libération du cytochrome C et d'autres facteurs pro-apoptotiques entraînant l'apoptose même chez des lymphocytes non en division.

La clofarabine doit tout d'abord se répandre ou être transportée dans les cellules cibles où elle va être séquentiellement phosphorylée en mono- et diphosphate par des kinases intracellulaires pour finalement donner le conjugué actif : le clofarabine 5'-triphosphate. La clofarabine montre une forte affinité pour l'une des enzymes phosphorylantes d'activation, la désoxycytidine kinase, dépassant celle du substrat naturel, la désoxycytidine.

En outre, la clofarabine présente une résistance plus forte à la dégradation cellulaire par l'adénosine désaminase et une sensibilité moindre au clivage phosphorolytique comparé aux autres substances actives de sa classe. Par contre, l'affinité du clofarabine triphosphate pour l'ADN polymérase α et la ribonucléotide réductase est similaire, voire supérieure, à celle de la désoxyadénosine triphosphate.

Effets pharmacodynamiques :

Les études *in vitro* ont montré que la clofarabine inhibe la croissance cellulaire et qu'elle est cytotoxique envers un grand nombre de lignées cellulaires de tumeurs solides et de tumeurs hématologiques prolifératives. On a également observé son activité contre les lymphocytes et les macrophages en phase de quiescence. En outre, on a observé que la clofarabine retardait la croissance tumorale et, dans certains cas, entraînait la régression tumorale chez toute une gamme de xénogreffes tumorales murines et humaines implantées chez la souris.

Efficacité et sécurité clinique :

Efficacité clinique :

Afin de permettre une évaluation systématique des réponses observées chez les patients, un comité indépendant chargé de l'analyse des réponses en ouvert (Independent Response Review Panel - IRRP) a déterminé les taux de réponse suivants en se basant sur les définitions du Children's Oncology Group :

RC = Rémission complète	Patients répondant à chacun des critères suivants : - Pas d'argument en faveur de blastes circulants ou d'affection extramédullaire. - Moelle osseuse M1 (⩽ 5 % de blastes). - Récupération des taux systémiques (plaquettes ⩾ 100 x 10⁹/l et nombre absolu des neutrophiles ⩾ 1,0 x 10⁹/l).
RCp = Rémission complète en l'absence de récupération totale des plaquettes	Patients répondant à tous les critères de RC à l'exception d'une récupération de la numération plaquettaire à > 100 x 10⁹/l.
RP = Rémission partielle	Patients répondant à chacun des critères suivants : - Disparition totale des blastes circulants. - Moelle osseuse M2 (⩾ 5 % et ⩽ 25 % de blastes) et apparition de cellules progénitrices normales. - Moelle M1 ne pouvant être classifiée RC ou RCp.
Taux de rémission globale (RG)	(Nombre de patients en RC + nombre de patients en RCp) + nombre de patients éligibles ayant reçu de la clofarabine.

La sécurité et l'efficacité de la clofarabine ont été évaluées au cours d'une étude non comparative en ouvert de phase I à doses croissantes portant sur 25 patients pédiatriques atteints de leucémie en rechute ou réfractaire (17 LAL ; 8 LAM) ayant connu un échec au traitement standard ou chez qui aucun autre traitement n'existait. L'administration de doses a débuté à 11,25 avec une progression à 15, 30, 40, 52 et 70 mg/m²/jour par perfusion intraveineuse pendant 5 jours toutes les 2 à 6 semaines selon la toxicité et la réponse. 9 des 17 patients atteints de LAL ont été traités par clofarabine, à raison d'une dose de 52 mg/m²/jour. Sur les 17 patients atteints de LAL, 2 ont réussi à obtenir une rémission complète (12 % ; RC) et 2 une rémission partielle (12 % ; RP) à des doses variables. Les facteurs dose-limitants de cette étude étaient l'hyperbilirubinémie, des transaminases élevées et une éruption maculopapulaire apparus à une dose de 70 mg/m²/jour (2 patients LAL ; cf Surdosage).

Une étude multicentrique non comparative de phase II en ouvert de la clofarabine a été menée afin de déterminer le taux de rémission globale (RG) chez des patients lourdement prétraités (⩽ 21 ans au moment du diagnostic initial) avec LAL en rechute ou réfractaire selon la classification FAB (French-American-British classification). La dose maximum tolérée identifiée au cours de l'étude de phase I décrit ci-dessus de 52 mg/m²/jour de clofarabine a été administrée par perfusion intraveineuse pendant 5 jours consécutifs toutes les 2 à 6 semaines. Le tableau ci-dessous résume les résultats d'efficacité clé de cette étude.

Les patients atteints de LAL ne devaient pas avoir été éligibles pour un traitement au potentiel curatif supérieur et devaient avoir vécu au moins deux récidives et/ou être réfractaire à deux traitements, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas réussi à obtenir de rémission suite à au moins deux régimes thérapeutiques antérieurs. Avant d'être inclus dans cette étude, 58 des 61 patients (95 %) ont reçu entre 2 et 4 traitements d'induction différents et 18/61 (30 %) de ces patients ont reçu au moins 1 greffe antérieure de cellules souches hématopoïétiques. L'âge médian des patients traités (37 de sexe masculin, 24 de sexe féminin) était de 12 ans.

L'administration de la clofarabine a entraîné une réduction spectaculaire et rapide des cellules leucémiques périphériques chez 31 des 33 patients (94 %) dont le nombre absolu de blastes était mesurable initialement. Les 12 patients ayant obtenu une rémission globale (RC + RCp) montraient un temps de survie médian de 66,6 semaines à la date de recueil des données. Des réponses ont été observées chez les différents immunophénotypes de LAL, notamment ceux du type pré-B et T. Bien que le taux de transplantation ne constituait pas un critère d'évaluation pour cette étude, 10/61 patients (16 %) ont pu subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement par clofarabine (3 ayant obtenu une RC, 2 après une RCp, 3 après une RP, 1 patient considéré comme en échec du traitement par le comité indépendant d'analyse des réponses et 1 considéré comme impossible à évaluer par ce même comité). Les durées de réponse ne sont pas comparables car certains patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Résultats d'efficacité issus de l'étude pivot portant sur des patients (⩽ 21 ans au moment du diagnostic initial) atteints de LAL en rechute ou réfractaire après au moins deux régimes thérapeutiques antérieurs

Catégorie de réponse	ITT* patients (n = 61)	Durée médiane de la rémission (semaines) (IC à 95 %)	Temps de progression médian (semaines)** (IC à 95 %)	Survie globale médiane (semaines) (IC à 95 %)
Rémission globale (RC + RCp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 à 47,9)	38,2 (15,4 à 56,1)	69,5 (58,6 à –)
RC	7 (12 %)	47,9 (6,1 à –)	56,1 (13,7 à –)	72,4 (66,6 à –)
RCp	5 (8 %)	28,6 (4,6 à 38,3)	37,0 (9,1 à 42)	53,7 (9,1 à –)
RP	6 (10 %)	11,0 (5,0 à –)	14,4 (7,0 à –)	33,0 (18,1 à –)
RC + RCp + RP	18 (30 %)	21,5 (7,6 à 47,9)	28,7 (13,7 à 56,1)	66,6 (42,0 à –)
Échec au traitement	33 (54 %)	N/A	4,0 (3,4 à 5,1)	7,6 (6,7 à 12,6)
Impossibles à évaluer	10 (16 %)	N/A		
Totalité des patients	61 (100 %)	N/A	5,4 (4,0 à 6,1)	12,9 (7,9 à 18,1)

* ITT = en intention de traiter.
** Les patients en vie et en rémission au moment du dernier suivi ont été censurés dans l'analyse à ce même moment.

Durée de rémission individuelle et données de survie des patients ayant obtenu une RC ou RCp

Meilleure réponse	Temps écoulé jusqu'à rémission globale (semaines)	Durée de rémission (semaines)	Survie globale (semaines)
Patients n'ayant pas subi de transplantation			
RC	5,7	4,3	66,6
RC	14,3	6,1	58,6
RC	8,3	47,9	66,6
RCp	4,6	4,6	9,1
RC	3,3	58,6	72,4
RCp	3,7	11,7	53,7
Patients ayant subi une transplantation alors qu'ils étaient en rémission continue*			
RCp	8,4	11,6+	145,1+
RC	4,1	9,0+	111,9+
RCp	3,7	5,6+	42,0
RC	7,6	3,7+	96,3+
Patients ayant subi une transplantation après un traitement alternatif ou une rechute*			
RCp	4,0	35,4	113,3+**
RC	4,0	9,7	89,4***

* Durée de rémission censurée au moment de la transplantation.
** Patient ayant subi une transplantation suite à un traitement alternatif.
*** Patient ayant subi une transplantation suite à une rechute.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire le RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

La pharmacocinétique de la clofarabine a été étudiée chez 40 patients âgés de 2 à 19 ans et atteints de LAL ou de LAM en rechute ou réfractaire. Les patients ont été inclus dans une étude unique de phase I (n = 12) et deux études de phase II (n = 14/n = 14) de sécurité et d'efficacité au cours desquelles ils ont reçu des doses multiples de clofarabine par perfusion intraveineuse (cf Pharmacodynamie).

Pharmacocinétique des patients âgés de 2 à 19 ans atteints de LAL ou de LAM en rechute ou réfractaire suite à l'administration de doses multiples de clofarabine par perfusion intraveineuse

Paramètre	Estimations fondées sur une analyse non compartimentale (n = 14/n = 14)	Estimations fondées sur une autre analyse
Distribution :		
Volume de distribution (état d'équilibre)	172 l/m²	
Liaison des protéines plasmatiques		47,1 %
Albumine sérique		27,0 %
Élimination :		
β demi-vie de la clofarabine	5,2 heures	
Demi-vie du clofarabine triphosphate		> 24 heures
Clairance systémique	28,8 l/h/m²	
Clairance rénale	10,8 l/h/m²	
Dose éliminée par les urines	57 %	

Une analyse multidimensionnelle a montré que la pharmacocinétique de la clofarabine dépendait du poids et bien que la numération leucocytaire ait été identifiée comme ayant un impact sur la pharmacocinétique de la clofarabine, ce facteur n'a pas semblé suffisant pour permettre de déterminer un régime posologique pour chacun des patients en fonction de leur numération leucocytaire. Une perfusion intraveineuse de 52 mg/m² de clofarabine a produit une exposition équivalente quel qu'ait été le poids des patients. Par contre, la Cmax est inversement proportionnelle au poids du patient et, par conséquent, les enfants de faible poids pourront présenter une Cmax plus élevée au terme de la perfusion par rapport à un enfant « typique » de 40 kg ayant reçu la même dose de clofarabine par m². De ce fait, des temps de perfusion plus longs devront être envisagés chez les enfants pesant < 20 kg (cf Posologie/Mode d'administration).

Biotransformation et élimination :

La clofarabine est éliminée à la fois par voie rénale et non rénale. Après 24 heures, environ 60 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée. Les taux de clairance de la clofarabine semblent être bien plus élevés que la filtration glomérulaire suggérant que la filtration et la sécrétion tubulaire font partie des mécanismes de l'élimination rénale. Par contre, étant donné que la clofarabine n'a pas été détectée comme étant métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP), les voies d'élimination non rénales restent actuellement inconnues.

Aucune différence apparente de la pharmacocinétique n'a été observée entre les patients atteints de LAL et les patients atteints de LAM ni entre les hommes et les femmes.

Aucun impact sur l'efficacité ou la toxicité n'a été établi dans cette population après exposition à la clofarabine ou au clofarabine triphosphate.

Populations spécifiques :

Adultes (> 21 et < 65 ans) :

Les données actuellement disponibles étant insuffisantes, elles ne nous permettent pas d'établir un profil de sécurité et d'efficacité de la clofarabine chez le patient adulte. Cependant, la pharmacocinétique de la clofarabine chez l'adulte souffrant de LAM en rechute ou réfractaire suite à l'administration d'une dose unique de 40 mg/m² de clofarabine par perfusion intraveineuse sur 1 heure était comparable à celle décrite ci-dessus pour les patients âgés de 2 à 19 ans avec LAL et LAM en rechute ou réfractaire suite à l'administration de 52 mg/m² de clofarabine par perfusion intraveineuse sur 2 heures pendant 5 jours consécutifs.

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Les données actuellement disponibles étant insuffisantes, elles ne nous permettent pas d'établir le profil de sécurité et d'efficacité de la clofarabine chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale :

A ce jour, on ne dispose que de données limitées sur la pharmacocinétique de la clofarabine chez les patients pédiatriques présentant une diminution de la clairance de la créatinine. Ces données indiquent néanmoins que la clofarabine aurait tendance à s'accumuler chez ce type de patients (voir le schéma ci-dessous).

Les données de pharmacocinétiques de population obtenues chez des patients adultes et pédiatriques suggèrent que les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée stable (clairance de la créatinine 30-< 60 ml/min) recevant une dose réduite de 50 % présentent une exposition à la clofarabine similaire à ceux dont la fonction rénale est normale et qui reçoivent une dose standard.

$AUC_{0\text{-}24\ heures}$ de la clofarabine par rapport à la clairance de la créatinine estimée initialement chez des patients âgés de 2 à 19 ans avec LAL ou LAM en rechute ou réfractaire (n = 11/n = 12) suite à l'administration de doses multiples de clofarabine par perfusion intraveineuse (estimation de la clairance de la créatinine d'après la formule de Schwartz) :

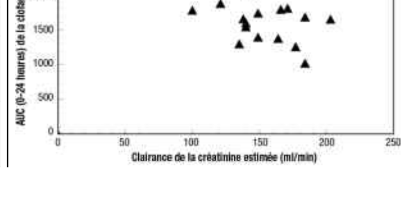

Insuffisance hépatique :
Il n'y a pas d'expérience chez l'insuffisant hépatique (bilirubine sérique > 1,5 x LSN avec ASAT et ALAT > 5 x LSN), alors que le foie est un organe cible potentiel de la toxicité (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie de la clofarabine chez la souris, le rat et le chien ont montré que les tissus à prolifération rapide étaient les organes cibles principaux de la toxicité.
Des effets cardiaques ont été observés chez le rat, lesquels répondaient à la définition d'une cardiomyopathie et ont entraîné l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque suite à des cycles répétés de traitement. L'incidence de ces toxicités était à la fois dépendante de la dose de clofarabine administrée et de la durée du traitement. On a rapporté ces toxicités à des taux d'exposition (Cmax) approximativement 7 à 13 fois supérieurs (après 3 cycles de doses ou plus) ou 16 à 35 fois supérieurs (après un ou plusieurs cycles de doses) aux taux d'expositions cliniques. Les effets minimes observés à des doses inférieures suggèrent qu'il existe un seuil de toxicité pour le cœur et que la pharmacocinétique plasmatique non linéaire du rat peut avoir joué un rôle dans les effets observés. Le risque potentiel pour l'être humain reste inconnu.
On a rapporté une néphropathie glomérulaire chez le rat à des taux d'exposition 3 à 5 fois plus élevés que l'AUC clinique après 6 cycles d'administration de doses de clofarabine. Cette affection se caractérisait par un épaississement mineur de la membrane basale glomérulaire avec lésion tubulaire uniquement légère et non associé à des modifications des paramètres sériques.
On a observé des effets hépatiques chez le rat suite à une administration chronique de clofarabine. Ces effets hépatiques illustrent probablement une superposition de modifications dégénératives et régénératrices résultant des cycles de traitement et n'étaient pas associés à des modifications des paramètres sériques. Un argument histologique en faveur de conséquences hépatiques a été observé chez le chien suite à une administration aiguë de doses élevées, lequel n'était pas non plus accompagné de modifications des paramètres sériques.
Des toxicités dose-dépendantes sur les organes reproducteurs mâles ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces effets comprenaient une dégénérescence bilatérale de l'épithélium séminifère avec rétention des spermatides et atrophie des cellules interstitielles chez le rat à des taux d'exposition exagérés (150 mg/m²/jour), ainsi qu'une dégénérescence cellulaire de l'épididyme et une dégénérescence de l'épithélium séminifère chez le chien à des taux d'exposition cliniquement pertinents (> 7,5 mg/m²/jour de clofarabine).
Une atrophie retard de l'ovaire ou une dégénérescence et apoptose de la muqueuse utérine ont été observées chez la souris femelle à la dose uniquement utilisée de 225 mg/m²/jour de clofarabine.
La clofarabine était tératogène chez le rat et le lapin. Une augmentation des pertes postimplantatoires, une réduction des poids corporels fœtaux et une réduction des tailles des portées associée à une augmentation du nombre de malformations (externes marquées, tissus souples) et d'altérations du squelette (notamment un retard de l'ossification) ont été rapportées chez le rat recevant des doses produisant approximativement 2 à 3 fois l'exposition clinique (54 mg/m²/jour) et chez le lapin recevant 12 mg/m²/jour de clofarabine (absence de données sur l'exposition chez le lapin). Le seuil de toxicité congénitale a été considéré de 6 mg/m²/jour chez le rat et de 1,2 mg/m²/jour chez le lapin. Le taux d'effets non observables de toxicité maternelle chez le rat était de 18 mg/m²/jour et de plus de 12 mg/m²/jour chez le lapin. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.
Des études de la génotoxicité ont montré que la clofarabine n'était pas mutagène au cours du test de mutation reverse bactérienne, mais qu'elle entraînait des effets clastogènes au cours du test d'aberration chromosomique inactivé sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) et du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas congeler.
Le médicament dilué est chimiquement et physiquement stable pendant 3 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et à température ambiante (jusqu'à 25 °C). D'un point de vue microbiologique, il doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C sauf en cas de dilution réalisée en conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Précautions particulières d'administration :
Evoltra 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, doit être reconstitué avant administration. La solution sera filtrée grâce à un filtre seringue stérile de 0,2 micromètre et ensuite diluée dans une solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir un volume total correspondant aux exemples présentés dans le tableau ci-dessous. Notons que le volume de dilution final dépendra de l'état clinique du patient et sera déterminé à la discrétion du médecin. (Si l'utilisation d'un filtre seringue de 0,2 micromètre n'est pas possible, la solution à diluer pour perfusion devra être pré-filtrée avec un filtre de 5 micromètres, diluée, puis administrée par l'intermédiaire d'un filtre de 0,22 micromètre pré-implanté sur la ligne de perfusion.)

Suggestion d'un profil de dilution respectant la posologie recommandée de 52 mg/m2/jour de clofarabine

Surface corporelle (m^2)	Solution à diluer (ml)*	Volume dilué total
⩽ 1,44	⩽ 74,9	100 ml
1,45 à 2,40	75,4 à 124,8	150 ml
2,41 à 2,50	125,3 à 130,0	200 ml

* Chaque ml de solution à diluer contient 1 mg de clofarabine. Chaque flacon de 20 ml contient 20 mg de clofarabine. Par conséquent, pour les patients ayant une surface corporelle ⩽ 0,38 m², le contenu partiel d'un seul flacon sera suffisant pour obtenir la posologie quotidienne recommandée de clofarabine. A l'inverse, pour les patients dont la surface corporelle est > 0,38 m², les contenus de 1 à 7 flacons seront nécessaires pour obtenir la posologie quotidienne recommandée de clofarabine.

Vérifier que le médicament dilué est bien une solution limpide et incolore. Procéder à une inspection visuelle afin d'éliminer la possibilité de matière particulaire et de décoloration avant de pratiquer l'administration.
Instructions de manipulation :
Les procédures concernant la manipulation des agents antinéoplasiques devront être strictement suivies. Les médicaments cytotoxiques devront être manipulés avec précaution.
Il est recommandé d'utiliser des gants jetables et un équipement de protection pour manipuler Evoltra.
En cas de contact avec les yeux, la peau ou les muqueuses, procéder à un rinçage immédiat et abondant à l'eau claire.
Evoltra ne doit en aucun cas être manipulé par la femme enceinte.
Dispositif :
Evoltra est à usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou en pédiatrie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/06/334/005 ; CIP 3400957567774 (2009, RCP rév 15.09.16).
Collect.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411DD Naarden, Pays-Bas.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

EXACOR ®
cibenzoline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable (jaune) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Cibenzoline (DCI)	130 mg

(sous forme de succinate : 188,46 mg/cp)
Excipients : lactose anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, gel de silice, acide stéarique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry gris (hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, cire de carnauba).

DC INDICATIONS

Prévention des récidives des :
- Tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitorage.
- Tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
  Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie usuelle est de 260 mg par 24 heures, soit 2 comprimés à 130 mg.
La posologie maximale est de 390 mg par 24 heures, soit 3 comprimés.
Insuffisant rénal (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 40 ml/min) :
La dose journalière sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine :

Clairance de la créatinine (Clcr) (ml/min)	Dose (mg/kg/j)
20 < Clcr ⩽ 40	3
10 ⩽ Clcr ⩽ 20	2,5

La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé et en cas d'antécédents ou de symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque, la posologie sera réduite à 130 mg par 24 heures, soit 2 fois un demi-comprimé à 130 mg.
La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital.
- Insuffisance cardiaque, quel que soit le trouble rythmique, bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : carvédilol, bisoprolol, métoprolol.

RELATIVES :
- Antiarythmiques de la classe I, médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes.
- Pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique du succinate de cibenzoline en terme de survie ou de mort subite.
> D'autres antiarythmiques de classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST) dans des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Effets proarythmiques : Le succinate de cibenzoline, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie précédemment diagnostiquée ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.
Antécédents d'insuffisance cardiaque : En raison de son action inotrope négative, le succinate de cibenzoline sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.
Modifications électrocardiographiques :
- Le succinate de cibenzoline doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage du succinate de cibenzoline.
- Un élargissement de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie de succinate de cibenzoline ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.
Perturbations électrolytiques : L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration de succinate de cibenzoline.
Utilisation dans l'indication flutter auriculaire :
Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer au succinate de cibenzoline un ralentisseur nodal.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination du succinate de cibenzoline peut être ralentie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables. L'existence de ce risque justifie une adaptation de posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance hépatique : Chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique patent, il est conseillé de surveiller les tests hépatiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).

Déconseillées :
- Antiarythmiques de la classe I, sauf cas exceptionnels : risque accru d'effets cardiaques indésirables.
- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (par exemple : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfénadine, vincamine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes par addition des effets électrophysiologiques.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments antiarythmiques d'autres classes : l'association avec d'autres antiarythmiques de classes différentes n'est qu'exceptionnellement indiquée et s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.
- Médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire ou la conduction intraventriculaire (bêtabloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil et diltiazem, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques locaux) : surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.

EXAMENS PARACLINIQUES :
La présence de cibenzoline dans l'urine peut entraîner une réaction faussement positive si la protéinurie est recherchée par un réactif au bromophénol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la cibenzoline lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce produit est déconseillée pendant la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques et des données de pharmacovigilance, le succinate cibenzoline peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme.
Il est également susceptible d'entraîner des effets indésirables, à type de vertiges, de tremblements et de troubles de la vision, exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Les patients doivent donc être informés de ces risques. De plus, il est rappelé que les troubles du rythme pouvant entraîner une défaillance du système cardiovasculaire imposent de prendre un avis spécialisé sur l'aptitude à conduire des véhicules.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Des poussées d'insuffisance cardiaque sévère, des états de choc cardiogénique peuvent survenir chez les patients souffrant d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Aggravation d'un trouble de la conduction cardiaque. La survenue d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement.
- Ralentissement de la conduction cardiaque, en particulier chez les patients âgés, correspondant le plus souvent à des troubles de la conduction préexistants.
- Comme tous les autres antiarythmiques de classe I, le succinate de cibenzoline peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble du rythme.

Neurologiques : Vertiges, tremblements.
Gastro-intestinaux : Nausées, diarrhées, vomissements, gastralgies.
Divers : Asthénie, troubles de la vue.
Quelques cas d'hypoglycémie ont été observés dans des conditions particulières de surdosage.

DC SURDOSAGE

Un surdosage impose une surveillance en milieu hospitalier spécialisé. Il est marqué par des modifications électrocardiographiques, en particulier un élargissement important du complexe QRS, et par la survenue d'un choc cardiogénique. Le traitement est essentiellement symptomatique.
Il peut s'accompagner de symptômes neurosensoriels, neuropsychiques et cardiaques.
Dans de rares cas, une hypoglycémie a été observée, en général en présence d'une insuffisance rénale et de taux plasmatiques très élevés de cibenzoline.
Le traitement du surdosage peut consister en une perfusion de 250 ml de lactate de sodium molaire en 30 minutes avec apport potassique à renouveler 3 fois, à deux heures d'intervalle, si nécessaire.
La cibenzoline n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autre antiarythmique de classe I (C01BG : système cardiovasculaire).

Le succinate de cibenzoline appartient principalement à la classe I de la classification de Vaughan-Williams, sous-classe IC.

Pharmacologie clinique chez le patient :

- la fréquence cardiaque est inchangée ou peu augmentée ;
- le succinate de cibenzoline induit un effet inotrope négatif accompagné d'une réduction de l'index cardiaque.

Après administration IV du succinate de cibenzoline, les enregistrements endocavitaires avec mesure des périodes réfractaires ont montré que :

- les effets du succinate de cibenzoline sur les temps de conduction intra-auriculaire et auriculoventriculaire sont inconstants, ces temps de conduction augmentant seulement dans certaines études ;
- les temps de conduction dans le système de His-Purkinje (HV) et ventriculaire (QRS) sont toujours augmentés de façon significative ;
- le temps de repolarisation ventriculaire (QT) est inchangé ou faiblement augmenté ;
- les périodes réfractaires auriculaire, auriculoventriculaire et ventriculaire sont peu influencées par le succinate de cibenzoline ; cependant, une augmentation de la période réfractaire relative du système de His-Purkinje et de la période réfractaire effective du ventricule est notée chez certains patients ;
- le succinate de cibenzoline a bloqué la conduction antérograde et rétrograde du faisceau accessoire dans la majorité des cas.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administré sous forme de comprimé, le succinate de cibenzoline est bien absorbé, la biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 h 30 à 2 h après la prise ; son niveau est proportionnel à la dose administrée. Le succinate de cibenzoline est rapidement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution est de 5 l/kg. Les processus d'absorption et d'élimination sont d'ordre 1. La fixation aux protéines plasmatiques humaines est de 50 à 60 %, répartie sur l'albumine (2/3) et sur les globulines (1/3). Cette fixation étant modérée et mixte, le succinate de cibenzoline se comportera comme une substance non déplaçante et peu déplacée par des médicaments à forte affinité.

L'élimination du succinate de cibenzoline est rapide et terminée 24 heures après l'administration chez le sujet sain ; 60 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 7 heures ; elle peut être supérieure à 10 heures chez le sujet âgé ; il existe une corrélation entre l'âge et la demi-vie, entre la clairance de la créatinine et la clairance du succinate de cibenzoline.

En traitement per os de première intention, un comprimé à 130 mg permet d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces de l'ordre de 0,3 à 0,7 µg/ml ; l'équilibre des concentrations est atteint dès le 2e jour de traitement. L'administration prolongée n'a pas fait apparaître de phénomène d'accumulation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933450243 (1991, RCP rév 06.07.12).

Mis sur le marché en 1994.

Prix : 13,27 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LABORATOIRE X.O

170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud

Tél : 01 85 74 20 13

EXACYL ® formes orales

acide tranexamique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 1 g/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé : p cp

Acide tranexamique .... 500 mg

Excipients : amidon de blé, stéarate de magnésium, saccharose. *Pelliculage :* copolymère de méthacrylate de butyle, de (2-diméthyl aminoéthyl) méthacrylate et de méthylméthacrylate 1:2:1, cire de carnauba.

Excipients à effet notoire : saccharose, amidon de blé (gluten).

Solution buvable : p ampoule

Acide tranexamique .... 1 g

Excipients : arôme cerise blanche natura (alcoolat obtenu par distillation d'une macération de cerises), acide chlorhydrique concentré ou soluté d'hydroxyde de sodium officinal, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé.

Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique.

Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les :

- ménorragies et métrorragies :
  - par dysfonctionnement hormonal,
  - secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus ;
- hémorragies digestives ;
- hématuries d'origine basse :
  - des adénomes prostatiques,
  - des néoplasies malignes prostatiques et vésicales,
  - des lithiases,
  - et plus généralement des affections urinaires hémorragiques, au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire ;
- hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, entre 2 et 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour ou 2 à 4 ampoules par jour).

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, pour les indications actuellement approuvées et décrites dans la rubrique Indications, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.

Cependant, les données d'efficacité, de posologie et de sécurité d'emploi pour ces indications sont limitées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Thrombose veineuse ou artérielle aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- États fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation, à l'exception d'états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
- Antécédent de convulsions.
- Comprimé : ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Événements thromboemboliques :

Les facteurs de risque de maladie thromboembolique doivent être pris en compte avant l'utilisation d'acide tranexamique. Chez les patients présentant des antécédents de maladies thromboemboliques ou chez les patients ayant une incidence accrue d'événements thromboemboliques dans leurs antécédents familiaux (patients à haut risque de thrombophilie), l'acide tranexamique ne doit être administré qu'en présence d'une forte indication médicale, après consultation d'un spécialiste de l'hémostase et sous une stricte surveillance médicale (cf Contre-indications).

Œstro-progestatifs :

L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patientes sous œstro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose (cf Interactions). Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux.

Troubles visuels :

Il faut prêter attention aux troubles visuels possibles, notamment une déficience visuelle, une vision trouble, une perturbation de la vision des couleurs. Si nécessaire, le traitement doit être interrompu. Des examens ophtalmologiques réguliers (examens de l'œil et notamment acuité visuelle, vision des couleurs, fond de l'œil, champ visuel, etc.) sont indiqués lors d'une utilisation continue et prolongée d'acide tranexamique. Si des changements ophtalmiques pathologiques sont observés, particulièrement en présence de maladies de la rétine, le médecin doit consulter un spécialiste afin de décider de la nécessité d'utiliser à long terme l'acide tranexamique dans chaque cas individuel.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Convulsions :

Des cas de convulsions ont été rapportés en association avec un traitement par l'acide tranexamique. Lors d'une chirurgie de pontage aortocoronarien (PAC), la plupart de ces cas ont été signalés après une injection intraveineuse (IV) d'acide tranexamique à des doses élevées. Lorsque les doses plus faibles recommandées d'acide tranexamique étaient utilisées, l'incidence des crises post-opératoires était similaire à celle constatée chez des patients non traités.

Hématurie :

En cas d'hématurie provenant des voies urinaires supérieures, il y a un risque d'obstruction urétrale.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.

Lorsque la créatinine sérique est comprise :

- entre 120 et 250 micromol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, **deux fois par jour** ;
- entre 250 et 500 micromol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, **une fois par 24 heures** ;
- de 500 micromol/l et plus, la posologie sera de 5 mg/kg, **toutes les 24 heures**.

Excipients à effet notoire (comprimé) :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Un traitement simultané par des anticoagulants doit être administré sous la stricte surveillance d'un médecin spécialisé dans ce domaine.

Les médicaments qui agissent sur l'hémostase doivent être administrés avec précaution aux patients traités par l'acide tranexamique.

Par ailleurs, l'effet antifibrinolytique du médicament peut être antagonisé avec des thrombolytiques.

Il existe un risque théorique d'augmentation de la formation de thrombus, tel qu'avec les œstrogènes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acide tranexamique au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes bien que les données animales n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène.

Des données cliniques limitées lors de l'utilisation d'acide tranexamique dans certaines complications hémorragiques des second et troisième trimestres de la grossesse n'ont pas mis en évidence d'effet fœtotoxique majeur.

ALLAITEMENT :

L'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machine est attirée sur les risques de vertiges liés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables, rapportés par les études cliniques et la pharmacovigilance post-commercialisation, sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Les effets indésirables signalés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont repris selon les classes principales de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles digestifs tels que : diarrhée, vomissements, nausées
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Convulsions, particulièrement en cas de facteurs de risque ou d'antécédents de convulsion ainsi qu'en cas de mésusage (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles visuels, dont des troubles de la perception des couleurs
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Malaise avec hypotension, avec ou sans perte de conscience (généralement après une injection intraveineuse trop rapide, exceptionnellement après une administration par voie orale) Thrombose artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site
Troubles généraux	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques (urticaire, angio-œdème, choc anaphylactique) et des éruptions cutanées diverses Érythème pigmenté fixe
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermite allergique

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes et symptômes de surdosage peuvent inclure vertiges, céphalées, hypotension et convulsions. Il a été démontré que les convulsions tendent à survenir à une fréquence plus élevée lorsque la dose augmente.

La prise en charge d'un surdosage consiste en un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifibrinolytique (code ATC : B02AA02).

L'acide tranexamique développe une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine.

Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine.

La plasmine, liée à l'acide tranexamique, aurait, vis-à-vis de la fibrine, une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre.

Enfin, il ressort de diverses études que, in vivo, l'acide tranexamique à fortes doses exerce une activité freinatrice sur l'activation du système complément.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Par voie orale (20 mg/kg), absorption rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2e et la 3e heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6e heure.

Distribution :

- dans le compartiment cellulaire,
- dans le liquide céphalorachidien de façon retardée.

Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure.

Quatre-vingt dix pour cent de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée par voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire).

Insuffisance rénale :

Les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas d'insuffisance rénale.

Grossesse :

L'acide tranexamique traverse le placenta.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une action épileptogène a été observée chez l'animal lors d'utilisations intracérébrales.

DP INCOMPATIBILITÉS

In vitro, l'étamsylate détermine une légère diminution de l'activité d'Exacyl en raccourcissant le temps de lyse. La vitamine K1 et le tiémonium méthylsulfate sembleraient augmenter légèrement l'action d'Exacyl en allongeant le temps de lyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932855520 (1986, RCP rév 02.10.17) cp.
3400931157557 (1974, RCP rév 09.11.17) sol buv.

Prix : 2,65 € (20 comprimés).
1,96 € (5 ampoules buvables de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,65 € (20 cp), 1,96 € (5 amp buv). Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

EXACYL ® solution injectable

acide tranexamique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 0,5 g/5 mL : Ampoules de 5 mL, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Acide tranexamique (DCI) .... 0,5 g

Excipients : acide chlorhydrique concentré, eau ppi.

DC INDICATIONS

Prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an.

Les indications spécifiques incluent :

- Hémorragies causées par une fibrinolyse générale ou locale telles que :
  - ménorragies et métrorragies,
  - hémorragies gastro-intestinales,
  - affections urinaires hémorragiques, suite à une intervention chirurgicale prostatique ou des actes chirurgicaux affectant les voies urinaires.
- Intervention chirurgicale oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, amygdalectomie, extractions dentaires).

– Intervention chirurgicale gynécologique ou affections d'origine obstétricale.
– Intervention chirurgicale thoracique et abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire.
– Prise en charge d'hémorragies dues à l'administration d'un agent fibrinolytique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Sauf prescription contraire, les doses suivantes sont recommandées :
– Traitement standard d'une fibrinolyse locale : 0,5 g (1 ampoule de 5 mL) à 1 g (1 ampoule de 10 mL ou 2 ampoules de 5 mL) d'acide tranexamique (ATX) par injection intraveineuse lente (= 1 mL/minute), deux à trois fois par jour.
– Traitement standard d'une fibrinolyse générale : 1 g (1 ampoule de 10 mL ou 2 ampoules de 5 mL) d'acide tranexamique (ATX) par injection intraveineuse lente (= 1 mL/minute) toutes les 6 à 8 heures, équivalant à 15 mg/kg de poids corporel.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale conduisant à un risque d'accumulation, l'utilisation de l'acide tranexamique est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (cf Contre-indications). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la posologie de l'acide tranexamique doit être réduite en fonction du taux de créatinine sérique :

Créatinine sérique		Dose IV	Administration
micromol/l	mg/dl		
120 à 249	1,35 à 2,82	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 12 heures
250 à 500	2,82 à 5,65	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures
> 500	> 5,65	5 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant à partir de 1 an, pour les indications actuellement approuvées et décrites à la rubrique Indications, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Cependant, les données concernant l'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi sont limitées pour ces indications.

L'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique chez les enfants subissant une intervention chirurgicale cardiaque n'ont pas été établies complètement. Les données actuellement disponibles sont limitées et décrites à la rubrique Pharmacodynamie.

Population âgée :

Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire sauf en cas d'insuffisance rénale avérée.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'administration doit être faite strictement par injection intraveineuse lente.

DC CONTRE-INDICATIONS

– Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
– Thrombose veineuse ou artérielle aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– États fibrinolytiques consécutifs à une coagulopathie de consommation, à l'exception d'états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
– Antécédents de convulsions.
– Injections intrathécales et intraventriculaires, applications intracérébrales (risque d'œdème cérébral et de convulsions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les indications et le mode d'administration décrits ci-dessus doivent être strictement suivis :
– les injections intraveineuses doivent être administrées très lentement,
– l'acide tranexamique ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Convulsions :

Des cas de convulsions ont été rapportés en association avec un traitement par l'acide tranexamique. Lors d'une chirurgie de pontage aortocoronarien (PAC), la plupart de ces cas ont été signalés après une injection intraveineuse (IV) d'acide tranexamique à des doses élevées. Lorsque les doses plus faibles recommandées d'acide tranexamique étaient utilisées, l'incidence des crises postopératoires était similaire à celle constatée chez des patients non traités.

Troubles visuels :

Il faut prêter attention aux troubles visuels possibles, notamment une déficience visuelle, une vision trouble, une perturbation de la vision des couleurs. Si nécessaire, le traitement doit être interrompu. Des examens ophtalmologiques réguliers (examens de l'œil et notamment acuité visuelle, vision des couleurs, fond de l'œil, champ visuel, etc.) sont indiqués lors d'une utilisation continue et prolongée d'une solution injectable d'acide tranexamique. Si des changements ophtalmiques pathologiques sont observés, particulièrement en présence de maladies de la rétine, le médecin doit consulter un spécialiste afin de décider de la nécessité d'utiliser à long terme une solution injectable d'acide tranexamique dans chaque cas individuel.

Hématurie :

En cas d'hématurie provenant des voies urinaires supérieures, il y a un risque d'obstruction urétrale.

Événements thromboemboliques :

Les facteurs de risque de maladie thromboembolique doivent être pris en compte avant l'utilisation d'acide tranexamique. Chez les patients présentant des antécédents de maladies thromboemboliques ou chez les patients ayant une incidence accrue d'événements thromboemboliques dans leurs antécédents familiaux (patients à haut risque de thrombophilie), l'acide tranexamique solution injectable ne doit être administré qu'en présence d'une forte indication médicale, après consultation d'un spécialiste de l'hémostase et sous une stricte surveillance médicale (cf Contre-indications).

L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patientes recevant des contraceptifs oraux en raison du risque accru de thrombose (cf Interactions).

Coagulation intravasculaire disséminée :

Dans la majorité des cas, les patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée ne doivent pas être traités par l'acide tranexamique (cf Contre-indications). L'administration d'acide tranexamique doit être restreinte aux personnes présentant une activation prédominante du système fibrinolytique avec hémorragie grave aiguë.

Le profil hématologique se caractérise approximativement comme suit : diminution du temps de lyse des euglobulines ; allongement du temps de Quick ; réduction des taux plasmatiques de fibrinogène, facteurs V et VIII, fibrinolysine issue du plasminogène et alpha-2 macroglobuline ; taux plasmatiques normaux de P et du complexe P (complexe prothrombinique), c'est-à-dire les facteurs II (prothrombine), VIII et X ; taux plasmatiques accrus de produits de dégradation du fibrinogène ; une numération normale des plaquettes sanguines. Ce qui précède suppose que l'état pathologique sous-jacent ne modifie pas lui-même les divers éléments de ce profil. En présence de tels cas aigus, une dose unique de 1 g d'acide tranexamique est souvent suffisante pour contrôler l'hémorragie. L'administration de l'acide tranexamique en cas de coagulation intravasculaire disséminée ne doit être envisagée que si des installations de laboratoire d'analyses hématologiques appropriées et un personnel qualifié sont disponibles.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Un traitement simultané par des anticoagulants doit être administré sous la stricte surveillance d'un médecin spécialisé dans ce domaine.

Les médicaments qui agissent sur l'hémostase doivent être administrés avec précaution aux patients traités par l'acide tranexamique. Il existe un risque théorique d'augmentation de la formation de thrombus, tel qu'avec les œstrogènes. Par ailleurs, l'effet antifibrinolytique du médicament peut être antagonisé avec des thrombolytiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation de l'acide tranexamique chez la femme enceinte. En conséquence, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets tératogènes et en précaution d'emploi, l'acide tranexamique n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de grossesse.

Les données cliniques limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique dans différentes situations cliniques hémorragiques pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le fœtus. L'acide tranexamique ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel.

ALLAITEMENT :

L'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de l'acide tranexamique sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables, rapportés par les études cliniques et la pharmacovigilance postcommercialisation, sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Les effets indésirables signalés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont repris selon les classes principales de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermite allergique
Fréquence indéterminée	Erythème pigmenté fixe
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée Vomissements Nausées
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Convulsions, particulièrement en cas de mésusage (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles visuels, dont des troubles de la perception des couleurs
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Malaise avec hypotension, avec ou sans perte de conscience (généralement après une injection intraveineuse trop rapide, exceptionnellement après une administration par voie orale) Thrombose artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, dont une anaphylaxie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Les signes et symptômes peuvent inclure vertiges, céphalées, hypotension et convulsions. Il a été démontré que les convulsions tendent à survenir à une fréquence plus élevée lorsque la dose augmente.

La prise en charge d'un surdosage consiste en un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, antifibrinolytiques, code ATC : B02AA02.

L'acide tranexamique développe une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine.

Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique étant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine.

L'activité du complexe entre l'acide tranexamique et la plasmine sur l'activité de la fibrine est moins forte que l'activité de la plasmine libre seule.

Les études *in vitro* ont démontré que l'acide tranexamique administré à des doses élevées réduit l'activité du complément.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant à partir d'un an :

Un examen de la littérature a permis d'identifier 12 études d'efficacité en chirurgie cardiaque pédiatrique, ayant inclus 1073 enfants, dont 631 ont reçu l'acide tranexamique. La plupart d'entre elles étaient des études contrôlées contre placebo. La population étudiée était hétérogène en termes d'âge, de type d'intervention chirurgicale et de schémas posologiques.

Les résultats des études suggèrent que l'acide tranexamique réduit les saignements et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque pédiatrique sous circulation extracorporelle (CEC), et à haut risque d'hémorragie, en particulier chez les patients cyanosés ou réopérés.

Le schéma posologique le plus adapté semble être le suivant :
– un premier bolus de 10 mg/kg après induction de l'anesthésie et avant l'incision cutanée,
– une perfusion continue de 10 mg/kg/h,
– une dernière injection de 10 mg/kg à la fin de la CEC.

Bien qu'ayant été étudiées sur un très petit nombre de patients, les données limitées suggèrent que la perfusion maintient une concentration plasmatique thérapeutique tout au long de l'intervention.

Aucune étude effet-dose spécifique n'a été conduite chez l'enfant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales d'acide tranexamique sont obtenues rapidement après une brève perfusion intraveineuse, ensuite les concentrations plasmatiques diminuent de manière multiexponentielle.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques de l'acide tranexamique est de l'ordre de 3 % aux niveaux plasmatiques thérapeutiques et semble résulter entièrement de sa liaison au plasminogène. L'acide tranexamique ne se lie pas à l'albumine sérique. Le volume de distribution initial est approximativement compris entre 9 et 12 litres.

L'acide tranexamique traverse le placenta. Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 12 femmes enceintes, la concentration de l'acide tranexamique dans le sérum variait de 10 à 53 microgrammes/ml alors que celle du sang du cordon ombilical variait de 4 à 31 microgrammes/ml.

L'acide tranexamique diffuse rapidement dans le liquide articulaire et la membrane synoviale. Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 17 patients subissant une chirurgie du genou, les concentrations dans les liquides articulaires étaient similaires aux concentrations observées dans les échantillons sériques correspondants.

La concentration de l'acide tranexamique dans un certain nombre d'autres tissus représente une fraction de la concentration observée dans le sang (lait maternel, un centième ; liquide céphalorachidien, un dixième ; humeur aqueuse, un dixième).

L'acide tranexamique a été détecté dans le sperme où il inhibe l'activité fibrinolytique mais n'a aucune répercussion sur la migration du sperme.

Élimination :

L'acide tranexamique est excrété principalement dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion urinaire par filtration glomérulaire est la voie d'élimination principale. La clairance rénale est équivalente à la clairance plasmatique (110 à 116 mL/min). L'excrétion de l'acide tranexamique est d'environ 90 % dans les 24 premières heures qui suivent l'administration intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel. La demi-vie d'élimination de l'acide tranexamique est approximativement de 3 heures.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Les concentrations plasmatiques augmentent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

Une étude a évalué les données de pharmacocinétique dans une population de 21 enfants (âgés de 2,5 à 8,7 ans avec un poids de 11,5 à 25,3 kg) pendant une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC). Le poids a été rapporté comme la covariable principale ayant un impact sur la pharmacocinétique de l'acide tranexamique dans cette population. Dans l'intervalle de poids étudié (10 à 30 kg), la clairance plasmatique a diminué avec l'augmentation du poids (de 0,95 à 0,72 ml/min/kg) de manière cohérente avec une augmentation de la demi-vie d'élimination (10 à 12,6 heures).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une activité épileptogène a été observée chez l'animal lors d'utilisations intrathécales de l'acide tranexamique.

DP INCOMPATIBILITÉS

« In vitro », l'étamsylate détermine une légère diminution de l'activité d'Exacyl en raccourcissant le temps de lyse. La vitamine K1 et le tiémonium méthylsulfate sembleraient augmenter légèrement l'action d'Exacyl en allongeant le temps de lyse.

Exacyl ne doit pas être mélangé ni injecté simultanément à de l'urokinase.

Il convient d'éviter l'administration par voie parentérale de mélange d'Exacyl avec certains hypertenseurs (bitartrate de noradrénaline, chlorhydrate de désoxyépinéphrine, bitartrate de métaraminol), avec des benzylpénicillines, des tétracyclines (chlorhydrate de tétracycline, nitrate de rolitétracycline, rolitétracycline), avec du dipyridamole ou du diazépam, sous peine de voir apparaître des modifications de coloration ou des précipités.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931157618 (1974, RCP rév 21.10.16).

Prix : 8,00 € (5 ampoules injectables de 5 mL).

Remb Séc soc à 65 %.

Non remboursable dans les indications « extractions dentaires, intervention chirurgicale gynécologique ou affections d'origine obstétricale, intervention chirurgicale thoracique et abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire » à la date du 21.09.2016 (demande à l'étude).

Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

EXELON ® oral
rivastigmine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (contenant une poudre blanc cassé à légèrement jaune) *à 1,5 mg* (avec une impression rouge « Exelon 1,5 mg » sur le corps ; jaune), *à 3 mg* (avec une impression rouge « Exelon 3 mg » sur le corps ; orange), *à 4,5 mg* (avec une impression blanche « Exelon 4,5 mg » sur le corps ; rouge), *et à 6 mg* (avec une impression rouge « Exelon 6 mg » sur le corps ; tête rouge et corps orange) : Boîte de 56, sous plaquettes de 14.
Solution buvable à 2 mg/ml (jaune limpide) : Flacon de 50 ml, avec couvercle de sécurité enfant. La solution orale est conditionnée avec une seringue doseuse pour prises orales.

COMPOSITION
Gélule :	*p gélule*
Rivastigmine (DCI) hydrogénotartrate exprimé en rivastigmine	1,5 mg
ou	3 mg
ou	4,5 mg
ou	6 mg

Excipients (communs) : gélatine, stéarate de magnésium, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, oxydes de fer rouge et jaune E 172, dioxyde de titane E 171, laque.

Solution buvable :	*p ml*
Rivastigmine (DCI) hydrogénotartrate exprimé en rivastigmine	2 mg

Excipients : benzoate de sodium, acide citrique, citrate de sodium, eau purifiée. *Colorant :* jaune de quinoléine hydrosoluble E 104.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.
- Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

POSOLOGIE :
Dose initiale : 1,5 mg deux fois par jour.
Ajustement posologique :
La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.
En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée, ou le traitement pourra être arrêté.
Dose d'entretien :
La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour.
Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si, après 3 mois de traitement à la dose d'entretien, les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit être aussi envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.
La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (cf Pharmacodynamie).
L'effet du traitement n'a pas été étudié au-delà de 6 mois dans des études contrôlées *versus* placebo.
Reprise du traitement :
Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris à 1,5 mg deux fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.
Insuffisance rénale et hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez ces patients, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies, puisque les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés, cependant, Exelon gélule et Exelon solution buvable peuvent être utilisés chez cette population de patients à condition qu'une surveillance étroite soit mise en place (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

MODE D'ADMINISTRATION :
La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas.
Exelon solution buvable et Exelon gélule sont interchangeables à doses égales.
Gélules : Elles doivent être avalées entières.
Solution buvable : La quantité de solution prescrite sera prélevée dans le flacon en utilisant la seringue doseuse pour prises orales fournie. La rivastigmine en solution buvable peut être avalée directement à partir de la seringue.

DC CONTRE-INDICATIONS
L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue au principe actif rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique de rivastigmine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (exemple : vomissements).
- Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif transdermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.
- Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (par exemple aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (cf Contre-indications).
- Les patients développant des réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact au dispositif transdermique de rivastigmine et qui nécessitent encore un traitement par rivastigmine doivent changer pour la rivastigmine orale uniquement après un test allergique négatif et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibles à la rivastigmine suite à une exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent prendre de rivastigmine sous aucune forme.
- Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des dermatites allergiques (disséminées) lors de l'administration de rivastigmine quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (cf Contre-indications).
  Les patients et les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.
- Ajustement posologique : des effets indésirables (tels que hypertension et hallucinations chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier tremblements, chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés à la suite d'une augmentation de la dose. Ces effets peuvent disparaître après une diminution de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par Exelon a été arrêté (cf Effets indésirables).
- Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-dépendants, et peuvent survenir particulièrement lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (cf Effets indésirables). Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences.
  Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids. Les inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé.
- En cas de vomissements sévères associés à un traitement par la rivastigmine, les doses doivent être ajustées de manière appropriée, comme recommandé en rubrique Posologie/Mode d'administration. Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (cf Effets indésirables). De tels événements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine.
- La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infarctus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes (cf Interactions, Effets indésirables).
- La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrioventriculaire) ; cf Effets indésirables.
- La rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.
- Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution en cas d'antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.
- Les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions. La prudence est recommandée lors du traitement de patients prédisposés à de telles maladies.
- L'utilisation de la rivastigmine chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson, ou souffrant d'autres types de démences ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.
- Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux. Une aggravation (incluant bradykinésie, dyskinésie, troubles de la marche) et une augmentation de l'incidence ou de l'intensité des tremblements ont été observées chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson (cf Effets indésirables). Ces événements ont conduit à l'arrêt de la rivastigmine dans quelques cas (par exemple arrêts dus aux tremblements : 1,7 % avec rivastigmine *vs* 0 % avec placebo). Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée.
- Populations à risque :
  - Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, Exelon peut être utilisé chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire.
  - Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.
- Le benzoate de sodium est l'un des excipients d'Exelon solution buvable. L'acide benzoïque est un irritant léger de la peau, des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS
En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire.
En raison de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (ex. oxybutynine, toltérodine).
Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent, une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (ex. les produits antiarythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).
Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associée avec des médicaments favorisant l'apparition de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, véralipride), le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, le cisapride, le citalopram, le diphémanil, l'érythromycine intraveineuse, l'halofantrine, la mizolastine, la méthadone, la pentamidine et la moxifloxacine.
Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.
Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Chez les femelles gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :
Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant le passage de la rivastigmine dans le lait maternel. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :
Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (cf Sécurité préclinique). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'homme sont inconnus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire des étourdissements et une somnolence, principalement à l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation posologique. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Par conséquent, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables (EI) le plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38 %) et vomissements (23 %), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants, listés ci-dessous dans le tableau 1, ont été rapportés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par Exelon.
Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le tableau 1 et dans le tableau 2 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Infections et infestations	
Très rare	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Diminution de l'appétit
Indéterminé	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Cauchemars, agitation, confusion, anxiété
Peu fréquent	Insomnie, dépression
Très rare	Hallucinations
Indéterminé	Agressivité, impatience
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Fréquent	Céphalée, somnolence, tremblements
Peu fréquent	Syncope

Rare	Convulsions
Très rare	Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson)
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine
Très rare	Arythmie (par exemple : bradycardie, bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie)
Indéterminé	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale et dyspepsie
Rare	Ulcères gastriques et duodénaux
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale, pancréatite
Indéterminé	Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Indéterminé	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Rare	Rash
Indéterminé	Prurit, dermatite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue et asthénie, malaise
Peu fréquent	Chute
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec les dispositifs transdermiques d'Exelon : état confusionnel, pyrexie, appétit diminué, incontinence urinaire (fréquent), hyperactivité psychomotrice (peu fréquent), érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (fréquence indéterminée).

Le tableau 2 montre les effets indésirables observés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules d'Exelon.

Tableau 2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, anxiété, impatience, hallucination visuelle, dépression
Indéterminé	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Vertiges, somnolence, céphalée, maladie de Parkinson (aggravation), bradykinésie, dyskinésies, hypokinésies, hypertonie (phénomène de la roue dentée)
Peu fréquent	Dystonie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, bloc auriculoventriculaire
Indéterminé	Maladie du sinus
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale et dyspepsie, hypersécrétion salivaire
Affections hépatobiliaires	
Indéterminé	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Indéterminé	Dermatite allergique (disséminée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Chute
Fréquent	Fatigue et asthénie, troubles de la marche, démarche parkinsonienne

L'effet indésirable supplémentaire suivant a été observé dans une étude menée chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon : agitation (fréquent).

Le tableau 3 liste le nombre et le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens dans le cadre de l'étude clinique spécifique conduite pendant 24 semaines avec Exelon chez les patients atteints de démence associée à la maladie de Parkinson.

Tableau 3

Effets indésirables prédéfinis qui pourraient être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson	Exelon n (%)	Placebo n (%)
Nombre total de patients étudiés	362 (100)	179 (100)
Nombre total de patients avec des effets indésirables prédéfinis	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremblements	37 (10,2)	7 (3,9)
Chute	21 (5,8)	11 (6,1)
Maladie de Parkinson (aggravation)	12 (3,3)	2 (1,1)
Sialorrhée	5 (1,4)	0
Dyskinésies	5 (1,4)	1 (0,6)
Syndrome parkinsonien	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinésie	1 (0,3)	0
Mouvement anormal	1 (0,3)	0
Bradykinésie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Troubles de la marche	5 (1,4)	0
Rigidité musculaire	1 (0,3)	0
Trouble postural	3 (0,8)	2 (1,1)
Raideurs musculosquelettiques	3 (0,8)	0
Rigidité	1 (0,3)	0
Trouble moteur	1 (0,3)	0

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptomatologie :

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été signalée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urine et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotension et hypersécrétion salivaire.

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale.

En outre, après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés.

Prise en charge :

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, anticholinestérasiques (code ATC : N06DA03).

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson.

La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40 % de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans l'heure et demie après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

Études cliniques dans la maladie d'Alzheimer :

L'efficacité de la rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques chacun d'un domaine particulier, qui ont été utilisés à des intervalles réguliers au cours de périodes de traitement de 6 mois. Ces outils comprennent l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin, incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation, réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle, l'autonomie, notamment pour se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent, etc.).

Les patients étudiés avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24.

Les résultats pour les patients répondeurs cliniques, obtenus en regroupant deux études réalisées à doses variables parmi les trois essais-pivots multicentriques sur 26 semaines menés chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer légère à modérée, sont rassemblés dans le tableau 4 ci-dessous. Une amélioration cliniquement significative dans ces études a été définie a priori par une amélioration d'au moins 4 points de l'ADAS-Cog, une amélioration de la CIBIC-Plus ou une amélioration d'au moins 10 % de la PDS.

De plus, une définition a posteriori du caractère répondeur est également fournie dans ce tableau. La définition secondaire du caractère répondeur nécessite une amélioration de 4 points ou plus de l'ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS. Selon cette définition, la dose moyenne pour les répondeurs dans le groupe des posologies comprises entre 6 et 12 mg était de 9,3 mg. Il est important de noter que les échelles utilisées dans cette indication varient et que les comparaisons directes de résultats entre différents agents thérapeutiques sont sans valeur.

Tableau 4

	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)			
	Analyse en intention de traiter		Analyse LOCF(1)	
Mesure de la réponse	Rivastigmine 6-12 mg n = 473	Placebo n = 472	Rivastigmine 6-12 mg n = 379	Placebo n = 444
Amélioration à l'ADAS-Cog d'au moins 4 points	21 *	12	25 *	12
Amélioration de la CIBIC-Plus	29 *	18	32 *	19
Amélioration de la PDS d'au moins 10 %	26 *	17	30 *	18
Au moins 4 points d'amélioration à l'ADAS-Cog sans aggravation des CIBIC-Plus et PDS	10 **	6	12 ***	6

(1) Last Observation Carried Forward (dernières observations rapportées).

* $p < 0{,}001$.

** $p < 0{,}05$.

*** $p < 0{,}01$.

Études cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson :

L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude-pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Les patients inclus dans cette étude avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 24.

L'efficacité a été établie à l'aide de 2 échelles indépendantes qui ont été utilisées à des intervalles réguliers au cours d'une période de 6 mois de traitement comme le montre le tableau 5 ci-dessous : l'ADAS-Cog, une mesure des fonctions cognitives, et l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tableau 5

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Exelon	ADAS-Cog placebo	ADCS-CGIC Exelon	ADCS-CGIC placebo
Population ITT + RDO :	(n = 329)	(n = 161)	(n = 329)	(n = 165)
Moyenne à l'état initial ± ET	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 sem ± ET	2,1 ± 8,2	− 0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	2,88 *		n/a	
Valeur p *vs* placebo	< 0,001 *		< 0,007 **	
Population ITT - LOCF :	(n = 287)	(n = 154)	(n = 289)	(n = 158)
Moyenne à l'état initial ± ET	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Moyenne de l'écart à 24 sem ± ET	2,5 ± 8,4	− 0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Différence de traitement ajustée	3,54 *		n/a	
Valeur p *vs* placebo	< 0,001 *		< 0,001 **	

* Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable.
Une différence positive indique une amélioration.

** Valeurs moyennes présentées par convenance, analyse catégorielle réalisée sur le test Van Elteren.

ITT : Intent-To-Treat (intention de traiter) ; RDO : Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués) ; LOCF : Last Observation Carried Forward (dernière observation reportée).

Bien que l'effet du traitement ait été démontré dans la totalité de la population de l'étude, les données suggèrent qu'un effet supérieur du traitement par rapport au placebo a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles (voir tableau 6).

Tableau 6

Démence associée à la maladie de Parkinson	ADAS-Cog Exelon	ADAS-Cog placebo	ADAS-Cog Exelon	ADAS-Cog placebo
	Patients avec hallucinations visuelles		Patients sans hallucinations visuelles	
Population ITT + RDO :	(n = 107)	(n = 60)	(n = 220)	(n = 101)
Moyenne à l'état initial ± ET	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Moyenne de l'écart à 24 sem ± ET	1,0 ± 9,2	− 2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Différence de traitement ajustée	4,27 *		2,09 *	
Valeur p *vs* placebo	0,002 *		0,015 *	
	Patients avec une démence modérée (MMSE 10-17)		Patients avec une démence légère (MMSE 18-24)	
Population ITT + RDO :	(n = 87)	(n = 44)	(n = 237)	(n = 115)
Moyenne à l'état initial ± ET	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Moyenne de l'écart à 24 sem ± ET	2,6 ± 9,4	− 1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	− 0,2 ± 7,5
Différence de traitement ajustée	4,73 *		2,14 *	
Valeur p *vs* placebo	0,002 *		0,010 *	

* Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-Cog initiale comme covariable.
Une différence positive indique une amélioration.

ITT : Intent-To-Treat (intention de traiter) ; RDO : Retrieved Drop Outs (patients sortis d'essais et reconvoqués).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exelon dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer et dans le traitement des démences chez des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de la rivastigmine est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ 36 % ± 13. La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (Tmax) d'environ 90 minutes (gélule) et 74 minutes (solution buvable), diminue la Cmax d'environ 30 % (gélule) et 43 % (solution buvable), et augmente l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 30 % (gélule) et d'environ 9 % (solution buvable).

Distribution :
La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40 %. Elle traverse facilement la barrière hématoencéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.
Biotransformation :
La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase. *In vitro*, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minime de l'acétylcholinestérase (< 10 %).
Les résultats des études *in vitro* indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que les isoenzymes principales du cytochrome P_{450} ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est approximativement de 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg.
Élimination :
La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. Après administration de ^{14}C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90 %) en 24 heures. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.
Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23 % chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n = 75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.
Personnes âgées :
La biodisponibilité de la rivastigmine est plus élevée chez le sujet âgé que chez les jeunes volontaires sains. Néanmoins, les études menées chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et âgés de 50 à 92 ans n'ont pas mis en évidence de modification de la biodisponibilité avec l'âge.
Insuffisance hépatique :
Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60 % et l'ASC est plus que doublée.
Insuffisance rénale :
Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale. Par contre, chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la Cmax ou de l'ASC n'a été retrouvée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études de toxicité après administration répétée réalisées chez le rat, la souris et le chien ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Aucune marge de sécurité chez l'homme n'a pu être obtenue au cours des études chez l'animal en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.
La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 10^4 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.
Aucun caractère de carcinogénicité n'a été retrouvé dans les études menées chez la souris et le rat à la dose maximale tolérée mais l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites était plus faible que celle observée chez l'homme. Rapportée à la surface corporelle, l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites fut approximativement équivalente à la dose maximale recommandée chez l'homme (12 mg par jour) ; toutefois, par rapport à la dose maximale chez l'homme, la dose chez l'animal était six fois supérieure.
Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents.
Un léger potentiel d'irritation de l'œil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Gélule : 5 ans.
- Solution buvable : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Solution buvable :
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver en position verticale.
Le flacon d'Exelon solution buvable doit être utilisé dans le mois suivant son ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Gélule :
Pas d'exigences particulières.
Solution buvable :
La quantité de solution prescrite sera prélevée dans le flacon en utilisant la seringue doseuse pour prises orales fournie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie.
Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.
AMM EU /1/98/066/002 ; CIP 3400934746901 56 gél à 1,5 mg.
EU /1/98/066/005 ; CIP 3400934747212 56 gél à 3 mg.
EU /1/98/066/008 ; CIP 3400934758508 56 gél à 4,5 mg.
EU /1/98/066/011 ; CIP 3400934758966 56 gél à 6 mg.
EU /1/98/066/018 ; CIP 3400936348929 sol buv.
RCP rév 19.11.15
Prix : 20,66 € (56 gélules tous dosages).
30,70 € (solution buvable).
Solution buvable : Remb Séc soc à 15 %.
Gélules : Remb Séc soc à 15 % sur la base du TFR : 20,66 € (56 gélules tous dosages).
Remb Séc soc à 15 % dans toutes les indications thérapeutiques (les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer correspondent à des patients présentant un score > 10 au MMSE [Mini Mental Score Examination] et/ou un CDR [échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne] de niveau 1 ou 2). Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

EXELON ® dispositif transdermique
rivastigmine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Dispositif transdermique à 4,6 mg/24 h (5 cm², mince, de type matrice, composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 4,6 mg/24 h » et « AMCX ») : Boîte de 30 sachets sécurité enfant.
Dispositif transdermique à 9,5 mg/24 h (10 cm², mince, de type matrice, composé de trois couches. La face externe de la couche de support est beige et porte les mentions « Exelon », « 9,5 mg/24 h » et « BHDI ») : Boîte de 30 sachets sécurité enfant.

COMPOSITION

	p dispositif 4,6 mg par 24 h [a]	p dispositif 9,5 mg par 24 h [b]
Rivastigmine (DCI)	9 mg	18 mg

Excipients (communs) : *Couche support :* film de téréphtalate de polyéthylène laqué. *Matrice délivrant le produit :* alphatocophérol, poly(méthacrylates de butyle et de méthyle), copolymère acrylique. *Matrice adhésive :* alphatocophérol, huile de silicone, diméticone. *Membrane libératrice :* film de polyester recouvert de fluoropolymère.
a) Chaque dispositif transdermique libère 4,6 mg de rivastigmine par 24 heures.
b) Chaque dispositif transdermique libère 9,5 mg de rivastigmine par 24 heures.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Comme pour tout traitement instauré chez des patients atteints de démence, le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si une personne aidante peut administrer et surveiller régulièrement le traitement.
POSOLOGIE :

Dispositifs transdermiques	Dose libérée de rivastigmine in vivo par 24 heures
Exelon 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Exelon 13,3 mg/24 h [a]	13,3 mg

a) Dosage non disponible en France à la date du 23.11.2016.
Dose initiale :
Le traitement doit être instauré avec 4,6 mg/24 h.
Dose d'entretien :
Après un minimum de 4 semaines de traitement et si la posologie est bien tolérée selon le médecin traitant, la dose de 4,6 mg/24 h peut être augmentée à 9,5 mg/24 h, dose quotidienne efficace recommandée, laquelle doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique.
Augmentation de dose :
9,5 mg/24 h est la dose quotidienne efficace recommandée qui doit être poursuivie aussi longtemps que le patient continue à présenter un bénéfice thérapeutique. Si le traitement à 9,5 mg/24 h est bien toléré, et seulement après un minimum de six mois de traitement, une augmentation de la dose à 13,3 mg/24 h [a] peut être envisagée par le médecin traitant pour obtenir un bénéfice thérapeutique supplémentaire chez les patients qui ont présenté un déclin cognitif significatif (par exemple diminution du MMSE) et/ou un déclin fonctionnel (basé sur le jugement du médecin) tandis qu'ils étaient à la dose quotidienne efficace recommandée de 9,5 mg/24 h (cf Pharmacodynamie).
a) Dosage non disponible en France à la date du 23.11.2016.
Le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il n'est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique à la dose optimale.
En cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, le traitement doit être interrompu temporairement jusqu'à la résolution de ces effets indésirables. Le traitement par dispositif transdermique pourra être repris à la même dose si le traitement n'est pas interrompu pendant plus de trois jours. Dans le cas contraire, le traitement devra être repris avec 4,6 mg/24 h.
Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques :
Sur la base d'une exposition comparable entre la rivastigmine orale et transdermique (cf Pharmacocinétique), les patients traités par Exelon gélule ou solution buvable peuvent passer aux dispositifs transdermiques d'Exelon comme suit :
- Un patient prenant une dose de 3 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h.
- Un patient prenant une dose de 6 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h.
- Un patient à une dose stable et bien tolérée de 9 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Si la dose orale de 9 mg/jour n'est pas stable et bien tolérée, un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h est recommandé.
- Un patient prenant une dose de 12 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h.

Après un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h, et si ceux-ci sont bien tolérés après un minimum de 4 semaines de traitement, la dose de 4,6 mg/24 h doit être augmentée à 9,5 mg/24 h qui est la dose efficace recommandée.
Il est recommandé d'appliquer le premier dispositif transdermique le lendemain de la dernière dose orale.
Populations à risque :
- Population pédiatrique : il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Exelon dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Patients pesant moins de 50 kg : une attention particulière doit être faite pour l'ajustement posologique au-dessus de la dose efficace recommandée de 9,5 mg/24 h chez des patients pesant moins de 50 kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ils peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables.
- Insuffisance hépatique : en raison d'une augmentation de l'exposition au produit chez les insuffisants hépatiques légers à modérés, comme observé avec les formulations orales, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative peuvent présenter davantage d'effets indésirables doses-dépendants. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. L'ajustement de la dose chez ces patients doit être réalisée avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Les dispositifs transdermiques doivent être appliqués une fois par jour sur une peau saine, propre et sèche, sans pilosité, sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, à un endroit où il ne risque pas d'être décollé par des vêtements serrés. Du fait de la diminution de la biodisponibilité de la rivastigmine observée lorsque le dispositif transdermique est utilisé sur la cuisse ou l'abdomen, il n'est pas recommandé de l'appliquer sur ces régions du corps.
Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué sur une zone cutanée présentant une rougeur, une irritation ou une coupure. Il faut éviter d'appliquer le dispositif sur la même zone cutanée pendant 14 jours afin de minimiser le risque potentiel d'irritation cutanée.
Les patients et les personnes aidantes doivent être informés des instructions d'administration importantes :
- Le dispositif transdermique du jour précédent doit être enlevé avant d'en appliquer un nouveau chaque jour (cf Surdosage).
- Le dispositif transdermique doit toujours être remplacé par un nouveau après 24 heures. Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois (cf Surdosage).
- Le dispositif transdermique doit être pressé fermement avec la paume de la main pendant au moins 30 secondes jusqu'à ce que les bords adhèrent bien.
- Si le dispositif transdermique se détache, un nouveau dispositif doit être appliqué pour le reste de la journée. Il doit ensuite être remplacé comme d'habitude au même moment le lendemain.
- Le dispositif transdermique peut être utilisé dans toutes les situations de la vie quotidienne, y compris les bains et par temps chaud.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être exposé à des sources de chaleur externes (par exemple soleil excessif, sauna, solarium) pendant de longues périodes.
- Le dispositif transdermique ne doit pas être découpé.

DC CONTRE-INDICATIONS
L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue au principe actif rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Antécédents de réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique de rivastigmine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies, notamment lors des modifications de dose. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être repris avec 4,6 mg/24 h.
Mésusage du médicament et erreurs de doses entraînant un surdosage :
Un mésusage du médicament et des erreurs de doses avec Exelon dispositif transdermique ont entraîné des effets indésirables graves dont certains nécessitant une hospitalisation et plus rarement entraînant le décès (cf Surdosage). La plupart des cas de mésusage du médicament et des erreurs de doses étaient liés au fait de ne pas enlever l'ancien dispositif transdermique au moment d'en mettre un nouveau et à l'utilisation simultanée de plusieurs dispositifs transdermiques. Les patients et leurs personnes aidantes doivent être informés des instructions d'administration importantes (cf Posologie/Mode d'administration).
Troubles gastro-intestinaux :
Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées sont dose-dépendants et peuvent survenir lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique (cf Effets indésirables). Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences.
Perte de poids :
Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et prenant des inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la rivastigmine, peuvent perdre du poids. Durant le traitement par les dispositifs transdermiques d'Exelon, le poids des patients doit être surveillé.
Bradycardie ;
La rivastigmine peut causer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez les patients ayant un risque élevé de développer des torsades de pointes ; par exemple, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'un infarctus du myocarde récent, d'une bradyarythmie, d'une prédisposition à l'hypokaliémie ou à l'hypomagnésémie ou en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT et/ou des torsades de pointes (cf Interactions, Effets indésirables).
Autres effets indésirables :
Les dispositifs transdermiques d'Exelon seront prescrits avec prudence :
- chez les patients présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire) : cf Effets indésirables ;
- chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients qui y sont prédisposés, la rivastigmine étant susceptible d'augmenter la sécrétion gastrique (cf Effets indésirables) ;
- chez les patients prédisposés à une rétention urinaire et des convulsions car les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver de telles maladies ;
- chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

Réactions cutanées au site d'application :
Des réactions cutanées au site d'application peuvent survenir avec le dispositif transdermique de rivastigmine et sont généralement d'intensité légère à modérée. Les patients et les personnes aidantes doivent être informés en conséquence.
Ces réactions ne sont pas à elles seules un signe de sensibilisation. Cependant, l'utilisation du dispositif trans-

dermique de rivastigmine peut conduire à une dermatite allergique de contact.

Une dermatite allergique de contact doit être suspectée si les réactions au site d'application se propagent au-delà de la taille du dispositif transdermique, s'il y a un signe de réaction locale plus intense (par exemple aggravation de l'érythème, œdème, papules, vésicules) et si les symptômes ne s'améliorent pas significativement dans les 48 heures suivant le retrait du dispositif transdermique. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (cf Contre-indications).

Les patients développant des réactions au site d'application suggérant une dermatite allergique de contact au dispositif transdermique de rivastigmine et qui nécessitent encore un traitement par rivastigmine doivent changer pour la rivastigmine orale uniquement après un test allergique négatif et sous surveillance médicale étroite. Il est possible que certains patients sensibles à la rivastigmine suite à une exposition au dispositif transdermique de rivastigmine ne puissent prendre de rivastigmine sous aucune forme.

Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des dermatites allergiques (disséminées) lors de l'administration de rivastigmine quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu (cf Contre-indications).

Autres mises en garde et précautions :

La rivastigmine peut exacerber ou induire les symptômes extrapyramidaux.

Tout contact avec les yeux doit être évité après manipulation des dispositifs transdermiques d'Exelon (cf Sécurité préclinique). Les mains doivent être lavées avec de l'eau et du savon après avoir retiré le dispositif transdermique. En cas de contact avec les yeux ou si les yeux deviennent rouges après manipulation du dispositif transdermique, rincer immédiatement avec beaucoup d'eau et consulter le médecin si les symptômes persistent.

Populations à risque :

- Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables (cf Posologie/Mode d'administration). Ajuster la dose avec précaution et surveiller étroitement ces patients quant à la survenue d'effets indésirables (par exemple nausées importantes ou vomissements) et envisager la réduction de la dose d'entretien à 4,6 mg/24 h en cas de survenue de ce type d'effets indésirables.
- Atteinte hépatique : les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative peuvent présenter davantage d'effets indésirables. Les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une atteinte hépatique sévère n'ont pas été étudiés. L'ajustement de la dose chez ces patients doit être réalisée avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction particulière n'a été réalisée avec les dispositifs transdermiques d'Exelon.

En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses possibles effets additifs, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques. La rivastigmine pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques (ex. oxybutynine, toltérodine).

Les effets additifs conduisant à une bradycardie (pouvant entraîner une syncope) ont été signalés avec l'utilisation concomitante de plusieurs bêtabloquants (y compris de l'aténolol) et de rivastigmine. Les bêtabloquants cardiovasculaires devraient être associés au risque le plus élevé, toutefois des notifications ont aussi été reçues chez des patients utilisant d'autres bêtabloquants. Par conséquent une attention particulière doit être portée lorsque la rivastigmine est associée à des bêtabloquants ainsi qu'avec d'autres agents bradycardisants (ex. les produits antiarythmiques de classe III, les antagonistes des canaux calciques, les glucosides digitaliques, la pilocarpine).

Puisque la bradycardie constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, une attention particulière doit être portée et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire lorsque la rivastigmine est associé avec des médicaments favorisant l'apparition de torsades de pointes tels que les antipsychotiques, à savoir certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), les benzamides (sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, véralipride), pimozide, halopéridol, dropéridol, cisapride, citalopram, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine et moxifloxacine.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine orale et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine orale n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine orale et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Il n'a pas été observé de modification de la cinétique de la rivastigmine ou de risque accru d'effets indésirables cliniquement significatifs en cas d'administration concomitante de rivastigmine avec des médicaments prescrits couramment tels que les anti-acides, les anti-émétiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les inhibiteurs calciques, les agents inotropes, les anti-angineux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les estrogènes, les analgésiques, les benzodiazépines et les antihistaminiques.

Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez les femelles gravides, la rivastigmine et/ou ses métabolites traversent le placenta. Il n'est pas déterminé si cela se produit chez l'Homme. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Au cours d'études péri/postnatales menées chez le rat, une augmentation de la durée de gestation a été observée. La rivastigmine ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Chez l'animal, la rivastigmine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant le passage de la rivastigmine dans le lait maternel. En conséquence, les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

Aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez le rat (cf Sécurité préclinique). Les effets de la rivastigmine sur la fertilité chez l'Homme sont inconnus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire une syncope ou un état confusionnel. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, chez les patients atteints d'une démence et traités par la rivastigmine, la capacité à continuer de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines de maniement complexe devrait être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions cutanées au site d'application (généralement un érythème d'intensité légère à modérée au site d'application) sont les effets indésirables les plus fréquents observés lors de l'utilisation du dispositif transdermique d'Exelon. Les autres effets indésirables fréquents sont de type gastro-intestinaux, notamment des nausées et des vomissements.

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans le tableau 1 par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables décrits chez 1670 patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon dans le cadre d'études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif d'une durée de 24-48 semaines et provenant des données post-commercialisation.

Tableau 1 :

Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, appétit diminué
Peu fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, dépression, état confusionnel, agitation
Peu fréquent	Agressivité
Indéterminé	Hallucinations, impatience, cauchemars
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, syncope, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice
Très rare	Symptômes extrapyramidaux
Indéterminé	Aggravation de la maladie de Parkinson, convulsions, tremblements, somnolence
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Indéterminé	Bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie, maladie du sinus
Affections vasculaires	
Indéterminé	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent	Ulcère gastrique
Indéterminé	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Indéterminé	Hépatite, élévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Indéterminé	Prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (disséminée)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions cutanées au site d'application (par ex : érythème *, prurit *, œdème *, dermatite, irritation cutanée), état asthénique (par ex fatigue, asthénie), pyrexie, perte de poids
Rare	Chute

* Lors d'une étude contrôlée de 24 semaines menée chez des patients japonais, érythème, œdème, et prurit au site d'application ont été signalés comme « très fréquents ».

Description des effets indésirables sélectionnés :

Lorsque des doses supérieures à 13,3 mg/24 h[(a)] ont été utilisées dans l'étude contrôlée *versus* placebo ci-dessus, la fréquence des insomnies et insuffisance cardiaque a été plus élevée qu'avec 13,3 mg/24 h[(a)] ou le placebo, ce qui semble indiquer une relation dose-effet. Mais ces effets n'ont pas été plus fréquents avec les dispositifs transdermiques d'Exelon 13,3 mg/24 h[(a)] qu'avec le placebo.

Les effets indésirables suivants n'ont été observés qu'avec les gélules et la solution buvable d'Exelon et n'ont pas été décrits dans les études cliniques avec les dispositifs transdermiques d'Exelon : malaise, confusion, augmentation de la sudation (fréquent) ; ulcères duodénaux, angine de poitrine (rare) ; hémorragie gastro-intestinale (très rare) ; quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage (indéterminé).

Irritation cutanée :

Dans des études cliniques contrôlées en double aveugle, les réactions au site d'application ont été principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entraînant un arrêt de traitement a été ⩽ 2,3 % chez les patients traités avec Exelon dispositif transdermique. L'incidence des réactions cutanées au site d'application entraînant un arrêt de traitement a été supérieure au sein de la population asiatique avec respectivement 4,9 % et 8,4 % chez la population chinoise et japonaise.

Dans deux études cliniques de 24 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, les réactions cutanées ont été évaluées lors de chaque visite à l'aide d'une échelle de cotation de l'irritation cutanée. Quand elle était observée chez des patients traités avec Exelon dispositif transdermique, l'irritation de la peau était principalement de sévérité faible à légère. Elle a été évaluée comme sévère chez ⩽ 2,2 % des patients de ces études et chez ⩽ 3,7 % des patients traités avec Exelon dispositif transdermique dans une étude japonaise.

a) Dosage non disponible en France à la date du 23.11.2016.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptomatologie :

La plupart des cas de surdosage accidentel avec la rivastigmine orale n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine 24 heures après le surdosage.

Une toxicité cholinergique a été rapportée associée à des symptômes muscariniques qui ont été observés lors d'intoxications modérées, tels que des myosis, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, bradycardie, bronchospasmes et augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhydrose, émissions d'urines et/ou défécations involontaires, larmoiements, hypotensions et hypersécrétions salivaire.

Dans les cas plus sévères des effets nicotiniques pourraient se développer tels que faiblesse musculaire, fasciculations, convulsions et arrêts respiratoires avec une possible issue fatale.

En outre après la commercialisation, des cas de vertiges, tremblements, maux de tête, somnolence, état confusionnel, hypertension, hallucinations et malaises ont été rapportés. Des cas de surdosage survenus avec le dispositif transdermique d'Exelon résultant de mésusages/d'erreurs de dosage (application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché et rarement lors des essais cliniques.

Prise en charge :

La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 3,4 heures environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures : en cas de surdosage asymptomatique, tous les dispositifs transdermiques d'Exelon doivent être retirés immédiatement ; un délai de 24 heures doit être respecté avant d'appliquer un nouveau dispositif transdermique. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des anti-émétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire.

En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, anticholinestérasiques (code ATC : N06DA03).

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. La rivastigmine est donc susceptible d'avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie d'Alzheimer.

La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40 % de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans la 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine orale est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine orale, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE.

Études cliniques dans la maladie d'Alzheimer :

L'efficacité des dispositifs transdermiques d'Exelon chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines en double aveugle contrôlée *versus* placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert et dans une étude de 48 semaines en double aveugle *versus* comparateur actif.

Étude de 24 semaines contrôlée versus placebo :

Les patients inclus dans cette étude contrôlée *versus* placebo avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) compris entre 10 et 20. L'efficacité a été établie à l'aide d'échelles d'évaluation indépendantes et spécifiques par domaine qui ont été utilisées à des intervalles réguliers pendant la période thérapeutique de 24 semaines. Ces outils sont l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, évaluation de la performance cognitive), l'ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, évaluation compréhensive et globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et l'ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living, évaluation réalisée par la personne aidante des activités de la vie quotidienne telles que l'hygiène personnelle, les capacités à se nourrir, s'habiller, les occupations domestiques telles que les courses, le maintien de la capacité à s'orienter dans différents environnements ainsi que l'implication dans des activités en rapport avec l'argent). Le tableau 2 présente les résultats à 24 semaines pour les trois échelles d'évaluation.

Tableau 2 :

Population ITT - LOCF[(a)]	Exelon disp transdermique 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon gélule 12 mg/jour N = 256	Placebo N = 282
ADAS-Cog	(n = 248)	(n = 253)	(n = 281)
Moyenne à l'état initial ± ET	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	– 0,6 ± 6,4	– 0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valeur p *versus* placebo	0,005 * (b)	0,003 * (b)	
ADCS-CGIC	(n = 248)	(n = 253)	(n = 278)
Score moyen ± ET	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valeur p *versus* placebo	0,010 * (c)	0,009 * (c)	

ADCS-ADL	(n = 247)	(n = 254)	(n = 281)
Moyenne à l'état initial ± ET	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Moyenne de l'écart à 24 semaines ± ET	– 0,1 ± 9,1	– 0,5 ± 9,5	– 2,3 ± 9,4
Valeur p *versus* placebo	0,013 * (b)	0,039 * (b)	

* p ⩽ 0,05 *versus* placebo.

a) ITT : Intent-To-Treat (Intention de traiter) ; LOCF : Last Observation Carried Forward (Dernières observations rapportées).

b) Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et valeur initiale comme covariable. Une modification négative de l'ADAS-Cog indique une amélioration. Une modification positive de l'ADCS-ADL indique une amélioration.

c) Sur la base du test CMH (test de van Elteren) stratifié par pays. Un score ADCS-CGIC < 4 indique une amélioration.

Le tableau 3 présente les résultats pour les patients de l'étude de 24 semaines contrôlée *versus* placebo ayant obtenu une réponse clinique significative. Une amélioration cliniquement significative était définie a priori comme une amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog et pas d'aggravation des scores ADCS-CGIC et ADCS-ADL.

Tableau 3 :

	Patients présentant une réponse cliniquement significative (%)		
Population ITT-LOCF	Exelon disp transdermique 9,5 mg/24 h N = 251	Exelon gélule 12 mg/jour N = 256	Placebo N = 282
Amélioration d'au moins 4 points sur l'ADAS-Cog sans aggravation des scores ADCS-CGIC et ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Valeur p *versus* placebo	0,037 *	0,004 *	

* p < 0,05 *versus* placebo.

Comme l'a indiqué la modélisation compartimentale, l'exposition induite par les dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h a été similaire à celle obtenue avec une dose orale de 12 mg/jour.

Étude de 48 semaines contrôlée versus comparateur actif :

Les patients inclus dans l'étude contrôlée *versus* comparateur actif avaient à l'inclusion un score MMSE (Mini-Mental State Examination) entre 10 et 24. L'étude avait pour objectif de comparer l'efficacité du dispositif transdermique à 13,3 mg/24 h[(a)] *versus* le dispositif transdermique à 9,5 mg/24 h pendant 48 semaines de traitement en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et qui ont présenté un déclin cognitif et fonctionnel significatif après une phase de traitement en ouvert pendant 24-48 semaines tandis qu'ils étaient à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 9,5 mg/24 h. Le déclin fonctionnel a été évalué par l'investigateur et le déclin cognitif a été défini comme une diminution du score MMSE ⩾ 2 points par rapport à la dernière visite ou comme une diminution ⩾ 3 points par rapport au score de base. L'efficacité a été établie en utilisant les échelles d'évaluation d'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, évaluation de la performance cognitive) et d'ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living) évaluant les activités instrumentales comme le maintien d'un budget, la préparation d'un repas, faire les courses, la capacité à s'orienter dans différents environnements, la capacité à être laissé sans surveillance. Les résultats de l'étude de 48 semaines pour ces deux échelles d'évaluation sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 :

Population/Visite	Exelon 15 cm² (a) N = 265		Exelon 10 cm² N = 271		Exelon 15 cm² (a)		Exelon 10 cm²
	n	Moyenne	n	Moyenne	DLSM	IC (95 %)	P (valeur)
ADAS-Cog							
LOCF - Semaine 48 (double aveugle)							
- Valeur initiale	264	34,4	268	34,9			
- Résultat	264	38,5	268	39,7			
- Variation	264	4,1	268	4,9	– 0,8	(– 2,1, 0,5)	0,227
ADCS-IADL							
LOCF - Semaine 48							
- Valeur initiale	265	27,5	271	25,8			
- Résultat	265	23,1	271	19,6			
- Variation	265	– 4,4	271	– 6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002 *

* p < 0,05.

IC : Intervalle de confiance.

DLSM : Difference in least square means (différence entre les moindres carrés).

LOCF : Last Observation Carried Forward (dernière observation reportée).

Résultats d'ADAS-cog : Une différence négative de la DLSM indique une plus grande amélioration avec Exelon 15 cm² (a) qu'avec Exelon 10 cm².

Résultats d'ADCS-IADL : Une différence positive de la DLSM indique une plus grande amélioration avec Exelon 15 cm² (a) qu'avec Exelon 10 cm².

N est le nombre de patients avec une évaluation à la base (dernière évaluation dans la phase initiale en ouvert) et avec au moins 1 évaluation ultérieure (pour la dernière observation reportée).

La DLSM, l'IC (95 %) et la valeur de p sont basés sur un modèle ANCOVA (analyse de la covariance) ajusté en fonction du pays et de la valeur initiale d'ADAS-cog.

Source : Étude D2340 - tableau 11-6 et tableau 11-7.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exelon dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des démences liées à la maladie d'Alzheimer (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

a) Dosage non disponible en France à la date du 23.11.2016.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de la rivastigmine libérée par les dispositifs transdermiques d'Exelon est lente. Après la première dose, des concentrations plasmatiques détectables sont observées après 0,5 à 1 heure. La Cmax est atteinte au bout de 10 à 16 heures. Après le pic, les concentrations plasmatiques diminuent lentement pendant la période d'application de 24 heures restante. En cas de doses répétées (comme à l'état d'équilibre), après qu'un dispositif transdermique neuf a été appliqué, les concentrations plasmatiques commencent par diminuer lentement pendant 40 minutes en moyenne, jusqu'à ce que l'absorption à partir du nouveau dispositif transdermique soit plus rapide que l'élimination, puis les concentrations plasmatiques s'élèvent à nouveau pour atteindre un nouveau pic après 8 heures environ. A l'état d'équilibre, les concentrations résiduelles représentent environ 50 % des concentrations maximales, contrairement à l'administration orale avec laquelle les concentrations sont pratiquement nulles entre les prises. Bien que cela soit moins prononcé qu'avec la formulation orale, l'exposition à la rivastigmine (Cmax et ASC) est augmentée de façon surproportionnelle (multiplication par 2,6 et 4,9) en passant de 4,6 mg/24 h à 9,5 mg/24 h et 13,3 mg/24 h[(a)] respectivement. L'indice de fluctuation (IF), qui mesure la différence relative entre les concentrations maximales et résiduelles ([Cmax-Cmin]/Cmoyenne), a été respectivement de 0,58 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 4,6 mg/24 h, 0,77 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 9,5 mg/24 h et 0,72 pour les dispositifs transdermiques d'Exelon 13,3 mg/24 h[(a)], ce qui démontre une fluctuation beaucoup moins importante entre les concentrations résiduelles et maximales qu'avec la formulation orale (IF = 3,96 [6 mg/jour] et 4,15 [12 mg/jour]).

a) Dosage non disponible en France à la date du 23.11.2016.

La dose de rivastigmine libérée par le dispositif transdermique sur 24 heures (mg/24 h) ne peut directement être égalée à la quantité (mg) de rivastigmine contenue dans la gélule en ce qui concerne la concentration plasmatique sur 24 heures.

Après une dose unique, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la rivastigmine (normalisés à la dose/kg de poids corporel) a été de 43 % (Cmax) et 49 % (ASC_{0-24h}) avec l'administration transdermique, *versus* 74 % et 103 % respectivement avec la forme orale. Dans une étude à l'état d'équilibre menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la variabilité interindividuelle a été de 45 % (Cmax) et 43 % (ASC_{0-24h}) au maximum après l'utilisation du dispositif transdermique et de 71 % et 73 % respectivement après l'administration de la forme orale.

Il a été observé une relation entre l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (rivastigmine et son métabolite NAP226-90) et le poids corporel chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Par rapport à un patient pesant 65 kg, les concentrations de rivastigmine à l'état d'équilibre chez un patient de 35 kg sont multipliées par deux environ alors que, chez un patient pesant 100 kg, elles seront divisées par deux environ. En raison de l'effet du poids sur l'exposition au médicament, une prudence particulière s'impose pendant la période d'augmentation de posologie chez les patients d'un poids très faible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'exposition (ASC_{∞}) à la rivastigmine (et à son métabolite NAP226-90) a été plus élevée lorsque le dispositif transdermique était appliqué sur le haut du dos, la poitrine ou le haut du bras, et environ 20 à 30 % plus faible lorsqu'il était appliqué sur l'abdomen ou la cuisse.

Il n'a pas été observé d'accumulation plasmatique significative de la rivastigmine ou de son métabolite NAP226-90 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à l'exception des concentrations plasmatiques qui ont été plus élevées le deuxième jour de traitement par le dispositif transdermique que le premier jour.

Distribution :

La liaison de la rivastigmine aux protéines est faible (approximativement 40 %). Elle traverse facilement la barrière hématoencéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg.

Biotransformation :

La rivastigmine est fortement et rapidement métabolisée ; la demi-vie d'élimination apparente dans le plasma est d'environ 3,4 heures après le retrait du dispositif transdermique. L'élimination est limitée par la vitesse d'absorption (phénomène de « flip-flop »), ce qui explique le $t_{½}$ plus long observé avec le dispositif transdermique (3,4 h) par rapport à une administration orale ou intraveineuse (1,4 à 1,7 h). La rivastigmine est métabolisée essentiellement par hydrolyse en son métabolite NAP226-90 par l'acétylcholinestérase. *In vitro*, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minime de l'acétylcholinestérase (< 10 %).

Les résultats des études *in vitro* indiquent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes des cytochromes suivants : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, ou CYP2B6. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que les principales isoenzymes du cytochrome P_{450} ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine.

La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est d'environ 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et elle n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg, ce qui concorde avec sa pharmacocinétique surproportionnelle non linéaire due à la saturation de son élimination.

Le rapport des ASC_{∞} métabolite/molécule mère est d'environ 0,7 après l'application du dispositif transdermique *versus* 3,5 après l'administration orale, ce qui indique un métabolisme beaucoup plus faible après l'administration dermique qu'après l'administration orale. La quantité de NAP226-90 formée après l'application du dispositif transdermique est plus faible, probablement du fait de l'absence de métabolisme présystémique (métabolisme de premier passage hépatique), contrairement à l'administration orale.

Élimination :

La rivastigmine inchangée est retrouvée sous forme de traces dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites après l'application du dispositif transdermique. Après administration orale de ^{14}C-rivastigmine, l'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90 %) en 24 heures. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminée dans les selles.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'utilisation de nicotine augmente la clairance orale de la rivastigmine de 23 % chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (n=75 fumeurs et 549 non-fumeurs) suite à une prise orale de gélules de rivastigmine à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour.

Personnes âgées :

L'âge n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la rivastigmine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par les dispositifs transdermiques d'Exelon.

Insuffisance hépatique :

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques d'Exelon chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Après administration orale chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la Cmax de la rivastigmine est augmentée d'environ 60 % et l'ASC est plus que doublée.

Après une dose unique de 3 mg ou 6 mg par voie orale, la clairance orale moyenne de rivastigmine était approximativement de 46 à 63 % plus basse chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (n = 10, score de Child-Pugh de 5 à 12, prouvé par biopsie) que chez les sujets sains (n = 10).

Insuffisance rénale :

Il n'a pas été mené d'étude avec les dispositifs transdermiques d'Exelon chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Sur la base d'une analyse de la population, la clairance de la créatinine n'a montré aucun effet évident sur les concentrations à l'état d'équilibre de la rivastigmine ou de ses métabolites. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses orales et topiques répétées réalisées chez la souris, le rat, le chien et le miniporc ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Dans les études animales, l'administration orale et topique a été limitée en raison de la sensibilité des modèles animaux utilisés.

La rivastigmine n'est pas mutagène dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses représentant 10^4 fois l'exposition clinique attendue. Le résultat du test *in vivo* du micronoyau a été négatif. Le métabolite majeur NAP226-90 n'a pas non plus montré de potentiel génotoxique.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été mis en évidence dans les études à doses orales et topiques chez la souris et dans une étude à doses orales chez le rat à la dose maximale tolérée. L'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites a été à peu près équivalente à celle observée chez l'homme aux doses maximales de rivastigmine sous forme de gélules et de dispositifs transdermiques.

Chez l'animal, la rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Les études menées par voie orale chez les rates et les lapines gravides n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène de la rivastigmine. Dans les études par administration orale chez les rats mâles et femelles, aucun effet indésirable de la rivastigmine n'a été observé sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez la génération parent ou chez la progéniture des parents. Il n'a pas été mené d'études dermatologiques spécifiques chez les animaux gravides.

Les dispositifs transdermiques de rivastigmine n'ont pas induit de phototoxicité et sont considérés comme non allergènes. Dans d'autres études de toxicité dermique, il a été observé un léger effet irritant sur la peau des animaux de laboratoire, y compris des témoins. Cela pourrait indiquer que les dispositifs transdermiques d'Exelon peuvent induire un érythème léger chez les patients.

Un léger potentiel d'irritation de l'œil/de la muqueuse de la rivastigmine a été identifié dans une étude menée chez le lapin. Les patients et/ou les aidants doivent donc éviter de se toucher les yeux après avoir manipulé le dispositif transdermique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DP INCOMPATIBILITÉS

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du dispositif transdermique, aucune crème, lotion ou poudre ne doit être appliquée sur la zone cutanée où le médicament est collé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Le dispositif transdermique doit être conservé dans le sachet jusqu'à son utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les dispositifs transdermiques usagés doivent être pliés en deux, face adhésive à l'intérieur, replacés dans le sachet d'origine et éliminés en toute sécurité et hors de la portée et de la vue des enfants. Tous les dispositifs transdermiques usagés ou inutilisés doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur ou rapportés à la pharmacie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

AMM EU /1/98/066/020 ; CIP 3400938194791 (RCP rév 19.11.15) 4,6 mg/24 h.
EU /1/98/066/024 ; CIP 3400938194913 (RCP rév 19.11.15) 9,5 mg/24 h.

Prix : 58,15 € (30 dispositifs à 4,6 mg/24 h).
58,15 € (30 dispositifs à 9,5 mg/24 h).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

EXFORGE ®

amlodipine, valsartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg/80 mg (rond, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « NV » sur l'autre face ; jaune foncé), *à 5 mg/160 mg* (ovale, portant l'inscription « NVR » sur une face et « ECE » sur l'autre face ; jaune foncé) *et à 10 mg/160 mg* (ovale, portant l'inscription « NVR » sur une face et « UIC » sur l'autre face ; jaune clair) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 56, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION

	p comprimé		
Amlodipine (DCI) bésilate exprimée en amlodipine	5 mg	5 mg	10 mg
Valsartan (DCI)	80 mg	160 mg	160 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone type A, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer jaune E 172, oxyde de fer rouge E 172 (cp à 10 mg/160 mg), macrogol 4000, talc.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Exforge est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée d'Exforge est d'un comprimé par jour.

Exforge 5 mg/80 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg seuls.

Exforge 5 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 160 mg seuls.

Exforge 10 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg seuls ou avec Exforge 5 mg/160 mg.
L'adaptation individuelle de la dose de chacun des composants (amlodipine et valsartan) est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.
Pour des raisons de commodité, les patients, qui prennent du valsartan et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés ou de gélules, peuvent prendre à la place le dosage d'Exforge correspondant aux mêmes doses de ces deux composants.

Altération de la fonction rénale :
On ne dispose pas de données cliniques chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Altération de la fonction hépatique :
Exforge est contre-indiqué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (cf Contre-indications).
Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration d'Exforge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à l'amlodipine ou à Exforge chez les patients hypertendus éligibles (cf Indications) présentant une altération de la fonction hépatique, la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou d'amlodipine dans une association, respectivement, doit être utilisée.

Sujets âgés (65 ans et plus) :
Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. Lors du passage à l'amlodipine ou à Exforge chez les sujets âgés hypertendus éligibles (cf Indications), la plus faible dose d'amlodipine disponible en monothérapie ou d'amlodipine dans une association, respectivement, doit être utilisée.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Exforge chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Exforge peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre Exforge avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.
- Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- Association d'Exforge à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déplétion sodée et/ou volémique :
Une hypotension excessive a été observée chez 0,4 % des patients traités par Exforge pour une hypertension artérielle non compliquée dans des études contrôlées contre placebo. Une hypotension symptomatique peut survenir chez des patients avec un système rénine-angiotensine activé (tels que les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée recevant des doses élevées de diurétiques) qui reçoivent un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'Exforge ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement.
En cas de survenue d'une hypotension avec Exforge, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en intraveineux. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Hyperkaliémie :
La prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs du potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie.

Sténose de l'artère rénale :
Exforge doit être utilisé avec précaution pour traiter l'hypertension chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, étant donné l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez de tels patients.

Transplantation rénale :
Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Exforge chez des patients ayant récemment subit une transplantation rénale.

Altération de la fonction hépatique :
Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (aire sous la courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. En cas d'administration d'Exforge, une surveillance particulière devra être instaurée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique légère à modérée ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires.
Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg.

Altération de la fonction rénale :
Aucun ajustement posologique d'Exforge n'est nécessaire lors d'une altération faible à modérée de la fonction rénale (DFG > 30 ml/min/1,73 m^2). En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine.

Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie.

Angiœdèmes :
Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angiœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Exforge doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angiœdèmes et ne doit pas être réadministré.

Insuffisance cardiaque/post-infarctus du myocarde :
Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des IEC ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan. L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque ou en post-infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale.
Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative.
Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Rétrécissement aortique et mitral :
Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement mitral ou un rétrécissement aortique important qui n'est pas très serré devront faire l'objet d'une attention particulière.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Exforge n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à l'association :
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Exforge et d'autres médicaments.

A prendre en compte :
- Autres antihypertenseurs : les antihypertenseurs couramment utilisés (ex. alpha-bloquants, diurétiques) et les autres médicaments qui peuvent provoquer une hypotension comme effet indésirable (ex. antidépresseurs tricycliques, alphabloquants pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) peuvent augmenter l'effet antihypertenseur de l'association.

Liées à l'amlodipine :

Déconseillées :
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse : l'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique des ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
- Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, extrait de millepertuis) : aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [Hypericum perforatum]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
- Simvastatine : l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

A prendre en compte :
- Autres : dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

Liées au valsartan :

Déconseillées :
- Lithium : des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan. Par conséquent, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec Exforge.
- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium : une surveillance de la kaliémie est conseillée en cas d'association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs : une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De ce fait, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient est recommandée.
- Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) : les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan.
- Double blocage du SRAA avec les ARA II, les IEC ou l'aliskiren : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Autres : aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le valsartan administré en monothérapie et les substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Amlodipine :
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (cf Sécurité préclinique). L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Valsartan :

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure ; cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré.
Dans l'espèce humaine, une exposition à un traitement par ARA II au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.
En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mères traitées par ARA II doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (hypotension) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

ALLAITEMENT :
Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Exforge durant l'allaitement, par conséquent Exforge n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité durant l'allaitement mieux établis sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

FÉCONDITÉ :
Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Exforge.

Valsartan :
Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

Amlodipine :
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients recevant Exforge qui conduisent des véhicules automobiles ou utilisent des machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La sécurité d'emploi d'Exforge a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées chez 5175 patients, parmi lesquels 2613 ont reçu du valsartan en association avec de l'amlodipine. Les effets indésirables suivants sont survenus le plus fréquemment ou sont les plus importants ou les plus sévères : rhinopharyngite, grippe, hypersensibilité, céphalées, syncope, hypotension orthostatique, œdèmes, œdèmes avec signe positif du godet, œdème facial, œdèmes périphériques, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie et bouffées de chaleur.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA/ Effets indésirables	Fréquence		
	Exforge	Amlodipine	Valsartan
Infections et infestations			
Rhinopharyngite, grippe	Fréquent	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Hémoglobine et hématocrite diminués	-	-	Fréquence indéterminée
Leucopénie	-	Très rare	-
Neutropénie	-	-	Fréquence indéterminée
Thrombopénie, parfois avec purpura	-	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie, hypercalcémie	Peu fréquent	-	-
Hyperglycémie	-	Très rare	-
Hyperlipidémie, hyperuricémie	Peu fréquent	-	-
Hypokaliémie	Fréquent	-	-
Hyponatrémie	Peu fréquent	-	-
Affections psychiatriques			
Dépression	-	Peu fréquent	-
Anxiété	Rare	-	-
Insomnie/troubles du sommeil, troubles de l'humeur	-	Peu fréquent	-
Confusion	-	Rare	-
Affections du système nerveux			
Troubles de la coordination	Peu fréquent	-	-
Sensations vertigineuses	Peu fréquent	Fréquent	-
Sensations vertigineuses orthostatiques	Peu fréquent	-	-
Dysgueusie	-	Peu fréquent	-
Syndrome extrapyramidal	-	Fréquence indéterminée	-
Maux de tête	Fréquent	Fréquent	-
Hypertonie	-	Très rare	-
Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Neuropathie périphérique, neuropathie	-	Très rare	-
Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	-
Syncope, tremblements, hypoesthésie	-	Peu fréquent	-
Affections oculaires			
Troubles visuels	Rare	Peu fréquent	-
Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Acouphènes	Rare	Peu fréquent	-
Vertiges	Peu fréquent	-	Peu fréquent
Affections cardiaques			
Palpitations	Peu fréquent	Fréquent	-
Syncope	Rare	-	-
Tachycardie	Peu fréquent	-	-
Arythmies (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), infarctus du myocarde	-	Très rare	-
Affections vasculaires			
Bouffées vasomotrices	-	Fréquent	-
Hypotension	Rare	Peu fréquent	-
Hypotension orthostatique	Peu fréquent	-	-
Vascularite	-	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
Dyspnée	-	Peu fréquent	-
Douleur pharyngolaryngée	Peu fréquent	-	-
Rhinite	-	Peu fréquent	-
Affections gastro-intestinales			
Gêne abdominale, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Modifications du transit intestinal	-	Peu fréquent	-
Constipation	Peu fréquent	-	-
Diarrhées, sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Dyspepsie	-	Peu fréquent	-
Gastrite, hyperplasie gingivale	-	Très rare	-
Nausées	Peu fréquent	Fréquent	-
Pancréatite	-	Très rare	-
Vomissements	-	Peu fréquent	-
Affections hépatobiliaires			
Test de la fonction hépatique anormal, incluant une augmentation du taux sanguin de bilirubine	-	Très rare *	Fréquence indéterminée
Hépatite, cholestase intrahépatique, ictère	-	Très rare	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie	-	Peu fréquent	-
Angiœdème	-	Très rare	Fréquence indéterminée
Dermatose bulleuse	-	-	Fréquence indéterminée
Érythème	Peu fréquent	-	-
Érythème polymorphe	-	Très rare	-
Exanthème, hyperhidrose	Rare	Peu fréquent	-
Réactions de photosensibilité	-	Peu fréquent	-
Prurit	Rare	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Purpura	-	Peu fréquent	-
Rash cutané	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Décoloration de la peau	-	Peu fréquent	-
Urticaire et autres formes d'éruption, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke	-	Très rare	-
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Arthralgie, douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Gonflement articulaire	Peu fréquent	-	-
Spasmes musculaires	Rare	Peu fréquent	-
Myalgie	-	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Gonflement des chevilles	-	Fréquent	-
Sensation de lourdeur	Rare	-	-
Affections du rein et des voies urinaires			
Augmentation du taux sanguin de créatinine	-	-	Fréquence indéterminée
Troubles de la miction, nycturie	-	Peu fréquent	-
Pollakiurie	Rare	Peu fréquent	-
Polyurie	Rare	-	-
Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	-	-	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein			
Impuissance	-	Peu fréquent	-
Dysfonction érectile	Rare	-	-
Gynécomastie	-	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	Fréquent	Peu fréquent	-
Gêne, malaise	-	Peu fréquent	-
Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Œdème facial	Fréquent	-	-
Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Fréquent	-	-
Douleur thoracique non cardiaque	-	Peu fréquent	-
Œdème	Fréquent	Fréquent	-
Œdème périphérique	Fréquent	-	-
Douleur	-	Peu fréquent	-
Œdème avec signe positif du godet	Fréquent	-	-
Investigations			
Augmentation du taux sanguin de potassium	-	-	Fréquence indéterminée
Prise de poids, perte de poids	-	Peu fréquent	-

* Évoquant généralement une cholestase.

Informations supplémentaires sur l'association :
L'œdème périphérique, un effet indésirable connu de l'amlodipine, a été généralement observé à une incidence plus faible chez les patients qui ont reçu l'association amlodipine/valsartan que ceux qui ont reçu l'amlodipine seule. Dans des essais cliniques en double aveugle, contrôlés, l'incidence des œdèmes périphériques en fonction de la dose était la suivante :

% des patients qui ont présenté des œdèmes périphériques		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

L'incidence moyenne des œdèmes périphériques, calculée à partir des données obtenues avec chaque dose, était de 5,1 % avec l'association amlodipine/valsartan.
Informations supplémentaires sur les composants individuels :
Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'un des composants individuels (amlodipine ou valsartan) peuvent également être des effets indésirables potentiels avec Exforge, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou au cours de la commercialisation.
Amlodipine :
- Fréquent : somnolence, sensation vertigineuse, palpitations, douleur abdominale, nausée, œdèmes des chevilles.
- Peu fréquent : insomnie, changement de l'humeur (y compris anxiété), dépression, tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, trouble visuel (y compris diplopie), acouphène, hypotension, dyspnée, rhinite, vomissement, dyspepsie, alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, exanthème, myalgie, crampes musculaires, douleur, trouble de la miction, augmentation de la fréquence urinaire, impuissance, gynécomastie, douleur thoracique, malaise, augmentation du poids, diminution du poids.
- Rare : confusion.
- Très rare : leucocytopénie, thrombocytopénie, réactions allergiques, hyperglycémie, hypertonie, neuropathie périphérique, infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), vascularite, pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale, hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques*, angiœdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.
* Évoquant généralement une cholestase.
Valsartan :
- Indéterminé : diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombopénie, augmentation de la kaliémie, augmentation des valeurs de la fonction hépatique (y compris une augmentation de la bilirubinémie), insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie, angiœdèmes, myalgie, vascularite, hypersensibilité (y compris maladie sérique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Exforge. Le tableau clinique du surdosage avec le valsartan serait probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.
Traitement :
En cas d'ingestion récente, l'éventualité de provoquer un vomissement et d'effectuer un lavage gastrique devra être considérée. L'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine. En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Exforge, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.
Il est peu probable que le valsartan et l'amlodipine puissent être éliminés par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antagonistes de l'angiotensine II, associations ; antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques (code ATC : C09DB01).
Exforge associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques et le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul.
Amlodipine/valsartan :
L'association d'amlodipine et de valsartan entraîne une réduction dose-dépendante et additive de la pression artérielle sur tout l'intervalle de doses thérapeutiques. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures.
Essais contrôlés contre placebo :
Plus de 1400 patients hypertendus ont reçu Exforge une fois par jour au cours de deux essais contrôlés contre placebo. Des adultes présentant une hypertension artérielle essentielle non compliquée légère à modérée (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ⩾ 95 et < 110 mm Hg) ont été inclus. Les patients présentant des risques cardiovasculaires élevés (insuffisance cardiaque, diabète de type I et diabète de type II mal contrôlé et antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral au cours de l'année précédente) ont été exclus.
Essais contrôlés contre comparateur actif chez les patients non répondeurs à une monothérapie :
Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un produit actif, sur groupes parallèles, a mis en évidence une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle diastolique résiduelle en position assise < 90 mm Hg à la fin de l'essai) chez les patients insuffisamment contrôlés sous valsartan 160 mg chez 75 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg et chez 62 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg contre 53 % des patients restés sous valsartan 160 mg. L'addition d'amlodipine 10 mg et 5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systo-

lique/diastolique de 6,0/4,8 mm Hg et de 3,9/2,9 mm Hg respectivement par rapport aux patients restés sous valsartan 160 mg uniquement.

Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un produit actif, sur groupes parallèles, a mis en évidence une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle diastolique résiduelle en position assise < 90 mm Hg à la fin de l'essai) chez les patients insuffisamment contrôlés sous amlodipine 10 mg chez 78 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg contre 67 % des patients restés sous amlodipine 10 mg. L'addition de valsartan 160 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique de 2,9/2,1 mm Hg par rapport aux patients restés sous amlodipine 10 mg uniquement.

Exforge a également été étudié dans le cadre d'une étude contrôlée contre un produit actif chez 130 patients hypertendus avec une pression artérielle diastolique moyenne en position assise ⩾ 110 mm Hg et < 120 mm Hg. Dans cette étude (pression artérielle initiale 171/113 mm Hg), un traitement par Exforge 5 mg/160 mg augmenté à 10 mg/160 mg a permis de réduire la pression artérielle en position assise de 36/29 mm Hg contre 32/28 mmHg avec un traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg augmenté à 20 mg/12,5 mg.

Dans deux études de suivi à long terme, l'effet d'Exforge s'est maintenu sur plus de 1 an. L'interruption subite d'Exforge n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.

Aucune influence de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (⩾ 30 kg/m^2, < 30 kg/m^2) n'a été mise en évidence lors du traitement par Exforge.

Exforge n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le valsartan a été étudié chez les patients avec un post-infarctus du myocarde et souffrant d'une insuffisance cardiaque. L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, avec un angor vasospastique et avec une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Amlodipine :

L'amlodipine contenue dans Exforge inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de coadministration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

Utilisation chez les patients hypertendus :

Une étude de morbimortalité randomisée en double aveugle intitulée Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], p < 0,001). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], p = 0,20.

Valsartan :

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II après le blocage du récepteur AT_1 par le valsartan peut stimuler le récepteur AT_2 non bloqué qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT_1. Le valsartan n'a pas d'activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT_1 et a une affinité beaucoup plus importante (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2.

Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion, également connue sous le nom de kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (p < 0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous IEC, 19,5 % des sujets sous valsartan et 19,0 % des sujets sous diurétique thiazidique ont présentés une toux contre 68,5 % des sujets sous IEC (p < 0,05). Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

L'administration de valsartan à des patients hypertendus permet d'obtenir une baisse tensionnelle sans modification de la fréquence cardiaque.

L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines, quelle que soit la dose choisie, et elle se maintient pendant le traitement au long cours. L'interruption subite du traitement par le valsartan n'a pas été associée à un effet rebond ou à d'autres événements indésirables.

Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Linéarité :

La pharmacocinétique de l'amlodipine et celle du valsartan sont linéaires.

Amlodipine/valsartan :

Après administration orale d'Exforge, les concentrations plasmatiques maximales du valsartan et de l'amlodipine sont atteintes en 3 et 6 à 8 heures respectivement. La vitesse et le taux d'absorption d'Exforge sont équivalents à la biodisponibilité du valsartan et de l'amlodipine lorsqu'ils sont administrés sous forme de comprimés séparés.

Amlodipine :

- Absorption : après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.
- Distribution : le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.
- Biotransformation : l'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.
- Élimination : l'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Valsartan :

- Absorption : après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. La nourriture diminue l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (Cmax) d'environ 50 %, même si 8 heures environ après l'administration, les taux plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique et le valsartan peut donc être administré au cours ou en dehors des repas.
- Distribution : le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 l, ce qui indique que le valsartan ne diffuse pas de manière importante dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.
- Biotransformation : le valsartan ne subit pas de transformation importante puisqu'environ 20 % seulement de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.
- Élimination : le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½α}$ < 1 h et $t_{½β}$ environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Groupes de populations spécifiques :

- Population pédiatrique (moins de 18 ans) : aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.
- Sujets âgés (65 ans et plus) : le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'exposition systémique moyenne (ASC) du valsartan est supérieure de 70 % chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune ; dès lors, la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie.
- Altération de la fonction rénale : la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan, ce qui était attendu avec une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale.
- Altération de la fonction hépatique : des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique légère à modérée, l'exposition (mesurée par les valeurs de l'ASC) au valsartan est en moyenne deux fois plus importante que celle retrouvée chez les volontaires sains (appariés pour l'âge, le sexe et le poids). Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients atteints de maladie hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Amlodipine/valsartan :

Les événements indésirables observés dans les études animales et qui sont susceptibles d'avoir une pertinence clinique sont les suivants :

- Des signes histopathologiques d'inflammation de l'estomac glandulaire ont été observés chez des rats mâles à une exposition correspondant à environ 1,9 (valsartan) et 2,6 fois (amlodipine) les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. A des niveaux d'exposition plus élevés, on a observé une ulcération et une érosion de la muqueuse gastrique à la fois chez les femelles et chez les mâles. Des modifications similaires ont également été observées dans le groupe valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan).
- Une augmentation de l'incidence et de la sévérité de la basophilie tubulaire rénale/hyalinisation, de la dilatation et des cylindres ainsi qu'une inflammation interstitielle lymphocytaire et une hypertrophie artériolaire médiale ont été retrouvées à une exposition de 8 à 13 (valsartan) et de 7 à 8 fois (amlodipine) les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Des modifications similaires ont été retrouvées dans le groupe valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan).
- Dans une étude du développement embryofœtal chez le rat, une augmentation de l'incidence de dilatation des uretères, de malformation des sternèbres et de non-ossification des phalanges des pattes avant a été observée à des expositions d'environ 12 (valsartan) et 10 fois (amlodipine) les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Une dilatation des uretères a également été retrouvée dans le groupe valsartan seul (exposition 12 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan). Seuls des signes modestes de toxicité maternelle (réduction modérée du poids corporel) ont été obtenus dans cette étude. La dose sans effet observé sur le développement a été constatée à 3 (valsartan) et 4 fois (amlodipine) l'exposition clinique (sur la base de l'ASC).
- En ce qui concerne les composants individuels, aucun potentiel mutagène, clastogène ou carcinogène n'a été mis en évidence.

Amlodipine :

- Reprotoxicité : les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.
- Altération de la fécondité : il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculostimulante et de la testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.
- Pouvoirs cancérigène et mutagène :

  Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m^2) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

  Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament, que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

Valsartan :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, toxicité de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour), dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythro-

cytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses comparables chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/06/370/004 ; CIP 3400937817592 (2007) 30 cp à 5 mg/80 mg.
EU /1/06/370/025 ; CIP 3400938204131 (2007) 56 cp à 5 mg/80 mg.
EU /1/06/370/006 ; CIP 3400937817714 (2007) 90 cp à 5 mg/80 mg.
EU /1/06/370/012 ; CIP 3400937817882 (2007) 30 cp à 5 mg/160 mg.
EU /1/06/370/028 ; CIP 3400938204360 (2007) 56 cp à 5 mg/160 mg.
EU /1/06/370/014 ; CIP 3400937818025 (2007) 90 cp à 5 mg/160 mg.
EU /1/06/370/020 ; CIP 3400937818193 (2007) 30 cp à 10 mg/160 mg.
EU /1/06/370/031 ; CIP 3400938204421 (2007) 56 cp à 10 mg/160 mg.
EU /1/06/370/022 ; CIP 3400937818315 (2007) 90 cp à 10 mg/160 mg.

RCP révisés le 05.05.15.

Prix : 18,21 €(30 comprimés à 5 mg/80 mg).
51,41 € (90 comprimés à 5 mg/80 mg).
20,85 € (30 comprimés à 5 mg/160 mg).
58,88 € (90 comprimés à 5 mg/160 mg).
20,85 € (30 comprimés à 10 mg/160 mg).
58,88 € (90 comprimés à 10 mg/160 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

EXFORGE HCT ®

amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg/160 mg/12,5 mg (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VCL » sur l'autre face ; blanc), *à 5 mg/160 mg/25 mg* (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VEL » sur l'autre face ; jaune), *à 10 mg/160 mg/12,5 mg* (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VDL » sur l'autre face ; jaune clair), *et à 10 mg/160 mg/25 mg* (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VHL » sur l'autre face ; jaune-brun) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p comprimé			
Amlodipine (DCI) bésilate exprimée en amlodipine	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg
Valsartan (DCI)	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg	25 mg	12,5 mg	25 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, talc ; dioxyde de titane E 171 (cp à 5 mg/160 mg/12,5 mg, à 5 mg/160 mg/25 mg, à 10 mg/160 mg/12,5 mg) ; oxyde de fer jaune E 172 (cp à 5 mg/160 mg/25 mg, à 10 mg/160 mg/12,5 mg, à 10 mg/160 mg/25 mg) ; oxyde de fer rouge E 172 (cp à 10 mg/160 mg/12,5 mg).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit sous forme de trois composants seuls, soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée d'Exforge HCT est de 1 comprimé par jour, à prendre de préférence le matin. Avant de passer à Exforge HCT, les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose d'Exforge HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Exforge HCT. La dose maximale recommandée d'Exforge HCT est de 10 mg/320 mg/25 mg.

Populations particulières :

- Altération de la fonction rénale :
  Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation d'Exforge HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (cf Contre-indications) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 ml/min/1,73 m^2), cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
  Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Altération de la fonction hépatique :
  Du fait du composant valsartan, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg et, par conséquent, Exforge HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
  Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à Exforge HCT chez les patients hypertendus éligibles (cf Indications) présentant une altération de la fonction hépatique, la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association doit être utilisée.
- Insuffisance cardiaque et coronaropathies :
  Les données concernant l'utilisation d'Exforge HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- Sujets âgés (65 ans et plus) :
  Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), car les données disponibles dans cette population sont limitées. Lors du passage à Exforge HCT chez les sujets âgés hypertendus éligibles (cf Indications), la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association doit être utilisée.
- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Exforge HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Exforge HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2^e et 3^e trimestres de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Altération de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2), anurie et patients sous dialyse.
- Association d'Exforge HCT à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie, et hyperuricémie symptomatique.
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique :

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Exforge HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Exforge HCT. Exforge HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Exforge HCT, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en intraveineux. Le traitement peut être repris une fois la pression artérielle stabilisée.

Modifications des électrolytes sériques :

- Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide :
  Dans l'étude contrôlée d'Exforge HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.
  Les électrolytes sériques, et notamment le potassium, doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.
- Valsartan :
  L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre, le cas échéant.
- Hydrochlorothiazide :
  Le traitement par Exforge HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine prérénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Exforge HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.
  Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Exforge HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.
  Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Altération de la fonction rénale :

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration d'Exforge HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (cf Contre-indications).

Aucune adaptation posologique d'Exforge HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG $\geqslant$ 30 ml/min/1,73 m^2).

Sténose de l'artère rénale :

Exforge HCT doit être utilisé avec précaution pour traiter l'hypertension chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, étant donné l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez de tels patients.

Transplantation rénale :

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Exforge HCT chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Altération de la fonction hépatique :

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (aire sous la courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan ; par conséquent, Exforge HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

Angiœdèmes :

Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angiœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Exforge HCT doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angiœdèmes et ne doit pas être réadministré.

Insuffisance cardiaque et coronaropathie/post-infarctus du myocarde :

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des IEC et par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan. L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque ou en post-infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale.

Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative.

Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

Rétrécissement aortique et mitral :

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement mitral ou un rétrécissement aortique important qui n'est pas très serré devront faire l'objet d'une attention particulière.

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation d'Exforge HCT est déconseillée dans cette population.

Lupus érythémateux :

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques :

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Exforge HCT

est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Exforge HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité :

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Exforge HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Glaucome aigu à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosynchrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Générales :

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale d'Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), car les données disponibles dans cette population sont limitées.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec Exforge HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait qu'Exforge HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

Déconseillées :

Valsartan et hydrochlorothiazide

- Lithium : des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan ou des thiazides. En raison de la diminution de la clairance rénale du lithium par les thiazides, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec Exforge HCT. Par conséquent, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante.

Valsartan

- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium : une surveillance fréquente de la kaliémie est conseillée si une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme nécessaire.

Amlodipine

- Pamplemousse ou jus de pamplemousse : l'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Amlodipine

- Inhibiteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire kétoconazole, itraconazole, ritonavir) : l'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
- Inducteurs du CYP3A4 : anticonvulsivants (ex : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone), rifampicine, *Hypericum perforatum* (extrait de millepertuis) : aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
- Simvastatine : l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Valsartan et hydrochlorothiazide

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs : les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante d'Exforge HCT et d'AINS peut conduire à une aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient sont recommandées.

Valsartan

- Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) : les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan.

Hydrochlorothiazide

- Alcool, barbituriques ou narcotiques : l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex : par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.
- Amantadine : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
- Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : les agents anticholinergiques (ex : atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
- Agents antidiabétiques (ex : insuline et antidiabétiques oraux) : les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. Metformine : la metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Bêtabloquants et diazoxide : le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêtabloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
- Ciclosporine : le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
- Agents cytotoxiques : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex : cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
- Digitaliques : des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.
- Résines échangeuses d'ions : l'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets subthérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.
- Médicaments agissant sur la kaliémie : l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide.
- Médicaments affectant la natrémie : l'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
- Médicaments pouvant induire des torsades de pointes : en raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III, et certains antipsychotiques.
- Médicaments antigoutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
- Méthyldopa : des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
- Autres médicaments antihypertenseurs : les thiazidiques potentialisent l'effet antihypertenseur d'autres médicaments antihypertenseurs (ex : guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs de canaux calciques, IEC, ARA II et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).
- Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
- Vitamine D et sels de calcium : l'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex : hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

Double blocage du SRAA avec les ARA II, les IEC ou l'aliskiren :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Amlodipine :

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (cf Sécurité préclinique). L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Valsartan :

> L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1[er] trimestre de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2[e] et 3[e] trimestres de grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1[er] trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1[er] trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition à partir du 2[e] trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le 1[er] trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2[e] et le 3[e] trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Exforge HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation d'Exforge HCT est déconseillée pendant le 1[er] trimestre et est contre-indiquée pendant les 2[e] et 3[e] trimestres de grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan et/ou d'amlodipine au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'Exforge HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Exforge HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Exforge HCT.

Valsartan :

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

Amlodipine :

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients recevant Exforge HCT qui conduisent des véhicules automobiles ou utilisent des machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par Exforge HCT présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de sécurité d'emploi d'Exforge HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Exforge HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité d'emploi d'Exforge HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Exforge HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association d'Exforge HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Exforge HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA				
Effets indésirables	Fréquence			
	Exforge HCT	Amlodipine	Valsartan	HCTZ
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Agranulocytose, aplasie médullaire	-	-	-	Très rare
Hémoglobine et hématocrite diminuées	-	-	Fréquence indéterminée	-
Anémie hémolytique	-	-	-	Très rare
Leucopénie	-	Très rare	-	Très rare
Neutropénie	-	-	Fréquence indéterminée	-
Thrombopénie, parfois avec purpura	-	Très rare	Fréquence indéterminée	Rare
Anémie aplasique	-	-	-	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité	-	Très rare	Fréquence indéterminée	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Anorexie	Peu fréquent	-	-	-
Hypercalcémie	Peu fréquent	-	-	Rare
Hyperglycémie	-	Très rare	-	Rare
Hyperlipidémie	Peu fréquent	-	-	-
Hyperuricémie	Peu fréquent	-	-	Fréquent
Alcalose hypochlorémique	-	-	-	Très rare
Hypokaliémie	Fréquent	-	-	Très fréquent
Hypomagnésémie	-	-	-	Fréquent
Hyponatrémie	Peu fréquent	-	-	Fréquent
Aggravation du diabète	-	-	-	Rare
Affections psychiatriques				
Dépression	-	Peu fréquent	-	Rare
Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Rare
Troubles de l'humeur	-	Peu fréquent	-	-
Confusion	-	Rare	-	-
Affections du système nerveux				
Troubles de la coordination	Peu fréquent	-	-	-
Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	-	Rare
Sensations vertigineuses orthostatiques, sensations vertigineuses à l'effort	Peu fréquent	-	-	-
Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Syndrome extrapyramidal	-	Fréquence indéterminée	-	-
Maux de tête	Fréquent	Fréquent	-	Rare
Hypertonie	-	Très rare	-	-
Léthargie	Peu fréquent	-	-	-
Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Rare
Neuropathie périphérique, neuropathie	Peu fréquent	Très rare	-	-
Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	-	-
Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Tremblements	-	Peu fréquent	-	-
Hypoesthésie	-	Peu fréquent	-	-
Affections oculaires				
Glaucome aigu à angle fermé	-	-	-	Fréquence indéterminée
Troubles visuels	-	Peu fréquent	-	-
Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphènes	-	Peu fréquent	-	-
Vertiges	Peu fréquent	-	Peu fréquent	-
Affections cardiaques				
Palpitations	-	Fréquent	-	-
Tachycardie	Peu fréquent	-	-	-
Arythmies (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	-	Très rare	-	Rare
Infarctus du myocarde	-	Très rare	-	-
Affections vasculaires				
Bouffées vasomotrices	-	Fréquent	-	-
Hypotension	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Hypotension orthostatique	Peu fréquent	-	-	Fréquent
Phlébite, thrombophlébite	Peu fréquent	-	-	-
Vascularite	-	Très rare	Fréquence indéterminée	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent	-
Dyspnée	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie	-	-	-	Très rare
Rhinite	-	Peu fréquent	-	-
Irritation de la gorge	Peu fréquent	-	-	-
Affections gastro-intestinales				
Gêne abdominale, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Halitose	Peu fréquent	-	-	-
Modifications du transit intestinal	-	Peu fréquent	-	-
Constipation	-	-	-	Rare
Perte d'appétit	-	-	-	Fréquent
Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Rare
Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Gastrite	-	Très rare	-	-
Hyperplasie gingivale	-	Très rare	-	-
Nausées	Peu fréquent	Fréquent	-	Fréquent
Pancréatite	-	Très rare	-	Très rare
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Fréquent
Affections hépatobiliaires				
Test de la fonction hépatique anormal, incluant une augmentation du taux sanguin de bilirubine	-	Très rare *	Fréquence indéterminée	-
Hépatite	-	Très rare	-	-
Cholestase intrahépatique, ictère	-	Très rare	-	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	-	Peu fréquent	-	-
Angiœdème	-	Très rare	Fréquence indéterminée	-
Dermatose bulleuse	-	-	Fréquence indéterminée	-
Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané	-	-	-	Très rare
Érythème polymorphe	-	Très rare	-	Fréquence indéterminée
Exanthème	-	Peu fréquent	-	-
Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Réactions de photosensibilité **	-	Très rare	-	Rare
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	-
Purpura	-	Peu fréquent	-	Rare
Rash cutané	-	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Fréquent
Décoloration de la peau	-	Peu fréquent	-	-
Urticaire et autres formes d'éruption	-	Très rare	-	Fréquent
Vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	-	-	-	Très rare
Dermatite exfoliatrice	-	Très rare	-	-
Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	-	-
Œdème de Quincke	-	Très rare	-	-
Affections musculosquelettiques et systémiques				
Arthralgie	-	Peu fréquent	-	-
Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Gonflement articulaire	Peu fréquent	-	-	-
Spasmes musculaires	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Fréquence indéterminée
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	-	-	-
Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	-
Douleur aux extrémités	Peu fréquent	-	-	-
Gonflement des chevilles	-	Fréquent	-	-
Affections du rein et des voies urinaires				
Augmentation du taux sanguin de créatinine	Peu fréquent	-	Fréquence indéterminée	-
Troubles de la miction	-	Peu fréquent	-	-
Nycturie	-	Peu fréquent	-	-
Pollakiurie	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Dysfonction rénale	-	-	-	Fréquence indéterminée
Insuffisance rénale aiguë	Peu fréquent	-	-	Fréquence indéterminée
Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	-	-	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein				
Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Fréquent
Gynécomastie	-	Peu fréquent	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	-	-	-
Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	-	Fréquence indéterminée
Gêne, malaise	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	-
Douleur thoracique non cardiaque	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Œdème	Fréquent	Fréquent	-	-
Douleur	-	Peu fréquent	-	-
Pyrexie	-	-	-	Fréquence indéterminée
Investigations				
Hyperlipidémie	-	-	-	Très fréquent
Élévation de l'azote uréique du sang	Peu fréquent	-	-	-
Élévation du taux sérique d'acide urique	Peu fréquent	-	-	-
Glycosurie	-	-	-	Rare
Diminution du taux sanguin de potassium	Peu fréquent	-	-	-
Augmentation du taux sanguin de potassium	-	-	Fréquence indéterminée	-
Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Perte de poids	-	Peu fréquent	-	-

* Évoquant généralement une cholestase.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Photosensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Exforge HCT. Le tableau clinique du surdosage avec le valsartan serait probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

Traitement :

- Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide :
  En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Exforge HCT, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.
- Amlodipine :
  En cas d'ingestion récente, l'éventualité de provoquer un vomissement et d'effectuer un lavage gastrique devra être considérée. L'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les 2 heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine.
  Il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse.
- Valsartan :
  Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.
- Hydrochlorothiazide :
  Le surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une hypovolémie due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus courants d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer une arythmie associée à l'administration concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.
  La quantité d'hydrochlorothiazide qui peut être éliminée par hémodialyse n'a pas été établie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, autres associations (code ATC : C09DX01).

Mécanisme d'action :

Exforge HCT associe trois antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques, le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II et l'hydrochlorothiazide appartient à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide :

Efficacité et sécurité clinique :

Exforge HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre comparateur actif. Au total, 2271 patients présentant une hypertension modérée à sévère (la pression systolique/diastolique initiale moyenne était de 170/107 mm Hg) ont reçu un traitement par 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. Au début de l'étude, les patients ont reçu des doses plus faibles de leur traitement en association et la posologie a été augmentée à la pleine dose thérapeutique à la semaine 2.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mm Hg avec Exforge HCT, 32,0/19,7 mm Hg avec le valsartan/hydrochlorothiazide, 33,5/21,5 mm Hg avec l'amlodipine/valsartan et 31,5/19,5 mm Hg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide. La trithérapie a été statistiquement supérieure à chacune des trois bithérapies pour faire diminuer la pression artérielle diastolique et systolique. Les réductions de la pression artérielle systolique/diastolique avec Exforge HCT ont été supérieures de 7,6/5,0 mm Hg par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, de 6,2/3,3 mm Hg par rapport à l'amlodipine/valsartan, et de 8,2/5,3 mm Hg par rapport à l'amlodipine/hydrochlorothiazide. Le plein effet hypotenseur a été atteint 2 semaines après le début de l'administration de la dose maximale d'Exforge HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mm Hg) a été statistiquement supérieur

avec Exforge HCT (71 %) par rapport à chacune des trois bithérapies (45-54 %) [p < 0,0001].

Dans un sous-groupe de 283 patients visant à évaluer la mesure ambulatoire de la pression artérielle, des réductions cliniquement et statistiquement supérieures de la pression systolique et diastolique sur 24 heures ont été observées avec la triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

Amlodipine :

Mécanisme d'action :

L'amlodipine contenue dans Exforge HCT inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle.

Effets pharmacodynamiques :

Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de coadministration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, avec un angor vasospastique et avec une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Efficacité et sécurité clinique :

Utilisation chez les patients hypertendus :

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée. Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], p < 0,001). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], p = 0,20.

Valsartan :

Mécanisme d'action :

Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II.

Efficacité et sécurité clinique :

L'administration de valsartan à des patients hypertendus permet d'obtenir une baisse tensionnelle sans modification de la fréquence cardiaque.

L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines, quelle que soit la dose choisie.

Hydrochlorothiazide :

Mécanisme d'action :

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na^+Cl^-, peut-être par compétition pour le site Cl^-, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exforge HCT dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'hypertension artérielle essentielle (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autre - double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARAII a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARAII, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARAII ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Linéarité :

La pharmacocinétique de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide sont linéaires.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide :

Après administration orale d'Exforge HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Exforge HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

Amlodipine :

- Absorption : après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.
- Distribution : le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.
- Biotransformation : l'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.
- Élimination : l'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Valsartan :

- Absorption : après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. La nourriture diminue l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 50 %, même si 8 heures environ après l'administration, les taux plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique et le valsartan peut donc être administré au cours ou en dehors des repas.
- Distribution : le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 l, ce qui indique que le valsartan ne diffuse pas de manière importante dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.
- Biotransformation : le valsartan ne subit pas de transformation importante puisqu'environ 20 % seulement de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.
- Élimination : le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½\alpha}$ < 1 h et $t_{½\beta}$ environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Hydrochlorothiazide :

- Absorption : après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique. L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.
- Distribution : le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 3 fois la concentration plasmatique.
- Biotransformation : l'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.
- Élimination : l'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Groupes de populations spécifiques :

- Enfants (moins de 18 ans) : aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.
- Sujets âgés (65 ans et plus) : le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'exposition systémique moyenne (ASC) du valsartan est supérieure de 70 % chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune ; dès lors, la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie.

  L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

  Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

  Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Altération de la fonction rénale :

  La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan, ce qui était attendu avec une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale.

  La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

  En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (cf Contre-indications).
- Altération de la fonction hépatique : des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique légère à modérée, l'exposition (mesurée par les valeurs de l'ASC) au valsartan est en moyenne deux fois plus importante que celle retrouvée chez les volontaires sains (appariés pour l'âge, le sexe et le poids). Du fait du composant valsartan, Exforge HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide :

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Exforge HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement d'Exforge HCT pour son utilisation clinique chez l'homme.

Des études de sécurité préclinique d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez le rat avec l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, une hyperplasie juxtaglomérulaire (JG) dans le rein et des érosions focales dans l'estomac glandulaire. Toutes ces modifications ont été réversibles après une période de récupération de 4 semaines et elles ont été considérées comme des effets pharmacologiques excessifs.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogenèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogenèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été négatifs.

Amlodipine :

- Reprotoxicité : les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.
- Altération de la fécondité : il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculostimulante et de la testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.
- Pouvoirs cancérigène et mutagène :

  Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

  Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament, que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

Valsartan :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, toxicité de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour), dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs chez leur progéniture ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).
Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urée sanguine légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).
Des doses comparables chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine.
On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/09/569/003 ; CIP 3400939732756 (30 cp à 5 mg/160 mg/12,5 mg).
EU /1/09/569/005 ; CIP 3400939732985 (90 cp à 5 mg/160 mg/12,5 mg).
EU /1/09/569/027 ; CIP 3400939733357 (30 cp à 5 mg/160 mg/25 mg).
EU /1/09/569/029 ; CIP 3400939733586 (90 cp à 5 mg/160 mg/25 mg).
EU /1/09/569/015 ; CIP 3400939733067 (30 cp à 10 mg/160 mg/12,5 mg).
EU /1/09/569/017 ; CIP 3400939733296 (90 cp à 10 mg/160 mg/12,5 mg).
EU /1/09/569/039 ; CIP 3400939733647 (30 cp à 10 mg/160 mg/25 mg).
EU /1/09/569/041 ; CIP 3400939733876 (90 cp à 10 mg/160 mg/25 mg).
RCP révisés le 05.05.15.
Non remb Séc soc.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

EXJADE ®
défératirox

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé dispersible à 125 mg (rond, plat, avec des bords biseautés ; gravé « NVR » sur une face et « J125 » sur l'autre ; dimension approximative de 12 mm x 3,6 mm ; blanc cassé) : Boîtes de 28, sous plaquettes.
Comprimé dispersible à 500 mg (rond, plat, avec des bords biseautés ; gravé « NVR » sur une face et « J500 » sur l'autre ; dimension approximative de 20 mm x 5,6 mm ; blanc cassé) : Boîtes de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Déférasirox (DCI) .... 125 mg
ou 500 mg
Excipients (communs) : lactose monohydraté, crospovidone de type A, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (136 mg/cp à 125 mg ; 544 mg/cp à 500 mg).

DC INDICATIONS
Exjade est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (⩾ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une β-thalassémie majeure.
Exjade est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :
- les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans présentant une β-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (⩾ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) ;
- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant une β-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) ;
- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies.

Exjade est également indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Exjade doit être initié et conduit par des médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer.
POSOLOGIE :
Surcharge en fer post-transfusionnelle :
Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (CE) (soit 100 ml/kg) ou lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie > 1000 µg/l). Les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.
Les objectifs du traitement chélateur du fer sont d'éliminer le fer apporté par les transfusions et si nécessaire de réduire la surcharge en fer existante.
En cas de passage de la forme comprimés pelliculés* à la forme comprimés dispersibles, la dose de comprimés dispersibles doit être 40 % plus élevée que la dose de comprimés pelliculés, arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.
Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.
Tableau 1 : Doses recommandées en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle

Comprimés pelliculés*	Comprimés dispersibles	Transfusions	Ferritinémie
Dose initiale			
14 mg/kg/j	**20 mg/kg/j**	Après 20 unités de concentrés érythrocytaires (environ 100 ml/kg)	ou > 1000 µg/l
Dose initiale alternative			
21 mg/kg/j	30 mg/kg/j	> 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ > 4 unités/mois pour un adulte)	
7 mg/kg/j	10 mg/kg/j	< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ < 2 unités/mois pour un adulte)	
Un tiers de la dose de déféroxamine chez les patients bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine	La moitié de la dose de déféroxamine chez les patients bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine		
Surveillance			
			Mensuelle
Taux ciblé			
			500-1000 µg/l
Paliers d'ajustement (tous les 3-6 mois)			
Augmenter de 3,5-7 mg/kg/j Jusqu'à 28 mg/kg/j	Augmenter de 5-10 mg/kg/j Jusqu'à 40 mg/kg/j		> 2500 µg/l
Diminuer de 3,5-7 mg/kg/j : - Chez les patients traités à des doses > 21 mg/kg/j - Quand l'objectif est atteint	Diminuer de 5-10 mg/kg/j : - Chez les patients traités à des doses > 30 mg/kg/j - Quand l'objectif est atteint		< 2500 µg/l 500-1000 µg/l
Dose maximale			
28 mg/kg/j	**40 mg/kg/j**		
Envisager l'interruption du traitement			
			< 500 µg/l

* Les comprimés pelliculés ne sont pas commercialisés en France à la date du 30.08.2017.

Dose initiale :
La dose journalière initiale recommandée d'Exjade comprimés dispersibles est de 20 mg/kg de poids corporel.
Une dose initiale journalière de 30 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement > 4 unités/mois pour un adulte).
Une dose initiale journalière de 10 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement < 2 unités/mois pour un adulte). La réponse du patient doit être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue (cf Pharmacodynamie).
Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'Exjade comprimés dispersibles correspondant numériquement à la moitié de celle de la déféroxamine pourra être envisagée (par exemple le traitement d'un patient par 40 mg/kg/jour de déféroxamine pendant 5 jours par semaine [ou équivalent] pourra être substitué par une dose initiale d'Exjade comprimés dispersibles de 20 mg/kg/j). Lorsque la dose journalière résultante est de moins de 20 mg/kg/j, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'a pas été obtenue (cf Pharmacodynamie).
Ajustement de la dose :
Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'Exjade si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie. Les ajustements de la dose doivent être réalisés par paliers de 5 à 10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer). Chez les patients qui ne sont pas correctement contrôlés à des doses de 30 mg/kg (par exemple ferritinémie persistante au-dessus de 2500 µg/l et n'ayant pas tendance à diminuer avec le temps), des doses allant jusqu'à 40 mg/kg peuvent être envisagées. Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme avec des doses d'Exjade comprimés dispersibles supérieures à 30 mg/kg sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant 1 an en moyenne après augmentation de dose). Si seulement un très faible contrôle de l'hémosidérose à des doses supérieures à 30 mg/kg est atteint, une autre augmentation (jusqu'à un maximum de 40 mg/kg) pourrait ne pas entraîner un contrôle satisfaisant, et d'autres options thérapeutiques devront donc être envisagées. Si un contrôle satisfaisant n'est pas atteint à des doses supérieures à 30 mg/kg, un traitement à de telles doses ne devra pas être maintenu et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées quand cela sera possible. Les doses supérieures à 40 mg/kg sont déconseillées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée.
Chez les patients traités à des doses supérieures à 30 mg/kg, des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées quand le contrôle a été atteint (par exemple ferritinémie persistant au-dessous de 2500 µg/l et ayant tendance à diminuer avec le temps). Chez les patients pour lesquels la ferritinémie a atteint son objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir la ferritinémie dans ces valeurs cibles. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions :
Le traitement chélateur du fer ne doit être initié que lorsque la présence d'une surcharge en fer a été mise en évidence (concentration hépatique en fer [CHF] ⩾ 5 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie persistante > 800 µg/l). La mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer, elle doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.
En cas de passage de la forme comprimés pelliculés* à la forme comprimés dispersibles, la dose de comprimés dispersibles doit être 40 % plus élevée que la dose de comprimés pelliculés, arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.
Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.
Tableau 2 : Doses recommandées en cas de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

Comprimés pelliculés*	Comprimés dispersibles	Concentration hépatique en fer (CHF)(1)		Ferritinémie
Dose initiale				
7 mg/kg/j	**10 mg/kg/j**	⩾ 5 mg Fe/g de poids sec	ou	> 800 µg/l
Surveillance				
				Mensuelle
Paliers d'ajustement (tous les 3-6 mois)				
Augmentation de 3,5-7 mg/kg/j	Augmentation de 5-10 mg/kg/j	⩾ 7 mg Fe/g de poids sec	ou	> 2000 µg/l
Diminution de 3,5-7 mg/kg/j	Diminution de 5-10 mg/kg/j	< 7 mg Fe/g de poids sec	ou	⩽ 2000 µg/l
Dose maximale				
14 mg/kg/j	**20 mg/kg/j**			
7 mg/kg/j - Pour les patients adultes - Pour les patients pédiatriques	**10 mg/kg/j** - Pour les patients adultes - Pour les patients pédiatriques	Non évalué	et	⩽ 2000 µg/l
Interruption				
		< 3 mg Fe/g de poids sec	**ou**	**< 300 µg/l**
Reprise du traitement				
		Non recommandée		

* Les comprimés pelliculés ne sont pas commercialisés en France à la date du 30.08.2017.
(1) La CHF est la méthode privilégiée pour la détermination des surcharges en fer.

Dose initiale :
La dose journalière initiale recommandée d'Exjade comprimés dispersibles chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions est de 10 mg/kg de poids corporel.
Ajustement de la dose :
Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois. Après 3 à 6 mois de traitement, une augmentation de la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg doit être envisagée si la CHF du patient est ⩾ 7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est > 2000 µg/l de façon persistante et n'a pas tendance à diminuer et si le patient tolère bien le médicament. Les doses supérieures à 20 mg/kg ne sont pas recommandées car il n'y a pas d'expérience à ces doses chez les patients qui présentent des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions.
Chez les patients pour qui la CHF n'a pas été évaluée et pour qui la ferritinémie est ⩽ 2000 µg/l, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg.
Chez les patients pour qui la dose a été augmentée à plus de 10 mg/kg, une réduction de la dose à 10 mg/kg ou moins est conseillée lorsque la CHF est < 7 mg Fe/g de poids sec ou lorsque la ferritinémie est ⩽ 2000 µg/l.
Arrêt du traitement :
Lorsqu'une charge corporelle en fer satisfaisante a été obtenue (CHF < 3 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie < 300 µg/l), le traitement doit être arrêté. Il n'y a pas de données disponibles sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une charge corporelle en fer satisfaisante ; par conséquent, la reprise du traitement ne peut être recommandée.
Populations particulières :
Sujet âgé (⩾ 65 ans) :
Les recommandations sur la posologie chez le sujet âgé sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (en particulier les diarrhées). Une surveillance attentive des effets indésirables nécessitant un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.
Population pédiatrique :
Surcharge en fer post-transfusionnelle :
Les recommandations sur la posologie chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle sont les mêmes que chez l'adulte. L'évolution du poids au cours du temps chez l'enfant doit être prise en considération dans le calcul de la dose.
Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (cf Pharmacocinétique). Ce groupe d'âge peut nécessiter des doses plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte. Toutefois, la dose initiale devra être la même que celle de l'adulte, elle sera adaptée ensuite individuellement.
Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions :
Chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg. Chez ces patients, un contrôle plus étroit de la CHF et de la ferritinémie est indispensable pour éviter une chélation excessive : en plus des

contrôles mensuels de la ferritinémie, la CHF doit être contrôlée tous les trois mois lorsque la ferritine sérique est ⩽ 800 µg/l.

Enfants âgés de 0 à 23 mois :

La sécurité et l'efficacité d'Exjade chez les enfants âgés de 0 à 23 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale :

Exjade n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale et il est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Exjade n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), la dose doit être considérablement réduite suivie d'une augmentation progressive sans dépasser 50 % du dernier palier atteint (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) et Exjade doit être utilisé avec précaution chez ces patients. La fonction hépatique devra être contrôlée chez tous les patients avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis tous les mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale.

Exjade comprimés dispersibles doit être pris une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant de prendre un repas, de préférence à la même heure tous les jours (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Les comprimés dispersibles doivent être complètement dissous en les mélangeant dans un verre d'eau, de jus d'orange ou de jus de pomme (100 ml à 200 ml) jusqu'à l'obtention d'une suspension fine. Après avoir bu la suspension, toute quantité restante doit être remise en suspension avec un peu d'eau ou de jus de fruit puis avalée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni avalés tels quels (cf Incompatibilités).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (cf Interactions).
- Patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Fonction rénale :

Le déférasirox a été étudié uniquement chez les patients présentant des valeurs initiales de la créatininémie dans les limites de la normale en fonction de l'âge.

Au cours des études cliniques, des augmentations de plus de 33 % de la créatininémie, obtenues au moins à deux occasions successives, parfois au-dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36 % des patients. Elles étaient dose-dépendantes. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33 % est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers restant, l'augmentation de la créatininémie n'a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement. Dans certains cas, seule une stabilisation des valeurs de la créatinine sérique a été observée après une réduction de dose. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés depuis la commercialisation du déférasirox (cf Effets indésirables). Dans certains cas, la détérioration de la fonction rénale a conduit à une insuffisance rénale nécessitant une dialyse temporaire ou permanente.

Les raisons des augmentations de la créatininémie n'ont pas été élucidées. Il faut donc particulièrement faire attention au contrôle de la créatininémie chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des médicaments qui altèrent la fonction rénale et chez les patients qui reçoivent de fortes doses de déférasirox et/ou de faibles quantités de transfusions (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires ou < 2 unités/mois pour un adulte). Alors que dans les études cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation des événements indésirables rénaux après une augmentation à des doses d'Exjade supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible), une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux ne peut être exclue avec des doses d'Exjade supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible).

Il est recommandé de mesurer la créatininémie à deux reprises avant l'initiation du traitement. **La créatininémie et la clairance de la créatinine** (estimée avec la formule de Cockcroft-Gault ou la formule MDRD chez l'adulte et la formule de Schwartz chez l'enfant) et/ou les taux plasmatiques de cystatine C **doivent être contrôlés avant le traitement, chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement avec Exjade (y compris lors du changement de forme pharmaceutique), puis chaque mois.** Les patients présentant des anomalies rénales préexistantes et les patients recevant un traitement médical néphrotoxique peuvent présenter plus de risques de complications. Une attention particulière devra être apportée chez les patients présentant des diarrhées ou des vomissements afin d'assurer une hydratation suffisante.

Des cas d'acidose métabolique survenant pendant le traitement par déférasirox ont été rapportés depuis sa commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acidobasique. Dans ces populations de patients, l'équilibre acidobasique doit être surveillé en fonction du tableau clinique. L'interruption du traitement par Exjade doit être envisagée chez les patients qui développent une acidose métabolique.

Tableau 3 : Ajustement de la dose et interruption de traitement pour la surveillance de la fonction rénale

	Créatininémie		**Clairance à la créatinine**
Avant l'initiation du traitement	Deux fois (2 x)	et	Une fois (1 x)
Contre-indication			**< 60 ml/min**
Surveillance - Premier mois après le début du traitement ou une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique)	Hebdomadaire	et	Hebdomadaire
- Après le premier mois	Mensuelle	et	Mensuelle
Réduction de la dose journalière de 10 mg/kg/jour (forme comprimé dispersible), si les paramètres de fonction rénale suivants sont observés lors de deux visites consécutives et s'ils ne peuvent pas être attribués à d'autres causes			
- Patients adultes	> 33 % au-dessus de la moyenne avant traitement	et	Diminution < LIN* (< 90 ml/min)
- Patients pédiatriques	> LSN** de la tranche d'âge appropriée	et/ou	Diminution < LIN* (< 90 ml/min)
Après diminution de la dose, interrompre le traitement si			
- Patients adultes et pédiatriques	Reste à > 33 % au-dessus de la moyenne avant traitement	et/ou	Diminution < LIN* (< 90 ml/min)

* LIN : Limite inférieure des valeurs normales.

** LSN : Limite supérieure des valeurs normales.

Le traitement peut être réinstauré selon les circonstances cliniques individuelles.

Une réduction de dose ou une interruption du traitement pourra être aussi envisagée si des anomalies des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale sont observées et/ou si la situation clinique le justifie :

- Protéinurie (le dosage doit être effectué avant le début du traitement puis chaque mois).
- Glycosurie pour les patients non diabétiques et les faibles taux de la kaliémie, la phosphatémie, la magnésémie ou l'uricémie, la phosphaturie, l'amino-acidurie (surveillance si nécessaire).

Les cas de tubulopathie rénale ont été principalement observés chez les enfants et les adolescents présentant des bêta-thalassémies traitées par Exjade.

Les patients doivent être adressés à un néphrologue, et des examens supplémentaires (tels qu'une biopsie rénale) peuvent être envisagés si, malgré une réduction de la dose ou une interruption du traitement, les signes suivants apparaissent :

- la créatininémie reste significativement élevée,
- et une anomalie persiste sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie, syndrome de Fanconi).

Fonction hépatique :

Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients traités par déférasirox. Depuis la commercialisation du déférasirox, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox. Dans la plupart des cas, les patients présentaient des comorbidités significatives, dont une cirrhose hépatique préexistante. Le rôle du déférasirox en tant que facteur contributif ou aggravant ne peut être exclu (cf Effets indésirables). Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le 1er mois puis une fois par mois. En cas d'élévation progressive et persistante des transaminases hépatiques ne pouvant être attribuée à d'autres causes, le traitement par Exjade doit être arrêté. Lorsque l'origine des anomalies biologiques hépatiques a été clarifiée ou après la normalisation de ces examens, une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose.

Exjade n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) : cf Pharmacocinétique.

Tableau 4 : Résumé des recommandations de suivi de la sécurité d'emploi

Examen	**Fréquence**
Créatininémie	A deux reprises avant l'instauration du traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	Avant le traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Protéinurie	Avant le traitement. Chaque mois par la suite.
Autres marqueurs de la fonction tubulaire rénale (tels que la glycosurie chez les patients non diabétiques et les faibles taux de kaliémie, phosphatémie, magnésémie ou uricémie, phosphaturie, aminoacidurie)	En cas de nécessité.
Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines sériques	Avant l'instauration du traitement. Toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement. Chaque mois par la suite.
Tests auditif et visuel	Avant l'instauration du traitement. Chaque année par la suite.
Poids, taille, et développement sexuel	Avant le traitement. Chaque année chez les patients pédiatriques.

Chez les patients avec une courte espérance de vie (par exemple en cas de syndromes myélodysplasiques à risque élevé), particulièrement lorsque des comorbidités peuvent augmenter le risque des événements indésirables, le bénéfice d'Exjade peut être limité et se trouver inférieur aux risques. En conséquence, le traitement par Exjade chez ces patients est déconseillé.

Des précautions devront être prises chez les patients âgés en raison d'une fréquence d'effets indésirables plus élevée (en particulier les diarrhées).

Les données chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions sont très limitées (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, le traitement par Exjade doit être surveillé étroitement afin de détecter les effets indésirables et de suivre la surcharge en fer chez les patients pédiatriques. De plus, avant de traiter un enfant atteint de syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et présentant une importante surcharge en fer, le médecin doit avoir conscience que les conséquences de l'exposition à long terme au traitement ne sont actuellement pas connues chez ces patients.

Affections gastro-intestinales :

Des ulcérations et des hémorragies gastro-intestinales hautes ont été rapportées chez des patients traités par déférasirox, y compris chez des enfants et des adolescents. Des ulcères multiples ont été observés chez certains patients (cf Effets indésirables). Il y a eu des cas rapportés d'ulcères compliqués avec perforation digestive. Il y a également eu des cas rapportés d'hémorragies gastro-intestinales d'évolution fatale, particulièrement chez des patients âgés qui présentaient des pathologies malignes hématologiques et/ou un faible taux de plaquettes. Les médecins et les patients doivent rester attentifs à tous signes et symptômes d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par Exjade. Il convient d'instaurer rapidement une prise en charge des patients en cas de suspicion d'un effet indésirable gastro-intestinal grave. La prudence est requise chez les patients qui reçoivent Exjade en association à des substances connues pour leur potentiel ulcérogène, telles que les AINS, les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux, chez les patients recevant des anticoagulants, et chez les patients avec un taux de plaquettes en dessous de 50 000/mm^3 (50 x 10^9/l) : cf Interactions.

Affections de la peau :

Des éruptions cutanées peuvent apparaître au cours du traitement par Exjade. Dans la plupart des cas, ces éruptions disparaissent spontanément. Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il peut être repris après la résolution de l'éruption, à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose. Dans les cas sévères, la reprise du traitement pourra être menée en association avec une corticothérapie de courte durée par voie orale. Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès, ont été rapportés. Si un effet indésirable cutané grave est suspecté, Exjade doit être arrêté immédiatement et ne doit pas être réintroduit. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées sévères, et doivent être étroitement surveillés.

Réactions d'hypersensibilité :

Des cas de réactions sévères d'hypersensibilité (tels qu'anaphylaxie et angiœdème) ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox, le début de ces réactions survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent, Exjade doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une prise en charge médicale adaptée. Le déférasirox ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité, en raison du risque de choc anaphylactique (cf Contre-indications).

Troubles de la vision et de l'audition :

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont recommandés avant de débuter un traitement par Exjade, puis à intervalles réguliers (tous les 12 mois). En cas d'apparition de troubles au cours du traitement, une réduction de dose ou une interruption du traitement peut être envisagée.

Affections hématologiques :

Des cas de leucopénie, thrombopénie ou pancytopénie (ou une aggravation de ces cytopénies) et d'anémie aggravée ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox après sa commercialisation. La plupart de ces patients présentaient des troubles hématologiques préexistants qui sont fréquemment associés à une insuffisance médullaire. Cependant, un rôle contributif ou aggravant du déférasirox ne peut pas être exclu. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent une cytopénie inexpliquée.

Autres précautions :

Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l (en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle) ou en dessous de 300 µg/l (dans les syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions), l'interruption du traitement doit être envisagée.

L'évolution des résultats de la créatininémie, de la ferritinémie et des transaminases sériques doit être évaluée régulièrement.

Dans deux études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités jusqu'à 5 ans par déférasirox n'ont pas été altérés (cf Effets indésirables). Toutefois, par mesure de prudence, dans le cadre de la prise en charge d'enfants avec une surcharge en fer post-transfusionnelle, le poids corporel, la taille et le développement sexuel des enfants doivent être contrôlés avant le traitement et à intervalles réguliers (tous les 12 mois).

Un dysfonctionnement de la fonction cardiaque est l'une des complications connues de la surcharge en fer. La fonction cardiaque doit être contrôlée chez les patients ayant une surcharge en fer sévère au cours des traitements à long terme par Exjade.

Teneur en lactose :

Les comprimés dispersibles à 125 mg et à 500 mg contiennent du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et de galactose.

DC INTERACTIONS

La tolérance de l'association du déférasirox avec d'autres traitements chélateurs du fer n'a pas été établie. Par conséquent, il ne doit pas être associé avec d'autres traitements chélateurs du fer (cf Contre-indications).

Interaction avec la nourriture :

La biodisponibilité du déférasirox était augmentée dans des proportions variables lors de la prise pendant les repas. Exjade comprimés dispersibles doit donc être pris à jeun au moins 30 minutes avant la prise d'un repas, de préférence à la même heure tous les jours (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Agents susceptibles de diminuer l'exposition systémique d'Exjade :

Le métabolisme du déférasirox dépend des enzymes UGT. Dans une étude menée sur des volontaires sains, l'administration concomitante du déférasirox (dose unique de 30 mg/kg sous forme de comprimé dispersible) avec un inducteur puissant de l'UGT, la rifampicine

(doses répétées de 600 mg/jour), a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 44 % (90 % IC : 37 % - 51 %). Par conséquent, l'administration concomitante d'Exjade avec des inducteurs puissants de l'UGT (tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, ritonavir) peut entraîner une diminution de l'efficacité d'Exjade. La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose d'Exjade doit être adaptée si nécessaire.

La cholestyramine a réduit de manière significative l'exposition au déférasirox dans une étude mécanistique déterminant le degré du cycle entérohépatique (cf Pharmacocinétique).

Interaction avec le midazolam et d'autres agents métabolisés par le CYP3A4 :

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante de comprimés dispersibles de déférasirox et de midazolam (un substrat du CYP3A4) a entraîné une diminution de l'exposition au midazolam de 17 % (90 % IC : 8 % - 26 %). En clinique, cet effet peut être plus prononcé. Par conséquent, en raison d'une diminution possible de l'efficacité, la prudence est requise lors d'une utilisation concomitante du déférasirox avec des substances métabolisées par le CYP3A4 (ciclosporine, simvastatine, médicaments contraceptifs, bépridil, ergotamine).

Interaction avec le répaglinide et d'autres agents métabolisés par le CYP2C8 :

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur modéré du CYP2C8 (30 mg/kg/jour sous forme de comprimé dispersible), avec le répaglinide, un substrat du CYP2C8, administré à une dose unique de 0,5 mg, a augmenté l'AUC du répaglinide d'environ 2,3 fois (IC 90 % [2,03-2,63]) et sa Cmax d'environ 1,6 fois (IC 90 % [1,42-1,84]). Étant donné que l'interaction avec des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide n'a pas été étudiée, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et de la glycémie doit être réalisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).Une interaction entre le déférasirox et les autres substrats du CYP2C8 tels que le paclitaxel ne peut être exclue.

Interaction avec la théophylline et d'autres agents métabolisés par le CYP1A2 :

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur de CYP1A2 (dose répétée de 30 mg/kg/jour sous forme de comprimé dispersible) et de théophylline, un substrat du CYP1A2 (dose unique de 120 mg) a entraîné une augmentation de l'AUC de la théophylline de 84 % (CI 90 % : 73 % à 95 %). La Cmax avec une dose unique n'a pas été affectée, mais une augmentation de la Cmax de la théophylline devrait se produire avec une administration chronique. En conséquence, l'utilisation concomitante du déférasirox avec la théophylline n'est pas recommandée. Si le déférasirox et la théophylline sont administrés de façon concomitante, le suivi de la concentration de théophylline et la réduction des doses de théophylline doivent être envisagés. Une interaction entre le déférasirox et d'autres substrats du CYP1A2 ne peut être exclue. Pour les substrats métabolisés de façon prédominante par le CYP1A2 et avec une fenêtre thérapeutique étroite (ex : clozapine, tizanidine), les mêmes recommandations que celles de la théophylline sont à appliquer.

Autres informations :

L'administration de déférasirox associée à des antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été étudiée. Même si le déférasirox a une plus faible affinité pour l'aluminium que pour le fer, il n'est pas recommandé de prendre des comprimés de déférasirox avec des antiacides contenant de l'aluminium.

L'administration concomitante du déférasirox avec des substances connues pour leur potentiel ulcérogène telles que les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à forte dose), les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux peut augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration concomitante du déférasirox avec des anticoagulants peut également augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire quand le déférasirox est utilisé avec ces substances.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Pour le déférasirox, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Par précaution, il est recommandé de ne pas utiliser Exjade pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Exjade peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (cf Interactions). Pour les femmes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales supplémentaires ou alternatives lors de l'utilisation d'Exjade.

ALLAITEMENT :

Dans les études chez l'animal, le déférasirox est rapidement excrété et en quantité importante dans le lait maternel. Aucun effet n'a cependant été noté chez les descendants. On ne sait pas si le déférasirox est excrété dans le lait maternel de la femme. La prise d'Exjade au cours de l'allaitement n'est pas recommandée.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur la fertilité chez le mâle ou chez la femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Exjade a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients souffrant d'effets indésirables peu fréquents tels que les vertiges doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours du traitement chronique par déférasirox comprimés dispersibles chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et les éruptions cutanées. Les diarrhées sont rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les personnes âgées. Ces réactions sont dose-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutives même si le traitement est poursuivi.

Au cours des études cliniques, des augmentations dose-dépendantes de la créatininémie ont été observées chez 36 % des patients, même si la plupart sont restées dans la limite supérieure de la normale. Des diminutions de la moyenne de la clairance de la créatinine ont été observées chez les patients pédiatriques et chez les patients adultes présentant une β-thalassémie avec une surcharge en fer durant la première année de traitement, mais il a été mis en évidence qu'il n'y a pas eu davantage de diminution au cours des années suivantes de traitement. Des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées. Des calendriers de surveillance de la sécurité des paramètres rénaux et hépatiques sont recommandés. Les troubles auditifs (diminution de l'audition) et oculaires (opacités du cristallin) sont peu fréquents, et des examens annuels sont également recommandés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés après l'administration d'Exjade (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau listant les effets indésirables :

Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Pancytopénie[1], thrombopénie[1], anémie aggravée[1], neutropénie[1]
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et angiœdème)[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Acidose métabolique[1]
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges
Affections oculaires	
Peu fréquent	Cataracte, maculopathie
Rare	Névrite optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Surdité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Douleurs laryngées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie
Peu fréquent	Hémorragies digestives, ulcères gastriques (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite
Rare	Œsophagite
Fréquence indéterminée	Perforation gastro-intestinale[1], pancréatite aiguë[1]
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Peu fréquent	Hépatite, lithiase biliaire
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit
Peu fréquent	Troubles de la pigmentation
Rare	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[1], vascularites d'hypersensibilité[1], urticaire[1], érythème polymorphe[1], alopécie[1], nécrolyse épidermique toxique (NET)[1]
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Augmentation de la créatininémie
Fréquent	Protéinurie
Peu fréquent	Trouble de la fonction tubulaire rénale (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë[1], néphrite tubulo-interstitielle[1], lithiase rénale[1], nécrose tubulaire rénale[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Pyrexie, œdème, fatigue

(1) Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'Exjade. Il s'agit de notifications spontanées pour lesquelles il est impossible de déterminer la fréquence ou la relation de causalité avec l'exposition au produit.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Des calculs biliaires et des troubles biliaires ont été rapportés chez environ 2 % des patients. Des augmentations des transaminases hépatiques ont été rapportées comme effet indésirable chez 2 % des patients. Des augmentations des transaminases supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale, suggérant une hépatite, ont été peu fréquentes (0,3 %). Depuis la commercialisation du déférasirox sous forme de comprimé dispersible, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec une cirrhose du foie préexistante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'acidose métabolique ont été rapportés depuis la commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acidobasique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de pancréatite aiguë sévère ont été observés sans troubles biliaires sous-jacents confirmés. Comme avec les autres traitements chélateurs du fer, une perte d'audition des hautes fréquences et des opacités du cristallin (cataracte précoce) ont été peu fréquemment observées chez les patients traités par déférasirox (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Clairance de la créatinine lors d'une surcharge en fer post-transfusionnelle :

Dans une méta-analyse rétrospective menée sur 2102 patients β-thalassémiques adultes et enfants présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, traités par déférasirox sous forme de comprimé dispersible dans deux études cliniques randomisées et quatre études en ouvert d'une durée pouvant atteindre 5 ans, une diminution moyenne de la clairance de la créatinine de 13,2 % chez les patients adultes (95 % IC : – 14,4 % à – 12,1 % ; n = 935) et de 9,9 % chez les enfants (95 % IC : – 11,1 % à – 8,6 % ; n = 1142) a été observée durant la première année de traitement. Chez 250 patients ayant été suivi jusqu'à 5 ans, aucune baisse ultérieure de la clairance moyenne de la créatinine n'a été observée.

Étude clinique chez les patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions :

Au cours d'une étude d'un an chez des patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions et une surcharge en fer (traités par les comprimés dispersibles à la posologie de 10 mg/kg/jour), les diarrhées (9,1 %), les éruptions cutanées (9,1 %) et les nausées (7,3 %) ont été les événements indésirables liés à la prise du médicament les plus fréquemment rapportés. Des anomalies des valeurs de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 5,5 % et 1,8 % des patients. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 2 fois la valeur initiale et à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 1,8 % des patients.

Population pédiatrique :

Dans deux études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités par déférasirox pendant une durée allant jusqu'à 5 ans n'ont pas été altérés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La diarrhée est observée plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les enfants plus âgés.

La tubulopathie rénale a été principalement observée chez les enfants et adolescents atteints de bêta-thalassémie traités par déférasirox. Depuis la mise sur le marché, une proportion élevée de cas d'acidose métabolique est survenue chez des enfants atteints du syndrome de Fanconi.

Des pancréatites aiguës ont été rapportées, en particulier chez les enfants et les adolescents.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage (2 à 3 fois la dose prescrite pendant plusieurs semaines) ont été rapportés. Dans un cas, cela s'est traduit par une hépatite sans signe clinique, résolue à l'interruption du traitement. Des doses uniques à 80 mg/kg de déférasirox sous forme de comprimé dispersible chez des patients thalassémiques avec une surcharge en fer ont entraîné des nausées et des diarrhées légères.

Les signes aigus de surdosage comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées et des diarrhées. Un surdosage peut être traité en déclenchant des vomissements ou par lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Chélateurs du fer (code ATC : V03AC03).

Mécanisme d'action :

Le déférasirox est un chélateur par voie orale possédant une forte affinité pour le fer trivalent. Il s'agit d'un ligand tridenté, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2:1. Le déférasirox favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile. Le déférasirox a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux.

Effets pharmacodynamiques :

Dans une étude clinique sur le métabolisme de la balance martiale menée chez des patients thalassémiques surchargés en fer, aux doses journalières de 10, 20 et 40 mg/kg, le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) induit une excrétion moyenne nette du fer respectivement de 0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg poids corporel/jour.

Efficacité et sécurité clinique :

Des études cliniques d'efficacité ont été menées avec du déférasirox comprimés dispersibles.

Le déférasirox a été étudié chez 411 adultes (âgés de 16 ans et plus) et chez 292 enfants (âgés de 2 à moins de 16 ans) présentant une surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les β-thalassémies, la drépanocytose et d'autres anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques, syndrome de Blackfan Diamond, des aplasies médullaires et d'autres anémies très rares).

Chez des patients adultes et enfants atteints d'une β-thalassémie fréquemment transfusés, les doses journalières de traitement par déférasirox sous forme de comprimé dispersible de 20 et 30 mg/kg/j pendant 1 an ont conduit à une réduction des marqueurs de la charge en fer total de l'organisme ; la concentration hépatique en fer a diminué en moyenne, respectivement, de 0,4 et 8,9 mg Fe/g de poids sec (biopsie hépatique), la ferritinémie a diminué en moyenne, respectivement, de 36 et 926 µg/l. A ces mêmes doses, le ratio excrétion en fer/apport en fer était respectivement de 1,02 (indiquant clairement une balance martiale neutre) et 1,67 (indiquant clairement une élimination du fer). Le déférasirox entraîne des réponses semblables chez des patients atteints d'anémies et présentant une surcharge en fer. Les doses journalières de 10 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an pourraient permettre de maintenir des taux stables de fer hépatique et de ferritinémie et d'induire une balance martiale neutre chez des patients recevant peu fréquemment des transfusions ou des échanges transfusionnels. La ferritinémie contrôlée tous les mois reflétait les variations de la concentration hépatique en fer, indiquant que l'évolution de la ferritinémie peut être utilisée pour contrôler la réponse au traitement. Des données cliniques limitées (29 patients avec une fonction cardiaque initiale normale) utilisant l'IRM montrent que le traitement par déférasirox aux doses de 10 à 30 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an peut aussi réduire les taux de fer cardiaque (l'IRM en T2* augmenté de 18,3 à 23,0 ms, en moyenne).

L'analyse principale de l'étude pivotale comparative menée chez 586 patients présentant une β-thalassémie et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, n'a pas montré la non-infériorité du déférasirox comprimés dispersibles par rapport à la déféroxamine dans l'analyse sur la population totale. Dans une analyse *post hoc* du sous-groupe de patients ayant une concentration hépatique en fer ⩾ 7 mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (à 20 et 30 mg/kg) ou par la déféroxamine (35 à ⩾ 50 mg/kg), le critère de non-infériorité était atteint. Toutefois, chez les patients avec une concentration hépatique en fer < 7 mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (5 et 10 mg/kg) ou par la déféroxamine (20 à 35 mg/kg), la non-infériorité n'a pas été établie en raison du déséquilibre des doses de deux chélateurs.

Ce déséquilibre s'est produit car les patients qui recevaient un traitement antérieur par la déféroxamine avaient la possibilité de reprendre le schéma thérapeutique avant inclusion dans l'étude et de garder la même dose même si cette dernière était supérieure aux doses recommandées dans le protocole. 56 patients âgés de moins de 6 ans ont participé à cette étude dont 28 ont reçu du déférasirox comprimés dispersibles.

Il apparaît selon les études précliniques et cliniques que le déférasirox comprimés dispersibles serait aussi actif que la déféroxamine lorsqu'il est administré avec un rapport de dose de 2:1 (c'est-à-dire une dose de déférasirox comprimés dispersibles correspondant à la moitié de celle de la déféroxamine). Toutefois, cette recommandation de dose n'a pas été étudiée de manière prospective dans les études cliniques.

De plus, chez des patients avec une concentration hépatique en fer ⩾ 7 mg Fe/g de poids sec et présentant différentes anémies rares ou une drépanocytose, le déférasirox comprimés dispersibles, à la dose de 20 mg/kg jusqu'à 30 mg/kg, induit une diminution de la concentration en fer hépatique et de la ferritinémie comparable à celle obtenue chez des patients β-thalassémiques.

Au cours d'une étude observationnelle de cinq ans chez 267 enfants âgés de 2 à < 6 ans (à l'inclusion) présentant des hémosidéroses transfusionnelles et traités par déférasirox, aucune différence cliniquement significative concernant le profil de sécurité et de tolérance d'Exjade n'a été observée dans la population pédiatrique âgée de 2 à < 6 ans comparée à la population adulte globale et pédiatrique de 6 ans ou plus, incluant des augmentations de la créatinémie de > 33 % et au-dessus de la limite supérieure de la normale à ⩾ 2 reprises consécutives (3,1 %), et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (4,3 %). Des évènements isolés d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportés respectivement chez 20,0 % et 8,3 % des 145 patients qui ont terminé l'étude.

173 patients adultes et pédiatriques atteints de thalassémie dépendante des transfusions ou de syndrome myélodysplasique ont été traités pendant 24 semaines dans une étude visant à évaluer les profils de tolérance du déférasirox sous forme de comprimé pelliculé et de comprimé dispersible. Un profil de tolérance comparable a été observé entre les formes comprimés pelliculés et comprimés dispersibles.

Le traitement par déférasirox comprimés dispersibles a été évalué chez des patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et une surcharge en fer au cours d'une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo, d'une durée d'un an. L'étude a comparé l'efficacité de deux protocoles de traitement par déférasirox comprimés dispersibles (dose initiale de 5 ou de 10 mg/kg/jour, 55 patients dans chaque bras), au placebo (56 patients). L'étude a inclus 145 adultes et 21 patients pédiatriques. Le critère principal d'efficacité était la variation de la concentration hépatique en fer (CHF) après 12 mois de traitement par rapport à la valeur de départ. Un des critères secondaires d'efficacité était la variation de la ferritinémie entre la valeur de départ et le quatrième trimestre. A la dose initiale de 10 mg/kg/jour, déférasirox comprimés dispersibles a permis une réduction des indicateurs de la charge en fer corporel totale. En moyenne, la concentration hépatique en fer a diminué de 3,80 mg Fe/g de poids sec chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 0,38 mg Fe/g de poids sec chez les patients traités par placebo (p < 0,001). En moyenne, la ferritinémie a diminué de 222,0 µg/l chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 115 µg/l chez les patients traités par placebo (p < 0,001).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Exjade dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est absorbé après administration par voie orale avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) allant de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (AUC) du déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est d'environ 70 % par rapport à une dose intraveineuse. L'exposition totale (AUC) est approximativement doublée s'il est pris au cours d'un petit déjeuner riche en lipides (teneur en lipides > 50 % des calories) et environ 50 % plus élevé s'il est pris au cours d'un petit déjeuner standard. La biodisponibilité (AUC) du déférasirox était modérément augmentée (approximativement de 13 à 25 %) lorsqu'il était pris 30 minutes avant un repas ayant une teneur normale ou élevée en graisses.

Distribution :

Le déférasirox est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %), presque exclusivement à l'albumine sérique, et présente un faible volume de distribution, approximativement 14 litres chez l'adulte.

Biotransformation :

La glucuronidation constitue la voie métabolique principale du déférasirox, suivie d'une excrétion biliaire. Une déconjugaison des glucuronides dans l'intestin avec une réabsorption consécutive (cycle entérohépatique) peut probablement se produire : dans une étude chez des volontaires sains, l'administration de cholestyramine après une dose unique de déférasirox a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 45 % (AUC). Le déférasirox est principalement glucuronidé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A3. Le métabolisme oxydatif du déférasirox catalysé par le CYP450 semble être mineur chez l'homme (environ 8 %). Aucune inhibition du métabolisme du déférasirox par l'hydroxyurée n'a été observée *in vitro*.

Élimination :

Le déférasirox et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces (84 % de la dose). L'excrétion rénale du déférasirox et de ses métabolites est minime (8 % de la dose). La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) varie de 8 à 16 heures après administration orale. Les transporteurs MRP2 et MXR (BCRP) sont impliqués dans l'excrétion biliaire du déférasirox.

Linéarité/non-linéarité :

La Cmax et l'AUC_{0-24h} du déférasirox augmentent approximativement de façon linéaire en fonction de la dose à l'état d'équilibre. Après l'administration de doses multiples, l'exposition a augmenté par un facteur d'accumulation allant de 1,3 à 2,3.

Populations particulières de patients :

- Patients pédiatriques :
  L'exposition totale au déférasirox après l'administration d'une dose unique et de doses répétées était plus faible chez les adolescents (12 à 17 ans au plus) et chez les enfants (2 à moins de 12 ans) que chez l'adulte. Chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, l'exposition correspondait environ à 50 % de celle des adultes. L'ajustement de la dose se faisant individuellement en fonction de la réponse thérapeutique, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.
- Sexe :
  Les femmes présentent une clairance apparente modérément plus faible (environ 17,5 %) du déférasirox par rapport aux hommes. L'ajustement de la dose se faisant en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.
- Patients âgés :
  La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés (âgés de 65 ans et plus).
- Insuffisances rénale et hépatique :
  La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été influencée par des taux des transaminases hépatiques allant jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale.
  Dans une étude clinique utilisant du déférasirox comprimés dispersibles à la dose unique de 20 mg/kg, l'exposition moyenne a été augmentée de 16 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) et de 76 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B) par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. La Cmax moyenne du déférasirox chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée a été augmenté de 22 %. L'exposition a été augmentée de 2,8 fois chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) : cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Les principaux résultats étaient une toxicité rénale et une opacité du cristallin (cataracte). Des résultats semblables ont été observés chez les animaux nouveau-nés et chez les jeunes animaux. La toxicité rénale est principalement due à la carence en fer provoquée chez des animaux qui n'étaient pas préalablement surchargés en fer.

Les tests de génotoxicité *in vitro* étaient négatifs (test d'Ames, test d'aberration chromosomique) alors que le déférasirox, aux doses létales, a entraîné la formation de micronuclei *in vivo* dans la moelle osseuse mais pas dans le foie des rats non surchargés en fer. De tels effets n'ont pas été observés chez des rats ayant été chargés en fer au préalable. Une étude de deux ans chez le rat et une autre étude de six mois chez la souris transgénique hétérozygote p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

La toxicité potentielle sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Le déférasirox n'était pas tératogène, mais il a entraîné une augmentation de l'incidence de troubles squelettiques ainsi qu'une augmentation du nombre de mort-nés chez le rat, à de fortes doses entraînant une toxicité sévère, chez des femelles non surchargées en fer. Le déférasirox n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni sur les fonctions de la reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

La dissolution n'est pas recommandée dans des boissons gazeuses en raison de la formation de mousse ni dans du lait en raison d'une lente dispersion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/06/356/001 ; CIP 3400937695114 (RCP rév 14.08.17) 125 mg.
EU /1/06/356/005 ; CIP 3400937695572 (RCP rév 14.08.17) 500 mg.

Prix : 181,26 € (28 comprimés à 125 mg).
692,55 € (28 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

EXPANFEN voie orale

ibuprofène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques non opioïdes

EXTAVIA ®

interféron bêta-1b

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (solution limpide/incolore) *pour solution injectable (SC) à 250 µg/ml :* Flacons de poudre + seringues préremplies de 2,25 ml graduées (avec des graduations à 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) contenant 1,2 ml de solvant, boîte de 15.

COMPOSITION

Poudre :	*p ml**
Interféron bêta-1b recombinant**	250 µg
soit	8 M UI

Excipients : albumine humaine, mannitol (E 421).

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.

1 flacon d'Extavia contient 300 µg d'interféron bêta-1b recombinant (9,6 M UI).

* De solution reconstituée.

** Produit par génie génétique à partir d'une souche d'Escherichia coli.

DC INDICATIONS

- Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf Pharmacodynamie).
- Patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Extavia doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie.

Adulte et adolescent âgés de 12 à 17 ans :

La dose d'Extavia recommandée est de 250 µg (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (cf Modalités manipulation/élimination).

Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement.

La dose initiale est de 62,5 µg (0,25 ml) en injection sous-cutanée tous les 2 jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 µg (1,0 ml) administrés tous les 2 jours (voir tableau ci-dessous). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante une dose de 250 µg (1,0 ml) tous les 2 jours devra être atteinte.

Schéma d'augmentation progressive de dose*

Jour de traitement	Dose (µg)	Volume (ml)
1, 3, 5	62,5	0,25
7, 9, 11	125	0,5
13, 15, 17	187,5	0,75
⩾ 19	250	1,0

* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif.

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (cf Pharmacodynamie). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité d'Extavia a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité d'Extavia sur l'ensemble de cette période.

Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, l'efficacité a été démontrée sur une période de 3 ans.

Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années.

Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'hormone corticotrope (ACTH) en 1 an de traitement par Extavia.

Population pédiatrique :

Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité d'Extavia chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, traité à la dose de 8,0 millions d'UI par voie sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 12 ans, et, par conséquent, Extavia ne doit pas être utilisé dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution reconstituée doit être injectée par voie sous-cutanée un jour sur deux.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Initiation du traitement au cours de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Décompensation d'une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections du système immunitaire :

L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale.

Affections gastro-intestinales :

Des cas de pancréatite ont été observés lors de l'utilisation d'Extavia, s'accompagnant souvent d'hypertriglycéridémie.

Affections du système nerveux :

Extavia doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (cf Contre-indications). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Extavia doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Extavia. L'arrêt du traitement par Extavia devra être envisagé si nécessaire (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Extavia doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques, ou chez les patients traités par antiépileptiques, et en particulier chez les patients atteints d'épilepsie insuffisamment contrôlés par les antiépileptiques (cf Interactions, Effets indésirables).

Ce médicament contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel extrêmement faible de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) ne peut être exclu.

Examens biologiques :

Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer un bilan thyroïdien régulier.

Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, une numération-formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple aspartate aminotransférase sérum glutamo-oxaloacétique transaminase [SGOT], alanine aminotransférase sérum glutamo-pyruvique transaminase [SGPT] et

gamma glutamyltransférase), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Extavia puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.
Les patients ayant une anémie, une thrombocytopénie ou une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération-formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de thrombocytopénies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés.
Affections hépatobiliaires :
Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Extavia au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons bêta, des cas d'atteinte hépatique grave, y compris des insuffisances hépatiques, ont été rapportés chez les patients traités par Extavia. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connus pour être hépatotoxiques, ou en cas de comorbidités (par exemple maladie maligne métastasique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).
Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption d'Extavia devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique, et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.
Microangiopathie thrombotique (MAT) :
Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces évènements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.
Affections du rein et des voies urinaires :
Extavia devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Syndrome néphrotique :
Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique, une glomérulonéphrite membranoproliférative et une glomérulopathie membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.
Affections cardiaques :
Extavia doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques préexistants. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle qu'insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Extavia.
Bien que Extavia soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudogrippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque en début de traitement par Extavia chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés.
Des cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation d'Extavia est suspectée, le traitement devra être interrompu.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères, le traitement par Extavia devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré.
Une nécrose au point d'injection a été rapportée chez des patients sous Extavia (cf Effets indésirables). Cette nécrose peut atteindre les fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Un débridement et, plus rarement, une greffe de peau sont parfois nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois.
En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections d'Extavia.
Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Extavia à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatriser, bien que le traitement par Extavia ait été poursuivi.
Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients :
- d'utiliser une technique d'injection aseptique,
- de changer de site d'injection lors de chaque administration.

La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un auto-injecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un auto-injecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions et les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots.
Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent.
Immunogénicité :
Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour suivre le développement des anticorps dirigés contre Extavia.
Lors des différents essais cliniques contrôlés, entre 23 % et 41 % des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron β-1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43 % et 55 % de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'essai concerné.
L'apparition de ces anticorps neutralisants est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus prononcé chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée.
Dans l'étude sur des patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32 % (89) des patients traités immédiatement par Extavia. 60 % (53) de ces patients sont redevenus séronégatifs d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative du nombre de lésions nouvellement actives et de la charge lésionnelle en T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition de ces anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie [SEPCD], du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées).
La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants.
Il a été démontré, *in vitro*, qu'il existe une réaction croisée entre Extavia et l'interféron β naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié *in vivo* et la signification clinique n'en est pas évidente.
Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont terminé leur traitement par Extavia sont rares et peu concluantes.
La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur les manifestations cliniques de la maladie plutôt que sur l'activité des anticorps sériques neutralisants.
Excipients :
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Personnes sensibles au latex :
La pointe du capuchon amovible de la seringue préremplie d'Extavia contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Il apparaît que le latex en caoutchouc naturel n'a pas été détecté dans le capuchon. Cependant, aucune étude de sécurité d'emploi de la seringue préremplie d'Extavia chez les personnes sensibles au latex n'a été réalisée. Aussi, le risque potentiel de réactions d'hypersensibilité ne peut être complètement exclu.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les deux jours d'Extavia à la dose de 250 µg (8,0 millions d'UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'association à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours des périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée.
En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques, l'utilisation concomitante d'Extavia et d'immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée.
L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les antiépileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures de contraception appropriées.
GROSSESSE :
Les données relatives à l'utilisation d'Extavia au cours de la grossesse sont limitées. Les données disponibles montrent la possibilité d'une augmentation du risque d'avortement spontané. L'initiation du traitement par Extavia est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours de l'utilisation d'Extavia, la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré (cf Sécurité préclinique). Chez les patientes à fort taux de poussées avant l'initiation du traitement, le risque d'une poussée sévère après arrêt d'Extavia dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'interféron β-1b est excrété dans le lait maternel. Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement par Extavia.
FERTILITÉ :
Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Cependant, il n'est pas exclu que chez certains patients présentant une sensibilité particulière, des effets indésirables liés à l'utilisation d'Extavia et affectant le système nerveux central puissent altérer la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudogrippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie), dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables le plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après administration d'Extavia. Rougeur, gonflement, changement de couleur de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 µg (8,0 millions d'UI) d'Extavia.
Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance à Extavia (cf Posologie/Mode d'administration). Les symptômes pseudogrippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un auto-injecteur.
Liste tabulée des effets indésirables :
Dans les tableaux ci-dessous, le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.
Les listes d'événements indésirables ci-dessous ont été dressées à partir des rapports des études cliniques (Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques) et des rapports de pharmacovigilance (Tableau 2 : Fréquences - lorsque celles-ci sont connues - établies sur la base des essais cliniques poolés : très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100, rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000, très rare < 1/10 000) lors de l'utilisation d'Extavia. L'expérience encore limitée d'Extavia chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés.

Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence ⩾ 10 % et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence < 10 % mais statistiquement significatifs, rapportés au cours des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes Événements indésirables cliniques et biologiques	Événement unique évocateur de la SEP* (BENEFIT)	SEP* secondairement progressive (étude européenne)	SEP* secondairement progressive (étude nord-américaine)	SEP* évoluant par poussées
	Extavia 250 µg (placebo)			
	n = 292 (n = 176)	n = 360 (n = 358)	n = 317 (n = 308)	n = 124 (n = 123)
Infections et infestations				
Infection	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
Abcès	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Baisse de la numération des lymphocytes (< 1500/mm³)(1)(2)(4)	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
Baisse de la numération des neutrophiles (< 1500/mm³)(1)(2)(3)(4)	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
Baisse de la numération des leucocytes (< 3000/mm³)(1)(2)(3)(4)	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
Lymphadénopathie	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de la glycémie (< 55 mg/dL)(1)	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
Affections psychiatriques				
Dépression	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
Anxiété	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
Affections du système nerveux				
Céphalées(2)	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
Vertiges	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
Insomnie	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
Migraine	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
Paresthésie	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
Affections oculaires				
Conjonctivite	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
Vision anormale(2)	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Douleurs auriculaires	0 % (1 %)	< 1 % (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
Affections cardiaques				
Palpitations(3)	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
Affections vasculaires				
Vasodilatation	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
Hypertension(4)	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Infection des voies respiratoires supérieures	18 % (19 %)	3 % (2 %)	–	–
Sinusite	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
Majoration de la toux	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
Dyspnée(3)	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
Constipation	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
Nausées	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)

Vomissements(2)	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
Douleurs abdominales(4)	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
Affections hépatobiliaires				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT > 5 fois la valeur initiale)(1)(2)(3)(4)	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT > 5 fois la valeur initiale)(1)(2)(3)(4)	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Troubles cutanés	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
Éruption cutanée(2)(4)	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
Affections musculosquelettiques et systémiques				
Hypertonie(4)	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
Myalgie(3)(4)	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
Fatigue musculaire	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
Lombalgies	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
Douleurs au niveau des extrémités	6 % (3 %)	14 % (12 %)	–	0 % (0 %)
Affections du rein et des voies urinaires				
Rétention urinaire	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	–
Protéinurie positive (> 1+)(1)	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
Pollakiurie	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
Incontinence urinaire	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
Miction impérieuse	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
Affections des organes de reproduction et du sein				
Dysménorrhée	2 % (0 %)	< 1 % (< 1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
Troubles menstruels(3)	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
Métrorragie	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
Impuissance	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Réaction au site d'injection (de différents types)(2)(3)(4)(5)	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
Nécrose au site d'injection(3)(4)	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
Syndrome pseudogrippal(2)(3)(4)(6)	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
Fièvre(2)(3)(4)	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
Douleurs	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
Douleurs thoraciques(4)	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
Œdèmes périphériques	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
Asthénie(3)	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
Frissons(2)(3)(4)	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
Sueurs(3)	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
Malaise général(3)	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.

* SEP : Sclérose en plaques.

(1) Modifications biologiques.

(2) Relation significative avec le traitement par Extavia pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, p < 0,05.

(3) Relation significative (p < 0,05) avec le traitement par Extavia pour la SEP évoluant par poussées.

(4) Relation significative (p < 0,05) avec le traitement par Extavia pour la SEP secondairement progressive.

(5) Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est-à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, œdème au point d'injection et atrophie au point d'injection.

(6) Le terme « symptômes pseudogrippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation du produit (les fréquences - lorsque celles-ci sont connues - sont calculées à partir des données des essais cliniques poolés, n = 1093).

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et fréquences (très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100, rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 et fréquence indéterminée).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique / syndrome hémolytique et urémique(2)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Fréquence indéterminée	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammapathie monoclonale préexistante(1)
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie, troubles thyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation de la triglycéridémie
Rare	Anorexie(1)
Affections psychiatriques	
Fréquent	État confusionnel
Peu fréquent	Tentative de suicide (voir aussi Mises en garde/Précautions d'emploi), instabilité émotionnelle
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Convulsions
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Rare	Cardiomyopathie(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme(1)
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire(3)
Affections gastro-intestinales	
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de la bilirubinémie
Peu fréquent	Augmentation de la gamma glutamyl-transférase (γGT), hépatite
Rare	Atteinte hépatique (y compris hépatites), insuffisance hépatique(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, prurit, alopécie
Peu fréquent	Changement de couleur de la peau
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux médicamenteux
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(1)(2)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Ménorragies

(1) Effets indésirables signalés depuis la commercialisation.

(2) Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(3) Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration intraveineuse de doses élevées d'interféron β-1b, allant jusqu'à 5500 µg (176 millions d'UI) 3 fois par semaine, chez des adultes atteints de cancer n'a pas provoqué d'effets indésirables graves menaçant les fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons (code ATC : L03AB08).

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines, qui sont des protéines naturelles. Les interférons ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les activités biologiques des interférons alpha, bêta et gamma se recouvrent partiellement mais sont néanmoins distinctes. Les activités de l'interféron β-1b sont spécifiques d'espèce. L'information pharmacologique la plus pertinente sur l'interféron β-1b résulte donc d'études sur cultures de cellules humaines ou chez l'homme *in vivo*.

Mécanisme d'action :

L'interféron β-1b a montré une activité à la fois antivirale et immunorégulatrice. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron β-1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron β-1b à ces récepteurs induit l'expression de certains gènes supposés être les médiateurs biologiques de l'action de l'interféron β-1b. Un certain nombre de ces produits a été mesuré dans le sérum et les fractions cellulaires sanguines de patients traités par l'interféron β-1b. L'interféron β-1b agit sur les récepteurs de l'interféron γ en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. L'interféron β-1b augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononucléées du sang périphérique.

Efficacité et sécurité clinique :

Il n'y a pas eu de recherches spécifiques concernant l'influence d'Extavia sur le système cardiovasculaire et respiratoire et sur les fonctions endocriniennes.

Sclérose en plaques rémittente-récurrente :

Un essai clinique contrôlé d'Extavia a été mené chez des patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et capables de marcher sans aide (score EDSS initial entre 0 et 5,5). Chez les patients recevant Extavia, il y a eu une diminution de la fréquence (30 %) et de la sévérité des poussées, et du nombre des hospitalisations dues à la maladie. De plus, l'intervalle entre les poussées a été prolongé. Il n'existe aucun élément indiquant une action d'Extavia sur la durée des poussées ou sur la symptomatologie entre deux poussées et aucun effet significatif n'a été observé sur la progression de la maladie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques.

Sclérose en plaques secondairement progressive :

Deux essais cliniques contrôlés d'Extavia dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques ont été menés sur un total de 1657 patients, dont le score EDSS initial était compris entre 3 et 6,5 (patients capables de marcher). Les cas de maladie discrète et les patients incapables de marcher ont été exclus des études. Les deux études ont donné des résultats divergents concernant le critère principal de jugement (c'est-à-dire le temps de progression confirmée de la maladie ou délai de progression vers le handicap).

L'une des deux études a montré un retard statistiquement significatif de la progression de la maladie chez les patients traités par Extavia (risque relatif = 0,69, intervalle de confiance à 95 % : 0,55-0,86, p = 0,0010, soit une diminution de 31 % du risque sous Extavia) et du délai jusqu'au confinement au fauteuil roulant (risque relatif = 0,61, intervalle de confiance : 0,44-0,85, p = 0,0036, soit une diminution de 39 % du risque sous Extavia). Cet effet s'est maintenu pendant la période d'observation allant jusqu'à 33 mois. L'effet du traitement a été observé à tous les niveaux de handicap étudiés et quelle que soit l'activité des poussées.

La seconde étude d'Extavia dans le traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques n'a pas mis en évidence de délai sur la progression de la maladie. Il est toutefois évident que la maladie des patients inclus dans cette étude était moins active que celle des patients de la précédente étude.

Les méta-analyses rétrospectives regroupant les résultats des deux études font apparaître un effet global statistiquement significatif du traitement (p = 0,0076 ; Extavia 8,0 millions d'UI *versus* l'ensemble des patients sous placebo).

Des analyses rétrospectives de sous-groupes ont montré que le traitement produit plus vraisemblablement un effet sur la progression de la maladie lorsque celle-ci est active avant le début du traitement (risque relatif = 0,72, intervalle de confiance à 95 % : 0,59-0,88, p = 0,0011, soit une diminution de 28 % du risque par Extavia chez des patients présentant des poussées ou une aggravation prononcée du score EDSS ; Extavia 8,0 millions d'UI *versus* l'ensemble des patients sous placebo). Ces analyses rétrospectives de sous-groupes ont également montré que la présence de poussées ou d'une détérioration prononcée du score EDSS (> 1 point ou > 0,5 point pour un score ⩾ 6 au cours des 2 dernières années) permettait d'identifier les patients dont la maladie était active.

Dans les deux études, il y a eu une diminution (30 %) de la fréquence des poussées chez les patients atteints de formes secondairement progressives de sclérose en plaques recevant Extavia. Mais Extavia n'a pas démontré d'effet sur la durée des poussées.

Événement unique démyélinisant suggérant une sclérose en plaques :

Un essai clinique contrôlé d'Extavia a été mené chez des patients ayant présenté un événement clinique isolé avec des résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM) évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cliniques silencieuses sur l'IRM en T2). Cet essai a inclus des patients présentant un début de SEP monofocal ou multifocal (c'est-à-dire des patients présentant respectivement une seule lésion ou au moins deux lésions cliniquement confirmée[s] du système nerveux central). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. Cette étude comportait deux phases : une phase contrôlée contre placebo puis une phase de suivi prospective. La phase *versus* placebo s'est déroulée sur une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à ce que le patient développe une sclérose en plaques cliniquement définie. A l'issue de la phase contrôlée contre placebo, le patient intégrait une phase de suivi prospective sous Extavia. Celle-ci visait à évaluer les effets du traitement immédiat par Extavia par rapport au traitement à début différé en comparant les patients initialement randomisés dans le groupe Extavia (« groupe de traitement immédiat ») à ceux randomisés dans le groupe placebo (« groupe de traitement différé »). L'aveugle a été maintenu, pour les patients et les investigateurs, quant au traitement initialement affecté.

Lors de la phase *versus* placebo, Extavia a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie ; ceci correspond à une réduction du risque de 47 % (rapport de risques instantanés = 0,53, intervalle de confiance 95 % (0,39-0,73), p < 0,0001). Au cours des deux années d'étude, une sclérose en plaques cliniquement définie est survenue chez 45 % des patients traités par placebo contre 28 % des patients traités par Extavia (estimation Kaplan-Meier). Extavia a prolongé de 363 jours le délai avant transformation en SEP cliniquement définie, le faisant passer de 255 jours dans le groupe traité par placebo à 618 jours dans le groupe traité par Extavia (basé sur le 25e percentile). Cet effet du traitement était toujours manifeste après l'année de suivi supplémentaire, la réduction du risque ayant alors atteint 41 % (risque relatif = 0,59 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,42-0,83 ; p = 0,0011). Pendant les trois années de l'étude, une SEPCD est survenue chez 51 % des patients du groupe de traitement différé, contre 37 % dans le groupe de traitement immédiat (estimation Kaplan-Meier). La persistance de l'effet du traitement a été observée bien que les patients du groupe placebo aient en majorité été traités par Extavia pendant la troisième année de l'étude.

La robustesse de l'effet du médicament a également été démontrée par l'allongement du délai avant progression vers une sclérose en plaques selon le critère de McDonald. En 2 ans, le risque a été de 85 % dans le groupe placebo et de 69 % dans le groupe Extavia (rapport de risques instantanés = 0,57, intervalle de confiance 95 % (0,46-0,71), p < 0,00001).

Après 3 ans, l'analyse intermédiaire planifiée a montré une progression du score EDSS (confirmée par l'augmentation du score EDSS ⩾ 1 comparé à la valeur initiale) chez 24 % des patients du groupe de traitement différé, contre 16 % des patients du groupe de traitement immédiat (risque relatif = 0,60, intervalle de confiance à 95 % : 0,39-0,92, p = 0,022). Chez la majorité des patients traités de façon immédiate, il n'y a pas eu d'effet sur la progression confirmée du handicap. Un suivi des patients est en cours afin de fournir des données complémentaires. Il n'y a pas eu de bénéfice attribuable à Extavia en termes de qualité de vie (mesurée par l'évaluation fonctionnelle de la SEP : FAMS, Functional Assessment of MS : Treatment Outcomes Index).

Les analyses des sous-groupes selon les données initiales ont montré une efficacité dans tous les sous-groupes évalués. Des effets significatifs ont été obtenus chez les patients présentant une forme moins disséminée et moins active de la maladie au moment du premier événement. Le risque d'évolution en SEP cliniquement définie dans les 2 ans chez les patients présentant un début monofocal a été de 47 % pour le groupe placebo et de 24 % pour le groupe Extavia, sans rehaussement gadolinium (Gd) de 41 % et de 20 %, avec moins de 9 lésions en T2 de 39 % et de 18 %. D'autres analyses en sous-groupes ont indiqué un risque élevé d'évolution en SEP cliniquement définie dans les deux années chez les patients ayant présenté un début monofocal avec au moins 9 lésions en T2 (55 % de risque dans le groupe traité par placebo, 26 % dans le groupe traité par Extavia) ou rehaussement Gd (63 % *versus* 33 %). Chez les patients ayant présenté un début multifocal, le risque de SEP cliniquement

définie était indépendant des résultats de l'IRM à l'inclusion. Ces patients étaient considérés comme présentant un risque élevé de SEP cliniquement définie en raison de la dissémination de leur maladie, mise en évidence par les résultats cliniques. Toutefois, l'impact à long terme d'un traitement précoce par Extavia est inconnu même dans les sous-groupes soumis à un risque élevé, car cette étude visait principalement à évaluer le délai jusqu'à l'évolution en SEP cliniquement définie plutôt qu'à évaluer l'évolution à long terme de la maladie. Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle aucune définition établie d'un « patient à risque élevé », bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins 9 lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, un traitement doit être envisagé pour les patients considérés comme étant à haut risque.

Le traitement par Extavia a été bien accepté dans l'étude chez des patients ayant présenté un événement clinique unique, comme le montre le taux élevé de patients ayant terminé l'étude (92,8 % dans le groupe traité par Extavia). Afin d'améliorer la tolérance à Extavia dans l'étude chez des patients ayant présenté un premier événement clinique, une augmentation progressive de dose a été réalisée et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés au début du traitement. En outre, un auto-injecteur a été utilisé chez la majorité des patients pendant l'étude.

SEP rémittente-récurrente, SEP secondairement progressive et événement clinique démyélinisant unique évocateur d'une SEP :

Dans toutes les études sur la sclérose en plaques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré l'efficacité d'Extavia pour réduire l'activité de la maladie (inflammation aiguë du système nerveux central et lésions tissulaires permanentes). Dans l'état actuel des connaissances, la relation entre l'activité sur la sclérose en plaques, mesurée par IRM, et l'évolution clinique de la maladie n'est pas entièrement élucidée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques ont été mesurées chez des patients et des volontaires au moyen d'une méthode biologique qui n'était pas complètement spécifique. Des pics sériques d'environ 40 UI/ml ont été trouvés 1 à 8 heures après injection sous-cutanée de 500 µg d'interféron β-1b (16,0 millions d'UI). A partir de différentes études, les valeurs maximales moyennes des clairances et demi-vies sériques ont été estimées à respectivement 30 ml·min^{-1}·kg^{-1} et 5 heures.

L'administration d'injections tous les 2 jours d'Extavia n'augmente pas les taux sériques, et les paramètres pharmacocinétique ne sont pas modifiés pendant le traitement.

La biodisponibilité absolue de l'interféron β-1b administré par voie sous-cutanée est d'environ 50 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas eu d'étude de toxicité aiguë. Dans la mesure où les rongeurs ne réagissent pas à l'interféron β humain, les études de toxicité en administration réitérée ont été menées chez le singe rhésus. Des hyperthermies transitoires ont été observées, ainsi qu'une élévation significative du taux de lymphocytes et une baisse significative des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles.

Il n'y a pas eu d'étude de toxicité à long terme. Les études de reproduction chez le singe rhésus ont révélé une toxicité maternelle et une fréquence accrue d'avortements spontanés, aboutissant à une mortalité prénatale. Aucune malformation n'a été observée chez les animaux survivants.

Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée. Chez le singe rhésus femelle, Extavia n'entraîne pas de modification du cycle œstral. L'expérience acquise avec les autres interférons suggère que les fertilités mâle et femelle peuvent être altérées.

La seule étude des effets génotoxiques (test d'Ames) n'a pas montré d'effet mutagène. Aucune étude de carcinogenèse n'a été réalisée. Un essai de transformation cellulaire *in vitro* n'a pas montré de potentiel tumorigène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception du solvant fourni, mentionné dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Après reconstitution :

Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à 2 °C-8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La pointe du capuchon de la seringue préremplie contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Par conséquent, la pointe du capuchon peut contenir du latex en caoutchouc naturel, qui ne doit pas être manipulée par les personnes sensibles à cette substance.

Reconstitution :

Pour reconstituer la poudre, la seringue préremplie de solvant doit être utilisée avec une aiguille ou un adaptateur pour flacon pour injecter les 1,2 ml de solvant (solution injectable de chlorure de sodium à 5,4 mg/ml [0,54 %]) dans le flacon d'Extavia. La poudre devra être dissoute complètement sans agiter. Après reconstitution, 1,0 ml de solution devra être aspirée du flacon dans la seringue pour l'administration de 250 µg d'Extavia.

Inspection avant utilisation :

Avant utilisation, le produit reconstitué doit être inspecté visuellement. Le produit reconstitué est incolore ou jaune pâle et légèrement opalescent, voire opalescent. Le médicament doit être jeté avant utilisation s'il contient des particules ou est décoloré.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/08/454/008 ; CIP 3400926994358 (RCP rév 17.09.15).

Prix : 759,48 € (15 flacons + 15 seringues).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

EXTENCILLINE voie parentérale

benzathine benzylpénicilline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : pénicillines

EXTOVYL ® gélule

bétahistine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule contenant des microgranules (bleu et blanc) : Pilulier de 60.

COMPOSITION	*p gélule*
Bétahistine (DCI) mésilate	12 mg

Excipients : microgranules actifs : saccharose, amidon de maïs, gomme laque, talc, silice colloïdale (Aérosil 200) ; microgranules neutres : saccharose, amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane, anhydride sulfureux, indigotine, gélatine. *Calibrage :* n° 3.

DC INDICATIONS

Proposé dans le traitement symptomatique des vertiges.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

2 à 3 gélules par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules sont à avaler, avec un demi-verre d'eau au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.
- Ulcère gastroduodénal en poussée.
- Phéochromocytome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Chez les asthmatiques, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière (risque de bronchoconstriction).

La bétahistine ne constitue pas le traitement adapté des pathologies suivantes :
- vertige paroxystique bénin,
- vertige en relation avec une affection du système nerveux central.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prise du médicament au milieu des repas permet d'éviter les gastralgies.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la bétahistine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la bétahistine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le risque n'est pas connu ; en conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant la prise de bétahistine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets indésirables les plus fréquents : gastralgies, nausées, vomissements, sécheresse buccale, diarrhée.
- Plus rarement : céphalées, asthénie, somnolence, réactions d'hypersensibilité.
- Exceptionnellement : thrombopénie, élévation des transaminases.

DC SURDOSAGE

Symptômes analogues à ceux provoqués par l'histamine.

Administrer un traitement antihistaminique.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasodilatateur (N : système nerveux central).

Actions analogues à celles de l'histamine.

- En pharmacologie animale : la bétahistine augmente le débit sanguin des artères labyrinthiques et basilaires.
  La bétahistine produit une vasodilatation des artérioles précapillaires et augmente le débit sanguin dans la strie vasculaire et dans le ligament spiral de la cochlée. On suppose que la bétahistine diminue la pression de l'endolymphe par suite de ces vascularisations accrues.
  L'augmentation du débit sanguin cochléaire, provoquée par la bétahistine, est comparable à celle produite par le vasodilatateur physiologique qu'est le CO_2. Cette augmentation est supérieure à celle observée après administration des produits de référence classiques (histamine, papavérine, acide nicotinique).
- En pharmacologie clinique : la bétahistine, administrée par voie orale, à des doses répétées, atténue la symptomatologie fonctionnelle de la fonction labyrinthique des patients souffrant de la maladie de Ménière.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administrée à l'homme par voie orale, la bétahistine est rapidement et complètement absorbée. Elle est éliminée par voie urinaire sous forme d'un métabolite : l'acide 2-pyridyl acétique.

Lorsque la bétahistine est administrée sous forme de comprimés, la demi-vie d'élimination est de 3 heures et demie environ. L'élimination est pratiquement complète en 24 heures.

In vitro, Extovyl, bétahistine mésilate présenté sous forme de microgranules semi-perméables, assure une libération lente et continue du principe actif, étalée sur une durée d'au moins 8 heures.

La prise de nourriture ralentit significativement l'absorption de la bétahistine (comme le montre la diminution de 30 % environ de la Cmax) sans modifier les quantités absorbées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932250998 (1979, RCP rév 19.01.09).

Prix : 4,64 € (60 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires JUVISE PHARMACEUTICALS
149, bd Stalingrad. 69100 Villeurbanne
Tél : 04 26 29 40 00. Fax : 04 26 29 40 10

EXTRANEAL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour dialyse péritonéale (stérile, limpide et incolore) :

Double poche (PVC) de 1,5 l avec connexion à vis (Luer) : Boîte de 6.

Simple poche (PVC) de 2 l avec perforateur : Boîte de 5.

Simple ou double poche (PVC) de 2 l avec connexion à vis (Luer) : Boîte de 5.

Simple ou double poche (PVC) de 2,5 l avec connexion à vis (Luer) : Boîte de 4.

COMPOSITION	*p litre*
Icodextrine	75,0 g
Chlorure de sodium	5,4 g
(S)-lactate de sodium	4,5 g
Chlorure de calcium	0,257 g
Chlorure de magnésium	0,051 g

Excipients : eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH.

Contenu pour 1 000 ml de solution d'électrolytes : sodium (133 mmol/l), calcium (1,75 mmol/l), magnésium (0,25 mmol/l), chlorure (96 mmol/l), lactate (40 mmol/l).

Osmolarité théorique : 284 milliosmoles par litre.

Osmolalité théorique : 301 milliosmoles par kg.

pH = 5,0 à 6,0.

La solution contient de l'icodextrine à une concentration de 7,5 % m/V dans une solution d'électrolytes.

DC INDICATIONS

Extraneal solution pour dialyse péritonéale est recommandé en remplacement d'un seul échange de solution de glucose par jour, dans le cadre d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou d'une dialyse péritonéale automatisée (DPA) dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les patients ayant une perte d'ultrafiltration avec les solutions de glucose, ce qui permet de prolonger le traitement par DPCA chez ces derniers.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Il est recommandé d'utiliser Extraneal, solution pour dialyse péritonéale pendant la longue période de stase, c'est-à-dire habituellement l'échange de nuit en DPCA et l'échange de jour à long temps de stase en DPA.

Le mode de traitement, la fréquence d'administration, le volume d'échange et la durée de stase et de dialyse sont déterminés et supervisés par le médecin.

Adultes :

Administration par voie intrapéritonéale d'une seule poche par 24 heures dans le cadre d'une DPCA ou d'une DPA.

L'administration du volume prévu doit être réalisée sur une période de 10 à 20 minutes environ avec un débit bien toléré par le patient. Pour les adultes de corpulence normale, le volume perfusé ne doit pas être supérieur à 2 l. Pour les patients plus corpulents (plus de 70-75 kg), un volume de 2,5 l peut être perfusé.

Si l'administration de ce volume provoque une gêne à cause d'une tension abdominale, il est nécessaire de réduire le volume à administrer. Le temps de stase recommandé est de 6 à 12 heures en DPCA et de 14 à 16 heures en DPA. Le drainage de la solution se fait par gravité à une vitesse qui n'entraîne pas de douleurs pour le patient.

Personnes âgées :

Comme pour les adultes.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Extraneal chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Données non disponibles.

MODE D'ADMINISTRATION :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
- Extraneal est réservé à une administration par voie intrapéritonéale. Ne convient pas à une injection par voie intraveineuse.
- Les solutions pour dialyse péritonéale peuvent être réchauffées à 37 °C dans la sur-poche afin de diminuer la sensation de gêne. Pour ce faire, utiliser uniquement une chaleur sèche (par exemple, poche ou plaque chauffante). Ne pas immerger la poche dans l'eau ni utiliser de four à micro-ondes pour réchauffer la solution en raison du risque de gêne ou de blessure du patient.
- Une technique aseptique doit être observée tout au long de la procédure de dialyse péritonéale.
- Ne pas administrer si la solution est décolorée, trouble, contient des particules ou présente des signes de fuite, ou encore si les soudures ne sont pas intactes.
- Il est nécessaire d'inspecter le liquide drainé afin de détecter la présence de fibrine ou d'un trouble pouvant être le signe d'une infection ou d'une péritonite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- A usage unique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Extraneal ne doit pas être utilisé chez des patients qui présentent les affections suivantes :
- une allergie connue aux polymères de l'amidon de maïs et/ou à l'icodextrine,
- une intolérance au maltose ou à l'isomaltose,
- une glycogénose,
- une acidose lactique grave préexistante,
- des anomalies mécaniques non corrigeables empêchant une DP efficace ou augmentant le risque d'infection,
- une perte connue de la fonction péritonéale ou d'importantes adhérences compromettant la fonction péritonéale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les patients atteints de diabète ont fréquemment besoin d'une dose supplémentaire d'insuline pour maintenir le contrôle glycémique pendant la dialyse péritonéale (DP). Le passage d'une solution de DP à base de glucose à Extraneal peut nécessiter un ajustement de la posologie habituelle d'insuline. L'insuline peut être administrée par voie intrapéritonéale.
- La glycémie doit être mesurée avec une méthode spécifique du glucose afin de prévenir une interférence avec le maltose. Il convient de ne pas utiliser une méthode de dosage à la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) ou à la glucose-dye-oxidoréductase (GDO). De même, l'utilisation de certains appareils de mesure de la glycémie ou de bandelettes réactives basés sur la méthode de dosage à la glucose-déshydrogénase-flavine adénine dinucléotide (GDH-FAD) conduit à une lecture faussement élevée de la glycémie due à la présence de maltose. Le ou les fabricants du glucomètre et des bandelettes réactives doivent être contactés pour déterminer si l'icodextrine ou le maltose peut interférer ou provoquer des lectures faussement élevées de la glycémie.
- Si une méthode de dosage à la GDH-PQQ, GDO ou GDH-FAD est utilisée, l'utilisation d'Extraneal peut

entraîner une lecture faussement élevée de la glycémie, qui peut conduire à l'administration d'une dose d'insuline supérieure à celle nécessaire. Ceci peut provoquer une hypoglycémie, pouvant conduire à une perte de conscience, un coma, des dommages neurologiques et la mort. De plus, des valeurs faussement élevées de la glycémie, dues à une interférence avec le maltose, peuvent masquer une véritable hypoglycémie qui n'est alors pas traitée, entraînant les conséquences décrites ci-dessus. Des valeurs faussement élevées de la glycémie peuvent être mesurées jusqu'à deux semaines après la fin du traitement par Extraneal lorsque les glucomètres ou les bandelettes utilisés sont basés sur la GDH-PQQ, la GDO ou la GDH-FAD. Étant donné que ces appareils de mesure de la glycémie, basés sur GDH-PQQ, la GDO ou la GDH-FAD, peuvent être utilisés dans un environnement hospitalier, il est important que le personnel soignant de patients sous dialyse péritonéale avec Extraneal (icodextrine) lise attentivement la notice du système de mesure de la glycémie, y compris celle des bandelettes réactives, pour déterminer s'ils peuvent être utilisés avec Extraneal (icodextrine).

- Pour éviter toute administration incorrecte d'insuline, il convient de former les patients pour qu'ils alertent le personnel soignant sur cette interaction en cas d'hospitalisation.
- La dialyse péritonéale doit être réalisée avec prudence chez les patients présentant : 1) des troubles abdominaux, notamment une brèche de la membrane péritonéale ou du diaphragme à cause d'une intervention chirurgicale, des anomalies congénitales ou des traumatismes jusqu'à leur guérison complète, une tumeur abdominale, une infection de la paroi abdominale, une hernie, une fistule digestive, une colostomie ou une iliostomie, des épisodes fréquents de diverticulite, une maladie ischémique ou inflammatoire de l'intestin, de gros reins polykystiques ou d'autres affections compromettant l'intégrité de la paroi abdominale, de la surface abdominale ou de la cavité intra-abdominale ; 2) et d'autres affections, comprenant l'implantation récente de prothèses aortiques, ou une pneumopathie sévère.
- La sclérose péritonéale encapsulante (SPE) est une complication connue et rare de la dialyse péritonéale. La sclérose péritonéale encapsulante a été observée chez des patients traités en dialyse péritonéale, y compris chez des patients recevant Extraneal. Dans de rares cas, une évolution fatale de la SPE a été rapportée chez des patients ayant reçu Extraneal.
- Les patients présentant un risque élevé d'acidose lactique (par ex., hypotension grave, septicémie, insuffisance rénale aiguë, troubles métaboliques congénitaux, traitement à l'aide de médicaments tels que la metformine et les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse [NRTI]) doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'une acidose lactique avant et pendant le traitement avec des solutions pour dialyse péritonéale contenant du lactate.
- Lors de la prescription de la solution à utiliser pour un patient, il convient de tenir compte des interactions potentielles entre le traitement par dialyse et d'autres traitements liés à d'autres pathologies existantes. La kaliémie doit être étroitement surveillée chez les patients traités par des glucosides cardiotoniques.
- Des réactions péritonéales incluant : douleurs abdominales, dialysat trouble avec ou sans bactéries (péritonite aseptique) ont été associées à l'utilisation d'Extraneal (cf Effets indésirables). En cas de réactions péritonéales, le patient doit garder la poche de drainage contenant l'icodextrine, relever le numéro de lot de la poche et consulter son équipe médicale pour procéder à l'analyse du liquide de drainage.
- Il est nécessaire d'inspecter le liquide de drainage afin de détecter la présence de fibrine ou d'un aspect trouble, pouvant être le signe d'une infection ou d'une péritonite aseptique. Le patient doit être invité à informer son médecin si ces signes se produisent, afin que des prélèvements pour analyse bactériologique puissent être effectués. Un traitement antibiotique ne pourra être instauré par le médecin traitant qu'en cas de suspicion d'une infection. Lorsque toutes les autres causes possibles de dialysat trouble auront été exclues, le traitement par Extraneal sera arrêté et le résultat de cette action sera évalué. Si le traitement par Extraneal est arrêté et que le dialysat devient ensuite limpide, le traitement par Extraneal ne sera réintroduit que sous une surveillance médicale étroite. Si, au cours de ce nouvel essai, le dialysat redevient trouble, Extraneal ne doit plus être prescrit à ce patient. Le traitement sera réintroduit sous une surveillance médicale étroite en utilisant une autre solution pour dialyse péritonéale.
- En cas de péritonite, le choix et la posologie des antibiotiques doivent être déterminés, en fonction de l'identification et de la sensibilité des germes isolés. Des antibiotiques à large spectre peuvent être indiqués jusqu'à l'identification du ou des germes en cause.
- De rares cas de réactions d'hypersensibilité graves à Extraneal ont été rapportés, notamment une nécrose épidermique toxique, un angiœdème, un érythème polymorphe et une vascularite. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent survenir. Arrêtez immédiatement la perfusion et drainer la solution de la cavité péritonéale, si des signes ou des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité suspectée apparaissent. Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être initiées telles que cliniquement indiquées.
- L'administration d'Extraneal n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë.
- Au cours de la dialyse péritonéale, il peut y avoir une perte de protéines, d'acides aminés, de vitamines hydrosolubles et d'autres médicaments pouvant nécessiter un traitement substitutif.
- Les patients doivent être soigneusement surveillés pour éviter une hyperhydratation ou une déshydratation. Une ultrafiltration accrue, en particulier chez les patients âgés, peut entraîner une déshydratation, causant une hypotension, voire des symptômes neurologiques. Il est nécessaire d'enregistrer soigneusement la balance hydrique et de surveiller le poids du patient.
- La perfusion d'un volume excessif d'Extraneal dans la cavité péritonéale peut être accompagnée d'une distension abdominale, d'une sensation de lourdeur et/ou d'un essoufflement.
- Le traitement de la perfusion d'un volume excessif d'Extraneal consiste à drainer la solution Extraneal de la cavité péritonéale.
- Comme pour toute autre solution pour dialyse péritonéale, l'icodextrine doit être utilisée avec précaution, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, chez les patients dénutris, souffrant d'insuffisance respiratoire ou présentant une hypokaliémie.
- Les concentrations d'électrolytes, la chimie sanguine et les paramètres hématologiques et hydriques doivent être évalués périodiquement, y compris les taux de magnésium et de bicarbonate. Si les taux sériques de magnésium sont bas, il est possible d'administrer des suppléments de magnésium par voie orale ou des solutions pour dialyse péritonéale contenant une concentration supérieure en magnésium.
- Une diminution du taux sérique de sodium et de chlorure a été observée chez certains patients. Bien que ces diminutions n'aient pas été considérées comme cliniquement significatives, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques des électrolytes.
- Une diminution de l'amylase sérique a également été fréquemment notée chez les patients traités par DP à long terme. Aucun effet indésirable associé à cette diminution n'a été signalé. Cependant, il est reconnu que des taux d'amylase inférieurs à la normale peuvent masquer l'augmentation de l'amylase sérique, fréquemment observée au cours d'une pancréatite aiguë. Une augmentation du taux des phosphatases alcalines sériques d'environ 20 UI/l a été observée au cours des études cliniques. Dans certains cas, l'augmentation des phosphatases alcalines a été associée à l'élévation des taux de SGOT (ASAT).

Population pédiatrique :
L'administration d'Extraneal n'est pas recommandée chez les enfants.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Les concentrations sanguines des médicaments dialysables peuvent être diminuées par dialyse. Un traitement correctif doit être institué si nécessaire.
La glycémie doit être mesurée avec une méthode spécifique au glucose afin de prévenir l'interférence du maltose. Ne pas utiliser de méthodes de dosage à la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH PQQ) ou à la glucose-dye-oxydoréductase pour la mesure de la glycémie. En outre, l'utilisation de certains glucomètres et bandelettes de test reposant sur la méthodologie de glucose déshydrogénase avec flavine-adénine dinucléotide (GDH-FAD) a entraîné des lectures faussement élevées de la glycémie en raison de la présence de maltose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études réalisées chez l'animal sur les effets de l'icodextrine sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur le développement embryonnaire/fœtal et l'allaitement.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'Extraneal chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Extraneal n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si les métabolites d'Extraneal sont excrétés dans le lait maternel.
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Extraneal en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Il n'existe aucune donnée clinique sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique au stade terminal (IRCT) sous dialyse péritonéale peuvent souffrir d'effets indésirables susceptibles d'affecter leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables apparus chez des patients traités avec Extraneal lors des essais cliniques et après la commercialisation sont indiqués ci-dessous :
Les épisodes de réactions cutanées liées à Extraneal, incluant éruption cutanée et prurit, sont généralement d'intensité faible ou modérée. Occasionnellement, ces éruptions cutanées ont été associées à une exfoliation. Dans ces cas, selon l'intensité de ces manifestations, l'administration d'Extraneal doit être interrompue au moins temporairement.
La fréquence est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes Termes préférentiels MedDRA	Fréquence
Infections et infestations	
Syndrome grippal, furoncle	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucocytose, éosinophilie	Peu fréquent
Thrombopénie, leucopénie	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
Vasculite, hypersensibilité**	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Déshydratation, hypovolémie	Fréquent
Hypoglycémie, hyponatrémie, hyperglycémie, hypervolémie, anorexie, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypoprotéinémie	Peu fréquent
Choc hypoglycémique, troubles de la balance hydrique	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	
Pensées anormales, anxiété, nervosité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Sensation vertigineuse, céphalée	Fréquent
Hyperkinésie, paresthésie, agueusie	Peu fréquent
Coma hypoglycémique, sensation de brûlure	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	
Vision trouble	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Acouphènes	Fréquent
Affections cardiaques	
Troubles cardiovasculaires, tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension, hypertension	Fréquent
Hypotension orthostatique	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Œdème pulmonaire, dyspnée, toux, hoquet	Peu fréquent
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Douleur abdominale	Fréquent
Iléus, péritonite, effluent péritonéal sanguinolent, diarrhée, ulcère gastrique, gastrite, vomissement, constipation, dyspepsie, nausées, sécheresse buccale, flatulence	Peu fréquent
Ascite, hernie inguinale, gêne abdominale	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée (notamment maculeuse, papuleuse, érythémateuse), prurit, desquamation cutanée	Fréquent
Urticaire, dermite bulleuse, psoriasis, ulcère cutané, eczéma, trouble unguéal, peau sèche, dyschromie cutanée	Peu fréquent
Nécrose épidermique toxique, érythème multiforme, angiœdème, urticaire généralisée, éruption cutanée toxique, œdème péri-orbitaire, dermatite (notamment allergique et de contact), érythème, vésicule cutanée	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleur osseuse, contractures musculaires, myalgie, cervicalgie	Peu fréquent
Arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Douleur rénale	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdème périphérique, asthénie	Fréquent
Douleur thoracique, œdème facial, œdème, douleur	Peu fréquent
Fièvre, frissons, malaise, érythème au site d'insertion du cathéter, inflammation au site d'insertion du cathéter, réaction en relation avec la perfusion (y compris douleur au point de perfusion, douleur au point d'instillation)	Fréquence indéterminée
Investigations	
Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, anomalies des paramètres hépatiques, perte de poids, prise de poids	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Interaction avec un dispositif*	Fréquence indéterminée

* L'icodextrine interfère avec les dispositifs de mesure de la glycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
** Des réactions de type hypersensibilité ont été signalées chez des patients utilisant Extraneal, notamment bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, prurit et urticaire.

Autres effets indésirables de la dialyse péritonéale liés à la procédure :
- Péritonite fongique, péritonite bactérienne, infection sur le site du cathéter, infection liée au cathéter et complication liée au cathéter.
- Ultrafiltration excessive, particulièrement chez le sujet âgé, avec déshydratation, hypotension, sensation vertigineuse et parfois, symptômes neurologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Épisodes hypoglycémiques chez les patients diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Augmentation des phosphatases alcalines sériques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et déséquilibres électrolytiques, tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypercalcémie.
- Réactions péritonéales incluant : douleurs abdominales, dialysat trouble avec ou sans bactéries, péritonite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La fatigue a fréquemment été rapportée spontanément et dans la littérature en tant qu'effet indésirable de la procédure.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets d'un surdosage. Toutefois, l'administration en continu de plus d'une poche 24 heures pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de maltose et des métabolites des hydrates de carbone. Les effets d'une telle augmentation sont inconnus, mais il peut se produire une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Dans ce cas, le traitement sera interrompu et sera relayé par une dialyse péritonéale sans icodextrine ou par une hémodialyse.
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi concernant le traitement de la perfusion d'une quantité excessive d'Extraneal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : solutions pour dialyse péritonéale, solutions isotoniques, code ATC : B05DA.

Mécanisme d'action :
L'icodextrine est un polymère du glucose dérivé de l'amidon qui agit comme agent osmotique lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale lors d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Cette solution à 7,5 % est pratiquement iso-oncotique (de même osmolarité que le plasma) et permet une ultrafiltration qui se maintient pendant 12 heures maximum en DPCA. La charge en calories glucidiques est réduite par rapport aux solutions hyperosmolaires de glucose.
Le volume de l'ultrafiltrat est comparable à celui obtenu avec une solution de glucose à 3,86 % en DPCA. Les taux sanguins de glucose et d'insuline restent inchangés. L'ultrafiltration est maintenue pendant les épisodes de péritonite.
La posologie recommandée est limitée à un seul échange lors de chaque période de 24 heures dans le cadre d'un schéma posologique par DPCA ou DPA.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les taux plasmatiques des polymères d'hydrates de carbone sont à l'état d'équilibre après 7 à 10 jours d'utilisation nocturne quotidienne. Les polymères sont hydrolysés par l'amylase en de plus petits fragments qui sont éliminés par la dialyse péritonéale. Des concentrations plasmatiques stables de 1,8 mg/ml ont été mesurées pour les oligomères de plus de 9 unités de glucose (G9) et il y a une augmentation du taux de maltose (G2) sérique jusqu'à 1,1 mg/ml mais sans changement significatif de l'osmolalité sérique. Lors de

l'utilisation pour le long temps de stase de DPA par jour, des taux de maltose de 1,4 mg/ml ont été mesurés mais sans changement significatif de l'osmolalité sérique.
On ignore les effets à long terme de concentrations plasmatiques élevées de maltose et de polymères de glucose, mais une éventuelle toxicité n'est pas attendue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :
Les études de toxicité aiguë chez la souris et le rat n'ont montré aucun effet toxique pour des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (voies IV et IP).
Toxicité subchronique :
Des doses intrapéritonéales biquotidiennes de solution d'icodextrine à 20 %, administrées pendant 28 jours, chez le rat et le chien, n'ont révélé aucune toxicité sur les organes et les tissus cibles. Le principal effet concernait l'équilibre des fluides.
Potentiel mutagène et tumorigène :
Des études de mutagenèse réalisées in vitro et in vivo ont donné des résultats négatifs. Les études sur le pouvoir carcinogène de l'icodextrine sont irréalisables mais les effets carcinogènes sont improbables de par la nature chimique de la molécule, son absence d'effet pharmacologique et de toxicité sur un organe cible et les résultats négatifs des études de mutagénicité.
Toxicité pour la reproduction :
Une étude de toxicité pour la reproduction chez le rat n'a démontré aucun effet sur la fertilité ni sur le développement embryo-fœtal.

DP INCOMPATIBILITÉS

La compatibilité du médicament doit être vérifiée avant le mélange (cf Modalités manipulation/élimination pour plus d'informations sur les additifs). En outre, tenir compte du pH et des sels de la solution. Le produit doit être utilisé immédiatement après ajout.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Le produit doit être utilisé immédiatement après le retrait de la poche extérieure.
Ne pas conserver en dessous de 4 °C.
Cf Modalités manipulation/élimination concernant l'ajout de médicaments.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des instructions détaillées sur la procédure d'échange en dialyse péritonéale sont fournies aux patients dans le cadre d'une formation réalisée dans des centres spécialisés, avant utilisation à domicile.
Un certain nombre d'antibiotiques, incluant la vancomycine, la céfazoline, l'ampicilline/flucloxacilline, le ceftazidime, la gentamicine, l'amphotéricine B ainsi que l'insuline, n'ont montré aucun signe d'incompatibilité avec Extraneal.
Toutefois, les aminosides ne doivent pas être mélangés à la pénicilline en raison d'une incompatibilité chimique. Le produit doit être utilisé immédiatement après tout ajout de médicament.
D'un point de vue bactérien, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ajout du médicament n'écarte tout risque de contamination microbienne.
Jeter toute solution non utilisée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Poches de 1,5 l avec connexion à vis (Luer) :
AMM 3400936771284 (1997) 6 poches doubles (PVC).
Poches de 2 l avec perforateur :
AMM 3400936771406 (1997) 5 poches simples (PVC).
Poches de 2 l avec connexion à vis (Luer) :
AMM 3400936771574 (1997) 5 poches simples (PVC).
3400936771635 (1997) 5 poches doubles (PVC).
Poches de 2,5 l avec connexion à vis (Luer) :
AMM 3400936772007 (1997) 4 poches simples (PVC).
3400936772175 (1997) 4 poches doubles (PVC).
RCP révisés le 08.11.16.
Collect.

BAXTER SAS
Immeuble Berlioz, 4 bis rue de la Redoute
78280 Guyancourt
Tél : 01 34 61 50 50. Fax : 01 34 61 50 25
Information médicale : 01 34 61 51 41

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

EXVIERA ®
dasabuvir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (de forme ovale, de 14,0 mm x 8,0 mm, portant la mention « AV2 » gravée sur une face ; beige) : Boîte de 56 (4 x 14), sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p comprimé*

Dasabuvir (DCI) sodium monohydraté
exprimé en dasabuvir .... 250 mg
Excipients : Comprimé nu : cellulose microcristalline (E460(i)), lactose monohydraté, copovidone, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 44,94 mg par comprimé.

DC INDICATIONS

Exviera est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Exviera doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.
POSOLOGIE :
La dose recommandée de dasabuvir est de 250 mg (un comprimé) deux fois par jour (matin et soir).
Exviera ne doit pas être administré en monothérapie. Exviera doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (cf Pharmacodynamie). Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments utilisés en association avec Exviera.
Le(s) médicament(s) coadministré(s) recommandé(s) et la durée de traitement pour Exviera en association sont indiqués dans le tableau 1.
Tableau 1 : Médicament(s) coadministré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour Exviera en fonction de la population de patients

Population de patients	Traitement*	Durée
Génotype 1b, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	12 semaines. Un traitement de 8 semaines peut être envisagé chez les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée** (voir l'étude GARNET en rubrique Pharmacodynamie)
Génotype 1a, sans cirrhose	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + ribavirine*	12 semaines
Génotype 1a, avec cirrhose compensée	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + ribavirine*	24 semaines (cf Pharmacodynamie)

* Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-types du génotype 1.
** Lors de l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique par des méthodes non invasives, une combinaison de biomarqueurs sanguins ou la combinaison de la mesure de la dureté du foie et d'un test sanguin améliorent la précision et devraient être entrepris avant le traitement de 8 semaines chez tous les patients atteints de fibrose modérée.
Oubli de doses :
En cas d'oubli d'une dose d'Exviera, la dose prescrite peut être prise dans les 6 heures. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise d'Exviera, la dose oubliée **ne doit pas** être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.
Populations particulières :
Co-infection par le VIH-1 :
Suivre les recommandations posologiques présentées dans le tableau 1. Pour les recommandations posologiques concernant les agents antiviraux contre le VIH, se référer aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions. Pour des informations supplémentaires, voir les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie.
Patients transplantés hépatiques :
Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques. Une dose plus faible de ribavirine à l'instauration du traitement peut être appropriée. Dans l'étude menée chez des patients transplantés hépatiques, la posologie de la ribavirine était individualisée et la plupart des patients recevaient 600 à 800 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Pour les recommandations posologiques concernant les inhibiteurs de la calcineurine, se référer à la rubrique Interactions.
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est recommandé chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse (cf Pharmacocinétique). Pour les patients devant être traités par la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations concernant son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Exviera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Exviera ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du dasabuvir chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le comprimé entier (c'est-à-dire les patients ne doivent pas mâcher, casser ou dissoudre le comprimé). Afin d'optimiser leur absorption, les comprimés d'Exviera doivent être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en matière grasse et en calories (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation de médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- L'administration concomitante d'Exviera et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peut diminuer les concentrations plasmatiques du dasabuvir et réduire son effet thérapeutique (cf Interactions). Des exemples d'inducteurs contre-indiqués sont présentés ci-dessous.
  Inducteurs enzymatiques :
  - carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ;
  - éfavirenz, névirapine, étravirine ;
  - enzalutamide ;
  - mitotane ;
  - rifampicine ;
  - millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C8 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du dasabuvir et ne doivent pas être coadministrés avec Exviera (cf Interactions). Des exemples d'inhibiteurs du CYP2C8 contre-indiqués sont présentés ci-dessous.
  Inhibiteurs du CYP2C8 :
  - gemfibrozil.
- Exviera est administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Pour les contre-indications avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :
Exviera n'est pas recommandé en monothérapie et doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Risque de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique chez les patients cirrhotiques :
Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, pouvant aboutir à une transplantation hépatique ou un décès, ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par Exviera avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine. La plupart des patients présentant ces complications graves avaient des signes de cirrhose avancée ou décompensée avant l'initiation du traitement. Bien qu'il soit difficile d'établir le lien de causalité en raison de la maladie hépatique avancée sous-jacente, un risque potentiel ne peut être exclu.
Exviera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Exviera ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Pour les patients cirrhotiques :
- Surveiller l'apparition de signes cliniques et de symptômes de décompensation hépatique (tels qu'ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie sur varice œsophagienne).
- Réaliser des tests biologiques hépatiques, incluant les taux de bilirubine directe à l'initiation, au cours des 4 premières semaines suivant l'initiation du traitement et par la suite lorsque cliniquement indiqué.
- Arrêter le traitement chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique.

Élévations des ALAT :
Dans les études cliniques menées avec le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine, des élévations transitoires des ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez environ 1 % des patients (35 sur 3039). Les élévations des ALAT étaient asymptomatiques et sont généralement survenues au cours des 4 premières semaines de traitement, sans élévation concomitante de la bilirubine, et les valeurs ont diminué en deux semaines environ lors de la poursuite du traitement par le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine.
Ces élévations des ALAT ont été significativement plus fréquentes dans le sous-groupe de patients qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs oraux combinés ou les anneaux vaginaux contraceptifs (6 sur 25 patients) ; (cf Contre-indications). En revanche, le taux d'élévation des ALAT chez les patients recevant d'autres types d'œstrogènes tels que ceux généralement utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple l'estradiol oral et topique et les œstrogènes conjugués) était comparable à celui observé chez les patients n'utilisant pas de médicament contenant des œstrogènes (environ 1 % dans chaque groupe).
Les patientes qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylestradiol (la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs) doivent changer pour une autre méthode contraceptive (par exemple une contraception progestative seule ou des méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (cf Contre-indications, Interactions).
Bien que les élévations des ALAT associées au dasabuvir et à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir aient été asymptomatiques, les patients doivent être informés qu'ils doivent surveiller les signes d'alerte précoces d'atteinte hépatique tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, des signes plus tardifs tels qu'ictères et selles décolorées. Ils doivent consulter un médecin sans délai en cas d'apparition de ces symptômes. La surveillance de routine des enzymes hépatiques n'est pas nécessaire pour les patients non cirrhotiques (pour les patients cirrhotiques, voir ci-dessus). Un arrêt prématuré du traitement peut entraîner une résistance, mais les conséquences sur un traitement ultérieur ne sont pas connues.
Grossesse et utilisation concomitante de ribavirine :
Cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement.
Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsque Exviera est utilisé en association avec la ribavirine, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations supplémentaires.
Utilisation avec le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus :
L'utilisation concomitante de Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec le tacrolimus à usage systémique, le sirolimus ou l'évérolimus augmente les concentrations de l'immunosuppresseur due à l'inhibition du CYP3A par le ritonavir (cf Interactions). Des évènements graves et/ou menaçant le pronostic vital ont été observés lors de l'administration concomitante de Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec le tacrolimus à usage systémique, et un risque similaire peut être attendu avec le sirolimus et l'évérolimus.
Eviter l'utilisation concomitante du tracrolimus ou du sirolimus avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques. Si le tacrolimus ou le sirolimus sont utilisés avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, il est conseillé de prendre des précautions, et des recommandations posologiques ainsi que les stratégies de surveillance peuvent être trouvées dans la rubrique Interactions. L'évérolimus ne peut pas être utilisé en raison d'un manque de données sur les concentrations appropriées pour ajuster la posologie.
Les concentrations sanguines totales de tracrolimus ou de sirolimus doivent être surveillées dès l'initiation et durant toute la durée d'utilisation concomitante avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la dose et/ou la fréquence de dose doivent être ajustées si besoin. Les patients doivent être surveillés fréquemment pour tout changement de la fonction rénale ou pour tout effet indésirable associé au tacrolimus ou au sirolimus. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du tacrolimus ou du sirolimus pour des informations posologiques ou des instructions de surveillances additionnelles.
Activité spécifique au génotype :
Pour les schémas posologiques recommandés en fonction des différents génotypes du VHC, cf Posologie/Mode d'administration. Pour l'activité virologique et clinique spécifique au génotype, cf Pharmacodynamie.
L'efficacité du dasabuvir n'a pas été établie chez les patients infectés par un VHC de génotypes autres que le génotype 1 ; Exviera ne doit pas être utilisé dans le traitement des patients infectés par des génotypes viraux autres que le génotype 1.
Coadministration avec d'autres antiviraux anti-VHC à action directe :
La sécurité et l'efficacité d'Exviera ont été établies en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine. La coadministration d'Exviera avec d'autres antiviraux n'a pas été étudiée, et ne peut donc pas être recommandée.
Retraitement :
L'efficacité du dasabuvir chez les patients préalablement traités par le dasabuvir, ou par des médicaments susceptibles de présenter un profil de résistance croisée, n'a pas été démontrée.
Utilisation avec des statines :
Rosuvastatine :
Il est attendu qu'Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir augmentent plus de 3 fois l'exposition à la

rosuvastatine. Si un traitement par la rosuvastatine est nécessaire pendant la période de traitement, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (cf Interactions, tableau 2).

Pitavastatine et fluvastatine :

Les interactions avec la pitavastatine et la fluvastatine n'ont pas été étudiées. Théoriquement, il est attendu que le dasabuvir avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir augmentent l'exposition à la pitavastatine et à la fluvastatine. Une suspension temporaire du traitement par pitavastatine/fluvastatine est recommandée pendant la durée de traitement par l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Si le traitement par statine est nécessaire pendant la période de traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine/rosuvastatine est possible (cf Interactions, tableau 2).

Traitement des patients co-infectés par le VIH :

Exviera est recommandé en association avec paritaprévir/ombitasvir/ritonavir, et le ritonavir peut entraîner des résistances aux inhibiteurs de protéase (IP) chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours. Les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral suppressif ne doivent pas être traités par le dasabuvir.

Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte attentivement dans le cadre de la co-infection par le VIH (pour plus de détails, cf Interactions, tableau 2).

L'atazanavir peut être utilisé en association avec le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir s'il est administré en même temps. A noter que l'atazanavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. L'association comporte une augmentation des risques d'hyperbilirubinémie (incluant des risques d'ictères oculaires), en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C.

Le darunavir, dosé à 800 mg une fois par jour, peut être utilisé en l'absence de résistance étendue aux IP (exposition au darunavir diminuée) s'il est administré en même temps que l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. A noter que le darunavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Pour l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VIH autres que l'atazanavir et le darunavir, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

L'exposition au raltégravir augmente de façon importante (2 fois). L'association n'a été reliée à aucun problème de sécurité d'emploi particulier chez un nombre limité de patients traités pendant 12 à 24 semaines.

L'exposition à la rilpivirine augmente de façon importante (3 fois) lorsque la rilpivirine est donnée en association avec le dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec par conséquent un important risque d'allongement du QT. Si un inhibiteur de protéase du VIH est ajouté (atazanavir, darunavir), l'exposition à la rilpivirine peut augmenter davantage et cet ajout n'est par conséquent pas recommandé. La rilpivirine doit être utilisée avec précaution, dans le cadre d'une surveillance répétée de l'ECG.

Les INNTI autres que la rilpivirine (éfavirenz, étravirine et névirapine) sont contre-indiqués (cf Contre-indications).

Réactivation du virus de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB et le VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du dasabuvir chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Lactose :

Exviera contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le dasabuvir doit toujours être administré en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Lorsqu'ils sont coadministrés ils exercent des effets mutuels l'un sur l'autre (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, le profil d'interaction des médicaments doit être considéré comme une association.

Interactions pharmacodynamiques :

L'administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques peut augmenter le risque d'effets indésirables et d'élévation des ALAT (voir tableau 2). L'administration concomitante avec l'éthinylestradiol peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique Contre-indications.

Interactions pharmacocinétiques :

Effets potentiels d'Exviera sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Des études d'interactions médicamenteuses *in vivo* ont évalué l'effet du traitement combiné, incluant le ritonavir. La rubrique ci-dessous présente les transporteurs et enzymes du métabolisme spécifiques sur lesquels agit le dasabuvir lorsqu'il est administré en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Se reporter au tableau 2 pour des informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles et les recommandations posologiques pour Exviera administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4 :

Pour plus de détails, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (voir également tableau 2).

Médicaments transportés par la famille des transporteurs OATP :

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour des informations détaillées sur les substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 et d'OATP2B1(voir également tableau 2).

Médicaments transportés par la BCRP :

In vivo, le dasabuvir est un inhibiteur de la protéine BCRP. L'administration concomitante du dasabuvir et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec des médicaments qui sont des substrats de la BCRP peut en augmenter les concentrations plasmatiques, et potentiellement nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Ces médicaments incluent la sulfasalazine, l'imatinib et certaines statines (voir tableau 2). Voir également le tableau 2 pour des recommandations spécifiques pour la rosuvastatine qui a été évaluée dans une étude d'interaction médicamenteuse.

Médicaments transportés dans l'intestin par la P-gp :

Bien que le dasabuvir soit un inhibiteur *in vitro* de la P-gp, aucune modification significative de l'exposition à la digoxine n'a été observée lors de l'administration avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Il ne peut être exclu que l'exposition systémique au dabigatran étexilate soit augmentée par le dasabuvir en raison de l'inhibition de la P-gp intestinale.

Médicaments métabolisés par glucuronidation :

Le dasabuvir est un inhibiteur de l'UGT1A1 *in vivo.* L'administration concomitante de dasabuvir avec des médicaments métabolisés principalement par l'UGT1A1 entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments ; une surveillance clinique de routine est recommandée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple la lévothyroxine). Voir également le tableau 2 pour des recommandations spécifiques pour le raltégravir et la buprénorphine qui ont été évaluées dans des études d'interaction médicamenteuse. Il a également été constaté que le dasabuvir inhibait l'UGT1A4, 1A6 et l'UGT2B7 intestinale *in vivo* et *in vitro* à des concentrations efficaces.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 :

L'administration concomitante du dasabuvir avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir peut diminuer l'exposition aux médicaments qui sont métabolisés par le CYP2C19 (par exemple le lansoprazole, l'ésoméprazole, la S-méphénytoïne) qui pourrait nécessiter un ajustement posologique/une surveillance clinique. Les substrats du CYP2C19 évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent l'oméprazole et l'escitalopram (tableau 2).

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 :

Le dasabuvir administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la warfarine, un substrat du CYP2C9. Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie d'autres substrats du CYP2C9 (AINS [par exemple l'ibuprofène], antidiabétiques [par exemple le glimépiride, le glipizide]).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP1A2 :

Le dasabuvir administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la duloxétine, un substrat des CYP2D6 et CYP1A2. L'exposition à la cyclobenzaprine, substrat du CYP1A2, a diminué. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires pour les autres substrats du CYP1A2 (par exemple la ciprofloxacine, la théophylline et la caféine). Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie des substrats du CYP2D6 (par exemple la désipramine, le métoprolol et le dextrométhorphane).

Médicaments excrétés par le rein via des protéines de transport :

In vivo, le dasabuvir n'inhibe pas les transporteurs d'anions organiques (OAT1) comme montré par le manque d'interaction avec le ténofovir (substrat d'OAT1). *In vitro,* les études ont montré que le dasabuvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs de cations organiques (OCT2), des transporteurs d'anions organiques (OAT3), ou des transporteurs MATE1 et MATE2K (Multidrug and Toxin Extrusion Proteins) aux concentrations cliniquement pertinentes.

Par conséquent, il n'est pas attendu que le dasabuvir ait un effet sur les médicaments qui sont éliminés essentiellement par voie rénale via ces transporteurs (cf Pharmacocinétique).

Effets potentiels d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dasabuvir :

Médicaments inhibant le CYP2C8 :

L'administration concomitante de dasabuvir et de médicaments qui inhibent le CYP2C8 (par exemple tériflunomide, déférasirox) peut augmenter les concentrations plasmatiques du dasabuvir. Les inhibiteurs puissants du CYP2C8 sont contre-indiqués avec le dasabuvir (cf Contre-indications et tableau 2).

Inducteurs enzymatiques :

Il est attendu que l'administration concomitante d'Exviera et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques modérés ou puissants diminue les concentrations plasmatiques du dasabuvir et réduise son effet thérapeutique. Les inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique Contre-indications et au tableau 2.

Le dasabuvir est un substrat de la P-gp et de la BCRP et son métabolite majeur M1 est un substrat d'OCT1 *in vitro.* L'inhibition de la P-gp et de la BCRP ne devraient pas entraîner des augmentations cliniquement pertinentes de l'exposition au dasabuvir (tableau 2).

Le métabolite M1 du dasabuvir a été quantifié dans toutes les études d'interactions médicamenteuses. Les modifications de l'exposition au métabolite ont généralement concordé avec celles observées avec le dasabuvir à l'exception des études menées avec le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, dans lesquelles l'exposition au métabolite était diminuée jusqu'à 95 %, et avec la carbamazépine, un inducteur du CYP3A, dans lesquelles l'exposition au métabolite n'était diminuée que jusqu'à 39 %.

Patients traités par anti-vitamine K :

La fonction hépatique pouvant être modifiée lors d'un traitement par Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, une surveillance étroite de l'INR (« International Normalised Ratio ») est recommandée.

Études d'interaction médicamenteuse :

Les recommandations pour l'administration concomitante d'Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et d'un certain nombre de médicaments sont présentés dans le tableau 2.

Si un patient traité par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir prend déjà un ou plusieurs médicament(s) ou initie un traitement avec le(s)quel(s) il existe un risque d'interaction médicamenteuse, un ajustement posologique du ou des médicament(s) concomitant(s) ou une surveillance clinique appropriée doivent être envisagés (tableau 2).

Si les doses de médicaments concomitants sont ajustées en raison d'un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, les doses devront être réajustées après la fin du traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Le tableau 2 fournit par le rapport des moyennes des moindres carrés (et son intervalle de confiance à 90 %) l'effet sur la concentration du dasabuvir et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et des médicaments concomitants. Le sens de la flèche indique le sens de variation des expositions (Cmax et ASC) au paritaprévir, à l'ombitasvir, au dasabuvir et au médicament coadministré (*↑ = augmentation supérieure à 20 %, ↓ = diminution de plus de 20 %, ↔ = aucune variation ou variation inférieure à 20 %).*

Cette liste n'est pas exhaustive.

Exviera est administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Pour les interactions avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Tableau 2. Interactions entre Exviera avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et d'autres médicaments

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	Administré avec	Effet Cmax/ASC/Cmin
Aminosalicylate		
Sulfasalazine Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Sulfasalazine
Commentaires cliniques : Des précautions sont à prendre quand la sulfasalazine est coadministrée avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Antiarythmiques		
Digoxine 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition de la P-gp par le dasabuvir, le paritaprévir et le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Digoxine Cmax : 1,15 (1,04-1,27) ASC : 1,16 (1,09-1,23) Cmin : 1,01 (0,97-1,05) ↔ Dasabuvir Cmax : 0,99 (0,92-1,07) ASC : 0,97 (0,91-1,02) Cmin : 0,99 (0,92-1,07) ↔ Ombitasvir Cmax : 1,03 (0,97-1,10) ASC : 1,00 (0,98-1,03) Cmin : 0,99 (0,96-1,02) ↔ Paritaprévir Cmax : 0,92 (0,80-1,06) ASC : 0,94 (0,81-1,08) Cmin : 0,92 (0,82-1,02)
Commentaires cliniques : Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, il est recommandé de surveiller de manière appropriée les taux sériques de digoxine		
Antibiotiques (usage systémique)		
Sulfaméthoxazole, triméthoprime 800/160 mg 2 fois par jour Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au dasabuvir peut être due à l'inhibition du CYP2C8 par le triméthoprime	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Sulfaméthoxazole Cmax : 1,21 (1,15-1,28) ASC : 1,17 (1,14-1,20) Cmin : 1,15 (1,10-1,20) ↑ Triméthoprime Cmax : 1,17 (1,12-1,22) ASC : 1,22 (1,18-1,26) Cmin : 1,25 (1,19-1,31) ↑ Dasabuvir Cmax : 1,15 (1,02-1,31) ASC : 1,33 (1,23-1,44) Cmin : NA ↔ Ombitasvir Cmax : 0,88 (0,83-0,94) ASC : 0,85 (0,80-0,90) Cmin : NA ↓ Paritaprévir Cmax : 0,78 (0,61-1,01) ASC : 0,87 (0,72-1,06) Cmin : NA
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Agents anticancéreux		
Enzalutamide Mitotane Mécanisme : induction du CYP3A4 par l'enzalutamide ou le mitotane	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Imatinib Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Imatinib
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et une diminution des doses de l'imatinib sont recommandées		
Anticoagulants		
Warfarine 5 mg dose unique et autres anti-vitamines K	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ R-Warfarine Cmax : 1,05 (0,95-1,17) ASC : 0,88 (0,81-0,95) Cmin : 0,94 (0,84-1,05) ↔ S-Warfarine Cmax : 0,96 (0,85-1,08) ASC : 0,88 (0,81-0,96) Cmin : 0,95 (0,88-1,02) ↔ Dasabuvir Cmax : 0,97 (0,89-1,06) ASC : 0,98 (0,91-1,06) Cmin : 1,03 (0,94-1,13) ↔ Ombitasvir Cmax : 0,94 (0,89-1,00) ASC : 0,96 (0,93-1,00) Cmin : 0,98 (0,95-1,02) ↔ Paritaprévir Cmax : 0,98 (0,82-1,18) ASC : 1,07 (0,89-1,27) Cmin : 0,96 (0,85-1,09)
Commentaires cliniques : Bien qu'aucun impact pharmacocinétique de la warfarine ne soit attendu, une surveillance étroite de l'INR est recommandée avec tous les anti-vitamines K. Cela est dû aux modifications de la fonction hépatique lors d'un traitement avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Dabigatran étexilate Mécanisme : inhibition de la P-gp intestinale par le paritaprévir et le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Dabigatran étexilate
Commentaires cliniques : Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate. Utiliser avec précautions		
Anticonvulsivants		
Carbamazépine 200 mg une fois par jour puis 200 mg deux fois par jour Mécanisme : induction du CYP3A4 par la carbamazépine	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Carbamazépine Cmax : 1,10 (1,07-1,14) ASC : 1,17 (1,13-1,22) Cmin : 1,35 (1,27-1,45) ↓ Carbamazépine 10, 11-époxyde Cmax : 0,84 (0,82-0,87) ASC : 0,75 (0,73-0,77) Cmin : 0,57 (0,54-0,61) ↓ Dasabuvir Cmax : 0,45 (0,41-0,50) ASC : 0,30 (0,27-0,33) Cmin : NA ↓ Ombitasvir Cmax : 0,69 (0,61-0,78) ASC : 0,69 (0,64-0,75) Cmin : NA ↓ Paritaprévir Cmax : 0,34 (0,25-0,48) ASC : 0,30 (0,23-0,38) Cmin : NA

Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Phénobarbital Mécanisme : induction du CYP3A4 par le phénobarbital	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Paritaprévir ↓ Ombitasvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Phénytoïne Mécanisme : induction du CYP3A4 par la phénytoïne	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Paritaprévir ↓ Ombitasvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
S-Méphénytoïne Mécanisme : induction du CYP2P19 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ S-Méphénytoïne
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires pour la S-Méphénytoïne		
Antidépresseurs		
Escitalopram 10 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Escitalopram Cmax : 1,00 (0,96-1,05) ASC : 0,87 (0,80-0,95) Cmin : NA
		↑ S-Desméthylcitalopram Cmax : 1,15 (1,10-1,21) ASC : 1,36 (1,03-1,80) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,10 (0,95-1,27) ASC : 1,01 (0,93-1,10) Cmin : 0,89 (0,79-1,00)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,09 (1,01-1,18) ASC : 1,02 (1,00-1,05) Cmin : 0,97 (0,92-1,02)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,12 (0,88-1,43) ASC : 0,98 (0,85-1,14) Cmin : 0,71 (0,56-0,89)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'escitalopram		
Duloxétine 60 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Duloxétine Cmax : 0,79 (0,67-0,94) ASC : 0,75 (0,67-0,83) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,94 (0,81-1,09) ASC : 0,92 (0,81-1,04) Cmin : 0,88 (0,76-1,01)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,88-1,08) ASC : 1,00 (0,95-1,06) Cmin : 1,01 (0,96-1,06)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,79 (0,53-1,16) ASC : 0,83 (0,62-1,10) Cmin : 0,77 (0,65-0,91)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la duloxétine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir		
Antifongiques		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le kétoconazole et le paritaprévir/ ritonavir/ ombitasvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Kétoconazole Cmax : 1,15 (1,09-1,21) ASC : 2,17 (2,05-2,29) Cmin : NA
		↑ Dasabuvir Cmax : 1,16 (1,03-1,32) ASC : 1,42 (1,26-1,59) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,90-1,06) ASC : 1,17 (1,11-1,24) Cmin : NA
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,37 (1,11-1,69) ASC : 1,98 (1,63-2,42) Cmin : NA
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir)		
Hypolipémiants		
Gemfibrozil 600 mg deux fois par jour Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au dasabuvir est due à l'inhibition du CYP2C8 et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1 par le gemfibrozil	Exviera + paritaprévir/ ritonavir	↑ Dasabuvir Cmax : 2,01 (1,71-2,38) ASC : 11,25 (9,05-13,99) Cmin : NA
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,21 (0,94-1,57) ASC : 1,38 (1,18-1,61) Cmin : NA
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Antimycobactériens		
Rifampicine Mécanisme : induction du CYP3A4/CYP2C8 par la rifampicine	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Biguanides oraux antihyperglycémiants		
Metformine 500 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Metformine Cmax : 0,77 (0,71-0,83) ASC : 0,90 (0,84-0,97) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,83 (0,74-0,93) ASC : 0,86 (0,78-0,94) Cmin : 0,95 (0,84-1,07)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,92 (0,87-0,98) ASC : 1,01 (0,97-1,05) Cmin : 1,01 (0,98-1,04)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,63 (0,44-0,91) ASC : 0,80 (0,61-1,03) Cmin : 1,22 (1,13-1,31)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la metformine est coadministrée avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Inhibiteurs des canaux calciques		
Amlodipine 5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Amlodipine Cmax : 1,26 (1,11-1,44) ASC : 2,57 (2,31-2,86) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,05 (0,97-1,14) ASC : 1,01 (0,96-1,06) Cmin : 0,95 (0,89-1,01)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,00 (0,95-1,06) ASC : 1,00 (0,97-1,04) Cmin : 1,00 (0,97-1,04)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,77 (0,64-0,94) ASC : 0,78 (0,68-0,88) Cmin : 0,88 (0,80-0,95)
Commentaires cliniques : Diminuer la dose d'amlodipine de 50 % et surveiller les effets cliniques		
Contraceptifs		
Éthinylestradiol/ norgestimate 0,035/0,25 mg une fois par jour Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Éthinylestradiol Cmax : 1,16 (0,90-1,50) ASC : 1,06 (0,96-1,17) Cmin : 1,12 (0,94-1,33)
		Métabolites du norgestimate :
		↑ Norgestrel Cmax : 2,26 (1,91-2,67) ASC : 2,54 (2,09-3,09) Cmin : 2,93 (2,39-3,57)
		↑ Norelgestromine Cmax : 2,01 (1,77-2,29) ASC : 2,60 (2,30-2,95) Cmin : 3,11 (2,51-3,85)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,51 (0,22-1,18) ASC : 0,48 (0,23-1,02) Cmin : 0,53 (0,30-0,95)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,05 (0,81-1,35) ASC : 0,97 (0,81-1,15) Cmin : 1,00 (0,88-1,12)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,70 (0,40-1,21) ASC : 0,66 (0,42-1,04) Cmin : 0,87 (0,67-1,14)
Commentaires cliniques : Les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol sont contre-indiqués (cf Contre-indications)		
Noréthindrone (pilule à base de progestine uniquement) 0,35 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Noréthindrone Cmax : 0,83 (0,69-1,01) ASC : 0,91 (0,76-1,09) Cmin : 0,85 (0,64-1,13)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,01 (0,90-1,14) ASC : 0,96 (0,85-1,09) Cmin : 0,95 (0,80-1,13)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,00 (0,93-1,08) ASC : 0,99 (0,94-1,04) Cmin : 0,97 (0,90-1,03)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,24 (0,95-1,62) ASC : 1,23 (0,96-1,57) Cmin : 1,43 (1,13-1,80)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la noréthindrone ou pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Diurétiques		
Furosémide 20 mg dose unique Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Furosémide Cmax : 1,42 (1,17-1,72) ASC : 1,08 (1,00-1,17) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,12 (0,96-1,31) ASC : 1,09 (0,96-1,23) Cmin : 1,06 (0,98-1,14)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,14 (1,03-1,26) ASC : 1,07 (1,01-1,12) Cmin : 1,12 (1,08-1,16)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,93 (0,63-1,36) ASC : 0,92 (0,70-1,21) Cmin : 1,26 (1,16-1,38)
Commentaires cliniques : Surveiller les effets cliniques ; une diminution de la dose de furosémide allant jusqu'à 50 % peut être nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Agents anti-VHC		
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition de la BCRP et de la P-gp par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Sofosbuvir Cmax : 1,61 (1,38-1,88) ASC : 2,12 (1,91-2,37) Cmin : NA
		↑ GS-331007 Cmax : 1,02 (0,90-1,16) ASC : 1,27 (1,14-1,42) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,09 (0,98-1,22) ASC : 1,02 (0,95-1,10) Cmin : 0,85 (0,76-0,95)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,93 (0,84-1,03) ASC : 0,93 (0,87-0,99) Cmin : 0,92 (0,88-0,96)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,81 (0,65-1,01) ASC : 0,85 (0,71-1,01) Cmin : 0,82 (0,67-1,01)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le sofosbuvir est coadministré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Produits à base de plantes		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*) Mécanisme : induction du CYP3A4 par le millepertuis	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Agents anti-VIH : inhibiteurs de protéase Pour une observation générale sur le traitement des patients co-infectés par le VIH, y compris une discussion sur les différents schémas thérapeutiques des antirétroviraux qui peuvent être utilisés, merci de vous reporter à la section Mises en garde/Précautions d'emploi (traitement des patients co-infectés par le VIH) et au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Atazanavir 300 mg une fois par jour (administré en même temps) Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition des OATP par l'atazanavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Atazanavir Cmax : 0,91 (0,84-0,99) ASC : 1,01 (0,93-1,10) Cmin : 0,90 (0,81-1,01)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,83 (0,71-0,96) ASC : 0,82 (0,71-0,94) Cmin : 0,79 (0,66-0,94)
		↓ Ombitasvir Cmax : 0,77 (0,70-0,85) ASC : 0,83 (0,74-0,94) Cmin : 0,89 (0,78-1,02)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,46 (1,06-1,99) ASC : 1,94 (1,34-2,81) Cmin : 3,26 (2,06-5,16)
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg une fois par jour (administré le soir) Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1/B3 et du CYP3A par l'atazanavir, et à l'inhibition du CYP3A par la dose supplémentaire de ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Atazanavir Cmax : 1,02 (0,92-1,13) ASC : 1,19 (1,11-1,28) Cmin : 1,68 (1,44-1,95)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,81 (0,73-0,91) ASC : 0,81 (0,71-0,92) Cmin : 0,80 (0,65-0,98)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,83 (0,72-0,96) ASC : 0,90 (0,78-1,02) Cmin : 1,00 (0,89-1,13)
		↑ Paritaprévir Cmax : 2,19 (1,61-2,98) ASC : 3,16 (2,40-4,17) Cmin : 11,95 (8,94-15,98)
Commentaires cliniques : La dose recommandée d'atazanavir est de 300 mg, sans ritonavir, en association avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. L'atazanavir doit être administré en même temps que Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. La dose de ritonavir contenue dans l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir potentialisera la pharmacocinétique de l'atazanavir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. L'administration concomitante de l'atazanavir et Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir augmente les taux de bilirubine, en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables		
Darunavir 800 mg une fois par jour (administré en même temps) Mécanisme : inconnu	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Darunavir Cmax : 0,92 (0,87-0,98) ASC : 0,76 (0,71-0,82) Cmin : 0,52 (0,47-0,58)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,10 (0,88-1,37) ASC : 0,94 (0,78-1,14) Cmin : 0,90 (0,76-1,06)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,86 (0,77-0,95) ASC : 0,86 (0,79-0,94) Cmin : 0,87 (0,82-0,92)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,54 (1,14-2,09) ASC : 1,29 (1,04-1,61) Cmin : 1,30 (1,09-1,54)
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg deux fois par jour Mécanisme : inconnu	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Darunavir Cmax : 0,87 (0,79-0,96) ASC : 0,80 (0,74-0,86) Cmin : 0,57 (0,48-0,67)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,84 (0,67-1,05) ASC : 0,73 (0,62-0,86) Cmin : 0,54 (0,49-0,61)
		↓ Ombitasvir Cmax : 0,76 (0,65-0,88) ASC : 0,73 (0,66-0,80) Cmin : 0,73 (0,64-0,83)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,70 (0,43-1,12) AZC : 0,59 (0,44-0,79) Cmin : 0,83 (0,69-1,01)
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour (administré le soir) Mécanisme : inconnu	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Darunavir Cmax : 0,79 (0,70-0,90) ASC : 1,34 (1,25-1,43) Cmin : 0,54 (0,48-0,62)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,75 (0,64-0,88) ASC : 0,72 (0,64-0,82) Cmin : 0,65 (0,58-0,72)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,87 (0,82-0,93) ASC : 0,87 (0,81-0,93) Cmin : 0,87 (0,80-0,95)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,70 (0,50-0,99) ASC : 0,81 (0,60-1,09) Cmin : 1,59 (1,23-2,05)
Commentaires cliniques : La dose recommandée de darunavir est de 800 mg une fois par jour, sans ritonavir, administré en même temps que l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir (la dose de ritonavir contenue dans l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir potentialisera la pharmacocinétique du darunavir). Ce schéma peut être utilisé en l'absence de résistance élargie aux IP (c'est-à-dire, absence de mutations de résistance associées au darunavir), voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Le darunavir en association avec ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + dasabuvir n'est pas recommandé chez les patients avec une résistance élargie aux IP. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg deux fois par jour[1] Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition du CYP3A/des transporteurs d'efflux par le lopinavir et à la dose plus élevée de ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Lopinavir Cmax : 0,87 (0,76-0,99) ASC : 0,94 (0,81-1,10) Cmin : 1,15 (0,93-1,42)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,99 (0,75-1,31) ASC : 0,93 (0,75-1,15) Cmin : 0,68 (0,57-0,80)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,14 (1,01-1,28) ASC : 1,17 (1,07-1,28) Cmin : 1,24 (1,14-1,34)
		↑ Paritaprévir Cmax : 2,04 (1,30-3,20) ASC : 2,17 (1,63-2,89) Cmin : 2,36 (1,00-5,55)
Commentaires cliniques : L'association lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour ou 800/200 mg une fois par jour est contre-indiquée avec le dasabuvir et l'ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir en raison de l'augmentation de l'exposition au paritaprévir (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir)		

Agents anti-VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Rilpivirine[2] 25 mg une fois par jour, administré le matin, avec de la nourriture Mécanisme : inhibition du CYP3A par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Rilpivirine Cmax : 2,55 (2,08-3,12) ASC : 3,25 (2,80-3,77) Cmin : 3,62 (3,12-4,21)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,18 (1,02-1,37) ASC : 1,17 (0,99-1,38) Cmin : 1,10 (0,89-1,37)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,11 (1,02-1,20) ASC : 1,09 (1,04-1,14) Cmin : 1,05 (1,01-1,08)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,30 (0,94-1,81) ASC : 1,23 (0,93-1,64) Cmin : 0,95 (0,84-1,07)
Commentaires cliniques : La coadministration d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la rilpivirine une fois par jour doit être envisagée uniquement chez les patients sans allongement du QT connu, et sans autre comédications pouvant entraîner un allongement du QT. Si l'association est utilisée, une surveillance répétée de l'ECG doit être réalisée, cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil 600/300/200 mg une fois par jour Mécanisme : induction d'enzyme possible par l'éfavirenz	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	La coadministration de traitements à base d'éfavirenz (inducteur enzymatique) avec paritaprévir/ritonavir + dasabuvir a entraîné des élévations des ALAT et, par conséquent, un arrêt prématuré de l'étude
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante avec un traitement contenant de l'éfavirenz est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Névirapine Étravirine	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications)		
Agents anti-VIH : inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase		
Dolutégravir 50 mg une fois par jour Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, le dasabuvir et l'ombitasvir et à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Dolutégravir Cmax : 1,22 (1,15-1,29) ASC : 1,38 (1,30-1,47) Cmin : 1,36 (1,19-1,55)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,01 (0,92-1,11) ASC : 0,98 (0,92-1,05) Cmin : 0,92 (0,85-0,99)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,96 (0,89-1,03) ASC : 0,95 (0,90-1,00) Cmin : 0,92 (0,87-0,98)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,89 (0,69-1,14) ASC : 0,84 (0,67-1,04) Cmin : 0,66 (0,59-0,75)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le dolutégravir est coadministré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Raltégravir Cmax : 2,33 (1,66-3,27) ASC : 2,34 (1,70-3,24) Cmin : 2,00 (1,17-3,42)
		Aucune variation cliniquement pertinente de l'exposition au dasabuvir, au paritaprévir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison des données historiques) n'a été observée pendant la coadministration
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir		
Agents anti-VIH : inhibiteurs nucléosidiques		
Abacavir/ lamivudine 600/300 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Abacavir Cmax : 0,87 (0,78-0,98) ASC : 0,94 (0,90-0,99) Cmin : NA
		↓ Lamivudine Cmax : 0,78 (0,72-0,84) ASC : 0,88 (0,82-0,93) Cmin : 1,29 (1,05-1,58)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,94 (0,86-1,03) ASC : 0,91 (0,86-0,96) Cmin : 0,95 (0,88-1,02)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,82 (0,76-0,89) ASC : 0,91 (0,87-0,95) Cmin : 0,92 (0,88-0,96)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,84 (0,69-1,02) ASC : 0,82 (0,70-0,97) Cmin : 0,73 (0,63-0,85)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'abacavir ou la lamivudine sont coadministrés avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Emtricitabine/ ténofovir 200 mg une fois par jour /300 mg une fois par jour	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Emtricitabine Cmax : 1,05 (1,00-1,12) ASC : 1,07 (1,00-1,14) Cmin : 1,09 (1,01-1,17)
		↔ Ténofovir Cmax : 1,07 (0,93-1,24) ASC : 1,13 (1,07-1,20) Cmin : 1,24 (1,13-1,36)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,85 (0,74-0,98) ASC : 0,85 (0,75-0,96) Cmin : 0,85 (0,73-0,98)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,89 (0,81-0,97) ASC : 0,99 (0,93-1,05) Cmin : 0,97 (0,90-1,04)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,68 (0,42-1,11) ASC : 0,84 (0,59-1,17) Cmin : 1,06 (0,83-1,35)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'emtricitabine/ténofovir ou Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Rosuvastatine 5 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir et inhibition de la BCRP par le dasabuvir, le paritaprévir et le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Rosuvastatine Cmax : 7,13 (5,11-9,96) ASC : 2,59 (2,09-3,21) Cmin : 0,59 (0,51-0,69)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,07 (0,92-1,24) ASC : 1,08 (0,92-1,26) Cmin : 1,15 (1,05-1,25)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,92 (0,82-1,04) ASC : 0,89 (0,83-0,95) Cmin : 0,88 (0,83-0,94)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,59 (1,13-2,23) ASC : 1,52 (1,23-1,90) Cmin : 1,43 (1,22-1,68)
Commentaires cliniques : La dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Pravastatine 10 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Pravastatine Cmax : 1,37 (1,11-1,69) ASC : 1,82 (1,60-2,08) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,00 (0,87-1,14) ASC : 0,96 (0,85-1,09) Cmin : 1,03 (0,91-1,15)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,95 (0,89-1,02) ASC : 0,94 (0,89-0,99) Cmin : 0,94 (0,89-0,99)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,96 (0,69-1,32) ASC : 1,13 (0,92-1,38) Cmin : 1,39 (1,21-1,59)
Commentaires cliniques : Diminuer la dose de pravastatine de 50 %. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Fluvastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B/de la BCRP par le paritaprévir. Pitavastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Fluvastatine ↑ Pitavastatine ↔ Dasabuvir ↔ Ombitasvir ↔ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante avec la fluvastatine et la pitavastatine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une suspension temporaire de la fluvastatine et de la pitavastatine est recommandée pendant la durée de traitement. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine ou de rosuvastatine est possible. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine 30 mg une fois par jour, dose unique[3] Mécanisme : l'effet sur la ciclosporine est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP/BCRP/ P-gp par la ciclosporine	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Ciclosporine Cmax : 1,01 (0,85-1,20) ASC : 5,82 (4,73-7,14) Cmin : 15,8 (13,8-18,09)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,66 (0,58-0,75) ASC : 0,70 (0,65-0,76) Cmin : 0,76 (0,71-0,82)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,99 (0,92-1,07) ASC : 1,08 (1,05-1,11) Cmin : 1,15 (1,08-1,23)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,44 (1,16-1,78) ASC : 1,72 (1,49-1,99) Cmin : 1,85 (1,58-2,18)
Commentaires cliniques : Au début de la coadministration d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, donner 1/5e de la dose totale journalière de ciclosporine une fois par jour avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Surveiller les taux de ciclosporine et ajuster la dose et/ou la fréquence d'administration selon les besoins. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Évérolimus 0,75 mg dose unique Mécanisme : L'effet sur l'évérolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Évérolimus Cmax : 4,74 (4,29-5,25) ASC : 27,1 (24,5-30,1) Cmin : 16,1 (14,5-17,9)[4]
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,03 (0,90-1,18) ASC : 1,08 (0,98-1,20) Cmin : 1,14 (1,05-1,23)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,99 (0,95-1,03) ASC : 1,02 (0,99-1,05) Cmin : 1,02 (0,99-1,06)
		↔ Paritaprévir Cmax : 1,22 (1,03-1,43) ASC : 1,26 (1,07-1,49) Cmin : 1,06 (0,97-1,16)
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante de Viekirax avec l'évérolimus n'est pas recommandée en raison de l'augmentation significative des expositions à l'évérolimus qui ne peut pas être ajustées de façon appropriée en fonction des doses disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)		
Sirolimus 0,5 mg dose unique[5] Mécanisme : L'effet sur le sirolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Sirolimus Cmax : 6,40 (5,34-7,68) ASC : 37,99 (31,5-45,8) Cmin : 19,55 (16,7-22,9)[6]
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante du sirolimus avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'est pas recommandée à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si le sirolimus est utilisé avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, administrer 0,2 mg de sirolimus deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours en conservant les mêmes deux jours chaque semaine). Les concentrations sanguines de sirolimus doivent être surveillées tous les 4 à 7 jours jusqu'à ce que 3 dosages consécutifs montrent des concentrations de sirolimus stables. La dose et/ou la fréquence de dose de sirolimus doivent être ajustées si besoin. 5 jours après la fin du traitement par Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, la dose et la fréquence de dose du sirolimus avant de prendre Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir doivent être reprises, ainsi que la surveillance systématique des concentrations sanguines de sirolimus		
Tacrolimus 2 mg dose unique[7] Mécanisme : l'effet sur le tacrolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Tacrolimus Cmax : 3,99 (3,21-4,97) ASC : 57,1 (45,5-71,7) Cmin : 16,6 (13,0-21,2)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,85 (0,73-0,98) ASC : 0,90 (0,80-1,02) Cmin : 1,01 (0,91-1,11)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,93 (0,88-0,99) ASC : 0,94 (0,89-0,98) Cmin : 0,94 (0,91-0,96)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,57 (0,42-0,78) ASC : 0,66 (0,54-0,81) Cmin : 0,73 (0,66-0,88)
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante du tacrolimus avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'est pas recommandée à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si le tacrolimus est utilisé en association avec Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, le tacrolimus ne doit pas être administré le jour où Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sont initiés. Démarrer le lendemain de l'initiation de Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ; réinitier le tacrolimus à une dose réduite basée sur les concentrations sanguines du tacrolimus. La dose recommandée de tacrolimus est de 0,5 mg tous les 7 jours. La concentration sanguine totale du tacrolimus doit être surveillée dès l'initiation et durant toute la durée de l'administration concomitante avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la dose et/ou la fréquence de dose doivent être ajustées si nécessaire. A la fin du traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, la dose et la fréquence de dose appropriées de tacrolimus doivent être guidées par l'évaluation des concentrations sanguines de tacrolimus		
Chélateurs de fer		
Déférasirox	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : Le déférasirox peut augmenter l'exposition au dasabuvir et doit être utilisé avec précautions		
Médicaments utilisés dans la sclérose en plaques		
Tériflunomide	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : Le tériflunomide peut augmenter l'exposition au dasabuvir et doit être utilisé avec précautions		
Opioïdes		
Méthadone 20-120 mg une fois par jour[8]	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ R-Méthadone Cmax : 1,04 (0,98-1,11) ASC : 1,05 (0,98-1,11) Cmin : 0,94 (0,87-1,01)
		↔ S-Méthadone Cmax : 0,99 (0,91-1,08) ASC : 0,99 (0,89-1,09) Cmin : 0,86 (0,76-0,96)
		↔ Ombitasvir/ paritaprévir et dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la méthadone ou Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir		
Buprénorphine/ naloxone 4 à 24 mg/1 à 6 mg une fois par jour[8] Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Buprénorphine Cmax : 2,18 (1,78-2,68) ASC : 2,07 (1,78-2,40) Cmin : 3,12 (2,29-4,27)
		↑ Norbuprénorphine Cmax : 2,07 (1,42-3,01) ASC : 1,84 (1,30-2,60) Cmin : 2,10 (1,49-2,97)
		↑ Naloxone Cmax : 1,18 (0,81-1,73) ASC : 1,28 (0,92-1,79) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir/ paritaprévir et dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la buprénorphine/ naloxone ou Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Relaxants musculaires		
Carisoprodol 250 mg dose unique Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Carisoprodol Cmax : 0,54 (0,47-0,63) ASC : 0,62 (0,55-0,70) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,96 (0,91-1,01) ASC : 1,02 (0,97-1,07) Cmin : 1,00 (0,92-1,10)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,92-1,04) ASC : 0,95 (0,92-0,97) Cmin : 0,96 (0,92-0,99)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,88 (0,75-1,03) ASC : 0,96 (0,85-1,08) Cmin : 1,14 (1,02-1,27)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique du carisoprodol n'est nécessaire ; si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible		
Cyclobenzaprine 5 mg dose unique Mécanisme : diminution possiblement liée à l'induction du CYP1A2 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Cyclobenzaprine Cmax : 0,68 (0,61-0,75) ASC : 0,60 (0,53-0,68) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,98 (0,90-1,07) ASC : 1,01 (0,96-1,06) Cmin : 1,13 (1,07-1,18)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,92-1,04) ASC : 1,00 (0,97-1,03) Cmin : 1,01 (0,98-1,04)
		↔ Paritaprévir Cmax : 1,14 (0,99-1,32) ASC : 1,13 (1,00-1,28) Cmin : 1,13 (1,01-1,25)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique de la cyclobenzaprine n'est nécessaire ; si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible		
Analgésiques narcotiques		
Paracétamol (donné comme dose fixe hydrocodone/ paracétamol) 300 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Paracétamol Cmax : 1,02 (0,89-1,18) ASC : 1,17 (1,09-1,26) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,13 (1,01-1,26) ASC : 1,12 (1,05-1,19) Cmin : 1,16 (1,08-1,25)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,01 (0,93-1,10) ASC : 0,97 (0,93-1,02) Cmin : 0,93 (0,90-0,97)
		↔ Paritaprévir Cmax : 1,01 (0,80-1,27) ASC : 1,03 (0,89-1,18) Cmin : 1,10 (0,97-1,26)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le paracétamol est coadministré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Hydrocodone (donné comme dose fixe hydrocodone/ paracétamol) 5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Hydrocodone Cmax : 1,27 (1,14-1,40) ASC : 1,90 (1,72-2,10) Cmin : NA
		Les variations pour le dasabuvir, l'ombitasvir et le paritaprévir sont les mêmes que celles pour le paracétamol ci-dessus

Commentaires cliniques : Une diminution de 50 % de la dose d'hydrocodone et/ou une surveillance clinique sont recommandées lors de l'administration concomitante de Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole 40 mg une fois par jour Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Oméprazole Cmax : 0,62 (0,48-0,80) ASC : 0,62 (0,51-0,75) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,13 (1,03-1,25) ASC : 1,08 (0,98-1,20) Cmin : 1,05 (0,93-1,19)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,02 (0,95-1,09) ASC : 1,05 (0,98-1,12) Cmin : 1,04 (0,98-1,11)
		↔ Paritaprévir Cmax : 1,19 (1,04-1,36) ASC : 1,18 (1,03-1,37) Cmin : 0,92 (0,76-1,12)
Commentaires cliniques : Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'oméprazole doivent être utilisées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Ésoméprazole Lansoprazole Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↓ Ésoméprazole, lansoprazole
Commentaires cliniques : Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'ésoméprazole/lansoprazole peuvent être nécessaires		
Sédatifs/hypnotiques		
Zolpidem 5 mg dose unique	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↔ Zolpidem Cmax : 0,94 (0,76-1,16) ASC : 0,95 (0,74-1,23) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,93 (0,84-1,03) ASC : 0,95 (0,84-1,08) Cmin : 0,92 (0,83-1,01)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,07 (1,00-1,15) ASC : 1,03 (1,00-1,07) Cmin : 1,04 (1,00-1,08)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,63 (0,46-0,86) ASC : 0,68 (0,55-0,85) Cmin : 1,23 (1,10-1,38)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le zolpidem. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Diazépam 2 mg dose unique Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↓ Diazépam Cmax : 1,18 (1,07-1,30) ASC : 0,78 (0,73-0,82) Cmin : NA
		↓ Nordazépam Cmax : 1,10 (1,03-1,19) ASC : 0,56 (0,45-0,70) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,00 (0,93-1,08) ASC : 0,98 (0,93-1,03) Cmin : 0,93 (0,88-0,98)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,95 (0,77-1,18) ASC : 0,91 (0,78-1,07) Cmin : 0,92 (0,82-1,03)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,05 (0,98-1,13) ASC : 1,01 (0,94-1,08) Cmin : 1,05 (0,98-1,12)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le diazépam ; si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible		
Alprazolam 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	↑ Alprazolam Cmax : 1,09 (1,03-1,15) ASC : 1,34 (1,15-1,55) Cmin : NA
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,93 (0,83-1,04) ASC : 0,98 (0,87-1,11) Cmin : 1,00 (0,87-1,15)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,93-1,04) ASC : 1,00 (0,96-1,04) Cmin : 0,98 (0,93-1,04)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,91 (0,64-1,31) ASC : 0,96 (0,73-1,27) Cmin : 1,12 (1,02-1,23)
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique des patients est recommandée. Une diminution de la dose d'alprazolam peut être envisagée en fonction de la réponse clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir		
Hormones thyroïdiennes		
Lévothyroxine Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Non étudié. Attendu : ↑ Lévothyroxine
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et un ajustement de dose peuvent être nécessaires pour la lévothyroxine		

(1) Le lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour (administré le soir) a également été administré avec le dasabuvir plus l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. L'effet sur la Cmax et l'ASC des AAD et du lopinavir a été comparable à celui observé lorsque le lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour était administré avec dasabuvir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

(2) La rilpivirine a également été administrée le soir avec un repas et au coucher 4 heures après le dîner avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir dans l'étude. L'effet sur l'exposition à la rilpivirine a été comparable à celui observé lorsque la rilpivirine était administrée le matin avec de la nourriture avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

(3) La ciclosporine 100 mg administrée seule et 30 mg administrée avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports normalisés pour la dose de ciclosporine sont présentés pour l'interaction avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

(4) C_{12} : = concentration à 12 heures suivant la dose unique d'évérolimus.

(5) Sirolimus 2 mg administré seul, 0,5 mg administré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports de doses normalisées du sirolimus sont présentés pour l'interaction avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + Exviera.

(6) C_{24} : = concentration à 24 heures suivant la dose unique de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus.

(7) Le tacrolimus 2 mg administré seul et tacrolimus 2 mg administré avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les rapports de doses normalisées du tacrolimus sont présentés pour l'interaction avec Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

(8) Paramètres de normalisation des doses rapportés pour la méthadone, la buprénorphine et la naloxone.

Remarque : les doses utilisées pour Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir étaient : ombitasvir 25 mg, paritaprévir 150 mg, ritonavir 100 mg, une fois par jour et dasabuvir 400 mg deux fois par jour ou 250 mg deux fois par jour. L'exposition au dasabuvir obtenue avec les comprimés de 400 mg et ceux de 250 mg était similaire. Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir a été administré en doses répétées dans toutes les études d'interactions médicamenteuses, à l'exception des études d'interactions médicamenteuses avec la carbamazépine, le gemfibrozil, le kétoconazole, et le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

D'extrêmes précautions doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsqu'Exviera est utilisé en association avec la ribavirine. Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine ; par conséquent, la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les partenaires masculins de femmes enceintes. Pour plus d'informations sur la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Patientes :

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre de ribavirine, à moins d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ribavirine et pendant 4 mois après le traitement.

Patients et leurs partenaires féminines :

Les patients ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et 7 mois après le traitement.

L'éthinylestradiol est contre-indiqué en association avec Exviera (cf Contre-indications).

Pour plus d'informations sur les méthodes contraceptives hormonales spécifiques, se reporter aux rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation d'Exviera chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Exviera pendant la grossesse.

Si la ribavirine est coadministrée avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, les contre-indications liées à l'utilisation de ribavirine pendant la grossesse s'appliquent (voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine).

ALLAITEMENT :

On ignore si Exviera et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de dasabuvir et des métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). En raison du potentiel du médicament à induire des effets indésirables chez les nourrissons allaités, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Exviera, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. Pour les patients prenant de la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de donnée quant à l'effet du dasabuvir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés que des cas de fatigue ont été rapportés au cours du traitement par Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Le profil de sécurité d'emploi repose sur les données cumulées à partir des études cliniques de phases 2 et 3 chez plus de 2600 patients ayant reçu Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine. Chez les patients traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine, les effets indésirables le plus souvent rapportés (chez plus de 20 % des patients) étaient de la fatigue et des nausées. La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables était de 0,2 % (5/2044) et 4,8 % (99/2044) des patients ont eu une réduction de la dose de ribavirine en raison d'effets indésirables.

Chez les patients recevant Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine, les événements indésirables classiquement associés à la ribavirine (tels que nausées, insomnie, anémie) étaient moins fréquents et aucun patient (0/588) n'a arrêté totalement son traitement en raison d'effets indésirables.

Le profil de sécurité d'emploi d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir était similaire chez les patients sans cirrhose et ceux ayant une cirrhose compensée, à l'exception d'un taux plus élevé d'hyperbilirubinémie transitoire lorsque la ribavirine faisait partie du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 3 liste les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité entre le dasabuvir, en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans ribavirine, et l'événement indésirable est possible. La plupart des effets indésirables présentés dans le tableau 3 ont été de sévérité de grade 1 avec Exviera et les schémas contenant l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ou très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ou l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine

Fréquence	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + ribavirine* N = 2044	Exviera + ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir N = 588
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	Anémie	
Affections psychiatriques		
Très fréquent	Insomnie	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Prurit	
Fréquent		Prurit
Rare	Angiœdème	Angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Asthénie, fatigue	

* L'ensemble des données inclut tous les patients infectés par un VHC de génotype 1 des phases 2 et 3 des essais, y compris les patients cirrhotiques.

Remarque : pour les anomalies biologiques, se référer au tableau 4.

Description de certains effets indésirables :

Anomalies biologiques :

Les variations de certains paramètres biologiques sont décrites dans le tableau 4. Un tableau à entrées parallèles simplifie la présentation, une comparaison directe entre les essais n'étant pas possible au vu des différents schémas d'étude.

Tableau 4 : Sélection d'anomalies biologiques liées au traitement

Paramètres biologiques	SAPPHIRE-I et II	PEARL-II, III et IV	TURQUOISE-II (patients cirrhotiques)
	Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + ribavirine 12 semaines N = 770 n (%)	Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir 12 semaines N = 509 n (%)	Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + ribavirine 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)
ALAT			
> 5 à 20 x LSN* (grade 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 x LSN (grade 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hémoglobine			
< 100 à 80 g/l (grade 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80 à 65 g/l (grade 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (grade 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Bilirubine totale			
> 3 à 10 x LSN (grade 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 x LSN (grade 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

* LSN : Limite supérieure de la normale.

- Élévations des taux sériques d'ALAT :
  Dans une analyse combinée des études cliniques d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine, 1 % des patients ont présenté des taux sériques d'ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) après le début du traitement. L'incidence de ces élévations ayant été de 26 % chez les femmes prenant des médicaments concomitants contenant de l'éthinylestradiol, ces médicaments sont contre-indiqués avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Aucune augmentation de l'incidence d'élévations des ALAT n'a été observée avec les autres types d'œstrogènes systémiques couramment utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple estradiol et œstrogènes conjugués). De manière générale, les élévations des ALAT ont été asymptomatiques, sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement (délai moyen 20 jours, intervalle 8 - 57 jours) et se sont résolues dans la plupart des cas avec la poursuite du traitement. Deux patients ont arrêté le traitement par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en raison de taux élevés des ALAT, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Trois patients ont interrompu le traitement par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant un à sept jours, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Dans la majorité des cas, ces élévations des ALAT ont été transitoires et évaluées comme étant liées à Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les élévations des ALAT n'étaient généralement pas associées à des élévations de la bilirubine. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation des ALAT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Élévations des taux sériques de bilirubine :
  Des élévations transitoires des taux sériques de la bilirubine (majoritairement indirecte) ont été observées chez les patients traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de la bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et avec l'hémolyse induite par la ribavirine. Les élévations de la bilirubine sont survenues après l'initiation du traitement, avec des valeurs maximales à la Semaine 1 de l'étude, et ont généralement disparu en cours de traitement. Les élévations de la bilirubine n'étaient pas associées aux élévations de l'aminotransférase. La fréquence des élévations de la bilirubine indirecte était inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de ribavirine.

Patients transplantés hépatiques :

Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients infectés par le VHC, ayant subi une transplantation hépatique et ayant reçu Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine (en addition à leurs médicaments immunosuppresseurs) était similaire à celui des patients ayant été traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine dans les études cliniques de phase 3, bien que la fréquence de certains effets indésirables était augmentée. 10 patients (29,4 %) ont eu au moins une valeur d'hémoglobine inférieure à 10 g/dl après inclusion. 10 patients sur 34 (29,4 %) ont eu une modification de la dose de ribavirine en raison d'une diminution de l'hémoglobine et 2,9 % (1/34) ont interrompu le traitement par la ribavirine. La modification de dose de ribavirine n'a pas eu d'impact sur les taux de RVS (réponse virologique soutenue). 5 ont eu besoin d'érythropoïétine, tous recevaient une dose quotidienne de 1000 à 1200 mg à l'initiation. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine.

Patients co-infectés (par le VIH et le VHC) :
Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire à celui observé chez les patients mono-infectés par le VHC. Des élévations transitoires de bilirubine totale > 3 x LSN (principalement indirecte) sont survenues chez 17 patients (27,0 %) ; 15 de ces patients recevaient de l'atazanavir. Aucun des patients ayant une hyperbilirubinémie n'avait présenté d'élévations concomitantes des aminotransférases.
Patients infectés par un VHC de génotype 1 avec ou sans cirrhose et ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale :
Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine ont été évalués chez 68 patients infectés par un VHC de génotype 1 avec ou sans cirrhose et ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (cf Pharmacodynamie). Le profil de tolérance global des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère était similaire à celui observé chez les patients sans insuffisance rénale dans les études de phase 3, à l'exception d'une plus grande proportion de patients nécessitant une intervention à cause d'une diminution de l'hémoglobine sérique liée à la ribavirine. Le taux moyen d'hémoglobine à l'inclusion était de 12,1 g/dl et le taux moyen de diminution de l'hémoglobine à la fin du traitement chez les patients prenant de la RBV était de 1,2 g/dl. Une interruption de la ribavirine a été nécessaire chez 39 patients sur les 50 recevant de la ribavirine, et 11 d'entre eux ont également reçu de l'érythropoïétine. Quatre patients ont eu un taux d'hémoglobine < 8 g/dl. Deux patients ont reçu une transfusion sanguine. Aucun cas d'anémie n'a été constaté chez les 18 patients infectés par un VHC de génotype 1b ne recevant pas de ribavirine. Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans Exviera a également été évalué sans ribavirine chez 18 patients infectés par un VHC de génotype 1a ou 4 ; aucun cas d'anémie n'a été observé chez ces patients.
Effets indésirables rapportés après la commercialisation :
Affections hépatobiliaires : des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés pendant le traitement par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans ribavirine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence de ces événements est indéterminée.
Population pédiatrique :
La sécurité d'Exviera chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La plus forte dose documentée était une dose unique de 2 g de dasabuvir administrée à des volontaires sains. Aucune réaction indésirable ou anomalie biologique cliniquement significative liée au médicament à l'étude n'a été observée. En cas de surdosage, il est recommandé d'assurer une surveillance du patient pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux à action directe (Code ATC : J05AX16).
Mécanisme d'action :
Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codée par le gène NS5B, qui est indispensable à la réplication du génome viral.
La coadministration de dasabuvir avec de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir associe trois agents antiviraux à action directe aux mécanismes d'action distincts et dont les profils de résistance ne se recoupent pas pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour les informations sur ses propriétés pharmacologiques.
Activité en culture cellulaire et études biochimiques :
Lors de tests sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} de dasabuvir contre des souches de génotypes 1a-H77 et 1b-Con1 était de 7,7 et 1,8 nM, respectivement. L'activité du réplicon du dasabuvir était atténuée 12 à 13 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} moyenne du dasabuvir contre les réplicons contenant la NS5B provenant d'un panel d'isolats de génotype 1a et 1b naïfs de traitement était de 0,77 nM (intervalle 0,4 à 2,1 nM ; n = 11) et 0,46 nM (intervalle 0,2 à 2 nM ; n = 10), respectivement. Lors d'un test biochimique, le dasabuvir a inhibé un panel de polymérases des génotypes 1a et 1b avec une valeur de CI_{50} de 4,2 nM (intervalle 2,2 à 10,7 ; n = 7).
Lors de tests sur réplicons de VHC en culture cellulaire, les valeurs de CE_{50} du métabolite M1 du dasabuvir étaient de respectivement 39 nM et 8 nM contre les souches de génotype 1a-H77 et 1b-Con1 et l'activité du métabolite M1 a été atténuée de 3 à 4 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans les tests biochimiques, le dasabuvir a présenté une activité réduite contre les polymérases NS5B du VHC de génotypes 2a, 2b, 3a et 4a (valeurs de CI_{50} de 900 nM à > 20 µM).
Résistance :
En culture cellulaire :
La résistance au dasabuvir conférée par des variants au niveau de la NS5B, sélectionnés par culture cellulaire ou identifiés lors d'études cliniques de phases 2b et 3 ont fait l'objet d'une caractérisation phénotypique au sein des réplicons des génotypes 1a ou 1b appropriés. Pour le génotype 1a, les substitutions C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, et Y561H dans la NS5B du VHC ont réduit la sensibilité au dasabuvir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité du dasabuvir a été réduite de 21 à 32 fois par les substitutions M414T, S556G ou Y561H ; de 152 à 261 fois par les substitutions A553T, G554S ou S556R ; et de 1472 et 975 fois par les substitutions C316Y et Y448H, respectivement. G558R et D559G/N ont été observées en tant que substitutions émergeant pendant le traitement mais l'activité du dasabuvir contre ces variants n'a pas pu être évaluée en raison d'une faible capacité de réplication. Pour le génotype 1b, les substitutions C316N, C316Y, M414T, Y448H, et S556G de la NS5B du VHC ont réduit la sensibilité au dasabuvir. L'activité du dasabuvir a été réduite de 5 et 11 fois par C316N et S556G, respectivement ; de 46 fois par M414T ou Y448H ; et de 1569 fois par les substitutions C316Y au niveau du réplicon de génotype 1b. L'activité du dasabuvir a été totalement conservée contre les réplicons portant des substitutions S282T au niveau du site de liaison nucléosidique, M423T au niveau de la partie inférieure du « pouce », et P495A/S, P496S ou V499A au niveau de la partie supérieure du « pouce ».
Effet des substitutions/polymorphismes du VHC présents à l'inclusion sur le résultat du traitement :
Une analyse groupée de patients infectés par un VHC de génotype 1, qui étaient traités par le dasabuvir, l'ombitasvir et le paritaprévir avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phases 2b et 3 a été menée afin d'explorer l'association entre la présence de substitutions/polymorphismes de la NS3-4A, NS5A ou NS5B à l'inclusion et le résultat du traitement aux schémas recommandés.
Sur plus de 500 échantillons de génotype 1a prélevés à l'inclusion dans cette analyse, les variants associés à la résistance le plus fréquemment observés étaient M28V (7,4 %) de NS5A et S556G (2,9 %) dans la NS5B. Le polymorphisme Q80K, bien que hautement prévalent au niveau de la NS3 (41,2 % des échantillons), ne confère qu'une résistance minime au paritaprévir. Les substitutions d'acides aminés associés à la résistance aux positions R155 et D168 de la NS3 ont rarement été observés (moins de 1 %) à l'inclusion. Dans cette analyse, sur plus de 200 échantillons de génotype 1b prélevés à l'inclusion, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient Y93H (7,5 %) de NS5A, et C316N (17,0 %) et S556G (15 %) dans la NS5B. Étant donné les faibles taux d'échec virologique observés aux schémas de traitement recommandés pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1a et 1b, la présence de variants à l'inclusion ne semble avoir qu'un faible impact sur la probabilité d'atteindre une RVS.
Dans les études cliniques :
Parmi les 2510 patients infectés par un VHC de génotype 1 qui étaient traités par des schémas comportant le dasabuvir, l'ombitasvir et le paritaprévir avec ou sans ribavirine (pendant 8, 12 ou 24 semaines dans les études cliniques de phases 2b et 3, 74 patients au total (3 %) ont présenté un échec virologique (essentiellement une rechute post-traitement). Les variants émergeant pendant le traitement et leur prévalence au niveau de ces populations en échec virologique sont présentés dans le tableau 5. Chez les 67 patients infectés par un VHC de génotype 1a, des variants de NS3 ont été observés chez 50 patients, des variants dans la NS5A chez 46 patients, des variants dans la NS5B chez 37 patients, et des variants émergeant lors du traitement ont été observés pour les 3 classes des médicaments chez 30 patients. Chez les 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b, des variants émergeant pendant le traitement ont été observés au niveau de la NS3 pour 4 patients, de la NS5A pour 2 patients, et au niveau de la NS3 et la NS5A pour 1 patient. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1b n'a présenté de variants émergeant pendant le traitement pour l'ensemble des 3 classes des médicaments.
Tableau 5 : Substitutions d'acides aminés émergeant pendant le traitement dans l'analyse groupée de schémas de traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans RBV, au cours d'études cliniques de phases 2b et 3 (N = 2510)

Cible	Substitution d'acides aminés émergente[a]	Génotype 1a N = 67[b] % (n)	Génotype 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I[c]	6 (4)	-
	Y56H[c]	9 (6)	42,9 (3)[d]
	I132V[c]	6 (4)	-
	R155K	13,4 (9)	-
	D168A	6 (4)	-
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3)[d]
	D168Y	7,5 (5)	-
	V36A[c], V36M[c], F43L[c], D168H, E357K[c]	< 5 %	-
NS5A	M28T	20,9 (14)	-
	M28V[e]	9 (6)	-
	Q30R[e]	40,3 (27)	-
	Y93H	-	28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	-
NS5B	A553T	6,1 (4)	-
	S556G	33,3 (22)	-
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	-

a) Observé chez au moins 2 patients du même sous-type.
b) N = 66 pour la cible NS5B.
c) Des substitutions ont été observées en combinaison à d'autres substitutions émergentes en position R155 ou D168 de NS3.
d) Observé en association chez des patients infectés par un VHC de génotype 1b.
e) Observé en association chez 6 % (4/67) des patients.
Note : Les variants suivants ont été sélectionnés à partir de culture cellulaire mais n'ont pas émergé pendant le traitement : variants de la NS3 A156T pour le génotype 1a, et R155Q et D168H pour le génotype 1b ; variants de la NS5A Y93C/H pour le génotype 1a, et L31F/V ou Y93H associé à L28M, L31F/V ou P58S pour le génotype 1b ; et variants de la NS5B Y448H pour le génotype 1a, et M414T et Y448H pour le génotype 1b.
Persistance de substitutions associées à la résistance :
La persistance de substitutions d'acides aminés de la NS5B, NS5A et NS3 associées à la résistance au dasabuvir, à l'ombitasvir et au paritaprévir respectivement, a été évaluée lors d'études cliniques de phase 2b menées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1a. Les variants émergeant pendant le traitement par le dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N ont été observés pour la NS5B chez 34 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par paritaprévir V36A/M, R155K ou D168V ont été observés au niveau de la NS3 chez 47 patients.
Les variants V36A/M et R155K de NS3 et les variants M414T et S556G de NS5B pouvaient toujours être détectés à la semaine 48 post-traitement, alors que le variant D168V de NS3 et tous les autres variants de NS5B n'étaient pas observés à la semaine 48 post-traitement. Tous les variants émergeant pendant le traitement de NS5A restaient détectables à la semaine 48 post-traitement. En raison de taux élevés de RVS pour le génotype 1b, les tendances relatives à la persistance de variants émergeant pendant le traitement n'ont pu être définies pour ce génotype.
L'absence de détection de virus comportant une substitution associée à la résistance n'exclue pas que le virus résistant soit présent à des niveaux cliniquement significatifs. On ignore l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de virus comportant des substitutions associées à la résistance à Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sur un traitement ultérieur.
Résistance croisée :
On s'attend à une résistance croisée au niveau des inhibiteurs de NS5A, des inhibiteurs de la protéase NS3-4A, et des inhibiteurs non nucléosidiques de NS5B (résistance de classe). L'impact d'un traitement antérieur par ombitasvir, paritaprévir ou dasabuvir sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de NS5A, inhibiteurs de la protéase NS3-4A, ou inhibiteurs de NS5B n'a pas été étudié.
Efficacité et sécurité cliniques :
L'efficacité et la sécurité d'Exviera associé à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine ont été évaluées lors de huit études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), menées chez plus de 2360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Le tableau 6 en présente la synthèse.
Tableau 6 : Études de phase 3, multicentriques internationales menées avec Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine (RBV)

Étude	Nombre de patients traités	Génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude
Naïfs de traitement, sans cirrhose			
SAPPHIRE-I	631	G1	Bras A : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV
			Bras B : Placebo
PEARL-III	419	G1b	Bras A : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV
			Bras B : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir
PEARL-IV	305	G1a	Bras A : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV
			Bras B : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir
GARNET (en ouvert)	166	G1b	Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir (8 semaines)
Prétraités par peginterféron + ribavirine, sans cirrhose			
SAPPHIRE-II	394	G1	Bras A : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV
			Bras B : Placebo
PEARL-II (en ouvert)	179	G1b	Bras A : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV
			Bras B : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir
Naïfs de traitement et prétraités par peginterféron + ribavirine, avec cirrhose compensée			
TURQUOISE-II (en ouvert)	380	G1	Bras A : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV (12 semaines)
			Bras B : Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + RBV (24 semaines)
TURQUOISE-III (en ouvert)	60	G1b	Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir (12 semaines)

Pour les huit études, la dose d'Exviera était de 250 mg deux fois par jour et celle d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir était de 25 mg/150 mg/100 mg une fois par jour. Pour les patients ayant reçu la ribavirine, la dose de ribavirine était de 1000 mg par jour pour les patients pesant moins de 75 kg ou de 1200 mg par jour pour les patients pesant 75 kg ou plus.
La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal de jugement pour déterminer le niveau de guérison du VHC dans les études de phase 3 et était définie par le caractère non quantifiable ou indétectable de l'ARN-VHC 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). La durée du traitement était fixée pour chaque étude et ne tenait pas compte des niveaux d'ARN-VHC des patients (pas d'algorithme guidé par la réponse). Les taux plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurés au cours des études cliniques par le test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), à utiliser avec le High Pure System (excepté l'étude GARNET pour laquelle le test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan VHC v 2.0 a été utilisé). Le test High Pure System avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par ml et le test AmpliPrep avait une LIQ de 15 UI par ml.
Études cliniques chez les adultes naïfs de traitement :
SAPPHIRE-I - génotype 1, naïfs de traitement :
SAPPHIRE-I était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo conduite chez 631 patients adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, sans cirrhose. Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir était administré pendant 12 semaines, en association avec la ribavirine. Les patients randomisés dans le bras placebo ont reçu le placebo pendant 12 semaines, après lesquelles ils recevaient en ouvert Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines.
L'âge médian des patients traités (N = 631) était de 52 ans (intervalle : 18 à 70) ; 54,5 % étaient des hommes ; 5,4 % étaient noirs ; 16,2 % avaient un indice de masse

corporelle d'au moins 30 kg/m^2 ; 15,2 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 69,3 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 79,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 15,4 % étaient atteints d'une fibrose portale (F2) et 8,7 % d'une fibrose en pont (F3) ; 67,7 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 32,3 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

Le tableau 7 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement recevant Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude SAPPHIRE-I.

Tableau 7 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement lors de l'étude SAPPHIRE-I

Résultat du traitement	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	456/473	96,4	94,7 à 98,1
Génotype 1a du VHC	308/322	95,7	93,4 à 97,9
Génotype 1b du VHC	148/151	98,0	95,8 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV pendant le traitement[a]	1/473	0,2	
Rechute	7/463	1,5	
Autre[b]	9/473	1,9	

a) Confirmation d'un ARN-VHC ⩾ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de 1 log$_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ⩾ 25 UI/ml après au moins 6 semaines de traitement.

b) Le terme « autre » comprend les arrêts de traitement précoces qui ne sont pas dus à un échec virologique et les valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12.

Aucun patient infecté par le génotype 1b du VHC n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement et un patient infecté par le génotype 1b du VHC a présenté une rechute.

PEARL-III - génotype 1b, naïfs de traitement :

PEARL-III était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée menée chez 419 adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C sans cirrhose. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 419) était de 50 ans (intervalle : 19 à 70), 45,8 % étaient des hommes ; 4,8 % étaient noirs ; 16,5 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m^2 ; 9,3 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 79,0 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 73,3 % présentaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 20,3 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 10,0 % d'une fibrose en pont (F3).

Le tableau 8 présente les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b naïfs de traitement ayant reçu Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine, ou Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL-III. Lors de cette étude, les taux de RVS12 étaient semblables entre les traitements Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine (100 %) et Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine (99,5 %).

Tableau 8 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b naïfs de traitement au cours de l'étude PEARL-III

Résultat du traitement	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC 95 %	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	209/210	99,5	98,6 à 100,0	209/209	100,0	98,2 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/210	0,5		0/209	0	
Rechute	0/210	0		0/209	0	
Autre	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV - génotype 1a, naïfs de traitement :

PEARL-IV était une étude randomisée, multicentrique internationale, contrôlée, en double aveugle menée chez 305 adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le génotype 1a du virus de l'hépatite C sans cirrhose. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:2 pour recevoir un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 305) était de 54 ans (intervalle : 19 à 70), 65,2 % étaient des hommes ; 11,8 % étaient noirs ; 19,7 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m^2 ; 20,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 69,2 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 86,6 % présentaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 18,4 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 17,7 % de fibrose en pont (F3).

Le tableau 9 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1a naïfs de traitement ayant reçu Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL-IV. Le traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine n'était pas non inférieur à celui par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine.

Tableau 9 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a naïfs de traitement au cours de l'étude PEARL-IV

Résultat du traitement	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC 95 %	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	97/100	97,0	93,7 à 100,0	185/205	90,2	86,2 à 94,3
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/100	1,0		6/205	2,9	
Rechute	1/98	1,0		10/194	5,2	
Autre	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET - génotype 1b, naïfs de traitement, sans cirrhose :

Méthodologie : en ouvert, simple bras, multicentrique internationale.

Traitement : Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 8 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 166) était de 53 ans (intervalle : 22 à 82) ; 56,6 % étaient des femmes, 3,0 % étaient asiatiques ; 0,6 % étaient noirs ; 14,5 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m^2 ; 68,5 % avaient un génotype IL28B non CC ; 7,2 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 6 000 000 UI par ml ; 9,0 % avaient une fibrose avancée (F3) et 98,2 % étaient infectés par un VHC de génotype 1b (les 3 autres patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 1d, ou 6).

Tableau 10 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs de traitement et non cirrhotiques

	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour 8 semaines n/N (%)
RVS$_{12}$	160/163 (98,2)
95 % IC[a]	96,1 à 100,0
- F0 - F1	138/139 (99,3)[b]
- F2	9/9 (100)
- F3	13/15 (86,7)[c]

a) Calculé en utilisant l'approximation normale de la distribution binominale.

b) 1 patient a arrêté le traitement en raison d'une non-compliance au traitement.

c) Rechute chez 2/15 patients (confirmée par un taux d'ARN-VHC ⩾ 15 UI/ml après traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients avec un taux d'ARN-VHC < 15 UI/ml lors de la dernière observation avec au moins 51 jours de traitement).

Études cliniques menées chez des adultes précédemment traités par peginterféron + ribavirine :

SAPPHIRE-II - génotype 1, patients précédemment traités par peginterféron + ribavirine :

SAPPHIRE-II était une étude randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo menée chez 394 patients atteints d'une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C sans cirrhose n'ayant pas atteint de RVS lors d'un précédent traitement par PegIFN/RBV. Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association à la ribavirine a été administré pendant 12 semaines. Les patients randomisés dans le bras placebo ont reçu le placebo pendant 12 semaines, après lesquelles ils ont reçu Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association à la ribavirine pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 394) était de 54 ans (intervalle : 19 à 71) ; 49,0 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 21,8 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, et 29,2 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 57,6 % étaient des hommes ; 8,1 % étaient noirs ; 19,8 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m^2 ; 20,6 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 89,6 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 87,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI par ml ; 17,8 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 14,5 % de fibrose en pont (F3) ; 58,4 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 41,4 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

Le tableau 11 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 précédemment traités recevant Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude SAPPHIRE-II.

Tableau 11 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 précédemment traités par peginterféron + ribavirine, lors de l'étude SAPPHIRE-II

Résultat du traitement	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	286/297	96,3	94,1 à 98,4
Génotype 1a du VHC	166/173	96,0	93,0 à 98,9
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0 à 99,8
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	36/36	100	100,0 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4 à 100,0
Génotype 1b du VHC	119/123	96,7	93,6 à 99,9
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3 à 100,0
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	28/28	100	100,0 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV pendant le traitement	0/297	0	
Rechute	7/293	2,4	
Autre	4/297	1,3	

Aucun patient infecté par le génotype 1b du VHC n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement et 2 patients infectés par le génotype 1b du VHC ont rechuté.

PEARL-II - génotype 1b, patients précédemment traités par peginterféron + ribavirine :

PEARL-II était une étude randomisée, multicentrique internationale, en ouvert menée chez 179 adultes atteints d'une infection chronique par le génotype 1b du virus de l'hépatite C sans cirrhose n'ayant pas obtenu de RVS lors d'un précédent traitement par PegIFN/RBV. Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 179) était de 57 ans (intervalle : 26 à 70) ; 35,2 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 28,5 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, et 36,3 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 54,2 % étaient des hommes ; 3,9 % étaient noirs ; 21,8 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m^2 ; 12,8 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 90,5 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 87,7 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI par ml ; 17,9 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 14,0 % de fibrose en pont (F3).

Le tableau 12 présente les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1b précédemment traités ayant reçu Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines au cours de l'étude PEARL-II. Dans cette étude, le taux de RVS12 était comparable pour Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine et Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine (97,7 %).

Tableau 12 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b précédemment traités par peginterféron + ribavirine, au cours de l'étude PEARL-II

Résultat du traitement	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC 95 %	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	86/88	97,7	94,6 à 100,0	91/91	100	95,9 à 100,0
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6 à 100,0	32/32	100	89,3 à 100,0
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3 à 100,0	26/26	100	87,1 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	32/32	100	89,3 à 100,0	33/33	100	89,6 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	0/88	0		0/91	0	
Rechute	0/88	0		0/91	0	
Autre	2/88	2,3		0/91	0	

Étude clinique chez les patients avec cirrhose compensée :

TURQUOISE-II - génotype 1, patients naïfs de traitement ou précédemment traités par peginterféron + ribavirine avec cirrhose compensée :

TURQUOISE-II était une étude randomisée, multicentrique internationale, en ouvert menée exclusivement chez 380 patients infectés par un VHC de génotype 1 et atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A) qui étaient naïfs de traitement, ou n'avaient pas atteint une RVS lors d'un précédent traitement par PegIFN/RBV. Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine était administré pendant 12 ou 24 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 380) était de 58 ans (intervalle : 21 à 71) ; 42,1 % étaient naïfs de traitement, 36,1 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 8,2 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, 13,7 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 70,3 % étaient des hommes ; 3,2 % étaient noirs ; 28,4 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m^2 ; 14,7 % présentaient des numérations plaquettaires inférieures à 90×10^9/l ; 49,7 % avaient un taux d'albumine inférieur à 40 g/l ; 86,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 81,8 % étaient de génotype IL28B non-CC ; 24,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 68,7 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 31,3 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

Le tableau 13 présente les taux de RVS chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 atteints de cirrhose compensée qui étaient naïfs de traitement ou précédemment traités par PegIFN/RBV.

Tableau 13 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 atteints de cirrhose compensée qui étaient naïfs de traitement ou précédemment traités par PegIFN/RBV

Résultat du traitement	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec RBV					
	12 semaines			24 semaines		
	n/N	%	IC[a]	n/N	%	IC[a]
RVS12 globale	191/208	91,8	87,6 à 96,1	166/172	96,5	93,4 à 99,6
Génotype 1a du VHC	124/140	88,6	83,3 à 93,8	115/121	95,0	91,2 à 98,9
Naïfs de traitement	59/64	92,2		53/56	94,6	
Précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Précédemment rechuteurs au PegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
Génotype 1b du VHC	67/68	98,5	95,7 à 100	51/51	100	93,0 à 100
Naïfs de traitement	22/22	100		18/18	100	
Précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Précédemment rechuteurs au PegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/208	0,5		3/172	1,7	
Rechute	12/203	5,9		1/164	0,6	
Autre	4/208	1,9		2/172	1,21	

a) Des intervalles de confiance à 97,5 % sont utilisés pour les critères principaux d'efficacité (taux global de RVS12) ; des intervalles de confiance à 95 % sont utilisés pour les autres critères d'efficacité (taux de RVS12 chez les patients infectés par les génotypes 1a et 1b du VHC).

Les taux de rechute chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1a en fonction des constantes biologiques à l'inclusion sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : TURQUOISE-II : Taux de rechute en fonction des constantes biologiques à l'inclusion chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et ayant une cirrhose compensée

	Bras Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir avec RBV 12 semaines	Bras Exviera et ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir avec RBV 24 semaines
Nombre de répondeurs à la fin du traitement	135	113
AFP* < 20 ng/ml, plaquettes ⩾ 90 x 10^9/l, ET albumine ⩾ 35 g/l avant le traitement		
Oui (à tous les paramètres cités ci-dessus)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Non (à tous les paramètres cités ci-dessus)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)

* AFP = Alfa-fœtoprotéine sérique.

Chez les patients avec les trois constantes biologiques favorables à l'inclusion (AFP < 20 ng/ml, plaquettes ⩾ 90 x 10^9/l, ET albumine ⩾ 35 g/l), les taux de rechute étaient similaires qu'ils soient traités pendant 12 ou 24 semaines.

TURQUOISE-III : Étude clinique chez des patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1b sans RBV :

TURQUOISE-III est une étude de phase 3b, menée en ouvert, à un bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité d'Exviera avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (sans ribavirine) administrés pendant 12 semaines chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs ou précédemment traités par PegIFN/RBV et ayant une cirrhose compensée.

60 patients ont été randomisés et traités, et 60/60 (100 %) ont atteint la RVS12. Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15. Principales données démographiques dans TURQUOISE-III

Caractéristiques	N = 60
Age, médiane (intervalle) années	60,5 (26 - 78)
Sexe masculin, n (%)	37 (61)
Génotype IL28B Non-CC, n (%)	50 (83)
Traitement VHC antérieurs : - naïf, n (%) - PegIFN + RBV, n (%)	 27 (45) 33 (55)
Albumine à l'inclusion, médiane g/l - < 35, n (%) - ⩾ 35, n (%)	40,0 10 (17) 50 (83)
Taux plaquettaire à l'inclusion, médiane (x 10^9/l) - < 90, n (%) - ⩾ 90, n (%)	132,0 13 (22) 47 (78)

Analyses groupées des études cliniques :

Durabilité de la réponse :

Un total de 660 patients des études cliniques de phases 2 et 3 ont obtenu des résultats en termes d'ARN-VHC aux deux échéances RVS12 et RVS24. Parmi ces patients, la valeur prédictive positive de la RVS12 sur la RVS24 était de 99,8 %.

Analyse groupée de l'efficacité :

Lors des études cliniques de phase 3, 1075 patients (dont 181 atteints de cirrhose compensée) infectés par le génotype 1 du VHC ont reçu le schéma recommandé (cf Posologie/Mode d'administration). Le tableau 16 présente les taux de RVS pour ces patients.

Au total, 97 % des patients ayant reçu le schéma recommandé ont obtenu une RVS (parmi eux, 181 patients avec cirrhose compensée ont atteint 97 % de RVS), alors que 0,5 % d'entre eux ont présenté un échappement virologique et 1,2 % une rechute post-traitement.

Tableau 16 : Taux de RVS12 pour les schémas posologiques recommandés par population de patients

	Génotype 1b du VHC Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir		Génotype 1a du VHC Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir avec RBV	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée
Durée de traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines	24 semaines
Naïfs de traitement	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Précédemment traités par PegIFN + RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Précédemment rechuteurs	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Précédemment répondeurs partiels	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Précédemment répondeurs nuls	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Autres échecs au PegIFN/RBV	0	100 % (18/18)*	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

* Les autres types d'échecs à PegIFN/RBV incluent les échecs (non-réponse, rechute ou échappement) moins bien documentés ou d'autres échecs à PegIFN.

Impact de l'ajustement posologique de la ribavirine sur la probabilité de RVS :

Dans les études cliniques de phase 3, 91,5 % des patients n'ont pas eu besoin d'ajustements de dose de ribavirine au cours du traitement. Pour les 8,5 % de patients chez lesquels la dose de ribavirine a été ajustée au cours du traitement, le taux de RVS (98,5 %) était comparable à celui des patients ayant conservé leur dose initiale de ribavirine pendant tout le traitement.

Étude clinique chez des patients avec une co-infection par un VHC de génotype 1 et le VIH-1 :

Dans une étude clinique en ouvert (TURQUOISE-I), la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 ou 24 semaines par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine ont été évaluées chez 63 patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 et infectés par le VIH-1. Se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1. Les patients recevaient un traitement antirétroviral (ARV) stable incluant l'atazanavir boosté par le ritonavir ou le raltégravir, administrés en association avec un traitement de base par ténofovir plus emtricitabine ou lamivudine.

L'âge médian des patients traités (N = 63) était de 51 ans (intervalle : 31-69) ; 24 % des patients étaient noirs ; 81 % étaient infectés par un VHC de génotype IL28B non CC ; 19 % avaient une cirrhose compensée ; 67 % étaient naïfs de traitement anti-VHC ; 33 % étaient en échec à un précédent traitement par PegIFN/RBV ; 89 % présentaient une infection par un VHC de génotype 1a. Le tableau 17 montre les taux de RVS12 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I.

Tableau 17 : RVS12 chez les patients co-infectés par le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I

Critère d'évaluation	Bras A 12 semaines N = 31	Bras B 24 semaines N = 32
RVS12, n/N (%) *[IC 95 %]*	29/31 (93,5) [79,3 ; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8 ; 96,8]
Résultat chez les patients n'atteignant pas de RVS12		
Échec virologique pendant le traitement	0	1
Rechute post-traitement	1	2[(a)]
Autre	1	0

a) Selon les analyses des échantillons prélevés lors de l'inclusion et au moment de l'échec virologique, ces échecs virologiques semblent être dus à une réinfection.

Dans l'étude TURQUOISE-I, les taux de RVS12 chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 ont concordé avec ceux observés dans les études de phase 3 chez les patients mono-infectés par le VHC. 7 des 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b et 51 des 56 patients infectés par un VHC de génotype 1a ont atteint une RVS12. Dans chaque bras, 5 des 6 patients présentant une cirrhose compensée ont obtenu une RVS12.

Étude clinique chez des patients transplantés hépatiques :

Dans l'étude CORAL-I, la sécurité et l'efficacité d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec de la ribavirine administrés pendant 24 semaines ont été étudiées chez 34 patients infectés par un VHC de génotype 1 et ayant reçu une transplantation hépatique au moins 12 mois avant l'inclusion. La dose de ribavirine était à la discrétion de l'investigateur ; la plupart des patients ayant reçu 600 à 800 mg par jour à l'instauration du traitement et également à la fin du traitement.

Dans l'étude ont été inclus 34 patients (29 infectés par un VHC de génotype 1a et 5 par un VHC de génotype 1b) qui n'avaient pas reçu de traitement de l'hépatite C après la transplantation et qui avaient un score de fibrose METAVIR F2 ou moins. 33 des 34 patients (97,1 %) ont atteint une RVS12 (96,6 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b). Un patient infecté par un VHC de génotype 1a a rechuté après le traitement.

Étude clinique chez des patients recevant un traitement chronique de substitution aux opioïdes :

Dans une étude de phase 2 multicentrique en ouvert en un seul bras, 38 patients infectés par un VHC de génotype 1 sans cirrhose naïfs de traitement ou prétraités par PegIFN/RBV qui étaient sous doses stables de méthadone (N = 19) ou de buprénorphine avec ou sans naloxone (N = 19) ont reçu Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine pendant 12 semaines. L'âge médian des patients était de 51 ans (intervalle : 26 - 64) ; 65,8 % étaient des hommes et 5,3 % étaient noirs. La plupart des patients (86,8 %) avait un taux initial d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml et la plupart (84,2 %) étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 68,4 % étaient de génotype IL28B non CC, 15,8 % avaient une fibrose portale (F2) et 5,3 % une fibrose en pont (F3) et 94,7 % étaient naïfs de traitement anti-VHC.

Au total, 37 des 38 patients (97,4 %) ont atteint une RVS12. Aucun patient n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement ou de rechute.

RUBY-I : patients naïfs de traitement ou préalablement traités par pegIFN + RBV avec ou sans cirrhose et ayant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal :

Méthodologie : multicentrique, en ouvert.

Traitement : Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans RBV pendant 12 ou 24 semaines.

Les termes insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale de stade terminal incluaient les maladies rénales chroniques de stade 4 définies par un DFG < 30-15 ml/min/1,73 m^2 ou les maladies rénales chronique de stade 5 définies par un DFG < 15 ml/min/ 1,73 m^2 ou nécessitant une hémodialyse. L'âge médian des patients traités (N = 68) était de 58 ans (intervalle : 32 à 77 ans) ; 83,3 % étaient des hommes ; 58,8 % étaient noirs ; 73,5 % des patients étaient infectés par une VHC de génotype 1a ; 75,0 % avaient un génotype IL28B non CC ; 75,0 % avaient une insuffisance rénale chronique de stade 5 et 69,1 % étaient sous hémodialyse.

Soixante-quatre des 68 (94,1 %) patients ont obtenu une RVS12. Un patient a rechuté à la semaine 4 post-traitement, 2 patients ont arrêté prématurément le traitement et les données de RVS12 sont manquantes pour 1 patient.

Cf également la rubrique Effets indésirables pour les données relatives à la sécurité d'emploi dans RUBY-I.

Dans une autre étude de phase 3b menée en ouvert évaluant 12 semaines de traitement par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans Exviera et sans RBV chez des patients non-cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1a et 4 et ayant une insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5 (Ruby II), le taux de RVS12 était de 94,4 % (17/18), avec aucun patient en échec virologique ou en rechute.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hépatite C chronique (cf Posologie/ Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association d'Exviera et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ont été évaluées chez des patients adultes sains et des patients atteints d'hépatite C chronique. Le tableau 18 présente les Cmax et ASC moyennes de multiples doses d'Exviera 250 mg pris deux fois par jour avec ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg pris une fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains.

Tableau 18 : Moyenne géométrique de Cmax, ASC pour de multiples doses d'Exviera 250 mg pris deux fois par jour et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir 25 mg/ 150 mg/100 mg pris une fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains

	Cmax (ng/ml) (CV %)	ASC (ng x h/ml) (CV %)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Absorption :

Le dasabuvir a été absorbé après une administration orale avec une T_{max} moyenne d'environ 4 à 5 heures. L'exposition au dasabuvir a augmenté proportionnellement à la dose et l'accumulation est très faible. L'état d'équilibre du dasabuvir coadministré avec l'ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir est atteint après environ 12 jours d'administration.

Effets de l'alimentation :

Le dasabuvir doit être administré avec de la nourriture. Dans toutes les études cliniques portant sur le dasabuvir, l'administration avait lieu avec de la nourriture.

La prise alimentaire a augmenté l'exposition (ASC) du dasabuvir jusqu'à 30 % par rapport à l'état à jeun. L'augmentation de l'exposition était semblable quel que soit le type de repas (exemple : à forte teneur en lipides *versus* teneur modérée) ou l'apport calorique (environ 600 kcal *versus* environ 1000 kcal). En vue de maximiser l'absorption, Exviera doit être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en lipides ou en calories.

Distribution :

Le dasabuvir se lie très fortement aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas significativement modifiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Les rapports des concentrations sanguines et plasmatiques chez l'homme allaient de 0,5 à 0,7, indiquant que le dasabuvir était préférentiellement distribué dans le compartiment plasmatique du sang total. La liaison du dasabuvir aux protéines plasmatiques humaines était supérieure à 99,5 %, et celle du métabolite majeur M1 du dasabuvir était de 94,5 % sur un intervalle de concentrations allant de 0,05 à 5 µg/ml. A l'état d'équilibre, le rapport des expositions du M1 au dasabuvir est approximativement de 0,6. En tenant compte de la liaison aux protéines et de l'activité *in vitro* du M1 contre le génotype 1 du VHC, sa contribution à l'efficacité devrait être similaire de celle du dasabuvir. De plus, M1 est un substrat de la famille des transporteurs d'influx hépatique OATP et OCT1 et ainsi, la concentration des hépatocytes et par conséquent la contribution à l'efficacité peut être plus grande que le dasabuvir.

Biotransformation :

Le dasabuvir est principalement métabolisé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A. Suite à l'administration d'une dose de 400 mg de ^{14}C-dasabuvir chez l'homme, le dasabuvir inchangé était le composant majeur (environ 60 %) de la radioactivité due au médicament dans le plasma. Sept métabolites ont été identifiés dans le plasma. Le métabolite plasmatique le plus abondant était M1, qui représentait 21 % de la radioactivité (ASC) due au médicament dans la circulation après une dose unique ; il est formé essentiellement via un métabolisme oxydatif médié par le CYP2C8.

Élimination :

Suite à l'administration du dasabuvir avec ombitasvir/ paritaprévir/ritonavir, la demi-vie plasmatique moyenne du dasabuvir était d'environ 6 heures. Suite à l'administration d'une dose de 400 mg de ^{14}C-dasabuvir, environ 94 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces, la radioactivité étant limitée (environ 2 %) dans l'urine. Le dasabuvir inchangé et M1 représentent respectivement 26,2 % et 31,5 % de la dose totale dans les fèces. M1 est principalement éliminé par excrétion biliaire avec une contribution de la glucuronidation médiée par UGT et, dans une moindre mesure, par un métabolisme oxydatif.

Le dasabuvir n'inhibe pas le transporteur d'anions organiques (OAT1) *in vivo* et ne devrait pas inhiber les transporteurs de cations organiques (OCT2), le transporteur d'anions organiques (OAT3) ou les transporteurs MATE1 et MATE2K (*Multidrug and Toxin Extrusion Proteins*) aux concentrations cliniquement pertinentes ; par conséquent, Exviera n'a pas d'effet sur les médicaments transportés par ces protéines.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, une augmentation ou une diminution de 10 ans à partir de 54 ans (âge médian dans les études de phase 3) entraînerait une variation < 10 % de l'exposition au dasabuvir. Il n'y pas de données pharmacocinétiques chez les patients > 75 ans.

Sexe ou poids :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les sujets féminins auraient une exposition au dasabuvir approximativement 14 à 30 % supérieure à celle des sujets masculins. Une variation de poids corporel de 10 kg à partir de 76 kg (poids médian dans les études de phase 3) entraînerait une variation < 10 % de l'exposition au dasabuvir.

Race ou ethnie :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les patients asiatiques avaient une exposition au dasabuvir 29 % à 39 % supérieure à celle des patients non asiatiques.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 150 mg, et de ritonavir 100 mg, avec ou sans dasabuvir 400 mg a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : 60 à 89 ml/min), modérée (ClCr : 30 à 59 ml/min) et sévère (ClCr : 15 à 29 ml/min), par rapport aux patients avec une fonction rénale normale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, les valeurs moyennes de l'ASC étaient supérieures respectivement de 21 %, 37 % et 50 %. Les valeurs de l'ASC du métabolite M1 du dasabuvir étaient inférieures respectivement de 6 %, 10 % et 13 %.

Les variations de l'exposition au dasabuvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'indiquent pas de variation cliniquement significative des expositions dans ce groupe de patients. Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de l'association de dasabuvir 400 mg avec ombitasvir 25 mg, paritaprévir 200 mg et ritonavir 100 mg a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C), par rapport aux patients avec une fonction hépatique normale.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, les valeurs de l'ASC de dasabuvir étaient respectivement 17 % supérieures, 16 % inférieures, et 325 % supérieures. Les valeurs de l'ASC du métabolite M1 du dasabuvir étaient respectivement inchangées, 57 % inférieures et 77 % supérieures. La liaison aux protéines plasmatiques du dasabuvir et de son métabolite M1 n'étaient pas significativement différentes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux patients contrôle sains (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/ Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Population pédiatrique :
La pharmacocinétique d'Exviera et d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le dasabuvir n'a pas eu d'effet génotoxique lors d'une série de tests réalisés *in vitro* ou *in vivo,* comprenant des tests de mutation génique sur bactéries, d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains du sang périphérique et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris.
Le dasabuvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude de 6 mois menée chez les souris transgéniques, et ce jusqu'à la posologie la plus élevée testée (2 g/kg/jour), aboutissant à des expositions ASC au dasabuvir environ 19 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée de 500 mg (250 mg deux fois par jour).
De même, le dasabuvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat, et ce jusqu'à l'administration de la posologie la plus élevée testée (800 mg/kg/jour), aboutissant à des expositions au dasabuvir environ 19 fois supérieures à celles observées chez l'homme recevant une dose de 500 mg.
Le dasabuvir n'a eu aucun effet sur la viabilité embryo-fœtale ou sur la fertilité lors de son évaluation chez les rongeurs et n'a pas eu d'effet tératogène sur deux espèces. Aucun effet nocif n'a été reporté sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture. La plus haute dose de dasabuvir testée a entraîné des expositions égales à 16 à 24 fois (pour la rate) ou à 6 fois (pour le lapin) les expositions observées chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.
Le dasabuvir était le composant prédominant retrouvé dans le lait des rates, sans effet sur le raton. La demi-vie d'élimination dans le lait de la rate était légèrement plus courte que dans le plasma, l'ASC était environ 2 fois supérieure à celle dans le plasma. Étant donné que le dasabuvir est un substrat de la BCRP, la distribution dans le lait pourrait changer si ce transporteur est inhibé ou induit par la coadministration avec d'autres médicaments. Le produit dérivé du dasabuvir n'a quasiment pas traversé le placenta des rates gestantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.
AMM EU /1/14/983/001 ; CIP 3400930007785 (2015, RCP rév 14.09.17).
Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % selon les conditions suivantes :
- Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités et la prise en charge de cette spécialité pharmaceutique sont subordonnés au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et ce uniquement pour les patients :
  - en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
  - insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
  - ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
  - en pré ou post-transplantation hépatique ;
  - ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
  - co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
  - dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894057444 (comprimé) : 13,679 €.
Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

EYLEA ®
aflibercept

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 40 mg/ml (limpide, incolore à jaune pâle et iso-osmotique) :
Flacon de 100 µl + 1 aiguille de 18 G à filtre, boîte unitaire.
Seringue préremplie* de 90 µl marquée par une ligne de dosage noire + 1 bouchon-piston + 1 adaptateur Luer Lock, boîte unitaire.
* Non commercialisée à la date du 23/08/2017.

COMPOSITION *p ml**

Aflibercept** (DCI) .... 40 mg
Excipients (communs) : polysorbate 20, phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, saccharose, eau ppi.
* Chaque flacon contient 100 µl, équivalant à 4 mg d'aflibercept. Une seringue préremplie contient 90 µl, équivalant à 3,6 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 50 µl contenant 2 mg d'aflibercept.
** Protéine de fusion composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine, produite dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :
- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [cf Pharmacodynamie] ;
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) [cf Pharmacodynamie] ;
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) [cf Pharmacodynamie] ;
- la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique [cf Pharmacodynamie].

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne.
Eylea doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

POSOLOGIE :

Forme humide de la DMLA :
La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 µl.
A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.
Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, et en fonction des résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé, par exemple avec un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent progressivement afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée de ces intervalles.
En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.
Le calendrier de suivi doit donc être déterminé par le médecin administrant le traitement, et les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVCR ou OBVR) :
La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 µl.
Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à 1 mois.
Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Eylea doit être arrêté.
Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.
Ensuite, le traitement peut être poursuivi selon un protocole « Treat and Extend » avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée de ces intervalles. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.
Le calendrier de suivi et de traitement doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient.
Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Œdème maculaire diabétique :
La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 µl.
A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.
Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, et en fonction de résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé, par exemple avec un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent progressivement afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée de ces intervalles.
En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.
Le calendrier de suivi doit donc être déterminé par le médecin administrant le traitement, et les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.
Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Eylea doit être arrêté.

Néovascularisation choroïdienne myopique :
La dose recommandée d'Eylea est d'une injection intravitréenne unique de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.
Des injections supplémentaires peuvent être administrées si les paramètres visuels et/ou anatomiques indiquent que la maladie persiste. Les récidives doivent être traitées comme des nouvelles manifestations de la maladie.
Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin qui administre le traitement.
L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Populations particulières :
Insuffisance hépatique et/ou rénale :
Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec Eylea.
Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Patients âgés :
Aucune précaution particulière n'est nécessaire. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Eylea n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Eylea dans la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les injections intravitréennes doivent être réalisées par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce type d'injections, conformément aux bonnes pratiques et aux recommandations en vigueur. De façon générale, il est nécessaire d'assurer une anesthésie et des conditions d'asepsie adéquates, y compris par l'application d'un antibactérien local à large spectre (exemple : povidone iodée sur la zone périoculaire, la paupière et la surface oculaire). La désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) sont recommandés.
L'aiguille pour injection doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.
Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour détecter une éventuelle augmentation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut comporter par exemple, une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible.
Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'endophtalmie (exemples : douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).
Chaque flacon ou seringue préremplie doit uniquement être utilisé pour le traitement d'un seul œil.
Le flacon et la seringue préremplie contiennent plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept. Le volume extractible du flacon (100 µl) et de la seringue (90 µl) ne doit pas être utilisé en totalité. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.
L'injection de la totalité du volume du flacon ou de la seringue préremplie pourrait entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air avec le produit excédentaire, appuyer lentement sur le piston pour aligner la base cylindrique de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue (équivalant à 50 µl c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept).
Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.
Pour la manipulation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (aflibercept) ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.
- Inflammation intraoculaire sévère active.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions liées aux injections intravitréennes :
Les injections intravitréennes, y compris celles d'Eylea, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements de la rétine rhegmatogènes, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (cf Effets indésirables). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'Eylea. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.
Des augmentations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant des injections intravitréennes, y compris après injection d'Eylea (cf Effets indésirables). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Eylea tant que la pression intraoculaire est ⩾ 30 mm Hg). Dans tous les cas, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée.
Immunogénicité :
Eylea étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés que tout signe ou symptôme d'inflammation intraoculaire doit être signalé, en particulier une douleur, une photophobie, ou une rougeur, qui peuvent être des signes cliniques liés à une hypersensibilité.
Effets systémiques :
Des effets indésirables systémiques incluant des événements hémorragiques non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Il existe un risque théorique que ces événements soient liés à l'inhibition du VEGF. Les données concernant la sécurité du traitement sont limitées chez les patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients.
Autre :
Comme avec les autres traitements anti-VEGF intravitréens indiqués dans le traitement de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique, il convient de prendre en compte les éléments suivants :
- La tolérance et l'efficacité du traitement par Eylea administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées de manière systématique (cf Pharmacodynamie). La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.
- Utilisation en association avec d'autres anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) : il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'Eylea en association avec d'autres médicaments anti-VEGF (administrés par voie systémique ou oculaire).
- Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la forme humide de la DMLA par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Eylea chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.
- Le traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un décollement de la rétine rhegmatogène ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.
- Le traitement doit être interrompu en cas de déchirure rétinienne et ne doit pas être repris avant la cicatrisation adéquate de la déchirure.
- Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants :
  - diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ⩾ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
  - hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est ⩾ 50 % de la surface totale de la lésion.
- Le traitement doit être interrompu pendant les 28 jours précédant ou suivant une chirurgie intraoculaire prévue ou réalisée.
- Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'expérience concernant le traitement des patients présentant une forme ischémique d'OVCR ou d'OBVR est limitée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques de perte irréversible de la vision liée à une ischémie.

Populations chez lesquelles les données sont limitées :
Les données concernant le traitement de patients pré-

sentant un OMD en lien avec un diabète de type I, ou de patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 %, ou de patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante, sont limitées. Eylea n'a pas été étudié chez les patients présentant une infection systémique active, ou une pathologie oculaire associée comme un décollement de la rétine ou un trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par Eylea chez les patients présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque de données doit être pris en considération par le médecin au moment de traiter ces patients.
Dans le cadre de la NVC myopique, il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation d'Eylea chez les patients non asiatiques, les patients précédemment traités pour la NVC myopique et les patients présentant des lésions extra-fovéolaires.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
L'utilisation concomitante de la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine et d'Eylea n'a pas été étudiée. Par conséquent, un profil de tolérance n'est pas établi.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale (cf Sécurité préclinique).
Même si l'exposition systémique après administration dans l'œil est très faible, Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Eylea n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Une décision doit être prise en faveur soit de l'interruption de l'allaitement, soit de l'abstention thérapeutique en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Eylea pour la mère.
FERTILITÉ :
Les résultats des études menées chez l'animal avec une exposition systémique élevée indiquent que l'aflibercept peut altérer la fertilité chez le mâle et la femelle (cf Sécurité préclinique). De tels effets ne sont pas attendus suite à une administration intraoculaire avec une exposition systémique très faible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le traitement par Eylea a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines du fait de possibles troubles visuels temporaires associés soit à l'injection soit à l'examen de l'œil. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Au total 3102 patients ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance d'Eylea dans les huit études de phase III, parmi lesquels 2501 patients ont été traités à la dose recommandée de 2 mg.
Des effets indésirables oculaires graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans l'œil étudié dans moins d'une injection intravitréenne d'Eylea sur 1900. Ils incluaient la cécité, l'endophtalmie, le décollement de la rétine, la cataracte traumatique, la cataracte, l'hémorragie vitréenne, le décollement du vitré, et l'augmentation de la pression intraoculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) étaient l'hémorragie conjonctivale (25 %), la baisse de l'acuité visuelle (11 %), la douleur oculaire (10 %), la cataracte (8 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (8 %), le décollement du vitré (7 %) et les corps flottants vitréens (7 %).
Liste tabulée des effets indésirables :
Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables issus des huit études de phase III relatives à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique avec une imputabilité possiblement liée à la procédure d'injection ou au médicament.
Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes ou d'organe et par fréquence selon les règles suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement pendant les études de phase III (données poolées des études de phase III relatives à la forme humide de la DMLA, à l'OVCR, à l'OBVR, à l'OMD et à la NVC myopique) ou lors de la surveillance post-commercialisation

Classe de système ou d'organes	
Fréquence	Effet indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité***
Affections oculaires	
Très fréquent	Baisse de l'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire
Fréquent	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, dégénérescence de la rétine, hémorragie du vitré, cataracte, cataracte corticale, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, érosion de la cornée, abrasion de la cornée, augmentation de la pression intraoculaire, vision trouble, corps flottants vitréens, décollement du vitré, douleur au site d'injection, sensation de corps étrangers dans les yeux, augmentation de la sécrétion lacrymale, œdème palpébral, hémorragie au site d'injection, kératite ponctuée, hyperhémie conjonctivale, hyperhémie oculaire
Peu fréquent	Endophtalmie**, décollement de la rétine, déchirure de la rétine, inflammation de l'iris, uvéite, iridocyclite, opacifications du cristallin, défaut de l'épithélium cornéen, irritation au site d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale, inflammation de la chambre antérieure, œdème cornéen
Rare	Cécité, cataracte traumatique, inflammation vitréenne, hypopyon

* Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA. Observées uniquement au cours des études dans la forme humide de la DMLA.
** Endophtalmie à culture positive et culture négative.
*** Lors de la surveillance post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité comprenant des éruptions cutanées, des prurits, des urticaires, et des cas isolés de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères ont été rapportés.

Description de certains effets indésirables :
Dans les études de phase III dans la forme humide de la DMLA, une augmentation de l'incidence des hémorragies conjonctivales a été observée chez les patients recevant des médicaments antithrombotiques. Cette incidence accrue a été comparable entre les patients traités par le ranibizumab et par Eylea.
Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'ETA, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.
L'incidence des ETA était faible au cours des essais cliniques avec Eylea chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, d'OVR et de NVC myopique. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par l'aflibercept et les groupes comparateurs dans les différentes indications.
Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Eylea.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 4 mg ont été administrées à intervalles mensuels et des cas isolés de surdosage à 8 mg ont été observés.
Un surdosage par injection d'un volume trop important peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et, si cela est jugé nécessaire par le médecin ayant procédé à l'injection, un traitement adéquat doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation (code ATC : S01LA05).
L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.
L'aflibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.
L'aflibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.
Mécanisme d'action :
Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. Le PlGF peut agir en synergie avec le VEGF-A dans ces processus et est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.
Effets pharmacodynamiques :
Forme humide de la DMLA :
La forme humide de la DMLA est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. La fuite de sang et de liquide liée à la NVC peut entraîner une augmentation de l'épaisseur rétinienne ou un œdème de la rétine et/ou une hémorragie sous/intrarétinienne, provoquant une baisse de l'acuité visuelle.
Chez les patients traités par Eylea (une injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une injection tous les 2 mois), l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) a diminué rapidement après l'instauration du traitement. La taille moyenne de la lésion néovasculaire a également diminué. Ces résultats sont en adéquation avec ceux observés dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg tous les mois.
Dans l'étude VIEW1, des diminutions moyennes de l'ECR ont été observées en tomographie par cohérence optique (OCT) [réduction respective de − 130 et − 129 microns à la semaine 52 pour les bras de l'étude Eylea à 2 mg tous les 2 mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois]. De même, à la semaine 52, dans l'étude VIEW2, des diminutions moyennes de l'ECR ont été observées en OCT (réduction respective de − 149 et − 139 microns pour les bras de l'étude Eylea à 2 mg tous les 2 mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). La réduction de la taille de la lésion néovasculaire et la réduction de l'ECR ont été généralement maintenues pendant la 2e année des études.
Œdème maculaire secondaire à une OVCR ou à une OBVR :
Dans l'OVCR et l'OBVR, une ischémie rétinienne se produit et déclenche la libération de VEGF, qui à son tour déstabilise les jonctions serrées et favorise la prolifération des cellules endothéliales. L'augmentation du VEGF est associée à la rupture de la barrière hématorétinienne, à une augmentation de la perméabilité vasculaire, à un œdème rétinien, et à des complications liées à une néovascularisation.
Chez les patients traités par 6 injections mensuelles consécutives de 2 mg d'Eylea, une réponse anatomique régulière, rapide et importante a été observée (mesurée par les améliorations de l'ECR moyenne). A la semaine 24, la diminution de l'ECR était statistiquement supérieure par rapport au groupe contrôle dans les 3 études (COPERNICUS dans l'OVCR : − 457 *vs* − 145 microns, GALILEO dans l'OVCR : − 449 *vs* − 169 microns ; VIBRANT dans l'OBVR : − 280 *vs* − 128 microns).
Cette diminution de l'ECR par rapport à l'inclusion a été maintenue jusqu'à la fin de chaque étude, c'est-à-dire jusqu'à la semaine 100 dans COPERNICUS, la semaine 76 dans GALILEO et la semaine 52 dans VIBRANT.
Œdème maculaire diabétique :
L'œdème maculaire diabétique est une conséquence de la rétinopathie diabétique et est caractérisé par une augmentation de la perméabilité vasculaire et par des lésions des capillaires rétiniens, ce qui entraîne une baisse de l'acuité visuelle.
Chez les patients traités par Eylea, qui étaient majoritairement classés comme diabétiques de type II, une réponse rapide et importante a été observée au niveau anatomique (ECR, score DRSS).
Dans les études VIVID^DME et VISTA^DME, les diminutions moyennes de l'ECR observées à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ont été statistiquement supérieures chez les patients traités par Eylea que chez les patients dans le groupe contrôle laser : respectivement de − 192,4 et − 183,1 microns pour les groupes Eylea 2Q8, et de − 66,2 et − 73,3 microns pour les groupes contrôle. A la semaine 100, les diminutions étaient maintenues avec respectivement dans VIVID^DME et VISTA^DME, − 195,8 et − 191,1 microns pour les groupes Eylea 2Q8, et − 85,7 et − 83,9 microns pour les groupes contrôle.
Une analyse préspécifiée de l'amélioration ⩾ 2 paliers sur l'échelle DRSS a été réalisée dans les études VIVID^DME et VISTA^DME. Le score DRSS a été évalué chez 73,7 % des patients de VIVID^DME et chez 98,3 % des patients de VISTA^DME. A la semaine 52, 27,7 % et 29,1 % des patients des groupes Eylea 2Q8, et 7,5 % et 14,3 % des patients des groupes contrôle ont présenté une amélioration ⩾ 2 paliers sur l'échelle DRSS. A la semaine 100, ces pourcentages étaient de 32,6 % et 37,1 % dans les groupes Eylea 2Q8, et de 8,2 % et 15,6 % dans les groupes contrôle.
Néovascularisation choroïdienne myopique :
La néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique est une cause fréquente de perte de vision chez les adultes présentant une myopie pathologique. Elle est une conséquence du mécanisme de cicatrisation consécutif aux ruptures de la membrane de Bruch et représente l'événement le plus menaçant pour la vision chez les patients atteints de myopie pathologique.
Chez les patients traités par Eylea au cours de l'étude MYRROR (une injection administrée en début de traitement, avec possibilité d'injections supplémentaires en cas de persistance ou de récidive de la maladie), la diminution de l'ECR a eu lieu peu après l'instauration du traitement et était en faveur d'Eylea à la semaine 24 (− 79 microns et − 4 microns respectivement dans le groupe de traitement par Eylea 2 mg et dans le groupe contrôle). Cette diminution a été maintenue jusqu'à la semaine 48. De plus, la taille moyenne de la lésion de NVC a diminué.
Efficacité et sécurité cliniques :
Forme humide de la DMLA :
La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par médicament actif chez des patients atteints de la forme humide de la DMLA (VIEW1 et VIEW2). Au total, 2412 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (1817 sous traitement par Eylea). Les patients étaient âgés de 49 à 99 ans avec une moyenne de 76 ans. Dans ces études cliniques, environ 89 % (1616 sur 1817) des patients randomisés dans les groupes Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 63 % (1139 sur 1817) étaient âgés de 75 ans ou plus.
Dans chaque étude, les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1:1 vers l'un des 4 schémas posologiques suivants :
1. 2 mg d'Eylea administrés toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales (Eylea 2Q8) ;
2. 2 mg d'Eylea administrés toutes les 4 semaines (Eylea 2Q4) ;
3. 0,5 mg d'Eylea administré toutes les 4 semaines (Eylea 0,5Q4) ;
4. 0,5 mg de ranibizumab administré toutes les 4 semaines (ranibizumab 0,5Q4).

Pendant la seconde année des études, les patients ont continué à recevoir la dose initialement randomisée mais selon un schéma d'administration modifié basé sur l'évaluation des résultats visuels et anatomiques avec, selon le protocole, un intervalle maximal de 12 semaines entre les injections.
Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients dans la population *per protocol* qui présentaient une stabilisation de la vision, définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude.
Dans l'étude VIEW1, à la semaine 52, 95,1 % des patients dans le groupe Eylea 2Q8 ont présenté une stabilisation de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4.
Dans l'étude VIEW2, à la semaine 52, 95,6 % des patients dans le groupe Eylea 2Q8 ont présenté une stabilisation de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Dans les deux études, le traitement par Eylea s'est montré non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.
Les résultats détaillés de l'analyse combinée des deux études sont présentés dans le tableau 2 et la figure 1 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 (analyse principale) et à la semaine 96 ; données combinées des études VIEW1 et VIEW2[b]

Eylea 2Q8[e] (2 mg d'Eylea toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines) (n = 595)	
Semaine 52	Semaine 96	Semaine 52	Semaine 96
Résultats d'efficacité			
Nombre moyen d'injections depuis l'inclusion			
7,6	11,2	12,3	16,5
Nombre moyen d'injections (entre la semaine 52 et la semaine 96)			
	4,2		4,7
Proportion de patients avec une perte < 15 lettres par rapport à l'inclusion (PPP[a])			
95,33 %[b]	92,42 %	94,42 %[b]	91,60 %
Différence[c] (IC à 95 %)[d]			
0,9 % (− 1,7 ; 3,5)[f]	0,8 % (− 2,3 ; 3,8)[f]		
Variation moyenne de la MAVC (score ETDRS[a]) par rapport à l'inclusion			
8,40	7,62	8,74	7,89

Différence entre les variations des moyennes de MC[(a)] (lettres ETDRS)[(c)] ; (IC à 95 %)[(d)]			
– 0,32 (– 1,87 ; 1,23)	– 0,25 (– 1,98 ; 1,49)		
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion			
30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Différence[(c)] (IC à 95 %)[(d)]			
– 1,5 % (– 6,8 ; 3,8)	1,8 % (– 3,5 ; 7,1)		

a) MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique). MC : moyennes des moindres carrés dérivées d'ANCOVA. PPP : population *per protocol*.

b) Population de l'Ensemble d'Analyse Intégral (EAI), dernière observation reportée (DOR) pour toutes les analyses sauf pour l'analyse de la proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue à la semaine 52, déterminée pour la PPP.

c) La différence est la valeur du groupe Eylea moins la valeur du groupe ranibizumab. Une valeur positive indique un résultat en faveur d'Eylea.

d) Intervalle de confiance (IC) calculé par approximation normale.

e) Après une instauration du traitement par trois doses mensuelles.

f) Un intervalle de confiance entièrement situé au-dessus de – 10 % indique une non-infériorité d'Eylea par rapport au ranibizumab.

Figure 1 : Variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion à la semaine 96 pour les données combinées des études VIEW1 et VIEW2

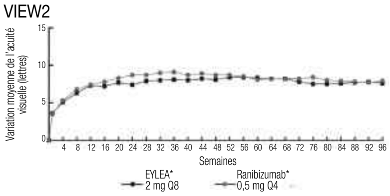

Dans l'analyse des données combinées de VIEW1 et VIEW2, des variations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec Eylea sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité correspondant au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), sans différence cliniquement significative par rapport au ranibizumab. Ces variations étaient similaires à celle observée dans des études publiées, qui correspondait à un gain de 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC).

Dans la deuxième année des études, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96. Des injections mensuelles systématiques ont été nécessaires chez 2 à 4 % des patients, et chez un tiers des patients, deux injections consécutives espacées d'un mois ont été nécessaires au moins une fois.

Des réductions de la surface moyenne de la NVC ont été observées dans tous les groupes de traitement des deux études.

Les résultats d'efficacité, dans chaque étude et dans l'analyse combinée, de tous les sous-groupes évaluables (exemple : âge, sexe, origine ethnique, acuité visuelle à l'inclusion dans l'étude, type de lésion, taille de lésion) étaient cohérents avec les résultats observés dans les populations globales.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR :

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre des injections simulées, chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR (COPERNICUS et GALILEO). Au total, 358 patients ont été traités et évaluables en terme d'efficacité (217 sous Eylea). L'âge des patients était compris entre 22 et 89 ans, avec une moyenne de 64 ans. Dans les études sur l'OVCR, environ 52 % (112/217) des patients randomisés dans les groupes traités par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 18 % (38/217) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:2 en vue de recevoir soit 2 mg d'Eylea toutes les 4 semaines (2Q4), soit des injections simulées toutes les 4 semaines dans le groupe contrôle, avec un total de 6 injections.

Après les 6 injections mensuelles consécutives, les patients ont reçu le traitement uniquement s'ils remplissaient les critères de retraitement prédéfinis, sauf pour les patients du groupe contrôle de l'étude GALILEO qui ont continué à recevoir les injections simulées (contrôle-contrôle) jusqu'à la semaine 52. A partir de la semaine 52, tous les patients ont reçu le traitement s'ils remplissaient les critères prédéfinis.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude.

Un des critères secondaires d'évaluation était la variation de l'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur d'Eylea dans les deux études. L'amélioration maximale de l'acuité visuelle a été atteinte au mois 3 et a été suivie d'une stabilisation de l'acuité visuelle et de l'ECR jusqu'au mois 6. La différence statistiquement significative s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans les tableaux 3 et la figure 2 ci-dessous.

Tableaux 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (ensemble d'analyse intégral sur la DOR[(c)]) dans les études COPERNICUS et GALILEO

COPERNICUS					
24 semaines		52 semaines		100 semaines	
Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Contrôle (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Contrôle[(e)] (n = 73)	Eylea[(f)] 2 mg (n = 114)	Contrôle[(e)(f)] (n = 73)
Résultats d'efficacité					
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion					
56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %
Différence pondérée[(a)(b)(e)] (IC à 95 %) [Valeur de p]					
44,8 % (33,0 ; 56,6) [p < 0,0001]		25,9 % (11,8 ; 40,1) [p = 0,0006]		26,7 % (13,1 ; 40,3) [p = 0,0003]	
Évolution moyenne de la MAVC[(c)] mesurée avec l'échelle ETDRS[(c)] par rapport à l'inclusion (ET)					
17,3 (12,8)	– 4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)
Différence entre les MMC[(a)(c)(d)(e)] (IC à 95 %) [Valeur de p]					
21,7 (17,4 ; 26,0) [p < 0,0001]		12,7 (7,7 ; 17,7) [p < 0,0001]		11,8 (6,7 ; 17,0) [p < 0,0001]	

GALILEO					
24 semaines		52 semaines		76 semaines	
Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Contrôle (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Contrôle (n = 68)	Eylea[(g)] 2 mg (n = 103)	Contrôle[(g)] (n = 68)
Résultats d'efficacité					
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion					
60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Différence pondérée[(a)(b)(e)] (IC à 95 %) [Valeur de p]					
38,3 % (24,4 ; 52,1) [p < 0,0001]		27,9 % (13,0 ; 42,7) [p = 0,0004]		28,0 % (13,3 ; 42,6) [p = 0,0004]	
Évolution moyenne de la MAVC[(c)] mesurée avec l'échelle ETDRS[(c)] par rapport à l'inclusion (ET)					
18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Différence entre les MMC[(a)(c)(d)(e)] (IC à 95 %) [Valeur de p]					
14,7 (10,8 ; 18,7) [p < 0,0001]		13,2 (8,2 ; 18,2) [p < 0,0001]		7,6 (2,1 ; 13,1) [p = 0,0070]	

a) La différence correspond à la valeur du groupe Eylea 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe contrôle.

b) La différence et l'intervalle de confiance (IC) sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Amérique contre reste du monde dans l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique dans l'étude GALILEO) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ⩽ 20/200).

c) MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique). DOR : dernière observation reportée. ET : écart-type. MMC : moyennes des moindres carrés dérivées de l'analyse ANCOVA.

d) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ⩽ 20/200).

e) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe contrôle ont pu recevoir Eylea *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52 ; les visites avaient lieu toutes les 4 semaines.

f) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe contrôle et du groupe sous Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 96 ; les visites étaient obligatoires tous les trimestres mais elles pouvaient être plus fréquentes (toutes les 4 semaines), si nécessaire.

g) Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe contrôle et du groupe sous Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68 ; les visites avaient lieu toutes les 8 semaines.

Figure 2 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 76/100 selon le groupe de traitement dans les études COPERNICUS et GALILEO (ensemble d'analyse intégral)

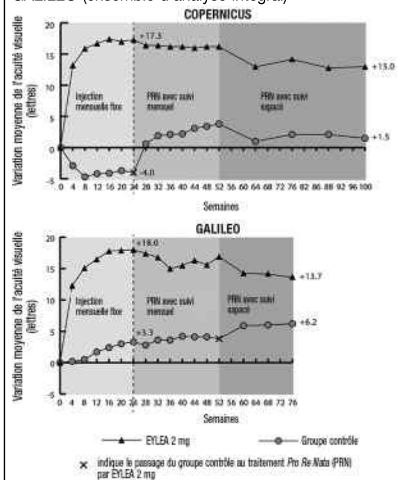

Dans GALILEO, 86,4 % (N = 89) du groupe Eylea et 79,4 % (N = 54) du groupe traité par injections simulées présentaient une OVCR perfusée à l'inclusion. A la semaine 24, les proportions étaient de 91,8 % (N = 89) dans le groupe Eylea et de 85,5 % (N = 47) dans le groupe des injections simulées. Ces proportions ont été maintenues à la semaine 76 à 84,3 % (N = 75) dans le groupe Eylea et 84,0 % (N = 42) dans le groupe des injections simulées.

Dans COPERNICUS, 67,5 % (N = 77) du groupe Eylea et 68,5 % (N = 50) du groupe traité par injections simulées présentaient une OVCR perfusée à l'inclusion. A la semaine 24, les proportions étaient de 87,4 % (N = 90) dans le groupe Eylea et de 58,6 % (N = 34) dans le groupe des injections simulées. Ces proportions ont été maintenues à la semaine 100 à 76,8 % (N = 76) dans le groupe Eylea et 78 % (N = 39) dans le groupe des injections simulées. Les patients dans le groupe des injections simulées étaient éligibles à un traitement par Eylea à partir de la semaine 24.

L'effet bénéfique du traitement par Eylea sur la fonction visuelle était similaire dans les sous-groupes de patients avec ou sans perfusion rétinienne à l'inclusion. Les effets du traitement dans tous les autres sous-groupes évaluables dans chaque étude (par exemple, selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle à l'inclusion, le degré de perfusion rétinienne, la durée de l'OVCR) ont été, de façon générale, comparables aux résultats obtenus dans les populations globales.

Dans l'analyse combinée de GALILEO et COPERNICUS, Eylea a eu un effet cliniquement significatif sur les variations par rapport à l'inclusion du questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), qui était un critère secondaire prédéfini d'efficacité. L'amplitude de ces variations était similaire à celle dans les études publiées, et correspondait à un gain de 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC).

Œdème maculaire secondaire à une OBVR :

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée *versus* comparateur actif, chez des patients atteints d'un œdème maculaire secondaire à une OBVR (VIBRANT), incluant des occlusions veineuses hémirétiniennes. Au total, 181 patients ont été traités puis évalués en terme d'efficacité (91 traités par Eylea). L'âge des patients était compris entre 42 et 94 ans, avec une moyenne de 65 ans. Dans l'étude menée dans l'OBVR, environ 58 % (53/91) des patients randomisés dans le groupe traité par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 23 % (21/91) étaient âgés de 75 ans ou plus. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, dans le bras traité par Eylea 2 mg, administré mensuellement pendant 6 mois puis toutes les 8 semaines, ou dans le bras traité par photocoagulation au laser à l'inclusion (groupe contrôle laser). Si nécessaire à partir de la semaine 12, les patients dans le groupe contrôle laser pouvaient recevoir un traitement supplémentaire par photocoagulation au laser (appelé traitement « de secours »), avec un intervalle entre deux traitements de 12 semaines minimum. A partir de la semaine 24, sur la base des critères prédéfinis, les patients dans le groupe contrôle laser pouvaient recevoir un traitement de secours par Eylea 2 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois suivi de toutes les 8 semaines.

Dans l'étude VIBRANT, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, et le groupe Eylea a été supérieur au groupe contrôle laser.

Un des critères secondaires d'évaluation était la variation d'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, pour laquelle le résultat a été statistiquement en faveur d'Eylea. L'amélioration de l'acuité visuelle a été rapide avec un pic observé à 3 mois, et l'effet a été maintenu jusqu'à 12 mois.

Dans le groupe contrôle laser, 67 patients ont reçu un traitement de secours par Eylea à partir de la semaine 24 (groupe comparateur actif/Eylea 2 mg), ce qui a conduit à une amélioration de l'acuité visuelle d'environ 5 lettres entre la semaine 24 et la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse de l'étude VIBRANT sont présentés dans le tableau 4 et la figure 3 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 et à la semaine 52 (ensemble d'analyse intégral sur la DOR) dans l'étude VIBRANT

VIBRANT			
24 semaines		52 semaines	
Eylea 2 mg Q4 (n = 91)	Comparateur actif (laser) (n = 90)	Eylea 2 mg Q8 (n = 91)[(d)]	Comparateur actif (laser) / Eylea 2 mg[(e)] (n = 90)
Résultats d'efficacité			
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion (%)			
52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Différence[(a)(b)] (IC à 95 %) [Valeur de p]			
26,6 % (13,0 ; 40,1) [p = 0,0003]		16,2 % (2,0 ; 30,5) [p = 0,0296]	
Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET)			
17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Différence entre les MMC[(a)(c)] (IC à 95 %) [Valeur de p]			
10,5 (7,1 ; 14,0) [p < 0,0001]		5,2 (1,7 ; 8,7) [p = 0,0035[(f)]]	

a) La différence est la valeur du groupe Eylea 2 mg Q4 moins la valeur du groupe laser.

b) La différence et l'intervalle de confiance à 95 % sont calculés à l'aide du test de Mantel-Haenszel ajusté en fonction de la région (Amérique du Nord *versus* Japon) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ⩽ 20/200).

c) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance à 95 % sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteur fixe le groupe de traitement, la mesure de la MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ⩽ 20/200) et la région (Amérique du Nord *versus* Japon), et comme covariable la MAVC à l'inclusion.

d) A partir de la semaine 24, dans le groupe Eylea, l'intervalle entre deux traitements était étendu de toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines.

e) A partir de la semaine 24, les patients dans le groupe laser pouvaient recevoir un traitement de secours par Eylea, s'ils présentaient au moins un des critères préspécifiés de retraitement. Au total, 67 patients dans ce groupe ont reçu un traitement de secours par Eylea. Il consistait en une injection de 2 mg d'Eylea toutes les 4 semaines pendant 3 mois, suivi d'une injection toutes les 8 semaines.

f) Valeur nominale de p.

Figure 3 : Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 52 de l'étude VIBRANT

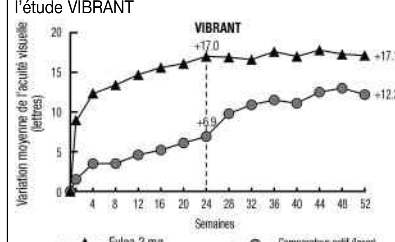

A l'inclusion dans l'étude VIBRANT, la proportion des patients présentant une perfusion rétinienne dans le groupe Eylea et dans le groupe contrôle laser était respectivement de 60 % et 68 %. A la semaine 24, ces proportions représentaient respectivement 80 % et 67 %. Dans le groupe Eylea, la perfusion rétinienne a été maintenue jusqu'à la semaine 52. Dans le groupe contrôle laser, dans lequel les patients pouvaient recevoir un traitement de secours par Eylea à partir de la semaine 24, la proportion de patients présentant une perfusion rétinienne a augmenté pour atteindre 78 % à la semaine 52.

Œdème maculaire diabétique :

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre comparateur actif chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (VIVID[DME] et VISTA[DME]). Au total, 862 patients ont été traités et évalués en terme d'efficacité (576 dans les groupes Eylea). L'âge des patients était compris entre 23 et 87 ans, avec une moyenne de 63 ans. Dans les études dans l'OMD, environ 47 % (268/576) des patients randomisés dans les groupes traités par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 9 % (52/576) étaient âgés de 75 ans ou plus. La majorité des patients des deux études avait un diabète de type II.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 vers l'un des trois schémas posologiques suivants :

1. 2 mg d'Eylea administrés toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles initiales (Eylea 2Q8) ;
2. 2 mg d'Eylea administrés toutes les 4 semaines (Eylea 2Q4) ; ou
3. Photocoagulation au laser de la macula (contrôle actif).

A partir de la semaine 24, les patients qui dépassaient le seuil préspécifié de perte de la vision étaient éligibles à un traitement additionnel : les patients dans les groupes Eylea pouvaient recevoir un traitement au laser, et les patients dans le groupe contrôle pouvaient recevoir Eylea.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la variation moyenne à la semaine 52 par rapport à l'inclusion de la MAVC. Les groupes Eylea 2Q8 et Eylea 2Q4 ont été statistiquement supérieurs au groupe contrôle. Ce bénéfice a été maintenu jusqu'à la semaine 100.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans les tableaux 5 et la figure 4 ci-dessous.

Tableaux 5 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 et à la semaine 100 (ensemble d'analyse intégral sur la DOR) dans les études VIVID[DME] et VISTA[DME]

VIVID[DME]					
52 semaines			100 semaines		
Eylea 2 mg Q8[(a)] (n = 135)	Eylea 2 mg Q4 (n = 136)	Contrôle actif (laser) (n = 132)	Eylea 2 mg Q8[(a)] (n = 135)	Eylea 2 mg Q4 (n = 136)	Contrôle actif (laser) (n = 132)
Résultats d'efficacité					
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS[(e)] par rapport à l'inclusion					
10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7
Différence entre les MMC[(b)(c)(e)] (IC à 97,5 %)					
9,1 (6,3 ; 11,8)	9,3 (6,5 ; 12,0)		8,2 (5,2 ; 11,3)	10,7 (7,6 ; 13,8)	
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion					
33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %
Différence ajustée[(c)(d)(e)] (IC à 97,5 %)					
24 % (13,5 ; 34,9)	23 % (12,6 ; 33,9)		19,0 % (8,0 ; 29,9)	26,1 % (14,8 ; 37,5)	

VISTA[DME]					
52 semaines			100 semaines		
Eylea 2 mg Q8[(a)] (n = 151)	Eylea 2 mg Q4 (n = 154)	Contrôle actif (laser) (n = 154)	Eylea 2 mg Q8[(a)] (n = 151)	Eylea 2 mg Q4 (n = 154)	Contrôle actif (laser) (n = 154)
Résultats d'efficacité					
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS[(e)] par rapport à l'inclusion					
10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Différence entre les MMC[(b)(c)(e)] (IC à 97,5 %)					
10,45 (7,7 ; 13,2)	12,19 (9,4 ; 15,0)		10,1 (7,0 ; 13,3)	10,6 (7,1 ; 14,2)	
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion					
31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Différence ajustée[(c)(d)(e)] (IC à 97,5 %)					
23 % (13,5 ; 33,1)	34 % (24,1 ; 44,4)		20,1 % (9,6 ; 30,6)	25,8 % (15,1 ; 36,6)	

a) Après une initiation du traitement par 5 injections mensuelles.

b) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme covariable la mesure de MAVC à l'inclusion dans l'étude et comme facteur le groupe de traitement. De plus, la région (Europe/Australie *vs* Japon) a été incluse comme facteur pour VIVID[DME], et les antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral comme facteur pour VISTA[DME].

c) La différence correspond à la valeur du groupe Eylea moins la valeur du groupe contrôle (laser).

d) La différence et l'intervalle de confiance (IC) et le test statistique sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Europe/Australie *vs* Japon) pour VIVID[DME] et en fonction des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral pour VISTA[DME].

e) MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique). DOR : dernière observation reportée. MMC : moyennes des moindres carrés dérivées de l'analyse ANCOVA. IC : intervalle de confiance.

Figure 4 : Variation moyenne de la MAVC mesurée par l'échelle ETDRS entre l'inclusion et la semaine 100 dans les études VIVID[DME] et VISTA[DME]

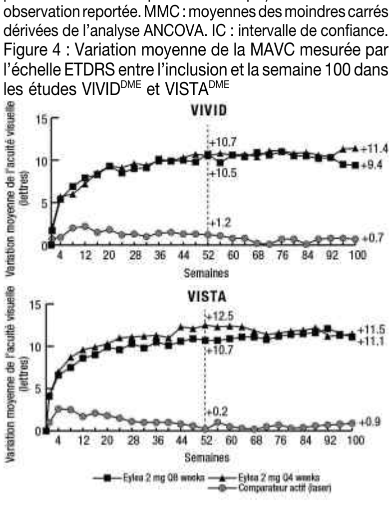

Les effets du traitement dans les sous-groupes évaluables (c'est-à-dire l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'HbA1c à l'inclusion, l'acuité visuelle à l'inclusion, le traitement anti-VEGF antérieur) dans chaque étude et dans l'analyse combinée ont été généralement cohérents avec les résultats dans la population globale.

Dans les études VIVID[DME] et VISTA[DME] respectivement, 36 (9 %) et 197 (43 %) patients avaient reçu un traitement anti-VEGF antérieur, avec une période de pause thérapeutique de 3 mois ou plus. Les effets du traitement dans le sous-groupe de patients qui avaient été traités par un anti-VEGF étaient similaires aux effets dans le groupe de patients naïfs de traitement anti-VEGF.

Les patients présentant une maladie bilatérale pouvaient recevoir un traitement anti-VEGF dans l'œil non étudié si le médecin le jugeait nécessaire. Dans l'étude VISTA[DME], 217 (70,7 %) patients traités par Eylea ont reçu un traitement bilatéral par Eylea jusqu'à la semaine 100. Dans l'étude VIVID[DME], 97 (35,8 %) patients traités par Eylea ont reçu un traitement anti-VEGF différent dans l'œil non étudié.

Une étude comparative indépendante (Protocole T, DRCR.net) a utilisé un schéma d'administration basé sur des critères stricts de retraitement basés sur la vision et l'OCT. A la semaine 52, dans le groupe aflibercept (N = 224), les patients ont reçu en moyenne 9,2 injections avec ce schéma d'administration, ce qui est similaire au nombre d'injections dans les groupes Eylea 2Q8 de VIVID[DME] et VISTA[DME]. L'efficacité dans le groupe traité par l'aflibercept dans Protocole T a été comparable au groupe Eylea 2Q8 dans les études VIVID[DME] et VISTA[DME]. Dans Protocole T, le gain moyen d'acuité visuelle a été de 13,3 lettres et 42 % des patients ont gagné au moins 15 lettres de vision par rapport à l'inclusion. Les profils de tolérance oculaire et systémique (incluant les ETA) étaient similaires à ceux observés dans VIVID[DME] et VISTA[DME].

Néovascularisation choroïdienne myopique :

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée contre des injections simulées chez des patients asiatiques, atteints de NVC myopique, naïfs de traitement. Au total, 121 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (90 traités par Eylea). L'âge des patients était compris entre 27 et 83 ans avec une moyenne de 58 ans. Environ 36 % (33/91) des patients randomisés dans le groupe traité par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 10 % (9/91) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:1 pour recevoir une fois en début d'étude, soit 2 mg d'Eylea en injection intravitréenne, soit une injection simulée. Des injections supplémentaires mensuelles étaient possibles en cas de persistance ou de récidive de la maladie jusqu'à la semaine 24, correspondant à l'évaluation du critère principal. A la semaine 24, les patients initialement randomisés dans le groupe des injections simulées ont eu la possibilité de recevoir la première dose d'Eylea. Par la suite, les patients des deux groupes avaient toujours la possibilité de recevoir des injections supplémentaires en cas de persistance ou de récidive de la maladie.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur d'Eylea pour le critère d'évaluation principal (variation de la MAVC), ainsi que pour le critère d'évaluation secondaire majeur d'efficacité (proportion de patients ayant gagné 15 lettres de MAVC) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. Pour ces deux critères d'évaluation, les différences se sont maintenues jusqu'à la semaine 48.

Les résultats détaillés de l'analyse de l'étude MYRROR sont présentés dans le tableau 6 et la figure 5 ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 (analyse principale) et à la semaine 48 dans l'étude MYRROR (ensemble d'analyse intégral sur la DOR[(a)])

Résultats d'efficacité	MYRROR			
	24 semaines		48 semaines	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Injections simulées (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Injections simulées/ Eylea 2 mg (N = 31)
Variation moyenne de la MAVC sur l'échelle ETDRS par rapport à l'inclusion (ET)[(b)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Différence entre les MMC[(c)(d)(e)] (IC à 95 %)	14,1 (10,8 ; 17,4)		9,5 (5,4 ; 13,7)	
Proportion de patients avec un gain ⩾ 15 lettres par rapport à l'inclusion	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Différence pondérée[(d)(f)] (IC à 95 %)	29,2 % (14,4 ; 44,0)		21,0 % (1,9 ; 40,1)	

a) DOR : dernière observation reportée.

b) MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique). ET : écart-type.

c) MMC : moyennes des moindres carrés dérivées de l'analyse ANCOVA.

d) IC : intervalle de confiance.

e) La différence entre les MMC et l'IC à 95 % s'appuient sur un modèle ANCOVA utilisant le groupe de traitement et le pays (désignations du pays) comme effets fixes et la MAVC à l'inclusion comme covariable.

f) La différence et l'IC à 95 % sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction du pays (désignations du pays).

Figure 5 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion et la semaine 48 selon le groupe de traitement dans l'étude MYRROR (ensemble d'analyse intégral, DOR)

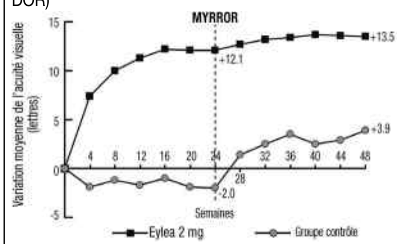

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Eylea pour tous les sous-groupes de population pédiatrique dans la forme humide de la DMLA, l'OVCR, l'OBVR, l'OMD et la NVC myopique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Eylea est administré directement dans le vitré afin d'obtenir une action locale dans l'œil.

Absorption/Distribution :

L'aflibercept diffuse lentement de l'œil vers la circulation systémique après administration intravitréenne et est essentiellement observé dans la circulation systémique sous forme de complexe inactif stable avec le VEGF ; cependant, seul « l'aflibercept libre » est capable de se lier au VEGF endogène.

Dans une sous-étude de pharmacocinétique, qui portait sur 6 patients présentant la forme humide de la DMLA, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre (Cmax systémique), obtenues lors de prélèvements fréquents, étaient basses, 0,02 µg/ml environ en moyenne (concentrations allant de 0 à 0,054), dans les 1 à 3 jours suivant l'injection intravitréenne de 2 mg. Ces concentrations étaient indétectables deux semaines après l'administration chez presque tous les patients. L'aflibercept ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par voie intravitréenne toutes les 4 semaines.

La concentration plasmatique maximale moyenne de l'aflibercept libre est environ 50 à 500 fois inférieure à la concentration d'aflibercept nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité biologique du VEGF systémique dans les modèles animaux. Chez ces derniers, des variations de pression sanguine ont été observées après que les taux d'aflibercept libre circulant ont atteint environ 10 µg/ml, et sont revenues aux valeurs initiales lorsque les concentrations sont retombées à un niveau inférieur à environ 1 µg/ml. Après administration intravitréenne de 2 mg aux patients, on considère que la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre est de plus de 100 fois inférieure à la concentration d'aflibercept qui avait été nécessaire pour parvenir à lier au maximum la moitié du VEGF systémique (2,91 µg/ml) dans une étude sur des volontaires sains. Par conséquent, des effets pharmacodynamiques systémiques tels que les variations de pression sanguine sont peu probables.

Dans des sous-études pharmacocinétiques menées chez des patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique, les Cmax moyennes d'aflibercept libre dans le plasma ont été similaires et comprises entre 0,03 et 0,05 µg/ml et les valeurs individuelles n'ont pas excédé 0,14 µg/ml. Les concentrations plasmatiques d'aflibercept libre ont ensuite diminué jusqu'à atteindre généralement en 1 semaine un niveau inférieur ou proche des limites de quantification. Des concentrations indétectables étaient atteintes chez tous les patients après 4 semaines et avant l'administration suivante.

Élimination :

Eylea étant un traitement à base de protéine, aucune étude sur le métabolisme n'a été menée.

L'aflibercept libre se lie au VEGF pour former un complexe inerte stable. Comme d'autres grosses protéines, l'aflibercept libre et l'aflibercept lié sont censés être éliminés par catabolisme protéolytique.

Insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée avec Eylea.

L'analyse pharmacocinétique des patients de l'étude VIEW2, parmi lesquels 40 % étaient atteints d'insuffisance rénale (24 % légère, 15 % modérée et 1 % sévère), n'a révélé aucune différence des concentrations plasmatiques de médicament actif après administration intravitréenne toutes les 4 ou 8 semaines.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints d'OVCR dans l'étude GALILEO, chez les patients atteints d'OMD dans l'étude VIVID[DME] et chez les patients atteints de NVC myopique dans l'étude MYRROR.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal, des effets n'ont été observés qu'à des niveaux d'exposition systémique considérés comme nettement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme après une administration intravitréenne à la dose clinique prévue. Ces effets ont de ce fait peu de pertinence clinique.

Des érosions et des ulcérations de l'épithélium respiratoire dans les cornets nasaux chez les singes traités par aflibercept par voie intravitréenne ont été observées à des expositions systémiques supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme. L'exposition systémique basée sur la Cmax et l'AUC pour l'aflibercept libre était respectivement environ 200 et 700 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. À la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 0,5 mg/œil chez le singe, l'exposition systémique, basée sur la Cmax et l'AUC, était respectivement 42 et 56 fois supérieure.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel mutagène ou cancérogène de l'aflibercept.

Un effet de l'aflibercept sur le développement intra-utérin a été mis en évidence dans les études sur le développement embryo-fœtal menées sur des lapines en gestation après administration intraveineuse (3 à 60 mg/kg) et sous-cutanée (0,1 à 1 mg/kg). La NOAEL maternelle était respectivement de 3 mg/kg ou 1 mg/kg. La NOAEL concernant le développement n'a pas été déterminée. À la dose de 0,1 mg/kg, l'exposition systémique basée sur la Cmax et l'AUC cumulée pour l'aflibercept libre était respectivement environ 17 et 10 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une injection intravitréenne de 2 mg.

Les effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont été évalués au cours de l'étude sur 6 mois chez le singe recevant une administration intraveineuse d'aflibercept à des doses allant de 3 à 30 mg/kg. Une absence ou une irrégularité des menstruations associée à des altérations des niveaux d'hormones reproductives femelles et des modifications dans la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes ont été observées à toutes les doses testées. En se basant sur la Cmax et l'AUC pour l'aflibercept libre observées à une dose intraveineuse de 3 mg/kg, les expositions systémiques étaient respectivement environ 4900 et 1500 fois supérieures par rapport à l'exposition observée chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, et la seringue préremplie dans son blister et dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, le flacon d'Eylea ou le blister d'Eylea (seringue préremplie), non ouverts, peuvent être conservés à température ambiante (inférieure à 25 °C) pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du flacon ou du blister, respecter des conditions d'asepsie.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le flacon et la seringue préremplie sont à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil.

Ne pas ouvrir le blister stérile contenant la seringue préremplie en dehors de la salle d'administration prévue à cet effet.

Le flacon et la seringue préremplie contenant un volume plus important (respectivement, 100 µl et 90 µl) que la dose recommandée (50 µl), une partie du volume contenu dans le flacon ou la seringue préremplie doit être éliminée avant l'administration.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G x 13 mm doit être utilisée.

Mode d'emploi du flacon :

1. Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.
2. Fixer l'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns, fournie dans l'emballage, sur une seringue Luer Lock stérile de 1 ml.

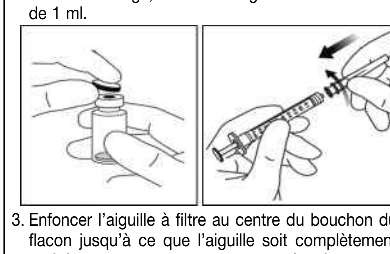

3. Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement insérée dans le flacon et que son extrémité touche le fond ou les bords du fond du flacon.

4. Prélever tout le contenu du flacon d'Eylea dans la seringue de manière aseptique, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une complète aspiration. Pour éviter la pénétration d'air, vérifier que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans le liquide. Continuer à incliner le flacon pendant l'aspiration en gardant le biseau de l'aiguille à filtre immergé dans le liquide.

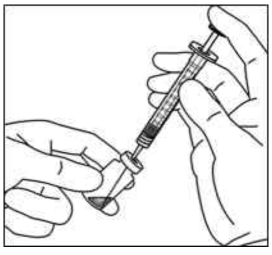

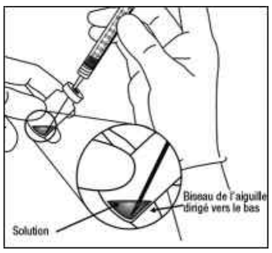

5. Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre.
6. Retirer l'aiguille à filtre et l'éliminer selon la procédure appropriée.
   Remarque : l'aiguille à filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
7. Fixer fermement de manière aseptique l'aiguille pour injection de 30 G x 13 mm sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation.

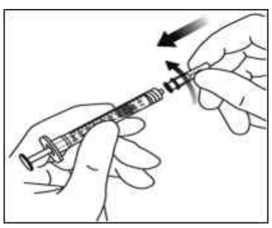

8. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.

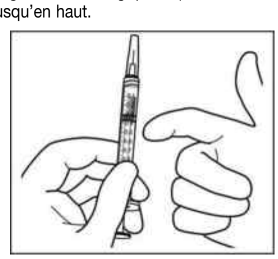

9. Éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, en appuyant lentement sur le piston de telle manière que ce dernier soit aligné avec le repère qui indique 0,05 ml sur la seringue.

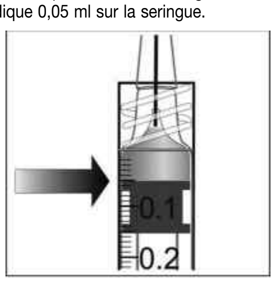

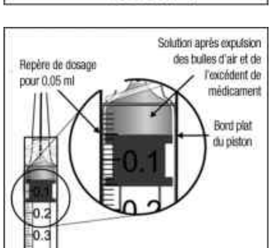

10. Le flacon est à usage unique exclusivement.
   Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Mode d'emploi de la seringue préremplie :

1. Dès que tout est prêt pour l'administration d'Eylea, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérilisé. Ouvrir délicatement le blister en garantissant la stérilité de son contenu. Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.
2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.
3. Pour retirer le capuchon de la seringue, maintenir la seringue d'une main tout en utilisant l'autre main pour saisir le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index.
   Remarque : vous devez tirer (et non tourner ou tordre) le capuchon de la seringue.

4. Pour éviter de compromettre la stérilité du produit, ne pas tirer le piston vers l'arrière.
5. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille d'injection sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation.

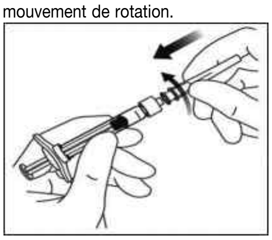

6. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.

7. Éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, en appuyant lentement sur le piston pour aligner la base cylindrique de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue (équivalant à 50 µl).

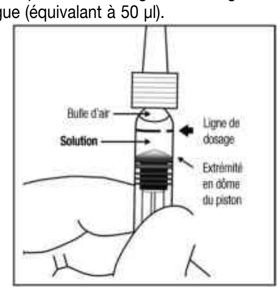

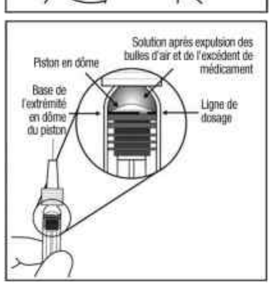

8. La seringue préremplie est à usage unique exclusivement.
   Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM EU 1/12/797/002 ; CIP 3400926783679 (RCP rév 13.07.17) flacon.
EU 1/12/797/001 ; CIP 3400926783501 (RCP rév 13.07.17) seringue préremplie.

Prix : 681,66 € (1 flacon ou 1 seringue préremplie).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans les indications suivantes :
- Traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) chez l'adulte.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique chez l'adulte.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

EZETROL ®
ézétimibe

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg (en forme de gélule, d'environ 2,60 mm d'épaisseur, embossé « 414 » sur une face, blanc à blanc crème) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes unidoses pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Ézétimibe (DCI) .... 10 mg

Excipients : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone (K29-32), laurylsulfate de sodium.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (55 mg/comprimé).

DC INDICATIONS

Hypercholestérolémie primaire :

Ezetrol en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG Co-A réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

Ezetrol en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.

Prévention des événements cardiovasculaires :

Ezetrol est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (cf Pharmacodynamie) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :

Ezetrol en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) :

Ezetrol est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Pendant toute la durée du traitement par Ezetrol, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

La posologie recommandée est de 1 comprimé d'Ezetrol 10 mg par jour. Ezetrol peut être administré à tout moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

Quand Ezetrol est prescrit en association à une statine, la posologie initiale usuelle, ou la posologie déjà établie de cette statine, doit être poursuivie. Dans ce cas, les recommandations d'adaptation posologique de la statine utilisée doivent être consultées.

Utilisation chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA :

Pour obtenir une réduction supplémentaire des événements cardiovasculaires chez des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA, Ezetrol 10 mg peut être administré avec une statine ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire.

Administration en association avec une résine échangeuse d'ions :

L'administration d'Ezetrol se fera soit ⩾ 2 heures avant ou ⩾ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste.

- Enfants et adolescents ⩾ 6 ans : la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe chez l'enfant âgé de 6 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique mais aucune recommandation de posologie ne peut être émise.
  Quand Ezetrol est coadministré avec une statine, se conformer aux indications de posologie de la statine chez les enfants.
- Enfants < 6 ans : la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe chez l'enfant âgé de < 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patient présentant une insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6). Le traitement par Ezetrol n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child-Pugh > 9) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patient présentant une insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec une statine :
  - Se référer au Résumé des caractéristiques du produit de la statine utilisée.
  - Le traitement par Ezetrol est contre-indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.
  - Le traitement par Ezetrol est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes successives et inexpliquées des transaminases sériques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En association avec une statine, se référer au RCP du médicament utilisé.

Enzymes hépatiques :

Des études contrôlées de l'association d'Ezetrol avec une statine ont montré des élévations consécutives des transaminases (⩾ 3 x la limite supérieure de la normale [LSN]). Dans ce cas, des tests fonctionnels hépatiques doivent être pratiqués au début du traitement et selon les recommandations relatives à la statine (cf Effets indésirables).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA ont reçu soit 10 mg/40 mg d'ézétimibe/simvastatine par jour (n = 9067), soit 40 mg de simvastatine par jour (n = 9077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 ans, l'incidence d'élévations consécutives des transaminases (⩾ 3 x LSN) a été de 2,5 % pour ézétimibe/simvastatine et de 2,3 % pour simvastatine (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu Ezetrol 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg une fois par jour (n = 4650) ou un placebo (n = 4620) et ont été suivis pendant 4,9 années (médiane). L'incidence d'élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % pour Ezetrol en association avec la simvastatine et de 0,6 % dans le groupe placebo (cf Effets indésirables).

Muscles squelettiques :

Depuis la mise sur le marché d'Ezetrol, des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient une statine de façon concomitante à Ezetrol. Cependant, des rhabdomyolyses ont été très rarement rapportées avec Ezetrol en monothérapie, et très rarement rapportées lorsqu'Ezetrol a été associé à d'autres médicaments connus pour être liés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si une atteinte musculaire est suspectée, face à des symptômes musculaires, ou confirmée par un taux de CPK > 10 x LSN, Ezetrol, la statine ou tout autre de ces agents pris de façon concomitante doivent être arrêtés immédiatement.

Tous les patients débutant un traitement par Ezetrol doivent être informés du risque d'atteinte musculaire, et doivent signaler rapidement toute sensibilité douloureuse, toute douleur ou faiblesse musculaires inexpliquées (cf Effets indésirables).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT, 18 144 patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA ont reçu soit 10 mg/40 mg d'ézétimibe/simvastatine par jour (n = 9067), soit 40 mg de simvastatine par jour (n = 9077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 ans, l'incidence des myopathies a été de 0,2 % pour ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % pour simvastatine, les myopathies étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN ou avec deux résultats consécutifs de CPK ⩾ 5 et < 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % avec ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % avec simvastatine, la rhabdomyolyse étant définie comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN et une atteinte rénale prouvée, ou avec des CPK ⩾ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux reprises consécutives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK ⩾ 10 000 UI/L sans atteinte rénale prouvée (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique randomisée, plus de

9000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu Ezetrol 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg une fois par jour (n = 4650) ou un placebo (n = 4620) et ont été suivis pendant 4,9 années (médiane). L'incidence des myopathies/rhabdomyolyses était de 0,2 % pour Ezetrol en association avec la simvastatine et de 0,1 % dans le groupe placebo (cf Effets indésirables).

Patients présentant une insuffisance hépatique :
Les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, Ezetrol n'est pas recommandé dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ezetrol chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale, ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé *versus* placebo pendant une durée de 12 semaines. Les effets de l'ézétimibe sur une période de plus de 12 semaines de traitement n'ont pas été étudiés dans cette tranche d'âge (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Ezetrol n'a pas été étudié chez des patients âgés de moins de 6 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ezetrol, en association avec la simvastatine, ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé, réalisé chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote : des adolescents (présentant un stade II pubertaire ou plus selon l'échelle de Tanner) et des adolescentes (1 an au moins après l'apparition des premières règles). Dans cette étude contrôlée, aucun effet n'a été décelé sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la longueur du cycle menstruel des filles.
Cependant, les effets de l'ézétimibe sur la croissance ou la maturité sexuelle n'ont pas été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ezetrol administré en association avec des doses de plus de 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans.
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ezetrol administré en association avec la simvastatine n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 10 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Chez des patients de moins de 17 ans, l'efficacité à long terme du traitement par Ezetrol afin de diminuer la morbimortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

Fibrates :
L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ezetrol administré en association avec des fibrates n'ont pas été établies.
Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par Ezetrol et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu (cf Interactions, Effets indésirables).

Ciclosporine :
Chez les patients traités par ciclosporine, l'initiation d'un traitement par Ezetrol se fera avec prudence. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients prenant Ezetrol associé à la ciclosporine (cf Interactions).

Anticoagulants :
Si Ezetrol est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique, ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (cf Interactions).

Excipient :
En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase de Lapp.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4, ou la N-acétyltransférase.
Des études cliniques d'interaction ont montré que l'ézétimibe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du dapsone, du dextrométhorphane, de la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel), du glipizide, du tolbutamide, ou du midazolam quand il est administré en association à ces substances.
La cimétidine, associée à l'ézétimibe, n'entraîne aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

- Anti-acides :
  L'administration simultanée d'anti-acides diminue le taux d'absorption de l'ézétimibe mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption de l'ézétimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.
- Cholestyramine :
  L'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-cholestérol observée, liée à l'association Ezetrol et cholestyramine, pourrait être réduite par cette interaction (cf Posologie/Mode d'administration).
- Fibrates :
  Chez les patients traités par Ezetrol et fénofibrate, les médecins doivent être informés du risque potentiel de survenue de lithiase et d'affection de la vésicule biliaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
  Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par Ezetrol et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu (cf Effets indésirables).
  L'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente modérément les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois.
  L'administration d'Ezetrol en association avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée.
  Les fibrates peuvent majorer l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une lithiase biliaire. Dans les études animales, l'ézétimibe augmente parfois la teneur en cholestérol de la bile vésiculaire mais pas chez toutes les espèces (cf Sécurité préclinique). Un risque lithogène lié à la prise d'Ezetrol ne peut être écarté.
- Statines :
  En association avec l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée.
- Ciclosporine :
  Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'Ezetrol, a montré une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) traités par l'ézétimibe seul.
  Dans une autre étude chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine ainsi que de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins. Dans une étude en cross over de deux périodes chez 12 sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours, avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7e jour, comparée à l'administration d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine (sans ézétimibe), a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC (aire sous la courbe) de la ciclosporine (avec une variation allant de − 10 % à + 51 %). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine. La prudence est requise lors de l'initiation d'un traitement par Ezetrol chez les patients traités par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients prenant Ezetrol associé à la ciclosporine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anticoagulants :
  Dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation du temps de prothrombine exprimé en INR a été rapportée chez des patients prenant Ezetrol associé à la warfarine ou à la fluindione. Si Ezetrol est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique, ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En association avec une statine, Ezetrol est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications). Se référer au Résumé des caractéristiques du produit de la statine utilisée.

GROSSESSE :
Ezetrol ne sera administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Ezetrol pendant la grossesse. Les études chez l'animal sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
Ezetrol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Des études réalisées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel. Aucune donnée n'existe sur la sécrétion de l'ézétimibe dans le lait maternel chez la femme.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de l'ézétimibe sur la fertilité chez l'être humain. L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste des effets indésirables (études cliniques et données rapportées depuis la mise sur le marché) :
Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, Ezetrol 10 mg par jour a été administré seul chez 2396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale d'effets secondaires observés était identique entre Ezetrol et un placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement dû aux événements indésirables était comparable entre Ezetrol et le placebo.

Ezetrol administré seul ou en association avec une statine :
Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par Ezetrol (n = 2396) et avec une plus grande incidence qu'avec le placebo (n = 1159), ou chez les patients traités par Ezetrol coadministré avec une statine (n = 11 308) et avec une plus grande incidence qu'avec une statine administrée seule (n = 9361).
Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été observés avec Ezetrol administré seul ou avec une statine.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Ezetrol en monothérapie :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation des CPK, augmentation des γ-GT ; anomalie du test fonctionnel hépatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, flatulence
Peu fréquent	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, nausées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, crampes musculaires, douleurs cervicales
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Douleur à la poitrine, douleur

Autres effets indésirables avec Ezetrol coadministré avec une statine :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Investigations	
Fréquent	Augmentation des ALAT et/ou ASAT
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Paresthésie
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Sécheresse buccale, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Douleurs dorsales, faiblesse musculaire, douleur des extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, œdème périphérique

Données rapportées depuis la commercialisation (avec ou sans statine) :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affection hématologique et du système lymphatique	
Indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système nerveux	
Indéterminée	Étourdissements, paresthésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Indéterminée	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Pancréatite, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Érythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminée	Myalgie, myopathie/rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité, incluant rash, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Hépatite, lithiase biliaire, cholécystite
Affections psychiatriques	
Indéterminée	Dépression

Ezetrol en association avec le fénofibrate :

- Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales (fréquent).
- Dans une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée, *versus* placebo, 625 patients présentant une hyperlipidémie mixte ont été traités jusqu'à 12 semaines et 576 jusqu'à un an. Dans cette étude, 172 patients ont été traités par Ezetrol associé au fénofibrate jusqu'à la fin des 12 semaines, et 230 patients ont été traités par Ezetrol associé au fénofibrate (incluant 109 patients ayant reçu Ezetrol en monothérapie pendant les 12 premières semaines) jusqu'à la fin de la période de 1 an. Cette étude n'avait pas pour but de comparer les groupes traités en termes d'effets peu fréquents. Les taux d'incidence (IC 95 %) des augmentations cliniquement importantes des transaminases sériques (> 3 x LSN, consécutives) étaient de 4,5 % (1,9 ; 8,8) et 2,7 % (1,2 ; 5,4) respectivement pour les groupes fénofibrate en monothérapie et Ezetrol en association avec le fénofibrate, ajusté à l'exposition au traitement. Les taux d'incidence correspondant à la cholécystectomie étaient respectivement de 0,6 % (0,0 ; 3,1) et 1,7 % (0,6 ; 4,0) pour le fénofibrate en monothérapie et pour Ezetrol en association avec le fénofibrate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Population pédiatrique (6 à 17 ans) :
Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n = 138), des élévations des ALAT et/ou ASAT (⩾ 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % des patients (1 patient) dans le groupe ézétimibe, *versus* 0 % des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des CPK (⩾ 10 x LSN) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.
Dans une autre étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (⩾ 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, *versus* 2 % des patients (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Pour l'élévation des CPK (⩾ 10 x LSN), les données étaient respectivement de 2 % des patients (2 patients) et 0 %. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.
Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

Patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA :
Dans l'étude IMPROVE-IT (cf Pharmacodynamie) menée chez 18 144 patients traités soit par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9067 ; dont 6 % a reçu une posologie augmentée à 10 mg/80 mg d'ézétimibe/simvastatine) soit par 40 mg de simvastatine (n = 9077 ; dont 27 % a reçu une posologie augmentée à 80 mg de simvastatine), les profils de sécurité ont été similaires pendant une période médiane de suivi de 6,0 ans.
Les taux d'arrêt de traitement dus aux événements indésirables ont été de 10,6 % pour les patients traités par ézétimibe/simvastatine et de 10,1 % pour les patients traités par simvastatine.
L'incidence des myopathies a été de 0,2 % avec ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % avec simvastatine ; les myopathies étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN ou avec deux résultats consécutifs de CPK ⩾ 5 x LSN et < 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % avec ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % avec simvastatine, les rhabdomyolyses étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN et une atteinte rénale prouvée ou avec ⩾ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux reprises consécutives et une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK ⩾ 10 000 UI/L sans atteinte rénale prouvée. L'incidence d'élévations consécutives des transaminases (⩾ 3 x LSN) a été de 2,5 % avec ézétimibe/simvastatine et de 2,3 % avec simvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des effets indésirables liés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 3,1 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine *versus* 3,5 % des patients traités par simvastatine. L'incidence des hospitalisations pour une cholécystectomie a été de 1,5 % dans les deux groupes de traitement. Des cancers (définis comme toute nouvelle tumeur maligne) ont été diagnostiqués au cours de l'étude chez 9,4 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine *versus* 9,5 % des patients traités par simvastatine.

Patients insuffisants rénaux chroniques :
Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (cf Pharmacodynamie) réalisée chez plus de 9000 patients traités, recevant Ezetrol 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg à dose fixe une fois par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de suivi de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par Ezetrol en association avec de la simvastatine, et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par Ezetrol en association avec de la simvastatine et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence d'élévations persistantes des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % chez les patients traités par Ezetrol en association avec de la simvastatine comparé à 0,6 % chez ceux traités par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation significative des effets indésirables pré-spécifiés, tels que cancer (9,4 % pour Ezetrol en association avec de la simvastatine et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite.

Valeurs biologiques :
Une augmentation cliniquement significative des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ⩾ 3 x LSN, consécutives) a été observée de manière similaire entre Ezetrol (0,5 %) et le placebo (0,3 %) au cours des études cliniques contrôlées en monothérapie.
Dans les études cliniques de coadministration, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par Ezetrol en association à une statine, et de 0,4 % pour les patients traités par une statine seule. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase ; les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans les essais cliniques, l'incidence des CPK > 10 x LSN concernait 4 des 1674 patients sous Ezetrol seul (soit 0,2 %) *versus* 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %) ; et 1 des 917 patients sous Ezetrol associé à une statine (soit 0,1 %) *versus* 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %).
Il n'y a pas eu d'augmentation d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse associée à Ezetrol en comparaison avec le groupe contrôle (placebo ou statine seule). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe, à la dose de 50 mg/jour chez 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou à la dose de 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours, a été généralement bien tolérée. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3000 mg/kg chez le chien.
Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec Ezetrol ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des effets indésirables. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves. En cas de surdosage, un traitement symptomatique, voire des mesures complémentaires, doivent être utilisés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents modifiant les lipides (code ATC : C10AX09).

Mécanisme d'action :
Ezetrol appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipidémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Ezetrol est utilisé par voie orale. Son mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux).
La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.
L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse hépatique du cholestérol. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément avec des mécanismes distincts entraînent une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré qu'Ezetrol inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Effets pharmacodynamiques :
Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [^{14}C]-cholestérol mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.
Des études épidémiologiques ont montré que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement avec le taux de cholestérol total et LDL-cholestérol et est inversement proportionnel au taux de HDL-cholestérol. L'administration d'Ezetrol avec une statine est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA.

Sécurité d'emploi et efficacité clinique :
Des études cliniques contrôlées ont montré que, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, Ezetrol, seul ou en association avec une statine, diminue significativement le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de basse densité), les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et augmente le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité).

Hypercholestérolémie primaire :
Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo de 8 semaines, 769 patients ayant une hypercholestérolémie, déjà traités par une statine en monothérapie mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-Cholestérol du NCEP (National Cholesterol Education Program) soit 2,6 à 4,1 mmol/l (100 à 160 mg/dl) selon les caractéristiques initiales, ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'Ezetrol soit un placebo, en association avec le traitement par la statine en cours.
Chez les patients traités par statine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~ 82 %) :
- l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 72 % des patients randomisés et traités par Ezetrol, contre 19 % des patients traités par placebo ;
- les diminutions correspondantes du LDL-cholestérol étaient significativement différentes entre Ezetrol et le placebo (25 % et 4 %, respectivement) ;
- de plus, Ezetrol, en association au traitement par la statine en cours, a significativement diminué le taux de cholestérol total, les Apo B et les triglycérides, et augmenté le taux de HDL-cholestérol par rapport au placebo.

L'association d'Ezetrol ou d'un placebo à un traitement par une statine a diminué la concentration moyenne de la protéine C-réactive de respectivement 10 % et 0 % par rapport à la valeur initiale.
Deux études randomisées en double aveugle contrôlées *versus* placebo d'une durée de 12 semaines, réalisées chez 1719 patients ayant une hypercholestérolémie primaire, ont montré que 10 mg d'Ezetrol diminuait significativement le cholestérol total (13 %), le LDL-cholestérol (19 %), le taux d'Apo B (14 %) et les triglycérides (8 %) et augmentait le HDL-cholestérol (3 %), comparativement au placebo. De plus, Ezetrol n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques des vitamines liposolubles A, D et E, ni sur le temps de prothrombine, et comme pour les autres hypolipidémiants, aucune modification de la production d'hormones stéroïdiennes corticosurrénaliennes n'a été observée.
Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'ézétimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant 2 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intima-média (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbimortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des 6 segments de l'artère carotide (critère principal) n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les 2 groupes de traitement. Avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement).
Les taux de LDL-cholestérol, de cholestérol total, d'Apo B et de triglycérides étaient significativement plus diminués avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg qu'avec la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg étaient cohérents avec le profil connu de sécurité d'emploi.

Population pédiatrique :
Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 138 patients (59 garçons et 79 filles) âgés de 6 à 10 ans (âge moyen 8,3 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou non familiale, avec des taux de LDL-cholestérol à l'inclusion entre 3,74 et 9,92 mmol/l, ont été randomisés pour recevoir Ezetrol 10 mg ou un placebo pendant 12 semaines.
A la 12e semaine, Ezetrol a significativement diminué le cholestérol total (– 21 % *vs* 0 %), le LDL-cholestérol (– 28 % *vs* – 1 %), le taux d'Apo B (– 22 % *vs* – 1 %) et le non-HDL-cholestérol (– 26 % *vs* 0 %), par rapport au placebo. Les résultats étaient non significativement différents dans les deux groupes de traitement pour les triglycérides et le HDL-cholestérol (– 6 % *vs* + 8 % et + 2 % *vs* + 1 %, respectivement).
Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 142 garçons (présentant un stade pubertaire de grade II et plus selon l'échelle de Tanner) et 106 filles (1 an au moins après l'apparition des premières règles) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans), ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec des taux initiaux de cholestérol-LDL de 4,1 à 10,4 mmol/l, ont été randomisés pour recevoir Ezetrol 10 mg en association avec de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) ou de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg) pendant 6 semaines. Ils ont reçu ensuite pendant les 27 semaines suivantes Ezetrol en association à 40 mg de simvastatine ou 40 mg de simvastatine seule. Cet essai s'est poursuivi en ouvert avec Ezetrol associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) pendant 20 semaines.
Après 6 semaines de traitement, Ezetrol associé à la simvastatine (toutes doses confondues) a significativement diminué le cholestérol total (38 % *vs* 26 %), le LDL-cholestérol (49 % *vs* 34 %), le taux d'Apo B (39 % *vs* 27 %) et le non-HDL-cholestérol (47 % *vs* 33 %) en comparaison à la simvastatine seule (toutes doses). Les résultats étaient similaires dans les deux groupes de traitement pour les triglycérides et le HDL-cholestérol (– 17 % *vs* – 12 % et + 7 % *vs* + 6 %, respectivement). Après 33 semaines, les résultats étaient cohérents avec ceux observés après 6 semaines. Plus de patients traités par l'association Ezetrol/simvastatine 40 mg (62 %) ont atteint l'objectif idéal du NCEP/AAP (National Cholesterol Education Program/American Academy of Paediatrics) [< 2,8 mmol/l (110 mg/dl)] pour le LDL-cholestérol, en comparaison à ceux recevant 40 mg de simvastatine (25 %).
A la fin de la période de prolongation de cet essai, après 53 semaines, les effets sur les paramètres lipidiques étaient maintenus.
L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ezetrol en association à des doses de simvastatine supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans. L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ezetrol en association avec de la simvastatine n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 10 ans. L'efficacité à long terme du traitement par Ezetrol chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbimortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

Prévention des événements cardiovasculaires :
IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial) était une étude multicentrique, randomisée, en double insu, menée *versus* comparateur actif chez 18 144 patients recrutés dans les 10 jours suivant une hospitalisation pour syndrome coronarien aigu (SCA ; infarctus du myocarde aigu [IDM] ou angor instable). A l'inclusion, les patients avec SCA avaient un taux de LDL-cholestérol soit ⩽ 125 mg/dL (⩽ 3,2 mmol/L) s'ils n'avaient pas de traitement hypolipidémiant, soit ⩽ 100 mg/dL (⩽ 2,6 mmol/L) s'ils prenaient un traitement hypolipidémiant. Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9067) soit simvastatine 40 mg (n = 9077) et ont été suivis pendant une période médiane de 6,0 ans.
Les patients avaient un âge moyen de 63,6 ans ; 76 % étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne et 27 % étaient diabétiques. La valeur moyenne du LDL-cholestérol au moment de l'événement qualifiant l'entrée dans l'étude était de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) pour ceux déjà sous traitement hypolipidémiant (n = 6390) et de 101 mg/dL (2,6 mmol/L) pour ceux sans traitement hypolipidémiant antérieur (n = 11 594). Avant l'hospitalisation pour le SCA qualifiant l'inclusion dans l'étude, 34 % des patients étaient sous traitement par statine. Après un an, le LDL-cholestérol moyen des patients toujours sous traitement était de 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et de 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Les valeurs lipidiques ont été principalement obtenues chez les patients poursuivant le traitement de l'étude.
Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur (définis comme infarctus du myocarde non fatal, angor instable documenté nécessitant une hospitalisation, ou intervention de revascularisation coronaire intervenant au moins 30 jours après la randomisation des groupes de traitement) et l'AVC non fatal. L'étude a démontré que le traitement par ézétimibe ajouté à la simvastatine apporte un bénéfice supplémentaire en réduisant le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur et l'AVC non fatal, comparé au traitement par simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, p = 0,016). Le critère d'évaluation principal est survenu chez 2572 des 9067 patients (taux de survie à 7 ans selon Kaplan-Meyer [KM] de 32,72 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 2742 des 9077 patients (taux de survie à 7 ans selon KM de 34,67 %) dans le groupe simvastatine seule (voir figure 1 et tableau 1). Ce bénéfice supplémentaire dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires devrait être similaire lorsque l'ézétimibe est coadministré avec les statines ayant prouvé une réduction du risque cardiovasculaire. La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque (cf tableau 1).
Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC ; cependant il y a eu une petite augmentation non significative d'AVC hémorragique dans le groupe ézétimibe/simvastatine en comparaison avec simvastatine seule (cf tableau 1). Le risque d'AVC hémorragique lorsque l'ézétimibe est coadministré avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long terme.
L'effet du traitement de l'association ézétimibe/simvastatine était généralement cohérent sur l'ensemble des résultats recueillis dans de nombreux sous-groupes, incluant sexe, âge, origine ethnique, antécédent de diabète, taux de lipides à l'inclusion, traitement antérieur par statine, antécédent d'AVC et hypertension.

Figure 1 : Effet d'ézétimibe/simvastatine sur le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur, ou l'AVC non fatal

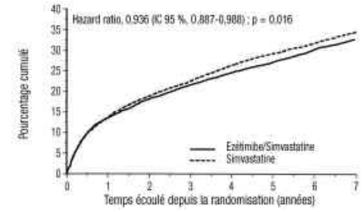

Sujets à risque				
Temps écoulé * (années)	0	1	2	3
Ézétimibe/simvastatine	9067	7371	6801	6375
Simvastatine	9077	7455	6799	6327
Temps écoulé * (années)	4	5	6	7
Ézétimibe/simvastatine	5839	4284	3301	1906
Simvastatine	5729	4206	3284	1857

* Depuis la randomisation.

Tableau 1 : Événements cardiovasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés d'IMPROVE-IT

Résultat					
Ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg[(a)] (N = 9067)		Simvastatine 40 mg[(b)] (N = 9077)		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur p
n	KM %[(c)]	n	KM %[(c)]		
Critère d'efficacité composite principal					
(Décès d'origine cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non fatal)					
2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887 ; 0,988)	0,016
Critère d'efficacité composite secondaire					
Décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation coronaire urgente après 30 jours					
1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847 ; 0,983)	0,016
Événement coronarien majeur, AVC non fatal, décès (toutes causes)					
3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903 ; 0,996)	0,035
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, toute revascularisation, AVC non fatal					
2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897 ; 0,996)	0,035
Composants du critère d'efficacité composite principal et critères d'efficacité sélectionnés (premières apparitions d'un événement défini pouvant survenir à tout moment)					
Décès d'origine cardiovasculaire					
537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887 ; 1,127)	0,997
Événement coronarien majeur :					
- Infarctus du myocarde non fatal					
945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798 ; 0,950)	0,002
- Angor instable nécessitant une hospitalisation					
156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846 ; 1,326)	0,618
- Revascularisation coronaire après 30 jours					
1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886 ; 1,012)	0,107
AVC non fatal					
245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678 ; 0,949)	0,010
Tout infarctus du myocarde (fatal et non fatal)					
977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800 ; 0,950)	0,002
Tout AVC (fatal et non fatal) :					
296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734 ; 1,001)	0,052
- AVC non hémorragique[(d)]					
242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670 ; 0,939)	0,007

- AVC hémorragique					
59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930 ; 2,040)	0,110
Décès toute cause					
1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914 ; 1,070)	0,782

a) 6 % ont reçu une augmentation de la dose à 10 mg/80 mg d'ézétimibe/simvastatine.

b) 27 % ont reçu une augmentation de la dose à 80 mg de simvastatine.

c) Taux de survie à 7 ans selon Kaplan-Meier.

d) Inclut un AVC ischémique ou un AVC de type indéterminé.

Prévention des accidents vasculaires majeurs dans la maladie rénale chronique (IRC) :

L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle *versus* placebo menée chez 9438 patients insuffisants rénaux chroniques, dont un tiers de dialysés à l'inclusion. Un total de 4650 patients ont été traités par Ezetrol 10 mg en association avec de la simvastatine 20 mg et 4620 ont reçu un placebo. Ils ont été suivis pendant une durée médiane de 4,9 ans.

Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était de 26,5 ml/min/1,73 m^2. Il n'y avait pas de critère d'inclusion basé sur les lipides. Le taux moyen initial de LDL-cholestérol était de 108 mg/dl. Après un an, en incluant les patients ne prenant plus de médicament de l'étude, le LDL-cholestérol était réduit de 26 % dans le groupe simvastatine 20 mg seule et de 38 % dans le groupe Ezetrol 10 mg associé à la simvastatine 20 mg, par rapport au placebo.

Le critère principal du protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des événements vasculaires majeurs (définis comme infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral, ou toute intervention de revascularisation), uniquement chez les patients randomisés dans le groupe Ezetrol en association avec de la simvastatine (n = 4193) ou le groupe placebo (n = 4191).

Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la population entière (à l'inclusion ou à un an) randomisée dans le groupe Ezetrol en association avec de la simvastatine (n = 4650) ou le groupe placebo (n = 4620), ainsi que les composants de ces critères.

L'analyse du critère principal montrait qu'Ezetrol en association avec de la simvastatine réduisait significativement le risque d'événements vasculaires majeurs (749 patients avec des événements dans le groupe placebo contre 639 dans le groupe Ezetrol en association avec de la simvastatine) avec une réduction du risque relatif de 16 % (p = 0,001).

Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézétimibe pour réduire significativement le risque d'accidents vasculaires majeurs chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez l'ensemble des patients randomisés sont présentés dans le tableau 2. Ezetrol en association avec de la simvastatine a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation, avec des différences numériques non significatives en faveur d'Ezetrol en association avec de la simvastatine pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque.

Tableau 2 : Événements vasculaires majeurs, par groupe de traitement, chez tous les patients inclus dans SHARP[a]

Résultats	Ezetrol 10 mg en association avec simvastatine 20 mg (n = 4650)	Placebo (n = 4620)	Rapport risques (IC 95 %)	Valeur p
Événements vasculaires majeurs	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarctus du myocarde non fatal	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Décès d'origine cardiaque	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Accident vasculaire cérébral	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
- AVC non hémorragique	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
- AVC hémorragique	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Toute revascularisation	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Événements athérosclérotiques majeurs[b]	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

a) Analyse en intention de traiter sur la totalité des patients randomisés au début de l'étude SHARP ou à 1 an, dans le groupe Ezetrol en association avec de la simvastatine ou le groupe placebo.

b) Événements athérosclérotiques majeurs tels que infarctus du myocarde non fatals, décès d'origine coronaire, accident vasculaire non hémorragique, toute revascularisation.

La réduction absolue du LDL-cholestérol atteinte avec Ezetrol en association avec de la simvastatine était inférieure chez les patients ayant un taux de LDL-cholestérol plus bas (< 2,5 mmol/l) à l'inclusion et chez les patients dialysés à l'inclusion par rapport aux autres patients, et les réductions de risque correspondant dans ces deux groupes étaient atténuées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, réalisée chez 50 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique) et traitée par atorvastatine ou simvastatine (40 mg), associée ou non à une aphérèse du LDL-cholestérol, a montré qu'Ezetrol, associé à un traitement par atorvastatine (40 ou 80 mg) ou par simvastatine (40 ou 80 mg), diminuait significativement le LDL-cholestérol de 15 %, alors qu'une augmentation de dose de 40 à 80 mg était nécessaire chez les patients traités en monothérapie par simvastatine ou atorvastatine.

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) :

Une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo d'une durée de 8 semaines, réalisée chez 37 patients présentant une sitostérolémie homozygote recevant soit 10 mg d'Ezetrol (n = 30) soit un placebo (n = 7), associé ou non chez certains patients à d'autres traitements (tels que statines, résines) a montré qu'Ezetrol diminuait significativement les taux des deux principaux phytostérols, le sitostérol et le campestérol, de 21 % et 24 % respectivement par rapport à leur valeur initiale. Les effets du sitostérol sur la diminution de la morbidité et de la mortalité dans cette population ne sont pas connus.

Sténose aortique :

L'étude SEAS (simvastatine et ézétimibe dans le traitement de la sténose aortique) était une étude multicentrique, en double aveugle, *versus* placebo, d'une durée de 4,4 ans (médiane), réalisée chez 1873 patients avec une sténose aortique asymptomatique documentée par mesure échodoppler du pic de vélocité du flux aortique situé dans l'intervalle 2,5-4,0 m/sec. Seuls ont été inclus dans l'étude les patients ne nécessitant pas un traitement par une statine pour réduire le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose. Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs associant le décès d'origine cardiovasculaire, le remplacement chirurgical de la valve aortique, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) consécutive à l'évolution de la sténose aortique, l'infarctus du myocarde non fatal, le pontage coronarien (CABG), l'intervention coronarienne percutanée (ICP), l'hospitalisation pour angor instable, et l'AVC non hémorragique. Les critères secondaires principaux étaient des composites de sous-groupes du critère principal.

L'ézétimibe/simvastatine 10/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison au placebo. Les événements du critère principal ont été observés chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (risque relatif dans le groupe ézétimibe/simvastatine : 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,83 à 1,12 ; p = 0,59). La valve aortique a été remplacée chez 267 patients (28,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,84 à 1,18 ; p = 0,97). Moins de patients ont eu des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 148) que dans le groupe placebo (n = 187) [risque relatif : 0,78 ; IC 95 % : 0,63 à 0,97 ; p = 0,02], principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien.

L'apparition de cancer est plus fréquente dans le groupe ézétimibe/simvastatine (105 *versus* 70, p = 0,01). La signification clinique de cette observation est incertaine, d'autant que dans l'étude SHARP plus importante en termes de nombre de patients, le nombre de cancers (438 dans le groupe ézétimibe/simvastatine contre 439 pour le groupe placebo) n'était pas différent. De plus, dans l'étude IMPROVE-IT, le nombre total de patients présentant toute nouvelle apparition de tumeur maligne (853 dans le groupe ézétimibe/simvastatine *versus* 863 dans le groupe simvastatine) n'était pas significativement différent et, par conséquent, les résultats de l'étude SEAS n'ont pas été confirmés par ceux des études SHARP ou IMPROVE-IT.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glycuroconjugaison conduisant à la formation d'un composé glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide).

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glycuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe.

La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée car le produit est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux adaptés aux injections.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisses) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés d'Ezetrol 10 mg. De ce fait, Ezetrol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7 % pour l'ézétimibe et de 88 à 92 % pour l'ézétimibe-glycuronide.

Biotransformation :

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glycuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces évaluées.

L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Élimination :

Chez l'homme, après administration orale de ^{14}C-ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93 % de la radioactivité totale du plasma. Environ 78 % de la radioactivité est récupérée dans les selles et 11 % dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'ézétimibe est similaire chez l'enfant (⩾ 6 ans) et chez l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 6 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients avec HFHo, HFHe ou sitostérolémie.

Sujets âgés :

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (⩾ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par Ezetrol. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance hépatique :

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains.

Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois au jour 1 et au jour 14, par rapport aux volontaires sains.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, Ezetrol n'est pas recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min/1,73 m^2), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation d'environ 1,5 fois de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total par rapport aux volontaires sains (n = 9). Ce résultat n'étant pas considéré comme cliniquement significatif, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients. Dans cette étude, chez un patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments dont la ciclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure.

Sexe :

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20 %) chez la femme que chez l'homme. La diminution de LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi étant comparables chez l'homme et la femme traités par Ezetrol, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun organe cible n'a été identifié dans les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal.

Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe (⩾ 0,03 mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. Par contre, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données chez l'homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par Ezetrol ne peut être exclu.

En association avec une statine, les effets toxiques observés sont essentiellement ceux observés avec les statines. Certains effets sont cependant plus importants que ceux observés par un traitement par une statine seule ; ceci pouvant être attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées avec l'association. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques.

Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs).

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique quand l'ézétimibe est administré seul ou en association à une statine. Les tests de carcinogénicité à long terme de l'ézétimibe étaient négatifs.

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, que ce soit sur le développement pré ou postnatal.

L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses multiples de 1000 mg/kg/jour. L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'a pas d'effet tératogène chez le rat.

Chez la lapine gravide, quelques déformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936227071 (2003, RCP rév 10.05.16) 28 cp.
3400939170060 (2008, RCP rév 10.05.16) 90 cp.
3400956810970 (2003, RCP rév 10.05.16) 50 cp.

Prix : 40,19 € (28 comprimés à 10 mg).
121,06 € (90 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 02.06.16 dans l'indication « Prévention des événements cardiovasculaires » (demandes à l'étude).

En initiation de traitement : Prise en charge soumise à l'accord préalable des organismes de l'assurance maladie.

Modèle hospitalier : Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

F

FACTANE® 200 UI/ml

facteur VIII

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 200 UI/ml : Flacon de poudre + flacon de solvant de 5 ml ou 10 ml, avec système de transfert, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*par flacon**	
	5 ml	*10 ml*
Facteur VIII de coagulation humain d'activité spécifique > 100 UI/mg de protéines	1000 UI	2000 UI

* de solution reconstituée

Excipients : saccharose, mannitol, glycine, chlorhydrate de lysine, chlorure de calcium.

Solvant : eau ppi.

Factane 200 UI/ml contient environ 70 UI/ml de facteur Willebrand.

DC INDICATIONS

Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale, dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.

Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.

Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.

Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale :

En règle générale, l'administration d'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur VIII d'environ 2 %. Les formules suivantes permettent de déterminer la dose nécessaire à l'obtention d'une réponse donnée (1) ou la réponse à attendre d'une dose donnée (2) :

1. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5.
2. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) =

$$\frac{2 \text{ x nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$$

Les doses et la durée du traitement substitutif doivent être individualisées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, taux de facteur VIII souhaité et éventuel inhibiteur). Le tableau suivant donne une indication des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité du facteur VIII ne doit pas chuter au-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Le facteur VIII de coagulation humain peut être également utilisé en prophylaxie des hémorragies à une posologie adaptée à chaque individu. Des posologies allant de 15 à 30 UI par kg de poids corporel, administrées tous les 2 à 3 jours, ont permis de limiter avec succès le nombre d'épisodes hémorragiques.

L'efficacité et la tolérance clinique du facteur VIII de coagulation humain du LFB (version non nanofiltrée) ont été montrées dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale chez l'enfant de moins de 6 ans par une étude rétrospective chez 103 enfants non traités préalablement et présentant un taux de FVIII:C < 1 %.

Accident hémorragique et acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII*	Fréquence des injections et période pendant laquelle le taux plasmatique thérapeutique doit être maintenu
Accident hémorragique mineur : hématome, hémarthrose, épistaxis	15-30 %	Au moins une injection, selon la sévérité de l'hémorragie
Accident hémorragique grave : hémorragie musculaire, traumatisme crânien léger, hémorragie de la cavité buccale. Intervention chirurgicale de moyenne importance dont extraction dentaire	30-50 %	2 à 4 jours ou jusqu'à cicatrisation satisfaisante
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital : hémorragie gastro-intestinale, abdominale, cérébrale ou thoracique, fracture, traumatisme crânien. Intervention chirurgicale majeure	50-100 %	Pendant 7 jours, puis poursuite du traitement pendant 4 à 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 50 %

* Mesuré en activité et exprimé en pourcentage de la normale.

Important : la dose et la fréquence des injections du facteur VIII de coagulation humain à administrer seront toujours adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique observée et du taux de facteur VIII atteint dans la circulation.

Le traitement substitutif de l'hémophilie A sans et, *a fortiori*, avec inhibiteur du facteur VIII doit être pris en charge et surveillé régulièrement, en particulier pour l'apparition d'un inhibiteur. Si les taux de facteur VIII plasmatiques désirés ne peuvent être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose calculée selon la formule ci-dessus, il faut réaliser des tests biologiques pour détecter la présence d'un inhibiteur. L'intérêt du traitement par le facteur VIII de coagulation humain doit alors être rediscuté (inefficacité thérapeutique, augmentation du titre de l'inhibiteur).

Cas des patients porteurs d'inhibiteurs :

Le facteur VIII de coagulation humain peut rester efficace chez les patients qui développent au cours du traitement un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB). Le taux plasmatique de facteur VIII permet de s'assurer que le traitement substitutif est approprié. Le titre de l'inhibiteur doit être mesuré afin de s'assurer de l'absence de réponse anamnestique.

Chez les patients présentant un inhibiteur de titre élevé, supérieur à 5 UB, des doses importantes du facteur VIII de coagulation humain peuvent être nécessaires pour contrôler des hémorragies graves. Dans certains cas, l'importance des doses nécessaires au maintien d'un taux plasmatique suffisant de facteur VIII peut rendre ce traitement difficile à mettre en œuvre. Si l'hémostase ne peut être assurée avec le facteur VIII de coagulation humain en présence d'un titre élevé d'inhibiteur, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un concentré de facteur VII activé doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.

Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune :

La tolérance immune doit être initiée et conduite par une structure ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Induction de tolérance immune (ITI)	Doses*	Modalités d'administration
Initiation		
taux 0,6 à 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
taux > 5 UB	50-100 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 à 300 UI/kg/j tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur, récupération normale et demi-vie normale	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg tous les 2 jours puis traitement prophylactique	en paliers mensuels 3 fois par semaine pendant au moins 1 an

* Traitement indicatif à adapter selon les contrôles biologiques.

Les données cliniques obtenues lors d'études rétrospectives chez 6 patients ont permis d'établir la disparition complète de l'inhibiteur par induction de tolérance immune chez 5 d'entre eux avec un recul de plusieurs années et une disparition partielle chez le sixième.

MODE D'ADMINISTRATION :

Factane se présente sous forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités décrites au paragraphe Modalités de manipulation/Élimination.

Factane doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/minute.

La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement substitutif de l'hémophilie A sans et, *a fortiori*, avec inhibiteur du facteur VIII par le facteur VIII de coagulation humain doit être pris en charge ou surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.

Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, Factane peut provoquer la survenue de réactions allergiques.

Les malades doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels qu'œdème, urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas d'apparition de ces symptômes, l'administration doit être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Les formules proposées plus haut pour le calcul de la posologie permettent d'estimer la dose nécessaire, mais il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif est indispensable à l'aide des tests de coagulation.

Après des traitements répétés d'une dose apparemment correcte de facteur VIII de coagulation humain, en l'absence de réponse clinique ou si le taux de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, il est indispensable de rechercher la présence d'inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant le facteur VIII). Il faut alors en démontrer la présence dans le plasma et le titrer en unités internationales à l'aide de tests biologiques appropriés, notamment chez les patients non préalablement traités, dits « naïfs ».

Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain.

Ce risque est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs : VIH, VHC, VHB ;
- la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasma ;
- le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour le VIH, le VHC, le VHB, le parvovirus B19, le VHA, à l'aide de virus modèles. L'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants, tels que le parvovirus B19.

Il est recommandé que les patients recevant régulièrement des facteurs de coagulation soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse avec le facteur VIII de coagulation humain n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'hémophilie A est une affection qui touche presque uniquement les sujets de sexe masculin.

De ce fait, l'innocuité des concentrés de facteur VIII chez la femme enceinte n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement post-natal.

Par conséquent, le facteur VIII de coagulation humain ne sera prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que le facteur VIII de coagulation humain diminue l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'apparition d'un inhibiteur du facteur VIII est une complication connue survenant chez les patients atteints d'hémophilie A. Elle peut entraîner une absence de réponse clinique.

Au cours de l'étude de sécurité long terme, menée chez 13 patients hémophiles sévères préalablement traités (PTPs), suivis pendant 3 mois maximum, aucune apparition d'inhibiteur n'a été observée avec Factane 200 UI/ml. Toutefois, les données restent limitées en raison du faible nombre de jours d'exposition et en l'absence d'essais chez les patients non traités préalablement (PUPs).

Lors des études cliniques avec le facteur VIII de coagulation humain du LFB (version non nanofiltrée) conduites chez 104 PUPs avec un taux de FVIII:C < 1 %, 15 patients ont développé un inhibiteur (14,4 %) dont 5 avec un taux supérieur à 5 UB.

Aucune apparition d'inhibiteur n'a été observée chez les 32 patients hémophiles sévères préalablement traités (PTPs) suivis au moins 6 mois lors des essais cliniques effectués avec Factane 100 UI/ml.

Depuis la commercialisation de Factane 100 UI/ml, l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII a été rapportée. Ces inhibiteurs ont été observés aussi bien chez les PUPs traités par Factane 100 UI/ml que chez les PTPs.

Les patients traités avec le facteur VIII de coagulation humain doivent être surveillés soigneusement, sur le plan clinique et biologique, en ce qui concerne le développement de ces anticorps inhibiteurs.

Rarement, des réactions allergiques sont observées, et peuvent dans certains cas évoluer vers une réaction anaphylactique sévère voire un choc.

Les effets indésirables rapportés au cours d'un essai clinique considérés comme au moins possiblement liés à Factane 200 UI/ml sont listés ci-dessous par classe de système-organe et fréquence (pourcentage de patients ayant présenté l'effet indésirable).

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être calculé à partir des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dysgueusie*.

* Effet observé chez un des 13 patients traités au cours d'une étude de sécurité long terme menée chez 13 patients hémophiles sévères préalablement traités suivis pendant 3 mois maximum.

D'autres effets indésirables, mentionnés ci-dessous, ont été observés avec Factane 100 UI/ml.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence inconnue : hypersensibilité, choc anaphylactique.

Affections psychiatriques :

- Fréquence inconnue : agitation.

Affections du système nerveux :

- Fréquence inconnue : céphalées, somnolence, paresthésies.

Affections cardiaques :

- Fréquence inconnue : tachycardie.

Affections vasculaires :

- Fréquence inconnue : hypotension, bouffées de chaleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence inconnue : dyspnée, sibilants.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquence inconnue : nausées, vomissements.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Fréquence inconnue : prurit, érythème, urticaire, angio-œdème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquence inconnue : oppression thoracique, œdème localisé, œdème généralisé, douleur au point d'injection, frissons, asthénie.

Investigations :

- Fréquence inconnue : température augmentée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable lié à un surdosage accidentel n'a été rapporté jusqu'à présent avec Factane.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : sang et organes hématopoïétiques (facteur VIII de coagulation humain, B02BD02).

Factane contient essentiellement du facteur VIII responsable de l'activité de coagulation. Il permet l'hémostase chez l'hémophile A.

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine dû à un déficit en facteur VIII qui engendre des hémorragies profuses soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme d'origine accidentelle ou chirurgicale.

Le facteur VIII:C est la partie coagulante du complexe facteur VIII circulant dans le plasma. Il est associé de façon non covalente au facteur Willebrand. Dans Factane, la totalité du facteur VIII est associée au facteur Willebrand.

Ces deux protéines possèdent des propriétés biochimiques et immunologiques distinctes et sont sous un contrôle génétique différent. Le facteur VIII:C agit comme cofacteur du facteur IX afin d'activer le facteur X. Une fois activé, le facteur X convertit la prothrombine en thrombine qui elle-même convertit le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot.

Le taux résiduel de facteur Willebrand (antigène) dans cette préparation est de l'ordre de 70 UI/ml.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic plasmatique de Factane est habituellement observé 15 minutes après l'injection.

Dans une étude effectuée chez 12 patients, la récupération F VIII:C de Factane 100 UI/ml a été de 2,6 UI/dl/UI/kg ± 0,7, et la demi-vie de 12,1 heures ± 4,7.

Dans une seconde étude réalisée en croisée chez 12 patients, comparant Factane 200 UI/ml et Factane 100 UI/ml, la récupération F VIII:C de Factane 200 UI/ml a été de 2,30 UI/dl/UI/kg ± 0,32 et la récupération F VIII:C de Factane 100 UI/ml a été de 2,49 UI/dl/UI/kg ± 0,35.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le facteur VIII contenu dans Factane est un constituant

normal du plasma humain et il se comporte comme le facteur VIII endogène.
Il n'a pas été effectué d'essais de toxicité réitérée, ni d'étude de reproduction chez l'animal.
Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de Factane.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le facteur VIII de coagulation humain ne doit être mélangé avec aucun autre produit et/ou médicament.
Seuls les dispositifs d'injection/perfusion homologués peuvent être utilisés car l'adsorption des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25 °C pendant 6 mois maximum, sans être à nouveau réfrigéré pendant cette période, et doit être jeté s'il n'est pas utilisé au bout de ces 6 mois. Ne pas congeler.
Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 3 heures à + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Respecter les règles d'asepsie habituelles.
Reconstitution :
Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.
- Amener les 2 flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher **l'extrémité bleue du Mix2Vial** sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre **par la partie transparente du dispositif**. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution ainsi opérée est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes.
La solution est incolore ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
Administration :
- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/minute.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière de six mois (établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.
AMM 3400958520150 (2013) flacon de 5 ml.
3400958520099 (2013) flacon de 10 ml.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893949573 (flacon de 5 ml) : 648,00 €.
UCD 3400893949405 (flacon de 10 ml) : 1296,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

FACTANE ® 100 UI/ml

facteur VIII

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 100 UI/ml : Flacon de poudre + flacon de solvant de 2,5 ml ou de 5 ml, avec système de transfert, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*par flacon** 2,5 ml	5 ml
Facteur VIII de coagulation humain d'activité spécifique > 100 UI/mg de protéines	250 UI	500 UI

Excipients : saccharose, mannitol, glycine, chlorhydrate de lysine, chlorure de calcium.

Solvant : eau ppi.

Factane contient environ 20 UI/ml de facteur Willebrand.
* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale, dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.
Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.
Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.
Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale :

En règle générale, l'administration d'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur VIII d'environ 2 %. Les formules suivantes permettent de déterminer la dose nécessaire à l'obtention d'une réponse donnée (1) ou la réponse à attendre d'une dose donnée (2) :
1. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5.
2. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) =

$$\frac{2 \text{ x nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$$

Les doses et la durée du traitement substitutif doivent être individualisées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, taux de facteur VIII souhaité et éventuel inhibiteur). Le tableau suivant donne une indication des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité du facteur VIII ne doit pas chuter au-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.
Le facteur VIII de coagulation humain peut être également utilisé en prophylaxie des hémorragies à une posologie adaptée à chaque individu. Des posologies allant de 15 à 30 UI par kg de poids corporel, administrées tous les 2 à 3 jours, ont permis de limiter avec succès le nombre d'épisodes hémorragiques.
L'efficacité et la tolérance clinique du facteur VIII de coagulation humain du LFB (version non nanofiltrée) ont été montrées dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale chez l'enfant de moins de 6 ans par une étude rétrospective chez 103 enfants non traités préalablement et présentant un taux de FVIII:C < 1 %.

Accident hémorragique et acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII*	Fréquence des injections et période pendant laquelle le taux plasmatique thérapeutique doit être maintenu
Accident hémorragique mineur : hématome, hémarthrose, épistaxis	15-30 %	Au moins une injection, selon la sévérité de l'hémorragie
Accident hémorragique grave : hémorragie musculaire, traumatisme crânien léger, hémorragie de la cavité buccale. Intervention chirurgicale de moyenne importance dont extraction dentaire	30 - 50 %	2 à 4 jours ou jusqu'à cicatrisation satisfaisante
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital : hémorragie gastro-intestinale, abdominale, cérébrale ou thoracique, fracture, traumatisme crânien. Intervention chirurgicale majeure	50-100 %	Pendant 7 jours, puis poursuite du traitement pendant 4 à 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 50 %

* Mesuré en activité et exprimé en pourcentage de la normale.
Important : la dose et la fréquence des injections du facteur VIII de coagulation humain à administrer seront toujours adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique observée et du taux de facteur VIII atteint dans la circulation.
Le traitement substitutif de l'hémophilie A sans et, a fortiori, avec inhibiteur du facteur VIII doit être pris en charge et surveillé régulièrement, en particulier pour l'apparition d'un inhibiteur. Si les taux de facteur VIII plasmatiques désirés ne peuvent être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose calculée selon la formule ci-dessus, il faut réaliser des tests biologiques pour détecter la présence d'un inhibiteur. L'intérêt du traitement par le facteur VIII de coagulation humain doit alors être rediscuté (inefficacité thérapeutique, augmentation du titre de l'inhibiteur).
Cas des patients porteurs d'inhibiteurs :
Le facteur VIII de coagulation humain peut rester efficace chez les patients qui développent au cours du traitement un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB). Le taux plasmatique de facteur VIII permet de s'assurer que le traitement substitutif est approprié. Le titre de l'inhibiteur doit être mesuré afin de s'assurer de l'absence de réponse anamnestique.
Chez les patients présentant un inhibiteur de titre élevé, supérieur à 5 UB, des doses importantes du facteur VIII de coagulation humain peuvent être nécessaires pour contrôler des hémorragies graves. Dans certains cas, l'importance des doses nécessaires au maintien d'un taux plasmatique suffisant de facteur VIII peut rendre ce traitement difficile à mettre en œuvre. Si l'hémostase ne peut être assurée avec le facteur VIII de coagulation humain en présence d'un titre élevé d'inhibiteur, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un concentré de facteur VII activé doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.

Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune :

La tolérance immune doit être initiée et conduite par une structure ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Induction de tolérance immune (ITI)	Doses*	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB taux > 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 UI/kg/j tous les jours 50-100 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 à 300 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
Après disparition de l'inhibiteur, récupération normale et demi-vie normale	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg tous les 2 jours puis traitement prophylactique	en paliers mensuels 3 fois par semaine pendant au moins 1 an

* Traitement indicatif à adapter selon les contrôles biologiques.
Les données cliniques obtenues lors d'études rétrospectives chez 6 patients ont permis d'établir la disparition complète de l'inhibiteur par induction de tolérance immune chez 5 d'entre eux avec un recul de plusieurs années et une disparition partielle chez le sixième.

MODE D'ADMINISTRATION :

Factane se présente sous forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables (cf Modalités manipulation/élimination).
Factane doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/minute.
La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement substitutif de l'hémophilie A sans et, a fortiori, avec inhibiteur du facteur VIII par le facteur VIII de coagulation humain doit être pris en charge ou surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.
Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, Factane peut provoquer la survenue de réactions allergiques.
Les malades doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels qu'œdème, urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.
En cas d'apparition de ces symptômes, l'administration doit être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
Les formules proposées plus haut pour le calcul de la posologie permettent d'estimer la dose nécessaire, mais il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif est indispensable à l'aide des tests de coagulation.
Après des traitements répétés d'une dose apparemment correcte de facteur VIII de coagulation humain, en l'absence de réponse clinique ou si le taux de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, il est indispensable de rechercher la présence d'inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant le facteur VIII). Il faut alors en démontrer la présence dans le plasma et le titrer en unités internationales à l'aide de tests biologiques appropriés, notamment chez les patients non préalablement traités, dits « naïfs ».
Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain.
Ce risque est cependant limité par :
- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs : VIH, VHC, VHB ;
- la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasma ;
- le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour le VIH, le VHC, le VHB, le parvovirus B19, le VHA, à l'aide de virus modèles. L'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants, tels que le parvovirus B19.

Il est recommandé que les patients recevant régulièrement des facteurs de coagulation soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse avec le facteur VIII de coagulation humain n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'hémophilie A est une affection qui touche presque uniquement les sujets de sexe masculin.
De ce fait, l'innocuité des concentrés de facteur VIII chez la femme enceinte n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement post-natal.
Par conséquent, le facteur VIII de coagulation humain ne sera prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que le facteur VIII de coagulation humain diminue l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'apparition d'un inhibiteur du facteur VIII est une complication connue survenant chez les patients atteints d'hémophilie A. Elle peut entraîner une absence de réponse clinique.
Lors des études cliniques avec le facteur VIII de coagulation humain du LFB (version non nanofiltrée) conduites chez 104 patients non traités préalablement avec un taux de FVIII:C < 1 %, 15 patients ont développé un inhibiteur (14,4 %) dont 5 avec un taux supérieur à 5 UB.
Aucune apparition d'inhibiteur n'a été observée chez les 32 patients hémophiles sévères préalablement traités suivis au moins 6 mois lors des essais cliniques effectués avec Factane.
Depuis la commercialisation de Factane, l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII a été rapportée. Ces inhibiteurs ont été observés chez les patients non traités préalablement (PUPs) par Factane et chez les patients déjà traités (PTPs).
Les patients traités avec le facteur VIII de coagulation humain doivent être surveillés soigneusement, sur le plan clinique et biologique, en ce qui concerne le développement de ces anticorps inhibiteurs.
Rarement, des réactions allergiques sont observées, et peuvent dans certains cas évoluer vers une réaction anaphylactique sévère voire un choc.
La fréquence des effets indésirables a été définie selon les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être calculé à partir des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Fréquence inconnue : hypersensibilité, choc anaphylactique.

Affections psychiatriques :
- Fréquence inconnue : agitation.

Affections du système nerveux :
- Fréquence inconnue : céphalées, somnolence, paresthésies.

Affections cardiaques :
- Fréquence inconnue : tachycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquence inconnue : hypotension, bouffées de chaleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence inconnue : dyspnée, sibilants.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence inconnue : nausées, vomissements.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquence inconnue : prurit, érythème, urticaire, angio-œdème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence inconnue : oppression thoracique, œdème localisé, œdème généralisé, douleur au point d'injection, frissons, asthénie.

Investigations :
- Fréquence inconnue : température augmentée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun effet indésirable lié à un surdosage accidentel n'a été rapporté jusqu'à présent avec Factane.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Sang et organes hématopoïétiques (facteur VIII de coagulation humain, B02BD02).
Factane contient essentiellement du facteur VIII responsable de l'activité de coagulation. Il permet l'hémostase chez l'hémophile A.
L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine dû à un déficit en facteur VIII qui engendre des hémorragies profuses soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme d'origine accidentelle ou chirurgicale.
Le facteur VIII:C est la partie coagulante du complexe facteur VIII circulant dans le plasma. Il est associé de façon non covalente au facteur Willebrand. Dans Factane, la totalité du facteur VIII est associée au facteur Willebrand.
Ces deux protéines possèdent des propriétés biochimiques et immunologiques distinctes et sont sous un contrôle génétique différent. Le facteur VIII:C agit comme cofacteur du facteur IX afin d'activer le facteur X. Une fois activé, le facteur X convertit la prothrombine en thrombine qui elle-même convertit le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot.
Le taux résiduel de facteur Willebrand (antigène) dans cette préparation est de l'ordre de 20 UI/ml.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le pic plasmatique de Factane est habituellement observé 15 minutes après l'injection.
Dans une étude effectuée chez 12 patients, la récupération de F VIII:C de Factane a été de 2,6 UI/dl/UI/kg ± 0,7, et la demi-vie de 12,1 heures ± 4,7.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Le facteur VIII contenu dans Factane est un constituant normal du plasma humain et il se comporte comme le facteur VIII endogène.
Il n'a pas été effectué d'essais de toxicité réitérée, ni d'étude de reproduction chez l'animal.
Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de Factane.

DP INCOMPATIBILITÉS
Le facteur VIII de coagulation humain ne doit être mélangé avec aucun autre produit et/ou médicament.
Seuls les dispositifs d'injection/perfusion homologués peuvent être utilisés car l'adsorption des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25 °C pendant 6 mois maximum, sans être à nouveau réfrigéré pendant cette période, et doit être jeté s'il n'est pas utilisé au bout de ces 6 mois. Ne pas congeler.
Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 3 heures à + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Respecter les règles d'asepsie habituelles.
Reconstitution :
Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.
- Amener les 2 flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant 25 °C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher l'extrémité bleue du Mix2Vial sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant - dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre par la partie transparente du dispositif. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution ainsi opérée est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes. La solution est incolore ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
Administration :
- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/minute.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription initiale hospitalière de six mois (établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.
AMM 3400956211555 (1998, RCP rév 09.09.11) fl 2,5 ml.
3400956211616 (1994, RCP rév 09.09.11) fl 5 ml.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892259246 (flacon de 2,5 ml) : 162,00 €.
UCD 3400892259307 (flacon de 5 ml) : 324,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

FAMENPAX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé orodispersible : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Cocculus indicus 8 DH	5 mg
Tabacum 8 DH	5 mg
Argentum nitricum 6 DH	5 mg
Sepia officinalis 6 DH	5 mg
Borax 4 DH	5 mg
Nux vomica 4 DH	5 mg

Excipients : lactose (utilisé comme excipient et comme véhicule pour les montées en dilutions des différentes souches), mannitol, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (136,74 mg/cp).

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les états nauséeux et les vomissements de la grossesse ou du mal des transports.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 18 mois.
1 comprimé toutes les 10 minutes la première heure, espacer selon amélioration sans dépasser 10 comprimés par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie sublinguale.
Laisser fondre sous la langue, de préférence en dehors des repas.
Chez l'enfant de 18 mois à 6 ans : faire dissoudre le comprimé dans un peu d'eau avant son administration, en raison du risque de fausse-route.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 18 mois.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400926617110 (2012, RCP rév 11.07.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

FAMPYRA ®
fampridine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 10 mg (blanc cassé, ovale, biconvexe, mesurant 13 x 8 mm, à bord aplati et portant l'inscription « A10 » sur une face) : Boîtes de 28 et de 56, sous plaquettes de 14.

COMPOSITION	*p cp*
Fampridine (DCI)	10 mg

Excipients : Noyau du comprimé : hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 400.

DC INDICATIONS
Fampyra est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Fampyra doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge de la SEP.
POSOLOGIE :
La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle (un comprimé le matin et un comprimé le soir). Fampyra ne doit pas être administré à une fréquence ou à une dose plus élevée que celles recommandées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les comprimés doivent être pris en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).
Instauration et évaluation du traitement par Fampyra :
- La prescription initiale doit être limitée à deux à quatre semaines de traitement car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les deux à quatre semaines suivant l'instauration de Fampyra.
- Une évaluation de la capacité de marche, par exemple le test chronométré *« Timed 25 Foot Walk »* (T25FW) ou l'échelle d'évaluation de la marche dans la sclérose en plaques *Multiple Sclerosis Walking Scale* (MSWS-12), est recommandée afin d'évaluer l'amélioration de la marche après deux à quatre semaines de traitement. En l'absence d'amélioration, il convient d'interrompre le traitement par Fampyra.
- Le traitement par Fampyra doit être interrompu en l'absence de bénéfice rapporté par les patients.

Réévaluation du traitement par Fampyra :
En cas de réduction de la capacité de marche, les médecins doivent envisager une interruption du traitement afin de réévaluer les bénéfices de Fampyra (voir ci-dessus). La réévaluation doit inclure l'arrêt de Fampyra et une évaluation de la capacité de marche. En l'absence d'un effet bénéfique persistant de Fampyra sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu.
Oubli d'une prise :
La posologie habituelle doit toujours être suivie. Ne pas prendre de dose double pour compenser la prise oubliée.
Sujets plus âgés :
Il convient d'évaluer la fonction rénale chez les sujets plus âgés avant d'instaurer un traitement par Fampyra. Il est recommandé de contrôler la fonction rénale afin de détecter une éventuelle insuffisance rénale chez les sujets plus âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Patients présentant une insuffisance rénale :
Fampyra est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 80 ml/min) : cf Contre-indications.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Fampyra chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Fampyra doit être administré par voie orale.
Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas le couper, l'écraser, le dissoudre, le sucer ou le mâcher.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la fampridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant de la fampridine (4-aminopyridine).
- Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie.
- Patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 80 ml/min).
- Utilisation concomitante de Fampyra et de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2) tels que la cimétidine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Risque de crise d'épilepsie :
Le traitement par la fampridine augmente le risque de survenue de crises d'épilepsie (cf Effets indésirables).
Fampyra doit être administré avec prudence en présence de tout facteur susceptible d'abaisser le seuil épileptogène.
Il convient d'interrompre le traitement par Fampyra chez les patients présentant une crise d'épilepsie sous traitement.
Insuffisance rénale :
Fampyra est excrété principalement sous forme inchangée par voie rénale. Les patients insuffisants rénaux présentent des taux plasmatiques de fampridine plus élevés, associés à un plus grand nombre d'effets indésirables, en particulier neurologiques. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant traitement et de la contrôler régulièrement pendant le traitement chez tous les patients (notamment chez les patients plus âgés chez qui la fonction rénale peut être diminuée). On peut estimer la clairance de la créatinine au moyen de la formule de Cockcroft-Gault.
Ne pas administrer Fampyra chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min) : cf Contre-indications.
Interactions :
La prudence s'impose lorsque Fampyra est prescrit en même temps que des médicaments substrats d'OCT2, comme par exemple, le carvédilol, le propranolol et la metformine.
Réactions d'hypersensibilité :
Depuis la commercialisation, de graves réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, notamment) ont été rapportées ; la majorité de ces cas s'est produite dans le courant de la première semaine de traitement. Une attention particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, il convient d'interrompre le traitement par Fampyra et de ne jamais le réinstaurer.
Autres mises en garde et précautions :
Fampyra doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles du rythme cardiovasculaire ainsi que chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (ces effets sont survenus en cas de surdosage). Les informations concernant la sécurité chez ces patients sont limitées.
L'augmentation de l'incidence des étourdissements et des troubles de l'équilibre observés avec Fampyra peut conduire à un risque de chutes accru. De ce fait, les patients devraient utiliser une aide à la marche si nécessaire.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les études d'interactions ont été réalisées chez l'adulte uniquement.
Le traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant de la fampridine (4-aminopyridine) est contre-indiqué (cf Contre-indications).
La fampridine est principalement éliminée par voie rénale, par sécrétion rénale active à 60 % (cf Pharmacocinétique). L'OCT2 est le transporteur responsable de la sécrétion active de la fampridine. C'est pourquoi l'utilisation concomitante de la fampridine et de médicaments inhibant l'OCT2, tels que la cimétidine, est contre-indiquée (cf Contre-indications). La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de la fampridine et de médicaments substrats de l'OCT2, par exemple, le carvédilol, le propranolol et la metformine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Interféron :
La fampridine a été administrée en même temps qu'un traitement par interféron-bêta, aucune interaction pharmacocinétique avec le médicament n'a été observée.
Baclofène :
La fampridine a été administrée en même temps que le baclofène, aucune interaction pharmacocinétique avec le médicament n'a été observée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation de la fampridine chez la femme enceinte.
Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par précaution, il est préférable de ne pas administrer Fampyra chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la fampridine est excrétée dans le lait maternel ou dans le lait des animaux. Fampyra n'est donc pas recommandé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fampyra a un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car ce médicament peut provoquer des étourdissements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité de Fampyra a été évaluée dans le cadre d'études cliniques contrôlées randomisées, d'études à long terme en ouvert et du suivi après la commercialisation.
Les effets indésirables identifiés sont principalement neurologiques et incluent : crises d'épilepsie, insomnies, anxiété, troubles de l'équilibre, étourdissements, paresthésies, tremblements, céphalées et asthénie. Ces effets sont dus à l'activité pharmacologique de la fampridine. L'effet indésirable rapporté avec l'incidence la plus élevée durant les études contrôlées *versus* placebo, menées chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant Fampyra à la dose recommandée, a été une infection des voies urinaires (chez approximativement 12 % des patients).
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous, selon la classe de systèmes d'organes et la fréquence absolue. En ce qui concerne la fréquence, l'effet indésirable est défini comme étant : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou à fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par gravité décroissante.

Classes de systèmes d'organes MedDRA Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	
Infection des voies urinaires	Très fréquent
Affections du système immunitaire	
Anaphylaxie	Peu fréquent
Angiœdème	Peu fréquent
Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Anxiété	Fréquent
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Troubles de l'équilibre	Fréquent
Paresthésies	Fréquent
Tremblements	Fréquent
Crises d'épilepsie	Peu fréquent
Exacerbation d'une névralgie du trijumeau	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Palpitations	Fréquent
Tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension *	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	Fréquent
Douleur laryngo-pharyngée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Constipation	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée transitoire	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleurs dorsales	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie	Fréquent
Gêne thoracique *	Peu fréquent

* Ces symptômes ont été observés dans le contexte de l'hypersensibilité.

Description de certains effets indésirables :

Crise d'épilepsie :

Depuis la commercialisation, des cas de crise d'épilepsie dont la fréquence n'est pas connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ont été rapportés. Pour de plus amples renseignements sur le risque de crise d'épilepsie, se référer aux rubriques Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Hypersensibilité :

Depuis la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées (anaphylaxie, notamment) elles s'accompagnaient de l'un ou de plusieurs des symptômes suivants : dyspnée, gêne thoracique, hypotension, angiœdème, éruption cutanée transitoire et urticaire. Pour plus de précisions sur les réactions d'hypersensibilité, se référer aux rubriques Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes aigus de surdosage avec Fampyra correspondent à une hyper-stimulation du système nerveux central et incluent : confusion, trémulation, sueurs profuses, crise d'épilepsie et amnésie.
Les effets indésirables affectant le système nerveux central déclenchés par de fortes doses de 4-aminopyridine incluent : confusion, crises d'épilepsie, état de mal épileptique, mouvements involontaires et choréo-athétosiques. D'autres effets indésirables à fortes doses ont inclus des cas d'arythmies cardiaques (par exemple, tachycardies supraventriculaires et bradycardies) et tachycardie ventriculaire résultant d'un éventuel allongement du segment QT. Des cas d'hypertension ont également été notifiés.

Prise en charge :

En cas de surdosage, les patients doivent recevoir une prise en charge adaptée. Les crises d'épilepsie répétées doivent être traitées par des benzodiazépines, de la phénytoïne ou d'autres traitements antiépileptiques appropriés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux (code ATC : N07XX07).

Effets pharmacodynamiques :

Fampyra est un inhibiteur des canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, Fampyra réduit le courant ionique à travers ces canaux, et par conséquent prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés ainsi que la fonction neurologique. En améliorant la formation du potentiel d'action, Fampyra pourrait améliorer la conduction dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique :

Trois études de phase III, randomisées, en double insu versus placebo (MS-F203, MS-F204 et 218MS305) ont été réalisées. Le pourcentage de répondeurs était indépendant du traitement immunomodulateur concomitant (incluant interférons, acétate de glatiramère, fingolimod et natalizumab). La dose de Fampyra était de 10 mg 2 fois par jour.

Études MS-F203 et MS-F204 :

Le critère d'évaluation principal des études MS-F203 et MS-F204 était le taux de répondeurs pour la vitesse de marche, mesurée par l'épreuve chronométrée sur 8 mètres *(« Timed 25-foot Walk - T25FW »)*. Un répondeur était défini comme un patient dont la vitesse de marche était augmentée lors d'au moins trois des quatre visites effectuées durant la période en double aveugle, comparativement à la valeur maximale mesurée lors des cinq visites sans traitement.
Un pourcentage significativement plus important de patients traités par Fampyra était répondeur au traitement, comparé aux patients sous placebo (MS-F203 : 34,8 % *vs* 8,3 %, p < 0,001 ; MS-F204 : 42,9 % *vs* 9,3 %, p < 0,001).
La vitesse de marche des patients répondeurs à Fampyra était augmentée en moyenne de 26,3 %, *versus* 5,3 % dans le groupe placebo (p < 0,001) (MS-F203), et de 25,3 % *versus* 7,8 % (p < 0,001) (MS-F204). L'amélioration est apparue rapidement après l'instauration du traitement par Fampyra (après quelques semaines).
Des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la marche ont été observées, en utilisant l'échelle évaluant la marche dans la sclérose en plaques (échelle MSWS-12 à 12 items).

Tableau 1 : Études MS-F203 et MS-F204 :

	Étude MS-F203		Étude MS-F204	
	Placebo	Fampyra 10 mg 2 fois/jour	Placebo	Fampyra 10 mg 2 fois/jour
Nombre de sujets	72	224	118	119
Amélioration confirmée	**8,3 %**	**34,8 %**	**9,3 %**	**42,9 %**
Différence		**26,5 %**		**33,5 %**
$IC_{95\ \%}$		17,6 %, 35,4 %		23,2 %, 43,9 %
Valeur p		< 0,001		< 0,001
Amélioration ⩾ 20 %	11,1 %	31,7 %	15,3 %	34,5 %
Différence		20,6 %		19,2 %
$IC_{95\ \%}$		11,1 %, 30,1 %		8,5 %, 29,9 %
Valeur p		< 0,001		< 0,001
Vitesse de marche :				
- Valeur initiale (pieds/sec)	2,04	2,02	2,21	2,12
- Valeur sous traitement (pieds/sec)	2,15	2,32	2,39	2,43
- Variation (pieds/sec)	0,11	0,30	0,18	0,31
- Différence	0,19		0,12	
- Valeur p	0,010		0,038	
- Variation moyenne %	5,24	13,88	7,74	14,36
- Différence	8,65		6,62	
- Valeur p	< 0,001		0,007	
Score MSWS-12 (moyenne, écart-type) :				
- Valeur initiale	69,27 (2,22)	71,06 (1,34)	67,03 (1,90)	73,81 (1,87)
- Variation moyenne	- 0,01 (1,46)	- 2,84 (0,878)	0,87 (1,22)	- 2,77 (1,20)
- Différence	2,83		3,65	
- Valeur p	0,084		0,021	
LEMMT (moyenne, sem) [Test manuel de la force musculaire des membres inférieurs] :				
- Valeur initiale	3,92 (0,070)	4,01 (0,042)	4,01 (0,054)	3,95 (0,053)
- Variation moyenne	0,05 (0,024)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,10 (0,024)
- Différence	0,08		0,05	
- Valeur p	0,003		0,106	
Score d'Ashworth (test de spasticité musculaire) :				
- Valeur initiale	0,98 (0,078)	0,95 (0,047)	0,79 (0,058)	0,87 (0,057)
- Valeur moyenne	- 0,09 (0,037)	- 0,18 (0,022)	- 0,07 (0,033)	- 0,17 (0,032)
- Différence	0,10		0,10	
- Valeur p	0,021		0,15	

Étude 218MS305 :

L'étude 218MS305 a été menée chez 636 patients atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche. La durée du traitement en double aveugle était de 24 semaines, avec une période de suivi de 2 semaines après le traitement. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la capacité de marche, mesurée comme le pourcentage de patients obtenant sur 24 semaines une amélioration moyenne ⩾ 8 points du score MSWS-12 par rapport au score initial. Dans cette étude, il a été observé une différence entre traitements statistiquement significative, avec un pourcentage plus élevé de patients présentant une amélioration de la capacité de marche dans le groupe traité par Fampyra que dans le groupe recevant le placebo (risque relatif de 1,38 [IC à 95 % : 1,06 ; 1,70]). Les améliorations sont généralement apparues dans les deux à quatre semaines suivant l'instauration du traitement et ont disparu dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement.
Les patients traités par Fampyra ont également présenté une amélioration statistiquement significative du score du test chronométré de lever d'une chaise *Timed Up and Go* (TUG), une mesure de l'équilibre statique et dynamique et de la mobilité physique. Pour ce critère d'évaluation secondaire, le pourcentage de patients ayant obtenu sur une période de 24 semaines une amélioration moyenne ⩾ 15 % de la vitesse par rapport au test TUG réalisé lors de l'inclusion a été plus élevé dans le groupe traité par Fampyra que dans le groupe recevant le placebo. La différence avec l'échelle d'évaluation de l'équilibre *Berg Balance Scale* (BBS ; une mesure de l'équilibre statique) n'était pas statistiquement significative.
De plus, par rapport aux patients recevant le placebo, les patients traités par Fampyra ont présenté une amélioration moyenne statistiquement significative du score du domaine physique de l'échelle d'évaluation de l'impact de la sclérose en plaques *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29) par rapport au score initial (différence de la MMC − 3,31, p < 0,001).

Tableau 2 : Étude 218MS305 :

Sur 24 semaines	Placebo (N = 318 *)	Fampyra 10 mg 2 fois/jour (N = 315 *)	Différence (IC à 95 %) Valeur p
Pourcentage de patients présentant une amélioration moyenne ⩾ 8 points du score MSWS-12 par rapport au score initial	34 %	43 %	Différence de risque : 10,4 % (3 % ; 17,8 %) 0,006
Score MSWS-12 Initial Amélioration par rapport au score initial	65,4 − 2,59	63,6 − 6,73	MMC : − 4,14 (− 6,22 ; − 2,06) < 0,001
TUG Pourcentage de patients présentant une amélioration moyenne ⩾ 15 % de la vitesse au test TUG	35 %	43 %	Différence de risque : 9,2 % (0,9 % ; 17,5 %) 0,03
TUG Initial Amélioration par rapport au score initial	27,1 − 1,94	24,9 − 3,3	MMC : − 1,36 (− 2,85 ; − 0,12) < 0,07
Score MSIS-29 domaine physique Initial Amélioration par rapport au score initial	55,3 − 4,68	52,4 − 8,00	MMC : − 3,31 (− 5,13 ; − 1,50) < 0,001
Score BBS score Initial Amélioration par rapport au score initial	40,2 1,34	40,6 1,75	MMC : 0,41 (− 0,13 ; 0,95) 0,141

* Population en intention de traiter = 633 ; MMC = moyenne des moindres carrés.

L'Agence européenne du médicament a renoncé à l'obligation de soumission des résultats d'études de Fampyra dans tous les sous-groupes de population pédiatrique traitée pour une sclérose en plaques et ayant des difficultés pour marcher (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Avec les formes pharmaceutiques à libération immédiate pour la voie orale, la fampridine est absorbée rapidement et complètement au niveau gastro-intestinal. La fampridine a un index thérapeutique étroit. La biodisponibilité absolue des comprimés à libération prolongée de Fampyra n'a pas été évaluée mais la biodisponibilité relative (comparée à une solution orale aqueuse) est de 95 %. Toutefois, l'absorption est plus lente à partir du comprimé à libération prolongée de Fampyra aboutissant à un pic de concentration plus faible et retardé, sans modification de l'absorption globale.
La prise alimentaire concomitante ne modifie pas notablement la biodisponibilité de la fampridine. La fraction absorbée est marginalement réduite de 2 à 7 % (pour une dose de 10 mg). Cependant, la C_{max} augmente de 15 à 23 %. Puisqu'il existe de façon évidente une relation entre C_{max} et les effets indésirables liés à la dose, il est recommandé de prendre Fampyra en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

La fampridine est un médicament liposoluble traversant facilement la barrière hémato-encéphalique. La fampridine est principalement non liée aux protéines plasmatiques (la fraction liée varie entre 3 et 7 % dans le plasma humain). Le volume de distribution de la fampridine est d'environ 2,6 l/kg.
La fampridine n'est pas un substrat pour la P-glycoprotéine.

Biotransformation :

Chez l'homme, la fampridine est métabolisée par oxydation en 3-hydroxy-4-aminopyridine puis conjuguée par la suite pour donner le 3-hydroxy-4-aminopyridine-sulfate. *In vitro*, aucune activité pharmacologique des métabolites de la fampridine n'a été mise en évidence sur les canaux potassiques sélectionnés.
La 3-hydroxylation de la fampridine en 3-hydroxy-4-aminopyridine par les microsomes hépatiques humains semble être catalysée par l'enzyme 2E1 du cytochrome P450 (CYP2E1).
Il existe des preuves d'inhibition directe du CYP2E1 par la fampridine à 30 µM (12 % d'inhibition environ), ce qui équivaut à environ 100 fois la concentration plasmatique moyenne de la fampridine observée avec le comprimé à 10 mg.
Le traitement de cultures d'hépatocytes humains par la fampridine a eu peu ou pas d'effet sur l'induction de l'activité des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Élimination :

La principale voie d'élimination de la fampridine est l'excrétion rénale, 90 % environ de la dose étant retrouvés dans les urines sous la forme inchangée dans les 24 heures. La clairance rénale de la fampridine (CLR 370 ml/min) est considérablement plus importante que le taux de filtration glomérulaire puisqu'il existe une filtration glomérulaire de la fampridine et également une sécrétion active par le transporteur rénal OCT2. L'excrétion fécale concerne moins de 1 % de la dose administrée.
La pharmacocinétique de Fampyra est linéaire (proportionnelle à la dose) avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 6 heures. La concentration plasmatique maximale (Cmax) et, plus faiblement, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose. Lorsque la fampridine est administrée à la dose recommandée chez des patients à fonction rénale normale, il n'a pas été observé de signes cliniques traduisant une accumulation de la fampridine. Chez les insuffisants rénaux, l'accumulation de la fampridine varie selon le degré d'insuffisance rénale.

Populations particulières :

- Sujets plus âgés : Les études cliniques réalisées avec Fampyra n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient à ce médicament différemment des patients plus jeunes. Fampyra est princi-

palement excrété sous forme inchangée par les reins et, compte tenu de la diminution de la clairance de la créatinine avec l'âge, il convient de surveiller la fonction rénale des patients plus âgés (cf Posologie/ Mode d'administration).
- Population pédiatrique : Aucune donnée n'est disponible.
- Patients présentant une insuffisance rénale : La fampridine est principalement éliminée par les reins sous forme inchangée ; il convient donc d'évaluer la fonction rénale des patients chez qui celle-ci pourrait être altérée. Les patients présentant une insuffisance rénale légère pourraient présenter des concentrations de fampridine 1,7 à 1,9 fois plus importantes que celles des patients à fonction rénale normale. Ne pas administrer Fampyra chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (cf Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité après administration orale réitérées de fampridine ont été réalisées chez plusieurs espèces animales.
Les effets indésirables après administration orale de la fampridine se sont manifestés rapidement, le plus souvent dans les 2 premières heures suivant la prise. Les signes cliniques survenus après administration unique de fortes doses ou administrations répétées de doses plus faibles étaient semblables chez toutes les espèces étudiées et comportaient : tremblements, convulsions, ataxie, dyspnée, pupilles dilatées, prostration, vocalisation anormale, accélération de la respiration et hypersalivation. On a également observé des anomalies de la marche ainsi qu'une hyperexcitabilité. Ces signes étaient attendus et sont dus à une augmentation des effets pharmacologiques de la fampridine. De plus, des cas isolés d'obstruction des voies urinaires ayant été fatales ont été observés chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas encore élucidée, mais un lien de causalité avec la fampridine ne peut être exclu.
Les études de reproduction chez le rat et le lapin ont montré une réduction du poids et de la viabilité des fœtus et des nouveau-nés après administration de doses maternotoxiques de fampridine chez la mère. Cependant, aucun risque accru de malformations ou d'effets délétères sur la fécondité n'a été observé.
Dans une série d'études *in vitro* et *in vivo*, la fampridine n'a pas montré de pouvoir mutagène, clastogène ou carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.
AMM EU /1/11/699/003 ; CIP 3400921939545 (RCP rév 22.05.17) 28 cp.
EU /1/11/699/004 ; CIP 3400921939606 (RCP rév 22.05.17) 56 cp.
Prix : 89,91 € (28 comprimés).
176,35 € (56 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Biogen Idec Limited.

BIOGEN FRANCE SAS
55, av des Champs-Pierreux. 92012 Nanterre cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 84 16 64

FANSIDAR voie orale
pyriméthamine, sulfadoxine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Antiparasitaires systémiques

FANSIDAR voie parentérale
pyriméthamine, sulfadoxine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Antiparasitaires systémiques

FARLUTAL voie orale
médroxyprogestérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

FARLUTAL voie parentérale
médroxyprogestérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FARYDAK ®
panobinostat

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 10 mg (opaque, vert clair ; 15,6-16,2 mm ; contenant une poudre blanche à presque blanche, portant l'inscription radiale « LBH 10 mg » à l'encre noire sur la tête et deux bandes radiales à l'encre noire sur le corps), *à 15 mg* (opaque, orange ; 19,1-19,7 mm ; contenant une poudre blanche à presque blanche, portant l'inscription radiale « LBH 15 mg » à l'encre noire sur la tête et deux bandes radiales à l'encre noire sur le corps) *et à 20 mg* (opaque, rouge ; 19,1-19,7 mm ; contenant une poudre blanche à presque blanche, portant l'inscription radiale « LBH 20 mg » à l'encre noire sur la tête et deux bandes radiales à l'encre noire sur le corps). Boîtes de 6.

COMPOSITION *p gél*

Panobinostat (DCI) lactate anhydre
exprimé en panobinostat .... 10 mg
ou 15 mg
ou 20 mg

Excipients (communs) : stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline (maïs), amidon prégélatinisé. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171) ; oxyde de fer jaune (E172) [gél à 10 mg et à 15 mg] ; oxyde de fer rouge (E172) [gél à 15 mg et à 20 mg] ; bleu brillant FCF (E133) [gél à 10 mg] ; *Encre d'impression :* oxyde de fer noir (E172), propylèneglycol (E1520), gomme laque.

DC INDICATIONS

Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Farydak doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

POSOLOGIE :

La dose initiale recommandée de panobinostat est de 20 mg, administrée par voie orale une fois par jour, aux jours 1, 3, 5, 8, 10 et 12 d'un cycle de 21 jours. Les patients doivent être initialement traités pendant 8 cycles. Chez les patients présentant un bénéfice clinique, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 8 cycles supplémentaires. La durée totale de traitement peut aller jusqu'à 16 cycles (48 semaines).
Le panobinostat est administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, comme cela est indiqué dans les tableaux 1 et 2. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du bortézomib et de la dexaméthasone doivent être consultés avant de débuter le traitement d'association, afin de déterminer si une réduction de la dose est nécessaire.
La dose recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m^2 administrée par injection. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg administrée par voie orale à estomac plein.

Tableau 1 : Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 1 à 8)

Cycles 1 à 8 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours							Semaine 2 Jours							Semaine 3
Farydak	1		3		5			8		10		12			Période de repos
Bortézomib	1			4				8			11				Période de repos
Dexaméthasone	1	2		4	5			8	9		11	12			Période de repos

Tableau 2 : Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 9 à 16)

Cycles 9 à 16 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours							Semaine 2 Jours							Semaine 3
Farydak	1		3		5			8		10		12			Période de repos
Bortézomib	1							8							Période de repos
Dexaméthasone	1	2						8	9						Période de repos

Surveillance recommandée :
Numérations sanguines :
Une numération de la formule sanguine complète doit être effectuée avant l'initiation du traitement par panobinostat. Avant le début du traitement, le taux de plaquettes doit être ⩾ 100 x 10^9/l et le nombre absolu de neutrophiles (NAN) doit être ⩾ 1,0 x 10^9/l. La numération-formule sanguine complète doit être surveillée fréquemment au cours du traitement (en particulier avant chaque injection de bortézomib, c'est-à-dire aux jours 1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8 et aux jours 1 et 8 des cycles 9 à 16), notamment afin de détecter une thrombopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Avant le début de tout cycle de traitement par panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, le taux de plaquettes doit être au moins ⩾ 100 x 10^9/l (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des numérations additionnelles de la formule sanguine doivent être envisagées pendant la « période de repos », par exemple aux jours 15 et/ou 18, particulièrement chez les patients ⩾ 65 ans et chez les patients ayant une numération plaquettaire inférieure à 150 x 10^9/l avant le début du traitement.
ECG :
Le panobinostat peut augmenter l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un ECG doit donc être effectué avant le début du traitement et répété régulièrement avant chaque cycle de traitement. L'intervalle QTcF doit être < 480 msec avant l'initiation du traitement par panobinostat (voir ci-dessous la rubrique relative aux adaptations posologiques et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Électrolytes sanguins :
Les électrolytes sanguins, en particulier le potassium, le magnésium et le phosphore, doivent être mesurés avant le début du traitement et surveillés régulièrement si cliniquement indiqué, en particulier chez les patients présentant une diarrhée. Les valeurs anormales doivent être corrigées si le tableau clinique l'indique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tests de la fonction hépatique :
La fonction hépatique doit être surveillée avant le traitement et régulièrement pendant le traitement si cliniquement indiqué, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tests de la fonction thyroïdienne :
Une hypothyroïdie légère a été rapportée chez des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone dans l'étude D2308 ; certains patients ont nécessité un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les fonctions thyroïdienne et pituitaire doivent être surveillées en mesurant les taux d'hormones (par exemple T4 libre et TSH) selon le tableau clinique.
Adaptations posologiques :
Une modification de la dose et/ou du calendrier de traitement peut être requise en fonction de la tolérance individuelle. Lorsqu'un patient présente un effet indésirable, une évaluation clinique est nécessaire pour déterminer les modalités de poursuite du traitement.
Si une diminution de dose est requise, la dose de panobinostat doit être réduite par paliers de 5 mg (c'est-à-dire de 20 mg à 15 mg ou de 15 mg à 10 mg). La dose ne doit pas être réduite en dessous de 10 mg et le même calendrier de traitement (cycle de traitement de 3 semaines) doit être conservé.
Thrombopénie :
Le taux de plaquettes doit être contrôlé avant chaque administration de bortézomib (c'est-à-dire aux jours 1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8, voir tableau 1, et aux jours 1 et 8 des cycles 9 à 16, voir tableau 2). En cas de thrombopénie, il peut être nécessaire de suspendre temporairement l'administration du panobinostat et de réduire la dose suivante (se reporter au tableau 3). Chez les patients présentant un taux de plaquettes < 50 x 10^9/l (compliqué de saignements) ou < 25 x 10^9/l, le traitement par Farydak doit être suspendu et repris à une dose inférieure après retour à un taux de plaquettes ⩾ 50 x 10^9/l. Le taux de plaquettes doit être contrôlé au moins deux fois par semaine jusqu'à un taux ⩾ 50 x 10^9/l. Des transfusions plaquettaires peuvent être requises en fonction du tableau clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'arrêt du traitement peut être envisagé en l'absence d'amélioration de la thrombopénie malgré les modifications de traitement décrites ci-dessous et/ou si le patient nécessite des transfusions plaquettaires répétées. En outre, un ajustement de la dose de bortézomib peut être envisagé (se reporter au RCP du bortézomib et au tableau 3).

Tableau 3 : Recommandations de modification de dose en cas de thrombopénie

Grade de thrombopénie le jour du traitement	Modification de la dose initiale de panobinostat	Dose de panobinostat lors du retour à une thrombopénie de grade 2 (⩾ 50 x 10^9/l)	Modification de la dose initiale de bortézomib	Dose de bortézomib lors du retour à une thrombopénie de grade 2 (⩾ 50 x 10^9/l)	
				1 dose omise	Plus de 1 dose omise
Grade 3 Plaquettes < 50 x 10^9/l avec saignements	Omettre la dose	Reprendre à une dose inférieure	Omettre la dose	Reprendre à la même dose	Reprendre à une dose inférieure
Grade 4 Plaquettes < 25 x 10^9/l	Omettre la dose	Reprendre à une dose inférieure	Omettre la dose	Reprendre à la même dose	Reprendre à une dose inférieure

Toxicité gastro-intestinale :
La toxicité gastro-intestinale est très fréquente chez les patients traités par panobinostat. Chez les patients qui présentent des diarrhées et des nausées ou des vomissements, un arrêt temporaire du traitement ou une diminution de dose peuvent être requis, comme décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Recommandations de modification de dose en cas de toxicité gastro-intestinale

Effet indésirable	Grade le jour du traitement	Modification de la dose initiale de panobinostat	Dose de panobinostat lors du retour à un grade ⩽ 1	Modification de la dose initiale de bortézomib	Dose de bortézomib lors du retour à un grade ⩽1
Diarrhée	Grade 2 malgré un médicament antidiarrhéique	Omettre la dose	Reprendre à la même dose	Omettre la dose	Reprendre à une dose inférieure ou passer à une administration par semaine
	Grade 3 malgré un médicament antidiarrhéique	Omettre la dose	Reprendre à une dose inférieure	Omettre la dose	Reprendre à une dose inférieure ou à la même dose mais avec une administration par semaine
	Grade 4 malgré un médicament antidiarrhéique	Arrêter définitivement		Arrêter définitivement	

Au premier signe de crampes abdominales, de selles molles ou d'apparition de diarrhée, il est recommandé de traiter le patient par un médicament antidiarrhéique (par exemple lopéramide).
En cas de nausées de grade 3 ou de vomissements de grade 3 ou 4 malgré l'administration d'un traitement antiémétique, le panobinostat doit être arrêté temporairement et repris à une dose inférieure lors du retour à un grade 1.
Les antiémétiques prophylactiques doivent être administrés selon l'avis du médecin et conformément aux pratiques médicales locales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Neutropénie :
En cas de neutropénie, une diminution de dose temporaire ou permanente peut être nécessaire. Les instructions concernant les interruptions du traitement et les diminutions de dose du panobinostat sont fournies dans le tableau 5.

Tableau 5 : recommandations de modification de dose en cas de neutropénie

Grade de neutropénie le jour du traitement	Modification de la dose initiale de panobinostat	Dose de panobinostat lors du retour à une neutropénie de grade 2 (< 1,5-1,0 x 10^9/l)	Modification de la dose initiale de bortézomib	Dose de bortézomib lors du retour à une neutropénie de grade 2 (< 1,5-1,0 x 10^9/l)
Neutropénie de grade 3 (< 1,0-0,5 x 10^9/l)	Omettre la dose	Reprendre à la même dose	Omettre la dose	Reprendre à la même dose
Neutropénie de grade 4 (< 0,5 x 10^9/l) ou neutropénie fébrile (< 1,0 x 10^9/l et fièvre ⩾ 38,5 °C)	Omettre la dose	Reprendre à une dose inférieure	Omettre la dose	Reprendre à la même dose

En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, l'administration de facteurs de croissance (par exemple G-CSF) doit être envisagée, conformément aux recommandations locales. L'arrêt du traitement peut être envisagé en l'absence d'amélioration de la neutropénie malgré des modifications de dose et/ou malgré l'instauration d'un traitement par un facteur de stimulation des colonies de granulocytes en conformité avec la pratique médicale locale et les recommandations thérapeutiques, et/ou en cas d'infections secondaires sévères.
Allongement de l'intervalle QTc :
En cas d'intervalle QT long avant l'initiation du panobinostat (QTcF ⩾ 480 msec avant le début du traitement), l'initiation du traitement doit être retardée jusqu'à ce que l'intervalle QTcF moyen prédose soit revenu à < 480 msec. En outre, toutes les valeurs sériques anormales de potassium, magnésium ou phosphore doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par Farydak (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'allongement de l'intervalle QT au cours du traitement :
- La dose doit être omise, si QTcF est ⩾ 480 msec ou a augmenté de plus de 60 msec par rapport à la valeur initiale.

- Si l'allongement de l'intervalle QT est résolu dans les 7 jours, reprendre le traitement à la dose précédente pour une première survenue ou à une dose inférieure en cas d'allongement récurrent de l'intervalle QT.
- Si l'allongement de l'intervalle QT n'est pas résolu dans les 7 jours, le traitement doit être arrêté.
- Si une quelconque valeur de QTcF est supérieure à 500 msec, le traitement par Farydak doit être arrêté définitivement.

Autres effets indésirables :
Chez les patients présentant des effets indésirables sévères autres qu'une thrombopénie, une toxicité gastro-intestinale, une neutropénie ou un allongement de l'intervalle QTc, les recommandations sont les suivantes :
- En cas de réapparition d'une toxicité de grade CTC 2 ou en cas de toxicité de grade CTC 3 ou 4 : omettre la dose jusqu'au retour à un grade CTC ⩽ 1 et reprendre le traitement à une dose inférieure.
- En cas de réapparition d'une toxicité de grade CTC 3 ou 4 : une nouvelle diminution de dose peut être envisagée une fois que l'événement indésirable est revenu à un grade CTC ⩽ 1.

Populations particulières :
Patients insuffisants rénaux :
L'exposition plasmatique au panobinostat n'est pas modifiée chez les patients atteints d'un cancer ayant une insuffisance rénale légère à sévère. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale. Le panobinostat n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients dialysés (cf Pharmacocinétique).
Patients insuffisants hépatiques :
Une étude clinique menée chez des patients atteints d'un cancer et ayant une insuffisance hépatique a montré une augmentation de l'exposition plasmatique au panobinostat de respectivement 43 % (facteur 1,4) et 105 % (facteur 2) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent débuter le traitement par panobinostat à une dose réduite à 15 mg pendant le premier cycle de traitement. Une augmentation de la dose de 15 mg à 20 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent débuter le traitement par panobinostat à une dose réduite à 10 mg pendant le premier cycle de traitement. Une augmentation de la dose de 10 mg à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient. La fréquence de surveillance de ces patients doit être augmentée durant le traitement par panobinostat, en particulier pendant la phase d'augmentation de la dose. Le panobinostat ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population. Une adaptation de la dose de bortézomib doit également être envisagée (se reporter au RCP du bortézomib et au tableau 6).

Tableau 6 : Recommandations de modification de la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Grade d'insuffisance hépatique*	Taux de bilirubine	Taux d'ASAT	Modification de la dose initiale de panobinostat	Modification de la dose initiale de bortézomib
Légère	⩽ 1,0 x LSN	> LSN	Réduire la dose de panobinostat à 15 mg pendant le premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose jusqu'à 20 mg au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance du patient.	Aucune
	> 1,0 x LSN et ⩽ 1,5 x LSN	Quel qu'il soit		
Modérée	> 1,5 x LSN et ⩽ 3,0 x LSN	Quel qu'il soit	Réduire la dose de panobinostat à 10 mg lors du premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose jusqu'à 15 mg au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance du patient.	Réduire la dose de bortézomib à 0,7 mg/m² lors du premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose jusqu'à 1,0 mg/m² ou une nouvelle réduction à 0,5 mg/m² au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance du patient

ASAT = aspartate aminotransférase.
LSN = limite supérieure de la normale.
* Selon la classification NCI-CTEP.

Population âgée :
Chez les patients de plus de 65 ans, la fréquence de certains événements indésirables et des arrêts du traitement dus à des événements indésirables était plus élevée. Il est recommandé de surveiller les patients âgés de plus de 65 ans plus fréquemment, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie et la toxicité gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Chez les patients âgés de > 75 ans, selon l'état de santé général du patient et de ses pathologies concomitantes, une adaptation des doses initiales ou du calendrier d'administration des différents composants du traitement d'association peut être envisagée. Le panobinostat peut être démarré à une dose de 15 mg et, s'il est bien toléré lors du premier cycle, la dose de panobinostat peut être augmentée à 20 mg au second cycle. Le bortézomib peut être démarré à 1,3 mg/m² une fois par semaine aux jours 1 et 8, et la dexaméthasone à 20 mg aux jours 1 et 8.
Population pédiatrique :
Il n'est pas pertinent d'utiliser le panobinostat chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication myélome multiple (cf Pharmacocinétique).
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :
Chez les patients prenant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A et/ou des inhibiteurs de P-gp, tels que, entre autres, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, le posaconazole et la néfazodone, la dose de panobinostat doit être réduite à 10 mg (cf Interactions). Si un traitement continu avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est requis, une augmentation de la dose de panobinostat de 10 mg à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient.
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et recevant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4, le traitement par panobinostat doit être évité en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population de patients.
Un traitement par des inhibiteurs puissants de CYP3A ne doit pas être débuté chez les patients ayant déjà reçu une dose réduite de panobinostat en raison d'effets indésirables. Si cela est inévitable, les patients doivent être étroitement surveillés et une réduction de dose supplémentaire ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés si cliniquement indiqué (cf Interactions).

MODE D'ADMINISTRATION :
Farydak doit être administré par voie orale une fois par jour, uniquement les jours programmés et à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliment (cf Pharmacocinétique), et elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées. En cas d'oubli d'une dose, elle peut être prise jusqu'à 12 heures après l'heure prévue. En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante prescrite à l'heure habituelle.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le panobinostat est utilisé dans le cadre d'un traitement d'association. Par conséquent, les RCP du bortézomib et de la dexaméthasone doivent être consultés avant l'initiation du traitement par panobinostat.
Diminution du nombre de cellules sanguines :
Des effets indésirables hématologiques, incluant des cas sévères (grade CTC 3 à 4) de thrombopénie, de neutropénie et d' anémie ont été rapportés chez des patients traités par panobinostat. Par conséquent, une numération de la formule sanguine complète doit être effectuée avant le début du traitement par panobinostat, suivie d'une surveillance fréquente pendant le traitement (en particulier avant chaque injection de bortézomib, conformément au RCP du bortézomib).
Le taux de plaquettes doit être ⩾ 100 x 10^9/l et le nombre absolu de neutrophiles ⩾ 1,0 x 10^9/l avant le début du traitement. Le taux de plaquettes doit être ⩾ 100 x 10^9/l avant le début de tout cycle de traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Dans l'étude de phase III, la thrombopénie est généralement résolue et le taux de plaquettes revenu au niveau initial avant le début du cycle suivant de 21 jours (voir figure 1). Le délai médian avant l'apparition d'une thrombopénie de grades 3 et 4 était d'un mois et le délai médian de récupération était de 12 jours.
Figure 1 : Taux médian de plaquettes au cours du temps (étude D2308, groupe de patient pour l'analyse de la tolérance, cycles 1-8)

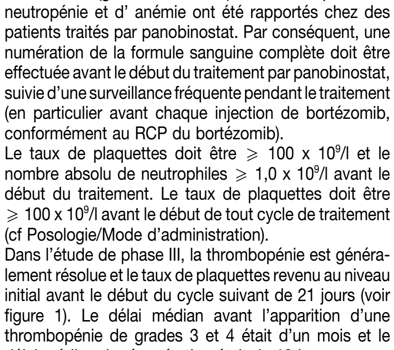

Chez les patients présentant une thrombopénie de grade CTC 3 (taux de plaquettes < 50 x 10^9/l avec saignements), il peut être nécessaire d'arrêter temporairement le traitement par panobinostat et/ou de réduire la dose ultérieure. Des transfusions plaquettaires peuvent être requises, selon le tableau clinique (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Hémorragie :
Des hémorragies ont été rapportées chez des patients au cours du traitement par panobinostat. Des cas d'hémorragie de grade CTC 3 ou 4 ont été rapportés chez 4,2 % des patients, dont des hémorragies gastro-intestinale et pulmonaire d'issue fatale. Par conséquent, les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru de thrombopénie et du risque potentiel d'hémorragie, en particulier chez les patients présentant des troubles de la coagulation ou chez ceux qui sont traités de manière chronique par un anticoagulant.
Infection :
Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives de type aspergillose ou candidose, et des infections virales notamment à virus de l'hépatite B et *herpes simplex,* ont été rapportées chez des patients prenant du panobinostat. Certaines de ces infections (par exemple les pneumonies) ont été sévères (par exemple conduisant à un sepsis ou à une défaillance respiratoire ou multi-organes) et ont eu une issue fatale (cf Effets indésirables). Il convient de noter que si des neutropénies de grade 3 et de grade 4 ont été observées chez respectivement 28 % et 7 % des patients, une neutropénie fébrile a été observée chez 1 % des patients (cf Effets indésirables). Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection sous panobinostat.
Le traitement par Farydak ne doit pas être initié chez des patients ayant des infections actives. Les infections préexistantes doivent être traitées avant l'initiation du traitement. Les signes et symptômes d'infections doivent être surveillés pendant le traitement par panobinostat ; si un diagnostic d'infection est posé, un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré rapidement et l'interruption ou l'arrêt de Farydak doit être envisagé.
Si un diagnostic d'infection fongique systémique invasive est posé, le panobinostat doit être arrêté et un traitement antifongique approprié doit être instauré.
Affections gastro-intestinales :
Des cas sévères de nausées, diarrhées, constipation et vomissements, nécessitant parfois l'emploi de médicaments antiémétiques et antidiarrhéiques, ont été rapportés chez des patients traités par Farydak (cf Effets indésirables). Les taux hydro-électrolytiques sanguins, en particulier les taux de potassium, de magnésium et de phosphate, doivent être surveillés régulièrement durant le traitement et corrigés selon le tableau clinique afin de prévenir des risques potentiels de déshydratation et de troubles électrolytiques (cf Posologie/Mode d'administration).
L'administration prophylactique d'antiémétiques (par exemple prochlorpérazine) peut être envisagée selon l'avis du médecin et conformément à la pratique médicale locale. Les médicaments antiémétiques associés à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT tels que le dolasétron, le granisétron, l'ondansétron et le tropisétron doivent être utilisés avec prudence (cf Interactions).
Au premier signe de crampes abdominales, de selles molles ou de diarrhée, il est recommandé que les patients soient traités par un médicament antidiarrhéique (par exemple lopéramide) ou tout autre traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales. Des liquides de remplacement par voie intraveineuse et des électrolytes peuvent être administrés si nécessaire. Les médicaments ayant des propriétés laxatives doivent être utilisés avec prudence en raison d'un risque d'aggravation de la diarrhée. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin afin de discuter de l'emploi d'un quelconque produit laxatif.
Modifications électrocardiographiques :
Le panobinostat peut prolonger la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT).
Aucun épisode d'allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec n'a été rapporté à une dose de 20 mg de Farydak dans l'étude clinique de phase III, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone. Les données cliniques groupées provenant de plus de 500 patients traités par le panobinostat seul, dans des indications diverses et à différents niveaux de dose, ont montré que l'incidence de la prolongation de l'intervalle QTc de grade CTC 3 (QTcF > 500 msec) était d'environ 1 % de manière générale et de 5 % ou plus à une dose supérieure ou égale à 60 mg ; aucun épisode de torsades de pointes n'a été observé.
Une analyse supplémentaire suggère que le risque d'allongement de l'intervalle QTc n'augmente pas avec le temps (cf Posologie/Mode d'administration).
L'intervalle QTcF doit être < 480 msec avant l'initiation du traitement par Farydak.
Une surveillance adéquate des électrolytes (par exemple potassium, magnésium et phosphore) et un ECG doivent être effectués avant le début du traitement puis régulièrement au cours de celui-ci, en particulier chez les patients présentant un effet indésirable gastro-intestinal sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Farydak doit être employé avec prudence chez les patients ayant déjà développé ou présentant un risque significatif de développement d'un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients :
- ayant un syndrome du QT long ;
- ayant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative, ce qui inclut un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative.

L'administration concomitante de médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc doit être effectuée avec prudence (cf Interactions).
En cas d'utilisation concomitante d'agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de panobinostat, tels que les inhibiteurs puissants de CYP3A4, une adaptation de dose est requise (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
Hépatotoxicité :
Une dysfonction hépatique, principalement des augmentations transitoires légères des aminotransférases et de la bilirubine totale, a été rapportée chez des patients traités par panobinostat.
La fonction hépatique doit être surveillée avant le traitement et régulièrement au cours du traitement. Si les résultats des tests de la fonction hépatique montrent des anomalies selon la classification NCI-CTEP, des adaptations de dose sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et modérée et le patient doit être suivi jusqu'à un retour à des valeurs normales ou à leur niveau d'avant le traitement. Le panobinostat ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population. Une adaptation de la dose de bortézomib doit également être envisagée (se reporter au RCP du bortézomib et au tableau 6).
Population âgée :
Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les patients âgés de plus de 65 ans, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie et la toxicité gastro-intestinale (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Chez les patients âgés de > 75 ans, selon l'état de santé général du patient et de ses pathologies concomitantes, une adaptation des doses initiales ou du calendrier d'administration des différents composants du traitement d'association peut être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).
Inducteurs puissants du CYP3A4 :
Les inducteurs puissants sont susceptibles de réduire l'efficacité du panobinostat. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, y compris, entre autres, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis *(Hypericum perforatum),* doit être évitée (cf Interactions).
Femmes en âge de procréer :
Les femmes en âge de procréer prenant le panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant trois mois après l'arrêt du traitement (se reporter aux rubriques Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement et aux RCP du bortézomib et de la dexaméthasone). Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.
Hypothyroïdie :
Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez 8 des 381 patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone dans l'étude D2308, dont 2 ayant nécessité un traitement. Les fonctions thyroïdienne et hypophysaire doivent être surveillées en mesurant les taux d'hormones (par exemple de T4 libre et TSH) comme cliniquement indiqué (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Farydak est métabolisé à la fois par des voies faisant intervenir les CYP et par des voies indépendantes des CYP. Environ 40 % du panobinostat sont métabolisés via le CYP3A4. Le métabolisme *via* les CYP2D6 et 2C19 est mineur. Par conséquent, les médicaments qui peuvent influencer l'activité de l'enzyme CYP3A4 sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique du panobinostat. Le panobinostat est un substrat de la P-gp.
Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques du panobinostat :
L'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg de panobinostat avec du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A, a augmenté la Cmax et l'ASC du panobinostat d'un facteur 1,6 et 1,8 respectivement, comparativement à l'administration du panobinostat seul.
Chez les patients prenant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A et/ou de la P-gp, incluant, entre autres, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, le posaconazole et la néfazodone, la dose de panobinostat doit être réduite (cf Posologie/Mode d'administration).
Il doit être demandé aux patients d'éviter la consommation de carambole, de pamplemousse et de jus de pamplemousse, de grenade et de jus de grenade, car ils sont connus pour inhiber les enzymes du cytochrome P450 3A et peuvent accroître la biodisponibilité du panobinostat.
Agents pouvant diminuer les concentrations de panobinostat :
La fraction de panobinostat métabolisée *via* le CYP3A4 est d'environ 40 %. Dans les études cliniques menées dans le myélome multiple, l'exposition au panobinostat a été diminuée d'environ 20 % lors de l'utilisation concomitante de dexaméthasone, qui est un inducteur dose-dépendant léger/modéré du CYP3A4. Les inducteurs puissants pourraient avoir des effets plus importants et sont susceptibles de réduire l'efficacité du

panobinostat. Par conséquent, l'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4, y compris, entre autres, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis *(Hypericum perforatum)*, doit être évitée.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par le panobinostat :

Le panobinostat a augmenté la Cmax et l'ASC du dextrométhorphane (un substrat du CYP2D6) d'un facteur de respectivement 1,8 et 1,6, et il ne peut être exclu que son effet sur un substrat plus sensible du CYP2D6 puisse être plus important. Il faut éviter l'utilisation de panobinostat chez les patients prenant des substrats du CYP2D6 à indice thérapeutique étroit (y compris, entre autres, le pimozide). Lorsque Farydak est coadministré avec des substrats sensibles du CYP2D6 (par exemple l'atomoxétine, le dextrométhorphane, le métoprolol, le nébivolol, la perphénazine et le pimozide), il faut doser le titre individuel des substrats du CYP2D6 en fonction de la tolérance et surveiller fréquemment les effets indésirables chez ces patients.

Agents dont les expositions plasmatiques peuvent être diminuées par le panobinostat :

Contraceptifs hormonaux : on ne sait pas à l'heure actuelle si le panobinostat peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. En outre, lorsque le panobinostat est administré en association avec la dexaméthasone, qui est connue pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 et d'autres enzymes et transporteurs, le risque d'une efficacité réduite des contraceptifs hormonaux doit être pris en compte. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

Aucune donnée n'est disponible pour permettre d'exclure le risque que le panobinostat puisse être un inducteur faible de l'enzyme CYP3A4 dans le tractus gastro-intestinal. Cela pourrait potentiellement diminuer légèrement l'exposition aux substrats sensibles du CYP3A4.

Interactions pharmacodynamiques possibles :

Allongement de l'intervalle QT :

Selon les données précliniques et cliniques, le panobinostat peut potentiellement prolonger l'intervalle QT. L'utilisation concomitante de médicaments antiarythmiques (y compris, entre autres, l'amiodarone, le disopyramide, le procaïnamide, la quinidine et le sotalol) et d'autres substances connues pour allonger l'intervalle QT (y compris, entre autres, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, la méthadone, la moxifloxacine, le bépridil et le pimozide) n'est pas recommandée. Les médicaments antiémétiques associés à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT, comme le dolasétron, le granisétron, l'ondansétron et le tropisétron, doivent être utilisés avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION MASCULINE ET FÉMININE :

Selon les résultats chez l'animal, la probabilité que le panobinostat augmente le risque de décès fœtal et d'anomalies du développement du squelette lorsqu'il est administré à des femmes enceintes est élevée. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation du traitement par Farydak et doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant trois mois après la dernière dose de Farydak. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

En raison de son mode d'action cytostatique/cytotoxique, le panobinostat peut influencer la qualité du sperme produit pendant le traitement. Les hommes sexuellement actifs prenant Farydak et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement de l'homme et pendant six mois après sa dernière dose de Farydak.

Lorsque le panobinostat est administré en association avec la dexaméthasone, qui est connue pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 ainsi que d'autres enzymes et transporteurs, le risque d'une efficacité réduite des contraceptifs hormonaux doit être pris en compte. En outre, les effets du panobinostat sur la réduction potentielle de l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont inconnus ; les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent par conséquent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

GROSSESSE :

Aucune étude clinique sur l'utilisation de Farydak chez des femmes enceintes n'a été conduite. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et une toxicité embryofœtale (cf Sécurité préclinique). Étant donné le mode d'action cytostatique/cytotoxique du panobinostat, le risque potentiel pour le fœtus est élevé. Farydak ne doit être employé durant la grossesse que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels pour le fœtus. En cas d'utilisation pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte au cours du traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du panobinostat dans le lait maternel. Étant donné son mode d'action cytostatique/cytotoxique, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Farydak (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Selon des données non cliniques, la fertilité masculine peut être affectée par le traitement par Farydak (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Farydak peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Farydak (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les données de sécurité du panobinostat ont été évaluées sur un total de 451 patients atteints de myélome multiple traités par panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone et sur un total de 278 patients traités par panobinostat en monothérapie.

Les données de sécurité fournies ci-dessous reposent sur l'étude clinique de phase III (panorama 1) menée chez 381 patients atteints de myélome multiple traités par 20 mg de panobinostat une fois par jour, trois fois par semaine, selon un schéma alternant 2 semaines avec traitement et 1 semaine sans traitement, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone.

La durée médiane d'exposition dans cette étude était de 5,0 mois. 15,7 % des patients ont été exposés au traitement à l'étude pendant ⩾ 48 semaines.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient : diarrhée, fatigue, nausées et vomissements.

Les toxicités hématologiques apparues au cours du traitement ont inclus : thrombopénie, anémie, neutropénie et lymphopénie.

Un intervalle QTcF > 480 et < 500 msec a été enregistré chez 1,3 % des patients et une modification par rapport à la valeur initiale > 60 msec a été observée chez 0,8 % des patients. Aucun patient n'a présenté un QTcF absolu > 500 msec.

Des événements cardiaques (le plus souvent des fibrillations auriculaires, des tachycardies, des palpitations et des tachycardies sinusales) ont été rapportés chez 17,6 % des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone contre 9,8 % des patients traités par placebo + bortézomib + dexaméthasone. Des événements de syncope ont été rapportés chez 6,0 % des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone contre 2,4 % des patients traités par placebo + bortézomib + dexaméthasone.

Un arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 36,2 % des patients. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient : diarrhée (4,5 %), asthénie et fatigue (2,9 % chacun) et pneumonie (1,3 %).

Des décès survenus au cours du traitement et non liés à l'indication de l'étude (myélome multiple) ont été rapportés chez 6,8 % des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone contre 3,2 % des patients traités par placebo + bortézomib + dexaméthasone.

Tableau des effets indésirables observés au cours des études cliniques :

Les effets indésirables observés dans l'étude de phase III (Panorama 1) sont présentés dans le tableau 7. Les effets indésirables sont classés par systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est présentée selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 7 liste les effets indésirables qui sont survenus en raison de l'ajout du panobinostat à l'association du bortézomib et de la dexaméthasone. La catégorie de fréquence reflète l'association de l'ensemble des traitements, à savoir panobinostat + bortézomib + dexaméthasone. Concernant les effets indésirables liés au bortézomib ou à la dexaméthasone, veuillez-vous référer aux RCP correspondants.

Tableau 7 : Effets indésirables du panobinostat, observés chez des patients atteints de myélome multiple dans l'étude de phase III

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie
Fréquent	Choc septique, infection des voies urinaires, infection virale, herpès buccal, colite à *Clostridium difficile*, otite moyenne, cellulite, sepsis, gastro-entérite, infection des voies respiratoires inférieures, candidose
Peu fréquent	Pneumonie fongique, hépatite B, aspergillose
Affections hématologiques et du système lymphatique[a]	
Très fréquent	Pancytopénie, thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypophosphatémie[a], hyponatrémie[a], hypokaliémie[a]
Fréquent	Hyperglycémie, déshydratation, hypoalbuminémie, rétention hydrique, hyperuricémie, hypocalcémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Étourdissements, céphalée
Fréquent	Hémorragie intracrânienne, syncope, tremblement, dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Hémorragie conjonctivale
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, tachycardie, palpitations
Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Hypertension, hématome, hypotension orthostatique
Peu fréquent	Choc hémorragique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Insuffisance respiratoire, râles, respiration sifflante, épistaxis
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire, hémoptysie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie
Fréquent	Hémorragie digestive, hématochézie, gastrite, chéilite, distension abdominale, sécheresse buccale, flatulence
Peu fréquent	Colite, hématémèse, douleur gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalie de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie[a]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Lésions cutanées, rash, érythème
Peu fréquent	Pétéchie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Gonflement articulaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie
Fréquent	Frissons, malaise
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Augmentation de l'urée sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la créatinine sanguine[a], augmentation de l'alanine transaminase (ALAT)[a], augmentation de l'aspartate transaminase (ASAT)[a]

a) La fréquence repose sur les valeurs de laboratoire.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Gastro-intestinaux :

La toxicité gastro-intestinale, essentiellement diarrhée, nausées et vomissements, fait partie des effets indésirables les plus fréquemment signalés. Toutefois, l'arrêt du traitement en raison de ces effets a été rapporté chez une proportion relativement faible de patients : 4,5 % pour la diarrhée et 0,5 % pour les nausées et pour les vomissements. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin en cas de toxicité gastro-intestinale sévère et si une adaptation de dose ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Thrombopénie :

En raison de la nature du myélome multiple et de l'hématotoxicité connue du panobinostat et de l'agent avec lequel il est associé, le bortézomib, des cas de thrombopénie, souvent sévère, ont été fréquemment observés. Une thrombopénie de grade CTC 3 ou 4 est survenue chez 256 patients, avec un délai médian d'apparition d'un mois. Toutefois, la thrombopénie est réversible (délai médian de récupération de 12 jours) et peut généralement être contrôlée par une adaptation de dose et une interruption de l'administration avec ou sans transfusion plaquettaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). 33,3 % des patients du bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et 10,3 % des patients du bras placebo + bortézomib + dexaméthasone ont reçu des transfusions plaquettaires pendant le traitement.

La thrombopénie conduit rarement à l'arrêt du traitement (1,6 % des patients). La majorité des patients ayant eu une thrombopénie n'a pas présenté d'hémorragie. 20,7 % des patients ont présenté une hémorragie, le plus souvent une épistaxis (4,7 %), un hématome (2,6 %) et une hémorragie conjonctivale (2,1 %). Une hémorragie de grade CTC 3 ou 4 a été rapportée chez 4,2 % des patients, impliquant le plus souvent une hémorragie gastro-intestinale. Cinq patients (1,3 %) sont décédés suite à des événements associés à des hémorragies. Parmi les patients décédés suite à une hémorragie, un patient a présenté une thrombopénie de grade 4, trois patients ont présenté une thrombopénie de grade 3 et 1 patient a présenté une thrombopénie de grade 1.

Neutropénie :

Une neutropénie a fréquemment été rapportée sur la base des données biologiques obtenues durant l'étude (tous grades : 75 %). La majorité des neutropénies sévères nouvellement apparues était de grade 3 (28 %), avec un nombre nettement inférieur de cas de grade 4 (6,6 %). Si de nombreux patients ont développé une neutropénie, la neutropénie fébrile n'est survenue que chez une petite partie des patients traités (1,0 % pour tous les grades CTC ainsi que pour les grades 3 et 4). Les patients présentant une neutropénie sont sujets aux infections, essentiellement aux infections des voies respiratoires supérieures ou aux pneumonies. Le traitement a été arrêté chez seulement 0,3 % des patients en raison d'une neutropénie.

Fatigue et asthénie :

Une fatigue et une asthénie ont été rapportées chez respectivement 41,2 % et 22,0 % des patients. Une fatigue de grade CTC 3 a été rapportée chez 15,7 % des patients, et de grade 4 chez 1,3 % des patients. Une asthénie de grade 3 a été observée chez 9,4 % des patients, et aucun patient n'a présenté une asthénie de grade CTC 4. Le traitement a été arrêté chez 2,9 % des patients en raison d'une fatigue et d'une asthénie.

Infections :

Les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire présentent un risque d'infections. Les facteurs pouvant y contribuer incluent notamment des antécédents de chimiothérapie, de greffe de cellules souches, la nature de la maladie et la neutropénie ou la lymphopénie associée au traitement par Farydak. Les infections les plus fréquemment rapportées incluent : infections des voies respiratoires supérieures, pneumonies et rhinopharyngites. Des décès liés à une pneumonie ou un sepsis ont été rapportés. Un arrêt du traitement dû à des infections a été rapporté chez 5 % des patients.

Allongement de l'intervalle QT et anomalies de l'ECG :

Un allongement de l'intervalle QTc a été observée et était le plus souvent d'intensité légère : un intervalle QTcF > 450 msec et ⩽ 480 msec a été rapporté chez 10,8 % des patients, avec une augmentation maximale par rapport à la valeur initiale > 30 msec et ⩽ 60 msec chez 14,5 % des patients. Un intervalle QTcF > 500 msec n'a été signalé chez aucun patient.

Des anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) ont été rapportées chez des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone, impliquant principalement un sous-décalage du segment ST-T (21,7 %) et des modifications de l'onde T (39,6 %). Indépendamment de la chronologie des événements, une syncope a été rapportée chez 9 % des patients avec un sous-décalage du segment ST-T et chez 7,2 % des patients avec modification de l'onde T et chez 4,9 % des patients avec aucune de ces anomalies de l'ECG. De même, des cardiopathies ischémiques (incluant infarctus du myocarde et ischémie) ont été rapportées chez 4,5 % des patients avec sous-décalage du segment ST-T et chez 4,8 % des patients avec modifications de l'onde T et chez 2,7 % des patients avec aucune de ces anomalies de l'ECG.

Populations spéciales :

Population âgée :

L'incidence des décès n'étant pas liés à l'indication de l'étude était de 8,8 % chez les patients âgés de ⩾ 65 ans, contre 5,4 % chez les patients âgés de < 65 ans. Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez respectivement 30 %, 44 % et 47 % des patients âgés de < 65 ans, 65 à 75 ans et ⩾ 75 ans. Les événements de grade 3-4 les plus fréquemment observés chez les patients incluaient (pourcentages présentés respectivement pour les patients âgés de < 65 ans, 65 à 75 ans et ⩾ 75 ans, respectivement) : thrombopénie (60 %, 74 % et 91 %), anémie (16 %, 17 % et 29 %), diarrhée (21 %, 27 % et 47 %) et fatigue (18 %, 28 % et 47 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience du surdosage dans les études cliniques est limitée. Les effets indésirables observés étaient cohérents avec le profil de tolérance, avec essentiellement des affections hématologiques et gastro-intestinales de type thrombopénie, pancytopénie, diarrhée, nausées, vomissements et anorexie. En cas de surdosage, une surveillance cardiaque et une évaluation des électrolytes et du taux de plaquettes doivent être mises en œuvre et des soins de support doivent être prodigués selon les besoins. On ne sait pas si le panobinostat est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antinéoplasiques (code ATC : L01XX42).

Mécanisme d'action :

Farydak est un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC) qui inhibe l'activité enzymatique des HDACs à des concentrations nanomolaires. Les HDACs catalysent l'élimination des groupements acétyle des résidus de lysine des histones et des certaines protéines non histones. L'inhibition de l'activité HDAC entraîne une augmentation de l'acétylation des histones, une altération épigénétique qui se traduit par une détente de la chromatine entraînant l'activation de la transcription. *In vitro,* le panobinostat a provoqué l'accumulation des histones acétylées et d'autres protéines, induisant un arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose de quelques cellules transformées. Des niveaux accrus d'histones acétylées ont été observés dans les xénogreffes de souris qui ont été traitées par panobinostat. Le panobinostat montre d'avantage de cytotoxicité sur les cellules tumorales par rapport aux cellules normales.

Effets pharmacodynamiques :

Le traitement de cellules tumorales par le panobinostat a conduit à une augmentation dose-dépendante de l'acétylation des histones H3 et H4 à la fois *in vitro* et dans des modèles précliniques de xénogreffes animales, démontrant une inhibition de la cible. En outre, l'expression accrue du gène suppresseur de tumeurs p21CDKNIA *(cyclin dependent kinase inhibitor 1/p21),* un médiateur clé de l'arrêt de G1 et de la différenciation, a été déclenchée par l'exposition au panobinostat.

Efficacité et sécurité clinique :

Efficacité clinique chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou en rechute et réfractaire (étude D2308 - Panorama 1) :

L'efficacité et la sécurité d'emploi du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou en rechute et réfractaire ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs.

Les patients ont reçu du panobinostat (20 mg pris oralement une fois par jour, trois fois par semaine, pendant 2 semaines suivi d'une semaine sans traitement), en association avec le bortézomib (1,3 mg/m^2 injecté par voie intraveineuse) et la dexaméthasone (20 mg). Le traitement était administré pendant une durée maximale de 16 cycles (voir tableaux 1 et 2).

Un total de 768 patients ont été randomisés selon un rapport 1/1 dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone (n = 387) ou dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone (n = 381), avec une stratification en fonction de l'utilisation antérieure de bortézomib [oui (n = 336 (43,8 %)), non (n = 432 (56,3 %))] et du nombre de lignes de traitements antérieurs contre le myélome [1 ligne antérieure (n = 352 (45,8 %)), 2 à 3 lignes antérieures (n = 416 (54,2 %))]. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude.

L'âge médian était de 63 ans, compris entre 28 et 84 ans ; 42,1 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Un total de 53,0 % des patients était de sexe masculin. Les caucasiens constituaient 65,0 % de la population de l'étude, les asiatiques 30,2 % et les noirs 2,9 %. L'indice de performance de l'ECOG était de 0-1 chez 93 % des patients. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1,0. Plus de la moitié des patients (57,2 %) avait déjà reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et 62,8 % des patients présentaient une rechute après des traitements antérieurs antinéoplasiques (par exemple melphalan 79,6 %, dexaméthasone 81,1 %, thalidomide 51,2 %, cyclophosphamide 45,3 %, bortézomib 43,0 %, bortézomib et dexaméthasone associés 37,8 %, lénalidomide 20,4 %). Plus d'un tiers (35,8 %) des patients présentait une rechute et était réfractaire au précédent traitement.

La durée médiane de suivi était de 28,75 mois dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 29,04 mois dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) selon les critères du groupe *European Bone Marrow Transplant Group modifiés (mEBMT)* et selon l'évaluation de l'investigateur. Dans l'ensemble de la population de patients, la SSP basée sur l'ensemble des analyses (FAS) était différente, de manière statistiquement significative, entre les bras de traitement (test du log-rank stratifié p < 0,0001, avec une réduction du risque de 37 % estimée dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone par rapport au bras placebo + bortézomib + dexaméthasone (*hazard ratio* : 0,63 (IC à 95 % : 0,52, 0,76)). La SSP médiane (IC à 95 %) était respectivement de 12,0 mois (10,3, 12,9) et de 8,1 mois (7,6, 9,2).

La survie globale (SG) était le principal critère d'évaluation secondaire. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative de la SG entre les deux groupes de traitement. La SG médiane était de 40,3 mois dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 35,8 mois dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone (*hazard ratio* : 0,94 [IC à 95 % : 0,78, 1,14]).

Dans le sous-groupe prédéfini de patients traités antérieurement par bortézomib et un agent immunomodulateur (N = 193), 76 % des patients avait reçu au moins deux lignes de traitement antérieur. Dans ce sous-groupe de patients (N = 147), la durée médiane de traitement était de 4,5 mois dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 4,8 mois dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone. La SSP médiane (IC à 95 %) était de 12,5 mois (7,26 ; 14,03) dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 4,7 mois (3,71 ; 6,05) dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone [HR: 0,47 (0,31 ; 0,72)]. Ces patients avaient une médiane de 3 traitements antérieurs. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 8 et les courbes de Kaplan-Meier de la SSP sont fournies dans la figure 2.

Tableau 8 : Survie sans progression chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur

	Farydak bortézomib et dexaméthasone N = 73	Placebo bortézomib et dexaméthasone N = 74
Survie sans progression		
Médiane, mois [IC à 95 %]	12,5 (7,26 ; 14,03)	4,7 (3,71 ; 6,05)
Hazard ratio [IC à 95 %][1]	0,47 (0,31 ; 0,72)	

(1) Le *hazard ratio* (HR) est obtenu à partir du modèle de COX stratifié.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur

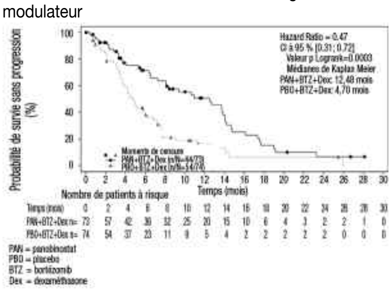

Dans le sous-groupe de patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur (n = 147), le taux de réponse globale selon les critères EBMT modifiés était de 59 % dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 39 % dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone. Les taux de réponses sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Taux de réponse chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur

	Farydak bortézomib et dexaméthasone N = 73	Placebo bortézomib et dexaméthasone N = 74
Réponse globale [IC à 95 %]	43 (59 %) (46,8 ; 70,3)	29 (39 %) (28 ; 51,2)
Réponse complète	6 (8 %)	0
Réponse presque complète	10 (14 %)	6 (8 %)
Réponse partielle	27 (37 %)	23 (31 %)

Efficacité clinique chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire au bortézomib (étude DUS71 - Panorama 2) :

L'étude DUS71 était une étude de phase II multicentrique en deux étapes, à un seul bras, menée en ouvert, portant sur le panobinostat oral (20 mg) en association avec le bortézomib (1,3 mg/m^2) et la dexaméthasone (20 mg) chez 55 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui étaient réfractaires au bortézomib et avaient reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs. Les patients devaient être exposés à un IMiD (lénalidomide ou thalidomide). Un patient était considéré comme réfractaire au bortézomib s'il avait présenté une progression de la maladie au cours de la dernière ligne de traitement contenant du bortézomib ou dans les 60 jours ayant suivi.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était le taux de réponse globale (TRG) après 8 cycles de traitement, selon les critères mEBMT.

Les patients étaient lourdement prétraités et avaient déjà reçu de nombreux traitements (médiane : 4 ; compris entre 2 et 11). Les 55 patients avaient tous reçu un traitement antérieur par bortézomib et au moins un IMiD (lénalidomide : 98,2 %, thalidomide : 69,1 %). La majorité des patients avait préalablement reçu une greffe (63,6 %).

La durée médiane d'exposition au traitement à l'étude était de 4,6 mois (compris entre 0,1 et 24,1 mois). Les patients avaient atteint un TRG (⩾ RP (réponse partielle)) de 34,5 % et 52,7 % (⩾ RM (réponse minimale)). Le délai médian avant réponse était de 1,4 mois et la durée médiane de réponse était de 6,0 mois. La SG médiane était de 17,5 mois.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Farydak dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication myélome multiple (Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le panobinostat est rapidement et presque totalement absorbé, avec un Tmax atteint dans les 2 heures suivant l'administration orale chez des patients ayant un cancer avancé. La biodisponibilité absolue du panobinostat après administration orale était d'environ 21 %. Après administration orale, la pharmacocinétique du panobinostat s'avère linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 10 et 30 mg, mais l'ASC augmente avec la dose de manière moins proportionnelle à des doses supérieures.

L'exposition globale au panobinostat et la variabilité inter-patients sont restées inchangées avec ou sans aliments, tandis que la Cmax a été réduite de < 45 % et le Tmax prolongé de 1 à 2,5 heures avec des aliments (c'est-à-dire petits déjeuners normaux et riches en graisse). L'alimentation n'ayant pas altéré la biodisponibilité globale (ASC), le panobinostat peut être administré indépendamment des aliments chez les patients atteints d'un cancer.

Distribution :

Le panobinostat est modérément lié (environ 90 %) aux protéines plasmatiques humaines. Sa fraction dans les érythrocytes est de 0,60 *in vitro,* indépendamment de la concentration. Le volume de distribution du panobinostat à l'état d'équilibre (Véq) est d'environ 1000 litres, d'après les estimations finales des paramètres dans l'analyse pharmacocinétique de population.

Biotransformation :

Le panobinostat est métabolisé de manière importante et une large fraction de la dose est métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique. Les voies métaboliques pertinentes intervenant dans la biotransformation du panobinostat sont des processus de réduction, d'hydrolyse, d'oxydation et de glucuronidation. Le métabolisme oxydatif du panobinostat a joué un rôle moins prédominant, avec environ 40 % de la dose éliminée par cette voie. Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) est la principale enzyme d'oxydation, avec une intervention potentiellement mineure des CYP2D6 et 2C19.

Le panobinostat représentait de 6 à 9 % de l'exposition plasmatique liée au médicament. La substance mère est considérée comme étant responsable de l'activité pharmacologique globale du panobinostat.

Élimination :

Après l'administration à des patients d'une dose orale unique de panobinostat marqué au ^{14}C, 29 à 51 % de la radioactivité administrée est excrétée dans l'urine et 44 à 77 % dans les selles. Le panobinostat inchangé représente < 2,5 % de la dose dans l'urine et < 3,5 % de la dose dans les selles. Le reste est constitué de métabolites. La clairance rénale apparente du panobinostat (CL_R/F) était comprise entre 2,4 et 5,5 l/h. Le panobinostat possède une demi-vie d'élimination terminale d'environ 37 heures selon l'estimation finale des paramètres dans l'analyse PK de population.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Le panobinostat n'a pas été évalué dans le myélome multiple chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Population âgée :

Dans l'étude clinique de phase III, 162 des 387 patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans les analyses regroupées des études sur le panobinostat en monothérapie à des doses comprises entre 10 mg et 80 mg, l'exposition plasmatique au panobinostat chez les patients âgés de 65 ans ou moins était similaire à celle des patients âgés de plus de 65 ans.

Patients insuffisants hépatiques :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du panobinostat a été évalué dans une étude de phase I, chez 24 patients présentant des tumeurs solides et divers degrés d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique légère et modérée selon la classification NCI-CTEP a augmenté l'exposition plasmatique au panobinostat de respectivement 43 % et 105 %. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients insuffisants rénaux :

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du panobinostat a été évalué dans une étude de phase I chez 37 patients présentant des tumeurs solides avancées avec divers degrés de fonction rénale. L'insuffisance rénale légère, modérée et sévère basée sur la clairance urinaire de la créatinine avant le début du traitement n'a pas augmenté l'exposition plasmatique au panobinostat dans les groupes d'insuffisance légère, modérée et sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Études de toxicité en doses répétées :

Les principaux organes cibles identifiés après l'administration de panobinostat, chez le rat et le chien, sont les systèmes érythropoïétique, myélopoïétique et lymphatique. Les modifications des hormones thyroïdiennes incluant les hormones chez le chien (diminution de la triodothyronine (T3)) et chez le rat (diminution de la triodothyronine (T3), tétraiodothyronine (T4) (mâles) et de la thyréostimuline (TSH)) ont été observées pour des expositions correspondant à une ASC humaine observée cliniquement de 0,07-2,2.

Carcinogenèse et mutagenèse :

Des études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec le panobinostat. Le panobinostat a démontré un potentiel mutagène dans le test d'Ames, des effets d'endoréduplication sur des lymphocytes de sang périphérique humain *in vitro* et des lésions à l'ADN dans une étude COMET *in vivo* sur des cellules L5178Y de lymphome de souris, qui sont attribués au mode d'action pharmacologique.

Toxicité sur la reproduction :

Une augmentation des résorptions précoces a été observée chez le rat femelle (doses ⩾ 30 mg/kg).Une atrophie de la prostate accompagnée d'une réduction des granules sécrétoires, d'une dégénérescence testiculaire, d'une oligospermie et d'une augmentation des débris épididymaux a été observée chez le chien à des expositions correspondant à une ASC clinique humaine de 0,41-0,69 et non entièrement réversible après une période de récupération de 4 semaines.

Selon les données issues des études animales, la probabilité que le panobinostat augmente le risque de décès fœtal et d'anomalies du développement du squelette est élevée. Une mortalité embryofœtale et des augmentations des anomalies squelettiques (sternèbres supplémentaires, côtes supplémentaires et augmentations des variations squelettiques mineures, retard d'ossification et variations des sternèbres) ont été observées à des expositions correspondant à 0,25 fois l'ASC clinique humaine.

Les effets du panobinostat sur la mise bas, la croissance et la maturation postnatales n'ont pas été évalués dans les études animales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1023/001 ; CIP 3400930024669 (2015, RCP rév 23.06.17) gél 10 mg.
EU /1/15/1023/004 ; CIP 3400930024683 (2015, RCP rév 23.06.17) gél 15 mg.
EU /1/15/1023/007 ; CIP 3400930024690 (2015, RCP rév 23.06.17) gél 20 mg.

Pris en charge par les Collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Demande d'admission (remboursement Séc soc et Collectivités) à l'étude.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

FASLODEX ®

fulvestrant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) à 250 mg/5 ml (limpide, visqueuse ; incolore à jaune) : Seringue préremplie de 5 ml avec aiguille protégée (BD SafetyGlide ®) marquée CE 0050).

COMPOSITION *p seringue*

Fulvestrant (DCI) .... 250 mg

Excipients à effet notoire : éthanol (96 %), alcool benzylique, benzoate de benzyle, huile de ricin.

DC INDICATIONS

Faslodex est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées :

- non traitées précédemment par une hormonothérapie, ou
- avec une récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Femmes adultes (y compris les personnes âgées) :

La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg 2 semaines après la dose initiale.

CTJ : 15,83 €.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min). La tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et, en conséquence, la prudence est recommandée chez ces patientes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, comme l'exposition au fulvestrant peut être augmentée chez ces patientes, Faslodex devra être utilisé avec précaution. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Faslodex chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Faslodex doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (1-2 minutes/injection), une dans chaque fesse (zone du fessier).

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'injection de Faslodex au niveau du site dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent.

Pour des instructions détaillées sur l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Faslodex doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).
- Faslodex doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- En raison de la voie d'administration intramusculaire, Faslodex doit être administré avec prudence en cas d'antécédents d'affections hémorragiques, de thrombocytopénie ou chez les patientes traitées par des anticoagulants.
- Des événements thromboemboliques sont fréquemment observés chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé et ont été rapportés avec Faslodex dans les études cliniques (cf Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lorsque Faslodex est prescrit à des patientes à risque.
- Des événements liés au site d'injection comprenant sciatiques, névralgies, douleurs neuropathiques et neuropathies périphériques ont été rapportés lors de l'injection de Faslodex. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Faslodex au site d'injection dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur les os. Étant donné le mécanisme d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose.

Interférence avec des tests de dosage d'estradiol par anticorps :

En raison de la similarité structurale du fulvestrant et de l'estradiol, le fulvestrant peut interférer avec des dosages d'estradiol par anticorps et peut entraîner une fausse augmentation du taux d'estradiol.

Population pédiatrique :

Faslodex est déconseillé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

Une étude clinique d'interaction avec le midazolam (substrat du CYP3A4) a montré que le fulvestrant n'inhibe pas le CYP3A4. Des études cliniques d'interaction avec la rifampicine (inductrice du CYP3A4) et du kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) n'ont révélé aucune modification cliniquement significative de la clairance du fulvestrant. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez les patientes recevant concomitamment du fulvestrant et des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Les patientes en âge de procréer doivent être informées sur l'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Faslodex est contre-indiqué lors de la grossesse (cf Contre-indications). Le fulvestrant traverse le placenta après une injection intramusculaire unique chez la rate et la lapine. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction, y compris une augmentation de l'incidence des anomalies et des morts fœtales (cf Sécurité préclinique). En cas de grossesse survenant lors du traitement par Faslodex, la patiente devra être avertie du risque potentiel pour le fœtus et du risque potentiel de fausse couche.

ALLAITEMENT :

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Faslodex. Le fulvestrant est excrété dans le lait de rate qui allaite. Il n'y a pas de données sur l'excrétion du fulvestrant dans le lait maternel. Compte tenu du risque potentiel d'effets indésirables sévères du fulvestrant pour le nourrisson allaité, l'utilisation pendant l'allaitement est contre-indiquée (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les effets de Faslodex sur la fertilité dans l'espèce humaine n'ont pas été étudiés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Faslodex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant l'asthénie ayant été rapportée fréquemment avec Faslodex, la prudence s'impose pour les patientes présentant cet effet indésirable quand elles conduisent un véhicule ou utilisent des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables observés lors des études cliniques, des études postérieures à la mise sur le marché ou des déclarations spontanées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : réactions au site d'injection, asthénie, nausée, et augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines).

Les catégories de fréquence des effets indésirables ci-après ont été calculées sur la base du groupe traité par Faslodex 500 mg à partir des analyses de tolérance poolées des études qui ont comparé Faslodex 500 mg à Faslodex 250 mg [CONFIRM (Étude D6997C00002), FINDER 1 (Étude D6997C00004), FINDER 2 (Étude D6697C00006), et NEWEST (Étude D6997C0003)] ou de FALCON (Étude D699BC00001) seule qui a comparé Faslodex 500 mg à l'anastrozole 1 mg. Lorsque les fréquences sont différentes entre l'analyse de tolérance poolée et FALCON, la fréquence la plus élevée est présentée. Les fréquences dans le tableau suivant ont été établies à partir de tous les événements rapportés, indépendamment de l'évaluation de la causalité par l'investigateur.

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Effets indésirables par système organe classe et fréquence	
Infections et infestations	
Fréquents	Infections du tractus urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquents	Numération plaquettaire réduite[(e)]
Affections du système immunitaire	
Très fréquents	Réactions d'hypersensibilité[(e)]
Peu fréquents	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquents	Anorexie[(a)]
Affections du système nerveux	
Fréquents	Céphalées
Affections vasculaires	
Très fréquents	Bouffées de chaleur[(e)]
Fréquents	Thrombo-embolies veineuses[(a)]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Vomissements, diarrhées
Affections hépatobiliaires	
Très fréquents	Enzymes hépatiques élevées (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)[(a)]
Fréquents	Bilirubine élevée[(a)]
Peu fréquents	Insuffisance hépatique[(c)(f)], hépatite[(f)], gamma-GT élevée[(f)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquents	Rash[(e)]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquents	Douleurs articulaires et musculo-squelettiques[(d)]
Fréquents	Dorsalgies[(a)]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquents	Hémorragie vaginale[(e)]
Peu fréquents	Moniliase vaginale[(f)], leucorrhée[(f)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquents	Asthénie[(a)], réactions au site d'injection[(b)]
Fréquents	Neuropathie périphérique[(e)], sciatique[(e)]
Peu fréquents	Hémorragie au site d'injection[(f)], hématome au site d'injection[(f)], névralgie[(f)]

a) Inclut des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution de Faslodex ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente.

b) Le terme réactions au site d'injection n'inclut pas les termes hémorragies au site d'injection, hématomes au site d'injection, sciatique, névralgie et neuropathie périphérique.

c) L'événement n'a pas été observé dans les études cliniques majeures (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation de la valeur. Elle est calculée à 3/560 (où 560 est le nombre de patients des études cliniques majeures), ce qui correspond à la catégorie de fréquence « peu fréquent ».

d) Inclut : arthralgies, et moins fréquemment, douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités.

e) La catégorie de fréquence diffère entre les données de tolérance poolées et FALCON.

f) Cet effet indésirable n'a pas été observé dans FALCON.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Les descriptions incluses ci-dessous sont basées sur la population d'analyse de la tolérance composée de 228 patientes ayant respectivement reçu au moins une (1) dose de fulvestrant et de 232 patientes ayant reçu au moins une (1) dose d'anastrozole, dans l'étude de phase III FALCON.

Douleurs articulaires et musculo-squelettiques :

Dans l'étude FALCON, le nombre de patientes ayant rapporté un effet indésirable de douleurs articulaires et musculo-squelettiques a été de 65 (31,2 %) et de 48 (24,1 %) respectivement dans les bras fulvestrant et anastrozole. Sur les 65 patientes du bras Faslodex, 40 % (26/65) ont rapporté des douleurs articulaires et musculo-squelettiques au cours du premier mois de traitement et 66,2 % (43/65) au cours des 3 premiers mois de traitement. Aucune patiente n'a rapporté d'événements de grade CTCAE ⩾ 3 ou ayant nécessité une réduction de la dose, une interruption du traitement ou l'arrêt du traitement en raison de ces effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés avec Faslodex chez l'humain. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé. Au cours des études chez l'animal, aucun effet autre que ceux liés directement ou indirectement à l'activité anti-estrogène n'a été mis en évidence à des doses plus élevées de fulvestrant (cf Sécurité préclinique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, Anti-estrogènes, code ATC : L02BA03.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes (RE) avec une affinité comparable à l'estradiol. Le fulvestrant bloque les actions trophiques des estrogènes sans posséder une quelconque activité agoniste partielle (de type estrogène). Son mécanisme d'action est associé à une diminution des taux d'expression de la protéine du récepteur aux estrogènes.

Des études cliniques menées chez des patientes ménopausées présentant un cancer primaire du sein ont montré que le fulvestrant diminuait significativement l'expression de la protéine RE dans les tumeurs RE positives par comparaison au placebo. Une diminution significative de l'expression des récepteurs à la progestérone a été également observée, en corrélation avec l'absence d'effet estrogénique intrinsèque. Il a été également montré que le fulvestrant 500 mg diminue l'expression de la protéine RE et la prolifération du marqueur Ki67, d'une manière plus importante que le fulvestrant 250 mg en traitement néo-adjuvant des tumeurs mammaires après la ménopause.

Efficacité et sécurité cliniques dans le cancer du sein à un stade avancé :

Une étude clinique de phase III a été réalisée chez 736 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une hormonothérapie. L'étude a inclus 423 patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogène (sous-groupe AE) et 313 patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par inhibiteur de l'aromatase (sous-groupe IA). Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance de Faslodex 500 mg (n = 362) à Faslodex 250 mg (n = 374). Le critère principal était la survie sans progression (SSP), les critères secondaires clés d'efficacité incluaient le taux de réponse objective (TRO), le taux de bénéfice clinique (TBC) et la survie globale (SG). Les résultats d'efficacité de l'étude CONFIRM sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des résultats du critère principal d'efficacité (SSP) et des critères secondaires clés d'efficacité de l'étude CONFIRM

Variable	Méthode de calcul ; comparaison des traitements	Faslodex 500 mg (N = 362)	Faslodex 250 mg (N = 374)	Comparaison entre les groupes (Faslodex 500 mg/ Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio	IC 95 %	Valeur de p
SSP	Médiane en mois de K-M ; hazard ratio					
Population globale		6,5	5,5	0,80	0,68 ; 0,94	0,006
- sous-groupe AE (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62 ; 0,94	0,013
- sous-groupe IA (n = 313)[(a)]		5,4	4,1	0,85	0,67 ; 1,08	0,195
SG[(b)]	Médiane en mois de K-M ; hazard ratio					
Population globale		26,4	22,3	0,81	0,69 ; 0,96	0,016[(c)]
- sous-groupe AE (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63 ; 0,99	0,038[(c)]
- sous-groupe IA (n = 313)[(a)]		24,1	20,8	0,86	0,67 ; 1,11	0,241[(c)]

Variable	Méthode de calcul ; comparaison des traitements	Faslodex 500 mg (N = 362)	Faslodex 250 mg (N = 374)	Comparaison entre les groupes (Faslodex 500 mg/ Faslodex 250 mg)	
				Différence absolue en %	IC 95 %
TRO[(d)]	% de patientes avec une RO ; différence absolue en %				
Population globale		13,8	14,6	− 0,8	− 5,8 ; 6,3
- sous-groupe AE (n = 296)		18,1	19,1	− 1,0	− 8,2 ; 9,3
- sous-groupe IA (n = 205)[(a)]		7,3	8,3	− 1,0	− 5,5 ; 9,8
TBC[(e)]	% de patientes avec un BC ; différence absolue en %				
Population globale		45,6	39,6	6,0	− 1,1 ; 13,3
- sous-groupe AE (n = 423)		52,4	45,1	7,3	− 2,2 ; 16,6
- sous-groupe IA (n = 313)[(a)]		36,2	32,3	3,9	− 6,1 ; 15,2

SSP : Survie sans progression. TRO : Taux de réponse objective. RO : Réponse objective. TBC : Taux de bénéfice clinique. BC : Bénéfice clinique. SG : Survie globale. K-M : Kaplan-Meier. IC : Intervalle de confiance. IA : Inhibiteur de l'aromatase. AE : Anti-estrogène.

a) Faslodex est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogène. Les résultats du sous-groupe IA ne peuvent faire l'objet d'une conclusion.

b) La survie globale est présentée pour les analyses finales de survie à 75 % de maturité.

c) Valeur de p sans ajustements pour la multiplicité des tests entre les analyses initiales de la survie globale à 50 % de maturité et les analyses actualisées de survie à 75 % de maturité.

d) Le taux de RO a été calculé chez les patientes qui étaient évaluables à l'inclusion (ie ceux avec une maladie mesurable à l'inclusion : 240 patientes dans le groupe Faslodex 500 mg et 261 patientes dans le groupe Faslodex 250 mg).

e) Patientes dont la meilleure réponse objective est soit une réponse complète, soit une réponse partielle, soit une stabilité de la maladie ⩾ 24 semaines.

Une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, double insu, évaluant Faslodex 500 mg *versus* l'anastrozole 1 mg, a été conduite chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec des RE positifs et/ou des RP positifs, non traitées précédemment par hormonothérapie. Au total, 462 patientes ont été randomisées de manière séquentielle selon un rapport 1/1 pour recevoir soit le fulvestrant 500 mg soit l'anastrozole 1 mg.

La randomisation a été stratifiée en fonction du stade de la maladie (localement avancée ou métastatique), de la chimiothérapie antérieure pour une maladie avancée et des signes mesurables de la maladie.

Le critère principal d'efficacité de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Les critères secondaires clés d'efficacité incluaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO).

L'âge médian des patientes incluses dans cette étude était de 63 ans (de 36 à 90 ans). La majorité des patientes (87,0 %) avaient une maladie métastatique à l'inclusion. Cinquante-cinq pour cent (55,0 %) des patientes avaient des métastases viscérales à l'inclusion. Au total, 17,1 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie antérieure pour une maladie avancée ; 84,2 % des patientes avaient une maladie mesurable.

Des résultats cohérents ont été observés dans la majorité des sous-groupes de patientes pré-spécifiés. Pour le sous-groupe de patientes avec une maladie limitée à des métastases non viscérales (n = 208), le HR a été de 0,592 (IC à 95 % : 0,419-0,837) dans le bras Faslodex comparé au bras anastrozole. Pour le sous-groupe de patientes avec des métastases viscérales (n = 254), le HR a été de 0,993 (IC à 95 % : 0,740-1,331) dans le bras Faslodex comparé au bras anastrozole. Les résultats d'efficacité de l'étude FALCON sont présentés dans le tableau 3 et la figure 1.

Tableau 3 : Résumé des résultats du critère principal d'efficacité (SSP) et des critères secondaires clés d'efficacité (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – étude FALCON

	Faslodex 500 mg (N = 230)	Anastrozole 1 mg (N = 232)
Survie sans progression		
Nombre d'événements de SSP (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
Hazard ratio pour la SSP (IC à 95 %) et valeur de *p*	HR 0,797 (0,637 - 0,999) *p* = 0,0486	
Médiane de SSP [mois (IC à 95 %)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Nombre d'événements de SG *	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Hazard ratio pour la SG (IC à 95 %) et valeur de *p*	HR 0,875 (0,629 - 1,217) *p* = 0,4277	
TRO **	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
Odds ratio pour le TRO (IC à 95 %) et valeur de *p*	OR 1,074 (0,716 - 1,614) *p* = 0,7290	
DDR médiane (mois)	20,0	13,2
TBC	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
Odds ratio pour le TBC (IC à 95 %) et valeur de *p*	OR 1,253 (0,815 - 1,932) *p* = 0,3045	

* (31 % de maturité) - analyse de la SG non finale

** pour les patientes avec une maladie mesurable

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – étude FALCON

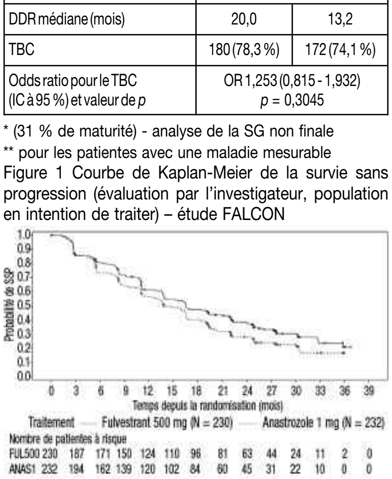

Deux études cliniques de phase III ont été réalisées chez 851 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une hormonothérapie. Soixante-dix-sept pour cent (77 %) de la population de l'étude présentait un cancer du sein avec des récepteurs aux estrogènes positifs. Ces études ont comparé la tolérance et l'efficacité d'une administration mensuelle de Faslodex 250 mg à celles de l'administration quotidienne de 1 mg d'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase). Faslodex à la dose mensuelle de 250 mg s'est montré dans son ensemble au moins aussi efficace que l'anastrozole en termes de survie sans progression, de réponse objective, et de temps jusqu'au décès. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur ces critères entre les deux groupes. Le critère principal était la survie sans progression. L'analyse combinée des deux études montre que 83 % des patientes du groupe Faslodex ont vu leur maladie progresser contre 85 % des patientes du groupe anastrozole. L'analyse combinée des deux études montrait que le hazard ratio de Faslodex 250 mg par rapport à l'anastrozole pour la survie sans progression était de 0,95 (IC 95 % 0,82 à 1,10). Le taux de réponse objective était de 19,2 % dans le groupe Faslodex 250 mg, de 16,5 % dans le groupe anastrozole. Le délai médian jusqu'au décès a été de 27,4 mois pour les patientes traitées par Faslodex et de 27,6 mois pour les patientes traitées par l'anastrozole. Le hazard ratio de Faslodex 250 mg par rapport à l'anastrozole pour le temps jusqu'au décès était de 1,01 (IC 95 % 0,86 à 1,19).

Effets sur l'endomètre postménopausique :

Les données précliniques ne suggèrent pas un effet stimulant du fulvestrant sur l'endomètre postménopausique (cf Sécurité préclinique). Une étude de 2 semaines réalisée chez des volontaires saines ménopausées traitées par 20 µg/jour d'éthinylestradiol a montré qu'un prétraitement par 250 mg de Faslodex réduit significativement la stimulation de l'endomètre postménopausique comparé à un prétraitement par placebo, évaluée par ultrasons de l'épaisseur de l'endomètre.

Un traitement néo-adjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par Faslodex 500 mg ou Faslodex 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives de l'épaisseur de l'endomètre, indiquant une absence d'effet agoniste. Il n'y a aucune preuve d'effets indésirables sur l'endomètre chez les patientes étudiées atteintes d'un cancer du sein. Aucune donnée n'est disponible sur la morphologie de l'endomètre.

Dans deux études de court terme (1 et 12 semaines) portant sur des patientes préménopausées souffrant de pathologies gynécologiques bénignes, aucune différence significative au niveau de l'épaisseur de l'endomètre (mesures par ultrasons) n'a été observée entre les groupes fulvestrant et placebo.

Effets sur l'os :

Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur l'os. Un traitement néo-adjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par Faslodex 500 mg ou Faslodex 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives au niveau des marqueurs sériques du remodelage osseux.

Population pédiatrique :

Faslodex n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Faslodex dans plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique ayant un cancer du sein (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une étude en ouvert de phase II a étudié la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique du fulvestrant chez 30 filles âgées de 1 à 8 ans présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (SMA). Les patientes pédiatriques ont reçu en intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg/kg de fulvestrant. Cette étude de 12 mois a évalué plusieurs critères du SMA et a montré une réduction de la fréquence des saignements vaginaux et un ralentissement du taux d'augmentation de l'âge osseux. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre du fulvestrant chez l'enfant dans cette étude étaient alignées avec celles observées chez les adultes (cf Pharmacocinétique). Aucune nouvelle donnée concernant la tolérance n'a été rapportée au cours de cette étude à faible effectif, mais les données à 5 ans ne sont pas encore disponibles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après injection intramusculaire de Faslodex à action prolongée, le fulvestrant est absorbé lentement et la concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte au bout de 5 jours environ. L'administration de Faslodex 500 mg aboutit à des niveaux d'exposition proches de (ou équivalents à) l'état d'équilibre dans le premier mois de l'administration (moyenne [CV] : ASC 475 [33,4 %] ng.jours/ml, Cmax 25,1 [35,3 %] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9 %] ng/ml, respectivement). A l'équilibre, les concentrations plasmatiques de fulvestrant se situent dans une fenêtre relativement étroite et présentent jusqu'à environ un facteur 3 entre les concentrations maximales et les concentrations minimales observées. Après injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose injectée, pour des doses allant de 50 à 500 mg.

Distribution :

La distribution du fulvestrant est rapide et importante. Le volume apparent de distribution élevé à l'équilibre (Vd_{ss}) d'environ 3 à 5 l/kg suggère une forte distribution extravasculaire. Le fulvestrant est fortement lié (99 %) aux protéines plasmatiques, principalement aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL), de basse densité (LDL) et de haute densité (HDL).

Aucune étude d'interactions par compétition au niveau des sites de fixation protéique n'a été menée. Le rôle éventuel des globulines se fixant aux hormones sexuelles (SHBG) n'a pas été déterminé.

Biotransformation :

Le métabolisme du fulvestrant n'a pas été pleinement étudié mais il implique divers processus éventuels de biotransformation analogues à ceux des stéroïdes endogènes. Les métabolites identifiés (incluant les métabolites 17-cétone, sulfone, 3-sulfate, 3- et 17-glucuronide) présentent une activité inférieure ou similaire à celle du fulvestrant dans les modèles d'études de l'activité anti-estrogénique. Les études réalisées avec des préparations de foie humain et des enzymes humaines recombinantes montrent que parmi les isoenzymes du cytochrome P450, seul le CYP3A4 intervient dans l'oxydation du fulvestrant, alors que des mécanismes autres que la voie P450 semblent prédominants *in vivo*. Les données obtenues *in vitro* suggèrent que le fulvestrant n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450.

Élimination :

Le fulvestrant est principalement éliminé sous forme métabolisée. L'élimination se fait principalement dans les fèces, moins de 1 % de la dose étant éliminé dans les urines. La clairance du fulvestrant est élevée, 11 ± 1,7 ml/min/kg, suggérant un taux d'extraction hépatique élevé. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) après administration intramusculaire dépend du taux d'absorption et a été estimée à 50 jours.

Populations spéciales :

L'analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études de phase III n'a détecté aucune modification du profil pharmacocinétique du fulvestrant en fonction de l'âge (33 à 89 ans), du poids (40 à 127 kg) ou de l'origine ethnique des patientes.

Insuffisance rénale :

Chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du fulvestrant n'a été observée.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée en dose unique dans une étude clinique conduite chez des femmes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child Pugh A et B). Une dose élevée d'une formulation injectable intramusculaire, de courte durée d'action, a été utilisée. L'ASC des femmes présentant une insuffisance hépatique a été jusqu'à environ 2,5 fois supérieure à celle des sujets sains. Chez les patientes recevant Faslodex, une augmentation de l'exposition de cette amplitude devrait être bien tolérée. Les femmes atteintes d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh C) n'ont pas été étudiées.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée dans une étude clinique chez 30 filles présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (cf Pharmacodynamie). Les patientes pédiatriques étaient âgées de 1 à 8 ans et ont reçu en intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg/kg de fulvestrant. La moyenne géométrique (déviation standard) des concentrations minimales à l'état d'équilibre ($Cmin_{ss}$) et l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) étaient respectivement de 4,2 (0,9) ng/ml et 3680 (1020) ng.h/ml. Bien que les données recueillies soient limitées, les concentrations minimales à l'état d'équilibre du fulvestrant chez les enfants étaient alignées avec celles observées chez les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité aiguë du fulvestrant est faible.

Faslodex, comme les autres formulations de fulvestrant, a été bien toléré dans les espèces animales étudiées lors des études à doses multiples. Des réactions locales au site d'injection, incluant myosite et granulome, ont été attribuées aux excipients, mais la sévérité de la myosite chez le lapin a été plus importante dans le groupe fulvestrant que dans le groupe contrôle (solution saline).

Lors des études de toxicité par administration intramusculaire réitérée menées chez le rat et le chien, la plupart des effets observés, particulièrement les effets sur les organes reproducteurs femelles mais aussi sur les organes hormono-sensibles des deux sexes, ont pu être attribués à l'activité antiestrogénique du fulvestrant. Une artérite au niveau de différents tissus a été observée chez plusieurs chiens après une administration chronique (12 mois).

Dans des études chez des chiens, après administration orale ou intraveineuse, des effets sur le système cardiovasculaire ont été observés : léger allongement du segment S-T de l'électrocardiogramme (voie orale) et pause sinusale chez un chien (voie intraveineuse). Ces effets sont apparus pour des expositions supérieures à celles utilisées chez des patientes (Cmax > 15 fois) et sont considérés comme peu significatifs en matière de sécurité d'emploi pour l'espèce humaine aux doses cliniques.

Le fulvestrant n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Les effets constatés, à des doses similaires aux doses cliniques, sur la reproduction et sur le développement embryonnaire et fœtal sont la conséquence de l'activité antiestrogène du fulvestrant.

Chez les rats, une diminution réversible de la fertilité des femelles, une diminution de la survie embryonnaire, une dystocie et une augmentation de la fréquence des anomalies fœtales y compris de la courbure du tarse ont été observées. Chez les lapines ayant reçu du fulvestrant, la gestation n'a pu être maintenue. Une augmentation du poids du placenta et des pertes postimplantatoires ont été observés. Chez les lapines, il y a eu une augmentation de l'incidence des modifications fœtales (bascule en arrière du bassin et de la vertèbre présacrée 27).

Une étude de cancérogénicité de deux ans chez les rats (administration intramusculaire de Faslodex) a mis en évidence une augmentation de la fréquence des tumeurs ovariennes bénignes des cellules de la granulosa chez les rats femelles pour des doses de 10 mg/rat/15 jours, et une augmentation des tumeurs des cellules testiculaires de Leydig chez les mâles. Lors d'une étude de cancérogénicité de deux ans chez la souris (administration orale quotidienne), il y a eu une augmentation de l'incidence des tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire (à la fois bénignes et malignes) à des doses de 150 et 500 mg/kg/jour. A la dose sans effet pour ces événements, les niveaux d'exposition systémique (ASC) étaient, chez les rats, approximativement 1,5 fois les niveaux d'exposition attendus chez la femme et 0,8 fois chez l'homme et, chez les souris, approximativement 0,8 fois les niveaux d'exposition attendus à la fois chez l'homme et chez la femme. L'induction de telles tumeurs est cohérente avec les modifications pharmacologiques endocriniennes des taux de gonadotropine provoquées par les anti-estrogènes chez des animaux en activité hormonale. De ce fait, ces résultats ne sont pas considérés comme significatifs dans le cadre de l'utilisation du fulvestrant chez des femmes ménopausées souffrant d'un cancer du sein au stade avancé.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver et à transporter au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Les excursions de température en dehors de 2 °C-8 °C doivent être limitées. La conservation à des températures supérieures à 30 °C est exclue, et la durée de conservation à une température moyenne pour le produit inférieure à 25 °C (mais supérieure à 2 °C-8 °C) ne doit pas excéder 28 jours. Après des excursions de température, le produit doit être replacé immédiatement dans les conditions de conservation recommandées (à conserver et à transporter au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C). Les excursions de température ont un effet cumulatif sur la qualité du produit et la durée de 28 jours ne doit pas être dépassée au cours de la durée de conservation de 4 ans de Faslodex. Une exposition à des températures inférieures à 2 °C n'endommagera pas le produit sous réserve de ne pas le stocker en dessous de − 20 °C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour l'administration :

Administrer l'injection selon les recommandations locales pour réaliser des injections intramusculaires de grand volume.

Note : En raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent, des précautions doivent être prises en cas d'administration de Faslodex au site d'injection dorsofessier (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Avertissement : Ne jamais stériliser à l'autoclave l'aiguille protégée (aiguille protégée hypodermique BD SafetyGlide®) avant utilisation. Pendant toute la durée de l'utilisation et de la procédure d'élimination de l'aiguille, les mains doivent toujours rester derrière l'aiguille.

Pour chacune des deux seringues :

- Retirez le corps de la seringue en verre du plateau-support et vérifiez qu'il n'a pas été endommagé.
- Retirez l'emballage extérieur de l'aiguille protégée (BD SafetyGlide®).
- Les solutions à usage parentéral doivent être contrôlées visuellement avant administration afin de détecter la présence de particules ou un changement de coloration.
- Tenez la seringue à la verticale sur la partie nervurée (C). Avec l'autre main, saisir le capuchon (A) et basculer soigneusement d'avant en arrière jusqu'à la déconnexion du capuchon qui peut alors être retiré, ne pas tordre (voir figure 1).

Figure 1

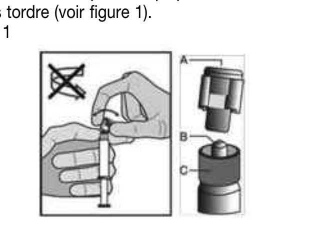

- Retirez le capuchon (A) droit vers le haut. Pour maintenir la stérilité ne pas toucher l'embout de la seringue (B) (voir figure 2).

  Figure 2

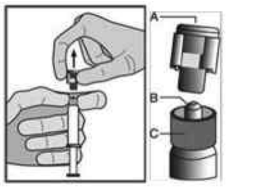

- Fixez l'aiguille protégée sur la connexion Luer et tournez fermement jusqu'à fixation (voir figure 3).

  Figure 3

- Vérifiez que l'aiguille est verrouillée sur la connexion Luer avant de bouger hors du plan vertical.
- Débloquez le protège-aiguille en tirant d'un coup sec afin de ne pas en endommager la pointe de l'aiguille.
- Ne retirez le protège-aiguille qu'au-dessus du site d'injection.
- Chassez les bulles de la seringue.
- Injectez lentement en intramusculaire (1-2 minutes/injection) dans le muscle fessier (zone du fessier). Pour plus de facilité, le biseau de l'aiguille est orienté du côté du bras du levier (voir figure 4).

  Figure 4

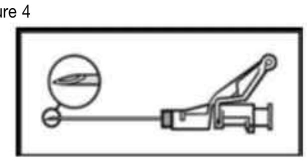

- Après injection, enclenchez immédiatement le dispositif de protection de l'aiguille en poussant à fond le bras du levier avec le doigt (voir figure 5).

  NOTE : Tenez la seringue écartée de vous-même et d'autrui pour enclencher la protection. Écoutez le clic et vérifiez visuellement que l'aiguille a bien été complètement recouverte.

  Figure 5

Élimination :

Les seringues préremplies sont **exclusivement** à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/269/001 ; CIP 3400936349001 (2004, RCP rév 25.09.17).

Mis sur le marché en 2004.

Prix : 237,40 € (1 seringue).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 16.10.17 chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca UK Limited, Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Royaume-Uni.

AstraZeneca

Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles

92400 Courbevoie

Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

FASTURTEC ®

rasburicase

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (culot blanc à pratiquement blanc, entier ou brisé) *et solvant* (liquide incolore et limpide) *pour solution à diluer stérile pour perfusion à 1,5 mg/ml :*

Flacons de 1,5 mg de poudre et ampoules de 1 ml de solvant, boîte de 3.

Flacon de 7,5 mg de poudre et ampoule de 5 ml de solvant, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Rasburicase (DCI)	1,5 mg
ou	7,5 mg

Excipients : alanine, mannitol, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté.

Solvant : poloxamer 188, eau ppi.

Après reconstitution, 1 ml de Fasturtec dilué contient 1,5 mg de rasburicase.

Fasturtec est une enzyme recombinante, l'urate oxydase, produite par une souche génétiquement modifiée de Saccharomyces cerevisiae. La rasburicase est une protéine tétramérique constituée de sous-unités identiques ayant une masse moléculaire de l'ordre de 34 kDa.

1 mg correspond à 18,2 UAE. Une unité d'activité enzymatique (UAE) correspond à l'activité enzymatique qui convertit 1 µmol d'acide urique en allantoïne par minute, à + 30 °C ± 1 °C en milieu TEA tamponné à pH 8,9.

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë, chez les adultes, enfants et adolescents (âgés de 0 à 17 ans) souffrant d'une hémopathie maligne avec masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Fasturtec doit seulement être utilisé immédiatement avant ou durant l'initiation de la chimiothérapie car, en l'état actuel, les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation lors de cures répétées.

La dose recommandée est de 0,20 mg/kg/jour. Fasturtec est administré une seule fois par jour sous forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes, après dilution dans 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) : cf Modalités manipulation/élimination.

La durée maximale du traitement par Fasturtec est de 7 jours. La durée exacte du traitement sera déterminée en fonction du suivi adapté du taux d'acide urique dans le plasma et de l'évaluation clinique.

Population pédiatrique :

Étant donné qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire, la dose recommandée est de 0,20 mg/kg/jour.

Populations particulières :

Patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Fasturtec doit impérativement être administré sous la surveillance d'un médecin habitué aux chimiothérapies des hémopathies malignes.

L'administration de rasburicase n'impose aucune modification des modalités d'administration de la chimiothérapie.

La solution de rasburicase doit être perfusée pendant 30 minutes. Pour perfuser la solution de rasburicase, il est impératif d'utiliser une tubulure différente de celle mise en place pour administrer les agents de chimiothérapie, afin de prévenir tout risque d'incompatibilité médicamenteuse. Si la mise en place d'une tubulure différente est impossible, la tubulure doit être rincée avec du sérum physiologique entre chaque perfusion de cytotoxiques et de rasburicase. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Étant donné que la rasburicase peut dégrader l'acide urique in vitro, des précautions spéciales doivent être prises durant la manipulation des échantillons en vue des dosages d'acide urique plasmatique : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Déficit en G6PD et autres désordres métaboliques connus pour entraîner une anémie hémolytique. Le peroxyde d'hydrogène est produit lors de la conversion de l'acide urique en allantoïne. C'est pourquoi, afin de prévenir tout risque d'anémie hémolytique induit par le peroxyde d'hydrogène, la rasburicase est contre-indiquée chez les patients atteints de ces troubles métaboliques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La rasburicase, comme toutes les autres protéines, est susceptible d'induire chez l'homme des réactions allergiques telles que des réactions anaphylactiques, incluant un choc anaphylactique, pouvant être fatal. L'expérience clinique acquise avec Fasturtec montre que les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition d'effets indésirables de type allergique, notamment des réactions d'hypersensibilité sévères incluant des réactions anaphylactiques (cf Effets indésirables). En cas de réaction allergique sévère, le traitement par Fasturtec doit être interrompu immédiatement et de façon permanente, et les mesures thérapeutiques appropriées mises en œuvre.

Les patients ayant des antécédents d'atopie doivent faire l'objet d'une attention particulière.

A ce jour, les données sur les patients bénéficiant de la réadministration de Fasturtec sont insuffisantes pour recommander des cures répétées. La formation d'anticorps antirasburicase a été observée chez des patients et des volontaires sains traités par la rasburicase.

Des cas de méthémoglobinémie ont été rapportés chez des patients traités par Fasturtec. Le traitement par Fasturtec doit être interrompu immédiatement et de façon permanente chez les patients ayant développé une méthémoglobinémie, et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).

Des cas d'hémolyse ont été rapportés chez des patients traités par Fasturtec. Dans de tels cas, le traitement doit être interrompu immédiatement et de façon permanente, et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).

L'administration de Fasturtec réduit le niveau d'acide urique en deçà des valeurs normales. Grâce à ce mécanisme, Fasturtec réduit le risque d'insuffisance rénale par précipitation dans les tubules rénaux des cristaux d'acide urique, conséquence de l'hyperuricémie. La lyse tumorale peut également entraîner une hyperphosphorémie, une hyperkaliémie et une hypocalcémie. Fasturtec n'a pas d'efficacité directe dans le traitement de ces troubles métaboliques. Il convient donc de suivre ces patients attentivement.

Fasturtec n'a pas été étudié chez les patients avec une hyperuricémie dans le contexte de désordres myéloprolifératifs.

Afin d'assurer un dosage précis du taux plasmatique d'acide urique lors du traitement par Fasturtec, un protocole strict de manipulation des échantillons doit être suivi (cf Modalités manipulation/élimination).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée à ce jour. La rasburicase étant une enzyme, il est peu vraisemblable qu'elle soit impliquée dans des interactions médicamenteuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la rasburicase chez la femme enceinte. Les résultats des études effectuées chez l'animal ne peuvent être interprétés en raison de la présence d'urate oxydase endogène dans les modèles standards animaliers. Les effets tératogènes de la rasburicase ne pouvant être exclus, Fasturtec ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de stricte nécessité. Fasturtec n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

On ignore si la rasburicase est excrétée dans le lait maternel. La rasburicase étant une protéine, le taux chez le nourrisson devrait être très faible. Pendant le traitement par Fasturtec, le bénéfice de l'allaitement doit être évalué par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

FÉCONDITÉ :

Il n'existe pas de données sur l'effet de la rasburicase sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Fasturtec est administré de façon concomitante à la chimiothérapie cytotoxique dans le cadre des affections malignes, la causalité des effets indésirables est par conséquent difficile à évaluer en raison d'un grand nombre d'effets indésirables liés à ces maladies et à leurs traitements.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : nausées, vomissements, céphalées, fièvre et diarrhées.

Dans le cadre d'études cliniques, des troubles hématologiques, tels que des hémolyses, des anémies hémolytiques et des méthémoglobinémies sont peu fréquemment occasionnés par Fasturtec. La transformation enzymatique de l'acide urique en allantoïne par rasburicase produit du peroxyde d'hydrogène, et des anémies hémolytiques ou des méthémoglobinémies ont été observées chez certaines populations à risque telles que les patients présentant un déficit en G6PD.

De plus, des effets indésirables, pouvant être attribués à Fasturtec, et rapportés lors du développement clinique, sont listés ci-dessous, par système de classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention MedDRA suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Système classe-organe MedDRA	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Hémolyse, anémie hémolytique, méthémoglobinémie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Allergie/réactions allergiques (rashs et urticaire)
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité sévères
Rare	Réactions anaphylactiques
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique*
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées(1)
Peu fréquent	Convulsions**
Fréquence indéterminée	Contractions musculaires involontaires**
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasmes
Rare	Rhinites
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées(1), vomissements(2), nausées(2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre(2)

* Choc anaphylactique incluant des cas pouvant être d'issue fatale.

** Expérience post marketing.

(1) G3/G4 peu fréquents.

(2) G3/G4 fréquents.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Si l'on se réfère au mécanisme d'action de Fasturtec, un surdosage induirait des concentrations plasmatiques d'acide urique basses, voire non détectables et une production augmentée de peroxyde d'hydrogène. En cas de surdosage, des signes d'hémolyse doivent être recherchés et des traitements symptomatiques appropriés doivent être instaurés car il n'existe pas d'antidote connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament détoxifiant dans un traitement cytostatique (code ATC : V03AF07).

Mécanisme d'action :

Chez l'homme, l'acide urique représente l'étape finale du catabolisme des purines. L'augmentation brutale de l'uricémie consécutive à la lyse d'un nombre important de cellules malignes, observée dans les affections malignes et sous chimiothérapie cytotoxique, peut entraîner une altération de la fonction rénale et une insuffisance rénale liées à la précipitation des cristaux d'acide urique dans les tubules rénaux. La rasburicase est un agent uricolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne, substance hydrosoluble, facilement excrétée par le rein, dans les urines. L'oxydation enzymatique de l'acide urique conduit à la formation stœchiométrique de peroxyde d'hydrogène. L'augmentation du taux de peroxyde d'hydrogène au-delà du niveau usuel peut être normalisée par les antioxydants endogènes. Le risque accru d'hémolyse concerne donc uniquement les patients atteints d'un déficit en G6PD ou d'une anémie héréditaire.

Efficacité et sécurité clinique :

Chez le volontaire sain, une diminution importante et dose-dépendante des taux plasmatiques d'acide urique a été constatée à des doses comprises entre 0,05 mg/kg et 0,20 mg/kg de Fasturtec.

Dans une étude comparative randomisée de phase III, réalisée chez 52 patients pédiatriques, 27 patients ont été traités par rasburicase à la dose recommandée de 0,20 mg/kg/jour, en intraveineuse, pendant 4 à 7 jours (< 5 ans : n = 11 ; 6-12 ans : n = 11 ; 13-17 ans : n = 5), et 25 patients par allopurinol à des doses orales journalières pendant 4 à 8 jours. Les résultats ont montré une action significativement plus rapide de Fasturtec en comparaison à l'allopurinol. Quatre heures après l'administration de la première dose, une différence significative (p < 0,0001) a été observée entre le pourcentage moyen de variation des concentrations plasmatiques d'acide urique par rapport aux valeurs initiales du groupe traité par Fasturtec (− 86,0 %) et celui du groupe traité par allopurinol (− 12,1 %).

Le délai de normalisation de l'acide urique chez les patients présentant une hyperuricémie est de 4 heures pour Fasturtec et de 24 heures pour l'allopurinol. De plus, chez ces patients, cette rapide normalisation de l'uricémie s'accompagne d'une amélioration de la fonction rénale, qui permet alors une excrétion efficace de la charge en phosphates sériques et prévient ainsi toute nouvelle détérioration de la fonction rénale secondaire à la précipitation des cristaux phosphocalciques.

Dans le cadre d'une étude randomisée (1:1:1), en ouverte et multicentrique, 275 patients adultes atteints de leucémie et de lymphome, présentant un risque d'hyperuricémie et de syndrome de lyse tumorale (SLT), ont été traités par la rasburicase à une dose de 0,2 mg/

kg/jour, en intraveineuse, pendant 5 jours (bras A : n = 92), ou par la rasburicase à une dose de 0,2 mg/kg/jour, en intraveineuse, à partir du Jour 1 jusqu'au Jour 3, suivie par l'allopurinol administré par voie orale, à une dose de 300 mg une fois par jour à partir du Jour 3 jusqu'au Jour 5 (transition le Jour 3 : rasburicase et allopurinol administrés approximativement à 12 heures d'intervalle) [bras B : n = 92], ou par l'allopurinol administré par voie orale, à une dose de 300 mg une fois par jour pendant 5 jours (bras C : n = 91). Les taux de réponse en acide urique (proportion de patients présentant des taux d'acide urique plasmatique ⩽ 7,5 mg/dl entre le Jour 3 et le Jour 7 suivant le début du traitement antihyperuricémique) s'élevaient à 87 % dans le bras A, 78 % dans le bras B et 66 % dans le bras C. Le taux de réponse dans le bras A était significativement supérieur à celui du bras C (p = 0,0009) ; le taux de réponse était supérieur dans le bras B par rapport au bras C bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. Les dosages d'acide urique étaient < 2 mg/dl chez 96 % des patients des deux bras recevant la rasburicase et chez 5 % des patients du bras recevant l'allopurinol, 4 heures après l'administration de la dose du Jour 1. La tolérance, chez les patients traités par Fasturtec dans l'étude EFC4978, était comparable avec le profil de tolérance observé lors d'études cliniques précédentes incluant principalement des patients pédiatriques.

Dans les études cliniques pivot, 246 patients pédiatriques (moyenne d'âge 7 ans, compris entre 0 et 17) ont été traités par la rasburicase à des doses de 0,15 mg/kg/jour ou 0,20 mg/kg/jour pendant 1 à 8 jours (principalement durant 5 à 7 jours). Les résultats d'efficacité chez 229 patients évaluables ont montré un taux de réponse globale (normalisation du taux plasmatique d'acide urique) de 96,1 %. Les résultats de tolérance sur 246 patients étaient cohérents avec le profil de tolérance de la population globale.

Dans les études de tolérance à long terme, une analyse des données chez 867 patients pédiatriques (moyenne d'âge 7,3 ans, compris entre 0 et 17) traités par la rasburicase à la dose de 0,20 mg/kg/jour pendant 1 à 24 jours (principalement durant 1 à 4 jours) a montré des résultats cohérents avec les études cliniques pivot en termes d'efficacité et de tolérance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la rasburicase a été évaluée chez les patients pédiatriques et chez les patients adultes atteints de leucémie, de lymphome ou d'autres hémopathies malignes.

Absorption :

Après la perfusion de rasburicase à la dose de 0,20 mg/kg/jour, l'équilibre est atteint en 2 à 3 jours. Une accumulation minimale de la rasburicase (< 1,3 fois) a été observée entre les jours 1 et 5 suivant l'administration du traitement.

Distribution :

Le volume de distribution moyen varie de 110 à 127 ml/kg chez les patients pédiatriques et de 75,8 à 138 ml/kg chez les patients adultes, ce qui est comparable au volume vasculaire physiologique.

Métabolisme :

La rasburicase étant une protéine :
- elle ne se lie pas aux protéines,
- la dégradation métabolique emprunte les voies métaboliques communes aux autres protéines, c'est-à-dire hydrolyse peptidique,
- elle est peu susceptible d'être impliquée dans les interactions médicamenteuses.

Élimination :

La clairance de la rasburicase est d'environ 3,5 ml/h/kg. La demi-vie d'élimination moyenne est similaire entre les patients pédiatriques et les patients adultes, et varie de 15,7 à 22,5 heures. La clairance est augmentée (environ 35 %) chez les enfants et les adolescents en comparaison aux adultes, conduisant à une exposition systémique plus faible. L'élimination rénale de la rasburicase est considérée comme une voie mineure de la clairance de la rasburicase.

Populations particulières de patients :

Chez l'adulte (⩾ 18 ans), l'âge, le sexe, le taux initial des enzymes hépatiques et la clairance de la créatinine n'ont aucune répercussion sur la pharmacocinétique de la rasburicase. Une étude comparative a révélé qu'après l'administration de la rasburicase à une dose de 0,15 ou 0,20 mg/kg, les valeurs de la moyenne géométrique de la clairance, normalisées en fonction du poids corporel, sont approximativement 40 % moins élevées chez les Japonais (n = 20) que chez les Caucasiens (n = 26).

Le métabolisme étant supposé se faire par hydrolyse peptidique, une altération de la fonction hépatique ne devrait pas influencer la pharmacocinétique de la rasburicase.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'interprétation des études non cliniques est gênée par la présence d'urate oxydase endogène dans les modèles animaux standard.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Pour perfuser la solution de rasburicase, il est impératif d'utiliser une tubulure différente de celle employée pour administrer les agents de chimiothérapie, afin d'éviter tout risque d'incompatibilité médicamenteuse. Si la mise en place d'une tubulure différente est impossible, la tubulure doit être rincée avec du sérum physiologique entre chaque perfusion d'agents cytotoxiques et de rasburicase. Ne pas utiliser de filtre pour perfuser.

Ne jamais utiliser de soluté glucosé pour diluer ce médicament en raison d'une potentielle incompatibilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la poudre dans son flacon : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

A conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de la lumière.

Ne pas congeler.

Après reconstitution, ou dilution :

Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité en cours d'utilisation a été démontrée pour 24 heures entre + 2 °C et + 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La rasburicase doit être reconstituée avec la totalité de l'ampoule de solvant fournie (1,5 mg de rasburicase en flacon doit être reconstitué avec l'ampoule de 1 ml de solvant ; 7,5 mg de rasburicase en flacon doit être reconstitué avec l'ampoule de 5 ml de solvant). Le résultat de la reconstitution est une solution dosée à 1,5 mg/ml de rasburicase devant ensuite être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion intraveineuse.

Reconstitution de la solution :
- Ajouter le contenu d'une ampoule de solvant dans un flacon contenant la rasburicase et mélanger en agitant très doucement dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.
- Ne pas secouer.
- Procéder à une vérification visuelle avant toute utilisation. Seules des solutions limpides et incolores, exemptes de particules doivent être utilisées.
- Le médicament est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.
- Le solvant ne contient pas de conservateur. La solution reconstituée doit donc être immédiatement diluée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Dilution avant perfusion :

Le volume nécessaire de solution reconstituée dépend du poids corporel du patient. L'utilisation de plusieurs ampoules peut être nécessaire pour obtenir la quantité requise de rasburicase pour une administration. Le volume nécessaire de solution reconstituée, d'une ou plusieurs ampoules, doit être ensuite dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir un volume total de 50 ml. La concentration de rasburicase dans la solution finale pour perfusion dépend du poids corporel du patient. La solution reconstituée étant exempte de conservateur, la solution diluée doit être perfusée immédiatement.

Perfusion :

La solution finale doit être perfusée en 30 minutes.

Manipulation des échantillons :

Si la surveillance de l'acide urique s'avère nécessaire, il convient de respecter la procédure de manipulation des échantillons décrite ci-après afin d'éviter toute dégradation ex vivo. Le sang sera recueilli dans des tubes héparinés préalablement réfrigérés. Les échantillons doivent être immergés dans un bain d'eau et de glace. Les échantillons de plasma doivent être préparés par centrifugation dans une centrifugeuse préalablement refroidie (+ 4 °C). Enfin, le plasma doit être conservé dans un bain d'eau et de glace, le dosage de l'acide urique devant intervenir dans les 4 heures.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/00/170/001 ; CIP 3400956213917 (2001, RCP rév 07.07.16) 1,5 mg.
EU /1/00/170/002 ; CIP 3400956341238 (2001, RCP rév 07.07.16) 7,5 mg.

Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

FAZOL ®
isoconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 2 % : Tube de 30 g.

Émulsion fluide pour application locale à 2 % : Flacon de 30 g.

Poudre pour application locale à 2 % : Flacon poudreur de 30 g.

COMPOSITION

Crème :	*p 100 g*
Isoconazole (DCI) nitrate	2 g

Excipients : mélange d'esters mono et distéariques d'éthylèneglycol et polyoxyéthylèneglycols, glycérides polyoxyéthylènes glycolysés, huile de vaseline fluide, butylhydroxyanisole, acide benzoïque, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : butylhydroxyanisole (E320), acide benzoïque.

Émulsion fluide :	*p 100 g*
Isoconazole (DCI) nitrate micronisé	2 g

Excipients : stéarate de glycol et polyéthylèneglycol (mélange de monoesters et de diesters d'éthylèneglycol et de polyéthylèneglycol des acides palmitiques et stéarique), glycérides oléiques polyoxyéthylénés, paraffine liquide, butylhydroxyanisole, acide benzoïque, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : butylhydroxyanisole (E320), acide benzoïque.

Poudre :	*p 100 g*
Isoconazole (DCI) nitrate micronisé	2 g

Excipients : silice colloïdale anhydre, oxyde de zinc, talc.

DC INDICATIONS

Candidoses :

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à Candida albicans. Cependant, en l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

Crème, émulsion fluide et poudre :

Traitement des :
- intertrigos des grands plis, en particulier génito-cruraux, anaux, interfessiers, axillaires, sous-mammaires ;
- intertrigos des petits plis (interdigitaux, interorteils, perlèche).

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

Crème et émulsion fluide :
- Traitement des vulvites, anites.
  Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
- Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

Dermatophyties :

Crème, émulsion fluide et poudre :

Traitement des :
- dermatophyties de la peau glabre ;
- intertrigos génitaux et cruraux ;
- intertrigos des orteils.

Crème et émulsion fluide :

Traitement d'appoint des :
- teignes ;
- folliculites à trichophyton.

Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.

Pityriasis versicolor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Application biquotidienne régulière jusqu'à disparition complète des lésions.

La durée du traitement est fonction de l'affection (en moyenne 2 à 4 semaines).

MODE D'ADMINISTRATION :

Crème :

Appliquer la crème sur les lésions à traiter avec le bout des doigts, par massage doux jusqu'à pénétration complète.

Émulsion fluide :

Agiter le flacon avant emploi.

Appliquer l'émulsion sur les lésions à traiter avec le bout des doigts, par massage doux jusqu'à pénétration complète.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux dérivés imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Éviter tout contact avec les yeux.
- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du Candida).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'apparition d'effets systémiques est peu probable compte tenu du faible taux de résorption au niveau de la peau intacte.

Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.

Exceptionnellement, ont été observés :
- manifestations allergiques générales, en particulier urticaires et œdèmes de Quincke ;
- réactions locales de type prurit ou brûlures qui cèdent dès l'arrêt du traitement ;
- des cas d'eczéma de contact (notamment lié, pour les formes crème et émulsion fluide, à la présence de butylhydroxyanisole et d'acide benzoïque).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongique local, code ATC : D01AC05.

Mécanisme d'action :

Le nitrate d'isoconazole, dérivé de l'imidazole, possède à la fois une action fongicide à large spectre et une action bactéricide sur les germes à Gram positif.

Le nitrate d'isoconazole est actif sur :
- les dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum),
- des levures (candida, pityrosporum),
- divers champignons (aspergillus, nocardia, streptomyces),
- les bacilles et cocci à Gram positif (streptocoques, staphylocoques).

In vivo à la concentration de 10 microgrammes/ml, le nitrate d'isoconazole inhibe la multiplication de la plupart des espèces pathogènes.

L'activité fongicide se manifeste à partir d'une concentration de 50 microgrammes/ml. A la concentration de 500 microgrammes/ml, la fongicidie est très rapide puisque la proportion des blastospores tuées est de 92 pour cent en deux heures et de plus de 99 pour cent en vingt-quatre heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le principe actif se concentre principalement dans la couche cornée où il atteint des concentrations fongicides. La couche cornée constitue une barrière qui empêche la résorption de l'isoconazole. Sa pénétration à travers la peau intacte est si faible qu'elle n'a pu être dosée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Crème :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Émulsion fluide :

Durée de conservation : 18 mois.

Conserver à l'abri du gel.

Poudre pour application locale :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932223046 (1978, RCP rév 03.10.16) crème.
3400933187545 (1989, RCP rév 03.10.16) émuls.
3400933072889 (1988, RCP rév 03.10.16) pdre.

Prix : 3,52 € (tube crème de 30 g).
3,33 € (flacon émulsion de 30 g).
3,70 € (flacon poudre de 30 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ALLIANCE PHARMA FRANCE
35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12
E-mail : afrance@allianceph.com

FEGENOR ® Gé 200 mg
FEGENOR ® 140 mg
fénofibrate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 140 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Fénofibrate (DCI)	200 mg
ou	140 mg

Excipients (communs) : laurylsulfate de sodium, lactose monohydraté, povidone K 30, croscarmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171) ; gélule à 200 mg : oxyde de fer jaune (E 172) et érythrosine (E 127).

DC INDICATIONS

Fegenor est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels qu'exercice, perte de poids) dans les cas suivants :
- traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol ;
- hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ;
- hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.

Fegenor 200 mg :

- Les gélules de Fegenor 200 mg ne devront être employées, à raison d'une gélule par jour au cours de l'un des principaux repas, que chez les patients nécessitant cette forme qui est équivalente à 3 gélules de Fegenor 67 mg.
- Lorsque le taux de cholestérol est normalisé, on conseille de réduire la posologie en utilisant Fegenor 67 mg à raison de 2 gélules par jour.

Fegenor 140 mg :

Adulte :

- Ce dosage est exclusivement réservé au traitement d'entretien, lorsque le taux de cholestérol est stabilisé. On peut alors conseiller une posologie de 1 gélule par jour de Fegenor 140 mg ou de 2 gélules par jour de Fegenor 67 mg, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois.
- Revenir à une posologie de 3 gélules de Fegenor 67 mg par jour en cas de nouvelle augmentation du taux des paramètres lipidiques.

Enfant :

- Aucune expérience pédiatrique exhaustive du fénofibrate n'est encore disponible. La nature précise de l'hyperlipidémie doit être établie par l'étude génétique et biologique du trouble dont la nature héréditaire (hyperlipidémie familiale) justifie seule une attitude thérapeutique précoce. Il est recommandé de commencer le traitement par un régime strictement contrôlé pendant une période d'au moins 3 mois.
- Si le traitement médicamenteux s'avère indispensable, par exemple dans les formes sévères accompagnées de signes cliniques d'athérosclérose et/ou de dépôts xanthomateux et/ou dans les cas où les parents sont atteints de manifestations cardiovasculaires athéromateuses avant l'âge de 40 ans, la prescription de fénofibrate est alors réservée au spécialiste.
- La posologie maximale conseillée est de 67 mg de fénofibrate micronisé par 20 kg et par jour à partir de 10 ans, soit 1 gélule de Fegenor 140 mg pour un enfant de plus de 40 kg.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fegenor 200 mg : Enfant.
- Fegenor 140 mg : Enfant pesant moins de 40 kg.
- Réactions connues de phototoxicité ou de photoallergie pendant un traitement par le fénofibrate ou une substance de structure apparentée et, en particulier, le kétoprofène.
- Autres fibrates (cf Interactions).

RELATIVES :

- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (cf Interactions).
- Pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportées avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'hypoalbuminémie.
Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la normale) : dans ces conditions, le traitement doit être arrêté.
En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (cf Interactions).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Fegenor 140 mg : Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement.
- Si après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.
- Des augmentations des transaminases ont été observées de manière généralement transitoire chez certains malades. Dans l'état actuel des connaissances, elles paraissent justifier :
  - un contrôle systématique des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement ;
  - un arrêt de traitement en cas d'augmentation des ASAT et des ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- En cas de traitement conjoint par les anticoagulants oraux, une surveillance accrue du taux de prothrombine, exprimé par l'INR, s'impose (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Autres fibrates : risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse et d'antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules.

Déconseillées :

- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase : risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le fénofibrate et 8 jours après l'arrêt de celui-ci.
  Le même type de surveillance est indispensable lors du passage à un autre fibrate, le degré de potentialisation pouvant varier d'un produit à l'autre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées au fénofibrate est insuffisant pour exclure tout risque.
Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures (> 10 g/l) insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë.

ALLAITEMENT : Il n'existe pas d'informations sur le passage du fénofibrate dans le lait maternel. La prescription est en conséquence déconseillée pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des cas d'atteintes musculaires (myalgies diffuses, sensibilité douloureuse, faiblesse) ainsi que des cas exceptionnels de rhabdomyolyse, parfois sévères, ont été rapportés, comme avec d'autres fibrates. Ils sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- D'autres effets indésirables, peu fréquents et d'intensité modérée, ont également été rapportés :
  - troubles digestifs, gastriques ou intestinaux à type de dyspepsie,
  - élévation des transaminases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
  - réactions allergiques cutanées telles que éruptions, prurit, urticaire ou des réactions de photosensibilité ont été rarement rapportées. Dans certains cas, même après plusieurs mois d'utilisation sans complication, une photosensibilisation cutanée peut apparaître avec érythème, papules, vésicules ou éruptions eczématiformes débutant au niveau des zones exposées au soleil ou à la lumière UV artificielle (lampes à UV).

On ne dispose pas actuellement d'études contrôlées permettant d'apprécier d'une façon générale les effets indésirables à long terme et plus particulièrement le risque de lithiase biliaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Hypolipidémiant/hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant/fibrate (C10AB05 : système cardiovasculaire).
La gélule de Fegenor dosée à 200 mg de fénofibrate à haute biodisponibilité, permet d'atteindre des concentrations plasmatiques identiques à celles obtenues avec 3 gélules de Fegenor 67 mg.

- Le fénofibrate peut abaisser la cholestérolémie de 20 à 25 % et la triglycéridémie de 40 à 50 %.
  La réduction de la cholestérolémie est due à l'abaissement des fractions athérogènes de faible densité (VLDL et LDL). Elle améliore la répartition du cholestérol plasmatique en réduisant le rapport cholestérol total/cholestérol HDL, accru au cours des hyperlipidémies athérogènes.
  La relation entre hypercholestérolémie et athérosclérose est établie, de même que la relation entre athérosclérose et risque coronarien. Des taux bas de HDL sont associés à un risque coronarien accru. Des taux élevés de triglycérides sont associés à une augmentation du risque vasculaire, mais l'on ne peut affirmer que cette relation soit indépendante.
  De plus, les triglycérides pourraient être impliqués dans le processus d'athérogenèse mais aussi de thrombogenèse.
- Les dépôts de cholestérol extravasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent subir, sous traitement prolongé efficace (réduction importante de la cholestérolémie), une régression importante, voire une disparition totale.
- Un effet uricosurique a été démontré chez les patients hyperlipidémiques, entraînant une diminution moyenne de l'uricémie de l'ordre de 25 %.
- Sous fénofibrate, l'augmentation des apoprotéines A1 et la diminution des apoprotéines B améliorent le rapport apo A1/apo B, qui peut être considéré comme un marqueur du risque athérogène.
- Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal, puis chez l'homme au cours d'une étude clinique. Il se manifeste par une diminution de l'agrégation à l'ADP, à l'acide arachidonique et à l'épinéphrine.
  Chez le rat (Fegenor 140 mg) : Traité par le fénofibrate, on observe une inhibition de 80 % de l'activité de la HMG Co-réductase microsomiale hépatique. Ce phénomène peut participer au mécanisme d'action du fénofibrate.
- Par activation du Peroxysome Proliferator Activated Receptor de type α (PPARα), le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules riches en triglycérides en activant la lipoprotéine lipase et en diminuant la production d'apoprotéine C III.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.
L'étude sur les lipides intitulée Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Action pour contrôler le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (ACCORD) était une étude randomisée contre placebo menée chez 5518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine. Il n'a pas été observé pour le critère principal combiné, incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08, p = 0,32 ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C (⩽ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG (⩾ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit, pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97, p = 0,03 ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfini a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative (p = 0,01), indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme (p = 0,037) mais un risque potentiellement plus élevé d'événements du critère principal chez les femmes traitées par l'association, par rapport à un traitement par la simvastatine seule (p = 0,069). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le produit inchangé n'est pas retrouvé au niveau plasmatique. Le métabolite majeur plasmatique est l'acide fénofibrique.
La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne 5 heures après l'ingestion du médicament. La concentration plasmatique moyenne est de l'ordre de 15 µg/ml pour une posologie de 200 mg de fénofibrate micronisé ou de 3 gélules de Fegenor 67 mg par jour. Chez le même individu, les concentrations plasmatiques sont stables en traitement continu.
Distribution :
L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique et peut déplacer les antivitamines K des sites de fixation protéiques et potentialiser leur effet anticoagulant (cf Interactions).
Demi-vie plasmatique :
La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.
Métabolisme et excrétion :
L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire : la quasi-totalité du produit est éliminée en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué.
Les études cinétiques, après dose unique et traitement continu, indiquent l'absence d'accumulation.
L'acide fénofibrique n'est pas éliminé au cours de l'hémodialyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935349200 (2000, RCP rév 16.05.13) 30 gél 200 mg.
3400935760197 (2001, RCP rév 16.05.13) 30 gél 140 mg.
3400937302715 (2006, RCP rév 16.05.13) 90 gél 140 mg.

Prix : 6,87 € (30 gélules à 200 mg).
5,00 € (30 gélules à 140 mg).
14,07 € (90 gélules à 140 mg).
Remb Séc soc à 65 %.
Boîtes de 30 gélules : Collect.

NEPALM SARL
837 bis, Allée de Paris. ZAC des Playes
83500 La-Seyne-sur-Mer
Tél : 04 94 10 72 78. Fax : 04 94 10 73 57

FEIBA ®

facteurs de coagulation

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable (IV) à 500 U/20 ml et à 1000 U/20 ml : Flacon de poudre + flacon de solvant de 20 ml, avec aiguille de perfusion, dispositif de transfert Baxject II Hi-Flow, seringue à usage unique, et nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII	500 U*
ou	1000 U*

(contenus dans une quantité de protéines totales** de 400 mg/fl 500 U ou de 800 mg/fl 1000 U)
Excipients (communs) : chlorure de sodium, citrate de sodium.

Solvant de reconstitution : eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (chlorure et citrate [81,75 mg par flacon]).

* Une unité Feiba est définie comme la quantité de substance active qui permet de raccourcir le temps de céphaline activé (TCA) d'un plasma de référence à haut titre d'inhibiteur de facteur VIII, de 50 % par rapport à la valeur du contrôle (c'est-à-dire que si le TCA du plasma inhibiteur est de 100 secondes, l'unité est la quantité de produit actif qui amène le TCA à 50 secondes) lorsque des volumes équivalents d'une solution de Feiba et du plasma inhibiteur sont utilisés.

** Comprenant notamment les facteurs de coagulation II, IX et X, principalement sous forme non activée, du facteur VII principalement sous forme activée, du facteur VIII (FVIIIC : Ag) à une concentration inférieure à 0,1 U par unité Feiba. Les facteurs du système kallicréine-kinine ne sont pas décelables ou n'existent qu'à l'état de traces.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué :

- Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale, dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.
- En cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement des hémorragies et, en situation chirurgicale, dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- En fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.
- Dans le traitement des hémorragies et, en situation chirurgicale, chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement substitutif d'un hémophile avec inhibiteur doit être pris en charge et/ou surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.

POSOLOGIE :

Une dose unique de 100 U/kg de poids corporel et une dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel ne devrait pas être dépassée à moins que la sévérité des saignements nécessite et justifie l'utilisation de doses plus élevées.
Chez l'enfant :
L'expérience chez les enfants de moins de 6 ans est limitée. Le schéma posologique utilisé chez l'enfant pourrait être le même que chez l'adulte.
Traitement des épisodes hémorragiques :
La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient.
La posologie recommandée sera de 50 à 100 U/kg de poids corporel en fonction du type et de la sévérité des saignements sans dépasser 200 U/kg par jour. L'intervalle entre les injections sera de 12 heures à moins que la situation clinique ne requière des intervalles plus courts.
La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être guidées par le tableau clinique. Le traitement sera maintenu jusqu'à l'arrêt du saignement et/ou l'apparition de signes cliniques évidents d'amélioration tels qu'une réduction de la douleur, une diminution de l'œdème, ou une augmentation de la mobilité articulaire.
Hémorragies graves :
Le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique attentive du patient avec, en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, un contrôle régulier de la NFS.

Prévention des épisodes hémorragiques :

La posologie recommandée est de 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois par semaine en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient.

La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être adaptées au tableau clinique hémorragique. La dose par injection ne devra pas dépasser 100 U/kg de poids corporel.

Les données disponibles suggèrent que la posologie de Feiba pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez le patient hémophile A avec inhibiteur fort répondeur, en induction de tolérance immune est semblable à celle du patient hémophile A, avec inhibiteur fort répondeur, sans induction de tolérance immune.

Couverture des situations chirurgicales :

La première administration sera faite juste avant l'intervention puis, en fonction du type de chirurgie ou du geste invasif, Feiba pourra être administré toutes les 8 à 12 heures en fonction du type de chirurgie et de l'évolution clinique.

La dose initiale recommandée est de 80 U/kg de poids corporel sans dépasser 100 U/kg de poids corporel par injection.

Les doses suivantes seront adaptées à la situation chirurgicale et seront comprises entre 50 et 100 U/kg de poids corporel. La posologie journalière ne devra pas dépasser 200 U/kg de poids corporel.

En cas de chirurgie majeure, les patients peuvent être traités pendant plusieurs semaines avec augmentation de l'intervalle entre les injections.

L'expérience avec Feiba chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.

Surveillance du traitement :

En raison de la complexité du mécanisme d'action, il n'existe pas de test biologique permettant d'évaluer directement l'activité de la substance active.

Les résultats des tests de coagulation (temps de céphaline activée et temps de Quick) montrent généralement uniquement un léger raccourcissement et ne sont pas corrélés avec les résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement.

Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un bon indicateur de l'effet biologique sur la coagulation. Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de réponse inadéquate au traitement avec le produit, il est recommandé qu'une numération plaquettaire soit prélevée parce que l'on considère qu'un taux suffisant de plaquettes fonctionnellement intactes est nécessaire pour l'efficacité du produit.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le produit doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans la rubrique Modalités manipulation/élimination).

Feiba doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente, sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.

Chaque fois que Feiba est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient.

La solution reconstituée est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Des données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1143 épisodes hémorragiques ou événements traités par Feiba lors de 1079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile, ont montré la possibilité d'utiliser Feiba à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables aux traitements effectués en milieu hospitalier. Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques et augmente donc les chances d'une résolution plus rapide et de séquelles moins importantes.

La possibilité d'utiliser Feiba à domicile peut être envisagée pour le traitement d'hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de traitement de l'hémophilie (CTH) qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :

- Une formation à l'autotraitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante d'un CTH.
- Le patient doit avoir été jugé apte par cette équipe à se traiter ou à se faire traiter à domicile.
- Le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le CTH au sein duquel le patient est suivi.
- Au-delà de la 4e injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le CTH qui le suit.
- Toutes les injections de Feiba doivent être notées dans le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin du CTH.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.
- Signes biologiques et/ou cliniques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une insuffisance hépatique (qui majorerait le risque de coagulation intravasculaire disséminée - CIVD - en raison de la clairance diminuée des facteurs activés).
- Risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardiovasculaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Événements thromboemboliques :

Les événements thromboemboliques de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral peuvent survenir au cours du traitement par Feiba.

Certains de ces événements sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (notamment une coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], une athérosclérose à un stade avancé, une blessure par écrasement ou une septicémie). Une augmentation du risque de survenue d'événement thromboembolique est possible chez les patients traités par un facteur VIIa en association. La présence éventuelle de tels facteurs doit toujours être recherchée chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise.

Feiba doit été utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou veineuse (cf Contre-indications).

Dès les premiers signes ou symptômes d'événements thromboemboliques, l'injection doit immédiatement être arrêtée et un diagnostic et des mesures thérapeutiques appropriés doivent être instaurés.

Ne pas dépasser la dose de 100 U de Feiba par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour à moins que la gravité du saignement ne justifie l'utilisation de doses plus importantes.

Lorsqu'il est utilisé pour arrêter le saignement, le produit doit uniquement être administré aussi longtemps que nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Réactions allergiques du type hypersensibilité :

Comme pour tout médicament dérivé du plasma administré en IV, des réactions d'hypersensibilité de type allergiques peuvent survenir. Les patients doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité incluant des démangeaisons, une urticaire généralisée, un angio-œdème, des manifestations gastro-intestinales, des bronchospasmes, des râles, une chute de tension, un choc anaphylactique et un choc circulatoire. D'autre réactions ont également été rapportées telles que frissons, fièvre et hypertension. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Quand une réexposition au traitement par Feiba est envisagée chez des patients ayant des antécédents suspectés ou connus d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants, le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué et doit prendre en compte les antécédents d'hypersensibilité (de type allergique ou non) connus ou suspectés des patients, ainsi que la possibilité de traitement préventif associé ou de traitement alternatif avec un autre agent court-circuitant l'inhibiteur.

Surveillance du traitement :

Ne pas dépasser la dose de 100 U de Feiba par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour.

Les patients qui reçoivent une dose supérieure à 100 U/kg de poids corporel doivent être attentivement contrôlés en ce qui concerne le développement d'une CIVD et/ou l'apparition de symptômes d'ischémie coronarienne aiguë. Des doses élevées de Feiba devraient être administrées seulement tant que cela est strictement nécessaire pour arrêter une hémorragie.

Si des changements cliniques significatifs apparaissent concernant la tension, le pouls, une détresse respiratoire, une toux ou une douleur à la poitrine, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques doivent être initiées. Les marqueurs biologiques indicatifs d'une CIVD sont : la diminution du taux de fibrinogène, la diminution du nombre de plaquettes et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène (PDF).

L'efficacité de Feiba se traduit *in vitro* par un temps de Quick raccourci, toutefois, pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection de Feiba ne doit pas être inférieur à 8 secondes.

Une thrombopénie peut être responsable d'une inefficacité du traitement par Feiba. Un contrôle de la numération des plaquettes est souhaité avant et en cours de traitement.

Étant donné le risque de relance anamnestique de l'inhibiteur anti-facteur VIII (dans 10 à 30 % des cas) ou anti-facteur IX, le titre de l'inhibiteur doit être régulièrement surveillé.

Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par Feiba doit être évalué par rapport au risque de complications.

Mesures de prévention du risque de transmission d'agents infectieux :

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments dérivés du sang comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments dérivés du sang sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents, ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis du virus non enveloppé VHA.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Chaque fois que Feiba est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation dont Feiba est recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Complications thromboemboliques :

Dans les situations suivantes, Feiba sera administré uniquement si aucune réponse au traitement par des concentrés de facteurs de coagulation appropriés ne peut être attendue, par exemple en cas d'un fort titre en inhibiteurs et d'une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou d'un risque de saignement (post-traumatique ou postopératoire) :

- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Insuffisance hépatique : en présence de tests biologiques et/ou symptômes cliniques en faveur de lésions hépatiques, la diminution de la dégradation des facteurs activés de la coagulation favorise le risque élevé de développer une CIVD.
- Maladie cardiaque coronarienne, thrombose aiguë et/ou embolie.

La réponse au traitement varie d'un individu à l'autre. Ainsi, en cas d'hémorragies, un patient présentant une réponse insuffisante à un agent court-circuitant l'inhibiteur peut répondre à un autre agent. Dans le cas d'une réponse insuffisante au traitement par un agent court-circuitant l'inhibiteur, l'administration d'un autre agent doit être envisagée.

L'administration de Feiba chez les patients avec inhibiteurs peut entraîner initialement une augmentation anamnestique du titre de l'inhibiteur, qui peut diminuer dans le temps avec la poursuite du traitement par Feiba. Les données cliniques et les données issues de la littérature suggèrent que l'efficacité de Feiba n'est pas réduite.

Après l'administration de doses élevées de Feiba, l'augmentation transitoire d'anticorps de surface anti-hépatite B transférés passivement peut aboutir à une mauvaise interprétation de résultats sérologiques positifs.

Des cas rapportés et des données d'études cliniques limitées suggèrent que Feiba peut être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans.

Excipients à effet notoire :

Feiba 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable contient 81,75 mg de sodium par flacon de 20 ml. En tenir compte en cas de régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

Aucune étude adaptée ou contrôlée sur l'utilisation de Feiba en association ou consécutive à un facteur VIIa recombinant ou à des antifibrinolytiques n'a été menée.

L'utilisation simultanée de Feiba et d'antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique ou l'acide epsilon-aminocaproïque doit être faite avec précaution et attentivement surveillée en raison de la survenue possible d'événements thromboemboliques.

Si l'utilisation simultanée d'antifibrinolytiques et Feiba est indiquée, l'intervalle entre l'administration de ces deux produits doit être de 6 à 12 heures.

En association avec un facteur VIIa recombinant, selon les données *in vitro* et observations cliniques disponibles, une interaction médicamenteuse peut survenir (entraînant potentiellement des effets indésirables tel qu'un événement thromboembolique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La tolérance de Feiba pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.

Les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bénéfices pour chaque patiente avant de prescrire Feiba.

Il existe un risque thrombotique élevé durant la grossesse et la période du *post partum*, et plusieurs complications de la grossesse sont associées à un risque élevé de CIVD.

Aucune étude expérimentale sur la reproduction n'a été conduite chez l'animal.

Les effets de Feiba sur la fertilité n'ont pas été établis lors d'essais cliniques contrôlés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que Feiba diminue l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une surveillance après commercialisation ou au cours d'études cliniques. Les fréquences des effets indésirables n'ont pu être calculées à partir des données disponibles et sont donc présentées sous une fréquence indéterminée.

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée, augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse anamnestique)[a]
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, urticaire, réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Paresthésie, hypoesthésie, accident vasculaire cérébral thrombotique, accident vasculaire cérébral embolique, céphalée, somnolence, étourdissement, dysgueusie
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde, tachycardie
Affections vasculaires	Thrombose veineuse et artérielle, hypotension, hypertension, rougeur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, bronchospasme, respiration asthmatiforme, toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Vomissement, diarrhée, gêne abdominale, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypoesthésie faciale, angio-œdème, urticaire, prurit, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'injection, malaise, frissons, sensation de chaleur, fièvre, douleur thoracique, gêne thoracique
Investigations	Diminution de la pression sanguine, anticorps de surface anti-hépatite B positifs

a) Réponse anamnestique : hausse du titre d'inhibiteurs après administration de Feiba. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Réactions de classe :

D'autres symptômes de réaction d'hypersensibilité aux médicaments dérivés du sang incluent léthargie et agitation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Certains des événements thromboemboliques ont été rapportés avec des doses supérieures à 200 U/kg de poids corporel.

Si des signes en faveur de tels accidents apparaissent, il est nécessaire d'arrêter l'administration de Feiba et de prendre les mesures thérapeutiques spécifiques, en tenant compte du trouble de la coagulation sous-jacent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Sang et organes hématopoïétiques (substitut de coagulation court-circuitant le facteur VIII ; B02BD03).

L'activité de Feiba est due à la formation d'une « activité coagulante court-circuitant l'action des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX » induisant la coagulation à un moment où les facteurs VIII et IX ne sont plus nécessaires. Cette activité est fondée sur la présence des facteurs IX, X et VII activé qui se lient aux plaquettes pour former « une prothrombinase » à l'abri de l'antithrombine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La présence de plusieurs facteurs de coagulation dans Feiba rend impossible l'étude cinétique du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude sur la toxicité par administration réitérée n'a été réalisée (en raison du développement des anticorps chez les animaux).

Aucune potentialité mutagène n'a été révélée sur cellules procaryotes (test d'Ames).

DP INCOMPATIBILITÉS

Aucune étude de compatibilité n'a été menée avec Feiba. Par conséquent, Feiba ne doit en aucun cas être mélangé avec d'autre produit et/ou médicament.

Seuls les dispositifs d'injection/perfusion en plastique homologués peuvent être utilisés, car l'adsorption des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Après reconstitution :

Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur et respecter les règles d'asepsie habituelles.

Ne pas utiliser le dispositif de transfert sans aiguille si l'emballage stérile ou le conditionnement est abîmé ou montre des signes de détérioration.

Administration :

Utiliser une technique aseptique.

Il est recommandé de commencer l'administration dans les 3 heures suivant la reconstitution. Le matériel reconstitué ne doit pas être réfrigéré.

Agiter doucement jusqu'à dissolution complète. S'assurer que Feiba est entièrement dissous, afin d'éviter que la substance active soit retenue par le filtre de Baxject Hi-Flow ou de l'aiguille-filtre.

Après reconstitution, la solution devra être examinée pour vérifier l'absence de particules et/ou de coloration anormale.

La solution est claire ou légèrement opalescente.

Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Ne pas dépasser la vitesse d'injection de 2 unités Feiba/kg/minute.

Si des dispositifs autres que ceux fournis devaient être utilisés, s'assurer de l'utilisation d'un filtre ayant des pores d'au moins 149 µm.

1. Amener le flacon de solvant (eau pour préparations injectables) à température ambiante (15 °C-25 °C).
2. Enlever les capsules des flacons de poudre et de solvant et nettoyer les bouchons. Placer les flacons sur une surface plane.
3. Ouvrir l'emballage de Baxject II Hi-Flow en retirant l'opercule sans toucher l'intérieur (fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage.
4. Retourner l'emballage vers le bas et insérer la pointe en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant (fig. b). Saisir l'emballage par les rebords puis retirer l'emballage de Baxject II Hi-Flow (fig. c). **Ne pas retirer le bouchon bleu de Baxject II Hi-Flow.**
5. Retourner le flacon de solvant connecté à Baxject II Hi-Flow sur lui-même, de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut.
   Insérer la pointe en plastique violet dans le bouchon du flacon de Feiba. Le vide va aspirer le solvant dans le flacon de Feiba (fig. d).
6. Agiter **doucement** jusqu'à dissolution complète sans secouer. S'assurer que Feiba est entièrement dissous, afin d'éviter que la substance active soit retenue par l'aiguille-filtre.

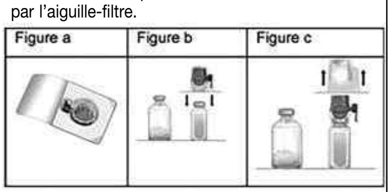

Instructions pour injection/perfusion :

1. Retirer le bouchon bleu de Baxject II Hi-Flow. Prendre la seringue et la connecter fermement à Baxject II Hi-Flow (**ne pas aspirer d'air dans la seringue**) (fig. e). De façon à s'assurer d'une connexion hermétique entre la seringue et Baxject II Hi-Flow, l'utilisation d'une seringue luer-lock est fortement recommandée (tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la position de blocage).
2. Retourner le système (la solution dissoute de flacon de Feiba désormais en haut). Remplir la seringue de solution reconstituée de Feiba en tirant doucement le piston en arrière et s'assurer que la connexion hermétique entre Baxject II Hi-Flow et la seringue est maintenue tout au long du transfert de la solution vers la seringue (fig. f).
3. Retirer la seringue.
4. Si de la mousse se forme dans la seringue, attendre jusqu'à ce qu'elle se réduise. Injecter lentement par voie intraveineuse à l'aide du nécessaire d'injection (ou aiguille à usage unique).

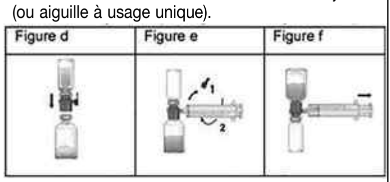

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400956451449 (2000, RCP rév 19.06.17) 500 U.
3400956451500 (2000, RCP rév 19.06.17) 1000 U.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892590998 (flacon de poudre à 500 U + Baxject II Hi-Flow) : 451,25 €.

UCD 3400892590820 (flacon de poudre à 1000 U + Baxject II Hi-Flow) : 902,50 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienne, Autriche.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

FELDÈNE® gélule et suppositoire
FELDÈNE® DISPERSIBLE comprimé
piroxicam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Feldène :

Gélule à 10 mg (blanche) : Flacon de 30, boîte unitaire.

Gélule à 20 mg (blanc et bleu) : Flacon de 15, boîte unitaire.

Suppositoire à 20 mg : Boîte de 15, sous films thermosoudés.

Feldène dispersible :

Comprimé dispersible sécable à 20 mg (blanc) : Flacon de 15, boîte unitaire.

COMPOSITION

Feldène :

Gélule :	*p gélule*
Piroxicam (DCI)	10 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, métabisulfite de sodium (teneur en $SO_2 \leqslant 1$ ‰), indigotine (gél 20 mg).

Suppositoire :	*p suppos*
Piroxicam (DCI)	20 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides, cire microcristalline, gallate de propyle.

Feldène dispersible :

Comprimé :	*p cp*
Piroxicam (DCI)	20 mg

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (Avicel), hydroxypropylcellulose, stéaryl-fumarate de sodium.

DC INDICATIONS

Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours. Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

Métaboliseurs lents du CYP2C9 :

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose est à envisager (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimé dispersible et gélule :

Voie orale.

Le comprimé est à avaler tel quel ou dissous dans un grand verre d'eau.

La ou les gélules sont à avaler telles quelles avec un grand verre d'eau.

Fréquence d'administration : Les comprimés ou les gélules doivent être pris au cours d'un repas.

Suppositoire :

Voie rectale.

Fréquence d'administration : L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible, en raison du risque de toxicité locale surajouté aux risques par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à la substance active, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments.
- Antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé, de la gélule ou du suppositoire.
- Antécédents d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Utilisation concomitante d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques.
- Utilisation concomitante d'anticoagulants.
- Antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite.
- Patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Antécédents récents de rectite ou de rectorragies (suppositoire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et, ci-dessous, les paragraphes « Manifestations gastro-intestinales » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires »).
  Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
  L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Manifestations gastro-intestinales (GI) : risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI.
  Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tous les patients traités par des AINS.
  Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS. Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Contre-indications et ci-dessous).
  La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Complications GI graves ; identification des sujets à risque :
  L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.
  Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de complications GI graves (voir ci-dessous et Interactions). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.
  La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.
- Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.
  Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
  Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
- Réactions cutanées :
  Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées lors de traitement par AINS (cf Effets indésirables). Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- Insuffisance rénale fonctionnelle :
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire.
  En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujets âgés ; médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ; hypovolémie quelle qu'en soit la cause ; insuffisance cardiaque ; insuffisance rénale chronique ; syndrome néphrotique ; néphropathie lupique ; cirrhose hépatique décompensée.
- Rétention hydrosodée :
  Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- Hyperkaliémie :
  Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
- Comprimé dispersible et gélule : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactose de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Gélule : Ce médicament contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.
- La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (cf Contre-indications).
- Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
- Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyper-

kaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés.

Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments sus-cités.

L'administration simultanée de piroxicam avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Contre-indiquées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) : avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Comme pour tous les AINS, l'association du piroxicam à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, ainsi que l'association de plusieurs spécialités contenant du piroxicam, doit être évitée. Aucune donnée n'a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l'incidence des effets indésirables est alors augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d'environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique.
- Anticoagulants : les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (cf Contre-indications). Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Déconseillées :

- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Feldène ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'anorexie, pesanteurs épigastriques, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, flatulences, diarrhées, ulcères, perforations, hémorragies digestives occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Générales : anaphylaxie, œdème de Quincke, vascularites, maladie sérique ont été exceptionnellement rapportés.

Effets sur le système nerveux central :

- Céphalées, somnolence et vertiges ont été rapportés, ainsi que bourdonnements d'oreille.
- Des cas isolés de baisse de l'acuité auditive ont été exceptionnellement rapportés.
- Il n'a pas été signalé de perturbations oculaires aux examens ophtalmologiques de routine et lors des contrôles à la lampe à fente.

Réactions cutanéomuqueuses :

- Stomatites.
- Éruptions, prurit, rares cas de photosensibilisation.
- Ont été rapportés de rares cas de réactions cutanées bulleuses à type d'érythème polymorphe, d'ectodermose pluri-orificielle ou de nécrolyse épidermique (Stevens-Johnson, Lyell).

Autres :

- Œdèmes, notamment des membres inférieurs.
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- Exceptionnels cas de pancréatite.

Quelques rares modifications biologiques ont pu être observées :

- Rénales : élévation réversible du taux d'urée dans le sang et de la créatininémie.
- Hématologiques :
  - diminution de l'agrégabilité plaquettaire et allongement du temps de saignement, diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite non associée à un saignement gastro-intestinal évident ;
  - exceptionnels cas d'anémie hémolytique ;
  - thrombocytopénie et purpura non thrombocytopénique (Schönlein-Henoch), leucopénie et éosinophilie ;
  - rares cas d'aplasie médullaire.
- Hépatiques : quelques cas de modifications, le plus souvent transitoires ou réversibles, des paramètres hépatiques (transaminases sériques, bilirubine), ont pu être observés. Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.
- Recherche d'anticorps antinucléaires positive : quelques rares cas anecdotiques ont été rapportés.

Liés à la voie d'administration (suppositoire) :

- Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.
- Des phénomènes d'ordinaire bénins peuvent apparaître : douleurs rectales, sensations de brûlure, prurit, ténesme. De rares cas de saignements rectaux ont été observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Gélule et comprimé dispersible :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du piroxicam et ainsi en réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

Suppositoire :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (code ATC : M01AC01).

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire.

Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Les formes comprimés, gélules et suppositoires sont bioéquivalentes.

Absorption :

- Comprimé dispersible et gélule :
  Administré par voie orale, le piroxicam est rapidement absorbé (demi-vie de résorption : 50 minutes).
  La biodisponibilité globale et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par l'alimentation, cette dernière retardant légèrement la vitesse d'absorption.
- Suppositoire : Administré par voie rectale, le piroxicam est rapidement absorbé (demi-vie de résorption : 50 minutes).

Distribution :

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

- Comprimé dispersible et gélule : Après administration per os d'une gélule ou d'un comprimé de piroxicam 20 mg, on obtient une Cmax de 1,85 µg/ml en 1 heure (Tmax) et de 3,72 µg/ml en 1 heure (Tmax) après administration de 40 mg.
- Suppositoire : Après administration rectale d'un suppositoire de piroxicam 20 mg, on obtient un Cmax de 1,57 µg/ml en 2 heures (Tmax).

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale ; les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 % à 50 % des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).

Métabolisme et excrétion :

Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé. Moins de 5 % de la dose ingérée sont éliminés inchangés dans les urines et les fèces.

Le piroxicam est métabolisé principalement par le cytochrome P450 CYP 2C9 dans le foie. Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuroconjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du piroxicam administré à la dose de 20 mg en dose unique à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 ou CYP2C9*1/*3. Au cours de celle-ci, il a été observé pour les sujets de génotype CYP2C9*1/*2 ou CYP2C9*1/*3, une augmentation de l'$ASC_{0-\infty}$ et une diminution de la clairance orale du piroxicam. Il a également été observé une augmentation de l'inhibition de la cyclo-oxygénase I par le piroxicam pour ces mêmes patients.

Il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés d'être métaboliseurs lents du CYP2C9, car il peut y avoir des taux anormalement élevés de piroxicam dans le plasma dus à une diminution du métabolisme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des gélules, suppositoires et comprimés dispersibles : 3 ans.

Gélule : A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Comprimé dispersible : A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Suppositoire : A conserver à une température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932422128 (1981, RCP rév 29.06.15) gél 10 mg.
3400932636976 (1983, RCP rév 29.06.15) gél 20 mg.
3400933193928 (1989, RCP rév 29.06.15) cp.
3400932638239 (1983, RCP rév 29.06.15) suppos.

Prix : 2,03 € (30 gélules à 10 mg).
2,20 € (15 gélules à 20 mg).
2,20 € (15 comprimés).
5,74 € (15 suppositoires).

Comprimé et gélule : Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,03 € (30 gél à 10 mg), 2,20 € (15 gél à 20 mg), 2,20 € (15 cp). Collect.

Suppositoire : Remb Séc soc à 15 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

FELDÈNE® 20 mg IM

piroxicam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) : Ampoules de 1 ml, boîte de 2.

COMPOSITION *p ampoule*

Piroxicam (DCI) .... 20 mg

Excipients : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, nicotinamide, propylèneglycol, éthanol, alcool benzylique, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique qsp pH 8, eau pour préparations injectables.

Teneur en alcool benzylique : 20 mg/ampoule.

Teneur en éthanol : 100 mg/ampoule.

DC INDICATIONS

Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée de la polyarthrite rhumatoïde ou

la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

POSOLOGIE :

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg (une ampoule).

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours. Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

Fréquence d'administration :

La durée du traitement est de 2 à 3 jours (ce délai permettant si nécessaire la mise en œuvre du relais thérapeutique par voie orale ou rectale).

Le piroxicam injectable n'est administré que lorsque la voie orale ou rectale ne peuvent être utilisées.

Métaboliseurs lents du CYP2C9 :

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose est à envisager (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Cette spécialité peut être injectée, soit avec une seringue en verre, soit avec une seringue (polypropylène) à usage unique.

Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique dans la partie externe du quadrant supéro-externe de la fesse, profondément et lentement. Lorsqu'elles sont répétées, il est recommandé de changer de côté à chaque injection. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

En cas de fortes douleurs au moment de l'injection, arrêter celle-ci immédiatement.

En cas de prothèse de hanche, l'injection doit être faite du côté opposé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : Cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à la substance active, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments.
- Antécédent d'allergie aux autres constituants du médicament.
- Antécédents d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Utilisation concomitante d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques.
- Utilisation concomitante d'anticoagulants.
- Antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite.
- Patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à la voie intramusculaire).
- Prématurés et nouveau-nés à terme, en raison de la présence de l'alcool benzylique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et, ci-dessous, les paragraphes « Manifestations gastro-intestinales » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires »).
  Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
  L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Manifestations gastro-intestinales (GI) : risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI.
  Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tous les patients traités par des AINS.
  Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS. Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Contre-indications et ci-dessous).
  La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Complications GI graves ; identification des sujets à risque :
  L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.
  Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de complications GI graves (voir ci-dessous et Interactions). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.
  La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.
- Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.
  Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
  Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
- Réactions cutanées :
  Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été très rarement rapportées lors de traitement par AINS (cf Effets indésirables). Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- Insuffisance rénale fonctionnelle :
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire.
  En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujets âgés ; médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ; hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ; insuffisance cardiaque ; insuffisance rénale chronique ; syndrome néphrotique ; néphropathie lupique ; cirrhose hépatique décompensée.
- Rétention hydrosodée :
  Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- Hyperkaliémie :
  Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
- Ce médicament contient 20 mg/ampoule d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
- Ce médicament contient 12,6 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 100 mg par dose, ce qui équivaut à 2,47 ml de bière, 1,03 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.
- La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (cf Contre-indications).
- Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
- Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés.

Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments sus-cités.

L'administration simultanée de piroxicam avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Contre-indiquées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés) : avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Comme pour tous les AINS, l'association du piroxicam à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, ainsi que l'association de plusieurs spécialités contenant du piroxicam, doivent être évitées. Aucune donnée n'a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l'incidence des effets indésirables est alors augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d'environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique.
- Anticoagulants : les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (cf Contre-indications). Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Déconseillées :

- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestre) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Feldène ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'anorexie, pesanteurs épigastriques, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, flatulences, diarrhées, ulcères, perforations, hémorragies digestives occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologique (éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique).
- Respiratoire (la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Générale (anaphylaxie, œdème de Quincke, vascularites, maladie sérique ont été exceptionnellement rapportés).

Effets sur le système nerveux central :
- Céphalées, somnolence et vertiges ont été rapportés, ainsi que bourdonnements d'oreille.
- Des cas isolés de baisse de l'acuité auditive ont été exceptionnellement rapportés.
- Il n'a pas été signalé de perturbations oculaires aux examens ophtalmologiques de routine et lors des contrôles à la lampe à fente.

Réactions cutanéomuqueuses :
- Stomatites.
- Éruptions, prurit, rares cas de photosensibilisation.
- Ont été rapportés de rares cas de réaction cutanée bulleuse à type d'érythème polymorphe, d'ectodermose pluri-orificielle ou de nécrolyse épidermique (Stevens-Johnson, Lyell).

Autres :
- Œdèmes, notamment des membres inférieurs.
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- Exceptionnels cas de pancréatite.

Quelques rares modifications biologiques ont pu être observées :
- Rénales : élévation réversible du taux d'urée dans le sang et de la créatininémie.
- Hématologiques :
  - diminution de l'agrégabilité plaquettaire et allongement du temps de saignement, diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite non associée à un saignement gastro-intestinal évident ;
  - exceptionnels cas d'anémie hémolytique ;
  - thrombocytopénie et purpura non thrombocytopénique (Schönlein-Henoch), leucopénie et éosinophilie ;
  - rares cas d'aplasie médullaire.
- Hépatiques : quelques cas de modifications, le plus souvent transitoires ou réversibles, des paramètres hépatiques (transaminases sériques, bilirubine), ont pu être observés. Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.
- Recherche d'anticorps antinucléaires positive : quelques rares cas anecdotiques ont été rapportés.

Effets indésirables liés à la voie d'administration :
- De rares cas de douleurs au point d'injection, minimes et transitoires, ont été rapportés.
- Des réactions locales (sensations de brûlures, altérations tissulaires) peuvent survenir de façon occasionnelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (code ATC : M01AC01).

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Il possède les propriétés suivantes :
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire.

Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Absorption :

Une étude pharmacocinétique comparative entre les formes injectable et orale a montré :
- les taux plasmatiques de piroxicam après administration en intramusculaire sont significativement plus élevés que ceux obtenus après administration orale : pendant 45 minutes le 1er jour et 30 minutes le 2e jour ;
- une bioéquivalence entre les deux formes.

Distribution :

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

Après une injection IM de 40 mg de piroxicam, on obtient une Cmax de 3,80 µg/ml en 45 minutes (Tmax).

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale ; les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 % des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).

Métabolisme et excrétion :

Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.

Moins de 5 % de la dose ingérée sont éliminés inchangés dans les urines et les fèces.

Le piroxicam est métabolisé principalement par le cytochrome P450 CYP 2C9 dans le foie. Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuroconjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du piroxicam administré à la dose de 20 mg en dose unique à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 ou CYP2C9*1/*3. Au cours de celle-ci, il a été observé pour les sujets de génotype CYP2C9*1/*2 ou CYP2C9*1/*3, une augmentation de l'$ASC_{0-\infty}$ et une diminution de la clairance orale du piroxicam. Il a également été observé une augmentation de l'inhibition de la cyclo-oxygénase I par le piroxicam pour ces mêmes patients.

Il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés d'être métaboliseurs lents du CYP2C9 d'après des antécédents/expériences antérieurs avec d'autres substrats du CYP2C9, car il peut y avoir des taux anormalement élevés de piroxicam dans le plasma dus à une diminution du métabolisme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932861033 (1986, RCP rév 29.10.15).

Prix : 1,83 € (2 ampoules).

Remb Séc soc à 15 % sur la base du TFR : 1,16 € (2 amp). Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

FELIXITA voie orale

éthinylestradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Contraception

FÉMARA® 2,5 mg comprimé

létrozole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (jaune foncé, rond, légèrement biconvexes avec bords biseautés, gravé « FV » sur une face et « CG » sur l'autre) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Létrozole .... 2,5 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, talc, macrogol 8000, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 61,5 mg de lactose.

DC INDICATIONS

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.
- Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.
- Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.
- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et patientes âgées :

La dose recommandée de Fémara est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Chez les patientes présentant un cancer du sein avancé ou métastatique, le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression manifeste de la maladie.

En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le traitement par Fémara doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à rechute de la maladie, selon ce qui survient en premier.

En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

En traitement néoadjuvant, le traitement par Fémara peut être poursuivi pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction tumorale optimale. En cas de réponse insuffisante, il convient d'arrêter le traitement par Fémara, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Fémara n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents. La sécurité et l'efficacité de Fémara chez les enfants et adolescents jusqu'à 17 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique de Fémara n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale si la clairance de la créatinine est ⩾ 10 ml/min. Il n'existe pas de données suffisantes pour les cas d'insuffisance rénale où la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique de Fémara n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Il n'existe pas de données suffisantes chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Une surveillance étroite s'impose chez ces patientes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Fémara doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'oubli d'une dose, la patiente doit prendre son comprimé aussitôt qu'elle s'en aperçoit. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prise suivante (intervalle de 2 ou 3 heures), la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée, et doit poursuivre le schéma posologique habituel. Les doses ne doivent pas être doublées. En effet, lors de l'administration de doses quotidiennes supérieures à la dose recommandée de 2,5 mg, une augmentation de l'exposition systémique proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose a été observée (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Préménopause.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Statut ménopausique :

Chez les patientes dont le statut ménopausique semble incertain, les taux sériques de LH (hormone lutéinisante), de FSH (hormone folliculostimulante) et/ou d'estradiol doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par Fémara. Seules les femmes ayant un statut endocrinien de ménopause doivent recevoir Fémara.

Insuffisance rénale :

Fémara n'a pas été étudié chez un nombre suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine était inférieure à 10 ml/min. Le rapport bénéfice/risque doit être examiné avec précaution chez ces patientes avant l'administration de Fémara.

Insuffisance hépatique :

L'exposition systémique et la demi-vie terminale ont été multipliées par 2 environ chez des patientes qui présentaient une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Ces patientes doivent donc être surveillées étroitement (cf Pharmacocinétique).

Effets osseux :

Fémara est un agent puissant diminuant le taux d'estrogènes. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque élevé d'ostéoporose devront avoir une évaluation de leur densité minérale osseuse avant de débuter le traitement adjuvant ou la prolongation du traitement adjuvant et devront être surveillées pendant et après le traitement par létrozole. Le traitement ou la prophylaxie de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et étroitement surveillé. En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé en fonction du profil de tolérance de la patiente (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Autres mises en garde :

L'administration concomitante de Fémara avec le tamoxifène, avec d'autres antiestrogènes ou avec des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car ces médicaments peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole (cf Interactions).

Comme les comprimés contiennent du lactose, Fémara n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le létrozole est métabolisé en partie par le CYP2A6 et le CYP3A4. La cimétidine, un inhibiteur faible non spécifique des isoenzymes du CYP450, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de létrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP450 n'est pas connu.

A ce jour, il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation de Fémara en association avec des estrogènes ou d'autres agents anticancéreux autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres antiestrogènes ou les traitements contenant des estrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole. De plus, il a été montré que l'administration concomitante de tamoxifène et de létrozole entraînait une diminution

importante des concentrations plasmatiques de létrozole. L'association concomitante du létrozole avec le tamoxifène, avec d'autres antiestrogènes ou avec des estrogènes doit être évitée.

In vitro, le létrozole est un inhibiteur de l'isoenzyme 2A6 du cytochrome P450 et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 2C19 ; cependant la pertinence clinique de cette inhibition est inconnue. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante du létrozole avec des médicaments dont l'élimination dépend essentiellement de ces isoenzymes et dont la marge thérapeutique est étroite (par exemple : phénytoïne, clopidogrel).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN PÉRIMÉNOPAUSE OU EN ÂGE DE PROCRÉER :

Fémara ne doit être utilisé que chez les femmes dont la ménopause est clairement confirmée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de reprise de la fonction ovarienne malgré un statut de ménopause confirmée avant le traitement ayant été rapportés pendant le traitement par Fémara, le médecin doit discuter d'une contraception appropriée si nécessaire.

GROSSESSE :

Compte tenu des données cliniques disponibles, incluant des cas isolés d'anomalies congénitales (coalescence des petites lèvres, ambiguïté des organes génitaux), Fémara peut provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Fémara est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le létrozole et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Fémara est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

L'action pharmacologique du létrozole consiste à diminuer la synthèse d'estrogènes par inhibition de l'aromatase. Chez les femmes non ménopausées, l'inhibition de la synthèse d'estrogènes entraîne par rétrocontrôle une augmentation des taux de gonadotrophines (LH, FSH). L'augmentation du taux de FSH stimule à son tour la croissance folliculaire et peut induire une ovulation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fémara a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas de fatigue et d'étourdissement ayant été observés lors de l'administration de Fémara et des cas de somnolence ayant été peu fréquemment rapportés, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les fréquences des effets indésirables observés avec Fémara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

Jusqu'à près d'un tiers des patientes en phase métastatique qui ont été traitées avec Fémara et approximativement 80 % des patientes qui ont reçu un traitement adjuvant ou un traitement adjuvant prolongé ont présenté des effets indésirables. La majorité de ces effets indésirables se sont produits au cours des premières semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les bouffées de chaleur, l'hypercholestérolémie, les arthralgies, la fatigue, l'hypersudation et les nausées.

Les effets indésirables supplémentaires importants qui peuvent se produire avec Fémara sont les suivants : effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et des événements cardiovasculaires (y compris événements cérébrovasculaires et thromboemboliques). La catégorie de fréquence de ces effets indésirables est décrite dans le tableau 1.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables observés avec Fémara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

Les effets indésirables suivants, détaillés dans le tableau 1, ont été rapportés à partir des données des études cliniques et de l'expérience obtenue après commercialisation de Fémara.

Tableau 1 :

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier, en utilisant la convention suivante : très fréquent (< 1/10) ; fréquent (< 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (< 1/1000 à < 1/100) ; rare (< 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquences d'apparition	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections urinaires
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Douleurs tumorales[(1)]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Indéterminé	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie
Fréquent	Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Peu fréquent	Anxiété (incluant nervosité), irritabilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Peu fréquent	Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésies (incluant paresthésie, hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien
Affections oculaires	
Peu fréquent	Cataracte, irritation oculaire, vision trouble
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations[(1)]
Peu fréquent	Tachycardie, événements cardiaques ischémiques (incluant apparition *de novo* ou aggravation d'un angor, angor nécessitant une intervention chirurgicale, infarctus du myocarde et ischémie myocardique)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Thrombophlébites (incluant thrombophlébites veineuses superficielles et profondes)
Rare	Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, dyspepsies[(1)], constipation, douleur abdominale, diarrhées, vomissements
Peu fréquent	Bouche sèche, stomatite[(1)]
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse
Indéterminé	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Fréquent	Alopécie, rash (incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriasiforme, et vésiculeuse), peau sèche
Peu fréquent	Prurit, urticaire
Indéterminé	Angiœdème, épidermolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies
Fréquent	Myalgies, douleurs osseuses[(1)], ostéoporose, fractures osseuses, arthrite
Indéterminé	Doigt à ressaut
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Hémorragie vaginale
Peu fréquent	Pertes vaginales, sécheresse vulvo-vaginale, douleurs mammaires
Effets généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue (incluant asthénie, malaise)
Fréquent	Œdème périphérique, douleur thoracique
Peu fréquent	Œdème généralisé, sécheresse des muqueuses, soif, fièvre
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids

(1) Effets indésirables rapportés uniquement en phase métastatique.

Certains effets indésirables ont été rapportés à des fréquences notablement différentes dans le cadre d'un traitement adjuvant. Les tableaux ci-dessous présentent des informations sur les différences significatives observées lors d'un traitement par Fémara *versus* tamoxifène en monothérapie et lors d'un traitement séquentiel par Fémara et tamoxifène.

Tableau 2 :

Traitement adjuvant par Fémara en monothérapie *versus* tamoxifène en monothérapie - événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Fémara, taux d'incidence N = 2448		Tamoxifène, taux d'incidence N = 2447	
	Pendant le traitement (durée médiane : 5 ans)	A tout moment après la randomisation (durée médiane : 8 ans)	Pendant le traitement (durée médiane : 5 ans)	A tout moment après la randomisation (durée médiane : 8 ans)
Fracture	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Ostéoporose	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Événements thrombo-emboliques	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Infarctus du myocarde	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Hyperplasie de l'endomètre/cancer de l'endomètre	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Remarque : La mention « pendant le traitement » inclut les 30 jours suivant la dernière prise. La mention « à tout moment » inclut la période de suivi après la fin ou l'arrêt du traitement à l'étude.
Les différences ont été établies à partir des rapports de risque et des intervalles de confiance à 95 %.

Tableau 3 :

Traitement séquentiel *versus* Fémara en monothérapie - événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Fémara en monothérapie N = 1535 5 ans	Fémara → Tamoxifène N = 1527 2 ans → 3 ans	Tamoxifène → Fémara N = 1541 2 ans → 3 ans
Fractures	10,0 %	7,7 % *	9,7 %
Hyperplasies de l'endomètre	0,7 %	3,4 % **	1,7 % **
Hypercholestérolémie	52,5 %	44,2 % *	40,8 % *
Bouffées de chaleur	37,6 %	41,7 % **	43,9 % **
Saignements vaginaux	6,3 %	9,6 % **	12,7 % **

* Significativement inférieure avec Fémara en monothérapie.
** Significativement supérieure avec Fémara en monothérapie.
Remarque : Événements indésirables rapportés pendant le traitement ou pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.

Description de certains effets indésirables :

Effets indésirables cardiaques :

Dans le cadre du traitement adjuvant, en plus des données présentées dans le tableau 2, les événements indésirables suivants ont été rapportés respectivement pour Fémara et le tamoxifène (durée de traitement médiane : 60 mois plus 30 jours) : angor nécessitant une intervention chirurgicale (1,0 % *versus* 1,0 %), insuffisance cardiaque (1,1 % *versus* 0,6 %), hypertension (5,6 % *versus* 5,7 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (2,1 % *versus* 1,9 %).

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, respectivement pour Fémara (durée médiane de traitement : 5 ans) et le placebo (durée médiane de traitement : 3 ans) ont été rapportés : angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % *versus* 0,6 %), apparition ou aggravation d'un angor (1,4 % *versus* 1,0 %), infarctus du myocarde (1,0 % *versus* 0,7 %), événement thromboembolique* (0,9 % *versus* 0,3 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire* (1,5 % *versus* 0,8 %).

Les événements marqués d'un * ont été significativement différents dans les deux bras de traitement.

Effets indésirables osseux :

Se reporter au tableau 2 pour les données concernant les événements indésirables osseux dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'incidence de fractures ou d'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par Fémara (fractures : 10,4 %, ostéoporose : 12,2 %) que chez les patientes du bras placebo (respectivement 5,8 % et 6,4 %). La durée médiane de traitement a été de 5 ans pour Fémara contre 3 ans pour le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage ont été observés avec Fémara.

On ne connaît aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; le traitement sera symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Traitements endocriniens. Antagonistes hormonaux et agents apparentés : inhibiteur de l'aromatase (code ATC : L02BG04).

Effets pharmacodynamiques :

L'élimination de la stimulation des estrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur, lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des estrogènes et lorsqu'une hormonothérapie est instituée. Chez la femme ménopausée, la principale source des estrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone), qu'elle transforme en estrone et estradiol. La suppression de la biosynthèse des estrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'enzyme aromatase.

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P_{450}-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée en bonne santé, des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole diminuent les concentrations sériques d'estrone et d'estradiol de respectivement 75 %, 78 % et 78 %, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue en 48-78 heures.

Chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg ont diminué les concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone de 75-95 % par rapport aux valeurs initiales, chez toutes les patientes traitées. A des doses supérieures ou égales à 0,5 mg, la plupart des taux d'estrone et de sulfate d'estrone se sont situés au-dessous de la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une suppression estrogénique plus marquée est obtenue avec ces doses. La suppression estrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez l'ensemble de ces patientes.

L'inhibition de l'action de l'aromatase par le létrozole est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogenèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxy-progestérone ou d'ACTH, ni de l'activité de la rénine plasmatique n'a été observée chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 à 5 mg. Un test de stimulation par l'ACTH réalisé après 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 mg ; 0,25 mg ; 0,5 mg ; 1 mg ; 2,5 mg ; et 5 mg n'a mis en évidence aucune diminution de la production d'aldostérone ou de cortisol. De ce fait, aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) n'a été observée chez des femmes ménopausées en bonne santé après des doses uniques de 0,1 mg ; 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole ; de même, aucune modification des concentrations plasmatiques d'androstènedione n'a été observée chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgéniques. Les taux plasmatiques de LH et de FSH des patientes traitées par le létrozole ne sont pas modifiés, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par dosage de T3, T4 et TSH.

Traitement adjuvant :

Étude BIG 1-98 :

L'étude BIG 1-98 était une étude multicentrique, en double aveugle, dans laquelle plus de 8000 patientes ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs ont été randomisées selon l'un des traitements suivants : A. tamoxifène pendant 5 ans ; B. Fémara pendant 5 ans ; C. tamoxifène pendant 2 ans suivi de Fémara pendant 3 ans ; D. Fémara pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans maladie (SSM) ; les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le délai de survenue de métastases à distance (DMD), la survie sans maladie à distance (SSMD), la survie globale (SG), la survie sans maladie systémique (SSMS), le développement d'un cancer du sein controlatéral invasif et le délai de survenue d'une récidive de cancer du sein.

- Résultats d'efficacité après un suivi médian de 26 mois et 60 mois :

  Le tableau 4 présente les résultats de l'analyse principale (PCA - Primary Core Analysis) basée sur les données issues des bras de traitement en monothérapie (A et B) et des données issues des bras de

traitement séquentiel (C et D) après une durée médiane de traitement de 24 et 32 mois et une durée de suivi médian de 26 et 60 mois.

Les taux de survie sans maladie (DFS) à 5 ans ont été de 84 % pour Fémara et de 81,4 % pour le tamoxifène.

Tableau 4 : Analyse principale : survie sans maladie et survie globale, après un suivi médian de 26 mois et un suivi médian de 60 mois (population en intention de traiter)

Analyse principale			
	Fémara n = 4003	Tamoxifène n = 4007	HR(1) (95 % IC) P
	Suivi médian de 26 mois		
Survie sans maladie (critère principal), événements (définition du protocole(2))	351	428	0,81 (0,70 ; 0,93) 0,003
Survie globale (critère secondaire), Nombre de décès	166	192	0,86 (0,70 ; 1,06)
	Suivi médian de 60 mois		
Survie sans maladie (critère principal), événements (définition du protocole(2))	585	664	0,86 (0,77 ; 0,96) 0,008
Survie globale (critère secondaire), Nombre de décès	330	374	0,87 (0,75 ; 1,01)

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance.

(1) Test de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non).

(2) Événements de survie sans maladie : récidive locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès de toute cause sans antécédent de cancer.

- Résultats après une durée de suivi médian de 96 mois (bras de traitement en monothérapie uniquement) :
  L'analyse des bras de traitement en monothérapie (MAA - Monotherapy Arms Analysis) apportant une actualisation à long terme de l'efficacité de Fémara en monothérapie par rapport au tamoxifène en monothérapie (durée médiane du traitement adjuvant : 5 ans) est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse des bras de traitement en monothérapie : survie sans maladie et survie globale après un suivi médian de 96 mois (population en intention de traiter)

	Fémara N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Hazard ratio(1) (95 % IC)	Valeur P
Événements de survie sans maladie (critère principal)(2)	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Délai de survenue de métastases à distance (critère secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Survie globale (critère secondaire) - décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analyse censurée de la survie sans maladie(3)	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Analyse censurée de la survie globale(3)	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

(1) Test de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non).

(2) Événements de survie sans maladie : récidive locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès de toute cause sans antécédent de cancer.

(3) Observations dans le bras tamoxifène censurées au moment du passage sélectif au létrozole.

- Analyse des traitements séquentiels (ATS) :
  L'analyse des traitements séquentiels (ATS) est relative à la seconde question principale de l'étude BIG 1-98, à savoir si le traitement séquentiel par le tamoxifène et le létrozole serait supérieur à la monothérapie. Il n'a pas été observé de différences significatives entre le traitement séquentiel et la monothérapie en termes de survie sans maladie (DFS), de survie globale (OS), de survie sans maladie systémique (SDFS) ou de survie sans métastases à distance (DDFS) [tableau 6].

Tableau 6 : Analyse des traitements séquentiels pour la survie sans maladie avec le létrozole comme traitement hormonal initial (population d'analyse des traitements séquentiels depuis le changement de traitement)

	N	Nombre d'événements(1)	Hazard ratio(2)	(97,5 % intervalle de confiance)	Modèle de Cox Valeur P
Létrozole → Tamoxifène	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Létrozole	1464	249			

(1) Définition du protocole, incluant les secondes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein, après le changement de traitement/au-delà de deux ans.

(2) Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie.

Les comparaisons par paires des analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation n'ont montré aucune différence significative en termes de survie sans maladie, de survie globale, de survie sans maladie systémique ou de survie sans métastases à distance (tableau 7).

Tableau 7 : Analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation pour la survie sans maladie (population en intention de traiter des analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation)

	Létrozole → Tamoxifène	Létrozole
Nombre de patientes	1540	1546
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	330	319
Hazard ratio(1) (99 % IC)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Létrozole → Tamoxifène	Tamoxifène(2)
Nombre de patientes	1540	1548
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	330	353
Hazard ratio(1) (99 % IC)	0,92 (0,75, 1,12)	

(1) Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non).

(2) 626 (40 %) patientes sont passées sélectivement au létrozole après la levée de l'aveugle sur le bras tamoxifène en 2005.

Étude D2407 :

L'étude D2407 est une étude de sécurité post-AMM multicentrique, randomisée en ouvert, visant à comparer les effets du traitement adjuvant par le létrozole et le tamoxifène sur la densité minérale osseuse (DMO) et le profil lipidique sérique. Au total, 262 patientes ont été randomisées pour recevoir le létrozole pendant 5 ans ou le tamoxifène pendant 2 ans puis le létrozole pendant 3 ans.

A 24 mois, on a observé une différence statistiquement significative sur le critère principal d'évaluation : la DMO au niveau du rachis lombaire (L2-L4) a montré une diminution médiane de 4,1 % dans le bras létrozole contre une augmentation médiane de 0,3 % dans le bras tamoxifène.

Aucune patiente avec une DMO initiale normale n'a développé d'ostéoporose pendant les 2 ans de traitement et 1 seule patiente avec une ostéopénie initiale (T score de – 1,9) a développé une ostéoporose au cours de la période de traitement (évaluation par revue centrale).

Les résultats de la DMO au niveau de la hanche totale ont été comparables à ceux du rachis lombaire, mais moins marqués.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements en ce qui concerne l'incidence de fractures : 15 % dans le bras létrozole et 17 % dans le bras tamoxifène.

Dans le bras tamoxifène, le taux médian de cholestérol total a diminué de 16 % après 6 mois par rapport à la valeur initiale et cette diminution a été maintenue à chaque visite jusqu'au 24e mois. Dans le bras létrozole, les taux de cholestérol total ont été relativement stables au cours du temps, avec une différence statistiquement significative en faveur du tamoxifène à chaque temps d'évaluation.

Prolongation du traitement adjuvant (MA-17) :

Au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (MA-17), plus de 5100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs positifs ou inconnus et ayant terminé un traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 à 6 ans) ont été randomisées pour recevoir soit Fémara, soit un placebo pendant 5 ans.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie, définie comme le délai entre la randomisation et la survenue de récidive locorégionale, de métastases à distance ou de cancer du sein controlatéral.

La première analyse intermédiaire prévue, menée après un suivi médian d'environ 28 mois (25 % des patientes ayant été suivies pendant au moins 38 mois), a montré que Fémara avait significativement réduit le risque de récidive du cancer du sein de 42 % en comparaison avec le placebo (HR 0,58 ; 95 % IC 0,45, 0,76 ; P = 0,00003). Le bénéfice en faveur du létrozole a été observé quel que soit le statut ganglionnaire. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de survie globale (Fémara 51 décès ; placebo 62 ; RR 0,82 ; IC à 95 % 0,56, 1,19).

Par conséquent, l'aveugle a été levé après la première analyse intermédiaire et l'étude a été poursuivie en ouvert ; les patientes du bras placebo ont été autorisées à passer au traitement par Fémara pendant une durée allant jusqu'à 5 ans. Plus de 60 % des patientes éligibles (en rémission lors de la levée de l'insu) ont choisi de recevoir Fémara. L'analyse finale a inclus 1551 femmes passées du placebo à Fémara après une durée médiane de 31 mois (intervalle 12 à 106 mois) suivant la fin du traitement adjuvant par le tamoxifène. La durée médiane de traitement par Fémara après le changement de traitement a été de 40 mois.

L'analyse finale conduite après un suivi médian de 62 mois a confirmé la réduction significative du risque de récidive du cancer du sein avec Fémara.

Tableau 8 : Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter modifiée)

	Suivi médian 28 mois(1)		
	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	HR (95 % IC)(2) Valeur P
Survie sans maladie(3)			
Événements	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003
Taux de survie sans maladie à 4 ans	94,4 %	89,8 %	
Survie sans maladie(3), incluant les décès de toute cause			
Événements	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)
Taux de survie sans maladie à 5 ans	90,5 %	80,8 %	
Métastases à distance			
Événements	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)
Survie globale			
Décès	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)
Décès(4)	–	–	–

	Suivi médian 62 mois		
	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	HR (95 % IC)(2) Valeur P
Survie sans maladie(3)			
Événements	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63, 0,89)
Taux de survie sans maladie à 4 ans	94,4 %	91,4 %	
Survie sans maladie(3), incluant les décès de toute cause			
Événements	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
Taux de survie sans maladie à 5 ans	88,8 %	86,7 %	
Métastases à distance			
Événements	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
Survie globale			
Décès	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
Décès(4)	236(5) (9,1 %)	170(6) (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance.

(1) Lorsque l'aveugle de l'étude a été levé en 2003, 1551 patientes du bras placebo (60 % des patientes éligibles au changement de traitement, c'est-à-dire indemnes de maladie) sont passées au létrozole après une période médiane de 31 mois après la randomisation. Les analyses présentées ici ignorent le changement de traitement sélectif.

(2) Stratifié en fonction du statut des récepteurs, du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie adjuvante antérieure.

(3) Définition des événements de survie sans maladie selon le protocole : récidive locorégionale, métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.

(4) Analyse exploratoire, avec censure des durées de suivi à la date du changement de traitement (le cas échéant) dans le bras placebo.

(5) Suivi médian de 62 mois.

(6) Suivi médian jusqu'au changement de traitement (le cas échéant) de 37 mois.

Dans la sous-étude de l'étude MA-17 sur la densité minérale osseuse, au cours de laquelle une supplémentation concomitante en calcium et vitamine D était administrée, les diminutions de la DMO par rapport aux valeurs initiales ont été plus importantes avec Fémara qu'avec le placebo. La seule différence statistiquement significative a été observée à 2 ans et concernait la DMO à la hanche totale (diminution médiane de 3,8 % avec le létrozole *versus* 2,0 % avec le placebo).

Dans la sous-étude de l'étude MA-17 sur le profil lipidique, il n'y a pas eu de différences significatives entre le létrozole et le placebo sur le taux de cholestérol total ou sur les différentes fractions lipidiques.

Dans la sous-étude actualisée sur la qualité de vie, il n'a pas été observé de différences significatives entre les traitements sur le score total de la dimension physique ou sur le score total de la dimension mentale ou sur l'un des scores de domaine de l'échelle SF-36. Selon l'échelle MENQOL, le nombre de femmes gênées par les symptômes dus à la privation estrogénique-bouffées de chaleur et sécheresse vaginale (en général pendant la première année de traitement) a été significativement plus élevé dans le bras traité par Fémara que dans le bras recevant le placebo. Le symptôme le plus gênant pour les patientes dans les deux bras de traitement a été des douleurs musculaires, avec une différence statistiquement significative en faveur du placebo.

Traitement néoadjuvant :

Une étude en double aveugle (P024) a été menée chez 337 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui ont été randomisées pour recevoir Fémara 2,5 mg pendant 4 mois ou le tamoxifène pendant 4 mois. Au début de l'étude, toutes les patientes présentaient des tumeurs de stade T2-T4c, N0-2, M0, ER+ et/ou PgR+ et aucune patiente n'était candidate à une chirurgie mammaire conservatrice. Sur la base de l'évaluation clinique, le taux de réponse objective a été de 55 % dans le bras Fémara *versus* 36 % dans le bras tamoxifène (P < 0,001). Ce résultat a été régulièrement confirmé par l'échographie (Fémara 35 % *versus* tamoxifène 25 %, P = 0,04) et la mammographie (Fémara 34 % *versus* tamoxifène 16 %, P < 0,001). Au total, une chirurgie mammaire conservatrice a été pratiquée chez 45 % des patientes du bras Fémara *versus* 35 % des patientes du bras tamoxifène (P = 0,02). Pendant la période de traitement préopératoire de 4 mois, l'évaluation clinique a montré une progression de la maladie chez 12 % des patientes traitées par Fémara et 17 % des patientes traitées par le tamoxifène.

Traitement de première intention :

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé Fémara (létrozole) 2,5 mg et le tamoxifène 20 mg en traitement de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. Chez 907 patientes, le létrozole a été supérieur au tamoxifène en termes de durée de survie sans progression (critère principal), de réponse objective, de temps jusqu'à échec du traitement et de bénéfice clinique.

Tableau 9 : Résultats du suivi médian de 32 mois

Variable	Statistique	Femara n = 453	Tamoxifène n = 454
Durée de survie sans progression	Médiane	9,4 mois	6,0 mois
	(95 % IC pour la médiane)	(8,9-11,6 mois)	(5,4-6,3 mois)
	Hazard ratio	0,78	
	(95 % IC pour le hazard ratio)	(0,62 ; 0,83)	
	P	< 0,0001	
Réponse objective (RC + RP)	(RC + RP)	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % IC pour le taux)	(28 ; 36 %)	(17 ; 25 %)
	Odds ratio	1,78	
	(95 % IC pour odds ratio)	(1,32 ; 2,40)	
	P	= 0,0002	

La durée de survie sans progression a été significativement plus longue et le taux de réponse significativement plus élevé pour le létrozole qu'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène ait été administrée ou non. La durée de survie sans progression a été significativement plus longue pour le létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression a été de 12,1 mois pour Fémara et de 6,4 mois pour le tamoxifène chez les patientes ayant une atteinte des tissus mous uniquement et la médiane était de 8,3 mois pour Fémara et 6,4 mois pour le tamoxifène chez les patientes ayant des métastases viscérales.

Dans le protocole de l'étude, il était prévu de proposer aux patientes en progression soit de faire un cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes ont participé au cross-over, qui a duré pratiquement 36 mois. Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par Fémara suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de Fémara.

Le traitement de première ligne par Fémara chez les patientes ayant un cancer du sein à un stade avancé a permis d'obtenir une survie globale médiane de 34 mois comparée à 30 mois avec le tamoxifène (logrank test p = 0,53, non significatif). L'absence d'un avantage de Fémara sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude en cross-over.

Traitement de seconde intention :

Deux essais cliniques contrôlés ont été réalisés comparant deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg), respectivement, à l'acétate de mégestrol et à l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé préalablement traitées par anti-estrogènes.

La durée de survie sans progression n'a pas été statistiquement différente entre le létrozole 2,5 mg et l'acétate de mégestrol (p = 0,07). Des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du létrozole 2,5 mg comparé à l'acétate de mégestrol en terme de taux de réponse tumorale objective globale (24 % *versus* 16 %, p = 0,04) et en terme de temps jusqu'à échec du traitement (p = 0,04). La survie globale n'a pas été significativement différente entre les 2 bras (p = 0,2).

Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre le létrozole 2,5 mg et l'aminoglutéthimide n'a pas été statistiquement significative (p = 0,06). Le létrozole 2,5 mg a été statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide en terme de survie sans progression (p = 0,008),

de survie jusqu'à échec du traitement (p = 0,003) et de survie globale (p = 0,002).

Cancer du sein masculin :

L'utilisation de Fémara chez les hommes présentant un cancer du sein n'a pas été étudiée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le létrozole est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif (biodisponibilité moyenne absolue : 99,9 %). L'ingestion d'aliments diminue légèrement la vitesse d'absorption (Tmax médian : 1 heure à jeun *versus* 2 heures en postprandial ; et Cmax moyenne : 129 nmol/l ± 20,3 à jeun *versus* 98,7 nmol/l ± 18,6 en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (ASC). Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption étant considéré comme non pertinent sur le plan clinique, le létrozole peut donc être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

Distribution :

La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est de 60 % environ et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole au niveau des hématies représente 80 % environ de la concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué au ^{14}C, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au produit inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 1,87 l/kg ± 0,47.

Biotransformation :

La clairance métabolique en un métabolite carbinol dépourvu d'action pharmacologique est la principale voie d'élimination du létrozole (Cl_m = 2,1 l/h), mais elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P_{450} se sont avérés capables de transformer le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe, ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du létrozole. Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué au ^{14}C à des volontaires ménopausées en bonne santé, 88,2 % ± 7,6 de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et 3,8 % ± 0,9 dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures (84,7 % ± 7,8 de la dose) ont été attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9 % à deux métabolites non identifiés et 6 % au létrozole inchangé.

Élimination :

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 à 4 jours. Après une administration quotidienne de 2,5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après une dose unique de 2,5 mg, et sont environ 1,5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après une dose unique, ce qui indique une légère non-linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne à la dose de 2,5 mg. Les taux d'équilibre étant constants dans le temps, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du létrozole.

Linéarité/non-linéarité :

On a montré que la pharmacocinétique du létrozole était proportionnelle à la dose après administration par voie orale de doses uniques allant jusqu'à 10 mg (intervalle posologique de 0,01 à 30 mg) et lors de l'administration quotidienne de doses allant jusqu'à 1,0 mg (intervalle posologique de 0,1 à 5 mg). Après administration d'une dose unique de 30 mg par voie orale, une augmentation des valeurs de l'ASC légèrement supérieure aux valeurs proportionnelles à la dose a été observée. Cette surproportionnalité des valeurs de l'ASC par rapport à la dose repose vraisemblablement sur la saturation des processus d'élimination métabolique. L'état d'équilibre des concentrations est atteint après 1 ou 2 mois avec tous les schémas posologiques étudiés (de 0,1 à 5,0 mg par jour).

Populations spéciales :

- Patientes âgées : l'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.
- Insuffisance rénale : lors d'une étude menée auprès de 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine des 24 heures allant de 9 à 116 ml/min), aucun effet n'a été retrouvé sur la pharmacocinétique du létrozole après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg. En plus de cette étude évaluant l'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du létrozole, une analyse de covariance des données de deux études pivots (étude AR/BC2 et étude AR/BC3) a été réalisée. La clairance de la créatinine (ClCr) calculée [intervalle dans l'étude AR/BC2 : de 19 à 187 ml/min ; intervalle dans l'étude AR/BC3 : de 10 à 180 ml/min] n'a pas été corrélée de manière statistiquement significative avec les taux plasmatiques résiduels de létrozole à l'état d'équilibre (Cmin). En outre, les données des études AR/BC2 et AR/BC3 dans le traitement de seconde intention du cancer du sein métastatique n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable du létrozole sur la ClCr ni de détérioration de la fonction rénale.
  Pour cette raison, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale (ClCr > 10 ml/min). Les informations disponibles chez les patientes atteintes ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 10 ml/min) sont très limitées.
- Insuffisance hépatique : lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ont été de 37 % supérieures à celles des sujets normaux, mais sont restées dans les limites des valeurs observées chez les sujets à fonction hépatique normale. Dans une étude ayant comparé la pharmacocinétique du létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie avec insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) à des volontaires sains (N = 8), l'ASC et la demi-vie ont augmenté respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi Fémara devra être administré avec précaution chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère et après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

De nombreuses études de sécurité précliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité générale ou vis-à-vis d'organes cibles.

Le létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses atteignant 2000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Lors d'études de toxicité par administration répétée menées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés ont pu être attribués à l'action pharmacologique du produit. La dose dénuée d'effet indésirable a été de 0,3 mg/kg pour les deux espèces.

L'administration par voie orale de létrozole à des rats femelles a entraîné une diminution des accouplements et des taux de gestation ainsi qu'une augmentation des pertes pré-implantatoires.

Les études *in vitro* et *in vivo* du potentiel mutagène du létrozole n'ont mis en évidence aucune génotoxicité.

Lors d'une étude de carcinogénicité de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une moindre incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée avec toutes les doses de létrozole.

Dans une étude de carcinogénicité de 104 semaines chez la souris, aucune tumeur liée au traitement n'a été mise en évidence chez les souris mâles. Une augmentation, en général dose-dépendante, de l'incidence des tumeurs ovariennes bénignes des cellules de la thèque et de la granulosa a été observée chez les souris femelles, à toutes les doses de létrozole étudiées. L'apparition de ces tumeurs est considérée comme liée à l'inhibition pharmacologique de la synthèse des estrogènes et elle pourrait être due à l'augmentation des taux de LH secondaire à la diminution des taux d'estrogènes circulants.

Le létrozole s'est montré embryotoxique et fœtotoxique après administration orale de doses cliniquement pertinentes chez des rates et des lapines gestantes. Chez les rates portant des fœtus vivants, il a été observé une augmentation de l'incidence de malformations fœtales, incluant tête bombée et fusion des vertèbres cervicales/centrales. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence de malformations fœtales chez le lapin. On ne sait pas si cela était une conséquence indirecte des propriétés pharmacologiques (inhibition de la synthèse d'estrogènes) ou un effet direct du médicament (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les observations précliniques se sont limitées à celles prévisibles, liées à l'effet pharmacologique du produit, et constituent le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans le conditionnement primaire d'origine et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934147425 (1997, RCP rév 23.10.17).

Mis sur le marché en 1997.

Prix : 58,17 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % sur la base du TFR : 58,17 € (30 cp).

Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

FEMELIS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 160 mg : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Extrait sec de pollens de :	*p cp*
Pin (*Pinus sylvestris* L.), maïs (*Zea mays* L.), seigle (*Secale cereale* L.), dactyle (*Dactylis glomerata* L.), pistil de maïs (*Zea mays* L.)	160 mg

Excipients : acétate de vitamine E (acétate de d-α-tocophérol, dioxyde de silice), isomalt, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, aquapolish yellow (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, acide stéarique, dioxyde de titane, oxyde de fer). *Adjuvants de l'extrait :* maltodextrine, gomme arabique.

Solvant d'extraction : acétone 5 % m/m.

Rapport drogue/extrait 3-4 :1.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les symptômes liés aux troubles prémenstruels ou à la ménopause.

Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

Ce médicament est indiqué chez la femme adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes :

2 comprimés, une fois par jour.

Population pédiatrique :

L'utilisation de ce médicament chez l'adolescente de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mode d'administration :

Voie orale.

Durée de traitement :

La durée de traitement est limitée à 6 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants de la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 3 mois d'utilisation continue, un médecin doit être consulté.

Population pédiatrique :

En l'absence de données d'efficacité ou de sécurité, l'utilisation de ce médicament chez l'adolescente de moins de 18 ans est déconseillée.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse et allaitement :

Il n'y a pas d'indication pour ce médicament pendant la grossesse.

En l'absence de données, l'utilisation de ce médicament au cours de l'allaitement est déconseillée.

Fertilité :

Aucune donnée de fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas isolés de réactions allergiques et de troubles gastro-intestinaux ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les tests de génotoxicité réalisés avec l'extrait sec de pollens présents dans Femelis n'ont pas montré d'effet mutagène dans le test d'Ames.

Aucune étude de cancérogenèse ni de toxicité de la reproduction n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930088197 (2017).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Sérélys Pharma, 5, rue du Gabian, 98000 Monaco.

Exploitant :

SERP

Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco

Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

FEMSEPT ®

estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 50 µg/24 h, 75 µg/24 h ou 100 µg/24 h : Boîtes de 4, sous sachets.

COMPOSITION

Dispositif à 50 µg/24 h (15 cm²) :	*p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté	1,5 mg
Dispositif à 75 µg/24 h (22,5 cm²) :	*p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté	2,25 mg
Dispositif à 100 µg/24 h (30 cm²) :	*p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté	3 mg

Excipients (communs) : *Matrice adhésive :* billes de copolymère styrène-isoprène-styrène (Kraton D-1161), esters glycériniques d'acides résiniques totalement hydrogénés (Foral 85 E). *Films protecteurs : film support non amovible :* polyéthylène téréphtalate ; *film amovible :* polyéthylène téréphtalate siliconé.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Appliquer Femsept une fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif transdermique tous les 7 jours.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement commence en général avec Femsept 50 µg/24 h. En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels :

- Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter.
- L'apparition d'une sensation de tension des seins, de métrorragies, de rétention d'eau ou ballonnements (persistant pendant plus de 6 semaines) ou d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être modifiée.

Femsept peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- Cyclique (discontinu), pendant 21 à 28 jours suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Femsept.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- Si Femsept est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.
- Si Femsept est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois (continu séquentiel).

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

MODE D'ADMINISTRATION :

Une fois le feuillet de protection détaché, Femsept doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.

Femsept ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit.

Maintenir une pression de 30 secondes environ sur l'ensemble du dispositif transdermique (la chaleur est essentielle pour assurer une bonne adhérence).

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

L'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé directement aux rayons du soleil.

Dans le cas d'un décollement du dispositif transdermique (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il est recommandé de le replacer sur la peau sèche. Si cela n'est pas possible, utiliser un

dispositif transdermique neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial.
En cas d'oubli de remplacement de Femsept, un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué dès que possible. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial. L'oubli de l'application d'un patch peut favoriser la récurrence des symptômes et la survenue de saignements et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées que Femsept n'est pas un contraceptif et ne restaure pas la fertilité.

Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée et le rapport bénéfice/risque du THS réévalué individuellement. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Femsept, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- présence de facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1[er] degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Allergie de contact :
Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :
- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (cf Effets indésirables).
- Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estroprogestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
- La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :
L'ensemble des données disponibles suggère une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée d'utilisation du THS.
Traitement par une association estroprogestative :
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
Traitement par des estrogènes seuls :
L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (cf Effets indésirables).
L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thromboemboliques veineux :
- Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.
- Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.
Traitement par une association estroprogestative :
Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.
Traitement par des estrogènes seuls :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux :
Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montré chez les femmes traitées par une association d'estroprogestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Cancer des ovaires :
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire, ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par estrogènes (cf Interactions).
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.
  Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
  D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Les estrogènes peuvent déclencher ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème, notamment chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire.
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
Les préparations à base de plante contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)* pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et progestatifs.
L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent, le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.
L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.
La prise d'estrogènes peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Femsept dispositif transdermique impose l'arrêt immédiat du traitement.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.
ALLAITEMENT : Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Femsept n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-après présente les effets indésirables observés avec Femsept ou d'autres THS contenant du 17-β estradiol.
Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée.

Système Organe Classe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Cancer du sein
Infections et infestations	
Fréquents	Vaginite, candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rares	Hypersensibilité
Très rares	Urticaire, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rares	Diminution de la tolérance aux glucides
Affections psychiatriques	
Fréquents	Dépression, troubles de l'humeur, nervosité, insomnie
Rares	Troubles de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Migraine, vertiges
Rares	Paresthésies
Très rares	Chorée
Affections oculaires	
Très rares	Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires	
Peu fréquents	Augmentation de la pression artérielle
Rares	Thromboembolie veineuse
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, ballonnement
Peu fréquents	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Rares	Affections de la vésicule biliaire, calculs biliaires
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Très fréquents	Érythème, démangeaisons
Fréquents	Acné, prurit, sécheresse de la peau
Peu fréquents	Décoloration de la peau
Rares	Alopécie
Très rares	Nécrose cutanée, hirsutisme

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquents	Douleurs dorsales
Rares	Myasthénie
Fréquence indéterminée	Douleurs aux extrémités
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquents	Tension et douleur mammaires, dysménorrhée, troubles menstruels
Fréquents	Augmentation du volume des seins, ménorragies, leucorrhées, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, hyperplasie de l'endomètre
Rares	Léiomyomes utérins, kystes paratubulaires, polypes endocervicaux
Fréquence indéterminée	Fibrose kystique du sein
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquents	Réactions au site d'application(1)
Fréquents	Douleurs, asthénie, œdèmes périphériques, variations de poids
Investigations	
Peu fréquents	Augmentation du taux des transaminases

(1) Les réactions cutanées au site d'application sont moins fréquentes si le dispositif transdermique est appliqué au niveau de la partie supérieure externe des fesses en changeant chaque fois de site d'application.

Risque du cancer du sein :

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Étude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif(1)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

(1) Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)*
Associations estroprogestatives (CEE + MPA)(1)			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

(1) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

* Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

Risque de cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer de l'ovaire :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC à 95 % 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thromboembolique veineux :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Études WHI - Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Associations estroprogestatives orales			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :

- Pathologie de la vésicule biliaire.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, gonflement abdomino-pelvien, anxiété, irritabilité. Ces signes disparaissent au retrait du dispositif ou lorsque la dose est réduite (pour les dosages à 75 et 100 µg/24 h).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes (code ATC : G03CA03 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Le principe actif, 17-β estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Femsept libère de l'estradiol, sous forme inchangée et en quantité physiologique, dans la circulation sanguine. Femsept élève la concentration d'estradiol à un niveau similaire à celui obtenu dans les phases folliculaires précoces et moyennes. Les rapports moyens estradiol/estrone sont ceux observés chez la femme avant la ménopause.

Informations sur les études cliniques : Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Ce dispositif transdermique libère, en moyenne, 50 µg ou 75 µg ou 100 µg d'estradiol par jour pendant 7 jours, selon le dosage utilisé.

Les concentrations sériques d'estradiol sont proportionnelles à la quantité administrée. Environ 18 heures après l'application d'un dispositif 50, 75 ou 100, les concentrations atteignent des pics moyens de respectivement 79, 120 et 148 pg/ml.

La décroissance après le pic est faible et les concentrations moyennes sont de 42, 54 et 71 pg/ml pour respectivement les dispositifs 50, 75 et 100 (coefficient de variabilité 27 à 40 %).

Toutefois, il convient de noter que des variations interindividuelles d'absorption peuvent être observées comme lors de toute administration transcutanée d'estradiol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Douze heures après le retrait du dispositif, la concentration d'estradiol dans le sérum revient à la valeur de base.

L'estradiol est principalement lié à la SHBG au niveau plasmatique.

L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Les métabolites les plus importants sont l'estrone et ses conjugués (glucuronates, sulfates) ; ils sont beaucoup moins actifs que l'estradiol.

La plupart des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronates et de sulfates. Les métabolites estrogéniques subissent également un cycle entérohépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique de l'estradiol est connu. Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles mentionnées dans les autres rubriques du Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934610783 (1998, RCP rév 10.05.16) 50 µg/24 h.
3400934610615 (1998, RCP rév 10.05.16) 75 µg/24 h.
3400934610554 (1998, RCP rév 10.05.16) 100 µg/24 h.

Prix : 6,25 € (50 µg/24 h).
6,25 € (75 µg/24 h).
6,25 € (100 µg/24 h).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

FEMSEPTCOMBI ®

estradiol, lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 50 µg/10 µg/24 h (15 cm^2 ; constitué d'une matrice transdermique, octogonale, transparente, souple, à bords arrondis, placée sur un support protecteur de taille supérieure et détachable) : Boîte de 2 dispositifs de phase 1 et de 2 dispositifs de phase 2, sous sachets individuels.

COMPOSITION

Phase 1 :	*p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté	1,5 mg
Phase 2 :	*p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté	1,5 mg
Lévonorgestrel (DCI)	1,5 mg

Excipients : Film protecteur : film de polyéthylène téréphtalate (PET) transparent. *Matrice adhésive :* billes de copolymère styrène-isoprène-styrène, esters glycériniques d'acides résiniques totalement hydrogénés. *Support de protection :* film de polyéthylène téréphtalate (PET) transparent siliconé.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pour utilisation par voie transdermique.

POSOLOGIE :

Appliquer FemseptCombi une fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif tous les 7 jours.

FemseptCombi est un THS continu séquentiel, sans aucune période d'arrêt de traitement : dès que la patiente retire un dispositif, elle doit immédiatement appliquer le suivant.

Chaque cycle de traitement par FemseptCombi consiste en l'application successive de deux dispositifs transdermiques contenant de l'estradiol (phase 1) puis de deux dispositifs transdermiques contenant de l'estradiol et du lévonorgestrel (phase 2).

Ainsi, le cycle de traitement se fera impérativement selon le schéma suivant :

- un dispositif de phase 1 une fois par semaine pendant les deux premières semaines ;
- puis un dispositif de phase 2 une fois par semaine pendant les deux semaines suivantes.

Chez les femmes ne recevant aucun THS ou chez celles traitées précédemment par un THS combiné continu, le traitement par FemseptCombi peut être débuté n'importe quel jour.

En revanche, les femmes sous THS séquentiel devront terminer le cycle de traitement en cours avant de commencer un traitement par FemseptCombi.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

FemseptCombi doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine (non irritée ni écorchée), dépourvue de crème, lait ou produit huileux.

FemseptCombi doit être appliqué à un endroit ne présentant pas de plis cutanés importants, par exemple les fesses ou les hanches, et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires (éviter le tour de taille et les vêtements serrés qui peuvent détacher le dispositif transdermique).

FemseptCombi ne doit pas être appliqué sur les seins ou à proximité de ceux-ci.

Il est recommandé de ne pas l'appliquer deux fois de suite au même endroit.

Un intervalle libre d'au moins une semaine doit être respecté entre les applications sur un même site.

Après ouverture du sachet, détacher la moitié du feuillet de protection en prenant soin de ne pas poser les doigts sur la partie adhésive du dispositif transdermique.

Appliquer immédiatement sur la peau.

Détacher l'autre partie du feuillet de protection et exercer fermement une pression sur le patch avec la paume de la main au moins 30 secondes en insistant sur les bords.

La pression et la chaleur de la main sont indispensables pour assurer une adhésivité optimale du dispositif.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

Si un dispositif transdermique se décolle prématurément, avant le 7e jour (du fait d'une activité physique importante, d'une hypersudation, d'un frottement anormal de vêtements), il doit être retiré et remplacé par un nouveau dispositif de la même phase. Afin de faciliter une bonne observance du traitement, il est recommandé à la patiente de changer le patch le jour habituel et de reprendre le cycle de traitement initial. Cette recommandation s'applique aussi si la patiente oublie de changer le patch à la date prévue. L'oubli d'un patch peut augmenter la survenue de saignements intercurrents et de spottings.

Une fois appliqué, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé au soleil.

Le retrait du dispositif transdermique doit se faire doucement afin de ne pas irriter la peau. Si une partie de l'adhésif reste sur la peau, il est possible de l'enlever en frottant doucement avec une crème ou une lotion huileuse.

Après utilisation, plier le patch FemseptCombi en deux (surface adhésive contre surface adhésive) et le jeter.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Anomalies thrombophiliques connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque dans cette population peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués,

leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (cf paragraphe Cancer du sein, ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés (mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par FemseptCombi, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboemboliques (cf ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète, avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraines ou céphalées sévères.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otosclérose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Céphalée de type migraine inhabituelle.
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométrial est majoré lors de l'administration d'estrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement estroprogestatif combiné en continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'estrogènes seuls.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Les données globales suggèrent un risque majoré de cancer du sein chez les femmes prenant une combinaison estroprogestative, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS par estrogènes seuls, ce risque dépendant de la durée de la prise du THS.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et les études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 ans (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène-progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer ovarien :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (au moins 5-10 ans) de produits de THS à base d'estrogènes a été associée à un risque légèrement majoré de cancer ovarien (cf Effets indésirables).

Des études, incluant l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation longue durée de THS combinés peut conférer un risque similaire ou légèrement inférieur (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).

Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.

Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie élective, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si un déficit thrombophilique est identifié qui se distingue de thromboses de membres de la famille, ou si le déficit est sévère (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S, ou en protéine C, ou combinaison de déficits), le THS est contre-indiqué.

Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de symptôme thromboembolique potentiel (notamment œdème douloureux de la jambe, douleur subite dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde des femmes avec ou sans coronaropathie existante ayant reçu un THS estroprogestatif ou à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de coronaropathie au cours de l'utilisation de THS par combinaison estroprogestative est légèrement majoré. Le risque absolu initial de maladie coronarienne dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation combinée d'un estrogène et d'un progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée ; elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurée par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [radio-immuno-assay]) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou estrogénique seul après 65 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes et des progestatifs administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par FemseptCombi impose l'arrêt immédiat du traitement.

En clinique, les données sur un nombre important de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable du lévonorgestrel sur le fœtus.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

ALLAITEMENT : Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

FemseptCombi n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec FemseptCombi au cours des essais cliniques ont été des réactions au niveau du site d'application. Ces effets disparaissent en général en deux à trois jours après le retrait du dispositif.

Les autres effets indésirables sont ceux habituellement observés avec les traitements par estrogènes et progestatifs.

Système	Effets indésirables fréquents > 1/100, < 1/10	Effets indésirables peu fréquents > 1/1000, < 1/100	Effets indésirables rares > 1/10 000, < 1/1000
État général	Céphalées, mastodynie	Rétention hydrique, œdème, augmentation ou perte de poids, fatigue, vertiges, crampes des membres inférieurs, migraine	
Gastro-intestinal	Nausées, vomissements	Ballonnements, crampes abdominales	Lithiase biliaire, ictère cholestatique
Cardiovasculaire		Hypertension artérielle	
Reproducteur	Métrorragies, spottings	Dysménorrhée, hyperplasie de l'endomètre, tumeurs bénignes du sein	Augmentation de la taille d'un fibrome utérin
Psychiatrique	Augmentation ou diminution de la libido		Dépression

Risque de cancer du sein :

Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

Étude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes non-utilisatrices de THS sur une période de 5 ans(1)	Rapport de risque	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

(1) Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein diffère d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.

Études WHI aux États-Unis : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes CEE uniquement			
50-79	21	0-8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)(1)
Estrogène et progestatif CEE + MPA(2)			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

(1) Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

(2) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées non hystérectomisées.

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de 5 ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer ovarien :

L'utilisation prolongée d'un estrogène seul et d'un traitement estroprogestatif combiné a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS pendant 5 ans a conduit à 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices.

Risque de maladie thromboembolique veineuse :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI : risque supplémentaire de maladie thromboembolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un traitement estrogénique seul et d'un traitement estroprogestatif est associée à une augmentation pouvant aller jusqu'à un facteur 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'accident hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Études WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune distinction n'a été établie entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par estrogènes/progestatifs :

– Affections biliaires.

- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence au-delà de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Compte tenu des modalités d'administration, un surdosage important est peu probable.

Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdominopelvien, une anxiété, une irritabilité, des nausées et des vomissements.

En cas de surdosage, seul le retrait du dispositif transdermique est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Progestatifs et estrogènes, pour administration séquentielle (code ATC : G03FB09 ; système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Voie transdermique.

Estradiol : Le principe actif, 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Lévonorgestrel : Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Information sur les études cliniques :

Sous FemseptCombi, le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines d'administration.

82,7 % des femmes présentant des saignements après 1 an de traitement ont rapporté des hémorragies de privation régulières, apparaissant de manière assez constante 1 à 2 jours avant la fin du cycle et d'une durée moyenne de 4 à 5 jours. 17,3 % des femmes présentaient des saignements intercurrents et/ou spottings. Au cours des 13 cycles de traitement, 19,4 % des femmes ont présenté une aménorrhée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration par voie transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique observé avec la voie orale. L'estradiol atteint la circulation sanguine, sous forme inchangée et en quantité physiologique. Les concentrations thérapeutiques en estradiol sont comparables à celles observées en phase folliculaire.

Après application du système transdermique contenant de l'estradiol seul (phase 1), les concentrations thérapeutiques d'estradiol sont atteintes dans les 4 heures ; ces concentrations se maintiennent pendant toute la durée d'application du dispositif transdermique (7 jours). L'administration simultanée de lévonorgestrel et d'estradiol (phase 2) ne modifie pas la cinétique de l'estradiol. Les concentrations plasmatiques maximales d'estradiol (Cmax) sont comprises entre 58 et 71 pg/ml ; la concentration plasmatique moyenne (Cmoy) est comprise entre 29 et 33 pg/ml et la concentration plasmatique minimale (Cmin) est d'environ 21 pg/ml, au cours des deux phases de traitement. Après retrait du dispositif transdermique, les concentrations d'estradiol reviennent à leur valeur initiale en 12 à 24 heures.

Après application du dispositif transdermique contenant de l'estradiol et du lévonorgestrel à la dose de 10 µg/jour (phase 2), la concentration plasmatique maximale de lévonorgestrel (Cmax) est comprise entre 156 et 189 pg/ml et est atteinte en 63 à 91 heures (Tmax). La concentration plasmatique moyenne du lévonorgestrel (Cmoy) au cours d'une période de 7 jours est comprise entre 121 et 156 pg/ml et la concentration plasmatique minimale (Cmin) est de 118 pg/ml. La demi-vie du lévonorgestrel après application transdermique est d'environ 28 heures (minimum : 16 heures ; maximum : 42 heures).

Après passage transcutané, le lévonorgestrel se lie aux protéines plasmatiques, c'est-à-dire à l'albumine (50 %) et à la SHBG (47,5 %). Le lévonorgestrel a une plus grande affinité pour la SHBG que les autres progestatifs habituellement utilisés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études animales avec l'estradiol et le lévonorgestrel ont montré les effets estrogéniques et gestagéniques attendus.

Il n'existe pas de données précliniques ayant une importance pour le prescripteur autres que celles déjà mentionnés dans les autres rubriques du RCP (cf notamment Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935531131 (2000, RCP rév 04.10.11).

Prix : 10,20 € (boîte de 4 dispositifs).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle

92931 Paris-La Défense cdx

Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

FEMSEPTEVO ®

estradiol, lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 50 µg/7 µg/24 h (15 cm^2 ; constitué d'une matrice transdermique, de forme octogonale, transparente, souple, à bords arrondis, placée sur un support protecteur de taille supérieure et détachable) : Boîte de 4, sous sachets.

COMPOSITION	*p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté	1,5 mg
Lévonorgestrel (DCI)	0,525 mg

Excipients : Film protecteur : film en polyéthylène téréphtalate (PET). *Matrice adhésive :* billes de copolymère styrène-isoprène-styrène, esters glycériniques d'acides résiniques totalement hydrogénés. *Support de protection :* film de polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Pour usage transdermique.

Femseptevo doit être appliqué une fois par semaine, c'est-à-dire que le dispositif est remplacé tous les 7 jours.

Femseptevo est un THS combiné continu, sans aucune période d'arrêt de traitement : dès que la patiente retire un dispositif, elle doit immédiatement appliquer le suivant. Oublier de changer un patch à la date prévue peut augmenter la survenue de saignements intercurrents et de spottings.

Chez les femmes en aménorrhée et ne recevant aucun THS ou chez les femmes déjà traitées par un autre THS combiné continu, le traitement par Femseptevo peut être débuté à n'importe quel moment.

Par contre, les femmes sous THS séquentiel devront commencer le traitement par Femseptevo juste après la fin de leur hémorragie de privation.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Femseptevo doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine (non irritée, ni écorchée), dépourvue de crème, lait ou produit huileux.

Femseptevo doit être appliqué à un endroit ne présentant pas de plis cutanés importants, par exemple les fesses ou les hanches, et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires (éviter le tour de taille et les vêtements serrés qui peuvent détacher le dispositif transdermique).

Femseptevo ne doit pas être appliqué sur les seins ou à proximité de ceux-ci. Il est recommandé de ne pas l'appliquer deux fois de suite au même endroit. Un intervalle libre d'au moins une semaine doit être respecté entre les applications sur un même site.

Après ouverture du sachet, la moitié du feuillet de protection doit être détachée en prenant soin de ne pas poser les doigts sur la partie adhésive du dispositif transdermique qui doit être appliquée immédiatement sur la peau. Puis l'autre partie du feuillet de protection doit être détachée et une pression doit être fermement exercée sur le patch avec la paume de la main au moins 30 secondes, en insistant sur les bords. La pression et la chaleur de la main sont indispensables pour assurer une adhésivité optimale du dispositif.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

Dans le cas où un dispositif transdermique se décollerait prématurément, c'est-à-dire avant le 7^e jour (du fait d'activité physique importante, d'hypersudation, de frottement anormal de vêtements), il doit être remplacé par un nouveau dispositif. Afin de faciliter une bonne observance du traitement, il est recommandé de changer le patch à la date initialement prévue et de reprendre le rythme de changement conformément au schéma initial.

Une fois appliqué, le dispositif transdermique doit être protégé par des vêtements pour éviter une exposition directe au soleil.

Le retrait du dispositif transdermique doit se faire doucement afin de ne pas irriter la peau. Si une partie de l'adhésif reste sur la peau, il est possible de l'enlever en frottant doucement avec une crème ou une lotion huileuse.

Après utilisation, Femseptevo doit être plié en deux (surface adhésive contre surface adhésive) avant d'être jeté.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Anomalies thrombophiliques connues (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemples : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque dans cette population peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (cf paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés (par exemple mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Femseptevo, en particulier :

- leiomyome (fibrome utérin), ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otosclérose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :

- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométrial est majoré lors de l'administration d'estrogènes seuls pendant de longues périodes. La majoration rapportée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois supérieure à celui des non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogènes (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, ce risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement estroprogestatif combiné continu chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque excédentaire associé au THS à base d'estrogènes seuls.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Les données globales suggèrent un risque majoré de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées prenant une combinaison estroprogestative, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS par estrogènes seuls, ce risque dépendant de la durée de la prise du THS.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et les études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 ans de traitement (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer ovarien :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes ayant un état thrombophilique connu ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Ils sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).

Les facteurs de risque de TEV globalement reconnus incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m^2), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED), et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle potentiel des varices dans la TEV.

Comme chez toutes les patientes postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie élective, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines auparavant est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV, mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombose à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

En cas d'identification d'anomalies thrombophiliques associées à une thrombose chez des membres de la famille ou considérées comme « sévères » (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une association d'anomalies), le THS est contre-indiqué.

Les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique doivent être soumises à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation du THS.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de symptôme thromboembolique potentiel (notamment œdème douloureux de la jambe, douleur subite dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde des femmes avec ou sans coronaropathie existante ayant reçu un THS estroprogestatif ou à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de coronaropathie au cours de l'utilisation de THS par combinaison estroprogestative est légèrement majoré. Le risque absolu initial de maladie coronarienne dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation combinée d'un estrogène et d'un progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

Le traitement estroprogestatif combiné et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés, entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou estrogénique seul après 65 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P_{450}, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique ; par conséquent, le métabolisme des estrogènes et des progestatifs administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Femseptevo n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Femseptevo impose l'arrêt immédiat du traitement.

Des données cliniques sur un nombre important de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables du lévonorgestrel sur le fœtus.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

ALLAITEMENT :

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Femseptevo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (> 10 %) sous traitement par Femseptevo au cours des essais cliniques ont été des réactions cutanées au niveau du site d'application, des tensions mammaires et des métrorragies ou spottings. Les réactions cutanées, pour la plupart d'intensité légère, disparaissent en général en deux à trois jours après le retrait du dispositif. Dans la majorité des cas, les tensions mammaires rapportées étaient d'intensité légère à modérée et tendaient à diminuer sous traitement avec le temps. Les autres effets indésirables sont ceux habituellement observés avec les traitements par estrogènes et progestatifs.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables		
	Fréquents (⩾ 1/100, < 1/10)	Peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100)	Rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000)
Troubles généraux		Rétention hydrique/œdème/ prise ou perte de poids, fatigue, vertiges, crampes des membres inférieurs	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges, migraine	
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Ballonnements, crampes abdominales, nausées	Lithiase biliaire, ictère cholestatique
Affections cardio-vasculaires		Hypertension artérielle	
Affections des organes de reproduction et du sein	Mastodynie	Hyperplasie de l'endomètre, modifications bénignes du tissu mammaire	Augmentation de taille d'un fibrome utérin
Affections psychiatriques		Dépression	

Risque de cancer du sein :

Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

Étude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 non-utilisatrices de THS sur une période de 5 ans*	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein diffère d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.

Études WHI aux États-Unis : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %)
Estrogènes CEE uniquement			
50-79	21	0-8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)*
Estrogène et progestatif CEE + MPA **			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

** Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées non hystérectomisées :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de 5 ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31 - 1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de maladie thromboembolique veineuse :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI : risque supplémentaire de maladie thromboembolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogène oral seul *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un traitement estrogénique seul et d'un traitement estroprogestatif est associée à une augmentation pouvant aller jusqu'à un facteur 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'accident hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Études WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Plage d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune distinction n'a été établie entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par estrogènes/progestatifs :

- Affections biliaires.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence au-delà de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Compte tenu des modalités d'administration, un surdosage important est peu probable.

Les effets d'un surdosage sont généralement une tension mammaire, un gonflement abdominopelvien, une anxiété, une irritabilité, des nausées et des vomissements.

En cas de surdosage, seul le retrait du dispositif transdermique est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association, lévonorgestrel et estrogènes (système génito-urinaire et hormones sexuelles). Code ATC : G03FA11.

Femseptevo est une association combinée continue d'estradiol hémihydraté et de lévonorgestrel.

Estradiol : le principe actif, 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Lévonorgestrel : les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées réduit de façon importante le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Informations sur les études cliniques :

Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et saignements :

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement par Femseptevo.

Femseptevo est un THS combiné continu dont l'objectif est d'éviter les hémorragies de privation associées à un THS cyclique ou séquentiel.

Une aménorrhée a été observée chez 59 à 68 % des femmes après 10 à 12 mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont survenus chez 28 à 39 % des femmes pendant les trois premiers mois de traitement et chez 37 % du 10^{e} au 12^{e} mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration par voie transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique observé avec la voie orale. L'estradiol atteint la circulation sanguine sous forme inchangée et en quantité physiologique. Les concentrations thérapeutiques en estradiol sont comparables à celles observées en phase folliculaire.

Après application continue de Femseptevo, les concentrations plasmatiques maximales d'estradiol (Cmax) atteignent 82 pg/ml et la concentration plasmatique moyenne (Cmoy) est d'environ 34 pg/ml. La concentration plasmatique minimale (Cmin) à la fin des 7 jours d'application est de 27 pg/ml. Après retrait du dispositif transdermique, les concentrations d'estradiol reviennent à leur valeur initiale en 12 à 24 heures.

La concentration plasmatique maximale (Cmax) de lévonorgestrel est atteinte en 3 à 4 jours et elle est d'environ 113 pg/ml à l'état d'équilibre. La concentration plasmatique moyenne de lévonorgestrel (Cmoy) au cours d'une période de 7 jours est d'environ 88 pg/ml et la concentration plasmatique minimale (Cmin) est de 72 pg/ml.

Après passage transcutané, le lévonorgestrel se lie aux protéines plasmatiques, à l'albumine (50 %) et à la « sex hormone-binding globulin », ou SHBG (47,5 %). Le lévonorgestrel a une plus grande affinité pour la SHBG que les autres progestatifs habituellement utilisés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, l'estradiol possède des effets embryolétaux à des doses relativement faibles ; des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation de fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel possède des effets embryolétaux chez l'animal et, à fortes doses, un effet virilisant sur les fœtus femelles. Du fait de différences importantes entre les espèces animales et entre les animaux et les humains, la valeur prédictive des résultats précliniques est limitée pour le traitement des femmes avec des estrogènes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936759459 (2005, RCP rév 14.06.16).

Prix : 9,66 € (4 dispositifs).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle

92931 Paris-La Défense cdx

Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FERINJECT ®

fer

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable/pour perfusion (IV) à 50 mg/ml (aqueuse, non transparente ; brun foncé) :

Flacon de 2 ml, boîte unitaire.

Flacon de 10 ml, boîte unitaire.

Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Carboxymaltose ferrique (DCI)
exprimé en fer .... 50 mg

Excipients : hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Teneur en sodium : jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol)/ml de Ferinject non dilué.

Chaque flacon de 2 ml contient 100 mg de fer sous forme de carboxymaltose ferrique.

Chaque flacon de 10 ml contient 500 mg de fer sous forme de carboxymaltose ferrique.

Chaque flacon de 20 ml contient 1000 mg de fer sous forme de carboxymaltose ferrique.

DC INDICATIONS

Ferinject est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées. Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de Ferinject.

Ferinject doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Ferinject (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La posologie de Ferinject est déterminée en plusieurs étapes : [1] détermination des besoins individuels en fer, [2] calcul de la ou des doses de fer à administrer, [3] examens de contrôle après la supplémentation en fer. Ces étapes sont décrites ci-dessous :

Étape 1 : Détermination des besoins en fer

Les besoins individuels en fer à supplémenter avec Ferinject sont déterminés à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (Hb) du patient. Se reporter au Tableau 1 pour déterminer les besoins en fer :

Tableau 1 : Détermination des besoins en fer

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	mmol/l	inférieur à 35 kg	de 35 kg à < 70 kg	70 kg et plus
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
de 10 à < 14	de 6,2 à < 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
⩾ 14	⩾ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

La carence martiale doit être confirmée par des examens biologiques, comme indiqué à la rubrique Indications.

Étape 2 : Calcul de la ou des doses individuelles maximales de fer à administrer

La ou les doses appropriées de Ferinject, basées sur les besoins en fer déterminés ci-dessus, doivent être administrées en tenant compte des points suivants :

Une administration unique de Ferinject ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par injection intraveineuse) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par perfusion intraveineuse),
- 1000 mg de fer (20 ml de Ferinject).

La dose cumulée maximale recommandée de Ferinject est de 1000 mg de fer (20 ml de Ferinject) par semaine.

Étape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer

Le clinicien doit procéder à la réévaluation en fonction de l'état du patient individuel. Le taux d'Hb doit être réévalué au moins 4 semaines après la dernière administration de Ferinject afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. Si le patient nécessite une nouvelle supplémentation en fer, les besoins en fer doivent être recalculés sur la base du Tableau 1 ci-dessus. (cf Pharmacodynamie).

Population particulière - patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés :

La dose quotidienne unique maximale de 200 mg de fer injectable ne doit pas être dépassée chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'utilisation de Ferinject n'a pas été étudiée chez l'enfant et n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 14 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ferinject doit être exclusivement administré par voie intraveineuse :

- par injection directe ou
- par perfusion, ou
- directement non dilué dans la ligne veineuse du dialyseur pendant une séance d'hémodialyse.

Ferinject ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Injection intraveineuse :

Ferinject peut être administré en injection intraveineuse, sans dilution préalable. La dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1000 mg de fer. Les vitesses d'administration sont présentées dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Vitesses d'administration de Ferinject par injection intraveineuse

Volume de Ferinject requis	Dose de fer équivalente	Vitesse d'administration / Durée minimale d'administration
2 à 4 ml	100 à 200 mg	Pas de durée minimale prescrite
> 4 à 10 ml	> 200 à 500 mg	100 mg de fer/min
> 10 à 20 ml	> 500 à 1000 mg	15 minutes

Perfusion intraveineuse :

Ferinject peut être administré par perfusion intraveineuse. Il doit dans ce cas être dilué. La dose unique maximale est de 20 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1000 mg de fer.

Lors de la perfusion intraveineuse, Ferinject doit exclusivement être dilué dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% m/V, comme indiqué au Tableau 3. Remarque : pour des raisons de stabilité, Ferinject ne doit pas être dilué à des concentrations inférieures à 2 mg de fer/ml (sans compter le volume de solution de carboxymaltose ferrique).

Tableau 3 : Schéma de dilution de Ferinject pour perfusion intraveineuse

Volume de Ferinject requis	Dose de fer équivalente	Quantité maximale de solution stérile de NaCl à 0,9 % m/V	Durée minimum d'administration
2 à 4 ml	100 à 200 mg	50 ml	-
> 4 à 10 ml	> 200 à 500 mg	100 ml	6 min
> 10 à 20 ml	> 500 à 1000 mg	250 ml	15 min

DC CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de Ferinject est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active, à Ferinject ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale.
- Anémie non liée à une carence martiale, par ex. autre anémie microcytaire.
- Signe de surcharge martiale ou trouble de l'utilisation du fer.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (par exemple lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

Ferinject doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Ferinject. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardiorespiratoire incluant l'adrénaline injectable (1:1000). Un traitement complémentaire par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Atteinte de la fonction hépatique ou rénale :

Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, le fer par voie parentérale ne doit être administré qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer est à éviter chez les patients atteints d'anomalies fonctionnelles hépatiques où la surcharge martiale constitue un facteur déclenchant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Une surveillance étroite du bilan martial est conseillée afin d'éviter toute surcharge martiale.

Il n'existe aucune donnée de sécurité sur les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés recevant des doses uniques de plus de 200 mg.

Infection :

Le fer parentéral doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, d'asthme, d'eczéma ou d'allergies atopiques. Il est conseillé d'interrompre le traitement par Ferinject chez les patients présentant une bactériémie. Aussi, chez les patients souffrant d'une infection chronique, une évaluation du bénéfice/risque doit être réalisée en tenant compte de la suppression de l'érythropoïèse.

Extravasation :

Il convient de prendre toutes les précautions pour éviter une extravasation lors de l'administration de Ferinject. L'extravasation de Ferinject au point d'injection peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune qui peut persister au point d'injection. En cas d'extravasation, l'administration de Ferinject doit être interrompue immédiatement.

Excipients :

Un ml de Ferinject non dilué contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol) de sodium. Cela doit être pris en considération chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Ferinject n'a pas été étudiée chez les enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'absorption de fer oral, administré de façon concomitante à des formulations parentérales de fer, est réduite. Par conséquent, si un traitement martial par voie orale est nécessaire, un délai de 5 jours après la dernière injection de Ferinject doit être respecté.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données disponibles concernant l'utilisation de Ferinject chez la femme enceinte sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de Ferinject pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Ferinject est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Les études chez l'animal montrent que le fer libéré par Ferinject peut traverser la barrière placentaire et que son utilisation durant la grossesse peut avoir un impact sur le développement du squelette chez le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Les études cliniques ont montré que le transfert du fer de Ferinject dans le lait maternel était négligeable (⩽ 1 %). Selon les quelques données disponibles chez les femmes allaitantes, il est peu probable que Ferinject constitue un risque pour l'enfant allaité.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant l'effet de Ferinject sur la fertilité. Dans les études chez l'animal, le traitement par Ferinject n'a pas affecté la fécondité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'est pas attendu d'impact de Ferinject sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le Tableau 4 présente les effets indésirables (EI) rapportés durant les études cliniques au cours desquelles Ferinject a été administré à 7391 sujets ainsi que ceux issus de l'expérience après mise sur le marché (voir les notes en bas de tableau pour plus de détails).

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la nausée (qui survient chez 2,9 % des sujets), suivi des réactions au site d'injection/de perfusion, de l'hypophosphatémie, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des étourdissements et de l'hypertension.

Les réactions au site d'injection/de perfusion sont composées d'effets indésirables signalés individuellement comme peu fréquents ou rares.

Au cours des essais cliniques, les valeurs minimales de phosphore sérique ont été observées après environ 2 semaines et elles étaient revenues à la normale environ 4 à 12 semaines après administration de Ferinject.

L'effet indésirable le plus grave est la réaction anaphylactoïde (rare).

Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquences : fréquent (1/100 à < 1/10), peu fréquent (1/1000 à < 1/100) et rare (1/10 000 à < 1/1000).

Tableau 4 : Effets indésirables observés pendant les essais cliniques et au cours de l'expérience après mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes	
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réactions anaphylactoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypophosphatémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements
Peu fréquent	Paresthésie, dysgueusie
Rare	Perte de connaissance(1)
Affections psychiatriques	
Rare	Anxiété(2)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Phlébite, syncope(2), présyncope(2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Rare	Bronchospasme(2)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée
Rare	Flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, urticaire, érythème, éruption cutanée(3)
Rare	Angiœdème(2), pâleur(2) et œdème facial(1)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie, douleurs dorsales, arthralgie, extrémités douloureuses, spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au point d'injection/de perfusion(4)
Peu fréquent	Pyrexie, fatigue, douleur thoracique, œdème périphérique, frissons
Rare	Malaise, syndrome grippal(2)
Investigations	
Peu fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, élévation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

(1) Effets indésirables exclusivement signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché.

(2) Effets indésirables signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché également observés lors des essais cliniques.

(3) Inclut les termes préférentiels suivants : éruption cutanée (EI peu fréquent) et éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse (chacun de ces EI étant rare).

(4) Inclut les termes préférentiels suivants : douleur au site d'injection/de perfusion, hématome au site d'injection/de perfusion, coloration anormale au site d'injection/de perfusion, extravasation au site d'injection/de perfusion, irritation au site d'injection/de perfusion, réaction au niveau du site d'injection/de perfusion (chacun de ces EI étant peu fréquent) et paresthésie au site d'injection/de perfusion (rare).

Remarque : EI = Effet indésirable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de quantités de Ferinject dépassant la quantité nécessaire pour corriger la carence martiale au moment de l'administration peut conduire à une accumulation de fer dans les sites de stockage et finalement à une hémosidérose. La surveillance des paramètres martiaux comme la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) peut contribuer à détecter une accumulation de fer. Si une accumulation de fer se produit, il convient de traiter selon les normes de la pratique médicale, par exemple d'envisager l'utilisation d'un chélateur du fer.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Fer trivalent, préparations parentérales (code ATC : B03AC).

La solution injectable/solution pour perfusion Ferinject est une solution colloïdale de fer sous forme de complexe de carboxymaltose ferrique.

Ce complexe est conçu pour délivrer, de manière contrôlée, le fer utilisable aux protéines de l'organisme assurant le transport et le stockage du fer (respectivement transferrine et ferritine).

24 jours après l'administration de Ferinject, l'utilisation par les globules rouges est de 91 % à 99 % du ^{59}Fe issu de Ferinject radiomarqué pour les sujets souffrant d'une carence martiale (CM) et de 61 % à 84 % pour les sujets atteints d'une anémie d'origine rénale.

Le traitement par Ferinject des patients souffrant d'une anémie liée à une CM a permis une augmentation du taux de réticulocytes et du taux sérique de ferritine jusqu'à des valeurs normales.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité de Ferinject ont été étudiées dans différents domaines thérapeutiques nécessitant l'administration de fer par voie intraveineuse pour corriger la carence martiale.

Les principales études sont décrites plus en détail ci-dessous.

Cardiologie :

Insuffisance cardiaque chronique :

L'étude CONFIRM-HF est une étude randomisée en double aveugle à deux groupes parallèles comparant Ferinject (n = 150) par rapport à un placebo (n = 151) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique **associée à une** carence martiale pendant une période de traitement de 52 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets se sont vus administrer soit Ferinject conformément au schéma posologique simplifié en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection (cf Posologie/Mode d'administration), soit un placebo, soit aucune dose. Aux semaines 12, 24 et 36 (phase d'entretien), les sujets ont reçu une dose de Ferinject (500 mg de fer) ou de placebo si le taux de ferritine sérique était < 100 ng/ml ou compris entre 100 et 299 ng/ml avec un taux de CST < 20 %, ou n'ont reçu aucune dose. Le bénéfice apporté par le traitement à base de Ferinject par rapport au placebo a été démontré avec le critère primaire d'efficacité, le changement observé lors du test de marche de 6 minutes (TM6)

entre l'inclusion et la semaine 24 (p = 0,002). Cet effet a persisté au cours de l'étude jusqu'à la semaine 52 (p < 0,001).

Néphrologie :

Néphropathie chronique au stade de l'hémodialyse :

L'étude VIT-IV-CL-015 est une étude ouverte randomisée, en groupes parallèles comparant Ferinject (n = 97) à l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 86) chez des sujets hémodialysés dépendant de l'hémodialyse ayant une anémie par carence martiale. Les sujets recevaient 2 à 3 fois par semaine une dose unique de 200 mg de fer (Ferinject ou l'hydroxyde ferrique saccharose), directement dans le dialyseur jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque sujet (dose cumulée moyenne de fer dans le groupe Ferinject : 1700 mg). Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets ayant une amélioration du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl 4 semaines après le début de l'étude. Quatre semaines après le début de l'étude, 44,1 % des patients ont répondu au traitement par Ferinject (c'est-à-dire une augmentation du taux d'Hb ⩾ 1,0 g/dl) comparé à 35,3 % pour le groupe recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose (p = 0,2254).

Néphropathie chronique non hémodialysée :

L'étude 1VIT04004 est une étude ouverte randomisée et contrôlée versus médicament actif évaluant la sécurité et l'efficacité de Ferinject (n = 147) par rapport au fer par voie orale (n = 103). Les sujets du groupe traité avec Ferinject ont reçu 1000 mg de fer au début de l'étude puis 500 mg de fer à J14 et J28 si le CST était < 30 % et la ferritine sérique était < 500 ng/ml aux visites respectives. Les sujets du groupe traités par le fer par voie orale ont reçu 65 mg de fer trois fois par jour sous forme de sulfate de fer pendant 56 jours. Les sujets ont été suivis pendant 56 jours. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets avec une augmentation du taux d'Hb ⩾ 1,0 g/dl à tout moment entre le début et la fin de l'étude ou la fin du suivi. Le critère principal a été atteint par 60,4 % des sujets du groupe Ferinject contre 34,7 % des sujets du groupe fer oral (p < 0,001). La variation moyenne du taux d'hémoglobine à J56 ou à la fin de l'étude était de 1,0 g/dl dans le groupe Ferinject et de 0,7 g/dl dans le groupe fer oral (p = 0,034, IC 95 % : 0,0 ; 0,7).

Gastroentérologie :

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

L'étude VIT-IV-CL-008 est une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité de Ferinject par rapport au sulfate de fer oral sur la réduction de l'anémie liée à une carence martiale chez les sujets souffrant de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Les sujets ont reçu soit une dose de Ferinject (n = 111) maximale de 1000 mg de fer une fois par semaine jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée (selon la formule de Ganzoni) pour chaque sujet (dose moyenne cumulée de fer : 1490 mg), soit 100 mg de fer sous forme de sulfate de fer deux fois par jour (n = 49) pendant 12 semaines. Cette étude montre que les sujets recevant Ferinject présentaient une augmentation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines de 3,83 g/l non inférieure à celle obtenue avec un traitement par du sulfate de fer deux fois par jour pendant 12 semaines (3,75 g/dl, p = 0,8016).

L'étude FER-IBD-07-COR est une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité de Ferinject par rapport à l'hydroxyde ferrique saccharose chez des sujets souffrant de MICI en rémission ou légère. Les doses des sujets recevant Ferinject ont été définies selon un schéma posologique simplifié en fonction du taux d'Hb au début de l'étude et du poids du sujet (cf Posologie/Mode d'administration) ; elles étaient administrées en doses uniques allant jusqu'à 1000 mg de fer maximum alors que les sujets recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose ont reçu des doses conformes aux doses cumulées calculées selon la formule de Ganzoni pour chaque sujet à raison de 200 mg de fer jusqu'à ce que la dose cumulée de fer soit atteinte. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. 65,8 % des sujets recevant Ferinject (n = 240 ; dose moyenne cumulée de fer : 1414 mg) contre 53,6 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 235 ; dose moyenne cumulée de fer 1207 mg ; p = 0,004) ont répondu après 12 semaines (défini par une augmentation du taux d'Hb ⩾ 2 g/dl). Une proportion de 83,8 % des sujets traités avec Ferinject versus 75,9 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose ont atteint une augmentation du taux d'Hb ⩾ 2 g/dl ou avaient un taux d'Hb normal après 12 semaines (p = 0,019).

Gynécologie :

Post-partum :

L'étude VIT-IV-CL-009 est une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte comparant l'efficacité de Ferinject (n = 227) au sulfate de fer (n = 117) chez les femmes souffrant d'anémie post-partum. Les sujets ont reçu soit Ferinject en dose unique pouvant aller jusqu'à 1000 mg de fer maximum jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque sujet (selon la formule de Ganzoni) ou bien 100 mg de sulfate de fer par voie orale deux fois par jour pendant 12 semaines. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. La variation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines était de 3,37 g/dl dans le groupe recevant Ferinject (n = 179 ; dose cumulée moyenne de fer : 1347 mg) versus 3,29 g/dl dans le groupe recevant du sulfate de fer (n = 89), démontrant ainsi la non-infériorité entre les deux traitements.

Grossesse :

Les préparations de fer pour administration intraveineuse ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Le traitement à base de Ferinject doit être limité aux deuxième et troisième trimestres de grossesse si l'effet bénéfique est supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Des données limitées relatives à la sécurité du médicament chez les femmes enceintes sont disponibles dans l'étude FER-ASAP-2009-01, une étude ouverte et randomisée comparant Ferinject (n = 121) au sulfate ferreux oral (n = 115) chez des femmes enceintes atteintes d'une anémie induite par une carence martiale durant les deuxième et troisième trimestres pendant une période de traitement de 12 semaines. Les sujets se sont vus administrer Ferinject sous forme de doses cumulatives de 1000 mg ou 1500 mg de fer (dose cumulative moyenne : 1029 mg de fer) en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection, ou 100 mg sous forme de fer oral deux fois par jour pendant 12 semaines L'incidence d'effets indésirables liés au traitement était semblable pour les femmes traitées par Ferinject et celles traitées par administration orale de fer (11,4 % pour le groupe traité par Ferinject ; 15,3 % pour le groupe traité par administration orale de fer). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés étaient les nausées, les douleurs abdominales hautes et les maux de tête. Le score d'Apgar et les paramètres martiaux des nouveau-nés étaient identiques pour les deux groupes de traitement.

Surveillance de la ferritine après une thérapie de remplacement :

Les données limitées de l'étude VIT-IV-CL-008 démontrent que les concentrations en ferritine diminuent rapidement pendant les 2 à 4 semaines qui suivent le remplacement puis plus lentement ensuite. Les concentrations moyennes en ferritine n'ont pas chuté à des niveaux nécessitant d'envisager un nouveau traitement pendant les 12 semaines de suivi de l'étude. Par conséquent, les données disponibles n'indiquent pas clairement le moment optimal pour réanalyser la ferritine. Toutefois, l'évaluation des concentrations en ferritine moins de 4 semaines après la thérapie de remplacement semble prématurée. Il est donc recommandé que le clinicien procède à une nouvelle réévaluation de la ferritine en fonction de l'état individuel du patient.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'utilisation de la tomographie par émission de positron (TEP) a permis de démontrer que le ^{59}Fe et le ^{52}Fe provenant de Ferinject étaient rapidement éliminés du sang, transférés dans la moelle osseuse et stockés dans le foie et la rate.

Après administration d'une dose unique de Ferinject de 100 à 1000 mg de fer chez des sujets ayant une carence martiale, des concentrations maximales totales de fer sérique de 37 µg/ml jusqu'à 333 µg/ml, respectivement après 15 minutes et 1,21 heure, ont été obtenues. Le volume du compartiment central correspond bien au volume plasmatique (environ 3 litres).

Le fer injecté ou perfusé est rapidement éliminé du plasma, avec une demi-vie terminale allant de 7 à 12 heures et un temps de séjour moyen de 11 à 18 heures. L'élimination rénale du fer est négligeable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études précliniques indiquent que le fer libéré par Ferinject traverse la barrière placentaire et qu'il est excrété dans le lait en quantités limitées et contrôlées. Lors des études de toxicologie de la reproduction utilisant des lapins sans carence martiale, Ferinject a été associé à des anomalies mineures du squelette chez le fœtus. Une étude de fertilité chez les rats n'a pas révélé d'effets sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de Ferinject. Il n'a été observé aucun signe de potentiel allergisant ou immunotoxique. Un test in vivo contrôlé n'a mis en évidence aucune réaction croisée de Ferinject avec des anticorps anti-dextran. Aucune irritation ou intolérance locale n'a été observée après administration intraveineuse.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

La compatibilité avec les récipients qui ne sont pas en polyéthylène ou en verre n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du médicament dans son conditionnement commercial : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon : D'un point de vue microbiologique, les formulations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement.

Durée de conservation après dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V : D'un point de vue microbiologique, les formulations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement après leur dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant utilisation, inspecter visuellement les flacons à la recherche de tout dépôt ou endommagement. Utiliser uniquement ceux qui contiennent une solution homogène sans dépôt.

Chaque flacon de Ferinject est destiné à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ferinject doit être mélangé exclusivement à une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V. Aucune autre solution pour dilution intraveineuse ou aucun agent thérapeutique ne doit être utilisé, en raison du risque de précipitation et/ou d'interaction. Pour les instructions relatives à la dilution, cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400938681246 (2010, RCP rév 21.07.17) 1 flacon de 2 ml.
3400938692471 (2010, RCP rév 21.07.17) 1 flacon de 10 ml.
3400958598852 (2013, RCP rév 21.07.17) 1 flacon de 20 ml.

Collect.

VIFOR France
Tour Franklin. 100-101, Terrasse Boieldieu
La Défense 8. 92042 Paris - La Défense cdx
Tél : 01 41 06 58 90. Fax : 01 41 06 58 99
Info médic : Tél : 0 800 400 160
Pharmacovigilance : Tél : 0 800 300 037

FERRISAT voie parentérale

hydroxyde ferrique-dextran

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Eléments minéraux

FERTIFOL ®

acide folique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 400 µg (rond, jaune) *:* boite de 28 et 90 comprimés, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Acide folique .... 400 µg

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose (34 mg/cp).

DC INDICATIONS

Prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes en âge de procréer qui désirent concevoir.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

1 comprimé par jour à prendre à partir du mois précédant la conception et jusqu'à 3 mois après la conception, sans interruption.

La dose journalière sera doublée en cas de carence en folates.

Ce dosage n'est pas adapté chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalies de fermeture du tube neural (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mode d'administration :

Le médicament sera administré par voie orale, avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'acide folique ou à l'un des excipients.
- Patients atteints de cancer.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant un traitement par Fertifol, il convient d'évaluer attentivement les conditions cliniques suivantes, pouvant nécessiter des doses plus élevées d'acide folique :

- patiente ayant déjà donné naissance à un enfant (ou avorté d'un fœtus) présentant une anomalie de fermeture du tube neural ;
- patiente sous traitement antiépileptique : carbamazépine ou acide valproïque ;
- antécédents familiaux d'anomalie de fermeture du tube neural ;
- patiente traitée par des antagonistes de l'acide folique (méthotrexate, sulphasalazine) (cf Interactions) ;
- patientes présentant une anémie mégaloblastique liée à un apport insuffisant en acide folique.

L'acide folique ne doit pas être administré seul chez les patientes présentant une anémie pernicieuse ou tout autre état de carence en vitamine B12, ou une anémie mégaloblastique d'origine inconnue, car l'acide folique peut perturber le diagnostic d'une anémie pernicieuse par diminution des manifestations hématologiques de la maladie alors que les complications neurologiques s'installent. Ceci peut conduire à des atteintes majeures du système nerveux avant qu'un diagnostic correct soit établi.

Chez les femmes traitées par des antagonistes de l'acide folique, il convient d'administrer de l'acide folinique plutôt que des doses plus élevées d'acide folique.

L'administration concomitante de Fertifol et de phénobarbital, phénytoïne ou primidone n'est pas recommandée (cf Interactions).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Fertifol n'est pas efficace sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural si le traitement est commencé après la 4ème semaine de grossesse.

DC INTERACTIONS

Fertifol peut réduire les concentrations plasmatiques de phénobarbital, de phénytoïne et de primidone en augmentant leur métabolisme. Par conséquent, l'administration concomitante de Fertifol et de phénobarbital, de phénytoïne ou de primidone n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si nécessaire, un dosage précis des concentrations plasmatiques de ces antiépileptiques devra être fait.

Le méthotrexate ou la sulphasalazine peuvent diminuer l'effet de l'acide folique du fait de leur propriété antagoniste.

L'administration simultanée de chloramphénicol et d'acide folique peut fausser la réponse hématopoïétique à l'acide folique, par antagonisme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Fertifol est indiqué dans la prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural, avant et en cours de grossesse.

Allaitement :

L'acide folique est excrété dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, ce type d'effet n'est pas probable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'échelle de fréquence suivante a été utilisée pour l'évaluation de la fréquence des effets indésirables :

- Très fréquent (⩾ 1/10)
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100)
- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000)
- Très rare (< 1/10 000)
- Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

Rare : des réactions allergiques (érythèmes, démangeaisons, urticaire) ont été rapportées.

Avec des doses plus élevées que celles contenues dans Fertifol, des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir (nausées, troubles gastro-intestinaux, flatulences), de l'irritabilité et de l'insomnie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses d'acide folique supérieures à 4 ou 5 mg par prise sont bien tolérées. L'administration de doses plus élevées a mis en évidence l'apparition de troubles mentaux, gastro-intestinaux et du sommeil.

La dose d'acide folique contenue dans Fertifol est très faible ; par conséquent, le risque de toxicité liée à un surdosage est très faible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmaco-thérapeutique : Acide folique. Code ATC : B03BB01.

Un déficit en acide folique est responsable d'une synthèse défectueuse de l'ADN dans les cellules responsables de la réplication et de la division des chromosomes. L'acide folique intervient sous forme de tétrahydrofolate dans la synthèse des acides nucléiques et de la division cellulaire et comme coenzyme dans la synthèse des bases purines et pyrimidines. L'acide folique joue un rôle important dans la formation du SNC, qui se développe chez l'homme entre 15 et 28 jours après la conception. La transformation du 5-méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate peut uniquement s'effectuer dans l'organisme par transfert du groupe méthyl vers l'homocystéine, permettant la formation de méthionine sous l'action de la méthionine-synthase.

Ainsi, Fertifol permet de corriger les altérations du métabolisme d'un acide aminé essentiel (la méthionine) qui apparaissent chez la plupart des mères dont les enfants sont affectés d'une anomalie de fermeture du tube neural.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide folique est rapidement absorbé dans le jéjunum, subit une réduction et une méthylation en 5-méthyltétrahydrofolate, forme sous laquelle il est présent dans la circulation.

Distribution :

Sa biodisponibilité après administration orale est élevée (76 à 93 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure.

Élimination :

Il existe une circulation entéro-hépatique des folates et ils sont excrétés comme métabolites dans les urines.

Les folates traversent le placenta et sont présents dans le lait maternel.
L'acide folique se lie préférentiellement aux protéines plasmatiques, le foie étant le principal organe de stockage.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM CIP 3400937643825 (2006, RCP rév 05.07.16) 28 cp.
CIP 3400930064535 (2006, RCP rév 05.07.16) 90 cp.
Prix : 2,28 € (28 comprimés).
7,42 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Italfarmaco S.P.A., Viale F. Testi, 330, 20 126 Milan, Italie.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FERTISTARTKIT ®

ménotropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisée blanche à blanchâtre) *et solvant* (solution claire et incolore) *pour solution injectable SC ou IM à 75 UI :* Flacon (vert clair) de poudre avec bouchon en caoutchouc + seringue préremplie de solvant de 1 ml + 1 aiguille pour la reconstitution et l'injection IM et 1 aiguille pour l'injection SC, conditionnés en blister, packs de 5 et 10 étuis.
Poudre (lyophilisée blanche à blanchâtre) *et solvant* (solution claire et incolore) *pour solution injectable SC ou IM à 150 UI :* Flacon (vert foncé) de poudre avec bouchon en caoutchouc + seringue préremplie de solvant de 1 ml + 1 aiguille pour la reconstitution et l'injection IM et 1 aiguille pour l'injection SC, conditionnés en blister, packs de 5 et 10 étuis.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*
Ménotropine ou hormone gonadotrophine post-ménopausique humaine hautement purifiée exprimée en :
- Activité d'hormone folliculostimulante (FSH) .... 75 UI
  ou 150 UI
- Activité d'hormone lutéinisante (LH) humaine .... 75 UI
  ou 150 UI

De la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), une hormone naturellement présente dans l'urine des femmes enceintes, est ajoutée pour contribuer à l'activité LH totale.
Excipients (communs) : *Poudre :* lactose monohydraté. *Solvant :* solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

DC INDICATIONS

- Induction de l'ovulation : induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Fertistartkit doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de stérilité.
Il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie doit donc être ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. Ceci nécessite la mise en œuvre d'examens échographiques et d'une surveillance des taux d'œstradiol.

Anovulation :

L'objectif du traitement par Fertistartkit est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après l'administration d'hCG.
Fertistartkit peut être administré en injection quotidienne. Chez les patientes réglées, le traitement devra commencer au cours des 7 premiers jours du cycle menstruel.
Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté, si nécessaire, de 37,5 UI (jusqu'à 75 UI), à 7 jours ou de préférence à 14 jours d'intervalle, afin d'obtenir une réponse adéquate, mais non excessive.
La dose quotidienne maximale de Fertistartkit ne doit, en général, pas dépasser 225 UI.
Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente déterminée en mesurant la taille du follicule dominant par échographie et/ou les taux d'œstrogènes.
La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions.
L'administration de Fertistartkit est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).
Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'œstradiol augmentent trop rapidement, plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, la dose quotidienne devra être réduite. Étant donné que les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules préovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée afin de prévenir une grossesse multiple. La patiente devra utiliser un moyen de contraception mécanique ou s'abstenir d'avoir des rapports sexuels jusqu'au début du cycle menstruel suivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné.
En l'absence de réponse adéquate, après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et la patiente recommencera un traitement avec une dose de départ plus élevée que dans le cycle abandonné.
Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Fertistartkit. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.
Sinon, une insémination artificielle peut être réalisée.

Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'AMP :

La désensibilisation avec un agoniste de la Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) ou un antagoniste de l'hormone gonadotrope (antagoniste GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH.
Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de Fertistartkit environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera, après les 2 semaines de traitement par agoniste, 150 à 225 UI de FSH durant les 5 à 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.
Un autre schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de FSH par jour, en commençant le 2e ou le 3e jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux sériques d'œstrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu, en moyenne, vers le 10e jour de traitement (5 à 20 jours).
Lorsqu'une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5000 à 10 000 UI d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Fertistartkit, pour induire la maturation folliculaire finale.
La ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

Population pédiatrique :

Le produit n'est pas destiné à une utilisation chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Fertistartkit est destiné à une administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire.
La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'utilisation, avec le solvant joint.
Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, Fertistartkit doit être administré lentement par voie sous-cutanée. On changera les points d'injection sous-cutanée afin d'éviter l'apparition de lipoatrophie. Toute solution non utilisée doit être jetée.
L'injection sous-cutanée pourra être réalisée par la patiente elle-même, si les instructions et les recommandations du médecin ont été données et suivies strictement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ménotropine ou à l'un des excipients.
- Ovaires hypertrophiés ou kystes non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires.
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.

Fertistartkit est contre-indiqué lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas être obtenue, par exemple en cas de :
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En particulier chez les patientes présentant une hypersensibilité connue aux gonadotrophines, une réaction anaphylactique est toujours possible. Chez ces patientes, la première injection de Fertistartkit doit être réalisée par un médecin dans un service doté d'équipement de réanimation cardiopulmonaire.
La première injection de Fertistartkit doit être réalisée sous contrôle médical strict.
L'auto-injection de Fertistartkit ne devra être réalisée que par des patientes motivées, entraînées et pouvant disposer de conseils avisés. Au préalable, il faudra leur montrer la technique d'injection sous-cutanée, indiquer les zones d'injection possibles, montrer comment on prépare la solution à injecter.
Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications d'une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.

Hyperstimulation ovarienne non souhaitée :

Un suivi échographique du développement folliculaire et une détermination des taux d'œstradiol doivent être réalisés avant le traitement et surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement. Ceci est particulièrement important au début de la stimulation (voir ci-dessous). Hormis le développement d'un nombre élevé de follicules, les concentrations d'œstradiol peuvent augmenter très rapidement, par exemple plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, et éventuellement atteindre des valeurs excessives. Le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne peut être confirmé par échographie. Si cette hyperstimulation ovarienne non souhaitée (c'est-à-dire n'entrant pas dans le cadre d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée dans un programme de procréation médicalement assistée) se produit, l'administration de Fertistartkit devra être interrompue. Dans ce cas, on évitera toute possibilité de grossesse et l'hCG ne sera pas administrée parce qu'elle pourrait induire, en plus d'une ovulation multiple, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître. Il se caractérise par de gros kystes ovariens (ayant tendance à se rompre), une ascite, souvent un hydrothorax et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHO (cf Effets indésirables).

Grossesses multiples :

L'incidence des grossesses multiples après assistance médicale à la procréation est corrélée au nombre d'ovocytes/embryons replacés. Chez les patientes recevant un traitement d'induction de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples est accrue, comparée au mode de conception naturel. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Afin de limiter les risques de grossesses multiples, une surveillance attentive de la réponse ovarienne est recommandée.

Fausses couches :

Les taux de fausse couche spontanée sont plus élevés chez les patientes recevant de la FSH que ceux rencontrés dans la population générale, mais comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de fertilité.

Grossesses ectopiques :

Étant donné que les femmes infertiles suivant des traitements de procréation médicalement assistée, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence de grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

Tumeurs des organes de la reproduction :

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Malformations congénitales :

Après utilisation des techniques de reproduction assistée, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.

Événements thromboemboliques :

Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel > 30 kg/m^2) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériels, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée chez l'homme avec Fertistartkit. Malgré l'absence d'expérience clinique, l'utilisation simultanée de Fertistartkit 75-150 UI et de citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire. Lors de l'utilisation d'un agoniste GnRH en vue de la désensibilisation hypophysaire, une dose plus élevée de Fertistartkit 75-150 UI peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Fertistartkit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Aucun risque tératogène n'a été rapporté suite à une hyperstimulation ovarienne contrôlée lors de l'utilisation clinique de gonadotrophines urinaires. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique n'est disponible.
Aucun effet tératogène n'a été observé au cours d'études chez l'animal.

ALLAITEMENT :

Fertistartkit ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. La sécrétion de prolactine pendant l'allaitement peut entraîner une faible réponse à la stimulation ovarienne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Cependant, Fertistartkit n'est pas susceptible d'avoir une influence sur la capacité des patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus couramment observé dans les essais cliniques menés avec Fertistartkit est l'hyperstimulation ovarienne (SHO) (liée à la dose), généralement légère et accompagnée d'une légère augmentation du volume des ovaires, d'un inconfort ou d'une douleur abdominale. Seul un cas de SHO s'est avéré grave.
Les effets indésirables les plus fréquents avec Fertistartkit étaient les céphalées et la distension abdominale, ainsi que les nausées, la fatigue, le vertige et la douleur au site d'injection.
Le tableau ci-dessous présente les principaux effets indésirables (> 1 %) chez les femmes traitées par Fertistartkit dans les essais cliniques, par système corporel et fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Dans chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, avec les réactions les plus fréquentes en premier, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (⩾ 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe des systèmes d'organes *	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Distension abdominale
Fréquent	Inconfort abdominal, douleur abdominale, nausées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie, sensation de lourdeur
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne, douleur pelvienne, hypersensibilité mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, fatigue, malaise, soif
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur

* Le terme MedDRA le plus approprié est mentionné pour décrire une certaine réaction ; les synonymes ou affections apparentées ne sont pas mentionnés mais doivent être pris en compte également.

D'après les études publiées, les effets indésirables suivants ont été observés chez des patientes traitées par gonadotrophine post-ménopausique humaine :
- Hyperstimulation ovarienne (SHO) sévère accompagnée d'une hypertrophie ovarienne et de la formation de kystes, douleur abdominale aiguë, ascites, épanchement pleural, hypovolémie, choc et troubles thromboemboliques (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Torsion de l'ovaire, généralement associée aux formes sévères de SHO.
- Rupture de kystes ovariens accompagnée d'une hémorragie intrapéritonéale ; quelques cas de rupture de kyste se sont révélés fatals.
- Des réactions allergiques également accompagnées de symptômes généralisés ont aussi été rapportées

après le traitement avec des produits à base de gonadotrophine (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les réactions locales au site d'injection, telles que douleur, rougeur, hématome, gonflement et/ou irritation, font partie des effets indésirables attendus après l'administration de gonadotrophines.

La fréquence de ces événements serait supérieure en cas d'administration intramusculaire, par rapport à l'injection sous-cutanée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur la toxicité aiguë de la ménotropine chez l'homme, mais la toxicité aiguë des préparations de gonadotrophines urinaires s'est avérée très faible dans les études réalisées chez l'animal.

L'administration de ménotropine à une posologie trop élevée peut conduire à une hyperstimulation ovarienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Gonadotrophines (code ATC : G03GA02).

La substance active contenue dans Fertistartkit est l'hormone gonadotrophine post-ménopausique humaine hautement purifiée (ménotropine).

L'activité FSH de Fertistartkit est obtenue à partir des urines de femmes ménopausées ; l'activité LH est obtenue à partir des urines de femmes ménopausées et de femmes enceintes. La préparation est normalisée de façon à avoir un rapport d'activité FSH/LH d'environ 1.

Dans les ovaires, la FSH induit une augmentation du nombre de follicules en formation et stimule leur développement. La FSH augmente la production d'œstradiol dans la granulosa en induisant l'aromatisation des androgènes produits dans la thèque sous l'influence de la LH.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'efficacité biologique de la ménotropine est principalement due à son constituant FSH. La pharmacocinétique de la ménotropine après une administration intramusculaire ou sous-cutanée affiche une forte variabilité interindividuelle. D'après les données issues des études réalisées avec la ménotropine, après une injection unique de 300 UI, le taux sérique maximal de FSH (C_{max}) est atteint environ 19 heures après l'injection intramusculaire et 22 heures après l'injection sous-cutanée. Les pics de FSH ont atteint 6,5 ± 2,1 UI/l avec une AUC_{0-t} de 438,0 ± 124,0 UI x h/l après l'administration intramusculaire. Après l'administration sous-cutanée, les pics de FSH ont atteint 7,5 ± 2,8 UI/l avec une AUC_{0-t} de 485,0 ± 93,5 UI x h/l.

L'AUC et la C_{max} de LH se sont révélées significativement plus basses dans le groupe sous-cutané par rapport au groupe intramusculaire. Ceci peut être dû aux très faibles taux détectés (proches ou en dessous des limites de détection) dans les deux groupes et à la forte variabilité intra- et interindividuelle.

La demi-vie d'élimination est d'environ 45 heures après l'administration intramusculaire et de 40 heures après l'administration sous-cutanée.

Après l'administration, l'excrétion de la ménotropine est essentiellement rénale.

La pharmacocinétique chez des patients présentant une atteinte hépatique ou rénale n'a pas été étudiée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude non clinique n'a été menée avec Fertistartkit.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon et la seringue préremplie de solvant dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être préparée juste avant l'injection. Chaque flacon est à usage unique. Le médicament doit être reconstitué dans des conditions aseptiques.

Fertistartkit ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans l'emballage.

Une surface de travail propre doit être préparée et les mains doivent être préalablement lavées avant la reconstitution de la solution.

Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :

- deux cotons imbibés d'alcool (non fournis),
- un flacon contenant la poudre de Fertistartkit,
- une seringue préremplie de solvant,
- une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter et pour l'injection intramusculaire,
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée.

Reconstitution de la solution à injecter, utilisant un flacon de poudre :

Préparer la solution injectable :

Décapuchonner la seringue préremplie, introduire l'aiguille de reconstitution (aiguille longue) dans la seringue.

1. Retirer le capuchon plastique coloré du flacon contenant la poudre de Fertistartkit et désinfecter la surface du bouchon en caoutchouc en l'essuyant avec un coton imbibé d'alcool.
2. Prendre la seringue et injecter lentement le solvant dans le flacon de poudre à travers le bouchon en caoutchouc.
3. Faire doucement rouler le flacon entre ses mains jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse.
4. Une fois la poudre dissoute (ce qui, en général, se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue.

Pour reconstituer plusieurs flacons de Fertistartkit, prélever le contenu reconstitué du premier flacon dans la seringue et l'injecter lentement dans un deuxième flacon après avoir répété les étapes 1 à 4.

En cas d'utilisation de plusieurs flacons de poudre, la quantité de ménotropine contenue dans 1 ml de solution reconstituée sera comme suit :

Fertistartkit 75 UI poudre et solvant pour solution injectable

Nombre de flacons utilisés	Quantité totale de ménotropine dans 1 ml de solution
1	75 UI
2	150 UI
3	225 UI
4	300 UI
5	375 UI
6	450 UI

Fertistartkit 150 UI poudre et solvant pour solution injectable

Nombre de flacons utilisés	Quantité totale de ménotropine dans 1 ml de solution
1	150 UI
2	300 UI
3	450 UI

La solution doit être claire et incolore.

Jeter tous les éléments usagés :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (à l'issue de l'injection, toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans un récipient approprié).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

AMM 3400930021095 (2015, RCP rév 18.01.16) 75 UI, boîte de 5 étuis.
3400930021101 (2015, RCP rév 18.01.16) 75 UI, boîte de 10 étuis.
3400930021125 (2015, RCP rév 18.01.16) 150 UI, boîte de 5 étuis.
3400930021132 (2015, RCP rév 18.01.16) 150 UI, boîte de 10 étuis.

Prix : 97,85 € (75 UI, boîte de 5 étuis).
182,46 € (75 UI, boîte de 10 étuis).
182,46 € (150 UI, boîte de 5 étuis).
340,36 € (150 UI, boîte de 10 étuis).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : IBSA Farmaceutici SRL, via Martiri Di Cefalonia, 2, 26900 Lodi, Italie.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

FERVEX ® ÉTAT GRIPPAL PARACÉTAMOL/ VITAMINE C/PHÉNIRAMINE ADULTES

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés avec sucre : Sachets, boîte de 8.

Granulés framboise avec sucre (rose clair à beige clair) *pour solution buvable :* Sachets, boîte de 8.

Granulés sans sucre, édulcorés à l'aspartam pour solution buvable : Sachets, boîte de 8.

COMPOSITION	*p sachet*
Phéniramine (DCI) maléate	25 mg
Paracétamol (DCI)	500 mg
Acide ascorbique (DCI)	200 mg

Excipients :

Granulés avec sucre : gomme arabique, acide citrique, saccharinate de sodium, saccharose (11,5 g par sachet), arôme naturel antillais*.

Granulés framboise avec sucre : gomme arabique, acide citrique anhydre, saccharine sodique, saccharose (11,5 g par sachet), arôme framboise contenant du jaune orangé S (E 110).

Granulés sans sucre, édulcorés à l'aspartam : mannitol, acide citrique anhydre, polyvidone, citrate de magnésium anhydre, aspartam, arôme antillais* 87 57 48 (sur support composé de maltodextrine cérélose et gomme arabique).

* Huiles essentielles de citron, cannelle et girofle, extraits naturels de rhum et de vanille, baume du Pérou, caramel.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans (granulés framboise) et chez l'adulte à partir de 15 ans (granulés avec sucre, granulés sans sucre, édulcorés à l'aspartam) dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux :

- de l'écoulement nasal clair et des larmoiements ;
- des éternuements ;
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans (granulés framboise) et chez l'adulte à partir de 15 ans (granulés avec sucre, granulés sans sucre, édulcorés à l'aspartam).

La posologie est de 1 sachet 2 ou 3 fois par jour.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

Durée de traitement :

La durée maximale du traitement est de 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude.

Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude, le soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Granulés avec sucre : personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase, en raison de la présence de saccharose.
- Granulés sans sucre, édulcorés à l'aspartam : en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement.

Granulés avec sucre : ce médicament contient 11,5 g de saccharose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Granulés framboise avec sucre : ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool (liées à la présence de phéniramine) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine) : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la phéniramine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité (rare) :

- érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

Liés au paracétamol :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la phéniramine :

Le surdosage en phéniramine peut entraîner convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.

- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments du rhume en association ; code ATC : R05X.

Fervex État Grippal Paracétamol/Vitamine C/Phéniramine Adultes agit en exerçant 3 actions pharmacologiques :

- une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ;
- une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ;
- une compensation en acide ascorbique de l'organisme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Maléate de phéniramine :

Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1 h à 1 h 30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale.

Vitamine C :

L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

- Granulés avec sucre, granulés framboise avec sucre : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Granulés sans sucre, édulcorés à l'aspartam : à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932705917 (1980, RCP rév 10.02.15) glé avec sucre.
3400933359591 (1991, RCP rév 10.02.15) glé sans sucre, édulcoré à l'aspartam.
3400949898350 (2011, RCP rév 03.02.15) glé framboise avec sucre.

Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

Les adresses des centres de pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

FERVEX ® RHUME JOUR ET NUIT

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (comprimé jour : clair ; comprimé nuit : foncé) : Boîte de 12 comprimés jour + 4 comprimés nuit sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Par cp clair :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Acide ascorbique (vit C)	200 mg
Pseudoéphédrine (DCI) chlorhydrate	60 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, acide stéarique, agent colorant rouge E129 (Food Red 17, Color index N°16035, laque rouge Allura AC aluminium), agent colorant bleu E132 (indigotine, CI pigment bleu 63, Color index N°73015). *Pelliculage :* amidon de maïs modifié (E1440), dibéhénate de glycérol (E471), dioxyde de titane (E171), acide stéarique d'origine végétale (E570), sorbitol (E420). *Lustrant :* eau purifiée, cire d'abeille, cire de carnauba, polysorbate 20, acide sorbique.

Par cp foncé :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Chlorphénamine (DCI) maléate	4 mg

Excipients : croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, povidone, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose (E464), propylèneglycol (E1520), dioxyde de titane (E171), carmoisine (E122), indigo carmine (E132). *Lustrant :* eau purifiée, cire d'abeille, cire de carnauba, polysorbate 20, acide sorbique.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans dans le traitement au cours des rhumes :

- des sensations de nez bouché,
- de l'écoulement nasal clair,
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

La posologie est de :

- 1 comprimé jour (clair) le matin, à renouveler si nécessaire à midi et au dîner ;
- 1 comprimé nuit (foncé) le soir au coucher.

Avaler le comprimé avec un grand verre d'eau.

Ne pas dépasser la posologie maximale de 3 comprimés jour et un comprimé nuit par 24 heures.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

Durée de traitement :

La durée maximale du traitement est de 4 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit, notamment aux antihistaminiques.
- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- En cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- En cas d'insuffisance coronarienne sévère.
- En cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine [alias néosynéphrine], synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline), ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 4 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de pseudoéphédrine :

- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 4 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (cf Interactions) :

- IMAO-A sélectifs.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).
- En association avec le linézolide.
- Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :

- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de paracétamol :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes par jour** (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez le sujet (en particulier le sujet âgé) présentant :

- une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
- une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
- une éventuelle hypertrophie prostatique.

Du fait de la présence de chlorphénamine, il est déconseillé de prendre pendant le traitement des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool ou des sédatifs (barbituriques en particulier) car ils potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques (cf Interactions).

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la présence de paracétamol :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à la présence de pseudoéphédrine :

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO-A sélectifs (moclobémide, toloxatone) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

Liées à la présence de chlorphénamine :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; neuroleptiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, pizotifène, thalidomide : majoration de la dépression centrale engendrée par la chlorphénamine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

Liées à la présence d'acide ascorbique :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la pseudoéphédrine.

Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, ne pas prescrire chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.

Liés à la présence de pseudoéphédrine :

Troubles cardiaques :

- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :

- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :

- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :

- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou de mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :

- Anxiété.

- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage, ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Liés à la présence de paracétamol :
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la présence de chlorphénamine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la chlorphénamine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacocinétique) :

Effets neurovégétatifs :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé.
- Incoordination motrice, tremblements.
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité :
- Érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire.
- Œdème, plus rarement oedème de Quincke.
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :
- Leucopénie, neutropénie.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la pseudoéphédrine :

Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

Lié à la chlorphénamine :

Le surdosage en chlorphénamine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Acidifier les urines en donnant du chlorure d'ammonium (pour augmenter l'élimination de la pseudoéphédrine).
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants à usage systémique (code ATC : R01BA52 - pseudoéphédrine en association).

Ce médicament associe un antalgique antipyrétique, le paracétamol, un antihistaminique, la chlorphénamine, et un vasoconstricteur, la pseudoéphédrine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Du paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

De la pseudoéphédrine :

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %).

Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire. L'alcanisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire avec, pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

De la chlorphénamine :

La chlorphénamine est bien absorbée au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 15 h environ. Elle est éliminée essentiellement par voie rénale.

De l'acide ascorbique (vitamine C) :

L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927425561 (2013, RCP rév 23.04.15).
Non remb Séc soc.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

FERVEX ® RHUME PARACÉTAMOL/VITAMINE C/PHÉNIRAMINE ENFANTS SANS SUCRE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés : Sachets, boîte de 8.

COMPOSITION	*p sachet*
Phéniramine (DCI) maléate	10 mg
Paracétamol (DCI)	280 mg
Acide ascorbique (DCI)	100 mg

Excipients : mannitol, acide citrique anhydre, povidone, citrate de magnésium anhydre, acésulfame de potassium, arôme framboise contenant du jaune orangé S (E110).

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

Fervex Rhume Paracétamol/Vitamine C/Phéniramine Enfants sans sucre, granulés pour solution buvable en sachet est indiqué chez les enfants (à partir de 6 ans) dans le traitement au cours des rhumes et rhinopharyngites :
- de l'écoulement nasal clair et des larmoiements ;
- des éternuements ;
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Cette présentation est réservée à l'enfant (à partir de 6 ans) :
- de 6 à 10 ans : 1 sachet 2 fois par 24 heures ;
- de 10 à 12 ans : 1 sachet 3 fois par 24 heures ;
- de 12 à 15 ans : 1 sachet 4 fois par 24 heures.

Population pédiatrique :

Fervex Rhume Paracétamol/Vitamine C/Phéniramine Enfants sans sucre, granulés pour solution buvable en sachet est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.

Mode d'administration :

Voie orale.

Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude.

Fréquence d'administration :

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

Durée de traitement :

La durée maximale du traitement est de 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- en cas d'insuffisance hépatocellulaire,
- en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- en cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques,
- chez l'enfant de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 3 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

MISES EN GARDE :

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées :
- Enfant de moins de 37 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Enfant de 38 à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Adulte et enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alcool (liées à la présence de phéniramine) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine) : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fervex Rhume Paracétamol/Vitamine C/Phéniramine Enfants sans sucre, granulés pour solution buvable en sachet à une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la phéniramine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité (rare) :
- érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

Effets hématologiques :
- leucopénie, neutropénie ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

Liés au paracétamol :
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la phéniramine :

Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume en association, code ATC : R05X.

Fervex Rhume Paracétamol/Vitamine C/Phéniramine Enfants sans sucre agit en exerçant 3 actions pharmacologiques :
- une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ;
- une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ;
- une compensation en acide ascorbique de l'organisme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :
- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Maléate de phéniramine :

Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1h à 1h30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale.

Vitamine C :

L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933515799 (1992, RCP rév 09.09.16).

Non remb Séc soc.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

FEUILLE DE SAULE ®

acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Feuille de saule Tout Prêt Cor :

Emplâtre adhésif : Étui de 9.

Feuille de saule Tout Prêt Durillon :

Emplâtre adhésif : Étui de 5.

COMPOSITION *p 100 g*

Acide salicylique .... 40 g

Excipients : dammar kauri, lanoline (graisse de laine), cire d'abeille jaune, latex (caoutchouc), colophane, chlorophylle cuivrique (E 141).

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des cors, durillons et œils-de-perdrix.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer chaque soir un emplâtre après la toilette du pied pendant 3 à 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie à l'un des composants.
- Cors infectés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'utilisation des coricides doit faire l'objet de beaucoup de prudence chez les artéritiques, les diabétiques et les sujets atteints de neuropathies.
- Ce produit est caustique. Ne pas déborder en dehors de la zone à traiter.
- Arrêter l'application en cas de survenue de douleurs.
- Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
- Cette spécialité contient du latex (caoutchouc), qui peut causer, chez les personnes allergiques au latex, des réactions allergiques graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'échec du traitement, la conduite à tenir doit être réévaluée. Il peut être utile de rechercher la cause et de la traiter en conséquence (mesures orthopédiques de correction de l'appui, modification du chaussage).
- Ne pas utiliser sur les muqueuses.
- Ne pas déborder sur la peau saine.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Irritation de la peau en cas d'application sur la peau saine.

DC SURDOSAGE

Risque de brûlures en cas de superposition de plusieurs emplâtres adhésifs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Kératolytique (dermatologie).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques, issues des études toxicologiques en administration répétée, irritation cutanée aiguë et pouvoir sensibilisant, ont permis de conclure que le produit ne devrait pas présenter de risque d'intolérance cutanée majeure ni de risque de sensibilisation cutanée dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'emploi, en dehors de réactions individuelles, le produit ne devant pas être appliqué ni sur la peau saine ni sur une muqueuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930397589 (1969/95, RCP rév 24.04.12) emplâtre cor.

3400930397640 (1969/95, RCP rév 13.10.11) emplâtre durillon.

Non remb Séc soc. GP.

Laboratoires GILBERT

928, av du Général-de-Gaulle.

14200 Hérouville-Saint-Clair

Tél : 02 31 47 15 15

Site web : www.labogilbert.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FIASP ®

insuline asparte

FORMES/PRÉSENTATIONS

Fiasp 100 unités/ml en flacon : *Solution injectable (aqueuse, incolore et limpide) :* Flacon de 10 ml, boîte unitaire.

Fiasp 100 unités/ml en cartouche Penfill : *Solution injectable (aqueuse, incolore et limpide) :* Cartouche de 3 ml, boîte de 5.

Fiasp 100 unités/ml en stylo prérempli FlexTouch : *Solution injectable (aqueuse, incolore et limpide) :* Stylo de 3 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Fiasp en flacon : *p flacon*

Insuline asparte* .... 1000 UI

Fiasp en cartouche : *p cartouche*

Insuline asparte* .... 300 UI

Fiasp en stylo prérempli : *p stylo prérempli*

Insuline asparte* .... 300 UI

Excipients : Phénol, métacrésol, glycérol, acétate de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorhydrate d'arginine, nicotinamide (vitamine B3), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline asparte (équivalent à 3,5 mg).

* L'insuline asparte est produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Traitement du diabète de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Fiasp est une insuline prandiale à administrer par voie sous-cutanée dans les 2 minutes qui précèdent le début du repas, et éventuellement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (cf Pharmacodynamie).

La posologie de Fiasp dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Fiasp, administré par injection sous-cutanée, doit être utilisé en association avec une insuline d'action intermédiaire ou prolongée administrée au moins une fois par jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, environ 50 % de ces besoins peuvent être couverts par Fiasp et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

Chez l'adulte, les besoins individuels quotidiens totaux en insuline peuvent varier et se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour.

Une surveillance glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Dans ces conditions, la glycémie doit être surveillée de manière adéquate.

La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Les patients avec un schéma de type basal-bolus qui oublient leur dose au moment du repas doivent être avertis qu'il est nécessaire de surveiller leur glycémie afin de déterminer s'ils ont besoin d'une dose d'insuline. Au repas suivant, les patients doivent reprendre leur horaire de dose habituel.

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris Fiasp, est exprimée en unités. Une (1) unité de Fiasp correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide.

Initiation :

Patients diabétiques de type 1 :

Chez les patients diabétiques de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose initiale recommandée est d'environ 50 % de la dose d'insuline quotidienne totale et doit être répartie entre les repas selon la quantité et la composition de ces derniers. Le restant de la dose d'insuline quotidienne totale doit être apporté par une insuline à durée d'action prolongée ou intermédiaire. En règle générale, pour calculer la dose d'insuline quotidienne totale initiale nécessaire chez les patients diabétiques de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, il est possible d'utiliser le calcul de 0,2 à 0,4 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel.

Patients diabétiques de type 2 :

La dose initiale proposée est de 4 unités lors d'un ou plusieurs repas. Le nombre d'injections et l'ajustement des doses dépendent des objectifs glycémiques individuels, ainsi que de la quantité et de la composition des repas.

Un ajustement de la dose peut être effectué quotidiennement en fonction de l'auto-contrôle glycémique du(des) jour(s) précédent(s), comme indiqué au Tableau 1.
- La dose avant le petit-déjeuner doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé avant le repas du midi du jour précédent.
- La dose avant le repas du midi doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé avant le repas du soir du jour précédent.
- La dose avant le repas du soir doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé au coucher du jour précédent.

Tableau 1 : Ajustement de la dose

Auto-contrôle glycémique (voir ci-dessus)		Ajustement de la dose
mmol/l	mg/dl	unité
<4,0	<71	-1
4,0 à 6,0	71 à 108	Aucun ajustement
>6,0	>108	+1

Populations particulières :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

La sécurité et l'efficacité de Fiasp chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (cf Pharmacodynamie et Pharmacocinétique). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée.

Troubles rénaux ou hépatiques :

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins en insuline du patient. Chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques, il est recommandé d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Fiasp chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

En remplacement d'autres insulines :

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du remplacement d'une autre insuline prandiale et durant les premières semaines qui suivent. Le changement d'insuline prandiale peut être effectué dose pour dose. En cas de changement de type, de marque ou de fabricant d'insuline pour Fiasp, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical, et un changement de posologie pourra être nécessaire.

Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines à action prolongée ou intermédiaire ou des autres traitements antidiabétiques concomitants.

MODE D'ADMINISTRATION :

Injection sous-cutanée :

Il est recommandé d'administrer Fiasp par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale ou le haut du bras (cf Pharmacocinétique). Une rotation des sites d'injection devra être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) :

Fiasp peut être utilisé en PSCI dans une pompe à insuline et couvrira à la fois les besoins en insuline bolus (environ 50 %) et en insuline basale. Fiasp peut être administré selon les instructions fournies par le fabricant de la pompe, de préférence dans l'abdomen. Une rotation des sites de perfusion devra être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, Fiasp ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres insulines.

Les patients traités par PSCI recevront des instructions sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe (cf Modalités manipulation/élimination). Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion.

Lorsque Fiasp est administré en PSCI, le patient doit avoir été formé à l'administration de l'insuline par injection et doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe.

Voie intraveineuse :

Si nécessaire, Fiasp peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé.

Par voie intraveineuse, la concentration d'insuline asparte dans le système de perfusion doit être de 0,5 unité/ml à 1,0 unité/ml, en utilisant des poches de perfusion en polypropylène. Il a été établi que Fiasp restait stable à température ambiante pendant 24 heures dans des solutés de perfusion tels qu'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %.

Le contrôle glycémique est nécessaire pendant la perfusion d'insuline. Il conviendra de veiller à ce que l'insuline soit injectée dans la poche de perfusion et pas seulement dans le port d'entrée.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli :

Administration avec le stylo prérempli (FlexTouch).

Le stylo prérempli (FlexTouch) est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine Plus, NovoFine ou NovoTwist. Le stylo prérempli permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité.

FlexTouch a un code couleur jaune et est accompagné d'une notice comportant des instructions d'utilisation détaillées à suivre.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche :

Administration avec un système d'administration d'insuline.

La cartouche (Penfill) est conçue pour être utilisée avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine Plus, NovoFine et NovoTwist.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon :

Administration avec une seringue.

Le flacon doit être utilisé avec des seringues à insuline comportant une graduation en unités (U-100 ou 100 U/ml).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypoglycémie :

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient (cf Effets indésirables et Surdosage).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Le moment d'apparition de l'hypoglycémie reflète généralement le profil de durée d'action de la formulation d'insuline administrée. L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Fiasp par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus rapide (cf Pharmacodynamie).

Dans la mesure où Fiasp doit être administré dans les 2 minutes qui précèdent le début du repas, et éventuellement jusqu'à 20 minutes après le début du repas, il

faudra tenir compte de son temps de délai d'action lors de la prescription chez les patients présentant des maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée.

Hyperglycémie :

L'utilisation de doses inadaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les patients qui nécessitent de l'insuline, peut conduire à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) :

Le mauvais fonctionnement d'une pompe ou du matériel de perfusion peut entraîner l'apparition rapide d'une hyperglycémie et d'une cétose. Il est impératif d'identifier et de corriger rapidement la cause de l'hyperglycémie ou de la cétose. Un traitement provisoire par injection sous-cutanée pourra être nécessaire.

Maladies concomitantes :

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Association de thiazolidinédione et d'insuline :

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lorsque la thiazolidinédione était utilisée avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la thiazolidinédione et l'insuline est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et d'œdème. La thiazolidinédione devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

Initiation de l'insuline et intensification du contrôle glycémique :

L'intensification ou une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à un trouble de la réfraction oculaire réversible et transitoire, à une aggravation de la rétinopathie diabétique, à une neuropathie périphérique aiguë et douloureuse et à un œdème périphérique. Toutefois, un contrôle glycémique à long terme réduit le risque de rétinopathie diabétique et de neuropathie.

Anticorps anti-insuline :

L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses :

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection, afin d'éviter les confusions accidentelles entre ce médicament et les autres insulines.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités de la dose avant l'administration. Pour pouvoir réaliser eux-mêmes leurs injections, les patients doivent donc être en mesure de lire le compteur de dose. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'administration des insulines.

Voyages avec changement de fuseau horaire :

Avant d'effectuer un voyage avec un changement de fuseau horaire, les patients doivent demander l'avis d'un médecin.

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants, sulfamides et agonistes des récepteurs du GLP-1.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Fiasp peut être utilisé pendant la grossesse.

Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés menés avec l'insuline asparte en comparaison à l'insuline humaine soluble (322 + 27 grossesses exposées) ne montrent pas d'effets délétères de l'insuline asparte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Chez la femme enceinte diabétique (diabète de type 1, diabète de type 2 ou diabète gestationnel), il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre, puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'administration de Fiasp pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline.

FERTILITÉ :

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous (Tableau 2) sont issus des données d'essais cliniques de phase 3 comprenant quatre essais thérapeutiques confirmatoires terminés. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables issus des essais cliniques

Classe de système d'organes MedDRA	
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Manifestations allergiques cutanées
Peu fréquent	Lipodystrophie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection/de perfusion.

Description de certains effets indésirables :

Réactions allergiques :

Les manifestations allergiques cutanées rapportées avec Fiasp (1,5 % vs. 1,4 % avec le comparateur) comprenaient de l'eczéma, un rash, un rash prurigineux, une urticaire et une dermatite.

Avec Fiasp, des réactions d'hypersensibilité généralisée (se manifestant par un rash cutané généralisé et un œdème facial) ont été rapportées de manière peu fréquente (0,2 % vs. 0,1 % avec le comparateur). Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée avec Fiasp. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline en général. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement engager le pronostic vital.

Hypoglycémie :

L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Fiasp par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus rapide.

Lipodystrophie :

Des cas de lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) ont été rapportés au site d'injection/de perfusion chez les patients traités par Fiasp (0,2 % vs. 0 % pour le comparateur). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions.

Réactions au site d'injection/de perfusion :

Des réactions au site d'injection/de perfusion (notamment rash, rougeur, inflammation, ecchymose et démangeaisons) ont été rapportées chez les patients traités avec Fiasp (1,0 % vs. 0,7 % pour le comparateur). Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

Populations particulières :

D'après les résultats des essais cliniques menés avec l'insuline asparte en général, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés ou chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec l'expérience acquise plus largement dans la population générale. Le profil de sécurité chez les patients très âgés (⩾ 75 ans) ou chez ceux présentant des troubles rénaux ou hépatiques modérés à sévères est limité. Fiasp a été administré chez des patients âgés pour étudier ses propriétés pharmacocinétiques (cf Pharmacocinétique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, si le patient reçoit plus d'insuline que nécessaire, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres produits contenant du sucre. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des produits contenant du glucose.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action rapide (Code ATC : A10AB05).

Mécanisme d'action :

Fiasp est une formulation d'insuline asparte d'action rapide.

L'activité principale de Fiasp est la régulation du métabolisme du glucose. Les insulines, y compris l'insuline asparte, la substance active de Fiasp, exercent leur action spécifique en se liant aux récepteurs de l'insuline. L'insuline liée aux récepteurs abaisse la glycémie en facilitant l'assimilation du glucose par les cellules des tissus musculo-squelettiques et adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et améliore la synthèse des protéines.

Effets pharmacodynamiques :

Fiasp est une formulation d'insuline asparte prandiale à laquelle l'ajout de nicotinamide (vitamine B_3) permet d'accélérer l'absorption initiale de l'insuline en comparaison à NovoRapid.

En comparaison à NovoRapid, le délai d'action a été plus rapide de 5 minutes et le débit de perfusion maximal du glucose a été atteint 11 minutes plus tôt avec Fiasp. L'effet hypoglycémiant maximal de Fiasp s'est produit entre 1 et 3 heures après l'injection. L'effet hypoglycémiant durant les 30 premières minutes ($ASC_{VPG,\ 0-30\ min}$) était de 51 mg/kg avec Fiasp et de 29 mg/kg avec NovoRapid (rapport Fiasp/NovoRapid : 1,74 [1,47 ; 2,10]$_{IC\ à\ 95\ \%}$). L'effet hypoglycémiant total et l'effet hypoglycémiant maximal (VPG_{max}) de Fiasp étaient comparables à ceux de NovoRapid. L'effet hypoglycémiant total et l'effet hypoglycémiant maximal de Fiasp augmentent de manière linéaire avec l'augmentation de la dose, dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

La durée d'action de Fiasp était inférieure à celle de NovoRapid ; elle était comprise entre 3 et 5 heures.

La variabilité intra-individuelle d'un jour à l'autre de l'effet hypoglycémiant était faible avec Fiasp pour tous les effets hypoglycémiants : précoce ($ASC_{VPG,\ 0-1\ h}$, CV ~26 %), total ($ASC_{VPG,\ 0-12\ h}$, CV ~18 %) et maximal (VPG_{max}, CV ~19 %).

Efficacité et sécurité cliniques :

Fiasp a été étudié au cours de trois essais d'efficacité et de sécurité (de 18 à 26 semaines de traitement) chez 2 068 patients adultes randomisés, dont 1 143 diabétiques de type 1 et 925 diabétiques de type 2.

Patients diabétiques de type 1 :

L'effet du traitement de Fiasp sur le contrôle glycémique a été évalué lorsqu'il était administré au moment du repas ou après le repas. Fiasp administré au moment du repas était non inférieur à NovoRapid sur la réduction de l'HbA_{1c} ; l'amélioration de l'HbA_{1c} était statistiquement significative en faveur de Fiasp. Fiasp administré après le repas a atteint une réduction de l'HbA_{1c} similaire à celle de NovoRapid administré au moment du repas (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'un essai clinique sur un schéma de type basal-bolus de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 1

	Administration prandiale de Fiasp + insuline détémir	Administration post-prandiale de Fiasp + insuline détémir	Administration prandiale de NovoRapid + insuline détémir
n	381	382	380
HbA_{1c}(%)			
Inclusion → Fin de l'essai	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-0,32	-0,13	-0,17
Différence estimée entre les traitements	*-0,15 [-0,23 ; -0,07]*[c)(e)]	*0,04 [-0,04 ; 0,12]*[d)]	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Inclusion → Fin de l'essai	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-3,46	-1,37	-1,84
Différence estimée entre les traitements	*-1,62 [-2,50 ; -0,73]*[c)(e)]	*0,47 [-0,41 ; 1,36]*[d)]	
Excursion glycémique 2 heure après le repas (mmol/l)[(a)]			
Inclusion → Fin de l'essai	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-0,29	0,67	0,38
Différence estimée entre les traitements	*-0,67 [-1,29 ; -0,04]*[c)(e)]	*0,30 [-0,34 ; 0,93]*[d)]	
Excursion glycémique 1 heure après le repas (mmol/l)[(a)]			
Inclusion → Fin de l'essai	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-0,84	1,27	0,34
Différence estimée entre les traitements	*-1,18 [-1,65 ; -0,71]*[c)(e)]	*0,93 [-0,46 ; 1,40]*[d)]	
Poids (kg)			
Inclusion → Fin de l'essai	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	0,67	0,70	0,55
Différence estimée entre les traitements	*0,12 [-0,30 ; 0,55]*[c)]	*0,16 [-0,27 ; 0,58]*[d)]	
Taux observé d'hypoglycémies sévères ou confirmées par mesure glycémique[(b)] **par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)**			
	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
Taux estimé	*1,01 [0,88 ; 1,15]*[c)]	*0,92 [0,81 ; 1,06]*[d)]	

Les valeurs à l'inclusion et à la fin de l'essai correspondent à la moyenne des dernières valeurs disponibles observées. L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets [ ].

a) Repas test.

b) Hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'intervention d'un tiers) ou hypoglycémie confirmée par mesure glycémique définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l, indépendamment des symptômes.

c) Différence entre Fiasp administré au moment du repas et NovoRapid administré au moment du repas.

d) Différence entre Fiasp administré après le repas et NovoRapid administré au moment du repas.

e) Valeurs statistiquement significatives en faveur de Fiasp administré au moment du repas.

33,3 % des patients traités par Fiasp au moment du repas ont atteint une HbA_{1c} cible < 7 %, contre 23,3 % des patients traités par Fiasp après le repas et 28,2 % des patients traités par NovoRapid au moment du repas. La probabilité estimée d'obtenir une HbA_{1c} < 7 % était statistiquement significativement plus importante avec Fiasp au moment du repas par rapport à NovoRapid au moment du repas (rapport de probabilité : 1,47 [1,02 ; 2,13]$_{IC\ à\ 95\ \%}$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre Fiasp après le repas et NovoRapid au moment du repas.

L'administration de Fiasp au moment du repas a permis d'obtenir une excursion glycémique 1 heure et 2 heures après le repas significativement plus basse par rapport à NovoRapid administré au moment du repas. Comparé à NovoRapid administré au moment du repas, Fiasp administré après le repas a permis d'obtenir une excursion glycémique plus élevée 1 heure après le repas, mais comparable 2 heures après le repas (Tableau 3).

À la fin de l'essai, la dose d'insuline médiane totale en bolus était similaire pour Fiasp au moment du repas, Fiasp après le repas et NovoRapid au moment du repas (variation entre l'inclusion et la fin de l'essai : Fiasp au moment du repas 0,33 → 0,39 unité/kg/jour ; Fiasp après le repas : 0,35 → 0,39 unité/kg/jour ; NovoRapid au moment du repas : 0,36 → 0,38 unité/kg/jour). Les variations de la dose d'insuline basale médiane totale entre l'inclusion et la fin de l'essai étaient comparables pour Fiasp au moment du repas (0,41 → 0,39 unité/kg/jour), Fiasp après le repas (0,43 → 0,42 unité/kg/jour)

et NovoRapid au moment du repas (0,43 → 0,43 unité/kg/jour).

Patients diabétiques de type 2 :

La réduction de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la fin de l'essai était non-inférieure à celle obtenue avec NovoRapid (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats d'un essai clinique sur un schéma de type basal-bolus de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2.

	Fiasp + insuline glargine	NovoRapid + insuline glargine
n	345	344
HbA_{1c} (%)		
Inclusion → Fin de l'essai	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-1,38	-1,36
Différence estimée entre les traitements	*-0,02 [-0,15 ; 0,10]*	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inclusion → Fin de l'essai	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-15,10	-14,86
Différence estimée entre les traitements	*-0,24 [-1,60 ; 1,11]*	
Excursion glycémique 2 heures après le repas (mmol/l)[a]		
Inclusion → Fin de l'essai	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-3,24	-2,87
Différence estimée entre les traitements	*-0,36 [-0,81 ; 0,08]*	
Excursion glycémique 1 heure après le repas (mmol/l)[a]		
Inclusion → Fin de l'essai	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-2,14	-1,55
Différence estimée entre les traitements	*-0,59 [-1,09 ; -0,09][c]*	
Poids (kg)		
Inclusion → Fin de l'essai	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	2,68	2,67
Différence estimée entre les traitements	*0,00 [-0,60 ; 0,61]*	
Taux observé d'hypoglycémies sévères ou confirmées par mesure glycémique[b] par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
Taux estimé	*1,09 [0,88 ; 1,36]*	

Les valeurs à l'inclusion et à la fin de l'essai correspondent à la moyenne des dernières valeurs disponibles observées. L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets [ ].

a) Repas test

b) Hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'intervention d'un tiers) ou hypoglycémie confirmée par mesure glycémique définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l, indépendamment des symptômes.

c) Valeurs statistiquement significatives en faveur de Fiasp

L'administration post-prandiale n'a pas été étudiée chez les patients diabétiques de type 2.

74,8 % des patients traités par Fiasp ont atteint une HbA_{1c} cible < 7 %, contre 75,9 % des patients traités par NovoRapid. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre Fiasp et NovoRapid sur l'atteinte de l'HbA_{1c} < 7 % d'après la probabilité estimée.

À la fin de l'essai, la dose d'insuline médiane totale en bolus avec Fiasp et NovoRapid était similaire (variation entre l'inclusion et la fin de l'essai : Fiasp : 0,21 → 0,49 unité/kg/jour et NovoRapid : 0,21 → 0,51 unité/kg/jour). Les variations de la dose d'insuline basale médiane totale entre l'inclusion et la fin de l'essai étaient comparables avec Fiasp (0,56 → 0,53 unité/kg/jour) et NovoRapid (0,52 → 0,48 unité/kg/jour).

Patients âgés :

Dans les trois études cliniques contrôlées, parmi les 1 219 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités avec Fiasp, 192 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 24 (2 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et ceux plus jeunes.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) :

Un essai randomisé (2 : 1), en double aveugle, avec groupe parallèle et contrôlé versus comparateur actif a été mené durant 6 semaines pour évaluer la compatibilité de l'administration de Fiasp et NovoRapid par PSCI chez des patients adultes diabétiques de type 1. Aucun événement d'occlusion confirmé au microscope n'a été observé au niveau du matériel de perfusion dans les groupes Fiasp (n = 25) ou NovoRapid (n = 12). Dans le groupe traité par Fiasp, deux patients ont signalé chacun deux réactions au site de perfusion survenues au cours du traitement.

Dans un essai croisé de deux semaines par PSCI, Fiasp a montré un meilleur effet hypoglycémiant post-prandial par rapport à NovoRapid, après un repas test standard en ce qui concerne la glycémie post-prandiale à 1 heure et 2 heures (différence entre les traitements : -0,50 mmol/l [-1,07 ; 0,07]$_{IC\ à\ 95\ \%}$ et -0,99 mmol/l [-1,95 ; -0,03]$_{IC\ à\ 95\ \%}$, respectivement).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Fiasp est une formulation d'insuline asparte prandiale à laquelle l'ajout de nicotinamide (vitamine B_3) induit une absorption initiale plus rapide de l'insuline. L'insuline apparait dans la circulation environ 4 minutes après son administration (Figure 1). Comparé à NovoRapid, le délai d'apparition de Fiasp était deux fois plus rapide (soit 5 minutes plus tôt) et le temps nécessaire pour atteindre 50 % de sa concentration maximale était diminué de 9 minutes, avec quatre fois plus d'insuline disponible durant les 15 premières minutes et deux fois plus d'insuline disponible durant les 30 premières minutes.

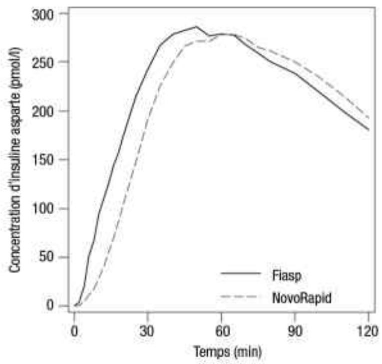

Figure 1 : Profil moyen de l'insuline après une injection sous-cutanée chez des patients diabétiques de type 1

L'exposition totale à l'insuline était comparable entre Fiasp et NovoRapid. La C_{max} moyenne pour une dose de 0,2 unité/kg est de 298 pmol/l, elle est comparable à celle de NovoRapid.

L'exposition totale et la concentration d'insuline maximale ont augmenté de manière proportionnelle avec l'augmentation de la dose sous-cutanée de Fiasp, dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

La biodisponibilité absolue de l'insuline asparte après une administration sous-cutanée de Fiasp dans l'abdomen, le deltoïde ou la cuisse était d'environ 80 %.

Après administration de Fiasp, le délai d'apparition rapide reste identique indépendamment du site d'injection. La durée nécessaire pour atteindre la concentration maximale et l'exposition totale à l'insuline asparte étaient comparables entre les différents sites d'injection : abdomen, haut du bras et cuisse. L'exposition précoce à l'insuline et la concentration maximale étaient comparables pour l'abdomen et le haut du bras, mais plus faibles pour la cuisse.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) :

Dans le cas d'une PSCI, le délai d'exposition (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale) était plus court de 26 minutes avec Fiasp par rapport à NovoRapid ; la quantité d'insuline disponible durant les 30 premières minutes était donc environ trois fois supérieure (Figure 2).

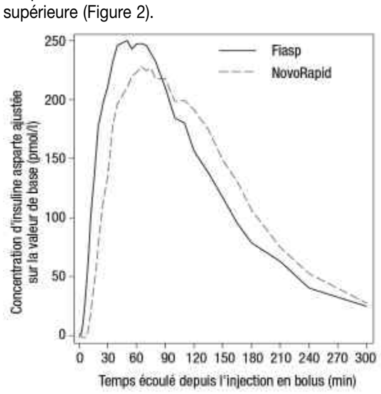

Figure 2 : Profils moyens de l'insuline chez des patients diabétiques de type 1 avec une PSCI corrigée pour la perfusion d'insuline basale (0 à 5 heures)

Distribution :

L'affinité de liaison de l'insuline asparte avec les protéines plasmatiques est faible (< 10 %), et similaire à celle observée avec l'insuline humaine de synthèse.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution (V_d) était de 0,22 l/kg (par exemple 15,4 l chez un sujet de 70 kg), ce qui correspond au volume de liquide extracellulaire dans l'organisme.

Biotransformation :

La dégradation de l'insuline asparte est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

Élimination :

Après administration sous-cutanée, la demi-vie de Fiasp est de 57 minutes. Elle est comparable à celle de NovoRapid.

Après administration intraveineuse, la clairance de Fiasp était rapide (1,0 l/h/kg) et sa demi-vie d'élimination était de 10 minutes.

Populations particulières :

Patients âgés :

Chez des patients âgés diabétiques de type 1, Fiasp présentait un délai d'exposition plus rapide et une exposition précoce à l'insuline plus élevée que NovoRapid, tout en assurant une exposition totale et une concentration maximale similaires à celles de NovoRapid.

Après administration de Fiasp, l'exposition totale à l'insuline asparte et la concentration maximale étaient 30 % plus élevées chez les sujets âgés par rapport aux sujets adultes plus jeunes.

Sexe :

L'incidence du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de Fiasp a été évaluée lors d'une analyse croisée de différentes études pharmacocinétiques. Fiasp a montré un délai d'exposition précoce comparable et une exposition précoce à l'insuline plus élevée que NovoRapid, tout en présentant une exposition totale et une concentration maximale similaires à NovoRapid, indépendamment du sexe des patients diabétiques de type 1.

Avec Fiasp, l'exposition précoce et maximale à l'insuline était comparable chez les hommes et les femmes diabétiques de type 1. Cependant, l'exposition totale à l'insuline était plus élevée chez les femmes que chez les hommes diabétiques de type 1.

Obésité :

Le taux d'absorption initiale était d'autant plus lent que l'IMC était élevé, tandis que l'exposition totale restait similaire, indépendamment de l'IMC. Comparé à NovoRapid, l'incidence de l'IMC sur l'absorption était moins prononcée avec Fiasp, ce qui a entraîné une exposition initiale relativement plus élevée.

Race et ethnicité :

L'incidence de la race et de l'ethnicité (ethnie noire vs blanche et hispanique vs non hispanique) sur l'exposition totale à l'insuline de Fiasp a été déterminée sur la base des résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients diabétiques de type 1. Avec Fiasp, aucune différence d'exposition n'a été observée entre les différents groupes ethniques et raciaux étudiés.

Insuffisance hépatique :

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline asparte a été réalisée avec NovoRapid chez 24 sujets ayant une fonction hépatique normale à sévèrement altérée. Chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, le taux d'absorption était diminué et plus variable.

Insuffisance rénale :

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline asparte a été réalisée avec NovoRapid chez 18 sujets ayant une fonction rénale normale à sévèrement altérée. Aucun effet apparent de la clairance de la créatinine sur les valeurs de l'ASC, la C_{max}, la CL/F et le t_{max} de l'insuline asparte n'a été mis en évidence. Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère à modérée.

Les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique :

Chez des enfants (6 à 11 ans) et des adolescents (12 à 18 ans), Fiasp a montré un délai d'exposition plus court et une exposition précoce à l'insuline plus élevée par rapport à NovoRapid, tout en maintenant une exposition totale et une concentration maximale similaires.

Le délai d'exposition et l'exposition précoce à l'insuline Fiasp chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux des adultes. Avec une dose de 0,2 unité/kg de Fiasp, l'exposition totale était plus faible chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes, alors que les concentrations sériques maximales d'insuline asparte étaient similaires entre les groupes d'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction après exposition à l'insuline asparte n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des essais *in vitro* évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont également montré que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur à l'insuline était identique à celle de l'insuline humaine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres médicaments, excepté avec les liquides de perfusion décrits dans la rubrique cf Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Avant ouverture : À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Conserver le capuchon sur le stylo, la cartouche et le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après première ouverture ou gardé sur soi en réserve : Le médicament peut être conservé pendant 4 semaines maximum. À la fin de cette période, le stylo, la cartouche ou le flacon doivent être utilisés ou jetés.

- Stylo, flacon : À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. (Peuvent être conservés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Cartouche : À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Si la cartouche est gardée sur soi en réserve sans être utilisée, elle doit être conservée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Fiasp ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Fiasp ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

- *Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli* : les aiguilles et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être reremplie. En cas d'urgence survenant chez un utilisateur de Fiasp (hospitalisation ou dysfonctionnement du stylo d'insuline), Fiasp peut être prélevé du stylo FlexTouch à l'aide d'une seringue à insuline de 100 U.
- *Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche* : les aiguilles et les cartouches ne doivent pas être partagées. La cartouche ne doit pas être reremplie. En cas d'urgence survenant chez un utilisateur de Fiasp (hospitalisation ou dysfonctionnement du stylo d'insuline), Fiasp peut être prélevé d'une cartouche à l'aide d'une seringue à insuline de 100 U.
- *Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon* : les aiguilles et les seringues ne doivent pas être partagées. Fiasp peut être utilisé dans une pompe à perfusion (PSCI) pendant 9 jours au maximum, comme décrit dans la rubrique cf Posologie/Mode d'administration et dans la notice. Les tubulures dont le revêtement interne est en polyéthylène ou polyoléfine ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM EU /1/16/1160/010 ; CIP 3400930083178 (2017) flacon.
EU /1/16/1160/007 ; CIP 3400930083185 (2017) cart.
EU /1/16/1160/005 ; CIP 3400930083161 (2017) stylo prérempli.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 07.09.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.

Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

FINACEA ® 15 %

acide azélaïque

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel (opaque, blanc à jaunâtre) *à 15 % :* Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Acide azélaïque (DCI) .... 4,5 g

Excipients : acide benzoïque (E210), carbomères, eau purifiée, édétate disodique, hydroxyde de sodium, lécithine, polysorbate 80, propylèneglycol, triglycérides à chaîne moyenne.

Excipients à effet notoire : acide benzoïque : 1 mg/g de gel, propylèneglycol : 0,12 g/g de gel.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'acné papulo-pustuleuse d'intensité légère à modérée du visage.
- Traitement local de la rosacée papulo-pustuleuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Finacea 15 %, gel est réservé au seul usage cutané.

POSOLOGIE :

Finacea 15 %, gel doit être appliqué sur la peau affectée, deux fois par jour (matin et soir), en facilitant sa pénétration par un massage léger. Approximativement 0,5 g, équivalent à 2,5 cm de gel, suffit pour la totalité du visage.

Population pédiatrique :

Utilisation chez les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) dans le traitement de l'acné vulgaire. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Finacea 15 %, gel lors de son utilisation chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

La sécurité et l'efficacité de Finacea 15 %, gel dans le traitement de l'acné vulgaire n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

La sécurité et l'efficacité de Finacea 15 %, gel dans le traitement de la rosacée papulo-pustuleuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Patients âgés :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients de plus de 65 ans.

Patients présentant une altération de la fonction hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Patients présentant une altération de la fonction rénale :
Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
Avant l'application de Finacea 15 %, gel, la peau doit être soigneusement nettoyée à l'eau et séchée. L'utilisation d'un démaquillant doux est possible.
Les pansements ou bandages occlusifs ne doivent pas être utilisés et les mains doivent être lavées après application du gel.
En cas d'irritation cutanée (cf Effets indésirables), la quantité de gel par application doit être diminuée ou la fréquence d'utilisation de Finacea 15 %, gel ramenée à une application quotidienne jusqu'à disparition de l'irritation. Si besoin, le traitement devra être interrompu pendant quelques jours.
Il est important d'utiliser Finacea 15 %, gel sans interruption pendant toute la durée du traitement. La durée du traitement par Finacea 15 %, gel est variable d'un patient à l'autre et dépend également de la sévérité du problème cutané.
Acné :
En règle générale, une amélioration nette apparaît après 4 semaines de traitement. Pour obtenir un résultat optimum, Finacea 15 %, gel peut être utilisé pendant plusieurs mois en fonction du résultat clinique. En l'absence d'amélioration après un mois, ou en cas d'exacerbation de l'acné, Finacea 15 %, gel doit être arrêté et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
Rosacée :
En règle générale, une amélioration nette apparaît après 4 semaines de traitement. Pour obtenir un résultat optimum, Finacea 15 %, gel peut être utilisé pendant plusieurs mois en fonction du résultat clinique. En l'absence d'amélioration après 2 mois ou en cas d'exacerbation de la rosacée, Finacea 15 %, gel doit être arrêté et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Réservé à l'usage externe.
Finacea 15 %, gel contient de l'acide benzoïque légèrement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses, et du propylèneglycol qui peut provoquer des irritations cutanées. Il faut prendre soin d'éviter tout contact avec les yeux, la bouche et toute autre muqueuse et il faut en avertir les patients (cf Sécurité préclinique). En cas de contact accidentel avec les yeux, la bouche et/ou les muqueuses, un rinçage abondant à l'eau doit être pratiqué. Si l'irritation oculaire persiste, les patients doivent consulter un médecin. Les mains doivent être lavées après chaque application de Finacea 15 %, gel.
L'utilisation concomitante de démaquillants, teintures et astringents à base d'alcool, d'agents abrasifs et exfoliants est déconseillée chez les patients utilisant Finacea 15 %, gel dans le traitement de la rosacée.
Une aggravation de l'asthme chez des patients traités avec de l'acide azélaïque a été rapportée dans de rares cas lors de la surveillance post-commercialisation.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. La composition de Finacea 15 %, gel ne permet pas d'envisager l'existence d'interactions indésirables avec tout autre produit pouvant affecter la sécurité du médicament. Aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été relevée au cours des études cliniques contrôlées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de l'administration cutanée d'acide azélaïque chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un risque d'effets sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Néanmoins, la dose sans effet nocif observé chez l'animal varie, selon les études, de 3 à 32 fois la dose maximale humaine recommandée en fonction de la surface corporelle (cf Sécurité préclinique).
Il faut être prudent lors de la prescription d'acide azélaïque à une femme enceinte.
ALLAITEMENT :
In vivo, on ne sait pas si l'acide azélaïque est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, un passage de cette substance dans le lait maternel a été mis en évidence *in vitro* par une technique de dialyse à l'équilibre.
Cependant, le passage de l'acide azélaïque dans le lait maternel n'est pas susceptible de causer un changement significatif du niveau initial d'acide azélaïque dans le lait maternel. L'acide azélaïque ne se concentre pas dans le lait et après application cutanée de Finacea 15 %, gel, moins de 4 % d'acide azélaïque est absorbé dans la circulation systémique, ce qui n'augmente pas l'exposition endogène au-delà du niveau physiologique. Toutefois, il faut être prudent lorsque Finacea 15 %, gel est administré chez une femme qui allaite.
Les enfants ne doivent pas être mis en contact avec la zone traitée (peau/sein).
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur l'effet de Finacea 15 %, gel sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité chez le rat mâle ou femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Finacea 15 %, gel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Sur la base des essais cliniques et des données de surveillance post-commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : prurit, brûlure et douleur au site d'application.
Les fréquences des effets indésirables observés au cours des études cliniques et issus de la surveillance post-commercialisation, répertoriés dans le tableau ci-dessous, sont définies selon les normes de fréquence MedDRA : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare(1)	Hypersensibilité (qui peut survenir avec un ou plusieurs des effets indésirables suivants : angiœdème, gonflement oculaire, gonflement du visage, dyspnée), aggravation de l'asthme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite de contact, acné *
Rare(1)	Irritation cutanée, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Brûlure, douleur et prurit au site d'application
Fréquent	Rash, paresthésie, sécheresse et œdème * au site d'application
Peu fréquent	Érythème, exfoliation **, chaleur **, altération de la couleur **, gêne *, et urticaire * au site d'application

* dans l'indication rosacée.
** dans l'indication acné.
(1) Ces effets indésirables ont été rapportés durant l'utilisation post-commercialisation de Finacea 15 % gel.
Les irritations cutanées locales régressent au cours du traitement (voir conduite à tenir en Posologie/Mode d'administration).
Population pédiatrique :
Traitement de l'acné vulgaire chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans :
Dans quatre études cliniques de phase II et II/III qui incluaient des adolescents âgés de 12 à 17 ans (120/383 ; 31 %), l'incidence générale des effets indésirables observés sous Finacea 15 % gel était similaire dans les groupes 12-17 ans (40 %), âgés de plus de 18 ans (37 %) et dans la population totale de patients (38 %). Cette similarité était également retrouvée avec le groupe 12-20 ans (40 %).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En raison de la très faible toxicité locale et systémique de l'acide azélaïque, une intoxication est peu probable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antiacnéiques à usage local (code ATC : D10AX03).
Acné :
On présume que l'efficacité thérapeutique de l'acide azélaïque dans l'acné repose sur une action antimicrobienne et un effet direct sur l'hyperkératose folliculaire.
In vitro et *in vivo,* l'acide azélaïque inhibe la prolifération des kératinocytes et normalise les dernières étapes de la différenciation épidermique qui sont perturbées dans l'acné.
Sur le plan clinique, on observe une diminution significative de la densité de colonisation de *Propionibacterium acnes* et une diminution significative de la fraction des acides gras libres dans les lipides de la surface cutanée.
Dans deux études cliniques, randomisées en double aveugle, Finacea 15 %, gel était significativement supérieur à ses excipients seuls en ce qui concerne la médiane de diminution de la somme des papules et pustules et était 6 % moins efficace que le peroxyde de benzoyle 5 % (p = 0,056). Dans ces études, l'efficacité de Finacea 15 %, gel sur les comédons a été évaluée comme critère secondaire. Finacea 15 %, gel était plus efficace que les excipients seuls en termes de réduction médiane relative des comédons et était moins efficace que le peroxyde de benzoyle à 5 %.
Rosacée :
Bien que la pathophysiologie de la rosacée ne soit pas complètement élucidée, il est de plus en plus admis que l'inflammation impliquant l'élévation de plusieurs molécules effectrices pro-inflammatoires telles que la kallikréine-5 et la cathélicidine ainsi que des espèces réactives de l'oxygène (ROS) est un processus central de cette maladie.
Il a été démontré que l'acide azélaïque module la réponse inflammatoire des kératinocytes humains normaux en : a) activant le γ-récepteur activé par les proliférateurs de peroxysome (PPARγ) ; b) inhibant la trans-activation du facteur nucléaire κB (NF-κB) ; c) inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires et d) en inhibant la libération des ROS par les neutrophiles, ainsi que les effets de piégeages directs sur les ROS existantes.
En outre, il a été démontré que l'acide azélaïque inhibe directement la kallikréine-5 et l'expression de la cathélicidine dans trois modèles : *in vitro* (kératinocytes humains), sur la peau murine et sur la peau du visage des patients atteints de rosacée.
Ces propriétés anti-inflammatoires de l'acide azélaïque peuvent jouer un rôle dans le traitement de la rosacée. Bien que la signification clinique de ces résultats en ce qui concerne la kallikréine-5 et la cathélicidine et leur impact sur la pathophysiologie de la rosacée ne soit pas encore pleinement démontrée dans une large étude clinique, des études initiales sur la peau du visage humain semblent confirmer les résultats in vitro et les résultats sur le modèle murin.
Dans deux études de 12 semaines, dans la rosacée papulo-pustuleuse, contrôlées contre l'excipient seul, Finacea 15 %, gel était statistiquement supérieur à son excipient en ce qui concerne la réduction des lésions inflammatoires, l'évaluation globale de l'investigateur, le taux global d'amélioration et l'amélioration de l'érythème.
Dans l'étude clinique dans la rosacée papulo-pustuleuse *versus* métronidazole 0,75 %, Finacea 15 %, gel s'est montré significativement supérieur en ce qui concerne la réduction du nombre de lésions (72,7 % *versus* 55,8 %), le taux global d'amélioration et l'amélioration de l'érythème (56 % *versus* 42 %).
Le taux d'effets indésirables cutanés, qui dans la plupart des cas étaient moyens à modérés, était de 25,8 % avec Finacea 15 %, gel et de 7,1 % avec métronidazole 0,75 % gel. Il n'y a pas eu d'effet notable sur la télangiectasie au cours de ces trois études cliniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'acide azélaïque pénètre dans toutes les couches de la peau après l'application locale du gel. La pénétration est plus rapide dans la peau lésée que dans la peau saine. Une fraction de 3,6 % de la dose appliquée était absorbée par voie percutanée après une application locale unique de 1 g d'acide azélaïque (administré sous la forme de 5 g de Skinoren 20 % crème). Des études cliniques réalisées chez des patients acnéiques ont montré des taux d'absorption similaires de l'acide azélaïque avec Finacea 15 %, gel et Skinoren 20 % crème.
Une partie de l'acide azélaïque absorbé par la peau est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La fraction restante est dégradée par β-oxydation en acides dicarboxyliques à chaîne plus courte (C7, C5), qui ont également été retrouvés dans l'urine.
Les taux plasmatiques à l'équilibre de l'acide azélaïque chez les patients traités deux fois par jour pendant 8 semaines avec Finacea 15 % gel pour une rosacée étaient du même ordre que ceux observés chez les volontaires et les patients acnéiques ayant un régime normal. Ceci indique que l'absorption percutanée de Finacea 15 % gel après administration biquotidienne ne modifie pas de façon cliniquement significative les quantités systémiques d'acide azélaïque provenant de l'alimentation et de sources endogènes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité par administration répétée et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études du développement embryo-fœtal réalisées chez le rat, le lapin et le singe, l'acide azélaïque administré par voie orale durant la période d'organogenèse a mis en évidence une embryotoxicité à des doses associées à une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour le développement embryo-fœtal correspondant chez le rat à 32 fois la dose maximale humaine recommandée (MRHD) selon la surface corporelle (BSA), à 6,5 fois chez le lapin et à 19 fois chez le singe (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Dans une étude du développement péri- et post-natal réalisée chez le rat, l'acide azélaïque administré oralement à partir du 15ème jour de gestation jusqu'au 21ème jour de post-partum, a mis en évidence de légères perturbations dans le développement post-natal des fœtus à des doses orales associées à une toxicité maternelle. Dans cette étude, la NOAEL correspondait à 3 fois la MHRD selon la BSA. Aucun effet sur la maturation sexuelle des fœtus n'a été observé au cours de cette étude.
Les études *in vitro* et *in vivo* avec l'acide azélaïque n'ont pas révélé d'effets mutagènes sur les cellules germinales et somatiques. Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité après administration d'acide azélaïque par voie orale n'a été réalisée. Dans une étude de carcinogénicité dermique réalisée pendant 26 semaines sur des souris transgéniques mâles et femelles (Tg.Ac), Finacea 15 % gel et l'excipient gel ont augmenté le nombre de papillomes à l'endroit traité chez les animaux mâles après 2 applications par jour. Cet effet n'a pas été observé après administration unique chez les souris mâles et femelles. Cet effet peut être associé à l'application de l'excipient. La pertinence clinique de ces données observées chez l'animal n'est pas établie chez l'homme, en particulier au regard de la validité contestable du système d'essai Tg.Ac.
L'acide azélaïque mis en contact avec les yeux des singes et des lapins a provoqué des réactions d'irritation modérées à sévères. Aussi, le contact avec les yeux doit être évité.
L'administration unique d'acide azélaïque par voie intraveineuse n'a pas montré d'effets sur le système nerveux (test Irwin), la fonction cardiovasculaire, le métabolisme intermédiaire, les muscles lisses et les fonctions hépatiques et rénales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936244450 (2003, RCP rév 27.10.16).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

FINHAIR ® Gé 1 mg
finastéride

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 1 mg (rond, biconvexe ; de 7 mm de diamètre avec « F1 » gravé sur une face ; marron rougeâtre) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Finastéride .... 1 mg
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, macrogolglycérides lauriques, carboxyméthylamidon sodique de type A, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), macrogol.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Stades peu évolués de l'alopécie androgénétique chez l'homme.
Ce médicament stabilise le processus de l'alopécie androgénétique chez les hommes âgés de 18 à 41 ans. L'efficacité sur le recul des golfes bitemporaux et sur un stade avancé de la chute des cheveux n'a pas été établie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
1 comprimé (1 mg) par jour pendant ou en dehors des repas.
Il n'existe aucune preuve qu'une augmentation de la posologie augmente l'efficacité du produit.
L'efficacité et la durée du traitement doivent être régulièrement évaluées par le médecin traitant. Trois à six mois de traitement en une prise par jour sont généralement nécessaires avant de pouvoir constater une stabilisation manifeste de la chute des cheveux. Une utilisation continue est recommandée pour maintenir le bénéfice thérapeutique. Si le traitement est arrêté, les effets bénéfiques commencent à régresser au 6e mois et disparaissent après 9 à 12 mois.
Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Contre-indiqué chez la femme (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacodynamie).
- Hypersensibilité au finastéride ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant. Il n'y a pas de données démontrant l'efficacité ou la tolérance du finastéride chez l'enfant de moins de 18 ans.
Lors des études cliniques conduites avec du finastéride chez des hommes âgés de 18 à 41 ans, la valeur moyenne de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) a diminué de 0,7 ng/ml avant le traitement à 0,5 ng/ml après 12 mois de traitement. Une multiplication par 2 du taux de PSA est nécessaire avant de considérer le résultat de ce test chez les hommes prenant du finastéride.
Il n'y a pas de données à long terme sur la fertilité chez l'homme, et des études spécifiques n'ont pas été effectuées chez des hommes hypofertiles. Les hommes qui souhaitent procréer ont été initialement exclus des études cliniques. Bien que dans les études animales, aucun effet négatif notable n'ait été observé sur la fertilité, des cas d'infertilité et/ou de mauvaise qualité du sperme ont été signalés de façon spontanée depuis la commercialisation. Dans certains de ces cas, les patients présentaient d'autres facteurs de risque susceptibles d'avoir contribué à une infertilité. A l'arrêt du

traitement, une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme a été constatée.
L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié.
Depuis la commercialisation, des cas de cancer du sein ont été observés chez les hommes traités par 1 mg de finastéride. Les médecins doivent informer leurs patients de signaler immédiatement toute modification de leur tissu mammaire, telle que grosseur, douleur, gynécomastie ou écoulement du mamelon.
Changements de l'humeur et dépression :
Des changements de l'humeur, y compris une humeur dépressive, une dépression et, moins fréquemment, des idées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par finastéride 1 mg. Les patients doivent être surveillés pour les symptômes psychiatriques et, si ceux-ci apparaissent, le traitement par finastéride devra être interrompu et il devra être conseillé aux patients de solliciter un avis médical.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Le finastéride est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450 3A4 sans l'altérer. Bien que le risque que le finastéride modifie la pharmacocinétique d'autres médicaments soit considéré comme faible, il est vraisemblable que les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 modifieront le taux plasmatique du finastéride. Cependant, d'après les marges de sécurité d'emploi établies, il est improbable qu'une augmentation due à l'utilisation concomitante de tels inhibiteurs ait une conséquence clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament est contre-indiqué chez la femme en raison du risque pendant la grossesse. Du fait de la capacité du finastéride à inhiber la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), ce médicament peut provoquer des anomalies des organes génitaux externes d'un fœtus de sexe masculin, s'il est administré à une femme enceinte (cf Modalités manipulation/élimination).
ALLAITEMENT :
Le passage du finastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que ce médicament ait des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous.
La fréquence de ces effets est définie ainsi : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).
La fréquence des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ne peut être déterminée dans la mesure où elle découle de cas de pharmacovigilance spontanés.

Affections du système immunitaire	*Fréquence indéterminée* : réactions d'hypersensibilité telles que rash, prurit, urticaire et angio-œdème (incluant gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage)
Affections cardiaques	*Fréquence indéterminée* : palpitations
Affections psychiatriques	*Peu fréquent* * : baisse de la libido *Fréquence indéterminée* : dépression(1)
Affections hépatobiliaires	*Fréquence indéterminée* : augmentation des enzymes hépatiques
Affections des organes de reproduction et du sein	*Peu fréquent* * : troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation (y compris diminution du volume de l'éjaculat) *Fréquence indéterminée* : tension mammaire et augmentation du volume des seins, douleurs testiculaires, infertilité**

* Incidences données en différence par rapport au placebo au cours des études cliniques au mois 12.
(1) Cet effet indésirable a été identifié lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation mais l'incidence dans les études cliniques randomisées et contrôlées de phase III n'était pas différente entre le finastéride et le placebo.
** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables sexuels ont été plus fréquents chez les hommes traités par le finastéride que chez les hommes recevant le placebo, avec des fréquences respectives de 3,8 % vs 2,1 % pendant les 12 premiers mois. L'incidence de ces effets a diminué à 0,6 % chez les hommes traités par le finastéride au cours des quatre années suivantes. Environ 1 % des hommes (dans chaque groupe) ont arrêté le traitement au cours des 12 premiers mois en raison d'effets indésirables sexuels liés au traitement. Cette incidence a diminué par la suite.
De plus, depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés : persistance de troubles de la fonction sexuelle (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation) après l'arrêt du traitement par du finastéride, cancer du sein chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours d'études cliniques, des doses uniques de finastéride allant jusqu'à 400 mg et des doses répétées allant jusqu'à 80 mg/jour pendant trois mois (n = 71) n'ont pas entraîné d'effet indésirable dose-dépendant.
En cas de surdosage par ce médicament, aucun traitement spécifique n'est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments dermatologiques (code ATC : D11AX10).
Le finastéride est un 4-azastéroïde qui inhibe la 5 α-réductase humaine de type 2 (présente dans les follicules pileux du cuir chevelu) avec une sélectivité 100 fois supérieure à son activité sur la 5 α-réductase humaine de type 1. Il bloque ainsi la transformation périphérique de la testostérone en un autre androgène, la dihydrotestostérone (DHT). Chez les hommes présentant une alopécie de type masculin, le cuir chevelu des zones alopéciées contient des follicules pileux miniaturisés et des taux élevés de DHT. Le finastéride inhibe un des processus responsables de la miniaturisation des follicules pileux du cuir chevelu, ce qui peut inverser ainsi le processus de calvitie.
Études chez l'homme :
L'efficacité du finastéride a été démontrée dans trois études réalisées chez 1879 hommes âgés de 18 à 41 ans présentant une alopécie légère à modérée, mais non complète, du vertex et de la région frontale/médiane. Dans ces études, la repousse des cheveux a été évaluée en utilisant quatre mesures distinctes : le nombre de cheveux, les cotations des photographies du cuir chevelu réalisées par un groupe d'experts dermatologues, l'évaluation des investigateurs et l'auto-évaluation des patients.
Dans les deux études chez les hommes présentant une alopécie du vertex, le traitement par du finastéride a été poursuivi pendant 5 ans. A partir du 3e au 6e mois, les patients traités ont une amélioration par rapport au début de l'étude et par rapport aux patients sous placebo. Alors que les mesures de l'amélioration de la chevelure par rapport aux valeurs initiales chez les hommes traités par du finastéride ont généralement été meilleures à 2 ans, cette amélioration a diminué progressivement par la suite (par exemple le nombre de cheveux dans une zone représentative de 5,1 cm² a augmenté de 88 cheveux à 2 ans par rapport au nombre initial et de 38 cheveux à 5 ans par rapport au nombre initial), et la chute des cheveux dans le groupe placebo s'est progressivement aggravée par rapport à la situation initiale (diminution de 50 cheveux à 2 ans et de 239 cheveux à 5 ans).
Par conséquent, bien que l'augmentation du nombre de cheveux par rapport au nombre initial chez les hommes traités par du finastéride ne se soit pas accentuée au-delà de 2 ans, la différence entre les groupes de traitement a continué d'augmenter tout au long des 5 années des études.
Le traitement par du finastéride pendant 5 ans a permis une stabilisation de la chute des cheveux chez 90 % des hommes d'après la cotation des photographies et chez 93 % d'après l'évaluation des investigateurs. Par ailleurs, d'après le nombre de cheveux, une augmentation de la repousse a été observée chez 65 % des hommes traités par du finastéride, chez 48 % d'après la cotation des photographies et chez 77 % d'après l'évaluation des investigateurs. En revanche, dans le groupe placebo, une chute progressive des cheveux a été observée chez 100 % des hommes d'après le nombre de cheveux, chez 75 % d'après la cotation par photographies et chez 38 % d'après l'évaluation des investigateurs. De plus, l'auto-évaluation des patients a montré une augmentation significative de la densité des cheveux, une diminution de la chute des cheveux et une amélioration de l'aspect de la chevelure après 5 ans de traitement par du finastéride (voir tableau ci-dessous).
Pourcentage de patients améliorés - Évaluation par chacune des 4 mesures

	Finastéride	*Placebo*
Nombre de cheveux		
Année 1*	86 (N = 679)	42 (N = 672)
Année 2**	83 (N = 433)	28 (N = 47)
Année 5**	65 (N = 219)	0 (N = 15)
Cotation globale par photographies du cuir chevelu		
Année 1*	48 (N = 720)	7 (N = 709)
Année 2**	66 (N = 508)	7 (N = 55)
Année 5**	48 (N = 279)	6 (N = 16)
Évaluation des investigateurs		
Année 1*	65 (N = 748)	37 (N = 747)
Année 2**	80 (N = 535)	47 (N = 60)
Année 5**	77 (N = 271)	15 (N = 13)
Auto-évaluation du patient : satisfaction avec aspect de la chevelure		
Année 1*	39 (N = 750)	22 (N = 747)
Année 2**	51 (N = 535)	25 (N = 60)
Année 5**	63 (N = 284)	20 (N = 15)

* Randomisation 1:1 finastéride vs placebo.
** Randomisation 9:1 finastéride vs placebo.

Dans une étude sur 12 mois conduite chez des hommes présentant une alopécie de la région frontale/médiane, le nombre de cheveux a été obtenu dans une zone représentative de 1 cm² (approximativement 1/5 de la zone étudiée dans les études du vertex). Le nombre de cheveux, ajusté à une zone de 5,1 cm², a augmenté de 49 cheveux (5 %) par rapport au nombre initial et de 59 cheveux (6 %) par rapport au placebo. Cette étude a également démontré une amélioration significative de l'auto-évaluation des patients, de l'évaluation des investigateurs, et des cotations des photographies du cuir chevelu réalisées par le groupe d'experts dermatologues.
Deux études d'une durée de 12 et 24 semaines ont montré qu'une dose égale à 5 fois la dose recommandée (5 mg de finastéride par jour) a causé une diminution médiane du volume de l'éjaculat d'environ 0,5 ml (– 25 %) par rapport au placebo. Cette diminution a été réversible à l'arrêt du traitement. Dans une étude d'une durée de 48 semaines, le finastéride 1 mg/jour a entraîné une diminution moyenne du volume de l'éjaculat de 0,3 ml (– 11 %) comparé à une diminution de 0,2 ml (– 8 %) dans le groupe placebo.
Aucun effet sur le nombre des spermatozoïdes, leur motilité ou morphologie n'a été observé. Les données à plus long terme ne sont pas disponibles. Il n'a pas été possible d'entreprendre des études cliniques, qui évalueraient directement les effets négatifs potentiels sur la fertilité.
Cependant, il est considéré que de tels effets sont très improbables (cf Sécurité préclinique).
Études chez la femme :
Chez les femmes ménopausées atteintes d'une alopécie androgénétique et traitées par finastéride 1 mg par jour pendant 12 mois, l'efficacité de ce traitement n'a pas été démontrée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité :
La biodisponibilité orale du finastéride est d'environ 80 % et n'est pas modifiée par une prise alimentaire.
Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes environ 2 heures après l'administration, et l'absorption est complète après 6 à 8 heures.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %. Le volume de distribution est d'environ 76 litres (44 à 96 l). A l'état d'équilibre, après une administration de 1 mg/jour, les concentrations plasmatiques maximales de finastéride sont en moyenne de 9,2 ng/ml et sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. L'aire sous la courbe (0-24 h) est de 53 ng x h/ml.
Le finastéride a été retrouvé dans le LCR (liquide céphalorachidien), mais il ne semble pas s'y concentrer de façon préférentielle. Une toute petite quantité de finastéride a également été retrouvée dans le liquide séminal des sujets traités. Des études conduites chez le singe rhésus ont montré que cette quantité n'est pas considérée comme un risque pour le fœtus de sexe masculin en cours de développement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).
Biotransformation :
Le finastéride est métabolisé principalement par l'intermédiaire du système du cytochrome P450 3A4 sans l'affecter. Après administration d'une dose orale de ^{14}C-finastéride chez l'homme, deux métabolites du finastéride ont été identifiés. Ces deux métabolites ne possèdent qu'une faible fraction de l'activité inhibitrice du finastéride sur la 5 α-réductase.
Élimination :
Après administration d'une dose orale de ^{14}C-finastéride chez l'homme, approximativement 39 % (32 à 46 %) de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites. Il n'y a pratiquement pas d'excrétion de produit non métabolisé dans les urines et 57 % (51 à 64 %) de la dose totale sont excrétés dans les fèces.
La clairance plasmatique est d'environ 165 ml/min (70 à 279 ml/min).
Le pourcentage d'élimination du finastéride diminue quelque peu avec l'âge. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique terminale est d'environ 5 à 6 heures (3 à 14 heures) ; chez les hommes âgés de plus de 70 ans, elle est de 8 heures (6 - 15 heures). Ces données n'ont pas de conséquence clinique et, de ce fait, une réduction de la posologie ne se justifie pas chez le sujet âgé.
Insuffisance hépatique :
L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié.
Insuffisance rénale :
Lors de l'administration d'une dose unique de finastéride marqué au ^{14}C chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique, avec des clairances de la créatinine allant de 9 à 55 ml/min, l'aire sous la courbe, les concentrations plasmatiques maximales, la demi-vie et la liaison aux protéines du finastéride inchangé étaient similaires aux valeurs obtenues chez des volontaires sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Mutagénicité, carcinogénicité :
Les études sur la génotoxicité et la carcinogénicité n'ont révélé aucun risque chez l'homme.
Effets sur la reproduction et la fertilité :
Les effets sur le développement embryonnaire et fœtal ont été étudiés chez le rat, le lapin, et le singe rhésus.
Chez le rat traité à des doses de 5 à 5000 fois la dose recommandée chez l'homme, la survenue d'hypospadias a été observée chez les fœtus mâles et a été dose-dépendante. Chez les singes rhésus, le traitement à des doses orales de 2 mg/kg/jour a également entraîné des malformations génitales externes. Des doses intraveineuses allant jusqu'à 800 ng/jour chez le singe rhésus n'ont entraîné aucun effet chez le fœtus mâle. Cela équivaut à au moins 750 fois la plus forte exposition estimée des femmes enceintes au finastéride contenu dans le sperme de partenaires traités par 1 mg/jour (cf Pharmacocinétique). Dans l'étude chez le lapin, les fœtus n'ont pas été exposés au finastéride pendant la période critique du développement génital.
Ni le volume de l'éjaculat, ni la numération des spermatozoïdes, ni la fertilité n'ont été affectés chez le lapin après un traitement avec 80 mg/kg/jour, une dose qui, dans d'autres études, a entraîné une diminution marquée du poids des glandes sexuelles annexes.
Chez le rat traité pendant 6 et 12 semaines par 80 mg/kg/jour (approximativement 500 fois l'exposition clinique), aucun effet sur la fertilité n'a été observé. Après 24 - 30 semaines de traitement, une certaine réduction de la fertilité et une réduction marquée du poids de la prostate et des vésicules séminales ont été observées. Toutes les modifications ont été réversibles en 6 semaines. Il a été montré que la réduction de la fertilité était due à une altération de la formation du bouchon séminal, un effet qui ne concerne pas l'homme. Le développement des nouveau-nés et leur capacité de reproduction à l'âge de la maturité sexuelle n'ont pas été influencés.
Après insémination à des rats femelles de sperme issu de l'épididyme provenant de rats traités pendant 36 semaines à 80 mg/kg/jour, aucun effet n'a été observé sur plusieurs paramètres de fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des comprimés cassés ou écrasés de ce médicament ne doivent pas être manipulés par des femmes enceintes ou susceptibles de l'être en raison de la possibilité d'absorption du finastéride, et par conséquent du risque potentiel pour un fœtus de sexe masculin (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les comprimés de ce médicament sont pelliculés, ce qui empêche le contact avec le principe actif lors d'une manipulation normale, à condition que les comprimés ne soient ni cassés, ni écrasés.
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400941517761 (2011, RCP rév 05.09.17) 28 cp.
3400941517990 (2011, RCP rév 05.09.17) 84 cp.
Non remb Séc soc.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Tél (n° vert) : 08 00 10 20 05
Site web : www.expanscience.com

FIRAZYR ®
icatibant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) à 30 mg (transparente et incolore) *:* Seringue préremplie de 3 ml + 1 aiguille hypodermique (25 G ; 16 mm), boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Icatibant acétate exprimé en icatibant ..... 30 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide acétique glacial et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparation injectable.
Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant.

DC INDICATIONS

Firazyr est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Firazyr doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé.
POSOLOGIE :
La dose recommandée est une injection unique de Firazyr 30 mg en sous-cutané.
Dans la majorité des cas, une seule injection de Firazyr suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième

injection de Firazyr peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de Firazyr peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de Firazyr sur une période de 24 heures.

Lors des essais cliniques, 8 injections de Firazyr par mois ont été administrées au maximum.

Populations spéciales :

Patients âgés :

Des données limitées sont disponibles sur les patients de plus de 65 ans.

Il a été démontré que les patients âgés présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant. L'importance de ceci en termes de sécurité d'emploi de Firazyr est inconnue (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Firazyr chez l'enfant de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Il n'existe pas de données disponibles.

MODE D'ADMINISTRATION :

La voie d'administration de Firazyr est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale.

En cas d'auto-administration ou d'administration par une tierce personne, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé.

La décision de recourir à l'auto-administration de Firazyr revient exclusivement au médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des angio-œdèmes héréditaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chaque seringue de Firazyr est à usage unique.

Firazyr, solution injectable, doit être injecté lentement en raison du volume à administrer (3 ml).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Œdème laryngé :

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être traités dans un établissement médical approprié après injection jusqu'à ce que le médecin estime qu'ils peuvent quitter l'établissement.

Cardiopathie ischémique :

Dans des conditions ischémiques, une détérioration de la fonction cardiaque et une diminution du débit sanguin coronaire seraient théoriquement provoquées par l'antagonisme du récepteur de la bradykinine de type 2. Il convient donc d'être prudent lors de l'administration de Firazyr aux patients présentant une cardiopathie ischémique aiguë ou une angine de poitrine instable (cf Sécurité préclinique).

Accident vasculaire cérébral :

Bien que certaines données prouvent un effet bénéfique du blocage du récepteur B2 immédiatement après un accident vasculaire cérébral, il existe une possibilité théorique que l'icatibant puisse atténuer les effets neuroprotecteurs positifs de phase tardive de la bradykinine. Ainsi, il conviendrait d'être prudent dans l'administration de l'icatibant aux patients dans les semaines suivant un accident vasculaire cérébral.

Auto-administration :

Chez les patients n'ayant jamais utilisé Firazyr, il convient d'instaurer le premier traitement au sein d'un établissement médical ou sous la supervision d'un médecin.

En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes après une auto-administration, il est recommandé que le patient consulte un médecin et que les doses suivantes lui soient administrées au sein d'un établissement médical (cf Posologie/Mode d'administration).

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent toujours consulter un médecin et être gardés sous observation au sein d'un établissement médical, même si l'injection a été administrée à domicile.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction pharmacocinétique des médicaments impliquant le CYP450 ne devrait être observée (cf Pharmacocinétique).

La coadministration de Firazyr avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (EC) n'a pas été étudiée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'AOH en raison de l'augmentation possible des taux de bradykinine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'exposition des femmes enceintes à l'icatibant. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur l'implantation utérine et la mise bas (cf Sécurité préclinique) mais le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Firazyr ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque pour le fœtus (ex. : pour traiter des œdèmes laryngés susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital).

ALLAITEMENT :

L'icatibant est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le sang maternel. Aucun effet n'a été constaté dans le développement post-natal des rats nouveau-nés.

On ne sait pas si l'icatibant est excrété dans le lait maternel humain mais il est recommandé aux femmes allaitantes souhaitant prendre du Firazyr de ne pas allaiter pendant les 12 heures qui suivent l'administration du traitement.

FERTILITÉ :

Chez le rat et le chien, l'administration répétée d'icatibant a eu des effets sur les organes reproducteurs. L'icatibant n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles et des rats mâles (cf Sécurité préclinique). Dans une étude menée chez 39 hommes et femmes adultes sains ayant reçu 3 doses de 30 mg à intervalle de 6 heures tous les 3 jours pour un total de 9 doses, aucune modification cliniquement significative des taux d'hormones sexuelles de base et après stimulation par la GnRH n'a été observée chez les femmes ou les hommes. L'icatibant n'a pas eu d'effets significatifs sur le taux de progestérone de la phase lutéale et la fonction lutéale ou sur la durée du cycle menstruel chez les femmes, ni sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les hommes. Il est peu probable que le schéma posologique utilisé dans cette étude soit maintenu en pratique clinique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Firazyr a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, une léthargie, une fatigabilité, une somnolence et des vertiges ont été rapportés après l'administration de Firazyr. Ces symptômes peuvent survenir à la suite d'une crise d'AOH. Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou ressentent des vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Dans les études cliniques d'enregistrement, 999 crises d'AOH au total ont été traitées par 30 mg d'icatibant administré par voie sous-cutanée par un professionnel de santé. Firazyr 30 mg SC a été administré par un professionnel de santé à 129 volontaires sains et 236 patients atteints d'AOH.

La quasi-totalité des sujets ayant reçu de l'icatibant en injection sous-cutanée lors des études cliniques ont présenté des réactions au niveau du site d'injection (caractérisées par des irritations cutanées, un œdème, une douleur, des démangeaisons, un érythème, une sensation de brûlure). Ces réactions ont été généralement légères à modérées, transitoires et se sont résolues sans intervention.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau :

La fréquence des effets indésirables figurant au Tableau 1 est définie à l'aide de la convention suivante : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec l'icatibant

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Terme préférentiel
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, érythème, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection*
Fréquent	Fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation des transaminases

* Ecchymose au point d'injection, hématome au site d'injection, brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, hypoesthésie au site d'injection, irritation au point d'injection, engourdissement au site d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, sensation de pression au site d'injection, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, urticaire au point d'injection et chaleur au niveau du site d'injection.

Description de réactions indésirables sélectionnées :

Immunogénicité :

Pendant le traitement en administrations répétées dans les études de phase III contrôlées, une positivité transitoire pour les anticorps anti-icatibant a été observée dans de rares cas. L'efficacité a été maintenue chez tous les patients. Un patient traité par Firazyr était positif pour les anticorps anti-icatibant avant et après le traitement par Firazyr. Ce patient a été suivi pendant 5 mois et la recherche d'anticorps anti-icatibant a été négative lors des prélèvements ultérieurs. Aucune réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique n'a été rapportée avec Firazyr.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée clinique concernant le surdosage n'est disponible.

Une dose de 3,2 mg/kg administrée par voie intraveineuse (environ 8 fois la dose thérapeutique) a provoqué un érythème, des démangeaisons ou une hypotension transitoires chez des sujets sains. Aucune intervention thérapeutique n'a été nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, médicaments utilisés pour traiter l'angio-œdème héréditaire, code ATC B06AC02.

Mécanisme d'action :

L'AOH (une maladie autosomique dominante) est provoqué par une absence ou un dysfonctionnement de l'inhibiteur de C1 estérase. Les crises d'AOH s'accompagnent d'une libération accrue de bradykinine, qui constitue le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

L'AOH se manifeste par des crises intermittentes d'œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux touchant les voies respiratoires supérieures, la peau et l'appareil gastro-intestinal. Une crise dure généralement de 2 à 5 jours.

L'icatibant est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2 (B2). C'est un décapeptide de synthèse ayant une structure similaire à celle de la bradykinine, mais comportant 5 acides aminés non protéinogènes. Dans l'AOH, les concentrations accrues de bradykinine constituent le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

Effets pharmacodynamiques :

Chez des volontaires sains jeunes recevant l'icatibant aux doses de 0,8 mg/kg en 4 heures, de 1,5 mg/kg/jour ou 0,15 mg/kg/jour pendant 3 jours, le développement de l'hypotension, de la vasodilatation et de la tachycardie réflexe induites par la bradykinine a pu être prévenu. L'icatibant a été un antagoniste compétitif lorsque la dose de provocation de bradykinine a été multipliée par quatre.

Efficacité et sécurité clinique :

Les données d'efficacité sont issues d'une étude de phase II en ouvert initiale et de trois études de phase III contrôlées.

Les études cliniques de phase III (FAST-1 et FAST-2) étaient des études randomisées en double aveugle contrôlées, dont le plan expérimental était identique à l'exception du comparateur (une étude contrôlée *versus* acide tranexamique oral et une étude *versus* placebo). Au total, 130 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 30 mg d'icatibant (63 patients) ou le comparateur (acide tranexamique, 38 patients ou placebo, 29 patients). Les épisodes ultérieurs d'AOH ont été traités dans le cadre d'une extension en ouvert. Les patients présentant des symptômes d'angio-œdème laryngé ont reçu un traitement en ouvert par l'icatibant. Le critère d'efficacité primaire était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). Le tableau 2 présente les résultats d'efficacité de ces études.

L'étude FAST-3 était une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, menée chez 98 patients adultes (âge médian, 36 ans). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'icatibant 30 mg ou le placebo en injection sous-cutanée. Un sous-groupe de patients de cette étude présentait des crises aiguës d'AOH malgré l'administration d'androgènes, d'antifibrinolytiques ou d'inhibiteurs de C1. Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué par le score composite en 3 items d'une échelle visuelle analogique (EVA-3), consistant en évaluations de l'œdème cutané, de la douleur cutanée et de la douleur abdominale. Le tableau 3 présente les résultats d'efficacité de l'étude FAST-3.

Dans ces études, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été plus court chez les patients traités par l'icatibant (2,0 2,5 et 2,0 heures, respectivement) par rapport à l'acide tranexamique (12,0 heures) et au placebo (4,6 et 19,8 heures). L'effet du traitement par l'icatibant a été confirmé par les critères d'efficacité secondaires.

Dans une analyse intégrée de ces études de phase III contrôlées, le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes et le délai jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire ont été similaires quels que soient la tranche d'âge, le sexe, les particularités ethniques, le poids et l'utilisation ou non d'androgènes ou d'antifibrinolytiques.

La réponse a également été uniforme lors des crises répétées dans les études de phase III contrôlées. Au total, 237 patients ont été traités par 1386 doses d'icatibant 30 mg pour 1278 crises aiguës d'AOH. Pour les 15 premières crises traitées par Firazyr (1114 doses pour 1030 crises), on a décrit un délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes similaire entre les crises (2,0 à 2,5 heures). 92,4 % de ces crises d'AOH ont été traitées par une dose unique de Firazyr.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité des études FAST-1 et FAST-2

Étude clinique contrôlée de Firazyr *versus* acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité				
	FAST-2		FAST-1	
	Icatibant	Acide tranexamique	Icatibant	Placebo
Nombre de patients de la population ITT	36	38	27	29
Score EVA initial (mm)	63,7	61,5	69,3	67,7
Modification après 4 heures par rapport au score initial	- 41,6	- 14,6	- 44,8	- 23,5
Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur *P*)	- 27,8 (- 39,4, - 16,2) *P* < 0,001		- 23,3 (- 37,1, - 9,4) *P* = 0,002	
Modification après 12 heures par rapport au score initial	- 54,0	- 30,3	- 54,2	- 42,4
Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur *P*)	- 24,1 (- 33,6, - 14,6) *P* < 0,001		- 15,2 (- 28,6 - 1,7) *P* = 0,028	
Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes (heures) : tous épisodes - (N = 74) pour FAST-2 - (N = 56) pour FAST-1	2,0	12,0	2,5	4,6
Taux de réponse (%, IC) 4 heures après le début du traitement : tous épisodes - (N = 74) pour FAST-2 - (N = 56) pour FAST-1	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes (heures) : tous symptômes - Douleur abdominale - Œdème cutané - Douleur cutanée	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des symptômes (heures) : tous épisodes - (N = 74) pour FAST-2 - (N = 56) pour FAST-1	10,0	51,0	8,5	19,4
Délai médian jusqu'à la régression des symptômes, évaluation par le patient (heures) : tous épisodes - (N = 74) pour FAST-2 - (N = 56) pour FAST-1	0,8	7,9	0,8	16,9
Délai médian jusqu'à l'amélioration globale du patient, évaluation par le médecin (heures) : tous épisodes - (N = 74) pour FAST-2 - (N = 56) pour FAST-1	1,5	6,9	1,0	5,7

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'étude FAST-3

Résultats d'efficacité : FAST-3 ; phase contrôlée - population ITT				
Critère	Statistique	Firazyr	Placebo	Valeur *P*
		(n = 43)	(n = 45)	
Critère principal				
Délai jusqu'au début du soulagement des symptômes - Score EVA composite (heures)	Médiane	2,0	19,8	< 0,001
Autres critères				
Délai jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire (heures)	Médiane	1,5	18,5	< 0,001
Variation du score EVA composite 2 heures après le traitement	Moyenne	- 19,74	- 7,49	< 0,001
Variation du score composite de symptômes évalués par le patient 2 heures après le traitement	Moyenne	- 0,53	- 0,22	< 0,001
Variation du score composite de symptômes évalués par l'investigateur 2 heures après le traitement	Moyenne	- 0,44	- 0,19	< 0,001
Délai jusqu'au soulagement quasi complet des symptômes (heures)	Médiane	8,0	36,0	0,012

Délai jusqu'à la régression initiale des symptômes, évaluation par le patient (heures)	Médiane	0,8	3,5	< 0,001
Délai jusqu'à la régression initiale des symptômes, évaluation visuelle par l'investigateur (heures)	Médiane	0,8	3,4	< 0,001

Au total, 66 patients présentant des crises d'AOH touchant le larynx ont été traités dans ces études cliniques de phase III contrôlées. Les résultats ont été similaires à ceux observés chez les patients ayant présenté des crises d'AOH non laryngé en termes de délai jusqu'au début du soulagement des symptômes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'icatibant a été caractérisée de manière approfondie par des études utilisant à la fois l'administration intraveineuse et sous-cutanée à des volontaires sains et à des patients. Le profil pharmacocinétique de l'icatibant chez les patients souffrant d'AOH était similaire à celui des volontaires sains.

Absorption :

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de l'icatibant est de 97 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale est d'environ 30 minutes.

Distribution :

Le volume de distribution de l'icatibant (Vss) est d'environ 20-25 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est de 44 %.

Élimination :

L'icatibant est principalement éliminé par le métabolisme avec moins de 10 % de la dose excrétée dans les urines sous forme non modifiée. La clairance est d'environ 15 à 20 l/h et est indépendante de la dose. La demi-vie terminale plasmatique est d'environ 1 à 2 heures.

Biotransformation :

L'icatibant est métabolisé de façon importante par les enzymes protéolytiques en métabolites inactifs qui sont principalement excrétés dans les urines.

Des études *in vitro* ont confirmé que l'icatibant n'est pas dégradé par les voies métaboliques oxydatives et qu'il n'est pas un inhibiteur des principales isoenzymes (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) du cytochrome P450 (CYP) et qu'il n'est pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

Populations particulières :

Les données suggèrent une diminution, liée à l'âge, de la clairance, qui entraîne une exposition supérieure d'environ 50 à 60 % chez les patients âgés (75-80 ans) par rapport aux patients de 40 ans. Les données laissent également à penser que la pharmacocinétique de l'icatibant n'est pas affectée significativement par le poids et par le sexe.

Des données limitées suggèrent que l'exposition à l'icatibant n'est pas influencée par une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence des particularités ethniques sur la pharmacocinétique de l'icatibant n'a pas été évaluée. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études à doses répétées menées pendant une période maximum de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien ont montré une diminution dose-dépendante du taux d'hormones sexuelles circulantes, ainsi qu'un retard réversible de la maturation sexuelle dû à l'administration répétée d'icatibant chez les deux espèces.

L'exposition journalière maximale définie par l'aire sous la courbe (ASC) à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) lors de l'étude de 9 mois menée chez le chien était 2,3 fois l'ASC chez l'homme après une dose sous-cutanée de 30 mg. Une NOAEL n'était pas mesurable dans l'étude chez le rat, toutefois, tous les résultats issus de cette étude ont montré un effet soit totalement, soit partiellement réversible chez les rats traités. Une hypertrophie surrénalienne a été observée chez le rat à toutes les doses testées. Une réversibilité de l'hypertrophie surrénalienne a été constatée une fois le traitement par icatibant interrompu. La pertinence clinique de l'exploration des glandes surrénales n'est pas connue.

L'icatibant n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles (dose maximale : 80,8 mg/kg/jour) et des rats mâles (dose maximale : 10 mg/kg/jour).

Au cours d'une étude de 2 ans visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'icatibant chez le rat, des doses quotidiennes produisant des niveaux d'exposition atteignant environ 2 fois le niveau obtenu après administration d'une dose thérapeutique chez l'homme n'ont eu aucun effet sur l'incidence ni sur la morphologie des tumeurs. Ces résultats n'indiquent aucun potentiel carcinogène pour l'icatibant.

Lors d'une batterie classique de tests *in vitro* et *in vivo*, l'icatibant n'a montré aucun signe de génotoxicité.

L'icatibant n'est pas tératogène lorsqu'il est administré par injection sous-cutanée pendant le développement embryonnaire et fœtal précoce chez le rat (dose maximale de 25 mg/kg/jour) et chez le lapin (dose maximale de 10 mg/kg/jour). L'icatibant est un antagoniste puissant de la bradykinine et, par conséquent, à des doses élevées, le traitement peut avoir des effets sur le processus d'implantation utérine et sur la stabilité utérine ultérieure en début de gestation. Ces effets sur l'utérus se manifestent également plus tard au cours de la gestation où l'icatibant présente un effet tocolytique entraînant le retard de la mise bas chez le rat, avec une souffrance fœtale accrue et une mort périnatale lors de l'administration d'une forte dose (10 mg/kg/jour).

Une atrophie des testicules et des épididymes a été observée dans une étude de toxicité juvénile au cours de laquelle des rats sexuellement immatures ont été traités à la dose de 3 mg/kg par jour pendant 7 semaines. Des effets similaires de l'icatibant sur les tissus reproducteurs ont été observés chez des rats et des chiens sexuellement matures. Ces anomalies tissulaires étaient compatibles avec les effets observés sur les gonadotrophines et semblent être réversibles pendant la période sans traitement ultérieure.

L'icatibant n'a provoqué aucune modification de la conduction cardiaque *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* chez les chiens sains ou différents modèles de chien (régulation du rythme ventriculaire, effort physique et ligature coronaire) chez lesquels aucune modification hémodynamique associée n'a été observée. Il a été démontré que l'icatibant aggrave l'ischémie cardiaque induite chez plusieurs modèles non cliniques, mais il n'a pas été prouvé qu'il ait un effet délétère systématique dans les cas d'ischémie aiguë.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être transparente, incolore et sans particules visibles. Exclusivement à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/08/461/001 ; CIP 3400938736809 (2008, RCP rév 23.03.17).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893201664 (seringue) : 1398,6 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Shire Orphan Therapies GmbH, Friedrichstrasse 149, D-10117 Berlin, Allemagne.

SHIRE FRANCE

112, avenue Kléber. 75116 Paris

Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50

Information médicale : medinfoEMEA@shire.com

Site web : www.shire.fr

FIRMAGON ®

dégarélix

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à presque blanche) *et solvant* (solution limpide, incolore) *pour solution injectable SC à 120 mg :* Flacon de poudre + 1 seringue préremplie contenant 3 ml de solvant (avec une ligne de marquage à 3 ml) + 1 tige de piston + 1 adaptateur-flacon + 1 aiguille pour l'injection (25 G 0,5 x 25 mm), boîte de 2 barquettes (traitement d'initiation).

Poudre (blanche à presque blanche) *et solvant* (solution limpide, incolore) *pour solution injectable SC à 80 mg :* Flacon de poudre + 1 seringue préremplie contenant 4,2 ml de solvant (avec une ligne de marquage à 4,0 ml) + 1 tige de piston + 1 adaptateur-flacon + 1 aiguille pour l'injection (25 G 0,5 x 25 mm), boîte unitaire (traitement d'entretien).

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Dégarélix (DCI) acétate exprimé en dégarélix	120 mg
ou	80 mg

Excipient (commun) : mannitol (E 421).

Solvant : eau ppi.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 40 mg de dégarélix (Firmagon 120 mg) ou 20 mg de dégarélix (Firmagon 80 mg).

DC INDICATIONS

Firmagon est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH), indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Initiation du traitement	Traitement d'entretien - administration mensuelle
240 mg administrés en 2 injections sous-cutanées consécutives de 120 mg chacune	80 mg administrés en 1 injection sous-cutanée

La première dose du traitement d'entretien doit être administrée 1 mois après la dose d'initiation du traitement.

La réponse thérapeutique au dégarélix est évaluée par l'examen clinique et les dosages sanguins de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Les études cliniques ont montré que l'inhibition de la sécrétion de testostérone (T) débute immédiatement après l'administration de la dose d'initiation du traitement. Un taux sérique de testostérone, correspondant à la castration médicale (T ⩽ 0,5 ng/ml), est atteint trois jours après chez 96 % des patients et un mois après, chez 100 % des patients. Il a été montré qu'après 1 an de traitement à la dose d'entretien, la suppression de la sécrétion de testostérone (T ⩽ 0,5 ng/ml) se maintenait chez 97 % des patients.

En l'absence de réponse clinique optimale, il faut s'assurer que le taux sérique de testostérone obtenu correspond bien à une suppression androgénique.

Le dégarélix n'induisant pas de pic de testostérone, il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène lors de l'instauration du traitement.

Populations particulières :

- Patients âgés, insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux :
  Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale légère ou modérée (cf Pharmacocinétique). En l'absence de données chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, la prudence s'impose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Firmagon chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avant l'administration, il faut procéder à la reconstitution de Firmagon. Pour les instructions de reconstitution et d'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Firmagon doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse. En l'absence d'étude, l'administration par voie intramusculaire n'est pas recommandée.

L'administration de Firmagon s'effectue par injection sous-cutanée dans la région abdominale. Le site d'injection doit être modifié périodiquement. Les injections doivent être réalisées dans une partie du corps non exposée à la pression, par exemple à distance de la taille, de la ceinture ou des côtes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au dégarélix ou à l'un des constituants du produit, listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effet sur l'intervalle QT/QTc :

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique est susceptible d'être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT. Dans l'étude pivot comparant Firmagon à la leuproréline, des électrocardiogrammes périodiques (mensuels) ont été réalisés : les deux traitements ont montré des intervalles QT/QTc dépassant 450 msec chez 20 % des patients et dépassant 500 msec chez respectivement 1 % et 2 % des patients ayant reçu du dégarélix ou de la leuproréline (cf Pharmacodynamie). Firmagon n'a pas été étudié chez les patients ayant eu des épisodes de QT corrigé supérieur à 450 msec, ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque de torsades de pointes, ou traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT. Le rapport bénéfice/risque de Firmagon doit donc être évalué d'une façon approfondie chez ces patients (cf Interactions et Effets indésirables).

Une étude approfondie de l'intervalle QT a montré qu'il n'y avait pas d'effet intrinsèque du dégarélix sur l'intervalle QT/QTc (cf Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Les essais cliniques à long terme du dégarélix n'ont pas inclus de patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique. Une augmentation faible et transitoire des taux des transaminases ALAT et ASAT a été observée, sans élévation du taux de bilirubine ni survenue d'une symptomatologie clinique. Chez les patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique, une surveillance de la fonction hépatique est recommandée durant le traitement. La pharmacocinétique du dégarélix a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée après administration d'une dose unique intraveineuse (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La prudence s'impose donc chez ces patients.

Hypersensibilité :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant des antécédents d'asthme sévère non traité, de manifestations anaphylactiques ou d'urticaire sévère ou d'angio-œdème.

Modification de la densité osseuse :

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH. Des effets sur la densité osseuse sont prévisibles après inhibition prolongée de la sécrétion de testostérone. La densité osseuse n'a pas été mesurée lors du traitement par dégarélix.

Tolérance au glucose :

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez des patients ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH. La survenue ou l'aggravation d'un diabète est possible. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut donc être nécessaire chez les patients recevant un traitement de privation androgénique. L'effet du dégarélix sur les concentrations d'insuline ou de glucose n'a pas été étudié.

Maladie cardiovasculaire :

Des maladies cardiovasculaires telles que l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus du myocarde ont été rapportées dans la littérature médicale chez des patients recevant un traitement de suppression androgénique. Par conséquent, tout facteur de risque cardiovasculaire doit être pris en compte.

DC INTERACTIONS

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

Compte tenu de la possible prolongation de l'intervalle QTc lors de la privation androgénique, l'utilisation concomitante de dégarélix avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de la classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de la classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques, etc., doit être évaluée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le dégarélix n'est pas un substrat pour le CYP450 humain. Il ne s'est avéré, *in vitro*, ni inducteur ni inhibiteur de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ni de CYP3A4/5 à un niveau significatif. Une interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec d'autres médicaments métabolisés par ces systèmes enzymatiques est donc peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Firmagon n'est pas indiqué chez la femme.

FERTILITÉ :

Firmagon peut inhiber la fertilité masculine tant que la sécrétion de testostérone est supprimée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Firmagon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue et vertiges sont des événements indésirables usuels susceptibles d'altérer la capacité à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les événements indésirables le plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix lors de l'étude pivot de phase III (n = 409) étaient des conséquences prévisibles des effets physiologiques de la suppression de la sécrétion de testostérone, dont les bouffées de chaleur et la prise de poids (rapportés chez respectivement 25 % et 7 % des patients traités pendant un an), ainsi que des réactions au site d'injection. La survenue transitoire, quelques heures après l'administration du traitement, de frissons, fièvre ou syndromes pseudogrippaux, a été rapportée (chez respectivement 3 %, 2 % et 1 % des patients).

Les principaux effets indésirables au site d'injection ont été une douleur et un érythème, rapportés chez respectivement 28 % et 17 % des patients. La survenue d'un gonflement (6 %), d'une induration (4 %) ou d'un nodule (3 %) a été moins fréquemment rapportée. Ces événements sont survenus essentiellement à la phase d'initiation du traitement, alors que durant le traitement d'entretien (à la dose de 80 mg), l'incidence de ces événements a été, pour 100 injections, de 3 pour la douleur et < 1 pour la survenue d'un érythème, d'un gonflement, d'un nodule et d'une induration. Les événements rapportés ont été le plus souvent transitoires, d'intensité faible à modérée et n'ont conduit que très rarement à l'arrêt du traitement (< 1 %). De très rares cas de réactions graves au site d'injection ont été rapportés telles qu'une infection, un abcès ou une nécrose pouvant nécessiter un traitement chirurgical/un drainage.

Liste des effets indésirables :

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables rapportés chez 1259 patients traités sur un total de 1781 patients-années (études de phase II et III) et issue des données après commercialisation

Système MedDRA - Classification des Organes [SCO]	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie*
Rare	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et nutritionnel	
Fréquent	Prise de poids*
Peu fréquent	Hyperglycémie/diabète sucré, augmentation du taux de cholestérol, perte de poids, perte d'appétit, modification de la calcémie

Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression, baisse de libido *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, céphalées
Peu fréquent	Ralentissement intellectuel, hypoesthésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmie cardiaque (y compris fibrillation auriculaire), palpitations, allongement du QT * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Rare	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur *
Peu fréquent	Hypertension, réaction vasovagale (y compris hypotension)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, nausées
Peu fréquent	Constipation, vomissements, douleur abdominale, gêne abdominale, sécheresse de la bouche
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine, augmentation de la phosphatase alcaline
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose (dont sueurs nocturnes) *, rash
Peu fréquent	Urticaire, nodule cutané, alopécie, prurit, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur et gêne musculosquelettiques
Peu fréquent	Ostéoporose/ostéopénie, arthralgie, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, gonflement/raideur des articulations
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie, mictions impérieuses, dysurie, nycturie, insuffisance rénale, incontinence
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Gynécomastie *, atrophie testiculaire *, dysfonction érectile *
Peu fréquent	Douleur testiculaire, douleur mammaire, douleur pelvienne, irritation génitale, trouble de l'éjaculation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction au site d'injection
Fréquent	Frissons, fièvre, fatigue *, syndromes pseudogrippaux
Peu fréquent	Malaise, œdème périphérique

* Conséquence physiologique connue de la suppression de la sécrétion de testostérone.

Description de certains événements indésirables :

Modifications des valeurs biologiques :

Les modifications des valeurs biologiques observées au cours de l'année de traitement dans l'étude pivot de phase III (N = 409) ont été similaires avec les 2 produits : le dégarélix et un agoniste à la GnRH (leuproréline) utilisé comme comparateur. Des valeurs des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT et GGT) nettement anormales (> 3 fois la limite supérieure de la normale du laboratoire) étaient observées chez 2-6 % des patients ayant des valeurs normales avant le traitement. Une diminution marquée de l'hématocrite ($\leqslant$ 0,37) et du taux d'hémoglobine ($\leqslant$ 115 g/l) a été observée chez respectivement 40 % et 13 à 15 % des patients ayant des valeurs normales avant le traitement. La part qui revient au cancer de la prostate ou à la suppression androgénique pour expliquer cette diminution n'est pas clairement définie. Chez les patients ayant des valeurs normales avant le traitement, des valeurs nettement anormales de kaliémie ($\geqslant$ 5,8 mmol/l), de créatininémie ($\geqslant$ 177 µmol/l) et d'urée sanguine ($\geqslant$ 10,7 mmol/l) ont été observées respectivement chez 6 %, 2 % et 15 % des patients traités par dégarélix et chez 3 %, 2 % et 14 % des patients traités par leuproréline.

Modifications de l'électrocardiogramme :

Les modifications observées à l'ECG au cours d'une année de traitement dans l'étude pivot de phase III (N = 409) ont été similaires avec les 2 produits : le dégarélix et un agoniste à la GnRH (leuproréline) utilisé comme comparateur. Un QTcF $\geqslant$ 500 msec a été observé chez trois (< 1 %) des 409 patients du groupe dégarélix et chez quatre (2 %) des 201 patients du groupe leuproréline 7,5 mg. La médiane de modification du QTcF tout au long de l'étude a été de 12,0 msec avec le dégarélix et de 16,7 msec avec la leuproréline.

L'absence d'effets intrinsèques de dégarélix sur la repolarisation cardiaque (QTcF), le rythme cardiaque, la conduction auriculoventriculaire, la dépolarisation cardiaque, ou la morphologie de l'onde T ou de l'onde U a été confirmée dans une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires sains (N = 80) ayant reçu une perfusion IV de dégarélix de 60 minutes, atteignant une Cmax de 222 ng/ml approximativement 3 à 4 fois la Cmax obtenue pendant le traitement du cancer de la prostate.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur les éventuels effets d'un surdosage aigu avec le dégarélix. En cas de surdosage, une surveillance du patient s'impose et, si besoin, des traitements symptomatiques appropriés seront administrés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Thérapie endocrinienne, autres antagonistes d'hormone et agents apparentés (code ATC : L02BX02).

Mécanisme d'action :

Le dégarélix est un antagoniste sélectif de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH). Il se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs GnRH de l'hypophyse, entraînant ainsi rapidement une réduction de la libération des gonadotrophines, hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculostimulante (FSH), et donc de la sécrétion de testostérone (T) par les testicules. Le cancer de la prostate, androgénodépendant, répond au traitement qui inhibe la production d'androgène. Contrairement aux agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH n'induisent pas de pic de LH, responsable du pic de testostérone/d'une stimulation de la tumeur et d'une possible exacerbation des symptômes (effet « flare up »), lors de l'initiation du traitement.

Une dose unique de 240 mg de dégarélix, suivie d'une dose d'entretien mensuelle de 80 mg entraîne la diminution rapide des taux de LH, de FSH et par conséquent, de testostérone. La concentration sérique de dihydrotestostérone (DHT) diminue de manière similaire à celle de la testostérone.

Le dégarélix est efficace pour supprimer la sécrétion de testostérone et la maintenir sous le seuil équivalent à une castration médicale (0,5 ng/ml). Le traitement d'entretien à la dose mensuelle de 80 mg assure le maintien de la suppression de la sécrétion de testostérone pendant au moins un an chez 97 % des patients. Aucun pic de testostérone n'a été observé lors des réinjections durant le traitement par dégarélix. La valeur médiane du taux de testostérone après un an de traitement était de 0,087 ng/ml (intervalle interquartile 0,06-0,15), n = 167.

Résultats de l'étude pivot de phase III :

L'efficacité et la tolérance du dégarélix ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique, randomisée, comparative, avec groupes parallèles. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses différentes de dégarélix, administrées une fois par mois, par voie sous-cutanée ; une dose initiale (initiation du traitement) de 240 mg (40 mg/ml), suivie de doses mensuelles de 160 mg (40 mg/ml) ou de 80 mg (20 mg/ml), comparativement à un traitement par la leuproréline 7,5 mg par voie intramusculaire, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et requérant une thérapie de suppression androgénique. Au total 620 patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement et 504 des patients (81 %) ont terminé l'étude. 41 patients (20 %) du groupe dégarélix à la dose de 240/80 mg et 32 patients (16 %) du groupe leuproréline sont sortis prématurément de l'étude.

Parmi les 610 patients traités :

- 31 % avaient un cancer de la prostate localisé ;
- 29 % avaient un cancer de la prostate localement avancé ;
- 20 % avaient un cancer de la prostate métastatique ;
- 7 % avaient un état métastatique inconnu ;
- 13 % avaient subi précédemment une chirurgie ou une radiothérapie à but curatif et présentaient une augmentation des PSA.

Les données démographiques de base de la population à l'inclusion étaient comparables dans chaque bras de l'étude. L'âge médian était 74 ans (extrêmes : 47-98). L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'efficacité du dégarélix en termes d'obtention et de maintien de la suppression de la sécrétion de testostérone à un seuil inférieur à 0,5 ng/ml, pendant une durée de traitement de 12 mois.

C'est la dose d'entretien de dégarélix la plus faible, 80 mg, qui a été retenue.

Obtention de taux sériques de testostérone (T) $\leqslant$ 0,5 ng/ml :

Firmagon est efficace pour obtenir une suppression rapide de la sécrétion de testostérone : voir tableau 2.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant une testostéronémie T $\leqslant$ 0,5 ng/ml après l'instauration du traitement

Temps	Dégarélix 240/80 mg en SC	Leuproréline 7,5 mg en IM
Jour 1	52 %	0 %
Jour 3	96 %	0 %
Jour 7	99 %	1 %
Jour 14	100 %	18 %
Jour 28	100 %	100 %

Prévention des pics de testostérone :

Le pic était défini par une augmentation $\geqslant$ 15 % du taux de testostérone, par rapport aux valeurs de base, au cours des 2 premières semaines.

Aucun des patients traités par dégarélix n'a présenté de pic de testostérone. Une diminution moyenne de 94 % de la concentration en testostérone a été observée à J3. Chez la plupart des patients traités par leuproréline, des pics de testostéronémie sont survenus ; une augmentation moyenne de 65 % de la concentration en testostérone était observée à J3. La différence était statistiquement significative (p < 0,001).

Figure 1 : Évolution du taux de testostérone, exprimée en pourcentage, de J0 à J28 dans chaque groupe de traitement (valeur médiane avec intervalles interquartiles).

Pourcentage de variation de la concentration sérique de testostérone du jour J0 à J28

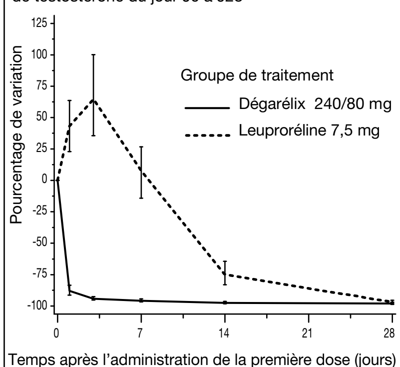

Le critère principal de l'étude était le taux de suppression de la sécrétion de testostérone après un an de traitement par dégarélix ou leuproréline. Au cours de la phase initiale du traitement, le dégarélix n'a pas montré de bénéfice clinique comparé à celui de la leuproréline administrée en association avec un anti-androgène.

Réversibilité de la sécrétion de testostérone :

Dans une étude ayant inclus des patients en récidive biologique (PSA en progression) après traitement local (principalement prostatectomie radicale et radiothérapie), les patients ont reçu Firmagon pendant 7 mois, suivi par une période de surveillance de 7 mois. Le temps médian pour un retour à une testostéronémie normale (> 0,5 ng/ml, au-dessus du seuil de castration) après arrêt du traitement a été de 112 jours (comptés à partir du début de la période de surveillance, i.e. 28 jours après la dernière injection). La durée médiane pour atteindre un taux sérique de testostérone > 1,5 ng/ml (au-dessus de la limite inférieure des taux normaux) a été de 168 jours.

Effet à long terme :

Le succès en termes de réponse était défini comme l'obtention d'une castration médicale à J28 et son maintien sur une période de 364 jours, période pendant laquelle aucune concentration de testostérone ne devait être supérieure à 0,5 ng/ml.

Tableau 3 : Probabilité cumulée d'une concentration sérique de testostérone $\leqslant$ 0,5 ng/ml de J28 à J364.

	Dégarélix 240/80 mg n = 207	Leuproréline 7,5 mg n = 201
Nombre de répondeurs	202	194
Taux de réponse	97,2 %	96,4 %
(Intervalles de confiance) *	(93,5 ; 98,8 %)	(92,5 ; 98,2 %)

* Valeurs estimées par Kaplan-Meier dans chaque groupe.

Baisse de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) :

La taille de la tumeur n'a pas été mesurée directement au cours de l'étude clinique mais la réduction de 95 % de la valeur médiane des PSA après 12 mois de traitement par dégarélix témoigne indirectement d'une réponse bénéfique sur la tumeur.

Dans l'étude, la valeur médiane de base du PSA était :

- pour le groupe dégarélix (240/80 mg) : 19,8 ng/ml (intervalle interquartile : P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml) ;
- pour le groupe leuproréline 7,5 mg : 17,4 ng/ml (intervalle interquartile : P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml).

Figure 2 : Évolution du taux de PSA, exprimée en pourcentage, de J0 à J56, dans chaque groupe de traitement (valeur médiane avec intervalles interquartiles)

Pourcentage de variation des PSA du jour J0 à J56

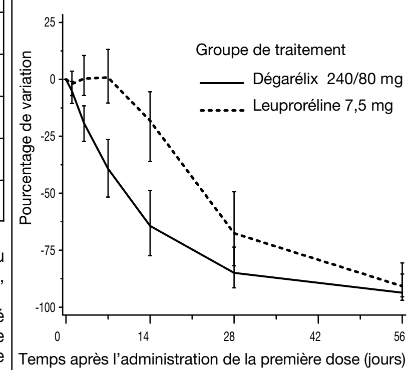

Aux jours prédéterminés d'analyse, J14 et J28, cette différence était statistiquement significative (p < 0,001).

Le taux d'antigènes spécifiques de la prostate (PSA) avait diminué de 64 %, 2 semaines après l'administration de dégarélix, de 85 % après 1 mois, de 95 % après 3 mois, et la suppression des PSA (environ 97 %) s'est maintenue pendant toute la durée (1 an) du traitement.

De J56 à J364, il n'y avait pas de différence significative en pourcentage d'évolution par rapport aux valeurs initiales, entre le dégarélix et le comparateur.

Effet sur le volume de la prostate :

Trois mois de traitement avec Firmagon (240/80 mg) ont entraîné une réduction de 37 % du volume de la prostate mesuré par échographie transrectale chez des patients nécessitant une hormonothérapie avant radiothérapie et chez des patients candidats à la castration médicale. La réduction du volume de la prostate était similaire à celle atteinte avec la goséréline associée à un anti-androgène pour éviter le flare-up.

Effets sur les intervalles QT/QTc :

Dans l'étude pivot comparant Firmagon à la leuproréline, des ECG ont été réalisés périodiquement. Des intervalles QT/QTc supérieurs à 450 msec ont été observés chez environ 20 % des patients avec les deux traitements. Entre le début et la fin de l'étude, l'allongement médian a été de 12,0 msec avec Firmagon et de 16,7 msec avec la leuproréline.

Anticorps antidégarélix :

L'apparition d'anticorps antidégarélix a été observée chez 10 % des patients au cours du traitement par Firmagon d'une durée d'un an et des anticorps antidégarélix ont été observés chez 29 % des patients traités par dégarélix pendant une durée pouvant aller jusqu'à 5,5 ans. Rien n'indique que l'efficacité ou la sécurité du traitement par Firmagon puisse être affectée par la formation d'anticorps après 5,5 années de traitement.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Firmagon dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Dans l'étude pivot CS21, après l'administration sous-cutanée, à des patients souffrant d'un cancer de la prostate, de 240 mg de dégarélix, à la concentration de 40 mg/ml, l'$AUC_{0\text{-}28 \text{ jours}}$ était de 635 (602-668) jour x ng/ml, la Cmax de 66,0 (61,0-71,0) ng/ml et le Tmax de 40 (37-42) heures. Les valeurs résiduelles moyennes étaient d'environ 11-12 ng/ml après l'initiation du traitement et 11-16 ng/ml avec le traitement d'entretien à la dose de 80 mg, à la concentration de 20 mg/ml. Après, la concentration maximale (Cmax) plasmatique de dégarélix diminue selon un modèle biphasique, avec une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) moyenne de 29 jours pour la dose d'entretien. La longue demi-vie après administration sous-cutanée est une conséquence de la très lente libération de dégarélix à partir du dépôt de Firmagon formé au(x) point(s) d'injection. Le comportement pharmacocinétique du médicament est fortement influencé par sa concentration dans la solution injectable. Ainsi, la Cmax et la biodisponibilité tendent à diminuer avec l'augmentation de la concentration de la dose alors que la demi-vie augmente. Il en résulte que seule la dose à la concentration recommandée doit être utilisée.

Distribution :

Le volume de distribution chez le volontaire sain âgé est approximativement de 1 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à environ 90 %.

Biotransformation :

Le dégarélix fait l'objet d'une dégradation commune aux peptides durant son passage dans le système hépatobiliaire. Il est principalement excrété dans les fèces sous forme de fragments peptidiques. Aucun métabolite significatif n'a été détecté dans les prélèvements sériques après administration sous-cutanée.

Les études *in vitro* ont montré que le dégarélix n'est pas un substrat pour le CYP450 humain.

Élimination :

Chez le volontaire sain, après une injection unique intraveineuse de dégarélix, environ 20 à 30 % sont excrétés dans les urines, ce qui suggère que 70 à 80 % sont excrétés via le système hépatobiliaire. Chez le volontaire sain âgé, la clairance du dégarélix après injection unique intraveineuse (0,864-49,4 µg/kg) est de 35-50 ml/h/kg.

Populations particulières :

- Patients souffrant d'insuffisance rénale :
  Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Seulement, 20 % à 30 % environ de la dose administrée de dégarélix sont excrétés par le rein, sous forme inchangée. Une analyse des paramètres pharmacocinétiques à partir des données issues de l'étude pivot de phase III a montré que, chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée, la clairance du dégarélix est réduite d'environ 23 % ; en conséquence, il n'est pas recommandé d'ajustement de dose chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, les données sont insuffisantes, et donc la prudence s'impose chez ce type de patients.
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique :
  La pharmacocinétique du dégarélix a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Par comparaison avec les sujets sains, aucun signe d'augmentation de l'exposition n'a été observé. L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères. La prudence s'impose donc chez ce type de patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que le dégarélix entraînait une infertilité chez les mâles. Cet effet, dû à l'action pharmacologique du produit, était réversible.

Chez la femelle, les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec le dégarélix ont donné les résultats attendus, du fait des propriétés pharmacologiques du produit. Le dégarélix a entraîné une augmentation, dose dépendante, du délai jusqu'à l'accouplement et la grossesse, un nombre réduit de corps jaune, ainsi qu'une augmentation du nombre d'échecs en phase pré et postimplantatoire, d'avortements, de morts précoces d'embryons/fœtus, d'accouchements prématurés et une augmentation de la durée du travail.

Les études précliniques de sécurité, de pharmacologie de toxicité chronique, de génotoxicité et de pouvoir carcinogène, n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'Homme. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré d'éléments en faveur d'un allongement du QT.

Chez le rat et le singe, les études de toxicité aiguë et chronique réalisées après administration sous-cutanée de dégarélix n'ont pas mis en évidence d'organe-cible. Chez l'animal, une irritation locale liée au produit, est apparue après l'administration par voie sous-cutanée de dégarélix à fortes doses.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament n'exige pas de conditions de conservation particulières.

Après reconstitution : La stabilité physicochimique de la solution reconstituée, a été démontrée pendant 2 heures à 25 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, sauf en cas de reconstitution réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les instructions de reconstitution doivent être soigneusement respectées.

L'administration d'autres concentrations n'est pas recommandée car la formation du gel dépôt est influencée par la concentration. La solution reconstituée doit être limpide, sans particule visible.

Note : les flacons ne doivent pas être secoués.

La boîte de Firmagon 120 mg contient 2 flacons de poudre et 2 seringues préremplies de solvant qu'il faut préparer pour l'injection sous-cutanée (SC). Ainsi, chacune des instructions suivantes doit être reproduite une seconde fois.

La boîte de Firmagon 80 mg contient 1 flacon de poudre et 1 seringue préremplie de solvant qu'il faut préparer pour l'injection sous-cutanée (SC).

1. Retirer l'emballage de protection de l'adaptateur-flacon. Fixer l'adaptateur sur le flacon de poudre en exerçant une pression jusqu'à ce que le perforateur de l'adaptateur perce le bouchon du flacon et jusqu'à entendre le déclic de mise en place de l'adaptateur.

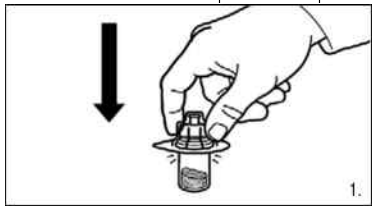

2. Préparer la seringue préremplie en fixant la tige de piston.
3. Retirer le capuchon de protection de la seringue. Fixer la seringue au flacon de poudre en la vissant sur l'adaptateur. Transférer tout le solvant dans le flacon de poudre.

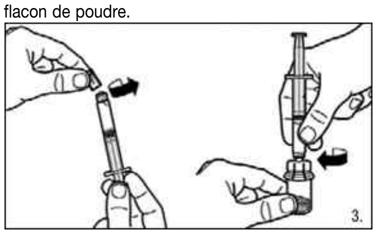

4. Avec la seringue encore fixée à l'adaptateur, effectuer en douceur des rotations jusqu'à ce que le liquide paraisse limpide sans poudre ou particules visibles. Si la poudre adhère à la paroi du flacon au-dessus de la surface du liquide, le flacon peut être légèrement incliné. Éviter de secouer pour prévenir la formation de mousse.
   Un anneau de petites bulles d'air à la surface du liquide est acceptable. La procédure de reconstitution prend habituellement quelques minutes, mais peut prendre jusqu'à 15 minutes, dans certains cas.

5. Renverser le flacon la tête en bas, en le tenant en position verticale et prélever jusqu'à la ligne de marquage de la seringue pour l'injection.
   Faire très attention de toujours prélever exactement le volume précisé et tenir compte d'éventuelles bulles d'air.

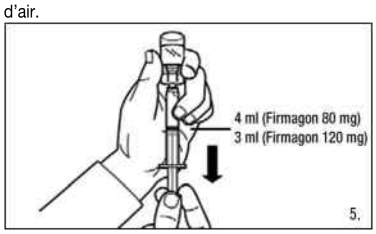

6. Retirer la seringue de l'adaptateur-flacon et fixer l'aiguille destinée à l'injection sous-cutanée profonde sur la seringue.
7. Effectuer une injection sous-cutanée profonde. Pour cela, pincer la peau de l'abdomen, tirer vers le haut le tissu sous-cutané et insérer profondément l'aiguille sous un angle d'au moins 45°.
   Injecter 3 ml de Firmagon 120 mg ou 4 ml de Firmagon 80 mg, lentement, immédiatement après reconstitution.

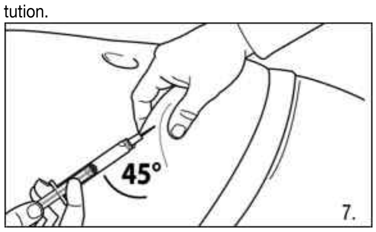

8. Ne pas faire d'injection dans les parties du corps exposées à une pression, par exemple à proximité de la ceinture, de la taille ou près des côtes.
   Ne pas injecter directement dans une veine. Remonter doucement le piston pour vérifier si du sang est aspiré. Si du sang apparaît dans la seringue, le produit ne peut plus être utilisé. Stopper la manipulation et jeter la seringue et l'aiguille. (Procéder à la reconstitution d'une nouvelle dose pour le patient.)
9. Firmagon 120 mg : Répéter la procédure de reconstitution pour une seconde dose. Choisir un point d'injection différent et injecter 3 ml.

Pas de recommandations spéciales pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/504/002 ; CIP 3400939432748 (2009, RCP rév 21.11.14) 120 mg.
EU /1/08/504/001 ; CIP 3400939432687 (2009, RCP rév 21.11.14) 80 mg.

Prix : 261,56 € (120 mg).
146,24 € (80 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Ferring Pharmaceuticals A/S.

Fabricant : Ferring GmbH, Kiel, Allemagne.

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

FIVASA® comprimé
mésalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 400 mg (rougeâtre à brunâtre, oblong, de 15 mm de long sur 6 mm de large et 6 mm d'épaisseur) : Boîte de 100, sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Comprimé enrobé gastrorésistant à 800 mg (rougeâtre à brunâtre, oblong, de 17 mm de long sur 8 mm de large et 8 mm d'épaisseur) : Boîte de 90, sous plaquettes (PVC/Aluminium).

COMPOSITION	*p cp*
Mésalazine (DCI)	400 mg
ou	800 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, talc, povidone K 25. *Enrobage :* copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2) (Eudragit S 12,5 P), talc, citrate de triéthyle, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), macrogol 6000.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien.
- Maladie de Crohn : traitement d'entretien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les données disponibles concernant l'utilisation chez l'enfant (de 6 à 18 ans) sont limitées.

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique :

Adultes :

- 2,4 à 4,8 g par jour, soit 6 à 12 comprimés à 400 mg ou 3 à 6 comprimés à 800 mg, par jour, en plusieurs prises par jour, au cours des repas.

La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.

La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.

Enfants à partir de 6 ans et adolescents :

Posologie à déterminer individuellement en commençant par la dose de 30 à 50 mg/kg/jour en plusieurs prises.

Dose maximale : 75 mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 4 g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40 kg : la moitié de la dose adulte ;
- à partir de 40 kg : la dose adulte (sans dépasser 4 g/jour).

Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique :

Adultes :

- 1,6 à 2,4 g par jour, soit 4 à 6 comprimés à 400 mg ou 2 à 3 comprimés à 800 mg, par jour, en une ou plusieurs prises.

Enfants à partir de 6 ans et adolescents :

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15 à 30 mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 2 g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40 kg : la moitié de la dose adulte ;
- à partir de 40 kg : la dose adulte (sans dépasser 2 g/jour).

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

Adultes :

- 2,4 g par jour, soit 6 comprimés à 400 mg ou 3 comprimés à 800 mg, par jour.

Enfants à partir de 6 ans :

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15 à 30 mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 2 g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40 kg : la moitié de la dose adulte ;
- à partir de 40 kg : la dose adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

A prendre au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des contrôles sanguins (hémogramme, paramètres de la fonction hépatique tels que ALAT ou ASAT, créatininémie) et urinaires (bandelettes) doivent être effectués avant et pendant le traitement, selon l'appréciation du médecin traitant. À titre indicatif, des contrôles sont recommandés 14 jours après l'initiation du traitement, puis deux à trois contrôles avec un intervalle de 4 semaines. Si les résultats sont normaux, les tests devront être effectués tous les 3 mois. Si d'autres symptômes apparaissent, ces tests devront être effectués immédiatement.
- FIVASA ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée en cas de détérioration de la fonction rénale pendant le traitement.
- Des néphropathies ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale) (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques).
- L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisées 2 fois par an.
- Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.
- Les patients présentant une pathologie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par FIVASA.
- Les patients ayant des antécédents d'effets indésirables liés aux médicaments contenant de la sulfasalazine devraient être gardés sous surveillance médicale stricte lors de l'initiation d'un traitement par 5-ASA (FIVASA). Si des symptômes aigus d'intolérance se manifestent, tels que des crampes abdominales, douleurs abdominales aiguës, fièvre, céphalées intenses ou rash cutané, le traitement par FIVASA devrait être immédiatement interrompu.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Un nombre limité de cas de comprimés retrouvés intacts dans les selles a été rapporté. Ce qui semble être des comprimés intacts pourrait, dans certains cas, être en fait des enveloppes de comprimés quasiment vides. FIVASA comprimé enrobé gastrorésistant libère son principe actif, même si une partie de l'enveloppe n'est pas dissoute. Une fois le pH 7,0 atteint, quelques fissures dans l'enrobage suffisent pour libérer la mésalazine des comprimés. Cette libération est alors irréversible et se poursuit en continu, indépendamment du pH intestinal. Si des comprimés sont retrouvés dans les selles de façon répétée, le patient devrait consulter son médecin.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :

+ Azathioprine, mercaptopurine :

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'acide aminosalicylique, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de FIVASA chez la femme enceinte. Cependant, les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent pas d'effets indésirables de la mésalazine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible.

Dans un cas d'utilisation à long terme d'une dose élevée de mésalazine (2 - 4 g, par voie orale) pendant la grossesse, une insuffisance rénale chez un nouveau-né a été décrite.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

FIVASA ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible.

ALLAITEMENT :

L'acide N-acétyle-5-aminosalicylique et dans une moindre mesure la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité telle qu'une diarrhée chez l'enfant ne peut pas être exclue. FIVASA ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont présentés par classes de système d'organes.

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000

et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : anémie.
- Très rare : altération de l'hémogramme (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie).
- Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : paresthésie, acouphènes.
- Rare : céphalées, vertiges.
- Très rare : neuropathie périphérique.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dyspepsie.
- Rare : douleur abdominale, vomissements, nausées, diarrhée, flatulence.
- Très rare : pancréatites aiguës.
  Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : rash.
- Peu fréquent : urticaire, prurit.
- Très rare : alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très rare : arthralgie, myalgie.
- Fréquence indéterminée : cas de lupus avec des tableaux de péricardite ou pleuropéricardite accompagnés d'éruptions cutanées ou d'arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : fièvre.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions d'hypersensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, lupus érythémateux, pancolite.

Affections cardiaques :

- Rare : myocardite, péricardite.
- Fréquence indéterminée : douleurs thoraciques.
  Des péricardites et plus rarement des myocardites se manifestant par des douleurs thoraciques et une dyspnée ont été décrites ; elles sont en règle générale rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, mais l'incertitude sur le mécanisme (toxicité directe ou hypersensibilité) contre-indique formellement toute réintroduction.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Très rare : réactions allergiques et fibrotiques pulmonaires (incluant dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie).

Affections hépato-biliaires :

- Très rare : augmentation des transaminases et des paramètres de cholestase, hépatite et hépatite cholestatique.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Très rare : altération de la fonction rénale incluant néphrites interstitielles aiguës et chroniques et insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction :

- Très rare : oligospermie (réversible).

Certains effets indésirables mentionnés ci-dessus peuvent aussi être associés à la maladie. C'est en particulier le cas des effets indésirables gastro-intestinaux et des arthralgies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale) qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires intestinaux (code ATC : A07EC02).

Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le côlon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.

Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin) ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50 % plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.

La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés anti-tumorales intrinsèques de la molécule.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) est la fraction active de la salazosulfapyridine, responsable de l'activité thérapeutique.

Libération du 5-ASA dans le tractus digestif :

Des études isotopiques ont montré chez l'homme que le comprimé ne se délitait pas dans l'estomac même après un temps de séjour prolongé.

Dans tous les cas, ce délitement a lieu dans la partie distale de l'iléon ou dans le côlon ascendant, assurant une délivrance du 5-ASA aux sites préférentiels de l'inflammation.

Absorption :

La biodisponibilité par voie orale est d'environ 20 %.

Métabolisme :

La demi-vie du 5-ASA est courte (de l'ordre d'une heure). Son élimination se fait essentiellement par transformation métabolique ; le N-Ac-5-ASA est son principal métabolite. L'acétylation du 5-ASA a lieu en majeure partie dans le foie. La demi-vie terminale de l'Ac-5-ASA est de l'ordre de 24 heures.

Élimination :

Environ 90 % de la dose de 5-ASA ingérée sont retrouvés chez les sujets normaux avec, en moyenne, 40 à 50 % dans les selles et 35 à 50 % dans les urines, dont la majeure partie sous forme du dérivé acétylé (80 à 90 % dans les urines, 65 à 70 % dans les selles).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C, dans l'emballage extérieur et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934786181 (1998, RCP rév 11.07.16) 100 cp à 400 mg.
3400935856852 (2002, RCP rév 11.07.16) 90 cp à 800 mg.

Prix : 37,95 € (100 comprimés à 400 mg).
65,51 € (90 comprimés à 800 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Tillotts pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden Baden, Allemagne.

Tillotts Pharma France SAS
37-39, avenue Ledru-Rollin. 75012 Paris
Tél : 01 56 95 18 87

FIVASA® suppositoire

mésalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire à 500 mg : Boîte de 30, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p suppositoire*

Mésalazine (DCI) .... 500 mg

Excipients : glycérides hémisynthétiques solides (type SU AML).

DC INDICATIONS

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) dans les formes d'intensité légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

2 à 3 suppositoires par jour pendant 4 semaines, à administrer après la défécation.

Le dosage est dépendant de l'intensité des symptômes et peut être réduit lors de l'amélioration.

Chez les personnes âgées, la posologie est la même que chez l'adulte.

Population pédiatrique :

FIVASA 500 mg suppositoire ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des contrôles sanguins (hémogramme, paramètres de la fonction hépatique tels que ALAT ou ASAT, créatininémie) et urinaires (bandelettes) doivent être effectués avant et pendant le traitement, selon l'appréciation du médecin traitant. A titre indicatif, des contrôles sont recommandés 14 jours après l'initiation du traitement, puis deux à trois contrôles avec un intervalle de 4 semaines. Si les résultats sont normaux, les tests devront être effectués tous les 3 mois. Si d'autres symptômes apparaissent, ces tests devront être effectués immédiatement.
- FIVASA ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée en cas de détérioration de la fonction rénale pendant le traitement.
- Des néphropathies ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale) : néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques.
- L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité paraît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés 2 fois par an.
- Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.
- Les patients présentant une pathologie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par FIVASA.
- Les patients ayant des antécédents d'effets indésirables liés aux médicaments contenant de la sulfasalazine devraient être gardés sous surveillance médicale stricte lors de l'initiation d'un traitement par 5-ASA (FIVASA). Si des symptômes aigus d'intolérance se manifestent tels que des crampes abdominales, douleurs abdominales aiguës, fièvre, céphalées intenses ou rash cutané, le traitement par FIVASA devrait être immédiatement interrompu.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :

+ Azathioprine, mercaptopurine :

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'acide aminosalicylique, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de FIVASA chez la femme enceinte. Cependant, les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent pas d'effets indésirables de la mésalazine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible.

Dans un cas d'utilisation à long terme d'une dose élevée de mésalazine (2-4 g par voie orale) pendant la grossesse, une insuffisance rénale chez un nouveau-né a été décrite.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

FIVASA ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible.

ALLAITEMENT :

L'acide N-acétyle-5-aminosalicylique et dans une moindre mesure la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour, les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité, telle qu'une diarrhée chez l'enfant, ne peut pas être exclue. FIVASA ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont présentés par classes de système d'organes.

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 ; indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : anémie.
- Très rare : altération de l'hémogramme (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie).
- Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : paresthésie, acouphènes.
- Rare : céphalées, vertiges.
- Très rare : neuropathie périphérique.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dyspepsie.
- Rare : douleur abdominale, vomissements, nausées, diarrhée, flatulence.
- Très rare : pancréatites aiguës. Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament. Réaction d'intolérance locale : difficulté à garder le suppositoire, démangeaisons, sensation de spasme du canal anal.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : rash.
- Peu fréquent : urticaire, prurit.
- Très rare : alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très rare : arthralgie, myalgie.
- Fréquence indéterminée : cas de lupus avec des tableaux de péricardite ou pleuropéricardite accompagnés d'éruptions cutanées ou d'arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : fièvre.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions d'hypersensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, lupus érythémateux, pancolite.

Affections cardiaques :

- Rare : myocardite, péricardite.
- Fréquence indéterminée : douleurs thoraciques.
  Des péricardites et plus rarement des myocardites se manifestant par des douleurs thoraciques et une dyspnée ont été décrites ; elles sont en règle générale rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, mais l'incertitude sur le mécanisme (toxicité directe ou hypersensibilité) contre-indique formellement toute réintroduction.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Très rare : réactions allergiques et fibrotiques pulmonaires (incluant dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie).

Affections hépato-biliaires :

- Très rare : augmentation des transaminases et des paramètres de cholestase, hépatite et hépatite cholestatique.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Très rare : altération de la fonction rénale incluant néphrites interstitielles aiguës et chroniques et insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction :

- Très rare : oligospermie (réversible).

Certains effets indésirables mentionnés ci-dessus peuvent aussi être associés à la maladie. C'est en particulier le cas des effets indésirables gastro-intestinaux et des arthralgies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale) qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire intestinal (code ATC : A07EC02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) est la fraction de la salazosulfapyridine responsable de l'activité thérapeutique.

Libération du 5-ASA dans le rectum :

Le suppositoire se dissout lentement, libérant progressivement le principe actif dans l'ampoule rectale.

Absorption :

La résorption est habituellement très faible au niveau de la muqueuse rectocolique et les concentrations plasmatiques maximales restent faibles. Néanmoins, il peut exister des variations de résorption importantes d'un individu à l'autre, susceptibles de rendre compte de différence dans l'efficacité et les effets secondaires.

Après l'administration unique d'un suppositoire de 500 mg, les concentrations plasmatiques de la mésalazine (5-ASA) et de son métabolite principal, l'acétylamino-5-salicylate (5-As-Ac), sont respectivement de 0,21 µg/ml et de 0,44 µg/ml.

Métabolisme :

Principal métabolite : acétylamino-5-salicylate.

L'acétylation de la mésalazine s'effectue dans tous les tissus, et principalement dans le foie.

Élimination :

Environ 13 % de la dose sont éliminés par voie rénale, sous forme inchangée ou sous forme de métabolite. L'élimination biliaire est inférieure à 1 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Usage rectal, ne pas avaler.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935881175 (2001, RCP rév 11.07.16).

Prix : 20,91 € (30 suppositoires).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Tillotts pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden Baden, Allemagne.

Tillotts Pharma France SAS
37-39, avenue Ledru-Rollin. 75012 Paris
Tél : 01 56 95 18 87

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

FIXICAL ® 500 mg

carbonate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer ou à sucer : Tubes de 20 comprimés, boîte de 3.

COMPOSITION	*p cp*
Calcium-élément	500 mg

(sous forme de carbonate de calcium : 1248,75 mg/cp)
Excipients : sorbitol, aspartam, arôme orange (alpha pinène, myrcène, limonène, octanal, décanal, linalol, citral, gomme arabique), stéarate de magnésium et amidon de maïs prégélatinisé.
Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol.

DC INDICATIONS

Carences calciques, notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).
Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte :
Carences calciques et ostéoporoses : 1 à 1,5 g de calcium-élément par jour, soit 2 à 3 comprimés à croquer ou à sucer par jour.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant :
Carences calciques en période de croissance :
- Enfant de 6 à 10 ans : 500 mg de calcium-élément par jour, soit 1 comprimé à croquer ou à sucer par jour.
- Enfant de plus de 10 ans : 1 g de calcium-élément par jour, soit 2 comprimés à croquer ou à sucer par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à croquer puis à avaler avec un grand verre d'eau ou à sucer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires.
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être administré qu'à la reprise de la mobilité.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie.
En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines : diminution de l'absorption digestive des cyclines.
  Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Digitaliques : risque de troubles du rythme.
  Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Bisphosphonates : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.
  Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
  Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Estramustine : diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium. Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1 500 mg de calcium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (⩾ 1/1 000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rares : prurit, rash cutané et urticaire.
Affections gastro-intestinales :
Rares : troubles digestifs de type constipation, flatulence, nausées.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Peu fréquents : hypercalciurie, hypercalcémie (en cas de traitement prolongé à fortes doses).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissement, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation.
Traitement : Arrêt de tout apport calcique et le cas échéant de vitamine D, réhydratation et, en fonction de la gravité de l'intoxication : utilisation isolée, ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, éventuellement associés à une dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Calcium/élément minéral (A : appareil digestif et métabolisme) ; code ATC : A12AA04.
- L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
- Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1 000 à 1 500 mg de calcium-élément.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium en fonction du pH. Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle selon un mécanisme de transfert actif saturable dépendant de la vitamine D. Le taux d'absorption du calcium sous cette forme est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.
Élimination :
Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives. Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935002525 (1999, RCP rév 23.05.17).
Prix : 5,90 € (60 cp).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

FIXICAL ® vitamine D3 1000 mg/800 UI

carbonate de calcium, cholécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer (légèrement bombé ; blanc ; à odeur de menthe) : Pilulier de 30, boîtes de 1 et de 3.

COMPOSITION	*p cp*
Carbonate de calcium exprimé en calcium	1000 mg
Concentrat de cholécalciférol sous forme pulvérulente exprimé en cholécalciférol ou vitamine D_3	800 UI

Excipients : xylitol, povidone excipient K30, aspartam (E951), lévomenthol, arôme menthe (contient notamment du sorbitol), talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.
Excipients à effet notoire : aspartam, lactose, sorbitol.

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D calcique.

Ce médicament est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 comprimé par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Comprimé à sucer puis prendre un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (800 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce médicament contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
Ce médicament doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique, et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonates : il est conseillé de respecter un délai minimum de deux heures, avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates).
- Cyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins deux heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des cyclines).
- Sels de fer par voie orale : il est recommandé de prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium (diminution de l'absorption digestive des sels de fer).
- Estramustine : prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible) (diminution de l'absorption digestive de l'estramustine).
- Hormones thyroïdiennes : prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible) (diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes).
- Strontium : prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible) (diminution de l'absorption digestive du strontium).
- Zinc : prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible) (diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium).
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur.
  Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.
- Rifampicine : diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine.
  Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.
- Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Du fait du dosage élevé en vitamine D_3, ce produit n'est pas indiqué pendant la grossesse.
Pendant la grossesse, le surdosage en cholécalciférol doit être évité :
- Des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogéniques chez l'animal.
- Chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

ALLAITEMENT :
Du fait du dosage élevé en vitamine D_3, ce produit n'est pas indiqué pendant l'allaitement.
La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (⩾ 1/1 000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rares : Prurit, rash cutané, urticaire.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : Angio-œdème ou œdème laryngé.

Affections gastro-intestinales :
- Rares : Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquents : Hypercalciurie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.

Populations particulières :
Chez les patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale : risque de survenue d'effets indésirables de type hyperphosphatémie, néphrolithiase, néphrocalcinose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation. Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.
Traitement :
Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Calcium en association avec d'autres substances, Code ATC : A12AX.
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.
Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et 500-1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.
Dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo de 18 mois, 3270 femmes âgées de 84 ± 6 ans, ayant une alimentation pauvre en calcium et vivant dans des centres de soins, ont reçu un apport supplémentaire de vitamine D (800 UI/jour) et de calcium (1,2 g/jour). Une diminution significative de la sécrétion de PTH a été observée. Après 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traitement ont révélé 80 fractures de hanche (5,7 %) dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de hanche (7,9 %) dans le groupe placebo ($p = 0,004$). Ainsi, dans les conditions de cette étude, le traitement de 1387 femmes a empêché 30 fractures de hanche. Après 36 mois de suivi, 137 femmes présentaient au moins une fracture de hanche (11,6 %) dans le groupe calcium-vitamine D (n = 1176) et 178 (15,8 %) dans le groupe placebo (n = 1127) ($p \leqslant 0,02$).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbonate de calcium :
Absorption :
Au cours de la dissolution, le sel de calcium contenu dans Fixical Vitamine D_3 1000 mg/800 UI se transforme en citrate de calcium.
Le citrate de calcium est bien absorbé, de l'ordre de 30 % à 40 % de la dose ingérée.
Elimination :
Le calcium est éliminé par les urines, les fèces et les sécrétions sudorales.
Vitamine D_3 :
Absorption :
La vitamine D_3 est absorbée dans l'intestin.
Distribution-Biotransformation :
La vitamine D_3 est transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) puis au rein (deuxième hydroxylation).
La vitamine D_3 non hydroxylée est stockée dans les

compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.
Elimination :
La demi-vie plasmatique de la vitamine D_3 est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936424722 (2004, RCP rév 23.05.17) 30 cp.
3400937628747 (2006, RCP rév 23.05.17) 90 cp.
Prix : 5,90 € (boîte de 1 pilulier).
16,72 € (boîte de 3 piluliers).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect (boîte de 1 pilulier).

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

FIXICAL ® vitamine D3 500 mg/400 UI

carbonate de calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à croquer ou à sucer : Tubes de 20 comprimés, boîtes de 3 et de 9.

COMPOSITION	*p cp*
Calcium-élément	500 mg
(sous forme de carbonate : 1248,75 mg/cp)	
Colécalciférol (DCI)	400 UI
(sous forme enrobée à 100 000 UI/g [vitamine D3 100 CWS*] : 4 mg/cp)	

Excipients : sorbitol, aspartam, arôme citron (huile essentielle de citron déterpénée, acide ascorbique, citral, maltodextrine, saccharose), stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé.
Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol, saccharose.
* Mélange de colécalciférol, d'alphatocophérol, de graisses alimentaires, de gélatine, de saccharose et d'amidon de maïs.

DC INDICATIONS
Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D calcique.
Ce médicament est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
La posologie quotidienne est de 2 comprimés par jour, soit 1 comprimé matin et soir.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à croquer puis à avaler avec un grand verre d'eau ou à sucer.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie.
- En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
- En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte.
- Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Ce médicament contient du sorbitol et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique, et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonates : il est conseillé de respecter un délai minimal de deux heures, avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates).
- Cyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins deux heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des cyclines).
- Sels de fer par voie orale : il est recommandé de prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium (diminution de l'absorption digestive des sels de fer).
- Estramustine : prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible) (diminution de l'absorption digestive de l'estramustine).
- Hormones thyroïdiennes : prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible) (diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes).
- Strontium : prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible) (diminution de l'absorption digestive du strontium).
- Zinc : prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible) (diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium).
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.
- Rifampicine : diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.
- Aliments : possibilité d'interactions avec des aliments (par exemple contenant de l'acide oxalique, des phosphates ou de l'acide phytique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3.
Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :
- Des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal.
- Chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

ALLAITEMENT :
Ce produit peut être utilisé pendant l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3.
La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (⩾ 1/1 000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rares : Prurit, rash cutané, urticaire.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : Angio-œdème ou œdème laryngé.

Affections gastro-intestinales :
- Rares : Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquents : Hypercalciurie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.

Populations particulières :
Chez les patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale : risque de survenue d'effets indésirables de type hyperphosphatémie, néphrolithiase, néphrocalcinose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
Traitement :
Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.
Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Apport vitamino-D calcique (médicament actif sur le bilan de calcium. A : appareil digestif et métabolisme), code ATC : A12AX.
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.
Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium-élément et de 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Carbonate de calcium :
Absorption :
En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH.
Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.
Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.
Élimination :
Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.
Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.
Vitamine D3 :
Absorption :
La vitamine D_3 est absorbée dans l'intestin.
Distribution - Biotransformation :
La vitamine D_3 est transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation).
La vitamine D_3 non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.
Élimination :
La demi-vie plasmatique de la vitamine D_3 est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935005076 (1999, RCP rév 23.05.17) 60 cp.
3400937654821 (2006, RCP rév 23.05.17) 180 cp.
Prix : 5,90 € (boîte de 3 tubes).
16,72 € (boîte de 9 tubes).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect (boîte de 3 tubes).

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

FIXORINOX ®

fluticasone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension à 50 µg/dose pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml avec une pompe doseuse assurant 120 doses.

COMPOSITION	*p dose*
Fluticasone propionate	50 µg

Excipients : glucose anhydre, polysorbate 80, cellulose dispersible (AVICEL RC 591), alcool phényléthylique, solution de chlorure de benzalkonium 50 %, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS
Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Rhinite allergique :
Adulte et adolescent de plus de 12 ans : 200 µg en une prise par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, 1 fois par jour le matin. Elle peut être diminuée à 100 µg par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.
La posologie maximale est de 2 prises par jour de 200 µg.
La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique. La durée du traitement continu annuel est limitée à celui d'une saison pollinique soit 3 semaines annuelles environ.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie nasale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par *Herpes simplex virus.*
- Enfant de moins de 12 ans en l'absence de données cliniques avec Fixorinox 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).
- L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë), se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.
- Le risque d'effets systémiques de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.
- L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.
- Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier et continu, et qu'un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite allergique.
- Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.
En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
- En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
- En cas de traitement prolongé, des examens détaillés de la muqueuse nasale s'imposent.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les concentrations plasmatiques retrouvées après inhalation étant faibles, le risque d'interactions médicamenteuses entraînant un retentissement clinique est en général peu probable. Néanmoins, il conviendra de rester prudent en cas d'administration concomitante de produits inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, ritonavir) lors d'un traitement par fluticasone, en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Toute augmentation de l'exposition systémique survenant lors de traitements associés pendant une période prolongée peut entraîner une majoration de l'effet freinateur sur l'axe corticosurrénalien. Quelques cas décrivant un retentissement clinique lié à ce type d'interaction ont été rapportés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Le passage systémique de corticoïde administré par voie nasale est faible.
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement durant toute la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérine est possible.
Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie générale à doses élevées.
Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Le passage du propionate de fluticasone dans le lait n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.
Par conséquent, bien que le passage systémique par voie nasale soit faible, par prudence, comme pour tous les corticoïdes, la prescription pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Possibilité d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasales et de la gorge, d'épistaxis, de céphalées, de goût et d'odeur désagréables.
- Rarement ont été rapportées des réactions d'hypersensibilité (prurit, éruptions cutanées, œdème de Quincke).
- Ont également été décrits des cas d'infections à Candida albicans nasales et pharyngées lors d'un traitement local par corticoïde. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.
- De rares cas d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Effets systémiques :

Le risque d'effets systémiques lié au propionate de fluticasone administré par voie nasale n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.

Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra ainsi être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.

Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie locale (R : système respiratoire ; code ATC : R03BA05).

Le propionate de fluticasone possède une activité anti-inflammatoire puissante.

La biodisponibilité orale est voisine de 0.

Après administration de 200 µg/jour de propionate de fluticasone par voie nasale pendant 4 jours chez 12 volontaires sains, il n'a pas été mis en évidence de changement significatif du cortisol sérique (aire sous la courbe sur 24 heures) par rapport au placebo (ratio 1,01 ; 90 % CI 0,9-1,14).

Après administration de 2400 µg (800 µg 3 fois par jour) de fluticasone par voie nasale sous forme pressurisée pendant 4 jours chez 12 volontaires sains, ont été observés une diminution significative des aires sous la courbe du cortisol plasmatique d'environ 25 % par rapport au placebo, accompagnée d'une diminution significative du cortisol urinaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, 95 % de la dose est excrétée par les fèces, 70 % sous forme inchangée et 20 % sous forme du métabolite principal.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique est rapide, évoquant un très fort effet de premier passage hépatique. La demi-vie plasmatique est approximativement de trois heures. Le volume de distribution est approximativement de 260 litres.

Le propionate de fluticasone a très peu ou pas d'effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après administration orale, intranasale ou topique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939758312 (2010, RCP rév 02.05.17).

Prix : 5,23 € (120 doses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA

19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris

Tél : 01 44 40 57 00

Site web : www.therabel.fr

FLAGYL ®
comprimés, suspension buvable
métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (blanc) *:* Boîte de 20, sous plaquettes.

Comprimé pelliculé à 500 mg (blanc) *:* Boîtes de 4 et de 14, sous plaquettes.

Suspension buvable à 4 % : Flacon de 120 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Métronidazole (DCI)	250 mg
ou	500 mg

Excipients (communs) : amidon de blé, povidone K 30, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 20 000.

Suspension buvable à 4 % :	*p c mes*
Métronidazole (DCI)	125 mg

(sous forme de métronidazole benzoate : 200 mg/c mes)

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), silicoaluminate de magnésium spécial (veegum), saccharose, saccharine sodique dihydratée, alcool éthylique à 95 % v/v, essence concentrée de citron, essence d'orange douce déterpénée, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : alcool éthylique à 95 % v/v (1 % de volume d'éthanol, c'est-à-dire jusqu'à 40 mg d'alcool/c mes), saccharose (3 g/c mes), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antiparasitaire et antibactérienne du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- amibiases ;
- trichomonases urogénitales ;
- vaginites non spécifiques ;
- lambliases ;
- traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles ;
- relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Amibiase :

- Adultes : 1,5 g par jour, en 3 prises.
- Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour, en 3 prises.

Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédaire, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par le métronidazole.

La durée du traitement est de sept jours consécutifs.

Trichomonase :

- Chez la femme (urétrites et vaginites à trichomonas) :
  - comprimé à 250 mg et suspension buvable : de préférence, traitement mixte de 10 jours comportant : 500 mg par jour par voie orale en deux prises et 1 ovule par jour ;
  - comprimé à 500 mg : traitement à dose unique de 2 g en une seule prise (4 comprimés).

  Que le partenaire présente ou non des signes cliniques d'infestation à Trichomonas vaginalis, il importe qu'il soit traité concurremment, même en l'absence d'une réponse positive du laboratoire.
- Chez l'homme (urétrites à trichomonas) :
  Comprimé à 250 mg et suspension buvable : 500 mg par voie orale en 2 prises par jour pendant 10 jours.
  Très exceptionnellement, il peut être nécessaire d'élever à 750 mg ou à 1 g la dose journalière.

Lambliase :

- Adultes : 750 mg à 1 g par jour pendant 5 jours consécutifs.
- Enfants :
  - 2 à 5 ans : 250 mg/jour (suspension buvable) ;
  - 5 à 10 ans : 375 mg/jour (suspension buvable et, à partir de 6 ans, pour les comprimés à 250 mg) ;
  - 10 à 15 ans : 500 mg/jour.

Vaginites non spécifiques :

- 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours.
  Un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué.

Traitement des infections à germes anaérobies (en première intention ou en traitement de relais) :

- Adultes : 1 à 1,5 g/jour.
- Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Pour la forme comprimé :

- Patient présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfant âgé de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité/peau et annexes :

Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Dans ces cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.

Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée. La survenue de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (ex. : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (cf Effets indésirables) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.

Système nerveux central :

Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté.

Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés lors de la surveillance de ce médicament postcommercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (cf Effets indésirables). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splénium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez des malades atteints d'affection neurologique centrale.

En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave.

Système nerveux périphérique :

Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

Troubles psychiatriques :

Des réactions psychotiques, avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf Effets indésirables). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

Lignée sanguine :

En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.

En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.

Excipients à effet notoire :

Forme suspension buvable :

- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
  Ce médicament contient 3 g de saccharose par cuillère-mesure dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient 1 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 40 mg d'alcool par cuillère-mesure, ce qui équivaut à 12 ml de bière, 5 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Forme comprimé :

- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Population pédiatrique (forme comprimé) :

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il existe d'autres présentations à base de métronidazole adaptées au jeune enfant.

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf Interactions).

L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf Interactions).

L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf Interactions).

Interactions avec les examens paracliniques :

Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

Patients atteints du syndrome de Cockayne :

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.

Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Réaction antabuse :

Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.
- Busulfan : avec le busulfan à fortes doses, doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.
- Disulfirame : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

A prendre en compte :

- Fluoro-uracile (et par extrapolation, tégafur et capécitabine) : augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :

Le métronidazole passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Affections psychiatriques :

- Hallucinations.
- Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Humeur dépressive.

Affections du système nerveux :

- Neuropathies sensitives périphériques.
- Céphalées.

- Vertiges.
- Confusion.
- Convulsions.
- Encéphalopathie pouvant être associée à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méningite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs.
- Neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales :
- Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée).
- Glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie.
- Pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.
- Décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose).

Affections hépatobiliaires :
- Élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile.
- Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de Lyell.
- Syndrome de Stevens-Johnson.
- Érythème pigmenté fixe.

Divers :
- Apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel. Les symptômes se sont limités à des vomissements, une ataxie et une légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour les surdosages de métronidazole. En cas de surdosage massif, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des nitro-5-imidazolés (J : anti-infectieux, autres antibactériens - dérivés imidazolés ; P : antiprotozoaires, médicaments contre l'amibiase et autres protozooses - dérivés du métronidazole ; code ATC : J01XD01-P01AB01).
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram − : *Helicobacter pylori* (30 %).
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* (60 - 70 %), *Bilophila*, *Clostridium*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium* (20 - 30 %), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Actinomyces*.
- Anaérobies : *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*.

Activité antiparasitaire :
- *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comprimés :
Absorption :
Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure.
Les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.
La biodisponibilité par voie orale est de 100 %. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.
Distribution :
Environ 1 heure après la prise unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est, en moyenne, de 10 µg/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 20 %.
Le volume apparent de distribution est important aux environs de 40 l (soit 0,65 l/kg).
La diffusion est rapide et importante, avec des concentrations proches des taux sériques, dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Biotransformation :
Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés :
- le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 % de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 heures ;
- le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5 % de celle du métronidazole.

Élimination :
Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35 à 65 % de la dose administrée.

Suspension buvable :
Absorption :
L'hydrolyse du benzoate de métronidazole est réalisée progressivement au cours de son cheminement dans le tube digestif. L'absorption du benzoate de métronidazole est inférieure de 30 % (aire sous la courbe) à celle du métronidazole.
Le pic plasmatique apparaît à la 4e heure suivant l'administration per os du produit.
A posologie identique, métronidazole et benzoate de métronidazole ne présentent pas de résultats thérapeutiques significativement différents.
La demi-vie plasmatique est de 6,9 heures par HPLC.
Diffusion :
La liaison aux protéines sanguines est inférieure à 10 %.
La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Biotransformation :
Le métronidazole donne deux métabolites non conjugués ayant une activité antibactérienne (10 %).
Élimination :
Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire (40 à 70 %, dont 20 % environ sous forme inchangée), entraînant une coloration des urines en brun ou rougeâtre.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :
Durée de conservation : 3 ans.
Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Suspension buvable :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après ouverture du flacon : Ce médicament doit être conservé au maximum 8 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930400005 (1959/83, RCP rév 08.06.17) 20 cp à 250 mg.
3400933115517 (1988, RCP rév 08.06.17) 4 cp à 500 mg.
3400933115685 (1988, RCP rév 08.06.17) 14 cp à 500 mg.
3400931316947 (1973/84, RCP rév 08.06.17) susp buv.
Prix : 2,65 € (20 comprimés à 250 mg).
2,20 € (4 comprimés à 500 mg).
4,02 € (14 comprimés à 500 mg).
3,60 € (flacon de 120 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLAGYL® 500 mg/100 ml solution injectable pour perfusion
métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable pour perfusion à 0,5 % : Poche souple de 100 ml, boîte de 25.

COMPOSITION *p poche*

Métronidazole .... 500 mg
Excipients : phosphate disodique, acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium : 0,34 g/poche de 100 ml.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
- amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique ;
- traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles ;
- prophylaxie des infections postopératoires à germes anaérobies sensibles lors d'intervention chirurgicale digestive ou proctologique, en association à un antibiotique actif sur les germes aérobies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Amibiase :
- Adultes : 1,50 g par jour (500 mg 3 fois par jour en perfusions intraveineuses).
- Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour en perfusions intraveineuses.

Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédaire, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par le métronidazole.
Traitement des infections à germes anaérobies :
- Adultes : 1 à 1,5 g par jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.
- Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.

Le relais peut être pris par voie orale, à la même posologie, lorsque l'état du malade le permet.
Prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie :
L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période peropératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.
- Adultes : 30 minutes avant le début de l'intervention, injection intraveineuse d'une dose unique de 1 g.
- Enfants : 30 minutes avant le début de l'intervention, injection intraveineuse d'une dose unique de 20 à 40 mg/kg.

MODE D'ADMINISTRATION :
Administration en perfusion veineuse lente, à raison d'une poche de 100 ml (500 mg) passée en 30 à 60 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité/peau et annexes :
Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Dans ce cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.
La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.
Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.
La survenue de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (cf Effets indésirables) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associée.
Système nerveux central :
Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté.
Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés lors de la surveillance de ce médicament post-commercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (cf Effets indésirables). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splenium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.
Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez des malades atteints d'affection neurologique centrale.
En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave.
Système nerveux périphérique :
Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.
Troubles psychiatriques :
Des réactions psychotiques, avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf Effets indésirables). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.
Lignée sanguine :
En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.
En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.
Excipient à effet notoire :
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,340 g de sodium par 100 ml de solution.
A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Interactions médicamenteuses :
L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf Interactions).
Interactions avec les examens paracliniques :
Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.
Patients atteints du syndrome de Cockayne :
Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.
Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

DC INTERACTIONS

Réaction antabuse :
Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.
Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.
- Busulfan : avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.
- Disulfirame : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium.
  Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

Associations à prendre en compte :
- Fluoro-uracile (et par extrapolation, tégafur et capécitabine) : augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :
Le métronidazole passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien que les conditions d'administration soient peu compatibles avec la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Affections psychiatriques :
- Hallucinations.
- Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Humeur dépressive.

Affections du système nerveux :
- Neuropathies sensitives périphériques.
- Céphalées.
- Vertiges.
- Confusion.
- Convulsions.
- Encéphalopathie pouvant être associés à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méningite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs.
- Neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales :
- Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée).
- Glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie.
- Pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.
- Décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose).

Affections hépatobiliaires :
- Élévations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile.
- Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de Lyell.
- Syndrome de Stevens-Johnson.
- Érythème pigmenté fixe.

Divers :
- Apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel. Les symptômes se sont limités à des vomissements, une ataxie et une légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour les surdosages de métronidazole. En cas de surdosage massif, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens antiparasitaires de la famille des nitro-5-imidazolés, code ATC : J01XD01-P01AB01 (J : anti-infectieux).

Spectre d'activité antimicrobienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : Helicobacter pylori (30 %).
- Anaérobies : Bacteroides fragilis, bifidobacterium (60 - 70 %), bilophila, clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, eubacterium (20 - 30 %), fusobacterium, peptostreptococcus, prevotella, porphyromonas, veillonella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : actinomyces.
- Anaérobies : mobiluncus, Propionibacterium acnes.

Activité antiparasitaire :
- Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
L'injection de 500 mg de métronidazole par voie veineuse donne lieu, après perfusion unique, à un pic moyen de 18 µg/ml à la fin de la perfusion de 20 minutes.
L'apport répété toutes les 8 heures donne lieu à un pic moyen identique.
L'apport toutes les 12 heures donne lieu à un pic moyen de 13 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 10 %.
La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Biotransformation :
Le métronidazole donne deux métabolites non conjugués ayant une activité antibactérienne (10 à 30 %).

Élimination :
Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire (40 à 70 % dont 20 % environ sous forme inchangée), entraînant une coloration des urines en brun ou rougeâtre.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955678007 (1985, RCP rév 08.06.17).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

FLAGYL® 500 mg ovule

métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Ovule à 500 mg : Plaquettes de 10.

COMPOSITION

	p ovule
Métronidazole (DCI)	500 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides (type Suppocire A).

DC INDICATIONS

Traitement local des vaginites à trichomonas et des vaginites non spécifiques.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.

Vaginites à Trichomonas :
1 ovule par jour par voie vaginale pendant 10 jours en association avec un traitement par voie orale.

Vaginites non spécifiques :
1 ovule par jour par voie vaginale pendant 7 jours en association avec un traitement par voie orale si nécessaire.
Il est impératif de traiter simultanément le partenaire, qu'il présente ou non des signes cliniques.
Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie vaginale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au métronidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité/peau et annexes :
Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Dans ces cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.
La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associé.
Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.
La survenue de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (cf Effets indésirables) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de métronidazole seul ou associée.

Système nerveux central :
Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté.
Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés avec le métronidazole lors de la surveillance post-commercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (cf Effets indésirables). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splenium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.
Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez des malades atteints d'affection neurologique centrale.
En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice/risque en cas d'infection grave.

Système nerveux périphérique :
Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez des malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

Troubles psychiatriques :
Des réactions psychotiques, avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf Effets indésirables). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

Lignée sanguine :
En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.
En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.

Interactions médicamenteuses :
L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf Interactions).

Autres :
Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.
L'utilisation de cet ovule avec des préservatifs ou des diaphragmes peut augmenter le risque de rupture du latex.

Patients atteints du syndrome de Cockayne :
Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible.
Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.
Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

DC INTERACTIONS

Réaction antabuse :
Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool
- Busulfan : avec le busulfan à fortes doses, doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.
- Disulfirame : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le métronidazole et 8 jours après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec des signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

Associations à prendre en compte :
- Fluorouracile (et, par extrapolation, tégafur et capécitabine) : augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Interactions avec les examens paracliniques :
Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine

n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :
Le métronidazole passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels, et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Affections psychiatriques :
- Hallucinations.
- Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Humeur dépressive.

Affections du système nerveux :
- Neuropathies sensitives périphériques.
- Céphalées.
- Vertiges.
- Confusion.
- Convulsions.
- Encéphalopathies pouvant être associées à des modifications de l'IRM, généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méningite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs.
- Neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales :
- Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée).
- Glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie.
- Pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.
- Décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose).

Affections hépatobiliaires :
- Élévations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile.
- Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de Lyell.
- Syndrome de Stevens-Johnson.
- Érythème pigmenté fixe.

Divers :
- Apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel.
Les symptômes se sont limités à des vomissements, une ataxie et une légère désorientation. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour les surdosages de métronidazole. En cas de surdosage massif, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens anti-parasitaires de la famille des nitro-5-imidazolés, code ATC : G01AF01 (G : Anti-infectieux et antiseptiques, associations aux corticoïdes exclues-dérivés imidazolés).

Spectre d'activité antimicrobienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Helicobacter pylori* (30 %).
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium* (60 - 70 %), *Bilophila, Clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Eubacterium* (20 - 30 %), *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Veillonella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Actinomyces.*
- Anaérobies : *Mobiluncus, Propionibacterium acnes.*

Activité antiparasitaire :
- *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.*

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration par voie vaginale, le passage systémique est faible.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines plasmatiques est faible, inférieure à 20 %.
La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la bile, le LCR, la peau, la salive, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Le métabolisme est essentiellement hépatique : deux métabolites oxydés non conjugués actifs (activité de 5 à 30 %) sont formés.
L'excrétion est principalement urinaire : le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines, représentent environ 35 à 65 % de la dose absorbée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Compte tenu de résultats positifs dans des tests de mutagenèse, y compris sur cellules eucaryotes, et de résultats divergents dans des études de cancérogenèse chez le rongeur après administration orale, il convient de limiter la durée de traitement à 10 jours et de ne pas répéter le traitement plus de 2 à 3 fois par an.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930400173 (1973/96, RCP rév 03.07.17).
Prix : 2,18 € (10 ovules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

FLAMMAZINE ®
sulfadiazine argentique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème : Tube de 50 g.
Modèle hospitalier : Pot de 500 g.

COMPOSITION	*p tube*	*p pot*
Sulfadiazine argentique	0,50 g	5 g

Excipients : polysorbate 60, polysorbate 80, propylèneglycol, alcool cétylique, paraffine liquide, monostéarate de glycérol 40-55, eau purifiée.

DC INDICATIONS
- Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures.
- Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie externe.
- La crème peut être soit préalablement appliquée sur une gaze stérile, soit étalée directement sur la plaie en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ. Avant de renouveler les applications (en principe toutes les 24 heures), il convient de nettoyer la plaie par lavage à l'eau ou avec une solution saline isotonique.
- Les taches sur le linge ou la literie disparaissent facilement au lavage.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Ne pas utiliser chez le nouveau-né et le prématuré.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Bien que la résorption transcutanée soit faible, on ne peut exclure le risque des effets systémiques. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, éviter l'application sur des plaies ouvertes, surtout les ulcères (cf Effets indésirables).
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Quelques eczématisations de contact ont été signalées.
- Photosensibilisation.
- En cas de plaies ouvertes, le passage systémique de la sulfadiazine expose au risque de complications générales des sulfamides : hématologiques, rénales, intestinales et cutanées ; une insuffisance rénale ou hépatique majore ce risque.
- On a observé de rares cas de leucopénies associés au traitement avec Flammazine.
- Bien qu'il n'ait pas été rapporté d'effet d'argyrisme, ce risque ne peut être exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il peut se produire à la surface de la plaie un exsudat stérile.
- Flammazine ne modifie pas la balance électrolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un passage systémique n'est pas exclu et dépendra de l'étendue de la gravité des lésions traitées, des doses et de la durée du traitement.
L'augmentation des niveaux sériques d'argent après une utilisation prolongée de doses élevées de sulfadiazine argentique peut entraîner des symptômes d'origine neurologique, rénale, hépatique, respiratoire, gastro-intestinale, hématologique.
Par ailleurs, une décoloration bleu-gris de la peau et des yeux peut être observée.
Le traitement du surdosage doit comprendre l'arrêt de toutes les substances contenant de l'argent et les mesures traditionnelles de soin.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien, sulfamide local, code ATC : D06BA01.
Mécanisme d'action :
On considère que la sulfadiazine argentique libère peu à peu l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe au pouvoir bactériostatique de la sulfonamide libérée.
Flammazine est essentiellement efficace sur les germes gram négatifs, tels que pseudomonas aeruginosa (bacille pyocyanique), aerobacter aerogenes (enterobacter), klebsiella pneumoniae (bacille de Friedlaender ou bacille de Neumann) ainsi que sur le staphylocoque doré.
L'application de la crème n'est pas douloureuse.
Spectre d'activité antibactérienne de la sulfadiazine :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistances : S $\leqslant$ 64 mg/l et R > 256 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : corynébactéries (10 - 30 %), listeria, Staphylococcus aureus (10 - 80 %), staphylococcus à coagulase négative (20 - 90 %), streptococcus (10 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (10 - 70 %).
- Aérobies à Gram – : Citrobacter freundii (10 - 40 %), enterobacter (10 - 40 %), Escherichia coli (10 - 60 %), haemophilus (10 - 50 %), klebsiella (20 - 60 %), morganella (10 - 30 %), pasteurella, proteus (10 - 30 %), salmonella, shigella, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : peptostreptococcus.
- Autres : borrelia, Pneumocystis carinii, spirochètes, toxoplasma.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis, lactobacillus.
- Autres : Mycobacterium tuberculosis.

Remarque : Ce spectre correspond à celui de la forme systémique de ce principe actif. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après application externe :
Dans le sang :
- La concentration de l'argent est inférieure à 5 ng/g chez le sujet à peau saine et à 300 ng/g chez le sujet brûlé.
- La sulfamidémie est de 0,2 à 5 mg pour 100 ml chez le sujet brûlé.

Dans les urines :
- Chez les grands brûlés recevant 5 à 10 g de sulfadiazine argentique (500 g à 1 kg de crème), on retrouve le sulfamide à des taux variant de 5 à 200 mg/100 ml, soit 50 mg à 2 g par 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Durée d'utilisation après ouverture : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932070268 (1977, RCP rév 03.10.16) 50 g.
3400932070329 (1977, RCP rév 03.10.16) 500 g.
Prix : 2,86 € (tube de 50 g).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

ALLIANCE PHARMA FRANCE
35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12
E-mail : afrance@allianceph.com

FLANID ® Gé
acide tiaprofénique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 100 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé sécable à 200 mg (blanc) : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Acide tiaprofénique (DCI)	100 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide tiaprofénique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 kg (soit environ à partir de 4 ans) pour le dosage à 100 mg et à partir de 20 kg (soit environ à partir de 6 ans) pour le dosage à 200 mg, au :
- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde,
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée :
  - des poussées aiguës d'arthrose, de lombalgies,
  - des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adulte :

- Traitement d'attaque : 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg, 3 fois par jour, soit 600 mg maximum par jour.
  CTJ : 0,38 € (cp 100 mg) ; 0,28 € (cp 200 mg).
- Traitement d'entretien : A partir du 4e jour, il est possible de réduire la posologie à 3 ou 4 comprimés à 100 mg ou à 1,5 ou 2 comprimés à 200 mg, soit 300 mg ou 400 mg par jour.
  CTJ : 0,19 € à 0,25 € (cp 100 mg) ; 0,14 € à 0,18 € (cp 200 mg).

Enfant à partir de 15 kg :

La posologie est de 10 mg/kg par jour.

A titre indicatif :

- de 15 à 20 kg (environ de 4 à 6 ans) : ½ comprimé à 100 mg 3 fois par jour à 1 comprimé à 100 mg 2 fois par jour, soit 150 à 200 mg par jour ;
- de 20 à 30 kg (environ de 6 à 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg par jour ;
- à partir de 30 kg (environ à partir de 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 300 mg par jour.

Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre indicatif.

CTJ : 0,09 € à 0,13 € (cp 100 mg) ; 0,09 € à 0,14 € (cp 200 mg).

Fréquence d'administration :

Les comprimés doivent être pris de préférence au cours des repas.

La posologie est à répartir en 2 à 3 prises par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés peuvent être avalés tels quels avec un grand verre d'eau. Chez le jeune enfant, ils doivent être dissous dans un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide tiaprofénique ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 kg, soit d'environ moins de 4 ans (cp à 100 mg) ou de moins de 20 kg, soit d'environ moins de 6 ans (cp à 200 mg), en raison du caractère inadapté du dosage unitaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation concomitante de Flanid, comprimé sécable avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration d'acide tiaprofénique peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Flanid comprimé sécable, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide tiaprofénique.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acide tiaprofénique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Flanid, comprimé sécable devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement, en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'acide tiaprofénique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'acide tiaprofénique en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

L'acide tiaprofénique doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé ; en effet, il pourrait être susceptible de :

- réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
- masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Des éruptions localisées de type bulleuses et d'évolution régressive sont possibles (cf Effets indésirables). Leur survenue doit imposer l'arrêt immédiat du traitement.

L'acide tiaprofénique existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'acide tiaprofénique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (diosmectite, gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydrotalcite, magaldrate, magnésium [trisilicate de]) : diminution de l'absorption digestive de l'acide tiaprofénique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance de l'acide tiaprofénique (plus de 2 heures, si possible).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif : 1er trimestre :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe, même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'acide tiaprofénique ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux : Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement, ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions d'hypersensibilité :

- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Générales : malaise général avec hypotension, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Réactions cutanées :

Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportées : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Effet sur le système nerveux central :

Sensations vertigineuses, rares.

Effets rénaux :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- Urinaires : des troubles urinaires (cystalgie, dysurie et pollakiurie), une hématurie ou une cystite peuvent survenir. Des cas graves ont été exceptionnellement rapportés lorsque le traitement a été poursuivi. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Autres :

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Modifications biologiques :

- Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques.
- Thrombocytopénie.

DC SURDOSAGE

En cas d'intoxication massive, le risque est surtout gastro-intestinal.

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique. Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien (code ATC : M01AE11).

L'acide tiaprofénique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale unique chez l'homme :

- Absorption : essentiellement duodénale, rapide, avec Cmax obtenue, en moyenne, 1 heure après l'ingestion.
- Distribution : la demi-vie d'élimination varie de 1,5 à 2,5 heures, indépendamment de la dose ingérée. L'acide tiaprofénique ou ses métabolites se distribuent dans tout l'organisme. Il y a un passage transplacentaire et il existe un faible passage dans le lait maternel. Liaison aux protéines plasmatiques : 98 %.
- Excrétion : elle est essentiellement rénale. Il n'y a pas d'accumulation après absorption orale unique ou multiple d'acide tiaprofénique chez les sujets à fonction rénale normale. Chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, il y a une augmentation de la demi-vie d'élimination atteignant 4 à 5 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935307095 (2000, RCP rév 18.09.12) 100 mg.
3400935306906 (2000, RCP rév 18.09.12) 200 mg.

Prix : 1,74 € (30 comprimés à 100 mg).
1,38 € (15 comprimés à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,74 € (30 cp à 100 mg), 1,38 € (15 cp à 200 mg). Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

FLÉCAÏNE ® LP gélule
flécaïnide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 50 mg (« 3M et 50 » imprimé à l'encre noire ; blanc), *à 100 mg* (« 3M et 100 » imprimé à l'encre noire ; blanc et gris), *à 150 mg* (« 3M et 150 » imprimé à l'encre noire ; gris) *et à 200 mg* (« 3M et 200 » imprimé à l'encre noire ; gris et rose) : Boîtes de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION		*p gélule*
Flécaïnide (DCI) acétate		50 mg
	ou	100 mg
	ou	150 mg
	ou	200 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 : 2) (Eudragit S 100), macrogol 400, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer noir E 172 (gél 100 mg, 150 mg, 200 mg), érythrosine E 127 (gél 200 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

- ***En cas de tachycardies supraventriculaires documentées :***
  La posologie initiale usuelle est de 100 mg par jour.
  Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.
  La posologie moyenne est de 200 mg par jour.
  La posologie maximale est de 300 mg par jour.
- ***En cas de tachycardies ventriculaires documentées :***
  La posologie usuelle est de 200 mg par jour.
  Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.
  La posologie maximale est de 300 mg par jour.

Chez les patients fragilisés :

- sujet âgé,
- antécédents ou symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 20 ml/min/m²),

La dose initiale ne doit pas dépasser 100 mg par 24 heures : elle varie de 50 à 100 mg par 24 heures en fonction de l'état du patient. La posologie peut être augmentée ou diminuée par paliers de 50 mg par jour en tenant compte qu'un délai de 4 à 5 jours minimum est nécessaire au rétablissement d'un nouvel état d'équilibre du taux plasmatique après chaque modification. Une surveillance clinique et électrocardiographique est nécessaire.

Flécaïne n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

La forme à libération prolongée de Flécaïne s'administre en une seule prise par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infarctus du myocarde (aigu ou ancien), sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital.
- Insuffisance cardiaque quel que soit le trouble rythmique.
- Bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage.
- Choc cardiogénique.
- Syndrome de Brugada connu.

Ce médicament **est généralement déconseillé** dans les cas suivants :

- Grossesse ou allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec les antiarythmiques de classe I (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> L'acétate de flécaïnide a été testé dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST) dans les troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous flécaïnide a été supérieure à celle observée dans le groupe sous contrôle placebo.
> Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de l'acétate de flécaïnide en termes de survie ou de mort subite.

Le traitement par flécaïnide doit être initié par un médecin ayant la compétence de la prise en charge des patients atteints de cardiopathies.

Toute instauration ou changement dans la prescription nécessite en effet une surveillance clinique et électrocardiographique permettant d'évaluer l'effet du traitement.

En raison des risques liés aux antiarythmiques de classe I, particulièrement au risque arythmogène, le strict respect des conditions d'utilisation du flécaïnide est nécessaire, notamment les indications, la posologie, les contre-indications, les mises en gardes et les précautions d'emploi.

Lors du changement d'un médicament contenant du flécaïnide à un autre, il est recommandé pour les patients à risque d'effectuer une surveillance étroite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Effets proarythmiques :

L'acétate de flécaïnide, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie précédemment diagnostiquée ou aggraver la sévérité des symptômes (cf Effets indésirables). Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament.

L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Antécédents d'insuffisance cardiaque :

En raison de son action inotrope négative, l'acétate de flécaïnide sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.

Modifications électrocardiographiques :

- L'acétate de flécaïnide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage de l'acétate de flécaïnide.
- Un élargissement du complexe QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie de l'acétate de flécaïnide ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Le flécaïnide prolonge l'intervalle QT et élargit le complexe QRS de 12 à 20 %. Il n'y a pas d'effet notable sur l'intervalle JT.

Un syndrome de Brugada peut être révélé suite au traitement par flécaïnide. Si des modifications de l'ECG évoquant un syndrome de Brugada apparaissent pendant le traitement par le flécaïnide, il faudra considérer un arrêt éventuel du traitement.

Perturbations électrolytiques :

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration d'acétate de flécaïnide.

Utilisation dans l'indication flutter auriculaire :

Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.

Insuffisance rénale, sujet âgé :

En cas d'insuffisance rénale et/ou chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination de l'acétate de flécaïnide peut être ralentie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables. L'existence de ce risque justifie une adaptation de posologie dans l'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration) et un contrôle du traitement est recommandé.

Enfants de moins de 12 ans :

Le flécaïnide n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population.

Manifestations pulmonaires :

Très rarement des pneumopathies interstitielles peuvent survenir lors d'un traitement chronique par le flécaïnide dont le mécanisme est vraisemblablement immunoallergique. Devant des symptômes évocateurs de pneumopathie interstitielle (apparition d'une dyspnée ou d'une toux sèche isolée ou associée à une altération de l'état général), le diagnostic devra être recherché par un contrôle radiologique. Si le diagnostic est confirmé, l'arrêt du traitement devra être envisagé et l'intérêt d'une corticothérapie brève pris en considération (cf Effets indésirables).

Les produits laitiers (le lait, les préparations pour nourrissons et peut-être les yaourts) peuvent réduire l'absorption du flécaïnide chez les enfants et les nourrissons. Le flécaïnide n'est pas approuvé pour une utilisation chez les enfants de moins de 12 ans, cependant, la toxicité du flécaïnide a été rapportée pendant le traitement par flécaïnide chez des enfants ayant réduit leur consommation de lait, et chez les nourrissons étant passés d'une préparation lactée à une nourriture à base de dextrose.

DC INTERACTIONS

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (disopyramide, quinidiniques et sotalol) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée sauf cas exceptionnels en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Des effets indésirables mortels ou pouvant engager le pronostic vital peuvent apparaître en raison d'interactions entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques (cf Surdosage). Le flécaïnide est métabolisé en grande partie par le CYP2D6, et l'utilisation simultanée de médicaments inducteurs (antidépresseurs, neuroleptiques, propranolol, ritonavir, certains antihistaminiques) ou inhibiteurs (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) de cette isoenzyme peut respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de flécaïnide (voir ci-dessous).

Une altération de la fonction rénale peut également entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques par diminution de l'élimination du flécaïnide.

Une hypokaliémie, une hyperkaliémie ou toute autre perturbation électrolytique doit être corrigée avant d'administrer le flécaïnide. L'hypokaliémie peut résulter d'une utilisation concomitante de diurétiques, de corticoïdes ou de médicaments laxatifs.

Associations déconseillées :

- Antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, mexilétine, lidocaïne, propafénone, cibenzoline) : l'acétate de flécaïnide ne doit pas être associé avec les autres antiarythmiques de la classe I, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets cardiaques indésirables.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Abiratérone : risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par l'abiratérone.
- Anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, néostigmine, ambénonium et galantamine) : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants), surveillance clinique régulière.
- Médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire ou la conduction intraventriculaire (bêtabloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil, diltiazem, méfloquine, guanfacine et clonidine) : surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.
- Médicaments antiarythmiques d'autres classes : l'association avec d'autres antiarythmiques de classes différentes peut être bénéfique mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.
- Bupropion : risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par le bupropion.
- Cinacalcet : augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par cinacalcet.
- Darifénacine : augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par darifénacine.

- Duloxétine : augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par la duloxétine et après son arrêt.
- Terbinafine : risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par terbinafine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales sont contradictoires et ne permettent pas de conclure sur le potentiel embryotoxique et tératogène (cf Sécurité préclinique). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'acétate de flécaïnide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de l'acétate de flécaïnide est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le flécaïnide est excrété dans le lait maternel. Les concentrations plasmatiques obtenues chez un nourrisson allaité sont 5 à 10 fois inférieures aux concentrations thérapeutiques. Bien que le risque d'effets indésirables soit très faible, le flécaïnide ne devra être utilisé pendant l'allaitement que si le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques encourus par l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques et des données de pharmacovigilance, l'acétate de flécaïnide peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme.
Il est également susceptible d'entraîner des effets indésirables, à type de vertiges, de tremblements et de troubles de la vision, exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Les patients doivent donc être informés de ces risques. De plus, il est rappelé que les troubles du rythme pouvant entraîner une défaillance du système cardiovasculaire imposent de prendre un avis spécialisé sur l'aptitude à conduire des véhicules.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence (nombre de patients attendus pour cette réaction) selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de globules blancs et diminution du nombre de plaquettes.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : augmentation des anticorps antinucléaires avec ou sans inflammation systémique.

Affections psychiatriques :
- Rare : hallucination, dépression, confusion, anxiété, amnésie, insomnie.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : étourdissements, généralement transitoires.
- Rare : fourmillements, troubles de la coordination, diminution de la sensibilité, hyperhidrose, syncope, tremblements, bouffées vasomotrices, somnolence, céphalée, neuropathie périphérique, convulsion, dyskinésie.

Affections oculaires :
- Très fréquent : troubles visuels, comme diplopie et vision trouble.
- Très rare : dépôts cornéens.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : bourdonnements, vertiges.

Affections cardiaques :
- Fréquent : effets proarythmiques (principalement chez des patients présentant des anomalies cardiaques structurelles).
- Fréquence indéterminée : une augmentation dose-réponse des intervalles PR et QRS peut être observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), modifications électrographiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : les patients présentant un flutter auriculaire peuvent développer un flutter 1/1 avec augmentation du rythme cardiaque.
- Fréquence indéterminée : bloc auriculoventriculaire du second degré et du troisième degré, arrêt cardiaque, bradycardie, insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, arrêt sinusal, et tachycardie (auriculaire et ventriculaire) ou fibrillation ventriculaire. Révélation d'un syndrome de Brugada préexistant.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.
- Rare : pneumopathie.
- Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, diminution de l'appétit, diarrhées, dyspepsie, flatulence.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : augmentation des enzymes hépatiques avec ou sans jaunisse.
- Fréquence indéterminée : anomalies fonctionnelles hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : dermatite allergique, dont éruption cutanée, alopécie.
- Rare : urticaire sévère.
- Très rare : réaction de photosensibilité.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquence indéterminée : arthralgie et myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fatigue, fièvre, œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec le flécaïnide est un cas d'urgence médical potentiellement mortel et impose une surveillance en milieu hospitalier spécialisé. Une plus forte sensibilité au médicament et des concentrations plasmatiques supérieures aux concentrations thérapeutiques peuvent aussi résulter d'une interaction médicamenteuse (cf Interactions). Il n'existe pas d'antidote. Il n'existe pas de méthode d'élimination rapide connue du flécaïnide ; la dialyse ou une hémoperfusion ne sont pas efficaces.
Le traitement est essentiellement symptomatique et peut consister à éliminer la fraction de médicament non absorbée du tractus gastro-intestinal. D'autres mesures peuvent être l'introduction d'agents inotropes ou de stimulants cardiaques comme la dopamine, dobutamine ou isoprotérénol ou bien une ventilation mécanique et une assistance circulatoire (par exemple par un ballon de contre-pulsion aortique). La pose d'une sonde d'entraînement cardiaque temporaire peut être envisagée en cas de trouble de la conduction. Au regard de la demi-vie plasmatique d'environ 20 h, ces traitements doivent être maintenus pendant une période prolongée. Une diurèse forcée avec acidification des urines favorise théoriquement l'élimination du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiarythmique (classe : IC ; code ATC : C01BC04).
Mécanisme d'action :
Les propriétés antiarythmiques de l'acétate de flécaïnide sont similaires à celles des antiarythmiques de classe I de la classification de Vaughan-Williams, sous-classe IC.
L'acétate de flécaïnide possède un effet inotrope négatif.
Chez l'homme, l'acétate de flécaïnide :
- allonge les temps de conduction intra-auriculaire, nodale et intraventriculaire ;
- augmente légèrement les périodes réfractaires effectives auriculaire et ventriculaire ;
- augmente la période réfractaire effective du nœud auriculoventriculaire ;
- augmente la période réfractaire des voies accessoires antérogrades et rétrogrades ;
- n'entraîne pas de modification significative de la fréquence cardiaque, sauf chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal.

Il existe une relation de proportionnalité entre les concentrations plasmatiques d'acétate de flécaïnide aux posologies comprises entre 100 et 200 mg sous forme à libération prolongée et l'augmentation de la durée du complexe QRS, qui peut être considérée comme étant un marqueur de l'effet antiarythmique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La gélule de Flécaïne LP contient des microgranules enrobés par un polymère qui permet de libérer régulièrement le principe actif. Chaque microgranule constitue une forme à libération prolongée d'acétate de flécaïnide qui permet d'allonger le temps d'absorption sans modifier les paramètres d'élimination (la demi-vie d'élimination apparente est de l'ordre de 12 à 13 heures).
Par voie orale, la biodisponibilité relative est de 80 % en moyenne.
Après administration d'une gélule LP, les concentrations plasmatiques de flécaïnide s'élèvent progressivement après un temps de latence de 2 à 3 heures pour atteindre un maximum entre la 21e et la 25e heure et restent en plateau jusqu'au-delà de la 30e heure.
L'absorption de l'acétate de flécaïnide n'est pas modifiée, que la gélule à libération prolongée soit prise à jeun ou non.
L'état d'équilibre est atteint après cinq jours de traitement avec des fluctuations de faible amplitude et un écrêtement des pics de concentrations plasmatiques. On n'observe pas d'accumulation du produit après administration répétée.
L'administration prolongée n'a pas mis en évidence de phénomène d'induction enzymatique.
L'acétate de flécaïnide diffuse largement et rapidement dans les tissus. Le volume de distribution est en moyenne de 8,3 l/kg.
Le taux de liaison protéique est bas (environ 40 %).
L'élimination de l'acétate de flécaïnide est essentiellement urinaire : en moyenne 25 % de la dose administrée est éliminée au bout de 24 heures sous forme inchangée.
L'hémodialyse ne paraît pas être un moyen efficace pour épurer l'acétate de flécaïnide.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré d'effet génotoxique ou cancérigène.
Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'animal. Chez des lapines gravides blanches de Nouvelle-Zélande, l'administration orale de flécaïnide à fortes doses a entraîné des effets embryotoxiques et tératogènes. Cependant aucun effet embryotoxique et tératogène n'a été observé après administration orale chez des lapines gravides Dutch-Belted. Aucun effet n'a non plus été observé chez les souris (voies orale et intraveineuse) et les rats (voie orale).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935805294 (2001, RCP rév 03.10.17) gél 50 mg.
3400935805645 (2001, RCP rév 03.10.17) gél 100 mg.
3400935805416 (2001, RCP rév 03.10.17) gél 150 mg.
3400935805874 (2001, RCP rév 03.10.17) gél 200 mg.
Prix : 11,65 € (boîte de 30 gélules à 50 mg).
11,65 € (boîte de 30 gélules à 100 mg).
11,65 € (boîte de 30 gélules à 150 mg).
11,65 € (boîte de 30 gélules à 200 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

FLECTOR ® granulés

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour solution buvable à 50 mg (blanc) : Sachets-dose, boîte de 21.

COMPOSITION *p sachet*

Diclofénac (DCI) sodique .... 50 mg
(sous forme de diclofénac épolamine : 65 mg/sachet)
Excipients : sorbitol, silice colloïdale anhydre, aspartam, acésulfame potassique, povidone, arôme pêche (furaneol, hexyl alcool, beta caryophyllène, gamma décalactone, acide hexanoïque, hexyl hexanoate, cis-3-hexenol, citral, delta décalactone, linalol, acide acétique, nérol, méthyl cyclopentenolone, huile essentielle d'orange (propylèneglycol, gomme arabique, maltodextrine), arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, menthol, butylhydroxyanisole, gomme arabique, maltodextrine).
Excipients à effet notoire : sorbitol, aspartam.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées chez l'adulte (plus de 15 ans) au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites,
- arthrites microcristallines,
- arthroses,
- lombalgies,
- radiculalgies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
150 mg de diclofénac sodique pendant 7 jours maximum, soit 1 sachet à 50 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.
En cas de crise aiguë, il est conseillé de prendre les sachets avant les repas.
La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les sachets sont à dissoudre dans un verre d'eau, de préférence pendant le repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Flector 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Sujets asthmatiques :
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Flector 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, le traitement doit être arrêté.
Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.
Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (NYHA ⩽ 1), des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Les données d'essais cliniques et d'études épidémio-

logiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (voir rubriques Contre-indications et Effets indésirables).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Flector 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

Effet hépatique :

Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le diclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

Anticoagulants et agents antiplaquettaires :

Il est recommandé d'être prudent car l'administration concomitante pourrait augmenter le risque hémorragique. Bien qu'il ressorte des études cliniques que le diclofénac n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, des cas témoignant d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Les patients recevant ce type de traitement doivent être étroitement suivis.

L'administration simultanée de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).
  Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées (à doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %.

Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Sauf nécessité absolue, Flector ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si Flector est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 5 mois révolus, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus :
  - à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - à un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.
- la mère et le nouveau-né en fin de grossesse :
  - à un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
  - à une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, Flector est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition.

La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passent dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au diclofénac :

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables ci-dessous sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique)
Fréquence indéterminée	Bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité, vascularite y compris purpura allergique, hypotension
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Insomnie, irritabilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, vertiges
Rare	Somnolence
Très rare	Accident vasculaire cérébral, paresthésies, convulsions, tremblements, méningite aseptique, bourdonnements d'oreilles, asthénie
Affections oculaires	
Très rares	Vision trouble, diplopie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde[(1)], insuffisance cardiaque, œdèmes
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, anorexie
Peu fréquent	Crampes abdominales, douleur épigastrique, éructations
Rare	Ulcère gastro-duodénal, perforation ou hémorragie digestive[(2)]
Très rare	Affections abdominales basses telles que colite hémorragique, exacerbation de colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn, pancréatite, constipation
Fréquence indéterminée	Colite ischémique
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Hépatite fulminante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eruption cutanée
Rare	Urticaire
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse, eczéma, alopécie, réaction de photosensibilisation.
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions), insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez des patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

(1) Cette fréquence a été déterminée sur la base des données obtenues dans le cadre de traitement prolongé à une dose élevée (150 mg/jour).

(2) Les perforations et hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

Liés au sorbitol :

Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

- céphalées, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ;
- convulsions, surtout chez l'enfant en bas âge ;
- douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématémèse, diarrhée, ulcère gastroduodénal ;
- troubles de la fonction hépatique ;
- oligurie.

Conduite à tenir :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- traitement symptomatique : accélération d'élimination, dialyse en cas d'intoxication grave s'accompagnant d'insuffisance rénale, diazépam ou phénobarbital en cas de convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien. Code ATC : M01AB05 (M : Muscle et Squelette).

Le diclofénac épolamine est un nouveau sel de diclofénac.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien

dérivé de l'acide phénylacétique, du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Dans une étude, l'effet clinique de Flector débute dès la 15e minute après la prise.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Administré sous forme d'épolamine, le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales de diclofénac sont atteintes environ 40 minutes après l'administration et se situent autour de 2,3 mg/l pour un sachet à 50 mg.
Les doses répétées ne conduisent à aucune accumulation de diclofénac ni d'épolamine dans le plasma.
Distribution :
Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), et l'épolamine faiblement (< 6 %).
Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures.
Dans le lait maternel, le diclofénac passe en faible quantité, mais il n'existe pas de données concernant l'épolamine.
Métabolisme :
Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie.
Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuroconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.
L'épolamine est fortement métabolisée en N-oxyde épolamine.
Excrétion :
L'excrétion du diclofénac est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces.
La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/minute.
L'épolamine est éliminée essentiellement sous forme de métabolites (93 % de la dose) dans les urines.
La demi-vie d'élimination du N-oxyde épolamine est de 6 à 8 heures.
Variations physiopathologiques :
La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses de 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935264299 (1999, RCP rév 20.10.16).
Prix : 2,74 € (21 sachets-dose).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

FLECTOR ® gel 1 %

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application locale à 1 % :
Tube de 60 g.
Flacon pressurisé de 100 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Diclofénac (DCI) épolamine .... 1,293 g
(sous forme de sel de sodium : 1 g/100 g)
Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, stéarate de macrogol, lécithine de soja, acide acrylique polymérisé, isopropanol, parfum floral PH (dont propylèneglycol et benzoate de méthyle), hydroxyde de sodium (qsp pH = 7,8), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : benzoate de méthyle, propylèneglycol et huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée.

DC INDICATIONS

- Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.
- Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Entorses : 2 à 4 applications par jour.
- Tendinites : 3 à 4 applications par jour.

Le traitement est limité à 5 jours, en l'absence de prescription médicale.
Sans amélioration pendant la durée de traitement recommandée, un médecin doit être consulté.
Sujets âgés :
Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables.
Enfants :
L'emploi du produit chez les enfants n'a pas été évalué et n'est donc pas recommandé.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Pour l'utilisation de Flector 1 % gel chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale.
Réservé à l'adulte.
Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.
Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie au diclofénac ou aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Femme enceinte (à partir du 6e mois de la grossesse) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Flector 1 % gel doit être employé uniquement sur une peau saine.
- Afin de réduire tout risque de photosensibilisation, les patients doivent être informés d'éviter toute exposition aux rayonnements solaires (soleil ou cabines UV).
- Ne pas employer sous pansement occlusif.
- Les bronchospasmes peuvent être provoqués chez les patients présentant un asthme bronchique, une maladie allergique ou une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un autre AINS ou ayant des antécédents de ces pathologies. Le gel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant ou non un asthme chronique, chez lesquels les crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinites aiguës sont provoquées par l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf Contre-indications). Afin de minimiser la survenue d'effets indésirables, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace pour contrôler les symptômes pendant la période la plus courte possible.
  Bien que la survenue d'effets indésirables d'ordre systémique soit rare, le gel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, cardiaque ou hépatique, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère digestif, de maladie intestinale inflammatoire ou de saignements digestifs. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le diclofénac, administré sous forme de gel, est réservé à l'adulte, en l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant.
- Le port de gants par le masseur kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
En raison de la présence de benzoate de méthyle, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison du faible passage systémique, lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

Par extrapolation avec les autres voies d'administration : en dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6e mois.
ALLAITEMENT :
Par extrapolation avec les autres voies d'administration : les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la voie d'administration :
Rares manifestations allergiques cutanées à type de prurit ou érythème localisé.
Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.
- Générales : réactions de type anaphylactique.
- En raison de la présence de benzoate de méthyle : irritation de la peau, des yeux et des muqueuses (selon le lieu d'application).
- En raison de la présence de propylèneglycol : risque d'eczéma de contact.

Autres effets systémiques des AINS :
Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.
En cas d'ingestion accidentelle, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés, surtout lorsque l'ingestion est récente.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien par voie cutanée (code ATC : M02AA15 ; M : système locomoteur).
Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides aryl carboxyliques.
Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.
Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique.
Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après administration réitérée.
Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le passage systémique du gel par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du tube : 18 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933384616 (1991, RCP rév 14.09.15) tube.
3400937784214 (2006, RCP rév 14.09.15) flacon.
Prix : 1,91 € (tube de 60 g).
2,53 € (flacon de 100 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLECTOR EFFIGEL ® 1 % gel

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 1 % :
Tube de 60 g.
Flacon de 50 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Diclofénac (DCI) sodique .... 1 g
(sous forme de diclofénac épolamine : 1,293 g/100 g)
Excipients : hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), stéarate de macrogol, lécithine de soja, acide acrylique polymérisé, hydroxyde de sodium, isopropanol, parfum floral PH (acétate de benzyle, phényléthyl alcool, hydroxycitronellal, petit grain oil Paraguay, alcool cinnamique, propylène glycol, benzoate de méthyle), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : huile de ricin, propylène glycol, benzoate de méthyle.

DC INDICATIONS

Traitement local de courte durée, chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, en cas de traumatisme bénin : entorses (foulure), contusion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 application, 3 fois par jour.
Durée de traitement :
La durée de traitement est limitée à 4 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
Usage externe.
Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.
Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité (allergie) au diclofénac, aux substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine ou à l'un des excipients contenus dans Flector Effigel.
- A partir du début du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux. Appliquer uniquement sur la région douloureuse.
- L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des réactions cutanées.
- En raison de la présence de benzoate de méthyle, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament ne doit pas être utilisé sous pansement occlusif.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison du faible passage systémique, lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le diclofénac ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si le diclofénac est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le diclofénac est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Le diclofénac comme tous les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite. Si la situation impose son utilisation, le diclofénac gel ne doit pas être appliqué sur les seins chez les mères qui allaitent.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien que la survenue de tels effets soit très peu probable lors de l'utilisation de préparations cutanées telles que Flector Effigel, les patients ayant déjà souffert de vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central pendant la prise d'AINS doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquents :
- Réactions cutanées : éruptions, eczéma ; érythèmes, dermatites (incluant les dermatites de contact).

Rares :
- Réactions cutanées : dermatose bulleuse. Un prurit associé est parfois observé.

Très rares et cas isolés :
- Réactions cutanées : éruption pustuleuse, urticaire, purpura, ulcérations locales.
- Réactions d'hypersensibilité : œdème angioneurotique (œdème de Quincke).
- Problèmes respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.
- Autres réactions cutanées : cas isolés de photosensibilité.

Autres effets systémiques des AINS :

Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés, surtout lorsque l'ingestion est récente.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique (code ATC : M02AA15).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides aryl carboxyliques.

Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après administration réitérée.

Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études de toxicité aiguë et à dose répétée, ainsi que des études de génotoxicité et de cancérogenèse réalisées avec le diclofénac n'ont pas montré de danger particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine a montré une augmentation des pertes pré- et postimplantatoires ainsi qu'une létalité embryofœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, dont cardiovasculaires, a été rapportée chez l'animal après administration d'un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine durant l'organogenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Flacon : 3 ans.
- Tube :
  - Avant ouverture : 3 ans.
  - Après ouverture : 18 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927721328 (2014, RCP rév 24.02.16) tube.
3400927721557 (2014, RCP rév 24.02.16) flacon.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

FLECTOR TISSUGEL EP ® 1 %

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Emplâtre médicamenteux à 1 % (gel étalé uniformément sur un support non tissé de 10 x 14 cm, présentant le nom de marque en relief ; blanc à jaune pâle) : Boîtes de 5 et de 10, sous enveloppe scellée, avec filet élastique tubulaire.

COMPOSITION *p emplâtre*

Diclofénac (DCI) épolamine
exprimé en diclofénac de sodium* .... 140 mg

Excipients : gélatine, povidone K 90, sorbitol liquide non cristallisable, kaolin lourd, dioxyde de titane (E 171), propylène glycol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), édétate disodique (E 385), acide tartrique, aminoacétate d'aluminium, carmellose sodique, polyacrylate de sodium, 1,3-butylène glycol, polysorbate 80, parfum Dalin PH, eau purifiée.

Support non tissé polyester.

* 1 % m/m.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose du genou (un avis médical sera associé).
- Traitement symptomatique des douleurs d'origine tendinoligamentaire.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée uniquement.

POSOLOGIE :

Adulte :
- Traitement des poussées douloureuses de l'arthrose du genou : 1 application matin et soir.
- Traitement des douleurs d'origine tendinoligamentaire : 1 application matin et soir.
- Traitement des entorses et contusions : 1 application par jour.

Durée d'administration :

L'utilisation de Flector Tissugel EP devra être la plus courte possible et fonction de l'indication :
- Traitement des poussées douloureuses de l'arthrose du genou : 7 jours, à poursuivre, si besoin, sans toutefois dépasser 14 jours de traitement au maximum.
- Traitement des douleurs d'origine tendinoligamentaire : 7 jours. Si une douleur persiste après 7 jours, un médecin doit être consulté pour juger de la nécessité de poursuivre le traitement.
- Traitement des entorses et contusions : 3 jours pouvant aller jusqu'à 7 jours maximum si besoin. En l'absence d'amélioration au bout de 3 jours de traitement une consultation médicale est recommandée.

Sans amélioration pendant la durée de traitement recommandée, un médecin doit être consulté.

Sujet âgé : Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfant : Du fait de l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de Flector Tissugel EP n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 ans.

Insuffisance hépatique ou rénale : Pour l'utilisation de Flector Tissugel EP chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Couper l'enveloppe contenant Flector Tissugel EP à l'endroit indiqué.

Retirer Flector Tissugel EP, enlever la feuille plastique qui protège la surface adhésive et appliquer Flector Tissugel EP sur la région ou l'articulation douloureuse. Si nécessaire, Flector Tissugel EP peut être maintenu en place par un filet élastique tubulaire fourni dans l'emballage.

Refermer soigneusement l'enveloppe au moyen de la glissière.

Flector Tissugel EP doit être utilisé intact.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au diclofénac, à l'acide acétylsalicylique ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'un des excipients de ce produit.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Patients souffrant d'un ulcère peptique évolutif.
- A partir du début du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas mettre en contact ou appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux.
- Ne pas utiliser sous pansement occlusif.
- L'apparition d'une éruption cutanée après application de Flector Tissugel EP impose l'arrêt immédiat du traitement.
- L'administration concomitante de médicaments contenant du diclofénac ou d'autres AINS, que ce soit par voie locale ou par voie générale, est à proscrire.
- Bien que la survenue d'effets indésirables d'ordre systémique soit rare, Flector Tissugel EP doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque, rénale ou hépatique, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère digestif, de maladie intestinale inflammatoire ou de saignements digestifs. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Il peut causer des réactions allergiques (possibilité d'allergie retardée). Il contient également du propylène glycol pouvant causer une irritation cutanée.
- Afin de réduire tout risque de photosensibilisation, les patients doivent être informés d'éviter toute exposition aux rayonnements solaires (soleil ou cabines UV).
- Les bronchospasmes peuvent être provoqués chez les patients présentant un asthme bronchique, une maladie allergique ou une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un autre AINS ou ayant des antécédents de ces pathologies. Flector Tissugel EP doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant ou non un asthme chronique, chez lesquels les crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinites aiguës sont provoquées par l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal de Flector Tissugel EP, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par extrapolation avec les autres voies d'administration.

GROSSESSE :

Il n'existe pas suffisamment de données cliniques pour l'utilisation de Flector Tissugel EP pendant la grossesse. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu.

Par conséquent, l'utilisation de Flector Tissugel EP doit être évitée pendant les cinq premiers mois de la grossesse, et est contre-indiquée à partir du début du 6e mois de la grossesse.

Pendant le dernier trimestre de la grossesse, l'utilisation des inhibiteurs des prostaglandines synthétases peut conduire à :
- inhibition des contractions utérines, prolongation de la grossesse et de l'accouchement ;
- toxicité pulmonaire et cardiaque chez le fœtus (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) ;
- insuffisance rénale chez le fœtus avec oligoamnios ;
- risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant et risque d'augmentation de l'apparition d'œdème chez la mère.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données expérimentales concernant l'excrétion du diclofénac épolamine dans le lait humain ou animal, par conséquent, Flector Tissugel EP n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien que la survenue de tels effets soit très peu probable lors de l'utilisation de préparations cutanées telles que Flector Tissugel EP, les patients ayant déjà souffert de vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central pendant la prise d'AINS doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions cutanées sont communément rapportées. Peau : prurit, rougeur, érythème (dont érythème bulleux dans de très rares cas), éruptions, réactions au site d'application, dermatites allergiques.

1252 patients ont été traités avec Flector Tissugel EP et 734 avec un placebo lors d'études cliniques. Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classe de systèmes d'organes	Fréquents (> 1/100, < 1/10)	Peu fréquents (> 1/1000, < 1/100)	Rares (> 1/10 000, < 1/1000)
Réactions cutanées et des tissus sous-cutanés :	2,95 %		
- Prurit	2,3 %		
- Rougeur		0,3 %	
- Érythème			0,05 %
- Dermatites allergiques		0,15 %	
- Pétéchie		0,1 %	
- Peau sèche			0,05 %
Troubles généraux et incidents liés au site d'administration :	1,05 %		
- Éruption au site d'application		0,5 %	
- Réaction au site d'application		0,4 %	
- Sensation de chaleur		0,1 %	
- Œdème au site d'application			0,05 %

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose minimum efficace pendant une durée la plus courte possible.

Chez les patients utilisant des préparations topiques d'AINS, ont été rapportés des cas isolés d'éruptions cutanés généralisés, de réactions d'hypersensibilité telles que œdème de Quincke, réactions de type anaphylactiques et des réactions de photosensibilité.

L'absorption systémique du diclofénac est très faible comparée aux taux plasmatiques observés après l'utilisation de formes orales de diclofénac et la probabilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique (tels que des troubles gastriques et rénaux) est très faible comparée à la fréquence de tels effets associés au diclofénac par voie orale. Cependant, lorsque Flector Tissugel EP est appliqué sur une surface de peau relativement étendue et pendant une période prolongée, la possibilité de survenue d'effets indésirables systémiques ne peut être exclue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique (code ATC : M02AA15).

L'hydroxyéthylpyrrolidine de diclofénac ou diclofénac épolamine est un sel de diclofénac soluble dans l'eau.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique appartenant au groupe des acides aryl carboxyliques.

Sous forme de compresse imprégnée, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lors de l'application de la compresse imprégnée, le diclofénac épolamine est absorbé à travers la peau.

La cinétique d'absorption à l'état d'équilibre montre une libération prolongée du principe actif avec une concentration plasmatique maximale de diclofénac (Cmax) de 17,4 ng/ml ± 13,5, qui est atteinte après environ 5 heures (Tmax 5,4 heures ± 3,7). Le diclofénac est très lié aux protéines plasmatiques (environ 99 %).

Le passage systémique de la compresse imprégnée par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains est de l'ordre de 2 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites et d'après une comparaison entre études.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le rat et le lapin, le diclofénac épolamine, l'épolamine monosubstance et l'épolamine N-oxyde (principal métabolite de l'épolamine chez l'homme) ont causé une embryotoxicité et augmenté l'embryolétalité après utilisation orale.

Les autres données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier chez l'homme, excepté pour les informations reportées dans les autres rubriques de la monographie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Après première ouverture de l'enveloppe scellée : A conserver au maximum 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La substance active restant dans la compresse peut poser un risque pour l'environnement aquatique. Ne pas jeter les compresses usagées dans les toilettes. Les compresses doivent être jetées conformément aux exigences nationales.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937822336 (2007, RCP rév 27.11.15) 5 emplâtres.
3400937822565 (2007, RCP rév 27.11.15) 10 emplâtres.
Non remb Séc soc.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

FLEXBUMIN voie parentérale

albumine humaine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Succédanés du plasma

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLEXEA®
glucosamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 625 mg (ovale de 10 mm x 18,75 mm, marqué d'un « G » d'un côté et d'une barre de cassure* de l'autre ; blanc à beige clair) *:* Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne divise pas le comprimé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*
Glucosamine (DCI) .... 625 mg
(sous forme de glucosamine chlorhydrate : 750 mg/cp)
Excipients : hyprolose, L-hyprolose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Flexea est indiqué chez l'adulte pour le soulagement des symptômes liés à une arthrose du genou légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
1250 mg de glucosamine une fois par jour pour le soulagement des symptômes.
La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement de symptômes douloureux aigus. Il se peut que le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) ne soit ressenti qu'au bout de plusieurs semaines de traitement, voire même davantage dans certains cas. Si aucun soulagement des symptômes n'est ressenti au bout de 2 à 3 mois, il convient de reconsidérer la poursuite du traitement à la glucosamine.
Population pédiatrique :
Flexea ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Personnes âgées :
Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées, mais d'après l'expérience clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors du traitement de patients âgés en bonne santé par ailleurs.
Insuffisance rénale et/ou hépatique :
Aucune étude n'ayant été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation ne peut être faite.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- La substance active ayant été obtenue à partir de crustacés, Flexea ne doit pas être administré à des patients allergiques aux crustacés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Un médecin doit être consulté pour écarter la présence d'une lésion articulaire pour laquelle il convient d'envisager un autre traitement.
Chez les patients atteints d'intolérance au glucose, il est recommandé de contrôler les niveaux de glucose sanguin et, si nécessaire, les besoins en insuline avant le début du traitement et à intervalles réguliers au cours du traitement.
Chez les patients présentant un facteur de risque connu de maladie cardiovasculaire, le contrôle des lipides sanguins est recommandé, une hypercholestérolémie ayant été observée chez certains patients traités à la glucosamine.
Des symptômes d'asthme exacerbés, apparus après l'initiation du traitement à la glucosamine, ont été rapportés (les symptômes ont disparu après la cessation du traitement à la glucosamine). Les patients asthmatiques commençant un traitement à la glucosamine doivent donc être conscients du risque d'une aggravation des symptômes.
Population pédiatrique :
Flexea ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Lors de traitements concomitants avec la glucosamine, une augmentation de l'effet anticoagulant des médicaments coumariniques (comme la warfarine) a été rapportée. Les patients traités par des anticoagulants coumariniques doivent donc être surveillés de près lorsqu'ils commencent ou terminent un traitement à base de glucosamine.
Un traitement concomitant avec la glucosamine peut augmenter l'absorption et la concentration sérique de tétracyclines, mais la pertinence clinique de cette interaction est probablement limitée.
En raison des données limitées concernant les éventuelles interactions médicamenteuses avec la glucosamine, il convient d'être généralement conscient d'une réponse ou d'une concentration modifiée des médicaments utilisés de manière concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la glucosamine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas fourni de données suffisantes. La glucosamine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la glucosamine dans le lait humain. L'utilisation de la glucosamine pendant l'allaitement est donc déconseillée en raison de l'absence de données sur la sécurité du nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
En cas de vertiges ou de somnolence, il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par la glucosamine sont nausées, douleur abdominale, indigestion, constipation, diarrhée, maux de tête et fatigue. En plus, des cas d'éruption cutanée, prurit et bouffée congestive ont été rapportés. Les effets indésirables rapportés sont en général légers et transitoires.
Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête, fatigue.
- Indéterminée : vertiges.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, douleur abdominale, indigestion, diarrhée, constipation.
- Indéterminée : vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Indéterminée : jaunisse, augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, bouffée congestive.
- Indéterminée : angio-œdème, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Indéterminée : œdème/œdème périphérique.

Des cas sporadiques et spontanés d'hypercholestérolémie ont été rapportés, mais le lien de cause à effet n'a pas été établi.
Patients diabétiques : Possible perturbation de la glycémie. Fréquence indéterminée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les signes et symptômes associés à un surdosage accidentel ou intentionnel de glucosamine peuvent inclure : maux de tête, vertiges, désorientation spatiotemporelle, arthralgie, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation. En cas de surdosage, le traitement par la glucosamine doit être interrompu et une prise en charge médicale adaptée doit être entreprise si nécessaire.
Population pédiatrique :
Un cas de surdosage a été rapporté chez une jeune fille de 12 ans suite à une prise orale de 28 g de chlorhydrate de glucosamine. Les symptômes observés étaient les suivants : arthralgie, vomissements et désorientation spatiotemporelle. L'évolution a été favorable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (code ATC : M01AX05).
La glucosamine est une substance endogène, un constituant normal des chaînes de polysaccharides de la matrice du cartilage et des glycosaminoglycanes du liquide synovial. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la glucosamine stimule la synthèse des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes physiologiques par les chondrocytes et de l'acide hyaluronique par les synoviocytes.
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action de la glucosamine chez l'homme n'est pas connu.
Le délai d'apparition de la réponse ne peut être évalué.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La glucosamine est une molécule relativement petite (masse moléculaire 179), qui se dissout facilement dans l'eau et est soluble dans les solvants organiques hydrophiles.
Distribution :
On dispose d'informations limitées sur la pharmacocinétique de la glucosamine. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Le volume de distribution est d'environ 5 litres et la demi-vie après administration par voie intraveineuse est d'environ 2 heures.
Élimination :
Quelque 38 % d'une dose intraveineuse sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La D-glucosamine a une faible toxicité aiguë.
Les données des expériences animales liées à la toxicité lors d'une administration répétée, la reprotoxicité, la mutagénicité et la carcinogénicité sont insuffisantes.
Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* chez les animaux ont montré que la glucosamine réduit la sécrétion d'insuline et induit une résistance à l'insuline, probablement via l'inhibition de la glucokinase dans les cellules bêta. La pertinence clinique n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400938053425 (2007, RCP rév 05.04.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

FLISINT®
fumagilline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 20 mg (blanche opaque) : Flacon de 42, avec bouchon sécurité-enfant.

COMPOSITION *p gélule*
Fumagilline (DCI) .... 20 mg
Excipients : propylèneglycol dicaprylocaprate (Labrafac PG). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS
Traitement des diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à Enterocytozoon bieneusi chez les patients adultes, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sévèrement immunodéprimés après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral.
L'efficacité de la fumagilline a été établie par les résultats d'une étude en double aveugle versus placebo (EFC4918/ANRS090) incluant 12 patients de sexe masculin immunodéprimés, dont 10 infectés par le VIH et 2 avec transplantation d'organe.
Cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
La posologie recommandée est de 3 gélules à 20 mg par jour, soit 60 mg de fumagilline par jour, pendant 14 jours.
Aucune donnée n'est disponible sur des cycles de traitements répétés (se référer à l'information sur la génotoxicité à la rubrique Sécurité préclinique).
Aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant et le patient âgé de plus de 65 ans. La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, aucun schéma posologique ne peut actuellement être recommandé chez ces patients.
Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Aucune donnée n'est disponible sur les interactions avec la nourriture. Pendant les études cliniques, il était recommandé de ne pas prendre la fumagilline au moment du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue à la fumagilline et/ou à l'un des excipients de ce médicament.
- Taux de plaquettes < 150 000/mm^3 avant l'initiation du traitement.
- Anomalie biologique sévère (hémoglobine < 8 g/dl, neutrophiles < 1000/mm^3, créatinine > 175 µmol/l, transaminases > 3N, bilirubine > 2N, lipasémie > 2N).
- Allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La toxicité sur la moelle osseuse est dose-dépendante.
Un bilan hématologique doit être établi préalablement au traitement, de façon bihebdomadaire au cours du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'interruption du traitement par la fumagilline. Si l'anomalie persiste, poursuivre les bilans hématologiques jusqu'à normalisation.
Le traitement doit être interrompu quand le taux de plaquettes est inférieur à 75 000/mm^3. Bien que cela ne soit pas arrivé au cours des études cliniques, la nécessité de transférer le patient dans une unité de soins spécialisés pourra être envisagée. Cf Effets indésirables.
L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures de contraception (cf Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La fumagilline a montré une métabolisation peu importante par le cytochrome P450, la voie métabolique principale faisant intervenir l'hydrolase époxyde.
Les réactions liées au cytochrome P450 se sont montrées mineures et ont consisté principalement en des hydroxylations. Les cytochromes P450 3A4, 2C19, 2A6 et probablement les cytochromes P450 2C9 et 2D6 sont impliqués dans cette voie métabolique mineure de la fumagilline.
La fumagilline n'est pas une substance inhibitrice des cytochromes P450 1A2, 2A6, 2E1 et 3A4, elle inhibe faiblement les cytochromes P 450 2C9, 2C19 et 2D6. En fait, avec des valeurs de Ki apparentes supérieures à 80 µmol/l (correspondant à 36,7 µg/ml, plus de 1500 fois la concentration plasmatique la plus élevée trouvée chez l'homme), les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition par la fumagilline des cytochromes P450 2C9, 2C19 et 2D6 sont considérées comme peu probables.
A des concentrations environ 2000 fois celle de la concentration plasmatique la plus élevée chez l'homme, la fumagilline n'a pas exercé d'effet inducteur sur le cytochrome P450 1A2 ou 3A4/5.
Dans l'ensemble, d'après les données in vitro, il n'est pas attendu d'interaction de la fumagilline avec d'autres traitements et particulièrement avec des médicaments essentiellement métabolisés par le cytochrome 3A4 ou par des inhibiteurs du cytochrome 3A4.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de fumagilline est déconseillée au cours de la grossesse, quel qu'en soit son terme, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.
En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales, issues de la littérature, ne permettent pas de conclure (cf Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
Le passage de la fumagilline dans le lait maternel est inconnu.
Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude d'évaluation n'a été menée sur les effets relatifs à l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Pendant les essais cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des troubles hématologiques et gastro-intestinaux.
Les effets indésirables rapportés chez les 23 patients traités à la dose recommandée (20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours) sont présentés par système/organe et par fréquence.
Il devra être noté que, étant donné la petite taille de l'échantillon, un effet est défini comme très fréquent (⩾ 1/10) quand il apparaît chez au moins 3 patients, et un effet est défini comme fréquent quand il apparaît chez 2 patients.
Effets indésirables hématologiques :
- Très fréquent : thrombocytopénie, granulocytopénie.
- Fréquent : anémie.

Parmi les 23 patients traités par Flisint à la dose recommandée, une thrombocytopénie dose-dépendante de grade 3 à 4 est apparue chez 9 patients après une semaine de traitement. Une granulocytopénie de grade 1 à 4 non fébrile a été observée chez 3 patients et une anémie de grade 2 à 4 chez 2 patients.
La thrombocytopénie a été réversible en 2 à 4 semaines après l'interruption du traitement et était associée à des saignements modérés (épistaxis, rectorragie) dans de très rares cas.
Ces effets semblent être d'origine centrale et apparaissent généralement au cours de la 2e semaine de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effets indésirables gastro-intestinaux :
- Très fréquent : douleurs abdominales.
- Fréquent : diarrhées, nausées, vomissements.

Effets indésirables hépatobiliaires :
- Très fréquent : augmentation des taux sanguins des transaminases et des lipases.

Effets indésirables généraux :
- Très fréquent : fièvre.
- Fréquent : asthénie.

Effets indésirables psychiatriques :
- Très fréquent : insomnie.

Effets indésirables respiratoires :
- Très fréquent : toux.
- Fréquent : pneumonie, dyspnée.

Effets indésirables cutanés :
- Très fréquent : prurit.
- Fréquent : rash.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage.
La prise en charge médicale du surdosage devrait inclure des mesures telles que le contrôle du bilan sanguin, des paramètres biochimiques et un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE
Code ATC : P01AX.
La fumagilline est une substance produite par la fermen-

tation d'Aspergillus fumigatus qui a des effets inhibiteurs puissants in vitro vis-à-vis d'un certain nombre d'espèces de microsporidies.

Le mécanisme par lequel la fumagilline exerce son activité antiparasitaire d'inhibition de la réplication microsporidiale n'est pas clairement établi.

La cytochimie suggère que la fumagilline inhibe la synthèse de l'ARN chez le parasite.

Les données récentes soutiennent fortement l'hypothèse que la méthionine aminopeptidase -2 est la cible moléculaire microsporidiale de la fumagilline.

Trois études ont évalué la tolérance et l'efficacité de la fumagilline dans une population essentiellement masculine (1 seul patient de sexe féminin a été inclus).

Dans une étude préliminaire (ACT4916/ANRS 034), Flisint à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 21 jours a permis l'élimination de Enterocytozoon bieneusi des selles, à savoir l'absence de spore dans les selles à 2 reprises consécutives en fin de traitement, chez 5 patients infectés par le VIH. Une biopsie duodénale en fin de traitement (J23), pour confirmer l'absence de spore, n'a été pratiquée que chez 2 patients. Dans le premier cas, une présence parasitaire a été révélée ; dans le second cas, le bilan parasitaire était négatif, mais l'examen de prétraitement l'était également.

Dans une étude d'échelle de dose (DRI4917/ANRS054) comprenant 43 patients infectés par le VIH, Flisint à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 14 jours a été identifié comme étant la dose efficace avec un risque associé de thrombocytopénie acceptable.

Dans une étude contrôlée versus placebo en double aveugle (EFC4918/ANRS090) incluant 12 patients sévèrement immunodéprimés (10 patients infectés par VIH qui ont développé le sida et 2 patients ayant eu une transplantation d'organe), Enterocytozoon bieneusi a été complètement éliminé des selles chez les 6 patients traités par Flisint à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 14 jours, alors qu'il n'a pas été éliminé chez aucun des patients du groupe placebo (p = 0,001). Il a été observé dans le groupe traité par la fumagilline une augmentation de l'absorption de D-xylose (p = 0,02) et une tendance à l'augmentation du score de Karnofsky (p = 0,054), comparativement au groupe placebo. Le poids des patients a été augmenté de 2,3 kg ± 1,6 dans le groupe de la fumagilline versus 0,3 kg ± 2,7dans le groupe placebo (p = 0,109).

Aucun patient du groupe de la fumagilline n'a utilisé de lopéramide (gélule à 2 mg), alors que dans le groupe placebo 3 patients ont reçu entre 1 et 8 gélules de lopéramide par jour. Le nombre des selles a été réduit de 47,7 % dans le groupe fumagilline versus 40 % dans le groupe placebo (NS) et le poids des selles a été réduit de 45,2 % dans le groupe de la fumagilline versus 35,4 % dans le groupe placebo (NS).

Les 6 patients toujours infectés du groupe placebo ont été ensuite traités en ouvert avec la fumagilline à 60 mg/j pendant 14 jours. Les microsporidies ont été ultérieurement éliminées chez les 6 patients.

Les 12 patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 257 jours (environ 8 mois). Une rechute de l'infection a été observée chez seulement 2 patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique de la fumagilline a été étudié chez 5 patients asymptomatiques infectés par le virus VIH après administration d'une dose unique de 20 mg de fumagilline.

Le temps pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est compris entre 1 et 4 heures avec une valeur médiane de 1,5 heure indiquant une absorption rapide du produit.

Les valeurs moyennes de Cmax et de SSC sont respectivement de 13,3 ng/ml et de 13,7ng x h/ml.

Les concentrations plasmatiques de fumagilline étaient en dessous de 5 ng/ml, 6 heures après l'administration chez tous les patients. Les concentrations de fumagilline dans l'urine n'étaient pas quantifiables, ce qui indique une excrétion rénale très faible.

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est à ce jour disponible chez la femme, l'enfant, les sujets âgés et les patients insuffisants hépatiques ou rénaux (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de pharmacologie de sécurité, la fumagilline (0,376 à 30 mg/kg po $\simeq$ Cmax 8 à 400 ng/ml) a occasionnellement provoqué, dans les 2 heures suivant son administration chez la souris, des effets neurologiques bénins (partiellement observés avec le Labrafac PG, un excipient des gélules de Flisint) sur l'activité, l'excitabilité et les systèmes neuromusculaire et autonome.

La fumagilline n'a pas entraîné de modification significative des fonctions cardiovasculaires et respiratoires.

La dose de 2000 mg/kg/j est non létale chez le rat et la souris, après administration unique, par voie orale.

Les études précliniques (jusqu'à 3 semaines ou 2 fois 2 semaines) conduites chez le rat et le chien ont révélé chez les deux espèces une toxicité sur la moelle osseuse et le système lymphoïde, une détérioration de l'état général, une toxicité sur le système reproductif et des lésions hépatiques. La dose de 5 mg/kg/j a entraîné la mort ou le sacrifice, pour raison éthique, des femelles dans l'étude chien. La fumagilline a entraîné des gastrites et des entérites chez le rat seulement à une dose supérieure à 3 mg/kg/j.

Chez le rat, la dose de 0,5 mg/kg/j a été considérée comme une dose sans effets indésirables.

Dans les études où des cycles de traitement de 2 semaines étaient suivis par une période sans traitement de 3 semaines pour évaluer la réversibilité des effets toxiques, la plupart des modifications induites par le traitement, et notamment les effets hématologiques, ont réversé.

Cependant, des signes de toxicité sur le système reproductif mâle et des séquelles de détérioration de l'état général étaient encore observés à la fin de la période de réversibilité chez les deux espèces.

Certaines impuretés de dégradation de la fumagilline montrent une activité génotoxique dans l'un des 2 tests in vitro réalisés (lymphome de souris positif, Ames négatif) ; cependant, les conditions de conservation (- 20 °C) visant à limiter la dégradation du produit et la durée courte du traitement permettent de considérer que le risque est limité pour le patient.

La fumagilline n'a pas fait l'objet d'études de toxicité chronique, de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au congélateur (– 20 °C).

Après ouverture du flacon, le médicament peut être conservé 14 jours maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400956766536 (2005 rév 23.04.07).

Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

FLIXONASE

fluticasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension nasale à 50 µg/dose : Flacon pulvérisateur avec pompe doseuse assurant 120 doses.

COMPOSITION *p dose*

Fluticasone (DCI) propionate .... 50 µg

Excipients : glucose anhydre, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique (Avicel RC 591), alcool phényléthylique, chlorure de benzalkonium, polysorbate 80, acide chlorhydrique dilué, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Adulte et enfant de plus de 4 ans :

Rhinite allergique saisonnière.

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

Rhinite allergique perannuelle.

Adulte :

Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Rhinite allergique :

- Traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : 200 µg en une prise par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, 1 fois par jour le matin.

  CTJ : 0,29 €.

  Elle peut être diminuée à 100 µg par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.
- Traitement de la rhinite allergique saisonnière, chez l'enfant de 4 ans à 12 ans : 100 µg en une prise par jour, soit une pulvérisation de 50 µg dans chaque narine, 1 fois par jour le matin.

  CTJ : 0,14 €.

La posologie maximale est de 2 prises par jour de 200 µg chez l'adulte et le jeune de 12 ans et plus, ou de 2 prises par jour de 100 µg chez l'enfant de 4 à 12 ans.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

Polypose nasosinusienne :

Adulte.

- Traitement d'attaque : 400 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine 2 fois par jour, matin et soir.

  CTJ : 0,58 €.
- Une fois le contrôle des symptômes obtenu (en général, après 1 à 2 mois) :

  Traitement d'entretien : 200 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, une fois par jour le matin.

  CTJ : 0,29 €.

La tolérance et l'efficacité de la fluticasone dans le traitement de la polypose de l'enfant n'ont pas été évaluées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie nasale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à l'un des constituants.
- Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par Herpes simplex virus.
- Enfant de moins de 4 ans, en l'absence de données cliniques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).
- L'administration conjointe de corticoïdes par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénalienne aiguë ou subaiguë), se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.
- Le risque d'effets systémiques de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou, a fortiori, par voie systémique.
- Un traitement par corticoïdes par voie nasale à des doses supérieures aux doses recommandées peut entraîner une insuffisance surrénalienne clinique significative. S'il s'avère nécessaire d'utiliser des doses supérieures aux doses recommandées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale devra être envisagée lors des périodes de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue.
- L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.
- Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier et continu, et qu'un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite allergique.
- Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.

  En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
- En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
- En cas de traitement prolongé, des examens détaillés de la muqueuse nasale s'imposent.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les concentrations plasmatiques retrouvées après inhalation étant faibles, le risque d'interactions médicamenteuses entraînant un retentissement clinique est en général peu probable. Néanmoins, il conviendra de rester prudent en cas d'administration concomitante de produits inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, ritonavir) lors d'un traitement par fluticasone, en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Toute augmentation de l'exposition systémique survenant lors de traitements associés pendant une période prolongée peut entraîner une majoration de l'effet freinateur sur l'axe corticosurrénalien. Quelques cas décrivant un retentissement clinique lié à ce type d'interaction ont été rapportés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le passage systémique de corticoïde administré par voie nasale est faible.

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement durant toute la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérine est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie générale à doses élevées.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le passage du propionate de fluticasone dans le lait n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.

Par conséquent, bien que le passage systémique par voie nasale soit faible, par prudence, comme pour tous les corticoïdes, la prescription pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude connue à ce jour n'a évalué les effets de Flixonase sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est peu probable que Flixonase ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Possibilité d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasales et de la gorge, d'épistaxis, de céphalées, de goût et d'odeur désagréables.
- Rarement ont été rapportées des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques (bronchospasmes, éruptions cutanées, œdème de Quincke).
- Ont également été décrits des cas d'infections à Candida albicans nasales et pharyngées lors d'un traitement local par corticoïde. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.
- De rares cas d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Effets systémiques :

Le risque d'effets systémiques lié au propionate de fluticasone administré par voie nasale n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou, a fortiori, par voie systémique.

Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra ainsi être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.

Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Aucune donnée relative aux effets d'un surdosage aigu ou chronique avec le propionate de fluticasone par voie nasale n'est disponible. Chez les volontaires sains, l'administration de 2 mg de propionate de fluticasone par voie nasale 2 fois par jour pendant 7 jours n'a montré aucun effet sur la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS).

Traitement :

L'administration de doses supérieures aux doses recommandées sur une longue période peut conduire à une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Chez ces patients, le traitement par propionate de fluticasone doit être poursuivi à une dose suffisante pour contrôler les symptômes. La fonction surrénalienne se rétablit normalement en quelques jours et sera surveillée en mesurant le taux de cortisol plasmatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie locale (R : système respiratoire ; code ATC : R03BA05).

Le propionate de fluticasone possède une activité anti-inflammatoire puissante.

La biodisponibilité orale est voisine de 0.

Après administration de 200 µg/jour de propionate de fluticasone par voie nasale pendant 4 jours chez 12 volontaires sains, il n'a pas été mis en évidence de changement significatif du cortisol sérique (aire sous la courbe sur 24 heures) par rapport au placebo (ratio 1,01 ; 90 % CI 0,9-1,14).

Après administration de 2400 µg (800 µg 3 fois par jour) de fluticasone par voie nasale sous forme pressurisée pendant 4 jours chez 12 volontaires sains, a été observée une diminution significative des aires sous la courbe du cortisol plasmatique d'environ 25 % par rapport au placebo, accompagnée d'une diminution significative du cortisol urinaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, 95 % de la dose est excrétée par les fèces, 70 % sous forme inchangée et 20 % sous forme du métabolite principal.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique est rapide, évoquant un très fort effet de premier passage hépatique. La demi-vie plasmatique est approximativement de trois heures. Le volume de distribution est approximativement de 260 litres.

Le propionate de fluticasone a très peu ou pas d'effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après administration orale, intranasale ou topique.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937412865 (1992, RCP rév 15.02.13).

Mis sur le marché en 2000.

Prix : 7,65 € (120 doses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

FLIXOTIDE
FLIXOTIDE DISKUS

fluticasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Flixotide :

Suspension pour inhalation à 50 µg/dose, à 125 µg/dose et à 250 µg/dose : Flacons pressurisés (120 doses) avec valve doseuse et embout buccal.

Flixotide Diskus :

Poudre pour inhalation à 100 µg/dose, à 250 µg/dose et à 500 µg/dose : Distributeurs (Diskus) de 60 doses, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Flixotide :		*p dose*
Fluticasone (DCI) propionate		50 µg
	ou	125 µg
	ou	250 µg

Excipient : Gaz propulseur : norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

Flixotide Diskus :		*p dose*
Fluticasone (DCI) propionate		100 µg
	ou	250 µg
	ou	500 µg

Excipient : lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

DC **INDICATIONS**

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant.

L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg sont particulièrement adaptés aux sujets chez lesquels il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Pour un patient traité par béclométasone, la dose de fluticasone à préconiser est habituellement la moitié de la dose de béclométasone utilisée.

Adulte :

- Asthme persistant léger (symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour, symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %) :
  100 à 150 µg 2 fois par jour (matin et soir).
  CTJ : 0,29 à 0,45 €.
- Asthme persistant modéré (symptômes diurnes quotidiens, crise retentissant sur l'activité et le sommeil, symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, DEP ou VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* supérieure à 30 %) :
  150 à 500 µg 2 fois par jour (matin et soir).
  CTJ : 0,45 à 1,51 €.
- Asthme persistant sévère (symptômes permanents, crises fréquentes, symptômes d'asthme nocturne fréquents, activités physiques limitées par les symptômes d'asthme, DEP ou VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* supérieure à 30 %) :
  500 à 1000 µg 2 fois par jour (matin et soir).
  CTJ : 1,08 à 2,33 €.

* la variabilité du DEP s'évalue sur la journée : (DEP du soir − DEP du matin)/½ (DEP du soir + DEP du matin), ou sur une semaine.

Enfant de plus de 4 ans (Flixotide Diskus 100 µg et Flixotide 50 µg) :

- Asthme léger à modéré : 50 à 100 µg 2 fois par jour.
  CTJ : 0,15 à 0,30 €.
- Asthme sévère : 200 µg 2 fois par jour.
  CTJ : 0,61 €.

Le rapport efficacité/sécurité de doses quotidiennes supérieures n'a pas été étudié chez l'enfant. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Enfant de 1 à 4 ans (Flixotide 50 µg) :

La posologie habituellement efficace est de 50 à 100 µg deux fois par jour, mais peu de données sont disponibles avec la fluticasone dans l'asthme sévère de l'enfant de 1 à 4 ans. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace et d'envisager une décroissance de la dose lorsque le patient est stabilisé.

CTJ : 0,15 à 0,30 €.

Fréquence d'administration :

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises pourront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Chez les enfants de plus de 4 ans, lorsque l'asthme est stabilisé par une dose quotidienne de 100 µg par jour, celle-ci pourra être administrée en 1 prise par jour lorsque les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage du système d'inhalation par le patient.

Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg :

Chez les petits enfants et, de façon générale, lorsqu'il est mis en évidence chez le patient une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation adaptée est indiquée.

Après avoir agité l'appareil et enlevé le capuchon, le patient devra :

- expirer profondément,
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
- se rincer la bouche après inhalation du produit,
- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

Chaque pression sur le fond de la cartouche délivre une dose précise. La durée de la pression n'a donc pas d'importance.

Si nécessaire, retirer la cartouche, rincer l'embout à l'eau chaude, sécher et remettre la cartouche.

Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg :

- Ouvrir le Diskus. Pousser le levier jusqu'en butée.
- Souffler à fond, loin du Diskus, pour vider les poumons.
- Placer l'embout buccal du Diskus entre les lèvres.
- Inspirer par la bouche aussi profondément que possible.
- Retenir brièvement la respiration.
- Refermer le Diskus.
- Se rincer la bouche après inhalation.

Une fois les 60 doses utilisées, il est inutile de forcer le levier : le Diskus doit être jeté.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité (allergie) au principe actif ou aux excipients (cf Composition).

Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg :

- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres formes d'administration ou d'autres thérapeutiques.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître en particulier lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme (cf Effets indésirables).

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les concentrations plasmatiques retrouvées après inhalation étant faibles, le risque d'interactions médicamenteuses entraînant un retentissement clinique est en général peu probable. Néanmoins, il conviendra de rester prudent en cas d'administration concomitante de produits inhibiteurs puissants du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, ritonavir) lors d'un traitement par fluticasone en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Toute augmentation de l'exposition systémique survenant lors de traitements associés pendant une période prolongée peut entraîner une majoration de l'effet freinateur sur l'axe corticosurrénalien. Quelques cas décrivant un retentissement clinique lié à ce type d'interaction ont été rapportés.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Liée au propionate de fluticasone :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Liée au norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur (Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg) :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Lié au propionate de fluticasone : Les corticoïdes passent dans le lait.

Lié au norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur (Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg) : Le passage de HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Effets locaux :

- Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Des réactions d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ont été signalées. De rares cas d'œdèmes facial et oropharyngé ont été rapportés.
- Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg : Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), de raréfaction du tissu osseux, de ralentissement de la croissance, de cataracte et de glaucome.

L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

La recherche de la posologie minimale efficace doit être toujours recommandée en considérant le risque d'un contrôle insuffisant de l'asthme qui devra être pesé face à celui du retentissement systémique.

Fréquence très rare :

- cataracte et glaucome ;
- troubles psychiatriques : anxiété, troubles du sommeil, modification du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement observés chez l'enfant).

Fréquence indéterminée :

- dépression, agressivité (principalement chez l'enfant).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Glucocorticoïde par voie inhalée, anti-asthmatique (code ATC : R03BA05).

Le propionate de fluticasone en inhalation exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du propionate de fluticasone sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure à 1500 µg par 24 heures.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Propionate de fluticasone :

Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets. Lors d'une utilisation correcte de l'appareil, la biodisponibilité systémique absolue est de 12 à 26 % provenant presque exclusivement de la résorption pulmonaire. Sa biodisponibilité orale est quasi nulle.

Après administration orale de fluticasone, 87 à 100 % de la dose est excrétée dans les fèces dont une partie sous forme inchangée (de 20 % pour une dose de 1 mg jusqu'à 75 % pour une dose de 16 mg).

Il existe un important effet de premier passage hépatique. 98 % de la dose administrée par voie IV est éliminée en 3 à 4 heures et la demi-vie terminale d'élimination plasmatique est d'environ 8 heures.

Le volume de distribution est voisin de 300 litres.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %. Le propionate de fluticasone est principalement métabolisé par le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 sous forme de métabolites sans effet corticoïde.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur (Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg) :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg :

Durée de conservation :

- Flixotide 50 µg et 125 µg : 2 ans.
- Flixotide 250 µg : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Récipient sous pression : Ne pas exposer à une

température supérieure à 50 °C ni au soleil, ne pas percer, ne pas jeter au feu, même vide.

Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg :

Durée de conservation :

- Flixotide Diskus 100 µg : 2 ans.
- Flixotide Diskus 250 µg et 500 µg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933670375 (1993, RCP rév 15.02.13) Flixotide 50 µg.
3400933670665 (1993, RCP rév 15.02.13) Flixotide 125 µg.
3400933670894 (1993, RCP rév 15.02.13) Flixotide 250 µg.
3400933933074 (1995, RCP rév 15.02.13) Flixotide Diskus 100 µg.
3400933933364 (1995, RCP rév 15.02.13) Flixotide Diskus 250 µg.
3400933936327 (1995, RCP rév 15.02.13) Flixotide Diskus 500 µg.

Mis sur le marché en 1997 (Flixotide 250 µg et Flixotide Diskus 500 µg), 1999 (Flixotide 125 µg et Flixotide Diskus 250 µg) et 2001 (Flixotide 50 µg et Flixotide Diskus 100 µg).

Prix : 8,06 € (120 doses 50 µg).
16,45 € (120 doses 125 µg).
31,35 € (120 doses 250 µg).
8,06 € (60 doses Diskus 100 µg).
16,45 € (60 doses Diskus 250 µg).
31,35 € (60 doses Diskus 500 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

FLIXOVATE ®
fluticasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,05 % : Tube de 30 g.
Pommade à 0,005 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Crème :	*p tube*
Fluticasone (DCI) propionate	15 mg

Excipients : paraffine liquide, myristate d'isopropyle, alcool cétostéarylique, cétomacrogol 1000, propylène-glycol, imidurée, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Pommade :	*p tube*
Fluticasone (DCI) propionate	1,5 mg

Excipients : propylèneglycol, sesquioléate de sorbitan, cire microcristalline, paraffine liquide.

DC INDICATIONS

Nourrisson à partir de l'âge de 3 mois :

Dermatite atopique.

Adulte et enfant à partir de l'âge de 1 an :

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- eczéma de contact ;
- dermatite atopique (traitement curatif et prévention des récurrences : cf Posologie/Mode d'administration) ;
- lichénification.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :

- dermite de stase ;
- psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues) ;
- lichen ;
- prurigo non parasitaire ;
- dyshidrose ;
- lichen scléro-atrophique génital ;
- granulome annulaire ;
- lupus érythémateux discoïde ;
- dermite séborrhéique à l'exception du visage ;
- traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.

Indications de circonstance pour une durée brève :

- piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

La forme pommade est plus particulièrement destinée aux lésions sèches ou squameuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Nourrisson à partir de l'âge de 3 mois :

1 application par jour.

Adulte et enfant à partir de l'âge de 1 an :

1 à 2 applications par jour.

943 patients âgés de 3 mois à 14 ans ont été traités par du fluticasone propionate (crème, lotion ou pommade) dont 63 enfants âgés de 3 mois à 1 an étaient traités pour une dermatite atopique. La durée du traitement était inférieure ou égale à 4 semaines. L'efficacité et la tolérance lors d'un traitement plus long ou d'autres affections dermatologiques sont peu (ou mal) connues. Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

Prévention des récurrences de dermatite atopique : 1 application par jour, 2 jours par semaine.

Après avoir traité efficacement l'épisode aigu, Flixovate devra être appliqué sur les zones précédemment lésées ou à risque de récurrence.

Il est conseillé d'associer ce traitement à des produits émollients quotidiennement.

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées au cours des essais cliniques sur des durées de traitement allant de 16 à 20 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Chez l'adulte comme chez l'enfant et le nourrisson à partir de 3 mois, afin de mieux préciser la quantité de crème ou de pommade à appliquer sur une surface donnée, on peut utiliser la méthode de l'unité phalangette. L'unité phalangette correspond à la quantité de crème ou de pommade déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cette quantité ainsi délivrée permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface des 2 mains d'un adulte (soit environ 250 à 300 cm^2). Une unité phalangette correspond à 0,5 g de produit. Un tube de 30 grammes contient 60 unités phalangettes.

Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des produits contenus dans la préparation.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Application sur les paupières (risque de glaucome).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite corticoinduite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.

En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces, ou sous occlusion, peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance.

Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez le nourrisson, en l'absence de données cliniques en dessous de l'âge de 3 mois, il est préférable d'éviter l'utilisation des dermocorticoïdes d'activité forte. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.

En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.

Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

ALLAITEMENT :

Lors d'un traitement per os, l'allaitement est à éviter car les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Par voie locale, le passage transdermique, et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait, sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données d'études cliniques.

Après la commercialisation des effets rares et très rares ont été rapportés.

Infections et infestations :

- Très rare : infections secondaires.

Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : hypersensibilité.

Si des signes d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Affections endocriniennes :

- Très rare : possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :

- Très rare : télangiectasies.

L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit.
- Peu fréquent : sensation de brûlure locale.
- Très rare : l'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner une atrophie cutanée, des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.

Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations et des éruptions cutanées ont été rapportées.

Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite périorale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Dermocorticoïde (code ATC : D07AC17).

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.

Le propionate de fluticasone est d'activité forte.

Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple, hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933683962 (1993, RCP rév 22.11.12) crème.
3400933684105 (1993, RCP rév 22.11.12) pom.

Prix : 3,04 € (tube de 30 g, crème).
3,04 € (tube de 30 g, pommade).

Remb Séc soc à 65 % chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an.

Nourrisson de 3 à 12 mois : remb Séc soc à 65 % dans le traitement de seconde intention de la dermatite atopique dans les cas de dermatite atopique sévère résistante aux émollients et aux dermocorticoïdes d'activité modérée. Ces spécialités doivent être utilisées de façon exceptionnelle, en cure courte, sur de petites surfaces en évitant les plis et les zones génitales et ne doivent pas être utilisées sur le visage.

Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

FLODIL ® LP
félodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à libération prolongée à 5 mg (rose, rond, biconvexe, gravé « A/Fm » sur une face et « 5 » sur l'autre face, avec un diamètre de 9 mm) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Félodipine (DCI)	5 mg

Excipients : Noyau : hydroxypropylcellulose, hypromellose 50 cps, hypromellose 10 000 cps, lactose anhydre, cellulose microcristalline, hydroxystéarate de macrogolglycérol, gallate de propyle, silicate de sodium et d'aluminium, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* cire de carnauba, oxydes de fer brun-rougeâtre et jaune (E 172), hypromellose 6 cps, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171).

Excipients à effet notoire : lactose (28 mg/cp) et hydroxystéarate de macrogolglycérol (5 mg/cp).

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Angor stable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension :

La dose doit être ajustée individuellement. La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour. En fonction de la réponse du patient, la posologie peut, le cas échéant, être diminuée à 2,5 mg ou augmentée à 10 mg par jour. Si nécessaire, un autre médicament antihypertenseur peut être ajouté. La dose d'entretien usuelle est de 5 mg une fois par jour.

CTJ : 0,19 à 0,42 €.

Angor :

La dose doit être ajustée individuellement. Le traitement doit être initié à 5 mg une fois par jour et, si nécessaire, augmenté à 10 mg une fois par jour.

CTJ : 0,42 €.

Population âgée :

Un traitement initial avec la plus faible dose disponible doit être envisagé.

Atteinte de la fonction rénale :

Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Atteinte de la fonction hépatique :

Les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique peuvent présenter une augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine et peuvent répondre à des doses plus faibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être pris le matin avec de l'eau. Afin de maintenir les propriétés de la libération prolongée, les comprimés ne doivent pas être divisés, croqués ou mâchés. Les comprimés peuvent être administrés en dehors des repas ou après un repas léger pauvre en graisse et en sucre.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Infarctus du myocarde aigu.
- Angor instable.
- Sténose valvulaire cardiaque hémodynamiquement significative.
- Obstruction des voies d'éjection cardiaque.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la félodipine dans le traitement des urgences hypertensives n'ont pas été étudiées.

La félodipine peut entraîner une hypotension significative suivie d'une tachycardie. Cela peut conduire à une ischémie myocardique chez les patients prédisposés.

La félodipine est éliminée par le foie. Par conséquent, des concentrations thérapeutiques et une réponse plus importantes peuvent être attendues chez les patients avec une altération de la fonction hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

L'administration concomitante de médicaments qui induisent ou inhibent fortement les enzymes du CYP3A4 résulte respectivement en la forte diminution ou augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine. Par conséquent, de telles associations doivent donc être évitées (cf Interactions).

Flodil contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Flodil contient de l'huile de ricin, qui peut provoquer des maux d'estomac et des diarrhées.

Une légère hypertrophie gingivale a été observée chez des patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L'hypertrophie peut être évitée ou disparaître avec une hygiène dentaire soignée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La félodipine est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante de substances qui interfèrent avec le système enzymatique CYP3A4 peut affecter les concentrations plasmatiques de félodipine.

Interactions enzymatiques :

Les substances inhibitrices enzymatiques et inductrices enzymatiques de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent exercer une influence sur la concentration plasmatique de félodipine.

Interactions entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de félodipine :

Il a été montré que les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine. La C_{max} et l'ASC de la félodipine ont augmenté respectivement de 8 fois et de 6 fois lorsque la félodipine a été co-administrée avec de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Lorsque la félodipine et l'érythromycine ont été co-administrées, la C_{max} et l'ASC de la félodipine ont augmenté d'environ 2,5 fois. La cimétidine a augmenté la C_{max} et l'ASC de la félodipine d'environ 55 %.

L'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.
En cas d'événements indésirables cliniquement significatifs résultant de l'augmentation de l'exposition à la félodipine lors d'une association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, une adaptation posologique de la félodipine et/ou l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 doivent être envisagés.
Exemples :
- Cimétidine.
- Érythromycine.
- Itraconazole.
- Kétoconazole.
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir).
- Certains flavonoïdes présents dans le jus de pamplemousse.

Les comprimés de félodipine ne doivent pas être pris simultanément avec du jus de pamplemousse.
Interactions entraînant une diminution de la concentration plasmatique de félodipine :
Il a été montré que les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de félodipine. Lorsque la félodipine a été co-administrée avec de la carbamazépine, de la phénytoïne ou du phénobarbital, la C_{max} et l'ASC de la félodipine ont été respectivement diminuées de 82 % et de 96 %. L'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.
En cas de manque d'efficacité dû à la diminution de l'exposition à la félodipine lors d'une association avec des inducteurs puissants du CYP3A4, une adaptation posologique de la félodipine et/ou l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4 doivent être envisagés.
Exemples :
- Phénytoïne.
- Carbamazépine.
- Rifampicine.
- Barbituriques.
- Efavirenz.
- Névirapine.
- *Hypericum perforatum* (millepertuis).

Autres interactions :
- Tacrolimus : la félodipine peut augmenter la concentration de tacrolimus. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, la concentration sérique du tacrolimus doit être surveillée et une adaptation de la posologie du tacrolimus peut s'avérer nécessaire.
- Ciclosporine : la félodipine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La félodipine ne doit pas être donnée pendant la grossesse. Dans les études non cliniques de toxicité sur la reproduction, des effets sur le développement fœtal, considérés comme étant dus à l'action pharmacologique de la félodipine, ont été observés.
ALLAITEMENT :
La félodipine a été détectée dans le lait maternel et, en raison de l'insuffisance des données relatives aux effets potentiels sur le nourrisson, ce traitement n'est pas recommandé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets de la félodipine sur la fertilité des patients. Dans une étude non clinique de reproduction chez le rat (cf Sécurité préclinique), des effets sur le développement fœtal, mais aucun effet sur la fertilité, ont été observés aux doses proches des doses thérapeutiques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La félodipine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par la félodipine souffrent de céphalées, de nausées, de sensations vertigineuses ou de fatigue, leur capacité de réaction pourrait être altérée. Il est donc recommandé d'être prudent, particulièrement au début du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
La félodipine peut provoquer des bouffées congestives, des céphalées, des palpitations, des sensations vertigineuses et de la fatigue. La plupart de ces effets indésirables sont dose-dépendants et apparaissent au début du traitement ou après une augmentation de la dose. Lorsque de tels effets indésirables se produisent, ils sont généralement transitoires et diminuent avec le temps.
Un gonflement dose-dépendant des chevilles peut apparaître chez les patients traités par félodipine. Celui-ci résulte d'une vasodilatation précapillaire et n'est pas lié à une rétention hydrique généralisée.
Une hypertrophie gingivale légère a été observée chez les patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L'hypertrophie peut être évitée ou disparaître avec une hygiène dentaire soignée.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables listés ci-dessous ont été identifiés au cours des essais cliniques et par la surveillance postcommercialisation.
Les définitions suivantes des fréquences sont utilisées : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées congestives (flushs)
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Syncope
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, douleurs abdominales
Rare	Vomissements
Très rare	Hyperplasie gingivale, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit
Rare	Urticaire
Très rare	Réactions de photosensibilité, vascularite leucocytoclastique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Impuissance/dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Fatigue
Très rare	Réactions d'hypersensibilité, par exemple angio-œdème, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et quelquefois une bradycardie.
Conduite à tenir :
Si cela se justifie : charbon activé, lavage gastrique si réalisé dans l'heure suivant l'ingestion.
Si une hypotension sévère apparaît, un traitement symptomatique doit être institué.
Le patient doit être placé en décubitus avec les jambes surélevées. En cas de bradycardie d'accompagnement, de l'atropine 0,5 - 1 mg doit être administrée par voie intraveineuse. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté par perfusion, par exemple de glucose, de solution saline ou de dextran. Des médicaments sympathomimétiques avec un effet prédominant sur les récepteurs adrénergiques α1 peuvent être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus sont insuffisantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur calcique, dérivés de la dihydropyridine, code ATC : C08CA02.
Mécanisme d'action :
La félodipine est un antagoniste calcique sélectif vasculaire qui abaisse la pression artérielle en diminuant la résistance vasculaire systémique. Du fait de son fort degré de sélectivité pour les muscles lisses des artérioles, la félodipine administrée aux doses thérapeutiques n'a pas d'effet direct sur la contractilité ou la conduction cardiaque. Comme elle n'exerce aucun effet sur le muscle lisse veineux ou le contrôle vasomoteur adrénergique, la félodipine n'est pas associée à une hypotension orthostatique.
La félodipine possède un léger effet natriurétique/diurétique et ne s'accompagne pas d'une rétention hydrique.
Effets pharmacodynamiques :
La félodipine est efficace à tous les stades de l'hypertension artérielle. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs, comme par exemple les β-bloquants, les diurétiques ou les IEC, afin d'obtenir une majoration de l'effet antihypertenseur. La félodipine réduit à la fois la pression artérielle systolique et diastolique et peut être utilisée dans l'hypertension artérielle systolique isolée.
La félodipine a des effets antiangineux et anti-ischémiques grâce à l'amélioration de la balance apport/besoin en oxygène du myocarde. La résistance vasculaire coronarienne est diminuée et le flux sanguin coronarien ainsi que l'apport en oxygène du myocarde sont augmentés par la félodipine en raison de la dilatation des artères épicardiques et des artérioles. La réduction de la pression artérielle systémique provoquée par la félodipine entraîne une diminution de la post-charge ventriculaire gauche et de la demande en oxygène du myocarde.
La félodipine améliore la tolérance à l'effort et réduit les crises angineuses chez les patients souffrant d'angor stable induit par l'effort. La félodipine peut être utilisée en monothérapie ou en association aux β-bloquants chez les patients présentant un angor stable.
Effets hémodynamiques :
Le principal effet hémodynamique de la félodipine est une réduction de la résistance vasculaire périphérique totale, qui entraîne une diminution de la pression artérielle. Ces effets sont dose-dépendants. En règle générale, une réduction de la pression artérielle est observée deux heures après la première dose orale et se maintient pendant au moins 24 heures, et le rapport valeur minimale/valeur maximale est habituellement bien supérieur à 50 %.
Les concentrations plasmatiques de félodipine sont positivement corrélées à la diminution de la résistance périphérique totale et de la pression artérielle.
Effets cardiaques :
La félodipine administrée à des doses thérapeutiques n'a d'effet ni sur la contractilité cardiaque, ni sur la conduction auriculoventriculaire, ni sur la période réfractaire.
Un traitement antihypertenseur par félodipine est associé à une régression significative d'une hypertrophie ventriculaire gauche préexistante.
Effets rénaux :
La félodipine a un effet natriurétique et diurétique par la réduction de la réabsorption tubulaire du sodium filtré. La félodipine n'affecte pas l'excrétion journalière de potassium. La résistance vasculaire rénale est diminuée par la félodipine. La félodipine n'influence pas l'excrétion urinaire de l'albumine.
Chez les patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine, la félodipine diminue la pression artérielle et améliore à la fois le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. La félodipine peut également améliorer la fonction précoce du greffon rénal.
Efficacité et sécurité cliniques :
Dans l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment), l'effet sur les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde aigu, accident vasculaire cérébral et décès d'origine cardiovasculaire) a été évalué en relation avec un objectif de pression artérielle diastolique cible ⩽ 90 mmHg, ⩽ 85 mmHg et ⩽ 80 mmHg et la pression artérielle obtenue, avec la félodipine comme traitement de base.
Un total de 18 790 patients hypertendus (PAD 100 - 115 mmHg), âgés de 50 à 80 ans, ont été suivis en moyenne pendant 3,8 ans (3,3 - 4,9 ans). La félodipine a été administrée en monothérapie ou en association avec un bêtabloquant et/ou un IEC et/ou un diurétique. L'étude a montré des bénéfices en termes de diminution de la PAS et de la PAD de respectivement 139 et 83 mmHg.
Selon l'étude STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), réalisée chez 6614 patients âgés de 70 à 84 ans, les antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines (félodipine et isradipine) ont montré le même effet préventif sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire que les autres classes de médicaments antihypertenseurs fréquemment utilisées - IEC, bêtabloquants et diurétiques.
Population pédiatrique :
L'expérience dans les essais cliniques quant à l'utilisation de la félodipine chez les patients pédiatriques hypertendus est limitée. Dans une étude randomisée, en double aveugle, menée pendant 3 semaines, en groupes parallèles chez des enfants âgés de 6 à 16 ans présentant une hypertension artérielle essentielle, les effets antihypertenseurs de la félodipine aux doses de 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) et 10 mg (n = 31) une fois par jour ont été comparés à un placebo (n = 35). L'étude n'a pas permis de démontrer l'efficacité de la félodipine pour abaisser la pression artérielle chez les enfants âgés de 6 à 16 ans (cf Posologie/Mode d'administration).
Les effets à long terme de la félodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme du traitement antihypertenseur en thérapie chez les enfants, dans le but de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire à l'âge adulte, n'a pas non plus été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La félodipine est administrée sous forme de comprimés à libération prolongée, à partir desquels elle est complètement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité systémique de la félodipine est de l'ordre de 15 % et est indépendante de la dose dans l'intervalle des doses thérapeutiques. Les comprimés à libération prolongée entraînent une phase d'absorption prolongée de la félodipine. Cela se traduit par des concentrations plasmatiques de félodipine qui se maintiennent dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques pendant 24 heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 3 à 5 heures (t_{max}) avec l'administration de la forme à libération prolongée. La vitesse d'absorption de la félodipine, mais pas son ampleur, est augmentée lorsque la félodipine est administrée au cours d'un repas riche en graisse.
Distribution :
La liaison de la félodipine aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Elle est liée de manière prédominante à la fraction albumine. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10 l/kg.
Biotransformation :
La félodipine est fortement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et tous les métabolites identifiés sont inactifs. La félodipine est un médicament à clairance élevée, avec une clairance sanguine moyenne de 1200 ml/min. Il n'y a aucune accumulation significative au cours d'un traitement à long terme.
Les patients âgés et les patients présentant une fonction hépatique diminuée ont en moyenne des concentrations plasmatiques de félodipine plus élevées que les patients plus jeunes. La pharmacocinétique de la félodipine n'est pas modifiée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, y compris chez ceux traités par hémodialyse.
Élimination :
La demi-vie d'élimination de la félodipine est d'environ 25 heures et l'état d'équilibre est atteint après 5 jours. Il n'y a aucun risque d'accumulation au cours du traitement à long terme. Environ 70 % de la dose administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines ; la fraction restante est éliminée dans les fèces. Moins de 0,5 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines.
Linéarité/non-linéarité :
Les concentrations plasmatiques sont directement proportionnelles à la dose dans l'intervalle des doses thérapeutiques de 2,5 - 10 mg.
Population pédiatrique :
Dans une étude pharmacocinétique à dose unique (félodipine à libération prolongée 5 mg) réalisée avec un nombre limité d'enfants âgés de 6 à 16 ans (n = 12), il n'y a pas eu de corrélation apparente entre l'âge et l'ASC, la C_{max} ou la demi-vie de la félodipine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité sur la reproduction :
Dans une étude sur la fertilité et sur la capacité générale de reproduction chez des rats traités par félodipine, un allongement de la grossesse se traduisant par un travail difficile/une augmentation des décès fœtaux et des décès postnataux précoces a été observé dans les groupes traités à des doses intermédiaire et forte. Ces effets ont été attribués à l'effet inhibiteur de la félodipine à forte dose sur la contractilité utérine. Aucune perturbation de la fertilité n'a été observée lors de l'administration à des rats de doses situées dans l'intervalle thérapeutique.
Les études de reproduction chez les lapins ont montré une hypertrophie dose-dépendante et réversible des glandes mammaires chez les animaux parents et des anomalies digitales dose-dépendantes chez les fœtus. Les anomalies chez les fœtus ont été provoquées lors de l'administration de félodipine au début du développement fœtal (avant le 15e jour de la gestation). Dans une étude de reproduction chez les singes, une position anormale de la (des) phalange(s) distale(s) a été notée. Il n'y a eu aucune autre observation préclinique considérée comme préoccupante et les effets observés sur la reproduction sont considérés comme liés à l'action pharmacologique de la félodipine en cas d'administration à des animaux normotendus. La pertinence de ces observations pour les patients traités par la félodipine n'est pas connue. Toutefois, aucun cas clinique de modifications des phalanges chez le fœtus/nouveau-né exposé à la félodipine *in utero* n'a été rapporté, d'après les informations extraites des bases de données internes de tolérance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne requiert pas de conditions de conservation particulière.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937143615 (2005, RCP rév 23.09.16) 30 cp.
3400937143844 (2005, RCP rév 23.09.16) 90 cp.
Prix : 6,25 € (30 comprimés).
17,27 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,65 € (30 comprimés), 10,57 € (90 comprimés).

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLOLAN
époprosténol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution pour perfusion à 0,5 mg ou à 1,5 mg :* Flacon de poudre et flacon en verre de 50 ml de solvant + filtre.

COMPOSITION

Poudre :	p flacon
Époprosténol (DCI) sodique exprimé en époprosténol	0,5 mg
ou	1,5 mg

Excipients (communs) : mannitol, glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Solvant pour usage parentéral ***(pH 10,3-10,8) :*** glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau ppi.
1 ml de solution reconstituée à diluer à 0,5 mg contient 10 000 nanogrammes d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique) ; 1 ml de solution reconstituée à diluer à 1,5 mg contient 30 000 nanogrammes d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique).

Teneur en sodium : environ 55,9 mg dans la solution reconstituée à diluer ; environ 2,7 mg/flacon de poudre ; environ 53,2 mg/flacon de solvant.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle pulmonaire :
Flolan est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à des connectivites) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (classification OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (cf Pharmacodynamie).
Dialyse rénale :
Flolan est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Hypertension artérielle pulmonaire :
Perfusion continue par voie intraveineuse uniquement.
Le traitement doit être uniquement initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.
Recherche de dose à l'initiation du traitement :
Le traitement sera initié dans une structure hospitalière disposant d'un équipement de réanimation adapté.
L'initiation du traitement nécessite une étape d'augmentation progressive de la dose, pouvant être réalisée par voie intraveineuse périphérique ou centrale, afin de déterminer le débit de perfusion au long cours. La perfusion est débutée avec un débit de 2 nanogrammes/kg/min et augmentée par paliers de 2 nanogrammes/kg/min séparés par un intervalle minimum de 15 minutes, jusqu'à l'observation d'une réponse hémodynamique optimale et/ou l'apparition d'effets pharmacologiques limitant l'augmentation de la dose.
Dans le cas où le débit initial de perfusion de 2 nanogrammes/kg/min n'est pas toléré par le patient, une dose plus faible tolérée par le patient doit être identifiée pour débuter le traitement.
Perfusion continue au long cours :
La perfusion continue au long cours de Flolan doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central. Des perfusions par voie intraveineuse périphérique peuvent être temporairement utilisées jusqu'à la mise en place d'une voie d'abord centrale. Les perfusions au long cours seront débutées avec un débit inférieur de 4 nanogrammes/kg/min au débit de perfusion maximal toléré déterminé lors de la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement. Dans le cas où le débit de perfusion maximal toléré est de 5 nanogrammes/kg/min ou inférieur, la perfusion au long cours doit être alors débutée à un débit de 1 nanogramme/kg/min.
Ajustements posologiques :
Les débits de perfusion au long cours seront modifiés en fonction de la persistance, la récidive ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire ou bien de la survenue d'effets indésirables liés à des doses trop élevées de Flolan.
En général, des augmentations de la dose utilisée à l'initiation du traitement s'avèrent nécessaires au cours du temps. Les augmentations de dose doivent être envisagées si les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire persistent, ou réapparaissent après une amélioration. Le débit de perfusion doit alors être augmenté par paliers de 1 à 2 nanogrammes/kg/min, en respectant un intervalle de temps suffisant d'au moins 15 minutes pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Une fois le nouveau débit de perfusion ajusté, le patient devra être gardé en observation, avec surveillance pendant plusieurs heures de la pression artérielle en position debout et couchée et du rythme cardiaque afin de s'assurer de la bonne tolérance de la nouvelle dose.
Au cours de la perfusion au long cours, la survenue d'effets pharmacologiques dose-dépendants similaires à ceux observés lors de la phase de recherche de dose peut nécessiter une diminution du débit de perfusion, mais les effets indésirables peuvent parfois aussi se résorber sans ajustement posologique. La diminution du débit de perfusion doit se faire de façon progressive par paliers de 2 nanogrammes/kg/min en respectant un intervalle minimum de 15 minutes. Elle sera poursuivie jusqu'à disparition des effets indésirables qui limitent la dose. L'interruption brutale de la perfusion de Flolan ou les diminutions brusques et importantes du débit de perfusion doivent absolument être évitées car elles entraînent un risque d'effet rebond dont l'évolution peut être fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme (ex : perte de connaissance, collapsus, etc.), le débit de perfusion de Flolan ne doit être ajusté que sous le contrôle d'un médecin.
Dialyse rénale :
Flolan est destiné à la perfusion continue uniquement, soit par voie intravasculaire ou dans le circuit d'alimentation en sang de l'appareil de dialyse.
Le schéma posologique de perfusion suivant s'est avéré efficace chez l'adulte :
- Avant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse pendant 15 minutes.
- Pendant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min dans la ligne artérielle du dialyseur.

La perfusion doit être arrêtée à la fin de la dialyse.
La dose recommandée pour la dialyse rénale ne pourra être dépassée que si la pression artérielle du patient est attentivement surveillée.
Sujets âgés :
Aucune information spécifique concernant l'utilisation de Flolan chez les patients de plus de 65 ans dans le cadre d'une dialyse rénale ou en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est disponible. Une prudence particulière est recommandée chez les patients âgés, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal (dans le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire) ou cardiaque et de pathologies ou traitements médicamenteux associés.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'époprosténol chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :
Préparation de la solution injectable de Flolan administrée par voie intraveineuse :
Les solutions reconstituées, préparées en temps réel, ne doivent pas être administrées au delà d'une période de 12 heures lorsqu'elles sont maintenues à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Elles doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.
La solution reconstituée de Flolan peut être réfrigérée entre 2 °C et 8 °C sans dépasser une durée de stockage de 40 heures, avant d'être utilisée à température ambiante. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 heures lorsqu'elle est administrée à température ambiante.
La solution reconstituée doit être examinée avant l'administration. Elle ne doit pas être administrée en cas de décoloration ou de présence de particules.
Pour des informations supplémentaires sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
L'époprosténol ne doit pas être administré par injection en bolus.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche.
- Flolan ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison du pH élevé des solutions finales pour perfusion, il convient de rester vigilant afin d'éviter l'extravasation au cours de l'administration et le risque de lésions tissulaires consécutives.
- Flolan est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Les effets cardiovasculaires survenant pendant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration.
- Flolan est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire ; par conséquent, un risque accru de complications hémorragiques doit être pris en compte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque associés de saignement (cf Interactions).
- La survenue d'une hypotension excessive pendant l'administration de Flolan nécessite une réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion. L'hypotension en cas de surdosage peut être importante et entraîner une perte de connaissance (cf Surdosage).
- La pression artérielle et le rythme cardiaque doivent être surveillés pendant l'administration de Flolan.
- En fonction du rythme cardiaque initial du patient et de la concentration de la solution d'époprosténol, l'administration de Flolan peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de la fréquence cardiaque.
- Les effets de Flolan sur le rythme cardiaque peuvent être masqués par l'utilisation concomitante de médicaments ayant une activité cardiovasculaire.
- La plus grande prudence est recommandée chez les patients ayant une coronaropathie.
- Des augmentations des taux sériques de glucose ont été rapportées (cf Effets indésirables).
- Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.
- Ce médicament contient du sodium, ceci doit être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Hypertension artérielle pulmonaire :
- L'apparition d'un œdème pulmonaire pendant la phase d'augmentation de dose à l'initiation du traitement chez un patient présentant une hypertension pulmonaire doit faire évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente. Flolan ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase d'initiation du traitement (cf Contre-indications).
- Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme, l'arrêt ou l'interruption brutale de la perfusion d'époprosténol doivent être évités. L'interruption brusque de la perfusion d'époprosténol peut entraîner un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire se traduisant par des sensations vertigineuses, une asthénie, une augmentation de la dyspnée, et dont l'issue peut être fatale (cf Posologie/Mode d'administration).
- Flolan est administré en perfusion continue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure, par l'intermédiaire d'une pompe pour perfusion ambulatoire. Par conséquent, il convient de s'assurer que le patient a la capacité de réaliser la reconstitution stérile du médicament, son administration et l'entretien du cathéter veineux central, ce qui impose l'accès à une assistance soutenue et continue afin de lui apporter l'éducation thérapeutique et l'aide nécessaire.
- La préparation de la solution pour perfusion et l'entretien du cathéter doivent être effectués dans le respect des règles d'asepsie assurant la stérilité. Toute interruption, aussi brève soit-elle, de l'administration de Flolan peut entraîner une détérioration symptomatique brutale. La décision d'entreprendre un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire par Flolan doit prendre en compte la bonne compréhension du patient quant à la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement par Flolan pendant une longue période, voire plusieurs années ; l'aptitude du patient à accepter et prendre soin d'un cathéter intraveineux à demeure et d'une pompe pour perfusion doit donc être soigneusement évaluée.

Dialyse rénale
- L'effet hypotenseur de Flolan peut être exacerbé pendant la dialyse rénale par l'utilisation d'un tampon à base d'acétate dans le bain de dialyse.
- Au cours de la dialyse rénale avec Flolan, il convient de s'assurer que le débit cardiaque augmente plus que le minimum nécessaire de sorte que l'approvisionnement en oxygène des tissus périphériques ne soit pas diminué.
- Flolan n'est pas un anticoagulant usuel. Flolan a été utilisé avec succès à la place de l'héparine dans la dialyse rénale. Cependant, pour une faible proportion de dialyses, une coagulation s'est produite dans le circuit de dialyse, nécessitant l'arrêt de celle-ci. Lorsque Flolan est utilisé seul, des mesures telles que le temps de coagulation activé sur sang total peuvent ne pas être fiables.

DC INTERACTIONS

- Lorsque Flolan est administré à des patients recevant des anticoagulants concomitants, une surveillance de la coagulation selon les modalités courantes est préconisée.
- Les effets vasodilatateurs de Flolan peuvent être augmentés par l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs et réciproquement.
- Comme cela a été rapporté avec d'autres analogues des prostaglandines, l'époprosténol peut réduire l'efficacité thrombolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) en augmentant la clairance hépatique du t-PA.
- Lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés de façon concomitante, Flolan peut potentiellement augmenter le risque de saignement.
- Une élévation des concentrations de digoxine peut apparaître après l'initiation d'un traitement par Flolan chez des patients traités par digoxine. Bien que pouvant n'être que transitoires, ces augmentations peuvent avoir un retentissement cliniquement significatif chez des patients plus sensibles à la toxicité de la digoxine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation de l'époprosténol chez la femme enceinte sont limitées.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur les fonctions de reproduction (cf Sécurité préclinique).
Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, l'époprosténol peut être utilisé chez les femmes choisissant de poursuivre leur grossesse en dépit du risque d'aggravation possible de l'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
L'excrétion de l'époprosténol ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Flolan.

FÉCONDITÉ :
Il n'a pas été conduit d'étude de l'effet de l'époprosténol sur la fertilité humaine. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fécondité chez les animaux traités (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'hypertension artérielle pulmonaire elle-même ainsi que ses traitements peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Il n'y a pas de données sur l'effet de Flolan utilisé dans le cadre d'une dialyse rénale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés par classes d'organe et par fréquence. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10 [⩾ 10 %]), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10 [⩾ 1 % et < 10 %]), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100 [⩾ 0,1 % et < 1 %]), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000 [⩾ 0,01 % et < 0,1 %]), très rare (< 1/10 000 [< 0,01 %]) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Sepsis, septicémie (le plus souvent liés au système d'administration de Flolan)(1)
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex : pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, postopératoire, rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée	Splénomégalie, hypersplénisme
Troubles endocriniens	
Très rare	Hyperthyroïdie
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, nervosité
Très rare	Agitation
Troubles neurologiques	
Très fréquent	Céphalées
Troubles cardiaques	
Fréquent	Tachycardie(2), bradycardie(3)
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)
Fréquent	Hypotension
Très rare	Pâleur
Fréquence indéterminée	Ascite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Colique abdominale, parfois rapportée en tant que gêne abdominale
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Sudation
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur de la mâchoire
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur (non spécifiée)
Fréquent	Douleur au site d'injection*, douleur thoracique
Rare	Infection locale*
Très rare	Érythème au niveau du site de perfusion*, occlusion du cathéter intraveineux*, sensation de fatigue générale, oppression thoracique
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie

* Associé au système d'administration de Flolan.
(1) Des infections sur cathéter et dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.
(2) Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration de Flolan à des doses inférieures ou égales à 5 nanogrammes/ kg/min.
(3) Des cas de bradycardie, parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses de Flolan supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose de Flolan équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La principale manifestation d'un surdosage en époprosténol est une hypotension.
En général, les événements observés après un surdosage de Flolan consistent en une amplification des effets pharmacologiques du médicament (ex : hypotension et complications de l'hypotension).
En cas de surdosage, réduire la dose ou arrêter la perfusion et instaurer des mesures appropriées si nécessaire ; par exemple, remplissage vasculaire et/ou ajustement du débit de la pompe.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques ; inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (code ATC : B01AC09).
Mécanisme d'action :
L'époprosténol sodique, le sel monosodique de l'époprosténol, est une prostaglandine naturellement présente dans l'organisme et produite au niveau de la paroi interne des vaisseaux sanguins (intima). L'époprosténol est l'inhibiteur le plus puissant de l'agrégation plaquettaire connu à ce jour. Il est également un vasodilatateur puissant.
L'activité de l'époprosténol s'exerce principalement par la stimulation de l'adénylate cyclase, qui conduit à des augmentations de l'adénosine 3'-5' monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. Une stimulation séquentielle de l'adénylate cyclase, suivie de l'activation de la phosphodiestérase, a été observée au niveau des plaquettes, chez l'homme. Des niveaux élevés d'AMPc régulent les concentrations intracellulaires de calcium en stimulant l'élimination du calcium ; l'agrégation plaquettaire est ainsi inhibée par la réduction de calcium intracytoplasmique, qui interfère ainsi sur la morphologie, l'agrégation et la sécrétion plaquettaire.
Effets pharmacodynamiques :
La perfusion de 4 nanogrammes/kg/min pendant 30 minutes n'a pas entraîné d'effet significatif sur le rythme cardiaque ou sur la pression artérielle, mais des bouffées vasomotrices au niveau du visage peuvent survenir à ces doses.
Hypertension artérielle pulmonaire :
Des perfusions intraveineuses d'époprosténol d'une durée allant jusqu'à 15 minutes ont montré des augmentations dose-dépendantes de l'index cardiaque (IC) et du volume d'éjection systolique, ainsi que des diminutions dose-dépendantes de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale et de la pression artérielle systémique moyenne (PASm). Les effets de l'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) chez les patients atteints d'HTAP se sont révélés variables et mineurs.
L'effet de perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou familiale a été étudié dans deux études prospectives en ouvert, randomisées, d'une durée de 8 et 12 semaines (respectivement n = 25 et n = 81) comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel et un traitement conventionnel seul. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, vasodilatateurs oraux, diurétiques et digoxine chez la moitié voire les deux tiers des patients et une oxygénothérapie pour environ la moitié des patients. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle III ou IV (classification New York Heart Association : NYHA), à l'exception de 2 patients en classe fonctionnelle II. Étant donné leur similitude, les résultats des deux études décrites ci-après ont été regroupés. Les valeurs médianes à partir des résultats regroupés sur les tests de marche de 6 minutes effectués à l'inclusion dans les groupes « traitement conventionnel » et « époprosténol plus traitement conventionnel » étaient respectivement de 266 mètres et 301 mètres.
Des améliorations par rapport aux valeurs d'inclusion de l'index cardiaque (0,33 *vs* −0,12 l/min/m²), du volume d'éjection systolique (6,01 *vs* −1,32 ml/battement), de la saturation en oxygène au niveau artériel (1,62 *vs* −0,85 %), de la pression artérielle pulmonaire moyenne (−5,39 *vs* 1,45 mmHg), de la pression dans l'oreillette droite moyenne (−2,26 *vs* 0,59 mmHg), de la résistance pulmonaire totale (−4,52 *vs* 1,41 unités Wood), de la résistance vasculaire pulmonaire (−3,60 *vs* 1,27 unités Wood), et de la résistance vasculaire systémique (−4,31 *vs* 0,18 unités Wood) se sont révélées statistiquement différentes entre les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours et ceux n'en ayant pas reçu. La pression artérielle systémique moyenne ne s'est pas révélée significativement différente entre les deux groupes (−4,33 *vs* −3,05 mmHg). Ces améliorations hémodynamiques semblent avoir persisté lorsque l'époprosténol était administré pendant au moins 36 mois dans une étude non randomisée en ouvert.
Une amélioration statistiquement significative a été observée dans la capacité à l'effort (p = 0,001), mesurée par un test de marche de 6 minutes chez des patients recevant une perfusion continue d'époprosténol intraveineux associée un traitement conventionnel (n = 52) pendant 8 ou 12 semaines comparativement à ceux recevant le traitement conventionnel seul (n = 54). (L'analyse combinée à la semaine 8 et à la semaine 12 a montré des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion ; médiane : 49 *vs* −4 mètres ; moyenne : 55 *vs* −4 mètres). Des améliorations sont apparues dès la première semaine de traitement. A la fin de la période de traitement dans l'étude de 12 semaines, la survie était améliorée chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III et IV. Huit des 40 patients (20 %) ayant reçu le traitement conventionnel seul sont décédés, alors qu'aucun décès n'a été observé chez les 41 patients recevant l'époprosténol (p = 0,003).
Des perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'une HTAP associée à une sclérodermie ont été étudiées dans une étude prospective en ouvert, randomisée, d'une durée de 12 semaines, comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel (n = 56) *versus* un traitement conventionnel seul (n = 55). Tous les patients étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV, à l'exception de 5 patients en classe fonctionnelle II. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, oxygénothérapie et diurétiques pour deux tiers des patients, vasodilatateurs oraux pour 40 % des patients, et digoxine pour un tiers des patients. Le critère principal d'efficacité de l'étude était une amélioration du test de marche de 6 minutes. La valeur médiane à l'inclusion pour le groupe « traitement conventionnel » et le groupe « époprosténol plus traitement conventionnel » était respectivement de 240 mètres et 270 mètres. Après 12 semaines de traitement, une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque, ainsi que des diminutions statistiquement significatives de la PAPm, PADm (pression moyenne de l'oreillette droite), RVP et PASm ont été observées chez les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours comparativement à ceux n'en ayant pas reçu.
Sur 12 semaines, une différence statistiquement significative (p < 0,001) dans les valeurs de test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe « époprosténol plus traitement conventionnel », comparativement au groupe « traitement conventionnel seul » (médiane : 63,5 *vs* −36,0 mètres ; moyenne : 42,9 *vs* −40,7 mètres).
Des améliorations ont été observées chez certains patients à la fin de la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité à l'effort ont été accompagnées d'améliorations statistiquement significatives de la dyspnée, selon l'indice de dyspnée de Borg. A la semaine 12, la classe fonctionnelle NYHA était améliorée chez 21 des 51 patients (41 %) traités par l'époprosténol alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les 48 patients recevant le traitement conventionnel seul. Toutefois, dans les deux groupes de traitement, la classe fonctionnelle n'a pas subi de modification pour un nombre plus élevé de patients (28/51 [55 %] avec l'époprosténol et 35/48 [73 %] avec le traitement conventionnel seul) ; une dégradation de la classe fonctionnelle a été observée chez 2/51 (4 %) patients traités par époprosténol et 13/48 (27 %) patients sous traitement conventionnel seul.
Aucune différence statistique n'a été observée en termes de survie sur la période de 12 semaines chez les patients atteints d'HTAP associée à une sclérodermie et traités par époprosténol, comparativement à ceux sous traitement conventionnel seul. A la fin de la période de traitement, le nombre de décès rapportés était de 4 sur 56 (7 %) pour les patients traités par époprosténol, *versus* 5 sur 55 (9 %) pour les patients sous traitement conventionnel seul.
Dialyse rénale :
Les effets de l'époprosténol sur l'agrégation plaquettaire sont dose-dépendants lorsqu'il est administré entre 2 et 16 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse. Une inhibition significative de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate est observée à des doses égales ou supérieures à 4 nanogrammes/kg/min. Il a été montré que les effets sur les plaquettes disparaissent dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion d'époprosténol, et que les modifications hémodynamiques reviennent à leur niveau initial dans les 10 minutes suivant l'arrêt d'une perfusion d'époprosténol de 60 minutes à une dose comprise entre 1 et 16 nanogrammes/kg/min.
Des doses circulantes plus élevées d'époprosténol (20 nanogrammes/kg/min) dispersent les agrégats circulants de plaquettes et augmentent jusqu'à deux fois le temps de saignement cutané.
L'époprosténol potentialise l'activité anticoagulante de l'héparine d'environ 50 %, réduisant potentiellement la libération du facteur neutralisant de l'héparine.
Six études contrôlées *versus* héparine et cinq études dans un contexte d'urgence ont exploré, en utilisant plusieurs techniques, la place de l'époprosténol dans la prise en charge générale de la dialyse rénale. Les principaux critères d'efficacité incluaient l'épuration de l'urée sanguine et de la créatinine, ainsi que l'élimination du fluide (ultrafiltration) pendant la dialyse, et la coagulation dans le circuit extra-corporel.
Au cours des principales études contrôlées et des études dans un contexte d'urgence, des cas de coagulation majeure (dialyse définitivement arrêtée ou nécessitant un remplacement de rein artificiel) sont survenus dans approximativement 9 % (n = 56) de toutes les dialyses avec époprosténol et dans moins de 1 % (n = 1) des dialyses avec héparine. La plupart des dialyses avec époprosténol (67 %) nécessitant le remplacement du rein artificiel ont été menées à terme par la suite sous époprosténol, sans coagulation. Toutefois, 9 dialyses sur 27 sous époprosténol ont échoué malgré de multiples tentatives.
Indépendamment des difficultés techniques, survenant rarement avec l'un ou l'autre traitement, aucune coagulation majeure limitant la dialyse ne s'est produite dans 93 % de toutes les dialyses avec l'époprosténol et dans 99 % de toutes les dialyses avec l'héparine.
Des coagulations mineures (suffisantes pour nécessiter une intervention, mais n'imposant ni l'arrêt permanent de la dialyse ni le changement du rein artificiel) ont été rapportées plus fréquemment au cours des dialyses avec l'époprosténol qu'avec les dialyses avec l'héparine. Aucune coagulation mineure n'a été rapportée dans le groupe des dialyses utilisant l'héparine *versus* 5 % (n = 32) dans le groupe des dialyses utilisant l'époprosténol.
Une coagulation visible (ne nécessitant pas d'intervention) a été rapportée dans 31 % des dialyses sous époprosténol et dans 5 % des dialyses sous héparine.
Afin d'établir que les patients dialysés rénaux à risque accru d'hémorragie saignent moins fréquemment avec l'époprosténol qu'avec l'héparine, 2 études majeures prospectives et contrôlées ont été réalisées. Chaque patient a été randomisé afin de bénéficier d'une séquence de dialyses sous héparine ou époprosténol, à savoir jusqu'à 6 dialyses par sujet dans une étude, et jusqu'à 3 dialyses par sujet dans l'autre étude.
Le risque de saignement a été défini comme suit :
- Risque très élevé : présence de saignement actif au moment où la dialyse est initiée.
- Risque élevé : sujet ayant eu, dans les 3 jours précédant la dialyse, un saignement actif se résorbant pendant la phase de prédialyse ou patient ayant eu une plaie chirurgicale ou traumatique dans les 3 jours précédant la dialyse.

12 patients à risque très élevé d'hémorragie ont reçu 35 dialyses avec l'époprosténol et 11 patients ont reçu 28 dialyses avec l'héparine au cours d'études contrôlées. 16 patients ont reçu 24 dialyses avec l'époprosténol dans des études d'urgence.
Dans des études contrôlées, lorsque toutes les dialyses ont été combinées pour chaque traitement (héparine ou époprosténol), des saignements ont été observés chez un plus grand nombre de patients dans le groupe héparine que dans le groupe époprosténol, le jour précédant la dialyse (n = 13/17 *vs* 8/23), le jour de la dialyse (n = 25/28 *vs* 16/35) et le jour suivant la dialyse (n = 16/24 *vs* 5/24).
Chez les patients pour lesquels les saignements ont perduré, l'évolution de la sévérité des saignements a été évaluée. La sévérité des saignements chez ces patients s'est révélée plus fréquemment améliorée avec l'époprosténol, le jour précédant la dialyse et le jour de la dialyse (prédialyse : n = 4/8 ; dialyse : n = 6/16), qu'avec l'héparine (prédialyse : n = 4/13 ; dialyse : n = 4/25).
Toutefois, le contraire a été observé au cours des jours suivant la dialyse avec l'époprosténol (n = 1/5) comparativement à l'héparine (n = 8/16). Une aggravation de la sévérité des saignements a été observée pendant seulement un jour de dialyse avec l'époprosténol (n = 1/16) *versus* 5 jours de dialyse (n = 5/25) et 2 jours de prédialyse (n = 2/13) avec l'héparine.
Les patients chez lesquels aucun saignement n'a clairement pu être mis en évidence juste avant leur première dialyse dans l'étude, mais qui ont saigné dans les 3 jours auparavant ont été classés à haut risque d'hémorragie. 19 patients ont reçu 51 dialyses avec l'héparine et 19 patients ont reçu 44 dialyses avec l'époprosténol au cours d'études contrôlées.
Lorsque toutes les dialyses ont été combinées, une légère majorité de patients ont saigné pendant la période de prédialyse (n = 12/25 *vs* 8/32), pendant la dialyse (23/44 *vs* 15/51) et après la dialyse (8/34 *vs* 5/44) comparativement aux patients du groupe héparine pendant les mêmes périodes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Du fait de son instabilité chimique, de son effet important et de sa courte demi-vie, il n'a pas été identifié de méthode assez précise pour mesurer la quantité d'époprosténol dans les liquides biologiques.
L'époprosténol administré par voie intraveineuse est rapidement distribué du sang aux tissus.
A une température et un pH physiologiques normaux, l'époprosténol se dégrade spontanément en 6-oxo-prostaglandine F_1 alpha, mais il subit également une dégradation enzymatique en d'autres produits.
Après administration d'époprosténol radiomarqué chez l'homme, au moins 16 métabolites ont été retrouvés, dont 10 ont été identifiés structurellement.
A la différence de beaucoup d'autres prostaglandines, l'époprosténol n'est pas métabolisé au niveau de la circulation pulmonaire.
La demi-vie de dégradation spontanée en 6-oxo-prostaglandine F_1 alpha chez l'homme ne devrait pas excéder 6 minutes, et est probablement de l'ordre de 2 à 3 minutes, d'après les estimations faites à partir des résultats *in vitro* des taux de dégradation de l'époprosténol sur sang humain total.
Suite à l'administration d'époprosténol radiomarqué chez l'homme, le taux de radioactivité retrouvé dans les urines et les fèces était respectivement de 82 % et 4 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement embryofœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude animale au long cours n'a été effectuée pour déterminer le potentiel carcinogène de l'époprosténol.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant reconstitution :
Durée de conservation : 3 ans.
Poudre pour solution pour perfusion :
Conserver les flacons à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler. A conserver dans leur emballage d'origine.
Solvant pour usage parentéral :
Conserver le solvant à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. A conserver dans son emballage d'origine.
Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.
Après reconstitution avec le solvant pour perfusion :
Les solutions reconstituées ne doivent pas être administrées pendant plus de 12 heures lorsqu'elles sont utilisées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Elles doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière. Lorsque la pompe pour perfusion permet l'utilisation d'une poche réfrigérante, la solution peut être utilisée pendant 24 heures, à condition que la poche réfrigérante soit changée aussi souvent que nécessaire tout au long de la journée.
La solution reconstituée de Flolan peut être réfrigérée entre 2 °C et 8 °C sans dépasser 40 heures de stockage, avant qu'elle ne soit utilisée à température ambiante. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 heures lorsqu'elle est administrée à température ambiante.
La reconstitution et la dilution doivent être effectuées immédiatement avant utilisation (cf ci-dessus, Posologie/Mode d'administration, Modalités manipulation/élimination).
Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, la solution d'époprosténol nouvellement préparée doit être utilisée dans un délai de 12 heures à une température de 25 °C, ou bien conservée pendant une période n'excédant pas 40 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C puis utilisée dans les 8 heures à une température de 25 °C.
La durée de conservation maximale à une température comprise entre 2 et 8 °C incluant la durée de stockage et la durée d'utilisation ne doit pas dépasser 48 heures. Lorsque la pompe pour perfusion permet l'utilisation d'une poche réfrigérante, la solution contenue dans la pompe pour perfusion doit être utilisée sous 24 heures, à condition que la poche réfrigérante soit changée aussi souvent que nécessaire tout au long de la journée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
La stabilité de la solution de Flolan dépend du pH. Seul le solvant fourni doit être utilisé pour reconstituer la solution avec la poudre lyophilisée de Flolan et seules les solutions pour perfusion recommandées doivent être utilisées dans les proportions indiquées pour toute dilution supplémentaire afin de maintenir le pH requis.
Reconstitution, dilution et calcul du débit de perfusion :
La préparation de la perfusion et le calcul du débit de perfusion requièrent une attention particulière. Respecter les instructions figurant ci-dessous.
La reconstitution et la dilution de Flolan doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie stricte assurant la stérilité, immédiatement avant l'utilisation clinique de la solution.
Dialyse rénale :
Le conditionnement adapté à une utilisation en dialyse rénale contient 0,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan et 50 ml de solvant.
Reconstitution de la solution :
1. Utiliser uniquement le solvant fourni pour la reconstitution.
2. Prélever environ 10 ml du solvant dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant 0,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre.
3. Prélever la solution de Flolan ainsi obtenue avec la seringue et la réinjecter dans le volume de solvant restant ; bien mélanger.

Cette solution correspond à la solution dite « solution concentrée » et contient 10 000 nanogrammes/ml de Flolan. Seule cette solution concentrée peut être utilisée pour une dilution avant utilisation.
Lorsque 0,5 mg de poudre pour perfusion intraveineuse de Flolan est reconstitué avec 50 ml de solvant, la solution injectable finale a un pH d'environ 10,5 et contient environ 56 mg d'ions sodium.

Dilution :
La solution concentrée doit être diluée avant utilisation. Elle peut être diluée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v, à condition de ne pas excéder un ratio de 6 volumes de solution de chlorure de sodium 0,9 % m/v pour 1 volume de solution concentrée, par exemple 50 ml de solution concentrée diluée avec un maximum de 300 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.
Les autres solvants communément utilisés pour la voie intraveineuse ne sont pas adaptés pour diluer la solution concentrée car ils ne permettent pas d'atteindre le pH requis. Les solutions de Flolan sont moins stables avec un pH faible.
Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de gros volume puis fixer le filtre fourni sur la seringue.
Transférer la solution concentrée directement dans la solution de perfusion choisie en exerçant une pression ferme sans être excessive ; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes. Bien mélanger.
Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.
Lorsqu'elle est reconstituée et diluée comme indiqué ci-dessus, la solution pour perfusion de Flolan a un pH d'environ 10 et conserve 90 % de son efficacité initiale pendant environ 12 heures à 25 °C.
Calcul du débit de perfusion :
Le débit de perfusion peut être calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammes/kg/min) x poids corporel (kg)}}{\text{concentration de la solution (nanogrammes/ml)}}$$

Débit de perfusion (ml/h) = Débit de perfusion (ml/min) x 60
Formules de débit de perfusion ; exemples :
Utilisé en dialyse rénale, Flolan peut être administré sous forme de solution concentrée (a) ou sous forme diluée (b).
a. Utilisation de la solution concentrée (c'est-à-dire 10 000 nanogrammes/ml de Flolan) :

Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
	Débits de perfusion en ml/h							
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00

b. Dilué (Une dilution communément utilisée est : 10 ml de solution concentrée + 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v. Concentration obtenue = 2000 nanogrammes/ml de Flolan) :

Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
	Débits de perfusion en ml/h							
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00

Dans le cas où une pompe pouvant délivrer de petits volumes constants de perfusion est utilisée, des aliquots de solution concentrée peuvent être dilués dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.
Hypertension artérielle pulmonaire :
Les quatre conditionnements suivants sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :
- Un flacon contenant 0,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni avec un ou deux flacon(s) de solvant de 50 ml et un filtre.
- Un flacon contenant 1,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni avec un ou deux flacon(s) de solvant de 50 ml et un filtre.

Dans un premier temps, un conditionnement contenant du solvant pour usage parentéral doit être utilisé. Dans le cas d'un traitement au long cours par Flolan, la concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout d'un flacon supplémentaire de 0,5 mg ou 1,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan.
Seuls des flacons d'une quantité identique à ceux inclus dans le conditionnement d'initiation du traitement peuvent être utilisés pour augmenter la concentration finale de la solution.
Reconstitution :
La reconstitution doit être effectuée conformément aux instructions détaillées pour la dialyse rénale.
Lorsqu'un conditionnement contenant 1,5 mg de Flolan est reconstitué avec 50 ml de solvant, la concentration obtenue est de 30 000 nanogrammes/ml.
Dilution :
Flolan peut être utilisé soit sous forme de solution concentrée soit sous forme diluée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Seul le solvant fourni peut être utilisé pour une dilution de la solution reconstituée de Flolan.
Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ne doit pas être utilisée lorsque Flolan est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Flolan ne doit pas être administré avec d'autres solutions ou d'autres médicaments à usage parentéral lorsqu'il est utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire.
Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de gros volume puis fixer le filtre stérile fourni sur la seringue.
Transférer la solution concentrée directement dans le solvant en exerçant une pression ferme sans être excessive ; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes. Bien mélanger.
Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.
Les concentrations communément utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont les suivantes :
- 5000 nanogrammes/ml ; un flacon contenant 0,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 10 000 nanogrammes/ml ; deux flacons contenant 0,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 15 000 nanogrammes/ml ; 1,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.

Calcul du débit de perfusion :
Le débit de perfusion peut être calculé à partir de la formule indiquée ci-dessus pour la dialyse rénale. Des exemples de concentrations communément utilisées dans l'hypertension artérielle pulmonaire sont décrits ci-dessous.
Débits de perfusion pour une concentration de 5000 nanogrammes/ml (Exemple de dosage en utilisant une concentration de 5000 nanogrammes/ml) :

Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	Débits de perfusion en ml/h									
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2

Débits de perfusion pour une concentration de 15 000 nanogrammes/ml (Exemple de dosage en utilisant une concentration de 15 000 nanogrammes/ml) :

Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
	Débits de perfusion en ml/h							
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4

Des débits de perfusion plus élevés et par conséquent des solutions plus concentrées peuvent être nécessaires lors d'une administration de Flolan au long cours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie ou en cardiologie, ainsi qu'aux spécialistes et/ou aux services spécialisés de dialyse.
AMM 3400956140084 (1998, RCP rév 10.04.15) 0,5 mg.
3400956139835 (1998, RCP rév 10.04.15) 1,5 mg.
Mis sur le marché en 1998.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891848816 (flacon à 0,5 mg) : 37,555 €.
UCD 3400892028866 (flacon à 1,5 mg) : 43,608 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

FLORGYNAL ®
bacille de Döderlein, estriol, progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule vaginale : Flacon de 14.

COMPOSITION *p gélule*

Lactobacillus casei var. Rhamnosus Doderleini culture lyophilisée*	341 mg
Estriol	0,2 mg
Progestérone (DCI)	2 mg

Excipients : Adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171). *Calibrage :* n° 0.
* Correspondant à un titre d'au minimum 10^9 germes/g.

DC INDICATIONS
- Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique.
- Soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
1 gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours, puis 1 gélule par jour.
La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue.
Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.
Introduire la gélule profondément dans le vagin après l'avoir humectée dans un peu d'eau pour en hâter la désagrégation.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) en cours, récents ou avec séquelles.

RELATIVES :
- Allaitement.
- Cancers estrogénodépendants (sein, endomètre).
- En association avec des produits spermicides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement, en raison du passage systémique de l'estriol.
- L'intérêt de la progestérone n'est pas prouvé dans cette association.
- En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.
En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes en début de grossesse.
Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés à la progestérone naturelle présente dans cette spécialité, nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétique.
En conséquence, la découverte d'une grossesse sous traitement n'en justifie pas l'interruption.
ALLAITEMENT : Éviter l'administration de ce médicament, en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux.
- Possibilité de pertes vaginales et d'allergie.
- Exceptionnellement ont été rapportées des mastodynies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Progestatif et estrogènes en association (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Il existe une diffusion systémique d'une fraction de l'estriol (non chiffrée) et de la progestérone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934610493 (1998, RCP rév 24.09.13).
Mis sur le marché en 2001.
Prix : 3,13 € (14 gélules vaginales).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

FLOXYFRAL ®
fluvoxamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable à 100 mg (ovale ; biconvexe ; gravé « 313 » sur une face, des deux côtés de la barre de cassure ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.
Comprimé pelliculé sécable à 50 mg (rond ; biconvexe ; gravé « 291 » sur une face, des deux côtés de la barre de cassure ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Fluvoxamine (DCI) maléate	50 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* mannitol, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, fumarate de stéaryle sodique, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose (E 464), macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS
- Épisode dépressif majeur.
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Dépression :
Adulte :
La posologie recommandée est de 100 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 50 mg ou de 100 mg, en une prise le soir. La posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 premières semaines de traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Bien qu'il existe un risque plus élevé d'effets indésirables à des doses supérieures, et en cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose jusqu'à un maximum de 300 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Des doses allant jusqu'à 150 mg peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir. Si la dose totale journalière est supérieure à 150 mg, une répartition en deux ou trois prises est conseillée. Les ajustements posologiques doivent être faits avec prudence et adaptés au cas par cas pour maintenir le patient à la posologie minimale efficace.
Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.
Enfant et adolescent :
Floxyfral est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans pour le traitement de l'épisode dépressif majeur.
L'efficacité et la sécurité d'emploi de Floxyfral n'ont pas été démontrées dans cette population pour le traitement de l'épisode dépressif majeur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles obsessionnels compulsifs :
Adulte :
La posologie recommandée est comprise entre 100 et 300 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 50 mg par jour. Bien qu'il existe un risque plus élevé d'effets indésirables à des doses supérieures, et en cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose jusqu'à un maximum de 300 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Des doses allant jusqu'à 150 mg peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir.
Si la dose totale journalière est supérieure à 150 mg, une répartition en deux ou trois prises est conseillée.
En cas de réponse thérapeutique satisfaisante, le traitement pourra être poursuivi à une posologie adaptée individuellement.
Bien qu'aucune étude n'ait établi quelle était la durée optimale de traitement par la fluvoxamine, les TOC constituent une pathologie chronique, et il est raisonnable d'envisager la poursuite du traitement au-delà de 10 semaines chez les patients répondeurs. Les ajustements posologiques doivent être faits avec prudence et adaptés au cas par cas, pour maintenir le patient à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement. Certains cliniciens préconisent l'association d'une psychothérapie comportementale chez les patients répondeurs au traitement médicamenteux.
L'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des TOC.
Enfant et adolescent :
Chez l'enfant de plus de 8 ans et l'adolescent, existent des données limitées à des posologies allant jusqu'à 100 mg par jour en deux prises pendant 10 semaines. La posologie initiale est de 25 mg par jour. Elle sera augmentée tous les 4 à 7 jours par paliers de 25 mg en fonction de la tolérance jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. La posologie maximale chez l'enfant est de 200 mg par jour (cf Pharmacodynamie, Pharma-

cocinétique pour plus d'information). Si la dose totale journalière est supérieure à 50 mg, une administration en deux prises est conseillée. Si les doses des deux prises ne sont pas égales, la dose la plus importante devra être prise au coucher.

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la fluvoxamine :

Un arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la fluvoxamine, la posologie doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de réaction de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, cf Effets indésirables). La survenue de symptômes gênants après la diminution de dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite reprendre la décroissance posologique à un rythme plus progressif.

Insuffisant hépatique ou rénal :

Chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, le traitement doit être débuté à faible dose et une surveillance accrue est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de fluvoxamine doivent être avalés avec de l'eau sans être croqués.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Floxyfral est contre-indiqué en association avec la tizanidine et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
  Le traitement par la fluvoxamine peut être débuté :
  - deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible, ou
  - le lendemain de l'arrêt d'un IMAO réversible (par exemple : moclobémide, linézolide).

  Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les précautions à prendre dans le cas exceptionnel où le linézolide doit être pris en association avec la fluvoxamine.
  Un délai d'au moins une semaine doit être respecté entre l'arrêt de la fluvoxamine et le début du traitement par un IMAO.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Floxyfral est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Jeunes adultes (18 à 24 ans) :

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Population pédiatrique :

L'utilisation de la fluvoxamine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires.

De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Sujet âgé :

Les données chez le sujet âgé ne montrent pas de différence cliniquement significative par rapport à l'adulte plus jeune en ce qui concerne les posologies habituelles. Cependant, chez le sujet âgé, l'adaptation posologique sera faite avec prudence et l'augmentation posologique sera plus lente.

Insuffisant hépatique ou rénal :

Chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, le traitement doit être débuté à faible dose et une surveillance étroite est nécessaire.

Le traitement par la fluvoxamine a été rarement associé à une augmentation des enzymes hépatiques accompagnée généralement de symptômes cliniques. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par la fluvoxamine :

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement en cas d'interruption brutale (cf Effets indésirables). Au cours des essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez environ 12 % des patients traités par la fluvoxamine ; l'incidence chez les patients recevant un placebo est similaire. Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors de l'arrêt du traitement incluent : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, troubles visuels et sensations à type de décharge électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation, irritabilité, confusion, labilité émotionnelle, maux de tête, nausées et/ou vomissements et diarrhée, hypersudation et palpitations, tremblement et anxiété (cf Effets indésirables).

Généralement, ces évènements sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2 - 3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de fluvoxamine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration).

Affections psychiatriques :

La fluvoxamine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de manie/hypomanie. La fluvoxamine doit être arrêtée chez tout patient entrant en phase maniaque.

Akathisie/agitation psychomotrice :

L'utilisation de la fluvoxamine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par un sentiment désagréable ou pénible d'agitation, et par le besoin de bouger souvent, accompagné d'une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de posologie peut être préjudiciable.

Affections du système nerveux central :

Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré de propriétés proconvulsivantes de la fluvoxamine, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de troubles convulsifs. La fluvoxamine doit être évitée en cas d'épilepsie instable. Les patients présentant une épilepsie bien contrôlée doivent être étroitement surveillés. Le traitement par la fluvoxamine doit être arrêté en cas de survenue d'une crise convulsive ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.

L'apparition d'un syndrome sérotoninergique ou d'événements évoquant un syndrome malin des neuroleptiques a été observée dans de rares cas lors d'un traitement par la fluvoxamine, notamment lors d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques.

Comme ces syndromes peuvent engager le pronostic vital du patient, leur survenue impose l'arrêt du traitement par la fluvoxamine (ces syndromes sont caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide des constantes vitales, altération de l'état mental incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être instauré. Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif relativement faible) peut être donné en association avec la fluvoxamine sous réserve que des équipements soient disponibles pour une observation étroite, la prise en charge d'un syndrome sérotoninergique et le contrôle de la pression artérielle (cf Contre-indications, Interactions). Si des symptômes apparaissent, le médecin doit envisager d'arrêter soit l'un soit les deux traitements.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Comme avec les autres ISRS, une hyponatrémie a été rarement rapportée et semble réversible à l'arrêt de la fluvoxamine. Quelques cas sont sans doute à rapporter à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas rapportés concernaient des patients âgés.

La glycémie peut être perturbée (par exemple hyperglycémie, hypoglycémie, diminution de la tolérance au glucose), particulièrement en tout début de traitement. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques quand la fluvoxamine est administrée à des patients ayant des antécédents connus de diabète.

Affections oculaires :

Comme avec d'autres ISRS, une mydriase a été rapportée chez des patients traités par fluvoxamine. Par conséquent, la fluvoxamine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant une augmentation de la pression intra-oculaire ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Affections hématologiques :

Les accidents hémorragiques suivants ont été rapportés avec les ISRS : saignements gastro-intestinaux, hémorragie gynécologique et autres saignements cutanés ou muqueux. Une attention particulière est recommandée chez les patients prenant des ISRS, notamment chez les sujets âgés et ceux qui prennent en même temps des médicaments connus pour agir sur la fonction plaquettaire (par exemple les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS) ou les médicaments qui augmentent le risque de saignement, ainsi que chez les patients présentant des antécédents de saignements ou chez les patients prédisposés (comme en cas de thrombocytopénie ou de trouble de la coagulation).

Affections cardiaques :

La fluvoxamine ne doit pas être administrée en association à la terfénadine, à l'astémizole ou au cisapride, car l'augmentation résultant des concentrations plasmatiques de ces trois médicaments majore le risque d'allongement de l'intervalle QT/Torsade de Pointes.

En l'absence d'expérience clinique, une attention particulière est recommandée en cas de post-infarctus du myocarde immédiat.

Électro-convulsivothérapie :

En raison d'une expérience clinique limitée, la prudence est de mise lors de l'association de fluvoxamine et d'électro-convulsivothérapie.

Inhibition du CYP 2C19 :

Le clopidogrel étant métabolisé en métabolite actif partiellement par le CYP2C19, l'utilisation de la fluvoxamine, qui inhibe l'activité de cette enzyme, pourrait entraîner une diminution des taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue. Par précaution, l'utilisation concomitante de la fluvoxamine n'est pas recommandée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques :

Une potentialisation des effets sérotoninergiques de la fluvoxamine peut être observée lors de l'association avec d'autres agents sérotoninergiques, y compris le tramadol, les triptans, le linézolide, les ISRS et les préparations de millepertuis (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fluvoxamine a été utilisée en association avec le lithium pour le traitement de patients dépressifs sévères et résistants aux traitements. Cependant, le lithium (et peut-être le tryptophane) augmente les effets sérotoninergiques de la fluvoxamine. L'association doit être réalisée avec précaution en cas de dépression sévère résistante au traitement.

L'association avec les anticoagulants oraux nécessite une surveillance accrue étant donné l'augmentation du risque d'hémorragie.

Comme pour tout médicament psychotrope, lors de la prise de fluvoxamine, il est conseillé d'éviter la consommation d'alcool.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase :

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée avec les IMAO, incluant le linézolide en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir aussi rubriques Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de la fluvoxamine sur le métabolisme oxydatif d'autres médicaments :

La fluvoxamine peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par certaines isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Une forte inhibition des CYP1A2 et CYP2C19 a été démontrée dans les études *in vitro* et *in vivo*. Les CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 sont inhibés dans une moindre mesure. En cas d'association, les concentrations plasmatiques de la substance active ou du métabolite actif des médicaments dont le métabolisme dépend en grande partie de ces isoenzymes peuvent être augmentées.

En cas de pro-drogues qui sont activées par les CYP mentionnés ci-dessus, tels que le clopidogrel, les concentrations plasmatiques de la substance active ou du métabolite actif peuvent être plus faibles en cas d'association avec la fluvoxamine. Par précaution, l'utilisation concomitante de la fluvoxamine et du clopidogrel n'est pas recommandée.

Le traitement concomitant de la fluvoxamine avec ces médicaments doit être initié ou ajusté aux doses les plus faibles recommandées. Les concentrations plasmatiques, les effets ou les réactions indésirables des médicaments co-administrés doivent être surveillés et leur posologie réduite, si nécessaire. Cela est particulièrement important pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite.

Médicaments ayant une marge thérapeutique étroite :

L'administration concomitante de fluvoxamine et de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (comme la tacrine, la théophylline, la méthadone, la mexilétine, la phénytoïne, la carbamazépine et la ciclosporine), nécessite une surveillance accrue si ces médicaments sont métabolisés exclusivement ou par une association de CYP inhibés par la fluvoxamine.

Si nécessaire, un ajustement de la dose de ces médicaments est recommandé.

En association avec la fluvoxamine, il a été décrit une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés principalement par le cytochrome P450 1A2, comme certains antidépresseurs tricycliques (ex. clomipramine, imipramine, amitriptyline) ou certains antipsychotiques (ex. clozapine, olanzapine, quiétapine). Par conséquent, lors de l'instauration d'un traitement par fluvoxamine, une diminution de la posologie de ces médicaments devrait être envisagée.

Les niveaux plasmatiques des benzodiazépines métabolisées par oxydation (ex. triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam) peuvent augmenter en cas de co-administration avec la fluvoxamine. La dose de ces benzodiazépines doit alors être réduite.

En association avec la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques du ropinirole pouvant augmenter, avec risque de surdosage, une surveillance et une diminution de la posologie du ropinirole pendant le traitement par la fluvoxamine et après son interruption peut être nécessaire.

En association avec la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de propranolol augmentent, il peut donc être nécessaire de diminuer la posologie de ce dernier.

L'association à la fluvoxamine a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de warfarine et un allongement du temps de prothrombine.

Cas d'augmentation d'effets indésirables :

Des cas isolés de toxicité cardiaque ont été rapportés lors de l'association de la thioridazine à la fluvoxamine.

Les concentrations plasmatiques de caféine peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de fluvoxamine. Ainsi, les patients consommant des quantités importantes de boissons contenant de la caféine doivent diminuer leur apport si des effets indésirables liés à la caféine sont observés (tels que tremblements, palpitations, nausées, agitation, insomnie).

Terfénadine, astémizole, cisapride, sildénafil : voir aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

La fluvoxamine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de digoxine.

La fluvoxamine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de l'aténolol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.

Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré une augmentation de l'embryotoxicité (mort embryofœtale, anomalies oculaires fœtales) liée au traitement. La pertinence de ces données pour l'Homme n'est pas connue. La marge de sécurité en toxicité sur la reproduction est inconnue (cf Sécurité préclinique).

Floxyfral ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par la fluvoxamine.

Des cas isolés de syndrome de sevrage ont été décrits chez le nouveau-né après utilisation de fluvoxamine en fin de la grossesse.

Certains nouveau-nés ont présenté des difficultés à se nourrir et/ou à respirer, des convulsions, une température instable, une hypoglycémie, des tremblements, un tonus musculaire anormal, une agitation, une cyanose, une irritabilité, une léthargie, une somnolence, des vomissements, des difficultés à dormir et des pleurs constants après exposition aux ISRS pendant le troisième trimestre. Une hospitalisation prolongée peut être nécessaire.

ALLAITEMENT :

La fluvoxamine passe en petite quantité dans le lait maternel. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré que Floxyfral diminue la fécondité masculine et féminine. La marge de sécurité de cet effet n'a pas été identifiée. La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

Les données chez l'animal ont montré que la fluvoxamine pourrait affecter la qualité du sperme (cf Sécurité préclinique). Des cas rapportés chez l'Homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

Floxyfral ne doit pas être utilisé chez les patientes qui tentent de concevoir, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par la fluvoxamine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La fluvoxamine à des posologies inférieures à 150 mg par jour a peu ou n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Aucun effet sur les capacités psychomotrices associées à la conduite ou à l'utilisation de machines n'a été montré chez les volontaires sains. Cependant, des cas

de somnolence ont été rapportés pendant le traitement par la fluvoxamine. En conséquence, il est recommandé d'être prudent jusqu'à ce que la tolérance individuelle au médicament soit connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables, observés au cours des études cliniques aux fréquences mentionnées ci-dessous, sont souvent en rapport avec la maladie sous-jacente et ne sont pas forcément consécutifs au traitement.
Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effets indésirables
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, prise de poids, perte de poids
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Hallucinations, état confusionnel
Rare	Manie
Fréquence indéterminée	Idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Agitation, nervosité, anxiété, insomnie, somnolence, tremblements, céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Syndrome extrapyramidal, ataxie
Rare	Convulsions
Fréquence indéterminée	Un syndrome sérotoninergique, des évènements évoquant un syndrome malin des neuroleptiques, des paresthésies, une dysgueusie et un SIADH ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; agitation psychomotrice/akathisie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Glaucome, mydriase
Affections rénales et urinaires	
Fréquence indéterminée	Troubles de la miction (incluant rétention urinaire, incontinence urinaire, pollakiurie, nycturie et énurésie)
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations/ tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension (orthostatique)
Fréquence indéterminé	Hémorragie (par exemple, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gynécologique, ecchymoses, purpura)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, nausées, vomissements *
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, sueurs
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité cutanées (incluant œdème de Quincke, rash, prurit)
Rare	Réactions de photosensibilité
Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies
Fréquence indéterminée	Fractures osseuses **
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Éjaculation anormale (retardée)
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Anorgasmie, troubles des règles (tels qu'aménorrhée, hypoménorrhée, métrorragie, ménorragie)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, malaise
Fréquence indéterminée	Réactions de sevrage incluant des réactions de sevrage chez le nouveau-né (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)

* Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par la fluvoxamine sont des nausées, parfois accompagnées de vomissements. Cet effet indésirable diminue généralement au cours des deux premières semaines de traitement.
** Effet de classe : des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la fluvoxamine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par la fluvoxamine :
L'arrêt du traitement par la fluvoxamine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.
Les réactions le plus fréquemment rapportées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, troubles visuels et sensations à type de décharge électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, irritabilité, confusion, labilité émotionnelle, nausées et/ou vomissements et diarrhée, hypersudation et palpitations, céphalées et tremblements.
Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de fluvoxamine lorsque le traitement n'est plus nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Dans une étude de dix semaines *versus* placebo menée chez l'enfant et l'adolescent souffrant de TOCs, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle sous placebo : insomnie, asthénie, agitation, hyperkinésie, somnolence et dyspepsie. Les effets indésirables graves de cette étude comportaient agitation et hypomanie. Hors essais cliniques, des convulsions ont été rapportées chez des enfants et des adolescents sous fluvoxamine.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes comprennent des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), une somnolence, des sensations vertigineuses. Ont également été rapportés : troubles cardiaques (tachycardie, bradycardie, hypotension), troubles de la fonction hépatique, convulsions et coma.
La fluvoxamine a une large marge de sécurité en cas de surdosage. Depuis son introduction sur le marché, des cas de décès attribués au surdosage en fluvoxamine seule ont été très rarement rapportés. La dose de fluvoxamine la plus élevée ingérée par un patient et qui a été documentée est de 12 grammes. Ce patient s'est complètement rétabli. Parfois, des complications plus sévères ont été observées en cas de surdosage délibéré en fluvoxamine associée à d'autres médicaments.
Traitement :
Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluvoxamine. En cas de surdosage, un lavage gastrique associé à un traitement symptomatique doit être effectué dès que possible. L'administration répétée de charbon activé, si nécessaire associé à un laxatif osmotique, est également recommandée. Il est peu probable qu'une diurèse forcée ou une dialyse puissent être bénéfiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Code ATC : N06AB08).
Le mécanisme d'action de la fluvoxamine serait lié à l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux. Il y a peu d'interférence avec les processus noradrénergiques. Des études relatives à la liaison au récepteur ont démontré que la fluvoxamine a peu d'affinité pour les récepteurs α-adrénergiques, β-adrénergiques, histaminergiques, muscariniques, cholinergiques, dopaminergiques ou sérotoninergiques.
Au cours d'une étude clinique versus placebo chez 120 patients atteints de TOC, âgés de 8 à 17 ans, une amélioration statistiquement significative a été observée dans la population totale en faveur de la fluvoxamine à 10 semaines. Une analyse complémentaire en sous-groupe a montré une amélioration sur l'échelle C-YBOC chez l'enfant alors que cet effet n'est pas observé chez l'adolescent. La dose moyenne était respectivement de 158 mg et 168 mg par jour.
Dose-réponse : Aucun essai clinique formel n'a été réalisé pour évaluer la relation dose-réponse de la fluvoxamine. Cependant, l'expérience clinique montre que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique pour certains patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La fluvoxamine est complètement absorbée après administration orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 3 à 8 heures. La biodisponibilité moyenne absolue est de 53 % en raison d'un effet de premier passage hépatique.
La prise concomitante de nourriture n'influence pas la pharmacocinétique de la fluvoxamine.
Distribution :
In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %. Le volume de distribution chez l'homme est de 25 l/kg.
Biotransformation :
La fluvoxamine est fortement métabolisée par le foie. Bien que le CYP 2D6 soit *in vitro* la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme de la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques chez les sujets métaboliseurs lents du CYP 2D6 ne sont pas beaucoup plus élevées que chez les sujets métaboliseurs rapides.
La demi-vie plasmatique moyenne observée après une prise unique est approximativement de 13 à 15 heures. Elle est plus longue (17 à 22 heures) en cas de prises répétées. L'état d'équilibre est atteint au bout de 10 à 14 jours d'administration.
La fluvoxamine subit une transformation hépatique intensive, principalement par déméthylation oxydative donnant lieu, au moins, à neuf métabolites excrétés par voie rénale. Les deux principaux métabolites ont montré une activité pharmacologique négligeable. Il n'est pas attendu d'activité pharmacologique des autres métabolites. La fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP 1A2 et du CYP 2C19. Une inhibition modérée a été observée pour le CYP 2C9, CYP 2D6 et le CYP 3A4.
La cinétique de la fluvoxamine après dose unique est linéaire. Les concentrations à l'équilibre sont plus élevées que celles calculées à partir des données « dose unique », et cette augmentation non proportionnelle est plus prononcée lors de doses journalières plus élevées.
Populations particulières :
Les données pharmacocinétiques de la fluvoxamine sont identiques chez les adultes sains, les patients âgés et les insuffisants rénaux. Le métabolisme de la fluvoxamine est altéré chez les patients atteints d'une maladie hépatique.
Les concentrations plasmatiques de la fluvoxamine observées à l'équilibre sont deux fois plus élevées chez l'enfant (de 6 à 11 ans) que chez l'adolescent (de 12 à 17 ans). Les concentrations plasmatiques chez l'adolescent sont similaires à celles de l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogénèse et mutagénèse :
Il n'y a pas de preuves de carcinogénicité ou de mutagénicité avec la fluvoxamine.
Fertilité et toxicité sur la reproduction :
Des études sur la fertilité chez l'animal mâle et femelle ont montré une réduction de la capacité d'accouplement, une diminution du nombre de spermatozoïdes et une diminution de l'index de fertilité, et une augmentation du poids des ovaires à un niveau d'exposition plus élevé que l'exposition humaine. Les effets ont été observés à des expositions deux fois plus élevées qu'aux expositions aux doses thérapeutiques maximales. Comme il n'y a pas de marge de sécurité entre l'exposition à la NOAEL dans les études sur la reproduction et l'exposition à la dose thérapeutique maximale, un risque pour le patient ne peut être exclu.
Les études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré que la fluvoxamine est embryotoxique (augmentation de la mort embryofœtale [résorptions], augmentation des anomalies oculaires fœtales [rétine plissée], diminution du poids fœtal et retard d'ossification). Les effets sur le poids du fœtus et sur l'ossification semblent être secondaires à la toxicité touchant la mère (diminution du poids corporel maternel et de la prise de poids).
De plus, une augmentation de l'incidence de la mortalité périnatale de la progéniture a été observée dans des études pré et postnatales.
La marge de sécurité en termes de toxicité sur la reproduction est inconnue.
Dépendance physique et psychique :
Le potentiel d'abus, de tolérance ou de dépendance physique a été étudié dans un modèle primate. Aucun phénomène de dépendance n'a été mis en évidence.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933198312 (1989, RCP rév 08.09.17) 15 cp 100 mg.
3400932729111 (1984, RCP rév 08.09.17) 30 cp 50 mg.
Prix : 8,15 € (15 comprimés à 100 mg).
9,13 € (30 comprimés à 50 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,95 € (15 cp 100 mg), 3,31 € (30 cp 50 mg). Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLUANXOL ® 4 % solution buvable
flupentixol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable (jaunâtre) : Flacon de 10 ml muni d'une seringue graduée en mg (de 5 mg à 60 mg).

COMPOSITION *p 100 ml*

Flupentixol .... 4 g
(sous forme de dichlorhydrate : 4,67 g/100 ml)
Excipients : éthanol à 96 pour cent v/v, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte :
Posologie strictement individuelle en fonction du tableau clinique :
- Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : de 20 à 80 mg/jour en 1 à 2 prises.
- Effet antidélirant et antihallucinatoire associé à un effet sédatif : de 80 à 200 mg/jour, éventuellement jusqu'à 400 mg/jour en milieu hospitalier.

Mise en route du traitement : dose de départ en moyenne de 20 à 40 mg/jour, puis augmentation par paliers de 20 à 40 mg tous les 3 ou 4 jours, enfin modulations de ± 10 mg pour rechercher la posologie la plus adéquate.
Chez les sujets âgés, les patients épileptiques :
Posologie réduite à la moitié ou au quart de la posologie mentionnée ci-dessus.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Troubles de la conscience quelle qu'en soit la cause (par exemple intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma.
- En association avec un dopaminergique hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
Les symptômes peuvent persister pendant plus d'une semaine après l'arrêt des neuroleptiques oraux et légèrement plus longtemps lorsqu'ils sont associés aux formes LP de ces médicaments.
Une surveillance chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposants (atteinte cérébrale) peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
Le flupentixol n'est pas recommandé chez les patients excités ou délirants aux doses allant jusqu'à 25 mg/jour car son effet stimulant peut conduire à une exagération de ces caractéristiques. Si le patient a précédemment été traité avec des tranquillisants ou des neuroleptiques avec un effet sédatif, ils doivent être arrêtés progressivement.
Le flupentixol doit également être utilisé avec prudence :
- chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ;
- chez les patients ayant une affection cardiovasculaire grave, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ;
- chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, en raison du risque de surdosage ;
- chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique.

Allongement de l'intervalle QT : le flupentixol peut provoquer un allongement de l'espace QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.

Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
- bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (cf Effets indésirables).
Les patients traités par Fluanxol doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardiométabolique en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster éventuellement le traitement antidiabétique.
Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par Fluanxol et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Personnes âgées :

Accident vasculaire cérébral :

Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence :

Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.
Fluanxol n'est pas indiqué dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient 35,6 % de vol d'éthanol (alcool) c'est-à-dire jusqu'à 1,5 g par dose, ce qui équivaut à 35,6 ml de bière, 14,8 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Associations contre-indiquées :
- Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.
  Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, arsénieux, diphémanil, disopyramide, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif) ; et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (cf Sécurité préclinique).
Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.
Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure.
Il est préférable d'éviter d'utiliser le Fluanxol au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par le Fluanxol au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
En effet, les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Fluanxol) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

ALLAITEMENT : L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

Fluanxol peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de la reproduction pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine et/ou masculine (cf Effets indésirables).
Dans des études précliniques chez le rat, le flupentixol a affecté le taux de grossesse des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.
Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.
L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le flupentixol.
Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids, hyperglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Confusion, diminution de la libido, insomnie, dépression, agitation, nervosité
Affections du système nerveux	Céphalée, convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie), trouble de l'élocution, somnolence, sensation vertigineuse, syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels
Affections cardiaques	Allongement de l'espace QT, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées, vomissement, diarrhée, constipation, hypersalivation, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, éruptions cutanées telles que rash, érythème, dermites bulleuses
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, aménorrhée
Troubles généraux	Asthénie, fièvre, malaise

L'arrêt brutal du flupentixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, coma, symptômes extrapyramidaux, convulsions, choc, hyperthermie/hypothermie.
Des modifications de l'ECG, un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et des arythmies ventriculaires ont été rapportés en cas de surdosage en association avec des médicaments connus pour leur effet cardiaque.

Traitement :

En cas d'ingestion orale, un lavage gastrique doit être instauré le plus rapidement possible et peut être suivi d'une administration de charbon activé. Une surveillance cardiorespiratoire doit être instaurée.
Ne pas utiliser l'adrénaline car la stimulation des récepteurs β-adrénergiques peut entraîner une hypotension.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique, dérivé thioxanthène (code ATC : N05AF01).
Neuroleptique incisif de la série des thioxanthènes, le flupentixol est un puissant inhibiteur de la stimulation

de l'activité adénylcyclasique par la dopamine au niveau du corps strié.
Cliniquement, l'activité du flupentixol se caractérise par :
- un effet antipsychotique et antihallucinatoire,
- une action sur l'inhibition,
- un effet sédatif à doses élevées,
- des propriétés anticholinergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La concentration sérique maximale est atteinte entre 3 et 8 heures après l'ingestion.
Le temps de demi-vie sérique est d'environ 24 h chez l'adulte, impliquant un rythme d'administration de 1 à 2 prises par jour.
L'élimination est essentiellement hépatique.
Le flupentixol est dégradé par sulfoxydation et désalkylation.
L'excrétion biliaire importante traduit une circulation entérohépatique intense.
L'excrétion fécale est 4 à 5 fois supérieure à l'élimination urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études de fertilité chez les rats, le flupentixol a affecté le taux de grossesse des femelles. Les études de reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes.
Chez le rat et le lapin, des augmentations des pertes post-implantatoires, du taux de résorptions, ou des avortements occasionnels étaient observés à doses maternotoxiques (2,5 à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg en se basant sur la surface corporelle).
Chez le rat, une étude mettait en évidence un effet embryolétal à doses non maternotoxiques et inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en se basant sur la surface corporelle).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture du flacon : La solution buvable doit être utilisée dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931655527 (1987, RCP rév 31.07.17).
Prix : 5,63 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

FLUANXOL® LP
flupentixol décanoate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM (huileuse) *à 100 mg/ml :* Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ampoule*

Flupentixol (DCI) décanoate .... 100 mg
Excipient : mélange de triglycérides d'acides gras saturés à chaîne en C8 et C10.

DC INDICATIONS

Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Fluanxol LP solution injectable (IM) sera le plus souvent utilisé en relais du traitement neuroleptique par voie orale.
Chez l'adulte :
Posologie strictement individuelle en fonction du tableau clinique :
- Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : de 20 à 80 mg toutes les 2 semaines ;
- Effet antidélirant et antihallucinatoire associé à un effet sédatif : de 80 à 300 mg toutes les 2 à 3 semaines ;

Chez les sujets âgés, les patients épileptiques :
Posologie réduite à la moitié ou au quart de la posologie mentionnée ci-dessus.
Fluanxol LP s'administre par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier. Ne pas utiliser la voie intraveineuse.
L'emploi de seringues en verre est recommandé en raison de l'excipient huileux.
Le rythme des injections est, en général, tous les 14 jours.
Lors du passage de la voie orale à la voie injectable, la dose de Fluanxol LP, solution injectable (IM) à injecter sera comprise entre les deux tiers et la totalité de la posologie journalière de Fluanxol 4 % solution buvable, gouttes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Troubles de la conscience, quelle qu'en soit la cause (par exemple intoxication à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), coma.
- En association avec un dopaminergique hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
Les symptômes peuvent persister pendant plus d'une semaine après l'arrêt des neuroleptiques oraux et légèrement plus longtemps lorsqu'ils sont associés aux formes LP de ces médicaments.
Une surveillance chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposants (atteinte cérébrale) peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
Le flupentixol n'est pas recommandé chez les patients excités ou délirants aux doses allant jusqu'à 25 mg/jour car son effet stimulant peut conduire à une exagération de ces caractéristiques. Si le patient a précédemment été traité avec des tranquillisants ou des neuroleptiques avec un effet sédatif, ils doivent être arrêtés progressivement.
Le flupentixol doit également être utilisé avec prudence :
- chez les sujets âgés en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ;
- chez les patients ayant une affection cardiovasculaire grave, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ;
- chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, en raison du risque de surdosage ;
- chez les parkinsoniens nécessitant impérativement un traitement neuroleptique.

Allongement de l'intervalle QT : le flupentixol peut provoquer un allongement de l'espace QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (cf Effets indésirables).
Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
- bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (cf Effets indésirables).
Les patients traités par Fluanxol doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations sur le suivi cardiométabolique en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète et de réajuster éventuellement le traitement antidiabétique.
Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par Fluanxol et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.
Des cas de leucopénies, neutropénies et agranulocytoses ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont le décanoate de flupentixol.
Les antipsychotiques à action prolongée doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour avoir un potentiel myélosuppressif, car ceux-ci ne peuvent pas être rapidement éliminés par l'organisme.

Personnes âgées :
Accident vasculaire cérébral :
Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence :
Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.
Fluanxol n'est pas indiqué dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

DC INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.
Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :
Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.
Associations contre-indiquées :
- Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.
  Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, arsénieux, diphémanil, disopyramide, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif) ; et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (cf Sécurité préclinique).

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. Il est préférable d'éviter d'utiliser Fluanxol au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par Fluanxol au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

En effet, les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Fluanxol) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence anormale, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

Fluanxol peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de la reproduction pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine et/ou masculine (cf Effets indésirables).

Dans des études précliniques chez le rat, le flupentixol a affecté le taux de grossesse des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et la sévérité de ces effets sont plus prononcées en début de traitement et s'estompent par la suite.

Des effets extrapyramidaux peuvent avoir lieu, surtout en début de traitement. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être contrôlés de façon satisfaisante en diminuant la posologie et/ou en administrant des antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques n'est pas recommandée en prophylaxie de routine. Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives et peuvent provoquer leur aggravation. Il est recommandé de diminuer la posologie ou, lorsque c'est possible, d'interrompre le traitement par le flupentixol.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles issues des essais cliniques, des données de la littérature et des notifications spontanées).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids, hyperglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Confusion, diminution de la libido, insomnie, dépression, agitation, nervosité
Affections du système nerveux	Céphalée, convulsion, akathisie, dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie, syndrome extrapyramidal ou parkinsonisme (à type de tremblements, hyperkinésie, hypokinésie), trouble de l'élocution, somnolence, sensation vertigineuse, syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Crise oculogyre, trouble de l'accommodation, troubles visuels
Affections cardiaques	Allongement de l'espace QT, arrêt cardiaque, mort subite inexpliquée, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes
Affections vasculaires	Hypotension, thromboembolie veineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées, vomissement, diarrhée, constipation, hypersalivation, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, éruptions cutanées telles que rash, érythème, dermites bulleuses
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rigidité musculaire, torticolis, trismus, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, trouble de la miction
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, galactorrhée, trouble de l'éjaculation, trouble de l'érection, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fièvre, malaise, réaction au site d'injection

L'arrêt brutal du flupentixol peut être accompagné de symptômes de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont : nausée, vomissement, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueur, myalgies, paresthésies, insomnie, impatience, anxiété et agitation. Les patients peuvent aussi présenter des vertiges, une sensation alternée de chaud et de froid et des tremblements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, coma, symptômes extrapyramidaux, convulsions, choc, hyperthermie/hypothermie.

Des modifications de l'ECG, un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et des arythmies ventriculaires ont été rapportés en cas de surdosage en association avec des médicaments connus pour leur effet cardiaque.

Traitement :

Surveillance cardiorespiratoire.

Ne pas utiliser l'adrénaline car la stimulation des récepteurs β-adrénergiques peut entraîner une hypotension.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique - dérivé thioxanthène, code ATC : N05AF01.

Neuroleptique incisif à action prolongée de la série des thioxanthènes.

Le flupentixol est un puissant inhibiteur de la stimulation de l'activité adénylcyclasique par la dopamine au niveau du corps strié.

Cliniquement, l'activité du flupentixol se caractérise par :

- un effet antipsychotique et antihallucinatoire ;
- une action sur l'inhibition ;
- un effet sédatif à doses élevées ;
- des propriétés anticholinergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le décanoate de flupentixol subit dans l'organisme une hydrolyse qui libère le flupentixol base.

Chez l'homme, la concentration sérique maximale est atteinte entre le 11e et le 17e jour après l'injection.

La différence essentielle entre Fluanxol 4 % solution buvable, gouttes et Fluanxol LP solution injectable (IM) réside dans leur cinétique d'action, qui permet de remplacer une administration orale journalière par des injections espacées de plusieurs semaines (en moyenne 2 semaines d'intervalle).

L'élimination est essentiellement hépatique.

Le flupentixol est dégradé par sulfoxydation et désalkylation.

L'excrétion biliaire importante traduit une circulation entérohépatique intense.

L'excrétion fécale est sept fois supérieure à l'élimination urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études de fertilité chez les rats, le flupentixol a affecté le taux de grossesse des femelles. Les études de reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes.

Chez le rat et le lapin, des augmentations des pertes post-implantatoires, du taux de résorptions, ou des avortements occasionnels étaient observés à doses maternotoxiques (2,5 à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg en se basant sur la surface corporelle).

Chez le rat, une étude mettait en évidence un effet embryolétal à doses non maternotoxiques et inférieures à la dose thérapeutique maximale de 200 mg (en se basant sur la surface corporelle).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Avant ouverture : Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932634965 (1983, RCP rév 02.08.17).

Prix : 6,59 € (1 ampoule LP 100 mg/ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LUNDBECK SAS

37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

FLUARIX voie parentérale

virus grippal inactivé, fragmenté

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

FLUCON ®

fluorométholone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Flacon de 3 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Fluorométholone (DCI)	3 mg

Excipients : phosphate monosodique, phosphate disodique anhydre, polysorbate 80, chlorure de sodium, édétate de sodium, alcool polyvinylique, chlorure de benzalkonium, hydroxypropylméthylcellulose, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Affections allergiques conjonctivo-palpébrales.
- Kératites.
- Uvéites antérieures.
- Réactions inflammatoires postopératoires.
- État inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome en raison de la faible action glaucomatogène de la fluorométholone.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Instiller une goutte dans le cul-de-sac conjonctival trois fois par jour.

Utilisation chez l'enfant : il convient d'éviter tout traitement continu de longue durée par les corticoïdes en raison d'un risque éventuel d'insuffisance surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Infections oculaires non contrôlées par un traitement telles que : infections et lésions cornéennes et/ou conjonctivales d'origine virale, bactérienne, fongique ou amibienne.
- Hypersensibilité connue au fluorométholone ou à l'un des excipients notamment au chlorure de benzalkonium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une utilisation massive et/ou prolongée de corticoïdes par voie ophtalmique augmente le risque de complications oculaires et peut entraîner des effets indésirables systémiques. Si la réaction inflammatoire ne diminue pas dans un délai raisonnable au cours du traitement, il conviendra de mettre en place un autre traitement afin de limiter ces risques.

L'administration locale de corticoïdes peut entraîner une réduction de la sécrétion urinaire de cortisol, ainsi qu'une diminution de sa concentration plasmatique. Les corticoïdes ont été associés avec une diminution du taux de croissance des enfants, en particulier pour des doses élevées ou un traitement prolongé.

Un usage prolongé de corticoïdes ophtalmiques peut entraîner une hypertension oculaire et/ou un glaucome avec lésion du nerf optique, une diminution de l'acuité et du champ visuels, la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. Chez des patients recevant un traitement prolongé par corticoïdes ophtalmiques, la pression intraoculaire devra être vérifiée régulièrement et fréquemment.

Les corticoïdes peuvent masquer une infection ou aggraver une infection existante. Une utilisation prolongée peut supprimer la réponse immunitaire et ainsi augmenter le risque d'infections oculaires secondaires. Un traitement antibiotique approprié devra être mis en place pour éviter les infections bactériennes opportunistes. L'éventualité d'infections cornéennes fongiques persistantes devra être envisagée après un traitement corticoïde prolongé.

Utiliser avec précaution et uniquement en association avec un traitement antiviral pour le traitement d'une kératite stromale ou d'une uvéite causée par Herpes simplex ; un examen périodique à la lampe à fente est essentiel.

Dans les pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère, des perforations ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Ne pas arrêter le traitement prématurément, car une poussée inflammatoire peut se produire lors de la brusque interruption de fortes doses de corticoïdes.

Le port de lentilles de contact (dures ou souples) est déconseillé pendant un traitement local dans l'œil, à base de corticoïdes. De plus, le conservateur, le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les lentilles de contact souples et colorer les lentilles ou provoquer une irritation oculaire. Flucon ne doit pas être instillé pendant le port de lentilles de contact.

DC INTERACTIONS

En cas d'utilisation d'autres préparations ophtalmiques, attendre 15 minutes entre 2 applications. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces. Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie par voie générale à doses élevées. En conséquence, Flucon collyre peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance pour l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.

En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme avec tout collyre, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été considérés comme liés au traitement et sont classés de la façon suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ou très rare (< 1/10 000).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :

- Rare : infection oculaire (exacerbation ou secondaire).

Affections du système immunitaire :

- Rare : allergie.

Affections du système nerveux :

- Rare : altération du champ visuel (en relation avec un glaucome).

Affections oculaires :

- Peu fréquent : irritation, hyperémie, vision trouble transitoire après instillation du produit.
- Rare : cataracte sous-capsulaire, glaucome, baisse d'acuité visuelle, prurit oculaire.
- Très rare : perforation cornéenne.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Rare : retard de cicatrisation.

Investigations :

- Peu fréquent : augmentation de la pression intraoculaire.

DC SURDOSAGE

Il est peu probable qu'un surdosage local provoque une intoxication. Un surdosage de Flucon dans l'œil peut être rincé au sérum physiologique stérile. Le traitement d'une ingestion orale accidentelle sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes (code ATC : S01BA07).

La fluorométholone est un glucocorticoïde qui inhibe la réponse inflammatoire provoquée par des agents mécaniques, chimiques ou immunologiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les corticoïdes sont absorbés dans l'humeur aqueuse, la cornée, l'iris, le corps ciliaire. Comme pour tous les collyres corticoïdes, des instillations répétées et/ou prolongées de Flucon peuvent entraîner un passage systémique non négligeable de la fluorométholone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal ou l'humain pour évaluer la carcinogénicité, la mutagénicité ou les effets délétères sur la fertilité de Flucon.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Après ouverture : tout flacon entamé doit être utilisé dans les 28 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932420285 (1980, RCP rév 20.01.17).
Prix : 1,34 € (flacon de 3 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

FLUCORTAC ® 50 µg
fludrocortisone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable (oblong, avec une barre de cassure sur chaque face, et gravé avec deux cœurs sur une seule des deux faces) : Boîte de 60.
Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p comprimé*
Fludrocortisone (DCI) .... 50 µg
(sous forme d'acétate de fludrocortisone : 55 µg/cp)
Excipients : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire, qu'elle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde.
Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Traitement minéralocorticoïde substitutif :
- Adulte et enfant de plus de 2 ans : 50 à 200 microgrammes par jour.
- Nouveau-né et pendant la première année : 50 à 200 microgrammes par jour, et exceptionnellement de 200 à 300 microgrammes par jour.

La posologie de fludrocortisone doit être ajustée en fonction de la tension artérielle, de la kaliémie, de la natrémie et de l'activité rénine plasmatique qui doit se situer dans la limite supérieure de la normale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement de l'hypotension orthostatique neurogène :
La posologie recommandée est de 100 à 200 µg par jour (soit 2 à 4 comprimés à 50 µg par jour) en une prise vespérale, adaptée en fonction des signes d'orthostatisme et de la tolérance.
La posologie devra être régulièrement réévaluée au cours du traitement.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et dissous, de préférence dans du jus de fruit ou dans de l'eau à température ambiante, puis mélangés et administrés immédiatement.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la fludrocortisone ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En cas d'insuffisance corticosurrénale secondaire, la substitution en minéralocorticoïde n'est pas systématique ; son utilité est appréciée sur des données cliniques et biologiques.
- Aux doses substitutives recommandées pour la fludrocortisone, les mises en garde et précautions d'emploi des corticoïdes ne sont pas justifiées.
- En raison de l'effet minéralocorticoïde de la fludrocortisone, la consommation de sel devra être adaptée à la posologie.
- Chez l'enfant, pendant les premières années de vie, une supplémentation sodée (1 à 2 g par jour) est associée à la prise de fludrocortisone.
- Une supplémentation en potassium pourra éventuellement s'avérer nécessaire. Un contrôle régulier des électrolytes sériques et de l'activité rénine plasmatique, ainsi qu'une surveillance clinique (tension artérielle, apparition d'œdèmes, prise de poids, fatigue musculaire), sont nécessaires pour réévaluer périodiquement la posologie.
- La présence d'une hypertension et/ou d'œdèmes, une tachycardie, une diminution importante de l'activité rénine plasmatique sont autant de signes pouvant traduire un surdosage en fludrocortisone qui doivent conduire à diminuer la dose.
- La fludrocortisone doit être utilisée avec précautions chez les patients ayant une hypertension artérielle sévère mal équilibrée et une insuffisance cardiaque sévère.
- En cas d'hypovolémie (diarrhées importantes, hypersudation liée notamment à un effort physique important...), il peut être nécessaire d'augmenter la dose de fludrocortisone.
- Le traitement substitutif par la fludrocortisone ne doit pas être interrompu.
- La fludrocortisone doit être utilisée avec prudence en cas de traitement médicamenteux concomitant avec des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques ou la rifampicine (cf Interactions).
- Sportifs : l'attention sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la fludrocortisone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Les études animales ont montré une toxicité de la reproduction.
Cependant, compte tenu de l'indication, la fludrocortisone peut être prescrite au cours de la grossesse si besoin. L'insuffisance corticosurrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de fludrocortisone si besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement par fludrocortisone doit être arrêté en cas de toxémie gravidique. Une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (ionogramme plasmatique) du nouveau-né devra être mise en place.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait de ce médicament, il est préférable d'éviter d'allaiter ; en cas d'allaitement, une surveillance régulière du nouveau-né devra être mise en route.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables observés lors d'un traitement par fludrocortisone aux doses thérapeutiques habituelles résultent essentiellement de son activité minéralocorticoïde : rétention hydrosodée, hypokaliémie ; ils disparaissent après ajustement de la posologie (recherche de la dose efficace la plus faible).
Les effets indésirables de type glucocorticoïdes sont rarement observés lors d'un traitement substitutif par la fludrocortisone car, même à la posologie maximale de 300 µg par jour, il s'agit d'un équivalent faible en hydrocortisone en terme d'activité glucocorticoïde.
Perturbations du bilan hydroélectrolytique :
- Hypokaliémie, alcalose hypokaliémique.
- Rétention hydrosodée.

Ces effets sont liés à l'action minéralocorticoïde de la fludrocortisone ; ils nécessitent un ajustement de la posologie ou une supplémentation en potassium.
Troubles du système nerveux :
- Céphalées : des céphalées peuvent survenir en rapport avec une augmentation de la tension artérielle.
- Effets neuropsychiques : euphorie, excitation. Ces effets ont été très rarement observés.

Troubles du système cardiovasculaire :
- Insuffisance cardiaque : une insuffisance cardiaque peut survenir lors de l'initiation du traitement par glucocorticoïde et minéralocorticoïde chez l'insuffisant corticosurrénalien ; les mécanismes seraient :
  - la persistance, chez l'insuffisant corticosurrénalien, d'un processus de régulation rénale pour compenser la perte sodée et la rétention hydrique ;
  - une hypertension iatrogène lors de l'introduction du minéralocorticoïde exogène.

  L'insuffisance cardiaque régresse après diminution de la dose de fludrocortisone, voire son arrêt momentané ; après normalisation, la fludrocortisone sera réintroduite à doses progressivement croissantes.
- Hypertension artérielle : en raison du fort pouvoir minéralocorticoïde de la fludrocortisone, une diminution de l'excrétion sodique et une augmentation du volume sanguin extracellulaire peuvent se produire et conduire à une hypertension artérielle. Une hypertension peut aussi survenir indépendamment de la balance sodée ou du volume plasmatique.
- Œdèmes périphériques (membres inférieurs) et prise de poids dus à une rétention hydrosodée.

Troubles ostéomusculaires :
- Faiblesse musculaire, crampes, myalgies : ces effets sont la conséquence clinique de l'hypokaliémie qui peut être induite par l'action minéralocorticoïde de la fludrocortisone.

Troubles gastro-intestinaux :
- Troubles digestifs d'intensité modérée, très rarement observés (dyspepsie...).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage massif, un traitement symptomatique doit être institué, notamment pour corriger les désordres hydroélectrolytiques : administration d'eau et de potassium, restriction sodée ; une surveillance de l'ionogramme plasmatique et de la tension artérielle pendant au moins 48 heures est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Minéralocorticoïde (code ATC : H02AA02 [fludrocortisone] ; H : hormones systémiques, sauf hormones sexuelles et insulines).
La fludrocortisone possède une activité minéralocorticoïde importante et une activité glucocorticoïde non négligeable, supérieure à celle du cortisol. Cependant, les effets glucocorticoïdes de la fludrocortisone ne sont pas suffisants aux doses thérapeutiques pour qu'elle soit administrée seule dans l'insuffisance corticosurrénale. Un glucocorticoïde doit toujours être associé.
Par voie orale, aux doses thérapeutiques, la fludrocortisone est à l'origine d'une rétention sodée et d'une augmentation de l'excrétion urinaire du potassium et des ions hydrogène ; elle entraîne une élévation de la pression sanguine et une prise de poids.
Aux doses suprathérapeutiques, la fludrocortisone inhibe les sécrétions des glandes corticosurrénales, l'excrétion hypophysaire de corticotrophine et l'activité du thymus. Elle entraîne une accumulation de glycogène hépatique et elle négative le bilan azoté.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption de l'acétate de fludrocortisone est rapide et complète. La fludrocortisone est essentiellement métabolisée au niveau du foie. L'élimination se fait majoritairement par voie urinaire (80 %) sous forme de dérivés conjugués.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les données de toxicité de la reproduction issues de la littérature mentionnent un effet embryotoxique et tératogène de l'acétate de fludrocortisone chez la souris, le rat et le lapin à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400939060668 (2008, RCP rév 23.01.17).
Prix : 105,79 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Dans l'indication « traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses", non remboursable et non agréé Collect à la date du 06.03.17 (demandes à l'étude).

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

FLUDARA ® comprimé pelliculé
FLUDARA ® injectable
fludarabine phosphate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 10 mg (en forme de capsule, portant la mention « LN » dans un hexagone sur une face ; rose saumon) *:* Boîtes de 15 ou de 20, sous plaquettes thermoformées de 5, dans un flacon doté d'une fermeture de sécurité enfant.
Poudre (lyophilisat blanc à reconstituer) *pour solution injectable ou perfusion à 50 mg :* Flacons de 10 ml, boîte de 5.

COMPOSITION
Comprimé pelliculé : *p cp*
Fludarabine (DCI) phosphate .... 10 mg
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172) oxyde de fer rouge (E 172).
Teneur en lactose monohydraté : 74,75 mg/cp.
Poudre pour solution injectable ou perfusion : *p flacon*
Fludarabine (DCI) phosphate .... 50 mg
Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium (qsp pH 7,7).
1 ml de solution reconstituée contient 25 mg de phosphate de fludarabine.

DC INDICATIONS
Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients adultes ayant des réserves médullaires suffisantes.
Le traitement en première ligne avec Fludara 10 mg ou Fludara 50 mg doit uniquement être initié chez les patients adultes en stade avancé de la maladie, Raï stade III/IV (Binet stade C) ou Raï stade I/II (Binet stade A/B) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Comprimé pelliculé :
La posologie recommandée est de 40 mg/m²/j de surface corporelle administré par voie orale en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Cette posologie équivaut à 1,6 fois la dose recommandée pour l'administration IV de phosphate de fludarabine (25 mg/m²/j).
Le tableau ci-dessous indique le nombre de comprimés de Fludara 10 mg à utiliser :

Surface corporelle (m²)	Dose quotidienne * (mg/j)	Nb de cp/jour (dose journalière)
0,75 - 0,88	30 - 35	3 (30 mg)
0,89 - 1,13	36 - 45	4 (40 mg)
1,14 - 1,38	46 - 55	5 (50 mg)
1,39 - 1,63	56 - 65	6 (60 mg)
1,64 - 1,88	66 - 75	7 (70 mg)
1,89 - 2,13	76 - 85	8 (80 mg)
2,14 - 2,38	86 - 95	9 (90 mg)
2,39 - 2,50	96 - 100	10 (100 mg)

* Calculée en fonction de la surface corporelle, arrondie au nombre supérieur ou inférieur.
La durée du traitement dépend de l'efficacité du traitement et de la tolérance au produit. Fludara 10 mg doit être administré jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cures), puis interrompu.
Il n'est pas recommandé d'adapter la dose pour la première cure de traitement avec Fludara (sauf chez les patients insuffisants rénaux : voir ci-dessous « Patients atteints d'insuffisance rénale »).
La réponse au traitement et la toxicité doivent être attentivement surveillées.
La dose devra être adaptée à chaque patient en fonction de la toxicité hématologique.
Avant la cure suivante, si les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes sont trop bas pour permettre l'administration de la dose recommandée et en cas de myélosuppression liée au traitement, la cure envisagée doit être reportée jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit supérieur à 1,0 x 10^9/L et celui des plaquettes supérieur à 100 x 10^9/L.
Le traitement ne doit pas être reporté plus de deux semaines. Au-delà de deux semaines, si les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes ne sont pas revenus à ces valeurs, la dose devra être réduite, conformément au tableau ci-dessous :

Polynucléaires neutrophiles et/ou plaquettes (10^9/L)		Dose de phosphate de fludarabine
0,5 - 1,0	50 - 100	30 mg/m²/j
< 0,5	< 50	20 mg/m²/j

La dose ne doit pas être réduite si la thrombocytopénie est liée à la maladie.
Si le patient ne répond pas au traitement après deux cures et ne montre pas ou peu de signes de toxicité hématologique, la dose pourra être augmentée avec prudence les cures suivantes.
Poudre pour solution injectable ou perfusion :
La dose recommandée est de 25 mg/m²/jour de surface corporelle, administrée par voie intraveineuse, en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Le lyophilisat doit être dissous dans 2 ml d'eau pour préparations injectables. Chaque ml de cette solution contient 25 mg de phosphate de fludarabine (cf Modalités manipulation/élimination).
La dose nécessaire de solution reconstituée (calculée en fonction de la surface corporelle du patient) est prélevée à la seringue.
- Pour une injection intraveineuse en bolus, cette dose doit être ensuite diluée dans 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Pour une perfusion, la dose requise prélevée dans une seringue doit être diluée dans 100 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administrée sur une durée de 30 minutes environ.

La durée du traitement dépend de l'efficacité du traitement et de la tolérance au produit.
Chez les patients atteints de LLC, il est recommandé d'administrer Fludara jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (rémission complète ou partielle, en général 6 cycles), puis d'interrompre le traitement.

Comprimé pelliculé et poudre pour solution injectable ou perfusion :

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Un ajustement de la dose est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Si la clairance de la créatinine sérique est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose de Fludara doit être réduite jusqu'à 50 % et une surveillance hématologique étroite doit être instaurée pour évaluer la toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement par Fludara est contre-indiqué si la clairance de la créatinine sérique est inférieure à 30 ml/min (cf Contre-indications).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Fludara chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Fludara doit être utilisé avec précaution dans ce groupe de patients.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Fludara chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Fludara n'est donc pas recommandée chez l'enfant.

Personnes âgées :

Les données cliniques étant limitées chez les personnes âgées (> 75 ans), l'administration de Fludara doit se faire avec précaution chez ce type de patients.

Chez les patients de plus de 65 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée (voir ci-dessus « Patients atteints d'insuffisance rénale » et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Fludara doit être administré sous la surveillance d'un médecin spécialisé ayant l'expérience de l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques.

Comprimé pelliculé :

Fludara 10 mg peut être pris à jeun ou au cours du repas. Les comprimés entiers doivent être avalés avec de l'eau, sans les mâcher ni les casser.

Poudre pour solution injectable ou perfusion :

Il est fortement recommandé d'administrer Fludara uniquement par voie intraveineuse. Il n'a été rapporté aucun cas de réaction locale sévère à la suite d'une administration paraveineuse de Fludara. Cependant, une administration paraveineuse accidentelle doit être évitée.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVANT MANIPULATION DU PRODUIT :

Pour les instructions concernant la manipulation et la reconstitution du produit avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min.
- Anémie hémolytique décompensée.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myélosuppression :

Des myélosuppressions sévères ont été rapportées, en particulier une anémie, une thrombocytopénie et une neutropénie, chez des patients traités par phosphate de fludarabine. Au cours d'une étude de phase I, en administration intraveineuse, chez des patients adultes atteints de tumeurs solides, le délai moyen pour atteindre le nadir était de 13 jours (de 3 à 25 jours) pour les polynucléaires neutrophiles et de 16 jours (de 2 à 32 jours) pour les plaquettes. La plupart des patients avaient préalablement présenté des perturbations hématologiques, soit en raison de leur maladie soit en raison d'une chimiothérapie myélosuppressive antérieure.

Un effet cumulatif sur la myélosuppression peut se manifester. Bien que la myélosuppression induite par la chimiothérapie soit souvent réversible, l'administration de phosphate de fludarabine nécessite une surveillance hématologique étroite.

Le phosphate de fludarabine est un agent antinéoplasique puissant pouvant induire des effets indésirables sévères. Les signes de toxicité hématologique ou non hématologique doivent être étroitement surveillés chez les patients en cours de traitement. Une surveillance régulière de la NFS est recommandée pour détecter la survenue éventuelle d'une anémie, d'une neutropénie ou d'une thrombocytopénie.

Plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire portant sur 3 lignées ayant entraîné une pancytopénie et parfois le décès ont été rapportés chez des patients adultes. Pour les cas signalés, la durée des cytopénies cliniquement significatives a varié entre 2 mois et environ 1 an. Ces épisodes ont été observés à la fois chez les patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur et chez les sujets non traités.

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des précautions doivent être prises lorsqu'un recueil des cellules souches hématopoïétiques est envisagé.

Affections auto-immunes :

Indépendamment de tout antécédent d'affections auto-immunes et des résultats du test de Coombs, des troubles auto-immuns (cf Effets indésirables), parfois fatals ou mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés pendant et après le traitement avec le phosphate de fludarabine. La majorité des patients ayant présenté une anémie hémolytique a développé à nouveau un processus hémolytique lors de la réadministration de Fludara. Les patients traités par Fludara doivent être étroitement surveillés quant à la survenue de signes d'hémolyse.

En cas d'hémolyse, l'interruption du traitement par Fludara est recommandée. Transfusions sanguines (sang irradié ; voir ci-dessous) et corticoïdes constituent le traitement le plus usuel de l'anémie hémolytique auto-immune.

Neurotoxicité :

Les effets sur le système nerveux central d'une administration chronique de Fludara ne sont pas connus. Il faut noter cependant que des patients ont toléré la dose recommandée dans des études à long terme (jusqu'à 26 cures).

Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance à la recherche d'éventuels effets neurologiques.

Au cours des études de recherche de dose à doses élevées, chez des patients souffrant de leucémies aiguës, des effets indésirables neurologiques sévères ont été constatés avec Fludara IV, tels que cécité, coma et décès. Les symptômes sont apparus entre 21 et 60 jours après administration de la dernière dose. Cette toxicité sévère sur le système nerveux central est apparue chez 36 % des patients traités par voie intraveineuse avec des doses approximativement 4 fois plus élevées (96 mg/m^2/jour pendant 5 à 7 jours) que la dose recommandée. Chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique traités aux doses recommandées, une toxicité neurologique sévère a été rarement décrite (coma, crises convulsives et agitation) et de façon peu fréquente (confusion mentale) (cf Effets indésirables).

L'expérience recueillie depuis la mise sur le marché montre une neurotoxicité plus précoce ou plus tardive par rapport à celle constatée lors des essais cliniques.

L'administration de Fludara peut être associée à une leucoencéphalopathie (LE), une leucoencéphalopathie toxique aiguë (ATL) ou un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS).

Cela peut se produire :

- A la dose recommandée :
  - Quand Fludara est administré en association ou après des traitements connus pour être associés à des LE, ATL ou RPLS.
  - Ou quand Fludara est administré chez des patients ayant d'autres facteurs de risques tels qu'une irradiation de la tête ou du corps entier, une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une maladie du greffon contre l'hôte, une atteinte de la fonction rénale ou une encéphalopathie hépatique.
- A des doses supérieures à la dose recommandée : Les symptômes de LE, ATL ou RPLS peuvent inclure des céphalées, nausées et vomissements, des convulsions, des troubles visuels tels que la perte de vision, une altération de la conscience et des déficits neurologiques focaux. D'autres effets peuvent inclure névrite optique, papillite, confusion, somnolence, agitation, paraparésie/quadriparésie, spasticité musculaire et incontinence.

Les LE/ATL/RPLS peuvent être irréversibles, menacer le pronostic vital ou être fatals.

Dès qu'une LE, ATL ou un RPLS est suspecté, le traitement par fludarabine doit être interrompu. Les patients doivent être surveillés et un examen d'imagerie cérébrale doit être réalisé, de préférence une IRM. Si le diagnostic est confirmé, le traitement par fludarabine doit être interrompu de manière définitive.

Syndrome de lyse tumorale :

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez des patients atteints de LLC qui présentaient une importante masse tumorale. Fludara pouvant induire une réponse précoce dès la première semaine de traitement, des précautions devront être prises chez les patients ayant un risque de développer cette complication. Une hospitalisation peut être recommandée chez ces patients durant la première cure de traitement.

Réaction de greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle :

Une réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte (GVH) (réaction de lymphocytes immunocompétents transfusés contre l'hôte) a été observée après transfusion de sang non irradié chez des patients traités par Fludara. Il a été rapporté de façon très fréquente que l'évolution de ce phénomène avait été fatale. C'est pourquoi, pour minimiser le risque de réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte, les patients traités ou ayant été traités par Fludara et nécessitant une transfusion doivent être transfusés uniquement avec des produits sanguins irradiés.

Cancer de la peau :

Une aggravation ou une poussée de lésions dermatologiques cancéreuses préexistantes, ou encore l'apparition de nouvelles lésions dermatologiques cancéreuses, a été rapportée chez certains patients pendant ou après le traitement par Fludara.

Mauvais état de santé :

Chez les patients présentant un mauvais état général, Fludara doit être administré avec précaution et après avoir pris en compte le rapport bénéfice/risque. Ceci s'applique particulièrement aux patients ayant un déficit sévère de l'hématopoïèse (thrombocytopénie, anémie et/ou granulocytopénie), une immunodéficience ou des antécédents d'infection opportuniste.

Insuffisance rénale :

Il existe une corrélation entre la clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique (2-F-ara-A) et la clairance de la créatinine, ce qui démontre l'importance de l'excrétion rénale pour l'élimination du produit. Chez des patients présentant une insuffisance rénale, on a observé une augmentation de l'exposition corporelle totale (ASC du 2F-ara-A).

Il n'existe que peu de données cliniques concernant les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min).

L'administration de Fludara doit se faire avec précaution chez les patients insuffisants rénaux. Chez un patient présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min), la dose doit être réduite jusqu'à 50 % et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement par Fludara est contre-indiqué si la clairance de la créatinine sérique est inférieure à 30 ml/min (cf Contre-indications).

Personnes âgées :

Les données cliniques étant limitées chez les personnes âgées (> 75 ans), l'administration de Fludara doit se faire avec précaution chez ce type de patients (cf également, pour la solution injectable et pour perfusion, Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, la clairance de la créatinine doit être mesurée avant le début du traitement : voir ci-dessus « Insuffisance rénale » et rubrique Posologie/Mode d'administration.

Grossesse :

Fludara ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire (par exemple : situations mettant en danger le pronostic vital, absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres sans compromettre le bénéfice clinique, traitement ne pouvant être évité).

Fludara peut être néfaste pour le fœtus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique). Les médecins ne pourront envisager l'utilisation de Fludara que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes doivent éviter toute grossesse durant leur traitement par Fludara.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Contraception :

Chez les femmes en âge de procréer ou chez l'homme fertile, des mesures contraceptives devront être prises pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Vaccination :

Pendant et après le traitement par Fludara 10 mg ou Fludara 50 mg, une vaccination avec des virus vivants doit être évitée.

Options de traitement après un traitement initial avec Fludara :

Les patients qui n'ont pas répondu initialement à un traitement par Fludara ne doivent pas être traités ultérieurement par le chlorambucil car la majorité des patients résistant à Fludara a montré une résistance au chlorambucil.

Changement pour Fludara IV :

L'incidence des nausées et vomissements rapportés a été plus importante avec la forme orale qu'avec la forme IV. Si cela représente un problème clinique persistant, il est recommandé de passer à la forme IV.

Excipients :

- Comprimé : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Solution injectable ou pour perfusion : chaque flacon de Fludara 50 mg contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), ce qui signifie qu'il est pratiquement sans sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Au cours des essais cliniques utilisant Fludara 50 mg (IV) en association avec la pentostatine (déoxycoformycine) dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) réfractaires, on a observé une fréquence inacceptable d'accidents pulmonaires mortels. En conséquence, l'association de Fludara et de pentostatine n'est pas recommandée.

L'association au dipyridamole ou à d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine peut diminuer l'efficacité thérapeutique de Fludara.

Des études cliniques et des essais *in vitro* ont montré que l'association de Fludara avec la cytarabine pouvait augmenter la concentration et l'exposition intracellulaires (pic) à l'Ara-CTP (métabolite actif de la cytarabine) dans les cellules leucémiques. Les concentrations plasmatiques d'Ara-C et les taux d'élimination d'Ara-CTP n'ont pas été modifiés.

Comprimé : au cours d'une étude clinique, la prise concomitante d'aliments n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques après administration orale de Fludara (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement et au moins jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

GROSSESSE :

Les données précliniques chez le rat ont démontré un passage de Fludara et/ou de ses métabolites dans le placenta. Les résultats des études d'embryotoxicité effectuées chez le rat et le lapin, par voie intraveineuse, ont indiqué un potentiel embryolétal et tératogène aux doses thérapeutiques (cf Sécurité préclinique).

Les données sur l'utilisation de Fludara chez la femme enceinte au cours du premier trimestre sont très limitées.

Fludara ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire (par exemple : situations mettant en danger le pronostic vital, absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres sans compromettre le bénéfice clinique, traitement ne pouvant être évité).

Fludara peut être néfaste pour le fœtus. Les médecins ne pourront envisager l'utilisation de Fludara que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'existence d'un passage de Fludara et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Cependant, les études précliniques ont montré que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passaient dans le lait maternel.

A cause des possibles effets indésirables graves de Fludara chez l'enfant allaité, Fludara est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fludara peut diminuer la capacité à conduire ou à utiliser des machines dans la mesure où il peut entraîner fatigue, asthénie, troubles visuels, confusion, agitation et crises convulsives.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

D'après l'expérience acquise avec Fludara, les événements indésirables les plus fréquents sont la myélosuppression (neutropénie, thrombopénie et anémie), les infections incluant des pneumonies, la toux, la fièvre, la fatigue, la faiblesse, les nausées, les vomissements et les diarrhées. Les autres événements indésirables fréquemment signalés sont notamment les frissons, les œdèmes, les malaises, les neuropathies périphériques, les troubles visuels, l'anorexie, les mucites, les stomatites et les rashs cutanés. Des infections opportunistes sévères sont survenues chez des patients traités par Fludara. Des décès résultant d'effets indésirables graves ont été rapportés.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables selon la classe de systèmes d'organes MedDRA. Leurs fréquences ont été établies à partir des données d'études cliniques, indépendamment d'une relation causale avec Fludara. Les événements indésirables rares ont principalement été identifiés après la mise sur le marché.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections/infections opportunistes (comme réactivation d'une infection virale latente, par exemple leuco-encéphalopathie multifocale progressive, virus de l'herpès, virus d'Epstein-Barr), pneumonie
Rare	Affection lymphoproliférative (liée à l'EBV)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Fréquent	Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë (principalement associés à un traitement préalable, concomitant ou subséquent par des agents alkylants, des inhibiteurs de la topo-isomérase ou des radiations)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Fréquent	Myélosuppression
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Affections auto-immunes (dont anémie hémolytique auto-immune, syndrome d'Evans, purpura thrombocytopénique, hémophilie acquise, pemphigus)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale (dont insuffisance rénale, acidose métabolique, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperuricémie, hématurie, excrétion de cristaux d'urate, hyperphosphatémie)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Neuropathies périphériques
Peu fréquent	Confusion
Rare	Coma, crises convulsives, agitation

Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels
Rare	Cécité, névrite optique, neuropathie optique
Affections cardiaques	
Rare	Insuffisance cardiaque, arythmie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Peu fréquent	Toxicité pulmonaire (dont fibrose pulmonaire, pneumopathie, dyspnée)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, diarrhées, nausées
Fréquent	Stomatite
Peu fréquent	Hémorragies gastro-intestinales, taux anormal d'enzymes pancréatiques
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Taux anormal d'enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Rare	Cancer de la peau, épidermolyse toxique (de type Lyell), syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, fatigue, faiblesse
Fréquent	Œdèmes, mucite, frissons, malaise

Le tableau ci-dessus utilise le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un effet indésirable donné. Les synonymes et les états associés ne sont pas répertoriés, mais doivent être également pris en compte.
Les termes MedDRA utilisés sont basés sur la version 12.0 de la classification MedDRA.

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :
Affections du système nerveux :
- Hémorragie cérébrale.
- Leucoencéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Leucoencéphalopathie toxique aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de leucoencéphalopathie réversible postérieure (RPLS) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Hémorragie pulmonaire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Cystite hémorragique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De fortes doses de Fludara ont été associées à des leucoencéphalopathies, des leucoencéphalopathies toxiques aiguës ou des syndromes de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS). Les symptômes peuvent inclure des céphalées, nausées et vomissements, des convulsions, des troubles visuels tels que la perte de vision, une altération de la conscience et des déficits neurologiques focaux. D'autres effets peuvent inclure névrite optique, papillite, confusion, somnolence, agitation, paraparésie/quadriparésie, spasticité musculaire, incontinence, toxicité irréversible sur le système nerveux central, caractérisée par une cécité retardée, un coma et le décès. Les fortes doses ont également été associées à des thrombocytopénies et neutropénies sévères dues à la myélosuppression.
Il n'existe pas d'antidote connu. Le traitement des manifestations de surdosage est limité à l'arrêt du traitement et à la mise en œuvre d'une thérapeutique symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et analogues des purines (code ATC : L01BB05).

Mécanisme d'action :
Fludara contient du phosphate de fludarabine, un nucléotide fluoré hydrosoluble analogue de l'agent antiviral vidarabine, 9-β-D-arabinofuranosyladénine (ara-A), qui est relativement résistant à la désamination par l'adénosine désaminase.
Le phosphate de fludarabine est rapidement déphosphorylé en 2F-ara-A, qui est incorporé dans la cellule puis subit une phosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2F-Ara-ATP. Il a été montré que ce métabolite agit en inhibant la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase α/δ et ε, l'ADN primase et l'ADN ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines.
Bien que certains aspects du mécanisme d'action du 2F-ara-ATP demeurent encore obscurs, il est établi que ses effets sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent tous à l'inhibition de la croissance cellulaire, l'inhibition de la synthèse de l'ADN étant le facteur prédominant. De plus, des études *in vitro* ont montré que l'exposition de lymphocytes de LLC au 2F-ara-A déclenchait une fragmentation importante de l'ADN et une mort cellulaire caractéristique de l'apoptose.

Efficacité clinique et tolérance :
Une étude de phase III, comparant le phosphate de fludarabine au chlorambucil (40 mg/m^2 toutes les 4 semaines) a été conduite chez respectivement 195 et 199 patients atteints de LLC à cellules B, non antérieurement traités. Les résultats de cette étude ont montré des taux de réponse globale et de réponse complète significativement plus élevés avec le phosphate de fludarabine en première ligne par rapport au chlorambucil (61,1 % contre 37,6 % et 14,9 % contre 3,4 %, respectivement), ainsi qu'une durée de réponse significativement plus prolongée (19 contre 12,2 mois) chez les patients sous phosphate de fludarabine, de même que le délai de progression (17 contre 13,2 mois). La survie médiane a été de 56,1 mois sous phosphate de fludarabine et de 55,1 mois sous chlorambucil, et une différence non significative a également été notée concernant l'état général des patients.
La proportion de patients pour lesquels des effets toxiques ont été rapportés était comparable dans les deux groupes (89,7 % sous phosphate de fludarabine et 89,9 % sous chlorambucil). Alors que l'incidence des effets hématotoxiques n'était pas significativement différente entre les deux groupes, les patients sous phosphate de fludarabine ont été significativement plus nombreux à connaître des effets toxiques sur les leucocytes ($p = 0,0054$) et les lymphocytes ($p = 0,0240$) que ceux sous chlorambucil. La proportion de patients ayant connu des nausées, des vomissements et des diarrhées a été significativement inférieure chez les patients sous phosphate de fludarabine (respectivement $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ et $p = 0,0489$) que chez les patients sous chlorambucil. De même, les effets hépatotoxiques ont également été rapportés significativement ($p = 0,0487$) moins fréquemment sous phosphate de fludarabine que sous chlorambucil.
Les patients qui répondent initialement à Fludara ont une chance de répondre à nouveau à une monothérapie par Fludara.
Dans un essai randomisé comparant Fludara au protocole CAP (cyclophosphamide, adriamycine et prednisone) chez 208 patients atteints de LLC (stade B ou C de Binet), les résultats obtenus dans le sous-groupe des 103 patients déjà traités auparavant ont été les suivants : le taux global de réponse et le taux de réponse complète ont été plus élevés avec Fludara qu'avec le protocole CAP (respectivement 45 % contre 26 % et 13 % contre 6 %) ; la durée de la réponse et la survie globale ont été similaires dans les deux groupes. Pendant la période de traitement stipulée (6 mois), il y a eu 9 décès dans le groupe Fludara contre 4 dans le groupe CAP.
Des analyses *post hoc* portant uniquement sur les données recueillies jusqu'à 6 mois après le début du traitement ont montré une différence entre les courbes de survie de Fludara et du CAP en faveur du CAP dans le sous-groupe des patients au stade C de Binet déjà traités auparavant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique plasmatique et urinaire de la fludarabine (2F-ara-A) :
La pharmacocinétique de la fludarabine (2F-ara-A) a été étudiée après administration intraveineuse en bolus, en perfusion de courte durée ou en perfusion continue, ainsi qu'après administration orale de phosphate de fludarabine (Fludara 50 mg, 2F-ara-AMP).
Aucune corrélation claire n'a été établie entre les propriétés pharmacocinétiques du 2F-ara-A et l'efficacité du traitement chez les patients cancéreux.
Toutefois, la survenue de neutropénies et de modifications de l'hématocrite témoignent d'une toxicité dose-dépendante du phosphate de fludarabine sur l'hématopoïèse.

Distribution et métabolisme :
Le 2F-ara-AMP est une prodrogue hydrosoluble de la fludarabine (2F-ara-A), qui est rapidement et abondamment déphosphorylée chez l'homme en nucléoside fludarabine 2F-ara-A.
Le 2F-ara-hypoxanthine, métabolite principal chez le chien, n'a été observé que dans des proportions mineures chez l'homme.
Après perfusion d'une dose unique pendant 30 minutes de 25 mg/m^2 de 2F-ara-AMP aux patients atteints de LLC, le 2F-ara-A atteint une concentration plasmatique maximum moyenne de 3,5 à 3,7 µM à la fin de la perfusion.
Après une cinquième dose, les taux de 2F-ara-A montrent une accumulation modérée avec des valeurs de 4,4 à 4,8 µM à la fin de la perfusion. Pendant un traitement de 5 jours, les taux plasmatiques de 2F-ara-A augmentent d'un facteur 2 environ. Une accumulation de 2F-ara-A au cours de plusieurs cycles de traitement peut être exclue. Après le pic maximal, les taux décroissent en 3 phases, avec une demi-vie initiale d'à peu près 5 minutes, une demi-vie intermédiaire de 1 à 2 heures et une demi-vie terminale d'environ 20 heures.
Une comparaison interétudes de la pharmacocinétique du 2F-ara-A montre une clairance plasmatique totale moyenne (CL) de 79 ± 40 ml/min/m^2 ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) et un volume moyen de distribution (Vss) de 83 ± 55 l/m^2 ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Une grande variabilité interindividuelle a été montrée. Après administration intraveineuse et orale de phosphate de fludarabine, les taux plasmatiques de 2F-ara-A et les aires sous la courbe augmentent de façon linéaire avec la dose alors que les demi-vies, la clairance plasmatique et les volumes de distribution restent constants, indépendants de la dose, indiquant une pharmacocinétique dose-linéaire.

Élimination :
L'élimination du 2F-ara-A se fait principalement par voie rénale. 40 à 60 % de la dose IV administrée ont été excrétés dans les urines. Des études d'équilibre des masses (« masse balance ») menées chez l'animal avec du ^{3}H-2F-ara-AMP ont montré une complète restitution des substances radiomarquées dans les urines.

Populations particulières de patients :
Chez certains sujets dont la fonction rénale était altérée, il a été montré une réduction de la clairance corporelle totale, indiquant la nécessité d'une réduction des doses. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines du 2F-ara-A.

Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine :
Le 2F-ara-A est transporté activement dans les cellules leucémiques, où il est rephosphorylé en monophosphate puis en di- et triphosphate. Le triphosphate 2F-ara-ATP est le principal métabolite intracellulaire et le seul métabolite connu pour avoir une activité cytotoxique. Les taux maximums de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques des patients atteints de LLC ont été observés après une durée médiane de 4 heures et ont été considérablement variables avec un pic de concentration médian d'environ 20 µM. Les taux de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques étaient toujours considérablement plus élevés que les taux maximums de 2F-ara-A dans le plasma, indiquant une accumulation au niveau des sites cibles.
L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques montre une relation linéaire entre l'exposition au 2F-ara-A (résultant de la concentration en 2F-ara-A et de la durée de l'incubation) et l'enrichissement intracellulaire en 2F-ara-ATP. L'élimination du 2F-ara-ATP des cellules cibles se fait selon une demi-vie médiane de 15 à 23 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :
Dans les études de toxicité aiguë, l'administration intraveineuse en dose unique de phosphate de fludarabine a produit des symptômes d'intoxication sévère ou des décès à des doses de l'ordre de 10^2 fois la dose thérapeutique. Comme attendu pour un composé cytotoxique, la moelle osseuse, les organes lymphoïdes, la muqueuse gastro-intestinale, les reins et les gonades mâles ont été affectés. Chez les patients, des effets indésirables sévères ont été observés à des doses proches des doses thérapeutiques recommandées (3 à 4 fois) et incluaient une sévère neurotoxicité avec, dans certains cas, une évolution fatale (cf Surdosage).
Des études de toxicité systémique après administration réitérée du phosphate de fludarabine ont montré également les effets attendus sur les tissus de prolifération rapide au-dessus d'une dose seuil. La sévérité des manifestations morphologiques augmente en fonction des doses et de la durée d'exposition ; ces modifications ont généralement été considérées comme réversibles.
En principe, l'expérience disponible à partir de l'utilisation en thérapeutique de Fludara montre un profil toxicologique comparable chez l'animal et chez l'homme, bien que des effets indésirables supplémentaires tels que la neurotoxicité aient été observés chez les patients (cf Effets indésirables).

Embryotoxicité :
Les résultats des études animales d'embryotoxicité effectuées chez le rat et le lapin, par voie intraveineuse, ont montré un potentiel embryolétal et tératogène du phosphate de fludarabine, se manifestant par des malformations squelettiques, une perte de poids fœtal et postimplantatoire.
En raison de la marge thérapeutique étroite entre les doses tératogènes chez l'animal et la dose thérapeutique chez l'homme, ainsi que par analogie avec les autres antimétabolites considérés comme interférant avec les processus de différenciation, l'utilisation de Fludara en thérapeutique comporte un risque tératogène significatif chez l'homme (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Potentiel génotoxique et tumorigène :
Il a été montré que le phosphate de fludarabine produisait des altérations de l'ADN au cours d'un test d'échange de chromatides sœurs et induisait des aberrations chromosomiques au cours d'un essai cytogénétique *in vitro*. Le phosphate de fludarabine augmente le taux de micronuclei dans le test du micronucleus réalisé *in vivo* chez la souris. Cependant, le test de mutation génique et de dominant létal chez la souris mâle étaient négatifs. Ainsi, le potentiel mutagène a été démontré sur les cellules somatiques, mais pourrait ne pas être démontré sur les cellules germinales.
L'activité connue du phosphate de fludarabine au niveau de l'ADN et les résultats des tests de mutagenèse permettent de suspecter un potentiel tumorigène. Pour élucider cette question, aucune étude animale supplémentaire n'a été menée, car l'augmentation du risque d'apparition de tumeurs secondaires liées à l'usage de Fludara ne pourra être vérifiée que par les données épidémiologiques.

Tolérance locale :
Les résultats de l'expérimentation animale ne laissent présager aucune irritation locale au site d'injection après administration intraveineuse. Même après une injection accidentelle mal positionnée (hors de la veine), aucune irritation locale n'a été observée après administration paraveineuse, intra-artérielle et intramusculaire d'une solution aqueuse contenant 7,5 mg de phosphate de fludarabine par ml.
Étant donné que, chez l'animal, les lésions gastro-intestinales sont de même nature après administration intraveineuse et après administration intragastrique, on peut supposer que l'entérite induite par le phosphate de fludarabine est un effet systémique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable et pour perfusion : en l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé pelliculé :
Durée de conservation :
- Zones climatiques III et IV : 2 ans.
- Zones climatiques I et II : 3 ans.

A conserver dans le flacon d'origine soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Solution injectable et pour perfusion :
Durée de conservation : 3 ans, flacon non ouvert.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution diluée et reconstituée :
La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 7 jours à 4 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 8 heures à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé pelliculé :
Manipulation et destruction :
Fludara ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.
Les procédures de manipulation appropriées doivent être suivies conformément aux recommandations en vigueur pour des médicaments cytotoxiques. Toute fraction de produit non utilisé doit être incinérée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Solution injectable et pour perfusion :
Reconstitution :
Pour l'administration parentérale, ajouter 2 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans des conditions aseptiques. Le lyophilisat se dissout en moins de 15 secondes.
Chaque ml de la solution obtenue contient 25 mg de phosphate de fludarabine, 25 mg de mannitol et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 7,7. Le pH du produit fini est compris entre 7,2 et 8,2.
Dilution :
La dose requise (calculée en fonction de la surface corporelle du patient) doit être prélevée à l'aide d'une seringue.
Pour une injection en bolus, cette dose doit être diluée dans 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
Lorsque l'administration se fait par perfusion, la dose requise doit être diluée dans 100 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et perfusée en 30 minutes environ.
Lors des études cliniques, le produit a été dilué dans 100 ml ou 125 ml de solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
Contrôle visuel avant utilisation :
La solution reconstituée est claire et incolore. Elle doit être contrôlée visuellement avant utilisation. Seules les solutions claires et incolores exemptes de particules peuvent être utilisées. Fludara ne doit pas être utilisé si le contenant a été endommagé.
Manipulation et destruction :
Fludara ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.
Les procédures de manipulation et de destruction appropriées doivent être suivies conformément à la réglementation en vigueur pour des médicaments cytotoxiques.
Des précautions doivent être prises lors des manipulations et de la préparation de la solution de Fludara. Le port de gants en latex et de lunettes de sécurité est recommandé afin d'éviter une exposition au produit en cas de bris du flacon ou d'autre incident. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement les zones atteintes avec de l'eau et du savon. En cas de projection accidentelle dans les yeux, rincer à grande eau. L'inhalation du produit doit être évitée.
Ce médicament est à usage unique exclusivement. Toute fraction de produit non utilisé, déversement accidentel ou déchet doit être éliminé(e) conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Comprimé pelliculé : Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, oncologues et médecins internistes.

Solution injectable et pour perfusion : Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400935853202 (2002, RCP rév 16.02.16) 15 cp.
3400935853370 (2002, RCP rév 16.02.16) 20 cp.
3400955854425 (1994, RCP rév 16.02.16) 5 fl.

Prix : 436,43 € (15 comprimés).
576,96 € (20 comprimés).

Comprimé pelliculé :
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Solution injectable et pour perfusion :
Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 Naarden, Pays-Bas.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

FLUDEX ® 2,5 mg
FLUDEX ® LP 1,5 mg
indapamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Fludex 2,5 mg :
Comprimé pelliculé à 2,5 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Fludex LP 1,5 mg :
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 1,5 mg (rond ; blanc) : Boîtes de 30 et 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Fludex 2,5 mg : *p cp*
Indapamide (DCI) hémihydraté .... 2,5 mg
Excipients : Noyau : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc, polyvidone. *Pelliculage :* cire d'abeille blanche, dioxyde de titane (E171), glycérol, laurylsulfate de sodium, méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (59,25 mg).

Fludex LP 1,5 mg : *p cp*
Indapamide (DCI) .... 1,5 mg
Excipients : Noyau : silice colloïdale anhydre, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone. *Pelliculage :* glycérol, hypromellose, macrogol 6000, stéarate de magnésium, dioxyde de titane (E171).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (124,5 mg).

DC INDICATIONS

Fludex est indiqué dans l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Fludex 2,5 mg :
1 comprimé par 24 heures, de préférence le matin.
Dans l'hypertension artérielle, la posologie ne doit pas dépasser 2,5 mg/jour (augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité).

Fludex LP 1,5 mg :
1 comprimé par 24 heures, de préférence le matin.
Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être croqué.
Des doses plus élevées n'améliorent pas l'action antihypertensive de l'indapamide mais augmentent en revanche son effet salidiurétique.

Populations particulières :
Insuffisance rénale (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.
Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.
Insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.
Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient. Ces patients pourront être traités par Fludex uniquement lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Fludex chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère.
- Encéphalopathie hépatique ou insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'association avec le lithium et les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques apparentés aux thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.
Photosensibilité :
Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité apparaît durant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou à la lumière UV.
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Équilibre hydroélectrolytique :
- Natrémie :
  Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage). Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie associée à une hypovolémie peut entrainer une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlores peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
- Kaliémie :
  La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.
  Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.
  Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1re semaine qui suit la mise en route du traitement.
  La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.
- Calcémie :
  Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :
Il importe chez les diabétiques de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.
Acide urique :
Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.
Fonction rénale et diurétiques :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'usage des diurétiques est nécessaire, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments pouvant induire des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ; quelques antipsychotiques : phénotiazines (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol) ; autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV.
  Augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, en particulier de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur de risque).
  L'hypokaliémie doit être surveillée et corrigée si nécessaire, avant d'introduire une association. La clinique, les électrolytes plasmatiques et l'ECG sont à surveiller.
  Utiliser des substances qui ne présentent pas de risques de torsades de pointes en présence d'une hypokaliémie.
- AINS (voie générale), incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2 et les salicylés à forte dose (> 3 g/jour) : diminution possible de l'effet antihypertenseur de l'indapamide.
  Risque d'une insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire). Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : risque d'hypotension artérielle soudaine et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs d'une sténose de l'artère rénale).
  Dans l'hypertension essentielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'IEC et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ;
  - soit administrer des doses initiales faibles de l'IEC et augmenter progressivement.
  Dans l'insuffisance cardiaque congestive, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) au cours des premières semaines du traitement par l'IEC.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco- et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :
- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, triamtérène) : dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale, ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Metformine : risque majoré de survenue d'une acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale liée à l'association avec les diurétiques et plus spécialement avec les diurétiques de l'anse.
  Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque majoré d'hypotension orthostatique (effet additif).
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données, ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses), sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques au cours du troisième trimestre de la grossesse peut réduire la volémie maternelle ainsi que le débit sanguin utéroplacentaire, pouvant être à l'origine d'une ischémie fœtoplacentaire et d'un retard de croissance.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides et une hypokaliémie pourraient survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques auxquels ont été associées une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d'allaitement.
L'indapamide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Les études de toxicité sur la reproduction chez les rats, mâles et femelles, n'ont montré aucun effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique). Aucun effet n'est attendu sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'indapamide ne modifie pas la vigilance, mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.
Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.
Fludex 2,5 mg : au cours des essais cliniques, une hypokaliémie (kaliémie < 3,4 mmol/l) a été observée chez 25 % des patients, et une kaliémie < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la diminution moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.
Fludex 1,5 mg : au cours des essais cliniques, une hypokaliémie (kaliémie < 3,4 mmol/l) a été observée chez 10 % des patients, et une kaliémie < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la diminution moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.
Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont pour la plupart dose-dépendants.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement, classés selon les fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	
Fréquences	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hypercalcémie
Indéterminée	Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave dans certaines populations à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Rare	Vertige, fatigue, céphalée, paresthésie
Indéterminée	Syncope
Affections oculaires	
Indéterminée	Myopie, vision trouble, troubles de la vision
Affections cardiaques	
Très rare	Arythmie
Indéterminée	Torsades de pointes (potentiellement fatale) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très rare	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Vomissement
Rare	Nausée, constipation, bouche sèche
Très rare	Pancréatite

Affections hépatobiliaires	
Très rare	Fonction hépatique altérée
Indéterminée	Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réaction d'hypersensibilité, éruption maculopapuleuse
Peu fréquent	Purpura
Très rare	Angiœdème, urticaire, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson
Indéterminée	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale
Investigations	
Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions), élévation de la glycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), élévation de l'uricémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), élévation des taux d'enzymes hépatiques

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
L'indapamide n'a pas montré de toxicité jusqu'à 40 mg, soit 16 fois la dose thérapeutique avec Fludex 2,5 mg et 27 fois la dose thérapeutique avec Fludex LP 1,5 mg.
Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).
Prise en charge :
Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé, puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétique du segment cortical de dilution (code ATC : C03BA11 ; C : système cardiovasculaire).
L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.
Son activité antihypertensive apparaît à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques. D'autre part, il a pu être objectivé un maintien de cette activité antihypertensive chez l'hypertendu fonctionnellement anéphrique.
Les études de phases II et III de Fludex LP 1,5 mg ont montré, en monothérapie, un effet antihypertenseur se prolongeant pendant 24 heures.
Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et une diminution des résistances périphériques totales et artériolaires.
Comme d'autres diurétiques, le mécanisme de l'action vasculaire de l'indapamide semble impliquer :
- une réduction de la contractilité de la fibre musculaire lisse vasculaire en rapport avec une modification des échanges ioniques transmembranaires essentiellement calciques ;
- une stimulation de la synthèse de la prostaglandine PGE_2 et de la synthèse de la prostacycline PGI_2 vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire.

L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.
Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.
En outre, il a été démontré, à court, à moyen et à long termes chez l'hypertendu, que l'indapamide :
- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol ;
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Fludex 2,5 mg :
Absorption :
La biodisponibilité de l'indapamide est élevée (93 %).
Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (Tmax) varie entre 1 et 2 heures après une dose de 2,5 mg.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 75 %.
La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures).
L'administration répétée d'indapamide augmente le niveau des concentrations plasmatiques à l'équilibre (plateau) par rapport à une administration unique, mais ce plateau reste stable au cours du temps, traduisant l'absence d'accumulation.
Élimination :
La clairance rénale représente 60 à 80 % de la clairance totale.
Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 5 %, l'indapamide étant principalement excrété sous forme de métabolites.
Fludex LP 1,5 mg :
Fludex 1,5 mg est présenté sous une forme galénique à libération ralentie, grâce à un système matriciel avec dispersion du principe actif au sein d'un support qui permet une libération ralentie d'indapamide.
Absorption :
La fraction libérée d'indapamide est rapidement et totalement absorbée par le tractus digestif.
La prise de nourriture augmente légèrement la vitesse d'absorption mais n'a pas d'influence sur la quantité de produit absorbée.
Le pic sanguin après administration unique est atteint 12 heures environ après la prise ; la répétition des prises permet de limiter les variations des concentrations sanguines entre deux prises.
Il existe une variabilité intra-individuelle.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.
La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures).
L'état d'équilibre est atteint après 7 jours.
Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.
Métabolisme :
L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.
Populations à risque :
Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les tests réalisés sur l'indapamide n'ont pas montré de propriétés mutagènes ou cancérogènes.
Les plus fortes doses administrées par voie orale chez différentes espèces animales (40 à 8000 fois la dose thérapeutique) ont montré une exacerbation des propriétés diurétiques de l'indapamide. Les principaux symptômes des études de toxicité aiguë avec l'indapamide administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sont en relation avec l'activité pharmacologique de l'indapamide, c'est-à-dire bradypnée et vasodilatation périphérique.
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité.
La fertilité n'est pas altérée chez les rats, mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Fludex 2,5 mg :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Fludex LP 1,5 mg :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931443728 (1986, RCP rév 03.02.16) 30 cp à 2,5 mg.
3400933827465 (1994, RCP rév 19.02.16) 30 cp à 1,5 mg.
3400935781420 (2001, RCP rév 19.02.16) 90 cp à 1,5 mg.
3400933827694 (1994, RCP rév 19.02.16) 100 cp à 1,5 mg.
Prix : 11,19 € (30 comprimés à 2,5 mg).
5,02 € (30 comprimés à 1,5 mg).
14,15 € (90 comprimés à 1,5 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 6,45 € (30 cp à 2,5 mg) ; 5,02 € (30 cp à 1,5 mg) ; 14,15 € (90 cp à 1,5 mg). Collect (sauf boîte de 90 cp à 1,5 mg).
Modèle hospitalier : Collect (100 cp à 1,5 mg).

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLUDITEC® 5 % ADULTES EXPECTORANT sirop

carbocistéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop adulte à 5 % : Flacons de 125 ml et de 300 ml, avec godet doseur de 20 ml.

COMPOSITION *p 15 ml*

Carbocistéine (DCI) .... 0,75 g
Excipients : saccharose, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), colorant bleu patenté V, colorant jaune orangé S (E110), arôme caramel, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : saccharose (5,25 g/dose de 15 ml), sodium (4,4 mmol ou 100 mg/dose de 15 ml), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez les adultes (plus de 15 ans) en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Un godet doseur rempli jusqu'à la graduation de 15 ml contient 750 mg de carbocistéine.
Prendre 1 dose de 15 ml, 3 fois par jour, de préférence en dehors des repas.
Mode d'administration :
Voie orale.
Durée de traitement :
La durée de traitement doit être brève et ne pas excéder 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.
L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou avec des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 5,25 g de saccharose par dose de 15 ml dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 4,4 mmol (ou 100 mg) de sodium par dose de 15 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient un agent azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la carbocistéine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de la carbocistéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.
Possibilité de réactions cutanées allergiques telles que urticaire, angio-œdème, prurit, éruption érythémateuse.
Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique, Code ATC : R05CB03.
La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La carbocistéine, après administration par voie orale, est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.
La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935381316 (1994, RCP rév 12.07.16) 125 ml.
3400935381484 (1994, RCP rév 12.07.16) 300 ml.
Produit commercialisé uniquement à l'export.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

FLUDITEC® 750 mg/10 ml ADULTES SANS SUCRE

carbocistéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 750 mg/10 ml, édulcorée à la saccharine sodique, au sorbitol et au maltitol liquide : Sachets de 10 ml, boîte de 15.

COMPOSITION *p sachet*

Carbocistéine (DCI) .... 750 mg
Excipients : saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), hydroxyéthylcellulose, sorbitol liquide (non cristallisable), maltitol liquide, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Arôme :* caramel/vanille (acétyl-méthyl-carbinol, benzaldéhyde, arôme caramel naturel, distillat de cacao, extrait de café, diacétyle, éthanol, éthyle vanilline, extrait de fenugrec, sirop de glucose, glycérol, maltol, extrait de reine des prés, mintlactone, gamma-nonalactone, pipéronal [héliotropine], propylèneglycol, vanilline, eau).
Teneur en sodium : 97,5 mg (4,24 mmol)/dose.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
Voie orale.
1 sachet de 10 ml contient 750 mg de carbocistéine.
La posologie usuelle est de 750 mg par prise à raison de 3 prises par jour, soit 1 sachet, 3 fois par jour.
Ce médicament est adapté aux patients suivant un régime hypoglucidique ou hypocalorique.
Durée du traitement :
Elle doit être brève et ne pas excéder 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 219) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient du maltitol liquide et du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 97,5 mg (4,24 mmol) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la carbocistéine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de la carbocistéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel.

Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées) ; Il est alors conseillé de réduire la dose.

Possibilité de réactions cutanées allergiques telles que prurit, urticaire, éruption érythémateuse, œdème du visage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : mucolytique (R : système respiratoire ; code ATC : R05CB03).

La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La carbocistéine après administration par voie orale est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921929898 (2012).

Non remb Séc soc.

Produit commercialisé uniquement à l'export.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

FLUDITEC ® ENFANTS 2 % sirop

carbocistéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop enfant à 2 % : Flacon de 125 ml, avec godet doseur de 20 ml gradué par 5 ml.

COMPOSITION	*p 5 ml*
Carbocistéine (DCI)	100 mg

Excipients : saccharose, glycérol, arôme banane, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), jaune orangé S (E110), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose (3,5 g/dose de 5 ml), sodium (0,57 mmol ou 13 mg/dose de 5 ml), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Un godet doseur rempli jusqu'à la graduation de 5 ml contient 100 mg de carbocistéine.

Enfant de 2 ans à 5 ans : 200 mg par jour, répartis en 2 prises, soit 1 godet doseur rempli jusqu'à la graduation de 5 ml, 2 fois par jour.

Enfant de plus de 5 ans : 300 mg par jour, répartis en 3 prises, soit 1 godet doseur rempli jusqu'à la graduation de 5 ml, 3 fois par jour.

Mode d'administration :

Voie orale.

Durée de traitement :

La durée du traitement ne dépassera pas 8 à 10 jours sans avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Nourrisson (moins de 2 ans) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou en cas de maladie chronique des bronches et des poumons, procéder à un réexamen de la situation clinique.

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.

L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 3,5 g de saccharose par dose de 5 ml dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,57 mmol (ou 13 mg) de sodium par dose de 5 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient un agent azoïque (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la carbocistéine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de la carbocistéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de suremcombrement bronchique chez le nourrisson (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions cutanées allergiques, telles que prurit, éruption érythémateuse, urticaire et angiœdème.

Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.

Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique, Code ATC : R05CB03.

La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La carbocistéine, après administration par voie orale, est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933834678 (1994, RCP rév 12.07.16).

Produit commercialisé uniquement à l'export.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FLUENZ TETRA ®

vaccin grippal (vivant atténué, nasal)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale (incolore à jaune pâle, limpide à opalescente ; de petites particules blanches peuvent être présentes) : Applicateur nasal à usage unique contenant 0,2 ml de suspension, avec un embout, un capuchon de protection de l'embout, un piston d'injection, un bouchon-piston et un clip séparateur de dose, boîte unitaire.

COMPOSITION

Virus[a] grippal réassorti (vivant atténué) des quatre souches suivantes[b] :	*p dose (0,2 ml)*
A/Michigan/45/2015 (H_1N_1) pdm09, souche analogue (A/Slovenia/2903/2015, MEDI 279432)	$10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF[c]
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) souche analogue (A/New Caledonia/71/2014, MEDI 263122)	$10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF[c]
B/Brisbane/60/2008 souche analogue (B/Brisbane/60/2008, MEDI 228030)	$10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF[c]
B/Phuket/3073/2013 souche analogue (B/Phuket/3073/2013, MEDI 254977)	$10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF[c]

a) Cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.

b) Produites sur cellules Vero par technologie de génétique inverse. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

c) Unités formant foyer.

Excipients : saccharose, phosphate dipotassique, phosphate monopotassique, gélatine (porcine, type A), chlorhydrate d'arginine, glutamate monosodique monohydraté, eau pour préparations injectables.

Ce vaccin est conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) et à la décision de l'UE pour la saison 2017/2018.

Le vaccin peut contenir des résidus des substances suivantes : protéines d'œuf (ex : ovalbumine) et gentamicine. La quantité maximale d'ovalbumine est inférieure à 0,024 microgrammes par dose de 0,2 ml (0,12 microgrammes par ml).

DC INDICATIONS

Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.

L'utilisation de Fluenz Tetra doit être conforme aux recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Enfants âgés de 24 mois et plus, et adolescents :

0,2 ml (0,1 ml administré dans chaque narine).

Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Fluenz Tetra ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et enfants de moins de 24 mois, pour des raisons de sécurité liées à l'augmentation des taux d'hospitalisation et d'épisodes de sifflements dans cette population (cf Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être administré par voie nasale.

Ne pas injecter Fluenz Tetra.

Fluenz Tetra est administré en une dose répartie dans chaque narine. Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrer l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai. Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.

Pour les instructions concernant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (ex : gélatine), ou à la gentamicine (traces de résidus possibles).
- Réaction allergique sévère (ex : anaphylaxie) aux œufs ou aux protéines de l'œuf (ex : ovalbumine).
- Enfants et adolescents présentant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur tels que : une leucémie aiguë ou chronique, un lymphome, une infection par le VIH symptomatique, une immunodéficience cellulaire et la prise de corticostéroïdes à fortes doses. L'utilisation de Fluenz Tetra n'est pas contre-indiquée chez les patients présentant une infection par le VIH asymptomatique, ou recevant un traitement par corticostéroïdes topiques/inhalés ou par corticostéroïdes systémiques à faible dose, ou recevant un traitement de substitution à base de corticostéroïdes, comme dans les cas d'insuffisance surrénale.
- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et recevant un traitement par salicylés, en raison de l'association du syndrome de Reye avec les salicylés et l'infection par un virus de la grippe de type sauvage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour la plupart des vaccins, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance, afin de prendre en charge une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité grave suite à l'administration de Fluenz Tetra.

Fluenz Tetra ne doit pas être administré aux enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Il convient d'informer les personnes vaccinées que Fluenz Tetra est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques avec Fluenz indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.

Fluenz Tetra ne doit en aucun cas être injecté.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de Fluenz Tetra chez les enfants souffrant de malformations cranio-faciales non corrigées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ne pas administrer Fluenz Tetra aux enfants et adolescents recevant un traitement par salicylés (cf Contre-indications). Ne pas utiliser les salicylés chez les enfants et les adolescents dans les 4 semaines suivant la vaccination, sauf indication médicale contraire. En effet, des cas de syndrome de Reye ont été rapportés suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par un virus de la grippe de type sauvage.

La coadministration du vaccin trivalent Fluenz avec les vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, ainsi que le vaccin oral poliomyélitique a fait l'objet d'études. Aucune modification clinique significative des réponses immunitaires aux vaccins contre la rougeole, les oreillons, la varicelle, le vaccin oral poliomyélitique ou Fluenz n'a été observée. La réponse immunitaire au vaccin contre la rubéole était altérée de manière significative. Toutefois, ces modification pourrait ne pas avoir de pertinence clinique, avec le schéma d'immunisation en deux doses du vaccin contre la rubéole. Cette observation relative au vaccin trivalent Fluenz est pertinente pour l'utilisation de Fluenz Tetra car Fluenz Tetra (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est identique à Fluenz, la seule différence étant l'ajout d'une quatrième souche (une deuxième souche B) au sein de Fluenz Tetra.

La coadministration de Fluenz Tetra avec des vaccins inactivés n'a pas été étudiée.

L'utilisation simultanée de Fluenz Tetra avec des antiviraux actifs contre les virus de la grippe A et/ou B n'a pas été évaluée. Toutefois, les antiviraux contre la grippe pouvant potentiellement diminuer l'efficacité de Fluenz Tetra, il est conseillé de ne pas administrer le vaccin dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement antiviral contre la grippe. L'administration d'antiviraux contre la grippe dans les deux semaines suivant la vaccination peut affecter la réponse au vaccin.

Si des antiviraux contre la grippe et Fluenz Tetra sont administrés de manière concomitante, il convient d'envisager une seconde vaccination en fonction de l'évaluation clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Fluenz Tetra chez la femme enceinte. Les données chez

138 femmes enceintes pour lesquelles une administration de Fluenz vaccin trivalent était enregistrée dans une base de données américaine de compagnies d'assurance n'indiquent pas d'issues défavorables significatives pour la mère. Sur 27 rapports d'administration de Fluenz chez des femmes enceintes issus du système américain de signalement des effets indésirables des vaccins (*US Vaccine Adverse Event Reporting System*), aucune caractéristique inhabituelle de complication de la grossesse ou de l'évolution fœtale n'a été observée.
Bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction et que les données post-commercialisation soient plutôt rassurantes en cas d'administration par inadvertance du vaccin, Fluenz Tetra n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Fluenz Tetra est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, sachant que certains virus sont excrétés dans le lait maternel, Fluenz Tetra ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée sur les éventuels effets de Fluenz Tetra sur la fertilité masculine et féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fluenz Tetra n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

L'expérience relative à la tolérance du vaccin trivalent Fluenz est pertinente pour l'utilisation de Fluenz Tetra car Fluenz Tetra (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est identique à Fluenz, la seule différence étant l'ajout d'une quatrième souche (une deuxième souche B) au sein de Fluenz Tetra.
Les données sur la tolérance en cas d'utilisation de Fluenz Tetra proviennent d'études cliniques avec Fluenz Tetra chez 2 231 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, d'études cliniques avec Fluenz chez plus de 29 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et d'études de tolérance post-autorisation avec Fluenz chez plus de 84 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Des données de tolérance supplémentaires ont été obtenues lors de l'expérience en post-commercialisation avec Fluenz.
Dans les études cliniques, le profil de tolérance de Fluenz Tetra était similaire au profil de tolérance de Fluenz. L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études cliniques chez les patients était une congestion nasale/rhinorrhée.

Liste des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables sont rapportées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).
Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité (y compris œdème facial, urticaire et, très rarement, réactions anaphylactiques).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : diminution de l'appétit.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : congestion nasale/rhinorrhée.
- Peu fréquent : épistaxis.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : malaise.
- Fréquent : fièvre.

Dans une étude clinique contrôlée versus un vaccin grippal injectable (MI-CP111), une augmentation du nombre d'hospitalisations (toutes causes confondues) a été observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 11 mois (6,1 % avec Fluenz contre 2,6 % avec le vaccin grippal injectable). La plupart des hospitalisations étaient dues à des infections des voies respiratoires et gastro-intestinales et sont survenues plus de 6 semaines après la vaccination. Le taux d'hospitalisations n'a pas augmenté chez les patients âgés de 12 mois et plus ayant reçu Fluenz. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des épisodes de sifflement sur 42 jours a été observée chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % avec Fluenz contre 3,8 % avec le vaccin grippal injectable). La fréquence des épisodes de sifflement n'a pas augmenté chez les patients âgés de 24 mois et plus ayant reçu Fluenz. L'utilisation de Fluenz Tetra n'est pas indiquée chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois (cf Posologie/Mode d'administration).
De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et d'exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont également été observés après commercialisation avec Fluenz.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration du double de la dose recommandée du vaccin trivalent Fluenz a été occasionnellement rapportée après commercialisation. Les effets indésirables rapportés étaient semblables à ceux observés avec l'administration de la dose recommandée de Fluenz.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins grippaux, vivants atténués (code ATC : J07BB03).
Depuis 1985, deux lignées distinctes de virus de la grippe B (Victoria et Yamagata) sont en circulation dans le monde. Fluenz Tetra est un vaccin tétravalent qui contient des antigènes de quatre souches virales de la grippe, une souche A/(H1N1), une souche A/(H3N2) et deux souches B (une de chaque lignée). Fluenz Tetra est fabriqué selon le même procédé que Fluenz.
Les souches du virus de la grippe de Fluenz Tetra sont (a) adaptées au froid (ca) ; (b) thermosensibles (ts) ; et (c) atténuées (att). Ainsi, elles se répliquent dans le nasopharynx et induisent une immunité protectrice.

Études cliniques :

L'expérience clinique avec Fluenz est pertinente pour Fluenz Tetra car les deux vaccins sont fabriqués selon le même procédé avec des compositions partiellement identiques.

Études sur la population pédiatrique :

Efficacité de Fluenz :

Les données d'efficacité de Fluenz sur la population pédiatrique proviennent de 9 études contrôlées menées sur plus de 20 000 nourrissons et enfants, jeunes et adolescents, sur 7 saisons grippales. Quatre études contrôlées *versus* placebo incluaient une deuxième vaccination au cours de la seconde saison. Fluenz a montré sa supériorité sur le vaccin grippal injectable dans 3 études. Pour un résumé des résultats en termes d'efficacité sur la population pédiatrique, voir tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Efficacité de Fluenz dans les études pédiatriques contrôlées *versus* placebo

Numéro de l'étude - [Région]	Tranche d'âge[(a)] - [Nombre de sujets][(b)]	Saison grippale	Efficacité (IC 95 %)[(c)] souches antigéniquement apparentées	Efficacité (IC 95 %)[(c)] quelle que soit la souche
D153-P502 [Europe]	6 à 35 M [1616]	2000 - 2001	85,4 % (74,3 ; 92,2)	85,9 % (76,3 ; 92,0)
		2001 - 2002	88,7 % (82,0 ; 93,2)	85,8 % (78,6 ; 90,9)
D153-P504 [Afrique, Amérique latine]	6 à 35 M [1886]	2001	73,5 % (63,6 ; 81,0)[(d)]	72,0 % (61,9 ; 79,8)[(d)]
		2002	73,6 % (33,3 ; 91,2)	46,6 % (14,9 ; 67,2)
D153-P513 [Asie/Océanie]	6 à 35 M [1041]	2002	62,2 % (43,6 ; 75,2)	48,6 % (28,8 ; 63,3)
D153-P522 [Europe, Asie /Océanie, Amérique latine]	11 à 24 M [1150]	2002 - 2003	78,4 % (50,9 ; 91,3)	63,8 % (36,2 ; 79,8)
D153-P501 [Asie/Océanie]	12 à 35 M [2764]	2000 - 2001	72,9 % (62,8 ; 80,5)	70,1 % (60,9 ; 77,3)
		2001 - 2002	84,3 % (70,1 ; 92,4)[(e)]	64,2 % (44,2 ; 77,3)[(e)]
AV006 [États-Unis]	15 à 71 M [1259]	1996 - 1997	93,4 % (87,5 ; 96,5)	93,4 % (87,5 ; 96,5)
		1997 - 1998	100 % (63,1 ; 100)	87,1 % (77,7 ; 92,6)[(f)]

a) M = mois.
b) Nombre de sujets de l'étude pour une analyse de l'efficacité sur la première année.
c) Réduction de la maladie grippale confirmée par culture comparativement au placebo.
d) Les données présentées pour l'essai clinique D153-P504 s'appliquent aux sujets ayant reçu deux doses du vaccin à l'étude. Chez les sujets n'ayant pas été précédemment vaccinés et ayant reçu une dose la première année, l'efficacité était de respectivement 57,7 % (IC 95 % : 44,7 ; 67,9) et 56,3 % (IC 95 % : 43,1 ; 66,7), corroborant ainsi la nécessité de deux doses de vaccin chez les enfants n'ayant pas été vaccinés précédemment.
e) Chez les sujets ayant reçu 2 doses la première année et un placebo la deuxième année, l'efficacité au cours de la seconde année était respectivement de 56,2 % (IC 95 % : 30,5 ; 72,7) et 44,8 % (IC 95 % : 18,2 ; 62,9) dans l'essai D153-P501, corroborant ainsi la nécessité d'une nouvelle vaccination lors de la deuxième saison.
f) Les souches principales circulantes étaient antigéniquement différentes de la souche H_3N_2 présente dans le vaccin ; l'efficacité comparée avec la souche non antigéniquement apparentée à A/H_3N_2 était de 85,9 % (IC 95 % : 75,3 ; 91,9).

Tableau 2 : Efficacité relative de Fluenz dans les études pédiatriques contrôlées *versus* un vaccin grippal injectable

Numéro de l'étude - [Région]	Tranche d'âge[(a)] - [Nombre de sujets]	Saison grippale	Efficacité relative (IC 95 %)[(b)] souches antigéniquement apparentées	Efficacité relative (IC 95 %)[(b)] quelle que soit la souche
MI-CP111 [États-Unis, Europe, Asie/Océanie]	6 à 59 M [7852]	2004 - 2005	44,5 % (22,4 ; 60,6) de cas en moins par rapport au vaccin injectable	54,9 % (45,4 ; 62,9)[(c)] de cas en moins par rapport au vaccin injectable
D153-P514 [Europe]	6 à 71 M [2085]	2002 - 2003	52,7 % (21,6 ; 72,2) de cas en moins par rapport au vaccin injectable	52,4 % (24,6 ; 70,5)[(d)] de cas en moins par rapport au vaccin injectable
D153-P515 [Europe]	6 à 17 A [2211]	2002 - 2003	34,7 % (3,9 ; 56,0) de cas en moins par rapport au vaccin injectable	31,9 % (1,1 ; 53,5) de cas en moins par rapport au vaccin injectable

a) M = mois. A = années. Tranche d'âge telle que décrite dans le protocole de l'étude.
b) Réduction de la maladie grippale confirmée par culture comparativement au vaccin grippal injectable.
c) Fluenz est associé à 55,7 % (39,9 ; 67,6) de cas en moins par rapport au vaccin grippal injectable sur 3686 nourrissons et enfants âgés de 6 à 23 mois et de 54,4 % (41,8 ; 64,5) de cas en moins, sur 4166 enfants âgés de 24 à 59 mois.
d) Fluenz est associé à 64,4 % (1,4 ; 88,8) de cas en moins par rapport au vaccin grippal injectable sur 476 nourrissons et enfants âgés de 6 à 23 mois et de 48,2 % (12,7 ; 70,0) de cas en moins, sur 1609 enfants âgés de 24 à 71 mois.

Tolérance de Fluenz :

- Pathologies chroniques :
  Bien que la tolérance chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme léger à modéré ait été établie, les données chez les enfants atteints d'autres maladies pulmonaires ou de maladies cardiovasculaires, rénales ou métaboliques chroniques sont limitées.
  Dans une étude (D153-P515) chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans (vaccin trivalent Fluenz : n = 1114, vaccin grippal trivalent injectable : n = 1115), aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes de traitement en termes d'incidence des exacerbations de l'asthme, de débit expiratoire de pointe moyen, de scores de symptômes de l'asthme ou de réveil nocturne. L'incidence des sifflements dans les 15 jours suivant la vaccination était inférieure dans le groupe vacciné par Fluenz par rapport à celui ayant reçu le vaccin inactivé (19,5 % contre 23,8 %, P = 0,02).
  Dans une étude chez des enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans atteints d'asthme modéré à sévère (vaccin trivalent Fluenz : n = 24, placebo : n = 24), le critère de tolérance principal, l'évolution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en pourcentage de la normale prédite mesuré avant et après la vaccination, ne différait pas entre les bras de traitement.
  Dans des études chez des adultes parmi lesquels un pourcentage élevé présentaient des pathologies chroniques sous-jacentes, le profil de tolérance du vaccin trivalent Fluenz était comparable à celui observé chez les sujets sans ces pathologies.
- Sujets immunodéprimés :
  Chez 24 enfants infectés par le VIH et 25 enfants VIH séronégatifs âgés de 1 à 7 ans et chez 243 enfants et adolescents infectés par le VIH âgés de 5 à 17 ans sous traitement anti-rétroviral stable, la fréquence et la durée d'élimination du virus vaccinal étaient comparables à celles observées chez des sujets sains. Aucun effet indésirable sur la charge virale du VIH ni sur les taux de CD4 n'a été identifié après administration du vaccin trivalent Fluenz. Vingt enfants et adolescents légèrement à modérément immunodéprimés âgés de 5 à 17 ans (sous chimiothérapie et/ou radiothérapie ou ayant récemment suivi une chimiothérapie) ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe vacciné par le vaccin trivalent Fluenz ou un placebo. La fréquence et la durée d'élimination du virus vaccinal chez ces enfants et adolescents immunodéprimés étaient comparables à celles observées chez des enfants et adolescents sains. L'efficacité de Fluenz et de Fluenz Tetra en termes de prévention de la grippe chez des sujets immunodéprimés n'a pas été évaluée.

Immunogénicité de Fluenz Tetra :

Une étude de non-infériorité multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* un vaccin actif a été menée pour comparer l'immunogénicité de Fluenz Tetra et de Fluenz (contrôle actif) chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Au total, 2312 enfants et adolescents ont été randomisés par centre selon un rapport 3:1:1 dans des groupes recevant Fluenz Tetra ou l'une des deux formulations du vaccin de contrôle Fluenz, contenant chacune une souche B correspondant à l'une des deux souches B incluses dans Fluenz Tetra (une souche B de la lignée Yamagata et une souche B de la lignée Victoria).
L'immunogénicité a été évaluée en comparant la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps spécifiques de la souche inhibant l'hémagglutination (IHA) après la dose. Fluenz Tetra a démontré sa non-infériorité immunologique par rapport aux deux formulations de Fluenz, la limite supérieure de chacun des quatre IC à 95 % pour les rapports de MGT en anticorps IHA spécifiques à la souche après la dose étant ⩽ 1,5.

Études sur la population adulte :

Plusieurs études *versus* placebo ont montré que Fluenz aurait une certaine efficacité chez les adultes. Cependant, une conclusion sur le bénéfice clinique de ce vaccin chez les adultes n'a pu être émise, étant donné que les résultats observés dans certaines études, par rapport aux vaccins grippaux injectables, suggéraient une efficacité moindre de Fluenz.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles non cliniques de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement, de tolérance locale et de neurovirulence n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 semaines.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver l'applicateur nasal dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Avant utilisation, le vaccin peut être sorti du réfrigérateur une fois pour une durée maximale de 12 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. Si le vaccin n'a pas été utilisé après cette période de 12 heures, il doit être éliminé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Administration :

Fluenz Tetra est réservé à une utilisation par voie nasale uniquement.
- Ne pas utiliser avec une aiguille. Ne pas injecter.

- Ne pas utiliser Fluenz Tetra si la date de péremption est dépassée ou si le pulvérisateur semble endommagé, par exemple si le piston est lâche ou désolidarisé du pulvérisateur ou s'il y a des signes de fuite.
- Fluenz Tetra est administré en une dose répartie dans chaque narine.
- Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrer l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai.
- Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.
- Pour connaître les instructions d'administration étape par étape, se référer au schéma d'administration de Fluenz Tetra (image 1).

Image 1 : Administration de Fluenz Tetra

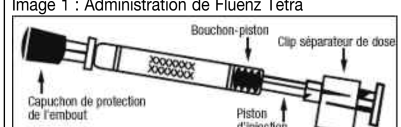

1. Vérifiez la date de péremption. Le produit doit être utilisé avant la date indiquée sur l'étiquette de l'applicateur.

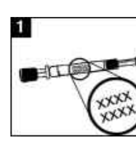

2. Préparez l'applicateur. Retirez le capuchon de protection en caoutchouc. Ne retirez pas le clip séparateur de dose situé à l'autre extrémité de l'applicateur.

3. Placez l'applicateur. Placez le patient avec le buste à la verticale, puis insérez l'embout à l'entrée de la narine de façon à ce que Fluenz Tetra soit bien administré dans le nez.

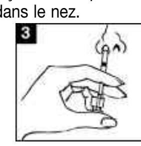

4. Poussez le piston. Poussez le piston d'un seul mouvement, le plus rapide possible, jusqu'à ce que le séparateur de dose en bloque la progression.

5. Retirez le clip séparateur de dose. Pour administrer Fluenz Tetra dans l'autre narine, pincez puis retirez le séparateur du piston.

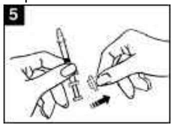

6. Pulvérisez dans l'autre narine. Placez l'embout à l'entrée de l'autre narine. Puis, d'un seul mouvement le plus rapide possible, poussez le piston pour libérer la dose restante de vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation relative aux déchets médicaux en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Médicament soumis à prescription médicale.
AMM EU /1/13/887/003 ; CIP 3400930011171 (2013, RCP rév 28.07.17).
Collect.
Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

FLUENZ voie nasale
virus grippal vivant atténué

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

FLUIDABAK ®
povidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 1,5 % : Flacon multidose de 10 ml avec stiligoutte et filtre antimicrobien, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Povidone (DCI) .... 150 mg
Excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
En instillation oculaire.
Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, une goutte de collyre dans l'œil ou les yeux malades, 4 à 6 fois par jour, selon la gravité des symptômes.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le patient doit être informé :
- de se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation ;
- d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières ;
- de reboucher le flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.
Éviter de toucher l'œil avec l'embout du flacon.
Reboucher le flacon après utilisation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la povidone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
Toutefois, une pénétration à travers la cornée semble improbable du fait de la taille de la molécule.
En conséquence, l'utilisation de la povidone ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant une vision trouble doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Occasionnellement :
Sensation transitoire de brûlure, d'œil collé.
Rarement :
Réactions d'irritation ou d'hypersensibilité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA20).
La povidone est un polymère synthétique contenant des chaînes linéaires de 1-vinyl-2-pyrrolidone.
Ce collyre joue le rôle de lubrifiant et de mouillant à la surface de l'œil et supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.
Ce collyre sans conservateur est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 microns) afin de protéger le collyre contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une pénétration à travers la cornée semble improbable du fait de la taille de la molécule.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Après première ouverture, le collyre peut être conservé 12 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936023208 (2002, RCP rév 05.03.13).
Prix : 3,47 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

FLUIMUCIL ® EXPECTORANT ACÉTYLCYSTÉINE 200 mg ADULTES SANS SUCRE
granulés pour solution buvable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour solution buvable à 200 mg édulcorés à l'aspartam et au sorbitol : Sachets, boîte de 18.

COMPOSITION *p sachet*

Acétylcystéine (DCI) .... 200 mg
Excipients : arôme orange S 289, (dispersion d'huile essentielle d'orange sur un support à base de dextrose), aspartam, sorbitol.
Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol.

DC INDICATIONS

Troubles de la sécrétion bronchique.
Affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration chez l'adulte (difficultés à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
POSOLOGIE :
600 mg par jour, répartis en 3 prises, soit 1 sachet 3 fois par jour.
La durée du traitement ne dépassera pas 6 jours sans avis médical.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Dissoudre le contenu du sachet dans un peu d'eau.
Il n'a pas été rapporté d'interaction avec les aliments ; il n'existe pas d'indication concernant l'administration du médicament avant ou après les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter. L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
La prudence est recommandée lorsque le produit est utilisé chez des patients présentant un ulcère gastroduodénal ou des antécédents de cette affection, notamment en cas d'administration concomitante d'autres médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique.
Les patients souffrant d'asthme bronchique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement. En cas de bronchospasme, l'acétylcystéine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.
L'administration d'acétylcystéine, principalement au début du traitement, est susceptible de fluidifier les sécrétions bronchiques et d'augmenter leur volume. Si le patient n'est pas capable d'expectorer efficacement, un drainage postural et une broncho-aspiration doivent être réalisés.
L'acétylcystéine peut influer modérément sur le métabolisme de l'histamine ; par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament en traitement au long cours chez les patients présentant une intolérance à l'histamine, en raison de la survenue possible de symptômes d'intolérance (céphalées, rhinite vasomotrice, prurit).
Une légère odeur de soufre n'indique pas une altération du produit mais provient de la nature spécifique du principe actif.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

DC INTERACTIONS

Les médicaments antitussifs et les agents mucolytiques comme l'acétylcystéine ne doivent pas être administrés de façon concomitante, car la réduction du réflexe de toux pourrait entraîner une accumulation des sécrétions bronchiques.
Le charbon actif peut réduire l'effet de l'acétylcystéine.
La dissolution de formulations d'acétylcystéine simultanément à d'autres médicaments n'est pas recommandée.
Les rapports signalant une inactivation des antibiotiques résultant de l'acétylcystéine ne reposent jusqu'à présent que sur des essais in vitro dans lesquels les substances concernées ont été mélangées directement. Néanmoins, lorsque l'administration orale d'antibiotiques ou d'autres médicaments est nécessaire, il est conseillé de les administrer à 2 heures d'écart de la prise d'acétylcystéine. Cela ne s'applique pas au loracarbef.
Il a été montré que l'administration concomitante de dérivés nitrés et d'acétylcystéine entraînait une hypotension importante et une majoration de la vasodilatation de l'artère temporale. Si un traitement concomitant par dérivé nitré et acétylcystéine est nécessaire, les patients doivent être surveillés afin de déceler toute hypotension susceptible d'être sévère. Ils doivent également être avertis de la survenue éventuelle de céphalées.
L'administration concomitante d'acétylcystéine et de carbamazépine peut entraîner des concentrations de carbamazépine infra-thérapeutiques.
Population pédiatrique :
Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Modifications des analyses biologiques :
L'acétylcystéine peut entraîner une interférence avec la méthode d'analyse colorimétrique utilisée pour le dosage du salicylate. L'acétylcystéine peut interférer avec le dosage de la cétonurie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acétylcystéine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fluimucil Expectorant Acétylcystéine pendant la grossesse.
Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant l'utilisation pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Les données relatives à l'excrétion de l'acétylcystéine et ses métabolites dans le lait maternel ne sont pas connues.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fluimucil Expectorant Acétylcystéine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité humaine aux doses recommandées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'acétylcystéine n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration orale d'acétylcystéine sont de nature gastro-intestinale. Des réactions d'hypersensibilité incluant choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme, angiœdème, rash et prurit ont été rapportées moins fréquemment.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Très rare	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée, stomatite, douleur abdominale, nausées
Rare	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, éruption, angiœdème, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Œdème du visage
Investigations	
Peu fréquent	Pression artérielle diminuée

Il existe également un risque de surencombrement bronchique notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Description de certains effets indésirables particuliers :
Dans de très rares cas, il a été rapporté des réactions indésirables sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ayant un lien chronologique avec l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, on a pu identifier au moins un autre médicament suspect pour lequel la probabilité de déclencher le syndrome cutanéo-muqueux rapporté est plus élevée. En cas d'apparition de réactions cutanéo-muqueuses récentes, il convient donc de demander un avis médical et d'arrêter immédiatement le traitement par acétylcystéine.
Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée par diverses investigations. La signification clinique n'a pas encore été établie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des volontaires sains ont reçu 11,2 g d'acétylcystéine par jour par voie orale pendant trois mois sans présenter d'effets indésirables graves. Des doses orales allant jusqu'à 500 mg d'acétylcystéine/kg de poids corporel ont été bien tolérées sans le moindre symptôme de toxicité.
Symptômes :
Les surdosages peuvent provoquer des symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhées.
Traitement :
Il n'existe aucun antidote de l'acétylcystéine et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique (code ATC : R05CB01 ; R : système respiratoire).
L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg.
La biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important. Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés.
Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études de toxicité aiguë, les valeurs de la DL50 orale ont été établies à 8 g/kg et >10 g/kg chez la souris et le rat respectivement.
En cas d'administration prolongée pendant 12 semai-

nes, une dose de 1 g/kg/jour par voie orale a été bien tolérée chez le rat. Chez le chien, l'administration orale de 300 mg/kg/jour pendant une durée d'un an n'a pas entraîné de réactions toxiques.
L'acétylcystéine a été considérée comme n'étant pas génotoxique sur la base des résultats des essais in vitro et in vivo.
Des études de reproduction ont été effectuées chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg par jour et chez le lapin à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg par jour ; elles n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité femelle ni d'effets délétères sur le fœtus dus à l'acétylcystéine. De plus, le traitement de rats mâles avec l'acétylcystéine à une dose orale de 250 mg/kg par jour pendant 15 semaines n'a pas affecté la fertilité ou la performance de reproduction générale des animaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935068699 (1999, RCP rév 24.08.17).
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

FLUIMUCIL ® EXPECTORANT ACÉTYLCYSTÉINE 200 mg SANS SUCRE
granulés pour solution buvable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour solution buvable à 200 mg édulcorés à l'aspartam et au sorbitol : Sachets, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*

Acétylcystéine .... 200 mg
Excipients : arôme orange S 289 (arôme naturel obtenu par dispersion sur dextrose d'une base concentrée), aspartam, sorbitol.
Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol.

DC INDICATIONS

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La durée du traitement ne dépassera pas 8 à 10 jours sans avis médical.
Adultes et enfants de plus de 7 ans :
600 mg par jour, en 3 prises, soit 1 sachet 3 fois par jour.
Enfants de 2 à 7 ans :
400 mg par jour répartis en 2 prises, soit 1 sachet 2 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Dissoudre le contenu du sachet dans un peu d'eau.
Il n'a pas été rapporté d'interaction avec les aliments ; il n'existe pas d'indication concernant l'administration du médicament avant ou après les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Nourrisson (moins de 2 ans) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.
L'association de mucolytique avec un antitussif et/ou avec une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).
La prudence est recommandée lorsque le produit est utilisé chez des patients présentant un ulcère gastroduodénal ou des antécédents de cette affection, notamment en cas d'administration concomitante d'autres médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique.
Les patients souffrant d'asthme bronchique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement. En cas de bronchospasme, l'acétylcystéine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.
L'administration d'acétylcystéine, principalement au début du traitement, est susceptible de fluidifier les sécrétions bronchiques et d'augmenter leur volume. Si le patient n'est pas capable d'expectorer efficacement, un drainage postural et une broncho-aspiration doivent être réalisés.
L'acétylcystéine peut influer modérément sur le métabolisme de l'histamine ; par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament en traitement au long cours chez les patients présentant une intolérance à l'histamine, en raison de la survenue possible de symptômes d'intolérance (céphalées, rhinite vasomotrice, prurit).
Une légère odeur de soufre n'indique pas une altération du produit mais provient de la nature spécifique du principe actif.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

DC INTERACTIONS

Les médicaments antitussifs et les agents mucolytiques comme l'acétylcystéine ne doivent pas être administrés de façon concomitante, car la réduction du réflexe de toux pourrait entraîner une accumulation des sécrétions bronchiques.
Le charbon actif peut réduire l'effet de l'acétylcystéine.
La dissolution de formulations d'acétylcystéine simultanément à d'autres médicaments n'est pas recommandée.
Les rapports signalant une inactivation des antibiotiques résultant de l'acétylcystéine ne reposent jusqu'à présent que sur des essais *in vitro* dans lesquels les substances concernées ont été mélangées directement. Néanmoins, lorsque l'administration orale d'antibiotiques ou d'autres médicaments est nécessaire, il est conseillé de les administrer à 2 heures d'écart de la prise d'acétylcystéine. Cela ne s'applique pas au loracarbef.
Il a été montré que l'administration concomitante de dérivés nitrés et d'acétylcystéine entraînait une hypotension importante et une majoration de la vasodilatation de l'artère temporale. Si un traitement concomitant par dérivé nitré et acétylcystéine est nécessaire, les patients doivent être surveillés afin de déceler toute hypotension susceptible d'être sévère. Ils doivent également être avertis de la survenue éventuelle de céphalées.
L'administration concomitante d'acétylcystéine et de carbamazépine peut entraîner des concentrations de carbamazépine infra-thérapeutiques.
Population pédiatrique :
Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Modifications des analyses biologiques :
L'acétylcystéine peut entraîner une interférence avec la méthode d'analyse colorimétrique utilisée pour le dosage du salicylate. L'acétylcystéine peut interférer avec le dosage de la cétonurie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acétylcystéine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fluimucil Expectorant Acétylcystéine pendant la grossesse.
Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant l'utilisation pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les données relatives à l'excrétion de l'acétylcystéine et ses métabolites dans le lait maternel ne sont pas connues.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fluimucil Expectorant Acétylcystéine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité humaine aux doses recommandées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'acétylcystéine n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration orale d'acétylcystéine sont de nature gastro-intestinale. Des réactions d'hypersensibilité incluant choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme, angiœdème, rash et prurit ont été rapportées moins fréquemment.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un *ordre décroissant de gravité.*

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Très rare	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée, stomatite, douleur abdominale, nausées
Rare	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, éruption, angiœdème, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Œdème du visage
Investigations	
Peu fréquent	Pression artérielle diminuée

Il existe également un risque de surencombrement bronchique notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Description de certains effets indésirables particuliers :
Dans de très rares cas, il a été rapporté des réactions indésirables sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ayant un lien chronologique avec l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, on a pu identifier au moins un autre médicament suspect pour lequel la probabilité de déclencher le syndrome cutanéo-muqueux rapporté est plus élevée. En cas d'apparition de réactions cutanéo-muqueuses récentes, il convient donc de demander un avis médical et d'arrêter immédiatement le traitement par acétylcystéine.
Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée par diverses investigations. La signification clinique n'a pas encore été établie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des volontaires sains ont reçu 11,2 g d'acétylcystéine par jour par voie orale pendant trois mois sans présenter d'effets indésirables graves. Des doses orales allant jusqu'à 500 mg d'acétylcystéine/kg de poids corporel ont été bien tolérées sans le moindre symptôme de toxicité.
Symptômes :
Les surdosages peuvent provoquer des symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhées.
Traitement :
Il n'existe aucun antidote de l'acétylcystéine et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique (code ATC : R05CB01 ; R : système respiratoire).
L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg.
La biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important. Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés. Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études de toxicité aiguë, les valeurs de la DL50 orale ont été établies à 8 g/kg et > 10 g/kg chez la souris et le rat respectivement.
En cas d'administration prolongée pendant 12 semaines, une dose de 1 g/kg/jour par voie orale a été bien tolérée chez le rat. Chez le chien, l'administration orale de 300 mg/kg/jour pendant une durée d'un an n'a pas entraîné de réactions toxiques.
L'acétylcystéine a été considérée comme n'étant pas génotoxique sur la base des résultats des essais *in vitro* et *in vivo*.
Des études de reproduction ont été effectuées chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg par jour et chez le lapin à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour ; elles n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité femelle ni d'effets délétères sur le fœtus dus à l'acétylcystéine. De plus, le traitement de rats mâles avec l'acétylcystéine à une dose orale de 250 mg/kg par jour pendant 15 semaines n'a pas affecté la fertilité ou la performance de reproduction générale des animaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932373697 (1980, RCP rév 25.08.17).
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

FLUIMUCIL ® EXPECTORANT ACÉTYLCYSTÉINE 2 % sans sucre
solution buvable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable adultes à 2 %, édulcorée à la saccharine sodique, au cyclamate de sodium et au sucralose : Flacon de 200 ml, avec godet doseur de 10 ml.
Solution buvable enfants à 2 %, édulcorée à la saccharine sodique, au cyclamate de sodium et au sucralose : Flacon de 100 ml, avec godet doseur de 10 ml.

COMPOSITION

Solution buvable adultes : *p dose de 10 ml*
Acétylcystéine .... 200 mg

Solution buvable enfants : *p dose de 10 ml*
Acétylcystéine .... 200 mg
Excipients (communs) : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), benzoate de sodium, édétate de sodium, sucralose, carmellose sodique, saccharine sodique, cyclamate de sodium, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Arôme :* framboise (4-parahydroxyphényl 2-butanone, alcool, isoamylacétate, propylèneglycol).
Excipients à effet notoire : sodium (34,6 mg ou 1,5 mmol/10 ml), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), éthanol.

DC INDICATIONS

Solution buvable adultes :
Troubles de la sécrétion bronchique. Affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration chez l'adulte (difficultés à rejeter en recrachant les sécrétions bronchiques).
Solution buvable enfants :
Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Solution buvable adultes :
Réservé à l'adulte.
600 mg par jour, en 3 prises, soit 1 godet doseur de 10 ml 3 fois par jour.
La durée du traitement ne dépassera pas 6 jours sans avis médical.
Solution buvable enfants :
- Enfant de plus de 7 ans : 600 mg par jour, en 3 prises, soit 1 godet doseur de 10 ml 3 fois par jour.
- Enfant de 2 à 7 ans : 400 mg par jour, en 2 prises, soit 1 godet doseur de 10 ml 2 fois par jour.

La durée du traitement ne dépassera pas 8 à 10 jours sans avis médical.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Il n'a pas été rapporté d'interaction avec les aliments ; il n'existe pas d'indication concernant l'administration du médicament avant ou après les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Nourrisson (moins de 2 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
L'association de mucolytique avec un antitussif et/ou

une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).
La prudence est recommandée lorsque le produit est utilisé chez des patients présentant un ulcère gastroduodénal ou des antécédents de cette affection, notamment en cas d'administration concomitante d'autres médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique.
Les patients souffrant d'asthme bronchique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement. En cas de bronchospasme, l'acétylcystéine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.
L'administration d'acétylcystéine, principalement au début du traitement, est susceptible de fluidifier les sécrétions bronchiques et d'augmenter leur volume. Si le patient n'est pas capable d'expectorer efficacement, un drainage postural et une broncho-aspiration doivent être réalisés.
L'acétylcystéine peut influer modérément sur le métabolisme de l'histamine ; par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament en traitement au long cours chez les patients présentant une intolérance à l'histamine, en raison de la survenue possible de symptômes d'intolérance (céphalées, rhinite vasomotrice, prurit).
Une légère odeur de soufre n'indique pas une altération du produit mais provient de la nature spécifique du principe actif.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,50 mmol (ou 34,6 mg) de sodium par godet de 10 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par godet de 10 ml.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

DC INTERACTIONS

Les médicaments antitussifs et les agents mucolytiques comme l'acétylcystéine ne doivent pas être administrés de façon concomitante, car la réduction du réflexe de toux pourrait entraîner une accumulation des sécrétions bronchiques.
Le charbon actif peut réduire l'effet de l'acétylcystéine.
La dissolution de formulations d'acétylcystéine simultanément à d'autres médicaments n'est pas recommandée.
Les rapports signalant une inactivation des antibiotiques résultant de l'acétylcystéine ne reposent jusqu'à présent que sur des essais *in vitro* dans lesquels les substances concernées ont été mélangées directement. Néanmoins, lorsque l'administration orale d'antibiotiques ou d'autres médicaments est nécessaire, il est conseillé de les administrer à 2 heures d'écart de la prise d'acétylcystéine. Cela ne s'applique pas au loracarbef.
Il a été montré que l'administration concomitante de dérivés nitrés et d'acétylcystéine entraînait une hypotension importante et une majoration de la vasodilatation de l'artère temporale. Si un traitement concomitant par dérivé nitré et acétylcystéine est nécessaire, les patients doivent être surveillés afin de déceler toute hypotension susceptible d'être sévère. Ils doivent également être avertis de la survenue éventuelle de céphalées.
L'administration concomitante d'acétylcystéine et de carbamazépine peut entraîner des concentrations de carbamazépine infra-thérapeutiques.
Population pédiatrique :
Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Modifications des analyses biologiques :
L'acétylcystéine peut entraîner une interférence avec la méthode d'analyse colorimétrique utilisée pour le dosage du salicylate. L'acétylcystéine peut interférer avec le dosage de la cétonurie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acétylcystéine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fluimucil Expectorant Acétylcystéine pendant la grossesse.
Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant l'utilisation pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Les données relatives à l'excrétion de l'acétylcystéine et ses métabolites dans le lait maternel ne sont pas connues.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fluimucil Expectorant Acétylcystéine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité humaine aux doses recommandées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'acétylcystéine n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration orale d'acétylcystéine sont de nature gastro-intestinale. Des réactions d'hypersensibilité incluant choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme, angiœdème, rash et prurit ont été rapportées moins fréquemment.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Très rare	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée, stomatite, douleur abdominale, nausées
Rare	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, éruption, angiœdème, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Œdème du visage
Investigations	
Peu fréquent	Pression artérielle diminuée

Il existe également un risque de surencombrement bronchique notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Description de certains effets indésirables particuliers :
Dans de très rares cas, il a été rapporté des réactions indésirables sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ayant un lien chronologique avec l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, on a pu identifier au moins un autre médicament suspect pour lequel la probabilité de déclencher le syndrome cutanéo-muqueux rapporté est plus élevée. En cas d'apparition de réactions cutanéo-muqueuses récentes, il convient donc de demander un avis médical et d'arrêter immédiatement le traitement par acétylcystéine.
Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée par diverses investigations. La signification clinique n'a pas encore été établie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des volontaires sains ont reçu 11,2 g d'acétylcystéine par jour par voie orale pendant trois mois sans présenter d'effets indésirables graves. Des doses orales allant jusqu'à 500 mg d'acétylcystéine/kg de poids corporel ont été bien tolérées sans le moindre symptôme de toxicité.
Symptômes :
Les surdosages peuvent provoquer des symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhées.
Traitement :
Il n'existe aucun antidote de l'acétylcystéine et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : mucolytique (code ATC : R05CB01 ; R : système respiratoire).
L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg.
La biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.
Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés.
Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études de toxicité aiguë, les valeurs de la DL50 orale ont été établies à 8 g/kg et >10 g/kg chez la souris et le rat respectivement.
En cas d'administration prolongée pendant 12 semaines, une dose de 1 g/kg/jour par voie orale a été bien tolérée chez le rat. Chez le chien, l'administration orale de 300 mg/kg/jour pendant une durée d'un an n'a pas entraîné de réactions toxiques.
L'acétylcystéine a été considérée comme n'étant pas génotoxique sur la base des résultats des essais *in vitro* et *in vivo*.
Des études de reproduction ont été effectuées chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg par jour et chez le lapin à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg par jour ; elles n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité femelle ni d'effets délétères sur le fœtus dus à l'acétylcystéine. De plus, le traitement de rats mâles avec l'acétylcystéine à une dose orale de 250 mg/kg par jour pendant 15 semaines n'a pas affecté la fertilité ou la performance de reproduction générale des animaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Conserver pendant 15 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Rincer le godet après utilisation. Bien reboucher le flacon après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935392831 (2000, RCP rév 25.08.17) sol buv ad.
3400935319562 (1999, RCP rév 25.08.17) sol buv enf.
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

FLUISÉDAL ®

benzoate de méglumine, polysorbate 20, prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacons de 125 ml et de 250 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION	*p c mes*	*p c à s*
Méglumine (DCI) benzoate anhydre	130 mg	390 mg
Polysorbate 20	15 mg	45 mg
Prométhazine (DCI) chlorhydrate	2,5 mg	7,5 mg

Excipients : acide ascorbique, métabisulfite de sodium (E 223), colorant glucosique (E 150 ; caramel obtenu par chauffage du saccharose ou d'autres sucres alimentaires), arôme caramel (solution de vanilline, pipéronal, gamma nonalactone, maltol, acétylméthylcarbinol dans le propylèneglycol), saccharose, eau purifiée.
Teneur en saccharose : 3,6 g/c mes ; 10,8 g/c à s.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne.
Remarque : L'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
Adulte :
3 à 4 cuillères à soupe de 15 ml par jour.
Enfant :
Utiliser la cuillère-mesure de 5 ml :
- de 24 à 30 mois : 3 à 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour ;
- de 30 mois à 12 ans : 4 à 6 cuillères-mesure de 5 ml par jour ;
- de 12 à 15 ans : 6 à 9 cuillères-mesure de 5 ml par jour.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Liées à la présence de prométhazine :
- Nourrisson (moins de 2 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

RELATIVES :
- Pendant la grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Sultopride : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à ce médicament antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient des sulfites (métabisulfite de sodium) qui peuvent entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liées à la présence de prométhazine :
Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de mort subite du nourrisson, la prométhazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans.
La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
La prométhazine doit être utilisée avec prudence :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique.
- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines.
- En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévères (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser la prométhazine comme antitussif.
La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.
Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.
Les antihistaminiques H_1 doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de sédation. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée (cf Interactions).
Liées à la forme pharmaceutique :
En cas de diabète, de régime hypoglucidique, tenir compte de l'apport de saccharose (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les interactions mentionnées sont liées à la présence de prométhazine.
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Autres médicaments sédatifs : potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La présence de benzoate de méglumine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse. Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benzoate de méglumine lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La présence de prométhazine conditionne la conduite à tenir en cas d'allaitement.

Compte tenu d'un passage faible mais réel des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de surencombrement bronchique chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les caractéristiques pharmacologiques de la prométhazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration.
- Incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé).
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.
- Photosensibilisation.

Effets hématologiques :
- Leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

DC SURDOSAGE

Signes d'un surdosage en prométhazine :
- Convulsions (surtout chez l'enfant).
- Troubles de la conscience, coma.

Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).

Prométhazine :

Antihistaminique H_1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75-80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.

Variation physiopathologique : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930631072 (1969/97, RCP rév 18.10.10) 125 ml.
3400932778775 (1985/97, RCP rév 18.10.10) 250 ml.

Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

FLUISÉDAL SANS PROMÉTHAZINE ®

benzoate de méglumine, polysorbate 20

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacons de 125 ml et de 250 ml.

COMPOSITION	*p c à c*	*p c à s*
Méglumine (DCI) benzoate anhydre	130 mg	390 mg
Polysorbate 20	15 mg	45 mg

Excipients : arôme caramel, colorant glucosique (E 150), saccharose, eau purifiée.

Teneur en saccharose : 3,6 g/c à c ; 10,8 g/c à s.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant à partir de 12 ans : 2 à 4 cuillères à soupe par jour.

Enfant de 6 à 12 ans : 4 à 8 cuillères à café par jour.

Enfant de 30 mois à 6 ans : 3 à 4 cuillères à café par jour.

Enfant de 24 à 30 mois : 1 à 3 cuillères à café par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants.
- Nourrisson (moins de 2 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

RELATIVES :
- Pendant la grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.

En cas de diabète, de régime hypoglucidique, prendre en compte l'apport de saccharose (cf Composition).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du benzoate de méglumine lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Par prudence, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de surencombrement bronchique, notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Le surdosage risque d'aggraver le suremcombrement bronchique (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : mucolytique (R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932060962 (1988/97, RCP rév 27.10.11) 125 ml.
3400933147792 (1988/97, RCP rév 27.10.11) 250 ml.

Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

FLUODONTYL ®

fluorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pâte dentifrice à 1350 mg : Tube de 75 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Fluorure de sodium	3 g

Excipients : laurylsulfate de sodium, hexamétaphosphate de sodium, phosphate disodique, silice pour usage dentaire (E551), carraghénanes (E407), sorbitol à 70 % non cristallisable (E420), saccharine sodique (E954), huile essentielle de menthe poivrée (Italo-Mitcham), lévomenthol, huile essentielle de badiane, huile essentielle de cannelle de Ceylan, eugénol, dioxyde de titane (E171), parahydroxybenzoate de méthyle , eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

100 g de pâte dentifrice contient 1350 mg ou 13 500 ppm de fluorure.

DC INDICATIONS

Prévention de la carie dentaire, en particulier chez les patients à risque de polycaries quelle qu'en soit l'étiologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour un usage uniquement bucco-dentaire. Ne pas avaler.

Procéder quotidiennement à un brossage soigneux, 3 fois par jour, après chaque repas, dans le sens vertical, de la gencive vers l'extrémité de la dent.

Un brossage soigneux dure environ 3 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** :

En cas d'hypersensibilité au fluorure de sodium, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation locale de dentifrices fluorés ou de bains de bouche fluorés est compatible avec la prise de fluor par voie générale ; elle renforce la protection de la dent contre la carie.
- Cependant, la multiplication des sources potentielles de fluor peut être à l'origine d'une fluorose. Afin d'éviter les cumuls, il est indispensable d'établir **un bilan personnalisé des apports** (eaux de distribution et minérales, sel fluoré, médicaments sous forme de comprimés, de gouttes, de gommes à mâcher ou de dentifrices fluorés) avant toute prescription fluorée.
- Dans les calculs globaux de l'apport recommandé en ion fluor (0,05 mg de fluor/kg/j, tous apports fluorés confondus et sans dépasser 1 mg/j), il faut tenir compte des doses possibles d'ingestion de dentifrice (60 à 30 % entre 3 et 7 ans), qui vont varier selon l'âge et la concentration de la pâte utilisée.
- La teneur maximale recommandée pour un dentifrice chez l'enfant de moins de 6 ans est de 500 ppm de fluor (50 mg/100 g). La quantité à utiliser doit être de la grosseur d'un pois et les enfants doivent bien recracher le dentifrice.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

A partir de 6 ans, les enfants peuvent utiliser des dentifrices dosés de 1000 à 1500 ppm (100 à 150 mg/100 g).

Faire contrôler régulièrement les dents chez un chirurgien dentiste.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du fluorure de sodium chez la femme enceinte sont peu nombreuses. Les données animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité de reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Fluodontyl 1350 mg chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

L'information sur l'excrétion du fluorure de sodium dans le lait maternel ou animal étant insuffisante, Fluodontyl 1350 mg devra être utilisé avec précaution.

FERTILITÉ :

Des anomalies au niveau de l'appareil reproducteur ont été observées chez l'animal à des doses élevées et en administration journalière chronique (cf Sécurité préclinique). Toutefois aux doses où les patients traités sont exposés, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), et très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Les effets secondaires attendus sont principalement dus à la présence de parahydroxybenzoate de méthyle.

Très rare	
Affections du système immunitaire	Symptômes de réactions de type hypersensibilité, y compris les symptômes de bronchospasme et urticaire dans des cas exceptionnels
Affections de la peau et sous-cutanées	Dermatite de contact

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Intoxication aiguë :

Chez l'adulte ou l'enfant, la dose toxique est de 5 mg de fluor/kg (dose minimale pouvant induire les symptômes d'intoxication).

Elle se manifeste par des troubles digestifs : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et peut mener exceptionnellement au décès.

Lors d'ingestion importante accidentelle, en particulier chez l'enfant, le traitement immédiat consiste en lavage d'estomac ou vomissements provoqués, ingestion de calcium (importante quantité de lait) et surveillance médicale de plusieurs heures.

Intoxication chronique, la fluorose :

Aspect tacheté ou moucheté de l'émail dentaire pouvant apparaître à partir d'une absorption quotidienne d'une dose de fluor supérieure à 1,5 mg/j (0,10 mg de fluor/kg/j chez l'enfant jusqu'à 6 ans), pendant plusieurs mois ou années selon l'importance du surdosage. Elle s'accompagne d'une fragilité de l'émail dans les formes sévères.

La fluorose osseuse ne s'observe qu'avec de fortes absorptions chroniques (supérieures à 8 mg/j).

PP PHARMACODYNAMIE

Médicaments prophylactiques anticaries (code ATC : A01AA01).

Mécanismes d'action :

Les fluorures jouent un rôle essentiel dans la prévention des caries dentaires.

Ils exercent un effet systémique pendant la période de minéralisation des dents, complété d'un effet topique après l'éruption dentaire.

Ces deux voies sont interdépendantes et complémentaires. En effet, lors de l'ingestion d'un produit fluoré, le fluor est en contact avec les surfaces dentaires au cours de son passage dans la cavité buccale, exerçant ainsi une action topique.

A l'inverse, le fluor topique peut être partiellement ingéré et s'intègre alors à la voie systémique.

Les effets du fluor sont de trois types :
- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire. Les conséquences sont une inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et une inhibition de la formation des acides cariogènes,
- une diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide,
- une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail.

(Le fluor ne saurait toutefois suffire à l'élimination de la plaque bactérienne ou au traitement des caries).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les fluorures administrés par voie orale ont montré des effets génotoxiques à des doses élevées (environ 20 mg/kg ou plus), et des effets toxiques sur les fonctions reproductrices et sur le fœtus ont été observés chez la souris, le rat et le lapin, uniquement à des doses très élevées.

Un effet cancérigène équivoque a été observé chez le rat mâle mais pas chez le rat femelle ou chez la souris mâle et femelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 C°.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932913923 (1975/96, RCP rév 13.04.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoire TRADIPHAR
176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : http://www.tradiphar.com

FLUOGEL®

monofluorophosphate de sodium, fluorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel dentaire à 2000 mg : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Monofluorophosphate de sodium	11,4 g
Fluorure de sodium	1,1 g

Excipients : carraghénanes (E407), sorbitol à 70 % non cristallisable (E420), eugénol, huile essentielle de menthe poivrée, lévomenthol, huile essentielle de badiane, huile essentielle de cannelle de Ceylan, phénol, acide phosphorique concentré (E338), dioxyde de titane (E171), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), eau purifiée.

100 g de gel dentaire contient 2000 mg ou 20 000 ppm de fluorure.

DC INDICATIONS

Prophylaxie des polycaries, en particulier en post-radiothérapie ou dans le cas des hyposialies iatrogènes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

Ce gel dentaire contient une haute teneur en ion fluor. Appliquer ce gel pendant 5 minutes sur les dents détartrées à l'aide de gouttières spéciales pour un meilleur contrôle de l'administration. Rincer soigneusement après l'application.

En prophylaxie de routine : application 2 fois par an, en complément du brossage dentaire avec un dentifrice fluoré.

En cas de risques de polycaries :

- a) Post-radiothérapies : une application quotidienne d'une durée de 5 minutes.
- b) Hyposialie iatrogène : une application hebdomadaire en complément du brossage avec un dentifrice fluoré médicamenteux.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- Chez l'enfant, en raison de la haute teneur en fluor et du mode d'administration.
- En cas d'hypersensibilité au fluorure de sodium, au monofluorophosphate de sodium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas avaler.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du fluorure de sodium chez la femme enceinte sont peu nombreuses. Les données animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité de reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Fluogel 2000 mg chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

L'information sur l'excrétion du fluorure de sodium dans le lait maternel ou animal étant insuffisante, Fluogel 2000 mg devra être utilisé avec précaution.

FERTILITÉ :

Des anomalies au niveau de l'appareil reproducteur ont été observées chez l'animal à des doses élevées et en administration journalière chronique (cf Sécurité préclinique). Toutefois aux doses où les patients traités sont exposés, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires attendus sont principalement dus à la présence des excipients.

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)	
Affections du système immunitaire	Symptômes de réactions de type hypersensibilité, y compris les symptômes de bronchospasme et urticaire dans des cas exceptionnels
Affections gastro-intestinales	Irritation orale
Affections de la peau et sous-cutanées	Des réactions de type hypersensibilité, y compris la dermatite de contact, et urticaire dans des cas exceptionnels

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'ingestion importante accidentelle, le traitement immédiat consiste en lavage d'estomac ou vomissements provoqués, ingestion de calcium (importante quantité de lait) et surveillance médicale de plusieurs heures.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments prophylactiques anticaries (code ATC : A01AA01).

Mécanismes d'action :

Les fluorures jouent un rôle essentiel dans la prévention des caries dentaires.

Ils exercent un effet systémique pendant la période de minéralisation des dents, complété d'un effet topique après l'éruption dentaire.

Ces deux voies sont interdépendantes et complémentaires. En effet, lors de l'ingestion d'un produit fluoré, le fluor est en contact avec les surfaces dentaires au cours de son passage dans la cavité buccale, exerçant ainsi une action topique.

A l'inverse, le fluor topique peut être partiellement ingéré et s'intègre alors à la voie systémique.

Les effets du fluor sont de trois types :

- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire. Les conséquences sont une inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et une inhibition de la formation des acides cariogènes,
- une diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide,
- une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail.

(Le fluor ne saurait toutefois suffire à l'élimination de la plaque bactérienne ou au traitement des caries.)

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les fluorures administrés par voie orale ont montré des effets génotoxiques à des doses élevées (environ 20 mg/kg ou plus) et des effets toxiques sur les fonctions reproductrices et sur le fœtus ont été observés chez la souris, le rat et le lapin, uniquement à des doses très élevées.

Un effet cancérigène équivoque a été observé chez le rat mâle mais pas chez le rat femelle ou chez la souris mâle et femelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932409860 (1980/96, RCP rév 26.06.17).

Prix : 11,78 € (1 flacon de 250 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire TRADIPHAR
176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : http://www.tradiphar.com

FLUOR OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

FLUORESCÉINE FAURE® 0,5 % collyre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 5 et de 100.

COMPOSITION	*p unidose*
Fluorescéine sodique	2 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Mise en évidence et surveillance des ulcérations cornéennes et conjonctivales.
- Prise de la tension oculaire au tonomètre à aplanation.
- Recherche d'un phénomène de Seidel après intervention portant sur le segment antérieur du globe oculaire.
- Étude du sac et du film lacrymal.
- Adaptation et surveillance des lentilles de contact (excepté les lentilles souples hydrophiles).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.

En instillation oculaire.

1 à 2 gouttes dans le cul-de-sac conjonctival inférieur avant l'examen.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la fluorescéine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter.
- Ne pas utiliser ce collyre avec des lentilles souples hydrophiles.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, espacer de 15 minutes les instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par analogie avec la voie injectable, il convient de prendre en compte les données suivantes.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la fluorescéine sodique est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de la fluorescéine sodique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La fluorescéine est excrétée dans le lait. Il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant les deux jours qui suivent l'examen.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de réaction de sensibilisation à la fluorescéine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit pour diagnostic, marqueur coloré (S : organes sensoriels).

La fluorescéine est un colorant qui ne colore ni le mucus, ni les cellules.

Instillée sur l'œil, la fluorescéine diffuse dans les larmes, leur conférant une fluorescence (la fluorescéine sodique exposée à une lumière bleue [465-490 nm] exhibe une fluorescence jaune-vert [520-530 nm]).

Cette fluorescence permet la mise en évidence des défauts cornéens à l'examen biomicroscopique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En cas de défaut de la surface épithéliale cornéenne, la fluorescéine diffuse dans les espaces intercellulaires. Cette diffusion peut atteindre le stroma, voire la chambre antérieure.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Jeter le récipient unidose après utilisation.

Ne pas réutiliser un récipient unidose déjà entamé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937626965 (2006, RCP rév 13.08.14) 5 unidoses.
3400932575442 (1982, RCP rév 13.08.14) 100 unidoses.

Non remb Séc soc. Collect (100 unidoses).

Titulaire de l'AMM : SERB SA, 480, avenue Louise, 1050 Bruxelles. Belgique.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

FLUORESCÉINE SODIQUE FAURE® 10 % solution injectable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 10 % : Ampoules-bouteilles de 5 ml, boîtes de 1 et de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Fluorescéine sodique	0,5 g

Excipients : hydroxyde de sodium anhydre, eau pour préparation injectable.

DC INDICATIONS

Angiographie fluorescéinique du fond de l'œil.

Ce produit est destiné à un usage diagnostique uniquement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 ampoule de 5 ml (10 %) en injection intraveineuse.

Patients insuffisants rénaux :

L'expérience limitée chez les patients avec une insuffisance rénale suggère que l'ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour ces patients (cf Pharmacocinétique).

Patients insuffisants hépatiques :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients avec une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

La sécurité de Fluorescéine sodique Faure 10 % chez les enfants n'a pas été établie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation par voie intrathécale ou artérielle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Hypersensibilité :

La fluorescéine sodique peut entraîner des réactions graves d'hypersensibilité.

> L'intérêt d'une angiographie fluorescéinique devra être mis en balance avec le risque de réactions d'hypersensibilité sévère (avec une évolution fatale dans certains cas).

Un interrogatoire détaillé de chaque patient doit être réalisé avant examen incluant antécédents allergiques, antécédents de maladie cardiopulmonaire, diabète, traitements concomitants (notamment bêtabloquants - y compris les bêtabloquants en collyre). Les bêtabloquants peuvent réduire les réactions de compensation vasculaire et aussi réduire l'efficacité de l'adrénaline en cas de collapsus cardiovasculaire.

Ces réactions d'hypersensibilité sont toujours imprévisibles mais elles sont plus fréquentes chez les patients ayant eu une injection mal tolérée de fluorescéine sodique (en dehors des nausées et des vomissements) ou ayant présenté des antécédents allergiques : urticaire alimentaire ou médicamenteuse, asthme, eczéma, rhume des foins ; ces réactions d'hypersensibilité peuvent ne pas être dépistées par la pratique du test à la fluorescéine qui est inutile et même parfois dangereux. Une consultation allergologique spécialisée peut préciser le diagnostic.

Une prémédication est proposée. Elle n'empêche cependant pas la survenue d'accidents sévères :

- elle comporte essentiellement des antihistaminiques anti-H_1 par voie orale, puis des corticoïdes avant injection de la fluorescéine ;
- il n'est pas actuellement jugé utile de faire cette prémédication à tous les malades étant donné le faible pourcentage d'accidents.

Le risque de réactions d'hypersensibilité impose pendant toute la durée de l'examen :

- l'angiographie à la fluorescéine doit être seulement réalisée dans des locaux avec un personnel formé à la réanimation avec un matériel et un équipement adaptés ;
- la surveillance rapprochée du patient par l'ophtalmologiste pratiquant l'examen, pendant toute la durée de l'examen et pendant au moins 30 minutes après examen ;
- le maintien de la voie d'abord veineuse pendant 5 minutes au moins, pour traiter sans délai un éventuel accident ;
- la disposition de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence qui repose sur la pose d'une 2e voie d'abord, permettant le remplissage vasculaire (soluté polyionique ou substitut colloïdal du plasma) et l'injection intraveineuse d'adrénaline à dose adaptée (cf Interactions).

Extravasation :

En raison du pH alcalin de la solution, il faut veiller à ne pas injecter la solution de fluorescéine en dehors de la veine ; il est important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection de fluorescéine ; si le produit s'infiltre dans les tissus environnants, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

DC INTERACTIONS

- Les solutions injectables ayant un pH acide (en particulier les antihistaminiques) peuvent provoquer une précipitation de la fluorescéine du fait de son pH alcalin ; ceci contre-indique leur utilisation par la même voie d'accès intraveineuse (cf Incompatibilités). Il est recommandé d'éviter de mélanger la fluorescéine avec d'autres solutions ou de l'utiliser de façon concomitante avec des solutions intraveineuses. Une incompatibilité physicochimique ne peut être exclue.
- Des interférences analytiques sont possibles pendant une période de 3 à 4 jours avec les paramètres sanguins (notamment la digoxinémie et cortisolémie) et urinaires, en raison de la fluorescence. Des précautions sont à prendre dans l'interprétation des concentrations sériques avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (exemple : quinidine, digoxine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la fluorescéine sodique chez la femme enceinte.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la fluorescéine sodique pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La fluorescéine sodique est excrétée dans le lait maternel. L'effet de la fluorescéine sodique sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu.

L'allaitement doit être interrompu après le traitement avec fluorescéine sodique pendant 7 jours.

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet sur la fertilité de la fluorescéine administrée par voie intraveineuse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent, en raison de la mydriase instaurée pour l'examen angiographique, s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines pendant toute la durée des troubles visuels (éblouissements, vision floue).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des manifestations bénignes d'intolérance peuvent survenir. Elles peuvent être isolées ou associées : des nausées transitoires et des vomissements sont fréquents (> 1 % et < 10 %) ; plus rarement (> 0,1 % et < 1 %) sont rapportées une sensation de malaise et des réactions cutanées à type de prurit, rash, urticaire. Des accidents plus graves peuvent suivre ces signes mineurs ou survenir d'emblée après l'injection : rarement (> 1/10 000 et < 1/1000), angio-œdème, hypotension, manifestations respiratoires (bronchospasme, œdème laryngé, détresse respiratoire) et très rarement (< 1/10 000), choc de type anaphylactique pouvant conduire à un collapsus cardiovasculaire ou à une défaillance cardiaque, voire au décès.

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité, choc anaphylactique ou de type anaphylactoïde pouvant être fatal.

Affections du système nerveux :
- Perte de conscience, convulsions, accident vasculaire cérébral, céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies.

Affections cardiaques :
- Arrêt cardiaque, infarctus aigu du myocarde, bradycardie, tachycardie.

Affections vasculaires :
- Choc, thrombophlébite, hypotension, hypertension, pâleur, bouffées de chaleur.

Affections respiratoires thoraciques et médiastinales :
- Arrêt respiratoire, œdème pulmonaire, asthme, dyspnée, œdème laryngé, toux, sensation de gorge serrée, irritation de la gorge, éternuements.

Affections gastro-intestinales :
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales.

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :
- Érythème, prurit, urticaire, dermatite, sudation, frissons, coloration transitoire de la peau et des conjonctives (en jaune, disparaissant en 6 à 12 heures après administration).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Coloration des urines (en jaune clair pendant 24 à 36 heures après administration).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Thrombophlébite au site d'injection. Extravasation de la solution qui peut entraîner des douleurs intenses et peut être suivie par une nécrose tissulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), douleurs thoraciques, œdème, malaise, asthénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de diagnostic colorants (S : organe sensoriel) ; code ATC : S01JA01.

La fluorescéine sodique exposée à une lumière bleue (465-490 nm) émet une fluorescence jaune-vert (520-530 nm). La fluorescence permet la mise en évidence des modifications pathologiques de la circulation rétinienne.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intraveineuse, la fluorescéine est rapidement distribuée et apparaît dans le tissu rétinal en quelques secondes.

50 à 84 % de la fluorescéine sont liés aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) et 15 à 17 % aux érythrocytes.

Après administration intraveineuse, la fluorescéine est rapidement transformée en glucuronide de la fluorescéine, qui possède également des propriétés fluorescentes.

Les demi-vies d'élimination plasmatiques de la fluorescéine et du glucuronide de la fluorescéine sont respectivement d'environ 23,5 et 264 minutes.

Après 4 à 5 heures, la quasi-totalité de la fluorescence plasmatique est due au glucuronide de la fluorescéine.

La pharmacocinétique plasmatique de la fluorescéine est identique chez les patients diabétiques et non diabétiques.

La fluorescéine et ses métabolites sont éliminés dans la bile et les urines.

90 % de l'élimination sont réalisés en 48 heures.

La fluorescéine est détectable dans l'urine pendant 24 à 36 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* réalisées avec la fluorescéine sodique se sont révélées négatives avec le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique et le test du micronoyau chez la souris.

Des résultats positifs ont été obtenus pour le test sur lymphomes de souris, le test d'échange de chromatides sœurs *in vitro* sur cellules CHO, et *in vivo* sur cellules de moelle osseuse de souris.

La fluorescéine n'a pas montré d'effet embryotoxique et tératogène chez les rats et les lapins.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Les solutions injectables à pH acide (en particulier les antihistaminiques) peuvent provoquer une précipitation de la fluorescéine et ne doivent pas être injectées de façon simultanée par la même voie d'accès intraveineuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

Ne pas réfrigérer.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Vérifier visuellement l'absence d'éventuelles particules et de changement de couleur.

Dans la seringue, ne pas mélanger ou diluer avec d'autres solutions ou d'autres médicaments.

La voie d'abord veineuse doit être rincée avant et après l'injection afin d'éviter des réactions d'incompatibilité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931902836 (1975/95, RCP rév 30.11.16) 1 amp.
3400932033768 (1975/95, RCP rév 30.11.16) 10 amp.

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : SERB SA, 480, avenue Louise, 1050 Bruxelles. Belgique.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

FLUOREX ®

fluorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 1 mg/ml : Flacon de 22,5 ml muni d'un bouchon sécurité enfant, avec seringue pour administration orale graduée à 1 dose, avec butée renforcée du piston.

COMPOSITION	*p flacon*
Fluorure de sodium	49,5 mg

(soit en fluor : 22,392 mg/flacon)

Excipients : glycérol, acide benzoïque, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Prévention de la carie dentaire chez l'enfant de 6 mois à 12 ans, après avoir réalisé un bilan personnalisé des apports en fluor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose prophylactique optimale est de 0,05 mg de fluor/kg/jour tous apports fluorés confondus, sans dépasser 1 mg/jour.

En l'absence d'autres sources d'apport en fluor (eaux de boisson, sel fluoré, dentifrices fluorés) :

La dose quotidienne recommandée est, à titre indicatif :
- ⩽ 9 kg (environ jusqu'à 18 mois) : 0,25 ml, soit 1 dose par jour ;
- de 10 à 15 kg (environ de 18 mois à 4 ans) : 0,50 ml, soit 2 doses par jour ;
- de 16 à 20 kg (environ de 4 à 6 ans) : 0,75 ml, soit 3 doses par jour ;
- 20 kg et plus : 1 ml, soit 4 doses par jour.

En présence d'autres sources d'apport en fluor :

La posologie sera adaptée au bilan fluoré afin d'obtenir la dose prophylactique optimale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La solution peut être prise pure ou diluée dans un peu d'eau ou un jus de fruit (éviter le lait et les boissons lactées, car l'apport concomitant de calcium pourrait diminuer l'absorption des fluorures), en une seule prise quotidienne.

Une seringue pour administration orale facilite la prescription et l'administration du produit.

Pour délivrer une dose de produit (0,25 ml), tirer doucement le piston jusqu'à la butée pour faire coïncider le trait 1 dose avec la butée de la seringue pour administration orale.

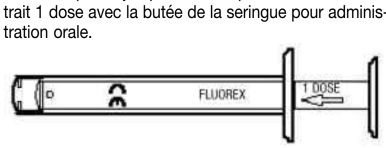

Dans le cas de dépassement de la butée, le piston n'aspire plus le produit, évitant ainsi un surdosage.

Après utilisation, rincer à l'eau claire et essuyer la seringue pour administration orale, ne pas la stériliser.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :
- En cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
- Dans les régions où la teneur en fluor dans l'eau de distribution est supérieure à 0,3 mg/l.
  En France, 85 % de la population vit dans des régions où la teneur en fluor est inférieure ou égale à 0,3 mg/l. En cas de doute, il est conseillé de s'enquérir auprès de la mairie ou de la DDASS du taux local de fluor dans l'eau de distribution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La supplémentation fluorée médicamenteuse des nourrissons de plus de 6 mois doit être adaptée à l'âge et aux autres sources potentielles : sel fluoré, eaux de distribution ou minérales, dentifrices fluorés.

La supplémentation fluorée ne dispense pas d'une bonne hygiène bucco-dentaire et alimentaire : limitation des sucres, tout particulièrement sous forme de grignotages et de boissons sucrées entre les repas, éducation précoce au brossage des dents après chaque repas avec un dentifrice fluoré adapté à l'âge, consultation régulière chez le dentiste.

L'apport non contrôlé de fluor pendant plusieurs mois ou années peut être à l'origine d'une fluorose. Afin d'éviter les cumuls, il est indispensable d'établir un bilan personnalisé des apports en fluor (eaux de distribution et minérales, sel fluoré, médicaments sous forme de comprimés, de gouttes, de gommes à mâcher ou de dentifrices fluorés) avant toute prescription fluorée.

Il convient de prendre en compte avec précision la teneur en fluor des eaux minérales embouteillées. Les eaux minéralisées qui comportent un taux de fluor supérieur à 0,3 mg/l ne doivent pas être utilisées pour la préparation des biberons, en association à une supplémentation fluorée.

La consommation de sel fluoré lors des repas apporte environ 0,25 mg de fluor par jour.

L'utilisation locale de dentifrices fluorés ou de bains de bouche fluorés est compatible avec la prise de fluor par voie générale ; elle renforce la protection de la dent contre la carie.

Dans les calculs globaux de l'apport en ion fluor, il faut tenir compte des doses possibles d'ingestion de dentifrice (30 à 60 % entre 3 et 7 ans), qui varient selon l'âge et la concentration de la pâte utilisée. Un jeune enfant qui effectue le brossage biquotidien de ses dents avec un dentifrice à 1000 ppm de fluor (100 mg/100 g de pâte) avale en moyenne 0,30 mg de fluor/jour.

La teneur maximale recommandée pour un dentifrice chez l'enfant de moins de 6 ans est de 500 ppm de fluor (50 mg/100 g). La quantité à utiliser doit être de la grosseur d'un pois et les enfants doivent bien recracher le dentifrice.

A partir de 6 ans, les enfants peuvent utiliser des dentifrices dosés de 1000 à 1500 ppm (100 à 150 mg/100 g).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Faire contrôler régulièrement les dents chez un chirurgien-dentiste.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive du fluorure de sodium. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance du fluorure de sodium (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de bénéfice pour les dentitions provisoire et définitive de l'enfant à supplémenter sa mère en fluor en cours de grossesse ou en période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses recommandées dans la prévention de la carie, on n'observe aucun effet secondaire indésirable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Intoxication aiguë :

Chez l'adulte ou l'enfant, la dose toxique est de 5 mg de fluor/kg (dose minimale pouvant induire les symptômes d'intoxication).

Elle se manifeste par des troubles digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) et peut mener exceptionnellement au décès.

Lors d'ingestion importante accidentelle, le traitement immédiat consiste en lavage d'estomac ou vomissements provoqués, ingestion de calcium (importante quantité de lait) et surveillance médicale de plusieurs heures.

Intoxication chronique, la fluorose :

Aspect tacheté ou moucheté de l'émail dentaire pouvant apparaître à partir d'une absorption quotidienne d'une dose de fluor supérieure à 1,5 mg/j (0,10 mg de fluor/kg/j chez l'enfant jusqu'à 6 ans), pendant plusieurs mois ou années selon l'importance du surdosage. Elle s'accompagne d'une fragilité de l'émail dans les formes sévères. La fluorose osseuse ne s'observe qu'avec de fortes absorptions chroniques (supérieures à 8 mg/j).

PP PHARMACODYNAMIE

Médicaments prophylactiques anticaries (code ATC : A01AA01).

Les fluorures jouent un rôle essentiel dans la prévention des caries dentaires. Ils exercent un effet systémique pendant la période de minéralisation des dents, complété d'un effet topique après l'éruption dentaire. Ces deux voies sont interdépendantes et complémentaires. En effet, lors de l'ingestion d'un produit fluoré, le fluor est en contact avec les surfaces dentaires au cours de son passage dans la cavité buccale, exerçant ainsi une action topique.

A l'inverse, le fluor topique peut être partiellement ingéré et s'intègre alors à la voie systémique.

Les effets du fluor sont de trois types :
- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire. Les conséquences sont une inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et une inhibition de la formation des acides cariogènes ;
- une diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide ;
- une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail.

(Le fluor ne saurait toutefois suffire à l'élimination de la plaque bactérienne ou au traitement des caries.)

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les fluorures sont bien absorbés au niveau gastro-intestinal.

Le pic de concentration est obtenu entre 30 minutes et une heure après la prise.

Les ions fluorures se concentrent dans les tissus durs de l'organisme : dents et os. Ils sont éliminés par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933616786 (1993, RCP rév 22.02.17).

Prix : 1,25 € (flacon de 22,5 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

FLUOSTÉROL ®

fluor, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 0,25 mg/800 UI/dose : Flacon de 22,5 ml muni d'un bouchon sécurité enfant avec seringue pour administration orale.

COMPOSITION	*p dose*
Fluor	0,25 mg
(sous forme de fluorure de sodium : 0,553 mg)	
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	800 UI

(sous forme de concentrat de colécalciférol, forme pulvérulente : 0,02 mg)

Excipients : alpha-tocophérol (Coviox T 70), parahydroxybenzoate de propyle sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, arôme fruits rouges (butyrate d'éthyle, isovalérate d'éthyle, butyrate d'isoamyle, propylèneglycol, bêta ionone, maltol, gamma undécalactone, vanilline, benzoate de benzyle, oxyphénylon), saccharine sodique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Cremophor RH 40), maltitol liquide, eau purifiée, phosphate disodique dodécahydraté, acide citrique anhydre.

Excipients à effet notoire : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, maltitol, parahydroxybenzoate de propyle sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique.

DC INDICATIONS

Chez le nourrisson de 6 à 18 mois, administration de fluor et de vitamine D dans le cadre de la prophylaxie conjointe :
- de la carie dentaire chez les enfants particulièrement exposés à ce risque et lorsque l'apport total en fluor est inférieur à 0,3 mg/j ;
- ainsi que des états de carences vitaminiques D, en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Nourrisson de 6 à 18 mois : une dose (¼ ml) par jour, soit 0,553 mg de fluorure de sodium (0,25 mg de fluor) et 800 UI de vitamine D_3.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le produit peut être avalé dans un peu d'eau ou de jus de fruit.

Une seringue doseuse facilite la prescription et l'administration orale de Fluostérol.
- Pour délivrer une dose de produit (0,25 ml), tirer doucement le piston jusqu'à la butée pour faire coïncider le trait 1 dose avec la butée de la seringue pour administration orale.
- Dans le cas de dépassement de la butée, le piston n'aspire plus le produit, évitant ainsi un surdosage.
- Après utilisation, rincer à l'eau claire et essuyer la seringue pour administration orale, ne pas la stériliser.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

- Dans les régions où la teneur en fluor dans l'eau de distribution est supérieure à 0,3 mg/l. En France, 85 % de la population vit dans des régions où la teneur en fluor est inférieure ou égale à 0,3 mg/l. En cas de doute, il est conseillé de s'enquérir auprès de la mairie ou de la DDASS du taux local de fluor dans l'eau de distribution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient du maltitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé, du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

La supplémentation fluorée médicamenteuse chez les nourrissons de plus de 6 mois doit être adaptée à l'âge et aux autres sources potentielles : sel fluoré, eaux de distribution ou minérales, dentifrices fluorés.

La supplémentation fluorée ne dispense pas d'une bonne hygiène bucco-dentaire et alimentaire : limitation des sucres, tout particulièrement sous forme de grignotages et de boissons sucrées entre les repas, éducation précoce du brossage des dents après chaque repas avec un dentifrice fluoré adapté à l'âge, consultation régulière chez le dentiste.

L'apport non contrôlé de fluor pendant plusieurs mois ou années peut être à l'origine d'une fluorose. Afin d'éviter les cumuls, il est indispensable d'établir un bilan personnalisé des apports en fluor (eaux de distribution et minérales, sel fluoré, médicaments sous forme de comprimés, de gouttes, de gommes à mâcher ou de dentifrices fluorés) avant toute prescription fluorée.

Il convient de prendre en compte avec précision la teneur en fluor des eaux embouteillées. Les eaux minéralisées qui comportent un taux de fluor supérieur à 0,3 mg/l ne doivent pas être utilisées pour la préparation des biberons, en association à une supplémentation fluorée.

Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant déjà cette vitamine.

En cas d'apport en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certains minéraux tels que le calcium, le magnésium ou le fer peuvent chélater les ions fluor et diminuer leur absorption.

L'ingestion simultanée de lait ou de produit laitier, de même que d'antiacides à base de sels de magnésium ou d'aluminium doit être évitée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage dû au fluor :

- Intoxication aiguë :
  Chez l'adulte ou l'enfant, la dose toxique est de 5 mg de fluor/kg (dose minimale pouvant induire les symptômes d'intoxication).
  Elle se manifeste par des troubles digestifs : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et peut mener exceptionnellement au décès.
  Lors d'ingestion importante accidentelle, le traitement immédiat consiste en lavage d'estomac ou vomissements provoqués, ingestion de calcium (importante quantité de lait) et surveillance médicale de plusieurs heures.
- Intoxication chronique (la fluorose) :
  Aspect tacheté ou moucheté de l'émail dentaire pouvant apparaître à partir d'une absorption quotidienne d'une dose de fluor supérieure à 1,5 mg/j (0,10 mg de fluor/kg/j chez l'enfant jusqu'à 6 ans) pendant plusieurs mois ou années selon l'importance du surdosage. Elle s'accompagne d'une fragilité de l'émail dans les formes sévères.
  La fluorose osseuse ne s'observe qu'avec de fortes absorptions chroniques (supérieures à 8 mg/j).

Surdosage dû à la vitamine D :

Signes cliniques :

- céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance ;
- nausées, vomissements ;
- polyurie, polydipsie, déshydratation ;
- hypertension artérielle ;
- lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires ;
- insuffisance rénale.

Signes biologiques :

Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Conduite à tenir :

Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres suppléments minéraux (code ATC : A12CD51 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Les fluorures jouent un rôle essentiel dans la prévention des caries dentaires.

Ils exercent un effet systémique pendant la période de minéralisation des dents, complété d'un effet topique après l'éruption dentaire.

Ces deux voies sont interdépendantes et complémentaires. En effet, lors de l'ingestion d'un produit fluoré, le fluor est en contact avec les surfaces dentaires au cours de son passage dans la cavité buccale, exerçant ainsi une action topique.

A l'inverse, le fluor topique peut être partiellement ingéré et s'intègre alors à la voie systémique.

Les effets du fluor sont de trois types :

- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire. Les conséquences sont une inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et une inhibition de la formation des acides cariogènes ;
- une diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide ;
- une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail.

(Le fluor ne saurait toutefois suffire à l'élimination de la plaque bactérienne ou au traitement des caries.)

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les fluorures sont bien absorbés au niveau gastro-intestinal.

Le pic de concentration est obtenu entre 30 minutes et une heure après la prise. Les ions fluorures se concentrent dans les tissus durs de l'organisme : dents et os. Ils sont éliminés par voie urinaire.

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.

Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935718495 (2001, RCP rév 07.02.17).

Prix : 2,36 € (1 flacon + 1 seringue).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

FLUTIFORM ®

fluticasone, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour inhalation à 50 µg/5 µg/dose et à 125 µg/5 µg/dose (blanche à blanc cassé) : Flacon pressurisé* (120 doses), avec valve doseuse, boîtes unitaires.

* Cartouche insérée dans un actionneur avec un indicateur de doses intégré qui indique le nombre d'actionnements de doses (bouffées) restantes.

COMPOSITION

Susp p inhal à 50 µg/5 µg par dose et à 125 µg/5 µg par dose :	*p dose*	*p dose délivrée*
Fluticasone (DCI) propionate ..	50 µg	46 µg
ou	125 µg	115 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	5 µg	4,5 µg

Excipients (communs) : cromoglycate de sodium, éthanol anhydre, apaflurane HFA 227.

DC INDICATIONS

Flutiform est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,
  ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Flutiform 50 µg/5 µg/dose et 125 µg/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Il convient d'informer les patients des modalités de fonctionnement de l'inhalateur. Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Flutiform est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque le contrôle de l'asthme est maintenu avec la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul devra alors être envisagée. D'une façon générale, il convient de rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lors de la diminution de la posologie, les patients devront être régulièrement suivis.

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de Flutiform chez les patients atteints de BPCO. Flutiform ne doit pas être utilisé en traitement de la BPCO.

Le dosage de Flutiform qui sera prescrit au patient doit correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage Flutiform 50 µg/5 µg/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et corticoïdes ou corticoïdes seuls devront être prescrits individuellement.

Flutiform est délivré par un inhalateur aérosol-doseur pressurisé (spray) muni d'un compteur de doses intégré. Chaque inhalateur délivre au moins 120 doses.

POSOLOGIE :

Flutiform 50 µg/5 µg/dose et Flutiform 125 µg/5 µg/dose, suspension pour inhalation :

Posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus :

- Flutiform 50 µg/5 µg/dose :
  2 inhalations (bouffées) 2 fois par jour (matin et soir).
  Si l'asthme du patient reste insuffisamment contrôlé, la dose quotidienne du corticoïde inhalé peut être augmentée en administrant le dosage supérieur de cette association, c'est-à-dire Flutiform 125 µg/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - 2 inhalations (bouffées) 2 fois par jour.
- Flutiform 125 µg/5 µg/dose :
  2 inhalations (bouffées) 2 fois par jour (matin et soir).
  Si les patients ont un asthme bien contrôlé, il peut alors leur être administré le plus faible dosage de cette association, à savoir Flutiform 50 µg/5 µg/dose.
  La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace à laquelle un contrôle des symptômes est maintenu.

Enfant âgé de moins de 12 ans :

Il n'existe pas de données pour le dosage de Flutiform 125 µg/5 µg/dose chez l'enfant.

L'expérience chez l'enfant âgé de moins de 12 ans est limitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Sécurité préclinique). Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé, quel que soit le dosage, n'est pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans. Flutiform ne doit pas être utilisé chez les jeunes enfants.

Populations spécifiques :

Sujet âgé :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Insuffisant hépatique et insuffisant rénal :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Flutiform chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux (cf Pharmacocinétique). Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux doivent être régulièrement suivis afin de rechercher la dose minimale efficace. Compte tenu de la voie de métabolisation essentiellement hépatique de la fluticasone et du formotérol, un risque d'augmentation de l'exposition systémique ne peut être exclu en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Information générale :

Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Flutiform n'est pas adapté au traitement de première intention de l'asthme léger. La dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Il conviendra d'informer les patients que, pour un effet optimal du traitement, Flutiform doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le traitement par Flutiform ne doit pas être associé à la prise d'autres bêta-2 agonistes de longue durée d'action. Pour soulager les symptômes aigus d'asthme qui peuvent survenir, il convient d'avoir recours à un traitement bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée.

Chez les patients traités par corticothérapie inhalée à doses moyennes à fortes et qui nécessitent l'initiation d'un traitement par l'association fixe d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur longue durée d'action, le traitement sera initié à la dose de 2 inhalations 2 fois par jour de Flutiform 125 µg/5 µg/dose.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée chez les patients qui présentent des difficultés à synchroniser le déclenchement de l'aérosol et l'inspiration. La seule chambre d'inhalation pouvant être recommandée avec Flutiform est la chambre AeroChamber Plus ®.

Les modalités d'emploi et d'entretien du dispositif et éventuellement d'une chambre d'inhalation devront être explicitées au patient. Il conviendra également de vérifier la technique d'inhalation du patient afin d'assurer la déposition pulmonaire optimale du produit.

Lorsqu'une chambre d'inhalation est introduite pour l'administration du produit, la dose minimale efficace devra être réévaluée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour une utilisation appropriée du dispositif d'inhalation par le patient, les modalités d'emploi du dispositif devront être explicitées au patient par un médecin ou un professionnel de santé. L'utilisation correcte du dispositif d'inhalation par le patient est un facteur déterminant dans l'efficacité du traitement. Il sera recommandé au patient de lire la notice d'information de l'utilisateur et de se conformer aux instructions d'utilisation et aux pictogrammes figurant dans la notice.

Le dispositif d'inhalation possède un indicateur de doses intégré qui décompte le nombre de déclenchements (bouffées) restants. Le patient doit être informé que lorsque l'indicateur de doses approche de zéro, il doit prendre les dispositions auprès de son médecin pour prévoir le renouvellement de la prescription. L'inhalateur ne doit plus être utilisé dès que l'indicateur de doses indique « 0 ».

Amorçage de l'inhalateur :

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, ou si l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant 3 jours ou plus, ou s'il a été exposé à des conditions de gel ou de températures réfrigérées (cf Modalités de conservation), l'inhalateur doit être réamorcé avant son utilisation :

- Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et bien agiter l'inhalateur.
- Déclencher l'inhalateur en libérant quelques bouffées dans l'air ambiant en le gardant éloigné du visage. Renouveler ce déclenchement à 4 reprises.
- L'inhalateur doit toujours être secoué immédiatement avant utilisation.

Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise lors des inhalations.

Utilisation de l'inhalateur :

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que l'embout buccal est propre et exempt de poussière et de saleté. Le dispositif d'inhalation doit être agité immédiatement avant chaque utilisation.
2. Expirer à fond et aussi lentement et profondément que possible.
3. Tenir la cartouche verticalement orientée vers le haut et serrer les lèvres autour de l'embout buccal. Tenir l'inhalateur verticalement avec le(s) pouce(s) sur la base de l'embout buccal et le(s) index(s) sur le dessus de l'inhalateur. Ne pas mordre l'embout buccal.
4. Dans le même temps, inspirer lentement et profondément par la bouche. Après avoir commencé à inspirer, appuyer sur le haut de l'inhalateur pour libérer une bouffée par une pression et continuer à inspirer régulièrement et profondément.
5. Puis, retenir sa respiration aussi longtemps que possible (idéalement environ 10 secondes), et expirer lentement. Ne pas expirer dans l'inhalateur.
6. Garder l'inhalateur en position verticale pendant environ une demi-minute, Agiter l'inhalateur, et répéter les étapes 2 à 5.
7. Après utilisation, replacer le capuchon protecteur de l'embout buccal.

Important : Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Il peut être conseillé aux patients de réaliser leur inhalation devant un miroir. Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.

Chez les patients présentant des difficultés de préhension, la manipulation de l'appareil peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, il faut placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.

Les patients doivent se rincer la bouche, se gargariser à l'eau ou se brosser les dents après l'inhalation et cracher le résidu afin de minimiser le risque de candidose buccale ou de dysphonie.

Nettoyage :

Se conformer aux instructions figurant dans la notice

d'information de l'utilisateur patient pour le nettoyage du dispositif :
- L'inhalateur doit être nettoyé une fois par semaine.
- Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal.
- Ne pas retirer la cartouche du boîtier en plastique.
- Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et du boîtier en plastique avec un chiffon ou un tissu propre et sec.
- Replacer le capuchon protecteur de l'embout buccal en veillant à ce qu'il soit placé dans le bon sens.
- Ne pas mettre la cartouche en métal dans l'eau.

Si un patient nécessite une chambre d'inhalation Aero-Chamber Plus, il doit lui être conseillé de lire les instructions fournies par le fabricant pour s'assurer que l'utilisation, le nettoyage et l'entretien soient corrects.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'adaptation d'un traitement anti-asthmatique se fait par palier, en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire.

Flutiform n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnée aiguë. Dans ces situations, le patient doit avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient doit donc être informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

L'utilisation de Flutiform en prévention de l'asthme d'effort n'a pas été étudiée. Dans cette indication, un autre médicament contenant un bronchodilatateur à action rapide doit être utilisé.

Il conviendra de rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par Flutiform selon la prescription médicale, même si les symptômes se sont améliorés.

Le traitement par Flutiform ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et aux exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Flutiform. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Flutiform, ils doivent continuer leur traitement mais prendre conseil auprès de leur médecin.

Flutiform ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement anti-asthmatique.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour traiter les symptômes, une diminution ou une perte de l'efficacité des bronchodilatateurs de courte durée d'action ou la persistance de symptômes d'asthme sont le reflet d'une détérioration du contrôle de l'asthme qui peut nécessiter une modification du traitement. Le patient doit être informé qu'il doit dans ces cas consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes de l'asthme doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. De même, si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite d'un traitement par Flutiform, une consultation médicale est nécessaire et la prescription d'une corticothérapie complémentaire doit être envisagée.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Flutiform doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La posologie minimale efficace de Flutiform doit être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Flutiform ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. La diminution de la posologie doit s'effectuer sous contrôle médical.

Une exacerbation des symptômes cliniques de l'asthme peut être due à une infection bactérienne aiguë des voies respiratoires pouvant nécessiter la mise en route d'une antibiothérapie adaptée, l'augmentation de la corticothérapie inhalée ou éventuellement une courte cure de corticoïdes par voie orale. Un bronchodilatateur inhalé d'action rapide doit être utilisé en cas de survenue de crise d'asthme. Comme avec tous les médicaments contenant des corticoïdes inhalés, Flutiform doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire, de tuberculose quiescente ou chez les patients atteints d'infections fongiques, virales ou autres infections des voies respiratoires. La survenue d'une infection au cours d'un traitement par Flutiform doit être traitée de façon adaptée.

Flutiform doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, de phéochromocytome, de diabète, d'hypokaliémie non corrigée ou chez les patients à risque d'hypokaliémie, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, de sténose aortique sous-valvulaire, d'hypertension artérielle sévère, d'anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que maladie cardiaque ischémique, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque sévère.

De fortes doses de bêta-2 agonistes sont susceptibles d'entraîner une hypokaliémie sévère. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments qui peuvent induire une hypokaliémie ou potentialiser un effet hypokaliémiant, par exemple les dérivés des xanthines, les corticoïdes et les diurétiques, peut induire une augmentation de l'effet hypokaliémiant du bêta-2 agoniste. Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme instable avec utilisation variable de bronchodilatateurs « à la demande », en cas d'asthme sévère aigu dont les risques associés peuvent être augmentés par l'hypoxie et dans d'autres situations cliniques au cours desquelles le risque d'hypokaliémie est augmenté. Il est recommandé dans ces cas de surveiller la kaliémie.

Une précaution particulière est requise lors du traitement des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, le formotérol pouvant induire par lui-même un allongement de l'intervalle QTc.

Chez les patients diabétiques, comme avec tous les médicaments bêta-2 agonistes, des contrôles supplémentaires de la glycémie doivent être envisagés.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Flutiform, notamment chez les patients susceptibles de présenter une fonction surrénalienne altérée.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique ou la survenue d'une dyspnée immédiatement après l'administration du médicament témoignant d'un bronchospasme paradoxal doit être immédiatement traitée par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide et conduire à l'arrêt du traitement par Flutiform. Le traitement devra être réévalué pour envisager le cas échéant une thérapeutique alternative.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de survenue de ces effets reste cependant moins important qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). La posologie minimale efficace devra être prescrite.

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Les enfants et adolescents de moins de 16 ans prenant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ⩾ 1000 µg/jour) peuvent être particulièrement à risque. De très rares cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénalienne aiguë ont également été décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et moins de 1000 µg. Les situations qui pourraient déclencher des insuffisances surrénaliennes aiguës incluent un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou une réduction trop rapide de la dose de corticoïdes. Le tableau clinique est généralement non spécifique, pouvant inclure anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalée, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.

L'administration du traitement inhalé par propionate de fluticasone devrait réduire le besoin en corticoïdes oraux, mais elle ne prévient pas du risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale, qui peut persister pendant un temps assez long. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis notamment avant une intervention. Dans les situations à risque de survenue d'insuffisances surrénaliennes, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) doit être surveillé régulièrement.

Le risque d'effets indésirables systémiques est augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Interactions).

Le patient doit être informé que cette association fixe est destinée au traitement de fond continu et que, pour un effet optimal, il doit donc être utilisé régulièrement même lorsque les symptômes d'asthme ont diminué.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation peut augmenter la déposition pulmonaire des principes actifs et ainsi l'absorption systémique et le risque de survenue d'effets indésirables systémiques.

Comme les fractions de fluticasone et formotérol qui atteignent la circulation systémique sont principalement éliminées par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition peut être attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Flutiform contient une petite quantité d'éthanol (environ 1,00 mg par inhalation), mais cette quantité d'éthanol est négligeable et n'entraîne pas de risque.

Population pédiatrique :

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticoïdes inhalés. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but, si possible, de réduire la dose de corticoïdes inhalés à la dose minimale à laquelle un contrôle efficace de l'asthme est maintenu. L'avis spécialisé d'un pneumo-pédiatre peut être requis.

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de Flutiform chez l'enfant âgé de moins de 12 ans. L'utilisation de Flutiform n'est donc pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans avant que des données supplémentaires ne soient disponibles.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Flutiform.

Flutiform contient du cromoglycate de sodium en tant qu'excipient à une concentration très faible. La présence de cet excipient ne doit pas avoir pour effet de se substituer à un éventuel traitement en cours par le cromoglycate de sodium.

Le propionate de fluticasone, un des composants de Flutiform, est un substrat du CYP3A4. Le retentissement clinique de l'administration concomitante à court terme des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, nelfinavir, saquinavir, kétoconazole, télithromycine) avec Flutiform est mineur. Néanmoins, ce retentissement peut devenir significatif et nécessiter des précautions lors de traitements concomitants au long cours. L'administration concomitante au long cours de Flutiform avec de tels médicaments n'est pas recommandée. L'administration concomitante de ritonavir doit particulièrement être évitée sauf si le bénéfice l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes. Les données concernant cette interaction sont limitées, mais une augmentation significative des concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone est attendue. Des cas de syndromes de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés.

Des modifications de l'ECG et/ou une hypokaliémie résultant de l'administration de diurétiques autres que les diurétiques épargneurs de potassium (tels que les diurétiques de l'anse ou thiazidiques) peuvent être augmentées de façon significative par l'administration concomitante de bêta-2 agonistes, en particulier à doses élevées. Les conséquences cliniques de cet effet ne sont pas établies, néanmoins, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'un bêta-2 agoniste avec des diurétiques autres que les diurétiques épargneurs de potassium. Les effets hypokaliémiants des xanthines et des glucocorticoïdes peuvent également s'ajouter à un éventuel effet hypokaliémiant résultant de l'administration d'un bêta-2 agoniste.

De plus, L-Dopa, L-thyroxine, ocytocine et alcool peuvent interférer sur la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris les agents ayant des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la procarbazine, peut accentuer le risque d'hypertension artérielle systémique.

L'administration concomitante chez les patients sous anesthésie induite par les hydrocarbures halogénés augmente de façon importante le risque d'arythmie cardiaque.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut potentialiser les effets bêta-2 mimétiques.

L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients qui sont traités par des digitaliques.

Comme avec les autres bêta-2 agonistes, la plus grande prudence est requise en cas d'administration de fumarate de formotérol chez les patients traités par antidépresseurs tricycliques ou par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant les deux semaines suivant immédiatement leur arrêt. Il en est de même pour les patients recevant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, tels que antipsychotiques (dont les phénothiazines), quinidine, disopyramide, procaïnamide et antihistaminiques. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés quelle que soit la voie d'administration, ils doivent être utilisés avec prudence car ils sont susceptibles de potentialiser les effets pharmacologiques sympathomimétiques du formotérol.

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêtabloquants) et de fumarate de formotérol peut inhiber l'effet pharmacodynamique de chacune des substances actives. L'administration de bêtabloquants peut également être à l'origine d'un bronchospasme sévère chez les patients asthmatiques. Par conséquent, les bêtabloquants, y compris sous forme de collyre (traitement du glaucome), doivent être évités chez les patients asthmatiques. Dans les cas où l'administration de bêtabloquants est indispensable et sans alternative (par exemple en prophylaxie après un infarctus du myocarde), les bêtabloquants cardiosélectifs peuvent être envisagés avec prudence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il y a peu de données sur l'utilisation du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol administrés seuls, séparément ou dans l'association fixe Flutiform chez les femmes enceintes. Les études conduites chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (cf Sécurité préclinique).

L'administration de Flutiform n'est pas recommandée pendant la grossesse, et ne devrait être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel chez le fœtus. Dans ce cas, la posologie minimale efficace nécessaire pour maintenir un contrôle de l'asthme devra être utilisée.

En raison de l'effet des bêta-agonistes sur la contractilité utérine, l'utilisation de Flutiform pendant le travail devrait être limitée aux patientes chez qui les avantages l'emportent sur les risques.

ALLAITEMENT :

Le passage du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol dans le lait maternel ne sont pas connus. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, il conviendra de prendre en considération d'une part le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et d'autre part le bénéfice du traitement chez la mère pour décider de l'interruption de l'allaitement ou l'arrêt/l'abstention du traitement par Flutiform.

FÉCONDITÉ :

Il n'existe pas de données disponibles sur les effets de Flutiform sur la fécondité. Au cours des études menées chez l'animal, aucun effet n'a été observé sur la fécondité après administration de chacune des substances actives aux doses utilisées en thérapeutique clinique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Flutiform n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à Flutiform lors des études cliniques sont indiqués dans le tableau ci-dessous, listés par classes d'organes.

La définition des catégories de fréquences de survenue est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Candidose buccale, sinusite aiguë
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	
Rare	Rêves anormaux, agitation, insomnie
Indéterminé	Hyperactivité psychomotrice, anxiété, dépression, agressivité, modifications de comportement (principalement chez les enfants)
Troubles du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, tremblements, étourdissements, dysgueusie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertiges
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, extrasystoles ventriculaires
Rare	Angor, tachycardie
Troubles vasculaires	
Rare	Hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Peu fréquent	Exacerbation d'asthme, dysphonie, irritation de la gorge
Rare	Dyspnée, toux
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Sécheresse de la bouche
Rare	Diarrhée, dyspepsie
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Rash
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Rare	Crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème périphérique
Rare	Asthénie

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une augmentation du sifflement bronchique et de la dyspnée immédiatement après l'inhalation du médicament. Un bronchodilatateur inhalé à action rapide sera utilisé pour traiter le bronchospasme. Le traitement par Flutiform doit être arrêté immédiatement, la conduite thérapeutique sera réévaluée et une alternative thérapeutique sera envisagée le cas échéant.

Compte tenu de la présence de 2 principes actifs, les effets indésirables attendus avec l'association fixe regroupent les effets observés avec chacun des principes actifs. Les effets indésirables suivants sont généralement associés avec le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol mais n'ont pas forcément été rapportés dans les études cliniques conduites avec Flutiform :

Propionate de fluticasone :

Réactions d'hypersensibilité incluant urticaire, prurit, angio-œdème (principalement facial et oropharyngé), réactions anaphylactiques. Les effets systémiques des corticoïdes en inhalation peuvent se produire, en particulier à des doses élevées prescrites pour des périodes prolongées. Il peut s'agir du syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, troubles du sommeil, contusion, atrophie cutanée et sensibilité aux infections. La capacité d'adaptation au stress peut être diminuée. Les effets systémiques décrits sont cependant beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Un traitement prolongé avec des doses élevées de corticoïdes inhalés peut entraîner une inhibition surrénalienne cliniquement significative favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Une supplémentation par corticoïdes systémiques peut être nécessaire pendant les périodes de stress (traumatisme, intervention chirurgicale, infection).

Fumarate de formotérol :

Réactions d'hypersensibilité (y compris hypotension, urticaire, œdème de Quincke, prurit, exanthème), allongement de l'intervalle QTc, hypokaliémie, nausée, myalgie, augmentation des taux sanguins de lactate. Le traitement par les bêta-2 agonistes tels que le formotérol peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par les médicaments contenant du cromoglycate de sodium en tant que substance active. Flutiform ne contient qu'une faible concentration de cromoglycate de sodium présent en tant qu'excipient, néanmoins, la relation dose-effet du cromoglycate de sodium dans la survenue de réactions d'hypersensibilité n'est pas établie.

Les cas, peu fréquents, de réaction allergiques d'hypersensibilité au traitement par Flutiform doivent être traités selon le traitement standard des réactions allergiques d'hypersensibilité pouvant inclure les antihistaminiques. Le traitement par Flutiform doit être immédiatement interrompu et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager une alternative thérapeutique le cas échéant.

Dysphonie et candidose peuvent être évitées par un gargarisme ou rinçage de la bouche avec de l'eau ou par brossage de dents après utilisation du produit. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées avec un traitement par antifongique topique tout en continuant le traitement avec Flutiform.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données issues des essais cliniques relatives au surdosage avec Flutiform, cependant, les données disponibles concernant les surdosages avec chacun des principes actifs pris individuellement sont présentées ci-après :

Fumarate de formotérol :

Un surdosage avec le formotérol entraînerait probablement une exagération des effets qui sont spécifiques des bêta-2 agonistes ; dans ce cas, les effets indésirables suivants peuvent survenir : angine de poitrine, hypertension ou hypotension, palpitations, tachycardie, arythmie, intervalle QTc prolongé, maux de tête, tremblements, nervosité, crampes musculaires, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, malaise, convulsions, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, nausées et vomissements.

Le traitement du surdosage de formotérol consiste en l'arrêt de l'administration du formotérol, la mise en route d'un traitement symptomatique adapté et la surveillance des fonctions vitales. Les antidotes de choix sont les bêtabloquants cardiosélectifs, mais ceux-ci doivent être utilisés avec grande prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasmes.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir le bénéfice d'une éventuelle dialyse en cas de surdosage en formotérol. La surveillance cardiaque est recommandée.

Si le traitement par Flutiform doit être suspendu en raison d'un surdosage en bêta-agoniste, le traitement par corticoïde inhalé devra, lui, être maintenu en utilisant un médicament de remplacement. La kaliémie doit être surveillée car une hypokaliémie peut se produire. Une supplémentation en potassium doit être envisagée.

Propionate de fluticasone :

Un surdosage aigu avec le propionate de fluticasone ne constitue généralement pas un problème clinique. Le seul effet nocif après l'inhalation d'une grande quantité de médicament sur une courte période est l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). La fonction de l'axe HHS récupère généralement en quelques jours, telle que vérifiée par des mesures du cortisol plasmatique. Le traitement par corticoïde inhalé doit être poursuivi à la dose recommandée pour contrôler l'asthme.

Des cas rares d'insuffisances surrénaliennes aiguës ont été rapportés. Les enfants et adolescents de moins de 16 ans prenant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ⩾ 1000 µg/jour) peuvent être particulièrement à risque. Les symptômes présentés peuvent être non spécifiques (anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements et hypotension). Les symptômes typiques d'une crise surrénalienne sont une diminution du niveau de conscience, une hypoglycémie et/ou des convulsions.

A la suite de l'utilisation chronique de fortes doses, un certain niveau d'atrophie du cortex surrénalien et d'inhibition de l'axe HHS peuvent se produire. Un suivi de la réserve surrénalienne peut être nécessaire. Les effets systémiques possibles incluent syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un éventuel surdosage chronique peut nécessiter le recours à l'administration de corticoïdes par voie orale ou systémique en situation de stress. Tous les patients considérés comme ayant un surdosage chronique doivent être traités comme s'ils étaient dépendants aux stéroïdes par une corticothérapie systémique à dose d'entretien appropriée. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée pour le contrôle des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : adrénergiques et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives (code ATC : R03AK07).

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques :

Flutiform contient du propionate de fluticasone et du fumarate de formotérol. Les mécanismes d'action sont décrits ci-dessous pour chacun des composants. Ces principes actifs représentent deux classes de médicaments (un corticoïde de synthèse et un agoniste bêta-2 adrénergique sélectif de longue durée d'action) et, comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2 adrénergique sélectif de longue durée d'action, les effets additifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde synthétique trifluoré exerçant un effet anti-inflammatoire puissant au niveau des poumons lorsqu'il est administré par voie inhalée. Le propionate de fluticasone diminue les symptômes et les exacerbations d'asthme alors que les effets indésirables systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie systémique.

Fumarate de formotérol :

Le fumarate de formotérol est un agoniste bêta-2 adrénergique sélectif de longue durée d'action. Administré par voie inhalée, il agit localement dans le poumon en exerçant un effet bronchodilatateur. L'effet bronchodilatateur est rapidement observé entre 1 et 3 minutes après l'inhalation, et persiste au moins 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Flutiform :

Dans les essais cliniques conduits sur 12 semaines chez des adultes et des adolescents, l'association de formotérol et de propionate de fluticasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations d'asthme. L'effet thérapeutique observé avec Flutiform a été supérieur à celui du propionate de fluticasone utilisé seul. Il n'y a pas de données à long terme comparant Flutiform avec le propionate de fluticasone.

Dans un essai clinique de 8 semaines, l'effet de Flutiform sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol administrés séparément par voie inhalée. Les données comparatives à long terme avec Flutiform par rapport au propionate de fluticasone et au fumarate de formotérol ne sont pas disponibles. Il n'a pas été observé de diminution de l'activité de Flutiform dans les essais dont la durée se poursuivait jusqu'à 12 mois et qui incluaient des patients adultes et adolescents.

Un effet dose-réponse était observé sur les critères de jugements basés sur les symptômes avec la probabilité d'un effet plus important entre la dose faible et la dose élevée chez les patients présentant la plus grande sévérité d'asthme.

Population pédiatrique :

Dans une étude pédiatrique conduite sur 12 semaines comprenant une phase de prolongation de 6 mois pour la tolérance à long terme, 210 enfants âgés de 4 à 12 ans ont été traités par une dose d'entretien de Flutiform (2 inhalations de 50/5 µg deux fois par jour) ou par un médicament comparateur en association fixe. La fonction pulmonaire a été au moins équivalente à celle du médicament comparateur en association fixe pendant la durée de 12 semaines de l'étude. Après la phase initiale de 12 semaines, les patients pouvaient entrer dans une phase d'extension de 6 mois. Deux cent cinq patients traités par Flutiform ont terminé la phase de 6 mois d'extension, au cours de laquelle Flutiform a été sûr et bien toléré.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Propionate de fluticasone :

Absorption :

Après administration par voie inhalée, l'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait principalement au niveau pulmonaire avec une linéarité en fonction de la dose entre 500 et 2000 µg. L'absorption est rapide au début puis prolongée.

Les études publiées utilisant le produit radiomarqué ou non par voie orale montrent une biodisponibilité orale absolue systémique du propionate de fluticasone négligeable (< 1 %), liée à l'association d'une absorption incomplète au niveau du tractus gastro-intestinal et d'un effet de premier passage hépatique important.

Distribution :

Après administration par voie intraveineuse, le propionate de fluticasone est largement distribué à l'ensemble du corps. La phase initiale de distribution du propionate de fluticasone est rapide et compatible avec sa liposolubilité élevée et sa fixation tissulaire. Le volume de distribution est en moyenne de 4,2 l/kg. La fixation du propionate de fluticasone aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 91 %. La fixation du propionate de fluticasone aux érythrocytes est faible et réversible. Le propionate de fluticasone ne se lie pas de façon significative à la transcortine humaine.

Métabolisation :

La clairance totale du propionate de fluticasone est élevée (en moyenne 1,093 ml/min), la clairance rénale représente moins de 0,02 % de la clairance totale, ce qui indique l'importante clairance hépatique. Le seul métabolite circulant détecté chez l'homme est l'acide 17-bêta carboxylique, dérivé du propionate de fluticasone, qui est formé par la voie de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). In vitro, ce métabolite a une affinité moindre (environ 1/2000) pour le récepteur au glucocorticoïde pulmonaire humain par rapport à la forme inchangée. Les autres métabolites détectés in vitro en utilisant des cultures de cellules d'hépatome humain n'ont pas été détectés chez l'homme.

Élimination :

87 à 100 % d'une dose orale est excrétée dans les selles, jusqu'à 75 % sous forme inchangée. Il existe aussi un métabolite principal inactif.

Après administration par voie intraveineuse, le propionate de fluticasone montre des cinétiques polyexponentielles et a une demi-vie d'élimination terminale d'environ 7,8 heures. Moins de 5 % d'une dose radiomarquée est excrétée dans les urines sous forme métabolisée et le reste est excrété dans les selles sous formes inchangée et métabolisée.

Fumarate de formotérol :

Les données sur la pharmacocinétique plasmatique du formotérol ont été collectées chez des volontaires sains après inhalation de doses supérieures aux doses thérapeutiques préconisées et chez des patients atteints de BPCO après inhalation de doses thérapeutiques.

Absorption :

Après administration par voie inhalée d'une dose unique de 120 µg de fumarate de formotérol chez des volontaires sains, le formotérol a été rapidement absorbé dans le plasma, jusqu'à atteindre une concentration maximale de 91,6 pg/ml dans les 5 minutes après l'inhalation. Chez des patients atteints de BPCO traités avec 12 ou 24 µg deux fois par jour de fumarate de formotérol pendant 12 semaines, les concentrations plasmatiques moyennes de formotérol étaient comprises entre 4,0 et 8,9 pg/ml 10 minutes après inhalation et étaient de 8,0 pg/ml et de 17,3 pg/ml, respectivement 2 heures et 6 heures après l'inhalation.

Après inhalation à partir de dispositif de poudre sèche (12-96 µg) ou de formulation en aérosol (12-96 µg), les études sur l'excrétion urinaire cumulative de formotérol et/ou de ses (RR) et (SS)- énantiomères ont montré que l'absorption augmente de façon linéaire en fonction de la dose administrée.

Après 12 semaines d'administration de 12 µg ou 24 µg de formotérol en poudre deux fois par jour, l'excrétion urinaire du formotérol inchangé a augmenté de 63-73 % chez des patients adultes asthmatiques, de 19-38 % chez des patients adultes atteints de BPCO et de 18-84 % chez des enfants, suggérant une accumulation modeste et limitée de formotérol dans le plasma après administration répétée.

Distribution :

La liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 % (34 % principalement à l'albumine).

Il n'a pas été observé de saturation des sites de liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Les concentrations de formotérol utilisées pour évaluer la liaison aux protéines plasmatiques étaient plus élevées que celles obtenues dans le plasma après inhalation d'une dose unique de 120 µg.

Métabolisation :

Le formotérol est éliminé principalement par métabolisation, la glucuronidation directe étant la principale voie de métabolisation, avec une O-déméthylation suivie par une autre voie de glucuronidation. Des voies mineures impliquent une conjugaison en sulfate de formotérol et une déformylation suivie d'une conjugaison en sulfate. De multiples isozymes catalysent la glucuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15) et la O-déméthylation (CYP 2D6, 2C19, 2C9 et 2A6) du formotérol. Par conséquent, le risque potentiel d'interactions médicamenteuses est faible. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les isoenzymes du cytochrome P450. La cinétique du formotérol est identique après administration unique et après administration répétée ce qui indique l'absence d'auto-induction ou d'inhibition du métabolisme.

Élimination :

Chez des patients asthmatiques et atteints de BPCO traités pendant 12 semaines par 12 ou 24 µg de fumarate de formotérol deux fois par jour, environ 10 % et 7 % de la dose, respectivement, ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée de formotérol. Chez des enfants asthmatiques, environ 6 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines sous forme inchangée après administration multiple de formotérol à 12 et 24 µg. Les énantiomères -(R,R) et (S,S) ont représenté 40 % et 60 % respectivement du formotérol sous forme inchangée retrouvée dans les urines après administration de doses uniques (12 à 120 µg) chez des volontaires sains et après administration de doses uniques et répétées chez des patients asthmatiques.

Après administration d'une dose orale unique de ^{3}H-formotérol, 59 à 62 % de la dose ont été retrouvés dans les urines et 32 à 34 % dans les fèces. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Après administration par voie inhalée, le profil pharmacocinétique plasmatique du formotérol et le taux d'excrétion urinaire chez des volontaires sains indiquent une élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale des énantiomères -(R,R) et (S,S) étant respectivement de 13,9 et 12,3 heures. Le pic d'excrétion est observé rapidement en moins de 1,5 heure.

Près de 6,4 à 8 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de formotérol inchangé, avec respectivement 40 % sous formes d'énantiomères -(R,R) et 60 % sous formes d'énantiomères -(S,S).

Flutiform (association fixe de propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol) :

Plusieurs études ont mesuré les paramètres pharmacocinétiques du fumarate de formotérol et du propionate de fluticasone avec l'administration de Flutiform comparativement à chacun des composants administrés séparément ou de façon concomitante.

La variabilité des mesures observées est importante mais toutes les études montrent une tendance vers une plus faible exposition systémique de fluticasone et formotérol avec l'association fixe comparativement à chacun des composants administrés individuellement. L'équivalence pharmacocinétique entre Flutiform et les composants individuels n'a pas été démontrée. Les données comparatives à long terme sur Flutiform par rapport au propionate de fluticasone et au fumarate de formotérol ne sont pas disponibles (cf Pharmacodynamie).

Absorption :

- Flutiform - propionate de fluticasone :

  Après inhalation d'une seule dose de 250 µg de propionate de fluticasone issue de 2 pressions de Flutiform 125 µg/5 µg chez des volontaires sains, le propionate de fluticasone a été rapidement absorbé dans le plasma, jusqu'à atteindre une concentration maximale moyenne de fluticasone plasmatique de 32,8 pg/ml dans les 45 minutes suivant l'inhalation. Chez les patients asthmatiques qui ont reçu des doses uniques de propionate de fluticasone issues de Flutiform, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 15,4 pg/ml et 27,4 pg/ml ont été atteintes dans les 20 minutes et 30 minutes pour des doses de respectivement de 100 µg/10 µg (2 bouffées de Flutiform 50 µg/5 µg) et de 250 µg/10 µg (2 bouffées de Flutiform 125 µg/5 µg).

  Dans les études en doses répétées chez des volontaires sains, des administrations de Flutiform 100 µg/10 µg, 250 µg/10 µg et 500 µg/20 µg ont résulté en des concentrations plasmatiques maximales de fluticasone de respectivement : 21,4 pg/ml ; entre 25,9 à 34,2 pg/ml ; et 178 pg/ml. Les données pour les doses de 100 µg/10 µg et 250 µg/10 µg ont été obtenues en utilisant un dispositif sans chambre d'inhalation et les données pour la dose de 500 µg/20 µg ont été obtenues en utilisant un dispositif avec chambre d'inhalation. L'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber Plus augmente la biodisponibilité systémique moyenne (correspondant à l'absorption au niveau pulmonaire) de la fluticasone de 35 % chez des volontaires sains par rapport à l'administration de Flutiform via un aérosol doseur sans chambre d'inhalation.

  L'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber Plus diminue la biodisponibilité systémique moyenne du formotérol de 25 % chez des volontaires sains par rapport à l'administration de Flutiform via un aérosol doseur seul. Ceci est probablement dû à une réduction de l'absorption par le tractus gastro-intestinal lorsqu'une chambre d'inhalation est utilisée, compensée par l'augmentation correspondante attendue de l'absorption pulmonaire.

- Flutiform - fumarate de formotérol :

  Après administration d'une dose unique de Flutiform

chez des volontaires sains, la dose de 20 µg de fumarate de formotérol à partir de 2 pressions de Flutiform 250 µg/10 µg aboutit à une concentration plasmatique moyenne maximale de formotérol de 9,92 pg/ml dans les 6 minutes suivant l'inhalation. Après administration de doses multiples, 20 µg de fumarate de formotérol à partir de 2 pressions de Flutiform 250 µg/10 µg aboutissent à une concentration plasmatique moyenne maximale formotérol de 34,4 pg/ml.

Distribution :

Il n'existe actuellement aucune information liée aux protéines plasmatiques spécifiques au propionate de fluticasone et au fumarate de formotérol de Flutiform.

Métabolisation :

Il n'y a actuellement aucune donnée relative au métabolisme du fumarate de formotérol ou au propionate de fluticasone ou spécifiquement à l'inhalation de Flutiform.

Élimination :

- Propionate de fluticasone :
  Après inhalation de propionate de fluticasone à partir de 2 pressions de Flutiform 250 µg/10 µg, le propionate de fluticasone a une demi-vie terminale d'élimination d'environ 14,2 h.
- Fumarate de formotérol :
  Après inhalation de fumarate de formotérol à partir de 2 pressions de Flutiform 250 µg/10 µg, le fumarate de formotérol a une demi-vie terminale d'élimination d'environ 6,5 h. Moins de 2 % de la dose unique de fumarate de formotérol à partir de Flutiform est excrétée dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études animales, la toxicité observée du fumarate de formotérol et du propionate de fluticasone, administrés en association ou séparément a consisté principalement en des effets associés à une exacerbation de l'activité pharmacologique. Les effets sur le système cardiovasculaire sont liés à l'administration de formotérol et entraînent hyperémie, tachycardie, arythmies et lésions du myocarde. Ni l'augmentation de la toxicité ni l'apparition de résultats inattendus n'ont été observées après l'administration de l'association.

Des études de reproduction chez les rats et les lapins avec Flutiform ont confirmé les effets embryofœtaux connus des deux composants individuels, y compris retard de croissance fœtale, ossification incomplète, létalité embryonnaire, fente palatine, œdème et modifications squelettiques. Ces effets ont été observés à des expositions plus faibles que celles attendues en utilisant la dose clinique maximale recommandée. Une faible réduction de la fécondité chez les rats mâles a été observée lors d'une exposition systémique très élevée au formotérol.

Les tests réalisés in vitro et in vivo avec le fumarate de formotérol et avec le propionate de fluticasone n'ont pas mis en évidence d'effets génotoxiques aux doses standards. Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association. Aucun potentiel carcinogène n'a été identifié pour le propionate de fluticasone. Une légère augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes au niveau des organes de reproduction a été observée chez les souris et rats femelles après administration de formotérol. Cet effet est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une longue exposition à des doses élevées de bêta-2 agonistes et ne suggère pas de risque de cancérogène chez l'homme.

Les études précliniques avec HFA 227 n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme selon des études à doses répétées de toxicité, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la fonction de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Durée de conservation en condition d'utilisation : 3 mois après ouverture du sachet en aluminium.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur, ni congeler.

Si l'inhalateur est exposé à des conditions de gel, le patient doit être informé qu'il faut réchauffer l'inhalateur à température ambiante pendant 30 minutes avant de réamorcer l'inhalateur (cf Posologie/Mode d'administration).

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas percer, casser ou brûler, même si elle semble vide.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Pour des instructions détaillées sur l'utilisation du médicament, cf Posologie/Mode d'administration .

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400926648794 (2013) 50 µg/5 µg/dose x 120 doses.
3400926648855 (2013) 125 µg/5 µg/dose x 120 doses.

Prix : 28,80 € (flacon de 120 doses à 50 µg/5 µg/dose).
36,93 € (flacon de 120 doses à 125 µg/5 µg/dose).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MUNDIPHARMA
7-11, quai André-Citroën. 75015 Paris
Tél : 01 40 65 29 29. Fax : 01 40 65 29 30

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

FLUVERMAL ®

flubendazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 100 mg (blanc) : Boîte de 6, sous plaquette thermoformée.

Suspension buvable à 2 % : Flacon de 30 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Flubendazole (DCI) .... 100 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de pomme de terre, amidon prégélatinisé, saccharose, laurilsulfate de sodium, talc, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : saccharose.

Suspension buvable : *p c mes*

Flubendazole (DCI) .... 100 mg

Excipients : saccharose, carbomère (carbopol 974P), laurilsulfate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), arôme banane (acétaldéhyde, butyrate d'amyle, propionate de benzyle, citral, malonate de diéthyle, eugénol, acétate de furfuryle, héliotropine, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, maltol, 2-octynoate de méthyle, gamma-nonalactone, alcool phénéthylique, propylène glycol, vanilline), hydroxyde de sodium (qs pH = 6,1 - 6,5), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219).

DC INDICATIONS

- Oxyurose.
- Ascaridiase.
- Trichocéphalose.
- Ankylostomiase.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et enfants :

- Oxyurose : 100 mg (1 comprimé ou 1 cuillère-mesure) en prise unique. Dans l'oxyurose, en raison du cycle parasitaire, la prise devrait être renouvelée 15 à 20 jours après, pour éviter l'auto-infestation et la réinfestation.
  Les mesures d'hygiène rigoureuses doivent être prises et l'entourage devra être également traité pour éviter une réinfestation.
- Autres nématodoses (ascaridiase, trichocéphalose, ankylostomiase) : 100 mg (1 comprimé ou 1 cuillère-mesure) matin et soir pendant 3 jours.

L'utilisation de Fluvermal 2 %, suspension buvable, doit être envisagée chez certains patients, notamment les jeunes enfants qui ne sont pas en mesure d'avaler le comprimé à 100 mg.

Population pédiatrique :

Pour les enfants de moins d'un an, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ni purge, ni jeûne préalable ne sont nécessaires. Il n' y a pas lieu de prévoir un régime alimentaire particulier pendant le traitement.

Les comprimés peuvent être pris avec un peu d'eau ou peuvent être croqués pendant les repas.

Bien agiter la suspension buvable avant l'emploi. Pour prendre Fluvermal 2 %, suspension buvable, utilisez la cuillère-mesure.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les comprimés et la suspension buvable contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- La suspension buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Population pédiatrique :

Compte tenu du manque d'expérience bien documentée chez les enfants âgés de moins d'un an, Fluvermal ne doit être administré aux très jeunes enfants que si l'infestation helminthique interfère de manière significative avec leur statut nutritionnel et leur développement physique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez le rat, le flubendazole a été associé à des effets embryotoxiques et tératogènes dans certaines études. Aucun résultat de ce type n'a été rapporté dans les études de tératogénicité menées chez le lapin ou la souris.

L'expérience chez l'homme n'a montré aucune augmentation des risques de malformation. Néanmoins, il est préférable d'éviter l'utilisation du produit chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir.

ALLAITEMENT :

En raison du manque de données concernant le passage dans le lait, l'allaitement est déconseillé.

FERTILITÉ :

Il n'a été observé aucun effet sur l'accouplement ou sur la fertilité des rats mâles ou femelles. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme sur les effets du flubendazole sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte de la survenue possible d'effets indésirables à type de sensations vertigineuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance de Fluvermal a été évaluée chez 1673 adultes ayant participé à 16 études cliniques, dont 5 contre placebo et produit de référence, 2 contre placebo, 3 contre produit de référence et 6 non comparatives. De plus, la tolérance a été évaluée chez 689 enfants (15 ans ou moins) ayant participé à 10 études cliniques, dont 2 contre placebo, 2 contre produit de référence et 6 non comparatives.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés avec le flubendazole dans le cadre des études cliniques ou de la pharmacovigilance post-commercialisation, les fréquences étant basées sur l'ensemble des données chez l'adulte et l'enfant (N = 2362).

Les fréquences des effets indésirables sont présentées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) incluant les cas isolés ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système d'organes	
Fréquence	**Effet indésirable rapporté**
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (notamment œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée et prurit)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée
Peu fréquent	Nausées, vomissements
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans l'éventualité d'un surdosage accidentel, des crampes abdominales, des nausées, des vomissements et une diarrhée peuvent se produire.

Bien que la durée maximale recommandée du traitement par Fluvermal soit limitée à trois jours, de rares cas ont fait état de troubles réversibles de la fonction hépatique, d'hépatites et de dyscrasies sanguines décrites chez des patients traités pour une hydatidose avec des doses massives pendant des périodes prolongées.

Il n'existe aucun antidote spécifique. Du charbon activé peut être administré le cas échéant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antihelminthiques (code ATC : P02CA05).

Antihelminthique intestinal à large spectre appartenant à la classe des benzimidazolés.

Actif sur les nématodes : oxyures, ascaris, trichocéphales, ankylostomes, par blocage des mécanismes d'absorption nutritive des vers.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale de 100 mg de flubendazole marqué, l'élimination se fait essentiellement par les selles durant les 3 jours qui suivent la prise.

Du fait de sa faible absorption, les taux plasmatiques et l'élimination urinaire sont négligeables à cette posologie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'a été observé aucun signe de cancérogénicité chez le rat ou chez la souris. Une importante série d'études in vitro et in vivo n'a mis en évidence aucune activité mutagène ; cependant, au cours d'une étude in vitro, une polyploïdie a été observée dans des cellules de poumon de hamster chinois.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suspension buvable :

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932340170 (1980, RCP rév 04.05.17) cp.
3400932440795 (1981, RCP rév 04.05.17) susp buv.

Prix : 2,25 € (boîte de 6 comprimés).
2,54 € (1 flacon 30 ml suspension buvable).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

FOLINORAL ®

folinate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 5 mg (jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 25 mg (jaune) : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Folinate de calcium (DCI)
exprimé en acide folinique .... 5 mg
ou 25 mg

(sous forme de folinate de calcium : 5,402 mg/gél à 5 mg ; 27,012 mg/gél à 25 mg)

Excipients (communs) : lactose monohydraté, palmitostéarate de glycérol. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, gélatine. *Calibrage :* n° 2.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine.
  Remarque : lors d'un traitement par triméthoprime au long cours dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée.
- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par la pyriméthamine au long cours ou à fortes doses.
- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.
- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine :
  - Chez l'adulte : la dose quotidienne de 5 mg d'acide folinique (dl) pendant la durée d'administration de l'agent responsable de l'hématotoxicité est habituellement suffisante.
  - Chez l'enfant : la posologie est de 5 mg d'acide folinique (dl) tous les 2 à 4 jours.
- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par la pyriméthamine au long cours ou à fortes doses : les schémas posologiques dépendent des doses de pyriméthamine administrées.
  - Chez l'adulte :
    En cas de fortes doses de pyriméthamine : la dose d'acide folinique (dl) à administrer se situe habituellement entre 10 et 25 mg/jour, plus rarement 50 mg/jour.
    En cas de faibles doses de pyriméthamine administrée au long cours : la dose d'acide folinique (dl) à administrer se situe entre 30 à 75 mg en dose cumulée hebdomadaire.
  - Chez l'enfant : la posologie d'acide folinique (dl) est de 5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours.
- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.
  L'acide folinique (dl) doit être administré tous les jours au cours d'un traitement par trimétrexate et pendant les 72 heures qui suivent l'administration de la dernière dose de trimétrexate en quatre doses prises à intervalles égaux (cf tableau ci-dessous).
  La durée de traitement recommandée est de 21 jours de trimétrexate et de 24 jours d'acide folinique (dl).
  Les doses de trimétrexate et d'acide folinique devront être adaptées en fonction de la toxicité hématologique (cf tableau ci-dessous). Ce schéma d'adaptation de doses est fondé sur des données empiriques tirées d'essais cliniques utilisant des doses initiales de 45 mg/m² par jour de trimétrexate et de 20 mg/m² 4 fois par jour d'acide folinique (dl).

Niveau de toxicité	Neutrophiles	Plaquettes	Posologies recommandées	
			Trimétrexate	Acide folinique (dl)
1	> 1000/mm³	> 75 000/mm³	45 mg/m² une fois par jour	20 mg/m² toutes les 6 heures
2	750 à 1000/mm³	50 000 à 75 000/mm³	45 mg/m² une fois par jour	40 mg/m² toutes les 6 heures
3	500 à 749/mm³	25 000 à 50 000/mm³	22 mg/m² une fois par jour	40 mg/m² toutes les 6 heures

4	< 500/mm^3	< 25 000/mm^3	Jour 1 à 9, arrêt jour 10 à 21, interrompre le traitement pendant 96 heures(1)	40 mg/m^2 toutes les 6 heures

(1) Si une toxicité hématologique de grade 4 se manifeste avant le jour 10, le traitement par trimétrexate devra être interrompu. L'acide folinique (dl) 40 mg/m^2, 4 fois par jour, devra être administré pendant 72 heures supplémentaires. Si une toxicité de grade 4 survient au jour 10 ou plus tard, l'administration du trimétrexate devra être interrompue pendant 96 heures pour que la numération revienne à une valeur normale.
Si la numération revient au grade 3 dans les 96 heures, le trimétrexate devra être administré à une dose de 22 mg/m^2 et le traitement par l'acide folinique (dl) pourra être maintenu à 40 mg/m^2 quatre fois par jour.
Si le patient revient à une toxicité de grade 2, la dose de trimétrexate pourra être augmentée à 45 mg/m^2 mais la dose d'acide folinique (dl) devra être maintenue à 40 mg/m^2 pendant toute la durée du traitement et administrée pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate. Si la toxicité de grade 4 persiste, le traitement par trimétrexate devra être interrompu.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes : les schémas posologiques dépendent des doses de méthotrexate administrées, des protocoles de perfusion et de la fonction rénale. Le maintien d'une diurèse alcaline suffisante doit toujours être assuré et la fonction rénale surveillée.

A titre indicatif :
- Doses intermédiaires (soit $\leqslant$ 1,5 g/m^2 de méthotrexate chez les patients à fonction rénale normale) : administration de 25 mg/m^2 d'acide folinique (dl) toutes les 6 heures, et cela pendant une durée minimale de 48 heures.
- Doses élevées (soit > 1,5 g/m^2 de méthotrexate chez les patients dont la clairance de la créatinine est normale) : le schéma posologique d'administration de l'acide folinique est conditionné par la pharmacocinétique du méthotrexate à 24 heures et au-delà. Les doses d'acide folinique (dl) peuvent être comprises entre 25 et 50 mg/m^2 jusqu'à ce que la concentration plasmatique du méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} M. Pour atteindre ce seuil, en cas de concentration à la 24e heure supérieure à 10^{-6} M, il est nécessaire de poursuivre l'alcalinisation et l'administration de l'acide folinique au-delà de 72 heures.
- Chez les sujets à fonction rénale altérée, et pour des doses de méthotrexate supérieures à 0,5 g/m^2 : administration de 25 à 50 mg/m^2 d'acide folinique (dl) toutes les 6 heures jusqu'à disparition du méthotrexate circulant.

Selon les protocoles, cette prévention doit être débutée :
- A la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré pendant 24 heures ou plus.
- Au plus tard 24 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré en 3 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au folinate de calcium ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
Le folinate de calcium ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'anémie pernicieuse ou autres anémies dues à un déficit en vitamine B_{12}.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
De nombreux médicaments inhibiteurs de la synthèse de l'ADN peuvent entraîner une macrocytose qui ne relève pas d'un traitement par acide folinique.
Chez les sujets âgés ou les sujets à fonction rénale altérée, le rapport bénéfice-risque de l'administration de méthotrexate doit être réévalué régulièrement. Une surveillance de l'élimination du méthotrexate par les paramètres pharmacocinétiques est indispensable.
Dans le cadre de la prévention des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate, la survenue de vomissements doit impérativement faire reprendre une hydratation et une administration parentérale d'acide folinique.
Ce médicament étant un antagoniste du méthotrexate, il ne doit pas être administré en même temps sauf dans le cas de protocoles particuliers.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Phénobarbital et primidone, phénytoïne : diminution des taux plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs.

A prendre en compte :
- 5 fluoro-uracile : potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du 5 fluoro-uracile.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés très rarement :
- urticaire,
- œdème de Quincke,
- choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'acide folinique est atoxique : aucun surdosage n'a été observé, y compris lors de l'administration de très fortes doses. En effet, la dose nécessaire à l'organisme est seule utilisée, l'excédent est éliminé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments détoxifiants pour le traitement cytostatique (code ATC : V03AF03 ; V : Divers).
L'acide folinique est l'état réduit ou tétrahydrogéné de l'acide folique. Il constitue le cofacteur de la thymidylate synthétase, enzyme clef de la synthèse de l'ADN.
C'est un antagoniste biochimique des agents antifoliques tels que le méthotrexate (dont il est l'inhibiteur spécifique) mais aussi de la pyriméthamine et, dans une moindre mesure, de la salazopyrine et du triméthoprime.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide folinique est absorbé en quasi-totalité dans le tractus gastro-intestinal, où il est déjà métabolisé en 5-méthyl-tétrahydrofolate, métabolite actif. Le foie poursuit ensuite le métabolisme de l'acide folinique non biotransformé dans la lumière intestinale et l'effet de premier passage hépatique est estimé à 90 %.
Les concentrations plasmatiques, exprimées en folates totaux, sont équivalentes entre la voie orale et la voie parentérale, tant que les doses sont faibles. Au-delà de 50 mg d'acide folinique, l'absorption digestive diminue, conséquence d'une saturation du mécanisme de transport actif des folates : la biodisponibilité absolue est alors d'environ 70 à 75 %.
La concentration plasmatique maximale de 5-méthyl-tétrahydrofolate est obtenue 2 à 3 heures après une prise orale. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 7 heures et l'excrétion est rénale, sous forme de métabolites inactifs 5 et 10 formyl-tétrahydrofolates.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la gélule à 5 mg : 2 ans.
Durée de conservation de la gélule à 25 mg : 3 ans.
Pas de précautions particulières.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933073770 (1988, RCP rév 02.06.14) gél 5 mg.
3400933672966 (1993, RCP rév 12.11.10) gél 25 mg.
Prix : 8,67 € (28 gélules à 5 mg).
13,61 € (14 gélules à 25 mg).
Remb Séc soc à 65 % (dans les seules indications de correction de l'hématotoxicité induite par un triméthoprime, de prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à forte dose et de prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes).
Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

FONCITRIL 4000®

citrates de sodium et de potassium, acide citrique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés (orangés) : Sachets-dose, boîte de 30.

COMPOSITION	*p sachet*
Acide citrique monohydraté exprimé en acide citrique anhydre	1,189 g
Citrate monopotassique anhydre	1,73 g
Citrate monosodique anhydre	1,845 g

Excipients : saccharine sodique, jus d'orange concentré, huile essentielle d'orange douce, huile essentielle de mandarine, jaune orangé S (E 110), saccharose.
Excipients à effet notoire : saccharose (5,1 g/sachet), sodium (200,6 mg/sachet), potassium (293 mg/sachet), jaune orangé S (E 110).

DC INDICATIONS

- Favorise l'alcalinisation des urines dans le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques.
- Utilisé comme alcalinisant au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques.
- Prévention de l'acidose métabolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie orale.
- Traitement d'attaque : 3 à 4 sachets par jour à dissoudre dans un grand verre d'eau associés aux médicaments spécifiques, à prendre après le repas.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 sachets par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Alcalose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 5,1 g de saccharose par sachet), dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient 200 mg de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient 293 mg de potassium par sachet. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.
- Ce médicament contient un agent azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Une diurèse abondante sera assurée pendant le traitement.
- Ce médicament nécessite une surveillance du pH urinaire (qui doit se maintenir entre 6,5 et 7,4) et du ionogramme sanguin.
- Des examens cytobactériologiques urinaires seront répétés.
- Une élévation du pH urinaire peut être obtenue par un régime pauvre en protides et riche en légumes à résidu alcalin, notamment les agrumes.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
En l'absence de données cinétiques, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales : des troubles digestifs, notamment à type de diarrhées, peuvent survenir avec de fortes doses de Foncitril 4000.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé. Du fait de la présence de potassium, un suivi de la kaliémie et du rythme cardiaque est recommandé en cas d'ingestion massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments urologiques (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930409398 (1966/97, RCP rév 25.11.13).
Mis sur le marché en 1967.
Non remb Séc soc.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

FONGAMIL®

omoconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 1 % : Tube de 15 g.
Poudre à 1 % pour application locale : Flacon de 20 g.
Solution à 1 % pour application locale : Flacon pressurisé de 30 g.

COMPOSITION

Crème à 1 % :	*p tube*
Omoconazole (DCI) nitrate	150 mg

Excipients : paraffine liquide légère, polysorbate 40, carbomère (Carbopol 974 P), hydroxyde de sodium, macrogolglycérides linoléiques, eau purifiée. *Conservateur :* acide benzoïque.

Poudre à 1 % p appl locale :	*p flacon*
Omoconazole (DCI) nitrate	200 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, talc.

Solution à 1 % p appl locale :	*p flacon*
Omoconazole (DCI) nitrate	0,30 g

Excipients : propylèneglycol, éthanol à 96 % (v/v). *Gaz propulseur :* azote.

DC INDICATIONS

Crème :
Traitement local des mycoses cutanées et muqueuses à candida ou dermatophytes.
Candidoses :
En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
Traitement ou traitement d'appoint :
- intertrigos génitocruraux, anaux et périanaux,
- autres intertrigos,
- perlèche,
- vulvite et balanite.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif, en particulier dans la perlèche, les intertrigos génitocruraux, anaux et périanaux.
Dermatophyties :
Traitement des dermatophyties de la peau glabre (herpès circiné).
Un traitement systémique antifongique associé est habituellement inutile.
Traitement ou traitement d'appoint :
- intertrigos génitaux et cruraux à dermatophytes (eczéma marginé),
- intertrigos des orteils (pied d'athlète),
- kérions.

Dans le cas des intertrigos inguinaux, il est nécessaire de rechercher un intertrigo des orteils.
Un traitement systémique antifongique associé est à discuter.
Pityriasis versicolor.
Poudre pour application locale :
Traitement local de la balanite candidosique.
Solution pour application locale :
Traitement local du Pityriasis versicolor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation régulière de Fongamil jusqu'à disparition complète des lésions est déterminante pour la réussite du traitement.
Crème :
Application : 1 fois par jour. Faire suivre l'application d'un massage doux et régulier jusqu'à pénétration complète.
Durée minimale du traitement :
- Candidoses :
  - Mycoses des plis non macérées : 2 à 4 semaines.
  - Mycoses des muqueuses (anite, balanite, perlèche) : 3 semaines.
- Dermatophyties :
  - Herpès circiné : 2 à 3 semaines.
  - Intertrigo des orteils (si sécheresse) : 2 à 6 semaines.
  - Eczéma marginé non macéré : 2 à 3 semaines.
  - Mycoses des poils (kérions) : 4 à 6 semaines.
- Pityriasis versicolor : 3 semaines.

Poudre pour application locale :
Poudrer les lésions, en balayant toute la zone atteinte.
Application biquotidienne.
Durée minimale du traitement : 1 à 2 semaines.
Solution pour application locale :
Pulvériser, après agitation du flacon, à plus de 10 cm des lésions et faire suivre l'application d'un massage doux et régulier, jusqu'à pénétration complète.
Application biquotidienne.
La durée minimale du traitement est de 3 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Candidose : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication de candida).
- Crème : en raison de la présence d'acide benzoïque, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
- Solution pour application locale : ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation par voie cutanée chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. A utiliser avec prudence sur les muqueuses chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Du fait du faible taux de résorption de l'omoconazole sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques. Par contre, sur une peau lésée, une grande surface et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), la prudence s'impose.
- Localement, des manifestations d'intolérance peuvent se produire : sensations de brûlures, irritations, érythème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté ; cependant, une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables tels que irritations et érythème.

PP PHARMACODYNAMIE

Le nitrate d'omoconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.
L'activité fongistatique a été démontrée in vitro et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :
- Dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum).
- Candida et autres levures.
- Pityrosporum orbiculare (agent du Pityriasis versicolor).
- Pityrosporum ovale (agent du Pityriasis capitis).
- Aspergillus.

L'activité bactéricide a été démontrée in vitro vis-à-vis des bactéries Gram +.
Absence de pouvoir photosensibilisant en UVA chez l'animal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques, mesurées après application sur la peau saine sont toujours inférieures à la limite de détection (25 ng/ml) soit 2 à 3 % de la dose administrée localement.
L'élimination est rénale et biliaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Crème :
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Poudre pour application locale :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution pour application locale :
Durée de conservation : 2 ans.
Récipient sous pression :
- ne pas exposer à une chaleur excessive ;
- ne pas percer, ni jeter au feu, même vide.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933270551 (1987, RCP rév 16.06.11) crème.
3400932989973 (1987, RCP rév 17.06.11) pdre.
3400933094881 (1988, RCP rév 17.06.11) sol.
Prix : 2,70 € (crème à 1 %).
3,29 € (solution à 1 %).
Crème : Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Solution : Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Poudre : Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

FONGAREX voie vaginale
omoconazole

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Vulvovaginites

FONLIPOL voie orale
tiadénol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Prévention cardiovasculaire
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Hypolipémiants

FONX 1 POUR CENT ®
oxiconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 1 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p tube*

Oxiconazole (DCI) .... 0,15 g
(sous forme de nitrate d'oxiconazole : 1,147 g/100 g)
Excipients : alcool stéarylique, alcool cétylique, vaseline officinale, polysorbate 60, propylèneglycol, acide benzoïque, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : alcool stéarylique, alcool cétylique, propylèneglycol, acide benzoïque.

DC INDICATIONS

Candidoses :
Les candidoses rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.
Traitement :
- intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périanaux,
- perlèche.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.
Dermatophytoses :
- dermatophytoses de la peau glabre (herpès circiné),
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils (pied d'athlète).

Pityriasis versicolor :
Les indications préférentielles de la crème sont les lésions sèches et desquamantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 application par jour après la toilette avec un savon non acide et séchage de la peau. La durée du traitement est fonction des organismes infectants et des sites d'infections : généralement 3 semaines pour les dermatophytoses, 2 semaines pour le *Pityriasis versicolor* et les candidoses.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux dérivés imidazolés ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Éviter l'utilisation de savons à pH acide qui favorisent la multiplication des candida.
- Éviter les applications près des yeux.

En raison de la présence de l'acide benzoïque, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, eczéma).
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé au cours des études animales, il est recommandé de ne pas administrer ce produit au cours du premier trimestre de la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques signes d'irritation locale (prurit, brûlure, érythème) ont été rapportés ; ils cèdent spontanément à l'arrêt du traitement.
L'apparition d'effets systémiques est peu probable compte tenu du faible taux de résorption au niveau de la peau intacte ; à manier cependant avec précaution sur une grande surface ou une peau lésée, particulièrement chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée clinique sur les effets d'un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antifongique de la classe des imidazolés.
- Fongicide : *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*.
- Antibactérien : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Faible pénétration transépidermique (< 1 %).
Concentration plasmatique indosable.
22 % de la dose appliquée sont retenus dans les couches superficielles de la peau.
Le passage transcutané peut être augmenté en cas de peau lésée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administrations répétées, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933386856 (1991, RCP rév 12.04.17).
Prix : 2,83 €
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

FONZYLANE voie orale
buflomédil

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques

FORADIL ® 12 µg poudre pour inhalation
formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation en gélule à 12 µg : Boîtes de 30 ou de 60 gélules, sous plaquettes thermoformées, avec inhalateur.
Modèle hospitalier : Boîtes de 10 gélules, sous plaquettes thermoformées, avec inhalateur.

COMPOSITION *p gélule*

Formotérol (DCI) fumarate .... 12 µg
Excipient : lactose. *Enveloppe de la gélule :* gélatine. *Encre d'impression :* gommes laques, oxyde de fer noir, propylène glycol, solution concentrée d'ammoniaque, alcool N-butylique, alcool isopropylique, éthanol anhydre, eau purifiée. *Calibrage :* n° 3.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique continu de l'asthme :
  - chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée,
  - et/ou en cas de symptômes nocturnes,

  en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.
- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.
  NB : Le formotérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta-2 mimétique d'action rapide de courte durée par voie inhalée ou, en fonction de la gravité, par voie injectable.
- Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon, nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 inhalation (soit 1 gélule) contient 12 µg de fumarate de formotérol.
Asthme :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 5 ans.
Traitement symptomatique continu de l'asthme :
- dose usuelle : 12 µg 2 fois par jour (soit 1 gélule à inhaler matin et soir) ;
- dose maximale : 24 µg 2 fois par jour (soit 2 gélules à inhaler matin et soir).

Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort :
12 à 24 µg (soit 1 à 2 gélules) à inhaler environ 15 à 30 minutes avant l'effort.
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Adulte (âgé de 18 ans et plus).
La dose usuelle est de 12 µg 2 fois par jour (soit 1 gélule à inhaler matin et soir).
En traitement continu, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 gélules par jour.
Si besoin, des inhalations supplémentaires peuvent néanmoins être prises occasionnellement pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 gélules par jour (soit 48 µg par jour, traitement continu et inhalations supplémentaires compris), sans dépasser 2 gélules à chaque prise.

MODE D'ADMINISTRATION :
Inhalation par distributeur avec embout buccal.
Les gélules ne doivent pas être avalées.
Elles doivent être administrées par voie inhalée à l'aide de l'appareil adéquat réservé à cet effet.
Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure par lui-même du bon usage de l'appareil par le patient.
- Retirer le capuchon de protection.
- Tenir fermement le socle et faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.
- Placer la gélule dans le logement prévu à cet effet. Important : sortir la gélule de son emballage au dernier moment.
- Refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale.
- Appuyer sur les 2 boutons-poussoir en maintenant l'inhalateur en position verticale, puis relâcher.
- Expirer à fond.
- Placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres, incliner la tête en arrière, inspirer rapidement et très profondément par la bouche.
- Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration aussi longtemps que possible, puis respirer normalement. Ouvrir l'inhalateur pour vérifier qu'il ne reste plus de poudre. S'il reste de la poudre, renouveler l'inhalation.
- Après utilisation, sortir la gélule vide, replacer l'embout buccal et remettre le capuchon de protection.
- Entretien : nettoyer l'embout buccal et le logement de la gélule avec un linge sec afin d'enlever tout résidu de poudre.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie au formotérol ou à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Le formotérol est un bronchodilatateur de longue durée d'action.
  Il ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme et doit être réservé au traitement continu de fond. Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes. Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus d'une fois par semaine aux bêta-2 mimétiques. Le formotérol, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes par voie inhalée et ne doit en aucun cas s'y substituer.
  Le patient doit, par ailleurs, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée sans avis médical.
- La dose maximale journalière préconisée ne doit pas être dépassée. La sécurité à long terme d'un traitement quotidien à des doses supérieures à 48 µg par jour chez les adultes asthmatiques, 24 µg par jour chez les enfants asthmatiques et 24 µg par jour chez les patients atteints de BPCO n'a pas été établie.
- Bronchospasme paradoxal : comme avec tout produit inhalé, la possibilité d'un bronchospasme doit être prise en compte. Dans ce cas, il conviendra d'arrêter le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
Le formotérol devra être administré avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, de phéochromocytome, ou chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, de cardiopathie ischémique, de troubles du rythme, d'insuffisance cardiaque sévère, de cardiomyopathie obstructive, ou de toute affection cardiaque, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée.
Le formotérol peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc. La prudence est recommandée chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc

et chez les patients traités avec des médicaments ayant un effet sur l'intervalle QTc (cf Interactions).
En raison des effets hyperglycémiants des bêta-2 sympathomimétiques, une surveillance accrue de la glycémie est conseillée en début de traitement chez les patients diabétiques.
Le traitement par bêta-2 sympathomimétiques peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. Une prudence particulière est conseillée dans l'asthme aigu sévère, car les risques associés peuvent être augmentés par l'hypoxie. L'effet hypokaliémiant peut être potentialisé par l'administration concomitante de dérivés xanthiques, de stéroïdes et de diurétiques. Dans ces situations, il convient donc de surveiller la kaliémie.
Le formotérol ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 5 ans en l'absence d'études cliniques.
Cette spécialité n'est pas adaptée aux enfants dont le débit inspiratoire est inférieur à 16 litres par minute en raison de l'aspiration inefficace de la poudre à travers le dispositif.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Un traitement concomitant avec d'autres agents sympathomimétiques tels que les autres bêta-2 sympathomimétiques ou l'éphédrine peut potentialiser les effets indésirables et nécessiter une diminution de la dose de Foradil.
- Un traitement concomitant par dérivés xanthiques, stéroïdes ou diurétiques, tels que les thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, peut potentialiser le risque d'effet indésirable rare d'hypokaliémie des bêta-2 agonistes.
- Il existe un risque théorique qu'un traitement concomitant avec d'autres substances connues pour prolonger l'intervalle QTc puisse entraîner une interaction pharmacodynamique avec le formotérol et augmenter le risque potentiel d'arythmie ventriculaire. Ces substances peuvent être, par exemple, certains antihistaminiques (comme la terfénadine, l'astémizole, la mizolastine), certains antiarythmiques (comme la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide), l'érythromycine et les antidépresseurs tricycliques.
- Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant un anesthésique volatil halogéné.
- Les bêtabloquants non cardiosélectifs peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. Foradil ne doit donc pas être utilisé en même temps que les bêtabloquants non cardiosélectifs (même en collyres), sauf si nécessité absolue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Il n'existe pas actuellement de données cliniques pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du formotérol lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du formotérol ne sera envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Le formotérol administré par voie orale peut être retrouvé dans le lait maternel. Le retentissement de ce passage chez le nouveau-né n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le formotérol par voie inhalée à la dose thérapeutique n'a pas montré d'influence sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Exacerbations sévères :

Des études cliniques contrôlées contre placebo, menées pendant au moins 4 semaines, ont montré une augmentation de l'incidence des exacerbations sévères dans le groupe traité par Foradil (0,9 % pour une dose de 10 à 12 µg 2 fois/j ; 1,9 % pour une dose de 24 µg 2 fois/j) par rapport au groupe de patients sous placebo (0,3 %).
Expérience clinique chez l'adolescent et l'adulte :
Dans 2 études pivot contrôlées menées pour l'enregistrement aux États-Unis, incluant un effectif total de 1095 patients de 12 ans et plus, des exacerbations sévères (aggravation aiguë de l'asthme menant à l'hospitalisation) sont survenues plus fréquemment dans le groupe de patients sous Foradil 24 µg 2 fois/j (9/271 - 3,3 %) que dans le groupe de patients sous Foradil 12 µg 2 fois/j (1/275 - 0,4 %), le groupe placebo (2/277 - 0,7 %) ou le groupe salbutamol (2/272 - 0,7 %). Les patients ne recevaient pas de traitement corticoïdes concomitants.
Une étude complémentaire a été ensuite menée chez 2085 patients afin de comparer la survenue d'événements indésirables graves liés à l'asthme dans chacun des groupes (faible et forte dose de Foradil). Les résultats de cette étude de 16 semaines n'ont pas montré de relation dose-effet. Le pourcentage de patients ayant présenté des exacerbations sévères dans cette étude a été un peu plus élevé dans le groupe Foradil que dans le groupe placebo (pour les 3 groupes traités en double aveugle : Foradil 24 µg 2 fois/j (2/527 - 0,4 %), Foradil 12 µg 2 fois/j (3/527 - 0,6 %) et placebo (1/514 - 0,2 %) et, pour le groupe traité en ouvert : Foradil 12 µg 2 fois/j et jusqu'à 2 inhalations supplémentaires (1/517 - 0,2 %).
Expérience clinique chez l'enfant de plus de 5 ans :
La tolérance de Foradil 12 µg 2 fois/j versus 24 µg 2 fois/j et le placebo a été évaluée dans une large étude clinique multicentrique, randomisée en double aveugle, de 52 semaines incluant 518 enfants asthmatiques (5 à 12 ans) nécessitant un traitement quotidien par bronchodilatateur et anti-inflammatoire. Les enfants sous Foradil 24 µg 2 fois/j (11/271 - 6,4 %) et Foradil 12 µg 2 fois/j (8/171 - 4,7 %) ont eu plus d'exacerbations sévères que les enfants sous placebo (0/176 - 0 %).
Les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent, selon les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), cas isolés inclus.
Troubles du système immunitaire :
- Très rare : réaction d'hypersensibilité (incluant hypotension, urticaire, œdème angioneurotique, prurit, exanthème, réactions cutanées).

Troubles psychiatriques :
- Peu fréquent : agitation, anxiété, nervosité, insomnie.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, tremblements.
- Peu fréquent : sensations vertigineuses, dysgueusie.

Troubles cardiaques :
- Fréquent : palpitations.
- Peu fréquent : tachycardie.
  Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT.
- Très rare : œdèmes périphériques.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Rare : bronchospasme, irritation de la gorge (avec toux et enrouement).

Troubles gastro-intestinaux :
- Très rare : nausées.

Troubles musculosquelettiques et des tissus annexes :
- Peu fréquent : crampes musculaires, myalgies.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypokaliémie, hyperglycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables tels que tremblements, tachycardie, troubles du rythme, céphalées, nausées, hypokaliémie, hyperglycémie, variation tensionnelle.
Conduite à tenir :
Traitement symptomatique des troubles.

PP PHARMACODYNAMIE

Bronchodilatateur bêta-2 mimétique de longue durée d'action par voie inhalée.
Après inhalation, le formotérol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique.
Après inhalation d'une dose unique, il entraîne une bronchodilatation rapide (1 à 3 minutes), maximale en 2 heures, persistant environ 12 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le formotérol agissant localement au niveau du poumon, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. Aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques du formotérol, après inhalation, sont inférieures aux limites de sensibilité des méthodes d'analyse.
Absorption :
Le formotérol est rapidement absorbé après inhalation. Les pics plasmatiques sont atteints 5 à 10 minutes environ après l'inhalation. Il est probable que la majeure partie du formotérol administré soit dégluti et donc absorbé au niveau du tractus digestif.
Distribution et métabolisme :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 % (albumine : 34 %).
Le formotérol est essentiellement métabolisé par glucuronisation directe et est entièrement éliminé. Une autre voie de métabolisation consiste en une O-déméthylation suivie d'une glucuronisation puis élimination complète. L'enzyme responsable de l'O-déméthylation n'a pas été identifiée. La clairance plasmatique totale et le volume de distribution n'ont pas été déterminés.
Élimination :
La substance active et ses métabolites sont entièrement éliminés, les deux tiers d'une dose orale étant éliminés dans les urines et un tiers dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.
La majeure partie d'une dose de formotérol est éliminée par métabolisation. Après inhalation, 6 à 9 % de la dose (en moyenne) sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Près de 20 % d'une dose intraveineuse sont excrétés sous forme intacte dans les urines. La demi-vie terminale après inhalation est estimée à 17 heures.
Populations spécifiques :
Le retentissement d'une diminution de la fonction rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du formotérol chez le sujet âgé n'est pas connu. Compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du formotérol, une diminution de l'exposition systémique est attendue chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets du formotérol observés dans les essais de toxicité chez le rat et le chien étaient surtout d'ordre cardiovasculaire et consistaient en une hyperémie, une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Ce sont des effets pharmacologiques connus après l'administration de fortes doses de bêta-2 sympathomimétiques.
Une certaine réduction de la fécondité a été observée chez les rats mâles après une forte exposition systémique au formotérol.
Le formotérol n'a eu aucun effet génotoxique lors des tests *in vitro* et *in vivo*. Chez le rat et la souris, une légère augmentation d'incidence des léiomyomes utérins bénins a été observée. Cela est considéré comme un effet de classe observé chez les rongeurs après une exposition prolongée à de fortes doses de bêta-2 sympathomimétiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400957067793 (2007, RCP rév 20.03.15) 10 gél + inhalateur.
3400933773373 (1994, RCP rév 20.03.15) 30 gél + inhalateur.
3400933773434 (1994, RCP rév 20.03.15) 60 gél + inhalateur.
Mis sur le marché en 1995 (boîtes de 30 et de 60) et en 2007 (boîte de 10).
Prix : 8,73 € (30 gélules).
17,96 € (60 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS, 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

FORENE ®

isoflurane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Liquide pour inhalation par vapeur : Flacons de 100 ml et de 250 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Isoflurane (DCI)	100 ml
ou	250 ml

DC INDICATIONS

Anesthésie générale par inhalation, utilisable en induction et entretien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
- Des évaporateurs spécialement calibrés pour l'isoflurane doivent être utilisés afin de contrôler avec précision la concentration de l'anesthésique délivré.
- La concentration alvéolaire minimale chez l'adulte d'âge moyen est en moyenne 1,15 % en oxygène pur. Elle est plus faible chez les sujets âgés.
- Lorsque le gaz vecteur est un mélange d'oxygène-protoxyde d'azote à 50 %, la concentration alvéolaire minimale de l'isoflurane se situe aux environs de 0,65 %.

Induction de l'anesthésie :
Quand on utilise l'isoflurane comme seul agent d'induction anesthésique, il est recommandé de commencer l'induction avec une concentration de 0,5 %. Les concentrations de 1,3-3,0 % produisent habituellement une anesthésie chirurgicale en 7-10 minutes.
Comme l'isoflurane a une odeur légèrement piquante, pour empêcher la toux, il est préférable de faire précéder son utilisation par l'injection d'un agent d'anesthésie par voie intraveineuse : un barbiturique d'action rapide ou un autre produit comme le propofol, l'étomidate ou le midazolam. D'autre part, l'isoflurane peut être utilisé avec de l'oxygène ou avec un mélange oxygène/protoxyde d'azote.
Entretien de l'anesthésie :
Une anesthésie adéquate pour la chirurgie peut être maintenue avec une concentration d'isoflurane de 0,5 à 1,5 % dans un mélange d'oxygène/protoxyde d'azote. Une concentration d'isoflurane plus élevée (0,75 à 2,0 %) sera nécessaire si l'isoflurane est donné avec de l'oxygène seul.
La concentration affichée sur l'évaporateur doit être augmentée en cas d'utilisation d'un circuit avec réinhalation des gaz expirés à bas débit de gaz frais.
Concentrations alvéolaires minimales de l'isoflurane chez l'homme (MAC) :

Adulte		
Age	Valeur moyenne de CAM d'isoflurane dans 100 % d'O_2	Valeur moyenne de CAM d'isoflurane dans 70 % N_2O
26 ± 4 ans	1,28 %	0,56 %
44 ± 7 ans	1,15 %	0,50 %
64 ± 5 ans	1,05 %	0,37 %

Population pédiatrique	
Age	Valeur moyenne de CAM d'isoflurane dans 100 % d'O_2
Nouveau-né prématuré < 32 semaines d'âge gestationnel	1,28 %
Nouveau-né prématuré de 32 - 37 semaines d'âge gestationnel	1,41 %
0 - 1 mois	1,60 %
1 - 6 mois	1,87 %
6 - 12 mois	1,80 %
1 - 5 ans	1, 60%

Prémédication - préparation à l'anesthésie :
Les médicaments utilisés en prémédication de l'anesthésie doivent être adaptés au patient en tenant compte de l'effet dépresseur de l'isoflurane sur la fonction respiratoire. L'utilisation de médicaments anticholinergiques est une question de choix, mais peut être conseillée pour l'induction de l'anesthésie par inhalation en pédiatrie.
Induction de l'anesthésie chez l'enfant :
L'isoflurane n'est pas recommandé comme agent d'induction par inhalation chez les nourrissons et l'enfant du fait de la survenue de toux, apnée, désaturation, augmentation des sécrétions et laryngospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à l'isoflurane ou à d'autres agents anesthésiques halogénés.
- Patients ayant une prédisposition génétique connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne.
- Patients ayant présenté une atteinte hépatique, un ictère, une fièvre inexpliquée, ou une éosinophilie après administration d'un anesthésique halogéné.
- Association aux IMAO non sélectifs (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Remplacement des absorbeurs de dioxyde de carbone (CO_2) déshydratés. De rares cas isolés de chaleur excessive, de dégagements de fumée et/ou d'exceptionnelle combustion spontanée dans des appareils d'anesthésie ont été rapportés durant l'utilisation de produits de cette classe en présence d'absorbeurs de CO_2 déshydratés, en particulier ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium. En cas de doute sur la dessiccation de l'absorbeur de CO_2, celui-ci doit être remplacé avant l'administration d'isoflurane.
L'absence de changement de couleur de l'indicateur coloré ne constitue pas une assurance d'hydratation correcte. Il convient de remplacer les absorbeurs de CO_2 régulièrement, sans tenir compte de l'indicateur de couleur.
Lors de l'utilisation d'anesthésiques halogénés, des cas d'anomalies des fonctions hépatiques, allant d'une légère augmentation transitoire des enzymes hépatiques, à un ictère et une cytolyse hépatique massive, parfois mortelle ont été signalés. Ces réactions orientent vers des réactions d'hypersensibilité communes à la plupart des anesthésiques halogénés.
Une exposition antérieure aux anesthésiques halogénés en particulier si elle date de moins de trois mois peut majorer le risque d'atteinte hépatique. La présence d'une cirrhose, d'une atteinte hépatique virale ou d'une autre hépatopathie préexistante peut être une raison de choisir un agent autre qu'un anesthésique halogéné.
Afin de pouvoir contrôler avec précision la concentration d'anesthésique délivré, seuls les évaporateurs spécialement calibrés pour l'isoflurane doivent être utilisés. Le degré d'hypotension et de dépression ventilatoire peut fournir une indication quant au niveau d'anesthésie. La respiration spontanée doit être attentivement surveillée et assistée si nécessaire.
- Hyperthermie maligne :
  Chez les patients prédisposés, l'anesthésie à l'isoflurane peut déclencher un état d'hypermétabolisme du muscle squelettique conduisant à une forte demande en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne. Ce syndrome comprend des symptômes non spécifiques tels que rigidité musculaire, tachycardie, tachypnée, cyanose, arythmie et tension artérielle instable (il faut également noter que la plupart de ces signes non spécifiques peuvent apparaître lors d'une anesthésie légère, d'une hypoxie aiguë, etc.). La PaO_2 et le pH peuvent diminuer et une hyperkaliémie et un déficit en bases peuvent survenir. La succinylcholine et les agents anesthésiques inhalés ont été associées à de rares arrêts cardiaques et décès liés à une hyper-

thermie maligne chez de jeunes patients au cours de la période postopératoire.

Le traitement consiste en l'arrêt des agents déclenchants (par exemple isoflurane), en l'administration intraveineuse de dantrolène sodique et en l'instauration d'un traitement de soutien. La conduite à tenir inclut des mesures intensives pour rétablir la température corporelle normale, le soutien des fonctions respiratoire et circulatoire si nécessaire et la correction des déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. Une insuffisance rénale peut apparaître ultérieurement.

Il est déconseillé d'utiliser l'isoflurane chez les sujets susceptibles de présenter une hyperthermie maligne (antécédents d'hyperthermie maligne d'effort, myopathies telles que les dystrophies musculaires, syndrome de King, myotonie, myopathie à noyau central).

- Hyperkaliémie périopératoire :

Chez des enfants en période postopératoire, l'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares augmentations de la kaliémie ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès. Les patients atteints d'une affection neuromusculaire latente ou manifeste, notamment une dystrophie musculaire de Duchenne, semblent les plus vulnérables. Dans la plupart de ces cas, il y avait une administration concomitante de succinylcholine. Ces patients ont aussi présenté des augmentations significatives de créatine phosphokinase et, dans certains cas, des modifications urinaires compatibles avec une myoglobinurie. En dépit des similitudes avec une hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a présenté des signes de rigidité musculaire ou d'hypermétabolisme. Il est recommandé de traiter précocement et agressivement l'hyperkaliémie et les arythmies réfractaires ainsi que de rechercher par la suite une affection neuromusculaire latente.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'isoflurane doit être administré uniquement par ou en présence d'un anesthésiste disposant des moyens de l'anesthésie et de la réanimation.
- A éviter chez les sujets susceptibles de présenter une bronchoconstriction : des observations de bronchospasmes ont été rapportées (cf Effets indésirables).
- L'isoflurane augmente notablement le débit sanguin aux niveaux profonds d'anesthésie. Une augmentation transitoire de la pression intracrânienne, totalement réversible par l'hyperventilation, peut survenir.
- L'isoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypertension intracrânienne. Une hyperventilation peut être nécessaire chez ces patients.
- L'isoflurane est un puissant vasodilatateur coronarien qui est susceptible d'entraîner un phénomène de vol, en cas de sténose coronarienne et être à l'origine d'une ischémie sous-endocardique.
- Quels que soient les anesthésiques utilisés, il est important de maintenir une hémodynamique normale pour éviter une ischémie myocardique chez les patients présentant une maladie coronarienne.
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT, associés à des torsades de pointes (fatals, dans des cas exceptionnels) ont été rapportés.
- La prudence s'impose en cas d'administration de l'isoflurane chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT.
- L'utilisation de l'isoflurane chez les patients hypovolémiques, hypotendus et affaiblis n'a pas fait l'objet d'études à grande échelle. Une concentration plus faible d'isoflurane est recommandée chez ces patients.
- L'isoflurane potentialise fortement l'action des myorelaxants non dépolarisants.
- L'isoflurane peut entraîner une légère diminution des fonctions cognitives pendant les 2 à 4 jours suivant l'anesthésie. De légers changements de l'humeur et des symptômes peuvent persister pendant 6 jours après l'administration. Cela doit être pris en compte lorsque les patients reprennent leurs activités quotidiennes habituelles, y compris la conduite de véhicules et l'utilisation de machines lourdes (cf Conduite/Utilisation de machines).
- Une augmentation de la fatigue neuromusculaire peut être observée chez les patients présentant une neuromyopathie, par exemple une myasthénie grave. L'isoflurane doit être utilisé avec prudence chez ces patients.
- L'isoflurane peut provoquer une dépression respiratoire qui peut être majorée par la prémédication narcotique ou par les autres agents entraînant une dépression respiratoire. La respiration doit être surveillée et assistée si nécessaire (cf Effets indésirables).
- Pendant l'induction de l'anesthésie, la salivation et les sécrétions trachéobronchiques peuvent augmenter, ce qui peut entraîner une toux et un laryngospasme, en particulier chez les enfants (cf Effets indésirables).
- L'isoflurane, comme les autres agents inhalés, a un effet relaxant sur l'utérus avec un risque potentiel de saignement utérin.

  Une évaluation clinique doit être réalisée lors de l'utilisation de l'isoflurane en anesthésie obstétrique.
- L'isoflurane relâche le muscle utérin et la concentration la plus faible possible d'isoflurane doit être utilisée dans les interventions obstétricales (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez l'enfant, le caractère irritant de l'isoflurane rend son utilisation difficile comme agent d'induction de l'anesthésie en ventilation spontanée au masque.
- La prudence s'impose en cas d'utilisation de l'isoflurane chez les jeunes enfants (en dessous de 2 ans) du fait de l'expérience limitée dans cette population.
- En présence de chaux sodée ou barytée, des cas isolés d'augmentation de la carboxyhémoglobine ont été observés avec les agents fluorés. La formation de CO n'est pas cliniquement significative quand l'absorbeur est normalement hydraté. Se conformer strictement aux instructions d'utilisation des absorbeurs du CO_2, données par le fabricant.
- La prudence s'impose en cas d'administration d'une anesthésie générale, incluant l'isoflurane, chez les patients ayant des troubles mitochondriaux.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration simultanée d'isoflurane avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectif : risque de collapsus peropératoire. Il est généralement recommandé d'arrêter l'IMAO 2 semaines avant l'intervention.

Déconseillées :

- Sympathomimétiques bêta (isoprénaline) et sympathomimétiques alpha et bêta (épinéphrine ou adrénaline, norépinéphrine ou noradrénaline) : risque de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Bêtabloquants : risque de réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, par inhibition bêta-adrénergique, qui peut être levée durant l'intervention par des bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Isoniazide : risque de potentialisation de l'effet hépatotoxique, avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide. En cas d'intervention programmée, arrêter par prudence le traitement par l'isoniazide, une semaine avant l'intervention et ne le reprendre que 15 jours après.
- Adrénaline (voie bucco-dentaire ou sous-cutanée) : risque de troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport : par exemple, moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte. Sous isoflurane, la sensibilité myocardiaque à l'adrénaline est plus faible qu'avec les autres anesthésiques halogénés. Les travaux réalisés montrent que l'injection sous-cutanée de 0,25 mg d'adrénaline n'induit pas de trouble du rythme ventriculaire chez les sujets anesthésiés avec isoflurane.
- Sympathomimétiques indirects (amphétamines et dérivés : anorexigènes, psychostimulants, éphédrine et dérivés) : risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.
- Opiacés, benzodiazépines et autres agents sédatifs : sont associés à une dépression respiratoire et la prudence est recommandée en cas de coadministration avec l'isoflurane.
- Chez l'adulte, la CAM (concentration alvéolaire minimale) est diminuée en cas d'administration concomitante de N_2O (cf Posologie/Mode d'administration).
- Inducteurs du CYP2E1 : les médicaments et substances potentialisant l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450, tels que l'isoniazide et l'alcool, peuvent augmenter le métabolisme de l'isoflurane et entraîner une hausse significative des concentrations plasmatiques de fluor (cf Pharmacocinétique - métabolisme).

A prendre en compte :

- Dans la plupart des cas où un traitement médicamenteux est indispensable, il n'y a pas lieu de l'arrêter avant l'anesthésie générale. Il suffit d'en informer l'anesthésiste.
- L'isoflurane potentialise l'action des **curares**, et plus particulièrement celle des curares non dépolarisants.
- Analgésiques morphiniques : ces produits potentialisent l'action dépressive de l'isoflurane sur la respiration.
- Myorelaxants : les myorelaxants habituellement utilisés sont compatibles avec l'isoflurane. Toutefois, ils sont fortement potentialisés, cet effet étant plus accentué avec les agents non dépolarisants. La néostigmine inverse les effets myorelaxants des agents non dépolarisants mais n'a pas d'effet sur les propriétés myorelaxantes de l'isoflurane lui-même.
- Antagonistes calciques : l'isoflurane peut entraîner une hypotension marquée chez les patients traités par des antagonistes calciques, surtout ceux appartenant à la famille des dihydropyridines. L'emploi de l'isoflurane chez les patients traités par ces produits est possible mais doit être prudent.

  La prudence est recommandée en cas de coadministration avec des antagonistes calciques dû au risque additionnel d'un effet inotropique négatif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'isoflurane chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'isoflurane ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice est supérieur au risque potentiel.

L'isoflurane, comme les autres agents inhalés, a un effet relaxant sur l'utérus avec un risque potentiel de saignement utérin.

Une évaluation clinique doit être réalisée lors de l'utilisation de l'isoflurane en anesthésie obstétrique.

L'isoflurane relâche le muscle utérin et la concentration la plus faible possible d'isoflurane doit être utilisée dans les interventions obstétricales.

ACCOUCHEMENTS PAR CÉSARIENNE :

A des concentrations allant jusqu'à 0,75 %, l'isoflurane peut être utilisé sans induire d'effets indésirables pour le maintien de l'anesthésie lors d'un accouchement par césarienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de l'isoflurane ou de ses métabolites dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose en cas d'administration d'isoflurane chez une femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le médicament peut affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Le patient ne doit pas conduire ni utiliser des machines pendant au moins 2 à 4 jours après une anesthésie à l'isoflurane. Les modifications du comportement et des fonctions cognitives peuvent persister pendant une durée allant jusqu'à 6 jours après l'anesthésie. Cela doit être pris en compte lorsque les patients reprennent leurs activités quotidiennes habituelles, y compris la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Synthèse du profil de sécurité :

Les effets indésirables observés lors de l'administration d'isoflurane sont généralement des exacerbations dose-dépendantes des effets pharmacologiques et incluent dépression respiratoire, hypotension et arythmies. Les effets indésirables graves potentiels sont une hyperthermie maligne, hyperkaliémie, une élévation de la créatine kinase sérique, une myoglobinurie, des réactions anaphylactiques et une toxicité hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables infra). Des frissons, des nausées, des vomissements, un iléus, une agitation et des délires ont été observés pendant la période postopératoire.

b. Synthèse des effets indésirables :

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés dans les essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation. La fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles, elle est donc « indéterminée ».

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- carboxyhémoglobinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :

- réaction anaphylactique*,
- hypersensibilité*.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- élévation de la glycémie.

Affections psychiatriques :

- agitation,
- délires,
- modifications de l'humeur : de légers changements de l'humeur et des symptômes peuvent persister sur une durée pouvant aller jusqu'à 6 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- convulsions,
- confusion mentale : peut entraîner une légère diminution des fonctions cognitives pendant les 2 à 4 jours suivant l'anesthésie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- arythmies,
- augmentation de la fréquence cardiaque : sous ventilation assistée, en normocapnie, le débit cardiaque tend à se maintenir malgré l'approfondissement de l'anesthésie, grâce surtout à une augmentation de la fréquence cardiaque. L'hypercapnie qu'il est possible d'observer en ventilation spontanée peut accroître la fréquence et le débit cardiaque au-dessus de la valeur chez le sujet éveillé,
- arrêt cardiaque, bradycardie et tachycardie ont été observés avec des agents anesthésiques inhalés, incluant isoflurane,
- des cas d'allongement de l'intervalle QT, associés à des torsades de pointes (fatals, dans des cas exceptionnels) ont été rapportés.

Affections vasculaires :

- hypotension (qui tend à redevenir normale avec le stimulus chirurgical). Cette baisse de la pression artérielle est liée à une vasodilatation périphérique en relation directe avec la profondeur de l'anesthésie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- hémorragie : chez des patientes ayant subi une interruption de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- bronchospasme dû à l'irritation des voies aériennes, rapporté avec des agents anesthésiques inhalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- dyspnée*,
- sifflement*,
- dépression respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- laryngospasme dû à l'irritation des voies aériennes, rapporté avec des agents anesthésiques inhalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- iléus,
- vomissements et nausées au réveil.

Affections hépatobiliaires :

- augmentation de la bilirubinémie,
- atteinte hépatocellulaire, très rares observations d'hépatite cytolytique rapportées après anesthésie à l'isoflurane (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi),
- nécrose hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :

- œdème facial*,
- dermatite de contact*,
- rash*.

Affections du rein et des voies urinaires :

- augmentation de la créatininémie,
- diminution du taux d'urée sanguine.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- hyperthermie maligne : de même que les autres agents anesthésiques de ce type, l'isoflurane peut être à l'origine d'une hyperthermie maligne. De rares cas ont été observés chez l'homme après une anesthésie par l'isoflurane (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- gêne thoracique,*
- frissons au réveil.

Investigations :

- augmentation du taux de leucocytes : des élévations transitoires du taux de leucocytes ont été observées, même en l'absence de stress chirurgical,
- élévation des enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- augmentation du taux de fluorures : des élévations minimales des taux sériques de fluorure inorganique, dues au métabolisme de l'agent, surviennent pendant et après une anesthésie à l'isoflurane. Il est peu probable que les taux faibles de fluorure inorganique sérique observés (moyenne : 4,4 µmol/l dans une étude) puissent entraîner une toxicité rénale car ils sont très inférieurs aux seuils proposés pour la néphrotoxicité,
- anomalies de l'électroencéphalogramme et convulsions ont été observées avec l'isoflurane,
- diminution de la cholestérolémie,
- diminution des phosphatases alcalines sanguines.

* De rares cas d'hypersensibilité (tels que dermatite de contact, rash, dyspnée, sifflement, difficultés respiratoires, gêne thoracique, œdème du visage ou réaction anaphylactique) ont été observés, en particulier lors d'une exposition professionnelle au long cours prolongée à des agents anesthésiques inhalés, dont l'isoflurane. Ces réactions ont été confirmées par des tests cliniques (comme le test de provocation à la méthacholine). Cependant, en raison de l'exposition concomitante à de multiples produits susceptibles d'induire des réactions d'hypersensibilité, les réactions anaphylactiques observées lors d'une exposition aux anesthésiques inhalés restent d'étiologie incertaine.

- des cas isolés d'augmentation de carboxyhémoglobine ont été rapportés avec l'utilisation des agents inhalés fluorés (par exemple : desflurane, enflurane et isoflurane).

c. Population pédiatrique :

L'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares cas d'hyperkaliémie ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès chez des enfants pendant la période postopératoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pendant l'induction de l'anesthésie, la salivation et les sécrétions trachéobronchiques peuvent augmenter et entraîner un laryngospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

d. Autres populations particulières :

Maladie neuromusculaire :

L'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares cas d'hyperkaliémie ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès chez des enfants pendant la période postopératoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les patients présentant une maladie neuromusculaire latente ou manifeste, en particulier une dystrophie musculaire de Duchenne, apparaissent être plus vulnérables. Il est recommandé de traiter précocement et de manière agressive l'hyperkaliémie et les arythmies résistantes ainsi que de rechercher par la suite une maladie neuromusculaire latente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Des concentrations plus faibles d'isoflurane sont généralement nécessaires pour maintenir l'anesthésie chirurgicale chez les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).

L'isoflurane, comme les autres agents inhalés, a un effet relaxant sur l'utérus avec un risque potentiel de saignement utérin.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En présence d'un surdosage, il est nécessaire d'arrêter l'administration du produit. Une hypotension et une dépression respiratoire ont été observées. Il est recommandé de surveiller étroitement la pression artérielle et la respiration. Des mesures de soutien peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension et la dépression respiratoire dues à une anesthésie excessivement profonde.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques généraux/Anesthésiques par inhalation. Code ATC : N01AB06 (N : système nerveux central).
Forene est un agent d'anesthésie générale utilisé par inhalation. Il permet une induction et un réveil rapide.
Induction de l'anesthésie :
L'isoflurane a une odeur d'éther légèrement piquante qui risque de limiter la vitesse d'induction, mais malgré cela, l'induction se fait rapidement. La salivation et les sécrétions trachéobronchiques peuvent être stimulées chez les enfants et être à l'origine d'un laryngospasme. Les réflexes pharyngés et laryngés sont rapidement diminués, ce qui facilite l'intubation trachéale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En moyenne, 95 % d'isoflurane sont retrouvés dans l'air expiré.
L'augmentation postopératoire de l'excrétion de fluorures représente moins de 0,2 % de la quantité du fluor présent dans l'isoflurane. Le métabolite principal détecté dans les urines est le fluorure organique, l'acide trifluoroacétique.
Chez les patients anesthésiés par l'isoflurane, le taux sérique moyen de fluorures inorganiques est très nettement inférieur à celui qui serait susceptible d'altérer la fonction rénale d'un sujet normal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955466956 (1984, RCP rév 28.09.16) fl 100 ml.
3400955458623 (1984, RCP rév 28.09.16) fl 250 ml.
Collect.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

FORLAX® 10 g

macrogol 4000

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable (avec une odeur et un goût d'orange et de pamplemousse ; blanche à blanchâtre) : Sachets, boîte de 20.

COMPOSITION *p sachet*

Macrogol (DCI) 4000* .... 10 g
Excipients : saccharine sodique (E 954), arôme orange-pamplemousse (dont sorbitol [E 420] et anhydride sulfureux [E 220]).
* PEG 4000 ou polyéthylèneglycol 4000.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 8 ans.
Une cause organique devra être écartée avant d'initier le traitement. Forlax 10 g doit rester un traitement temporaire de la constipation, d'une durée n'excédant pas 3 mois chez l'enfant, en association aux mesures hygiénodiététiques adaptées. La persistance des troubles malgré les mesures hygiénodiététiques associées devra faire rechercher et traiter une pathologie sous-jacente.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
POSOLOGIE :
La posologie est de 1 à 2 sachets-dose par jour (10 à 20 g), à prendre de préférence en une seule prise, le matin. La dose journalière doit être adaptée en fonction des effets cliniques obtenus et peut aller de 1 sachet un jour sur deux (en particulier chez l'enfant) à 2 sachets par jour. L'effet de Forlax se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant son administration.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, compte tenu de l'absence de données cliniques au-delà de 3 mois, la durée du traitement ne devra pas dépasser 3 mois.
L'amélioration du transit intestinal induite par le traitement sera maintenue par les mesures hygiéno-diététiques.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le contenu de chaque sachet doit être dissous dans un verre d'eau juste avant d'être administré.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Maladies inflammatoires sévères de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou mégacôlon toxique.
- Perforation digestive ou risque de perforation digestive.
- Ileus ou suspicion d'occlusion intestinale, sténose symptomatique.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique tel que :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- activité physique adaptée et rééducation de l'exonération.

Une cause organique devra être écartée avant d'initier le traitement.
Ce médicament contient du macrogol (polyéthylène glycol). Des réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption, prurit, érythème) ont été rapportées avec des spécialités contenant du macrogol, voir Effets indésirables.
Ce médicament contient du dioxyde de soufre et peut provoquer dans de rares cas des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
En cas de diarrhée, il convient de surveiller les patients à risque de déséquilibre hydroélectrolytique (par exemple sujet âgé, patient avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale ou sous traitement diurétique) et d'envisager un contrôle des électrolytes.
Des cas d'inhalation ont été rapportés lors de l'administration par sonde nasogastrique de volumes importants de polyéthylène glycol et d'électrolytes. Les enfants présentant une atteinte neurologique avec des troubles oromoteurs sont particulièrement exposés à ce risque d'inhalation.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Forlax ne contenant pas de quantité significative de sucre ou de polyol, il peut être prescrit aux patients diabétiques ou aux patients soumis à un régime exempt de galactose.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.
Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Forlax chez la femme enceinte.
Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Forlax est négligeable. Forlax peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y pas de données concernant l'excrétion de Forlax dans le lait maternel.
Aucun effet chez les nouveau-nés/ nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Forlax est négligeable. Forlax peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec Forlax. Cependant, dans la mesure où le macrogol 4000 n'est pas absorbé de façon significative, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Chez l'adulte :
Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours des études cliniques (incluant environ 600 patients) et lors de la commercialisation du produit. En général, ces effets indésirables ont toujours été mineurs et transitoires, et ont concerné principalement l'appareil digestif :

Système organe	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, distention abdominale, diarrhée, nausées
Peu fréquent	Vomissements, défécation impérieuse, incontinence fécale
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquence indéterminée	Troubles électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) et/ou déshydratation, en particulier chez le sujet âgé
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité : choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption, prurit, érythème

Chez l'enfant :
Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours des études cliniques incluant 147 enfants âgés de 6 mois à 15 ans et lors de la commercialisation du produit. Comme chez l'adulte, ces effets indésirables ont généralement été mineurs et transitoires et ont concerné principalement l'appareil digestif :

Système organe	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée*
Peu fréquent	Vomissements, distension abdominale, nausées
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption, prurit)

* La diarrhée peut entraîner une douleur périanale.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des diarrhées, douleurs abdominales et vomissements ont été rapportés. La diarrhée, due à une dose excessive, disparait à l'arrêt temporaire du traitement, ou après réduction de la posologie.
En cas de perte hydrique importante secondaire à la diarrhée ou aux vomissements, il peut être nécessaire de corriger les désordres hydroélectrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD15 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Les macrogols de haut poids moléculaire (4000) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.
Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 4000 après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques effectuées chez différentes espèces animales n'ont révélé aucun signe de toxicité systémique ou gastro-intestinale locale. Le macrogol 4000 n'a pas révélé d'effet tératogène ou mutagène. Les études d'interactions potentielles, réalisées chez le rat avec certains AINS, anticoagulants, antisécrétoires gastriques et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas montré d'interférence de Forlax sur la résorption gastro-intestinale des substances étudiées.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933899783 (1995, RCP rév 11.03.15).
Prix : 2,76 € (boîte de 20 sachets).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

FORLAX® 4 g

macrogol 4000

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable (blanche à blanchâtre, avec une odeur et un goût d'orange et de pamplemousse) : Sachets, boîte de 20.

COMPOSITION *p sachet*

Macrogol (DCI) 4000* .... 4 g
Excipients : saccharine sodique (E 954), arôme orange-pamplemousse (dont sorbitol [E 420] et anhydride sulfureux [E 220]).
* PEG 4000 ou polyéthylèneglycol 4000.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'enfant de 6 mois à 8 ans.
Une cause organique devra être écartée par le médecin avant d'initier le traitement, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. Forlax 4 g doit rester un traitement temporaire de la constipation, d'une durée n'excédant pas 3 mois, en association aux mesures hygiénodiététiques adaptées. La persistance des troubles au terme du traitement malgré le maintien des mesures hygiénodiététiques devra faire rechercher et traiter une pathologie sous-jacente.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
POSOLOGIE :
- De 6 mois à 1 an : 1 sachet (4 g) par jour.
- Entre 1 et 4 ans : 1 à 2 sachets (4 à 8 g) par jour.
- De 4 à 8 ans : 2 à 4 sachets (8 à 16 g) par jour.

La dose journalière doit être adaptée en fonction des effets cliniques obtenus.
L'effet de Forlax se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant son administration.
Population pédiatrique
Chez l'enfant, compte tenu de l'absence de données cliniques au-delà de 3 mois, la durée du traitement ne devra pas dépasser 3 mois. L'amélioration du transit intestinal induite par le traitement sera maintenue par les mesures hygiénodiététiques.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le contenu de chaque sachet doit être dissous dans environ 50 ml d'eau, juste avant d'être administré. Le traitement sera pris le matin dans le cas d'une posologie d'un sachet par jour ou réparti entre le matin et le soir dans le cas d'une posologie supérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Maladies inflammatoires sévères de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), mégacôlon toxique.
- Perforation digestive ou risque de perforation digestive.
- Ileus ou suspicion d'occlusion intestinale, sténose symptomatique.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les données d'efficacité chez l'enfant âgé de moins de 2 ans ont été obtenues sur un nombre limité de patients.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique, tel que :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- activité physique adaptée et rééducation de l'exonération.

Une cause organique devra être écartée avant d'initier le traitement.
Après 3 mois de traitement, un bilan clinique de la constipation devra être réalisé.
Ce médicament contient du macrogol (polyéthylèneglycol). Des réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption, prurit, érythème) ont été rapportées avec des spécialités contenant du macrogol, cf Effets indésirables.
Ce médicament contient du dioxyde de soufre et peut provoquer dans de rares cas des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
En cas de diarrhée, il convient de surveiller les patients à risque de déséquilibre hydroélectrolytique (par exemple sujet âgé, patient avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale ou sous traitement diurétique) et d'envisager un contrôle des électrolytes.
Des cas d'inhalation ont été rapportés lors de l'administration par sonde nasogastrique de volumes importants de polyéthylèneglycol et d'électrolytes. Les enfants présentant une atteinte neurologique avec des troubles oromoteurs sont particulièrement exposés à ce risque d'inhalation.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Forlax 4 g ne contenant pas de quantité significative de sucre ou de polyol, il peut être prescrit aux enfants diabétiques ou aux enfants soumis à un régime exempt de galactose.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.
Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Forlax chez la femme enceinte.
Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Forlax est négligeable. Forlax peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de donnée concernant l'excrétion de Forlax dans le lait maternel.
Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Forlax est négligeable. Forlax peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec Forlax. Cependant, dans la mesure où le macrogol 4000 n'est pas absorbé de façon significative, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours des études cliniques incluant 147 enfants âgés de 6 mois à 15 ans et lors de la commercialisation du produit. Généralement, ces effets indésirables ont été mineurs et transitoires et ont concerné principalement l'appareil digestif.
La fréquence de ces effets indésirables peut être classée

comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée*
Peu fréquent	Vomissements, distension abdominale, nausées
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption, prurit)

* La diarrhée peut entraîner une douleur périanale.

Chez l'adulte, les effets indésirables additionnels suivants ont été observés lors des études cliniques et lors de la commercialisation du produit :

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : défécation impérieuse, incontinence fécale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : troubles électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) et/ou déshydratation, en particulier chez le sujet âgé.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : érythème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des diarrhées, douleurs abdominales et vomissements ont été rapportés. La diarrhée, due à une dose excessive, disparaît à l'arrêt temporaire du traitement, ou après réduction de la posologie.
En cas de perte hydrique importante secondaire à la diarrhée ou aux vomissements, il peut être nécessaire de corriger les désordres hydroélectrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD15 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Les macrogols de haut poids moléculaire (4000) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.
Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 4000 après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques effectuées chez différentes espèces animales n'ont révélé aucun signe de toxicité systémique ou gastro-intestinale locale. Le macrogol 4000 n'a pas révélé d'effets tératogène ou mutagène.
Les études d'interactions potentielles, réalisées chez le rat avec certains AINS, anticoagulants, antisécrétoires gastriques et un sulfamide hypoglycémiant, n'ont pas montré d'interférence du Forlax sur la résorption gastro-intestinale des substances étudiées.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936052123 (2002, RCP rév 11.03.15).
Prix : 2,37 € (boîte de 20 sachets).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

FORLAXLIB ADULTE ® 10 g
macrogol 4000

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre ; odeur et goût orange-pamplemousse) *pour solution buvable à 10 g :* Sachets, boîte de 10.

COMPOSITION
p sachet

Macrogol (DCI) 4000 .... 10,000 g
Excipients : saccharine sodique E954, arôme orange-pamplemousse (huiles essentielles d'orange et de pamplemousse, jus concentré d'orange, citral, aldéhyde acétique, linalol, butyrate d'éthyle, alpha terpinéol, octanal, bêtagamma hexenol, maltodextrine, gomme arabique, sorbitol E420, butylhydroxyanisole E320 et dioxyde de soufre E220).
Excipients à effet notoire : sorbitol E420 (1,8 mg/sachet) ; dioxyde de soufre E220 (0,24 x 10^{-2} mg/sachet).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation occasionnelle chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
La posologie est de 1 à 2 sachets par jour (10 à 20 g), de préférence en une seule prise, le matin.
Le traitement doit être pris sur une courte période. Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà d'une semaine sans avis médical.
L'effet de Forlaxlib Adulte se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant son administration.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le contenu de chaque sachet doit être dissous dans un verre d'eau juste avant d'être administré.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Maladies inflammatoires sévères de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou mégacôlon toxique.
- Perforation digestive ou risque de perforation digestive.
- Iléus ou suspicion d'occlusion intestinale, sténoses symptomatiques.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique du patient :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- activité physique adaptée et rééducation de l'exonération.

Une cause organique devra être écartée avant d'initier le traitement.
Le traitement médicamenteux ne doit être envisagé que si le traitement hygiénodiététique seul s'est montré inefficace.
Si les personnes, utilisant ce médicament pour la première fois, n'obtiennent pas d'amélioration de leur état au bout d'une semaine, elles doivent demander conseil à leur médecin.
Ce médicament contient du macrogol (polyéthylène glycol). Des réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption cutanée, prurit, érythème) ont été décrites avec des spécialités contenant du macrogol, cf Effets indésirables.
Ce médicament contient du dioxyde de soufre et peut provoquer dans de rares cas des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
En cas de diarrhée, il convient de surveiller les patients à risque de déséquilibre hydro-électrolytique (par exemple sujet âgé, patient avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale ou sous traitement diurétique) et d'envisager un contrôle des électrolytes.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Forlaxlib Adulte ne contenant pas de quantité significative de sucre ou de polyol, il peut être prescrit aux patients diabétiques ou aux patients soumis à un régime exempt de galactose.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Forlaxlib Adulte chez la femme enceinte.
Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Forlaxlib Adulte est négligeable. Forlaxlib Adulte peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y pas de données concernant l'excrétion de Forlaxlib Adulte dans le lait maternel.
Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Forlaxlib Adulte est négligeable. Forlaxlib Adulte peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec Forlaxlib Adulte. Cependant, dans la mesure où le macrogol 4000 n'est pas absorbé de façon significative, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours des études cliniques (incluant environ 600 adultes) et lors de la commercialisation du produit. En général, ces effets indésirables ont toujours été mineurs et transitoires, et ont concerné principalement l'appareil digestif :

Système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, distension abdominale, diarrhée, nausées
Peu fréquent	Vomissements, défécation impérieuse, incontinence fécale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Troubles électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) et/ou déshydratation en particulier chez le sujet âgé
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité : choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, éruption, prurit, érythème

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des diarrhées, douleurs abdominales et vomissements ont été rapportés. La diarrhée, due à une dose excessive, disparaît à l'arrêt temporaire du traitement, ou après réduction de la posologie.
En cas de perte hydrique importante secondaire à la diarrhée ou aux vomissements, il peut être nécessaire de corriger les désordres hydro-électrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD15 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Les macrogols de haut poids moléculaire (4000) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.
Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 4000, après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques effectuées chez différentes espèces animales n'ont révélé aucun signe de toxicité systémique ou gastro-intestinale locale. Le macrogol 4000 n'a pas révélé d'effet tératogène ou mutagène.
Les études d'interactions potentielles, réalisées chez le rat avec certains AINS, anticoagulants, antisécrétoires gastriques et un sulfamide hypoglycémiant, n'ont pas montré d'interférence du Forlaxlib Adulte sur la résorption gastro-intestinale des substances étudiées.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939134802 (2010, RCP rév 15.04.16).
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

FORMOAIR ®
formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 12 µg/dose : Flacon pressurisé de 100 doses, avec valve doseuse, système d'activation et capuchon protecteur.

COMPOSITION
*p dose mesurée**

Formotérol (DCI) fumarate dihydraté .... 12 µg
Excipients : norflurane, éthanol anhydre, acide chlorhydrique.

* La dose délivrée à l'embout buccal est de 10,1 µg.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïdes inhalés et/ou oraux).
  La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.
- Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est fonction de la sévérité de la maladie.
Le médicament ne devra pas être utilisé plus de 3 mois après la date de dispensation au patient par le pharmacien (cf Conditions de conservation).
Bien que Formoair agisse rapidement, c'est un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action et il doit, par conséquent, être réservé au traitement régulier continu.
POSOLOGIE :
Dans le traitement de l'asthme :
Adultes (y compris les sujets âgés) et adolescents âgés de 12 ans et plus :
- Dose usuelle : 1 bouffée matin et soir (soit 24 µg de fumarate de formotérol dihydraté par jour).
- Dans les cas sévères : jusqu'à 2 bouffées matin et soir au maximum (soit 48 µg de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

La dose journalière maximale est de 4 bouffées (48 µg de fumarate de formotérol dihydraté).
Enfants âgés de moins de 12 ans :
L'efficacité et la tolérance de Formoair chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie, par conséquent Formoair ne doit pas être utilisé chez ces enfants.
Formoair ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme aiguë.
Pour le traitement des crises aiguës d'asthme, il est recommandé d'avoir recours à un bronchodilatateur β2 mimétique par voie inhalée de courte durée d'action.
Les patients devront être avertis de ne pas arrêter ou modifier leur corticothérapie lors de l'instauration du traitement par Formoair.
La persistance ou l'augmentation des symptômes ou leur contrôle insuffisant avec les doses recommandées de Formoair témoignent d'une instabilité de la maladie sous-jacente.
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Adultes (âgés de 18 ans et plus) :
- Dose usuelle : 1 inhalation 2 fois par jour (1 inhalation le matin et une inhalation le soir, soit 24 µg de fumarate de formotérol par jour).

En traitement continu, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 inhalations.
Si besoin, des inhalations supplémentaires peuvent néanmoins être prises occasionnellement pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 inhalations par jour (traitement continu et inhalations supplémentaires comprises). Ne pas dépasser plus de 2 inhalations à chaque prise.
Insuffisance hépatique et rénale :
Il n'a pas été réalisé d'étude clinique dans ces populations, néanmoins les données existantes ne suggèrent pas la nécessité d'un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Afin de limiter le risque d'erreur de manipulation du dispositif par le patient, il est utile que le médecin ou un professionnel de santé s'assure que celui-ci utilise correctement l'inhalateur.
Avant la première utilisation de l'inhalateur et après trois jours ou plus de non-utilisation, une bouffée sera libérée dans l'air pour assurer le bon fonctionnement du dispositif.
Dans la mesure du possible, les patients doivent être en position verticale, debout ou assis, quand ils actionnent l'inhalateur.

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal.
2. Expirer hors du dispositif aussi profondément que possible.
3. Tenir la cartouche verticalement, en dirigeant le fond vers le haut, et introduire l'embout buccal entre les lèvres bien serrées.
4. Inspirer profondément par la bouche tout en appuyant sur le fond de la cartouche (en haut) afin de libérer une bouffée.
5. Retenir son souffle aussi longtemps que possible sans effort et, pour terminer, retirer l'inhalateur de la bouche.

Si une autre bouffée doit être inhalée, maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes, puis répéter les étapes 2 à 5.
Toujours refermer après emploi à l'aide du capuchon protecteur.
Important : les étapes 2 à 4 ne doivent pas être effectuées trop rapidement.
Si une partie du gaz s'échappe de la partie supérieure de l'inhalateur ou du côté de l'embout buccal, recommencer à partir de l'étape 2.
Chez les patients dont la capacité de préhension est défaillante, l'inhalateur sera tenu avec les deux mains. Dans ce cas, la partie supérieure de l'inhalateur sera maintenue entre les deux index et la partie inférieure entre les deux pouces.
En cas de difficulté pour le patient de synchroniser l'inspiration avec le déclenchement de l'appareil, une chambre d'inhalation devra être utilisée. Néanmoins, aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'emploi de Formoair avec une chambre d'inhalation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité (allergie) connue au principe actif ou à l'un de ses excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Formoair ne devra pas être utilisé (et n'est pas suffisant) en traitement de première intention dans l'asthme.
Les patients asthmatiques nécessitant un traitement par β_2-agonistes à longue durée d'action doivent également recevoir un traitement anti-inflammatoire d'entretien optimal par corticoïdes. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients de continuer de prendre leur traitement anti-inflammatoire après l'introduction du traitement par formotérol même si les symptômes régressent. La persistance des symptômes ou la nécessité d'augmenter le traitement par β_2-agonistes indique une aggravation de la pathologie sous-jacente et doit motiver une réévaluation du traitement d'entretien. Bien que Formoair puisse être introduit comme traitement additionnel lorsque les corticostéroïdes inhalés ne permettent pas un contrôle adéquat des symptômes de l'asthme, un traitement par Formoair ne doit pas être initié au cours d'une exacerbation sévère aiguë d'asthme, ou lors d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme.
Des effets indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent intervenir durant le traitement par Formoair. Les patients devront être informés de la nécessité de continuer leur traitement mais de demander un avis médical si les symptômes de l'asthme demeurent incontrôlés ou empirent après initiation du traitement par Formoair.
Les posologies recommandées devront être respectées (cf Posologie/Mode d'administration). Lorsque les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une réduction régulière de la dose de Formoair pourra être envisagée. Il est important de revoir régulièrement les patients dont le traitement a été diminué. La dose minimale efficace de Formoair devra être utilisée.
La dose journalière maximale ne doit pas être dépassée. Un avis médical urgent est requis en cas d'aggravation rapide ou brutale de l'asthme car le pronostic vital peut être engagé à cours terme.
L'utilisation de doses unitaires ou quotidiennes significativement plus élevées que celles préconisées devra être évitée en raison de la possibilité d'un retentissement délétère au niveau cardiaque (arythmies, augmentation de la pression artérielle) et de l'apparition de troubles électrolytiques.
Pathologies associées :
La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, un diabète réfractaire, une thyrotoxicose, un phéochromocytome, une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, un rétrécissement aortique sous-valvulaire idiopathique, une hypertension sévère, un anévrisme ou toute autre pathologie cardiovasculaire sévère, telle qu'une cardiopathie ischémique, une tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère et des vasculopathies occlusives, notamment une artériosclérose.
Le formotérol peut induire un allongement de l'intervalle QTc. Il convient d'être prudent lors du traitement des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, qu'il soit congénital ou induit par un médicament (QTc > 0,44 secondes) et chez les patients traités par des médicaments affectant l'intervalle QTc (cf Interactions).
En raison des effets hyperglycémiques des β_2-agonistes, une surveillance supplémentaire de la glycémie est recommandée initialement chez les patients diabétiques.
Formoair ne devra pas être administrée dans les 12 heures minimum précédent une anesthésie aux anesthésiques halogénés.
Bronchospasme paradoxal :
Comme pour tout traitement inhalé, le risque de bronchospasme paradoxal doit être pris en considération. Si un bronchospame paradoxal se produit, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré (cf Effets indésirables).
Hypokaliémie :
Le traitement par β_2-agoniste peut induire une hypokaliémie potentiellement grave. Il est recommandé d'être particulièrement prudent en cas d'asthme sévère aigu car le risque associé peut être augmenté par l'hypoxie. L'effet hypokaliémant peut être potentialisé par un traitement concomitant par dérivés de xanthine, corticoïdes ou diurétiques. Le taux sanguin de potassium doit donc être surveillé.
Chez les sujets présentant des taux plasmatiques de potassium initialement faibles ou des facteurs de risques associés, la kaliémie sera dosée régulièrement. Cette recommandation vaut même en l'absence d'antécédent d'hypokaliémie lors de traitements antérieurs. Une supplémentation en potassium devra être envisagée si besoin.
Le retentissement des digitaliques est accentué par la baisse de la kaliémie.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec le formotérol.
En cas d'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, il existe un risque théorique d'interaction pharmacodynamique avec le formotérol et d'augmentation du risque d'arythmie ventriculaire. Ces médicaments incluent, par exemple, certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine), certains antiarythmiques (quinidine, disopyramide, procaïnamide), l'érythromycine et les antidépresseurs tricycliques.
L'administration concomitante d'autres substances sympathomimétiques telles que d'autres β_2-agonistes ou l'éphédrine peut potentialiser les effets indésirables de Formoair et peut nécessiter une adaptation de la dose.
L'administration concomitante de formotérol et de théophylline potentialise le risque de survenue d'effets indésirables tels que les troubles du rythme. Les substances ayant une activité sympathomimétique intrinsèque, comme la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine ou l'alcool, peuvent également interférer sur le système de régulation autonome lorsqu'elles sont administrées en même temps que le formotérol.
La prudence est requise en cas d'association simultanée de Formoair avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, en raison du risque de potentialisation des effets β2 - adrénergiques sur le système cardio-vasculaire.
L'administration concomitante des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques comme des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse peut potentialiser l'effet indésirable hypokaliémiant rare des bêta2-agonistes. L'hypokaliémie est susceptible d'augmenter le risque d'arythmies chez les patients recevant des glycosides digitaliques.
Le risque d'arythmie est plus élevé chez les patients recevant une anesthésie concomitante par hydrocarbures halogénés.
Les effets bronchodilatateurs du formotérol peuvent être augmentés par les médicaments anticholinergiques.
Les bêta-bloquants peuvent affaiblir ou inhiber les effets béta-stimulants de Formoair et ne devront donc pas, sauf nécessité absolue, être administrés en même temps (y compris sous forme de collyre).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans les études effectuées chez l'animal, le formotérol a provoqué des pertes implantatoires ainsi qu'une diminution de la survie postnatale précoce et du poids de naissance. Les effets sont apparus à des concentrations systémiques considérablement plus importantes que celles atteintes pendant l'utilisation clinique du formotérol. Le traitement par formotérol peut être envisagé à tous les stades de la grossesse s'il est indispensable pour contrôler l'asthme et si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques possibles pour le fœtus. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le formotérol est excrété dans le lait maternel. Chez le rat, de faibles quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de formotérol chez des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques possibles pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Formoair n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables les plus fréquents observés sous traitement par β_2-agoniste, comme les tremblements et les palpitations, ont tendance à être légers et à disparaître quelques jours après le début du traitement.
Les réactions indésirables associées au formotérol sont présentées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. La fréquence est définie selon la convention suivante : *Très fréquent (⩾ 1/10)*, fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Très rare
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité, par exemple angio-œdème, bronchospasme, exanthème, urticaire, prurit	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Agitation, impatiences, troubles du sommeil	Peu fréquent
	Comportement anormal, hallucination	Très rare
Affections du système nerveux	Tremblements, céphalées	Fréquent
	Sensations vertigineuses, troubles du goût	Peu fréquent
	Stimulation du système nerveux central	Très rare
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques, par exemple, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles, angor	Rare
	Allongement de l'intervalle QTc	Très rare
Affections vasculaires	Variation de la pression artérielle	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Irritation de la gorge	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Rare
	Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Crampes musculaires, myalgies	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques	Très rare

Nausées, dysgueusie, irritation de la gorge, hyperhidrose, agitation, maux de tête, sensations vertigineuses et crampes musculaires peuvent disparaître spontanément au bout de 1 à 2 semaines de traitement.
Une stimulation du système nerveux central, se manifestant par une hyperexcitabilité, a été rapportée sporadiquement après inhalation de β_2-sympathomimétiques. Cet effet a essentiellement été observé chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans.
Le traitement par β_2-agonistes peut provoquer une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données cliniques dont on dispose sur la prise en charge du surdosage sont limitées. Un surdosage par Formoair est susceptible de provoquer les effets typiques des agonistes β_2-adrénergiques : céphalées, tremblements, palpitations. Les symptômes décrits dans les cas isolés sont une tachycardie, un allongement de l'intervalle QTc, une arythmie ventriculaire, une acidose métabolique, une hypokaliémie, une hyperglycémie, des nausées, des vomissements et une somnolence.
Traitement du surdosage :
Surveillance et traitement symptomatique. L'hospitalisation sera envisagée dans les cas graves.
L'emploi de bêtabloquants cardiosélectifs est envisageable mais avec une extrême prudence du fait du risque de bronchoconstriction qu'ils induisent. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : adrénergiques par voie inhalée, agonistes bêta2-adrénergiques sélectifs (code ATC : R03AC13).
Le formotérol est un bêta$_2$-stimulant sélectif. Il exerce un effet bronchodilatateur chez les patients présentant un syndrome respiratoire obstructif réversible. Après inhalation d'une dose unique, l'effet bronchodilatateur apparaît dans un délai de 1 à 3 minutes. Un effet marqué sur la bronchodilatation persiste encore dans les 12 heures suivant l'inhalation. Chez l'homme, le formotérol a montré son efficacité dans la prévention du bronchospasme induit par la métacholine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comme avec les autres substances administrées par voie inhalée, 90 % de la dose de formotérol administrée sont déglutis et absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'administration par voie orale peuvent ainsi être étendues à l'administration par voie inhalée. L'absorption est rapide et complète : après l'inhalation d'une dose thérapeutique (12 µg) de solution pour inhalation en flacon pressurisé de Formoair chez des asthmatiques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) en formotérol est atteinte au bout d'environ 15 minutes, c'est-à-dire plus rapidement qu'avec une poudre pour inhalation de formotérol. D'une manière générale, il conviendra de prendre en compte le taux d'absorption lors du remplacement d'une formulation de formotérol par une autre.
L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol dihydraté.
Les doses orales allant jusqu'à 300 µg de formotérol sont rapidement absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale de la molécule inchangée est atteinte au bout de 30 minutes à 1 heure. Plus de 65 % d'une dose orale de 80 microgrammes sont absorbés.
La linéarité dose-concentration plasmatique est établie dans l'intervalle de doses administrées par voie orale allant de 20 à 300 µg.
Du fait d'une demi-vie brève, il n'existe pas d'accumulation après administration quotidienne répétée de doses allant de 40-160 µg. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en fonction du sexe.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 % (albumine : 34 %) ; il n'a pas été mis en évidence de saturation des sites de fixation aux doses thérapeutiques. Le formotérol est essentiellement métabolisé par glucuronisation directe et est entièrement éliminé. Une autre voie de métabolisation consiste en une O-déméthylation suivie d'une glucuronisation puis élimination complète.
Les iso-enzymes du CYP 450 : 2D6, 2C19, 2C9 et 2A6, sont impliqués dans le métabolisme du formotérol, et le risque d'interaction médicamenteuse cinétique reste faible. La cinétique du formotérol n'est pas modifiée après administration unique et répétée, éliminant l'éventualité d'un phénomène d'auto-induction ou inhibition du métabolisme.
L'élimination du formotérol apparaît comme un processus en plusieurs phases interférant sur la demi-vie retrouvée en fonction du temps. Au vu des concentrations plasmatiques ou sanguines mesurées 6, 8 ou 12 heures après administration orale, la demi-vie d'élimination est estimée à 2 à 3 heures.
La demi-vie calculée sur la base de l'excrétion rénale entre 3 et 16 heures après l'inhalation est de 5 heures.
La substance active et ses métabolites sont entièrement éliminés, les deux tiers d'une dose orale étant éliminés dans les urines et un tiers dans les selles. Après l'inhalation de formotérol, 6 à 9 % de la dose (en moyenne) sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le rat et le chien, les effets du formotérol ont été observés essentiellement au niveau du système cardiovasculaire et consistaient en une accentuation des effets pharmacologiques connus avec les doses fortes d'agoniste β2.
Une légère réduction de la fertilité a été retrouvée chez les rats mâles exposés aux plus fortes doses.
Les études menées in vitro et in vivo n'ont pas montré d'effets génotoxiques du formotérol. Chez la rate et la souris femelle, on a constaté une légère augmentation de l'incidence des léiomyomes utérins bénins. Cet effet est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs, après une exposition prolongée à de fortes doses d'agonistes β2.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
Pour le pharmacien :
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 15 mois au maximum.
Après la remise au patient :
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C (pendant 3 mois au maximum).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Pour les pharmacies :
Inscrire sur la boîte la date de remise au patient.
S'assurer qu'il y a bien au moins trois mois entre la date de remise au patient et la date de péremption imprimée sur la boîte.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936951266 (2005 rév 29.05.12).
Prix : 36,75 € (flacon 100 doses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

FORMODUAL ®

béclométasone, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 100/6 µg par dose : Flacon pressurisé (120 doses), doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur avec un embout buccal, un capuchon protecteur et un compteur de doses.

COMPOSITION *p dose**

Béclométasone (DCI) dipropionate .... 100 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté .... 6 µg
Excipients : norflurane (HFA-134a), éthanol anhydre, acide chlorhydrique.
La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de

84,6 µg de dipropionate de béclométasone et 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté.
Teneur en éthanol : 7 mg/dose environ.
* Pour une dose mesurée.

DC INDICATIONS

Asthme :
Formodual 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,
  ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée exclusivement.

POSOLOGIE :

Asthme :
Formodual ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Formodual est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.
Le dipropionate de béclométasone contenu dans Formodual se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine, ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone « non extrafine » (100 µg de dipropionate de béclométasone en formulation « extrafine » contenus dans Formodual sont équivalents à 250 µg de dipropionate de béclométasone dans une formulation non extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée par Formodual devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclométasone non extrafine à un traitement par Formodual, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.
Il existe deux modalités d'administration thérapeutiques :
- A. Formodual est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.
- B. Formodual est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

A. Traitement continu de fond :
Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour traiter les symptômes aigus d'asthme.
Posologie recommandée chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :
1 à 2 inhalations deux fois par jour.
La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :
Les patients prennent quotidiennement Formodual en traitement continu de fond et utilisent aussi Formodual en cas de besoin en réponse à la survenue des symptômes d'asthme. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence Formodual à leur disposition en traitement de secours.
L'utilisation de Formodual en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :
- Ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent au traitement de secours.
- Ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de Formodual pour soulager leurs symptômes d'asthme.
Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :
La dose recommandée en traitement continu de fond est d'une inhalation deux fois par jour (1 inhalation le matin et 1 inhalation le soir).
En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire de Formodual. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.
La dose maximale journalière est de 8 inhalations.
Il est fortement recommandé aux patients utilisant fréquemment leur traitement de secours de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.
Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :
La sécurité et l'efficacité de Formodual chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe pas de donnée avec Formodual chez l'enfant de moins de 12 ans. Seules des données limitées sont disponibles chez l'adolescent entre 12 et 17 ans. Par conséquent, Formodual n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles.
Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Formodual, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.
Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans : Deux inhalations deux fois par jour.

Populations particulières :
- Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.
- Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Formodual en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du dispositif par le patient, il est utile que le médecin ou un autre professionnel de santé montre au patient comment utiliser l'inhalateur. L'utilisation adaptée du dispositif d'inhalation est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent. Un compteur de doses au dos de l'inhalateur Formodual indique le nombre de doses restantes. A chaque utilisation du dispositif de 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur décrémente une dose. Le patient doit être informé qu'en cas de chute de l'inhalateur, un décompte accidentel du compteur de doses peut survenir.
Tester l'inhalateur :
Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non-utilisation pendant 14 jours ou plus, le patient doit libérer préalablement une bouffée dans le vide afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Après avoir testé le dispositif pour la première fois, le patient doit s'assurer que le compteur de doses affiche 120 doses. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.
Utilisation de l'inhalateur :
Le patient doit :
1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.
2. Expirer aussi lentement et aussi profondément que possible.
3. Tenir la cartouche verticalement, orientée vers le haut, et serrer l'embout buccal entre les lèvres sans mordre l'embout buccal.
4. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, il doit appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée.
5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur. Pour inhaler une bouffée supplémentaire, le patient doit maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

Important : Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.
Après l'emploi, le patient doit remettre le capuchon protecteur et vérifier le compteur de doses.
Il est conseillé aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses n'affiche plus que 20 doses. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur affiche 0 car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas délivrer la dose complète de traitement.
Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.
Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'appareil peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, il faut placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.
Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Nettoyage :
Se conformer aux instructions de nettoyage délivrées dans la notice. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le capuchon sera retiré de l'embout buccal et l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal seront essuyés avec un chiffon sec. Ne jamais enlever la cartouche de l'inhalateur et ne pas rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.
Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions pour l'utilisation adaptée et l'entretien de la chambre d'inhalation pourront être dispensées par le médecin, pharmacien, ou infirmière. Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement le dispositif en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation dès le déclenchement du système pour une diffusion optimale du produit dans le poumon à l'aide de l'AeroChamber Plus.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un quelconque des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Formodual doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculoventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie grave, en particulier infarctus du myocarde à la phase aiguë, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, vasculopathie oblitérante, en particulier artériosclérose, hypertension artérielle et anévrisme.
La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 seconde). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.
La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de Formodual chez les patients présentant une thyréotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.
Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise des médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.
L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent donc être justifiés chez des patients diabétiques.
En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de Formodual devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.
Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, Formodual doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.
Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par Formodual.
Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par Formodual ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de Formodual, la thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.
Le traitement par Formodual ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par Formodual. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par Formodual, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.
Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique et une respiration rapide témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament doit conduire à l'arrêt du traitement par Formodual et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.
Formodual ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.
Pour le traitement de crises d'asthme aiguës, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur d'action rapide, c'est-à-dire, soit Formodual pour les patients qui l'utilisent à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour les patients qui utilisent Formodual uniquement en traitement de fond).
Il convient de rappeler aux patients de prendre Formodual quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. La prise de Formodual « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide seul, adapté.
Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant). Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.
Les données de pharmacocinétique en dose unique (cf Pharmacocinétique) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique du 17-monopropionate de béclométasone est diminuée alors que celle du dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée est plus importante. Étant donné que l'exposition systémique totale du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif reste inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.
L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de supplémentations par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.
Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Formodual, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.
La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.
Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.
Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.
Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.
La quantité d'éthanol contenu dans Formodual est d'environ 7 mg par bouffée ; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.
Les patients devront se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P_{450}.

Interactions pharmacodynamiques :

L'usage des bêtabloquants (y compris sous forme de collyre) doit être évité chez les sujets asthmatiques. En cas d'utilisation impérative de bêtabloquants, l'effet du formotérol peut être diminué, voire inhibé.

A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres produits bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.

En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments dotés de propriétés similaires, tels que furazolidone et procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

Chez les patients recevant en même temps une anesthésie par des hydrocarbures halogénés, le risque d'arythmie est augmenté.

Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs bêta-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.

Formodual contient une petite quantité d'éthanol. Il y a un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles recevant du disulfirame ou du métronidazole.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données ou de démonstration de la sécurité d'emploi du gaz propulseur HFA-134a chez la femme enceinte ou qui allaite. Toutefois, les études animales concernant l'effet du HFA-134a sur la reproduction et le développement embryofœtal n'ont révélé aucun effet indésirable cliniquement notable.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de Formodual chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction après une exposition systémique élevée (cf Sécurité préclinique). Du fait de l'effet tocolytique des bêta-2 sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédent l'accouchement.

L'utilisation du formotérol est déconseillée pendant la grossesse et surtout en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.

Formodual ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de Formodual chez la femme qui allaite. Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait. Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement.

Il ne faut donc envisager l'administration de Formodual à des femmes qui allaitent que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Formodual sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines est improbable.

EFFETS INDÉSIRABLES

La présence du dipropionate de béclométasone et du fumarate de formotérol dihydraté, peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables spécifiques.

Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes.

La définition des fréquences de survenue est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000), et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive. L'incidence sous placebo n'a pas été prise en compte.

Classe d'organes	
Fréquence	**Réactions indésirables**
Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite, candidose orale, pneumonie* (chez les patients atteints de BPCO)
Peu fréquent	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastroentérite, sinusite, rhinite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Granulopénie
Très rare	Thrombopénie
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Dermatite allergique
Très rare	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx
Troubles endocriniens	
Très rare	Insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypokaliémie, hyperglycémie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Agitation
Fréquence inconnue	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Tremblement, sensations vertigineuses
Troubles oculaires	
Très rare	Glaucome, cataracte
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Inflammation des trompes d'Eustache
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations ; allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme ; modifications de l'ECG, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire*
Rare	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine
Troubles d'origine vasculaire	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, flush
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Dysphonie
Peu fréquent	Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme
Rare	Bronchospasme paradoxal
Très rare	Dyspnée, exacerbation de l'asthme
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, hyperhidrose, urticaire
Rare	Œdème de Quincke
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Contractures musculaires, myalgies
Très rare	Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent
Troubles rénaux et des voies urinaires	
Rare	Néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très rare	Œdèmes périphériques
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du taux de protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insulinémie, augmentation du taux sanguin de corps cétoniques, diminution de la cortisolémie*
Rare	Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle
Très rare	Diminution de la densité osseuse

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par Formodual a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres effets indésirables observés avec Formodual lors des essais cliniques conduits dans la BPCO ont été : diminution de la cortisolémie et fibrillation auriculaire.

Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal est possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivants : hypokaliémie, céphalées, tremblement, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométasone sont les suivants : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge. Un gargarisme ou rinçage de la bouche à l'eau et éventuellement un brossage des dents après l'utilisation du médicament permettent de diminuer le risque de dysphonie et de candidoses. Une candidose symptomatique peut être traitée par un antifongique topique, le traitement par Formodual étant poursuivi en même temps.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge ont également été notées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées de Formodual par voie inhalée (soit au total 1200 µg de dipropionate de béclométasone et 72 µg de formotérol) administrés lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas révélé d'effets perturbants sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables, ni sévères, ni graves.

Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta-2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblement, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.

En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêtabloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande réserve compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêtabloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.

L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.

Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques, substances inhalées. Médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives (code ATC : R03AK08).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Formodual contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol, principes actifs dont les mécanismes d'action sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclométasone :

Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique.

Formotérol :

Le formotérol est un agoniste bêta-2 adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Efficacité et sécurité clinique :

Formodual :

Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.

Asthme :

Efficacité clinique de Formodual en traitement continu de fond :

Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de Formodual sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone utilisé seul.

Efficacité clinique de Formodual en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :

Dans une étude de 48 semaines sur des groupes parallèles comportant 1701 patients asthmatiques, l'efficacité de Formodual administré en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) et pour soulager les symptômes (jusqu'à 8 bouffées par jour au total) a été comparée à celle de Formodual en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) associé au salbutamol en traitement à la demande chez des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé modéré à sévère. Les résultats ont montré que Formodual en traitement de fond et pour soulager les symptômes prolongeait de manière significative la durée de temps écoulé jusqu'à la première exacerbation grave par rapport à Formodual en traitement de fond associé au salbutamol à la demande ($p < 0{,}001$ pour les populations ITT et PP). Le taux d'exacerbations sévères d'asthme par patient et par an a été réduit de manière significative dans les groupes « traitement de fond et pour soulager les symptômes » comparé au groupe salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 respectivement (réduction statistiquement significative : $p < 0{,}001$). Les patients du groupe « traitement de fond et pour soulager les symptômes » ont atteint une amélioration clinique significative dans le contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalations/jour dans le traitement de secours et la proportion de patients ayant recours au traitement de secours ont diminué de manière similaire dans les deux groupes.

NB : Par exacerbations sévères on entend une détérioration de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou un traitement aux urgences ou bien un recours aux corticoïdes par voie systémique pendant plus de 3 jours.

Dans une autre étude clinique, une dose unique de Formodual 100/6 µg a exercé un effet bronchodilatateur rapide et a rapidement soulagé les symptômes de dyspnée, de manière similaire à celle du salbutamol 200 µg/dose, lors d'une provocation par métacholine pour l'induction d'un bronchospasme chez des patients asthmatiques.

BPCO :

Deux essais de 48 semaines ont étudié les effets sur la fonction respiratoire et le taux des exacerbations (définies comme la mise en route d'une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie et/ou une hospitalisation) chez des patients présentant une BPCO sévère (30 % < VEMS % < 50 %).

Une étude pivot a montré une amélioration significative de la fonction respiratoire (critère principal : VEMS prédose) comparativement au formotérol seul après 12 semaines de traitement (différence moyenne ajustée entre Formodual et formotérol : 69 ml), ainsi qu'à chaque visite clinique durant la période totale de traitement (48 semaines). Cette étude a montré une diminution statistiquement significative du nombre moyen d'exacerbations par patient/année (taux d'exacerbation, autre critère principal) dans le groupe de patients traités par Formodual comparativement au formotérol (taux moyen ajusté de 0,80 comparativement à 1,12 dans le groupe formotérol, rapport ajusté 0,72, $p < 0{,}001$) sur 48 semaines de traitement sur un total de 1199 patients présentant une BPCO sévère. De plus, l'apparition de la première exacerbation sévère était significativement retardée dans le groupe de patients traités par Formodual comparativement au formotérol. La supériorité de Formodual par rapport au formotérol en termes de taux d'exacerbations a également été mise en évidence dans les sous-groupes de patients traités ou non par le bromure de tiotropium de façon concomitante (environ 50 % dans chaque bras).

L'autre étude pivot, une étude randomisée en 3 groupes parallèles incluant un total de 718 patients, a retrouvé une supériorité de Formodual par rapport au formotérol en termes de modification du VEMS mesuré avant administration de la dose à la fin du traitement (48 semaines), et a montré une non-infériorité de Formodual par rapport à l'association fixe budésonide/ formotérol sur le même paramètre.

PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude clinique a permis de comparer l'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe Formodual (dipropionate de béclométasone et formotérol) à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe Formodual (4 bouffées de 100/6 µg) ou par une dose unique de dipropionate de béclométasone CFC (4 bouffées de 250 µg) et de formotérol HFA (4 bouffées de 6 µg), l'ASC du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale ont été réduites de 35 % et 19 % respectivement avec l'association fixe, comparativement à la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC ; par contre, la vitesse d'absorption était

plus rapide (0,5 heure contre 2 heures) avec l'association fixe qu'avec la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC seul.
Pour le formotérol, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément et l'exposition systémique était légèrement plus élevée avec Formodual que lorsque les produits étaient administrés séparément.
Il n'y a pas d'élément évoquant l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.
Dans une étude conduite chez le volontaire sain avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus, il a été observé une augmentation de la déposition pulmonaire du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, de 41 % et du formotérol de 45 %, par rapport à l'utilisation d'un inhalateur standard. L'exposition systémique totale était inchangée pour le formotérol, réduite de 10 % pour le 17-monopropionate de béclométasone et augmentée pour le dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée.
Une étude a montré une déposition pulmonaire moyenne de 33 % de la dose nominale chez des patients atteints de BPCO, comparativement à 34 % chez les sujets volontaires sains et 31 % chez les patients asthmatiques. Les expositions plasmatiques au 17-monopropionate de béclométasone et au formotérol étaient comparables entre les trois groupes durant les 24 heures suivant l'inhalation. L'exposition totale au dipropionate de béclométasone était plus élevée chez les patients présentant une BPCO que chez les patients asthmatiques et les volontaires sains.

Dipropionate de béclométasone :
Le dipropionate de béclométasone est une prodrogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes (estérases), donnant naissance à un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la prodrogue dipropionate de béclométasone.

Absorption, distribution et métabolisme :
Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons ; avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, sous l'effet d'enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire (36 %) et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable, mais la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone aboutit à une résorption de 41 % sous la forme du métabolite actif.
L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.
Après inhalation, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré.

Élimination :
Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone.

Populations particulières :
La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Étant donné que le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie, donnant naissance à des produits plus polaires (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), il n'y a pas lieu de penser qu'une insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique et le profil de tolérance du dipropionate de béclométasone.
Étant donné que ni le dipropionate de béclométasone, ni ses métabolites n'ont été retrouvés dans les urines, il n'y pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.

Formotérol :
Absorption et distribution :
Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61-64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Dans la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, on n'a pas observé de phénomène de saturation de la liaison. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2-3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

Métabolisme :
Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P_{450} interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des isoenzymes du CYP_{450}.

Élimination :
L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.
Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme intacte chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous la forme du glycuronide.
En tout, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Populations particulières :
Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Néanmoins, le formotérol étant principalement éliminé par métabolisation hépatique, une augmentation de l'exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de béclométasone et du formotérol, administrés en association ou isolément, s'est essentiellement traduite par des effets résultant d'une activité pharmacologique excessive. Ces phénomènes sont liés à l'effet immunosuppresseur du dipropionate de béclométasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, essentiellement manifestes chez le chien. On n'a observé ni augmentation de la toxicité, ni survenue de phénomènes inattendus après l'administration de l'association.
Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'association a provoqué une réduction de la fertilité des femelles et une toxicité embryofœtale. Il est bien connu que chez les animaux gravides, les doses fortes de corticoïdes provoquent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérin et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la mise bas, ce qui s'explique par les effets tocolytiques bien connus des bêta-2 sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux prévus chez les patients traités par Formodual.
Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque de carcinogénicité chez l'homme.
Les études précliniques classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction concernant le gaz propulseur HFA-134a sans CFC n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 20 mois.
Avant la délivrance au patient : A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 15 mois au maximum.
Après la délivrance au patient : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C (pendant 5 mois au maximum). La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas percer la cartouche.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour les pharmacies : Inscrire sur la boîte la date de remise au patient. Vérifier qu'il s'écoulera bien au moins 5 mois entre la date de remise du médicament au patient et la date de péremption imprimée sur l'emballage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938121124 (2007, RCP rév 01.12.16).
Prix : 36,93 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

FORSTEO ®
tériparatide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) à 20 µg/80 µl (incolore, limpide) : 2,4 ml de solution (28 doses de 20 µg/80 µl) en cartouche (verre de type I siliconé), avec un piston (halobutyl de caoutchouc), un joint (polyisoprène/bromobutyl de caoutchouc/aluminium) assemblés en stylo jetable, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p dose
Tériparatide * (DCI)	20 µg

Excipients : acide acétique glacial, acétate de sodium (anhydre), mannitol, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.
Conservateur : métacrésol.
Un stylo prérempli de 2,4 ml contient 600 µg de tériparatide (correspondant à 250 µg/ml).
* Tériparatide : rhPTH (1-34), produit sur *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant. Le tériparatide est identique à la séquence des 34 acides aminés de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine endogène.

DC INDICATIONS

Forsteo est indiqué chez les adultes.
- Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture (cf Pharmacodynamie) : ostéoporose postménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.
- Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie recommandée de Forsteo est de 20 µg administrés une fois par jour.
La durée totale maximale de traitement avec Forsteo doit être de 24 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce traitement de 24 mois par Forsteo ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.
Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.
D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par Forsteo.

Populations particulières :
Patients avec une insuffisance rénale :
Forsteo ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, Forsteo doit être utilisé avec prudence. Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère.
Patients avec une insuffisance hépatique :
Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, Forsteo doit être utilisé avec prudence.
Enfant et adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées :
La sécurité et l'efficacité de Forsteo chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Forsteo ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans ou chez l'adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées.
Personnes âgées :
Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Forsteo doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.
Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection (cf Modalités manipulation/élimination).
Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypercalcémie.
- Insuffisance rénale sévère.
- Maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique.
- Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines.
- Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant.
- Chez les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tériparatide est contre-indiqué.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Calcémie et calciurie :
Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tériparatide. Après chaque dose de tériparatide, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de Forsteo. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement.
Forsteo peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par Forsteo n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo.

Lithiase urinaire :
Forsteo n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. Forsteo doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie.

Hypotension orthostatique :
Dans des études cliniques de courte durée avec Forsteo, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement.

Insuffisance rénale :
La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

Population de jeunes adultes :
Les données d'utilisation de Forsteo sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées (cf Pharmacodynamie). Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par Forsteo. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par Forsteo doit être interrompu.

Durée de traitement :
Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tériparatide (cf Sécurité préclinique). Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée.

DC INTERACTIONS

Dans une étude menée chez 15 sujets sains recevant quotidiennement de la digoxine jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, une dose unique de Forsteo n'a pas modifié les effets cardiaques de la digoxine. Cependant, des notifications de cas sporadiques ont suggéré que l'hypercalcémie pouvait prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. Du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par Forsteo, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques.
Forsteo a fait l'objet d'études d'interactions pharmacodynamiques avec l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.
L'association de raloxifène ou d'un traitement hormonal substitutif à Forsteo n'a pas modifié les effets de Forsteo sur la calcémie ou la calciurie, ni les effets indésirables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par Forsteo. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par Forsteo doit être interrompu.

GROSSESSE :
Forsteo est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :
Forsteo est contre-indiqué pendant l'allaitement. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.

FERTILITÉ :
Des études chez le lapin ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). L'effet du tériparatide sur le développement du fœtus humain n'a pas été étudié. Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Forsteo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur

l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une hypotension orthostatique transitoire ou une sensation vertigineuse a été observée chez certains patients. Ces patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Forsteo sont : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses.

Liste tabulée des effets indésirables :

Parmi les patients inclus dans les essais cliniques menés avec le tériparatide, il a été rapporté au moins un événement indésirable chez 82,8 % des patients sous Forsteo et 84,5 % des patients sous placebo.

Les effets indésirables liés à l'utilisation du tériparatide dans les essais cliniques portant sur l'ostéoporose et à l'exposition après commercialisation sont résumés dans la liste ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hypercholestérolémie.
- Peu fréquent : hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/l, hyperuricémie.
- Rare : hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/l.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : sensations vertigineuses, céphalées, sciatique, syncope.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges.

Affections cardiaques :
- Fréquent : palpitations.
- Peu fréquent : tachycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : emphysème.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien.
- Peu fréquent : hémorroïdes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : hypersudation.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : douleurs dans les membres.
- Fréquent : crampes.
- Peu fréquent : myalgies, arthralgies, crampes/douleurs dorsales*.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : incontinence urinaire, polyurie, miction impérieuse, lithiase rénale.
- Rare : insuffisance rénale/dysfonction rénale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue, douleur thoracique, asthénie, manifestations minimes et transitoires au site d'injection incluant douleur, gonflement, érythème, hématomes localisés, prurit et saignement mineur.
- Peu fréquent : érythème au site d'injection, réaction au site d'injection.
- Rare : réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème buccofacial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, œdèmes (principalement périphériques).

Investigations :
- Peu fréquent : prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines.

* Des cas graves de crampes ou de douleurs dorsales ont été rapportés dans les minutes suivant l'injection.

Description de certains effets indésirables :

Dans des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés avec une différence de fréquence ⩾ 1 % par rapport au placebo : vertiges, nausées, douleurs dans les membres, sensations vertigineuses, dépression, dyspnée.

Forsteo augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes traitées par Forsteo avaient une uricémie au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales, par rapport à 0,7 % des patientes sous placebo. Cependant, cette hyperuricémie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire.

Dans un vaste essai clinique des anticorps dirigés contre tériparatide ont été détectés chez 2,8 % des femmes recevant Forsteo. Généralement, les anticorps ont été détectés pour la première fois après 12 mois de traitement et leur taux a diminué après l'arrêt du traitement. Chez ces patientes, il n'a pas été mis en évidence de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la calcémie ou sur les variations de densité minérale osseuse (DMO).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Forsteo a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 100 µg et à des doses répétées allant jusqu'à 60 µg/jour pendant 6 semaines.

Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie différée dans le temps et un risque d'hypotension orthostatique. Peuvent aussi survenir : nausées, vomissements, sensations vertigineuses et céphalées.

Cas de surdosage basés sur les notifications spontanées après commercialisation :

De ces notifications ont été retenus des cas d'erreur d'administration où la quantité totale de tériparatide contenue dans le stylo (jusqu'à 800 µg) a été injectée en une seule fois. Ont été observés des effets indésirables transitoires comme nausées, faiblesse/somnolence et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès lié à un surdosage n'a été rapporté.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour Forsteo. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par Forsteo, de surveiller la calcémie et de mettre en œuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Homéostasie du calcium, hormones parathyroïdiennes et analogues (code ATC : H05AA02).

Mécanisme d'action :

La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Forsteo (rhPTH(1-34)) représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène. Les actions physiologiques de la PTH incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes), augmentant indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

Effets pharmacodynamiques :

Forsteo est un agent de la formation osseuse, destiné au traitement de l'ostéoporose. Les effets de Forsteo sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'administration de Forsteo une fois par jour accroît l'apposition d'os nouvellement formé à la surface de l'os trabéculaire et cortical, en stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

Efficacité clinique :

Facteurs de risque :

L'identification des femmes et des hommes à risque élevé de fractures qui pourraient bénéficier d'un traitement doit être faite sur la base des facteurs de risque indépendants, par exemple, une densité minérale osseuse (DMO) basse, l'âge, des antécédents de fractures, des antécédents familiaux de fracture de hanche, un remodelage osseux élevé ou un indice de masse corporelle bas.

Les femmes non ménopausées atteintes d'ostéoporose cortisonique doivent être considérées à haut risque de fractures en présence d'antécédent de fractures ou de facteurs de risque multiples les exposant à un risque fracturaire élevé (comme une faible densité osseuse [exemple, T score ⩽ -2], un traitement prolongé à fortes doses de corticoïdes [exemple, ⩾ 7,5 mg/jour pour une durée d'au moins 6 mois], une forte activité de la maladie sous-jacente, de faibles taux de stéroïdes sexuels).

Ostéoporose postménopausique :

L'étude pivot a inclus 1637 femmes postménopausées (âge moyen de 69,5 ans). A l'inclusion, 90 % des patientes avaient au moins une fracture vertébrale et en moyenne une densité minérale osseuse lombaire à 0,82 g/cm^2 (équivalente à un T score à -2,6 DS). Un supplément en calcium (1000 mg par jour) et en vitamine D (au moins 400 UI par jour) a été fourni à toutes les patientes. Pour une période de traitement par Forsteo allant jusqu'à 24 mois (médiane : 19 mois), les résultats démontrent une réduction fracturaire statistiquement significative (tableau 1). Pour prévenir la survenue d'une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, 11 femmes ont dû être traitées pendant une période médiane de 19 mois.

Tableau 1 : Incidence des fractures chez les femmes postménopausées

	Placebo (N = 544) (%)	Forsteo (N = 541) (%)	Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo
Nouvelle fracture vertébrale (⩾ 1)[(a)]	14,3	5,0[(b)]	0,35 (0,22 - 0,55)
Fractures vertébrales multiples (⩾ 2)[(a)]	4,9	1,1[(b)]	0,23 (0,09 - 0,60)
Fractures périphériques par fragilité osseuse[(c)]	5,5	2,6[(d)]	0,47 (0,25 - 0,87)
Principales fractures périphériques par fragilité osseuse[(c)] (hanche, radius, humérus, côtes et bassin)	3,9	1,5[(d)]	0,38 (0,17 - 0,86)

Abréviations : N = nombre de patientes randomisées affectées à chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance.

a) L'incidence des fractures vertébrales a été évaluée sur 448 patientes dans le groupe placebo et 444 patientes dans le groupe traité par Forsteo présentant des radiographies à l'inclusion et en suivi.

b) p ⩽ 0,001 vs placebo.

c) Une réduction significative de l'incidence des fractures de hanche n'a pas été démontrée.

d) p ⩽ 0,025 vs placebo.

Après 19 mois de traitement (durée médiane) la densité minérale osseuse (DMO) a augmenté au niveau du rachis lombaire et de la hanche totale respectivement de 9 % et 4 % par rapport au placebo (p < 0,001).

Prise en charge post-traitement : suite à l'arrêt de traitement par Forsteo, 1262 femmes ménopausées de l'étude pivot ont participé à une étude de suivi. L'objectif principal de cette étude était de recueillir des données de sécurité sur Forsteo. Durant cette période d'observation, d'autres traitements contre l'ostéoporose étaient autorisés et une évaluation complémentaire des fractures vertébrales a été réalisée.

Au cours d'une période d'une durée médiane de 18 mois après l'arrêt de Forsteo, une réduction de 41 % du nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale (p = 0,004) par rapport au placebo a été observée.

Dans une étude en ouvert, 503 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant eu une fracture par fragilité osseuse au cours des 3 dernières années (83 % avaient reçu un traitement ostéoporotique antérieur) ont été traitées par Forsteo pendant une durée allant jusqu'à 24 mois. A 24 mois, l'augmentation moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion, au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral était respectivement de 10,5 %, 2,6 % et 3,9 %. L'augmentation moyenne de la DMO entre 18 et 24 mois était respectivement de 1,4 %, 1,2 % et 1,6 % au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral.

Ostéoporose masculine :

437 patients (âge moyen 58,7 ans) atteints d'ostéoporose hypogonadique (définie par un taux matinal faible de testostérone libre ou une FSH ou une LH élevée) ou idiopathique ont été inclus dans un essai clinique. A l'inclusion, les T scores moyens de la densité minérale osseuse au rachis et au col fémoral étaient respectivement de − 2,2 DS et − 2,1 DS. A l'inclusion, 35 % des patients avaient un antécédent de fracture vertébrale et 59 % avaient une fracture périphérique.

Tous les patients ont reçu 1000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. La DMO mesurée au rachis lombaire a significativement augmenté dès 3 mois de traitement. Après 12 mois, la DMO au rachis lombaire et à la hanche totale a augmenté respectivement de 5 % et de 1 % par rapport au placebo. Cependant aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré.

Ostéoporose cortisonique :

L'efficacité de Forsteo chez les hommes et les femmes (N = 428) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (équivalent à 5 mg ou plus de prednisone pendant au moins 3 mois) a été démontrée au cours de la phase principale de 18 mois d'une étude randomisée d'une durée de 36 mois, effectuée en double aveugle et contrôlée par un comparateur actif (alendronate 10 mg/jour). A l'inclusion, 28 % des patients avaient une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques. Tous les patients recevaient 1000 mg de calcium par jour et 800 UI de vitamine D par jour.

Cette étude a inclus des femmes postménopausées (N = 277), des femmes non ménopausées (N = 67) et des hommes (N = 83). A l'inclusion, l'âge moyen des femmes postménopausées était de 61 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de − 2,7, la dose médiane de traitement était de 7,5 mg/jour équivalent prednisone, et 34 % d'entre elles avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques ; l'âge moyen des femmes non ménopausées était de 37 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de − 2,5, la dose médiane de traitement était de 10 mg/jour équivalent prednisone, et 9 % d'entre elles avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques ; enfin, l'âge moyen des hommes était de 57 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de − 2,2, la dose médiane de traitement était de 10 mg/jour équivalent prednisone, et 24 % d'entre eux avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques.

69 % des patients ont terminé la phase principale de 18 mois. Au terme de ces 18 mois, Forsteo avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2 %) comparativement à l'alendronate (3,4 % ; p < 0,001). Forsteo a entraîné une augmentation de la DMO au niveau de la hanche totale (3,6 %) comparativement à l'alendronate (2,2 % ; p < 0,01), de même que pour la DMO au col fémoral (3,7 %) comparativement à l'alendronate (2,1 % ; p < 0,05).

Chez les patients traités avec tériparatide, la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral a augmenté respectivement de 1,7 %, 0,9 % et 0,4 % entre 18 et 24 mois.

A 36 mois, l'analyse de radiographies du rachis portant sur 169 patients sous alendronate et 173 patients sous Forsteo a montré que 13 patients dans le groupe alendronate (7,7 %) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale comparés à 3 patients dans le groupe Forsteo (1,7 %) [p = 0,01]. De plus, 15 patients sur 214 dans le groupe alendronate (7,0 %) avaient eu une fracture périphérique comparés à 16 patients sur 214 dans le groupe Forsteo (7,5 %) [p = 0,84].

Chez les femmes non ménopausées, l'augmentation de la DMO entre l'inclusion et la fin de 18 mois d'étude était significativement plus importante dans le groupe Forsteo comparativement au groupe alendronate au niveau du rachis lombaire (4,2 % *versus* − 1,9 % ; p < 0,001) et de la hanche totale (3,8 % *versus* 0,9 % ; p = 0,005). Cependant, aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Le volume de distribution est voisin de 1,7 l/kg. La demi-vie de Forsteo est d'environ 1 heure après injection sous-cutanée, ce qui traduit le temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection.

Biotransformation :

Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec Forsteo ; toutefois, le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principalement hépatique et rénal.

Élimination :

Forsteo est éliminé par clairance hépatique et extrahépatique (environ 62 l/h chez les femmes et 94 l/h chez les hommes).

Sujets âgés :

Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge des patients (de 31 à 85 ans). Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune génotoxicité n'a été rapportée avec le tériparatide au cours d'une série de tests standard. Le tériparatide n'a eu aucun effet tératogène chez le rat, la souris ou le lapin. Aucun effet important n'a été observé chez des rates ou souris gravides auxquelles a été administré le tériparatide à des doses quotidiennes de 30 à 1000 µg/kg. Cependant, une résorption fœtale et une taille réduite de la portée ont été observées chez des lapines gravides auxquelles ont été administrées des doses quotidiennes de 3 à 100 µg/kg. L'embryotoxicité observée pourrait être reliée à une sensibilité beaucoup plus grande du lapin aux effets de la PTH sur le calcium ionisé sanguin par rapport aux rongeurs.

Des rats traités pendant presque toute leur durée de vie par des injections quotidiennes ont présenté une augmentation excessive dose-dépendante de la formation osseuse et une augmentation de l'incidence des cas d'ostéosarcome, dû vraisemblablement à un mécanisme épigénétique. Le tériparatide n'a pas augmenté l'incidence des autres types de tumeurs malignes chez le rat. En raison des différences de physiologie osseuse entre l'être humain et le rat, la pertinence clinique de ces observations est probablement mineure. Aucune tumeur osseuse n'a été observée chez des guenons ovariectomisées traitées pendant 18 mois ou pendant la période de suivi de 3 ans après l'arrêt du traitement. De plus, aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé lors des essais cliniques ou au cours de l'étude de suivi après l'arrêt du traitement.

Les études chez l'animal ont montré qu'une réduction importante du débit sanguin hépatique diminue l'exposition de la PTH au principal système de clivage (les cellules de Küpffer) et, par conséquent, réduit la clairance de la PTH (1-84).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans tous les cas.

Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne pas congeler.

Ne pas conserver le dispositif avec l'aiguille fixée dessus.

La stabilité chimique, physique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2 °C et 8 °C.

Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Forsteo est fourni dans un stylo prérempli. Chaque stylo doit être utilisé par un seul patient. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée à chaque injection. Dans chaque boîte de Forsteo un manuel d'utilisation décrivant en détail le mode d'emploi du stylo est fourni. Aucune aiguille n'est fournie avec le produit. Le dispositif peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo injecteur d'insuline. Après chaque injection, le stylo Forsteo doit être remis au réfrigérateur.

Ne pas utiliser Forsteo si la solution est trouble, colorée ou contient des particules.

Consulter également le manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/03/247/001 ; CIP 3400936221628 (RCP rév 16.02.17).
Prix : 338,50 € (boîte de 1 stylo).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 % dans l'ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales chez la femme ménopausée, chez l'homme et dans l'ostéoporose cortisonique sur une durée maximale de 18 mois. Collect.
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

FORTRANS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable (blanche à blanchâtre) *:* Sachets de 73,69 g, boîte de 4.

COMPOSITION	*p sachet*
Macrogol (DCI) 4000*	64 g
Sulfate de sodium anhydre	5,7 g
Bicarbonate de sodium	1,68 g
Chlorure de sodium	1,46 g
Chlorure de potassium	0,75 g

Excipient : saccharine sodique.
* PEG 4000 ou polyéthylèneglycol 4000.
Excipient à effet notoire : sodium (1,967 g/sachet).

DC INDICATIONS

Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement :
– aux explorations endoscopiques ou radiologiques,
– à la chirurgie colique.
Fortrans est indiqué chez l'adulte uniquement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Dissoudre le contenu du sachet dans un litre d'eau.
Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre.
La posologie est d'environ 1 litre de solution pour 15 à 20 kg de poids corporel, ce qui correspond à une dose moyenne de 3 à 4 litres.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est possible d'ingérer la préparation en prise unique ou fractionnée selon deux schémas posologiques, à condition de toujours ingérer la totalité de la solution préparée (en moyenne 3 à 4 litres de solution en fonction du poids corporel du patient) :
- En prise fractionnée : soit 2 litres ingérés la veille au soir et 1 à 2 litres le matin de l'examen, en ingérant le dernier verre 3 à 4 heures avant l'examen, soit 3 litres ingérés la veille au soir et 1 litre le matin de l'examen en ingérant le dernier verre 3 à 4 heures avant l'examen.
- En prise unique : 3 à 4 litres la veille au soir, éventuellement avec une pause d'une heure après les 2 premiers litres.

Le débit d'ingestion conseillé est de 1 à 1,5 litre par heure (soit 250 ml toutes les 10 à 15 minutes). Le médecin peut adapter le débit conseillé en fonction de l'état clinique du patient et d'éventuelles comorbidités.
- Patient présentant une insuffisance rénale :
  Pour cette population de patients, les données sont insuffisantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Population pédiatrique :
  La tolérance et l'efficacité de Fortrans chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Altérations graves de l'état général telles que déshydratation ou insuffisance cardiaque sévère.
- Carcinome évolué ou toute autre pathologie colique entraînant une fragilité muqueuse trop importante.
- Patient susceptible de présenter ou ayant déjà eu un iléus ou une occlusion gastro-intestinale.
- Perforation digestive ou risque de perforation.
- Troubles de la vidange gastrique (ex : gastroparésie).
- Colite ou mégacôlon toxiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez le sujet âgé à l'état général précaire, il est recommandé de ne procéder à l'administration du produit que sous surveillance médicale.
La diarrhée consécutive à l'emploi de ce médicament peut perturber considérablement l'absorption des médicaments administrés simultanément (cf Interactions).
Ce médicament contient du macrogol (polyéthylèneglycol ou PEG). Des manifestations de type allergique ont été décrites avec des spécialités à base de macrogol : choc anaphylactique, rash, urticaire, angio-œdème (cf Effets indésirables).
Bien que non attendus du fait de la composition isotonique du produit, des cas de troubles hydroélectrolytiques ont été rapportés exceptionnellement chez des patients à risque. Les troubles électrolytiques préexistant chez certains patients doivent être corrigés avant d'administrer la solution de lavage colique. Aussi, le produit devra être utilisé avec prudence chez ces patients ou chez les patients traités par des médicaments pouvant engendrer une augmentation du risque de trouble hydroélectrolytique incluant une hyponatrémie et une hypokaliémie, ou pouvant augmenter le risque de complications potentielles (tels que les patients porteurs d'une altération de la fonction rénale, d'une insuffisance cardiaque ou traités concomitamment par des diurétiques). Dans ce cas, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.
Le produit doit être administré avec prudence et sous surveillance attentive chez les patients ayant tendance aux régurgitations, chez les patients alités ou présentant une fonction neurologique perturbée et/ou des troubles moteurs, en raison du risque d'inhalation. Chez ces patients, le produit doit être donné en position assise, éventuellement par sonde gastrique.
Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et/ou rénale, il existe un risque d'œdème aigu du poumon, par surcharge hydrique.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,967 g de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le prescripteur doit être informé de tous les autres médicaments pris par le patient par voie orale. Les traitements pris par voie orale risquent de ne pas être absorbés en raison de la vidange intestinale induite par la préparation et doivent être administrés plus de 2 heures avant l'ingestion du lavement. Éviter la prise des autres traitements oraux pendant et après l'ingestion du laxatif, et jusqu'à la réalisation de l'examen. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou à demi-vie courte, l'efficacité peut être particulièrement affectée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de Fortrans chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur les fonctions de la reproduction. Fortrans ne doit être utilisé que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de Fortrans chez la femme qui allaite. Il n'y a pas de données sur l'excrétion de Fortrans dans le lait maternel. Le risque pour le nouveau-né/nourrisson en cas d'utilisation ne peut pas être exclu. Les études chez l'animal sont insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur les fonctions de la reproduction. Fortrans ne doit être utilisé que si nécessaire.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données documentant les effets de Fortrans sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets de Fortrans sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La diarrhée est un effet attendu résultant de l'utilisation de Fortrans. Des nausées et des vomissements ont été signalés en début d'administration, cédant généralement à la poursuite de la prise.
Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, et les effets indésirables observés depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, douleurs abdominales, distension abdominale
Fréquent	Vomissements
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, rash, prurit)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Néanmoins, il est nécessaire de surveiller les troubles hydroélectrolytiques et l'état d'hydratation du patient en cas de surdosage accompagné d'une diarrhée sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD65 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Les macrogols de haut poids moléculaire (4000) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.
Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La teneur en électrolytes de la solution reconstituée est telle qu'on peut considérer comme nuls les échanges électrolytiques intestin-plasma.
Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 4000 après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études de toxicité aiguë et à doses répétées et des études de génotoxicité réalisées avec le macrogol 4000 n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Compte tenu de la courte durée d'utilisation du produit, aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932886227 (1987, RCP rév 20.07.15).
Prix : 9,22 € (boîte de 4 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

FORTUM
FORTUMSET
ceftazidime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Fortum :
Poudre (stérile ; blanche à blanc crème) *pour solution injectable enfant et nourrisson (IM, IV) à 250 mg et à 500 mg :* Flacons de poudre, boîtes unitaires.
Poudre (stérile ; blanche à blanc crème) *pour solution injectable ou pour perfusion à 1 g (IM, IV) et à 2 g (IV) :* Flacons de poudre, boîtes unitaires.
Fortumset :
Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 1 g ou à 2 g : Flacons de 22 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Fortum :		*p flacon*
Ceftazidime (DCI)		250 mg
	ou	500 mg
	ou	1 g
	ou	2 g

(sous forme pentahydratée : 295 mg/fl 250 mg ; 591 mg/fl 500 mg ; 1,182 g/fl 1 g ; 2,364 g/fl 2 g).
Excipients (communs) : carbonate de sodium (anhydre stérile) : 118 mg/g de ceftazidime.

Fortumset :		*p flacon*
Ceftazidime (DCI)		1 g
	ou	2 g

(sous forme pentahydratée : 1,182 g/fl 1 g ; 2,364 g/fl 2 g)
Excipients (communs) : carbonate de sodium anhydre.
Excipient à effet notoire : sodium (13 mg [0,58 mmol]/fl Fortum 250 mg ; 26 mg [1,15 mmol]/fl Fortum 500 mg ; 52 mg [2,3 mmol]/fl Fortum 1 g et Fortumset 1 g ; 104 mg [4,6 mmol]/fl Fortum 2 g et Fortumset 2 g).

DC INDICATIONS

Traitement des infections suivantes chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance).
- Pneumonie nosocomiale.
- Infections bronchopulmonaires dans la mucoviscidose.
- Méningite bactérienne.
- Otite moyenne suppurée chronique.
- Otite externe maligne.
- Infections urinaires compliquées.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Infections intra-abdominales compliquées.
- Infections osseuses et articulaires.
- Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA.

Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.
La ceftazidime peut être utilisée dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.
La ceftazidime peut être utilisée en prophylaxie périopératoire des infections urinaires chez les patients subissant une résection transurétrale de la prostate (RTUP).
Le choix de la ceftazidime doit tenir compte de son spectre antibactérien, qui se limite principalement aux bactéries aérobies à Gram négatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
La ceftazidime doit être coadministrée avec d'autres agents antibactériens chaque fois que l'éventail possible des bactéries responsables ne relève pas de son spectre d'activité.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Tableau 1 : Adulte et enfant ⩾ 40 kg

Infection	Dose à administrer
Administration discontinue	
Infections bronchopulmonaires dans la mucoviscidose	100 à 150 mg/kg/jour toutes les 8 h, avec un maximum de 9 g/jour(1) CTJ : 2,72 €/kg à 4,19 €/kg
Neutropénie fébrile	2 g toutes les 8 h CTJ : 54,36 €
Pneumonie nosocomiale	
Méningite bactérienne	
Bactériémie *	
Infections osseuses et articulaires	1-2 g toutes les 8 h CTJ : 27,18 € à 55,92 €
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Infections urinaires compliquées	1-2 g toutes les 8 h ou 12 h CTJ : 18,12 € à 55,92 €
Prophylaxie périopératoire en cas de résection transurétrale de la prostate (TURP)	1 g lors de l'induction de l'anesthésie et une seconde dose au retrait du cathéter CTJ : 18,12 € à 18,64 €
Otite moyenne suppurée chronique	1 g à 2 g toutes les 8 h CTJ : 27,18 € à 55,92 €
Otite externe maligne	
Perfusion continue	
Neutropénie fébrile	Dose de charge de 2 g suivie d'une perfusion continue de 4 à 6 g toutes les 24 h(1) CTJ : 54,36 € à 72,48 €
Pneumonie nosocomiale	
Infections bronchopulmonaires dans la mucoviscidose	
Méningite bactérienne	
Bactériémie *	
Infections osseuses et articulaires	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	

(1) On a utilisé 9 g/jour chez l'adulte ayant une fonction rénale normale sans observer d'effets indésirables.
* Concomitante, ou suspectée être concomitante avec une infection listée dans la rubrique Indications.

Tableau 2 : Enfant < 40 kg

Infection	Dose usuelle
Très jeune enfant et nourrisson > 2 mois et enfant < 40 kg	
Administration discontinue	
Infections urinaires compliquées	100-150 mg/kg/jour répartis en 3 doses, sans dépasser la dose de 6 g/jour CTJ : 0,93 €/kg à 2,43 €/kg
Otite moyenne suppurée chronique	
Otite externe maligne	
Enfants neutropéniques	150 mg/kg/jour répartis en 3 doses, sans dépasser la dose de 6 g/jour CTJ : 1,36 €/kg à 2,43 €/kg
Infections bronchopulmonaires dans la mucoviscidose	
Méningite bactérienne	
Bactériémie *	
Infections osseuses et articulaires	100-150 mg/kg/jour répartis en 3 doses, sans dépasser la dose de 6 g/jour CTJ : 0,91 €/kg à 2,43 €/kg
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	

Perfusion continue	
Neutropénie fébrile	Dose de charge de 60-100 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 100-200 mg/kg/jour, avec un maximum de 6 g/jour CTJ : 1,49 €/kg à 4,86 €/kg (avec dose de charge) CTJ : 0,93 €/kg à 3,24 €/kg (sans dose de charge)
Pneumonie nosocomiale	
Infections bronchopulmonaires dans la mucoviscidose	
Méningite bactérienne	
Bactériémie*	
Infections osseuses et articulaires	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infections intra-abdominales compliquées	
Péritonite associée à la dialyse péritonéale chez les patients sous DPCA	
Nouveau-né et nourrisson ⩽ 2 mois	
Administration discontinue	
Majorité des infections	25-60 mg/kg/jour répartis en 2 doses[(1)] CTJ : 0,32 €/kg à 0,97 €/kg

(1) Chez les nouveau-nés et nourrissons ⩽ 2 mois, la demi-vie sérique de la ceftazidime peut être 3 à 4 fois plus longue que celle de l'adulte.
* Concomitante, ou suspectée être concomitante avec une infection listée dans la rubrique Indications.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Fortum et Fortumset administrés en perfusion continue chez les nouveau-nés et les nourrissons ⩽ 2 mois n'ont pas été établies.
Sujet âgé :
En raison de la diminution de la clairance de la ceftazidime chez les sujets âgés, la dose quotidienne ne doit normalement pas dépasser 3 g chez les patients de plus de 80 ans.
Insuffisance hépatique :
Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de donnée issue d'études cliniques chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf également Pharmacocinétique). Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.
Insuffisance rénale :
La ceftazidime est excrétée de manière inchangée par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite chez les insuffisants rénaux (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une dose de charge initiale de 1 g doit être administrée. Les doses d'entretien doivent se baser sur la clairance de la créatinine :
Tableaux 3 : Doses d'entretien de Fortum et Fortumset recommandées en cas d'insuffisance rénale - perfusion discontinue

Adulte et enfant ⩾ 40 kg			
Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie approx. µmol/l (mg/dl)	Dose unitaire recommandée de Fortum et Fortumset (g)	Fréquence d'administration (heures)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
<5	>500 (> 5,6)	0,5	48

Pour les patients souffrant d'infections sévères, la dose unitaire doit être augmentée de 50 %, ou la fréquence d'administration doit être augmentée.
Chez l'enfant, la clairance de la créatinine doit être ajustée en fonction de la surface corporelle ou de la masse maigre.

Enfant < 40 kg			
Clairance de la créatinine (ml/min)**	Créatininémie approx.* µmol/l (mg/dl)	Dose unitaire recommandée (en mg/kg de poids corporel)	Fréquence d'administration (heures)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24
<5	>500 (> 5,6)	12,5	48

* Les valeurs de créatininémie sont des valeurs indicatives susceptibles de ne pas indiquer exactement le même degré de réduction pour tous les patients insuffisants rénaux.
** Estimée sur la base de la surface corporelle, ou mesurée.

Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.
Tableau 4 : Doses d'entretien de Fortum et Fortumset recommandées en cas d'insuffisance rénale - perfusion continue

Adulte et enfant ⩾ 40 kg		
Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie approx. µmol/l (mg/dl)	Fréquence d'administration (heures)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Dose de charge de 2 g suivie par 1 à 3 g/24 h
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Dose de charge de 2 g suivie par 1 g/24 h
⩽ 15	>350 (> 4,0)	Non évaluée

Une attention particulière doit être apportée dans le choix de la dose. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.
Enfant < 40 kg :
La sécurité et l'efficacité de Fortum et Fortumset administrés en perfusion continue chez les enfants insuffisants rénaux pesant moins de 40 kg n'ont pas été établies. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.
En cas de perfusion continue chez un enfant ayant une insuffisance rénale, la clairance de la créatinine doit être ajustée par rapport à la surface corporelle ou à la masse maigre.
Hémodialyse :
La demi-vie sérique pendant l'hémodialyse est de 3 à 5 h. Après chaque séance d'hémodialyse, la dose d'entretien de ceftazidime recommandée dans les tableaux 5 et 6 doit être renouvelée.
Dialyse péritonéale :
On peut utiliser la ceftazidime en dialyse péritonéale et en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).
Outre l'utilisation par voie intraveineuse, la ceftazidime peut être incorporée au liquide de dialyse (habituellement 125-250 mg pour 2 litres de solution de dialyse).
Chez les patients insuffisants rénaux sous hémodialyse artérioveineuse continue ou sous hémofiltration avec membranes à haute perméabilité : 1 g/jour soit en dose unique, soit en doses fractionnées. Chez les patients sous hémofiltration avec membranes à basse perméabilité en unité de soins intensifs, suivre la dose recommandée en cas d'insuffisance rénale.
Chez les patients sous hémofiltration veinoveineuse et sous hémodialyse veinoveineuse, suivre les recommandations posologiques indiquées dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous.
Tableau 5 : Doses recommandées pour hémofiltration veinoveineuse continue

Fonction rénale résiduelle (clairance de la créatinine en ml/min)	Dose d'entretien (mg) pour un débit d'ultrafiltration (ml/min) de [(1)]:			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

(1) Dose d'entretien à administrer toutes les 12 h.

Tableau 6 : Doses recommandées pour hémodialyse veinoveineuse continue

Fonction rénale résiduelle (clairance de la créatinine en ml/min)	Dose d'entretien (mg) pour un débit du dialysat de[(1)] :					
	1,0 litre/h			2,0 litres/h		
	Débit d'ultrafiltration (litres/h)			Débit d'ultrafiltration (litres/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

(1) Dose d'entretien à administrer toutes les 12 h.

MODE D'ADMINISTRATION :
La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité, du site et du type d'infection ainsi que de l'âge et de la fonction rénale du patient.
Fortum 250 mg et 500 mg doivent être administrés par injection intraveineuse ou par injection intramusculaire profonde. Les sites d'injection intramusculaire recommandés sont le quadrant externe supérieur du grand fessier ou la face latérale de la cuisse. Les solutions de Fortum 250 mg et 500 mg peuvent être administrées directement dans la veine. La voie d'administration standard recommandée est la voie intraveineuse (administration discontinue). L'administration intramusculaire doit uniquement être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient.
Fortum 1 g doit être administré par injection intraveineuse ou perfusion, ou par injection intramusculaire profonde. Les sites d'injection intramusculaire recommandés sont le quadrant externe supérieur du grand fessier ou la face latérale de la cuisse. Les solutions de Fortum 1 g peuvent être administrées directement dans la veine ou introduites dans la tubulure d'un set de perfusion si le patient reçoit des solutions par voie parentérale. Les administrations par injection intraveineuse discontinue ou par perfusion intraveineuse continue sont les voies d'administration préconisées. L'administration intramusculaire doit uniquement être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient.
Fortum 2 g doit être administré par injection intraveineuse ou par perfusion. Les solutions de Fortum 2 g peuvent être administrées directement dans la veine ou introduites dans la tubulure d'un set de perfusion si le patient reçoit des solutions par voie parentérale. Les administrations par injection intraveineuse discontinue ou par perfusion intraveineuse continue sont les voies d'administration préconisées.
Fortumset doit être administré par perfusion. La solution de Fortumset peut être introduite dans la tubulure d'un set de perfusion si le patient reçoit des solutions par voie parentérale. La voie d'administration standard recommandée est la perfusion intraveineuse continue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ceftazidime, à toute autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'hypersensibilité grave (par exemple réaction anaphylactique) à tout autre type de produit antibactérien de la famille des bêtalactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :
Comme pour tous les produits antibactériens de la famille des bêtalactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été signalées. En cas de réactions sévères d'hypersensibilité, le traitement par ceftazidime doit être immédiatement arrêté et des mesures adéquates doivent être initiées.
Avant l'initiation du traitement, il faut établir si le patient présente des antécédents d'hypersensibilité grave à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type de bêtalactamine. Il convient d'être prudent si la ceftazidime est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non grave à d'autres produits de la famille des bêtalactamines.
Spectre d'activité :
La ceftazidime a un spectre d'activité antibactérien limité. Il n'est pas approprié de l'utiliser seule pour le traitement de certains types d'infections à moins que l'agent pathogène soit déjà documenté et connu pour y être sensible ou s'il y a une forte suspicion que l'agent pathogène le plus probable puisse être traité par ceftazidime. Ceci s'applique particulièrement pour le traitement des patients ayant une bactériémie et pour le traitement de méningites bactériennes, d'infections de la peau et des tissus mous et d'infections osseuses et articulaires. De plus, la ceftazidime est sensible à l'hydrolyse par plusieurs bêtalactamases à spectre élargi (BLSEs). De ce fait, l'information sur la prévalence d'organismes produisant des BLSEs doit être prise en considération lors du choix d'un traitement par ceftazidime.
Colite pseudo-membraneuse :
Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudo-membraneuse ont été signalés avec presque tous les produits antibactériens, y compris la ceftazidime, avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou après l'administration de ceftazidime (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement par la ceftazidime et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
Fonction rénale :
Tout traitement concomitant avec des céphalosporines à haute dose et des médicaments néphrotoxiques, par exemple les aminosides, ou les diurétiques puissants (par exemple le furosémide) peut dégrader la fonction rénale.
La ceftazidime est éliminée par voie rénale : c'est pourquoi il convient de réduire la dose en fonction du degré d'insuffisance rénale. La sécurité et l'efficacité du traitement doivent être étroitement surveillées chez les patients ayant une insuffisance rénale. Des séquelles neurologiques ont été occasionnellement signalées dans les cas où la dose n'a pas été réduite chez les insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Prolifération de micro-organismes non sensibles :
L'utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une prolifération d'organismes non sensibles (par exemple entérocoques et champignons) pouvant nécessiter un arrêt du traitement ou bien la prise d'autres mesures appropriées. Une évaluation répétée de l'état de santé du patient est indispensable.
Étude et test d'interactions :
La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie mais une légère interférence (faux positifs) peut survenir avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict ou de Fehling, Clinitest).
La ceftazidime n'interfère pas avec la réaction de coloration au picrate alcalin pour mesurer le taux de créatinine.
Une positivation du test de Coombs s'observe chez environ 5 % des patients et peut interférer avec les tests de compatibilités sanguines.
Teneur en sodium :
Informations importantes concernant l'un des composants de Fortum et Fortumset :
- Fortum 250 mg contient 13 mg (0,58 mmol) de sodium par flacon.
- Fortum 500 mg contient 26 mg (1,15 mmol) de sodium par flacon.
- Fortum 1 g et Fortumset 1 g contiennent 52 mg (2,3 mmol) de sodium par flacon.
- Fortum 2 g et Fortumset 2 g contiennent 104 mg (4,6 mmol) de sodium par flacon.

Ces données doivent être prises en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des études d'interaction ont été menées uniquement avec le probénécide et le furosémide.
L'utilisation concomitante de fortes doses en association avec des médicaments néphrotoxiques peut altérer la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un antagonisme entre le chloramphénicol et la ceftazidime et d'autres céphalosporines a été observé *in vitro*. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue mais si une administration concomitante de ceftazidime et de chloramphénicol est envisagée, cette possibilité d'antagonisme doit être prise en compte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de la ceftazidime chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, sur le développement de l'embryon ou du fœtus, sur la mise bas ou sur le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
Fortum et Fortumset ne doivent être prescrits aux femmes enceintes que si le bénéfice est supérieur au risque.
ALLAITEMENT :
La ceftazidime est faiblement excrétée dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de ceftazidime, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. La ceftazidime peut donc être utilisée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude portant sur les effets du produit sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines n'a été réalisée. Des effets indésirables (par exemple des vertiges) peuvent toutefois survenir et influer sur l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont : éosinophilie, thrombocytose, phlébite ou thrombophlébite avec l'administration intraveineuse, diarrhée, augmentation transitoire des enzymes hépatiques, éruption maculopapuleuse ou urticarienne, douleur et/ou inflammation après l'injection intramusculaire, et test de Coombs positif.
Les données issues d'études cliniques soutenues ou non par un promoteur ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables fréquents et peu fréquents. Les fréquences imputées à tous les autres effets indésirables ont été principalement déterminées en utilisant les données de pharmacovigilance (post-commercialisation) et se réfèrent à un taux de notification plutôt qu'à une fréquence réelle. Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant. La convention suivante a été appliquée pour la classification des fréquences :
Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système d'organes	
Fréquences	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose (y compris vaginite et muguet buccal)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hyperéosinophilie, thrombocytose
Peu fréquent	Neutropénie, leucopénie, thrombopénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie hémolytique, lymphocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie (y compris bronchospasme et/ou hypotension) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Fréquence indéterminée	Séquelles neurologiques[(1)], paresthésies

Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite ou thrombophlébite liée à l'administration IV
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées
Peu fréquent	Diarrhées et colites(2) liées à un produit antibactérien (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), douleurs abdominales, nausées, vomissements
Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentations transitoires d'une ou plusieurs enzymes hépatiques(3)
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption maculopapuleuse ou urticarienne
Peu fréquent	Prurit
Fréquence indéterminée	Syndrome de Lyell (nécrose toxique épidermique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angiœdème, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophiles et manifestations systémiques (DRESS)(4)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentations transitoires de l'urée plasmatique, azote uréique sanguin, et/ou de la créatininémie
Très rare	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur et/ou inflammation après injection IM
Peu fréquent	Fièvre
Investigations	
Fréquent	Test de Coombs positif(5)

(1) Des séquelles neurologiques ont été rapportées comprenant des tremblements, des myoclonies, des convulsions, encéphalopathie et coma chez les patients insuffisants rénaux pour lesquels la dose de Fortum et de Fortumset n'a pas été réduite de façon appropriée.

(2) Les diarrhées et colites peuvent être liées à *Clostridium difficile* et peuvent se manifester sous forme de colite pseudomembraneuse.

(3) ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), LDH, GGT, phosphatases alcalines.

(4) De rares cas de réactions DRESS ont été rapportés avec la ceftazidime.

(5) Une positivation du test de Coombs s'observe chez environ 5 % des patients et peut interférer avec les tests de compatibilités sanguines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, à savoir une encéphalopathie, des convulsions et un coma.

Des symptômes de surdosage peuvent se manifester si la dose n'est pas réduite de façon appropriée chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les taux sériques de ceftazidime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien pour usage systémique, céphalosporines de 3e génération (code ATC : J01DD02).

Mécanisme d'action :

La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne consécutive à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

Effets pharmacodynamiques :

Dans le cas des céphalosporines, il a été démontré que le principal indice pharmacocinétique/pharmacodynamique en corrélation avec l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de l'intervalle d'administration où la concentration libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftazidime pour les espèces individuelles ciblées (à savoir, % T > CMI).

Efficacité et sécurité clinique :

Mécanisme de résistance :

La résistance bactérienne à la ceftazidime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- une hydrolyse par des bêtalactamases. La ceftazidime peut être efficacement hydrolysée par des bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) qui comprennent les BLSE de la famille des SHV et les enzymes AmpC pouvant être induites ou subir une dérépression stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- une affinité réduite des protéines de liaison aux pénicillines pour la ceftazidime ;
- une imperméabilité de la membrane externe limitant l'accès de la ceftazidime aux protéines de liaison aux pénicillines dans les organismes à Gram négatif ;
- les pompes d'efflux bactériennes.

Concentrations critiques :

Valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) :

Organisme	Valeurs critiques (mg/l)		
	S	I	R
Entérobactéries	⩽ 1	2-4	> 4
Pseudomonas aeruginosa	⩽ 8(1)	-	> 8
Valeurs critiques non reliées à une espèce(2)	⩽ 4	8	> 8

S = sensible, I = intermédiaire, R = résistant.

(1) Les valeurs critiques se rapportent à un traitement à haute dose (2 g x 3).

(2) Les valeurs critiques non reliées à une espèce ont principalement été déterminées sur la base de données PK/PD et sont indépendantes des distributions de CMI d'espèces spécifiques. Elles sont à considérer uniquement pour les espèces non mentionnées dans le tableau et les annotations.

Sensibilité microbiologique :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram positif : *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae.*
- Aérobies à Gram négatif : *Citrobacter koseri*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* spp. (autre), *Providencia* spp.

Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème :

- Aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter baumannii*(c), *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp. (autre), *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Morganella morganii.*
- Aérobies à Gram positif : *Staphylococcus aureus*(a), *Streptococcus pneumoniae*(b), *Streptococcus* du groupe *Viridans.*
- Anaérobies à Gram positif : *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.
- Anaérobies à Gram négatif : *Fusobacterium* spp.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram positif : Entérocoques spp., y compris *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, *Listeria* spp.
- Anaérobies à Gram positif : *Clostridium difficile.*
- Anaérobies à Gram négatif : *Bacteroides* spp. (de nombreuses souches de *Bacteroides fragilis* sont résistantes).
- Autres : *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp.

a) Les staphylocoques dorés méticilline-sensibles sont considérés comme présentant une faible sensibilité à la ceftazidime. Tous les staphylocoques dorés méticilline-résistants sont résistants à la ceftazidime.

b) Une sensibilité réduite à la ceftazidime est au moins attendue lorsque les pneumocoques présentent une sensibilité intermédiaire ou une résistance à la pénicilline.

c) Des niveaux de résistance élevés ont été observés dans plus d'un endroit/pays/régions en Europe.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration de 500 mg et de 1 g de ceftazidime par voie IM, on atteint rapidement des pics de concentrations plasmatiques de 18 et 37 mg/l, respectivement. Cinq minutes après injection IV en bolus de 500 mg, 1 g ou 2 g, on a atteint des taux plasmatiques de 46, 87 et 170 mg/l, respectivement. La cinétique de la ceftazidime est linéaire dans l'intervalle de dose unique de 0,5 à 2 g après administration intramusculaire ou intraveineuse.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines sériques de la ceftazidime est faible à environ 10 %. Des concentrations supérieures à la CMI pour les germes pathogènes courants peuvent être atteintes dans des tissus tels que l'os, le myocarde, la bile, les sécrétions bronchiques, l'humeur aqueuse, les liquides synovial, pleural et péritonéal. La ceftazidime franchit directement et facilement le placenta et passe aussi dans le lait maternel. La pénétration de la barrière hématoencéphalique intacte est faible, ce qui fait que l'on observe de faibles taux de ceftazidime dans le LCR en l'absence d'inflammation. Toutefois, on atteint des concentrations de 4 à 20 mg/l, voire supérieures dans le LCR en cas de méningite.

Biotransformation :

La ceftazidime n'est pas métabolisée.

Élimination :

Après une administration par voie parentérale, les taux plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. La ceftazidime est entièrement excrétée dans les urines par filtration glomérulaire et environ 80 à 90 % de la dose est retrouvée dans les urines dans les 24 heures. Moins de 1 % de la ceftazidime est excrété par voie biliaire.

Populations particulières :

- Insuffisants rénaux : l'élimination de la ceftazidime est diminuée chez les patients insuffisants rénaux et la dose doit donc être réduite (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisants hépatiques : la présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients ayant reçu 2 g de ce médicament par voie IV toutes les 8 heures pendant 5 jours, à condition que la fonction rénale n'ait pas été altérée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Sujets âgés : la clairance réduite observée chez les patients âgés était principalement due à la diminution de la clairance rénale de la ceftazidime liée à l'âge. La demi-vie d'élimination moyenne allait de 3,5 à 4 heures après administration d'une dose unique ou administration répétée de 2 g/jour en IV bolus chez des patients âgés de 80 ans ou plus.
- Population pédiatrique : la demi-vie de la ceftazidime est allongée de 4,5 à 7,5 heures chez les prématurés et les nouveau-nés après administration de doses comprises entre 25 et 30 mg/kg. Toutefois, à l'âge de 2 mois, la demi-vie présente les mêmes valeurs que celle d'un adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la ceftazidime.

DP INCOMPATIBILITÉS

Fortum :

Fortum est moins stable en injection avec du bicarbonate de sodium qu'avec d'autres liquides pour administrations intraveineuses. Il est déconseillé de l'utiliser comme solvant. Fortum et les aminosides ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion ou dans la même seringue. Un phénomène de précipitation a été observé lors d'un mélange de vancomycine à une solution de ceftazidime. Par conséquent, il est plus prudent de rincer les poches et les tubulures de perfusion entre les administrations de ces deux médicaments.

Fortumset :

En administration discontinue :

- Le mélange à une solution bicarbonatée n'est pas recommandé (diminution d'activité).
- La ceftazidime et la vancomycine, de même que la ceftazidime et les aminosides, ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou dans la même poche à perfusion.

En administration continue, il a été montré une instabilité intratubulaire de la ceftazidime en présence de :

- Aciclovir.
- Ganciclovir.

De plus, tout médicament dont la solution à perfuser présente un caractère basique marqué (pH > 9) est susceptible d'altérer la ceftazidime. Il ne doit donc pas être administré conjointement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Fortum :

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après reconstitution :

La stabilité physicochimique dans les conditions d'utilisation est de 6 jours à 4 °C et de 9 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation du médicament avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Durée de conservation après dilution :

La stabilité physicochimique dans les conditions d'utilisation est de 6 jours à 4 °C et de 9 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation du médicament avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Fortumset :

Durée de conservation avant reconstitution : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après reconstitution :

La solution peut être conservée :

- 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C ;
- 7 jours à une température comprise entre 4 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Toutes les tailles de flacons de Fortum et Fortumset sont fournies sous vide partiel. Lorsque le produit se dissout, un dégagement de dioxyde de carbone se produit et une pression positive se développe. Les petites bulles de dioxyde de carbone dans la solution reconstituée peuvent être ignorées.

Les solutions présentent une couleur jaune clair à ambrée selon leur concentration, le solvant employé et leurs conditions de conservation. Ces changements de couleur ne diminuent pas l'efficacité du produit dans le cadre des recommandations énoncées.

A des concentrations comprises entre 1 mg/ml et 40 mg/ml, la ceftazidime est compatible avec les solutions pour administration IV suivantes :

- chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection ;
- lactate de sodium M/6 ;
- solution de Ringer lactate (ou solution de Hartmann) ;
- solution dextrose à 5 % ;
- solution de chlorure de sodium à 0,225 % + solution glucosée à 5 % ;
- solution de chlorure de sodium à 0,45 % + solution glucosée à 5 % ;
- solution de chlorure de sodium à 0,9 % + solution glucosée à 5 % ;
- solution de chlorure de sodium à 0,18 % + solution glucosée à 4 % ;
- solution de dextrose à 10 % ;
- du dextran 40, à 10 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % ;
- du dextran 40, à 10 % dans une solution glucosée à 5 % ;
- du dextran 70, à 6 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % ;
- du dextran 70, à 6 % dans une solution glucosée à 5 %.

A des concentrations comprises entre 0,05 mg/ml et 0,25 mg/ml, la ceftazidime est compatible avec le liquide de dialyse intrapéritonéale (lactate).

La ceftazidime à des concentrations détaillées dans le tableau 7, peut être reconstituée pour usage IM avec 0,5 % ou 1 % de chlorhydrate de lidocaïne pour solution injectable.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Fortum 500 mg : le contenu d'un flacon de 500 mg de ceftazidime pour solution injectable reconstitués avec 1,5 ml d'eau pour préparation injectable peut être rajouté à du métronidazole (500 mg dans 100 ml) ; les deux produits conservent leur efficacité.

Fortum :

Instructions concernant la reconstitution :

Voir les tableaux 7 et 8 pour connaître les volumes d'addition et les concentrations des solutions (ce qui peut être utile lorsque des doses fractionnées sont nécessaires).

Tableau 7 : Poudre pour solution injectable

Présentation		Quantité de solvant à ajouter (ml)	Concentration approximative (mg/ml)
250 mg	Intramusculaire	1,0 ml	210
	Bolus intraveineux	2,5 ml	90
500 mg	Intramusculaire	1,5 ml	260
	Bolus intraveineux	5 ml	90
1 g	Intramusculaire	3 ml	260
	Bolus intraveineux	10 ml	90
2 g	Bolus intraveineux	10 ml	170

Note : le volume de la solution de ceftazidime après reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement du médicament ; les concentrations obtenues, exprimées en mg/ml sont détaillées dans le tableau ci-dessus.

Tableau 8 : Poudre pour solution pour perfusion

Présentation		Quantité de solvant à ajouter (ml)	Concentration approximative (mg/ml)
1 g	Perfusion intraveineuse	50 ml *	20
2 g	Perfusion intraveineuse	50 ml *	40

* Remarque : l'addition doit se faire en deux fois.

Note : le volume de la solution de ceftazidime après reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement du médicament ; les concentrations obtenues, exprimées en mg/ml sont détaillées dans le tableau ci-dessus.

Préparation des solutions pour injection en bolus (tous dosages) :

1. Enfoncer l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter le volume de solvant recommandé. Le vide peut faciliter l'entrée du solvant. Retirer l'aiguille du bouchon.

2. Bien secouer pour dissoudre le produit : il se produit un dégagement de dioxyde de carbone et une solution limpide est obtenue au bout d'environ 1 à 2 minutes.
3. Renverser le flacon. S'assurer que le piston de la seringue est à bout de course puis insérer l'aiguille dans le bouchon du flacon et aspirer le volume total de la solution dans la seringue (la pression dans le flacon doit faciliter l'aspiration). S'assurer que l'aiguille plonge bien dans la solution et non pas dans l'espace vide. La solution aspirée peut contenir des petites bulles de dioxyde de carbone : ne pas en tenir compte.

Ces solutions peuvent être administrées directement dans la veine ou introduites dans la tubulure d'un set de perfusion si le patient reçoit des liquides par voie parentérale. La ceftazidime est compatible avec les solutions IV énumérées plus haut.

Préparation de solutions pour perfusion IV de ceftazidime injectable en flacon standard (mini-sac ou set de perfusion de type burette) [Fortum 1 g et 2 g] :

Préparation en utilisant au total 50 ml de solvants compatibles (listés ci-dessus), ajoutés en deux étapes comme suit :

1. Introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml de solvant.
2. Retirer l'aiguille et bien secouer le flacon pour obtenir une solution limpide.
3. Ne pas insérer d'aiguille d'évacuation des gaz jusqu'à complète dissolution du produit. Insérer une aiguille de libération des gaz dans le bouchon du flacon pour évacuer la pression interne.
4. Transférer la solution reconstituée dans le dispositif d'administration final (par exemple, mini-sac ou set de perfusion de type burette) en complétant pour obtenir un volume total d'au moins 50 ml et administrer par perfusion IV pendant 15 à 30 min.

Remarque : afin de préserver le caractère stérile du produit, il est important que l'aiguille d'évacuation des gaz ne soit pas insérée dans le bouchon du flacon avant dissolution du produit.

Toute solution antibiotique non utilisée doit être éliminée.

A usage unique seulement.

Fortumset :

Préparation de la solution pour perfusion IV :

Le contenu du flacon est ajouté dans de petites poches de perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour solution injectable ou une solution de dextrose à 5 % injectable, ou encore un autre solvant compatible. Le flacon de 2 g doit être reconstitué en utilisant une poche de perfusion de 100 ml.

1. Détacher la partie supérieure amovible de l'étiquette et retirer le capuchon.
2. Insérer l'aiguille du flacon dans le port permettant d'ajouter le solvant dans la poche de perfusion.
3. Pour actionner le mécanisme, pousser le porte-aiguille en plastique du flacon sur l'épaulement du flacon jusqu'à entendre un clic.
4. Tout en le maintenant vertical, remplir le flacon environ aux deux tiers en appuyant plusieurs fois sur la poche.
5. Secouer le flacon pour reconstituer la ceftazidime.
6. La ceftazidime est légèrement effervescente lors de la reconstitution.
7. Avec le flacon placé en haut, transférer la ceftazidime reconstituée dans la poche de perfusion en appuyant et relâchant la poche.
8. Répéter les étapes 4 à 7 pour rincer l'intérieur du flacon. Jeter le flacon vide avec précaution. Vérifier la bonne dissolution de la poudre et l'étanchéité de la poche.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Fortum :

AMM 3400937232654 (1985, RCP rév 07.06.16) 250 mg.
3400937232883 (1985, RCP rév 07.06.16) 500 mg.
3400937233026 (1985, RCP rév 07.06.16) 1 g.
3400937233255 (1992, RCP rév 07.06.16) 2 g.

Fortumset :

AMM 3400937233316 (1998, RCP rév 07.04.15) 1 g.
3400937306676 (1998, RCP rév 07.04.15) 2 g.

Prix : 3,03 € (Fortum, flacon de poudre à 250 mg).
5,41 € (Fortum, flacon de poudre à 500 mg).
8,30 € (Fortum, flacon de poudre à 1 g).
17,10 € (Fortum, flacon de poudre à 2 g).
8,30 € (Fortumset, flacon de poudre à 1 g).
17,10 € (Fortumset, flacon de poudre à 2 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

FORTZAAR ®

losartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg/12,5 mg (ovale, avec l'inscription « 745 » sur une face ; blanc) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 100 mg/25 mg (ovale, avec l'inscription « 747 » sur une face ; jaune pâle) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Losartan (DCI) potassique	100 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
ou	25 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium (E 572), hyprolose (E 463), hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), cire de carnauba (E 903) ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104 ; cp 100 mg/25 mg).

Teneur en lactose monohydraté : 88,40 mg/cp à 100 mg/12,5 mg et 126,26 mg/cp à 100 mg/25 mg.

Teneur en potassium : 8,48 mg (0,216 mEq)/cp.

DC INDICATIONS

Fortzaar est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Hypertension :

Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré en traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan potassique ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de chaque composant individuel (losartan et hydrochlorothiazide).

Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients ne présentant pas une réponse tensionnelle suffisante.

La posologie habituelle en traitement d'entretien est de un comprimé d'Hyzaar 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.

En cas de réponse insuffisante à Hyzaar 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Fortzaar 100 mg/25 mg (100 mg de losartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.

La dose maximale est de un comprimé de Fortzaar 100 mg/25 mg une fois par jour.

En général, l'effet antihypertenseur est atteint dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement.

Fortzaar 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) est disponible pour les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle suffisante avec 100 mg de Cozaar.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés :

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min).

Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés.

Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications.

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie :

L'hypovolémie et/ou l'hyponatrémie doivent être corrigées avant le début du traitement par losartan/hydrochlorothiazide sous forme de comprimés.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques :

L'administration de losartan/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Utilisation chez les sujets âgés :

En général, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Utilisation chez les enfants et adolescents (en dessous de 18 ans) :

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit donc pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

MODE D'ADMINISTRATION :

Fortzaar peut être administré avec d'autres antihypertenseurs.

Les comprimés de Fortzaar doivent être avalés avec un verre d'eau.

Fortzaar peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamidés (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients mentionnés aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Composition.
- Hypokaliémie ou hypercalcémie résistante au traitement.
- Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs biliaires.
- Hyponatrémie réfractaire.
- Hyperuricémie symptomatique/goutte.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Anurie.
- Les médicaments contenant du losartan ne doivent pas être administrés avec de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Losartan :

Angio-œdème :

Il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) : cf Effets indésirables.

Hypotension et hypovolémie :

Il existe un risque d'hypotension symptomatique, particulièrement après la première dose, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodique, dues à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de comprimés de Fortzaar (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Déséquilibres électrolytiques :

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non, et doivent être pris en compte. Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min.

Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan/hydrochlorothiazide (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, Fortzaar doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique du losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Fortzaar est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante).

Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Le losartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Transplantation rénale :

Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Les comprimés de Fortzaar ne devront donc pas être utilisés.

Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale :

Comme avec d'autres traitements antihypertenseurs, une baisse trop importante de la pression artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et de maladie vasculaire cérébrale pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque :

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë) chez les patients insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière est requise chez les patients atteints d'une sténose aortique ou mitrale, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Particularités ethniques :

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent être moins efficaces pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue noire.

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de modification de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez les patients prédisposés, particulièrement lors d'une association avec des médicaments agissant sur ce système (cf Interactions). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par coadministration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de l'aliskiren n'est donc pas recommandé.

La coadministration avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2).

Hydrochlorothiazide :

Hypotension et déséquilibres hydroélectrolytiques :

Comme avec tous les traitements antihypertenseurs, une hypotension symptomatique peut survenir chez certains patients. Il convient de surveiller les signes cliniques de déséquilibre hydrique ou électrolytique, par exemple hypovolémie, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hypomagnésémie ou hypokaliémie pouvant survenir en cas de diarrhée ou de vomissements intercurrents. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés à intervalles réguliers chez ces patients. Il existe un risque d'hyponatrémie de dilution par temps chaud chez les patients œdémateux.

Effets métaboliques et endocriniens :

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline (cf Interactions). Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter une hyperuricémie et/ou des crises de goutte chez certains patients. Le losartan induisant une diminution de l'acide urique, son association avec l'hydrochlorothiazide atténue l'hyperuricémie induite par le diurétique.

Insuffisance hépatique :

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, en raison du risque de cholestase intrahépatique et des modifications mineures de l'équilibre hydroélectrolytique pouvant provoquer un coma hépatique.

Fortzaar est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Autre :

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique et traités par diurétiques thiazidiques. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux aigu disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Excipient :

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Test antidopage :

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Losartan :

Des diminutions des concentrations du métabolite actif ont été rapportées avec la rifampicine et le fluconazole. Les conséquences cliniques de ces interactions n'ont pas été évaluées.

Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée.

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur l'excrétion de sodium, il existe un risque de diminution de la quantité de lithium excrétée. La lithémie doit donc être surveillée attentivement en cas d'administration concomitante de sels de lithium et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas

d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires) et AINS non sélectifs. La coadministration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.

Chez certains patients traités par AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et présentant une fonction rénale altérée, il existe un risque de détérioration de la fonction rénale en cas d'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ces effets sont généralement réversibles.

Le double blocage (par exemple par ajout d'un IEC ou de l'aliskiren à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas définis individuellement avec une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes. Des études ont montré que chez les patients atteints d'athérosclérose établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec atteinte des organes cibles, un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparé à l'utilisation d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. La coadministration de l'aliskiren avec le losartan chez les patients atteints de diabète ou chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec ces médicaments qui baissent la pression artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.

Hydrochlorothiazide :

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas de prise concomitante :

- Alcool, barbituriques narcotiques ou antidépresseurs : risque de potentialisation de l'hypotension orthostatique.
- Antidiabétiques (par voie orale et insuline) : le traitement par thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire. La metformine devra être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une possible insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Autres antihypertenseurs : effet additif.
- Résines de cholestyramine et colestipol : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques de cholestyramine ou de colestipol lient l'hydrochlorothiazide et réduisent son absorption dans les voies digestives de respectivement 85 % et 43 %.
- Corticoïdes, ACTH : aggravation de la déplétion électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.
- Amines pressives (par exemple adrénaline) : risque de diminution de la réponse aux amines pressives, mais insuffisant pour exclure leur utilisation.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : risque de majoration de l'effet myorelaxant.
- Lithium : les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, ce qui entraîne un risque élevé de toxicité du lithium ; l'administration concomitante est déconseillée.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut être nécessaire en raison du risque d'élévation du taux d'acide urique dans le sang dû à l'hydrochlorothiazide. Une augmentation de la posologie du probénécide ou du sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- Agents anticholinergiques (atropine, bipéridène) : augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.
- Agents cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate) : les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale de médicaments cytotoxiques et majorer leur effet myélosuppresseur.
- Salicylés : en cas d'administration de salicylés à hautes doses, l'hydrochlorothiazide peut favoriser leur toxicité sur le système nerveux central.
- Méthyldopa : une anémie hémolytique a été rapportée dans des cas isolés après administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.
- Ciclosporine : l'administration concomitante avec la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications à type de goutte.
- Digitaliques : une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induites par les diurétiques thiazidiques peut favoriser l'apparition d'une arythmie cardiaque liée aux digitaliques.
- Médicaments modifiant la kaliémie :
  Un contrôle périodique de la kaliémie et de l'électrocardiogramme est recommandé lorsque le losartan/HCTZ est administré avec des médicaments dont les effets sont affectés par des troubles de la kaliémie (par exemple les digitaliques et les antiarythmiques) et avec les médicaments suivants pouvant provoquer des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire), y compris certains antiarythmiques, l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointes :
  - antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
  - certains neuroleptiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
  - autres (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfénadine, vincamine IV).
- Sels de calcium : les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie en raison d'une diminution de l'excrétion urinaire du calcium. Si des suppléments calciques doivent être prescrits, la calcémie sera contrôlée et la posologie du calcium devra être ajustée en conséquence.
- Interaction avec les tests de laboratoire : du fait de leur effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influer sur les tests de la fonction parathyroïdienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Il convient d'effectuer un contrôle clinique et biologique.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation liée aux diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de produits de contrastes iodés à hautes doses. Le patient devra être réhydraté avant leur administration.
- Amphotéricine B (voie parentérale), corticoïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhizine (présente dans la réglisse) : l'hydrochlorothiazide peut majorer les déséquilibres électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au cours du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par ARA II pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Fortzaar au cours de l'allaitement, Fortzaar est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain en petites quantités. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses peuvent provoquer une diurèse intense et empêcher la sécrétion lactée. L'utilisation de Fortzaar pendant l'allaitement est déconseillée. Si Fortzaar est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être les plus faibles possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines doivent être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe d'organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans les essais cliniques menés avec le losartan et l'hydrochlorothiazide, aucun effet indésirable spécifique à cette association n'a été observé. Les effets indésirables ont été limités à ceux décrits précédemment avec le losartan potassique et/ou l'hydrochlorothiazide.

Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament et rapporté avec une fréquence supérieure au placebo chez au moins 1 % des patients traités par losartan et hydrochlorothiazide.

En plus de ces effets, les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament sont les suivants :

Classe de système d'organe	
Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	
Hépatite	Rare
Investigations	
Hyperkaliémie, augmentation des ALAT	Rare

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan/hydrochlorothiazide. Ce sont les suivants :

Losartan :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le losartan dans les études cliniques et depuis la mise sur le marché :

Classe de système d'organe	
Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse	Peu fréquent
Thrombopénie	Indéterminé
Affections cardiaques	
Hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angor, bloc auriculoventriculaire du 2e degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges, acouphènes	Peu fréquent
Affections oculaires	
Vision trouble, sensation de brûlure/de picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspepsie	Fréquent
Constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements, constipation opiniâtre	Peu fréquent
Pancréatite	Indéterminé
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie, fatigue, douleur thoracique	Fréquent
Œdème du visage, œdème, fièvre	Peu fréquent
Syndrome pseudogrippal, malaise	Indéterminé
Affections hépatobiliaires	
Anomalies de la fonction hépatique	Indéterminé
Affection du système immunitaire	
Hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ; certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris les IEC	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie, goutte	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires, douleur lombaire, douleur de la jambe, myalgies	Fréquent
Douleur du bras, gonflement des articulations, douleur du genou, douleur musculosquelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire	Peu fréquent
Rhabdomyolyse	Indéterminé
Affections du système nerveux	
Céphalées, étourdissements	Fréquent
Nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Atteinte rénale, insuffisance rénale	Fréquent
Nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	
Baisse de la libido, troubles de l'érection/impuissance	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, infections des voies respiratoires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus	Fréquent
Gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Vascularite	Peu fréquent
Investigations	
Hyperkaliémie, légère baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie	Fréquent
Légère élévation de l'urémie et de la créatinine sérique	Peu fréquent
Élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine	Très rare
Hyponatrémie	Indéterminé

Hydrochlorothiazide :

Classe de système d'organe	
Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Réaction anaphylactique	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Affections oculaires	
Vision trouble transitoire, xanthopsie	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)	Peu fréquent

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre, étourdissements	Peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage par Fortzaar n'est disponible. Le traitement est symptomatique. Le traitement par Fortzaar doit être interrompu et le patient doit être placé sous surveillance étroite. Les mesures suggérées comprennent l'induction de vomissements si l'ingestion est récente et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique, du coma hépatique et de l'hypotension à l'aide des procédures établies.
Losartan :
Les données relatives à un surdosage chez l'homme sont limitées. Les symptômes les plus probables d'un surdosage sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut survenir en réponse à une stimulation du système nerveux parasympathique (vagal). Si une hypotension symptomatique apparaît, un traitement approprié sera initié.
Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.
Hydrochlorothiazide :
Les signes et symptômes les plus fréquents sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation dues à une diurèse excessive. Si le patient a pris également des digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.
Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques (code ATC : C09DA01).
Losartan-hydrochlorothiazide :
Il a été démontré que les composants de Fortzaar ont des effets hypotenseurs additifs, induisant une diminution de la pression artérielle plus importante que chaque composant seul. Cet effet est probablement dû aux actions complémentaires des deux composants. De plus, du fait de son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, diminue le taux de potassium sérique et augmente le taux d'angiotensine II. Le losartan inhibe tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II et, par l'inhibition de l'aldostérone, pourrait avoir tendance à atténuer la perte de potassium associée au diurétique.
Le losartan possède un effet uricosurique léger et transitoire. L'hydrochlorothiazide induit des augmentations légères de l'acide urique ; l'association de losartan et d'hydrochlorothiazide tend à atténuer l'hyperuricémie induite par les diurétiques.
L'effet antihypertenseur de Fortzaar se maintient sur 24 heures. Dans les études cliniques d'une durée d'au moins 1 an, l'effet antihypertenseur a été maintenu tout au long du traitement. Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, l'administration de Fortzaar n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque. Dans les études cliniques, l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg a entraîné une baisse de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet en position assise de 13,2 mmHg en moyenne après 12 semaines de traitement.
Fortzaar est efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, chez les patients noirs et chez les autres patients, et chez les patients jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés (plus de 65 ans), et est efficace à tous les niveaux d'hypertension.
Losartan :
Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1).
L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.
Le losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT1. In vitro et in vivo, le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif (E-3174) inhibent tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II, quelle que soit les sources ou les voies de synthèse.
Le losartan n'a pas d'effet agoniste ou inhibiteur sur d'autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Il n'y a donc pas d'augmentation des effets indésirables induits par la bradykinine.
Lors de l'administration de losartan, la suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de l'aldostérone plasmatique sont maintenues, ce qui indique une inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs normales dans les 3 jours.
Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs AT1 que pour les récepteurs AT2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.
Dans une étude destinée à évaluer spécifiquement l'incidence de la toux chez les patients traités par losartan et chez ceux traités par IEC, celle-ci était comparable chez les patients traités par losartan ou hydrochlorothiazide et était significativement inférieure à celle des patients traités par IEC. De plus, dans une analyse globale de 16 essais cliniques en double aveugle chez 4131 patients, l'incidence de la toux rapportée spontanément était comparable chez les patients traités par le losartan (3,1 %) et chez ceux traités par placebo (2,6 %) ou hydrochlorothiazide (4,1 %), alors que l'incidence de la toux chez les patients traités par IEC était de 8,8 %.
Chez les patients hypertendus non diabétiques présentant une protéinurie, l'administration de losartan potassique réduit significativement la protéinurie et la fraction excrétée d'albumine et d'IgG. Le losartan maintient le débit de filtration glomérulaire et réduit la fraction de filtration. En général, le losartan induit une diminution de l'uricémie (habituellement < 0,4 mg/dl) qui se maintient en cas de traitement au long cours.
Le losartan n'a pas d'effet sur les réflexes automatiques et n'a pas d'effet prolongé sur la noradrénaline plasmatique.
Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche, des doses de 25 mg et 50 mg de losartan ont eu des effets hémodynamiques et neurohormonaux positifs caractérisés par une augmentation de l'indice cardiaque et des diminutions de la pression capillaire pulmonaire, de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle systémique moyenne et de la fréquence cardiaque et par une réduction des taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline respectivement. La survenue d'hypotension a été dose dépendante chez ces patients insuffisants cardiaques.
Études dans l'hypertension :
Dans les études cliniques contrôlées, le losartan administré en une prise par jour chez des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures tensionnelles effectuées 24 heures après la prise versus 5 à 6 heures après la prise ont montré une diminution de la pression artérielle sur 24 heures ; le rythme diurne naturel a été maintenu. La diminution de la pression artérielle à la fin de l'intervalle séparant deux prises a été de 70 % à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.
Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation subite de la pression artérielle (effet rebond). Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, le losartan n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.
L'efficacité du losartan est comparable chez l'homme et la femme ainsi que chez les patients hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et âgés.
Étude LIFE :
L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique.
Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour.
Si l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exception des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants ont été ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif tensionnel.
La durée moyenne de suivi a été de 4,8 ans.
Le critère d'évaluation principal était un critère composite de morbimortalité cardiovasculaire, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La pression artérielle a été abaissée significativement à des niveaux similaires dans les 2 groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % (p = 0,021 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère composite principal.
Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol (p = 0,001 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63-0,89). L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les diurétiques thiazidiques agissent sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes, en augmentant directement l'excrétion du sodium et du chlore en quantités à peu près égales. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, accroît l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone et, par voie de conséquence, augmente la perte de potassium urinaire et de bicarbonate, et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est médié par l'angiotensine II et donc, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un diurétique thiazidique tend à inverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.
Après administration orale, la diurèse commence dans les 2 heures suivant la prise, elle est maximale après 4 heures environ et elle dure de 6 à 12 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant une durée allant jusqu'à 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Losartan :
Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement. La courbe des concentrations plasmatiques du losartan n'est pas modifiée de façon cliniquement significative lorsque le médicament est administré avec un repas normal.
Distribution :
Losartan :
Le losartan et son métabolite actif sont liés à 99 % au moins aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres. Les études chez le rat indiquent que le losartan ne traverse que peu ou pas la barrière hémato-encéphalique.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique ; il est excrété dans le lait maternel.
Métabolisme :
Losartan :
Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan marqué au ^{14}C, la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée essentiellement au losartan et à son métabolite actif. Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des sujets étudiés.
En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés, notamment deux métabolites majeurs résultant de l'hydroxylation de la chaîne latérale butyle et un métabolite mineur, un N-2 tétrazole-glucuronide.
Élimination :
Losartan :
Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/min et 50 ml/min. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/min et 26 ml/min. Après administration orale, 4 % environ de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 6 % environ sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg.
Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de façon poly-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 2 heures et de 6 à 9 heures, respectivement. En cas d'administration d'une dose de 100 mg en une prise par jour, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de façon significative dans le plasma.
Le losartan et ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et urinaire. Chez l'homme, après administration d'une dose orale de losartan marqué au ^{14}C, environ 35 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 58 % dans les fèces.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par voie rénale. Le suivi des concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures montre que la demi-vie plasmatique varie de 5,6 heures à 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures.
Populations de patients particulières :
Losartan-hydrochlorothiazide :
Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif et l'absorption de l'hydrochlorothiazide chez les patients hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des patients hypertendus plus jeunes.
Losartan :
Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif ont été 5 et 1,7 fois plus élevées respectivement que chez le jeune volontaire de sexe masculin.
Des études pharmacocinétiques ont montré que l'ASC du losartan chez les sujets sains de sexe masculin n'est pas différente qu'ils soient japonais ou non. Cependant, l'ASC du métabolite acide carboxylique (E-3174) semble être différente entre les deux groupes, avec une exposition 1,5 fois environ plus élevée chez les sujets japonais comparés aux non-japonais. La significativité clinique de ces résultats n'est pas connue. Ni le losartan, ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de génotoxicité et de potentiel cancérigène. Le potentiel toxique de l'association losartan/hydrochlorothiazide a été évalué dans des études de toxicité chronique d'une durée pouvant atteindre 6 mois chez le rat et le chien après administration orale et les changements observés avec l'association étaient principalement dus au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide entraîne une diminution des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urémie, une diminution du poids cardiaque (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Il n'y a pas de preuve de la tératogénicité chez le rat ou le lapin traité par l'association losartan/hydrochlorothiazide. La toxicité fœtale chez le rat, mise en évidence par une faible augmentation de côtes surnuméraires dans la génération F1, a été observée lorsque les femelles étaient traitées avant et pendant la gestation. Comme il a été observé dans les études avec le losartan seul, les effets indésirables fœtaux et néonataux, incluant toxicité rénale et mort fœtale, sont intervenus lorsque les rates enceintes étaient traitées par l'association losartan/hydrochlorothiazide à la fin de la gestation et/ou pendant l'allaitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937748483 (2006, RCP rév 16.05.14) 28 cp 100 mg/12,5 mg.
3400937748834 (2006, RCP rév 16.05.14) 90 cp 100 mg/12,5 mg.
3400935186256 (1999, RCP rév 16.05.14) 28 cp 100 mg/25 mg.
3400937140881 (2005, RCP rév 16.05.14) 90 cp 100 mg/25 mg.
Prix : 5,93 € (28 comprimés à 100 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 100 mg/12,5 mg).
5,93 € (28 comprimés à 100 mg/25 mg).
18,91 € (90 comprimés à 100 mg/25 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

FOSAMAX ® 70 mg

alendronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (ovale ; portant l'image d'un os sur une face et « 31 » sur l'autre ; blanc) : Boîtes de 4 et de 12, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Alendronate monosodique trihydraté
exprimé en acide alendronique (DCI) .... 70 mg
Excipients : cellulose microcristalline, lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose anhydre (113,4 mg/cp).

DC INDICATIONS

Fosamax est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Fosamax réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 70 mg une fois par semaine.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de Fosamax 70 mg comprimé, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Patientes âgées :

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Patientes avec insuffisance rénale :

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine > 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine < 35 ml/min.

Population pédiatrique :

L'alendronate monosodique est déconseillé chez les enfants de moins de 18 ans du fait du manque de données concernant la tolérance et l'efficacité chez l'enfant ostéoporotique (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

- Fosamax doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée avec un grand verre d'eau du robinet. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (cf Interactions).

Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Fosamax doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum : 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de Fosamax en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée, qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de Fosamax.
- Fosamax ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fosamax 70 mg comprimé n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien, tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets indésirables de la partie haute de l'appareil digestif :

L'alendronate peut provoquer localement des effets irritants sur la muqueuse œsogastro-intestinale supérieure. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères, ou ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels qu'ulcère gastroduodénal ou saignement gastro-intestinal en évolution ou une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (cf Contre-indications). Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des œsophagites, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner des instructions aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales. Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et comprises par elle (cf Posologie/Mode d'administration). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours des larges études cliniques, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation, dont certains cas sévères s'accompagnant de complications.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la patiente à risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire :

- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées ;
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme ;
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patients ayant une dentition en mauvais état.

Pendant le traitement, ces patientes doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patientes développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patientes nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patiente basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène buccodentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers, et à informer de tout symptôme buccodentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

Douleurs musculosquelettiques :

Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (cf Effets indésirables). Le délai d'apparition se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patientes, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, les symptômes ont réapparu lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patientes traitées au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certaines patientes présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.

Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée, et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Réactions cutanées :

Depuis la mise sur le marché, des cas de réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés.

Oubli d'une prise :

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de Fosamax 70 mg, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.

Insuffisance rénale :

L'alendronate ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 35 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Métabolisme osseux et minéral :

Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération.

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec l'alendronate (cf Contre-indications). De même les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Fosamax.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium).

Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patientes recevant des corticoïdes.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patientes ayant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Aucune autre interaction médicamenteuse ayant une signification clinique n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, cutanée, ou orale) alors qu'elles étaient traitées par l'alendronate. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé.
- En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.
- Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré de façon concomitante dans des études cliniques avec une gamme étendue de médicaments couramment utilisés sans interaction indésirable clinique patente.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (cf Sécurité préclinique).

Fosamax ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'alendronate/les métabolites dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les bisphosphonates s'intègrent dans la matrice osseuse, d'où ils sont libérés progressivement pendant plusieurs années. Le taux de bisphosphonate incorporé dans l'os adulte et, par conséquent, le taux disponible pouvant passer dans la circulation générale est directement lié à la dose et à la durée d'utilisation des bisphosphonates (cf Pharmacocinétique). Il n'y a pas de données sur le risque fœtal chez l'Homme. Cependant, il existe un risque théorique d'altération du fœtus, en particulier squelettique, si une femme se retrouve enceinte après la fin d'un cycle de traitement par bisphosphonates. L'impact de variables, telles que la durée entre la fin de traitement par bisphosphonates et la conception, le bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse *versus* orale), sur le risque n'a pas été étudié.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fosamax n'a pas d'influence ou a une influence directe négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec Fosamax peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réponses individuelles à Fosamax peuvent varier (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans une étude clinique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec Fosamax 70 mg (n = 519) et l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) ont été similaires.

Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg : n = 196, placebo : n = 397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires.

Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ⩾ 1 % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude de 1 an, ou chez ⩾ 1 % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans :

Effets indésirables	Étude sur 1 an		Étude sur 3 ans	
	Fosamax 70 mg (n = 519) %	Alendronate 10 mg/j (n = 370) %	Alendronate 10 mg/j (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastro-intestinaux :				
- douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8
- dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
- régurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3
- nausées	1,9	2,4	3,6	4,0
- ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
- constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
- diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8
- dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
- flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
- gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
- ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
- ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
Musculosquelettiques :				
- douleurs ostéoarticulaires ou musculaires	2,9	3,2	4,1	2,5
- crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiques :				
- céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation.

Définition des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000, incluant les cas isolés).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé(1)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements(2)
Peu fréquent	Dysgueusie(2)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Inflammation de l'œil (uvéite, sclérite, épisclérite)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige(2)

Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien[3], dysphagie[3], ballonnement abdominal, régurgitation acide
Peu fréquent	Nausée, vomissements, gastrite, œsophagite[3], érosions œsophagiennes[3], méléna[2]
Rare	Sténose œsophagienne[3], ulcérations oropharyngées[3], PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie[2], prurit[2]
Peu fréquent	Rash, érythème
Rare	Rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique[4]
Affections musculosquelettiques, systémiques et des os	
Très fréquent	Douleurs ostéoarticulaires ou musculaires parfois sévères[1][2]
Fréquent	Gonflement des articulations[2]
Rare	Ostéonécrose de la mâchoire[1][4], fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates)[5]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie[2], œdème périphérique[2]
Peu fréquent	Symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement[2]

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(2) La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.
(3) Cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.
(4) Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.
(5) Identifié depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des événements indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.
Conduite à tenir :
On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. Du lait ou des antiacides devraient être administrés afin de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonate, pour le traitement des maladies osseuses (code ATC : M05BA04).
Mécanisme d'action :
Le principe actif de Fosamax, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes, sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.
Efficacité et sécurité clinique :
Traitement de l'ostéoporose postménopausique :
L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts-type en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune, ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.
L'équivalence thérapeutique de Fosamax 70 mg (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à 1 an, par rapport aux valeurs initiales, ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe Fosamax 70 mg et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.
Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial ; n = 6459).
Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans le suivi à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue.
L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires) :
- FIT 1 : une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Effets biologiques :
Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ⩽ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.
Population pédiatrique :
L'alendronate monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité absolue de l'alendronate chez la femme, par voie orale, est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit, et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique (valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %). Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré 30 minutes au moins avant les premiers aliments ou boissons de la journée.
La biodisponibilité a été quasi nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.
Chez le sujet sain, l'administration de 20 mg de prednisone par voie orale (3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).
Distribution :
Les études chez le rat à la dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate, initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28 l chez l'homme.
Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.
Métabolisme :
Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme, ni chez l'animal.
Excrétion :
Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au C^{14}, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse.
On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette.
Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. L'alendronate n'est donc pas susceptible d'interférer avec d'autres substances sur ce système d'excrétion chez l'homme.
Insuffisance rénale :
Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation quelque peu supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir cancérogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935956378 (2002, RCP rév 25.03.16) 4 cp.
3400935956668 (2002, RCP rév 25.03.16) 12 cp.
Prix : 16,63 € (4 comprimés).
46,97 € (12 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % dans l'indication Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < − 3) ou ayant un T score ⩽ − 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m^2, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

FOSAMAX® 10 mg
alendronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Acide alendronique (DCI)	10 mg

(sous forme d'alendronate monosodique trihydraté : 13,05 mg/cp)
Excipients : cellulose microcristalline, lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cire de carnauba.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique. Fosamax réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (cf Pharmacodynamie).
- Traitement de l'ostéoporose masculine (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :
La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg, une fois par jour.
Traitement de l'ostéoporose masculine :
La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg, une fois par jour.
- L'alendronate doit être pris strictement au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau du robinet (ou une eau minérale faiblement minéralisée en calcium et en magnésium), en position assise ou debout, au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments ou d'une autre boisson. Les autres boissons, les aliments et certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate.
- Les patients doivent impérativement avaler le comprimé de Fosamax en entier. Les patients ne doivent ni écraser, ni croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans la bouche en raison du risque d'ulcérations oropharyngées.
- Les patients ne doivent absolument pas s'allonger pendant au moins trente minutes après la prise du comprimé et, dans tous les cas, jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation œsophagienne.
- Fosamax ne doit pas être pris au coucher.

L'expérience clinique actuelle est de 4 ans dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique et de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose masculine.
Patients âgés :
Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.
Insuffisance rénale :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/min). En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/min.
Population pédiatrique :
L'alendronate monosodique n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans du fait du manque de données sur la tolérance et l'efficacité chez l'enfant ostéoporotique (voir également rubrique Pharmacodynamie).
Durée du traitement :
La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien telles que sténose et achalasie.
- Hypersensibilité à l'alendronate ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min).
- Hypocalcémie.
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.
Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates, chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.
Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Effets indésirables au niveau de l'œsophage :
Des œsophagites, des ulcères et érosions œsophagiens, rarement suivis de sténoses œsophagiennes, ont été rapportés chez des patients traités avec Fosamax. Dans certains cas, ces réactions ont été sévères et ont nécessité l'hospitalisation. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne. Ils doivent donner des instructions aux patients d'arrêter Fosamax et de consulter s'ils présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales.
Le risque d'effets indésirables œsophagiens semble être plus important chez les patients qui s'allongent après

avoir pris Fosamax et/ou qui n'avalent pas le comprimé avec un grand verre d'eau, et/ou qui continuent à prendre Fosamax après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne.

Par conséquent, il est très important que toutes les instructions concernant l'administration de Fosamax soient données et comprises par les patients (cf Posologie/Mode d'administration).

De rares cas d'ulcères gastriques, duodénaux ou gastro-intestinaux ont été rapportés depuis la commercialisation, parfois graves et s'accompagnant de complications telles que hémorragie digestive (méléna, hématémèse) ou perforation.

En raison de la possibilité d'effets irritants de Fosamax sur la muqueuse œso-gastro-intestinale et d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant une affection gastro-intestinale évolutive, telle que dysphagie, maladies œsophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcère, ainsi que chez les malades prenant des AINS ou de l'aspirine.

Pour les patients chez lesquels un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du patient à risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire :
- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées ;
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme ;
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates par voie orale chez les patients ayant une dentition en mauvais état.

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patient doit être incité à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers et à informer de tout symptôme bucco-dentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

Ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, tels que des douleurs ou écoulements, ou des infections chroniques de l'oreille.

Chez les patients prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (cf Effets indésirables). Le délai d'apparition se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patients, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certains d'entre eux, les symptômes ont réapparu lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate.

Depuis la commercialisation, de rares cas de réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, ont été rapportés.

Calcium, vitamine D :

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec l'alendronate (cf Contre-indications). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés. Chez les patients présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Fosamax.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir, plus particulièrement chez les patients prenant des glucocorticoïdes chez lesquels l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique.

Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patients ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium).

Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patients recevant des corticoïdes.

Fosamax 10 mg comprimé doit être réservé au traitement de l'ostéoporose (postménopausique ou masculine) et non à sa prévention.

Excipients :

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (exceptée l'eau minérale pauvre en calcium et magnésium), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate ; par conséquent, les patients doivent attendre au moins une demi-heure après la prise avant de prendre tout autre médicament par voie orale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Chez des volontaires sains, la prednisone administrée par voie orale (20 mg, 3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de la biodisponibilité de l'alendronate (augmentation moyenne de 20 à 44 %).

En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.

Au cours des études dans l'ostéoporose postménopausique, un certain nombre de patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, cutanée ou orale) alors qu'elles étaient traitées par Fosamax. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, ou le développement postnatal. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. L'alendronate ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, certains effets indésirables rapportés avec Fosamax peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réponses individuelles à Fosamax peuvent varier (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans une étude clinique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec Fosamax 70 mg (n = 519) et l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) ont été similaires.

Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg : n = 196, placebo : n = 397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires.

Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ⩾ 1 % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude de 1 an, ou chez ⩾ 1 % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans.

Les données de tolérance chez l'homme ont été limitées par l'effectif de l'étude clinique (N = 146 hommes). Toutefois, le profil de sécurité d'emploi de Fosamax 10 mg comprimé semble être similaire à celui observé chez les femmes ménopausées.

Effets indésirables	Étude sur 1 an		Étude sur 3 ans	
	Fosamax 70 mg (n = 519) %	Alendronate 10 mg/j (n = 370) %	Alendronate 10 mg/j (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastro-intestinaux :				
- douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8
- dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
- régurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3
- nausées	1,9	2,4	3,6	4,0
- ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
- constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
- diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8
- dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
- flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
- gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
- ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
- ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
Musculosquelettiques :				
- douleurs ostéoarticulaires ou musculaires	2,9	3,2	4,1	2,5
- crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiques :				
- céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000, incluant les cas isolés).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé[1]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements[2]
Peu fréquent	Dysgueusie[2]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Inflammation de l'œil (uvéite, sclérite, épisclérite)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige[2]
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien[3], dysphagie[3], ballonnement abdominal, régurgitation acide
Peu fréquent	Nausée, vomissements, gastrite, œsophagite[3], érosions œsophagiennes[3], méléna[2]
Rare	Sténose œsophagienne[3], ulcérations oropharyngées[3], PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie[2], prurit[2]
Peu fréquent	Rash, érythème
Rare	Rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique[2]
Affections musculosquelettiques, systémiques et des os	
Très fréquent	Douleurs ostéoarticulaires ou musculaires parfois sévères[1][2]
Fréquent	Gonflement des articulations[2]
Rare	Ostéonécrose de la mâchoire[1][4], fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates)[5]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie[2], œdème périphérique[2]
Peu fréquent	Symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement[2]

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(2) La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

(3) Cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

(4) Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

(5) Identifié depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après l'administration de doses orales uniques, la mortalité observée a été significative chez les rats et les souris femelles à des doses d'environ 2800 et 4800 fois * respectivement la dose recommandée dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Chez les mâles, ces valeurs étaient légèrement plus élevées.

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie, des troubles gastro-intestinaux hauts, tels que mauvaise digestion ou brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. Du lait ou des antiacides devraient être administrés. Il faut éviter d'induire des vomissements et le patient doit rester en position verticale.

* pour un poids de 50 kg chez la femme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates, pour le traitement des maladies osseuses (code ATC : M05BA04).

L'alendronate est un amino-bisphosphonate. Dans les études réalisées chez l'animal, l'alendronate se localise préférentiellement dans les sites de résorption osseuse, à proximité des ostéoclastes. L'alendronate n'interfère pas avec le recrutement des ostéoclastes ni avec leur fixation, mais inhibe leur activité. Sous alendronate, un os normal est formé, incorporant l'alendronate dans sa matrice où il est pharmacologiquement inactif. C'est pour cette raison qu'un schéma d'administration en continu a été choisi. L'alendronate réduit la résorption de l'os sans effet direct sur la formation et diminue ainsi l'accélération du remodelage osseux. La formation osseuse subit une réduction (car la formation et la résorption osseuses sont liées) de moindre importance, entraînant ainsi un gain progressif de masse osseuse.

Chez des rats en période de croissance, la dose seuil à partir de laquelle l'alendronate altère la minéralisation (entraînant une ostéomalacie) est 6000 fois la dose qui inhibe la résorption. Ces résultats indiquent qu'il est très improbable que l'alendronate administré à dose thérapeutique provoque une ostéomalacie.

L'administration d'alendronate chez des femmes ménopausées a entraîné des modifications des marqueurs biochimiques du remaniement cellulaire osseux (diminution des marqueurs de la résorption et de la formation osseuse) se maintenant pendant toute la durée d'administration du produit, avec une réascension ou un retour aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts-type en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

L'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans a entraîné des augmentations moyennes de la densité minérale osseuse (DMO) des vertèbres lombaires, du col du fémur et du trochanter de 8,8 %, 5,9 % et 7,8 % respectivement par rapport au placebo.

Ces études suggèrent que les augmentations de la masse osseuse des vertèbres lombaires et des hanches ne se sont pas faites aux dépens des autres parties du squelette.

L'essai FIT (Fracture Intervention Trial) comprenait 2 études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant 1 à 2 ans supplémentaires) :
- FIT 1 : une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Les effets de l'arrêt du traitement ont été évalués 1 an après cet arrêt dans une étude chez des patientes traitées pendant 1 an ou 2 ans ; le niveau de remodelage osseux est retourné progressivement aux valeurs avant traitement. A l'arrêt du traitement, il n'a pas été observé d'augmentation supplémentaire de la masse osseuse, ni de perte accélérée de celle-ci.

Chez des patientes ménopausées ayant une ostéopo-

rose, traitées par alendronate à des doses allant jusqu'à 20 mg/jour pendant 1, 2 ou 3 ans, les examens histologiques osseux ont montré une minéralisation et une structure osseuse normales ainsi que la diminution attendue du remodelage osseux. Ces données, ainsi que l'histologie osseuse normale et la résistance osseuse accrue observées chez des rates et des babouins femelles ovariectomisées exposées à un traitement à long terme avec l'alendronate, sont en faveur d'une qualité normale de l'os formé pendant le traitement.

Traitement de l'ostéoporose masculine :

Le traitement par Fosamax 10 mg comprimé concerne exclusivement des hommes répondant soit à la définition de l'OMS de l'ostéoporose (densité minérale osseuse inférieure à – 2,5 DS), soit à un antécédent de fracture(s) ostéoporotique(s).

Dans tous les cas, ils devront avoir bénéficié au préalable d'un bilan endocrinien à la recherche d'une ostéoporose due à un hypogonadisme ou à un trouble du métabolisme phosphocalcique.

L'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 2 ans a entraîné des augmentations moyennes de la DMO des vertèbres lombaires, du col du fémur et du trochanter de 5,3 %, 2,6 % et 3,1 % respectivement par rapport au placebo. Cette étude a été effectuée chez 241 hommes (dont 146 sous alendronate) ayant une ostéoporose idiopathique ou hypogonadique (36 % des patients). Ces hommes avaient une DMO diminuée caractérisée par T-score fémoral < – 2 et T-score rachidien < – 1 ou bien T-score fémoral < – 1 avec une fracture ostéoporotique.

L'efficacité antifracturaire de l'alendronate chez l'homme n'a pas été démontrée.

Effets biologiques :

Au cours des essais cliniques, une diminution transitoire asymptomatique de la calcémie et de la phosphorémie a parfois été observée.

Population pédiatrique :

L'alendronate monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité absolue de l'alendronate par voie orale est d'environ 0,7 % pour des doses allant de 5 à 40 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une demi-heure ou une heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique (environ 40 %).

La biodisponibilité a été quasi nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %. En pratique, il est recommandé de prendre l'alendronate au moins une demi-heure avant le repas avec de l'eau du robinet (ou une eau minérale faiblement minéralisée en calcium et en magnésium).

Distribution :

Les études chez le rat à la dose de 1 mg/kg IV montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28 l chez l'Homme. Après administration d'alendronate par os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.

Biotransformation :

Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'Homme ni chez l'animal.

Élimination :

Après administration par voie IV d'une dose unique d'alendronate marqué au C^{14}, environ 50 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'Homme est de plusieurs années, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette.

Caractéristiques des patients :

Les études non cliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Par conséquent, une accumulation d'alendronate est susceptible de se produire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir carcinogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'Homme est inconnu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934067310 (1996, RCP rév 03.03.17) 28 cp.

Prix : 30,57 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 14,43 € (28 comprimés) dans les indications suivantes :

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
  - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
  - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < – 3) ou ayant un T score ⩽ – 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
- Traitement de l'ostéoporose masculine.

Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

FOSAVANCE ®

alendronate monosodique, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 70 mg/2800 UI (en forme de gélule ; portant sur une face l'image d'un os et « 710 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 4 et de 12, sous plaquette thermoformée de 4.

Comprimé à 70 mg/5600 UI (en forme de rectangle modifié ; portant sur une face l'image d'un os et « 270 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 4 et de 12, sous plaquette thermoformée de 4.

COMPOSITION *p cp*

Alendronate monosodique trihydraté exprimé en acide alendronique (DCI)	70 mg
Colécalciférol (DCI)ou vitamine D_3	70 µg (2800 UI) ou 140 µg (5600 UI)

Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E 460), lactose anhydre, triglycérides à chaînes moyennes, gélatine, croscarmellose sodique, saccharose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E 572), butylhydroxytoluène (E 321), amidon modifié de maïs, silicate d'aluminium sodique (E 554).

Excipients à effet notoire : lactose anhydre (62 mg/cp à 70 mg/2800 UI ; 63 mg/cp à 70 mg/5600 UI) ; saccharose (8 mg/cp à 70 mg/2800 UI ; 16 mg/cp à 70 mg/5600 UI).

DC INDICATIONS

Comprimé à 70 mg/2800 UI :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Fosavance réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

Comprimé à 70 mg/5600 UI :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. Fosavance réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 1 comprimé une fois par semaine.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de Fosavance, elles doivent prendre un comprimé le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.

En raison de la physiopathologie de l'ostéoporose, Fosavance est destiné au traitement à long terme. La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de Fosavance, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports alimentaires sont insuffisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comprimé à 70 mg/2800 UI : Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes, prenant en compte tout apport de vitamine D, qu'il soit issu des compléments vitaminiques ou alimentaires. L'équivalence entre la prise hebdomadaire de Fosavance (équivalente à 2800 UI de vitamine D_3) et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Comprimé à 70 mg/5600 UI : L'équivalence entre la prise hebdomadaire de Fosavance (équivalente à 5600 UI de vitamine D_3) et d'une dose quotidienne de 800 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Population âgée :

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Patientes avec insuffisance rénale :

En raison du manque d'expérience, Fosavance n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Fosavance chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Fosavance ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'absence de données pour l'association acide alendronique/colécalciférol. Les données actuellement disponibles pour l'acide alendronique dans la population pédiatrique sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

Fosavance doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines), avec un grand verre d'eau du robinet (pas d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (cf Interactions, Effets indésirables).

Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation œsophagienne et les effets indésirables associés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Fosavance doit être avalé strictement après le lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de Fosavance en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche, en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de Fosavance et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- Fosavance ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre debout ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Alendronate :

Événements indésirables de la partie haute de l'appareil digestif :

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse œso-gastro-intestinale haute. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères, ou les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels qu'ulcère gastroduodénal, saignement gastro-intestinal en évolution ou intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (cf Contre-indications). Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des œsophagites, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner l'instruction aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales (cf Effets indésirables).

Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et soient comprises par elle (cf Posologie/Mode d'administration). Les patientes doivent être informées que si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration, le risque d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage pourrait être accru.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours de larges études cliniques avec l'alendronate, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas étaient sévères et s'accompagnaient de complications (cf Effets indésirables).

Ostéonécrose de la mâchoire :

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement comprenant des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et une corticothérapie. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités par ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque encouru par une personne de développer une ostéonécrose de la mâchoire :

- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées ;
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme ;
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patients ayant une dentition en mauvais état.

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène buccodentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers et à rapporter tout symptôme buccodentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

Ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, tels que des douleurs ou écoulements, ou des infections chroniques de l'oreille.

Douleurs musculosquelettiques :

Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (cf Effets indésirables). Le délai d'apparition des symptômes se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes de la plupart des patientes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, une réapparition de ces symptômes a été observée à la reprise du traitement par le même médicament ou par un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patientes traitées au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur, du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certaines patientes présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de

ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente.
Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Insuffisance rénale :
Fosavance ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Métabolisme minéral et osseux :
Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération.
L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement par Fosavance (cf Contre-indications). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par Fosavance. La teneur en vitamine D de Fosavance ne convient pas pour la correction d'un déficit en vitamine D. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Fosavance.
En raison des effets positifs de l'alendronate sur l'augmentation de la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir, plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant des facteurs de risques (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium ; cf Effets indésirables).

Colécalciférol :
La vitamine D_3 peut accentuer l'importance d'une hypercalcémie et/ou d'une hypercalciurie quand elle est administrée à des patientes atteintes de maladies associées à une surproduction de calcitriol non contrôlée (par exemple : leucémie, lymphome, sarcoïdose). La calcémie et la calciurie doivent être surveillées chez ces patientes.
Les patientes atteintes d'un syndrome de malabsorption sont susceptibles de ne pas assimiler correctement la vitamine D_3.

Excipients :
Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patientes présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou une insuffisance en sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Alendronate :
En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.

Colécalciférol :
L'olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les chélateurs de l'acide biliaire (ex : cholestyramine, colestipol) peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Fosavance est seulement indiqué chez les femmes ménopausées et par conséquent ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

GROSSESSE :
Il n'existe pas ou peu de données relatives à l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte.
Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (cf Sécurité préclinique). Des études menées chez l'animal avec de fortes doses de vitamine D ont montré une hypercalcémie et une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). Fosavance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'alendronate/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Le colécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel.

FÉCONDITÉ :
Les bisphosphonates sont incorporés dans la matrice osseuse, d'où ils sont libérés progressivement pendant plusieurs années. Le taux de bisphosphonates incorporé dans l'os adulte, et de là, le taux disponible pour passer dans la circulation systémique est directement lié à la dose et à la durée d'utilisation des bisphosphonates (cf Pharmacocinétique). Il n'y a aucune donnée chez l'Homme sur le risque fœtal. Cependant, il y a un risque théorique d'altération du fœtus, principalement squelettique, si une femme se retrouve enceinte après un traitement par bisphosphonates. L'impact de variables sur ce risque, telles que la durée entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, la nature du bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse *versus* orale), n'a pas été étudié.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fosavance peut avoir un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les patientes qui présentent certains effets indésirables (par exemple vision trouble, étourdissement et douleurs sévères osseuses, musculaires ou articulaires [cf Effets indésirables]).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernent la partie haute de l'appareil digestif, incluant douleur abdominale, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, dysphagie, distension abdominale et régurgitation acide (> 1 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate.
Il n'y a pas eu d'effet indésirable supplémentaire observé avec l'association acide alendronique et colécalciférol.
Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Rare	Hypocalcémie symptomatique, souvent associée à des facteurs de risque[(a)]
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées, étourdissement[(b)]
Peu fréquent	Dysgueusie[(b)]
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Inflammation de l'œil (uvéite, sclérite ou épisclérite)
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Fréquent	Vertige[(b)]
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien[(c)], dysphagie[(c)], ballonnement abdominal, régurgitation acide
Peu fréquent	Nausées, vomissements, gastrite, œsophagite[(c)], érosions œsophagiennes[(c)], méléna[(b)]
Rare	Sténose œsophagienne[(c)], ulcération oropharyngée[(c)], PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal[(a)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Alopécie[(b)], prurit[(b)]
Peu fréquent	Rash, érythème
Rare	Rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique[(b)] (syndrome de Lyell)
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Très fréquent	Douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle ou articulations) parfois sévères[(a) (b)]
Fréquent	Gonflement des articulations[(b)]
Rare	Ostéonécrose de la mâchoire[(a) (d)] ; fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Asthénie[(b)], œdème périphérique[(b)]
Peu fréquent	Symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement[(b)]

a) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
b) La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.
c) Cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.
d) Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Alendronate :
Symptômes :
Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.
Conduite à tenir :
On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. En cas de surdosage par Fosavance, du lait ou des antiacides seront administrés afin de chélater l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il ne faut pas induire de vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

Colécalciférol :
A des doses inférieures à 10 000 UI par jour, aucune toxicité de la vitamine D n'a été documentée lors de traitements à long terme chez des adultes généralement sains. Dans une étude clinique, chez des adultes sains, une dose journalière de 4000 UI de vitamine D_3 durant une période pouvant aller jusqu'à 5 mois n'a pas été associée à une hypercalcémie ou une hypercalciurie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, associations (code ATC : M05BB03).
Fosavance est un comprimé associant deux substances actives : l'alendronate monosodique trihydraté et le colécalciférol (vitamine D_3).

Mécanisme d'action :
Alendronate :
L'alendronate monosodique est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.
Colécalciférol (vitamine D_3) :
La vitamine D_3 est produite par la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D_3 sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D_3 est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D_3 est transformée en 25-hydroxyvitamine D_3 dans le foie, et y est conservée jusqu'à utilisation. La transformation dans le rein en hormone active de mobilisation du calcium, la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate ainsi que d'équilibrer le bilan phosphocalcique, la formation et la résorption osseuse.
La vitamine D_3 est nécessaire à la formation normale de l'os. L'insuffisance en vitamine D apparaît quand l'exposition solaire et l'apport alimentaire sont tous les deux insuffisants. L'insuffisance est associée à une balance calcique négative, une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Dans les cas sévères, le déficit entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire, une hypophosphorémie, une faiblesse musculaire proximale et une ostéomalacie, un risque accru de chutes et de fractures chez les individus ostéoporotiques. Un apport supplémentaire en vitamine D réduit ces risques et leurs conséquences.
L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

Efficacité et sécurité clinique :
Études Fosavance :
L'effet du dosage le plus faible de Fosavance (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D_3) sur le taux en vitamine D a été démontré lors d'une étude internationale de 15 semaines, chez 682 femmes ayant une ostéoporose postménopausique (25-hydroxyvitamine D sérique à l'inclusion : moyenne, 56 nmol/l soit 22,3 ng/ml ; intervalle, 22,5-225 nmol/l soit 9-90 ng/ml). Les patientes ont reçu une fois par semaine soit Fosavance, au dosage le plus faible (70 mg /2800 UI ; n = 350), soit Fosamax 70 mg (alendronate ; n = 332) ; des apports complémentaires en vitamine D étaient interdits. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés (26 %) dans le groupe Fosavance (70 mg/2800 UI ; 56 nmol/l soit 23 ng/ml) que dans le groupe alendronate seul (46 nmol/l soit 18,2 ng/ml). Le pourcentage de patientes avec une insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique < 37,5 nmol/l soit < 15 ng/ml) était significativement réduit de 62,5 % avec Fosavance (70 mg/2800 UI) *versus* alendronate seul (12 % *versus* 32 %, respectivement) à la semaine 15. Le pourcentage de patientes avec un déficit en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique ⩽ 22,5 nmol/l soit ⩽ 9 ng/ml) était significativement réduit de 92 % avec Fosavance (70 mg/2800 UI) *versus* alendronate seul (1 % *versus* 13 %, respectivement). Dans cette étude, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D chez les patientes avec une insuffisance en vitamine D à l'inclusion (25-hydroxyvitamine D, 22,5 à 37,5 nmol/l soit 9 à < 15 ng/ml) ont augmenté de 30 nmol/l soit 12,1 ng/ml à 40 nmol/l soit 15,9 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe Fosavance (70 mg/2800 UI ; n = 75) et ont diminué de 30 nmol/l soit 12,0 ng/ml à l'inclusion à 26 nmol/l soit 10,4 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe alendronate seul (n = 70). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les deux groupes de traitement.
L'effet du dosage le plus faible de Fosavance (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D_3) avec l'ajout de 2800 UI de vitamine D_3, soit un total de 5600 UI (quantité de vitamine D_3 dans le dosage le plus fort de Fosavance) une fois par semaine a été démontré lors d'une extension d'étude de 24 semaines, chez 619 femmes ayant une ostéoporose postménopausique. Les patientes du groupe 2800 UI de vitamine D_3 ont reçu Fosavance (70 mg/2800 UI ; n = 299) et les patientes du groupe 5600 UI de vitamine D_3 ont reçu Fosavance (70 mg/2800 UI) avec l'ajout de 2800 UI de vitamine D_3 (n = 309) une fois par semaine ; des apports complémentaires en vitamine D étaient permis. Après 24 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés dans le groupe 5600 UI de vitamine D_3 (69 nmol/l soit 27,6 ng/ml) que dans le groupe 2800 UI de vitamine D_3 (64 nmol/l soit 25,5 ng/ml). Le pourcentage de patientes présentant une insuffisance en vitamine D était de 5,4 % dans le groupe 2800 UI de vitamine D_3 *versus* 3,2 % dans le groupe 5600 UI de vitamine D_3 pendant l'extension d'étude de 24 semaines. Le pourcentage de patientes présentant un déficit en vitamine D était de 0,3 % dans le groupe 2800 UI de vitamine D_3 *versus* zéro dans le groupe 5600 UI de vitamine D_3. Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les groupes de traitement. Le pourcentage de patientes avec une hypercalciurie à la fin de la période de 24 semaines n'était pas statistiquement différent entre les groupes de traitement.

Études alendronate :
L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire à 1 an, par rapport aux valeurs initiales ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe alendronate 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.
Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial ; n = 6459).
Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg/jour a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 % à 3 ans, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et celle du corps entier s'est maintenue.
L'essai FIT comprenait deux études contrôlées *versus* placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne

(5 mg/jour pendant 2 ans et 10 mg/jour pendant un ou deux ans supplémentaires) :
- FIT 1 : une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % *versus* placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % *versus* 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % *versus* placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % *versus* 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Résultats des tests biologiques :
Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires, de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 % et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 % et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ⩽ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Population pédiatrique :
L'alendronate monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Alendronate :
Absorption :
Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique, valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %. Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré au moins 30 minutes avant les premiers aliments ou boissons de la journée.
L'alendronate du comprimé de Fosavance (70 mg/2800 UI ; 70 mg/5600 UI) [association] est bioéquivalent au comprimé de 70 mg d'alendronate.
La biodisponibilité a été quasi nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.
Chez le sujet sain, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg à raison de 3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).
Distribution :
Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate, initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre, en excluant le volume osseux, est au moins de 28 L chez l'Homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques chez l'Homme est d'environ 78 %.
Biotransformation :
Rien ne suggère que l'alendronate est métabolisé chez l'animal ou chez l'Homme.
Élimination :
Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au [^{14}C], environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'Homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. On ne s'attend donc pas à ce que l'alendronate interfère avec d'autres substances médicamenteuses sur ce système d'excrétion chez l'Homme.
Colécalciférol :
Absorption :
Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration de Fosavance à jeun après une nuit et 2 heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps ($ASC_{0-120\,h}$) de la vitamine D_3 (taux non ajustés de vitamine D_3 endogène) était de 296,4 ng x h/ml (Fosavance 70 mg/2800 UI) et l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps ($ASC_{0-80\,heures}$) de la vitamine D_3 (taux non ajustés de vitamine D_3 endogène) était de 490,2 ng x h/ml (Fosavance 70 mg/5600 UI).
La moyenne des concentrations sériques maximales (Cmax) en vitamine D_3 était de 5,9 ng/ml (Fosavance 70 mg/2800 UI) et de 12,2 ng/ml (Fosavance 70 mg/5600 UI), et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale (Tmax) était de 12 heures (Fosavance 70 mg/2800 UI) et de 10,6 heures (Fosavance 70 mg/5600 UI).
La biodisponibilité des 2800 UI de vitamine D_3 contenue dans Fosavance est similaire à celle des 2800 UI de vitamine D_3 administrée seule. La biodisponibilité des 5600 UI de vitamine D_3 contenue dans Fosavance est similaire à celle des 5600 UI de vitamine D_3 administrée seule.
Distribution :
Après absorption, la vitamine D_3 liée aux chylomicrons atteint la circulation sanguine. La vitamine D_3 est rapidement distribuée en grande partie dans le foie où elle est métabolisée en 25-hydroxyvitamine D_3, qui est la principale forme de réserve. Des quantités plus petites sont distribuées dans les tissus adipeux et musculaire et y sont stockées sous forme de vitamine D_3, qui sera libérée ultérieurement dans la circulation. La forme circulante de la vitamine D_3 est liée à la protéine de liaison de la vitamine D.
Biotransformation :
La vitamine D_3 est rapidement métabolisée dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D_3 puis en 1,25-dihydroxyvitamine D_3 dans le rein, ce qui représente la forme biologiquement active. Une hydroxylation supplémentaire intervient avant l'élimination. Un petit pourcentage de vitamine D_3 est glycuroconjuguée avant élimination.
Élimination :
Lors de l'administration de vitamine D_3 radioactive chez des sujets sains, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité après 48 heures était de 2,4 % et l'élimination moyenne dans les fèces de la radioactivité après 4 jours était de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité éliminée était presque exclusivement celle des métabolites. La demi-vie moyenne de la vitamine D_3 dans le sérum après administration d'une dose orale de Fosavance (70 mg/2800 UI) est approximativement de 24 heures.
Insuffisance rénale :
Les études précliniques montrent que la fraction de l'alendronate qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la capture osseuse n'a été mise en évidence après administration intraveineuse en traitement prolongé de doses répétées allant jusqu'à 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patients ayant une insuffisance rénale. En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation légèrement supérieure d'alendronate dans l'os chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas eu d'étude non clinique avec l'association alendronate et colécalciférol.
Alendronate :
Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie à doses répétées, de génotoxicité, et de cancérogenèse. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu.
Colécalciférol :
A des doses bien plus importantes que celles utilisées en thérapeutique chez l'homme, une toxicité sur la reproduction a été observée chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/05/310/002 ; CIP 3400936925182 (RCP rév 15.09.16) 4 cp à 70 mg/2800 UI.
EU /1/05/310/004 ; CIP 3400937022347 (RCP rév 15.09.16) 12 cp à 70 mg/2800 UI.
EU /1/05/310/007 ; CIP 3400938201819 (RCP rév 15.09.16) 4 cp à 70 mg/5600 UI.
EU /1/05/310/008 ; CIP 3400938201987 (RCP rév 15.09.16) 12 cp à 70 mg/5600 UI.
Prix : 16,30 € (4 comprimés à 70 mg/2800 UI).
44,14 € (12 comprimés à 70 mg/2800 UI).
16,30 € (4 comprimés à 70 mg/5600 UI).
44,14 € (12 comprimés à 70 mg/5600 UI).
Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < − 3) ou ayant un T score ⩽ − 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m^2, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ».

Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

FOSFOCINE ®

fosfomycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion IV à 1 g : Flacon de poudre, boîte unitaire.
Poudre pour solution pour perfusion IV à 4 g : Flacon de poudre, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Fosfomycine (DCI) .... (sous forme de fosfomycine disodique)	1 g
ou	4 g

Excipient (commun) : acide succinique.

1 g de fosfomycine apporte 14,4 mEq (ou 0,33 g) de sodium.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la fosfomycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes définis en Pharmacodynamie comme sensibles.
Association à d'autres antibiotiques :
Il est indispensable d'utiliser la fosfomycine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants (résistance acquise, de nature chromosomique). Les associations avec les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, la colistine, la vancomycine sont souvent synergiques et jamais antagonistes.
La fosfomycine peut être utilisée dans les méningites à staphylocoques méti-R en association avec un autre antibiotique administré par voie générale ou locale.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
100 à 200 mg/kg/24 h, soit 8 à 12 g par 24 heures (voire 16 g lors d'infections très sévères) en plusieurs perfusions de 4 g d'une durée de 4 heures, l'intervalle entre les perfusions étant déterminé en fonction de la dose quotidienne.
Pour une dose quotidienne de 8 g : 2 perfusions de 4 g avec un intervalle de 8 heures.
Pour une dose quotidienne de 12 g : 3 perfusions de 4 g avec des intervalles de 4 heures.
Enfant :
La posologie moyenne est de 100 à 200 mg/kg/24 h, également en perfusion.
Insuffisant rénal :
- En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min), la posologie et le rythme des perfusions n'ont pas à être modifiés.
- Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, la posologie doit être adaptée comme suit : conserver la dose unitaire de 4 g par perfusion de 4 heures, mais modifier l'intervalle entre les perfusions.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Période libre entre deux perfusions (heures)
40-60	12
30-40	24
20-30	36
10-20	48
5-10	75

Chez l'hémodialysé : une perfusion de 2 g après chaque séance de dialyse.

MODE D'ADMINISTRATION :
Perfusion IV.
- Poudre pour solution pour perfusion IV à 1 g : reconstituer le contenu du flacon dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.
- Poudre pour solution pour perfusion IV à 4 g : reconstituer le contenu du flacon dans 15 ml d'eau pour préparations injectables.

La reconstitution de la fosfomycine dans l'eau est une réaction exothermique conduisant à un léger échauffement du flacon.
Les perfusions lentes, dans un volume de 50 ml au moins (poudre pour solution pour perfusion IV à 1 g) ou de 200 ml au moins (poudre pour solution pour perfusion IV à 4 g), seront préférées aux injections dans la tubulure, car elles permettent d'obtenir et de maintenir, pendant 24 heures, des taux sériques supérieurs aux CMI des souches sensibles.
La solution de fosfomycine est stable pendant 24 h dans les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5 %.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la fosfomycine et/ou à l'un des autres composants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La fosfomycine utilisée seule est susceptible d'entraîner rapidement la sélection d'un mutant résistant ; elle doit donc être associée avec un ou plusieurs autres antibiotiques.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 330 mg de sodium pour 1 g. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  Lors des traitements prolongés par des doses élevées, il est recommandé de surveiller la kaliémie notamment chez les insuffisants cardiaques digitalisés (possibilité d'hypokaliémie).
- Chez l'insuffisant rénal, adapter la posologie en fonction de l'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation de la fosfomycine peut être envisagée si besoin quel que soit le terme de la grossesse.
En effet, les données cliniques, bien qu'en nombre limité, et les données animales, sont rassurantes.
ALLAITEMENT :
La fosfomycine s'élimine par petite quantité dans le lait maternel ; par mesure de prudence et en l'absence d'étude précise chez le nouveau-né, l'allaitement est déconseillé pendant la période du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets hématologiques : Des cas de neutropénies ou d'agranulocytoses transitoires ont été décrits.
Effets dermatologiques : Des réactions cutanées à type d'urticaire, éruptions érythémateuses et exceptionnellement bulleuses ont été signalées.
Troubles du métabolisme : La teneur élevée en sodium de la fosfomycine peut éventuellement entraîner des troubles hydroélectrolytiques qui se manifestent par des œdèmes ou des troubles de la vigilance.
Réactions d'hypersensibilité : Il n'a pas été rapporté d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres antibactériens (code ATC : J01XX01).
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 32 mg/l et R > 32 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis* (20 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (2 - 40 %).
- Aérobies à Gram − : *Citrobacter, Enterobacter* (10 - 30 %), *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella* (16 - 30 %), *Neisseria meningitidis, Pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris* (10 - 20 %), *Providencia stuartii* (10 - 40 %), *Pseudomonas aeruginosa* (30 - 70 %), *Salmonella, Serratia* (15 - 40 %), *Shigella.*
- Anaérobies : *Fusobacterium.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Enterococcus faecium, Erysipelothrix, Listeria monocytogenes, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Morganella morganii, Stenotrophomonas maltophilia, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Bacteroïdes, Clostridium, Prevotella.*
- Autres : *Chlamydia, Mycoplasma.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

- Une perfusion continue pendant 4 heures d'une dose unique de 4 g donne des concentrations plasmatiques maximum (concentration à l'arrêt de la perfusion) de 123 µg/ml ± 16. La concentration décroît ensuite pour atteindre 24 µg/ml ± 7 à la 8e heure et 8 µg/ml ± 2 à la 12e heure.
- La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 2 h ± 0,2 après perfusion intraveineuse.
- Le taux de fixation de la fosfomycine aux protéines circulantes a été déterminé par la méthode d'ultrafiltration. La liaison aux protéines est inférieure à 10 %.

Diffusion :

Molécule de petite taille (PM = 138) diffusant très bien, la fosfomycine est retrouvée dans les différents tissus et humeurs à des taux généralement compris entre 20 et 50 % des taux sériques :

- dans le LCR : environ 20 % du taux sérique, le taux moyen dans le LCR étant plus élevé au cours de la phase active des méningites ;
- dans le liquide pleural : 7 à 43 % du taux sérique ;
- au niveau des amygdales : environ 50 % du taux sérique ;
- au niveau de la muqueuse sinusale : environ 30 % du taux sérique ;
- dans les expectorats : de 5 à 10 % du taux sérique.

La fosfomycine passe également : dans le liquide amniotique ; dans les lochies ; dans la lymphe ; dans l'humeur aqueuse ; dans les sécrétions bronchiques ; dans les collections purulentes (plèvre, sinus) ; dans l'os et les séquestres osseux (surtout si ceux-ci conservent un certain degré de vascularisation) ; dans la bile.

Biotransformation :

La fosfomycine n'est pas métabolisée.

Elle ne subit pas de cycle entérohépatique.

Excrétion :

La fosfomycine est excrétée par voie urinaire sous forme active principalement par filtration glomérulaire sans sécrétion ni résorption tubulaire et avec une clairance rénale similaire à celle de la clairance de la créatinine (100 à 120 ml/min).

La fosfomycine est éliminée dans les urines à plus de 85 % en 12 heures - une petite partie de l'antibiotique se retrouve dans les fèces (0,075 %). Les concentrations urinaires sont élevées. Lors d'une perfusion de 4 g de fosfomycine en 4 heures, elles atteignent 3000 mg/l au cours de la perfusion, 3800 mg/l entre la 4e et la 8e heure et 1600 mg/l entre la 8e et la 12e heure.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture/reconstitution/dilution :

Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400921791150 (2011) 1 g.
3400921791211 (2011) 4 g.

Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

FOSRENOL ®

lanthane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer à 500 mg (rond, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/500 » en relief sur une face ; blanc) : Boîte de 2 flacons de 45, avec sécurité enfant.

Comprimé à croquer à 750 mg (rond, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/750 » en relief sur une face ; blanc) : Boîte de 6 flacons de 15, avec sécurité enfant.

Comprimé à croquer à 1000 mg (rond, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/1000 » en relief sur une face ; blanc) : Boîte de 6 flacons de 15, avec sécurité enfant.

Poudre orale à 750 mg et à 1000 mg (blanche à blanc cassé) : Sachets, boîtes de 90 (9 boîtes de 10).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Carbonate de lanthane hydraté
exprimé en lanthane .... 500 mg
ou 750 mg
ou 1000 mg

Excipients (communs) : nébulisat de glucose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Poudre orale : *p sachet*

Carbonate de lanthane hydraté
exprimé en lanthane .... 750 mg
ou 1000 mg

Excipients (communs) : dextrates (hydratés), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Teneur en dextrates (contient du glucose) : 1066 mg en moyenne (cp à 500 mg) ; 1599 mg en moyenne (cp à 750 mg) ; 2132 mg en moyenne (cp à 1000 mg) ; 641,7 mg (sachet à 750 mg) ; 855,6 mg (sachet à 1000 mg).

DC INDICATIONS

Fosrenol est un chélateur du phosphate indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Fosrenol est également indiqué chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique non dialysés avec des niveaux de phosphate sérique ⩾ 1,78 mmol/l et chez qui un régime alimentaire pauvre en phosphate est insuffisant pour contrôler les niveaux de phosphate sérique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Comprimé :

Les comprimés doivent être mâchés minutieusement jusqu'à dissolution complète. Ils ne doivent pas être avalés entiers. Si nécessaire, écraser le comprimé au préalable.

Poudre orale :

Fosrenol poudre orale doit être mélangé avec une petite quantité d'aliments semi-liquides (par exemple de la compote de pommes ou un autre aliment similaire) et ingéré immédiatement (dans les 15 minutes). Le sachet ne doit être ouvert qu'immédiatement avant utilisation. Une fois mélangé avec des aliments, Fosrenol poudre orale ne doit pas être conservé pour une utilisation future.

Fosrenol poudre orale est insoluble et ne doit pas être dissous dans du liquide avant d'être administré.

Adultes, incluant les sujets âgés (> 65 ans) :

Fosrenol doit être pris pendant ou immédiatement après un repas, la dose quotidienne étant répartie entre les repas. Les patients doivent suivre le régime alimentaire recommandé afin de contrôler leurs apports en phosphates et en liquides.

Fosrenol est présenté sous forme de comprimé à croquer, et de poudre orale à mélanger avec des aliments semi-liquides, ce qui évite la nécessité d'un apport supplémentaire de liquide.

Le taux de phosphate sérique doit être contrôlé et la dose de Fosrenol adaptée progressivement toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à ce qu'une phosphorémie acceptable soit atteinte, avec une surveillance régulière ensuite.

La titration de la dose peut être effectuée avec la présentation en comprimés à croquer car ceux-ci sont disponibles en différents dosages, ce qui permet des augmentations plus faibles de la dose.

Le contrôle de la phosphorémie a été démontré dès la dose de 750 mg par jour.

Dans les études cliniques, la dose maximale étudiée chez un nombre limité de patients est de 3750 mg.

Chez les patients qui répondent au traitement par le lanthane, une phosphorémie acceptable est généralement atteinte avec des doses de 1500 à 3000 mg de lanthane par jour.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Fosrenol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Insuffisance hépatique :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de Fosrenol n'a pas été évalué.

Du fait de son mécanisme d'action et de l'absence de métabolisme hépatique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en cas d'insuffisance hépatique, mais les patients doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypophosphorémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un dépôt tissulaire de lanthane a été observé dans les études de Fosrenol chez l'animal. Sur 105 biopsies osseuses de patients traités par Fosrenol, dont certains pendant une durée allant jusqu'à 4,5 ans, une augmentation des concentrations de lanthane a été observée au cours du temps (cf Pharmacodynamie). Il n'existe pas de données cliniques concernant le dépôt de lanthane dans d'autres tissus chez l'homme.

L'utilisation de Fosrenol au-delà de 2 ans dans les études cliniques est actuellement limitée. Cependant, aucune modification du profil bénéfice risque n'a été observée chez des patients traités par Fosrenol pendant une durée allant jusqu'à 6 ans.

Les patients présentant un ulcère gastroduodénal aigu, une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn ou une occlusion intestinale n'ont pas été inclus dans les études cliniques de Fosrenol. Fosrenol ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Fosrenol peut provoquer une constipation (cf Effets indésirables) et la prudence s'impose donc chez les patients présentant des facteurs de risque d'occlusion intestinale (par exemple, antécédents de chirurgie abdominale, de péritonite).

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie. Fosrenol ne contient pas de calcium. Il convient donc de contrôler la calcémie à intervalles réguliers chez ces patients et d'administrer une supplémentation appropriée.

Le lanthane n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques mais il est très probablement excrété dans la bile. Les pathologies provoquant une diminution importante de la sécrétion biliaire peuvent être associées à une élimination progressivement plus lente du lanthane, ce qui peut entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées et une augmentation du dépôt tissulaire de lanthane (cf Pharmacocinétique, Sécurité préclinique). Le foie étant le principal organe d'élimination du lanthane absorbé, une surveillance du bilan hépatique est recommandée.

La tolérance et l'efficacité de Fosrenol n'ont été établies chez l'enfant et l'adolescent ; l'utilisation de Fosrenol chez l'enfant et l'adolescent n'est donc pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par Fosrenol doit être arrêté en cas d'apparition d'une hypophosphorémie.

Chez les patients traités par le carbonate de lanthane, les radiographies abdominales peuvent présenter une radio-opacité typique d'un agent d'imagerie.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, par exemple une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Le carbonate de lanthane hydraté peut augmenter le pH gastrique. Il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de Fosrenol et de médicaments connus pour interagir avec les antiacides (par exemple chloroquine, hydroxychloroquine et kétoconazole).
- Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de citrate n'a pas modifié l'absorption et les paramètres pharmacocinétiques du lanthane.
- Dans les études cliniques, l'administration de Fosrenol n'a pas eu d'effet sur les taux sériques des vitamines liposolubles A, D, E et K.
- Les études chez des volontaires sains ont montré que l'administration concomitante de Fosrenol avec la digoxine, la warfarine ou le métoprolol n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives du profil pharmacocinétique de ces médicaments.
- Dans une simulation de suc gastrique, le carbonate de lanthane hydraté n'a pas formé de complexes insolubles avec la warfarine, la digoxine, le furosémide, la phénytoïne, le métoprolol ou l'énalapril, suggérant un faible potentiel à modifier l'absorption de ces médicaments.
- Toutefois, des interactions avec des médicaments tels que la tétracycline et la doxycycline sont théoriquement possibles. En cas d'administration concomitante avec Fosrenol, il est recommandé de ne pas les prendre dans les 2 heures précédant ou suivant la prise de Fosrenol.
- Une étude de dose unique réalisée chez des volontaires sains a montré que la biodisponibilité de la ciprofloxacine orale était diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec Fosrenol. Il est recommandé de prendre les formulations de floxacine orale au moins 2 heures avant et 4 heures après Fosrenol.
- Les chélateurs du phosphate (y compris Fosrenol) diminuent l'absorption de la lévothyroxine. Par conséquent, le traitement thyroïdien substitutif doit être pris plus de 2 heures avant ou après l'administration de Fosrenol et une surveillance étroite du taux de TSH est recommandée chez les patients recevant les deux médicaments.
- Le carbonate de lanthane hydraté n'est pas un substrat du cytochrome P450 et in vitro, il n'inhibe pas de façon significative l'activité des principales isoenzymes du cytochrome P450 humain, les CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2C19.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Fosrenol chez la femme enceinte.

Une étude chez le rat a montré une fœtotoxicité (retard de l'ouverture des yeux et de la maturation sexuelle) et une diminution du poids des petits aux doses élevées (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Fosrenol n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Chez la femme, on ne sait pas si le lanthane est excrété dans le lait maternel. Le passage du lanthane dans le lait maternel n'a pas été étudié chez l'animal. Il convient d'être prudent dans la décision de poursuivre ou non l'allaitement ou le traitement par Fosrenol, en tenant compte du bénéfice potentiel de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice potentiel de Fosrenol pour la mère qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fosrenol peut provoquer des étourdissements et des vertiges, ce qui peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance du carbonate de lanthane a été évaluée dans plusieurs études cliniques. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés, à l'exception des céphalées et des réactions cutanées allergiques, sont de nature gastro-intestinale.

Ces effets sont diminués si Fosrenol est pris au cours d'un repas et diminuent généralement au cours du temps avec la poursuite du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

La fréquence des effets indésirables est présentée selon la classification par système organe selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Gastroentérite, laryngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hyperparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie
Peu fréquent	Hypercalcémie, hyperglycémie, hyperphosphorémie, hypophosphorémie, anorexie, augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
*Affections gastro-intestinales **	
Très fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Constipation, dyspepsie, flatulences
Peu fréquent	Éructation, indigestion, syndrome du côlon irritable, sécheresse de la bouche, œsophagite, stomatite, selles molles, affections dentaires, troubles gastro-intestinaux SAI (sans autre indication)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, hypersudation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, ostéoporose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, douleur thoracique, fatigue, malaise, œdème périphérique, algies, soif
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du taux d'aluminium sanguin, augmentation des gamma GT, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline, perte de poids

* Dans une étude clinique chez des volontaires sains, l'incidence d'événements indésirables gastro-intestinaux a été plus élevée avec la formulation en poudre orale de Fosrenol (13 sujets, 18,3 %) qu'avec les comprimés à croquer (4 sujets, 6,6 %).

Expérience post-commercialisation :

Au cours de l'utilisation post-AMM de Fosrenol, des réactions cutanées allergiques (incluant rash, urticaire et prurit) ayant un lien chronologique étroit avec le carbonate de lanthane ont été mises en évidence. Au cours des études cliniques, des réactions allergiques cutanées ont été observées très fréquemment (⩾ 1/10) à la fois dans le groupe Fosrenol et dans le groupe placebo/comparateur actif.

Bien qu'un certain nombre d'autres réactions isolées ait été rapporté, aucune de ces réactions n'a été considérée comme inattendue dans cette population de patients.

Des modifications transitoires de l'intervalle QT ont été observées, mais elles n'ont pas été associées à une augmentation des événements indésirables cardiaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. La dose quotidienne la plus élevée de lanthane administrée chez des volontaires sains pendant les études de phase I a été de 4718 mg pendant 3 jours.

Les événements indésirables observés ont été d'intensité légère à modérée incluant des nausées et des céphalées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie (code ATC : V03AE03).

Fosrenol contient du carbonate de lanthane hydraté. L'activité du carbonate de lanthane hydraté en tant que chélateur du phosphate résulte de la forte affinité des ions lanthane, libérés par le sel carbonate dans l'environnement acide de l'estomac, pour le phosphate alimentaire. Du phosphate de lanthane insoluble est formé, ce qui réduit l'absorption du phosphate à partir de l'appareil digestif.

Chez des volontaires sains recevant Fosrenol 3 fois par jour pendant 3 jours sous forme de poudre orale ou de comprimés à croquer, l'équivalence pharmacodynamique des deux formulations a été établie sur la base de l'excrétion urinaire de phosphate.

Données des études menées avec les comprimés à croquer :

Au total, 1130 patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse périodique ou DPCA ont été inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III. Trois études étaient contrôlées versus placebo (une étude à dose fixe et deux études avec titration de dose) et une étude versus comparateur actif (carbonate de calcium). Pendant ces études, 1016 patients ont reçu le carbonate de lanthane, 267 ont reçu le carbonate de calcium et 176 le placebo.

Deux études randomisées contrôlées versus placebo ont été menées chez des patients sous dialyse après une période de wash-out des chélateurs du phosphate antérieurs. Après titration du carbonate de lanthane pour atteindre un taux de phosphate sérique compris entre 1,3 et 1,8 mmol/l dans une étude (doses allant jusqu'à 2250 mg/jour) ou ⩽ 1,8 mmol/l dans une seconde étude (doses allant jusqu'à 3000 mg/jour), les patients ont été randomisés pour recevoir le carbonate de lanthane ou le placebo en traitement d'entretien. A l'issue de la phase randomisée contrôlée versus placebo de 4 semaines dans les deux études, la phosphorémie avait augmenté de 0,5 à 0,6 mmol/l dans le groupe placebo, par rapport aux patients qui avaient poursuivi le traitement par le carbonate de lanthane. La réponse a été maintenue chez 61 % des patients traités par le carbonate de lanthane versus 23 % des patients recevant le placebo.

L'étude contrôlée contre comparateur actif a montré qu'à la fin de la période de titration de 5 semaines, la phosphorémie avait diminué au taux cible de 1,8 mmol/l chez 51 % des patients du groupe lanthane versus 57 % des patients du groupe carbonate de calcium. A la semaine 25, les pourcentages de patients présentant une phosphorémie contrôlée ont été similaires dans les deux groupes de traitement : 29 % dans le groupe lanthane et 30 % dans le groupe carbonate de calcium (en utilisant l'approche données manquantes = échec). La phosphorémie moyenne a été réduite dans des proportions similaires dans les deux groupes de traitement.

D'autres études d'extension à long terme ont démontré le maintien de la diminution de la phosphorémie chez certains patients après l'administration continue de carbonate de lanthane pendant au moins 2 ans.

Dans les études comparatives, une hypercalcémie a été rapportée chez 0,4 % des patients traités par Fosrenol versus 20,2 % des patients recevant des chélateurs à base de calcium. Le taux de PTH sérique peut fluctuer en fonction des taux sériques de calcium, de phosphate et de vitamine D du patient. Fosrenol n'a pas d'effets directs sur le taux de PTH sérique.

Dans les études à long terme des pathologies osseuses, il a été observé une tendance à une augmentation des concentrations osseuses de lanthane au cours du temps dans la population témoin par rapport aux données moyennes, avec une multiplication par 3 de la concentration médiane le mois 24 par rapport à une valeur initiale de 53 µg/kg. Chez les patients traités par le carbonate de lanthane, la concentration osseuse de lanthane a augmenté pendant les 12 premiers mois de traitement jusqu'à une concentration médiane de 1328 µg/kg (intervalle, 122-5513 µg/kg). Les concentrations médianes et intervalles aux mois 18 et 24 ont été similaires à ceux observés au mois 12. La concentration médiane au mois 54 a été de 4246 µg/kg (intervalle, 1673-9792 µg/kg).

Les biopsies osseuses appariées (pratiquées au début de l'étude et après 1 ou 2 ans), réalisées chez les patients randomisés pour recevoir Fosrenol ou le carbonate de calcium dans une étude et chez les patients randomisés pour recevoir Fosrenol ou un autre traitement dans une seconde étude, n'ont pas montré de différences entre les groupes en termes de développement d'anomalies de la minéralisation.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fosrenol dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de l'hyperphosphorémie (cf Posologie/Mode d'administration sur les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La liaison entre le lanthane et le phosphate alimentaire se produisant dans la lumière de l'estomac et de la partie haute de l'intestin grêle, l'efficacité thérapeutique de Fosrenol ne dépend pas des concentrations plasmatiques de lanthane.

Le lanthane est présent dans l'environnement. La mesure des concentrations naturelles chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique non traités par le carbonate de lanthane hydraté pendant les études cliniques de phase III a révélé des concentrations inférieures à 0,05 à 0,90 ng/ml dans le plasma et inférieures à 0,006 à 1,0 µg/g dans les échantillons de biopsie osseuse.

Absorption :

Chez des volontaires sains recevant Fosrenol 3 fois par jour pendant 3 jours sous forme de poudre orale ou de comprimés à croquer, l'exposition systémique au lanthane (sur la base de l'ASC_{0-48} et de la Cmax) a été plus élevée d'environ 30 % et plus variable après l'administration de Fosrenol poudre orale qu'avec la formulation en comprimés à croquer. En comparant avec les données concernant le comprimé à croquer (voir ci-dessous), l'exposition systémique due à la poudre orale est toujours compatible avec une biodisponibilité absolue inférieure à 0,002 %.

Données des études menées avec les comprimés à croquer :

Le carbonate de lanthane est faiblement soluble dans l'eau (< 0,01 mg/ml à pH 7,5) et son absorption est minimale après une administration orale. Chez l'homme, la biodisponibilité orale absolue est estimée à moins de 0,002 %.

Après administration de doses orales uniques de 250 à 1000 mg de lanthane chez des volontaires sains, l'ASC plasmatique et la Cmax augmentent en fonction de la dose, mais de façon moins que proportionnelle, ce qui est compatible avec une absorption limitée par la dissolution. Chez les volontaires sains, la demi-vie d'élimination apparente plasmatique est de 36 heures.

Chez des patients sous dialyse rénale traités pendant 10 jours par 1000 mg de lanthane 3 fois par jour, la concentration plasmatique maximale moyenne (± ET) a été de 1,06 (± 1,04) ng/ml et l'ASC dernière mesure de 31,1 (± 40,5) ng x h/ml. La surveillance régulière des concentrations sanguines chez 1707 patients sous dialyse rénale recevant le carbonate de lanthane hydraté pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a pas montré d'augmentation des concentrations plasmatiques de lanthane pendant cette période.

Distribution :

Le lanthane ne s'accumule pas dans le plasma chez l'homme ou chez l'animal après administrations orales répétées de carbonate de lanthane hydraté. Après administration orale, la faible fraction de lanthane absorbée est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99,7 %) et dans les études chez l'animal, elle est largement distribuée dans les tissus, essentiellement l'os, le foie et l'appareil digestif, y compris les ganglions lymphatiques mésentériques. Dans les études à long terme chez l'animal, les concentrations de lanthane dans plusieurs tissus, notamment l'appareil digestif, l'os et le foie, ont augmenté au cours du temps jusqu'à des niveaux représentant plusieurs fois les concentrations observées dans le plasma. Un état d'équilibre de la concentration de lanthane a été atteint dans certains tissus, par exemple le foie, tandis que les concentrations dans l'appareil digestif ont augmenté avec la durée du traitement. Les modifications des concentrations tissulaires de lanthane après l'arrêt du traitement ont été différentes selon les tissus. Un pourcentage relativement élevé de lanthane a été retenu dans les tissus pendant plus de 6 mois après l'arrêt du traitement (% médian retenu dans l'os ⩽ 100 % [chez le rat] et ⩽ 87 % [chez le chien] et dans le foie ⩽ 6 % [rat] et ⩽ 82 % [chien]). Aucun effet indésirable n'a été associé au dépôt tissulaire de lanthane observé dans les études à long terme chez des animaux ayant reçu des doses orales élevées de carbonate de lanthane (cf Sécurité préclinique, cf Pharmacodynamie pour des informations concernant les modifications des concentrations de lanthane dans les biopsies osseuses pratiquées chez des patients sous dialyse rénale après 1 an de traitement par des chélateurs du phosphate contenant du lanthane versus chélateurs de phosphate contenant du calcium).

Métabolisme :

Le lanthane n'est pas métabolisé.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec atteinte hépatique. Chez les patients présentant des pathologies hépatiques associées à l'inclusion dans les études cliniques de phase III, aucune augmentation de l'exposition plasmatique au lanthane ou de dégradation de la fonction rénale n'a été montrée après le traitement par Fosrenol pendant une durée allant jusqu'à 2 ans.

Élimination :

Le lanthane est éliminé essentiellement dans les selles, la fraction éliminée dans les urines ne représentant qu'environ 0,000031 % d'une dose orale chez les volontaires sains (clairance rénale d'environ 1 ml/min, représentant moins de 2 % de la clairance plasmatique totale).

Après administration intraveineuse chez des animaux, le lanthane est éliminé essentiellement dans les selles (74 % de la dose), à la fois par voie biliaire et par transfert direct à travers la paroi intestinale. L'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Une étude de pharmacologie de sécurité réalisée chez le rat a montré une diminution de l'acidité gastrique après administration de carbonate de lanthane hydraté. Chez des rates ayant reçu des doses élevées de carbonate de lanthane hydraté du jour 6 de gestation jusqu'au jour 20 post-partum, il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle, mais une diminution du poids des petits et des retards de certains marqueurs du développement (ouverture des yeux et du vagin) ont été observés. Chez des lapines ayant reçu des doses élevées de carbonate de lanthane hydraté pendant la gestation, une toxicité maternelle avec une diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids des mères, une augmentation des pertes avant et après nidation et une diminution du poids des petits ont été observées.

Le carbonate de lanthane hydraté ne s'est pas révélé carcinogène chez la souris ou le rat. Chez la souris, une augmentation des adénomes glandulaires gastriques a été observée dans le groupe recevant la dose élevée (1500 mg/kg/jour). La réponse néoplasique chez la souris est considérée comme étant liée à une exacerbation des modifications gastriques pathologiques spontanées et ayant peu de signification clinique.

Les études chez l'animal ont montré un dépôt de lanthane dans les tissus, essentiellement dans l'appareil digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie et l'os (cf Pharmacocinétique). Cependant, des études sur la durée de vie chez des animaux sains n'ont pas montré de risque pour l'homme associé à l'utilisation de Fosrenol. Aucune étude spécifique d'immunotoxicité n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936927544 (2005, RCP rév 16.10.15) cp 500 mg.
3400936928374 (2005, RCP rév 16.10.15) cp 750 mg.
3400936929036 (2005, RCP rév 16.10.15) cp 1000 mg.
3400922361901 (2012, RCP rév 17.07.13) pdre 750 mg.
3400922362090 (2012, RCP rév 17.07.13) pdre 1000 mg.

Prix : 167,73 € (90 comprimés à 500 mg)
221,86 € (90 comprimés à 750 mg)
234,43 € (90 comprimés à 1000 mg)
221,86 € (90 sachets de poudre orale à 750 mg).
234,43 € (90 sachets de poudre orale à 1000 mg).

Non remb Séc soc dans l'indication « Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique non dialysés ayant un taux de phosphate sérique ⩾ 1,78 mmol/l et chez lesquels un régime alimentaire pauvre en phosphates seul est insuffisant pour contrôler la phosphorémie ».

Remb Séc soc à 65 % dans la seule indication « Contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) en seconde intention ». Collect.

Titulaire de l'AMM : Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire RG24 8EP, Royaume-Uni.

Exploitant :

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

FOSTIMONKIT ®

urofollitropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *et solvant* (clair et incolore) *pour solution injectable SC à 75 UI, 150 UI, 225 UI et 300 UI :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 1 ml de solvant avec dispositif de back-stop + une aiguille pour la reconstitution et une aiguille pour l'injection sous-cutanée (éléments conditionnés sous blister), boîtes de 1 et de 5.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Urofollitropine (DCI) ou hormone folliculo-stimulante (FSH)	75 UI
ou	150 UI
ou	225 UI
ou	300 UI

Excipient (commun) : lactose monohydraté.

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.

Solutions reconstituées :

- Fostimonkit 75 UI : 1 ml de solution reconstituée contient 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 375 UI ou 450 UI d'urofollitropine quand respectivement 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 flacons sont reconstitués dans 1 ml de solvant.
- Fostimonkit 150 UI : 1 ml de solution reconstituée contient 150 UI, 300 UI ou 450 UI d'urofollitropine quand respectivement 1, 2 ou 3 flacons sont reconstitués dans 1 ml de solvant.
- Fostimonkit 225 UI : 1 ml de solution reconstituée contient 225 UI ou 450 UI d'urofollitropine lorsque 1 ou 2 flacons sont respectivement reconstitués dans 1 ml de solvant.
- Fostimonkit 300 UI : 1 ml de solution reconstituée contient 300 UI d'urofollitropine.

L'activité spécifique in vivo est supérieure ou égale à 5000 UI de FSH par mg de protéine.

DC INDICATIONS

Stérilité chez la femme :

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tout traitement par Fostimonkit doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la stérilité.

Il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie doit donc être ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. Ceci nécessite la mise en œuvre d'examens échographiques et d'une surveillance des taux d'estradiol.

Anovulation (y compris SOPK) :

L'objectif du traitement par Fostimonkit est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après l'administration d'hCG. Fostimonkit peut être administré en injection quotidienne. Chez les patientes réglées, le traitement devra commencer au cours des 7 premiers jours du cycle menstruel.

Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté, si nécessaire, de 37,5 UI (jusqu'à 75 UI), à 7 jours ou de préférence à 14 jours d'intervalle, afin d'obtenir une réponse adéquate, mais non excessive.

Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente déterminée en mesurant la taille du follicule dominant par échographie et/ou les taux d'œstrogènes.

La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions.

L'administration de Fostimonkit est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'estradiol augmentent trop rapidement, plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, la dose quotidienne devra être réduite. Étant donné que les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules préovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée afin de prévenir une grossesse multiple. La patiente devra utiliser un moyen de contraception mécanique ou s'abstenir d'avoir des rapports sexuels jusqu'au début du cycle menstruel suivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné.

La dose quotidienne maximale de FSH ne doit pas, en général, dépasser 225 UI.

En l'absence de réponse adéquate, après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et la patiente recommencera un traitement avec une dose de départ plus élevée que dans le cycle abandonné.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Fostimonkit. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.

Sinon, une insémination artificielle peut être réalisée.

Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP :

La désensibilisation avec un agoniste de la Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH.

Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de Fostimonkit environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera, après les 2 semaines de traitement par agoniste, 150 à 225 UI de FSH durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.

Un autre schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de FSH par jour, en commençant le 2e ou le 3e jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux sériques d'œstrogènes et/ou par un examen échographique), en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général,

un développement folliculaire adéquat est obtenu, en moyenne, vers le 10e jour de traitement (5 à 20 jours).
Lorsqu'une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5000 à 10 000 UI d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Fostimonkit, pour induire la maturation folliculaire finale.
La ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

MODE D'ADMINISTRATION :

Fostimonkit est administré par voie sous-cutanée.
La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'utilisation, avec le solvant joint.
Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, Fostimonkit doit être administré lentement. On changera les points d'injection afin d'éviter l'apparition de lipoatrophie.
Toute solution non utilisée doit être jetée.
L'injection sous-cutanée pourra être réalisée par la patiente elle-même, si les instructions et les recommandations du médecin ont été données et suivies strictement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la FSH ou à l'un des excipients.
- Ovaires hypertrophiés ou kystes non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires.
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.
- Lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas être obtenue, par exemple :
  - insuffisance ovarienne primaire ;
  - malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse ;
  - fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'auto-injection de Fostimonkit ne devra être réalisée que par des patientes motivées, entraînées et pouvant disposer de conseils avisés. Au préalable, il faudra leur montrer la technique d'injection sous-cutanée, indiquer les zones d'injection possibles, montrer comment on prépare la solution à injecter. La première injection de Fostimonkit doit être réalisée sous contrôle médical strict.
En particulier chez les patientes présentant une hypersensibilité connue aux gonadotrophines, une réaction anaphylactique est toujours possible. Chez ces patientes, la première injection de Fostimonkit doit être réalisée par un médecin dans un service doté d'équipement de réanimation cardiopulmonaire.
Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.

Grossesses multiples :
L'incidence des grossesses multiples après assistance médicale à la procréation est corrélée au nombre d'ovocytes/embryons replacés. Chez les patientes recevant un traitement d'induction de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples est accrue, comparée au mode de conception naturel. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Afin de limiter les risques de grossesses multiples, une surveillance attentive de la réponse ovarienne est recommandée.

Hyperstimulation ovarienne non souhaitée :
Pour les femmes traitées, une évaluation échographique de la maturation folliculaire et un dosage de l'estradiol plasmatique seront réalisés avant le traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Hormis le développement d'un nombre élevé de follicules, les concentrations d'estradiol peuvent augmenter très rapidement, plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, et éventuellement atteindre des valeurs excessives. Le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne peut être confirmé par échographie. Si cette hyperstimulation ovarienne non souhaitée se produit (c'est-à-dire n'entrant pas dans le cadre d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée dans un programme de procréation médicalement assistée), l'administration de Fostimonkit devra être interrompue. Dans ce cas, on évitera toute possibilité de grossesse et l'hCG ne sera pas administrée parce qu'elle pourrait induire, en plus d'une ovulation multiple, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître. Il se caractérise par de gros kystes ovariens (ayant tendance à se rompre), une ascite, souvent un hydrothorax et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHO (cf Effets indésirables).

Fausses couches :
Les taux de fausses couches spontanées sont plus élevés chez les patientes recevant de la FSH que ceux rencontrés dans la population générale, mais comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de fertilité.

Grossesses ectopiques :
Étant donné que les femmes infertiles suivant des traitements de procréation médicalement assistée, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence de grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

Tumeurs des organes de la reproduction :
Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Malformations congénitales :
Après utilisation des techniques de reproduction assistée, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.

Événements thromboemboliques :
Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel > 30 kg/m²) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériel, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques (cf Effets indésirables).

Maladies infectieuses :
Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de l'urine humaine. Ceci s'applique également à des agents pathogènes jusqu'ici inconnus.
Ce risque est cependant limité par le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée sur des virus modèles et notamment pour le VIH, les Herpès virus et les papillomavirus.
A ce jour, l'expérience clinique avec les produits contenant des follitropines est rassurante concernant l'absence de transmission de virus associé à l'administration de gonadotrophines extraites d'urine humaine.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée chez l'homme avec Fostimonkit. Malgré l'absence d'expérience clinique, l'utilisation simultanée de Fostimonkit et de citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Fostimonkit n'est pas indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.
Aucun risque tératogène n'a été rapporté suite à une hyperstimulation ovarienne contrôlée lors de l'utilisation clinique de gonadotrophines urinaires. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique n'est disponible.
Aucun effet tératogène n'a été observé au cours d'études chez l'animal.

ALLAITEMENT :

La sécrétion de prolactine pendant l'allaitement peut entraîner une faible réponse à la stimulation ovarienne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, Fostimonkit n'est pas susceptible d'avoir une influence sur la capacité des patients à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques conduites avec Fostimonkit sont classés dans le tableau ci-dessous par systèmes d'organes et fréquence. La plupart sont de sévérité faible à modérée.
Parmi chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les effets les plus fréquents en premier, la convention étant la suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à ⩽ 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à ⩽ 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à ⩽ 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000) ; inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).
Parmi chaque fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de sévérité décroissante.
Pour les autres effets indésirables pouvant être associés à l'utilisation des gonadotrophines telles que la FSH, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Classe des systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables (terminologie MedDRA)
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperthyroïdisme
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Humeur labile
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Léthargie, vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation, distension abdominale
	Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales, dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Érythème, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Cystite
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
	Peu fréquent	Gonflement des seins, douleur mammaire, bouffées de chaleur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur
	Peu fréquent	Fatigue
Investigations	Peu fréquent	Temps de saignement allongé

Des réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur et hématome) ont été rarement observées.
Dans de rares cas, des thromboembolies artérielles ont été associées au traitement par ménotropine/gonadotrophine chorionique humaine.
Les taux de fausses couches avec un traitement par les gonadotrophines sont comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de stérilité.
Un faible risque d'augmentation de grossesses extra-utérines a été observé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur la toxicité aiguë de Fostimonkit chez l'homme, mais la toxicité aiguë des préparations de gonadotrophines urinaires s'est avérée très faible dans les études réalisées chez l'animal. L'administration de FSH à une posologie trop élevée peut conduire à une hyperstimulation ovarienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Gonadotrophines (code ATC : G03GA04).
Fostimonkit est composé d'hormone folliculo-stimulante (FSH) hautement purifiée, à partir de gonadotrophine ménopausique humaine (HMG). L'effet le plus important résultant d'une administration parentérale de FSH est le développement et la maturation de follicules de De Graaf.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection sous-cutanée de 300 UI de Fostimonkit, la Cmax est égale à 5,74 UI/l ± 0,95, et le Tmax à 21,33 heures ± 9,18. L'AUC_0-∞ est égale à 541,22 UI/l × heure ± 113,83, ce qui correspond approximativement au double de ce qui est décrit dans la littérature après administration intramusculaire de 150 UI de uFSH : 258,6 UI/l x heure ± 47,9 (mesures de la FSH plasmatique effectuées par RIA).
La demi-vie d'élimination est d'environ 50 heures.
Après injection intramusculaire, la littérature rapporte que la biodisponibilité de la FSH est d'environ 70 %.
La pharmacocinétique de la FSH chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée conduites avec les FSH recombinantes n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Le test d'Ames n'a pas mis en évidence d'effet mutagène de la FSH.
Aucune étude de carcinogenèse n'a été conduite.
Lors d'une étude de fertilité chez le rat et le lapin, des doses importantes de FSH recombinante ont montré un effet pharmacologique marqué sur les ovaires et les autres organes génitaux, se traduisant par une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryo-fœtale.
Fostimonkit s'est montré bien toléré après administration sous-cutanée lors d'une étude conduite chez le lapin.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilités, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection.
Chaque flacon est à usage unique. Le produit doit être reconstitué sous conditions aseptiques.
Fostimonkit ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans l'emballage.
Une surface de travail propre doit être préparée et les mains doivent en premier lieu être lavées avant la reconstitution de la solution.
Placer sur la surface propre tous les accessoires suivants :
- deux cotons imbibés d'alcool (non fournis),
- un flacon contenant la poudre de Fostimonkit,
- une seringue préremplie de solvant,
- une aiguille pour la reconstitution de la solution à injecter,
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée.

Les voies d'injection intramusculaire et sous-cutanée sont possibles. Si la voie intramusculaire est préférée, des aiguilles appropriées pour l'injection intramusculaire (non fournies) seront nécessaires.

Reconstitution de la solution à injecter, utilisant un flacon de poudre :
Préparer la solution pour injection :
1. Retirer le capuchon de la seringue préremplie, monter l'aiguille pour reconstitution (aiguille longue) sur la seringue.
2. Retirer le capuchon plastique coloré du flacon contenant la poudre en le soulevant doucement. Désinfecter la surface du bouchon en caoutchouc en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.
3. Prendre la seringue, retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre à travers le milieu du dessus du capuchon en caoutchouc. Appuyer fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution dans la poudre. Ne pas secouer mais faire doucement rouler le flacon entre les doigts jusqu'à dissolution complète de la poudre, en prenant soin d'éviter la formation de mousse.
4. Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue.

Avec la seringue toujours en place, retourner le flacon tête en bas :
- s'assurer que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide ;
- tirer doucement sur le piston afin d'aspirer toute la solution dans la seringue ;
- vérifier que la solution reconstituée est claire et incolore.

Préparation de doses plus élevées, utilisant plus d'un flacon de poudre :
Pour reconstituer plus d'un flacon de Fostimonkit, à la fin de l'étape 4 ci-dessus, prélever à nouveau avec la seringue le contenu reconstitué du premier flacon et l'injecter lentement dans un second flacon. Répéter les étapes 2 à 4 pour le second flacon et les suivants, jusqu'à ce que le contenu du nombre de flacons correspondant au dosage prescrit soit dissous (dans la limite du dosage maximum total de 450 UI, correspondant à un maximum de 6 flacons pour Fostimonkit 75 UI, 3 flacons de Fostimonkit 150 UI ou 2 flacons de Fostimonkit 225 UI).

La solution doit être claire et incolore.

Élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (après l'injection, toutes les aiguilles, flacons et seringues vides doivent être immédiatement jetés dans un récipient prévu à cet effet).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400937609357 (2006, RCP rév 27.07.15) 75 UI x 1.
3400937609418 (2006, RCP rév 27.07.15) 75 UI x 5.
3400937609647 (2006, RCP rév 27.07.15) 150 UI x 1.
3400937609708 (2006, RCP rév 27.07.15) 150 UI x 5.
3400927435966 (2013, RCP rév 27.07.15) 225 UI x 1.
3400927436048 (2013, RCP rév 27.07.15) 225 UI x 5.
3400927436109 (2013, RCP rév 27.07.15) 300 UI x 1.
3400927436277 (2013, RCP rév 27.07.15) 300 UI x 5.

Prix : 18,44 € (1 flacon à 75 UI + 1 ser préremplie de solvant).
83,59 € (5 flacons à 75 UI + 5 ser préremplies de solv).
34,72 € (1 flacon à 150 UI + 1 ser préremplie de solv).
159,11 € (5 flacons à 150 UI + 5 ser préremplies de solv).
48,02 € (1 flacon à 225 UI + 1 ser préremplie de solv).
225,20 € (5 flacons à 225 UI + 5 ser préremplies de solv).
62,91 € (1 flacon à 300 UI + 1 ser préremplies de solv).
298,03 € (5 flacons à 300 UI + 5 ser préremplies de solv).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

FOZIRETIC voie orale

fosinopril sodique, hydrochlorothiazide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

FRACTAL voie orale

fluvastatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Prévention cardiovasculaire
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Hypolipémiants

FRACTAL LP voie orale

fluvastatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Prévention cardiovasculaire
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Hypolipémiants

FRAGMINE®

7500 UI anti-Xa/0,3 ml, 10 000 UI anti-Xa/0,4 ml, 12 500 UI anti-Xa/0,5 ml, 15 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 18 000 UI anti-Xa/0,72 ml

daltéparine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 7500 UI anti-Xa/0,3 ml : Seringues pré-remplies, avec système de sécurité Needle-Trap, boîte de 10.

Solution injectable à 10 000 UI anti-Xa/0,4 ml, à 12 500 UI anti-Xa/0,5 ml, à 15 000 UI anti-Xa/0,6 ml et à 18 000 UI anti-Xa/0,72 ml : Seringues pré-remplies, avec système de sécurité Needle-Trap, boîtes de 5.

COMPOSITION *p seringue*

Daltéparine sodique (DCI)		7500 UI anti-Xa
	ou	10 000 UI anti-Xa
	ou	12 500 UI anti-Xa
	ou	15 000 UI anti-Xa
	ou	18 000 UI anti-Xa

Excipients :
Hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

1 ml de Fragmine 7500 UI anti-Xa/0,3 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 10 000 UI anti-Xa/0,4 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 12 500 UI anti-Xa/0,5 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 15 000 UI anti-Xa/0,6 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 18 000 UI anti-Xa/0,72 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.

DC INDICATIONS

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).
Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récidives, chez les patients cancéreux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récidives chez les patients cancéreux :
Une seule injection par jour.
Ces présentations sont adaptées à l'adulte.
Ne pas injecter par voie IM.
Utilisation du système de sécurité Needle-Trap : cf Modalités manipulation/élimination.

Technique de l'injection sous-cutanée :

- Ne pas purger la bulle d'air dans les seringues pré-remplies.
- L'injection sous-cutanée de la daltéparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche ou sur la face antérieure des cuisses en cas d'intolérance locale.
- L'aiguille doit être introduite perpendiculairement, et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Recommandation générale :
La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Voir également ci-dessous la conduite à tenir en cas de thrombopénie induite par la chimiothérapie.

Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récidives pendant le 1er mois suivant l'événement chez les patients cancéreux :
Fréquence d'administration :
1 injection par jour.
Dose administrée :
La dose par injection est de 200 UI anti-Xa/kg. La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 18 000 UI.
Le flacon* sera utilisé avec des seringues d'un volume maximum de 1 ml et graduées de 0,01 ml en 0,01 ml. Le tableau ci-dessous présente des exemples de volumes à administrer par jour en fonction du poids corporel du patient. Les seringues pré-remplies pourront être également utilisées lorsque le poids des patients correspond aux dosages.
Une surveillance régulière du poids des patients cancéreux est nécessaire pour ajuster le traitement en fonction d'un poids récent.

Poids corporel (kg)	Volume (ml) de daltéparine recommandé par injection (flacon* 25 000 UI/ml)	Seringue pré-remplie correspondante (25 000 UI/ml)
40-42	0,32	
43-47	0,36	
48-52	0,40	Seringue pré-remplie 10 000
53-56	0,44	
57-59	0,47	
60-64	0,50	Seringue pré-remplie 12 500
65-68	0,53	
69-72	0,56	
73-77	0,60	Seringue pré-remplie 15 000
78-82	0,64	
83-87	0,68	
⩾ 88	0,72**	Seringue pré-remplie 18 000**

* Non disponible à la date du 21.06.2017.
** Cette posologie maximale de 0,72 ml (18 000 UI) a été utilisée chez des patients pesant jusqu'à 132 kg dans l'étude CLOT.

Prévention des récidives des événements thromboemboliques veineux du 2e au 6e mois suivant l'événement chez les patients cancéreux :
Fréquence d'administration :
1 injection par jour.
Dose administrée :
La dose par injection est de 150 UI anti-Xa/kg. La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 18 000 UI.
Les seringues pré-remplies seront utilisées à l'aide du tableau ci-dessous.
Une surveillance régulière du poids des patients cancéreux est nécessaire pour ajuster le traitement en fonction d'un poids récent.

Poids corporel (kg)	Dose de daltéparine recommandée (UI/j) (seringue pré-remplie à 25 000 UI/ml)
40-56	7500 UI dans 0,3 ml
57-68	10 000 UI dans 0,4 ml
69-82	12 500 UI dans 0,5 ml
83-98	15 000 UI dans 0,6 ml
> 99	18 000 UI dans 0,72 ml

Durée du traitement :
La durée recommandée est de 6 mois. L'intérêt de poursuivre le traitement au-delà de cette période sera évalué en fonction du rapport bénéfice/risque individuel, en prenant notamment en compte l'évolutivité du cancer. Si le traitement anticoagulant doit être poursuivi, aucune donnée n'étant disponible avec la daltéparine au-delà de 6 mois de traitement, un relais par les antagonistes de la vitamine K sera envisagé selon les règles usuelles de prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Recommandation en cas de thrombopénie survenant sous traitement chez les patients cancéreux :
En cas de thrombopénie induite par la chimiothérapie, la posologie de daltéparine sera adaptée selon la stratégie suivante :

- en cas de plaquettes < 50 000/mm^3, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celles-ci reviennent au-dessus de 50 000/mm^3 ;
- en cas de plaquettes comprises entre 50 000 et 100 000/mm^3, la posologie initialement recommandée doit être réduite selon le tableau ci-dessous. Une fois les plaquettes revenues au-dessus de 100 000/mm^3, le traitement sera repris selon les posologies définies au préalable.

Dose de daltéparine prévue (UI/j)	Dose réduite de daltéparine (UI/j) en cas de thrombopénie
7500	5000
10 000	7500
12 500	10 000
15 000	12 500
18 000	15 000

Populations particulières :
Insuffisance rénale :

- Clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft : en l'absence de données, ce médicament est contre-indiqué (cf Contre-indications), à l'exception de l'administration au cours de l'hémodialyse.
- Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft : dans cette situation, la dose de daltéparine doit être adaptée en tenant compte de l'activité anti-Xa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de la daltéparine sodique n'ont pas été démontrées chez l'enfant.
Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

- Contrôle de l'activité anti-Xa chez l'enfant :
  La détermination du pic de l'activité anti-Xa environ 4 heures après l'administration doit être prise en compte chez certaines populations de patients recevant Fragmine, dont les enfants.
  Lors d'un traitement curatif à raison d'une injection quotidienne, l'activité anti-Xa, mesurée 4 heures après son administration, doit être en général maintenue entre 0,5 et 1,0 UI/ml.
  En cas de fonction rénale diminuée et physiologiquement variable, telle qu'observée chez les nouveau-nés, une surveillance étroite de l'activité anti-Xa est nécessaire.
  Lors d'un traitement prophylactique, l'activité anti-Xa doit être en général maintenue entre 0,2 à 0,4 UI/ml.
  Comme avec tous les antithrombotiques, il existe un risque de saignement systémique lors de l'administration de Fragmine. Une attention particulière doit être portée aux patients récemment opérés, lors de l'administration de doses élevées. Après l'instauration du traitement, une surveillance accrue devra être mise en place en vue d'éviter des complications hémorragiques. Cela peut se faire par un examen clinique de ces patients, par une observation minutieuse du drainage chirurgical, ainsi que les dosages périodiques du taux d'hémoglobine et de l'activité anti-Xa.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la daltéparine sodique ou à d'autres héparines de bas poids moléculaires/héparine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II confirmée ou suspectée sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Ulcère gastroduodénal aigu.
- Hémorragie intracérébrale ou autre hémorragie active.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Endocardite infectieuse aiguë ou subaiguë.
- Lésions ou interventions chirurgicales au niveau du système nerveux central, des yeux ou des oreilles.
- Insuffisance rénale : en l'absence de données, en cas de clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft, à l'exception de l'administration au cours de l'hémodialyse. Pour le calcul de la formule de Cockcroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Une anesthésie péridurale, une rachianesthésie ou une ponction lombaire ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif à doses élevées par HBPM (telles que celles nécessaires pour traiter une thrombose veineuse profonde aiguë, une embolie pulmonaire ou une coronaropathie instable).
- Chez le sujet pesant < 40 kg, en l'absence de données.

Ce médicament est **généralement déconseillé** dans les cas suivants :

- Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min.
- Femme enceinte (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre HBPM ou par celui d'un autre polysaccharide de synthèse, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.
Fragmine ne doit pas être injecté par voie intramusculaire. En raison du risque d'hématome, l'injection intramusculaire d'autres médicaments doit être évitée quand la dose quotidienne de daltéparine sodique est supérieure à 5000 UI.

MISES EN GARDE :
La prudence est recommandée en cas de thrombopénie et d'anomalie de la fonction plaquettaire, d'insuffisance hépatique et rénale sévères, d'hypertension non contrôlée, de rétinopathie hypertensive ou diabétique.
La prudence est également recommandée en cas de traitement par de fortes doses de daltéparine sodique (telles que celles nécessaires pour traiter une thrombose veineuse profonde aiguë, une embolie pulmonaire ou une coronaropathie instable), chez les patients qui viennent d'être opérés et également lorsqu'un risque accru d'hémorragie est soupçonné.

Risque hémorragique :
Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).
Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge, y compris à l'intérieur de la fourchette thérapeutique ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf Interactions).

Les patients âgés (en particulier âgés de 80 ans et plus) peuvent présenter un risque accru de complications hémorragiques dans la gamme posologique thérapeutique. Une surveillance clinique attentive est recommandée.
Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.
Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf Précautions d'emploi : Surveillance biologique).

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :
Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :

- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique,

il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi).

Utilisation dans la population pédiatrique :
Les données cliniques chez l'enfant sont limitées. Si la daltéparine sodique est utilisée chez l'enfant, l'activité anti-Xa doit être surveillée.
L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique comme conservateur à des nouveau-nés prématurés a été associée à un « syndrome haletant » fatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les présentations contenant de l'alcool benzylique (Fragmine 25 000 UI anti-Xa/1 ml) ne doivent pas être administrées aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. D'autres présentations sans alcool benzylique sont disponibles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Si un patient atteint de coronaropathie instable (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q) est frappé d'un infarctus du myocarde, un traitement thrombolytique peut s'avérer nécessaire. Cela n'implique pas la suspension du traitement par la daltéparine sodique, mais le risque d'hémorragie est augmenté.

Fonction rénale :
Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft en disposant d'un poids récent du patient :

$$\text{Chez l'homme : Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{(0{,}814 \times \text{créatininémie})}$$

avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l.
Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8.
Dans le traitement au long cours de la coronaropathie instable, i.e. en attente d'intervention de revascularisation, la diminution des doses doit être envisagée en

cas de fonction rénale déficiente (créatininémie > 150 µmol/l).
La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (cf Contre-indications).

Surveillance biologique :

Une numération plaquettaire est recommandée avant l'initiation du traitement par la daltéparine, et devra être poursuivie de façon régulière tout au long du traitement.

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH de type II) :

- Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (cf Effets indésirables). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :
  - Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
    Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
    - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
    - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
    - puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
  - En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
    Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (cf ci-dessus) chez les patients :
    - ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %,
    - atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

    Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :
    - une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
    - une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

  Une attention particulière est nécessaire lors de la survenue rapide et sévère d'une thrombopénie (< 100 000/µl) associée à des résultats positifs ou non connus de la recherche *in vitro* d'anticorps plaquettaires en présence de daltéparine ou d'autres héparines de bas poids moléculaire et/ou d'héparine.
- Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 giga/l) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent, et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.
  Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre des plaquettes impose dans tous les cas :
  1. Un contrôle immédiat de la numération.
  2. La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.
     Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
  3. La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.
     Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou lépirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.
     Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK :

- Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
- En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa :

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM.
Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa n'est pas obligatoire mais peut être utile pour certaines populations pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage. Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existent :

- Une insuffisance rénale légère à modérée avec clairance estimée selon la formule de Cockcroft entre 30 ml/min et 60 ml/min : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif.
  La nécessité d'ajustements posologiques et de contrôles de l'activité anti-Xa est, en général, moindre chez les patients sous hémodialyse chronique traités par daltéparine sodique.
  Les patients sous hémodialyse aiguë peuvent être plus instables et doivent avoir un suivi plus systématique de l'activité anti-Xa.
  L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf Contre-indications).
- Un poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité).
- Une hémorragie inexpliquée.
- Un risque accru de saignement ou de rethrombose.
- Chez l'enfant.
- Chez la femme enceinte.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est, le cas échéant, recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire :

- Environ 4 à 6 heures après l'administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection SC par jour.
- La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

- A titre indicatif, d'après les données disponibles chez le patient cancéreux avec la daltéparine (étude CLOT), les valeurs moyennes d'activité anti-Xa (valeurs min ; max) observées entre la 4^e et la 6^e heure après l'administration étaient de 1,11 UI anti-Xa/ml (0,6 ; 1,88) et de 1,03 UI anti-Xa/ml (0,54 ; 1,70) après respectivement 1 semaine et 4 semaines de traitement par daltéparine, à la posologie de 200 UI anti-Xa/kg en 1 injection par 24 h.
- Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Temps de céphaline activée (TCA) :

Le temps nécessaire à la coagulation, mesuré par le TCA (temps de céphaline activée), est prolongé de façon modérée seulement, par la daltéparine sodique. L'augmentation de la dose dans le but d'allonger le TCA pourrait constituer un risque de surdosage et d'hémorragie. Pour la surveillance biologique des effets, la détermination du taux d'anti-facteur Xa plasmatique est recommandée.

Situations à risque :

La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choriorétine,
- en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
- la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

En cas d'anesthésie neuraxiale (péridurale/rachianesthésie) ou de ponction lombaire, les patients présentent le risque de développer un hématome épidural ou rachidien, pouvant entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Le risque de survenue de ces événements est accru lors de l'utilisation de cathéters épiduraux ou l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiagrégants plaquettaires et d'autres anticoagulants. Le risque semble également augmenter en cas de ponction péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être surveillés fréquemment afin de détecter tout signe et symptôme d'atteinte neurologique lorsqu'un traitement anticoagulant est administré en association avec une anesthésie péridurale/rachianesthésie.
La pose ou le retrait du cathéter péridural ou rachidien doit être différé de 10-12 heures après l'administration des doses de daltéparine pour la prophylaxie de la thrombose, et de 24 heures minimum chez les patients recevant des doses thérapeutiques plus élevées (p ex 100-120 UI/kg toutes les 12 heures ou 200 UI/kg une fois par jour).
Si un médecin juge approprié d'administrer un traitement anticoagulant dans le contexte d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie, une vigilance extrême et une surveillance fréquente sont de rigueur afin de détecter tout signe et symptôme de trouble neurologique tel que des maux de dos, des atteintes sensorielles ou motrices (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs) et un dysfonctionnement des intestins ou de la vessie. Le personnel infirmier doit être formé afin de détecter ces signes et symptômes. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avertir immédiatement un infirmier/ère ou un clinicien si l'un de ces signes et symptômes se manifeste.
En cas de suspicion de signes ou de symptômes d'hématome épidural ou rachidien, le diagnostic et le traitement d'urgence peuvent inclure la décompression de la moelle épinière.
Il n'y a pas eu d'études appropriées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Fragmine dans la prévention de thromboses valvulaires chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques. Les doses prophylactiques de Fragmine ne sont pas suffisantes pour prévenir les thromboses valvulaires chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques. L'utilisation de Fragmine ne peut être recommandée dans ce cas.

Surveillance de la kaliémie :

L'héparine peut inhiber la sécrétion surrénalienne de l'aldostérone provoquant une hyperkaliémie, en particulier chez les patients qui présentent un diabète, une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, un taux de potassium plasmatique élevé ou prenant un traitement hyperkaliémiant. Le risque d'une hyperkaliémie semble augmenter en cas de traitement prolongé mais est, habituellement, réversible. Les taux plasmatiques de potassium doivent être surveillés avant de commencer un traitement par héparine, chez les patients à risque, et doivent être suivis régulièrement par la suite, surtout si le traitement se prolonge au-delà de 7 jours.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

1. Indépendamment de l'indication :

Déconseillées :

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase tels que antiagrégants plaquettaires, AINS, antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa, antagonistes de la vitamine K, thrombolytiques et Dextran peut intensifier l'effet anticoagulant de la daltéparine.

- Défibrotide : risque hémorragique accru.

A prendre en compte :

- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
  Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'une hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
- Les AINS et les analgésiques ASA à doses anti-inflammatoires diminuent la production de prostaglandines vasodilatatrices et en conséquence diminuent le flux sanguin rénal et l'excrétion rénale. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration concomitante de la daltéparine sodique et des AINS ou des ASA à fortes doses, chez les insuffisants rénaux. Cependant, en l'absence de contre-indications spécifiques, les patients souffrant de coronaropathies instables (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q) peuvent être traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique.
- Il a été démontré qu'il existe des interactions entre l'héparine et les médicaments suivants : la nitroglycérine intraveineuse, la pénicilline à doses élevées, la sulfinpyrazone, le probénécide et l'acide étacrynique, les agents cytostatiques, la quinine, les antihistaminiques, la digitaline, les tétracyclines et également avec le tabac et l'acide ascorbique. Ces interactions doivent également être prises en compte avec la daltéparine sodique.

2. Aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé :

Déconseillées :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

3. Aux doses préventives :

Dans le cas de leur utilisation à doses prophylactiques (en dehors du sujet âgé), l'utilisation de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement.
Ainsi, chez le sujet non âgé, l'association de l'héparine ou de molécules apparentées, en traitement préventif, à des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires ou des thrombolytiques, doit être prise en compte, en maintenant une surveillance régulière, clinique et, le cas échéant, biologique.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La daltéparine ne traverse pas la barrière placentaire.
Un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 expositions) n'indiquent aucune toxicité malformative ni aucune toxicité fœtale ni néonatale. Fragmine peut être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité clinique.
Plus de 2000 cas (études, séries de cas et rapports de cas) sur l'administration de daltéparine pendant la grossesse ont été publiés. Les résultats indiquent un risque moindre d'hémorragie et de fracture ostéoporotique en comparaison avec l'héparine non fractionnée.
La plus grande étude prospective « Efficacité de la thromboprophylaxie comme intervention chez la femme enceinte » (« Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity » [EThIG]), portait sur 810 femmes enceintes et étudiait une classification du risque spécifique à la grossesse (risque faible, élevé, très élevé de thromboembolie veineuse) avec des doses quotidiennes de daltéparine comprises entre 50 et 150 UI/kg (dans certains cas jusqu'à max 200 UI/kg). Cependant, seules quelques études contrôlées randomisées sont disponibles sur l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire au cours de la grossesse.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni fœtotoxique de la daltéparine sodique (cf Sécurité préclinique).
L'anesthésie péridurale est une contre-indication absolue chez la femme enceinte traitée par de fortes doses d'anticoagulants (cf Contre-indications). La prudence est de mise lors du traitement de patientes présentant un risque accru d'hémorragie, telles que les femmes en état périnatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Au cours du dernier trimestre de la grossesse, la demi-vie de l'activité anti-Xa de la daltéparine est de 4 à 5 heures.
Fragmine 25 000 UI/ml, solution injectable, contient de l'alcool benzylique comme conservateur. L'alcool benzylique pouvant traverser la barrière placentaire, il

convient d'utiliser Fragmine sans conservateur pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez des femmes enceintes portant des prothèses de valves cardiaques artificielles et traitées par des doses anti-coagulantes d'héparine de bas poids moléculaire uniquement. L'utilisation de Fragmine n'a pas été correctement étudiée chez les femmes enceintes munies de prothèses de valves cardiaques.

ALLAITEMENT :

De faibles quantités de daltéparine sodique sont excrétées dans le lait maternel. A ce jour, les études ont révélé des taux d'anti-facteur Xa au niveau du lait maternel de 2 à 8 % par rapport aux taux plasmatiques (15 femmes, 3e au 5e jour d'allaitement, 2 à 3 heures après l'administration sous-cutanée de la daltéparine sodique). Aucun effet anticoagulant chez le nourrisson allaité n'est attendu. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement avec Fragmine doit être prise en analysant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par Fragmine pour la mère.

FERTILITÉ :

Sur la base des données cliniques actuelles, rien n'indique que la daltéparine sodique affecte la fertilité. Aucun effet sur la fertilité, les rapports sexuels, ni le développement péri- et postnatal n'a été relevé lors de tests de la daltéparine sodique sur l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fragmine n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 3 % des patients ayant reçu un traitement prophylactique ont fait l'objet d'un rapport d'effets secondaires.

Les effets indésirables rapportés qui peuvent être liés à la daltéparine sodique sont listés ci-dessous selon la classification par système-organe et par leur fréquence : fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Réactions indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie modérée (type I), généralement réversible pendant le traitement
Fréquence indéterminée*	Thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (type II, avec ou sans complications thrombotiques associées)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée*	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée*	Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées, dont certaines fatales
Affections vasculaires	
Fréquent	Hémorragie
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée*	Des hémorragies rétro-péritonéales ont été rapportées, dont certaines fatales
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation transitoire des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Nécrose cutanée au site d'injection a été rapportée avec des héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate. Alopécie transitoire.
Fréquence indéterminée*	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hématome sous-cutané au site d'injection, douleur au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée*	Hématome rachidien ou épidural (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Manifestations hémorragiques ; elles surviennent essentiellement en présence :
  - de facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids ;
  - du non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

    Le risque d'hémorragie est dose-dépendant. La plupart des hémorragies sont modérées. Certains cas graves ont été rapportés, dont certains fatals.

  De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.

  Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, dont des paralysies prolongées ou permanentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes aux points d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de deux types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm^3), précoces (avant le 5e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ;
  - rarement, des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, en cas de traitement prolongé, bien que ce risque n'ait pas été observé avec la daltéparine.

Les produits à base d'héparine peuvent provoquer un hypoaldostéronisme, pouvant conduire à une augmentation du potassium plasmatique.

Plus rarement, une hyperkaliémie significative sur le plan clinique peut se produire, surtout chez les insuffisants rénaux chroniques et les diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables attendus chez l'enfant semblent être identiques à ceux observés chez l'adulte. La sécurité sur une administration à long terme de daltéparine n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.

La protamine exerce un effet inhibiteur sur l'hémostase primaire et ne doit être utilisée qu'en cas d'urgence.

En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine (1 mg) peut être indiqué pour son effet anticoagulant dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :

- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).

La dose de protamine utile est fonction :

- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire) ;
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa (25 à 50 %).

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire, et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4) réparties sur 24 heures.

En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-thrombotiques, code ATC : B01AB04.

La daltéparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulante de l'héparine standard ont été dissociées. Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique.

Pour la daltéparine, le rapport entre ces deux activités est de 2,5.

Aux doses prophylactiques, la daltéparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,4 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la daltéparine.

Étude CLOT dans la prise en charge au long cours de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients cancéreux :

CLOT est une étude randomisée, multicentrique, ouverte qui a comparé un traitement par daltéparine à un traitement anticoagulant standard chez 676 patients ayant un cancer actif et présentant un événement thromboembolique aigu symptomatique (thrombose veineuse profonde [TVP] et/ou embolie pulmonaire [EP]). Les patients étaient randomisés dans l'un de ces deux groupes :

- le groupe daltéparine, prescrite à la posologie de 200 UI/kg/j en une injection sous-cutanée (SC) [maximum : 18 000 UI/j) pendant 1 mois, puis 150 UI/kg/j du 2e au 6e mois, ou
- le groupe antivitamine K (AVK), prescrit pendant 6 mois (avec INR cible 2-3), précédé d'un traitement par daltéparine à la dose de 200 UI/kg/j en une injection SC (maximum 18 000 UI/j) pendant 5 à 7 jours.

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués étaient gastro-intestinaux et pancréatiques (23,7 %), génito-urinaires - prostate, testicules, ovaires, col utérin, endomètre et vessie - (21,5 %), sein (16,0 %), poumon (13,3 %). 10,4 % des patients avaient un cancer hématologique ; 75,1 % des patients présentaient des métastases. L'événement thromboembolique initial était une TVP isolée dans près de 70 % des cas et une EP avec ou sans TVP dans 30 % des cas.

Le critère principal était le délai de survenue de la première récidive thromboembolique symptomatique (TVP et/ou EP) dans les 6 mois.

Un total de 27 patients sur 338 (8 %) dans le groupe daltéparine et 53 patients sur 338 (15,7 %) dans le groupe AVK ont présenté au moins un des événements du critère principal. Une réduction significative de 52 % à 6 mois du risque de récidive d'événement thromboembolique a été observée dans le groupe daltéparine (RR = 0,48, IC 95 % [0,30-0,77], p = 0,0016).

Dans le groupe daltéparine, 19 patients (5,6 %) ont présenté au moins un épisode d'hémorragie majeure comparé à 12 patients dans le groupe AVK (3,6 %). La probabilité cumulative de survenue d'un épisode d'hémorragie majeure à 6 mois était respectivement de 6,5 % et 4,9 %.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes sur les taux de mortalité à 6 et 12 mois (38,8 % *versus* 40,9 % et 56,2 % *versus* 57,9 % dans les bras daltéparine et AVK respectivement).

Population pédiatrique :

Les informations relatives à la sécurité et à l'efficacité sur l'utilisation de la daltéparine chez les enfants sont limitées. Si la daltéparine est administrée à ces patients, l'activité anti-Xa doit être surveillée.

La plus grande étude prospective a étudié l'efficacité, la sécurité et la relation entre la dose et l'activité anti-Xa plasmatique avec la daltéparine dans le traitement prophylactique et curatif des thromboses veineuses et artérielles chez 48 patients pédiatriques (Nohe *et al*, 1999).

Nohe *et al* (1999) : Données démographiques de l'étude et design de l'essai

Design de l'essai	Essai clinique unicentrique, ouvert (n = 48)		
Patients	Age : prématurés (31 semaines) à 18 ans Sexe : 32 garçons, 16 filles		
Diagnostic	Thrombose artérielle ou veineuse, maladie veino-occlusive pulmonaire, hypertension pulmonaire primaire		
Indication	Prophylaxie : (n = 10)	Traitement primaire : (n = 25)	Traitement préventif post-thrombolyse : (n = 13)
Dose de fragmine	95 ± 52 anti-Xa UI/kg sc qd	129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd	129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd
Activité anti-Xa cible	0,2 à 0,4 UI/mL	0,4 à 1,0 UI/mL	0,4 à 1,0 UI/mL
Durée	3-6 mois	3-6 mois	3-6 mois

Dans cette étude, aucun événement thromboembolique n'est survenu parmi les 10 patients ayant reçu de la daltéparine dans le cadre d'une thrombophylaxie. Parmi les 23 patients traités par daltéparine en traitement primaire antithrombotique pour une thrombose artérielle ou veineuse, une reperméabilisation complète a été observée chez 7 patients (30 %), partielle chez 7 patients (30 %) et absente chez 9 patients (40 %).

Parmi les 8 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement secondaire antithrombotique après une thrombolyse réussie, la reperméabilisation a été maintenue ou améliorée.

Parmi les 5 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement secondaire à la suite d'un échec de la thrombolyse, aucune reperméabilisation n'a été observée.

Un faible saignement, rapporté pour 2 patients parmi les 48 (4 %), a disparu après diminution de la posologie. Leurs taux plaquettaires étaient compris entre 37 000/µl et 574 000/µl. Les auteurs ont associé ces taux de plaquettes en dessous de la normale (150 000/µl) au traitement immunosuppresseur. Une diminution du taux de plaquettes de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale, un signe de thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH 2), n'a été mise en évidence chez aucun patient.

Pour les 2 groupes (prophylaxie ou curatif), les doses de daltéparine (anti-Xa UI/kg) nécessaires pour atteindre les activités anti-Xa (UI/ml) ciblées ont été inversement liées à l'âge (r2 = 0,64, P = 0,017 ; r2 = 0,13, P = 0,013). La prévisibilité de l'effet anticoagulant avec une posologie adaptée en fonction du poids semble être réduite chez les enfants par rapport aux adultes, probablement en raison de l'altération de la liaison aux protéines plasmatiques (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Absorption :

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 4e et la 6e heure si la dose de 200 UI/kg de daltéparine est administrée en 1 injection par jour.

Distribution :

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées.

Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures.

Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Biotransformation :

Elle s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Élimination :

L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque :

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie.

Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine > 30 ml/min :

Il peut être utile, dans certains cas, de contrôler l'activité anti-Xa circulante pour éliminer un surdosage dans les indications curatives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois environ ou < 5 kg présentent des besoins augmentés en héparine de bas poids moléculaire par kilogramme, en raison d'un volume de distribution plus important. Des explications alternatives pour l'exigence augmentée d'HBPM en fonction du poids corporel chez les jeunes enfants incluent la pharmacocinétique altérée de l'héparine et/ou une diminution de l'expression de l'activité anticoagulante de l'héparine chez les enfants en raison des concentrations plasmatiques diminuées d'antithrombine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des études de toxicité après administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utilisation du système de sécurité Needle-Trap :

Le système de sécurité Needle-trap consiste en un dispositif de sécurité en plastique rattaché à l'étiquette collée sur la seringue. Il est destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

Le système de sécurité nécessite, pour être activé, les actions suivantes :

- Saisir le bout du système de sécurité en plastique et l'éloigner du capuchon protecteur de l'aiguille.

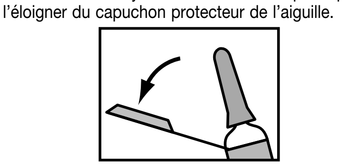

- Ôter le capuchon protecteur de l'aiguille.

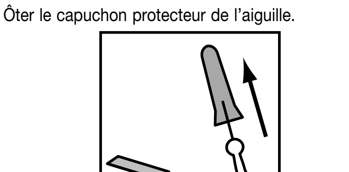

- Injecter selon le protocole habituel.

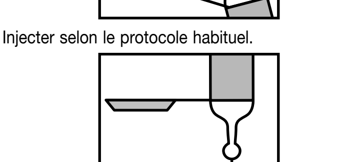

- Retirer l'aiguille du patient.
- Placer le système de sécurité Needle-Trap en plastique contre une surface dure et stable.
- Faire pivoter avec une main le corps de la seringue vers le haut de manière à introduire l'aiguille dans le dispositif : un clic audible confirme le verrouillage de l'aiguille.
- Plier l'aiguille jusqu'à ce que la seringue excède un angle de 45 degrés avec la surface plane pour la rendre inutilisable de manière irréversible.

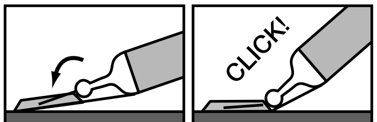

- Éliminer la seringue de manière appropriée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Fragmine 7500 UI anti-Xa/0,3 ml :
AMM 3400939743004 (2010, RCP rév 31.05.17) 10 ser.
Fragmine 10 000 UI anti-Xa/0,4 ml :
AMM 3400949250196 (2010, RCP rév 31.05.17) 5 ser.
Fragmine 12 500 UI anti-Xa/0,5 ml :
AMM 3400939743233 (2010, RCP rév 31.05.17) 5 ser.
Fragmine 15 000 UI anti-Xa/0,6 ml :
AMM 3400939743462 (2010, RCP rév 31.05.17) 5 ser.
Fragmine 18 000 UI anti-Xa/0,72 ml :
AMM 3400939743523 (2010, RCP rév 31.05.17) 5 ser.

Prix : 61,72 € (10 seringues 7500 UI/0,3 ml).
40,46 € (5 seringues 10 000 UI/0,4 ml).
52,02 € (5 seringues 12 500 UI/0,5 ml).
61,72 € (5 seringues 15 000 UI/0,6 ml).
73,38 € (5 seringues 18 000 UI/0,72 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

FRAGMINE®

2500 UI anti-Xa/0,2 ml, 5000 UI anti-Xa/0,2 ml, 7500 UI anti-Xa/0,75 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml

daltéparine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml, 5000 UI anti-Xa/0,2 ml : Seringues préremplies, avec système de sécurité Needle-Trap, boîtes de 2 et de 6.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10.
Solution injectable à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml : Seringues préremplies, boîtes de 2 et de 10.

COMPOSITION		*p seringue*
Daltéparine sodique (DCI)		2500 UI anti-Xa
	ou	5000 UI anti-Xa
	ou	7500 UI anti-Xa
	ou	10 000 UI anti-Xa

Excipients :
Sol inj à 5000 UI/0,2 ml : eau ppi.
Sol inj à 2500 UI/0,2 ml, à 7500 UI/0,75 ml et à 10 000 UI/1 ml : chlorure de sodium, eau ppi.
1 ml de Fragmine 2500 UI anti-Xa/0,2 ml correspond environ à 12 500 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 5000 UI anti-Xa/0,2 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 7500 UI anti-Xa/0,75 ml correspond environ à 10 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.
1 ml de Fragmine 10 000 UI anti-Xa/1 ml correspond environ à 10 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.

DC INDICATIONS

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).
Solutions injectables à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml, à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml, à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml :
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séances en général d'une durée ⩽ 4 heures).

Solution injectable à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml :
- Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :
  - une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,
  - une insuffisance respiratoire aiguë,
  - ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

Solutions injectables à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml et à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml :
- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique.

Solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml :
- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.
- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée (en dehors de l'indication en hémodialyse).
Ces présentations sont adaptées à l'adulte.
Ne pas injecter par voie IM.
Solutions injectables à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml et à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml :
les seringues préremplies à 2500 UI et à 5000 UI anti-Xa de daltéparine se présentent sous un volume identique (0,2 ml).
Utilisation du système de sécurité de l'aiguille (cf Modalités manipulation/élimination).
Technique de l'injection sous-cutanée :
- Ne pas purger la bulle d'air.
- L'injection sous-cutanée de la daltéparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.
- L'aiguille doit être introduite perpendiculairement, et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Recommandation générale :
La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse :
Injection par voie intravasculaire (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).
Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extrarénale est obtenue en injectant une dose initiale de 5000 UI anti-Xa dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.
Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle et de la durée de la séance.
De plus, les posologies recommandées pour des séances > 4 heures sont :
- dose initiale : injection directe de 30 à 35 UI anti-Xa/kg ;
- dose d'entretien : perfusion de 10 à 15 UI anti-Xa/kg/h.

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) (solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml) :
Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.
Fréquence d'administration :
2 injections par jour espacées de 12 heures.
Dose administrée :
La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg.
La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.
Durée de traitement des TVP :
Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication.
La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : surveillance plaquettaire). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.
Traitement curatif de l'angor instable/infarctus du myocarde sans onde Q (solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml) :
La daltéparine sodique est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 120 UI anti-Xa/kg chacune, avec une dose maximale de 10 000 UI par injection, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg).
La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique.
Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de daltéparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par la daltéparine et de prendre en charge ce patient de façon habituelle.
Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie (solutions injectables à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml et à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml) :
Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.
Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Fréquence d'administration :
1 injection par jour.
Dose administrée :
Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

- Situation à risque thrombogène modéré :
  Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré **et** lorsque les patients ne présentent pas de risque thromboembolique élevé, la prévention efficace de la maladie thromboembolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2500 UI anti-Xa.
  Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.
- Situation à risque thrombogène élevé :
  - Chirurgie de la hanche et du genou :
    La posologie est de 5000 UI anti-Xa, à raison d'une injection quotidienne.
    La première injection sera pratiquée :
    - soit dans les 2 heures avant l'intervention dans le cas d'une moitié de dose (2500 UI anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 12 heures plus tard ;
    - soit le soir précédant l'intervention dans le cas d'une dose totale (5000 UI anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 24 heures plus tard.
- Autres situations :
  Lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) **et/ou** au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).
  En chirurgie oncologique, la daltéparine a établi son efficacité à la posologie de 5000 UI anti-Xa par jour, selon le même schéma posologique qu'en chirurgie orthopédique de hanche.
  Durée du traitement :
  Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :
  - en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : surveillance plaquettaire) ;
  - l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche, par une injection de daltéparine sodique à la dose de 5000 UI anti-Xa/jour durant 35 jours après l'intervention, a été établi ;
  - si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.
    Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par antivitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique en milieu médical (solution injectable à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml) :
- Dose administrée :
  La posologie est de 5000 UI anti-Xa/0,2 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.
- Durée du traitement :
  Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 12 et 14 jours.
  Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboemboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de la daltéparine sodique n'ont pas été démontrées chez l'enfant.
Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
Contrôle de l'activité anti-Xa chez l'enfant :
La détermination du pic de l'activité anti-Xa environ 4 heures après l'administration doit être prise en compte chez certaines populations de patients recevant Fragmine, dont les enfants.
Lors d'un traitement curatif à raison d'une injection quotidienne, l'activité anti-Xa, mesurée 4 heures après son administration, doit être en général maintenue entre 0,5 et 1,0 UI/ml.
En cas de fonction rénale diminuée et physiologiquement variable, telle qu'observée chez les nouveau-nés, une surveillance étroite de l'activité anti-Xa est nécessaire.
Lors d'un traitement prophylactique, l'activité anti-Xa doit être en général maintenue entre 0,2 à 0,4 UI/ml.
Comme avec tous les antithrombotiques, il existe un risque de saignement systémique lors de l'administration de Fragmine. Une attention particulière doit être portée aux patients récemment opérés, lors de l'administration de doses élevées. Après l'instauration du traitement, une surveillance accrue devra être mise en place en vue d'éviter des complications hémorragiques. Cela peut se faire par un examen clinique de ces patients, par une observation minutieuse du drainage chirurgical, ainsi que les dosages périodiques du taux d'hémoglobine et de l'activité anti-Xa.

DC CONTRE-INDICATIONS

Tous dosages :
Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) :
Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la daltéparine sodique ou à d'autres héparines de bas poids moléculaire/héparine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II confirmée ou soupçonnée induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Ulcère gastroduodénal aigu.
- Hémorragie intracérébrale ou autre hémorragie active.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Endocardite infectieuse aiguë ou subaiguë.
- Lésions ou interventions chirurgicales au niveau du système nerveux central, des yeux ou des oreilles.

Solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml :
A doses curatives :
Ces médicaments **ne doivent pas être utilisés** dans les situations suivantes :
- En l'absence de données, insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft), en dehors de l'indication au cours de l'hémodialyse. Dans l'insuffisance rénale sévère, utiliser l'héparine non fractionnée. Pour le calcul de la formule de Cockroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie, ou une ponction lombaire ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif à doses élevées par HBPM (telles que celles nécessaires pour traiter une thrombose veineuse profonde aiguë, une embolie pulmonaire ou une coronaropathie instable).

Ces médicaments sont **généralement déconseillés** dans les cas suivants :
- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min).

A doses préventives :
Ces médicaments sont **généralement déconseillés** dans les cas suivants :
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Solutions injectables à 2500 anti-Xa/0,2 ml et à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml :
Ces médicaments sont **généralement déconseillés** dans les cas suivants :
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre HBPM ou par celui d'un autre polysaccharide de synthèse, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.
Fragmine ne doit pas être injecté par voie intramusculaire. En raison du risque d'hématome, l'injection intramusculaire d'autres médicaments doit être évitée quand la dose quotidienne de daltéparine sodique est supérieure à 5000 UI.

MISES EN GARDE :
La prudence est recommandée en cas de thrombopénie et d'anomalie de la fonction plaquettaire, d'insuffisance hépatique et rénale sévères, d'hypertension non contrôlée, de rétinopathie hypertensive ou diabétique.
La prudence est également recommandée en cas de traitement par de fortes doses de daltéparine sodique (telles que celles nécessaires pour traiter une thrombose veineuse profonde aiguë, une embolie pulmonaire ou une coronaropathie instable), chez les patients qui viennent d'être opérés et également lorsqu'un risque accru d'hémorragie est soupçonné.
Risque hémorragique :
Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).
Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :
- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge, y compris à l'intérieur de la fourchette thérapeutique ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;

– en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
– en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
– en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf Interactions).

Les patients âgés (en particulier âgés de 80 ans et plus) peuvent présenter un risque accru de complications hémorragiques dans la gamme posologique thérapeutique. Une surveillance clinique attentive est recommandée.

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf Précautions d'emploi : surveillance biologique).

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :
– une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
– une phlébite,
– une embolie pulmonaire,
– une ischémie aiguë des membres inférieurs,
– voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique,

il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi).

Utilisation dans la population pédiatrique :

Les données cliniques chez l'enfant sont limitées. Si la daltéparine sodique est utilisée chez l'enfant, l'activité anti-Xa doit être surveillée.

L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique comme conservateur à des nouveau-nés prématurés a été associée à un « syndrome haletant » fatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les présentations contenant de l'alcool benzylique (Fragmine 25 000 UI anti-Xa/1 ml) ne doivent pas être administrées aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. D'autres présentations sans alcool benzylique sont disponibles.

Prophylaxie médicale (solution injectable à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml) :

– Dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque thromboembolique veineux suivants : âge > 75 ans, cancer, antécédents thrombo-emboliques veineux, obésité, traitement hormonal, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique.
– En prophylaxie médicale, l'expérience disponible chez les patients âgés de plus de 80 ans et de poids inférieur à 40 kg est très limitée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Si un patient atteint de coronaropathie instable (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q) est frappé d'un infarctus du myocarde, un traitement thrombolytique peut s'avérer nécessaire. Cela n'implique pas la suspension du traitement par la daltéparine sodique, mais le risque d'hémorragie est augmenté.

Fonction rénale :

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft en disposant d'un poids récent du patient :

$$\text{Chez l'homme : Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{(0{,}814 \times \text{créatininémie})}$$

avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l.

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8.

Dans le traitement au long cours de la coronaropathie instable, i.e. en attente d'intervention de revascularisation, la diminution des doses doit être envisagée en cas de fonction rénale déficiente (créatininémie > 150 µmol/l).

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (cf Contre-indications).

Surveillance biologique :

Une numération plaquettaire est recommandée avant l'initiation du traitement par la daltéparine, et devra être poursuivie de façon régulière tout au long du traitement.

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH de type II) :

– Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (cf Effets indésirables). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :
- Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
  - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
  - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
  - puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
- En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (cf ci-dessus) chez les patients :
  - ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %,
  - atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.
Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :
  - une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
  - une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

Une attention particulière est nécessaire lors de la survenue rapide et sévère d'une thrombopénie (< 100 000/µl) associée à des résultats positifs ou non connus de la recherche *in vitro* d'anticorps plaquettaires en présence de daltéparine ou d'autres héparines de bas poids moléculaire et/ou d'héparine.

– Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 giga/l) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour).

Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent, et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement.

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue **une situation d'urgence** et nécessite un avis spécialisé. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre des plaquettes impose dans tous les cas :

1. Un contrôle immédiat de la numération.
2. La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.
   Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
3. La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.
   Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou lépirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.
   Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK :

- Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
- En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa :

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa n'est pas obligatoire mais peut être utile pour certaines populations pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existent :

- Une insuffisance rénale légère à modérée avec clairance estimée selon la formule de Cockcroft entre 30 ml/min et 60 ml/min : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif.
  La nécessité d'ajustements posologiques et de contrôles de l'activité anti-Xa est, en général, moindre chez les patients sous hémodialyse chronique traités par daltéparine sodique. Les patients sous hémodialyse aiguë peuvent être plus instables et doivent avoir un suivi plus systématique de l'activité anti-Xa.
  L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf Contre-indications).
- Un poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité).
- Une hémorragie inexpliquée.
- Un risque accru de saignement ou de rethrombose.
- Chez l'enfant.
- Chez la femme enceinte.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est, le cas échéant, recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire :
- environ 4 heures après la 3^e administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (± écart-type) à la 4^e heure pour la daltéparine sodique délivrée à la dose de 100 UI anti-Xa/kg en 2 injections par 24 heures a été de 0,59 ± 0,25 ; 0,60 ± 0,21 ; 0,62 ± 0,22 ; 0,67 ± 0,21 ; 0,69 ± 0,26 UI anti-Xa, respectivement au jour 2, 4, 6, 8 et 10 du traitement

Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Temps de céphaline activée (TCA) :

Le temps nécessaire à la coagulation, mesuré par le TCA (temps de céphaline activée), est prolongé de façon modérée seulement par la daltéparine sodique. L'augmentation de la dose dans le but d'allonger le TCA pourrait constituer un risque de surdosage et d'hémorragie. Pour la surveillance biologique des effets, la détermination du taux d'anti-facteur Xa plasmatique est recommandée.

Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM (solutions injectables à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml et à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml) :

- Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.
  Le risque d'hématome intra-rachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter qu'avec la rachianesthésie.
  Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux.
- Si un traitement préopératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale rachidienne a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection préopératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 heures entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intra-rachidien.
  Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.
  Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).

Situations à risque :

La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choriorétine,
- en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
- la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

En cas d'anesthésie neuraxiale (péridurale/rachianesthésie) ou de ponction lombaire, les patients présentent le risque de développer un hématome épidural ou rachidien, pouvant entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Le risque de survenue de ces événements est accru lors de l'utilisation de cathéters épiduraux ou l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiagrégants plaquettaires et d'autres anticoagulants. Le risque semble également augmenter en cas de ponction péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être surveillés fréquemment afin de détecter tout signe et symptôme d'atteinte neurologique lorsqu'un traitement anticoagulant est administré en association avec une anesthésie péridurale/rachianesthésie.

La pose ou le retrait du cathéter péridural ou rachidien doit être différé de 10 - 12 heures après l'administration des doses de daltéparine pour la prophylaxie de la thrombose, et de 24 heures minimum chez les patients recevant des doses thérapeutiques plus élevées (p. ex. 100-120 UI/kg toutes les 12 heures ou 200 UI/kg une fois par jour).

Si un médecin juge approprié d'administrer un traitement anticoagulant dans le contexte d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie, une vigilance extrême et une surveillance fréquente sont de rigueur afin de détecter tout signe et symptôme de trouble neurologique tel que des maux de dos, des atteintes sensorielles ou motrices (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs) et un dysfonctionnement des intestins ou de la vessie. Le personnel infirmier doit être formé afin de détecter ces signes et symptômes. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avertir immédiatement un infirmier/ère ou un clinicien si l'un de ces signes et symptômes se manifeste.

En cas de suspicion de signes ou de symptômes d'hématome épidural ou rachidien, le diagnostic et le traitement d'urgence peuvent inclure la décompression de la moelle épinière.

Il n'y a pas eu d'études appropriées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Fragmine dans la prévention de thromboses valvulaires chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques. Les doses prophylactiques de Fragmine ne sont pas suffisantes pour prévenir les thromboses valvulaires chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques. L'utilisation de Fragmine ne peut être recommandée dans ce cas.

Surveillance de la kaliémie :

L'héparine peut inhiber la sécrétion surrénalienne de l'aldostérone provoquant une hyperkaliémie, en particulier chez les patients qui présentent un diabète, une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, un taux de potassium plasmatique élevé ou prenant un traitement hyperkaliémiant. Le risque d'une hyperkaliémie semble augmenter en cas de traitement prolongé mais est, habituellement, réversible. Les taux plasmatiques de potassium doivent être surveillés avant de commencer un traitement par héparine, chez les patients à risque, et doivent être suivis régulièrement par la suite, surtout si le traitement se prolonge au-delà de 7 jours.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

1 - Indépendamment de l'indication :

Déconseillées :

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase tels que antiagrégants plaquettaires, AINS, antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa, antagonistes de la vitamine K, thrombolytiques et Dextran peut intensifier l'effet anticoagulant de la daltéparine.

– Défibrotide : risque hémorragique accru.

A prendre en compte :

- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
  L'association de ces médicaments majore le risque d'une hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre

risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
- Les AINS et les analgésiques ASA à doses anti-inflammatoires diminuent la production de prostaglandines vasodilatatrices et en conséquence diminuent le flux sanguin rénal et l'excrétion rénale. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration concomitante de la daltéparine sodique et des AINS ou des ASA à fortes doses, chez les insuffisants rénaux : cependant, en l'absence de contre-indications spécifiques, les patients souffrant de coronaropathies instables (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q) peuvent être traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique.
- Il a été démontré qu'il existe des interactions entre l'héparine et les médicaments suivants : la nitroglycérine intraveineuse, la pénicilline à doses élevées, la sulfinpyrazone, le probénécide et l'acide étacrynique, les agents cytostatiques, la quinine, les antihistaminiques, la digitaline, les tétracyclines et également avec le tabac et l'acide ascorbique : ces interactions doivent également être prises en compte avec la daltéparine sodique.

2. Aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé :

Déconseillées :
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

3. Aux doses préventives :

Dans le cas de leur utilisation à doses prophylactiques (en dehors du sujet âgé), l'utilisation de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet non âgé, l'association de l'héparine ou de molécules apparentées, en traitement préventif, à des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires ou des thrombolytiques, doit être prise en compte, en maintenant une surveillance régulière, clinique et, le cas échéant, biologique.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La daltéparine ne traverse pas la barrière placentaire. Un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 expositions) n'indiquent aucune toxicité malformative ni aucune toxicité fœtale ni néonatale. Fragmine peut être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité clinique.

Plus de 2000 cas (études, séries de cas et rapports de cas) sur l'administration de daltéparine pendant la grossesse ont été publiés. Les résultats indiquent un risque moindre d'hémorragie et de fracture ostéoporotique en comparaison avec l'héparine non fractionnée.

La plus grande étude prospective « Efficacité de la thromboprophylaxie comme intervention chez la femme enceinte » (« Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity » [EThIG]) portait sur 810 femmes enceintes et étudiait une classification du risque spécifique à la grossesse (risque faible, élevé, très élevé de thromboembolie veineuse) avec des doses quotidiennes de daltéparine comprises entre 50 et 150 UI/kg (dans certains cas jusqu'à max 200 UI/kg). Cependant, seules quelques études contrôlées randomisées sont disponibles sur l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire au cours de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni fœtotoxique de la daltéparine sodique (cf Sécurité préclinique).

L'anesthésie péridurale est une contre-indication absolue chez la femme enceinte traitée par de fortes doses d'anticoagulants (cf Contre-indications). La prudence est de mise lors du traitement de patientes présentant un risque accru d'hémorragie, telles que les femmes en état périnatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Au cours du dernier trimestre de la grossesse, la demi-vie de l'activité anti-Xa de la daltéparine est de 4 à 5 heures.

Fragmine 25 000 UI/ml, solution injectable, contient de l'alcool benzylique comme conservateur. L'alcool benzylique pouvant traverser la barrière placentaire, il convient d'utiliser Fragmine sans conservateur pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez des femmes enceintes portant des prothèses de valves cardiaques artificielles et traitées par des doses anticoagulantes d'héparine de bas poids moléculaire uniquement. L'utilisation de Fragmine n'a pas été correctement étudiée chez les femmes enceintes munies de prothèses de valves cardiaques.

ALLAITEMENT :

De faibles quantités de daltéparine sodique sont excrétées dans le lait maternel. A ce jour, les études ont révélé des taux d'anti-facteur Xa au niveau du lait maternel de 2 à 8 % par rapport aux taux plasmatiques (15 femmes, 3e au 5e jour d'allaitement, 2 à 3 heures après l'administration sous-cutanée de la daltéparine sodique). Aucun effet anticoagulant chez le nourrisson allaité n'est attendu. Cependant, le traitement par la daltéparine sodique ne peut être instauré pendant l'allaitement que si les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels pour le nourrisson.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement avec Fragmine doit être prise en analysant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par Fragmine pour la mère.

FERTILITÉ :

Sur la base des données cliniques actuelles, rien n'indique que la daltéparine sodique affecte la fertilité. Aucun effet sur la fertilité, les rapports sexuels, ni le développement péri- et postnatal n'a été relevé lors de tests de la daltéparine sodique sur l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fragmine n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 3 % des patients ayant reçu un traitement prophylactique ont fait l'objet d'un rapport d'effets secondaires.

Les effets indésirables rapportés qui peuvent être liés à la daltéparine sodique, sont listés ci-dessous selon la classification par système-organe et par leur fréquence : fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Réactions indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie modérée (type I), généralement réversible pendant le traitement
Rare	- Sol inj à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml : thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (type II, avec ou sans complications thrombotiques associées)
Fréquence indéterminée*	- Sol inj à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml : possibilité d'élévation asymptomatique et réversible de la numération plaquettaire - Autres dosages : thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (type II, avec ou sans complications thrombotiques associées)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée*	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée*	Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées, dont certaines fatales
Affections vasculaires	
Fréquent	Hémorragie
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée*	Des hémorragies rétro-péritonéales ont été rapportées, dont certaines fatales
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation transitoire des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Une nécrose cutanée au site d'injection a été rapportée avec des héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate. Alopécie transitoire.
Fréquence indéterminée*	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hématome sous-cutané au site d'injection, douleur au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	- Sol inj à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml : hématome rachidien ou épidural (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée*	- Autres dosages : hématome rachidien ou épidural (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Manifestations hémorragiques ; elles surviennent essentiellement en présence :
  - de facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids ;
  - de non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : risque hémorragique).

  Le risque d'hémorragie est dose-dépendant. La plupart des hémorragies sont modérées. Certains cas graves ont été rapportés, dont certains fatals.

  De rares cas d'hématomes intra-rachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.

  Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, dont des paralysies prolongées ou permanentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes aux points d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de deux types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm^3), précoces (avant le 5e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ;
  - rarement, des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé, bien que ce risque n'ait pas été observé avec la daltéparine.

  Les produits à base d'héparine peuvent provoquer un hypoaldostéronisme, pouvant conduire à une augmentation du potassium plasmatique.

  Plus rarement, une hyperkaliémie significative sur le plan clinique peut se produire, surtout chez les insuffisants rénaux chroniques et les diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables attendus chez l'enfant semblent être identiques à ceux observés chez l'adulte. La sécurité sur une administration à long terme de daltéparine n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.

La protamine exerce un effet inhibiteur sur l'hémostase primaire et ne doit être utilisée qu'en cas d'urgence.

En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine (1 mg) peut être indiqué pour son effet anticoagulant dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).

La dose de protamine utile est fonction :
- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire) ;
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire, et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4) réparties sur 24 heures.

En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, *a priori*, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques (code ATC : B01AB04).

La daltéparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulante de l'héparine standard ont été dissociées.

Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique. Pour la daltéparine, le rapport entre ces deux activités est de 2,5.

Aux doses prophylactiques, la daltéparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

Solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml :

Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,4 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la daltéparine.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez des patients alités pour une affection médicale aiguë (solution injectable à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml) :

Une étude randomisée (PREVENT) en double insu comparant l'efficacité et la tolérance de la daltéparine 5000 UI anti-Xa/0,2 ml à un placebo administrés une fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 12 à 14 jours dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse a été réalisée chez 3 706 patients à risque thromboembolique veineux considéré comme modéré, alités pour une affection médicale aiguë depuis 3 jours au plus.

Ces patients âgés de plus de 40 ans présentaient une insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV), une insuffisance respiratoire aiguë, une maladie infectieuse ou rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux (âge > 75 ans, cancer, antécédents thromboemboliques veineux, obésité, varices veineuses, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

Les patients médicaux à haut risque de complication thromboembolique veineuse (infarctus du myocarde à la phase aiguë, pathologie cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant comme une arythmie ou une pathologie valvulaire, patients intubés ou ayant fait un accident vasculaire cérébral dans les 3 mois) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des événements thromboemboliques veineux cliniquement significatifs évalués jusqu'au 21e jour (+ 3) et définis par la survenue :
- d'une thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique, proximale ou distale, confirmée par échographie Doppler (et phlébographie si nécessaire) ;
- d'une embolie pulmonaire (EP) symptomatique fatale ou non fatale, confirmée par scintigraphie de ventilation-perfusion, angiographie, tomographie, IRM ou autopsie ;
- d'une TVP proximale asymptomatique documentée par échographie Doppler (et phlébographie si nécessaire) ;
- ou d'un décès subit.

L'incidence des événements thromboemboliques veineux était de 2,77 % (42/1 518) dans le groupe daltéparine par rapport à 4,96 % (73/1 473) dans le groupe placebo (différence : − 2,19 ; IC : − 3,57 à − 0,81 ; p = 0,0015), soit une réduction du risque de 45 %.

Sur le plan de la tolérance, la fréquence des hémorragies majeures comme mineures était faible :
- hémorragies majeures : 0,49 % (9/1 849) dans le groupe daltéparine par rapport à 0,16 % (3/1 833) dans le groupe placebo (RR : 2,98) ;
- hémorragies mineures : 1,03 % (19/1 849) dans le groupe daltéparine par rapport à 0,55 % (10/1 833) dans le groupe placebo (RR : 1,88 ; IC : 0,88 à 4,04).

Dans une étude multicentrique, contrôlée et randomisée (PROTECT, PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial), l'effet thromboprophylactique de la daltéparine (5 000 UI anti-Xa une fois par jour) a été comparé à la posologie de l'héparine non fractionnée (HNF, 5 000 UI deux fois par jour) chez 3 746 patients présentant un état médical critique (76 %) et patients

chirurgicaux, admis en unité de soins intensifs (USI) depuis au moins 3 jours.
Le critère principal d'évaluation était la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale du membre inférieur, diagnostiquée par échographie de compression régulière.
Environ 90 % des patients ont nécessité une ventilation artificielle. Le traitement des patients avec le médicament de l'étude était autorisé pendant une durée maximale de 90 jours en soins intensifs. La durée médiane d'administration du médicament de l'étude dans les deux groupes, était de 7 jours (intervalle interquartile, 4 à 12). Une évaluation en insu des événements thrombotiques et hémorragiques a été réalisée.
Il n'y a pas eu de réduction du risque de TVP proximale du membre inférieur entre les deux groupes (5,1 % vs 5,8 %, HR 0,92 ; IC 95 % : 0,68 - 1,23 ; P = 0,57).
Concernant les critères d'évaluation secondaires, bien qu'il n'y ait pas de réduction des événements thrombotiques (HR 0,87, IC 95 % : 0,69 - 1,10, P = 0,24), ni de la mortalité à l'hôpital (HR 0,92, IC 95 % : 0,80 - 1,05, P = 0,21), l'incidence des embolies pulmonaires est diminuée par le traitement par daltéparine (1,3 % vs 2,3 %, IC 95 % : 0,30 - 0,88 ; P = 0,01).
Pour ce qui est des hémorragies majeures, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (HR 1,00 ; IC 95 % : 0,75 - 1,34 ; P = 0,98).

Population pédiatrique :
Les informations relatives à la sécurité et à l'efficacité sur l'utilisation de la daltéparine chez les enfants sont limitées. Si la daltéparine est administrée à ces patients, l'activité anti-Xa doit être surveillée.
La plus grande étude prospective a étudié l'efficacité, la sécurité et la relation entre la dose et l'activité anti-Xa plasmatique avec la daltéparine dans le traitement prophylactique et curatif des thromboses veineuses et artérielles chez 48 patients pédiatriques (Nohe *et al*, 1999).
Nohe *et al* (1999) : Données démographiques de l'étude et design de l'essai

Design de l'essai	Essai clinique unicentrique, ouvert (n = 48)		
Patients	Age : prématurés (31 semaines) à 18 ans Sexe : 32 garçons, 16 filles		
Diagnostic	Thrombose artérielle ou veineuse, maladie veino-occlusive pulmonaire, hypertension pulmonaire primaire		
Indication	Prophylaxie : (n = 10)	Traitement primaire : (n = 25)	Traitement préventif post-thrombolyse : (n = 13)
Dose de fragmine	95 ± 52 anti-Xa UI/kg sc qd	129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd	129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd
Activité anti-Xa cible	0,2 à 0,4 UI/mL	0,4 à 1,0 UI/mL	0,4 à 1,0 UI/mL
Durée	3-6 mois	3-6 mois	3-6 mois

Dans cette étude, aucun événement thromboembolique n'est survenu parmi les 10 patients ayant reçu de la daltéparine dans le cadre d'une thrombophylaxie. Parmi les 23 patients traités par daltéparine en traitement primaire antithrombotique pour une thrombose artérielle ou veineuse, une reperméabilisation complète a été observée chez 7 patients (30 %), partielle chez 7 patients (30 %) et absente chez 9 patients (40 %).
Parmi les 8 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement secondaire antithrombotique après une thrombolyse réussie, la reperméabilisation a été maintenue ou améliorée.
Parmi les 5 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement secondaire à la suite d'un échec de la thrombolyse, aucune reperméabilisation n'a été observée.
Un faible saignement, rapporté pour 2 patients parmi les 48 (4 %), a disparu après diminution de la posologie. Leurs taux plaquettaires étaient compris entre 37 000/µl et 574 000/µl. Les auteurs ont associé ces taux de plaquettes en dessous de la normale (150 000/µl) au traitement immunosuppresseur. Une diminution du taux de plaquettes de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale, un signe de thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH 2), n'a été mise en évidence chez aucun patient.
Pour les 2 groupes (prophylaxie ou curatif), les doses de daltéparine (anti-Xa UI/kg) nécessaires pour atteindre les activités anti-Xa (UI/ml) ciblées ont été inversement liées à l'âge (r2 = 0,64, P = 0,017 ; r2 = 0,13, P = 0,013). La prévisibilité de l'effet anticoagulant avec une posologie adaptée en fonction du poids semble être réduite chez les enfants par rapport aux adultes, probablement en raison de l'altération de la liaison aux protéines plasmatiques (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Absorption :
Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3e et la 4e heure si la daltéparine est administrée en 2 injections par jour. Ce pic est décalé entre la 4e et la 6e heure si la daltéparine est administrée en 1 injection par jour.

Distribution :
Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées.
Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures.
Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Biotransformation :
Elle s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Élimination :
L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque :
- Sujet âgé :
  Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est-à-dire faiblement altérée.
  Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hémodialyse :
  L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.
  Les paramètres pharmacocinétiques ne sont, en principe, pas modifiés, sauf avec des doses importantes, où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min) [solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml, à 10 000 UI anti-Xa/1 ml] : il peut être utile, dans certains cas, de contrôler l'activité anti-Xa circulante pour éliminer un surdosage dans les indications curatives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Les nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois environ ou < 5 kg présentent des besoins augmentés en héparine de bas poids moléculaire par kilogramme, en raison d'un volume de distribution plus important. Des explications alternatives pour l'exigence augmentée d'HBPM en fonction du poids corporel chez les jeunes enfants incluent la pharmacocinétique altérée de l'héparine et/ou une diminution de l'expression de l'activité anticoagulante de l'héparine chez les enfants en raison des concentrations plasmatiques diminuées d'antithrombine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des études de toxicité après administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogenèse et toxicité de la reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à +30 °C, dans son emballage jusqu'à utilisation.
Après ouverture/reconstitution/dilution (solutions à 7500 UI/0,75 ml et à 10 000 UI/1 ml) : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Seringues avec système de sécurité Needle-Trap (Solutions injectables à 2 500 U.I. anti Xa/0,2 et 5 000 U.I. anti Xa/0,2 ml) :
Utilisation du système de sécurité de l'aiguille :
Le système de sécurité de l'aiguille consiste en un dispositif de sécurité en plastique rattaché à l'étiquette collée sur la seringue. Il est destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.
Le système de sécurité nécessite, pour être activé, les actions suivantes :
- Saisir le bout du système de sécurité en plastique et l'éloigner du capuchon protecteur de l'aiguille.

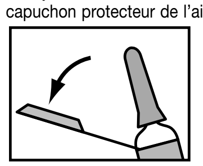

- Ôter le capuchon protecteur de l'aiguille.

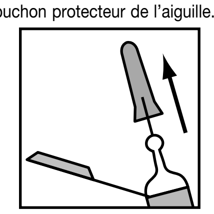

- Injecter selon le protocole habituel.

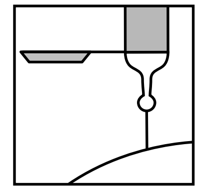

- Retirer l'aiguille du patient.
- Placer le système de sécurité de l'aiguille en plastique contre une surface dure et stable.
- Faire pivoter avec une main le corps de la seringue vers le haut de manière à introduire l'aiguille dans le dispositif : un clic audible confirme le verrouillage de l'aiguille.
- Plier l'aiguille jusqu'à ce que la seringue excède un angle de 45 degrés avec la surface plane pour la rendre inutilisable de manière irréversible.

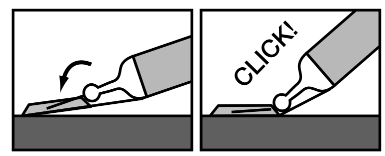

- Éliminer la seringue de manière appropriée.

Seringues sans système de sécurité (Solutions injectables à 7 500 U.I. anti Xa/0,75 ml, 10 000 U.I. anti Xa/1 ml) :
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Fragmine 2500 UI anti-Xa/0,2 ml :
AMM 3400933010966 (1987, RCP rév 31.05.17) 2 ser.
3400933530129 (1992, RCP rév 31.05.17) 6 ser.
3400955608448 (1988, RCP rév 31.05.17) 10 ser.
Fragmine 5000 UI anti-Xa/0,2 ml :
AMM 3400933010737 (1987, RCP rév 31.05.17) 2 ser.
3400933529819 (1992, RCP rév 31.05.17) 6 ser.
3400955608509 (1988, RCP rév 31.05.17) 10 ser.
Fragmine 7500 UI anti-Xa/0,75 ml :
AMM 3400933730611 (1994, RCP rév 31.05.17) 2 ser.
3400934212970 (1994, RCP rév 31.05.17) 10 ser.
Fragmine 10 000 UI anti-Xa/1 ml :
AMM 3400933730840 (1994, RCP rév 31.05.17) 2 ser.
3400934213052 (1994, RCP rév 31.05.17) 10 ser.
Prix : 5,36 € (2 seringues 2500 UI/0,2 ml).
17,03 € (6 seringues 2500 UI/0,2 ml).
11,19 € (2 seringues 5000 UI/0,2 ml).
33,98 € (6 seringues 5000 UI/0,2 ml).
12,88 € (2 seringues 7500 UI/0,75 ml).
61,72 € (10 seringues 7500 UI/0,75 ml).
16,48 € (2 seringues 10 000 UI/1 ml).
77,44 € (10 seringues 10 000 UI/1 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

FRAKIDEX ®

framycétine, dexaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution : Flacon de 5 ml.
Pommade ophtalmique : Tube de 5 g.

COMPOSITION

Collyre :	*p flacon*
Framycétine (DCI) sulfate	31 500 UI
Dexaméthasone (DCI) phosphate sodique	5 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique dilué, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

Pommade ophtalmique :	*p tube*
Framycétine (DCI) sulfate	15 750 UI
Dexaméthasone (DCI) phosphate sodique	5 mg

Excipients : mélange vaseline/paraffine liquide (65/35 %).

DC INDICATIONS

Collyre et pommade :
Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil, et de ses annexes pour la pommade :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique,
- des infections dues à des germes sensibles à la framycétine avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Collyre :
Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur :
- toutes les heures au début du traitement dans les affections aiguës sévères ;
- 3 à 6 fois par jour dans les autres cas pendant 7 jours en moyenne.

Un traitement plus long peut être prescrit, sous surveillance ophtalmologique stricte.
Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
Pommade :
Voie ophtalmique.
1 à 3 applications par jour.
Appliquer une quantité équivalente à un grain de blé de pommade dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil malade ou des yeux malades et, éventuellement, sur le bord de la paupière.
Pour ce faire, tirer la paupière vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer la pommade entre la paupière et le globe oculaire.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'extrémité du tube.
Reboucher le tube de pommade après utilisation.
Durée du traitement : en moyenne 7 jours.
Un traitement plus long peut être prescrit sous surveillance ophtalmologique stricte.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Kératite herpétique épithéliale dendritique, kératite mycosique, kératoconjonctivite virale épidémique au stade précoce.

Compte tenu de la présence de framycétine :
- l'utilisation de ce médicament est généralement déconseillée pendant la grossesse ;
- l'allaitement est déconseillé en cas de prise de ce médicament.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ne pas avaler.
En cas d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.
Des instillations (collyre) ou applications (pommade) répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.
Des instillations (collyre) ou applications (pommade) répétées et/ou prolongées peuvent entraîner une hypertonie oculaire chez certains patients et/ou un retard de cicatrisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'usage de ce médicament doit être évité chez le nourrisson.
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la pression intraoculaire et du cristallin.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, respecter un intervalle de 15 minutes entre les 2 instillations.
Le port des lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement (risque d'adsorption du conservateur et des principes actifs). Par ailleurs, en cas d'inflammation/d'infection de l'œil, le port de lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.
Collyre :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, respecter un intervalle de 15 minutes entre les 2 instillations.
Bien que la quantité de dexaméthasone passant dans la circulation systémique soit faible après application oculaire, il convient de tenir compte des interactions observées avec la dexaméthasone par voie générale.
Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvé-

nient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.
- Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone, ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes.
  Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif.
  Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
  Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.
  Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.
  Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.
  Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Praziquantel : diminution possible des concentrations plasmatiques de praziquantel.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
  Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à une forme collyre, le passage systémique à partir d'une forme pommade est vraisemblablement très faible.
La présence de framycétine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et en cas d'allaitement.

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal avec les aminosides ont mis en évidence une atteinte de l'appareil cochléo-vestibulaire et de la fonction rénale sur plusieurs espèces. En clinique, quelques cas d'atteinte cochléo-vestibulaire ont été décrits avec certains aminosides.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée (oreilles, reins).

ALLAITEMENT :
Le passage des aminosides dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible.
L'absorption de ces substances par le tractus digestif du nouveau-né est considérée comme négligeable. Leur présence dans l'intestin du nouveau-né peut provoquer une destruction de la flore digestive et entraîner la survenue de candidoses ou de diarrhées. De plus, l'otonéphrotoxicité des aminosides constitue un risque potentiel supplémentaire.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Collyre :
La vision peut être brouillée juste après l'instillation.
Pommade :
En cas de gêne oculaire importante liée à l'adhérence de la forme pommade, il est recommandé d'attendre la disparition des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité d'irritation locale transitoire :
- prurit et gonflement des paupières et érythème conjonctival (pommade) ;
- gêne, larmoiement, brûlure, hyperhémie conjonctivale (collyre).

Risque de réaction d'hypersensibilité cutanée et/ou conjonctivale.
En usage prolongé : risque d'hypertension oculaire cortico-induite, d'opacification du cristallin, de kératite superficielle due à la présence de corticoïde.
En cas d'ulcération cornéenne ou sclérale, les corticoïdes peuvent retarder la cicatrisation et favoriser la surinfection.
Troubles endocriniens :
Fréquence indéterminée : syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération significative de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des instillations (collyre) ou applications (pommade) répétées de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, une hypertension oculaire cortico-induite, une opacification du cristallin, une kératite superficielle, et un retard de cicatrisation.
Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin : on a rapporté des cas d'amincissement de la cornée et des cas de cataracte après un traitement prolongé par certains corticoïdes locaux.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Corticoïde et anti-infectieux en association par voie locale (S : organes sensoriels), code ATC : S01CA01.
La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La framycétine est un antibiotique bactéricide de la famille des aminosides.
Spectre d'activité antibactérienne de la framycétine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter* (50-75 %) essentiellement *Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20-25 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (?), *Enterobacter cloacae* (10-20 %), *Escherichia coli* (15-25 %), *Haemophilus influenzae* (25-35 %), *Klebsiella* (10-15 %), *Morganella morganii* (10-20 %), *Proteus mirabilis* (20-50 %), *Proteus vulgaris* (?), *Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R* , *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram − : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques d'antibiotiques appartenant à la famille des aminosides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit *in situ.*
Collyre : en usage topique, la framycétine pénètre mal la cornée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Collyre :
En usage topique, la framycétine pénètre mal la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après 1re ouverture du flacon de collyre : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934734953 (1997, RCP rév 28.02.17) collyre.
3400932645213 (1998, RCP rév 28.02.17) pommade.
Prix : 1,52 € (collyre 5 ml).
1,26 € (pommade 5 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

FRAMYXONE ®
solution pour instillation auriculaire
dexaméthasone, polymyxine B, framycétine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour instillation auriculaire : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Dexaméthasone (DCI) phosphate sodique	100 mg
(soit en dexaméthasone : 77 mg/100 ml)	
Polymyxine B (DCI) sulfate	700 000 UI
Framycétine (DCI) sulfate exprimé en framycétine	0,7 g

Excipients : mercurothiolate sodique, citrate de sodium, propylène glycol, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Instiller chaque matin 3 à 5 gouttes dans le conduit auditif de l'oreille atteinte et renouveler l'opération le soir.
La durée du traitement est habituellement de 7 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale. Instillation auriculaire.
Tiédir le flacon au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main, afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille.
Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille. Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe. Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille.
Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament sous forte pression.
A la fin du traitement, le reste du flacon doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la framycétine ou à un autre produit de la famille des aminosides.
- Hypersensibilité à la polymyxine B.
- Hypersensibilité à la dexaméthasone ou à tout autre constituant de la solution.
- Perforation tympanique connue ou suspectée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Infections virales du conduit auditif externe incluant la varicelle et les infections à Herpes simplex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- S'assurer de l'intégrité tympanique avant toute prescription.
  En cas de destruction tympanique, l'administration intra-auriculaire risque de mettre le produit en contact avec les structures de l'oreille moyenne et d'être à l'origine d'effets indésirables irréversibles d'ototoxicité (surdité, troubles de l'équilibre).
- L'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales.
  La présence d'un corticoïde n'empêche pas les manifestations d'allergie à l'antibiotique, mais peut modifier leur expression clinique.
  Interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (la dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Au moment de l'emploi, éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.
- Il est conseillé de ne pas associer ce médicament à un autre traitement local.
- Si au bout de 10 jours les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'existe pas d'études animales et cliniques. Toutefois, à ce jour, aucun effet nocif n'a été rapporté chez la femme enceinte. De plus, le passage systémique en l'absence de brèche tympanique est peu probable.
En conséquence, ce médicament peut, en cas de besoin, être administré en cours de grossesse ou d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Réactions locales (irritation).
- Allergie aux antibiotiques (framycétine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté.
  En raison de la présence de thiomersal, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité ; risque d'irritation de la peau.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sélection de germes résistants et développement de mycose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : médicaments otologiques ; corticoïde et anti-infectieux en association ; dexaméthasone et anti-infectieux (code ATC : S02CA06).
La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La framycétine est un antibiotique de la famille des aminosides.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de

la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram – : acinetobacter, aeromonas, alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, enterobacter, Escherichia coli, klebsiella, moraxella, Pseudomonas aeruginosa*, salmonella, shigella, Stenotrophomonas maltophilia (0-30 %).

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, legionella, morganella, neisseria, proteus, providencia, serratia, Vibrio cholerae El Tor.
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la framycétine.

Framycétine B :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : corynebacterium, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-S*.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, essentiellement Acinetobacter baumannii (50 - 75 %), Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii (20 - 25 %), Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes (?), Enterobacter cloacae (10 - 20 %), Escherichia coli (15 - 25 %), Haemophilus influenzae (25 - 35 %), klebsiella (10 - 15 %), Morganella morganii (10 - 20 %), Proteus mirabilis (20 - 50 %), Proteus vulgaris (?), Providencia rettgeri (?), salmonella (?), serratia (?), shigella (?), yersinia (?).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : pasteurella.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérocoques, Nocardia asteroides, staphylococcus méti-R**, streptococcus.
- Aérobies à Gram – : Alcaligenes denitrificans, burkholderia, flavobacterium sp, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : chlamydia, mycoplasmes, rickettsies.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la polymyxine B.

** La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques d'antibiotiques appartenant à la famille des aminosides et des polypeptides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En l'absence de brèche tympanique, il n'existe pas de passage systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934151446 (1998, RCP rév 14.02.06).

Prix : 1,40 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

FRAXIPARINE ®

nadroparine calcique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 1900 UI anti-Xa/0,2 ml : Seringues préremplies de 0,2 ml avec système de sécurité (manchon), boîte de 10.

Solution injectable SC à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml : Seringues préremplies de 0,3 ml avec système de sécurité (manchon), boîtes de 2, de 6 et de 10.

Solution injectable SC à 3800 UI anti-Xa/0,4 ml : Seringues préremplies de 0,4 ml avec système de sécurité (manchon), boîte de 10.

Solution injectable SC à 5700 UI anti-Xa/0,6 ml : Seringues préremplies de 0,6 ml avec système de sécurité (manchon), boîtes de 2, de 6 et de 10.

Solution injectable SC à 7600 UI anti-Xa/0,8 ml : Seringues préremplies de 0,8 ml avec système de sécurité (manchon), boîtes de 2 et de 10.

Solution injectable SC à 9500 UI anti-Xa/1 ml : Seringues préremplies de 1 ml avec système de sécurité (manchon), boîtes de 2 et de 10.

COMPOSITION *p ml*

Nadroparine calcique .... 9500 UI anti-Xa

- seringue de 0,2 ml : 1900 UI anti-Xa,
- seringue de 0,3 ml : 2850 UI anti-Xa,
- seringue de 0,4 ml : 3800 UI anti-Xa,
- seringue de 0,6 ml : 5700 UI anti-Xa.
- seringue de 0,8 ml : 7600 UI anti-Xa.
- seringue de 1 ml : 9500 UI anti-Xa.

Excipients (communs) : solution d'acide chlorhydrique ou soluté d'hydroxyde de calcium officinal, eau ppi.

Excipient à effet notoire : latex (composant du protège-aiguille).

DC INDICATIONS

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Ses indications sont les suivantes :

Tous dosages :

- Prophylaxie des troubles thromboemboliques, notamment :
  maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ;
- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ⩽ 4 heures ;
- traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées ;
- traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.

Dosages à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, à 3800 UI anti-Xa/ 0,4 ml et à 5700 UI anti-Xa/0,6 ml :

- Prophylaxie des troubles thromboemboliques, notamment :
  chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle que insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie sous-cutanée (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie IM.

1 ml de Fraxiparine correspond environ à 9500 UI anti-Xa de nadroparine.

Mode d'administration :

Technique de l'injection sous-cutanée :

Ne pas purger la bulle d'air.

L'injection sous-cutanée de la nadroparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant la durée de l'injection.

Recommandations générales :

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie :

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intrarachidien (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des recommandations spécifiques relatives au délai d'injection de la nadroparine encadrant une rachianesthésie, une anesthésie péridurale ou une ponction lombaire doivent être respectées (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration :

1 injection par jour.

Dose administrée :

Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

Situation à risque thrombogène modéré :

Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré **et** lorsque les patients ne présentent pas de risque thromboembolique élevé, la prévention efficace de la maladie thromboembolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2 850 UI anti-Xa (0,3 ml).

Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

Situation à risque thrombogène élevé :

Chirurgie de la hanche et du genou :

La posologie de la nadroparine est adaptée au poids du patient, à raison d'une injection quotidienne de :

- 38 UI anti-Xa/kg : en préopératoire, soit 12 heures avant l'intervention.
  En post-opératoire, dès la 12e heure après la fin de l'intervention , puis quotidiennement jusqu'au 3e jour post-opératoire inclus.
- 57 UI anti-Xa/kg : à partir du 4e jour post-opératoire.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont les suivantes :

Poids corporel (kg)	Volume de Fraxiparine par injection et par jour en préopératoire et jusqu'au 3e jour	Volume de Fraxiparine par injection et par jour à partir du 4e jour
< 51	0,2 ml	0,3 ml
51-70	0,3 ml	0,4 ml
> 70	0,4 ml	0,6 ml

Autres situations :

Lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) **et/ou** au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, une posologie de nadroparine de 2850 UI (0,3 ml) semble suffisante.

Durée du traitement :

Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :

- en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Surveillance plaquettaire).
- si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.

Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par antivitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (dosages à 2850 UI anti-Xa/ 0,3 ml, à 3800 UI anti-Xa/0,4 ml et 5700 UI anti-Xa/ 0,6) :

La nadroparine est administrée une fois par jour par voie sous-cutanée. La dose doit être ajustée en fonction du poids corporel tel qu'indiqué dans le tableau ci-desous. Le traitement doit être poursuivi pendant toute la période de risque de thromboembolie.

Poids corporel (kg)	Une fois par jour	
	Volume injecté (ml)	UI Anti-Xa
< 70	0,4 ml	3800
> 70	06 ml	5700

Chez les patients âgés, une réduction de la dose à 0,3 ml (2850 UI Anti-Xa) peut-être appropriée.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse :

Injection par voie intravasculaire (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 65 UI/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont les suivantes :

Poids corporel (kg)	Volume de Fraxiparine par séance
< 51	0,3 ml
51-70	0,4 ml
> 70	0,6 ml

La dose sera, si nécessaire, ajustée au cas particulier de chaque patient et aux conditions techniques de dialyse. Chez le sujet à risque hémorragique, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose réduite de moitié.

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) :

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

Fréquence d'administration :

2 injections par jour, espacées de 12 heures.

Dose administrée :

La dose par injection est de 85 UI anti-Xa/kg.

La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont de 0,1 ml/10 kg toutes les 12 heures, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Volume de Fraxiparine par injection
40-49	0,4 ml
50-59	0,5 ml
60-69	0,6 ml
70-79	0,7 ml
80-89	0,8 ml
90-99	0,9 ml
⩾ 100	1,0 ml

Ajuster le volume à administrer en amenant le piston à la graduation désirée en tenant la seringue verticalement.

Durée du traitement des TVP :

Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi : Surveillance biologique). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

Traitement curatif de l'angor instable/IDM sans onde Q :

La nadroparine est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 86 UI Anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg).

La dose initiale doit être administrée sous la forme d'un bolus IV et d'une injection SC de 86 UI anti-Xa/kg. Les doses suivantes sont à administrer par voie sous cutanée.

La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique, avec une posologie ajustée au poids corporel comme indiqué ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Volume de Fraxiparine par injection	
	Bolus IV initial	Injections SC (toutes les 12 heures)
< 50	0,4 ml	0,4 ml
50-59	0,5 ml	0,5 ml
60-69	0,6 ml	0,6 ml
70-79	0,7 ml	0,7 ml
80-89	0,8 ml	0,8 ml
90-99	0,9 ml	0,9 ml
⩾ 100	1,0 ml	1,0 ml

Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de nadroparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par nadroparine et de prendre en charge ce patient de façon habituelle.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique :

Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ⩾ 50 ml/mn).

Une insuffisance rénale modérée ou sévère entraine une augmentation de l'exposition à la nadroparine. Ces patients ont un risque majoré d'évènements thromboemboliques et de saignements.

Si le prescripteur estime qu'une réduction de dose est appropriée, en considérant les facteurs de risque individuels de saignements et d'évènements thromboemboliques chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min et < 50 ml/min), la dose doit être réduite de 25 à 33 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

La dose doit être réduite de 25 à 33% chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique.

Traitement curatif de la maladie thromboembolique, de l'angor instable, et de l'infarctus du myocarde sans onde Q :

Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ⩾ 50 ml/min)

Une insuffisance rénale modérée ou sévère entraine une augmentation de l'exposition à la nadroparine. Ces patients ont un risque majoré d'évènements thromboemboliques et de saignements.

Si le prescripteur estime qu'une réduction de dose est appropriée, en considérant les facteurs de risque individuels de saignements et d'évènements thromboemboliques chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min et < 50 ml/min), la dose doit être réduite de 25 à 33 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

La nadroparine est contre-indiquée chez des patients

ayant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a été conduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

DC CONTRE-INDICATIONS

La nadroparine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la nadroparine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire ou tout autre antécédent de thrombopénie avec la nadroparine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine : cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- lésion organique susceptible de saigner (telle qu'un ulcère gastroduodénal évolutif) ;
- accident vasculaire cérébral hémorragique ;
- en l'absence de données,en cas d'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft), à doses curatives dans le traitement des thromboses veineuses profondes, des évènements thromboemboliques, de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q en dehors de l'indication au cours de l'hémodialyse.
- de plus, une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM ;
- les formes multidoses (flacons) contiennent de l'alcool benzylique, et ne devraient donc pas être utilisées chez les enfants âgés de moins de 3 ans ;
- endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes).

A dose curative, ce médicament est généralement déconseillée dans les cas suivants :

- accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral ;
- l'utilisation de la nadroparine est généralement déconseillée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, si son utilisation est jugée nécessaire dans ces situations, il convient de :
  - si le prescripteur estime qu'une réduction de dose est appropriée, en considérant les facteurs de risque individuels de saignements et d'évènements thromboemboliques chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 50 ml/min), la dose doit être réduite de 25 à 33 % (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique),
  - la réduction de dose n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 ml/mn) (cf Posologie/Mode d'administration).

De plus, ce médicament à doses curatives est généralement déconseillé, chez tous les sujets quel que soit l'âge, en association avec (cf Interactions) :

- l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires,
- les AINS (*voie générale*),
- le dextran 40 (*voie parentérale*).

A dose préventive, ce médicament est généralement déconseillée dans les cas suivants :

- insuffisance rénale sévère, (clairance de créatinine de l'ordre de 30 ml/min, selon l'estimation de la formule de Cockcroft, voir Mises en garde/Précautions d'emploi),
- dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

De plus ce médicament à doses préventives est généralement déconseillé, chez le sujet âgé de plus de 65 ans, en association avec (cf Interactions) :

- l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires,
- les AINS (*voie générale*),
- le dextran 40 (*voie parentérale*).

A dose préventive, l'utilisation de la nadroparine est généralement déconseillée en cas d"insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min, selon l'estimation de la formule de Cockcroft). Cependant, si son utilisation est jugée nécessaire dans cette situation, et si le prescripteur estime qu'une réduction de dose est appropriée, en considérant les facteurs de risque individuels de saignements et d'évènements thromboemboliques, la dose doit être réduite de 25 à 33 % (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre HBPM ou par celui d'un autre polysaccharide de synthèse, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

MISES EN GARDE :

Risque hémorragique :

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf Interactions).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf Précautions d'emploi : Surveillance biologique).

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

De rares cas de TIH, parfois sévères, ont été rapportés, pouvant être associées à une thrombose artérielle ou veineuse.

Un tel diagnostic doit être envisagé dans les situations suivantes :

- une thrombopénie,
- une diminution significative du nombre de plaquettes (de 30 à 50 % par rapport à la valeur de base) et/ou un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 Giga/L),
- une thrombose survenant pendant le traitement (phlébite, embolie pulmonaire, ischémie aiguë des membres inférieurs, voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique),
- une aggravation de la thrombose initiale pendant le traitement,
- une coagulation intravasculaire disséminée.

Dans ce cas, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (voir Précautions d'emploi). **Le traitement par nadroparine doit être arrêté.**

Utilisation chez l'enfant :

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Fonction rénale :

La nadroparine est principalement éliminée par le rein, ce qui se traduit par une augmentation de l'imprégnation en nadroparine chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique : Insuffisance rénale). Les patients présentant une insuffisance rénale ont un risque augmenté de saignements et doivent être traités avec précaution.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/mn, la décision du prescripteur de réduire la dose de nadroparine doit reposer sur l'évaluation par le prescripteur du risque individuel de saignement par rapport au risque d'évènement thromboembolique du patient (cf Posologie/Mode d'administration).

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) à l'aide de la formule de Cockcroft en disposant d'un poids récent du patient :

Chez l'homme, Cl_{cr} = (140-âge) x poids/(0,814 x créatininémie) avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l.

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85. Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8.

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (cf Contre-indications).

Surveillance biologique :

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH de type II) :

Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :

- **Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**

  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie.

  Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
  - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
  - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
  - puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
- **En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**

  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :
  - ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 % ;
  - atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

  Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :
  - une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
  - une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.
  - Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire de 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement.
  - la réduction de dose n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 ml/mn), (cf Posologie/Mode d'administration).

Les effets d'une TIH sont probablement de nature immunoallergique, et apparaissent généralement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours.

En cas d'antécédent de thrombopénie (à l'exception d'une TIH de type II, cf Contre-indications) sous héparine (soit non fractionnée, soit de bas poids moléculaire), un traitement par nadroparine peut être envisagé si nécessaire. Dans ce cas, le traitement doit faire l'objet d'une surveillance clinique étroite et d'un contrôle de la numération plaquettaire au moins quotidiennement. Si une thrombopénie survient, le traitement doit être arrêté immédiatement.

En cas de survenue de thrombocytopénie sous héparine (standard ou héparine de bas poids moléculaire), la substitution par un autre agent anti-thrombotique peut être envisagée. Si cet autre agent anti-thrombotique n'est pas disponible, un relais par une autre héparine de bas poids moléculaire peut être envisagé si l'administration d'héparine est nécessaire. Dans ce cas, la surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée au moins quotidiennement et le traitement devra être arrêté dès que possible, considérant que des cas de thrombopénies initiales se poursuivant après substitution ont été rapportés (cf Contre-indications).

De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement.

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une **situation d'urgence** et nécessite un avis spécialisé.

Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :

1. Un contrôle immédiat de la numération ;
2. la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.

   Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
3. La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

   Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou lépirudine, prescrits suivant les cas, à dose préventive ou curative.

   Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK :

Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.

En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors des deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa :

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existent :

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 à 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf Contre-indications) ;
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexpliquée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est, le cas échéant, recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire :

- environ 4 heures après la troisième administration, lorsque le médicament est délivré en deux injections SC par jour ;
- environ 4 heures après la deuxième administration, lorsque le médicament est délivré en une injection SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (± écart-type) à la 4^e heure pour la nadroparine délivrée :

- à la dose de 83 UI/kg par injection, en deux injections par 24 heures a été de 1,01 UI ± 0,18 ;
- à la dose de 166 UI/kg en une injection par 24 heures a été de 1,34 UI ± 0,15.

Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Temps de céphaline avec activateur (TCA) :

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM :

- Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intrarachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.
- Le risque d'hématome intrarachidien ou épidural est augmenté par la présence de cathéters péridurаux à demeure et en cas d'association à des traitements interférant avec l'hémostase comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiagrégants plaquettaires ou tout autre anticoagulant. Le risque semble également accru dans le cas d'une ponction lombaire traumatique ou répétée.

Par conséquent, la prescription concomitante d'un bloc central et d'un traitement anticoagulant doit être décidée après une évaluation minutieuse et individuelle du rapport bénéfice/risque dans les situations suivantes :

- Chez les patients déjà traités par anticoagulants, le bénéfice d'un bloc central doit être rigoureusement évalué au regard du risque.
- Chez les patients devant subir une chirurgie programmée avec traitement par bloc central, le bénéfice d'un traitement anticoagulant doit être rigoureusement évalué au regard du risque.

Si un traitement préopératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie locorégionale rachidienne ou épidurale ou d'une ponction lombaire a été soigneusement évalué, un délai minimum de 12 heures pour les doses préventives et de 24 heures pour les doses curatives

doit être respecté entre la dernière injection de nadroparine et l'insertion ou le retrait du cathéter ou de l'aiguille utilisés pour l'anesthésie rachidienne ou épidurale, en tenant compte des caractéristiques du produit et du profil du patient.
Pour les patients présentant une insuffisance rénale, des délais plus longs seront nécessaires.
Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.
La réintroduction de la nadroparine devra être décalée jusqu'à ce que la procédure chirurgicale soit terminée.
Les patients devront être suivis fréquemment pour rechercher des signes ou symptômes d'une atteinte neurologique, tels que des douleurs dorsales, une déficience sensorielle ou motrice (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs), dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Si une atteinte neurologique est détectée, un traitement d'urgence est nécessaire.
Les patients devront être suivis fréquemment pour rechercher des signes ou symptômes d'une atteinte neurologique, tels que des douleurs dorsales, une déficience sensorielle ou motrice (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs), dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Si une atteinte neurologique est détectée, un traitement d'urgence est nécessaire.
L'équipe médicale doit être formée à la détection de ces signes ou symptômes. Les patients doivent être sensibilisés à l'importance de prévenir immédiatement leur médecin s'ils ressentent l'un de ces signes ou symptômes.
Si un hématome intrarachidien est suspecté, le diagnostic doit être posé en urgence et un traitement incluant une décompression de la moelle épinière doit être initié.
Si un saignement significatif ou manifeste a été constaté lors de la pose du cathéter, une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque devrait être faite avant d'initier ou de reprendre le traitement héparinique.
Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).

Situations à risque :
La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants en raison d'un risque accru de saignements :
- insuffisance hépatique,
- hypertension artérielle sévère,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choriorétine,
- en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière ou des yeux,
- hyperkaliémie,
- la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible,

L'héparine peut freiner la sécrétion d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie.
Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée et chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante ou traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée du traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé, une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque.

Traitements salicylés, anti-inflammatoires non-stéroïdiens et antiagrégants plaquettaires :
Dans le traitement curatif ou préventif de la maladie thromboembolique veineuse et en prévention de la coagulation durant l'hémodialyse, l'association à l'aspirine, aux autres traitements salicylés, aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens et aux antiagrégants plaquettaires, n'est pas recommandée en raison du risque accru de saignement.
Dans le cas où cette association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite devra être réalisée. Dans les études cliniques portant sur le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, la nadroparine a été associée à l'aspirine à des doses ne dépassant pas 325 mg par jour (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

Nécrose cutanée :
Des cas de nécrose cutanée ont été très rarement rapportés. Ces réactions sont précédées de plaques érythémateuses, infiltrées ou douloureuses, ou d'un purpura, avec ou sans signes généraux. Si l'un de ces cas se présente, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Allergie au latex :
Le protège aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex, qui peut causer, chez les personnes allergiques au latex, des réactions allergiques graves.

DC INTERACTIONS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.
Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

Associations déconseillées :
Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses curatives d'HBPM, et chez le sujet âgé (> 65 ans) quelle que soit la dose d'HBPM.
+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques (et autres salicylés), anti-inflammatoires (AINS et glucocorticoïdes par voie systémique) et antiagrégants plaquettaires (abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégants dans les indications cardiologiques et neurologiques, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés et les AINS).
Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).
Dans les études cliniques, la nadroparine a été associée à l'aspirine à des doses ne dépassant pas 325 mg par jour dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans onde Q (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions.
Si l'association avec les AINS ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite est recommandée.
+ Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Anticoagulants oraux : la nadroparine doit être administrée avec précaution chez les patients recevant des anticoagulants oraux, du fait de la potentialisation de l'action anticoagulante par cette association.
Lors du relais de l'héparine par un anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique et poursuivre le traitement par la nadroparine jusqu'à stabilisation de l'INR (Rapport International Normalisé) à la valeur cible.

Associations à prendre en compte :
L'utilisation conjointe de médicaments, agissant à divers niveaux de l'hémostase, majore le risque de saignement. Ainsi, quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires (abciximab, AINS, acide acétylsalicylique quelle que soit la dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nadroparine.

Traitement préventif au 1er trimestre et traitement curatif :
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nadroparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le 1er trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.
En conséquence, **par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la nadroparine** à dose préventive pendant le 1er trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.

Traitement préventif au cours des 2e et 3e trimestres :
En clinique, l'utilisation de la nadroparine au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2e et 3e trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions.
En conséquence, l'utilisation de nadroparine à dose préventive au cours des 2e et 3e trimestres ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

ALLAITEMENT :
Les informations disponibles sur l'excrétion de la nadroparine dans le lait maternel sont limitées. Cependant, la résorption digestive chez le nouveau-né est a priori improbable. Le traitement par nadroparine est donc compatible avec l'allaitement.

FERTILITÉ :
Il n'existe aucune étude clinique sur l'effet de la nadroparine sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée de l'effet de la nadroparine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est disponible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables (de très fréquent à très rare) ont été déterminées par les données de très nombreux essais cliniques. Les fréquences assignées aux autres effets indésirables (comme ceux < 1/10 000) ont été déterminées par des données post-marketing et font plutôt référence à des taux observés qu'à des taux réels.
La classification des effets indésirables utilisée est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Très fréquent : manifestations hémorragiques pouvant toucher différents sites, qui surviennent essentiellement en présence de :
- Facteurs de risques associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids.
- Non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque hémorragique).

Rares hématomes intrarachidiens qui peuvent survenir lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
Rare :
- Thrombopénies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Elles sont de deux types :
  - Les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm³) précoces (avant le 5e jour) et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.
  - Rarement, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH) parfois compliquées de thromboses artérielles ou veineuses. Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Thrombocytose (élévation asymptomatique et réversible des plaquettes).

Très rare : hyperéosinophilie, isolée ou associée à des effets cutanés, réversible à l'arrêt du traitement.

Affections du système immunitaire :
Très rare : réactions d'hypersensibilité immédiate (incluant des réactions cutanées, des angio-œdèmes, des bronchospasmes, voire des chocs de type anaphylactique) qui sont susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du traitement.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Très rare : hyperkaliémie réversible due au freinage de la sécrétion d'aldostérone par l'héparine, particulièrement chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :
Fréquent : augmentation des transaminases généralement transitoire.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Très rare : priapisme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rare : rash, urticaire, érythème, prurit
Très rare : nécrose cutanée, le plus souvent au point d'injection (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Très fréquent : hématomes au point d'injection.
Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat.
Dans certains cas, l'apparition de nodules fermes traduisant un processus inflammatoire et non liée à un enkystement de l'héparine peut être observée. Ces nodules disparaissent généralement en quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
Fréquent : réactions au point d'injection (incluant inflammation, prurit, érythème).
Plus rarement, des réactions de type IV ou hypersensibilité retardée, se présentant comme un eczéma de contact, ont également été rapportées.
Rare : calcinoses au point d'injection.
La calcinose est plus fréquente chez les patients présentant un produit phosphocalcique anormal, tels que dans certains cas d'insuffisance rénale chronique.
Très rare : nécrose cutanée au point d'injection.
Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques. La numération des plaquettes et des autres paramètres de la coagulation doit être réalisée. Un saignement mineur nécessite rarement un traitement spécifique : réduire ou retarder l'administration des doses suivantes de nadroparine est généralement suffisant.
En cas d'hémorragie sévère, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
- la protamine neutralise largement l'effet anticoagulant de la nadroparine mais une partie de l'activité anti-Xa sera maintenue ;
- l'efficacité de la nadroparine est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).
La dose de protamine utile est fonction :
- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire) ;
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.
Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.
En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-thrombotiques, code ATC : B01AB06.

Mécanisme d'action :
- La nadroparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées.
- Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou anti-thrombotique.
- Pour la nadroparine, le rapport entre ces deux activités est compris entre 2,5 et 4.

Effets pharmacodynamiques :
- Aux doses prophylactiques, la nadroparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.
- Aux doses curatives, au pic maximal d'activité, le TCA peut être allongé de 1,4 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la nadroparine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Biodisponibilité :
Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3e et la 4e heure si la nadroparine est administrée en deux injections par jour. Ce pic est décalé entre la 4e et la 6e heure si la nadroparine est administrée en une injection par jour.

Métabolisme :
Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Distribution :
Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures.
Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Élimination :
L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque :
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est-à-dire faiblement altérée.
Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Dans une étude pharmacocinétique réalisée en 1988, chez 5 patients présentant une insuffisance rénale modérée, 7 patients présentant une insuffisance rénale sévère et 7 patients dialysés ayant reçu une dose unique de nadroparine par voie intraveineuse, une corrélation a été démontrée entre la clairance de la nadroparine et celle de la créatinine.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 36-43 ml/min), l'AUC moyenne et la demi-vie étaient augmentées respectivement de 52 % et 39 % par rapport aux volontaires sains. Chez ces patients, la clairance plasmatique moyenne de nadroparine était diminuée de 63 % par rapport à la normale. Une large variabilité interindividuelle a été observée dans cette étude.

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-20 ml/min), l'AUC moyenne et la demi-vie étaient augmentées respectivement de 95 % et 112 % par rapport aux volontaires sains. Leur clairance plasmatique était diminuée de 50 % par rapport à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Hémodialyse :

L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.

Entre deux séances de dialyse, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, hémodialysés (clairance de la créatinine 3-6 ml/min), l'AUC moyenne et la demi-vie étaient augmentées respectivement de 62 % et 65 % par rapport aux volontaires sains. La clairance plasmatique des patients présentant une insuffisance rénale sévère, hémodialysés était diminuée de 67 % par rapport à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de surdosage, le passage de nadroparine dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

A conserver dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après injection, le système de protection doit être glissé sur l'aiguille utilisée, de manière à ce qu'elle soit complètement protégée. Tenir d'une main la seringue par le manchon et tirer fermement sur la bague pour déverrouiller le manchon et l'amener jusqu'au clic de verrouillage. La seringue peut alors être mise dans le conteneur à déchets.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400955679417 (1989, RCP rév 19.07.17) 10 ser 0,2 ml.
3400932782567 (1985, RCP rév 24.07.17) 2 ser 0,3 ml.
3400933389178 (1985, RCP rév 24.07.17) 6 ser 0,3 ml.
3400930082796 (1985, RCP rév 24.07.17) 10 ser 0,3 ml.
3400930073513 (1989, RCP rév 19.07.17) 10 ser 0,4 ml.
3400932782857 (1985, RCP rév 19.07.17) 2 ser 0,6 ml.
3400933487614 (1985, RCP rév 19.07.17) 6 ser 0,6 ml.
3400932783168 (1985, RCP rév 19.07.17) 10 ser 0,6 ml.
3400933246549 (1989, RCP rév 19.07.17) 2 ser 0,8 ml.
3400933488963 (1989, RCP rév 19.07.17) 10 ser 0,8 ml.
3400932783229 (1985, RCP rév 19.07.17) 2 ser 1 ml.
3400932783458 (1985, RCP rév 19.07.17) 10 ser 1 ml.

Prix : 6,67 € (2 seringues de 0,3 ml).
20,99 € (6 seringues de 0,3 ml).
44,99 € (10 seringues de 0,4 ml).
13,81 € (2 seringues de 0,6 ml).
40,91 € (6 seringues de 0,6 ml).
17,65 € (2 seringues de 0,8 ml).
82,56 € (10 seringues de 0,8 ml).
17,65 € (2 seringues de 1 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect. (boîtes de 10 seringues à 1900 UI Anti-Xa/0,2 ml ; 2850 UI Anti-Xa/0,3 ml ; 5700 UI Anti-Xa/0,6 ml ; 9500 UI Anti-XA/1 ml).

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

FRAXODI ®

nadroparine calcique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 11 400 UI anti-Xa/0,6 ml, à 15 200 UI anti-Xa/0,8 ml et à 19 000 UI anti-Xa/ml : Seringues préremplies de 0,6 ml, 0,8 ml ou 1 ml, avec système de sécurité (manchon), boîtes de 2 et de 10.

COMPOSITION *p ml*

Nadroparine calcique (DCI) ..... 19 000 UI anti-Xa

- seringue de 0,6 ml : 11 400 UI anti-Xa,
- seringue de 0,8 ml : 15 200 UI anti-Xa,
- seringue de 1 ml : 19 000 UI anti-Xa.

Excipients (communs) : solution d'acide chlorhydrique ou soluté d'hydroxyde de calcium officinal, eau ppi.

DC INDICATIONS

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie IM.

1 ml de Fraxodi correspond environ à 19 000 UI anti-Xa de nadroparine.

Technique de l'injection sous-cutanée :

Ne pas purger la bulle d'air.

L'injection sous-cutanée de la nadroparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement, et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Recommandation générale :

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) :

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

Fréquence d'administration : 1 injection par jour.

Dose administrée :

La dose par injection est de 171 UI anti-Xa/kg.

La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont de 0,1 ml/10 kg une fois par jour, comme indiquées dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel en kg	Volume de Fraxodi par injection (1 injection par jour)
40-49	0,4 ml
50-59	0,5 ml
60-69	0,6 ml
70-79	0,7 ml
80-89	0,8 ml
90-99	0,9 ml
⩾ 100	1 ml

Lorsque la posologie est adaptée au poids des patients, ajuster, si nécessaire, le volume à administrer en amenant le piston à la graduation désirée en tenant la seringue verticalement.

Durée du traitement des TVP :

Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les antivitamines K (AVK) inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité à la nadroparine.
- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) grave de type II, induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Hémorragie intracérébrale.
- En l'absence de données : insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft). Dans l'insuffisance rénale sévère, utiliser l'héparine non fractionnée.
  Pour le calcul de la formule de Cockcroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- De plus, une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

RELATIVES :

- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes).
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min).
- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS (voie générale) ; dextran 40 (voie parentérale) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre HBPM ou par celui d'un autre polysaccharide de synthèse, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

MISES EN GARDE :

Risque hémorragique :

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf Interactions).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf Précautions d'emploi : surveillance biologique).

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Devant un patient traité par HBPM (à doses curatives ou préventives) qui présente un événement thrombotique, tel qu'aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité, phlébite, embolie pulmonaire, ischémie aiguë des membres inférieurs, voire infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi : surveillance biologique).

Utilisation chez l'enfant :

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Fonction rénale :

La nadroparine est principalement éliminée par le rein, ce qui se traduit par une augmentation de l'imprégnation en nadroparine chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique : Insuffisance rénale). Les patients présentant une insuffisance rénale ont un risque augmenté de saignements et doivent être traités avec précaution.

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft en disposant d'un poids récent du patient :

$$\text{Chez l'homme : Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l.

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/l, multiplier par un facteur 8,8.

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription de HBPM dans les indications curatives (cf Contre-indications).

Surveillance biologique :

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH de type II) :

Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (cf aussi Effets indésirables). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :

- Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
  - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
  - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal) ;
  - puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
- En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (cf paragraphe ci-dessus) chez les patients :
  - ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 % ;
  - atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

  Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :
  - une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
  - une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 giga/l) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5e et le 21e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10e jour).

Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.

Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :

- Un contrôle immédiat de la numération.
- La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.
  Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
- La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.
  Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou lépirudine, prescrits suivant les cas, à dose préventive ou curative.
  Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK :

Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.

En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors des deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa :

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

- Une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 à 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf Contre-indications).
- Un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité).
- Une hémorragie inexpliquée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est le cas échéant recom-

mandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire :
- environ 4 heures après la 3e administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour ;
- environ 4 heures après la deuxième administration, lorsque le médicament est délivré en une injection SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.
Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.
A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (± écart-type) à la 4e heure pour la nadroparine délivrée :
- à la dose de 83 UI/kg par injection, en deux injections par 24 heures a été de 1,01 UI ± 0,18 ;
- à la dose de 166 UI/kg en une injection par 24 heures a été de 1,34 UI ± 0,15.

Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).
Temps de céphaline avec activateur (TCA) :
Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.
Situations à risque :
- La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
  - Insuffisance hépatique.
  - Antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner.
  - Maladies vasculaires de la choriorétine.
  - En période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.
  - La réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.
  - L'héparine peut freiner la sécrétion d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie. Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée et chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante ou traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les IEC et les AINS).
    Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée du traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé, une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque.
- Allergie au latex : le protège-aiguille de la seringue préremplie contient du latex de caoutchouc naturel qui peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes hypersensibles au latex.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.
Déconseillées :
- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés). Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).
- AINS (voie générale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : potentialisation de l'action anticoagulante. Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

A prendre en compte :
- Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS) : abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, béraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la nadroparine.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Traitement préventif au 1er trimestre et traitement curatif :
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nadroparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le 1er trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la nadroparine à dose préventive pendant le 1er trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.
Traitement préventif au cours des 2e et 3e trimestres :
En clinique, l'utilisation de la nadroparine au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2e et 3e trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions.
En conséquence, l'utilisation de nadroparine à dose préventive au cours des 2e et 3e trimestres ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, le traitement par la nadroparine n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables (de très fréquent à très rare) ont été déterminées par les données de très nombreux essais cliniques. Les fréquences assignées aux autres effets indésirables (comme ceux < 1/10 000) ont été déterminées par des données post-marketing et font plutôt référence à des taux observés qu'à des taux réels.
La classification des effets indésirables utilisée est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
Très fréquent : manifestations hémorragiques pouvant toucher différents sites, qui surviennent essentiellement en présence :
- de facteurs de risques associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids ;
- de non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque hémorragique).

Rares hématomes intrarachidiens qui peuvent survenir lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
Rare :
- Thrombopénies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Elles sont de deux types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm³) précoces (avant le 5e jour) et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement ;
  - rarement, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH) parfois compliquées de thromboses artérielles ou veineuses. Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.

Très rare : hyperéosinophilie, isolée ou associée à des effets cutanés, réversible à l'arrêt du traitement.
Affections du système immunitaire :
Très rare : réactions d'hypersensibilité immédiate (incluant des réactions cutanées, des angio-œdèmes, des bronchospasmes, voire des chocs de type anaphylactique) qui sont susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du traitement.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Très rare : hyperkaliémie réversible due au freinage de la sécrétion d'aldostérone par l'héparine, particulièrement chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections hépatobiliaires :
Fréquent : élévation transitoire des transaminases.
Affections musculosquelettiques et systémiques :
Le risque d'ostéoporose ne peut-être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé.
Anomalies au site d'administration :
Très fréquent :
Hématomes au point d'injection.
Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat.
Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
Fréquent : réactions au point d'injection (incluant inflammation, prurit, érythème).
Plus rarement, des réactions de type IV ou hypersensibilité retardée, se présentant comme un eczéma de contact, ont également été rapportées.
Rare : calcinoses au point d'injection.
Rares cas de calcinoses au point d'injection, essentiellement chez des patients insuffisants rénaux sévères.
Très rare : nécrose cutanée au point d'injection.
Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.
En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
- Son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée.
- En raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).
La dose de protamine utile est fonction :
- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire) ;
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.
Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.
En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

B01AB06 : Antithrombotiques.
La nadroparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées.
Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique.
Pour la nadroparine, le rapport entre ces deux activités est compris entre 2,5 et 4.
Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,4 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la nadroparine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.
Biodisponibilité :
Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3e et la 4e heure si la nadroparine est administrée en deux injections par jour. Ce pic est décalé entre la 4e et la 6e heure si la nadroparine est administrée en une injection par jour.
Métabolisme :
Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).
Distribution :
Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Cette demi-vie est de l'ordre de 8 à 10 heures.
Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.
Élimination :
L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.
Populations à risque :
- Sujet âgé :
  Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est-à-dire faiblement altérée.
  Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale :
  Dans une étude pharmacocinétique réalisée en 1988, en ouvert, chez 5 patients présentant une insuffisance rénale modérée, 7 patients présentant une insuffisance rénale sévère et 7 patients dialysés ayant reçu une dose unique de nadroparine par voie intraveineuse, une corrélation a été démontrée entre la clairance de la nadroparine et celle de la créatinine.
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 36-43 ml/min), l'AUC moyenne et la demi-vie étaient augmentées respectivement de 52 % et 39 % par rapport aux volontaires sains. Chez ces patients, la clairance plasmatique moyenne de nadroparine était diminuée de 63 % par rapport à la normale. Une large variabilité interindividuelle a été observée dans cette étude.
  Entre deux séances de dialyse, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-20 ml/min), l'AUC moyenne et la demi-vie étaient augmentées respectivement de 95 % et 112 % par rapport aux volontaires sains. Leur clairance plasmatique était diminuée de 50 % par rapport à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale.
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, hémodialysés (clairance de la créatinine 3-6 ml/min), l'AUC moyenne et la demi-vie étaient augmentées respectivement de 62 % et 65 % par rapport aux volontaires sains. La clairance plasmatique des patients présentant une insuffisance rénale sévère, hémodialysés était diminuée de 67 % par rapport à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.
A conserver dans son emballage jusqu'à l'utilisation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après injection, le système de protection doit être glissé sur l'aiguille utilisée, de manière à ce qu'elle soit complètement protégée. Tenir d'une main la seringue par le manchon et tirer fermement de l'autre sur la bague pour déverrouiller le manchon et l'amener jusqu'au clic de verrouillage. La seringue peut alors être mise dans le conteneur à déchets.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934732881 (1998, RCP rév 22.03.11) 2 ser 0,6 ml.
3400934733024 (1998, RCP rév 22.03.11) 10 ser 0,6 ml.
3400934733192 (1998, RCP rév 22.03.11) 2 ser 0,8 ml.
3400934733314 (1998, RCP rév 22.03.11) 10 ser 0,8 ml.
3400934733482 (1998, RCP rév 22.03.11) 2 ser 1 ml.
3400934733604 (1998, RCP rév 22.03.11) 10 ser 1 ml.
Prix : 26,72 € (2 seringues de 0,6 ml).
122,02 € (10 seringues de 0,6 ml).
33,54 € (2 seringues de 0,8 ml).
153,76 € (10 seringues de 0,8 ml).
33,54 € (2 seringues de 1 ml).
153,76 € (10 seringues de 1 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

FRUCTINES ®
au picosulfate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer à 5 mg (orangé) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Picosulfate de sodium	5 mg

Excipients : saccharose, talc, gomme arabique, silice colloïdale anhydre, huile essentielle d'orange, huile essentielle de mandarine, jaune orangé S, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : saccharose, jaune orangé S (E 110).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : 1 comprimé (ou si nécessaire 2 comprimés) à sucer ou à croquer le soir au coucher ou éventuellement le matin.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...), syndrome occlusif ou subocclusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient un agent azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales, en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Une utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée (ne pas dépasser 8 à 10 jours de traitement).
La prise prolongée de laxatifs stimulants peut entraîner deux séries de troubles :
- la « maladie des laxatifs » avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydroélectrolytiques avec hypokaliémie ; elle est très rare ;
- une situation de « dépendance » avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage ; cette dépendance, de survenue variable selon les patients, peut se créer à l'insu du médecin.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : bépridil, antiarythmiques de classe I a (type quinidine), sotalol, amiodarone : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
- Lidoflazine, prénylamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser un laxatif non stimulant.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction de la kaliémie. Utiliser un laxatif non stimulant.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo, par voie générale), tétracosactide, diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés) : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction. Utiliser un laxatif non stimulant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucun effet tératogène n'a été constaté chez l'animal. En l'absence de données dans l'espèce humaine, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser Fructines au picosulfate de sodium au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser Fructines au picosulfate de sodium au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de diarrhée, de douleurs abdominales, en particulier chez les sujets souffrant de côlon irritable, possibilité d'hypokaliémie.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage éventuel pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables, une forte diarrhée avec une perte électrolytique et une hypokaliémie. Le traitement doit comprendre une réhydratation adéquate et la correction de la balance en électrolytes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : laxatif stimulant.
Il modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931593331 (1973/90, RCP rév 24.09.13).
Non remb Séc soc : prix libre.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

FUCIDINE ® comprimé
acide fusidique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Acide fusidique (DCI) sel de sodium
ou fusidate de sodium .... 250 mg
Excipients : cellulose microcristalline, crospovidone*, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, alpha-tocophérol, hypromellose, dioxyde de titane.
* La crospovidone est un homopolymère synthétique à chaînes croisées de la N-vinyl-2 pyrrolidinone.
Teneur en sodium : 11 mg/cp.

DC INDICATIONS

Fucidine est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques notamment dans leurs localisations cutanées, osseuses et articulaires.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :
1 à 1,5 g/jour en 2 ou 3 prises en fonction de la gravité des infections staphylococciques traitées. Les concentrations sériques d'acide fusidique obtenues, et la concentration minimale inhibitrice habituellement basse de cet antibiotique vis-à-vis des staphylocoques, pourraient permettre l'administration d'acide fusidique à posologie moindre avec une bonne efficacité thérapeutique.
Enfant de plus de 6 ans :
30 à 50 mg/kg/jour, en fonction de la gravité de l'infection staphylococcique traitée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) est contre-indiqué en raison du risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (cf Contre-indications, Interactions). Des cas de décès sont survenus chez des patients traités par statine ayant reçu de l'acide fusidique dans le cadre d'infections ostéoarticulaires. Par conséquent, le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doit être arrêté avant et pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose de Fucidine. Si le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ne peut être interrompu, un autre antibiotique devra être utilisé.
Il est recommandé d'informer le patient de l'importance de consulter immédiatement un médecin en cas de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.
Des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et syndrome de Lyell ont été rapportés sous acide fusidique. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs, l'arrêt de l'acide fusidique doit être considéré et il est recommandé de ne pas réintroduire le traitement.
L'acide fusidique diffusant dans le parenchyme rénal mais ne s'éliminant pas par l'urine, un traitement par acide fusidique n'est pas adapté à la prise en charge des infections urinaires.
Des cas de résistance bactérienne ont été rapportés avec l'utilisation d'acide fusidique. Une utilisation prolongée ou récurrente peut accroître le risque de développement d'une résistance aux antibiotiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'acide fusidique est métabolisé dans le foie et excrété dans la bile. Par ailleurs, il inhibe la fixation de la bilirubine à l'albumine de manière compétitive. Une hyperbilirubinémie peut donc survenir durant le traitement : il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée ou présentant une maladie biliaire et, en particulier, en cas d'hyperbilirubinémie préexistante, de traitements de longue durée ou à forte posologie.
Une prudence toute particulière est recommandée chez les nouveau-nés en raison du risque théorique de kernictère.
Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 11 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Arrêter le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou utiliser un autre antibiotique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.

Anti-infectieux et INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acide fusidique chez la femme enceinte.
En raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation de l'acide fusidique peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques limitées.

ALLAITEMENT :
Les données suggèrent un passage de l'acide fusidique dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser l'acide fusidique pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucune étude clinique sur les effets de Fucidine sur la fertilité n'a été conduite. Les études précliniques chez les rats n'ont pas montré d'effet de l'acide fusidique sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fucidine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse groupée des données issues des essais cliniques et des déclarations spontanées.
Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec Fucidine administré par voie orale sont des troubles digestifs tels qu'une gêne et une douleur abdominale, une diarrhée, une dyspepsie, des nausées et des vomissements. Des chocs anaphylactiques ont été rapportés.
Les effets indésirables sont énumérés par discipline médicale (SOC) selon le système MedDRA, en commençant par le plus fréquent. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques	
Peu fréquent	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie dont anémies sidéroblastiques[a]
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité immédiate (dont angiœdème, choc anaphylactique/anaphylactoïde) ou retardées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles digestifs, en particulier dyspepsie, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie, ictère
Fréquence indéterminée	Hépatites cytolytiques, mixtes ou cholestatiques, anomalies des tests hépatiques incluant augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase ou de la phosphatase alcaline sanguine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées de divers types, en particulier maculo-papuleuses ou érythémateuses, urticaire
Rare	Angiœdème
Fréquence indéterminée	Pustulose exanthématique aiguë généralisée, purpura vasculaire, DRESS syndrome, syndrome de Lyell
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[b]

a) Les atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours.
b) Rhabdomyolyse, principalement en cas de coprescription avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes aigus de surdosage incluent des troubles gastro-intestinaux. Le traitement est symptomatique. La dialyse n'augmente pas la clairance de l'acide fusidique. Un surdosage de 4 g/jour pendant une durée de dix jours chez un adulte a été décrit sans aucun événement indésirable. Un surdosage de 1250 mg/jour pendant une durée de sept jours chez un enfant (âgé de 3 ans) a été décrit sans aucun événement indésirable.

PP PHARMACODYNAMIE

Le fusidate de sodium est un antibiotique de structure stéroïdienne, de la famille des fusidanines.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 2 mg/l et R > 16 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non aureus* (5-20 %).
- Anaérobies : *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : *Streptococcus.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pseudomonas.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Après administration orale, l'absorption est rapide (dès la 1[re] heure), et le fusidate de sodium est absorbé à plus de 90 %.
Distribution :
- Après administration orale unique de 500 mg de fusidate de sodium, la concentration maximale sérique est de l'ordre de 30 mg/l en moyenne à la 2[e] heure. La demi-vie sérique est de 16 ± 3 h en moyenne.
- Après prises répétées de 1,5 g/jour, les taux sériques obtenus augmentent progressivement atteignant à l'équilibre, 8 heures après la dernière prise, 50 à 100 mg/l.
- Un métabolite faiblement actif sur le plan bactériologique, le kétofusidate, est retrouvé dans le sang à des taux représentant 10 à 15 % du taux d'acide fusidique.
- Diffusion humorale et tissulaire : la moitié de l'acide fusidique se retrouve dans le compartiment périphérique, ce qui signifie qu'environ 50 % de l'acide fusidique se répartit dans les tissus. Il diffuse dans la plupart des tissus, même les tissus mal vascularisés. On le retrouve au niveau de la peau (graisse sous-cutanée, croûte de brûlures), de l'os aseptique ou infecté (à titre de référence, dans l'os infecté, la concentration atteint en moyenne 7,5 µg/g au 8[e] jour de traitement à la posologie quotidienne de 1,5 g/jour), au niveau du tissu conjonctif infecté, de la synoviale, des sécrétions hépatobiliaires, des sécrétions bronchiques, du mucus, de l'œil (humeur aqueuse et humeur vitrée), du pus, quelle que soit l'importance de la collection purulente ou sa localisation (en particulier dans le pus intracrânien).
- La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.

Biotransformation : Dans la bile, 95 % sont excrétés sous forme inactive (métabolisée) : on a détecté 7 métabolites dont 3, représentant environ 30 % de ceux-ci, ont encore une activité antibactérienne, mais plus faible que celle de l'acide fusidique.
Excrétion :
- L'acide fusidique est principalement éliminé par la bile et subit un cycle entérohépatique.
- Par contre, l'élimination urinaire est pratiquement nulle. Elle représente moins de 1 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936766372 (1964, RCP rév 24.11.16).
Prix : 10,20 € (10 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

FUCIDINE ® suspension buvable
acide fusidique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable nourrisson à 100 mg/2 ml : Flacon de 50 ml (25 c mes), avec cuillère-mesure de 2 ml.
Suspension buvable enfant à 250 mg/5 ml : Flacon de 90 ml (18 c mes), avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION

Suspension buvable nourrisson : *p c mes (2 ml)*
Acide fusidique (DCI) .... 100 mg

Suspension buvable enfant : *p c mes (5 ml)*
Acide fusidique (DCI) .... 250 mg
Excipients (communs) : acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, hydroxyéthylcellulose, méthylcellulose, essence de banane, glucose liquide, acésulfame de potassium, arôme orange sec (dont maltodextrine, saccharose, lécithine, tocophérol), benzoate de sodium, sorbitol, eau purifiée.
Teneur en sodium : 1,6 mg par ml (0,07 mEq/ml).

DC INDICATIONS

Fucidine est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques notamment dans leurs localisations cutanées, osseuses et articulaires.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

40 à 60 mg/kg/jour, en fonction de la gravité de l'infection staphylococcique traitée, à répartir en 2 à 3 prises par jour.
Une cuillère-mesure de 2 ml contient 100 mg d'acide fusidique (suspension nourrisson) ; une cuillère-mesure de 5 ml contient 250 mg d'acide fusidique (suspension enfant).
CTJ : 1,44 à 2,16 € (nourrisson de 8 kg) ; 3,18 à 4,78 € (enfant de 20 kg).
Bien agiter le flacon avant chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) est contre-indiqué en raison du risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (cf Contre-indications, Interactions). Des cas de décès sont survenus chez des patients traités par statine ayant reçu de l'acide fusidique dans le cadre d'infections ostéoarticulaires. Par conséquent le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doit être arrêté avant et pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose de Fucidine. Si le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ne peut être interrompu, un autre antibiotique devra être utilisé.
Il est recommandé d'informer le patient de l'importance de consulter immédiatement un médecin en cas de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.
Des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et syndrome de Lyell ont été rapportées sous acide fusidique. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs, l'arrêt de l'acide fusidique doit être considéré et il est recommandé de ne pas réintroduire le traitement.
L'acide fusidique diffusant dans le parenchyme rénal mais ne s'éliminant pas par l'urine, un traitement par acide fusidique n'est pas adapté à la prise en charge des infections urinaires.
Des cas de résistance bactérienne ont été rapportés avec l'utilisation d'acide fusidique. Une utilisation prolongée ou récurrente peut accroître le risque de développement d'une résistance aux antibiotiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'acide fusidique est métabolisé dans le foie et excrété dans la bile. Par ailleurs, il inhibe la fixation de la bilirubine à l'albumine de manière compétitive. Une hyperbilirubinémie peut donc survenir durant le traitement : il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée ou présentant une maladie biliaire et, en particulier, en cas d'hyperbilirubinémie pré-existante, de traitements de longue durée ou à forte posologie.
Une prudence toute particulière est recommandée chez les nouveau-nés en raison du risque théorique de kernictère.
Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,6 mg de sodium par ml de suspension. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient 0,5 g de glucose liquide pour une cuillère-mesure de 2 ml (suspension buvable nourrisson) ou 1,25 g de glucose liquide pour une cuillère-mesure de 5 ml (suspension buvable enfant) et du saccharose dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Arrêter le traitement par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou utiliser un autre antibiotique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.
- Anti-infectieux et INR : de nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acide fusidique chez la femme enceinte.
En raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation de l'acide fusidique peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques limitées.

ALLAITEMENT :

Les données suggèrent un passage de l'acide fusidique dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser l'acide fusidique pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune étude clinique sur les effets de Fucidine sur la fertilité n'a été conduite. Les études précliniques chez les rats n'ont pas montré d'effet de l'acide fusidique sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fucidine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse groupée des données issues des essais cliniques et des déclarations spontanées.
Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec Fucidine administré par voie orale sont des troubles digestifs tels qu'une gêne et une douleur abdominale, une diarrhée, une dyspepsie, des nausées et des vomissements. Des chocs anaphylactiques ont été rapportés.
Les effets indésirables sont énumérés par discipline médicale (SOC) selon le système MedDRA, en commençant par le plus fréquent. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ((⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques	
Peu fréquent	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie dont anémies sidéroblastiques[a]
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité immédiate (dont angiœdème, choc anaphylactique/anaphylactoïde) ou retardées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles digestifs en particulier dyspepsie, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie, ictère
Fréquence indéterminée	Hépatites cytolytiques, mixtes ou cholestatiques, anomalies des tests hépatiques incluant augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase ou de la phosphatase alcaline sanguine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruptions cutanées de divers types, en particulier maculo-papuleuses ou érythémateuses, urticaire
Rare	Angiœdème
Fréquence indéterminée	Pustulose exanthématique aiguë généralisée, purpura vasculaire, DRESS syndrome, syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[b]

a) Les atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours.
b) Rhabdomyolyse, principalement en cas de co-prescription avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes aigus de surdosage incluent des troubles gastro-intestinaux. Le traitement est symptomatique. La dialyse n'augmente pas la clairance de l'acide fusidique. Un surdosage de 4 g/jour pendant une durée de dix jours chez un adulte a été décrit sans aucun événement indésirable. Un surdosage de 1 250 mg/jour pendant une durée de sept jours chez un enfant (âgé de 3 ans) a été décrit sans aucun événement indésirable.

PP PHARMACODYNAMIE

L'acide fusidique est un antibiotique de structure stéroïdienne, de la famille des fusidanines.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 2 mg/l et R > 16 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non aureus* (5-20 %).
- Anaérobies : *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : *Streptococcus*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pseudomonas*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le pic plasmatique, survenant environ 2 heures après administration orale, est soumis à une très grande variabilité. La concentration maximale (moyenne ± écart type) est de 21,7 mg/l ± 16 (extrêmes 3 à 56 mg/l).
Distribution :
- Diffusion humorale et tissulaire : la moitié de l'acide fusidique se retrouve dans le compartiment périphérique, ce qui signifie qu'environ 50 % de l'acide fusidique se répartit dans les tissus.
  Il diffuse dans la plupart des tissus, même les tissus mal vascularisés.
  On le retrouve au niveau de la peau (graisse sous-cutanée, croûtes de brûlures), de l'os aseptique, ou infecté (à titre de référence, dans l'os infecté, la concentration atteint en moyenne 7,5 µg/g au 8e jour de traitement à la posologie quotidienne de 1,5 g/jour), au niveau du tissu conjonctif infecté, de la synoviale, des sécrétions hépatobiliaires, des sécrétions bronchiques, du mucus, de l'œil (humeur aqueuse et humeur vitrée), du pus, quelle que soit l'importance de la collection purulente ou sa localisation (en particulier dans le pus intracrânien).
- La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.

Élimination et biotransformation :
- La demi-vie plasmatique de l'acide fusidique est de l'ordre de 2 à 3 heures.
- Un métabolite faiblement actif sur le plan bactériologique, le 3 kétofusidate, est retrouvé dans le sang à des taux représentant 10 à 15 % du taux d'acide fusidique.
- Dans la bile, 95 % sont excrétés sous forme inactive (métabolisée) : on a détecté 7 métabolites dont 3, représentant 30 % de ceux-ci, ont encore une activité antibactérienne, mais plus faible que celle de l'acide fusidique.
- L'acide fusidique est principalement éliminé par la bile et subit un cycle entérohépatique.
- Par contre, l'élimination urinaire est pratiquement nulle. Elle représente moins de 1 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933227159 (1989, RCP rév 24.11.16) fl 50 ml.
3400933227210 (1989, RCP rév 24.11.16) fl 90 ml.
Prix : 10,23 € (flacon de 50 ml).
16,89 € (flacon de 90 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

FUCIDINE voie parentérale
acide fusidique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Autres antibactériens

FUCIDINE ® crème et pommade
acide fusidique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 2 % : Tube de 15 g.
Pommade à 2 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION

Crème : *p tube*
Acide fusidique (DCI) .... 300 mg
Excipients : butylhydroxyanisole (E320), alcool cétylique, glycérol, paraffine liquide (contient du tout-rac-alpha-tocophérol), sorbate de potassium, polysorbate 60, vaseline (contient du tout-rac-alpha-tocophérol), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau purifiée.

Pommade : *p tube*
Acide fusidique (DCI) sel de sodium* .... 300 mg
Excipients : lanoline (contient du butylhydroxytoluène [E321]), vaseline officinale (contient du tout-rac-alpha-tocophérol), paraffine liquide (contient du tout-rac-alpha-tocophérol), alcool cétylique.
* Ou fusidate de sodium.

DC INDICATIONS

Infections de la peau due à staphylocoque et streptocoque :
- Impétigos et dermatoses impétiginisées :
  - en traitement local uniquement dans les formes localisées à petit nombre de lésions ;
  - en traitement local d'appoint en association à une antibiothérapie générale adaptée dans les formes les plus étendues.
- Désinfection des gîtes microbiens cutanéomuqueux, chez les porteurs sains de staphylocoques, et après staphylococcie, notamment furonculose.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Applications locales avec ou sans pansement, une ou deux fois par jour après nettoyage de la surface infectée. Éviter l'application en couche épaisse. Limiter le traitement à une semaine, à titre indicatif.
- La forme crème est plus particulièrement adaptée aux lésions suintantes, macérées, et des plis.
- Ne pas utiliser la forme pommade sur les lésions suintantes macérées, ni dans les plis, ni sur les ulcères de jambes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergies à l'antibiotique ou à l'un des constituants de l'excipient.
- Infections mammaires lors de l'allaitement en raison du risque d'absorption du produit par le nouveau-né.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La résorption et le passage systémique de l'antibiotique ne sont pas à écarter en cas de lésions épidermiques étendues et en cas d'ulcères de jambes.
- La sensibilisation par voie cutanée peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique (cf Effets indésirables).

Crème :
Ce médicament contient du butylhydroxyanisole (E320)

et peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses. Ce médicament contient de l'alcool cétylique et du sorbate de potassium, et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

Pommade :

Ce médicament contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses. Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de la lanoline, et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Cette forme pharmaceutique n'est pas apte à être appliquée sur l'œil, ni sur la face interne des paupières.
- La durée du traitement doit être limitée car l'antibiotique utilisé par voie locale peut sélectionner des germes résistants et favoriser une surinfection à germes résistants à l'antibiotique.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'eczéma allergique de contact. Les lésions d'eczéma peuvent disséminer à distance des zones traitées.
- Possibilité de sélection de souches résistantes à l'antibiotique utilisé localement, préjudiciable à l'utilisation orale (ultérieure) du même antibiotique. Néanmoins, le plus souvent, les souches résistantes in vivo redeviennent sensibles après un court temps de latence.
- En fonction de l'absorption percutanée du produit, il faudra veiller à ne pas traiter trop longtemps ni sur de trop grandes surfaces, en particulier chez le nourrisson (pour cause de fonction hépatique immature), car on ne peut totalement exclure la possibilité d'effets indésirables au niveau hépatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La survenue d'un surdosage est peu probable.
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.
Cependant, une apparition de troubles de nature hépatique ne peut être exclue en cas d'application excessive et sur une grande étendue de peau, chez les nourrissons notamment.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiothérapie locale.
L'acide fusidique est un antibiotique de structure stéroïdienne, de la famille des fusidanines.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 16 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Staphylococcus aureus, Staphylococcus non aureus (5-20 %).
- Anaérobies : Clostridium difficile, Clostridium perfringens, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : streptococcus.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram − : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'acide fusidique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.
L'acide fusidique agit en bloquant les mécanismes de la synthèse protéique des bactéries.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide fusidique, compte tenu de ses propriétés tensioactives et de son caractère à la fois lipophile et hydrophile, pénètre bien à travers la peau et est retrouvé dans toutes les couches du tissu cutané et sous-cutané.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation (crème et pommade) : 3 ans.
Crème : Conserver à température ambiante (15 °C à 25 °C).
Pommade : Pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932931842 (1987, RCP rév 02.10.12) crème 15 g.
3400930417034 (1965/85, RCP rév 02.10.12) pom 15 g.
Prix : 1,86 € (crème, tube de 15 g).
1,86 € (pommade, tube de 15 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

FUCITHALMIC ®

acide fusidique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel ophtalmique à 1 % : Tube de 3 g.

COMPOSITION *p tube*

Acide fusidique (DCI)	30 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate de sodium, mannitol, carbomère (carbopol 974P), solution d'hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet dus à des germes sensibles à l'acide fusidique. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Une goutte dans le sac conjonctival inférieur matin et soir.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'acide fusidique ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le chlorure de benzalkonium peut colorer les lentilles de contact souple.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre ou gel ophtalmique, attendre 15 minutes entre chaque instillation ou application.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est recommandé de ne pas porter de lentilles de contact lors de toute infection oculaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques (code ATC : S01AA13).
Antibiotiques de structure stéroïdienne, de la famille des fusidanines. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 16 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Staphylococcus aureus, Staphylococcus non aureus (5 - 20 %).
- Anaérobies : Clostridium difficile, Clostridium perfringens, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : streptococcus.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram − : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.

Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'acide fusidique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.
Fucithalmic possède une activité antibactérienne sur la plupart des germes rencontrés dans les infections oculaires externes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La forme gel de Fucithalmic assure un temps de contact prolongé avec l'œil d'au moins 12 heures.
Les études de pharmacocinétique ont montré, après instillation d'une goutte, que les concentrations d'acide fusidique sont thérapeutiques jusqu'à la 12e heure.
En conséquence, l'instillation deux fois par jour suffit pour obtenir des concentrations thérapeutiques d'acide fusidique.
L'acide fusidique pénètre bien dans l'humeur aqueuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Après ouverture : Utiliser dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933191337 (1989, RCP rév 11.10.13).
Prix : 2,41 € (tube de 3 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

FUMAFER ®

fumarate ferreux

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 66 mg (brun) : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50.
Poudre orale à 33 mg/g : Boîte de 50 g.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Fumarate ferreux	200 mg

(soit en fer : 66 mg ou 1,177 mmol/cp)
Excipients : Noyau : carboxyméthylamidon sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium, povidone K 90, docusate sodique. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000.

Poudre :	*p c doseuse rase**
Fumarate ferreux	100 mg

(soit en fer : 33 mg ou 0,558 mmol/c doseuse rase)
Excipients : poudre de cacao, saccharose (0,79 g/c doseuse rase).
* 1 g de poudre/c doseuse rase.

DC INDICATIONS

Comprimé et poudre :
- Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

Poudre :
- Traitement préventif de la carence martiale du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Comprimé :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 10 ans.
Traitement curatif :
Adulte et enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 3 comprimés par jour.
Traitement préventif :
Femme enceinte : 1 comprimé par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).
Poudre :
Réservé à la femme enceinte et au nourrisson de 5 à 12 kg (environ 1 à 30 mois).
Traitement préventif ou curatif :
Nourrisson de 5 à 12 kg : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, soit à titre indicatif :
- de 5 à 8 kg (environ de 1 à 6 mois) : 1 à 2 cuillères doseuses rases de poudre par jour ;
- de 8 à 10 kg (environ de 6 à 12 mois) : 2 à 3 cuillères doseuses rases de poudre par jour ;
- de 10 à 12 kg (environ de 12 à 30 mois) : 3 à 4 cuillères doseuses rases de poudre par jour.

Traitement préventif :
- Femme enceinte : de l'ordre de 50 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 cuillères doseuses rases de poudre par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).

Durée du traitement :
Elle doit être suffisante (3 à 6 mois) pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1 g.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
L'horaire de la prise et la répartition sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.
Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes.
Poudre :
Utiliser la cuillère doseuse.
La poudre sera diluée dans un peu d'eau ou de lait et sera prise de préférence entre les biberons ou avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.
- Allergie à la substance active ou à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.
- Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.
- *Poudre :* ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La prévention de la carence martiale du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.
- La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.
- Un contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement : il doit porter sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Fer (sels) voie injectable : lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines (voie orale) : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Diphosphonates (voie orale) : diminution de l'absorption des diphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des diphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Fluoroquinolones : diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Thyroxine : diminution de l'absorption digestive de la thyroxine et hypothyroxinémie. Prendre les sels de fer à distance de la thyroxine (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Des données cliniques négatives, portant sur quelques milliers de femmes traitées, semblent exclure un effet néfaste du fumarate ferreux.
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : Le passage de fumarate de fer dans le lait maternel n'a pas été évalué. Cependant, compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation ou diarrhée.
- Coloration habituelle des selles en noir ou gris-noir.
- Réactions allergiques possibles.
- Exceptionnellement, coloration brune ou noire des dents, réversible à l'arrêt du traitement (poudre).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après ingestion massive de sels de fer, des cas de surdosage ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans ; la symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif.
A distance de l'intoxication, des sténoses digestives sont possibles.

Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.

L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, principalement lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/ml. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques sont traités de façon classique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antianémique, fumarate de fer par voie orale (code ATC : B03AA02 ; B : sang et organes hématopoïétiques).

Le fumarate ferreux contient 33 % de fer métal. Le fer est un constituant essentiel de l'organisme, il est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation des tissus vivants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le fumarate ferreux comme les sels ferreux en général est faiblement absorbé (10 à 20 % de la dose ingérée). Cette absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.

L'absorption a lieu surtout au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Poudre :

A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

Après ouverture : 60 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930418093 (1961/97, RCP rév 1997) 100 cp.
3400955917441 (1995/97, RCP rév 1997) 50 cp.
3400930418154 (1964/97, RCP rév 12.03.13) pdre.

Prix : 1,84 € (100 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %.
50 comprimés : Collect.
Poudre : Non remb Séc soc. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

FUNGSTER ® Gé 250 mg

terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 250 mg : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Terbinafine (DCI) chlorhydrate
exprimée en terbinafine .... 250 mg

Excipients : cellulose microcristalline, hypromellose (E 464), carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Traitement des onychomycoses dues à des dermatophytes sensibles à la terbinafine.
- Traitement des infections fongiques de la peau dues à des dermatophytes sensibles à la terbinafine en cas de dermatophyties de la peau glabre, d'intertrigos génitaux ou cruraux, d'intertrigos des orteils lorsque le traitement est jugé approprié compte tenu de la localisation, de la sévérité ou de l'étendue de l'infection.

Il convient de tenir compte des recommandations locales officielles concernant l'utilisation et la prescription appropriées des antifongiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

Un comprimé par jour, de préférence au cours du repas.

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'indication et de la sévérité de l'infection.

Les durées de traitement habituelles sont les suivantes :

- Intertrigos des orteils (de type interdigital, plantaire/mocassin) : 2 - 6 semaines.
- Dermatophyties de la peau glabre ou intertrigos génitaux ou cruraux : 2 - 4 semaines.
- Onychomycoses : La durée du traitement est généralement comprise entre 6 semaines et 3 mois. Un traitement de 6 semaines pour les onychomycoses des ongles des mains est généralement suffisant. En ce qui concerne les onychomycoses des ongles des pieds, un traitement de 12 semaines est généralement suffisant, même si certains patients avec une croissance des ongles lente peuvent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes cliniques peut ne se produire que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

CTJ : 0,86 € (bte de 14 cp) ; 0,88 € (bte de 28 cp).

Patient âgé :

Aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin de posologies différentes de celles requises chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. En cas d'insuffisance hépatique et dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, il est recommandé d'initier le traitement à dose plus faible. Chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante légère ou grave, l'élimination de la terbinafine peut être réduite (cf Pharmacocinétique ; cf également Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les patients insuffisants hépatiques).

Insuffisance rénale :

Les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie > 300 µmol/l) doivent recevoir la moitié de la dose normale. Cf Contre-indications.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients (cf Composition : liste des excipients).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La terbinafine administrée par voie orale n'est pas efficace contre le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'insuffisance hépatique et dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, il est recommandé d'initier le traitement à dose plus faible.

Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient de rechercher une éventuelle pathologie hépatique préexistante.

Une atteinte hépatique peut survenir chez des patients avec ou sans maladie hépatique préexistante.

Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter le traitement et de signaler immédiatement tout symptôme inexpliqué et persistant de nausées, anorexie, fatigue, vomissements, douleur dans le quadrant abdominal supérieur droit, ictère, urines foncées ou selles décolorées. Les patients qui présentent ces symptômes doivent arrêter de prendre le traitement et leur fonction hépatique doit être immédiatement évaluée.

Les études pharmacocinétiques à dose unique conduites chez des patients présentant une maladie hépatique préexistante légère ou grave ont montré que l'élimination de la terbinafine peut être réduite d'environ 50 %.

L'utilisation thérapeutique de la terbinafine chez les patients qui présentent une maladie hépatique chronique ou active n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs ; elle ne peut donc pas être recommandée.

Les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie > 300 µmol/l) doivent recevoir la moitié de la dose normale.

De très rares cas d'agranulocytose et de syndrome de Lyell peuvent se produire chez les patients traités par la terbinafine administrée par voie orale. Par conséquent, les patients doivent arrêter immédiatement le traitement et consulter un médecin en cas de survenue des symptômes suivants : fièvre élevée, angine ou autre infection, prurit, atteinte cutanée disséminée ou touchant les muqueuses (cf Effets indésirables).

Étant donné que la terbinafine inhibe le métabolisme médié par le CYP2D6, il existe un risque d'interaction avec les médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme, tels que les antidépresseurs tricycliques (ATC), les bêtabloquants, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B (IMAO-B). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas de coadministration de médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite (cf Interactions).

En cas d'érythème généralisé fébrile associé à des pustules (pustulose généralisée), le traitement doit être interrompu et sa reprise est contre-indiquée.

Chez les patients souffrant de psoriasis, la terbinafine doit être administrée avec prudence, car de très rares cas d'exacerbation du psoriasis ont été rapportés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la terbinafine inhibe le métabolisme médié par le CYP2D6. Les patients traités simultanément par des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme et qui ont une fenêtre thérapeutique étroite, tels que le métoprolol dans l'insuffisance cardiaque chronique, les antiarythmiques (par exemple : flécaïnide, propafénone), doivent être surveillés.

Les études *in vitro* ont toutefois montré que la terbinafine inhibe le métabolisme médié par le CYP2D6. Cette observation *in vitro* peut être cliniquement pertinente pour les médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme, tels que les antidépresseurs tricycliques (ATC), les bêtabloquants, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B (IMAO-B). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas de coadministration de médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Par ailleurs, la clairance plasmatique de la terbinafine peut être accélérée par les médicaments inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 et ralentie par les médicaments inhibiteurs de ce métabolisme. En cas d'administration concomitante de ces médicaments, il pourra être nécessaire d'ajuster en conséquence la dose de terbinafine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études de toxicité fœtale et de fertilité chez l'animal suggèrent l'absence d'effets secondaires. Toutefois, on ne dispose pas d'informations suffisantes sur l'utilisation de la terbinafine pendant la grossesse pour évaluer sa dangerosité.

Il conviendra donc d'être prudent en cas d'administration à des femmes enceintes.

ALLAITEMENT :

La terbinafine est excrétée dans le lait maternel et l'utilisation de ce produit est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La terbinafine n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables se sont produits chez 10 % des patients inclus dans les études de recherche clinique. Les effets indésirables les plus fréquents concernent le tube digestif (5 %).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare, y compris cas accidentels (< 1/10 000) : troubles hématologiques tels que neutropénie, agranulocytose et thrombopénie.

Affections du système immunitaire :
- Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : réactions anaphylactiques. En cas d'éruption cutanée progressive, le traitement doit être interrompu.
- Très rare, y compris cas accidentels (< 1/10 000) : manifestation ou aggravation d'un lupus érythémateux cutané ou disséminé ; perte de cheveux.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : une perte de poids a été associée à l'utilisation de la terbinafine par voie orale en cas de perte d'appétit sévère.

Affections psychiatriques :
- Très rare, y compris cas accidentels (< 1/10 000) : troubles psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété.

Affections du système nerveux :
- Fréquent (> 1/100, < 1/10) : céphalées.
- Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : paresthésie, hypoesthésie, vertiges, malaise et fatigue.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent (> 1/100, < 1/10) : plénitude, perte d'appétit, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales d'intensité légère, diarrhée.
- Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : altérations du goût ou perte du goût (en particulier chez les femmes âgées, maigres), habituellement réversibles plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare (> 1/10 000, < 1/1000) : dysfonction hépatobiliaire, notamment une cholestase, et rares cas d'insuffisance hépatique, certains ayant pu conduire exceptionnellement à une transplantation hépatique ou à un décès (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent (> 1/100, < 1/10) : rash, urticaire.
- Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : réactions cutanées graves (exemples : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse).
- En cas de survenue d'une éruption cutanée progressive, le traitement doit être interrompu.
- Syndrome de Lyell, urticaires étendues et angiocœdèmes, éruptions pustuleuses, éruptions bulleuses.
- Très rare, y compris cas accidentels (< 1/10 000) : exacerbation d'un psoriasis, pustulose exanthémateuse aiguë.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : arthralgies et myalgies. Elles peuvent se produire dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité en association avec des réactions cutanées allergiques.

Organes des sens :
- Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : altérations ou perte totale du goût, habituellement réversibles plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des douleurs épigastriques, des vomissements et des vertiges.

Le traitement recommandé consiste en une élimination du produit, une administration de charbon actif (absorbeur) et un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antifongiques à usage systémique (code ATC : D01BA02).

La terbinafine est une allylamine, dotée d'un vaste spectre d'activité antifongique. A faibles concentrations, la terbinafine est fongicide vis-à-vis des dermatophytes et de certains champignons dimorphiques.

La terbinafine empêche spécifiquement la biosynthèse des stérols fongiques à une étape précoce. Cela conduit à un déficit en ergostérol et à l'accumulation intracellulaire de squalène, avec, pour conséquence, la mort des cellules fongiques. La terbinafine agit par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon.

La squalène-époxydase est une enzyme qui n'est pas liée au système du cytochrome P450. La terbinafine ne modifie donc pas le métabolisme des hormones ou d'autres médicaments.

En cas d'administration orale, le médicament se concentre dans la peau et l'accumulation de squalène serait responsable de son activité fongicide.

Étant donné que les tests de sensibilité des dermatophytoses ne sont pas standardisés, les informations données ci-dessous ne visent qu'à donner des indications sur les probabilités que des micro-organismes soient ou non sensibles à la terbinafine.

La sensibilité à la terbinafine des différentes espèces de champignons, basée sur des cultures standard de champignons, est la suivante (CMI 90 en µg/ml) :

Micro-organisme :
- Trichophytum rubrum : 0,006 ;
- Trichophytum mentagrophytes : 0,003 ;
- Trichophytum verrucosum : 0,003 ;
- Microsporum canis : 0,006 ;
- Pityrosporum spp : 0,78*.

* La terbinafine, administrée par voie orale, est inactive vis-à-vis du Pityriasis versicolor

Aucun cas de résistance humaine à des champignons pathogènes, associé à l'utilisation de la terbinafine, n'a été rapporté.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'administration unique de 250 mg de terbinafine par voie orale, la concentration plasmatique maximale moyenne de 0,97 µg/ml est atteinte en 2 heures. La biodisponibilité de la terbinafine est modérément influencée par l'alimentation ne nécessitant pas un ajustement de la dose.

La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %).

La terbinafine diffuse rapidement à travers le derme et se concentre dans le stratum cornéum lipophile. La terbinafine diffuse également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux et la peau riche en sébum.

La terbinafine est également présente dans l'ongle dès les premières semaines de traitement.

In vitro, la terbinafine est métabolisée par au moins 7 isoenzymes du CYP, la contribution la plus importante étant celle des isoenzymes CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. *In vivo*, la terbinafine est transformée de manière rapide et importante en métabolites dépourvus d'effet antifongique. La terbinafine et ses métabolites sont éliminés dans les urines. La demi-vie d'élimination est de 17 heures. Il n'y a aucun signe d'accumulation.

Les propriétés pharmacocinétiques de la terbinafine à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques ne semblent pas dépendre de l'âge des patients. Toutefois, la vitesse d'élimination peut être réduite chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou rénale, ce qui peut se traduire par des taux plasmatiques plus élevés.

Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique préexistante légère à sévère, les études pharmacocinétiques à dose unique ont montré que la clairance de la terbinafine peut être réduite de 50 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de stabilité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins.

Une étude de carcinogénicité orale conduite pendant deux ans chez des souris n'a révélé aucune manifestation néoplasique ou autre anomalie susceptible d'être attribuée au traitement jusqu'à des doses de 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg par jour. Une étude de carcinogénicité menée pendant deux ans chez des rats n'a révélé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques à la dose la plus forte de 69 mg/kg par jour. Les altérations observées peuvent être associées à une prolifération des peroxysomes et semblent spécifiques de l'espèce, car elles n'ont pas été observées dans les études de carcinogénicité conduites chez la souris, le chien ou le singe.

Au cours des études menées chez le singe, à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire ; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique.

Une série standard d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun signe de potentiel mutagène ou carcinogène.

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400937118590 (2005), RCP rév 21.08.07) 14 cp.
3400937118651 (2005), RCP rév 21.08.07) 28 cp.

Prix : 11,70 € (14 comprimés).
23,88 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

Pharmacovigilance :

Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

FURADANTINE®

nitrofurantoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (jaune ocre) : Boîte de 21, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p gélule*

Nitrofurantoïne (DCI) .... 50 mg

Excipients : amidon de blé, talc, lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

Furadantine 50 mg gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans, lorsque aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne, incluant une information sur l'utilisation de cet antibiotique en traitement probabiliste (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Femme adulte :
300 mg (6 gélules) par jour, en 3 prises journalières.

Petite fille a partir de l'âge de 6 ans et adolescente :
5 à 7 mg/kg/jour, en 3 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte.

Insuffisant rénal :
La dose recommandée chez la femme adulte est la même pour les patientes âgées, excepté pour celles qui présentent une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 45 ml/min) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Durée de traitement : 5 - 7 jours.
Le traitement curatif ne doit pas excéder une durée de plus de 7 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Avaler les gélules de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ;
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 45 ml/min) ;
- Traitement prophylactique (continu ou intermittent) par la nitrofurantoïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ;
- Traitement curatif prolongé par la nitrofurantoïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ;
- Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ;
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque) ;
- Chez l' enfant de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles), d'atteintes hépatiques (hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques, hépatites chroniques, cirrhoses), de même que des symptômes d'hypersensibilité, ont été rapportés avec la nitrofurantoïne pouvant conduire dans de rares cas à une issue fatale. Ces effets qui peuvent être d'origine immunoallergique ont été décrits essentiellement lors de traitements prolongés, continus ou intermittents, rendant notamment incompatible l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prophylactique d'infections urinaires (cf Contre-indications, Effets indésirables).
- Au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes qui développent des signes d'atteinte pulmonaire (notamment toux, gêne respiratoire), d'atteinte hépatique (notamment nausées, ictère, démangeaisons, tendance au saignement, trouble de la conscience ou de la vigilance), et/ou de symptômes d'hypersensibilité doivent arrêter immédiatement le traitement et bénéficier rapidement d'une prise en charge adaptée. C'est pourquoi il est important d'informer les patients de ces symptômes évocateurs aspécifiques afin que la survenue de ces effets, généralement d'installation insidieuse, soit particulièrement surveillée.
- Ces effets pouvant être d'origine immuno-allergique, il ne peut être exclu que la répétition de ce traitement expose à un risque accru de développer de telles atteintes. Par conséquent, un interrogatoire approfondi avant de débuter le traitement est nécessaire afin de rechercher tout antécédent d'effets indésirables sous nitrofurantoïne. La réintroduction jugée indispensable chez une patiente ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou pulmonaire potentiellement liée à la prise de nitrofurantoïne doit imposer une surveillance renforcée.

Au vu de ces risques, il importe que les recommandations suivantes soient respectées :

- Le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque :
  Le traitement curatif par nitrofurantoïne sera débuté aprés documentation microbiologique de l'épisode en cours (examen cytobactériologique des urines) (cf Indications).
  Toutefois au vu du contexte épidémiologique, une utilisation de la nitrofurantoïne peut être envisagée en traitement curatif probabiliste, uniquement en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou d'après l'histoire de la maladie de la patiente (antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes) selon les recommandations en vigueur.
- Il convient de ne pas utiliser la nitrofurantoïne en traitement curatif des cystites pour une durée excédant 7 jours.
- Ces effets indésirables pulmonaires et hépatiques étant plus fréquemment rapportés chez les patients de plus de 65 ans, une surveillance particulière est recommandée chez les patients âgés, population pour laquelle la prescription devra tenir compte de la fonction rénale (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité :
Le traitement par nitrofurantoïne n'est pas adapté aux infections urinaires chez l'homme, ce d'autant qu'il n'existe pas de données sur la diffusion prostatique.

Population pédiatrique :
L'expérience pédiatrique du traitement curatif des infections urinaires est limitée. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la nitrofurantoïne, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites chez l'adolescente et la petite fille soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent.

La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.

Excipients à effet notoire

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

Trisilicate de magnésium (antiacides) : diminution de l'absorption digestive de la nitrofurantoïne. Prendre les antiacides à distance de la nitrofurantoïne (plus de 2 heures, si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de la nitrofurantoïne au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la nitrofurantoïne ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible si l'enfant a plus d'un mois, et en l'absence de déficit en G6PD (risque d'hémolyse).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de la nitrofurantoïne sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, la nitrofurantoïne peut avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (sensations vertigineuses, cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Affections gastro-intestinales :
  Fréquent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, atténués par la prise simultanée de nourriture.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Rare : rashs cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndrome de Stevens-Johnson.
- Affections du système nerveux :
  Fréquent : sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylisme, sujet âgé, traitement prolongé).
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
  Très rare : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie). A noter que, lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et les atteintes ont pu évoluer vers la fibrose (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections hépatobiliaires :
  Très rare : hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques. A noter que, lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et des hépatites chroniques actives, cirrhoses, nécroses hépatiques ou hépatites fulminantes ont été rapportées (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections hématologiques et du système lymphatique :
  Rare : leucopénie, thrombopénie.
- Affections du système immunitaire :
  Fréquent : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudolupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angiœdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections du rein et des voies urinaires :
  Fréquence indéterminée : coloration brune des urines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De très rares cas de surdosage ont été rapportés, n'induisant pas de symptômes spécifiques autres que ceux décrits dans la rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres antibactériens (code ATC : J01XE01).

La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille des nitrofuranes. Elle agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens sur des espèces à Gram – et à Gram +.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (v. 5.0 2015-01-01) :

Enterobacteriaceae(1)	S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l
Staphylococcus spp(2)	S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l
Enterococcus spp	S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l
Streptococcus du groupe B(3)	S ≤ 64 mg/l et R > 64 mg/l

(1) Concentrations critiques définies pour *E. coli.*
(2) Concentrations critiques définies pour *S. saprophyticus.*
(3) Concentrations critiques définies pour *S. agalactiae* (streptocoques du Groupe B).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes :

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram +
  Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus du groupe B
- Aérobies à Gram –
  Escherichia coli

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10 %) :
- Aérobies à Gram –
  Enterobacter sp, *Klebsiella* sp.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram –
  Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption digestive de la nitrofurantoïne est rapide. Elle se fait principalement au niveau de l'intestin grêle. La présence de nourriture favorise l'absorption.

Distribution :
Aux doses thérapeutiques, les concentrations sanguines sont faibles : 1 à 2 µg, et les concentrations tissulaires infrathérapeutiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 20 à 30 minutes. La nitrofurantoïne circulante est liée aux protéines plasmatiques dans une proportion de 20 à 60 %.

Biotransformation :
La moitié environ de la nitrofurantoïne absorbée est métabolisée.

Excrétion :
La fraction métabolisée est excrétée en majeure partie par voie intestinale. Environ 40 % de la dose absorbée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée active. Aux doses thérapeutiques, les concentrations urinaires maximales sont de 50 à 150 µg/ml durant les trois premières heures. La clairance rénale est réduite en cas d'insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nitrofurantoïne administrée à de fortes doses chez le rat ralentit la spermatogenèse ; cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Cette réduction du nombre de spermatozoïdes a été retrouvée de manière imprévisible chez l'homme sain à des posologies supérieures à 10 mg/kg/jour.

Les études ne montrent aucun effet tératogène.

La nitrofurantoïne n'a montré aucun effet génotoxique *in vivo* chez l'animal à des doses correspondant à des expositions plasmatiques jusqu'à dix fois supérieures à celles utilisées chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932964499 (1970/98, RCP rév 19.05.16) 21 gél.
3400955368632 (1970/98, RCP rév 19.05.16) 100 gél.

Prix : 2,27 € (21 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO

37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08

Tél : 04 72 78 25 25

Info médic/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 Service & appel gratuits

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Site web : www.merckserono.fr

FURADOINE voie orale

nitrofurantoïne

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Urologie, Néphrologie / Infections urinaires

FUZEON®

enfuvirtide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre lyophilisée (blanche à blanchâtre) *et solvant pour solution injectable (SC) à 90 mg/ml :* Boîte de 60 flacons de poudre + 60 flacons de solvant + 60 seringues de 3 ml et 60 seringues de 1 ml + 180 tampons alcoolisés.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*

Enfuvirtide (DCI) .... 108 mg

Excipients : carbonate de sodium, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

Solvant : eau ppi.

1 ml de la solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide.

Excipient à effet notoire : sodium (moins de 1 mmol [23 mg] par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium »).

DC INDICATIONS

Fuzeon est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou présentant une intolérance aux traitements précédemment cités (cf Pharmacodynamie).

Pour déterminer une nouvelle association thérapeutique chez les patients en échec d'un traitement antirétroviral, une attention toute particulière doit être portée à l'histoire thérapeutique du patient ainsi qu'aux mutations associées aux différentes molécules. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents $\geqslant$ 16 ans :

La dose recommandée de Fuzeon est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.

Si une dose est oubliée, les patients doivent être informés de prendre la dose dès que possible. Néanmoins, s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose habituelle, la dose oubliée ne doit pas être prise.

Sujets âgés :

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Enfants $\geqslant$ 6 ans et adolescents :

Les données disponibles chez l'enfant sont limitées (cf Pharmacocinétique). Le schéma posologique qui a été utilisé pour les études cliniques est décrit dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Posologie pédiatrique

Poids (kg)	Dose par injection biquotidienne (mg/dose)	Volume injecté (90 mg d'enfuvirtide par ml)
11 à 15,5	27	0,3 ml
15,6 à 20	36	0,4 ml
20,1 à 24,5	45	0,5 ml
24,6 à 29	54	0,6 ml
29,1 à 33,5	63	0,7 ml
33,6 à 38	72	0,8 ml
38,1 à 42,5	81	0,9 ml
$\geqslant$ 42,6	90	1 ml

Fuzeon n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans suite à l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez l'insuffisant rénal, y compris sous dialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Les données disponibles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques chez l'insuffisant hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous-cutanée.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Fuzeon doit être administré dans le cadre d'une association thérapeutique. Se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des autres médicaments antirétroviraux associés. Comme pour les autres antirétroviraux, l'enfuvirtide doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux auxquels le virus du patient est sensible (cf Pharmacodynamie).
- Les patients doivent être informés que Fuzeon ne guérit pas de l'infection à VIH-1. Bien qu'il ait été démontré qu'un traitement antirétroviral efficace sur le plan virologique réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Afin de prévenir toute transmission, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales.
- Des études chez l'animal ont montré que l'enfuvirtide pouvait perturber certaines fonctions immunes (cf Sécurité préclinique). Dans les essais cliniques, une augmentation de la fréquence de certaines infections bactériennes, notamment un taux plus élevé de pneumonie, a été observée chez des patients traités par Fuzeon ; toutefois, un risque accru de pneumonie bactérienne lié à l'utilisation de Fuzeon n'a pas été confirmé par les données épidémiologiques ultérieures.
- Des réactions d'hypersensibilité ont été occasionnellement associées au traitement par enfuvirtide et, dans de rares cas, les manifestations d'hypersensibilité sont réapparues après la réadministration du produit. Ces réactions pouvaient se manifester sous la forme de : rash, fièvre, nausées et vomissements, frissons, raideur, hypotension et élévation des transaminases hépatiques sériques, ainsi qu'une éventuelle réaction à complexes immuns, une détresse respiratoire et une glomérulonéphrite. Les patients présentant des signes/symptômes d'une réaction d'hypersensibilité systémique doivent interrompre le traitement par enfuvirtide et consulter immédiatement un médecin. Le traitement par enfuvirtide ne doit pas être réadministré chez les patients ayant arrêté le traitement en raison de signes systémiques et de symptômes d'hypersensibilité imputables à l'enfuvirtide. Il n'a pas été identifié de facteurs de risque prédictifs de la survenue ou de l'intensité des réactions d'hypersensibilité à l'enfuvirtide.
- Pathologie hépatique : La tolérance et l'efficacité de l'enfuvirtide n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents significatifs. Le risque d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals est augmenté chez les patients porteurs d'une hépatite chronique B et C et traités par une association antirétrovirale. Quelques patients inclus dans les études cliniques de phase III étaient co-infectés par les hépatites B et C. Chez ces patients, l'ajout de Fuzeon n'a pas augmenté l'incidence des événements hépatiques. En cas de traitement antiviral concomitant pour les hépatites B ou C, se référer également à l'information produit correspondante pour ces médicaments.
- L'administration de Fuzeon à des sujets non infectés par le VIH-1 peut induire la formation d'anticorps anti-enfuvirtide donnant des réactions croisées avec la gp-41 du VIH. Cela peut entraîner un test Elisa de sérologie VIH faussement positif.
- Il n'y a pas de données chez les patients à fonction hépatique altérée. Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, ainsi que chez les patients dialysés. Fuzeon doit être utilisé avec précaution dans ces populations (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Syndrome de restauration immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

  Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été observées dans le cadre de la restauration immunitaire ; cependant le délai rapporté d'apparition de ces maladies est plus variable, ces maladies pouvant survenir plusieurs mois suivant l'instauration du traitement.
- Ostéonécrose : L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP 450 administrés en association.

Influence de l'enfuvirtide sur le métabolisme des médicaments associés :

Dans une étude métabolique in vivo chez l'homme, l'enfuvirtide, administré à la posologie recommandée de 90 mg deux fois par jour, n'a pas inhibé le métabolisme des substrats du CYP 3A4 (dapsone), du CYP 2D6 (débrisoquine), du CYP 1A2 (caféine), du CYP 2C19 (méphénytoïne) et du CYP 2E1 (chlorzoxazone).

Influence des médicaments associés sur le métabolisme de l'enfuvirtide :

Dans des études distinctes d'interactions pharmacocinétiques, l'administration concomitante de ritonavir (inhibiteur puissant du CYP 3A4) ou de saquinavir en association à de faibles doses de ritonavir et de rifampicine (inducteur puissant du CYP 3A4) n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique de l'enfuvirtide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'étude adaptée et standardisée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur le développement fœtal. L'enfuvirtide ne doit être administré à la femme enceinte que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Chez l'homme, on ignore si l'enfuvirtide est sécrété dans le lait maternel. Il doit être déconseillé aux mères qui reçoivent de l'enfuvirtide d'allaiter leur enfant, en raison du risque potentiel de transmission du VIH et d'éventuels effets indésirables de l'enfuvirtide chez l'enfant allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de preuve que l'enfuvirtide puisse altérer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, toutefois il convient de tenir compte du profil d'effets indésirables du produit (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les données de tolérance font principalement référence aux résultats combinés des études TORO-1 et TORO-2 à 48 semaines (cf Pharmacodynamie). Les résultats de tolérance sont exprimés par le nombre de patients présentant une réaction indésirable pour une exposition de 100 patients-années (à l'exception des réactions au site d'injection).

Les évènements les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection, les diarrhées et les nausées. L'ajout de Fuzeon à un traitement antirétroviral n'a généralement pas augmenté la fréquence ou la sévérité de la plupart des réactions indésirables.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau 2 présente les événements observés avec un taux plus élevé chez les patients sous Fuzeon + TO que chez les patients sous TO seul et ce avec une différence d'exposition d'au moins 2 patients pour 100 patients-années. Une augmentation statistiquement significative a été observée pour les pneumonies et les lymphadénopathies. La plupart des réactions indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes organes et par catégorie de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables attribués au traitement avec Fuzeon dans les études combinées TORO 1 et TORO 2

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effet indésirable**
Infections et infestations	
Fréquent	Sinusite, papillome cutané, grippe, pneumonie, infection de l'oreille
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit, anorexie, hypertriglycéridémie, augmentation des triglycérides dans le sang, diabète sucré
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, cauchemars, irritabilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie périphérique
Fréquent	Hypoesthésie, troubles de l'attention, tremblements
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Pancréatite, reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sécheresse cutanée, eczéma séborrhéique, érythème, acné
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Néphrolithiase, hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Syndrome pseudogrippal, faiblesse

Description d'effets indésirables particuliers :

Réactions au site d'injection :

Les réactions au site d'injection (RSIs) ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez 98 % des patients (tableau 3). La grande majorité des RSIs est apparue au cours de la première semaine d'administration de Fuzeon et a été associée à une douleur ou une gêne légère à modérée au site d'injection, sans limitation des activités courantes. L'intensité de la douleur et de la gêne n'a pas augmenté avec la durée du traitement. Les signes et les symptômes ont généralement duré 7 jours au maximum. Des infections au site d'injection (incluant abcès et cellulite) ont été observées chez 1,5 % des patients.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des signes/symptômes individuels caractéristiques des réactions locales au site d'injection rapportés dans les études combinées TORO 1 et TORO 2 (% de patients)

n = 663			
Pourcentage d'arrêt de traitement pour RSI : 4 %			
Type d'événement	Fuzeon + traitement optimisé[(a)]	% d'événements comprenant des réactions de grade 3	% d'événements comprenant des réactions de grade 4
Douleur/gêne	96,1 %	11 %[(b)]	0 %[(b)]
Érythème	90,8 %	23,8 %[(c)]	10,5 %[(c)]
Induration	90,2 %	43,5 %[(d)]	19,4 %[(d)]
Nodules et kystes	80,4 %	29,1 %[(e)]	0,2 %[(e)]
Prurit	65,2 %	3,9 %[(f)]	ND
Ecchymoses	51,9 %	8,7 %[(g)]	4,7 %[(g)]

a) Tout grade de sévérité.

b) Grade 3 = douleur intense nécessitant des antalgiques (ou des morphiniques pendant $\leqslant$ 72 heures) et/ou limitant les activités courantes ; grade 4 = douleur intense nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, entraînant le décès ou une incapacité/invalidité significative ou persistante, ou mettant en jeu le pronostic vital, ou médicalement significative.

c) Grade 3 = diamètre moyen $\geqslant$ 50 mm mais < 85 mm ; grade 4 = diamètre moyen $\geqslant$ 85 mm.

d) Grade 3 = diamètre moyen $\geqslant$ 25 mm mais < 50 mm ; grade 4 = diamètre moyen $\geqslant$ 50 mm.

e) Grade 3 = $\geqslant$ 3 cm ; grade 4 = si écoulement.

f) Grade 3 = réfractaire à un traitement local ou nécessitant un traitement par voie générale (oral ou parentéral) ; grade 4 = non défini.

g) Grade 3 = > 3 cm mais $\leqslant$ 5 cm ; grade 4 = > 5 cm.

Par ailleurs, un faible nombre de réactions d'hypersensibilité ont été attribuées à l'enfuvirtide et, dans certains cas, ces réactions sont réapparues lors de la réintroduction du produit (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres effets indésirables :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été observées dans le cadre de la restauration immunitaire ; cependant le délai rapporté d'apparition de ces maladies est plus variable, ces maladies pouvant survenir plusieurs mois suivant l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'enfuvirtide peut, comme un peptide, provoquer une amylose cutanée au site d'injection.

Anomalies biologiques :

La majorité des patients n'ont présenté aucune modification du grade de toxicité des paramètres biologiques au cours des études à l'exception de ceux listés dans le tableau 4.

A la semaine 48, l'hyperéosinophilie (nombre d'éosinophiles dépassant la limite supérieure de la normale soit > 0,7 x 10^9/l) a été observée avec un taux plus élevé dans le groupe Fuzeon (12,4 patients pour 100 patients-années) que dans le groupe TO seul (5,6 patients pour 100 patients-années). Pour un seuil d'hyperéosinophilie plus élevé (> 1,4 x 10^9/l), le taux d'hyperéosinophilie ajusté en fonction de l'exposition est identique dans les deux groupes (1,8 patient pour 100 patients-années).

Tableau 4 : Anomalies biologiques de grade 3 et 4 ajustées par rapport à l'exposition parmi les patients sous Fuzeon + TO et sous TO seul (> 2 patients pour 100 patients-années)

Grade des paramètres de laboratoire	Groupe Fuzeon + TO pour 100 patients-années	Groupe TO seul pour 100 patients-années
n (Exposition totale en patients-années)	663 (557)	334 (162,1)
ALAT		
Gr 3 (> 5 à 10 fois limite supérieure de la normale)	4,8	4,3
Gr 4 (> 10 fois limite supérieure de la normale)	1,4	1,2
Hémoglobine		
Gr 3 (6,5 à 7,9 g/dl)	2	1,9
Gr 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2

Créatinine phosphokinase		
Gr 3 (> 5 à 10 fois limite supérieure de la normale)	8,3	8
Gr 4 (> 10 fois limite supérieure de la normale)	3,1	8,6

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. La plus forte dose administrée dans un essai clinique à 12 patients était de 180 mg, en une seule injection sous-cutanée. Ces patients n'ont présenté aucune réaction indésirable qui n'ait été observée à la posologie recommandée. Dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (Early Access Program), un patient s'est administré, en une seule fois, une dose de 180 mg de Fuzeon. Aucune réaction indésirable n'a été notée.
Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'enfuvirtide en cas de surdosage. Le traitement du surdosage consiste en un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antirétroviraux (code ATC : J05AX07).
Mécanisme d'action :
L'enfuvirtide appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de fusion. C'est un inhibiteur du réarrangement structural de la gp-41 du VIH-1, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible.
Activité antivirale in vitro :
Dans un test recombinant phénotypique d'entrée du VIH réalisé chez des patients issus des études cliniques de phase III, 612 échantillons du virus VIH recombinant contenant les gènes env de l'ARN du VIH ont été prélevés à l'inclusion, la sensibilité à l'enfuvirtide a montré une moyenne géométrique de la CE50 égale à 0,259 µg/ml (moyenne géométrique + 2 CV = 1,96 µg/ml). L'enfuvirtide a également inhibé la fusion intercellulaire médiée par l'enveloppe du VIH-1. Des études d'associations médicamenteuses combinant l'enfuvirtide à des molécules représentatives de différentes classes d'antirétroviraux ont mis en évidence des activités antivirales additives à synergiques et une absence d'antagonisme. La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'enfuvirtide et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'homme n'a pas été démontrée.
Résistance aux antirétroviraux :
Une suppression virale incomplète peut entraîner le développement d'une résistance à une ou plusieurs molécules de l'association antivirale.
Résistance in vitro à l'enfuvirtide :
Des isolats du VIH-1 de sensibilité réduite à l'enfuvirtide présentant des substitutions d'acides aminés (aa) en position aa 36-38 de l'ectodomaine de la gp-41 ont été sélectionnés *in vitro*. Ces substitutions étaient corrélées à différents niveaux de réduction de la sensibilité à l'enfuvirtide sur les souches virales mutées pour ces positions.
Résistance in vivo à l'enfuvirtide :
Lors des essais cliniques de phase III, des échantillons de VIH recombinant contenant les gènes env de l'ARN du VIH ont été prélevés jusqu'à la semaine 24 ; 187 échantillons ont montré une réduction de la sensibilité à l'enfuvirtide de plus de 4 fois par rapport aux échantillons correspondants avant traitement. Parmi ceux-là, 185 (98,9 %) des gènes env portaient des substitutions spécifiques des régions aa 36-45 de la gp-41. Les substitutions observées, par ordre décroissant de fréquence, étaient en positions aa 38, 43, 36, 40, 42 et 45. Les substitutions isolées de ces acides aminés de la gp-41 ont entraîné chacune un niveau variable de diminution de la sensibilité du recombinant viral à l'enfuvirtide par rapport à l'inclusion. Les moyennes géométriques de cette décroissance allaient de 15,2 fois pour V38M à 41,6 fois pour V38A. Les exemples de substitutions multiples étaient trop peu nombreux pour définir des combinaisons de substitutions multiples et leurs conséquences sur la sensibilité virale à l'enfuvirtide par rapport à la valeur initiale. La relation entre ces substitutions et l'efficacité de l'enfuvirtide *in vivo* n'a pas été établie. La décroissance de la sensibilité virale était corrélée au degré de résistance au traitement associé (voir tableau 6).
Résistances croisées :
Puisque sa cible sur le VIH est différente, l'enfuvirtide est tout aussi actif *in vitro* sur les souches expérimentales de type sauvage ou les souches cliniques que sur les souches résistantes à 1, 2 ou 3 autres classes d'antirétroviraux (analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de protéase). Inversement, les mutations en positions 36-45 de la gp-41 qui confèrent une résistance à l'enfuvirtide ne devraient pas donner lieu à des résistances croisées aux autres classes d'antirétroviraux.

Données de pharmacodynamie clinique :
Études chez des patients déjà traités par antirétroviraux : L'efficacité de Fuzeon (en association avec d'autres antirétroviraux) sur l'évolution de la charge virale (ARN viral plasmatique) et du nombre de CD4 a été étudiée dans deux essais randomisés multicentriques contrôlés (TORO-1 et TORO-2) d'une durée de 48 semaines. La population en intention de traiter (ITT) était composée de 995 patients. Les patients à l'inclusion dans les bras de traitement Fuzeon + TO et TO seul avaient respectivement une charge virale médiane de 5,2 log_{10} et 5,1 log_{10} copies/ml et un taux médian de CD4 de 88 et 97 cellules/mm³. Les patients ont été exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une médiane de 7 ans. Tous les patients ont reçu un traitement optimisé (TO) comportant 3 à 5 antirétroviraux choisis en fonction de l'histoire thérapeutique du patient ainsi que de l'évaluation à l'inclusion des résistances génotypiques et phénotypiques.
La proportion de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à la semaine 48 était de 30,4 % chez les patients sous Fuzeon + TO versus 12 % chez les patients sous TO seul.
L'augmentation moyenne du taux de CD4 était plus grande chez les patients traités par Fuzeon + TO que chez les patients sous TO seul (voir tableau 5).

Tableau 5 : Résultats à la semaine 48 du traitement randomisé (études TORO-1 et TORO-2 poolées, ITT)

Résultats	Fuzeon + TO 90 mg 2 fois/j (n = 661)	TO (n = 334)	Différence entre les groupes	Intervalle de confiance 95 %	p
Variation de la charge virale par rapport à l'inclusion (log_{10} copies/ml)(1)	− 1,48	− 0,63	LMS − 0,85	− 1,073 ; − 0,628	< 0,0001
Variation du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/mm³)(2)	+ 91	+ 45	LMS 46,4	25,1 ; 67,8	< 0,0001
Diminution de la charge virale ⩾ 1 log par rapport à l'inclusion(3)	247 (37,4 %)	57 (17,1 %)	Odds Ratio 3,02	2,16 ; 4,2	< 0,0001
Charge virale < 400 copies/ml(3)	201 (30,4 %)	40 (12 %)	Odds Ratio 3,45	2,36 ; 5,06	< 0,0001
Charge virale < 50 copies/ml(3)	121 (18,3 %)	26 (7,8 %)	Odds Ratio 2,77	1,76 ; 4,37	< 0,0001
Arrêt de traitement pour réactions indésirables/maladie intercurrente/anomalies biologiques(4)	9 %	11 %			
Arrêt du traitement pour réactions au site d'injection(4)	4 %	N/A			
Arrêt du traitement pour d'autres raisons(4)(5)(6)	13 %	25 %			

(1) Charge virale à la semaine 48, basée sur les résultats poolés des études TORO-1 et TORO-2 sur la population en ITT ; pour les sujets perdus de vue, ayant interrompu leur traitement ou ayant eu un échec virologique, la valeur retenue est la dernière valeur disponible (LOCF).
(2) Dernière valeur disponible.
(3) Test de Mantel-Haenszel : les arrêts de traitement ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs.
(4) Pourcentages calculés sur la population évaluée pour la tolérance des groupes Fuzeon +TO (n = 663) et TO (n = 334). 112 patients du bras de traitement TO n'ont pas changé de bras.
(5) Selon le jugement de l'investigateur.
(6) Inclut les arrêts de traitement (perdus de vue, refus de traitement et autres raisons).

Le traitement par Fuzeon +TO a été associé à une plus forte proportion de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml (ou < 50 copies/ml) quels que soient les sous-groupes définis par les caractéristiques suivantes : le taux de CD4, la charge virale, le nombre d'antirétroviraux (ARV) précédemment administrés ou le nombre d'ARV actifs dans le groupe TO seul. Cependant, les sujets ayant à l'inclusion un taux de CD4 > 100 cellules/mm³, une charge virale < 5,0 log_{10} copies/ml, un nombre d'ARV précédemment administrés ⩽ 10, et/ou d'autres ARV actifs dans leur TO, avaient une plus grande probabilité d'atteindre une charge virale < 400 copies/ml (ou < 50 copies/ml), quel que soit le bras (voir tableau 6).

Tableau 6 : Proportion de patients < 400 copies/ml et < 50 copies/ml à la semaine 48 par sous-groupe (TORO-1 et TORO-2 poolées, ITT)

Sous-groupes	Charge virale < 400 copies/ml		Charge virale < 50 copies/ml	
	Fuzeon + TO 90 mg 2 fois/j (n = 661)	TO (n = 334)	Fuzeon + TO 90 mg 2 fois/j (n = 661)	TO (n = 334)
Charge virale < 5,0 log_{10} copies/ml(1)	118/269 (43,9 %)	26/144 (18,1 %)	77/269 (28,6 %)	18/144 (12,5 %)
Charge virale ⩾ 5,0 log_{10} copies/ml(1)	83/392 (21,2 %)	14/190 (7,4 %)	44/392 (11,2 %)	8/190 (4,2 %)
Nombre total d'ARV précédemment administrés ⩽ 10(1)	100/215 (46,5 %)	29/120 (24,2 %)	64/215 (29,8 %)	19/120 (15,8 %)
Nombre total d'ARV précédemment pris > 10(1)	101/446 (22,6 %)	11/214 (5,1 %)	57/446 (12,8 %)	7/214 (3,3 %)
0 ARV actif dans le TO(1)(2)	9/112 (8 %)	0/53 (0 %)	4/112 (3,5 %)	0/53 (0 %)
1 ARV actif dans le TO(1)(2)	56/194 (28,9 %)	7/95 (7,4 %)	34/194 (17,5 %)	3/95 (3,2 %)
⩾ 2 ARV actifs dans le TO(1)(2)	130/344 (37,8 %)	32/183 (17,5 %)	77/334 (22,4 %)	22/183 (12 %)

(1) Les arrêts de traitement ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs.
(2) Basés sur le score de sensibilité génotypique (GSS).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de l'enfuvirtide ont été évaluées chez l'adulte et chez l'enfant infectés par le VIH-1.
Absorption :
La biodisponibilité absolue après une administration sous-cutanée de 90 mg d'enfuvirtide dans l'abdomen était de 84,3 % ± 15,5.
La Cmax moyenne (± CV) était de 4,59 µg/ml ± 1,5 et l'AUC de 55,8 µg.h/ml ± 12,1. Dans un intervalle de dose allant de 45 à 180 mg, l'absorption sous-cutanée de l'enfuvirtide est proportionnelle à la dose administrée. A la dose de 90 mg, l'absorption sous-cutanée est comparable, que l'injection soit faite dans l'abdomen, la cuisse ou le bras. Dans quatre études distinctes (n = 9 à 12), la concentration plasmatique résiduelle moyenne allait de 2,6 à 3,4 µg/ml.
Distribution :
Après administration IV d'une dose de 90 mg d'enfuvirtide, le volume de distribution à l'équilibre était de 5,5 l ± 1,1. Dans le plasma de patients infectés par le VIH, l'enfuvirtide est lié à 92 % aux protéines plasmatiques et ce sur une plage de concentrations de 2 à 10 µg/ml. Il se lie majoritairement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à la glycoprotéine α-1 acide. Dans des études *in vitro*, l'enfuvirtide n'a pas été déplacé de ses sites de liaison par d'autres médicaments ni n'a déplacé les autres médicaments de leurs sites de liaison. Chez les patients VIH, les concentrations d'enfuvirtide dans le liquide céphalorachidien ont été rapportées comme étant négligeables.
Biotransformation :
En tant que peptide, l'enfuvirtide devrait être catabolisé en ses acides aminés constitutifs, avec un recyclage ultérieur des acides aminés dans l'ensemble de l'organisme. Des études *in vitro* sur microsomes humains et des études *in vivo* ont montré que l'enfuvirtide n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP 450. Dans des études *in vitro* sur microsomes et hépatocytes humains, l'hydrolyse du groupe amide de la phénylalanine C-terminale forme un métabolite désamidé et la formation de ce métabolite n'est pas dépendante du NADPH. Ce métabolite est détecté dans le plasma humain après l'administration d'enfuvirtide, avec une AUC allant de 2,4 % à 15 % de l'AUC de l'enfuvirtide.
Élimination :
La clairance de l'enfuvirtide après administration intraveineuse de 90 mg était de 1,4 l/h ± 0,28 et la demi-vie d'élimination était de 3,2 h ± 0,42. Après une dose de 90 mg d'enfuvirtide par voie SC, la demi-vie de l'enfuvirtide est de 3,8 h ± 0,6. Aucun bilan massique n'a été réalisé pour déterminer les voies d'élimination de l'enfuvirtide chez l'homme.
Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique de l'enfuvirtide n'a pas été étudiée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.
Insuffisance rénale :
L'analyse des concentrations plasmatiques au cours des essais cliniques a montré que la clairance de l'enfuvirtide n'est pas modifiée de façon cliniquement significative chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Dans une étude chez l'insuffisant rénal, l'ASC de l'enfuvirtide a été augmentée en moyenne de 43 à 62 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale comparé aux patients ayant une fonction rénale normale. L'hémodialyse n'a pas significativement modifié la clairance de l'enfuvirtide. Moins de 13 % de la dose a été éliminé durant l'hémodialyse. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.
Sujets âgés :
La pharmacocinétique de l'enfuvirtide n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients de plus de 65 ans.
Sexe et poids :
L'analyse des concentrations plasmatiques chez les patients des essais cliniques a montré que la clairance de l'enfuvirtide est inférieure de 20 % chez les femmes, comparé aux hommes, indépendamment du poids, et qu'elle augmente avec le poids, indépendamment du sexe (supérieure de 20 % chez un sujet de 100 kg et inférieure de 20 % chez un sujet de 40 kg, comparé à un poids de référence de 70 kg). Toutefois, ces variations ne sont pas cliniquement significatives et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.
Race :
L'analyse des concentrations plasmatiques chez les sujets des essais cliniques a montré que la clairance de l'enfuvirtide n'était pas différente entre les patients afro-américains ou caucasiens. D'autres études pharmacocinétiques ne font apparaître aucune différence entre les patients de race asiatique et les patients caucasiens, après correction de l'exposition en fonction du poids corporel.
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique de l'enfuvirtide a été étudiée chez 37 enfants. Une dose de 2 mg/kg administrée deux fois par jour (maximum 90 mg deux fois par jour) a donné des concentrations plasmatiques d'enfuvirtide comparables à celles obtenues chez des patients adultes recevant 90 mg deux fois par jour. Chez 25 patients âgés de 5 à 16 ans recevant la dose de 2 mg/kg deux fois par jour dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen, l'AUC moyenne à l'équilibre était de 54,3 µg.h/ml ± 23,5, la Cmax de 6,14 µg/ml ± 2,48 et la Crésid de 2,93 µg/ml ± 1,55.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été conduit d'études au long cours sur le potentiel carcinogène chez l'animal.
Des études chez le cobaye ont montré que l'enfuvirtide pouvait produire une réaction d'hypersensibilité de contact retardée. Dans un modèle de résistance à l'infection grippale chez le rat, une altération de la production d'IFN-γ a été observée. La résistance aux infections grippale et streptococcique chez le rat n'était que seulement faiblement perturbée. Les implications cliniques de ces résultats restent encore inconnues.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de manipulation/Élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Poudre : garder le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
Solvant : pas de précautions particulières de conservation.
Après reconstitution :
Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
Les stabilités chimique et physique en cours d'utilisation ont été démontrées sur 48 heures à 5 °C et à l'abri de la lumière.
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions de durée de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sous réserve que la reconstitution ait été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- Avant la première utilisation, les patients doivent être formés par un professionnel de santé à l'utilisation et l'administration de Fuzeon.
- Fuzeon doit uniquement être reconstitué avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. Les patients doivent apprendre la façon d'ajouter l'eau pour préparations injectables et de tapoter doucement avec leur index jusqu'à ce que la poudre commence à se dissoudre. **Ils ne doivent jamais secouer le flacon ou le renverser pour mélanger. Cela entraînerait la formation d'un excès de mousse.** Lorsque la poudre commence à se dissoudre, ils peuvent laisser reposer le flacon afin de permettre la dissolution complète. La poudre peut mettre jusqu'à 45 minutes à se dissoudre en une solution. Le patient peut faire rouler doucement le flacon entre ses mains après avoir ajouté l'eau pour préparations injectables jusqu'à dissolution complète car cela peut réduire le temps que prend la poudre à se dissoudre. Avant d'utiliser la solution pour son injection, le patient doit effectuer un contrôle visuel du flacon afin de vérifier que le contenu est entièrement dissous et que la solution est claire, sans bulles ni particules. Si des particules en suspension sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé : il faut le jeter ou le retourner à la pharmacie.

- Les flacons de solvant contiennent 2 ml d'eau pour préparations injectables dont 1,1 ml doivent être prélevés pour la reconstitution de la poudre. Les patients doivent être informés que le reste du solvant doit être éliminé.
- Fuzeon ne contient aucun conservateur. Une fois reconstituée, la solution doit être injectée immédiatement. Si la solution reconstituée ne peut être injectée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans un délai de 24 heures. La solution reconstituée conservée au froid doit être ramenée à température ambiante avant d'être injectée.
- 1 ml de la solution reconstituée sera injecté par voie sous-cutanée dans le haut du bras, l'abdomen ou la face antérieure de la cuisse. Chaque injection doit être pratiquée à un site différent du précédent et qui ne présente aucun signe de réaction locale. Les flacons sont à usage unique ; toute fraction inutilisée doit être jetée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/03/252/001 ; CIP3400936221857 (RCP rév 16.12.15).
Prix : 1679,77 € (flacons de poudre + nécessaire).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9247357 (flacon de poudre + nécessaire) : 25,30 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

FYCOMPA ®
pérampanel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2 mg (rond, biconvexe ; gravé « E275 » sur une face et « 2 » sur l'autre ; orange) : Boîte de 7, sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium).
Comprimé pelliculé à 4 mg (rond, biconvexe ; gravé « E277 » sur une face et « 4 » sur l'autre ; rouge), *6 mg* (rond, biconvexe ; gravé « E294 » sur une face et « 6 » sur l'autre ; rose), *8 mg* (rond, biconvexe ; gravé « E295 » sur une face et « 8 » sur l'autre ; violet), *10 mg* (rond, biconvexe ; gravé « E296 » sur une face et « 10 » sur l'autre ; vert) *ou 12 mg* (rond, biconvexe ; gravé « E297 » sur une face et « 12 » sur l'autre ; bleu) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Pérampanel (DCI)	2 mg
ou	4 mg
ou	6 mg
ou	8 mg
ou	10 mg
ou	12 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, povidone K-29/32, cellulose microstalline (cp à 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose 2910, talc, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171) ; oxyde de fer jaune (E172) (cp à 2 mg et 10 mg), oxyde de fer rouge (E172) (cp à 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg), oxyde de fer noir (E172) (cp à 8 mg), laque aluminique d'indigotine (E132) (cp à 10 mg et 12 mg).
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) (78,5 mg/cp à 2 mg ; 157 mg/cp à 4 mg ; 151 mg/cp à 6 mg ; 149 mg/cp à 8 mg ; 147 mg/cp à 10 mg ; 145 mg/cp à 12 mg).

DC INDICATIONS

Fycompa est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie.
Fycompa est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (voir rubrique Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents :
La dose de Fycompa doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient, afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque.
Le pérampanel doit être pris par voie orale, une fois par jour au coucher.
Crises d'épilepsie partielles :
Le pérampanel aux doses de 4 mg/jour à 12 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.
Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (cf Interactions), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (cf Interactions), un délai d'au moins une semaine devra être observé.
Crises généralisées tonico-cloniques primaires :
Le pérampanel à une dose allant jusqu'à 8 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires.
Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose de 12 mg/jour, qui peut être efficace chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (cf Interactions), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (cf Interactions), un délai d'au moins une semaine devra être observé.
Arrêt du traitement :
Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond. Cependant, compte tenu de sa demi-vie longue et de la diminution lente des concentrations plasmatiques qui en résulte, le pérampanel peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité.
Doses oubliées :
Une seule dose oubliée : compte tenu de la demi-vie longue du pérampanel, le patient doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.
En cas d'oubli de plus d'une dose pendant une période continue de moins de cinq demi-vies (3 semaines pour les patients ne recevant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel, 1 semaine pour les autres patients : cf Interactions), il convient d'envisager la reprise du traitement à la dernière dose administrée.
Si un patient a arrêté le pérampanel pendant une période continue de plus de 5 demi-vies, il est conseillé de suivre les recommandations d'instauration du traitement initial indiquées ci-dessus.
Sujets âgés (65 ans et plus) :
Les études cliniques de Fycompa dans l'épilepsie n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. L'analyse des données de sécurité de 905 patients âgés traités par le pérampanel (dans le cadre d'études en double insu menées dans des indications autres que l'épilepsie) n'a mis en évidence aucune différence du profil de sécurité en fonction de l'âge. Couplés à l'absence de différence d'exposition au pérampanel liée à l'âge, ces résultats indiquent qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise. Le pérampanel doit malgré tout être utilisé avec précaution chez les sujets âgés, en raison des interactions médicamenteuses éventuelles chez des patients polymédiqués (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients sous hémodialyse.
Insuffisance hépatique :
Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement peut être instauré à la dose de 2 mg. La dose doit être augmentée par paliers de 2 mg à intervalles d'au moins 2 semaines, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose de pérampanel ne doit pas dépasser 8 mg.
Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du pérampanel chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Fycompa doit être pris par voie orale une fois par jour au coucher. Il peut être pris avec ou sans aliments (cf Pharmacocinétique). Le comprimé doit être avalé entier à l'aide d'un verre d'eau. Il ne doit pas être croqué, écrasé ou divisé. En l'absence de barre de cassure, les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Idées suicidaires :
Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des études randomisées contrôlées contre placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation des idées et comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec le pérampanel.
Par conséquent, les patients doivent être surveillés afin de déceler les signes d'idées et de comportement suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées et de comportement suicidaires.
Troubles du système nerveux :
Le pérampanel peut provoquer des sensations vertigineuses et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (cf Conduite/Utilisation de machines).
Contraceptifs oraux :
Aux doses de 12 mg/jour, Fycompa peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs ; dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant le traitement par Fycompa (cf Interactions).
Chutes :
Il semble exister un risque accru de chutes, particulièrement chez les sujets âgés ; la raison sous-jacente n'est pas claire.
Agressivité :
Un comportement agressif et hostile a été décrit chez des patients traités par le pérampanel. Dans les essais cliniques, l'agressivité, la colère et l'irritabilité décrites étaient plus fréquentes chez les patients traités par le pérampanel aux fortes doses. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et disparaissaient spontanément ou avec un ajustement de la posologie. Cependant, des cas d'intention de nuire à autrui, d'agression physique ou de comportement menaçant ont été observés chez certains patients (< 1 % dans les études cliniques sur le pérampanel). Il convient de conseiller aux patients et à leurs aidants d'alerter immédiatement un professionnel de santé, en cas de changement important de l'humeur ou de comportement. La posologie du pérampanel doit être diminuée si ces symptômes surviennent, et le traitement doit être arrêté immédiatement s'ils sont graves.
Risque d'utilisation abusive :
Des précautions s'imposent chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie et les signes d'utilisation abusive du pérampanel doivent être surveillés chez ces patients.
Médicaments antiépileptiques concomitants inducteurs du CYP3A :
Les taux de réponse après ajout de pérampanel à doses fixes étaient inférieurs lorsque les patients recevaient un traitement concomitant par des médicaments antiépileptiques inducteurs de l'enzyme CYP3A (carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine) par rapport au taux de réponses des patients ayant reçu des médicaments antiépileptiques concomitants non inducteurs enzymatiques.La réponse du patient doit être surveillée lors du relais d'un médicament antiépileptique concomitant non inducteur par un médicament antiépileptique inducteur enzymatique et vice versa. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients, la dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 2 mg/jour (cf Posologie/Mode d'administration).
Autres médicaments concomitants (non antiépileptiques) inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 :
La réponse clinique et la tolérance des patients doivent être suivies étroitement lors de l'ajout ou du retrait d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450, car les concentrations plasmatiques du pérampanel peuvent être diminuées ou augmentées ; il est possible que la dose de pérampanel doive être ajustée en conséquence.
Fycompa contient du lactose. Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Fycompa n'est pas considéré comme étant un inducteur ou inhibiteur puissant des isoenzymes du cytochrome P450 ou des UDP-glucuronosyltransférases [UGT] : cf Pharmacocinétique.
Contraceptifs oraux :
Chez des femmes en bonne santé, l'administration concomitante de Fycompa à la dose de 12 mg (mais pas de 4 ou 8 mg/jour) pendant 21 jours et d'un contraceptif oral combiné a diminué l'exposition au lévonorgestrel (les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC ont été diminuées chacune de 40 %). L'ASC de l'éthinylestradiol n'a pas été modifiée par Fycompa à la dose de 12 mg, tandis que sa C_{max} a été diminuée de 18 %. Par conséquent, il convient de prendre en compte le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des progestatifs chez les femmes ayant besoin de 12 mg/jour de Fycompa et de leur demander d'utiliser un autre moyen de contraception fiable supplémentaire (dispositif intra-utérin, préservatif) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Interactions entre Fycompa et les autres médicaments antiépileptiques :
Les interactions éventuelles entre Fycompa (jusqu'à 12 mg une fois par jour) et d'autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées lors des études cliniques et dans l'analyse pharmacocinétique de population de quatre études de phase III combinées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires. Le tableau ci-dessous présente une synthèse de l'effet de ces interactions sur la concentration moyenne à l'état d'équilibre.

Médicament antiépileptique coadministré	Effet du médicament antiépileptique sur la concentration de Fycompa	Effet de Fycompa sur la concentration du médicament antiépileptique
Carbamazépine	Diminution d'un facteur 2,75	Diminution < 10 %
Clobazam	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Clonazépam	Pas d'effet	Pas d'effet
Lamotrigine	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Lévétiracétam	Pas d'effet	Pas d'effet
Oxcarbazépine	Diminution d'un facteur 1,9	Augmentation de 35 % *
Phénobarbital	Pas d'effet	Pas d'effet
Phénytoïne	Diminution d'un facteur 1,7	Pas d'effet
Topiramate	Diminution de 19 %	Pas d'effet
Acide valproïque	Pas d'effet	Diminution < 10 %
Zonisamide	Pas d'effet	Pas d'effet

* Le métabolite actif monohydroxycarbazépine n'a pas été évalué.

Certains médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs des isoenzymes 3A du CYP450 (carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine) augmentent la clairance du pérampanel et, par conséquent, diminuent les concentrations plasmatiques du pérampanel. A l'inverse, les concentrations plasmatiques du pérampanel devraient augmenter après l'arrêt d'un traitement concomitant par un inducteur des isoenzymes 3A du CYP450 et une réduction de la dose peut être nécessaire.
La carbamazépine, connue pour être un inducteur enzymatique puissant, a diminué de deux tiers les concentrations du pérampanel dans une étude menée chez des volontaires sains.
Un résultat similaire a été observé dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles recevant le pérampanel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires recevant le pérampanel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans des études cliniques contrôlées contre placebo. La clairance totale de Fycompa a augmenté lors de l'administration concomitante de carbamazépine (multiplication par 2,75), de phénytoïne (multiplication par 1,7) et d'oxcarbazépine (multiplication par 1,9), qui sont des inducteurs connus des enzymes du métabolisme (cf Pharmacocinétique). Il convient de tenir compte de cet effet et de prendre les mesures appropriées lors de l'ajout ou du retrait de ces médicaments antiépileptiques au traitement d'un patient.
Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles recevant Fycompa à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, Fycompa n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la clairance du clonazépam, du lévétiracétam, du phénobarbital, de la phénytoïne, du topiramate, du zonisamide, de la carbamazépine, du clobazam, de la lamotrigine et de l'acide valproïque à la plus forte dose de pérampanel évaluée (12 mg/jour).
Dans l'analyse pharmacocinétique de population de patients épileptiques, le pérampanel a diminué de 26 % la clairance de l'oxcarbazépine. L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée en métabolite actif, la monohydroxycarbazépine, par les réductases cytosoliques. L'effet du pérampanel sur les concentrations de la monohydroxycarbazépine n'est pas connu.
La dose du pérampanel est déterminée par l'effet clinique indépendamment des autres médicaments antiépileptiques.
Effet du pérampanel sur les substrats du CYP3A :
Chez des volontaires sains, Fycompa (6 mg une fois par jour pendant 20 jours) a diminué de 13 % l'ASC du midazolam. Une diminution plus importante de l'exposition au midazolam (ou à d'autres substrats sensibles du CYP3A) à des doses plus fortes de Fycompa ne peut être exclue.
Effet des inducteurs du cytochrome P450 sur la pharmacocinétique du pérampanel :
Les inducteurs puissants du cytochrome P450, tels que la rifampicine et le millepertuis sont susceptibles de diminuer les concentrations du pérampanel et la possi-

bilité d'augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites réactifs en leur présence n'a pas été exclue. Le felbamate a diminué les concentrations de certains médicaments et pourrait également diminuer celles du pérampanel.

Effet des inhibiteurs du cytochrome P450 sur la pharmacocinétique du pérampanel :

Chez des volontaires sains, un inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 10 jours), a augmenté de 20 % l'ASC du pérampanel et a allongé de 15 % sa demi-vie (67,8 h contre 58,4 h). Des effets plus importants ne peuvent être exclus lorsque le pérampanel est associé à un inhibiteur du CYP3A ayant une demi-vie plus longue que le kétoconazole ou lorsque la durée du traitement par l'inhibiteur est plus longue.

Lévodopa :

Chez des volontaires sains, Fycompa (4 mg une fois par jour pendant 19 jours) n'a pas eu d'effet sur la C_{max} ou l'ASC de la lévodopa.

Alcool :

Les effets du pérampanel et ceux de l'alcool ont été additifs ou synergiques sur les activités nécessitant des capacités de réaction et de la vigilance, telles que l'aptitude à conduire, comme l'a montré une étude d'interaction pharmacodynamique menée chez des volontaires sains. L'administration répétée de pérampanel à raison de 12 mg/jour a augmenté les niveaux de colère, de désorientation et de dépression, tels que déterminés à l'aide de l'échelle POMS d'évaluation de l'humeur en 5 points (Profile of Mood State) : cf Pharmacodynamie. Ces effets peuvent également être observés lorsque Fycompa est utilisé en association avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Une analyse pharmacocinétique de population de patients adolescents inclus dans les études de phase III n'a mis en évidence aucune différence notable entre cette population et la population générale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Fycompa n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, à moins d'une nécessité absolue.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du pérampanel chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat à des doses entraînant une toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Fycompa n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les études menées chez des rates allaitantes ont mis en évidence l'excrétion du pérampanel et/ou de ses métabolites dans le lait (pour plus d'informations, cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si le pérampanel est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fycompa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles œstraux prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles recevant une dose élevée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles (cf Sécurité préclinique). L'effet du pérampanel sur la fécondité humaine n'a pas été établi.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Fycompa a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le pérampanel peut provoquer des sensations vertigineuses et une somnolence et peut donc altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicule, de ne pas utiliser de machines complexes et de ne pas entreprendre d'autres activités susceptibles d'être dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient certains que le pérampanel n'altère par leur capacité à effectuer ces tâches (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, 1639 patients ont reçu le pérampanel, parmi lesquels 1147 ont été traités pendant 6 mois et 703 pendant plus de 12 mois.

Dans les études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, 114 patients ont reçu le pérampanel, parmi lesquels 68 ont été traités pendant 6 mois et 36 pendant plus de 12 mois.

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement :

Dans les études cliniques de phase III contrôlées menées chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 1,7 %, 4,2 % et 13,7 % respectivement chez les patients randomisés pour recevoir le pérampanel aux doses recommandées de 4 mg, 8 mg et 12 mg/jour et de 1,4 % chez les patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 1 % dans l'ensemble des groupes pérampanel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été des sensations vertigineuses et une somnolence.

Dans les études cliniques de phase III contrôlées menées chez des patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 4,9 % chez les patients randomisés pour recevoir le pérampanel 8 mg et de 1,2 % chez les patients du groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquent (⩾ 2 % dans le groupe pérampanel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été des sensations vertigineuses.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables, identifiés par l'analyse de la base de données de sécurité complète des études cliniques menées avec Fycompa, sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agressivité, colère, anxiété, désorientation
Peu fréquent	Idées suicidaires, tentative de suicide
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence
Fréquent	Ataxie, dysarthrie, troubles de l'équilibre, irritabilité
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgies
Troubles généraux	
Fréquent	Trouble de la marche, fatigue
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Chute

Population pédiatrique :

Selon la base de données des études cliniques incluant 196 adolescents traités par le pérampanel dans les études en double aveugle pour des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires, le profil de sécurité global chez les adolescents a été comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception de l'agressivité, qui était rapportée plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données cliniques concernant un surdosage de pérampanel chez l'homme sont limitées. Dans un cas de surdosage volontaire qui aurait pu conduire à l'ingestion d'une dose pouvant atteindre 264 mg, le patient a présenté des épisodes d'altération de l'état mental, d'agitation et de comportement agressif ; il s'est rétabli sans séquelles. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les effets du pérampanel. Un traitement symptomatique et de maintien des fonctions vitales, pouvant comprendre la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient est indiqué. Du fait de sa demi-vie longue, les effets provoqués par le pérampanel peuvent être prolongés. En raison de la faible clairance rénale, les mesures spécifiques telles qu'une diurèse forcée, une dialyse ou une hémoperfusion sont peu susceptibles d'être efficaces.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX22).

Mécanisme d'action :

Le pérampanel est le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs, non compétitifs des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC) et il est impliqué dans différents troubles neurologiques provoqués par une hyperexcitabilité neuronale. L'activation des récepteurs AMPA par le glutamate serait responsable de l'essentiel de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cerveau. Dans les études *in vitro*, le pérampanel n'est pas entré en compétition avec l'AMPA pour la liaison aux récepteurs AMPA, mais la liaison du pérampanel a été déplacée par des antagonistes non compétitifs des récepteurs AMPA, ce qui indique que le pérampanel est un antagoniste non compétitif de ces récepteurs. *In vitro*, le pérampanel a inhibé l'augmentation du calcium intracellulaire induite par l'activation des récepteurs AMPA (mais pas celle induite par l'activation des récepteurs NMDA). *In vivo*, le pérampanel a significativement allongé la période de latence des crises d'épilepsie chez un modèle d'épilepsie induite par les récepteurs AMPA.

Le mécanisme précis par lequel le pérampanel exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

Effets pharmacodynamiques :

Une analyse (d'efficacité) pharmacocinétique-pharmacodynamique a été réalisée à partir des données groupées issues de trois études d'efficacité dans les crises d'épilepsie partielles. De plus, une analyse (d'efficacité) pharmacocinétique-pharmacodynamique a été réalisée dans le cadre d'une étude d'efficacité dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires. Dans les deux analyses, l'exposition au pérampanel est corrélée à la diminution de la fréquence des crises.

Fonctions psychomotrices :

Chez des volontaires sains, des doses uniques et répétées de 8 mg et 12 mg ont altéré les fonctions psychomotrices de façon dose-dépendante. Les effets du pérampanel sur des tâches complexes telles que la conduite de véhicules et les effets délétères de l'alcool ont été additifs ou synergiques. Les résultats des tests des fonctions psychomotrices sont revenus au niveau initial dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'administration de pérampanel.

Fonction cognitive :

Dans une étude menée chez des volontaires sains afin d'évaluer les effets du pérampanel sur la vigilance et la mémoire, à l'aide d'une batterie de tests classique, aucun effet du pérampanel n'a été observé après l'administration de doses uniques ou répétées de pérampanel allant jusqu'à 12 mg/jour.

Dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients adolescents, il n'a pas été observé avec le pérampanel par rapport au placebo de modifications significatives de la fonction cognitive, évaluée par le score global de fonction cognitive de la batterie de tests du système d'évaluation informatisé Cognitive Drug Research (CDR). Dans la phase d'extension en ouvert, il n'a pas été observé de variations significatives du score global du système CDR après 52 semaines de traitement par le pérampanel (cf Pharmacodynamie, Population pédiatrique).

Vigilance et humeur :

Chez des volontaires sains ayant reçu de 4 à 12 mg/jour de pérampanel, les niveaux de vigilance (éveil) ont diminué de façon dose-dépendante. L'humeur ne s'est détériorée qu'après l'administration de 12 mg/jour ; les changements de l'humeur étaient minimes et traduisaient une baisse générale de la vigilance. L'administration de doses répétées de 12 mg/jour de pérampanel a également potentialisé les effets de l'alcool sur l'attention et la vigilance et augmenté les niveaux de colère, désorientation et dépression, déterminés à l'aide de l'échelle POMS d'évaluation de l'humeur en 5 points.

Électrophysiologie cardiaque :

Le pérampanel administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 12 mg n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QTc et n'a pas eu d'effet dose-dépendant ou cliniquement significatif sur la durée du complexe QRS.

Efficacité et sécurité cliniques :

Crises d'épilepsie partielles :

L'efficacité du pérampanel en association dans les crises d'épilepsie partielles a été établie par trois études multicentriques, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, de 19 semaines chez des patients adultes et adolescents. Les sujets présentaient des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire et non correctement contrôlées par un à trois médicaments antiépileptiques concomitants. Durant une période initiale de 6 semaines, les patients devaient présenter plus de cinq crises d'épilepsie, avec des périodes sans crise n'excédant pas 25 jours. Dans ces trois études cliniques, l'ancienneté moyenne de l'épilepsie était d'environ 21,06 ans. Entre 85,3 % et 89,1 % des patients prenaient deux à trois médicaments antiépileptiques concomitants avec ou sans stimulation concurrente du nerf pneumogastrique.

Deux études (études 304 et 305) ont été menées pour comparer les doses de 8 et 12 mg/jour de pérampanel à un placebo et la troisième étude (étude 306) pour comparer les doses de 2, 4 et 8 mg/jour de pérampanel à un placebo. Dans les trois études, après une phase initiale de 6 semaines avant la randomisation destinée à établir la fréquence initiale des crises d'épilepsie, les patients ont été randomisés et la posologie a été augmentée progressivement jusqu'à la dose attribuée par randomisation. Pendant la phase de titration des trois études, le traitement a été instauré à la dose de 2 mg/jour et la dose était augmentée chaque semaine par paliers de 2 mg/jour jusqu'à la dose cible. Les patients présentant des événements indésirables intolérables pouvaient poursuivre le traitement à la même dose ou recevoir une dose inférieure à la dose antérieure. Dans les trois études, la phase de titration a été suivie d'une phase d'entretien d'une durée de 13 semaines, au cours de laquelle les patients devaient recevoir une dose stable de pérampanel.

Les taux de répondeurs à 50 % (définis par une réduction de 50 % de la fréquence des crises) combinés ont été de 19 % pour le placebo, 29 % pour la dose de 4 mg, 35 % pour la dose de 8 mg et 35 % pour la dose de 12 mg. Un effet statistiquement significatif sur la diminution de la fréquence des crises au cours d'une période de 28 jours (entre la phase initiale et la phase de traitement) a été observé par rapport au groupe placebo avec le traitement par le pérampanel aux doses de 4 mg/jour (étude 306), 8 mg/jour (études 304, 305 et 306) et 12 mg/jour (études 304 et 305). Les taux de répondeurs à 50 % dans les groupes 4 mg, 8 mg et 12 mg ont été respectivement de 23,0 %, 31,5 % et 30,0 % en association avec des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et de 33,3 %, 46,5 % et 50,0 % lorsque le pérampanel était administré en association avec des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. Ces études montrent que le pérampanel administré en association aux doses de 4 mg à 12 mg une fois par jour est significativement plus efficace que le placebo dans cette population.

Les données des études contrôlées contre placebo montrent une amélioration du contrôle des crises d'épilepsie avec la dose 4 mg de pérampanel une fois par jour et que ce bénéfice est majoré lorsque la dose est augmentée à 8 mg/jour. Dans la population globale, l'efficacité observée à la dose de 12 mg n'a pas été meilleure que celle observée à la dose de 8 mg. Un bénéfice de la dose de 12 mg a été observé chez certains patients supportant bien la dose de 8 mg et lorsque la réponse clinique à cette dose était insuffisante. Une réduction cliniquement significative de la fréquence des crises par rapport au placebo a été obtenue dès la deuxième semaine de traitement lorsque les patients atteignaient une dose journalière de 4 mg.

Dans les études cliniques, 1,7 % à 5,8 % des patients traités par le pérampanel ont été libres de crises pendant la période d'entretien de 3 mois par rapport à 0 % à 1,0 % des patients recevant le placebo.

Étude d'extension en ouvert :

97 % des patients ayant terminé les études randomisées menées chez les patients présentant des crises d'épilepsie partielles ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert (n = 1186). Les patients ayant participé aux études randomisées ont reçu le pérampanel en relais pendant 16 semaines, suivies d'une période d'entretien au long cours (⩾ 1 an). La dose journalière moyenne était de 10,05 mg.

Crises généralisées tonico-cloniques primaires :

L'efficacité du pérampanel en association chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie idiopathique généralisée présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) a été établie par une étude multicentrique, randomisée en double insu, contrôlée contre placebo (étude 332). Les patients éligibles traités par un à trois médicaments antiépileptiques à dose stable présentant au moins trois crises généralisées tonico-cloniques primaires pendant la période de pré-inclusion de 8 semaines ont été randomisés pour recevoir le pérampanel ou le placebo. La population était composée de 164 patients (pérampanel N = 82, placebo N = 82). La posologie était augmentée progressivement sur quatre semaines jusqu'à une dose cible de 8 mg par jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée et les patients ont été traités pendant 13 semaines supplémentaires au dernier palier de dose atteint à la fin de la période de titration. La durée totale de la période de traitement était de 17 semaines. Le médicament à l'étude était administré une fois par jour.

Le taux de répondeurs à 50 % (réduction de 50 % de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires) pendant la période d'entretien a été significativement plus élevé dans le groupe pérampanel (58,0 %) que dans le groupe placebo (35,8 %) (P = 0,0059). Le taux de répondeurs à 50 % a été de 22,2 % en association avec des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques et de 69,4 % lorsque le pérampanel était administré en association avec des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. Le nombre de patients traités par le pérampanel recevant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques était faible (n = 9). La variation en pourcentage médiane de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques primaires sur une période de 28 jours pendant les périodes de titration et d'entretien (combinées) par rapport à la période avant la randomisation a été plus importante avec le pérampanel (-76,5 %) qu'avec le placebo (-38,4 %) (P < 0,0001). Pendant la période d'entretien de 3 mois, 30,9 % des patients (25/81) traités par le pérampanel ont été libres

de crises généralisées tonico-cloniques primaires par rapport à 12,3 % des patients (10/81) recevant le placebo.

Autres sous-types de crise généralisée idiopathique :

L'efficacité et la sécurité du pérampanel chez les patients présentant des crises myocloniques n'ont pas été établies. Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions.

L'efficacité du pérampanel dans le traitement des absences n'a pas été démontrée.

Dans l'étude 332, chez les patients présentant des crises GTCP et des crises myocloniques concomitantes, 16,7 % des patients (4/24) traités par le pérampanel ont été libres de crises par rapport à 13,0 % des patients (3/23) recevant le placebo. Chez les patients présentant des crises d'absence concomitantes, 22,2 % des patients (6/27) traités par le pérampanel ont été libres de crises par rapport à 12,1 % des patients (4/33) recevant le placebo. 23,5 % des patients (19/81) traités par le pérampanel ont été libres de tous les types de crises par rapport à 4,9 % des patients (4/81) recevant le placebo.

Phase d'extension en ouvert :

Sur les 140 patients ayant terminé l'étude 332, 114 (81,4 %) sont entrés dans la phase d'extension. Les patients de l'étude randomisée ont reçu le pérampanel en relais pendant 6 semaines, suivies d'une période d'entretien au long cours (⩾ 1 an). Dans la phase d'extension, 73,7 % des patients reçoivent une dose journalière modale de pérampanel supérieure à 4 à 8 mg par jour et 16,7 % une dose journalière modale supérieure à 8 à 12 mg par jour. Une diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises GTCP a été observée chez 65,9 % des patients après un an de traitement pendant la phase d'extension (par rapport à leur fréquence de crises lors de l'inclusion avant le traitement par le pérampanel). Ces données concordaient avec celles de la variation en pourcentage de la fréquence des crises et ont montré que le taux de répondeurs à 50 % chez les patients présentant des crises GTCP était généralement stable au cours du temps de la semaine 26 environ jusqu'à la fin de l'année 2. Des résultats similaires ont été observés lorsque tous les types de crises et absences par rapport aux crises myocloniques ont été évalués au cours du temps.

Relais par une monothérapie :

Dans une étude rétrospective de la pratique clinique, 51 patients atteints d'épilepsie qui recevaient le pérampanel en traitement en association ont changé pour le pérampanel en monothérapie. La majorité de ces patients avait des antécédents de crises d'épilepsie partielles. Parmi ces patients, 14 (27 %) sont revenus au traitement en association au cours des mois suivants. Trente-quatre (34) patients ont été suivis pendant au moins 6 mois et sur ceux-ci, 24 patients (71 %) sont restés sous pérampanel en monothérapie pendant au moins 6 mois. Dix (10) patients ont été suivis pendant au moins 18 mois et sur ceux-ci, 3 patients (30 %) sont restés sous pérampanel en monothérapie pendant au moins 18 mois.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Fycompa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'épilepsies résistantes au traitement (syndromes épileptiques idiopathiques liés à l'âge et syndromes épileptiques liés à la localisation) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage chez les adolescents).

Les trois études pivot de phase III en double insu, contrôlées contre placebo ont inclus 143 adolescents âgés de 12 à 18 ans. Les résultats chez ces adolescents ont été comparables à ceux observés dans la population adulte.

L'étude 332 a inclus 22 adolescents âgés de 12 à 18 ans. Les résultats chez ces adolescents ont été comparables à ceux observés dans la population adulte.

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 19 semaines, avec phase d'extension en ouvert (étude 235) a été menée pour évaluer les effets à court terme sur la fonction cognitive de Fycompa (dose cible allant de 8 à 12 mg une fois par jour) en traitement adjuvant chez 133 adolescents (Fycompa n = 85, placebo n = 48) âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant des crises partielles mal contrôlées. La fonction cognitive était évaluée par le T-score global de fonction cognitive du système Cognitive Drug Research (CDR), qui est un score composite calculé à partir de 5 domaines testant la capacité d'attention, le maintien de l'attention, la qualité de la mémoire épisodique secondaire, la qualité de la mémoire de travail et la vitesse de rappel de l'information. La variation moyenne (écart-type, ET) du T-score global de fonction cognitive du système CDR à la fin de la période de traitement en double aveugle (19 semaines) par rapport au score initial était de 1,1 (7,14) dans le groupe placebo et de −1,0 (8,86) dans le groupe pérampanel, avec une différence des moyennes des moindres carrés (IC à 95 %) entre les groupes de traitement de −2,2 (−5,2 ; 0,8). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (P = 0,145). Les T-scores globaux de fonction cognitive du système CDR pour les groupes placebo et pérampanel étaient de 41,2 (10,7) et 40,8 (13,0) respectivement lors de l'inclusion. Chez les patients traités par le pérampanel dans la phase d'extension en ouvert (n = 112), la variation moyenne (ET) du T-score global de fonction cognitive du système CDR à la fin de la période de traitement en ouvert (52 semaines) par rapport au score initial était de −1,0 (9,91). Cette différence n'était pas statistiquement significative (P = 0,96). Après une durée de traitement par le pérampanel allant jusqu'à 52 semaines (n = 114), aucun effet sur la croissance osseuse n'a été observé. Il n'a pas été observé d'effets sur le poids, la taille et le développement sexuel après une durée de traitement allant jusqu'à 104 semaines (n = 114).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du pérampanel a été étudiée chez des volontaires sains adultes (âgés de 18 à 79 ans), des adultes et adolescents présentant des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires, des adultes atteints de la maladie de Parkinson, des adultes présentant une neuropathie diabétique, des adultes atteints de sclérose en plaques et des sujets présentant une insuffisance hépatique.

Absorption :

Après administration orale, le pérampanel est facilement absorbé, sans signe d'effet de premier passage hépatique important. L'administration de comprimés de pérampanel avec un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet sur l'exposition plasmatique maximale (C_{max}) ou sur l'exposition totale ($ASC_{0\text{-}inf}$) au pérampanel. Le t_{max} a été prolongé d'environ 1 heure par rapport à l'administration à jeun.

Distribution :

Les données des études *in vitro* indiquent que la liaison du pérampanel aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

Des études *in vitro* montrent que le pérampanel n'est pas un substrat ni un inhibiteur significatif des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1, 2, 3 et 4, des transporteurs de cations organiques (OCT) 1, 2 et 3 et des pompes d'efflux que sont la glycoprotéine P et la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Biotransformation :

Le pérampanel est fortement métabolisé par oxydation primaire suivie d'une glucuroconjugaison. Les résultats d'une étude clinique menée chez des volontaires sains ayant reçu du pérampanel radiomarqué, confirmés par des études *in vitro* utilisant des CYP humains recombinants et des microsomes hépatiques humains, montrent que le métabolisme du pérampanel fait intervenir principalement le CYP3A.

Après l'administration de pérampanel radiomarqué, les métabolites du pérampanel n'ont été retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma.

Élimination :

Après l'administration d'une dose de pérampanel radiomarqué chez 8 volontaires sains adultes ou âgés, environ 30 % de la radioactivité récupérée ont été retrouvés dans les urines et 70 % dans les fèces. Dans les urines et les fèces, la radioactivité récupérée était essentiellement composée d'un mélange de métabolites oxydés et conjugués. Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données combinées de 19 études de phase I, la demi-vie ($t_{½}$) moyenne du pérampanel était de 105 heures. Lorsque le pérampanel a été administré en association avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A, le $t_{½}$ moyen a été de 25 heures.

Linéarité/non-linéarité :

Chez des volontaires sains, l'augmentation des concentrations plasmatiques du pérampanel a été directement proportionnelle à celle des doses administrées dans la plage de doses comprises entre 2 mg et 12 mg. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles qui recevaient le pérampanel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires qui recevaient le pérampanel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans les études cliniques contrôlées contre placebo, une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique de pérampanel a été observée.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques du pérampanel après administration d'une dose unique de 1 mg ont été évalués chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B, respectivement) par rapport à 12 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. La clairance apparente moyenne du pérampanel libre était de 188 ml/min chez les sujets présentant une insuffisance légère contre 338 ml/min chez les témoins appariés, et de 120 ml/min chez les sujets présentant une insuffisance modérée contre 392 ml/min chez les témoins appariés. Le $t_{½}$ a été plus long chez les sujets présentant une insuffisance légère (306 h contre 125 h) et chez les sujets présentant une insuffisance modérée (295 h contre 139 h) que chez les volontaires sains appariés.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du pérampanel n'a pas été évaluée de façon formelle chez les patients insuffisants rénaux. Le pérampanel est éliminé presque exclusivement par métabolisme suivi d'une excrétion rapide des métabolites ; les métabolites du pérampanel ne sont retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles ayant une clairance de la créatinine comprise entre 39 et 160 ml/min et qui recevaient le pérampanel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, la clairance du pérampanel n'a pas été influencée par la clairance de la créatinine. Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires qui recevaient le pérampanel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans le cadre d'une étude clinique contrôlée contre placebo, la clairance du pérampanel n'a pas été influencée par la clairance de la créatinine initiale.

Sexe :

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et recevant le pérampanel à des doses allant jusqu'à 12 mg/jour et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires et recevant le pérampanel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, la clairance du pérampanel chez les femmes (0,54 l/h) a été plus faible de 18 % que chez les hommes (0,66 l/h).

Sujets âgés (65 ans et plus) :

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles (âgés de 12 à 74 ans) et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (âgés de 12 à 58 ans) et recevant le pérampanel à des doses allant jusqu'à 8 mg/jour ou 12 mg/jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées contre placebo, aucun effet significatif de l'âge sur la clairance du pérampanel n'a été observé. Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Une analyse pharmacocinétique de population de patients adolescents des études cliniques de phase II et de phase III combinées n'a mis en évidence aucune différence notable entre cette population et la population générale.

Études d'interactions médicamenteuses :

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses :

Inhibition des enzymes du métabolisme des médicaments :

Dans des microsomes hépatiques humains, le pérampanel (30 µmol/l) a présenté un faible effet inhibiteur sur le CYP2C8 et sur l'UGT1A9 parmi les principaux cytochromes et glucuronosyltransférases hépatiques.

Induction des enzymes du métabolisme des médicaments :

Par rapport aux témoins positifs (dont le phénobarbital et la rifampicine), le pérampanel a été un inducteur faible du CYP2B6 (30 µmol/l) et du CYP3A4/5 (⩾ 3 µmol/l) parmi les principaux CYP et UGT hépatiques dans des hépatocytes humains en culture.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles œstraux prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles à la dose maximale tolérée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles.

L'excrétion dans le lait a été mesurée chez les rates 10 jours après la mise bas. Les concentrations étaient maximales après une heure et représentaient 3,65 fois les concentrations plasmatiques.

Dans une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat, il a été observé des conditions anormales de parturition et d'allaitement aux doses materno-toxiques et une augmentation de la mortinatalité dans la descendance. Le développement du comportement et des fonctions de reproduction des petits n'a pas été altéré, mais quelques paramètres du développement physique ont montré un certain retard, probablement secondaire aux effets pharmacologiques du pérampanel sur le SNC. Le passage à travers la barrière placentaire était relativement faible ; 0,09 % ou moins de la dose administrée a été détecté chez les fœtus.

Les données non cliniques ont révélé que le pérampanel n'est ni génotoxique ni cancérigène. Chez le rat et le singe, l'administration des doses maximales tolérées a entraîné des manifestations cliniques liées au mode d'action pharmacologique sur le SNC et une réduction du poids corporel à la fin de l'étude. Aucune modification imputable directement au pérampanel de la pathologie clinique ou de l'histopathologie n'a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/12/776/001 ; 3400926776008 (2012, RCP rév 06.04.17) 2 mg.
EU /1/12/776/003 ; 3400926776237 (2012, RCP rév 06.04.17) 4 mg.
EU /1/12/776/006 ; 3400926776527 (2012, RCP rév 06.04.17) 6 mg.
EU /1/12/776/009 ; 3400926776756 (2012, RCP rév 06.04.17) 8 mg.
EU /1/12/776/012 ; 3400926776985 (2012, RCP rév 06.04.17) 10 mg.
EU /1/12/776/015 ; 3400926777128 (2012, RCP rév 06.04.17) 12 mg.

Prix : 10,84 € (7 comprimés à 2 mg).
84,15 € (28 comprimés à 4 mg).
84,15 € (28 comprimés à 6 mg).
97,32 € (28 comprimés à 8 mg).
118,72 € (28 comprimés à 10 mg).
118,72 € (28 comprimés à 12 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Agréé Collect sauf dans l'indication « en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique » à la date du 03.05.17 (demandes à l'étude).

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

FYREMADEL ® Gé

ganirélix

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 0,25 mg/0,5 mL (aqueuse, prête à l'emploi, limpide et incolore, stérile) : Seringue pré-remplie de 0,5 mL, avec aiguille (27G) munie d'un bouchon-piston en caoutchouc, boîte de 1 ou de 5.

COMPOSITION *p seringue*

Ganirélix acétate
exprimé en ganirélix* (DCI) .... 0,25 mg

Excipients : acide acétique glacial (E260), mannitol (E421), eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique glacial (pour ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : chaque seringue pré-remplie contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

pH compris entre 4.5 et 5.5.

Osmolarité comprise entre 250 et 350 mOsm/kg.

* Le ganirélix est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). Les acides aminés en position 1, 2, 3, 6, 8 et 10 du décapeptide naturel GnRH ont été substitués, donnant le [N-Ac-D-Nal(2)[1], D-pClPhe[2], D-Pal(3)[3], D-hArg(Et2)[6], L-hArg(Et2)[8], D-Ala[10]]-GnRH d'un poids moléculaire de 1570,4.

DC INDICATIONS

Fyremadel est indiqué dans la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Dans les études cliniques, le ganirélix a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH) ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Fyremadel ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité.

POSOLOGIE :

Fyremadel est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH ou la corifollitropine alfa peut commencer au 2ème ou au 3ème jour des règles. Fyremadel (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5ème ou le 6ème jour de l'administration de FSH ou le 5ème ou le 6ème jour suivant l'administration de la corifollitropine alfa. Le jour d'initiation du traitement par Fyremadel est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant.

Le début du traitement par Fyremadel peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par le ganirélix au 5ème ou au 6ème jour de la stimulation.

Fyremadel et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Cependant, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant (cf Pharmacodynamie). Le traitement quotidien par Fyremadel doit être poursuivi jusqu'au jour d'obtention d'un nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG).

Moment de la dernière injection :

En raison de la demi-vie du ganirélix, le délai entre deux injections de Fyremadel, ainsi que celui entre la dernière injection de Fyremadel et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures, dans le cas contraire, un pic prématuré de LH risque de survenir. En conséquence, lorsque le Fyremadel est injecté au cours de la matinée,

le traitement par Fyremadel doit être poursuivi pendant toute la période du traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.
Lorsque Fyremadel est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection de Fyremadel devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.
Le ganirélix s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement.
Le besoin d'un support de la phase lutéale pendant les cycles sous ganirélix n'a pas été étudié.
Dans les études cliniques, le support de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude ou selon le protocole clinique.

Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Fyremadel dans la population pédiatrique.

Insuffisances rénale et hépatique :
Les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation du ganirélix chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation de Fyremadel est contre-indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance hépatique (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :
Fyremadel doit être administré par voie sous-cutanée de préférence dans la cuisse. Pour éviter une lipodystrophie, le point d'injection doit être changé d'une injection à l'autre. La patiente ou son partenaire, peuvent réaliser eux-mêmes les injections de Fyremadel, à condition qu'ils aient été convenablement formés et qu'ils aient accès à un avis compétent.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH.
- Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.
- Grossesse ou allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique. Depuis la commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés, dès la première dose (cf Effets indésirables). En l'absence de données cliniques, un traitement par Fyremadel n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.
Le conditionnement de ce médicament contient du latex issu de caoutchouc naturel pouvant occasionner des réactions allergiques (cf Formes/Présentations).
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHSO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHSO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.
Étant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des fécondations *in vitro* (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.
L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples.
Dans des études cliniques portant sur plus de 1 000 nouveau-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant le ganirélix était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.
La sécurité et l'efficacité du ganirélix n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (cf aussi Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les médicaments libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
L'utilisation de Fyremadel est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications).

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du ganirélix chez la femme enceinte. Chez les animaux, une exposition au ganirélix au moment de l'implantation a abouti à une résorption de la portée (cf Sécurité préclinique). On ignore la pertinence de ces données chez l'homme.

ALLAITEMENT :
On ignore si le ganirélix est excrété dans le lait maternel.

FERTILITÉ :
Le ganirélix est utilisé chez les femmes traitées par hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée. Le ganirélix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH qui pourraient autrement survenir chez ces femmes pendant la stimulation ovarienne.
Pour la posologie et la méthode d'administration, cf Posologie/Mode d'administration.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La liste ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par le ganirélix en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. Des effets indésirables similaires sont attendus avec le ganirélix utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne. Les effets indésirables sont classés conformément au système classe-organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100). La fréquence des réactions d'hypersensibilité (très rare, < 1/10 000) est issue de l'expérience post-marketing.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : des cas de réactions d'hypersensibilité (incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée) ont été rapportés, dès la première dose, chez des patientes traitées par le ganirélix. Une aggravation d'un eczéma préexistant a été rapportée chez un sujet après la première administration de ganirélix.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : nausées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : le ganirélix peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par le ganirélix et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration.
- Peu fréquent : malaises.

Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi), grossesse ectopique et avortement spontané.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage peut aboutir à une durée d'action prolongée.
Aucune donnée sur la toxicité aiguë du ganirélix chez l'homme n'est disponible. Les études cliniques avec administration sous-cutanée de ganirélix à des doses uniques allant jusqu'à 12 mg n'ont pas révélé d'effet indésirable systémique. Il a été seulement observé au cours des études de toxicité aiguë chez les rats et les singes, des symptômes de toxicité non spécifique, tels qu'hypotension et bradycardie, après administration intraveineuse de ganirélix avec, respectivement, plus de 1 et 3 mg/kg.
En cas de surdosage, le traitement par le ganirélix doit être (temporairement) arrêté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, de l'hypothalamus et analogues, antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines, code ATC : H01CC01.
Le ganirélix est un antagoniste de la GnRH, qui module l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. De ce fait, une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes survient, sans la stimulation initiale que l'on constate avec les agonistes de la GnRH. A la suite de l'administration de multiples doses de 0,25 mg de ganirélix à des femmes volontaires, les concentrations sériques en LH diminuaient au maximum de 74 %, 4 heures après l'injection et celles en FSH et E2 respectivement de 32 % et 25 %, 16 heures après l'injection. Les taux sériques hormonaux revenaient aux valeurs de prétraitement dans les 2 jours suivant la dernière injection.
Chez les patientes en cours de stimulation ovarienne contrôlée, la durée médiane du traitement avec le ganirélix était de 5 jours. Pendant le traitement par le ganirélix, l'incidence moyenne des élévations de LH (> 10 UI/L) avec une élévation concomitante de la progestérone (> 1 ng/mL) a été de 0,3-1,2 % comparée à 0,8 % pendant le traitement par agoniste de la GnRH. On a observé une tendance à l'augmentation de l'incidence des élévations de LH et de la progestérone chez les femmes présentant un poids corporel élevé (> 80 kg), mais aucun effet sur les résultats cliniques n'a été observé. Cependant, étant donné le faible nombre de patientes traitées à ce jour, un effet ne peut pas être exclu. En cas de réponse ovarienne importante, résultant soit d'une forte exposition aux gonadotrophines au début de la phase folliculaire soit d'une haute réactivité ovarienne, des pics prématurés de LH peuvent survenir plus tôt que le 6ème jour de stimulation. L'initiation du traitement par le ganirélix au 5ème jour de la stimulation peut empêcher ces pics prématurés de LH sans compromettre les résultats cliniques.
Dans les études contrôlées avec le ganirélix associé à la FSH, utilisant un protocole long avec un agoniste de la GnRH comme référence, le traitement par le ganirélix a permis une croissance folliculaire plus rapide pendant les premiers jours de stimulation, mais la cohorte de follicules en voie de maturation finale était légèrement plus réduite et a sécrété en moyenne des taux moindres d'estradiol. Ce profil différent de la croissance folliculaire nécessite que les ajustements des doses de FSH soient basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant.
Des études cliniques comparatives similaires avec la corifollitropine alfa utilisant soit un antagoniste de la GnRH soit un protocole agoniste long n'ont pas été réalisées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après une administration unique sous-cutanée de 0,25 mg, les taux sériques de ganirélix augmentent rapidement et atteignent leurs niveaux maximaux (C_{max}) approximativement de 15 ng/mL en 1 à 2 heures (T_{max}). La demi-vie d'élimination ($t_{½}$) est approximativement de 13 heures et la clairance est d'environ 2,4 L/h. L'excrétion s'effectue par voies fécale (approximativement 75 %) et urinaire (approximativement 22 %). La biodisponibilité du ganirélix après administration sous-cutanée est d'environ 91 %.
Les paramètres pharmacocinétiques après administrations sous-cutanées répétées de ganirélix (une injection quotidienne) sont comparables à ceux calculés après une dose unique sous-cutanée. Des taux plasmatiques à l'équilibre d'environ 0,6 ng/mL sont atteints en 2 à 3 jours, après administration répétée de 0,25 mg/jour.
L'analyse pharmacocinétique indique une relation inverse entre le poids corporel et les concentrations sériques de ganirélix.

Profil métabolique :
Le composant principal circulant dans le plasma est le ganirélix. Le ganirélix est aussi le composant principal trouvé dans l'urine. Les fèces ne contiennent que des métabolites. Les métabolites sont des petits fragments peptidiques formés par hydrolyse enzymatique du ganirélix survenant en des sites limités. Le profil métabolique du ganirélix chez l'homme est semblable à celui trouvé chez l'animal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Des études de reproduction réalisées avec le ganirélix chez le rat à des doses allant de 0,1 à 10 microgrammes/kg/jour par voie sous-cutanée et chez le lapin à des doses allant de 0,1 à 50 microgrammes/kg/jour par voie sous-cutanée ont montré une augmentation du taux de résorption des portées dans les groupes de doses les plus élevées. Aucun effet tératogène n'a été observé.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Examinez la seringue avant utilisation. N'utilisez la seringue que si la solution est limpide, ne contient pas de particules et que si son conditionnement n'a pas été endommagé.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament à prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie ou en gynécologie ou en maladies métaboliques ou en obstétrique.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400927517044 (2016, RCP rév 18.11.16) 1 ser.
3400927517105 (2016, RCP rév 18.11.16) 5 ser.
Prix : 29,52 € (boîte de 1).
133,08 € (boîte de 5).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM européenne : Sun Pharmaceutical Industries Europe BV, Polaris avenue 87, 2132 JH Hoofddorp, Pays-Bas.

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

G

GABITRIL ®

tiagabine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 15 mg (gravé « 253 » sur une face ; ovale ; biconvexe ; blanc) : Flacon de 50, avec fermeture de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 10 mg (gravé « 252 » sur une face ; ovale ; biconvexe ; blanc) : Flacon de 50, avec fermeture de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 5 mg (gravé « 251 » sur une face ; rond ; biconvexe ; blanc) : Flacon de 50, avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Tiagabine (DCI) chlorhydrate monohydraté exprimé en tiagabine .... 15 mg
ou 10 mg
ou 5 mg

Excipients (communs) : *Noyau du comprimé :* cellulose microcristalline (E460), acide ascorbique (E300), lactose anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, crospovidone, silice colloïdale anhydre (E551), huile végétale hydrogénée (type 1), acide stéarique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, hyprolose (E463), dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : lactose (174 mg/cp à 15 mg ; 117 mg/cp à 10 mg ; 58 mg/cp à 5 mg).

DC INDICATIONS

Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une titration rapide et/ou d'importantes augmentations posologiques de tiagabine pourraient ne pas être bien tolérées et doivent être évitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique de moins de 12 ans :

Compte tenu de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité, l'utilisation de la tiagabine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

Les posologies doivent être adaptées individuellement en fonction de l'âge, de la fonction hépatique et des médicaments associés (cf Interactions).

La dose initiale journalière doit être prise en une fois ou divisée en deux prises. La dose journalière d'entretien doit être répartie en deux ou trois prises.

- En association avec des médicaments inducteurs enzymatiques :
  La dose initiale de tiagabine est de 5 à 10 mg/jour, suivie de titrations hebdomadaires par paliers de 5 à 10 mg/jour afin d'atteindre la dose d'entretien.
  Chez les patients traités par inducteurs enzymatiques, la dose d'entretien habituelle est de 30 à 50 mg/jour. Des doses allant jusqu'à 70 mg/jour sont bien tolérées.
- En association avec des médicaments non inducteurs enzymatiques :
  La dose initiale de tiagabine est de 5 à 10 mg/jour, suivie de titrations hebdomadaires par paliers de 5 à 10 mg/jour afin d'atteindre la dose d'entretien.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique de la tiagabine n'apparaît pas modifiée de manière significative chez le sujet âgé. Cependant, il y a peu de données disponibles quant à l'administration de Gabitril aux personnes âgées. Il est donc recommandé d'utiliser la tiagabine avec précaution dans cette classe d'âge.

Insuffisants rénaux :

L'insuffisance rénale n'ayant aucune répercussion sur la pharmacocinétique de la tiagabine, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez ces patients.

Insuffisants hépatiques :

La pharmacocinétique de la tiagabine étant modifiée chez l'insuffisant hépatique léger à modéré (cf Pharmacocinétique), la posologie de Gabitril devra être ajustée en diminuant les doses unitaires et/ou en respectant des intervalles plus longs entre chaque prise, car la tiagabine est métabolisée par le foie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gabitril est administré oralement et doit être pris au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Gabitril ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec du millepertuis *(Hypericum perforatum)* (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En l'absence de données, Gabitril n'est généralement pas recommandé dans les épilepsies généralisées, en particulier les formes idiopathiques comportant des absences et le syndrome de Lennox-Gastaut, ou formes apparentées.

Étant donné le mode d'action GABAergique de la tiagabine et les données de l'expérimentation animale, un risque d'aggravation des absences chez les malades ayant une épilepsie généralisée traitée par Gabitril ne peut être exclu.

L'utilisation de la tiagabine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans en l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi (cf Posologie/Mode d'administration).

Les données post-commercialisation ont montré que l'utilisation de Gabitril a été associée à des convulsions et des états de mal épileptique chez des patients non épileptiques. Bien que les convulsions aient été signalées chez des patients recevant des doses quotidiennes recommandées de tiagabine, la majorité des cas ont été signalés dans un contexte de surdosage (cf Surdosage) ou après une titration trop rapide.

D'autres facteurs, tels que des pathologies sous-jacentes ou l'utilisation concomitante de médicaments qui peuvent diminuer le seuil épileptogène, peuvent contribuer à l'apparition des convulsions chez des patients non épileptiques.

Une titration rapide et/ou d'importantes augmentations posologiques de tiagabine pourraient ne pas être bien tolérées et doivent être évitées (cf Posologie/Mode d'administration).

Comme pour tout autre antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner une recrudescence des crises. Il est donc recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période allant de 2 à 3 semaines.

Chez les patients ayant des antécédents de troubles du comportement graves, y compris des antécédents d'anxiété généralisée et de dépression, il existe un risque de résurgence de ces symptômes sous traitement par Gabitril, comme cela a pu être noté avec certains autres antiépileptiques. Il convient donc d'instaurer le traitement avec des posologies initiales plus faibles, dans le cadre d'une surveillance clinique attentive.

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la tiagabine.

Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Comme avec d'autres antiépileptiques, la tiagabine peut entraîner, chez certains patients, une augmentation de la fréquence des crises ou faire apparaître des crises de type différent. Ce phénomène peut être la conséquence d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques concomitants, de l'évolution de la maladie ou d'un effet paradoxal.

Des ecchymoses spontanées ont été rapportées. Il est donc recommandé de vérifier la numération formule sanguine (y compris les plaquettes) en cas d'ecchymoses.

De rares cas de déficits du champ visuel ont été rapportés avec la tiagabine. En cas d'apparition de symptômes visuels, le patient devra être examiné par un ophtalmologiste pour une évaluation complémentaire incluant une périmétrie.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Gabitril n'ont pas été démontrées dans d'autres indications en dehors du traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Utilisation concomitante avec des médicaments inducteurs du métabolisme du cytochrome CYP3A4/5 :

Les agents antiépileptiques inducteurs enzymatiques hépatiques (inducteurs du cytochrome P450 tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone) stimulent le métabolisme de la tiagabine.

L'association de la tiagabine avec du millepertuis *(Hypericum perforatum)* peut entraîner une plus faible exposition et une perte d'efficacité de la tiagabine, en raison de l'induction puissante du CYP3A4 par le millepertuis (augmentation du métabolisme de la tiagabine). Par conséquent, l'association de tiagabine et de millepertuis est contre-indiquée (voir également Contre-indications).

La rifampicine (inducteur du cytochrome P450) stimule également le métabolisme de la tiagabine.

En cas d'association avec un ou plusieurs de ces médicaments (agents antiépileptiques, rifampicine), la posologie de la tiagabine pourra être adaptée : augmentation de la posologie journalière et/ou de la fréquence d'administration en fonction de la réponse clinique.

Utilisation concomitante avec des médicaments non-inducteurs enzymatiques :

Après une dose de tiagabine, la concentration plasmatique estimée chez des patients ne recevant pas de médicaments inducteurs enzymatiques est plus de deux fois supérieure à celle des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Pour obtenir des concentrations similaires, les patients sans inducteurs enzymatiques doivent recevoir des doses inférieures et plus espacées que les patients avec inducteurs enzymatiques. Ces patients ont aussi besoin d'une titration plus lente que celle utilisée chez les patients recevant des médicaments inducteurs.

Gabitril n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques de phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate, warfarine, digoxine, théophylline, et les hormones des contraceptifs oraux. La cimétidine n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur les taux plasmatiques de la tiagabine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tiagabine.

Cependant, il a été mis en évidence une toxicité péri et postnatale de la tiagabine à très fortes doses chez l'animal.

GROSSESSE :

L'expérience de l'administration de Gabitril chez la femme enceinte est limitée.

ALLAITEMENT :

Aucune information sur Gabitril chez la femme allaitante n'est disponible.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Gabitril pendant la grossesse ou l'allaitement.

FERLILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La prise de Gabitril peut entraîner des vertiges et d'autres symptômes d'ordre neurologique, en particulier pendant la phase initiale du traitement. En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont généralement légers à modérés. La plupart des événements se produisent durant la phase d'ajustement posologique et sont souvent transitoires (cf Posologie/Mode d'administration).

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections psychiatriques :

- Très fréquent : humeur dépressive, nervosité, troubles du cours de la pensée.
- Fréquent : labilité émotionnelle.
- Rare : confusion, réactions paranoïdes (hallucinations, agitation, idées délirantes).

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : vertiges, tremblements, somnolence.
- Rare : état de mal épileptique non convulsif.
- Fréquence indéterminée : encéphalopathie.

Affections oculaires :

- Rare : déficits du champ visuel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : diarrhée,douleur abdominale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : ecchymoses.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : fatigue.

Investigations :

- Rare : ralentissement des tracés EEG lors d'une phase d'ajustement posologique rapide ou de l'augmentation de la posologie de la tiagabine.

Données de post-commercialisation :

- Des données après la mise sur le marché ont montré que l'utilisation de Gabitril a été associée à l'apparition de convulsions et des états de mal épileptique chez des patients non épileptiques traités par la tiagabine en dehors des indications approuvées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Depuis la commercialisation ont également été rapportés des effets à type de vision trouble, de vomissements, d'ataxie, de démarche anormale, de troubles du langage, d'hostilité, d'insomnie, de dermatite bulleuse, d'éruption vésiculobulleuse et de spasmes musculaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes les plus fréquents du surdosage par Gabitril, seul ou en association avec d'autres médicaments, sont : convulsions, y compris des états de mal épileptique, chez des patients avec ou sans antécédents de crises convulsives, attitude de mutisme et comportement renfermé du patient, coma, pointes ondes de stupeur, encéphalopathie, somnolence, myoclonies, tremblements, ataxie ou troubles de la coordination, vertiges, troubles de l'élocution, hostilité, agitation, vomissements et dépression respiratoire ont été rapportés dans le contexte de convulsions.

Après la mise sur le marché, il n'y a pas de données rapportées de cas de surdosage fatal concernant Gabitril seul (pour des doses allant jusqu'à 720 mg) ; cependant, un certain nombre de patients ont nécessité une intubation et une assistance respiratoire comme traitement de l'état de mal épileptique.

Les mesures symptomatiques habituelles sont recommandées en cas de surdosage.

L'hospitalisation peut être recommandée en cas de surdosage sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés d'acides gras (code ATC : N03AG06).

La tiagabine est un inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois neuronal et glial.

L'administration de tiagabine entraîne une augmentation de la concentration de GABA intra-cérébral, principal neurotransmetteur inhibiteur.

La tiagabine n'a pas d'affinité significative pour d'autres sites de liaison des récepteurs neurotransmetteurs et/ou pour d'autres sites de captage.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La tiagabine est absorbée rapidement et totalement dans le tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue de 89 %. L'administration de Gabitril avec des aliments provoque une diminution du pic de concentration plasmatique et un retard de ce pic, mais sans modifier la quantité absorbée.

Distribution :

Le volume de distribution est approximativement de 1 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques de la tiagabine est d'environ 96 %.

Biotransformation/élimination :

La tiagabine est largement métabolisée au niveau hépatique chez l'homme, principalement par la voie du CYP3A.

Il n'a pas été mis en évidence de propriétés inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450 par la tiagabine. En revanche, d'autres antiépileptiques tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et primidone entraînent une augmentation de la clairance hépatique de la tiagabine lorsque celle-ci est coadministrée avec ces médicaments. Ainsi, la demi-vie plasmatique de la tiagabine, habituellement de 7 à 9 heures, est abaissée à 2 à 3 heures en association avec ces médicaments.

On retrouve dans les urines moins de 1 % de la dose sous forme de tiagabine inchangée, et 14 % de la dose sous forme de 2 isomères 5-oxo-thiolènes. Le reste est retrouvé dans les fèces sous forme de métabolites. Aucun métabolite actif n'a été identifié.

Insuffisance hépatique :

Chez les insuffisants hépatiques légers à modérés, une étude a montré une augmentation de 50 % du pic de concentration plasmatique de tiagabine et une augmentation de l'aire sous la courbe de 70 %. La demi-vie de la tiagabine s'allonge avec la gravité de l'insuffisance hépatique. Cependant, aucune insuffisance hépatique sévère n'a été incluse dans l'étude (cf Contre-indications).

La posologie de la tiagabine doit être modifiée chez l'insuffisant hépatique léger à modéré (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une étude à long terme de carcinogénicité a montré chez le rat femelle une légère augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires à une dose élevée (200 mg/kg). Ce médicament n'est pas génotoxique. La pertinence clinique de ces anomalies n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934126482 (1996, RCP rév 13.09.16) 50 cp 15 mg.
3400934126253 (1996, RCP rév 13.09.16) 50 cp 10 mg.
3400934126024 (1996, RCP rév 13.09.16) 50 cp 5 mg.

Prix : 77,95 € (50 comprimés à 15 mg).
53,13 € (50 comprimés à 10 mg).
27,99 € (50 comprimés à 5 mg).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Teva Pharma BV, Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

GADOVIST ®

gadobutrol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1 mmol/ml (limpide, incolore à jaune pâle) :
Flacon de 2 ml, boîte unitaire.
Seringues préremplies de 7,5 ml ou de 15 ml, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers : Seringues préremplies de 7,5 ml ou de 15 ml, boîtes de 5.

COMPOSITION *p ml*

Gadobutrol (DCI) .... 604,72 mg*
(soit en gadolinium : 157,25 mg/ml)
Excipients : calcobutrol sodique, trométamol, acide chlorhydrique 1N (ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium (0,00056 mmol/ml de solution injectable, correspondant à 0,013 mg/ml) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi].
Propriétés physicochimiques :
– Osmolalité à 37 °C : 1603 mOsm/kg H_2O.
– Viscosité à 37 °C : 4,96 mPa.s.
1 flacon de 2 ml contient 1209,44 mg de gadobutrol ; 1 seringue préremplie de 7,5 ml de solution contient 4535,40 mg de gadobutrol ; 1 seringue préremplie de 15 ml de solution contient 9070,80 mg de gadobutrol.
* Équivalant à 1 mmol.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Gadovist est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme) pour le :
- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.
- Rehaussement du contraste en IRM du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.
- Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).

Gadovist peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Gadovist doit être administré uniquement par des professionnels de santé ayant de l'expérience en IRM.

MODE D'ADMINISTRATION :
Ce médicament est administré exclusivement par voie intraveineuse.
La dose nécessaire est administrée en bolus par voie intraveineuse. L'examen IRM avec rehaussement du contraste peut débuter immédiatement après l'injection (dans un délai dépendant des séquences d'IRM utilisées et du protocole d'examen).
Le rehaussement optimal du signal est observé pendant le premier passage artériel en ARM et dans les 15 minutes suivant l'injection de Gadovist pour les indications du SNC (ce délai dépendant du type de lésion ou de tissu).
Les séquences pondérées en T_1 sont particulièrement adaptées aux examens avec injection d'un produit de contraste gadoliné.
Le patient doit être, si possible, allongé lors de l'injection intravasculaire du produit de contraste et doit être surveillé pendant au moins une demi-heure après celle-ci, la majorité des effets indésirables survenant au cours de cette période (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Instructions d'utilisation :
Ce produit n'est destiné qu'à un usage unique.
La solution doit être contrôlée visuellement juste avant utilisation.
Gadovist ne doit pas être utilisé en cas de changement important de coloration, de présence de particules ou d'emballage défectueux.
Flacons :
Tout produit de contraste restant après un examen doit être jeté.
Gadovist ne doit être prélevé dans la seringue qu'immédiatement avant l'emploi. Le bouchon de caoutchouc ne doit jamais être perforé plus d'une fois.
Si le produit de contraste doit être administré à l'aide d'un injecteur automatique, sa compatibilité avec l'utilisation envisagée doit être démontrée par le fabricant du dispositif médical. Les instructions complémentaires des fabricants des appareils utilisés doivent être rigoureusement respectées.
Seringues préremplies :
La seringue préremplie doit être sortie de son emballage et préparée pour l'injection juste avant son administration.
L'opercule de protection doit être retiré de la seringue préremplie juste avant utilisation.
Seringues préremplies pour injecteur automatique :
L'administration de produit de contraste doit être réalisée par du personnel qualifié disposant d'un équipement et de procédures adaptés.
Toutes les injections de produit de contraste doivent être réalisées en utilisant une technique stérile. Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur de type Spectris MEDRAD en respectant les instructions du fabricant.

POSOLOGIE :
Adulte :
Indications dans le SNC :
La dose recommandée chez l'adulte est de 0,1 mmol/kg de masse corporelle, ce qui équivaut à 0,1 ml/kg de la solution à 1,0 M.
En cas de forte suspicion clinique d'une lésion non confirmée à l'IRM ou si des informations plus précises peuvent modifier la prise en charge thérapeutique du patient, une seconde injection pouvant aller jusqu'à 0,2 ml/kg au maximum peut être effectuée dans les 30 minutes suivant la première injection.
IRM du corps entier (à l'exception de l'angiographie par résonance magnétique) :
De manière générale, l'administration de 0,1 ml de Gadovist par kg de masse corporelle est suffisante pour apporter une réponse à la question clinique.
Angiographie par résonance magnétique :
Image d'un seul champ d'acquisition : 7,5 ml pour un patient de moins de 75 kg, 10 ml pour un patient de 75 kg et plus (équivalent à 0,1-0,15 mmol/kg).
Image de plusieurs champs d'acquisition : 15 ml pour un patient de moins de 75 kg, 20 ml pour un patient de 75 kg ou plus (équivalent à 0,2-0,3 mmol/kg).
Populations particulières :
Insuffisants rénaux :
Gadovist ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2) et aux patients en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). S'il est nécessaire d'administrer Gadovist, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de masse corporelle. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Gadovist ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.
Population pédiatrique :
Pour les enfants de tout âge (y compris les nouveau-nés à terme), la dose recommandée est de 0,1 mmol de gadobutrol par kg de masse corporelle (équivalent à 0,1 ml de Gadovist par kg de masse corporelle) pour toutes les indications (cf Indications).
Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et nourrissons jusqu'à l'âge d'un an :
En raison de l'immaturité de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, Gadovist ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de masse corporelle. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Gadovist ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.
Sujets âgés (à partir de 65 ans) :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'injection de Gadovist dans des veines de petit calibre peut provoquer des effets indésirables tels que rougeur et gonflement.
Les mesures de sécurité habituelles en IRM, en particulier l'éviction de tout matériel ferromagnétique s'appliquent à l'emploi de Gadovist.
Réactions d'hypersensibilité :
Comme pour les autres agents de contraste administrés par voie intraveineuse, l'utilisation de Gadovist peut s'accompagner de réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ou d'autres réactions idiosyncrasiques, se traduisant par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées, potentiellement sévères, allant même jusqu'au choc.
En général, les patients souffrant de maladies cardiovasculaires sont plus susceptibles que les autres de présenter une évolution grave ou fatale lors d'une réaction d'hypersensibilité sévère.
Le risque de développer des réactions d'hypersensibilité peut être augmenté en cas :
- de précédente réaction aux produits de contraste ;
- d'antécédents d'asthme bronchique ;
- d'antécédents de troubles allergiques.

Chez les patients présentant un terrain allergique, la décision d'utiliser Gadovist ne doit être prise qu'après une évaluation particulièrement attentive du rapport bénéfice/risque.
La plupart de ces réactions surviennent dans la demi-heure suivant l'administration. Aussi, il est recommandé de garder le patient en observation après examen.
Il est impératif d'avoir à disposition le traitement médicamenteux nécessaire à la prise en charge de réactions d'hypersensibilité ; il faut également être prêt pour la mise en place immédiate de mesures d'urgence (cf Posologie/Mode d'administration).
Des réactions retardées (de quelques heures à plusieurs jours) ont été rarement observées (cf Effets indésirables).
Insuffisance rénale :
Avant l'administration de Gadovist, il est recommandé de procéder à des examens de laboratoire chez tous les patients afin de rechercher une altération de la fonction rénale.
Des cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe.
Étant donné qu'il est possible que des cas de FSN surviennent avec Gadovist, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou postopératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic est indispensable et ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.
La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Gadovist pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FSN chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.
Nouveau-nés et nourrissons :
En raison de l'immaturité de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, Gadovist ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.
Sujets âgés :
L'élimination rénale de gadobutrol pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.
Troubles épileptiques :
Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des précautions particulières s'imposent en cas de seuil épileptogène bas.
Excipient :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (calculé pour une dose moyenne administrée à une personne de 70 kg), c'est-à-dire qu'il est « pratiquement sans sel ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadobutrol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (cf Sécurité préclinique).
Gadovist ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadobutrol.
ALLAITEMENT :
Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (cf Sécurité préclinique). Aux doses cliniques, aucun effet n'est attendu chez le nourrisson allaité en raison de la faible quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de Gadovist.
FERTILITÉ :
Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas d'effet sur la fertilité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil général de tolérance de Gadovist est basé sur des données issues des essais cliniques sur plus de 6300 patients, et rapportées en période postcommercialisation.
Les effets indésirables le plus fréquemment observés (⩾ 0,5 %) chez les patients recevant Gadovist sont : céphalées, nausées et sensations vertigineuses.
Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant Gadovist sont : arrêt cardiaque et réactions anaphylactoïdes sévères (incluant arrêt respiratoire et choc anaphylactique).
Des réactions anaphylactoïdes retardées (de quelques heures à quelques jours après l'administration) ont été rarement observées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée.
Les effets indésirables observés sous Gadovist sont représentés dans le tableau ci-dessous. Ils sont classés selon la classification par système-organe (MedDRA). La terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire une certaine réaction et ses synonymes ainsi que les conditions qui y sont associées.
Les effets indésirables du médicament issus des données des essais cliniques sont classés en fonction de leur fréquence.
Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000). Les effets indésirables du médicament identifiés uniquement en période postcommercialisation, pour lesquels la fréquence n'a pas pu être évaluée, sont listés sous fréquence « indéterminée ».
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables issus des données des essais cliniques ou rapportés en période postcommercialisation chez les patients traités par Gadovist

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire :	
Peu fréquent	Hypersensibilité/réaction anaphylactoïde *[1] (p. ex. : choc anaphylactoïde[2] *, collapsus circulatoire[2] *, arrêt respiratoire[2] *, œdème pulmonaire[2] *, bronchospasme[2], cyanose[2], gonflement oropharyngé[2] *, œdème laryngé[2], hypotension *, augmentation de la pression artérielle[2], douleur dans la poitrine[2], urticaire, œdème facial, angio-œdème[2], conjonctivite[2], œdème palpébral, bouffées de chaleur, hyperhidrose[2], toux[2], éternuements[2], sensation de brûlure[2], pâleur[2])
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, dysgueusie, paresthésie
Rare	Perte de conscience *, convulsions, parosmie
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie, palpitations
Indéterminé	Arrêt cardiaque *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée *
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Rare	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème, prurit (dont prurit généralisé), éruptions cutanées (dont éruption généralisée, maculaire, papuleuse, rash pruritique)
Indéterminé	Fibrose systémique néphrogénique (FSN)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réaction au point d'injection[3], sensation de chaleur
Rare	Malaise, sensation de froid

* Des cas ayant mis en jeu le pronostic vital et/ou mortels ont été rapportés pour cet effet indésirable.
(1) Aucun des effets indésirables listés individuellement sous l'item « Hypersensibilité/réactions anaphylactoïdes » n'a été identifié, lors des études cliniques, à une fréquence de survenue supérieure à « rare » (excepté l'urticaire).
(2) Hypersensibilité/réactions anaphylactoïdes identifiées uniquement en période postcommercialisation (fréquence indéterminée).
(3) Réactions au point d'injection (différents types) incluant les manifestations suivantes : extravasation au point d'injection, brûlure au point d'injection, sensation de froid au point d'injection, sensation de chaleur au point d'injection, érythème ou éruption cutanée au point d'injection, douleur au point d'injection, hématome au point d'injection.

Les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez les patients présentant un terrain allergique.
Des cas isolés de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été rapportés avec Gadovist (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des fluctuations des paramètres de la fonction rénale, y compris une augmentation de la créatinine sérique, ont été observées après l'administration de Gadovist.
Population pédiatrique :
Sur la base de deux études de Phase I/III à dose unique, chez 138 sujets âgés de 2 à 17 ans et chez 44 sujets âgés de 0 à moins de 2 ans (cf Pharmacodynamie), il a été démontré que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme) concordent avec le profil connu d'effets indésirables chez l'adulte. Ceci a été confirmé lors d'une étude de phase IV portant sur plus de 1100 patients pédiatriques et par l'expérience en période postcommercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des

Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose journalière maximale testée chez l'homme est de 1,5 mmol de gadobutrol par kg de masse corporelle. Aucun signe d'intoxication par surdosage n'a été rapporté à ce jour en clinique.

En cas de surdosage accidentel, une surveillance cardiovasculaire (incluant un ECG) et un contrôle de la fonction rénale sont recommandés à titre de précaution.

En cas de surdosage chez les patients présentant une insuffisance rénale, Gadovist peut être éliminé par hémodialyse. Après 3 séances d'hémodialyse, environ 98 % de l'agent de contraste est éliminé du corps. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose systémique néphrogénique (FSN).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste paramagnétique (code ATC : V08CA09).

Mécanisme d'action :

L'effet de rehaussement du contraste est dû au gadobutrol, un complexe non ionique associant du gadolinium (III) et un ligand macrocyclique, l'acide dihydroxy-hydroxyméthylpropyl-tétra-azacyclododécane-triacétique (butrol).

Effets pharmacodynamiques :

Aux doses utilisées en clinique, le gadobutrol entraîne un raccourcissement des temps de relaxation des protons dans l'eau tissulaire. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 et 40 °C, l'effet paramagnétique (relaxivité), déterminé par l'effet du produit sur le temps de relaxation longitudinale des protons (T_1) mesuré dans le plasma, est d'environ 5,6 $l.mmol^{-1}.sec^{-1}$ et le temps de relaxation spin-spin (T_2) est d'environ 6,5 $l.mmol^{-1}.sec^{-1}$. Dans un intervalle allant de 0,47 à 2,0 Tesla, la relaxivité ne dépend que légèrement de l'intensité du champ magnétique.

Quand les concentrations tissulaires locales de gadobutrol sont élevées, l'effet sur T_2 aboutit à une atténuation de l'intensité du signal.

Efficacité clinique :

Dans une étude pivot de phase III sur le foie, la sensibilité moyenne combinée pré et postcontraste en IRM, pour les patients traités par Gadovist, a été de 79 % et la spécificité a été de 81 % pour la détection des lésions et la classification des lésions hépatiques malignes suspectes (analyse basée sur les patients).

Dans une étude pivot de phase III sur le rein, la sensibilité moyenne a été de 91 % (analyse par patients) et de 85 % (analyse par lésions) pour la classification des lésions rénales malignes ou bénignes. La spécificité moyenne a été de 52 % dans l'analyse basée sur les patients et de 82 % dans l'analyse basée sur les lésions.

L'augmentation de la sensibilité de l'IRM sans contraste à l'IRM combinée pré et postcontraste, pour les patients traités par Gadovist, a été de 33 % dans l'étude sur le foie (analyse basée sur les patients) et 18 % dans l'étude sur le rein (analyse basée sur les patients et analyse basée sur les lésions). L'augmentation de la spécificité de l'IRM sans contraste à l'IRM combinée pré et postcontraste, a été de 9 % dans l'étude sur le foie (analyse basée sur les patients) alors qu'il n'y a pas eu d'augmentation de la spécificité dans l'étude sur le rein (analyse par patients et analyse par lésions).

L'ensemble des résultats sont des résultats moyens obtenus par lecture en aveugle lors d'études cliniques.

Lors d'une étude conçue sous la forme d'une comparaison intra-individuelle croisée, et menée chez 132 patients, Gadovist a été comparé au gadotérate de méglumine (tous deux administrés à 0,1 mmol/kg) dans le rehaussement du contraste de tumeurs cérébrales.

Le critère principal d'évaluation était la préférence générale (valeur médiane des lectures en aveugle) pour les images réalisées soit avec Gadovist, soit avec le gadotérate de méglumine. Pour ce critère, la supériorité de Gadovist a été démontrée (p = 0,0004). Plus particulièrement, la préférence a été donnée à Gadovist chez 42 patients (32 %), alors qu'elle a été généralement donnée pour le gadotérate de méglumine chez 16 patients (12 %). Chez 74 patients (56 %), aucune préférence n'a été donnée entre l'un ou l'autre des produits de contraste.

En ce qui concerne les critères secondaires d'évaluation, le rapport lésion-cerveau a été statistiquement significatif en faveur de Gadovist (p < 0,0003). Le taux de rehaussement des lésions a été plus important avec Gadovist qu'avec le gadotérate de méglumine, avec une différence statistiquement significative chez le lecteur en aveugle (p < 0,0003).

Le rapport contraste/bruit a montré une valeur moyenne supérieure pour Gadovist (129) comparé au gadotérate de méglumine (98), avec une différence statistiquement non significative.

Population pédiatrique :

Deux études de phase I/III à dose unique ont été menées, l'une chez 138 sujets pédiatriques pour lesquels une IRM du système nerveux central, du foie et des reins ou une ARM était prévue et l'autre chez 44 sujets âgés de 0 à moins de 2 ans (y compris des nouveau-nés à terme) pour lesquels une IRM de routine de n'importe quelle région du corps était prévue. L'efficacité du diagnostic et l'amélioration de la confiance du diagnostic ont été démontrées pour tous les paramètres évalués dans ces études et il n'y avait pas de différence entre les groupes d'âge pédiatrique, ni par rapport aux adultes. Gadovist a été bien toléré dans ces études avec un profil de sécurité du gadobutrol identique à celui chez l'adulte.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Le gadobutrol injecté par voie intraveineuse se distribue rapidement dans le compartiment extracellulaire. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Chez l'homme, les paramètres pharmacocinétiques du gadobutrol sont proportionnels à la dose. Après des doses de gadobutrol jusqu'à 0,4 mmol/kg de masse corporelle, la concentration plasmatique diminue de manière biphasique. Les concentrations plasmatiques moyennes de gadobutrol mesurées 2 et 60 minutes après l'injection d'une dose de 0,1 mmol/kg ont été respectivement de 0,59 mmol/l et 0,3 mmol/l.

Biotransformation :

Aucun métabolite n'est détecté dans le plasma ni dans les urines.

Élimination :

Plus de 50 % de la dose est éliminée dans les urines en l'espace de 2 heures et plus de 90 % en l'espace de 12 heures, avec une demi-vie terminale moyenne de 1,8 heure (entre 1,3 et 2,1 heures), correspondant à la vitesse d'élimination rénale. A la dose de 0,1 mmol de gadobutrol par kg de masse corporelle, 100,3 ± 2,6 % de la dose (en moyenne) sont excrétés dans les 72 heures suivant l'administration. Chez les sujets sains, la clairance rénale du gadobutrol est de 1,1 à 1,7 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$, c'est-à-dire comparable à la clairance rénale de l'inuline, ce qui indique que le gadobutrol est essentiellement éliminé par filtration glomérulaire. L'excrétion fécale représente moins de 0,1 % de la dose.

Caractéristiques des populations de patients spécifiques :

Population pédiatrique :

Le profil pharmacocinétique du gadobutrol chez l'enfant âgé de moins de 18 ans est similaire à celui chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration).

Deux études de phase I/III à dose unique ont été menées chez l'enfant âgé de moins de 18 ans. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 130 enfants âgés de 2 à moins de 18 ans et chez 43 enfants âgés de moins de 2 ans (y compris des nouveau-nés à terme). Il a été démontré que le profil pharmacocinétique du gadobutrol chez les enfants de tout âge est similaire à celui chez les adultes, avec des valeurs similaires pour l'aire sous la courbe (ASC), la clairance plasmatique normalisée par kg de masse corporelle (CL_{tot}) et le volume de distribution (Vss), ainsi que pour la demi-vie d'élimination et la vitesse d'excrétion. Environ 99 % (valeur médiane) de la dose administrée a été éliminée dans les urines dans les 6 heures (cette information provient du groupe d'enfants âgés de 2 à moins de 18 ans).

Sujets âgés (à partir de 65 ans) :

En raison des modifications physiologiques de la fonction rénale liées à l'âge, chez des volontaires âgés sains (âgés de 65 ans ou plus), l'exposition systémique a été augmentée d'environ 33 % (chez l'homme) et 54 % (chez la femme) et la demi-vie terminale d'environ 33 % (chez l'homme) et 58 % (chez la femme). La clairance plasmatique est réduite d'environ 25 % (chez l'homme) et de 35 % (chez la femme), respectivement. L'élimination dans les urines de la dose administrée a été complète chez tous les volontaires après 24 heures et il n'y avait aucune différence entre les volontaires sains âgés et non âgés.

Insuffisance rénale :

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la demi-vie sérique de gadobutrol est prolongée en raison de la filtration glomérulaire réduite. La demi-vie terminale moyenne a été prolongée à 5,8 heures chez les patients en insuffisance rénale modérée (30 < CL_{CR} < 80 ml/min) et prolongée à 17,6 heures chez les patients en insuffisance rénale sévère non dialysés (CL_{CR} < 30 ml/min). La clairance sérique moyenne a été réduite à 0,49 ml/min/kg chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (30 < CL_{CR} < 80 ml/min) et à 0,16 ml/min/kg chez les patients insuffisants sévères non dialysés (CL_{CR} < 30 ml/min). L'élimination complète dans les urines a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance légère à modérée dans les 72 heures. Chez les patients en insuffisance rénale sévère, environ 80 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines dans les 5 jours (cf également rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients sous dialyse, le gadobutrol a été presque entièrement éliminé après la troisième dialyse.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, provenant des essais pharmacologiques classiques de tolérance, de toxicité à doses réitérées et de génotoxicité, n'ont mis en évidence aucun signe évocateur d'un risque quelconque chez l'homme.

Les études animales de toxicité sur la reproduction à doses intraveineuses réitérées ont révélé un retard de développement embryonnaire chez le rat et le lapin, et une augmentation de la mortalité embryonnaire chez le rat, le lapin et le singe à des doses allant de 8 à 16 fois (en fonction de la surface du corps) ou de 25 à 50 fois (en fonction du poids) au-delà de la dose à visée diagnostique chez l'homme. On ignore si ces effets peuvent également se produire après l'injection d'une dose unique.

Les études de toxicité à doses répétées et à dose unique chez le rat nouveau-né et juvénile n'ont mis en évidence aucun signe évocateur d'un risque spécifique quant à l'utilisation chez les enfants de tout âge, y compris chez les nouveau-nés à terme et les nourrissons.

Le gadobutrol radiomarqué administré par voie intraveineuse à des rates en période d'allaitement a été transmis aux nouveau-nés par le lait à une dose ne dépassant pas 0,1 % de la dose injectée.

Chez le rat, l'absorption après administration orale s'est avérée être très faible et elle atteint environ 5 % en fonction de la dose excrétée dans les urines.

Les études pharmacologiques précliniques de tolérance cardiovasculaire ont montré, selon la dose administrée, une augmentation transitoire de la pression artérielle et de la contractilité du myocarde. Ces effets n'ont pas été observés chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après la première ouverture du récipient :

Il faut jeter toute solution injectable qui n'a pas été utilisée lors d'un examen. La stabilité physicochimique et microbiologique du produit après ouverture a été démontrée pendant 24 heures à 20-25 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, il est préférable d'utiliser le produit immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation jusqu'à l'utilisation sont de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit de contraste restant après un examen doit être éliminé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

> L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons et les seringues préremplies doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas d'utilisation de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose administrée doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927908163 (2000, RCP rév 06.12.16) fl 2 ml.
3400937014243 (2005, RCP rév 24.10.16) 1 ser 7,5 ml.
3400956717620 (2005, RCP rév 24.10.16) 5 ser 7,5 ml.
3400936080386 (2003, RCP rév 24.10.16) 1 ser 15 ml.
3400956457182 (2003, RCP rév 24.10.16) 5 ser 15 ml.

Prix : 19,26 € (1 flacon de 2 ml).
59,37 € (1 seringue de 7,5 ml).
107,55 € (1 seringue de 15 ml).

- Flacon et seringues préremplies, boîtes unitaires : Remb Séc soc à 65 % et Collect sauf chez les enfants de moins de 2 ans à la date du 04.01.17 (demandes à l'étude).
- Modèles hospitaliers (boîtes de 5 seringues préremplies) : Collect sauf chez les enfants de moins de 2 ans à la date du 04.01.17 (demande à l'étude).

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

GALVUS ®
vildagliptine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 50 mg (rond, de 8 mm de diamètre, plat à bords biseautés ; gravé « NVR » sur une face et « FB » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 90.

COMPOSITION *p cp*

Vildagliptine (DCI) .... 50 mg

Excipients : lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose (anhydre) : 47,82 mg/cp.

DC INDICATIONS

La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :

En monothérapie :

- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

En bithérapie orale, en association avec :

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie ;
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ;
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.

En trithérapie orale, en association avec :

- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

En monothérapie, en association à la metformine, en association à une thiazolidinedione, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline (avec ou sans metformine), la dose quotidienne recommandée de vildagliptine est de 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir.

En association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour en une prise le matin. Chez ces patients, 100 mg de vildagliptine par jour n'est pas plus efficace que 50 mg de vildagliptine une fois par jour.

En cas d'utilisation en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées.

Si la prise de Galvus a été oubliée, elle devra être prise dès que le patient s'en souvient. Une double dose ne doit pas être prise le même jour.

La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Informations supplémentaires dans les populations particulières :

- Sujets âgés (65 ans et plus) :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés : cf également Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.
- Insuffisance rénale :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ⩾ 50 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de Galvus est de 50 mg une fois par jour : cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.
- Insuffisance hépatique :
  Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) : cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Population pédiatrique :
  Galvus ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de Galvus chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (cf également Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Galvus peut être administré pendant ou en dehors des repas (cf également Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Chez les patients insulinodépendants, Galvus ne remplace pas l'insuline. Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Insuffisance rénale :

L'expérience est limitée chez les patients sous hémodialyse présentant une IRT. Par conséquent Galvus doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf également Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN (cf également Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Surveillance des enzymes hépatiques :

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par Galvus afin de

connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par Galvus à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. En cas d'élévation des transaminases, un second bilan hépatique sera effectué afin de confirmer les résultats ; une surveillance régulière de la fonction hépatique sera ensuite effectuée jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT ⩾ 3 fois la LSN, il est recommandé d'arrêter le traitement par Galvus.
Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Galvus.
Un traitement par Galvus ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par Galvus et d'une normalisation du bilan hépatique.

Insuffisance cardiaque :
Une étude clinique menée avec de la vildagliptine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I à III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) a montré que le traitement par la vildagliptine n'était pas associé à une altération de la fonction ventriculaire gauche ou à une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante (ICC) *versus* placebo. L'expérience clinique chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III selon la classification fonctionnelle NYHA traités par la vildagliptine est encore limitée et les résultats ne sont pas concluants (cf Pharmacodynamie).
Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe IV selon la classification NYHA, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population.

Lésions cutanées :
Des lésions cutanées à type de vésicules et d'ulcérations ont été observées au niveau des extrémités chez des singes dans des études précliniques de toxicologie (cf Sécurité préclinique). Bien qu'aucune augmentation d'incidence des lésions cutanées n'ait été observée dans les essais cliniques, l'expérience chez les patients diabétiques présentant des complications cutanées est limitée. En outre, depuis la commercialisation, des cas de lésions cutanées bulleuses et desquamantes ont été rapportés. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique.

Pancréatite aiguë :
L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, la vildagliptine doit être arrêtée ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être réadministrée. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

Hypoglycémie :
Les sulfamides hypoglycémiants sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients recevant de la vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Excipients :
Les comprimés contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La vildagliptine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. La vildagliptine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du CYP450. De ce fait, elle est peu susceptible d'interagir avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

- Pioglitazone, metformine et glibenclamide : les résultats des études menées avec ces antidiabétiques oraux n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes.
- Digoxine (substrat de la gp-P), warfarine (substrat du CYP2C9) : les études cliniques menées chez des sujets sains n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes. Toutefois, ceci n'a pas été établi dans la population cible.
- Amlodipine, ramipril, valsartan ou simvastatine : des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des sujets sains avec l'amlodipine, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Dans ces études, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée après une administration concomitante avec la vildagliptine.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : le risque d'angiœdème peut être augmenté chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (cf Effets indésirables).

Comme pour d'autres antidiabétiques oraux, l'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être diminué par certaines substances actives, notamment par les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes et les sympathomimétiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de la vildagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison d'un manque de données chez l'homme, Galvus ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la vildagliptine dans le lait maternel. Galvus ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Les effets de Galvus sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des effets indésirables à type de sensations vertigineuses doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les données de tolérance proviennent d'un total de 3784 patients traités par la vildagliptine à une dose quotidienne de 50 mg (une fois par jour) ou 100 mg (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) dans des études contrôlées d'une durée d'au moins 12 semaines. Parmi ces patients, 2264 ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 1520 ont reçu la vildagliptine en association avec un autre médicament. 2682 patients ont reçu 100 mg par jour de vildagliptine (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) et 1102 patients ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour.
La majorité des effets indésirables observés dans ces études étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne.
De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT ⩾ 3 x LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère.
De rares cas d'angiœdèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés dans les études en double aveugle chez les patients traités par Galvus en monothérapie et en association sont listés ci-dessous pour chaque indication par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Association avec la metformine :
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de Galvus en association avec la metformine dans les études en double aveugle (n = 208)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Tremblements, céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées

Description des effets indésirables sélectionnés :
Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine ni dans le groupe traité par le placebo en association avec la metformine.
Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été fréquente (1 %) chez les patients recevant 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine et peu fréquente (0,4 %) chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine. Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.
Dans les essais cliniques, aucune variation du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à la metformine (+ 0,2 kg et − 1,0 kg pour la vildagliptine et le placebo respectivement).
Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études cliniques d'une durée de 2 ans ou plus chez des patients traités par l'association vildagliptine et metformine.

Association avec un sulfamide hypoglycémiant :
Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de Galvus en association avec un sulfamide hypoglycémiant dans les études en double aveugle (n = 170)

Infections et infestations	
Très rare	Rhinopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Tremblements, céphalées, sensations vertigineuses, asthénie
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation

Description des effets indésirables sélectionnés :
Dans les essais cliniques contrôlés avec 50 mg de vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des sorties d'essai dues à des effets indésirables a été de 0,6 % dans le groupe traité par 50 mg par jour de vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant *versus* 0 % dans le groupe traité par le placebo en association avec un sulfamide hypoglycémiant.
Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1,2 % lorsque 50 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au glimépiride *versus* 0,6 % pour l'association du placebo avec le glimépiride. Aucun épisode hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.
Dans les essais cliniques, aucune variation du poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée lorsque 50 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au glimépiride (− 0,1 kg et − 0,4 kg pour la vildagliptine et le placebo respectivement).

Association avec une thiazolidinedione :
Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de Galvus en association avec une thiazolidinedione dans les études en double aveugle (n = 158)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, asthénie
Affections vasculaires	
Fréquent	Œdèmes périphériques

Description des effets indésirables sélectionnés :
Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association avec une thiazolidinedione, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association avec une thiazolidinedione ni dans le groupe traité par le placebo en association avec une thiazolidinedione.
Dans les essais cliniques, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents (0,6 %) chez les patients recevant la vildagliptine en association avec la pioglitazone ; mais ces épisodes ont été fréquents (1,9 %) chez les patients recevant le placebo en association avec la pioglitazone. Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.
Dans l'étude en association avec la pioglitazone, les augmentations de poids par rapport aux valeurs initiales étaient de 1,4 et 2,7 kg avec le placebo et avec 100 mg par jour de Galvus respectivement.
Lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au traitement de fond par la pioglitazone à une dose maximale (45 mg une fois par jour), l'incidence des œdèmes périphériques a été de 7,0 % en comparaison de 2,5 % pour la pioglitazone en monothérapie.

Monothérapie :
Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de Galvus en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1855)

Infections et infestations	
Très rare	Infection du tractus respiratoire supérieur, nasopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie

Description des effets indésirables sélectionnés :
De plus, dans les essais contrôlés en monothérapie réalisés avec la vildagliptine l'incidence globale des sorties d'essai pour effets indésirables n'a pas été plus élevée chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine (0,3 %) en comparaison à ceux ayant reçu le placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %).
Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 cas sur 1855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 cas sur 1082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé.
Dans les essais cliniques, aucune variation de poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée pour 100 mg par jour de vildagliptine administrés en monothérapie (− 0,3 kg et − 1,3 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo).
Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études d'une durée jusqu'à 2 ans chez des patients traités par la vildagliptine en monothérapie.

Association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :
Tableau 5 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu Galvus 50 mg deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (n = 157)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, tremblements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie

Description des effets indésirables sélectionnés :
Il n'y a eu aucune sortie d'étude due à des effets indésirables rapportés dans le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride *versus* 0,6 % dans le groupe placebo + metformine + glimépiride.
L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1 % pour le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride *versus* 1,9 % pour le groupe placebo + metformine + glimépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptine.
A la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+ 0,6 kg dans le groupe vildagliptine et − 0,1 kg dans le groupe placebo).

Association avec de l'insuline :
Tableau 6 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu Galvus 100 mg par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double aveugle (n = 371)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de la glycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête, frissons
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Diarrhées, flatulences

Description des effets indésirables sélectionnés :
Dans les essais cliniques contrôlés utilisant 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de l'insuline, avec ou sans metformine, l'incidence moyenne de sortie d'étude due aux effets indésirables était de 0,3 % dans le groupe vildagliptine et aucune dans le groupe placebo.
L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0 % dans le groupe vildagliptine *versus* 16,4 % dans le groupe placebo). Deux patients ont rapporté des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine et 6 patients dans le groupe placebo.
A la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+ 0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo).

Données après commercialisation :
Tableau 7 : Effets indésirables après commercialisation

Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Hépatite (réversible après arrêt du médicament), anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles après arrêt du médicament)

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminée	Myalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Urticaire, lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Symptômes :
Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage proviennent d'une étude de tolérance à doses croissantes chez des sujets sains ayant pris Galvus pendant 10 jours. A la dose de 400 mg, trois cas de myalgies ont été observés ainsi que des cas isolés de paresthésies légères et transitoires, de fièvre, d'œdème et d'augmentation transitoire des taux de lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème des pieds et des mains et des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de protéine C-réactive (CRP) et de myoglobine. Trois autres sujets ont présenté un œdème des pieds, avec des paresthésies dans deux cas. Tous les symptômes et anomalies biologiques se sont résolus sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

Prise en charge :
En cas de surdosage, une prise en charge appropriée est recommandée. La vildagliptine ne peut pas être éliminée par hémodialyse. Toutefois, le principal métabolite d'hydrolyse (LAY151) peut être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH02.

La vildagliptine, par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-4, amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans.

Mécanisme d'action :
L'administration de la vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP-4 entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrétines GLP-1 *(Glucagon-Like Peptide 1)* et GIP *(Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide).*

Effets pharmacodynamiques :
En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Chez des patients présentant un diabète de type 2, le traitement par 50-100 mg par jour de vildagliptine a amélioré de manière significative les marqueurs de la fonction cellulaire bêta, notamment l'indice HOMA-β *(Homeostasis Model Assessment-β),* le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta après un repas test avec prélèvements répétés. Chez des sujets non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne diminue pas la glycémie.

En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante.

En cas d'hyperglycémie, cette amélioration de l'augmentation du rapport insuline/glucagon, due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et post-prandiale, ce qui fait baisser la glycémie.

Une augmentation des taux de GLP-1 est connue pour retarder la vidange gastrique ; cet effet n'est pas observé avec la vildagliptine.

Efficacité et sécurité clinique :
Plus de 15 000 patients diabétiques de type 2 ont participé à des études cliniques en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou *versus* comparateur actif, avec une durée de traitement allant jusqu'à 2 ans ou plus. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée à plus de 9000 patients à des doses quotidiennes de 50 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour. Plus de 5000 patients hommes et plus de 4000 patients femmes ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour. Plus de 1900 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée en monothérapie chez des patients diabétiques de type 2 naïfs ou en association chez des patients insuffisamment contrôlés par d'autres médicaments antidiabétiques.

En résumé, la vildagliptine administrée en monothérapie ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et une thiazolidinedione a amélioré le contrôle glycémique, diminuant significativement le taux d'HbA$_{1c}$ en fin d'étude par rapport aux valeurs initiales (cf tableau 8).

Au cours des essais cliniques, l'amplitude des diminutions des taux d'HbA$_{1c}$ avec la vildagliptine a été supérieure chez les patients présentant un taux initial d'HbA$_{1c}$ plus élevé.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA$_{1c}$ initial a diminué de − 1 % sous vildagliptine (50 mg deux fois par jour) *versus* − 1,6 % sous metformine (avec titration à 2 g par jour), la non-infériorité statistique n'ayant pas été atteinte. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés avec une incidence significativement plus faible chez les patients traités par vildagliptine par rapport à ceux traités par metformine.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la rosiglitazone (8 mg une fois par jour). Chez les patients qui avaient un taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 8,7 %, les diminutions moyennes ont été de − 1,20 % avec la vildagliptine et de − 1,48 % avec la rosiglitazone. Les patients recevant de la rosiglitazone ont présenté une augmentation moyenne du poids (+ 1,6 kg) alors que ceux recevant de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (− 0,3 kg). L'incidence des œdèmes périphériques a été plus faible dans le groupe traité par vildagliptine que dans le groupe traité par rosiglitazone (2,1 % *versus* 4,1 % respectivement).

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (jusqu'à 320 mg par jour). Après 2 ans, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 8,6 %, les diminutions moyennes d'HbA$_{1c}$ ont été de - 0,5 % avec la vildagliptine et de − 0,6 % avec le gliclazide. La non-infériorité statistique n'a pas été atteinte. La vildagliptine a été associée à un nombre plus faible d'hypoglycémie (0,7 %) que le gliclazide (1,7 %).

Dans une étude de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la pioglitazone (30 mg une fois par jour) chez des patients insuffisamment contrôlés avec la metformine (dose quotidienne moyenne : 2020 mg). Chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 8,4 %, les diminutions moyennes ont été de - 0,9 % avec l'association vildagliptine et metformine et de - 1,0 % avec l'association pioglitazone et metformine. Une augmentation moyenne du poids de + 1,9 kg a été observée chez les patients recevant l'association pioglitazone et metformine *versus* + 0,3 kg chez ceux recevant l'association vildagliptine et metformine.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au glimépiride (jusqu'à 6 mg par jour = dose moyenne à 2 ans : 4,6 mg) chez des patients traités par la metformine (dose quotidienne moyenne : 1894 mg). Après 1 an, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 7,3 %, les diminutions moyennes d'HbA$_{1c}$ ont été de − 0,4 % avec l'association vildagliptine et metformine et de − 0,5 % avec l'association glimépiride et metformine. La modification de poids avec la vildagliptine a été de − 0,2 kg *versus* + 1,6 kg avec le glimépiride. L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine (1,7 %) que dans le groupe glimépiride (16,2 %). A la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA$_{1c}$ était similaire aux valeurs initiales dans les 2 groupes de traitement et les différences de changement de poids et d'incidence d'hypoglycémies étaient inchangées.

Dans une étude de 52 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (dose moyenne quotidienne : 229,5 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine à l'état initial de 1928 mg par jour). Après 1 an, les réductions moyennes d'HbA$_{1c}$ ont été de − 0,81 % avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 8,4 %) et de − 0,85 % avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 8,5 %) ; la non-infériorité statistique a été atteinte (IC 95 % : − 0,11 à 0,20). La modification de poids avec la vildagliptine a été de + 0,1 kg en comparaison à + 1,4 kg avec le gliclazide.

Dans une étude de 24 semaines, l'efficacité de l'association fixe de vildagliptine et de metformine (titrée progressivement jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) administrée en première intention chez des patients naïfs de traitement a été évaluée. Le taux d'HbA$_{1c}$ a diminué de − 1,82 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg deux fois par jour, de − 1,61 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg deux fois par jour, de − 1,36 % avec la metformine 1000 mg deux fois par jour et de − 1,09 % avec la vildagliptine 50 mg deux fois par jour, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ de 8,6 %. La diminution du taux d'HbA$_{1c}$ chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA$_{1c}$ $\geqslant$ 10,0 % était plus importante.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été menée afin d'évaluer l'effet d'un traitement par une dose de vildagliptine de 50 mg une fois par jour en comparaison au placebo chez 515 patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (n = 294) ou une insuffisance rénale sévère (n = 221). A l'état initial, 68,8 % et 80,5 % des patients présentant respectivement une insuffisance rénale modérée et sévère étaient traités avec de l'insuline (dose moyenne quotidienne de 56 unités et 51,6 unités respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la vildagliptine a diminué significativement le taux d'HbA$_{1c}$ comparé au placebo (différence de − 0,53 %) à partir d'un taux initial moyen de 7,9 %. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la vildagliptine a diminué significativement le taux d'HbA$_{1c}$ comparé au placebo (différence de − 0,56 %) à partir d'un taux initial moyen de 7,7 %.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo a été mené chez 318 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine ($\geqslant$ 1500 mg par jour) et du glimépiride ($\geqslant$ 4 mg par jour). La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride diminue significativement l'HbA$_{1c}$ comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée *versus* placebo pour un taux initial d'HbA$_{1c}$ de 8,8 % était de − 0,76 %.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo a été mené chez 449 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou prémélangée (dose quotidienne de 41 unités), avec utilisation concomitante de metformine (n = 276) ou sans metformine concomitante (n = 173). La vildagliptine en association avec l'insuline diminue significativement l'HbA$_{1c}$ comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée *versus* placebo pour un taux initial d'HbA$_{1c}$ de 8,8 % était de − 0,72 %. Dans les sous-groupes traités avec ou sans metformine concomitante à l'insuline, la réduction moyenne *versus* placebo de l'HbA$_{1c}$ était de − 0,63 % et − 0,84 %, respectivement. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie dans la population globale était de 8,4 % et 7,2 % dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. Les patients ayant reçu de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (+ 0,2 kg) tandis que ceux ayant reçu le placebo ont présenté une perte de poids (− 0,7 kg).

Dans une autre étude de 24 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 plus avancé non suffisamment contrôlé par insuline seule (à action courte ou longue, dose moyenne d'insuline 80 UI/jour), la réduction moyenne de l'HbA$_{1c}$ quand la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) est ajoutée à l'insuline, est significativement supérieure à celle du groupe placebo plus insuline (− 0,5 % *versus* − 0,2 %). L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (22,9 % *versus* 29,6 %).

Un essai clinique multicentrique de 52 semaines, randomisé, en double-aveugle a été mené chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque congestive (classe I à III selon la classification NYHA) afin d'évaluer l'effet de la vildagliptine 50 mg administrée deux fois par jour (n = 128) comparé au placebo (n = 126) sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF). La vildagliptine n'a pas été associée à une altération de la fonction ventriculaire gauche ni à une détérioration d'une ICC préexistante. Les évènements cardiovasculaires adjudiqués étaient globalement équilibrés. Il y avait plus d'évènements cardiaques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III selon NYHA traités par la vildagliptine par rapport au placebo. Cependant, l'existence de déséquilibres en termes de risque cardiovasculaire favorisant le placebo initialement, et le faible nombre d'évènements observés, font qu'il est impossible de conclure fermement. La vildagliptine a diminué significativement l'HbA1c par rapport au placebo (différence de 0,6 %) à la semaine 16, à partir d'un taux initial moyen de 7,8 %. Dans le sous-groupe de classe III selon NYHA, la diminution de l'HbA1c par rapport au placebo était plus faible (différence de 0,3 %) mais cette conclusion est limitée par le faible nombre de patients (n = 44). L'incidence des hypoglycémies dans la population était de 4,7 % et 5,6 % dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement.

Risque cardiovasculaire :
Une méta-analyse des évènements cardiovasculaires adjudiqués de façon indépendante et prospective à partir de 37 études cliniques de phase III et IV en monothérapie et en association d'une durée allant jusqu'à plus de 2 ans (exposition moyenne de 50 semaines pour la vildagliptine et de 49 semaines pour les comparateurs), a été réalisée et a montré que le traitement par vildagliptine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport aux comparateurs. Le critère composite d'évaluation des évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) adjudiqués comprenant infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire était similaire pour la vildagliptine et pour le groupe comparateur combinant comparateurs actifs et placebo [le risque ratio évalué selon Mantel-Haenszel (RR M-H) est de 0,82 (IC 95 % 0,61-1,11)]. Un EICM est survenu chez 83 des 9 599 (0,86 %) patients traités par la vildagliptine et chez 85 des 7 102 (1,20 %) patients traités par le comparateur. Une évaluation spécifique de chaque type d'EICM n'a pas montré d'augmentation du risque (RR M-H similaires). Une insuffisance cardiaque (IC) confirmée définie comme une IC nécessitant une hospitalisation ou la survenue d'un premier épisode d'IC a été déclarée chez 41 (0,43 %) patients traités par la vildagliptine et 32 (0,45 %) patients traités par le comparateur avec un RR M-H de 1,08 (IC 95 % 0,68-1,70).

Tableau 8 : Principaux résultats d'efficacité de la vildagliptine dans les études en monothérapie contrôlées contre placebo et dans les études en association (analyse du critère principal d'efficacité sur la population en ITT)

	HbA$_{1c}$ moyenne initiale (%)	Variation de l'HbA$_{1c}$ moyenne (%) à la semaine 24	
		par rapport aux valeurs initiales	par rapport au placebo (IC à 95 %)
Études en monothérapie contrôlées contre placebo			
Étude 2301 : Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour (n = 90)	8,6	− 0,8	− 0,5 * (− 0,8, − 0,1)
Étude 2384 : Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour (n = 79)	8,4	− 0,7	− 0,7 * (− 1,1, − 0,4)
Études en association			
Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour + metformine (n = 143)	8,4	− 0,9	− 1,1 ** (− 1,4, − 0,8)
Vildagliptine 50 mg/jour + glimépiride (n = 132)	8,5	− 0,6	− 0,6 ** (− 0,9, − 0,4)
Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour + pioglitazone (n = 136)	8,7	− 1,0	− 0,7 ** (− 0,9, − 0,4)
Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour + glimépiride (n = 152)	8,8	− 1,0	− 0,8 ** (− 1,0, − 0,5)

* $p < 0,05$ en comparaison *versus* placebo.
** $p < 0,05$ en comparaison *versus* placebo + comparateur.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la vildagliptine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 heures. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures mais ne modifient pas l'exposition globale (ASC). L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraîne une diminution de la Cmax (19 %). Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et Galvus peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

Distribution :
La vildagliptine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %) et la vildagliptine se distribue de façon égale entre le plasma et les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse (Vss) est de 71 litres, ce qui suggère une distribution extravasculaire.

Biotransformation :
Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme et il représente 69 % de la dose. Le principal métabolite (LAY151) est pharmacologiquement inactif et est le produit d'hydrolyse de la fraction cyanure, représentant 57 % de la dose, suivi par les produits d'hydrolyse de la fraction glucuronide (BQS867) et amide (4 % de la dose). Des données *in vitro* issues de microsomes de rein humains suggèrent que le rein pourrait être l'un des organes principaux contribuant à l'hydrolyse de la vildagliptine en son principal métabolite inactif, LAY151. La DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine sur la base d'une étude *in vivo* menée chez des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du CYP450. Par conséquent, il est peu probable que la clairance métabolique de la vildagliptine soit affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs du CYP450. Les études *in vitro* ont montré que la vildagliptine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP450. Il est donc peu probable que la vildagliptine ait un effet sur la clairance métabolique en administration concomitante avec des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Élimination :
Après administration orale de [^{14}C] vildagliptine, environ 85 % de la dose est excrétée dans les urines et 15 % de la dose est retrouvée dans les fèces. Après administration orale, l'élimination rénale de la vildagliptine sous forme inchangée représente 23 % de la dose. Après administration intraveineuse à des sujets sains, les clairances plasmatique et rénale totales de la vildagliptine sont respectivement de 41 et 13 l/h. Après administration intraveineuse la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Linéarité/non-linéarité :
La Cmax et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) de la vildagliptine augmentent de façon à peu près proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

Caractéristiques des groupes spécifiques de patients :

- Sexe :
  Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la vildagliptine n'a été observée entre les hommes et les femmes volontaires sains dans un large intervalle d'âges et d'indices de masse corporelle (IMC). L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par le sexe.
- Sujet âgé :
  Chez les sujets âgés sains (⩾ 70 ans), l'exposition totale à la vildagliptine (100 mg une fois par jour) est augmentée de 32 %, avec une augmentation de 18 % du pic de concentration plasmatique par rapport aux sujets sains jeunes (18-40 ans). Toutefois ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge.
- Insuffisance hépatique :
  L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la vildagliptine a été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, définie selon les scores Child-Pugh (allant de 6 pour une insuffisance légère à 12 pour une insuffisance sévère), par rapport à des sujets sains. Après administration d'une dose unique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, l'exposition à la vildagliptine a été diminuée (20 % et 8 % respectivement), alors que l'exposition à la vildagliptine a augmenté de 22 % chez les patients présentant une insuffisance sévère. La modification maximale (augmentation ou diminution) de l'exposition à la vildagliptine est d'environ 30 %, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte hépatique et les modifications de l'exposition à la vildagliptine.
- Insuffisance rénale :
  Une étude en ouvert, à doses multiples a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la dose thérapeutique faible de vildagliptine (50 mg une fois par jour) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique définie par la clairance de la créatinine (légère : 50 à < 80 ml/min ; modérée : 30 à < 50 ml/min ; sévère : < 30 ml/min), par rapport à des sujets témoins sains.
  L'ASC de la vildagliptine a été augmentée d'environ 1,4, 1,7 et 2 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux sujets sains. L'ASC des métabolites LAY151 et BQS867 a été augmentée d'environ 1,5, 3 et 7 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Les données limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) montrent que l'exposition à la vildagliptine est comparable à celle observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Les concentrations en LAY151 étaient approximativement 2 à 3 fois supérieures à celles observées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
  La vildagliptine était hémodialysée de façon limitée (3 % au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures démarrant 4 heures après la prise de la dose).
- Groupe ethnique :
  Des données limitées suggèrent que l'origine ethnique n'a pas une influence majeure sur la pharmacocinétique de la vildagliptine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des retards de la conduction intracardiaque ont été observés chez le chien avec une dose sans effet de 15 mg/kg (7 fois l'exposition chez l'homme basée sur la Cmax).

Une accumulation pulmonaire de macrophages alvéolaires spumeux a été observée chez le rat et la souris. La dose sans effet a été de 25 mg/kg chez le rat (5 fois l'exposition chez l'homme sur la base de l'ASC) et de 750 mg/kg chez la souris (142 fois l'exposition chez l'homme).

Des symptômes gastro-intestinaux, notamment des selles molles, des selles muqueuses, des diarrhées, et, à doses élevées, des selles sanglantes, ont été observés chez le chien. La dose sans effet n'a pas été établie.

La vildagliptine n'était pas mutagène dans les études de génotoxicité conventionnelles *in vitro* et *in vivo*.

Une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets délétères de la vildagliptine sur la fertilité, la capacité de reproduction ou le développement embryonnaire précoce. La toxicité embryofœtale a été évaluée chez le rat et le lapin. Une incidence accrue de côtes ondulées a été observée chez le rat en association avec une diminution du poids corporel maternel, avec une dose sans effet de 75 mg/kg (soit 10 fois l'exposition chez l'homme). Chez le lapin, une diminution du poids fœtal et des modifications squelettiques indiquant des retards de développement ont été uniquement observées en présence d'une toxicité maternelle sévère, avec une dose sans effet de 50 mg/kg (9 fois l'exposition humaine). Une étude de développement pré et postnatal a été réalisée chez le rat. Des effets n'ont été observés qu'en association avec une toxicité maternelle à des doses ⩾ 150 mg/kg et ont inclus une diminution transitoire du poids et une réduction de l'activité motrice dans la génération F1.

Une étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée). Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuables à la vildagliptine n'a été observée. Une autre étude de carcinogénicité de deux ans a été réalisée chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires et d'hémangiosarcomes a été observée, avec une dose sans effet de 500 mg/kg (59 fois l'exposition humaine) et de 100 mg/kg (16 fois l'exposition humaine) respectivement. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris n'est pas considérée comme représentant un risque significatif pour l'homme, compte tenu de l'absence de génotoxicité de la vildagliptine et de son principal métabolite, de l'occurrence de ces tumeurs chez une seule espèce et des rapports d'exposition systémique élevés auxquels ces tumeurs ont été observées.

Dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le singe cynomolgus, des lésions cutanées ont été observées à des doses ⩾ 5 mg/kg/jour. Elles étaient situées de manière constante au niveau des extrémités (mains, pieds, oreilles et queue). A la dose de 5 mg/kg/jour (représentant à peu près l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg), seules des vésicules ont été observées. Elles ont été réversibles malgré la poursuite du traitement et n'ont pas été associées à des anomalies histopathologiques. Une desquamation, une exfoliation, des croûtes et des plaies sur la queue, accompagnées des modifications histopathologiques correspondantes, ont été observées à des doses ⩾ 20 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg). Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées à des doses ⩾ 80 mg/kg/jour. Les lésions cutanées n'ont pas été réversibles chez les singes traités avec 160 mg/kg/jour pendant une période de récupération de 4 semaines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/07/414/004 ; CIP 3400938195163 (RCP rév 23.05.17) 30 cp à 50 mg.
EU /1/07/414/006 ; CIP 3400938322156 (RCP rév 23.05.17) 60 cp à 50 mg.
EU /1/07/414/007 ; CIP 3400957146559 (RCP rév 23.05.17) 90 cp à 50 mg.

Prix : 16,10 € (30 comprimés à 50 mg).
32,41 € (60 comprimés à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :

- En bithérapie orale, en association avec :
  - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
  - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
  - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.
- En trithérapie orale, en association avec :
  - un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
- En association à l'insuline avec metformine lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

Modèle hospitalier : Collect.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans les indications :

- en monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- En association à l'insuline sans metformine lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

GAMMATETANOS ®

immunoglobuline humaine tétanique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM : Seringue préremplie de 2 ml, munie d'une tige-poussoir + aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Immunoglobuline humaine tétanique .... 250 UI
(contenue dans une quantité de protéines totales de l'ordre de 280 mg)

Excipients : glycine, chlorure de sodium, eau ppi.

La solution a une teneur maximale en IgA de 2 mg/ml.

DC INDICATIONS

- Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue.
- Traitement du tétanos déclaré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue :
  La posologie habituelle est de 250 UI, en association avec le traitement symptomatique des blessures et morsures. Cette dose peut être doublée en cas de plaie infectée ou si la blessure a eu lieu plus de 24 heures auparavant ou pour les adultes dont le poids est supérieur à 80 kg. La dose minimale est de 2 ml, y compris pour les enfants, nourrissons, prématurés ou nouveau-nés hypotrophiques.
  La vaccination tétanique doit être associée, selon les recommandations en vigueur.
- Traitement du tétanos déclaré : 3000 à 6000 UI.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gammatetanos doit être injecté lentement par voie intramusculaire soit dans l'épaule (deltoïde) soit dans le quadrant supéro-externe de la fesse.

Si la voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles de la coagulation), l'injection peut être réalisée en sous-cutanée à condition d'exercer une compression manuelle au point d'injection.

Si des doses supérieures à 4 ml doivent être administrées, fractionner la dose et effectuer les injections en plusieurs points séparés.

Après l'injection, il est conseillé de masser légèrement le point d'injection.

DC CONTRE-INDICATIONS

Compte tenu de la gravité du tétanos, il n'y a pas de contre-indications absolues (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie intrarachidienne, ni par voie intraveineuse (risque de choc).

En cas de choc, le traitement symptomatique relatif à l'état de choc devra être instauré.

Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas introduite dans un vaisseau sanguin, en aspirant légèrement.

Les réactions allergiques aux immunoglobulines correctement administrées par voie intramusculaire sont très rares et de faible intensité.

Gammatetanos contient du sodium. Ce médicament contient environ 5 mg de sodium par dose de 2 ml de produit. Aux doses habituelles de Gammatetanos en prophylaxie du tétanos, la quantité apportée de sodium est inférieure à 23 mg (1 mmol), c'est-à-dire « sans sodium ».

Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain.

Ce risque est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs, VIH, VHC, VHB ;
- le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et(ou) d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour le VIH, le VHC et le VHB, à l'aide de virus modèles.

L'efficacité de l'élimination et(ou) de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants.

DC INTERACTIONS

L'injection de Gammatetanos ne contre-indique pas la vaccination tétanique, à condition de ne pas effectuer les deux injections au même site.

Vaccins constitués de virus vivants atténués :

L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle.

Après injection d'immunoglobulines, attendre au minimum six semaines (de préférence trois mois) avant d'administrer ce type de vaccins.

Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant l'injection, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.

Interférence avec des tests sérologiques :

Après injection d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal avec Gammatetanos, et l'expérience chez la femme enceinte est limitée. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, ce médicament ne doit être administré au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité bien établie.

ALLAITEMENT :

Les protéines contenues dans Gammatetanos étant des constituants normaux du plasma humain, leur passage dans le lait maternel ne doit pas provoquer d'effets indésirables chez le nouveau-né.

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent donc contribuer au transfert passif d'anticorps au nouveau-né. Toutefois, leur effet protecteur antitétanique n'a pas été démontré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que Gammatetanos diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une douleur légère ou modérée est parfois ressentie au point d'injection. Cette réaction peut être évitée en fractionnant la dose et en l'administrant en différents points.

Des réactions réversibles de type allergique telles que frissons, hyperthermie, malaises, rash cutané, érythème au point d'injection, peuvent être exceptionnellement observées.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable lié à un surdosage accidentel avec Gammatetanos n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Immunomodulateur (J06BB02 : antisérum et immunoglobulines).

Gammatetanos contient principalement des immunoglobulines G spécifiques contre la toxine de Clostridium tetani qui présentent les mêmes caractéristiques que les anticorps physiologiques spécifiques du tétanos.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des taux d'anticorps spécifiques circulants sont détectables rapidement après l'injection intramusculaire. Les pics sériques apparaissent environ 2 à 3 jours plus tard. Gammatetanos étant une préparation d'immunoglobulines, sa demi-vie est de l'ordre de 3 semaines chez les individus normo-gammaglobulinémiques.

Les immunoglobulines et les complexes immuns sont dégradés par le système monocytaire macrophagique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chronique ou de toxicité sur l'embryon ou le fœtus n'ont pas été pratiquées en raison de la spécificité d'espèce.

Un risque génotoxique du TnBP utilisé lors du procédé d'inactivation virale a été observé sur l'un des 4 tests de génotoxicité (culture de lymphocytes humains), à des doses très supérieures aux taux résiduels présents dans Gammatetanos. Compte tenu de l'absence d'alternative au procédé d'inactivation virale, l'utilisation de Gammatetanos s'avère sans risque majeur comparé au bénéfice attendu.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucun autre produit et(ou) médicament.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Ne jamais utiliser la seringue dès la sortie du réfrigérateur. Amener le médicament à température ambiante ou corporelle avant administration.
- Examiner visuellement la solution pour rechercher d'éventuelles particules ou un aspect anormal. Une légère opalescence peut être observée. Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration :

- Mettre en place la tige-poussoir et l'aiguille.
- Injecter lentement par voie intramusculaire, soit dans l'épaule (deltoïde), soit dans le quadrant supérieur externe de la fesse.
- Si la voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles de la coagulation), l'injection peut être réalisée en sous-cutanée à condition d'exercer une compression manuelle au point d'injection.

- Si des doses supérieures à 4 ml doivent être administrées, fractionner la dose et effectuer les injections en plusieurs points séparés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932892198 (1997, RCP rév 04.03.13).

Prix : 33,69 € (1 seringue 2 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS

3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

GANFORT ®

bimatoprost, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution (incolore à légèrement jaune) : Flacon multidose de 3 ml (soit environ 120 gouttes), boîte unitaire.

Collyre en solution en récipient unidose (solution incolore à légèrement jaune) : Récipients unidoses contenant 0,4 ml de solution, boîte de 30 (6 x sachets de 5).

COMPOSITION *p ml*

Bimatoprost (DCI) .... 0,3 mg

Timolol (DCI) .... 5 mg

(sous forme de maléate : 6,8 mg/ml)

Excipients (communs) : chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée. *Conservateur* (flacon) : chlorure de benzalkonium.

Teneur en chlorure de benzalkonium : 0,05 mg/ml (flacon).

DC INDICATIONS

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte (y compris sujet âgé) :

La posologie recommandée est d'une goutte de Ganfort dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, soit le matin, soit le soir. Elle doit être administrée chaque jour à la même heure.

Les données de la littérature sur Ganfort en flacon multidose suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer Ganfort le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance (cf Pharmacodynamie).

Si une dose est omise, il convient d'administrer la dose suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

Le récipient unidose est à usage unique ; chaque récipient unidose suffit pour traiter les deux yeux. Tout produit inutilisé doit être jeté immédiatement après utilisation.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Ganfort n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Ganfort chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

En cas d'administration concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale du collyre.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave.
- Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du deuxième ou troisième degré, non contrôlé par pacemaker, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, les substances actives (timolol/ bimatoprost) contenues dans Ganfort peuvent passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif n'a été observée avec Ganfort en flacon multidose. En raison de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables, similaires à ceux rapportés avec les bêtabloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire. Les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique sont plus faibles qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Troubles cardiaques :

Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par des bêtabloquants doivent être évalués de manière approfondie, et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de dépister tout signe d'altération de leur maladie et d'effets indésirables.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants doivent être administrés avec précaution aux patients atteints de bloc cardiaque du premier degré.

Troubles vasculaires :

Il convient de traiter avec prudence les patients atteints de troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique (c'est-à-dire les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Troubles respiratoires :

Des réactions respiratoires, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques. Ganfort doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Troubles endocriniens :

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients atteints de diabète instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies de la cornée :

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêtabloquants :

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus du blocage bêta-adrénergique systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un agent bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêtabloquants à usage topique n'est pas recommandée (cf Interactions).

Réactions anaphylactiques :

Durant un traitement par des bêtabloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent se montrer plus sensibles aux expositions répétées à ces allergènes ou réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde :

Un décollement de la choroïde a été rapporté après administration d'un traitement visant à réduire la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple, timolol, acétazolamide), suite à une intervention chirurgicale de filtration.

Anesthésie chirurgicale :

Les préparations ophtalmologiques de bêtabloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline, par exemple. L'anesthésiste doit être informé que le patient suit un traitement par timolol.

Hépatiques :

Chez des patients qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine , aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d'un traitement de 24 mois par un collyre contenant du bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique.

Oculaires :

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'une croissance des cils et d'une hyperpigmentation cutanée périoculaire, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par Ganfort. L'augmentation de la pigmentation brune de l'iris a également été observée chez des patients traités par le bimatoprost et Ganfort en flacon multidose. L'augmentation de la pigmentation brune de l'iris peut être définitive et peut entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris peut être permanent à l'arrêt du traitement par Ganfort. Au bout de 12 mois de traitement par Ganfort en flacon multidose, l'incidence du changement de pigmentation de l'iris a été de 0,2 %. Après un traitement de 12 mois par un collyre contenant du bimatoprost seulement, l'incidence a été de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. Le changement de pigmentation est dû à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. On ne connaît pas les effets à long terme d'une augmentation de la pigmentation de l'iris. Les changements de couleur de l'iris que l'on observe avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent passer inaperçus pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Ni les nævi ni les éphélides de l'iris ne paraissent affectés par le traitement. Chez certains patients, la pigmentation des tissus périorbitaires a été signalée comme étant réversible.

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés avec Ganfort en flacon multidose. Par conséquent, Ganfort doit être utilisé avec prudence chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure et chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par exemple chirurgie intraoculaire, occlusions des veines de la rétine, maladie oculaire inflammatoire ou rétinopathie diabétique).

Ganfort doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active (par exemple uvéite) car l'inflammation peut être exacerbée.

Peau :

La croissance pileuse peut être augmentée dans les zones où la solution de Ganfort entre en contact avec la surface de la peau de manière répétée. Il est donc important d'appliquer Ganfort en suivant les consignes et d'éviter un écoulement le long de la joue ou sur d'autres zones cutanées.

Autres affections :

Ganfort n'a pas été étudié chez les patients présentant un œil inflammatoire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire, à angle étroit ou à angle fermé ou congénital.

Des études portant sur bimatoprost 0,3 mg/l chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire ont montré que l'administration de plus d'une dose quotidienne de bimatoprost dans l'œil peut avoir pour résultat une baisse moins importante de la PIO. Les patients qui utilisent Ganfort avec d'autres analogues des prostaglandines doivent être surveillés pour détecter des modifications de leur pression intraoculaire.

Excipients de Ganfort en flacon multidose :

Ganfort en flacon multidose contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation. Elles peuvent être remises au minimum 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut donc éviter tout contact entre le produit et les lentilles de contact souples.

Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer une kératite ponctuée superficielle et/ou une kératopathie ulcérative toxique. Une surveillance est nécessaire en cas de traitement répété ou prolongé par Ganfort en flacon multidose chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'association fixe bimatoprost/timolol.

Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand une solution ophtalmique contenant des bêtabloquants est administrée en association avec des inhibiteurs calciques oraux, la guanéthidine, des bêtabloquants adrénergiques, des parasympathomimétiques, des antiarythmiques (dont l'amiodarone) et des glucosides digitaliques.

Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par exemple réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée au cours d'un traitement associant un inhibiteur du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Des mydriases dues à l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportées occasionnellement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe aucune donnée pertinente concernant l'utilisation de l'association fixe bimatoprost/timolol chez la femme enceinte. Ganfort ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Bimatoprost :

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

Timolol :

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêtabloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénergique (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêtabloquants était administré avant l'accouchement. Si Ganfort est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Timolol :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisamment importantes soient présentes dans le lait maternel pour provoquer des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Bimatoprost :

Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait des rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser Ganfort chez la femme allaitante.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée sur les effets de Ganfort sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ganfort a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ganfort en flacon multidose :

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant Ganfort en flacon multidose ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour chacune des substances actives, bimatoprost et timolol prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à Ganfort en flacon multidose n'a été observé dans les études cliniques.

La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant Ganfort en flacon multidose ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,5 % des patients.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été rapportés avec Ganfort en flacon multidose pendant les études cliniques (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) ou après la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (entre ⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (entre ⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (entre ⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant les signes ou symptômes de dermatite allergique, angiœdème, allergie oculaire
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Insomnie, cauchemars
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Fréquence indéterminée	Dysgeusie
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale
Fréquent	Kératite ponctuée superficielle, érosion de la cornée, sensation de brûlure, prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire, troubles visuels, prurit de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, blépharite, œdème de la paupière, irritation oculaire, épiphora, croissance des cils
Peu fréquent	Iritis, œdème conjonctival, douleur de la paupière, asthénopie, trichiasis, hyperpigmentation de l'iris, approfondissement du sillon palpébral, rétraction de la paupière
Fréquence indéterminée	Œdème maculaire cystoïde, gonflement de l'œil, vision trouble
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinite
Peu fréquent	Dyspnée

Fréquence indéterminée	Bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Pigmentation palpébrale, hirsutisme, hyperpigmentation cutanée périoculaire
Fréquence indéterminée	Alopécie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et sont donc susceptibles d'être observés avec Ganfort, sont répertoriés ci-dessous dans le tableau 2 (bimatoprost) et dans le tableau 3 (timolol) :

Bimatoprost :

Tableau 2

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections oculaires	Assombrissement des cils, blépharospasme, hémorragie rétinienne, uvéite, érythème périorbitaire
Affections vasculaires	Hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie
Affections gastro-intestinales	Nausée
Investigations	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Timolol :

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, Ganfort en flacon multidose (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

D'autres effets indésirables qui ont été observés avec les bêtabloquants ophtalmiques et qui peuvent potentiellement se produire aussi avec Ganfort en flacon multidose sont répertoriés ci-dessous dans le tableau 3 :

Tableau 3

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Dépression, perte de mémoire
Affections du système nerveux	Syncope, accident cérébrovasculaire, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale
Affections oculaires	Baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), kératite
Affections cardiaques	Bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, arythmies, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, palpitations, œdème
Affections vasculaires	Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux
Affections gastro-intestinales	Nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnements sexuels, baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate :

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Ganfort en récipient unidose :

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables observés dans l'étude clinique utilisant Ganfort en récipient unidose ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour Ganfort en flacon multidose ou pour chacune des substances actives, bimatoprost ou timolol, prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à Ganfort en récipient unidose n'a été observé dans les études cliniques.

La plupart des effets indésirables observés avec Ganfort en récipient unidose ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues au cours d'une étude de 12 semaines portant sur Ganfort en récipient unidose administré une fois par jour, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec Ganfort en récipient unidose est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 21 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,4 % des patients.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été signalés pendant une étude clinique d'une durée de 12 semaines portant sur Ganfort en récipient unidose (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) ou après la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (entre ⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (entre ⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (entre ⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant les signes ou symptômes de dermatite allergique, angiœdème, allergie oculaire
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale
Fréquent	Kératite ponctuée, irritation oculaire, irritation conjonctivale, prurit de l'œil, douleur oculaire, sensation de corps étrangers dans les yeux, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, érythème de la paupière, photophobie, croissance des cils
Peu fréquent	Sensation anormale dans l'œil, prurit des paupières, œdème des paupières, asthénopie, coloration des cils (assombrissement)
Fréquence indéterminée	Gonflement de l'œil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Asthme, dyspnée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperpigmentation cutanée (périoculaire)

Le tableau 2 mentionne d'autres effets indésirables signalés avec Ganfort en flacon multidose qui pourraient survenir avec Ganfort en récipient unidose. La plupart des effets étaient oculaires et peu sévères.

Tableau 2

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges
Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Érosion de la cornée, écoulement oculaire, troubles visuels, blépharite
Peu fréquent	Iritis, œdème conjonctival, douleur de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, trichiasis, hyperpigmentation de l'iris, approfondissement du sillon palpébral, rétraction de la paupière
Fréquence indéterminée	Œdème maculaire cystoïde, vision trouble
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Insomnie, cauchemars
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinite
Fréquence indéterminée	Bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hirsutisme
Fréquence indéterminée	Alopécie

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et qui sont donc susceptibles d'être observés avec Ganfort en récipient unidose, sont énumérés dans le tableau 3 pour le bimatoprost et dans le tableau 4 pour le timolol.

Bimatoprost 0,3 mg/ml (flacon multidose et récipient unidose) :

Tableau 3

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections oculaires	Blépharospasme, hémorragie rétinienne, uvéite
Affections vasculaires	Hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie
Affections gastro-intestinales	Nausée
Investigations	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Timolol :

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, Ganfort en récipient unidose (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

D'autres effets indésirables qui ont été observés avec les bêtabloquants ophtalmiques et qui peuvent potentiellement se produire aussi avec Ganfort en récipient unidose (tableau 4) :

Tableau 4

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Dépression, perte de mémoire
Affections du système nerveux	Syncope, accident cérébrovasculaire, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale
Affections oculaires	Baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), kératite
Affections cardiaques	Bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, arythmies, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, palpitations, œdème
Affections vasculaires	Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux
Affections gastro-intestinales	Nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnements sexuels, baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate :

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage topique de Ganfort a peu de chance de se produire ou d'être associé à une toxicité.

Bimatoprost :

Si Ganfort est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des souris et des rats, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité.

- Flacon multidose :
  Cette dose exprimée en mg/m^2 est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de Ganfort par un enfant de 10 kg.
- Récipient unidose :
  La dose équivalente correspondante pour l'être humain est respectivement de 8,1 et de 16,2 mg/kg. Ces doses sont au moins 7,5 fois plus élevées que la quantité de bimatoprost d'une prise accidentelle de la totalité du contenu d'une boîte de Ganfort en récipient unidose (90 récipients unidoses x 0,4 ml, soit 36 ml) chez un enfant de 10 kg [(36 ml x 0,3 mg/ml bimatoprost)/10 kg, soit 1,08 mg/kg].

Timolol :

Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol incluent : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation ophtalmologique, agents bêtabloquants (code ATC : S01ED51).

Mécanisme d'action :

Ganfort contient deux substances actives : le bimatoprost et le timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par l'un ou l'autre composé en monothérapie. Ganfort a un délai d'action rapide.

Le bimatoprost est une substance active hypotensive oculaire puissante. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabéculum et en améliorant l'écoulement uvéoscléral.

Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta$_1$- et bêta$_2$-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde, ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène.

Effets cliniques :

Une étude clinique d'une durée de 12 semaines (en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles) a comparé l'efficacité et la sécurité de Ganfort en récipient unidose et de Ganfort en flacon multidose chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire. Ganfort en récipient unidose s'est avéré non inférieur à Ganfort en flacon multidose en termes d'efficacité sur la diminution de la PIO : la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements était dans l'intervalle préalablement défini de 1,5 mm Hg à chaque temps de mesure évalué (heures 0, 2 et 8) à la semaine 12 (pour l'analyse primaire) ainsi qu'aux semaines 2 et 6, en ce qui concerne le changement moyen de la PIO du moins bon œil par rapport à l'état initial (le moins bon œil est celui où, en début d'étude, la PIO diurne moyenne est la plus élevée). En fait, la limite supérieure de l'IC à 95 % ne dépassait pas 0,14 mm Hg à la semaine 12.

Les deux groupes de traitement ont présenté, par rapport à l'état initial, une diminution moyenne statistiquement et cliniquement significative de la PIO du moins bon œil à tous les temps de mesure au cours du suivi ($p < 0,001$). Les baisses moyennes de la PIO du moins

bon œil par rapport à l'état initial allaient de − 9,16 à − 7,98 mm Hg dans le groupe Ganfort en récipient unidose et de − 9,03 à − 7,72 mm Hg dans le groupe Ganfort en flacon multidose tout au long de l'étude de 12 semaines.
Ganfort en récipient unidose a également démontré une efficacité équivalente à celle de Ganfort en flacon multidose en ce qui concerne la diminution de la PIO moyenne des deux yeux et de la PIO du moins bon œil à chaque temps de mesure au cours du suivi aux semaines 2, 6 et 12.
Sur la base des études portant sur Ganfort en flacon multidose, la baisse de la PIO produite par Ganfort n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour).
Les données de la littérature sur Ganfort en flacon multidose suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer Ganfort le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Ganfort chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Médicament Ganfort :
Les concentrations plasmatiques en bimatoprost et en timolol ont été mesurées au cours d'une étude croisée comparant les effets de ces deux monothérapies à ceux de Ganfort en flacon multidose, chez des sujets sains. L'absorption systémique de chaque principe actif a été minimale ; elle n'a pas été modifiée par l'association. Aucune accumulation de l'un ou l'autre des principes actifs n'a été mise en évidence durant les deux études de 12 mois portant sur Ganfort en flacon multidose au cours desquelles l'absorption systémique a été mesurée.
Bimatoprost :
Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine *in vitro*. Après administration par voie ophtalmique, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après administration répétée pendant deux semaines d'une goutte par jour de bimatoprost 0,03 % dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après l'instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1 heure 30 environ après l'instillation. Les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC_{0-24h} (Aire sous courbe) ont été comparables au 7e jour et au 14e jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng x h/ml), indiquant qu'une concentration stable en médicament est atteinte durant la première semaine de traitement.
Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus de l'organisme, et le volume de distribution systémique est 0,67 l/kg à l'état d'équilibre chez l'homme. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines plasmatiques (environ 88 %).
La forme inchangée du bimatoprost représente l'entité majoritaire dans la circulation systémique après une administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N-déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites.
Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Chez des volontaires sains, 67 % d'une dose administrée en intraveineuse est éliminée dans l'urine et 25 % sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg.
Caractéristiques chez les sujets âgés :
Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour de bimatoprost 0,3 mg/ml, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h} : 0,0634 ng x h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h} : 0,0218 ng x h/ml). Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible et sans pertinence clinique, aussi bien chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes.
Timolol :
Le pic des concentrations en timolol atteint 898 ng/ml dans l'humeur aqueuse une heure après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des sujets soumis à un traitement chirurgical de la cataracte. Une partie de la dose passe dans la circulation générale et subit un métabolisme hépatique important. La demi-vie plasmatique du timolol est de l'ordre de 4 à 6 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie, et excrété avec ses métabolites par les reins. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques est faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Médicament Ganfort :
Les études de toxicité de Ganfort en flacon multidose en administration répétée par voie oculaire n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque principe actif est bien établi.
Bimatoprost :
Les données précliniques obtenues durant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études chez les rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés pour des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois supérieurs à ceux atteints chez l'homme après instillation oculaire.
Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations ⩾ 0,03 % pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une proéminence des culs-de-sac supérieurs et/ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être dû à une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme sous-jacent à ces effets périoculaires est inconnu.
Timolol :
Les données précliniques obtenues à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Flacon multidose :
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du flacon :
La stabilité physicochimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C.
Toutefois, du point de vue microbiologique, les durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 28 jours à 25 °C.
Récipient unidose :
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver les récipients unidoses dans le sachet à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Après ouverture du sachet :
Une fois le sachet ouvert, utiliser les récipients unidoses dans les 7 jours. Jeter tout récipient unidose ouvert immédiatement après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/06/340/001 ; CIP 3400937574136 (RCP rév 15.09.16) flacon.
EU /1/06/340/004 ; CIP 3400927561627 (RCP rév 15.09.16) récipients unidoses.
Prix : 18,53 € (1 flacon).
15,70 € (30 récipients unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS
12, place de la Défense. 92400 Courbevoie
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01

GAOPTOL voie ophtalmique
timolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiglaucomateux

GAOSEDAL CODEINE voie orale
codéine phosphate, paracétamol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques opioïdes faibles

GARDASIL ®
vaccin *papillomavirus* humain
[types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (IM) :* Seringue préremplie de 0,5 ml + 2 aiguilles, boîte unitaire.
* Avant agitation, Gardasil peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble.

COMPOSITION	*p dose (0,5 ml)*
Protéine L1 de *papillomavirus* humain(1) de type 6(2) (3)	20 µg
Protéine L1 de *papillomavirus* humain(1) de type 11(2) (3)	40 µg
Protéine L1 de *papillomavirus* humain(1) de type 16(2) (3)	40 µg
Protéine L1 de *papillomavirus* humain(1) de type 18(2) (3)	20 µg

(1) *Papillomavirus* humain = HPV.
(2) Protéine L1 sous la forme de pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [souche 1895]) par la technique de l'ADN recombinant.
(3) Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg) comme adjuvant.
Excipients : chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Gardasil est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :
- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de *Papillomavirus* Humains (HPV) ;
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Voir les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie pour des informations importantes sur les données soutenant ces indications.
Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Sujets âgés de 9 à 13 ans inclus :
Gardasil peut être administré selon un schéma en 2 doses (0,5 ml à 0, 6 mois) (cf Pharmacodynamie).
Si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.
Gardasil peut également être administré selon un schéma en 3 doses (0,5 ml à 0, 2, 6 mois).
La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.
Sujets âgés de 14 ans et plus :
Gardasil doit être administré selon un schéma en 3 doses (0,5 ml à 0, 2, 6 mois).
La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.
Gardasil doit être utilisé selon les recommandations officielles.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la tolérance de Gardasil n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie).
Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Gardasil de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire.
Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.
Gardasil ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Les administrations sous-cutanée et intradermique n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin.
- Les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose de Gardasil ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil.
- L'administration de Gardasil doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection bénigne des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La décision de vacciner un sujet doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposé aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.
Comme avec tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement, en raison de rares réactions anaphylactiques survenant après l'administration du vaccin.
Une syncope (évanouissement), parfois associée à des chutes, peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques durant la phase de récupération. Par conséquent, les personnes vaccinées doivent être suivies pendant environ 15 minutes après l'administration du vaccin. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.
Comme tous les vaccins, Gardasil peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Gardasil protège uniquement contre les maladies provoquées par les HPV de types 6, 11, 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains types d'HPV apparentés (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.
Gardasil doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV.
Gardasil n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ou des verrues génitales. De la même façon, Gardasil n'est pas destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV.
Gardasil ne prévient pas la survenue de lésions dues à un type d'HPV ciblé par le vaccin chez les sujets infectés par ce type d'HPV au moment de la vaccination (cf Pharmacodynamie).
L'utilisation de Gardasil chez des femmes adultes devra prendre en compte la variabilité de la prévalence des types d'HPV dans les différentes zones géographiques.
La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus. Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100 %, que Gardasil ne protège pas contre tous les types d'HPV ou contre des infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.
La tolérance et l'immunogénicité du vaccin ont été évaluées chez des sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (cf Pharmacodynamie).
Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin.
Ce vaccin doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire.
Des études de suivi à long terme sont actuellement en cours pour déterminer la durée de protection (cf Pharmacodynamie).
Aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible pour permettre le remplacement de Gardasil au cours du schéma vaccinal par un autre vaccin HPV ne couvrant pas les mêmes types de HPV. Par conséquent, il est important que le même vaccin soit prescrit pour l'intégralité du schéma vaccinal.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 6 mois précédant la première dose du vaccin ont été exclus.
Utilisation avec d'autres vaccins :
L'administration concomitante (mais, pour les vaccins injectables, en des sites d'injection différents) de Gardasil et d'un vaccin hépatite B (recombinant) n'a pas modifié la réponse immunitaire vis-à-vis des types d'HPV. Les taux de séroprotection (proportion de sujets atteignant un titre d'anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml) n'ont pas été modifiés (96,5 % pour la vaccination concomitante et 97,5 % pour le vaccin hépatite B lorsqu'il est administré seul). Les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-HBs étaient inférieures lors de la coadministration, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue.
Gardasil peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coqueluche ux [acellulaire] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) sans interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin. Cependant, une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle un vaccin combiné dTPca a été administré de façon concomitante avec la première dose de Gardasil (cf Effets indésirables).
L'administration concomitante de Gardasil et des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.
Utilisation avec des contraceptifs hormonaux :
Dans les études cliniques, 57,5 % des femmes de 16 à 26 ans et 31,2 % des femmes de 24 à 45 ans ayant reçu Gardasil utilisaient des contraceptifs hormonaux au moment de la vaccination. L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire à Gardasil.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Lors du programme de développement clinique, 3819 femmes ont déclaré au moins une grossesse (vaccin = 1894 vs placebo = 1925). Il n'y a pas eu de différence significative entre les sujets ayant reçu Gardasil et les sujets ayant reçu le placebo, sur les types d'anomalies ou la proportion de grossesses avec une issue défavorable. Ces données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses exposées) n'indiquent aucune malformation ni toxicité fœtale ou néonatale.

Aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de Gardasil pendant la grossesse. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil pendant la grossesse. La vaccination doit être reportée après le terme de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Au cours des essais cliniques chez les mères allaitant et ayant reçu Gardasil ou le placebo pendant la période de vaccination, les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité étaient comparables entre les groupes vaccin et placebo. De plus, l'immunogénicité était comparable chez les mères allaitant et les femmes n'allaitant pas pendant l'administration du vaccin.

Ainsi, Gardasil peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Dans 7 études cliniques (dont 6 contrôlées contre placebo), les sujets ont reçu Gardasil ou le placebo le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. Peu de sujets (0,2 %) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables. La tolérance a été évaluée soit sur toute la population de l'étude (6 études), soit sur un sous-groupe prédéfini de la population de l'étude (1 étude), en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil ou du placebo. 10 088 sujets ayant reçu Gardasil (6995 femmes âgées de 9 à 45 ans et 3093 hommes âgés de 9 à 26 ans lors de l'inclusion) et 7995 sujets ayant reçu le placebo ont été suivis à l'aide de carnets de surveillance (5692 femmes et 2303 hommes).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection (77,1 % des sujets vaccinés dans les 5 jours suivant chaque dose vaccinale) et des céphalées (16,6 % des vaccinés). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Études cliniques :

Le tableau 1 décrit les effets indésirables associés au vaccin qui ont été observés chez les sujets ayant reçu Gardasil, à une fréquence d'au moins 1 % et à une fréquence plus élevée que celle qui a été observée chez les sujets ayant reçu le placebo. Ils sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : Très fréquent (≥ 1/10). Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10). Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100). Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000). Très rare (< 1/10 000).

Expérience après mise sur le marché :

Le tableau 1 décrit également d'autres événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil dans le monde entier. Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme « indéterminée ».

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés suite à la vaccination par Gardasil pendant les études cliniques et/ou après mise sur le marché

Classe de Système organe Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations :	
- Indéterminée	- Cellulite au site d'injection *
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Indéterminée	- Purpura thrombopénique idiopathique *, adénopathie *
Affections du système immunitaire :	
- Indéterminée	- Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes *
Affections du système nerveux :	
- Très fréquent	- Céphalées
- Indéterminée	- Encéphalomyélite aiguë disséminée *, sensation de vertige(1) *, syndrome de Guillain-Barré *, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques *
Affections gastro-intestinales :	
- Fréquent	- Nausées
- Indéterminée	- Vomissements *
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
- Fréquent	- Douleur des extrémités
- Indéterminée	- Arthralgies *, myalgies *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Très fréquent	- Au site d'injection : érythème, douleur, gonflement
- Fréquent	- Fièvre ; au site d'injection : ecchymose, prurit
- Indéterminée	- Asthénie *, frissons *, fatigue *, malaise *

* Événements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

(1) Au cours des essais cliniques, la sensation de vertige a été observée comme un effet indésirable fréquent chez les femmes. Chez les hommes, la sensation de vertige n'a pas été observée à une fréquence supérieure chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo.

De plus, au cours des études cliniques, des effets indésirables qui ont été jugés par l'investigateur en relation avec le vaccin ou avec le placebo ont été observés à des fréquences inférieures à 1 % :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

– Très rare : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

– Rare : urticaire.

9 cas (0,06 %) d'urticaire ont été rapportés dans le groupe Gardasil et 20 cas (0,15 %) dans le groupe placebo contenant l'adjuvant.

Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant la période de suivi. Parmi les 15 706 sujets ayant reçu Gardasil et les 13 617 sujets ayant reçu le placebo, 39 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 24 dans le groupe Gardasil et 15 dans le groupe placebo.

Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire) et poliomyélitique (inactivé) a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient < 10 % et, chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'administration de Gardasil à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées ont été rapportés.

En général, le profil des événements indésirables rapportés dans les cas de surdosage a été comparable à celui des doses uniques de Gardasil.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin viral (code ATC : J07BM01).

Mécanisme d'action :

Gardasil est un vaccin adjuvé quadrivalent recombinant non infectieux préparé à partir de pseudo-particules virales (VLP pour *Virus-Like Particles)* hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV de types 6, 11, 16 et 18. Les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent pas infecter les cellules, se multiplier, ni provoquer de maladie. Le HPV infecte seulement les humains, mais des études chez l'animal avec des *papillomavirus* analogues suggèrent que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus et de 75 à 80 % des cancers de l'anus ; 80 % des adénocarcinomes *in situ* (AIS) ; 45-70 % des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) ; 25 % des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1) ; environ 70 % des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3), et 80 % des dysplasies de haut grade de l'anus (néoplasies anales intra-épithéliales de haut grade, AIN 2/3), liées aux HPV. Les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90 % des verrues génitales et 10 % des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1).

Les CIN 3 et AIS ont été reconnus comme étant les précurseurs immédiats du cancer invasif du col de l'utérus.

Le terme « lésions génitales précancéreuses » dans la rubrique Indications correspond aux néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2/3), aux néoplasies vulvaires intra-épithéliales de haut grade (VIN 2/3) et aux néoplasies vaginales intra-épithéliales de haut grade (VaIN 2/3).

Le terme « lésions anales précancéreuses » dans la rubrique Indications correspond aux néoplasies anales intra-épithéliales de haut grade (AIN 2/3).

L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes de 16 à 45 ans chez les hommes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans.

Études cliniques :

Efficacité chez les femmes de 16 à 26 ans :

L'efficacité de Gardasil chez les femmes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phases II et III, incluant au total 20 541 femmes qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection aux HPV.

Les critères d'évaluation d'efficacité principaux étaient les lésions de la vulve et du vagin (verrues génitales, VIN, VaIN), les CIN de tout grade et les cancers du col de l'utérus associés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (protocole 013 ou FUTURE I), les CIN 2/3, les AIS et les cancers du col de l'utérus associés aux HPV de types 16 ou 18 (protocole 015 ou FUTURE II), les infections persistantes et maladies associées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (protocole 007), et les infections persistantes associées au HPV de type 16 (protocole 005).

Les analyses principales d'efficacité associée aux types d'HPV ciblés par le vaccin (HPV 6, 11, 16 ou 18) ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour Per Protocol Efficacy) (c'est-à-dire les 3 doses du schéma vaccinal réalisées dans l'année suivant l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés par l'un ou les type(s) d'HPV contenu(s) dans le vaccin avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7ème mois)).

Les résultats d'efficacité sont présentés pour l'analyse combinée des protocoles d'études. L'efficacité sur les CIN 2/3 et les AIS, dus aux HPV de type 16 ou 18, est fondée sur les données issues des protocoles 005 (critères d'évaluation associés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. L'efficacité pour tous les autres critères d'évaluation est fondée sur les protocoles 007, 013 et 015. La durée médiane de suivi de ces études a été respectivement de 4,0 ; 3,0 ; 3,0 et 3,0 ans pour les protocoles 005, 007, 013 et 015. La durée médiane de suivi pour l'analyse combinée des protocoles (005, 007, 013 et 015) a été de 3,6 ans. Les résultats des études individuelles soutiennent les résultats de l'analyse combinée. Gardasil était efficace en prévention des maladies dues à chacun des quatre types d'HPV ciblés par le vaccin. En fin d'étude, les sujets inclus dans les deux études de phase III (protocoles 013 et 015) avaient été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,7 ans).

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à sévère) et les adénocarcinomes *in situ* (AIS) ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Dans l'extension à long terme de l'étude du protocole 015, 2084 femmes âgées de 16 à 23 ans au moment de la vaccination avec Gardasil en début d'étude ont été suivies. Parmi la population PPE, aucun cas de maladies dues aux HPV (CIN de haut grade dues aux HPV de types 6/11/16/18) n'a été observé au cours d'un suivi allant jusqu'à environ 12 ans. Dans cette étude, une protection durable a été statistiquement démontrée jusqu'à environ 10 ans.

Efficacité chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) d'HPV contenu(s) dans le vaccin :

L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7e mois. Au total, au moment de l'inclusion, 73 % des femmes étaient non infectées (test PCR négatif et sujets séronégatifs) à l'un des 4 types d'HPV.

Les résultats d'efficacité selon les critères d'évaluation pertinents dans la population *per* protocole, analysés 2 ans après inclusion et en fin d'étude (durée médiane de suivi = 3,6 ans), sont présentés dans le tableau 2.

Dans une analyse complémentaire, l'efficacité de Gardasil a été évaluée en prévention des CIN 3 et des AIS, associés aux HPV de type 16 ou 18.

Tableau 2 : Analyse de l'efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE

	Gardasil	Placebo	% Efficacité à 2 ans (IC à 95 %)	Gardasil	Placebo	% Efficacité(2) en fin d'étude (IC à 95 %)
	Nb cas/Nb sujets(1)			Nb cas/Nb sujets(1)		
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16/18	0/8487	53/8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2(3)/8493	112/8464	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	0/8487	29/8460	100 (86,5 - 100,0)	2(3)/8493	64/8464	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS associés aux HPV de types 16/18	0/8487	6/8460	100 (14,8 - 100,0)	0/8493	7/8464	100 (30,6 - 100,0)

(1) Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le 7e mois.

(2) Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).

(3) Sur la base de résultats de virologie, un cas de CIN 3 chez une patiente infectée de façon chronique par HPV 52 semble être dû à HPV 52. HPV 16 n'a été retrouvé que dans 1 prélèvement sur 11 (au mois 32,5) et n'a pas été détecté dans la pièce de conisation à l'anse diathermique. Dans le second cas de CIN 3 observé chez une patiente infectée par HPV 51 au jour 1 (dans 2 prélèvements sur 9), HPV 16 a été détecté dans une biopsie au mois 51 (dans 1 prélèvement sur 9) et HPV 56 a été détecté (dans 3 prélèvements sur 9) au mois 52 dans la pièce de conisation à l'anse diathermique.

NB : les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

A fin d'étude et dans l'analyse combinée des protocoles,

- l'efficacité de Gardasil en prévention des CIN 1 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 95,9 % (IC à 95 % : 91,4-98,4) ;
- l'efficacité de Gardasil en prévention des CIN (1, 2, 3) ou des AIS associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 96,0 % (IC à 95 % : 92,3-98,2) ;
- l'efficacité de Gardasil en prévention des VIN 2/3 et des VaIN 2/3 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était respectivement de 100 % (IC à 95 % : 67,2-100) et de 100 % (IC à 95 % : 55,4-100) ;
- l'efficacité de Gardasil en prévention des verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 99,0 % (IC à 95 % : 96,2-99,9) ;
- dans le protocole 012, l'efficacité de Gardasil en prévention des infections persistantes, sur la base d'une définition à 6 mois (échantillons positifs sur au moins deux visites consécutives à 6 mois d'intervalle [± 1 mois] ou plus), dues au HPV de type 16 ou 18 était respectivement de 98,7 % (IC à 95 % : 95,1-99,8) et de 100,0 % (IC à 95 % : 93,2-100,0), après un suivi jusqu'à 4 ans (moyenne de 3,6 ans). Concernant les infections persistantes, sur la base d'une définition 12 mois, l'efficacité contre les HPV de type 16 ou 18 était respectivement de 100,0 % (IC à 95 % : 93,9-100,0) et de 100,0 % (IC à 95 % : 79,9-100,0).

Efficacité chez les femmes avec une infection ou une maladie due aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 au jour 1 :

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV ciblés par le vaccin pour lesquels les femmes incluses étaient PCR positif au jour 1. Celles qui étaient déjà infectées avant la vaccination par un ou plusieurs types d'HPV du vaccin ont été protégées des manifestations cliniques dues aux autres types vaccinaux.

Efficacité chez les femmes avec ou sans infection ou maladie antérieure dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 :

La population en intention de traiter (ITT) modifiée incluait des femmes, quel que soit leur statut HPV au jour 1, ayant reçu au moins une dose de vaccin et dont on comptait les cas à partir du mois suivant la première dose. Cette population, à l'inclusion, est un reflet de la population générale des femmes quant à la prévalence des infections ou des maladies dues aux HPV.

Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial

	Gardasil	Placebo	% Efficacité(2) à 2 ans (IC à 95 %)	Gardasil	Placebo	% Efficacité(2) en fin d'étude (IC à 95 %)
	Nb cas/Nb sujets(1)			Nb cas/Nb sujets(1)		
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16 ou 18	122/9831	201/9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146/9836	303/9904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	83/9831	127/9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103/9836	191/9904	46 (31,0 - 57,9)
AIS associés aux HPV de types 16/18	5/9831	11/9896	54,3 (< 0 - 87,6)	6/9836	15/9904	60 (< 0- 87,3)

(1) Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le jour 1.

(2) Le pourcentage d'efficacité est calculé à partir des protocoles combinés. L'efficacité sur les CIN 2/3 ou les AIS, dus aux HPV de types 16 ou 18, est fondée sur les données fournies par les protocoles 005 (critères d'évaluation pour les paramètres associés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).

NB : les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

L'efficacité de Gardasil en prévention des VIN 2/3 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 73,3 % (IC à 95 % : 40,3-89,4), en prévention des VaIN 2/3 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 85,7 % (IC à 95 % : 37,6-98,4) et en prévention des verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 80,3 % (IC à 95 % : 73,9-85,3) dans les protocoles combinés à fin d'étude.

Au total, dans les études combinées, 12 % des femmes avaient un frottis cervical anormal, suggérant un CIN au jour 1. L'efficacité du vaccin est restée élevée chez les femmes qui, au jour 1, avaient un frottis cervical anormal et qui n'étaient pas infectées par l'un ou les type(s) d'HPV correspondant à ceux du vaccin. Aucune efficacité n'a été observée chez les femmes qui, au jour 1, avaient un frottis anormal et qui étaient infectées par les types d'HPV correspondant à ceux du vaccin.

Protection vis-à-vis du poids global des maladies du col de l'utérus dues aux HPV chez les femmes de 16 à 26 ans :

L'impact de Gardasil sur le risque global des maladies du col de l'utérus dues aux HPV (c'est-à-dire les

maladies dues à tout type d'HPV) a été évalué à partir de 30 jours après la première dose au cours de deux études cliniques de phase III (protocoles 013 et 015) incluant 17 599 sujets. Parmi les femmes n'ayant jamais été infectées par 14 types d'HPV courants et qui avaient un frottis cervical négatif au jour 1, l'administration de Gardasil a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus aux types d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 42,7 % (IC à 95 % : 23,7-57,3) et des verrues génitales de 82,8 % (IC à 95 % : 74,3-88,8) à fin d'étude.

Dans la population ITT modifiée, le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale des CIN 2/3 ou des AIS (dus à tout type d'HPV) et des verrues génitales a été plus faible, avec une réduction respectivement de 18,4 % (IC à 95 % : 7,0-28,4) et de 62,5 % (IC à 95 % : 54,0-69,5) étant donné que Gardasil n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.

Impact sur les conisations :

L'impact de Gardasil sur les taux de conisation quels que soient les types d'HPV en cause a été évalué dans les protocoles 007, 013 et 015, incluant 18 150 sujets. Dans la population qui n'était infectée par aucun type d'HPV (femmes naïves à 14 types d'HPV courants et qui avaient un frottis cervical négatif au jour 1), Gardasil a réduit à fin d'étude la proportion des femmes ayant subi une conisation (conisation à l'anse diathermique ou au bistouri) de 41,9 % (IC à 95 % : 27,7-53,5). Dans la population ITT, la réduction correspondante était de 23,9 % (IC à 95 % : 15,2-31,7).

Efficacité due à une protection croisée :

L'efficacité de Gardasil, en prévention des CIN (de tout grade) et des CIN 2/3 ou AIS dus à 10 types d'HPV non ciblés par le vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) et structurellement apparentés aux HPV de type 16 ou 18, a été évaluée à partir des données combinées d'efficacité de phase III (N = 17 599) après un suivi médian de 3,7 ans (fin d'étude). L'efficacité a été mesurée sur des critères composites prédéfinis incluant des lésions associées à différents types d'HPV non ciblés par le vaccin. Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

L'analyse principale a été réalisée chez des femmes négatives vis-à-vis du type analysé, mais qui pouvaient être positives pour d'autres types d'HPV (96 % de la population totale). L'analyse principale après 3 ans n'a atteint la significativité statistique pour aucun des critères d'évaluation prédéfinis. Les résultats de fin d'étude pour l'incidence combinée des CIN 2/3 et des AIS dans cette population après un suivi médian de 3,7 ans sont présentés dans le tableau 4. Pour les critères composites, une efficacité statistiquement significative sur la prévention de la maladie a été démontrée contre les types d'HPV apparentés au HPV de type 16 (principalement HPV de type 31) alors qu'aucune efficacité statistiquement significative n'a été observée pour les types d'HPV apparentés au HPV de type 18 (incluant le HPV de type 45). Pour chacun des 10 types d'HPV, la significativité statistique individuelle n'a été atteinte que pour le HPV de type 31.

Tableau 4 : Résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique[(1)] (résultats à fin d'étude)

Naïves à ⩾ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation	Gardasil Nbre de cas	Placebo Nbre de cas	Efficacité (%)	IC à 95 %
(HPV 31/45)[(2)]	34	60	43,2 %	12,1-63,9
(HPV 31/33/45/52/58)[(3)]	111	150	25,8 %	4,6-42,5
10 types d'HPV non ciblés par le vaccin[(4)]	162	211	23,0 %	5,1-37,7
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)	111	157	29,1 %	9,1-44,9
- HPV 31	23	52	55,6 %	26,2-74,1[(1)]
- HPV 33	29	36	19,1 %	<0-52,1[(1)]
- HPV 35	13	15	13,0 %	<0 - 61,9[(1)]
- HPV 52	44	52	14,7 %	<0- 44.2[(1)]
- HPV 58	24	35	31,5 %	<0-61,0[(1)]
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)	34	46	25,9 %	<0-53,9
- HPV 39	15	24	37,5 %	<0-69,5[(1)]
- HPV 45	11	11	0,0 %	<0-60,7[(1)]
- HPV 59	9	15	39,9 %	<0-76,8[(1)]
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0-48,5[(1)]
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	– 13,7 %	<0-32,5[(1)]

(1) Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

(2) L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31.

(3) L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58.

(4) Inclut les types d'HPV non ciblés par le vaccin et génotypés : 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59.

Efficacité chez les femmes de 24 à 45 ans :

L'efficacité de Gardasil chez les femmes de 24 à 45 ans a été évaluée dans une étude clinique de phase III contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle (protocole 019, FUTURE III), incluant un total de 3817 femmes qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection HPV.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité incluaient l'incidence combinée d'infection persistante (définie comme persistante à 6 mois), de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS ou de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 d'une part et associés à HPV de types 16 ou 18 d'autre part. La durée médiane de suivi de cette étude a été de 4,0 ans.

Dans l'extension à long terme de l'étude du protocole 019, 685 femmes âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination avec Gardasil en début d'étude ont été suivies. Parmi la population PPE, aucun cas de maladies dues aux HPV (CIN de tout grade dues aux HPV de types 6/11/16/18 et verrues génitales) n'a été observé pendant une période de 10,2 ans (suivi médian de 9,2 ans).

Efficacité chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin :

Les analyses principales d'efficacité du vaccin ont été conduites dans la population d'efficacité *per* protocole (PPE pour *Per Protocol Efficacy*) (i.e. 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés par l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3^e dose [7^e mois]). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^e mois. Au total, à l'inclusion, 67 % des sujets étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) à l'un des 4 types d'HPV.

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus, associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 88,7 % (IC à 95 % : 78,1 - 94,8).

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 84,7 % (IC à 95 % : 67,5 - 93,7).

Efficacité chez les femmes avec ou sans infection ou maladie préexistantes liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 :

L'analyse de l'ensemble de la population (également appelée population en intention de traiter [ITT]) regroupait l'ensemble des femmes sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin ; les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des femmes quant à la prévalence des infections ou des maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 47,2 % (IC à 95 % : 33,5 - 58,2).

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 41,6 % (IC à 95 % : 24,3 - 55,2).

Efficacité chez les femmes (de 16 à 45 ans) avec preuve d'infection antérieure par l'un des types d'HPV contenus dans le vaccin (femmes séropositives) qui n'était plus détectable au moment de la vaccination (test PCR négatif) :

Lors d'analyses *a posteriori* chez des sujets (ayant reçu au moins une dose de vaccin) avec preuve d'infection antérieure par l'un des types de HPV contenus dans le vaccin (sujets séropositifs) qui n'était plus détectable (test PCR négatif) au moment de la vaccination, l'efficacité de Gardasil en prévention de maladies dues à une récidive avec le même type d'HPV a été de 100 % (IC à 95 % : 62,8 - 100,0 ; 0 vs 12 cas [n = 2572 issues des études chez les jeunes femmes]) contre les CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ou verrues génitales associés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 26 ans. L'efficacité a été de 68,2 % (IC à 95 % : 17,9 - 89,5 ; 6 vs 20 cas [n = 832 issues d'études chez des femmes jeunes et adultes combinées]) contre l'infection persistante aux HPV 16 ou 18, chez des femmes de 16 à 45 ans.

Efficacité chez les hommes de 16 à 26 ans :

L'efficacité a été évaluée contre les verrues génitales externes, les néoplasies intra-épithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) de grade 1/2/3 et les infections persistantes, associées aux HPV de types 6, 11, 16, 18.

L'efficacité de Gardasil chez les hommes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (protocole 020) sur un total de 4055 hommes qui ont été inclus et vaccinés sans dépistage préalable d'infection à HPV. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans.

L'efficacité contre les néoplasies intra-épithéliales anales (AIN grades 1/2/3), le cancer anal et l'infection persistante anale a été évaluée, dans le protocole 020, dans un sous-groupe de 598 hommes (Gardasil = 299 ; placebo = 299), qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (population HSH).

La population HSH est à risque d'infection anale HPV plus élevé que la population générale ; le bénéfice absolu de la vaccination en terme de prévention du cancer anal dans la population générale est attendu être très bas.

L'infection à HIV était un critère d'exclusion (voir aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Efficacité chez les hommes non infectés par l'un ou les types de HPV contenu(s) dans le vaccin :

Les analyses principales d'efficacité, en ce qui concerne les types de HPV contenus dans le vaccin (HPV 6, 11, 16, 18), ont été conduites dans la population d'efficacité *per* protocole (PPE pour *Per Protocol Efficacy*) [c'est-à-dire 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3^e dose (mois 7)]. L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^e mois. Au total, 83 % des hommes (87 % de sujets hétérosexuels et 61 % de sujets HSH) étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) par l'un des 4 types de HPV.

Les néoplasies anales intra-épithéliales (AIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à sévère) ont été utilisées dans les essais cliniques comme marqueur de substitution du cancer anal.

Les résultats d'efficacité selon les critères d'évaluation pertinents dans la population *per* protocole en fin d'étude (durée médiane de suivi = 2,4 ans), sont présentés dans le tableau 5. L'efficacité en prévention des PIN grades 1/2/3 n'a pas été démontrée.

Tableau 5 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions génitales externes dans la population PPE* des hommes de 16-26 ans

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95 %)
	N	Nbre de cas	N	Nbre de cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1-98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3-97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1-100,0)

* Les sujets de la population PPE ont reçu les 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, n'ont pas eu de déviation majeure au protocole d'étude et étaient non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3^e dose (mois 7).

Lors de l'analyse de fin d'étude des lésions anales dans la population HSH (durée médiane de suivi de 2,15 ans), l'effet préventif contre les AIN 2/3 associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 74,9 % (IC à 95 % : 8,8- 95,4 ; 3/194 *versus* 13/208) et contre les AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18 de 86,6 % (IC à 95 % : 0,0- 99,7 ; 1/194 *versus* 8/208).

La durée de protection contre le cancer anal n'est actuellement pas connue. Dans l'extension à long terme de l'étude du Protocole 020, 918 hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec Gardasil en début d'étude ont été suivis. Parmi la population PPE, aucun cas de verrues génitales dues aux HPV de types 6/11, de lésions génitales externes dues aux HPV de types 6/11/16/18 ou de AIN de haut grade dues aux HPV de types 6/11/16/18 chez les HSH n'a été observé pendant une période de 9,6 ans (suivi médian de 8,5 ans).

Efficacité chez les hommes avec ou sans infection ou maladie préexistante liée aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 :

L'analyse de l'ensemble de la population (FAS, pour *Full Set Analysis)* regroupait l'ensemble des hommes sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin, pour lesquels les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des hommes quant à la prévalence des infections et des maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil en prévention des verrues génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16, 18 était de 68,1 % (IC à 95 % : 48,8-79,3).

L'efficacité de Gardasil en prévention des AIN 2/3 associés aux HPV 6, 11, 16 et 18, et des AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18, dans la population HSH, était respectivement de 54,2 % (IC à 95 % : 18,0-75,3 ; 18/275 *versus* 39/276) et de 57,5 % (IC à 95 % : -1,8-83,9 ; 8/275 *versus* 19/276).

Protection contre le poids global des maladies associées aux HPV chez les hommes de 16 à 26 ans :

L'impact de Gardasil sur le risque global de lésions génitales externes (EGL) a été évalué après l'administration de la première dose chez 2545 sujets inclus dans l'étude d'efficacité de phase III (protocole 020). Parmi les hommes qui étaient non infectés par 14 types de HPV courants, l'administration de Gardasil a réduit l'incidence des lésions génitales externes causées par les types HPV vaccinaux ou non de 81,5 % (IC à 95 % : 58,0-93,0). Dans l'analyse de l'ensemble de la population (FAS, pour *Full Set Analysis)*, le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale d'EGL était plus faible, avec une réduction de 59,3 % (IC à 95 % : 40,0-72,9), étant donné que Gardasil n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.

Impact sur les biopsies et sur les exérèses :

L'impact de Gardasil sur les taux de biopsie et de traitements des EGL quels que soient les types d' HPV en cause, a été évalué chez 2545 sujets inclus dans le protocole 020. Dans la population qui n'était pas infectée par HPV (hommes naïfs à 14 types d'HPV courants), Gardasil en fin d'étude a réduit de 54,2 % (IC à 95 % : 28,3-71,4) la proportion d'hommes ayant subi une biopsie et de 47,7 % (IC à 95 % : 18,4-67,1) celle des hommes ayant été traités. Dans la population FAS, la réduction correspondante était de 45,7 % (IC à 95 % : 29,0-58,7) et 38,1 % (IC à 95 % : 19,4-52,6).

Immunogénicité :

Mesures de la réponse immunitaire :

Le taux minimum d'anticorps protecteur n'a pas été défini pour les vaccins HPV.

L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 20 132 filles et femmes âgées de 9 à 26 ans (Gardasil n = 10 723 ; placebo n = 9409), chez 5417 garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans (Gardasil n = 3109 ; placebo n = 2 308) et chez 3819 femmes de 24 à 45 ans (Gardasil n = 1911 ; placebo n = 1908).

Des tests immunologiques spécifiques, de type cLIA (pour *Competitive Luminex-based Immunoassay)*, utilisant des références spécifiques à chaque type, ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité de chaque type d'HPV du vaccin. Ce test mesure les anticorps dirigés contre un unique épitope neutralisant pour chacun des types d'HPV.

Réponses immunitaires à Gardasil 1 mois après la 3^e dose :

Dans les études cliniques chez les femmes de 16 à 26 ans, respectivement 99,8 %, 99,8 %, 99,8 %, et 99,5 % des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la 3^e dose. Dans l'étude clinique chez les femmes de 24 à 45 ans, respectivement 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % et 97,4 % des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la 3^e dose. Dans l'étude clinique conduite chez les hommes de 16 à 26 ans, respectivement 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % et 97,4 % des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18, respectivement, un mois après l'administration de la 3^e dose. Gardasil a induit, un mois après la 3^e dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés.

Comme attendu, pour les femmes de 24 à 45 ans (protocole 019), les titres d'anticorps étaient plus bas que ceux observés chez les femmes de 16 à 26 ans.

Les titres d'anticorps anti-HPV chez les sujets du groupe placebo qui ont éliminé une infection à HPV (sujets séropositifs et test PCR négatif) étaient beaucoup plus faibles que ceux qui ont été induits par le vaccin. De plus, les titres d'anticorps anti-HPV (MGT) observés chez les vaccinés sont restés au niveau ou au-dessus du seuil de séropositivité lors du suivi à long terme des études de phase III (voir ci-dessous « Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil »).

Extrapolation des données d'efficacité de Gardasil des femmes aux adolescentes :

Une étude clinique (protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des filles de 10 à 15 ans à celle des femmes âgées de 16 à 23 ans. Un mois après la 3^e dose, 99,1 à 100 % des vaccinés sont devenus séropositifs à tous les sérotypes du vaccin.

Le tableau 6 compare les MGT d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18, un mois après la 3^e dose chez les filles âgées de 9 à 15 ans à ceux des femmes âgées de 16 à 26 ans.

Tableau 6 : Comparaison des titres mesurés par cLIA chez les filles âgées de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (population *per* protocole)

	Filles âgées de 9 à 15 ans (protocoles 016 et 018)		Femmes âgées de 16 à 26 ans (protocoles 013 et 015)	
	N	MGT (IC à 95 %)	N	MGT (IC à 95 %)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

MGT = Moyenne géométrique des titres en mMU/ml (mMU = milli-Merck units).

Les réponses anticorps anti-HPV observées au cours du 7^e mois chez les filles âgées de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures à celles qui étaient observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans pour lesquelles l'efficacité a été établie au cours des études de phase III. L'immunogénicité était liée à l'âge : les titres d'anticorps anti-HPV au 7^e mois étaient significativement plus élevés chez les sujets âgés de moins de 12 ans que les titres chez les sujets plus âgés.

L'efficacité de Gardasil chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Dans l'extension à long terme de l'étude du Protocole 018, 369 filles âgées de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec Gardasil en début d'étude ont été suivies. Parmi la population PPE, aucun cas de maladies dues aux HPV (CIN de tous grades dues aux HPV de types 6/11/16/18 et verrues génitales) n'a été observé pendant une période de 10,7 ans (suivi médian de 10,0 ans).

Extrapolation de l'efficacité de Gardasil des hommes aux adolescents :

Trois études cliniques (protocoles 016, 018 et 020) ont

été utilisées pour comparer l'immunogénicité de Gardasil observée chez les garçons de 9 à 15 ans à celle observée chez les hommes de 16 à 26 ans. Dans le groupe vacciné, 97,4 à 99,9 % des sujets ont développé des anticorps à tous les sérotypes du vaccin un mois après l'administration de la troisième dose.

Le tableau 7 compare les Moyennes Géométriques des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 observées chez les garçons de 9 à 15 ans à celles observées chez les hommes de 16 à 26 ans un mois après la troisième dose.

Tableau 7 : Comparaisons des titres d'anticorps mesurés par test cLIA chez les garçons âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans (population *per* protocole)

	Garçons âgés de 9 à 15 ans		Hommes âgés de 16 à 26 ans	
	N	MGT (IC à 95 %)	N	MGT (IC à 95 %)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

MGT = Moyenne géométrique des titres en mMU/ml (mMU = milli-Merck units).

Les réponses en anticorps anti-HPV observées au 7e mois chez les garçons de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures aux réponses anti-HPV observées chez les hommes de 16 à 26 ans pour lesquels une efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était corrélée à l'âge et, au 7e mois, le niveau d'anticorps anti-HPV était significativement plus élevé chez les sujets jeunes.

L'efficacité de Gardasil chez les garçons âgés de 9 à 15 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Dans l'extension à long terme de l'étude du Protocole 018, 326 garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec Gardasil en début d'étude ont été suivis. Parmi la population PPE, aucun cas de maladies dues aux HPV (lésions génitales externes dues aux HPV de types 6/11/16/18) n'a été observé pendant une période de 10,6 ans (suivi médian de 9,9 ans).

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil :

Un sous-groupe de sujets inclus dans les essais cliniques de phase III a été suivi durant une période à long terme pour la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité en vie réelle du vaccin. La méthode Luminex de détection des IgG totales (IgG LIA) a été utilisée pour évaluer la persistance de la réponse immunitaire en complément du test cLIA.

Dans l'ensemble des populations (femmes âgées de 9 à 45 ans, hommes âgés de 9 à 26 ans), un pic de MGT d'anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 a été observé au 7e mois par la méthode cLIA. Par la suite, les MGT ont diminué entre le 24e mois et le 48e puis se sont généralement stabilisés. La durée exacte de l'immunité après les 3 doses du schéma vaccinal n'a pas été établie et est actuellement à l'étude.

Les filles et les garçons vaccinés avec Gardasil entre 9 et 15 ans dans l'étude initiale du Protocole 018 ont été suivis dans le cadre d'une extension d'étude. Selon le type d'HPV considéré, 60 à 96 % des sujets étaient séropositifs au test cLIA et 78 à 98 % au test IgG LIA 10 ans après la vaccination (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Données d'immunogénicité à long terme (population *per* protocole) basées sur les pourcentages de sujets séropositifs aux tests cLIA et IgG LIA (protocole 018) à 10 ans, chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans

	cLIA		IgG LIA	
	N	% de sujets séropositifs	N	% de sujets séropositifs
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Les femmes vaccinées avec Gardasil entre 16 et 23 ans dans l'étude initiale du protocole 015 seront suivies durant 14 ans dans le cadre d'une extension d'étude. Neuf ans après la vaccination, 94 %, 96 %, 99 % et 60 % étaient séropositives aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA, et 98 %, 96 %, 100 % et 91 % étaient séropositives aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test IgG LIA.

Les femmes vaccinées avec Gardasil entre 24 et 45 ans dans l'étude initiale du protocole 019 ont été suivies durant 10 ans dans le cadre d'une extension d'étude. Dix ans après la vaccination, 79 %, 85 %, 94 % et 36 % étaient séropositives aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA, et 86 %, 79 %, 100 % et 83 % étaient séropositives aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test IgG LIA.

Les hommes vaccinés avec Gardasil entre 16 et 26 ans dans l'étude initiale du protocole 020 seront suivis durant 10 ans dans le cadre d'une extension d'étude. Six ans après la vaccination, 84 %, 87 %, 97 % et 48 % étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA, et 89 %, 86 %, 100 % et 82 % étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test IgG LIA.

Dans ces études, les sujets qui étaient séronégatifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA étaient toujours protégés contre les maladies cliniques après un suivi de 9 ans chez les femmes de 16 à 23 ans, 10 ans chez les femmes de 24 à 45 ans et de 6 ans chez les hommes de 16 à 26 ans.

Existence d'une réponse anamnestique (mémoire immunitaire) :

L'existence d'une réponse anamnestique a été montrée chez les femmes vaccinées qui, avant la vaccination, étaient séropositives vis-à-vis du (des) type(s) d'HPV concerné(s). De plus, un sous-groupe de vaccinées a reçu une dose de Gardasil 5 ans après le début de la vaccination et a développé une réponse anamnestique rapide et élevée, avec des MGT d'anticorps anti-HPV supérieures aux MGT observées 1 mois après la 3e dose.

Sujets infectés par VIH :

Une étude académique visant à documenter la tolérance et l'immunogénicité de Gardasil a été réalisée chez 126 sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le VIH (dont 96 ont reçu Gardasil). La séroconversion pour les 4 antigènes est survenue chez plus de 96 % des sujets. Les MGT étaient un peu plus faibles que celles rapportées dans d'autres études chez des sujets du même âge non infectés par le VIH. La signification clinique de cette réponse plus faible est inconnue. Le profil de tolérance était comparable à celui observé dans d'autres études chez des sujets non infectés par le VIH. La vaccination n'a pas eu d'impact sur le pourcentage des CD4 ou la charge virale VIH.

Réponse immunitaire à Gardasil chez les sujets âgés de 9 à 13 ans utilisant un schéma en 2 doses :

Un essai clinique a montré que chez les filles qui avaient reçu 2 doses du vaccin HPV à 6 mois d'intervalle, la réponse en anticorps pour les 4 types d'HPV, un mois après la dernière dose était non inférieure à celle des jeunes femmes qui avaient reçu 3 doses de vaccin dans les 6 mois.

Au 7e mois, dans la population *per* protocole, la réponse immunitaire des jeunes filles âgées de 9 à 13 ans (n = 241) qui avaient reçu 2 doses de Gardasil (à 0, 6 mois) était non inférieure et numériquement supérieure à la réponse immunitaire des femmes âgées de 16 à 26 ans (n = 246) qui avaient reçu 3 doses de Gardasil (à 0, 2, 6 mois).

Au 36e mois de suivi, les MGT des filles (2 doses, n = 86) restaient non inférieures aux MGT des femmes (3 doses, n = 86) pour les 4 types de HPV.

Dans la même étude, chez les filles âgées de 9 à 13 ans, la réponse immunitaire après un schéma en 2 doses était numériquement inférieure à celle après un schéma en 3 doses (n = 248 au 7e mois ; n = 82 au 36e mois). La pertinence clinique de ces données est inconnue.

La durée de protection du schéma en 2 doses de Gardasil n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Non applicable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité avec une dose unique ou avec des doses répétées et les études de tolérance locale n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Gardasil a induit des réponses en anticorps spécifiques contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les rates en gestation, après une ou plusieurs injections par voie intramusculaire. Les anticorps dirigés contre les 4 types d'HPV ont été transférés à la descendance pendant la gestation et probablement pendant la lactation. Il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur le développement, le comportement, la reproduction ou la fertilité de la descendance.

Gardasil, administré à des rats mâles avec la dose complète utilisée chez l'homme (120 µg de protéines totales) n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction, incluant fécondité, nombre de spermatozoïdes et motilité des spermatozoïdes, et il n'y a pas eu de changements globaux ou histomorphologiques, liés au vaccin, sur les testicules, ainsi qu' aucun effet sur le poids des testicules.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Gardasil doit être administré le plus tôt possible après la sortie du réfrigérateur.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables jusqu'à 72 heures, quand le vaccin est conservé à une température comprise entre 8 °C et 42 °C. A l'issue de cette période, Gardasil doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Gardasil peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc avant agitation.
- Bien agiter avant emploi la seringue préremplie jusqu'à l'obtention d'une suspension. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble.
- Inspecter visuellement la suspension pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant administration. Jeter le vaccin si des particules sont présentes et/ou s'il apparaît décoloré.
- 2 aiguilles de tailles différentes sont fournies dans la boîte, choisir l'aiguille appropriée pour s'assurer d'une administration intramusculaire (IM) en fonction de la taille et du poids du patient.
- Fixer l'aiguille en la faisant pivoter dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que l'aiguille soit bien adaptée à la seringue. Administrer la dose entière conformément au protocole standard.
- Injecter immédiatement par voie intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïde de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.
- Le vaccin doit être utilisé tel que fourni. La dose totale recommandée du vaccin doit être utilisée.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/06/357/007 ; CIP 3400937713016 (RCP rév 23.03.17) 1 seringue + 2 aiguilles.

Prix : 121,08 € (1 seringue + 2 aiguilles).

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans la prévention des infections dues à certains *papillomavirus* humains (HPV), pour les personnes éligibles à la vaccination contre ces infections et selon le schéma vaccinal, tels que définis par le calendrier vaccinal en vigueur, notamment :
- toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans,
- en rattrapage vaccinal : jeunes filles et jeunes femmes entre 15 à 19 ans révolus.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

GARDÉNAL ®

phénobarbital

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg : Boîte de 80, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 50 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 100 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Poudre et solvant pour solution injectable à 40 mg/2 ml : Flacon de poudre + ampoule de solvant de 2 ml.

Poudre et solvant pour solution injectable à 200 mg/4 ml : Flacon de poudre + ampoule de solvant de 4 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Phénobarbital	10 mg
ou	50 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : amidon de pomme de terre, amidon de blé, dextrine (cp à 10 mg) ou dextrine blanche (cp à 50 mg et à 100 mg), stéarate de magnésium, carbonate de calcium.

Excipient à effet notoire : amidon de blé.

Poudre et solvant p sol inj à 40 mg/2 ml :

Poudre :	*p flacon*
Phénobarbital	40 mg

(sous forme de sel de sodium : 43,8 mg/flacon)

Excipients : glycine, hydroxyde de sodium.

Excipient à effet notoire : sodium : 2,22 mg/ml.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Poudre et solvant p sol inj à 200 mg/4 ml :

Poudre :	*p flacon*
Phénobarbital	200 mg

(sous forme de sel de sodium : 219 mg/flacon)

Excipients : glycine, hydroxyde de sodium.

Excipient à effet notoire : sodium : 5,55 mg/ml.

Solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Adulte et enfant :

Comprimés :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Poudre et solvant pour solution injectable :
- Traitement de l'état de mal épileptique après échec des benzodiazépines et/ou de la phénytoïne.
- Traitement temporaire des épilepsies, en relais de la voie orale lorsque la voie orale est inutilisable :
  - épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques ;
  - épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimés :

L'efficacité du médicament ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement.

Il en sera de même pour toute modification de la posologie.

Lorsque la clinique le justifie, contrôler la barbitémie en effectuant le prélèvement de préférence le matin (en général 65 à 130 µmol/l chez l'adulte et 85 µmol/l chez l'enfant, soit 15 à 30 mg/l chez l'adulte et 20 mg/l chez l'enfant).

Enfant :

Selon le poids :
- < 20 kg : 5 mg/kg par jour,
- entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour,
- > 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour,

en une ou deux prises.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé sera écrasé et mélangé aux aliments avant administration, en raison du risque de fausse-route.

Adulte :

2 à 3 mg/kg/jour en une seule prise au coucher (cf Pharmacocinétique).

Poudre et solvant pour solution injectable :

Voie IM (exceptionnellement IV).

Enfant :
- 12 à 30 mois : 10 à 20 mg/jour ;
- 30 mois à 15 ans : 20 à 40 mg/jour suivant l'âge.

Dissoudre le flacon dosé à 40 mg dans 2 ml d'eau pour préparations injectables, quelle que soit la voie d'administration.

Adulte :

200 à 400 mg/jour, voire 600 mg dans les états de mal épileptique.

Par voie IM, dissoudre le flacon dosé à 200 mg dans 4 ml d'eau pour préparations injectables.

Par voie IV, diluer le flacon dosé à 200 mg dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Porphyries.
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Traitement par le cobicistat, la rilpivirine, le télaprévir, l'acide cholique, le delamanid, le daclatasvir, le dasabuvir, l'ombitasvir-paritaprévir, le lédipasvir ou le voriconazole (cf Interactions).
- En association avec le millepertuis.
- Comprimés : ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Le phénobarbital n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.
- L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce, indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le phénobarbital, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.
- La prise prolongée de phénobarbital peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. Dans le cas où le patient devrait arrêter le traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie. Comme avec tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition des crises et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le phénobarbital.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires.

Réactions cutanées graves :

Des cas de réactions cutanées pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell ont été rapportés avec le phénobarbital.

Les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés en cas de survenue de réactions cutanées. Le risque de survenue de SSJ ou de NET est plus important au cours des premières semaines de traitement.

Si des signes ou symptômes de SSJ ou de NET (par exemple éruption cutanée évolutive, souvent avec des bulles ou des lésions muqueuses) sont présents, le traitement par phénobarbital doit être interrompu.

Un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect conduit à de meilleurs résultats dans la prise en charge du SSJ ou de la NET. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si un patient développe un SSJ ou une NET sous phénobarbital, le phénobarbital ne doit plus jamais être pris par ce patient.

Femmes en âge de procréer :

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène, en raison de son potentiel tératogène (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital chez une femme en âge de procréer :

- On s'assurera de l'absence de grossesse.
- La patiente doit être complètement informée des risques associés à l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse.
- La patiente doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par Gardénal peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (cf Interactions).

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par phénobarbital, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Liées aux excipients (comprimés) :

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'administration de phénobarbital sera interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique.
- Diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques.
- L'absorption de boissons alcoolisées est fortement déconseillée pendant le traitement (potentialisation réciproque).
- Chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme : vitamine D_2 (1 200 à 2 000 UI/jour) ou 25 OH-vitamine D_3.
- Poudre et solvant pour solution injectable à 40 mg/2 ml : ce médicament contient du sodium. Il contient 2,22 mg de sodium par ml : en tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Poudre et solvant pour solution injectable à 200 mg/4 ml : ce médicament contient du sodium. Il contient 5,55 mg de sodium par ml : en tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Acide cholique : effet antagoniste du phénobarbital.
- Cobicistat : risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Daclatasvir : diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Dasabuvir : risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur.
- Delamanid : diminution des concentrations plasmatique de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Lédipasvir : diminution importante des concentrations plasmatiques du lédipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique.
- Ombitasvir-paritaprévir : diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Rilpivirine : diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Télaprévir : risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Voriconazole : risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du phénobarbital. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lopinavir, ritonavir, bocéprévir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Abiratérone : diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de moindre efficacité.
- Apixaban : diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Aprépitant : risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.
- Bédaquiline : diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Bosentan : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Dabigatran : diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Dolutégravir : diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Éribuline : risque de diminution des concentrations plasmatiques d'éribuline par l'inducteur.
- Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant. Préférer un autre morphinique.
- Ifosfamide : risque de majoration de la neurotoxicité de l'ifosfamide par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.
- Ivacaftor : diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte d'efficacité.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases (axitinib, bosutinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafénib, sunitinib, vandétanib) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Macitentan : diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.
- Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Quétiapine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.
- Ranolazine : risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.
- Régorafénib : diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.
- Siméprévir : diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Sofosbuvir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par l'inducteur enzymatique.
- Télithromycine : diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Ticagrelor : diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.
- Vismodégib : risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de vismodégib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide valproïque et, par extrapolation, valpromide : augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital, avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque et augmentation des métabolites de l'acide valproïque et des taux d'ammonium, avec risque accru d'encéphalopathie, par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital. Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital, dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques. Les patients traités par ces deux médicaments doivent être également régulièrement surveillés quant aux signes cliniques et biologiques d'hyperammoniémie.
- Albendazole : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Androgènes (androstanolone, noréthandrolone, testostérone) : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'androgène et par conséquent de son efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines, bépridil, diltiazem, vérapamil) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Antivitamines K : diminution (ou rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K (augmentation de son métabolisme hépatique) par l'anticonvulsivant inducteur. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K, pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt.
- Antidépresseurs imipraminiques : les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées. Surveillance clinique et augmentation éventuelle des doses d'antiépileptiques.
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunodépresseur et de son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Corticoïdes (gluco, minéralo) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique : adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine, pendant l'association et après l'arrêt du phénobarbital, ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie.
- Dihydropyridines : diminution des concentrations plasmatiques de la dihydropyridine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Disopyramide : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de disopyramide. Si besoin, adaptation de la posologie du disopyramide pendant le traitement par le phénobarbital et après son arrêt.
- Doxycycline : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Estrogènes (voie orale, transdermique et nasale) et progestatifs (non contraceptifs) : diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'estrogène ou du progestatif pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Felbamate : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du felbamate, et augmentation des concentrations plasmatiques du phénobarbital, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénobarbital avec adaptation posologique si besoin.
- Folates : diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital par augmentation de son métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie du phénobarbital pendant la supplémentation folique et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T_3 et de la T_4. Surveillance des concentrations sériques de T_3 et T_4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) : les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Hydroquinidine, quinidine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des quinidiniques (augmentation du métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique, et si besoin, dosage de l'itraconazole plasmatique et adaptation éventuelle de la posologie.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.
- Méthadone : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. Par ailleurs, diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.
- Maraviroc : en l'absence de coadministration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par l'inducteur. La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique.
- Posaconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du posaconazole. Surveillance clinique et, si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.
- Quinine : risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Saquinavir : risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Stiripentol : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique inducteur enzymatique, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol. Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de l'antiépileptique associé au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Théophylline (base et sels) et aminophylline : diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique. Une augmentation de la posologie de tiagabine peut s'avérer nécessaire.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, autres : baclofène, thalidomide. Majoration de la dépression

centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Bortézomib, cabazitaxel, docétaxel : diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.
- Carbamazépine : diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale. A prendre en compte, en particulier, pour l'interprétation des concentrations plasmatiques.
- Irinotécan : diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.
- Métoprolol, propranolol : diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leurs effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique). A prendre en compte pour ces bêtabloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique.
- Midazolam : risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par l'anticonvulsivant.
- Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) :
  En cas de traitement antérieur par le phénobarbital ou la primidone et adjonction de phénytoïne, augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital pouvant entraîner des signes toxiques (inhibition du métabolisme par compétition).
  En cas de traitement antérieur par la phénytoïne et adjonction de phénobarbital ou de primidone, variations imprévisibles :
  - les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont le plus souvent diminuées (augmentation du métabolisme) sans que cette diminution affecte défavorablement l'activité anticonvulsivante. A l'arrêt du phénobarbital ou de la primidone, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne ;
  - quelquefois les concentrations de phénytoïne peuvent être augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).
- Pérampanel : diminution importante (jusqu'aux deux tiers) des concentrations de pérampanel.
- Procarbazine : augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine.
- Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (cf Interactions).

Si une grossesse est envisagée le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé.

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse.

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves. Une monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques coadministrés et est, en particulier, plus important avec le valproate.

Risques liés au phénobarbital :

- Chez l'animal : l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine (cf Sécurité préclinique).
- Dans l'espèce humaine : les données disponibles vont dans le sens d'une augmentation de l'incidence de malformations congénitales, en particulier de fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiovasculaires et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des ongles ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer.

Compte tenu de ces données, le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Chez les femmes en âge de procréer :

- Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes.
- En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital :
  - on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte ;
  - les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse ;
  - Les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 45 jours après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par Gardénal peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (cf Interactions).

Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :

- Une visite préconceptionnelle est recommandée.
- L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.
- La patiente doit être pleinement informée des risques.
- Si le traitement par phénobarbital devait absolument être maintenu pendant la grossesse :
  - il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace ;
  - l'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au phénobarbital en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée avant et pendant la grossesse ;
  - en cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée afin de détecter la survenue de malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Nouveau-né :

Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer :
- parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K_1, 10 à 20 mg/24 h per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement, et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV), semblent efficaces ;
- des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion ;
- rarement, un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace).

ALLAITEMENT :

Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi du phénobarbital.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1 % - < 10 %) ; peu fréquent (⩾ 0,1 % - < 1 %) ; rare (⩾ 0,01 % - < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections du système nerveux :

- Fréquent : somnolence en début de journée, troubles cognitifs, atteinte de la mémoire.
- Peu fréquent : troubles de la coordination et de l'équilibre, vertiges, céphalées.
- Rare : perturbation de l'attention.
- Fréquence indéterminée : réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : anomalies du comportement, agitation, agression.
- Peu fréquent : troubles de l'humeur.
- Fréquence indéterminée : la prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : dermatite allergique.
- Fréquence indéterminée :
  - éruptions maculopapuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes ;
  - réactions cutanées graves incluant syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, et dermatite exfoliatrice ;
  - syndrome d'hypersensibilité : réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique. L'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine doit rendre prudent le remplacement du phénobarbital par l'une ou l'autre des molécules.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase, liée au caractère inducteur enzymatique hépatique du phénobarbital. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines.
- Fréquence indéterminée : hépatites.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquent : rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren).
- Peu fréquent : arthralgies (syndrome épaule-main ou rhumatisme gardénalique).
- Fréquence indéterminée : rétraction de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose), induration des corps caverneux (maladie de la Peyronie).

Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Gardénal. Le mode d'action de Gardénal sur le métabolisme osseux n'est pas connu.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquence indéterminée : pancytopénie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements.

Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans l'heure suivant une prise massive surviennent : nausées, vomissements, céphalées, obnubilation, confusion mentale, voire coma accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique (bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique, hypotension artérielle).

Traitement : diurèse forcée, alcalinisation, assistance respiratoire, antibiothérapie, apport potassique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiépileptique (N : système nerveux central).

Gardénal est constitué par du phénobarbital : le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Environ 80 % du phénobarbital administré par voie orale sont absorbés par le tractus gastro-intestinal ; le pic plasmatique est atteint en 8 h environ chez l'adulte et en 4 h environ chez l'enfant.

Après administration parentérale, le pic plasmatique, chez l'enfant comme chez l'adulte, est vraisemblablement atteint plus rapidement que pour une même dose administrée par voie orale (en 4 heures environ).

Le phénobarbital est partiellement lié aux protéines plasmatiques (50 % chez l'adulte et 60 % chez l'enfant).

La demi-vie plasmatique est de 50 à 140 h chez l'adulte et de 40 à 70 h chez l'enfant.

Elle augmente en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé.

Le phénobarbital diffuse dans tout l'organisme, notamment dans le cerveau, en raison de sa liposolubilité ; il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Il est à la fois métabolisé dans le foie (en un dérivé hydroxylé inactif, qui est ensuite glucuro ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée (d'autant plus que les urines sont alcalines).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre et solvant pour solution injectable : ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Poudre et solvant pour solution injectable :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400930425077 (1943/94, RCP rév 02.10.17) cp 10 mg.
3400930425138 (1943/89, RCP rév 02.10.17) cp 50 mg.
3400930425367 (1943/89, RCP rév 02.10.17) cp 100 mg.
3400932862092 (1943/94, RCP rév 02.10.17) sol inj 40 mg.
3400933996987 (1943/94, RCP rév 02.10.17) sol inj 200 mg.

Prix : 2,35 € (80 comprimés à 10 mg).
1,09 € (30 comprimés à 50 mg).
1,59 € (20 comprimés à 100 mg).
10,08 € (1 flacon + 1 ampoule à 40 mg/2 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Poudre et solution à 200 mg/4 ml : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

GASTROGRAFINE®

(370 mg d'iode par ml)

amidotrizoates de sodium et de méglumine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable ou rectale : Flacon de 100 ml.

COMPOSITION

	p flacon
Amidotrizoate de sodium	10 g
Amidotrizoate de méglumine	66 g

Excipients : édétate de sodium, saccharine sodique, huile essentielle d'anis, polysorbate 80, eau purifiée.

Teneur en iode : 370 mg/ml soit 37 g/flacon de 100 ml.

Teneur en sodium : 376,5 mg/flacon 100 ml.

DC INDICATIONS

Exploration radiologique du tube digestif de façon conventionnelle (radiographie gastroduodénale et colique) ou tomodensitométrie.

Traitement de l'ileus méconial.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

La dose requise dépend du type d'examen et de l'âge du patient.

Voie orale En radiologie conventionnelle			
Adultes et enfants à partir de 10 ans	**Personnes âgées et cachectiques**	**Enfants jusqu'à l'âge de 10 ans**	**Nouveau-nés, Nourrissons et enfants en bas âge**
Radio de l'estomac : 60 ml de solution non diluée Transit gastro-intestinal : 100 ml maximum de solution non diluée	60 à 100 ml Dilués avec de l'eau dans la proportion 1/1	15 à 30 ml Peuvent être dilués avec de l'eau dans la proportion 1/2	15 à 30 ml Dilués avec de l'eau dans la proportion 1/3
Examen tomodensitométrique 500 à 1500 ml d'une solution à environ 3 % de Gastrografine (Ex : 30 ml de Gastrografine/1000 ml d'eau)			
Voie rectale En radiologie conventionnelle			
Adultes		**Enfant de plus de 5 ans**	**Enfant jusqu'à l'âge de 5 ans**
Jusqu'à 500 ml de Gastrografine dilués Dilution avec de l'eau dans la proportion de 1/3 à 1/4		Jusqu'à 500 ml de Gastrografine dilués Dilution avec de l'eau dans la proportion de 1/4 à 1/5	Jusqu'à 500 ml de Gastrografine dilués Dilution avec de l'eau dans la proportion de 1/5

Traitement de l'ileus méconial non compliqué :

Gastrografine peut être administré par voie rectale dans le traitement non-chirurgical de l'iléus méconial non compliqué. En raison de la pression osmotique élevée du produit de contraste, le tissu environnant est forcé de libérer une quantité importante de liquide qui s'écoule dans l'intestin et dissout le méconium épaissi.

Pour le traitement de l'ileus méconial chez le nouveau-né, de petits volumes de Gastrografine solution diluée dans la proportion 1/3 ou plus sont administrés sous contrôle fluoroscopique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à Gastrografine ou à l'un des excipients :
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'administration de Gastrografine.
- Thyréotoxicose manifeste.

Gastrografine ne doit pas être administré non dilué chez des patients présentant un faible volume plasmatique, par exemple chez des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants ou des patients déshydratés car les complications hypovolémiques peuvent s'avérer particulièrement sévères chez ces patients.

Gastrografine ne doit pas être administré à des patients chez qui l'on suspecte une fistule œso-bronchique ou un risque de fausse route car son hyperosmolarité risque de provoquer un œdème pulmonaire aigu, une pneumonie chimique, un collapsus respiratoire et d'entraîner la mort (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

a) L'administration *per os* ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.

b) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Mises en garde :

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement, d'un autre Produit de Contraste Iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi Dysthyroïdie ci-dessous) :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Précautions d'emploi :

Intolérance au produit de contraste iodé :

Avant l'examen :

- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un Produit de Contraste Iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- une surveillance médicale ;
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes :

- identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux ;
- hydrater par un apport hydrosodé approprié, le cas échéant ;
- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide) ;
- respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec administration de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale ;
- prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant administration d'un Produit de Contraste Iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

A la suite de l'administration d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du Produit de Contraste Iodé.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation.

Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable :

Spécialités administrables per os ou par voie intrarectale :

Contre-indication :

En cas de suspicion de fistule œso-bronchique ou de risque de fausse-route, les produits de contraste monomères ioniques hyper-osmolaires sont contre-indiqués en raison du risque de survenue d'un œdème intraalvéolaire.

Mises en garde :

Si la muqueuse digestive est normale, la diffusion systémique du produit de contraste iodé est en principe trop faible pour provoquer des effets systémiques dose dépendants. Il n'en est pas de même si la paroi digestive est lésée, et en cas de perforation, le risque d'effets indésirables est alors le même que celui d'une administration par voie générale.

Une faible diffusion systémique n'exclut pas la possibilité de survenue de réaction allergique. Ces réactions sont imprévisibles, mais plus fréquentes chez les patients qui ont présenté une sensibilité particulière lors d'un examen antérieur à l'aide d'un produit de contraste iodé.

Les explorations thyroïdiennes étant perturbées par les produits iodés, il convient de les réaliser avant l'exploration radiologique.

Précaution d'emploi :

L'apparition d'une diarrhée peut entraîner une déshydratation, notamment chez l'enfant et surtout le nourrisson. Il convient de veiller à la rééquilibration hydro-électrolytique chez le sujet déshydraté.

DC INTERACTIONS

Médicaments :

- Metformine : chez le diabétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale).
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par administration de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'administration de produit de contraste iodé.
- Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.
  Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'administration de Produit de Contraste Iodé et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques :
  En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 :
  Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou, plus rarement, hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

Autres formes d'interactions :

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Embryotoxicité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Fœtotoxicité :

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

Mutagénicité et fertilité :

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post natal.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables.

Pour le nourrisson, il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Un effet indésirable est dit :

- très fréquent si la fréquence est > 10 % ;
- fréquent si la fréquence est > 1 % et < 10 % ;
- peu fréquent si la fréquence est > 0,1 % et < 1 % ;
- rare si la fréquence est comprise entre > 0,01 % et < 0,1 % ;
- très rare si la fréquence est < 0,01 %.

Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants :

Cutanéo-muqueux :

- Immédiates : fréquemment prurit, érythème, urticaire localisé ou étendu, rarement œdème de Quincke.
- Retardées : rarement eczéma, exanthème maculo papuleux, érythème polymorphe et exceptionnellement syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell.

Respiratoires :

- Fréquemment crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, rarement : dyspnée, bronchospasme, œdème laryngé, arrêt respiratoire.

Cardio-vasculaires :

- Rarement hypotension, vertiges, malaise, tachycardie.

Autres manifestations :

- Fréquemment nausées, vomissements, rarement douleurs abdominales.

Autres effets indésirables :

Cardiovasculaires :

- Malaise vagal.
- Rarement collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus.

Digestifs :

- Fréquemment nausées, peu fréquemment vomissements et troubles transitoires du goût, rarement hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation.

Respiratoires :

- Rarement œdème du poumon.

Rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est rare.

Thyroïdiens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée.

PP PHARMACODYNAMIE

PRODUIT DE CONTRASTE IODE HYDROSOLUBLE.

Code ATC : V08AA01

Sel mixte de sodium et de méglumine de l'acide diatrizoïque édulcoré, aromatisé, et rendu plus adhérant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Elimination fécale. Absence d'absorption intestinale à l'état normal. Absorption totale et rapide avec élimination rénale après passage dans la cavité péritonéale en cas de perforation.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930080832 (1997, RCP rév 28.11.14).

Prix : 10,85 € (flacon de 100 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

GASTROPULGITE ®

attapulgite de Mormoiron,
gel d'hydroxyde d'aluminium
et de carbonate de magnésium codesséchés

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable : Sachets-dose, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*

Attapulgite de Mormoiron activée	2,5 g
Gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés	0,5 g

Excipients : saccharine sodique, extrait sec de réglisse, vanilline.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œsogastroduodénales.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte : 1 sachet, dans un demi-verre d'eau, au moment des douleurs ou après les repas, en cas de reflux gastro-œsophagien.

Il est habituellement inutile de dépasser 6 prises par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère.
- Affections sténosantes du tube digestif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence en cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit (risque de fécalome).

Chez les insuffisants rénaux et dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium) interagissent avec certains médicaments absorbés par voie orale. On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques à distance des autres médicaments.

Déconseillées :

- Quinidiniques : augmentation des taux plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines). Utiliser un autre antiacide.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques à distance des autres médicaments.
  Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec : antibactériens-antituberculeux (éthambutol, isoniazide) (voie orale) ; antibactériens-cyclines (voie orale) ; antibactériens-fluoroquinolones (voie orale) ; antibactériens-lincosamides (voie orale) ; antihistaminiques H2 (voie orale) ; aténolol, métoprolol, propranolol (voie orale) ; chloroquine (voie orale) ; diflunisal (voie orale) ; digoxine (voie orale) ; diphosphonates (voie orale) ; fluorure de sodium ; glucocorticoïdes (voie orale) (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) ; indométacine (voie orale) ; kayexalate (voie orale) ; kétoconazole (voie orale) ; lansoprazole ; neuroleptiques phénothiaziniques (voie orale) ; pénicillamine (voie orale) ; sel de fer (voie orale) ; sparfloxacine (voie orale).

A prendre en compte :

- Salicylés : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, un recul important et un suivi de grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique des antiacides. En conséquence, les antiacides peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Les effets de Gastropulgite sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Aucun cas rapportant un effet de Gastropulgite sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Liés à l'aluminium : déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Une utilisation prolongée ou une forte dose peuvent entraîner une augmentation du risque de survenue de déplétion phosphorée et de constipation.

Les patients ayant une insuffisance rénale peuvent présenter un risque d'hypermagnésémie.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : antiacide, protecteur gastro-œsophagien. Code ATC : A02AD01.

Étude in vitro d'une dose unitaire selon la méthode Vatier :

Mécanisme d'action : l'activité antiacide est supportée :
- à 70 % par un effet tampon (pH 3,5 à 1) ;
- à 30 % par un effet neutralisant (jusqu'à pH 3,5).

Capacité théorique de protection :
- de pH 1 à pH 1,5 : 2,60 mmol/sachet ;
- de pH 1 à pH 2 : 7,89 mmol/sachet ;
- de pH 1 à pH 3 : 11,82 mmol/sachet.

Ce médicament est radiotransparent.

Il ne colore pas les selles et ne perturbe pas le transit intestinal.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930428559 (1967/95, RCP rév 23.06.16).

Mis sur le marché en 1967.

Prix : 3,18 € (30 sachets).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

GAVISCON ® suspension buvable

alginate de sodium, bicarbonate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable (crème) : Sachets-dose de 10 ml, boîte de 24.

Suspension buvable (rose) : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION

Suspension buvable en sachet :	*p sachet*
Alginate de sodium	500 mg
Bicarbonate de sodium	267 mg

Excipients : carbonate de calcium, carbomère (974P), saccharine sodique, arôme menthe naturelle, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

Excipients à effet notoire : chaque sachet contient 145 mg (soit 6,3 mmol) de sodium, 40,00 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 6,00 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Suspension buvable en flacon :	*p 10 ml*
Alginate de sodium	500 mg
Bicarbonate de sodium	267 mg

Excipients : carbonate de calcium, carbomère (974 P), saccharine sodique, arôme fenouil (anéthol de fenouil, alcool benzylique), hydroxyde de sodium, érythrosine (E 127), eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

Excipients à effet notoire : 100 ml de suspension contiennent 1,45 g (soit 63 mmol) de sodium, 0,400 g de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 0,060 g de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

1 ml contient 50 mg d'alginate de sodium et 26,7 mg de bicarbonate de sodium.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

1 sachet ou 2 cuillères à café (soit 10 ml) 3 fois par jour après les 3 principaux repas et éventuellement le soir au coucher.

Cette posologie peut être doublée en cas de reflux ou d'inflammation œsophagienne sévères.

Voie orale.

Flacon : Bien agiter avant emploi.

Durée du traitement :

Si les symptômes ne s'améliorent pas après 7 jours de traitement, il convient de reconsidérer la situation clinique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Bien agiter le flacon avant emploi.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Suspension buvable en sachet :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament en contient 145 mg (6,3 mmol) par sachet de 10 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du calcium. Chaque sachet contient 160 mg de carbonate de calcium. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une hypercalcémie, une néphrocalcinose et ayant des calculs rénaux.

Suspension buvable en flacon :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 145 mg de sodium pour 2 cuillères à café. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du calcium : 160 mg de carbonate de calcium pour 2 cuillères à café. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une hypercalcémie, une néphrocalcinose et ayant des calculs rénaux.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Par mesure de précaution, un délai de 2 heures (si possible) doit être envisagé entre la prise de Gaviscon et d'autres médicaments, tels que acide acétylsalicylique, antihistaminiques H2, lansoprazole, bisphosphonates, les cationrésines, certains antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosanides), les digitaliques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les neuroleptiques phénothiaziniques, le sulpiride, certains bêtabloquants,la pénicillamine, les ions (fer, phosphore, fluor), le zinc, le strontium, la chloroquine, le dolutégravir, l'elvitéravir, le fexofénadine, le lédipasvir, la rosuvastatine, le tériflunomide, l'ulipristal, l'estramustine.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études cliniques menées chez plus de 500 femmes enceintes, ainsi qu'une grande quantité de données provenant de l'expérience post-marketing n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique des substances actives pour le fœtus ou le nouveau-né.

Gaviscon peut être utilisé pendant la grossesse, si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Aucun effet des substances actives n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée. Gaviscon peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les données cliniques ne suggèrent pas que Gaviscon ait un effet sur la fertilité humaine aux doses thérapeutiques.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Gaviscon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Effets respiratoires tels que bronchospasme

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. Le patient peut présenter une distension abdominale.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien (RGO), code ATC : A02BX.

Les caractéristiques physicochimiques du gel Gaviscon, formé au contact du liquide gastrique acide, lui confèrent les 3 propriétés suivantes :
- sa légèreté lui permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne,
- sa viscosité et sa cohérence forment une barrière physique qui s'oppose au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux sévère, le gel régurgite en premier dans l'œsophage et s'interpose entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant,
- son pH alcalin se substitue au pH acide du liquide de reflux. La pH-métrie gastrique montre que l'administration de Gaviscon augmente le pH de 2 unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

Son efficacité pharmacologique est confirmée par les études de pH-métrie œsophagienne qui montrent que Gaviscon réduit de façon significative le pourcentage de temps global passé à pH acide dans l'œsophage (pH < 4), ainsi que le nombre et la durée moyenne des épisodes de reflux.

L'efficacité de Gaviscon sur les symptômes de reflux a été notamment établie chez des patients ayant eu une œsophagite de grade I ou II préalablement cicatrisée.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Gaviscon se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginates), de pH proche de la neutralité. Ce gel persiste durablement (2 à 4 heures) à la partie supérieure de l'estomac et s'évacue au fur et à mesure de la vidange gastrique. Il ne modifie pas le transit.

Les alginates (polysaccharides non absorbables) sont complètement éliminés par voie digestive.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Aucune donnée préclinique significative n'a été rapportée.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Flacon :

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après première ouverture : 3 mois.

Sachet-dose :

Durée de conservation du sachet : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933095253 (1988, RCP rév 10.05.17) sachets.
3400932285020 (1979, RCP rév 06.06.17) flacon.

Prix : 1,87 € (24 sachets).
1,53 € (flacon de 250 ml).

Remb Séc soc à 15 % sur la base du TFR : 1,87 € (24 sachets) ; 1,53 € (flacon de 250 ml).

Collect.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France
38, rue Victor-Basch. CS 11018. 91305 Massy cdx
Tél : 01 69 93 19 00. Fax : 01 69 93 18 71
Pharmacovigilance et info médic :
Tél : 01 69 93 19 00

GAVISCON ® Nourrissons suspension buvable

alginate de sodium, bicarbonate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable : Flacon de 150 ml (pipette doseuse graduée en ml).

COMPOSITION	*p 100 ml*
Alginate de sodium	5 g
Bicarbonate de sodium	2,67 g

Excipients : carbonate de calcium, carbomère, saccharine sodique, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Arômes :* fenouil (anéthol de fenouil, alcool benzylique), banane (acétaldéhyde, acétate d'héxyle, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, acétate de benzyle, acétate de trans-hex-2-ényle, acétoïne, acide acétique, acide isovalérique, acide méthyle-2 butyrique, alcool amylique [mélange d'isomères], alcool d'isopropyle, alcool isoamylique, alcool phényléthylique, aldéhyde propionique, butanol-n, butyraldéhyde, butyrate d'amyle/isoamyle, butyrate d'éthyle, butyrate d'isoamyle, butyrate d'isobutyle, butyrate de butyle, cinnamate de méthyle, eugénol, formiate de butyle, trans-hexène-2-al, cis-3-hexénol, 4-hydroxy 2,5-diméthyl-3 (2H)-furanone isobutyrate de linalyle, isovalérate d'isoamyle, octanol-2, propionate d'isobutyle, propylène glycol, vanilline). *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

Teneur en sodium : 1,45 g (soit 63 mEq) pour 100 ml.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Suspension buvable (flacon avec pipette doseuse graduée en ml) : de 1 à 2 ml/kg/jour, à répartir suivant le nombre de repas, l'administration se faisant après chaque biberon ou repas.

En pratique :
- de 0 à 1 mois : 1 ml après chacun des 6 repas ;
- de 1 à 2 mois : 1,5 ml après chacun des 5 repas ;
- de 2 à 4 mois : 2 ml après chacun des 5 repas ;
- de 4 à 18 mois : 2,5 ml après chacun des 4 repas ;
- au-delà de 18 mois : 5 ml après chacun des 4 repas.

1 ml de Gaviscon Nourrissons = 50 mg d'alginate de sodium.

Insuffisance rénale : ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter des enfants qui souffrent d'un dysfonctionnement rénal connu ou supposé (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale uniquement.

La dose de Gaviscon Nourrissons doit être prise après le repas et non mélangée au lait ou aux aliments.

Bien agiter le flacon avant l'emploi.

Instructions pour l'utilisation de la pipette :

Démonter le piston du corps de la seringue. Rincer puis sécher soigneusement la pipette après chaque utilisation. Une fois sèche, remonter le piston dans le corps de la seringue.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à la disparition des symptômes. Parallèlement à l'emploi de ce médicament, il est recommandé de préconiser certaines règles hygiéno-diététiques ; épaississement de l'alimentation, fractionnement des repas.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants qui souffrent d'un dysfonctionnement rénal connu ou supposé car le sodium contenu peut augmenter le risque d'hypernatrémie.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

En cas d'absence d'amélioration des symptômes au bout de 7 jours, il convient de reconsidérer la situation clinique.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 14,5 mg de sodium par ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).

Ce médicament contient du calcium : 16 mg de carbonate de calcium par ml. Une attention particulière devra être apportée lors du traitement d'enfants souffrant d'une hypercalcémie connue ou suspectée, d'une néphrocalcinose ou d'une lithiase calcique rénale récurrente.

Un avis médical est requis avant utilisation simultanée avec des épaississants ou des laits infantiles contenant des épaississants et il est nécessaire de bien respecter les posologies préconisées pour chaque produit.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Une modification significative ou durable du transit intestinal ou de la consistance des selles, comme par exemple une diarrhée ou constipation, devrait faire l'objet d'investigations.

DC **INTERACTIONS**

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

L'utilisation simultanée avec des épaississants ou des laits infantiles contenant des épaississants peut conduire à un épaississement trop important du contenu gastrique. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Un délai de 2 heures doit être envisagé entre la prise de Gaviscon Nourrissons et d'autres médicaments, tels que les tétracyclines, les fluoroquinolones, les sels de fer, les hormones thyroïdiennes, la chloroquine, les bisphosphonates et l'estramustine. Cf également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant (jusqu'à 6 ans). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

Il est recommandé de limiter la dose journalière et, si possible, la durée du traitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Liés au carbonate de calcium :
- en usage prolongé, survenue possible d'hypercalcémie avec risque de néphrolithiase et d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables ont été classés sous la rubrique de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000),

très rare (< 1/10 000), inconnu (impossible à estimer d'après les données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Inconnue	Réactions d'hypersensibilité[1]
Affections gastro-intestinales	
Inconnue	Constipation[2], nausée, diarrhée, occlusion intestinale, flatulence, distension abdominale.

Description de certains effets indésirables :
[1] Des manifestations allergiques telles qu'urticaire, prurit, rash, bronchospasme, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont été rapportées.
[2] Constipation éventuelle, qui est exceptionnelle grâce à la présence d'alginate.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Un surdosage de Gaviscon Nourrissons pourra entraîner la formation d'une masse intra-gastrique (bézoard).
Prise en charge :
En cas de surdosage le traitement devra être arrêté et un traitement symptomatique donné.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien (RGO) ; code ATC : A02BX.
Les caractéristiques physicochimiques du gel de Gaviscon, formé au contact du liquide gastrique acide, lui confèrent les 3 propriétés suivantes :
- sa légèreté lui permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne ;
- sa viscosité et sa cohérence forment une barrière physique qui s'oppose au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux sévère, le gel régurgite en premier dans l'œsophage et s'interpose entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant ;
- son pH alcalin se substitue au pH acide du liquide de reflux. La pH-métrie gastrique montre que l'administration de Gaviscon augmente le pH de 2 unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

Son efficacité pharmacologique est confirmée par des études de pH-métrie œsophagienne qui montrent que Gaviscon réduit de façon significative le pourcentage de temps global passé à pH acide dans l'œsophage (pH < 4), ainsi que le nombre et la durée moyenne des épisodes de reflux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Gaviscon Nourrissons se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginates), de pH proche de la neutralité.
Ce gel persiste durablement (2 à 4 heures) à la partie supérieure de l'estomac et s'évacue au fur et à mesure de la vidange gastrique. Il ne modifie pas le transit.
Les alginates (polysaccharides non absorbables) sont complètement éliminés par voie digestive.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Ne pas conserver au-delà de 30 jours après ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933753672 (1994, RCP rév 31.07.17).
Prix : 2,09 € (flacon de 150 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France
38, rue Victor-Basch. CS 11018. 91305 Massy cdx
Tél : 01 69 93 19 00. Fax : 01 69 93 18 71
Pharmacovigilance et info médic :
Tél : 01 69 93 19 00

GAVISCON® MENTHE comprimé

alginate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à croquer (légèrement tacheté, blanchâtre à crème) : Pilulier de 20.

COMPOSITION *p cp*

Alginate de sodium	500 mg
Bicarbonate de sodium	267 mg
Carbonate de calcium	160 mg

Excipients : macrogol 20 000, mannitol (E421), aspartam (E951), stéarate de magnésium, copovidone, acésulfame potassique (E950). *Arôme :* menthe.
Excipient à effet notoire : 7,50 mg d'aspartam (E951)/cp.
Teneur en sodium : 123 mg (5,3 mmol)/cp.

DC INDICATIONS
Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien tels que régurgitations acides, pyrosis et digestion difficile (liée au reflux), comme, par exemple, après les repas ou au cours de la grossesse, ou lors d'une œsophagite.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adulte et enfant de plus de 12 ans :
1 à 2 comprimés après les principaux repas et au coucher.
Enfant de moins de 12 ans :
Uniquement sur avis médical.
Personnes âgées :
Aucune adaptation de dose n'est requise pour cette population.
Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de dose n'est requise pour cette population.
Insuffisance rénale :
Utiliser avec précaution en cas de régime sans sel très strict (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Durée du traitement :
Si les symptômes ne s'améliorent pas après 7 jours de traitement, il convient de reconsidérer la situation clinique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Précautions à prendre avant l'administration du médicament : le comprimé doit être avalé, après avoir été soigneusement croqué.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité connue ou suspectée à l'alginate de sodium, au bicarbonate de sodium ou au carbonate de calcium ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Si les symptômes ne s'améliorent pas après 7 jours de traitement, il convient de reconsidérer la situation clinique.
La prise de 2 comprimés contient 246 mg (10,6 mmol) de sodium. Cette teneur doit être prise en compte en cas de régime sans sel strict, par exemple lors de certaines insuffisances cardiaques congestives ou de dysfonctionnement rénal.
La prise de 2 comprimés contient 320 mg (3,2 mmol) de carbonate de calcium. Une attention particulière devra être apportée lors du traitement de patients présentant une hypercalcémie, une néphrocalcinose ou une lithiase calcique rénale récurrente.
Compte tenu de sa teneur en aspartam, ce médicament est à éviter chez les patients présentant une phénylcétonurie.
Pour les enfants de moins de 12 ans, voir Posologie/Mode d'administration.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Par mesure de précaution, un délai de 2 heures (si possible) doit être envisagé entre la prise de Gaviscon Menthe et d'autres médicaments, tels que acide acétylsalicylique, antihistaminiques H2, lansoprazole, bisphosphonates, les catiorésines, certains antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosanides), les digitaliques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les neuroleptiques phénothiaziniques, le sulpiride, certains bêtabloquants, la pénicillamine, les ions (fer, phosphore, fluor), le zinc, le strontium, la chloroquine, le dolutégravir, l'élvitéravir, le fexofénadine, le ledipasvir, la rosuvastatine, le tériflunomide, l'ulipristal, l'estramustine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études cliniques menées chez plus de 500 femmes enceintes, ainsi qu'une grande quantité de données provenant de l'expérience post-marketing n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique des substances actives pour le fœtus ou le nouveau-né.
Gaviscon peut être utilisé pendant la grossesse, si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Aucun effet des substances actives n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée. Gaviscon peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les données cliniques ne suggèrent pas que Gaviscon ait un effet sur la fertilité humaine aux doses thérapeutiques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Gaviscon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence, en utilisant la convention suivante : très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Effets respiratoires tels que bronchospasme

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. Le patient peut présenter une distension abdominale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien (RGO) ; code ATC : A02BX.
Après ingestion, ce médicament interagit rapidement avec le liquide gastrique pour former un gel d'acide alginique, de pH proche de la neutralité, flottant audessus du contenu gastrique et évitant ainsi le reflux gastro-œsophagien.
En cas de reflux sévère, le gel lui-même peut être régurgité dans l'œsophage et s'interposer entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant, exerçant un effet apaisant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'action de ce médicament est mécanique et ne dépend pas de son absorption systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune donnée préclinique significative n'a été rapportée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936790964 (2005, RCP rév 16.11.16).
Prix : 1,57 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France
38, rue Victor-Basch. CS 11018. 91305 Massy cdx
Tél : 01 69 93 19 00. Fax : 01 69 93 18 71
Pharmacovigilance et info médic :
Tél : 01 69 93 19 00

GEL DE CALAMINE® THÉRICA

calamine, oxyde de zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel pour application locale : Tube de 50 ml.

COMPOSITION *p tube*

Calamine	4 g
Oxyde de zinc	4 g

Excipients : chlorure de benzalkonium, hydroxyéthylcellulose sodique, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des dermites irritatives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Appliquer 2 à 3 fois par jour en couche mince, sur la surface à traiter. Laisser sécher.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Sensibilisation aux ammoniums quaternaires.
- Dermatoses infectées.
- Dermatoses suintantes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer des réactions cutanées.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. Cependant, éviter toujours l'application simultanée ou successive d'un autre produit pour application locale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibles réactions cutanées, eczéma de contact.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'application de trop fortes doses risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.
En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Protecteur cutané (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de condition particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933976309 (1953/95, RCP rév 22.11.11).
Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

GELDÈNE®

piroxicam

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel à 0,5 % : Tube de 50 g.

COMPOSITION *p tube*

Piroxicam (DCI)	250 mg

Excipients : éthanol à 99,9 % v/v, di-isopropanolamine, carbomère (carbopol 980), hydroxyéthylcellulose, eau purifiée, propylèneglycol, alcool benzylique.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
Usage externe.
Voie cutanée.
2 à 4 applications par jour.
Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.
Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme.
Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux. En cas d'application accidentelle, rincer abondamment à l'eau.
L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose l'arrêt immédiat du traitement.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter toute application sous pansement occlusif.
En cas d'utilisation fréquente par un professionnel de santé, le port de gants est recommandé.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le piroxicam en per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Par extrapolation avec les autres voies d'administration.
GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les données cliniques sont rassurantes, bien que limitées. Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestre) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse de prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Réactions cutanées :
- allergiques de type rash, prurit, érythème, réactions cutanées bulleuses, réactions de photosensibilisation, dermatite de contact, eczéma ;
- possibilité de pigmentation de la peau.

Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

PP PHARMACODYNAMIE
Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique (code ATC : M02AA07).
Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Sous forme de gel, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Appliqué localement sous forme de gel, le piroxicam est absorbé lentement à travers la peau. Il s'accumule peu dans l'organisme. Le passage systémique du gel par rapport à celui des formes orales de piroxicam est de l'ordre de 5 %.
Distribution :
La demi-vie plasmatique est d'environ 50 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.
Métabolisme, excrétion :
Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.
Une proportion importante est éliminée dans les urines sous forme de hydroxy-5-métabolite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933167035 (1989, RCP rév 29.06.15).
Prix : 2,14 € (tube de 50 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

GEL-LARMES®
carbomère

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel ophtalmique :
Tube de 10 g.
Récipients unidoses, boîte de 30.

COMPOSITION	*p tube*	*p unidose*
Carbomère (carbopol 974 P*)	30 mg	1,5 mg

Excipients (communs) : sorbitol, hydroxyde de sodium, eau purifiée, chlorure de benzalkonium (tube).
Excipient à effet notoire (tube) : chlorure de benzalkonium (0,5 mg/tube de 10 g).
* Polymère synthétique de haut poids moléculaire d'acide acrylique réticulé.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
En instillations dans le cul-de-sac conjonctival à raison d'une goutte 2 à 4 fois par jour, et à chaque fois que les troubles oculaires liés à l'hypolacrymie se font ressentir.
Enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans :
La sécurité et l'efficacité de Gel-Larmes à la posologie recommandée chez les adultes a été établie par l'expérience clinique, mais aucune donnée d'étude clinique n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Porteurs de lentilles souples (Gel-Larmes en tube).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Unidoses :
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Le gel ophtalmique ne doit pas être administré en injection péri-ou intraoculaire.
L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une utilisation ultérieure.
Éviter de toucher l'œil avec l'embout de l'unidose.
L'unidose contient suffisamment de gel ophtalmique pour le traitement des 2 yeux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Lié au chlorure de benzalkonium (tube) :
Les porteurs de lentilles de contact ne doivent pas utiliser Gel-Larmes pendant le port des lentilles.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
Éviter le contact avec les lentilles de contact souples.
Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
Gel-Larmes, gel ophtalmique, doit être le dernier produit instillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Un trouble visuel bref peut se produire après instillation du produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Un trouble visuel bref peut se produire après instillation du produit jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE
Gel-Larmes, gel ophtalmique à base de polymère hydrophile (carbomère 974 P) de haut poids moléculaire, forme à la surface de l'œil un film transparent, lubrifiant et mouillant. Son pH et son osmolalité sont similaires à ceux du film lacrymal normal. Gel-Larmes soulage les symptômes d'irritation liés au syndrome de sécheresse oculaire et protège la cornée contre le dessèchement. L'utilisation de colorants vitaux a permis d'objectiver, sous traitement par Gel-Larmes, une régression des lésions épithéliales cornéennes et conjonctivales liées à la sécheresse oculaire. La rémanence du gel à la surface de l'œil est plus longue que celle d'une larme artificielle de faible viscosité, ce qui se traduit par un allongement de la durée de l'efficacité sur les symptômes et donc par une fréquence d'administration moins élevée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Chez l'animal, les études de toxicologie du carbomère en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune donnée de carcinogénicité, de mutagénicité ou de toxicité pour la reproduction n'est disponible.
Toxicité oculaire : l'administration oculaire d'une goutte de Gel-Larmes, 4 fois par jour pendant 5 semaines chez l'animal, n'a pas eu d'effet toxique local ou systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Tubes :
Durée de conservation des tubes avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le produit ne doit pas être conservé plus de 4 semaines.
Récipients unidoses :
Durée de conservation des unidoses : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après la première ouverture du sachet : Utiliser les récipients unidoses dans les 30 jours.
Après ouverture d'un récipient unidose : Utiliser immédiatement et le jeter après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933194819 (1989, RCP rév 07.01.16) tube 10 g.
3400935650627 (1992, RCP rév 22.12.15) 30 unidoses.
Prix : 2,88 € (tube de 10 g).
3,33 € (30 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

GÉLOPECTOSE®
pectine, cellulose, silice colloïdale

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre orale : Boîte de 120 g (60 cuillères à café de 2 g).

COMPOSITION	*p c à c**
Pectine	240 mg
Cellulose microcristalline	180 mg
Silice colloïdale hydratée	110 mg

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium, maltodextrine, huile essentielle de citron.
Teneur en sodium : 13,85 mg/c à c.
Valeur énergétique : 311 kcal/100 g.
* 1 cuillère à café rase = 2 g environ.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Utiliser Gélopectose à la dose de 3 à 5 % (soit 3 à 5 g pour 100 ml d'eau avant reconstitution). Pour 90 ml d'eau avant reconstitution, utiliser 2 cuillères à café rases de Gélopectose (cf mémo posologique pour le nombre de cuillères à café de Gélopectose en fonction des différents volumes d'eau).
Mémo posologique :

Eau (ml)	Gélopectose (c à c)
90	2
120	2-3
150	3
180	3-4
210	4-5
240	5
270	5-6
300	6

MODE D'ADMINISTRATION :
Dans un biberon de lait reconstitué très chaud (50 à 60 °C), verser la quantité prescrite de Gélopectose.
Agiter vigoureusement, environ 30 secondes, puis laisser reposer jusqu'à l'obtention du gel et de la température souhaitée pour l'administrer au nourrisson.
Surtout, ne pas réagiter le biberon après l'obtention du gel.
Utiliser une eau faiblement minéralisée, conseillée pour la préparation des biberons.
Le biberon peut être conservé au réfrigérateur (+ 4 °C) 24 heures maximum ; pour l'utilisation, le réchauffer au bain-marie sans l'agiter.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Atonie intestinale des prématurés.
- Dysmotilité intestinale (mucoviscidose ou éventuelle maladie de Hirschprung).
- Association à d'autres ralentisseurs du transit, en raison des risques d'occlusion intestinale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Cette spécialité contient des terpènes (huiles essentielles de citron) en tant qu'excipients qui peuvent entraîner à doses excessives des accidents à types neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et l'enfant.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite faute de données cliniques exploitables.
Il est recommandé de limiter la dose journalière et, si possible, la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des cas de lithiases rénales ont été exceptionnellement rapportés. Elles semblent en général survenir après un traitement prolongé, et peuvent se révéler à distance de l'arrêt du traitement.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage éventuel pourra se traduire par une aggravation des effets indésirables (cf Effets indésirables).
En outre, cette spécialité contient des terpènes (huiles essentielles de citron) en tant qu'excipient, qui peuvent entraîner à doses excessives des accidents à type de convulsions chez le nourrisson et l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres adsorbants intestinaux (code ATC : A07BC30 ; A : appareil digestif et métabolisme).
La pectine, la cellulose microcristalline, la silice, en absorbant l'eau, permettent :
- d'augmenter la viscosité du bol alimentaire,
- d'épaissir le contenu gastrique.

La valeur énergétique de Gelopectose est de 311 kcal/100 g.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Après ouverture : Conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930432280 (1954/91, RCP rév 06.01.12).
Non remb Séc soc : prix libre. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

GELOX®
monmectite, hydroxydes d'aluminium et de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension buvable : Sachets, boîte de 30.

COMPOSITION	*p sachet*
Monmectite	2,50 g
Hydroxyde d'aluminium exprimé en alumine (Al_2O_3)	425 mg
Hydroxyde de magnésium exprimé en magnésie (MgO)	450 mg

Excipients : saccharose, sorbitol à 70 % cristallisable (exprimé en sorbitol), arôme*, alcool, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), menthol, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : un sachet contient saccharose (2,5 g), sorbitol (0,5 g), alcool (0,23 g), parahydroxybenzoate de méthyle (E218) (0,0190 g), parahydroxybenzoate de propyle (E216) (0,0047 g).
* Composition de l'arôme : composition aromatique artificielle contenant un mélange d'alcoolats de fruits dont principalement celui de la mirabelle.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œsogastroduodénales chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
1 sachet au moment des douleurs, sans dépasser 6 prises par jour.
La durée du traitement ne devra pas dépasser 7 jours sans avis médical.
MODE D'ADMINISTRATION :
Bien malaxer avant d'ouvrir le sachet. Le contenu du sachet peut être avalé pur ou délayé dans un demi-verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liée à la présence de magnésium :
- Insuffisance rénale sévère.

Liée à la présence d'argile :
- Affections sténosantes du tube digestif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Chez l'insuffisant rénal et le dialysé chronique, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie).
Ce médicament contient 2,4 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 230 mg par sachet, ce qui équivaut à 7,2 ml de bière, 3 ml de vin par sachet.
L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients

présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Tenir compte de la teneur en saccharose de ce médicament dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète (cf Composition).
Ce médicament contient du sorbitol (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Déconseillées :
- Quinidiniques : augmentation des taux plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines). Utiliser un autre antiacide.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments.
  Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec : acide acétylsalicylique ; antisécrétoire antihistaminiques H_2 ; aténolol ; biphosphonates ; catiorésine sulfosodique (réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal) ; chloroquine ; cyclines ; digitaliques ; éthambutol ; fer ; fexofénadine ; fluor ; fluoroquinolones ; glucocorticoïdes sauf hydrocortisone en traitement substitutif (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) ; hormones thyroïdiennes ; indométacine ; isoniazide ; kétoconazole (diminution de l'absorption digestive par élévation du pH gastrique) ; lansoprazole ; lincosanides ; métoprolol ; neuroleptiques phénothiaziniques ; pénicillamine ; phosphore ; propranolol ; sulpiride.

A prendre en compte :
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal par diminution de son absorption.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, un recul important et un suivi de grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique des antiacides.
En conséquence, les antiacides peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'aluminium : déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti acide, autre association. Code ATC : A02AX.
Gelox résulte de l'association de 3 principes actifs, l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de magnésium et la monmectite :
- la présence des hydroxydes d'aluminium et de magnésium lui confère un pouvoir antiacide ;
- la présence de monmectite lui confère un pouvoir adsorbant et couvrant.

Étude in vitro d'une dose unitaire selon la méthode Vatier :
- capacité totale antiacide (titration à pH 1) : 44,9 mmol/sachet ;
- mécanisme d'action :
  - pouvoir neutralisant (élévation du pH) = 15 % ;
  - pouvoir tampon (maintien autour d'un pH fixe) = 85 % ;
- capacité théorique de protection :
  - pH 1 à pH 2 : 26,7 mmol/sachet ;
  - pH 1 à pH 3 : 31,1 mmol/sachet.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932440276 (1981, RCP rév 24.06.16).
Mis sur le marché en 1982.
Prix : 4,27 € (30 sachets).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

GELTIM LP ®
timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel ophtalmique à 1 mg/g (opalescent incolore à légèrement jaune) : Récipients unidoses de 0,4 g, boîte de 30 en sachet de 10.

COMPOSITION *p unidose*

Timolol (DCI) maléate exprimé en timolol . 0,4 mg
Excipients : sorbitol, alcool polyvinylique, carbomère 974P, acétate de sodium trihydraté, lysine monohydratée, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Diminution de la pression intraoculaire élevée dans les conditions suivantes :
- Hypertonie intraoculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie ophtalmique.
- Adultes : la posologie recommandée est de 1 goutte de Geltim LP 1 mg/g dans l'œil (ou les yeux) malade(s), une fois par jour, le matin.
- Personnes âgées : le timolol en préparation ophtalmique est largement utilisé chez le patient âgé. La posologie mentionnée ci-dessus est le reflet des données cliniques issues de cette expérience.
- Enfants et adolescents : il n'y a pas de données expérimentales chez l'enfant et l'adolescent. L'utilisation de ce gel ophtalmique n'est donc pas recommandée chez ces patients.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).
Cependant, l'association de deux collyres bêtabloquants est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose. Le gel ophtalmique doit être administré en dernier.
Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose requiert parfois plusieurs semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intraoculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le gel ophtalmique de timolol doit être instillé dans le cul-de-sac conjonctival.
Une unidose contient une quantité suffisante de gel pour traiter les deux yeux.
Pour usage unique seulement.
Il est conseillé aux patients :
- d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières ;
- d'utiliser le gel ophtalmique immédiatement après la première ouverture de l'unidose et de jeter l'unidose après utilisation.

Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymonasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité locale.
Substitution d'un traitement antérieur :
Quand Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte dans l'œil (ou les yeux) malade(s) une fois par jour, le matin.
Si Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.
En cas de substitution d'un médicament antiglaucomateux autre qu'un collyre bêtabloquant, continuer le médicament antérieur et ajouter une goutte de Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose dans l'œil (ou les yeux) malade(s), une fois par jour. Le jour suivant, cesser complètement le médicament précédent.
En cas de substitution de collyres myotiques par Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.
La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intraoculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affection respiratoire réactionnelle incluant asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, blocs auriculoventriculaires du deuxième ou troisième degré non appareillés. Insuffisance cardiaque avérée, choc cardiogénique.
- Phéochromocytome non traité.
- Dystrophie cornéenne.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le maléate de timolol est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité β-adrénergique du maléate de timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie générale peuvent survenir.
L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation oculaire est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Comme c'est le cas pour tout traitement du glaucome, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers de la pression intraoculaire et de l'état de la cornée.
Dans le cas où Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.
Affections cardiaques :
Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par des bêtabloquants doit être évalué de façon critique et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé.
Les patients présentant des maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour détecter des signes d'aggravation de la maladie et d'effets indésirables.
En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.
Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Les bêtabloquants peuvent augmenter le risque de rebond d'une hypertension.
Affections vasculaires :
La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles/affections sévères de la circulation périphérique (formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).
Phéochromocytome traité :
Chez ces patients, les bêtabloquants ne doivent être prescrits qu'en association avec un traitement bloquant les alpha-adrénorécepteurs.
Affections respiratoires :
Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants par voie ophtalmique.
Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère ou modérée et uniquement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.
Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes d'hypoglycémie spontanée ou chez les patients présentant un diabète instable car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.
Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.
Maladies métaboliques :
Le traitement doit être donné avec précaution chez les patients en acidose métabolique.
Affections cornéennes :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. La prudence s'impose chez les patients présentant des affections de la cornée.
Porteurs de lentilles de contact :
Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétions lacrymale liée d'une manière générale aux bêtabloquants. Ce gel ophtalmique de timolol n'a pas été étudié chez les porteurs de lentilles de contact. Aussi, le port de lentilles doit être évité pendant l'utilisation de Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose.
Autres bêtabloquants :
L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés en cas d'administration du timolol chez des patients recevant déjà un bêtabloquant par voie générale.
La réponse doit être surveillée étroitement chez ces patients. L'association de deux bêtabloquants locaux n'est pas recommandée (cf Interactions).
Réactions anaphylactiques :
Pendant le traitement par des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à différents allergènes peuvent être plus sensibles à une exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.
Décollement choroïdien :
Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement visant à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.
Arrêt du traitement :
Comme avec les bêtabloquants par voie systémique, si le traitement doit être arrêté, la posologie doit être diminuée progressivement chez les patients atteints de maladie coronarienne.
Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces sujets à risque et quand un bêtabloquant est administré par voie orale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
Anesthésie générale :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent inhiber les effets des agonistes β-adrénergiques, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par le timolol.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec le timolol.
Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.
Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale.
Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée en cas d'administration concomitante par voie orale d'inhibiteurs calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (incluant l'amiodarone), de digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine avec des solutions ophtalmiques contenant des bêtabloquants.
Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée en cas d'association d'inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) avec le timolol.
Des cas occasionnels de mydriase ont été rapportés lors de l'administration concomitante de bêtabloquants et d'adrénaline (épinéphrine).

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Bépridil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Diltiazem : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : une potentialisation des effets bradycardisants peut avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risques qu'ils empêchent le mécanisme de compensation adrénergique. Surveillance clinique continue et contrôle ECG pendant 24 heures après la première administration.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Une surveillance clinique et ECG est recommandée.
- Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Une surveillance clinique et ECG est recommandée.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement

bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, agents hypoglycémiants oraux, glinides, gliptines : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne, avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré des troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et ECG est recommandée.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Une surveillance clinique et ECG est recommandée.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique, antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (effet additif).
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole, avec le dipyridamole par voie intraveineuse : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Pilocarpine (pour usage systémique) : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Dérivés nitrés et associés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérine en cas d'administration de bêtabloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés de mères traitées par des bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si Geltim LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.

ALLAITEMENT :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenu dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Geltim LP a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Aucune étude relative aux effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire n'a été effectuée. Lorsque l'on conduit un véhicule ou que l'on utilise une machine, il convient d'être informé que des troubles visuels, dont des modifications de la réfraction, une diplopie, un ptosis, peuvent se produire occasionnellement, ainsi que des épisodes fréquents, bénins et transitoires, de vision trouble, et des épisodes moins fréquents de vertiges ou de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le maléate de timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques.

Affections du système immunitaire :
Réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Hypoglycémie.

Affections psychiatriques :
Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

Affections du système nerveux :
Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies et céphalées.

Affections oculaires :
Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctive, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie, des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques).

Affections cardiaques :
Bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, claudication.

Affections vasculaires :
Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales :
Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
Myalgies, lupus érythémateux disséminé.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Asthénie/fatigue.

Investigations :
Anticorps antinucléaires positifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. Les symptômes et la conduite à tenir sont identiques à ceux d'un surdosage en bêtabloquant par voie générale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants (code ATC : S01ED01).

Sur le plan général :
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- bêtabloquant non cardiosélectif,
- absence de pouvoir agoniste partiel ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI),
- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :
- Le maléate de timolol en gel ophtalmique abaisse la tension intraoculaire, associée ou non à un glaucome.
- Son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
- Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Geltim LP 1 mg/g gel ophtalmique est une formule sans conservateur.

Une exposition systémique négligeable a été observée chez les patients traités avec Geltim LP 1 mg/g gel ophtalmique administré une fois par jour. Des données récentes, issues d'une étude de pharmacocinétique comparative (LQ = 0,146 ng/ml), ont démontré que la concentration plasmatique est généralement en dessous de la limite de quantification (LQ).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune des études de mutagenèse réalisées in vivo et in vitro avec le timolol ne met en évidence de potentiel mutagène. Un potentiel cancérogène du timolol a été mis en évidence chez l'animal, à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux observés en clinique au cours d'un traitement par Geltim LP 1 mg/g.

Les études de reprotoxicité n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Seul un retard d'ossification a été observé chez le rat à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux observés en clinique au cours d'un traitement par Geltim LP 1 mg/g. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat.

L'instillation chez le lapin d'une dose unique ou répétée durant 28 jours de Geltim LP 1 mg/g n'a pas provoqué d'intolérance locale ou systémique, ni d'effet anesthésique local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Conserver les récipients unidoses dans le sachet et l'étui carton, à l'abri de la lumière.

Après ouverture du récipient unidose : Utiliser le récipient unidose immédiatement et le jeter après utilisation.
Après ouverture du sachet : Utiliser les récipients unidoses dans un délai maximum d'un mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937068291 (2006, RCP rév 07.11.14).
Prix : 7,71 € (30 récipients unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

GÉLUCYSTINE ®
cystine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 500 mg (blanche) : Boîtes de 20 et de 60, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION	*p gélule*
L-Cystine	500 mg

Excipients : laurylsulfate de sodium, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane. *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections phanériennes (ongles et cheveux fragiles).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 à 4 gélules par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Cystinurie.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : apport d'acide aminé soufré (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932140329 (1977/95, RCP rév 21.02.11) 20 cp.
3400932312146 (1977/95, RCP rév 21.02.11) 60 cp.
Non remb Séc soc.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

GELUPRANE ®
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 500 mg : Boîte de 16, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Paracétamol	500 mg

Excipients : amidon de riz, distéarate de glycérol, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge (E172), bleu patenté V (E131).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit à partir d'environ 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :
Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.
- Pour les enfants ayant un poids **de 27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 gélule de 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 gélules par jour.
- Pour les enfants ayant un poids **de 41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 gélule de 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 gélules par jour.

Chez les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 gélules de 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 gélules par jour.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 gélules par jour.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, **de préférence de 6 heures** et d'au moins 4 heures.

Chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de **8 heures**. La dose totale de paracétamol ne devra pas dépasser **3 g** par jour, soit 6 gélules (cf Pharmacocinétique).

Autres situations cliniques :
La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :
- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :
- Chez l'enfant **de moins de 38 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (cf Surdosage).
- Chez l'enfant **de 38 à moins de 50 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).

- Chez l'adulte et l'enfant **à partir de 50 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique même à dose thérapeutique après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie/Mode d'administration) :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux [warfarine et autres anti-vitamines K (AVK)] : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.
- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode de la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclooxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnelles : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie/Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale, si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques anilides, code ATC : N02BE01. N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après l'ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932586158 (1981/96 rév 02.10.17).

Prix : 1,08 € (16 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

GENAC voie ophtalmique
acétylcystéine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Ophtalmologie / Cicatrisants

GENCYDO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon nébuliseur de 20 ml.

COMPOSITION

	p 100 g
Succus citri 1 DH	10 g
Succus cydoniae 1 DH	10 g

Excipients : eau purifiée, chlorure de sodium.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans la rhinite allergique (rhume des foins).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 à 2 pulvérisations dans chaque narine, 3 à 5 fois par jour.
- Enfant de 6 à 12 ans : 1 pulvérisation dans chaque narine, 3 à 5 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données disponibles pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'action astringente de Gencydo peut induire une sensation de brûlure, de courte durée. Cette manifestation est en relation avec l'effet souhaité du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

L'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le flacon multidose de 20 ml est équipé d'un système de pulvérisation qui empêche les sécrétions et l'air de pénétrer dans le flacon.

- Amorcer la pompe avant utilisation.
- Introduire l'embout à la verticale dans la narine.
- Pulvériser tout en inspirant légèrement par le nez.
- Nettoyer l'embout après chaque pulvérisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA 2713-8848 (1949) ; CIP 3400931192626.

Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

GENESERINE voie orale
éséridine salicylate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Constipation
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs et/ou biliaires

GENOTONORM ®
somatropine recombinante

FORMES/PRÉSENTATIONS

Genotonorm :

Poudre (blanche) *et solvant* (solution limpide) *pour solution injectable (SC) à 5,3 mg et à 12 mg :*

Cartouches à double compartiment (poudre dans le compartiment avant + 1,15 ml de solvant dans le compartiment arrière, séparés par un piston) :

- Cartouches à double compartiment à utiliser avec le dispositif d'injection réutilisable Genotonorm Pen : boîtes unitaires.
- Cartouches à double compartiment insérées dans le stylo jetable multidose prérempli GoQuick : boîtes de 1 et de 5.

Genotonorm Miniquick :

Poudre (blanche) *et solvant* (solution limpide) *pour solution injectable (SC) à 0,6 mg, à 0,8 mg, à 1 mg, à 1,2 mg, à 1,4 mg, à 1,6 mg, à 1,8 mg et à 2 mg :*

Cartouches à double compartiment en seringue unidose (poudre dans le compartiment avant + 0,275 ml de solvant dans le compartiment arrière, séparés par un piston), boîtes de 7.

COMPOSITION

Genotonorm :

Poudre :		*p cartouche*
Somatropine* (DCI)		5,3 mg
	ou	12 mg

Excipients (communs) : glycine (E 640), phosphate monosodique anhydre (E 339), phosphate disodique anhydre (E 339), mannitol (E 421).

Solvant : mannitol (E421), eau ppi, métacrésol.

Après reconstitution : 1 cartouche de Genotonorm contient 5,3 mg ou 12 mg de somatropine dans 1 ml.

Genotonorm Miniquick :

Poudre :		*p cartouche*
Somatropine* (DCI)		0,6 mg
	ou	0,8 mg
	ou	1 mg
	ou	1,2 mg
	ou	1,4 mg
	ou	1,6 mg
	ou	1,8 mg
	ou	2 mg

Excipients (communs) : glycine (E640), phosphate monosodique anhydre (E339), phosphate disodique anhydre (E339), mannitol (E421).

Solvant : mannitol (E421), eau ppi.

Après reconstitution :

1 cartouche de Genotonorm Miniquick contient 0,6 mg/0,25 ml, 0,8 mg/0,25 ml, 1 mg/0,25 ml, 1,2 mg/0,25 ml, 1,4 mg/0,25 ml, 1,6 mg/0,25 ml, 1,8 mg/0,25 ml ou 2 mg/0,25 ml de somatropine, ce qui correspond à des concentrations respectives de 2,4 mg/ml, 3,2 mg/ml, 4 mg/ml, 4,8 mg/ml, 5,6 mg/ml, 6,4 mg/ml, 7,2 mg/ml et 8 mg/ml.

* Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Chez l'enfant :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < − 2,5 DS et taille parentale ajustée < − 1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < − 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

Chez l'adulte :

Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

- Déficit acquis à l'âge adulte :
  Les patients qui présentent un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et ayant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance.
- Déficit acquis dans l'enfance :
  Chez les patients qui présentent un déficit somatotrope acquis dans l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. La capacité de sécrétion en hormone de croissance doit être réévaluée chez les patients ayant un déficit acquis dans l'enfance une fois leur croissance staturale achevée. Chez les patients présentant une forte probabilité de déficit somatotrope persistant, c'est-à-dire d'origine congénitale ou secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire ou un traumatisme hypothalamo-hypophysaire, un dosage d'Insulin-like Growth Factor (IGF-I) < − 2DS, mesuré au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance, doit être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Tous les autres patients auront besoin d'un dosage d'IGF-I et d'un test de stimulation à l'hormone de croissance.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient.

L'injection doit être sous-cutanée et le point d'injection devra varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Enfant :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope : en général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.
  Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être continué jusqu'au développement somatique complet (concernant la composition corporelle, la densité osseuse). Pour le suivi, l'atteinte d'un pic normal de densité osseuse définie par un T-score > − 1 (c'est-à-dire standardisé pour un pic normal de densité osseuse mesuré par absorptiométrie à rayons X en double énergie prenant en compte le sexe et l'ethnie) est un des objectifs thérapeutiques durant la période de transition. Pour des recommandations sur le dosage, voir ci-dessous la rubrique adulte.
- Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle : en général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.
- Retard de croissance dans le syndrome de Turner : la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique : la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être utilisées si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement.
- Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (cf Pharmacodynamie). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Doses recommandées chez l'enfant :

Indication	Doses recommandées par jour	
	mg/kg de poids corporel	mg/m^2 de surface corporelle
Déficit en hormone de croissance	0,025 à 0,035	0,7 à 1,0
Syndrome de Prader-Willi	0,035	1,0
Syndrome de Turner	0,045 à 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 à 0,050	1,4
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	0,035	1,0

Adulte :

Déficit en hormone de croissance :

Chez les patients qui continuent le traitement par hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour redémarrer est de 0,2 à 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins individuels du patient, déterminés par le taux d'IGF-I.

Chez les patients qui ont un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient, déterminés par le taux d'IGF-I.

Dans les deux cas, le traitement doit conduire à obtenir des concentrations d'IGF-I, en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-I est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-I dans les limites supérieures de la normale, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets indésirables peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Certains patients qui ont un déficit somatotrope ne normalisent pas leur taux d'IGF-I, malgré une bonne réponse clinique. Ils n'ont donc pas besoin d'une escalade de dose. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour.

Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes ; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les estrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient surdosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est nécessaire.

Chez les patients de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à une dose de 0,1 à 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien chez ces patients excède rarement 0,5 mg par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en présence d'une preuve quelconque d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral doit être terminé avant de commencer un traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en présence d'une preuve de croissance tumorale.
- Genotonorm et Genotonorm Miniquick ne doivent pas être utilisés pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.
- Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par Genotonorm ou Genotonorm Miniquick.
  (Pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le diagnostic et le traitement par Genotonorm ou Genotonorm Miniquick doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques.

La dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).

Genotonorm 5,3 mg et 12 mg : l'apparition d'une myosite constitue un effet secondaire très rare qui peut être lié à la présence du conservateur, le métacrésol. En cas de myalgie ou de douleur exagérée au niveau du site d'injection, une myosite doit être suspectée et, si elle est confirmée, une spécialité Genotonorm ne contenant pas de métacrésol doit être utilisée.

Sensibilité à l'insuline :

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, la dose d'insuline peut nécessiter un ajustement après la mise en place d'un traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète, d'intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne :

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes restent dans les fourchettes de référence chez la majorité des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets ayant une hypothyroïdie infraclinique. En conséquence, une surveillance de la fonction thyroïdienne doit être effectuée chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'un hypopituitarisme et recevant un traitement substitutif, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral. Parmi les patients ayant survécu à une tumeur pendant l'enfance, il a été rapporté un risque accru de tumeur secondaire chez les patients traités par la somatropine suite à leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient les tumeurs intracrâniennes, et en particulier les méningiomes, chez les patients traités pour leur tumeur initiale par des radiations à la tête.

Chez les patients présentant des troubles endocriniens, y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne :

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de dépister un éventuel œdème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et, s'il y a lieu, le traitement par la somatropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance attentive de la survenue de symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Leucémie :

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'incidence de la leucémie est augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps :

Comme pour tous les produits contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre Genotonorm. Genotonorm entraîne la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient non répondeur.

Patients âgés :

Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à l'action de Genotonorm et peuvent donc être plus sujets à l'apparition d'effets indésirables.

État critique aigu :

Les effets de Genotonorm sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans 2 études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 mg ou 8 mg de Genotonorm par jour comparativement aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par Genotonorm.

Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.

Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par Genotonorm doit être mis en balance avec le risque potentiel.

Pancréatite :

Bien que rare, il faut prendre en considération l'éventualité d'une pancréatite chez les patients, et particulièrement les enfants, traités par la somatropine qui présentent une douleur abdominale.

Syndrome de Prader-Willi :

Chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi, le traitement devra toujours être associé à un régime hypocalorique.

Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (c'est-à-dire les enfants dont le rapport poids/taille excède 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients avec un ou plusieurs de ces facteurs pourraient présenter un risque accru.

Avant de débuter le traitement par la somatropine chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, une recherche des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil ou d'infection respiratoire, devra être effectuée.

Si lors de la recherche d'obstruction des voies aériennes supérieures, des anomalies sont observées, alors les enfants devront être orientés vers un spécialiste en oto-rhino-laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.

La recherche d'apnée du sommeil devra être effectuée avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance par des méthodes reconnues telles que la polysomnographie ou l'oxymétrie durant la nuit, et surveillée si celle-ci est suspectée.

Si lors du traitement par l'hormone de croissance, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (incluant la survenue ou l'aggravation d'un ronflement), le traitement devra être interrompu, et un nouvel examen ORL devra être réalisé.

Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront être suivis si une apnée du sommeil est suspectée.

Les patients devront être suivis pour les signes d'infections respiratoires, qui devront être diagnostiqués aussi précocement que possible et traités efficacement.

Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance.

Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement.

L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée.

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I/ IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté.

L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russel est limitée.

Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

Insuffisance rénale chronique :

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée de 50 % par rapport à la normale. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale chronique (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré et devra être maintenu pendant la durée du traitement. Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Il n'existe pas, à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Genotonorm.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Un traitement concomitant par les glucocorticoïdes peut inhiber les effets des produits contenant de la somatropine sur l'amélioration de la croissance. Par conséquent, chez les patients traités par les glucocorticoïdes, une surveillance de la croissance doit être effectuée afin d'évaluer l'impact potentiel du traitement par les glucocorticoïdes sur la croissance.

Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P_{450}. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P_{450} 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée, entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue.

Se reporter à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, concernant le diabète et les troubles thyroïdiens, et à la rubrique Posologie/Mode d'administration pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les estrogènes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Aucune étude clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Ainsi, les produits contenant de la somatropine ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine passe dans le lait maternel, cependant l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable. Une attention particulière doit donc être apportée lorsque les produits contenant de la somatropine sont administrés aux femmes qui allaitent.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Genotonorm et Genotonorm Miniquick n'ont aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que œdème périphérique, rigidité musculosquelettique des extrémités, arthralgies, myalgies, paresthésies, sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants, de tels effets indésirables ne sont pas fréquents.
Chez environ 1 % des patients, Genotonorm et Genotonorm Miniquick ont entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les tableaux 1 à 6 montrent les effets indésirables par classe de système d'organe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Essais cliniques menés chez des enfants souffrant de déficit somatotrope :

Tableau 1 : Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance

Classe de système d'organe/Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Leucémie(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies*
Fréquence indéterminée	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction au site d'injection(2)
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	
Fréquence indéterminée	Cortisolémie diminuée(3)

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
(1) Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.
(2) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.
(3) Signification clinique indéterminée.

Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Turner :

Tableau 2 : Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un retard de croissance dû au syndrome de Turner

Classe de système d'organe/Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies*
Fréquence indéterminée	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*, réaction au site d'injection(2)
Investigations	
Fréquence indéterminée	Cortisolémie diminuée(3)

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
(1) Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.
(2) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.
(3) Signification clinique indéterminée.

Essais cliniques chez des enfants souffrant d'une insuffisance rénale chronique :

Tableau 3 : Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un retard de croissance dû à une insuffisance rénale chronique

Classe de système d'organe/Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthralgies*, myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection(2)
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	
Fréquence indéterminée	Cortisolémie diminuée(3)

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
(1) Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.
(2) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.
(3) Signification clinique indéterminée.

Essais cliniques menés chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Tableau 4 : Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un retard de croissance parce que nés petits pour l'âge gestationnel

Classe de système d'organe/Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies*
Fréquence indéterminée	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection(2)
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	
Fréquence indéterminée	Cortisolémie diminuée(3)

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
(1) Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.
(2) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.
(3) Signification clinique indéterminée.

Essais cliniques menés chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi :

Tableau 5 : Traitement au long cours et amélioration de la composition corporelle d'enfants souffrant d'un retard de croissance dû au syndrome de Prader-Willi

Classe de système d'organe/Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies*, myalgies*
Fréquence indéterminée	Rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique*
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection(2)
Investigations	
Fréquence indéterminée	Cortisolémie diminuée(3)

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
(1) Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.
(2) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.
(3) Signification clinique indéterminée.

Essais cliniques chez des adultes souffrant de déficit somatotrope :

Tableau 6 : Traitement substitutif chez des adultes souffrant d'un déficit en hormone de croissance

Classe de système d'organe/Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies*, syndrome du canal carpien
Fréquence indéterminée	Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies*
Fréquent	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème périphérique*
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection(1)
Investigations	
Fréquence indéterminée	Cortisolémie diminuée(2)

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
(1) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.
(2) Signification clinique indéterminée.

Diminution des taux de corticol sérique :

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par Genotonorm.

Syndrome de Prader-Willi :

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie :

Des cas de leucémie (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont certains étaient traités par somatropine et inclus dans l'expérience postcommercialisation. Cependant, il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque de leucémie sans facteurs prédisposants, tels que les radiations de la tête et du cerveau.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calve-Perthes :

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calve-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance recombinantes. L'épiphysiolyse fémorale supérieure est plus fréquente en cas de troubles endocriniens, et la maladie de Legg-Calve-Perthes est plus fréquente en cas d'insuffisance staturale. Mais on ne sait pas si ces deux pathologies sont ou non plus fréquentes pendant le traitement par somatropine. Leur diagnostic doit être envisagé chez un enfant présentant une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables médicamenteux :

D'autres effets indésirables médicamenteux peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, tels qu'une éventuelle hyperglycémie due à une baisse de la sensibilité à l'insuline, une diminution du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie, puis secondairement à une hyperglycémie.
Un surdosage peut, à long terme, conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones de l'antéhypophyse et analogues (code ATC : H01AC01).
La somatropine est une hormone métabolique puissante jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. La somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique, et en mobilisant les graisses corporelles. Le tissu adipeux viscéral est très sensible à la somatropine. La somatropine augmente la lipolyse et diminue l'entrée des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme. La somatropine augmente les concentrations sériques de IGF-I et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3).
Par ailleurs, les actions suivantes ont été mises en évidence :

- Métabolisme lipidique : la somatropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol, et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. En général, l'administration de somatropine chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution des LDL et des apolipoprotéines B sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut aussi être observée.
- Métabolisme glucidique : la somatropine augmente le taux d'insuline, mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. Les enfants ayant un hypopituitarisme ont parfois des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'ils sont à jeun, qui peuvent être corrigés par l'administration de somatropine.
- Métabolisme hydroélectrolytique : le déficit en hormone de croissance s'accompagne d'une diminution des volumes plasmatique et extracellulaire qui augmentent rapidement avec un traitement par la somatropine. La somatropine entraîne une rétention sodée, potassique et du phosphore.
- Métabolisme osseux : la somatropine stimule le renouvellement osseux. Le contenu minéral osseux et la densité osseuse au niveau des sites de charge corporelle augmentent après une administration à long terme de somatropine à des patients ayant un déficit en hormone de croissance et ayant une ostéopénie.
- Capacité physique : la force musculaire et la capacité à l'exercice physique sont améliorées après un traitement à long terme avec la somatropine. La somatropine augmente aussi le débit cardiaque, mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Une diminution de la résistance périphérique vasculaire peut contribuer à cet effet.

Lors d'études cliniques sur des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, des dosages de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été utilisés jusqu'à la taille finale. Pour 56 patients traités en continu et qui ont atteint (ou presque) leur taille finale, la variation moyenne de taille depuis le début du traitement est + 1,90 DS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité de Genotonorm administré par voie sous-cutanée est environ de 80 % à la fois chez les sujets sains et chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance. Le taux plasmatique des valeurs de Cmax et de Tmax est de 13 à 35 ng/ml et de 3 à 6 heures, respectivement, après une dose sous-cutanée de 0,035 mg/kg de Genotonorm.

Élimination :

La demi-vie terminale moyenne de Genotonorm après administration intraveineuse chez des patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance est d'environ 0,4 heure. Cependant, après une administration sous-

cutanée, la demi-vie est de 2 à 3 heures. La différence observée est probablement liée à une absorption lente à partir du site d'injection après administration sous-cutanée.
Sous-populations :
La biodisponibilité absolue de Genotonorm semble similaire chez l'homme et la femme après administration sous-cutanée.
Les informations concernant la pharmacocinétique de la somatropine chez des populations âgées et chez des enfants, dans différentes races et chez des patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont soit inexistantes, soit incomplètes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Dans les études de toxicité générale, de tolérance locale et de toxicité sur la fonction de reproduction, aucun effet pertinent cliniquement n'a pu être observé.
Les résultats des études de génotoxicité in vivo et in vitro portant sur des mutations génétiques et l'induction d'aberrations chromosomiques ont été négatifs.
Une augmentation de la fragilité des chromosomes a été observée dans une étude in vitro sur des lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement de longue durée par la somatropine et après addition d'un médicament radiomimétique, la bléomycine. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.
Dans une autre étude, aucune augmentation d'anomalies chromosomiques n'a été retrouvée dans les lymphocytes des patients traités au long cours par la somatropine.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Genotonorm :
Durée de conservation : 3 ans.
Avant reconstitution :
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à un mois maximum à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 4 semaines entre 2 °C et 8 °C.
D'un point de vue microbiologique, une fois reconstitué, le médicament peut être conservé 4 semaines entre 2 °C et 8 °C.
Toutes autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.
Genotonorm Miniquick :
Durée de conservation : 3 ans.
Avant reconstitution :
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Avant ouverture, le produit peut être sorti du réfrigérateur, sans y être remis, pour une durée maximale de 6 mois à une température ne dépassant pas 25 °C. La date de sortie du réfrigérateur et la nouvelle date de péremption doivent être inscrites sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. Si le médicament n'a pas été utilisé avant cette nouvelle date, il doit être éliminé.
Après reconstitution :
Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.
D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas immédiatement utilisé, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Ne reconstituer la poudre qu'avec le solvant fourni.
Ne pas agiter vigoureusement, car ceci peut entraîner la dénaturation de la substance active. La solution reconstituée est pratiquement incolore ou légèrement opalescente.
La solution injectable reconstituée doit être examinée avant utilisation et seules les solutions limpides exemptes de particules doivent être utilisées.
Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration du produit reconstitué Genotonorm ou Genotonorm Miniquick sont fournies dans la notice, au niveau de la rubrique 3, paragraphe « Injections de Genotonorm » ou « Injections de Genotonorm Miniquick » ainsi que dans les instructions d'utilisation fournies avec le dispositif utilisé.
Lors de l'utilisation du dispositif d'injection, l'aiguille doit être mise en place avant reconstitution.
Genotonorm :
La solution est préparée en vissant le dispositif de reconstitution ou d'injection, ou les différentes parties du stylo prérempli GoQuick de sorte que le solvant se mélange à la poudre dans la cartouche à double compartiment. Dissoudre lentement la poudre par retournement lent.
Genotonorm Miniquick :
La solution est préparée en vissant à fond le piston vers l'intérieur de sorte que le solvant se mélange à la poudre dans la cartouche à double compartiment.
Genotonorm Miniquick est destiné à un usage unique seulement.
Instructions d'élimination :
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Les stylos préremplis GoQuick vides ne doivent jamais être remplis à nouveau et doivent être jetés de façon appropriée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.
Genotonorm :
AMM 3400949741823 (1991, RCP rév 12.09.14) 5,3 mg x 1 stylo.
3400949741991 (1991, RCP rév 12.09.14) 5,3 mg x 5 stylos.
3400934975509 (1991, RCP rév 12.09.14) 5,3 mg x 1 cartouche.
3400949742073 (1992, RCP rév 12.09.14) 12 mg x 1 stylo.
3400949742134 (1992, RCP rév 12.09.14) 12 mg x 5 stylos.
3400934199691 (1992, RCP rév 12.09.14) 12 mg x 1 cartouche.
Genotonorm Miniquick :
AMM 3400934384417 (1997, RCP rév 12.09.14) 0,6 mg.
3400934384585 (1997, RCP rév 12.09.14) 0,8 mg.
3400934384646 (1997, RCP rév 12.09.14) 1 mg.
3400934384707 (1997, RCP rév 12.09.14) 1,2 mg.
3400934384875 (1997, RCP rév 12.09.14) 1,4 mg.
3400934384936 (1997, RCP rév 12.09.14) 1,6 mg.
3400934385018 (1997, RCP rév 12.09.14) 1,8 mg.
3400934385186 (1997, RCP rév 12.09.14) 2 mg.
Prix : 167,83 € (1 stylo à 5,3 mg).
167,83 € (1 cartouche à 5,3 mg).
794,29 € (5 stylos à 5,3 mg).
371,36 € (1 stylo à 12 mg).
371,36 € (1 cartouche à 12 mg).
1745,31 € (5 stylos à 12 mg).
133,72 € (7 seringues à 0,6 mg).
177,14 € (7 seringues à 0,8 mg).
219,67 € (7 seringues à 1 mg).
262,14 € (7 seringues à 1,2 mg).
304,62 € (7 seringues à 1,4 mg).
347,08 € (7 seringues à 1,6 mg).
389,56 € (7 seringues à 1,8 mg).
432,03 € (7 seringues à 2 mg).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 100 % dans toutes les indications thérapeutiques. Dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » : remb Séc soc à 100 % pour l'enfant avec une taille actuelle ⩽ − 3 DS.
Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

GENTALLINE voie parentérale
gentamicine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Aminosides et apparentés

GENTALLINE voie ophtalmique
gentamicine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Ophtalmologie / Antibactériens locaux

GENTAMICINE PANPHARMA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 10 mg : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 10.
Solution injectable à 40 mg, à 80 mg et à 160 mg : Ampoules de 2 ml, coffrets unitaires.
Modèles hospitaliers : Coffrets de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Gentamicine sulfate
exprimé en gentamicine .... 10 mg
ou 40 mg
ou 80 mg
ou 160 mg

Excipients : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, hydrogénosulfite de sodium en solution, édétate de sodium, eau ppi.
Teneur en hydrogénosulfite de sodium (exprimée en anhydride sulfureux) : 1 mg/ml.

DC INDICATIONS
Gentamicine Panpharma solution injectable est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie) :
- En traitement curatif d'infections sévères dues à des espèces bactériennes identifiées ou suspectées, microbiologiquement sensibles à la gentamicine. Dans ces conditions, Gentamicine Panpharma solution injectable peut être utilisé :
  - dans les infections suivantes :
    - infections urinaires,
    - endocardites,
    - méningites,
    - infections ostéoarticulaires,
    - listérioses,

    les patients pouvant présenter une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus ;
  - notamment dans des situations à risque (chocs septiques non documentés microbiologiquement, infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger) ;
  - notamment chez des sujets à risque (patients immunodéprimés, nouveau-nés).
- En traitement préventif, en prophylaxie des infections postopératoires et en prophylaxie lors d'actes radiologiques et médecine interventionnelle, selon les recommandations de bon usage des antibiotiques.

La gentamicine est généralement utilisée en traitement curatif en association à d'autres antibiotiques, en particulier avec des bêtalactamines. Elle peut cependant être prescrite en monothérapie dans certaines situations cliniques, notamment dans le traitement d'infections urinaires.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
MODE D'ADMINISTRATION :
Administration par voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes.
La voie intramusculaire est à éviter dans la mesure du possible, mais peut être pratiquée à titre exceptionnel tenant compte que cette voie n'offre pas les mêmes garanties que la voie intraveineuse.
POSOLOGIE :
La dose dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, de la fonction rénale du patient et de la bactérie identifiée.
La dose est exprimée selon le poids corporel du patient.
Il existe plusieurs présentations de gentamicine dont certaines sont plus adaptées aux fortes doses à administrer par voie intraveineuse (dosage 160 mg).
Voie intraveineuse :
Adulte :
Chez le sujet à fonction rénale normale :
Traitement curatif :
- Rythmes d'administration :
  Le schéma posologique préférentiel est la dose unique journalière (DUJ), soit la totalité de la dose journalière administrée en une seule injection quotidienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une dose journalière répartie en 2 à 3 injections quotidiennes est possible, notamment dans certaines situations (notamment les endocardites).
- Doses :
  La dose varie de 3 à 8 mg/kg/jour selon les recommandations officielles, la dose maximale de 8 mg/kg/jour étant surtout recommandée en début de traitement, dans des infections graves et/ou en cas de risque d'infection due à une souche bactérienne de sensibilité diminuée ayant une concentration minimale inhibitrice (CMI) augmentée à la gentamicine.
- Durée de traitement :
  La gentamicine est généralement utilisée en début de traitement d'une association d'antibiotiques, et pour une durée maximale de 5 jours, avec arrêt généralement après 24 à 72 heures de traitement (correspondant à l'obtention des résultats de l'antibiogramme).
- Dosages plasmatiques :
  Comme pour tout aminoside, le suivi d'un traitement par gentamicine peut nécessiter la surveillance des concentrations plasmatiques de l'antibiotique. Le pic plasmatique (Cmax) évalue l'efficacité (atteinte des objectifs pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, cf Pharmacodynamie) et la concentration résiduelle (Cmin) est prédictive de la toxicité. Les dosages plasmatiques ne doivent pas être systématiques et sont à réserver à certaines situations selon les recommandations en vigueur.
  Entre autres, il n'y a pas lieu d'effectuer de dosages plasmatiques pour un traitement d'une durée de 3 jours maximum chez des patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue. En revanche, les dosages plasmatiques sont à pratiquer comme suit :
  - dosage du pic plasmatique à effectuer : 30 minutes après la fin de la perfusion de l'aminoside (dont la durée doit également être de 30 minutes) ; après la première injection de l'aminoside chez des patients sévères ;
  - dosage de la concentration résiduelle à effectuer : si la durée de traitement est supérieure à 5 jours (après 48 heures de traitement) ou en cas d'insuffisance rénale ; si les taux résiduels (Cmin) sont supérieurs aux objectifs maximaux de concentrations pour la gentamicine [pic (Cmax) = 30 à 40 mg/l ; résiduelle (Cmin) < 0,5 mg/l] requérant un espacement des injections.

Traitement prophylactique :
L'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période préopératoire, à 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.
L'administration de l'antibiotique doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes.
L'administration intraveineuse est requise.
Insuffisant rénal :
Traitement curatif :
Il est indispensable de privilégier le schéma en DUJ, de pratiquer des dosages plasmatiques (pic et résiduel) pour ajuster les posologies et les intervalles entre chaque injection, de privilégier les durées courtes de traitement (en règle générale : 1 ou 2 injections), de tenir compte des autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides, de surveiller les fonctions rénale et auditive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables).
- Première injection :
  La posologie de la première injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale (incluant toutes les situations d'épuration extrarénale).
  En cas de dialyse, les injections doivent se faire 2 à 4 heures avant la séance de dialyse pour diminuer le potentiel de toxicité.
- Si plusieurs injections :
  Il convient de pratiquer des réinjections à la même dose que celle de la première injection, sauf si nécessité d'une adaptation de la dose unitaire d'après le dosage du pic.
  Insuffisant rénal sans épuration extrarénale : aucune réinjection n'est à effectuer tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Si le dosage de la résiduelle (généralement réalisé à la 24^e heure) est supérieur au seuil de toxicité, il faut répéter le dosage 24 heures plus tard.
  En cas d'impossibilité de pratiquer des dosages, le moment de réinjection est déterminé par la valeur de la clairance de la créatinine (schéma du Hartford Hospital) selon le tableau ci-après :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Délai entre deux injections
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
< 20	Dosage impératif du taux résiduel

  Épuration extrarénale continue : l'ajustement du traitement sera à envisager en réalisant des dosages répétés de la résiduelle ; la gentamicine est à réinjecter uniquement lorsque le taux est inférieur au seuil de toxicité (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé :
Les modalités de traitement doivent être adaptées à la fonction rénale.
Sujet obèse :
La dose en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé :
Poids corrigé = poids idéal* + 0,43 x surcharge pondérale (surcharge pondérale = poids total − poids idéal)
* Formule de Lorentz (poids idéal exprimé en kg) :
Femme = taille (cm) − 100 − [taille (cm) − 150]/2
Homme = taille (cm) − 100 − [taille (cm) − 150]/4
Conditions de l'utilisation de cette formule :
- âge supérieur à 18 ans,
- taille entre 140 et 220 cm.

Insuffisant hépatique :
La gentamicine est contre-indiquée en cas de cirrhose sévère de grades B et C selon la classification de Child- Pugh (cf Contre-indications). Dans les autres cas d'insuffisance hépatique, la prescription de gentamicine est possible et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Population pédiatrique :
Traitement curatif :
Une attention particulière doit être portée sur la préparation (dilution) et la quantité administrée. Toute erreur, même faible, peut avoir un retentissement majeur sur les concentrations sériques obtenues.
Les doses exprimées en mg/kg chez le nourrisson et l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte, et la dose unique journalière reste la règle.
Pour les nouveau-nés, il convient d'adapter les posologies selon l'âge post-conceptionnel en considérant les recommandations en vigueur.
Voie intramusculaire :
Si la voie intramusculaire doit être utilisée, les schémas d'administration sont identiques à ceux préconisés pour la voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la gentamicine, aux autres antibiotiques da la famille des aminosides ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Cirrhose de grades B et C selon la classification de Child-Pugh.
- Myasthénie.

- Administration par voie sous-cutanée pour absence d'efficacité et survenue de nécrose au site d'injection.
- Administration simultanée d'un autre aminoside (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation des aminosides doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription (indications limitées aux infections sévères ou dues à des bactéries résistantes, schémas d'administration à respecter) et s'accompagner d'une surveillance adaptée. La prescription de la gentamicine doit répondre à cet objectif.

Dose unique journalière :

Les données sur la dose unique journalière (DUJ) montrent que cette modalité de prescription :
- optimise les paramètres de pharmacocinétique-pharmacodynamie (cf Pharmacodynamie),
- favorise la diffusion tissulaire,
- a une efficacité clinique au moins identique à celle obtenue après une administration répartie en plusieurs injections quotidiennes,
- est responsable de toxicités rénale et auditive comparables voire inférieures à celles observées avec d'autres modalités d'administration,
- diminue le risque d'émergence de mutants résistants.

Insuffisance rénale :

En présence d'insuffisance rénale préexistante aiguë ou chronique, l'aminoside n'est utilisé que s'il est absolument nécessaire. Toutes les alternatives non néphrotoxiques possibles doivent être recherchées.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, des adaptations posologiques sont requises (cf Posologie/Mode d'administration).

Atteintes rénales et cochléovestibulaires :

Altération de la fonction rénale :

Les signes cliniques d'atteinte rénale sont : protéinurie, cylindrurie, hématurie, oligurie, augmentation des concentrations sanguines de créatinine et d'urée. Dans des cas isolés, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître (cf Effets indésirables).

Effets sur les nerfs cochléovestibulaires :

Une atteinte des nerfs cochléovestibulaires (huitième nerf crânien) où l'équilibre et l'audition sont touchées, est possible. L'atteinte vestibulaire est la plus fréquente des réactions ototoxiques. La perte de l'audition se manifeste tout d'abord par une diminution de l'acuité des sons élevés et est en général irréversible.

Les symptômes d'ototoxicité sont : étourdissement, bourdonnements/sifflements auditifs (acouphènes), vertiges et moins couramment, perte de l'audition (cf Effets indésirables).

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse intermittente ou en dialyse péritonéale chronique, la toxicité est essentiellement auditive, le rein n'étant plus fonctionnel.

Particularités pédiatriques :

D'après les données disponibles, les toxicités rénale et auditive demeurent rares chez les nouveau-nés et les enfants.

Facteurs de risque :

Les risques de survenue de toxicités rénale et auditive augmentent pour les durées de traitement supérieures à 5-7 jours, même chez le sujet sain ; ils sont majorés chez l'insuffisant rénal. Néanmoins, une toxicité précoce peut apparaître dès les premières doses.

La toxicité rénale est indépendante de la concentration plasmatique obtenue au pic (Cmax).

Concernant les toxicités auditive et vestibulaire, aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec le niveau de concentration plasmatique obtenue au pic, même si le traitement est administré en dose unique journalière.

Les facteurs de risque principaux de néphrotoxicité (et d'ototoxicité pour certains) sont :

Situations cliniques les plus fréquentes favorisant une hypoperfusion rénale et s'accompagnant d'une moindre élimination des aminosides :
- âge > 75 ans (altération physiologique de la fonction rénale dès 60 ans),
- déshydratation, souvent liée à l'âge,
- association à certains médicaments, surtout les diurétiques de l'anse (cf Interactions),
- insuffisance ventriculaire gauche, hypovolémie, état de choc,
- hypoalbuminémie,
- cirrhose de grades B et C selon la classification de Child-Pugh (cf Contre-indications).

Situations cliniques majorant le risque d'atteinte rénale :
- néphropathie préexistante ou concomitante,
- association avec certains médicaments (cf Interactions).

Troubles neuromusculaires :

Étant donné que la gentamicine a des propriétés de blocage neuromusculaire, une attention particulière doit être portée chez les patients ayant une maladie neuromusculaire préexistante (par exemple maladie de Parkinson). Il est impératif d'instaurer un suivi étroit chez de tels patients (cf Effets indésirables).

Des blocages neuromusculaires et des paralysies respiratoires ont été rapportés à la suite de l'administration d'aminosides chez des patients ayant reçu des curares lors d'une anesthésie. Ces patients doivent aussi faire l'objet d'un suivi très étroit (cf Effets indésirables).

Diarrhée associée aux antibiotiques et colites pseudomembraneuses :

Des diarrhées et des colites pseudomembraneuses liées aux antibiotiques ont été observées lors de l'utilisation de la gentamicine. Ces diagnostics doivent être considérés chez tout patient qui développe une diarrhée pendant ou après le traitement. La gentamicine doit être arrêtée si une diarrhée sévère et/ou sanglante apparaît pendant le traitement et une thérapie adaptée doit être initiée. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés (cf Effets indésirables).

Associations médicamenteuses :

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec la polymyxine B ou la toxine botulique (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments néphrotoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs », le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

Médicaments ototoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité propre augmente le risque d'atteinte cochléovestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance de la fonction auditive. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les antibiotiques de la famille des glycopeptides, telles que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les cytotoxiques tels que les organoplatines, et les diurétiques de l'anse.

Contre-indiquées :
- Autres aminosides en administration simultanée : risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

Déconseillées :
- Polymyxine B : addition des effets néphrotoxiques. Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable.
- Toxine botulique : risque d'augmentation des effets de la toxine botulique avec les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme). Utiliser un autre antibiotique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Céfalotine : l'augmentation de la néphrotoxicité des aminosides par la céfalotine est discutée. Surveillance de la fonction rénale.
- Curares : potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.
- Diurétiques de l'anse : augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques de l'aminoside (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible sous contrôle de l'état d'hydratation, des fonctions rénale et cochléovestibulaire, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.

A prendre en compte :
- Autres aminosides en administration successive : prendre en compte le risque d'ototoxicité cumulative.
- Amphotéricine B administrée par voie IV : risque accru de néphrotoxicité.
- Ciclosporine : augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule, avec majoration du risque néphrotoxique.
- Organoplatines : addition des effets néphrotoxiques et/ou ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.
- Tacrolimus : augmentation de la créatininémie plus importante que sous tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les indications doivent être limitées aux tableaux cliniques sévères en l'absence d'alternative. Dans le cas d'une exposition en cours de grossesse, il est souhaitable d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né (otoémissions).

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible en cas de traitement par la gentamicine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, n'a été réalisée.

Comme ce traitement est susceptible d'entraîner des troubles de l'équilibre, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables considérés comme les plus probablement liés au traitement sont listés ci-dessous par organe et par fréquence. Les fréquences sont définies par :

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Très rare	Surinfection (avec des germes résistants à la gentamicine), colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)[1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Dyscrasie
Très rare	Thrombocytopénie, réticulocytopénie, leucopénie, éosinophilie, granulocytopénie, anémie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité de degré de gravité variable, allant du rash et du prurit, de la fièvre d'origine médicamenteuse à des réactions d'hypersensibilité aiguës sévères (anaphylaxie), jusqu'au choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, syndrome de type Bartter chez des patients traités à fortes doses sur une longue durée (plus de 4 semaines), perte de l'appétit, perte de poids
Très rare	Hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Très rare	Confusion, hallucinations, dépression
Affections du système nerveux	
Rare	Polyneuropathies, paresthésies périphériques
Très rare	Encéphalopathie, convulsions, blocage neuromusculaire, étourdissements, vertiges, troubles de l'équilibre, céphalées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Très rare	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Atteinte vestibulaire, perte de l'audition, maladie de Ménière, acouphènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Très rare	Hypotension, hypertension
Affections gastro-intestinales	
Rare	Vomissements, nausées, augmentation de la salivation, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation des phosphatases alcalines (ALP) (toutes sont réversibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Exanthème cutané allergique
Rare	Coloration rouge de la peau
Très rare	Syndrome de Lyell[1], syndrome de Stevens-Johnson[2], érythème multiforme, alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Douleur musculaire (myalgie)
Très rare	Amyostasie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Altération de la fonction rénale
Rare	Augmentation de l'azotémie (réversible)
Très rare	Insuffisance rénale aiguë, hyperphosphaturie, aminoacidurie, syndrome de Fanconi chez des patients recevant un traitement prolongé à fortes doses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Augmentation de la température corporelle
Très rare	Douleur au site d'injection

(1) Généralement, dans ces cas, d'autres antibiotiques sont aussi impliqués.

(2) Peut survenir en tant que réactions d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La gentamicine a une marge thérapeutique étroite. En cas d'accumulation, des lésions rénales et des lésions des nerfs vestibulocochléaires peuvent apparaître.

Traitement en cas de surdosage :

Arrêter le traitement. Il n'y a pas d'antidote spécifique. La gentamicine peut être éliminée du sang par dialyse.

Traitement des blocages neuromusculaires :

En cas de blocage neuromusculaire, l'administration de chlorure de calcium est recommandée ainsi que le recours à la ventilation artificielle si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres aminosides (code ATC : J01GB03).

Mécanisme d'action :

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides.

La gentamicine a un effet bactéricide à la fois sur la prolifération et sur l'état de latence des bactéries. Elle forme une liaison avec les sous-unités 30S des ribosomes bactériens, ce qui entraîne une « fausse lecture » de l'ARNm.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie :

La bactéricidie des aminosides est in vitro « concentration-dépendante ». Cette bactéricidie s'accompagne d'un effet post-antibiotique (EPA) prolongé et d'une résistance adaptative à la première dose (diminution de la vitesse de bactéricidie, augmentation des CMI et diminution de la durée de l'EPA).

En termes de pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK/PD), l'efficacité est liée à la relation qui existe entre la concentration maximale obtenue après une injection (Cmax) et la CMI pour le germe impliqué.

L'effet thérapeutique est maximal si le ratio Cmax/CMI est ⩾ 8 à 10 ; la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-10 fois la CMI du germe.

La gentamicine étant le plus souvent prescrite en probabiliste (germe et/ou sensibilité non connus), pour atteindre les objectifs de PK/PD, compte tenu des concentrations critiques de gentamicine (concentration critique supérieure à 4 mg/l), le pic plasmatique maximum ciblé est de 30 à 40 mg/l.

Les objectifs de PK/PD restent les mêmes quel que soit le terrain (insuffisant rénal, sujet âgé > 75 ans, obèse, femme enceinte et allaitante).

L'efficacité des aminosides n'est pas influencée par la densité bactérienne (absence d'effet inoculum).

Mécanismes de résistance :

Les mécanismes de résistances acquises aux aminosides sont très variés. Les plus fréquents sont d'origine plasmidique, par l'intermédiaire de gènes codant des enzymes qui modifient, de façon variable, les différents aminosides.

Les autres mécanismes de résistance acquise sont l'efflux, une imperméabilité ou une mutation des protéines ribosomales. Ils affectent également de façon variable les différents aminosides. L'enzyme AAC(6')-Ib-cr est le premier capable d'inactiver à la fois les aminosides et les quinolones par acétylation.

La fréquence des résistances dans la flore intestinale lors de traitements systémiques est négligeable car ces molécules ne sont pas éliminées par voie digestive.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (version 2.0. 2012-01-01)

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Enterobacteriaceae	S ⩽ 2 mg/l	R > 4 mg/l
Pseudomonas spp.	S ⩽ 4 mg/l	R > 4 mg/l
Acinetobacter spp.	S ⩽ 4 mg/l	R > 4 mg/l
Staphylococcus (S. aureus, staphylocoques à coagulase négative)	S ⩽ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces	S ⩽ 2 mg/l	R > 4 mg/l

Spectre d'activité antibactérienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus sensible à la méticilline.
- Aérobies à Gram – : Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Francisella tularensis, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Salmonella enterica subsp. enterica, Serratia marcescens, Yersinia enterolitica, Yersinia pseudotuberculosis.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus.

- Aérobies à Gram – : acinetobacter spp., Citrobacter freundii, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, streptococcus spp.
- Aérobies à Gram – : Burkholderia cepacia, Legionella pneumophila, Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies.
- Autres : pathogènes atypiques, chlamydia spp., chlamydophila spp., mycoplasma spp., ureaplasma urealyticum.

Associations à d'autres antibiotiques :
L'association des aminosides aux bêtalactamines est synergique in vitro et montre un intérêt dans les modèles animaux en termes d'efficacité et de limitation d'émergence des résistances.
Les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une association dans le but de rechercher une synergie bactéricide (essentiellement démontrée in vitro) ; prévenir l'émergence de résistances et élargir le spectre d'activité du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Solutions injectables à 10 mg, 40 mg et 80 mg :
Distribution :
Concentrations sériques :
- Chez le sujet présentant une fonction rénale normale : Après administration par voie IM à la dose unitaire de 1 mg/kg, le pic sérique, atteint au bout de 30 à 60 minutes, est de l'ordre de 4 µg/ml. Des concentrations plasmatiques actives persistent pendant environ 6 heures.
  Il est possible de procéder, toutes les 8 heures, à des réinjections de la dose unitaire de 1 mg/kg sans qu'il en résulte d'accumulation sérique.
- Chez le sujet insuffisant rénal :
  Le pic sérique est légèrement plus élevé et les concentrations plasmatiques sont plus prolongées. Il convient d'espacer les réinjections de la dose unitaire de 1 mg/kg en fonction de l'importance de l'atteinte rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Demi-vies :
La demi-vie de la gentamicine est d'un peu plus de 2 heures chez l'adulte normorénal.
Elle est de 3 h-3 h 30 chez le nourrisson et de 5 h 25-5 h 50 chez le nouveau-né.
En présence d'un déficit de la fonction rénale, cette demi-vie est d'autant plus allongée que le déficit est plus important.
Diffusion tissulaire et humorale :
Après administration par voie parentérale, la gentamicine est retrouvée dans la plupart des tissus et liquides biologiques.
Des taux thérapeutiques sont présents dans le sérum.
Les concentrations dans le parenchyme rénal sont très supérieures aux taux plasmatiques.
Des concentrations de l'ordre de 40 % et plus sont retrouvées dans les sécrétions bronchiques, l'os infecté, le liquide et le tissu synovial, la peau, la plèvre, le péricarde, la cavité péritonéale et le liquide d'ascite.
La gentamicine ne pénètre pas dans la prostate.
Elle traverse la barrière fœtoplacentaire.
Par contre, elle ne franchit pratiquement pas la barrière hémoméningée.
Le passage dans le lait maternel est négligeable.
La gentamicine diffuse à travers les membranes utilisées dans les hémodialyses.
Liaison aux protéines plasmatiques :
Aux taux thérapeutiques et dans les conditions physiologiques normales, la liaison de la gentamicine aux protéines plasmatiques est faible, comprise entre 0 et 3 %.
Biotransformation :
La gentamicine ne subit pas de transformation métabolique.
Excrétion :
L'excrétion de l'antibiotique est essentiellement rénale par filtration glomérulaire sous forme non métabolisée et, par conséquent, active. Il existe une petite réabsorption tubulaire. En moyenne, 60 % de la dose injectée sont éliminés dans les urines au cours des 6 premières heures et 85 % au bout de 24 heures.
L'élimination urinaire décroît parallèlement au degré de l'insuffisance rénale.
Cependant, chez les insuffisants rénaux non anuriques, les concentrations urinaires obtenues dans les échantillons recueillis de 12 à 24 heures après l'injection (8 à 10 µg/ml) restent supérieures à la CMI des germes sensibles.
La clairance rénale de la gentamicine décroît au prorata de l'insuffisance rénale, mais sans modification significative du rapport clairance rénale/clairance de la créatinine qui reste voisin de 60 à 70 %.
Les concentrations biliaires sont généralement basses, reflétant une élimination biliaire faible.

Solution injectable à 160 mg :
Distribution :
Concentrations sériques :
Chez le sujet présentant une fonction rénale normale : Après administration par voie IM à la dose unitaire de 160 mg, le pic sérique, atteint au bout de 30 à 60 minutes, est d'environ 9 µg/ml. Des concentrations plasmatiques actives persistent pendant au moins 8 heures.
Il est possible de procéder, toutes les 24 heures, à des réinjections de la dose unitaire de 160 mg sans qu'il en résulte d'accumulation sérique.
Demi-vies :
La demi-vie de la gentamicine est d'un peu plus de 2 heures chez l'adulte normorénal.
Elle est de 3 h-3 h 30 chez le nourrisson et de 5 h 25-5 h 50 chez le nouveau-né.
En présence d'un déficit de la fonction rénale, cette demi-vie est d'autant plus allongée que le déficit est plus important.
Diffusion tissulaire et humorale :
Après administration par voie parentérale, la gentamicine est retrouvée dans la plupart des tissus et liquides biologiques.
Des taux thérapeutiques sont présents dans le sérum.
Les concentrations dans le parenchyme rénal sont très supérieures aux taux plasmatiques.
La gentamicine ne pénètre pas dans la prostate.
Elle traverse la barrière fœto-placentaire.
Le passage dans le lait maternel est négligeable.
La gentamicine diffuse à travers les membranes utilisées dans les hémodialyses.
Liaison aux protéines plasmatiques :
Aux taux thérapeutiques et dans des conditions physiologiques normales, la liaison de la gentamicine aux protéines plasmatiques est faible, comprise entre 0 et 3 %.
Biotransformation :
La gentamicine ne subit pas de transformation métabolique.
Excrétion :
L'excrétion de l'antibiotique est essentiellement rénale par filtration glomérulaire sous forme non métabolisée et, par conséquent, active. Il existe une petite réabsorption tubulaire.
Après une injection de 160 mg de gentamicine, les taux urinaires sont, en moyenne, de 188 µg/ml pendant les 8 heures qui suivent l'injection, de 60 µg/ml de la 8^e^ à la 16^e^ heure et de 34 µg/ml de la 16^e^ à la 24^e^ heure.
La clairance rénale de la gentamicine est légèrement inférieure à celle de la créatinine endogène.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Au cours des études de toxicité chronique réalisées chez le rat et le chien, des effets néphrotoxiques et ototoxiques ont été observés.
Potentiel génotoxique et cancérogenèse :
Le potentiel mutagène de la gentamicine n'a pas été étudié selon les exigences réglementaires.
Aucune donnée de cancérogenèse n'est nécessaire du fait de la courte durée d'utilisation du médicament.
Toxicité sur la reproduction :
Comme observé dans la famille des aminosides, il existe avec la gentamicine un risque potentiel d'atteintes rénales et auditives (oreille interne) pour le fœtus.
Des anomalies rénales ont été documentées chez les rats et les cobayes après administration de gentamicine chez les femelles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.
Pas de condition particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932695300 (1984, RCP rév 10.08.04) 1 amp 10 mg.
3400935120250 (1984, RCP rév 10.08.04) 10 amp 10 mg.
3400932695249 (1984, RCP rév 28.11.11) 1 amp 40 mg.
3400935120311 (1984, RCP rév 28.11.11) 10 amp 40 mg.
3400932695010 (1984, RCP rév 28.11.11) 1 amp 80 mg.
3400935120489 (1984, RCP rév 28.11.11) 10 amp 80 mg.
3400932695188 (1984, RCP rév 06.01.12) 1 amp 160 mg.
3400935120540 (1984, RCP rév 06.01.12) 10 amp 160 mg.
Prix : 0,81 € (1 ampoule à 10 mg).
1,21 € (1 ampoule à 40 mg).
1,76 € (1 ampoule à 80 mg).
2,68 € (1 ampoule à 160 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

PANPHARMA
ZI du Clairay. 35133 Luitré
Tél : 02 99 97 92 12. Fax : 02 99 97 91 27
Site web : www.panpharma.fr

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

GENVOYA®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (en forme de bâtonnet, de couleur verte, de 19 mm x 8,5 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 510 » sur l'autre face) : Flacon de 30, avec bouchon de sécurité enfant + déshydratant de gel de silice et un tampon, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p cp
Elvitégravir (DCI)	150 mg
Cobicistat (DCI)	150 mg
Emtricitabine (DCI)	200 mg
Ténofovir (DCI) alafénamide fumarate exprimé en ténofovir alafénamide	10 mg

Excipients : Noyau : lactose (sous forme monohydratée), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, dioxyde de silice, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol (E1521), talc (E553B), laque aluminique d'indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172).
Excipient à effet notoire : lactose, sous forme monohydratée (61 mg/cp).

DC INDICATIONS

Genvoya est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
POSOLOGIE :
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg :
Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture.
Si le patient oublie de prendre une dose de Genvoya et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Genvoya dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Genvoya et s'en aperçoit plus de 18 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.
Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Genvoya, il doit prendre un autre comprimé.
Personnes âgées :
Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ⩾ 30 mL/min.
Le traitement par Genvoya ne doit pas être initié chez les patients présentant une ClCr estimée < 30 mL/min car les données disponibles concernant l'utilisation de Genvoya chez cette population sont limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Le traitement par Genvoya doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Genvoya n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation de Genvoya n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Genvoya doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Co-administration de Genvoya avec les médicaments suivants, en raison du risque potentiel d'effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital, ou de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle à Genvoya (cf Interactions) :
- antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques : alfuzosine ;
- antiarythmiques : amiodarone, quinidine ;
- anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ;
- antimycobactériens : rifampicine ;
- dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine ;
- agents de motilité gastro-intestinale : cisapride ;
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine ;
- neuroleptiques : pimozide ;
- inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ;
- sédatifs/hypnotiques : midazolam par voie orale, triazolam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise substantiellement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C :
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.
La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies.
Le ténofovir alafénamide est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB). L'arrêt du traitement par Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Genvoya doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement.
Maladie hépatique :
La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé(e).
Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.
Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.
Syndrome de Restauration Immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généra-

lisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces évènements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes :

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Genvoya ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Néphrotoxicité :

Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant de l'exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (cf Sécurité préclinique).

Co-administration d'autres médicaments :

Certains médicaments ne doivent pas être co-administrés avec Genvoya (cf Contre-indications, Interactions).

Genvoya ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux (cf Interactions).

Genvoya ne doit pas être administré conjointement à des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, lesquels sont utilisés dans le traitement de l'infection par le VHB (cf Interactions).

Impératifs en matière de contraception :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (cf Interactions et Fertilité/Grossesse/Allaitement). L'effet de la co-administration de Genvoya avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'est pas connu et cette co-administration doit donc être évitée.

Excipients :

Genvoya contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Genvoya ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. Ce document ne contient donc aucune information relative aux interactions médicamenteuses avec d'autres agents antirétroviraux (dont les IP et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI]) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Genvoya ne doit pas être administré conjointement à des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Elvitégravir :

L'elvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A, et les médicaments induisant ou inhibant le CYP3A peuvent altérer l'exposition à l'elvitégravir. La co-administration de Genvoya avec des médicaments induisant le CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et une réduction de l'effet thérapeutique de Genvoya (voir « Utilisations concomitantes contre-indiquées » et rubrique Contre-indications). L'elvitégravir peut potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT). Par conséquent, il est susceptible de provoquer une diminution de la concentration plasmatique des substrats de ces enzymes.

Cobicistat :

Le cobicistat est un substrat du CYP3A et un puissant inhibiteur de ce dernier. Le cobicistat est également un faible inhibiteur du CYP2D6 et il est métabolisé par ce cytochrome, dans une moindre mesure. Les médicaments inhibant le CYP3A peuvent réduire la clairance du cobicistat, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du cobicistat.

Les médicaments dont le métabolisme dépend largement du CYP3A et qui sont fortement soumis à l'effet de premier passage sont ceux dont l'exposition risque le plus de connaître d'importantes augmentations en cas de co-administration avec le cobicistat (voir « Utilisations concomitantes contre-indiquées » et rubrique Contre-indications).

Le cobicistat est un inhibiteur des transporteurs suivants : glycoprotéine P (P-gp), protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), polypeptide de transport des anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits.

Emtricitabine :

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible.

La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide :

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la BCRP. Les médicaments altérant fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide. Cependant, lors de la co-administration avec le cobicistat contenu dans Genvoya, une inhibition quasi-maximale de la P-gp par le cobicistat est atteinte, ce qui augmente la disponibilité du ténofovir alafénamide jusqu'à des niveaux d'exposition comparables à ceux obtenus avec 25 mg de ténofovir alafénamide administrés seuls. Par conséquent, aucune augmentation supplémentaire de l'exposition au ténofovir alafénamide après administration de Genvoya conjointement à un autre inhibiteur de la P-gp et/ou de la BCRP (kétoconazole, p. ex.) n'est attendu. Il n'est pas connu si la co-administration de Genvoya et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat, p. ex.) est susceptible d'augmenter l'exposition systémique au ténofovir. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant le ténofovir alafénamide, avec d'autres médicaments est faible. Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur du CYP3A4. *In vitro*, le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP. Les inhibiteurs de l'OATP et de la BCRP comprennent la ciclosporine.

Utilisations concomitantes contre-indiquées :

La co-administration de Genvoya avec certains médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui peut être associé à un risque potentiel d'effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital tels que : vasospasme ou ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergotamine ou l'ergométrine par ex.), myopathie, notamment rhabdomyolyse (avec la simvastatine ou la lovastatine par ex.), sédation prolongée ou accrue, ou dépression respiratoire (avec le midazolam par voie orale ou le triazolam par ex.). La co-administration de Genvoya avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, la quinidine, le cisapride, le pimozide, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La co-administration de Genvoya et de certains médicaments inducteurs du CYP3A, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte d'effet thérapeutique, et le développement de résistance (cf Contre-indications).

Autres interactions :

Le cobicistat et le ténofovir alafénamide ne sont pas des inhibiteurs de l'UGT1A1 humaine *in vitro*. Il n'est pas connu si le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs des autres enzymes UGT.

Les interactions entre les composants de Genvoya et les autres médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une administration concomitante sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Les interactions décrites reposent sur des études menées avec Genvoya ou les composants de Genvoya (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir alafénamide) administrés individuellement et/ou en association, ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Genvoya.

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Genvoya et d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}[1]
ANTI-INFECTIEUX	
Antifongiques	
Kétoconazole (200 mg 2 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)[2]	Elvitégravir : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 67 % C_{max} : ↔ Les concentrations de kétoconazole et/ou de cobicistat peuvent augmenter en cas de co-administration avec Genvoya.
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : Quand le kétoconazole est administré avec Genvoya, la dose quotidienne maximale de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration.	
Itraconazole[3] Voriconazole[3] Posaconazole[3] Fluconazole	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations d'itraconazole, de fluconazole et de posaconazole peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat. Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec Genvoya.
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : La co-administration avec Genvoya doit faire l'objet d'une surveillance clinique. Quand l'itraconazole est administré avec Genvoya, la dose quotidienne maximale d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour justifier l'utilisation concomitante du voriconazole et de Genvoya.	
Antimycobactériens	
Rifabutine (150 mg un jour sur deux)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)	La co-administration de rifabutine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que l'apparition d'une résistance. Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine : ASC : ↑ 525 % C_{min} : ↑ 394 % C_{max} : ↑ 384 % Elvitégravir : ASC : ↓ 21 % C_{min} : ↓ 67 % C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : La co-administration de Genvoya et de rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Comme une augmentation de l'exposition à la désacétyl-rifabutine est à prévoir, une surveillance accrue s'impose pour pouvoir repérer d'éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment une neutropénie ou une uvéite. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine et provoque un risque de résistance à la rifamycine et d'échec thérapeutique.	
Médicaments anti-virus de l'hépatite C	
Lédipasvir (90 mg 1 x /jour)/ Sofosbuvir (400 mg 1 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)/ Emtricitabine (200 mg 1 x /jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1 x /jour)[5]	Lédipasvir : ASC : ↑ 79 % C_{min} : ↑ 93 % C_{max} : ↑ 65 % Sofosbuvir : ASC : ↑ 47 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 28 % Métabolite du sofosbuvir GS-566500 : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 66 % C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 46 % C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↑ 53 % C_{min} : ↑ 225 % C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir/sofosbuvir et de Genvoya n'est requise en cas de co-administration.	
Sofosbuvir (400 mg 1 x /jour)/ Velpatasvir (100 mg 1 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)/ Emtricitabine (200 mg 1 x /jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1 x /jour)[5]	Sofosbuvir : ASC : ↑ 37 % C_{min} : NA C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir : GS-331007 : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 58 % C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↑ 50 % C_{min} : ↑ 60 % C_{max} : ↑ 30 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 103 % C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↓ 20 %
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir/velpatasvir et de Genvoya n'est requise en cas de co-administration.	
Bocéprévir	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée.
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : La co-administration avec le bocéprévir est susceptible d'avoir un effet défavorable sur l'activation intracellulaire et l'efficacité antivirale clinique du ténofovir alafénamide ; par conséquent, la co-administration de Genvoya et du bocéprévir n'est pas recommandée.	
Antibiotiques macrolides	
Clarithromycine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de clarithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Genvoya.
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : La posologie de la clarithromycine doit être définie en fonction de la ClCr du patient, en tenant compte de l'effet du cobicistat sur la ClCr et la créatinine sérique (cf Effets indésirables). - Patients présentant une ClCr supérieure ou égale à 60 mL/min : aucune adaptation de la posologie de la clarithromycine n'est nécessaire. - Patients présentant une ClCr comprise entre 30 mL/min et 60 mL/min : la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.	
Télithromycine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de télithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Genvoya.
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration avec Genvoya.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine (200 mg 2 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)	La co-administration de carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat. Elvitégravir : ASC : ↓ 69 % C_{min} : ↓ 97 % C_{max} : ↓ 45 % Cobicistat : ASC : ↓ 84 % C_{min} : ↓ 90 % C_{max} : ↓ 72 % Carbamazépine : ASC : ↑ 43 % C_{min} : ↑ 51 % C_{max} : ↑ 40 % Carbamazépine-10,11-époxyde : ASC : ↓ 35 % C_{min} : ↓ 41 % C_{max} : ↓ 27 %
Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya : La carbamazépine diminue les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et du cobicistat, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique, ainsi qu'à l'apparition d'une résistance. La co-administration de Genvoya avec la carbamazépine est contre-indiquée (cf Contre-indications).	

GLUCOCORTICOÏDES

Tous les corticostéroïdes à l'exception des produits à usage cutané

Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone)	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Genvoya, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
L'utilisation concomitante de Genvoya et de corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie nasale) peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, notamment le syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne.
La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes dont le métabolisme est moins dépendant du CYP3A, par exemple la béclométhasone prise par voie intranasale ou par inhalation, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.

ANTIACIDES

Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 mL)/ Elvitégravir (dose unique de 50 mg)/ Ritonavir (dose unique de 100 mg)	Elvitégravir (administration de la suspension antiacide après ± 2 heures) : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir (administration simultanée) : ASC : ↓ 45 % C_{min} : ↓ 41 % C_{max} : ↓ 47 %

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Avec les antiacides, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont diminuées en raison de la complexation qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique. Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise d'antiacides et la prise de Genvoya. Pour obtenir des renseignements sur les autres agents antiacides (par exemple antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons), référez-vous à « Études menées avec d'autres médicaments ».

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Compléments multivitaminés	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Un effet de complexation cationique de l'elvitégravir ne pouvant être exclu lors de la co-administration de Genvoya avec des compléments multivitaminés, il est recommandé d'espacer l'administration de Genvoya et celle des compléments multivitaminés d'au moins 4 heures.

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

Metformine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Le cobicistat exerce une inhibition réversible sur MATE1 et les concentrations de metformine peuvent augmenter en cas de co-administration avec Genvoya.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Il est recommandé de surveiller attentivement le patient et d'adapter la posologie de la metformine chez les patients sous Genvoya.

ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES

Méthadone (80-120 mg)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)	Méthadone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.

Buprénorphine/Naxolone (16/4 à 24/6 mg)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)	Buprénorphine : ASC : ↑ 35 % C_{min} : ↑ 66 % C_{max} : ↑ 12 % Naloxone : ASC : ↓ 28 % C_{max} : ↓ 28 % Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Aucune adaptation de la posologie de l'association buprénorphine/naloxone n'est nécessaire.

CONTRACEPTIFS ORAUX

Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg 1 x /jour)/ Éthinylestradiol (0,025 mg 1 x /jour)/ Emtricitabine/Ténofovir alafénamide (200/25 mg 1 x /jour)[6]	Norelgestromine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Norgestimate (0,180/0,215 mg 1 x /jour)/ Éthinylestradiol (0,025 mg 1 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)[4]	Norgestimate : ASC : ↑ 126 % C_{min} : ↑ 167 % C_{max} : ↑ 108 % Éthinylestradiol : ASC : ↓ 25 % C_{min} : ↓ 44 % C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
La co-administration de Genvoya et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à la progestérone ne sont pas connus. L'effet de la co-administration de Genvoya avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'est pas connu et cette co-administration doit donc être évitée.

ANTIARYTHMIQUES

Digoxine (dose unique de 0,5 mg)/ Cobicistat (plusieurs doses de 150 mg)	Digoxine : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 41 %

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Il est recommandé de surveiller les taux de digoxine lorsque la digoxine est associée à Genvoya.

Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne systémique Méxilétine Propafénone	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec Genvoya.

ANTIHYPERTENSEURS

Métoprolol Timolol	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de bêta-bloquants peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire de diminuer la dose si ces agents sont co-administrés avec Genvoya.

Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations d'inhibiteurs calciques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Genvoya.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE

Bosentan	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une diminution de l'exposition à l'elvitégravir et/ou au cobicistat, une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition de résistance.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
L'utilisation d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline peut être envisagée.

ANTICOAGULANTS

Warfarine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec Genvoya.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Genvoya. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Genvoya.

Dabigatran	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de dabigatran peuvent augmenter en cas de co-administration avec Genvoya.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Une surveillance clinique est recommandée lorsque le dabigatran est co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à l'exposition accrue au dabigatran.

BÊTA-AGONISTES INHALÉS

Salmétérol	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de salmétérol, laquelle est associée à un risque potentiel d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
L'administration concomitante de salmétérol et de Genvoya n'est pas recommandée.

INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE

Rosuvastatine (dose unique de 10 mg)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rosuvastatine : ASC : ↑ 38 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 89 %

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Les concentrations de rosuvastatine augmentent de façon transitoire lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsque la rosuvastatine est administrée en association avec Genvoya.

Atorvastatine Pitavastatine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations d'atorvastatine et de pitavastatine peuvent augmenter en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
La co-administration d'atorvastatine avec Genvoya n'est pas recommandée. Si l'utilisation d'atorvastatine est jugée absolument nécessaire, la dose d'atorvastatine la plus faible possible doit être administrée, sous étroite surveillance de la sécurité.
Des précautions sont nécessaires lorsque Genvoya est administré en association avec de la pitavastatine.

Pravastatine Fluvastatine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de ces inhibiteurs de la HMG Co-A réductase devraient augmenter de façon transitoire en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsqu'ils sont administrés en association avec Genvoya.

Lovastatine Simvastatine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
La co-administration de Genvoya et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)

Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les inhibiteurs de la PDE-5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et de tadalafil qui peut être à l'origine d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
La co-administration de Genvoya et de sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée.
Il faut être prudent et envisager une diminution de la dose lorsque Genvoya est administré en association avec du tadalafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.
Pour le traitement du dysfonctionnement érectile, il est recommandé d'utiliser les doses suivantes en cas de co-administration avec Genvoya : une dose unique de sildénafil inférieure ou égale à 25 mg en 48 heures, de vardénafil inférieure ou égale à 2,5 mg en 72 heures ou de tadalafil inférieure ou égale à 10 mg en 72 heures.

ANTIDÉPRESSEURS

Sertraline (dose unique de 50 mg)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)/ Emtricitabine (200 mg 1 x /jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1 x /jour)[5]	Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Sertraline : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Les concentrations de sertraline ne sont pas modifiées lors de sa co-administration avec Genvoya. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas de co-administration.

Antidépresseurs tricycliques (ATC) Trazodone Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Escitalopram	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations des antidépresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Il est recommandé de faire un dosage précis de l'antidépresseur et de surveiller sa réponse.

IMMUNOSUPPRESSEURS

Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Une surveillance thérapeutique est recommandée en cas de co-administration avec Genvoya.

SÉDATIFS/HYPNOTIQUES

Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Lorazépam Triazolam Zolpidem	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Le triazolam est principalement métabolisé par le CYP3A. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament, laquelle peut être associée à un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les concentrations des autres benzodiazépines, y compris le diazépam, peuvent augmenter en cas d'administration avec Genvoya. Compte tenu des voies d'élimination non liées au CYP pour le lorazépam, aucun effet sur les concentrations plasmatiques n'est attendu en cas de co-administration avec Genvoya.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
L'administration de triazolam est contre-indiquée chez les patients sous Genvoya (cf Contre-indications). Dans le cas d'autres sédatifs/hypnotiques, il peut être nécessaire de réduire la dose et il est recommandé de surveiller leur concentration.

Midazolam par voie orale (dose unique de 2,5 mg)/ Ténofovir alafénamide (25 mg 1 x /jour)	Midazolam : ASC : ↔ C_{max} : ↔
Midazolam administré par voie intraveineuse (dose unique de 1 mg)/ Ténofovir alafénamide (25 mg 1 x /jour)	Le midazolam est principalement métabolisé par le CYP3A. En raison de la présence de cobicistat, la co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament, laquelle peut être associée à un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
L'administration de midazolam par voie orale est contre-indiquée chez les patients sous Genvoya (cf Contre-indications).

ANTIGOUTTEUX

Colchicine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament.

Recommandations concernant la co-administration avec Genvoya :
Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. Genvoya ne doit pas être co-administré avec de la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

NA : non applicable.
(1) Lorsque l'on dispose de données issues d'études d'interactions médicamenteuses.
(2) Ces études ont été réalisées avec de l'elvitégravir boosté par le ritonavir.
(3) Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.
(4) Cette étude a été menée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
(5) Cette étude a été menée avec Genvoya.
(6) Cette étude a été menée avec l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide.

Études menées avec d'autres médicaments :
Selon les études d'interactions médicamenteuses menées avec Genvoya ou les composants de Genvoya, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est à prévoir entre les composants de Genvoya et les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, ribavirine, famotidine, oméprazole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
L'utilisation de Genvoya doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

GROSSESSE :
Aucune étude appropriée et contrôlée n'a été menée avec Genvoya ou ses composants chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données ou il existe des

données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Genvoya chez la femme enceinte. Cependant, un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'elvitégravir, du cobicistat ou de l'emtricitabine, administrés séparément, sur la fertilité, la gestation, le développement fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Les études effectuées chez l'animal avec le ténofovir alafénamide n'ont mis en évidence aucun effet délétère du ténofovir alafénamide sur la fertilité, la gestation ou le développement fœtal (cf Sécurité préclinique).
Genvoya ne doit être utilisé lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'elvitégravir, le cobicistat ou le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'elvitégravir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait.
Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Genvoya ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur la fertilité lors de l'utilisation de Genvoya chez l'homme. Lors des études effectuées chez l'animal, aucun effet de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a été observé sur les indices d'accouplement ou de fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par Genvoya.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 au cours desquelles 2396 patients ont reçu Genvoya. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques jusqu'à 144 semaines étaient des nausées (11 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %) (données combinées issues des études cliniques de phase 3 GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 menées chez 866 patients adultes naïfs de tout traitement recevant Genvoya).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).
Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie(1)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux
Peu fréquent	Dépression(2)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
Peu fréquent	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Angiœdème(1)(3), prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue

(1) Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Genvoya, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.
(2) Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Genvoya, mais il a été identifié lors d'études cliniques avec l'elvitégravir en association avec d'autres antirétroviraux.
(3) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

Description de certains effets indésirables particuliers :
Paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Syndrome de Restauration Immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces évènements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ostéonécrose :
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Modifications de la créatinine sérique :
Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Au cours des études cliniques menées avec Genvoya, des augmentations de la créatinine sérique se sont produites pendant les 2 premières semaines du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 144. Chez les patients naïfs de tout traitement, une modification moyenne de 0,04 ± 0,12 mg/dL (3,5 ± 10,6 µmol/L) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement a été observée après 144 semaines de traitement. Les augmentations moyennes par rapport aux valeurs à l'initiation du traitement étaient moindres dans le groupe traité par Genvoya que dans le groupe traité par 150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) à la semaine 144 (différence – 0,04 ; *p* < 0,001).
Modifications des paramètres biologiques lipidiques :
Dans les études menées chez des patients naïfs de tout traitement, des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été plus importante dans le groupe traité par Genvoya que dans le groupe traité par E/C/F/TDF (*p* < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été de 0,2 (– 0,3 ; 0,7) dans le groupe traité par Genvoya et de 0,1 (– 0,4 ; 0,6) dans le groupe traité par E/C/F/TDF (*p* = 0,006 pour la différence entre les groupes de traitement).
Population pédiatrique :
La sécurité de Genvoya chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement, âgés de 12 à < 18 ans, a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-282-0106). Le profil de sécurité d'emploi observé chez les 50 patients adolescents ayant reçu un traitement par Genvoya a été similaire à celui observé chez l'adulte (cf Pharmacodynamie).
Autres populations particulières :
Patients présentant une insuffisance rénale :
La sécurité de Genvoya chez 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement (n = 6), ou virologiquement contrôlés (n = 242) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [$DFGe_{CG}$] : 30-69 mL/min) a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112). Le profil de sécurité d'emploi de Genvoya chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (cf Pharmacodynamie).
Patients co-infectés par le VIH et le VHB :
La sécurité de Genvoya a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249), jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du fumarate de ténofovir disoproxil [TDF] pour 69 des 72 patients) à Genvoya. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité (cf Effets indésirables). Le traitement du surdosage de Genvoya repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.
Comme l'elvitégravir et le cobicistat sont hautement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils puissent être éliminés de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, cette dernière permettant d'éliminer environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures débutée dans un délai de 1,5 heure après la prise de l'emtricitabine. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR18.
Mécanisme d'action :
L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'ADN du VIH-1 de s'intégrer dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) du génome hôte, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale.
Le cobicistat est un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP3A des enzymes du cytochrome P450 (CYP). L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP3A-dépendant.
L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporée dans l'ADN viral via la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.
Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et un précurseur phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le TDF pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral via la TI du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.
Activité antivirale in vitro :
L'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont présenté une activité antivirale synergique en culture cellulaire. La synergie antivirale a été maintenue pour l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en présence de cobicistat.
L'activité antivirale de l'elvitégravir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique, avec des valeurs de concentration efficace à 50 % (CE_{50}) comprises entre 0,02 et 1,7 nM. L'elvitégravir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et a montré une activité contre le VIH-2 (CE_{50} de 0,53 nM).
Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale contre le VIH-1 détectable et n'a pas d'activité antagoniste sur les effets antiviraux de l'elvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.
L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les CMSP. Les valeurs de CE_{50} pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).
L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).
Résistance :
In vitro :
La diminution de la sensibilité à l'elvitégravir est, le plus souvent, associée aux mutations primaires T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire parmi lesquelles : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K. Une résistance croisée à l'elvitégravir a été observée sur le VIH-1 comportant les mutations T66A/K, Q148H/K et N155H induites par le raltégravir.
Aucune résistance *in vitro* ne peut être démontrée avec le cobicistat en raison de son manque d'activité antivirale.
Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.
Les isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats du VIH-1 porteurs de la mutation K65R présentent une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.
Chez les patients naïfs de traitement :
Dans une analyse combinée, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de patients naïfs de tout traitement antirétroviral ayant reçu Genvoya au cours des études de phase 3 GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 avec des taux d'ARN du VIH-1 ⩾ 400 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. Jusqu'à la semaine 144, l'apparition d'une ou plusieurs mutation(s) primaire(s) associée(s) à la résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 patients sur 22 pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par Genvoya étaient évaluables (12 patients sur 866 [1,4 %]) contre 12 sur 20 des isolats prélevés au moment de l'échec thérapeutique chez les patients du groupe traité par E/C/F/TDF et pour lesquels des données génotypiques étaient évaluables (12 patients sur 867 [1,4 %]). Dans les isolats de VIH-1 issus des 12 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par Genvoya, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 11) et K65R/N (n = 2) au niveau de la TI, et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase. Dans les isolats de VIH-1 issus des 12 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par E/C/F/TDF, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) et L210W (n = 1) au niveau de la TI, et E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) et N155H/S (n = 3) au niveau de l'intégrase. La plupart des isolats de VIH-1 issus des patients des deux groupes de traitement ayant développé des mutations associées à une résistance à l'elvitégravir ont également développé des mutations associées à une résistance à la fois à l'emtricitabine et à l'elvitégravir.
Lors des analyses phénotypiques des patients de la population de l'analyse de résistance finale, les isolats de VIH-1 de 7 patients sur 22 (32 %) présentaient une sensibilité réduite à l'elvitégravir dans le groupe traité par Genvoya, contre les isolats de VIH-1 de 7 patients sur 20 (35 %) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ; les isolats de VIH-1 de 8 patients (36 %) présentaient une sensibilité réduite à l'emtricitabine dans le groupe traité par Genvoya, contre les isolats de VIH-1 de 7 patients (35 %) dans le groupe traité par E/C/F/TDF. Un patient du groupe traité par Genvoya (1 sur 22 [4,5 %]) et 2 patients du groupe traité par E/C/F/TDF (2 sur 20 [10 %]) ont présenté une sensibilité réduite au ténofovir.
Chez les patients virologiquement contrôlés :
Une émergence de résistance du VIH-1 à Genvoya a été observée chez trois patients (M184M/I ; M184I+E92G ; M184V+E92Q) jusqu'à la semaine 96 au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé de traitement après un traitement contenant de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et un troisième agent (GS-US-292-0109, n = 959).
Patients co-infectés par le VIH et le VHB :
Dans une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés co-infectés par le VIH et par une hépatite chronique B, ayant reçu Genvoya pendant 48 semaines (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse de résistance. Chez ces 2 patients, aucune substitution d'acide aminé associée à une résistance aux composants de Genvoya n'a été identifiée dans le VIH-1 ou le VHB.
Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés :
Les virus résistants à l'elvitégravir montrent divers degrés de résistance croisée au raltégravir, un INSTI, selon le type et le nombre de mutations. Les virus exprimant les mutations T66I/A conservent leur sensibilité au raltégravir, tandis qu'avec la plupart des autres

profils de mutations, la sensibilité au raltégravir a été réduite. Les virus exprimant des mutations associées à une résistance à l'elvitégravir ou au raltégravir conservent leur sensibilité au dolutégravir.
Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.
Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée.

Données cliniques :

Patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement :
Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit Genvoya (n = 866) une fois par jour, soit 150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) (n = 867) une fois par jour. L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18-76), 85 % étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Dix-neuf pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : 1,3-7,0) et 23 % présentaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm^3 (intervalle : 0-1360) et 13 % présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm^3.
Genvoya s'est avéré statistiquement supérieur (obtention de < 50 copies d'ARN du VIH-1/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à 48 et à 144 semaines sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats virologiques combinés issus des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 aux semaines 48 et 144[(a)(b)]

	Semaine 48		Semaine 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %
- Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : − 0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ⩾ 50 copies/mL[(c)]	4 %	4 %	5 %	4 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144	4 %	6 %	11 %	16 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient[(d)]	1 %	2 %	1 %	3 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[(e)]	2 %	4 %	9 %	11 %
- Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le sous-groupe				
Age				
- < 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
- ⩾ 50 ans	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sexe				
- Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
- Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Origine ethnique				
- Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
- Non noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Charge virale à l'inclusion				
- ⩽ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
- > 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Taux de CD4+ à l'inclusion				
- < 200 cellules/mm^3	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
- ⩾ 200 cellules/mm^3	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
- Différence entre les traitements	0,4 % (IC à 95 % : − 3,0 % à 3,8 %)		5,4 % (IC à 95 % : 1,5 % à 9,2 %)	

E/C/F/TDF : elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

a) La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1049 (inclus).

b) Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (⩽ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL et ⩽ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/µL, 50-199 cellules/µL ou ⩾ 200 cellules/µL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).

c) Incluait les patients avec ⩾ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ⩾ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

d) Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

e) Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

L'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion était de 230 cellules/mm^3 chez les patients traités par Genvoya et de 211 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,024) à la semaine 48, et de 326 cellules/mm^3 chez les patients traités par Genvoya et de 305 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,06) à la semaine 144.

Patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés :
Dans l'étude GS-US-292-0109, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement après un traitement par éfavirenz (EFV)/emtricitabine (FTC)/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir), ou E/C/F/TDF pour passer sous Genvoya ont été évaluées dans une étude randomisée en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) (n = 1 436). Les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous le traitement reçu à l'inclusion depuis au moins 6 mois et étaient porteurs d'un VIH-1 exempt de mutations associées à une résistance à l'un des composants de Genvoya avant leur entrée dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour changer de traitement pour Genvoya à l'inclusion (n = 959) ou poursuivre leur traitement antirétroviral initial (n = 477). L'âge moyen des patients était de 41 ans (intervalle : 21-77), 89 % étaient de sexe masculin, 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 697 cellules/mm^3 (intervalle : 79-1951). Les patients ont été stratifiés selon le traitement précédent. Lors de la sélection, 42 % des patients recevaient un traitement par FTC/TDF plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir), 32 % des patients recevaient un traitement par E/C/F/TDF et 26 % des patients recevaient un traitement par EFV/FTC/TDF.
Le passage d'un traitement à base de TDF à Genvoya a été supérieur au maintien du traitement initial s'agissant de conserver un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (tableau 4).

Tableau 4 : Résultats virologiques de l'étude GS-US-292-0109 aux semaines 48[(a)] et 96[(b)]

	Semaine 48		Semaine 96	
	Genvoya (n = 959)	Traitement initial (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Traitement initial (n = 477)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	97 %	93 %	93 %	89 %
- Différence entre les traitements	4,1 % (IC à 95 % : 1,6 % à 6,7 %, p < 0,001[(c)])		3,7 % (IC à 95 % : 0,4 % à 7,0 %, p < 0,017[(c)])	
Taux d'ARN du VIH-1 ⩾ 50 copies/mL[(d)]	1 %	1 %	2 %	2 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48/semaine 96	2 %	6 %	5 %	9 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison d'EI ou du décès du patient[(e)]	1 %	1 %	1 %	3 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[(f)]	1 %	4 %	3 %	6 %
- Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent				
EFV/FTC/TDF	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/TDF plus atazanavir boosté	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; TDF : fumarate de ténofovir disoproxil ;
E/C/F/TDF : elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

a) La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus).

b) La fenêtre de la semaine 96 était comprise entre le jour 630 et le jour 713 (inclus).

c) La valeur de p pour le test de supériorité comparant les pourcentages de succès virologique était issue du test de CMH stratifié selon le traitement précédent (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir boosté ou E/C/F/TDF).

d) Incluait les patients avec ⩾ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ⩾ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

e) Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

f) Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée :
Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité de Genvoya ont été évaluées dans une étude clinique en ouvert menée chez 242 patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFGe_{CG}$: 30-69 mL/min). Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement pour passer sous Genvoya. L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24-82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de ⩾ 65 ans. Soixante-dix-neuf pour cent étaient de sexe masculin, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Treize pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. A l'inclusion, 80 patients (33 %) présentaient un $DFGe_{CG}$ < 50 mL/min et 162 patients présentaient un $DFGe_{CG}$ ⩾ 50 mL/min. A l'inclusion, le DFGe médian était de 56 mL/min. La moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm^3 (intervalle : 126-1813).
A la semaine 144, 83,1 % (197/237 patients) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après être passés sous Genvoya.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB :
Dans l'étude en ouvert GS-US-292-1249, l'efficacité et la sécurité de Genvoya ont été évaluées chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite chronique B. Soixante-neuf des 72 patients ont reçu précédemment un traitement antirétroviral contenant du TDF. Lors de l'initiation du traitement par Genvoya, les 72 patients étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avec ou sans suppression de l'ADN du VHB et avaient une fonction hépatique compensée. L'âge moyen était de 50 ans (intervalle : 28-67), 92 % des patients étaient des hommes, 69 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux moyen de CD4+ était de 636 cellules/mm^3 (intervalle : 263-1 498). Quatre-vingt-six pour cent des patients (62/72) avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB < 29 UI/mL) et 42 % (30/72) étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion.
A la semaine 48, un cas de séroconversion à anticorps anti-HBe a eu lieu chez 1/30 (3,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. A la semaine 48, trois cas de séroconversion à anticorps anti-HBs ont eu lieu chez 3/70 (4,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBs à l'inclusion.
A la semaine 48, 92 % des patients (66/72) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour Genvoya. La variation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de -2 cellules/mm^3. A la semaine 48, 92 % (66/72 patients) avaient un taux d'ADN du VHB < 29 UI/mL en utilisant une analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec. Sur les 62 patients dont la charge virale du VHB était contrôlée à l'inclusion, 59 sont restés virologiquement contrôlés et pour 3 patients des données étaient manquantes. Sur les 10 patients dont la charge virale du VHB n'était pas contrôlée à l'inclusion (ADN du VHB ⩾ 29 UI/mL), 7 sont devenus virologiquement contrôlés, 2 ont conservé une charge virale détectable et pour 1 patient des données étaient manquantes.
Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui sont naïfs de traitement.

Modifications des paramètres de la densité minérale osseuse :
Lors des études menées chez des patients naïfs de traitement, Genvoya a été associé à de plus faibles réductions de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par analyse DEXA de la hanche (variation moyenne : − 0,8 % vs − 3,4 %, p < 0,001) et du rachis lombaire (variation moyenne : − 0,9 % vs − 3,0 %, p < 0,001) par rapport à E/C/F/TDF après 144 semaines de traitement. Des améliorations de la DMO ont été notées au bout de 96 semaines après le passage d'un traitement à base de TDF à Genvoya en comparaison au maintien du traitement à base de TDF.

Modifications des paramètres de la fonction rénale :
Lors des études menées chez des patients naïfs de traitement, Genvoya a été associé à un impact plus faible sur les paramètres de sécurité rénale (mesurés par le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault et le ratio protéinurie/créatininurie après 144 semaines de traitement, et par le ratio albuminurie/créatininurie après 96 semaines de traitement) par comparaison avec E/C/F/TDF (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi). Pendant 144 semaines, aucun sujet n'a cessé de prendre Genvoya en raison d'événements indésirables rénaux imputables au traitement alors que l'administration d'E/C/F/TDF a dû être interrompue chez 12 patients (p < 0,001).
Une amélioration du profil de sécurité rénale a été maintenue jusqu'à la semaine 96 chez les patients qui sont passés sous Genvoya par rapport à ceux qui ont poursuivi un traitement à base de TDF.

Population pédiatrique :
Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de Genvoya ont été évaluées dans une étude en ouvert menée chez des adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement. Les 50 patients étaient âgés en moyenne de 15 ans (intervalle : 12 à 17), 44 % étaient de sexe masculin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs. A l'inclusion, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,6 $\log_{10}$ copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm^3 (intervalle : 95 à 1 110) et le pourcentage médian de CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 % à 45 %). Globalement, 22 % présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 à l'inclusion > 100 000 copies/mL.
A la semaine 48, le taux de réponse virologique à Genvoya chez les adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement a été similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. Parmi les patients traités par Genvoya, 92 % (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. L'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 224 cellules/mm^3. Trois patients étaient en situation d'échec virologique à la semaine 48 ; aucune résistance virologique au traitement par Genvoya n'a été détectée.
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Genvoya dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'homme (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après l'administration orale avec de la nourriture chez des patients infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées environ 4 heures après la prise pour l'elvitégravir, 3 heures après la prise pour le cobicistat, 3 heures après la prise pour l'emtricitabine et 1 heure après la prise pour le ténofovir alafénamide. La C_{max}, l'ASC_{tau} et la concentration résiduelle ($C_{rés.}$) moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) chez des patients infectés par le VIH-1 étaient, respectivement, de 1,7 ± 0,39 µg/mL, 23 ± 7,5 µg x h/mL et 0,45 ± 0,26 µg/mL pour l'elvitégravir, avec lequel on obtient un quotient inhibiteur d'environ 10 (rapport $C_{rés.}/CI_{95}$ ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage). La C_{max}, l'ASC_{tau} et la $C_{rés.}$ moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) correspondantes étaient de 1,1 ± 0,40 µg/mL, 8,3 ± 3,8 µg x h/mL et 0,05 ± 0,13 µg/mL pour le cobicistat ; 1,9 ± 0,5 µg/mL, 13 ± 4,5 µg x h/mL et 0,14 ± 0,25 µg/mL pour l'emtricitabine. La C_{max} et l'ASC_{tau} moyennes à l'état d'équilibre pour le ténofovir alafénamide étaient respectivement de 0,16 ± 0,08 µg/mL et 0,21 ± 0,15 µg x h/mL.
Pour l'elvitégravir, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de 22 % et 36 % quand l'administration était accompagnée d'un repas léger et de 56 % et 91 % quand elle était accompagnée d'un repas riche en graisses, par rapport à son administration à jeun. L'exposition au cobicistat

n'a pas été modifiée par un repas léger et, bien que l'on ait observé une légère diminution de la C_{max} (24 %) et de l'ASC (18 %) avec un repas riche en graisses, aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne l'effet booster du cobicistat sur l'elvitégravir. Un repas léger ou riche en graisses n'a pas modifié l'exposition à l'emtricitabine. Par rapport à son administration à jeun, l'administration de Genvoya avec un repas léger (~ 400 kcal, 20 % de lipides) ou un repas riche en graisses (~ 800 kcal, 50 % de lipides) n'a pas modifié l'exposition globale au ténofovir alafénamide de façon cliniquement significative (ASC environ 15 % et 18 % plus élevée avec un repas léger ou un repas riche en graisses, respectivement, par comparaison avec l'administration à jeun).

Distribution :

L'elvitégravir est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans l'intervalle de concentrations compris entre 1 ng/mL et 1,6 µg/mL, la liaison est indépendante de la concentration du médicament. Le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 1,37.

Le cobicistat est lié à 97-98 % aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 2.

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/mL. A la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était ~ 1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était ~ 4,0.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01-25 µg/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation :

L'elvitégravir subit un métabolisme principalement oxydatif via le CYP3A et une glucuroconjugaison secondaire via les enzymes UGT1A1/3. Après administration orale de [^{14}C]-elvitégravir boosté, l'elvitégravir était l'espèce prédominante dans le plasma, représentant ~ 94 % de la radioactivité circulante. Les métabolites issus de l'hydroxylation aromatique et aliphatique ou de la glucuroconjugaison sont présents à de très faibles taux - présentant une activité antivirale contre le VIH-1 très inférieure - et ne contribuent pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [^{14}C]-cobicistat, 99 % de la radioactivité circulante présente dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée.

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP humain. Après administration de [^{14}C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (~ 86 %) et les fèces (~ 14 %). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) contenue dans l'association E/C/F/TDF, les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide contenue dans Genvoya aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les CMSP et des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination :

Après administration orale de [^{14}C]-elvitégravir/ritonavir, 94,8 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, ce qui correspond à l'excrétion hépatobiliaire de l'elvitégravir, et 6,7 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale médiane de l'elvitégravir après l'administration de l'association E/C/F/TDF est d'environ 12,9 heures.

Après administration orale de [^{14}C]-cobicistat, 86 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2 %, dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de l'association E/C/F/TDF est d'environ 3,5 heures et les expositions associées au cobicistat donnent une $C_{rés.}$ d'elvitégravir environ 10 fois supérieure à la CI_{95} ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage.

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines. Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir alafénamide et du ténofovir est respectivement de 0,51 et 32,37 heure(s). Le ténofovir est éliminé de l'organisme par les reins à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Age, sexe et origine ethnique :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté par le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

L'analyse pharmacocinétique de population des patients infectés par le VIH ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 sur Genvoya a montré que, sur l'intervalle des âges étudiés (12 à 82 ans), l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide.

L'exposition à l'elvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir et au ténofovir alafénamide atteinte chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans ayant reçu Genvoya dans l'étude GS-US-292-0106 a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement après l'administration de Genvoya (tableau 5).

Tableau 5 : Pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs de traitement antirétroviral

Adolescents					
Genvoya					
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]
ASC_{tau} (ng x h/mL)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1)[b]	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)
C_{max} (ng/mL)	2 229,6 (19,2)	1 202,4 (35,0)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)
C_{tau} (ng/mL)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0)[d]	102,4 (38,9)[b]	NA	10,0 (19,6)

Adultes					
Genvoya					
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[c]	TFV[c]
ASC_{tau} (ng x h/mL)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

EVG : elvitégravir ; COBI : cobicistat ; FTC : emtricitabine ; TAF : fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV : ténofovir. NA : sans objet.

Les données sont présentées sous forme de moyenne (% CV).

a) n = 24 adolescents ; n = 19 adultes.
b) n = 23 adolescents.
c) n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultes.
d) n = 15 adolescents.

Insuffisance rénale :

Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée > 15 mais < 30 mL/min) dans les études sur l'elvitégravir boosté par le cobicistat ou sur le ténofovir alafénamide, respectivement.

L'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (33,7 µg x h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8 µg x h/mL).

Insuffisance hépatique :

L'elvitégravir et le cobicistat sont, tous les deux, principalement métabolisés et éliminés par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté par le cobicistat a été menée chez des patients non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas été étudié.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont inférieures à celles observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libres) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Des données limitées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (n = 24) ont indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir boosté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'elvitégravir a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et des résultats négatifs lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a donné des résultats négatifs en présence d'un système d'activation métabolique. On a cependant observé une réponse équivoque en l'absence d'activation.

Le cobicistat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles. Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations supérieures à au moins 11 fois l'exposition obtenue chez l'homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg. Dans une étude clinique menée chez 35 volontaires sains, les échocardiogrammes effectués à l'inclusion et après la prise de 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'indiquaient aucune modification cliniquement significative de la fonction ventriculaire gauche.

Les études portant sur la toxicité du cobicistat sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement, de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et les paramètres fœtaux. Cependant, à la dose de 125 mg/kg/jour, une augmentation des pertes post-implantation et une réduction des poids des fœtus ont été observées chez le rat. Elles étaient associées à une réduction significative du poids des mères.

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'elvitégravir, le cobicistat et l'emtricitabine ont tous montré un potentiel carcinogène faible chez la souris et le rat.

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de Genvoya. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration de Genvoya.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le TDF, les études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le TDF. Les études conventionnelles de cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/15/1061/001 ; CIP 3400930037737 (2015, RCP rév 06.07.17).

Prix : 882,16 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % dans le « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir ». Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894133476 (comprimé) : 26,000 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

GEVATRAN voie orale

naftidrofuryl

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques
- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

GIBITER EASYHALER ® 320 µg/9 µg/dose

budésonide, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation (blanche à jaunâtre) *à 320 µg/9 µg par dose :* Inhalateur-doseur (Easyhaler) (60 doses) avec embout buccal, sous sachet plastifié scellé, boîte unitaire.

COMPOSITION

	*p dose délivrée**
Budésonide	320 µg
Formotérol fumarate dihydraté	9 µg

Excipient : lactose monohydraté (contient des protéines de lait).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (7600 µg par dose délivrée).

* Avec le dispositif Easyhaler, la dose délivrée (sortant à l'extrémité de l'embout buccal du dispositif d'inhalation) contient une quantité de principes actifs similaire à celle contenue dans la dose mesurée à la sortie du réservoir de l'inhalateur (situé en amont de l'embout buccal).

DC INDICATIONS

Asthme :

Gibiter Easyhaler 320 microgrammes/9 microgrammes/dose est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande.

  ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Gibiter Easyhaler 320 microgrammes/9 microgrammes/dose est indiqué chez l'adulte (à partir de 18 ans) en traitement symptomatique chez les patients présentant une BPCO (VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateurs (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Asthme :

Gibiter Easyhaler n'est pas indiqué en traitement initial de l'asthme.

La posologie est individuelle et le dosage utilisé de

Gibiter Easyhaler sera adapté en fonction de la sévérité de la maladie.
Que ce soit à l'initiation du traitement ou pendant la phase d'adaptation de la dose d'entretien, si les dosages disponibles de l'association fixe de Gibiter Easyhaler ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, les doses adaptées de bêta-2-agonistes et de corticostéroïdes devront être administrées avec des spécialités séparées contenant chacun des principes actifs.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) :
1 inhalation 2 fois par jour.
Certains patients peuvent nécessiter 2 inhalations 2 fois par jour.

Population pédiatrique :

- Adolescents (12-17 ans) : 1 inhalation 2 fois par jour.
- Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans (dosage non disponible en France).
- Enfants de moins de 6 ans : les données disponibles sont limitées, Gibiter Easyhaler n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes de l'asthme.
Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de Gibiter Easyhaler reste adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque le contrôle des symptômes est maintenu avec la dose recommandée la plus faible, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.
En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec 2 prises quotidiennes, un rythme d'administration en 1 prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 adrénergique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.
Une augmentation de la consommation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement.
Gibiter Easyhaler 320 microgrammes/9 microgrammes/dose doit être utilisé exclusivement comme traitement d'entretien. Des dosages plus faibles (160 microgrammes/4,5 microgrammes/dose et 80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose*) sont disponibles pour être utilisés à la fois pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme et pour le traitement des symptômes aigus d'asthme.

* Dosage 80 µg/4,5 µg non commercialisé en France.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Adultes : 1 inhalation deux fois par jour.

Informations générales :

Populations spécifiques :

- Sujets âgés : pas de recommandation posologique spécifique.
- Insuffisance hépatique ou rénale : aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Gibiter Easyhaler chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Compte tenu de l'élimination principalement par métabolisme hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée exclusivement.

Instructions pour une utilisation correcte de l'inhalateur de Gibiter Easyhaler :

L'inhalateur est activé par l'inspiration. La poudre contenue dans le récipient est délivrée jusque dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.
Il est important de recommander aux patients de :

- Lire attentivement les instructions d'utilisation contenues dans la notice fournie avec chaque inhalateur Gibiter Easyhaler.
- Bien agiter et actionner l'inhalateur avant chaque inhalation.
- Inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre jusqu'au poumon.
- Ne jamais expirer dans l'embout buccal, ce qui entraînerait une réduction de la dose délivrée. Si cela se produit, le patient devra tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main pour vider la poudre puis renouveler la procédure d'administration.
- Ne jamais actionner le dispositif plus d'une fois sans inhaler la poudre. Si cela se produit, le patient devra tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main pour vider la poudre puis renouveler la procédure d'administration.
- Toujours remettre en place le capuchon anti-poussière sur l'embout buccal et, fermer le couvercle de protection après chaque utilisation pour éviter tout actionnement accidentel du dispositif ; ce qui pourrait entraîner un surdosage lors de l'utilisation suivante.
- Se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations qui correspondent à l'administration régulière du produit en traitement d'entretien afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation supplémentaire prise à la demande pour soulager les symptômes aigus de l'asthme.
- Nettoyer régulièrement l'embout buccal avec un chiffon sec. Ne pas nettoyer l'embout buccal avec de l'eau car l'humidité peut dégrader la poudre, remplacer l'inhalateur Gibiter Easyhaler lorsque le compteur affiche zéro, même si de la poudre est encore visible dans l'inhalateur.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients mentionnés à la rubrique Composition (présence de lactose qui peut contenir des petites quantités de protéines de lait).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement ; le traitement ne devant pas être arrêté brutalement.
Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par Gibiter Easyhaler ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de Gibiter Easyhaler, la conduite thérapeutique devra être réévaluée (cf Posologie/Mode d'administration). Une augmentation de l'utilisation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un asthme aigu grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec éventuellement une cure de corticoïdes oraux) et/ou une antibiothérapie en cas d'infection.
Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur de secours.
Il conviendra de rappeler au patient qu'il doit prendre la dose d'entretien régulièrement en respectant la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. Dès que les symptômes de l'asthme sont bien contrôlés, une diminution progressive de la dose de Gibiter Easyhaler doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Gibiter Easyhaler doit être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).
Le traitement par Gibiter Easyhaler ne doit pas être initié pendant une exacerbation, une aggravation significative ou une détérioration aigue de l'asthme.
Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Gibiter Easyhaler. Il convient d'informer les patients de la nécessité de consulter un médecin tout en poursuivant leur traitement si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent.
Aucune étude clinique n'est disponible avec l'association budésonide/formotérol chez les patients présentant une BPCO et un VEMS pré-bronchodilatateur > 50 % de la valeur prédite et un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur prédite (cf Pharmacodynamie).
Comme avec d'autres traitements administrés par voie inhalée, une augmentation des sibilants bronchiques et de la dyspnée juste après l'administration du produit traduit un bronchospasme paradoxal qui doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement par Gibiter Easyhaler. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les traitements alternatifs. Le bronchospasme paradoxal sera traité immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide (cf Effets indésirables).
La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable avec la corticothérapie inhalée qu'avec la corticothérapie par voie systémique. Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, des troubles psychologiques et comportementaux, notamment hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant) (cf Effets indésirables).
Troubles visuels : Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, qui sont des troubles rapportés avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
L'effet potentiel de la corticothérapie sur la densité minérale osseuse, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses, doit être pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque associés d'ostéoporose. Des études long terme conduites chez des enfants recevant des doses quotidiennes moyennes de 400 µg ou chez des adultes recevant des doses quotidiennes de 800 µg de budésonide par voie inhalée n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets de doses plus élevées.
En cas de suspicion d'inhibition de la fonction surrénalienne en relation avec une corticothérapie préalable par voie systémique, une attention particulière sera portée lors de la mise en route d'un traitement par Gibiter Easyhaler.
L'administration de budésonide par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour le traitement des symptômes de l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'insuffisance surrénale qui peut persister longtemps lors du sevrage des patients notamment corticodépendants traités préalablement par une corticothérapie orale. Dans ces situations, la fonction surrénalienne doit être surveillée.
Le traitement prolongé par corticoïdes inhalés à fortes doses, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne cliniquement significative. Une corticothérapie adaptée de supplémentation devra être envisagée dans les périodes de stress, en cas d'infection sévère ou de chirurgie programmée.
La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut se manifester par des symptômes atypiques, tels que : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, troubles de la conscience, convulsions, hypotension et hypoglycémie.
La corticothérapie systémique et le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.
La corticothérapie par voie inhalée exerce une activité corticostéroïdes moins importante que la corticothérapie systémique. Lors du relais de la corticothérapie orale par Gibiter Easyhaler peuvent apparaître des symptômes évocateurs d'allergie ou d'arthrite tels qu'une rhinite, un eczéma, des myalgies et/ou des arthralgies. Un traitement adapté sera envisagé. Dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements peuvent être observés et doivent faire suspecter une insuffisance corticosurrénalienne. Il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.
Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée (cf Effets indésirables), il sera recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque prise du traitement d'entretien.
L'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (cf Interactions). Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration des médicaments doit être aussi long que possible.
Gibiter Easyhaler doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.
La prudence est requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol peut lui-même provoquer un allongement de l'intervalle QTc.
Le bénéfice de la corticothérapie inhalée et sa posologie devront être réévalués en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente ou d'infections respiratoires fongiques ou virales.
Des doses élevées d'agonistes des récepteurs β2 adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. L'administration concomitante de bêta-2 adrénergiques avec des médicaments hypokaliémiants ou pouvant potentialiser cet effet, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée chez les patients ayant un asthme instable et une utilisation variable de bronchodilatateurs « à la demande » pour traiter des symptômes aigus, car le risque associé peut être majoré par l'hypoxémie au cours d'une crise d'asthme ou par toutes les situations susceptibles d'induire une hypokaliémie. Dans ces cas, une surveillance de la kaliémie est recommandée.
Comme avec tous les bêta2 agonistes, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.
Gibiter Easyhaler contient environ 8 mg de lactose par dose. Les faibles quantités administrées n'ont en général pas de conséquence chez les personnes intolérantes au lactose. Le lactose présent en tant qu'excipient peut néanmoins contenir des protéines de lait en faible quantité pouvant entraîner des réactions allergiques.

Pneumonie chez les patients présentant une BPCO :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.
Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.
Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Population pédiatrique :

La croissance des enfants recevant une corticothérapie au long cours devra être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué afin, si possible, de réduire les doses du corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle des symptômes d'asthme. Le bénéfice attendu de la corticothérapie devra être soigneusement évalué en tenant compte du risque possible d'inhibition de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis. Des données limitées, issues d'études cliniques à long terme, semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par budésonide en inhalation atteindront leur taille adulte attendue. Toutefois, une réduction initiale, limitée mais transitoire, de la croissance (de l'ordre de 1 cm) a été observée, survenant généralement pendant la première année de traitement.

Sportif :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Les inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, cobicistat et inhibiteurs de la protéase du VIH) peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques de budésonide. L'administration concomitante doit être évitée. Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre l'administration des médicaments doit être le plus long possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de Gibiter Easyhaler à la fois pour le traitement régulier d'entretien et « à la demande » pour traiter les symptômes aigus d'asthme, n'est pas recommandée chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A.
Le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à la dose quotidienne de 200 mg, a entraîné une augmentation d'un facteur 6, en moyenne, des concentrations plasmatiques du budésonide administré par voie orale (dose unique de 3 mg). Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été, en moyenne, multipliée seulement d'un facteur 3, ce qui suggère qu'une administration en respectant un intervalle de temps permet de réduire l'augmentation des concentrations plasmatiques de budésonide. Les données limitées disponibles avec le budésonide inhalé administré à des doses élevées (dose unique de 1000 µg) ont mis en évidence une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de budésonide (augmentation d'un facteur 4 en moyenne) lors de l'administration concomitante d'itraconazole, à la dose de 200 mg une fois par jour.
Une augmentation du risque d'effets indésirables systémiques est attendue avec l'administration concomitante de cobicistat. L'association de budésonide avec des produits contenant du cobicistat doit donc être évitée, sauf si le bénéfice attendu avec la corticothérapie est supérieur au risque d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, une surveillance accrue des effets indésirables des corticoïdes est nécessaire.

Interactions pharmacodynamiques :

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'activité du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'administration concomitante de Gibiter Easyhaler avec les inhibiteurs bêta-adrénergiques (y compris en collyres) n'est pas recommandée.
Un traitement concomitant avec la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques (terfénadine) et les antidépresseurs tricycliques peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.
De plus, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque envers les β2 adrénergiques.
L'administration concomitante des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris les produits exerçant une activité similaire tels que la furazolidone et la procarbazine, peut augmenter le risque d'hypertension aiguë.
Le risque d'arythmie est augmenté en cas d'anesthésie concomitante par hydrocarbures halogénées.
L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou anticholinergiques peut potentialiser l'effet bronchodilatateur.
L'hypokaliémie favorise le risque d'arythmies chez les patients traités par glycosides digitaliques.
Il n'a pas été observé d'interaction entre le budésonide et le formotérol et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.

Populations pédiatriques :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude clinique évaluant les effets de Gibiter Easyhaler ou d'un traitement associant formotérol et budésonide chez les femmes enceintes. Les données issues d'une étude du développement embryonnaire et

fœtal chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets spécifiques liés à l'association de formotérol et de budésonide.
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans des études de la reproduction conduites chez l'animal, le formotérol a provoqué des effets indésirables à des niveaux d'exposition systémique très élevés (cf Sécurité préclinique).
Les données portant sur environ 2000 grossesses exposées indiquent l'absence d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Les études animales ont mis en évidence l'apparition de malformations avec les glucocorticoïdes (cf Sécurité préclinique). La pertinence de ces observations pour l'homme aux doses préconisées n'est pas établie.
Des études conduites chez l'animal avec de fortes doses de glucocorticoïdes administrés en période prénatale ont mis en évidence une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, d'atteintes cardiovasculaires à l'âge adulte et des modifications irréversibles de la densité en récepteurs aux glucocorticoïdes, de la recapture des neurotransmetteurs et du comportement avec des expositions systémiques inférieures à celles obtenues aux doses tératogènes.
Gibiter Easyhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques potentiels. Il conviendra d'utiliser la dose efficace de budésonide la plus faible possible nécessaire au contrôle de l'asthme.

ALLAITEMENT :
Le budésonide passe dans le lait maternel. Cependant, à des doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu pour l'enfant allaité. Le passage du formotérol dans le lait maternel n'est pas connu. Chez le rat, de petites quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de Gibiter Easyhaler chez la femme qui allaite ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Des études de la reproduction chez l'animal menées avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles avec des expositions systémiques élevées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Gibiter Easyhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables de Gibiter Easyhaler sont ceux susceptibles de survenir avec chacune des substances actives qu'il contient : budésonide et formotérol. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des effets indésirables après administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables connus des β2 agonistes, tels que tremblements et palpitations. Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère et disparaissent le plus souvent rapidement après quelques jours de traitement.
Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence de survenue est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).
Tableau 1

Classe d'organe	
Fréquence	Événement indésirable médicamenteux
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients présentant une BPCO)
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, tels que exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angiœdème et réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	
Très rare	Syndrome de Cushing, inhibition surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie
Très rare	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
Très rare	Dépression, trouble du comportement (principalement chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, tremblement
Peu fréquent	Sensations d'étourdissements
Très rare	Dysgueusie
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Cataracte et glaucome
Troubles cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Troubles du rythme cardiaque, tels que fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	
Très rare	Variations de la pression artérielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, enrouement
Rare	Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Nausées
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires

La candidose oropharyngée est liée au dépôt du budésonide. Il convient de recommander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque prise du traitement d'entretien afin de réduire le risque. Les candidoses oropharyngées peuvent en général être traitées par antifongique locaux sans qu'il soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée.
Comme avec d'autres traitements par voie inhalée, un bronchospasme peut survenir, très rarement (moins de 1 personne sur 10 000), se manifestant par une augmentation des sibilants bronchiques et de la dyspnée immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal devra être immédiatement traité par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Gibiter Easyhaler sera interrompu et la conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est moins probable qu'au cours d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Une augmentation du risque d'infection et une diminution de la capacité d'adaptation au stress sont également possibles. Les effets semblent dépendants de la dose administrée, de la durée d'exposition, de l'effet cumulé avec une corticothérapie associée ou antérieure et à une sensibilité individuelle.
Un traitement par bêta-2 agoniste peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, des acides gras libres, du glycérol et des corps cétoniques.

Population pédiatrique :
Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant une corticothérapie inhalée au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les effets attendus lors d'un surdosage en formotérol correspondent à une exacerbation de l'activité agoniste des récepteurs β2 adrénergiques, tels que tremblement, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés dans le cadre de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmies, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés.
L'administration de 90 microgrammes de formotérol sur une période de 3 heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné d'effet délétère cliniquement significatif.
Il n'est pas attendu d'effets délétères cliniquement significatifs en cas de surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. En cas d'utilisation chronique à des doses excessives, les effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent apparaître, tels que hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne.
Si le traitement par Gibiter Easyhaler doit être arrêté en raison d'une dose trop importante de formotérol, il convient d'envisager un traitement adapté par corticostéroïde inhalé seul.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes : adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK07.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Les substances actives de Gibiter Easyhaler sont le formotérol et le budésonide, dont les mécanismes d'action diffèrent. Il résulte de leur association un effet additif en termes de réduction des exacerbations de l'asthme.
Le mécanisme d'action de chacun des principes actifs est décrit ci-après.
Budésonide :
Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, administré par voie inhalée, exerce un effet anti-inflammatoire local dose-dépendant, entraînant une réduction des symptômes et du nombre d'exacerbations d'asthme. Le budésonide administré par voie inhalée induit des effets indésirables moins sévères que les corticoïdes administrés par voie systémique. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'activité anti-inflammatoire exercée par les glucocorticoïdes n'est pas connu.
Formotérol :
Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs β2 adrénergiques qui, administré par voie inhalée, entraîne une relaxation rapide et durable du muscle lisse bronchique chez les patients présentant une broncho-constriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et débute 1 à 3 minutes après l'administration. La durée de l'effet est d'au moins 12 heures après une seule dose.

Efficacité et sécurité clinique (sauf mention spécifique, les essais cliniques décrits ci-dessous n'ont pas été réalisés avec Gibiter Easyhaler) :
Asthme :
Efficacité clinique pour le traitement d'entretien par budésonide/formotérol :
Données d'efficacité clinique concernant le traitement régulier d'entretien de l'asthme par budésonide/formotérol :
Au cours des essais cliniques réalisés chez l'adulte, il a été mis en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire ainsi qu'une réduction des exacerbations lorsque le formotérol était ajouté au traitement par budésonide.
Dans deux études de 12 semaines, l'effet de l'association budésonide/formotérol sur la fonction respiratoire était identique à celui d'un traitement associant budésonide et formotérol administrés séparément, et supérieur à celui d'un traitement par budésonide seul. Dans tous les groupes de patients comparés, un bêta-2 mimétique courte durée d'action était utilisé à la demande. Il n'a pas été observé d'épuisement de l'effet thérapeutique du traitement au cours du temps.
Une étude randomisée, en double aveugle, incluant 72 adultes asthmatiques âgés de 18 à 70 ans, a comparé l'efficacité de l'association budésonide/formotérol Easyhaler à celle de Symbicort Turbuhaler après l'administration d'une dose unique. Les patients inclus présentaient un asthme stable avec un contrôle sub-optimal. La moyenne des VEMS était de 1,92 L (soit 62 % de la valeur prédite). L'étude comparait l'administration d'une dose de formotérol de 9 µg et de 36 µg (soit 1 et 4 inhalations avec le dosage 320/9 µg). La différence observée entre les 2 groupes sur le critère principal qui était le VEMS moyen sur 12 heures, n'était pas significative. A la dose la plus faible, la différence entre les traitements (Easyhaler - Turbuhaler) était de 0,013 L (IC 95 % : -0,047 ; 0,073 L) et, à la dose la plus élevée, elle était de -0,028 L (IC 95 % : -0,087 ; 0,032 L). Au vu des résultats de l'étude l'efficacité bronchodilatatrice était considérée équivalente entre l'association budésonide/formotérol Easyhaler et Symbicort Turbuhaler.
Deux études pédiatriques de 12 semaines ont été réalisées, au cours desquelles un total de 265 enfants de 6 à 11 ans ont reçu un traitement d'entretien avec l'association budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose 2 fois par jour) et ont utilisé un agoniste des récepteurs bêta-2 adrénergiques « à la demande ». Dans les deux études, la fonction respiratoire a été améliorée et le traitement a été bien toléré, comparativement aux groupes traités par budésonide seul à la dose correspondante.
BPCO :
Deux études de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO modérée à sévère. Le VEMS médian à l'inclusion dans les essais était de 42 % (exprimé en pourcentage de la valeur théorique). Le nombre moyen d'exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l'association budésonide/formotérol ne s'est pas révélée supérieure au formotérol seul.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La bioéquivalence a été établie entre les associations fixes budésonide/formotérol Gibiter Easyhaler et Symbicort Turbuhaler en termes d'exposition systémique totale et pulmonaire. La bioéquivalence a été établie en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, entre l'association fixe Symbicort Turbuhaler et chacun des principes actifs budésonide et formotérol administrés séparément. Néanmoins, une légère augmentation de l'inhibition de la fonction corticotrope a été observée après administration de l'association fixe, comparativement à l'administration de chaque substance individuellement. Cette différence a été considérée comme n'ayant pas de retentissement clinique sur le plan de la tolérance.
Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol. Les paramètres pharmacocinétiques de chacune des substances actives ont été comparables après administration de budésonide et de formotérol seuls ou avec l'association fixe. Pour le budésonide, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) a été légèrement supérieure, l'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) plus élevée après administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale a été similaire après administration de l'association fixe. Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de budésonide après inhalation avec l'inhalateur de poudre a été de 32 % à 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Le dépôt pulmonaire chez l'enfant de 6 à 16 ans est du même ordre que celui observé chez l'adulte pour une même dose administrée. Les concentrations plasmatiques atteintes n'ont pas été déterminées.
Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de formotérol après inhalation avec l'inhalateur de poudre a été de 28 % à 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.
Distribution et biotransformation :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 50 % pour le formotérol et de 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et de 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est métabolisé par conjugaison en métabolites O-déméthylés et déformylés retrouvés principalement sous forme de conjugués inactifs. Le budésonide subit un effet de premier passage hépatique important (~90 %), résultant en la formation de métabolites présentant une faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites majeurs, le 6-bêta-hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxy-prednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide. Les données disponibles ne suggèrent pas l'existence d'interactions au niveau du métabolisme ou de la liaison aux protéines plasmatiques entre le formotérol et le budésonide.
Élimination :
Le formotérol subit un métabolisme hépatique important, et est ensuite éliminée par voie urinaire. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol est excrétée sous forme non métabolisée dans l'urine. La clairance systémique du formotérol est élevée (environ 1,4 l/min) et sa demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.
Le budésonide est éliminé par métabolisme, catalysé principalement par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans l'urine sous forme conjuguée ou sous forme inchangée. Le budésonide est retrouvé sous forme inchangée en quantité négligeable dans les urines. La clairance systémique du budésonide est élevée (environ 1,2 l/min) et sa demi-vie d'élimination plasmatique après administration par voie intraveineuse est de 4 heures en moyenne.
La pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les enfants. La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les patients insuffisants rénaux est inconnue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique du budésonide et du formotérol est linéaire aux doses thérapeutiques.
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
La bioéquivalence entre Gibiter Easyhaler et une autre spécialité à base d'une association fixe de formotérol et de budésonide a été établie en termes d'exposition systémique totale et pulmonaire par des études de pharmacocinétiques réalisées avec et sans ingestion de charbon actif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La toxicité observée dans les études animales avec le budésonide et le formotérol administrés en association ou séparément se caractérise par des effets associés à une exacerbation de l'activité pharmacologique.
Dans les études de la reproduction conduites chez l'animal, les corticoïdes, comme le budésonide, ont entraîné des malformations chez les petits (fente pala-

tine, malformations squelettiques). Cependant, ces résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ne semblent pas pertinents pour l'homme aux doses thérapeutiques. Des études de la reproduction menées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité des rats mâles avec une exposition systémique élevée et des pertes d'implantation ainsi qu'une réduction de la survie post-natale précoce et du poids de naissance, pour des posologies systémiques très supérieures à celles atteintes lors de l'utilisation clinique. Cependant, ces résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ne semblent pas pertinents chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans, dans l'emballage d'origine.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture du sachet plastifié : 4 mois. Conserver à une température ne dépassant pas les 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930093245 (2017, RCP rév 20.09.17).

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 02.11.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Menarini International Operations Luxembourg SA, 1, avenue de la gare, 1611 Luxembourg, Luxembourg.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

GIBITER EASYHALER ®
160 µg/4,5 µg/dose
budésonide, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation (blanche à jaunâtre) *à 160 µg/4,5 µg par dose :* Inhalateur-doseur (Easyhaler) (120 doses) avec embout buccal, sous sachet plastifié scellé, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose délivrée**
Budésonide	160 µg
Formotérol fumarate dihydraté	4,5 µg

Excipient : lactose monohydraté (contient des protéines de lait).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (3800 µg par dose délivrée).

* Avec le dispositif Easyhaler, la dose délivrée (sortant à l'extrémité de l'embout buccal du dispositif d'inhalation) contient une quantité de principes actifs similaire à celle contenue dans la dose mesurée à la sortie du réservoir de l'inhalateur (c'est-à-dire situé en amont de l'embout buccal).

DC INDICATIONS

Asthme :

Gibiter Easyhaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/dose est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande.
  ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Gibiter Easyhaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/dose est indiqué chez l'adulte (à partir de 18 ans) en traitement symptomatique chez les patients présentant une BPCO (VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Asthme :

Gibiter Easyhaler n'est pas indiqué en traitement initial de l'asthme.

La posologie est individuelle et le dosage utilisé de Gibiter Easyhaler sera adapté en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation du traitement ou pendant la phase d'adaptation de la dose d'entretien, si les dosages disponibles de l'association fixe de Gibiter Easyhaler ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, les doses adaptées de bêta-2-agonistes et de corticostéroïdes devront être administré avec des spécialités séparées contenant chacun des principes actifs.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes de l'asthme.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de Gibiter Easyhaler reste adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque le contrôle des symptômes est maintenu avec la dose recommandée la plus faible, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Deux modalités de traitement sont possibles :

A. Gibiter Easyhaler est utilisé en traitement d'entretien régulier uniquement avec un médicament supplémentaire bronchodilatateur d'action rapide utilisé à la demande pour traiter les symptômes aigus d'asthme.

B. Gibiter Easyhaler est utilisé à la fois en traitement d'entretien régulier ainsi qu'en cas de besoin pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

A. Gibiter Easyhaler utilisé uniquement pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme :

Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur bronchodilatateur inhalé d'action rapide en traitement de secours pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations 2 fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter 4 inhalations 2 fois par jour.

Population pédiatrique :

- Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations 2 fois par jour.
- Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans (dosage non commercialisé en France).

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec 2 prises quotidiennes, un rythme d'administration en 1 prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 adrénergique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement.

Enfants de moins de 6 ans : les données disponibles sont limitées, Gibiter Easyhaler n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

B. Gibiter Easyhaler utilisé à la fois en traitement d'entretien régulier de l'asthme et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes aigus d'asthme :

Gibiter Easyhaler est utilisé à la fois en traitement d'entretien régulier et en traitement à la demande pour traiter les symptômes aigus d'asthme. Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir Gibiter Easyhaler en permanence à leur disposition pour une utilisation en cas de besoin.

L'utilisation de Gibiter Easyhaler à la fois en traitement régulier d'entretien et pour soulager les symptômes aigus d'asthme sera envisagée notamment dans les cas suivants :

- contrôle insuffisant de l'asthme et besoin fréquent de traitement de secours par bêta-2 adrénergiques ;
- antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance étroite des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients ayant recours fréquemment à un nombre important d'inhalations de Gibiter Easyhaler pour traiter les symptômes aigus d'asthme.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) :

La dose recommandée en traitement régulier d'entretien est de 2 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (1 inhalation matin et soir), ou en 1 prise par jour (2 inhalations le matin ou le soir). En cas de besoin, les patients pourront prendre 1 inhalation supplémentaire de Gibiter Easyhaler pour traiter les symptômes aigus d'asthme. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée. Ne pas prendre plus de 6 inhalations en 1 seule fois.

Une dose totale quotidienne de plus de 8 inhalations n'est généralement pas nécessaire. Toutefois, une dose totale journalière allant jusqu'à 12 inhalations pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de fortement recommander aux patients utilisant plus de 8 inhalations par jour de prendre un avis médical. Leur traitement d'entretien devra être réévalué.

Population pédiatrique :

Enfant et adolescent de moins de 18 ans :

L'utilisation de Gibiter Easyhaler selon les modalités décrites ci-dessus au paragraphe B (à la fois en traitement d'entretien régulier de l'asthme et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes aigus d'asthme) n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Adultes : 2 inhalation deux fois par jour.

Informations générales :

Populations spécifiques :

- Sujets âgés : pas de recommandation posologique spécifique.
- Insuffisance hépatique ou rénale : aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Gibiter Easyhaler chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Compte tenu de l'élimination principalement par métabolisme hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée exclusivement.

Instructions pour une utilisation correcte de l'inhalateur de Gibiter Easyhaler :

L'inhalateur est activé par l'inspiration. La poudre contenue dans le récipient est délivrée jusque dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.

Il est important de recommander aux patients de :

- Lire attentivement les instructions d'utilisation contenues dans la notice fournie avec chaque inhalateur Gibiter Easyhaler.
- Bien agiter et actionner l'inhalateur avant chaque inhalation.
- Inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre jusqu'au poumon.
- Ne jamais expirer dans l'embout buccal, ce qui entraînerait une réduction de la dose délivrée. Si cela se produit, le patient devra tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main pour vider la poudre puis renouveler la procédure d'administration.
- Ne jamais actionner le dispositif plus d'une fois sans inhaler la poudre. Si cela se produit, le patient devra tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main pour vider la poudre puis renouveler la procédure d'administration.
- Toujours remettre en place le capuchon anti-poussière sur l'embout buccal et, fermer le couvercle de protection après chaque utilisation pour éviter tout actionnement accidentel du dispositif ; ce qui pourrait entraîner un surdosage lors de l'utilisation suivante.
- Se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations qui correspondent à l'administration régulière du produit en traitement d'entretien afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation supplémentaire prise à la demande pour soulager les symptômes aigus de l'asthme.
- Nettoyer régulièrement l'embout buccal avec un chiffon sec. Ne pas nettoyer l'embout buccal avec de l'eau car l'humidité peut dégrader la poudre, remplacer l'inhalateur Gibiter Easyhaler lorsque le compteur affiche zéro, même si de la poudre est encore visible dans l'inhalateur.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients mentionnés à la rubrique Composition (présence de lactose qui peut contenir des petites quantités de protéines de lait).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement ; le traitement ne devant pas être arrêté brutalement.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par Gibiter Easyhaler ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de Gibiter Easyhaler, la conduite thérapeutique devra être réévaluée (cf Posologie/Mode d'administration). Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un asthme aigu grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec éventuellement une cure de corticoïdes oraux) et/ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur de secours : soit Gibiter Easyhaler (pour les patients asthmatiques utilisant Gibiter Easyhaler à la fois en traitement d'entretien régulier de l'asthme et pour soulager les symptômes aigus d'asthme), soit un autre médicament bronchodilatateur d'action rapide (pour tous les patients utilisant Gibiter Easyhaler uniquement pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme).

Il conviendra de rappeler au patient qu'il doit prendre la dose d'entretien régulièrement en respectant la prescription médicale, même en l'absence de symptômes d'asthme.

L'utilisation de Gibiter Easyhaler en traitement préventif, notamment avant un effort, n'a pas été étudiée. La prise de Gibiter Easyhaler « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un médicament contenant un bronchodilatateur d'action rapide seul.

Dès que les symptômes de l'asthme sont bien contrôlés, une diminution progressive de la dose de Gibiter Easyhaler doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Gibiter Easyhaler doit être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par Gibiter Easyhaler ne doit pas être initié pendant une exacerbation, une aggravation significative ou une détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Gibiter Easyhaler. Il convient d'informer les patients de la nécessité de consulter un médecin tout en poursuivant leur traitement si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent.

Aucune étude clinique n'est disponible avec l'association budésonide/formotérol chez les patients présentant une BPCO et un VEMS pré-bronchodilatateur > 50 % de la valeur prédite et un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur prédite (cf Pharmacodynamie).

Comme avec d'autres traitements administrés par voie inhalée, une augmentation des sibilants bronchiques et de la dyspnée juste après l'administration du produit traduit un bronchospasme paradoxal qui doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement par Gibiter Easyhaler. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les traitements alternatifs. Le bronchospasme paradoxal sera traité immédiatement par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide (cf Effets indésirables).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable avec la corticothérapie inhalée qu'avec la corticothérapie par voie systémique. Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, des troubles psychologiques et comportementaux, notamment hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant) (cf Effets indésirables).

Troubles visuels : Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, qui sont des troubles rapportés avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

L'effet potentiel de la corticothérapie sur la densité minérale osseuse, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses, doit être pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque associés d'ostéoporose. Des études long terme conduites chez des enfants recevant des doses quotidiennes moyennes de 400 µg ou chez des adultes recevant des doses quotidiennes de 800 µg de budésonide par voie inhalée n'ont pas montré d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse. Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets de doses plus élevées.

En cas de suspicion d'inhibition de la fonction surrénalienne en relation avec une corticothérapie préalable par voie systémique, une attention particulière sera portée lors de la mise en route d'un traitement par Gibiter Easyhaler.

L'administration de budésonide par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour le traitement des symptômes de l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'insuffisance surrénale qui peut persister longtemps lors du sevrage des patients notamment corticodépendants traités préalablement par une corticothérapie orale. Dans ces situations, la fonction surrénalienne doit être surveillée.

Le traitement prolongé par corticoïdes inhalés à fortes doses, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne cliniquement significative. Une corticothérapie adaptée de supplémentation devra être envisagée dans les périodes de stress, en cas d'infection sévère ou de chirurgie programmée.

La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut se manifester par des symptômes atypiques, tels que : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, troubles de la conscience, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie systémique et le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement.

La corticothérapie par voie inhalée exerce une activité corticostéroïdes moins importante que la corticothérapie systémique. Lors du relais de la corticothérapie orale par Gibiter Easyhaler peuvent apparaître des symptômes évocateurs d'allergie ou d'arthrite tels qu'une rhinite, un eczéma, des myalgies et/ou des arthralgies. Un traitement adapté sera envisagé. Dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements peuvent être observés et doivent faire suspecter une insuffisance corticosurrénalienne. Il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux.

Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée (cf Effets indésirables), il sera recommandé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque prise du traitement d'entretien. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires prises « à la demande ».

L'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (cf Interactions). Si cela n'est pas possible, l'intervalle de temps entre l'administration des médicaments doit être aussi long que possible. L'utilisation de Gibiter Easyhaler à la fois pour le traitement régulier d'entretien et en prises « à la demande » pour traiter les

symptômes aigus d'asthme, n'est pas recommandée chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Gibiter Easyhaler doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol peut lui-même provoquer un allongement de l'intervalle QTc.

Le bénéfice de la corticothérapie inhalée et sa posologie devront être réévalués en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente ou d'infections respiratoires fongiques ou virales.

Des doses élevées d'agonistes des récepteurs β2 adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie potentiellement grave. L'administration concomitante de bêta-2 adrénergiques avec des médicaments hypokaliémiants ou pouvant potentialiser cet effet, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée chez les patients ayant un asthme instable et une utilisation variable de bronchodilatateurs « à la demande » pour traiter des symptômes aigus, car le risque associé peut être majoré par l'hypoxémie au cours d'une crise d'asthme ou par toutes les situations susceptibles d'induire une hypokaliémie. Dans ces cas, une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Comme avec tous les bêta2 agonistes, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.

Gibiter Easyhaler contient environ 4 mg de lactose par dose. Les faibles quantités administrées n'ont en général pas de conséquence chez les personnes intolérantes au lactose. Le lactose présent en tant qu'excipient peut néanmoins contenir des protéines de lait en faible quantité pouvant entraîner des réactions allergiques.

Pneumonie chez les patients présentant une BPCO :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Population pédiatrique :

La croissance des enfants recevant une corticothérapie au long cours devra être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué afin, si possible, de réduire les doses du corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle des symptômes d'asthme. Le bénéfice attendu de la corticothérapie devra être soigneusement évalué en tenant compte du risque possible d'inhibition de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis. Des données limitées, issues d'études cliniques à long terme, semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par budésonide en inhalation atteindront leur taille adulte attendue. Toutefois, une réduction initiale, limitée mais transitoire, de la croissance (de l'ordre de 1 cm) a été observée, survenant généralement pendant la première année de traitement.

Sportif :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Les inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, cobicistat et inhibiteurs de la protéase du VIH) peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques de budésonide. L'administration concomitante doit être évitée. Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre l'administration des médicaments doit être le plus long possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de Gibiter Easyhaler à la fois pour le traitement régulier d'entretien et « à la demande » pour traiter les symptômes aigus d'asthme, n'est pas recommandée chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à la dose quotidienne de 200 mg, a entraîné une augmentation d'un facteur 6, en moyenne, des concentrations plasmatiques du budésonide administré par voie orale (dose unique de 3 mg). Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration a été, en moyenne, multipliée seulement d'un facteur 3, ce qui suggère qu'une administration en respectant un intervalle de temps permet de réduire l'augmentation des concentrations plasmatiques de budésonide. Les données limitées disponibles avec le budésonide inhalé administré à des doses élevées (dose unique de 1000 µg) ont mis en évidence une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de budésonide (augmentation d'un facteur 4 en moyenne) lors de l'administration concomitante d'itraconazole, à la dose de 200 mg une fois par jour. Une augmentation du risque d'effets indésirables systémiques est attendue avec l'administration concomitante de cobicistat. L'association de budésonide avec des produits contenant du cobicistat doit donc être évitée, sauf si le bénéfice attendu avec la corticothérapie est supérieur au risque d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, une surveillance accrue des effets indésirables des corticoïdes est nécessaire.

Interactions pharmacodynamiques :

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'activité du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'administration concomitante de Gibiter Easyhaler avec les inhibiteurs bêta-adrénergiques (y compris en collyres) n'est pas recommandée.

Un traitement concomitant avec la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques (terfénadine) et les antidépresseurs tricycliques peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque envers les β2 adrénergiques.

L'administration concomitante des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris les produits exerçant une activité similaire tels que la furazolidone et la procarbazine, peut augmenter le risque d'hypertension aiguë.

Le risque d'arythmie est augmenté en cas d'anesthésie concomitante par hydrocarbures halogénées.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou anticholinergiques peut potentialiser l'effet bronchodilatateur.

L'hypokaliémie favorise le risque d'arythmies chez les patients traités par glycosides digitaliques.

Il n'a pas été observé d'interaction entre le budésonide et le formotérol et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.

Populations pédiatriques :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude clinique évaluant les effets de Gibiter Easyhaler ou d'un traitement associant formotérol et budésonide chez les femmes enceintes. Les données issues d'une étude du développement embryonnaire et fœtal chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets spécifiques liés à l'association de formotérol et de budésonide.

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Dans des études de la reproduction conduites chez l'animal, le formotérol a provoqué des effets indésirables à des niveaux d'exposition systémique très élevés (cf Sécurité préclinique).

Les données portant sur environ 2000 grossesses exposées indiquent l'absence d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Les études animales ont mis en évidence l'apparition de malformations avec les glucocorticoïdes (cf Sécurité préclinique). La pertinence de ces observations pour l'homme aux doses préconisées n'est pas établie.

Des études conduites chez l'animal avec de fortes doses de glucocorticoïdes administrés en période prénatale ont mis en évidence une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, d'atteintes cardiovasculaires à l'âge adulte et des modifications irréversibles de la densité en récepteurs aux glucocorticoïdes, de la recapture des neurotransmetteurs et du comportement avec des expositions systémiques inférieures à celles obtenues aux doses tératogènes.

Gibiter Easyhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques potentiels. Il conviendra d'utiliser la dose efficace de budésonide la plus faible possible nécessaire au contrôle de l'asthme.

ALLAITEMENT :

Le budésonide passe dans le lait maternel. Cependant, à des doses thérapeutiques, aucun effet n'est attendu pour l'enfant allaité. Le passage du formotérol dans le lait maternel n'est pas connu. Chez le rat, de petites quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de Gibiter Easyhaler chez la femme qui allaite ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Des études de la reproduction chez l'animal menées avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles avec des expositions systémiques élevées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Gibiter Easyhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables de Gibiter Easyhaler sont ceux susceptibles de survenir avec chacune des substances actives qu'il contient : budésonide et formotérol. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des effets indésirables après administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables connus des β2 agonistes, tels que tremblements et palpitations. Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère et disparaissent le plus souvent rapidement après quelques jours de traitement.

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence de survenue est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1

Classe d'organe	
Fréquence	Événement indésirable médicamenteux
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients présentant une BPCO)
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, tels que exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angiœdème et réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	
Très rare	Syndrome de Cushing, inhibition surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie
Très rare	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
Très rare	Dépression, trouble du comportement (principalement chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, tremblement
Peu fréquent	Sensations d'étourdissements
Très rare	Dysgueusie
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Cataracte et glaucome
Troubles cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Troubles du rythme cardiaque, tels que fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	
Très rare	Variations de la pression artérielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Légère irritation de la gorge, toux, enrouement
Rare	Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Nausées
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires

La candidose oropharyngée est liée au dépôt du budésonide. Il convient de recommander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque prise du traitement d'entretien afin de réduire le risque. Les candidoses oropharyngées peuvent en général être traitées par antifongique locaux sans qu'il soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront se rincer la bouche avec de l'eau également après les inhalations « à la demande ».

Comme avec d'autres traitements par voie inhalée, un bronchospasme peut survenir, très rarement (moins de 1 personne sur 10 000), se manifestant par une augmentation des sibilants bronchiques et de la dyspnée immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal devra être immédiatement traité par un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Gibiter Easyhaler sera interrompu et la conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est moins probable qu'au cours d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Une augmentation du risque d'infection et une diminution de la capacité d'adaptation au stress sont également possibles. Les effets semblent dépendants de la dose administrée, de la durée d'exposition, de l'effet cumulé avec une corticothérapie associée ou antérieure et à une sensibilité individuelle.

Un traitement par bêta-2 agoniste peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, des acides gras libres, du glycérol et des corps cétoniques.

Population pédiatrique :

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant une corticothérapie inhalée au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets attendus lors d'un surdosage en formotérol correspondent à une exacerbation de l'activité agoniste des récepteurs β2 adrénergiques, tels que tremblement, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés dans le cadre de cas isolés sont : tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmies, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés.

L'administration de 90 microgrammes de formotérol sur une période de 3 heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas entraîné d'effet délétère cliniquement significatif.

Il n'est pas attendu d'effets délétères cliniquement significatifs en cas de surdosage aigu de budésonide, même à des doses excessives. En cas d'utilisation chronique à des doses excessives, les effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent apparaître, tels que hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne.

Si le traitement par Gibiter Easyhaler doit être arrêté en raison d'une dose trop importante de formotérol, il convient d'envisager un traitement adapté par corticostéroïde inhalé seul.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes : adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques, code ATC : R03AK07.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Les substances actives de Gibiter Easyhaler sont le formotérol et le budésonide, dont les mécanismes d'action diffèrent. Il résulte de leur association un effet additif en termes de réduction des exacerbations de l'asthme.

Les propriétés du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association fixe soit en traitement d'entretien régulier et pour soulager les symptômes aigus d'asthme soit en traitement d'entretien régulier de l'asthme uniquement.

Le mécanisme d'action de chacun des principes actifs est décrit ci-après.

Budésonide :

Le budésonide est un glucocorticostéroïde qui, administré par voie inhalée, exerce un effet anti-inflammatoire local dose-dépendant, entraînant une réduction des symptômes et du nombre d'exacerbations d'asthme. Le budésonide administré par voie inhalée induit des effets indésirables moins sévères que les corticoïdes administrés par voie systémique. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'activité anti-inflammatoire exercée par les glucocorticoïdes n'est pas connu.

Formotérol :

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs β2 adrénergiques qui, administré par voie inhalée, entraîne une relaxation rapide et durable du muscle lisse bronchique chez les patients présentant une broncho-constriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et débute 1 à 3 minutes après l'administration. La durée de l'effet est d'au moins 12 heures après une seule dose.

Efficacité et sécurité clinique (sauf mention spécifique, les essais cliniques décrits ci-dessous n'ont pas été réalisés avec Gibiter Easyhaler) :

Asthme :

Efficacité clinique pour le traitement d'entretien par budésonide/formotérol :

Données d'efficacité clinique concernant le traitement régulier d'entretien de l'asthme par budésonide/formotérol :

Au cours des essais cliniques réalisés chez l'adulte, il a été mis en évidence une amélioration du contrôle de

l'asthme et de la fonction respiratoire ainsi qu'une réduction des exacerbations lorsque le formotérol était ajouté au traitement par budésonide.
Dans deux études de 12 semaines, l'effet de l'association budésonide/formotérol sur la fonction respiratoire était identique à celui d'un traitement associant budésonide et formotérol administrés séparément, et supérieur à celui d'un traitement par budésonide seul. Dans tous les groupes de patients comparés, un bêta-2 mimétique courte durée d'action était utilisé à la demande. Il n'a été pas observé d'épuisement de l'effet thérapeutique du traitement au cours du temps.
Une étude randomisée, en double aveugle, incluant 72 adultes asthmatiques âgés de 18 à 70 ans, a comparé l'efficacité de l'association budésonide/formotérol Easyhaler à celle de Symbicort Turbuhaler après l'administration d'une dose unique. Les patients inclus présentaient un asthme stable avec un contrôle sub-optimal. La moyenne des VEMS était de 1,92 L (soit 62 % de la valeur prédite). L'étude comparait l'administration d'une dose de formotérol de 9 µg et de 36 µg (soit 1 et 4 inhalations avec le dosage 320/9 µg). La différence observée entre les 2 groupes sur le critère principal qui était le VEMS moyen sur 12 heures, n'était pas significative. A la dose la plus faible, la différence entre les traitements (Easyhaler - Turbuhaler) était de 0,013 L (IC 95 % : -0,047 ; 0,073 L) et, à la dose la plus élevée, elle était de -0,028 L (IC 95 % : -0,087 ; 0,032 L).
Au vu des résultats de l'étude l'efficacité bronchodilatatrice était considérée équivalente entre l'association budésonide/formotérol Easyhaler et Symbicort Turbuhaler.
Deux études pédiatriques de 12 semaines ont été réalisées, au cours desquelles un total de 265 enfants de 6 à 11 ans ont reçu un traitement d'entretien avec l'association budésonide/formotérol (2 inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/dose 2 fois par jour) et ont utilisé un agoniste des récepteurs bêta-2 adrénergiques « à la demande ». Dans les deux études, la fonction respiratoire a été améliorée et le traitement a été bien toléré, comparativement aux groupes traités par budésonide seul à la dose correspondante.
Données d'efficacité clinique concernant l'administration de l'association de budésonide/formotérol pour le traitement régulier d'entretien et « à la demande »
Un total de 12 076 patients asthmatiques a été inclus dans 5 études d'efficacité/sécurité, conduites en double aveugle (dont 4 447 patients randomisés dans un groupe utilisant l'association budésonide/formotérol à la fois en traitement régulier d'entretien et en traitement de secours « à la demande ») pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient présenter des symptômes d'asthme malgré l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés.
Une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente des exacerbations sévères étaient observée avec le traitement d'entretien et de secours par budésonide/formotérol pour toutes les comparaisons dans les 5 études. Les traitements comparés incluaient notamment l'association budésonide/formotérol à une dose d'entretien plus élevée en utilisant la terbutaline en traitement de secours (étude 735) et l'association budésonide/formotérol à la même dose d'entretien en utilisant le formotérol ou la terbutaline en médicament de secours (étude 734) (tableau 2). Dans l'étude 735, la fonction respiratoire, le contrôle des symptômes d'asthme et l'utilisation du traitement de secours ont été similaires dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et l'utilisation du traitement de secours ont été réduits et la fonction respiratoire a été améliorée, comparativement aux deux traitements de comparaison. Dans l'analyse regroupant les 5 études, en moyenne, le pourcentage de jours sans recours à un médicament de secours était de 57 % dans le groupe de patients recevant l'association fixe budésonide/formotérol en traitement d'entretien régulier et pour traiter les symptômes aigus d'asthme. Il n'a pas été mis en évidence d'épuisement de l'effet au cours de ces études.
Tableau 2 : Aperçu des exacerbations sévères dans les études cliniques

n° d'Étude Durée	Groupes de traitement	n	Exacerbations sévères[a]	
			Événements	Événements/ année patient
Étude 735 6 mois	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2 x/j + « à la demande »	1103	125	0,23[b]
	Budésonide/formotérol 320/9 µg 2 x/j + terbutaline 0,4 mg « à la demande »	1099	173	0,32
	Salmétérol/fluticasone 2 inhalations de 25/125 µg 2 x/j + terbutaline 0,4 mg « à la demande »	1119	208	0,38
Étude 734 12 mois	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2 x/j + « à la demande »	1107	194	0,19[b]
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2 x/j + formotérol 4,5 µg « à la demande »	1137	296	0,29
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2 x/j + terbutaline 0,4 mg « à la demande »	1138	377	0,37

a) Hospitalisation/traitement en urgence ou traitement par corticoïdes par voie orale.
b) La réduction du taux d'exacerbation est statistiquement significative (valeur de $p < 0{,}01$) pour les deux comparaisons.

Dans 2 autres études incluant des patients consultant en raison de symptômes d'asthme aigu, l'association budésonide/formotérol a permis un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction similaire à celle obtenue avec le salbutamol et le formotérol.
BPCO :
Deux études de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou la prise d'antibiotiques et/ou des hospitalisations) chez des patients souffrant de BPCO modérée à sévère. Le VEMS médian à l'inclusion dans les essais était de 42 % (exprimé en pourcentage de la valeur théorique). Le nombre moyen d'exacerbations par an (comme défini plus haut) était significativement réduit avec l'association budésonide/formotérol, par rapport au formotérol seul ou au placebo (fréquence moyenne de 1,4 contre 1,8-1,9 dans le groupe placebo/formotérol). Au cours des 12 mois, le nombre moyen de jours de traitement par corticostéroïdes oraux/patient était légèrement diminué dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patient/an) par rapport au groupe placebo (11-12 jours/patient/an) et au groupe formotérol (9-12 jours/patient/an). En ce qui concerne les changements au niveau des paramètres de la fonction pulmonaire, comme le VEMS, l'association budésonide/formotérol ne s'est pas révélée supérieure au formotérol seul.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La bioéquivalence a été établie entre les associations fixes budésonide/formotérol Gibiter Easyhaler et Symbicort Turbuhaler en termes d'exposition systémique totale et pulmonaire. La bioéquivalence a été établie en termes d'exposition systémique au budésonide et au formotérol, entre l'association fixe Symbicort Turbuhaler et chacun des principes actifs budésonide et formotérol administrés séparément. Néanmoins, une légère augmentation de l'inhibition de la fonction corticotrope a été observée après administration de l'association fixe, comparativement à l'administration de chaque substance individuellement. Cette différence a été considérée comme n'ayant pas de retentissement clinique sur le plan de la tolérance.
Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol. Les paramètres pharmacocinétiques de chacune des substances actives ont été comparables après administration de budésonide et de formotérol seuls ou avec l'association fixe. Pour le budésonide, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) a été légèrement supérieure, l'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) plus élevée après administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale a été similaire après administration de l'association fixe. Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de budésonide après inhalation avec l'inhalateur de poudre a été de 32 % à 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Le dépôt pulmonaire chez l'enfant de 6 à 16 ans est du même ordre que celui observé chez l'adulte pour une même dose administrée. Les concentrations plasmatiques atteintes n'ont pas été déterminées.
Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 10 minutes suivant l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de formotérol après inhalation avec l'inhalateur de poudre a été de 28 % à 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.
Distribution and biotransformation :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 50 % pour le formotérol et de 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et de 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est métabolisé par conjugaison en métabolites O-déméthylés et déformylés retrouvés principalement sous forme de conjugués inactifs. Le budésonide subit un effet de premier passage hépatique important (~90 %), résultant en la formation de métabolites présentant une faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites majeurs, le 6-bêta-hydroxy-budésonide et le 16-alpha-hydroxy-prednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide. Les données disponibles ne suggèrent pas l'existence d'interactions au niveau du métabolisme ou de la liaison aux protéines plasmatiques entre le formotérol et le budésonide.
Élimination :
Le formotérol subit un métabolisme hépatique important, et est ensuite éliminée par voie urinaire. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol est excrétée sous forme non métabolisée dans l'urine. La clairance systémique du formotérol est élevée (environ 1,4 l/min) et sa demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 17 heures.
Le budésonide est éliminé par métabolisme, catalysé principalement par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans l'urine sous forme conjuguée ou sous forme inchangée. Le budésonide est retrouvé sous forme inchangée en quantité négligeable dans les urines. La clairance systémique du budésonide est élevée (environ 1,2 l/min) et sa demi-vie d'élimination plasmatique après administration par voie intraveineuse est de 4 heures en moyenne.
La pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les enfants. La pharmacocinétique du budésonide ou du formotérol chez les patients insuffisants rénaux est inconnue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique du budésonide et du formotérol est linéaire aux doses thérapeutiques.
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
La bioéquivalence entre Gibiter Easyhaler et une autre spécialité à base d'une association fixe de formotérol et de budésonide a été établie en termes d'exposition systémique totale et pulmonaire par des études de pharmacocinétiques réalisées avec et sans ingestion de charbon actif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La toxicité observée dans les études animales avec le budésonide et le formotérol administrés en association ou séparément se caractérise par des effets associés à une exacerbation de l'activité pharmacologique.
Dans les études de la reproduction conduites chez l'animal, les corticoïdes, comme le budésonide, ont entraîné des malformations chez les petits (fente palatine, malformations squelettiques). Cependant, ces résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ne semblent pas pertinents pour l'homme aux doses thérapeutiques. Des études de la reproduction menées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité des rats mâles avec une exposition systémique élevée et des pertes d'implantation ainsi qu'une réduction de la survie post-natale précoce et du poids de naissance, pour des expositions systémiques très supérieures à celles atteintes lors de l'utilisation clinique. Cependant, ces résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ne semblent pas pertinents chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans, dans l'emballage d'origine.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du sachet plastifié : 4 mois. Conserver à une température ne dépassant pas les 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930093207 (2017, RCP rév 20.09.17).
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 02.11.17 (demandes à l'étude).
Titulaire de l'AMM : Menarini International Operations Luxembourg SA, 1, avenue de la gare, 1611 Luxembourg, Luxembourg.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

GILENYA ®
fingolimod

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 0,5 mg (de 16 mm ; avec coiffe opaque jaune vif et corps opaque blanc ; portant l'inscription « FTY0.5 mg » imprimée à l'encre noire sur la coiffe, et 2 bandes radiales imprimées à l'encre jaune sur le corps) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 7 x 1, sous plaquettes thermoformées unidoses perforées.

COMPOSITION *p gélule*
Fingolimod (DCI) chlorhydrate
exprimé en fingolimod .... 0,5 mg
Excipients : stéarate de magnésium, mannitol. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine. *Encre d'impression :* gomme-laque (E904), alcool anhydre, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, eau purifiée, solution ammoniacale concentrée, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), diméticone.

DC INDICATIONS
Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes suivants :
- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.
POSOLOGIE :
La posologie recommandée est de 1 gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour.
Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque le traitement est interrompu pendant :
- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement ;
- plus de 7 jours au cours des 3e et 4e semaines de traitement ;
- plus de 2 semaines après un mois de traitement.
Si l'arrêt du traitement est d'une durée inférieure à ce qui est mentionné ci-dessus, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Populations particulières :
Patient âgé :
Gilenya doit être administré avec prudence chez les patients âgés de 65 ans ou plus en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Gilenya n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale dans les études pivots sur la sclérose en plaques. Sur la base des études de pharmacologie clinique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.
Insuffisance hépatique :
Gilenya ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (cf Contre-indications). Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Patient diabétique :
Gilenya n'a pas été étudié chez des patients diabétiques atteints de sclérose en plaques. Gilenya doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de l'augmentation possible du risque d'œdème maculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Des examens ophtalmologiques doivent être réalisés régulièrement chez ces patients afin de détecter un œdème maculaire.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Gilenya chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Syndrome d'immunodéficience connu.
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).
- Cancers diagnostiqués en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Bradyarythmie :
L'instauration du traitement par Gilenya entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire incluant la survenue de cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
La diminution de la fréquence cardiaque apparaît dans l'heure suivant l'administration de la première dose et est maximale dans les 6 premières heures. Cet effet post-dose persiste au cours des jours suivants, bien qu'habi-

tuellement avec une intensité moindre, et diminue habituellement au cours des semaines suivantes. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque moyenne retourne vers sa valeur initiale en un mois. Cependant chez certains patients, la fréquence cardiaque peut ne pas revenir à sa valeur initiale à la fin du premier mois. En général, les troubles de la conduction ont été transitoires et asymptomatiques. Ils n'ont généralement pas nécessité de traitement et se sont résolus dans les 24 premières heures de traitement. Si cela s'avère nécessaire, la diminution de la fréquence cardiaque induite par le fingolimod peut être corrigée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline.

Un ECG et une mesure de la pression artérielle doivent être réalisés chez tous les patients avant l'administration de la première dose de Gilenya et 6 heures après. Tous les patients doivent être surveillés pendant une période de 6 heures afin d'évaluer les signes et symptômes de bradycardie, avec une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Pendant cette période de 6 heures, une surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) est recommandée.

En cas de survenue de symptômes de bradyarythmie après l'administration, des mesures appropriées doivent être mises en place et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition des symptômes. En cas de nécessité d'un traitement pharmacologique chez un patient au cours de la période de surveillance suivant la première prise, une surveillance en milieu hospitalier jusqu'au lendemain doit être instaurée et les mesures de surveillance de la première dose doivent être réitérées après l'administration de la deuxième dose de Gilenya.

Si la fréquence cardiaque à la fin de la période des 6 heures suivant l'administration de la première dose est à sa valeur la plus basse (suggérant que l'effet pharmacodynamique maximal sur le cœur n'est pas encore atteint), la surveillance doit être prolongée d'au moins 2 heures, et ce, jusqu'à réaugmentation de la fréquence cardiaque. De plus, si à la fin de la période des 6 heures, la fréquence cardiaque est < 45 bpm ou si l'on observe sur l'ECG l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur ou si l'intervalle QTc est ⩾ 500 ms, la période de surveillance doit être prolongée (au moins jusqu'au lendemain) et jusqu'à résolution des troubles. L'apparition à tout moment d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré doit également conduire à une prolongation de la surveillance (au moins jusqu'au lendemain).

De très rares cas d'inversion de l'onde T ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod. En cas d'inversion de l'onde T, le prescripteur devra s'assurer qu'il n'existe pas de signes ou symptômes d'ischémie myocardique associés. En cas de suspicion d'ischémie myocardique, il est recommandé de prendre l'avis d'un cardiologue.

En raison du risque de troubles du rythme graves, Gilenya est déconseillé chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz II ou de degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire, des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, ainsi que chez les patients ayant un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms chez la femme ou > 450 ms chez l'homme). Une bradycardie importante pouvant être mal tolérée chez les patients ayant une cardiopathie ischémique connue (y compris une angine de poitrine), une maladie cérébro-vasculaire, des antécédents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère, Gilenya est déconseillé chez ces patients. Chez ces patients, un traitement par Gilenya ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Si un traitement par Gilenya est envisagé, il convient de demander l'avis d'un cardiologue avant l'instauration du traitement afin de déterminer les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place lors de l'administration de la première dose et une surveillance prolongée, au moins jusqu'au lendemain, est recommandée (cf également Interactions).

Gilenya n'a pas été étudié chez les patients présentant des arythmies nécessitant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques de classe Ia et de classe III ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie. L'instauration du traitement par Gilenya entraînant une diminution de la fréquence cardiaque, Gilenya ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec ces médicaments.

L'expérience est limitée chez les patients recevant Gilenya en association avec des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants (comme le vérapamil ou le diltiazem), ou d'autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple l'ivabradine, la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine). L'initiation d'un traitement par Gilenya étant également associée à un ralentissement de la fréquence cardiaque (cf également Effets indésirables : Bradyarythmie), l'utilisation concomitante de ces médicaments au moment de l'initiation de Gilenya peut être associée à une bradycardie sévère et à un bloc cardiaque. En raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque, un traitement par Gilenya est déconseillé chez les patients recevant ces médicaments de façon concomitante (cf également Interactions). Chez ces patients, un traitement par Gilenya ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Si un traitement par Gilenya est envisagé, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin d'évaluer la possibilité d'une alternative par un traitement non bradycardisant avant l'instauration du traitement. Si le traitement bradycardisant ne peut être arrêté, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin de définir les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place pour initier le traitement et une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée (cf également Interactions).

Les effets sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction de Gilenya en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement depuis l'instauration du traitement par Gilenya. Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque le traitement est interrompu pendant :

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement ;
- plus de 7 jours au cours des 3^e et 4^e semaines de traitement ;
- plus de 2 semaines après un mois de traitement.

Si l'arrêt du traitement est d'une durée inférieure à ce qui est mentionné ci-dessus, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu.

Intervalle QT :

Dans une étude spécifique de l'intervalle QT conduite aux doses de 1,25 mg ou 2,5 mg de fingolimod à l'état d'équilibre, le traitement par le fingolimod a induit un allongement de l'intervalle QTc lorsqu'un effet chronotrope négatif du fingolimod était encore présent, la limite supérieure de l'IC à 90 % étant ⩽ 13,0 ms. Il n'y a pas de relation dose-réponse ou exposition-réponse entre le fingolimod et l'allongement de l'intervalle QTc. Il n'existe pas de signal uniforme d'une incidence accrue de valeurs en dehors des normes de l'intervalle QTc associée au traitement par le fingolimod, soit absolues soit par rapport aux valeurs initiales.

La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Dans les études sur la sclérose en plaques, il n'a pas été observé d'effet cliniquement pertinent sur l'allongement de l'intervalle QTc, mais les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

Les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT doivent être évités chez les patients présentant des facteurs de risque pertinents comme par exemple une hypokaliémie ou un allongement congénital de l'intervalle QT.

Infections :

Un effet pharmacodynamique majeur de Gilenya est la réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques pouvant aller jusqu'à 20 à 30 % de sa valeur initiale. Cela est dû à une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (cf Pharmacodynamie).

Avant d'instaurer le traitement par Gilenya, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés régulièrement sous traitement, à 3 mois de traitement puis au moins une fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. Un taux de lymphocytes < 0,2 x 10^9/l, s'il est confirmé, doit entraîner une interruption du traitement jusqu'à normalisation, étant donné qu'au cours des études cliniques, le traitement par le fingolimod était interrompu chez les patients présentant un taux de lymphocytes < 0,2 x 10^9/l.

Chez les patients présentant une infection active sévère, l'instauration du traitement par Gilenya doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.

L'immunité des patients vis-à-vis de la varicelle doit être évaluée avant l'instauration du traitement par Gilenya. Il est recommandé que les patients sans antécédent de varicelle confirmé par un professionnel de santé ou sans documentation d'une vaccination complète contre le virus de la varicelle réalisent une sérologie vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) avant l'instauration du traitement par Gilenya. Chez les patients ayant une sérologie négative, le respect du calendrier vaccinal est recommandé avant le début du traitement par Gilenya (cf Effets indésirables). L'instauration du traitement par Gilenya doit être différée d'un mois afin d'obtenir une efficacité totale de la vaccination.

Les effets de Gilenya sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (cf Effets indésirables). Un diagnostic et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent par conséquent être mis en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. Les patients traités par Gilenya doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout symptôme d'infection survenant sous traitement.

L'arrêt temporaire du traitement par Gilenya doit être envisagé chez un patient qui développe une infection grave et le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant la reprise du traitement.

Des cas de méningite à cryptocoques (infection fongique) ont été rapportés depuis la commercialisation après approximativement 2 - 3 ans de traitement ; il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue (cf Effets indésirables). Les patients présentant des symptômes et signes compatibles avec une méningite à cryptocoques (par exemple céphalées accompagnées de troubles neuropsychiatriques tels que confusion, hallucinations, et/ou trouble de la personnalité) doivent faire l'objet d'une recherche diagnostique rapide. En cas de diagnostic de méningite à cryptocoques, le traitement par fingolimod doit être interrompu et un traitement approprié doit être initié. L'avis d'un spécialiste en infectiologie devra être recherché si la réintroduction du traitement par fingolimod est jugée nécessaire.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec fingolimod (cf Effets indésirables). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Des cas de LEMP ont été rapportés après approximativement 2 - 3 ans de traitement en monothérapie sans exposition préalable au natalizumab ; il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue. D'autres cas de LEMP ont été rapportés chez des patients ayant été préalablement traités par natalizumab, traitement connu pour être associé à un risque accru de LEMP. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Il faut également considérer qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La réalisation d'une IRM supplémentaire peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté.

Après l'arrêt du traitement, l'élimination du fingolimod peut prendre jusqu'à deux mois et il convient de rester vigilant quant à l'apparition d'éventuelles infections pendant cette période. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout symptôme d'infection jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.

Œdème maculaire :

Des cas d'œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels, apparaissant généralement au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement, ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par fingolimod 0,5 mg (cf Effets indésirables). Il est par conséquent recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'instauration du traitement. Si un patient présente des troubles visuels pendant le traitement, un examen du fond d'œil, incluant la macula, doit être réalisé.

Le risque d'œdème maculaire est majoré chez les patients ayant des antécédents d'uvéite et chez les patients diabétiques (cf Effets indésirables). Gilenya n'a pas été étudié chez les patients diabétiques atteints de sclérose en plaques. Chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite et atteints de sclérose en plaques, il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique avant l'instauration du traitement, avec des évaluations de contrôle durant le traitement.

La poursuite du traitement par Gilenya chez les patients présentant un œdème maculaire n'a pas été évaluée. Il est recommandé d'interrompre le traitement par Gilenya si un patient développe un œdème maculaire. La décision de reprendre ou non le traitement par Gilenya après la résolution de l'œdème maculaire doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour le patient.

Fonction hépatique :

Des élévations des enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT), mais également la gamma glutamyltransférase (GGT) et l'aspartate aminotransaminase (ASAT), ont été rapportées chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par Gilenya. Dans les essais cliniques, 8,0 % des patients traités par fingolimod 0,5 mg *versus* 1,9 % des patients recevant le placebo ont présenté une élévation des ALAT au moins égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des élévations à 5 fois la LSN ont été observées chez 1,8 % des patients traités par fingolimod et 0,9 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques, le traitement par fingolimod était arrêté en cas d'élévation supérieure à 5 fois la LSN. Chez certains patients, l'élévation des transaminases hépatiques est réapparue à la reprise du traitement, ce qui corrobore une relation avec le fingolimod. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt du fingolimod.

Gilenya n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique préexistante sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être utilisé chez ces patients (cf Contre-indications).

Chez les patients présentant une hépatite virale active, l'instauration du traitement doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection, en raison des effets immunosuppresseurs du fingolimod.

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement par Gilenya. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente doit être réalisée en cas d'élévation des transaminases hépatiques au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, incluant des dosages de la bilirubine sérique et des phosphatases alcalines (PAL). Devant une élévation des transaminases hépatiques, confirmée par une répétition du dosage, au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement par Gilenya doit être interrompu et réintroduit seulement après normalisation des valeurs des transaminases hépatiques.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique comme, par exemple, des nausées inexpliquées, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou un ictère et/ou une coloration foncée des urines, les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés et le traitement par Gilenya arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée (par exemple taux de transaminases hépatiques supérieur à 5 fois la LSN et/ou élévation de la bilirubinémie). La décision de reprendre le traitement doit être fondée sur la détection ou non d'une autre cause d'atteinte hépatique et sur les bénéfices de la reprise du traitement pour le patient par rapport aux risques de récurrence du dysfonctionnement hépatique.

Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir que les patients présentant une hépatopathie préexistante aient un risque accru de développer une élévation des paramètres hépatiques pendant le traitement par Gilenya, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique significative.

Interférence avec les analyses sérologiques :

Le fingolimod induisant une diminution du taux sanguin des lymphocytes par redistribution dans les organes lymphoïdes secondaires, la numération des lymphocytes périphériques ne peut pas être utilisée pour évaluer le statut des sous-groupes de lymphocytes chez un patient traité par Gilenya. En raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants, des volumes de sang plus importants sont nécessaires pour les analyses biologiques impliquant la mesure des cellules mononucléaires circulantes.

Effets sur la pression artérielle :

Les patients présentant une hypertension non contrôlée par un traitement ont été exclus des essais cliniques menés avant la commercialisation et une prudence particulière est recommandée en cas d'administration de Gilenya chez des patients présentant une hypertension non contrôlée.

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, les patients traités par le fingolimod 0,5 mg ont présenté une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique d'environ 3 mm Hg et de la pression diastolique d'environ 1 mm Hg, détectée pour la première fois un mois environ après le début du traitement et persistant avec la poursuite du traitement. Dans l'étude contrôlée contre placebo de 2 ans, une hypertension a été rapportée comme événement indésirable chez 6,5 % des patients sous fingolimod à 0,5 mg et 3,3 % des patients sous placebo. En conséquence, la pression artérielle doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par Gilenya.

Effets sur l'appareil respiratoire :

Des diminutions dose-dépendantes mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées un mois après le début du traitement par Gilenya avec stabilisation ultérieure. Gilenya doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir également Effets indésirables).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible :

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés à la dose de 0,5 mg dans les essais cliniques et lors du suivi après commercialisation de Gilenya (cf Effets indésirables). Les symptômes rapportés incluaient apparition soudaine de céphalées sévères, nausées, vomissements, altération de l'état mental, troubles de la vision et crises épileptiques. Les symptômes de SEPR sont habituellement réversibles mais peuvent évoluer vers un infarctus cérébral ou une hémorragie cérébrale. Un retard dans le diagnostic ainsi que le traitement peuvent entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Si un SEPR est suspecté, le traitement par Gilenya doit être arrêté.

Traitement antérieur par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs :

Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Gilenya en relais du tériflunomide, du diméthylfumarate ou de l'alemtuzumab. En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Gilenya, la demi-vie et le mode d'action de ces autres traitements doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et pour minimiser le risque de réactivation de la maladie. Une NFS est recommandée avant l'initiation de Gilenya

afin de s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (cytopénie).

Gilenya peut généralement être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron ou de l'acétate de glatiramère.

En relais du diméthylfumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que la NFS retrouve sa valeur normale avant l'initiation du traitement par Gilenya.

Du fait de sa longue demi-vie, l'élimination du natalizumab dure généralement jusqu'à 2 à 3 mois après son arrêt. Le tériflunomide a également une élimination plasmatique lente. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à 2 ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée de tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par natalizumab ou tériflunomide à Gilenya compte tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.

L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par Gilenya après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés de ce schéma thérapeutique l'emportent clairement sur les risques encourus par le patient.

La décision d'utiliser de façon prolongée un traitement concomitant par corticoïdes doit être étudiée attentivement.

Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP450 :

L'association du fingolimod avec des inducteurs puissants du CYP450 doit être réalisée avec précaution. L'administration concomitante avec le millepertuis n'est pas recommandée (cf Interactions).

Carcinome basocellulaire :

Des cas de carcinome basocellulaire ont été rapportés chez des patients traités par Gilenya (cf Effets indésirables). Il est nécessaire de surveiller les lésions cutanées et il est recommandé de réaliser un examen dermatologique à l'initiation, après au moins un an, puis au moins une fois par an en fonction de l'avis clinique. Si des lésions suspectes sont détectées, le patient devra être orienté vers un dermatologue.

Arrêt du traitement :

En cas de décision d'arrêt du traitement par Gilenya, une fenêtre de 6 semaines sans traitement est nécessaire pour éliminer le fingolimod de la circulation en raison de sa demi-vie (cf Pharmacocinétique). Le taux de lymphocytes revient progressivement dans les limites de la normale en un à deux mois après l'arrêt du traitement (cf Pharmacodynamie). L'instauration d'autres traitements pendant cette période entraînera une exposition concomitante au fingolimod. L'administration d'immunosuppresseurs aussitôt après l'arrêt de Gilenya peut induire un effet additif sur le système immunitaire et la prudence est par conséquent recommandée.

DC INTERACTIONS

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs :

Les traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ne doivent pas être coadministrés en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

La prudence est également recommandée en cas de relais d'un traitement à longue durée d'action et ayant des effets immunologiques tels que le natalizumab, le tériflunomide ou la mitoxantrone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, le traitement concomitant des poussées par une corticothérapie de courte durée n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections.

Vaccination :

Les vaccinations peuvent être moins efficaces sous traitement par Gilenya et jusqu'à deux mois après son arrêt. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut exposer le patient à un risque d'infections et doit par conséquent être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Médicaments induisant une bradycardie :

Le fingolimod a été étudié en association avec l'aténolol et le diltiazem. Lors de l'administration concomitante du fingolimod avec l'aténolol dans une étude d'interaction chez le volontaire sain, une diminution supplémentaire de 15 % de la fréquence cardiaque a été observée à l'instauration du traitement par fingolimod, cet effet n'étant pas observé avec le diltiazem. Un traitement par Gilenya est déconseillé chez les patients recevant des bêta-bloquants ou d'autres médicaments susceptibles d'induire une bradycardie tels que les antiarythmiques de classe Ia et de classe III, les inhibiteurs calciques (comme le vérapamil ou le diltiazem), l'ivabradine, la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine, en raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si un traitement par Gilenya est envisagé, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin d'évaluer la possibilité d'une alternative par un traitement non bradycardisant ou de définir les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place pour initier le traitement ; si le traitement bradycardisant ne peut être arrêté, une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.

Interactions pharmacocinétiques d'autres substances actives sur le fingolimod :

Le fingolimod est métabolisé essentiellement par le CYP4F2. D'autres isoenzymes, par exemple le CYP3A4, peuvent également contribuer à son métabolisme, notamment en cas d'induction puissante du CYP3A4. Il n'est pas attendu que les inhibiteurs puissants des protéines de transport modifient le devenir du fingolimod. La co-administration du fingolimod avec le kétoconazole a entraîné une multiplication par 1,7 de l'exposition (ASC) au fingolimod et au phosphate de fingolimod (fingolimod-P) par l'inhibition du CYP4F2. La prudence s'impose en cas de co-administration de médicaments pouvant inhiber le CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, certains macrolides tels que la clarithromycine ou la télithromycine).

L'administration concomitante de la carbamazépine 600 mg 2 fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique de fingolimod 2 mg a entraîné une diminution de l'ASC du fingolimod et de son métabolite d'environ 40 %. D'autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4, comme par exemple la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'éfavirenz et le millepertuis, peuvent entraîner une diminution d'au moins autant de l'ASC du fingolimod et de son métabolite. Leur administration concomitante doit être réalisée avec précaution en raison de la diminution potentielle de l'efficacité. L'administration concomitante avec le millepertuis n'est cependant pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques du fingolimod avec d'autres substances actives :

Il est peu probable que le fingolimod interagisse avec les substances actives qui sont éliminées essentiellement par les isoenzymes du CYP450 ou par les substrats des principales protéines de transport.

La co-administration du fingolimod avec la ciclosporine n'a pas induit de modification de l'exposition à la ciclosporine ou au fingolimod. Il n'est donc pas attendu que le fingolimod modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.

L'administration concomitante de fingolimod avec des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel) n'a entraîné aucune modification de l'exposition aux contraceptifs oraux. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs, mais il n'est pas attendu d'effet du fingolimod sur l'exposition à ces contraceptifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :

Avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible. Les patientes doivent être informées de la possibilité de risque grave pour le fœtus et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gilenya. Le fingolimod étant éliminé de l'organisme en deux mois environ après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le risque potentiel pour le fœtus peut persister et la contraception doit être poursuivie pendant cette période.

GROSSESSE :

Les patientes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement et une contraception efficace est recommandée. Si une femme débute une grossesse sous traitement par Gilenya, l'arrêt du traitement est recommandé.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant pertes fœtales et malformations des organes, notamment persistance du canal artériel et malformation du septum interventriculaire (cf Sécurité préclinique). Il est de plus connu que le récepteur cible du fingolimod (récepteur à la sphingosine 1-phosphate) est impliqué dans la formation du système vasculaire au cours de l'embryogenèse. Il existe des données très limitées sur l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données sur les effets du fingolimod sur le travail et l'accouchement.

ALLAITEMENT :

Le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation (cf Sécurité préclinique). Compte tenu de la survenue potentielle d'effets indésirables graves du fingolimod chez les nourrissons allaités, les femmes traitées par Gilenya ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

Les données des études précliniques ne semblent pas indiquer que le fingolimod soit associé à un risque accru de diminution de la fécondité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Gilenya n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, des étourdissements ou une somnolence peuvent parfois survenir au début du traitement par Gilenya. Il est recommandé de surveiller les patients pendant 6 heures après l'administration de la première dose de Gilenya (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Bradyarythmie).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité d'emploi :

La population à partir de laquelle les données de sécurité de Gilenya ont été étudiées est issue de deux études cliniques de phases III contrôlées contre placebo et d'une étude clinique de phase III contrôlée versus comparateur actif conduites chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente. Elle comprend un total de 2431 patients traités par Gilenya (0,5 mg ou 1,25 mg).

L'étude D2301 (FREEDOMS) était une étude clinique contrôlée contre placebo de 2 ans au cours de laquelle 854 patients ont été traités par fingolimod (placebo, n = 418). L'étude D2309 (FREEDOMS II) était une étude clinique contrôlée contre placebo de 2 ans au cours de laquelle 728 patients atteints de sclérose en plaques ont été traités par fingolimod (placebo : 355). Dans les données regroupant ces deux études, les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant Gilenya 0,5 mg ont été des infections, un œdème maculaire et un bloc auriculo-ventriculaire transitoire à l'instauration du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 10 %) avec Gilenya 0,5 mg ont été : une grippe, une sinusite, des céphalées, une diarrhée, des dorsalgies, une élévation des enzymes hépatiques et une toux. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Gilenya 0,5 mg ayant entraîné une interruption du traitement ont été des élévations des ALAT (2,2 %). Dans l'étude D2302 (TRANSFORMS), une étude d'un an conduite chez 849 patients traités par fingolimod dans laquelle l'interféron bêta-1a était le traitement comparateur, les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux rapportés dans les études contrôlées contre placebo, en prenant en compte les durées d'études différentes.

Les effets indésirables rapportés avec Gilenya 0,5 mg dans les études D2301 (FREEDOMS) et D2309 (FREEDOMS II) sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste tabulée des effets indésirables :

Infections et infestations	
Très fréquent	Grippe, sinusite
Fréquent	Infections à *Herpes virus*, bronchite, *Pityriasis versicolor*
Peu fréquent	Pneumonie
Fréquence indéterminée**	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infections à cryptocoques
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Carcinome basocellulaire
Rare***	Lymphome
Fréquence indéterminée***	Sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphopénie, leucopénie
Peu fréquent	Thrombopénie
Fréquence indéterminée***	Œdème périphérique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée***	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Peu fréquent	Humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse, migraine
Rare*	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Peu fréquent	Œdème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire
Très rare***	Inversion de l'onde T
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Peu fréquent***	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eczéma, alopécie, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Dorsalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (élévation des ALAT, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)
Fréquent	Hypertriglycéridémie
Peu fréquent	Diminution du taux de neutrophiles

* Non rapportés dans les études FREEDOMS, FREEDOMS II et TRANSFORMS. La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée d'approximativement 10 000 patients au fingolimod dans l'ensemble des études cliniques.

** LEMP et infections à cryptocoques (incluant des cas de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

*** Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Infections :

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, les taux globaux d'infections (65,1 %) à la dose de 0,5 mg ont été similaires à ceux observés avec le placebo. Cependant, les infections respiratoires basses, essentiellement des bronchites et dans une moindre mesure les infections herpétiques et les pneumonies, ont été plus fréquentes chez les patients traités par Gilenya.

Des cas d'infection disséminée au virus de l'herpès, incluant des cas fatals, ont été rapportés, y compris à la dose de 0,5 mg.

Depuis la commercialisation, des cas d'infections avec des pathogènes opportunistes, notamment viraux (par ex. virus varicelle-zona [VZV], virus de John Cunningham [VJC] à l'origine de leucoencéphalopathies multifocales progressives, virus de l'herpès simplex [VHS]), fongiques (par ex. cryptocoques comprenant des méningites à cryptocoques) ou bactériens (par ex. mycobactéries atypiques), ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Œdème maculaire :

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, 0,5 % des patients traités à la dose recommandée de 0,5 mg et 1,1 % des patients traités à la dose supérieure de 1,25 mg ont développé un œdème maculaire. La majorité des cas est survenue au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement. Certains patients présentaient une vision trouble ou une baisse d'acuité visuelle, mais d'autres étaient asymptomatiques et le diagnostic a été établi lors d'un examen ophtalmologique de routine. En général, l'œdème maculaire a régressé ou s'est résorbé spontanément après l'arrêt de Gilenya. Le risque de récidive après une nouvelle exposition n'a pas été évalué.

L'incidence de l'œdème maculaire est plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques ayant des antécédents d'uvéite (17 % *versus* 0,6 % chez les patients sans antécédent d'uvéite). Gilenya n'a pas été étudié chez des patients atteints de sclérose en plaques et de diabète, une maladie associée à un risque accru d'œdème maculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lors des études cliniques en transplantation rénale dans lesquelles des patients diabétiques avaient été inclus, le traitement par fingolimod 2,5 mg et 5 mg a entraîné une multiplication par 2 de l'incidence de l'œdème maculaire.

Bradyarythmie :

L'instauration du traitement par Gilenya entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire. Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, la diminution maximale de la fréquence cardiaque a été observée dans les 6 heures après l'instauration du traitement, avec une diminution de la fréquence cardiaque moyenne de 12-13 battements par minutes (bpm) avec Gilenya 0,5 mg. Une fréquence cardiaque inférieure à 40 bpm a rarement été observée chez les patients traités par Gilenya 0,5 mg. La fréquence cardiaque moyenne tendait vers sa valeur initiale en un mois avec la poursuite du traitement. La bradycardie a été généralement asymptomatique, mais certains patients ont présenté des symptômes légers à modérés, incluant hypotension, sensations vertigineuses, fatigue et/ou palpitations, qui se sont résolus dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (allongement de l'intervalle PR à l'ECG) a été détecté après l'instauration du traitement chez 4,7 % des patients sous fingolimod 0,5 mg, 2,8 % des patients sous interféron bêta-1a intramusculaire et 1,6 % des patients sous placebo. Un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré a été détecté chez moins de 0,2 % des patients sous Gilenya 0,5 mg. Depuis la commercialisation, des cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs ont été observés au cours de la période de surveillance de 6 heures suivant la première dose de Gilenya. Les patients ont récupéré spontanément. En général, les anomalies de la conduction observées tant dans les études cliniques que depuis la commercialisation ont été transitoires, asymptomatiques et se sont résolues dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement. Bien qu'une intervention médicale n'ait pas été nécessaire chez la majorité des patients, un patient sous Gilenya 0,5 mg a reçu de l'isoprénaline pour un bloc

auriculo-ventriculaire asymptomatique du deuxième degré de type Mobitz I.

Depuis la commercialisation, des cas isolés d'événements d'apparition retardée, dont un cas d'asystolie transitoire et un décès inexpliqué, sont survenus dans les 24 heures suivant la première prise. Ces cas ont été biaisés par la présence de traitements concomitants et/ou des pathologies préexistantes. La relation de causalité entre Gilenya et ces événements est incertaine.

Pression artérielle :

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, Gilenya 0,5 mg a été associé à une augmentation moyenne d'environ 3 mm Hg de la pression systolique et d'environ 1 mm Hg de la pression diastolique, se manifestant un mois environ après le début du traitement. Cette augmentation a persisté avec la poursuite du traitement. Une hypertension a été rapportée chez 6,5 % des patients recevant fingolimod 0,5 mg et 3,3 % des patients sous placebo. Depuis la commercialisation, des cas d'hypertension artérielle pouvant nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'arrêt de Gilenya ont été rapportés dans le premier mois suivant l'instauration du traitement, ainsi que le premier jour de traitement (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi : Effets sur la pression artérielle).

Fonction hépatique :

Des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par Gilenya. Au cours des études cliniques, 8,0 % et 1,8 % des patients traités par Gilenya 0,5 mg ont présenté une élévation asymptomatique des taux sériques des ALAT ⩾ 3 x LSN (limite supérieure de la normale) et ⩾ 5 x LSN respectivement. Les élévations des transaminases hépatiques ont été observées à nouveau chez certains patients après la réintroduction du traitement, ce qui corrobore une relation avec le médicament. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques des ALAT sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt de Gilenya. Chez un petit nombre de patients (10 patients recevant 1,25 mg, 2 patients recevant 0,5 mg) qui présentaient des élévations des ALAT ⩾ 5 x LSN et qui ont poursuivi le traitement par Gilenya, les taux se sont normalisés en 5 mois environ (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi : Fonction hépatique).

Troubles du système nerveux :

Au cours des études cliniques, de rares cas d'événements impliquant le système nerveux sont survenus chez des patients traités par fingolimod à doses élevées (1,25 mg ou 5,0 mg) dont des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques, et des troubles neurologiques atypiques tels que des événements de type encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM).

Troubles vasculaires :

Les rares cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont survenus chez des patients traités par fingolimod à des doses élevées (1,25 mg).

Système respiratoire :

Des diminutions dose-dépendantes mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées un mois après le début du traitement par Gilenya et sont ensuite restées stables. A 24 mois, la diminution en pourcentage du VEMS théorique par rapport aux valeurs initiales a été de 2,7 % sous fingolimod 0,5 mg et de 1,2 % sous placebo, différence qui a disparu après arrêt du traitement. Les diminutions de la DLCO à 24 mois ont été de 3,3 % sous fingolimod 0,5 mg et de 2,7 % sous placebo.

Lymphomes :

Des cas de lymphomes de différents types, incluant un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV), ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation. L'incidence des cas de lymphomes (à cellules B et T) était plus importante dans les essais cliniques que celle attendue dans la population générale.

Syndrome hémophagocytaire :

De très rares cas de syndrome hémophagocytaire (SHP) d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod dans un contexte d'infection. Le SHP est une maladie rare qui a été décrite en association à des infections, dans un contexte d'immunosuppression et dans certaines maladies auto-immunes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 80 fois la dose recommandée (0,5 mg) ont été bien tolérées chez des volontaires sains. A la dose de 40 mg, 5 des 6 sujets ont rapporté une oppression ou une gêne thoracique légère cliniquement compatible avec une réactivité des petites voies aériennes.

Le fingolimod peut induire une bradycardie dès l'initiation du traitement. La diminution de la fréquence cardiaque apparaît généralement dans l'heure suivant l'administration de la première dose et est particulièrement marquée au cours des 6 premières heures. L'effet chronotrope négatif de Gilenya persiste au-delà de 6 heures et s'atténue progressivement au cours des jours de traitement suivants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus d'informations). Des cas de ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, avec des cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Si le surdosage a lieu lors d'une première exposition à Gilenya, il est important de placer les patients sous surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) et de mesurer la fréquence cardiaque et la pression artérielle toutes les heures, au moins au cours des 6 premières heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De plus, si après 6 heures la fréquence cardiaque est < 45 bpm ou si on observe à l'ECG réalisé 6 heures après la première dose l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur ou si l'intervalle QTc est ⩾ 500 ms, la période de surveillance doit être prolongée au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à résolution des troubles. L'apparition à tout moment d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré doit également conduire à une prolongation de la surveillance jusqu'au lendemain.

Le fingolimod ne peut pas être éliminé par dialyse ou par échange plasmatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA27).

Mécanisme d'action :

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. Le fingolimod est métabolisé par la sphingosine kinase en phosphate de fingolimod, son métabolite actif. Le phosphate de fingolimod se lie à des concentrations nanomolaires faibles aux récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1 présents sur les lymphocytes et traverse facilement la barrière hématoencéphalique pour se lier aux récepteurs à la S1P de type 1 situés sur les cellules neurales dans le système nerveux central (SNC). En agissant comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de fingolimod provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes, plutôt qu'une déplétion. Des études chez l'animal ont montré que cette redistribution diminue l'infiltration des lymphocytes pathogènes, incluant les cellules Th17 pro-inflammatoires, dans le SNC, où ils seraient impliqués dans l'inflammation des nerfs et les lésions du tissu nerveux. Les études chez l'animal et les expérimentations *in vitro* indiquent que le fingolimod peut aussi agir par son interaction avec les récepteurs à la S1P présents sur les cellules neurales.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les 4 à 6 heures suivant la première administration de fingolimod 0,5 mg, le taux de lymphocytes dans le sang périphérique diminue jusqu'à environ 75 % de la valeur initiale. Avec une administration quotidienne continue, le taux de lymphocytes continue à diminuer sur une période de deux semaines, pour atteindre un taux minimal d'environ 500 cellules/microlitre ou environ 30 % de la valeur initiale. Un taux minimal inférieur à 200 cellules/microlitre a été observé chez 18 % des patients lors d'au moins un contrôle de la numération. Des taux de lymphocytes faibles sont maintenus en cas d'administration quotidienne chronique. La majorité des lymphocytes T et B circulants transitent en permanence par les organes lymphoïdes et sont les principales cellules ciblées par le fingolimod. Environ 15 à 20 % des lymphocytes T ont un phénotype de cellules T mémoires effectrices, cellules jouant un rôle important dans la surveillance immunitaire périphérique. La caractéristique de ce sous-groupe de lymphocytes étant de ne pas pénétrer dans les organes lymphoïdes, ils ne sont pas affectés par le fingolimod. L'augmentation du taux de lymphocytes périphériques est manifeste en quelques jours après l'arrêt du traitement par fingolimod et, en général, le taux revient à la normale en un à deux mois. L'administration chronique de fingolimod entraîne une légère diminution du taux de neutrophiles, à environ 80 % de la valeur initiale. Le fingolimod n'a pas d'effet sur les monocytes.

Le fingolimod provoque une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et diminue la conduction auriculo-ventriculaire en début de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). La diminution maximale de la fréquence cardiaque est observée dans les 6 heures suivant l'administration, 70 % de l'effet chronotrope négatif étant atteint le premier jour. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque revient à sa valeur initiale en un mois. La diminution de la fréquence cardiaque induite par le fingolimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline. Le salmétérol inhalé s'est révélé avoir un effet chronotrope positif modeste. Une augmentation des extrasystoles auriculaires est observée lors de l'instauration du traitement par fingolimod, mais sans incidence accrue des fibrillation/flutter auriculaires ou des arythmies ou ectopies ventriculaires. Le traitement par fingolimod n'est pas associé à une diminution du débit cardiaque. Le traitement par fingolimod n'affecte pas les réponses cardiaques autonomes, incluant la variation diurne de la fréquence cardiaque et la réponse à l'effort.

L'administration de doses uniques ou répétées de 0,5 mg et 1,25 mg de fingolimod pendant deux semaines n'est pas associée à une augmentation détectable de la résistance des voies aériennes, mesurée par le VEMS et le débit expiratoire maximal (DEM) 25-75. Cependant, des doses uniques de fingolimod ⩾ 5 mg (soit 10 fois la dose recommandée) sont associées à une augmentation dose-dépendante de la résistance des voies aériennes. L'administration de doses répétées de 0,5 mg, 1,25 mg ou 5 mg de fingolimod n'est pas associée à une diminution de l'oxygénation ou à une désaturation en oxygène lors de l'effort ou à une augmentation de la réactivité des voies aériennes à la métacholine. Les sujets traités par fingolimod ont une réponse bronchodilatatrice normale aux bêta-agonistes inhalés.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité de Gilenya a été démontrée dans deux études visant à évaluer les doses de 0,5 mg et 1,25 mg une fois par jour de fingolimod chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR). Les patients inclus dans les deux études avaient présenté au moins 2 poussées au cours des deux années précédentes ou au moins 1 poussée au cours de l'année précédente. Les scores sur l'échelle EDSS *(Expanded Disability Status Score)* étaient compris entre 0 et 5.5. Une troisième étude ciblant la même population s'est terminée après l'enregistrement de Gilenya.

L'étude D2301 (FREEDOMS) était une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de 2 ans, conduite chez 1272 patients (n = 425 sous 0,5 mg, 429 sous 1,25 mg, 418 sous placebo). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient de : 37 ans pour l'âge, 6,7 ans pour l'ancienneté de la maladie et 2.0 pour le score EDSS. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1. Il n'a pas été observé de différence significative entre les doses de 0,5 mg et 1,25 mg quel que soit le critère d'évaluation.

Tableau 1 : Étude D2301 (FREEDOMS) : principaux résultats

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Critères cliniques		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,18*	0,40
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	70 %*	46 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois**	17 %	24 %
Rapport de risque (IC 95 %)	0,70 (0,52 ; 0,96)***	
Critères IRM		
Nombre de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 sur 24 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (2,5)*	5,0 (9,8)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 24 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,2)*	0,0 (1,1)
% de variation du volume cérébral sur 24 mois [médiane (moyenne)]	– 0,7 (– 0,8)*	– 1,0 (– 1,3)

* p < 0,001.

** Progression du handicap définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard.

*** p < 0,05 par rapport au placebo.

Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter.

L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.

Les patients ayant achevé la période principale de 24 mois de l'étude FREEDOMS avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension en aveugle de dose (D2301E1) et de recevoir un traitement par fingolimod. Au total, 920 patients ont été inclus (n = 331 ont poursuivi à la dose de 0,5 mg, 289 ont continué à la dose 1,25 mg, 155 sont passés du placebo à une dose de 0,5 mg et 145 sont passés du placebo à une dose de 1,25 mg). Après 12 mois (mois 36), 856 patients (93 %) étaient toujours dans l'étude. Entre les mois 24 et 36, le taux annualisé de poussées (TAP) des patients restés sous fingolimod 0,5 mg après l'avoir reçu à cette dose au cours de l'étude principale était de 0,17 (0,21 dans l'étude principale). Le TAP des patients passés du placebo au fingolimod 0,5 mg était de 0,22 (0,42 dans l'étude principale).

Des résultats comparables ont été observés dans une étude (D2309 ; FREEDOMS 2) de phase III, réplique de l'étude FREEDOMS, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 2 ans, menée chez 1083 patients ayant une SEP-RR (n = 358 sous 0,5 mg, 370 sous 1,25 mg, 355 sous placebo). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient de : 41 ans pour l'âge, 8,9 ans pour l'ancienneté de la maladie et 2,5 pour le score EDSS.

Tableau 2 : Étude D2309 (FREEDOMS 2) : principaux résultats

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Critères cliniques		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,21*	0,40
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	71,5 %*	52,7 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois**	25 %	29 %
Rapport de risque (IC 95 %)	0,83 (0,61 ; 1,12)	
Critères IRM		
Nombre de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 sur 24 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (2,3)*	4,0 (8,9)
Nombre de lésions rehaussées par le Gd au mois 24 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,4)*	0,0 (1,2)
% de variation du volume cérébral sur 24 mois [médiane (moyenne)]	– 0,71 (– 0,86)*	– 1,02 (– 1,28)

* p < 0,001 par rapport au placebo.

** Progression du handicap définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard.

Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter.

L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.

L'étude D2302 (TRANSFORMS) était une étude de phase III d'un an, randomisée, en double aveugle, avec double placebo, contrôlée avec comparateur actif (interféron bêta-1a), conduite chez 1280 patients (n = 429 sous 0,5 mg, 420 sous 1,25 mg, 431 sous interféron bêta-1a 30 µg en injection intramusculaire une fois par semaine). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient : 36 ans pour l'âge, 5,9 ans pour l'ancienneté de la maladie, et 2.0 pour le score EDSS. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 3. Il n'a pas été observé de différence significative entre les doses de 0,5 mg et 1,25 mg, quel que soit le critère d'évaluation.

Tableau 3 : Étude D2302 (TRANSFORMS) : principaux résultats

	Fingolimod 0,5 mg	Interféron bêta-1a, 30 µg
Critères cliniques		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,16*	0,33
Pourcentage de patients libres de poussée à 12 mois	83 %*	71 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois**	6 %	8 %
Rapport de risque (IC 95 %)	0,71 (0,42 ; 1,21)	
Critères IRM		
Nombre de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 sur 12 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (1,7)***	1,0 (2,6)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 12 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,2)*	0,0 (0,5)
% de variation du volume cérébral sur 12 mois [médiane (moyenne)]	– 0,2 (– 0,3)*	– 0,4 (0,5)

* p < 0,001 par rapport à l'interféron bêta-1a.

** Progression du handicap définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard.

*** p < 0,01.

Toutes les analyses des critères cliniques ont été effectuées en intention de traiter.

L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.

Les patients ayant achevé la période principale de 12 mois de l'étude TRANSFORMS avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension en aveugle de dose (D2302E1) et de recevoir un traitement par fingolimod. Au total, 1030 patients ont été inclus, cependant 3 d'entre eux n'ont pas reçu de traitement (n = 356 ont poursuivi à la dose de 0,5 mg, 330 ont poursuivi à la dose de 1,25 mg, 167 sont passés de l'interféron bêta-1a à une dose de 0,5 mg et 174 sont passés de l'interféron bêta-1a à une dose de 1,25 mg). Après 12 mois (mois 24), 882 patients (86 %) étaient toujours dans l'étude. Entre les mois 12 et 24, le TAP des patients restés sous fingolimod 0,5 mg après l'avoir reçu à cette dose dans l'étude principale était de 0,20 (0,19 dans l'étude principale). Le TAP des patients qui sont passés de l'interféron bêta-1a au fingolimod 0,5 mg était de 0,33 (0,48 dans l'étude principale).

Les résultats combinés des études D2301 et D2302 ont montré une réduction statistiquement significative du taux annualisé de poussées par rapport au comparateur dans les sous-groupes définis selon le sexe, l'âge, le traitement antérieur de la sclérose en plaques, l'activité de la maladie ou le niveau de handicap initial.

Des analyses complémentaires des données des études cliniques ont également démontré l'efficacité du traitement dans des sous-groupes de patients présentant une forme très active de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Gilenya dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la sclérose en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues chez des volontaires sains, des patients transplantés rénaux et des patients atteints de sclérose en plaques. Le métabolite pharmacologiquement actif à l'origine de l'efficacité est le phosphate de fingolimod.

Absorption :

Le fingolimod est absorbé lentement (T_{max} de 12 à 16 heures) et de façon importante (⩾ 85 %). La biodisponibilité orale absolue apparente est de 93 % (intervalle de confiance à 95 % : 79-111 %). Après administration une fois par jour, l'état d'équilibre des concentrations sanguines est atteint en 1 à 2 mois et les concentrations à l'état d'équilibre sont d'environ 10 fois supérieures à celles observées après la dose initiale.

L'alimentation ne modifie pas la C_{max} ou l'ASC (exposition) du fingolimod. La C_{max} du phosphate de fingolimod est légèrement diminuée de 34 %, mais l'ASC n'est pas modifiée. Par conséquent, Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le fingolimod se distribue de façon importante dans les érythrocytes, la fraction liée aux cellules sanguines étant de 86 % ; celle du phosphate de fingolimod est plus faible (< 17 %). Le fingolimod et le phosphate de fingolimod sont fortement liés aux protéines (à plus de 99 %).

Le fingolimod est largement distribué dans les tissus corporels, avec un volume de distribution d'environ 1200 ± 260 litres.

Une étude chez quatre volontaires sains ayant reçu une dose intraveineuse unique d'un analogue radiomarqué du fingolimod a montré que le fingolimod pénétrait dans le cerveau. Dans une étude chez 13 patients de sexe masculin atteints de sclérose en plaques ayant reçu Gilenya 0,5 mg/j, la quantité moyenne de fingolimod (et de phosphate de fingolimod) dans le liquide séminal, à l'état d'équilibre, était approximativement 10 000 fois inférieure à la dose orale administrée (0,5 mg).

Biotransformation :

Chez l'homme, le fingolimod est transformé par phosphorylation stéréosélective réversible en énantiomère(S) de phosphate de fingolimod pharmacologiquement actif. Le fingolimod est éliminé par métabolisme oxydatif, catalysé essentiellement par le CYP4F2 et possiblement d'autres isoenzymes, puis dégradation similaire à celles des acides gras en métabolites inactifs. La formation d'analogues du fingolimod de type céramide non polaires pharmacologiquement inactifs a également été observée. L'isoenzyme principale impliquée dans le métabolisme du fingolimod est partiellement identifiée et peut être soit le CYP4F2 soit le CYP3A4.

Après administration orale d'une dose unique de fingolimod marqué au ^{14}C, les principaux composés apparentés au fingolimod dans le sang, évalués par leur contribution à l'ASC de la radioactivité totale jusqu'au 34e jour post-dose, sont le fingolimod (23 %), le phosphate de fingolimod (10 %) et les métabolites inactifs (métabolite acide carboxylique M3 [8 %], métabolite céramide M29 [9 %] et métabolite céramide M30 [7 %]).

Élimination :

La clairance sanguine du fingolimod est de 6,3 ± 2,3 l/h et la demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) est de 6 à 9 jours. Les concentrations sanguines de fingolimod et de phosphate de fingolimod diminuent parallèlement pendant la phase terminale, avec des demi-vies comparables pour les deux composés.

Après administration orale, environ 81 % de la dose sont excrétés lentement dans les urines sous forme de métabolites inactifs. Le fingolimod et le phosphate de fingolimod ne sont pas éliminés sous forme inchangée dans les urines, mais sont les principaux composants retrouvés dans les fèces, à des quantités représentant pour chacun moins de 2,5 % de la dose. Après 34 jours, 89 % de la dose administrée sont retrouvés.

Linéarité :

Après administrations répétées une fois par jour de doses de 0,5 mg ou 1,25 mg, les concentrations de fingolimod et de phosphate de fingolimod augmentent de façon apparemment proportionnelle à la dose.

Populations particulières :

La pharmacocinétique du fingolimod et du phosphate de fingolimod n'est pas différente entre les hommes et les femmes, entre les différents groupes ethniques ou chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

Aucune modification de la C_{max} du fingolimod n'est observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B et C de Child-Pugh), mais l'ASC du fingolimod est augmentée de respectivement 12 %, 44 % et 103 %. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la C_{max} du phosphate de fingolimod est diminuée de 22 % et l'ASC n'est pas modifiée significativement. La pharmacocinétique du phosphate de fingolimod n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La demi-vie d'élimination apparente du fingolimod n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, mais elle est prolongée d'environ 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Le fingolimod ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (cf Contre-indications). Le fingolimod doit être instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration).

L'expérience clinique et les données pharmacocinétiques chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Gilenya doit être administré avec prudence chez les patients âgés de 65 ans ou plus (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Il existe des données limitées issues d'une étude en transplantation rénale dans laquelle ont été inclus 7 enfants âgés de plus de 11 ans (étude FTY720A0115). La comparaison de ces données à celles de volontaires sains adultes est d'une pertinence limitée et il ne peut être tiré de conclusions valides concernant les propriétés pharmacocinétiques du fingolimod chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique du fingolimod a été évalué chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les principaux organes cibles ont été le système lymphoïde (lymphopénie et atrophie lymphoïde), les poumons (augmentation du poids, hypertrophie du muscle lisse à la jonction bronchiolo-alvéolaire) et le cœur (effet chronotrope négatif, augmentation de la pression artérielle, anomalies périvasculaires et dégénérescence myocardique) chez plusieurs espèces, les vaisseaux sanguins (vasculopathie) chez le rat seulement dans une étude de 2 ans à des doses de 0,15 mg/kg et plus représentant environ 4 fois l'exposition systémique humaine (ASC) à la dose quotidienne de 0,5 mg.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat à des doses orales de fingolimod allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 2,5 mg/kg, représentant environ 50 fois l'exposition systémique humaine (ASC) à la dose de 0,5 mg. Cependant, dans une étude de 2 ans chez la souris, une incidence accrue de lymphomes malins a été observée à des doses supérieures ou égales à 0,25 mg/kg, représentant environ 6 fois l'exposition systémique humaine (ASC) pour une dose quotidienne de 0,5 mg.

Le fingolimod n'a pas été mutagène ni clastogène dans les études animales.

Le fingolimod n'a pas eu d'effet sur le nombre ou la motilité des spermatozoïdes, ni sur la fertilité de rats mâles et femelles aux doses maximales testées (10 mg/kg), représentant environ 150 fois l'exposition systémique humaine (ASC) pour une dose quotidienne de 0,5 mg.

Chez le rat, le fingolimod a été tératogène à des doses égales ou supérieures à 0,1 mg. L'exposition de ce médicament à cette dose chez le rat était comparable à celle des patients à la dose thérapeutique (0,5 mg). Les malformations viscérales les plus fréquentes chez les fœtus ont été une persistance du canal artériel et une malformation du septum interventriculaire. Le potentiel tératogène chez le lapin n'a pas pu être évalué totalement ; cependant il a été observé une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale à des doses ⩾ 1,5 mg/kg et une diminution des fœtus viables et un retard de développement fœtal à la dose de 5 mg/kg. L'exposition de ce médicament à ces doses chez le lapin était comparable à celle des patients.

Chez le rat, la survie des petits de la génération F1 a diminué dans la période du post-partum précoce à des doses n'ayant pas entraîné de toxicité maternelle. Cependant, le traitement par le fingolimod n'a pas eu d'effet sur le poids, le développement, le comportement et la fertilité de la portée F1.

Le fingolimod a été excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation à des concentrations 2 à 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles. Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez des lapines gravides.

Évaluation du risque environnemental :

Il n'est pas attendu de risque pour l'environnement dû à l'utilisation de Gilenya par des patients atteints de sclérose en plaques récurrente.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La 1re administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

AMM EU /1/11/677/005 ; CIP 3400941778766 (RCP rév 18.05.17) 28 gélules.
EU /1/11/677/001 ; CIP 3400941778537 (RCP rév 18.05.17) 7 x 1 gélule.

Prix : 1727,85 € (28 gélules).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Sec soc à 65 % pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de sclérose en plaques rémittente-récurrente malgré un traitement par interféron bêta.
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9373576 (gélule) : 62,107 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Exploitant :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

GINKOGINK ®

extrait quantifié de *Ginkgo biloba*

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 30 ml, avec mesurette graduée (1 dose = 1 ml).

COMPOSITION *p dose (1 ml)*

Ginkgo *(Ginkgo biloba* L.), extrait sec raffiné et quantifié de feuille de .... 40 mg

Excipients : saccharine sodique, huile essentielle d'orange soluble, huile essentielle de citron soluble, alcool, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : alcool (0,45 g/dose).

Titre alcoolique : 57 % (v/v).

1er solvant d'extraction : acétone 60 % m/m.

Rapport drogue/extrait : 35-67:1.

1 ml de solution contient :

- 8,8 à 10,8 mg de flavonoïdes exprimés en hétérosides flavoniques ;
- 1,1 à 1,4 mg de ginkgolides A, B et C ;
- 1,0 à 1,3 mg de bilobalide.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes utilisé dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception des patients atteints de démence confirmée, de maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou à des désordres métaboliques.

Ginkogink est indiqué chez les adultes et les personnes âgées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

3 doses (3 ml) par jour, à répartir dans la journée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Utiliser la mesurette graduée : 1 dose = 1 ml de solution buvable = 40 mg d'extrait pur.

Les doses sont à diluer dans un demi-verre d'eau et à prendre au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient 57 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 450 mg par dose (1 ml), ce qui équivaut à 11,3 ml de bière, 4,7 ml de vin par dose.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Chez les patients ayant des prédispositions à saigner (terrain hémorragique) et ayant un traitement concomitant anticoagulant et anti-plaquettes, un médecin doit être consulté avant la prise de ce médicament.

Les préparations contenant du ginkgo peuvent augmenter la prédisposition à saigner. Par précaution, ce médicament doit être arrêté 3 à 4 jours avant un acte chirurgical.

Chez les patients épileptiques, l'apparition de crises supplémentaires favorisées par l'ingestion de préparations contenant du ginkgo ne peut être exclue.

L'usage concomitant des préparations contenant du ginkgo avec l'efavirenz est déconseillé (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Si ce médicament est pris de façon concomitante avec des anticoagulants (phenprocoumone, warfarine) ou des médicaments anti-plaquettes (clopidogrel, acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), leur effet peut être modifié.

Les études disponibles avec la warfarine ne montrent pas d'interaction entre la warfarine et les produits contenant du ginkgo, mais une surveillance suffisante est recommandée en cas de traitement avec un médicament contenant du ginkgo que ce soit au début, à la fin, lors d'un changement de dose ou lors d'un changement de médicament.

Une étude d'interaction avec le talinolol montre que le ginkgo peut inhiber les P-glycoprotéines au niveau intestinal. Ceci peut augmenter l'exposition aux médicaments sensibles aux P-glycoprotéines dans l'intestin tels que l'étexilate de dabigatran. Des précautions sont à prendre en cas d'associations de ginkgo et de dabigatran.

Une étude d'interaction a montré que la Cmax de la nifédipine peut augmenter avec le ginkgo. Chez certains individus, l'augmentation peut aller jusqu'à 100 % avec observation de vertiges et augmentation de l'intensité de bouffées de chaleur.

L'utilisation concomitante de préparations de ginkgo avec l'efavirenz est déconseillée ; la concentration plasmatique de l'efavirenz peut diminuer en raison de l'induction du cytochrome CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à l'alcool (0,45 g pour 1 dose) :

A prendre en compte :

- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie) : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens céphalosporines) ; chloramphénicol (antibactérien phénicolé) ; chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques sulfamides hypoglycémiants) ; griséofulvine (antifongique) ; nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique).
- Dépresseurs du système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'extrait de ginkgo peut diminuer la capacité des plaquettes à s'agréger. La prédisposition à saigner peut augmenter. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité de la reproduction (cf Sécurité préclinique).

L'utilisation pendant la grossesse est contre-indiqué (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion des métabolites du ginkgo dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et les enfants ne peut être exclu. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas d'étude spécifique chez l'homme du ginkgo pour évaluer ses effets sur la fertilité. Des effets chez la souris femelle ont été montrés (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 %) au cours d'une étude clinique conduite sur 5 ans visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de Ginkogink à la dose de 120 mg deux fois par jour chez des patients âgés de plus de 70 ans (étude GuidAge 2-31-00240-011) étaient des douleurs abdominales, des diarrhées et des vertiges.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau 1 détaille les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après la commercialisation de Ginkogink. La fréquence des effets indésirables est présentée comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000). La fréquence est basée sur l'incidence des effets indésirables rapportés au cours d'une étude clinique conduite sur 5 ans afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Ginkogink à la dose de 120 mg deux fois par jour chez les patients âgés de plus de 70 ans (étude GuidAge 2-31-00240-011).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classes de systèmes d'organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité, dyspnée
Peu fréquent	Urticaire
Rare	Angio-œdème
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, céphalées, syncope
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eczéma, prurit
Peu fréquent	Rash

Description d'une sélection d'effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente l'incidence comparative des effets indésirables fréquents rapportés au cours de l'étude clinique conduite sur 5 ans afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Ginkogink à la dose de 120 mg

deux fois par jour chez des patients âgés de plus de 70 ans (étude GuidAge 2-31-00240-011) :

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables fréquents rapportés au cours d'une étude clinique conduite sur 5 ans afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Ginkogink à la dose de 120 mg deux fois par jour chez des patients âgés de plus de 70 ans (2-31-00240-011)

Effet indésirable	Ginkogink (n = 1406)	Placebo (n = 1414)
Hypersensibilité	1,1 %	1,2 %
Dyspnée	3,2 %	1,8 %
Vertiges	9,0 %	9,2 %
Céphalées	3,8 %	3,5 %
Syncope	1,6 %	1,0 %
Syncope vasovagal	2,8 %	1,8 %
Douleurs abdominales	3,3 %	3,8 %
Douleurs abdominales hautes	5,4 %	6,6 %
Diarrhée	6,1 %	5,9 %
Dyspepsie	3,9 %	3,6 %
Nausées	1,8 %	1,8 %
Eczéma	4,6 %	4,7 %
Prurit	2,7 %	2,8 %
Prurit généralisé	1,4 %	1,2 %

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments de la démence (code ATC : N06DX02).
Le mécanisme d'action n'est pas connu.
Chez l'homme, des données pharmacologiques montrent un électro-encéphalogramme avec une vigilance augmentée chez le sujet âgé, une diminution de la viscosité sanguine et une augmentation de la vascularisation de zones cérébrales spécifiques chez l'homme en bonne santé (60-70 ans), et une diminution de l'agrégation plaquettaire. De plus, des effets vasodilatateurs sur les vaisseaux sanguins des avant-bras provoquant une augmentation du volume sanguin ont été montrés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration orale (en solution) de 120 mg d'extrait de ginkgo, la disponibilité moyenne pour les lactones terpéniques était de 80 % pour le ginkgolide A, de 88 % pour le ginkgolide B et de 79 % pour le bilobalide. Le pic de concentration plasmatique des lactones terpéniques était de 16-22 ng/ml pour le ginkgolide A, de 8-10 ng/ml pour le ginkgolide B et de 27-54 ng/ml pour le bilobalide après administration sous forme de comprimé. La demi-vie correspondante pour les ginkgobalides A et B et le bilobalide était respectivement de 3-4, 4-6 et 2-3 heures. Les concentrations plasmatiques après administration d'une solution contenant 120 mg d'extrait de ginkgo sont de 25-33 ng/ml pour le ginkgolide A, de 9-17 ng/ml pour le ginkgolide B et de 19-35 ng/ml pour le bilobalide. La demi-vie observée pour le ginkgolide A était de 5 heures, de 9-11 heures pour le ginkgolide B et de 3-4 heures pour le bilobalide.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des études après administrations orales répétées ont été réalisées chez le rat et le chien et n'ont pas montré d'effet toxique majeur à la dose élevée correspondant à un facteur de sécurité de 17 chez le rat et 46 chez le chien.
Les données précliniques issues des études de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité de la reproduction montrent des résultats contradictoires mais ces études ne sont pas pertinentes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après la 1re ouverture du flacon : A utiliser dans les 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932845705 (1986, RCP rév 02.08.16).
Non remb Séc soc.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

GINKOR FORT ®

Ginkgo biloba, heptaminol, troxérutine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (jaune et vert) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*

Ginkgo biloba, extrait standardisé titré à 24 % d'hétérosides de ginkgo et 6 % de ginkolides-bilobalide .... 14 mg
Heptaminol chlorhydrate .... 300 mg
Troxérutine .... 300 mg
Excipients : stéarate de magnésium, acide silicique. *Enveloppe de la gélule : Tête :* oxyde de fer jaune (E172), indigotine, dioxyde de titane (E171), gélatine. *Corps :* oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine.

DC INDICATIONS
- Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus...).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Insuffisance veinolymphatique : 2 gélules par jour, une le matin et une le soir.
- Crise hémorroïdaire : 3 à 4 gélules par jour pendant 7 jours, en traitement d'attaque, réparties au cours des repas.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la tolérance chez les enfants et les adolescents ne sont pas établies. Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Liées à l'heptaminol : hyperthyroïdie, association aux IMAO en raison du risque de poussée hypertensive (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- La pression artérielle sera étroitement surveillée en début de traitement chez les sujets présentant une hypertension artérielle sévère, en raison de la présence d'heptaminol.
- Chez les patients ayant des prédispositions à saigner (terrain hémorragique) et ayant un traitement concomitant anticoagulant et anti-plaquettes, un médecin doit être consulté avant la prise de ce médicament.
- Les préparations contenant du ginkgo peuvent augmenter la prédisposition à saigner. Par précaution, ce médicament doit être arrêté 3 à 4 jours avant un acte chirurgical.
- Chez les patients épileptiques, l'apparition de crises supplémentaires favorisées par l'ingestion de préparations contenant du ginkgo ne peut être exclue.
- L'usage concomitant des préparations contenant du ginkgo avec l'efavirenz est déconseillé (cf Interactions).
- Crise hémorroïdaire : l'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
- Insuffisance veinolymphatique : ce médicament a toute son efficacité lorsqu'il est associé à une bonne hygiène de vie :
  - éviter l'exposition au soleil, à la chaleur, la station debout prolongée, l'excès de poids ;
  - la marche prolongée et le port de bas de contention adaptés favorisent la circulation veineuse.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (l'heptaminol) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :
- IMAO : risque de poussée hypertensive liée à la présence d'heptaminol.

Précautions d'emploi :
Si ce médicament est pris de façon concomitante avec des anticoagulants (phenprocoumone, warfarine) ou des médicaments anti-plaquettes (clopidogrel, acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), leur effet peut être modifié.
Les études disponibles avec la warfarine ne montrent pas d'interaction entre la warfarine et les produits contenant du ginkgo, mais une surveillance suffisante est recommandée en cas de traitement avec un médicament contenant du ginkgo que ce soit au début, à la fin, lors d'un changement de dose ou lors d'un changement de médicament.
Une étude d'interaction avec le talinolol montre que le ginkgo peut inhiber les P-glycoprotéines au niveau intestinal. Ceci peut augmenter l'exposition aux médicaments sensibles aux P-glycoprotéines dans l'intestin tel que l'étexilate de dabigatran. Des précautions sont à prendre en cas d'associations de ginkgo et de dabigatran.
Une étude d'interaction a montré que la Cmax de la nifédipine peut augmenter avec le ginkgo. Chez certains individus l'augmentation peut aller jusqu'à 100 % avec observation de vertiges et augmentation de l'intensité de bouffées de chaleur.
L'utilisation concomitante de préparations de ginkgo avec l'efavirenz est déconseillée ; la concentration plasmatique de l'efavirenz peut diminuer en raison de l'induction du cytochrome CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Ginkor Fort chez la femme enceinte.
Compte tenu des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du ginkgo biloba, Ginkor Fort ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Des effets sur la fertilité femelle ont été observés chez la souris avec le ginkgo biloba (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les données de tolérance recueillies au cours des essais cliniques (environ 15 000 patients exposés) et de la surveillance après commercialisation indiquent que les effets indésirables sont généralement non graves et très rares.
Les réactions indésirables considérées comme ayant au moins une relation possible avec le traitement sont énumérées ci-dessous en fonction du système organique atteint et de la fréquence absolue. Les fréquences sont définies en termes de très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.
- *Affections gastro-intestinales :*
  Très rare : douleur abdominale haute, gêne épigastrique, nausées, diarrhée.
- *Affections du système nerveux :*
  Très rare : céphalée.
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*
  Très rare : réactions anaphylactiques dont angiœdème, urticaire, prurit, rash, dermatite allergique (dermatite eczématoïde).
- *Affections cardiaques :*
  Fréquence indéterminée : hypertension.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de prise massive accidentelle ou volontaire, il est conseillé de surveiller la pression artérielle et la fréquence cardiaque en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteur (C : système cardiovasculaire).
Mécanisme d'action :
Veinotonique et vasculoprotecteur, Ginkor Fort augmente la tonicité veineuse, la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité.
Cette action s'accompagne de propriétés inhibitrices locales vis-à-vis de certains médiateurs algogènes (histamine, bradykinine, sérotonine), d'enzymes lysosomiales et de radicaux libres à l'origine de l'inflammation et de la dégradation des fibres de collagène.
Ginkor Fort favorise le retour du sang veineux vers le cœur droit, en raison de la présence de chlorhydrate d'heptaminol dans sa formule.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Compte tenu des principes actifs associés, aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez l'homme.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études précliniques de toxicité aiguë et de toxicité après une administration répétée n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme. Aucun potentiel mutagène ou cancérogène des substances médicinales contenues dans le produit n'a été trouvé. Seules quelques informations sont disponibles concernant la toxicité pour la reproduction et des résultats contradictoires ont été trouvés pour les extraits de Ginkgo biloba à des doses plus élevées que la dose thérapeutique. Les produits contenant de l'extrait sec de Ginkgo peuvent augmenter la prédisposition au saignement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933043216 (1988, RCP rév 10.07.17) 30 gél.
3400933043445 (1988, RCP rév 10.07.17) 60 gél.
Mis sur le marché en 1989.
Non remb Séc soc.

Laboratoires TONIPHARM
3, rue des Quatre-Cheminées
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32
Pharmacovigilance : Tél : 01 47 61 56 81

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

GIOTRIF ®

afatinib

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 20 mg (rond, biconvexe, à bords biseautés ; gravé « T20 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; blanc à jaunâtre), *30 mg* (rond, biconvexe, à bords biseautés ; gravé « T30 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; bleu foncé), *40 mg* (rond, biconvexe, à bords biseautés ; gravé « T40 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; bleu clair) *ou 50 mg* (ovale, biconvexe ; gravé « T50 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; bleu foncé) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires.

COMPOSITION *p cp*

Afatinib (DCI) dimaléate
exprimé en afatinib .... 20 mg
ou 30 mg
ou 40 mg
ou 50 mg
Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E 460), silice colloïdale anhydre (E 551), crospovidone type A, stéarate de magnésium (E 470b). *Pelliculage :* hypromellose (E 464), macrogol 400, dioxyde de titane (E 171), talc (E 553b), polysorbate 80 (E 433), hydroxyde d'aluminium d'indigotine (E 132) [sauf cp à 20 mg].
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée) : 118 mg/cp à 20 mg ; 176 mg/cp à 30 mg ; 235 mg/cp à 40 mg ; 294 mg/cp à 50 mg.

DC INDICATIONS
Giotrif est indiqué en monothérapie dans les traitements suivants :
- Patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.
- Patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Giotrif doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.
Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant l'initiation du traitement par Giotrif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.
Ce médicament doit être pris sans nourriture. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament (cf Interactions, Pharmacocinétique).
Le traitement par Giotrif doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir tableau 1 ci-dessous).
Augmentation de la dose :
Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui tolèrent une dose de départ de 40 mg/jour (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1) pendant le premier cycle de traitement (21 jours pour les CBNPC avec une mutation de l'EGFR et 28 jours pour les CBNPC de type épidermoïde). La dose ne doit pas être augmentée chez tout patient ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose.
La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
Adaptation de dose en cas d'effets indésirables :
Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par Giotrif, comme indiqué dans

le tableau 1 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Tableau 1 : Informations concernant l'adaptation de dose en cas d'effets indésirables

Effets indésirables de grade CTCAE[(a)]	Dose recommandée	
Grade 1 ou Grade 2	Pas d'interruption[(b)]	Pas d'adaptation de dose
Grade 2 (prolongé[(c)] ou non toléré) ou Grade ⩾ 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à un Grade 0/1[(b)]	Reprendre le traitement avec une réduction de dose par paliers de 10 mg[(d)]

a) Critères communs de terminologie pour les événements indésirables du NCI.

b) En cas de diarrhée, des médicaments antidiarrhéiques (par exemple, lopéramide) doivent être pris immédiatement et poursuivis en cas de diarrhée persistante jusqu'à la disparition des selles liquides.

c) > 48 heures de diarrhée et/ou > 7 jours d'éruption cutanée.

d) Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 20 mg/jour, l'arrêt définitif du traitement par Giotrif doit être envisagé.

Le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle (API) doit être envisagé chez un patient qui développe des signes aigus ou qui présente une aggravation des symptômes respiratoires, auquel cas le traitement doit être interrompu dans l'attente de l'évaluation diagnostique. Si une API est diagnostiquée, Giotrif doit être arrêté et un traitement approprié sera initié si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Oubli d'une dose :

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le même jour dès qu'il s'en rend compte. Cependant, si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise.

Utilisation d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) :

Si des inhibiteurs de la P-gp doivent être pris, ils doivent être administrés le plus à distance possible de la prise de Giotrif. Cela signifie qu'il faut respecter, de préférence, un intervalle de 6 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés deux fois par jour) ou de 12 heures (pour les inhibiteurs de la P-gp administrés une fois par jour) par rapport à la prise de Giotrif (cf Interactions).

Patients atteints d'une insuffisance rénale :

L'exposition à l'afatinib s'est révélée plus importante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Pharmacocinétique). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 ml/min/1,73 m^2), modérée (DFGe 30-59 ml/min/1,73 m^2) ou sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m^2). Il convient de surveiller les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m^2) et d'ajuster la dose de Giotrif si elle n'est pas tolérée.

Le traitement par Giotrif n'est pas recommandé chez les patients qui présentent un DFGe < 15 ml/min/1,73 m^2) ou qui sont en dialyse.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique :

L'exposition à l'afatinib n'est pas modifiée de manière significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) : cf Pharmacocinétique. Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le traitement n'est pas recommandé dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Giotrif dans la population pédiatrique dans l'indication du CBNPC. Par conséquent, le traitement des enfants ou des adolescents par ce médicament n'est pas recommandé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament s'administre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Si le patient ne peut pas avaler les comprimés entiers, ceux-ci peuvent être dispersés dans environ 100 ml d'eau plate. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis dans l'eau sans être écrasé, puis agité de temps à autre pendant 15 min au maximum, jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules. La dispersion doit être bue immédiatement. Le verre doit être rincé avec environ 100 ml d'eau, qui doivent également être bus. La dispersion peut également être administrée au moyen d'une sonde gastrique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'afatinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR :

Lors de l'évaluation du statut mutationnel de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs ou les faux positifs.

Diarrhée :

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés chez des patients traités par Giotrif (cf Effets indésirables). La diarrhée peut induire une déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, ayant conduit au décès dans de rares cas. La diarrhée est généralement apparue au cours des 2 premières semaines de traitement. La diarrhée de grade 3 est le plus souvent survenue au cours des 6 premières semaines de traitement.

La prise en charge proactive de la diarrhée, avec une hydratation adéquate associée à l'administration d'antidiarrhéiques, notamment au cours des 6 premières semaines de traitement, est importante et doit débuter dès l'apparition des premiers signes de diarrhée. Des antidiarrhéiques (par exemple, lopéramide) doivent être utilisés et, si nécessaire, leur dose doit être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée autorisée. Des antidiarrhéiques doivent être disponibles immédiatement pour les patients de manière à ce que le traitement puisse être initié dès les premiers signes de diarrhée et poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12 heures. Les patients présentant une diarrhée sévère peuvent nécessiter une interruption du traitement par Giotrif et une réduction de la dose ou bien un arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). En cas de déshydratation, une réhydratation hydroélectrolytique intraveineuse peut être nécessaire.

Événements indésirables cutanés :

Des cas d'éruption cutanée/acné ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament (cf Effets indésirables). En général, l'éruption cutanée est de type érythémateuse et acnéique légère ou modérée et peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. En cas d'exposition solaire, il est recommandé de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser une crème écran solaire. Une prise en charge précoce (par exemple, avec des émollients, des antibiotiques) des réactions dermatologiques peut faciliter la poursuite du traitement par Giotrif. Les patients présentant des réactions cutanées sévères peuvent également nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose (cf Posologie/Mode d'administration), une intervention thérapeutique supplémentaire et l'orientation vers un spécialiste de la prise en charge de ces effets dermatologiques.

La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique. Le traitement par ce médicament doit être interrompu ou arrêté en cas d'apparition de bulles, de vésicules ou d'exfoliations sévères (cf Effets indésirables).

Sexe féminin, faible poids corporel et insuffisance rénale sous-jacente :

Une exposition plus élevée à l'afatinib a été observée chez les patients de sexe féminin, les patients avec un poids corporel plus faible et ceux avec une insuffisance rénale sous-jacente (cf Pharmacocinétique). Cela pourrait entraîner une augmentation du risque de développement d'effets indésirables, en particulier diarrhée, éruption cutanée/acné et stomatite. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.

Affection pulmonaire interstitielle (API) :

Des cas d'API ou des effets indésirables à type d'API (tels qu'infiltration pulmonaire, pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite allergique), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant Giotrif pour le traitement d'un CBNPC. Des effets indésirables à type d'API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités avec Giotrif dans l'ensemble des essais cliniques (incluant 0,5 % des patients ayant des effets indésirables à type d'API de grade CTCAE ⩾ 3). Les patients avec un antécédent d'API n'ont pas été étudiés.

L'examen approfondi des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) est nécessaire afin d'écarter le diagnostic d'API. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Si une API est diagnostiquée, Giotrif doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique sévère :

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors du traitement par ce médicament chez moins de 1 % des patients. Les facteurs favorisants chez ces patients incluaient une maladie hépatique préexistante et/ou des comorbidités associées à une progression de la tumeur sous-jacente. Une évaluation régulière de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante. Dans les essais pivots, des augmentations de grade 3 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez 2,4 % (LUX-Lung 3) et 1,6 % (LUX-Lung 8) des patients traités par 40 mg/jour, avec des tests hépatiques initiaux normaux. Dans l'essai LUX-Lung 3, les augmentations de l'ALAT et de l'ASAT de grade 3 étaient environ 3,5 fois plus élevées chez les patients avec des tests hépatiques initiaux anormaux. Les augmentations de l'ALAT et de l'ASAT de grade 3 n'ont pas été observées chez les patients ayant un bilan hépatique initial anormal dans l'essai LUX-Lung 8 (cf Effets indésirables).

Une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de la fonction hépatique (cf Posologie/Mode d'administration). Chez les patients développant une insuffisance hépatique sévère sous Giotrif, le traitement doit être arrêté.

Kératite :

Les patients présentant des symptômes aigus ou s'aggravant, tels qu'inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération (cf Effets indésirables).

Fonction ventriculaire gauche :

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Les données des essais cliniques disponibles ne suggèrent pas que ce médicament entraîne un effet indésirable sur la contractilité cardiaque. Toutefois, ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou chez ceux ayant des antécédents cardiaques significatifs. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux qui présentent des pathologies susceptibles de modifier la FEVG, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG avant et pendant le traitement, doit être envisagée. Chez les patients qui développent des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque, y compris la mesure de la FEVG, doit être envisagée.

Chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, une consultation en cardiologie ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Interactions avec la P-glycoprotéine (P-gp) :

La coadministration de puissants inducteurs de la P-gp peut réduire l'exposition à l'afatinib (cf Interactions).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Interactions avec les systèmes de transport des médicaments :

Effets des inhibiteurs de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein : BCRP) sur l'afatinib :

Les études in vitro ont montré que l'afatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Lorsque le ritonavir, puissant inhibiteur de la P-gp et de la BCRP a été administré (à 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours), 1 heure avant une dose unique de 20 mg de Giotrif, l'exposition à l'afatinib a augmenté de 48 % (aire sous la courbe [$ASC_{0-\infty}$]), et 39 % (concentration plasmatique maximale [Cmax]). En revanche, lorsque le ritonavir a été administré simultanément ou 6 heures après 40 mg de Giotrif, la biodisponibilité relative de l'afatinib a été respectivement de 119 % ($ASC_{0-\infty}$) et 104 % (Cmax) et de 111 % ($ASC_{0-\infty}$) et 105 % (Cmax). Il est donc recommandé d'administrer les puissants inhibiteurs de la P-gp (notamment, mais pas exclusivement, le ritonavir, la ciclosporine A, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le vérapamil, la quinidine, le tacrolimus, le nelfinavir, le saquinavir et l'amiodarone) le plus à distance possible de la prise d'afatinib en respectant, de préférence, un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise de Giotrif (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets des inducteurs de la P-gp sur l'afatinib :

Un prétraitement par la rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours), un puissant inducteur de la P-gp, a diminué l'exposition plasmatique à l'afatinib de 34 % ($ASC_{0-\infty}$) et 22 % (Cmax) après l'administration d'une dose unique de 40 mg de Giotrif. Les puissants inducteurs de la P-gp (notamment, mais pas exclusivement, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis [Hypericum perforatum]) sont susceptibles de réduire l'exposition à l'afatinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets de l'afatinib sur les substrats de la P-gp :

Sur la base des données in vitro, l'afatinib est un inhibiteur modéré de la P-gp. Cependant, au vu des données cliniques, il est considéré comme peu probable que le traitement par Giotrif entraîne des modifications des concentrations plasmatiques d'autres substrats de la P-gp.

Interactions avec la BCRP :

Les études in vitro indiquent que l'afatinib est un substrat et un inhibiteur du transporteur BCRP.

L'afatinib est susceptible d'augmenter la biodisponibilité de substrats du BCRP administrés par voie orale (notamment, mais pas exclusivement, la rosuvastatine et la sulfasalazine).

Effet des aliments sur l'afatinib :

La coadministration d'un repas riche en graisse avec Giotrif a conduit à une baisse significative de l'exposition à l'afatinib en réduisant la Cmax et l'$ASC_{0-\infty}$ respectivement de 50 % et 39 % environ. Ce médicament doit être administré en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Par mesure de précaution, il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par Giotrif. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

GROSSESSE :

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR sont susceptibles d'avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Les études menées chez l'animal avec l'afatinib n'ont pas indiqué d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les études menées chez l'animal jusqu'à des niveaux de doses létales pour la mère n'ont pas mis en évidence de signes de tératogénicité. Les manifestations indésirables étaient limitées au niveau des doses toxiques. Toutefois, les expositions systémiques atteintes chez les animaux étaient similaires ou inférieures aux taux observés chez les patients (cf Sécurité préclinique).

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Le risque dans l'espèce humaine n'est donc pas connu. S'il est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant ou après le traitement par Giotrif, celle-ci doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Les données de pharmacocinétique disponibles chez les animaux ont montré que l'afatinib est excrété dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique). Sur la base de ces données, il est probable que l'afatinib soit excrété dans le lait humain. On ne peut pas exclure le risque pour l'enfant allaité. Les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter durant la prise de ce médicament.

FERTILITÉ :

Il n'a pas été conduit d'études sur la fertilité dans l'espèce humaine avec l'afatinib. Les données non cliniques de toxicologie disponibles ont montré des effets sur les organes reproducteurs aux doses les plus élevées. Par conséquent, un effet indésirable de ce médicament sur la fertilité humaine ne peut pas être exclu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Giotrif a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement, des effets secondaires oculaires (conjonctivite, sécheresse oculaire, kératite) ont été rapportés chez certains patients (cf Effets indésirables) ; ces effets sont susceptibles d'affecter la capacité des patients à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les types d'effets indésirables étaient généralement associés au mécanisme d'action de l'afatinib d'inhibition de l'EGFR. Le résumé de tous les effets indésirables est présenté dans le tableau 2. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et les événements cutanés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ainsi que la stomatite et la paronychie (cf aussi tableaux 3, 4 et 5). En général, une réduction de dose (cf Posologie/Mode d'administration) a conduit à une baisse de la fréquence des effets indésirables fréquents.

Chez les patients traités par Giotrif une fois par jour à la dose de 40 mg, la dose a été diminuée en raison des effets indésirables chez 57 % des patients de l'essai LUX-Lung 3 et chez 25 % des patients de l'essai LUX-Lung 8. L'arrêt du traitement dû à une diarrhée et à une éruption cutanée/acné était respectivement de 1,3 % et 0 % dans l'essai LUX-Lung 3 et de 3,8 % et 2,0 % dans l'essai LUX-Lung 8.

Des effets indésirables de type API ont été rapportés chez 0,7 % des patients traités par afatinib. La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, bien que dans ces cas il y avait d'autres étiologies possibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste des effets indésirables :

Le tableau 2 résume la fréquence des effets indésirables de tous les essais dans le CBNPC et des données issues de l'expérience acquise après la mise sur le marché de ce produit avec des doses quotidiennes de Giotrif de 40 mg ou de 50 mg en monothérapie.

Les termes suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Paronychie[(1)]
Fréquent	Cystite

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hypokaliémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite, sécheresse oculaire
Peu fréquent	Kératite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épistaxis
Fréquent	Rhinorrhée
Peu fréquent	Affection pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, stomatite(2), nausées, vomissements
Fréquent	Dyspepsie, chéilite
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée(3), dermatite acnéiforme(4), prurit(5), sécheresse cutanée(6)
Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, troubles unguéaux(8)
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson(7), Nécrolyse épidermique toxique(7)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteinte rénale/insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

(1) Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal.
(2) Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse.
(3) Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée.
(4) Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme.
(5) Comprend prurit, prurit généralisé.
(6) Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée.
(7) D'après les données issues de l'expérience acquise après la mise sur le marché de ce produit.
(8) Comprend trouble unguéal, onycholyse, toxicité unguéale, onychoclasie, ongle incarné, ongle de couturière, onychomadèse, coloration anormale de l'ongle, dystrophie unguéale, ongle strié et onychogryphose.

Description des effets indésirables sélectionnés (essais LUX-lung 3 et LUX-lung 7) :

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par Giotrif apparaissant chez au moins 10 % des patients ayant participé aux essais LUX-Lung 3 et LUX-Lung 7 sont résumés dans les tableaux 3 et 4 par grade selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria : NCI-CTC*).

Tableau 3 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX-Lung 3

	Giotrif (40 mg/jour) N = 229			Pémétrexed / Cisplatine N = 111		
Grade NCI-CTC	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infections et infestations						
Paronychie(1)	57,6	11,4	0	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Épistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatite(2)	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Chéilite	12,2	0	0	0,9	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée(3)	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatite acnéiforme(4)	34,9	2,6	0	0	0	0
Sécheresse cutanée(5)	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Prurit(6)	19,2	0,4	0	0,9	0	0
Investigations						
Perte de poids	10,5	0	0	9,0	0	0

(1) Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal.
(2) Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse.
(3) Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée.
(4) Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme.
(5) Comprend sécheresse cutanée, gerçure cutanée.
(6) Comprend prurit, prurit généralisé.

Tableau 4 : Effets indésirables très fréquents de l'essai LUX Lung 7

	Giotrif (40 mg/jour) N = 160			Géfitinib N = 159		
Grade NCI-CTC	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infections et infestations						
Paronychie(1)	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Cystite(2)	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliémie(3)	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Rhinorrhée(4)	19,4	0	0	7,5	0	0
Épistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatite(5)	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Nausées	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Vomissements	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
Affections hépatobiliaires						
Augmentation de l'alanine aminotransférase	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée(6)	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Sécheresse cutanée	32,5	0	0	39,6	0	0
Prurit(7)	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatite acnéiforme(8)	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	13,8	0	0	6,3	0	0
Investigations						
Perte de poids	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

(1) Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal.
(2) Comprend cystite, infection des voie urinaires.
(3) Comprend hypokaliémie, baisse du potassium sanguin.
(4) Comprend rhinorrhée, inflammation nasale.
(5) Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale.
(6) Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée.
(7) Comprend prurit, prurit généralisé.
(8) Comprend dermatite acnéiforme, acné.

Anomalies des tests de la fonction hépatique :

Des anomalies ont été observées pour les tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) chez les patients recevant 40 mg de Giotrif. Ces augmentations ont été principalement transitoires et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Des augmentations des ALAT de grade 2 (> 2,5 à 5,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) sont survenues chez < 8 % des patients traités par ce médicament. Des augmentations de grade 3 (> 5,0 à 20,0 fois la LSN) sont survenues chez < 4 % des patients traités par GIOTRIF (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description d'effets indésirables sélectionnés (essai LUX-lung 8) :

Les effets indésirables très fréquents chez les patients traités par Giotrif et survenant chez au moins 10 % des patients traités dans l'essai LUX-Lung 8 sont résumés dans le tableau 5 en fonction de leur grade NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

Tableau 5 : Effets indésirables très fréquents dans l'essai LUX-Lung 8*

	Giotrif (40 mg/jour) N = 392			Erlotinib N = 395		
Grade NCI-CTC	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préférentiel MedDRA	%	%	%	%	%	%
Infections et infestations						
Paronychie(1)	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatite(2)	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Nausées	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée(3)	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatite acnéiforme(4)	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Signalant la fréquence des patients présentant des effets indésirables de toute cause
(1) Comprend paronychie, infection de l'ongle, infection du lit unguéal.
(2) Comprend stomatite, stomatite aphteuse, inflammation de la muqueuse, ulcération buccale, érosion de la muqueuse buccale, érosion de la muqueuse, ulcération de la muqueuse.
(3) Comprend un groupe de termes préférentiels liés à l'éruption cutanée.
(4) Comprend acné, acné pustuleuse, dermatite acnéiforme.

Anomalies des tests de la fonction hépatique :

Des anomalies des tests de la fonction hépatique (comprenant une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT) ont été observées chez les patients recevant 40 mg de Giotrif. Ces augmentations ont été principalement transitoires et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Des augmentations de l'ALAT de grade 2 et de grade 3 sont survenues, respectivement, chez 1 % et 0,8 % des patients traités par Giotrif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

La dose d'afatinib la plus élevée étudiée chez un nombre limité de patients dans les essais cliniques de phase I était de 160 mg une fois par jour pendant 3 jours et de 100 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Les effets indésirables observés à ces doses étaient essentiellement de type cutané (éruption cutanée/acné) et digestif (diarrhée en particulier). Un surdosage chez 2 adolescents en bonne santé ayant ingéré chacun 360 mg d'afatinib (dans le cadre de l'ingestion d'un cocktail de médicaments) a été associé à des événements indésirables de type nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, douleur abdominale et augmentation de l'amylase (< 1,5 fois la LSN). Les deux adolescents se sont rétablis de ces événements indésirables.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ce médicament. En cas de suspicion de surdosage, Giotrif doit être arrêté et des traitements symptomatiques doivent être initiés.

Si nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par vomissement ou lavage gastrique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase (code ATC : L01XE13).

Mécanisme d'action :

L'afatinib est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB. L'afatinib se lie de manière covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs.

Effets pharmacodynamiques :

La transmission de signaux aberrants par les récepteurs ErbB déclenchée par des mutations des récepteurs, et/ou une amplification, et/ou une surexpression du ligand des récepteurs contribue au phénotype malin. Une mutation de l'EGFR définit un sous-type moléculaire particulier de cancer bronchique.

Dans des modèles non cliniques avec dérégulation de la voie ErbB, l'afatinib en monothérapie bloque efficacement la voie de signalisation des récepteurs ErbB, entraînant une inhibition de la croissance tumorale ou une régression de la tumeur. Dans des études non cliniques et cliniques, les tumeurs du CBNPC avec les mutations activatrices fréquentes de l'EGFR (Del 19, L858R) et plusieurs autres mutations de l'EGFR moins fréquentes de l'exon 18 (G719X) et de l'exon 21 (L861Q) sont particulièrement sensibles au traitement par l'afatinib. Une activité non clinique et/ou clinique limitée a été observée dans les tumeurs du CBNPC avec des mutations de type insertion dans l'exon 20.

L'acquisition d'une mutation secondaire T790M est un mécanisme important de résistance acquise à l'afatinib et le dosage génique de l'allèle portant la T790M est corrélé au degré de résistance *in vitro*. La mutation T790M est retrouvée dans environ 50 % des tumeurs de patients au cours de la progression de la maladie sous afatinib, pour laquelle les ITK-EGFR ciblant la T790M peuvent être envisagés comme une option de traitement ultérieure. D'autres mécanismes possibles de résistance à l'afatinib ont été suggérés au niveau préclinique et l'amplification du gène MET a été observée en clinique.

Efficacité et sécurité cliniques :

Giotrif chez les patients atteints d'un CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules) avec mutations de l'EGFR :

LUX-Lung 3 :

En première ligne, l'efficacité et la sécurité de Giotrif chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) avec mutation de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, randomisée en ouvert. Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR par une méthode basée sur la réaction en chaîne de la polymérase (*Polymerase Chain Reaction : PCR*) (TheraScreen® : Kit de Mutation EGFR29, Qiagen Manchester Ltd). Les patients ont été randomisés (selon un ratio 2 : 1) pour recevoir Giotrif 40 mg une fois par jour ou pémétrexed/cisplatine jusqu'à 6 cycles au maximum. Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 61 ans, l'indice de performance ECOG initial était de 0 (39 %) ou 1 (61 %), 26 % étaient caucasiens et 72 % asiatiques. 89 % des patients avaient des mutations fréquentes de l'EGFR (Del 19 ou L858R).

Le critère principal de jugement était la survie sans progression (*Progression Free Survival : PFS*) sur la base d'une revue indépendante ; les critères de jugement secondaires comprenaient la survie globale (*Overall survival : OS*) et le taux de réponse objective (*Objective Response Rate : ORR*). Au moment de l'analyse, le 14 novembre 2013, 176 patients (76,5 %) dans le bras afatinib et 70 patients (60,9 %) dans le bras chimiothérapie avaient présenté un événement contribuant à l'analyse de la PFS, c'est-à-dire une progression de la maladie déterminée après une revue centralisée indépendante ou un décès. Les résultats d'efficacité sont présentés en figure 1 et dans les tableaux 6 et 7.

LUX-Lung 6 :

L'efficacité et la sécurité de Giotrif chez les patients asiatiques atteints d'un adénocarcinome pulmonaire localement avancé ou métastatique de stade IIIB/IV avec mutation de l'EGFR ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée en ouvert. De même que pour l'étude LUX-Lung 3, les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traité ont été testés pour les mutations de l'EGFR par le test TheraScreen : Kit de Mutation EGFR29 (Qiagen Manchester Ltd). Parmi les patients randomisés, 65 % étaient des femmes, l'âge médian était de 58 ans et tous les patients étaient d'origine asiatique. Les patients porteurs de mutations fréquentes de l'EGFR représentaient 89 % de la population de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était la PFS évaluée par une revue indépendante centralisée ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'OS et l'ORR. Les deux études ont montré une amélioration significative de la PFS chez les patients présentant une mutation de l'EGFR et traités par Giotrif comparé à la chimiothérapie. Les résultats d'efficacité sont résumés dans la figure 1 (LUX-Lung 3) et les tableaux 6 et 7 (LUX-Lung 3 et 6). Le tableau 7 montre les résultats pour les sous-groupes de patients porteurs de deux mutations fréquentes de l'EGFR : Del19 et L858R.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS établie sur la base d'une revue indépendante par groupe de traitement dans l'étude LUX-Lung 3 (population globale)

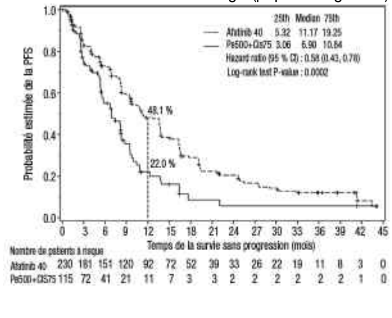

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de Giotrif vs pémétrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) et de Giotrif vs gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) (revue indépendante)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	Giotrif (N = 230)	Pémétrexed/ Cisplatine (N = 115)	Giotrif (N = 242)	Gemcitabine/Cisplatine (N = 122)
Survie sans progression Mois (médiane)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
Valeur de p[1]	0,0002		< 0,0001	
Taux de PFS à 1 an	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Taux de réponse objective (CR + PR)[2]	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds Ratio (OR) (IC à 95 %)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Valeur de p[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Survie globale (OS) Mois (médiane)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Valeur de p[1]	0,3850		0,6137	

(1) Valeur de p pour la PFS/l'OS basée sur un test du log-rank stratifié ; valeur de p pour le taux de réponse objective basée sur une régression logistique.

(2) CR (*Complete Response*) = réponse complète ; PR (*Partial Response*) = réponse partielle.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité en termes de PFS et d'OS de Giotrif vs pémétrexed/cisplatine (LUX-Lung 3) et de Giotrif vs gemcitabine/cisplatine (LUX-Lung 6) dans les sous-groupes de mutation de l'EGFR prédéfinis Del 19 et L858R (revue indépendante)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
Del 19	Giotrif (N = 112)	Pémétrexed/ Cisplatine (N = 57)	Giotrif (N = 124)	Gemcitabine/Cisplatine (N = 62)
Survie sans progression Mois (médiane)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Valeur de p[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Survie globale (OS) Mois (médiane)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Valeur de p[1]	0,0015		0,0229	
L858R	Giotrif (N = 91)	Pémétrexed/ Cisplatine (N = 47)	Giotrif (N = 92)	Gemcitabine/Cisplatine (N = 46)
Survie sans progression Mois (médiane)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Valeur de p[1]	0,2191		< 0,0001	
Survie globale (OS) Mois (médiane)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Valeur de p[1]	0,2919		0,3432	

(1) Valeur de p pour la PFS/l'OS basée sur un test du log-rank stratifié.

Dans le sous-groupe prédéfini des mutations fréquentes (combinaison de Del 19 et L858R) pour Giotrif et la chimiothérapie, la PFS médiane était de 13,6 mois vs 6,9 mois (HR 0,48 ; IC à 95 % 0,35-0,66 ; p < 0,0001 ; n = 307) pour l'étude LUX-Lung 3, et de 11,0 mois vs 5,6 mois (HR 0,24 ; IC à 95 % 0,17-0,35 ; p < 0,0001 ; n = 324) pour l'étude LUX-Lung 6, respectivement.

Le bénéfice de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et a retardé le temps jusqu'à détérioration (voir tableau 8). Au cours du temps, les scores moyens de la qualité de vie globale, de l'état de santé global et des activités physiques, cognitives, émotionnelles et de la vie quotidienne, du travail et des loisirs ont été significativement meilleurs avec Giotrif.

Tableau 8 : Résultats concernant les symptômes sous Giotrif vs la chimiothérapie dans les études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Toux	Dyspnée	Douleur
% de patients avec une amélioration[a]	67 % vs 60 % p = 0,2133	65 % vs 50 % p = 0,0078	60 % vs 48 % p = 0,0427
Temps médian jusqu'à détérioration (mois)[a][b]	27,0 vs 8,0 HR 0,60 ; p = 0,0062	10,4 vs 2,9 HR 0,68 ; p = 0,0129	4,2 vs 3,1 HR 0,83 ; p = 0,1882
	LUX-Lung 6		
	Toux	Dyspnée	Douleur
% de patients avec une amélioration[a]	76 % vs 55 % p = 0,0003	71 % vs 48 % p < 0,0001	65 % vs 47 % p = 0,0017
Temps médian jusqu'à détérioration (mois)[a][b]	31,1 vs 10,3 HR 0,46 ; p = 0,0001	7,7 vs 1,7 HR 0,53 ; p < 0,0001	6,9 vs 3,4 HR 0,70 ; p = 0,0220

a) Valeurs présentées pour Giotrif vs la chimiothérapie, valeur de p basée sur une régression logistique.

b) Valeur de p pour le temps jusqu'à détérioration basée sur un test du log-rank stratifié.

LUX-Lung 2 :

LUX-Lung 2 est une étude de phase II, mono bras, menée chez 129 patients naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un adénocarcinome bronchique de stade IIIB ou IV avec mutation de l'EGFR. Les patients ont été inclus en première ligne (N = 61) ou en deuxième ligne (N = 68) (c'est-à-dire après échec d'une chimiothérapie antérieure). Chez les 61 patients traités en première ligne, le taux de réponse objective confirmé était de 65,6 % et le taux de contrôle de la maladie (*Disease Control Rate : DCR*) était de 86,9 % sur la base de la revue indépendante. La PFS médiane était de 12,0 mois sur la base de la revue indépendante. De la même manière, l'efficacité a été élevée dans le groupe des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie (N = 68 ; ORR de 57,4 % ; PFS médiane de 8 mois sur la base de la revue indépendante). L'OS médiane actualisée en première et deuxième ligne était respectivement de 31,7 mois et 23,6 mois.

LUX-Lung 7 :

LUX-Lung 7 est une étude de phase IIb randomisée, en ouvert, internationale, portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de Giotrif chez des patients ayant un adénocarcinome du poumon localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV), porteurs de mutations de l'EGFR, en traitement de première ligne. La présence de mutations activatrices de l'EGFR (Del 19 et/ou L858R) a été recherchée chez les patients avec le kit PCR TheraScreen ® EGFR RGQ, Qiagen Manchester Ltd. Les patients (N = 319) ont été randomisés (1:1) pour recevoir Giotrif 40 mg par voie orale, une fois par jour (N = 160) ou géfitinib 250 mg par voie orale, une fois par jour (N = 159). La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de la mutation de l'EGFR (Del 19 ; L858R) et de la présence de métastases cérébrales (oui ou non). Parmi les patients randomisés, 62 % étaient des femmes ; l'âge médian était 63 ans ; 16 % des patients avaient des métastases cérébrales ; l'indice de performance ECOG à l'inclusion était 0 (31 %) ou 1 (69 %) ; 57 % des patients étaient asiatiques et 43 % n'étaient pas asiatiques. L'analyse des prélèvements tumoraux a mis en évidence que 58 % des patients présentaient une mutation de l'EGFR de type délétion sur l'exon 19 et 42 % présentaient une substitution dans l'exon 21 L858R.

Les co-critères principaux d'évaluation incluent la PFS revue par un comité indépendant et l'OS. Les critères d'évaluation secondaires incluent l'ORR et le DCR. Giotrif améliore de manière significative la PFS et l'ORR chez les patients EGFR mutés comparativement au géfitinib. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de Giotrif versus géfitinib (LUX-Lung 7) basés sur la première analyse réalisée en août 2015

	Giotrif (N = 160)	Géfitinib (N = 159)	Hazard Ratio (HR)/Odds Ratio (OR) (IC à 95 %) p[2]
PFS médiane (en mois), Population de l'étude	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Taux de PFS à 18 mois	27 %	15 %	
Taux de PFS à 24 mois	18 %	8 %	
OS médiane (en mois)[1], Population de l'étude	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
En vie à 18 mois	71 %	67 %	
En vie à 24 mois	61 %	51 %	
Taux de réponse objective (RC + RP)[3]	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

(1) Résultats de l'OS reposant essentiellement sur l'analyse de l'OS effectuée en avril 2016 après 109 évènements (68,1 %) et 117 évènements (73,6 %) dans, respectivement, les bras Giotrif et géfitinib.

(2) Valeur de p pour la PFS/OS basée sur le test du log-rank stratifié ; valeur de p pour le taux de réponse objective calculée sur une régression logistique stratifiée.

(3) RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

Le Hazard ratio de la PFS pour les patients porteurs des mutations del 19 et des mutations L858R était de 0,76 (IC à 95 % [0,55 à 1,06] ; p = 0,1071), et de 0,71 (IC à 95 % [0,47 à 1,06] ; p = 0,0856) pour, respectivement, les bras afatinib et géfitinib.

Giotrif chez les patients atteints de CBNPC de type épidermoïde :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Giotrif en traitement de deuxième ligne chez des patients atteints de CBNPC de type épidermoïde de stade avancé ont été étudiées dans l'essai LUX-Lung 8, un essai international, randomisé, en ouvert, de phase III. Les patients qui avaient reçu au moins quatre cycles de traitement à base de platine en première ligne de traitement ont été ensuite randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir quotidiennement Giotrif 40 mg ou erlotinib 150 mg jusqu'à progression de la maladie. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'origine ethnique (Asiatiques de l'Est vs non-Asiatiques de l'Est). Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (PFS) ; la survie globale (OS) était le principal critère d'évaluation secondaire. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : ORR, taux de contrôle de la maladie, modification de taille tumorale et qualité de vie (HRQOL). La majorité des 795 patients randomisés était des hommes (84 %), blancs (73 %), fumeurs actuels ou anciens fumeurs (95 %) ayant un indice de performance ECOG initial de 1 (67 %) et de 0 (33 %). Giotrif administré en traitement de deuxième ligne a significativement amélioré la PFS et l'OS des patients atteints de CBNPC de type épidermoïde par rapport à erlotinib. Les résultats d'efficacité au moment de l'analyse principale de l'OS incluant tous les patients randomisés sont résumés dans la figure 2 et le tableau 10.

Tableau 10 : Résultats de l'efficacité de Giotrif comparé à erlotinib dans l'essai LUX-Lung 8, basés sur l'analyse principale de l'OS incluant tous les patients randomisés

	Giotrif (N = 398)	Erlotinib (N = 397)	Hazard Ratio Odds ratio (IC à 95 %)	p[2]
Survie sans progression (PFS) Mois (médiane)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69 à 0,96)	0,0103
Survie globale (OS) Mois (médiane)	7,92	6,77	HR 0,81 (0,69 à 0,95)	0,0077
En vie à 12 mois	36,4 %	28,2 %		
En vie à 18 mois	22,0 %	14,4 %		
Taux de réponse objective (RC + RP)[1]	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98 à 4,32)	0,0551
Médiane de durée de réponse Mois (médiane)	7,29	3,71		

(1) RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

(2) valeur de p pour la PFS/OS basée sur le test du log-rank stratifié ; valeur de p pour le taux de réponses objectives basée sur la régression logistique.

Le hazard ratio de la survie globale chez les patients âgés de moins de 65 ans était de 0,68 (IC à 95 % : 0,55 à 0,85) et, chez les patients âgés de 65 ans et plus, il était de 0,95 (IC à 95 % : 0,76 à 1,19).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour l'OS en fonction du groupe de traitement dans l'étude LUX Lung 8

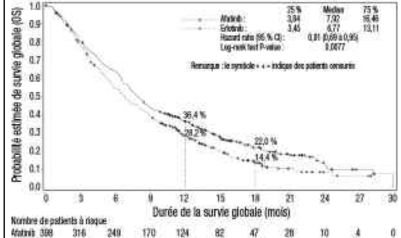

Le bénéfice en terme de PFS s'est accompagné d'une amélioration des symptômes liés à la maladie et d'un délai dans la détérioration de l'état des patients (voir tableau 11).

Tableau 11 : Évolution des symptômes pour Giotrif comparé à l'erlotinib dans l'essai LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Toux	Dyspnée	Douleur
% de patients améliorés[a][c]	43 % vs 35 % ; p = 0,0294	51 % vs 44 % ; p = 0,0605	40 % vs 39 % ; p = 0,7752
Délai écoulé jusqu'à la détérioration (mois)[b][c]	4,5 vs 3,7 HR 0,89 ; p = 0.2562	2,6 vs 1,9 HR 0,79 ; p = 0,0078	2,5 vs 2,4 HR 0,99 ; p = 0,8690

a) Valeurs présentées pour Giotrif versus erlotinib, la valeur de *p* est basée sur une régression logistique.

b) Valeur de *p* pour le délai jusqu'à détérioration de l'état du patient basé sur un test du log-rank stratifié.

c) Les valeurs de *p* n'ont pas été ajustées pour la multiplicité.

L'efficacité chez les tumeurs ne surexprimant pas l'EGFR n'a pas été établie.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'indication du CBNPC (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de Giotrif, les Cmax d'afatinib ont été observées après environ 2 à 5 heures. Les valeurs de la Cmax et de l'$ASC_{0-\infty}$ ont augmenté légèrement plus que la proportionnelle dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 50 mg de Giotrif. L'exposition systémique à l'afatinib a diminué de 50 % (Cmax) et 39 % ($ASC_{0-\infty}$) en cas d'administration avec un repas riche en graisse par rapport à l'administration à jeun. Sur la base des données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux, une diminution moyenne de 26 % de l'$ASC_{\tau,ss}$ a été observée lorsque des aliments ont été consommés au cours des 3 heures précédant la prise de Giotrif ou 1 heure après la prise. Les aliments ne doivent donc pas être consommés au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de Giotrif (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Distribution :

In vitro, la fixation de l'afatinib aux protéines plasmatiques humaines est de l'ordre de 95 %. L'afatinib se lie aux protéines à la fois de manière non covalente (fixation habituelle aux protéines) et covalente.

Biotransformation :

Les réactions métaboliques catalysées par des enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib in vivo. Les principaux métabolites circulants de l'afatinib ont été des adduits covalents formés avec les protéines.

Élimination :

Dans l'espèce humaine, l'afatinib est principalement excrété dans les fèces. Après l'administration d'une solution buvable de 15 mg d'afatinib, 85,4 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 4,3 % dans les urines. La molécule mère afatinib a représenté 88 % de la dose retrouvée. L'afatinib est éliminé avec une demi-vie effective d'environ 37 heures. Par conséquent, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'afatinib a été atteint dans les 8 jours avec des administrations répétées d'afatinib, se traduisant par une accumulation d'un facteur de 2,77 ($ASC_{0-\infty}$) et 2,11 (Cmax). La demi-vie terminale a été estimée à 344 heures chez les patients traités pendant plus de 6 mois par l'afatinib.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Moins de 5 % d'une dose unique d'afatinib est excrété par voie rénale. L'exposition à l'afatinib chez des patients insuffisants rénaux a été comparée à l'exposition chez des volontaires sains après administration d'une dose unique de 40 mg de Giotrif. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (n = 8 ; DFGe 30-59 ml/min/1,73 m^2 selon la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease], l'exposition était de 101 % (C_{max}) et de 122 % (ASC_{0-tz}) comparativement à leurs témoins sains. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (n = 8 ; DFGe 15-29 ml/min/1,73 m^2 selon la formule MDRD), l'exposition était de 122 % (C_{max}) et de 150 % (ASC_{0-tz}) comparativement à leurs témoins sains. Sur la base de cet essai et de l'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques menés sur différents types de tumeur, il a été conclu qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 ml/min/1,73 m^2), modérée (DFGe 30-59 ml/min/1,73 m^2) ou sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m^2), mais les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère devaient être surveillés (cf « Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières » ci-dessous et Posologie/Mode d'administration). Giotrif n'a pas été étudié chez les patients dont le DFGe est < 15 ml/min/1,73 m^2 ou qui sont sous dialyse.

Insuffisance hépatique :

L'afatinib est essentiellement éliminé par excrétion biliaire/fécale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B), l'exposition a été similaire à celle observée chez les volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 50 mg de Giotrif. Cela est cohérent avec les données de pharmacocinétique de population dérivées des essais cliniques conduits dans divers types tumoraux (cf Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières ci-dessous). Aucune adaptation de la posologie initiale n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration). La pharmacocinétique de l'afatinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Analyse pharmacocinétique de population dans des populations particulières :

Une analyse pharmacocinétique de population a été

réalisée chez 927 patients atteints d'un cancer (764 avec un CBNPC) traités par Giotrif en monothérapie. Aucune adaptation de la posologie initiale n'a été considérée comme nécessaire pour chacune des covariables suivantes étudiées.

- Age :
  Aucun impact significatif de l'âge (intervalle : 28 ans-87 ans) sur la pharmacocinétique de l'afatinib n'a été observé.
- Poids corporel :
  L'exposition plasmatique ($ASC_{\tau,ss}$) a augmenté de 26 % pour un patient de 42 kg (2,5e percentile) et elle a diminué de 22 % pour un patient de 95 kg (97,5e percentile) par rapport à un patient pesant 62 kg (poids corporel médian des patients de la population générale de patients).
- Sexe :
  L'exposition plasmatique a été plus élevée de 15 % chez les femmes ($ASC_{\tau,ss}$, corrigée pour le poids corporel) que chez les hommes.
- Ethnie :
  L'ethnie n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'afatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur les groupes ethniques Asiatiques, Blancs et Noirs. Les données issues de groupes ethniques Noirs étaient limitées.
- Insuffisance rénale :
  L'exposition à l'afatinib a augmenté de façon modérée avec la diminution de la clairance de la créatinine (ClCr, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault), c'est-à-dire que pour un patient avec une ClCr de 60 ml/min ou 30 ml/min, l'exposition ($ASC_{\tau,ss}$) à l'afatinib a augmenté de respectivement 13 % et 42 % et, pour un patient avec une ClCr de 90 ml/min ou 120 ml/min, elle a diminué de respectivement 6 % et 20 % comparativement à un patient avec une ClCr de 79 ml/min (ClCr médiane des patients de la population générale de patients analysée).
- Insuffisance hépatique :
  Aucune modification significative de l'exposition à l'afatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, identifiée sur la base d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Les données disponibles pour l'insuffisance hépatique modérée et sévère sont limitées.
- Autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients :
  Les autres caractéristiques/facteurs intrinsèques des patients ayant eu un impact significatif sur l'exposition à l'afatinib ont été les suivants : indice de performance ECOG, taux de lactate déshydrogénase, taux de phosphatases alcalines et de protéines totales. L'amplitude de l'effet de ces covariables à l'échelle individuelle a été considérée comme non cliniquement pertinente.
  Les antécédents tabagiques, la consommation d'alcool (données limitées) ou la présence de métastases hépatiques n'ont pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'afatinib.

Autres informations sur les interactions médicamenteuses :

Interactions avec les systèmes de transport des médicaments :

Les données in vitro ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition des transporteurs OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et OCT3 sont considérées comme peu probables.

Interactions avec les enzymes du cytochrome P450 (CYP) :

Dans l'espèce humaine, il a été montré que les réactions métaboliques catalysées par les enzymes jouent un rôle négligeable dans le métabolisme de l'afatinib. Environ 2 % de la dose d'afatinib ont été métabolisés par le FMO3 et la N-déméthylation dépendant du CYP3A4 était trop faible pour être quantitativement détectée. L'afatinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP. Par conséquent, il est peu probable que ce médicament interagisse avec d'autres médicaments qui modulent ou sont métabolisés par les enzymes du CYP.

Effet de l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) sur l'afatinib :

Les données in vitro ont indiqué que des interactions médicamenteuses avec l'afatinib dues à l'inhibition de l'UGT1A1 sont considérées comme peu probables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration orale de doses uniques à des souris et des rats a indiqué un faible potentiel de toxicité aiguë de l'afatinib. Dans les études avec administration orale répétée allant jusqu'à 26 semaines chez le rat ou 52 semaines chez le cochon nain, les principaux effets identifiés ont concerné la peau (modifications dermiques, atrophie épithéliale et folliculite chez le rat), le tube digestif (diarrhée, érosions dans l'estomac, atrophie épithéliale chez le rat et le cochon nain) et les reins (nécrose papillaire chez le rat). Selon le cas, ces modifications se sont produites à des niveaux d'exposition inférieurs, similaires ou supérieurs aux niveaux cliniquement pertinents. De plus, dans divers organes, une atrophie de l'épithélium médiée par la pharmacodynamie a été observée dans les deux espèces.

Toxicité sur la reproduction :

Sur la base de leur mécanisme d'action, tous les médicaments ciblant l'EGFR, Giotrif compris, peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus. Les études de développement embryologique et fœtal menées sur l'afatinib n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. L'exposition systémique totale (ASC) respective a été soit légèrement supérieure (2,2 fois chez le rat) soit légèrement inférieure (0,3 fois chez le lapin) aux niveaux observés chez les patients.

L'afatinib radiomarqué administré par voie orale à des rates au 11e jour de la lactation a été excrété dans le lait maternel.

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles traités jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur la fertilité. L'exposition systémique totale (ASC_{0-24}) chez les rats mâles et femelles a été similaire ou inférieure à celle observée chez les patients (respectivement 1,3 fois et 0,51 fois).

Une étude chez le rat traité jusqu'à la dose maximale tolérée n'a révélé aucun impact significatif sur le développement pré-/postnatal. L'exposition systémique totale (ASC_{0-24}) la plus élevée chez les rates a été inférieure à celle observée chez des patients (0,23 fois).

Phototoxicité :

Un test in vitro 3T3 a montré que l'afatinib peut avoir un potentiel phototoxique.

Carcinogénicité :

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec Giotrif.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/879/003 ; CIP 3400927565649 (2013, RCP rév 13.07.17) 20 mg.
EU /1/13/879/006 ; CIP 3400927565700 (2013, RCP rév 13.07.17) 30 mg.
EU /1/13/879/009 ; CIP 3400927565878 (2013, RCP rév 13.07.17) 40 mg.
EU /1/13/879/012 ; CIP 3400927565939 (2013, RCP rév 13.07.17) 50 mg.

Prix : 1870,48 € (28 comprimés à 20 mg).
1870,48 € (28 comprimés à 30 mg).
1870,48 € (28 comprimés à 40 mg).
1870,48 € (28 comprimés à 50 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect. Non remboursable et non agréé Collect à la date du 18.09.2017 dans l'indication : « Patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine ».

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GMBH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

Exploitant :

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

GLATIRAMER MYLAN ® 20 mg/ml

glatiramère

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 20 mg/ml (limpide, incolore à légèrement jaune/brunâtre, exempte de particules visibles) : Seringues préremplies de 1 ml à usage unique avec aiguille intégrée, boîte de 28.

COMPOSITION *p seringue*

Glatiramère acétate* .... 20 mg
(soit en glatiramère : 18 mg/ser)

Excipients : mannitol, eau pour préparations injectables.
La solution injectable a un pH de 5,5-7,0 et une osmolarité d'environ 265 mOsmol/L.

* Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5000 et 9000 daltons. En raison de la complexité de sa composition, aucun polypeptide spécifié ne peut être totalement caractérisé en termes de séquence d'acides aminés bien que la composition finale de l'acétate de glatiramère ne soit pas entièrement aléatoire.

DC INDICATIONS

L'acétate de glatiramère est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (cf Pharmacodynamie pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour.

En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.

La décision d'un traitement de longue durée sera prise sur la base d'une évaluation clinique personnalisée au cas par cas par le médecin prescripteur.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents : aucune étude clinique contrôlée, prospective, randomisée ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans traité par l'acétate de glatiramère en sous-cutanée tous les jours est comparable à celui observé chez les adultes.

Il n'existe pas assez d'information disponible sur l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez l'enfant de moins de 12 ans pour recommander son utilisation. Par conséquent, l'acétate de glatiramère ne doit pas être utilisé dans cette population.

Populations spécifiques :

Patients âgés :

L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié spécifiquement chez le patient âgé.

Patients atteints d'une insuffisance rénale :

L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les patients doivent être formés aux techniques d'auto-injection. Ils doivent être surveillés par un professionnel de santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent.

Un site d'injection différent doit être choisi chaque jour, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites d'auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'acétate de glatiramère est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'acétate de glatiramère doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'instauration du traitement par l'acétate de glatiramère doit être supervisée par un médecin neurologue ou un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Le médecin prescripteur doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de l'acétate de glatiramère, une réaction peut survenir, associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. Dans leur majorité, ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément sans séquelle. Si un effet indésirable sévère survient, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par l'acétate de glatiramère et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une population particulière de patients est plus à risque de présenter de telles réactions. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre l'acétate de glatiramère à des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions anaphylactoïdes ou allergiques ont été rarement rapportées.

Des réactions d'hypersensibilité sévères (telles que bronchospasme, anaphylaxie ou urticaire) peuvent rarement se produire. Dans le cas de réactions graves, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par l'acétate de glatiramère devra être arrêté.

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités au long cours par l'acétate de glatiramère. Les taux maximaux ont été atteints en moyenne après 3 à 4 mois de traitement, puis ces taux ont diminué et se sont stabilisés à un niveau légèrement supérieur par rapport à la valeur initiale.

Il n'y a pas de données disponibles suggérant que ces anticorps anti-acétate de glatiramère soient de type neutralisant ou que leur production puisse altérer l'efficacité clinique de l'acétate de glatiramère.

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée pendant la durée de traitement par l'acétate de glatiramère. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

DC INTERACTIONS

Les interactions entre l'acétate de glatiramère et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées de façon systématique.

Les données des essais cliniques et l'expérience après la commercialisation ne suggèrent pas d'interactions significatives de l'acétate de glatiramère avec les traitements communément administrés aux patients atteints de SEP, y compris l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pendant une durée allant jusqu'à 28 jours.

Des études *in vitro* suggèrent que l'acétate de glatiramère est fortement lié aux protéines plasmatiques mais n'est pas déplacé par ou ne déplace pas la phénytoïne ou la carbamazépine. Néanmoins, dans la mesure où l'acétate de glatiramère possède théoriquement la capacité d'affecter la distribution des substances se liant aux protéines plasmatiques, l'utilisation concomitante de tels médicaments doit être étroitement surveillée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les données actuelles chez les femmes enceintes n'indiquent pas d'effet malformatif ou une toxicité fœto/néonatale de l'acétate de glatiramère. A ce jour, aucune donnée épidémiologique pertinente n'est disponible. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'acétate de glatiramère pendant la grossesse hormis dans les cas où le risque encouru par la mère est supérieur à celui encouru par le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles concernant le passage de l'acétate de glatiramère, de ses métabolites ou de ses anticorps dans le lait maternel. La prudence est recommandée lorsque l'acétate de glatiramère est administré à une femme allaitant. Le risque et le bénéfice relatifs pour la mère et pour l'enfant doivent être pris en considération.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans toutes les études cliniques, les réactions aux sites d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquents et ont été rapportées par une majorité de patients traités par l'acétate de glatiramère. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients ayant rapporté ces réactions au moins une fois, était plus important dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère par rapport au groupe placebo (70 % vs 37 %). Les réactions aux sites d'injection les plus fréquemment rapportées pendant des essais cliniques et après la commercialisation de l'acétate de glatiramère ont été : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensibilité, et de rares cas de lipoatrophie et nécrose cutanée.

Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. Une telle réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de l'acétate de glatiramère. Au moins un des symptômes caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté au moins une fois par 31 % des patients recevant l'acétate de glatiramère comparé à 13 % dans le groupe placebo.

Tous les effets indésirables, rapportés plus fréquemment chez les patients traités par l'acétate de glatiramère que chez ceux recevant le placebo, sont présentés dans le tableau ci-après. Ces résultats sont issus de 4 essais pivots en double aveugle contre placebo, au cours desquels 512 patients ont reçu l'acétate de glatiramère et 509 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Trois essais portant sur la SEP de type récurrente/rémittente (SEPRR) ont inclus un total de 269 patients traités par l'acétate de glatiramère et 271 patients ayant reçu le placebo, pendant une durée allant jusqu'à 35 mois. Le quatrième essai, réalisé chez des patients qui avaient présenté un premier évènement clinique et qui étaient considérés comme présentant un risque élevé de développer une SEP cliniquement définie, incluait 243 patients traités par l'acétate de glatiramère et 238 patients ayant reçu le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100).

Classe de systèmes d'organes (CSO)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection, grippe
Fréquent	Bronchite, gastro-entérite, infection à herpès simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale[a]
Peu fréquent	Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Tumeur cutanée bénigne, tumeur
Peu fréquent	Cancer cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphadénopathie[a]
Peu fréquent	Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalies morphologiques des lymphocytes
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Goitre, hyperthyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, prise de poids[a]
Peu fréquent	Intolérance à l'alcool, goutte, hyperlipidémie, hypernatrémie, diminution de la ferritine sérique
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Anxiété[a], dépression
Fréquent	Nervosité
Peu fréquent	Rêves anormaux, état confusionnel, état euphorique, hallucination, hostilité, manie, trouble de la personnalité, tentative de suicide
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Dysgueusie, hypertonie, migraine, trouble de l'élocution, syncope, tremblements[a]
Peu fréquent	Syndrome du canal carpien, trouble cognitif, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, trouble moteur, myoclonie, névrite, blocage neuromusculaire, nystagmus, paralysie, paralysie du nerf sciatique, stupeur, déficit du champ visuel
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie, affection oculaire[a]
Peu fréquent	Cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, ptosis, mydriase, atrophie optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Affection de l'oreille
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations[a], tachycardie[a]
Peu fréquent	Extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique
Affections vasculaires	
Très fréquent	Vasodilatation[a]
Peu fréquent	Varice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée[a]
Fréquent	Toux, rhinite saisonnière
Peu fréquent	Apnée, épistaxis, hyperventilation, laryngospasme, affection pulmonaire, sensation d'étouffement
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées[a]
Fréquent	Affection anorectale, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements[a]
Peu fréquent	Colite, polype du côlon, entérocolite, éructation, ulcère œsophagien, parodontite, hémorragie rectale, augmentation du volume des glandes salivaires
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Test de la fonction hépatique anormal
Peu fréquent	Cholélithiase, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée[a]
Fréquent	Ecchymose, hyperhidrose, prurit, affection cutanée[a], urticaire
Peu fréquent	Angiœdème, dermite de contact, érythème noueux, nodule cutané
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie[a]
Fréquent	Cervicalgie
Peu fréquent	Arthrite, bursite, douleur du flanc, atrophie musculaire, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Miction impérieuse, pollakiurie, rétention urinaire
Peu fréquent	Hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Peu fréquent	Avortement
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Engorgement mammaire, dysfonctionnement érectile, prolapsus pelvien, priapisme, affections prostatiques, frottis vaginal anormal, affections testiculaires, hémorragie vaginale, affection vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, douleur thoracique[a], réactions au site d'injection[a][b], douleur[a]
Fréquent	Frissons[a], œdème du visage[a], atrophie au site d'injection[c], réaction locale[a], œdème périphérique, œdème, fièvre
Peu fréquent	Kyste, sensation de « gueule de bois », hypothermie, réaction immédiate post-injection, inflammation, nécrose au site d'injection, affection des muqueuses
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Syndrome post-vaccinal

a) Incidence supérieure de plus de 2 % (> 2/100) dans le groupe traité par l'acétate de glatiramère par rapport au groupe placebo. La différence d'incidence des effets indésirables sans le symbole (a) est inférieure ou égale à 2 % entre le groupe traité par l'acétate de glatiramère et le groupe placebo.

b) Le terme « réactions au site d'injection » (différents types) reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection, à l'exception de l'atrophie au site d'injection et de la nécrose au site d'injection, qui sont présentées séparément dans le tableau.

c) Comprend des termes qui correspondent à une lipoatrophie localisée aux sites d'injection.

Dans le quatrième essai mentionné ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase contrôlée *versus* placebo (cf Pharmacodynamie). Aucune modification du profil de sécurité connu de l'acétate de glatiramère n'a été observée pendant la période d'extension en ouvert allant jusqu'à 5 ans.

Réactions d'hypersensibilité :

Les réactions suivantes ont été rapportées chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par l'acétate de glatiramère dans des études cliniques non contrôlées et depuis la commercialisation : réaction d'hypersensibilité (incluant de rares cas d'anaphylaxie, > 1/10 000, < 1/1000).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage avec l'acétate de glatiramère (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été rapportés. Ces cas n'ont été associés à aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés dans la rubrique Effets indésirables.

En cas de surdosage, les patients doivent être suivis et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunostimulants, code ATC : L03AX13.

Mécanisme d'action :

Le(s) mécanisme(s) d'action de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP n'est (ne sont) pas entièrement élucidé(s). On suppose cependant, que l'acétate de glatiramère exercerait un effet modulateur sur les processus immunologiques, que l'on considère aujourd'hui comme étant responsables de la pathogenèse de la SEP. Cette hypothèse repose sur les résultats d'études menées pour explorer la pathogenèse de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Cette affection qui peut être provoquée chez plusieurs espèces animales par immunisation contre des substances issues du système nerveux central contenant de la myéline, est souvent utilisée comme modèle animal expérimental de la SEP. Les études chez l'animal et chez les patients atteints de SEP suggèrent que l'administration d'acétate de glatiramère induit et active des lymphocytes T suppresseurs spécifiques en périphérie.

Efficacité et sécurité clinique :

SEP-RR :

Un total de 269 patients ont été traités par l'acétate de glatiramère dans trois études cliniques contrôlées. La première était une étude d'une durée de deux ans chez 50 patients (acétate de glatiramère n = 25, placebo n = 25) chez qui on a diagnostiqué une SEP récurrente/rémittente selon les critères standards de l'époque avec au moins deux poussées de troubles neurologiques (exacerbation) au cours des deux années précédentes. La deuxième étude a utilisé les mêmes critères d'inclusion et comprenait 251 patients traités durant une période allant jusqu'à 35 mois (acétate de glatiramère n = 125, placebo n = 126). La troisième, une étude de 9 mois chez 239 patients (acétate de glatiramère n = 119, placebo n = 120) avait les mêmes critères d'inclusion que les deux premières études avec le critère supplémentaire suivant : les patients devaient avoir au moins une lésion rehaussée au gadolinium sur l'IRM de screening.

Dans les essais cliniques chez les patients présentant une SEP et recevant de l'acétate de glatiramère, une réduction significative du nombre de rechutes, comparativement au groupe sous placebo, a été observée.

Dans la plus grande étude contrôlée, le taux de rechutes était réduit de 32 % ; il était de 1,98 dans le groupe sous placebo par rapport à 1,34 dans le groupe sous acétate de glatiramère.

Des données d'exposition au produit pendant une période allant jusqu'à 12 ans chez 103 patients traités par l'acétate de glatiramère sont disponibles.

L'acétate de glatiramère a également montré des effets bénéfiques par rapport au placebo sur les paramètres IRM validés dans le cadre d'une SEP récurrente/rémittente.

L'acétate de glatiramère n'a pas d'effet bénéfique sur la progression du handicap chez les patients ayant une SEP récurrente/rémittente.

Aucune donnée ne montre que le traitement par l'acétate de glatiramère a un effet sur la durée ou la gravité des poussées.

Actuellement, il n'y a pas de données en faveur de l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme primaire, ou secondairement progressive.

Événement clinique unique suggérant une SEP :

Un essai clinique contrôlé sous placebo incluant 481 patients (acétate de glatiramère n = 243, placebo n = 238) ayant présenté un événement clinique isolé bien défini avec une manifestation neurologique monofocal et des résultats d'IRM hautement évocateurs d'une SEP (au moins deux lésions cérébrales supérieures à 6 mm de diamètre sur l'IRM en T2). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue.

La phase contrôlée sous placebo a été suivie d'une phase de traitement en ouvert. Les patients ayant présenté des symptômes de SEP ou qui sont restés asymptomatiques pendant trois ans, quel que soit l'événement survenu en premier, ont été assignés au traitement médicamenteux actif au cours d'une phase d'extension en ouvert d'une durée supplémentaire de deux ans, soit une durée totale de traitement de maximum 5 ans. Sur les 243 patients initialement randomisés pour recevoir l'acétate de glatiramère, 198 ont poursuivi le traitement par l'acétate de glatiramère pendant la phase en ouvert. Sur les 238 patients initialement randomisés pour recevoir le placebo, 211 sont passés au traitement par l'acétate de glatiramère pendant la phase en ouvert.

Au cours de la phase contrôlée sous placebo d'une durée maximum de 3 ans, l'acétate de glatiramère a retardé la progression du premier événement clinique vers la sclérose en plaques cliniquement définie (SEP-CD) selon les critères de Poser de manière statistiquement et cliniquement significative, correspondant à une réduction du risque de 45 % (Hazard Ratio = 0,55 ; IC 95 % [0,40 ; 0,77], valeur-p = 0,0005). La proportion de patients ayant évolué vers une SEP-CD était de 43 % dans le groupe placebo et de 25 % dans le groupe de l'acétate de glatiramère.

L'effet favorable du traitement par l'acétate de glatiramère par rapport au placebo a également été démontré pour deux critères d'évaluation secondaires à l'IRM, c'est-à-dire le nombre de nouvelles lésions en T2 et le volume des lésions en T2.

Des analyses *post-hoc* en sous-groupes ont été réalisées chez des patients avec différentes caractéristiques de base, afin d'identifier la population présentant un risque élevé de développer une deuxième poussée. Chez les patients présentant à l'IRM initiale au moins une lésion de réhausssement au gadolinium en T1 et 9 lésions ou plus en T2, la progression vers la SEP-CD a été avérée chez 50 % des patients sous placebo contre 28 % pour les patients sous acétate de glatiramère en 2,4 ans. Chez les sujets avec 9 lésions initiales ou plus en T2, la progression vers la SEP-CD a été avérée chez 45 % des patients sous placebo contre 26 % sous acétate de glatiramère en 2,4 ans. Cependant, l'impact du traitement précoce par l'acétate de glatiramère sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connu, même dans ces sous-groupes à haut risque, car l'étude a été principalement conçue pour évaluer le moment de survenue du deuxième événement. Dans tous les cas, le traitement doit être uniquement envisagé chez les patients considérés à haut risque.

L'effet observé pendant la phase contrôlée sous placebo s'est maintenu pendant la période de suivi à long terme allant jusqu'à 5 ans. Le délai de progression entre l'observation de la première manifestation clinique et une sclérose en plaques cliniquement définie (SEP-CD) était prolongé chez les patients ayant reçu un traitement précoce par l'acétate de glatiramère, en comparaison avec les patients traités tardivement par l'acétate de glatiramère, avec une réduction de risque de 41 % pour le traitement précoce par rapport au traitement plus tardif (Hazard Ratio = 0,59 ; IC à 95 % [0,44 ; 0,80], valeur p = 0,0005). La proportion des sujets du groupe « traitement plus tardif » ayant présenté une progression était plus élevée (49,6 %), en comparaison avec ceux du groupe « traitement précoce » (32,9 %).

Un effet constant sur le nombre annualisé des lésions en faveur du traitement précoce par rapport au traitement plus tardif a été observé au cours de la durée totale de l'étude, celui des nouvelles lésions T1 rehaussées par Gd (réduction de 54 % ; p < 0,0001), celui des nouvelles lésions T2 (réduction de 42 % ; p < 0,0001) et des nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 52 % ; p < 0,0001). Un effet de réduction en faveur du traitement précoce par rapport au traitement plus tardif a également été observé pour le nombre total de nouvelles lésions T1 rehaussées par Gd (réduction de 46 % ; p = 0,001), pour le volume des lésions T1 rehaussées par Gd (différence moyenne de -0,06 ml ; p < 0,001) ainsi que pour le nombre total de nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 46 % ; p < 0,001) mesurées pendant toute la durée de l'étude.

Aucune différence significative n'a été observée entre les cohortes de traitement précoce et plus tardif au niveau du volume des lésions T1 hypo-intenses ou de l'atrophie cérébrale sur une période de 5 ans. Néanmoins, l'analyse de l'atrophie cérébrale au moyen de la dernière valeur observée (ajustée en fonction de l'exposition au traitement) a mis en évidence une réduction en faveur du traitement précoce par l'acétate de glatiramère (la variation moyenne du pourcentage de volume cérébral était de 0,28 % ; p = 0,0209).

Glatiramer Mylan 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie est un médicament essentiellement similaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet du « MRI product index » : http://mri.medagencies.org/Human/.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients. Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent qu'après l'administration sous-cutanée d'acétate de glatiramère, la substance active est facilement absorbée, et qu'une grande partie de la dose est rapidement dégradée en fragments plus petits, dès le tissu sous-cutané.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études de sécurité, de toxicité en administration répétée, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme autre que ceux inclus dans les autres rubriques du RCP.

En raison de l'absence de données pharmacocinétiques chez l'Homme, la correspondance entre l'exposition chez l'Homme et celle chez l'animal ne peut être établie.

Un dépôt de complexe immun dans les glomérules rénaux a été rapporté chez un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude d'une durée de 2 ans chez le rat, il n'a pas été observé de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de ces résultats pour l'Homme est inconnue.

Une toxicité au site d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Si les seringues préremplies ne peuvent être conservées au réfrigérateur, elles peuvent être conservées entre 15 °C et 25 °C, une seule fois, jusqu'à 1 mois maximum. Après cette période de 1 mois, si les seringues préremplies d'acétate de glatiramère n'ont pas été utilisées et sont toujours dans leur emballage d'origine, elles doivent être remises au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Réservé à un usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400930100943 (2017, RCP rév 12.09.17).

Non remboursable Séc soc et non agréé Collect à la date du 31.10.17 (demandes à l'étude).

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

GLIBÉNÈSE ®

glipizide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîtes de 20 et de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Glipizide .... 5 mg

Excipients : amidon de maïs, cellulose microcristalline, acide stéarique, lactose anhydre.

DC INDICATIONS

Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Comme pour tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particulier.

En cas de déséquilibre glycémique transitoire, une courte période d'administration du produit peut être suffisante, chez un patient habituellement bien équilibré par le régime.

Sujet de moins de 65 ans :

- Dose initiale : la dose initiale recommandée est de ½ comprimé par jour, administrée au début des deux principaux repas.

- Paliers : les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de ½ comprimé en fonction de la réponse glycémique. Plusieurs jours au moins doivent séparer chaque palier de dose.
- Traitement d'entretien : la posologie maximale est de 4 comprimés par jour, à répartir en 2 ou 3 prises avant le début des repas.

Sujet à risque :

- Sujet âgé de plus de 65 ans :
  Débuter le traitement par ½ comprimé une fois par jour.
  Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à équilibre glycémique satisfaisant du patient, en respectant des paliers de 7 jours minimum et sous surveillance glycémique étroite.
- Autres patients à risque : chez le patient dénutri ou présentant une altération marquée de l'état général, ou dont la ration calorique est irrégulière, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible et les paliers posologiques doivent être scrupuleusement respectés, de façon à éviter les réactions hypoglycémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients recevant d'autres hypoglycémiants oraux : comme pour tout sulfamide hypoglycémiant, ce médicament peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. Lors du passage d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie plus longue (comme le chlorpropamide) à ce médicament, les patients seront attentivement suivis (pendant plusieurs semaines) afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie, en raison de la possibilité de chevauchement des effets thérapeutiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité au glipizide, à d'autres sulfonylurées ou sulfonamides ou à l'un des excipients utilisés.
- Diabète insulino-dépendant, en particulier diabète juvénile, diabète acido-cétosique, pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Traitement par miconazole (cf Interactions).
- Femme qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

RELATIVES :

- Phénylbutazone et danazol (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypoglycémie :

Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfamides hypoglycémiants. Certaines peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.

- Une sélection soigneuse du patient, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires si l'on veut éviter des épisodes d'hypoglycémie.
  Les patients âgés, dénutris ou présentant une altération de l'état général, de même que les patients présentant une insuffisance surrénalienne ou un hypopituitarisme, sont particulièrement sensibles à l'action hypoglycémiante des agents antidiabétiques. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le sujet âgé et chez le patient sous traitement par bêtabloquants.
- Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris prise de petit déjeuner). Il est important de prendre des hydrates de carbone régulièrement en raison de l'augmentation du risque de survenue d'hypoglycémie, en cas de repas pris tardivement ou d'alimentation insuffisante ou déséquilibrée en hydrates de carbone.
  L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants.
- Une insuffisance rénale ou hépatique peut altérer la distribution du glipizide et l'insuffisance hépatique peut également diminuer la capacité de néoglycogenèse, ces deux effets augmentant le risque de survenue de réactions hypoglycémiques graves.
- Déséquilibre glycémique : l'équilibre glycémique d'un patient bénéficiant d'un traitement antidiabétique peut être menacé en cas de survenue des événements suivants : fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement et d'administrer de l'insuline.
  L'efficacité de tout agent hypoglycémiant oral, y compris le glipizide pour abaisser la glycémie au niveau souhaité, diminue au long cours chez nombre de patients, ce qui peut être dû à une progression de la sévérité du diabète ou à une réponse diminuée au traitement. Ce phénomène est connu sous le nom d'échec secondaire et doit être distingué de l'échec primaire, où le médicament s'avère inefficace lorsqu'il est prescrit en première intention à un patient donné. Une adaptation adéquate de la dose et l'observation du régime alimentaire doivent être envisagées avant de classer un patient comme échec secondaire.
- Analyses biologiques : la glycémie et la glycosurie doivent être surveillées périodiquement. La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée peut s'avérer utile.
- Insuffisances rénale et hépatique : la pharmacocinétique et/ou pharmacodynamie du glipizide peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.
- Information du patient : les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. Les échecs thérapeutiques primaire et secondaire doivent également être expliqués (cf ci-dessus déséquilibre glycémique).
  Le patient doit être informé des risques potentiels et des avantages de ce traitement et des autres types de traitement. Il doit être informé de l'importance qu'il y a à respecter le régime alimentaire, à suivre un programme d'exercice physique régulier et à surveiller régulièrement la glycosurie et/ou la glycémie.
  Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Majoration possible de l'hypoglycémie :

Contre-indiquées :

- Miconazole (voie générale, gel buccal) : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Déconseillées :

- Phénylbutazone (voie générale) : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance ; adapter, s'il y a lieu, la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.
- Alcool : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Bêta-bloquants : tous les bêta-bloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêta-bloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Fluconazole : augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril) : l'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémiants.
  La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle.
  Une hypothèse avancée serait une amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline.
  Renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Salicylés (acide acétylsalicylique, voie générale) : majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

Augmentation possible de la glycémie :

Déconseillées :

- Danazol : effet diabétogène du danazol. Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Chlorpromazine (neuroleptiques) : à fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).
  Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes (voie générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).
  Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Progestatifs : effet diabétogène des progestatifs macrodosés.
  Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire.
  Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les neuroleptiques, les corticoïdes ou les progestatifs et après son arrêt.
- Ritodrine, salbutamol, terbutaline (voie IV) : élévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié au diabète :

Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période périconceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié au glipizide :

Les sulfamides hypoglycémiants sont tératogènes chez l'animal à doses élevées.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes ou en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du glipizide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir :

La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse dans cette catégorie de patientes.

Elle fait appel impérativement à l'insuline, quel que soit le type de diabète, I ou II, gestationnel ou permanent. Dans ce dernier cas, il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant qu'une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament : dans ce cas, ceci ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

ALLAITEMENT : En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
- Éruptions cutanéo-muqueuses : prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse.
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, gêne épigastrique, constipation. Ces symptômes sont dose-dépendants et disparaissent habituellement en fractionnant ou en diminuant les doses. Comme pour les autres sulfonylurées, possibilité d'atteintes hépatiques (ictère cholestatique, hépatite toxique). Interrompre le traitement si un ictère cholestatique apparaît.
- Atteintes hématologiques : leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie.
- Porphyrie hépatique et cutanée. Des réactions cutanées de type disulfirame-like ont été rapportées avec les sulfonylurées.
- Cas d'hyponatrémie.
- Autres anomalies biologiques : élévations occasionnelles moyennes à modérées des SGOT, LDH, phosphatases alcalines, urémie et créatinine.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en sulfamides peut entraîner une hypoglycémie.

Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés absolument par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire. Une surveillance étroite doit être poursuivie jusqu'à ce que le médecin soit sûr que le patient est hors de danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions et autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient.

Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée (50 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 100 mg/dl. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant au moins 48 heures et, selon l'état du patient à ce moment, le médecin décidera si une surveillance supplémentaire est nécessaire.

La clairance plasmatique du glipizide peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison du glipizide aux protéines, une dialyse n'est pas utile au patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral (A : voies digestives et métabolisme).

Le glipizide, sulfonylurée de seconde génération à demi-vie courte, semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta actives dans les îlots pancréatiques.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glipizide en réponse à un repas est d'une importance majeure. L'administration de glipizide chez le diabétique provoque une majoration de la réponse insulinotrope post-prandiale. Les réponses post-prandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption rapide et pratiquement complète.

Les taux plasmatiques maxima sont atteints en 1 à 3 heures.

La demi-vie est de 2 à 4 heures.

Après doses répétées, il n'y a pas d'accumulation de glipizide. L'absorption et la biodisponibilité ne sont pas affectées par la nourriture, seul un retard à l'absorption d'environ 40 minutes a été constaté. Ainsi le glipizide a été plus efficace quand il a été administré chez le diabétique, environ trente minutes avant le repas par rapport à l'ingestion au cours du repas.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 98 à 99 %.

Le métabolisme du glipizide est important principalement au niveau du foie ; les principaux métabolites sont des produits d'hydroxylation et des conjugués polaires inactifs. Ils sont excrétés principalement dans les urines. Moins de 10 % de la dose de glipizide administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

L'excrétion est principalement urinaire, 65 à 85 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines après 24 heures, alors que 5 à 15 % est éliminée dans les fèces.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931544654 (1973/97) 20 cp.
3400931544883 (1973/97) 100 cp.

Prix : 1,37 € (20 comprimés).
6,52 € (100 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,37 € (20 cp), 6,52 € (100 cp). Collect.

LAPHAL INDUSTRIES
Avenue de Provence. 13190 Allauch
Tél : 04 91 10 77 00. Fax : 04 91 10 77 55

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

GLIVEC ®
imatinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond ; portant l'inscription « NVR » sur une face et « SA » sur l'autre face (avec barrette de rupture) ; jaune très foncé à brun orangé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 400 mg (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés ; portant l'inscription « glivec » gravée sur une face ; jaune très foncé à brun orangé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Imatinib (DCI) mésilate
exprimé en imatinib .... 100 mg
ou 400 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), macrogol, talc, hypromellose.

DC INDICATIONS

Glivec est indiqué dans le traitement :

- Des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
- Des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- Des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- Des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- Des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRα.

L'effet de Glivec sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué.

Glivec est indiqué dans :

- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques ;

- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ;
- le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST résécables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (cf Pharmacodynamie). A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie pour ces maladies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des hémopathies malignes ou des sarcomes.

Pour toutes les autres doses que 400 mg et 800 mg, 1 comprimé sécable à 100 mg est disponible et pour les doses de 400 mg et plus, 1 comprimé à 400 mg (non sécable) est disponible (voir les recommandations de doses ci-dessous).

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés pelliculés, il est possible de disperser ces comprimés dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s).

Posologie dans la LMC chez l'adulte :

- Patients adultes en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/jour. La phase chronique est définie par l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le sang < 20 %, plaquettes > 100 x 10^9/l.
- Patients adultes en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/jour. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes ⩾ 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes ⩾ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang ⩾ 20 %, plaquettes < 100 x 10^9/l indépendamment du traitement.
- Patients adultes en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/jour. La crise blastique est définie par la présence de blastes ⩾ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.

En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée :

- de 400 mg à 600 mg, ou 800 mg chez les patients en phase chronique ;
- ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en 2 prises de 400 mg par jour) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique ;

dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement, ou perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue auparavant. Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose, étant donné la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses.

Posologie dans la LMC chez l'enfant :

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m² dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase avancée (ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'augmentation de doses de 340 mg/m² jusqu'à 570 mg/m² par jour (sans dépasser la dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez l'enfant en l'absence d'effets indésirables graves et de neutropénie ou thrombopénie sévères non liées à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à n'importe quel moment) ; absence de réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement ; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique antérieure. Les patients devront être surveillés attentivement au cours des escalades de doses compte tenu du risque accru d'effets indésirables à des doses plus élevées.

Posologie dans les LAL Ph+ chez l'adulte :

La posologie recommandée de Glivec est de 600 mg/jour chez les patients adultes atteints de LAL Ph+. Le traitement devrait être supervisé par des hématologues experts dans la prise en charge de cette maladie pour toutes les phases de traitement.

Schéma thérapeutique : sur la base des données existantes, Glivec s'est montré efficace et sûr lorsqu'il est administré à 600 mg/jour en association à une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien utilisée des LAL Ph+ nouvellement diagnostiquées de l'adulte (cf Pharmacodynamie). La durée de traitement par Glivec peut varier en fonction du traitement appliqué, mais généralement les traitements prolongés de Glivec ont fourni de meilleurs résultats.

Chez les patients adultes atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, une monothérapie par Glivec à la dose de 600 mg/jour est sûre, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie.

Posologie dans les LAL Ph+ chez l'enfant :

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Dans les LAL Ph+, la dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m² (sans dépasser une dose totale de 600 mg).

Posologie dans les SMD/SMP :

La posologie recommandée de Glivec est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de SMD/SMP.

La durée de traitement : dans l'unique étude clinique menée à ce jour, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (cf Pharmacodynamie). A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 47 mois (24 jours à 60 mois).

Posologie dans les SHE/LCE :

La dose recommandée de Glivec est de 100 mg/jour chez les patients adultes atteints de SHE/LCE.

Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est bénéfique pour le patient.

Posologie dans les GIST :

- Patients adultes atteints de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/jour.
- Les données concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg, ou 800 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose sont limitées (cf Pharmacodynamie).

  Durée du traitement : dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié.
- La dose recommandée de Glivec est de 400 mg/jour dans le traitement adjuvant des patients adultes après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie. La durée de traitement dans les essais cliniques dans cette indication était de 36 mois (cf Pharmacodynamie).

Posologie dans le DFSP :

La posologie recommandée de Glivec est de 800 mg/jour chez les patients adultes atteints de DFSP.

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables :

- Effets indésirables extra-hématologiques :

  En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement.

  En cas d'élévation de la bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) fournie par le laboratoire d'analyses ou des transaminases > 5 fois la LSN, Glivec doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux < 1,5 fois la LSN et des transaminases à un taux < 2,5 fois la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg, ou de 800 à 600 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 340 à 260 mg/m²/jour.
- Effets indésirables hématologiques :

  En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement conformément au tableau ci-dessous :

Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie		
SHE/LCE (dose initiale de 100 mg)	PN < 1 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ⩾ 1,5 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 75 x 10^9/l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère).
LMC en phase chronique SMD/SMP et GIST (dose initiale 400 mg) SHE/LCE (à la dose de 400 mg)	PN < 1 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ⩾ 1,5 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 75 x 10^9/l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récidive de PN < 1 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 300 mg.
LMC en phase chronique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m²)	PN < 1 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ⩾ 1,5 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 75 x 10^9/l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récidive de PN < 1 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 260 mg/m².
LMC en phase accélérée ou crise blastique et LAL Ph+ (dose initiale 600 mg)	PN < 0,5 x 10^9/l * et/ou plaquettes < 10 x 10^9/l *	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 400 mg. 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg. 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ⩾ 1 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 20 x 10^9/l, puis reprendre le traitement à 300 mg.
LMC en phase accélérée ou crise blastique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m²)	PN < 0,5 x 10^9/l * et/ou plaquettes < 10 x 10^9/l *	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 260 mg/m². 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m². 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ⩾ 1 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 20 x 10^9/l, puis reprendre le traitement à 200 mg/m².
DFSP (à la dose de 800 mg)	PN < 1,0 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN ⩾ 1,5 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 75 x 10^9/l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose de 600 mg. 3. En cas de récidive de PN < 1 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose réduite de 400 mg.

PN : polynucléaires neutrophiles.

* Survenant après au moins 1 mois de traitement.

Populations spéciales :

- Enfant :

  Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant de moins de 2 ans atteint de LMC et chez l'enfant de moins de 1 an atteint de LAL Ph+ (cf Pharmacodynamie). L'expérience est très limitée chez l'enfant atteint de SMD/SMP, de DFSP, de GIST et de SHE/LCE.

  La sécurité et l'efficacité de l'imatinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de SMD/SMP, DFSP, GIST et SHE/LCE n'ont pas été établies par des études cliniques. Les données publiées actuellement disponibles sont résumées dans la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
- Insuffisance hépatique :

  L'imatinib est principalement métabolisé par le foie. Les patients présentant une altération de la fonction hépatique, légère, modérée ou importante devraient être traités à la dose minimale recommandée de 400 mg. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

  Classification des altérations hépatiques :

Altération de la fonction hépatique	Tests de la fonction hépatique
Légère	Augmentation de la bilirubine totale de 1,5 fois la LSN ASAT : > LSN (peut être normale ou < LSN si la bilirubine totale est > LSN)
Modérée	Augmentation de la bilirubine totale > 1,5 fois la LSN et < 3 fois la LSN ASAT, quelle que soit la valeur
Importante	Augmentation de la bilirubine totale > 3 fois la LSN et < 10 fois la LSN ASAT, quelle que soit la valeur

  LSN : limite supérieure de la normale du laboratoire.
  ASAT : aspartate aminotransférase.
- Insuffisance rénale :

  Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou sous dialyse, la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Toutefois, la prudence est recommandée chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. Si elle est tolérée, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Personnes âgées :

  La pharmacocinétique de l'imatinib n'a pas été spécifiquement étudiée chez les personnes âgées. Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge chez les patients adultes inclus dans les études cliniques dont plus de 20 % étaient âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise chez les personnes âgées.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Lorsque Glivec est coadministré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. La prudence est requise en cas d'utilisation de Glivec avec des inhibiteurs de protéase, des antifongiques azolés, certains macrolides (cf Interactions), des substrats du CYP3A4 avec une marge thérapeutique étroite (par exemple : ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfénadine, bortézomib, docétaxel, quinidine) ou warfarine et autres dérivés coumariniques (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou *Hypericum perforatum* [millepertuis]), peut réduire significativement l'exposition systémique à Glivec et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (cf Interactions).
- Hypothyroïdie : des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (cf Interactions). Les taux de l'hormone thyréotrope (TSH) devront être étroitement surveillés chez ces patients.
- Hépatotoxicité :

  Le métabolisme de Glivec est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante), la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique.

  Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique, ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie connue comme pouvant être associée à une altération de la fonction hépatique (cf Interactions, Effets indésirables).
- Rétention hydrique : des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrits chez environ 2,5 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués traités par Glivec. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les personnes âgées ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

- Patients présentant des pathologies cardiaques :
  Les patients présentant des pathologies cardiaques, des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance rénale devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque ou rénale doit faire l'objet d'une évaluation et être traité.
  Chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) avec infiltration de cellules HES dans le myocarde, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été associés à la dégranulation de cellules HES lors de l'instauration d'un traitement par Glivec. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Comme des effets indésirables cardiaques ont été observés peu fréquemment avec l'imatinib, une évaluation du rapport bénéfices/risques du traitement par l'imatinib devra être envisagée chez les patients atteints de SHE/LCE avant l'instauration du traitement.
  Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR pourront être associés à des taux élevés d'éosinophiles. La prise en charge par un cardiologue, la réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine devront être envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE et chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des taux élevés d'éosinophiles, avant l'administration de l'imatinib. Si l'un des ces examens est anormal, le suivi par un cardiologue et l'administration prophylactique d'une corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant une à deux semaines en association avec l'imatinib devront être envisagés lors de l'instauration du traitement.
- Hémorragies gastro-intestinales : dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées (cf Effets indésirables). Sur la base des données disponibles, aucun facteur (exemple : taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, prédisposant les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre des deux types d'hémorragies. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients.
  De plus, des ectasies vasculaires de l'antre gastrique (EVAG), une cause rare d'hémorragies gastro-intestinales, ont été rapportées depuis la mise sur le marché chez des patients atteints de LMC, de LAL et d'autres pathologies (cf Effets indésirables). Lorsque cela est nécessaire, l'arrêt du traitement par Glivec doit être envisagé.
- Syndrome de lyse tumorale : en raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par Glivec (cf Effets indésirables).
- Réactivation de l'hépatite B :
  Des cas de réactivation du virus l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.
  Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par Glivec. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par Glivec et plusieurs mois après la fin du traitement (cf Effets indésirables).

Analyses biologiques :

Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite (cf Posologie/Mode d'administration).

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison d'un taux plasmatique élevé de l'alphaglycoprotéine acide, une protéine plasmatique liée à l'imatinib, chez ces patients. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée, la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale devront être traités avec attention. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Un traitement au long terme par imatinib peut être associé à une détérioration cliniquement significative de la fonction rénale. La fonction rénale doit donc être évaluée avant le début du traitement par imatinib et étroitement surveillée pendant le traitement, en portant une attention particulière aux patients présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale. Si une altération de la fonction rénale est observée, une prise en charge et un traitement adaptés doivent être mis en place en accord avec les recommandations standards de traitement.

Population pédiatrique :

Des cas de retard de croissance chez les enfants et préadolescents recevant de l'imatinib ont été rapportés. Les effets à long terme sur la croissance chez les enfants recevant un traitement prolongé par l'imatinib sont inconnus. En conséquence, une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités par l'imatinib est recommandée (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Substances actives pouvant **augmenter** les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : inhibiteurs de protéase tels qu'indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir ; antifongiques azolés tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole ; certains macrolides tels qu'érythromycine, clarithromycine et télithromycine) pourraient diminuer le métabolisme de l'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la Cmax et de l'ASC [aire sous la courbe] a respectivement été augmentée de 26 % et 40 %) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque Glivec est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Substances actives pouvant **diminuer** les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, *Hypericum perforatum* [millepertuis]) pourraient réduire significativement l'exposition systémique à Glivec, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg de Glivec, a entraîné une diminution de Cmax et de l'ASC$_{(0\text{-}24)}$ d'au moins 54 % et 74 %, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints de gliomes malins traités par Glivec et avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique de l'imatinib a diminué de 73 % par rapport à celle des patients non traités par antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.

Substances actives dont la **concentration plasmatique peut être modifiée** par Glivec :

L'imatinib augmente la valeur moyenne de la Cmax et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Glivec doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfénadine, bortézomib, docétaxel et quinidine). Par ailleurs, Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple : triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, c'est-à-dire les statines, etc.).

En raison des risques connus d'augmentation des saignements associés à l'utilisation de l'imatinib (par exemple hémorragie), les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire au lieu de dérivés de la coumarine tels que la warfarine.

In vitro, Glivec inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'imatinib à 400 mg deux fois par jour avait un effet inhibiteur sur le métabolisme du métoprolol via le CYP2D6, avec une augmentation approximativement de 23 % du Cmax et de l'ASC du métoprolol (IC 90 % [1,16-1,30]). Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6, toutefois la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite telle que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, la surveillance clinique devra être envisagée.

In vitro, Glivec inhibe l'O-glucuronidation du paracétamol avec un Ki de 58,5 µmol/l. Cette inhibition n'a pas été observée *in vivo* après l'administration de 400 mg de Glivec et 1000 mg de paracétamol. Des doses plus élevées de Glivec et de paracétamol n'ont pas été étudiées.

La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de Glivec et de paracétamol.

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Toutefois, le mécanisme de cette interaction observée est à ce jour inconnu. La prudence est donc recommandée. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Chez les patients atteints de LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante de Glivec avec une chimiothérapie (cf Pharmacodynamie) ; cependant, les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiées. Les effets indésirables de l'imatinib, tels qu'une hépatotoxicité, une myélosuppression ou d'autres effets, peuvent augmenter et il a été rapporté q'une utilisation concomitante de la L-asparaginase pourrait être associée à une hépatotoxicité augmentée (cf Effets indésirables). Ainsi, l'administration de Glivec en association nécessite des précautions particulières.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Les données concernant l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte sont limitées. Depuis la mise sur le marché, des cas d'avortement spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés chez des femmes ayant été traitées par Glivec. Les études effectuées chez l'animal ont toutefois mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique) et le risque potentiel sur le fœtus en clinique n'est pas connu. Glivec ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Les informations concernant la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Les études chez deux patientes qui allaitaient ont montré que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être distribués dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma des concentrations d'imatinib mesuré chez une patiente était de 0,5 et celui du métabolite était de 0,9, suggérant une distribution plus élevée du métabolite dans le lait. En considérant la concentration de l'imatinib associée à celle de son métabolite et la quantité de lait journalière ingérée par les nourrissons, l'exposition totale attendue devrait être faible (environ 10 % de la dose thérapeutique). Cependant, les effets d'une exposition de faible dose chez le nourrisson n'étant pas connus, les femmes traitées par l'imatinib ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée dans les études précliniques (cf Sécurité préclinique). Aucune étude n'a été effectuée sur des patients recevant Glivec et sur son effet sur la fécondité et la gamétogenèse. Les patients préoccupés par leur fécondité sous traitement par Glivec doivent consulter leur médecin.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels ou somnolence au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien entre l'administration de Glivec et la survenue d'événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la coadministration de nombreux médicaments.

Au cours des études cliniques menées dans la LMC, un arrêt du traitement motivé par des effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4 % des patients nouvellement diagnostiqués, 4 % des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par l'interféron, 4 % des patients en phase accélérée après échec du traitement par l'interféron et 5 % des patients en crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le produit étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 4 % des patients.

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, 7 patients (5 %) ont présenté des saignements de grade 3/4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastro-intestinaux (3 patients), saignements intratumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les saignements gastro-intestinaux et intratumoraux peuvent être sérieux et, dans certains cas, fatals. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (⩾ 10 %) pouvant être imputables au traitement par Glivec dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaires ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec.

Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée. Au vu des données limitées de tolérance, les effets indésirables rapportés ci-après chez l'enfant sont cohérents avec le profil de tolérance observé chez l'adulte atteint de LAL Ph+. Les données de tolérance chez l'enfant atteint de LAL Ph+ sont très limitées bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié.

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par l'interruption temporaire de Glivec et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves, voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale.

Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population.

Effets indésirables :

Les effets indésirables, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous par organe et par ordre de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre de fréquence, le plus fréquent en premier.

Les effets indésirables et leurs fréquences sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des effets indésirables

Infections et infestations	
Peu fréquent	Zona, herpès simplex, inflammation nasopharyngée, pneumonie[(1)], sinusite, cellulites, infection des voies respiratoires hautes, grippe, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie
Rare	Infection fongique
Fréquence indéterminée	Réactivation de l'hépatite B *
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Rare	Syndrome de lyse
Fréquence indéterminée	Hémorragie tumorale/nécrose tumorale *
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, thrombopénie, anémie
Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile
Peu fréquent	Thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie
Rare	Anémie hémolytique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
Rare	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression, diminution de libido, anxiété
Rare	Confusion

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[2]
Fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie
Peu fréquent	Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale
Rare	Hypertension intracrânienne, convulsion, névrite optique
Fréquence indéterminée	Œdème cérébral *
Affections oculaires	
Fréquent	Œdème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble
Peu fréquent	Irritation oculaire, douleur oculaire, œdème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire
Rare	Cataracte, glaucome, œdème papillaire
Fréquence indéterminée	Hémorragie du corps vitré *
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges, acouphènes, perte auditive
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive[3], œdème pulmonaire
Rare	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique
Fréquence indéterminée	Péricardite *, tamponnade *
Affections vasculaires[4]	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hémorragie
Peu fréquent	Hypertension, hématome, hématome sous-dural, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud
Fréquence indéterminée	Thrombose/embolie *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux
Peu fréquent	Épanchement pleural[5], douleur pharyngolaryngée, pharyngite
Rare	Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire
Fréquence indéterminée	Insuffisance respiratoire aiguë[11] *, pneumopathie interstitielle *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale[6]
Fréquent	Flatulences, ballonnements, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite
Peu fréquent	Stomatite, mucite, hémorragie gastro-intestinale[6], éructation, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématémèse, chéilite, dysphagie, pancréatite
Rare	Colite, iléus, affection abdominale inflammatoire
Fréquence indéterminée	Iléus/occlusion intestinale *, perforation gastro-intestinale *, diverticulite *, ectasie vasculaire de l'antre gastrique (EVAG) *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie, hépatite, ictère
Rare	Insuffisance hépatique[8], nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash
Fréquent	Prurit, œdème de la face, peau sèche, érythème, alopécie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité
Peu fréquent	Rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse
Rare	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, œdème de Quincke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocyclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée
Fréquence indéterminée	Érythrodysesthésie palmoplantaire *, kératose lichénoïde *, lichen plan *, nécrolyse épidermique toxique *, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les myalgies[9], arthralgies, douleurs osseuses[10].
Fréquent	Gonflement des articulations
Peu fréquent	Raideur articulaire et musculaire
Rare	Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
Fréquence indéterminée	Nécrose avasculaire/nécrose de la hanche *, retard de croissance chez l'enfant *
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale chronique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mammelons, gonflement des seins, œdème du scrotum
Rare	Corps jaune hémorragique, kyste ovarien hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Rétention hydrique et œdème, fatigue
Fréquent	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité
Peu fréquent	Douleur thoracique, malaise
Investigations	
Très fréquent	Prise de poids
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lacticodéshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines
Rare	Augmentation de l'amylasémie

* Ces effets indésirables ont été principalement rapportés après la mise sur le marché de Glivec. Ceci inclut les cas issus de la notification spontanée ainsi que les événements indésirables graves des études cliniques en cours, des programmes d'accès élargi, des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires menées dans le cadre d'indications thérapeutiques non approuvées. Étant donné que ces événements sont issus d'une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à l'imatinib.

(1) La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et les patients atteints de GIST.

(2) Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

(3) Selon l'unité de mesure patient-année, les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique.

(4) Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes et hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).

(5) L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique.

(6) et (7) Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

(8) Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.

(9) Des douleurs musculosquelettiques pendant le traitement par imatinib ou après arrêt du traitement ont été observées après la commercialisation.

(10) Les douleurs musculosquelettiques et les effets reliés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST.

(11) Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères et d'autres troubles cliniques concomitants sévères.

Anomalies biologiques :

Paramètres hématologiques :

Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses ⩾ 750 mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN < 1 x 10⁹/l ; taux de plaquettes < 50 x 10⁹/l) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 59-64 % pour les neutropénies et 44-63 % pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (16,7 % de neutropénie et 8,9 % de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN < 0,5 x 10^9/l ; plaquettes < 10 x 10^9/l) ont été observées chez 3,6 % et < 1 % des patients, respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec, mais peuvent, dans de rares cas, conduire à une interruption définitive du traitement. En pédiatrie, chez les enfants atteints de LMC, les toxicités le plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 incluant des neutropénies, des thrombocytopénies et des anémies. Elles surviennent principalement dans les premiers mois de traitement.

Dans l'étude menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 5,4 % et 0,7 % des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intratumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 7,5 % et 2,7 % des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7 % des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite.

Paramètres biochimiques :

Des augmentations importantes des transaminases (< 5 %) ou de la bilirubine (< 1 %) ont été observées chez des patients atteints de LMC et ont été habituellement contrôlées par une réduction de la dose ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1 % des patients atteints de LMC. Chez les patients atteints de GIST (étude B2222), on a observé 6,8 % d'augmentation de grade 3 à 4 des ALAT (alanine aminotransférase) et 4,8 % d'augmentation de grade 3 à 4 des ASAT (aspartate aminotransférase). L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3 %.

Il y a eu des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et de défaillance hépatique. Dans certains cas l'issue fut fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracétamol.

Description de certains effets indésirables :

Réactivation de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées est limitée. Des cas spontanés de surdosage avec Glivec ont été rapportés et publiés dans la littérature. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement symptomatique approprié doit lui être administré. L'évolution rapportée de ces cas était une amélioration ou un rétablissement. Les événements qui ont été rapportés à des doses différentes sont les suivants :

- Population adulte :
  - 1200 à 1600 mg (sur une durée allant de 1 à 10 jours) : nausée, vomissements, diarrhées, rash, érythème, œdème, gonflement, fatigue, crampes musculaires, thrombopénie, pancytopénie, douleurs abdominales, céphalées, diminution de l'appétit.
  - 1800 à 3200 mg (jusqu'à 3200 mg par jour pendant 6 jours) : faiblesse, myalgie, taux de créatine-phosphokinase augmenté, taux de bilirubine augmenté, douleur gastro-intestinale.
  - 6400 mg (dose unique) : un cas rapporté dans la littérature d'un patient qui a présenté nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, œdème du visage, diminution du taux de neutrophiles, augmentation des transaminases.
  - 8 à 10 g (dose unique) : vomissements et douleurs gastro-intestinales ont été rapportés.
- Population pédiatrique : un garçon âgé de 3 ans ayant pris une dose unique de 400 mg a présenté des vomissements, une diarrhée et une anorexie et un autre garçon âgé de 3 ans ayant pris une dose unique de 980 mg a présenté une diminution du taux de globules blancs et une diarrhée.

En cas de surdosage, le patient devra être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase (code ATC : L01XE01).

Mécanisme d'action :

L'imatinib est une petite molécule chimique inhibitrice de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment l'activité de la tyrosine kinase (TK) BCR-ABL ainsi que plusieurs récepteurs TK : Kit, le récepteur du SCF (stem cell factor) codé par le proto-oncogène c-Kit, les récepteurs du domaine discoïdine (DDR1 et DDR2), le CSF-1R (récepteur du colony stimulating factor) et les récepteurs alpha et bêta du PDGF (platelet-derived growth factor) (PDGFR-alpha et PDGFR-bêta). L'imatinib peut également inhiber les processus cellulaires médiés par l'activation des kinases de ces récepteurs.

Effets pharmacodynamiques :

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase BCR-ABL au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires BCR-ABL positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positive.

In vivo, le produit présente une activité antitumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales BCR-ABL positives.

L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des tyrosine kinases Abl, résultant de la fusion à différentes protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF, sont impliquées dans la pathogenèse des SMD/SMP, des SHE/LCE et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases Abl ou PDGFR.

Études cliniques dans la leucémie myéloïde chronique :

L'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales et la survie sans progression. A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas actuellement d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une prolongation de la durée de vie.

Trois grandes études ouvertes internationales de phase II, non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase avancée, crise blastique ou phase accélérée, ainsi que chez des patients atteints d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une vaste étude randomisée ouverte, multicentrique, internationale de phase III a été menée chez des patients présentant une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I et une étude de phase II.

Dans toutes les études cliniques, 38-40 % des patients avaient ⩾ 60 ans et 10-12 % des patients avaient ⩾ 70 ans.

Phase chronique nouvellement diagnostiquée :

Cette étude de phase III, chez des patients adultes, a comparé l'administration de Glivec en monothérapie à une association d'interféron alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients présentant une absence de réponse (absence de réponse hématologique complète [RHC] à 6 mois, augmentation des leucocytes, absence de réponse cytogénétique majeure [RCyM] à 24 mois), une perte de la réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement ont été autorisés à permuter dans l'autre groupe de traitement. Dans le groupe recevant Glivec, les patients ont été traités par 400 mg/jour. Dans le groupe recevant IFN, les patients ont reçu une dose cible d'IFN de 5 MUI/m²/jour par voie sous-cutanée, en association à une dose sous-cutanée d'Ara-C de 20 mg/m²/jour pendant 10 jours/mois.

Au total, 1106 patients ont été randomisés, soit 553 patients par groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 51 ans (extrêmes : 18-70 ans) dont 21,9 % des patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes étaient composés de 59 % d'hommes et 41 % de femmes, de 89,9 % de Blancs et 4,7 % de Noirs. Sept ans après l'inclusion du dernier patient, la durée médiane de traitement en première ligne était respectivement de 82 mois et de 8 mois dans les bras traités par Glivec et par l'IFN. La durée médiane de traitement en seconde ligne par Glivec était de 64 mois. Au total, chez les patients recevant Glivec en première ligne, la dose moyenne quotidienne dispensée était de 406 mg ± 76. Dans cette étude, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité est la survie sans progression de la maladie. La progression

était définie par l'un des événements suivants : évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCyM, ou, chez les patients n'obtenant pas une RHC, augmentation des leucocytes malgré une prise en charge thérapeutique adaptée. La réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, la réponse moléculaire (évaluation de la maladie résiduelle), le délai avant apparition d'une phase accélérée ou d'une crise blastique et la survie sont les principaux critères d'évaluation secondaires. Le tableau 2 présente les données relatives aux types de réponses.

Tableau 2 : Réponses observées dans l'étude portant sur les LMC de diagnostic récent (données à 84 mois)

Meilleurs taux de réponse	Glivec N = 553	IFN + Ara-C N = 553
Réponse hématologique		
Taux de RHC n (%)	534 (96,6) *	313 (56,6) *
[95 % IC]	94,7-97,9	52,4-60,8
Réponse cytogénétique		
Réponse majeure n (%)	490 (88,6) *	129 (23,3) *
[95 % IC]	85,7-91,1	19,9-27,1
RCy complète n (%)	456 (82,5) *	64 (11,6) *
RCy partielle n (%)	34 (6,1)	65 (11,8)
Réponse moléculaire **		
Réponse majeure à 12 mois (%)	153/305 = 50,2	8/83 = 9,6
Réponse majeure à 24 mois (%)	73/104 = 70,2	3/12 = 25
Réponse majeure à 84 mois (%)	102/116 = 87,9	3/4 = 75

* p < 0,001, Fischer's exact test.

** Les pourcentages de réponses moléculaires sont basés sur les prélèvements disponibles.

- Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devaient être confirmées après ⩾ 4 semaines) : leucocytes < 10 x 10^9/l, plaquettes < 450 x 10^9/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20 %, aucun envahissement extramédullaire.
- Critères de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+), partielle (1-35 %), mineure (36-65 %) ou minime (66-95 %). Une réponse majeure (0-35 %) associe les réponses complètes ou partielles.
- Critères de réponse moléculaire majeure : dans le sang périphérique, réduction d'au moins 3 log du taux de transcrits BCR-ABL (mesuré par un test de RT-PCR quantitatif en temps réel) par rapport à une valeur de base standardisée.

Les taux de réponse hématologique complète, de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogénétique complète au traitement en première ligne ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier, avec laquelle les non-réponses sont censurées à la date du dernier examen. En utilisant cette approche, les taux estimés de réponse cumulée au traitement par Glivec en première ligne se sont améliorés de 12 mois à 84 mois respectivement comme suit : RHC de 96,4 % à 98,4 % et RCyC de 69,5 % à 87,2 %.

Dans les 7 ans de suivi, 93 (16,8 %) progressions ont été observées dans le bras traité par Glivec : 37 (6,7 %) étaient des progressions vers une phase accélérée ou une crise blastique, 31 (5,6 %) étaient une perte de la réponse cytogénétique majeure, 15 (2,7 %) étaient une perte de la réponse hématologique complète ou une augmentation du taux de leucocytes et 10 (1,8 %) étaient des décès non liés à la LMC. Par opposition, dans le bras traité par l'IFN + Ara-C 165 (29,8 %) événements ont été observés dont 130 sont apparus au cours du traitement en première ligne par IFN + Ara-C.

Le taux estimé de patients sans progression vers une phase accélérée ou une crise blastique à 84 mois est significativement plus élevé dans le bras avec Glivec par rapport au bras IFN (92,5 % *versus* 85,1 %, p < 0,001). Le taux annuel de progression vers une phase accélérée ou une crise blastique a diminué avec la durée de traitement, il était de moins de 1 % par an dans la quatrième et la cinquième année de traitement. Le taux estimé de survie sans progression à 84 mois était de 81,2 % avec Glivec, contre 60,6 % dans le groupe témoin (p < 0,001). Les taux annuels de progression, quel que soit le type de progression, par année de traitement par Glivec ont aussi diminué avec le temps. Il y a eu au total 71 (12,8 %) et 85 (15,4 %) décès rapportés respectivement dans les groupes Glivec et IFN + Ara-C. A 84 mois, le taux de survie globale estimé est de 86,4 % (83, 90) et 83,3 % (80, 87) dans les groupes randomisés traités par Glivec ou IFN + Ara-C (p = 0,073, test log rank). Ce critère « délai jusqu'à l'événement » est fortement influencé par le taux élevé de cross-over du bras IFN + Ara-C vers le bras Glivec. L'effet du traitement par Glivec sur la survie des LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées a fait l'objet d'une évaluation supplémentaire avec une analyse rétrospective des données de Glivec rapportées ci-dessus avec celles issues d'une autre étude de phase III étudiant IFN + Ara-C (n = 325) selon un schéma thérapeutique identique. Dans cette analyse rétrospective, la supériorité de Glivec par rapport à l'IFN + Ara-C sur la survie globale a été démontrée (p < 0,001) ; à l'issue des 42 mois de suivi, 47 (8,5 %) patients traités par Glivec et 63 (19,4 %) patients traités par l'IFN + Ara-C sont décédés.

Le degré de réponse cytogénétique et de réponse moléculaire a montré un effet net sur le devenir à long terme des patients traités par Glivec. Alors que 96 % (93 %) des patients présentant une RCy complète (RCy partielle) à 12 mois n'avaient pas progressé vers une phase accélérée/crise blastique, uniquement 81 % de patients ne présentant pas de RCy majeure à 12 mois n'ont pas progressé vers le stade avancé de la LMC à 84 mois (p < 0,001 globale, p = 0,25 entre RCy complète et RCy partielle). Chez les patients présentant une réduction d'au moins 3 log du taux de transcrits BCR-ABL à 12 mois, la probabilité de maintenir l'absence de progression vers la phase accélérée/crise blastique était de 99 % à 84 mois. Des résultats similaires ont été mis en évidence avec une analyse landmark à 18 mois.

Dans cette étude, des augmentations de dose de 400 mg à 600 mg par jour, puis de 600 mg à 800 mg par jour ont été autorisées. Après 42 mois de suivi, une perte confirmée (dans les 4 semaines) de la réponse cytogénétique a été observée chez 11 patients. Parmi ces 11 patients, 4 patients ont eu une augmentation de dose jusqu'à 800 mg par jour et 2 d'entre eux ont obtenu de nouveau une réponse cytogénétique (1 partielle et 1 complète, cette dernière associée à une réponse moléculaire), tandis que parmi les 7 patients qui n'ont pas eu d'augmentation de doses, un seul patient a présenté de nouveau une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables observés était plus élevé chez les 40 patients dont la dose a été augmentée jusqu'à 800 mg par rapport aux patients observée avant toute augmentation de la dose (n = 551). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des hémorragies gastro-intestinales, des conjonctivites et une augmentation des transaminases ou de la bilirubine. D'autres effets indésirables ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou équivalentes.

Phase chronique, échec de l'interféron :

532 patients adultes ont été traités avec une dose initiale de 400 mg. Les patients ont été répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient précédemment reçu un traitement par l'IFN à des doses ⩾ 25 x 10^6 UI/semaine pendant une durée médiane de 14 mois et étaient tous en phase chronique tardive, avec un diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (réponses complètes plus réponses partielles : 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse).

Dans cette étude, 65 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la réponse étant complète chez 53 % (confirmée 43 %) des patients (tableau 3). Une réponse complète hématologique a été observée chez 95 % des patients.

Phase accélérée :

L'étude a inclus 235 patients adultes en phase accélérée. Les 77 premiers patients ont commencé le traitement à 400 mg. Par la suite, le protocole a été amendé pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients suivants ont commencé le traitement à 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme une réponse complète hématologique, ou bien une disparition des signes de leucémie (c'est-à-dire : disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas de réponse complète), ou encore un retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 71,5 % des patients (tableau 3). Fait important, 27,7 % des patients ont également présenté une réponse cytogénétique majeure, qui a été complète chez 20,4 % des patients (confirmée 16 %). Pour les patients ayant reçu une dose de 600 mg, les estimations actuelles de la médiane de survie sans progression et de la survie globale ont été de 22,9 mois et 42,5 mois respectivement.

Crise blastique myéloïde :

260 patients en crise blastique myéloïde ont été inclus. 95 patients (37 %) avaient reçu une chimiothérapie (patients prétraités) comme traitement antérieur d'une phase accélérée ou d'une crise blastique alors que 165 (63 %) n'en avaient pas reçu (patients non prétraités). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg. Le protocole a ensuite été amendé pour permettre une posologie plus élevée, et les 223 patients suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie, soit un retour en phase chronique de la LMC, selon les mêmes critères que ceux de l'étude menée chez des patients en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraités et 22 % chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport aux patients traités par 400 mg (16 %, p = 0,0220). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités.

Crise blastique lymphoïde :

Un nombre limité de patients a été inclus dans les études de phase I (n = 10). Le taux de réponse hématologique était de 70 % sur une durée de 2 à 3 mois.

Tableau 3 : Réponses dans les études LMC chez l'adulte

	Étude 0110 Données à 37 mois Phase chronique, échec IFN (N = 532)	Étude 0109 Données à 40,5 mois Phase accélérée (N = 235)	Étude 0102 Données à 38 mois Crise blastique myéloïde (N = 260)
	% des patients (IC 95 %)		
*Réponse hématologique**	95 (92,3-96,3)	71 (65,3-77,2)	31 (25,2-36,8)
- RCH (réponse complète hématologique)	95	42	8
- ASL (absence de signe de leucémie)	Sans objet	12	5
- RPC (retour à la phase chronique)	Sans objet	17	18
*Réponse cytogénétique majeure***	65 (61,2-69,5)	28 (22,0-33,9)	15 (11,2-20,4)
- complète	53	20	7
- confirmée*** (IC 95 %)	43 (38,6-47,2)	16 (11,3-21,0)	2 (0,6-4,4)
- partielle	12	7	8

* Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après ⩾ 4 semaines) :

- RCH : Étude 0110 (GB < 10 x 10^9/l, plaquettes < 450 x 10^9/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire) ; dans les études 0102 et 0109 (PN ⩾ 1,5 x 10^9/l, plaquettes ⩾ 100 x 10^9/l, absence de cellules blastiques dans le sang, présence de blastes dans la MO < 5 %, absence d'atteinte extramédullaire).
- ASL : mêmes critères que pour RCH mais PN ⩾ 1 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 20 x 10^9/l (uniquement pour les études 0102 et 0109).
- RPC : < 15 % de blastes dans la MO et le SP, < 30 % blastes + promyélocytes dans la MO et le SP, < 20 % basophiles dans le SP, absence d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109).

MO = moelle osseuse ; SP = sang périphérique.

** Critères de réponse cytogénétique :

Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : complète (0 % métaphases Ph+) ; partielle (1-35 %).

*** Réponse complète cytogénétique confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de moelle osseuse.

Patients pédiatriques :

Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n = 11) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n = 15), ont été recrutés dans une étude de phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73 % d'une polychimiothérapie. Les doses de Glivec administrées étaient de 260 mg/m^2/jour (n = 5), 340 mg/m^2/jour (n = 9), 440 mg/m^2/jour (n = 7) et 570 mg/m^2/jour (n = 5). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77 %.

Un total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée non traitée ont été inclus dans une étude de phase II avec un seul bras, multicentrique en ouvert. Ces enfants étaient traités par Glivec à la dose de 340 mg/m^2/jour, sans interruption de traitement due à une toxicité dose limitante. Le traitement par Glivec induit une réponse rapide chez les patients pédiatriques atteints de LMC nouvellement diagnostiqués avec une RCH de 78 % après 8 semaines de traitement. Le taux élevé de RCH s'accompagne d'une réponse complète cytogénétique de 65 % qui est comparable aux résultats observés chez les adultes. De plus, une réponse cytogénétique partielle était observée à un taux de 16 % pour un taux de 81 % de réponses cytogénétiques majeures. La majorité des patients qui ont atteint une réponse cytogénétique complète ont développé cette réponse entre 3 et 10 mois avec une estimation selon Kaplan-Meier de la durée médiane de réponse à 5,6 mois.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Glivec dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (translocation BCR-ABL) : cf Posologie/Mode d'administration : pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Études cliniques dans la LAL Ph+ :

LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée :

Dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib *versus* chimiothérapie d'induction, chez 55 patients nouvellement diagnostiqués âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé seul a induit un taux significativement plus élevé de réponse hématologique complète par rapport à la chimiothérapie (96,3 % *versus* 50 % ; p = 0,0001). Lorsque le traitement de rattrapage par l'imatinib a été administré aux patients qui n'avaient pas répondu ou avaient mal répondu à la chimiothérapie, 9 patients (81,8 %) sur les 11 ont atteint une réponse hématologique complète. Cet effet clinique était associé à une plus forte réduction des taux de transcrits BCR-ABL après deux semaines de traitement (p = 0,02) chez les patients traités par l'imatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie. Tous les patients ont reçu l'imatinib et une chimiothérapie de consolidation (voir tableau 4) après le traitement d'induction et les taux de transcrits BCR-ABL étaient identiques entre les deux bras après huit semaines de traitement. Comme on pouvait s'y attendre compte tenu du schéma de l'étude, aucune différence n'a été observée en termes de durée de rémission, de survie sans maladie ou de survie globale, même s'il faut noter que les patients en réponse moléculaire complète chez qui persistait une maladie résiduelle minime avait un pronostic plus favorable tant en termes de durée de rémission (p = 0,01) que de survie sans maladie (p = 0,02).

Les résultats observés dans quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01), dans une population de 211 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, sont consistants avec les résultats décrits ci-dessus. L'imatinib en association avec la chimiothérapie d'induction (voir tableau 4) a permis d'obtenir un taux de réponse complète hématologique de 93 % (147 sur 158 patients évaluables) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 90 % (19 sur 21 patients évaluables). Le taux de réponse moléculaire complète était de 48 % (49 sur 102 patients évaluables). La survie sans maladie et la survie globale ont constamment dépassé un an et elles étaient supérieures aux données historiques des groupes contrôles (survie sans maladie p < 0,001 ; survie globale p < 0,0001) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

Tableau 4 : Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib

Étude ADE10	
Préphase	DEX 10 mg/m^2 oral, jours 1 à 5 CP 200 mg/m^2 IV, jours 3, 4, 5 MTX 12 mg intrathécal, jour 1
Traitement d'induction (rémission)	DEX 10 mg/m^2 oral, jours 6 et 7, 13 à 16 VCR 1 mg IV, jours 7, 14 IDA 8 mg/m^2 IV (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 CP 500 mg/m^2 IV (1 h) jour 1 Ara-C 60 mg/m^2 IV, jours 22 à 25, 29 à 32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m^2 IV (24 h), jours 1, 15 6-MP 25 mg/m^2 oral, jours 1 à 20
Traitement de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 IV (1 h), jours 1 à 5 VM26 60 mg/m^2 IV (1 h), jours 1 à 5
Étude AAU02	
Traitement d'induction (LAL Ph+ de novo)	Daunorubicine 30 mg/m^2 IV, jours 1 à 3, 15 et 16 VCR dose totale 2 mg IV, jours 1, 8, 15, 22 CP 750 mg/m^2 IV, jours 1, 8 Prednisone 60 mg/m^2 oral, jours 1 à 7, 15 à 21 IDA 9 mg/m^2 oral, jours 1 à 28 MTX 15 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 Ara-C 40 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 méthylprednisolone 40 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (LAL Ph+ de novo)	Ara-C 1 g/m^2 toutes les 12 h IV (en 3 h), jours 1 à 4 Mitoxantrone 10 mg/m^2 IV, jours 3 à 5 MTX 15 mg intrathécal, jour 1 Méthylprednisolone 40 mg intrathécal, jour 1
Étude ADE04	
Préphase	DEX 10 mg/m^2 oral, jours 1 à 5 CP 200 mg/m^2 IV, jours 3 à 5 MTX 15 mg intrathécal, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m^2 oral, jours 1 à 5 VCR 2 mg IV, jours 6, 13, 20 Daunorubicine 45 mg/m^2 IV, jours 6 à 7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m^2 IV (1 h), jours 26, 46 Ara-C 75 mg/m^2 IV (1 h), jours 28 à 31, 35 à 38, 42 à 45 6-MP 60 mg/m^2 oral, jours 26 à 46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m^2 oral, jours 1 à 5 Vindésine 3 mg/m^2 IV, jour 1 MTX 1,5 g/m^2 IV (24 h), jour 1 Étoposide 250 mg/m^2 IV (1 h), jours 4 à 5 Ara-C 2 x 2 g/m^2 IV (en 3 h, toutes les 12 h), jour 5
Étude AJP01	
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m^2 IV (3 h), jour 1 Daunorubicine 60 mg/m^2 IV (1 h), jours 1 à 3 Vincristine 1,3 mg/m^2 IV, jours 1, 8, 15, 21 Prednisolone 60 mg/m^2/jour oral
Traitement de consolidation	Régime de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m^2 IV (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/m^2 IV (toutes les 12 h), jours 2 et 3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m^2 IV, jour 1 Prednisolone 60 mg/m^2 oral, jours 1 à 5

Étude AUS01	
Traitement d'induction et de consolida-tion	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m^2 IV (en 3 h, toutes les 12 h), jours 1 à 3 Vincristine 2 mg IV, jours 4 et 11 Doxorubicine 50 mg/m^2 IV (24 h), jour 4 DEX 40 mg/jour, jours 1 à 4 et 11 à 14, en alternance avec MTX 1 g/m^2 IV (24 h), jour 1, Ara-C 1 g/m^2 IV (en 2 h, toutes les 12 h), jours 2 et 3 (pour un total de 8 cycles)
Traitement d'entretien	VCR 2 mg IV une fois par mois pendant 13 mois Prednisolone 200 mg oral, 5 jours par mois pendant 13 mois
Tous les schémas thérapeutiques comprennent l'administration de corticoïdes en prophylaxie neuroméningée.	
Ara-C : cytarabine ; CP : cyclophosphamide ; DEX : dexaméthasone ; MTX : méthotrexate ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; VM26 : téniposide ; VCR : vincristine ; IDA : idarubicine ; IV : intraveineux	

Population pédiatrique :
Dans l'étude I2301, de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique, en cohortes séquentielles, un total de 93 enfants, adolescents et jeunes adultes (âgés de 1 à 22 ans) atteints d'une LAL Ph+ ont été inclus et traités par Glivec (340 mg/m^2/jour) en association avec une chimiothérapie d'intensification après une thérapie d'induction. Glivec a été administré par intermittence dans les cohortes 1 à 5, avec une augmentation de la durée et une administration plus précoce de cohorte en cohorte : la cohorte 1 a reçu la plus faible intensité et la cohorte 5 a reçu la plus forte intensité de Glivec (la plus longue durée en jours avec une administration continue de la dose de Glivec durant les premiers cycles de chimiothérapie). Comparativement aux groupes contrôles historiques (n = 120) qui avaient reçu une chimiothérapie standard sans Glivec, l'exposition journalière continue et précoce à Glivec dans le cycle de traitement en association à la chimiothérapie chez les patients de la cohorte 5 (n = 50) a augmenté la survie sans événement à 4 ans (69,6 % *vs* 31,6 %, respectivement). La survie globale estimée à 4 ans était de 83,6 % chez les patients de la cohorte 5 *vs* 44,8 % chez ceux des groupes contrôles historiques. Vingt patients sur 50 (40 %) de la cohorte 5 ont reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 5 : Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib dans l'étude I2301

Bloc de consolidation 1 (3 semaines)	VP-16 (100 mg/m^2/jour, IV) : jours 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m^2/jour, IV) : jours 1-5 MESNA (360 mg/m^2/dose en 3 heures x8 doses/jour, IV) : jours 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 6-15 ou jusqu'à un taux de neutrophile absolu > 1500 postnadir Methotrexate IT (ajusté à l'âge) : jour 1 seulement Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 8 et 15
Bloc de consolidation 2 (3 semaines)	Methotrexate (5 g/m^2 sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorin (75 mg/m^2 à heure 36, IV; 15 mg/m^2 IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jour 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jour 1 ARA-C (3 g/m^2/dose toutes les 12 heures x 4 doses, IV) : jours 2 et 3 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 4-13 ou jusqu'à un taux de neutrophile absolu > 1500 postnadir
Bloc de réinduction 1 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m^2/jour, IV) : jours 1, 8 et 15 DAUN (45 mg/m^2/jour bolus, IV) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m^2/dose toutes les 12 heures x 4 doses, IV) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 UI/m^2, IM) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5-14 ou jusqu'à un taux de neutrophile absolu > 1500 postnadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m^2/jour, PO) : jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 1 (9 semaines)	Methotrexate (5 g/m^2 sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorin (75 mg/m^2 à heure 36, IV ; 15 mg/m^2 IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2, 3, 16 et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m^2/jour, IV) : jours 22-26 CPM (300 mg/m^2/jour, IV) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m^2/jour, IV) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27-36 ou jusqu'à un taux de neutrophile absolu > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m^2, toutes les 12 heures, IV) : jours 43 et 44 L-ASP (6000 UI/m^2, IM) : jour 44
Bloc de réinduction 2 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m^2/jour, IV) : jours 1, 8 et 15 DAUN (45 mg/m^2/jour bolus, IV) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m^2/dose toutes les 12 heures x 4 doses, IV) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 UI/m^2, IM) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5-14 ou jusqu'à un taux de neutrophile absolu > 1500 postnadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m^2/jour, PO) : jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 2 (9 semaines)	Methotrexate (5 g/m^2 sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorin (75 mg/m^2 à heure 36, IV; 15 mg/m^2 IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2, 3, 16, et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m^2/jour, IV) : jours 22-26 CPM (300 mg/m^2/jour, IV) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m^2/jour, IV) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27-36 ou jusqu'à un taux de neutrophile absolu > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m^2, toutes les 12 heures, IV) : jours 43 et 44 L-ASP (6000 UI/m^2, IM) : jour 44
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycles 1-4	MTX (5 g/m^2 sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorin (75 mg/m^2 à heure 36, IV ; 15 mg/m^2 IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 29 VCR (1,5 mg/m^2, IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m^2/jour PO) : jours 1-5 ; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/jour, PO) : jours 8-28 Methotrexate (20 mg/m^2/semaine, PO) : jours 8, 15 et 22 VP-16 (100 mg/m^2, IV) : jours 29-33 CPM (300 mg/m^2, IV) : jours 29-33 MESNA (IV) : jours 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 34-43
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycle 5	Irradiation crânienne (cycle 5 uniquement) 12 Gy en 8 fractions pour tous les patients étant SNC1 et SNC2 au diagnostic 18 Gy en 10 fractions pour les patients étant SNC3 au diagnostic VCR (1,5 mg/m^2/jour, IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m^2/jour, PO) : jours 1-5 ; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/jour, PO) : jours 11-56 (suspendre le 6-MP durant les jours 6-10 de l'irradiation crânienne commençant le jour 1 du cycle 5. Commencer le 6-MP le 1er jour après la fin de l'irradiation crânienne.) Methotrexate (20 mg/m^2/semaine, PO) : jours 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycles 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/jour, IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m^2/jour, PO) : jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/jour, PO) : jours 1-56 Methotrexate (20 mg/m^2/semaine, PO) : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = Granulocyte Colony Stimulating Factor ; VP-16 = étoposide ; MTX = méthotrexate ; IV = intraveineux ; SC = sous-cutané ; IT = intrathécal ; PO = per os ; IM = intramusculaire ; ARA-C = cytarabine ; CPM = cyclophosphamide ; VCR = vincristine ; DEX = dexaméthasone ; DAUN = daunorubicine ; 6-MP = 6-mercaptopurine ; E. coli L-ASP = L-asparaginase ; PEG-ASP = asparaginase pégylée ; MESNA = 3-mercaptoéthane sulfonate sodium ; iii = ou jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit < 0,1 µM ; Gy = Gray.

L'étude AIT07 était une étude de phase II/III multicentrique, en ouvert, randomisée qui a inclus 128 patients (de 1 à moins de 18 ans) traités avec l'imatinib en association à la chimiothérapie. Les données de tolérance de cette étude semblent correspondre au profil de tolérance de l'imatinib chez les patients atteints de LAL Ph+.

LAL Ph+ en rechute ou réfractaire :
Lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, il a été observé un taux de réponse hématologique de 30 % (9 % réponse complète) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 23 % parmi les 53 patients évaluables pour la réponse sur un effectif total de 411 patients. (A noter que sur ces 411 patients, 353 avaient été traités dans le cadre d'un programme d'accès élargi au cours duquel la réponse primaire n'était pas collectée.) La durée médiane jusqu'à la progression de la maladie dans la population globale de 411 patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire était de 2,6 à 3,1 mois, avec une médiane de survie globale allant de 4,9 à 9 mois chez 401 patients évaluables. Les données étaient identiques lorsque l'analyse a été de nouveau réalisée en prenant en compte uniquement les patients âgés de 55 ans et plus.

Études cliniques dans les SMD/SMP :
L'expérience avec Glivec dans cette indication est très limitée, elle est basée sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique. Il n'y a pas d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie ou l'augmentation de la survie. Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec Glivec chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases ABL, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Cette étude a inclus 7 patients atteints de SMD/SMP traités par Glivec à 400 mg/jour. Trois patients ont présenté une réponse complète hématologique (RCH) et un patient a présenté une réponse partielle hématologique (RPH). A la date de l'analyse, trois des quatre patients qui avaient des réarrangements du gène du PDGFR ont présenté une réponse hématologique (2 réponses hématologiques complètes et 1 réponse hématologique partielle). L'âge des patients allait de 20 à 72 ans.
Un registre observationnel (étude L2401) a été mis en place pour collecter des données de sécurité et d'efficacité à long terme chez des patients souffrant de néoplasmes myéloprolifératifs avec réarrangement de PDGFR- β et ayant été traités par Glivec. Les 23 patients inclus dans ce registre ont reçu une dose journalière médiane de Glivec de 264 mg (comprise entre 100 et 400 mg) pendant une durée médiane de 7,2 ans (comprise entre 0,1 et 12,7 ans). En raison du caractère observationnel de ce registre, les données d'évaluation hématologique, cytogénétique et moléculaire ne sont disponibles respectivement que pour 22, 9 et 17 des 23 patients inclus. En présumant que les patients dont les données sont manquantes étaient non-répondeurs, une réponse hématologique complète a été observée chez 20/23 patients (87 %), une réponse cytogénétique complète chez 9/23 patients (39,1 %) et une réponse moléculaire complète chez 11/23 patients (47,8 %). Lorsque le taux de réponse est calculé chez les patients avec au moins une évaluation validée, le taux de réponse complète hématologique, cytogénétique et moléculaire était respectivement de 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) et 11/17 (64,7 %).
De plus, 24 patients supplémentaires atteints de SMD/SMP ont été rapportés dans 13 publications. 21 patients ont été traités par Glivec à 400 mg/jour, alors que les 3 autres patients ont reçu des doses plus faibles. Chez les 11 patients pour lesquels un réarrangement du gène du récepteur PDGFR a été mis en évidence, 9 d'entre eux ont présenté une réponse hématologique complète et 1 patient une réponse hématologique partielle. L'âge allait de 2 à 79 ans. Dans une publication récente, la mise à jour du suivi sur 6 de ces 11 patients a montré que tous restaient en rémission cytogénétique (suivi de 32-38 mois). La même publication rapportait des données du suivi à long terme de 12 patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR (dont 5 patients de l'étude clinique B2225). Ces patients ont reçu Glivec sur une durée médiane de 47 mois (24 jours à 60 mois). Chez 6 de ces patients, le suivi à ce jour est supérieur à 4 ans. 11 patients ont atteint une réponse hématologique complète rapide ; 10 ont présenté une résolution complète des anomalies cytogénétiques et une diminution ou une disparition du transcript de fusion (mesuré par un test RT-PCR). Les réponses hématologiques et cytogénétiques ont été respectivement maintenues sur une durée médiane de 49 mois (19 à 60 mois) et 47 mois (16 à 59 mois). La survie globale est de 65 mois à partir du diagnostic (25 à 234 mois). L'administration de Glivec chez des patients sans translocation génétique n'a pas généralement entraîné d'amélioration.
Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de SMD/SMP. Cinq (5) cas de patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 4 publications. L'âge de ces patients allait de 3 mois à 4 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou comprise entre 92,5 et 340 mg/m^2 par jour. Tous les patients ont atteint une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique et/ou une réponse clinique.

Études cliniques dans les SHE/LCE :
Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec Glivec chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases ABL, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Dans cette étude, 14 de ces patients atteints de SHE/LCE ont été traités par Glivec à la dose de 100 mg à 1000 mg par jour. 162 patients supplémentaires atteints de SHE/LCE, rapportés dans 35 publications sous la forme d'observations individuelles, ont reçu Glivec à la dose allant de 75 mg à 800 mg par jour. Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées chez 117 patients sur un total de 176 patients. La protéine de fusion FIP1L1-PDGFRα a été identifiée chez 61 des 117 patients. Quatre autres patients atteints de SHE, rapportés dans 3 publications, étaient FIP1L1-PDGFRα positifs. Les 65 patients avec la protéine de fusion FIP1L1-PDGFRα ont atteint une RHC maintenue pendant des mois (de plus d'un mois à 44 mois censurés à la date du rapport). Comme cela a été rapporté dans une publication récente, 21 des 65 patients ont aussi présenté une rémission moléculaire avec une durée médiane de suivi de 28 mois (13 à 67 mois). L'âge de ces patients allait de 25 à 72 ans. De plus, les investigateurs ont rapporté dans ces observations individuelles des améliorations de la symptomatologie et des dysfonctionnements d'autres organes. Les améliorations ont été observées sur les groupes d'organe cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculosquelettique/tissu conjonctif/vasculaire, gastro-intestinal.
Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de SHE/LCE. Trois (3) cas de patients atteints de SHE/LCE associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients allait de 2 à 16 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 300 mg/m^2 par jour ou comprise entre 200 et 400 mg par jour. Tous les patients ont atteint une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique complète, et/ou une réponse moléculaire complète.

Études cliniques dans les GIST non résécables et/ou métastatiques :
Une étude de phase II, internationale, randomisée, en ouvert et non contrôlée a été conduite chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 400 mg, soit 600 mg de Glivec par jour par voie orale pour une durée pouvant atteindre 36 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et ils avaient un diagnostic pathologique de GIST malignes Kit-positives, non résécables et/ou métastatiques. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps antiKit (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1:100 ; Dako Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe peroxydase-biotine-avidine après marquage de l'antigène.
Le critère principal d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Les tumeurs devaient être mesurables pour au moins un site de la maladie et la caractérisation de la réponse était basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (Swog). Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST)

Meilleure réponse	n * (%)
Réponse complète	1 (0,7)
Réponse partielle	98 (66,7)
Stabilisation de la maladie	23 (15,6)
Progression de la maladie	18 (12,2)
Non évaluable	5 (3,4)
Inconnu	2 (1,4)

* Toutes les doses (n = 147) ; 400 mg (n = 73) ; 600 mg (n = 74).

Aucune différence des taux de réponses n'a été observée entre les deux groupes de dose. Un nombre important de patients qui présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire a atteint une réponse partielle après une durée plus longue de traitement (médiane de suivi de 31 mois). La durée médiane pour obtenir une réponse était de 13 semaines (95 % IC 12-23). La durée médiane jusqu'à échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (95 % IC 106-147) alors que pour la population totale de l'étude, elle était de 84 semaines (95 % IC 71-109). La durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Après un suivi de 36 mois, l'estimation, selon Kaplan-Meier, du taux de survie est de 68 %.
Dans les deux études cliniques (étude B2222 et étude intergroupe S0033), la dose quotidienne de Glivec a été augmentée à 800 mg chez les patients qui progressaient aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg par jour. Au total, 103 patients ont eu une augmentation de doses à 800 mg : 6 patients ont atteint une réponse partielle et 21, une stabilisation de leur maladie après augmentation de la dose pour un bénéfice clinique global de 26 %. Sur la base des données de tolérance disponibles, l'augmentation de dose quotidienne à 800 mg chez des patients progressant aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg/jour ne semble pas affecter le profil de sécurité d'emploi de Glivec.

Étude clinique dans le traitement adjuvant des GIST :
Dans le cadre du traitement adjuvant, Glivec a été étudié dans une étude clinique de phase III multicentrique contrôlée menée en double aveugle *versus* placebo (Z9001) impliquant 773 patients. Leur âge était de 18 à 91 ans. Les patients inclus avaient eu un diagnostic histologique confirmé de GIST avec immunohistochimie positive pour Kit et une taille tumorale ⩾ 3 cm dans sa dimension maximale, avec une résection complète de la masse tumorale dans les 14 à 70 jours précédents l'inclusion. Après la résection du GIST primaire, les patients étaient randomisés dans l'un des deux bras : Glivec à 400 mg/jour ou le placebo correspondant pendant 1 an.
Le critère primaire de l'étude était la survie sans rechute, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date d'une rechute ou d'un décès quelle que soit la cause.
Glivec a prolongé significativement la survie sans rechute, 75 % des patients étaient sans rechute à 38 mois dans le groupe Glivec *versus* 20 mois dans le groupe placebo (95 % ICs [30 - non estimable] ; [14 - non estimable], respectivement) : hazard ratio = 0,398 ([0,259-0,610], p < 0.0001). A 1 an la survie sans rechute globale était significativement meilleure pour Glivec (97,7 %) *versus* placebo (82,3 %, p < 0,0001). Le risque de rechute était réduit de 89 % approximativement par comparaison au placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).
Le risque de rechute après chirurgie chez des patients atteints de GISTa été évalué rétrospectivement en fonction des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, index mitotique, localisation de la tumeur. Les valeurs de l'index mitotique étaient disponibles chez 556 patients sur les 713 patients de la population en intention de traiter (ITT). Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications de risque NIH (United States National Institutes of Health) et AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) sont présentés dans le tableau 7. Aucun bénéfice n'a été observé dans les groupes à faible et très faible risque. Il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie globale.

Tableau 7 : Résumé des résultats de l'analyse de la survie sans rechute selon les classifications NIH et AFIP de l'étude Z9001

Critères de risque – Risque (% de patients)	Nb d'événements/Nb de patients Glivec *vs* placebo	Hazard ratio global (95 % IC) *	Taux de survie sans rechute (%) Glivec *vs* placebo	
			12 mois	24 mois
NIH :				
- Faible (29,5)	0/86 *vs* 2/90	NE	100 *vs* 98,7	100 *vs* 95,5
- Intermédiaire (25,7)	4/75 *vs* 6/78	0,59 (0,17 ; 2,10)	100 *vs* 94,8	97,8 *vs* 89,5
- Élevé (44,8)	21/140 *vs* 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 *vs* 64,0	80,7 *vs* 46,6

AFIP :				
- Très faible (20,7)	0/52 *vs* 2/63	NE	100 *vs* 98,1	100 *vs* 93,0
- Faible (25,0)	2/70 *vs* 0/69	NE	100 *vs* 100	97,8 *vs* 100
- Modéré (24,6)	2/70 *vs* 11/67	0,16 (0,03 ; 0,70)	97,9 *vs* 90,8	97,9 *vs* 73,3
- Élevé (29,7)	16/84 *vs* 39/81	0,27 (0,15 ; 0,48)	98,7 *vs* 56,1	79,9 *vs* 41,5

NE = non estimable.

* Période complète de suivi.

Une seconde étude de phase III multicentrique, en ouvert (SSG XVIII/AIO), a comparé un traitement par Glivec 400 mg/jour pendant 12 mois à un traitement pendant 36 mois chez des patients après résection chirurgicale d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) présentant l'une des caractéristiques suivantes : diamètre de la tumeur > 5 cm et index mitotique > 5/50 HPF (High Power Fields) ou diamètre de la tumeur > 10 cm quelque soit l'index mitotique ou tumeur de toute taille avec un index mitotique > 10/50 HPF ou tumeur rompue dans la cavité péritonéale. Au total, 397 patients ont donné leur consentement pour participer à l'étude et ont été randomisés (199 patients dans le groupe de 12 mois de traitement et 198 patients dans le groupe de 36 mois de traitement), leur âge médian était de 61 ans (extrêmes : 22 et 84 ans). La durée médiane du suivi a été de 54 mois (depuis la date de la randomisation jusqu'à la date limite de recueil des données), avec un total de 83 mois entre le premier patient randomisé et la date limite de recueil des données.

Le critère primaire de l'étude était la survie sans rechute, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date d'une rechute ou d'un décès quelle que soit la cause.

Un traitement par Glivec sur une durée de 36 mois a prolongé significativement la survie sans rechute comparativement à un traitement de 12 mois (avec un hazard ratio [HR] global = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001) [tableau 8, figure 1].

De plus, le traitement par Glivec pendant 36 mois a prolongé significativement la survie globale comparativement à un traitement de 12 mois (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (tableau 8, figure 2).

Un traitement de plus longue durée (> 36 mois) pourrait retarder la survenue de rechutes ultérieures ; cependant, l'impact de ces données sur la survie globale reste inconnu.

Le nombre total de décès a été de 25 dans le groupe de traitement de 12 mois et de 12 dans le groupe de traitement de 36 mois.

Un traitement par imatinib pendant 36 mois était supérieur à un traitement pendant 12 mois, selon l'analyse en ITT, c'est-à-dire en incluant la population entière de l'étude. Dans l'analyse planifiée par sous-groupes par type de mutation, chez les patients ayant des mutations de l'exon 11, le hazard ratio de la survie sans rechute était de 0,35 [95 % IC : 0,22, 0,56] en faveur d'un traitement pendant 36 mois. On ne peut pas tirer de conclusion pour les autres sous-groupes ayant des mutations moins fréquentes en raison du faible nombre d'événements observés.

Tableau 8 : Traitement de 12 mois et de 36 mois par Glivec (essai SSGXVIII/AIO)

	Groupe de traitement de 12 mois % (IC)	Groupe de traitement de 36 mois % (IC)
Survie sans rechute		
- 12 mois	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
- 24 mois	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
- 36 mois	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
- 48 mois	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
- 60 mois	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Survie		
- 36 mois	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
- 48 mois	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
- 60 mois	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

Figure 1 : Estimations de Kaplan-Meier pour le critère principal d'évaluation (la survie sans rechute [population ITT])

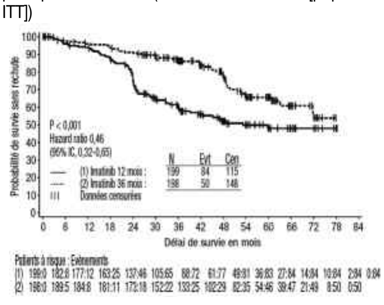

Figure 2 : Estimations de Kaplan-Meier pour la survie globale (population ITT)

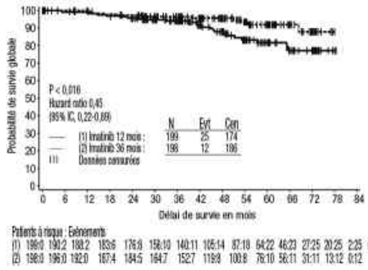

Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de GIST c-Kit positive. Dix-sept (17) cas de patients atteints de GIST (avec ou sans mutation de Kit ou PDGFR) ont été rapportés dans 7 publications. L'âge de ces patients allait de 8 à 18 ans et l'imatinib était administré en adjuvant et en situation métastatique à une posologie comprise entre 300 et 800 mg par jour. Les données confirmant les mutations c-Kit ou PDGFR manquaient chez la majorité des patients pédiatriques, ce qui a pu conduire à des résultats cliniques mitigés.

Études cliniques dans le DFSP :

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée incluant 12 patients atteints de DFSP traité par Glivec à 800 mg/jour. L'âge des patients atteints de DFSP allait de 23 à 75 ans ; leur maladie était métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considéré comme relevant d'une chirurgie d'exérèse supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude. Le critère primaire d'efficacité reposait sur les taux de réponse objective. Parmi les 12 patients inclus, 9 ont répondu, 1 réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des répondeurs partiels ont été rendu indemnes de maladie par chirurgie. La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. 6 autres patients atteints de DFSP et traités par Glivec ont été rapportés sous la forme de 5 observations individuelles, leur âge allait de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature ont été traités par Glivec soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) soit par 800 mg/jour (1 cas). 5 patients ont répondu, 3 complètement et 2 partiellement. La durée médiane de traitement dans la littérature allait de 4 semaines à plus de 20 mois. La translocation t(17 :22)[(q22 :q13)], ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez pratiquement tous les répondeurs au traitement par Glivec.

Il n'existe pas d'étude clinique chez les patients pédiatriques atteints de DFSP. Cinq (5) cas de patients atteints de DFSP associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients allait du nouveau-né à 14 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou comprise entre 400 et 520 mg/m^2 par jour. Tous les patients ont atteint une réponse partielle et/ou complète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paramètres pharmacocinétiques de Glivec :

La pharmacocinétique de Glivec a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1000 mg. Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre.

Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité interpatient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la Cmax et prolongation de 1,5 h de Tmax), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudiée.

Distribution :

A des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études *in vitro* ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alphaglycoprotéines acides et, dans une faible mesure, aux lipoprotéines.

Biotransformation :

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente *in vitro* une activité similaire à l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolisme n'atteint que 16 % de l'ASC de l'imatinib. L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère. L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65 % du taux circulant de radioactivité (ASC[0-48 h]). Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs.

Les tests *in vitro* montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P_{450} humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement coadministrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V), seuls l'érythromycine (IC_{50} 50 µM) et le fluconazole (IC_{50} 118 µM) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative.

In vitro, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de Ki de 27, 7,5 et 7,9 respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2 - 4 µmol/l.

Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits coadministrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (Ki = 34,7). Cette valeur de Ki est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de coadministration de l'imatinib avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel.

Élimination :

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ^{14}C, environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites.

Pharmacocinétique plasmatique :

Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, mais son accumulation, à l'état d'équilibre, est augmentée d'un facteur de 1,5 à 2,5.

Pharmacocinétique chez des patients atteints de GIST :

Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/jour) chez des patients atteints de LMC. Sur la base d'une analyse préliminaire de pharmacocinétique de population de patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de globules blancs et bilirubine) qui présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl/f) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl/f. Toutefois, ces associations n'étaient pas suffisantes pour justifier un ajustement des doses. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et à une diminution du métabolisme.

Pharmacocinétique de population :

Une analyse de pharmacocinétique de population de patients atteints de LMC a montré une légère influence de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12 % chez les patients > 65 ans), mais cette variation ne semble pas cliniquement significative. Bien que l'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinib laisse attendre une clairance moyenne de 8,5 l/h pour un patient pesant 50 kg, contre 11,8 l/h pour un patient pesant 100 kg, une adaptation de la posologie en fonction du poids n'est pas requise. Le sexe n'a aucune influence sur les paramètres cinétiques de l'imatinib.

Pharmacocinétique chez l'enfant :

Comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans des études de phase I et de phase II. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m^2/jour a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'$ASC_{(0-24)}$ à J8 et J1 pour une dose de 340 mg/m^2/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

Des analyses poolées de données de pharmacocinétique de population chez les enfants atteints d'affections hématologiques (LMC, LAL Ph+, ou autres affections hématologiques traitées par l'imatinib) ont montré que la clairance de l'imatinib augmente parallèlement à celle de la surface corporelle (SC). Après correction de l'effet de la SC, d'autres caractéristiques démographiques telles que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'imatinib. L'analyse a confirmé que l'exposition à l'imatinib chez les enfants recevant 260 mg/m^2 une fois par jour (sans dépasser 400 mg une fois par jour) ou 340 mg/m^2 une fois par jour (sans dépasser 600 mg une fois par jour) était comparable à celle des adultes qui ont reçu 400mg ou 600mg d'imatinib une fois par jour.

Altération des fonctions organiques :

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. Les patients ayant une altération de la fonction rénale légère à modérée présentent une exposition plasmatique supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale. L'augmentation est approximativement 1,5 à 2 fois plus, correspondant à une augmentation de 1,5 fois le taux plasmatique d'AGP à laquelle l'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib libre chez les patients ayant une altération de la fonction rénale est probablement similaire à celle des patients avec une fonction rénale normale, puisque l'excrétion rénale représente une voie d'élimination mineure de l'imatinib (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinib n'était pas augmentée chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables par comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance préclinique de l'imatinib a été évalué chez le rat, le chien, le singe et le lapin.

Des études de toxicité à doses multiples ont mis en évidence des modifications hématologiques légères à modérées chez le rat, le chien et le singe, avec des modifications de la moelle osseuse chez le rat et le chien.

Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, triglycérides, protéines totales et albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie du rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant deux semaines, avec une élévation des enzymes hépatiques, une nécrose hépatocellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires.

Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant deux semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de la créatinine et de l'azotémie a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats, une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses > 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres urinaires et sanguins. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib.

Dans une étude de 39 semaines chez le singe, la dose dépourvue d'effet indésirable observable n'a pu être définie avec la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant approximativement à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'homme, basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées chez ces animaux.

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes *in vitro* (test d'Ames), dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogenèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'Ames. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 jours avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses ⩽ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogenèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales > 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale postimplantation significative et un nombre de fœtus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses ⩽ 20 mg/kg.

Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, un écoulement vaginal rouge a été observé dans le groupe sous 45 mg/kg/jour au 14-15^e jour de gestation. A la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F_1, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation préputiale était légèrement plus faible. La fertilité de la descendance F_1 n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions fœtales et une diminution du nombre de fœtus viables étaient observés à 45 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (DSEO) pour les mères et la génération F_1 était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg).

L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogenèse, à des doses ⩾ 100 mg/kg, approximativement équivalentes à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont : une exencéphalie, une encéphalocèle, une réduction/absence de l'os frontal et une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ⩽ 30 mg/kg.

Au cours d'une étude de toxicité sur le développement du rat juvénile (jours 10 à 70 postpartum), aucun nouvel organe-cible n'a été identifié par rapport aux organes cibles connus chez le rat adulte. Dans l'étude de toxicité réalisée chez les rats juvéniles, des effets sur la croissance, un retard de l'ouverture vaginale et de la sépa-

ration préputiale ont été observés à la plus haute dose recommandée de 340 mg/m² correspondant à environ 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne. De plus, des décès ont été observés chez les animaux juvéniles (autour de la phase de sevrage) à la dose la plus haute recommandée de 340 mg/m² correspondant à environ 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne.

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans menée chez le rat avec imatinib administré à la dose de 15, 30 et 60 mg/kg/j, une réduction statistiquement significative de la longévité a été observée chez les mâles à la dose de 60 mg/kg/j et chez les femelles à une dose ⩾ 30 mg/kg/j. L'examen histopathologique des animaux a mis en évidence comme cause principale de décès ou de sacrifice des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes préputiales. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes préputiales et clitoridiennes, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, et l'estomac (hors tissu glandulaire).

Des papillomes/carcinomes des glandes préputiales et clitoridiennes ont été observés à partir des doses de 30 mg/kg/j représentant approximativement 0,5 ou 0,3 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 0,4 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 15 mg/kg/j. Les adénomes/carcinomes rénaux et les papillomes de la vessie et de l'urètre, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les adénomes des parathyroïdes, les tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les carcinomes/papillomes de l'estomac (hors tissu glandulaire) ont été observés à la dose de 60 mg/kg/j, représentant approximativement 1,7 ou 1 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 1,2 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 30 mg/kg/j.

Le mécanisme et la pertinence chez l'homme des résultats de l'étude de carcinogénicité menée chez le rat ne sont pas encore clarifiés.

Des lésions non néoplasiques qui n'avaient pas été identifiées au cours d'études précliniques antérieures, ont été observées sur le système cardiovasculaire, le pancréas, les glandes endocrines et les dents. Les modifications les plus importantes comprenaient l'hypertrophie et la dilatation cardiaque responsables de signes d'insuffisance cardiaque.

La substance active imatinib présente un risque environnemental pour les organismes vivant dans les sédiments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

AMM EU /1/01/198/008 ; CIP 3400936224759 (2003, RCP rév 10.11.16) 100 mg.
EU /1/01/198/010 ; CIP 3400936224988 (2003, RCP rév 10.11.16) 400 mg.

Prix : 945,43 € (100 mg).
1842,01 € (400 mg).

Remb Séc soc à 100 %.

Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

GLOSSITHIASE ®

acide ténoïque, lysozyme

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sublingual (jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acide ténoïque (DCI) sel d'éthanolamine ... 36 mg
Lysozyme chlorhydrate .... 150 000 U FIP*

Excipients : laque aluminique de jaune de quinoléine, aspartam, arôme naturel d'orange (huile essentielle d'orange, gomme végétale, maltodextrine, sorbitol), stéarate de magnésium, sorbitol.

* Unités FIP : déterminées par mesure néphélémétrique de la cinétique d'une lyse de parois bactériennes en suspension dans un tampon.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx.

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : 6 à 10 comprimés sublinguaux par 24 heures, en répartissant les prises.

Enfant de plus de 6 ans : 3 à 5 comprimés sublinguaux par 24 heures, en répartissant les prises.

Laisser fondre les comprimés sublinguaux lentement sous la langue ou au contact de la muqueuse affectée, sans les croquer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans (en raison de la forme comprimé).
- Hypersensibilité à l'un des composants du comprimé.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'apparition d'autres symptômes (maux de gorge importants, céphalées, nausées, vomissements...) ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.

Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : A visée décongestionnante (R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930629123 (1970, RCP rév 27.05.10).
Non remb Séc soc.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

GLUCAGEN ®
GLUCAGEN KIT ®

glucagon

FORMES/PRÉSENTATIONS

GlucaGen :

Poudre (blanche ou pratiquement blanche) *et solvant* (limpide, incolore et sans particules) *pour solution injectable (SC, IM ou IV) à 1 mg/ml :* Flacon de poudre + flacon de solvant.

GlucaGen Kit :

Poudre (blanche ou pratiquement blanche) *et solvant* (limpide, incolore et sans particules) *pour solution injectable (SC, IM ou IV) à 1 mg/ml :* Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant.

COMPOSITION

Poudre : *p ml**

Glucagon** chlorhydrate
exprimé en glucagon .... 1 mg (1 UI)

Excipients (communs) : lactose monohydraté, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Solvant : eau ppi.

Teneur en lactose monohydraté : 107 mg/ml.

* après reconstitution.

** Produit par la technique de l'ADN recombinant sur Saccharomyces cerevisiae. Le glucagon, ADNr est identique d'un point de vue structurel au glucagon humain.

DC INDICATIONS

Indication thérapeutique :

Traitement des hypoglycémies sévères qui peuvent survenir chez les diabétiques insulinotraités.

Indication diagnostique :

Inhibition de la motilité dans les explorations du tractus gastro-intestinal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dissoudre la poudre lyophilisée dans le solvant joint, comme décrit à la rubrique Modalités de manipulation/Élimination.

Indication thérapeutique (hypoglycémie sévère) :

- Adultes : Administrer 1 mg.
- Enfants : Administrer 1 mg (enfants de plus de 25 kg ou ayant plus de 6-8 ans) ou 0,5 mg (enfants de moins de 25 kg ou ayant moins de 6-8 ans).

Administrer par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Le patient réagit normalement dans les 10 minutes qui suivent l'injection. Si le patient a réagi au traitement, lui administrer des glucides par voie orale afin de reconstituer les réserves hépatiques de glycogène et de prévenir une récidive de l'hypoglycémie. Si le patient ne réagit pas dans les 10 minutes qui suivent l'injection, du glucose doit être administré par voie intraveineuse.

Une assistance médicale est nécessaire pour tous les patients présentant une hypoglycémie sévère.

Indication diagnostique (inhibition de la motilité) :

GlucaGen 1 mg doit être administré par le personnel médical. Après une injection intraveineuse de 0,2 à 0,5 mg, l'efficacité survient dans la minute qui suit l'injection et dure entre 5 et 20 minutes en fonction de l'organe ciblé. Après une injection intramusculaire de 1 à 2 mg, l'efficacité se produit après 5 à 15 minutes et dure environ 10 à 40 minutes, selon l'organe ciblé.

A la fin de l'épreuve diagnostique, des glucides doivent être administrés par voie orale, si cela est compatible avec l'épreuve diagnostique réalisée.

Les doses varient de 0,2 à 2 mg selon la technique utilisée et la voie d'administration. La dose usuelle pour obtenir un relâchement de l'estomac, du bulbe duodénal, du duodénum et de l'intestin grêle est de 0,2 à 0,5 mg par voie intraveineuse ou de 1 mg par voie intramusculaire ; la dose usuelle pour obtenir le relâchement du côlon est de 0,5 à 0,75 mg par voie intraveineuse, ou de 1 à 2 mg par voie intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au glucagon ou au lactose.
- Phéochromocytome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Indication thérapeutique :

Afin d'éviter une récidive de l'hypoglycémie, dès que le patient a répondu au traitement, il est nécessaire d'administrer des glucides par voie orale pour reconstituer la réserve de glycogène hépatique.

Indication diagnostique :

Les personnes ayant reçu du glucagon dans le cadre d'une épreuve diagnostique peuvent ressentir un inconfort, en particulier si elles sont à jeun. Des nausées, des hypoglycémies et des modifications de la pression artérielle ont été rapportées dans ces situations. A la fin de l'épreuve diagnostique des glucides doivent être administrés par voie orale aux patients à jeun, si cela est compatible avec l'épreuve diagnostique réalisée. Si une période de jeûne est nécessaire après l'examen ou en cas d'hypoglycémie sévère, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Le glucagon exerçant une action antagoniste à celle de l'insuline, des précautions d'emploi sont à respecter si GlucaGen 1 mg est utilisé chez les patients avec un insulinome. Des précautions d'emploi sont également à respecter en cas de glucagonome.

Des précautions d'emploi sont également à respecter en cas d'utilisation de GlucaGen 1 mg dans les épreuves endoscopiques ou radiographiques chez les patients diabétiques ou chez les patients âgés atteints de maladies cardiaques connues.

GlucaGen 1 mg ne doit pas être administré en perfusion intraveineuse.

DC INTERACTIONS

- Insuline : réaction antagoniste vis-à-vis du glucagon.
- Indométacine : le glucagon peut perdre son efficacité à augmenter la glycémie, ou peut même paradoxalement induire une hypoglycémie.
- Warfarine : le glucagon peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.

Aucune interaction n'a été rapportée avec d'autres médicaments lorsque GlucaGen 1 mg est utilisé dans les indications approuvées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le glucagon ne traverse pas la barrière placentaire. Une utilisation du glucagon a été rapportée chez des femmes enceintes diabétiques et aucun effet délétère n'a été observé sur l'évolution de la grossesse, la santé du fœtus ou celle du nouveau-né.

Le glucagon est très rapidement éliminé de la circulation sanguine, principalement par le foie ($T_{1/2}$ = 3-6 minutes). Ainsi, après traitement d'une hypoglycémie sévère, la quantité de glucagon excrétée dans le lait des mères qui allaitent est extrêmement faible. Le glucagon étant dégradé dans le tube digestif, la forme active n'est donc pas absorbée ; de ce fait, aucun effet métabolique n'est à observer chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Après des épreuves diagnostiques, les hypoglycémies rapportées ont été peu fréquentes. En conséquence, la conduite d'un véhicule doit être évitée jusqu'à ce que le patient ait pris un repas contenant des glucides.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables issus des études cliniques et/ou de la surveillance post-marketing et considérés comme imputables à GlucaGen 1 mg sont répertoriés ci-dessous. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais qui ont été rapportés sous forme de cas isolés sont considérés comme très rares. Depuis la mise sur le marché, la survenue des effets indésirables est très rare (⩽ 1/10 000). Cependant le recueil post-marketing des effets indésirables est susceptible d'être sous-évalué et les fréquences présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte. Le nombre de traitements est estimé à 46,9 millions sur une durée de 16 ans.

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, ⩽ 1/100), rare (> 1/10 000, ⩽ 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000).

Indication thérapeutique :

Classes de système d'organes Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité y compris réaction/choc anaphylactique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Rare	Douleurs abdominales

Indication diagnostique :

Classes de système d'organes Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité y compris réaction/choc anaphylactique
Troubles métabolismes et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémies(1)
Très rare	Coma hypoglycémique
Affections cardiaques	
Très rare	Bradycardie(2), tachycardie(2)
Affections vasculaires	
Très rare	Hypotension(2), hypertension(2)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Rare	Douleurs abdominales

(1) Après l'épreuve diagnostique, l'hypoglycémie peut être plus marquée chez les patients à jeun (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(2) Les effets indésirables cardiovasculaires ont été rapportés uniquement lorsque GlucaGen 1 mg est utilisé dans les épreuves endoscopiques ou radiographiques.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté (cf Effets indésirables).

En cas d'administration de doses substantiellement supérieures aux doses recommandées, la kaliémie peut chuter, et doit être surveillée et corrigée si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormones glycogénolytiques (hormones systémiques, hormones sexuelles exclues ; code ATC : H04AA01).

Le glucagon est une substance hyperglycémiante qui mobilise le glycogène hépatique, celui-ci étant alors libéré dans le sang sous forme de glucose. De ce fait, le glucagon ne sera pas efficace chez les patients dont les réserves hépatiques en glycogène sont épuisées. C'est pourquoi le glucagon a peu ou pas d'effet en cas de jeûne prolongé, d'insuffisance adrénergique, d'hypoglycémie chronique ou d'hypoglycémie induite par l'alcool.

Contrairement à l'adrénaline, le glucagon n'a pas d'action sur la phosphorylase musculaire et, par conséquent, ne peut pas mobiliser les réserves de glycogène des muscles striés, beaucoup plus importantes que les réserves hépatiques.

Le glucagon stimule la libération de catécholamines. En cas de phéochromocytome, le glucagon peut provoquer une libération massive par la tumeur de catécholamines, avec survenue d'une crise hypertensive aiguë.

Le glucagon inhibe la tonicité et la motilité des muscles lisses du tractus gastro-intestinal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La clairance métabolique du glucagon chez l'homme est d'environ 10 ml/kg/min.

Il subit une dégradation enzymatique dans le plasma et les organes de distribution.

Le glucagon est éliminé principalement par le foie et le rein, chacun contribuant pour environ 30 % à la clairance métabolique totale.
Le glucagon a une demi-vie plasmatique courte, d'environ 3 à 6 minutes.
Après une injection intraveineuse, l'efficacité survient dans la minute qui suit. L'efficacité se prolonge pendant 5 à 20 minutes selon la dose et l'organe ciblé.
Après une injection intramusculaire, l'efficacité survient dans les 5 à 15 minutes qui suivent et se prolonge pendant 10 à 40 minutes selon la dose et l'organe ciblé.
Dans le traitement des hypoglycémies sévères, un effet du glucagon sur la glycémie est habituellement observé dans les 10 minutes qui suivent l'injection.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune donnée préclinique utile au prescripteur n'a été mise en évidence.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il n'y a pas d'incompatibilité connue avec GlucaGen et GlucaGen Kit 1 mg/ml.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
Le conditionnement primaire scellé doit être mis à l'abri de la lumière et conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
L'utilisateur peut conserver GlucaGen Kit à température ambiante (25 °C) pendant 18 mois si la date limite de conservation n'est pas dépassée.
La congélation doit être évitée.
Après reconstitution :
La solution reconstituée de GlucaGen et GlucaGen Kit doit être utilisée immédiatement après préparation.
Si, dans de rares cas, la solution reconstituée présente des filaments (apparence visqueuse) ou des particules insolubles, elle doit être éliminée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :
- GlucaGen (solvant en flacon) :
  Prélever l'eau pour préparations injectables (1,1 ml) dans une seringue jetable. Injecter l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant le glucagon lyophilisé. Remuer doucement le flacon jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissout et que la solution soit limpide. Prélever la solution dans la seringue.
- GlucaGen Kit (solvant en seringue préremplie) :
  Injecter l'eau pour préparations injectables (1,1 ml) dans le flacon contenant le glucagon lyophilisé. Remuer doucement le flacon jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissous et que la solution soit limpide. Prélever la solution dans la seringue.
  L'utilisation d'une seringue avec une aiguille peu épaisse et avec une faible graduation peut être plus confortable pour le patient lors de l'épreuve diagnostique.

La solution reconstituée doit être limpide et incolore et représente une injection de 1 mg (1 UI) par ml, à administrer par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933590550 (1993, RCP rév 06.12.11) GlucaGen.
3400933590499 (1993, RCP rév 06.12.11) GlucaGen Kit.
Prix : 17,51 € (flacon poudre + flacon solvant).
21,77 € (flacon poudre + seringue solvant).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

GLUCANTIME®
antimoniate de méglumine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 1,5 g/5 ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	p ampoule
Antimoniate de méglumine (DCF)	1,5 g

(soit en antimoine : 405 mg/ampoule)
Excipients : disulfite de potassium, sulfite de sodium anhydre, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement de la leishmaniose viscérale (Kala-azar) et de la leishmaniose cutanée (sauf Leishmania aethiopica résistante).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Leishmaniose viscérale :
Injection intramusculaire de 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine), sans dépasser 850 mg d'antimoine, pendant au moins 20 jours consécutifs. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des parasites dans des ponctions de rate effectuées à intervalle de 14 jours.
En cas de récidive, la cure doit être immédiatement recommencée avec les mêmes doses quotidiennes.
Leishmaniose cutanée :
- A l'exception des formes à Leishmania braziliensis et Leishmania amazonensis :
  Les injections au niveau des lésions ne doivent être envisagées qu'au stade précoce. L'infiltration doit être profonde jusqu'à l'obtention d'un blanchiment complet à la base de la lésion. Un traitement par voie générale est nécessaire quand les lésions sont trop nombreuses, enflammées, ulcérées ou situées dans un endroit où des cicatrices risqueraient d'être inesthétiques ou incapacitantes, en particulier s'il y a obstruction des voies lymphatiques ou atteinte cartilagineuse.
- Traitement local :
  Injection de 1 à 3 ml à la base de la lésion, renouvelée une fois (ou 2 fois en l'absence de résultat apparent), à intervalles de 1 ou 2 jours.
- Traitement général :
  Injection intramusculaire de 10 à 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit de 37 à 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine) jusqu'à guérison clinique ou disparition du parasite dans le suc dermique recueilli par scarification, puis quelques jours au-delà.
- Pour Leishmania braziliensis (leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse) et Leishmania amazonensis (leishmaniose cutanéomuqueuse) :
  Injection intramusculaire de 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine) jusqu'à guérison et pendant :
  - au moins 4 semaines pour Leishmania braziliensis,
  - plusieurs mois pour Leishmania amazonensis.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisances rénale, cardiaque ou hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce produit contient des sulfites et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Une alimentation riche en protéines doit être administrée pendant toute la durée du traitement, celui-ci étant précédé si possible par la correction d'une éventuelle carence en fer ou de toute autre carence spécifique.
- Surveiller l'ECG, la fonction hépatique ou rénale pendant tout le traitement. En cas d'anomalies, diminuer les doses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
Il n'existe actuellement pas de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'antimoniate de méglumine.
Toutefois, en cas de leishmaniose viscérale dont l'issue peut être fatale, instaurer le traitement immédiatement.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'étude, à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Céphalées, malaise général, dyspnée, rash cutané, œdème de la face et douleurs abdominales, augmentation des enzymes hépatiques.
De très rares cas de pancréatites et d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés.
Les altérations de l'ECG sont fonction de la dose et généralement réversibles ; le plus souvent, une inversion des ondes T et un allongement de l'intervalle QT précèdent l'apparition d'une arythmie grave.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de dose totale trop élevée, atteintes hépatique (ictère grave), rénale (insuffisance rénale aiguë), cardiaque (bradycardie, allongement de l'intervalle QT, aplatissement ou inversion de l'onde T), hématopoïétique (anémie, agranulocytose), neurologique (polynévrite).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antileishmaniens (code ATC : P01CB01).
L'antimoniate de méglumine a une activité leishmanicide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Plus de 80 % est excrété sous forme inchangée dans les urines, dans les 6 heures qui suivent l'administration.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Glucantime est une solution limpide. Dans de rares cas, de petites particules peuvent être présentes dans la solution. En cas de présence de particules, bien agiter les ampoules avant utilisation. Si les particules persistent, ne pas utiliser l'ampoule.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932726677 (1997, RCP rév 17.01.11).
Prix : 57,09 € (5 ampoules de solution injectable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

GLUCIDORAL voie orale
carbutamide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Diabète

GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER® solution injectable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 10 % (limpide, incolore) : Ampoules (PP) de 10 ml, boîte de 10.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION	p ampoule
Gluconate de calcium	0,7 g
Glucoheptonate de calcium	0,328 g

Excipient : eau ppi.
Teneur en calcium : 2,23 mmol/ampoule de 10 ml (89,4 mg/ampoule de 10 ml).
pH : 5,5 à 7.

DC INDICATIONS

Calcithérapie d'urgence :
- Hypocalcémie.
- Tétanie hypocalcémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse lente.
Perfusion.
Adulte :
Suivant le degré d'urgence :
- débuter par 100 à 200 mg de calcium-élément (soit 1 à 2 ampoules) en IV lente (10 à 15 minutes) ;
- puis (ou débuter directement par) 1 à 2 mg de calcium-élément/kg/heure en perfusion.

Enfant et nourrisson :
- En général : 50 mg de calcium-élément/kg/24 heures (environ ½ ampoule/kg/24 heures) en perfusion.
- En cas d'extrême urgence : 5 mg de calcium élément/kg en IV lente (en diluant 1 ml dans 5 ml de solution isotonique) sur 10 à 15 minutes.

Enfant et adolescent :
Dans le cas de légers symptômes neuromusculaires, l'administration orale de calcium doit être privilégiée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au gluconate de calcium ou au glucoheptonate de calcium.
- Hypercalcémie, hypercalciurie.
- Chez le nouveau-né (âgé de moins de 28 jours) traité par la ceftriaxone, risque de formation d'un précipité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Incompatibilités).
- Intoxications aux digitaliques.
- Thérapie avec des digitaliques.

La seule exception pourrait être que l'administration intraveineuse de calcium soit impérative pour le traitement des symptômes d'hypocalcémie sévère mettant le patient en état de risque vital immédiat, si des thérapeutiques alternatives plus sûres ne sont pas disponibles et si l'administration de calcium par voie orale n'est pas possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie sous-cutanée ou intramusculaire.
Dans tous les cas, la surveillance du traitement se fait par contrôle de la calcémie (éventuellement électrocardiogramme).
L'injection doit se faire sur un sujet allongé.
Si le gluconate de calcium est administré non dilué, l'injection doit être extrêmement lente (10 ml en 10 à 15 minutes).
Cette solution étant à saturation, une précipitation du principe actif peut apparaître. Ne pas utiliser l'ampoule dans ce cas.
Dans le cas exceptionnel d'administration par voie intraveineuse de gluconate de calcium aux patients recevant des digitaliques, une surveillance cardiaque adaptée est obligatoire et le traitement d'urgence des complications cardiaques, telles que des arythmies sévères, doit être disponible.
Ceftriaxone : le gluconate de calcium ne doit pas être mélangé à la ceftriaxone. En cas d'administration de ceftriaxone, il est recommandé d'utiliser des voies d'abord différentes et de ne pas administrer en même temps le gluconate de calcium même si les voies d'abord sont différentes (cf Contre-indications, Effets indésirables, Incompatibilités).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Digitaliques : troubles du rythme graves, voire mortels.

A prendre en compte :
- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
  L'association avec les formes minérales du phosphore entraînant des précipitations dans le milieu est contre-indiquée. Seules des associations où le phosphore est lié à un anion organique peuvent être utilisées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées au calcium par voie injectable est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation du calcium injectable ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
En raison du passage du calcium dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles vasculaires :
- En cas de perfusion prolongée, des risques de calcifications vasculaires sous-cutanées ou viscérales peuvent survenir.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :
- Risque de nécrose tissulaire en cas d'extravasation.

Rarement, des réactions graves et quelques décès ont été rapportés chez des prématurés et des nouveau-nés à terme traités simultanément par ceftriaxone et sels de calcium. Parmi ces cas, ceftriaxone et calcium ont été administrés à des moments différents et par des voies d'abord différentes. Des précipités de ceftriaxone-sels de calcium ont été observés post-mortem dans les poumons et les reins. Le risque élevé de précipitation s'explique par le faible volume sanguin chez les nouveau-nés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Incompatibilités).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations d'une hypercalcémie sont cardiovasculaires et systémiques, et peuvent inclure hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, arythmies pouvant éventuellement entraîner un arrêt cardiaque, calcifications rénales, polyurie, polydipsie, vomissements, et déshydratation.
Le traitement repose sur l'arrêt de l'apport calcique et la réhydratation du patient. Réanimation en service spécialisé si hypercalcémie sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : calcium/élément minéral. Code ATC : A12AA03.
(A : appareil digestif et métabolisme.)
Par voie parentérale, le gluconate de calcium corrige rapidement les hypocalcémies et les manifestations neuromusculaires qui en découlent.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'excrétion est principalement urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et de génotoxicité, ont été menées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les effets observés à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme n'ont pas révélé de risque pour l'homme. Les tests in vitro de mutagenèse (Ames) n'ont pas apporté de preuve de génotoxicité. Il n'y a pas de données de cancérogenèse. Aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal n'a été menée avec du gluconate de calcium. Il n'est pas établi si le gluconate de calcium peut avoir une incidence sur les fonctions de reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Vérifier l'intégrité du contenant.
- Vérifier la limpidité de la solution ; ne pas utiliser l'ampoule en présence d'un précipité.
- Utiliser immédiatement après ouverture de l'ampoule.
- Ne pas conserver une ampoule déjà entamée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930035238 (2006, RCP rév 30.09.15) 10 amp (PP) de 10 ml.
3400955012474 (2006, RCP rév 30.09.15) 100 amp (PP) de 10 ml.

Prix : 5,52 € (10 ampoules PP de 10 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

GLUCOPHAGE ®
metformine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 850 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé sécable à 1000 mg (ovale, biconvexe, avec une barre de cassure* sur les deux faces, l'une étant gravée « 1000 » ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Metformine (DCI) chlorhydrate .... 500 mg
ou 850 mg
ou 1000 mg

(soit en metformine : 390 mg/cp à 500 mg ; 662,9 mg/cp à 850 mg ; 780 mg/cp à 1000 mg)
Excipients (communs) : povidone K 30, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose ; macrogol 400 et macrogol 8000 (cp à 1000 mg).

DC INDICATIONS

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez l'adulte, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 mL/min) :

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas. Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
  La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes.
  Comprimé à 1000 mg : chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g par jour), il est possible de remplacer 2 comprimés de Glucophage 500 mg par 1 comprimé de Glucophage 1000 mg.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter le traitement précédent et de le substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline :

- La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.
- La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujets âgés :

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60 - 89	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45 - 59	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30 - 44	1 000 mg	
< 30	-	La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique :

En monothérapie ou en association avec l'insuline :

- Glucophage peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent.
- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 1 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas.

Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Acidose lactique :

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin.

Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale :

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

Fonction cardiaque :

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé.

La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (cf Contre-indications).

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Interactions.

Intervention chirurgicale :

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Population pédiatrique :

Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par la metformine.

Aucun effet de la metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités, et particulièrement chez les enfants prépubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée.

Enfants âgés de 10 à 12 ans :

Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la tolérance de la metformine chez ces enfants ne différaient pas de l'efficacité et de la tolérance chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans.

Autres précautions :

- Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypocalorique.
- Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.
- La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémiants ou les méglitinides).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.
- Produits de contraste iodés : la metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

- Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques) : il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajustez si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.
- Les transporteurs de cations organiques (TCO) :
  La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.
  La co-administration de metformine avec :
  - les inhibiteurs de TCO1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine.
  - les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
  - les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.
  - les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peut altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

  La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs/inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale.

Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales.

ALLAITEMENT :

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité. Cependant, les données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant.

FERTILITÉ :

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme rapportée à la surface corporelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, il convient d'attirer l'attention du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémiants, l'insuline, les méglitinides).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très rare : acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : perturbation du goût.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires :

- Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Population pédiatrique :

Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie, même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien que dans de telles conditions une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiabétiques oraux ; biguanides (code ATC : A10BA02).

Mécanisme d'action :

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase.

La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité et sécurité clinique :

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré :

- Une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), p = 0,0023, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), p = 0,0034.
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1000 années-patients (p = 0,017).
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 années-patients (p = 0,011), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline, 18,9 événements pour 1000 années-patients (p = 0,021).
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul 18 événements pour 1000 années-patients (p = 0,01).

Lorsque la metformine a été utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez certains patients, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

Population pédiatrique :

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures (T_{max}) environ. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou à 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (Cmax) n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Caractéristiques des groupes de patients particuliers :

Insuffisance rénale :

Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

- Étude à dose unique : après une dose unique de chlorhydrate de metformine à 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant était similaire à celui observé chez des adultes sains.
- Étude à doses répétées : les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

5 ans (comprimés à 500 mg et à 850 mg).
3 ans (comprimé à 1000 mg).
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935281678 (1959, RCP rév 23.12.16) 30 cp 500 mg.
3400937204859 (2005, RCP rév 23.12.16) 90 cp 500 mg.
3400930448021 (1967, RCP rév 23.12.16) 30 cp 850 mg.
3400937224611 (2005, RCP rév 23.12.16) 90 cp 850 mg.
3400935601711 (2001, RCP rév 23.12.16) 30 cp 1000 mg.
3400935602312 (2001, RCP rév 23.12.16) 90 cp 1000 mg.

Prix : 1,96 € (30 comprimés à 500 mg).
5,74 € (90 comprimés à 500 mg).
3,50 € (30 comprimés à 850 mg).
10,73 € (90 comprimés à 850 mg).
3,50 € (30 comprimés à 1000 mg).
11,16 € (90 comprimés à 1000 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

GLUCOR ® 50 mg et 100 mg
acarbose

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 50 mg (rond, convexe, Ø 7 mm, rayon de courbure 10 mm ; marqué « G » et « 50 » sur une face, et la croix Bayer sur l'autre ; blanc à légèrement jaune) : Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé sécable à 100 mg (allongé, convexe, longueur 13 mm, largeur 6 mm, rayon de courbure 5,5 mm ; marqué « G » et « 100 » sur une face, et une barre de sécabilité sur l'autre ; blanc à légèrement jaune), *pouvant être divisé en 2 demi-doses égales :* Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acarbose (DCI) .... 50 mg
ou 100 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement du diabète non insulino-dépendant, en complément du régime alimentaire, **en monothérapie comme en association** aux autres thérapeutiques antidiabétiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé à 50 mg 3 fois par jour.

En fonction de l'effet observé sur les paramètres glycémiques, la posologie pourra être portée à 100 mg 3 fois par jour (utiliser Glucor 100 mg, comprimé sécable).

Dans quelques rares cas, la dose pourra être augmentée jusqu'à 200 mg 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de Glucor doivent être avalés avec un peu d'eau au début des repas ou croqués avec les premières bouchées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Appareil digestif : en raison de ses possibles effets indésirables digestifs, Glucor ne doit pas être prescrit en cas de :
  - maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption,
  - maladies inflammatoires de l'intestin,
  - ulcérations du côlon,
  - hernie intestinale majeure,
  - obstruction intestinale partielle ou prédisposition à l'obstruction intestinale.
- Insuffisant rénal sévère : en l'absence de données chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'acarbose ne devra pas être utilisé chez des patients ayant une clairance de la créatinine < 25 ml/min.
- Insuffisance hépatique sévère (par exemple cirrhose hépatique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'acarbose diminue l'hyperglycémie mais n'induit pas lui-même d'hypoglycémie. En cas d'association à un autre antidiabétique oral (par exemple sulfamides hypoglycémiants, metformine) ou à l'insuline, l'abaissement de la glycémie peut nécessiter une diminution de la posologie des médicaments associés.
- L'acarbose retardant la digestion et l'absorption du saccharose, il est recommandé d'administrer, en cas d'hypoglycémie, du glucose pour obtenir une remontée rapide de la glycémie (cf Interactions).
- En raison de l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon au cours d'un traitement par Glucor, des troubles digestifs peuvent survenir (cf Effets indésirables). Ils peuvent s'améliorer avec le temps ; l'étalement progressif de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.
- Des cas d'hépatite fulminante ont été rapportés pendant le traitement par Glucor. Le mécanisme n'est pas connu, mais Glucor pourrait contribuer à la physiopathologie multifactorielle des lésions hépatiques. En cas d'élévation du taux des transaminases, une diminution de la posologie, voire un arrêt du traitement, pourra être indiqué en particulier si cette élévation persiste.
- La surveillance des enzymes hépatiques doit être considérée au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement en particulier chez l'insuffisant hépatique (cf Effets indésirables).
- En cas de suspicion de subocclusion ou d'occlusion, le traitement doit être immédiatement arrêté (cf Effets indésirables).

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de Glucor n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans.

DC INTERACTIONS

- Pendant le traitement par Glucor, le saccharose (sucre de canne) ainsi que les aliments contenant du saccharose peuvent parfois entraîner un inconfort intestinal voir des diarrhées du fait de l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon.
- Glucor diminue l'hyperglycémie mais n'induit pas lui-même d'hypoglycémie.
En cas d'association de Glucor à un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine ou à l'insuline, la glycémie peut baisser et conduire à une hypoglycémie ; un ajustement de la posologie des médicaments associés peut être nécessaire.
Des cas isolés de choc hypoglycémique ont été rapportés.
En cas de survenue d'une hypoglycémie sévère, la biotransformation du saccharose en fructose et glucose étant plus lente pendant le traitement, le glucose doit être utilisé à la place du saccharose pour une amélioration rapide de la glycémie.
- Dans certains cas, Glucor peut interférer sur la biodisponibilité de la digoxine, nécessitant une adaptation posologique.
- L'administration simultanée de colestyramine, d'absorbants intestinaux ou de médicaments à base d'enzymes digestives doit être évitée (modification possible de l'activité de Glucor).
- La prise concomitante de Glucor et de néomycine orale peut conduire à une réduction plus importante de la glycémie postprandiale ainsi qu'à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux. Si les symptômes sont sévères, une réduction provisoire de la dose de Glucor peut être envisagée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié au diabète :

Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période périconceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié à l'acarbose :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'acarbose lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir :

La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse dans cette catégorie de patientes.

Elle fait appel impérativement à l'insuline, quel que soit le type de diabète, I ou II, gestationnel ou permanent. Dans ce dernier cas, il est recommandé d'arrêter le traitement par Glucor et de prendre le relais par l'insuline dès l'instant qu'une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament : dans ce cas, ceci ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

ALLAITEMENT :

Après l'administration d'acarbose radiomarqué chez la rate allaitante, une faible quantité a été détectée dans le lait. A ce jour, il n'existe pas de données similaires chez l'homme.

Cependant, le risque d'effets de Glucor sur l'enfant allaité ne pouvant être exclu, ce médicament n'est pas recommandé en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible sur les effets du traitement par Glucor sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables décrits dans les études contrôlées versus placebo évaluant l'effet de l'acarbose sont présentés ci-dessous par catégorie de fréquence CIOMS III (acarbose N = 8595 ; placebo N = 7278 ; statut au 10 février 2006).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Les effets indésirables issus des rapports de pharmacovigilance (statut au 31 décembre 2005) et pour lesquels les fréquences ne peuvent être estimées sont listés en fréquence non déterminée.

Système Organe-classe (MedDRA)	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Non déterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Non déterminée	Hypersensibilité au médicament et hypersensibilité (éruption, érythème, exanthème, urticaire)
Affections vasculaires	
Rare	Œdème

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Flatulence
Fréquent	Diarrhées, douleurs gastro-intestinales et abdominales
Peu fréquent	Nausées, vomissements, dyspepsie
Non déterminée	Occlusions, subocclusions, pneumatose kystique intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Ictère
Non déterminée	Hépatites potentiellement graves
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Non déterminée	Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Depuis la commercialisation, des cas de troubles hépatiques, des anomalies de la fonction hépatique et des lésions hépatiques ont été rapportés.

Des cas isolés d'hépatite fulminante avec issue fatale ont été également rapportés en particulier au Japon.

Les effets indésirables gastro-intestinaux dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Ces effets diminuent généralement au cours du traitement. Ils diminuent également lorsque le régime hypoglucidique prescrit est respecté. Si les symptômes persistent, la posologie devra être temporairement ou définitivement réduite.

Chez les patients traités par Glucor à la dose journalière recommandée de 150 mg à 300 mg, des anomalies de la fonction hépatique cliniquement significatives (valeurs des tests hépatiques supérieures à 3 fois la limite normale) ont été rarement observées. Les valeurs anormales peuvent être transitoires au cours du traitement par Glucor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage de Glucor associé à la prise de boissons et/ou d'aliments contenant des hydrates de carbone (polysaccharides, oligosaccharides ou disaccharides) peut entrainer météorisme, flatulence et diarrhées. Procéder à un traitement symptomatique des troubles digestifs (diarrhées). Cependant, en cas de surdosage en dehors des repas, aucun symptôme intestinal excessif n'est attendu. Éviter l'absorption de boissons et/ou d'aliments contenant des hydrates de carbone (poly-oligo-disaccharides) pendant les 4 à 6 heures suivant le surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (code ATC : A10BF01).

L'acarbose est un pseudotétrasaccharide, d'origine microbienne. Au niveau de la bordure en brosse de l'intestin, l'acarbose agit par inhibition compétitive des alpha-glucosidases. Il diminue ainsi la dégradation des carbohydrates (di-oligo- et polysaccharides) en monosaccharides absorbables. L'acarbose diminue donc l'hyperglycémie postprandiale, sans entraîner d'hyperinsulinémie ni de modification de poids.

Une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, a évalué les effets de l'acarbose sur 1429 sujets présentant des risques* de développer un diabète de type 2. Après un suivi d'une durée moyenne de 3,3 ans, 32 % des patients dans le groupe acarbose ont développé un diabète, *versus* 42 % dans le groupe placebo (différence statistiquement significative).

Cependant, 3 mois après l'arrêt du traitement, l'incidence des cas de diabète était similaire dans les deux groupes de traitement.

Le bénéfice clinique à long terme de ces résultats n'est pas connu.

* Patients de 40 à 70 ans dont l'IMC est compris entre 25 et 40 kg/m², présentant une glycémie plasmatique 2 heures après une charge orale en glucose comprise entre 7,8 et 11,1 mmol/l et une glycémie à jeun entre 5,6 et 7,7 mmol/l, associés à un ou plusieurs facteurs de risque suivants : histoire de diabète familial, antécédent de diabète gestationnel, dyslipidémie, hypertension artérielle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'acarbose est dégradé dans la lumière intestinale par des enzymes bactériennes et des enzymes de la muqueuse digestive. L'acarbose et son métabolite pharmacologiquement actif sont peu absorbés par la muqueuse digestive. Leur biodisponibilité absolue est de l'ordre de 1 %.

L'acarbose est peu fixé aux protéines plasmatiques (environ 15 %). Sa demi-vie d'élimination par voie orale est de 6 à 8 heures. Les métabolites inactifs formés au niveau intestinal sont absorbés et excrétés par voie urinaire dans une proportion de 35 % de la dose administrée. Dans les fèces, on retrouve 51 % de la dose administrée.

Compte tenu de sa très faible absorption digestive et de son métabolisme intestinal, la pharmacocinétique de l'acarbose n'est pas modifiée chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal modéré ou l'insuffisant hépatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933752903 (1994, RCP rév 05.04.17) 90 cp à 50 mg.
3400937206341 (1994, RCP rév 05.04.17) 270 cp à 50 mg.
3400933753153 (1994, RCP rév 05.04.17) 90 cp à 100 mg.
3400937196024 (1994, RCP rév 05.04.17) 270 cp à 100 mg.

Prix : 11,27 € (90 comprimés à 50 mg).
31,84 € (270 comprimés à 50 mg).
15,52 € (90 comprimés à 100 mg).
43,84 € (270 comprimés à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 11,27 € (90 cp à 50 mg) ; 31,84 € (270 cp à 50 mg) ; 15,52 € (90 cp à 100 mg) ; 43,84 € (270 cp à 100 mg).

Boîtes de 90 cp à 50 mg et à 100 mg : Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

GLUCOSE LAVOISIER® 30 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules de 10 ml et de 20 ml, boîtes de 10.

Modèles hospitaliers :
Ampoules de 10 ml, boîte de 100.
Ampoules de 20 ml, boîte de 50.

Solution pour perfusion : Flacons de 250 ml et de 500 ml, boîtes unitaires.

Modèle hospitalier :
Flacons de 1000 ml, pack de 6.

COMPOSITION

	p 100 ml
Glucose anhydre	30 g

(sous forme de glucose monohydraté : 33 g/100 ml)

Excipient : eau ppi.

Osmolarité : 1665 mOsm/l.

Apport calorique glucidique : 1200 kcal/l.

pH compris entre 3,5 et 6,5.

DC INDICATIONS

Ampoule :

- Traitement d'urgence de l'hypoglycémie sévère.

Flacon :

- Apport calorique glucidique.
- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires.
- Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles.
- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions, les diarrhées ou les vomissements.
- Véhicule pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est fonction de l'état clinique du malade, du poids, de l'âge, de l'alimentation et des thérapeutiques complémentaires éventuelles.

Ampoule :

Voie intraveineuse périphérique lente stricte.

Flacon :

Voie parentérale.

Perfusion par voie veineuse centrale.

Employer si possible un perfuseur à pompe électrique. Pratiquer la perfusion lentement et régulièrement sur 24 heures, à l'aide d'un cathéter veineux central dont l'extrémité distale est située à l'entrée de l'oreillette droite.

Le débit de la perfusion ne doit pas dépasser un volume correspondant à 0,5 g de glucose par minute.

DC CONTRE-INDICATIONS

Inflation hydrique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ampoule :

Solution hypertonique : l'injection intraveineuse devra être effectuée très lentement.

Flacon :

Solution hypertonique : se conformer à une vitesse de perfusion lente et régulière.

L'osmolarité de la solution impose une administration par voie veineuse centrale.

- Vérifier l'intégrité du contenant et éventuellement de son bouchage.
- Vérifier la limpidité de la solution.
- Désinfecter le bouchon du flacon.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ampoule :

- Surveiller l'état clinique et biologique, notamment la glycosurie et l'acétonurie, la kaliémie et la glycémie.
- Si nécessaire, supplémenter l'apport parentéral en potassium et en insuline.

Flacon :

- Surveiller l'état clinique et biologique, notamment l'équilibre hydrosodé, la glycosurie et l'acétonémie, la kaliémie, la phosphorémie et la glycémie.
- Si nécessaire, supplémenter l'apport parentéral en potassium et en insuline.
- Chez le diabétique, surveiller la glycémie et la glycosurie et ajuster éventuellement la posologie de l'insuline.
- Ne pas administrer du sang simultanément au moyen du même nécessaire à perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination.

DC INTERACTIONS

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Ne pas ajouter de médicament à la solution sans avoir préalablement vérifié la compatibilité de la médication additive avec la solution et le contenant (se référer à la notice du médicament à ajouter).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement, si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent être rencontrés :

- Hyperglycémie.
- Polyurie.
- Hyperosmolarité.
- Déshydratation.
- Thrombose veineuse profonde.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une hyperosmolarité, une déshydratation, une hyperglycémie, une hyperglycosurie et une diurèse osmotique.

Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Produit d'apport glucidique (B : sang et organes hématopoïétiques).

Solution hypertonique de glucose.

Ampoule : 10 ml de solution apportent 12 kcal.

Flacon : 1 litre de solution apporte 1200 kcal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le métabolisme est celui du glucose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pas de données particulières, le glucose étant un composé physiologique du plasma.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ampoule et flacon :

- Vérifier un éventuel changement de couleur et/ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.

Flacon :

- Avant adjonction d'un médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle de la solution de glucose à 30 %.
- Lorsqu'un médicament est ajouté à cette solution, le mélange doit être administré immédiatement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant ouverture.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936299689 (1997, RCP rév 24.12.10) 10 amp 10 ml.
3400956477814 (1997, RCP rév 24.12.10) 100 amp 10 ml.
3400936299740 (1997, RCP rév 24.12.10) 10 amp 20 ml.
3400956477982 (1997, RCP rév 24.12.10) 50 amp 20 ml.
3400930585146 (1998, RCP rév 04.05.16) 1 fl de 250 ml.
3400930585436 (1998, RCP rév 04.05.16) 1 fl de 500 ml.
3400955350361 (1998, RCP rév 04.05.16) 6 fl de 1000 ml.

Prix : 5,19 € (10 ampoules de 10 ml).
7,69 € (10 ampoules de 20 ml).
2,21 € (1 flacon de 250 ml).
2,79 € (1 flacon de 500 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect (flacons de 250 ml et de 500 ml).

Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

GLUCOSE LAVOISIER® 5 % et 10 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 5 % :

Ampoules (verre) de 10 ml et de 20 ml, boîtes de 10.

Flacons (verre) de 125 ml, de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml, boîtes unitaires.

Poches (PVC) suremballées de 50 ml, de 100 ml, de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml, présentations unitaires.

Flacons (PE) de 100 ml, de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml, boîtes unitaires.

Modèles hospitaliers :
Ampoules (verre) de 10 ml, boîte de 100.
Flacons (verre) de 125 ml, de 250 ml et de 500 ml, packs de 12.
Flacons (verre) de 1000 ml, pack de 6.
Flacons (PE) de 100 ml, de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml, boîtes de 10.

Solution injectable IV à 10 % :

Ampoules (verre) de 10 ml, boîte de 10.

Flacons (verre) de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml, boîtes unitaires.

Poches (PP) suremballées de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml, présentations unitaires.

Modèles hospitaliers :
Flacons (verre) de 250 ml, pack de 12.
Ampoules (PP) de 10 ml, boîtes de 10.

COMPOSITION

	p 100 ml
Glucose anhydre	5 g
ou	10 g

(soit en glucose monohydraté : 5,5 g/100 ml de solution à 5 % ; 11 g/100 ml de solution à 10 %)

Excipient : eau ppi.

Osmolarité : 278 mOsm/l (5 %) ; 555 mOsm/l (10 %).

Apport calorique glucidique : 200 kcal/l (5 %) ; 400 kcal/l (10 %).

pH compris entre 3,5 et 6,5.

DC INDICATIONS

Solution injectable à 5 % et à 10 % :

- Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles.
- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires.
- Véhicule pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate.

Solution injectable à 5 % :

- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions.

Solution injectable à 10 % :

- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions, les diarrhées ou les vomissements.
- Apport calorique glucidique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie parentérale :

- Solution injectable à 5 % : perfusion intraveineuse.
- Solution injectable à 10 % : perfusion ou injection intraveineuse.

Selon l'état clinique du malade, de 500 à 3000 ml par 24 heures en fonction du poids, de l'alimentation et des thérapeutiques complémentaires éventuelles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Inflation hydrique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Se conformer à une vitesse de perfusion intraveineuse lente pour la solution à 5 %, de perfusion ou d'injection intraveineuse lente pour la solution à 10 %, du fait du risque de voir apparaître une diurèse osmotique indésirable.
- Vérifier l'intégrité du contenant et de son bouchage (flacon).
- Vérifier la limpidité de la solution.
- Désinfecter le bouchon du flacon.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Surveiller l'état clinique et biologique, notamment l'équilibre hydrosodé, la glycosurie et l'acétonémie, la kaliémie, la phosphorémie et la glycémie.
- Si nécessaire, supplémenter l'apport parentéral en potassium et en insuline.
- Chez le diabétique, surveiller la glycémie et la glycosurie et ajuster éventuellement la posologie de l'insuline.
- Ne pas administrer de sang simultanément au moyen du même nécessaire à perfusion à cause du risque de pseudo-agglutination.

DC INTERACTIONS

Comme avec toutes les solutions parentérales, la compatibilité des additifs avec la solution doit être vérifiée avant administration de ce médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement, si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Les effets indésirables suivants peuvent être rencontrés : hyperglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hyperlactatémie, polyurie.
- Des effets indésirables peuvent être associés à la technique d'administration elle-même, comprenant : fièvre, douleur, réaction locale ou infection au niveau du site d'injection, irritation veineuse, thrombose veineuse ou phlébite s'étendant à partir du site d'injection, extravasation et hypervolémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage peut entraîner une hyperosmolarité, déshydratation, hyperglycémie, hyperglycosurie et diurèse osmotique.
Une administration prolongée ou une perfusion trop rapide peut entraîner un œdème ou une intoxication hydrique (avec hyponatrémie).
Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : produit d'apport glucidique (B : sang et organes hématopoïétiques).
Le métabolisme et les propriétés pharmacologiques du médicament sont ceux du glucose.
Solution injectable à 5 % : 10 ml de solution apportent 2,8 mmol de glucose soit 2 kcal.
Solution injectable à 10 % : 1 litre de solution apporte 400 kcal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pas de données particulières, le glucose étant un composé physiologique du plasma.

DP INCOMPATIBILITÉS
- Vérifier l'absence de changement de couleur et/ou d'une formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.
- Avant adjonction d'un médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle de la solution de glucose à 5 % et à 10 %.
- Lorsqu'un médicament est ajouté à cette solution, le mélange doit être administré immédiatement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durées de conservation :
- Ampoule verre et flacon verre (sol inj 5 % et 10 %) : 5 ans.
- Flacon PE (sol inj 5 %) et ampoule PP (sol inj 10 %) : 3 ans.
- Poche PP (sol inj 10 %) et poche PVC (sol inj 5 %) : 2 ans.

Ampoule, flacon et poche PP : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant ouverture.
Poche PVC : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution :
Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Poche :
Retirer la poche du suremballage, vérifier la limpidité de la solution et l'intégrité du contenant.
Pour les ajouts médicamenteux, injecter à la seringue au travers du site d'injection.
Pour la reconstitution des poudres et lyophilisation, utiliser un set de transfert à double aiguille.
Mettre en place le nécessaire à perfusion adapté en perforant l'accès trocardable, purger la ligne de perfusion. Régler le débit de perfusion.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Solution injectable à 5 % :
AMM 3400936299221 (1998) 10 amp (verre) de 10 ml à 5 %.
3400956477463 (1998) 100 amp (verre) de 10 ml à 5 %.
3400936299399 (1998) 10 amp (verre) de 20 ml à 5 %.
3400939097398 (2009) 1 fl (PE) de 100 ml à 5 %.
3400939097459 (2009) 10 fl (PE) de 100 ml.
3400930585955 (1998) 1 fl (verre) de 125 ml à 5 %.
3400930586327 (1998) 1 fl (verre) de 250 ml à 5 %.
3400939097510 (2010) 1 fl (PE) de 250 ml à 5 %.
3400939097688 (2009) 10 fl (PE) de 250 ml.
3400957646189 (2010) 12 fl (verre) de 125 ml à 5 %.
3400955349013 (1998) 12 fl (verre) de 250 ml à 5 %.
3400930586556 (1998) 1 fl (verre) de 500 ml à 5 %.
3400939097749 (2010) 1 fl (PE) de 500 ml à 5 %.
3400939097800 (2009) 10 fl (PE) de 500 ml.
3400955348931 (1998) 12 fl (verre) de 500 ml à 5 %.
3400930585894 (1998) 1 fl (verre) de 1000 ml à 5 %.
3400955348870 (1998) 6 fl (verre) de 1000 ml à 5 %.
3400939097978 (2010) 1 fl (PE) de 1000 ml à 5 %.
3400939098050 (2009) 10 fl (PE) de 1000 ml.
3400935425171 (1998) 1 poche (PVC) de 50 ml à 5 %.
3400935425522 (1998) 1 poche (PVC) de 100 ml à 5 %.
3400935425812 (1998) 1 poche (PVC) de 250 ml à 5 %.
3400935426291 (1998) 1 poche (PVC) de 500 ml à 5 %.
3400935426642 (1998) 1 poche (PVC) de 1000 ml à 5 %.
RCP révisés le 04.05.16.
Solution injectable à 10 % :
AMM 3400936299450 (1998) 10 amp (verre) de 10 ml à 10 %.
3400922033228 (2016) 10 amp (PP) de 10 ml à 10 %.
3400931398271 (1998) 1 fl (verre) de 250 ml à 10 %.
3400955354383 (1998) 12 fl (verre) de 250 ml à 10 %.
3400930584194 (1998) 1 fl (verre) de 500 ml à 10 %.
3400930584255 (1998) 1 fl (verre) de 1000 ml à 10 %.
3400939803296 (2009) 1 poche (PP) de 250 ml à 10 %.
3400939803418 (2009) 1 poche (PP) de 500 ml à 10 %.
3400939803708 (2009) 1 poche (PP) de 1000 ml à 10 %.
RCP révisés le 04.05.16.

Prix : 4,68 € (ampoule verre de 10 ml à 5 %).
7,09 € (ampoule verre de 20 ml à 5 %).
2,17 € (flacon verre de 125 ml à 5 %).
1,72 € (flacon verre de 250 ml à 5 %).
1,94 € (flacon verre de 500 ml à 5 %).
2,56 € (flacon verre de 1000 ml à 5 %).
1,52 € (poche PVC de 50 ml à 5 %).
1,69 € (poche PVC de 100 ml à 5 %).
1,72 € (poche PVC de 250 ml à 5 %).
1,94 € (poche PVC de 500 ml à 5 %).
2,56 € (poche PVC de 1000 ml à 5 %).
1,80 € (poche PP de 250 ml à 10 %).
2,03 € (poche PP de 500 ml à 10 %).
2,70 € (poche PP de 1000 ml à 10 %).
Remb Séc soc à 65 % (sauf solution injectable à 10 % en ampoules et flacons verre). Collect (sauf solution injectable à 5 % en ampoules verre).
Modèles hospitaliers : Collect.
Flacons (PE) boîtes unitaires de 100 ml, de 250 ml, de 500 ml et de 1000 ml : non remb Séc soc et non agréé Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

GLUCOVANCE ®
metformine, glibenclamide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 500 mg/2,5 mg (ovale, biconvexe, gravé « 2,5 » sur une face ; orange) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé à 500 mg/5 mg (ovale, biconvexe, gravé « 5 » sur une face ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé à 1000 mg/5 mg (ovale, biconvexe, gravé « 1000 » sur une face et « 5 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Metformine (DCI) chlorhydrate .... 500 mg
ou 1000 mg
(soit en metformine : 390 mg/cp à 500 mg ; 780 mg/cp à 1000 mg)
Glibenclamide (DCI) .... 2,5 mg
ou 5 mg
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K 30, stéarate de magnésium.
Pelliculage :
Comprimé à 500 mg/2,5 mg : Opadry OY-L-24808 orange (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol, oxydes de fer jaune, rouge et noir E172).
Comprimé à 500 mg/5 mg : Opadry 31-F-22700 jaune (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol, oxydes de fer jaune et rouge E172, laque de jaune de quinoléine E 104).
Comprimé à 1000 mg/5 mg : Opadry II OY-L-28900 blanc (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol 4000).
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Réservé à l'adulte.
Généralités :
Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle (glycémie, HbA1c).
Glucovance 500 mg/5 mg doit être préférentiellement utilisé chez des patients insuffisamment équilibrés par Glucovance 500 mg/2,5 mg.
Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 ml/min) :
Initiation du traitement :
Le traitement sera débuté avec le dosage de la combinaison fixe correspondant aux doses de metformine et de glibenclamide initialement prescrites. La posologie sera ensuite progressivement augmentée, si besoin, en fonction des résultats biologiques.
Adaptation posologique :
L'adaptation posologique se fera toutes les 2 semaines ou plus, par palier de 1 comprimé de chlorhydrate de metformine/glibenclamide 500 mg/2,5 mg (pour Glucovance 500 mg/2,5 mg et Glucovance 1000 mg/5 mg), ou 1 comprimé de chlorhydrate de metformine/glibenclamide 500 mg/5 mg (pour Glucovance 500 mg/5 mg), en fonction des résultats glycémiques.
Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale et éviter la survenue d'hypoglycémies.
Chez les patients déjà traités par une association de metformine et de glibenclamide, il est possible de remplacer 2 comprimés de chlorhydrate de metformine/glibenclamide 500 mg/2,5 mg par 1 comprimé de Glucovance 1000 mg/5 mg.
Posologie maximale recommandée :
Glucovance 500 mg/2,5 mg :
- La posologie maximale recommandée est de 6 comprimés par jour.

Glucovance 500 mg/5 mg :
- La posologie maximale recommandée est de 3 comprimés par jour.
- Exceptionnellement, une posologie de 4 comprimés peut être nécessaire.

Glucovance 1000 mg/5 mg :
- La posologie maximale recommandée est de 3 comprimés par jour.

Association à un traitement à l'insuline :
Aucune donnée clinique n'est disponible en association à un traitement par insuline.
Insuffisance rénale :
Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.
La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 ml/min.
Si aucun dosage adéquat de Glucovance n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG ml/min	Metformine	Glibenclamide
60 - 89	La dose journalière maximale est de 3000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Aucune réduction de dose requise.
45 - 59	La dose journalière maximale est de 2000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 10,5 mg.
30 - 44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 10,5 mg. L'initiation du traitement n'est pas recommandée en raison du risque d'hypoglycémie.
< 30	La metformine est contre-indiquée.	

Population gériatrique :
La posologie de Glucovance doit être adaptée à la fonction rénale (commencer par 1 comprimé de Glucovance 500 mg/2,5 mg). Un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sujet âgé de 65 ans et plus : la posologie initiale et les doses d'entretien du glibenclamide doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Le traitement doit débuter avec la plus petite dose disponible et augmenter progressivement si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
L'utilisation de Glucovance n'est pas recommandée chez l'enfant (cf Pharmacodynamie).
MODE D'ADMINISTRATION :
La répartition des prises dépend de la posologie quotidienne pour un patient donné, soit :
- 1 prise par jour, le matin avec le petit déjeuner, pour une posologie de 1 comprimé par jour ;
- 2 prises par jour, matin et soir, pour une posologie de 2 ou 4 comprimés par jour (Glucovance 500 mg/2,5 mg et 500 mg/5 mg) ou pour une posologie de 2 comprimés par jour (Glucovance 1000 mg/5 mg) ;
- 3 prises par jour, matin, midi et soir, pour une posologie de 3, 5, 6 comprimés par jour (Glucovance 500 mg/2,5 mg) ou pour une posologie de 3 comprimés par jour (Glucovance 500 mg/5 mg et 1000 mg/5 mg).

Les comprimés doivent être pris au moment des repas.
La répartition des prises sera adaptée en fonction des habitudes alimentaires de chaque patient. Cependant, toute prise de comprimé doit être suivie d'un repas suffisamment riche en glucides afin d'éviter la survenue d'épisodes hypoglycémiques.
En cas d'administration concomitante de Glucovance avec un chélateur des acides biliaires, il est recommandé de prendre Glucovance au moins 4 heures avant le chélateur des acides biliaires afin de minimiser le risque de diminution d'absorption (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la metformine, au glibenclamide, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Diabète de type 1 (insulinodépendant), précoma diabétique.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle qu'insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Porphyrie.
- Allaitement.
- Miconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Acidose lactique :
L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.
En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.
Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).
Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.
Hypoglycémie :
Ce médicament contenant un sulfamide hypoglycémiant, Glucovance expose au risque de survenue d'épisodes hypoglycémiques. Après l'initiation du traitement, une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'éviter la survenue d'hypoglycémies.
Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris la prise de petit déjeuner). Il est important que la prise de glucides soit régulière ; le risque d'hypoglycémies étant augmenté par la prise tardive d'un repas, par une alimentation insuffisante ou par un repas non équilibré en glucides. L'hypoglycémie survient préférentiellement en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration concomitante d'autres médicaments hypoglycémiants.
Diagnostic :
Les symptômes d'hypoglycémie sont : céphalées, faim, nausées, vomissements, fatigue extrême, troubles du sommeil, insomnie, agressivité, concentration et réactivité diminuées, dépression, confusion, troubles de l'élocution, troubles visuels, tremblements, paralysies et paresthésie, vertige, délire, convulsions, somnolence, perte de connaissance, respiration superficielle et bradycardie.
En raison d'une contre-régulation due à l'hypoglycémie, peuvent également survenir : sueurs, peur, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie. Ces symptômes peuvent être absents quand l'hypoglycémie survient lentement, en cas de neuropathie végétative ou si le patient est traité par bêtabloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ou d'autres sympathomimétiques.
Traitement de l'hypoglycémie :
Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés par un apport glucidique immédiat. Une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire seront effectuées.
Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant un traitement immédiat avec du glucose par voie intraveineuse, et ceci dès que la cause est diagnostiquée ou suspectée avant l'hospitalisation immédiate du patient.
Une sélection soigneuse des patients, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate des patients sont nécessaires pour diminuer le risque d'épisodes hypoglycémiques. Si le patient connaît des épisodes répétés d'hypoglycémie sévères ou des épisodes répétés d'hypoglycémie dont il n'a pas conscience, un traitement antidiabétique autre que Glucovance doit être envisagé.
Facteurs favorisant l'hypoglycémie :
- administration concomitante d'alcool, en particulier chez des patients à jeun ;
- refus ou incapacité du patient à coopérer, en particulier chez le sujet âgé ;
- malnutrition, horaires irréguliers des repas, saut de repas, période de jeûne ou modification du régime ;

- déséquilibre entre exercice physique et prise de glucides ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- surdosage en Glucovance ;
- certains désordres endocriniens : insuffisance thyroïdienne, insuffisance hypophysaire et surrénale ;
- administration concomitante de certains autres médicaments : cf Interactions.

Patients âgés :
L'âge ⩾ 65 ans a été identifié comme un facteur de risque d'hypoglycémie chez les patients traités par sulfonylurées. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le patient âgé. La posologie initiale et les doses d'entretien du glibenclamide doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisances rénale et hépatique :
La pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie de Glucovance peuvent être modifiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère.
En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.

Information du patient :
Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. De même, le risque de survenue d'une acidose lactique doit être évoqué devant des signes non spécifiques tels que des crampes musculaires accompagnées de troubles digestifs, de douleurs abdominales, d'une asthénie sévère, d'une dyspnée acidosique, d'une hypothermie et d'un coma.
Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, du suivi d'un programme d'exercice physique régulier ainsi que de la surveillance régulière de la glycémie.

Déséquilibre glycémique :
En cas d'intervention chirurgicale ou de toute autre cause de décompensation du diabète, une insulinothérapie temporaire doit être envisagée en remplacement de ce traitement.
Les symptômes d'hyperglycémie peuvent être : polyurie, soif intense et peau sèche.

Fonction rénale :
Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

Administration de produits de contraste iodés :
L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Interactions.

Utilisation concomitante du glibenclamide avec d'autres produits médicaux :
L'utilisation concomitante du glibenclamide avec l'alcool, la phénylbutazone ou le danazol n'est pas recommandée (cf Interactions).

Intervention chirurgicale :
Glucovance doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Autres précautions :
- Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime hypocalorique.
- La pratique d'exercice physique régulier est nécessaire en même temps qu'un traitement par Glucovance.
- Les analyses biologiques recommandées (glycémie, HbA1c) pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.
- Le traitement des patients atteints d'un déficit en G6PD par des sulfamides hypoglycémiants peut entraîner une anémie hémolytique. Dans la mesure où le glibenclamide appartient à la classe chimique des sulfamides hypoglycémiants, il doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'un déficit en G6PD et une alternative thérapeutique sans sulfamides hypoglycémiants doit être envisagée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
Liées au glibenclamide :
- Miconazole (voie générale, gel buccal) : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma (cf Contre-indications).

Déconseillées :
Liées aux sulfamides hypoglycémiants :
- Alcool : effet antabuse (intolérance à l'alcool), notamment pour chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue d'un coma hypoglycémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Phénylbutazone (voie générale) : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides (déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance ; adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.

Liées à tous les antidiabétiques :
- Danazol : si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Liées à la metformine :
- Alcool : une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Produits de contraste iodés : Glucovance doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie, et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Nécessitant des précautions d'emploi :
Liées à tous les antidiabétiques :
- Chlorpromazine : à fortes posologies (100 mg par jour de chlorpromazine) : élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).
  Précautions d'emploi : prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.
- Corticoïdes (gluco) et tétracosactide, voies générale et locale : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).
  Précautions d'emploi : prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Sympathomimétiques bêta-2 : élévation de la glycémie par effet bêta-2 stimulant.
  Précautions d'emploi : prévenir le patient, renforcer la surveillance glycémique et modifier éventuellement le traitement avec passage à l'insuline.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (par ex, captopril, énalapril) : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent réduire la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de Glucovance pendant le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et après son arrêt.

Liées à la metformine :
Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.
- Les transporteurs de cations organiques (TCO) :
  La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.
  La coadministration de metformine avec :
  - les inhibiteurs de TCO1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine ;
  - les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine ;
  - les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine ;
  - les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peut altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

  La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont coadministrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs/inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

Liées au glibenclamide :
- Bêtabloquants : tous les bêtabloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie). La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité des hypoglycémies. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, la surveillance glycémique.
- Fluconazole : augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient, renforcer la surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.
- Bosentan : risque de diminution de l'effet hypoglycémiant du glibenclamide, du fait de la diminution de sa concentration plasmatique par le bosentan. Une augmentation du risque d'élévation des enzymes hépatiques a été signalée chez des patients recevant du glibenclamide de manière concomitante avec le bosentan. Prévenir le patient, surveiller la glycémie et les enzymes hépatiques, et adapter la posologie du traitement antidiabétique si nécessaire.
- Chélateurs des acides biliaires : l'administration simultanée de chélateurs des acides biliaires réduit la concentration plasmatique de glibenclamide et peut diminuer l'effet hypoglycémique. Cet effet n'est pas observé si le glibenclamide est administré dans un certain laps de temps avant la prise de l'autre médicament. Il est recommandé de prendre Glucovance au moins 4 heures avant un chélateur des acides biliaires.

Autres interactions :

Associations à prendre en compte :
Liées au glibenclamide :
- Desmopressine : diminution de l'activité antidiurétique de la desmopressine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune donnée préclinique et clinique sur des grossesses exposées à Glucovance n'est disponible.

Risque lié au diabète :
Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période périconceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié à la metformine (cf Sécurité préclinique) :
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.
Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales.

Risque lié au glibenclamide (cf Sécurité préclinique) :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un effet malformatif ou fœtotoxique du glibenclamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir :
La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse pour cette catégorie de patientes. Glucovance ne doit pas être utilisé comme traitement antidiabétique pendant toute la durée de la grossesse. Seule l'insuline doit être utilisée pour obtenir un équilibre glycémique adéquat.
Il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant qu'une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament.
Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

ALLAITEMENT :
La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité par des femmes traitées exclusivement avec de la metformine. Cependant, en l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel du glibenclamide dans l'espèce humaine, et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée dans l'espèce humaine rapportée à la surface corporelle.
La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration orale de doses de glibenclamide de 100 et 300 mg/kg/jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit, qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de Glucovance en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses.
Des troubles visuels transitoires peuvent apparaître au début du traitement en raison d'une baisse de la glycémie.
Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par Glucovance. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent : > 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Rare : leucopénie, thrombopénie.
- Très rare : agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : crises de porphyries hépatiques et cutanées.
- Très rare :
  - Acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.
  - Effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : perturbations du goût.

Affections oculaires :
- Des troubles visuels temporaires peuvent apparaître lors de l'initiation du traitement, dus à la diminution de la glycémie.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour éviter ces troubles digestifs, il est recommandé d'administrer Glucovance en 2 ou 3 prises dans la journée. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Des réactions croisées avec les sulfamides et leurs dérivés peuvent survenir.
- Rare : réactions cutanées telles que prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse.
- Très rare : vascularite allergique cutanée ou viscérale, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, photosensibilisation, urticaire pouvant évoluer vers un choc anaphylactique.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatites nécessitant l'interruption du traitement.

Investigations :
- Peu fréquent : élévation moyenne à modérée de l'uricémie et de la créatininémie.
- Très rare : hyponatrémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison de la présence d'un sulfamide hypoglycémiant, un surdosage peut entraîner une hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison de la présence de metformine, un surdosage important ou l'existence de facteurs de risque associés peuvent conduire à une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.
La clairance plasmatique du glibenclamide peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison du glibenclamide aux protéines, le glibenclamide n'est pas éliminé par dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association d'un biguanide et d'un sulfamide hypoglycémiant (code ATC : A10BD02).
La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :
- en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase.
La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).
Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides. Dans les études cliniques conduites jusqu'à présent avec l'association metformine/glibenclamide, ces effets favorables sur le métabolisme lipidique n'ont pas été retrouvés.
Le glibenclamide, sulfamide de deuxième génération à demi-vie de moyenne durée, diminue rapidement la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta dans les îlots de Langerhans. La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est primordiale.
Chez le diabétique, l'administration de glibenclamide entraîne une majoration de la réponse insulinotrope postprandiale. Les réponses postprandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C restent augmentées après au moins 6 mois de traitement.
La metformine et le glibenclamide agissent par des mécanismes distincts mais complémentaires au niveau de sites d'actions différents. Le glibenclamide stimule la sécrétion pancréatique d'insuline ; la metformine, par son action sur la sensibilité périphérique (muscle squelettique) et hépatique à l'insuline, diminue la résistance cellulaire périphérique à l'insuline.
Chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés par un traitement par la metformine ou le glibenclamide en monothérapie, associé à un régime adapté et à l'exercice physique, les résultats d'essais cliniques randomisés en double aveugle contre des produits de référence ont montré un effet additif de l'association metformine/glibenclamide sur le contrôle glycémique.

Population pédiatrique :
Une étude clinique de 26 semaines, randomisée en double aveugle, chez 167 patients pédiatriques âgés de 9 à 16 ans avec un diabète de type 2, insuffisamment équilibrés par un régime et l'exercice physique, avec ou sans traitement antidiabétique oral, a montré qu'une association fixe de chlorhydrate de metformine 250 mg et de glibenclamide 1,25 mg n'était pas plus efficace que le chlorhydrate de metformine ou le glibenclamide dans la réduction de l'HbA1c de base. Par conséquent, Glucovance ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées à l'association :
La biodisponibilité de la metformine et du glibenclamide au sein de l'association est comparable à celle observée lors de la prise simultanée d'un comprimé de glibenclamide et d'un comprimé de metformine.
La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité de la metformine au sein de l'association. La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité du glibenclamide, mais augmente sa vitesse d'absorption.

Liées à la metformine :
Absorption :
Après une administration orale d'un comprimé de metformine, la concentration maximale plasmatique (Cmax) est atteinte en 2 h 30 (Tmax) environ.
Chez le sujet sain, la biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine à 500 mg ou à 850 mg est d'environ 50 à 60 %. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les selles est de 20 à 30 %.
Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques de metformine à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (Cmax) n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales.
Distribution :
La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes.
Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment.
Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.
Biotransformation :
La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.
Élimination :
La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, indiquant une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.
En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination et entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Liées au glibenclamide :
Absorption :
Après une administration orale, le glibenclamide est très fortement absorbé (> 95 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 4 heures.
Distribution :
Le glibenclamide est fortement lié à l'albumine plasmatique (99 %), pouvant expliquer certaines interactions médicamenteuses.
Biotransformation :
Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en deux métabolites. L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme et ralentit de manière importante son élimination.
Élimination :
Le glibenclamide est éliminé sous forme de métabolites par voie biliaire (60 %) et rénale (40 %). L'élimination est complète en 45 à 72 heures.
La demi-vie d'élimination terminale est de 4 à 11 heures.
L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, proportionnellement à la sévérité de l'atteinte rénale, jusqu'à une clairance de la créatinine de 30 ml/min.
Ainsi, l'élimination du glibenclamide n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale tant que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/min.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas de différence dans la pharmacocinétique du glibenclamide et de la metformine entre des patients pédiatriques et des adultes en bonne santé, de même poids et de même sexe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association. L'évaluation des données de sécurité précliniques de chacun des constituants, metformine et glibenclamide, basées sur des études conventionnelles de toxicité après des doses répétées, de génotoxicité, et de carcinogenèse n'a pas montré de risque particulier pour l'homme.
Les études réalisées chez l'animal avec la metformine et le glibenclamide n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects pendant la grossesse, le développement fœtal et embryonnaire, la mise bas ou le développement postnatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935801623 (2001, RCP rév 23.12.16) 30 cp 500 mg/2,5 mg.
3400935802804 (2001, RCP rév 23.12.16) 30 cp 500 mg/5 mg.
3400935026538 (2010, RCP rév 23.12.16) 30 cp 1000 mg/5 mg.

Prix conseillé :
5,04 € (30 comprimés à 500 mg/2,5 mg).
7,21 € (30 comprimés à 500 mg/5 mg).
9,38 € (30 comprimés à 1000 mg/5 mg).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

GLYCÉROL/VASELINE/PARAFFINE PIERRE FABRE SANTÉ

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 15 %/8 %/2 % (blanche, onctueuse) *:* Tube (PEBD) de 250 g.

COMPOSITION

	p 100 g
Glycérol	15 g
Vaseline	8 g
Paraffine liquide	2 g

Excipients : monostéarate de glycérol, acide stéarique, polydiméthylcyclosiloxane, diméticone, macrogol 600, trolamine, parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis.
Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte et l'enfant, y compris le nourrisson, appliquer la crème en couche mince sur les zones à traiter une à deux fois par jour, ou plus si nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas avaler.
Il est recommandé de ne pas appliquer sur une lésion infectée ou sous pansement occlusif.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucun effet n'est attendu sur la grossesse car l'exposition systémique au glycérol, à la vaseline et à la paraffine est négligeable. Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Compte tenu de la nature des principes actifs, aucun risque n'est attendu. Il est seulement recommandé de ne pas appliquer Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé sur la poitrine au cours de l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucun effet n'est attendu sur la fertilité car l'exposition systémique au glycérol, à la vaseline et à la paraffine est négligeable.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation de ce médicament les effets indésirables suivants : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquences des effets indésirables	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, dermatite, eczéma, érythème, prurit, rash
Fréquence indéterminée	Sensation de brûlure de la peau
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réactions au site d'application*
Fréquence indéterminée	Eczéma au site d'application

* Irritation, rougeur, douleur ou démangeaison au niveau du site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Émollient et protecteur cutané (code ATC : D02AC).
Crème émolliente et hydratante.
Les mécanismes d'action de ce médicament sont les suivants :
- Diminution de la perte insensible en eau : la vaseline et la paraffine forment une couche lipidique limitant la perte en eau du stratum corneum et permettant de maintenir en son sein des substances hydrosolubles et hygroscopiques.
- Augmentation de l'hydratation des couches superficielles de la peau en raison du pouvoir hygroscopique du glycérol et de sa pénétration dans l'épiderme.

L'effet protecteur cutané a également été mis en évidence par des tests *ex vivo* réalisés sur des implants tissulaires délipidés. Ces tests ont montré une restructuration rapide de la barrière lipidique avec démonstration de l'activité émolliente, impliquant la restauration de l'homéostasie des jonctions cornéodesmosomiales.
Ces propriétés démontrées dans le cadre d'études pharmaco-cliniques sur des modèles validés favorisent la restauration de l'état hydrique et la fonction barrière de la peau, ce qui est de nature à réduire les phénomènes d'irritation, prurit et grattage.
L'ensemble de ces propriétés a été objectivé dans le cadre d'études cliniques représentatives d'un état de sécheresse cutanée chez les enfants :
- Ichtyose : étude en double aveugle versus placebo pendant 28 jours suivi d'une période en ouvert de 2 mois.
  Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé améliore significativement la symptomatologie évaluée par le score SRRC (Scaling, Roughness, Redness, Cracks fissures) : 65 % de répondeurs sous ce médicament, contre 50 % sous excipient, la réponse étant définie par une diminution du score SRRC d'au moins 50 %.
  La diminution du score SRRC était significativement supérieure (p < 0,05) aux jours 14 et 28 chez les patients traités avec Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé par rapport au groupe placebo (période en double aveugle). Pendant la période en ouvert, il a été observé une diminution significative (p < 0,01) du score SRRC ainsi que du prurit jusqu'au jour 84 chez les patients traités avec Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé.
- Dermatite atopique chez l'enfant : étude en double aveugle versus placebo pendant 28 jours suivi d'une période en ouvert pendant 2 mois avec réintroduction de Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé chez les patients qui rechutent au jour 56.
  Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé améliore significativement l'état de sécheresse de la peau chez les patients présentant une xérose modérée à sévère (Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé : 43 % versus placebo 29 %, p < 0,001) pendant la période en double aveugle (J1 à J28). L'amélioration significative de la dermatite atopique chez les patients présentant une xérose modérée à sévère est observée dès le jour 7. La différence observée sur la xérose augmente avec le temps du jour 7 jusqu'au jour 28.
  Lorsque Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé est appliqué sur une peau xérotique, l'index d'hydratation mesuré au cornéomètre atteint au jour 28 les valeurs d'une hydratation normale (> 40 unités de cornéomètre).
  Les résultats observés pendant la période en ouvert (J29 à J84) montrent que chez les patients répondeurs, l'arrêt de l'émollient entraîne une rechute de la xérose et chez les non-répondeurs, l'introduction ou la poursuite du traitement émollient après le jour 28 conduit à une amélioration de la xérose.

Les résultats de ces études cliniques mettent en évidence l'intérêt du traitement à long terme avec Glycérol/Vaseline/Paraffine Pierre Fabre Santé :
- chez les patients répondeurs, l'arrêt du traitement conduit à une aggravation de la xérose et de la dermatose ;
- la reprise du traitement conduit à une amélioration de la xérose et de la dermatose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques montrent une bonne tolérance cutanée de ce médicament confirmée par ailleurs chez l'Homme. La crème se révèle non irritante pour les yeux. Dépourvu de potentiel photo-toxique, elle présente, chez l'animal, un faible potentiel sensibilisant et photosensibilisant mais le risque est considéré comme négligeable chez l'Homme en raison de l'absence d'absorption au-delà de 290 nm.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Conserver le tube soigneusement fermé.
Durée de conservation après 1re ouverture : 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400926674359 (2012, RCP rév 07.03.17).
Prix : 2,32 € (tube de 250 g).
Remb Séc soc à 15 % et agréé Collect dans la seule indication « état de sécheresse cutanée liée à la dermatite atopique ou à des états ichtyosiques ».

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

GLYCO-THYMOLINE 55®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buccale (rouge) : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION

	p flacon
Benzoate de sodium	5,355 g
Salicylate de sodium	236 mg
Borate de sodium	5,25 g
Thymol	97 mg
Cinéole	197 mg
Lévomenthol (DCI)	97 mg

Excipients : huile essentielle de pin sylvestre, bicarbonate de sodium, glycérol, alcool, polysorbate 80, rouge cochenille A (E 124), eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Ne pas avaler, ne pas appliquer sur la peau ou les muqueuses autres que la muqueuse buccale.
Usage buccal, 2 à 3 fois par jour.

- Application du produit non dilué sur les zones à traiter, à l'aide de compresses ou d'un coton.
- Ce produit peut s'employer en bains de bouche : utiliser le produit dilué pour moitié avec de l'eau chaude.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Enfant de moins de 6 ans, compte tenu de la forme pharmaceutique.
- Hypersensibilité aux salicylés ou à l'un des autres constituants.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé. En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
- Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (menthol, eucalyptol, thymol) qui ont pu entraîner, à dose excessive, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les conseils d'administration et la posologie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de terpènes.
- Dès l'ouverture du flacon, une contamination microbienne est possible.

DC **INTERACTIONS**

L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter, compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...).
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A éviter durant la grossesse et l'allaitement, faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Risque de sensibilisation à l'acide salicylique.
- En raison de la présence de terpènes (menthol, eucalyptol, thymol) et en cas de non-respect des doses préconisées : possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé, risque de convulsions chez l'enfant.
- Possible irritation locale.

DC **SURDOSAGE**

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation de cette solution en bain de bouche.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : stomatologie, traitement local à visée antiseptique (A : appareil digestif et métabolisme).
Les dérivés terpéniques (eucalyptol, menthol, thymol) peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930454114 (1975/97, RCP rév 06.10.11).
Non remb Séc soc.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

GLYDIUM voie orale
gliclazide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Diabète

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

GLYPRESSINE® 1 mg/5 ml poudre et solvant pour solution injectable (IV)
terlipressine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable (IV) à 1 mg/5 ml : Flacons de poudre + ampoules de solvant (5 ml), boîtes de 5.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Terlipressine (DCI) acétate	1 mg

Excipient : D-mannitol.

Solvant : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau ppi.

DC **INDICATIONS**

- Traitement d'urgence des hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes, en l'attente d'un traitement endoscopique.
- Traitement du syndrome hépatorénal de type 1, caractérisé par une insuffisance rénale aiguë et spontanée, chez les malades atteints d'une cirrhose sévère avec ascite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Glypressine est administrée par voie intraveineuse :

- Dans les ruptures de varices œsophagiennes :
  - un bolus de 2 mg, toutes les 4 heures, jusqu'au contrôle initial du saignement et pendant 48 heures maximum ; ce bolus sera réduit à 1 mg pour les sujets de poids inférieur à 50 kg ;
  - suivi **éventuellement** d'un bolus de 1 mg, toutes les 4 heures, pendant 3 jours au maximum.

  La durée de traitement ne doit pas excéder 5 jours.
- Dans le syndrome hépatorénal de type 1 :
  3 à 4 mg par 24 heures en 3 ou 4 administrations.
  En l'absence de toute diminution de la créatininémie au bout de 3 jours de traitement, il est conseillé d'arrêter le traitement par Glypressine.
  Dans les autres cas, le traitement par Glypressine sera poursuivi jusqu'à l'obtention soit d'une créatininémie inférieure à 130 µmol/l, soit d'une baisse d'au moins 30 % de la créatininémie par rapport à la valeur mesurée au moment du diagnostic de syndrome hépatorénal.
  La durée moyenne standard de traitement est de 10 jours.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la terlipressine ou aux excipients.
- Choc d'origine septique.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants :

- Syndrome coronarien aigu, insuffisance coronaire ou antécédent d'infarctus du myocarde récent.
- Troubles du rythme cardiaque.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Insuffisance vasculaire cérébrale et accident vasculaire cérébral d'origine ischémique.
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- Asthme, insuffisance respiratoire.
- Insuffisance rénale chronique sévère.
- Âge supérieur à 70 ans.

La terlipressine doit être administrée par voie intraveineuse stricte. En effet, le passage extraveineux du produit est susceptible de provoquer une nécrose cutanée.
L'évolution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle doit être contrôlée au cours du traitement.
Une surveillance de la diurèse et de l'ionogramme sanguin doit être pratiquée dans le cas d'un traitement se prolongeant durant plusieurs jours.
Avant d'initier un traitement par la terlipressine dans le SHR de type I, les éléments suivants devront être pris en compte, pour éliminer en particulier le diagnostic de nécrose tubulaire :

- diminution de la filtration glomérulaire indiquée par une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min ou une créatininémie supérieure à 130 µmol/l ;
- absence de choc, d'infection bactérienne en cours, de traitement récent ou actuel par des médicaments néphrotoxiques, ou de perte liquidienne gastro-intestinale (perte de poids supérieure à 500 g/j pendant plusieurs jours chez les malades avec ascite sans œdème périphérique, ou supérieure à 1000 g/j chez les patients avec des œdèmes périphériques) ;
- pas d'amélioration de la fonction rénale (chute de la créatininémie inférieure à 130 µmol/l ou augmentation de la clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) à la suite d'un arrêt du traitement diurétique et d'un remplissage vasculaire avec 1,5 l de sérum salé isotonique ou de 60 à 80 g/j d'albumine ;
- protéinurie inférieure à 0,5 g/l et absence de maladie rénale obstructive sur une échographie.

Le bénéfice de la terlipressine sur la survie des patients présentant un syndrome hépatorénal de type 1 n'a pas, à ce jour, été validé.
Enfants et personnes âgées : une attention particulière doit être apportée lors du traitement des enfants et des personnes âgées, car l'expérience est limitée dans cette population. Il n'y a pas de données disponibles concernant la posologie recommandée dans cette population.
Ce médicament contient du sodium (45 mg soit 0,77 mmol par ampoule de solvant). Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose de 1mg de terlipressine administré c'est-à-dire « sans sodium ». Cependant si la dose de terlipressine est de 2 mg, il sera nécessaire de le prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC **INTERACTIONS**

L'effet hypotenseur des bêta-bloquants non sélectifs sur la veine porte est augmenté avec la terlipressine. Un traitement concomitant avec des médicaments ayant un effet bradycardisant connu (par exemple le propofol, le sufentanil) peut abaisser la fréquence et le débit cardiaque. Ces effets sont dus à l'inhibition réflexogène de l'activité cardiaque par l'intermédiaire du nerf vague en raison de l'élévation de la pression artérielle.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

L'utilisation de Glypressine est contre-indiquée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.
En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales ont mis en évidence un effet malformatif (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).
Il a été montré que Glypressine provoque des contractions utérines et augmente la pression intra-utérine à un stade précoce de la grossesse et peut diminuer le débit sanguin utérin. Glypressine peut avoir des effets nocifs sur la grossesse et le fœtus.
L'avortement spontané et des malformations ont été démontrés chez le lapin après traitement par la terlipressine.

ALLAITEMENT : On ne sait pas si la terlipressine est excrétée dans le lait maternel humain. L'excrétion de la terlipressine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision de continuer ou interrompre l'allaitement ou de continuer ou interrompre le traitement par terlipressine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par la terlipressine pour la mère.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Aucune étude n'a été faite concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA (Système Organes Classe [SOC])	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyponatrémie en l'absence de surveillance des apports liquidiens
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, douleurs thoraciques, infarctus du myocarde, surcharge liquidienne avec œdème pulmonaire, torsade de pointes, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasoconstriction périphérique, ischémie périphérique, pâleur du visage, hypertension
Peu fréquent	Ischémie intestinale, cyanose périphérique, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Détresse respiratoire, insuffisance respiratoire
Rare	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Crampes abdominales transitoires, diarrhées transitoires
Peu fréquent	Nausées transitoires, vomissements transitoires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Nécrose de la peau
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Hypertonie utérine, ischémie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Nécrose au site d'injection

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de poussée hypertensive sévère, un traitement par vasodilatateur de type alpha-bloquant pourra être instauré.
La dose recommandée (2 mg/4 heures) ne doit pas être dépassée car le risque d'effets indésirables circulatoires graves est dose-dépendant.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Hormone de la post-hypophyse (code ATC : H01BA04 ; H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues).
La terlipressine est une hormone de synthèse qui diminue la pression portale chez les malades atteints d'hypertension portale ; cette réduction résulte d'une vasoconstriction dans le territoire portal.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

La demi-vie plasmatique de distribution de la terlipressine est égale en moyenne à 9 minutes ; sa demi-vie d'élimination est égale en moyenne à 55 minutes.
Sous l'action des endopeptidases plasmatiques et tissulaires, la terlipressine est progressivement métabolisée en lysine-vasopressine qui est l'hormone biologiquement active. Celle-ci apparaît dans le plasma entre 40 et 60 minutes après l'injection de la terlipressine et sa concentration maximale est observée au bout de 120 minutes. La libération de la lysine-vasopressine persiste pendant au moins 180 minutes.
Un pourcentage très faible de la dose administrée est retrouvé dans les urines : environ 1 % sous forme de terlipressine et 10 fois moins sous forme de lysine-vasopressine.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Données de reprotoxicité : chez le lapin, l'administration de terlipressine à la dose de 0,1 mg/kg de J6 à J18 de la gestation provoque des avortements ainsi que des malformations fœtales.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Avant reconstitution : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
A conserver à l'abri de la lumière.
La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 7 jours entre 2 °C et 8 °C et à 25 °C, à l'abri de la lumière.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit devra être utilisé immédiatement. En cas d'une utilisation non immédiate, les durées et conditions après reconstitution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas normalement excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur), à moins que la reconstitution n'ait été réalisée sous conditions contrôlées et aseptiques.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la Santé publique.
AMM 3400955627487 (1987, RCP rév 24.03.14).
Mis sur le marché en 1988.
Collect.
Fabricant : Ferring GmbH, Kiel (Allemagne).

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

GOMENOL SOLUBLE® solution pour inhalation par nébuliseur

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à 82,5 mg/5 ml pour inhalation par nébuliseur : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION	*p ampoule*
Niaouli, huile essentielle de *Melaleuca quinquenervia* (Cav. ; S.T. Blake)	82,5 mg

Excipients : glycérol, sulforicinate de sodium, ricinoléate de macrogolglycérol, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
Voie respiratoire : en aérosol.
1 à 2 séances par jour, de 15 à 20 minutes.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité au produit.
- Liées à la présence de Gomenol : enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Cette spécialité contient du Gomenol (dérivé terpénique) qui peut entraîner, à doses excessives :

- des accidents à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Respecter les conseils d'utilisation et les posologies ; en particulier, ne jamais dépasser les doses recommandées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas de persistance des symptômes et/ou d'apparition de signes de surinfection, il convient de réévaluer la conduite thérapeutique.
- Ne pas avaler.
- Ne pas injecter.
- En cas de réaction allergique, suspendre le traitement.
- Il est préférable de diluer la solution aqueuse avec du sérum physiologique ou de l'eau distillée chez les asthmatiques ou en présence de certaines rhinites allergiques.
- Chez l'adulte, en cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- En raison de la présence de Gomenol et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez l'enfant,
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.
- Possibilité d'irritation locale, d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

A visée décongestionnante (R : système respiratoire).
L'huile essentielle de niaouli est un dérivé terpénique. Il peut abaisser le seuil épileptogène.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930456873 (1950/96, RCP rév 08.12.14) 5 amp.
3400955317425 (1950/96, RCP rév 08.12.14) 100 amp.
Non remb Séc soc.
Modèle hospitalier : Collect.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

GOMENOLEO voie nasale

niaouli essence

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Oto-Rhino-Laryngologie / Médicaments adjuvants dans les affections ORL

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IM à 1500 UI/ml : Ampoules de poudre + ampoules de solvant de 1 ml, boîte de 3.
Poudre et solvant pour solution injectable IM à 5000 UI/ml : Ampoule de poudre + ampoule de solvant de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	p ampoule
Gonadotrophine chorionique (DCI) hCG ..	1500 UI
ou	5000 UI

Excipients (communs) : hydrogénophosphate de sodium anhydre, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, carmellose sodique, mannitol.

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.

DC **INDICATIONS**

Chez la femme :
En association avec les FSH ou hMG :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

Chez l'homme :

- Traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou hMG.
- Cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique.
- Test à l'hCG pour l'exploration de la fonction leydigienne du testicule.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Après mise en solution de la poudre dans le solvant, la solution doit être administrée immédiatement et exclusivement par voie intramusculaire.
Chez la femme :
En association avec les FSH ou hMG :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction,

3000 à 10 000 UI, 24 à 48 heures après la dernière injection d'hMG.
Chez l'homme :

- Traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse, en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou hMG :
  1500 à 3000 UI 2 fois par semaine, pendant 6 à 18 mois.
- Cryptorchidie, en l'absence d'obstacle anatomique : à titre indicatif : 100 UI/kg tous les 4 jours, pendant 3 à 4 semaines.
- Test à l'hCG pour l'exploration de la fonction leydigienne du testicule :
  - chez l'enfant : habituellement 6 ou 7 injections de 1500 UI, à raison d'une injection de 1500 UI par jour, tous les 2 à 3 jours ;
  - chez l'adulte : habituellement 6 ou 7 injections de 5000 UI, à raison d'une injection de 5000 UI par jour, tous les 2 à 3 jours.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Chez les hommes et les femmes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Tumeur hormonosensible connue ou suspectée comme tumeur de l'ovaire, du sein ou de l'utérus chez les femmes, et tumeur de la prostate ou du sein chez les hommes.
- Tumeurs hypophysaire ou hypothalamique.
- Insuffisance gonadique primaire.
- Endocrinopathies extragonadiques non contrôlées.
- Accidents thromboemboliques évolutifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De plus, chez les femmes :

- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Myomes utérins incompatibles avec une grossesse.
- Ne pas utiliser chez les jeunes filles avant 18 ans.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée.

De plus, chez les hommes :

- Tumeurs testiculaires.
- Stérilité d'origine mécanique.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Chez la femme :

- Il existe un risque accru de grossesses multiples après induction de l'ovulation par des préparations contenant des gonadotrophines.
- Les taux de fausses couches chez les femmes poursuivant un traitement de procréation médicalement assistée sont plus élevés que dans la population non traitée.
- Après utilisation des techniques de reproduction assistée (TRA), l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez la femme :

- Étant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.
- Hyperstimulation ovarienne non souhaitée :
  Chez les patientes traitées pour stérilité en association avec les FSH ou la hMG et dans le but d'induire une ovulation, le produit devra être employé sous stricte surveillance médicale. Un suivi attentif des taux d'estradiol et de la réponse ovarienne, basé sur l'examen échographique, est recommandé avant et pendant le cycle de stimulation.
  Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut devenir un effet indésirable grave caractérisé par de volumineux kystes ovariens proches de la rupture et la survenue d'une ascite dans un tableau clinique de dysfonctionnement circulatoire (cf Effets indésirables). En cas de réponse ovarienne excessive pendant la phase de stimulation, il est recommandé de supprimer l'administration d'hCG et de conseiller aux patientes d'éviter toute possibilité de grossesse.
- Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériels, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques.
- L'injection d'hCG peut induire un test de grossesse faussement positif pendant 8 à 15 jours selon la dose injectée. La réalisation d'un nouveau test quelques jours plus tard est recommandée en cas de doute.
- Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Chez l'homme :

- Le traitement par hCG augmente la production d'androgènes. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle doivent être maintenus sous stricte surveillance médicale dans la mesure où l'augmentation de la production d'androgènes peut parfois entraîner une aggravation ou une récurrence de ces affections.
- L'hCG doit être utilisée avec prudence chez les jeunes garçons prépubères pour éviter une maturation épiphysaire ou une maturation sexuelle précoce. La maturation du squelette doit être surveillée régulièrement.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les gonadotrophines sont actuellement utilisées comme inducteurs de l'ovulation, en association avec les analogues de la GnRH, en vue d'obtenir une grossesse. La grossesse ne représente donc pas une indication de ces produits.
Toutefois, l'expérience montre que certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse sans en avoir connaissance et entreprennent de ce fait une nouvelle stimulation ovarienne.
Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes : chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation des gonadotrophines, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.
Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Affections du système immunitaire :

- Très rares cas de réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rares cas d'éruptions cutanées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très rares cas de réactions locales au niveau du point d'injection (brûlure, douleur, rougeur, prurit, œdème pouvant être d'origine allergique).
- Rares cas de fièvre.

Infections et infestations :

- Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de l'urine humaine. Ceci s'applique également à des agents pathogènes jusqu'ici inconnus. Ce risque est cependant limité par le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée sur des virus modèles et notamment pour le VIH, les herpès virus et les papillomavirus.
  Aucun cas de contamination virale associée à l'administration de gonadotrophine extraite de l'urine humaine n'a été rapporté.

Chez la femme :
Affections vasculaires :

- De très rares accidents thromboemboliques artériels et veineux ont été associés au traitement par FSH/hCG, généralement associés avec un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Hyperaldostéronisme secondaire, hypercoagulabilité, généralement associés avec un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Hydrothorax (complication d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère).

Affections gastro-intestinales :

- Douleurs abdominales et symptômes gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhées liés à un SHSO modéré. Ascites (complication d'un SHSO sévère).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Hyperstimulation ovarienne non souhaitée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger à sévère (SHSO, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) d'intensité légère sont des problèmes gastro-intestinaux (douleurs, nausées, diarrhée), mastodynies et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Des anomalies transitoires du bilan fonctionnel hépatique ont été rapportées. Elles peuvent être associées à des anomalies morphologiques à la biopsie hépatique.
- Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère est susceptible de menacer le pronostic vital. Il se caractérise par de volumineux kystes ovariens bilatéraux avec risque de rupture, une fuite liquidienne extravasculaire avec œdème interstitiel, une prise de poids, une ascite, un hydrothorax, des accidents thromboemboliques artériels ou veineux.

Investigations :

- Prise de poids pouvant être en rapport avec un SHSO sévère.
- Hémoconcentration en rapport avec un SHSO.

Chez l'homme :
Affections des organes de reproduction et du sein :

- Un traitement par hCG peut potentiellement provoquer une gynécomastie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Aux doses habituelles, pas de toxicité, mais à fortes doses il peut survenir une rétention hydrosodée secondaire à l'augmentation de production d'androgènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Un surdosage en gonadotrophine chorionique peut révéler ou majorer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Gonadotrophines (code ATC : G03GA01 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
L'hCG est extraite de l'urine de femme enceinte.
Les effets de l'hCG sont ceux de la LH :

- Chez la femme : déclenchement de l'ovulation (après stimulation suffisante par FSH), développement du corps jaune et stimulation de la sécrétion de progestérone.
- Chez l'homme : différenciation des cellules de Leydig et stimulation de la sécrétion d'androgènes par ces cellules.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'hCG est une glycoprotéine hydrosoluble.
Après administration orale, l'hormone est détruite par les enzymes gastro-intestinales, mais elle conserve son activité après l'injection intramusculaire. En clinique humaine, l'administration doit être faite exclusivement par voie intramusculaire.
Sa durée d'action et son métabolisme sont encore mal précisés.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme, en urologie ou en pédiatrie.
AMM 3400930458426 (1978/97, RCP rév 30.06.15) 1500 UI.
3400930458075 (1978/97, RCP rév 30.06.15) 5000 UI.
Prix : 4,61 € (3 ampoules à 1500 UI).
4,88 € (1 ampoule à 5000 UI).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Gonadotrophine chorionique Endo : Pregnyl ® à l'étranger.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

GONAL-f ®

follitropine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (pastille de poudre blanche lyophilisée) *et solvant* (solution limpide incolore) *pour solution injectable SC en monodose à 75 UI (5,5 µg) :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 1 mL de solvant.

Poudre (pastille de poudre blanche lyophilisée) *et solvant* (solution limpide incolore) *pour solution injectable SC en multidose à 1050 UI/1,75 mL (77 µg/1,75 mL) :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 2 mL de solvant + 15 seringues jetables graduées en unités de FSH pour l'administration.

Solution injectable SC (limpide, incolore) *en multidose à 300 UI/0,5 mL (22 µg/0,5 mL) :* Cartouche en stylo prérempli* + 8 aiguilles à utiliser avec le stylo pour l'administration.

Solution injectable SC (incolore, limpide) *en multidose à 450 UI/0,75 mL (33 µg/0,75 mL) :* Cartouche en stylo prérempli* + 12 aiguilles à utiliser avec le stylo pour l'administration.

Solution injectable SC (incolore, limpide) *en multidose à 900 UI/1,5 mL (66 µg/1,5 mL) :* Cartouche en stylo prérempli* + 20 aiguilles à utiliser avec le stylo pour l'administration.

* Les stylos Gonal-f permettent de sélectionner des doses multiples de 12,5 UI : ils possèdent un bouton de sélection de dose ; les doses s'affichent par paliers de 12,5 UI.

COMPOSITION

Poudre et solvant pour solution injectable à 75 UI :

Poudre : *p flacon*

Follitropine alfa[1] (DCI) ou
Hormone folliculostimulante
humaine recombinante
(r-hFSH) .... 75 UI[2] (soit 5,5 µg)

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, méthionine, polysorbate 20, acide phosphorique (concentré), hydroxyde de sodium.

Solvant : eau ppi.

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

Poudre et solvant pour solution injectable à 1050 UI/1,75 mL :

Poudre : *p flacon*

Follitropine alfa[1] (DCI) ou
Hormone folliculostimulante
humaine recombinante
(r-hFSH) .... 1200 UI[3] (soit 87 µg)*

* Afin de délivrer 77 µg correspondant à 1050 UI dans 1,75 mL.

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique (concentré), hydroxyde de sodium.

Solvant : eau ppi, alcool benzylique.

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

Solution injectable : *p stylo*

Follitropine alfa[1] (DCI) ou
Hormone folliculostimulante
humaine recombinante
(r-hFSH) .... 300 UI[4] (soit 22 µg)
ou 450 UI[4] (soit 33 µg)
ou 900 UI[4] (soit 66 µg)

Excipients (communs) : poloxamère 188, saccharose, méthionine, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, métacrésol, acide phosphorique (concentré), hydroxyde de sodium, eau ppi.

Le pH de la solution est de 6,7 à 7,3.

(1) Produite sur des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant.
(2) Chaque mL de solution reconstituée contient 75 UI.
(3) Chaque mL de solution reconstituée contient 600 UI.
(4) Chaque mL de solution contient 600 UI de follitropine alfa (équivalent à 44 µg).

DC INDICATIONS

Femme adulte :

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Stimulation de la croissance folliculaire multiple chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.
- Gonal-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L.

Homme adulte :

Gonal-f est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tout traitement par Gonal-f doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

Solution injectable en stylo prérempli :

Les patients doivent recevoir un nombre suffisant de stylos pour la durée de leur traitement et être formés aux techniques d'injection appropriées.

POSOLOGIE :

Les doses recommandées pour Gonal-f correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de Gonal-f montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. Il est conseillé de se conformer aux doses initiales recommandées, indiquées ci-dessous.

Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, avec Gonal-f, les patients ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire. Par conséquent, il est recommandé d'administrer une dose totale de Gonal-f inférieure à celle généralement utilisée avec la FSH urinaire, afin non seulement d'optimiser le développement folliculaire mais aussi de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne : cf Pharmacodynamie.

La bioéquivalence entre des présentations monodose et multidose de Gonal-f pour une même dose a été démontrée.

Le tableau ci-dessous indique le volume à administrer pour délivrer la dose prescrite (Gonal-f 1050 UI/1,75 mL) :

Dose (UI)	Volume à injecter (mL)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

L'injection suivante devra être faite à la même heure le lendemain.

Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques) :

Gonal-f peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer endéans les 7 premiers jours du cycle menstruel.

Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté, de préférence, de 37,5 UI ou 75 UI, à 7 ou, de préférence, 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique. La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que dans le cycle abandonné.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Gonal-f. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.

Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle précédent abandonné.

Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation :

Le schéma thérapeutique habituel destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de Gonal-f par jour, en commençant le 2e ou 3e jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).

Une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI maximum d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Gonal-f pour induire la maturation folliculaire finale.

La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotrophin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de Gonal-f environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera, après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de Gonal-f durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.

L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables au cours des 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite.

Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH :

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par Gonal-f en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Gonal-f doit être administré en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de Gonal-f et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.

Alternativement, une IIU peut être pratiquée.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; car le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné.

Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique :

Gonal-f doit être administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.

Populations particulières :

Population âgée :

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Gonal-f dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de Gonal-f chez les patients âgés n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale ou hépatique :

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de Gonal-f n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique :

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Gonal-f dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gonal-f doit être administré par voie sous-cutanée. La première injection de Gonal-f devra être faite sous surveillance médicale directe. L'auto-injection de Gonal-f ne devra être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.

Poudre et solvant pour solution injectable :

Pour les instructions concernant la reconstitution et l'administration du médicament, cf Modalités manipulation/élimination et la notice.

- Gonal-f 75 UI : Le patient devra changer de site d'injection tous les jours.
- Gonal-f 1050 UI/1,75 mL :
  Gonal-f multidose étant destiné à des injections multiples, des instructions claires devront être données aux patients afin d'éviter une mauvaise utilisation de la présentation multidose.
  Étant donné la réactivité locale à l'alcool benzylique, il faut éviter d'utiliser le même site d'injection deux jours d'affilée.
  Les flacons individuels reconstitués ne peuvent être utilisés que par un seul patient.

Solution injectable en stylo prérempli :

Le stylo prérempli avec cartouche multidose Gonal-f est destiné à être utilisé pour plusieurs injections, des instructions claires doivent être fournies aux patients afin d'éviter toute mauvaise utilisation de cette présentation multidose.

Pour les instructions concernant la préparation et l'administration avec le stylo prérempli, cf Modalités manipulation/élimination et les « Instructions d'utilisation ».

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeur hypothalamique ou hypophysaire.
- Hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien non dû à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Gonal-f ne peut pas être utilisé si une réponse efficace ne peut être obtenue, par exemple :

- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.
- Insuffisance testiculaire primaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Gonal-f est une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de la santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés.

Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de Gonal-f nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des taux plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH peut varier d'un patient à l'autre, certains patients pouvant présenter une réponse faible et d'autres une réponse excessive. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie :

Les patients présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie doivent être surveillés étroitement pendant le traitement par Gonal-f. L'aggravation d'une porphyrie ou sa survenue peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Traitement chez la femme :

- Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques seront prescrits.
- Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, pour le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie ou développer une hyperstimulation ovarienne. Le risque de développer de tels événements sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de Gonal-f, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé. Pour une interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires, le médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués.
- Les essais cliniques ont montré que la sensibilité ovarienne à Gonal-f augmentait en cas d'administration avec la lutropine alfa. Si une augmentation de la dose de FSH est jugée nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI.
- Aucune étude comparant directement l'association Gonal-f/LH et les gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) n'a été menée. Une comparaison avec les données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec Gonal-f/LH est équivalent à celui obtenu avec les hMG.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.

A la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, un taux plasmatique élevé de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne marquée, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémoconcentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax ou détresse respiratoire aiguë. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO incluent un syndrome des ovaires polykystiques, un taux sérique d'estradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (par exemple > 900 pg/mL ou > 3300 pmol/L en cas d'anovulation, > 3000 pg/mL ou > 11 000 pmol/L dans le cadre d'une AMP), un nombre important de follicules ovariens en développement (par exemple > 3 follicules d'un diamètre ⩾ 14 mm en cas d'anovulation, ⩾ 20 follicules d'un diamètre ⩾ 12 mm dans le cadre d'une AMP).

Le respect de la dose recommandée de Gonal-f et du schéma thérapeutique permet de limiter au maximum le risque d'hyperstimulation ovarienne (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'estradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.

Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que la sévérité et la durée du SHO peuvent être accrues par une grossesse. Par conséquent, en cas

d'apparition de signes d'hyperstimulation ovarienne, tels qu'un taux sérique d'estradiol > 5 500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou un total de 40 follicules ou plus, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après que le traitement hormonal a été arrêté, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.

Généralement, un SHO léger à modéré régresse spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débuter un traitement spécifique.

Grossesse multiple :

Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, et plus spécifiquement celle de haut rang, est associée à un risque plus élevé de complications médicales pour la mère et pour les bébés.

Afin de limiter le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Chez les patientes entreprenant des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de grossesse multiple avant le début du traitement.

Fausse couche :

Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou des techniques d'AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

Grossesse ectopique :

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après AMP est plus élevée que dans la population générale.

Tumeur de l'appareil génital :

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de survenue de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Malformation congénitale :

La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des différences dans les caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et aux grossesses multiples.

Accidents thromboemboliques :

Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente, ou présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Traitement chez l'homme :

- Des taux élevés de FSH endogène sont indicateurs d'une insuffisance testiculaire primaire. De tels patients ne répondront pas au traitement par Gonal-f/hCG. Gonal-f ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace au traitement ne peut être obtenue.
- Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement, dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

Teneur en sodium :

Gonal-f contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation concomitante de Gonal-f avec d'autres médicaments utilisés dans l'induction de l'ovulation (par exemple : hCG, citrate de clomifène) peut potentialiser la réponse folliculaire, alors que son utilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire peut nécessiter l'augmentation de la posologie de Gonal-f pour obtenir une réponse ovarienne adéquate. Aucune autre interaction cliniquement significative avec des médicaments n'a été rapportée lors d'un traitement par Gonal-f.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'indication à utiliser Gonal-f pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées (moins de 300 grossesses) n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la follitropine alfa.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de Gonal-f.

ALLAITEMENT :

Gonal-f n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Gonal-f est indiqué en cas d'infertilité (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

On estime que Gonal-f ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) d'intensité légère à modérée a été fréquemment rapporté et devrait être considéré comme un risque intrinsèque à la stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste des effets indésirables :

Les termes utilisés ci-après pour exprimer la fréquence des effets indésirables répondent à la définition suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Traitement chez la femme :

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Affections vasculaires :
- Très rare : accident thromboembolique (associé ou non à un SHO).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : exacerbation ou aggravation de l'asthme.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très fréquent : kystes ovariens.
- Fréquent : SHO d'intensité légère à modérée (y compris symptomatologie associée).
- Peu fréquent : SHO d'intensité sévère (y compris symptomatologie associée) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : complication d'un SHO sévère.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Traitement chez l'homme :

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : exacerbation ou aggravation de l'asthme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : acné.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : gynécomastie, varicocèle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Investigations :
- Fréquent : prise de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage avec Gonal-f ne sont pas connus ; néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines (code ATC : G03GA05).

Chez les femmes, l'effet le plus important résultant d'une administration parentérale de FSH est le développement de follicules de De Graaf matures. Chez les patientes anovulatoires, l'objectif du traitement par Gonal-f est de développer un seul follicule de De Graaf mature à partir duquel l'ovocyte sera libéré après l'administration d'hCG.

Efficacité et sécurité cliniques chez les femmes :

Au cours des essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (mesuré par dosage centralisé). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.

Dans des études cliniques comparant la r-hFSH (follitropine alfa) et la FSH urinaire utilisées dans le cadre des techniques d'AMP (voir tableau ci-dessous) et d'induction de l'ovulation, Gonal-f était plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale plus faible et de durée de traitement plus courte, nécessaires pour induire la maturation folliculaire.

Dans le cadre des techniques d'AMP, Gonal-f a permis de ponctionner un nombre d'ovocytes plus élevé qu'avec la FSH urinaire, et ce, avec une dose totale inférieure et une durée de traitement plus courte.

Tableau : résultats de l'étude GF8407 (étude randomisée en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de Gonal-f avec celles de la FSH urinaire dans le cadre des techniques d'AMP)

	Gonal-f (n = 130)	FSH urinaire (n = 116)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nombre de jours de stimulation par la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale de FSH requise (nombre d'ampoules de 75 UI de FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Besoin d'augmenter la dose (%)	56,2	85,3

Les différences entre les 2 groupes étaient statistiquement significatives ($p < 0,05$) pour tous les critères listés.

Efficacité et sécurité cliniques chez les hommes :

Chez les hommes présentant un déficit en FSH, Gonal-f administré en association avec l'hCG pendant 4 mois minimum induit la spermatogenèse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée de l'organisme avec une demi-vie finale d'environ 24 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance totale sont respectivement de 10 L et de 0,6 L/h. Un huitième de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3. Chez les femmes pour lesquelles la sécrétion de gonadotrophines endogènes est supprimée, la follitropine alfa a cependant montré sa capacité à stimuler efficacement le développement folliculaire et la stéroïdogenèse, malgré des taux de LH non quantifiables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autres que ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques du RCP.

Une atteinte de la fertilité a été rapportée chez les rats exposés à des doses pharmacologiques de follitropine alfa (⩾ 40 UI/kg/j) pendant de longues périodes, se traduisant par une fécondité plus réduite.

A fortes doses (⩾ 5 UI/kg/j), la follitropine alfa a diminué le nombre de fœtus viables sans effet tératogène et a entraîné un pourcentage de dystocies identique à celui observé avec les gonadotrophines ménopausiques (hMG) d'origine urinaire. Néanmoins, puisque Gonal-f n'est pas indiqué pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

Gonal-f 1050 UI/1,75 mL (poudre et solvant pour solution injectable) : chez le lapin, les formulations reconstituées avec de l'alcool benzylique (0,9 %) et l'alcool benzylique seul (0,9 %) ont tous deux provoqué une hémorragie légère et une inflammation subaiguë après injection sous-cutanée unique et des modifications modérées de type inflammatoires ou dégénératives après injection intramusculaire unique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre et solvant pour solution injectable à 75 UI :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Poudre et solvant pour solution injectable à 1050 UI/1,75 mL :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Poudre et solvant pour solution injectable (75 UI et 1050 UI) :

Durée de conservation avant ouverture :

2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après ouverture :
- *Solution injectable à 75 UI (monodose) :* à utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution ; à usage unique.
- *Solution injectable à 1050 UI (multidose) :* la solution reconstituée reste stable pendant 28 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

  Après reconstitution, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

Solutions injectables (multidose) en stylo prérempli (300 UI, 450 UI et 900 UI) :

Durée de conservation avant ouverture :

2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, le médicament peut être conservé hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 3 mois, sans être réfrigéré à nouveau. S'il n'a pas été utilisé au bout de 3 mois, il doit être jeté.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après ouverture :

Une fois ouvert, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25 °C. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation sur le stylo prérempli de Gonal-f.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Poudre et solvant pour solution injectable :

Gonal-f doit, avant utilisation, être reconstitué avec le solvant fourni (1 mL pour Gonal-f 75 UI ; 2 mL pour Gonal-f 1050 UI/1,75 mL).

Voir la rubrique « Comment préparer et utiliser Gonal-f poudre et solvant pour préparation injectable » dans la notice.

- Gonal-f 75 UI :

  A usage unique.

  Gonal-f 75 UI peut être reconstitué avec la lutropine alfa et les deux produits peuvent être coadministrés en une seule injection. Dans ce cas, la lutropine alfa doit d'abord être reconstituée, puis utilisée pour reconstituer la poudre de Gonal-f 75 UI.

  Des études ont montré que l'administration concomitante de la lutropine alfa ne modifiait pas de façon significative l'activité, la stabilité ni les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des substances actives.
- Gonal-f 1050 UI/1,75 mL :

  Il ne doit pas être reconstitué avec d'autres ampoules/flacons de Gonal-f.

  La seringue préremplie de solvant fournie ne doit être utilisée que pour la reconstitution ; elle doit ensuite être éliminée conformément à la réglementation en vigueur. Des seringues pour l'administration, graduées en unités de FSH, sont fournies dans la boîte de Gonal-f multidose.

  L'autre possibilité est d'utiliser une seringue de 1 mL, graduée en mL, avec une aiguille sertie pour administration sous-cutanée.

Solution injectable en stylo prérempli :

Voir les « Instructions d'utilisation ».

Toute solution non utilisée doit être jetée au plus tard 28 jours après ouverture.

Gonal-f n'est pas conçu pour permettre le retrait de la cartouche.

Jeter les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie.

AMM EU 1/95/001/025 ; CIP 3400935779298 (RCP rév 30.03.17) 1 x 75 UI (flacon).
EU 1/95/001/021 ; CIP 3400935780188 (RCP rév 30.03.17) 1050 UI/1,75 mL (flacon).
EU 1/95/001/033 ; CIP 3400936347977 (RCP rév 30.03.17) 300 UI/0,5 mL (stylo).
EU 1/95/001/034 ; CIP 3400936348059 (RCP rév 30.03.17) 450 UI/0,75 mL (stylo).
EU 1/95/001/035 ; CIP 3400936348110 (RCP rév 30.03.17) 900 UI/1,5 mL (stylo).

Prix : 31,38 € (1 x 75 UI, flacon).
389,66 € (1 x 1050 UI/1,75 mL, flacon).
115,16 € (1 x 300 UI/0,5 mL, stylo).
171,01 € (1 x 450 UI/0,75 mL, stylo).
335,08 € (1 x 900 UI/1,5 mL, stylo).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

GOUTTES AUX ESSENCES ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Flacons compte-gouttes de 45 ml (2000 gouttes) et de 90 ml (4000 gouttes).

COMPOSITION	*p 5 gtes*
Menthe poivrée, huile essentielle	1,4 mg
Girofle, huile essentielle	0,465 mg
Thym, huile essentielle	0,465 mg
Cannelle de Ceylan, huile essentielle	0,465 mg
Lavande, huile essentielle	0,465 mg

Excipient : éthanol (35,8 g/45 ml, 71,6 g/90 ml).
Titre alcoolique : 94 % (v/v).
5 gouttes de solution buvable contiennent 100 mg d'éthanol.

DC INDICATIONS
Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Utiliser le flacon compte-gouttes.
Les gouttes sont à diluer dans un grand verre d'eau ou de boisson chaude.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.
A titre indicatif :
Enfant :
- De 12 à 20 kg (environ 30 mois à 6 ans) : 5 gouttes, 3 à 4 fois par jour.
- De 20 à 50 kg (environ 6 à 15 ans) : 10 gouttes, 3 à 4 fois par jour.

Adulte :
- 25 gouttes, 3 à 4 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie à l'un des constituants.
- Nourrisson de moins de 30 mois.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Ce médicament contient 94 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 100 mg pour 5 gouttes, ce qui équivaut à 2,4 ml de bière, 1 ml de vin, par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.
- Cette spécialité contient des huiles essentielles (dérivés terpéniques) qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées. En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE : En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le nombre de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant toute la durée de la grossesse.
ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Possibilité de troubles digestifs, en particulier gastralgies si la solution est insuffisamment diluée.
- En raison de la présence des huiles essentielles et en cas de non-respect des doses préconisées : risque de convulsions chez l'enfant, possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930375129 (1996, RCP rév 31.03.16) 45 ml.
3400930375068 (1996, RCP rév 31.03.16) 90 ml.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Département NATURACTIVE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)
Site web : www.naturactive.fr

GRANIONS ®

GRANIONS ® D'ARGENT

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Argent	0,64 mg

(soit en nitrate d'argent : 1,06 mg/ampoule)
Excipients : amylose, glycérol, sulfate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états infectieux viraux de la sphère ORL, d'états grippaux et en cas d'aphtes buccaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
2 à 3 ampoules par jour.
Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
A ce jour, aucun effet indésirable n'a été rapporté.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant, une utilisation de doses supérieures à celles préconisées pendant une longue période (surdosage chronique) pourra entraîner de l'argyrisme.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400939438832 (2009, RCP rév 23.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE BISMUTH

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Bismuth	2 mg

(soit en nitrate de bismuth : 4,64 mg/ampoule)
Excipients : amylose, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états infectieux viraux de la sphère ORL, d'états grippaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour, à diluer dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930462218 (1961/98, RCP rév 21.07.99).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE CUIVRE

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Cuivre	0,3 mg

Excipients : amylose, glycérol, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de potassium anhydre, hydrosulfite de sodium, sulfite de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états infectieux et viraux, d'états grippaux, au cours d'affections rhumatismales inflammatoires et au cours de l'arthrose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
2 à 3 ampoules par jour.
Arthrose : La posologie est de 1 ampoule 3 fois par jour.
Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
En raison de la présence de sulfite, risque de réactions anaphylactiques et bronchospasmes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400937546041 (2006).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE LITHIUM

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Lithium	1 mg

Excipients : amylose, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours de manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adulte (troubles légers du sommeil, irritabilité).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Voie orale.
1 à 2 ampoules par jour, à diluer dans un verre d'eau, le matin à jeun ou à distance des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
La psychose maniacodépressive et certains états psychiatriques justifient un traitement par le lithium à des posologies permettant d'obtenir des lithémies de l'ordre de 0,5 à 0,8 mEq/l. Le lithium sous forme d'oligoélément n'a pas de place dans ce traitement.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En clinique, l'administration de lithium aux doses utilisées en psychiatrie est à l'origine d'un effet malformatif touchant essentiellement le cœur.
En conséquence, l'utilisation de Granions de lithium 1 mg/2 ml, solution buvable en ampoule, est déconseillée chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT : L'utilisation de Granions de lithium 1 mg/2 ml, solution buvable en ampoule, est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté avec l'utilisation de Granions de lithium 1 mg/2 ml, solution buvable en ampoule, une thérapie par le lithium peut entraîner des nausées, des vomissements, des diarrhées, des tremblements fins des extrémités et de l'asthénie. Ces effets disparaissent généralement spontanément à l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, à ce jour avec Granions de lithium 1 mg/2 ml, solution buvable en ampoule. Cependant, il est à noter que le lithium a une marge thérapeutique étroite. Une intoxication au lithium peut apparaître à partir de 1,5 mmol/l. Les symptômes comprennent diarrhée, nausées, vomissement, des troubles neurologiques tels que somnolence, dysarthrie, vision floue, manque de coordination, des troubles cardiovasculaires et des troubles hydroélectrolytiques.
Le traitement consiste à un lavage gastrique, accélérer la clairance rénale du lithium et assurer un apport hydroélectrolytique.

PP PHARMACODYNAMIE
Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament doit être conservé à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936667228 (2005, RCP rév 23.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE MAGNÉSIUM

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Magnésium	3,82 mg

(soit en chlorure de magnésium : 32 mg/ampoule)
Excipients : amylose, glycérol, gomme xanthane (Satiaxane CX91[G]), eau purifiée.

DC INDICATIONS
Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états de dystonie neurovégétative et d'états regroupés sous le terme de spasmophilie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
2 à 3 ampoules par jour.
Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas d'effets indésirables attendus avec ces doses de magnésium pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
A ce jour, aucun effet indésirable n'a été rapporté.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant

une utilisation de doses excessives pourra entraîner des nausées, vomissements, perte de tonicité musculaire, hypotension et arythmies, notamment chez les insuffisants rénaux qui sont les sujets les plus vulnérables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936667457 (2005, RCP rév 23.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE MANGANÈSE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Manganèse .... 0,1 mg
(soit en sulfate de manganèse monohydraté : 0,306 mg/ampoule)
Excipients : amylose, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états allergiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie orale.
1 à 2 ampoules par jour, à diluer dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors de l'utilisation de Granions de manganèse 0,1 mg/2 ml, solution buvable en ampoule.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec la spécialité.
En administration chronique à fortes doses, des symptômes neurologiques ont été observés avec le manganèse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937545969 (2006, RCP rév 23.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® D'OR

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Or .... 0,2 mg
Excipients : amylose, glycérol, hydrosulfite de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections rhumatismales inflammatoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors de l'utilisation de Granions d'or 0,2 mg/2 ml, solution buvable. Le traitement avec de l'or peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant un surdosage peut provoquer une aggravation des effets indésirables. Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939438603 (2009, RCP rév 22.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE SÉLÉNIUM

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Sélénium .... 0,96 mg
Excipients : amylose, carraghénates (Satiagum X3), glycérol, gomme xanthane (Satiaxane CX91®), hydrosulfite de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
1 ampoule par jour.
Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la suspension.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses préconisées, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables à ce jour.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant un surdosage chronique risque d'entraîner une chute de cheveux, irritabilité, fragilisation des ongles et fatigue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936667396 (2005, RCP rév 23.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE SOUFRE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Soufre .... 19,5 mg
(soit en thiosulfate de sodium : 75,56 mg/ampoule)
Excipients : amylose, gomme xanthane (Satiaxane CX91), glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections récidivantes cutanées, rhumatologiques et de la sphère ORL.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors de l'utilisation de Granions de soufre 19,5 mg/2 ml, solution buvable en ampoule.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant, un surdosage éventuel entraînera une action laxative.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939438771 (2009, RCP rév 22.12.11).
Non remb Séc soc.

GRANIONS ® DE ZINC

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Gluconate de zinc exprimé en zinc .... 15 mg
Excipients : amylose, glycérol, glycine, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Acné inflammatoire macrokystique et/ou nodulaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose journalière est de 2 ampoules par jour (ce qui correspond à 30 mg de zinc métal) en une seule prise, le matin à jeun avec un verre d'eau. Cette posologie de 2 ampoules par jour est maintenue 3 mois, puis ramenée ensuite à une seule ampoule par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Afin d'obtenir une absorption maximale, la prise du médicament se fera à distance des repas.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Ne pas utiliser l'association avec les tétracyclines en raison du risque de chélation dans le tube digestif avec réduction de l'absorption digestive.
Pour les mêmes raisons, on évitera l'association aux médicaments suivants : pansements gastriques alcalins, médicaments à base de calcium ou de fer.
INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
En raison d'interférences au niveau de l'absorption intestinale, les aliments à forte teneur en acide phytique seront exclus des repas suivant une prise de Granions de zinc (exemple : pain complet, germes de soja, grains de maïs).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'acné, au 1er trimestre, compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser Granions de zinc.
Aux 2e et 3e trimestres, l'utilisation de Granions de zinc est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments polyvitaminés et oligoéléments notamment).
ALLAITEMENT :
Dans l'acné, l'utilisation de Granions de zinc chez une femme qui allaite est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments polyvitaminés et oligoéléments notamment).
A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable chez les enfants dont les mères ont reçu des posologies inférieures ou égales à 30 mg de zinc-élément pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des manifestations gastro-intestinales peuvent être observées ; essentiellement gastriques, elles sont de faible intensité et transitoires.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La probabilité d'une intoxication aiguë est nulle, aussi les éventuels traitements par les sels de l'EDTA calcique ou de l'acide phytique ne sont signalés que pour mémoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire de l'acné.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le gluconate de zinc est résorbé par voie intestinale.
Pic sérique obtenu entre la 2e et la 3e heure.
L'absorption est influencée par la prise du médicament pendant les repas. Des travaux de pharmacologie clinique ont montré que le zinc se retrouve au niveau cutané.
L'élimination est essentiellement fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933524784 (1992, RCP rév 15.11.10).
Prix : 3,47 € (30 ampoules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

GRANOCYTE ® 13 ou 34

lénograstim

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable SC ou pour perfusion IV à 13,4 MUI ou à 33,6 MUI :* Flacons de poudre + seringues préremplies de 1 ml de solvant (avec capuchon contenant du latex) + 2 aiguilles (19G et 26G), boîtes unitaires. Modèles hospitaliers : Boîtes de 5.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*

Lénograstim * (DCI) rHu G-CSF ... 13,4 MUI (105 µg)
ou 33,6 MUI (263 µg)
Excipients (communs) : arginine, phénylalanine **, méthionine, mannitol (E 421), polysorbate 20, acide chlorhydrique dilué (pour ajustement du pH).

Solvant : eau ppi.

* Produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).
** Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Granocyte est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans dans :
- la réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées ;
- la réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au

cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ;
- la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) chez les patients et chez les donneurs sains.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce traitement doit être instauré et suivi en collaboration avec un centre spécialisé en oncologie et/ou en hématologie.

Granocyte peut être administré par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse. Des recommandations particulières pour la manipulation et la préparation du produit sont données dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

La dose recommandée de Granocyte est de 19,2 MUI (150 µg) par m^2 et par jour, dose d'efficacité équivalente à celle de 0,64 MUI (5 µg) par kg et par jour :
- après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques,
- après chimiothérapie cytotoxique établie,
- pour la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie.

Granocyte 13 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 0,7 m^2.

Granocyte 34 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 1,8 m^2.

Pour la mobilisation de PBPCs avec Granocyte seul, la dose recommandée est de 1,28 MUI (10 µg) par kg et par jour.

Adulte :
- Après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques,Granocyte doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m^2 et par jour en perfusion IV de 30 minutes, diluée dans du sérum salé isotonique ou en injection sous-cutanée. La première dose ne doit pas être administrée dans les 24 heures suivant la greffe de moelle osseuse.
  L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé avec un retour à un nombre de neutrophiles stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec, si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement. Il est prévisible qu'au jour 14 après la greffe de moelle, 50 % des patients auront récupéré un nombre de neutrophiles normal ou compatible avec l'arrêt du traitement.
- Après une chimiothérapie cytotoxique établie, Granocyte doit être utilisé quotidiennement à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m^2 et par jour en injection sous-cutanée. La première dose ne doit pas être administrée dans les 24 heures suivant la fin de la chimiothérapie cytotoxique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
  L'administration quotidienne de Granocyte doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec, si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.
  Une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles peut apparaître dans les 2 premiers jours de traitement par Granocyte ; toutefois, le traitement ne doit pas être arrêté, car avec la poursuite du traitement, le nadir survient plus tôt et la récupération plus rapidement.
- Pour la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs) après chimiothérapie, Granocyte doit être administré quotidiennement, à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m^2 et par jour en injection sous-cutanée débutant entre le 1er et le 5^e jour après la fin de la chimiothérapie, en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé pour la mobilisation.
  Granocyte doit être maintenu jusqu'à la dernière leucophérèse.
  La leucophérèse doit avoir lieu lorsque le nombre des leucocytes, après le nadir, est en augmentation ou après évaluation des numérations des cellules CD34$^+$ établies par une méthode validée. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement prétraités par chimiothérapie, une seule leucophérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de ⩾ 2 x 10^6 cellules CD34$^+$ collectées par kg.
- Pour mobiliser les PBPCs avec Granocyte seul, celui-ci doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 1,28 MUI (10 µg) par kg et par jour en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours.
  La leucophérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement prétraités par chimiothérapie, une seule leucophérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de ⩾ 2 x 10^6 cellules CD34$^+$ collectées par kg.
  Chez les donneurs sains, l'administration quotidienne par voie SC pendant 5 à 6 jours d'une dose de 10 µg/kg permet d'obtenir la collecte de ⩾ 3 x 10^6 cellules CD34$^+$ collectées par kg à partir d'une seule leucophérèse chez 83 % des sujets, à partir de 2 leucophérèses chez 97 % des sujets.

Patient âgé :

Les essais cliniques avec Granocyte ont inclus un petit nombre de patients jusqu'à 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été entreprises chez des patients âgés et des recommandations de doses spécifiques ne peuvent donc pas être faites.

Enfant :

La dose chez les enfants âgés de plus de 2 ans et chez les adolescents est la même que celle chez les adultes lorsqu'elle est utilisée pour réduire la durée des neutropénies après une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse ou après une chimiothérapie cytotoxique.

Des données très limitées sont disponibles dans la mobilisation des cellules souches périphériques à la dose adulte.

La tolérance et l'efficacité de Granocyte chez des enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Granocyte 13 millions UI/ml peut être considéré comme le dosage le plus approprié chez l'enfant de surface corporelle allant jusqu'à 0,7 m^2.

Granocyte 34 millions UI/ml peut être utilisé chez les patients de surface corporelle allant jusqu'à 1,8 m^2.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue au lénograstim ou à l'un des excipients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Granocyte ne doit pas être utilisé pour augmenter l'intensité de la dose d'une chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages et des associations établis, car le médicament peut réduire la myélotoxicité sans avoir d'effet sur la toxicité globale des chimiothérapies.
- Il ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique.
- Il ne doit pas être administré à des patients :
  - souffrant de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de novo ;
  - âgés de moins de 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo ;
    et/ou
  - souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo avec cytogénétique favorable : t (8 ; 21), t (15 ; 17) et inv (16).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Croissance des cellules malignes :

Les G-CSFs peuvent promouvoir la croissance de cellules myéloïdes in vitro et des effets similaires peuvent être observés avec certaines cellules non myéloïdes in vitro.

La tolérance et l'efficacité de Granocyte chez des patients souffrant de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé dans ces indications. Une attention particulière doit être apportée afin de différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde.

Les essais cliniques n'ont pas établi si Granocyte influence la progression des syndromes myélodysplasiques en leucémies aiguës myéloïdes.

Une attention particulière doit donc être apportée dans son utilisation dans toute situation de syndrome préleucémique.

Étant donné que certaines tumeurs non spécifiques peuvent exceptionnellement exprimer un récepteur de G-CSF, il convient de surveiller particulièrement l'éventualité d'un regain de croissance tumorale lors d'un traitement par G-CSF.

Chez les enfants atteints de LAL (leucémie aiguë lymphoblastique) :

Un risque augmenté de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de syndrome myélodysplasique associé aux G-CSFs a été rapporté chez des enfants atteints de LAL.

Un risque comparable a été établi par une revue systématique de 25 études randomisées contrôlées chez 12 804 patients adultes atteints de tumeur solide ou de lymphome, risque cependant sans impact négatif sur les résultats à long terme chez les adultes étudiés. Par conséquent, Granocyte devrait être utilisé chez les enfants, en particulier ceux dont le pronostic à long terme est favorable, uniquement après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfices à court terme versus risques à long terme.

Hyperleucocytose :

Au cours des essais cliniques, il n'a jamais été observé d'hyperleucocytose supérieure à 50 x 10^9/l chez les 174 patients traités par 5 µg/kg/j (0,64 x 10^6 UI/kg/j) après une greffe de moelle. Une numération des globules blancs > 70 x 10^9/l a été observée chez moins de 5 % des patients qui ont reçu une chimiothérapie et ont été traités par Granocyte à 5 µg/kg/j (0,64 x 10^6 UI/kg/j). Aucun événement indésirable directement imputable à ce degré d'hyperleucocytose n'a été rapporté.

Étant donné les risques potentiels associés aux hyperleucocytoses sévères, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement par Granocyte.

Si le nombre de leucocytes dépasse 50 x 10^9/l après la date attendue du nadir, Granocyte doit être arrêté immédiatement.

Lorsque Granocyte est administré pour mobiliser des PBPCs, Granocyte doit être arrêté si le nombre de leucocytes dépasse 70 x 10^9/l.

Effets secondaires pulmonaires :

De rares (> 0,01 % et < 0,1 %) effets secondaires pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été rapportés après administration de G-CSFs. Ce risque peut être accru chez les patients ayant eu un diagnostic récent d'infiltrats pulmonaires ou de pneumonie.

La survenue d'événements pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent représenter les premiers symptômes d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

Granocyte doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit dès lors être initié.

Dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques :

Il convient d'être particulièrement attentif à la récupération plaquettaire car, dans les essais contrôlés, le nombre moyen de plaquettes était plus bas chez les patients traités par Granocyte que chez ceux traités par placebo.

L'effet de Granocyte sur l'incidence et la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique, n'a pas été encore clairement déterminé.

Au cours d'une chimiothérapie cytotoxique établie :

L'utilisation de Granocyte n'est pas recommandée de 24 heures avant à 24 heures après la fin de la chimiothérapie (cf Interactions).

L'innocuité de l'utilisation de Granocyte n'a pas été établie avec l'emploi des agents anticancéreux ayant une myélotoxicité cumulative ou prédominante sur la lignée plaquettaire (nitrosourées-mitomycine). Dans ces situations, l'utilisation de Granocyte pourrait même conduire à une majoration des toxicités, notamment plaquettaires.

Risques associés à l'augmentation des doses de chimiothérapie :

La tolérance et l'efficacité de Granocyte doivent encore être établies dans le contexte de chimiothérapies intensifiées.

Il ne doit pas être utilisé pour diminuer, au-delà des limites établies, l'intervalle entre les cycles ni pour augmenter les doses des chimiothérapies. En effet, dans un essai de phase II d'intensification avec Granocyte, les toxicités non myéloïdes sont devenues les facteurs limitants.

Précautions particulières dans la mobilisation des PBPCs :
- Choix de la méthode de mobilisation :
  Des études cliniques effectuées dans une même population de patients ont montré que la mobilisation des PBPCs, mesurée par le même laboratoire, était plus importante quand Granocyte était utilisé après chimiothérapie que lorsqu'il était utilisé seul. Cependant, le choix entre ces deux méthodes de mobilisation doit prendre en considération l'ensemble des objectifs thérapeutiques pour chaque patient.
- Traitement antérieur par des agents cytotoxiques et/ou par radiothérapie :
  Chez des patients ayant été soumis antérieurement à une chimiothérapie intensive et/ou à un traitement par radiothérapie, il peut se révéler difficile d'obtenir le seuil minimum acceptable de PBPCs (⩾ 2 x 10^6 cellules CD34$^+$/kg) et par conséquent une récupération hématologique suffisante.
  Une greffe des PBPCs doit être planifiée précocement au cours du traitement des patients et une attention particulière portée au nombre de PBPCs mobilisées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose. Si les gains devaient se révéler insuffisants, le programme de greffe devrait être remplacé par d'autres formes de traitement.
- Détermination de la richesse des collections de PBPCs :
  Une attention particulière doit être portée à la méthode de quantification des PBPCs collectées, compte tenu de la variabilité des résultats de la détermination des cellules CD34$^+$ observée entre différents laboratoires en utilisant la technique de cytométrie de flux. La recommandation d'un seuil minimum ⩾ 2 x 10^6 cellules CD34$^+$/kg pour obtenir une récupération hématologique correcte est basée sur des résultats publiés dans la littérature. Toutefois, le seuil minimum n'est pas clairement défini. Des collections supérieures à 2 x 10^6 cellules CD34$^+$/kg sont associées à une récupération plus rapide, y compris celle des plaquettes, alors que des collections inférieures sont associées à une récupération plus lente.
- Chez les donneurs sains :
  La mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (PBPCs), procédure sans bénéfice direct pour les donneurs sains, doit impérativement être envisagée selon les réglementations nationales relatives aux dons de moelle osseuse quand celles-ci sont définies.
  La tolérance et l'efficacité de Granocyte n'ont pas été établies chez les donneurs âgés de plus de 60 ans. Dès lors, la procédure n'est pas recommandée chez ces sujets. Selon les réglementations nationales et en l'absence d'études spécifiques, des donneurs mineurs ne doivent pas être envisagés.
  La mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (PBPCs) ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques, en particulier hématologiques retenus pour le don de moelle osseuse.
  Une hyperleucocytose (leucocytes ⩾ 50 x 10^9/l) a été observée chez 24 % des sujets étudiés.
  Une thrombopénie (numération plaquettaire < 100 x 10^9/l) due au procédé d'aphérèse a été observée chez 42 % des sujets étudiés et des valeurs < 50 x 10^9/l ont occasionnellement été notées après leucophérèse sans aucun signe clinique et avec retour aux valeurs normales dans tous les cas.
  C'est pourquoi la mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (PBPCs) ne doit pas être réalisée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou qui ont pu manifester des anomalies de l'hémostase. Lorsque plus d'une leucophérèse est nécessaire, une attention particulière doit être portée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est < 100 x 10^9/l avant l'aphérèse ; celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est < 75 x 10^9/l.
  La sélection des donneurs doit être réalisée en tenant compte de la qualité de l'accès veineux, et l'insertion d'un cathéter veineux central doit être évitée autant que possible.
  Des modifications cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements est inconnue.
  Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque donneur fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytaphérèse pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme.
  Chez les donneurs sains, des événements indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltrats pulmonaires, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés après commercialisation.
  En cas d'événements indésirables pulmonaires suspectés ou confirmés, l'arrêt du traitement par Granocyte doit être envisagé et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée.
- Chez les receveurs de cellules souches allogéniques obtenues après mobilisation par Granocyte :
  Il semblerait que l'administration des cellules souches allogéniques soit associée à un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH) ; or, les données sur l'évolution à long terme de telles greffes sont peu abondantes.

Autres précautions :

La tolérance et l'efficacité de Granocyte n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.

Chez les patients ayant des réserves médullaires diminuées, par exemple après chimiothérapie intensive/radiothérapie extensive, la réponse neutrophile est parfois diminuée et la tolérance de Granocyte n'a pas été établie.

Suite à l'administration de facteurs de stimulation granulocytaire (G-CSFs), des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas isolés de rupture splénique ont été observés chez des donneurs sains et chez des patients. Par conséquent, la taille de la rate doit être surveillée attentivement (par exemple : examen clinique, échographie).

Un diagnostic de rupture splénique doit être envisagé lorsque des douleurs de la partie supérieure gauche de l'abdomen ou de l'extrémité de l'épaule sont rapportées.

Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté après l'administration de G-CSFs et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémoconcentration.

Si les patients développent des symptômes de syndrome de fuite capillaire, l'administration de lénograstim doit être interrompue, et un traitement symptomatique approprié, pouvant inclure le recours à des soins intensifs, doit être instauré (cf Effets indésirables).

L'utilisation de Granocyte chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme peut potentiellement être associée à la survenue de crise drépanocytaire.

Par conséquent, Granocyte doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Granocyte contient de la phénylalanine, qui peut être nocive chez les personnes atteintes de phénylcétonurie.

Le capuchon de la seringue préremplie contient du latex, qui peut causer des réactions allergiques graves chez les personnes prédisposées.

INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation de Granocyte n'est pas recommandée dans la période des 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie, du fait de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie cytotoxique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les interactions possibles avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques ou des cytokines restent à déterminer par des études cliniques.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe aucune donnée disponible portant sur l'utilisation du lénograstim chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel n'est pas connu dans l'espèce humaine.

Granocyte ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage du lénograstim dans le lait maternel humain. Le passage du lénograstim

dans le lait maternel n'a pas été étudié chez l'animal. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Granocyte.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de tolérance est comparable chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques :

Dans les essais contrôlés en double aveugle versus placebo, le nombre moyen de plaquettes était plus bas chez les patients traités par Granocyte que chez ceux traités par placebo. Cependant, il n'en a pas résulté d'augmentation des phénomènes hémorragiques et le nombre médian de jours entre la greffe et la dernière transfusion de plaquettes était similaire dans les deux groupes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques et dans la neutropénie induite par la chimiothérapie :

Dans les essais cliniques, l'incidence des événements indésirables rapportés (15 %) a été la même chez les patients traités par Granocyte ou par le placebo.

Ces événements indésirables sont ceux habituellement rencontrés avec ce type de traitement et observés chez les patients traités par chimiothérapie.

Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : infections/inflammations de la cavité buccale, septicémie et infections, fièvre, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements, nausées, éruption cutanée, alopécie et céphalées.

Dans la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs) chez les donneurs sains :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été transitoires et d'intensité faible à modérée : douleurs, douleurs osseuses, douleurs dorsales, asthénie, fièvre, céphalées et nausées, élévation des ASAT/ALAT, des phosphatases alcalines et du taux de LDH.

Une thrombopénie due au procédé d'aphérèse et une leucocytose ont été observées chez respectivement 42 % et 24 % des sujets étudiés.

Des cas fréquents, mais généralement asymptomatiques, de splénomégalie et de très rares cas de rupture splénique ont été rapportés.

De rares effets secondaires pulmonaires ont été rapportés, tels que dyspnée, hypoxie ou hémoptysie incluant très rarement un syndrome de détresse respiratoire aigu [SDRA] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions allergiques incluant une anaphylaxie ont été très rarement rapportées après la première administration sous-cutanée de lénograstim.

Effets indésirables pouvant engager le pronostic vital, rapportés depuis la mise sur le marché :

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté (⩾ 1/1000 à < 1/100) depuis la mise sur le marché, principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fréquences des effets indésirables issues des études cliniques et des données recueillies depuis la mise sur le marché (par classes de systèmes d'organes MedDRA) :

Très fréquent (⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à ⩽ 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à ⩽ 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000) ; inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Biologie	
Très fréquent	Élévation du taux de LDH
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucocytose, thrombocytopénie
Fréquent	Augmentation du volume de la rate
Très rare	Rupture de la rate[5]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, fatigue
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire[6]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Œdème pulmonaire, pneumonie interstitielle[3], infiltrats pulmonaires, fibroses pulmonaires
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Vascularites cutanées, syndrome de Sweet[4], érythème noueux, Pyoderma gangrenosum, syndrome de Lyell
Affections musculosquelettiques	
Très fréquent	Douleurs osseuses, douleurs dorsales
Fréquent	Douleurs[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction allergique, choc anaphylactique
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des ASAT/ALAT[2], élévation des phosphatases alcalines

(1) Le risque d'apparition de douleurs est augmenté chez les personnes présentant un taux élevé de globules blancs, particulièrement lorsque la numération atteint ⩾ 50 x 10^9/l.

(2) Une élévation transitoire des transaminases ASAT et/ou ALAT a été observée. Dans la majorité des cas, ces anomalies des fonctions hépatiques s'améliorent à l'arrêt du lénograstim.

(3) Certains cas de troubles respiratoires rapportés ont entraîné une défaillance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) pouvant être fatals.

(4) Les cas de syndrome de Sweet, d'érythème noueux et de Pyoderma gangrenosum ont principalement été décrits chez des patients souffrant d'hémopathies malignes connues pour être associées à des dermatoses neutrophiliques, mais également dans des neutropénies non malignes.

(5) Des cas de rupture de rate chez des donneurs sains et chez des patients ont été rapportés après administration de G-CSFs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(6) Des cas de syndromes de fuite capillaire pouvant engager le pronostic vital ont été rapportés depuis la mise sur le marché.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage en Granocyte n'ont pas été établis (cf Sécurité préclinique).

Habituellement, l'arrêt de Granocyte se traduit par une diminution de 50 % des neutrophiles circulants en 1 à 2 jours, avec retour à un niveau normal en 1 à 7 jours. Un nombre de leucocytes d'environ 50 x 10^9/l a été observé chez l'un des trois patients ayant reçu les doses les plus élevées de Granocyte, 40 µg/kg/j (5,12 MUI/kg/j) le 5e jour du traitement.

Chez l'homme, des doses jusqu'à 40 µg/kg/j n'ont pas entraîné d'effets toxiques, à l'exception de douleurs osseuses et musculaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : cytokines (code ATC : L03AA10).

Le lénograstim (rHuG-CSF) appartient au groupe des cytokines, protéines biologiquement actives qui régulent la différenciation et la croissance cellulaires.

rHuG-CSF est un facteur qui stimule les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles comme cela a été démontré par l'augmentation dans le sang périphérique du nombre de CFU-S et CFU-GM.

Granocyte entraîne une augmentation notable du nombre des polynucléaires neutrophiles du sang périphérique dans les 24 heures suivant son administration. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante entre 1 et 10 µg/kg/j. A la dose recommandée, des administrations répétées entraînent une augmentation de la réponse en neutrophiles.

Les polynucléaires neutrophiles produits en réponse à Granocyte expriment des fonctions normales de chimiotactisme et de phagocytose.

Comme d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, les G-CSFs ont montré in vitro des propriétés stimulantes sur les cellules endothéliales humaines.

L'utilisation de Granocyte chez les patients qui reçoivent une greffe de moelle ou qui sont traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de la durée de la neutropénie et de ses complications associées.

L'administration de Granocyte, seul ou après chimiothérapie, mobilise les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. Ces cellules (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) peuvent être recueillies et administrées après chimiothérapie à haute dose, soit à la place, soit en association à une greffe de moelle. Les PBPCs administrées, obtenues par mobilisation avec Granocyte, se sont révélées capables de reconstituer l'hématopoïèse et d'accélérer la reprise du greffon.

L'indépendance des patients vis-à-vis des transfusions plaquettaires est ainsi acquise plus rapidement par rapport à la greffe autologue de moelle.

L'analyse globale des données de 3 études cliniques contrôlées conduites en double aveugle versus placebo chez 861 patients (dont 411 âgés de plus de 55 ans) a montré un rapport bénéfice/risque favorable de l'administration de lénograstim chez les patients âgés de plus de 55 ans recevant une chimiothérapie conventionnelle pour une leucémie aiguë myéloïde de novo, à l'exception des leucémies aiguës myéloïdes avec cytogénétique favorable : t (8;21), t (15;17) et inv (16).

Dans ce sous-groupe de patients âgés de plus de 55 ans, le bénéfice de l'administration de Granocyte se traduit par l'accélération de la récupération neutrophile, l'augmentation du pourcentage de patients sans épisode infectieux, et la réduction de la durée des infections, de l'hospitalisation et de l'antibiothérapie IV. Cependant, ces résultats favorables n'ont été associés ni avec une diminution de l'incidence des infections sévères ou à pronostic vital, ni avec une diminution de la mortalité liée aux infections.

Les données d'une étude contrôlée versus placebo, en double aveugle, conduite chez 446 patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo, ont montré que :

- dans le sous-groupe de 99 patients avec cytogénétique favorable, la durée de survie sans événement était significativement plus courte dans le bras lénograstim que dans le bras placebo, et que la durée de la survie globale avait tendance à être plus courte dans le bras lénograstim que dans le bras placebo ;
- ces résultats sur la survie ne sont pas retrouvés dans le sous-groupe de patients avec cytogénétique non favorable.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de Granocyte est dépendante de la dose et du temps.

Au cours d'administrations répétées de Granocyte, le pic sérique à la fin de la perfusion IV ou après injection SC est proportionnel à la dose injectée, sans qu'un effet cumulatif n'ait pu être mis en évidence.

A la dose recommandée, la biodisponibilité absolue de Granocyte est de 30 %. Le volume de distribution apparent (Vdss) est approximativement de 1 l/kg et le temps de présence moyen proche de 7 h après administration SC.

La demi-vie sérique apparente de Granocyte par voie SC est d'environ 3-4 heures à l'état d'équilibre (administrations répétées) et plus courte (1-1,5 heure) après administrations IV répétées.

La clairance plasmatique du rHuG-CSF est multipliée par 3 (de 50 à 150 ml/min) au cours d'administrations SC répétées.

Le lénograstim est peu éliminé dans l'urine sous forme inchangée (moins de 1 % de la dose) car il doit être métabolisé en peptides endogènes. Le pic sérique du lénograstim est proche de 100 pg/ml/kg à la dose recommandée en sous-cutané après administrations répétées. Il existe une corrélation positive entre la dose et la concentration sérique de Granocyte et entre la réponse neutrophile et la quantité totale de lénograstim retrouvée dans le sérum.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les études de toxicité aiguë (jusqu'à 1000 µg/kg/j chez la souris) et subaiguë (jusqu'à 100 µg/kg/j chez le singe) ont montré que les effets d'un surdosage se limitaient à une exacerbation réversible des effets pharmacologiques.

Les études animales chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de Granocyte. Une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été observée chez le lapin, mais aucune malformation n'a été remarquée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C. Ne pas congeler.

Après reconstitution ou dilution :

Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité en cours d'utilisation du produit reconstitué ou dilué a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit ou solution non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En raison d'un risque possible de contamination microbienne, la seringue préremplie de solvant est à usage unique.

Instructions concernant la préparation :

Les flacons de Granocyte sont à usage unique.

Granocyte doit être reconstitué avant administration par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Préparation de la solution reconstituée de Granocyte :

- En utilisant l'aiguille 19G fournie dans l'emballage et la seringue préremplie à usage unique de solvant prête à l'emploi, ajouter de façon aseptique le contenu d'une seringue préremplie de solvant pour Granocyte au flacon de Granocyte.
- Agiter doucement jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter vigoureusement.
- La solution parentérale reconstituée doit être limpide et exempte de particules.
- La solution reconstituée doit préférablement être utilisée immédiatement après la préparation. Pour les conditions de conservation du produit reconstitué/dilué, cf Modalités de conservation.

Préparation pour administration sous-cutanée :

- Préparer une solution reconstituée de Granocyte comme décrit ci-dessus.
- En maintenant la seringue avec l'aiguille 19G insérée dans le flacon, prélever le volume nécessaire de la solution reconstituée du flacon. Retirer l'aiguille utilisée pour la reconstitution et adapter sur la seringue l'aiguille 26G fournie pour l'injection sous-cutanée.
- Administrer immédiatement par voie sous-cutanée (pour les recommandations d'administration, cf Posologie/Mode d'administration).

Préparation de la solution pour perfusion pour administration intraveineuse :

Dans le cas d'une utilisation par voie intraveineuse, Granocyte doit être dilué après reconstitution.

- Préparer une solution reconstituée de Granocyte comme décrit ci-dessus.
- En maintenant la seringue avec l'aiguille insérée dans le flacon, prélever le volume nécessaire de la solution reconstituée du flacon.
- Diluer la solution reconstituée de Granocyte à la concentration souhaitée en injectant le volume nécessaire soit dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % soit dans une solution de glucose à 5 %.
- Administrer par voie IV (pour les recommandations d'administration, cf Posologie/Mode d'administration).
- Granocyte est compatible avec les dispositifs habituels pour administration injectable après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (poches en chlorure de polyvinyle ou flacons en verre) ou dans une solution de glucose à 5 % (flacons en verre).
- Une dilution de Granocyte 13 millions UI/ml à une concentration finale de moins de 0,26 millions d'UI/ml (2 µg/ml) n'est pas recommandée. Un flacon de Granocyte 13 millions UI/ml reconstitué ne doit pas être dilué dans plus de 50 ml.
  Une dilution de Granocyte 34 millions UI/ml à une concentration finale de moins de 0,32 millions d'UI/ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée. Un flacon de Granocyte 34 millions UI/ml reconstitué ne doit pas être dilué dans plus de 100 ml.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 3 mois.

AMM 3400934975677 (1997) Granocyte 13 (105 µg), bte de 1.
3400934975738 (1997) Granocyte 13 (105 µg), bte de 5.
3400934976100 (1997) Granocyte 34 (263 µg), bte de 1.
3400934980640 (1997) Granocyte 34 (263 µg), bte de 5.

RCP révisés le 26.10.15.

Prix : 50,27 € (Granocyte 13, boîte unitaire).
97,05 € (Granocyte 34, boîte unitaire).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Responsable de la mise sur le marché :

CHUGAI PHARMA FRANCE
Tour Franklin. Arche Sud
100/101 Quartier Boieldieu
92042 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 56 37 05 20. Fax : 01 56 37 05 40

GRANUDOXY ® Gé

doxycycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 100 mg : Boîtes de 5, de 15 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Doxycycline (DCI) monohydratée
exprimée en doxycycline anhydre .... 100 mg

Excipients : Noyau : carmellose sodique, povidone (K 30), talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté. *Pelliculage :* Sepifilm LP 010 (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, glycérol.

Teneur en sodium : 0,8 mg/cp.

DC INDICATIONS

- Indications thérapeutiques procédant à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Celles-ci tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.
  - Brucellose.
  - Pasteurelloses.
  - Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à chlamydiae.
  - Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes.
  - Rickettsioses.
  - Coxiella burnetii (fièvre Q).
  - Gonococcie.
  - Infections ORL et bronchopulmonaires à Haemophilus influenzae, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques.
  - Tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines).
  - Spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose).
  - Choléra.
  - Acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.
  - Parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.
- Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.

- Situations particulières :
  Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Note : Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Infections bactériennes :

Enfants de plus de 8 ans : 4 mg/kg/jour.

Adultes :

- Sujets > 60 kg : 200 mg par jour en 1 prise.
- Sujets < 60 kg : 200 mg le 1er jour, 100 mg les jours suivants, en 1 prise.

CTJ : 0,32 à 0,64 € (boîte de 5 cp) ; 0,21 à 0,43 € (boîte de 15 cp) et 0,23 à 0,45 € boîte de 28 cp).

Cas particuliers :

- Gonococcies aiguës :
  - adultes de sexe masculin : 300 mg le 1er jour (en 2 prises) suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours, ou un traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle ;
  - adultes de sexe féminin : 200 mg par jour.
- Syphilis primaire et secondaire : adulte : 300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à Chlamydiae trachomatis : adulte : 200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- Acné : adulte : 100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- Parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local : adulte : 200 mg par jour en une prise, de préférence le matin au cours du petit déjeuner, pendant 14 jours. La durée de traitement et la posologie peuvent être adaptées chez l'enfant.

Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires :

Adulte : 100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de 3 mois de traitement.

Situations particulières :

Maladie du charbon :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée soit en relais d'un traitement parentéral :

- Adulte : 200 mg par jour en 2 prises.
- Enfant de plus de 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises, sans dépasser la posologie adulte (200 mg/jour).

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Prophylaxie du paludisme :

Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.

- Adulte : 100 mg par jour.
- Enfant de plus de 8 ans :
  - poids < 40 kg : 50 mg par jour en 1 prise,
  - poids > 40 kg : 100 mg par jour en 1 prise.

Du fait de la courte durée de vie plasmatique de la doxycycline, les concentrations sanguines sont en général insuffisantes pour assurer la prophylaxie antipaludique lors de l'omission d'une prise.

CTJ : 0,16 à 1,91 € (boîte de 5 cp) ; 0,11 à 1,29 € (boîte de 15 cp) et 0,11 à 1,35 € (boîte de 28 cp).

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.
- Rétinoïdes par voie générale : cf Interactions.
- Femme enceinte (à partir du 2e trimestre de la grossesse) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

RELATIVES :

- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
- Tenir compte de la teneur en sodium chez les personnes suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Dans le cadre des parodontites agressives, le traitement n'est à initier qu'après bilan parodontal complet.

Le traitement antibiotique s'inscrit dans un cadre thérapeutique global incluant une évaluation clinique et bactériologique initiale, un traitement mécanique local puis une maintenance parodontale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels de), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Zinc (sels de) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration des cyclines est contre-indiquée.

ALLAITEMENT : En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Réactions de photosensitivité, rash, très rares cas d'érythrodermie.
- Affections du rein et des voies urinaires :
  Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet antianabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.
- Affections du système immunitaire :
  Affections allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).
- Affections du système nerveux :
  Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par Granudoxy 100 mg, comprimé pelliculé sécable.
- Affections gastro-intestinales :
  Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
  Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).
  Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.
- Affections hématologiques et du système lymphatique :
  Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

DC SURDOSAGE

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de la non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (code ATC : J01AA02).

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.

La doxycycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 8 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : bacillus spp, Bacillus anthracis*, entérocoques (40-80 %), staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70-80 %), streptococcus A (20 %), streptococcus B (80-90 %), Streptococcus pneumoniae (20-40 %), streptocoques oraux (20-30 %) dont : Streptococcus sanguis (30-40 %), Streptococcus mitis (10-20 %).
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Escherichia coli (20-40 %), Haemophilus influenzae (10 %), klebsiella (10-30 %), Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : Propionibacterium acnes, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, fusobacterium sp, campylobacter sp, peptostreptococcus sp, veillonella sp.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, Coxiella burnetti, leptospira, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, Actinobacillus actinomycetemcomitans, capnocytophaga sp, Eikenella corrodens.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram – : acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, pseudomonas, serratia.

* Bacillus anthracis : Une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de Bacillus anthracis chez le singe rhésus, montre que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

** La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Prophylaxie du paludisme : La doxycycline inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique du plasmodium, exerçant ainsi une activité schizonticide sanguine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- Absorption rapide (taux efficaces dès la première heure, pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures).
- Absorption pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif.
- Absorption non modifiée par une administration au cours des repas et peu en présence de lait.

Distribution :

Chez l'adulte, pour une prise orale de 200 mg, on observe :

- Un pic sérique supérieur à 3 µg/ml.
- Une concentration résiduelle supérieure à 1 µg/ml après 24 heures.
- Une demi-vie sérique de 16 à 22 heures.
- La liaison protéique varie de 82 à 93 % (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extracellulaire.

A posologie habituelle, concentrations efficaces dans :

- Ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate.
- Vessie, reins.
- Tissu pulmonaire.
- Peau, muscle, ganglions lymphatiques.
- Sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales.
- Amygdales.
- Foie, bile hépatique et bile vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon.
- Salive et fluide gingival.

Diffusion faible dans le liquide céphalorachidien.

Excrétion :

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40 % de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % dans les fèces.

Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934433306 (1997, RCP rév 28.02.12) 5 cp.
3400934433474 (1997, RCP rév 28.02.12) 15 cp.
3400934433535 (1997, RCP rév 28.02.12) 28 cp.

Prix : 1,59 € (5 comprimés).
3,22 € (15 comprimés).
6,30 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remboursable dans les indications « Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon » et « Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine ».

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

GRAZAX ®

extrait allergénique standardisé de pollen de graminée (phléole des prés)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 75 000 SQ-T (circulaire, avec image imprimée en creux sur un côté, blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 10 (avec pellicule amovible).

COMPOSITION *p lyophilisat*

Extrait allergénique standardisé de pollen de graminée de phléole des prés
(Phleum pratense) .... 75 000 SQ-T*

Excipients : gélatine (à base de poisson), mannitol, hydroxyde de sodium.

* Comprimé à unités de qualité standardisée (SQ-T).

DC INDICATIONS

Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de 1 lyophilisat oral (75 000 SQ-T) par jour. Aucune donnée clinique relative à une immunothérapie par Grazax n'est disponible chez l'enfant de moins de 5 ans et chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).

Le traitement par Grazax doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques et en mesure de traiter les réactions allergiques.

CTJ : 2,20 €.

Enfant :

Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques chez l'enfant. La sélection des enfants pouvant bénéficier de ce traitement doit être rigoureuse en prenant en considération le niveau d'efficacité attendu dans cette population (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Afin de permettre au patient et au médecin d'évaluer la signification d'éventuels effets indésirables et d'établir la conduite à tenir, la première prise de lyophilisat oral sera effectuée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes.

S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

La durée de traitement préconisée est de 3 ans. Des données d'efficacité sont disponibles chez l'adulte sur une période de 3 ans de traitement et 2 années de suivi. Aucune donnée relative au traitement par Grazax au-

delà d'une seule saison de pollen de graminées n'est disponible chez l'enfant.

Pour obtenir l'effet recherché au cours de la première saison des pollens de graminées, il est recommandé de débuter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité.

Grazax est un lyophilisat oral. Le comprimé de lyophilisat oral doit être libéré de la plaquette thermoformée avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue où il se dissout instantanément.

Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Le lyophilisat oral doit être administré immédiatement après l'ouverture de la plaquette thermoformée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des excipients (pour la liste complète des excipients, cf Composition).
- Affections malignes ou maladies systémiques affectant le système immunitaire, telles que maladies auto-immunes, maladies à complexes immuns ou déficits immunitaires.
- États inflammatoires de la cavité buccale associés à des symptômes sévères tels que lichen plan buccal avec ulcérations ou mycose buccale sévère.
- Asthme non contrôlé ou sévère (défini chez l'adulte par un VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique après traitement médicamenteux adapté, chez l'enfant par un VEMS inférieur à 80 % de la valeur théorique après traitement médicamenteux adapté).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de chirurgie buccodentaire, y compris l'extraction dentaire, ou de perte des dents de lait chez l'enfant, le traitement par Grazax doit être interrompu pendant au moins 7 jours afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale.

Chez les enfants ayant un asthme concomitant et présentant une infection aiguë des voies respiratoires hautes, le traitement par Grazax doit être temporairement interrompu jusqu'à guérison de l'infection.

Un traitement par Grazax expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. Aussi, des réactions allergiques locales, en général légères à modérées, peuvent survenir pendant le traitement par Grazax. Si le patient présente des réactions indésirables locales significatives induites par le traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie (exemple : antihistaminique) doit être envisagé.

Des cas de réactions anaphylactiques graves ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise.

Les réactions systémiques pouvant survenir incluent : flushs (bouffées vasomotrices), prurit intense de la paume des mains, de la plante des pieds et des autres régions du corps (de type urticarien). Une sensation de chaleur, de malaise général, une agitation/anxiété peuvent également apparaître. En cas d'apparition de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement par Grazax devra alors être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. En cas d'association à un asthme, l'apparition de symptômes ou de signes révélant une aggravation de l'asthme doit conduire à l'interruption du traitement et à la consultation immédiate du médecin qui réévaluera la conduite à tenir et le bien-fondé ou non de la poursuite du traitement.

Chez les patients ayant déjà présenté une réaction systémique au cours d'une immunothérapie aux graminées par voie sous-cutanée, le risque de réaction sévère avec Grazax peut être plus important. Le traitement par Grazax sera initié avec précaution et en ayant notamment à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables.

L'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire pour traiter des réactions anaphylactiques graves. Chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques et par les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO), les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque devra être pris en considération avant de commencer une immunothérapie spécifique.

Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés avec Grazax depuis la commercialisation. Chez les patients présentant des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie, l'arrêt du traitement par Grazax doit être envisagé.

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la vaccination pendant un traitement par Grazax. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par Grazax seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

Grazax contient de la gélatine dérivée de poisson. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de risque accru de réactions allergiques chez les patients souffrant d'une allergie sévère au poisson. Toutefois, il convient de garder en mémoire cette information lorsqu'un traitement par Grazax est initié chez des patients allergiques au poisson.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie (par exemple antihistaminiques, corticostéroïdes et agents inhibant la dégranulation des mastocytes) peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie.

Aucune donnée n'est disponible concernant les risques éventuels d'une immunothérapie simultanée avec d'autres allergènes pendant le traitement par Grazax.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Grazax n'est disponible chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Grazax ne doit pas être initié au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, un examen évaluant l'état général de la patiente (y compris la fonction respiratoire) ainsi que la prise en considération des antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes de Grazax sont nécessaires pour envisager le bien fondé de la poursuite du traitement. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de Grazax au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effets spécifiques chez les enfants allaités.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique relative à l'effet de Grazax sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le traitement par Grazax n'est pas susceptible d'entraîner des effets significatifs sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Dans des études réalisées avec Grazax 75 000 SQ-T par jour chez des adultes et des enfants, 56 % des patients recevant Grazax ont rapporté des effets secondaires au cours des 3 premiers mois de traitement. Le nombre de patients rapportant des effets secondaires était nettement plus faible lors de la poursuite du traitement.

Les réactions indésirables rapportées très fréquemment chez les adultes et les enfants traités par Grazax, étaient des réactions allergiques locales au niveau buccal, en général légères à modérées. Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues précocement au cours du traitement, ont duré de quelques minutes à plusieurs heures après la prise de Grazax et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les 1 à 7 jours suivants.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau des effets indésirables mentionnés ci-dessous est établi à partir des données issues d'essais cliniques contrôlés réalisés chez des adultes et des enfants atteints de rhinoconjonctivite saisonnière au pollen de graminées, certains d'entre eux présentant également un asthme léger à modéré.

Les réactions indésirables sont regroupées selon leur fréquence de survenue et conformément à la classification MedDRA : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classes organiques	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Fréquent	Pharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires hautes
Peu fréquent	Laryngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, paresthésie
Peu fréquent	Étourdissements, dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Prurit oculaire, conjonctivite
Peu fréquent	Hyperémie conjonctivale, irritation conjonctivale, larmoiement important, gonflement des yeux, œdème palpébral
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Prurit auriculaire
Peu fréquent	Gêne auriculaire, douleur auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Irritation de la gorge
Fréquent	Éternuements, asthme, toux, sécheresse de la gorge, dyspnée, gêne nasale, congestion nasale, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, rhinorrhée, rhinite allergique
Peu fréquent	Dysphonie, constriction du pharynx, érythème pharyngé, hypoesthésie pharyngée, hypertrophie des amygdales, sibilance, vésicules oropharyngées
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Prurit buccal
Fréquent	Œdème buccal, gonflement des lèvres, gêne au niveau buccal, paresthésie buccale, stomatite, gonflement de la langue, dysphagie, douleur abdominale, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements
Peu fréquent	Érythème de la muqueuse buccale, gêne oropharyngée, œdème palatin, sécheresse buccale, vésicules labiales, chéilite, douleur buccale, trouble buccal, odynophagie, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion des glandes salivaires, gonflement gingival, douleur gingivale, stomatite aphteuse, ulcération buccale, vésicules linguales, inconfort au niveau de la langue, glossite, glossodynie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, diminution de l'appétit
Rare	Œsophagite à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, urticaire, eczéma, rash
Peu fréquent	Angiœdème tel qu'œdème du visage, érythème, flushs (bouffées vasomotrices)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue, gêne thoracique, fièvre
Peu fréquent	Douleur thoracique, sensation de chaleur, malaise, sensation de corps étranger

Description d'une sélection de réactions indésirables :

Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé.

Des cas de réactions anaphylactiques graves, incluant le choc anaphylactique, ont été rapportés depuis la commercialisation. Il est donc important de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables observés chez les enfants traités par Grazax ont été similaires à ceux observés chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés fréquemment dans la population pédiatrique, par rapport à la population générale décrite dans le tableau ci-dessus : réactions allergiques systémiques non graves, irritation conjonctivale, érythème pharyngé, vésicules labiales, hypertrophie des glandes salivaires, érythème, douleur auriculaire et douleur thoracique. Les événements étaient principalement de sévérité légère à modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans des études de phase I, les adultes allergiques aux pollens de graminées ont été exposés à des doses allant jusqu'à 1 000 000 SQ-T. Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 75 000 SQ-T. Si des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée sont absorbées, le risque d'effets secondaires peut augmenter, avec possibilité de réactions systémiques ou de réactions locales sévères. En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Ces réactions devront être traitées par un médicament anti-allergique adapté. Le traitement par Grazax devra être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Extrait allergénique, pollen de graminée (code ATC : V01AA02).

Mode d'action :

L'immunothérapie spécifique avec des extraits allergéniques consiste en l'administration répétée d'allergènes à un individu allergique afin d'activer les mécanismes immunomodulateurs dans le but d'obtenir une diminution durable des symptômes et du recours aux médicaments symptomatiques et une amélioration de la qualité de vie en cas d'expositions à l'allergène dans la vie courante.

Le traitement quotidien par Grazax administré pendant 3 ans chez l'adulte a entraîné une modification de la pathologie se traduisant par un effet durable après l'arrêt du traitement (effet démontré 1 et 2 ans après l'arrêt du traitement). L'effet a varié au cours des 5 saisons successives avec un pic lors de la deuxième saison et une tendance apparente vers une diminution progressive de l'effet de la troisième à la cinquième saison pollinique (troisième saison de traitement suivie de 2 saisons sans traitement, voir tableau ci-dessous). La variabilité de l'effet du traitement est corrélée à la variabilité de l'exposition pollinique. Cependant, la diminution de l'exposition pollinique ne peut expliquer à elle seule la tendance vers une diminution progressive de l'effet du traitement observée au cours des saisons 3 à 5.

Grazax est utilisé en traitement modificateur de la maladie chez les patients présentant une rhinite et/ou une rhinoconjonctivite allergique IgE médiée aux pollens de graminées.

L'activité pharmacodynamique a pour cible le système immunitaire. L'objectif du traitement est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène qui est administré au patient. Le mécanisme d'action complet et exact à l'origine de l'effet clinique de l'immunothérapie spécifique n'est pas totalement compris ni documenté. Il a été montré que le traitement par Grazax induit la production d'anticorps bloquants dirigés contre les allergènes de graminées. Il induit également une augmentation des IgG4 spécifiques sur une période d'observation de 3 ans de traitement. Après les 2 années sans traitement par Grazax, l'augmentation des IgG4 spécifiques était toujours présente. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique chez l'adulte :

Dans une étude multinationale randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, l'efficacité de Grazax en une prise quotidienne a été évaluée chez 634 patients adultes souffrant de rhinoconjonctivite induite par les pollens de graminées. 72 % des patients présentaient une réponse positive au test cutané à un ou plusieurs allergènes autres que les pollens de graminées. L'efficacité a été évaluée sur le score quotidien moyen des symptômes de rhinoconjonctivite et le score médicamenteux mesurés sur une saison de pollens de graminées. Le traitement était débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la première saison des pollens de graminées et était poursuivi toute l'année.

L'efficacité et la sécurité du Grazax n'ont pas été établies chez les patients dont les symptômes allergiques pendant la saison pollinique sont dus à d'autres allergènes que les pollens de graminées.

Résultats après 3 ans de traitement quotidien par Grazax (3 premières années) et 2 ans de suivi après arrêt du traitement (années 4 à 5) :

Critères primaires d'efficacité (années 1 à 5) :

	Traitement Année 1	Traitement Année 2	Traitement Année 3	Suivi Année 4	Suivi Année 5
Nb de patients inclus dans l'analyse [(a)] *:*					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Score des symptômes de rhinoconjonctivite[(b)]					
Grazax : moyenne (médiane)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo : moyenne (médiane)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Différence des moyennes :					
Valeur absolue	1,29	1,36	1,04	0,95	0,84
[IC 95 %]	[0,90 ; 1,68]	[0,86 ; 1,86]	[0,52 ; 1,56]	[0,40 ; 1,50]	[0,28 ; 1,41]
Relative au placebo	31 %	36 %	29 %	26 %	25 %
[IC 95 %]	[22 % ; 41 %]	[23 % ; 49 %]	[14 % ; 43 %]	[11 % ; 41 %]	[9 % ; 37 %]
Valeur de p ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Différence des médianes :					
Valeur absolue	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relative au placebo	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
Score médicamenteux de la rhinoconjonctivite[(c)]					
Grazax : moyenne (médiane)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo : moyenne (médiane)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)

Différence des moyennes :					
Valeur absolue	1,03	1,45	1,22	0,93	0,62
[IC 95 %]	[0,63 ; 1,44]	[0,75 ; 2,16]	[0,52 ; 1,92]	[0,14 ; 1,72]	[-0,15 ; 1,38]
Relative au placebo	39 %	46 %	40 %	29 %	20 %
[IC 95 %]	[24 % ; 54 %]	[24 % ; 68 %]	[17 % ; 63 %]	[4 % ; 53 %]	[-8 % ; 40 %]
Valeur de p ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Différence des médianes :					
Valeur absolue	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relative au placebo	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %

a) L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été poursuivie pendant 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. 351 patients ont été inclus dans la période d'extension de l'étude (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture des sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux. Le nombre de patients inclus dans l'analyse correspond aux patients ayant complété le carnet de suivi au cours des saisons des pollens de graminées.

b) Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhinoconjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhinoconjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement.

Le score des symptômes de rhinoconjonctivite allait de 0 à 18 ; la valeur supérieure correspond à des symptômes durables et très sévères dans toutes les catégories susmentionnées. Dans l'étude, 95 % des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 9.

c) Score médicamenteux : score moyen quotidien de traitement médicamenteux de la rhinoconjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments pouvant être utilisés étaient la loratadine (6 points par comprimé), l'olopatadine en collyre (1,5 point par goutte) [années 2 à 5 seulement], le budésonide en spray nasal (1 point par pulvérisation) et la prednisone 5 mg (1,6 point par comprimé).

Le score de traitement médicamenteux de la rhinoconjonctivite allait de 0 à 36 ; la valeur supérieure correspond à un besoin durable de doses élevées des médicaments susmentionnés. Dans l'étude, 95 % des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 11.

Critères secondaires d'efficacité (années 1 à 5) :

	Grazax Moyenne (Médiane)	Placebo Moyenne (Médiane)	Diff absolue moyenne [IC 95 %]	Diff relative * [IC 95 %]	Valeur de p ANOVA
1re année de traitement					
Nb de patients(a)	282	286			
Score de qualité de vie(b)	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23 ; 0,50]	26 % [16 % ; 36 %]	< 0,0001
Évaluation globale(c)	82 %	55 %	27 % [20 % ; 34 %]	49 % [36 % ; 63 %]	< 0,0001
Jours satisfaisants(d)	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 % ; 17 %]	38 % [23 % ; 53 %]	< 0,0001
Pourcentage de patients ayant plus de 50 % de jours satisfaisants(d)	40 %	24 %	16 % [8 % ; 24 %]	66 % [34 % ; 98 %]	< 0,0001
2e année de traitement					
Nb de patients(a)	172	144			
Score de qualité de vie(b)	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23 ; 0,59]	33 % [18 % ; 49 %]	< 0,0001
Jours satisfaisants(d)	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 % ; 22,9 %]	48 % [28 % ; 69 %]	< 0,0001
Pourcentage de patients ayant plus de 50 % de jours satisfaisants(d)	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5 % ; 29,7 %]	65 % [26 % ; 104 %]	0,0008
Jours sans symptômes et sans médicaments(f)	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 % ; 20,5 %]	45 % [19 % ; 65 %]	< 0,0001
3e année de traitement					
Nb de patients(a)	160	127			
Score de qualité de vie(b)	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07 ; 0,40]	23 % [7 % ; 40 %]	0,0058
Jours satisfaisants(d)	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6 % [5,6 % ; 19,7 %]	41 % [18 % ; 65 %]	0,0004
Pourcentage de patients ayant plus de 50 % de jours satisfaisants(d)(e)	43 %	24 %	19 % (odds ratio ** 2,4 [1,4 ; 4,0])	79 %	0,0011 ***
Jours sans symptômes et sans médicaments(f)	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 % ; 16,7 %]	41,7 % [14 % ; 69 %]	0,0035
Suivi, 4e année					
Nb de patients(a)	142	115			
Score de qualité de vie(b)	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08 ; 0,41]	23 % [7 % ; 38 %]	0,0041
Jours satisfaisants(d)	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 % ; 19,4 %]	31 % [12 % ; 50 %]	0,0020
Pourcentage de patients ayant plus de 50 % de jours satisfaisants(d)(e)	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio ** 2,2 [1,3 ; 3,7])	56 %	0,0031 ***
Jours sans symptômes et sans médicaments(f)	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41 % ; 14,8 %]	27 % [1 % ; 54 %]	0,0384
Suivi, 5e année					
Nb de patients(a)	137	104			
Score de qualité de vie(b)	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01 ; 0,33]	19 % [-2 % ; 38 %]	0,0587
Jours satisfaisants(d)	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 % ; 17,9 %]	24 % [3 % ; 52 %]	0,0203
Pourcentage de patients ayant plus de 50 % de jours satisfaisants(d)(e)	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio ** 1,8 [1,1 ; 3,1])	41 %	0,0280 ***
Jours sans symptômes et sans médicaments(f)	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 % ; 13,4 %]	20 % [-8 % ; 57 %]	0,1737

* Différence relative = différence absolue/placebo.

** Odds ratio pour un excellent contrôle.

*** Valeur de p pour les odds ratio.

a) L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été étendue sur 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. A l'inclusion de la période d'extension de l'étude, 351 patients ont été inclus (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture des sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux. Le nombre de patients inclus dans l'analyse correspond aux patients ayant complété le carnet de suivi au cours des saisons des pollens de graminées.

b) La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite, comportant 28 questions dans les domaines suivants : diminution de l'activité, troubles du sommeil, symptômes nasaux et oculaires, symptômes non nasaux et non oculaires, troubles émotionnels et pratiques. Un score élevé indique une détérioration de la qualité de vie.

Le score du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite allait de 0 à 6 ; la valeur supérieure correspond à un impact durable et très sévère pour toutes les questions posées. Dans l'étude, 95 % des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 4.

c) Évaluation globale : pourcentage de sujets ayant remarqué une amélioration des symptômes de la rhinoconjonctivite au cours de la saison de traitement par rapport à leurs souvenirs des saisons précédentes.

d) Jours satisfaisants : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2.

e) Pour la 3e année de traitement et les 2 années de suivi : le pourcentage de patients ayant plus de 50 % de jours satisfaisants pendant la saison des pollens de graminées concernée a été analysé selon les moyennes des odds ratio.

f) Jours sans symptômes et sans médicaments : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et n'ont présenté aucun symptôme.

Un effet statistiquement significatif a été démontré sur chacun des symptômes de rhinoconjonctivite évalués (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement).

Dans un essai où le traitement présaisonnier était de plus courte durée, une moindre diminution du score des symptômes et du score médicamenteux était retrouvée. La diminution du score de symptômes était de 16 % (p = 0,071) et celle du score médicamenteux était de 28 % (p = 0,0047) (analyse complète finale) pour un traitement par Grazax débuté environ 2 mois avant le début de la saison des pollens de graminées et poursuivi pendant cette saison.

Données d'efficacité clinique chez l'enfant :

L'efficacité de Grazax a été évaluée chez l'enfant (5-16 ans) ayant une rhinoconjonctive induite par les pollens de graminées, associée ou non à un asthme, au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Le traitement était débuté avant la saison des pollens de graminées et était poursuivi pendant toute la saison. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Grazax	Placebo	Diff absolue [IC 95 %]	Diff relative * (%) [IC 95 %]	Valeur de p
Nombre de patients inclus dans l'analyse	117	121			
Critères principaux : - Score des symptômes de rhinoconjonctivite(a)	2,18	2,80	0,62 [0,10 ; 1,15]	22 % [4 % ; 38 %]	0,0215
- Score médicamenteux de la rhinoconjonctivite(b)	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Critères secondaires majeurs : - Score des symptômes de rhinoconjonctivite(a) au cours du pic de la saison des pollens de graminées	2,84	3,91	1,07 [0,32 ; 1,81]	27 % [9 % ; 43 %]	0,0059
- Score médicamenteux de la rhinoconjonctivite(b) au cours du pic de la saison des pollens de graminées	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
- Jours sans symptômes(c)	52 %	42 %	9 % [1 % ; 17 %]	22 % [3 % ; 45 %]	0,0225

* Différence relative = différence absolue/placebo.

a) Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhinoconjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhinoconjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement. Analyse paramétrique (données transformées par calcul [racine carrée]), différence relative des moyennes ajustées après calcul.

b) Score médicamenteux : score médian quotidien de la consommation en médicaments de la rhinoconjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments utilisés étaient la loratadine en comprimé, la lévocabastine en collyre, le budésonide en spray nasal et la prednisolone en comprimé. Analyse non paramétrique, différence relative des médianes.

c) Jours sans symptômes : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2. Analyse paramétrique (données non transformées), différence relative des moyennes ajustées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les allergènes présents dans Grazax sont constitués en majeure partie par des polypeptides et des protéines qui doivent être dégradés dans les voies digestives et au niveau tissulaire en acides aminés et en polypeptides de faibles poids moléculaires. Il est probable que le passage des allergènes présents dans Grazax jusqu'au système vasculaire soit négligeable. Par conséquent, aucune étude de pharmacocinétique chez l'animal ou étude clinique visant à établir le profil pharmacocinétique et le métabolisme de Grazax chez l'homme n'ont été réalisées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conventionnelles de toxicité systémique et des fonctions de reproduction menées chez la souris n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'être humain. Dans des études toxicologiques réalisées chez le chien, la posologie quotidienne pendant 52 semaines a été associée à des lésions de type vascularite/périvascularite chez les mâles mais pas chez les femelles. Le risque de lésions vascularite/périvascularite n'est pas attendu chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937801164 (2007, RCP rév 30.07.15).

Prix : 63,84 € (30 lyophilisats).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont :

Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées, chez les adultes et chez les enfants à partir de 5 ans ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées :

- avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées ;
- ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration ;
- ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées.

Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse.

L'instauration du traitement est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques.

La première prise de lyophilisat oral doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 20 à 30 minutes, afin de permettre au patient et au médecin prescripteur d'évaluer la signification d'éventuels effets secondaires et d'établir la conduite à tenir.

Titulaire de l'AMM : ALK Abelló A/S. Bøge Alle 6-8. 2970 Hørsholm. Danemark.

Exploitant :

ALK-Abelló
7, place de La Défense
92400 Courbevoie
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 41 02 86 99
E-mail : pvinfomed@alk.net

GRISÉFULINE ®

griséofulvine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) *à 250 mg et à 500 mg :* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Griséofulvine (DCI) .... 250 mg
ou 500 mg

Excipients :

Cp à 250 mg : amidon de riz, lactose monohydraté, talc, polyméthacrylate de potassium, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Cp à 500 mg : cellulose microcristalline, povidone K90, laurylsulfate de sodium, copolyméthacrylate de potassium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement des mycoses à dermatophytes des cheveux, des ongles et de la peau.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes : 500 mg à 1 g par jour, soit 2 à 4 comprimés à 250 mg ou 1 à 2 comprimés à 500 mg par jour en 2 prises au cours des repas.

Enfants : 10 à 20 mg/kg/jour.

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau. Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront finement broyés et mélangés avec un aliment liquide.

La durée du traitement est fonction de la localisation :

- 4 à 8 semaines pour la peau ;
- 6 à 8 semaines pour le cuir chevelu et les teignes ;
- 4 à 12 mois pour les mycoses des ongles.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Porphyries.
- Allergie à la griséofulvine.
- Lupus érythémateux et syndromes apparentés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Surveiller l'hémogramme dans les traitements de longue durée (au-delà d'un mois) et à doses élevées (> 1,5 g par jour).
- Éviter l'exposition au soleil au cours et au décours immédiat du traitement.
- Surveillance accrue chez l'insuffisant hépatique (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).
- Tenir compte de l'effet inducteur enzymatique que la griséofulvine est susceptible d'exercer sur de nombreuses substances.
- Le comprimé à 250 mg contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool et médicaments en contenant : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Œstroprogestatifs anticonceptionnels (contraceptifs voie orale) : diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par la griséofulvine. Utiliser une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : diminution de l'effet des anticoagulants oraux (augmentation de leur catabolisme hépatique) ; contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.
- Ciclosporine, tacrolimus, par extrapolation à partir de la rifampicine : diminution des taux plasmatiques de l'immunodépresseur, avec diminution de son activité pendant l'association, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmentation des doses d'immunodépresseur sous contrôle des taux plasmatiques. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Œstrogènes : diminution de l'efficacité de l'œstrogène par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la

posologie de l'œstrogène pendant le traitement par la griséofulvine et après son arrêt.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone : 2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour.
- Zidovudine, par extrapolation à partir de la rifampicine : risque de diminution de l'efficacité de la zidovudine par accélération de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique régulière.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la griséofulvine. En clinique, les quelques cas de grossesses exposées semblent évoquer un effet malformatif de la griséofulvine. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce risque, que l'on ne peut exclure à ce jour.

En conséquence, l'utilisation de la griséofulvine est déconseillée pendant la grossesse. Dans le cas où l'indication relève d'un traitement par griséofulvine, celui-ci ne sera initié qu'après l'accouchement.

En cas de découverte fortuite d'une grossesse après prise de ce médicament, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller l'interruption de la grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage dans le lait maternel. En cas de désir d'allaitement, il convient de repousser le traitement par griséofulvine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines des risques de vertige, confusion et somnolence liés à l'utilisation de ce médicament.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de :
- manifestations neurologiques : essentiellement céphalées ; plus rarement : vertiges, insomnie ou somnolence, confusion, irritabilité ; l'alcool potentialise ces troubles ;
- troubles gastro-intestinaux : anorexie, nausées, diarrhées, perturbation du goût, sensation de soif ;
- réactions allergiques cutanées et de photosensibilisation exceptionnelles ; quelques rares cas de toxidermie bulleuse (érythème polymorphe voire syndrome de Lyell) ;
- troubles hépatiques : quelques cas de cholestase intrahépatique ont été rapportés et, exceptionnellement, des hépatites ;
- troubles hématologiques : leucopénie, neutropénie, anémie hypochrome. Ces modifications restent peu fréquentes et résolutives, en général, à l'arrêt du traitement ;
- neuropathies périphériques ;
- risque d'aggravation d'un lupus érythémateux disséminé et des syndromes apparentés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongique (code ATC : D01BA01 ; D : dermatologie).

Antibiotique fongistatique (in vivo) dont le spectre d'activité est strictement limité aux dermatophytes. La griséofulvine est active sur les trois variétés de champignons dermatophytes : microsporum, épidermophyton et trichophyton.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Après administration per os de 1 g de griséofulvine, le pic plasmatique (1,5 à 3 mg/l) est atteint en 2 à 4 heures.

La résorption intestinale est accrue lorsque l'antifongique est administré au cours d'un repas riche en graisse.

La demi-vie d'élimination est de 10 à 15 heures. Le volume de distribution est de 0,7 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

Biotransformation :

Le foie transforme en majeure partie la griséofulvine en 6-déméthylgriséofulvine, principal métabolite, inactif.

Diffusion :

La griséofulvine se fixe électivement sur la kératine. Elle rend les cellules kératinisées résistantes à l'invasion des dermatophytes, les cellules parasitées étant progressivement remplacées par des cellules saines. Il existe un passage transplacentaire.

Excrétion :

Une grande partie du produit est éliminée sous forme inchangée dans les selles.

La 6-déméthylgriséofulvine est éliminée dans les urines, sous forme glycuroconjuguée.

Moins de 1 % de la dose administrée est éliminé dans les urines, sous forme intacte.

Il n'y a donc pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie publiées dans la littérature montrent que l'administration chronique de griséofulvine induit le développement de tumeurs du foie chez les souris et de tumeurs de la thyroïde chez les rats. Un effet aneugène est observé dans des tests in vitro sur des cellules de rongeurs et des cellules humaines. Cette aneuploïdie a été confirmée dans des tests in vivo sur des oocytes de souris.

Après administration orale de griséofulvine à des femelles rats gestantes, un effet embryotoxique et tératogène a été observé chez les fœtus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimé à 250 mg : 5 ans.
- Comprimé à 500 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930464458 (1964/97, RCP rév 26.05.14) 250 mg.
3400938288926 (2007, RCP rév 26.05.14) 500 mg.

Prix : 3,09 € (30 comprimés à 250 mg).
5,50 € (30 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

GURONSAN® comprimé effervescent

glucuronamide, acide ascorbique, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent : Boîte de 2 tubes de 15.

COMPOSITION	*p cp*
Glucuronamide	400 mg
Acide ascorbique	500 mg
Caféine	50 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, fumarate monosodique, polymétaphosphate de sodium, cyclamate de sodium, saccharine sodique, saccharose, macrogol 6000, arôme gin-fizz (huile essentielle déterpénée de citron, huile essentielle de baies de genièvre, maltodextrine, gomme arabique).

Excipients à effet notoire : sodium, saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DP POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

2 comprimés par jour, 1 le matin et 1 le midi.
Éviter la prise après 16 heures.
Durée de traitement limitée à 2 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à dissoudre dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lithiase rénale oxalocalcique lors de l'utilisation de fortes doses d'acide ascorbique, supérieures à 1 g.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'énoxacine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 616 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec des doses élevées d'acide ascorbique, c'est-à-dire supérieures à 1 g par jour. Il est important de respecter les posologies.

En raison de la possibilité de survenue d'insomnie, il est préférable d'éviter la prise de ce médicament après 16 heures.

DC INTERACTIONS

Liées à la caféine :

Associations déconseillées :

+ Énoxacine :

Augmentation importante des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitation et hallucinations par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Dipyridamole :

Avec le dipyridamole par voie injectable : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole par la caféine. Interrompre un traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et éviter la consommation de café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.

+ Stiripentol :

Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de caféine.

Associations à prendre en compte :

+ Ciprofloxacine, norfloxacine :

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution de son métabolisme hépatique.

+ Mexilétine :

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la mexilétine.

+ Lithium :

En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.

Liées à la présence d'acide ascorbique :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Déféroxamine :

Augmentation du risque d'insuffisance cardiaque induite par le fer en raison d'une augmentation de la mobilisation du fer par une supplémentation supraphysiologique en vitamine C. En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables cités ci-dessous ont été identifiés lors de l'utilisation suite à la commercialisation de Guronsan. Ces évènements ayant été reportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer, de manière fiable, leur fréquence.

Système de classes d'organes (SOC)	
Fréquence	Terme MedRA
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Agitation, irritabilité, troubles du sommeil
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Palpitation, tachycardie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Rash

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'hémolyse aiguë ont été observés après administration de fortes doses d'acide ascorbique (c'est-à-dire supérieures à 1 g/jour chez l'adulte) chez des sujets déficitaires en G6PD.

Il n'est pas attendu d'effet indésirable psychiatrique lorsque la prise de Guronsan, comprimé effervescent est administré conformément à sa posologie.

Un surdosage en caféine (à des doses de 1 000 mg, équivalent à plus de 10 fois la dose journalière recommandée de Guronsan) peut entraîner l'apparition de céphalées, d'anxiété, de tremblements, de nausées et de troubles du rythme cardiaque. Une intoxication plus sévère peut, quant à elle, mener à une acidose métabolique, une hyperglycémie, une hypokaliémie, une confusion ou à des symptômes de psychose transitoire. Certaines populations à risque, telles que les personnes âgées ou les patients ayant des antécédents d'affections psychiatriques peuvent être plus sensibles aux effets indésirables de la caféine.

Une attention particulière doit être portée lors de la prise concomitante de Guronsan et de la vitamine C, de la caféine ou de la glucuronamide en provenance d'autres sources.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : à visée antiasthénique. (A : appareil digestif et métabolisme), code ATC : A13 Toniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930465639 (1963/96, RCP rév 29.06.17).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

GUTRON® 2,5 mg

midodrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Midodrine (DCI) chlorhydrate	2,5 mg

Excipients : stéarate de magnésium, talc, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...) avec dysautonomie avérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Il est essentiel d'adapter la posologie en fonction de la sensibilité des patients et du rapport bénéfice/risque.

Pour obtenir la posologie individuelle optimale, le traitement doit débuter à la posologie de 2,5 mg par prise en 2 à 3 prises par jour.

Si nécessaire, la posologie peut être ajustée chaque semaine en augmentant chaque prise de 2,5 mg jusqu'à obtention d'une réponse clinique optimale.

La majorité des patients répondent à une posologie inférieure à 30 mg/jour en 3 à 4 prises/jour.

Pour obtenir la meilleure tolérance et acceptabilité des patients, il est nécessaire d'utiliser la dose efficace la plus faible.

La posologie de 40 mg/jour ne doit pas être dépassée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La prise du médicament doit se faire de préférence avant le lever et elle est à éviter au moment du coucher : la dernière prise doit se faire au plus tard 4 h avant le coucher.

Le traitement doit être associé à des moyens non médicamenteux mécaniques classiques (bas à varices, régime salé...).

DC CONTRE-INDICATIONS

La midodrine ne doit jamais être utilisée dans les situations suivantes :
- Hypertension.
- Bradycardie.
- Risque de rétention urinaire due à des troubles urétroprostatiques.
- Cardiopathie sévère.
- Glaucome à angle fermé.
- Vasculopathie oblitérante sévère.
- Vasospasme.
- Thyrotoxicose.
- Phéochromocytome.
- Insuffisance rénale sévère.
- Maladie de Raynaud.
- Antécédents de douleurs angineuses.
- Rétinopathie diabétique proliférante.
- En association avec les IMAO irréversibles (iproniazide) ou les sympathomimétiques alpha directs ou indirects (voir rubrique Interactions).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Le rapport bénéfice/risque n'a pas été évalué en dehors de l'indication thérapeutique, c'est-à-dire dans les formes autres que les hypotensions orthostatiques sévères notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives.
- Ce médicament est déconseillé en association avec les digitaliques, le fingolimod, les alphabloquants, et les alcaloïdes de l'ergot de seigle.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Hypotension orthostatique sévère : la surveillance de la pression artérielle en position debout et couchée permet de rechercher la posologie efficace sur l'hypotension orthostatique sans risque majeur d'hypertension en position couchée. L'horaire de prise du médicament est important (éviter toute prise le soir), la dernière prise doit se faire au plus tard 4 h avant le coucher.
  Il est possible de réduire le risque d'hypotension en surélevant la tête la nuit.
  Le traitement par la midodrine doit être interrompu lorsqu'apparaît une hypertension en position couchée qui ne peut être réduite par un ajustement posologique.
- Fonction rénale : il est conseillé de surveiller la fonction rénale pendant les traitements au long cours.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc. Par conséquent, il faut prendre en compte le risque de bradycardie excessive en cas d'association de ces substances entre elles.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 2D6 :

La midodrine est un inhibiteur du CYP450 2D6 et peut donc modifier le métabolisme des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (tels que la perphérazine, l'amiodarone ou le métoclopramide). Cela peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à ces médicaments et donc augmenter leurs effets.

Contre-indiquées :

(Voir rubrique Contre-indications.)

- IMAO irréversibles (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la durée d'action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques alpha directs administrés par voie orale et/ou nasale (méthylphénidate, synéphrine, phényléphrine, pseudoéphédrine, oxymétazoline, naphazoline, tuaminoheptane, tymazoline, tétryzoline, étiléfrine...) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Sympathomimétiques indirects (bupropion, cafédrine, éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine, pseudoéphédrine, théoadrénaline) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :

(Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi)

- Digitaliques : troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, renforcer la surveillance clinique et ECG.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Alphabloquants adrénergiques (prazosine et phentolamine) : ces médicaments peuvent avoir des effets antagonistes à la midodrine. L'utilisation concomitante de la midodrine et des alpha et bêtabloquants peut réduire le rythme cardiaque et nécessite une surveillance particulière.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) et alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée d'utilisation de la midodrine chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la midodrine chez les femmes souhaitant être enceintes.

Compte tenu de l'activité sympathomimétique directe sur les récepteurs alpha-adrénergiques, il est déconseillé d'utiliser la midodrine pendant la grossesse (risque d'induction du travail).

En cas de grossesse survenant en cours de traitement, il est préférable d'arrêter le traitement immédiatement après la confirmation de la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données, l'allaitement est également déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les conducteurs de machines et de véhicules doivent être avertis du risque attaché aux effets alpha-adrénergiques pouvant être rencontrés avec la midodrine (étourdissements, tremblements, hypertension artérielle).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections cardiaques : bradycardie réflexe, angine de poitrine, cardiopathie ischémique.
- Affections du système nerveux : paresthésies, céphalées, fatigabilité, excitabilité, irritabilité.
- Affections gastro-intestinales : nausées.
  Fréquence indéterminée : douleur abdominale, vomissement, diarrhées.
- Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, rétention d'urines, miction impérieuse.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : piloérection, prurit, frissons, bouffées de chaleur, éruption cutanée.
- Affections vasculaires : hypertension artérielle dose-dépendante, survenant en particulier en position couchée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections psychiatriques : insomnie.
  Fréquence indéterminée : anxiété, état confusionnel.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de posologie excessive, l'hypertension et les symptômes associés disparaissent généralement en diminuant la posologie.

En cas de surdosage intentionnel ou accidentel, tous les effets indésirables précédemment décrits peuvent être accentués, en particulier : hypertension, bradycardie réflexe et risque de rétention urinaire, il est conseillé de réaliser une surveillance clinique et une prise en charge symptomatique.

En complément de mesures de réanimation immédiates, il est recommandé d'instaurer un traitement pharmacologique par l'administration d'agents émétisants et alpha sympatholytiques (tels que le nitroprussiate, la phentolamine ou la trinitrine). De l'atropine peut être utilisée pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

Le métabolite desglymidodrine est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : alpha-adrénergique périphérique/sympathomimétique. Code ATC : C01CA (C : système cardiovasculaire).

Effet sympathomimétique direct portant sélectivement sur les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques. Cet effet alpha stimulant entraîne une vasoconstriction au niveau veineux (diminution du pool veineux) puis artériel, ce qui prévient les troubles orthostatiques, augmente les résistances périphériques et provoque une élévation de la pression artérielle.

La midodrine exerce un effet additif sur les agents tels que la fludrocortisone qui augmente le volume intravasculaire.

La stimulation des récepteurs α-adrénergiques de la vessie et de l'urètre augmente le tonus sphinctérien.

La midodrine est dépourvu d'effets β-adrénergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption de la midodrine est rapide et pratiquement complète (biodisponibilité : $\simeq$ 100 %).

La midodrine est rapidement hydrolysée dans le plasma (par clivage de la glycine) en un métabolite actif, la desglymidodrine (ST 1059 ou α-2,5-diméthoxyphényl β-aminoéthanol) responsable de l'activité α-adrénergique de la midodrine.

Ce métabolite actif est distribué dans les organes cibles (étude chez l'animal).

Le pic plasmatique de la midodrine est atteint en 30 minutes environ, celui du métabolite actif (desglymidodrine) en 1 h environ.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la midodrine est de 30 minutes environ, celle de la desglymidodrine est de 3 heures environ.

La midodrine (5 %), son métabolite actif (40 %) et leurs produits de dégradation (55 %) sont éliminés dans l'urine en 24 heures ($\geqslant$ 90 % de la dose administrée).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité de doses répétées n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme aux doses recommandées.

Les tests réalisés n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou mutagène de la midodrine. Dans les essais de carcinogénicité réalisés chez le rat, il a été observé une augmentation de l'incidence de tumeurs des cellules interstitielles des testicules. Toutefois, la pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas clairement démontrée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Conserver les plaquettes dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934825484 (1992, RCP rév 10.02.16) 30 cp.
3400934825545 (1992, RCP rév 10.02.16) 90 cp.

Prix : 11,65 € (30 comprimés).
35,23 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

GYDRELLE ®

estriol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème vaginale à 0,1 % : Tube de 30 g avec applicateur doseur.

COMPOSITION *p tube*

Estriol .... 30 mg

Excipients : vaseline, cire émulsionnable non ionique au cétomacrogol 1000, paraffine liquide, glycine, solution concentrée d'hydroxyde de sodium, acide sorbique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Affections vulvovaginales dues à la carence estrogénique postménopausique :

- atrophie vaginale,
- prurit vulvaire,
- dyspareunie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie usuelle :

- Pendant la première semaine de traitement, 1 fois par jour : une application vaginale, à introduire profondément à l'aide de l'applicateur doseur, de 1 g de crème (jusqu'à venir en butée à l'aide du piston rose) et une application en couche mince de cette crème sur la vulve.
- Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines) : une application tous les deux jours.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue ; des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs malignes du sein et de l'utérus (endomètre).
- Métrorragies d'origine non diagnostiquée.
- Accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) en cours, récents ou avec séquelles.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec des produits spermicides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Une tension mammaire persistante ou la production excessive de glaire cervicale sont les signes d'une posologie trop élevée.
- Durant un traitement prolongé par les estrogènes, des examens médicaux périodiques sont recommandés portant essentiellement sur : seins, utérus, frottis cervico-vaginaux, poids.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes seuls ou en association en début de grossesse.

En cas de prise accidentelle au cours d'une grossesse, interrompre le traitement sans autre mesure.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les produits destinés à être appliqués sur les muqueuses, Gydrelle crème peut, dans de rares cas, entraîner une irritation ou un prurit en début de traitement.

Des mastodynies peuvent éventuellement apparaître de façon transitoire en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure des mastodynies, des nausées, et des métrorragies. Un lavage vaginal pourra être envisagé. Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : estrogènes par voie locale (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estrogène d'action courte et d'élimination rapide qui n'a pas d'action sur l'endomètre à la posologie préconisée. L'estriol, en applications locales, induit la normalisation de l'épithélium vaginal et restaure ainsi le pH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation est, de ce fait, augmentée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'estriol, administré localement est très bien absorbé comme en témoigne l'élévation rapide des taux sériques d'estriol. La concentration plasmatique est maximale 1 à 2 heures après l'application, puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures. L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale après 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934125942 (1996, RCP rév 26.02.16).

Prix : 3,11 € (tube de 30 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires IPRAD PHARMA

174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

GYMISO ®

misoprostol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 µg (rond, plat, avec le code « ML » gravé sur une face et « 200 » sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 2, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Misoprostol .... 200 µg

(sous forme de dispersion à 1 % dans l'hypromellose : 20,2 mg/cp)

Excipients : hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée.

DC INDICATIONS

- Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, **au plus tard** au 49e jour d'aménorrhée.
- Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

> *Attention :* Gymiso (misoprostol) comprimé à 200 µg est destiné à la voie orale uniquement et ne doit pas être administré par toute autre voie d'administration.

Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49e jour d'aménorrhée :

Gymiso doit être administré 36 à 48 heures après la prise orale de mifépristone.

La posologie de Gymiso est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre :

Gymiso doit être administré 3 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

La posologie de Gymiso est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'allergie aux prostaglandines.
- Grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie.
- Suspicion de grossesse extra-utérine (GEU).

Dans l'indication de l'interruption médicale de grossesse, en association à la mifépristone :

- Grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des accidents cardiovasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronariens et/ou accidents vasculaires cérébraux) ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris avec le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Les facteurs de risques cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et/ou récent) seront pris en considération.

En raison de ses propriétés abortives, Gymiso ne doit en aucun cas être utilisé chez une femme ayant une grossesse en cours et qui souhaite la mener à terme.

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (Clostridium sordellii et perfringens, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus groupe A), ont été rapportés après une interruption de grossesse médicamenteuse réalisée avec administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale. Les cliniciens

doivent être avertis de cette complication potentiellement fatale.
En raison de la présence d'huile de ricin, il existe un risque de sensibilisation.
Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49e jour d'aménorrhée :
Les précautions d'emploi liées à l'utilisation de la mifépristone en association à Gymiso seront également à respecter.
L'âge de la grossesse doit être déterminé à partir de l'interrogatoire (date des dernières règles) et de l'examen clinique. En cas de doute sur l'âge de la grossesse, ou de son siège intra-utérin, une échographie utérine est recommandée.
En cas de grossesse sur dispositif intra-utérin, celui-ci sera retiré avant l'utilisation de mifépristone-misoprostol.
La patiente devra être informée de la survenue de métrorragies prolongées (jusqu'à 12 jours après la prise de mifépristone) parfois abondantes. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète.
On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée. Il lui sera indiqué précisément qui contacter et où se rendre en cas de phénomène anormal, notamment en cas de métrorragies très abondantes.
Environ 14 jours après l'utilisation de mifépristone et de Gymiso, les patientes doivent obligatoirement se présenter à une visite de contrôle afin de vérifier cliniquement et/ou à l'aide d'une échographie utérine que l'interruption de la grossesse est complète. Dans le cas où celle-ci serait incomplète, une interruption instrumentale de la grossesse sera réalisée.
La persistance de métrorragies à cette date peut évoquer une rétention ovulaire ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue et doit conduire à un traitement approprié.
En cas de grossesse évolutive au-delà de la date prévue de la visite de contrôle, une interruption de la grossesse par une autre technique sera proposée à la patiente.
En raison de métrorragies abondantes nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 14 % des cas lors de l'interruption médicale de grossesse, les patientes porteuses de troubles de la coagulation à type d'hypocoagulabilité ou anémiques doivent être particulièrement surveillées. La décision d'utiliser la méthode médicale ou chirurgicale d'interruption de grossesse doit être discutée avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase, et du degré de l'anémie.
Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre :
Les femmes doivent être informées de la possibilité de survenue de métrorragies abondantes après la prise de Gymiso.
Les femmes doivent être également informées du risque d'avortement avant l'intervention chirurgicale, même si ce risque est faible.
En raison de la survenue possible (très rare au 1er trimestre de grossesse) de rupture utérine, Gymiso doit être utilisé avec prudence en cas de fragilité utérine, en particulier en cas de grande multiparité ou d'utérus cicatriciel.
Le traitement par Gymiso doit être systématiquement suivi de l'intervention chirurgicale d'interruption de grossesse.

DC INTERACTIONS
Aucune interaction cliniquement significative pour l'indication proposée.
Associations à prendre en compte :
Gymiso étant une prostaglandine, son action est susceptible d'être diminuée en cas d'utilisation simultanée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens : on leur préférera donc des analgésiques de type paracétamol si nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du misoprostol lorsqu'il est administré pendant la grossesse dans le cadre d'une prescription par voie orale. Cependant, quelques cas de grossesses exposées dans le cadre d'une automédication à visée abortive (voie orale et/ou vaginale) évoquent un effet délétère du misoprostol utilisé dans ces conditions : anomalies des membres, de la mobilité fœtale et des paires crâniennes (hypomimie, anomalies de la succion, de la déglutition et des mouvements oculaires). A ce jour, la possibilité d'un risque malformatif n'est pas exclue.
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une fœtotoxicité à doses élevées.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données concernant le passage du misoprostol dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine après prise de Gymiso.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours d'un traitement avec le misoprostol sont les suivants :
- Troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- Symptômes et pathologies gynécologiques : contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol ; saignements vaginaux, parfois abondants et prolongés lorsque le misoprostol est utilisé en association avec la mifépristone dans l'interruption médicamenteuse de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; très rares cas de rupture utérine lors de la préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse.
- Troubles généraux : céphalées, malaise et, plus rarement, frissons et fièvre, infection consécutive à l'interruption de grossesse.

Les effets indésirables graves potentiellement mortels dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :
- Affections cardiovasculaires : spasme coronarien, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables graves dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :
- Affections du système immunitaire : des cas d'hypersensibilité (rash, prurit, gonflement) pouvant aller jusqu'à des cas de réaction anaphylactique ont été rapportés.

De très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par Clostridium sordellii ou perfringens,Klebsiella pneumoniae, Streptococcus groupe A), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison de la présence d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes liés à un surdosage en misoprostol : fièvre, troubles tensionnels, nausées, crampes abdominales et tremblements.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments gynécologiques ; prostaglandines. Code ATC : G02AD.
Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E_1.
Aux doses recommandées, le misoprostol entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.
Aux doses recommandées, le misoprostol ne devrait pas entraîner d'effet indésirable cardiaque, hépatique ou rénal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration orale, le misoprostol est absorbé et rapidement métabolisé. Les concentrations plasmatiques du misoprostol acide, son métabolite de dégradation principal atteignent un pic à la 30e minute environ, avant de diminuer rapidement. De ce fait, la contractilité utérine augmente et atteint un plateau au bout d'une heure environ.
L'ingestion simultanée de nourriture diminue la biodisponibilité du misoprostol.
Le foie est le principal lieu de métabolisme et moins de 1 % de misoprostol acide sont excrétés dans les urines.
Le misoprostol n'a pas d'interaction médicamenteuse connue. Aucune induction du système enzymatique hépatique du cytochrome P450 n'a été observée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Après administration de doses uniques chez les rongeurs et les non rongeurs, les études de toxicité ont montré une marge de sécurité d'au moins 500 à 1000 fois entre les doses létales chez l'animal et les doses thérapeutiques chez l'homme.
Des doses cumulatives de 1600 µg ont été bien tolérées chez la femme enceinte sans effets indésirables sérieux.
Les études de reproduction chez l'animal ont montré une embryotoxicité à hautes doses.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936249943 (2003, RCP rév 17.01.17).
Hors établissements de santé : médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités conformément à l'article L.2212-1 du code de la Santé publique.
Prise en charge dans le cadre du forfait afférent à l'IVG par voie médicamenteuse selon l'arrêté du 26.02.2016 (13,88 €). Collect.

AMRING
216, boulevard Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 58 28 16 80

GYNOPURA® Gé LP 150 mg
éconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Ovule à libération prolongée à 150 mg : Boîtes de 1 et de 2, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p ovule*
Éconazole (DCI) nitrate .... 150 mg
Excipients : galactomannane, silice colloïdale anhydre, glycérides hémisynthétiques solides (type WI H15 et WE FS), heptanoate de stéaryle.

DC INDICATIONS
Traitement local des mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram +.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
- Dans la majorité des cas : 1 ovule le soir au coucher en administration unique à introduire profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.
- Dans le cas de mycose récidivante ou rebelle supposant des facteurs favorisants : 1 ovule le soir au coucher et 1 ovule le lendemain matin.

Conseils pratiques :
- Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales, éviter de porter des tampons internes pendant le traitement...) et, dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.
- Le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas.
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux ovules gynécologiques un antifongique en applications locales.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe).
- Utilisation de diaphragmes en latex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du candida.
- Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida associé et reconnu pathogène.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candida) ; cf Posologie/Mode d'administration : Conseils pratiques.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Diaphragmes en latex : risque de rupture du diaphragme.

Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation, si besoin, de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par éconazole et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'éconazole est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de l'éconazole par voie vaginale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
La résorption du nitrate d'éconazole par la muqueuse vaginale est faible ; en conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques sont des réactions au site d'application, tels des sensations de brûlures, d'irritations, prurit et érythème.
- De très rares cas de dermatites de contact, et des cas isolés d'éruption érythémateuse ou d'urticaire, ont également été rapportés depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique (code ATC : G01AF05 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.
L'activité a été démontrée in vitro et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :
- les candida et autres levures (agents des mycoses vaginales),
- les bactéries Gram +, parfois responsables d'une surinfection.

In vitro, les tentatives de sélection de souches de Candida albicans résistantes à l'éconazole n'ont pas mis en évidence de résistances acquises ; in vivo, ce risque est infime.
Mécanisme d'action :
Différent de celui des antibiotiques, il se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).
Ce dosage est adapté au traitement court.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Dans l'espèce humaine, l'éconazole est faiblement absorbé après administration vaginale.
Les concentrations maximales d'éconazole et/ou de ses métabolites dans le plasma ou le sérum observées 1 à 2 jours après administration sont approximativement de 65 ng/ml pour un ovule de 150 mg. Pour un ovule de 150 mg, approximativement 5 % de la dose d'éconazole sont absorbés.
Dans la circulation systémique, l'éconazole et/ou ses métabolites sont fortement liés (> 98 %) aux protéines plasmatiques. L'éconazole est fortement métabolisé par oxydation, désamination et/ou O-désalkylation et les métabolites sont éliminés par voies rénale et fécale.
Au contact de la muqueuse vaginale, l'excipient de ce médicament forme un gel bioadhésif, contenant du nitrate d'éconazole. Ce gel adhère à la muqueuse vaginale, permettant ainsi de maintenir une concentration efficace en principe actif dans le vagin pendant plusieurs jours.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Toxicité subchronique :
Le foie a été identifié comme étant l'organe cible. La marge de sécurité associée à cet effet est importante.
Fonctions de la reproduction :
Les études réalisées n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité directe, ni de tératogénicité.
Génotoxicité :
Les études réalisées suggèrent l'induction d'aneuploïdie et certaines études indiquent un effet mutagène. L'ensemble de ces études indique cependant que les effets génotoxiques sont limités.
Tolérance locale :
Les études effectuées n'ont révélé aucune irritation cutanée ou vaginale, aucune phototoxicité ni sensibilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas +30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400938007060 (2007, RCP rév 16.02.17) 1 ovule.
3400938007121 (2007, RCP rév 16.02.17) 2 ovules.
Prix : 1,95 € (1 ovule).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 1,95 € (1 ovule).
Collect. (Bt de 1 et Bt de 2).

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

GYNOPURA® Gé 1 %
éconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème : Tube de 30 g, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 100 g*
Éconazole (DCI) nitrate .... 1 g
Excipients : Palmitostéarate d'éthylèneglycol et de polyoxyéthylèneglycols (TEFOSE 63), glycérides polyglycolysés insaturés (LABRAFIL M 1944 CS), paraffine liquide légère, acide benzoïque, butylhydroxyanisole, parfum PCV 1676 (huiles essentielles de lavandin, d'orange et de mandarine, acétate de linalyle, citronellol, butylhydroxytoluène, dipropylèneglycol), eau purifiée.

DC INDICATIONS
Candidoses :
Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans.* Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- Traitement :
  - intertrigos, en particulier génitocruraux, anaux et périanaux ;
  - perlèche ;
  - vulvite, balanite.

  Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
- Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

Dermatophyties :

- Traitement :
  - dermatophyties de la peau glabre ;
  - intertrigos génitaux et cruraux ;
  - intertrigos des orteils. ;
  - sycosis et kérions : un traitement systémique antifongique associé est à discuter.
- Traitement d'appoint :
  - teignes ;
  - folliculites à *Trichophyton rubrum.*

Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.

Pityriasis versicolor.
Érythrasma.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Application biquotidienne régulière jusqu'à disparition complète des lésions.

Appliquer la crème sur les lésions à traiter avec le bout des doigts, quelques gouttes ayant été déposées dans le creux de la main ou directement sur les lésions. Masser de façon douce jusqu'à pénétration complète.

Les indications préférentielles de la forme crème figurent dans le tableau suivant :

Lésions	Formes conseillées	Durée du traitement
Candidoses		
Mycose des plis : intertrigo génital, sous-mammaire, interdigital... - non macérées - macérées	 crème poudre	 1 à 2 semaines, environ 1 à 2 tubes 1 à 2 semaines, environ 1 à 2 flacons
Mycoses des muqueuses et des semi-muqueuses : vulvite, balanite, anite, candidose du siège	émulsion fluide	8 jours, soit 1 flacon
Mycoses des peaux fragiles : enfants, visage	émulsion fluide	2 à 3 semaines, environ 2 à 3 flacons
Mycoses des ongles : onyxis, périonyxis	crème + antifongique *per os*	1 à 2 mois, environ 4 à 8 tubes
Dermatophyties		
Dermatophyties de la peau glabre	crème	2 semaines, soit 2 tubes
Intertrigo génital et crural : - non macéré - macéré	 crème poudre	 2 à 3 semaines, environ 2 à 3 tubes 2 à 3 semaines, environ 2 à 3 flacons
Intertrigo des orteils	poudre	3 semaines, soit 4 flacons (dont 1 pour les chaussures et chaussettes)
Mycoses des poils : folliculites, kérions, sycosis	émulsion fluide	4 à 6 semaines environ 2 à 3 flacons lésions souvent très limitées
Teignes	crème + antifongique per os	4 à 8 semaines environ 4 à 8 tubes
Pityriasis versicolor	solution	2 semaines soit 4 flacons
Érythrasma	crème	1 à 2 semaines soit 1 à 2 tubes

DC CONTRE-INDICATIONS

Notion d'intolérance ou de sensibilisation aux dérivés imidazolés, ou à l'un des constituants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du candida).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Du fait du faible taux de résorption de l'éconazole (0,5 % - 2 %) sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
- Localement, les rares manifestations d'intolérance sont des sensations de brûlures, ou parfois prurit et rougeur de la peau : ces manifestations n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement (environ 1,7 % des cas).
- De très rares cas d'eczéma de contact au site d'application ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Dérivés imidazolés, antifongique local (D : dermatologie)

Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.

Activité antifongique :

L'activité antifongique a été démontrée *in vitro* et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :

- Dermatophytes (trichophyton, epidermophyton, microsporum).
- Candida et autres levures.
- *Malassezzia furfur* (agent du *Pityriasis Capitis* et du *Pityriasis Versicolor).*
- Moisissures et autres champignons.

Activité antibactérienne :

L'activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* vis-à-vis des bactéries Gram +.

Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).

- Activité sur *Corynebacterium minutissimum* (érythrasma).
- Actinomycètes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les expériences *in vivo* effectuées chez les volontaires sains (avec ou sans pansement occlusif) ont montré que le nitrate d'éconazole pénétrait les couches cellulaires dermiques les plus profondes. Dans les couches supérieures du derme et dans l'épiderme, le nitrate d'éconazole atteint des concentrations fongicides.

Le nitrate d'éconazole s'accumule en grandes quantités dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir.

Le taux de résorption systémique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée.

Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 ºC.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939841908 (2009, RCP rév 16.02.17).
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

H

HAEMOPRESSIN ®
terlipressine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre à 1 mg (solide ; blanche à blanc cassé) *et solvant* (solution incolore) *pour solution injectable :* Flacons de poudre + ampoules (5 ml) de solvant, boîte de 5.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Terlipressine (DCI) acétate	1 mg

(soit en terlipressine : 0,85 mg/fl)
Excipients : mannitol, acide acétique (pour ajuster le pH).
Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.
1 ml de solution reconstituée contient 0,2 mg d'acétate de terlipressine.

DC INDICATIONS
Traitement des saignements par rupture des varices œsophagiennes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La terlipressine est administrée pour le traitement d'urgence des saignements par rupture des varices œsophagiennes, en attente de la mise en route du traitement endoscopique. Puis, l'administration de terlipressine pour le traitement des varices œsophagiennes est habituellement un traitement adjuvant à l'hémostase endoscopique.

POSOLOGIE :
Adulte :
L'administration initiale est de 1 à 2 mg d'acétate de terlipressine (équivalant à 1 à 2 flacons d'Haemopressin 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable).
Selon le poids du patient, la dose peut être adaptée de la façon suivante :
- Moins de 50 kg : 1 mg.
- Entre 50 kg et 70 kg : 1,5 mg.
- Plus de 70 kg : 2 mg.

Après la première injection, la dose peut être diminuée à 1 mg toutes les 4 à 6 heures.
En général, la dose journalière maximale d'Haemopressin administrée est de 120 µg/kg.
Le traitement ne doit pas dépasser 2 à 3 jours et être adapté à l'évolution de la maladie.
Haemopressin 1 mg, poudre et solvant est dissout à l'aide du solvant fourni et administré par voie intraveineuse. L'injection intraveineuse doit durer 1 minute. Pour une dilution plus importante, cf Modalités manipulation/élimination.
Personnes âgées :
Haemopressin 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable doit être utilisé avec précaution chez les patients de plus de 70 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Haemopressin doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.
Population pédiatrique :
En raison de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, l'utilisation d'Haemopressin 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable, n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Haemopressin doit être utilisé avec précaution et sous surveillance stricte des patients dans les cas suivants :
- Choc d'origine septique.
- Asthme, insuffisances respiratoires.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Maladies vasculaires cérébrales ou périphériques.
- Arythmies cardiaques.
- Insuffisances coronariennes ou antécédent d'infarctus du myocarde.
- Insuffisance rénale chronique.
- Chez les patients de plus de 70 ans, l'expérience étant limitée dans ce groupe.
- grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

De plus, les patients hypovolémiques ont souvent des réactions cardiaques atypiques et une vasoconstriction accrue.
En raison du faible effet antidiurétique de la terlipressine (seulement 3 % de l'effet antidiurétique de la vasopressine native), il est nécessaire de porter une attention toute particulière aux patients souffrant déjà de troubles du métabolisme électrolytique et de surveiller une éventuelle hyponatrémie ou hypokaliémie.
En principe, l'utilisation de ce produit doit être soumise à la surveillance d'un spécialiste dans des unités permettant de surveiller régulièrement le fonctionnement cardiovasculaire, les valeurs sanguines relatives à l'hématologie et aux électrolytes.
Dans des situations d'urgence qui nécessitent un traitement immédiat du patient avant de l'envoyer à l'hôpital, les symptômes d'hypovolémie doivent être particulièrement bien évalués.
La terlipressine est sans effet sur les hémorragies artérielles.
Afin d'éviter les nécroses locales au niveau du site d'injection, ce produit doit être administré par voie intraveineuse.
Nécrose de la peau : des données cliniques obtenues après l'autorisation de mise sur le marché ont rapporté plusieurs cas d'ischémie et de nécroses cutanées sans relation avec le site d'injection (cf Effets indésirables).
Les patients souffrant d'hypertension veineuse périphérique ou d'obésité morbide semblent être plus enclins à cette réaction. Par conséquent, une attention toute particulière doit être portée lors de l'administration de terlipressine chez ces patients.
Torsade de pointes : lors d'essais cliniques et d'après des données cliniques obtenues après l'autorisation de mise sur le marché, plusieurs cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires y compris des torsades de pointes ont été rapportés (cf Effets indésirables). Dans la plupart des cas, les patients présentaient des facteurs de prédisposition comme par exemple un allongement basal de l'intervalle QT, des anomalies des électrolytes (hypokaliémie, hypomagnésémie) ou prenaient des médicaments à effet concomitant sur l'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, une attention toute particulière doit être portée lors de l'utilisation de la terlipressine chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou d'anomalies des électrolytes, ou prenant des médicaments concomitants qui peuvent prolonger l'intervalle QT, comme par exemple les antiarythmiques de classes Ia et III, l'érythromycine, certains antihistaminiques et certains antidépresseurs tricycliques ou des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (exemple : certains diurétiques) : cf Interactions.
Populations particulières : une attention toute particulière est de rigueur dans la prise en charge de cette pathologie chez l'enfant, l'adolescent et le sujet âgé, du fait d'une expérience limitée et du manque de données relatif aux posologies à recommander dans ces populations particulières.
Après reconstitution de la solution à l'aide du solvant fourni, ce médicament contient moins de 1 mmol (soit 23 mg) de sodium pour 5 ml de solution, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La terlipressine augmente l'effet hypotenseur des bêtabloquants non sélectifs dans la veine porte. La réduction du rythme et du débit cardiaques provoquée par le traitement peut être attribuée à l'inhibition de l'activité réflexogène du cœur à travers le nerf vagal en raison de l'augmentation de la pression artérielle. Un traitement concomitant avec des médicaments connus pour induire la bradycardie (exemple : propofol, sufentanil) peut provoquer une bradycardie grave.
La terlipressine peut provoquer des arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Par conséquent, une attention toute particulière doit être portée lors de l'utilisation de la terlipressine chez les patients prenant un traitement concomitant pouvant prolonger l'intervalle QT, comme, par exemple, les antiarythmiques de classes Ia et III, l'érythromycine, certains antihistaminiques et certains antidépresseurs tricycliques ou des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (exemple : certains diurétiques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de la terlipressine n'est pas recommandée pendant la grossesse car il a été montré qu'elle pouvait provoquer des contractions utérines et une pression intra-utérine accrue au début de la grossesse et diminuer le flux sanguin utérin. La terlipressine peut avoir des effets nocifs sur la grossesse et le fœtus. Un avortement spontané et une malformation ont été rapportés chez des lapins après un traitement par la terlipressine (cf Sécurité préclinique).
Haemopressin ne doit, par conséquent, être utilisé qu'en cas de nécessité vitale, décidée au cas par cas, en particulier lors du premier trimestre, lorsque les saignements ne peuvent être contrôlés par traitement endoscopique.

ALLAITEMENT :
Le passage de la terlipressine dans le lait humain n'est pas connu. L'excrétion de terlipressine dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. Le risque encouru par l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision de continuer/d'arrêter l'allaitement de l'enfant ou de continuer/d'arrêter le traitement par la terlipressine pour la mère doit être prise en mettant en balance les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et ceux du traitement par la terlipressine pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
L'évaluation des effets indésirables se base sur les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Le traitement des saignements par rupture des varices de l'œsophage avec Haemopressin 1 mg, poudre et solvant (1 mg et plus par voie intraveineuse) peut être accompagné des effets indésirables suivants :
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hyponatrémie.
- Très rare : hyperglycémie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : déclenchement d'un trouble convulsif.
- Très rare : attaque.

Affections cardiaques :
- Fréquent : arythmie ventriculaire et supraventriculaire, bradycardie, signes d'ischémie sur l'ECG.
- Peu fréquent : angine de poitrine, hausse importante de l'hypertension, plus particulièrement chez les patients souffrant déjà d'hypertension (en général, elle diminue spontanément), fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, douleurs thoraciques, infarctus du myocarde, surcharge hydrique avec œdème pulmonaire.
- Très rare : ischémie myocardique.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque, torsades de pointes.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypertension, hypotension, ischémie périphérique, vasoconstriction périphérique, pâleur faciale.
- Peu fréquent : ischémie intestinale, cyanose périphérique, bouffées de chaleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : douleur dans la poitrine, bronchospasme, insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire.
- Rare : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : crampes abdominales transitoires, diarrhées transitoires.
- Peu fréquent : nausées transitoires, vomissements transitoires.

Affections de la peau et du tissu sous cutané :
- Fréquent : pâleur.
- Peu fréquent : lymphangite.
- Fréquence indéterminée : nécrose cutanée sans lien avec le site d'administration.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : douleurs abdominales convulsives (chez les femmes).

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Fréquence indéterminée : contractions utérines, baisse du débit sanguin utérin.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : nécrose cutanée locale.

Lors d'essais cliniques et d'après des données cliniques obtenues après l'autorisation de mise sur le marché, plusieurs cas de prolongations de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires y compris des torsades de pointes ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
D'après des données cliniques obtenues après l'autorisation de mise sur le marché, plusieurs cas d'ischémie cutanée et de nécrose sans relation avec le site d'injection ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
La dose recommandée ne doit jamais être dépassée car le risque d'effets indésirables graves sur la circulation sanguine dépend du dosage.
Une crise d'hypertension aiguë, plus particulièrement chez les patients hypertendus, peut être contrôlée à l'aide d'un alphabloquant de type vasodilatateur, par exemple en administrant 150 µg de clonidine par voie intraveineuse.
La bradycardie nécessitant un traitement doit être traitée par de l'atropine.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues, hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues, hormones de la posthypophyse, vasopressine et analogues, code ATC : H01BA04.
Mécanisme d'action :
La terlipressine inhibe l'hypertension portale avec réduction simultanée de la circulation sanguine dans les vaisseaux portaux. La terlipressine permet la contraction des muscles lisses de l'œsophage avec compression consécutive des varices œsophagiennes.
La terlipressine, préhormone inactive, libère lentement de la lysine-vasopressine bioactive. L'élimination métabolique se déroule concomitamment et dans une période de 4 à 6 heures. Par conséquent, les concentrations demeurent continuellement au-dessus de la concentration effective minimale et en dessous des concentrations toxiques.
Effets pharmacodynamiques :
Les effets spécifiques de la terlipressine sont évalués de la façon suivante :
- Système gastro-intestinal : la terlipressine augmente la tonicité des cellules musculaires lisses vasculaires et extravasculaires. L'augmentation de la résistance vasculaire artérielle conduit à la diminution de l'hypervolémie splanchnique. La diminution de l'apport en sang artériel conduit à la diminution de la pression dans la circulation portale. Les muscles intestinaux se contractent parallèlement, ce qui augmente la motilité intestinale. La paroi musculaire de l'œsophage se contracte également, ce qui conduit à la fermeture des varices induites artificiellement.
- Reins : la terlipressine présente un effet antidiurétique équivalent à seulement 3 % de la vasopressine native. L'activité résiduelle n'a aucune signification clinique. La circulation sanguine rénale ne subit aucun effet significatif en condition normovolémique. La circulation sanguine rénale est toutefois accrue en cas d'hypovolémie.
- Pression artérielle : la terlipressine induit un effet hémodynamique lent qui dure 2 à 4 heures. La pression systolique et la pression diastolique augmentent modérément. Une augmentation plus significative de la pression sanguine a été observée chez les patients souffrant d'hypertension rénale et de sclérose générale des vaisseaux sanguins.
- Cœur : aucune des études concernées n'a mis en évidence d'effet cardiotoxique de la terlipressine même avec le dosage maximal. Il est possible d'observer des effets sur le cœur, comme la bradycardie, l'arythmie, l'insuffisance coronarienne, en raison de l'action réflexe ou de l'effet constrictif vasculaire direct de la terlipressine.
- Utérus : la terlipressine provoque une diminution significative du flux sanguin du myomètre et de l'endomètre.
- Peau : l'effet vasoconstricteur de la terlipressine provoque une diminution significative de la circulation sanguine de la peau. Toutes les études ont démontré une pâleur évidente du visage et du corps.

En conclusion, les propriétés pharmacologiques principales de la terlipressine sont ses effets hémodynamiques et ses effets sur les muscles lisses. L'effet de centralisation en cas d'hypovolémie est un effet secondaire recherché chez les patients souffrant de saignements par rupture des varices de l'œsophage.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après injection par voie intraveineuse, l'élimination de la terlipressine suit une cinétique de second ordre. La demi-vie plasmatique a été estimée de 8 à 12 minutes lors de la phase de distribution (0 à 40 minutes) et de 50 à 80 minutes lors de la phase d'élimination (40 à 180 minutes). La libération de lysine-vasopressine est maintenue pendant au moins 180 minutes. En raison du clivage des groupes glycyl provenant de la terlipressine, la lysine-vasopressine est lentement libérée et atteint des concentrations maximales après 120 minutes. L'urine contient seulement 1 % de la terlipressine injectée, ce qui indique un métabolisme presque complet par les endo et exopeptidases du foie et des reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité et de génotoxicité en administration unique ou répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. A des doses adaptées à l'homme, les seuls effets observés chez les animaux sont ceux attribués à l'activité pharmacologique de la terlipressine.
Les effets indésirables observés lors d'études sur les animaux pouvant avoir une signification éventuelle lors de l'utilisation clinique sont les suivants :
- En raison de son effet pharmacologique sur les muscles lisses, Haemopressin peut induire un avortement lors du premier trimestre de grossesse.
- Une étude embryo-fœtale chez le rat n'a démontré aucun effet indésirable de la terlipressine. Chez les lapins, des avortements ont été rapportés, probablement liés à la toxicité maternelle, et des anomalies de l'ossification ont été observées chez un petit nombre de fœtus et un cas isolé de palatoschisis est apparu.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été conduite avec la terlipressine.

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution avec l'ampoule de solvant :
A utiliser immédiatement.
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne reconstituer la poudre qu'avec le solvant fourni.
Préparation de l'injection :
- Tout le contenu de l'ampoule de solvant doit être lentement ajouté au flacon de poudre et le flacon doit être doucement mélangé jusqu'à complète dissolution de la poudre. La poudre doit se dissoudre en 10 secondes. Une solution claire et incolore doit apparaître.
- Une dilution supplémentaire de 10 ml avec une solution de chlorure de sodium stérile de 9 mg/ml (0,9 %) est possible.
- Pour usage unique seulement. Tout produit non utilisé doit être éliminé.
- Il est nécessaire d'inspecter la solution visuellement à la recherche de particules ou d'une décoloration avant l'administration.

Ne pas utiliser Haemopressin si :
- la poudre ne se dissout pas dans le solvant fourni ;
- la solution se décolore après avoir dissous la poudre.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la Santé publique.
AMM 3400957537210 (2009, RCP rév 20.10.16).
Collect.
Titulaire de l'AMM : Alliance Pharmaceuticals Ltd, Avonbridge House, Bath Road, Chippenham, Wiltshire, SN15 2BB, Royaume-Uni.

ALLIANCE PHARMA FRANCE
35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12
E-mail : afrance@allianceph.com

HALAVEN ®
éribuline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 0,44 mg/mL (limpide ; aqueuse ; incolore) : Flacon de 2 mL, boîtes de 1 et de 6.

COMPOSITION *p flacon*

Éribuline (DCI) mésilate
exprimé en éribuline .... 0,88 mg
Excipients : éthanol anhydre, eau ppi, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

DC INDICATIONS

Halaven est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé (cf Pharmacodynamie). Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.
Halaven est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Halaven ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation appropriée des médicaments cytotoxiques.

POSOLOGIE :

La dose recommandée d'éribuline sous forme de solution prête à l'emploi est de 1,23 mg/m^2 qui doit être administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.
Remarque :
Dans l'Union européenne, la dose recommandée fait référence à la substance active sous forme de base (éribuline). Le calcul de la dose individuelle à administrer à une patiente doit être basé sur le dosage de la solution prête à l'emploi qui contient 0,44 mg/mL d'éribuline et sur la recommandation posologique de 1,23 mg/m^2. Les recommandations pour la diminution de la dose présentées ci-dessous sont également exprimées en dose d'éribuline à administrer sur la base du dosage de la solution prête à l'emploi.
Dans les études pivots, les publications des études et dans certaines autres régions, par exemple les États-Unis et la Suisse, la dose recommandée est basée sur la forme sel (mésilate d'éribuline).
Les patientes peuvent présenter des nausées ou des vomissements. Un traitement antiémétique prophylactique incluant les corticostéroïdes doit être envisagé.
Doses différées durant le traitement :
A J1 ou J8, l'administration de Halaven doit être différée dans les cas suivants :
- Nombre absolu de neutrophiles (PNN) < 1 x 10^9/l.
- Plaquettes < 75 x 10^9/l.
- Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4.

Réduction de la dose durant le traitement :
Le tableau suivant présente les recommandations concernant la réduction des doses lors de la reprise du traitement.
Recommandations pour la réduction des doses

Effet indésirable après une administration antérieure de Halaven	Dose d'éribuline recommandée
Hématologique	
PNN < 0,5 x 10^9/l persistant plus de 7 jours	0,97 mg/m^2
PNN < 1 x 10^9/l compliquée par de la fièvre ou une infection	
Plaquettes < 25 x 10^9/l, thrombopénie	
Plaquettes < 50 x 10^9/l, thrombopénie compliquée par une hémorragie ou nécessitant une transfusion de sang ou de plaquettes	
Non hématologique	
Tout événement de grade 3 ou 4 lors du précédent cycle	0,97 mg/m^2
Réapparition de tout effet indésirable hématologique ou non, tel que précisé ci-dessus	
Malgré la réduction à 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
Malgré la réduction à 0,62 mg/m^2	Envisager l'arrêt du traitement

La dose d'éribuline ne doit pas être réaugmentée après avoir été réduite.
Patients insuffisants hépatiques :
Altération de la fonction hépatique en raison des métastases :
La posologie recommandée d'éribuline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) est de 0,97 mg/m^2 administrée en intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 d'une cure de 21 jours.
La posologie recommandée d'éribuline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) est de 0,62 mg/m^2 administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours.
L'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) n'a pas été étudiée, mais la réduction de dose devrait être plus importante si l'éribuline est utilisée chez ces patients.
Altération de la fonction hépatique en raison d'une cirrhose :
Ce groupe de patients n'a pas été étudié. Les posologies ci-dessus peuvent être utilisées dans l'insuffisance légère et modérée, mais une surveillance étroite est recommandée car les doses pourraient nécessiter un réajustement.
Patients insuffisants rénaux :
L'exposition à l'éribuline peut être augmentée chez certains patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) pour qui une réduction de la dose peut être nécessaire. La prudence et une surveillance étroite sont recommandées chez tous les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation particulière de la posologie en fonction de l'âge du patient n'est recommandée (cf Effets indésirables).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Halaven dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.
La sécurité et l'efficacité de Halaven dans le traitement des sarcomes des tissus mous chez les enfants de la naissance à l'âge de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Halaven doit être administré par voie intraveineuse. La dose peut être diluée dans un volume pouvant atteindre 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Elle ne doit pas être diluée dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Avant l'administration, il convient de s'assurer de la présence d'un accès veineux périphérique de bonne qualité ou d'une voie veineuse centrale. Rien n'indique que l'éribuline mésilate puisse être irritante ou vésicante (création de vésicules). En cas d'extravasation, le traitement doit être symptomatique. Pour des informations relatives à la manipulation des médicaments cytotoxiques, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hématologie :
Les effets de myélosuppression sont proportionnels à la dose administrée et se manifestent essentiellement sous forme de neutropénie (cf Effets indésirables). Une surveillance de la numération formule sanguine doit être pratiquée chez tous les patients avant l'administration de chaque dose d'éribuline. Le traitement par éribuline ne doit être instauré que chez les patients dont les numérations des PNN sont ⩾ 1,5 x 10^9/l et le taux de plaquettes > 100 x 10^9/l.
Une neutropénie fébrile a été observée chez moins de 5 % des patients traités par éribuline. Les patients présentant une neutropénie fébrile, une neutropénie sévère ou une thrombopénie doivent être traités selon les recommandations figurant à la rubrique Posologie/Mode d'administration.
L'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était plus élevée chez les patients dont les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) étaient > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Bien que les données soient limitées, l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était également plus élevée chez les patients dont la bilirubine était > 1,5 x LSN.
Des cas fatals de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de sepsis et de choc septique ont été rapportés.
Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations appropriées (cf Pharmacodynamie).
Neuropathie périphérique :
Il convient d'exercer une surveillance étroite chez les patients pour déceler les signes de neuropathie périphérique motrice et sensitive. La dose doit être différée ou réduite en cas d'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Lors des essais cliniques, les patients présentant une neuropathie préexistante supérieure au grade 2 ont été exclus. Néanmoins, le risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes n'était pas plus élevé chez les patients présentant une neuropathie préexistante de grade 1 ou 2 que chez ceux qui entraient dans l'étude sans cette affection.
Allongement du QT :
Dans une étude ouverte non contrôlée portant sur l'ECG de 26 patients, un allongement du QT a été observé le 8^e jour indépendamment des concentrations de l'éribuline, sans allongement du QT le 1er jour.
Une surveillance ECG est recommandée chez les patients commençant un traitement par Halaven lorsqu'ils présentent une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, des troubles électrolytiques ou lorsqu'ils sont traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques de classes Ia et III. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par Halaven. Les taux de potassium et le magnésium dans le sang doivent être contrôlés régulièrement pendant la durée du traitement. L'éribuline doit être évitée chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital.
Excipients :
Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg/dose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'éribuline est essentiellement (jusqu'à 70 %) éliminée par excrétion biliaire. La protéine de transport intervenant dans ce processus n'est pas connue. L'éribuline n'est pas un substrat des transporteurs BCRP (protéine de résistance du cancer du sein), OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 (transporteurs d'anions organiques), MRP2, MRP4 (protéine de résistance multiple aux médicaments) et BESP (pompe d'exportation des sels biliaires).
Une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 n'est pas attendue. L'exposition à l'éribuline (ASC et Cmax) n'a pas été altérée par le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (Pgp) ni par la rifampicine, un inducteur du CYP3A4.
Effets de l'éribuline sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :
Les données *in vitro* indiquent que l'éribuline est un inhibiteur faible du CYP3A4, une enzyme importante pour le métabolisme des médicaments. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible. La prudence doit être de mise et il est recommandé de surveiller l'apparition d'événements indésirables en cas d'utilisation concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont éliminés essentiellement par la voie métabolique du CYP3A4 (par exemple alfentanil, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus).
L'éribuline n'inhibe pas les enzymes CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 aux concentrations cliniques utilisées.
Aux concentrations cliniques utilisées, l'éribuline n'a pas inhibé l'activité des transporteurs BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 et OATP1B3.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'éribuline chez la femme enceinte. L'éribuline est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat. Halaven ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'éribuline et après évaluation minutieuse du bénéfice pour la mère et du risque pour le fœtus.
Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant qu'elles ou leur partenaire reçoivent Halaven et doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'éribuline/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'homme ou l'animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, et par conséquent, Halaven ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien (cf Sécurité préclinique). Avant traitement, les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur les modalités de conservation du sperme en raison du risque de stérilité irréversible due au traitement par Halaven.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Halaven peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue et sensations vertigineuses pouvant avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou s'ils présentent des sensations vertigineuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables liés à Halaven les plus fréquemment rapportés sont une aplasie médullaire se manifestant par une neutropénie, une leucopénie, une anémie, une thrombopénie et des infections associées. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante a également été rapportée. Les toxicités gastro-intestinales, se manifestant par une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation et une stomatite, sont des effets indésirables décrits. Les autres effets indésirables sont notamment : fatigue, alopécie, élévation des enzymes hépatiques, sepsis, et syndrome de douleur musculo-squelettique.
Liste tabulée des effets indésirables :
Sauf indication contraire, le tableau indique les taux d'incidence des effets indésirables observés chez les patients atteints d'un cancer du sein ou d'un sarcome des tissus mous et ayant reçu la dose recommandée dans les essais de phase II et de phase III.
Les catégories de fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).
Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante. Lorsque des effets de grade 3 ou 4 se sont produits, les fréquences réelles totales et celles des effets de grade 3 ou 4 sont indiquées.

Classe de système d'organe	
Fréquence (%)	Effets indésirables - tous les grades
Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire (8,5 %) [G3/4 : 0,7 %], pneumonie (1,6 %) [G3/4 : 1,0 %], candidose orale, herpès buccal, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, rhinite, zona
Peu fréquent	Sepsis (0,5 %) [G3/4 : 0,54 %][(a)], sepsis neutropénique (0,2 %) [G3/4 : 0,2 %][(a)], choc septique (0,2 %) [G3/4 : 0,2 %][(a)]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie (53,6 %) [G3/4 : 46,0 %], leucopénie (27,9 %) [G3/4 : 17,0 %], anémie (21,8 %) [G3/4 : 3,0 %]
Fréquent	Lymphopénie (5,7 %) [G3/4 : 2,1 %], neutropénie fébrile (4,5 %) [G3/4 : 4,4%][(a)], thrombopénie (4,2 %) [G3/4 : 0,7 %]
Rare ou fréquence indéterminée	Coagulation intravasculaire disséminée[(b)] *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit (22,5 %) [G3/4 : 0,7 %][(d)]
Fréquent	Hypokaliémie (6,8 %) [G3/4 : 2,0 %], hypomagnésémie (2,8 %) [G3/4 : 0,3 %], déshydratation (2,8 %) [G3/4 : 0,5 %][(d)], hyperglycémie, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie périphérique[(c)] (35,9 %) [G3/4 : 7,3 %], céphalées (17,5 %) [G3/4 : 0,7 %]
Fréquent	Dysgueusie, sensation vertigineuse (9,0 %) [G3/4 : 0,4 %][(d)], hypoesthésie, léthargie, neurotoxicité
Affections oculaires	
Fréquent	Larmoiement excessif (5,8 %) [G3/4 : 0,1 %][(d)], conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie

Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, embolie pulmonaire (1,3 %) [G3/4 : 1,1 %][(a)]
Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée (15,2 %)[(a)] [G3/4 : 3,5 %][(a)], toux (15,0 %) [G3/4 : 0,5 %][(d)]
Fréquent	Douleur oropharyngée, épistaxis, rhinorrhée
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse (0,2 %) [G3/4 : 0,1 %]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées (35,7 %) [G3/4 : 1,1 %][(d)], constipation (22,3 %) [G3/4 : 0,7 %][(d)], diarrhée (18,7 %) [G3/4 : 0,8 %], vomissements (18,1 %) [G3/4 : 1,0 %]
Fréquent	Douleur abdominale, stomatite (11,1 %) [G3/4 : 1,0 %][(d)], sécheresse buccale, dyspepsie (6,5 %) [G3/4 : 0,3 %][(d)], reflux gastro-œsophagien, distension abdominale
Peu fréquent	Ulcération buccale, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des aspartate-aminotransférases (7,7 %) [G3/4 : 1,4 %][(d)], élévation des alanine-aminotransférases (7,6 %) [G3/4 : 1,9 %][(d)], élévation des gammaglutamyltransférases (1,7 %) [G3/4 : 0,9 %][(d)], hyperbilirubinémie (1,4 %) [G3/4 : 0,4 %]
Peu fréquent	Hépatotoxicité (0,8 %) [G3/4 : 0,6 %]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Rash (4,9 %) [G3/4 : 0,1 %], prurit (3,9 %) [G3/4 : 0,1 %][(d)], affections des ongles, sueurs nocturnes, sécheresse cutanée, érythème, hyperhidrose, érythrodysesthésie palmoplantaire (1,0 %) [G3/4 : 0,1 %][(d)]
Peu fréquent	Angiœdème
Rare ou fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique[(b)] **
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies et myalgies (20,4 %) [G3/4 : 1,0 %], dorsalgies (12,8 %) [G3/4 : 1,5 %], douleurs dans les extrémités (10,0 %) [G3/4 : 0,7 %][(d)]
Fréquent	Douleurs osseuses (6,7 %) [G3/4 : 1,2 %], spasmes musculaires (5,3 %) [G3/4 : 0,1 %][(d)], douleur musculosquelettique, douleur thoracique musculosquelettique, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie
Peu fréquent	Hématurie, protéinurie, défaillance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue/asthénie (53,2 %) [G3/4 : 7,7 %], pyrexie (21,8 %) [G3/4 : 0,7 %]
Fréquent	Inflammation des muqueuses (6,4 %) [G3/4 : 0,9 %][(d)], œdème périphérique, douleur, frissons, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids (11,4 %) [G3/4 : 0,4 %][(d)]

a) Inclut les événements de grade 5.
b) Notifications spontanées.
c) Comprend les termes de neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésies, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie sensitivomotrice périphérique et neuropathie démyélinisante.
d) Aucun événement de grade 4.
* Rare.
** Fréquence indéterminée.

Globalement, les profils de sécurité dans les populations de patients atteints d'un cancer du sein ou d'un sarcome des tissus mous étaient comparables.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Neutropénie :

La neutropénie observée était réversible et non cumulative ; le délai moyen pour atteindre le nadir était de 13 jours et le délai moyen avant résolution d'une neutropénie sévère (< 0,5 x 10^9/l) était de 8 jours. Une numération des neutrophiles < 0,5 x 10^9/l ayant persisté plus de 7 jours s'est produite chez 13 % des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par l'éribuline dans l'étude EMBRACE.

Une neutropénie a été rapportée comme événement indésirable apparu sous traitement (EIAT) chez 151/404 patients de la population atteinte de sarcomes (tous grades : 37,4 %) par rapport à 902/1559 patientes de la population atteinte d'un cancer du sein (tous grades : 57,9 %). Les fréquences d'EIAT et d'anomalies des taux de neutrophiles combinées étaient respectivement de 307/404 (76,0 %) et 1314/1559 (84,3 %). La durée médiane de traitement était de 12,0 semaines chez les patients atteints d'un sarcome et de 15,9 semaines chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Des cas fatals de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de sepsis et de choc septique ont été rapportés. Chez les 1963 patients atteints d'un cancer du sein ou d'un sarcome des tissus mous ayant reçu l'éribuline à la dose recommandée dans les études cliniques, il a été rapporté un événement de sepsis neutropénique (0,1 %) et de neutropénie fébrile (0,1 %), chacun d'issue fatale. Il y a eu de plus trois événements fatals de sepsis (0,2 %) et un de choc septique (0,1 %).

Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de G-CSF ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations.

Dans les deux études de phase III menées dans le cancer du sein (études 305 et 301 respectivement), 18 % et 13 % des patientes traitées par l'éribuline ont reçu du G-CSF. Dans l'étude de phase III menée dans les sarcomes (étude 309), 26 % des patients traités par l'éribuline ont reçu du G-CSF.

La neutropénie a entraîné l'arrêt du traitement chez moins de 1 % des patients recevant de l'éribuline.

Coagulation intravasculaire disséminée :

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été rapportés, généralement en association avec une neutropénie et/ou un sepsis.

Neuropathie périphérique :

Parmi les 1559 patientes atteintes de cancer du sein, l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement par l'éribuline était la neuropathie périphérique (3,4 %). Le délai médian d'apparition d'une neuropathie de grade 2 était de 12,6 semaines (après 4 cycles). Sur les 404 patients atteints d'un sarcome, deux patients ont arrêté le traitement par l'éribuline en raison d'une neuropathie périphérique. Le délai médian d'apparition d'une neuropathie périphérique de grade 2 était de 18,4 semaines.

L'apparition d'une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 est survenue chez 7,4 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et 3,5 % des patients atteints d'un sarcome. Lors des essais cliniques, le risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation de ces symptômes était similaire chez les patientes présentant une neuropathie préexistante et chez celles qui entraient dans l'étude sans cette affection.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant une neuropathie périphérique de grade 1 ou 2 préexistante, la fréquence des neuropathies périphériques de grade 3 survenant pendant le traitement était de 14 %.

Hépatotoxicité :

Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été observées après l'instauration du traitement par l'éribuline chez certaines patientes qui avaient des taux normaux ou anormaux avant le traitement. Ces élévations ont semblé survenir en début de traitement par l'éribuline, pendant le cycle 1 ou 2 chez la majorité de ces patientes et, bien qu'elles soient considérées comme étant probablement un phénomène d'adaptation par le foie au traitement par l'éribuline et non un signe de toxicité hépatique chez la plupart des patientes, une hépatotoxicité a également été rapportée.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Lors des études, sur les 1559 patientes atteintes de cancer du sein et traitées à la dose recommandée d'éribuline, 283 (18,2 %) étaient âgées de 65 ans et plus. Dans la population de 404 patients atteints d'un sarcome, 90 patients (22,3 %) traités par l'éribuline étaient âgés de 65 ans et plus. Le profil de sécurité de l'éribuline chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) était comparable à celui observé chez les patients de 65 ans et moins, à l'exception de l'asthénie/fatigue, dont l'incidence tendait à augmenter avec l'âge. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée dans la population de sujets âgés.

Patients insuffisants hépatiques :

L'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était plus forte chez les patients ayant des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN. Bien que les données soient limitées, l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était également plus forte chez les patients dont la bilirubine était > 1,5 x LSN (cf aussi Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans un cas de surdosage, le sujet a reçu par erreur 7,6 mg d'éribuline (environ 4 fois la dose prévue) et a présenté par la suite une réaction d'hypersensibilité (grade 3) à J3 et une neutropénie (grade 3) à J7. Les deux réactions se sont résolues après traitement symptomatique.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à l'éribuline. En cas de surdosage, une surveillance étroite du patient s'impose. La prise en charge du surdosage doit comprendre des interventions médicales pour traiter les manifestations cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX41).

L'éribuline mésilate est un inhibiteur de la dynamique des microtubules appartenant à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline mésilate est un analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine B, une substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadai*.

L'éribuline inhibe la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets par un mécanisme antimitotique au niveau de la tubuline, ce qui entraîne le blocage de la phase G2/M du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage mitotique prolongé et irréversible.

Efficacité clinique :

Cancer du sein :

L'efficacité de Halaven dans le cancer du sein est confirmée principalement par deux études de phase III comparatives et randomisées.

Les 762 patientes de l'étude pivot de phase III EMBRACE (étude 305) présentaient un cancer du sein avec récidive locale ou métastatique et avaient reçu au préalable au moins deux et au maximum cinq protocoles de chimiothérapie comprenant une anthracycline et un taxane (sauf en cas de contre-indication). La maladie des patientes devait avoir progressé dans les 6 mois ayant suivi leur dernier protocole de chimiothérapie. Le statut HER2 des patientes était : positif pour 16,1 %, négatif pour 74,2 % et indéterminé pour 9,7 %, tandis que 18,9 % des patientes présentaient un cancer triple négatif. Les patientes ont été randomisées dans les proportions 2/1 pour recevoir soit Halaven, soit un traitement choisi par le médecin (TCM), consistant en une chimiothérapie dans 97 % des cas (26 % vinorelbine, 18 % gemcitabine, 18 % capécitabine, 16 % taxane, 9 % anthracycline, 10 % autre chimiothérapie) ou en une hormonothérapie dans 3 % des cas.

L'étude a atteint le critère de jugement principal avec un résultat de survie globale (SG) meilleur dans le groupe éribuline que dans le groupe TCM (différence statistiquement significative) à 55 % des événements.

Ce résultat a été confirmé par une analyse de survie globale actualisée, menée à 77 % des événements.

Étude 305 - Analyse de survie globale actualisée (population ITT)

Paramètre d'efficacité	Halaven (n = 508)	TCM (n = 254)
Survie globale		
Nombre d'événements	386	203
Médiane (mois)	13,2	10,5
Rapport de risque (IC à 95 %)[(a)]	0,805 (0,677 - 0,958)	
Valeur *p* nominale (log-rank)	0,014[(b)]	

a) Risques proportionnels de COX.
b) Stratifiée en fonction de la région géographique, du statut HER2/neu et d'un traitement antérieur par la capécitabine.

Étude 305 - Analyse de survie globale actualisée (population ITT)

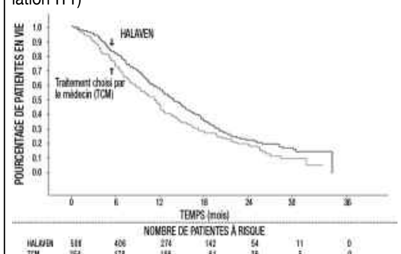

Selon l'évaluation indépendante, la survie sans progression (SSP) médiane était de 3,7 mois dans le groupe éribuline *versus* 2,2 mois dans le groupe TCM (HR 0,865, IC à 95 % : 0,714-1,048, *p* = 0,137). Chez les patientes avec une réponse évaluable, le taux de réponse objective selon les critères RECIST était de 12,2 % (IC à 95 % : 9,4 %-15,5 %) selon l'évaluation indépendante pour le groupe éribuline *versus* 4,7 % (IC à 95 % : 2,3 %-8,4 %) pour le groupe TCM.

L'effet positif sur la survie globale (SG) a été observé dans les groupes de patientes réfractaires et non réfractaires aux taxanes. Dans l'actualisation de la SG, le HR de l'éribuline *versus* TCM était de 0,90 (IC à 95 % : 0,71-1,14) en faveur de l'éribuline pour les patientes réfractaires aux taxanes et de 0,73 (IC à 95 % : 0,56-0,96) pour les patientes non réfractaires aux taxanes.

L'effet positif sur la SG a été observé à la fois chez les patientes n'ayant jamais reçu de capécitabine et chez celles qui avaient déjà été traitées. L'analyse actualisée de la SG a montré un bénéfice sur la survie pour le groupe éribuline par rapport au groupe TCM aussi bien chez les patientes ayant été traitées au préalable par la capécitabine avec un HR de 0,787 (IC à 95 % : 0,645-0,961) que pour les patientes n'ayant jamais reçu de capécitabine avec un HR correspondant de 0,865 (IC à 95 % : 0,606-1,233).

La seconde étude de phase III en lignes plus précoces de traitement du cancer du sein métastatique, l'étude 301, était une étude randomisée en ouvert menée chez des patientes (n = 1102) présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique afin d'évaluer l'efficacité de Halaven en monothérapie par rapport à la capécitabine en monothérapie en termes de survie globale et de survie sans progression, les critères coprincipaux. Les patientes avaient reçu préalablement jusqu'à trois protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et un taxane, et deux au maximum en cas de maladie avancée, les pourcentages de patientes ayant reçu 0, 1 ou 2 chimiothérapies antérieures pour un cancer du sein métastatique étant respectivement de 20,0 %, 52,0 % et 27,2 %. Le statut HER2 des patientes était : positif pour 15,3 %, négatif pour 68,5 % et indéterminé pour 16,2 %, tandis que 25,8 % des patientes présentaient un cancer triple négatif.

Étude 301 - Survie globale (population ITT)

Paramètre d'efficacité	*SG dans la population ITT*	
	Halaven (n = 554)	Capécitabine (n = 548)
Nombre d'événements	446	459
Médiane (mois)	15,9	14,5
Rapport de risque (IC à 95 %)[(a)]	0,879 (0,770 - 1,003)	
Valeur *p* (log-rank)	0,056[(b)]	

a) Risques proportionnels de COX.
b) Stratifiée en fonction de la région géographique et du statut HER2/neu.

Étude 301 - Survie globale (population ITT)

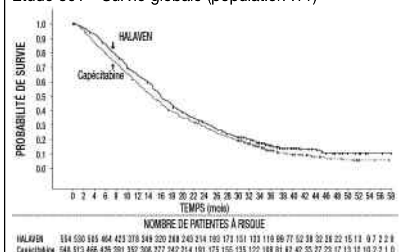

Selon l'évaluation indépendante, la survie sans progression était comparable entre les groupes traités par l'éribuline et la capécitabine, avec des médianes de 4,1 mois *versus* 4,2 mois respectivement (HR 1,08 ; IC à 95 % : 0,932-1,250). Selon l'évaluation indépendante, le taux de réponse objective était également comparable entre l'éribuline et la capécitabine : 11,0 % (IC à 95 % : 8,5-13,9) dans le groupe éribuline et 11,5 % (IC à 95 % : 8,9-14,5) dans le groupe capécitabine.

La survie globale chez les patientes ayant le statut HER2 négatif ou HER2 positif des groupes éribuline et comparateur des études 305 et 301 est présentée ci-dessous :

Paramètre d'efficacité	*Étude 305 - Survie globale actualisée - Population ITT*			
	HER2 négatif		HER2 positif	
	Halaven (n = 373)	TCM (n = 192)	Halaven (n = 83)	TCM (n = 40)
Nombre d'événements	285	151	66	37
Médiane (mois)	13,4	10,5	11,8	8,9
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,849 (0,695 - 1,036)		0,594 (0,389 - 0,907)	
Valeur *p* (log-rank)	0,106		0,015	

Paramètre d'efficacité	*Étude 301 - Survie globale - Population ITT*			
	HER2 négatif		HER2 positif	
	Halaven (n = 375)	Capécitabine (n = 380)	Halaven (n = 86)	Capécitabine (n = 83)
Nombre d'événements	296	316	73	73
Médiane (mois)	15,9	13,5	14,3	17,1
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,838 (0,715 - 0,983)		0,965 (0,688 - 1,355)	
Valeur *p* (log-rank)	0,030		0,837	

Remarque : aucun traitement anti-HER2 concomitant n'a été administré dans les études 305 et 301.

Liposarcome :

L'efficacité de l'éribuline dans le traitement du liposarcome est confirmée par l'étude pivot de phase III menée dans les sarcomes (étude 309). Les patients de cette étude (n = 452) présentaient un sarcome des tissus mous localement récidivant non résécable et/ou métastatique de l'un des deux sous-types, léiomyosarcome ou liposarcome. Les patients avaient reçu antérieurement au moins deux protocoles de chimiothérapie dont l'un devait avoir comporté une anthracycline (sauf en cas de contre-indication).

La maladie des patients devait avoir progressé dans les 6 mois suivant leur dernier protocole de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir l'éribuline 1,23 mg/m^2 les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours ou la dacarbazine 850 mg/m^2, 1000 mg/m^2 ou 1200 mg/m^2 (dose déterminée par l'investigateur avant la randomisation) tous les 21 jours.

Dans l'étude 309, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients

randomisés dans le groupe éribuline par rapport au groupe comparateur. Celle-ci s'est traduite par un allongement de 2 mois de la SG médiane (13,5 mois chez les patients traités par l'éribuline versus 11,5 mois chez les patients traités par la dacarbazine). Il n'a pas été observé de différence significative en termes de survie sans progression ou de taux de réponse globale entre les groupes de traitement dans la population totale. Selon les analyses en sous-groupes prédéfinies de la SG et de la SSP, les effets du traitement par l'éribuline étaient limités aux patients présentant un liposarcome (dédifférencié : 45 %, myxoïde/à cellules rondes : 37 % et pléomorphe : 18 % dans l'étude 309). Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité entre l'éribuline et la dacarbazine chez les patients présentant un léiomyosarcome avancé ou métastatique.

	Étude 309 Sous-groupe liposarcome		Étude 309 Sous-groupe léiomyosarcome		Étude 309 Population ITT	
	Halaven (n=71)	Dacarbazine (n=72)	Halaven (n=157)	Dacarbazine (n=152)	Halaven (n=228)	Dacarbazine (n=224)
Survie globale						
Nombre d'événements	52	63	124	118	176	181
Médiane (mois)	15,6	8,4	12,7	13,0	13,5	11,5
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,511 (0,346 - 0,753)		0,927 (0,714 - 1,203)		0,768 (0,618 - 0,954)	
Valeur *P* nominale	0,0006		0,5730		0,0169	
Survie sans progression						
Nombre d'événements	57	59	140	129	197	188
Médiane (mois)	2,9	1,7	2,2	2,6	2,6	2,6
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,521 (0,346 - 0,784)		1,072 (0,835 - 1,375)		0,877 (0,710 - 1,085)	
Valeur *P* nominale	0,0015		0,5848		0,2287	

Étude 309-Survie globale dans le sous-groupe liposarcome

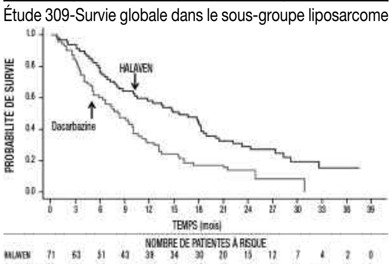

Étude 309-Survie sans progression dans le sous-groupe liposarcome

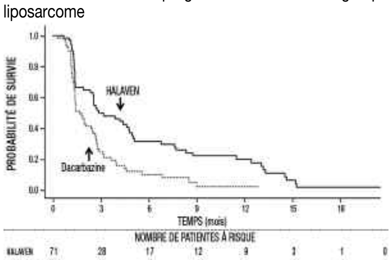

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Halaven dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Halaven dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du rhabdomyosarcome et des sarcomes des tissus mous autres que le rhabdomyosarcome (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

La pharmacocinétique de l'éribuline est caractérisée par une phase de distribution rapide suivie d'une phase d'élimination prolongée, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 40 heures. Elle a un grand volume de distribution (moyennes comprises entre 43 et 114 l/m^2).

L'éribuline est peu liée aux protéines plasmatiques. La liaison de l'éribuline (100 - 1000 ng/mL) aux protéines plasmatiques était comprise entre 49 % et 65 % dans le plasma humain.

Biotransformation :

L'éribuline sous forme inchangée constituait la principale espèce circulante dans le plasma après administration de ^{14}C-éribuline à des patients. Les concentrations des métabolites représentaient < 0,6 % de la molécule mère, confirmant qu'il n'existe pas de métabolites humains majeurs de l'éribuline.

Élimination :

La clairance de l'éribuline est faible (moyennes comprises entre 1,16 et 2,42 l/h/m^2). Aucune accumulation significative d'éribuline n'a été observée avec une administration hebdomadaire. Pour des doses d'éribuline comprises entre 0,22 et 3,53 mg/m^2, les propriétés pharmacocinétiques ne sont ni dose-dépendantes ni temps-dépendantes.

L'éribuline est éliminée essentiellement par excrétion biliaire. La protéine de transport intervenant dans l'excrétion n'est pas connue actuellement. Les études précliniques *in vitro* indiquent que l'éribuline est transportée par la Pgp. Cependant, aux concentrations thérapeutiques, l'éribuline n'est pas un inhibiteur de la Pgp *in vitro*. De plus, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'éribuline (ASC et Cmax) *in vivo*. Les études *in vitro* ont également montré que l'éribuline n'est pas un substrat d'OCT1.

Après administration de ^{14}C-éribuline à des patients, environ 82 % de la dose étaient éliminés dans les fèces et 9 % dans l'urine, ce qui indique que la clairance rénale ne constitue pas une voie importante d'élimination de l'éribuline.

L'éribuline sous forme inchangée représentait l'essentiel de la radioactivité totale présente dans les fèces et dans l'urine.

Insuffisance hépatique :

Une étude a évalué la pharmacocinétique de l'éribuline chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; n = 7) et modérée (Child-Pugh B ; n = 4) en raison de métastases hépatiques. Comparée à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale (n = 6), l'exposition à l'éribuline a augmenté de 1,8 fois et de 3 fois respectivement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée. L'administration de Halaven à une dose de 0,97 mg/m^2 à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et de 0,62 mg/m^2 à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée a donné lieu à une exposition à l'éribuline quelque peu accrue par rapport à celle observée à la dose de 1,23 mg/m^2 administrée à des patients dont la fonction hépatique est normale. Halaven n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C). Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique due à une cirrhose. Cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques.

Insuffisance rénale :

Une augmentation de l'exposition à l'éribuline a été observée chez certains patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, avec une forte variabilité interindividuelle. La pharmacocinétique de l'éribuline a été évaluée dans une étude de phase I chez des patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [ClCr] ⩾ 80 mL/min ; n = 6) et chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min ; n = 7) ou sévère (ClCr de 15 à < 30 mL/min ; n = 6). La clairance de la créatinine était estimée selon la formule de Cockcroft-Gault. Une augmentation de 1,5 fois (IC à 90 % : 0,9 - 2,5) de l'$ASC_{(0 - inf)}$ normalisée à la dose a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'éribuline ne s'est pas révélée mutagène lors des tests *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames). Les résultats des tests de mutagenèse sur le lymphome de souris étaient positifs pour l'éribuline, qui s'est avérée clastogène dans le test du micronoyau chez le rat *in vivo*. Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été menée avec l'éribuline.

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'éribuline, mais d'après les résultats précliniques obtenus lors d'études à doses répétées où une toxicité pour les testicules a été observée à la fois chez le rat (hypocellularité de l'épithélium séminifère avec hypospermie/aspermie) et chez le chien, le traitement par éribuline pourrait altérer la fertilité masculine.

Une étude sur le développement embryofœtal menée chez le rat a confirmé la toxicité sur le développement et le pouvoir tératogène de l'éribuline. Des rates gravides ont reçu du mésilate d'éribuline équivalent à 0,009, 0,027, 0,088 et 0,133 mg/kg d'éribuline aux jours 8, 10 et 12 de gestation. On a observé une augmentation du nombre de résorptions et une diminution du poids fœtal, proportionnelles à la dose, à des doses ⩾ 0,088 mg/kg, et une augmentation de l'incidence des malformations (absence de mâchoire inférieure, de langue, d'estomac et de rate) à la dose de 0,133 mg/kg.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du flacon avant ouverture : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture du flacon :

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture ne prévienne le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et durées de conservation après ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, Halaven sous forme de solution non diluée dans une seringue ne doit normalement pas être conservé plus de 4 heures à 25 °C et à la lumière ambiante, ou 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Les solutions diluées de Halaven (0,018 mg/mL à 0,18 mg/mL d'éribuline dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %]) ne doivent pas être conservées plus de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Halaven est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme les autres composés toxiques, il doit être manipulé avec prudence. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de laboratoire et un vêtement protecteur. En cas de contact de la solution avec la peau, laver immédiatement et abondamment la peau à l'eau savonneuse. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être rincées abondamment à l'eau. Halaven ne doit être préparé et administré que par un personnel convenablement formé à la manipulation des cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler Halaven.

Halaven peut être dilué jusqu'à 100 mL avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. Après l'injection, il est recommandé de rincer la ligne de perfusion intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) afin de garantir l'administration de la dose complète. Halaven ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et ne doit pas être dilué dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/11/678/001 ; CIP 3400941835230 (RCP rév 16.08.16) 1 flacon.
EU /1/11/678/002 ; CIP 3400941835469 (RCP rév 16.08.16) 6 flacons.

Collect dans l'indication : « Traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements ».

Non agréé Collect à la date du 20.07.2017 (demande à l'étude) dans l'indication : « Traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893689547 (flacon 2 ml) : 320,000 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans l'indication : « En monothérapie, dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements ».

Titulaire de l'AMM : Eisai Europe Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

HALFAN

halofantrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 250 mg : Boîte de 6, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Halofantrine (DCI) chlorhydrate .... 250 mg

Excipients : amidon de maïs gélatinisé, povidone, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum.*

L'halofantrine ne doit pas être utilisée en prophylaxie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose totale chez l'enfant et chez l'adulte est en moyenne de 24 mg par kg, à répartir en trois prises espacées de six heures.

Le traitement sera administré en dehors des repas (et en dehors, dans tous les cas, les repas riches en graisse pendant 24 heures), et ceci pour toutes les cures.

Posologies habituelles :

Poids	Posologie par prise	Nbre de prises à 6 h d'intervalle
26 à 31 kg	1 cp	3
32 à 40 kg	1 cp ½	3
> 40 kg	2 cp	3

Chez l'enfant, la forme buvable est préférable.

Nota bene :

- Dans le cas où le patient n'a pas été exposé précédemment au paludisme (par exemple voyageurs dans les zones non endémiques) ou qui a été très peu exposé (par exemple jeunes enfants), une deuxième cure après une semaine est susceptible de limiter le risque de rechutes. Néanmoins, lorsque celle-ci est administrée 7 jours après la première cure, une possible augmentation des taux plasmatiques peut majorer le risque de survenue de troubles du rythme cardiaque. L'administration de la deuxième cure à demi-dose a été proposée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Si l'exposition au risque persiste après le traitement d'un accès palustre par l'halofantrine, une chimioprophylaxie adaptée doit être envisagée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Allongement congénital ou acquis de l'espace QTc.
- Antécédents familiaux d'allongement congénital de l'espace QTc.
- Antécédents ou mise en évidence d'une cardiopathie, de bradycardie ou d'arythmie.
- Antécédents de syncopes.
- Hypersensibilité à l'halofantrine ou à l'un des excipients.
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique à l'halofantrine, à la quinine ou à la méfloquine.
- En association avec le bocéprévir, le citalopram et l'escitalopram (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Risque de troubles du rythme ventriculaire :

Il a été démontré que l'halofantrine pouvait augmenter l'intervalle QTc de façon dose-dépendante, cet effet étant habituellement réversible en 3 à 4 jours, et pouvant être associé à des arythmies sévères (dont l'issue peut être fatale), y compris aux doses thérapeutiques recommandées. Il convient donc d'éviter la prescription d'halofantrine dans des situations cliniques ou en association à des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc ainsi que chez des patients ayant des antécédents de syncopes inexpliquées. Une analyse des antécédents médicaux du patient et un ECG sont recommandés avant toute prescription d'halofantrine afin d'exclure les patients présentant un risque élevé (cf Contre-indications, Interactions).

Par ailleurs, l'utilisation de l'halofantrine est déconseillée chez les patients :

- dans des situations cliniques ou en association à des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc (cf Interactions) ;
- présentant des troubles du rythme ventriculaire, des troubles de la conduction auriculoventriculaire, ou des antécédents de syncopes inexpliquées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il a été montré que l'halofantrine induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc. Des précautions doivent être prises afin d'éviter l'augmentation des taux plasmatiques, pouvant être associée soit à la prise de doses supérieures à celles recommandées, soit à la prise concomitante de traitements connus pour inhiber de manière significative le cytochrome P450 3A4 (cf Interactions), soit à l'augmentation de son absorption suite à la prise d'aliments riches en graisses. Il est donc essentiel de :

- prendre la dose recommandée en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique),
- éviter la prise d'aliments riches en graisses pendant 24 heures.

Ce médicament ne doit pas être associé avec les inhibiteurs de protéases, les antifongiques azolés, certains macrolides ou avec des médicaments connus pour donner des torsades de pointes et avec le stiripentol (cf Interactions).

Précautions spécifiques à la deuxième cure de traitement :

Avec la méfloquine, il a été rapporté la possibilité de potentialiser la cardiotoxicité. Il conviendra également de prendre en compte les risques d'allongement de l'intervalle QTc que peut induire la quinine. L'administration de la deuxième cure de traitement, visant à réduire le risque de rechute chez des patients non immunisés contre le paludisme, peut augmenter les taux plasmatiques du médicament qui sont associés à un allongement de l'intervalle QTc et à des arythmies. Par conséquent, des précautions supplémentaires doivent être prises. Une surveillance cardiaque est nécessaire si bien que la deuxième cure devra être administrée de préférence en milieu hospitalier et après réalisation d'un nouvel électrocardiogramme. De plus, le patient doit

être informé de la nécessité de prendre son traitement en dehors des repas et d'éviter la prise d'aliments riches en graisses pendant le traitement. Cette information est particulièrement importante au cours de la deuxième cure de traitement (cf Posologie/Mode d'administration) dans la mesure où l'état du patient s'est probablement amélioré et qu'il s'alimente normalement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QTc, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Bocéprévir : risque de majoration de la toxicité de ces molécules par diminution de leur métabolisme par le bocéprévir.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointes.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sauf citalopram et escitalopram (incluant notamment) :
  - Antiarythmiques, de classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide.
  - Antiarythmiques de classe III : amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol.
  - Neuroleptiques : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol.
  - Antiparasitaires : chloroquine, luméfantrine, pentamidine.
  - Stimulant de la motricité intestinale : dompéridone.
  - Antibiotiques : érythromycine IV, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine IV.
  - Antihistaminiques à usage systémique : méquitazine, mizolastine.
  - Médicaments utilisés dans la dépendance aux opiacés : méthadone.
  - Laxatifs : prucalopride.
  - Antinéoplasiques : arsénieux, torémifène, vandétanib.
  - Vasodilatateurs périphériques : vincamine IV.

  Un allongement plus important de l'intervalle QTc a été rapporté par interaction avec la méfloquine. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le médicament torsadogène non anti-infectieux. Si l'association ne peut être évitée, il faut un contrôle préalable du QTc et une surveillance ECG monitorée.
- Jus de pamplemousse : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Érythromycine, clarithromycine, josamycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QTc et surveillance ECG monitorée.
- Antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole) [voie générale et gel buccal] : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QTc et surveillance ECG monitorée.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Stiripentol : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Crizotinib : risque de majoration de la toxicité de ces molécules par diminution de leur métabolisme et/ou augmentation de leur biodisponibilité par le crizotinib.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Azithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association est recommandée.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique, biologique et électrocardiographique est recommandée.
- Médicaments bradycardisants (bêtabloquants, certains inhibiteurs calciques, des anticholinestérasiques, la méfloquine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique, biologique et électrocardiographique est recommandée.
- Médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B [voie IV], glucocorticoïdes, tétracosactide) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique, biologique et électrocardiographique est recommandée.

A prendre en compte :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat avec conséquences souvent sévères.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'halofantrine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si les bénéfices potentiels pour la mère ou le fœtus l'emportent sur les risques. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une toxicité sur le développement, caractérisée par une augmentation de la fréquence des décès d'embryons après implantation ainsi que par la réduction du poids du fœtus, a été observée chez le rat à des doses supérieures à 15 mg/kg.

ALLAITEMENT : L'expérimentation animale ayant montré la possibilité d'un passage de l'halofantrine dans le lait maternel avec retentissement sur la croissance des petits, il est déconseillé de l'utiliser pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de preuve indiquant que l'halofantrine affecterait l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données des essais cliniques ont été utilisées pour déterminer les fréquences des événements indésirables (très fréquents à peu fréquents) survenus au cours ou au décours du traitement. Pour les autres effets indésirables, les fréquences ont été principalement déterminées à partir des données obtenues après mise sur le marché et se réfèrent davantage à un taux de notification qu'à des fréquences réelles.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : anémie hémolytique aiguë (qui peut être sévère) qui peut altérer la fonction rénale. Certaines de ces anémies ont été décrites après la première prise d'halofantrine. Le mécanisme n'est pas clairement établi, mais une réaction immuno-allergique est évoquée.

Affections cardiaques :

- Très fréquent : allongement de l'intervalle QTc.
- Très rare : troubles du rythme ventriculaire pouvant être très rarement associés à une mort subite.

Certaines conditions sont susceptibles de favoriser ces troubles, notamment :

- utilisation de doses plus élevées que celles recommandées ;
- traitement concomitant ou récent avec de la méfloquine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- antécédents d'allongement de l'intervalle QTc ou de pathologie cardiaque favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, nausées.

Affections hépatobiliaires :

- Très fréquent : élévation transitoire des transaminases sériques (retour à la normale généralement une semaine après l'arrêt du traitement).

Affections du système nerveux :

- Très rare : convulsions parfois en rapport avec un problème d'origine cardiaque.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très fréquent : prurit.
- Fréquent : éruptions cutanées.

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : urticaire.
- Très rare : choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :

Il n'y a aucune expérience d'un surdosage aigu avec l'halofantrine. Les caractéristiques d'éventuelles séquelles ou l'efficacité d'un antidote n'ont pu être définies à ce jour. Néanmoins, il existe un risque potentiel d'allongement de l'intervalle QTc associé à un risque de troubles ventriculaires sévères, notamment des torsades de pointes.

En cas de surdosage, une prise en charge urgente est recommandée en milieu hospitalier incluant potentiellement une évacuation ou un lavage gastrique, et la mise en œuvre de mesures de réanimation appropriées avec surveillance ECG.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique (code ATC : P01BX01 ; P : parasitologie).

Antipaludique de synthèse (dérivé phénanthrène méthanol).

Les études chez l'animal et chez l'homme ont démontré l'efficacité de l'halofantrine sur différents plasmodes et en particulier sur les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine.

L'halofantrine est un schizontocide et agit sur les formes érythrocytaires de toutes les espèces étudiées. Il n'a pas d'effet sur les sporozoïtes, les formes tissulaires ou le développement des gamétocytes chez le moustique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de la variabilité de l'absorption digestive de l'halofantrine, il est nécessaire de fractionner la posologie pour augmenter la quantité de produit passant dans la circulation générale.

La biodisponibilité de l'halofantrine est multipliée approximativement par 6 lorsque la prise coïncide avec un repas riche en graisses, qu'il conviendra d'éviter dans tous les cas lors du traitement par halofantrine *per os.*

Après administration orale, l'halofantrine apparaît dans la circulation générale au bout d'une heure. Son absorption se poursuit de façon relativement faible pendant plusieurs heures. La concentration sanguine maximale de l'halofantrine (comme de son métabolite débutylé) est atteinte en 3 à 6 heures.

La demi-vie d'élimination de l'halofantrine présente d'importantes variations individuelles mais est généralement de 24 à 48 heures. Celle de son métabolite débutylé est environ de 48 à 96 heures.

L'excrétion de l'halofantrine est essentiellement fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933088330 (1988, RCP rév 20.04.15)

Non remb Séc soc : prix libre. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

HALOTHANE BELAMONT
voie respiratoire
halothane

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

HARMONET ®
gestodène, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION

	p cp
Gestodène (DCI)	0,075 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,020 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, saccharose, povidone, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, cire de lignite.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Harmonet doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Harmonet en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé blanc par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par Harmonet :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :
  Prendre le 1[er] comprimé le 1[er] jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique [patch]) :
  Prendre le 1[er] comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1[er] comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Harmonet devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Harmonet immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1[er] comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

- 1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
- 2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple : un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.
  - 1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera

ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.

- 2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus : Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (par exemple thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (par exemple infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (par exemple angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (par exemple accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (par exemple tumeurs des organes génitaux ou du sein).
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients d'Harmonet.

Harmonet est contre-indiqué en association (cf Interactions) :

- avec le millepertuis ;
- avec les médicaments contenant de l'ombitasvir, du paritaprévir et du dasabuvir.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Harmonet doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation d'Harmonet doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels qu'Harmonet, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Harmonet, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime(1) que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6(2) chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

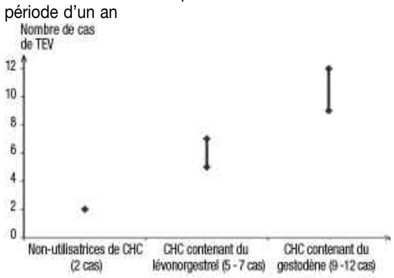

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Harmonet est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV :

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Harmonet n'a pas été interrompu à l'avance
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (par exemple « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, par exemple).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (par exemple accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Harmonet est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA :

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Harmonet et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de **cancer du col de l'utérus** chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de **cancer du sein** chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)** et, dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie,

un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/Diabète :

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :

- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Harmonet, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Harmonet comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels, et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :

- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Ombitasvir, paritaprévir, dasabuvir : augmentation de l'hépatotoxicité.

Déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (cf aussi ci-dessous les interactions nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir) : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel, pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Aprépitant : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- Télaprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

A prendre en compte :

- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Harmonet n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise d'Harmonet (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de système organes/ Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA10 ; système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique.

Indice de Pearl : 0,07 pour cent années-femmes (19 095 cycles).

L'efficacité contraceptive d'Harmonet résulte de trois actions complémentaires :
- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :
L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.
Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.
La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.
L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.
Gestodène :
Le gestodène est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il ne subit pas d'effet de premier passage hépatique. Il est totalement biodisponible.
Au niveau plasmatique, le gestodène se lie à la SHBG (Sex Hormone-Binding Globuline).
Après administration orale, le pic plasmatique du gestodène est atteint en 1 à 2 heures. La demi-vie d'élimination est d'environ 18 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A suivi d'une glucuronidation. Environ 50 % du gestodène sont excrétés dans les urines, contre environ 33 % dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933922078 (1995, RCP rév 28.01.16) 1 plaquette.
3400933922139 (1995, RCP rév 28.01.16) 3 plaquettes.
Non remb Séc soc.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

HARVONI ®

lédipasvir, sofosbuvir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 90 mg/400 mg (en forme de losange, de couleur orange, dimensions 19 mm × 10 mm, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 7985 ») *:* Flacon de 28, avec système de fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p comprimé*

Lédipasvir (DCI) .... 90 mg
Sofosbuvir (DCI) .... 400 mg
Excipients : Comprimé nu : copovidone, lactose monohydraté, cellulose micro-cristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, laque aluminique de Jaune orangé S (E110).
Excipients à effet notoire : lactose, sous forme de monohydrate (156,8 mg/cp) ; laque aluminique de Jaune orangé S (261 microgrammes/cp).

DC INDICATIONS

Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).
Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Harvoni doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans :
La dose recommandée est d'un comprimé d'Harvoni une fois par jour, avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique).

Tableau 1 : Durée recommandée du traitement par Harvoni et recommandations de co-administration avec la ribavirine dans certains sous-groupes

Population de patients (incluant les patients co-infectés par le VIH)	Traitement et durée
Patients adultes et adolescents de 12 ans ou plus atteints d'HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	
Patients ne présentant pas de cirrhose	*Harvoni pendant 12 semaines.* - La prise d'Harvoni pendant 8 semaines pourrait être envisagée chez les patients infectés par le génotype 1 non préalablement traités (cf Pharmacodynamie, étude ION-3).
Patients présentant une cirrhose compensée	*Harvoni + ribavirine[a] pendant 12 semaines ou Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines.* - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 12 semaines pourrait être envisagée chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients en situation de post-transplantation hépatique ne présentant pas de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée	*Harvoni + ribavirine[a] pendant 12 semaines* (cf Pharmacodynamie). - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 12 semaines (chez les patients ne présentant pas de cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients présentant une cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
Patients présentant une cirrhose décompensée, quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation	*Harvoni + ribavirine[b] pendant 12 semaines* (cf Pharmacodynamie). - La prise d'Harvoni (sans ribavirine) pendant 24 semaines pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine.
Patients adulte et adolescent âgés de 12 ou plus atteints d'HCC de génotype 3	
Patients présentant une cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	*Harvoni + ribavirine[a] pendant 24 semaines* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

a) Adultes : Ribavirine en fonction du poids (< 75 kg = 1000 mg et ⩾ 75 kg = 1200 mg), administrée par voie orale en deux doses fractionnées avec de la nourriture. Adolescents : pour les recommandations posologiques de la ribavirine, voir le tableau 3 ci-dessous.
b) Pour les recommandations posologiques de la ribavirine chez les patients présentant une cirrhose décompensée, voir le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Guide d'administration des doses de ribavirine en cas d'administration avec Harvoni chez les patients présentant une cirrhose décompensée

Patient	Dose de ribavirine *
Cirrhose avec un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) B avant la transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour ceux pesant ⩾ 75 kg.
Cirrhose avec un score de CPT C avant la transplantation Cirrhose avec un score de CPT B ou C après la transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ⩾ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

* Si une dose normalisée de ribavirine (selon le poids et la fonction rénale) ne peut être atteinte pour des raisons de tolérance, un traitement de 24 semaines par Harvoni + ribavirine doit être envisagé afin de minimiser le risque de rechute.
En cas d'ajout de la ribavirine à Harvoni, se reporter également au Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.
Chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, la posologie suivante de ribavirine est recommandée. La ribavirine est répartie en deux doses quotidiennes et administrée avec de la nourriture :

Tableau 3 : Recommandations pour la posologie de ribavirine co-administrée avec Harvoni chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

Poids corporel, kg	Dose de ribavirine *
< 47	15 mg/kg/jour
47 à 49	600 mg/jour
50-65	800 mg/jour
66-74	1 000 mg/jour
> ou = 75	1 200 mg/jour

* La ribavirine est administrée par voie orale en deux doses distinctes avec de la nourriture.

Modification de la dose de ribavirine chez les adultes prenant 1 000-1 200 mg par jour :
Si Harvoni est utilisé en association avec la ribavirine et qu'un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 4 donne les recommandations relatives à la modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

Tableau 4 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec Harvoni chez les adultes

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les patients sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les patients avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine ⩾ 2 g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

Lorsque la prise de la ribavirine a été interrompue en raison de la survenue d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, il est possible d'essayer de ré-initier la ribavirine à la dose de 600 mg par jour, puis d'augmenter encore la dose jusqu'à 800 mg par jour. Cependant, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose prescrite initialement (1 000 mg à 1 200 mg par jour).
Population pédiatrique âgée de moins de 12 ans :
La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 12 ans.
Oubli de doses :
Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 5 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 5 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose (cf Pharmacodynamie).
Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose.
Personnes âgées :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m^2) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B ou C) (cf Pharmacocinétique). La sécurité et l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Co-administration avec la rosuvastatine (cf Interactions).
- Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp : médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) dans l'intestin (rifampicine, rifabutine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne). La co-administration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, et pourrait entraîner une perte de l'efficacité d'Harvoni (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Harvoni ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.
Activité en fonction du génotype :
Concernant les traitements recommandés pour les différents génotypes du VHC, cf Posologie/Mode d'administration.
Concernant l'activité virologique et clinique en fonction du génotype, cf Pharmacodynamie.
Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les adultes infectés par un VHC de génotype 3 sont limitées (cf Pharmacodynamie). L'efficacité relative d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine par rapport à un traitement de 24 semaines par sofosbuvir + ribavirine n'a pas été étudiée. Un traitement conservateur de 24 semaines est conseillé chez tous les patients de génotype 3 préalablement traités et chez les patients naïfs de tout traitement présentant une cirrhose (cf Posologie/Mode d'administration). Dans l'infection de génotype 3, l'utilisation de Harvoni (toujours en association avec la ribavirine) doit uniquement être envisagée pour les patients dont on estime qu'ils sont à haut risque de progression clinique de la maladie et qui ne disposent pas d'options de traitement alternatives.
Les données cliniques soutenant l'utilisation d'Harvoni chez les adultes infectés par un VHC de génotype 2 et 6 sont limitées (cf Pharmacodynamie).
Bradycardie sévère et troubles de la conduction :
Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Harvoni lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.
L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique du sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Harvoni qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.
Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Harvoni. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.
Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Harvoni.
Tous les patients traités par Harvoni et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.
Traitement des patients préalablement traités par des antiviraux à action directe contre le VHC :
Chez les patients en échec de traitement par lédipasvir/sofosbuvir, une sélection de mutations de résistance dans la NS5A réduisant considérablement la sensibilité au lédipasvir est observée dans la majorité des cas (cf Pharmacodynamie). Des données limitées indiquent que ce type de mutations dans la NS5A n'est pas réversible lors du suivi à long terme. Chez les patients en échec d'un traitement antérieur par lédipasvir/sofosbuvir, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité du re-traitement par un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. De même, chez les patients en échec d'un traitement antérieur par un inhibiteur de protéase NS3/4A, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité des inhibiteurs de protéase NS3/4A. Chez ces patients, le traitement de l'infection par le VHC pourrait donc dépendre de l'utilisation d'autres classes de médicaments. Par conséquent, il conviendra d'envisager un traitement plus long chez les patients pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de la dose d'Harvoni n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'Harvoni n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m^2) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'Harvoni en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min (cf Pharmacocinétique).
Adultes présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique :
L'efficacité du lédipasvir/sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 5 ou de génotype 6 présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique n'a pas été étudiée. La décision de traitement par Harvoni doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.
Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp :
Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme l'oxcarbazépine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique

d'Harvoni. La co-administration de ce type de médicaments avec Harvoni n'est pas recommandée (cf Interactions).

Utilisation avec certains antirétroviraux contre le VIH :
Il a été montré qu'Harvoni augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en même temps qu'un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'Harvoni avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Harvoni avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Voir le Résumé des caractéristiques du produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour connaître les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

Utilisation avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :
La co-administration d'Harvoni et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) peut augmenter significativement la concentration de la statine, ce qui augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse (cf Interactions).

Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B) :
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique :
L'utilisation d'Harvoni n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans car la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Excipients :
Harvoni contient un colorant azoïque, la laque aluminique de Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. Il contient également du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Harvoni contenant du lédipasvir et du sofosbuvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces principes actifs utilisés individuellement peuvent se produire avec Harvoni.

Effet potentiel d'Harvoni sur d'autres médicaments :
Le lédipasvir est un inhibiteur *in vitro* du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein *(Breast Cancer Resistance Protein,* BCRP) et peut augmenter l'absorption intestinale des substrats de ces transporteurs, en cas de co-administration. Les données *in vitro* indiquent que le lédipasvir pourrait être un faible inducteur des enzymes du métabolisme telles que le CYP3A4, le CYP2C et l'UGT1A1. Les concentrations plasmatiques des composés qui sont des substrats de ces enzymes pourraient être réduites en cas de co-administration avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. *In vitro,* le lédipasvir inhibe le CYP3A4 et l'UGT1A1 intestinaux. Les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite et qui sont métabolisés par ces iso-enzymes doivent être utilisés avec précaution et sous étroite surveillance.

Effet potentiel d'autres médicaments sur Harvoni :
Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas.

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'association lédipasvir/sofosbuvir et ils sont par conséquent contre-indiqués avec Harvoni (cf Contre-indications). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme l'oxcarbazépine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique d'Harvoni. La co-administration de ce type de médicaments avec Harvoni n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La co-administration de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007 ; Harvoni peut être co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Aucun effet cliniquement significatif sur l'association lédipasvir/sofosbuvir n'est attendu via les enzymes CYP450 ou UGT1A1.

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K :
Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Harvoni, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (RIN).

Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments :
Le tableau 5 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'équivalence prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites soit avec l'association lédipasvir/sofosbuvir, soit avec le lédipasvir et le sofosbuvir pris individuellement, ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 5 : Interactions entre Harvoni et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max} et la C_{min} [(a)(b)]	Recommandation concernant la co-administration avec Harvoni
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ		
		La solubilité du lédipasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient diminuer la concentration du lédipasvir.
Antiacides		
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Augmentation du pH gastrique)	Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle d'Harvoni.
Antagonistes des récepteurs H_2		
Famotidine (40 mg dose unique)/lédipasvir (90 mg dose unique)[(c)]/sofosbuvir (400 mg dose unique)[(c)(d)] Famotidine administrée en même temps qu'Harvoni[(d)] Cimétidine[(e)] Nizatidine[(e)] Ranitidine[(e)]	Lédipasvir ↓ C_{max} 0,80 (0,69-0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76-1,06) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,15 (0,88-1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00-1,24) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97-1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,11) (Augmentation du pH gastrique)	Les antagonistes des récepteurs H_2 peuvent être administrés en même temps que ou à distance d'Harvoni, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine (40 mg dose unique)/lédipasvir (90 mg dose unique)[(c)]/sofosbuvir (400 mg dose unique)[(c)(d)] Famotidine administrée 12 heures avant Harvoni[(d)]	Lédipasvir ↓ C_{max} 0,83 (0,69-1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80-1,20) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,00 (0,76-1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07-1,20) ↔ ASC 1,06 (1,01-1,12) (Augmentation du pH gastrique)	
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole (20 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg dose unique)[(c)]/sofosbuvir (400 mg dose unique)[(c)] Oméprazole administré en même temps qu'Harvoni Lansoprazole[(e)] Rabéprazole[(e)] Pantoprazole[(e)] Ésoméprazole[(e)]	Lédipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66-1,39) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80-1,25) GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01-1,29) ↔ ASC 1,03 (0,96-1,12) (Augmentation du pH gastrique)	Il est possible d'administrer les inhibiteurs de la pompe à protons à des doses comparables à 20 mg d'oméprazole en même temps qu'Harvoni. Les inhibiteurs de la pompe à protons ne doivent pas être pris avant Harvoni.
ANTIARYTHMIQUES		
Amiodarone	Interaction non étudiée.	N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et d'Harvoni (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables).
Digoxine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Digoxine ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est conseillé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine en cas de co-administration avec Harvoni.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étéxilate	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Dabigatran ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibition de la P-gp)	Une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée lorsque le dabigatran étéxilate est co-administré avec Harvoni. Un test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition accrue au dabigatran.
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.	Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du RIN avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Harvoni.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp intestinale (cf Contre-indications).
Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine (600 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg dose unique)[(d)]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* Rifampicine ↔ C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} *Observé :* Lédipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36-0,48) (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la rifampicine qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (cf Contre-indications).
Rifampicine (600 mg 1 fois/jour)/sofosbuvir (400 mg dose unique)[(d)]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* Rifampicine ↔ C_{max} ↔ ASC ↔ C_{min} *Observé :* Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) (Induction de la P-gp)	
Rifabutine Rifapentine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec la rifabutine, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (cf Contre-indications). La co-administration d'Harvoni avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Une telle co-administration est déconseillée.
AGENTS ANTI-VHC		
Siméprévir (150 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (30 mg 1 fois/jour)	Siméprévir ↑ C_{max} 2,61 (2,39-2,86) ↑ ASC 2,69 (2,44-2,96) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,81 (1,69-2,94) ↑ ASC 1,92 (1,77-2,07)	Les concentrations du lédipasvir, du sofosbuvir et du siméprévir augmentent lorsque le siméprévir est co-administré avec Harvoni. Cette co-administration est déconseillée.
Siméprévir[(h)]	Siméprévir ↔ C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ ASC 0,94 (0,67-1,33) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ ASC 3,16 (2,25-4,44) GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↔ ASC 1,09 (0,87-1,37)	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[(c)]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[(c)(d)]	Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83-0,99) Emtricitabine ↔ C_{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ ASC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11) Ténofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32-2,97) Lédipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57-0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81-1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76-0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02-1,13)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
Emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[(c)]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[(c)(d)]	Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,98-1,06) ↔ ASC 1,05 (1,02-1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15) Rilpivirine ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21) Ténofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ ASC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10) Lédipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ ASC 1,10 (1,01-1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01-1,11) ↔ ASC 1,15 (1,11-1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13-1,24)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
Abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[(c)]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[(c)(d)]	Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ ASC 0,90 (0,85-0,94) Lamivudine ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ ASC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20) Lédipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ ASC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ ASC 1,21 (1,09-1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94-1,07) ↔ ASC 1,05 (1,01-1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01-1,14)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'abacavir/lamivudine n'est nécessaire.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VIH		
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/100 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[(c)]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[(c)(d)]	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02-1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08-1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21-1,36)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de l'atazanavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire. Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, voir ci-dessous.

Médicament	Effets	Recommandation
Atazanavir boosté par le ritonavir (300 mg/100 mg 1 fois/jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[c]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[c][d] Administration simultanée[f]	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12) Ténofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02-1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12-1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34-1,49)	Lorsqu'il a été administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil utilisé en association avec l'atazanavir/ritonavir, Harvoni a augmenté la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les concentrations de l'atazanavir sont également augmentées, avec un risque d'augmentation des taux de bilirubine/d'ictère. Ce risque est encore plus important si le traitement contre le VHC contient de la ribavirine.
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/100 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[d]	Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ ASC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86-1,10) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ ASC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29-1,51)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du darunavir (boosté par le ritonavir) n'est nécessaire. Pour l'association de ténofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, voir ci-dessous.
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/100 mg 1 fois/jour)/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78-0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30)	
Darunavir boosté par le ritonavir (800 mg/100 mg 1 fois/jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[c]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[c][d] Administration simultanée[f]	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ ASC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98-1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ ASC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34-1,63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ ASC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97-1,10) Ténofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ ASC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49-1,70) Lédipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ ASC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04-1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,65-0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04-1,16) ↔ ASC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20-1,32)	Lorsqu'il a été administré avec le darunavir/ritonavir utilisé en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, Harvoni a augmenté la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lopinavir boosté par le ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir ↑ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Lorsqu'il est administré avec le lopinavir/ritonavir utilisé en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, Harvoni devrait augmenter la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tipranavir boosté par le ritonavir	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	La co-administration d'Harvoni et de tipranavir (boosté par le ritonavir) devrait diminuer la concentration du lédipasvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique d'Harvoni. Cette co-administration est déconseillée.
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Raltégravir (400 mg 2 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[d]	Raltégravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ ASC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90-1,46) Lédipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ ASC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81-0,98)	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du raltégravir n'est nécessaire.
Raltégravir (400 mg 2 fois/jour)/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[d]	Raltégravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99-1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97-1,08)	
Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg 1 fois/jour)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[c]/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[c]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Emtricitabine ↑ Ténofovir *Observé :* Elvitégravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82-0,95) ↔ ASC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23-1,49) Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ ASC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47-5,22) Lédipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ ASC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76-2,08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14-1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21-1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22-1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47-1,59)	Lorsqu'il est administré avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, Harvoni devrait augmenter la concentration du ténofovir. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Harvoni en présence d'un booster pharmacocinétique (p. ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, s'il n'existe aucune autre alternative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dolutégravir	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Dolutégravir ↔ Lédipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Lédipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induction de la P-gp)	Harvoni est contre-indiqué avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (cf Contre-indications).
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE		
Rosuvastatine[g]	↑ Rosuvastatine (Inhibition des transporteurs de médicaments OATP et BCRP)	La co-administration d'Harvoni avec la rosuvastatine peut augmenter significativement la concentration de la rosuvastatine (ASC plusieurs fois augmentée), ce qui est associé à un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. La co-administration d'Harvoni avec la rosuvastatine est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Pravastatine[g]	↑ Pravastatine	La co-administration d'Harvoni avec la pravastatine peut augmenter significativement la concentration de la pravastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie. Un contrôle clinique et biochimique est recommandé chez ces patients et une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Autres statines	*Prévisible :* ↑ Statines	Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. En cas de co-administration avec Harvoni, une réduction de la dose des statines doit être envisagée et les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Lédipasvir	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la méthadone n'est nécessaire.
Méthadone (traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour])/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[d]	R-méthadone ↔ C_{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77-1,14) S-méthadone ↔ C_{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74-1,22) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,95 (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00-1,69) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89-1,22)	
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine[g]	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Lédipasvir ↔ Ciclosporine	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni de la ciclosporine n'est nécessaire.
Ciclosporine (600 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique)[h]	Ciclosporine ↔ C_{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) Sofosbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20)	
Tacrolimus	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Lédipasvir	Aucune adaptation posologique d'Harvoni ni du tacrolimus n'est nécessaire.
Tacrolimus (5 mg dose unique)/sofosbuvir (400 mg dose unique)[h]	Tacrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59-0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84-1,40) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13)	
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/éthinylestradiol 0,025 mg)/lédipasvir (90 mg 1 fois/jour)[d]	Norelgestromine ↔ C_{max} 1,02 (0,89-1,16) ↔ ASC 1,03 (0,90-1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91-1,31) Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ ASC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81-1,23) Éthinylestradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18-1,66) ↔ ASC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79-1,22)	Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire.
Norgestimate/éthinylestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/éthinylestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg 1 fois/jour)[d]	Norelgestromine ↔ C_{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89-1,28) Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00-1,51) Éthinylestradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97-1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80-1,23)	

a) Rapport moyen (IC 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.
b) Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
c) Administré sous la forme d'Harvoni.
d) Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
e) Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
f) L'administration à distance (à 12 heures d'intervalle) de l'atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou du darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et d'Harvoni a donné des résultats similaires.
g) Cette étude a été conduite en présence de deux autres agents antiviraux à action directe.
h) Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Lorsque Harvoni est utilisé en association avec la ribavirine, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de lédipasvir, de sofosbuvir ou d'Harvoni chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la reproduction. Aucun effet significatif sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin avec le lédipasvir ou le sofosbuvir. Cependant, il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme, à la dose clinique recommandée (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Harvoni pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le lédipasvir ou le sofosbuvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lédipasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Harvoni ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données quant à l'effet d'Harvoni sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal

n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du lédipasvir ou du sofosbuvir sur la fertilité.
Si la ribavirine est co-administrée avec Harvoni, les contre-indications concernant l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse et l'allaitement s'appliquent (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Harvoni (administré seul ou en association avec la ribavirine) n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que la fatigue a été plus fréquente chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi chez l'adulte :
L'évaluation de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir est basée sur l'ensemble des données issues de trois études cliniques de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2) qui ont inclus 215, 539 et 326 patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement et de 216, 328 et 328 patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement. Ces études ne comportaient aucun groupe témoin ne recevant pas de lédipasvir/sofosbuvir. Des données complémentaires incluent une comparaison en double aveugle de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir (pendant 12 semaines) et d'un placebo chez 155 patients cirrhotiques (cf Pharmacodynamie).
La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0 %, < 1 % et 1 % pour les patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement, et de < 1 %, 0 % et 2 % pour les patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement.
Dans les études cliniques, la fatigue et les maux de tête ont été plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine étaient ceux correspondant au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Harvoni (tableau 6). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. On distingue les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ou très rares (< 1/10 000).

Tableau 6 : Effets indésirables observés sous traitement par Harvoni

Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Inconnue	Angiœdème
Troubles généraux	
Très fréquent	Fatigue

Adultes présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique :
Le profil de sécurité d'emploi du lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a été évalué dans deux études en ouvert (SOLAR-1 et SOLAR-2) chez des adultes présentant une maladie hépatique décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en situation de post-transplantation hépatique et ayant reçu le lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. Même si des événements indésirables, y compris des événements indésirables graves, se sont produits plus fréquemment dans cette étude que dans les études ayant exclu les patients présentant une maladie décompensée et/ou les patients en situation de post-transplantation hépatique, les événements indésirables observés correspondaient à ceux attendus tels que des séquelles cliniques d'une atteinte hépatique avancée et/ou d'une transplantation, ou correspondaient au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine (cf Pharmacodynamie pour des informations détaillées sur cette étude).
Des diminutions du taux d'hémoglobine jusqu'à des valeurs < 10 g/dL et < 8,5 g/dL durant le traitement se sont produites respectivement chez 39 % et 13 % des patients traités par le lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine. La ribavirine a été arrêtée chez 15 % des patients.
Les agents immunosuppresseurs ont été modifiés chez 7 % des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Harvoni chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans sont basées sur les données issues d'un essai clinique en ouvert de phase 2 (étude 1 116) qui a inclus 100 patients présentant une infection par le VHC de génotype 1 ayant été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques sur l'association lédipasvir/sofosbuvir chez l'adulte (voir tableau 6).

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Arythmies cardiaques :
Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Harvoni lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les plus fortes doses documentées de lédipasvir et de sofosbuvir étaient respectivement des doses de 120 mg administrées deux fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 1 200 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les effets indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.
Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Harvoni. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage d'Harvoni consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le lédipasvir étant donné que ce dernier est fortement lié aux protéines plasmatiques. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe (code ATC : J05AX65).

Mécanisme d'action :
Le lédipasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC. La confirmation biochimique de l'inhibition de NS5A par le lédipasvir n'est pas possible pour l'instant, car la protéine NS5A n'a pas de fonction enzymatique. Les études *in vitro* de sélection de résistances et de résistance croisée indiquent que le mode d'action du lédipasvir consiste à cibler la NS5A.
Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est ni un inhibiteur des ADN- et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale :
Les valeurs de Concentration Efficace CE_{50} du lédipasvir et du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5A et de NS5B provenant d'isolats cliniques sont présentées en détail dans le tableau 7. La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 12 l'activité anti-VHC du lédipasvir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

Tableau 7 : Activité du lédipasvir et du sofosbuvir contre les réplicons chimériques

Génotype des réplicons	Activité du lédipasvir (CE_{50}, nM)		Activité du sofosbuvir (CE_{50}, nM)	
	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5A Médiane (limites)[a]	Réplicons stables	Réplicons transitoires codant pour la NS5B Médiane (limites)[a]
Génotype 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Génotype 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Génotype 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Génotype 2b	16-530[b]	-	15[b]	-
Génotype 3a	168	-	50	81 (24-181)
Génotype 4a	0,39	-	40	-
Génotype 4d	0,60	-	-	-
Génotype 5a	0,15[b]	-	15[b]	-
Génotype 6a	1,1[b]	-	14[b]	-
Génotype 6e	264[b]	-	-	-

a) Réplicons transitoires porteurs de la NS5A ou de la NS5B provenant d'isolats de patients.
b) Les réplicons chimériques porteurs des gènes de la NS5A de génotypes 2b, 5a, 6a et 6e ont été utilisés pour tester le lédipasvir tandis que les réplicons chimériques porteurs des gènes de la NS5B de génotypes 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour tester le sofosbuvir.

Résistance :
Dans les cultures cellulaires :
Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au lédipasvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a et 1b. Dans les deux génotypes, la diminution de la sensibilité au lédipasvir était associée à la substitution primaire Y93H dans la NS5A. De plus, une substitution Q30E est apparue dans les réplicons de génotype 1a. Une mutagenèse dirigée de VAR de la NS5A a montré que les substitutions conférant une réduction de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur > 100 et ⩽ 1 000 sont Q30H/R, L31I/M/V, P32L et Y93T pour le génotype 1a et P58D et Y93S pour le génotype 1b ; et les substitutions conférant une réduction d'un facteur > 1 000 sont M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S pour le génotype 1a et A92K et Y93H pour le génotype 1b.
Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant.

Dans les études cliniques – Adultes – Génotype 1 :
Dans une analyse cumulée des patients qui avaient reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir dans les études de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2), 37 patients (29 porteurs du génotype 1a et 8 du génotype 1b) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement à l'étude et parce qu'ils avaient un taux d'ARN viral > 1 000 UI/mL. Des données de séquençage de la NS5A et de la NS5B par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 37/37 et 36/37 des patients, respectivement.
Des variants de la NS5A associés à une résistance (VAR) ont été observés dans les isolats postérieurs à l'inclusion de 29/37 patients (22/29 porteurs du génotype 1a et 7/8 porteurs du génotype 1b) n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue (RVS). Sur les 29 patients porteurs du génotype 1a qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 22 (76 %) étaient porteurs d'au moins un VAR de la NS5A aux positions K24, M28, Q30, L31, S38 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que les 7 patients restants (sur 29) ne présentaient pas de VAR de la NS5A à l'échec. Les variants les plus fréquents étaient Q30R, Y93H et L31M. Parmi les 8 patients à génotype 1b qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 7 patients (88 %) portaient au moins un VAR de la NS5A en positions L31 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que le 8[e] n'avait pas de VAR de la NS5A à l'échec. Le variant le plus fréquent était Y93H. Parmi les 8 patients qui n'avaient pas de VAR de la NS5A à l'échec, 7 patients avaient reçu 8 semaines de traitement (n = 3 par lédipasvir/sofosbuvir ; n = 4 par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine) et 1 patient avait reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Dans les analyses phénotypiques, les isolats postérieurs à l'inclusion des patients porteurs de VAR de la NS5A à l'échec ont montré une sensibilité au lédipasvir réduite de 20 à au moins 243 fois (dose maximale testée). Une mutagenèse dirigée de la substitution Y93H dans les génotypes 1a et 1b, ainsi que des substitutions Q30R et L31M dans le génotype 1a, a conféré très fréquemment une sensibilité plus faible au lédipasvir (variation de la CE_{50} d'un facteur allant de 544 à 1677).
Parmi les patients en situation de post-transplantation présentant une maladie hépatique compensée ou les patients présentant une maladie hépatique décompensée en situation de pré- ou de post-transplantation (études SOLAR-1 et SOLAR-2), la rechute a été associée à la détection d'au moins un des VAR suivants de la NS5A : K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D et Y93H/C chez 12/14 sujets porteurs du génotype 1a, et L31M, Y93H/N chez 6/6 sujets porteurs du génotype 1b.
Une substitution E237G de la NS5B a été détectée chez 3 sujets (1 de génotype 1b et 2 de génotype 1a) dans les études de phase 3 (ION-3, ION-1 et ION-2) et 3 sujets présentant une infection par le génotype 1a dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2 au moment de la rechute. La substitution E237G a montré une diminution de la sensibilité au sofosbuvir d'un facteur de 1,3 dans l'essai réplicon du génotype 1a. La signification clinique de cette substitution n'est actuellement pas connue.
Dans les études de phase 3, la substitution de résistance au sofosbuvir S282T dans la NS5B n'a été détectée dans aucun isolat d'échec virologique. Cependant, une combinaison de la substitution S282T dans la NS5B et des substitutions L31M, Y93H et Q30L dans la NS5A a été détectée chez un patient en échec virologique après 8 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir dans une étude de phase 2 (LONESTAR). Ce patient a ensuite été traité à nouveau par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines et a obtenu une RVS après ce nouveau traitement.
Dans l'étude SIRIUS (voir « Efficacité et sécurité clinique » ci-dessous), 5 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés lors de la rechute chez 5/5 patients (pour le génotype 1a : Q30R/H + L31M/V [n = 1] et Q30R [n = 1] ; pour le génotype 1b : Y93H [n = 3]).

Dans les études cliniques – Adultes – Génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 :
VAR de la NS5A : aucun patient infecté par le génotype 2 n'a présenté de rechute au cours de l'étude clinique. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible concernant les VAR de la NS5A au moment de l'échec.
Chez les patients infectés par le génotype 3 en échec virologique, le développement de VAR de la NS5A (y compris l'apparition de VAR additionnels par rapport à l'inclusion) n'a généralement pas été détecté au moment de l'échec (n = 17).
Dans les cas d'infection par les génotypes 4, 5 et 6, seuls de petits nombres de patients ont été évalués (5 patients en situation d'échec au total). La substitution Y93C dans la NS5A est apparue chez un patient (génotype 4), tandis que les VAR de la NS5A présents à l'inclusion ont été observés au moment de l'échec chez tous les patients. Dans l'étude SOLAR-2, un sujet au génotype 4d a développé une substitution E237G de NS5B au moment de la rechute. La signification clinique de cette substitution n'est actuellement pas connue.
VAR de la NS5B : la substitution S282T dans la NS5B est apparue chez 1/17 patients en situation d'échec infectés par le génotype 3 et chez 1/3, 1/1 et 1/1 patients en situation d'échec infectés respectivement par les génotypes 4, 5 et 6.

Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement :
Adultes – Génotype 1 :
Des analyses ont été menées afin d'examiner l'association entre des VAR de la NS5A présents à l'inclusion et la réponse au traitement. Dans l'analyse cumulée des études de phase 3, 16 % des patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion, identifiés par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing), quel que soit le sous-type. Les VAR de la NS5A à l'inclusion étaient sur-représentés chez les patients ayant connu une rechute au cours des études de phase 3 (voir « Efficacité et sécurité clinique »).
Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir (sans ribavirine) chez les patients préalablement traités (groupe 1 de l'étude ION-2), 4/4 patients porteurs de VAR de la NS5A présents à l'inclusion conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur ⩽ 100 ont obtenu une RVS. Dans le même groupe de traitement, chez les patients porteurs de VAR de la NS5A présents à l'inclusion conférant une variation d'un facteur > 100, une rechute s'est produite chez 4/13 (31 %) patients, contre 3/95 (3 %) patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une variation d'un facteur ⩽ 100.
Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine chez des patients préalablement traités présentant une cirrhose compensée (SIRIUS, n = 77), 8/8 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont obtenu une RVS12.
Parmi les sujets en situation de post-transplantation présentant une maladie hépatique compensée (études SOLAR-1 et SOLAR-2), aucune rechute n'est survenue chez les sujets porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A (n = 23) après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine. Parmi les sujets présentant une maladie hépatique décompensée (en situation de pré- et de post-transplantation), 4/16 sujets (25 %) porteurs de VAR de la NS5A conférant une résistance d'un facteur > 100 ont présenté une récidive après un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, à comparer avec 7/120 (6 %) chez ceux non porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A ou de VAR conférant une variation d'un facteur ⩽ 100.
Le groupe de VAR de NS5A conférant une résistance > 100 fois et observé chez les patients étaient des substitutions dans le génotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ou dans le génotype 1b (Y93H). La proportion de ces VAR de la NS5A à l'inclusion observée avec le séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) variait d'un niveau très faible (seuil du test = 1 %) à un niveau élevé (majeure partie de la population d'évaluation plasmatique).
La substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir n'a été détectée dans la séquence de la NS5B à l'inclusion d'aucun des patients des études de phase 3 par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing). Une RVS a été obtenue chez la totalité des 24 patients (n = 20 avec L159F + C316N ; n = 1 avec L159F ; n = 3 avec N142T) porteurs à l'inclusion de variants associés à une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B.

Adultes – Génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 :
En raison de la taille limitée des études, l'impact des VAR de la NS5A présents à l'inclusion sur la réponse

au traitement n'a pas été pleinement évalué chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6. Aucune différence majeure n'a été observée au niveau de la réponse au traitement selon la présence ou l'absence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

Résistance croisée :

Le lédipasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au lédipasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le lédipasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. Les substitutions de la NS5A conférant une résistance au lédipasvir peuvent réduire l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité d'Harvoni (lédipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) a été évaluée dans trois études en ouvert de phase 3, avec des données disponibles pour un total de 1 950 patients atteints d'HCC de génotype 1. Les trois études de phase 3 comprenaient une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement non cirrhotiques (ION-3), une étude menée chez des patients naïfs de tout traitement cirrhotiques et non cirrhotiques (ION-1) et une étude menée chez des patients cirrhotiques et non cirrhotiques dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué (ION-2). Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée. Ces trois études de phase 3 ont toutes évalué l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine.

La durée du traitement était fixée dans chaque étude. Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), associé au système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La RVS était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Adultes naïfs de tout traitement sans cirrhose – ION-3 (étude 0108) – Génotype 1 :

ION-3 a évalué un traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine et un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 naïfs de tout traitement et non cirrhotiques. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1/1/1 en trois groupes de traitement, stratifiés par génotype du VHC (1a *versus* 1b).

Tableau 8 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3

Répartition des patients	LDV/SOF 8 sem (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 sem (n = 216)	LDV/SOF 12 sem (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Age (années) : médiane (limites)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexe masculin	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Origine ethnique :				
- Noirs/Afro-américains	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
- Caucasiens	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Génotype 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515)[a]
Génotype IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
Score Métavir déterminé par FibroTest[b]				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Non interprétable	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a) Chez un patient du groupe de traitement de 8 semaines par LDV/SOF, le sous-type de génotype 1 n'a pas été confirmé.

b) Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tableau 9 : Taux de réponse dans l'étude ION-3

	LDV/SOF 8 sem (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 sem (n = 216)	LDV/SOF 12 sem (n = 216)
RVS	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
Réponse pour les patients sans RVS			
Échec virologique sous traitement	0/215	0/216	0/216
Rechute[a]	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Autres[b]	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
Génotype			
Génotype 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Génotype 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine était non inférieur au traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine (différence entre les traitements : 0,9 % ; intervalle de confiance à 95 % : – 3,9 % à 5,7 %) et au traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir (différence entre les traitements : – 2,3 % ; intervalle de confiance à 97,5 % : – 7,2 % à 3,6 %). Parmi les patients dont le taux d'ARN du VHC à l'inclusion était < 6 millions UI/mL, le taux de RVS a été de 97 % (119/123) avec le traitement de 8 semaines par lédipasvir/sofosbuvir et de 96 % (126/131) avec le traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir.

Tableau 10 : Taux de rechute en fonction des caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-3, population en situation d'échec virologique*

	LDV/SOF 8 sem (n = 213)	LDV/SOF + RBV 8 sem (n = 210)	LDV/SOF 12 sem (n = 211)
Sexe			
Masculin	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Féminin	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
Génotype IL28			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
Taux d'ARN du VHC à l'inclusion[a]			
ARN du VHC < 6 millions UI/mL	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
ARN du VHC ⩾ 6 millions UI/mL	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement ont été exclus.

a) Les taux d'ARN du VHC ont été déterminés à l'aide du test TaqMan de Roche ; le taux d'ARN du VHC d'un patient peut fluctuer d'une visite à l'autre.

Adultes naïfs de tout traitement avec ou sans cirrhose – ION-1 (étude 0102) – Génotype 1 :

ION-1 était une étude randomisée, en ouvert, qui a évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez 865 patients atteints d'HCC de génotype 1 naïfs de tout traitement, y compris ceux présentant une cirrhose (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1). La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et le génotype du VHC (1a *versus* 1b).

Tableau 11 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-1

Répartition des patients	LDV/SOF 12 sem (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 sem (n = 217)	LDV/SOF 24 sem (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 sem (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Age (années) : médiane (limites)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sexe masculin	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Origine ethnique :					
- Noirs/Afro-américains	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
- Caucasiens	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Génotype 1a[a]	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
Génotype IL28CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
Score Métavir déterminé par FibroTest[b]					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Non interprétable	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a) Chez deux patients du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF, un patient du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF + RBV, deux patients du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et deux patients du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV, le sous-type de génotype 1 n'a pas été confirmé.

b) Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tableau 12 : Taux de réponse dans l'étude ION-1

	LDV/SOF 12 sem (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 sem (n = 217)	LDV/SOF 24 sem (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 sem (n = 217)
RVS	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
Réponse pour les patients sans RVS				
Échec virologique sous traitement	0/213[a]	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Rechute[b]	< 1 % (1/212)	(0/217)	< 1 % (1/215)	(0/216)
Autres[c]	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes				
Génotype				
Génotype 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Génotype 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
Cirrhose[d]				
Non	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Oui	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a) Un patient a été exclu du groupe de traitement de 12 semaines par LDV/SOF et un patient a été exclu du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV car ces deux patients étaient infectés par une HCC de génotype 4.

b) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c) La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

d) Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

Adultes préalablement traités avec ou sans cirrhose – ION-2 (étude 0109) – Génotype 1 :

ION-2 était une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine (randomisés selon un rapport de 1/1/1/1) chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC, avait échoué. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose, le génotype du VHC (1a *versus* 1b) et la réponse au traitement anti-VHC précédent (rechute/échappement virologique *versus* non-réponse).

Tableau 13 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-2

Répartition des patients	LDV/SOF 12 sem (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 sem (n = 111)	LDV/SOF 24 sem (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 sem (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Age (années) : médiane (limites)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexe masculin	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Origine ethnique :					
- Noirs/Afro-américains	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
- Caucasiens	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Génotype 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
Traitement anti-VHC précédent					
PEG-IFN + RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207)[a]
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN + RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231)[a]
Génotype IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
Score Métavir déterminé par FibroTest[b]					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Non interprétable	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a) Un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV avaient connu l'échec de traitements antérieurs à base d'interféron non pégylé.

b) Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tableau 14 : Taux de réponse dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 sem (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 sem (n = 111)	LDV/SOF 24 sem (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 sem (n = 111)
RVS	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
Réponse pour les patients sans RVS				
Échec virologique sous traitement	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Rechute[a]	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Autres[b]	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes				
Génotype				
Génotype 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Génotype 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
Cirrhose				
Non	95 % (83/87)	100 % (88/88)[c]	99 % (85/86)[c]	99 % (88/89)
Oui[d]	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
Traitement anti-VHC précédent				
PEG-IFN + RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN + RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

c) Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

d) Score Métavir = 4 ou score d'Ishak ⩾ 5 sur biopsie hépatique, ou score FibroTest > 0,75 et APRI > 2.

Le tableau 15 présente les taux de rechute avec les traitements de 12 semaines (avec ou sans ribavirine) pour une sélection de sous-groupes (voir également la rubrique précédente, « Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement »). Chez les patients non cirrhotiques, les rechutes se sont produites uniquement en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion et au cours du traitement par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine. Chez les patients cirrhotiques, des rechutes se sont produites avec les deux traitements, en l'absence comme en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

Tableau 15 : Taux de rechute pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 sem (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 sem (n = 111)	LDV/SOF 24 sem (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 sem (n = 111)
Nombre de patients présentant une réponse à la fin du traitement	108	111	109	110
Cirrhose				
Non	5 % (4/86)[a]	0 % (0/88)[b]	0 % (0/86)[b]	0 % (0/88)
Oui	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
Présence à l'inclusion de substitutions associées à une résistance dans la NS5A[c]				
Non	3 % (3/91)[d]	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95)[f]
Oui	24 % (4/17)[e]	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a) Ces 4 patients non cirrhotiques ayant connu une rechute présentaient tous à l'inclusion des polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A.

b) Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

c) L'analyse (par méthode sensible deep-sequencing) incluait les polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A qui conféraient une altération de la CE_{50} d'un facteur > 2,5 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T et Y93C/F/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1a et L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K et Y93C/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1b).

d) Tous ces patients (3/3) avaient une cirrhose.

e) Aucun de ces patients (0/4) n'avait de cirrhose.

f) Chez un patient ayant atteint une charge virale < LIQ à la fin du traitement, les données sur la NS5A à l'inclusion étaient manquantes et le patient a été exclu de l'analyse.

Adultes préalablement traités présentant une cirrhose – SIRIUS – Génotype 1 :

SIRIUS a inclus des patients présentant une cirrhose compensée dont le premier traitement par interféron pégylé (PEG-IFN) + ribavirine, puis un autre traitement

par un interféron pégylé + ribavirine + un inhibiteur de protéase NS3/4A avaient échoué. La cirrhose avait été établie par biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) ou FibroTest > 0,75 et un rapport ASAT/plaquettes (APRI) > 2.

L'étude (en double aveugle et contrôlée contre placebo) a évalué un traitement de 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir (avec un placebo correspondant à la ribavirine) par rapport à un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine. Dans ce dernier groupe de traitement, les patients ont reçu un placebo (pour l'association lédipasvir/sofosbuvir et la ribavirine) durant les 12 premières semaines, puis le traitement actif en aveugle pendant les 12 semaines suivantes. Les patients ont été stratifiés selon le génotype du VHC (1a *versus* 1b) et la réponse au traitement précédent (selon qu'ils avaient obtenu ou non un taux d'ARN du VHC < LIQ).

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 56 ans (limites : 23 à 77) ; 74 % des patients étaient de sexe masculin ; 97 % étaient caucasiens ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 94 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT).

Sur les 155 patients recrutés, 1 patient a arrêté le traitement alors qu'il était sous placebo. Parmi les 154 patients restants, un total de 149 ont obtenu une RVS12 sur les deux groupes de traitement ; 96 % (74/77) des patients dans le groupe de traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine et 97 % (75/77) des patients dans le groupe de traitement de 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir. Les 5 patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 ont tous rechuté après avoir présenté une réponse à la fin du traitement (voir « Résistance » – « Dans les études cliniques » ci-dessus).

Adultes préalablement traités en échec d'un traitement par sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN :

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les patients dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN a échoué est étayée par deux études cliniques. Dans l'étude 1 118, 44 patients infectés par le génotype 1, parmi lesquels 12 patients cirrhotiques, dont le traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine + PEG-IFN ou par sofosbuvir + ribavirine avait échoué ont été traités par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ; le taux de RVS a été de 100 % (44/44). Dans l'étude ION-4, 13 patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1, parmi lesquels 1 patient cirrhotique, chez lesquels un traitement par sofosbuvir + ribavirine avait échoué ont été recrutés ; le taux de RVS a été de 100 % (13/13) après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir.

Adultes co-infectés par le VHC et le VIH – ION-4 :

L'étude ION-4 était une étude clinique en ouvert qui a évalué la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement anti-VHC et des patients préalablement traités présentant une HCC de génotype 1 ou 4 et co-infectés par le VIH-1. Chez les patients préalablement traités, un traitement précédent par PEG-IFN + ribavirine ± un inhibiteur de protéase du VHC ou par sofosbuvir + ribavirine ± PEG-IFN avait échoué. Les patients étaient sous traitement antirétroviral stable contre le VIH-1 comprenant l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, administrée avec l'efavirenz, la rilpivirine ou le raltégravir. L'âge médian était de 52 ans (limites : 26 à 72) ; 82 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient caucasiens ; 34 % étaient noirs ; 75 % étaient infectés par un VHC de génotype 1a ; 2 % étaient infectés par le génotype 4 ; 76 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT) et 20 % présentaient une cirrhose compensée. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients avaient été préalablement traités.

Tableau 16 : Taux de réponse dans l'étude ION-4

	LDV/SOF 12 semaines (n = 335)
RVS	96 % (321/335)[(a)]
Réponse pour les patients sans RVS	
Échec virologique sous traitement	< 1 % (2/335)
Rechute[(b)]	3 % (10/333)
Autres[(c)]	< 1 % (2/335)
Taux de RVS pour une sélection de sous-groupes	
Patients présentant une cirrhose	94 % (63/67)
Patients préalablement traités présentant une cirrhose	98 % (46/47)

a) 8 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont été recrutés dans l'étude et tous (8/8) ont obtenu une RVS12.

b) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c) La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Adultes co-infectés par le VHC et le VIH – ERADICATE :

ERADICATE était une étude en ouvert destinée à évaluer un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez 50 patients présentant une HCC de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Tous les patients étaient naïfs de tout traitement anti-VHC, exempts de cirrhose, 26 % (13/50) des patients étaient naïfs de tout traitement antirétroviral contre le VIH et 74 % (37/50) des patients recevaient un traitement antirétroviral concomitant contre le VIH. Au moment de l'analyse intermédiaire, 40 patients étaient déjà parvenus au terme des 12 semaines de traitement et le taux de RVS12 était de 98 % (39/40).

Patients en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique – SOLAR-1 et SOLAR-2 :

SOLAR-1 et SOLAR-2 étaient deux études cliniques en ouvert ayant évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir en association avec la ribavirine chez des sujets infectés par le VHC de génotype 1 et 4 ayant subi une transplantation hépatique et/ou présentant une maladie hépatique décompensée. Les deux études avaient un schéma identique. Les sujets étaient recrutés dans l'un des sept groupes possibles en fonction de leur statut de transplantation hépatique et de la sévérité de l'insuffisance hépatique (voir le tableau 17). Les sujets avec un score de CPT > 12 étaient exclus. Au sein de chaque groupe, les sujets étaient randomisés en deux groupes égaux selon un rapport de 1/1 pour recevoir l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

La population et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Parmi les 670 sujets traités, l'âge médian était de 59 ans (limites : 21 à 81) ; 77 % des patients étaient de sexe masculin ; 91 % étaient caucasiens ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m^2 (limites : 18 à 49 kg/m^2) ; 94 % et 6 % présentaient une infection par VHC de génotype 1 et 4, respectivement ; 78 % des sujets avaient connu un échec à un traitement antérieur du VHC. Parmi les sujets présentant une cirrhose décompensée (en situation de pré- ou de post-transplantation), 64 % et 36 % présentaient un score de CPT B et C à la sélection, respectivement, 24 % avaient un score de MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) à l'inclusion supérieur à 15.

Tableau 17 : Taux de réponse combinés (RVS12) dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2

	LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 307)[(a)(b)]	LDV/SOF + RBV 24 semaines (n = 307)[(a)(b)]
	RVS	RVS
Pré-transplantation		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
Post-transplantation		
Score Métavir F0 - F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A[(c)]	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B[(c)]	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C[(c)]	57 % (4/7)	78 % (7/9)
HCF	100 % (7/7)	100 % (4/4)

a) Douze sujets transplantés avant la 12e semaine post-traitement avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à la dernière mesure avant la transplantation ont été exclus.

b) Deux sujets ne présentant pas de cirrhose décompensée et n'ayant pas non plus reçu de transplantation hépatique ont été exclus en raison de leur non-satisfaction aux critères d'inclusion de l'un des groupes de traitement.

c) CPT = Child-Pugh-Turcotte. HCF = hépatite cholestatique fibrosante. CPT A = score de CPT de 5 - 6 (compensé), CPT B = score de CPT de 7 - 9 (décompensé), CPT C = score de CPT de 10 - 12 (décompensé).

Quarante sujets présentant une HCC de génotype 4 ont été recrutés dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, 92 % (11/12) chez les sujets ayant une RVS12, 100 % (10/10) chez les sujets en situation de post-transplantation ne présentant pas de cirrhose décompensée et 60 % (6/10) et 75 % (6/8) chez des sujets présentant une cirrhose décompensée (en situation de pré- ou post-transplantation) traités pendant 12 ou 24 semaines, respectivement. Parmi les 7 sujets n'ayant pas obtenu une RVS12, 3 ont connu une rechute et tous présentaient une cirrhose décompensée et avaient été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Les variations des scores de MELD et de CPT entre l'inclusion et la 12e semaine post-traitement ont été analysées pour tous les patients présentant une cirrhose décompensée (en situation de pré- ou post-transplantation) ayant obtenu une RVS12 et pour lesquels des données étaient disponibles (n = 123) pour évaluer l'effet de la RVS12 sur la fonction hépatique.

Variation du score de MELD : Parmi ceux ayant obtenu une RVS12 avec un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, 57 % (70/123) et 19 % (23/123) ont connu une amélioration ou une absence de variation du score de MELD entre l'inclusion et la 12e semaine post-traitement, respectivement ; parmi les 32 sujets dont le score de MELD était ⩾ 15 à l'inclusion, 59 % (19/32) avaient un score de MELD < 15 à la 12e semaine post-traitement. L'amélioration des scores de MELD observée était due en grande partie à une amélioration des taux de bilirubine totale.

Variation du score et de la classe de CPT : Parmi ceux ayant obtenu une RVS12 avec un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine, 60 % (74/123) et 34 % (42/123) ont connu une amélioration ou une absence de variation des scores de CPT entre l'inclusion et la 12e semaine post-traitement, respectivement ; parmi les 32 sujets présentant une cirrhose avec score de CPT C à l'inclusion, 53 % (17/32) ont présenté une cirrhose avec score de CPT B à la 12e semaine post-traitement ; sur les 88 sujets présentant une cirrhose avec score de CPT B à l'inclusion, 25 % (22/88) ont présenté une cirrhose avec un score de CPT A à la 12e semaine post-traitement. L'amélioration des scores de CPT observée était due en grande partie à une amélioration des taux de bilirubine totale et d'albumine.

Efficacité et sécurité clinique chez les génotypes 2, 3, 4, 5 ou 6 (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Le lédipasvir/sofosbuvir a été évalué dans le traitement de l'infection virale C des autres génotypes que le génotype 1 dans le cadre de petites études de phase 2, résumées ci-dessous.

Des patients avec ou sans cirrhose, naïfs de tout traitement ou en échec d'un précédent traitement par PEG-IFN + ribavirine +/- un inhibiteur de protéase du VHC ont été recrutés dans les études cliniques.

Dans les cas d'infection virale C par les génotypes 2, 4, 5 et 6, le traitement comprenait le lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine, administré pendant 12 semaines (tableau 18). Dans les cas d'infection virale C par le génotype 3, le lédipasvir/sofosbuvir était administré avec ou sans ribavirine, également pendant 12 semaines (tableau 19).

Tableau 18 : Taux de réponse (RVS12) avec le lédipasvir/sofosbuvir administré pendant 12 semaines chez les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6

Étude	GT	n	PT[(a)]	RVS12		Rechute[(b)]
				Global	Cirrhose	
Étude 1468 (LEPTON)	2	26	19 % (5/26)	96 % (25/26)	100 % (2/2)	0 % (0/25)
Étude 1119	4	44	50 % (22/44)	93 % (41/44)	100 % (10/10)	7 % (3/44)
Étude 1119	5	41	49 % (20/41)	93 % (38/41)	89 % (8/9)	5 % (2/40)
Étude 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0/25)	96 % (24/25)	100 % (2/2)	4 % (1/25)

a) PT : nombre de patients préalablement traités.

b) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

Tableau 19 : Taux de réponse (RVS12) chez les patients infectés par le génotype 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF + RBV 12 semaines		LDV/SOF 12 semaines	
	RVS	Rechute[(a)]	RVS	Rechute[(a)]
Naïfs de tout traitement	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
- Patients sans cirrhose	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
- Patients avec cirrhose	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
Préalablement traités	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NE	NE
- Patients sans cirrhose	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NE	NE
- Patients avec cirrhose	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NE	NE

NE : non étudiée.

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

Population pédiatrique :

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir chez les adolescents infectés par le VHC âgés de 12 ans à moins de 18 ans a été évaluée dans un essai clinique en ouvert de phase 2 qui a inclus 100 patients présentant une HCC de génotype 1 (étude 1 116). Un total de 80 patients (80 %) étaient naïfs de traitement, tandis que 20 patients (20 %) avaient été préalablement traités. Tous les patients inclus dans l'essai ont été traités par l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les patients naïfs de traitement et ceux préalablement traités. Parmi les 100 patients traités, l'âge médian était de 15 ans (intervalle : 12 à 17 ans) ; 63 % des patients étaient de sexe féminin ; 90 % étaient blancs, 7 % étaient noirs et 2 % étaient asiatiques ; 13 % étaient hispaniques/latino-américains ; le poids moyen était de 61,3 kg (intervalle : 33,00 à 126 kg) ; 55 % avaient un taux d'ARN du VHC à l'inclusion supérieur ou égal à 800 000 UI/ml ; 81 % avaient une infection par le VHC de génotype 1a ; 76 % étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (CT ou TT) et 1 % présentait une cirrhose connue. La majorité des patients (84 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux global de RVS12 était de 98 % [78/80] chez les patients naïfs de traitement et 100 % [20/20] chez les patients préalablement traités. Un total de 2 patients sur 100 (2 %), tous deux naïfs de traitement, n'ont pas obtenu une RVS12 (les patients ayant été perdus de vue). Aucun patient n'a présenté d'échec virologique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de lédipasvir/sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC, le pic plasmatique médian du lédipasvir a été atteint 4,0 heures après l'administration de la dose. Le sofosbuvir a été rapidement absorbé et les pics plasmatiques médians ont été atteints ~ 1 heure après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 4 heures après l'administration.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes géométriques de l'ASC_{0-24} à l'équilibre pour le lédipasvir (n = 2 113), le sofosbuvir (n = 1 542) et le GS-331007 (n = 2 113) étaient respectivement de 7 290, 1 320 et 12 000 ng·h/mL. La C_{max} à l'équilibre pour le lédipasvir, le sofosbuvir et le GS-331007 était respectivement de 323, 618 et 707 ng/mL. L'ASC_{0-24} et la C_{max} du sofosbuvir et du GS-331007 étaient similaires chez les volontaires sains adultes et les patients infectés par le VHC. Par rapport aux sujets sains (n = 191), l'ASC_{0-24} et la C_{max} du lédipasvir étaient inférieures de 24 % et 32 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC. L'ASC du lédipasvir est proportionnelle à la dose dans une plage de doses allant de 3 à 100 mg. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont quasi-proportionnelles à la dose dans une plage de doses de 200 mg à 400 mg.

Effets de la prise de nourriture :

Par rapport à une prise à jeun, l'administration d'une dose unique de lédipasvir/sofosbuvir avec un repas à teneur modérée ou à teneur élevée en matières grasses a augmenté l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir d'un facteur 2 environ, mais n'a pas modifié significativement la C_{max} du sofosbuvir. Les expositions au GS-331007 et au lédipasvir n'ont pas été modifiées par ces deux types de repas. Harvoni peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution :

La liaison du lédipasvir aux protéines plasmatiques humaines est > 99,8 %. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [^{14}C]-lédipasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [^{14}C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,51 et 0,66.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [^{14}C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

Biotransformation :

In vitro, aucun métabolisme détectable du lédipasvir par les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 humains n'a été observé. Des éléments indiquant un métabolisme oxydatif lent dont le mécanisme n'est pas connu ont été observés. Après l'administration d'une dose unique de 90 mg de [^{14}C]-lédipasvir, l'exposition systémique était presque exclusivement due à la molécule mère (> 98 %). Le lédipasvir inchangé est également la principale forme retrouvée dans les fèces.

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. Le métabolite actif n'est pas détecté. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A humaine ou la carboxyl estérase 1, et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 *(histidine triad nucleotide-binding protein)* suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Dans le cas de l'association lédipasvir/sofosbuvir, le GS-331007 représente approximativement 85 % de l'exposition systémique totale.

Élimination :

Après l'administration d'une dose orale unique de 90 mg de [^{14}C]-lédipasvir, la récupération totale moyenne de la radioactivité [^{14}C] dans les fèces et les urines était de 87 %, la majeure partie de la radioactivité ayant été récupérée dans les fèces (86 %). Le lédipasvir sous forme inchangée excrété dans les fèces représentait en moyenne 70 % de la dose administrée et le métabolite oxydatif M19 représentait 2,2 % de la dose. Ces données semblent indiquer que la voie d'élimination principale du lédipasvir sous forme inchangée est l'excrétion biliaire, l'excrétion rénale étant une voie mineure (approximativement 1 %). La demi-vie terminale médiane du lédipasvir chez les volontaires sains après administration de lédipasvir/sofosbuvir à jeun était de 47 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans les urines, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces données montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007 avec une grande proportion excrétée de manière active. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration de lédipasvir/sofosbuvir étaient de 0,5 et 27 heures, respectivement.

Ni le lédipasvir, ni le sofosbuvir ne sont des substrats

des transporteurs hépatiques actifs, du transporteur de cations organiques (OCT) 1, du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou OATP1B3. Le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou l'OAT3, ou l'OCT2.

Effet potentiel *in vitro* de l'association lédipasvir/ sofosbuvir sur d'autres médicaments :

Aux concentrations atteintes dans la pratique clinique, le lédipasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques, dont l'OATP 1B1 ou 1B3, la BSEP, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, le transporteur MATE *(multidrug and toxic compound extrusion)* 1, la protéine de multi-résistance aux médicaments *(multidrug resistance protein,* MRP) 2 ou la MRP4. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1, et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, de l'OCT2 et de MATE1.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP ou uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Pharmacocinétique chez les populations particulières :

Origine ethnique et sexe :

Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due à l'origine ethnique pour le lédipasvir, le sofosbuvir ou le GS-331007. Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe pour le sofosbuvir ou le GS-331007. L'ASC et la C_{max} du lédipasvir ont été supérieures de 77 % et 58 %, respectivement, chez les femmes par rapport aux hommes. Cependant, la relation entre sexe et expositions au lédipasvir n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente.

Personnes âgées :

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la fourchette d'âge analysée (18-80 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédipasvir, au sofosbuvir ou au GS-331007. Les études cliniques de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont inclus 235 patients (8,6 % du nombre total de patients) âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault, ClCr médiane [limites] de 22 [17-29] mL/min). La pharmacocinétique du lédipasvir ne présentait aucune différence cliniquement significative entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ⩾ 50 et < 80 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²), l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, comparativement aux patients à fonction rénale normale, l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, *vs* supérieure de 60 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse. L'$ASC_{0\text{-}inf}$ du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose de sofosbuvir administrée. La sécurité d'emploi et l'efficacité du sofosbuvir n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou IRT.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du lédipasvir a été étudiée avec une dose unique de 90 mg de lédipasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT C). L'exposition plasmatique au lédipasvir (ASC_{inf}) était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et chez les patients témoins à fonction hépatique normale. L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au lédipasvir.

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l'$ASC_{0\text{-}24}$ du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'$ASC_{0\text{-}24}$ du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (y compris la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

Poids corporel :

Le poids corporel n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au sofosbuvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations. L'exposition au lédipasvir diminue lorsque le poids corporel est plus élevé, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Population pédiatrique :

Les expositions au lédipasvir, au sofosbuvir et au GS-331007 chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans ont été similaires à celles des adultes dans les études de phase 2/3 après l'administration de l'association lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg). La pharmacocinétique du lédipasvir, du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les enfants âgés de moins de 12 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lédipasvir :

Aucun organe cible de toxicité n'a été identifié dans les études menées chez le rat et le chien avec le lédipasvir à des expositions (ASC) approximativement 7 fois supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Le lédipasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micro-noyau de rat).

Le lédipasvir ne s'est pas révélé cancérogène lors de l'étude menée sur 6 mois chez la souris transgénique rasH2 à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 26 fois l'exposition observée chez l'être humain. Une étude de cancérogenèse chez le rat est en cours.

Le lédipasvir n'a pas eu d'effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité. Chez les rates, le nombre moyen de corps jaunes et de sites de nidation était légèrement réduit lors d'expositions maternelles 6 fois supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée. À la dose sans effet observable, l'exposition (ASC) au lédipasvir était près de 7 et 3 fois supérieure chez le mâle et la femelle, respectivement, à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le lédipasvir.

Dans une étude prénatale et post-natale chez le rat à une dose toxique pour la mère, la progéniture en développement a présenté une diminution moyenne de la masse corporelle et de la prise de poids à la suite d'une exposition *in utero* (par administration à la mère) et durant l'allaitement (via le lait maternel), avec un niveau d'exposition maternelle 4 fois supérieur à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Il n'y a eu aucun effet sur la survie, le développement physique et comportemental et les performances de reproduction de la progéniture à des expositions maternelles similaires à l'exposition observée chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Après administration à des rates allaitantes, le lédipasvir a été détecté dans le plasma des rats allaités, probablement en raison de l'excrétion du lédipasvir dans le lait.

Sofosbuvir :

Dans les études de toxicologie en administration répétée menées chez le rat et le chien, des doses élevées du mélange diastéréo-isomérique 1:1 ont eu des effets hépatiques (chien), cardiaques (rats), et gastro-intestinaux (chien). L'exposition au sofosbuvir dans les études menées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase. Cependant, l'exposition au métabolite principal, le GS-331007, à des doses provoquant des effets indésirables était 16 fois (rat) et 71 fois (chien) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de toxicité chronique à des expositions 5 fois (rat) et 16 fois (chien) supérieures à l'exposition clinique. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de cancérogenèse de 2 ans à des expositions 17 fois (souris) et 9 fois (rat) supérieures à l'exposition clinique.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micronoyau de souris).

Les études de cancérogenèse menées chez la souris et le rat n'ont pas révélé de potentiel cancérogène du sofosbuvir lorsqu'il était administré à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez la souris et 750 mg/kg/jour chez le rat. Dans ces études, l'exposition au GS-331007 était jusqu'à 17 fois (souris) et 9 fois (rat) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Le sofosbuvir ne s'est pas montré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofœtale, ni sur la fertilité chez le rat. Aucun effet sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture n'a été rapporté chez le rat. Dans les études menées chez le lapin, l'exposition au sofosbuvir était 6 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient approximativement 5 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.

Les produits dérivés du sofosbuvir traversent le placenta des rates gestantes et passent dans le lait des rates allaitantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

AMM EU /1/14/958/001 ; CIP 3400930000885 (2014, RCP rév 19.07.17).

Chez l'adulte : Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les indications thérapeutiques figurant dans l'autorisation de mise sur le marché.

Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités et la prise en charge de cette spécialité pharmaceutique sont subordonnés au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, et ce, uniquement pour les patients :

- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894050810 (comprimé) : 513,009 €.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

HAVLANE ®

loprazolam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 1 mg : Boîte de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Loprazolam méthane sulfonate monohydraté exprimé en loprazolam	1 mg

Excipients : silice colloïdale, amidon de maïs, cellulose, polyvidone, stéarate de magnésium, lactose.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'utilisation du loprazolam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 1 comprimé par jour.

La prise aura lieu immédiatement avant le coucher.

Durée :

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au loprazolam ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Tolérance pharmacologique :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : changement d'humeur, insomnie, céphalées, anxiété importante, agitation, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie et de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf Posologie/Mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7-8 heures).

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Risque en cas de prise concomitante de benzodiazépines avec les opioïdes :

La prise concomitante de benzodiazépines, y compris le loprazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante du loprazolam et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite, la durée de prise concomitante doit être la plus courte possible, et le patient doit être étroitement suivi concernant les signes de dépression respiratoire et de sédation (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

En raison de ses propriétés pharmacologiques, le loprazolam peut provoquer une somnolence et une altération de l'état de conscience, ce qui peut conduire à des chutes et par conséquent à des blessures sévères, notamment chez le sujet âgé.

Durée de traitement :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf Posologie/Mode d'administration).

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le loprazolam.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une attention particulière doit être portée aux personnes atteintes d'insuffisance hépatique pour éviter toute précipitation d'encéphalopathie.

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

Suicide, dépression épisode dépressif majeur :

Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicides chez les patients dépressifs ou non, traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le loprazolam. Le lien de causalité n'est pas établi.

Chez les personnes présentant un épisode dépressif majeur, les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage est augmenté lorsque le loprazolam est prescrit en association avec d'autres benzodiazépines comme les anxiolytiques ou les hypnotiques.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques ; autres hypnotiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Opioïdes : la prise concomitante de benzodiazépines, y compris le loprazolam et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant des benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de loprazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de loprazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par loprazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient :

Effets indésirables neuro-psychiatriques :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

- Troubles cognitifs tels qu'amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Confusion, baisse de vigilance, voire somnolence, chute (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Troubles de la parole.
- Modifications de la libido.
- Une dépression déjà existante peut se révéler lors de l'utilisation de benzodiazépines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables cutanés :

- Éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux :

- Hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables oculaires :

- Diplopie

Effets indésirables gastro-intestinaux :

- Nausée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05CD.

Le loprazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ_1 et BZ_2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption du loprazolam est rapide, avec un T_{max} atteint en 1 heure environ. La biodisponibilité est élevée, de l'ordre de 80 %.

Distribution :

La liaison aux protéines est de 80 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 8 heures environ. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en moins de 2 jours.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hématoencéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le faible pourcentage de loprazolam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre et de la demi-vie. Il importe de diminuer les doses.
- Insuffisant rénal : on note une augmentation de la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.

AMM 3400932487813 (1981, RCP rév 06.06.17).

Prix : 2,23 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

HAVRIX

vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM adultes à 1440 U/1 ml : Seringue préremplie de 1 ml, boîte unitaire.

Suspension injectable IM nourrissons et enfants à 720 U/0,5 ml : Seringue préremplie de 0,5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Suspension injectable à 1440 U/1 ml :	*p dose*
Virus de l'hépatite A, souche HM 175 (inactivé)(1)	1440 U(2)

Suspension injectable à 720 U/0,5 ml :	*p dose*
Virus de l'hépatite A, souche HM 175 (inactivé)(1)	720 U(2)

Excipients (communs) : hydroxyde d'aluminium (adjuvant), polysorbate 20, acides aminés, phosphate disodique, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, eau ppi.

(1) Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) ; adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,50 mg Al^{3+} pour 1 ml ; 0,25 mg Al^{3+} pour 0,5 ml).

(2) Unités mesurées selon la méthode interne du fabricant.

DC INDICATIONS

Havrix 1440 U/1 ml : ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A.

Havrix 720 U/0,5 ml : ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les sujets qui présentent un risque d'exposition au virus de l'hépatite A.

Les personnes devant bénéficier de la vaccination sont déterminées en fonction des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Adulte de plus de 15 ans (suspension injectable à 1440 U/1 ml) : la dose recommandée est de 1 ml pour chaque injection.
  Coût de l'injection : 24,53 €.
- Enfant à partir de 1 an et jusqu'à 15 ans (suspension injectable à 720 U/0,5ml) : la dose recommandée est de 0,5 ml pour chaque injection.
  Coût de l'injection : 16,26 €.

Le schéma vaccinal habituel comprend 1 dose suivie d'un rappel (1 dose) à administrer de préférence de 6 à 12 mois après la 1re injection. Cependant, cette 2e dose peut éventuellement être administrée de façon plus tardive : jusqu'à 5 ans après la 1re dose.

Les données disponibles suggèrent la persistance des anticorps anti-VHA à un niveau protecteur jusqu'à 10 ans après 2 doses d'Havrix.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, on administrera le vaccin dans la partie antéro-latérale de la cuisse.

Le vaccin ne sera pas administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant induire une réponse immunitaire plus faible.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée, et avec précaution, chez des patients à risque hémorragique grave.

Ne pas injecter par voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Infections fébriles sévères.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection de ce vaccin.
- En raison de l'utilisation de néomycine (moins de 10 nanogrammes pour la suspension injectable à 720 U/0,5 ml) au cours de la production, il est possible de retrouver cette substance à l'état de traces et il convient donc d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité à cet antibiotique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ne pas injecter par voie intraveineuse.
- Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.
- Chez des patients sous dialyse ou des sujets présentant une insuffisance du système immunitaire, il est possible que la vaccination induise des concentrations d'anticorps moins élevées. Chez de tels patients, des administrations répétées de vaccin seraient alors recommandées, en fonction de la réponse sérologique.

- Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié dans le cas où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Exceptionnellement, ce vaccin peut être administré par voie sous-cutanée, et avec précaution, chez des patients à risque hémorragique grave, par exemple hémophiles.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ce vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins.
Ce vaccin peut être administré simultanément, en deux sites séparés, avec le vaccin recombinant contre l'hépatite virale B obtenu par clonage et expression du gène viral dans les levures Saccharomyces cerevisiae sans que la réponse immunitaire à l'un ou l'autre des antigènes ne soit différente de celle obtenue lors d'une administration séparée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin contre l'hépatite A lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce vaccin pendant la grossesse, sauf en situation de risque de contamination important.
L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée pour la conduite de véhicules et pour l'utilisation de machines au regard des effets indésirables possibles tels que somnolence et sensations vertigineuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données issues de plus de 5300 sujets.
Les fréquences par dose sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Données des essais cliniques :

Infections et infestations :
- Peu fréquent : infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : perte d'appétit.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : irritabilité.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : somnolence.
- Peu fréquent : sensation vertigineuse.
- Rare : hypoesthésie, paresthésie.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhées, nausées, vomissements).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée.
- Rare : prurit.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : myalgies, raideur musculosquelettique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur et rougeur au site d'injection, fatigue.
- Fréquent : gonflement, malaise, fièvre (⩾ 37,5 °C), réaction au site d'injection (par exemple induration).
- Peu fréquent : syndrome pseudogrippal.
- Rare : frissons.

Données post-commercialisation :

- Affections du système immunitaire : anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes, et maladie sérique.
- Affections du système nerveux : convulsions.
- Affections vasculaires : vascularite.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème angioneurotique, urticaire, érythème polymorphe.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : arthralgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables rapportés après surdosage ont été similaires à ceux rapportés après administration d'une dose usuelle de vaccin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre l'hépatite A ; code ATC : J (anti-infectieux).
Vaccin préparé à partir de la souche HM 175 du virus de l'hépatite A cultivée sur cellules humaines diploïdes MRC5, purifié et inactivé.
Ce vaccin confère une immunité contre le virus de l'hépatite A (VHA), en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-VHA.
Dans des études cliniques où la cinétique de la réponse immunitaire a été étudiée, une séroconversion précoce et rapide a été démontrée chez les sujets immunocompétents après l'administration d'une dose unique d'Havrix :
- chez 79 % des sujets dès le 13^e^ jour,
- chez 86,3 % dès le 15^e^ jour,
- chez 95,2 % dès le 17^e^ jour,
- et chez 100 % dès le 19^e^ jour.

Il est à noter que ce délai est plus court que la période d'incubation moyenne du virus de l'hépatite A (4 semaines environ).
L'efficacité d'Havrix a été évaluée au cours de diverses épidémies communautaires (Alaska, Slovaquie, États-Unis, Royaume-Uni, Israël et Italie) durant lesquelles il a été montré que la vaccination avec Havrix pouvait contribuer à interrompre ces épidémies.
L'administration de la dose de rappel peut se faire dans les 5 ans si elle n'a pas été administrée 6 à 12 mois après la 1^re^ injection.
En effet, une étude comparant le taux d'anticorps après administration de la dose de rappel dans les 6 à 12 mois et dans les 5 ans suivant la 1^re^ injection, a montré un taux similaire d'anticorps.
La persistance des anticorps anti-VHA après vaccination n'est pas connue au-delà de 10 ans.
Les données disponibles suggèrent une stabilité des taux d'anticorps à un niveau protecteur d'anticorps (> 20 mUI/ml) après 10 ans.
Sur la base des données actuelles, chez les sujets ayant reçu deux doses de vaccin, il n'est pas justifié de leur administrer de nouvelles doses de rappel.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.
Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Bien agiter avant emploi pour mettre le vaccin en suspension.
Après agitation, le vaccin se présente comme une suspension blanche légèrement opaque. En cas de coloration anormale ou de présence de particules étrangères, le vaccin ne doit pas être utilisé.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933775155 (1994, RCP rév 08.06.12) 1440 U/1 ml.
3400934760457 (1998, RCP rév 20.01.16) 720 U/0,5 ml.
Prix : 23,51 € (1440 U/1 ml).
15,24 € (720 U/0,5 ml).
Remb Séc soc à 65 % pour les populations suivantes :
- patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques) ;
- patients atteints d'hépatopathies chroniques actives, notamment dues aux virus de l'hépatite B et C.

Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

HBVAXPRO ®

vaccin de l'hépatite B (ADNr)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (IM) à 5 µg (blanche, légèrement opaque) : Seringue préremplie de 0,5 ml (une dose) + 2 aiguilles, boîte unitaire.
Suspension injectable (IM) à 10 µg (blanche, légèrement opaque) : Seringue préremplie de 1 ml (une dose) + 2 aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 1 dose*
Antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B (AgHBs) *	5 µg
ou	10 µg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, borax, eau ppi.
Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde et de thiocyanate de potassium qui sont utilisés au cours du procédé de fabrication. Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
* Produit dans Saccharomyces cerevisiae (souche 2150-2-3) par la technique de l'ADN recombinant, adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,25 mg Al^+ pour la suspension à 5 µg ; 0,50 mg Al^+ pour la suspension à 10 µg).

DC INDICATIONS

HBVAXPRO est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B chez :
- les sujets de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans (dosage à 5 µg),
- les sujets à partir de l'âge de 16 ans (dosage à 10 µg), considérés à risque d'exposition au virus de l'hépatite B.

Les groupes à risque devant être immunisés sont déterminés sur la base des recommandations officielles.
On peut s'attendre à ce que la vaccination avec HBVAXPRO confère une protection également contre l'hépatite D puisque l'hépatite D (provoquée par l'agent delta) ne survient pas en l'absence d'hépatite B.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

HBVAXPRO 5 µg :
Sujet de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans : 1 dose (0,5 ml) pour chaque injection.
HBVAXPRO 10 µg :
Sujets de 16 ans et plus : 1 dose (1 ml) pour chaque injection.
Primovaccination :
Le schéma vaccinal doit inclure au moins 3 injections.
Deux schémas de primovaccination peuvent être recommandés :
- 0, 1, 6 mois : 2 injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'une 3^e^ dose 6 mois après la 1^re^ injection ;
- 0, 1, 2, 12 mois : 3 injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'une 4^e^ dose 12 mois après la 1^re^ injection.

Il est recommandé d'administrer le vaccin selon l'un des schémas indiqués. Les personnes recevant le schéma à intervalle court (0, 1, 2 mois) doivent recevoir une dose de rappel à 12 mois pour obtenir des taux élevés d'anticorps.
Rappel :
- Sujets immunocompétents : la nécessité d'une dose de rappel chez les sujets immunocompétents ayant bénéficié d'une primovaccination complète n'a pas été établie. Cependant, certains schémas de vaccination locaux comportent actuellement une recommandation pour une dose de rappel et ils doivent être respectés.
- Sujets immunodéprimés (ex : sujets dialysés, sujets transplantés, patients ayant le sida) : chez les sujets immunodéprimés vaccinés, des doses supplémentaires de vaccin doivent être recommandées si le titre d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-AgHBs) est inférieur à 10 UI/l.
- Revaccination des sujets non répondeurs :
  Quand des sujets non répondeurs après la primovaccination sont revaccinés, 15 à 25 % d'entre eux produisent une réponse en anticorps satisfaisante après l'administration d'une dose supplémentaire et 30 à 50 % après l'administration de 3 doses supplémentaires.
  Cependant, en raison de données insuffisantes de tolérance du vaccin hépatite B quand le nombre de doses administrées excède le nombre de doses recommandées, la revaccination des sujets ayant bénéficié d'une primovaccination complète n'est pas systématiquement recommandée. La revaccination doit être envisagée pour les sujets à haut risque, après avoir évalué les bénéfices de la vaccination et les risques potentiels d'augmentation d'effets secondaires locaux et généraux.

Recommandations spéciales :
HBVAXPRO 5 µg :
- Recommandations pour les nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B :
  - A la naissance, une injection d'immunoglobulines anti-hépatite B (dans les 24 heures).
  - La première injection de vaccin doit être pratiquée dans les 7 jours après la naissance. Elle peut être faite dès la naissance, au même moment que l'injection d'immunoglobulines anti-hépatite B, mais en un site d'injection séparé.
  - Les injections ultérieures de vaccin doivent être administrées conformément aux recommandations locales de vaccination.

HBVAXPRO 10 µg :
- Posologie chez les sujets de moins de 16 ans : HBVAXPRO 10 µg n'est pas indiqué dans cette sous-population pédiatrique.
- La posologie appropriée pour l'administration chez les sujets de la naissance à 15 ans est HBVAXPRO 5 µg.

HBVAXPRO 5 µg et 10 µg :
- Recommandations pour une exposition connue ou présumée au virus de l'hépatite B (par exemple piqûre avec une aiguille contaminée) :
  - Administration d'immunoglobulines anti-hépatite B dès que possible après l'exposition (dans les 24 heures).
  - L'injection d'une première dose de vaccin doit être pratiquée dans les 7 jours qui suivent l'exposition. Elle peut être faite au même moment que l'injection d'immunoglobulines anti-hépatite B, mais en un site d'injection séparé.
  - Un contrôle sérologique est également recommandé, avec les injections ultérieures du vaccin, si nécessaire (c'est-à-dire selon le statut sérologique du patient), pour une protection à court et long terme.
  - Chez les personnes non vaccinées ou incomplètement vaccinées, les injections supplémentaires doivent être faites selon les schémas de vaccination recommandés. Le schéma accéléré incluant la dose de rappel à 12 mois peut être proposé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire.
Ne pas administrer par voie intravasculaire.
Chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'injection se fera préférentiellement dans la partie antérolatérale de la cuisse.
Chez les enfants, les adolescents et les adultes, l'injection se fera de préférence dans le muscle deltoïde.
Exceptionnellement, ce vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez les patients présentant une thrombocytopénie ou des troubles hémorragiques.
Précautions à prendre avant manipulation ou administration du produit : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients, ou aux résidus à l'état de traces (par exemple formaldéhyde et thiocyanate de potassium) : cf Composition, Incompatibilités.
- La vaccination doit être reportée chez les sujets ayant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié devra toujours être disponible immédiatement, en raison des rares réactions anaphylactiques pouvant survenir après l'administration du vaccin.
Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde et de thiocyanate de potassium utilisés au cours de sa fabrication. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (cf Composition, Effets indésirables).
Des précautions d'emploi sont à prendre lors de la vaccination de sujets allergiques au latex puisque le bouchon du piston de la seringue et le protège-embout contiennent du caoutchouc en latex naturel sec pouvant causer des réactions allergiques.
Pour le suivi clinique ou biologique des sujets immunodéprimés ou des sujets ayant une exposition connue ou présumée au virus de l'hépatite B, cf Posologie/Mode d'administration.
Étant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que l'infection, non diagnostiquée, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination ne prévienne pas l'infection par le virus de l'hépatite B.
Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, de l'hépatite C, de l'hépatite E ou contre d'autres agents pathogènes connus pour infecter le foie.
La prescription chez une femme enceinte ou allaitante doit être faite avec prudence (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
HBVAXPRO 5 µg :
Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire (cf Effets indésirables). En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
HBVAXPRO 10 µg :
Certains facteurs peuvent diminuer la réponse immunitaire aux vaccins hépatite B. Ces facteurs incluent l'âge, le genre masculin, l'obésité, le tabac, la voie d'administration et certaines pathologies sous-jacentes. Un contrôle sérologique doit être envisagé chez les personnes pour qui il existe un risque de ne pas atteindre le seuil de séroprotection après primovaccination complète. Des doses supplémentaires peuvent être envisagées chez les personnes qui répondent peu ou pas à la vaccination.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ce vaccin peut être administré :
- Avec des immunoglobulines anti-hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.
- Afin de compléter une primovaccination ou être utilisé en rappel chez des sujets ayant reçu au préalable un autre vaccin contre l'hépatite B.
- En association avec d'autres vaccins en utilisant des sites d'injection séparés et des seringues différentes.

HBVAXPRO 5 µg :
L'administration concomitante de vaccin pneumococcique conjugué (Prevenar) avec un vaccin hépatite B en utilisant les schémas 0, 1, 6 mois et 0, 1, 2, 12 mois n'a pas été suffisamment étudiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FÉCONDITÉ :

HBVAXPRO n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de donnée clinique sur l'utilisation d'HBVAXPRO chez la femme enceinte. L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée que si le bénéfice est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de donnée clinique sur l'utilisation d'HBVAXPRO chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, il est attendu qu'HBVAXPRO n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquents sont des

réactions au site d'injection : douleur transitoire, érythème, induration.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après une large utilisation du vaccin.

Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

(Fréquent : > 1/100, < 1/10. Très rare : < 1/10 000.)

Effets indésirables	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Réactions locales (au site d'injection) : douleur transitoire, érythème, induration	Fréquent
Fatigue, fièvre, malaise, symptômes pseudogrippaux	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Thrombocytopénie, lymphadénopathie	Très rare
Affections du système immunitaire :	
Maladie sérique, anaphylaxie, périartérite noueuse	Très rare
Affections du système nerveux :	
Paresthésie, paralysie (y compris paralysie de Bell, paralysie faciale), neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, syndrome de Guillain-Barré), névrite (y compris névrite optique), myélite (y compris myélite transverse), encéphalite, maladie démyélinisante du système nerveux central, exacerbation de sclérose en plaques, sclérose en plaques, convulsions, céphalées, sensation vertigineuse, syncope	Très rare
Affections oculaires :	
Uvéite	Très rare
Affections vasculaires :	
Hypotension, vascularite	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Symptômes évocateurs de bronchospasme	Très rare
Affections gastro-intestinales :	
Vomissements, nausées, diarrhées, douleurs abdominales	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Rash, alopécie, prurit, urticaire, érythème polymorphe, angiœdème, eczéma	Très rare
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Arthralgies, arthrites, myalgies, douleur des extrémités	Très rare
Investigations :	
Élévation des enzymes hépatiques	Très rare

Autre population particulière (HBVAXPRO 5 µg) :

Apnée chez les grands prématurés (nés ⩽ 28 semaines de grossesse), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'administration d'HBVAXPRO à des doses plus importantes que celles recommandées ont été rapportés. En général, le profil de tolérance observé dans ces cas de surdosage est comparable à celui observé avec la dose recommandée d'HBVAXPRO.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-infectieux (code ATC : J07BC01).

Ce vaccin induit des anticorps spécifiques contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-AgHBs). Un titre d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-AgHBs) supérieur ou égal à 10 UI/l mesuré 1 à 2 mois après la dernière injection est corrélé à une protection vis-à-vis de l'infection due au virus de l'hépatite B.

Des études cliniques ont montré que 96 % des 1497 nourrissons, enfants, adolescents et adultes en bonne santé, qui avaient reçu 3 doses d'une précédente formulation du vaccin recombinant hépatite B de Merck, ont développé un taux protecteur d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (⩾ 10 UI/l).

HBVAXPRO 5 µg :

Dans deux études cliniques chez le nourrisson, utilisant différents schémas de vaccination et avec différentes administrations concomitantes, la proportion de nourrissons ayant développé des taux protecteurs d'anticorps étaient de 97,5 % et 97,2 % avec des moyennes géométriques des titres de 214 et 297 UI/l respectivement.

L'effet protecteur d'une dose d'immunoglobulines antihépatite B administrée à la naissance suivie de 3 injections d'une précédente formulation du vaccin recombinant hépatite B de Merck a été démontré chez les nouveau-nés de mères porteuses à la fois de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) et de l'antigène e du virus de l'hépatite B (AgHBe). Parmi 130 nouveau-nés vaccinés, l'efficacité estimée de la prévention de l'hépatite virale B chronique était de 95 % comparée au taux d'infection relevé dans le groupe contrôle (nouveau-nés non vaccinés).

HBVAXPRO 10 µg :

Dans deux études cliniques chez le grand adolescent et l'adulte, 95,6-97,5 % des sujets vaccinés ont développé des taux protecteurs d'anticorps, avec des moyennes géométriques des titres de 535-793 UI/l.

HBVAXPRO 5 µg et 10 µg :

La durée de l'effet protecteur d'une précédente formulation du vaccin recombinant hépatite B de Merck chez les sujets en bonne santé est inconnue, cependant le suivi pendant 5 à 9 ans d'environ 3000 sujets à haut risque qui avaient reçu un vaccin similaire d'origine plasmatique n'a mis en évidence aucun cas clinique d'hépatite B.

De plus, la persistance de la mémoire immunologique induite par le vaccin vis-à-vis de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) a été démontrée : une réponse anamnestique en anticorps est apparue après une dose de rappel d'une précédente formulation du vaccin recombinant hépatite B de Merck. Comme avec les autres vaccins hépatite B, la durée de la protection chez les personnes saines vaccinées n'est pas connue à ce jour. La nécessité d'une dose de rappel d'HBVAXPRO n'est pas encore définie, en dehors de la dose de rappel à 12 mois nécessaire après le schéma à intervalle court 0, 1, 2.

Risque réduit de cancer primitif du foie : Le cancer primitif du foie est une complication grave de l'infection par le virus de l'hépatite B. Des études ont démontré le lien entre une infection chronique par le virus de l'hépatite B et le cancer primitif du foie, et 80 % des cancers primitifs du foie sont provoqués par une infection par le virus de l'hépatite B. Le vaccin de l'hépatite B a été reconnu comme le premier vaccin anticancéreux car il prévient l'apparition du cancer primitif du foie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de reproduction animale n'ont pas été conduites avec ce vaccin.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence l'apparition d'un précipité ou un changement de coloration avant administration. Si ces conditions existent, le produit ne doit pas être administré.

Avant emploi, la seringue doit être bien agitée.

Tenir le corps de la seringue et fixer l'aiguille en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée solidement à la seringue.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/01/183/024 ; CIP 3400936924291 (RCP rév 06.05.14) 5 µg.
EU /1/01/183/028 ; CIP 3400936924642 (RCP rév 06.05.14) 10 µg.

Prix : 8,84 € (suspension injectable à 5 µg).
16,13 € (suspension injectable à 10 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

HEC®

phénazone, hamamélis, acide tannique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade pour application cutanée et nasale : Tube de 25 g.

COMPOSITION	*p tube*
Phénazone (DCI)	187,5 mg
Hamamélis, extrait fluide	187,5 mg
Acide tannique	3,125 g

Excipients : baume du Pérou, pectine, eau purifiée, graisse de laine (lanoline), dibéhénate de glycérol, triglycérides à chaîne moyenne (Labrafac CC).

DC INDICATIONS

Dermatologie :
Traitement local d'appoint des brûlures superficielles de faible étendue.
Rhinologie :
Traitement local d'appoint au cours des épistaxis.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dermatologie : 1 ou 2 applications par jour.
Rhinologie : En imprégnation de mèches nasales.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants de la pommade, notamment aux pyrazolés, au baume du Pérou, à la graisse de laine (ou lanoline).
- Lésions infectées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les spécialités contenant de la phénazone sont susceptibles d'entraîner une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD. Par principe, l'utilisation doit donc prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si l'utilisation de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Ce médicament contient du baume du Pérou et de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple : eczéma).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe aucune donnée chez l'homme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation :

- Réactions d'irritation locales à type de sensation de brûlure, éternuement, écoulement nasal, congestion nasale.
- Réactions allergiques à type d'eczéma de contact, urticaire, érythème polymorphe, œdème de Quincke ou réaction anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'application de trop fortes doses risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables. En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations nasales (R : système respiratoire ; code ATC : R01AX30).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Dévisser le bouchon, le revisser retourné à fond afin de percer l'opercule avec le picot du bouchon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930470312 (1997, RCP rév 20.08.14).
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

HÉLICIDINE® 10 % sans sucre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 10 % édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide : Flacons de 125 ml et de 250 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Hélicidine	10 ml

Excipients : gomme xanthane, saccharine sodique, maltitol liquide, arôme framboise, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle, sorbate de potassium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Adulte : 2 cuillères à soupe 3 fois par jour.
Enfant : 2 ml/kg/jour répartis en 3 prises, soit :

- Enfant de 25 à 50 kg (environ 8 à 15 ans) : 3 à 5 cuillères à soupe par jour.
- Enfant de 15 à 25 kg (environ 4 à 8 ans) : 1 cuillère à soupe 3 fois par jour.
- Enfant de 12 à 15 kg (environ 30 mois à 4 ans) : 2 cuillères à café 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants (notamment au parahydroxybenzoate de méthyle et propyle sodique et autres sels de parahydroxybenzoates).
- Nourrisson (moins de 2 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou en cas de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

L'hélicidine peut induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Elle ne doit donc pas être utilisée chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) ; il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de surencombrement bronchique, notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun signe spécifique n'a été observé lors de la description de cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussif d'action périphérique (R : système respiratoire).

L'hélicidine est une mucoglycoprotéine extraite d'Helix pomatia L.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.
Après ouverture : Se conserve pendant 6 mois à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922385563 (2012, RCP rév 31.07.12) fl 125 ml.
3400922385624 (2012, RCP rév 31.07.12) fl 250 ml.

Prix : 1,69 € (flacon de 125 ml).
2,81 € (flacon de 250 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

Helicobacter Test INFAI®

^{13}C - urée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 75 mg :* Kit** comprenant 1 pot de 10 ml et, notamment, des tubes de prélèvement pour la conservation et le transport des échantillons respiratoires.

Poudre pour solution buvable à 45 mg enfant (3 à 11 ans) :* Kit** comprenant 1 pot de 10 ml et, notamment, des tubes de prélèvement pour la conservation et le transport des échantillons respiratoires.

* Après reconstitution, la solution est claire et incolore.
** Ces kits comprennent également une paille, une feuille de documentation, une notice et des étiquettes.

COMPOSITION	*p pot*
^{13}C - urée	75 mg
ou	45 mg

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostic uniquement.

Poudre pour solution buvable à 75 mg :

Helicobacter Test INFAI peut être utilisé pour le diagnostic *in vivo* d'infection gastroduodénale à *Helicobacter pylori* chez les adultes et les adolescents susceptibles de souffrir d'un ulcère peptique.

Poudre pour solution buvable à 45 mg :

Helicobacter Test INFAI pour les enfants âgés de 3 à 11 ans peut être utilisé pour le diagnostic *in vivo* de l'infection gastroduodénale à *Helicobacter pylori :*

- pour évaluer l'efficacité du traitement d'éradication,
- ou lorsque des examens invasifs ne peuvent pas être pratiqués,
- ou lorsque des résultats des examens invasifs sont discordants.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé sous supervision médicale appropriée.

Helicobacter Test INFAI est un test respiratoire à administration unique.

POSOLOGIE :

- Poudre pour solution buvable à 75 mg : la posologie pour les adultes et les adolescents à partir de l'âge de 12 ans est de un pot de 75 mg.
- Poudre pour solution buvable à 45 mg : la posologie pour les enfants âgés entre 3 et 11 ans est de un pot de 45 mg.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Poudre pour solution buvable à 75 mg : pour effectuer le test, le patient doit avaler 200 ml de pur jus d'orange (100 % concentré) ou 1 g d'acide citrique dilué dans 200 ml d'eau, comme repas d'épreuve avant le test, et de l'eau du robinet (utilisée pour dissoudre la ^{13}C-urée).
- Poudre pour solution buvable à 45 mg : pour effectuer le test, le patient doit avaler 100 ml de pur jus d'orange (100 % concentré), comme repas d'épreuve avant le test, et de l'eau du robinet (utilisée pour dissoudre la ^{13}C-urée).

Le patient doit être à jeun pendant plus de 6 heures, de préférence pendant la nuit. Le test dure environ 40 minutes.

Si le test doit être répété, il ne doit pas l'être avant le lendemain.

L'éradication d'*Helicobacter pylori* pourrait donner des résultats faussement négatifs. C'est pourquoi le test ne doit être effectué qu'après une durée minimale de 4 semaines sans traitement antibactérien systémique ainsi qu'au terme de 2 semaines après la dernière dose d'agents antisécrétoires acides. Ces deux traitements pourraient interférer sur la présence d'*Helicobacter pylori.* Cela est particulièrement important après le traitement d'éradication d'*Helicobacter.*

Il est important de suivre convenablement les instructions pour l'utilisation décrites dans la rubrique Modalités manipulation/élimination sans quoi la validité du résultat sera incertaine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Le test ne doit pas être effectué chez les patients ayant eu ou soupçonnés d'avoir une infection gastrique ou gastrite atrophique qui pourrait interférer avec le test respiratoire à l'urée.

Se référer à la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Un test positif seul ne constitue pas une indication de traitement d'éradication. Un diagnostic différentiel avec des méthodes endoscopiques invasives pourrait s'avérer nécessaire en vue de déceler la présence d'autres pathologies telles qu'un ulcère, une gastrite auto-immune et des tumeurs malignes.
- Poudre pour solution buvable à 75 mg : il n'existe pas de données suffisantes quant à la fiabilité de Helicobacter Test INFAI pour recommander son utilisation chez les patients ayant subi une gastrectomie et chez les patients âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants de plus de 3 ans, le test INFAI Helicobacter pour âges 3 à 11 ans est disponible.
- Poudre pour solution buvable à 45 mg : il n'existe pas de données suffisantes quant à la fiabilité de Helicobacter Test INFAI pour les enfants âgés de 3 à 11 ans pour recommander son utilisation chez les patients ayant subi une gastrectomie.
- Dans des cas particuliers de gastrite-A (gastrite atrophique), le test respiratoire peut donner des résultats faussement positifs, par conséquent d'autres tests peuvent être requis pour confirmer la présence d'*Helicobacter pylori.*
- En cas de vomissements pendant le déroulement du test nécessitant la répétition de celui-ci, ce dernier devra être effectué à jeun mais pas avant le lendemain, comme précisé en Posologie/Mode d'administration.

DC INTERACTIONS

Helicobacter Test INFAI pourra être affecté par tous les traitements interférant avec *Helicobacter pylori* ou l'activité de l'uréase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Poudre pour solution buvable à 75 mg :

Rien ne laisse présager d'une quelconque nocivité de ce test durant la grossesse ou l'allaitement.

Il est recommandé de tenir compte de la notice d'information des traitements d'éradication pour leur administration pendant la grossesse ou l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Helicobacter Test INFAI n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet connu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage n'est à craindre puisqu'il n'est délivré que 45 mg, chez l'enfant de 3 à 11 ans, ou 75 mg, chez les patients à partir de 12 ans, de ^{13}C-urée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents diagnostiques (code ATC : V04CX).

Aucune activité pharmacologique n'a été décrite pour la quantité de 45 mg ou de 75 mg de ^{13}C-urée administrée par prise au cours du test respiratoire.

Après administration orale, l'urée marquée atteint la muqueuse gastrique. En présence d'*Helicobacter pylori,* la ^{13}C-urée est métabolisée par l'uréase de *Helicobacter pylori* selon la réaction :

$$2\,H_2N(^{13}CO)NH_2 + 2\,H_2O \xrightarrow{\text{Enzyme uréase}} 4NH_3 + 2\,^{13}CO_2$$

Le dioxyde de carbone diffuse au travers des vaisseaux sanguins. Puis il est transporté sous forme de bicarbonate jusqu'au poumon et éliminé sous forme de $^{13}CO_2$ avec l'air exhalé.

En présence de l'uréase bactérienne, la proportion des carbones isotopes $^{13}C/^{12}C$ est modifiée de manière significative. La quantité de $^{13}CO_2$ dans les échantillons respiratoires est déterminée par spectrométrie de masse (IRMS) et exprimée par la différence absolue (la valeur $\Delta\delta$) entre la valeur à 00 minute et celle à 30 minutes.

L'uréase est produite dans l'estomac, uniquement par *Helicobacter pylori.* Les autres bactéries productrices d'uréase sont rarement présentes dans la flore gastrique.

Le point limite permettant de distinguer les tests négatifs et les tests positifs à *Helicobacter pylori* est déterminé par une valeur de $\Delta\delta$ de 4 ‰, ce qui signifie qu'il y a une infection quand la valeur de $\Delta\delta$ est supérieure à 4 ‰. Par rapport aux diagnostics biopsiques d'une infection à *Helicobacter pylori,* la sensibilité du test respiratoire, lors d'études cliniques sur 457 patients adultes (poudre pour solution buvable à 75 mg) a atteint 96,5 % à 97,9 % (95 %-CI : 94,05 %-99,72 %) et sa spécificité 96,7 % à 100 % (95 %-CI : 94,17 %-103,63 %), tandis que lors d'études cliniques sur 93 adolescents entre 12 et 17 ans, la sensibilité du test respiratoire a atteint 97,7 % (90 %-CI : 91,3 %) et sa spécificité 96,0 % (90 %-CI : 89,7 %), et lors d'une étude clinique sur 168 patients entre 3 et 11 ans (poudre pour solution buvable à 45 mg), la sensibilité a atteint 98,4 % (90 %-CI : $\geqslant$ 93,9 %) et la spécificité 98,1 % (90 %-CI : $\geqslant$ 95,1 %).

En l'absence d'uréase bactérienne, la quantité totale de l'urée administrée, après absorption par le tractus gastro-intestinal, sera métabolisée comme l'urée endogène. L'ammoniaque qui est libérée, comme décrit ci-dessus, par l'hydrolyse bactérienne est incorporée dans le métabolisme sous forme de NH_4^+.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La ^{13}C-urée, administrée oralement, est métabolisée en dioxyde de carbone et ammoniaque ou intégrée dans le cycle endogène de l'urée. Toute augmentation du $^{13}CO_2$ sera mesurée par analyse isotopique.

L'absorption et la distribution du $^{13}CO_2$ sont plus rapides que l'action de l'uréase. Ainsi, le clivage de la ^{13}C-urée par l'uréase d'*Helicobacter pylori* est l'étape limitante du processus complet.

Il n'y a que chez les patients positifs à *Helicobacter pylori* que l'administration de 45 mg (enfants de 3 à 11 ans) ou 75 mg (adultes et adolescents à partir de 12 ans) d'urée marquée provoque une augmentation significative du $^{13}CO_2$ dans l'échantillon respiratoire, dans les 30 premières minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas de préoccupations relativement à l'utilisation clinique du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

1. Le test doit être effectué en présence d'une personne qualifiée.
2. Les données de chaque patient devront être recueillies à l'aide de la feuille d'information fournie. Il est recommandé de pratiquer le test chez le patient en position de repos.
3. Le test débute par le recueil d'échantillons pour déterminer la valeur de l'état basal (valeur 00-minute).
   - Prendre la paille et les tubes de prélèvement portant l'étiquette : « Temps de prélèvement (valeur 00-minute) » et les retirer du kit de test.
   - Retirer le bouchon d'un des tubes de prélèvement et placer la paille préalablement déballée dans le tube.
   - Puis souffler doucement dans le tube jusqu'à ce que la surface intérieure du tube soit embuée.
   - Tout en continuant à souffler, retirer la paille et refermer immédiatement le tube avec son bouchon (si le tube reste ouvert plus de 30 secondes, le résultat du test peut être faussé).
   - Tenir le tube en position verticale et coller l'étiquette code-barre intitulée « valeur 00-minute » autour du tube, de sorte que les lignes du code-barre soient horizontales.
4. Remplir le second tube de prélèvement (étiquette : « Temps de prélèvement : valeur 00-minute ») en procédant de la même façon.
5. Puis boire sans attendre les 200 ml de jus d'orange (100 % concentré) ou 1 g d'acide citrique dilué dans 200 ml d'eau [solution buvable à 75 mg] ou les 100 ml de jus d'orange (100 % concentré) [solution buvable à 45 mg].
6. Ensuite préparer la solution du test de la manière suivante :
   - Retirer le pot étiqueté « Poudre de ^{13}C-urée » du kit de test, l'ouvrir et le remplir aux ¾ d'eau du robinet.
   - Fermer le pot et l'agiter soigneusement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Verser le contenu dans un verre.
   - Remplir le pot de poudre de ^{13}C-urée à ras bord d'eau du robinet une deuxième et une troisième fois puis verser le contenu dans le verre (le volume total d'eau du robinet devrait être d'environ 30 ml).
7. La solution de test ainsi préparée doit être bue immédiatement par le patient, et l'heure de l'absorption doit être notée.
8. Trente minutes après avoir pris la solution test (point 7), recueillir les échantillons « valeur 30-minutes » dans les deux tubes de prélèvement se trouvant encore dans le kit de test (étiquette : « Temps de prélèvement valeur 30-minutes »), comme décrit aux points 3 et 4. Utiliser, pour ces échantillons, les étiquettes code-barre intitulées « valeur 30-minutes ».
9. Placer l'étiquette code-barre correspondante sur la feuille de documentation patient, puis fermer le paquet à l'aide de l'autocollant.
10. Les tubes de prélèvement contenant les échantillons doivent être envoyés dans l'emballage d'origine à un laboratoire qualifié pour analyse.

Analyse des échantillons respiratoires et spécifications du test destinée aux laboratoires :

Les échantillons respiratoires recueillis dans les tubes de prélèvement en verre ou en plastique de 10 ml sont analysés par la proportion isotopique par spectrométrie de masse (IRMS).

L'analyse de la proportion de $^{13}C/^{12}C$ dans le gaz carbonique fait partie du kit pour diagnostic Helicobacter Test INFAI. L'exactitude du test est intimement liée à la qualité de l'analyse respiratoire.

Les spécifications des paramètres du spectromètre de masse, telles que la linéarité, la stabilité (précision du gaz de référence) et la précision des mesures sont essentielles pour l'exactitude du système.

Il est nécessaire de s'assurer que l'analyse est effectuée par des laboratoires qualifiés.

La méthode validée pour cette utilisation est la suivante :

Préparation de l'échantillon pour IRMS :

Pour déterminer la proportion $^{13}C/^{12}C$ du gaz carbonique de la respiration par spectrométrie de masse, le gaz carbonique doit être isolé de l'échantillon respiratoire et introduit dans le spectromètre de masse. Le système de préparation automatique pour les spectromètres de masse isotopiques utilisé pour l'analyse du test respiratoire est basé sur une technique de séparation par chromatographie gazeuse à flux continu.

L'eau est extraite de l'échantillon à l'aide d'un piège à eau Nafion ou par le système de préparation de chromatographie gazeuse qui sépare chaque gaz dans une colonne de chromatographie gazeuse avec l'Hélium comme éluant. En passant dans la colonne, tous les types de gaz respiratoires sont détectés par un détecteur ionique. La fraction de gaz carbonique, identifiée par son temps de rétention caractéristique, est introduite dans le spectromètre de masse.

Analyse par spectrométrie de masse :

Pour analyser le gaz carbonique isolé de l'échantillon, sa molécule doit être ionisée, mise en faisceau, accélérée par un champ électrique, déviée par un champ magnétique et finalement détectée. Ces cinq étapes s'effectuent dans l'analyseur d'un spectromètre de masse qui est constitué de trois parties séparées : la source, le tube et le collecteur. L'ionisation, la formation du faisceau et la détection se font dans le collecteur.

Introduction de l'échantillon :

Il existe, pour introduire le gaz carbonique dans l'analyseur, plusieurs systèmes d'introduction. Pour l'analyse du test respiratoire, l'équilibrage individuel du gaz carbonique de l'échantillon à un gaz de référence standard est essentiel. Cela assure une grande exactitude à ce système, lorsque le calcul du contenu isotopique du gaz carbonique est fait par rapport à un standard indépendant.

Spécifications pour la détermination de la proportion $^{13}C/^{12}C$:

Le concept du test respiratoire est basé sur l'administration d'urée spécifiquement étiquetée ^{13}C dont le métabolisme est suivi en mesurant le $^{13}CO_2$ dans les gaz respiratoires expirés.

Le spectromètre de masse doit être capable de :

- Plusieurs analyses répétées : minimum de 3 analyses répétées sur le même échantillon pendant l'opération.
- Sécurité d'accès : stockage des paramètres opératoires et des résultats avec accès protégé pour éviter des manipulations ultérieures.
- Ajustement : proportion de $^{13}C/^{12}C$ en rapport avec le PDB (Pee Dee Beliminate).
- Boucle d'échantillon : < 200 µl.

Les tests pour vérifier les spécifications sont la linéarité, la stabilité (précision du gaz de référence) et la précision des mesures.

Tous les spectromètres de masse pour analyse de la respiration doivent répondre aux spécifications suivantes :

- Linéarité : $\leqslant$ 0,5 ‰ pour des échantillons respiratoires dont la concentration en CO_2 varie entre 1 % et 7 %.
- Stabilité : $\leqslant$ 0,2 ‰ sur 10 impulsions consécutives.
- Précision de mesure : $\leqslant$ 0,3 ‰ pour ^{13}C en abondance naturelle en utilisant un tube de respiration de 10 ml avec une concentration de 3 % de CO_2 respiratoire.

Il y a infection à *Helicobacter pylori* si la différence entre la proportion de $^{13}C/^{12}C$ à l'état basal et celle à 30 minutes est supérieure à 4 ‰.

Les autres méthodes correctement validées peuvent être utilisées par des laboratoires objectivement qualifiés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/97/045/001 ; CIP 3400934839504 (RCP rév 22.04.15) 75 mg, 1 kit avec tubes.
EU /1/97/045/003 ; CIP 3400938308600 (RCP rév 22.04.15) 45 mg, 1 kit avec tubes.

Prix : 33,42 € (1 kit 75 mg avec tubes).
26,08 € (1 kit 45 mg avec tubes).

Remb Séc soc à 65 %.

Collect (1 kit 75 mg avec tubes, 1 kit 45 mg).

Titulaire de l'AMM : INFAI, Institut für biomedizinische Analytik & NMR-Imaging GmbH, Universitätsstraβe 142, D-44799 Bochum, Allemagne.

Exploitant :

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

HELMINTOX ® 125 mg Gé
HELMINTOX ® 250 mg
HELMINTOX ® 125 mg/2,5 ml Gé

pyrantel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 125 mg (saumon) : Boîte de 6, sous plaquette thermoformée.

Comprimé pelliculé sécable à 250 mg (saumon) : Boîte de 3, sous plaquette thermoformée.

Suspension buvable à 125 mg/2,5 ml (jaune) : Flacon de 15 ml, avec cuillère-mesure (6 cuillères-mesures de 2,5 ml).

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Pyrantel (DCI)	125 mg
ou	250 mg

(sous forme d'embonate : 360,5 mg/cp 125 mg ; 721 mg/cp 250 mg)

Excipients (communs) : amidon de maïs prégélatinisé, povidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Sepifilm 002 (hypromellose, cellulose microcristalline, monostéarate de macrogol 400), Sepisperse AP3065 jaune (propylèneglycol, hypromellose, dioxyde de titane, laque aluminique de jaune orangé S [E 110]).

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E110).

Suspension buvable :	*p c mes*
Pyrantel (DCI)	125 mg

(sous forme d'embonate : 360,5 mg/c mes)

Excipients : sorbitol liquide cristallisable, glycérol, polysorbate 80, lécithine de soja, povidone, acide citrique anhydre, benzoate de sodium, émulsion de silicone, arôme cassis/caramel, silicate d'aluminium et de magnésium, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC INDICATIONS

- Oxyurose.
- Ascaridiose.
- Ankylostomiase.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Les comprimés sont réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. Chez l'enfant de moins de 6 ans, la forme suspension buvable est plus adaptée.

La dose peut être absorbée sans horaire particulier et aucune purgation ou mise à jeun n'est nécessaire avant la prise.

Oxyurose et ascaridiose :

La posologie usuelle est de 10 mg/kg à 12 mg/kg en prise unique, soit :

- Enfant : 1 cuillère-mesure par 10 kg de poids ou 1 comprimé à 125 mg par 10 kg de poids ou 1 comprimé à 250 mg par 20 kg de poids, en une seule prise.
- Adulte de moins de 75 kg : 6 cuillères-mesures ou 6 comprimés à 125 mg ou 3 comprimés à 250 mg, en une seule prise.
- Adulte de plus de 75 kg : 8 cuillères-mesures ou 8 comprimés à 125 mg ou 4 comprimés à 250 mg, en une seule prise.

Dans l'oxyurose : en vue d'une éradication parasitaire définitive, imposer des mesures d'hygiène rigoureuses et traiter également l'entourage. Pour éviter une autoréinfestation, prescrire une deuxième prise, 3 semaines après la prise initiale.

Ankylostomiase :

Dans les zones d'endémie, en cas d'infestation par *Necator americanus*, ou en cas d'infestation sévère par *Ankylostoma duodenale*, la posologie est de 20 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises) pendant 2 à 3 jours.

Soit :

- chez l'enfant : 2 cuillères-mesures par 10 kg de poids ou 2 comprimés à 125 mg par 10 kg de poids ou 1 comprimé à 250 mg par 20 kg de poids, par jour.
- chez l'adulte de moins de 75 kg : 12 cuillères-mesures ou 12 comprimés à 125 mg ou 6 comprimés à 250 mg, par jour.

- chez l'adulte de plus de 75 kg : 16 cuillères-mesures ou 16 comprimés à 125 mg ou 8 comprimés à 250 mg, par jour.

En cas d'infestation légère par *Ankylostoma duodenale* (ce qui est généralement le cas en dehors des zones d'endémie), une dose de 10 mg/kg en une seule prise peut suffire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'insuffisance hépatique, réduire les doses.
Oxyurose : pour empêcher la réinfestation, des mesures d'hygiène rigoureuses seront recommandées aux sujets traités : toilette quotidienne de la région anale, brossage des ongles plusieurs fois par jour. Chez l'enfant, couper les ongles très court. Changer régulièrement les sous-vêtements et vêtements de nuit, empêcher le sujet de se gratter.
Traiter tous les membres de la famille en même temps, car il est fréquent que l'infestation soit asymptomatique.
Comprimés à 125 mg et à 250 mg : ces médicaments contiennent un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E 110), et peuvent provoquer des réactions allergiques.
Suspension buvable à 125 mg/2,5 ml : ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au pyrantel est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament durant la grossesse ne devra être envisagée que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'étude, à éviter pendant l'allaitement, sauf en cas de stricte nécessité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rarement : troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), augmentation faible et transitoire des transaminases.
- Exceptionnellement : céphalées, vertiges, asthénie, rash cutané, troubles du sommeil.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Du fait de son faible taux d'absorption, les concentrations plasmatiques sont peu élevées. Un surdosage, même important, n'entraîne en général que quelques troubles digestifs et quelques troubles transitoires du système nerveux central (fatigue, vertiges, céphalées) et parfois une augmentation des transaminases hépatiques (ASAT). On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le lavage gastrique précoce est recommandé, de même la surveillance des fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antihelminthique (P : parasitologie).
Le pyrantel est un antihelminthique. Il est actif sur *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ankylostoma duodenale* et *Necator americanus*. Le pyrantel agit par blocage neuromusculaire, paralysant les helminthes et permettant leur expulsion dans le courant fécal, par péristaltisme. Le pyrantel est actif à la fois sur les formes matures et immatures des helminthes sensibles. Les larves de vers en migration dans les tissus ne sont pas atteintes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption digestive est très faible. Après administration orale, les taux plasmatiques en pyrantel sont minimes (0,05 à 0,13 µg/ml) et sont atteints en 1 à 3 heures. Plus de 50 pour cent du produit sont excrétés inchangés dans les selles. Moins de 7 pour cent sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites. Le produit ne colore pas les selles en rouge.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation (comprimés et suspension buvable) :
3 ans.
Comprimé :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution buvable :
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933056452 (1988, RCP rév 13.10.11) cp 125 mg.
3400933056391 (1988, RCP rév 23.08.11) cp 250 mg.
3400933056223 (1988, RCP rév 02.09.16) susp buv.
Prix : 1,18 € (6 comprimés à 125 mg).
1,61 € (3 comprimés à 250 mg).
1,33 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Produits non commercialisés en France métropolitaine.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

HEMANGIOL ®
propranolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 3,75 mg/ml (limpide, incolore à légèrement jaune, odeur fruitée) : Flacon de 120 ml, avec capsule à vis sécurité enfant et seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base.

COMPOSITION *p ml*

Propranolol (DCI) .... 3,75 mg
(sous forme de chlorhydrate de propranolol : 4,28 mg)
Excipients : hydroxyéthylcellulose, saccharine sodique, arôme fraise (contient du propylène glycol), arôme vanille (contient du propylène glycol), acide citrique monohydraté, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Hemangiol est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :
- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel.
- Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples.
- Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des hémangiomes infantiles, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles.
POSOLOGIE :
La posologie est exprimée en propranolol base.
La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour, répartie en deux prises séparées de 0,5 mg/kg. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante : 1 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 2 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 3 mg/kg/jour en dose d'entretien.
La dose thérapeutique est de 3 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées de 1,5 mg/kg, le matin et en fin d'après-midi, avec un intervalle d'au moins 9 heures entre deux prises. Le médicament doit être pris pendant ou juste après un repas.
Si l'enfant ne mange pas ou vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose.
Si l'enfant recrache une dose ou ne prend pas tout le médicament, il convient de ne pas lui administrer une autre dose et d'attendre la dose suivante prévue.
Au cours de la phase de titration, chaque augmentation posologique doit être réalisée sous surveillance médicale dans les mêmes conditions que pour l'administration de la dose initiale. Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant.
Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un réajustement de la posologie doivent être effectués au moins une fois par mois.
Durée du traitement :
Hemangiol doit être administré pendant une période de 6 mois.
L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la dose.
Chez la minorité de patients qui présentent une rechute des symptômes après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être réintroduit dans les mêmes conditions avec une réponse satisfaisante.
Populations particulières :
- En l'absence de données d'efficacité clinique et de sécurité, Hemangiol ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 5 semaines.
  Il n'y a pas de données d'efficacité et de sécurité dans les essais cliniques menés avec Hemangiol permettant de recommander l'instauration d'un traitement par Hemangiol chez l'enfant âgé de plus de 5 mois.
- Enfants insuffisants hépatiques ou rénaux :
  En l'absence de données, l'administration du produit n'est pas recommandée chez l'enfant insuffisant hépatique ou rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Hemangiol doit être administré pendant ou juste après un repas afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Il doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base fournie avec le flacon de solution buvable (voir les instructions d'utilisation à la rubrique 3 de la notice).
Le flacon ne doit pas être agité avant utilisation.
Si nécessaire, le médicament peut être dilué dans une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant. Ne pas verser le produit dans un biberon plein.
Le mélange peut être effectué avec une cuillerée à café (environ 5 ml) de lait pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg ou avec une cuillerée à soupe (environ 15 ml) de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg et administré dans un biberon. Le mélange doit être utilisé dans un délai de 2 heures.
Hemangiol et le repas doivent être donnés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Prématuré n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines (l'âge corrigé étant calculé en soustrayant le nombre de semaines de prématurité de l'âge réel).
- Nouveau-né allaité par sa mère traitée par des médicaments contre-indiqués avec le propranolol.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme ou antécédent de bronchospasme.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie au-dessous des limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/min)	100	90	80

- Hypotension artérielle au-dessous des limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Pression artérielle (mm Hg)	65/45	70/50	80/55

- Choc cardiogénique.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement.
- Angor de Prinzmetal.
- Troubles artériels périphériques sévères (syndrome de Raynaud).
- Enfants prédisposés à l'hypoglycémie.
- Phéochromocytome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mise sous traitement :
Avant la mise sous traitement par propranolol, un dépistage des risques associés à l'utilisation de propranolol doit être réalisé. Une analyse des antécédents médicaux et un examen clinique complet doivent être effectués, incluant la mesure de la fréquence cardiaque ainsi qu'une auscultation cardiaque et pulmonaire.
En cas de suspicion d'anomalie cardiaque, il convient de consulter un spécialiste avant la mise sous traitement afin de rechercher une éventuelle contre-indication sous-jacente.
En cas d'anomalie bronchopulmonaire aiguë, la mise sous traitement doit être différée.
Affections cardiovasculaires :
Le propranolol, de par son action pharmacologique, peut entraîner ou majorer une bradycardie ou des troubles de la pression artérielle. On diagnostiquera une bradycardie si la fréquence cardiaque diminue de plus de 30 bpm par rapport à la fréquence initiale. La bradycardie est définie comme une fréquence cardiaque inférieure aux limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/min)	100	90	80

Après la mise sous traitement et après toute augmentation de dose, une surveillance clinique, incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque, doit être effectuée au moins toutes les heures pendant au moins 2 heures. En cas de bradycardie symptomatique ou de bradycardie inférieure à 80 bpm, il convient de consulter immédiatement un spécialiste.
En cas de bradycardie sévère et/ou symptomatique ou d'hypotension artérielle survenant à n'importe quel moment au cours du traitement, il convient d'interrompre le traitement et de consulter un spécialiste.
Hypoglycémie :
Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie. Il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie, en particulier tachycardie, tremblements, anxiété et faim. Il peut aggraver les hypoglycémies survenant chez l'enfant, notamment en cas de jeûne, de vomissements ou de surdosage.
Ces hypoglycémies associées à la prise de propranolol peuvent se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma.
En cas d'apparition de signes cliniques d'hypoglycémie, il est nécessaire de faire boire à l'enfant une solution liquide sucrée et d'interrompre temporairement le traitement. Une surveillance appropriée de l'enfant sera mise en place jusqu'à disparition des symptômes.
Chez l'enfant diabétique, la surveillance glycémique doit être renforcée.
Affections respiratoires :
En cas d'infection des voies respiratoires inférieures associée à une dyspnée avec sibilants, le traitement doit être temporairement interrompu. L'administration de bêta-2 agonistes et de corticoïdes inhalés est possible. La reprise du propranolol peut être envisagée après que l'enfant a complètement récupéré ; en cas de récidive, le traitement doit être définitivement arrêté.
En cas de bronchospasme isolé, le traitement doit être définitivement arrêté.
Insuffisance cardiaque :
La stimulation sympathique peut être un élément vital pour soutenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive et son inhibition par bêtablocage peut aggraver la défaillance.
Syndrome PHACE :
Les données de sécurité concernant l'utilisation du propranolol chez les patients atteints de syndrome PHACE sont très limitées.
Le propranolol peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de syndrome PHACE avec des anomalies cérébrovasculaires sévères en réduisant la pression artérielle et en diminuant l'écoulement sanguin des vaisseaux occlus, rétrécis ou sténosés.
Les enfants qui présentent un hémangiome infantile facial étendu doivent faire l'objet d'investigations approfondies pour rechercher une éventuelle artériopathie associée à un syndrome PHACE, par angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou et par imagerie cardiaque pour visualiser la crosse aortique, avant d'envisager un traitement par le propranolol.
Il convient de consulter un spécialiste.
Allaitement :
Le propranolol passe dans le lait maternel ; les mères traitées par le propranolol qui allaitent leur enfant doivent en informer leur médecin.
Insuffisance hépatique ou rénale :
Le propranolol est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par le rein. En l'absence de données chez l'enfant, le propranolol n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
Hypersensibilité :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés, le traitement par bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par adrénaline aux posologies habituelles.
Anesthésie générale :
Les bêtabloquants entraînent une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, le traitement par bêtabloquant doit être interrompu au moins 48 heures avant l'intervention.
Hyperkaliémie :
Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés chez des patients avec des hémangiomes ulcérés étendus. Une surveillance des électrolytes doit être réalisée chez ces patients.
Psoriasis :
Chez les patients souffrant de psoriasis, des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En l'absence d'études spécifiques chez l'enfant, les interactions médicamenteuses avec le propranolol sont celles déjà connues chez l'adulte.
Avant d'administrer d'autres médicaments, il convient de tenir compte des 2 situations suivantes (non mutuellement exclusives) :
- Enfant recevant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous.
- Enfant allaité par sa mère prenant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous. Dans ce cas, la nécessité d'arrêter l'allaitement doit être discutée.

Une surveillance clinique étroite à la recherche d'une éventuelle intolérance au propranolol est nécessaire.
Déconseillées :
- Inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil, bépridil) : l'administration concomitante avec le propranolol peut entraîner des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), des troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi qu'une insuffisance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, notamment en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :
Médicaments cardiovasculaires :
- Antiarythmiques :
  La propafénone a des propriétés inotropes négatives et bêtabloquantes qui peuvent s'ajouter à celles du propranolol, malgré une étude rassurante chez des volontaires sains.

Le métabolisme du propranolol est réduit par l'administration concomitante de quinidine, entraînant une augmentation de 2 à 3 fois de la concentration sanguine et des degrés plus importants de blocage bêta-adrénergique.
L'amiodarone est un antiarythmique doté de propriétés chronotropes négatives qui peuvent s'ajouter à celles observées avec les bêtabloquants tels que le propranolol. Des troubles de l'automatisme et de la conduction sont prévisibles en raison de la suppression des mécanismes sympathiques compensateurs.
Le métabolisme de la lidocaïne par voie intraveineuse est inhibé par l'administration concomitante de propranolol, entraînant une augmentation de 25 % des concentrations de lidocaïne. Une toxicité de la lidocaïne (événements indésirables neurologiques et cardiaques) a été rapportée après administration concomitante avec le propranolol.
- Digitaliques : les digitaliques ainsi que les bêtabloquants ralentissent la conduction auriculoventriculaire et diminuent la fréquence cardiaque. Leur utilisation concomitante peut majorer le risque de bradycardie.
- Dihydropyridines : il convient d'être prudent chez les patients sous bêtabloquant qui reçoivent une dihydropyridine. Les deux agents peuvent induire une hypotension artérielle et/ou une insuffisance cardiaque chez les patients dont la fonction cardiaque est partiellement contrôlée en raison de leurs effets inotropes additifs. Leur utilisation concomitante peut réduire la réponse sympathique réflexe en cas de vasodilatation distale excessive.
- Antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, alphabloquants quelle que soit l'indication, antihypertenseurs d'action centrale, réserpine, etc.) : lorsqu'ils sont associés à des bêtabloquants, les médicaments qui diminuent la pression artérielle peuvent entraîner ou aggraver une hypotension artérielle, notamment orthostatique. L'arrêt simultané des bêtabloquants et des antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver le rebond d'hypertension artérielle qui suit l'arrêt brutal de la clonidine et le propranolol doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine.

Médicaments non cardiovasculaires :
- Corticoïdes : les patients avec un hémangiome infantile peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie s'ils ont reçu ou s'ils reçoivent simultanément un traitement par corticoïdes car la suppression surrénalienne pourrait entraîner un défaut de réponse à l'hormone de contre-régulation, le cortisol, et ainsi majorer le risque d'hypoglycémie. Ceci s'applique également aux enfants allaités par leur mère traitée par corticoïdes en cas de posologies élevées ou de traitement prolongé.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent l'effet antihypertenseur des bêtabloquants.
- Médicaments induisant une hypotension artérielle orthostatique : les médicaments qui induisent une hypotension artérielle posturale (dérivés nitrés, inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, agonistes dopaminergiques, lévodopa, amifostine, baclofène...) peuvent ajouter leurs effets à ceux des bêtabloquants.
- Inducteurs enzymatiques : les taux sanguins de propranolol peuvent être diminués par l'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine ou le phénobarbital.
- Hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de propranolol avec un traitement hypoglycémiant chez les patients diabétiques car cela pourrait prolonger la réponse hypoglycémique à l'insuline. Dans ce cas, prévenir le personnel soignant et renforcer, surtout en début de traitement, la surveillance glycémique.
- Hypolipémiants : l'administration concomitante de cholestyramine ou de colestipol avec le propranolol peut entraîner une diminution allant jusqu'à 50 % des concentrations de propranolol.
- Anesthésiques halogénés : ils peuvent diminuer la contractilité myocardique et la réponse vasculaire compensatoire en cas d'administration avec le propranolol. Les bêtastimulants peuvent être utilisés pour contrer le bêtablocage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Non pertinent.
ALLAITEMENT :
Mères qui allaitent : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
FERTILITÉ :
Bien que certains effets réversibles sur la fertilité des mâles et des femelles aient été rapportés dans la littérature chez des rats adultes recevant de fortes doses de propranolol, l'étude réalisée chez de jeunes animaux n'a pas montré d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Non pertinent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Dans les essais cliniques conduits dans les hémangiomes infantiles prolifératifs, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par Hemangiol ont été des troubles du sommeil, des infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées et des vomissements.
Globalement, les effets indésirables rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature ont été des hypoglycémies (et les événements associés tels que des crises convulsives hypoglycémiques) et des infections respiratoires majorées associées à une détresse respiratoire.
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés, quelles que soient la dose et la durée du traitement, dans trois études cliniques conduites chez 435 patients traités par Hemangiol à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 3 mg/kg/jour sur une durée maximale de traitement de 6 mois.
La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Compte tenu de la taille de la base de données des essais cliniques, les catégories Rare et Très rare ne sont pas représentées.
Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Très fréquent	Bronchite
Fréquent	Bronchiolite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Troubles du sommeil
Fréquent	Agitation, cauchemars, irritabilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence
Fréquence indéterminée	Crise convulsive hypoglycémique
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc AV
Fréquence indéterminée	Bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Extrémités froides
Fréquence indéterminée	Hypotension artérielle, vasoconstriction, syndrome de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements
Fréquent	Constipation, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Érythème
Peu fréquent	Urticaire, alopécie
Investigations	
Fréquent	Diminution de la pression artérielle
Peu fréquent	Diminution de la glycémie, diminution de la fréquence cardiaque, neutropénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, hyperkaliémie

Description d'effets indésirables sélectionnés :
- Concernant les infections des voies respiratoires inférieures telles que la bronchite ou la bronchiolite, une aggravation des symptômes (y compris de bronchospasme) a été observée chez des patients traités par Hemangiol en raison de l'effet bronchoconstricteur du propranolol. Ces effets ont dans de rares cas conduit à l'arrêt définitif du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les troubles du sommeil recouvrent l'insomnie, un sommeil de mauvaise qualité et l'hypersomnie. Les autres affections du système nerveux central ont principalement été observées en début de traitement.
- Des diarrhées ont été fréquemment rapportées sans être systématiquement associées à une maladie gastro-intestinale infectieuse. La survenue de diarrhées semble dose-dépendante entre 1 et 3 mg/kg/jour. Aucun cas n'a été d'intensité sévère et n'a conduit à l'arrêt du traitement.
- Les événements cardiovasculaires rapportés au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Lors des 4 heures de surveillance cardiovasculaire réalisée pendant les jours de titration, une diminution de la fréquence cardiaque (d'environ 7 bpm) et de la pression artérielle systolique (< 3 mm Hg) a été observée après l'administration du médicament. Un cas de bloc cardiaque auriculoventriculaire du second degré chez un patient avec des troubles de la conduction sous-jacents a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Des cas isolés de bradycardie symptomatique et d'hypotension artérielle ont été rapportés dans la littérature.
- Les baisses de la glycémie observées au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Toutefois, plusieurs cas d'hypoglycémie associée à une crise convulsive hypoglycémique ont été rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature, notamment en cas de jeûne lors d'une maladie concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le traitement concomitant par corticoïdes systémiques peut majorer le risque d'hypoglycémie (cf Interactions).
- Une hyperkaliémie a été rapportée dans la littérature chez quelques patients avec un hémangiome ulcéré étendu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La toxicité des bêtabloquants est une extension de leurs effets thérapeutiques :
- Les symptômes cardiaques de sévérité légère à modérée sont une diminution de la fréquence cardiaque et une hypotension artérielle. Des blocs auriculoventriculaires, des retards de conduction intraventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive peuvent se produire en cas de toxicité plus sévère.
- Un bronchospasme peut se développer, en particulier chez les patients asthmatiques.
- Une hypoglycémie peut se développer et les manifestations d'hypoglycémie (tremblement, tachycardie) peuvent être masquées par d'autres effets cliniques de toxicité des bêtabloquants.

Le propranolol est fortement liposoluble et il peut traverser la barrière hémato-encéphalique et provoquer des crises convulsives.
Soutien et traitement :
Le patient doit être placé sous monitorage cardiaque et sous surveillance des signes vitaux, de l'état mental et de la glycémie. Des liquides en intraveineux en cas d'hypotension artérielle et de l'atropine en cas de bradycardie doivent être administrés. L'administration de glucagon puis de catécholamines doit être envisagée si le patient ne répond pas de manière appropriée aux liquides en intraveineux. L'isoprotérénol et l'aminophylline peuvent être utilisés en cas de bronchospasme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant non sélectif (code ATC : C07AA05).
Mécanisme d'action :
Les mécanismes d'action potentiels du propranolol dans l'hémangiome infantile prolifératif décrits dans la littérature pourraient inclure divers mécanismes imbriqués les uns aux autres :
- un effet hémodynamique local (vasoconstriction, conséquence classique du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, et donc diminution de la perfusion de l'hémangiome) ;
- un effet anti-angiogénique (diminution de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, réduction de la néovascularisation et de la formation des tubules vasculaires, réduction de la sécrétion de la Matrix métalloprotéinase-9) ;
- un effet inducteur d'apoptose sur les cellules endothéliales capillaires ;
- une réduction des voies de signalisation de VEGF et bFGF et donc de l'angiogenèse/prolifération.

Effets pharmacodynamiques :
Le propranolol est un bêtabloquant caractérisé par trois propriétés pharmacologiques :
- absence d'activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Efficacité et sécurité clinique dans la population pédiatrique :
L'efficacité du propranolol chez l'enfant (âgé de 5 semaines à 5 mois lors de l'instauration du traitement) avec un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique a été démontrée dans une étude pivotale adaptative de phase II/III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en doses multiples, destinée à comparer quatre protocoles de traitement de propranolol (1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois) *versus* placebo (double aveugle).
Le traitement a été administré à 456 sujets (401 propranolol à la dose de 1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois ; 55 placebo), avec une phase de titration de 3 semaines. Les patients (71,3 % de sexe féminin ; 37 % âgés de 35 à 90 jours et 63 % âgés de 91 à 150 jours) présentaient un hémangiome cible au niveau de la tête pour 70 % d'entre eux et les hémangiomes étaient en majorité des hémangiomes localisés (89 %).
Le succès du traitement était défini comme la résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome cible, qui a été déterminée par des évaluations indépendantes centralisées en aveugle des photographies à la semaine 24, en l'absence d'arrêt prématuré du traitement.
Le protocole de traitement 3 mg/kg/jour pendant 6 mois (sélectionné à la fin de la partie de phase II de l'étude) a permis d'obtenir un taux de succès de 60,4 % *versus* 3,6 % dans le groupe placebo (p < 0,0001). L'analyse en sous-groupes définis en fonction de l'âge (35-90 jours/91-150 jours), du sexe et de la localisation de l'hémangiome (tête/corps) n'a pas identifié de différences dans la réponse au propranolol. Une amélioration de l'hémangiome a été observée après 5 semaines de traitement par le propranolol chez 88 % des patients. 11,4 % des patients ont dû être retraités après l'arrêt du traitement. Pour des raisons éthiques liées à l'utilisation du placebo, la démonstration de l'efficacité n'a pas été établie chez les patients présentant un hémangiome à haut risque. Des preuves de l'efficacité du propranolol chez les patients avec un hémangiome à haut risque sont disponibles aussi bien dans la littérature que dans le cadre d'un programme spécifique d'autorisation temporaire d'utilisation d'Hemangiol.
Sur la base d'une étude rétrospective, une minorité de patients (12 %) a nécessité la reprise d'un traitement systémique. Lors de la reprise du traitement, une réponse satisfaisante a été observée chez une grande majorité de patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'adulte :
Absorption et distribution :
Le propranolol est presque complètement absorbé après administration orale. Il subit toutefois un effet de premier passage hépatique important et, en moyenne, seulement 25 % environ du propranolol atteint la circulation systémique. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 4 heures environ après administration par voie orale. L'administration d'aliments riches en protéines augmente la biodisponibilité du propranolol d'environ 50 %, sans modification du temps d'obtention de la concentration maximale.
Le propranolol est un substrat pour le transporteur d'efflux intestinal P-glycoprotéine (P-gp). Des études suggèrent toutefois que la P-gp n'est pas dose-limitante pour l'absorption intestinale du propranolol dans l'intervalle des doses thérapeutiques habituelles.
Environ 90 % du propranolol circulant sont liés aux protéines plasmatiques (albumine et glycoprotéine alpha-1 acide). Le volume de distribution du propranolol est d'environ 4 l/kg. Le propranolol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et il se retrouve dans le lait maternel.
Biotransformation et élimination :
Le propranolol est métabolisé par trois voies principales : hydroxylation aromatique (principalement 4-hydroxylation), N-désalkylation suivie d'une oxydation des chaînes latérales et glucuroconjugaison directe. Les contributions en pourcentage de ces voies au métabolisme total sont respectivement de 42 %, 41 % et 17 %, mais avec une variabilité considérable entre individus. Les quatre métabolites finaux majeurs sont le propranolol glucuronidé, l'acide naphtyloxylactique, l'acide glucuronique et les sulfoconjugués du 4-hydroxypropranolol. Les études *in vitro* ont indiqué que le CYP2D6 (hydroxylation aromatique), le CYP1A2 (oxydation des chaînes) et, dans une moindre mesure, le CYP2C19 sont impliqués dans le métabolisme du propranolol.
Chez les sujets sains, aucune différence concernant la clairance orale ou la demi-vie d'élimination n'a été observée entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents du CYP2D6. La demi-vie d'élimination plasmatique du propranolol est comprise entre 3 et 6 heures. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines.
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique de doses répétées de 3 mg/kg/jour d'Hemangiol, administrées en 2 prises, a été étudiée chez 19 enfants âgés de 35 à 150 jours lors de l'instauration du traitement. L'évaluation pharmacocinétique a été réalisée à l'état d'équilibre, après 1 ou 3 mois de traitement.
Le propranolol a été rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant généralement atteinte 2 heures après l'administration, avec une valeur moyenne correspondante d'environ 79 ng/ml, quel que soit l'âge de l'enfant.
La clairance orale apparente moyenne a été de 2,71 l/h/kg chez les enfants âgés de 65 à 120 jours et de 3,27 l/h/kg chez les enfants âgés de 181 à 240 jours. Une fois corrigés en fonction du poids corporel, les principaux paramètres pharmacocinétiques du propranolol (tels que la clairance plasmatique) déterminés chez les enfants ont été similaires à ceux rapportés dans la littérature pour les adultes.
Le métabolite 4-hydroxypropranolol a été quantifié, l'exposition plasmatique à ce métabolite représentant moins de 7 % de l'exposition à la molécule mère.
Au cours de cette étude pharmacocinétique conduite chez des enfants avec un hémangiome entraînant un risque fonctionnel, un hémangiome dans certaines localisations anatomiques à risque de cicatrices ou de déformations irréversibles, un hémangiome facial étendu, un hémangiome plus petit mais dans des zones exposées à la vue, un hémangiome ulcéré sévère, un hémangiome

pédonculé, l'efficacité a également été étudiée à titre de critère secondaire d'évaluation. Le traitement par le propranolol a entraîné une amélioration rapide (en 7 à 14 jours) chez tous les patients et une résolution de l'hémangiome cible a été observée chez 36,4 % des patients dans un délai de 3 mois.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, après administration aiguë, le propranolol est considéré comme modérément toxique, avec une DL50 orale d'environ 600 mg/kg. Les principaux effets rapportés après administration répétée de propranolol chez des rats adultes et des rats jeunes ont été une diminution transitoire du poids corporel et du gain pondéral associée à une diminution transitoire du poids des organes. Ces effets ont été complètement réversibles après l'arrêt du traitement.

Les études d'administration avec l'alimentation, dans lesquelles des souris et des rats ont été traités par le chlorhydrate de propranolol jusqu'à 18 mois à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, n'ont mis en évidence aucun effet tumorigène lié au médicament.

Même si certaines données sont équivoques, sur la base de l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* disponibles, on peut conclure que le propranolol est dépourvu de potentiel génotoxique.

Chez des rats femelles adultes, le propranolol administré dans l'utérus ou par voie intravaginale est un puissant agent anti-implantatoire à une dose ⩾ 4 mg par animal, les effets observés étant réversibles. Chez les rats mâles adultes, l'administration répétée de propranolol à forte dose (⩾ 7,5 mg/kg) a induit des lésions histopathologiques des testicules, des épididymes et des vésicules séminales, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, de la concentration des spermatozoïdes, des taux plasmatiques de testostérone et une augmentation significative des anomalies de la tête et de la queue des spermatozoïdes. Les effets ont généralement été entièrement réversibles après l'arrêt du traitement. Des résultats similaires ont été obtenus après l'administration intratesticulaire de propranolol ainsi que dans des modèles *in vitro*. Toutefois, dans l'étude chez des animaux jeunes traités pendant toute la période de développement correspondant à la petite enfance, l'enfance et l'adolescence, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les effets potentiels du propranolol sur le développement des rats jeunes ont été évalués après administration orale quotidienne de doses de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg/jour à partir du jour postnatal 4 (JPN4) jusqu'à JPN21.

Une mortalité dont la relation avec le traitement, bien que peu probable, n'est pas connue, a été observée à la dose de 40 mg/kg/jour, conduisant à une NOAEL (Niveau sans effets indésirables observables) de 20 mg/kg/jour pour la toxicité juvénile.

En termes de développement de la reproduction, de croissance et de développement neurologique, il n'y a eu aucun effet lié au propranolol ou observation toxicologique significative à la dose de 40 mg/kg/jour, correspondant à des marges de sécurité de 1,2 chez les femelles et de 2,9 chez les mâles, sur la base des expositions moyennes au propranolol à JPN21.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Après première ouverture : 2 mois.
Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
Conserver le flacon et la seringue ensemble dans la boîte entre chaque utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle et administration initiale hospitalière selon les recommandations du RCP. Renouvellement non restreint.
AMM EU 1/14/919/001 ; CIP 3400927883637 (2014, RCP rév 25.09.14).
Prix : 204,03 € (flacon de 120 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : PIERRE FABRE DERMATOLOGIE.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

HÉMI-DAONIL ®

Voir :
DAONIL ®
HÉMI-DAONIL ®

HÉMOCLAR ®

polyester sulfurique de pentosane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,5 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Polyester sulfurique de pentosane .... 150 mg
Excipients : cire émulsionnante non ionique au cétostéaromacrogol, huile de maïs polyglycolysée, glycérol, propylèneglycol (E 1520), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), acide lévulinique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint en traumatologie bénigne (ecchymoses, contusions) chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée. Application locale.
Appliquer 2 à 4 fois par jour sur la région à traiter en massant très légèrement pour faciliter la pénétration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'allergie ou de thrombocytopénies aux héparines ou aux héparinoïdes.
- Hypersensibilité aux autres constituants (parahydroxybenzoate de méthyle et propylène glycol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour usage externe exclusivement. Ne pas avaler.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Arrêter le traitement en cas de manifestations allergiques.
Ne pas appliquer au voisinage immédiat des yeux, sur les muqueuses, les plaies, les brûlures, les lésions infectées ou sur les dermatoses suintantes.
Bien se laver les mains après chaque utilisation (afin d'éviter tout contact avec les yeux ou les muqueuses).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri et postnatal.
Chez la femme enceinte ou qui allaite, l'innocuité d'Hémoclar 0,5 % crème n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés et les données postcommercialisation sont insuffisantes.
Par conséquent, l'utilisation d'Hémoclar 0,5 % crème n'est pas recommandée au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réaction allergique localisée au point d'application.
En raison de la présence de propylèneglycol, ce médicament peut provoquer une irritation cutanée.
En raison de la présence de parahydroxybenzoate de méthyle, ce médicament peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, cependant une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables, notamment l'irritation cutanée.

PP PHARMACODYNAMIE

Produit local pour les douleurs musculaires et articulaires (M : système locomoteur).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930479308 (1961/96, RCP rév 03.02.15).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

HEMOLEVEN ®

facteur XI humain

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 1000 UI/10 ml : Flacon de poudre + flacon de solvant de 10 ml, avec un système de transfert et une aiguille-filtre, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon**
Facteur XI de coagulation humain .... 1000 UI
Excipients : héparine sodique, antithrombine humaine, inhibiteur de la C1 estérase, chlorure de sodium, chlorhydrate de lysine, citrate de sodium, arginine, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique.
Solvant : eau ppi.
Excipients à effet notoire : sodium (4,8 mg/ml sous forme de chlorure, de citrate et de phosphate disodique dodécahydraté), potassium (sous forme de phosphate monopotassique), héparine sodique.
* Quantité moyenne de facteur XI de coagulation humain par flacon. La quantité exacte d'unités est précisée sur chaque flacon.

DC INDICATIONS

Le facteur XI de coagulation humain est destiné au traitement des patients présentant un déficit congénital sévère en facteur XI de la coagulation (taux basal < 20 %) :
- soit à titre curatif : en cas d'accident hémorragique survenant chez un malade déjà connu ou chez lequel le déficit vient d'être révélé par un bilan d'hémostase ;
- soit à titre préventif : exclusivement en cas d'intervention chirurgicale majeure et chez des patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques (en particulier lorsqu'une surcharge volémique ne peut être tolérée par le patient, ce qui contre-indique l'utilisation de plasma frais congelé).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement substitutif des patients atteints de déficits congénitaux en facteur XI doit être pris en charge par un médecin spécialiste de l'hémostase.

POSOLOGIE :

Important :
- La dose et la fréquence des injections d'Hemoleven doivent être adaptées à chaque cas individuel (poids, taux de facteur XI basal, circonstances cliniques, situation thérapeutique) en fonction du taux de facteur XI atteint dans la circulation et de l'efficacité clinique observée après injection.
- Il est recommandé de prendre en compte le nombre effectif d'unités de facteur XI présent dans la poudre du flacon pour calculer le volume d'Hemoleven. Cette valeur figure sur l'étiquette de chaque flacon.
- La dose usuelle initiale maximale recommandée est de 15 UI/kg et doit être réévaluée en fonction de l'efficacité et de la tolérance, la nécessité d'avoir recours à des doses de plus de 20 UI/kg étant rarement justifiée. La dose à ne pas dépasser est de 30 UI/kg.

La dose nécessaire d'Hemoleven doit être calculée de façon à obtenir un taux cible de facteur XI plasmatique d'environ 30 à 40 % (30 à 40 UI/dL de plasma).
En règle générale, l'administration d'une unité internationale (UI) de facteur XI humain par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur XI (taux de récupération) d'environ 1,5 à 2,5 % (1,5 à 2,5 UI/dL). La formules suivante permet de déterminer la dose nécessaire (en UI/kg) pour atteindre le taux cible :
Dose nécessaire (en UI/kg) :

$$\frac{\text{Taux de facteur XI cible (\%) - Taux de facteur XI basal (\%)}}{\text{Taux de récupération (\% par UI/kg injecté)*}}$$

* Si le taux de récupération du patient n'est pas connu, un taux de récupération de 2 % par UI/kg injecté doit être pris en compte pour le calcul (taux de récupération moyen).
A titre d'exemples, pour atteindre un taux cible de facteur XI plasmatique de 35 %, les doses d'Hemoleven nécessaires (en UI/kg) calculées en fonction de différents taux de facteur XI basal et de différents taux de récupération sont données dans le tableau suivant :

Taux de FXI basal chez le patient	0 %			10 %			15 %		
Taux cible moyen de FXI souhaité	35 %			35 %			35 %		
Valeur du taux de récupération chez le patient (% par UI/kg injecté)	1,5	2	2,5	1,5	2	2,5	1,5	2	2,5
Dose nécessaire d'Hemoleven (en UI/kg)	23,3	17,5	14,0	16,7	12,5	10,0	13,3	10,0	8,0

La dose usuelle initiale maximale recommandée est de 15 UI/kg et doit être réévaluée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
En pratique, la nécessité d'avoir recours à des doses supérieures à 20 UI/kg est rarement justifiée.
Chez les rares patients présentant un taux basal de moins de 1 % et chez lesquels le taux de récupération est bas (⩽ 1,5 %), des doses plus élevées que 20 UI/kg peuvent être nécessaires. Cependant, quel que soit le résultat du calcul effectué avec la formule ci-dessus, la dose à injecter ne doit jamais dépasser 30 UI/kg.
Il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers, afin de vérifier le taux plasmatique de facteur XI atteint en particulier avant toute réadministration d'Hemoleven.
Si, à la suite de la première injection d'Hemoleven, l'hémorragie persiste ou si le taux plasmatique de facteur XI souhaité n'est pas atteint avant l'intervention chirurgicale, il y a lieu de solliciter l'avis d'un médecin spécialiste de l'hémostase pour décider de l'administration d'une deuxième dose et/ou de rechercher un inhibiteur du facteur XI.
Après chirurgie, le traitement peut être renouvelé, si nécessaire en tenant compte de la longue demi-vie d'Hemoleven (environ 48 heures) et du taux résiduel de facteur XI. Toutefois aucune donnée n'est disponible sur le ratio bénéfice/risque à réadministrer le produit.

MODE D'ADMINISTRATION :

Hemoleven se présente sous forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Hemoleven doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/min.
La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.
- Hypersensibilité à l'héparine ou à ses dérivés incluant les HBPM.
- Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La prise en charge médicale des patients atteints de déficits congénitaux en facteur XI doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire comprenant un médecin spécialiste de l'hémostase afin de vérifier que le bénéfice attendu du traitement est supérieur aux risques potentiels.
La formule proposée en rubrique Posologie/Mode d'administration pour le calcul de la posologie permet d'estimer la dose d'Hemoleven nécessaire afin d'atteindre un taux cible de facteur XI plasmatique d'environ 30 à 40 %. Il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers, afin de vérifier le taux plasmatique de facteur XI atteint en particulier avant toute réadministration d'Hemoleven.
Chez le sujet obèse, il est recommandé d'adapter la dose et de suivre avec attention le taux plasmatique de facteur XI.

Risque thromboembolique :

Des événements thromboemboliques artériels et veineux chez des patients ayant reçu du facteur XI humain ont été rapportés au décours d'actes chirurgicaux.
L'utilisation du facteur XI de coagulation humain est potentiellement thrombogène. C'est pourquoi, le bénéfice d'une intervention chirurgicale chez un patient déficitaire en facteur XI doit être systématiquement évalué et son indication posée en connaissance du risque hémorragique et thromboembolique. Ce dernier, plurifactoriel, est lié à la nature de l'acte chirurgical (comme une chirurgie majeure), une immobilisation prolongée post-chirurgicale et à l'existence de facteurs de risque thromboembolique propres au patient (âge, obésité, cancer, thrombophilie congénitale ou acquise, antécédents thromboemboliques personnels ou familiaux, athérosclérose, diabète, troubles du rythme cardiaque, traitement entraînant un risque thromboembolique accru (ex : acide tranexamique, contraception orale, hormonothérapie substitutive).
Le risque thrombogène est accru chez la femme enceinte.
En conséquence, une surveillance régulière tant sur le plan clinique (apparition de signes précurseurs de manifestations thromboemboliques) que biologique (taux de facteur XI, temps de Quick incluant le facteur V, fibrinogène, plaquettes, D-dimères) doit être mise en place après administration d'Hemoleven.
Par ailleurs, une prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire doit être mise en place en accord avec les recommandations en vigueur.
Après chirurgie, si une injection supplémentaire d'Hemoleven est nécessaire, le niveau du risque thromboembolique devra être à nouveau évalué (majoration du contexte inflammatoire, immobilisation post-opératoire) avant toute nouvelle administration, en tenant compte de la longue demi-vie d'Hemoleven (environ 48 heures).

Inhibiteurs :

Chez les patients recevant régulièrement des préparations de facteur XI de coagulation humain, la recherche d'anticorps neutralisant (inhibiteur) doit être effectuée régulièrement par des tests biologiques appropriés avec mesure du titre de l'inhibiteur en Unités Bethesda. Cette recherche devra être systématiquement effectuée chaque fois que les taux de facteur XI plasmatiques désirés ne peuvent être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose calculée selon la formule ci-dessus.

Réactions allergiques :

Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, l'administration

d'Hemoleven peut entraîner la survenue de réactions allergiques. Les malades doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que prurit, urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances, dyspnée, œdème, hypotension artérielle et réaction anaphylactique. En cas d'apparition de ces symptômes, l'administration doit être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Agents transmissibles :

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu .Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Excipients ayant un effet notoire connu :

Hemoleven contient de l'héparine et peut provoquer des réactions allergiques, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH) et des troubles de la coagulation. Le traitement avec Hemoleven doit être immédiatement interrompu chez les patients présentant cette réaction allergique.

Hemoleven contient du sodium et du potassium :

- Ce médicament contient environ 4,8 mg de sodium par mL de produit (48 mg de sodium par flacon de 10 mL). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans potassium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction médicamenteuse avec le facteur XI humain n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité d'Hemoleven chez la femme enceinte n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus, et du développement péri- et postnatal. Par conséquent, et compte tenu de l'augmentation du risque thromboembolique pendant la grossesse, Hemoleven ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que le facteur XI humain diminue l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste structurée des effets indésirables :

Les effets indésirables figurant dans le tableau ci-dessous sont issus de données de pharmacovigilance (notifications spontanées) ainsi que des données d'une étude clinique non interventionnelle de 46 patients réalisée après la mise sur le marché. Au cours de cette étude, 5 effets indésirables rapportés comme au moins possiblement reliés au produit ont été observés chez 5 (10,9 %) des 46 patients pour un total de 145 injections. La fréquence des effets indésirables au cours de cette étude a été estimée sur la base du nombre de patients et selon les critères de fréquence suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

La fréquence des effets indésirables observés au cours de la notification spontanée apparaît comme indéterminée. Pour chaque fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables pour lesquels une relation au moins possible a été établie sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation

MedDRA - Classes de système d'organes	
Critère de fréquence : [Nombre de patients (%)] (N = 46)	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent : [1 (2,2 %)]	Anticorps neutralisant le facteur XI
Indéterminé	Réaction d'hypersensibilité (pouvant se traduire par des troubles généraux (frissons, hyperthermie), cutanés (éruption généralisée, angiœdème)
Affections vasculaires (Événements thromboemboliques)	
Fréquent : [1 (2,2 %)]	Embolie pulmonaire Phlébite superficielle
Indéterminé	Accident vasculaire cérébral Coagulation intravasculaire disséminée
Investigations	
Fréquent : [2 (4,4 %)]	Augmentation des D-dimères de fibrine

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables nécessitant une attention particulière sont : les accidents thromboemboliques, les réactions d'hypersensibilité et les anticorps neutralisants.

Événements thromboemboliques :

Des manifestations cliniques thromboemboliques (embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, coagulation intravasculaire disséminée) ont été rapportées. Les accidents thromboemboliques graves, ont parfois été d'évolution fatale chez des patients présentant des facteurs de risque thromboembolique. Les embolies pulmonaires sont souvent survenues de manière précoce (24 heures après la première administration d'Hemoleven) et en l'absence de thrombose inaugurale. En cf Posologie/Mode d'administration-administration, des taux de FXI supérieurs à 40 UI/dL ont été observés dans certains cas de thrombose concernant parfois des patients obèses.

Des augmentations isolées des D-dimères ont été également rapportées avec Hemoleven, sans manifestations cliniques thromboemboliques.

Réactions d'hypersensibilité :

Des cas de réactions aiguës d'hypersensibilité telles qu'une éruption généralisée et un angiœdème ont été rapportés. En cas d'apparition de ces symptômes, l'administration doit être interrompue immédiatement. Bien que non décrites à ce jour, des réactions de type anaphylactique plus sévères pourraient survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Anticorps inhibiteurs du facteur XI :

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur XI peut survenir chez des patients avec un taux basal de facteur XI ⩽ 1 % et obliger à modifier la prise en charge thérapeutique. Des cas ont été observés chez des patients traités par Hemoleven. Une surveillance clinique et biologique régulière (par un laboratoire d'hémostase spécialisé), à la recherche de l'apparition d'un inhibiteur est recommandée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner des complications thromboemboliques particulièrement chez les patients à risque (sujets âgés et les sujets obèses notamment). En cas de surdosage, une surveillance régulière tant sur le plan clinique (apparition de signes précurseurs de manifestations thromboemboliques) que biologique avec des examens appropriés (taux de facteur XI, temps de Quick incluant le facteur V, fibrinogène, plaquettes, D-dimères) est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques - facteurs de la coagulation sanguine (facteur XI de coagulation). Code ATC : B02BD.

Le facteur XI contenu dans cette préparation est un constituant normal du plasma humain et il se comporte comme le facteur XI endogène.

Le facteur XI est une pro-enzyme impliquée dans le phénomène d'amplification de la coagulation. Le facteur XI circule dans le plasma sous forme d'homodimères lié au kininogène de haut poids moléculaire. Le facteur XI fait partie des facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation.

Le facteur XI est converti en sérine-protéase après activation par la thrombine, par le facteur XII activé, et par auto-activation. Le facteur XI ainsi activé (facteur XIa) clive le facteur IX, amplifiant la coagulation. Le facteur XI intervient aussi dans la fibrinolyse en tant qu'inhibiteur par son action au niveau de l'activation du TAFI (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor). Le facteur XI, non seulement amplifie la coagulation initiée par le facteur tissulaire, mais aussi protège le caillot contre la fibrinolyse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic plasmatique du facteur XI humain est le plus souvent observé entre 30 et 60 minutes après l'injection. La récupération obtenue avec Hemoleven est d'environ 1,5 à 2,5 % par UI/kg injectée : l'injection de 1 UI/kg de facteur XI humain augmente le taux plasmatique de 2 % en moyenne (2 UI/dl).

La demi-vie d'Hemoleven est d'environ 48 heures (30 à 60 heures).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'analyse du profil protéique montre la présence de contaminants : traces de fibronectine, immunoglobuline G et alpha-2-macroglobuline. Le fibrinogène et l'albumine sont indétectables. Il en est de même pour les autres facteurs de coagulation, les composants du système kinine et les protéases correspondantes.

La thrombogénicité potentielle a été étudiée par des tests chez l'animal. Selon le test utilisé (Wessler ou dans un modèle de non-stase veineuse), la dose thrombogène 50 est 2,5 à 10 fois supérieure à celle des témoins positifs type complexe prothrombique activé.

Il n'a pas été effectué d'essais de toxicité réitérée ni de reproduction chez l'animal.

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène d'Hemoleven.

DP INCOMPATIBILITÉS

Cette spécialité ne doit être mélangée à aucun autre produit et (ou) médicament.

Seuls les dispositifs d'injection/perfusion homologués peuvent être utilisés car l'adsorption des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 24 heures à + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

- Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.
- Amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La mise en solution est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes.

La solution obtenue est incolore ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Administration :

- Aspirer le produit dans une seringue stérile à l'aide de l'aiguille-filtre fournie.
- Retirer l'aiguille-filtre de la seringue et la remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/min.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400956113170 (1998, RCP rév 01.07.16).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9170175 (flacon) : 2300,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

HÉPANÉPHROL ®

artichaut

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION *p amp*

Artichaut (Cynara scolymus L.)
extrait aqueux mou .... 2 g

Excipients : saccharose, glycérol, chlorure de sodium, eau purifiée. *Arôme :* orange amère (alcoolature et alcoolat d'orange, vanilline, éthylvanilline, alcool benzylique, éthanol). *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle (E 219) et de propyle sodés (E 217).

Teneur en saccharose : 5 g/ampoule.
Teneur en éthanol : 0,16 g/ampoule.
Titre alcoolique = 2 % (v/v).

DC INDICATIONS

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

1 ampoule avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Avaler avec un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient 2 % (v/v) d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 160 mg par ampoule. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Ce médicament contient 5 g de saccharose par ampoule dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ne pas administrer en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépatocellulaire grave.

En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte (du fait de la teneur en alcool, cf Composition) :

- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie) : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique).
- Dépresseurs du système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : En l'absence de données fiables de tératogenèse chez l'animal et en raison de la présence d'éthanol, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est déconseillée.

ALLAITEMENT : En raison de la teneur en alcool, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'altération de la vigilance, liée à la présence d'alcool, peut rendre dangereuses la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de diarrhée, à fortes doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930482957 (1965/95, RCP rév 08.10.08).
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

HÉPARGITOL®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre orale (blanche) : Sachets bipoches, boîte de 20.

COMPOSITION

Poche A :	*p unité*
Sorbitol	1,845 g
Acide citrique	0,878 g

Excipients : saccharose, huile essentielle d'orange, huile essentielle de citron naturelle concentrée.

Poche B :	*p unité*
Arginine (DCI) chlorhydrate	500 mg
Sorbitol	1,57 g
Sulfate de sodium anhydre	66 mg
Hydrogénophosphate de sodium	119 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, saccharose.

Teneur en saccharose : 500 mg/sachet bipoche.
Teneur en sodium : 277 mg/sachet bipoche.

DC INDICATIONS

- Utilisé dans le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques.
- Traitement d'appoint de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Vider simultanément le contenu des deux poches du sachet dans un demi-verre d'eau et agiter jusqu'à dissolution complète.

Traitement symptomatique des troubles dyspeptiques :
Prendre avant les repas ou au moment des troubles.
- Adulte : 2 à 4 sachets bipoches par jour.
- Enfant au-dessus de 5 ans : 1 à 2 sachets par jour.
- Enfant de 2 ans à 5 ans : 1 sachet bipoche par jour ou tous les deux jours.

Traitement d'appoint de la constipation :
- Adulte : 2 sachets le matin à jeun.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...), syndrome occlusif ou subocclusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Intolérance génétique au fructose, maladie métabolique rare.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

L'utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires.
- Chez les colitiques, éviter la prise du médicament à jeun et diminuer la posologie.
- En cas de régime désodé, tenir compte dans la ration journalière de la teneur en sodium par sachet bipoche (cf Composition).
- En cas de diabète, tenir compte de la teneur en saccharose par sachet bipoche (cf Composition).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risques de diarrhées et de douleurs abdominales, en particulier chez les sujets souffrant de côlon irritable, de météorisme intestinal.

DC SURDOSAGE

Risque de diarrhées, à fortes doses.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament à visée hépatobiliaire, laxatif osmotique.

Le sorbitol stimule la sécrétion de la cholécystokinine-pancréozymine qui favorise la contraction de la vésicule biliaire et la sécrétion du suc pancréatique.

Il entraîne une hyperhydratation du contenu intestinal. Il accélère le transit digestif par son effet laxatif osmotique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930483848 (1964/88, RCP rév 06.01.12).
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

HÉPARINE CHOAY®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IV) à 5000 UI/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 20.
Solution injectable (IV) à 25 000 UI/5 ml : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Flacons de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p amp (1 ml)*	*flacon (5 ml)*
Héparine sodique (DCI)	5000 UI	25 000 UI

Excipients (communs) : alcool benzylique (flacon de 5 ml), chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré ou soluté d'hydroxyde de sodium officinal, eau ppi.
Teneur en sodium : 6 mg (amp de sol inj à 5000 UI/1 ml) ou 25 mg (fl de sol inj à 25 000 UI/5 ml).

DC INDICATIONS

Cette héparine est une héparine classique, dite non fractionnée. Ses indications sont les suivantes :
Traitement curatif :
- des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë,
- de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë,
- des embolies artérielles extracérébrales,
- de certains cas de coagulopathie.

Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle.
Prévention de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La concentration de cette héparine est de 5000 UI/ml. Toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en UI.

En traitement curatif, en prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène :

Le schéma posologique est le suivant :
- Schéma posologique recommandée hors coagulopathie :
  L'héparine doit être administrée en injection continue avec une seringue électrique.
  On peut administrer auparavant un bolus de 50 UI/kg par voie intraveineuse directe pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.
  La dose initiale est de 20 UI/kg/h.
  La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.
- Coagulopathies : la dose administrée est généralement inférieure en raison du risque hémorragique.

Surveillance biologique :
Elle doit être au minimum quotidienne. Le 1[er] prélèvement doit avoir lieu 6 heures après le début du traitement. Un prélèvement doit être effectué 4 à 6 heures après chaque modification de dose.
On peut utiliser en fonction des cas :
- le temps de céphaline activé (TCA) qui doit se situer entre 1 fois et demie et trois fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire),
- l'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Ce test sera préféré quand il existe des anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.

Relais de l'héparine par les anticoagulants oraux :
Chaque fois que cela est possible, les AVK seront introduits entre le 1[er] et le 3[e] jour de traitement, de façon à ce que la durée totale de l'héparinothérapie n'excède pas 7 à 10 jours.
En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisée, l'héparine ne sera interrompue que lorsque l'INR sera 2 jours consécutifs dans la zone thérapeutique souhaitable. Celle-ci est variable selon la pathologie traitée.
Pendant cette période, la surveillance du TCA sera particulièrement attentive pour éviter un risque d'hémorragie.

Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle ; prévention de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale :

Dans ces situations, la posologie et la surveillance biologique seront déterminées en fonction de chaque situation clinique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.
Ne pas injecter par voie intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'héparine.
- Antécédents de thrombopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine ou TIH), sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Précautions d'emploi [Thrombopénie induite par héparine ou TIH]).
- Maladies hémorragiques constitutionnelles.
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase : les coagulopathies peuvent être une exception à cette règle (cf Indications) à condition qu'elles ne compliquent pas une TIH.
- Hémorragie intracérébrale.
- Chez les prématurés, les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 3 ans en raison de la présence d'alcool benzylique (Héparine Choay à 25 000 UI/5 ml en flacon).

Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées pendant un traitement par héparine.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de :
- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai est de 72 heures. La preuve de l'efficacité de l'héparine à dose curative n'a pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique).

Les médicaments suivants sont généralement déconseillés en association avec l'héparine (cf Interactions) :
- l'acide acétylsalicylique (en tant qu'analgésique et antipyrétique),
- les AINS,
- le dextran.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Devant un patient sous héparine (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :
- un accident vasculaire cérébral ischémique,
- un infarctus du myocarde,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- une embolie pulmonaire,
- une phlébite,
- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,

il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Situations à risque :
La surveillance du traitement sera renforcée en cas d'antécédents d'ulcères digestifs, de maladies vasculaires de la choriorétine ou en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.
La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

Surveillance plaquettaire :
En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.
Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement, puis 2 fois par semaine pendant 21 jours : au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à 1 fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.
L'héparine peut freiner la sécrétion d'aldostérone et entraîner de rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique. Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée et chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante, traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les IEC et les AINS). Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée du traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé, une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque.

Thrombopénie induite par héparine ou TIH :
Il existe un risque de thrombopénie grave, pouvant être d'évolution fatale, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et, moins fréquemment, héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique dite de type II (voir aussi la rubrique Effets indésirables). La TIH est définie par un chiffre de plaquettes < 100 000 et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur 2 numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5[e] et le 21[e] jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10[e] jour) mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsqu'existent des antécédents de thrombopénie sous héparine. Pour cette raison, ceux-ci seront systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récidive, en cas de réintroduction de l'héparine, peut persister plusieurs années, voire indéfiniment (cf Contre-indications).
Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une **situation d'urgence** et nécessite **un avis spécialisé.**
Toute **baisse significative** (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique.
La constatation d'une diminution du nombre des plaquettes impose dans tous les cas :
- un contrôle immédiat de la numération ;
- la suspension du traitement héparinique si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle. Dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou les tests immunologiques : en effet, le résultat n'est obtenu dans le meilleur des cas qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication. En cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur ;
- la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotique : danaparoïde sodique ou hirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.
Le relais par les antivitamines K (AVK) ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Sodium :
Ce médicament contient environ 6 mg de sodium par ampoule ou 25 mg de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Alcool benzylique (Héparine Choay à 25 000 UI/5 ml en flacon) :
L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique chez les prématurés et les nouveau-nés à terme a été associée à des cas fatals de syndrome de suffocation (les symptômes incluent la survenue brutale d'un syndrome de suffocation, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées avec des doses curatives d'héparine :
- Acide acétylsalicylique :
  - à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ;
  - à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

  Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
  Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- AINS :
  Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 :
  Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque hémorragique. Lors du relais de l'héparine par l'antivitamine K, renforcer la surveillance clinique.

A prendre en compte :

Avec des doses préventives d'héparine :
- Acide acétylsalicylique : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque hémorragique.

Avec des doses curatives d'héparine :
- Acide acétylsalicylique, à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

Quelle que soit la dose d'héparine :
- Autre hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'héparine ne traverse pas le placenta.
Aucune malformation ni fœtotoxicité n'ont été décrites chez l'animal, ni à ce jour dans l'espèce humaine.
Lors de son utilisation chez la femme enceinte, une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques utéroplacentaires, particulièrement au moment de l'accouchement. Si une anesthésie péridurale est envisagée, il est impératif de suspendre le traitement héparinique (cf Contre-indications).
Héparine Choay à 25 000 UI/5 ml en flacon : l'alcool benzylique passant la barrière placentaire, les solutions injectables doivent être utilisées avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

L'héparine n'étant pas excrétée dans le lait maternel et ne passant pas la barrière digestive, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables ont été estimées selon la convention suivante : très fréquent (> 10 %) ; fréquent (de 1 % à 10 %) ; peu fréquent (de 0,1 % à 1 %) ; rare (de 0,01 % à 0,1 %) ; très rare (⩽ 0,01 %).
- Manifestations hémorragiques : très fréquemment observées, dont certaines d'évolution fatale. Des facteurs de risque tels que des lésions organiques

susceptibles de saigner, une insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions) peuvent majorer ces manifestations.
- Très rares cas d'hématomes spinaux dans le cadre d'anesthésies péridurales ou rachianesthésies, et de ponctions lombaires (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des thrombopénies ont été fréquemment rapportées. Celles-ci sont de 2 types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000), précoces (avant le 5e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt de l'héparine,
  - rarement, des thrombopénies graves de type II (TIH), pouvant être d'évolution fatale. Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- De rares nécroses cutanées pouvant survenir au site de perfusion ou à distance du site de perfusion ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- Ostéoporose, lors de traitement au long cours.
- Manifestations d'hypersensibilité, peu fréquentes, localisées ou généralisées, notamment urticaire, prurit, éruption, érythème, conjonctivite, rhinite, asthme, cyanose, tachypnée, sensations d'oppression, fièvre, frissons, œdème angioneurotique et, rarement, choc anaphylactique. Dans certains cas, leur existence doit conduire à l'arrêt du traitement.
- Effets divers :
  - Cas fréquents d'élévation des transaminases et des Gamma-GT.
  - Rares cas d'hyperéosinophilie parfois accompagnée d'éruption.
  - Très rares cas : alopécie, priapisme.
  - De très rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique ont été rapportés, en particulier chez des patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration de doses massives d'héparine peut entraîner des complications hémorragiques. Le risque hémorragique est proportionnel au niveau d'hypocoagulabilité et à l'intégrité vasculaire de chaque malade.
Il existe un antidote : le sulfate de protamine, qui neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec l'héparine.
100 U AH de protamine neutralisent l'activité de 100 UI d'héparine.
La dose de protamine utile est fonction :
- de la dose d'héparine injectée,
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Cependant, l'utilisation de cet antidote doit tenir compte de ses effets indésirables potentiels.
En cas d'ingestion massive d'héparine par voie orale, aucune conséquence grave n'est a priori à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotique/héparine, code ATC : B01AB01.
Ce médicament est une héparine non fractionnée, anticoagulant d'action immédiate.
La fixation de l'héparine sur l'antithrombine (anciennement antithrombine III) augmente considérablement (x 1000) l'activation naturelle de l'inhibiteur vis-à-vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. Il en résulte une activité anticoagulante puissante qui dépend de la concentration d'héparine, de la concentration de l'antithrombine et de celles des facteurs de la coagulation. Le terme d'héparinémie est utilisé pour la mesure de l'activité de l'héparine qui résulte de ces interactions complexes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injectée par voie intraveineuse, une partie des molécules d'héparine administrée est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur plaquettaire 4, protéines sanguines dont le fibrinogène, système réticuloendothélial) et éliminée par captation cellulaire. Le surplus est éliminé par les reins. Aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent pas dans l'élimination de l'héparine. La partie restante subit une dilution dont la valeur varie suivant le volume plasmatique et en particulier l'hématocrite et s'associe au cofacteur de l'héparine (antithrombine).
La demi-vie plasmatique de l'héparine est dose-dépendante et de l'ordre de 60 à 120 min chez le sujet normal. Ces différents paramètres de neutralisation, d'élimination, d'association aux cofacteurs varient d'un sujet à l'autre et chez un même sujet d'un moment à l'autre.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
- Flacon :
  A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ampoule :
  Pas de précautions particulières de conservation.
  Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400955243861 (1949/86, RCP rév 02.10.17) 5000 UI x 20 amp.
3400930484500 (1956/86, RCP rév 18.12.15) 25 000 UI x 1 fl.
3400955013167 (2015, RCP rév 18.12.15) 25 000 UI x 5 fl.
Prix : 3,26 € (1 flacon 25 000 UI).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Ampoules et modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

HEPSERA®
adéfovir dipivoxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg (rond, plat, biconvexe ; de 7 mm de diamètre ; portant les inscriptions « GILEAD » et « 10 » sur une face et un foie stylisé sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION	*p cp*
Adéfovir (DCI) dipivoxil	10 mg

Excipients : amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (113 mg/cp).

DC INDICATIONS

Hepsera est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :
- une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées. L'instauration du traitement par Hepsera devra être envisagée uniquement lorsqu'aucun autre agent antiviral disposant d'une barrière génétique plus élevée à la résistance n'est disponible ou approprié (cf Pharmacodynamie) ;
- une maladie hépatique décompensée, en association avec un second agent exempt de résistance croisée à Hepsera.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :
La dose recommandée d'Hepsera est de 10 mg (un comprimé) une fois par jour, à prendre par voie orale au moment ou en dehors des repas.
Ne pas administrer de doses supérieures.
La durée optimale de traitement n'est pas connue. La relation entre la réponse au traitement et l'évolution à long terme, par exemple le développement d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une cirrhose décompensée, n'est pas connue.
Chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée, l'adéfovir doit être systématiquement utilisé en association avec un second agent exempt de résistance croisée à l'adéfovir afin de réduire le risque de développement d'une résistance et d'obtenir une suppression virale rapide.
Les patients doivent être suivis tous les six mois pour les marqueurs biochimiques, virologiques et sérologiques de l'hépatite B.
L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit :
- Chez les patients AgHBe positifs ne présentant pas de cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs ne présentant pas de cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose, il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :
Chez la personne âgée :
Aucune donnée ne permet de recommander une posologie pour les patients âgés de plus de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
L'adéfovir est éliminé par voie rénale et une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min et chez les patients sous dialyse. La fréquence recommandée des administrations selon la fonction rénale ne doit pas être dépassée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). La modification de l'intervalle recommandé entre les administrations est basée sur l'extrapolation de données limitées observées chez des patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) et peut ne pas être optimale.
- Patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min :
  Chez ces patients, il est recommandé d'administrer l'adéfovir dipivoxil (1 comprimé à 10 mg) toutes les 48 heures. On ne dispose que de données limitées sur la sécurité et l'efficacité de cet intervalle entre les administrations. La réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent donc être étroitement surveillées chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et patients sous dialyse :
  Il n'existe pas de données concernant la sécurité et l'efficacité permettant d'étayer l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou chez les patients sous dialyse. C'est pourquoi l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil chez ces patients n'est pas recommandée et ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels. Dans ce cas, les données limitées disponibles suggèrent que pour les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 29 ml/min, l'adéfovir dipivoxil (1 comprimé à 10 mg) peut être administré toutes les 72 heures ; chez les patients sous hémodialyse, l'adéfovir dipivoxil (1 comprimé à 10 mg) peut être administré tous les 7 jours après une dialyse continue de 12 heures (ou 3 sessions de dialyse, d'une durée de 4 heures chacune). Ces patients doivent être étroitement surveillés à la recherche des effets indésirables éventuels et afin de s'assurer du maintien de l'efficacité du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). On ne dispose d'aucune recommandation sur l'intervalle entre les administrations pour les autres patients sous dialyse (par exemple patients sous dialyse péritonéale ambulatoire) ou les patients non hémodialysés ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).
Résistance clinique :
Afin de réduire le risque de développement d'une résistance à l'adéfovir, les patients réfractaires à la lamivudine et les patients porteurs d'un VHB avec mutations de résistance à la lamivudine démontrées (rtL180M, rtA181T et/ou rtM204I/V) ne doivent pas être traités par l'adéfovir dipivoxil en monothérapie. L'adéfovir peut être utilisé en association avec la lamivudine chez les patients réfractaires à la lamivudine et les patients porteurs d'un VHB avec les mutations rtL180M et/ou rtM204I/V. Cependant, le recours à un autre traitement devra être envisagé chez les patients porteurs d'un VHB présentant la mutation rtA181T en raison du risque de réduction de la sensibilité à l'adéfovir (cf Pharmacodynamie).
Afin de réduire le risque de résistance chez les patients recevant l'adéfovir dipivoxil en monothérapie, une modification du traitement doit être envisagée si les taux sériques d'ADN du VHB restent au-dessus de 1000 copies/ml après 1 an de traitement ou plus.
Population pédiatrique :
Il n'est pas recommandé d'utiliser Hepsera chez les enfants âgés de moins de 18 ans du fait des limites des données de sécurité et d'efficacité disponibles (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés d'Hepsera doivent être pris une fois par jour, par voie orale au moment ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En général :
Les patients doivent être informés que le traitement par l'adéfovir dipivoxil ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires devront par conséquent continuer à être prises.
Hepsera contient du lactose monohydraté. En conséquence, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
Fonction rénale :
L'adéfovir est excrété par voie rénale, par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Le traitement par l'adéfovir dipivoxil peut entraîner une insuffisance rénale. Le traitement au long cours par l'adéfovir dipivoxil peut augmenter le risque d'insuffisance rénale. Si le risque global d'insuffisance rénale est faible chez les patients ayant une fonction rénale adéquate, il est particulièrement important chez les patients à risque de dysfonction rénale ou présentant une dysfonction rénale sous-jacente, et également chez les patients traités par des médicaments susceptibles d'affecter la fonction rénale.
Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant de commencer le traitement par l'adéfovir dipivoxil et de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphatémie) toutes les quatre semaines pendant la première année, puis tous les trois mois par la suite. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale doit être envisagée.
Chez les patients présentant une maladie hépatique à un stade avancé ou une cirrhose et qui développent une insuffisance rénale, il faudra envisager l'ajustement de l'intervalle entre les administrations d'adéfovir ou le changement pour un autre médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite B. L'arrêt du traitement de l'hépatite B chronique n'est pas recommandé chez ces patients.
Patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min :
L'intervalle entre les administrations d'adéfovir dipivoxil doit être ajusté chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration). Par ailleurs, la fonction rénale doit être étroitement surveillée selon une fréquence adaptée à la situation clinique de chaque patient.
Patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et patients sous dialyse :
L'adéfovir dipivoxil n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou les patients sous dialyse. L'administration d'adéfovir dipivoxil chez ces patients ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels. Si le traitement par adéfovir dipivoxil est considéré comme indispensable, l'intervalle entre les administrations doit alors être ajusté (cf Posologie/Mode d'administration). Ces patients doivent être étroitement surveillés à la recherche des effets indésirables éventuels et afin de s'assurer du maintien de l'efficacité du traitement.
Patients recevant des médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la fonction rénale :
L'adéfovir dipivoxil ne doit pas être coadministré avec le fumarate de ténofovir disoproxil (Viread).
Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la fonction rénale ou qui sont excrétés par voie rénale (comme la ciclosporine et le tacrolimus, les aminosides administrés par voie intraveineuse, l'amphotéricine B, le foscarnet, la pentamidine, la vancomycine ou des médicaments sécrétés par le même transporteur rénal, le *Human Organic Anion Transporter* 1 [hOAT1], comme le cidofovir). La coadministration de 10 mg d'adéfovir dipivoxil avec ces médicaments peut aboutir à une augmentation des concentrations sériques de l'adéfovir ou du médicament coadministré. La fonction rénale de ces patients doit être étroitement surveillée selon une fréquence adaptée à la condition médicale de chaque patient.
Tolérance rénale chez les patients en pré et post-transplantation présentant un VHB résistant à la lamivudine :
Cf Effets indésirables.
Fonction hépatique :
Les aggravations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une augmentation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après la mise en route du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients avec une maladie hépatique compensée, ces augmentations des taux sériques d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'une décompensation hépatique (cf Effets indésirables). Les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé ou d'une cirrhose pourraient présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique pouvant être fatale, après l'aggravation de l'hépatite. Chez ces patients, y compris les patients présentant une maladie hépatique décompensée, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé et ils doivent être étroitement surveillés au cours du traitement.
Si ces patients développent une insuffisance rénale, voir le paragraphe « Fonction rénale » ci-dessus.
Si un arrêt du traitement est nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, des cas d'aggravation de l'hépatite ayant été observés après l'arrêt du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil. Ces aggravations se sont produites en l'absence de séroconversion AgHBe et se sont traduites par une élévation des taux sériques d'ALAT et du taux sérique d'ADN du VHB. L'élévation des taux sériques d'ALAT observée chez les patients ayant une fonction hépatique compensée traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil ne s'est pas accompagnée d'une modification des paramètres cliniques ou biologiques associée à une décompensation hépatique. Les patients doivent être étroitement surveillés après l'arrêt du traitement. La plupart des cas d'aggravation

de l'hépatite après traitement ont été observés au cours des 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil.

Acidose lactique et hépatomégalie importante avec stéatose :

Des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques. L'adéfovir dipivoxil étant structurellement apparenté aux analogues nucléosidiques, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être arrêté en cas d'élévation rapide des transaminases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une augmentation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) avec une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés.
Pour pouvoir distinguer les élévations des transaminases en rapport avec la réponse au traitement et les élévations potentiellement liées à une acidose lactique, les médecins devront s'assurer que les modifications de la fonction hépatique sont associées à une amélioration d'autres marqueurs biologiques de l'hépatite B chronique.

Co-infection par le virus de l'hépatite C ou D :

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'adéfovir dipivoxil chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Co-infection par le VIH :

Les données disponibles sur la tolérance et l'efficacité du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil chez les patients atteints d'hépatite B chronique co-infectés par le VIH sont limitées. A ce jour, aucun élément ne permet de dire que l'administration quotidienne de 10 mg d'adéfovir dipivoxil est à l'origine de l'émergence de mutations de résistance associées à l'adéfovir au niveau de la transcriptase inverse du VIH. Il existe néanmoins un risque potentiel de sélection de souches de VIH résistantes à l'adéfovir avec une résistance croisée éventuelle à d'autres médicaments antirétroviraux.
Dans la mesure du possible, le traitement de l'hépatite B par l'adéfovir dipivoxil chez les patients co-infectés par le VIH doit être réservé aux patients dont l'ARN du VIH est contrôlé. L'efficacité du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil vis-à-vis de la réplication du VIH n'a pas été démontrée. Il ne doit donc pas être utilisé pour contrôler l'infection par le VIH.

Sujets âgés :

L'expérience clinique disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans est très limitée. Il conviendra d'être prudent lors de la prescription d'adéfovir dipivoxil à des sujets âgés, compte tenu de la fréquence accrue de l'altération de la fonction rénale ou cardiaque chez ces patients et de l'augmentation des pathologies concomitantes ou de l'usage concomitant d'autres médicaments.

Résistance :

La résistance à l'adéfovir dipivoxil (cf Pharmacodynamie) peut se traduire par un rebond virologique, pouvant entraîner une aggravation de l'hépatite B et, dans le cas d'une fonction hépatique diminuée, conduire à une décompensation hépatique voire éventuellement au décès. La réponse virologique doit être étroitement surveillée chez les patients traités avec l'adéfovir dipivoxil, et une mesure du taux d'ADN du VHB doit être effectuée tous les 3 mois. Si un rebond virologique survient, la résistance doit être testée. En cas d'apparition d'une résistance, le traitement doit être modifié.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome P450 entre l'adéfovir et d'autres médicaments est faible compte tenu des résultats des études *in vitro*, au cours desquelles l'adéfovir n'a influencé aucune des isoenzymes courantes du cytochrome P450 connues pour être impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et sur la base de la voie d'élimination connue de l'adéfovir. Une étude clinique chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique a montré qu'aucune interaction pharmacocinétique ne survient en cas d'administration concomitante de 10 mg d'adéfovir dipivoxil (une fois par jour) et de tacrolimus, un immunosuppresseur qui est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450. La survenue d'une interaction pharmacocinétique en cas de coadministration d'adéfovir et de l'immunosuppresseur ciclosporine est également considérée comme peu probable puisque la ciclosporine partage la même voie métabolique que le tacrolimus. Toutefois, étant donné que le tacrolimus et la ciclosporine sont susceptibles d'avoir un effet sur la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de coadministration d'adéfovir dipivoxil et de l'un de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La coadministration de 10 mg d'adéfovir dipivoxil et de 100 mg de lamivudine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique des deux médicaments.
L'adéfovir est éliminé par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. L'administration concomitante de 10 mg d'adéfovir dipivoxil et d'autres médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire ou qui modifient la fonction tubulaire est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'adéfovir ou du médicament coadministré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En raison de la variabilité pharmacocinétique importante de l'interféron pégylé, il n'est pas possible de dégager des conclusions définitives sur les effets de l'administration concomitante d'adéfovir et d'interféron pégylé sur le profil pharmacocinétique des deux médicaments. Bien qu'une interaction pharmacocinétique soit peu probable étant donné que les deux produits sont éliminés par des voies différentes, il conviendra d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces deux produits.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par l'adéfovir dipivoxil.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal recevant de l'adéfovir par voie intraveineuse ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les études effectuées chez l'animal traité par voie orale n'indiquent pas d'effet tératogène ou fœtotoxique.
L'adéfovir dipivoxil n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'adéfovir dipivoxil ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.
Il n'existe pas de données sur l'effet de l'adéfovir dipivoxil sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les procédures classiques recommandées d'immunisation des nourrissons afin de prévenir l'acquisition néonatale du VHB.

ALLAITEMENT :

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. On recommande aux mères traitées par l'adéfovir dipivoxil de ne pas allaiter leur enfant.

FERTILITÉ :

Aucune donnée relative à l'effet de l'adéfovir dipivoxil sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'adéfovir dipivoxil sur la fertilité masculine et féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Toutefois, compte tenu de son profil de tolérance et son mécanisme d'action, il est attendu que l'adéfovir dipivoxil n'ait aucun effet ou alors un effet négligeable sur ces aptitudes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant 48 semaines de traitement par l'adéfovir dipivoxil ont été l'asthénie (13 %), les céphalées (9 %), les douleurs abdominales (9 %) et les nausées (5 %).
Chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par l'adéfovir dipivoxil allant jusqu'à 203 semaines ont été une augmentation de la créatinine (7 %) et l'asthénie (5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'expérience issue de la pharmacovigilance depuis la commercialisation et de trois études cliniques pivotales menées sur des patients atteints d'hépatite B chronique :

- Deux études contrôlées *versus* placebo dans lesquelles 522 patients atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée ont reçu un traitement en double aveugle par 10 mg d'adéfovir dipivoxil (n = 294) ou un placebo (n = 228) pendant 48 semaines.
- Une étude en ouvert dans laquelle des patients en pré- (n = 226) ou post- (n = 241) transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine ont été traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil une fois par jour jusqu'à 203 semaines (médiane 51 et 99 semaines, respectivement).

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement sont énumérés ci-après, par classes de systèmes d'organes corporels et par fréquence (voir tableau 1). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10) ou fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ou fréquence indéterminée (identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à l'adéfovir dipivoxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Adéfovir dipivoxil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, flatulences
Indéterminée	Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminée	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant, dans de rares cas, favoriser la survenue de fractures) et myopathie, toutes les deux associées à une tubulopathie rénale proximale
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Augmentation de la créatinine
Fréquent	Insuffisance rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie
Indéterminée	Syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie

Description de certains effets indésirables particuliers :

Aggravation de l'hépatite :

Des manifestations cliniques et biologiques d'aggravation de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données à long terme sur la tolérance chez les patients atteints d'une maladie compensée :

Dans une étude à long terme évaluant la tolérance sur 125 patients AgHBe négatifs atteints d'une maladie hépatique compensée, le profil d'événements indésirables restait globalement inchangé après une durée médiane d'exposition de 226 semaines. Aucune modification cliniquement significative de la fonction rénale n'a été observée. Cependant des augmentations légères à modérées des concentrations sériques de créatinine, une hypophosphatémie et une diminution de la concentration en carnitine ont été rapportées lors de la poursuite du traitement chez 3 %, 4 % et 6 % des patients, respectivement.
Dans une étude à long terme évaluant la tolérance sur 65 patients AgHBe positifs atteints d'une maladie hépatique compensée (après une durée médiane d'exposition de 234 semaines), 6 patients (9 %) ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique d'au moins 0,5 mg/dl par rapport au taux initial, dont 2 patients qui ont arrêté l'étude en raison des concentrations sériques élevées de créatinine. Les patients ayant présenté une augmentation confirmée de la créatinine ⩾ 0,3 mg/dl à la semaine 48 avaient un risque significativement plus élevé de présenter ultérieurement une augmentation confirmée de la créatinine ⩾ 0,5 mg/dl. Une hypophosphatémie et une diminution de la concentration en carnitine ont chacune été rapportées chez 3 % des patients lors de la poursuite du traitement.
D'après les données obtenues depuis la commercialisation, le traitement au long cours par l'adéfovir dipivoxil peut entraîner une altération progressive de la fonction rénale et aboutir à une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tolérance chez les patients atteints d'une maladie décompensée :

La toxicité rénale est une caractéristique importante du profil de tolérance de l'adéfovir dipivoxil chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Dans des études cliniques sur des patients sur liste d'attente ou en post-transplantation hépatique, 4 % (19/467) des patients ont arrêté leur traitement par l'adéfovir dipivoxil à cause d'événements indésirables rénaux.

Population pédiatrique :

Les données de sécurité et d'efficacité étant insuffisantes, Hepsera ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de 500 mg d'adéfovir dipivoxil par jour pendant 2 semaines et de 250 mg par jour pendant 12 semaines a été associée aux effets indésirables digestifs mentionnés ci-dessus et à une anorexie.
En cas de surdosage, on devra surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement symptomatique devra être mis en œuvre, si nécessaire. L'adéfovir peut être éliminé par hémodialyse ; la vitesse médiane d'élimination de l'adéfovir par hémodialyse est de 104 ml/min. L'élimination de l'adéfovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (code ATC : J05AF08).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue orale de l'adéfovir, analogue nucléotidique phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate, qui est transporté de manière active dans les cellules de mammifères où il est converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate. L'adéfovir diphosphate inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN. L'adéfovir diphosphate inhibe de manière sélective les polymérases de l'ADN du VHB à des concentrations 12, 700 et 10 fois plus faibles que celles nécessaires pour inhiber respectivement les polymérases α, β et γ de l'ADN humain. L'adéfovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire comprise entre 12 et 36 heures dans les lymphocytes activés et au repos. L'adéfovir est actif *in vitro* vis-à-vis des hépadnavirus, y compris toutes les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), les mutations associées au famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ou rtV207I) et les mutations d'échappement aux immunoglobulines dirigées contre le virus de l'hépatite B (rtT128N et rtW153Q), ainsi que dans des modèles animaux *in vivo* de réplication des hépadnavirus.

Efficacité et sécurité cliniques :

La démonstration du bénéfice de l'adéfovir dipivoxil est basée sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques de patients adultes présentant :

- une hépatite B chronique AgHBe positive ou AgHBe négative, avec une maladie hépatique compensée ;
- un VHB résistant à la lamivudine et une maladie hépatique compensée ou décompensée, incluant des patients en pré ou post-transplantation hépatique ou co-infectés par le VIH. Dans la majorité de ces études, l'adéfovir dipivoxil 10 mg était ajouté au traitement en cours à la lamivudine chez des patients en échec à la thérapie par la lamivudine.

Dans ces études cliniques, les patients présentaient une réplication virale active (ADN du VHB ⩾ 100 000 copies/ml) et des taux élevés d'ALAT (⩾ 1,2 x la limite normale supérieure [LNS]).

Expérience chez les patients atteints d'hépatite compensée :

Dans deux études contrôlées contre placebo (n total = 522) conduites chez des patients atteints d'hépatite B chronique, AgHBe positifs ou négatifs, avec une maladie hépatique compensée, un nombre significativement plus élevé de patients (p < 0,001) a présenté une amélioration histologique à la semaine 48 par rapport à la situation initiale dans les groupes 10 mg d'adéfovir dipivoxil (respectivement 53 et 64 %) par rapport aux groupes placebo (25 et 33 %). L'amélioration était définie par une réduction de deux points ou plus du score d'activité nécro-inflammatoire de Knödell par rapport au score initial, sans aggravation concomitante du score de fibrose de Knödell. Une amélioration histologique a été observée, quelles que soient les données démographiques initiales des patients et les caractéristiques initiales de leur hépatite B, incluant l'existence ou non d'un traitement préalable par interféron alpha. Des taux d'ALAT (⩾ 2 x LNS) et un score d'activité nécro-inflammatoire de Knödell (⩾ 10) ainsi qu'un faible taux d'ADN du VHB (< 7,6 log_{10} copies/ml) à l'initiation du traitement, ont été associés à des améliorations histologiques plus importantes. L'évaluation de l'activité nécro-inflammatoire et de la fibrose réalisée en aveugle au début des études et à la semaine 48 a montré que les patients traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil présentaient une amélioration des scores d'activité nécro-inflammatoire et de fibrose par rapport aux patients sous placebo.
L'évaluation de l'évolution de la fibrose après 48 semaines de traitement à l'aide du score de fibrose de Knödell confirme que les patients traités par l'adéfovir dipivoxil 10 mg ont présenté une régression plus importante et une progression moins importante de la fibrose que les patients sous placebo.
Dans les deux études mentionnées ci-dessus, le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a été associé à une réduction significative des taux sériques d'ADN du VHB (respectivement 3,52 et 3,91 log_{10} copies/ml *versus* 0,55 et 1,35 log_{10} copies/ml), à une augmentation de la proportion de patients présentant une normalisation des taux d'ALAT (48 et 72 % *versus* 16 et 29 %) ou à une augmentation de la proportion de patients présentant des taux sériques d'ADN du VHB inférieurs aux limites de quantification (< 400 copies/ml, test Roche Amplicor Monitor PCR ; 21 et 51 % *versus* 0 %) par rapport au placebo. Dans l'étude conduite chez des patients AgHBe positifs, les taux de séroconversions AgHBe (12 %) et de perte de l'AgHBe (24 %) ont été significativement plus fréquents chez les patients traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil que chez les patients sous placebo (respectivement 6 et 11 %) après 48 semaines de traitement.
Dans l'étude conduite chez des patients AgHBe positifs, la poursuite du traitement au-delà de 48 semaines a entraîné une réduction supplémentaire des taux sériques d'ADN du VHB ainsi qu'une augmentation de la proportion de patients présentant une normalisation des ALAT, une perte et une séroconversion AgHBe.
Dans l'étude conduite chez des patients AgHBe négatifs traités par l'adéfovir dipivoxil (de 0 à 48 semaines), une nouvelle randomisation a été effectuée en aveugle,

permettant aux patients de poursuivre le traitement par l'adéfovir dipivoxil ou de recevoir le placebo, pendant 48 semaines supplémentaires. Après 96 semaines, l'indétectabilité des taux sériques d'ADN du VHB et la réduction des taux observée à la semaine 48 ont été maintenues chez les patients qui avaient poursuivi le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil. Chez plus des deux tiers des patients, le passage à l'indétectabilité des taux sériques d'ADN du VHB a été associé à une normalisation des taux d'ALAT. Chez la plupart des patients ayant arrêté le traitement par l'adéfovir dipivoxil, les taux sériques d'ADN du VHB et les taux d'ALAT ont évolué vers les valeurs observées à la baseline.

Le traitement par l'adéfovir dipivoxil a conduit à une amélioration de la fibrose hépatique à la semaine 96 par rapport à la baseline en utilisant le score Ishak (variation médiane : Δ = – 1). Aucune différence du score de fibrose dans un délai médian n'a été observée entre les groupes, lors de l'utilisation du score de fibrose de Knödell.

Les patients qui avaient terminé les 96 premières semaines de l'étude conduite chez des patients AgHBe négatifs et qui avaient reçu le traitement par l'adéfovir dipivoxil pendant les semaines 49 à 96, ont eu la possibilité de recevoir un traitement en ouvert comportant de l'adéfovir dipivoxil de la semaine 97 à la semaine 240 de l'étude. Chez environ les deux tiers des patients après un traitement par l'adéfovir dipivoxil pendant une durée allant jusqu'à 240 semaines, les taux sériques d'ADN du VHB sont restés indétectables et les taux d'ALAT sont restés normalisés. Des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de la fibrose ont été notées pour les modifications des scores d'Ishak entre le début du traitement par l'adéfovir dipivoxil jusqu'à la fin de l'étude (semaine 240 ; variation médiane : Δ = – 1). A la fin de l'étude, 7 des 12 patients (58 %) qui présentaient initialement une fibrose en pont ou une cirrhose avaient une amélioration de leur score de fibrose d'Ishak de ⩾ 2 points. Cinq patients ont atteint et maintenu une séroconversion AgHBs (AgHBs négatif/Ac anti-HBs positif).

Expérience chez les patients en pré ou post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine :

Dans une étude clinique conduite chez 394 patients atteints d'hépatite B chronique avec un VHB résistant à la lamivudine (patients en prétransplantation hépatique [n = 186] et en post-transplantation hépatique [n = 208]), le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a entraîné une réduction médiane des taux sériques d'ADN du VHB de respectivement 4,1 et 4,2 $\log_{10}$ copies/ml à la semaine 48. Dans les cohortes de patients en prétransplantation hépatique et en post-transplantation hépatique, 77 patients sur 109 (71 %) et 64 patients sur 159 (40 %), respectivement, ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB à la semaine 48 (< 1000 copies/ml test de Roche Amplicor Monitor PCR). Le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a montré une efficacité comparable, quel que soit le profil initial des mutations de résistance à la lamivudine de l'ADN polymérase du VHB. Une amélioration ou une stabilisation du score de Child-Pugh-Turcotte ont été observées. Une normalisation des taux d'ALAT, d'albumine et de bilirubine et du temps de prothrombine a été observée à la semaine 48 chez 51-85 % des patients.

Dans la cohorte de patients en prétransplantation hépatique, 25 patients sur 33 (76 %) ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB et 84 % des patients ont présenté une normalisation des ALAT à 96 semaines. Dans la cohorte de patients en post-transplantation hépatique, 61 patients sur 94 (65 %) et 35 patients sur 45 (78 %) ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB à 96 et à 144 semaines, respectivement, et 70 % et 58 % des patients ont présenté une normalisation des ALAT aux visites de cette étude. La signification clinique de ces observations au regard de l'amélioration histologique n'est pas connue.

Expérience chez les patients ayant une hépatite compensée et un VHB résistant à la lamivudine :

Dans une étude comparative en double aveugle conduite chez des patients atteints d'hépatite B chronique, avec un VHB résistant à la lamivudine (n = 58), aucune réduction médiane de l'ADN du VHB après 48 semaines de traitement par la lamivudine n'a été observée par rapport à la valeur initiale. Le traitement par l'adéfovir dipivoxil 10 mg, administré seul ou en association avec la lamivudine pendant 48 semaines, a permis une diminution significative comparable des taux sériques médians d'ADN du VHB par rapport aux valeurs initiales (respectivement 4,04 et 3,59 $\log_{10}$ copies/ml). La signification clinique de ces modifications de l'ADN du VHB n'a pas été établie.

Expérience chez les patients ayant une hépatite décompensée et un VHB résistant à la lamivudine :

Chez 40 patients AgHBe positifs ou négatifs, avec un VHB résistant à la lamivudine et une maladie hépatique décompensée, traités par 100 mg de lamivudine, l'adjonction de 10 mg d'adéfovir dipivoxil pendant 52 semaines a permis une réduction médiane de l'ADN du VHB de 4,6 $\log_{10}$ copies/ml. Une amélioration de la fonction hépatique a également été observée après un an de traitement.

Expérience chez les patients co-infectés par le VIH et ayant un VHB résistant à la lamivudine :

Dans une étude en ouvert, initiée par un investigateur, conduite chez 35 patients atteints d'hépatite B chronique, avec un VHB résistant à la lamivudine et co-infectés par le VIH, le traitement prolongé par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a entraîné des réductions progressives des taux sériques d'ADN du VHB et des taux d'ALAT sur toute la période de traitement allant jusqu'à 144 semaines.

Dans une autre étude en ouvert à un bras, conduite chez 18 patients co-infectés par le VIH et le VHB et avec un VHB résistant à la lamivudine, 10 mg d'adéfovir dipivoxil et l'interféron pégylé alpha-2a ont été ajoutés au traitement par lamivudine en cours. Tous les patients étaient AgHBe positifs et présentaient un taux médian de CD4 de 441 cellules/mm^3 (aucun patient ne présentait un taux de CD4 < 200 cellules/mm^3). Pendant le traitement, les taux sériques d'ADN du VHB étaient significativement plus bas qu'au début de l'étude sur une période allant jusqu'à 48 semaines de traitement, tandis que les taux d'ALAT ont diminué progressivement à partir de la semaine 12. Toutefois, la réponse de l'ADN du VHB pendant le traitement n'a pas été maintenue hors traitement puisque tous les patients ont présenté un rebond pour l'ADN du VHB après l'arrêt de l'adéfovir dipivoxil et de l'interféron pégylé alpha-2a. Aucun patient n'est devenu AgHBs négatif ou AgHBe négatif pendant l'étude. Du fait de la taille réduite de l'effectif et de la conception de l'étude, en particulier l'absence de bras de traitement avec une monothérapie avec l'interféron pégylé alpha-2a et avec une monothérapie avec l'adéfovir, il n'est pas possible de tirer des conclusions formelles concernant la meilleure gestion thérapeutique des patients co-infectés par le VIH et le VHB résistant à la lamivudine.

Résistance clinique chez des patients recevant l'adéfovir dipivoxil en monothérapie et en association avec la lamivudine :

Dans plusieurs études cliniques (patients AgHBe positifs, patients AgHBe négatifs, patients en pré ou post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine, patients co-infectés par le VIH et ayant un VHB résistant à la lamivudine), des analyses génotypiques ont été réalisées sur des isolats de VHB provenant de 379 patients sur un total de 629 patients traités par l'adéfovir dipivoxil pendant 48 semaines. Aucune mutation de l'ADN polymérase du VHB associée à une résistance à l'adéfovir n'a été identifiée par le génotypage réalisé au début de l'étude et à la semaine 48. Après 96, 144, 192 et 240 semaines de traitement par l'adéfovir dipivoxil, une surveillance de la résistance a été effectuée chez 293, 221, 116 et 64 patients respectivement. Deux mutations *de novo* conservées conférant une résistance clinique à l'adéfovir dipivoxil ont été identifiées dans le gène de la polymérase du VHB (rtN236T et rtA181V). Les probabilités cumulatives de développer ces mutations de résistance associées à l'adéfovir chez tous les patients traités par l'adéfovir dipivoxil étaient de 0 % à 48 semaines et approximativement de 2 %, 7 %, 14 % et 25 % après 96, 144, 192 et 240 semaines, respectivement.

Résistance clinique dans les études en monothérapie réalisées chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs nucléosidiques :

Chez des patients traités par l'adéfovir dipivoxil en monothérapie (étude chez les patients AgHBe négatifs), la probabilité cumulative de développer des mutations de résistance associées à l'adéfovir était de 0 %, 3 %, 11 %, 18 % et 29 % à 48, 96, 144, 192 et 240 semaines respectivement. De plus, le développement à long terme (4 à 5 ans) d'une résistance à l'adéfovir dipivoxil était significativement plus bas chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB étaient inférieurs aux limites de quantification (< 1000 copies/ml) à la semaine 48 par comparaison avec les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB étaient au-dessus de 1000 copies/ml à la semaine 48. Chez les patients AgHBe positifs, l'incidence des mutations de résistance associées à l'adéfovir était de 3 % (2/65), 17 % (11/65) et 20 % (13/65) après une durée médiane d'exposition de 135, 189 et 235 semaines, respectivement.

Résistance clinique dans les études dans lesquelles l'adéfovir dipivoxil a été ajouté au traitement en cours à la lamivudine chez des patients présentant une résistance à la lamivudine :

Dans une étude en ouvert chez des patients en pré ou post-transplantation hépatique dont un VHB résistant à la lamivudine était cliniquement démontré, aucune mutation de résistance associée à l'adéfovir n'a été observée à la semaine 48. Avec jusqu'à 3 ans d'exposition, aucun patient recevant à la fois l'adéfovir dipivoxil et la lamivudine n'a développé de résistance à l'adéfovir dipivoxil. Cependant, 4 patients ayant arrêté le traitement par lamivudine ont développé la mutation rtN236T alors qu'ils recevaient l'adéfovir dipivoxil en monothérapie et tous ont présenté un rebond pour le VHB sérique.

Les résultats actuellement obtenus aussi bien *in vitro* qu'en pratique clinique laissent à penser qu'un VHB exprimant la mutation rtN236T de résistance à l'adéfovir est sensible à la lamivudine. Des données cliniques préliminaires laissent à penser que la mutation rtA181V de résistance à l'adéfovir pourrait réduire la sensibilité à la lamivudine et que la mutation rtA181T associée à la lamivudine pourrait réduire la sensibilité à l'adéfovir dipivoxil.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg à 10 mg d'adéfovir dipivoxil chez l'enfant (âgé de 2 à < 18 ans) ont été évaluées dans le cadre d'une étude en double aveugle randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez 173 enfants (115 sous adéfovir dipivoxil, 58 sous placebo) atteints d'hépatite B chronique AgHBe positifs, avec un taux sérique d'ALAT ⩾ 1,5 x la limite normale supérieure (LNS) et une maladie hépatique compensée. A la semaine 48, chez les enfants âgés de 2 à 11 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe adéfovir dipivoxil quant aux proportions de patients ayant atteint le critère principal d'évaluation qui était un taux sérique d'ADN du VHB < 1000 copies/ml et un taux d'ALAT normal. Chez l'adolescent (n = 83) (âgé de 12 à < 18 ans), les patients sous adéfovir dipivoxil ont été significativement plus nombreux à atteindre le critère principal d'efficacité et à obtenir une réduction significative du taux sérique d'ADN du VHB (23 %) par rapport aux patients sous placebo (0 %). Cependant, le taux de séroconversion AgHBe à la semaine 48 a été similaire (11 %) dans le groupe sous placebo et dans le groupe sous adéfovir dipivoxil 10 mg chez les adolescents.

Globalement, le profil de tolérance de l'adéfovir dipivoxil chez l'enfant a été comparable à celui décrit chez l'adulte. Cependant, une proportion supérieure de sujets ayant présenté une baisse d'appétit et/ou une diminution de la prise alimentaire a été observée dans le groupe sous adéfovir comparé au groupe sous placebo. La modification moyenne par rapport aux valeurs initiales avant traitement des Z-scores pour le poids et l'IMC (indice de masse corporelle) a eu tendance à diminuer, aux semaines 48 et 96, chez les patients traités par l'adéfovir dipivoxil. À la semaine 48, il a été proposé à tous les sujets sous placebo n'ayant pas montré de séroconversion AgHBe ou AgHBs, ainsi qu'à l'ensemble des sujets traités par l'adéfovir dipivoxil de recevoir l'adéfovir dipivoxil en ouvert à partir de la semaine 49 de l'étude jusqu'à la semaine 240. Un taux important (30 %) d'exacerbation d'hépatite a été rapporté après l'arrêt de l'adéfovir dipivoxil au cours de cette phase de l'étude conduite en ouvert pendant 3 ans. En outre, pour le petit nombre de patients encore traité avec le médicament à la semaine 240 (n = 12), le Z-score pour l'IMC était inférieur à celui généralement retrouvé chez les individus du même âge et du même sexe. Très peu de patients ont développé des mutations associées à l'adéfovir pendant la durée de l'étude (5 ans). Cependant, le nombre de patients recevant le médicament au-delà de la semaine 96 était limité. Du fait de leurs limites, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure de façon définitive sur le rapport bénéfice/risque lié au traitement par l'adéfovir chez l'enfant atteint d'hépatite B chronique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue dipivaloyloxyméthyl ester du principe actif adéfovir, un analogue nucléosidique acyclique qui est transporté de manière active dans les cellules où il est converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate.

Absorption :

La biodisponibilité orale de l'adéfovir à partir de l'adéfovir dipivoxil 10 mg est de 59 %. Après administration orale d'une dose unique de 10 mg d'adéfovir dipivoxil à des patients atteints d'hépatite B chronique, la concentration plasmatique maximale (Cmax) a été atteinte après une durée médiane (extrêmes) de 1,75 h (0,58-4 h). Les valeurs médianes de la Cmax et de l'$ASC_{0-\infty}$ ont été respectivement de 16,70 (9,66-30,56) ng/ml et de 204,40 (109,75-356,05) ng x h/ml. L'exposition systémique à l'adéfovir n'a pas été affectée lorsque la dose de 10 mg d'adéfovir dipivoxil a été prise avec un repas riche en graisses. Le Tmax a été retardé de deux heures.

Distribution :

Les études précliniques montrent qu'après administration orale d'adéfovir dipivoxil, l'adéfovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant retrouvées dans le rein, le foie et les tissus intestinaux. La liaison *in vitro* de l'adéfovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines est ⩽ 4 %, dans l'intervalle des concentrations d'adéfovir compris entre 0,1 et 25 µg/ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration intraveineuse de 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour est respectivement de 392 ml/kg ± 75 et 352 ml/kg ± 9.

Biotransformation :

Après administration orale, l'adéfovir dipivoxil est rapidement transformé en adéfovir. A des concentrations sensiblement plus élevées (> 4000 fois) que celles observées *in vivo,* l'adéfovir n'a inhibé aucune des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 humain, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Sur la base des résultats de ces expériences *in vitro* et de la voie d'élimination connue de l'adéfovir, le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome P450 entre l'adéfovir et d'autres médicaments est faible.

Élimination :

L'adéfovir est éliminé par voie rénale, par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. La clairance rénale médiane (min-max) de l'adéfovir chez les sujets ayant une fonction rénale normale (Clcr > 80 ml/min) est de 211 ml/min (172-316 ml/min), soit environ deux fois la clairance de la créatinine calculée selon la méthode de Cockroft-Gault. Après administration répétée de 10 mg d'adéfovir dipivoxil, 45 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines des 24 heures sous forme d'adéfovir. Les concentrations plasmatiques d'adéfovir ont ensuite diminué de manière biexponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale médiane de 7,22 h (4,72-10,7 h).

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique de l'adéfovir est proportionnelle à la dose lorsque l'adéfovir est administré sous forme d'adéfovir dipivoxil sur un intervalle de doses compris entre 10 et 60 mg. L'administration répétée d'adéfovir dipivoxil 10 mg par jour n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'adéfovir.

Sexe, âge et origine ethnique :

La pharmacocinétique de l'adéfovir s'est révélée comparable chez l'homme et chez la femme. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez le sujet âgé. Les études pharmacocinétiques ont principalement été réalisées chez des patients caucasiens. Les données disponibles ne semblent pas indiquer d'influence de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'adéfovir.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET) de l'adéfovir après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'adéfovir dipivoxil à des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Groupe de fonction rénale	Fonction rénale normale	Insuffisance rénale		
		légère	modérée	sévère
Clairance initiale de la créatinine (ml/min)	> 80 (n = 7)	50-80 (n = 8)	30-49 (n = 7)	10-29 (n = 10)
Cmax (ng/ml)	17,8 ± 3,2	22,4 ± 4,0	28,5 ± 8,6	51,6 ± 10,3
$ASC_{0-\infty}$ (ng x h/ml)	201 ± 40,8	266 ± 55,7	455 ± 176	1240 ± 629
CL/F (ml/min)	469 ± 99,0	356 ± 85,6	237 ± 118	91,7 ± 51,3
CL rénale (ml/min)	231 ± 48,9	148 ± 39,3	83,9 ± 27,5	37,0 ± 18,4

Une période d'hémodialyse de quatre heures a permis d'éliminer environ 35 % de la dose d'adéfovir. L'effet de la dialyse péritonéale sur l'élimination de l'adéfovir n'a pas été évalué.

Une modification de l'intervalle entre les administrations d'adéfovir dipivoxil 10 mg est recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min. L'adéfovir dipivoxil n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients sous dialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Les propriétés pharmacocinétiques se sont révélées comparables chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et chez les sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'adéfovir dipivoxil a été étudiée dans une étude évaluant l'efficacité et la sécurité d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg à 10 mg d'adéfovir dipivoxil chez l'enfant (âgé de 2 à < 18 ans). L'analyse pharmacocinétique a révélé une exposition systémique à l'adéfovir comparable dans les trois groupes d'âge, de 2 à 6 ans (0,3 mg/kg), de 7 à 11 ans (0,25 mg/kg) et de 12 à 17 ans (10 mg). Pour tous les groupes d'âge l'exposition systémique à l'adéfovir était dans la fourchette cible (pour les résultats d'efficacité, cf Pharmacodynamie) basée sur les concentrations plasmatiques d'adéfovir observées chez des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant des profils de tolérance et d'efficacité établis.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le principal effet toxique dose-limitant associé à l'administration d'adéfovir dipivoxil chez l'animal (souris, rat et singe) a été une néphropathie tubulaire rénale, caractérisée par des modifications histologiques et/ou des augmentations des taux d'urée et de créatininémie. Une néphrotoxicité a été observée chez l'animal à des niveaux d'exposition systémique au moins 3 à 10 fois supérieurs à ceux correspondant à l'exposition humaine après l'administration de la dose thérapeutique recommandée de 10 mg par jour.

Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles et sur la capacité de reproduction chez le rat n'a été observé. Aucun effet embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin en cas d'administration d'adéfovir dipivoxil par voie orale n'a été mis en évidence.

Lorsque l'adéfovir a été administré par voie intraveineuse à des rates gravides à des doses associées à une maternotoxicité importante (exposition systémique 38 fois supérieure à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique), une embryotoxicité et une incidence accrue de malformations fœtales (anasarque, diminution de la taille des yeux, hernie ombilicale et vrillage de la queue) ont été observées. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé en cas d'exposition systémique environ 12 fois supérieure à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique.

L'adéfovir dipivoxil s'est révélé mutagène dans l'essai *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris (avec ou sans activation métabolique), mais il n'a pas été clastogène dans l'essai *in vivo* du micronoyau chez la souris.

L'adéfovir n'a pas été mutagène dans les essais de mutagénicité microbienne utilisant *Salmonella typhimurium* (test d'Ames) et *Escherichia coli* en présence et en

l'absence d'activation métabolique. L'adéfovir a induit des aberrations chromosomiques lors de l'essai *in vitro* sur lymphocytes du sang périphérique humain sans activation métabolique.
Dans les études du potentiel carcinogène à long terme de l'adéfovir dipivoxil conduites chez le rat et la souris, aucune augmentation liée au traitement de l'incidence de tumeurs n'a été retrouvée (expositions systémiques respectives environ 10 et 4 fois supérieures à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique de 10 mg par jour).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastroentérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/03/251/001 ; CIP 3400936156760 (RCP rév 20.03.14).
Prix : 525,01 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9246642 (comprimé) : 15,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Limited, Cambridge CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

HEPT-A-MYL ®

heptaminol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 187,8 mg (blanc) : Boîte de 20.
Modèle hospitalier : Boîte de 150.

COMPOSITION	*p cp*
Heptaminol (DCI) chlorhydrate	187,8 mg

Excipients : phosphate neutre de calcium, povidone, amidon de blé, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Proposé dans le traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique, en particulier lors d'un traitement psychotrope.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : 1 à 2 comprimés trois fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypertension artérielle sévère.
- Hyperthyroïdie.
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'heptaminol au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et expérimentales sont insuffisantes.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de l'heptaminol, par mesure de prudence, éviter d'administrer Hept-a-myl au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de survenue de :
- éruption cutanée, urticaire, angiœdème ;
- tachycardie ;
- mydriase.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les exceptionnels cas de surdosage rapportés lors de la prise d'Hept-a-myl n'ont pas engagé le pronostic vital des patients.
En cas de surdosage intentionnel ou accidentel, il est conseillé de réaliser une surveillance clinique et une prise en charge symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres vasodilatateurs en cardiologie (code ATC : C01DX08).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930491591 (1953/94, RCP rév 07.07.06) 20 cp.
3400955794011 (1953/94, RCP rév 07.07.06) 150 cp.
Non remb Séc soc.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

HERBESAN ® tisane

séné

FORMES/PRÉSENTATIONS

Tisane : Sachets-dose, boîte de 10.

COMPOSITION	*p sachet*
Séné, folioles	800 mg

Excipients : fruits d'anis, feuilles de menthe poivrée, rhizomes de chiendent.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 sachet-dose par tasse : une tasse le soir 2 heures après le repas.
Verser l'eau bouillante sur le sachet-dose, laisser infuser 5 minutes. Enlever le sachet-dose, sucrer ou aromatiser selon le goût.
La tisane doit être préparée au moment de la prise et utilisée aussitôt après.
Le traitement ne doit pas dépasser 8 à 10 jours maximum.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).
- Syndrome occlusif ou subocclusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Enfant de moins de 12 ans (sauf prescription médicale).

RELATIVES :
Traitement associé par :
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : bépridil, antiarythmiques de classe I a (type quinidine), sotalol, amiodarone.
- Lidoflazine, vincamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Une utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée.
Chez l'enfant, la prescription de laxatifs stimulants doit être exceptionnelle. Elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
La prise prolongée de principes anthracéniques peut entraîner deux séries de troubles :
- la maladie des laxatifs avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydroélectrolytiques ou hypokaliémie ;
- une situation de dépendance avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage ; cette dépendance, de survenue variable selon les patients, peut se créer à l'insu du médecin.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : bépridil, antiarythmiques de classe I a (type quinidine), sotalol, amiodarone.
- Lidoflazine, vincamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes).

Risque de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant) ; utiliser un laxatif non stimulant.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo, par voie générale), tétracosactide, diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés). Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction. Utiliser un laxatif non stimulant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de diarrhée, de douleurs abdominales, en particulier chez les sujets souffrant de côlon irritable.
- Possibilité d'hypokaliémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptôme : Diarrhée.
Conduite à tenir : Arrêt du traitement et correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne très importante.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif stimulant contenant des dérivés anthracéniques. Il modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.
Délai d'action : 8 à 12 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les sennosides agissent sur le côlon probablement après hydrolyse par la flore colique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936462861 (2004, RCP rév 27.09.13).
Non remb Séc soc.

Laboratoires SUPER DIET
Rue Victor-Hugo. BP 70010. 59721 Denain cdx
Tél : 03 27 44 08 98. Fax : 03 27 44 76 77

HEXAQUINE ®

quinine, thiamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (orange foncé) : Boîte de 18, sous plaquettes thermoformées de 9.

COMPOSITION	*p cp*
Quinine benzoate	120 mg
(soit en quinine anhydre : 87,2 mg/cp)	
Thiamine (DCI) chlorhydrate	32 mg

Excipients : huile essentielle naturelle purifiée de *Melaleuca viridiflora* sélectionné, saccharose, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), amidon de pomme de terre, silice colloïdale hydratée (Sipernat 50), talc, acide stéarique, eau purifiée. *Enrobage :* gomme arabique, silice colloïdale hydratée (Lévilite), gomme laque, colophane, gélatine, saccharose, talc, cire de carnauba, jaune orangé S (E110), rouge cochenille A (E124), indigotine (E132).
Excipients à effet notoire : jaune orangé (E110), rouge cochenille A (E124), saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de la crampe idiopathique nocturne de l'adulte après échec des mesures non pharmacologiques.
La décision de prescrire une spécialité contenant de la quinine doit être prise après bilan étiologique et basée sur la fréquence des crampes nocturnes, leur impact sur la qualité de vie ainsi que sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
POSOLOGIE :
1 à 3 comprimés le soir au coucher, soit 87,2 mg à 261,6 mg de quinine base par jour.
Ne pas dépasser 3 comprimés maximum par jour.
Les patients doivent être surveillés pendant les premières semaines de traitement en raison des effets indésirables (cf Effets indésirables). Un bénéfice doit s'observer dans les jours suivant le début du traitement. En l'absence de bénéfice après 4 semaines, le traitement par la quinine doit être définitivement interrompu.
Le traitement par la quinine n'est pas un traitement à long terme des crampes idiopathiques nocturnes.
Insuffisance rénale sévère :
Il convient de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité à la quinine ou à l'un des composants, en particulier la thiamine.
- Myasthénie.
- Troubles de la conduction intraventriculaire.
- Administration concomitante de quinine ou de dérivés, incluant la consommation de boissons contenant de la quinine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La survenue d'accidents immuno-allergiques à type de thrombopénie, hépatite, allergie, nécessite l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement et l'éviction ultérieure de quinine, notamment des boissons en contenant.
La quinine peut entraîner la survenue d'accidents de type immuno-allergique non prévisibles et pouvant engager le pronostic vital. La quinine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant eu des antécédents d'effets secondaires lors de son administration, sous forme de médicament ou dans les boissons en contenant.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Avant d'utiliser la quinine dans le traitement des crampes idiopathiques nocturnes, l'ensemble des risques (cf Effets indésirables) doit être attentivement envisagé en fonction du bénéfice potentiel attendu. Ces risques sont particulièrement présents chez le sujet âgé.
Le traitement par la quinine ne doit être envisagé qu'en cas de crampes très douloureuses et fréquentes, quand les autres causes de crampes ont été écartées et que les mesures non pharmacologiques ont échoué. La quinine ne doit pas être utilisée dans cette indication durant la grossesse.
L'administration de quinine peut conduire à l'apparition de cinchonisme, généralement plus grave en cas de surdosage, mais qui peut également apparaître pour des doses thérapeutiques usuellement utilisées.
Les patients doivent être avertis de ne pas dépasser les doses prescrites, à cause de la possibilité d'effets indésirables graves et irréversibles lors de surdosage.
Tout traitement des crampes idiopathiques nocturnes par la quinine doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes liés au cinchonisme. Ces symptômes incluent vertiges, acouphènes, maux de tête, nausées et vision trouble (cf Effets indésirables, Surdosage).
Ce médicament contient des agents colorants azoïques (le jaune orangé (E 110) et le rouge cochenille A (E 124)) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Durant la grossesse, la quinine doit être réservée au seul traitement des accès palustres.
Ce médicament ne doit pas être prescrit chez la femme enceinte dans l'indication des crampes idiopathiques.
Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de quinine pendant la grossesse. Aux doses thérapeutiques, aucun incident n'a été signalé.
ALLAITEMENT : Il est conseillé d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables non dose-dépendants :
- Réactions d'hypersensibilité :
  - dermatologiques : prurit, éruption érythémateuse, purpura, eczéma, photosensibilisation ;
  - générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.
- Réactions hématologiques : thrombopénies, quelques rares cas de microangiopathie thrombotique et d'exceptionnelles pancytopénies.
- Réactions hépatiques : atteintes cholestatiques, cytolytiques ou mixtes ; quelques cas d'hépatites granulomateuses ont également été rapportés.

Effets indésirables dose-dépendants :
Cinchonisme se manifestant par acouphènes, hypoacousie, vertiges, troubles de la vision, céphalées.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de surdosage les plus fréquents sont :
- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire.
- Irritation locale au niveau des voies digestives provoquant des nausées, vomissements, douleurs abdominales et de la diarrhée.

L'administration par voie orale de plus de 3 g, en une seule prise, peut déterminer chez l'adulte une intoxication grave, voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives. Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.
Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.

Conduite à tenir :
- Évacuation gastrique et lavage d'estomac. Administration de charbon activé.
- Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des désordres musculosquelettiques (M : appareil locomoteur).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La quinine est rapidement et presque complètement absorbée par voie digestive ; le pic de concentration plasmatique est obtenu en une à trois heures. Près de 70 % de la quinine plasmatique sont liés aux protéines. La quinine est en majorité métabolisée en métabolite inactif par le foie. La quinine est éliminée dans les urines et disparaît presque totalement en 24 heures après l'arrêt du traitement.
Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 1 an.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930494783 (1952/98, RCP rév 09.11.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

HEXATRIONE ®
hexacétonide de triamcinolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (intra-articulaire) à 2 % : Ampoule de 2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ampoule*

Hexacétonide de triamcinolone .... 40 mg
Excipients : alcool benzylique, polysorbate 80, sorbitol à 70 % cristallisable, acide chlorhydrique dilué ou hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.
Ce produit est indiqué en injections intra-articulaires dans les affections rhumatologiques : arthrites inflammatoires (formes adultes, arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins un an, chez l'enfant et l'adolescent), arthrose en poussée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intra-articulaire stricte.
Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone = 4 mg de triamcinolone.
Adulte :
De 0,5 ml à 2 ml de suspension selon la taille de l'articulation, soit 10 à 40 mg d'hexacétonide de triamcinolone, sans dépasser 2 ampoules de 40 mg. Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie cutanée.
L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.
Nourrisson (> 1 an), enfant et adolescent :
L'administration est réservée aux praticiens ayant l'expérience du traitement de la pathologie.
La dose sera adaptée en fonction de la taille de l'articulation afin d'éviter tout reflux susceptible d'entraîner des calcifications périarticulaires et une atrophie cutanée. La dose usuelle recommandée est de 5 mg (0,25 ml) à 40 mg (2 ml) par injection. Ne pas dépasser la dose de 40 mg par injection.
L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes, après un délai minimal de 3 à 6 mois par rapport à la précédente administration.
Agiter l'ampoule avant l'emploi.
Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Injection par voie intradiscale.
- Injection dans les tissus mous (gaines synoviales des tendons, enthèses).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le rapport bénéfice/risque devra être soigneusement évalué avant toute administration d'Hexatrione chez l'enfant de moins de 3 ans, compte tenu de la présence d'alcool benzylique pouvant induire des réactions toxiques du fait d'un tropisme neurologique éventuel.
- Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :
  - certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona),
  - états psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
  - vaccins vivants.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.
- Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.
- L'injection locale de corticoïdes doit être prudente lors d'un traitement anticoagulant concomitant.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les risques d'interactions des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.
A prendre en compte :
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de tératogenèse animale n'a été effectuée avec des corticoïdes administrés par voie locale.
Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence de risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.
Cependant, le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections.
- Risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites.
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons.
- Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques locales et générales.
- Flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.

Le profil de sécurité chez l'enfant est similaire à celui rapporté chez l'adulte.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Glucocorticoïde (code ATC : H02AB08 : hormones non sexuelles).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.
L'injection intra-articulaire d'hexacétonide de triamcinolone se caractérise par une durée d'action prolongée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intra-articulaire, la résorption de l'hexacétonide de triamcinolone est lente, complète après seulement 2 à 3 semaines. Si les conditions d'utilisation sont respectées (cf Posologie/Mode d'administration), le risque de résorption systémique est très faible.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture :
Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931841302 (1975/97, RCP rév 05.10.09).
Prix : 10,30 € (boîte unitaire).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

HEXOMÉDINE ®
HEXOMÉDINE ® transcutanée
hexamidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Hexomédine :
Gel pour application locale à 0,1 % : Tube de 30 g.
Solution pour application locale à 1 ‰ : Flacons de 45 ml et de 250 ml.
Solution pour pulvérisation cutanée à 1 ‰ : 75 ml en flacon pulvérisateur.
Hexomédine transcutanée :
Solution à 1,5 ‰ pour application locale : Flacon de 45 ml.

COMPOSITION

Hexomédine :
Gel : *p tube*
Hexamidine (DCI) diisétionate .... 30 mg
Excipients : hyétellose, acide acétique glacial, alcool, eau purifiée.

Solution p appl locale :	*p 45 ml*	*p 250 ml*
Hexamidine (DCI) diisétionate	45 mg	250 mg

Excipients : alcool, acide acétique, acétate de sodium, eau purifiée.

Solution p pulv cutanée : *p 75 ml*
Hexamidine (DCI) diisétionate .... 75 mg
Excipients : alcool, acide acétique glacial, acétate de sodium, eau purifiée. *Gaz propulseur :* azote (pression : 7 bars).
Titre alcoolique : environ 30 % (v/v).

Hexomédine transcutanée : *p flacon*
Hexamidine (DCI) diisétionate .... 67,50 mg
Excipients : propylèneglycol, méthylal, nonoxynol, alcool éthylique à 96,5°, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
Remarque : Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants. Ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Hexomédine :
Gel : 2 à 3 applications par jour en couche mince à l'air libre ou en couche épaisse sous pansement protecteur.
Solutions :
- Solution pour application locale : utiliser pure en application, pansements humides ou bains locaux, à raison de 2 à 3 fois par jour.
- Solution pour pulvérisation cutanée : pulvériser la solution sur la ou les lésions à traiter, à raison de 2 à 3 fois par jour.

Aucun rinçage n'est nécessaire après l'application des solutions.
Durée d'utilisation après ouverture : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Hexomédine transcutanée :
Utiliser pure 2 fois par jour en badigeonnages ou bains locaux.
Dans les infections unguéales et périunguéales, Hexomédine transcutanée peut être utilisée :
- soit en pansement humide de courte durée (30 à 45 minutes),
- soit en bain de 1 à 3 minutes (le flacon à large goulot est prévu pour cet emploi ; dans ce cas, il ne faut ni utiliser la solution pour un autre usage antiseptique, ni conserver le flacon après usage).

Le rinçage après application est inutile.
Bien refermer le flacon.
Durée d'utilisation après ouverture :
- 15 jours si l'utilisation est faite dans les conditions hygiéniques (le produit est déposé sur une compresse stérile avant l'application sur la partie à traiter).
- 5 jours maximum, si la partie à traiter est plongée dans le flacon (bains locaux pour une affection unguéale).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'hexamidine ou à la classe chimique des diamidines, ou à l'un des composants.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour :
  - l'antisepsie avant prélèvement (ponction et/ou injection),
  - tout geste invasif nécessitant une antisepsie de type chirurgical (ponction lombaire, voie veineuse centrale, etc.),
  - la désinfection du matériel médicochirurgical.
- Ne pas appliquer sur les muqueuses.
- Ne pas utiliser Hexomédine transcutanée sur les plaies ouvertes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Bien que la résorption transcutanée soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Les effets systémiques sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.
- Risque de sensibilisation à l'hexamidine.
- Solutions d'Hexomédine : veiller à ne pas garder trop longtemps un flacon d'antiseptique entamé.
- Hexomédine transcutanée : ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- L'hexamidine est susceptible d'entraîner une sensibilisation.
  La fréquence de la sensibilisation à l'hexamidine varie avec la forme galénique et le degré d'altération épidermique : la solution hydroalcoolique, fréquemment appliquée sur un épiderme érodé ou lésé, est plus souvent responsable que les autres formes galéniques.
  La dermite de contact à l'hexamidine présente certaines particularités évoquant un phénomène d'Arthus et suggérant des mécanismes immunologiques humoraux.
  Son aspect clinique diffère habituellement du classique eczéma de contact : l'éruption est le plus souvent infiltrée, faite de lésions papuleuses ou papulo-vésiculaires hémisphériques isolées ou groupées. Plus nombreuses et coalescentes au point d'application de l'antiseptique, elles diffusent en éléments isolés. La régression est souvent lente.
- Des manifestations bénignes d'intolérance locale peuvent être rencontrées : sensation de picotements, démangeaisons, brûlure, sécheresse cutanée. Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement.
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiseptiques et désinfectants (code ATC : D08AC04 ; D : dermatologie).
L'hexamidine appartient à la famille des diamidines. Elle se comporte comme un agent antibactérien cationique et présente des propriétés tensio-actives.
Gel : Antiseptique bactéricide d'action lente.
Solutions d'Hexomédine et d'Hexomédine transcutanée : Activité bactéricide et fongicide sur les levures.
L'activité bactéricide d'Hexomédine et d'Hexomédine transcutanée n'est pas inhibée par un exsudat standard qui reproduit in vitro les conditions observées en pratique lors du contact avec le pus, le sérum, les débris organiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée de l'hexamidine par la peau saine est très faible.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Hexomédine gel et Hexomédine solution pour application locale :
Pas de précautions particulières de conservation.

Hexomédine solution pour pulvérisation cutanée :
Récipient sous pression. Protéger contre les rayons solaires et ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C.
Ne pas percer ou brûler, même après usage.
Ne pas vaporiser vers une flamme ou un corps incandescent.
Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles ou d'ignition.
Ne pas fumer.
Hexomédine transcutanée :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : 15 jours après 1re ouverture (5 jours en cas d'utilisation en bains locaux pour une infection unguéale).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Solution pour application locale, solution pour pulvérisation cutanée et gel pour application locale :
Pas d'exigences particulières.
Hexomédine transcutanée :
Bien refermer le flacon après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933562175 (1992, RCP rév 24.10.11) gel 0,1 %.
3400930495445 (1948/96, RCP rév 07.10.11) 45 ml sol 1 ‰.
3400930495384 (1948/96, RCP rév 07.10.11) 250 ml sol 1 ‰.
3400935013002 (1997, RCP rév 16.04.02) sol p pulv 1 ‰.
3400930495674 (1955/96, RCP rév 11.10.11) sol 1,5 ‰.
Prix : 1,83 € (tube 30 g gel 0,1 %).
1,30 € (flacon 45 ml sol 1 ‰).
2,13 € (flacon 250 ml sol 1 ‰).
2,00 € (flacon pulv 75 ml sol p pulv 1 ‰).
1,98 € (flacon 45 ml sol 1,5 ‰).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

HEXTRIL ® bain de bouche
hexétidine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Bain de bouche à 0,1 % :
Flacon de 30 ml.
Flacons de 200 ml et de 400 ml + gobelet doseur de 15 ml.

COMPOSITION *p 15 ml*
Hexétidine (DCI) .... 15 mg
Excipients : polysorbate 60, saccharine sodique, salicylate de méthyle, huile essentielle de girofle, menthol, huile essentielle d'anis, de menthe poivrée, d'eucalyptus, azorubine 85 % (E122), acide citrique monohydraté, éthanol à 96 %, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : colorant azoïque (azorubine E122), éthanol.

DC INDICATIONS
Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
POSOLOGIE :
Hextril 0,1 pour cent, bain de bouche, flacon, s'emploie pur ou dilué, en bains de bouche, 2 ou 3 fois par jour :
- pur : 1 gobelet doseur ;
- dilué : à utiliser dilué s'il apparaît des manifestations douloureuses.
  Verser Hextril 0,1 pour cent, bain de bouche, flacon, jusqu'au trait et compléter avec de l'eau jusqu'en haut du gobelet (dilution au ½). Rincer la bouche ou se gargariser pendant 30 secondes.

Ne pas avaler ce produit mais cracher après utilisation.
Population pédiatrique :
Hextril 0,1 pour cent, bain de bouche, flacon, est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Cette spécialité est à usage externe seulement ; la solution ne doit donc pas être avalée.
L'indication ne justifie pas un traitement prolongé, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale.
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (azorubine E122) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
Ne convient pas en cas de symptômes persistants.
Le traitement usuel ne dépassera pas 10 jours : au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.
En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
On ne dispose pas de données cliniques chez la femme enceinte. Cependant, sur la base des données chez l'animal et de l'absorption systémique théoriquement négligeable, aucun risque pour le fœtus n'est attendu en cas d'utilisation d'hexétidine pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne dispose pas de données sur le passage de l'hexétidine dans le lait maternel. Cependant, en cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Hextril 0,1 pour cent, bain de bouche, flacon, n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont présentées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables sont classés par fréquence établie sur 1) l'incidence lors d'essais cliniques ou lors d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand l'incidence ne peut être estimée la fréquence est dite « indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité* (en général cutanéo-muqueuse avec un aspect allergique), angio-œdème
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Agueusie, dysgueusie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Toux, dyspnée**
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Bouche sèche, dysphagie, nausées, vomissements, augmentation des glandes salivaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Réactions locales au site d'administration***

* Les manifestations des réactions d'hypersensibilité comprennent les cas ayant déclaré les termes supplémentaires recommandés suivants du dictionnaire MedDRA : hypersensibilité et urticaire.
** Observée dans un contexte d'hypersensibilité.
*** Les manifestations des réactions locales au site d'administration comprennent les cas ayant déclaré de multiples termes recommandés suivants du dictionnaire MedDRA : irritation de la muqueuse buccale, paresthésie orale, coloration anormale de la langue ou des dents, inflammation, ulcération, aphtes.

En raison de la présence en tant qu'excipients de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (cf Posologie/Mode d'administration).
L'hexétidine n'est pas toxique aux doses recommandées. Il n'existe pas de données laissant supposer qu'une utilisation répétée et excessive puisse provoquer des réactions d'hypersensibilité.
L'ingestion de quantités importantes d'hexétidine en solution alcoolique pourrait entraîner l'apparition de signes/symptômes d'intoxication alcoolique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux et antiseptiques pour traitement oral local (Code ATC : A01AB12).
L'hexétidine est une substance active avec un effet rapide et prolongé appartenant au groupe des antiseptiques locaux pour utilisation gingivale-dentaire et oropharyngée.
L'hexétidine a un effet antibactérien et antifongique à large spectre appropriée à des agents pathogènes responsables d'infections oropharyngées.
L'hexétidine possède également des propriétés cicatrisantes, hémostatiques et anesthésiques locales de la bouche et du pharynx.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Aucune étude concernant l'absorption systémique par la muqueuse orale de l'hexétidine chez l'homme n'est documentée.
Distribution :
La forte affinité de l'hexétidine pour des protéines et des polymères avec des sites électronégatifs explique sa liaison à des bactéries et contribue spécifiquement à son activité en saturant certains sites. Cette affinité explique également la liaison à la plaque dentaire et par conséquent l'effet anti-plaque. Cela signifie que l'effet antibactérien peut être détecté 10 à 14 heures après l'administration.
Biotransformation :
Aucune étude concernant le métabolisme de l'hexétidine chez l'homme n'est documentée.
Élimination :
Aucune étude concernant l'élimination de l'hexétidine chez l'homme n'est documentée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Toxicité aiguë, subchronique et chronique :
Sur la base d'études sur le potentiel de toxicité aiguë, subchronique et chronique chez différentes espèces animales, les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers de l'hexétidine pour l'homme si elle est utilisée conformément aux instructions.
Potentiel mutagène et cancérigène :
Les résultats des études de l'hexétidine n'ont révélé aucune preuve d'un potentiel mutagène cliniquement pertinent si elle est utilisée conformément aux instructions.
Toxicité sur la reproduction :
Dans les études de toxicité embryonnaire (rat, lapin), l'hexétidine n'a pas montré d'effets tératogènes après administration orale. D'autres études sur la toxicité sur la reproduction n'ont pas été menées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933039592 (1992, RCP rév 04.05.17) 30 ml.
3400930496046 (1992, RCP rév 04.05.17) 200 ml.
3400935473257 (1992, RCP rév 04.05.17) 400 ml.
Mis sur le marché en 1961 (flacon de 200 ml), en 2001 (flacon de 400 ml) et en 1993 (flacon de 30 ml).
Non remb Séc soc. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

HEXTRIL ® dentifrice
hexétidine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pâte dentifrice à 0,1 % : Tube de 100 g.

COMPOSITION *p tube*
Hexétidine (DCI) .... 100 mg
Excipients : hydroxyde de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, saccharine sodique, sorbitol à 70 % (non cristallisable), glycérol, carmellose sodique, silice micronisée poreuse, dioxyde de titane, alcool cétylique polyoxyéthyléné 20, macrogol 4000, laurylsulfoacétate de sodium, arôme cachoumint, huile essentielle de menthe poivrée, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des gingivites chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Procéder quotidiennement à un brossage soigneux des dents et des gencives :
- 3 fois par jour, après chaque repas,
- dans le sens vertical de la gencive à l'extrémité de la dent.

Un brossage soigneux dure environ 3 minutes.
Peut être utilisé en massage gingival en cas de gencives particulièrement douloureuses.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'hexétidine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Ne pas avaler.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le traitement usuel ne dépassera pas 10 jours ; au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des manifestations d'hypersensibilité généralement cutanéomuqueuses d'allure allergique, en particulier angiœdèmes, et des réactions locales ont été rapportées.

DC SURDOSAGE
Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation. Ce médicament contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses, excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.

PP PHARMACODYNAMIE
Pâte dentifrice à visée antiseptique (A : appareil digestif et métabolisme).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933926151 (1996, RCP rév 28.02.11).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

HEXTRIL MENTHE
bain de bouche
hexétidine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour bain de bouche à 0,1 % : Flacon de 200 ml ou de 400 ml, avec gobelet de 15 ml.

COMPOSITION *p 15 ml*
Hexétidine .... 15 mg
Excipients : jaune de quinoléine, bleu patenté V, eau purifiée, polysorbate 60, saccharine sodique, éthanol à 96 pour cent, acide citrique monohydraté, arôme menthe 12202-34 (acétate de géranyle, alcool phényléthylique, anéthole, eucalyptol, eugénol, géraniol, huiles essentielles de menthe, de menthe crépue, de menthe poivrée, de thym blanc, menthol, D.L.-menthol, nérol).
Excipient à effet notoire : éthanol.

DC INDICATIONS
Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et soins post-opératoires en stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
POSOLOGIE :
Hextril menthe 0,1 pour cent, solution pour bain de bouche s'emploie pur ou dilué, en bains de bouche : 1 dose 2 à 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Utiliser le gobelet-doseur fourni pour mesurer la dose.
Pur : verser la solution dans le gobelet-doseur jusqu'à l'encoche indiquant 15 ml.
Dilué : en cas d'apparition de manifestations douloureuses, utiliser la solution diluée au 1/2 : verser la solution jusqu'à l'encoche indiquant 15 ml et compléter avec de l'eau jusqu'en haut du gobelet.
Rincer la bouche ou se gargariser pendant 30 secondes.
Ne pas avaler le produit mais cracher après utilisation.
Population pédiatrique :
Hextril menthe 0,1 pour cent, solution pour bain de bouche est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Cette spécialité est à usage externe seulement ; la solution ne doit donc pas être avalée.
L'indication ne justifie pas un traitement prolongé d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale.
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
Ne convient pas en cas de symptômes persistants.
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou fièvre associée, la conduite à tenir devra être réévaluée.
En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

On ne dispose pas de données cliniques chez la femme enceinte. Cependant, sur la base des données chez l'animal et de l'absorption systémique théoriquement négligeable, aucun risque pour le fœtus n'est attendu en cas d'utilisation d'hexétidine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne dispose pas de données sur le passage de l'hexétidine dans le lait maternel. Cependant, en cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'hexétidine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont présentées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont classés par fréquence établie sur 1) l'incidence lors d'essais cliniques ou lors d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand l'incidence ne peut être estimée la fréquence est dite « indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité* (en général cutanéo-muqueuse avec un aspect allergique), angiœdème
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Agueusie, dysgueusie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Toux, dyspnée**
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Bouche sèche, dysphagie, nausées, vomissements, augmentation des glandes salivaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Réactions locales au site d'administration***

* Les manifestations des réactions d'hypersensibilité comprennent les cas ayant déclaré les termes supplémentaires recommandés suivants du dictionnaire MedDRA : hypersensibilité et urticaire.

** Observée dans un contexte d'hypersensibilité.

*** Les manifestations des réactions locales au site d'administration comprennent les cas ayant déclaré de multiples termes recommandés suivants du dictionnaire MedDRA : irritation de la muqueuse buccale, paresthésie orale, coloration anormale de la langue ou des dents, inflammation, ulcération, aphtes.

En raison de la présence en tant qu'excipients de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (cf Posologie/Mode d'administration).

L'hexétidine n'est pas toxique aux doses recommandées. Il n'existe pas de données laissant supposer qu'une utilisation répétée et excessive puisse provoquer des réactions d'hypersensibilité.

L'ingestion de quantités importantes d'hexétidine en solution alcoolique pourrait entraîner l'apparition de signes/symptômes d'intoxication alcoolique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux et antiseptiques pour traitement oral local, code ATC : A01AB12.

L'hexétidine est une substance active avec un effet rapide et prolongé appartenant au groupe des antiseptiques locaux pour utilisation gingivale-dentaire et oropharyngée.

L'hexétidine a un effet antibactérien et antifongique à large spectre approprié à des agents pathogènes responsables d'infections oropharyngées.

L'hexétidine possède également des propriétés cicatrisantes, hémostatiques et anesthésiques locales de la bouche et du pharynx.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Aucune étude concernant l'absorption systémique par la muqueuse orale de l'hexétidine chez l'homme n'est documentée.

Distribution :

La forte affinité de l'hexétidine pour des protéines et des polymères avec des sites électronégatifs explique sa liaison à des bactéries et contribue spécifiquement à son activité en saturant certains sites.

Cette affinité explique également la liaison à la plaque dentaire et par conséquent l'effet anti-plaque.

Cela signifie que l'effet antibactérien peut être détecté 10 à 14 heures après l'administration.

Biotransformation :

Aucune étude concernant la biotransformation de l'hexétidine chez l'homme n'est documentée.

Élimination :

Aucune étude concernant l'élimination de l'hexétidine chez l'homme n'est documentée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë, subchronique et chronique :

Sur la base d'études sur le potentiel de toxicité aiguë, subchronique et chronique chez différentes espèces animales, les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers de l'hexétidine pour l'homme si elle est utilisée conformément aux instructions.

Potentiel mutagène et cancérigène :

Les résultats des études de l'hexétidine n'ont révélé aucune preuve d'un potentiel mutagène cliniquement pertinent si elle est utilisée conformément aux instructions.

Toxicité sur la reproduction :

Dans les études de toxicité embryonnaire (rat, lapin), l'hexétidine n'a pas montré d'effets tératogènes après administration orale. D'autres études sur la toxicité sur la reproduction n'ont pas été menées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935970565 (2002, RCP rév 31.07.17) 200 ml.
3400935970626 (2002, RCP rév 31.07.17) 400 ml.
Non remb Séc soc. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

HEXVIX ®

hexylaminolévulinate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre ou jaune pâle) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution intravésicale :* Flacon de poudre (10 ml) + flacon de solvant (50 ml), boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Hexylaminolévulinate chlorhydrate exprimé en hexylaminolévulinate	85 mg

Solvant : phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Après reconstitution dans 50 ml de solvant, 1 ml de solution contient 1,7 mg d'hexylaminolévulinate, ce qui correspond à une solution à 8 mmol/l d'hexylaminolévulinate.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. La cystoscopie de fluorescence en lumière bleue avec Hexvix est indiquée en complément de la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche pour contribuer au diagnostic et au traitement du cancer de la vessie chez les patients avec un cancer de la vessie connu ou fortement suspecté (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La cystoscopie de fluorescence induite par Hexvix doit être réalisée exclusivement par des professionnels de santé spécialement formés à cet examen. Faire vider la vessie avant instillation.

Adultes (y compris les patients âgés) :

Une solution de 50 ml d'Hexvix à la concentration de 8 mmol/l (cf Modalités manipulation/élimination) est instillée dans la vessie à l'aide d'une sonde. Le patient doit attendre 60 minutes environ avant de vider sa vessie.

L'exploration en lumière bleue est mise en route dans les 60 minutes environ après vidange de la vessie. La cystoscopie ne devrait pas être effectuée plus de 3 heures après l'instillation d'Hexvix dans la vessie.

Même si le temps de rétention dans la vessie est significativement inférieur à 1 heure, il faut attendre au moins 1 heure après l'instillation de Hexvix pour pratiquer l'examen. Le temps de rétention minimal en dessous duquel l'examen n'est pas informatif n'est pas défini.

Avant de débuter tout acte chirurgical, il est recommandé d'examiner et de cartographier toute la vessie en lumière blanche et en lumière bleue, pour une visualisation optimale. Des biopsies de toutes les lésions visualisées doivent normalement être pratiquées en lumière blanche et il est vérifié en lumière bleue que la résection est complète.

Seul le matériel de cystoscopie portant le marquage CE doit être utilisé ; il doit être muni des filtres nécessaires à la réalisation de la cystoscopie en lumière blanche conventionnelle et de la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue (longueur d'onde : 380 à 450 nm).

Les doses lumineuses délivrées au cours de la cystoscopie sont variables. Les doses habituelles (lumière blanche et lumière bleue) sont comprises entre 180 et 360 J à une intensité de 0,25 W/cm².

Population pédiatrique :

Il n'existe pas de données sur le traitement des patients âgés de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La possibilité de réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères, doit toujours être envisagée (cf Effets indésirables). Afin de permettre une action immédiate en cas d'urgence susceptible de mettre la vie en danger, les médicaments et l'équipement nécessaires doivent être disponibles immédiatement. L'expérience acquise depuis la commercialisation n'indique pas qu'une utilisation répétée d'Hexvix dans le suivi des patients atteints d'un cancer de la vessie représente un risque. Toutefois, aucune étude spécifique n'a été menée.

L'hexylaminolévulinate ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple après traitement par BCG ou dans le cas d'une leucocyturie modérée à sévère. Une inflammation diffuse de la vessie devra être exclue par cystoscopie avant administration du produit. Une inflammation peut entraîner une accumulation accrue de porphyrines et un risque plus important de toxicité locale après illumination ainsi qu'une fausse image de fluorescence.

L'examen en lumière bleue ne doit pas être pratiqué si la cystoscopie en lumière blanche décèle la présence d'une inflammation diffuse de la vessie.

Il existe un risque accru de « fausse » fluorescence dans la région où a été pratiquée la résection chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale de la vessie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été menée sur l'hexylaminolévulinate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'hexylaminolévulinate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Hexvix pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'hexylaminolévulinate ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Hexvix.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets sur la fertilité des femelles (cf Sécurité préclinique). La fertilité des mâles n'a pas été étudiée chez l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables ont été transitoires et d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont consisté en spasmes vésicaux signalés par 2,4 % des patients, dysurie par 1,8 %, douleurs vésicales par 1,7 % et hématurie par 1,7 % des patients.

Les effets indésirables observés étaient attendus, sur la base des connaissances acquises en termes de cystoscopie conventionnelle et de résection transurétrale de vessie (RTUV).

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou par déclarations spontanées sont classés dans le tableau ci-dessous selon la convention MedDRA en matière de fréquence et de classes de systèmes d'organes : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 et < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 et < 1/100), rare (> 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effet
Infections et infestations	
Peu fréquent	Cystite, sepsis, infection urinaire
Affectations hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Globules blancs augmentés, anémie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Choc anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Goutte
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Bilirubinémie augmentée, enzymes hépatiques augmentées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie
Peu fréquent	Douleurs urétrales, pollakiurie, impériosité mictionnelle, trouble du tractus urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Balanite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Douleurs après intervention
Peu fréquent	Fièvre postopératoire

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Il n'a été signalé aucun effet indésirable lors d'instillations prolongées dépassant 180 minutes (3 fois la durée d'instillation recommandée), voire 343 minutes dans un cas. Il n'a été rapporté aucun effet indésirable lors des études de recherche de dose effectuées, au cours desquelles la concentration d'hexylaminolévulinate utilisée était le double de celle recommandée.

Il n'existe pas de données sur des intensités de lumière plus fortes que celles recommandées ni sur une exposition prolongée à la lumière.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent diagnostique, code ATC : V04CX.

Les études in vitro ont révélé une accumulation importante de la fluorescence des porphyrines dans les tumeurs malignes de l'urothélium après exposition à l'hexylaminolévulinate.

Chez l'homme, il a été montré que l'accumulation des porphyrines était plus marquée dans les tumeurs que dans l'urothélium vésical normal après administration d'Hexvix. Une instillation d'Hexvix pendant 1 heure et l'illumination en lumière bleue réalisée ensuite permettent de visualiser facilement les tumeurs par fluorescence.

Les études cliniques utilisant Hexvix ont porté sur 1072 observations interprétables de patients chez les-

quels un cancer de la vessie était connu ou fortement suspecté et qui ont subi une cystoscopie en lumière blanche, suivie d'une cystoscopie en lumière bleue, ainsi que des biopsies. Lors des études cliniques réalisées, la présence ou la suspicion du cancer de la vessie était établie par cystoscopie ou cytologie urinaire positive.

Au cours des études réalisées chez les patients avec un risque accru de carcinome in situ (CIS), la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue a révélé un nombre significativement plus important de carcinomes in situ et de tumeurs papillaires que ne l'a fait la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche. Le taux de détection des carcinomes in situ était de 49,5 % pour la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche et de 95 % pour la cystoscopie en lumière bleue, et le taux de détection des tumeurs papillaires était compris entre 85,4 % et 94,3 % en lumière blanche et entre 90,6 % et 100 % en lumière bleue.

L'une des études ci-dessus avait pour but d'évaluer l'influence sur la prise en charge du patient selon les recommandations de l'Association européenne d'urologie sur le traitement des tumeurs superficielles de la vessie. Chez 17 % des patients, les éléments mis en évidence par cystoscopie en lumière bleue ont conduit à un traitement plus complet ; chez 5,5 % des patients, le traitement était moins complet lorsque seule une cystoscopie en lumière bleue avait été utilisée. C'est l'amélioration de la détection tumorale, par comparaison avec la cystoscopie conventionnelle, qui est à l'origine de ces traitements plus complets, l'étude ayant ainsi inclus davantage de tumeurs pTa (20 % des patients), de carcinomes in situ (14 %) et des tumeurs pT1 (11 %) que seule la cystoscopie après Hexvix avait permis de déceler.

Une étude randomisée comparative par rapport à la cystoscopie à la lumière blanche seule a été conduite chez des patients atteints de tumeurs papillaires avec un risque accru de récidive. Une comparaison intra-individuelle a montré que la cystoscopie à la lumière bleue avec Hexvix a permis de diagnostiquer des tumeurs supplémentaires pTa/pT1 chez 16,4 % des patients avec des tumeurs du même type. Les patients avec des tumeurs pTa/pT1 ont été suivis pendant 9 mois après la cystoscopie, et, dans la population ITT où tous les patients avec des données manquantes ont été considérés comme ayant récidivé, la proportion de patients ayant récidivé était plus faible dans le groupe Hexvix (47 %, 128/271) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (56,1 %, 157/280). Dans cette étude, le nombre de patients avec des données manquantes était trop élevé (56/128 dans les groupes Hexvix et 59/157 dans le groupe contrôle) pour que la différence soit considérée comme statistiquement robuste (p = 0,03 à 0,06 selon la méthode de remplacement des données manquantes). Des informations de suivi supplémentaires ont été obtenues pour 86 % des participants. La durée de suivi médiane était de 53 mois dans le groupe lumière blanche seule et de 55 mois dans le groupe Hexvix. Les patients du groupe Hexvix avaient une durée de survie médiane sans récidive et sans rechute plus longue de 7 mois (16 mois dans le groupe Hexvix versus 9 mois dans le groupe lumière blanche, p = 0,04 à 0,06 en fonction de la méthode de remplacement des données manquantes et des décès).

Le taux global de faux positifs était augmenté après cystoscopie en lumière bleue : 17,3 % pour la cystoscopie en lumière blanche et 21,9 % pour la cystoscopie en lumière bleue.

Mécanisme d'action :

Après instillation intravésicale d'hexylaminolévulinate, une accumulation intracellulaire des porphyrines survient au niveau des tumeurs de la paroi de la vessie. Les porphyrines intracellulaires (dont la protoporphyrine IX ou PpIX) sont des composés fluorescents et photosensibles, qui émettent une fluorescence rouge après excitation lumineuse dans la région bleue du spectre. Il en résulte une fluorescence rouge sur fond bleu des tumeurs précancéreuses et des tumeurs cancéreuses. Une inflammation peut être à l'origine d'une fausse image de fluorescence.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études autoradiographiques réalisées in vivo chez le rat après administration intravésicale ont mis en évidence la présence de concentrations élevées d'hexylaminolévulinate dans la paroi de la vessie.

Après instillation intravésicale d'hexylaminolévulinate radiomarqué chez des volontaires sains, la biodisponibilité systémique était de 5 à 10 % environ de la radioactivité totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études menées chez le rat et chez le chien n'ont pas révélé de risques en termes de toxicité systémique. Des études évaluant la tolérance intravésicale sur 7 jours, sans exposition à la lumière, ont été effectuées chez le rat et chez le chien. L'étude menée chez le rat a révélé des cas de leucocytose, évocateurs d'une inflammation induite par l'hexylaminolévulinate. Il a également été observé des cas d'insuffisances rénales, de coloration rouge des urines et de perte de poids. Chez le chien traité par l'hexylaminolévulinate, il a été noté une augmentation marginale de l'incidence et de la sévérité de l'hyperplasie et de la basophilie des cellules de l'épithélium de transition des voies urinaires. Un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris a démontré que l'hexylaminolévulinate peut provoquer une sensibilisation cutanée.

Les effets génotoxiques potentiels ont été recherchés in vitro dans les cellules procaryotes et eucaryotes en présence et en l'absence d'excitation lumineuse et in vivo. Toutes les études des effets génotoxiques potentiels se sont révélées négatives (test d'Ames, test du lymphome de souris/TK, test du micronoyau in vivo, aberrations chromosomiques dans les cellules CHO, test des comètes sur des échantillons vésicaux obtenus dans le cadre d'une étude de tolérance locale avec irradiation à la lumière bleue chez le chien).

La toxicité sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Aucun effet manifeste du traitement n'a été rapporté sur la mortalité anténatale, le poids du fœtus, les anomalies et caractéristiques fœtales, y compris les paramètres d'ossification du squelette. Au cours des études chez le rat, il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité des femelles et sur le développement embryonnaire précoce.

Il n'a pas été réalisé d'études du pouvoir carcinogène de l'hexylaminolévulinate.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après dilution avec le solvant : La stabilité physicochimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 2 heures à une température comprise entre + 2 et + 8 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 2 heures à une température comprise entre + 2 et + 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Instructions de manipulation pour le pharmacien ou les autres professionnels de santé :

L'hexylaminolévulinate peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

Chaque opération doit être effectuée à l'aide d'un matériel stérile et dans le respect des règles d'asepsie. La procédure de reconstitution est brièvement décrite ci-après. Pour une description détaillée, voir la section *Instructions pour la manipulation* de la notice disponible dans la boîte.

1. Injecter environ 10 ml du solvant dans le flacon de poudre d'Hexvix en utilisant une seringue de 50 ml. Le flacon doit être rempli environ au ¾.
2. Sans retirer la seringue du flacon, tenir fermement le flacon de poudre et la seringue et agiter doucement pour assurer une dissolution complète.
3. Prélever toute la solution du flacon dans la seringue.
4. Détacher le flacon vide de la seringue et jeter le flacon.
5. Mélanger doucement le contenu de la seringue.
6. Hexvix est maintenant reconstitué et prêt à être utilisé. L'aspect de la solution reconstituée est limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

Pour usage unique, tout produit non utilisé doit être éliminé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936949775 (2005, RCP rév 17.08.16).

Prix : 467,49 € (fl pdre 10 ml + fl solv 50 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

HEXYON ®

vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b (adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (blanchâtre, trouble) *:* Seringue préremplie de 0,5 ml, avec bouchon piston et tip-cap + 2 aiguilles séparées.

COMPOSITION	*p dose (1) (0,5 ml)*
Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI (2)
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI (2)
Antigènes de *Bordetella pertussis :*	
- anatoxine pertussique	25 µg
- hémagglutinine filamenteuse ..	25 µg
Virus poliomyélitique (inactivé) (3) :	
- type 1 (Mahoney)	40 unités d'antigène D (4)
- type 2 (MEF-1)	8 unités d'antigène D (4)
- type 3 (Saukett)	32 unités d'antigène D (4)
Antigène de surface de l'hépatite B (5)	10 µg
Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (phosphate de polyribosyl ribitol)	12 µg
conjugué à la protéine tétanique ..	22 - 36 µg

Excipients : phosphate disodique, phosphate monopotassique, trométamol, saccharose, acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, eau pour préparations injectables.

Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisés au cours du procédé de fabrication (cf Contre-indications).

(1) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al^{3+}).

(2) Limite inférieure de confiance (p = 0,95).

(3) Produit sur cellules Vero.

(4) Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée.

(5) Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Hexyon (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Primovaccination :

La primovaccination comporte deux doses (en respectant un intervalle d'au moins 8 semaines) ou trois doses (en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque dose) conformément aux recommandations officielles.

Tous les calendriers vaccinaux, y compris le Programme Élargi de Vaccination (PEV) de l'OMS à 6, 10, 14 semaines, peuvent être utilisés, que l'enfant ait ou non reçu une dose de vaccin de l'hépatite B à la naissance.

Si une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, Hexyon peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de six semaines. Si une deuxième dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé.

Lorsqu'une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, le schéma séquentiel hexavalent/pentavalent/hexavalent avec Hexyon et un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être utilisé pour la primovaccination chez le nourrisson conformément aux recommandations officielles.

Rappel :

Après une primovaccination en 2 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée.

Après une primovaccination en 3 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée.

Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et conformément aux recommandations officielles. Au minimum, une dose de vaccin Hib doit être administrée.

Par ailleurs :

En l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, il est nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel.

Après un schéma à 3 doses avec Hexyon tel que recommandé dans le cadre du PEV de l'OMS (6, 10, 14 semaines) et en l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B doit être administrée. Au minimum, une dose de rappel de vaccin poliomyélitique doit être administrée. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel.

Lorsqu'un vaccin de l'hépatite B est administré à la naissance, après une primovaccination en 3 doses, Hexyon ou un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être administré comme rappel.

Hexyon peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B.

Autre population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'Hexyon chez les nourrissons de moins de 6 semaines n'ont pas été établies. Il n'y a pas de donnée disponible.

Il n'y a pas de donnée disponible chez les enfants plus âgés (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Hexyon doit être administré par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont de préférence la partie antérolatérale du haut de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois).

Pour les instructions concernant la manipulation, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration d'Hexyon.
- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou hypersensibilité suite à une précédente administration d'Hexyon ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.
- La vaccination par Hexyon est contre-indiquée chez une personne ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin coquelucheux (vaccins coquelucheux à germes entiers ou acellulaires). Dans ce cas, la vaccination contre la coqueluche doit être interrompue et le schéma de vaccination doit être poursuivi avec des vaccins diphtérie, tétanos, hépatite B, poliomyélite et Hib.
- Le vaccin coquelucheux ne doit pas être administré chez les sujets présentant des troubles neurologiques non contrôlés ou une épilepsie non contrôlée avant qu'un traitement n'ait été mis en place, que l'état du patient n'ait été stabilisé et que le bénéfice ne soit clairement supérieur au risque.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hexyon ne protège pas contre les maladies causées par des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis,* le virus de l'hépatite B, le virus de la poliomyélite ou *Haemophilus influenzae* type b. La vaccination pourrait cependant protéger contre l'hépatite D (causée par l'agent delta), qui ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.

Hexyon ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que l'hépatite A, l'hépatite C ou l'hépatite E, ou par d'autres agents pathogènes du foie.

Du fait de la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que l'infection non diagnostiquée soit présente au moment de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.

Hexyon ne protège pas contre les maladies infectieuses dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae* ou contre les méningites d'autres origines.

Avant vaccination :

La vaccination doit être différée chez les personnes présentant une maladie fébrile ou une infection aiguë modérée à sévère. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (en particulier les vaccinations précédentes et les réactions indésirables éventuelles).

L'administration du vaccin Hexyon doit être envisagée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents de réaction grave ou sévère survenue dans les 48 heures suivant l'injection d'un vaccin contenant des composants similaires.

Avant l'injection de tout produit biologique, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour la prévention des réactions allergiques ou autres. Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Si l'un des événements suivants est survenu après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- Fièvre ⩾ 40 °C dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- Collapsus ou état évoquant un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures suivant la vaccination ;
- Pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée ⩾ 3 heures, dans les 48 heures suivant la vaccination ;
- Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans certaines circonstances (telles qu'une incidence élevée de coqueluche), les bénéfices potentiels l'emportent sur de possibles risques.

Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsion ou de syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation d'Hexyon. Les personnes vaccinées ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillées avec attention, de tels événements indésirables pouvant survenir dans les deux à trois jours suivant la vaccination.

Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination, comme par exemple que le schéma de primovaccination ait été ou non entièrement réalisé. La vaccination est habituellement justifiée chez les personnes pour lesquelles le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de trois doses administrées).

L'immunogénicité du vaccin peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des personnes présentant une immunodéficience chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.

Populations particulières :
Il n'y a pas de donnée disponible chez les prématurés. Une réponse immunitaire plus faible peut cependant être observée et le niveau de protection clinique n'est pas connu.
Les réponses immunitaires au vaccin n'ont pas été étudiées dans un contexte de polymorphisme génétique.
Chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, une réponse diminuée à la vaccination contre l'hépatite B est observée. L'administration de doses supplémentaires de vaccin de l'hépatite B doit être envisagée en fonction du taux d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti HBs).
Précautions d'emploi :
Ne pas administrer par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.
Comme tout vaccin injectable, ce vaccin doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, en raison du risque de saignement pouvant survenir lors de l'administration intramusculaire.
Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
Interférence avec les tests de laboratoire :
Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polyosidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire durant 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

DC INTERACTIONS

Les données sur l'administration concomitante d'Hexyon avec un vaccin pneumococcique polyosidique conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes.
Les données sur l'administration concomitante d'une dose de rappel d'Hexyon avec des vaccins rougeole-oreillons-rubéole n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Il peut y avoir une interférence cliniquement significative entre la réponse en anticorps d'Hexyon et celle d'un vaccin contre la varicelle. Ces vaccins ne doivent donc pas être administrés en même temps.
Les données sur l'administration concomitante de vaccins rotavirus n'ont montré aucune interférence cliniquement significative concernant la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes.
Les données sur l'administration concomitante d'Hexyon avec un vaccin méningococcique C conjugué ou un vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes.
Si une administration avec un autre vaccin est envisagée, la vaccination devra être réalisée à des sites d'injection séparés.
Hexyon ne doit pas être mélangé à aucun autre vaccin ou autre médicament administré par voie parentérale.
Aucune interaction cliniquement significative avec d'autres traitements ou produits biologiques n'a été rapportée à l'exception des traitements immunosupresseurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Interférence avec les tests de laboratoire : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sans objet. Le vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a - Résumé du profil de tolérance :
Au cours des études cliniques conduites chez des personnes ayant reçu Hexyon, les réactions le plus fréquemment rapportées étaient la douleur au site d'injection, l'irritabilité, les pleurs et l'érythème au site d'injection. Une réactogénicité sollicitée légèrement supérieure a été observée après la première dose, par rapport aux doses suivantes.
La tolérance d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques.
b - Liste tabulée des effets indésirables :
La convention suivante est utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché

Fréquence	Effets indésirables
Classe de systèmes d'organes	
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie (diminution de l'appétit)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Pleurs, somnolence
Fréquent	Pleurs anormaux (pleurs prolongés)
Rare	Convulsions avec ou sans fièvre*
Très rare	Réactions hypotoniques ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, irritabilité, fièvre (≥ 38,0 °C)
Fréquent	Induration au site d'injection
Peu fréquent	Nodule au site d'injection, fièvre (≥ 39,6 °C)
Rare	Œdème étendu du membre[1]

* Effets indésirables rapportés spontanément.
(1) Voir rubrique c.
c - Description d'effets indésirables sélectionnés :
Œdème étendu du membre : de larges réactions au site d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes, ont été rapportées chez l'enfant. Ces réactions apparaissent dans les 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4e et 5e dose.
d - Événements indésirables potentiels *(c'est-à-dire qui ont été rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants d'Hexyon, mais pas directement avec Hexyon) :*
- Affections du système nerveux :
  - Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial ont été rapportés après l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique.
  - Neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique, démyélinisation du système nerveux central (sclérose en plaques) ont été rapportées après administration d'un vaccin hépatite B.
  - Encéphalopathie/encéphalite.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
  - Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  - Des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après la vaccination par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Ces réactions surviennent principalement après la primovaccination, dans les premières heures suivant la vaccination. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs sévères. Ces réactions disparaissent spontanément dans les 24 heures sans séquelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins bactériens et viraux combinés (code ATC : J07CA09).
L'immunogénicité d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques.
Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus pour chacune des valences :
Tableau 1 : Taux de séroprotection/séroconversion[1] un mois après primovaccination avec 2 ou 3 doses d'Hexyon

Seuils d'anticorps		Deux doses	Trois doses		
		3-5 mois	6-10-14 semaines	2-3-4 mois	2-4-6 mois
		N=249[2]	N=123 à 220[3]	N=322[4]	N=934 à 1270[5]
		%	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,01 UI/ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tétanique (≥ 0,01 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Séroconversion[6]) (Réponse vaccinale[7])		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Séroconversion[6]) (Réponse vaccinale[7])		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	/	99,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-polio de type 1 (≥ 8 [1/dilution])		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-polio de type 2 (≥ 8 [1/dilution])		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-polio de type 3 (≥ 8 [1/dilution])		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0

(1) Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés.
N = Nombre de personnes analysées (dans la population *per protocole).*
(2) 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède).
(3) 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).
(4) 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande).
(5) 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Argentine, Mexique, Pérou) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie).
(6) Séroconversion : augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1).
(7) Réponse vaccinale : si la concentration en anticorps avant la vaccination était < 8 UE/ml, alors la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ 8 UE/ml. Sinon, la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ au taux avant immunisation.

Tableau 2 : Taux de séroprotection/séroconversion[1] un mois après la vaccination de rappel avec Hexyon

Seuils d'anticorps		Rappel à 11-12 mois après un schéma de primo-vaccination en 2 doses	Rappel au cours de la 2e année de vie après un schéma de primovaccination en 3 doses		
		3-5 mois	6-10-14 semaines	2-3-4 mois	2-4-6 mois
		N=249[2]	N=204[3]	N=178[4]	N=177 à 396[5]
		%	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,1 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tétanique (≥ 0,1 UI/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Séroconversion[6]) (Réponse vaccinale[7])		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Séroconversion[6]) (Réponse vaccinale[7])		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	/	100,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-polio de type 1 (≥ 8 [1/dilution])		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-polio de type 2 (≥ 8 [1/dilution])		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-polio de type 3 (≥ 8 [1/dilution])		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥ 1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3

(1) Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés.
N = Nombre de personnes analysées (dans la population *per protocole).*
(2) 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède).
(3) 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).
(4) 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande).
(5) 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Mexique) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie).
(6) Séroconversion : augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1).
(7) Réponse vaccinale : si la concentration en anticorps avant la vaccination (pré-dose 1) était < 8 UE/ml, alors la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ 8 UE/ml. Sinon, la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ celle avant vaccination (pré-dose 1).

Réponses immunitaires aux antigènes Hib et pertussiques après 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois :
Les réponses immunitaires aux antigènes Hib (PRP) et pertussiques (PT et FHA) ont été évaluées après 2 doses au sein d'un sous-groupe de sujets ayant reçu Hexyon (N = 148) à 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA un mois après 2 doses administrées à 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées un mois après 2 doses de primovaccination administrées à 3 et 5 mois : des titres anti-PRP ≥ 0,15 µg ont été observés chez 73,0 % des sujets, une réponse vaccinale anti-PT chez 97,9 % des sujets et une réponse vaccinale anti-FHA chez 98,6 % des sujets.
Persistance de la réponse immunitaire :
Les études de persistance à long terme des anticorps induits par le vaccin après différents schémas de primovaccination chez le nourrisson, avec ou sans vaccination hépatite B à la naissance, ont démontré le maintien de niveaux d'anticorps au-dessus des niveaux ou seuils reconnus comme protecteurs pour les antigènes du vaccin (voir tableau 3).
Par ailleurs, il a été démontré que l'immunité contre l'hépatite B persistait jusqu'à l'âge de 9 ans chez des enfants ayant reçu une primovaccination consistant en une dose d'hépatite B à la naissance suivie de 3 doses d'Hexyon à l'âge de 2, 4, et 6 mois et pas de rappel : 49,3 % des enfants vaccinés avaient des titres d'anticorps ≥ 10 mUI/ml et la moyenne géométrique des titres était de 13,3 (95 % IC : 8,82 - 20,0) mUI/ml.
La mémoire immunitaire contre l'hépatite B a été démontrée par la présence d'une réponse anamnestique lors de l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin hépatite B à l'âge de 9 ans chez 93 % des vaccinés, avec une moyenne géométrique des titres de 3692 (95 % IC : 1886 - 7225) mUI/ml après la vaccination.
Tableau 3 : Taux de séroprotection[a] à l'âge de 4,5 ans après la vaccination avec Hexyon

Seuils d'anticorps	Primovaccination à 6-10-14 semaines et rappel à 15-18 mois		Primovaccination à 2-4-6 mois et rappel à 12-24 mois
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	Avec vaccination hépatite B à la naissance	Avec vaccination hépatite B à la naissance
	N = 173[b]	N = 103[b]	N = 220[c]
	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,01 UI/ml) (≥ 0,1 UI/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tétanique (≥ 0,01 UI/ml) (≥ 0,1 UI/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT[e] (≥ 8 UE/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA[e] (≥ 8 UE/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio type 1 (≥ 8 [1/dilution])	NA[d]	NA[d]	99,5
Anti-Polio type 2 (≥ 8 [1/dilution])	NA[d]	NA[d]	100
Anti-Polio type 3 (≥ 8 [1/dilution])	NA[d]	NA[d]	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Nombre de personnes analysées (dans la population *per protocole).*
a) Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés.
b) 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).
c) 2, 4, 6 mois avec vaccination hépatite B à la naissance (Colombie).
d) En raison de Journées Nationales de Vaccination contre la Polio avec le Vaccin Polio Oral dans le pays, les résultats Polio n'ont pas été analysés.
e) 8 UE/ml correspond à 4 LIDQ (Limite Inférieure De Quantification de l'essai immuno-enzymatique ELISA).
La valeur de la LIDQ pour anti-PT et anti-FHA est de 2 UE/ml.

Efficacité vaccinale et efficacité sur le terrain contre la coqueluche :
L'efficacité vaccinale des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon contre la forme la plus sévère de coqueluche caractéristique telle que définie par l'OMS (⩾ 21 jours de toux paroxystique) est documentée dans une étude randomisée en double aveugle conduite chez des nourrissons ayant reçu une primovaccination en trois doses avec un vaccin DTCa dans un pays hautement endémique (le Sénégal). Cette étude a mis en évidence la nécessité d'une dose de rappel chez le jeune enfant.
La capacité des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon à diminuer à long terme l'incidence de la coqueluche et à contrôler la maladie a été démontrée dans le cadre d'une étude nationale de surveillance des cas de coqueluche menée en Suède avec le vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib administré selon un schéma 3, 5, 12 mois. Les résultats à long terme ont démontré une réduction spectaculaire de l'incidence de la coqueluche après la deuxième dose quel que soit le vaccin utilisé.
Efficacité sur le terrain contre les infections invasives à Hib :
L'efficacité sur le terrain des vaccins combinés DTCa et Hib (pentavalents et hexavalents, dont les vaccins contenant l'antigène Hib d'Hexyon) contre les infections invasives à Hib a été démontrée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne (suivi de plus de cinq ans). L'efficacité vaccinale était de 96,7 % en primovaccination et de 98,5 % en rappel (quel que soit le schéma de primovaccination).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Des modifications inflammatoires histologiques chroniques ont été observées au site d'injection. En général, elles guérissent lentement.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25 °C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, Hexyon doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Avant administration, agiter la seringue préremplie jusqu'à obtention d'une suspension trouble, blanchâtre, homogène.
La suspension doit être inspectée visuellement avant l'administration. Dans l'éventualité où l'on observerait des particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique, éliminer la seringue préremplie.
Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/13/829/006 ; CIP 3400927350368 (2013, RCP rév 21.05.17).
Prix : 38,17 € (1 seringue préremplie + 2 aiguilles).
Remb Séc soc à 65 % et Collect pour les populations et le schéma vaccinal recommandés par le calendrier vaccinal en vigueur.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

HICONCIL voie orale
amoxicilline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : pénicillines

HIDONAC® 5 g/25 ml
acétylcystéine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable pour perfusion : Flacon de 25 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Acétylcystéine (DCI) ou N-acétylcystéine	5 g

Excipients : édétate de sodium, solution d'hydroxyde de sodium à 50 %, eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (748 mg, soit 32,5 mmol/flacon).

DC INDICATIONS
Intoxication aiguë par le paracétamol, lorsque l'administration orale de N-acétylcystéine (NAC) est impossible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La perfusion s'effectue par voie intraveineuse lente, selon la posologie suivante :
- dose de charge : 150 mg/kg dilués dans 250 ml de soluté glucosé à 5 %, perfusés en 15 minutes ;
- puis 50 mg/kg dilués dans 500 ml de soluté glucosé à 5 %, perfusés en 4 heures ;
- enfin, 100 mg/kg dilués dans 1000 ml de soluté glucosé à 5 %, perfusés en 16 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient 748 mg de sodium par flacon (32,5 mmol). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
L'administration intraveineuse de N-acétylcystéine peut être à l'origine de réactions anaphylactoïdes (cf Effets indésirables). Elle ne doit être réalisée que lorsque la prise orale du médicament est impossible.
Administrée à forte dose par voie intraveineuse, la NAC peut diminuer le taux de prothrombine. Cette diminution reste généralement modérée, est maximale dans les premières heures suivant le début de la perfusion, persiste durant toute la durée de la perfusion et peut s'observer en dehors de toute atteinte hépatique.
L'administration intraveineuse impose la surveillance hospitalière du malade pendant le traitement.
Les accidents liés à la perfusion intraveineuse de N-acétylcystéine sont plus fréquents et plus graves lorsque le médicament est administré trop rapidement ou en trop grande quantité (cf Surdosage) ; il est souhaitable de respecter la posologie proposée.

DC INTERACTIONS
Non répertoriées à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu des données disponibles et des indications thérapeutiques de cette forme de N-acétylcystéine, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune donnée relative à un éventuel effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été rapportée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Nausées, vomissements.
- Réactions anaphylactoïdes : urticaire, œdème facial et/ou laryngé, bronchospasme, flush, hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire. Ces manifestations régressent à l'arrêt de la perfusion.
  Un traitement symptomatique est parfois nécessaire.
- Réaction inflammatoire locale en cas d'extravasation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les réactions anaphylactoïdes dues à la N-acétylcystéine (cf Effets indésirables) sont plus fréquentes et plus graves lorsque le médicament est perfusé trop rapidement ou en trop grande quantité. Elles doivent être traitées symptomatiquement.

PP PHARMACODYNAMIE
Chez l'homme, la N-acétylcystéine (NAC) exerce un effet protecteur vis-à-vis des effets hépatotoxiques d'une dose massive de paracétamol.
La N-acétylcystéine est un précurseur du glutathion, susceptible de pénétrer dans les cellules. C'est essentiellement par ce biais qu'elle protège les hépatocytes. Le glutathion neutralise, en effet, les entités électrophiles produites par le métabolisme du paracétamol.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après injection, la NAC se trouve principalement sous forme liée aux protéines plasmatiques et tissulaires.
Il existe un équilibre entre forme libre et forme liée, cette dernière constituant un « réservoir » libérant les groupements thiols.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
L'acétylcystéine a un profil de toxicité faible. La DL50 de la NAC administrée par voie orale est supérieure à 10 g/kg chez le rat et chez la souris. Administrée par voie intraveineuse, la DL50 de la NAC atteint 2,8 g/kg chez le rat et 4,6 g/kg chez la souris. Pendant un traitement chronique de 12 semaines, la dose de 1 g/kg/24 h par voie orale a été bien tolérée chez le rat. Chez le chien, l'administration quotidienne de 300 mg/kg de NAC par voie orale pendant 1 an n'a pas provoqué de réaction toxique. Aucun effet tératogène ni aucune toxicité postnatale n'a été observé. Des travaux confirment l'absence d'activité mutagène de la NAC.

DP INCOMPATIBILITÉS
Pour l'administration du produit, il est préférable d'utiliser un appareillage en verre ou en plastique. Lorsqu'on utilise des appareils comportant des pièces en métal ou en caoutchouc, il est nécessaire de les laver abondamment à l'eau après usage.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
En solution glucosée à 5 % : 24 heures, à température ambiante.
Conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la Santé publique.
AMM 3400955583912 (1987, RCP rév 22.06.16).
Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

HOLGYEME voie orale
cyprotérone , éthinylestradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Antiacnéiques

HOMÉOCYST®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granules : Boîte de 2 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	*p tube*
Uva ursi (4DH)	0,02 ml
Equisetum hiemale (6DH)	0,02 ml
Urtica urens (4DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les cystites en complément des traitements anti-infectieux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie est de 3 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue à distance des repas, pour un traitement maximum de 15 jours.
Espacer les prises dès amélioration.
Voie sublinguale.
Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400939597669 (2009, RCP rév 19.06.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉODIGÉO®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granules : Boîte de 3 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	*p tube*
Chelidonium majus (5DH)	0,02 ml
Raphanus sativus niger (7DH)	0,02 ml
Rhamnus frangula (7DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant des troubles digestifs, notamment pour la régularisation du transit intestinal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
La posologie habituelle est de 3 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue, à distance des repas, pour un traitement maximum de 4 semaines.
Espacer les prises dès l'amélioration.
Voie sublinguale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400937987547 (2008, RCP rév 21.01.16).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉODRAIN®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granules : Boîte de 2 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	*p tube*
Solidago virga aurea (4DH)	0,02 ml
Capsella bursa-pastoris (6DH)	0,02 ml
Spiraea ulmaria (4DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie habituelle est de 3 granules 2 fois par jour, à laisser fondre sous la langue, à distance des repas, pour un traitement maximum de 4 semaines.
Le traitement devra être arrêté après disparition des troubles.

Voie sublinguale.
Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939660455 (2008, RCP rév 19.06.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉONORMYL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granules : Boîte de 3 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	p tube
Valeriana officinalis (6DH)	0,02 ml
Passiflora incarnata (4DH)	0,02 ml
Crataegus oxyacantha (8DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les dystonies neurovégétatives (palpitations, irritabilité, émotivité) et dans les troubles mineurs du sommeil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
La posologie habituelle est de 3 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue, à distance des repas, pour un traitement maximum de 4 semaines.
Espacer les prises dès amélioration.
Voie sublinguale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938416398 (2008, RCP rév 21.01.16).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉOPTIC ®

Euphrasia officinalis, Calendula officinalis, Magnesia carbonica

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Boîte de 10 récipients unidoses de 0,4 ml, par sachets de 5.

COMPOSITION

Par dose (0,4 ml) : Euphrasia officinalis 3 DH (1 %), *Calendula officinalis* 3 DH (0,25 %), *Magnesia carbonica* 5 CH (0,25 %).
Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an en cas d'irritation ou de gêne oculaire d'origines diverses (effort visuel soutenu, bain de mer ou de piscine, fatigue oculaire, atmosphère enfumée, etc.).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 2 gouttes dans chaque œil, 2 à 6 fois par jour.
Cesser le traitement dès la disparition des symptômes.
- Ouvrir le sachet.
- Détacher un flacon unidose de la barrette. Fermer soigneusement le sachet contenant les autres unidoses en repliant le côté ouvert.
- Ouvrir l'unidose en tournant l'embout. Tirer la paupière inférieure vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer une goutte de collyre entre la paupière et le globe oculaire (dans le cul-de-sac conjonctival).

DC CONTRE-INDICATIONS

Enfant de moins de 1 an.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A réserver aux affections mineures ; si les symptômes augmentent ou persistent plus de deux jours, consulter un médecin.
Ne pas utiliser :
- lorsque l'irritation s'accompagne de pus (paupières collées le matin au réveil),
- en cas de douleur vive, de choc direct, de blessure. Consulter alors rapidement un médecin.

Le port des lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel des préparations qui le composent.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à l'abri de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Pendant l'application, éviter tout contact du bout du contenant avec le globe oculaire ou les cils.
- Ne pas conserver un flacon unidose après ouverture. Le flacon doit être jeté après chaque usage.
- En cas de traitement par un autre collyre, espacer de 15 minutes les applications.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935875143 (2002, RCP rév 21.02.05).
Non remb Séc soc. GP.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

HOMÉOQUINTYL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granules : Boîte de 2 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	p tube
Verbascum thapsus (7DH)	0,02 ml
Mentha piperita (5DH)	0,02 ml
Viola odorata (9DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour traiter des toux sèches et irritatives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
3 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue à distance des repas.
Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.
Le traitement ne devra pas dépasser une semaine.
Voie sublinguale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Enfant de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921666670 (2011, RCP rév 28.09.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉORÉGUL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granules : Boîte de 3 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	p tube
Taraxacum officinalis (4DH)	0,02 ml
Berberis vulgaris (5DH)	0,02 ml
Lappa major (4DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant pour faciliter la digestion (aigreurs, éructations, lourdeurs, digestion lente).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
3 granules, 3 fois par jour, pour un traitement maximum de 4 semaines.
Espacer les prises dès amélioration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Enfant de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938054255 (2007, RCP rév 02.12.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉORUB ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granules : Boîte de 1 tube de 4 g (80 granules).

COMPOSITION	p tube
Pulsatilla vulgaris (8DH)	0,02 ml
Sambucus nigra (4DH)	0,02 ml
Rumex crispus (5DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement de toux bénignes occasionnelles et du rhume.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est de 3 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue à distance des repas, pour un traitement maximum de 7 jours.
Espacer les prises dès amélioration.
Voie sublinguale.
Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Compte tenu de la présence de la souche PULSATILLA dans la formule, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'otite ou de sinusite sans avis médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939595887 (2009, RCP rév 06.08.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉORYL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granules : Boîte de 2 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	*p tube*
Carduus marianus (3DH)	0,02 ml
Pulsatilla vulgaris (6DH)	0,02 ml
Berberis vulgaris (5DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant des hémorroïdes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie est de 3 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue, à distance des repas, pour un traitement maximum de 4 semaines.
Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.
Voie sublinguale.
Médicament réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Compte tenu de la présence de la souche PULSATILLA dans la formule, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'otite ou de sinusite sans avis médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400939658964 (2009, RCP rév 18.06.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HOMÉOTONYL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granules : Boîte de 3 tubes de 4 g (80 granules par tube).

COMPOSITION	*p tube*
Hamamelis virginiana (5DH)	0,02 ml
Carduus marianus (5DH)	0,02 ml
Aesculus hippocastanum (3DH)	0,02 ml

Excipient : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles fonctionnels de la circulation veineuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie habituelle est de 3 granules 2 fois par jour, à laisser fondre sous la langue à distance des repas. Elle peut être portée à 3 granules 4 fois par jour, si nécessaire, pour un traitement maximum de 4 semaines.
Voie sublinguale.
Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936097186 (2006, RCP rév 18.06.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : LG HOMEO, avenue du Général-de-Gaulle, 14200 Hérouville-Saint-Clair.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

HUILE GOMENOLÉE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour instillation nasale à 2 % et à 5 % : Flacons de 22 ml, avec bouchon muni d'un compte-gouttes.

COMPOSITION	*p 100 g*	
Solution à :	*5 %*	*2 %*
Niaouli (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake), huile essentielle	5 g	2 g

Excipients (communs) : glycérides polyglycolysés insaturés (Labrafil M 1944 C), huile d'olive.

DC INDICATIONS
Traitement des rhinites croûteuses post-traumatiques et soins postopératoires de chirurgie endonasale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La solution à 2 % est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
La solution à 5 % est réservée à l'adulte.
2 à 4 gouttes dans chaque narine, 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Instillation nasale, après s'être mouché.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non), en raison de la présence de dérivés terpéniques.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner, à dose excessive :
- des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Il conviendra d'avertir le patient des conseils d'utilisation et des posologies préconisées, et de ne jamais dépasser les doses recommandées.
Des pneumopathies huileuses par dépôt pulmonaire suite à des instillations nasales répétées et en usage chronique de produits huileux (le plus souvent plus de 1 mois de traitement) ont été décrites. Il conviendra donc de s'assurer que le patient ne fait pas un usage abusif de ce médicament et de toujours restreindre la prescription à la durée d'utilisation minimale.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Dès l'ouverture du conditionnement et, a fortiori, dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Réactions d'hypersensibilité.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez le nourrisson et l'enfant ;
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.
- Les instillations nasales répétées, en particulier, lors d'un usage chronique, favorisent la survenue de pneumopathies huileuses d'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Préparation nasale pour usage local (R : système respiratoire).
L'huile essentielle de niaouli est un dérivé terpénique. Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930508145 (1952/96, RCP rév 24.02.14) 2 %.
3400930508206 (1952/96, RCP rév 24.02.14) 5 %.
Non remb Séc soc.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

HUMALOG ®, HUMALOG ® MIX ™

Voir :
INSULINES LILLY HUMALOG ®, HUMALOG ® MIX ™

HUMEX ® RHUME

paracétamol, pseudoéphédrine, chlorphénamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé Jour (blanc) *et gélule Nuit* (bleue et blanche) : Boîte de 12 comprimés et 4 gélules, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Comprimé (pour le jour) :	*p cp **
Paracétamol	500 mg
Pseudoéphédrine chlorhydrate	60 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, povidone K 30.

Gélule (pour la nuit) :	*p gélule ***
Paracétamol	500 mg
Chlorphénamine maléate	4 mg

Excipients : talc, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule : tête* (bleu transparent) : érythrosine, indigotine, gélatine ; *corps* (banc opaque) : dioxyde de titane, gélatine.
* Pour un comprimé de 700 mg.
** Pour une gélule n° 0 de 527 mg.

DC INDICATIONS
Traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :
- des sensations de nez bouché,
- de l'écoulement nasal clair,
- des maux de tête et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
Prendre :
- 1 comprimé Jour (blanc) le matin, à renouveler si nécessaire à midi et au dîner ;
- 1 gélule Nuit (bleue et blanche) le soir au coucher.

en respectant un intervalle d'au moins quatre heures entre chaque prise.
Avaler le comprimé ou la gélule avec un grand verre d'eau.
Ne pas dépasser la posologie maximale de 3 comprimés Jour et 1 gélule Nuit par 24 heures.
En l'absence d'amélioration au bout de 4 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit, notamment aux antihistaminiques.
- Chez l'enfant de moins de 15 ans.
- En cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- En cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- En cas d'insuffisance coronarienne sévère.
- En cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- En cas d'antécédents de convulsions.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol.
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [phényléphrine (alias néosynéphrine), pseudoéphédrine, éphédrine] ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En association aux sympathomimétiques de type alpha : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [étiléfrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine (alias néosynéphrine), synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline], ainsi que midodrine, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 4 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.
MISES EN GARDE :
En raison de la présence de pseudoéphédrine :
- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 4 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique indirecte avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO-A sélectifs,
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide),
- en association avec le linézolide,
- des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :
- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs,
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de paracétamol :
Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes par jour** (cf Surdosage).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez le sujet (en particulier les sujets âgés) présentant :
- une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
- une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
- une hypertrophie prostatique.

Du fait de la présence de chlorphénamine, il est déconseillé de prendre, pendant le traitement, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool ou des sédatifs (barbituriques en particulier) car ils potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques (cf Interactions).

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Liées à la présence de paracétamol :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anticoagulants oraux :

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à la présence de pseudoéphédrine :

Associations contre-indiquées :

(Voir rubrique Contre-indications.)

+ IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

+ Autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

+ Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (étiléfrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tétryzoline, tuaminoheptane, tymazoline) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées :

(Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ IMAO-A sélectifs (moclobémide, toloxatone) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

Liées à la présence de chlorphénamine :

Associations déconseillées :

+ Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association à prendre en compte :

+ Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; neuroleptiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, pizotifène, thalidomide : majoration de la dépression centrale engendrée par la chlorphénamine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation de la pseudoéphédrine.

Cependant, par mesure de prudence et compte tenu des puissantes propriétés vasoconstrictives de ce médicament, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pseudoéphédrine passe dans le lait maternel.

Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament :

Liés à la présence de pseudoéphédrine :

Troubles cardiaques :

- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :

- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :

- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :

- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine : ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou de mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :

- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.).

Troubles urinaires :

- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :

- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :

- Hypertension (poussée hypertensive).

Liés à la présence de paracétamol :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la présence de chlorphénamine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la chlorphénamine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, **plus fréquents chez le sujet âgé.**
- Incoordination motrice, tremblements.
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions d'hypersensibilité :

- Érythèmes, eczéma, purpura, urticaire.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.

Effets hématologiques :

- Leucopénie, neutropénie.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié à la pseudoéphédrine :

Le surdosage en pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

Lié à la chlorphénamine :

Le surdosage en chlorphénamine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Lié au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et **surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente)** chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Acidifier les urines en donnant du chlorure d'ammonium (pour augmenter l'élimination de la pseudoéphédrine).
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible **avant** la 10e heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants à usage systémique, code ATC : R01BA52.

Ce médicament associe un antalgique (le paracétamol), un antihistaminique (la chlorphénamine), et un vasoconstricteur (la pseudoéphédrine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Pseudoéphédrine :

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %).

Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire. L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec, pour conséquence, un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

Chlorphénamine :

La chlorphénamine est bien absorbée au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 15 h environ. Elle est éliminée essentiellement par voie rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934474637 (2011, RCP rév 11.05.17).

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

HUMEX ® RHUME DES FOINS A LA BÉCLOMÉTASONE

suspension pour pulvérisation nasale

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 50 µg/dose : Flacon pulvérisateur de 100 doses (correspondant à 12 ml), avec pompe doseuse et embout nasal.

COMPOSITION *p dose*

Béclométasone (DCI) dipropionate .... 50 µg

Excipients : cellulose microcristalline, carmellose sodique, glucose anhydre, chlorure de benzalkonium, alcool phényléthylique, polysorbate 80, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans le traitement du « rhume des foins » (rhinite allergique saisonnière) pendant la durée d'exposition au(x) pollen(s) responsable(s).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

1 pulvérisation : 50 µg.

La dose préconisée est de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans chaque narine 4 fois par jour, en répartissant les prises.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition pollinique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie nasale.

Agiter légèrement le flacon avant emploi.

Lors du premier usage ou si la pompe est restée inutilisée pendant plusieurs jours, il est nécessaire d'amorcer la pompe et de presser la collerette jusqu'à l'obtention d'une fine giclée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Troubles de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée.
- Ulcère digestif en évolution non traité.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par Herpes simplex virus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.

Le risque d'effet systémique, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou a fortiori par voie systémique.

La survenue d'une infection broncho-pulmonaire concomitante bactérienne, virale ou mycosique, impose l'arrêt de la corticothérapie locale et l'instauration d'un traitement adéquat.

L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.
- En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
- Il est nécessaire d'avertir le patient que le produit n'est pas un traitement de la crise et qu'un délai de quelques jours est nécessaire avant de pouvoir en juger les effets.
- Il est conseillé au patient de prendre un avis médical :
  - en l'absence d'amélioration ou de prolongation des symptômes du rhume des foins en dehors de la période d'exposition aux pollens ;
  - en cas d'apparition d'autres troubles évoquant une conjonctivite ou un asthme.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire

une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôle antidopage.
- Tout flacon entamé doit être réservé à un seul patient.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence, comme avec tous les corticoïdes, un effet tératogène variable selon les espèces.
En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation du béclométasone au cours du premier trimestre de la grossesse.
Les problèmes néonataux décrits avec la corticothérapie par voie générale (retard de croissance intra-utérin, insuffisance surrénale néonatale) n'ont pas été rapportés, à ce jour, lors d'une administration de corticoïdes par cette voie d'administration.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :
- Possibilité d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasales et de la gorge, d'épistaxis, de céphalées, de goût et d'odeur désagréables.
- Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées (prurit, éruptions cutanées, œdème de Quincke).
- Ont également été décrits des cas d'infections à Candida albicans nasales et pharyngées lors d'un traitement local par corticoïde. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.

De rares cas d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.
Effets systémiques :
Le risque d'effets systémiques lié au dipropionate de béclométasone administré par voie nasale n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou, *a fortiori*, par voie systémique.
Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra ainsi être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

DC SURDOSAGE

Il ne peut qu'entraîner une freination hypophysosurrénalienne puis des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement qui doit être progressif.

PP PHARMACODYNAMIE

Corticoïdes (code ATC : R01AD01).
Après administration par voie nasale, le dipropionate de béclométasone possède une activité anti-inflammatoire sur les muqueuses nasales.
Le dipropionate de béclométasone exerce un effet thérapeutique local à doses quotidiennes moyennes de 400 µg chez l'adulte, tandis que son effet freinateur sur l'axe hypophysosurrénalien par la voie nasale ne se manifeste qu'à posologie égale ou supérieure à 8000 µg (8 mg). La différence entre les doses thérapeutiques et celles susceptibles d'entraîner des effets hormonaux, ainsi que l'inactivation métabolique de ce produit, expliquent l'absence d'effets généraux indésirables à la posologie recommandée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie nasale, le dipropionate de béclométasone est en partie absorbé par la muqueuse nasale et en partie dégluti. Il est métabolisé dans le foie en monopropionate et béclométasone-alcool, puis excrété sous forme de métabolites inactifs dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934321313 (1997, RCP rév 11.05.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

HUMIRA®
solution injectable en seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon pour usage pédiatrique à 40 mg/0,8 ml
adalimumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide ; incolore) *SC à 40 mg :*
Seringues unidoses préremplies de 0,4 ml + 1 tampon d'alcool, boîte de 2, sous plaquette.
Stylos unidoses préremplis de 0,4 ml + 1 tampon d'alcool, boîte de 2, sous plaquette.
Solution injectable (limpide ; incolore) *SC pour usage pédiatrique à 40 mg/0,8 ml :* Flacons de 0,8 ml à usage unique + 1 seringue stérile pour injection + 1 aiguille + 1 adaptateur pour flacon + 2 tampons d'alcool, boîte de 2.

COMPOSITION

Ser et stylo préremplis à 40 mg/0,4 ml :	*p ser, p stylo*
Adalimumab*	40 mg

Excipients (communs) : mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Flacon à 40 mg/0,8 ml :	*p flacon*
Adalimumab*	40 mg

Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
* Anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

DC INDICATIONS

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml :
Polyarthrite rhumatoïde (PR) :
Humira en association au méthotrexate est indiqué pour :
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate ;
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.
Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.
Spondyloarthrite axiale :
Spondylarthrite ankylosante (SA) :
Humira est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.
Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA :
Humira est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Rhumatisme psoriasique (RPs) :
Humira est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.
Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (cf Pharmacodynamie), et améliore les capacités fonctionnelles.
Psoriasis :
Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.
Hidrosadénite suppurée (HS) :
Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Maladie de Crohn (MC) :
Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
Rectocolite hémorragique (RCH) :
Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
Uvéite :
Humira est indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.
Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :
Arthrite juvénile idiopathique (AJI) :
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :
Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.
Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, cf Pharmacodynamie). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.
Arthrite liée à l'enthésite :
Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (cf Pharmacodynamie).
Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent :
Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents, en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.
Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent :
Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
Hidrosadénite suppurée (HS) de l'adolescent :
Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Uvéite chez l'enfant et l'adolescent :
Humira est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou chez lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Humira (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.
Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Humira, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.
POSOLOGIE :
Adulte [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml] :
Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.
Polyarthrite rhumatoïde :
Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira.
Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres médicaments antirhumatismaux de fond autres que le méthotrexate, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.
En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.
Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
Interruption du traitement :
Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère.
Les données disponibles suggèrent que la réintroduction d'Humira après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.
Spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique :
La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.
Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
Psoriasis :
La posologie recommandée d'Humira pour débuter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines. Les bénéfices et les risques d'un traitement continu par Humira toutes les semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la fréquence d'administration (cf Pharmacodynamie). En cas de réponse suffisante obtenue après l'augmentation de la fréquence d'administration, la dose peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.
Hidrosadénite suppurée :
Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.
La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.
Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit (cf Pharmacodynamie).
Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (cf Pharmacodynamie).
Maladie de Crohn :
Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.
Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Humira et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira pourra être réadministré. L'expérience de la réadministration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.
Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.
Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.
Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
Rectocolite hémorragique :
Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.
Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.
Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.
Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.
Uvéite :
Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Humira est d'une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'expérience sur l'instauration du traitement par Humira en monothérapie est limitée. Le traitement par Humira peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associée peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par Humira.
Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (cf Pharmacodynamie).
Sujets âgés :
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Humira n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

Population pédiatrique :

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :

Arthrite juvénile idiopathique :

- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans :
  La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.
  Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient. Le flacon pédiatrique de 40 mg/0,8 ml est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg (tableau 1).
  Tableau 1 : Posologie d'Humira 40 mg/0,8 ml solution injectable pour usage pédiatrique (en flacon), en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids du patient pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite

Taille (cm)	Poids corporel total (kg)						
	10	15	20	25	30	35	40
80	0,2	0,3	0,3	0,3			
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7
170				0,6	0,6	0,6	0,7
180					0,6	0,7	0,7

Taille (cm)	Poids corporel total (kg)					
	45	50	55	60	65	70
80						
90						
100	0,5					
110	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

* La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml).

- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans :
  Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.
  Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
  Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.
- Arthrite liée à l'enthésite :
  La posologie recommandée d'Humira pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient. Le flacon pédiatrique de 40 mg/0,8 ml est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg (tableau 1).
  Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent :
La posologie recommandée d'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.
Si un retraitement par Humira est indiqué, les recommandations mentionnées ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.
La sécurité d'Humira chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois.
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.
Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient. Le flacon pédiatrique de 40 mg/0,8 ml est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg (tableau 2).
Tableau 2 : Posologie d'Humira 40 mg/0,8 ml solution injectable pour usage pédiatrique (en flacon), en millilitres (ml) en fonction du poids des patients atteints de psoriasis pédiatrique

Poids (kg)	Dose dans le psoriasis pédiatrique
13 - 16	0,2 ml (10 mg)
17 - 22	0,3 ml (15 mg)
23 - 28	0,4 ml (20 mg)
29 - 34	0,5 ml (25 mg)
35 - 40	0,6 ml (30 mg)
41 - 46	0,7 ml (35 mg)
47 et +	0,8 ml (40 mg)

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg) :
Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec Humira chez des adolescents atteints d'HS. La posologie d'Humira chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation (cf Pharmacocinétique).
La posologie recommandée d'Humira est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée.
Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg par semaine peut être envisagée.
Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.
La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.
Si le traitement est interrompu, Humira pourrait être réintroduit si nécessaire.
Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique Pharmacodynamie)
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent :

- Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn :
  Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.
  Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 20 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 20 mg d'Humira toutes les semaines.
- Enfants et adolescents de poids $\geq$ 40 kg atteints de maladie de Crohn :
  Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.
  Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines.
  La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent :
Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec Humira sans traitement concomitant par le méthotrexate.

- Enfants et adolescents de poids < 30 kg atteints d'uvéite :
  La dose recommandée d'Humira est de 20 mg toutes les deux semaines en association avec le méthotrexate.
  Lors de l'instauration du traitement par Humira, une dose de charge de 40 mg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans (cf Pharmacocinétique).
- Enfants et adolescents de poids $\geq$ 30 kg atteints d'uvéite :
  La dose recommandée d'Humira est de 40 mg toutes les deux semaines en association avec le méthotrexate.
  Lors de l'instauration du traitement par Humira, une dose de charge de 80 mg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien.
  Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.
  Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (cf Pharmacodynamie).

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml :

Rectocolite hémorragique pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Humira chez les enfants de 4 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale, y compris spondylarthrite ankylosante :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira dans la population pédiatrique dans les indications, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Humira est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.
Le stylo de 40 mg/0,4 ml et la seringue préremplie de 40 mg/0,4 ml sont disponibles pour les patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.
Le flacon pédiatrique de 40 mg/0,8 ml est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections :
Les patients recevant des antagonistes du TNF sont plus prédisposés aux infections graves. Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer des infections. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Humira. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à 4 mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.
Le traitement par Humira ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Humira doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (cf ci-après : Autres infections opportunistes).
Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Humira doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Humira doit être interrompue et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Humira chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Infections graves :
Des infections graves, incluant des septicémies dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, parasitaires, virales ou à d'autres infections opportunistes, telles que listériose, légionellose et pneumocystose, ont été rapportées chez des patients traités par Humira.
Les autres infections graves observées dans les essais cliniques sont : pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. Des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant une issue fatale ont été rapportés.

Tuberculose :
Des cas de tuberculose, incluant des cas de réactivation de la tuberculose et de primo-infection tuberculeuse, ont été rapportés pour des patients recevant Humira. Des cas de tuberculoses pulmonaire et extrapulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.
Avant l'instauration du traitement par Humira, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »). Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée chez les patients ayant des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés (par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.
En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira ne doit pas être instauré (cf Contre-indications).
Dans toutes les situations décrites ci-dessous, il convient d'évaluer très attentivement le rapport bénéfice/risque du traitement.
En cas de suspicion d'une tuberculose latente, la consultation d'un médecin spécialiste, qualifié dans le traitement de la tuberculose, doit être envisagée.
En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée et conforme aux recommandations locales doit être mise en œuvre avant le début du traitement par Humira.
Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Humira chez les patients ayant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose malgré un test de dépistage de la tuberculose négatif et chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, chez qui l'administration d'un traitement antituberculeux approprié ne peut être confirmée.
Des cas de réactivation d'une tuberculose malgré un traitement prophylactique sont survenus chez des patients traités par Humira. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Humira.
Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection tuberculeuse (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Humira.

Autres infections opportunistes :
Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. Ces infections n'ont pas toujours été détectées chez les patients recevant des antagonistes du TNF, ce qui a retardé l'instauration d'un traitement approprié, avec parfois une issue fatale.
Chez les patients qui présentent des signes et symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d'arrêter immédiatement l'administration d'Humira. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients ayant des infections fongiques invasives.

Réactivation d'hépatite B :
Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF, y compris Humira, et qui étaient porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire antigène de surface positif-Ag HBs positif). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Humira. Pour les patients pour lesquels le test de dépistage de l'hépatite B est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.
Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Humira, il faut surveiller attentivement les signes et les symptômes d'infection active par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Il n'y a pas de données disponibles suffisantes concernant le traitement de patients porteurs du VHB traités par antiviral pour prévenir une réactivation du VHB et traités par un antagoniste du TNF. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, Humira doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Événements neurologiques :
Les antagonistes du TNF, dont Humira, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central, y compris de sclérose en plaques, de névrite optique et de maladie démyélinisante périphérique, y compris syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Humira les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. L'association entre l'uvéite intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du

traitement par Humira, et répétée régulièrement au cours du traitement afin de rechercher toute maladie démyélinisante du système nerveux central préexistante ou évolutive.

Réactions allergiques :

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à Humira ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'Humira. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Humira doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Immunosuppression :

Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Humira, on n'a enregistré aucun élément évocateur d'une dépression de l'hypersensibilité de type retardé, d'une diminution des taux d'immunoglobulines ou d'une modification de la numération des lymphocytes effecteurs T et B, des lymphocytes NK, des monocytes/macrophages et des granulocytes neutrophiles.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de cancers, y compris des lymphomes, chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Cependant, l'incidence a été rare. Au cours de la surveillance postmarketing, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, inflammatoire et hautement active, ce qui complique l'estimation du risque. Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (initiation du traitement avant l'âge de 18 ans), y compris l'adalimumab. La moitié de ces cas environ étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF.

Au cours de la surveillance postmarketing, de rares cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été identifiés chez des patients traités par l'adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et est souvent fatale. Certains de ces lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T observés avec Humira sont survenus chez des adultes jeunes ayant un traitement concomitant par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine utilisé dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Humira doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Humira ne peut pas être exclu (cf Effets indésirables).

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par Humira est poursuivi après le développement d'un cancer. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Humira (cf Effets indésirables).

Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie, devront être examinés à la recherche d'un cancer cutané autre que mélanome avant et pendant le traitement par Humira. Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été également rapportés chez les patients traités par anti-TNF y compris l'adalimumab (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, on rapporte plus de cancers, surtout du poumon, de la tête et du cou, parmi les patients traités par infliximab comparativement aux patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Pour cette raison, des précautions doivent être prises dans l'emploi d'un anti-TNF chez des patients souffrant de BPCO, et aussi chez des patients à risque de cancer à cause d'un tabagisme important.

Sur la base des données actuelles, on ne sait pas si le traitement par l'adalimumab influence le risque de développer une dysplasie ou un cancer du côlon. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique qui présentent un risque élevé de dysplasie ou de cancer du côlon (par exemple, les patients atteints de rectocolite hémorragique ancienne ou de cholangite sclérosante primitive) ou qui ont un antécédent de dysplasie ou de cancer du côlon doivent faire l'objet d'un dépistage régulier à la recherche d'une dysplasie avant le traitement et pendant toute l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit inclure une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales.

Réactions hématologiques :

De rares cas de pancytopénie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par exemple : thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec Humira. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par exemple : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous Humira. L'arrêt du traitement par Humira devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées.

Vaccinations :

Des réponses anticorps similaires au vaccin pneumococcique valence 23 standard et à la vaccination contre le virus trivalent de la grippe ont été observées dans une étude chez 226 adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'adalimumab ou un placebo. Il n'y a pas de données disponibles sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant Humira.

Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par Humira.

Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

Insuffisance cardiaque congestive :

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients sous Humira. Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (cf Contre-indications). Le traitement par Humira doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Processus auto-immuns :

Le traitement par Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes invoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Humira et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Humira ne devra pas être poursuivi (cf Effets indésirables).

Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou d'anti-TNF :

Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association étanercept et anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. Par conséquent l'association d'adalimumab et d'anakinra n'est pas recommandée (cf Interactions).

L'administration concomitante d'adalimumab avec d'autres traitements de fond biologiques (par exemple anakinra et abatacept) ou avec d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, y compris d'infections graves, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (cf Interactions).

Chirurgie :

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Humira nécessitant une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance d'Humira chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée.

Occlusion du grêle :

Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Les données disponibles suggèrent qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

Sujets âgés :

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par Humira âgés de plus de 65 ans (3,7 %) est plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,5 %). Certains cas ont eu une issue fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

Population pédiatrique :

Cf Vaccinations ci-dessus.

DC INTERACTIONS

Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsqu'Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'Humira sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab (cf Pharmacodynamie).

L'association d'Humira et d'anakinra n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques et d'anti-TNF).

L'association d'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques et d'anti-TNF).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET CONTRACEPTION CHEZ L'HOMME ET LA FEMME :

Il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et de la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira.

GROSSESSE :

Pour Humira, il existe des données limitées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

Dans une étude de toxicité sur le développement réalisée chez des singes, il n'y a eu aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de potentiel tératogène. On ne dispose pas de données précliniques sur la toxicité postnatale de l'adalimumab (cf Sécurité préclinique).

En raison de son effet inhibiteur sur le TNF-α, l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Chez les femmes traitées par l'adalimumab durant leur grossesse, l'adalimumab peut traverser le placenta et passer dans le sang de leur enfant. En conséquence, ces enfants peuvent avoir un risque accru d'infections. L'administration de vaccins vivants à des enfants qui ont été exposés à l'adalimumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection de la mère durant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ignore si l'adalimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation systémique après son administration.

Cependant, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira.

FERTILITÉ :

On ne dispose pas de données précliniques sur les effets de l'adalimumab sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Humira peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Humira (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Humira a été étudié chez 9506 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ou des patients souffrant de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hidrosadénite suppurée et d'uvéite. Les études contrôlées pivots portaient sur 6089 patients ayant reçu Humira et 3801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9 % chez les patients traités par Humira et de 5,4 % chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu'Humira, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

Population pédiatrique :

Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent : en général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes.

Liste des effets indésirables :

La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation, et est présentée par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 3 ci-dessous : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
*Infections et infestations**	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique)
Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), infections intestinales (y compris gastroentérite virale), infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), infections de l'oreille, infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), infections fongiques, infections articulaires
Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmose et infections à *Mycobacterium avium complex*), infections bactériennes, infections oculaires, diverticulite[1]
*Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)**	
Fréquent	Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire), tumeur bénigne
Peu fréquent	Lymphome**, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome**
Rare	Leucémie[1]
Fréquence indéterminée	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T[1], carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané)[1]
*Affections hématologiques et du système lymphatique**	
Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose), anémie
Fréquent	Leucocytose, thrombocytopénie
Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique
Rare	Pancytopénie
*Affections du système immunitaire**	
Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)
Peu fréquent	Sarcoïdose[1], vascularite
Rare	Anaphylaxie[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation du taux de lipides
Fréquent	Hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression), anxiété, insomnie
*Affections du système nerveux**	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie), migraine, compression des racines nerveuses
Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral[1], tremblements, neuropathies
Rare	Sclérose en plaques, affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré)[1].
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, conjonctivite, blépharite, gonflement des yeux
Peu fréquent	Diplopie

Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Surdité, acouphènes
*Affections cardiaques **	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Infarctus du myocarde[(1)], arythmies, insuffisance cardiaque congestive
Rare	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur, hématomes
Peu fréquent	Anévrisme aortique, occlusion vasculaire, thrombophlébite
*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales **	
Fréquent	Asthme, dyspnée, toux
Peu fréquent	Embolie pulmonaire[(1)], maladie pulmonaire interstitielle, bronchopneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural[(1)]
Rare	Fibrose pulmonaire[(1)]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées et vomissements
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren
Peu fréquent	Pancréatite, dysphagie, œdème du visage
Rare	Perforation intestinale[(1)]
*Affections hépatobiliaires **	
Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie
Rare	Hépatite, réactivation d'hépatite B[(1)], hépatite auto-immune[(1)]
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique[(1)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative)
Fréquent	Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire)[(1)], urticaire, ecchymoses (y compris purpura), dermatite (y compris eczéma), onychoclasie, hyperhidrose, alopécie[(1)], prurit
Peu fréquent	Sueurs nocturnes, cicatrice
Rare	Érythème polymorphe[(1)], syndrome de Stevens-Johnson[(1)], angiœdème[(1)], vascularite cutanée[(1)]
Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite[(1)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques
Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
Peu fréquent	Rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé
Rare	Syndrome type lupus[(1)]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale, hématurie
Peu fréquent	Nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
*Troubles généraux et anomalies au site d'administration **	
Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)
Fréquent	Douleur thoracique, œdème, fièvre[(1)]
Peu fréquent	Inflammation
*Investigations **	
Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé), positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin), augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Mauvaise cicatrisation

* De plus amples informations sont disponibles aux rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

** Y compris les études d'extension en ouvert.

(1) Comprenant les données des notifications spontanées.

- Hidrosadénite suppurée (HS) :
  Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par Humira de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu d'Humira.
- Uvéite :
  Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par Humira toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu d'Humira.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Réactions au point d'injection :

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2 % des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

Infections :

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe Humira et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en rhinopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection.

L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe Humira et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle.

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections d'issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées, dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extrapulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmose disséminée ou histoplasmose extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patient-années lors des études avec Humira chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec Humira dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec Humira dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec Humira dans l'uvéite pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec Humira d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hidrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéite, un taux (intervalle de confiance à 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes de 6,8 (4,4-10,5) pour 1000 patient-années parmi les 5291 patients traités par Humira a été observé *versus* un taux de 6,3 (3,4-11,8) pour 1000 patient-années parmi les 3444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par Humira et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance à 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (6,0-13,0) pour 1000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 3,2 (1,3-7,6) pour 1000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,7 (1,4-5,4) pour 1000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0,6 (0,1-4,5) pour 1000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance à 95 %). Le taux (intervalle de confiance à 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2-2,7) pour 1000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0,6 (0,1-4,5) pour 1000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,3 ans incluant 6427 patients et plus de 26 439 patient-années de traitement, le taux observé de cancers autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,5 pour 1000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non mélanomes est d'environ 9,6 pour 1000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,3 pour 1000 patient-années.

En postmarketing, de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1000 patients-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1000 patients-années de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Au cours de la surveillance postmarketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Auto-anticorps :

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Humira dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudolupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépatobiliaires :

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 3,7 % des patients traités par Humira et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par Humira et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN n'est survenue au cours de l'essai de phase III d'Humira chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 0,9 % des patients traités par Humira et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III d'Humira chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn, qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids après un traitement d'induction ajusté au poids jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 2,6 % des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 1,8 % des patients traités par Humira et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle.

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN dans l'étude de phase III d'Humira chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques contrôlés d'Humira (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hidrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 0,3 % des patients traités par Humira et 0,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés d'Humira (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients atteints d'uvéite pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par Humira et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT $\geqslant$ 3 x LSN sont survenues chez 2,4 % des patients traités par Humira et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et, dans la plupart des cas, les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance postmarketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées chez des patients recevant de l'adalimumab.

Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine :

Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira utilisé seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Code ATC : L04AB04.

Mécanisme d'action :

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une CI_{50} de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques :

Après traitement par Humira chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration d'Humira est également associée à une diminution des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) qui permettent le remodelage tissulaire responsable de la destruction cartilagineuse. Les patients traités par Humira présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

Une diminution rapide du taux de CRP a également été observée chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'hidrosadénite suppurée après traitement par Humira. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le côlon, y compris une réduction significative de l'expression du TNF-α a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab.

Efficacité et sécurité clinique :

Polyarthrite rhumatoïde (adulte) [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique] :

Humira a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité d'Humira ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

La douleur au point d'injection d'Humira 40 mg/0,4 ml en seringue et en stylo a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées avec comparateur actif, en simple aveugle, croisées en deux phases.

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un antirhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'Humira ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament antirhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'Humira par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament antirhumatismal de fond n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus qui n'avaient pas présenté de réponse au méthotrexate aux doses de 12,5 à 25 mg ou qui ne toléraient pas une dose de 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. L'étude a comporté trois groupes : le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines, le deuxième a reçu 20 mg d'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament antirhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'Humira, soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude V sur la PR a évalué 799 patients adultes naïfs de méthotrexate ayant une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois). Cette étude a évalué l'efficacité de l'association Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines. Après la fin de la première période de 104 semaines, 497 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à 10 ans.

Les études VI et VII sur la PR (*seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml*) ont chacune évalué 60 patients âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère. Les patients inclus étaient soit des patients en cours de traitement par Humira 40 mg/0,8 ml avec une estimation moyenne de leur douleur au point d'injection à au moins 3 cm (sur une EVA de 0 à 10 cm) soit des patients naïfs de traitement biologique qui débutaient Humira 40 mg/0,8 ml. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose unique d'Humira 40 mg/0,8 ml ou d'Humira 40 mg/0,4 ml, suivie d'une injection unique du traitement opposé lors de l'administration suivante.

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24e ou la 26e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines, à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Le critère de jugement principal des études VI et VII dans la PR était la douleur au point d'injection survenant immédiatement après l'injection, mesurée par une EVA de 0 à 10 cm (*seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml*).

Réponse ACR :

Le pourcentage de patients sous Humira qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 4 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 4 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)

Réponse	Étude I (a) ** sur la PR		Étude II (a) ** sur la PR		Étude III (a) ** sur la PR	
	Placebo/ MTX(c) n = 60	Humira(b)/ MTX(c) n = 63	Placebo n = 110	Humira(b) n = 113	Placebo/ MTX(c) n = 200	Humira(b)/ MTX(c) n = 207
ACR 20						
6 mois	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mois	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

a) Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines.

b) 40 mg d'Humira administrés toutes les deux semaines.

c) MTX = méthotrexate.

** p < 0,01, Humira *versus* placebo.

Dans les études I-IV sur la PR, les composantes individuelles des critères de réponse de l'ACR (nombre d'articulations sensibles et tuméfiées, évaluation par le médecin et le patient de l'activité de la maladie et de la douleur, indice d'invalidité [HAQ] et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées à 24 ou 26 semaines par rapport au placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients qui avaient été randomisés dans le bras Humira 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par Humira en plus des soins habituels a été significativement meilleure que chez les patients recevant le placebo plus les soins habituels (p < 0,001).

Dans les études I-IV sur la PR, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Humira ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (cf tableau 5).

Tableau 5 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)

Réponse	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/ MTX n = 268	Valeur de p(a)	Valeur de p(b)	Valeur de p(c)
ACR 20						
Sem 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Sem 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Sem 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Sem 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Sem 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Sem 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

a) La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

b) La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

c) La valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients randomisés pour recevoir Humira 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association Humira/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 [CRP] < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu Humira seul. Le traitement par l'association Humira/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate (p < 0,001) et à Humira en monothérapie (p < 0,001) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire (p = 0,447). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir Humira seul ou l'association Humira/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par Humira. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique :

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate, à 6 et 12 mois (cf tableau 6).

Dans l'extension en ouvert de l'étude III dans la PR, le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu à 8 et 10 ans pour une partie des patients. A 8 ans, 81 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. A 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base.

Tableau 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/ MTX(a)	Humira/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX Humira/MTX (IC à 95 %(b))	Valeur de p
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001(c)
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN(d))	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

a) MTX = méthotrexate.

b) Intervalle de confiance à 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et Humira.

c) D'après les analyses de rang.

d) JSN = Joint Space Narrowing.

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (cf tableau 7).

Tableau 7 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR

	MTX n = 257 (IC à 95 %)	Humira n = 274 (IC à 95 %)	Humira/ MTX n = 268 (IC à 95 %)	Valeur de p(a)	Valeur de p(b)	Valeur de p(c)
Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Score d'érosion	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN)	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

a) La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

b) La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

c) La valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

A la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base ⩽ 0,5) était significativement supérieur avec le traitement par l'association Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, p < 0,001) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %, p < 0,002 et 44,5 %, p < 0,001).

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, la variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir Humira en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'association Humira/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

Qualité de vie et capacités fonctionnelles :

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Évaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés, et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52e semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans ces quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520 (120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période.

Dans l'étude V sur la PR, l'amélioration de l'indice d'invalidité HAQ et la composante physique du SF 36 s'est montrée beaucoup plus importante (p < 0,001) pour l'association Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les 250 patients ayant terminé l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue au cours des 10 ans de traitement.

Douleur au point d'injection (seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml) :

Pour les études dans la PR croisées et regroupées VI et VII, une différence statistiquement significative concernant la douleur au point d'injection, immédiatement après l'administration, a été observée entre Humira 40 mg/0,8 ml et Humira 40 mg/0,4 ml (EVA moyenne de 3,7 cm *versus* 1,2 cm, échelle de 0 à 10 cm, P < 0,001), ce qui représente une réduction médiane de 84 % de la douleur au point d'injection.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI) [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique] :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active ou une AJI d'évolution polyarticulaire, qui présentaient différentes formes de début de la maladie (le plus souvent polyarthrite avec facteur rhumatoïde négatif ou positif et oligoarthrite étendue).

- AJIp I :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX. Les patients de la strate « sans MTX » étaient naïfs de traitement ou le MTX avait été arrêté deux semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'AINS et/ou de prednisone (⩽ 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion en ouvert, tous les patients ont reçu 24 mg/m² d'Humira, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 8 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 8 : Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert

Groupe d'âge	Nombre de patients au début de l'étude n (%)	Dose minimale, médiane et maximale
4 à 7 ans	31 (18,1)	10, 20 et 25 mg
8 à 12 ans	71 (41,5)	20, 25 et 40 mg
13 à 17 ans	69 (40,4)	25, 40 et 40 mg

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu Humira à raison de 24 mg/m² jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

Tableau 9 : Réponses ACR 30 pédiatrique dans l'étude de l'AJI

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 sem				
Réponse ACR 30 péd (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 sem	Humira/ MTX (n = 38)	Placebo/ MTX (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 sem(a) (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)(b)	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)(c)
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 sem	20 sem	> 32 sem	14 sem

a) Réponses ACR péd 30/50/70 en semaine 48 significativement plus élevées que celles des patients sous placebo.

b) p = 0,015.

c) p = 0,031.

Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR pédiatriques 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu Humira pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association Humira plus MTX qu'avec Humira en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Humira est recommandé en association avec le MTX et en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par MTX est inadapté (cf Posologie/Mode d'administration).

- AJIp II :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude en ouvert, multicentrique chez 32 enfants (âgés de 2 à 4 ans ou âgés de 4 ans et plus, de poids < 15 kg) présentant une AJI poly-

articulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu Humira à la dose de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg en une seule injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant au moins 24 semaines. Durant l'étude, la plupart des patients avaient un traitement concomitant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

A la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR 30 pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR 50/70/90 pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 pédiatrique) à la semaine 24 (n = 27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu Humira durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

Arthrite liée à l'enthésite :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle chez 46 patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) présentant une arthrite liée à l'enthésite modérée. Les patients ont été randomisés pour recevoir, toutes les deux semaines pendant 12 semaines, soit une dose d'Humira de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg, soit un placebo. La phase en double aveugle a été suivie d'une phase en ouvert durant laquelle les patients recevaient une dose d'Humira de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 192 semaines supplémentaires. Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite (gonflement non lié à une malformation ou articulations avec perte de mouvement et douleur et/ou sensibilité) entre l'inclusion et la semaine 12. Une réduction moyenne de − 62,6 % (variation médiane : − 88,9 %) a été observée chez les patients traités par Humira par rapport à − 11,6 % (variation médiane : − 50,0 %) chez les patients recevant le placebo. L'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite a été maintenue au cours de la phase en ouvert jusqu'à la semaine 156 pour les 26 patients sur les 31 (84 %) du groupe Humira qui sont restés dans l'étude. Une amélioration clinique mais non statistiquement significative a été observée chez la majorité des patients pour les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR 50 et 70 pédiatriques.

Spondyloarthrite axiale [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml] :

Spondylarthrite ankylosante (SA) :

Humira, à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix-neuf (20,1 %) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4 %) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires. Les sujets (n = 215, 54,7 %) qui n'étaient pas répondeurs à l'ASAS 20 aux semaines 12, 16 ou 20 ont été traités prématurément en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase double aveugle.

Dans l'étude la plus importante (I) sur la SA comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante avec Humira comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 10).

Tableau 10 : Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo - Étude I. Réduction des signes et symptômes

Réponse	Placebo n = 107	Humira n = 208
ASAS[a] 20		
Semaine 2	16 %	42 % ***
Semaine 12	21 %	58 % ***
Semaine 24	19 %	51 % ***
ASAS 50		
Semaine 2	3 %	16 % ***
Semaine 12	10 %	38 % ***
Semaine 24	11 %	35 % ***
ASAS 70		
Semaine 2	0 %	7 % **
Semaine 12	5 %	23 % ***
Semaine 24	8 %	24 % ***
BASDAI[b] 50		
Semaine 2	4 %	20 % ***
Semaine 12	16 %	45 % ***
Semaine 24	15 %	42 % ***

** Statistiquement significatif à p < 0,01 pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo aux semaines 2, 12 et 24.

*** Statistiquement significatif à p < 0,001 pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo aux semaines 2, 12 et 24.

a) ASsessments in Ankylosing Spondylitis.

b) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Les patients traités par Humira avaient une amélioration significativement plus importante à la semaine 12 qui se maintenait jusqu'à la semaine 24 à la fois pour le SF-36 et pour l'Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Des résultats tendant à être comparables (pas tous statistiquement significatifs) ont été observés dans une étude sur la SA moins importante, randomisée, double aveugle, contrôlée contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA :

Humira administré à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 185 patients atteints de spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques (le score initial moyen d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,4 chez les patients traités par Humira et de 6,5 chez les patients du groupe placebo) qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 AINS ou une contre-indication aux AINS. A l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD's et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu Humira 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques chez les patients traités par Humira comparativement au placebo (tableau 11).

Tableau 11 : Réponse d'efficacité dans l'étude spondyloarthrite axiale contrôlée contre placebo

Double aveugle Réponse à la semaine 12	Placebo n = 94	Humira n = 91
ASAS[a] 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS rémission partielle	5 %	16 % *
BASDAI[b] 50	15 %	35 % **
ASDAS[c][d][e]	-0,3	-1,0 ***
ASDAS maladie inactive	4 %	24 % ***
hs-CRP[d][f][g]	-0,3	-4,7 ***
SPARCC[h] IRM des articulations sacro-iliaques[d][i]	-0,6	-3,2 **
SPARCC IRM du rachis[d][j]	-0,2	-1,8 **

a) Assessment of Spondyloarthritis International Society.

b) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

c) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

d) Variation moyenne par rapport à la valeur initiale.

e) n = 91 placebo et n = 87 Humira.

f) Protéine C-réactive ultrasensible (mg/l).

g) n = 73 placebo et n = 70 Humira.

h) Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

i) n = 84 placebo et Humira.

j) n = 82 placebo et n = 85 Humira.

*** Résultat statistiquement significatif à p < 0,001 pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo.

** Résultat statistiquement significatif à p < 0,01 pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo.

* Résultat statistiquement significatif à p < 0,05 pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo.

Dans l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des signes et symptômes s'est maintenue avec le traitement par Humira jusqu'à la semaine 156.

- Inhibition de l'inflammation :
  Une amélioration significative des signes d'inflammation telle que mesurée par les taux de hs-CRP et l'IRM des articulations sacro-iliaques et du rachis s'est maintenue chez les patients traités par Humira jusqu'à la semaine 156 et la semaine 104, respectivement.
- Qualité de vie et capacités fonctionnelles :
  La qualité de vie liée à la santé et la fonction physique ont été évaluées à l'aide des questionnaires HAQ-S et SF-36. Les patients traités par Humira ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 de l'inclusion à la semaine 12 par rapport au placebo. Une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et la fonction physique s'est maintenue au cours de l'étude d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 156.

Rhumatisme psoriasique [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml] :

Humira, 40 mg toutes les deux semaines, a été étudié chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modérément à sévèrement actif dans deux études contrôlées contre placebo, les études I et II sur le RPs. Dans l'étude I sur le RPs d'une durée de 24 semaines, on a traité 313 patients adultes qui avaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, et parmi lesquels environ 50 % prenaient du méthotrexate. Dans l'étude II sur le RPs d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond ont été traités. A la fin des 2 études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'Humira une semaine sur deux.

En raison du petit nombre de patients étudiés, les preuves de l'efficacité d'Humira, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes.

Tableau 12 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

Réponse	Étude I sur le RPs		Étude II sur le RPs	
	Placebo n = 162	Humira n = 151	Placebo n = 49	Humira n = 51
ACR 20				
Semaine 12	14 %	58 % ***	16 %	39 % *
Semaine 24	15 %	57 % ***	NA	NA
ACR 50				
Semaine 12	4 %	36 % ***	2 %	25 % ***
Semaine 24	6 %	39 % ***	NA	NA
ACR 70				
Semaine 12	1 %	20 % ***	0 %	14 % *
Semaine 24	1 %	23 % ***	NA	NA

*** p < 0,001 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo.

* p < 0,05 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo.

NA : non applicable.

Les réponses ACR dans l'étude I sur le RPs étaient identiques avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à 136 semaines au cours de l'étude d'extension en ouvert.

Les modifications radiographiques ont été évaluées lors des études du rhumatisme psoriasique. Des images radiographiques des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues au début de l'étude puis au cours de la semaine 24 de la phase en double insu, au cours de laquelle les patients étaient sous Humira ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient Humira en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations interphalangiennes distales (c'est-à-dire une mesure différente par rapport au TSS utilisé dans les études de la polyarthrite rhumatoïde) a été utilisé.

Comparativement au placebo, Humira a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne ± ET) 0,8 ± 2,5 dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre 0,0 ± 1,9 (p < 0,001) dans le groupe Humira (à la semaine 48).

Chez 84 % des 102 patients traités par Humira et ne présentant pas de progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 48, cette absence de progression radiographique s'est poursuivie jusqu'au terme des 144 semaines de traitement.

Comparativement au placebo, les patients sous Humira ont montré une amélioration statistiquement significative des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36) au bout de 24 semaines. Cette amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue jusqu'à la semaine 136 de l'étude d'extension en ouvert.

Psoriasis en plaques de l'adulte [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique] :

L'efficacité et la tolérance d'Humira ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant ⩾ 10 % de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ⩾ 12 ou ⩾ 10) qui étaient candidats à un traitement systémique ou une photothérapie. Au total, 73 % des patients recrutés dans les études I et II sur le psoriasis avaient déjà reçu un traitement systémique ou une photothérapie. L'efficacité et la tolérance d'Humira ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou Humira à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport aux valeurs initiales) entraient dans la période B et recevaient 40 mg d'Humira en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait ⩾ PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'Humira une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (Physician's Global Assessment, évaluation initiale globale du médecin) était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %).

L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'Humira suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre Humira et le MTX au-delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse ⩾ PASI 50 à la semaine 8 et/ou 12, la posologie n'était pas augmentée davantage. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 19,7 et le score PGA initial allait de « léger » (< 1 %) à « modéré » (48 %), « sévère » (46 %) et « très sévère » (6 %).

Les patients ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert, dans laquelle Humira était administré pendant au moins 108 semaines supplémentaires.

Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir tableaux 13 et 14).

Tableau 13 : Étude I sur le psoriasis (REVEAL) - Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 398 n (%)	Humira 40 mg 1 sem/2 N = 814 n (%)
⩾ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA : clair/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

a) Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'étude.

b) p < 0,001, Humira *vs.* placebo.

Tableau 14 : Étude II sur le psoriasis (CHAMPION) - Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg 1 sem/2 N = 108 n (%)
⩾ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a][b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c][d]
PGA : clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a][b]

a) p < 0,001 Humira *vs.* placebo.

b) p < 0,001 Humira *vs.* méthotrexate.

c) p < 0,01 Humira *vs.* placebo.

d) p < 0,05 Humira *vs.* méthotrexate.

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par Humira (p < 0,001) ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (incluse) se traduisant par une réponse < PASI 50 par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension en ouvert, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines.

Un total de 233 patients répondeurs PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu un traitement en continu par Humira pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par Humira dans l'étude d'extension en ouvert. Le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients était respectivement de 74,7 % et 59,0 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Dans une analyse où tous les patients sortis d'essai pour effets indésirables ou pour manque d'efficacité ou pour lesquels la dose a été augmentée ont été considérés comme non-répondeurs, le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients était respectivement de 69,6 % et 55,7 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines).

Un total de 347 patients répondeurs stables ont participé à une évaluation d'interruption de traitement et de retraitement dans une étude d'extension en ouvert. Durant la période d'interruption de traitement, les symptômes du psoriasis sont réapparus au cours du temps avec un délai médian de rechute (régression vers un PGA « modéré » ou plus sévère) d'environ 5 mois. Aucun patient n'a présenté de rebond durant la phase d'interruption de traitement. 76,5 % (218/285) des patients qui

sont entrés dans la période de retraitement ont eu une réponse PGA « clair » ou « minimal » après 16 semaines de retraitement, indépendamment du fait qu'ils aient rechuté ou non durant l'interruption de traitement (69,1 % [123/178] pour les patients qui ont rechuté durant la période d'interruption et 88,8 % [95/107] pour les patients qui n'ont pas rechuté durant la période d'interruption). Un profil de tolérance similaire a été observé durant le retraitement et avant l'interruption de traitement.

L'index dermatologique de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) a mis en évidence des améliorations significatives à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (études I et II) et au MTX (étude II). Dans l'étude I, les améliorations des scores résumés des composantes physiques et psychologiques du SF-36 étaient également significatives par rapport au placebo.

Dans une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant dû augmenter les doses (de 40 mg une semaine sur deux à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira *versus* placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'Humira suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu Humira ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivement [p = 0,014]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'Humira, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par Humira en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) et de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (voir tableau 15). Humira a démontré un bénéfice dans le traitement des patients atteints de psoriasis unguéal présentant différents degrés d'atteinte cutanée (Surface Corporelle Atteinte SCA ⩾ 10 % (60 % des patients) et SCA < 10 % et ⩾ 5 % (40 % des patients)).

Tableau 15 : Etude IV sur le psoriasis - Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines

Critères	Semaine 16 contrôlée *versus* placebo		Semaine 26 contrôlée *versus* placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N = 108	Humira 40 mg/ 2 sem N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg/ 2 sem N = 109	Humira 40 mg/ 2 sem N = 80
⩾ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F clair/minimal et ⩾ 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

a) p < 0,001, Humira *vs.* placebo.

Les patients traités par Humira ont montré des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 26 par rapport au groupe placebo.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique] :

L'efficacité d'Humira a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA ⩾ 4 ou une atteinte de la surface corporelle > 20 % ou > 10 % avec des lésions très épaisses ou un score PASI ⩾ 20 ou ⩾ 10 avec atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains et/ou pieds) qui n'était pas suffisamment contrôlé par un traitement topique et l'héliothérapie ou la photothérapie.

Les patients ont reçu Humira à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 40 mg), ou 0,4 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 20 mg) ou le méthotrexate à la dose de 0,1 à 0,4 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à 25 mg). À la semaine 16, il y a eu plus de répondeurs (par ex. PASI 75) chez les patients randomisés dans le groupe Humira 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe Humira 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 16 : Psoriasis en plaques pédiatrique - Résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA : clair/minimal[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

a) MTX = méthotrexate.
b) p = 0,027, Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX.
c) p = 0,083, Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX.

Chez les patients ayant obtenu un score PASI 75 et un score PGA « clair ou minimal », le traitement a été arrêté pendant une durée allant jusqu'à 36 semaines et ils ont été suivis pour détecter une perte de contrôle de la maladie (c'est-à-dire une aggravation d'au moins 2 grades du score PGA). Les patients ont ensuite été retraités par l'adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines pendant 16 semaines supplémentaires, et les taux de réponse observés pendant le retraitement ont été comparables à ceux rapportés pendant la phase en double aveugle antérieure : réponse PASI 75 chez 78,9 % des patients (15 sur 19) et score PGA « clair ou minimal » chez 52,6 % (10 sur 19).

Dans la phase en ouvert de l'étude, les réponses PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont été maintenues pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines supplémentaires sans nouveaux signaux de sécurité.

Hidrosadénite suppurée de l'adulte [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml] :

La sécurité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) modérée à sévère ayant présenté une intolérance, une contre-indication ou une réponse insuffisante à un traitement antibiotique systémique de 3 mois minimum. Les patients des études HS-I et HS-II présentaient une maladie de stade II ou III selon la classification de Hurley, avec au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires.

L'étude HS-I (PIONEER I) a évalué 307 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou Humira à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. L'utilisation concomitante d'antibiotiques n'était pas autorisée au cours de l'étude. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par Humira au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (Humira 40 mg toutes les semaines, Humira 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe Humira 40 mg toutes les semaines de la période B.

L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou Humira à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par Humira au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (Humira 40 mg toutes les semaines, Humira 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe placebo de la période B.

Les patients des études HS-I et HS-II étaient éligibles à l'inclusion dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira 40 mg était administré toutes les semaines. L'exposition moyenne dans toute la population traitée par l'adalimumab a été de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions.

Réponse clinique :

La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules drainantes ont été évaluées à l'aide du score de réponse clinique dans l'hidrosadénite suppurée (HiSCR : réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ni du nombre de fistules drainantes par rapport aux valeurs à l'inclusion). La réduction de la douleur cutanée liée à l'HS a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique chez les patients de l'étude qui présentaient à l'inclusion un score initial supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 11 points.

A la semaine 12, il y a eu significativement plus de répondeurs HiSCR dans le groupe Humira comparativement au groupe placebo. A la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (cf tableau 17). Les patients traités par Humira présentaient une réduction significative du risque de poussée de la maladie au cours des 12 premières semaines de traitement.

Tableau 17 : Résultats d'efficacité à 12 semaines, études HS-I et HS-II

	Étude HS-I		Étude HS-II	
	Placebo	Humira 40 mg par semaine	Placebo	Humira 40 mg par semaine
HiSCR[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Réduction ⩾ 30 % de la douleur cutanée[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* p < 0,05.
*** p < 0,001, Humira *versus* placebo.
a) Chez tous les patients randomisés.
b) Chez les patients présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion ⩾ 3, sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable.

Le traitement par Humira 40 mg toutes les semaines a réduit significativement le risque d'aggravation des abcès et fistules drainantes. Au cours des 12 premières semaines des études HS-I et HS-II, environ deux fois plus de patients du groupe placebo ont présenté une aggravation des abcès (23,0 % versus 11,4 %, respectivement) et des fistules drainantes (30,0 % versus 13,9 %, respectivement), comparativement aux groupes Humira.

Versus placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (TSQM ; études HS-I et HS-II), et de santé physique mesurée par la composante physique du score SF-36 (étude HS-I).

Chez les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12, traités par Humira 40 mg administré toutes les semaines, le taux de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant Humira toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (cf tableau 18).

Tableau 18 : Pourcentage de patients[a] répondeurs HiSCR[b] aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe Humira 40 mg par semaine

	Placebo (arrêt du traitement) N = 73	Humira 40 mg toutes les 2 semaines N = 70	Humira 40 mg par semaine N = 70
Semaine 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Semaine 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

a) Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par Humira 40 mg par semaine après 12 semaines.
b) Les patients répondant aux critères spécifiés dans le protocole en termes de perte de réponse ou d'absence d'amélioration devaient sortir de l'étude et étaient comptabilisés comme non-répondeurs.

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par Humira toutes les semaines, le taux de répondeurs HiSCR à la semaine 48 était de 68,3 % et de 65,1 % à la semaine 96. Un traitement à plus long terme par Humira 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a identifié aucun nouveau signal de sécurité.

Parmi les patients dont le traitement par Humira a été interrompu à la semaine 12 dans les études HS-I et HS-II, le taux de répondeurs HiSCR 12 semaines après la réintroduction d'Humira 40 mg toutes les semaines était revenu à des valeurs similaires à celles observées avant l'interruption du traitement (56,0 %).

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent :

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec Humira chez des adolescents atteints d'HS. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adolescents atteints d'HS est prédite sur la base de l'efficacité et de la relation exposition-réponse démontrées chez des patients adultes atteints d'HS ainsi que de la probabilité que l'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament soient sensiblement similaires à ceux observés chez les adultes aux mêmes niveaux d'exposition. La tolérance de la dose recommandée d'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS est basée sur le profil de tolérance de l'adalimumab dans ses indications croisées chez les adultes et chez les patients pédiatriques à des doses similaires ou plus fréquentes (cf Pharmacocinétique).

Maladie de Crohn de l'adulte [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique] :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées chez plus de 1500 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ⩾ 220 et ⩽ 450) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie par un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, l'étude I sur la MC (CLASSIC I) et l'étude II sur la MC (GAIN). Dans l'étude I sur la MC, 299 patients non précédemment traités par un anti-TNF ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude III sur la MC (CHARM). Dans l'étude III sur la MC, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. A la semaine 4, les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg toutes les deux semaines, ou 40 mg toutes les semaines, ou un placebo pour une durée totale d'étude de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ⩾ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études I et II sur la MC sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique (pourcentage de patients)

	Étude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab			Étude II sur la MC : patients précédemment traités par infliximab	
	Placebo n = 74	Humira 80/40 mg n = 75	Humira 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Humira 160/80 mg n = 159
Semaine 4					
Rémission clinique	12 %	24 %	36 % *	7 %	21 % *
Réponse clinique (CR-100)	24 %	37 %	49 % **	25 %	38 % **

Toutes les valeurs de p correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour Humira *versus* placebo.
* p < 0,001.
** p < 0,01.

Des taux de rémission similaires ont été observés pour les schémas d'induction 160/80 mg et 80/40 mg à la semaine 8 et les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe 160/80 mg.

Dans l'étude III sur la MC, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 20. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un anti-TNF.

Les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie ont été réduites de manière statistiquement significative avec l'adalimumab comparé au placebo à la semaine 56.

Tableau 20 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les 2 semaines	40 mg d'Humira toutes les semaines
Semaine 26	n = 170	n = 172	n = 157
Rémission clinique	17 %	40 % *	47 % *
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 % *	52 % *
Patients en rémission sans corticoïdes depuis ⩾ 90 jours[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58) **	15 % (11/74) **
Semaine 56	n = 170	n = 172	n = 157
Rémission clinique	12 %	36 % *	41 % *
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 % *	48 % *
Patients en rémission sans corticoïdes depuis ⩾ 90 jours[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58) *	20 % (15/74) **

* p < 0,001 pour Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages.
** p < 0,02 pour Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages.
a) Parmi ceux initialement traités par corticoïdes.

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par Humira ont répondu à la semaine 12 contre 30 % des patients recevant le placebo en traitement d'entretien. Ces résultats suggèrent que certains patients n'ayant pas répondu à la semaine 4 bénéficient de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines n'est pas significativement associée à plus de réponses (cf Posologie/Mode d'administration).

117/276 patients de l'étude I sur la MC et 272/777 patients des études II et III sur la MC ont été suivis pendant au moins 3 ans de traitement en ouvert par l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

Qualité de vie :

Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par Humira 80/40 mg et 160/80 mg *versus* placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC ainsi que dans tous les groupes traités par l'adalimumab *versus* placebo.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique] :

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'Humira dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou ⩾ 40 kg) chez 192 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)] > 30). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction en ouvert à une dose déterminée en fonction de leur poids initial : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids ⩾ 40 kg et respectivement 80 mg et 40 mg pour les patients de poids < 40 kg.

A la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1, en fonction de leur poids à cette date, pour recevoir le schéma posologique d'entretien soit à dose faible soit à dose standard, comme le montre le tableau 21.

Tableau 21 : Schéma posologique d'entretien

Poids du patient	Dose faible	Dose standard
< 40 kg	10 mg toutes les deux semaines	20 mg toutes les deux semaines
⩾ 40 kg	20 mg toutes les deux semaines	40 mg toutes les deux semaines

Résultats d'efficacité :

Le critère de jugement principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI ⩽ 10.

Les taux de rémission clinique et de réponse clinique (définie par une réduction du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport à la valeur initiale) sont présentés dans le tableau 22. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 23.

Tableau 22 : Étude sur la MC pédiatrique - Rémission et réponse cliniques (PCDAI)

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines n = 93	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines n = 95	Valeur de p *
Semaine 26			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
Semaine 52			
Rémission clinique	33,3 %	23,2 %	0,100
Réponse clinique	41,9 %	28,4 %	0,038

* Valeur de p pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

Tableau 23 : Étude sur la MC pédiatrique - Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines	Valeur de p[1]
Arrêt des corticoïdes	n = 33	n = 38	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Arrêt des immunomodulateurs[2]	n = 60	n = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fermeture des fistules[3]	n = 15	n = 21	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

(1) Valeur de p pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

(2) Le traitement immunosuppresseur ne pouvait être arrêté qu'à partir de la semaine 26, à la libre appréciation de l'investigateur, si le patient répondait au critère de réponse clinique.

(3) Définie comme la fermeture de toutes les fistules, à au moins 2 visites consécutives après la visite initiale.

Des augmentations statistiquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle et de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les deux groupes de traitement entre la visite initiale et les semaines 26 et 52.

Des améliorations statistiquement et cliniquement significatives par rapport à la visite initiale ont également été observées dans les deux groupes de traitement pour les paramètres de qualité de vie (y compris IMPACT III).

Cent patients (n = 100) issus de l'étude sur la MC pédiatrique ont été inclus dans une étude d'extension à long terme, en ouvert. Après 5 ans de traitement par l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

Rectocolite hémorragique [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml] :

La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'Humira ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo.

Dans l'étude I sur la RCH, 390 patients naïfs d'anti-TNF ont été randomisés pour recevoir soit un placebo aux semaines 0 et 2, soit 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des deux groupes adalimumab ont reçu 40 mg toutes les 2 semaines. La rémission clinique (définie par un score Mayo ⩽ 2 sans aucun sous-score > 1) a été évaluée à la semaine 8.

Dans l'étude II sur la RCH, 248 patients ont reçu 160 mg d'Humira à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 246 patients ont reçu un placebo. Les résultats cliniques ont été évalués en termes d'induction d'une rémission à la semaine 8 et de maintien de la rémission à la semaine 52.

Les taux de rémission clinique *versus* placebo à la semaine 8 ont été significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement d'induction par 160/80 mg d'Humira dans l'étude I sur la RCH (respectivement 18 % *versus* 9 %, p = 0,031) et dans l'étude II sur la RCH (respectivement 17 % *versus* 9 %, p = 0,019). Dans l'étude II sur la RCH, parmi les patients traités par Humira qui étaient en rémission à la semaine 8, 21/41 (51 %) étaient en rémission à la semaine 52.

Les résultats de l'ensemble de la population de l'étude II sur la RCH sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH (pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les 2 semaines
Semaine 52	n = 246	n = 248
Réponse clinique	18 %	30 % *
Rémission clinique	9 %	17 % *
Cicatrisation de la muqueuse	15 %	25 % *
Rémission sans corticoïdes depuis ⩾ 90 jours[a]	6 % n = 140	13 % * n = 150
Semaine 8 et 52		
Réponse maintenue	12 %	24 % **
Rémission maintenue	4 %	8 % *
Cicatrisation de la muqueuse maintenue	11 %	19 % *

Une rémission clinique est définie par un score Mayo ⩽ 2 sans aucun sous-score > 1.

La réponse clinique est une diminution du score Mayo ⩾ 3 points et ⩾ 30 % par rapport à la valeur de base associée à une diminution du sous-score de saignement rectal [SSR] ⩾ 1 ou une valeur absolue du SSR de 0 ou 1.

* p < 0,05 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages.

** p < 0,001 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages.

a) Parmi ceux initialement traités par corticoïdes.

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8[e] semaine, 47 % étaient en réponse clinique, 29 % étaient en rémission clinique, 41 % avaient une cicatrisation de la muqueuse et 20 % étaient en rémission sans corticoïdes depuis plus de 90 jours à la semaine 52.

Environ 40 % des patients de l'étude II sur la RCH étaient en échec à un traitement anti-TNF antérieur par l'infliximab. L'efficacité de l'adalimumab chez ces patients était moindre *versus* celle chez les patients naïfs d'anti-TNF. Parmi les patients en échec à un traitement anti-TNF antérieur, une rémission a été obtenue à la semaine 52 chez 3 % des patients sous placebo et 10 % des patients sous adalimumab.

Les patients des études I et II sur la RCH avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude III sur la RCH). Après 3 ans de traitement par l'adalimumab, 75 % (301/402) continuaient à être en rémission clinique selon le score Mayo partiel.

Taux d'hospitalisation :

Pendant les 52 semaines des études I et II dans la RCH, des taux plus faibles d'hospitalisation toutes causes confondues et d'hospitalisation liée à la RCH ont été observés dans le bras traité par l'adalimumab comparé au bras placebo. Le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues dans le groupe traité par l'adalimumab était de 0,18 par patient-année *versus* 0,26 par patient-année dans le groupe placebo, et le nombre correspondant d'hospitalisations liées à la RCH était de 0,12 par patient-année *versus* 0,22 par patient-année.

Qualité de vie :

Dans l'étude II sur la RCH, le traitement par l'adalimumab entraînait des améliorations du score du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ).

Uvéite [seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml] :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées chez des patients adultes atteints d'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de panuvéite, à l'exclusion des patients présentant une uvéite antérieure isolée, dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (UV I et II). Les patients recevaient un placebo ou Humira à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

L'étude UV II a évalué 226 patients présentant une uvéite inactive nécessitant une corticothérapie chronique (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 35 mg/jour) au moment de l'inclusion dans l'étude pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétiniennes et/ou choriorétiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitréenne et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Réponse clinique :

Les résultats des deux études ont mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque de rechute chez les patients traités par Humira comparativement aux patients recevant le placebo (voir tableau 25). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous Humira comparativement au placebo (voir figure 1).

Tableau 25 : Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II

Analyse Traitement	N	Rechute N (%)	Délai médian de survenue de la rechute (mois)	HR[a]	IC à 95 % pour le HR[a]	Valeur de p[b]
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I Analyse principale (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 ; 0,70	< 0,001
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

Remarque : La rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

a) HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

b) Valeur de p bilatérale selon le test de log-rank.

c) NE = non estimable. Moins de la moitié des patients à risque ont présenté un événement.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II)

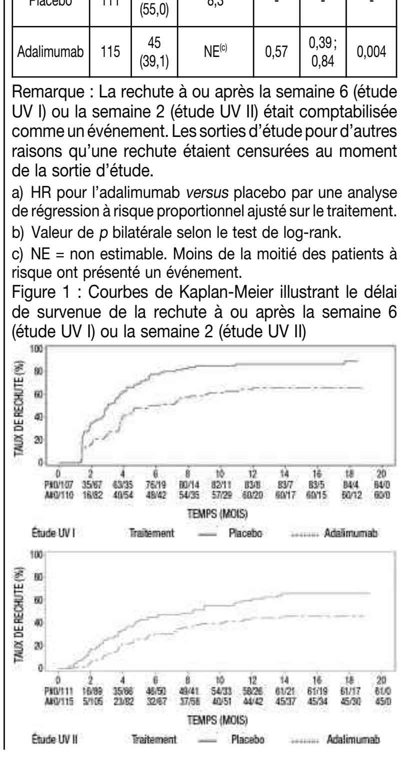

Remarque : P# = Placebo (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque) ; A# = HUMIRA (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque).

Dans l'étude UV I, des différences statistiquement significatives en faveur de l'adalimumab *versus* placebo ont été observées pour chaque composante du critère de rechute. Dans l'étude UV II, des différences statistiquement significatives ont été observées pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

Qualité de vie :

Les résultats rapportés par les patients en termes de qualité de vie liée à la fonction visuelle ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux études cliniques, à l'aide du questionnaire de qualité de vie NEI VFQ-25. La majorité des sous-scores étaient numériquement en faveur d'Humira, avec des différences moyennes statistiquement significatives en termes de vision générale, douleur oculaire, vision de près, santé mentale, et de score total dans l'étude UV I, et en termes de vision générale et santé mentale dans l'étude UV II. Les effets sur la qualité de vie liée à la fonction visuelle n'étaient pas numériquement en faveur d'Humira pour le sous-score vision des couleurs dans l'étude UV I et pour les sous-scores vision des couleurs, vision périphérique et vision de près dans l'étude UV II.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent (seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 12 semaines par le méthotrexate. Les patients ont reçu soit un placebo soit 20 mg d'adalimumab (s'ils pesaient < 30 kg) ou 40 mg d'adalimumab (s'ils pesaient ⩾ 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

Le critère principal d'évaluation était le « délai de survenue de la rechute ». Les critères déterminant la rechute étaient une aggravation ou l'absence prolongée d'amélioration de l'inflammation oculaire, une amélioration partielle avec le développement de comorbidités oculaires prolongées ou l'aggravation des comorbidités oculaires, l'utilisation non autorisée de médicaments concomitants et la suspension du traitement sur une durée de temps prolongée.

Réponse clinique :

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute *versus* placebo (voir figure 2, p < 0,0001, test de log rank). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24,1 semaines pour les patients recevant le placebo, tandis que le délai médian de survenue de la rechute n'a pas pu être estimé pour les patients traités par l'adalimumab car moins de la moitié de ces patients a présenté une rechute. L'adalimumab a diminué de manière significative le risque de rechute de 75 % par rapport au placebo, comme le montre le hazard ratio (HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,12 ; 0,49]).

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute dans l'étude sur l'uvéite pédiatrique

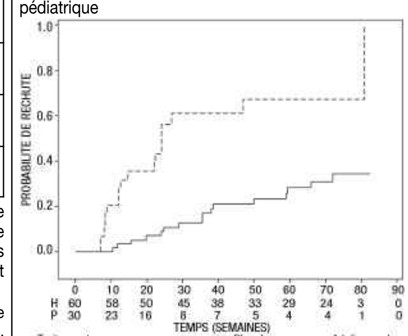

Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque) ; H = Humira (Nombre de patients à risque).

Immunogénicité :

Les études d'immunogénicité étant spécifiques du produit, une comparaison des taux d'anticorps enregistrés avec ceux d'autres produits est sans objet.

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.

Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps

anti-adalimumab ont été détectés chez 15,8 % (27/171) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) *versus* 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 10,9 % (5/46) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 13,6 % (3/22) *versus* 8,3 % (2/24) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 77 des 920 patients (8,4 %) traités par l'adalimumab en monothérapie.

Chez les enfants et adolescents atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5 des 38 patients (13 %) traités par l'adalimumab 0,8 mg/kg en monothérapie.

Chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 3,3 % des patients ayant reçu de l'adalimumab.

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml :

Chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 38 des 376 patients (10 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 13,5 % (24 patients sur 178) contre 7 % (14 patients sur 198) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 17 des 204 patients (8,3 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 16 patients sur 185 (8,6 %) comparé à 1 patient sur 19 (5,3 %) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6 %) et chez 19 des 487 patients (3,9 %) atteints de rectocolite hémorragique.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par l'adalimumab en monothérapie à long terme et qui ont participé à une étude d'interruption de traitement puis de retraitement, le taux d'anticorps anti-adalimumab après retraitement (11 des 482 patients, 2,3 %) était similaire au taux observé avant l'interruption de traitement (11 des 590 patients, 1,9 %).

Chez les patients atteints d'hidrosadénite suppurée modérée à sévère, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 10 des 99 patients (10,1 %) traités par l'adalimumab.

Chez les patients atteints d'uvéite non infectieuse, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 4,8 % des patients traités par l'adalimumab (soit 12 patients sur 249).

Population pédiatrique (seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml) :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique, voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab ont été lentes, le pic de concentration sérique étant atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de l'adalimumab, estimée à partir de 3 études, a été de 64 % après une dose sous-cutanée unique de 40 mg. Après administration de doses intraveineuses uniques variant de 0,25 à 10 mg/kg, les concentrations ont été proportionnelles à la dose. Après administration de doses de 0,5 mg/kg ($\simeq$ 40 mg), les clairances étaient de 11 à 15 ml/heure, le volume de distribution (Vss) était compris entre 5 et 6 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de 2 semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5 µg/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 µg/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les 2 semaines et toutes les semaines.

Après administration sous-cutanée de 24 mg/m^2 (jusqu'à un maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire âgés de 2 à $\leqslant$ 4 ans ou âgés de 4 ans et plus d'un poids < 15 kg ayant reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m^2, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab était de 6,0 ± 6,1 µg/ml (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 7,9 ± 5,6 µg/ml (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m^2 (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de 8,8 ± 6,6 µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 ± 4,3 µg/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre était de 5 µg/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux en monothérapie.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/mL (CV 79 %).

Chez les enfants et les adolescents atteints de MC modérée à sévère, la dose d'induction de l'adalimumab en ouvert était respectivement de 160/80 mg ou 80/40 mg aux semaines 0 et 2, en fonction d'une valeur seuil de poids de 40 kg. À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir un traitement d'entretien soit à la dose standard (40/20 mg toutes les deux semaines) soit à la dose faible (20/10 mg toutes les deux semaines) en fonction de leur poids. Les concentrations sériques résiduelles moyennes (± ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 ont été de 15,7 µg/ml ± 6,6 chez les patients de poids $\geqslant$ 40 kg (160/80 mg) et de 10,6 µg/ml ± 6,1 chez les patients de poids < 40 kg (80/40 mg).

Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes (± ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de 9,5 µg/ml ± 5,6 dans le groupe traité à la dose standard, et de 3,5 µg/ml ± 2,2 dans le groupe traité à la dose faible. Les concentrations résiduelles moyennes ont été maintenues chez les patients ayant continué à recevoir le traitement par l'adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes (± ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de 15,3 µg/ml ± 11,4 (40/20 mg, toutes les semaines), et de 6,7 µg/ml ± 3,5 (20/10 mg, toutes les semaines).

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basées sur la pharmacocinétique observée dans des indications croisées chez d'autres patients pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les adolescents atteints d'HS est 40 mg toutes les deux semaines. Comme l'exposition à l'adalimumab peut être modifiée par la masse corporelle, les adolescents avec un poids corporel plus élevé et une réponse insuffisante pourraient bénéficier de la dose recommandée chez l'adulte de 40 mg par semaine.

L'exposition à l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les expositions prévisibles indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de charge peut entraîner une augmentation initiale de l'exposition systémique.

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml :

Chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée, une dose de 160 mg d'Humira à la semaine 0, suivie d'une dose de 80 mg à la semaine 2, ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8 µg/ml à la semaine 2 et à la semaine 4. Au cours du traitement par l'adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sériques résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, ont été d'environ 8 à 10 µg/ml.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 40 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5 µg/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7 µg/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, la dose d'induction de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 8 µg/ml ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints d'uvéite, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.

Élimination :

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale :

Humira n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryofœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de fœtotoxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité postnatale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie, le stylo prérempli ou le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Humira peut être maintenu(e) à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Humira ne contient pas de conservateurs. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml :

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.

Flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.

AMM EU /1/03/256/013 ; CIP 3400930042489 (RCP rév 05.09.17) bte de 2 ser préremplies.
EU /1/03/256/017 ; CIP 3400930042687 (RCP rév 05.09.17) bte de 2 stylos préremplis.
EU /1/03/256/001 ; CIP 3400941851728 (RCP rév 05.09.17) bte de 2 flacons.

Prix : 814,25 € (boîte de 2 seringues).
814,25 € (boîte de 2 stylos).
898,20 € (boîte de 2 flacons).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml et stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml :

Remb Séc soc à 65 % et Collect :

- dans les indications de l'AMM : dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans, l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, la rectolite hémorragique, la maladie de Crohn chez l'adulte et l'uvéite non infectieuse chez l'adulte ;
- en association au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée ;
- dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans, de l'adolescent et de l'adulte défini par :
  - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
  - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication :

- hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent ;

Flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique :

Remb Séc soc à 65 % et Collect :

- dans les indications de l'AMM, dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans ;
- dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :
  - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
  - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent à partir de 12 ans ».

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 06.10.2017 dans l'indication « Uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et adolescents à partir de 2 ans ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893686645 (flacon) : 420,515 €.
UCD 3400894166184 (seringue) : 358,625 €.
UCD 3400894166306 (stylo) : 358,625 €.

Flacon : Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS sauf dans les indications : maladie de Crohn modérée chez l'enfant, hidrosadénite suppurée de l'adolescent et uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et adolescents à partir de 2 ans.

Seringue préremplie et stylo prérempli : Inscrits sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS :

- dans les indications de l'AMM : dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn chez l'adulte ;
- dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans, de l'adolescent et de l'adulte, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important ;
- dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Royaume-Uni.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

Pour commander Humira 40 mg stylo prérempli :
0 800 71 70 88 Service & appel gratuits

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

HYALGAN ®

hyaluronate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable pour voie intra-articulaire à 20 mg/2 ml : Seringue préremplie, boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Hyaluronate de sodium (Hyalectin) .... 20 mg

Excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la gonarthrose douloureuse avec épanchement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est d'une infiltration intra-articulaire de 20 mg/2 ml par semaine, pendant 5 semaines maximum.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intra-articulaire. Réservé à l'adulte.

Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou aux substances d'activité proche ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Traitement anticoagulant en cours (risque d'hématome, comme pour tous les médicaments injectables).
- Enfants de moins de 16 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Injecter dans des conditions d'asepsie rigoureuse en raison du risque d'arthrite septique.

DC INTERACTIONS

Il n'a pas été constaté d'interaction médicamenteuse dangereuse à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, Hyalgan est sans effet sur la fertilité et sur la capacité générale de reproduction. Il est ni embryotoxique, ni tératogène et est sans effet sur la péri et la postnatalité.

Il est recommandé de ne pas administrer Hyalgan pendant la grossesse, en l'absence de recul de son utilisation dans l'espèce humaine.

ALLAITEMENT :

Il est déconseillé d'administrer ce produit à la femme en période d'allaitement, en l'absence de données.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets locaux liés au mode d'administration : douleurs, inflammation, hydarthrose.
- Effets systémiques signalés : hyperthermie, réactions pseudoanaphylactiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments des désordres musculosquelettiques (code ATC : M09AX01).

Le principe actif de Hyalgan est une fraction spécifique purifiée d'acide hyaluronique, extrait de crêtes de coq. Ce polysaccharide naturel est présent dans le liquide synovial et dans la substance fondamentale du tissu cartilagineux. Il détermine la viscosité du liquide synovial et intervient dans le métabolisme des agrégats de protéoglycanes du cartilage et améliore certaines arthroses expérimentales.

L'effet thérapeutique est obtenu par l'association de différentes activités pharmacologiques, notamment :

- La fixation aux récepteurs spécifiques de l'acide hyaluronique sur les cellules articulaires.
- L'action sur le métabolisme de différents médiateurs de l'inflammation.
- L'action sur la production endogène d'acide hyaluronique par les synoviocytes et les fibroblastes.

Ces mécanismes, établis in vivo et in vitro, sont dose-dépendants.

L'effet de Hyalgan est retardé, d'environ 2 à 3 mois.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Immédiatement après injection intra-articulaire d'une dose de 20 mg/2 ml, les concentrations attendues dans le liquide synovial de patients traités (données théoriques pour un volume de liquide synovial compris entre 0,13 et 4 ml) sont comprises entre 3 et 9 mg/ml.

Après injection intra-articulaire, environ 80 % des fractions d'acide hyaluronique de poids moléculaires équivalents à ceux de Hyalgan se fixent au niveau des tissus synoviaux et en particulier des cellules synoviales, du cartilage et de la matrice péricellulaire des chondrocytes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité aiguë, à moyen terme et chronique (6 mois) ont été réalisées dans plusieurs espèces animales (souris, rat et chien) après administration IV ou sous-cutanée de doses allant jusqu'à 100 mg/kg en aigu et 16 mg/kg en chronique. Aucun signe de toxicité spécifique en relation avec l'administration de Hyalgan n'a été observé au cours de ces études. Le produit n'a pas montré de toxicité sur les fonctions de reproduction ou d'effet mutagène (tests in vitro et ex vivo). Plusieurs études réalisées dans différentes espèces animales ont montré que Hyalgan n'entraînait pas de signe de toxicité locale ou générale après injection intra-articulaire de doses comprises entre 5 et 100 mg.

Le produit n'a pas montré d'effet sensibilisant (tests d'antigénicité négatifs).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933565718 (1992, RCP rév 07.06.17).

Non remb Séc soc. et non agréé Collect.

Laboratoires Expanscience

1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx

Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00

Site web : www.expanscience.com

HYCAMTIN ® gélule

topotécan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 0,25 mg (portant les impressions « HYCAMTIN » et « 0,25 mg » ; opaque, blanche à blanc cassé) *et 1 mg* (portant les impressions « HYCAMTIN » et « 1 mg » ; opaque, rose) : Boîtes de 10, sous plaquettes thermoformées, avec un système de protection enfant nécessitant de retirer une pellicule externe avant de pouvoir extraire la gélule.

COMPOSITION *p gélule*

Topotécan chlorhydrate exprimé en topotécan .... 0,25 mg ou 1 mg

Excipients (communs) : huile végétale hydrogénée, monostéarate de glycéril. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer rouge E 172 (gél à 1 mg). *Encre d'impression noire :* oxyde de fer noir E 172, laque, alcool déshydraté (cf notice pour plus d'information), propylèneglycol, alcool isopropylique, alcool butylique, solution d'ammoniac forte et hydroxyde de potassium. *Scellage :* gélatine.

DC INDICATIONS

Les gélules d'Hycamtin sont indiquées en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hycamtin gélule doit être uniquement prescrit et le traitement surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapiques.

Posologie initiale :

La dose recommandée d'Hycamtin gélule est de 2,3 mg/m^2 de surface corporelle/jour administrée pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure. S'il est bien toléré, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Les gélules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être mâchées, écrasées ou coupées.

Les gélules d'Hycamtin peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geqslant$ 1,5 x 10^9/l, un nombre de plaquettes $\geqslant$ 100 x 10^9/l et un taux d'hémoglobine $\geqslant$ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Posologie ultérieure :

Le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de neutrophiles soit $\geqslant$ 1 x 10^9/l, le nombre de plaquettes $\geqslant$ 100 x 10^9/l et si le taux d'hémoglobine $\geqslant$ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF), soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant eu une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) pendant 7 jours ou plus, ou une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de 0,4 mg/m^2/jour pour obtenir 1,9 mg/m^2/jour (voire une réduction ultérieure à 1,5 mg/m^2/jour si nécessaire).

Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à 25 x 10^9/l. Au cours des essais cliniques, le topotécan était arrêté s'il était nécessaire de réduire la dose à moins de 1,5 mg/m^2.

Pour les patients présentant une diarrhée de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite de 0,4 mg/m^2/jour pour les cures suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Pour les patients présentant une diarrhée de grade 2, la dose pourra être réduite selon les mêmes modalités.

Une prise en charge précoce de la diarrhée à l'aide de médicaments antidiarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydroélectrolytique orale ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire avec interruption du traitement par le topotécan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Posologie chez les patients insuffisants rénaux :

Chez les patients ayant un carcinome du poumon à petites cellules et une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min, la dose recommandée de topotécan oral en monothérapie est de 1,9 mg/m^2/jour pendant cinq jours consécutifs. Si cette dose a été bien tolérée, elle pourra être augmentée à 2,3 mg/m^2/jour pour les cures suivantes (cf Pharmacocinétique).

Les données limitées issues de patients coréens avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min suggèrent qu'une réduction supplémentaire de la dose peut s'avérer nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une recommandation chez les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min.

Posologie chez les patients insuffisants hépatiques :

La pharmacocinétique d'Hycamtin gélule n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée. Les données disponibles sont insuffisantes avec Hycamtin gélule pour établir une recommandation de dose pour ce groupe de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par Hycamtin dans la population pédiatrique ne peut être apportée (cf Pharmacodynamie).

Sujets âgés :

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les patients de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes. Toutefois, dans les deux études où le topotécan était administré à la fois par voie orale et intraveineuse, les patients âgés de plus de 65 ans recevant du topotécan oral ont présenté une augmentation des diarrhées chimio-induites par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure, avec un nombre de polynucléaires neutrophiles < 1,5 x 10^9/l et/ou de plaquettes < 100 x 10^9/l.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (cf Posologie/Mode d'administration).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (cf Effets indésirables).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (cf Effets indésirables). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple : toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'Hycamtin, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignements de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (cf Effets indésirables). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Le topotécan est en partie éliminé par voie rénale et une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'imprégnation en topotécan. La dose recommandée pour les patients recevant du topotécan oral avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min n'a pas été établie. Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m^2 pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée ; cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du topotécan chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie $\geqslant$ 10 mg/dl). Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients.

Des diarrhées, incluant des diarrhées sévères nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées au cours d'un traitement par topotécan oral. Les diarrhées liées au topotécan oral peuvent survenir au même moment que les neutropénies chimio-induites et leurs séquelles. Une communication avec les patients sur ces effets indésirables avant l'administration du produit et une prise en charge précoce de tous les premiers signes et symptômes de la diarrhée sont importantes. Les diarrhées chimio-induites sont associées à une morbidité significative et peuvent menacer le pronostic vital. En cas de diarrhées survenant en cours de traitement par du topotécan oral, il est conseillé aux médecins de prendre en charge de manière intensive les diarrhées. Les recommandations cliniques décrivant la prise en charge intensive des diarrhées chimio-induites incluent des recommandations spécifiques pour l'information et la sensibilisation des patients, la prise en compte des premiers signes annonciateurs, l'utilisation d'agents antidiarrhéiques et d'antibiotiques, les modifications concernant l'hydratation et le régime alimentaire, et la nécessité d'une hospitalisation (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'administration intraveineuse du topotécan doit être envisagée dans les situations cliniques suivantes : vomissements incontrôlés, difficulté à avaler, diarrhées incontrôlées, état clinique et prise de médicament pouvant altérer la mobilité gastro-intestinale et l'absorption du médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction in vivo chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (cf Pharmacocinétique). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (formes active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Le topotécan est un substrat de l'ABCB1 (glycoprotéine P) et de l'ABCG2 (BCRP). Les inhibiteurs de l'ABCB1 et ABCG2 administrés avec le topotécan oral ont entraîné une augmentation de l'exposition au topotécan.

La ciclosporine A (un inhibiteur de l'ABCB1, ABCC1 [MRP-1], et du CYP3A4) administrée avec le topotécan oral a augmenté d'environ 2 à 2,5 fois l'ASC du topotécan par rapport au contrôle.

La survenue de réactions indésirables doit être étroitement surveillée chez les patients lorsque le topotécan oral est administré avec un médicament connu pour inhiber l'ABCB1 ou de l'ABCG2 (cf Pharmacocinétique).

Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine : jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^e jour de l'administration du topotécan. Les données sur l'association de topotécan avec d'autres chimiothérapies sont actuellement insuffisantes.

La pharmacocinétique du topotécan est généralement inchangée lorsqu'il est coadministré avec la ranitidine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par le topotécan.

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryo-fœtale (cf Sécurité préclinique). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

GROSSESSE :

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

FÉCONDITÉ :

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (cf Sécurité préclinique). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, le topotécan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules en rechute, la toxicité hématologique du topotécan oral en monothérapie était dose-limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non hématologique.

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques et non hématologiques présentés sont celles des effets indésirables considérés comme étant liés/possiblement liés au traitement par le topotécan oral.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés et les fréquences non connues (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie.
- Fréquent : pancytopénie.
- Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la thrombocytopénie).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (pouvant tous être sévères) pouvant entraîner une déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquent : douleurs abdominales*, constipation, mucite, dyspepsie.

* Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : alopécie.
- Fréquent : prurit.

Troubles de la nutrition et du métabolisme :
- Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère).

Infections et infestations :
- Très fréquent : infection.
- Fréquent : sepsis**.

** Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec le topotécan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fatigue.
- Fréquent : asthénie, pyrexie, malaise.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash.
- Non connu : réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hyperbilirubinémie.

L'incidence des effets indésirables listés ci-dessus peut potentiellement être plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance.

Les données de sécurité présentées sont basées sur des données intégrant un groupe de 682 patients avec un cancer du poumon en rechute, à qui ont été administrées 2536 cures de topotécan en monothérapie par voie orale (275 patients avec CPPC en rechute et 407 avec un cancer du poumon non à petites cellules en rechute).

Hématologiques :
- Neutropénie : des neutropénies sévères (grade 4 - nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) sont survenues chez 32 % des patients, au cours de 13 % des cures. Le délai médian d'apparition d'une neutropénie sévère était de 12 jours avec une durée médiane de 7 jours. Dans 34 % des cures avec neutropénie sévère, la durée était > 7 jours. Lors de la cure 1, l'incidence était de 20 %, à la quatrième cure, l'incidence était de 8 %. Une infection, un sepsis et une neutropénie fébrile sont survenus chez 17 %, 2 % et 4 % des patients. Un décès lié à un sepsis est survenu chez 1 % des patients. Une pancytopénie a été rapportée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des facteurs de croissance ont été administrés chez 19 % des patients au cours de 8 % des cures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Thrombocytopénie : des thrombocytopénies sévères (grade 4 - plaquettes inférieures à 10 x 10^9/l) sont survenues chez 6 % des patients, au cours de 2 % des cures. Le délai médian d'apparition d'une thrombocytopénie sévère était de 15 jours avec une durée médiane de 2,5 jours. Au cours de 18 % des cures avec thrombocytopénie sévère, la durée était > 7 jours. Les thrombocytopénies modérées (grade 3 - plaquettes entre 10 et 50 x 10^9/l) sont survenues chez 29 % des patients au cours de 14 % des cures. Une transfusion de plaquettes a été effectuée chez 10 % des patients au cours de 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.
- Anémie : des anémies modérées à sévères (grades 3 et 4-Hb ⩽ 8,0 g/dl) survenant chez 25 % des patients (12 % des cures). Le délai médian d'apparition d'une anémie modérée à sévère était de 12 jours avec une durée médiane de 7 jours. Dans 46 % des cures avec anémie modérée à sévère, la durée était > 7 jours. Une transfusion de globules rouges a été effectuée chez 30 % des patients (13 % des cures). De l'érythropoïétine a été administrée chez 10 % des patients dans 8 % des cures.

Non hématologiques :

Les effets non hématologiques le plus souvent rapportés, quelle que soit la causalité, ont été des nausées (37 %), diarrhée (29 %), fatigue (26 %), vomissements (24 %), alopécies (21 %) et anorexie (18 %). Pour les cas sévères (CTC grade 3/4) rapportés comme étant liés/possiblement liés à l'administration de topotécan, l'incidence était de 5 % pour les diarrhées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), de 4 % pour la fatigue, de 3 % pour les vomissements, de 3 % pour les nausées et de 2 % pour l'anorexie.

L'incidence totale des diarrhées induites par le topotécan était de 22 %, dont 4 % de grade 3 et 0,4 % de grade 4. Les diarrhées induites par le topotécan étaient plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans (28 %) que chez les moins de 65 ans (19 %).

Une alopécie complète liée/possiblement liée à l'administration de topotécan a été observée chez 9 % des patients et une alopécie partielle liée/possiblement liée à l'administration de topotécan chez 11 % des patients.

La prise en charge thérapeutique des effets indésirables non hématologiques a inclus des agents antiémétiques, donnés à 47 % des patients au cours de 38 % des cures, et des agents antidiarrhéiques, donnés à 15 % des patients au cours de 6 % des cures. Un antagoniste 5HT3 a été administré à 30 % des patients au cours de 24 % des cures. Le lopéramide a été administré à 13 % des patients dans 5 % des cures. Le délai médian de l'apparition des diarrhées de grade 2 ou plus était de 9 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par le topotécan administré sous forme de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée) ou par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (cf Effets indésirables). Les complications principales d'un surdosage sont une myélosuppression et une mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosages en topotécan administré par voie intraveineuse.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique (code ATC : L01XX17).

L'activité antitumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topo-isomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Le topotécan inhibe la topo-isomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topo-isomérase I par le topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute :

Une étude de phase III (étude 478) comparait le topotécan oral et le traitement symptomatique optimal [BSC] (n = 71) avec le BSC seul (n = 70) chez des patients ayant eu une rechute après un traitement de première ligne (le temps médian de progression [TMP] après traitement de première ligne : 84 jours pour le topotécan oral + le BSC, 90 jours pour le BSC seul) et chez qui la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (log-rank p = 0,0104). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95 % IC : 0,45-0,90). La médiane de survie des patients traités avec topotécan + BSC était de 25,9 semaines (95 % IC 18,3 ; 31,6) contre 13,9 semaines (95 % IC 11,1 ; 18,6) pour les patients recevant le BSC seul (p = 0,0104). L'autoévaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + le BSC. Une étude de phase II (étude 065) et une étude de phase III (étude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral versus le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible autoévaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1 : Résumé de la survie, du taux de réponse, et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC traités par Hycamtin oral ou Hycamtin IV :

	Étude 065		Étude 396	
	Topotécan oral (N = 52)	Topotécan IV (N = 54)	Topotécan oral (N = 153)	Topotécan IV (N = 151)
Médiane de survie (semaines)	32,3	25,1	33,0	35,0
(IC 95 %)	(26,3 - 40,9)	(21,1 - 33,0)	(29,1 - 42,4)	(31,0 - 37,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,88 (0,59 - 1,31)		0,88 (0,7 - 1,11)	
Taux de réponse (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(IC 95 %)	(11,6 - 34,5)	(5,3 - 24,3)	(12,2 - 24,4)	(15,3 - 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95 %)	8,3 (−6,6 - 23,1)		−3,6 (−12,6 - 5,5)	
Temps médian de progression (semaines)	14,9	13,1	11,9	14,6
(IC 95 %)	(8,3 - 21,3)	(11,6 - 18,3)	(9,7 - 14,1)	(13,3 - 18,9)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,90 (0,60 - 1,35)		1,21 (0,96 - 1,53)	

N : nombre total de patients traités ; IC : intervalle de confiance.

Pédiatrie : La tolérance et l'efficacité du topotécan oral n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du topotécan après administration orale a été évaluée chez les patients atteints de cancer après administration de doses de 1,2 à 3,1 mg/m^2/jour et 4 mg/m^2/jour pendant 5 jours. La biodisponibilité du topotécan oral (sous forme totale et lactone) chez l'homme est d'environ 40 %. Les concentrations plasmatiques du topotécan total (i.e. formes lactone et carboxylate) et du topotécan lactone (forme active) présentent un pic respectivement à environ 2 heures et 1,5 heure, et diminuent de manière biexponentielle avec une demi-vie moyenne terminale d'environ 3,0 à 6,0 heures. L'imprégnation totale (ASC) augmente à peu près proportionnellement avec la dose. Il n'y a pas, ou peu, d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études précliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35 %) et une distribution entre les cellules sanguines et le plasma assez homogène.

La voie principale de clairance du topotécan est l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert. A part l'hydrolyse, le topotécan est principalement éliminé par les reins, dont une petite partie est métabolisée en un métabolite N-déméthylé (SB-209780) identifié dans le plasma, les urines et les fèces. La quantité totale de molécules apparentées au topotécan après 5 jours de traitement quotidien retrouvées représente 49 à 72 % de la dose de topotécan administrée par voie orale. Approximativement, 20 % est éliminé sous forme de topotécan total et 2 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 33 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,5 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 6 % (intervalle entre 4 et 8 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Les dérivés O-glucuronoconjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan ont été retrouvés dans les urines. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 % à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone.

In vitro, le topotécan n'a pas inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Après la coadministration de l'inhibiteur de ABCB1 (P-gp) et ABCG2 (BCRP), d'elacridar (GF120918), à 100 à 1000 mg avec du topotécan oral, l'$ASC_{0-\infty}$ du topotécan lactone et du topotécan total augmentait d'environ 2,5 fois (cf Interactions pour conseil).

L'administration de ciclosporine A (15 mg/kg) par voie orale, un inhibiteur des transporteurs ABCB1 (P-gp) et ABCC1 (MRP-1), également métabolisé par l'enzyme CYP3A4, dans les 4 heures suivant la prise de topotécan oral a augmenté l'ASC normalisée à la dose du topotécan lactone et du topotécan total respectivement d'environ 2,0 et 2,5 fois (cf Interactions).

La mesure de l'imprégnation était similaire après un repas riche en graisse et à jeun alors que le Tmax était retardé de 1,5 à 3 heures (topotécan lactone) et de 3 à 4 heures (topotécan total).

La pharmacocinétique du topotécan oral n'a pas été étudiée chez les patients avec une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats d'une analyse croisée suggèrent qu'une exposition au topotécan lactone, forme active du topotécan après administration, augmente avec la diminution de la fonction rénale. La moyenne géométrique des valeurs de l'$ASC_{(0-\infty)}$ à dose normalisée de topotécan lactone était de 9,4, 11,1 et 12,0 ng x h/ml chez des sujets dont la valeur de la clairance de la créatinine était, respectivement, supérieure à 80 ml/min, de 50 à 80 ml/min et de 30 à 49 ml/min. Dans cette analyse, la clairance de la créatinine était calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le débit de filtration glomérulaire (ml/min) estimé par la formule MDRD corrigée pour le poids. Les patients avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min ont été inclus dans les études d'efficacité/tolérance du topotécan. Par conséquent, l'utilisation d'une dose initiale normale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère est considérée comme établie (cf Posologie/Mode d'administration).

A un même degré d'insuffisance rénale, les patients coréens insuffisants rénaux sont généralement plus exposés que les patients non asiatiques. La signification clinique de ces observations n'est pas totalement élucidée. Chez les patients coréens, les moyennes géométriques des valeurs de l'$ASC_{(0-\infty)}$ à dose normalisée de topotécan lactone étaient de 7,9, 12,9 et 19,7 ng x h/ml chez les sujets dont les valeurs de la clairance de la créatinine étaient respectivement supérieures à 80 ml/min, de 50 à 80 ml/min et de 30 à 49 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Il n'y a pas d'autres données sur les patients asiatiques insuffisants rénaux que celles disponibles sur les patients coréens.

Une analyse croisée incluant 217 patients avec des tumeurs solides à un stade avancé indiquait que le sexe ne modifiait pas la pharmacocinétique d'Hycamtin gélule de manière cliniquement pertinente.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le topotécan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Le topotécan s'est également révélé embryotoxique et fœtotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâle et/ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte préimplantatoire ont été observées. Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver au froid (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver les plaquettes thermoformées dans leur emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les gélules d'Hycamtin ne doivent pas être ouvertes ou écrasées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/96/027/006 ; CIP 3400938487657 (2008, RCP rév 24.04.15) 0,25 mg.
EU /1/96/027/007 ; CIP 3400938487718 (2008, RCP rév 24.04.15) 1 mg.

Prix : 212,24 € (10 gélules à 0,25 mg).
809,11 € (10 gélules à 1 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) http://www.ema.europa.eu/ .
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

HYCAMTIN ® 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
topotécan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 4 mg (jaune clair à verdâtre) *:* Flacon de 17 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Topotécan chlorhydrate
exprimé en topotécan .... 4 mg
Excipients : acide tartrique (E 334), mannitol (E 421), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

Le topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :
- du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie ;
- du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (cf Pharmacodynamie).

Le topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'utilisation du topotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et il ne peut être administré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (cf Modalités manipulation/élimination).
Le topotécan doit être reconstitué puis dilué avant administration (cf Modalités manipulation/élimination).
Lors de l'association avec le cisplatine, le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté.
Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geqslant$ 1,5 x 10^9/l, un nombre de plaquettes $\geqslant$ 100 x 10^9/l et un taux d'hémoglobine $\geqslant$ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Carcinome de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules :

Posologie initiale :

La dose recommandée de topotécan est de 1,5 mg/m² de surface corporelle/jour, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Posologie ultérieure :

Le topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leqslant$ 1 x 10^9/l, celui des plaquettes $\leqslant$ 100 x 10^9/l et si le taux d'hémoglobine est $\leqslant$ 9 g/dl (après transfusion, si nécessaire).
La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF), soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.
Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) pendant 7 jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de 0,25 mg/m²/jour pour obtenir 1,25 mg/m²/jour (voire une réduction ultérieure à 1,0 mg/m²/jour si nécessaire).
On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à 25 x 10^9/l. Au cours des essais cliniques, lorsque la dose avait été réduite à 1 mg/m² et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus :

Posologie initiale :

La dose recommandée de topotécan est de 0,75 mg/m²/jour administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes du jour J1 à J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse à J1 à la dose de 50 mg/m²/jour, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant 6 cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure :

Le topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est < 1,5 x 10^9/l, le nombre des plaquettes est < 100 x 10^9/l et le taux d'hémoglobine est < 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).
La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF), soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.
Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) pendant 7 jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit 0,60 mg/m²/jour pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à 0,45 mg/m²/jour si nécessaire).
Il est recommandé de réduire la dose de la même manière si le nombre de plaquettes est < à 25 x 10^9/l.

Posologie chez les patients insuffisants rénaux :

Monothérapie (carcinome de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules) :

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan en monothérapie pour les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou un carcinome pulmonaire à petites cellules, dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min, est de 0,75 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs.

Traitement en association (carcinome du col de l'utérus) :

Dans les essais cliniques réalisés avec le topotécan associé au cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été débuté que chez des patientes ayant une créatininémie $\leqslant$ 1,5 mg/dl. Si, pendant le traitement associant topotécan/cisplatine, la créatininémie excède 1,5 mg/dl, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose/poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du topotécan en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Population pédiatrique :

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par Hycamtin dans la population pédiatrique ne peut être apportée (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles < 1,5 x 10^9/l et/ou de plaquettes < 100 x 10^9/l.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La toxicité hématologique est liée à la dose, et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (cf Posologie/Mode d'administration).
Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et à des décès liés à des sepsis a été rapportée chez des patients traités par topotécan (cf Effets indésirables).
Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.
Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (cf Effets indésirables). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple : toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.
Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'Hycamtin, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignements de la tumeur.
Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (cf Effets indésirables). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.
Les données sur l'utilisation du topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie $\geqslant$ 10 mg/dl) due à une cirrhose sont insuffisantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients.
Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction in vivo chez l'homme n'a été réalisée.
Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P_{450} (cf Pharmacocinétique). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (formes active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.
Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine : jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5e jour de l'administration du topotécan.
Lorsque le topotécan (0,75 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs) et cisplatine (60 mg/m²/jour à J1) ont été administrés à 13 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une légère augmentation de l'ASC (12 %, n = 9) et de la Cmax (23 %, n = 11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par le topotécan.

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryofœtale (cf Sécurité préclinique). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

GROSSESSE :

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

FÉCONDITÉ :

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (cf Sécurité préclinique). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, le topotécan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études de recherche de dose portant sur 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire et 631 patients en rechute d'un cancer du poumon à petites cellules, la toxicité hématologique du topotécan en monothérapie a été dose-limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non hématologique.
Lors des essais cliniques réalisés chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, le profil de tolérance du topotécan coadministré avec le cisplatine a été comparable à celui observé avec le topotécan en monothérapie. La toxicité hématologique globale a été inférieure chez les patientes traitées par l'association topotécan + cisplatine par rapport à celles traitées par le topotécan en monothérapie, mais supérieure à celle observée avec le cisplatine seul.
Des événements indésirables supplémentaires ont été observés lorsque le topotécan a été associé au cisplatine. Cependant, ces événements ont été observés avec le cisplatine en monothérapie et n'ont pas été attribuables au topotécan. Le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté pour la liste complète des effets indésirables relatifs à son utilisation.
Les données de tolérance du topotécan en monothérapie sont présentées ci-dessous.
Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme :
Très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés et non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles).
Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie.
- Fréquent : pancytopénie.
- Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la thrombocytopénie).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales(1), mucites.

(1) Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : alopécie.
- Fréquent : prurit.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère).

Infections et infestations :
- Très fréquent : infection.
- Fréquent : sepsis(2).

(2) Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec le topotécan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fièvre, asthénie, fatigue.
- Fréquent : malaise.
- Très rare : extravasation(3).

(3) Une extravasation a été très rarement rapportée. Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash.
- Rare : réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hyperbilirubinémie.

Les effets indésirables listés ci-dessus peuvent potentiellement se produire à une fréquence plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques ou non hématologiques décrits ci-dessous sont issues de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par le topotécan.

Effets indésirables hématologiques :

- Neutropénie : sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) observée chez 55 % des patients durant la première cure et avec une durée $\geqslant$ 7 jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie sévère, une fièvre ou une infection sont survenues chez 16 % des patients durant la première cure, et chez 23 % des patients au total (6 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une neutropénie sévère a été de 9 jours et la durée médiane de 7 jours. La neutropénie sévère a duré plus de 7 jours dans 11 % de l'ensemble des cures.
  Parmi les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie sévère et ceux sans neutropénie sévère), 11 % (4 % des cures) ont développé une fièvre, et 26 % (9 % des cures) ont développé une infection. De plus, 5 % de l'ensemble des patients traités (1 % des cures) ont développé un syndrome septique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Thrombocytopénie : sévère (nombre de plaquettes < 25 x 10^9/l) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre 25 x 10^9/l et 50 x 10^9/l) chez 25 % des patients (15 % des cures).
  Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de 5 jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie, incluant des décès dus à des saignements de la tumeur, ont été peu fréquemment rapportés.
- Anémie : modérée à sévère (Hb $\leqslant$ 8,0 g/dl) chez 37 % des patients (14 % des cures). 52 % des patients (21 % des cures) ont reçu une transfusion de globules rouges.

Effets indésirables non hématologiques :

Les effets non hématologiques le plus souvent rapportés

ont été d'ordre gastro-intestinal tels que nausées (52 %), vomissements (32 %) et diarrhées (18 %), constipation (9 %) et mucites (14 %). La fréquence des nausées, des vomissements, des diarrhées et des mucites sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 4, 3, 2 et 1 %. Des douleurs abdominales bénignes ont aussi été rapportées chez 4 % des patients.

Il a été observé une fatigue chez environ 25 % des patients, et une asthénie chez environ 16 % d'entre eux au cours de leur traitement par le topotécan. La fréquence des fatigues et des asthénies sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 3 % et 3 %.

Une alopécie totale ou prononcée a été observée chez 30 % des patients et une alopécie partielle chez 15 % d'entre eux.

D'autres manifestations sévères à type d'anorexie (12 %), de malaise (3 %) et d'hyperbilirubinémie (1 %), liées ou possiblement liées au traitement par le topotécan, ont été observées.

Des réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, angio-œdème et réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées. Dans les études cliniques, un rash a été rapporté chez 4 % des patients, et un prurit chez 1,5 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par topotécan administré par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée) ou sous forme de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (cf Effets indésirables). Les complications principales d'un surdosage sont une myélosuppression et une mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosages en topotécan administré par voie intraveineuse.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique (code ATC : L01XX17).

L'activité antitumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topo-isomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Le topotécan inhibe la topo-isomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topo-isomérase I par le topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction des lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer de l'ovaire en rechute :

Dans une étude comparant le topotécan au paclitaxel chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire et prétraitées par une chimiothérapie à base de platine (n = 112 et 114 respectivement), les taux de réponse (IC 95 %) ont été de 20,5 % (13 %, 28 %) contre 14 % (8 %, 20 %), et le temps de progression médian de 19 semaines avec le topotécan contre 15 semaines avec le paclitaxel (test du log-rank 0,7 [0,6-1,0]). La survie globale médiane a été de 62 semaines pour le topotécan contre 53 semaines pour le paclitaxel (test du log-rank 9,0 [0,6-1,3]).

Le taux de réponse pour la totalité des études sur le cancer de l'ovaire (n = 392, tous précédemment traités avec du cisplatine ou du cisplatine et du paclitaxel) a été de 16 %. Dans les études cliniques, le temps médian de réponse a été de 7,6 à 11,6 semaines. Chez les patientes réfractaires ou ayant rechuté dans les 3 mois suivant le traitement par le cisplatine (n = 186), le taux de réponse a été de 10 %.

Ces données doivent être évaluées en tenant compte du profil de tolérance global de ces médicaments et, en particulier, de la toxicité hématologique élevée (cf Effets indésirables).

Une analyse rétrospective complémentaire a été conduite chez 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire. 87 réponses complètes et partielles ont été observées, dont 13 obtenues au cours des cycles 5 et 6, et 3 obtenues après. Pour les patientes ayant reçu plus de 6 cycles, 91 % ont terminé l'étude comme prévu ou ont été traitées jusqu'à progression de la maladie, avec seulement 3 % de sorties d'essai pour effets indésirables.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute :

Une étude clinique de phase III (Étude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n = 70) ou associé au topotécan oral (n = 71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression - Time to progression, TTP-médian après traitement de première ligne : 84 jours pour topotécan oral + BSC ; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (log-rank p = 0,0104). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95 % IC : 0,45 - 0,90). Le temps de survie médian chez les patients traités avec topotécan + BSC a été de 25,9 semaines (IC 95 % : 18,3 - 31,6) alors que chez les patients recevant uniquement le BSC, le temps de survie médian a été de 13,9 semaines (IC 95 % : 11,1 - 18,6) [p = 0,0104].

L'auto-évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Étude 065) et une étude de phase III (Étude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral versus le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible et auto-évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1 : Résumé de la survie, du taux de réponse, et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC et traités par Hycamtin oral ou Hycamtin intraveineux

	Étude 065		Étude 396	
	Topotécan oral (N = 52)	Topotécan IV (N = 54)	Topotécan oral (N = 153)	Topotécan IV (N = 151)
Médiane de survie (semaines)	32,3	25,1	33,0	35,0
(IC 95 %)	(26,3 - 40,9)	(21,1 - 33,0)	(29,1 - 42,4)	(31,0 - 37,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,88 (0,59 - 1,31)		0,88 (0,7 - 1,11)	
Taux de réponse (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(IC 95 %)	(11,6 - 34,5)	(5,3 - 24,3)	(12,2 - 24,4)	(15,3 - 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95 %)	8,3 (−6,6 - 23,1)		−3,6 (−12,6 - 5,5)	
Temps médian de progression (semaines)	14,9	13,1	11,9	14,6
(IC 95 %)	(8,3 - 21,3)	(11,6 - 18,3)	(9,7 - 14,1)	(13,3 - 18,9)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,90 (0,60 - 1,35)		1,21 (0,96 - 1,53)	

N : nombre total de patients traités ; IC : intervalle de confiance.

Dans un autre essai clinique de phase III randomisé comparant le topotécan IV au cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez les patients en rechute et sensibles à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan comparé à 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement). La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25 et 24,7 semaines respectivement. Le risque relatif en terme de survie entre le topotécan IV et le protocole CAV était de 1,04 (IC 95 % : 0,78 - 1,40).

Le taux de réponse au topotécan, dans l'ensemble des études sur le CPPC (n = 480) pour les patients en rechute et sensibles à une première ligne de traitement, était de 20,2 %. La médiane de survie était de 30,3 semaines (IC 95 % : 27,6 - 33,4).

Dans une population de patients réfractaires (ceux ne répondant pas à la première ligne de traitement), le taux de réponse au topotécan était de 4,0 %.

Carcinome du col de l'utérus :

Dans un essai clinique randomisé comparatif de phase III réalisé par le « Gynaecological Oncology Group » (GOG-0179), l'association topotécan + cisplatine (n = 147) a été comparée au cisplatine en monothérapie (n = 146) chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus de stade histologique IV-B confirmé, en rechute ou réfractaire, qui ne relève pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'association topotécan + cisplatine a montré un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale par rapport au cisplatine en monothérapie après ajustement pour analyses intermédiaires (log-rank p = 0,033).

Tableau 2 : Résultats de l'étude GOG-0179 :

Population en intention de traiter (ITT)		
	Cisplatine 50 mg/m² J1 q21 d	Cisplatine 50 mg/m² J1 + topotécan 0,75 mg/m² x 3J q21
Survie (mois)	n = 146	n = 147
Médiane (IC 95 %)	6,5 (5,8 - 8,8)	9,4 (7,9 - 11,9)
HR (IC 95 %)	0,76 (0,59 - 0,98)	
Log-rank p	0,033	

Patients sans chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	Cisplatine	Topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 46	n = 44
Médiane (IC 95 %)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
HR (IC 95 %)	0,51 (0,31 - 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	Cisplatine	Topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 72	n = 69
Médiane (IC 95 %)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
HR (IC 95 %)	0,85 (0,59 - 1,21)	

Chez les patientes (n = 39) présentant des récurrences dans les 180 jours suivant la chimioradiothérapie avec cisplatine, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 4,6 mois (IC 95 % : 2,6 à 6,1) contre 4,5 mois (IC 95 % : 2,9 à 9,6) pour le bras cisplatine, avec un HR de 1,15 (0,59 à 2,23). Chez ces patientes (n = 102) avec récurrence après 180 jours, la survie médiane pour le bras topotécan +cisplatine était de 9,9 mois (IC 95 % : 7 à 12,6) contre 6,3 mois (IC 95 % : 4,9 à 9,5) pour le bras cisplatine avec un HR de 0,75 (0,49 à 1,16).

Pédiatrie :

Le topotécan a été également évalué dans la population pédiatrique ; cependant, seules des données limitées sur l'efficacité et la tolérance sont disponibles.

Dans un essai ouvert incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, le topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur neuro-ectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotécan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient semblables à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, 46 patients (43 %) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42,1 %) ; 65 (60 %) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et 50 (46 %) des plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5 % et 34,9 %) respectivement. En raison de la myélosuppression dose-limitante, la dose maximale tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une perfusion intraveineuse de topotécan de 30 minutes à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m²/jour sur cinq jours, il a été démontré que le topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (DS 22), correspondant à environ ⅔ du flux sanguin hépatique. Son volume de distribution était également important, près de 132 l (DS 57), et sa demi-vie relativement courte : de 2 à 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a suggéré aucun changement de la pharmacocinétique pendant les 5 jours d'administration. L'aire sous la courbe (ASC) a augmenté à peu près proportionnellement à la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études précliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35 %) et une distribution entre cellules sanguines et plasma assez homogène.

L'élimination du topotécan n'a été que partiellement étudiée chez l'homme. La voie principale de clairance du topotécan a été l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert.

La métabolisation représente moins de 10 % de l'élimination du topotécan. Un métabolite N-déméthylé, pour lequel une activité inférieure ou égale à la molécule mère a été montrée sur des modèles cellulaires, a été retrouvé dans les urines, le plasma et les fèces. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 %, à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone. Un dérivé O-glucuronoconjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan a été identifié dans l'urine. La quantité totale de molécules apparentées au médicament retrouvées représente 71 à 76 % de la dose de topotécan administrée par voie IV sur 5 jours. Approximativement 51 % sont éliminés sous forme de topotécan total et 3 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 18 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,7 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 7 % (intervalle entre 4 et 9 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Moins de 2 % du dérivé O-glucuronoconjugué du topotécan et O-glucuronoconjugué du N-déméthyl-topotécan sont retrouvés dans les urines.

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques indiquent la présence d'une faible quantité de topotécan N-déméthylé. *In vitro,* le topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Lorsque le topotécan est administré en association avec le cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan était diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) ; cf Interactions.

La clairance plasmatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) a diminué jusqu'à 67 % par rapport au groupe témoin. La demi-vie du topotécan a augmenté d'environ 30 %, mais aucun changement du volume de distribution n'a été noté. La clairance plasmatique du topotécan total (formes active et inactive) chez l'insuffisant hépatique n'a diminué que d'environ 10 % par rapport aux patients du groupe témoin.

La clairance plasmatique chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine entre 41 et 60 ml/min) a diminué jusqu'à environ 67 % par rapport aux patients du groupe témoin. Le volume de distribution a diminué légèrement et, par conséquent, la demi-vie n'a augmenté que de 14 %. Chez l'insuffisant rénal modéré, la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de la valeur du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1,9 à 4,9 heures.

Au cours d'une étude de population, un certain nombre de facteurs, dont l'âge, le poids et l'ascite, n'ont pas eu d'effet significatif sur la clairance du topotécan total (formes active et inactive).

Pédiatrie :

La pharmacocinétique du topotécan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1,4 mg/m² à 2,4 mg/m² chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n = 18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n = 9), et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n = 9) atteints de tumeurs solides réfractaires. La seconde étude incluait des doses allant de 2,0 mg/m² à 5,2 mg/m² chez des enfants (n = 8), des adolescents (n = 3) et des jeunes adultes (n = 3) atteints de leucémie. Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la pharmacocinétique du topotécan observée chez les enfants, les adolescents, et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le topotécan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Le topotécan s'est également révélé embryotoxique et fœtotoxique lorsqu'il a été administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

DP INCOMPATIBILITÉS

Aucune incompatibilité connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de protéger le médicament de la lumière.

Après reconstitution et dilution : le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution car il ne contient aucun agent conservateur antibactérien. Si la reconstitution et la dilution sont pratiquées dans des conditions d'asepsie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire), le produit peut être utilisé (perfusion comprise) dans les 12 heures à température ambiante, ou dans les 24 heures s'il est stocké à une température comprise entre 2 °C et 8 °C après la première ponction dans le flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les flacons d'Hycamtin 4 mg doivent être reconstitués avec 4 ml d'eau pour préparations injectables.

La solution reconstituée, limpide, est de couleur jaune à jaune vert et contient 1 mg de topotécan par ml. Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium 0,9 % m/v ou une solution pour perfusion intraveineuse de glucose 5 % m/v afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 µg/ml.

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire :

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution ;
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes ;
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs, y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants ;
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides

peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau ;
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/96/027/003 ; CIP 3400956054527 (RCP rév 24.04.15).

Mis sur le marché en 1997.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9187023 (flacon) : 240,000 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

HYDERGINE voie orale
dihydroergotoxine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

HYDRACORT voie cutanée
hydrocortisone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Dermocorticoïdes

HYDRAPERF voie parentérale
glucose, sodium chlorure

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

HYDROCORTANCYL ® 2,5 % suspension injectable
prednisolone acétate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable à 2,5 % : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Prednisolone acétate .... 125 mg

Excipients : alcool benzylique, carmellose sodique, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : sodium (15,5 mg/flacon), alcool benzylique (45 mg/flacon).

DC INDICATIONS

Ce sont celles de la corticothérapie locale lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce médicament est indiqué dans les affections :
- Rhumatologiques :
  - Injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée.
  - Injections périarticulaires : tendinites, bursites.
  - Injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.
  - Injections épidurales : radiculalgies (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Injections intradurales : radiculalgies en cas d'échec d'autres traitements (résistantes aux injections épidurales) ou à l'occasion d'analyse du liquide céphalorachidien (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
- Néoplasiques : injections intradurales dans les méningites leucémiques et tumorales.
- Ophtalmologiques : injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire.
- ORL : irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voies locales : de ½ à 2 ml selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter.

Ne pas administrer plus de 2 ml par injection.

Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée.

L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

MODE D'ADMINISTRATION :

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone = 5 mg de prednisolone.

Voie injectable locale. Ne pas administrer par voie IV ni par voie IM.

Agiter avant emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la prednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection.
- Troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours.
- Injection épidurale chez les patients qui présentent des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants, ticlopidine, clopidogrel, autres antiagrégants plaquettaires ou agents antithrombotiques.
- Injection épidurale sur rachis cervical :
  - par voie foraminale radioguidée ou non,
  - ou par voie postérieure.
- Injection épidurale sur rachis lombaire par voie foraminale radioguidée ou non.
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :
- certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) ;
- états psychotiques encore non contrôlés par un traitement ;
- vaccins vivants.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.

Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme ainsi qu'une freination de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien.

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

L'administration concomitante d'acétate de prednisolone avec des vaccins vivants atténués ou de l'acide acétylsalicylique utilisé à dose anti-inflammatoire (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) est déconseillée (cf Interactions).

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ils ne doivent donc pas être injectés en intratendineux. Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Du fait du risque de calcifications, il est préférable d'éviter l'administration d'un dérivé cortisonique en intradiscal.

Il semble qu'en cas de réaction allergique, l'allergène responsable soit le plus souvent la carmellose, l'agent de suspension.

Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

La survenue de crises liées à la présence d'un phéochromocytome, et pouvant être fatales a été rapportée après administration de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients chez qui un phéochromocytome est suspecté ou identifié, qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque (cf Effets indésirables).

Ce médicament contient 45 mg d'alcool benzylique par flacon de 5 ml. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique chez les prématurés et les nouveau-nés à terme a été associée à des cas fatals de syndrome de suffocation (les symptômes incluent la survenue brutale d'un syndrome de suffocation, hypotension, bradycardie et collapsus cardio-vasculaire).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Mises en garde spécifiques à la voie épidurale :
- Hydrocortancyl est un corticoïde particulaire, qui en cas d'injection involontaire dans un vaisseau (artériole notamment), expose à un risque d'accident ischémique médullaire grave. La voie épidurale doit donc être utilisée avec prudence.
- L'injection sur rachis opéré est un facteur de risque d'effets indésirables neurologiques graves (cf Effets indésirables). En cas d'injection épidurale par voie postérieure ou articulaire postérieure, sur rachis opéré, la vascularisation de la zone pouvant avoir été modifiée, il reviendra au médecin de décider de la nécessité d'une infiltration. Celle-ci doit se faire à distance de l'étage opéré, afin de diminuer le risque d'injection involontaire dans un vaisseau et après évaluation des risques et des bénéfices lors d'une concertation pluridisciplinaire.

Mises en garde spécifiques à la voie intradurale :

L'administration intradurale doit être réalisée avec prudence en cas de traitement œstroprogestatif et chez les patients ayant des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
- L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
- Le risque de réaction vasomotrice, et en particulier de douleur thoracique, est à prendre en compte chez les malades ayant une maladie cardiovasculaire évolutive sous-jacente.
- Ne pas injecter en intratendineux en raison du risque de rupture.
- Ne pas administrer par voie IV ni par voie IM.
- Cette spécialité n'est pas adaptée a l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

DC INTERACTIONS

Les risques d'interactions des glucocorticoïdes avec d'autres médicaments sont exceptionnels par voie injectable locale dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques seraient à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations contre-indiquées :
- Vaccins vivants atténués : à l'exception des voies inhalées et locales, et pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.
  Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués même pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'antivitamine K et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digoxine : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide : décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte :
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Curares non dépolarisants (avec les glucocorticoïdes par voie IV) : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).
- Ciclosporine : augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude tératogène animale n'a été effectuée avec des corticoïdes administrés par voie locale.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

L'alcool benzylique passant la barrière placentaire, les solutions injectables doivent être utilisées avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

Cependant, le risque des corticoïdes par voie systémique est à considérer en cas d'injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale compte tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...), ainsi que de freination de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien, augmente avec la dose et la fréquence des injections.

Effets indésirables communs à toutes les voies d'administration :
- Risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites, méningites, épidurites.
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés.
- Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.

- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques : cutanées, urticaire localisée ou généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique.
- Flush : des céphalées et des bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.
- Douleur lombaire, plus rarement douleur thoracique et/ou hypotension survenant dans les minutes après l'injection et spontanément réversible.
- Poussées tensionnelles.
- Troubles oculaires : vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, choriorétinopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles endocriniens : survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet classe des corticostéroïdes - cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables liés à l'administration intradurale :
Très rare méningite aseptique et syndrome post-ponction lombaire ; exceptionnelle thrombophlébite cérébrale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables spécifiques à la voie épidurale :
- Exacerbation transitoire des douleurs ayant motivé l'injection.
- Effets indésirables consécutifs à une brèche dans la dure-mère : céphalée orthostatique, méningite infectieuse ou aseptique ; thrombophlébite cérébrale.
- Administration au rachis cervical par voie foraminale radioguidée ou non : très rares cas d'infarctus cérébral ou médullaire avec tétraplégie, parfois mortels.
- Administration au rachis lombaire : très rares cas d'infarctus médullaire avec paraplégie, principalement observés soit par voie foraminale radioguidée ou non, soit par diverses voies sur rachis opéré.
- Hématomes ou infections épiduraux (abcès, épidurites), avec risque de compression aiguë médullaire ou radiculaire selon l'étage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il peut être observé avec la corticothérapie générale :
- Signes cliniques : surcharge pondérale, obésité, atrophie musculaire, troubles digestifs, ostéoporose, HTA, hypertrichose, purpura, acné.
- Signes neuropsychiques : excitation, agitation.
- Signes endocriniens et métaboliques : véritable syndrome de Cushing iatrogène, arrêt de croissance chez l'enfant.
- Signes biologiques : glycosurie, hyperglycémie, hypokaliémie.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïdes à usage systémique non associés, code ATC : H02AB06.
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles.
Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Agiter avant emploi.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930515587 (1958/98, RCP rév 03.08.17).
Prix : 2,82 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect sauf dans l'indication « en injection épidurale : radiculalgies ».

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

HYDROCORTISONE BIOCODEX

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lyophilisat et solution pour usage parentéral à 100 mg : Flacons de lyophilisat + ampoules de solution (2 ml), boîte unitaire.

COMPOSITION
Lyophilisat :	*p flacon*
Hydrocortisone (DCI) hydrogénosuccinate exprimé en hydrocortisone	100 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, acide phosphorique concentré qsp pH 7 à 8.

Solution :	*p ampoule*
Eau pour préparations injectables	2 ml

DC INDICATIONS
- Insuffisance surrénale aiguë.
- Insuffisance surrénale transitoire du nouveau-né.
- Hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie intraveineuse, intramusculaire possible.
Chez l'adulte : 100 à 200 mg en injection intraveineuse (ou éventuellement en injection IM).
Chez l'enfant et le nourrisson : Jusqu'à 5 mg/kg.
A renouveler en fonction des données cliniques (état général, pouls, tension artérielle) et biologiques (ionogramme, glycémie).
MODE D'ADMINISTRATION :
Dissoudre le lyophilisat obligatoirement dans le solvant pour garantir l'isotonie finale. La solution obtenue sera utilisée dans un délai de 24 heures.
L'administration de la solution d'hydrocortisone se fait dans la majorité des cas par injection directe dans la tubulure de perfusion. Elle peut également se faire en IV directe lente.
La solution d'hydrocortisone peut être adjointe aux solutions glucosées ou chlorurées sodiques des perfusions ou au sang. L'adjonction à des solutions glucosées n'est valable que si la durée d'écoulement du flacon n'excède pas 4 heures. L'adjonction au sang conservé n'est possible que si le flacon s'écoule en moins de 2 heures.
Les autres mélanges doivent être évités.

DC CONTRE-INDICATIONS
Les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent pas aux doses substitutives recommandées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration de corticoïdes par voie injectable. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à deux semaines) et tardive (à six mois) après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo.
Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.
Aux doses substitutives recommandées pour ce produit, les précautions d'emploi et les mises en garde des corticoïdes ne sont pas justifiées (risques infectieux...).
L'équilibre hydroélectrolytique doit être maintenu et le régime diététique normalement salé.
En période de stress (infection intercurrente, fièvre importante, traumatisme, intervention chirurgicale, maladie grave), la posologie doit être transitoirement augmentée (multipliée par deux par exemple) pour revenir rapidement à la posologie antérieure une fois l'épisode aigu passé.
En cas d'intervention chirurgicale, cette spécialité doit être administrée à doses plus importantes que la cortisone par voie orale, par exemple 300 mg par jour le jour de l'intervention avec une décroissance progressive. En cas de chaleur importante, la posologie peut aussi nécessiter d'être légèrement augmentée et surtout la prise de sel doit être renforcée ainsi que la prise de minéralocorticoïdes en cas d'insuffisance surrénale primitive. En cas de trouble digestif empêchant la prise orale, cette spécialité est utilisée à plus forte dose. Le traitement substitutif ne doit pas être interrompu : risque d'insuffisance surrénale aiguë. Les patients doivent porter sur eux une carte d'insuffisant surrénalien avec mention de leur traitement (en cas d'accident).
Lors de l'accouchement, la dose d'hydrocortisone doit être augmentée dès le début du travail et administrée par voie parentérale à partir du moment où la patiente doit rester à jeun. La dose habituellement conseillée est équivalente à celle devant couvrir une intervention chirurgicale ; la décroissance doit être rapide dans le post-partum.
Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
De rares cas de réactions anaphylactiques étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments hypokaliémiants :
L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (cf Associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs sauf bêtabloquants : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Curares non dépolarisants : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes, et notamment de l'hydrocortisone, lors du premier trimestre.
L'insuffisance surrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de l'hydrocortisone à la clinique, si besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
L'hydrocortisone étant excrétée dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
En cas de sous-dosage, on peut observer :
- asthénie, hypotension orthostatique ;
- hyperkaliémie.

Désordres hydroélectrolytiques :
Hypokaliémie. Alcalose hypokaliémique. Rétention hydrosodée avec hypertension artérielle.
Troubles endocriniens et métaboliques :
Prise de poids, gonflement du visage. Diminution de la tolérance au glucose. Parfois, irrégularités menstruelles.
Troubles cutanés :
Atrophie cutanée. Retard de cicatrisation, ecchymoses, acné.
Troubles neuropsychiques :
Surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.
Troubles musculosquelettiques :
Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Hormone glucocorticoïde (H : hormone).
Hormone glucocorticoïde physiologique du cortex surrénal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après injection intraveineuse, le pic sérique est atteint très rapidement ; la concentration est encore de 50 % du taux maximal 1 heure et demie après l'injection.
Après injection intramusculaire, la résorption est du même ordre qu'après la prise orale d'hydrocortisone :
- le taux maximal est atteint en 1 heure ;
- retour au taux basal de la sécrétion endogène en 3 à 5 heures.

Biotransformation : hépatique et rénale.
Élimination urinaire sous forme de glycuronides conjugués surtout.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
La solution reconstituée se conserve 24 heures.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933572341 (1992, RCP rév 14.08.12) 1 fl + 1 amp solv.
Prix : 1,40 € (1 flacon + 1 ampoule de solvant).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

HYDROCORTISONE KERAPHARM®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème à 1 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION
	p tube
Hydrocortisone (DCI)	150 mg

Excipients : alcool stéarylique, alcool cétylique, alcool isopropylique, lanoline (graisse de laine), palmitostéarate de macrogol 1000, 4000, 6000, eau distillée de laurier-cerise.

DC INDICATIONS
- Dermite séborrhéique faciale.
- Dermatite atopique ou eczéma de contact du visage et des paupières (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement d'entretien de dermatoses traitées dans un premier temps par des corticoïdes plus actifs.
- Piqûres d'insectes.

Remarque : chaque dermatose doit être traitée par un corticoïde du niveau le mieux approprié, en sachant qu'en fonction des résultats, on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus forte ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.

Une augmentation du nombre d'applications risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

Se laver les mains après l'application.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des produits contenus dans la préparation.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.

Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

En cas d'application palpébrale, la durée du traitement doit être limitée (risque de glaucome).

Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple : eczéma).

DC INTERACTIONS

Compte tenu de l'usage local de ce produit : aux doses recommandées, l'hydrocortisone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation prolongée de corticoïde d'activité forte ou très forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.

Ces effets sont rares avec les corticoïdes d'activité faible.

Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermite péri-orale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.

Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Ce corticoïde topique étant d'activité faible et faiblement dosé, les effets indésirables décrits ci-dessus se trouvent réduits au minimum.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Cependant, en cas d'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux, risque d'exacerbation des effets indésirables, et la possibilité d'effets systémiques ne doit pas être écartée.

En cas de surdosage systémique, un traitement symptomatique est indiqué.

PP PHARMACODYNAMIE

Dermocorticoïde (D : dermatologie).

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.

Hydrocortisone Kerapharm crème est d'activité faible. Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936953109 (1959/95, RCP rév 07.10.11).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Aneis Pharma, 2, rue Lasserre, 92130 Issy-les-Moulineaux.

Exploitant :

HORUS PHARMA

148, av Georges-Guynemer. Cap Var

06700 Saint-Laurent-du-Var

Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31

Site web : www.horus-pharma.fr

HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg comprimé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 10 mg : Boîte de 25, sous plaquettes. Modèle hospitalier : Boîte de 50.

COMPOSITION *p cp*

Hydrocortisone (DCI)	10 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement glucocorticoïde de substitution au cours de l'insuffisance surrénale :

- insuffisance surrénale primitive : maladie d'Addison, surrénalectomie ;
- insuffisance surrénale d'origine hypophysaire : syndrome de Sheehan, insuffisances hypophysaires de causes diverses ;
- hyperplasie congénitale des surrénales avec ou sans syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement d'entretien (insuffisance surrénale chronique, hyperplasie surrénale) :

- Adulte : 20 à 40 mg/jour à répartir matin, midi et à 16 h.
- Enfant : 12 à 20 mg/m^2/jour à répartir matin, midi et à 16 h. Chez les enfants de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et mélangés à l'alimentation.

Des doses plus élevées sont nécessaires en cas d'infection intercurrente, de fièvre importante, de traumatisme, d'intervention chirurgicale, de maladie grave et de chaleur importante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Dans tous les cas et en particulier chez l'enfant, la dose minimale efficace doit être recherchée par paliers successifs. L'adaptation de la posologie repose sur des données cliniques (état général, pouls, tension artérielle debout et couché...) et éventuellement sur l'ionogramme. Dans les insuffisances surrénales primitives, un traitement minéralo-corticoïde doit être associé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent pas à l'utilisation de cette forme dans les indications de la corticothérapie de substitution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Aux doses substitutives recommandées pour ce produit, les précautions d'emploi et les mises en garde des corticoïdes ne sont pas justifiées (risques infectieux...).

L'équilibre hydroélectrolytique doit être maintenu et le régime diététique normalement salé.

En période de stress : infection intercurrente, fièvre importante, traumatisme, intervention chirurgicale, maladie grave, la posologie doit être transitoirement augmentée (multipliée par deux par exemple) pour revenir rapidement à la posologie antérieure une fois l'épisode aigu passé.

En cas d'intervention chirurgicale, le produit doit être administré par voie parentérale et à des doses plus importantes, par exemple 300 mg par jour le jour de l'intervention avec une décroissance progressive.

En cas de chaleur importante, la posologie peut aussi nécessiter d'être augmentée et surtout la prise de sel doit être renforcée ainsi que la prise de minéralocorticoïdes en cas d'insuffisance surrénale primitive.

En cas de trouble digestif empêchant la prise orale, une substitution parentérale est nécessaire à plus forte dose.

Le traitement substitutif ne doit pas être interrompu : risque d'insuffisance surrénale aiguë. Les patients doivent porter sur eux une carte d'insuffisant surrénalien avec mention de leur traitement (en cas d'accident).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de l'hydrocortisone et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Troubles visuels :

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Des cardiomyopathies hypertrophiques ont été rapportées après administration chez des enfants nés prématurés. Chez les enfants recevant de l'hydrocortisone, des électrocardiogrammes doivent être effectués pour suivre la structure et la fonction myocardique.

DC INTERACTIONS

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inducteurs enzymatiques : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont particulièrement graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os et notamment de l'hydrocortisone lors du premier trimestre.

L'insuffisance surrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de l'hydrocortisone à la clinique si besoin.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :

L'hydrocortisone est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance pour l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu, ni attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas de sous-dosage, on peut observer : asthénie, hypotension orthostatique, hyperkaliémie.

Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée avec hypertension artérielle.

Troubles endocriniens et métaboliques : prise de poids, gonflement du visage, diminution de la tolérance au glucose, parfois irrégularités menstruelles.

Troubles cutanés : atrophie cutanée, retard de cicatrisation, ecchymoses, acné.

Troubles neuropsychiques : surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.

Troubles musculosquelettiques : quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.

Troubles oculaires : vision floue, choriorétinopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions allergiques : cutanées, urticaire localisée ou généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Troubles cardiaques : cardiomyopathies hypertrophiques chez les enfants nés prématurés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée avec hypertension artérielle.
- Troubles endocriniens et métaboliques : prise de poids, gonflement du visage ; diminution de la tolérance au glucose ; parfois irrégularités menstruelles.
- Troubles cutanés : atrophie cutanée ; retard de cicatrisation ; ecchymoses, acné.
- Troubles neuropsychiques : surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.
- Troubles musculosquelettiques : quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïdes (code ATC : H02AB09 ; H : hormones systémiques non sexuelles). Hormone physiologique du cortex surrénal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après absorption orale, le taux sanguin maximal est obtenu en 1 heure.

Distribution :

Il est réduit de 50 % une heure et demie plus tard.

Biotransformation :

Hépatique et rénale.

Élimination :

Élimination urinaire sous forme de glycuronides conjugués surtout.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930514177 (1954/95, RCP rév 31.07.17) 25 cp.
3400957530464 (1954/95, RCP rév 31.07.17) 50 cp.

Prix : 2,21 € (25 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

HYDROCORTISONE UPJOHN® 100 mg et 500 mg

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 100 mg : Flacon de poudre + ampoule de solvant de 2 ml, boîte unitaire.

Poudre et solvant pour solution injectable à 500 mg : Flacons de poudre + ampoules de solvant de 5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Hydrocortisone (DCI) hémisuccinate sel de sodium exprimé en hydrocortisone	100 mg
ou	500 mg

Excipients (communs) : phosphate disodique, phosphate monosodique.

Solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Insuffisance surrénale aiguë.
- Insuffisance surrénale transitoire du nouveau-né.
- Hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie intraveineuse, intramusculaire possible.

Adulte :

100 à 200 mg en injection intraveineuse (ou éventuellement en injection IM).

CTJ : 1,87 à 3,74 € (Hydrocortisone Upjohn 100 mg).

Enfant et nourrisson : Jusqu'à 5 mg/kg.

A renouveler en fonction des données cliniques (état général, pouls, tension artérielle) et biologiques (ionogramme, glycémie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Dissoudre la poudre obligatoirement dans le solvant (2 ml d'eau ppi pour la poudre à 100 mg et 5 ml d'eau ppi pour la poudre à 500 mg) pour garantir l'isotonie finale. La solution obtenue sera utilisée dans un délai de 24 heures.

L'administration de la solution d'hydrocortisone se fait dans la majorité des cas par injection directe dans la

tubulure de perfusion. Elle peut également se faire en IV directe lente.
La solution d'hydrocortisone peut être adjointe aux solutions glucosées ou chlorurées sodiques des perfusions ou au sang. L'adjonction à des solutions glucosées n'est valable que si la durée d'écoulement du flacon n'excède pas 4 heures. L'adjonction au sang conservé n'est possible que si le flacon s'écoule en moins de 2 heures.
Les autres mélanges doivent être évités.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent pas aux doses substitutives recommandées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aux doses substitutives recommandées pour ce produit, les précautions d'emploi et les mises en garde des corticoïdes ne sont pas justifiées (risques infectieux...).
L'équilibre hydroélectrolytique doit être maintenu et le régime diététique normalement salé.
En période de stress : infection intercurrente, fièvre importante, traumatisme, intervention chirurgicale, maladie grave, la posologie doit être transitoirement augmentée (multipliée par deux par exemple) pour revenir rapidement à la posologie antérieure une fois l'épisode aigu passé. En cas d'intervention chirurgicale, cette spécialité doit être administrée à dose plus importante que la cortisone par voie orale, par exemple 300 mg par jour le jour de l'intervention avec une décroissance progressive. En cas de chaleur importante, la posologie peut aussi nécessiter d'être légèrement augmentée et surtout la prise de sel doit être renforcée ainsi que la prise de minéralo-corticoïdes en cas d'insuffisance surrénale primitive. En cas de trouble digestif empêchant la prise orale, cette spécialité est utilisée à plus forte dose. Le traitement substitutif ne doit pas être interrompu : risque d'insuffisance surrénale aiguë. Les patients doivent porter sur eux une carte d'insuffisant surrénalien avec mention de leur traitement (en cas d'accident).
Lors de l'accouchement, la dose d'hydrocortisone doit être augmentée dès le début du travail et administrée par voie parentérale à partir du moment où la patiente doit rester à jeun. La dose habituellement conseillée est équivalente à celle devant couvrir une intervention chirurgicale. La décroissance doit être rapide dans le post-partum.
Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
De rares cas de réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylactiques) étant survenues chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain allergique (cf Effets indésirables).
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopages.

DC INTERACTIONS

MÉDICAMENTS HYPOKALIÉMIANTS :
L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Associations déconseillées :

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (cf Associations déconseillées) : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs sauf bêtabloquants : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Curares non dépolarisants : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes et notamment de l'hydrocortisone lors du premier trimestre.
L'insuffisance surrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de l'hydrocortisone à la clinique, si besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
L'hydrocortisone étant excrétée dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La survenue des effets indésirables est fonction de la dose, de la fréquence d'administration et de la durée d'administration du traitement.
Les effets indésirables de sous-dosage comprennent asthénie, hypotension orthostatique et hyperkaliémie.
La plupart des effets indésirables de l'hydrocortisone sont en rapport avec l'usage systémique au long cours et peuvent associer à des degrés divers : désordres hydro-électrolytiques, affections endocriniennes, affections de la peau et du tissu sous-cutané et affections psychiatriques.
Affections du système immunitaire :
Choc anaphylactique, réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité, urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée, prise de poids.
Affections psychiatriques :
Surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.
Affections vasculaires :
Hypertension artérielle.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Atrophie cutanée, retard de cicatrisation, ecchymoses, acné, gonflement du visage.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
Affections des organes de reproduction et du sein :
Parfois irrégularités menstruelles.
Investigations :
Diminution de la tolérance au glucose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormone glucocorticoïde.
Hormone glucocorticoïde physiologique du cortex surrénal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intraveineuse, le pic sérique est atteint très rapidement ; la concentration est encore de 50 % du taux maximal 1 heure et demie après l'injection.
Après injection intramusculaire, la résorption est du même ordre qu'après la prise orale d'hydrocortisone :
- le taux maximal est atteint en 1 heure ;
- retour au taux basal de la sécrétion endogène en 3 à 5 heures.

Biotransformation : hépatique, rénale.
Élimination : urinaire sous forme de glycuronides conjugués surtout.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932141159 (1977, RCP rév 23.03.17) 100 mg.
3400932141098 (1977, RCP rév 23.03.17) 500 mg.
Prix : 1,87 € (Hydrocortisone 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
500 mg : Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

HYDROSOL POLYVITAMINÉ PHARMADÉVELOPPEMENT

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon compte-gouttes de 20 ml (2 ml = 50 gouttes).

COMPOSITION	*p 50 gtes*
Rétinol (DCI) ou vitamine A synthétique (concentrat de) - forme huileuse*	5000 UI
Ergocalciférol (DCI) ou vit D_2	1000 UI
Alpha-tocophérol (DCF) acétate ou vit E	2 mg
Thiamine (DCI) chlorhydrate ou vit B_1	2 mg
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate ou vit B_6	2 mg
Riboflavine (DCI) phosphate de sodium ou vit B_2	1,50 mg
Nicotinamide (DCI) ou vit PP	10 mg
Acide ascorbique (DCI) ou vit C	50 mg
Dexpanthénol (DCI) ou vit B_5	4 mg

Excipients : huile d'arachide, glycérol, propylèneglycol, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (Cremophor RH 40), saccharine sodique, arôme fraise (dont éthanol), Tetrarome orange 987431, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216).
- 15 gouttes (0,6 ml) = 1500 UI de vitamine A et 300 UI de vitamine D.
- 20 gouttes (0,8 ml) = 2000 UI de vitamine A et 400 UI de vitamine D.
- 25 gouttes (1 ml) = 2500 UI de vitamine A et 500 UI de vitamine D.

* sous forme de palmitate de vitamine A stabilisé par du butylhydroxyanisole (9 mg/1 g) et du butylhydroxytoluène (9 mg/1 g).

DC INDICATIONS

Prévention ou correction de troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Adulte, adolescent : 25 gouttes par jour.
- Enfant de 4 à 12 ans : 20 gouttes par jour.
- Enfant de 1 à 3 ans : 15 gouttes par jour.

Cette spécialité n'est pas adaptée au nourrisson < 1 an.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gouttes peuvent être diluées dans de l'eau, du lait ou du jus de fruit, en s'assurant alors que toute la quantité de liquide sera absorbée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment aux parabens.
- Troubles de l'absorption des lipides.
- Malabsorption chronique.
- Thérapeutique associée interférant avec l'absorption de la vitamine A.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Lévodopa (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine A et de vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant ces vitamines.
- En cas d'apport en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à la pyridoxine :
Contre-indiquées :
- Lévodopa : inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique.
Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La vitamine A est tératogène chez l'animal sur plusieurs espèces.
Dans l'espèce humaine, des cas de malformations ont été rapportés avec de fortes doses. Toutefois, à ce jour, l'absence d'étude épidémiologique fiable et le faible effectif des notifications isolées empêchent de conclure définitivement sur la réalité de ce risque malformatif.
En conséquence, compte tenu de l'apport alimentaire quotidien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 5000 UI de vitamine A apportée par des médicaments.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tout effet indésirable est susceptible d'être une manifestation de surdosage et doit entraîner l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D ou de ses métabolites :
Signes cliniques :
- céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance,
- nausées, vomissements,
- polyurie, polydipsie, déshydratation,
- hypertension artérielle,
- lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires,
- insuffisance rénale.

Signes biologiques :
Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.
Signes cliniques résultant de l'administration de doses excessives de vitamine A :
Surdosage aigu (doses supérieures à 150 000 UI) :
Troubles digestifs, céphalées, hypertension intracrânienne (se manifestant chez le nourrisson par le bombement de la fontanelle), œdème papillaire, troubles psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.
Surdosage chronique (risque d'intoxication chronique lors d'un apport prolongé de vitamine A à des doses supraphysiologiques chez un sujet non carencé) :
Hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.
Conduite à tenir :
Cesser l'administration de ce médicament, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Vitamines (A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937714884 (1955/97, RCP rév 10.07.09).
Non remb Séc soc. Collect.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

HYPERIUM ®

rilménidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 1 mg (gravé « H » au recto et au verso, blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Rilménidine (DCI) dihydrogénophosphate
exprimé en rilménidine .... 1 mg
Excipients : lactose, cellulose microcristalline (Avicel pH 102), paraffine, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale (Aérosil 200), stéarate de magnésium, talc, cire d'abeille blanche.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour, en une seule prise, le matin.
En cas de résultats insuffisants après 1 mois de traitement, la posologie peut être portée à 2 comprimés par jour, en 2 prises (1 comprimé matin et soir), au début des repas.
Par sa bonne acceptabilité clinique et biologique, Hyperium peut être administré chez l'hypertendu âgé et chez l'hypertendu diabétique.
Chez l'insuffisant rénal, si la clairance de la créatinine est supérieure à 15 ml/min, pas de modification posologique de principe.
Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.
Population pédiatrique :
En raison de l'absence de données, l'utilisation d'Hyperium chez les enfants n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- États dépressifs graves.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne jamais interrompre brutalement le traitement, mais diminuer progressivement la posologie.
Comme avec tous les antihypertenseurs, chez les malades présentant des antécédents vasculaires récents (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde), l'administration d'Hyperium se fera sous surveillance médicale régulière.
Compte tenu du risque de diminution de la fréquence cardiaque et de survenue de bradycardie lors d'un traitement par rilménidine, l'initiation du traitement doit être évaluée avec attention chez les patients présentant une bradycardie ou ayant des facteurs de risque de bradycardie (par exemple chez les personnes âgées, les patients ayant une maladie du sinus, un bloc auriculoventriculaire, une insuffisance cardiaque préexistante, ou tout autre état où la fréquence cardiaque est maintenue par un tonus sympathique excessif). Le suivi de la fréquence cardiaque, particulièrement dans les 4 premières semaines de traitement, est recommandé chez de tels patients.
La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement (cf Interactions).
L'association avec les bêtabloquants utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est déconseillée (cf Interactions).
En raison d'une possibilité de survenue d'hypotension orthostatique, les patients âgés doivent être informés du risque accru de chute.
L'association avec l'oxybate de sodium est déconseillée (cf Interactions).
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Alcool (boisson ou excipients) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêtabloquant et vasodilatateur.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la rilménidine chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Hyperium pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la rilménidine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.
Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de rilménidine/métabolites dans le lait.
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
Hyperium ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études de reproduction chez le rat ont montré que la rilménidine n'avait pas d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.
Cependant, la somnolence étant un effet indésirable fréquent, il convient d'attirer l'attention des patients sur leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
A la dose de 1 mg en une prise quotidienne, au cours des études contrôlées, l'incidence des effets indésirables est comparable à celle observée sous placebo.
A la dose de 2 mg par jour d'Hyperium, les études contrôlées comparatives *versus* clonidine à la dose de 0,15 à 0,30 mg/jour ou alphaméthyldopa à la dose de 500 à 1000 mg/jour ont montré que l'incidence des effets indésirables était significativement inférieure à celle observée sous clonidine ou alphaméthyldopa.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables ou événements suivants ont été rapportés et listés selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Indéterminée	Bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Extrémités froides
Peu fréquent	Bouffées de chaleur, hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Gastralgies, bouche sèche, diarrhée, constipation
Peu fréquent	Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, œdèmes

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les données relatives à l'absorption massive de rilménidine sont très limitées. Les symptômes prévisibles dans une telle éventualité seraient une hypotension marquée et des troubles de la vigilance.
Traitement :
Le traitement du surdosage doit être symptomatique. En cas d'hypotension marquée, le traitement, en complément du lavage gastrique, peut comprendre des sympathomimétiques. Hyperium est faiblement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antihypertenseur, adrénolytique à action centrale, agoniste des récepteurs à l'imidazoline (code ATC : C02AC06).
Mécanisme d'action :
Hyperium, oxazoline à propriétés antihypertensives, agit à la fois sur les structures vasomotrices bulbaires et en périphérie. Hyperium possède une sélectivité plus grande pour les récepteurs aux imidazolines que pour les alpha-2 adrénorécepteurs cérébraux, ce qui le différencie des alpha-2 agonistes de référence.
Hyperium exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant chez le rat génétiquement hypertendu. Hyperium ne s'accompagne pas des effets neuropharmacologiques centraux habituellement observés avec les alpha-2 agonistes qu'à des doses supérieures à la dose antihypertensive chez l'animal. L'effet sédatif central, notamment, semble moins marqué.
Effets pharmacodynamiques :
Cette dissociation entre l'activité antihypertensive et les effets neuropharmacologiques est confirmée chez l'homme. Hyperium exerce une activité antihypertensive dose-dépendante sur les pressions artérielles systolique et diastolique en positions couchée et debout. Aux doses thérapeutiques, 1 mg par jour en une prise ou 2 mg par jour en deux prises, les études à double insu contre placebo et produit de référence ont démontré l'efficacité antihypertensive d'Hyperium dans l'hypertension artérielle légère et modérée. Cette efficacité se maintient au cours du nycthémère et à l'effort. Ces résultats sont confirmés à long terme sans échappement thérapeutique.
Efficacité et sécurité clinique :
A la dose de 1 mg par jour, les études à double insu contre placebo ont montré qu'Hyperium ne modifie pas les tests de vigilance ; l'incidence des effets latéraux (somnolence, sécheresse de bouche, constipation) ne diffère pas de celle du placebo.
A la dose de 2 mg par jour, les études à double insu contre alpha-2 agoniste de référence administré à dose équihypotensive ont montré que l'incidence de ces effets latéraux est significativement inférieure en intensité et en fréquence sous Hyperium.
Hyperium, aux doses thérapeutiques, respecte la fonction cardiaque, n'entraîne pas de rétention hydrosodée et ne perturbe pas l'équilibre métabolique :
- Hyperium garde une activité antihypertensive significative 24 heures après la prise, avec baisse des résistances périphériques totales, sans variation du débit cardiaque. Les indices de contractilité et l'électrophysiologie cardiaques ne sont pas modifiés.
- Hyperium respecte l'adaptation à l'orthostatisme, en particulier chez le sujet âgé, et l'adaptation physiologique de la fréquence cardiaque à l'effort.
- Hyperium n'entraîne pas de variation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire ou de la fraction de filtration et ne modifie pas la fonction rénale.
- Hyperium respecte la glycorégulation, y compris chez le diabétique insulinodépendant ou non, et ne modifie pas les paramètres du métabolisme lipidique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
- Rapide : la concentration plasmatique maximale, de 3,5 ng/ml, est atteinte 1 h 30 à 2 h après l'absorption d'une dose unique de 1 mg de rilménidine.
- Totale : la biodisponibilité absolue est de 100 %, sans effet de premier passage hépatique.
- Régulière : les variations interindividuelles sont faibles et l'ingestion concomitante d'aliments ne modifie pas la quantité biodisponible ; le taux d'absorption ne varie pas aux doses thérapeutiques recommandées.

Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 10 %. Le volume de distribution est de 5 l/kg.
Métabolisme :
Hyperium est très faiblement biotransformé. Les métabolites sont retrouvés à l'état de traces dans les urines et sont issus de l'hydrolyse du cycle oxazoline ou de son oxydation. Ces métabolites n'ont pas d'activité alpha-2 agoniste.
Élimination :
Hyperium est éliminé essentiellement par voie rénale : 65 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale représente les deux tiers de la clairance totale.
La demi-vie d'élimination est de 8 heures : elle n'est modifiée ni par la dose administrée, ni en administration répétée. La durée d'action pharmacologique est plus longue, l'activité antihypertensive se maintenant de façon significative 24 h après la dernière prise, chez l'hypertendu traité à la dose de 1 mg par jour.
En administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dès le 3e jour ; l'étude des taux plasmatiques pendant 10 jours montre leur stabilité.
La surveillance à long terme des taux plasmatiques chez le patient hypertendu (traitement pendant 2 ans) a établi que les concentrations plasmatiques d'Hyperium restent stables.
- Chez le sujet âgé : les études de pharmacocinétique chez les patients âgés de plus de 70 ans montrent une demi-vie d'élimination de 12 heures.
- Chez l'insuffisant hépatique : la demi-vie d'élimination est de 11 heures.
- Chez l'insuffisant rénal : du fait de son élimination essentiellement rénale, un ralentissement de l'élimination est observé, proportionnel au degré de l'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min), la demi-vie d'élimination est d'environ 35 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études portant sur la toxicité aiguë, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité/mutagénicité, le potentiel cancérigène et la toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Des effets indésirables sur le développement péri et postnatal (diminution du poids corporel du nouveau-né) ont uniquement été observés à des doses toxiques pour la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932946921 (1987, RCP rév 24.01.17) 30 cp.
3400937225731 (2005, RCP rév 24.01.17) 90 cp.
3400955833833 (1994, RCP rév 24.01.17) 100 cp.
Prix : 8,23 € (30 comprimés).
23,29 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %.
Boîte de 30 cp et modèle hospitalier : Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

HYPNOVEL voie parentérale

midazolam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

HYPNOVEL voie rectale

midazolam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

HYTACAND ®

candésartan cilexetil, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 8 mg/12,5 mg (ovale, biconvexe, avec une barre de cassure des deux côtés et gravé de l'inscription « A/CK » d'un côté ; blanc) *et à 16 mg/12,5 mg* (ovale, biconvexe, avec une barre de cassure des deux côtés et gravé de l'inscription « A/CS » d'un côté ; pêche) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Candésartan (DCI) cilexetil .... 8 mg
ou 16 mg
Hydrochlorothiazide (DCI) .... 12,5 mg
Excipients (communs) : carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, macrogol ; oxyde de fer jaune E172 et oxyde de fer rouge E172 (cp à 16 mg/12,5 mg).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (77 mg/cp à 8 mg/12,5 mg ; 68 mg/cp à 16 mg/12,5 mg).

DC INDICATIONS

Hytacand est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle primaire chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Posologie dans l'hypertension :
La dose recommandée d'Hytacand est d'un comprimé par jour.
Une titration de la dose de chaque composé (candé-

sartan cilexetil et hydrochlorothiazide) est recommandée. En fonction de la situation clinique, un passage direct de la monothérapie à Hytacand peut être envisagé. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à Hytacand.

Hytacand peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou Hytacand à une dose inférieure.

L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines après le début du traitement.

CTJ : 0,21 €.

Populations particulières :

Patient âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire :

Une adaptation de dose est recommandée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexetil peut être envisagée chez ces patients).

Patient insuffisant rénal :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle [SC]), un ajustement posologique est recommandé.

Hytacand est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2 SC), cf Contre-indications.

Patient insuffisant hépatique :

Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients présentant une maladie chronique du foie légère à modérée.

Hytacand est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'Hytacand chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration orale.

Hytacand peut être administré pendant ou en dehors des repas.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'hydrochlorothiazide et la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux dérivés actifs du sulfonamide. L'hydrochlorothiazide est un dérivé actif du sulfonamide.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2 SC).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie.
- Goutte.
- L'association d'Hytacand à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) : cf Interactions, Pharmacodynamie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale :

Comme avec d'autres agents inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale peuvent être attendues chez certains patients à risque traités par Hytacand (cf Contre-indications).

Transplantation rénale :

Il existe une expérience clinique limitée en ce qui concerne l'utilisation d'Hytacand chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Sténose des artères rénales :

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

Réduction volémique intravasculaire :

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodée, comme il a été décrit avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces anomalies devront par conséquent être corrigées avant l'administration d'Hytacand.

Anesthésie et intervention chirurgicale :

Chez des patients traités par un ARA II, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

Insuffisance hépatique :

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, car des altérations, même discrètes, de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent accélérer la survenue d'un coma hépatique. Aucune expérience clinique n'est disponible avec Hytacand chez les patients insuffisants hépatiques.

Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique) :

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation d'Hytacand n'est pas recommandée pour cette population.

Équilibre électrolytique :

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Le traitement par diurétiques thiazidiques doit être arrêté avant l'exploration de la fonction thyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide provoque une élimination rénale de potassium dose-dépendante pouvant causer une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins important en association avec le candésartan cilexetil. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients avec une diurèse excessive, les patients ayant un apport oral inapproprié d'électrolytes et les patients prenant en même temps des corticoïdes ou de l'hormone corticotrope (ACTH).

Le traitement par le candésartan cilexetil peut provoquer une hyperkaliémie, spécialement en présence d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante d'Hytacand et d'IEC, d'aliskirène, de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatiques (tels que l'héparine sodique, le cotrimoxazole aussi connu sous le nom triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Une surveillance adéquate de la kaliémie est recommandée.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été démontrée avec les thiazidiques et peut entraîner une hypomagnésémie.

Effets métaboliques et endocriniens :

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète sucré latent peut se manifester pendant un traitement par un dérivé thiazidique. Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides a été observée au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques. Cependant, aux doses d'Hytacand, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent favoriser la survenue d'une crise de goutte chez les patients à risque.

Photosensibilité :

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé de l'arrêter. Si une réadministration du traitement par diurétique est nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

En général :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par des médicaments, agissant sur ce système, y compris les ARA II, a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire athéroscléreuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.

Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur d'Hytacand peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Ce médicament contient du lactose, comme excipient, et les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse :

Les ARA II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Test antidopage :

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les composés ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique sont la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée dans ces études.

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les autres diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les corticoïdes, l'ACTH).

L'administration concomitante d'Hytacand et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium sériques (par exemple l'héparine sodique, le cotrimoxazole aussi connu sous le nom triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques favorise l'apparition des effets cardiotoxiques potentiels des digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée en cas d'administration d'Hytacand avec ces médicaments ainsi qu'avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe Ia (tels que quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- antiarythmiques de classe III (tels qu'amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
- certains antipsychotiques (tels que thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
- autres (tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a aussi été rapporté avec les ARA II. L'utilisation du candésartan et de l'hydrochlorothiazide avec du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lorsque des ARA II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [par exemple des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs], l'effet antihypertenseur peut être atténué.

Comme pour les IEC, l'utilisation concomitante d'antagonistes d'ARA II et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et favoriser une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

L'administration d'un AINS réduit les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de colestipol ou de colestyramine.

L'effet des myorelaxants non dépolarisants (tels que tubocurarine) peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique ou de vitamine D doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie en fonction des résultats.

L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques.

Les agents anticholinergiques (tels que atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppressifs.

Une hypotension orthostatique peut être aggravée par la prise simultanée d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique déclenché par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse artérielle aux amines vasopressives (exemple : l'adrénaline), mais pas suffisamment pour exclure un effet vasopresseur.

L'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement en cas d'administration de fortes doses de produits de contraste iodés.

Le traitement concomitant par la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications liées à la goutte.

Le traitement concomitant par le baclofène, l'amifostine, des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques peut renforcer l'effet antihypertenseur et induire une hypotension artérielle.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

> L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC durant le 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque d'utilisation des ARA II, cependant un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Hytacand au cours de l'allaitement, Hytacand est déconseillé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à des doses fortes produisent une diurèse intensive ; ils peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation d'Hytacand pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite ou l'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Hytacand doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3 %) ou placebo (2,7-4,3 %).
Dans les essais cliniques avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les effets indésirables étaient limités à ceux rapportés précédemment avec candésartan cilexetil et/ou hydrochlorothiazide.
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables avec le candésartan cilexetil au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexetil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1 % à celle observée avec un placebo.
Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique Effets indésirables sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	
Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections rénales et urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie à des doses habituellement supérieures ou égales à 25 mg.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, aplasie et dépression médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie)
Affections psychiatriques	
Rare	Troubles du sommeil, dépression, agitation
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation de tête vide, vertiges
Rare	Paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble temporaire
Indéterminée	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Détresse respiratoire (notamment pneumopathie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère (ictère intrahépatique cholestatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption, urticaire, réactions de photosensibilité
Rare	Nécrolyse épidermique toxique
Indéterminée	Lupus érythémateux systémique, lupus cutané érythémateux
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	
Rare	Spasme musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Glycosurie
Rare	Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Faiblesse
Rare	Fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides
Rare	Augmentations des taux d'urée et de créatinine

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les manifestations attendues d'un surdosage avec le candésartan cilexetil sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Des cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexetil) indiquent que les patients se sont rétablis sans incident particulier.
La principale manifestation d'un surdosage en hydrochlorothiazide est une perte aiguë de fluides et électrolytes. Des symptômes tels qu'étourdissements, hypotension artérielle, soif, tachycardie, arythmies ventriculaires, sédation/altération de la conscience et crampes musculaires peuvent également être observés.

Conduite à tenir :
Aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec Hytacand. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées.
L'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant une solution saline isotonique. L'équilibre acide et électrolytique doit être vérifié et corrigé si besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.
Le candésartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse est inconnue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II + diurétiques (code ATC : C09DA06).

Mécanisme d'action :
L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardiovasculaires. Elle participe également à la pathogenèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostase hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT1).

Effets pharmacodynamiques :
Le candésartan cilexetil est une prodrogue rapidement transformée, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARA II, sélectif des récepteurs AT1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.
Le candésartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des kinines, ou sur le métabolisme d'autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'ARA II soit associée à une toux. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par le candésartan cilexetil. Le candésartan cilexetil n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire.
L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II, et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Efficacité et sécurité clinique :
Les effets du candésartan cilexetil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires étaient évalués dans un essai clinique randomisé de 4937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexetil ou un placebo en addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle était réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0 événements pour 1000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95 % de 0,75 à 1,06, p = 0,19).
L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium principalement au niveau du tubule distal ; il stimule l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'élimination rénale de potassium et de magnésium augmente de façon dose-dépendante, alors que la réabsorption du calcium s'élève. L'hydrochlorothiazide provoque une réduction du volume plasmatique et du liquide extracellulaire, réduisant ainsi le débit cardiaque et la pression artérielle. La réduction des résistances périphériques contribue à diminuer la pression artérielle au cours d'un traitement au long cours.
De vastes études cliniques ont montré que le traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.
Le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertenseurs additifs.
Chez les patients hypertendus, Hytacand entraîne une diminution dose-dépendante prolongée de la pression artérielle, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique d'Hytacand, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Hytacand, administré une fois par jour, entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle au cours des 24 heures avec peu d'écart entre les effets maxima et minima dans l'intervalle de doses. Dans une étude randomisée en double aveugle, Hytacand 16 mg/12,5 mg une fois par jour a entraîné une réduction significativement supérieure de la pression artérielle et contrôlé significativement plus de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg une fois par jour.
Dans les études randomisées en double aveugle, l'incidence d'événements indésirables, et notamment de toux, était plus faible pendant le traitement par Hytacand que pendant le traitement par des associations d'IEC et d'hydrochlorothiazide.
Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles) conduites chez respectivement 275 et 1524 patients randomisés, les associations candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont entraîné des réductions de la pression artérielle respectives de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg, et elles étaient significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.
Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, conduite chez 1975 patients randomisés insuffisamment contrôlés sous 32 mg de candésartan cilexetil une fois par jour, l'adjonction de 12,5 mg ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions supplémentaires de la pression artérielle. L'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg était significativement plus efficace que l'association 32 mg/12,5 mg, et les réductions globales moyennes de la pression artérielle étaient respectivement de 16/10 mmHg et de 13/9 mmHg.
L'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide a une efficacité similaire, quels que soient l'âge et le sexe des patients.
Il n'existe pas actuellement de données sur l'utilisation de l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une maladie rénale/néphropathie, une réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive ou en post-infarctus du myocarde.
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration concomitante de candésartan cilexetil et d'hydrochlorothiazide n'a aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces deux agents actifs.

Absorption et distribution :
Candésartan cilexetil :
Après administration orale, le candésartan cilexetil est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexetil.
La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34 %, avec une très faible variabilité.
La concentration sérique maximale moyenne (Cmax) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses.
Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous

courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas.
Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue d'environ 70 %. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15 %. La biodisponibilité diminue chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou d'importants œdèmes.
La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %, le volume apparent de distribution d'environ 0,8 l/kg.
Biotransformation et élimination :
Candésartan cilexetil :
Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire, et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 heures) après administration du candésartan cilexetil en association avec l'hydrochlorothiazide. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire de candésartan après administration répétée de l'association *versus* la monothérapie.
La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg, avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.
Après une dose orale de candésartan cilexetil marqué au C14, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif, tandis qu'environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé ; il est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures.
La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 heures) après administration de l'hydrochlorothiazide en association avec le candésartan cilexetil. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide après administration répétée de l'association *versus* la monothérapie.
Pharmacocinétique dans les populations particulières :
Candésartan cilexetil :
Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), la Cmax et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50% et 80 % comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée d'Hytacand chez les patients jeunes et les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la Cmax et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination t½ n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La t½ terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan des patients hémodialysés sont similaires à ceux des patients en insuffisance rénale sévère.
Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20 % pour une étude et de 80 % pour l'autre étude a été mise en évidence (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Hydrochlorothiazide :
La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

[PP] SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune nouvelle donnée de toxicologie n'a été mise en évidence avec l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide qui ne soit déjà connue pour les substances seules. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe.
Le candésartan a entraîné une baisse des paramètres dépendants de la lignée érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Le candésartan a également démontré des effets sur les reins (renouvellement, agrandissement et basophilie des tubules ; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine). Ces effets pourraient être secondaires à l'action hypotensive qui entraîne une modification de la circulation rénale. L'adjonction de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a entraîné une hyperplasie/une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales. On suppose que ces modifications sont dues à l'effet pharmacologique du candésartan et que leur pertinence clinique est faible.
Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse avec le candésartan.
Les résultats des études de développement fœtal menées chez le rat, la souris et le lapin n'ont pas été influencés de manière significative par l'adjonction d'hydrochlorothiazide (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
A des concentrations/doses très hautes, le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont montré une activité génotoxique. Les données issues de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan et l'hydrochlorothiazide n'exercent probablement aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.
Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité pour les deux composés.

[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937201728 (2005, RCP rév 05.07.16) 30 cp 8 mg/12,5 mg.
3400937201957 (2005, RCP rév 05.07.16) 90 cp 8 mg/12,5 mg.
3400935556844 (2000, RCP rév 05.07.16) 30 cp 16 mg/12,5 mg.
3400937202787 (2005, RCP rév 05.07.16) 90 cp 16 mg/12,5 mg.
Prix : 6,39 € (30 comprimés à 8 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 8 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 16 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 16 mg/12,5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : AstraZeneca, 1, place Renault, 92844 Rueil-Malmaison Cedex.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

HYZAAR® 50 mg/12,5 mg
losartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/12,5 mg (ovale, portant l'inscription « 717 » sur une face et avec ou sans barre de cassure sur l'autre face ; jaune) : Étuis de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
La barre de cassure facilite la cassure du comprimé pour plus d'aisance dans la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Losartan (DCI) potassique	50 mg
Hydrochlorothiazide (DCI), HCTZ	12,50 mg

Excipients : cellulose microcristalline (E 460), lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium (E 572). *Pelliculage :* hyprolose (E 463), hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104), cire de carnauba (E 903).
Teneur en lactose monohydraté : 63,13 mg/cp.
Teneur en potassium : 4,24 mg (0,108 mEq)/cp.

[DC] INDICATIONS

Hyzaar est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

[DC] POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Hypertension :
Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré en traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan potassique ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.
Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de chaque composant individuel (losartan et hydrochlorothiazide).
Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients ne présentant pas une réponse tensionnelle suffisante.
La posologie habituelle en traitement d'entretien est de un comprimé d'Hyzaar 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.
En cas de réponse insuffisante à Hyzaar 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Fortzaar 100 mg/25 mg (100 mg de losartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.
La dose maximale est de un comprimé de Fortzaar 100 mg/25 mg une fois par jour.
En général, l'effet antihypertenseur est atteint dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement.
Fortzaar 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) est disponible pour les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle suffisante avec 100 mg de Cozaar.
Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés :
Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/mn). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) : cf Contre-indications.
Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie :
L'hypovolémie et/ou l'hyponatrémie doivent être corrigées avant le début du traitement par losartan/hydrochlorothiazide sous forme de comprimés.
Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques :
L'administration de losartan/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
Utilisation chez les sujets âgés :
En général, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.
Utilisation chez les enfants et adolescents (en dessous de 18 ans) :
Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit donc pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.
MODE D'ADMINISTRATION :
Hyzaar peut être administré avec d'autres antihypertenseurs.
Les comprimés d'Hyzaar doivent être avalés avec un verre d'eau.
Hyzaar peut être pris au cours ou en dehors des repas.

[DC] CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamidés (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients mentionnés aux rubriques Composition, Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Hypokaliémie ou hypercalcémie résistante au traitement.
- Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs biliaires.
- Hyponatrémie réfractaire.
- Hyperuricémie symptomatique/goutte.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine < 30 ml/mn).
- Anurie.
- Les médicaments contenant du losartan ne doivent pas être administrés avec de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2).

[DC] MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Losartan :
Angio-œdème :
Il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) : cf Effets indésirables.
Hypotension et hypovolémie :
Il existe un risque d'hypotension symptomatique, particulièrement après la première dose, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodique, dues à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de comprimés d'Hyzaar (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Déséquilibres électrolytiques :
Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non, et doivent être pris en compte. Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/mn.
Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan/hydrochlorothiazide (cf Interactions).
Insuffisance hépatique :
Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, Hyzaar doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique du losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Hyzaar est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante).
Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement.
Le losartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients.
Transplantation rénale :
Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.
Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Les comprimés d'Hyzaar ne devront donc pas être utilisés.
Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale :
Comme avec d'autres traitements antihypertenseurs, une baisse trop importante de la pression artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et de maladie vasculaire cérébrale pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Insuffisance cardiaque :
Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë) chez les patients insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale.
Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :
Comme avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière est requise chez les patients atteints d'une sténose aortique ou mitrale, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
Particularités ethniques :
Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent être moins efficaces pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue noire.
Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de modification de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez les patients prédisposés, particulièrement lors d'une association avec des médicaments agissant sur ce système (cf Interactions). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par coadministration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de l'aliskiren n'est donc pas recommandé.
La coadministration avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2).
Hydrochlorothiazide :
Hypotension et déséquilibres hydroélectrolytiques :
Comme avec tous les traitements antihypertenseurs, une hypotension symptomatique peut survenir chez certains patients. Il convient de surveiller les signes cliniques de déséquilibre hydrique ou électrolytique, par exemple hypovolémie, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hypomagnésémie ou hypokaliémie pouvant survenir en cas de diarrhée ou de vomissements intercurrents. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés à intervalles réguliers chez ces patients. Il existe un risque d'hyponatrémie de dilution par temps chaud chez les patients œdémateux.
Effets métaboliques et endocriniens :
Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline (cf Interactions). Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique.
Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.
Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter une hyperuricémie et/ou des crises de goutte chez certains patients. Le losartan induisant une diminution de l'acide urique, son association avec l'hydrochlorothiazide atténue l'hyperuricémie induite par le diurétique.
Insuffisance hépatique :
Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, en raison du risque de cholestase intrahépatique et des

modifications mineures de l'équilibre hydroélectrolytique pouvant provoquer un coma hépatique.
Hyzaar est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
Autre :
Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique et traités par diurétiques thiazidiques. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux aigu disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.
Excipient :
Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Test antidopage :
Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Losartan :
Des diminutions des concentrations du métabolite actif ont été rapportées avec la rifampicine et le fluconazole. Les conséquences cliniques de ces interactions n'ont pas été évaluées.
Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée.
Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur l'excrétion de sodium, il existe un risque de diminution de la quantité de lithium excrétée. La lithémie doit donc être surveillée attentivement en cas d'administration concomitante de sels de lithium et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires) et AINS non sélectifs. La coadministration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.
Chez certains patients traités par AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et présentant une fonction rénale altérée, il existe un risque de détérioration de la fonction rénale en cas d'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ces effets sont généralement réversibles.
Le double blocage (par exemple par ajout d'un IEC ou de l'aliskiren à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas définis individuellement avec une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes. Des études ont montré que chez les patients atteints d'athérosclérose établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec atteinte des organes cibles, un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparé à l'utilisation d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. La coadministration de l'aliskiren avec le losartan chez les patients atteints de diabète ou chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec ces médicaments qui baissent la pression artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.
Hydrochlorothiazide :
Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas de prise concomitante :
- Alcool, barbituriques narcotiques ou antidépresseurs : risque de potentialisation de l'hypotension orthostatique.
- Antidiabétiques (par voie orale et insuline) : le traitement par thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire. La metformine devra être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une possible insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Autres antihypertenseurs : effet additif.
- Résines de cholestyramine et colestipol : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques de cholestyramine ou de colestipol lient l'hydrochlorothiazide et réduisent son absorption dans les voies digestives de respectivement 85 % et 43 %.
- Corticoïdes, ACTH : aggravation de la déplétion électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.
- Amines pressives (par exemple adrénaline) : risque de diminution de la réponse aux amines pressives, mais insuffisant pour exclure leur utilisation.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : risque de majoration de l'effet myorelaxant.
- Lithium : les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, ce qui entraîne un risque élevé de toxicité du lithium ; l'administration concomitante est déconseillée.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut être nécessaire en raison du risque d'élévation du taux d'acide urique dans le sang dû à l'hydrochlorothiazide. Une augmentation de la posologie du probénécide ou du sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- Agents anticholinergiques (atropine, bipéridène) : augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.
- Agents cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate) : les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale de médicaments cytotoxiques et majorer leur effet myélosuppresseur.
- Salicylés : en cas d'administration de salicylés à hautes doses, l'hydrochlorothiazide peut favoriser leur toxicité sur le système nerveux central.
- Méthyldopa : une anémie hémolytique a été rapportée dans des cas isolés après administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.
- Ciclosporine : l'administration concomitante avec la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications à type de goutte.
- Digitaliques : une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induites par les diurétiques thiazidiques peut favoriser l'apparition d'une arythmie cardiaque liée aux digitaliques.
- Médicaments modifiant la kaliémie :
  Un contrôle périodique de la kaliémie et de l'électrocardiogramme est recommandé lorsque le losartan/HCTZ est administré avec des médicaments dont les effets sont affectés par des troubles de la kaliémie (par exemple, les digitaliques et les antiarythmiques) et avec les médicaments suivants pouvant provoquer des torsades de pointe (tachycardie ventriculaire), y compris certains antiarythmiques, l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointe :
  - antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
  - certains neuroleptiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
  - autres (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfénadine, vincamine IV).
- Sels de calcium : les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie en raison d'une diminution de l'excrétion urinaire du calcium. Si des suppléments calciques doivent être prescrits, la calcémie sera contrôlée et la posologie du calcium devra être ajustée en conséquence.
- Interaction avec les tests de laboratoire : du fait de leur effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influer sur les tests de la fonction parathyroïdienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Il convient d'effectuer un contrôle clinique et biologique.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation liée aux diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de produits de contrastes iodés à hautes doses. Le patient devra être réhydraté avant leur administration.
- Amphotéricine B (voie parentérale), corticoïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhizine (présente dans la réglisse) : l'hydrochlorothiazide peut majorer les déséquilibres électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :
L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au cours du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.
L'exposition à un traitement par ARA II pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.
En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Hydrochlorothiazide :
Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Hyzaar au cours de l'allaitement, Hyzaar est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain en petites quantités. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses peuvent provoquer une diurèse intense et empêcher la sécrétion lactée. L'utilisation de Hyzaar pendant l'allaitement est déconseillée. Si Hyzaar est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être les plus faibles possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines doivent être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe d'organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (⩽ 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans les essais cliniques menés avec le losartan et l'hydrochlorothiazide, aucun effet indésirable spécifique à cette association n'a été observé. Les effets indésirables ont été limités à ceux décrits précédemment avec le losartan potassique et/ou l'hydrochlorothiazide.
Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament et rapporté avec une fréquence supérieure au placebo chez au moins 1 % des patients traités par losartan et hydrochlorothiazide.
En plus de ces effets, les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament sont les suivants :

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	Hépatite	Rare
Investigations	Hyperkaliémie, augmentation des ALAT	Rare

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan/hydrochlorothiazide. Ce sont les suivants :
Losartan :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le losartan dans les études cliniques et depuis la mise sur le marché :

Classe de système d'organe	
Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse	Peu fréquent
Thrombopénie	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	
Hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angor, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges, acouphènes	Peu fréquent
Affections oculaires	
Vision trouble, sensation de brûlure/de picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspepsie	Fréquent
Constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements, constipation opiniâtre	Peu fréquent
Pancréatite	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie, fatigue, douleur thoracique	Fréquent
Œdème du visage, œdème, fièvre	Peu fréquent
Syndrome pseudogrippal, malaise	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Anomalies de la fonction hépatique	Fréquence indéterminée
Affection du système immunitaire	
Hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ; certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris les IEC	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie, goutte	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires, douleur lombaire, douleur de la jambe, myalgies	Fréquent
Douleur du bras, gonflement des articulations, douleur du genou, douleur musculosquelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire	Peu fréquent
Rhabdomyolyse	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Céphalées, étourdissements	Fréquent
Nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Atteinte rénale, insuffisance rénale	Fréquent
Nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	
Baisse de la libido, troubles de l'érection/impuissance	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, infections des voies respiratoires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus	Fréquent
Gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Vascularite	Peu fréquent
Investigations	
Hyperkaliémie, légère baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie	Fréquent
Légère élévation de l'urémie et de la créatinine sérique	Peu fréquent
Élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine	Très rare
Hyponatrémie	Fréquence indéterminée

Hydrochlorothiazide :

Classe de système d'organe	
Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Réaction anaphylactique	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Affections oculaires	
Vision trouble transitoire, xanthopsie	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre, étourdissements	Peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage par Hyzaar n'est disponible. Le traitement est symptomatique. Le traitement par Hyzaar doit être interrompu et le patient doit être placé sous surveillance étroite. Les mesures suggérées comprennent l'induction de vomissements si l'ingestion est récente et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique, du coma hépatique et de l'hypotension à l'aide des procédures établies.

Losartan :
Les données relatives à un surdosage chez l'homme sont limitées. Les symptômes les plus probables d'un surdosage sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut survenir en réponse à une stimulation du système nerveux parasympathique (vagal). Si une hypotension symptomatique apparaît, un traitement approprié sera initié.
Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide :
Les signes et symptômes les plus fréquents sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation dues à une diurèse excessive. Si le patient a pris également des digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.
Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques (code ATC : C09DA01).

Losartan/hydrochlorothiazide :
Il a été démontré que les composants d'Hyzaar ont des effets hypotenseurs additifs, induisant une diminution de la pression artérielle plus importante que chaque composant seul. Cet effet est probablement dû aux actions complémentaires des deux composants. De plus, du fait de son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, diminue le taux de potassium sérique et augmente le taux d'angiotensine II. Le losartan inhibe tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II et, par l'inhibition de l'aldostérone, pourrait avoir tendance à atténuer la perte de potassium associée au diurétique.
Le losartan possède un effet uricosurique léger et transitoire. L'hydrochlorothiazide induit des augmentations légères de l'acide urique ; l'association de losartan et d'hydrochlorothiazide tend à atténuer l'hyperuricémie induite par les diurétiques.
L'effet antihypertenseur d'Hyzaar se maintient sur 24 heures. Dans les études cliniques d'une durée d'au moins de 1 an, l'effet antihypertenseur a été maintenu tout au long du traitement. Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, l'administration d'Hyzaar n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque. Dans les études cliniques, l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg a entraîné une baisse de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet en position assise de 13,2 mmHg en moyenne après 12 semaines de traitement.
Hyzaar est efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, chez les patients noirs et chez les autres patients, et chez les patients jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés (plus de 65 ans), et est efficace à tous les niveaux d'hypertension.

Losartan :
Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1).
L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.
Le losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT1. In vitro et in vivo, le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif (E-3174) inhibent tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II, quelle que soit les sources ou les voies de synthèse.
Le losartan n'a pas d'effet agoniste ou inhibiteur sur d'autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Il n'y a donc pas d'augmentation des effets indésirables induits par la bradykinine.
Lors de l'administration de losartan, la suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de l'aldostérone plasmatique sont maintenues, ce qui indique une inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs normales dans les 3 jours.
Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs AT1 que pour les récepteurs AT2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.
Dans une étude destinée à évaluer spécifiquement l'incidence de la toux chez les patients traités par losartan et chez ceux traités par IEC, celle-ci était comparable chez les patients traités par losartan ou hydrochlorothiazide et était significativement inférieure à celle des patients traités par IEC. De plus, dans une analyse globale de 16 essais cliniques en double aveugle chez 4131 patients, l'incidence de la toux rapportée spontanément était comparable chez les patients traités par le losartan (3,1 %) et chez ceux traités par placebo (2,6 %) ou hydrochlorothiazide (4,1 %), alors que l'incidence de la toux chez les patients traités par IEC était de 8,8 %.
Chez les patients hypertendus non diabétiques présentant une protéinurie, l'administration de losartan potassique réduit significativement la protéinurie et la fraction excrétée d'albumine et d'IgG. Le losartan maintient le débit de filtration glomérulaire et réduit la fraction de filtration. En général, le losartan induit une diminution de l'uricémie (habituellement < 0,4 mg/dl) qui se maintient en cas de traitement au long cours.
Le losartan n'a pas d'effet sur les réflexes automatiques et n'a pas d'effet prolongé sur la noradrénaline plasmatique.
Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche, des doses de 25 mg et 50 mg de losartan ont eu des effets hémodynamiques et neurohormonaux positifs caractérisés par une augmentation de l'indice cardiaque et des diminutions de la pression capillaire pulmonaire, de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle systémique moyenne et de la fréquence cardiaque et par une réduction des taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline respectivement. La survenue d'hypotension a été dose-dépendante chez ces patients insuffisants cardiaques.

Études dans l'hypertension :
Dans les études cliniques contrôlées, le losartan administré en une prise par jour chez des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures tensionnelles effectuées 24 heures après la prise versus 5 à 6 heures après la prise ont montré une diminution de la pression artérielle sur 24 heures ; le rythme diurne naturel a été maintenu. La diminution de la pression artérielle à la fin de l'intervalle séparant deux prises a été de 70 % à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.
Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation subite de la pression artérielle (effet rebond). Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, le losartan n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.
L'efficacité du losartan est comparable chez l'homme et la femme ainsi que chez les patients hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et âgés.

Étude LIFE :
L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique.
Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour.
Si l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exception des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants ont été ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif tensionnel.
La durée moyenne de suivi a été de 4,8 ans.
Le critère d'évaluation principal était un critère composite de morbimortalité cardiovasculaire, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La pression artérielle a été abaissée significativement à des niveaux similaires dans les 2 groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % (p = 0,021 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère composite principal.
Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol (p = 0,001 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63-0,89). L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes.

Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les diurétiques thiazidiques agissent sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes, en augmentant directement l'excrétion du sodium et du chlore en quantités à peu près égales. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, accroît l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone et, par voie de conséquence, augmente la perte de potassium urinaire et de bicarbonate, et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est médié par l'angiotensine II et donc, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un diurétique thiazidique tend à inverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.
Après administration orale, la diurèse commence dans les 2 heures suivant la prise, elle est maximale après 4 heures environ et elle dure de 6 à 12 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant une durée allant jusqu'à 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Losartan :
Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement. La courbe des concentrations plasmatiques du losartan n'est pas modifiée de façon cliniquement significative lorsque le médicament est administré avec un repas normal.

Distribution :
Losartan :
Le losartan et son métabolite actif sont liés à 99 % au moins aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres. Les études chez le rat indiquent que le losartan ne traverse que peu ou pas la barrière hémato-encéphalique.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique ; il est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme :
Losartan :
Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan marqué au ^{14}C, la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée essentiellement au losartan et à son métabolite actif. Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des sujets étudiés.
En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés, notamment deux métabolites majeurs résultant de l'hydroxylation de la chaîne latérale butyle et un métabolite mineur, un N-2 tétrazole-glucuronide.

Élimination :
Losartan :
Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/min et 50 ml/min. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/min et 26 ml/min. Après administration orale, 4 % environ de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 6 % environ sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan allant jusqu'à 200 mg.
Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de façon poly-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 2 heures et de 6 à 9 heures, respectivement. En cas d'administration d'une dose de 100 mg en une prise par jour, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de façon significative dans le plasma.
Le losartan et ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et urinaire. Chez l'homme, après administration d'une dose orale de losartan marqué au ^{14}C, environ 35 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 58 % dans les fèces.
Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par voie rénale. Le suivi des concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures montre que la demi-vie plasmatique varie de 5,6 heures à 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures.

Populations de patients particulières :
Losartan/hydrochlorothiazide :
Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif et l'absorption de l'hydrochlorothiazide chez les patients hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des patients hypertendus plus jeunes.
Losartan :
Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif ont été 5 et 1,7 fois plus élevées respectivement que chez le jeune volontaire de sexe masculin.
Des études pharmacocinétiques ont montré que l'ASC du losartan chez les sujets sains de sexe masculin n'est pas différente qu'ils soient japonais ou non. Cependant, l'ASC du métabolite acide carboxylique (E-3174) semble être différente entre les deux groupes, avec une exposition 1,5 fois environ plus élevée chez les sujets japonais comparés aux non-japonais. La significativité clinique de ces résultats n'est pas connue. Ni le losartan, ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de génotoxicité et de potentiel cancérigène. Le potentiel toxique de l'association losartan/hydrochlorothiazide a été évalué dans des études de toxicité chronique d'une durée pouvant atteindre 6 mois chez le rat et le chien après administration orale et les changements observés avec l'association étaient principalement dus au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide entraîne une diminution des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urémie, une diminution du poids cardiaque (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Il n'y a pas de preuve de la tératogénicité chez le rat ou le lapin traité par l'association losartan/hydrochlorothiazide. La toxicité fœtale chez le rat, mise en évidence par une faible augmentation de côtes surnuméraires dans la génération F1, a été observée lorsque les femelles étaient traitées avant et pendant la gestation. Comme il a été observé dans les études avec le losartan seul, les effets indésirables fœtaux et néonataux, incluant toxicité rénale et mort fœtale, sont intervenus lorsque les rates enceintes étaient traitées par l'association losartan/hydrochlorothiazide à la fin de la gestation et/ou pendant l'allaitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933852078 (1995, RCP rév 16.05.14) 28 cp.
3400937144674 (2005, RCP rév 16.05.14) 90 cp.
Prix : 5,93 € (28 comprimés).
18,91 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

IBUFETUM ®
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel à 5 % : Tube de 60 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Ibuprofène (DCI) .... 5 g
Excipients : hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, éthanol à 96 %, huile essentielle de Lavandin, eau purifiée.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
Voie locale.
POSOLOGIE :
1 application, 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Appliquer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.
Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- A partir du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie à l'ibuprofène et aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Le port de gants par le masseur kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour l'ibuprofène per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à :
  - une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6e mois.
ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Effets indésirables liés à la voie d'administration: réactions cutanées locales d'hypersensibilité de type prurit ou érythème localisé.
- Réactions d'hypersensibilité :
  - dermatologiques ;
  - respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications) ;
  - générales : réactions de type anaphylactique.
- Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité du gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.
L'application de trop fortes doses peut entraîner l'exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique (M : muscle et squelette).
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.
Sous forme de gel pour application cutanée, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La biodisponibilité relative du gel à 5 % d'ibuprofène par rapport à une administration orale est de 5 à 7,4 %.

DP INCOMPATIBILITÉS
Aucune incompatibilité connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935528988 (2000, RCP rév 19.06.15).
Prix : 1,83 € (1 tube 60 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

IBUPRADOLL ® 400 mg capsule molle
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 400 mg (translucide, de couleur rose-rouge (rouge carmin) et de forme ovale (approximativement 15 x 10 mm)) *:* Boîte de 10, sous plaquettes.

COMPOSITION *p capsule*

Ibuprofène .... 400 mg
Excipients : macrogol 600, hydroxyde potassium 85 % (E525), gélatine, eau purifiée, sorbitol liquide, partiellement déshydraté (E420), rouge carmin 43 % (E120).
Excipient à effet notoire : sorbitol (E420).

DC INDICATIONS
Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : l'ibuprofène.
Il est indiqué, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans (à partir de 40 kg), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :
- maux de tête,
- états grippaux,
- douleurs dentaires,
- courbatures,
- règles douloureuses.

Il est indiqué, chez l'adulte, dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura après au moins un avis médical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Ce produit est destiné uniquement à des traitements par voie orale et de courte durée.
Affections douloureuses et/ou fébriles :
CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT DE PLUS DE 12 ANS (A PARTIR DE 40 KG).
La dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.
Les adultes doivent consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si le traitement doit être poursuivi pendant plus de 4 jours en cas de douleur et 3 jours en cas de fièvre.
Chez les adolescents (à partir de 12 ans), si le traitement doit être poursuivi pendant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent, il faut consulter un médecin.
La dose recommandée est de 200 mg à 400 mg d'ibuprofène par prise jusqu'à 3 fois par jour si besoin. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser la dose de 1 200 mg par jour.
Migraine :
CHEZ L'ADULTE.
1 capsule à 400 mg à prendre le plus tôt possible, dès le début de la crise de migraine.
Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.
Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 prises.
La durée de traitement ne devra pas dépasser 3 jours.
Sujets âgés :
Chez le sujet âgé, aucune adaptation particulière de la dose n'est nécessaire, mais une attention particulière est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisant rénal ou hépatique :
Il n'y a pas à diminuer la dose chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale ou hépatique mais une attention particulière est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mode d'administration :
Avaler la capsule molle, sans la croquer, avec un grand verre d'eau.
La capsule peut être prise pendant ou en dehors des repas.
La prise pendant ou juste après les repas peut retarder le délai d'action. Cependant la prise pendant les repas améliore la tolérance du produit et réduit la probabilité des problèmes gastro-intestinaux.
Les effets indésirables peuvent être minimisés par l'utilisation de la dose minimale efficace sur la plus courte durée de traitement nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en section Composition,
- Patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, asthme, rhinite, œdème de Quincke ou urticaire) associée à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrents (au moins 2 épisodes distincts et objectivés d'ulcération ou de saignement),
- Antécédents de saignement ou de perforation gastro-intestinale au cours d'un précédent traitement par AINS,
- Trouble de la coagulation et de l'hématopoïèse,
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV) (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi),
- Au cours du dernier trimestre de la grossesse car il y a un risque de fermeture prématurée du canal artériel avec persistance possible d'hypertension artérielle pulmonaire. Le début du travail peut être retardé et sa durée allongée avec une augmentation du risque de saignement chez la mère et le nouveau-né (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement),

La quantité d'ibuprofène présente dans une capsule d'IBUPRADOLL 400 mg, capsule molle ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans (< 40 kg).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde spéciales :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).
Population pédiatrique :
Risque d'atteinte rénale chez les enfants et adolescents déshydratés.
Sujets âgés :
Fréquence plus élevée d'effets indésirables avec les AINS dans cette population, en particulier des hémorragies et de perforations gastro-intestinales pouvant être fatales (cf Effets indésirables).
Affections respiratoires :
Le bronchospasme peut être exacerbé chez les patients ayant des antécédents ou souffrant d'asthme ou d'allergie. Une attention particulière est recommandée chez les patients souffrant de rhume des foins, de polypose nasale ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive car il existe un risque plus important de réaction allergique chez ces patients.
Autres AINS :
L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, doit être évitée (cf Interactions).
Lupus érythémateux disséminé et connectivite mixte :
Risque augmenté de méningite aseptique (cf Effets indésirables).
Affections du rein et des voies urinaires :
Une atteinte rénale car la fonction rénale peut se dégrader (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez les patients à risque comme par exemple les patients avec une insuffisance rénale et cardiaque traités par des diurétiques ou au cours d'un épisode de déshydratation quelle qu'en soit l'étiologie.
D'une manière générale, la prise régulière d'antalgiques, en particulier d'associations de plusieurs antalgiques, peut conduire à des lésions rénales durables avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).
Ce risque peut être augmenté en cas d'effort physique associé à une perte de sel et une déshydratation. En conséquence, les prises régulières doivent être évitées.
Affections hépatobiliaires :
Dysfonctionnement hépatique (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Un contrôle de la numération formule sanguine et une surveillance régulière des fonctions rénales et hépatiques sont recommandés en cas d'administration prolongée. Il convient d'arrêter le traitement avec Ibuprofène si une dégradation de la fonction hépatique survient pendant son administration. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
Le contrôle occasionnel de la glycémie est également recommandé.
Affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
La prudence est recommandée (à discuter avec le médecin ou le pharmacien) avant de commencer le traitement pour les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle et/ou d'insuffisance cardiaque car des cas de rétention hydro sodée, d'hypertension artérielle et d'œdème ont été rapportés lors des traitements avec des AINS.
Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par exemple $\leqslant$ 1 200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels.
Les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique, et/ou une maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après mûre réflexion et les fortes doses (2 400 mg/jour) doivent être évitées.
Une attention particulière doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires (par exemple : hypertension, hyperlipidémie, diabète ou tabagisme) en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.
Fertilité de la femme :
Il a été prouvé que les médicaments inhibant la synthèse de la cyclooxygénase/la prostaglandine peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Cet effet est réversible dès l'arrêt du traitement. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir un enfant ou en cours d'investigation pour une infertilité, l'arrêt d'ibuprofène doit être envisagé.
Affections gastro-intestinales :
Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, quelle que soit la durée du traitement, avec ou sans symptôme d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus important avec des doses élevées d'AINS chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complications à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinales survenant chez un patient recevant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté.
Affections de la peau :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. L'ibuprofène devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Autres remarques :
L'utilisation prolongée d'antalgiques pour des maux de tête peut les aggraver. Si cette situation se produisait ou était suspectée, il faudra demander un avis médical et arrêter le traitement. Le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux devra être suspecté chez les patients qui ont des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause) de l'utilisation régulière d'antalgiques pour les céphalées.
En cas de consommation concomitante d'alcool, les effets indésirables de l'ibuprofène peuvent être accrus, notamment ceux qui concernent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central.

L'ibuprofène peut masquer les symptômes d'une infection (fièvre, douleur et gonflement).

Excipients :

IBUPRADOLL 400 mg, capsule molle, contient du sorbitol. Les patients souffrant d'une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

IBUPRADOLL 400 mg, capsule molle, contient 32 mg de potassium par capsule.

DC INTERACTIONS

L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, augmente le risque d'effets indésirables.

L'ibuprofène (comme les autres AINS) ne doit pas être utilisé en association avec :

+ Acide acétylsalicylique :

L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et d'ibuprofène n'est généralement pas recommandée en raison de la possibilité d'augmentation des effets indésirables.

Les données expérimentales montrent que l'ibuprofène peut inhiber par compétition l'effet à faible dose de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation des plaquettes lorsqu'ils sont administrés en association. Bien qu'il existe des incertitudes quant à leur extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme régulière d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme susceptible de survenir lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).

+ Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 :

L'utilisation concomitante de 2 ou plus de 2 AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables et doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution en association avec :

+ Glucocorticoïdes :

Peut augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Anti-hypertenseurs et Diurétiques :

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs.

Chez certains patients dont la fonction rénale est détériorée (par exemple chez les patients déshydratés ou les personnes âgées dont la fonction rénale est détériorée) l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'un bêtabloquant ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'inhibiteurs de la cyclooxygénase peut détériorer la fonction rénale, jusqu'à provoquer une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Par conséquent, l'association avec ces médicaments devra être faite avec prudence, notamment chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale doit être surveillée après l'initiation du traitement, puis régulièrement par la suite. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.

+ Diurétiques épargneurs de potassium :

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'un diurétique épargneur de potassium peut entraîner une hyperkaliémie (une vérification du potassium sérique est recommandée).

+ Anticoagulants oraux :

Les AINS peuvent majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Peut majorer le risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Glycosides cardiaques (digitaliques) :

Les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque, réduire le taux de filtration glomérulaire et augmenter le taux de glycosides dans le sang.

+ Lithium :

Un risque potentiel d'augmentation de la lithémie a été montré.

+ Méthotrexate :

Un risque potentiel d'augmentation du taux de méthotrexate dans le sang a été montré ainsi qu'une augmentation de sa toxicité notamment hématologique.

+ Baclofène :

Des données cliniques montrent que les AINS peuvent augmenter la concentration plasmatique du baclofène.

+ Ciclosporine :

Augmentation du risque de néphrotoxicité.

+ Mifepristone :

Les AINS ne doivent pas être pris pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifepristone car ils peuvent réduire l'effet de la mifepristone.

+ Tacrolimus :

Augmentation possible du risque de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec le tacrolimus.

+ Zidovudine :

Augmentation de risque de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec la zidovudine. Une augmentation du risque d'hémarthroses et d'hématome a été montrée chez des hémophiles VIH+ recevant un traitement par zidovudine et ibuprofène.

+ Antibiotiques quinolones :

Les données chez l'animal montrent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées à la prise des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque plus élevé de convulsions.

+ Sulphonylurées (sulfamides hypoglycémiants) :

Les recherches cliniques ont montré des interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulphonylurées). Bien que les interactions entre ibuprofène et sulphonylurées n'aient pas été décrites à ce jour, un contrôle de la glycémie est recommandé en cas de prise concomitante.

+ Probénécide et sulfinpyrazone :

Les médicaments contenant du probénécide ou du sulfinpyrazone peuvent retarder l'élimination de l'ibuprofène.

+ Aminoglycosides (aminosides) :

L'ibuprofène peut diminuer la clairance des aminoglycosides, leur association peut augmenter le risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

+ Pémétrexed :

Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets indésirables sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données tirées des études épidémiologiques évoquent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis après la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque passe de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Il semble que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une perte accrue avant et après l'implantation ainsi qu'une mortalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation des incidences de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Au cours du premier et du second trimestre de la grossesse, l'ibuprofène ne doit pas être administré, sauf nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé chez une femme qui désire une grossesse, ou pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, la dose devra rester aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- Le fœtus à :
  - une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel, hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - une atteinte fonctionnelle rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydramnios.
- La mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
  - un allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire susceptible de survenir même à de très faibles doses ;
  - une inhibition des contractions utérines retardant ou allongeant la durée du travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (cf Contre-indications).

Allaitement :

Dans un nombre limité d'études, l'ibuprofène était présent à de très faibles concentrations dans le lait maternel et un effet nocif sur l'enfant allaité est peu probable.

Fertilité :

Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase/la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité de la femme en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Non attendus aux doses et à la durée de traitement recommandées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant résume les effets indésirables de l'ibuprofène, divisés en groupes selon la terminologie MedDRA et selon leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10.000 à < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

La liste suivante d'effets indésirables ne concerne que l'utilisation de l'ibuprofène aux doses OTC et avec une courte durée de traitement.

En cas de traitement chronique, d'autres effets indésirables peuvent apparaître.

Les effets indésirables les plus souvent observés sont de nature gastro-intestinale. Les effets indésirables sont généralement dose-dépendants, en particulier le risque de survenue d'hémorragies gastro-intestinales est dépendant du dosage et de la durée du traitement.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, ulcères superficiels de la bouche, symptômes pseudo-grippaux, fatigue sévère, saignements inexpliqués et ecchymoses.
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité(1) consistant en : urticaire, prurit
Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévères. Les symptômes pourraient être : gonflement du visage, de la langue et larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, angio-œdème ou choc sévère).
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques des voies respiratoires incluant asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée.
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Très rare	Méningite aseptique(2)
Affections auriculaires et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Déficience auditive
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque et œdème
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie et nausées
Rare	Diarrhées, flatulences, constipation et vomissements
Très rare	Ulcère peptique, perforation ou hémorragie gastro-intestinales, méléna, hématémèse, parfois fatales, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Gastrite et stomatite ulcératives.
Fréquence indéterminée	Exacerbation d'une recto-colite hémorragique ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Diverses éruptions cutanées
Très rare	Des réactions cutanées sévères comme des réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et syndrome de Lyell peuvent survenir.
Affections rénales et urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale aiguë, nécrose papillaire, en particulier en cas de traitement au long cours, associée à une hyperurémie et à des œdèmes.
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale
Investigations	
Très rare	Taux d'hémoglobine diminué

Des études cliniques suggèrent que la prise d'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(1) Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées et peuvent se présenter sous forme de :

a) réactions allergiques non spécifiques et anaphylaxie.

b) de réactions allergiques respiratoires (i.e. : asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée).

c) affections diverses de la peau incluant des éruptions cutanées de différents types (i.e. : prurit, urticaire, purpura, œdème de Quincke et plus rarement des dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris nécrolyse épidermique et érythème polymorphe)).

(2) Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique médicamenteuse n'est pas entièrement compris. Cependant, les données disponibles sur les méningites aseptiques liées aux AINS pointent vers une réaction d'hypersensibilité (en raison d'un lien de causalité entre la prise du médicament, et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament).

Fait à noter, des cas isolés de symptômes de méningite aseptique (tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation) ont été observés pendant le traitement à base d'ibuprofène, chez les patients souffrant de troubles auto-immuns (tels que : lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez les enfants, une ingestion de plus de 400 mg/kg peut entraîner des symptômes de surdosage.

Chez les adultes, l'effet dose-réponse est moins bien défini. La demi-vie en cas de surdosage est de 1,5 à 3 heures.

Symptômes de surdosage :

La plupart des patients qui ont ingéré des quantités importantes d'AINS développeront des nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou plus rarement des diarrhées. Des acouphènes, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles. En cas d'intoxication plus grave, la toxicité se manifeste au niveau du système nerveux central par une somnolence, parfois une excitation, une désorientation ou un coma. Le patient peut parfois avoir des convulsions. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut apparaître et l'INR/temps de prothrombine peut être allongé probablement en raison d'une interférence avec le mécanisme d'action des facteurs de la coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

Conduite à tenir :

La prise en charge doit être symptomatique et supportive et inclut une ventilation et un suivi des fonctions cardiaques et des fonctions vitales jusqu'à normalisation.

Dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, on pourra procéder à l'administration de charbon actif. Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées par injection intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. L'asthme sera pris en charge par des bronchodilatateurs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : dérivé de l'acide propionique, code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide propionique qui a démontré son efficacité par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez l'homme, l'ibuprofène diminue les douleurs, l'inflammation et la fièvre. De plus, l'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation des plaquettes.

Des preuves cliniques montrent que 400 mg d'ibuprofène peuvent soulager la douleur pendant 8 heures.

Les données expérimentales montrent que l'ibuprofène peut, par compétition, inhiber l'effet à faible dose de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation des plaquettes lorsqu'ils sont administrés en association. Certaines études pharmacodynamiques montrent qu'après la prise d'une dose unique d'ibuprofène à 400 mg dans les 8 h précédant ou dans les 30 min suivant la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, une réduction de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire a été observée. Bien qu'il existe des incertitudes quant à leur extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme régulière d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur à faible dose de l'acide acétylsalicylique ne peut être exclue.

Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme susceptible de survenir lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'ibuprofène est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. L'ibuprofène est largement lié aux protéines plasmatiques.

IBUPRADOLL 400 mg contient de l'ibuprofène dissout dans un solvant hydrophile dans une enveloppe en gélatine. Après ingestion, l'enveloppe de gélatine se désintègre dans le suc gastrique et libère l'ibuprofène solubilisé pour une absorption immédiate. A jeun, le pic plasmatique médian est atteint 30 minutes environ après administration.

Le pic plasmatique médian pour l'ibuprofène en comprimé est atteint 1 à 2 heures environ après administration. Une comparaison directe entre l'ibuprofène en comprimé et l'ibuprofène en capsule molle montre que le pic plasmatique médian est atteint deux fois plus rapidement avec la capsule molle (32,5 min) qu'avec le comprimé (90 min).

Si le traitement est pris pendant le repas, les niveaux du pic plasmatique peuvent être retardés.

L'ibuprofène est métabolisé par le foie en deux métabolites principaux avec une première élimination via le rein sous forme inchangée ou conjuguée, avec une quantité négligeable d'ibuprofène inchangé.

L'élimination par le rein est à la fois rapide et complète. La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé.

Dans un nombre limité d'études, l'ibuprofène est présent dans le lait maternel à de très faibles concentrations.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ce médicament doit être conservé dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400928028150 (2016).

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

Site web : www.sanofi.fr

IBUPRADOLL ® 400 mg comprimé pelliculé

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (blanc à jaune pâle portant l'inscription « 400 » sur une face) *:* Boîte de 12, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Ibuprofène .... 400 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type C), acide stéarique, talc, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), siméticone émulsion SE 4.

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : l'ibuprofène.

Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :

- maux de tête ;
- états grippaux ;
- douleurs dentaires ;
- courbatures ;
- règles douloureuses ;

Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura après au moins un avis médical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Mode d'administration :

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Posologie :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 30 KG (ENVIRON 11-12 ANS).

Affections douloureuses et/ou fébriles :

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (1 200 mg par jour).

Sujets âgés : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le comprimé dosé à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intenses ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg d'ibuprofène.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Migraine :

1 comprimé à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.

Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.

Durée du traitement :

Affections douloureuses et/ou fébriles :

Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

Migraine :

La durée de traitement ne devra pas dépasser 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit ;
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique ;
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution ;
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- lupus érythémateux disséminé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

L'utilisation concomitante d'IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Le diagnostic et le suivi de la crise de migraine chez l'enfant nécessitent un avis médical.

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (⩽ 1 200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée :

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

Précautions d'emploi :

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations déconseillées :

(cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Autres AINS :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium :

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) :

Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Ciclosporine, tacrolimus :

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) :

Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.

+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) :

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Déférasirox :
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) :
Augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Aspect malformatif : 1er trimestre :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal : 2ème et 3ème trimestres :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestres expose à :
- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde audelà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Allaitement :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Effets gastro-intestinaux :
Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
Réactions d'hypersensibilité :
- dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique ;
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications) ;
- générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Effets cutanés :
Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Effets sur le système nerveux central :
L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.
Autres :
- quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés ;
- oligurie, insuffisance rénale ;
- la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- hépatiques : rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite ;
- hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres analgésiques et antipyrétiques, Code ATC : N02B.
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique ;
- propriété antipyrétique ;
- propriété anti-inflammatoire ;
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude a montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 80 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.
Absorption :
La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (C_{max} 30,3 ± 4,7 µg/ml pour la dose de 400 mg).
L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.
Distribution :
L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.
Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.
Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.
Métabolisme :
L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.
Excrétion :
L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930065365 (2016).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Site web : www.sanofi.fr

IBUPRADOLL ® 200 mg capsule molle
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 200 mg (translucide, de couleur rose (rouge carmin) et de forme ovale (approximativement 13 x 8 mm)) *:* Boîte de 24, sous plaquettes.

COMPOSITION *p capsule*
Ibuprofène .... 200 mg
Excipients : macrogol 600, hydroxyde potassium 85 % (E525), gélatine, eau purifiée, sorbitol liquide (partiellement déshydraté (E420)), rouge carmin 43 % (E120).
Excipient à effet notoire : sorbitol (E420).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : l'ibuprofène.
Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :
- maux de tête,
- états grippaux,
- douleurs dentaires,
- courbatures,
- règles douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Ce produit est destiné uniquement à des traitements par voie orale et de courte durée.
Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans (à partir de 40 kg) :
La dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.
Les adultes doivent consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si le traitement doit être poursuivi pendant plus de 4 jours en cas de douleur et 3 jours en cas de fièvre.
Chez les adolescents (à partir de 12 ans), si le traitement doit être poursuivi pendant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent, il faut consulter un médecin.
La dose recommandée est de 200 mg à 400 mg d'ibuprofène par prise jusqu'à 3 fois par jour si besoin.
Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.
Dans tous les cas, ne pas dépasser la dose de 1 200 mg par jour.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant de plus de 6 ans (Poids ⩽ 39 kg) :
La quantité d'ibuprofène présente dans une capsule d'IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle est recommandée chez les enfants de 6 à 12 ans.
IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle doit être utilisé uniquement chez l'enfant d'au moins 20 kg.
La dose maximale est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises espacées de 6 à 8 heures.
La dose maximale recommandée par jour soit 30 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.
Pour IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle, les recommandations suivantes doivent être appliquées chez l'enfant :

Poids	Dose par prise en nombre de capsules	Dose maximale par jour en nombre de capsules
Enfants 20 kg – 29 kg	1 capsule d'IBUPRADOLL 200 mg (ibuprofène 200 mg)	3 (équivalent à 600 mg d'ibuprofène)
Enfants 30 kg – 39 kg	1 capsule d'IBUPRADOLL 200 mg (ibuprofène 200 mg)	4 (équivalent à 800 mg d'ibuprofène)

Chez l'enfant à partir de 6 ans, si ce traitement doit être poursuivi pendant plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il faut consulter un médecin.
Chez l'enfant de moins de 6 ans (Poids < 20 kg) :
La quantité d'ibuprofène présente dans une capsule d'IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans (Poids < 20 kg).
Sujets âgés :
Chez le sujet âgé, aucune adaptation particulière de la dose n'est nécessaire, mais une attention particulière est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisant rénal ou hépatique :
Il n'y a pas à diminuer la dose chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale ou hépatique mais une attention particulière est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mode d'administration :
Avaler la capsule molle, sans la croquer, avec un grand verre d'eau.
La capsule peut être prise pendant ou en dehors des repas.
La prise pendant ou juste après les repas peut retarder le délai d'action. Cependant la prise pendant les repas améliore la tolérance du produit et réduit la probabilité des problèmes gastro-intestinaux.
Les effets indésirables peuvent être minimisés par l'utilisation de la dose minimale efficace sur la plus courte durée de traitement nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en section Composition,
- Patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, asthme, rhinite, œdème de Quincke ou urticaire) associée à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrents (au moins 2 épisodes distincts et objectivés d'ulcération ou de saignement),
- Antécédents de saignement ou de perforation gastro-intestinale au cours d'un précédent traitement par AINS,
- Trouble de la coagulation et de l'hématopoïèse,
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV) (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi),
- Au cours du dernier trimestre de la grossesse car il y a un risque de fermeture prématurée du canal artériel avec persistance possible d'hypertension artérielle pulmonaire. Le début du travail peut être retardé et sa durée allongée avec une augmentation du risque de saignement chez la mère et le nouveau-né (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement),

La quantité d'ibuprofène présente dans une capsule d'IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans (< 20 kg).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).
Population pédiatrique :
Risque d'atteinte rénale chez les enfants et adolescents déshydratés.
Sujets âgés :
Fréquence plus élevée d'effets indésirables avec les AINS dans cette population, en particulier des hémorragies et de perforations gastro-intestinales pouvant être fatales (cf Effets indésirables).
Affections respiratoires :
Le bronchospasme peut être exacerbé chez les patients ayant des antécédents ou souffrant d'asthme ou d'allergie. Une attention particulière est recommandée chez les patients souffrant de rhume des foins, de polypose nasale ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive car il existe un risque plus important de réaction allergique chez ces patients.
Autres AINS :
L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, doit être évitée (cf Interactions).
Lupus érythémateux disséminé et connectivite mixte :
Risque augmenté de méningite aseptique (cf Effets indésirables).
Affections du rein et des voies urinaires :
Une atteinte rénale car la fonction rénale peut se dégrader (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez les patients à risque comme par exemple les patients avec une insuffisance rénale et cardiaque traités par des diurétiques ou au cours d'un épisode de déshydratation quelle qu'en soit l'étiologie.
D'une manière générale, la prise régulière d'antalgiques, en particulier d'associations de plusieurs antalgiques, peut conduire à des lésions rénales durables avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).
Ce risque peut être augmenté en cas d'effort physique associé à une perte de sel et une déshydratation. En conséquence, les prises régulières doivent être évitées.
Affections hépatobiliaires :
Dysfonctionnement hépatique (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Un contrôle de la numération formule sanguine et une surveillance régulière des fonctions rénales et hépatiques sont recommandés en cas d'administration pro-

longée. Il convient d'arrêter le traitement par ibuprofène si une dégradation de la fonction hépatique survient pendant son administration. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Le contrôle occasionnel de la glycémie est également recommandé.

Affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
La prudence est recommandée (à discuter avec le médecin ou le pharmacien) avant de commencer le traitement pour les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle et/ou d'insuffisance cardiaque car des cas de rétention hydro sodée, d'hypertension artérielle et d'œdème ont été rapportés lors des traitements avec des AINS.
Des études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par exemple ⩽ 1 200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels.
Les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique, et/ou une maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après mûre réflexion et les fortes doses (2 400 mg/jour) doivent être évitées.
Une attention particulière doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires (par exemple : hypertension, hyperlipidémie, diabète ou tabagisme) en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

Fertilité de la femme :
Il a été prouvé que les médicaments inhibant la synthèse de la cyclooxygénase/la prostaglandine peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Cet effet est réversible dès l'arrêt du traitement. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir un enfant ou en cours d'investigation pour une infertilité, l'arrêt d'ibuprofène doit être envisagé.

Affections gastro-intestinales :
Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, quelle que soit la durée du traitement, avec ou sans symptôme d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus important avec des doses élevées d'AINS chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complications à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinales survenant chez un patient recevant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté.

Affections de la peau :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. L'ibuprofène devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Autres remarques :
L'utilisation prolongée d'antalgiques pour des maux de tête peut les aggraver. Si cette situation se produisait ou était suspectée, il faudra demander un avis médical et arrêter le traitement. Le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux devra être suspecté chez les patients qui ont des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause) de l'utilisation régulière d'antalgiques pour les céphalées.
En cas de consommation concomitante d'alcool, les effets indésirables de l'ibuprofène peuvent être accrus, notamment ceux qui concernent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central.
L'ibuprofène peut masquer les symptômes d'une infection (fièvre, douleur et gonflement).

Excipients :
IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle contient du sorbitol. Les patients souffrant d'une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.
IBUPRADOLL 200 mg, capsule molle contient 16 mg de potassium par capsule.

DC INTERACTIONS

L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 augmente le risque d'effets indésirables.

L'Ibuprofène (comme les autres AINS) ne doit pas être utilisé en association avec :

+ Acide acétylsalicylique :
L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et d'ibuprofène n'est généralement pas recommandée en raison de la possibilité d'augmentation des effets indésirables.
Les données expérimentales montrent que l'ibuprofène peut inhiber par compétition l'effet à faible dose de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation des plaquettes lorsqu'ils sont administrés en association. Bien qu'il existe des incertitudes quant à leur extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme régulière d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme susceptible de survenir lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).

+ Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 :
L'utilisation concomitante de 2 ou plus de 2 AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables et doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'Ibuprofène doit être utilisé avec précaution en association avec :

+ Glucocorticoïdes :
Peut augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Anti-hypertenseurs et Diurétiques :
Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs.
Chez certains patients dont la fonction rénale est détériorée (par exemple chez les patients déshydratés ou les personnes âgées dont la fonction rénale est détériorée) l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'un bêtabloquant ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'inhibiteurs de la cyclooxygénase peut détériorer la fonction rénale, jusqu'à provoquer une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Par conséquent, l'association avec ces médicaments devra être faite avec prudence, notamment chez les sujets âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale doit être surveillée après l'initiation du traitement, puis régulièrement par la suite. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.

+ Diurétiques épargneurs de potassium :
L'administration concomitante d'Ibuprofène et d'un diurétique épargneur de potassium peut entraîner une hyperkaliémie (une vérification du potassium sérique est recommandée).

+ Anticoagulants oraux :
Les AINS peuvent majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :
Peut majorer le risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Glycosides cardiaques (digitaliques) :
Les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque, réduire le taux de filtration glomérulaire et augmenter le taux de glycosides dans le sang.

+ Lithium :
Un risque potentiel d'augmentation de la lithémie a été montré.

+ Méthotrexate :
Un risque potentiel d'augmentation du taux de méthotrexate dans le sang a été montré ainsi qu'une augmentation de sa toxicité notamment hématologique.

+ Baclofène :
Des données cliniques montrent que les AINS peuvent augmenter la concentration plasmatique du baclofène.

+ Ciclosporine :
Augmentation du risque de néphrotoxicité.

+ Mifepristone :
Les AINS ne doivent pas être pris pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifepristone car ils peuvent réduire l'effet de la mifepristone.

+ Tacrolimus :
Augmentation possible du risque de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec le tacrolimus.

+ Zidovudine :
Augmentation de risque de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec la zidovudine. Une augmentation du risque d'hémarthroses et d'hématome a été montrée chez des hémophiles VIH+ recevant un traitement par zidovudine et ibuprofène.

+ Antibiotiques quinolones :
Les données chez l'animal montrent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées à la prise des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque plus élevé de convulsions.

+ Sulphonylurées (sulfamides hypoglycémiants) :
Les recherches cliniques ont montré des interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulphonylurées). Bien que les interactions entre ibuprofène et sulphonylurées n'aient pas été décrites à ce jour, un contrôle de la glycémie est recommandé en cas de prise concomitante.

+ Probénécide et sulfinpyrazone :
Les médicaments contenant du probénécide ou du sulfinpyrazone peuvent retarder l'élimination de l'ibuprofène.

+ Aminoglycosides (aminosides) :
L'ibuprofène peut diminuer la clairance des aminoglycosides, leur association peut augmenter le risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

+ Pémétrexed :
Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets indésirables sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données tirées des études épidémiologiques évoquent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis après la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque passe de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Il semble que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.
Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une perte accrue avant et après l'implantation ainsi qu'une mortalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation des incidences de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.
Au cours du premier et du second trimestre de la grossesse, l'ibuprofène ne doit pas être administré, sauf nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé chez une femme qui désire une grossesse, ou pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, la dose devra rester aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.
Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- Le fœtus à :
  - une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel, hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - une atteinte fonctionnelle rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydramnios.
- La mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
  - un allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire susceptible de survenir même à de très faibles doses ;
  - une inhibition des contractions utérines retardant ou allongeant la durée du travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (cf Contre-indications).

Allaitement :
Dans un nombre limité d'études, l'ibuprofène était présent à de très faibles concentrations dans le lait maternel, un effet nocif sur l'enfant allaité est peu probable.

Fertilité :
Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase/la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité de la femme en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Non attendus aux doses et à la durée de traitement recommandées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant résume les effets indésirables de l'ibuprofène, divisés en groupes selon la terminologie MedDRA et selon leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10.000 à < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :
La liste suivante d'effets indésirables ne concerne que l'utilisation de l'ibuprofène aux doses OTC et avec une courte durée de traitement.
En cas de traitement chronique, d'autres effets indésirables peuvent apparaître.
Les effets indésirables les plus souvent observés sont de nature gastro-intestinale. Les effets indésirables sont généralement dose-dépendants, en particulier le risque de survenue d'hémorragies gastro-intestinales est dépendant du dosage et de la durée du traitement.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, ulcères superficiels de la bouche, symptômes pseudo-grippaux, fatigue sévère, saignements inexpliqués et ecchymoses.
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité[(1)] consistant en : urticaire, prurit
Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévères. Les symptômes pourraient être : gonflement du visage, de la langue et larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, angio-œdème ou choc sévère).
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques des voies respiratoires incluant asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée.
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Très rare	Méningite aseptique[(2)]
Affections auriculaires et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Déficience auditive
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque et œdème
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie et nausées
Rare	Diarrhées, flatulences, constipation et vomissements
Très rare	Ulcère peptique, perforation ou hémorragie gastro-intestinales, méléna, hématémèse, parfois fatales, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Gastrite et stomatite ulcératives.
Fréquence indéterminée	Exacerbation d'une recto-colite hémorragique ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Diverses éruptions cutanées
Très rare	Des réactions cutanées sévères comme des réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et syndrome de Lyell peuvent survenir.
Affections rénales et urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale aiguë, nécrose papillaire, en particulier en cas de traitement au long cours, associée à une hyperurémie et à des œdèmes.
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale
Investigations	
Très rare	Taux d'hémoglobine diminué

Des études cliniques suggèrent que la prise d'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(1) Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées et peuvent se présenter sous forme de :
a) réactions allergiques non spécifiques et anaphylaxie.
b) réactions allergiques respiratoires (i.e. : asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée).
c) affections diverses de la peau incluant des éruptions cutanées de différents types (i.e. : prurit, urticaire, purpura, œdème de Quincke et plus rarement des dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris nécrolyse épidermique et érythème polymorphe)).

(2) Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique médicamenteuse n'est pas entièrement compris. Cependant, les données disponibles sur les méningites aseptiques liées aux AINS pointent vers une réaction d'hypersensibilité (en raison d'un lien de causalité entre la prise du médicament, et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament).
Fait à noter, des cas isolés de symptômes de méningite aseptique (tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation) ont été observés pendant le traitement à base d'ibuprofène, chez les patients souffrant de troubles auto-immuns (tels que : lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes).

<u>Déclaration des effets indésirables suspectés :</u>
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez les enfants, une ingestion de plus de 400 mg/kg peut entraîner des symptômes de surdosage.
Chez les adultes, l'effet dose-réponse est moins bien défini. La demi-vie en cas de surdosage est de 1,5 à 3 heures.
Symptômes de surdosage :
La plupart des patients qui ont ingéré des quantités importantes d'AINS développeront des nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou plus rarement des diarrhées. Des acouphènes, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles. En cas d'intoxication plus grave, la toxicité se manifeste au niveau du système nerveux central par une somnolence, parfois une excitation, une désorientation ou un coma. Le patient peut parfois avoir des convulsions. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut apparaître et l'INR/temps de prothrombine peut être allongé probablement en raison d'une interférence avec le mécanisme d'action des facteurs de la coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.
Conduite à tenir :
La prise en charge doit être symptomatique et supportive et inclut une ventilation et un suivi des fonctions cardiaques et des fonctions vitales jusqu'à normalisation.
Dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, on pourra procéder à l'administration de charbon actif. Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées par injection intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. L'asthme sera pris en charge par des bronchodilatateurs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : dérivé de l'acide propionique, code ATC : M01AE01.
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide propionique qui a démontré son efficacité par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez l'homme, l'ibuprofène diminue les douleurs, l'inflammation et la fièvre. De plus, l'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation des plaquettes.
Des preuves cliniques montrent que 400 mg d'ibuprofène peuvent soulager la douleur pendant 8 heures.
Les données expérimentales montrent que l'ibuprofène peut, par compétition, inhiber l'effet à faible dose de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation des plaquettes lorsqu'ils sont administrés en association. Certaines études pharmacodynamiques montrent qu'après la prise d'une dose unique d'ibuprofène à 400 mg dans les 8 h précédant ou dans les 30 min suivant la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, une réduction de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire a été observée. Bien qu'il existe des incertitudes quant à leur extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme régulière d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur à faible dose de l'acide acétylsalicylique ne peut être exclue.
Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme susceptible de survenir lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'ibuprofène est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. L'ibuprofène est largement lié aux protéines plasmatiques.
IBUPRADOLL 200 mg contient de l'ibuprofène dissout dans un solvant hydrophile dans une enveloppe en gélatine. Après ingestion, l'enveloppe de gélatine se désintègre dans le suc gastrique et libère l'ibuprofène solubilisé pour une absorption immédiate. A jeun, le pic médian de concentration plasmatique est atteint 30 minutes environ après administration.
Le pic médian de concentration plasmatique pour l'ibuprofène en comprimé est atteint 1 à 2 heures environ après administration. Une comparaison directe entre l'ibuprofène en comprimé et l'ibuprofène en capsule molle montre que le pic de concentration plasmatique médian est atteint deux fois plus rapidement avec la capsule molle (32,5 min) qu'avec le comprimé (90 min).
Si le traitement est pris pendant le repas, les niveaux du pic plasmatique peuvent être retardés.
L'ibuprofène est métabolisé par le foie en deux métabolites principaux avec une première élimination via le rein sous forme inchangée ou conjuguée, avec une quantité négligeable d'ibuprofène inchangé.
L'élimination par le rein est à la fois rapide et complète.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé.
Dans un nombre limité d'études, l'ibuprofène est présent dans le lait maternel à de très faibles concentrations.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ce médicament doit être conservé dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400928027900 (2016).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Site web : www.sanofi.fr

IBUPRADOLL® 200 mg comprimé pelliculé
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc à jaune pâle) *:* Boîte de 24, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Ibuprofène .... 200 mg
Excipients : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type C), acide stéarique, talc, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), siméticone émulsion SE 4.

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : l'ibuprofène.
Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :
- maux de tête ;
- états grippaux ;
- douleurs dentaires ;
- courbatures ;
- règles douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

<u>Mode d'administration :</u>
Voie orale.
Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.
<u>Posologie :</u>
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 20 KG (ENVIRON 6 ANS).
Affections douloureuses et/ou fébriles :
Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).
<u>Chez l'enfant de 20 à 30 kg</u> (environ 6 à 11 ans) : 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg).
<u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg</u> (environ 11-12 ans) : 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures.
Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1 200 mg).
<u>Sujets âgés</u> : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
<u>Fréquence d'administration :</u>
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.
<u>Durée de traitement :</u>
Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit ;
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique ;
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution ;
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

<u>Mises en garde spéciales :</u>
L'utilisation concomitante d'IBUPRADOLL avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène ($\leqslant$ 1 200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (cf Effets indésirables).
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée :
Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
<u>Précautions d'emploi :</u>
L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

DC INTERACTIONS

<u>Risque lié à l'hyperkaliémie :</u>
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :
<u>Associations déconseillées :</u>
(cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
+ Autres AINS :
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Anticoagulants oraux :
Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :
Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
+ Lithium :
Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :
Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
+ Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) :
Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u>
+ Ciclosporine, tacrolimus :
Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) :
Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :
Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
+ Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) :
Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
Surveillance biologique de la fonction rénale.
<u>Associations à prendre en compte :</u>
+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) :
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.
+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :
Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) :
Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
+ Déférasirox :
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) :
Augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

<u>**Grossesse :**</u>
<u>**Aspect malformatif : 1er trimestre :**</u>
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
<u>**Aspect fœtotoxique et néonatal : 2ème et 3ème trimestres :**</u>
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestres expose à :
- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'IBUPRADOLL ne doit être envisagée que si nécessaire ;
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée ;
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

<u>**Allaitement :**</u>
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2 400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
<u>**Effets gastro-intestinaux :**</u>
Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
<u>**Réactions d'hypersensibilité :**</u>
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique ;
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications) ;
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

<u>**Effets cutanés :**</u>
Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
<u>**Effets sur le système nerveux central :**</u>
L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.
<u>**Autres :**</u>
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés ;
- Oligurie, insuffisance rénale ;
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

<u>**Quelques modifications biologiques ont pu être observées :**</u>
- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite ;
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

<u>**Déclaration des effets indésirables suspectés :**</u>
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène ;
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique, Code ATC : N02B.
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique ;
- propriété antipyrétique ;
- propriété anti-inflammatoire ;
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.
<u>**Absorption :**</u>
La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (C_{max} 17 ± 3,5 µg/ml pour un comprimé de 200 mg et 30,3 ± 4,7 µg/ml pour un comprimé de 400 mg).
L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.
<u>**Distribution :**</u>
L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.
Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.
Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.
<u>**Métabolisme :**</u>
L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.
<u>**Excrétion :**</u>
L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930065334 (2016).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Site web : www.sanofi.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

ICAZ® LP 2,5 mg et 5 mg

isradipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 2,5 mg et à 5 mg à libération prolongée (tête vert brillant, corps jaune caramel) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p gélule
Isradipine (DCI)	2,5 mg
ou	5 mg

Excipients : Noyau : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, palmitate de cétyle, cellulose microcristalline, hypromellose. *Enveloppe de la gélule :* tête : dioxyde de titane, indigotine, jaune de quinoléine, gélatine ; corps : dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, gélatine. *Calibrage :* n° 3.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose usuelle recommandée est d'une gélule dosée à 5 mg, le matin.
Icaz LP gélule peut être ajouté en complément à un traitement antihypertenseur préexistant.
Utilisation chez le sujet âgé, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques : commencer le traitement par une gélule dosée à 2,5 mg par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les gélules doivent être avalées intactes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'isradipine, aux autres inhibiteurs des canaux calciques de la famille des dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Comme avec les autres inhibiteurs des canaux calciques, Icaz LP gélule ne doit pas être utilisé chez les patients présentant les conditions suivantes :
  - choc cardiogénique ;
  - angor instable ;
  - infarctus du myocarde datant de moins d'un mois.
- Enfant : l'absence de données cliniques contre-indique l'utilisation de ce produit chez l'enfant.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est recommandé d'adapter la posologie chez les personnes âgées, et les insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration).
Il est recommandé d'adapter la posologie avec prudence chez les insuffisants rénaux et les insuffisants cardiaques chroniques.
Des précautions doivent être prises chez les patients ayant une maladie du nœud sinusal confirmée ou fortement suspectée et qui ne sont pas appareillés avec un pacemaker.
Prendre des précautions particulières en cas de faible pression systolique ou de sténose aortique sévère.
Une crise angineuse peut survenir principalement chez des patients présentant une cardiopathie ischémique.
Lors de l'initiation du traitement ou lors de l'augmentation trop rapide de la posologie chez ces patients, la fréquence, la durée et la sévérité des crises angineuses peuvent se majorer.
Icaz LP gélule doit être arrêté en cas de réaction d'hypersensibilité à ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Dantrolène : avec le dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Itraconazole, kétoconazole : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole ou le kétoconazole et après leur arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone...) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

A prendre en compte :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets

inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut, par ailleurs, minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut, par ailleurs, minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Alphabloquants à visée urologique (sauf doxazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Doxazosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il y a peu de données concernant l'utilisation d'Icaz LP gélule chez les femmes enceintes.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes et fœtotoxiques de l'isradipine.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'isradipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'isradipine est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il y a peu de données concernant l'utilisation d'Icaz LP gélule chez les femmes allaitantes.

L'isradipine passe dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données sur les effets d'Icaz LP gélule sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Comme avec les autres inhibiteurs des canaux calciques, syncope, vertiges, hypotension, troubles de la vision et vision trouble sont des effets indésirables connus avec Icaz LP gélule.

Les patients qui ressentent ces effets ne doivent pas conduire de véhicules, manipuler des machines ou effectuer des tâches qui nécessitent de la vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables observés dans les essais cliniques sont peu sévères, généralement dose-dépendants et liés à l'activité vasodilatatrice de l'isradipine : sensations vertigineuses, céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie, palpitations, œdème périphérique. Ces effets ont tendance à disparaître ou à diminuer au cours du traitement.

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques et les rapports des cas spontanés sont présentés ci-dessous selon la classification par organe. Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : sensations vertigineuses.
- Très rare : somnolence.
- Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques.

Affections oculaires :
- Très rares : troubles de la vue.

Affections cardiaques :
- Fréquent : tachycardie, palpitations.
- Fréquence inconnue : angor.

Affections vasculaires :
- Très fréquents : flush, œdème périphérique.
- Peu fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.
- Très rare : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : gène abdominale.
- Très rare : vomissement, nausées.
- Ont été rapportés : rarement, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène buccodentaire soignée.

Affections hépatobiliaires :
- Très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques, hépatites.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rare : dermatite allergique prurit, réactions anaphylactoïdes dont angioœdème.
- Fréquence inconnue : réaction cutanée allergique de type éruption cutanée

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : polyurie.

Troubles généraux :
- Fréquent : malaise, fatigue.

Investigations :
- Peu fréquent : prise de poids.

Les événements indésirables suivants, de fréquence inconnue, ont été rapportés au cours de l'utilisation d'Icaz LP, gélule à libération prolongée après la mise sur le marché : accident vasculaire cérébral transitoire ou non, insomnie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'observation de surdosages avec l'isradipine est limitée. Les données disponibles montrent que le surdosage peut conduire à une hypotension marquée et prolongée nécessitant une expansion volémique hydrique ou plasmatique, avec surveillance à la fois de la fonction cardiorespiratoire et du volume sanguin circulant.

Les vasoconstricteurs peuvent être bénéfiques si leur utilisation n'est pas contre-indiquée. Le calcium en IV peut également être utilisé.

L'isradipine n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs des canaux calciques sélectifs vasculaires (code ATC : C08CA03).

L'isradipine est un puissant inhibiteur des canaux calciques de la famille des dihydropyridines, avec une action sélective sur les canaux calciques voltage-dépendants (type L ou action lente). L'isradipine a une plus grande affinité pour les canaux calciques au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires comparativement aux fibres du myocarde. En conséquence, on obtient une vasodilatation artérielle, en particulier au niveau du cœur, du cerveau et du muscle squelettique sans altérer les fonctions cardiaques. Cette vasodilatation périphérique conduit à la diminution de la pression artérielle.

Les expérimentations chez l'animal et chez l'homme montrent que l'isradipine exerce une faible action sédative sur l'automatisme du nœud sinoatrial, sans altération de la conduction atrioventriculaire ou la fonction contractile du myocarde. La tachycardie réflexe est donc modérée et n'entraîne pas de prolongation de l'espace PQ, même après un traitement par bêtabloquant.

Le traitement par l'isradipine augmente légèrement le flux plasmatique rénal, le taux de filtration glomérulaire et la fraction de filtration pendant les 3 à 6 premiers mois de traitement. Ces modifications ne sont pas maintenues après un an de traitement mais la fonction rénale est préservée par rapport à des patients hypertendus non traités. Le traitement par l'isradipine entraîne un effet natriurétique et diurétique qui contribue initialement à l'effet antihypertenseur mais qui n'est pas maintenu à long terme.

Chez le patient hypertendu, une réduction dose-dépendante de la pression artérielle en position couchée, assise et debout est attendue dans les 2 à 3 heures qui suivent l'administration d'une gélule. En usage thérapeutique, l'isradipine assure 24 heures de contrôle de la pression artérielle avec une administration d'une gélule par jour. Une diminution significative de la pression artérielle est observée après une semaine de traitement, mais au moins 3 à 4 semaines sont nécessaires pour obtenir un effet maximal.

Icaz LP gélule est bien toléré à des doses allant de 20 à 22,5 mg par jour chez des patients hypertendus ou avec une angine de poitrine stable.

En raison de l'absence d'effet cliniquement important sur l'homéostasie du glucose, l'isradipine peut être administrée aux patients diabétiques.

L'effet antihypertenseur de l'isradipine est maintenu après 2 ans de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après 90 à 95 % d'absorption par le tractus gastro-intestinal, Icaz LP gélule subit un effet de premier passage hépatique important induisant une biodisponibilité comprise entre 16 et 18 %. Pour des doses allant jusqu'à 20 mg, le pic de concentration plasmatique et l'AUC présentent une relation linéaire avec la dose.

Environ 50 % de l'isradipine contenue dans Icaz LP gélule sont absorbés dans les 10 heures et le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 5 à 7 heures après administration. Le pic de concentration plasmatique (Cmax) est de 1 ng/ml pour une dose unique d'Icaz LP gélule et de 1,8 ng/ml à l'état d'équilibre. L'ingestion d'une gélule avec l'alimentation entraîne une légère élévation du pic de concentration plasmatique et augmente la biodisponibilité d'Icaz LP gélule d'environ 20 %.

Distribution :

L'isradipine est liée environ à 95 % aux protéines plasmatiques et le volume apparent de distribution est de 283 l.

Métabolisme :

L'isradipine est biotransformée de façon importante au niveau hépatique par désestérification et aromatisation du noyau dihydropyridine. Les métabolites de l'isradipine constituent les 95 % de la dose de la molécule mère. *In vitro*, aucun de ces métabolites ne contribue à l'effet cardiovasculaire de l'isradipine.

Élimination :

La clairance totale de l'isradipine est de 43 l/heure. Son élimination est biphasique, avec une demi-vie de 8,4 heures. Environ 60 à 65 % de la dose administrée est excrétée dans les urines et 25 à 30 % dans les selles sous forme de métabolites. Aucune molécule inchangée n'est détectée dans les urines.

Populations spéciales :

Insuffisants rénaux :

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la fonction rénale et la biodisponibilité, à la fois une augmentation et une diminution de la clairance de la créatinine et de la clairance systémique de l'isradipine ont été observées chez les patients présentant une fonction rénale altérée.

Sujets âgés et insuffisants hépatiques :

La biodisponibilité a été rapportée comme plus élevée chez les personnes âgées et chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, valeurs atteignant des augmentations jusqu'à 27 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques basées sur des études conventionnelles de toxicité à doses uniques et multiples ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. Les études sur l'animal n'ont montrées aucun effet nocif sur la fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933340780 (1990, RCP rév 23.12.15) 30 gél à 2,5 mg.
3400937393782 (2006, RCP rév 23.12.15) 90 gél à 2,5 mg.
3400933333577 (1990, RCP rév 23.12.15) 30 gél à 5 mg.
3400937393904 (2006, RCP rév 23.12.15) 90 gél à 5 mg.

Prix : 12,26 € (30 gélules à 2,5 mg).
34,63 € (90 gélules à 2,5 mg).
16,33 € (30 gélules à 5 mg).
46,13 € (90 gélules à 5 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

IDARAC voie orale

floctafénine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques non opioïdes

IDÉOS ®

calcium, cholécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer ou à croquer à 500 mg/400 UI (carré ; gris-blanc) : Tubes* de 15, boîte de 4.

* Fermés par un bouchon contenant un dessicant (gel de silice).

COMPOSITION

	p cp
Calcium	500 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 1250 mg/cp)	
Cholécalciférol (DCI) ou vitamine D_3*	400 UI
(sous forme de concentrat pulvérulent : 4 mg/cp)	

Excipients : xylitol, sorbitol, povidone, arôme citron**, stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : sorbitol, saccharose, huile de soja partiellement hydrogénée.

* Composition de la vitamine D_3 : cholécalciférol, alphatocophérol, huile de soja partiellement hydrogénée, gélatine, saccharose, amidon de maïs.

** Composition de l'arôme citron : préparations aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, maltodextrine, gomme arabique, citrate de sodium, acide citrique, hydroxyanisole butyle.

DC INDICATIONS

- Correction des carences combinées Vitamine-D-Calcium chez les sujet âgés.
- Apport Vitamine-D-Calcium associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence combinée Vitamine-D-Calcium.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Voie orale.

Les comprimés sont à sucer ou à croquer.

La posologie quotidienne est de 1 comprimé deux fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Ce produit contient de l'huile de soja partiellement hydrogénée. Les patients ne doivent pas prendre ce médicament s'ils sont allergiques aux arachides ou au soja.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, pathologies et/ou états pouvant conduire à une hypercalcémie et/ou à une hypercalciurie (par exemple myélome, métastases osseuses, hyperparathyroïdie primaire).
- Calculs rénaux (lithiase rénale, néphrocalcinose).
- Hypervitaminose D.
- Insuffisance rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie, le traitement Vitamine-D-Calcium ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie, la calciurie et la fonction rénale (clairance de la créatinine). Il est conseillé de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si la calciurie dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h). Cette surveillance est particulièrement importante chez le sujet âgé en cas de traitement associé avec des digitaliques ou des diurétiques thiazidiques (cf Interactions) et chez des patients fréquemment sujets à des calculs rénaux. En cas d'hypercalcémie ou de problèmes de fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.
- En cas de traitement associé aux bisphosphonates ou aux tétracyclines : cf Interactions.
- Tenir compte de la dose de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération. Chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, la vitamine D_3 sous forme de cholécalciférol n'est pas métabolisée par la voie normale et d'autres formes de vitamine D_3 doivent être utilisées (cf Contre-indications).
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament n'est pas indiqué chez l'enfant ou l'adolescent.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Digitaliques : risque d'arythmie. L'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques. Une stricte surveillance médicale et, s'il y a lieu, un ECG et un contrôle de la calcémie sont nécessaires.
- Biphosphonates : il est conseillé de respecter un intervalle d'au moins deux heures, avant ou après la prise de calcium (risque de diminution de l'absorption gastro-intestinale des biphosphonates).
- Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'excrétion urinaire du calcium).
- Tétracyclines par voie orale : il est conseillé de respecter un intervalle d'au moins deux heures avant ou après la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des tétracyclines). En cas d'administration supplémentaire de vitamine D à forte dose, un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable.
- Sel de fer, zinc : il est conseillé de respecter un intervalle d'au moins deux heures, avant ou après la prise de calcium (risque de diminution de l'absorption gastro-intestinale du sel de fer ou du zinc).
- Strontium : risque de réduction de 60 à 70 % de la biodisponibilité du strontium en cas d'administration associée à des produits contenant du calcium. Il est recommandé d'éviter la prise de calcium avant ou après avoir pris des produits contenant du strontium.
- Estramustine : risque de réduction de l'absorption gastro-intestinale de l'estramustine. Il est conseillé de

respecter un intervalle d'au moins deux heures avant ou après la prise de calcium.
- Hormones thyroïdiennes : risque de réduction de l'absorption gastro-intestinale de la lévothyroxine. Il est conseillé de respecter un intervalle d'au moins deux heures avant ou après la prise de calcium.
- Orlistat : un traitement avec l'orlistat peut éventuellement diminuer l'absorption de vitamine D.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
Possibilité d'interactions avec des aliments contenant de l'acide oxalique (épinards, rhubarbe, oseille, cacao, thé, etc.), des phosphates (charcuterie, jambon, saucisses, fromages fondus, crèmes dessert, boissons au cola...) ou de l'acide phytique (céréales complètes, légumes secs, graines oléagineuses, chocolat...). C'est pourquoi il est recommandé de prendre des repas contenant ce type d'aliments un peu avant ou un peu après l'ingestion du produit.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3. Pendant la grossesse, le surdosage en cholécalciférol doit être évité :
- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

La vitamine D_3 et ses métabolites passent dans le lait maternel. Il faut en tenir compte en cas d'administration de la vitamine D chez l'enfant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).
- Affections du système immunitaire :
  Rare : des réactions d'hypersensibilité telles qu'un œdème de Quincke ou un œdème laryngé ont été rapportées.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
  Peu fréquent : hypercalcémie et hypercalciurie.
- Affections gastro-intestinales :
  Rare : constipation, flatulences, nausées, douleurs abdominales, diarrhée.
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
  Rare : prurit, rash cutané et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut se traduire par une hypervitaminose et une hypercalcémie. Les symptômes de l'hypercalcémie sont les suivants : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydipsie, polyurie, douleurs musculosquelettales, calcinose rénale, calculs rénaux et, dans des cas plus sévères, arythmie cardiaque. Une hypercalcémie importante peut conduire au coma et au décès. Des taux calciques élevés de façon constante peuvent entraîner des dommages rénaux irréversibles et une calcification des tissus mous.

Traitement de l'hypercalcémie :
Arrêt de tout traitement par calcium-vitamine D_3. Arrêt de tout traitement par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A et digitaliques. Un lavage gastrique doit être effectué chez des patients ayant des troubles de la conscience. Une réhydratation et, selon la gravité, un traitement associé ou non à des diurétiques, des biphosphonates, de la calcitonine et des corticostéroïdes, doit être envisagé. L'ionogramme sanguin, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans des cas plus sévères, un ECG et un contrôle de la calcémie sont nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Apport vitamino-D-calcique (code ATC : A12AX).
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.
Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu osseux.
Une supplémentation en calcium permet de compenser un apport alimentaire insuffisant en calcium.
Les apports optimaux chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et à 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbonate de calcium :
En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH.
Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.
Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.
Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions gastro-intestinales.
Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D_3 :
La vitamine D_3 est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation).
La vitamine D_3 non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.
Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933809775 (1994, RCP rév 29.06.16).
Prix : 5,90 € (4 tubes de 15 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

IKARAN voie orale
dihydroergotamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypotenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Vasculoprotecteurs et veinotoniques
- Neurologie / Antimigraineux

IKARAN LP voie orale
dihydroergotamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypotenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Vasculoprotecteurs et veinotoniques
- Neurologie / Antimigraineux

IKERVIS ®
ciclosporine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en émulsion (blanc laiteux) *à 1 mg/ml :* Récipient unidose de 0,3 ml (sachets de 5), boîte de 30.

COMPOSITION *p ml*

Ciclosporine (DCI) .... 1 mg
Excipients : triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
1 ml d'émulsion contient 0,05 mg de chlorure de cétalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Ikervis doit être instauré par un ophtalmologiste.

POSOLOGIE :
Adultes :
La dose recommandée est de 1 goutte d'Ikervis dans l'œil ou les yeux atteint(s), une fois par jour au coucher. La réponse au traitement doit être réévaluée au moins tous les 6 mois.
En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement le jour suivant. Les patients doivent être informés de ne pas instiller plus d'une goutte par œil atteint.
Personnes âgées :
L'administration chez les personnes âgées a été étudiée dans le cadre d'études cliniques. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Les effets d'Ikervis n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire chez ces patients.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ikervis chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement de la kératite sévère chez des patients présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique.
Précautions à prendre avant l'administration du médicament :
- Indiquer aux patients de se laver les mains avant d'utiliser le collyre.
- Agiter doucement le récipient unidose avant l'emploi.
- Réservé à un usage unique. Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux. Toute émulsion non utilisée doit être immédiatement jetée.
- Indiquer aux patients de pratiquer une occlusion nasolacrymale et de fermer les paupières pendant 2 minutes pour réduire le passage systémique. Cela peut contribuer à diminuer les possibles effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale du médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque administration. Ikervis doit être instillé en dernier (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ikervis n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents d'herpès oculaire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.
Lentilles de contact :
Les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés. Une surveillance étroite des patients atteints de kératite sévère est recommandée. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre au coucher et peuvent être remises au lever.
Traitement concomitant :
L'utilisation d'Ikervis est limitée dans le traitement des patients atteints de glaucome. La prudence est recommandée chez ces patients traités de manière concomitante avec Ikervis, en particulier avec des bêtabloquants qui sont connus pour entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale.
Effets sur le système immunitaire :
Les médicaments qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections et les tumeurs malignes.
L'administration concomitante d'Ikervis avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets d'Ikervis sur le système immunitaire (cf Interactions).
Excipient :
Ikervis contient du chlorure de cétalkonium qui peut provoquer une irritation oculaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Ikervis.
Association avec d'autres médicaments qui affectent le système immunitaire :
L'administration concomitante d'Ikervis avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de la ciclosporine sur le système immunitaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :
Ikervis n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Ikervis chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique de ciclosporine à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui a peu de signification clinique pour l'utilisation d'Ikervis.
Ikervis n'est pas recommandé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu ne justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
Après administration orale, la ciclosporine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de la ciclosporine chez les nouveau-nés/nourrissons. Cependant, aux doses thérapeutiques de ciclosporine contenues dans le collyre, il est peu probable que des quantités suffisantes passent dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le (ou de s'abstenir du) traitement avec Ikervis en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets d'Ikervis sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été rapportée chez les animaux recevant de la ciclosporine par voie intraveineuse (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ikervis a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Ce médicament peut entraîner une vision trouble passagère ou un autre trouble visuel pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit redevenue nette.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Au cours de cinq études cliniques incluant 532 patients ayant reçu Ikervis et 398 ayant reçu le véhicule d'Ikervis (contrôle), Ikervis a été administré au moins une fois par jour dans les deux yeux, pendant une durée pouvant aller jusqu'à un an. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur oculaire (19,2 %), l'irritation oculaire (17,8 %), le larmoiement (6,4 %), l'hyperémie oculaire (5,5 %) et l'érythème palpébral (1,7 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation. La majorité des effets indésirables liés à l'instillation d'Ikervis rapportés dans les études cliniques étaient oculaires, d'une sévérité légère à modérée.
Liste classée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques. Ils ont été classés par systèmes d'organes et selon leur fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Peu fréquent	Kératite bactérienne, zona ophtalmique
Affections oculaires	
Fréquent	Érythème palpébral, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, vision trouble, œdème palpébral, hyperémie conjonctivale, irritation oculaire, douleur oculaire
Peu fréquent	Œdème conjonctival, trouble lacrymal, sécrétion oculaire anormale, prurit oculaire, irritation conjonctivale, conjonctivite, sensation de corps étranger dans l'œil, dépôt oculaire, kératite, blépharite, décompensation cornéenne, chalazion, infiltrats cornéens, cicatrice cornéenne, prurit palpébral, iridocyclite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au site d'instillation
Fréquent	Irritation au site d'instillation, érythème au site d'instillation, larmoiement au site d'instillation
Peu fréquent	Réaction au site d'instillation, gêne au site d'instillation, prurit au site d'instillation, sensation de corps étranger au site d'instillation

Description d'effets indésirables sélectionnés :
La douleur au site d'instillation a été un effet indésirable local lié à l'instillation d'Ikervis fréquemment rapporté dans les essais cliniques. Il est probable qu'il soit imputable à la ciclosporine.
Un cas d'érosion sévère de l'épithélium cornéen identifié comme une décompensation cornéenne par l'investigateur qui s'est résolu sans séquelle a été rapporté.
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections généralisées et locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées (cf Contre-indications). Des cas d'infections liées à l'utilisation d'Ikervis ont été rapportés de manière peu fréquente. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage topique suite à l'application oculaire est peu probable. En cas de surdosage avec Ikervis, le traitement devra être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA18).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
La ciclosporine (également appelée ciclosporine A) est un polypeptide cyclique immunomodulateur possédant des propriétés immunosuppressives. Il a été montré que la ciclosporine prolonge la survie des greffes allogéniques chez l'animal et améliore significativement la survie du greffon pour toutes les transplantations d'organes solides chez l'humain.
La ciclosporine a également montré un effet anti-inflammatoire. Les études chez l'animal suggèrent que la ciclosporine inhibe le développement des réactions à médiation cellulaire. Il a également été montré que la ciclosporine inhibe la production et/ou la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleu-

kine 2 (IL-2) ou le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF). Il est également connu que la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires. La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Toutes les données disponibles suggèrent que la ciclosporine agit de manière spécifique et réversible sur les lymphocytes. Elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'exerce aucun effet sur la fonction des cellules phagocytaires.

Chez les patients atteints de sécheresse oculaire, une maladie dont le mécanisme serait immuno-inflammatoire, la ciclosporine, après administration oculaire, est passivement absorbée par les infiltrats lymphocytaires T dans la cornée et la conjonctive, et inactive la phosphatase calcineurine. L'inactivation de la calcineurine induite par la ciclosporine inhibe la déphosphorylation du facteur de transcription NF-AT et empêche la translocation du NF-AT dans le noyau, ce qui bloque la libération des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la sécurité d'Ikervis ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double insu, contrôlées contre le véhicule, menées chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire (kératoconjonctivite sèche) répondant aux critères de l'*International Dry Eye Workshop* (DEWS).

Dans l'essai clinique pivot contrôlé contre le véhicule, en double insu, de 12 mois (étude SANSIKA), 246 patients atteints de sécheresse oculaire avec kératite sévère (définie par un score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CCF) de 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford) ont reçu de façon randomisée une goutte d'Ikervis ou de véhicule, une fois par jour au coucher pendant 6 mois. Les patients randomisés dans le groupe véhicule ont reçu Ikervis après le 6e mois. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu au mois 6 une amélioration de la kératite d'au moins deux grades (CCF) et une amélioration des symptômes d'au moins 30 %, déterminée par le questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Le pourcentage de répondeurs dans le groupe Ikervis a été de 28,6 %, par rapport à 23,1 % dans le groupe véhicule. La différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,326).

La sévérité de la kératite, évaluée par la CCF, a été améliorée de manière significative par Ikervis, entre le début de l'étude et le mois 6, comparé au véhicule (la variation moyenne par rapport au début de l'étude a été de − 1,764 avec Ikervis contre − 1,418 avec le véhicule, p = 0,037). Le pourcentage de patients traités par Ikervis ayant obtenu au mois 6 une amélioration de trois grades sur le score CCF (de 4 à 1) a été de 28,8 %, par rapport à 9,6 % des sujets traités par le véhicule ; il s'agissait cependant d'une analyse post-hoc, ce qui limite la robustesse de ce résultat. L'effet bénéfique sur la kératite a été maintenu durant la phase ouverte de l'étude, du mois 6 jusqu'au mois 12.

La variation moyenne par rapport au début de l'étude du score OSDI évalué sur 100 points a été de − 13,6 avec Ikervis et de − 14,1 avec le véhicule au mois 6 (p = 0,858). De plus, aucune amélioration en faveur d'Ikervis par rapport au véhicule n'a été observée au mois 6 en ce qui concerne les autres critères d'évaluation secondaires, y compris le score de gêne oculaire, le test de Schirmer, l'utilisation concomitante de larmes artificielles, l'évaluation globale de l'efficacité par l'investigateur, le temps de rupture du film lacrymal, la coloration au vert de lissamine, le score de qualité de vie et l'osmolarité lacrymale.

Une diminution de l'inflammation de la surface oculaire, évaluée par l'expression de l'antigène leucocytaire humain DR (HLA-DR) (critère d'évaluation exploratoire), a été observée au mois 6 en faveur d'Ikervis (p = 0,021).

De même, dans l'essai clinique support contrôlé contre le véhicule, en double insu, de 6 mois (étude SICCANOVE), 492 patients atteints de sécheresse oculaire avec une kératite **modérée à sévère** (définie par un score CCF de 2 à 4) ont reçu de façon randomisée de l'Ikervis ou du véhicule, une fois par jour au coucher pendant 6 mois. Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation du score CCF et la variation du score global de gêne oculaire non liée à l'instillation du médicament à l'étude, mesurés au mois 6. Il a été observé entre les groupes de traitement une différence faible mais statistiquement significative de l'amélioration de la CCF en faveur d'Ikervis au mois 6 (variation moyenne par rapport au début de l'étude de la CCF de − 1,05 avec Ikervis et de − 0,82 avec le véhicule, p = 0,009).

La variation moyenne du score de gêne oculaire par rapport au début de l'étude (évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique) a été de − 12,82 avec Ikervis et de − 11,21 avec le véhicule (p = 0,808).

Dans les deux études, aucune amélioration significative des symptômes n'a été observée avec Ikervis par rapport au véhicule après 6 mois de traitement, que ce soit sur l'échelle visuelle analogique ou le questionnaire OSDI.

Dans les deux études, un tiers des patients en moyenne étaient atteints d'un syndrome de Sjögren ; comme pour la population globale, une amélioration statistiquement significative de la CCF en faveur d'Ikervis a été observée dans ce sous-groupe de patients.

A la fin de l'étude SANSIKA (étude de 12 mois), il a été proposé aux patients de participer à l'étude Post SANSIKA. Il s'agissait d'une étude d'extension de l'étude SANSIKA, réalisée en ouvert, non randomisée, comprenant un seul bras, et d'une durée de 24 mois. Dans l'étude Post SANSIKA, les patients ont reçu un traitement par Ikervis ou aucun traitement en fonction du score CCF (les patients recevaient Ikervis en cas d'aggravation de la kératite).

Cette étude a été conçue pour évaluer l'efficacité à long terme et le taux de rechute chez les patients qui avaient précédemment reçu Ikervis.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la durée de l'amélioration après l'arrêt du traitement par Ikervis suite à l'amélioration d'au moins 2 grades sur l'échelle modifiée d'Oxford par rapport à la situation initiale du patient dans l'étude SANSIKA.

67 patients ont été recrutés (37,9 % des 177 patients ayant terminé l'étude SANSIKA). Au terme de cette période de suivi de 24 mois, 61,3 % des 62 patients qui constituent la population retenue pour évaluer le critère principal de jugement d'efficacité, n'ont pas eu de rechute de la kératite, selon le score CCF. Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de kératite sévère était de 35 % et de 48 % chez les patients traités respectivement pendant 12 et 6 mois par Ikervis dans l'étude SANSIKA.

Sur la base du premier quartile (la médiane ne pouvant être estimée en raison du faible nombre de rechutes), le délai jusqu'à la rechute (retour à une CCF de grade 4) était ⩽ 224 jours et ⩽ 175 jours chez les patients précédemment traités par Ikervis, respectivement pendant 12 et 6 mois. Les patients sont restés plus longtemps avec une CCF de grade 2 (médiane : 12,7 semaines/an) et de grade 1 (médiane : 6,6 semaines/an) qu'avec une CCF de grade 3 (médiane : 2,4 semaines/an) et de grades 4 et 5 (durée médiane : 0 semaine/an).

L'évaluation des symptômes de la sécheresse oculaire au moyen d'une EVA a montré une exacerbation de la gêne du patient entre le moment où le traitement a été arrêté pour la première fois et le moment où il a repris, exception faite de la douleur, qui est restée relativement faible et stable. Le score EVA global médian a augmenté entre le moment où le traitement a été arrêté pour la première fois (23,3 %) et le moment où il a repris (45,1 %).

Aucun changement significatif n'a été observé pour les autres critères d'évaluation secondaires (TBUT, coloration au vert de lissamine et test de Schirmer, questionnaires NEI-VFQ et EQ-5D) au cours de cette étude d'extension.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ikervis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de sécheresse oculaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude pharmacocinétique conventionnelle n'a été menée chez l'homme avec Ikervis.

Les concentrations sanguines d'Ikervis ont été mesurées à l'aide d'une analyse spécifique de chromatographie liquide à haute pression couplée à une spectrométrie de masse. Chez 374 patients issus des deux études d'efficacité, les concentrations plasmatiques de ciclosporine ont été mesurées avant l'administration et après 6 mois de traitement (étude SICCANOVE et étude SANSIKA) et 12 mois de traitement (étude SANSIKA). Après 6 mois d'instillation oculaire d'Ikervis une fois par jour, 327 patients ont présenté des valeurs en dessous de la limite inférieure de détection (0,050 ng/ml) et 35 patients en dessous de la limite inférieure de quantification (0,100 ng/ml). Des valeurs mesurables, n'excédant pas 0,206 ng/ml et considérées comme négligeables, ont été mesurées chez 8 patients. 3 patients ont présenté des valeurs au-delà de la limite supérieure de quantification (5 ng/ml) ; cependant, ces patients prenaient déjà de la ciclosporine à dose stable par voie orale, ce qui était permis par les protocoles de ces études. Après 12 mois de traitement, 56 patients ont présenté des valeurs en dessous de la limite inférieure de détection et 19 patients en dessous de la limite inférieure de quantification. 7 patients ont présenté des valeurs mesurables (de 0,105 à 1,27 ng/ml), toutes considérées comme négligeables. Deux patients ont présenté des valeurs au-delà de la limite supérieure de quantification ; cependant, ces patients prenaient déjà de la ciclosporine à dose stable par voie orale depuis leur inclusion dans l'étude.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de phototoxicité et photoallergie, de génotoxicité, de potentiel cancérogène, de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets ont été observés chez l'animal après une administration systémique ou à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui a peu de signification clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas congeler.

Après ouverture du sachet en aluminium : Conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière, afin d'éviter toute évaporation. Jeter tout récipient unidose ouvert ainsi que l'émulsion restante immédiatement après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM EU 1/15/990/001 ; CIP 3400930010648 (2015, RCP rév 21.07.16).

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Agréé aux collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte.

Disponible dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Demande d'admission à l'étude.

Titulaire de l'AMM : Santen, Oy Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finlande.

SANTEN

87-89, quai Panhard-et-Levassor. 75013 Paris
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30
Info médic : Tél : 01 70 75 26 84
Site web : www.santen.eu/fr

IKOREL ®

nicorandil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 10 mg (blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

Comprimé à 20 mg (blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p cp*
Nicorandil (DCI)	10 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, carmellose sodique, acide stéarique, mannitol.

DC INDICATIONS

Ikorel est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle est de 10 à 20 mg deux fois par jour. La dose initiale habituelle est de 10 mg deux fois par jour, de préférence le matin et le soir. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie en fonction des besoins, de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à 40 mg deux fois par jour si nécessaire. Une dose initiale plus faible de 5 mg deux fois par jour peut être envisagée chez les patients particulièrement sujets aux céphalées.

Patients âgés :

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients âgés ; toutefois, comme pour tous les médicaments, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible.

Patients insuffisants hépatiques et/ou insuffisants rénaux :

Il n'y a pas de posologie spécifique pour les patients avec une insuffisance hépatique et/ou insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

Ikorel n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ikorel est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés matin et soir, en entier, avec un peu de liquide.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au nicorandil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Choc (notamment choc cardiogénique), hypotension sévère, ou dysfonction ventriculaire gauche associée à une faible pression de remplissage ou à une décompensation cardiaque.
- Utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiestérase 5, car ceux-ci sont susceptibles d'entraîner une baisse importante de la pression artérielle (cf Interactions).
- Utilisation de stimulateur(s) de la guanylate cyclase soluble (tels que le riociguat), car ceux-ci sont susceptibles d'entraîner une baisse importante de la pression artérielle (cf Interactions).
- Hypovolémie.
- Œdème aigu du poumon.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ulcérations :

Des ulcérations gastro-intestinales, de la peau et des muqueuses ont été rapportées avec le nicorandil (cf Effets indésirables).

Ulcérations gastro-intestinales :

Des ulcérations à différents endroits du corps induites par le nicorandil peuvent survenir chez le même patient. Elles sont réfractaires au traitement et, dans la plupart des cas, répondent uniquement à l'arrêt du traitement par nicorandil. Si une ou plusieurs ulcération(s) apparaisse(nt), il convient d'arrêter définitivement le nicorandil (cf Effets indésirables). Les professionnels de santé doivent être avertis de l'importance du diagnostic rapide des ulcérations induites par le nicorandil et de l'arrêt rapide du traitement par nicorandil en cas d'ulcérations. Sur la base des données disponibles, l'apparition des ulcérations peut intervenir peu après l'instauration du traitement par nicorandil mais également jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par nicorandil. Des hémorragies gastro-intestinales secondaires à une ulcération gastro-intestinale ont été rapportées avec le nicorandil. Les patients traités de façon concomitante par de l'acide acétylsalicylique ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) présentent un risque accru de complications sévères telles que des hémorragies gastro-intestinales. La prudence est donc de rigueur lorsque l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'AINS avec du nicorandil est envisagée (cf Interactions). À un stade avancé, les ulcères peuvent évoluer en perforation, formation de fistule ou d'abcès. Les patients souffrant de maladie diverticulaire présentent un risque particulier de formation de fistule ou de perforation intestinale durant le traitement par nicorandil.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante du nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est donc de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante avec des corticoïdes est envisagée.

Ulcérations oculaires :

De très rares cas de conjonctivite, d'ulcère de la conjonctive et d'ulcère de la cornée ont été rapportés avec le nicorandil. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes d'ulcérations de la cornée et doivent être surveillés attentivement. Si une ou plusieurs ulcération(s) se développe(nt), le nicorandil doit être arrêté (cf Effets indésirables).

Baisse de la tension artérielle :

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil avec d'autres médicaments hypotenseurs (cf Interactions, Effets indésirables).

Insuffisance cardiaque :

En raison du manque de données, la prudence est recommandée en cas d'utilisation de nicorandil chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV.

Hyperkaliémie :

Des cas d'hyperkaliémie sévère ont été très rarement rapportés avec le nicorandil. Le nicorandil doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium, particulièrement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Interactions, Effets indésirables).

Agent déshydratant :

Les comprimés sont sensibles à l'humidité ; les patients doivent être informés que les comprimés doivent être conservés dans leur plaquette jusqu'au moment de la prise. Outre les comprimés de nicorandil, chaque plaquette contient des comprimés de gel de silice sans principe actif dans une zone séparée identifiée utilisés comme agent déshydratant. Les patients doivent être informés qu'il ne faut pas ingérer ces comprimés. L'ingestion accidentelle de cet agent déshydratant est généralement sans conséquence ; toutefois, elle pourrait perturber le calendrier de prise des comprimés actifs.

Population pédiatrique :

Ikorel n'est pas recommandé chez les enfants car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Déficit en G6PD :

Ikorel doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Le nicorandil agit notamment grâce à son groupement nitrate organique. Le métabolisme des nitrates organiques peut entraîner la formation de nitrites susceptibles de déclencher une méthémoglobinémie chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation concomitante de nicorandil avec un inhibiteur de la phosphodiestérase 5, tel que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle (effet synergique).

L'utilisation concomitante d'un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (tel que le riociguat) est contre-indiquée car elle peut entraîner une baisse importante de la pression artérielle.

Aux doses thérapeutiques, le nicorandil peut avoir un effet hypotenseur.

Si le nicorandil est utilisé de façon concomitante avec des antihypertenseurs ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. les vasodilatateurs, les antidépresseurs tricycliques ou l'alcool), l'effet hypotenseur pourrait être majoré.

La dapoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients sous nicorandil en raison d'une diminution possible de la tolérance orthostatique.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de nicorandil avec des corticoïdes. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation concomitante est envisagée.

En cas de prise concomitante avec un AINS, notamment l'acide acétylsalicylique, que ce soit en prévention cardiovasculaire ou à des doses anti-inflammatoires, le risque de complications sévères telles que des ulcéra-

tions gastro-intestinales, des perforations et des hémorragies est majoré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La prudence est recommandée lorsque le nicorandil est associé avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Le métabolisme du nicorandil n'est pas significativement affecté par la cimétidine (un inhibiteur du CYP) ou la rifampicine (un inducteur du CYP3A4). Le nicorandil n'affecte pas la pharmacodynamie de l'acénocoumarol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas ou peu de données concernant l'utilisation de nicorandil chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Ikorel pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Des études effectuées chez l'animal ont montré que le nicorandil est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Ne sachant pas si le nicorandil passe dans le lait maternel, l'administration d'Ikorel n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Les données sur la fertilité sont insuffisantes pour estimer le risque chez l'homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ikorel a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, comme avec d'autres vasodilatateurs, les effets hypotenseurs ainsi que les vertiges et la sensation de faiblesse induits par le nicorandil peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cet effet peut être majoré en cas d'association avec l'alcool ou d'autres médicaments ayant un effet hypotenseur (par ex. des vasodilatateurs ou des antidépresseurs tricycliques) : cf Interactions. Les patients doivent donc être informés du fait qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines si ces symptômes se produisent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les essais cliniques a été les céphalées, survenant chez plus de 30 % des patients, particulièrement pendant les premiers jours de traitement, et qui est responsable de la majeure partie des arrêts de traitement dans les essais cliniques. Une augmentation progressive de la posologie pourrait réduire la fréquence de ces céphalées (cf Posologie/Mode d'administration).
De plus, des effets indésirables graves, y compris des ulcérations et leurs complications (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ont été rapportés durant la surveillance après la mise sur le marché du nicorandil.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le nicorandil sont présentées dans le tableau suivant par classe de systèmes d'organes (MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Fréquence	Effets indésirables
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse
Affections oculaires	
Très rare	Ulcère de la cornée, ulcère de la conjonctive, conjonctivite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Diplopie
Affections cardiaques	
Fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasodilatation cutanée avec flush
Peu fréquent	Baisse de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées
Rare	Ulcérations gastro-intestinales (stomatite, aphtose, ulcère buccal, ulcère de la langue, ulcère de l'intestin grêle, ulcère du gros intestin, ulcère anal) : cf ci-dessous et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Atteintes hépatiques telles qu'hépatite, cholestase ou jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruption cutanée, prurit
Très rare	Angio-œdème, ulcérations de la peau et des muqueuses (principalement ulcérations périanales, ulcérations génitales et ulcérations péristomiales) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de faiblesse

Description de certains effets indésirables :
Ulcérations gastro-intestinales :
Des complications de type ulcération gastro-intestinale ont été rapportées, telles que perforation, formation de fistule ou d'abcès, entraînant parfois une hémorragie gastro-intestinale et une perte de poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Informations complémentaires :
De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences différentes dans l'étude IONA (*Impact of Nicorandil in Angina* [effet du nicorandil dans l'angor]), dans le cadre de laquelle le nicorandil a été utilisé en plus du traitement de référence chez des patients souffrant d'angor stable et présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires (cf Pharmacodynamie).

Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Saignements rectaux
Peu fréquent	Ulcère buccal
Très rare	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angio-œdème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En cas de surdosage, la symptomatologie attendue est une vasodilatation périphérique avec chute de la pression artérielle et tachycardie réflexe.
Prise en charge :
Il est recommandé de mettre en place une surveillance de la fonction cardiaque et des mesures d'assistance. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il est recommandé d'augmenter le volume de plasma en circulation par l'administration de soluté de remplissage. En cas de mise en jeu du pronostic vital, l'administration de vasopresseurs doit être envisagée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres vasodilatateurs en cardiologie (code ATC : C01DX16).
Mécanisme d'action :
Le nicorandil, un ester du nicotinamide, est un vasodilatateur doté d'un double mécanisme d'action, qui entraîne une relaxation des muscles vasculaires toniques lisses à la fois au niveau veineux et artériel des vaisseaux.
Il possède un effet d'ouverture des canaux potassiques. Cette activation des canaux potassiques induit une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires s'accompagnant d'un effet myorelaxant artériel, et donc d'une vasodilatation artérielle et d'une réduction de la postcharge. De plus, l'activation des canaux potassiques entraîne une cardioprotection par reproduction du préconditionnement ischémique.
Grâce à son radical nitré, le nicorandil a également un effet relaxant sur la musculature vasculaire lisse, en particulier dans le système veineux, par une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique intracellulaire (GMPc). Ceci entraîne une augmentation de la capacité vasculaire associée à une diminution de la précharge.
Effets pharmacodynamiques :
Il a été démontré que le nicorandil exerce un effet direct sur les artères coronaires, à la fois sur les segments normaux et sténosés, sans entraîner de phénomène de vol coronaire. De plus, la réduction de la pression télédiastolique et de la tension pariétale induit une baisse de la composante extravasculaire de la résistance vasculaire. Il s'ensuit une amélioration de l'oxygénation du myocarde et une augmentation du débit sanguin dans les zones myocardiques poststénotiques.
De plus, le nicorandil a démontré une activité spasmolytique dans des études à la fois *in vitro* et *in vivo* et lève le spasme coronaire induit par la méthacholine ou la noradrénaline.
Le nicorandil n'a pas d'effet direct sur la contractilité myocardique.
Efficacité et sécurité cliniques :
L'étude IONA était une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 5126 patients âgés de plus de 45 ans souffrant d'angor stable chronique, traités par des traitements antiangineux standards et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires défini par l'un des éléments suivants : 1) antécédents d'infarctus du myocarde, ou 2) pontage coronaire, ou 3) coronaropathie confirmée par une angiographie ou une épreuve d'effort positive au cours des deux années précédentes, associé à l'un des critères suivants : hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 45 %, ou un diamètre télédiastolique de > 55 mm), âge ⩾ 65 ans, diabète, hypertension, artériopathie périphérique ou maladie cérébrovasculaire. N'ont pas été inclus dans l'étude les patients recevant un traitement par sulfonylurées car il a été estimé que ces patients pourraient ne pas tirer de bénéfice du traitement ; (les sulfonylurées peuvent potentiellement fermer les canaux potassiques et donc avoir des effets s'opposant à certains de ceux du nicorandil). Le suivi de l'étude pour analyse du critère d'évaluation a duré entre 12 et 36 mois, avec une moyenne de 1,6 an.
Le critère d'évaluation principal composite (décès suite à une coronaropathie, infarctus du myocarde non fatal ou hospitalisation non programmée pour douleur thoracique d'origine cardiaque) a été atteint chez 337 (13,1 %) des patients traités par nicorandil à 20 mg deux fois par jour par rapport à 389 (15,5 %) des patients recevant un placebo (risque relatif 0,83 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,72 à 0,97 ; p = 0,014).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique est linéaire aux doses de 5 mg à 40 mg.
Absorption :
Après administration orale, le nicorandil est rapidement et complètement absorbé au niveau du tube digestif, indépendamment de la prise d'aliments. La biodisponibilité absolue est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'effet significatif de premier passage hépatique.
Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes en 30 à 60 minutes environ. La concentration plasmatique (et l'aire sous la courbe [ASC]) est en relation linéaire avec la dose ingérée.
L'état d'équilibre est atteint rapidement (en 4 à 5 jours) lors d'une administration orale répétée (selon un schéma de 2 prises par jour).
À l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation (sur la base de l'ASC) se situe autour de 2 pour les comprimés à 20 mg 2 fois par jour et de 1,7 pour les comprimés à 10 mg 2 fois par jour.
Distribution :
Dans la marge thérapeutique, les paramètres de distribution du produit dans l'organisme restent stables quelle que soit la dose.
Le volume de distribution du nicorandil après injection intraveineuse (IV) est de 1,04 l/kg de poids corporel. Le nicorandil n'est que faiblement lié aux protéines plasmatiques (fraction liée estimée autour de 25 %).
Biotransformation :
Le nicorandil est principalement métabolisé au niveau hépatique par dénitration en une série de composés dénués d'activité cardiovasculaire. Dans le plasma, le nicorandil sous forme inchangée représentait 45,5 % de l'ASC radioactive, et le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide, métabolite hydroxylé représentait 40,5 %. Les autres métabolites représentent les 20 % restants de l'ASC radioactive.
Le nicorandil est principalement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites, le produit parent constituant moins de 1 % de la dose administrée dans les urines humaines (0 à 48 heures). Le N-(2-hydroxyéthyl)-nicotinamide est le métabolite le plus abondant (environ 8,9 % de la dose administrée en 48 heures), suivi de l'acide nicotinurique (5,7 %), du nicotinamide (1,34 %), du N-méthyl-nicotinamide (0,61 %) et de l'acide nicotinique (0,40 %). Ces métabolites représentent la principale voie de transformation du nicorandil.
Élimination :
La diminution des concentrations plasmatiques s'effectue en deux phases :
- une phase rapide, avec une demi-vie d'environ 1 heure, représentant 96 % de l'exposition plasmatique ;
- une phase d'élimination lente survenant environ 12 heures après l'administration de la dose orale de 20 mg 2 fois par jour.

Après administration intraveineuse de 4 à 5 mg (perfusion de 5 min), la clairance corporelle totale était d'environ 40-55 l/heure.
Le nicorandil et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire, l'élimination par voie fécale étant très faible.
Groupes de patients particuliers :
Aucune modification cliniquement pertinente du profil pharmacocinétique du nicorandil n'a été établie dans les populations à risque telles que les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.
Interactions pharmacocinétiques :
Le métabolisme du nicorandil ne semble pas être modifié significativement par la cimétidine ou la rifampicine, qui sont respectivement un inhibiteur et un inducteur des oxydases microsomales hépatiques à fonction mixte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas présenté de risque particulier pour l'homme.
Altération de la fertilité :
Les études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles ou femelles, mais une diminution du nombre de fœtus vivants et de sites d'implantation a été observée à doses élevées. Des modifications histopathologiques des testicules (diminution des cellules spermatogènes) ont été observées dans des études de toxicologie en administration répétée. D'autres études approfondies sur la toxicité testiculaire ont mis en évidence une diminution du débit sanguin dans les testicules et une réduction des taux sanguins de testostérone. Ces résultats suggèrent que la toxicité testiculaire due au nicorandil est associée à une diminution durable du débit sanguin provoquée par la réduction du débit cardiaque. À l'arrêt du traitement, une disparition de la toxicité testiculaire induite par le nicorandil a été observée après 4 semaines, ce qui indique que les changements observés sont réversibles.
Embryotoxicité et toxicité péri et postnatale :
Après administration de nicorandil marqué par un élément radioactif, de la radioactivité a été observée dans le placenta chez les rates gravides.
Suite à l'exposition de nicorandil à des doses maternelles toxiques, un effet embryotoxique a été observé chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène (chez le rat et le lapin), ni développement physique ou comportemental pré ou postnatal anormal (chez le rat) n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933548100 (1992, RCP rév 25.11.15) 10 mg.
3400933548278 (1992, RCP rév 25.11.15) 20 mg.
Prix : 4,49 € (30 comprimés à 10 mg).
8,90 € (30 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ILARIS®
canakinumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable (SC) à 150 mg :* Kit d'injection contenant : 1 flacon de poudre + 1 flacon de 5 ml de solvant, 1 seringue de 1 ml pour l'injection, 1 aiguille de sécurité, 2 adaptateurs pour flacon et 4 tampons imbibés d'alcool.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Canakinumab* (DCI)	150 mg

Excipients : saccharose, L-histidine, L-chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80.
Solvant : eau pour préparations injectables.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.
* Anticorps monoclonal humain produit sur myélome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Syndromes de fièvres périodiques :
Ilaris est indiqué dans le traitement des syndromes de fièvres périodiques auto-inflammatoires suivants chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans :
Syndromes périodiques associés à la cryopyrine :
Ilaris est indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :
- le syndrome de Muckle-Wells (MWS) ;
- la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID)/le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ;
- les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) :
Ilaris est indiqué dans le traitement du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS).
Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) :
Ilaris est indiqué dans le traitement du syndrome de

l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD).

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :

Ilaris est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Ilaris peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.

Ilaris est également indiqué dans le traitement de :

Maladie de Still :

Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Arthrite goutteuse :

Ilaris est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dans les CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et dans la maladie de Still, le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.

Dans l'arthrite goutteuse, le médecin doit être expérimenté dans l'utilisation de substances biologiques et Ilaris doit être administré par un professionnel de la santé.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si le médecin le juge approprié, l'administration d'Ilaris peut être effectuée par les patients eux-mêmes ou un de leur soignant. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place (cf Modalités manipulation/élimination).

POSOLOGIE :

CAPS (adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus) :

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée d'Ilaris est la suivante :

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

- 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg ;
- 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg ;
- 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg.

Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :

- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg.

La dose doit être administrée par injection sous-cutanée tous les 8 semaines en dose unique.

Chez les patients recevant une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée 7 jours après le début du traitement, en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines). En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après cette augmentation de dose, l'administration d'une troisième dose de 300 mg ou de 4 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé, sur la base d'un jugement clinique individuel.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, l'administration d'une seconde dose de 4 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée 7 jours après le début du traitement en l'absence de réponse clinique satisfaisante. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

L'expérience clinique est limitée pour des administrations à moins de 4 semaines d'intervalle ou pour des doses supérieures à 600 mg ou à 8 mg/kg.

Adultes et enfants atteints de CAPS âgés ⩾ 4 ans et pesant ⩾ 15 kg :

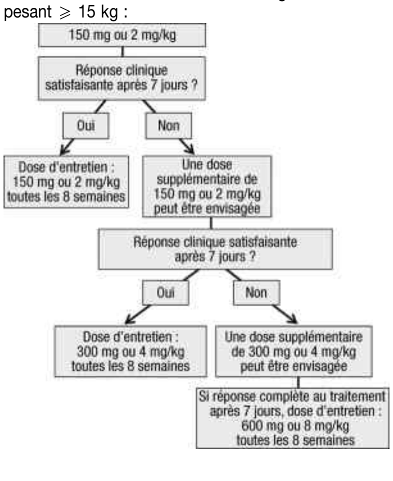

Enfants atteints de CAPS âgés de 2 à < 4 ans ou enfants âgés ⩾ 4 ans et pesant ⩾ 7,5 kg et < 15 kg :

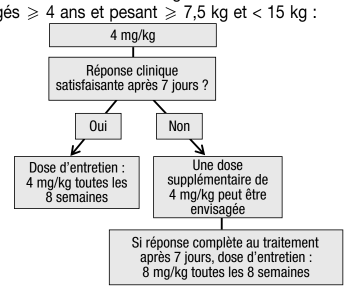

TRAPS, HIDS/MKD et FMF : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus :

La dose initiale recommandée d'Ilaris chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF est de :

- 150 mg chez les patients pesant > 40 kg ;
- 2 mg/kg chez les patients pesant ⩾ 7,5 kg et ⩽ 40 kg.

Cette dose doit être administrée toutes les quatre semaines par injection sous-cutanée en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients pesant ⩽ 40 kg) toutes les 4 semaines doit être maintenu.

Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par Ilaris devra être reconsidéré par le médecin.

Patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et FMF pesant > 40 kg :

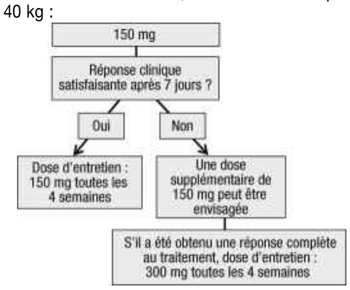

Patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et FMF pesant ⩾ 7,5 kg et ⩽ 40 kg :

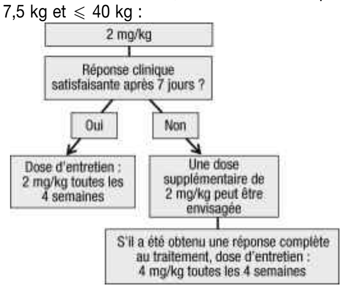

Maladie de Still (MSA et AJIs) :

Dans la maladie de Still (MSA et AJIs), la dose recommandée d'Ilaris chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique, l'intérêt d'une poursuite du traitement par Ilaris devra être reconsidéré par le médecin.

Arthrite goutteuse :

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. Ilaris doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'Ilaris chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximal, Ilaris doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par Ilaris. Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose d'Ilaris puisse être administrée (cf Pharmacocinétique).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF :

La sécurité et l'efficacité d'Ilaris chez les enfants atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être donnée.

AJIs :

La sécurité et l'efficacité d'Ilaris chez les enfants atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation concernant la posologie ne peut être donnée.

Arthrite goutteuse :

L'utilisation d'Ilaris dans la population pédiatrique pour l'indication arthrite goutteuse n'est pas justifiée.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique :

Ilaris n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie sous-cutanée.

Les sites d'injection adaptés sont les suivants : haut de la cuisse, abdomen, haut du bras ou la fesse. Il est recommandé de choisir un site d'injection différent à chaque administration afin d'éviter les douleurs. Une peau lésée ou des zones qui présentent des ecchymoses ou une éruption doivent être évitées. Eviter d'injecter dans du tissu cicatriciel car cela pourrait entraîner une exposition insuffisante à Ilaris.

Chaque flacon d'Ilaris est à usage unique, destiné à un seul patient, pour une seule dose.

Pour des instructions sur l'utilisation et la manipulation de la solution reconstituée, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections sévères, évolutives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Ilaris est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par Ilaris. La prudence s'impose en cas d'administration d'Ilaris à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.

- Traitement des CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et de la maladie de Still (MSA et AJIs) :
  Ilaris ne doit pas être instauré ou continué chez les patients au cours d'une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.
- Traitement de l'arthrite goutteuse :
  Ilaris ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

L'administration concomitante d'Ilaris avec des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) n'est pas recommandée, le risque d'infections graves pouvant être majoré (cf Interactions).

Des cas isolés d'infections inhabituelles ou opportunistes (incluant aspergilloses, infections à mycobactéries atypiques, zona) ont été rapportés au cours du traitement par Ilaris. La relation de causalité entre Ilaris et ces événements ne peut pas être exclue.

Dans les études cliniques, 12 % des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR (intradermoréaction) ont montré un résultat positif pendant le traitement par Ilaris, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels qu'Ilaris n'est pas connue. Avant de débuter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients. Cette évaluation devra inclure une recherche détaillée des antécédents médicaux, en particulier chez les patients adultes. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test cutané à la tuberculine, test de libération d'interféron gamma ou radiographie thoracique) doivent être réalisés chez tous les patients (les recommandations nationales peuvent être appliquées). Une surveillance attentive des patients concernant les signes et symptômes évoquant une tuberculose doit être effectuée pendant et après le traitement par Ilaris. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, état subfébrile) au cours du traitement par Ilaris. En cas de conversion d'une IDR négative à une IDR positive, en particulier chez les patients à haut risque, une confirmation par d'autres méthodes de dépistage de la tuberculose doit être envisagée.

Neutropénie et leucopénie :

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1, dont Ilaris, il a été observé des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9$/l) et des leucopénies. Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par Ilaris. Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Lors de traitements chroniques ou répétés, une évaluation régulière du nombre de globules blancs est également recommandée pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie ou d'une leucopénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu de globules blancs de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

Pathologies malignes :

Des cas de pathologie maligne ont été rapportés chez des patients traités par Ilaris. Le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par Ilaris ont été rapportées. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Au cours du développement clinique d'Ilaris chez plus de 2 600 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu (cf Contre-indications).

Fonction hépatique :

Lors des essais cliniques, des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Vaccinations :

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par Ilaris. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par Ilaris, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques (cf Interactions).

Avant l'instauration du traitement par Ilaris, il est recommandé que les patients adultes et pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations appropriées, y compris le vaccin antipneumococcique et le vaccin inactivé contre la grippe (cf Interactions).

Mutation sur le gène NLRP3 chez les patients atteints de CAPS :

L'expérience clinique chez les patients atteints de CAPS sans mutation confirmée du gène NLRP3 est limitée.

Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints de la maladie de Still :

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital, qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment la maladie de Still. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM. Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, Ilaris ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints d'AJIs, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Aucune étude formelle d'interactions entre Ilaris et d'autres médicaments n'a été réalisée.
- Une incidence accrue d'infections graves a été observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le canakinumab en association avec des médicaments inhibiteurs du TNF. En raison de la majoration du risque d'infections graves, l'administration d'Ilaris avec des médicaments inhibiteurs du TNF est déconseillée.
- L'expression des enzymes hépatiques CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta). Dans le cas d'un traitement par de puissants inhibiteurs de cytokines, comme le canakinumab, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement. Lors de l'initiation d'un traitement par canakinumab chez les patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée.
- Il n'existe actuellement aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission secondaire d'une infection par ceux-ci chez les patients traités par Ilaris. En conséquence, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement par Ilaris, sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques. Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par Ilaris, il est recommandé de respecter un délai minimum de 3 mois après la dernière injection d'Ilaris et avant la suivante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats d'une étude menée chez des volontaires sains adultes ont démontré qu'une dose unique de 300 mg d'Ilaris n'affectait pas l'induction et la persistance des réponses immunitaires à anticorps après une vaccination antigrippale ou après un vaccin antiméningococcique à base de protéines glycosylées.
- Les résultats d'une étude en ouvert de 56 semaines, menée chez des enfants atteints de CAPS âgés de 4 ans et moins, ont démontré que tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION MASCULINE ET FÉMININE :

En cas de traitement par Ilaris, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.

GROSSESSE :

Les données concernant l'utilisation du canakinumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (cf Sécurité préclinique). Le risque pour le fœtus et/ou la mère est inconnu. Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Les études chez l'animal montrent que le canakinumab traverse la barrière placentaire et a été détecté chez le fœtus. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, cependant, le canakinumab est une immunoglobuline de classe G (IgG1), un passage transplacentaire est attendu. Les conséquences cliniques ne sont pas connues. L'administration de vaccins vivants à des nouveau-nés exposés au canakinumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les 16 semaines suivant la dernière injection d'Ilaris administrée à la mère pendant la grossesse. Il doit être demandé aux femmes ayant reçu du canakinumab pendant leur grossesse d'en informer le médecin de leur nouveau-né avant que celui-ci ne soit vacciné.

ALLAITEMENT :

Le passage du canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. La décision d'allaiter pendant le traitement par Ilaris ne doit donc être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque. Des études menées chez l'animal ont montré qu'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1β murine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement des souriceaux allaités et que cet anticorps leur était transmis (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Aucune étude formelle des effets potentiels d'Ilaris sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Le canakinumab n'a pas eu d'effet sur les paramètres de fertilité des singes mâles marmousets (C. jacchus). Un anticorps murin dirigé contre l'IL-1β murine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des souris mâle ou femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ilaris a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par Ilaris peut entraîner des étourdissements/vertiges ou une asthénie (cf Effets indésirables). Les patients qui ressentent de tels symptômes durant le traitement par Ilaris doivent attendre que ceux-ci aient complètement disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité d'emploi :

Plus de 2 600 sujets, dont environ 480 enfants (âgés de 2 à 17 ans), ont été traités par Ilaris dans le cadre d'études interventionnelles incluant des patients atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, d'AJIs, d'arthrite goutteuse ou présentant d'autres pathologies médiées par l'IL-1 bêta ainsi que des volontaires sains. Des infections graves ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures. Aucun impact sur le type ou la fréquence des effets indésirables n'a été observé lors de traitements à long terme.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par Ilaris (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par Ilaris (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

CAPS :

Au total, 211 patients adultes et enfants présentant un CAPS (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA) ont été traités par Ilaris dans le cadre d'essais cliniques interventionnels. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans une étude pivotale de phase III qui comprenait une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période de traitement par Ilaris en ouvert de 16 semaines (partie III). Tous les patients ont été traités par Ilaris par voie sous-cutanée à la dose de 150 mg ou de 2 mg/kg si leur poids était compris entre 15 kg et 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF :

Un total de 169 patients adultes et pédiatriques atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF âgés de 2 ans et plus ont reçu Ilaris dans une étude pivotale de phase III. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans cette étude qui comportait une période de sélection de 12 semaines (Partie I), et une période de traitement de 16 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (Partie II). Les patients traités par Ilaris ont été traités par voie sous-cutanée, à la dose de 150 mg ou de 2 mg/kg si leur poids était ⩽ 40 kg (cf Pharmacodynamie).

Maladie de Still :

Au total, 324 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à moins de 20 ans ont reçu Ilaris dans le cadre d'essais cliniques interventionnels, dont 293 patients âgés de 2 à moins de 16 ans, 21 patients âgés de 16 à moins de 18 ans et 10 patients âgés de 18 à moins de 20 ans. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans deux études pivotales de phase III (cf Pharmacodynamie).

Arthrite goutteuse :

Plus de 700 patients atteints d'arthrite goutteuse ont été traités par Ilaris à des doses comprises entre 10 mg et 300 mg dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre un traitement actif, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Plus de 250 patients ont été traités à la dose recommandée de 150 mg dans le cadre d'essais de phase II et III (cf Pharmacodynamie).

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables chez les patients atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, d'AJIs et d'arthrite goutteuse

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables toutes indications : CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AJIs, arthrite goutteuse
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections du tractus respiratoire (y compris pneumonie, bronchite, grippe, infection virale, sinusite, rhinite, pharyngite, angine, rhino-pharyngite, infection respiratoire haute), infection de l'oreille, cellulite, gastro-entérite, infection urinaire
Fréquent	Candidose vulvovaginale
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses/vertiges
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale haute(1)
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien(2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Réaction au site d'injection
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie(1)
Fréquent	Douleurs musculo-squelettiques(1), dorsalgie(2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue/asthénie(2)
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine(1)(3), protéinurie(1)(4), leucopénie(1)(5)
Fréquent	Neutropénie(5)
Peu fréquent	Diminution du nombre de plaquettes(5)

(1) Chez les patients atteints d'AJIs.

(2) Chez les patients atteints d'arthrite goutteuse.

(3) Sur la base de la clairance estimée de la créatinine, la plupart étaient transitoires.

(4) La plupart des cas concernait une protéinurie transitoire par bandelette montrant la présence de trace à 1+.

(5) Voir les informations supplémentaires ci-dessous.

Dans un sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à 20 ans (n = 31), le profil de tolérance d'Ilaris était en accord avec celui observé chez des patients atteints d'AJIs âgés de moins de 16 ans. Sur la base des données de la littérature, le profil de tolérance chez les patients atteints de MSA devrait être similaire à celui observé chez les patients atteints d'AJIs.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Données à long terme et anomalies biologiques chez les patients atteints de CAPS :

Durant les essais cliniques menés avec Ilaris chez les patients atteints de CAPS, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine a été observée ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes pour les globules blancs, les neutrophiles et les plaquettes.

De rares cas d'élévations des transaminases ont été observés chez des patients atteints de CAPS.

Des élévations légères et asymptomatiques de la bilirubinémie ont été observées chez des patients atteints de CAPS traités par Ilaris, sans élévation concomitante des transaminases.

Lors des études en ouvert à long terme avec escalade de dose, la survenue d'infections (gastroentérite, infection du tractus respiratoire, y compris haute), les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg que dans les groupes avec d'autres doses.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF :

- Neutrophiles :
  Bien que des réductions du nombre de neutrophiles de Grade ⩾ 2 se soient produites chez 6,5 % des patients (fréquent) ainsi que des réductions de Grade 1 chez 9,5 % des patients, les réductions sont généralement transitoires et il n'y a pas eu d'infection associée à une neutropénie identifiée comme effet indésirable.
- Plaquettes :
  Bien que des réductions du nombre de plaquettes (⩾ Grade 2) se soient produites chez 0,6 % des patients, le saignement n'a pas été identifié comme étant un effet indésirable. Une réduction légère et transitoire du nombre de plaquettes de Grade 1 s'est produite chez 15,9 % des patients sans effet indésirable à type de saignement.

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'AJIs :

- Hématologie :
  Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de globules blancs (GB) à ⩽ 0,8 x LIN a été rapportée chez 33 patients (16,5 %).
  Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de 1 x 10^9/l a été rapportée chez 12 patients (6,0 %).
  Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de plaquettes (< LIN) a été observée chez 19 patients (9,5 %).
- ALAT/ASAT :
  Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT à plus de 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 19 patients (9,5 %).

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'arthrite goutteuse :

- Hématologie :
  Une diminution du nombre de globules blancs (GB) à ⩽ 0,8 x limite inférieure de la normale (LIN) a été rapportée chez 6,7 % des patients traités par Ilaris *versus* 1,4 % des patients traités par l'acétonide de triamcinolone. Lors des essais comparatifs, une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de 1 x 10^9/l a été rapportée chez 2 % des patients. Des cas isolés de NAN < 0,5 x 10^9/l ont également été observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Dans les essais cliniques contrôlés contre un produit actif menés chez des patients atteints d'arthrite goutteuse, une diminution légère (< LIN et > 75 x 10^9/l) et transitoire du nombre de plaquettes a été observée à une incidence plus élevée (12,7 %) avec Ilaris *versus* le comparateur (7,7 %).
- Acide urique :
  Dans les essais comparatifs menés dans l'arthrite goutteuse, des augmentations du taux d'acide urique (0,7 mg/dl à 12 semaines et 0,5 mg/dl à 24 semaines) ont été observées après le traitement par Ilaris. Dans une autre étude, parmi les patients initialement placés sous THU, aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée. Aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée dans les essais cliniques menés dans des populations de patients non atteints d'arthrite goutteuse (cf Pharmacodynamie).
- ALAT/ASAT :
  Des augmentations de la moyenne et de la médiane de l'alanine aminotransférase (ALAT), respectivement de 3,0 U/l et 2,0 U/l, et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), respectivement de 2,7 U/l et 2,0 U/l, entre le début et la fin de l'étude ont été observées dans les groupes traités par Ilaris *versus* le(s) groupe(s) traité(s) par l'acétonide de triamcinolone ; cependant, l'incidence des modifications cliniquement significatives (⩾ 3 x limite supérieure de la normale (LSN)) a été plus élevée chez les patients traités par l'acétonide de triamcinolone (2,5 % pour l'ASAT comme pour l'ALAT) que chez les patients traités par Ilaris (1,6 % pour l'ALAT et 0,8 % pour l'ASAT).
- Triglycérides :
  Dans les essais contrôlés *versus* comparateur actif menés dans l'arthrite goutteuse, il y a eu une augmentation moyenne des triglycérides de + 33,5 mg/dl chez les patients traités par Ilaris *versus* une diminution modeste de – 3,1 mg/dl avec l'acétonide de triamcinolone. Le taux de patients avec une augmentation des triglycérides > 5 x limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2,4 % avec Ilaris et de 0,7 % avec l'acétonide de triamcinolone. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Données à long terme provenant d'une étude observationnelle :

Au total, 243 patients atteints de CAPS (85 patients pédiatriques âgés de ⩾ 2 à ⩽ 17 ans et 158 patients adultes âgés de ⩾ 18 ans) ont été traités par Ilaris selon la pratique clinique de routine et ont été inclus dans un registre à long terme (exposition moyenne à Ilaris de 3,8 ans). Dans ce registre, le profil de tolérance d'Ilaris, observé après un traitement à long terme, était conforme à celui observé dans les études interventionnelles menées chez les patients atteints de CAPS.

Population pédiatrique :

80 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 2 à 17 ans) ont reçu du canakinumab dans les études interventionnelles. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité et de tolérance d'Ilaris dans la population pédiatrique comparativement à la population générale présentant un CAPS (composée de patients adultes et d'enfants, N = 211), y compris concernant la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux. Les infections les plus fréquemment rapportées ont été les infections respiratoires hautes.

En outre, 6 patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans ont été évalués dans une petite étude clinique en ouvert. Le profil de sécurité d'Ilaris était similaire à celui observé chez les patients âgés de 2 ans et plus.

102 patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD ou de FMF (âgés de 2 à 17 ans) ont reçu du canakinumab dans une étude de 16 semaines. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité d'emploi et de tolérance du canakinumab chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale.

Population âgée :

Il n'y a pas de différence significative du profil de sécurité d'emploi chez les patients âgés ⩾ 65 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas rapportés de surdosage sont limités. Dans les études cliniques précoces, des patients ainsi que des volontaires sains ont reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, sans signe de toxicité aiguë.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance visant à mettre en évidence tout signe ou symptôme d'effets indésirables qui nécessiteraient l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique adapté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs des interleukines (code ATC : L04AC08).

Mécanisme d'action :

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1β) humaine d'isotype IgG1/κ. Le canakinumab se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

Effets pharmacodynamiques :

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF :

Lors des études cliniques, il a été observé chez les patients atteints de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD et FMF qui présentaient une surproduction non contrôlée de l'IL-1 bêta, une réponse rapide et prolongée au traitement par le canakinumab des paramètres biologiques comme une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) et de protéine amyloïde sérique A (SAA), un nombre élevé de neutrophiles et de plaquettes et une hyperleucocytose s'étant rapidement normalisés.

Maladie de Still (MSA et AJIs) :

La maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique sont des maladies auto-inflammatoires sévères, médiées par l'immunité innée par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, dont l'une des principales est l'IL-1-bêta.

Les manifestations habituelles de la MSA et de l'AJIs comprennent notamment de la fièvre, des éruptions, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une polysérosite et une arthrite. Le traitement par le canakinumab entraîne une amélioration rapide et prolongée des manifestations aussi bien articulaires que systémiques de l'AJIs, avec une réduction significative du nombre d'articulations inflammatoires, la résolution rapide de la fièvre et une réduction des marqueurs biologiques de la phase aiguë de l'inflammation chez la majorité des patients (voir Efficacité et sécurité clinique).

Arthrite goutteuse :

La crise d'arthrite goutteuse est déclenchée par la présence de cristaux d'acide urique (urate monosodique monohydraté) dans l'articulation et les tissus voisins, ce qui entraîne la production par les macrophages résidents d'IL-1 bêta via le complexe « inflammasome NALP3 ». L'activation des macrophages et la surproduction concomitante d'IL-1 bêta entraînent une réponse inflammatoire aiguë douloureuse. D'autres activateurs du système immunitaire inné, tels que les agonistes endogènes des récepteurs toll-like, peuvent contribuer à l'activation de la transcription du gène de l'IL-1 bêta, déclenchant alors une crise d'arthrite goutteuse. Après le traitement par le canakinumab, les marqueurs inflammatoires CRP ou SAA et les signes d'inflammation aiguë (par exemple douleurs, gonflement, rougeur) dans l'articulation affectée disparaissent rapidement.

Efficacité et sécurité cliniques :

CAPS :

L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'Ilaris ont été démontrées chez des patients atteints de CAPS qui présentaient des niveaux variables de sévérité de la maladie et différents phénotypes (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA). Seuls les patients avec une mutation NLRP3 confirmée ont été inclus dans l'étude pivotale.

Dans l'étude de phase I/II, le délai d'action du traitement par Ilaris a été rapide, avec la disparition ou une amélioration clinique significative des symptômes dans les 24 heures suivant l'administration. L'augmentation des paramètres biologiques comme les taux de CRP et de SAA, de neutrophiles et de plaquettes s'est rapide-

ment normalisée en quelques jours après l'injection d'Ilaris.

L'étude pivotale était une étude multicentrique de 48 semaines différenciée en trois phases, une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période en ouvert de 16 semaines (partie III). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance d'Ilaris (150 mg ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints de CAPS.

- Partie I : une réponse complète au traitement par Ilaris à la fois clinique et sur les biomarqueurs (définie par un critère composite associant l'évaluation globale de la maladie auto-inflammatoire par le médecin, des lésions cutanées inférieures ou égales au score minimal et des taux de CRP ou SAA < 10 mg/litre) a été observée chez 97 % des patients et est apparue dans les 7 jours suivant le début du traitement. Des améliorations significatives de l'évaluation clinique de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin ont été observées : évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire, évaluation des lésions cutanées (éruptions urticariennes), arthralgies, myalgies, céphalées/migraine, conjonctivite, fatigue/malaise, évaluation des autres symptômes associés et évaluation des symptômes par le patient.
- Partie II : durant cette phase de l'étude pivotale, le critère principal était défini comme le pourcentage de patients présentant une rechute/poussée de la maladie ; aucun (0 %) des patients randomisés sous Ilaris n'a fait de poussées en comparaison avec le pourcentage de 81 % des patients randomisés sous placebo.
- Partie III : chez les patients sous placebo dans la partie II qui avaient présenté des poussées, les réponses cliniques et biologiques ont été restaurées et maintenues après l'administration d'Ilaris durant la phase d'extension en ouvert.

Tableau 2 : Tableau résumé de l'efficacité durant l'étude pivotale de phase III contrôlée contre placebo (partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale de phase III			
	Ilaris N = 15 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	Valeur p
Critère principal (poussées)			
Pourcentage de patients ayant présenté une poussée de la maladie dans la partie II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
*Marqueurs inflammatoires **			
- Protéine C réactive, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
- Sérum amyloïde A, mg/l	2,27 (- 0,20)	71,09 (14,35)	0,002

* Modification moyenne (médiane) depuis le début de la partie II.

Deux études de phase III à long terme, non contrôlées, en ouvert, ont été réalisées. L'une d'elles était une étude de sécurité, de tolérance et d'efficacité du canakinumab chez des patients atteints de CAPS. La durée totale de traitement a été comprise entre 6 mois et 2 ans. L'autre étude était une étude en ouvert destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez des patients japonais atteints de CAPS pendant 24 semaines, avec une phase d'extension allant jusqu'à 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients sans rechute à la semaine 24, y compris les patients chez qui la dose avait été augmentée.

Dans l'analyse d'efficacité poolée de ces deux études, 65,6 % des patients n'ayant pas été préalablement traités par le canakinumab ont obtenu une réponse complète avec la dose de 150 mg ou 2 mg/kg, tandis que 85,2 % des patients obtenaient une réponse complète quelle que soit la dose. Parmi les patients traités par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg (voire plus), 43,8 % ont obtenu une réponse complète. Une réponse complète a été observée moins fréquemment chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans (57,1 %) que chez les enfants plus âgés et les adultes. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 89,3 % ont maintenu la réponse sans présenter de rechute.

L'expérience chez les patients ayant obtenu une réponse complète après escalade de dose jusqu'à 600 mg (8 mg/kg) toutes les 8 semaines suggère qu'une dose plus forte pourrait être bénéfique chez les patients n'obtenant pas de réponse complète ou ne maintenant pas la réponse complète aux doses recommandées (dose de 150 mg ou 2 mg/kg chez les patients pesant ⩾ 15 kg et ⩽ 40 kg). La dose a été plus souvent augmentée chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans et chez les patients présentant des symptômes de NOMID/CINCA comparativement aux patients atteints de FCAS ou de MWS.

Un registre observationnel sur 6 ans a été mis en place afin de collecter des données à long terme sur la tolérance et l'efficacité du traitement par Ilaris dans la pratique clinique de routine chez des enfants et des adultes atteints de CAPS. L'étude a inclus 243 patients atteints de CAPS (dont 85 patients de moins de 18 ans). L'activité de la maladie a été évaluée comme absente ou modérée chez plus de 90 % des patients à tous les moments d'évaluation au cours de l'étude, et les valeurs médianes des marqueurs sérologiques d'inflammation (CRP et SAA) étaient normaux (< 10 mg/litre) à tous les moments d'évaluation au cours de l'étude. Bien qu'environ 22 % des patients ayant reçu Ilaris aient nécessité une adaptation de dose, seul un faible pourcentage de patients (1,2 %) a interrompu le traitement par Ilaris en raison d'un manque d'efficacité.

Population pédiatrique :

Au total, 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans (dont la moitié environ ont été traités avec une posologie adaptée en fonction du poids) ont été inclus dans les études interventionnelles CAPS avec Ilaris. Globalement, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance d'Ilaris chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale atteinte de CAPS. La majorité des patients pédiatriques ont obtenu une amélioration des symptômes cliniques et des marqueurs objectifs de l'inflammation (par exemple, SAA et CRP).

Une étude de 56 semaines, en ouvert, a été menée pour évaluer l'efficacité, la sécurité et le profil de tolérance d'Ilaris chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins. Dix-sept patients (dont 6 patients âgés de moins de 2 ans) ont été évalués après utilisation de doses initiales, en fonction de leur poids, de 2 à 8 mg/kg. Cette étude a également évalué l'effet du canakinumab sur le développement des anticorps après des vaccinations infantiles recommandées. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 2 ans et les patients âgés de 2 ans et plus. Tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile (N = 7) ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

TRAPS, HIDS/MKD et FMF :

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ilaris dans le traitement de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF ont été démontrées par une seule étude pivotale de phase III en 4 parties (N2301) avec trois cohortes de maladies distinctes.

- Partie I : les patients de chaque cohorte âgés de 2 ans et plus ont été admis en période de sélection de 12 semaines au cours de laquelle on pouvait vérifier l'apparition d'une poussée de la maladie.
- Partie II : les patients présentant une poussée ont été randomisés pour une période de traitement de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, au cours de laquelle ils ont reçu soit 150 mg d'Ilaris (2 mg/kg pour les patients pesant ⩽ 40 kg) par voie sous-cutanée (s.c.) soit un placebo toutes les 4 semaines. Les patients âgés de > 28 jours mais < 2 ans ont été admis à participer directement à l'étude dans un bras ouvert de la Partie II en tant que patients non randomisés (et ont été exclus de l'analyse d'efficacité primaire).
- Partie III : les patients ayant reçu 16 semaines de traitement et classés comme répondeurs ont été à nouveau randomisés pendant une période en double aveugle de 24 semaines au cours de laquelle ils ont reçu Ilaris 150 mg (2 mg/kg pour les patients ⩽ 40 kg) s.c. ou un placebo toutes les 8 semaines.
- Partie IV : tous les patients de la Partie III traités par Ilaris étaient éligibles pour participer à un programme d'extension du traitement en ouvert pendant une période de 72 semaines.

Un total de 185 patients âgés de 28 jours et plus ont été inclus et un total de 181 patients âgés de 2 ans et plus ont été randomisés dans la partie II de l'étude.

Le critère principal d'efficacité de la période de traitement randomisé (Partie II) était la proportion de répondeurs avec résolution de la poussée initiale le jour 15 au sein de chaque cohorte et qui ne présentaient pas de nouvelle poussée pendant le reste de la période de traitement de 16 semaines (défini comme réponse complète). La résolution de la poussée initiale a été définie comme le fait d'avoir une évaluation globale par le médecin (EGM) du score d'activité de la maladie < 2 (« maladie minime ou absente ») et un taux de protéine C réactive (CRP) dans les limites de la normale (⩽ 10 mg/l) ou une réduction ⩾ 70 % par rapport à la valeur à l'inclusion. Une nouvelle poussée était définie comme étant un score EGM ⩾ 2 (« maladie légère, modérée ou sévère ») et un CRP ⩾ 30 mg/l. Les critères d'évaluation secondaires, tous basés sur les résultats à la semaine 16 (fin de la Partie II), incluaient la proportion de patients ayant obtenu un score EGM < 2, la proportion de patients en rémission sérologique (définie comme CRP ⩽ 10 mg/l), et la proportion de patients présentant un taux de protéine amyloïde sérique A (SAA) normalisé (défini comme SAA ⩽ 10 mg/l). Pour le critère principal d'efficacité, Ilaris était supérieur au placebo pour les trois cohortes de maladies. Ilaris a démontré également une efficacité supérieure comparativement au placebo pour les critères d'évaluation secondaires de EGM < 2 et CRP ⩽ 10 mg/l dans les trois cohortes. Une proportion plus importante de patients présentaient un taux de SAA normalisé (⩽ 10 mg/l) la semaine 16 avec le traitement par Ilaris comparativement au placebo dans les trois cohortes, avec une différence statistiquement significative observée chez les patients atteints de TRAPS (voir Tableau 3 ci-dessous présentant les résultats de l'étude).

Tableau 3 : Tableau résumé de l'efficacité dans l'étude pivotale de phase III randomisée, contrôlée contre placebo (Partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale randomisée de phase III			
	Ilaris n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valeur p
Critère principal (poussée de maladie) - Proportion de patients qui présentaient une disparition de la poussée initiale le jour 15 et qui ne présentaient pas de nouvelle poussée pendant le reste de la période de traitement de 16 semaines			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001 *
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020 *
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050 *
Critères d'évaluation secondaires (maladie et marqueurs inflammatoires)			
Evaluation globale par le médecin < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001 **
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006 **
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028 **
Protéine C réactive ⩽ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001 **
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010 **
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149 **
Protéine amyloïde sérique A ⩽ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235 **

n = nombre de répondeurs ; N = nombre de patients évaluables.

* Indique une différence statistiquement significative (unilatérale) au niveau 0,025 sur la base du test exact de Fisher.

** Indique une différence statistiquement significative (unilatérale) au niveau 0,025 sur la base du modèle de régression logistique avec le groupe traité et l'EGM, CRP ou SAA à l'inclusion, respectivement, en tant que variables explicatives pour chaque cohorte.

Augmentation de la dose :

Dans la Partie II de l'étude, les patients traités par Ilaris qui présentaient une persistance de la maladie ont reçu une dose supplémentaire de 150 mg (ou de 2 mg/kg pour les patients ⩽ 40 kg) au cours du premier mois. Cette dose supplémentaire a pu être administrée dès le 7^{e} jour après la première dose de traitement. Tous les patients dont la dose a été augmentée ont continué de recevoir la dose augmentée de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients ⩽ 40 kg) toutes les 4 semaines.

Dans une analyse exploratoire du critère principal, il a été observé que chez les patients présentant une réponse insuffisante après la première dose, une augmentation de la dose au cours du premier mois à une dose de 300 mg (ou 4 mg/kg) toutes les 4 semaines améliorait davantage le contrôle des poussées, réduisait l'activité de la maladie et ramenait la CRP et la SAA à des taux normaux.

Patients pédiatriques :

Deux patients atteints de HIDS/MKD non randomisés âgés de > 28 jours mais de < 2 ans ont été inclus dans l'étude et ont reçu du canakinumab. Un patient présentait une résolution de la poussée initiale au jour 15 après avoir reçu une seule dose de canakinumab 2 mg/kg, mais a arrêté le traitement après cette première dose en raison d'évènements indésirables graves (pancytopénie et insuffisance hépatique). Ce patient présentait lors de l'inclusion dans l'étude un antécédent de purpura thrombocytopénique immun et une maladie associée à une fonction hépatique anormale. Le second patient a reçu une dose initiale de canakinumab de 2 mg/kg et une dose supplémentaire de 2 mg/kg la semaine 3, et a vu sa dose augmenter la semaine 5 pour recevoir une dose de 4 mg/kg administrée toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de la Partie II de l'étude. La résolution de la poussée de la maladie a été atteinte la semaine 5 et le patient n'avait présenté aucune nouvelle poussée à la fin de la Partie II de l'étude (semaine 16).

Maladie de Still :

AJIs :

L'efficacité d'Ilaris dans le traitement de l'AJIs active a été évaluée dans deux études pivotales (G2305 et G2301). Les patients inclus étaient âgés de 2 à moins de 20 ans (âge moyen de 8,5 ans et durée moyenne de la maladie de 3,5 ans lors de l'inclusion) et étaient atteints de maladie active, définie comme au moins 2 articulations présentant une arthrite active, de la fièvre et un taux de CRP élevé.

- Étude G2305 :
  L'étude G2305 était une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité à court terme d'Ilaris chez 84 patients randomisés pour recevoir une dose unique de 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) d'Ilaris ou un placebo. L'objectif principal était la proportion de patients ayant obtenu au jour 15 une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse pédiatrique de l'American College of Rheumatology (ACR) adaptés pour inclure l'absence de fièvre. Le traitement par Ilaris a amélioré tous les scores de réponse ACR pédiatrique *versus* placebo aux jours 15 et 29 (Tableau 4).

Tableau 4 : Réponse ACR pédiatrique et statut de la maladie aux jours 15 et 29

	Jour 15		Jour 29	
	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	Ilaris N = 43	Placebo N = 41
ACR 30	84 %	10 %	81 %	10 %
ACR 50	67 %	5 %	79 %	5 %
ACR 70	61 %	2 %	67 %	2 %
ACR 90	42 %	0 %	47 %	2 %
ACR 100	33 %	0 %	33 %	2 %
Maladie inactive	33 %	0 %	30 %	0 %
La différence entre les traitements pour tous les scores ACR était significative (p ⩽ 0,0001)				

Les résultats pour les différentes composantes de la réponse ACR pédiatrique adaptée, incluant les composantes systémiques et articulaires, étaient cohérents avec les résultats de la réponse ACR globale. Au jour 15, la modification médiane du nombre d'articulations avec arthrite active et limitation de la mobilité par rapport à l'inclusion a été respectivement de - 67 % et - 73 % avec Ilaris (N = 43) *versus* une modification médiane respectivement de 0 % et 0 % avec le placebo (N = 41). La modification moyenne du score de douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) au jour 15 a été de - 50,0 mm avec Ilaris (N = 43) *versus* + 4,5 mm avec le placebo (N = 25). La modification moyenne du score de douleur chez les patients traités par Ilaris au jour 29 était cohérente avec les résultats précédents.

- Étude G2301 :
  L'étude G2301 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de prévention des poussées par Ilaris. L'étude était composée de deux parties, avec deux critères principaux d'évaluation indépendants (succès de la réduction des doses de corticoïdes et délai de survenue d'une poussée). Dans la Partie I (en ouvert), 177 patients ont été inclus et ont reçu 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) d'Ilaris administrés toutes les 4 semaines jusqu'à 32 semaines. Les patients de la Partie II (en double aveugle) ont reçu soit Ilaris 4 mg/kg soit un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la survenue de 37 poussées.
- Réduction progressive de la dose de corticoïdes :
  Sur les 128 patients inclus au total dans la Partie I qui recevaient des corticoïdes, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Cinquante-sept (62 %) des 92 patients ayant tenté une réduction progressive ont réussi à réduire leur dose de corticoïdes et 42 (46 %) ont arrêté les corticoïdes.
- Délai de survenue d'une poussée :
  Les patients traités par Ilaris dans la Partie II ont obtenu une réduction de 64 % du risque de survenue d'une poussée par rapport aux patients du groupe placebo (risque relatif de 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; p = 0,0032). Soixante-trois des 100 patients inclus dans la Partie II, qu'ils aient été randomisés pour recevoir le placebo ou le canakinumab, n'ont pas présenté de poussée au cours de la période d'observation (jusqu'à 80 semaines au maximum).
- Résultats relatifs à la santé et à la qualité de vie dans les études G2305 et G2301 :
  Le traitement par Ilaris a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes des capacités physiques et de la qualité de vie des patients. Dans l'étude G2305, l'amélioration moyenne des scores du questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (Childhood Health Assessment Questionnaire) a été de 0,69 avec Ilaris *versus* placebo, ce qui représente 3,6 fois la différence minimale cliniquement pertinente de 0,19 (p = 0,0002). L'amélioration médiane entre l'inclusion et la fin de la Partie I de l'étude G2301 a été de 0,88 (79 %). Des améliorations statistiquement significatives des scores du questionnaire sur la santé de l'enfant (Child Health Questionnaire-PF50) ont été rapportées avec Ilaris *versus* placebo dans l'étude G2305 (bien-être physique, p = 0,0012 ; bien-être psychosocial, p = 0,0017).
- Analyse d'efficacité poolée :
  Les données des 12 premières semaines de traitement par Ilaris dans les études G2305, G2301 et de l'étude d'extension ont été poolées afin d'évaluer le maintien de l'efficacité. Ces données ont montré des améliorations de la réponse ACR pédiatrique adaptée et de ses composantes entre l'inclusion et la semaine 12 similaires à celles observées dans l'étude contrôlée contre placebo (G2305). A la semaine 12, les réponses ACR pédiatriques adaptées 30, 50, 70, 90 et 100 ont été de 70 %, 69 %, 61 %, 49 % et 30 % respectivement, et 28 % des patients avaient une maladie inactive (N = 178).
  L'efficacité observée dans les études G2305 et G2301 s'est maintenue dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude en cours, données disponibles jusqu'à une durée médiane de suivi de 49 semaines). Dans cette étude, 25 patients ayant obtenu une forte réponse ACR pendant au moins 5 mois ont réduit leur dose d'Ilaris à 2 mg/kg toutes les 4 semaines et ont maintenu une réponse ACR 100 pédiatrique tout au long de la période d'administration de la dose réduite (durée médiane de 32 semaines, 8-124 semaines).
  Bien que limitées, les données issues des essais cliniques suggèrent que les patients ne répondant pas au tocilizumab ou à l'anakinra pourraient répondre au canakinumab.

AJIs chez les jeunes adultes et MSA :
L'efficacité d'Ilaris dans un sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à 20 ans était concordante avec l'efficacité observée chez des patients de moins de 16 ans. Selon des données de la littérature, le profil d'efficacité chez les patients atteints de MSA devrait être similaire à celui observé chez les patients atteints d'AJIs.

Arthrite goutteuse :
L'efficacité d'Ilaris pour le traitement des crises aiguës d'arthrite goutteuse a été démontrée par deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un produit actif, réalisées chez des patients présentant des crises d'arthrite goutteuse fréquentes (⩾ 3 crises au cours des 12 mois précédents) ne pouvant pas utiliser d'AINS ou de colchicine (en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un manque d'efficacité). Les études ont duré 12 semaines, suivies d'une extension en double aveugle de 12 semaines. Au total, 225 patients ont été traités par Ilaris 150 mg en sous-cutané et 229 patients ont été traités par l'acétonide de triamcinolone (AT) 40 mg en intramusculaire lors de l'inclusion dans l'étude puis en cas de nouvelle crise. Le nombre moyen de crises d'arthrite goutteuse dans les 12 mois précédents était de 6,5. Plus de 85 % des patients présentaient une comorbidité, tels que hypertension (60 %), diabète (15 %), maladie cardiaque ischémique (12 %), et insuffisance rénale chronique de stade ⩾ 3 (25 %). Environ un tiers des patients (76 [33,8 %] dans le groupe Ilaris et 84 [36,7 %] dans le groupe acétonide de triamcinolone) présentait une incapacité documentée (intolérance, contre-indication, absence de réponse) à utiliser un AINS ou de la colchicine. Un traitement concomitant par THU a été rapporté par 42 % des patients à l'entrée dans les études.
Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : (i) intensité de la douleur liée à l'arthrite goutteuse (échelle visuelle analogique, EVA) 72 heures après l'administration, et (ii) délai de survenue de la première nouvelle crise d'arthrite goutteuse.
Dans la population totale étudiée, l'intensité de la douleur a été statistiquement significativement plus faible avec Ilaris 150 mg qu'avec l'acétonide de triamcinolone à 72 heures. Ilaris diminue également le risque de crises ultérieures (voir Tableau 5).
Les résultats d'efficacité chez les patients ne pouvant utiliser ni AINS ni colchicine et qui bénéficiaient d'un THU, étaient en échec sous THU ou présentaient une contre-indication au THU (N = 101) ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale étudiée, avec une différence statistiquement significative *versus* acétonide de triamcinolone dans l'intensité de la douleur à 72 heures (– 10,2 mm ; p = 0,0208) et dans la réduction du risque de crises ultérieures (risque relatif 0,39 ; p = 0,0047 à 24 semaines).
Les résultats d'efficacité dans un sous-groupe plus restreint, limité aux utilisateurs de THU (N = 62), sont présentés dans le tableau 5. Le traitement par Ilaris a entraîné une diminution de la douleur et a réduit le risque de crises ultérieures chez les patients traités par THU et qui ne pouvaient pas recevoir d'AINS ou de colchicine, bien que la différence observée *versus* acétonide de triamcinolone ait été moins prononcée que dans la population totale étudiée.

Tableau 5 : Efficacité dans la population totale étudiée et chez les patients traités par THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Population totale étudiée ; N = 454	Patients sous THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine ; N = 62
Efficacité du traitement des crises d'arthrite goutteuse mesurée à partir de l'intensité de la douleur (EVA) à 72 h		
Différence estimée des moyennes des moindres carrés par rapport à l'acétonide de triamcinolone	– 10,7	– 3,8
IC	(– 15,4 ; – 6,0)	(– 16,7 ; 9,1)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001 *	p = 0,2798
Réduction du risque de crises ultérieures d'arthrite goutteuse mesurée à partir du délai de survenue de la première nouvelle crise (24 semaines)		
Risque relatif par rapport à l'acétonide de triamcinolone	0,44	0,71
IC	(0,32 ; 0,60)	(0,29 ; 1,77)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001 *	p = 0,2337

* Indique une valeur de p significative ⩽ 0,025.

Les résultats de sécurité ont montré une augmentation de l'incidence des événements indésirables pour le canakinumab comparativement à l'acétonide de triamcinolone, avec 66 % *vs* 53 % de patients ayant rapporté un événement indésirable et 20 % *vs* 10 % de patients ayant rapporté un événement indésirable infectieux sur 24 semaines.

Population âgée :
Dans l'ensemble, le profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance d'Ilaris chez les patients âgés ⩾ 65 ans a été comparable à celui des patients âgés < 65 ans.
Patients sous traitement hypo-uricémiant (THU) :
Dans les études cliniques, Ilaris a été administré sans encombre avec un THU. Dans la population totale étudiée, les patients sous THU ont montré une différence sous traitement moins prononcée à la fois de la réduction de la douleur et du risque de crises ultérieures en comparaison aux patients qui n'étaient pas sous THU.

Immunogénicité :
Des anticorps contre Ilaris ont été observés chez environ 1,5 %, 3 % et 2 % des patients traités par Ilaris respectivement pour un CAPS, pour une AJIs et pour une arthrite goutteuse. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée.
Il n'a pas été détecté d'anticorps dirigés contre Ilaris chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF et traités aux doses de 150 mg et 300 mg pendant 16 semaines.

Population pédiatrique :
Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a réalisé quatre plans d'investigation pédiatrique pour Ilaris (dans les CAPS, l'AJIs, la FMF - HIDS/MKD et les TRAPS respectivement). Les informations sur le produit ont été mises à jour pour inclure les résultats d'études réalisées avec Ilaris dans la population pédiatrique.
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ilaris dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite goutteuse (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

CAPS :
Absorption :
Le pic de concentration sérique (Cmax) du canakinumab a été atteint environ 7 jours après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg chez des patients adultes atteints de CAPS. La demi-vie terminale moyenne était de 26 jours. Les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASCinf après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané chez un patient adulte type atteint de CAPS (70 kg) ont été de 15,9 µg/ml et 708 µg x j/ml. La biodisponibilité absolue du canakinumab administré par voie sous-cutanée a été estimée à 66 %. Les paramètres d'exposition (tels que l'ASC et la Cmax) ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 0,3 mg/kg et 10 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse ou de 150 mg à 600 mg en injection sous-cutanée. Les valeurs d'exposition prédites à l'état d'équilibre ($Cmin_{EE}$, $Cmax_{EE}$, $AUC_{EE,8s}$) après une administration sous-cutanée de 150 mg (ou 2 mg/kg respectivement) toutes les 8 semaines ont été légèrement plus élevées dans la catégorie de poids de 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg x j/ml) que dans les catégories de poids strictement inférieures à 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg x j/ml) et strictement supérieures à 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg x j/ml). Le taux d'accumulation attendu était de 1,3 après 6 mois d'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 8 semaines.
Distribution :
Le canakinumab se lie à l'IL-1β sérique. Le volume de distribution (Vss) du canakinumab varie en fonction du poids corporel. Il a été estimé à 6,2 litres chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg.
Élimination :
La clairance apparente (CL/F) du canakinumab augmente avec le poids corporel. Elle a été estimée à 0,17 l/j chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg et à 0,11 l/j chez un patient atteint d'AJIs pesant 33 kg. Après prise en compte des différences de poids corporel, aucune différence cliniquement significative des propriétés pharmacocinétiques du canakinumab n'a été observée entre les patients atteints de CAPS et les patients atteints d'AJIs.
Après administration répétée, il n'a été mis en évidence ni une augmentation de la clairance ni une modification au cours du temps des paramètres pharmacocinétiques du canakinumab. Il n'a été observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids.

TRAPS, HIDS/MKD et FMF :
La biodisponibilité chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF n'a pas été déterminée directement. La clairance apparente (CL/F) dans la population de patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF avec un poids corporel de 55 kg (0,14 l/d) était comparable à la population de patients atteints de CAPS avec un poids corporel de 70 kg (0,17 l/d). Le volume de distribution apparent (V/F) était de 4,96 l avec un poids corporel de 55 kg.
Après administration sous-cutanée répétée de 150 mg toutes les 4 semaines, il a été estimé que la concentration minimale de canakinumab à la semaine 16 (C_{min}) était de 15,4 ± 6,6 µg/ml. L'ASC_{tau} estimée à l'état d'équilibre était de 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Population atteinte de la maladie de Still (MSA et AJIs) :
La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'AJIs n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'AJIs et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j par kg). Le volume de distribution apparent par kg (V/F par kg) était de 0,14 l/kg.
Après une administration répétée de 4 mg/kg toutes les 4 semaines, le taux d'accumulation du canakinumab était de 1,6 chez les patients atteints d'AJIs. L'état d'équilibre était atteint après 110 jours. La moyenne globale attendue (± écart-type) pour la $Cmin_{EE}$, $Cmax_{EE}$ et l'$ASC_{EE,4s}$ était respectivement de 14,7 ± 8,8 µg/ml, 36,5 ± 14,9 µg/ml et 696,1 ± 326,5 µg x j/ml.
L'$ASC_{EE,4s}$ dans chaque groupe d'âge a été de 692, 615, 707 et 742 µg x j/ml pour les groupes d'âge respectifs de 2-3, 4-5, 6-11 et 12-19 ans. Après stratification en fonction du poids, une exposition médiane inférieure (30-40 %) était observée avec une $Cmin_{EE}$ (11,4 *vs* 19 µg/ml) et une ASC_{EE} (594 *vs* 880 µg x j/ml) pour la catégorie de poids la plus basse (⩽ 40 kg) *vs* la catégorie de poids la plus haute (> 40 kg).
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les propriétés pharmacocinétiques du canakinumab chez les jeunes adultes atteints d'AJIs âgés de 16 à 20 ans étaient similaires à celles observées chez les patients de moins de 16 ans. Les expositions au canakinumab prévues à l'état d'équilibre à une dose de 4 mg/kg (maximum 300 mg) chez des patients de plus de 20 ans étaient comparables à celle des patients AJIs de moins de 20 ans.

Population atteinte d'arthrite goutteuse :
La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'arthrite goutteuse n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'arthrite goutteuse et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j/kg). L'exposition moyenne chez un patient type atteint d'arthrite goutteuse (93 kg) après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané (Cmax : 10,8 µg/ml et ASCinf : 495 µg x j/ml) a été plus faible que chez un patient type atteint de CAPS pesant 70 kg (15,9 µg/ml et 708 µg x j/ml). Cela est cohérent avec l'augmentation de la CL/F observée avec l'augmentation du poids corporel.
Le taux d'accumulation attendu était de 1,1 après l'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 12 semaines.

Population pédiatrique :
Les concentrations maximales de canakinumab ont été atteintes 2 à 7 jours (Tmax) après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab chez des patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus. La demi-vie terminale était comprise dans l'intervalle de 22,9 jours à 25,7 jours, similaire aux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'adulte. Établie à partir de l'analyse modèle pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du canakinumab chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans a été similaire à celle observée chez les patients âgés de 4 ans ou plus. Il a été estimé que le niveau d'absorption sous-cutanée diminuait avec l'âge et apparaissait être plus rapide chez les patients les plus jeunes. En conséquence, le Tmax était plus précoce (3,6 jours) chez les patients atteints d'AJIs les plus jeunes (2-3 ans) par rapports aux patients atteints d'AJIs les plus âgés (12-19 ans : Tmax de 6 jours). La biodisponibilité (ASC_{EE}) n'était pas affectée.
Une analyse pharmacocinétique complémentaire a démontré que la pharmacocinétique du canakinumab chez 6 patients pédiatriques atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans était similaire à la pharmacocinétique chez les patients âgés de 2 à 4 ans. Sur la base de l'analyse de modélisation pharmacocinétique de population, les expositions attendues après une dose de 2 mg/kg étaient comparables au sein des groupes CAPS d'âge pédiatrique, mais étaient environ 40 % plus faibles chez les patients pédiatriques de très faible poids (par exemple 10 kg) que chez les patients adultes (dose de 150 mg). Ceci est cohérent avec les observations d'exposition plus élevée dans les groupes de poids corporel plus élevé des patients CAPS.
Chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF, les paramètres d'exposition (concentrations résiduelles) étaient comparables au sein des groupes d'âge de 2 à < 20 ans après administration sous-cutanée de canakinumab 2 mg/kg toutes les 4 semaines.
Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires dans les populations pédiatriques atteintes de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et d'AJIs.

Population âgée :
Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques basée sur la clairance ou le volume de distribution n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes âgés < 65 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée, de toxicologie en administration répétée, d'immunotoxicité et de toxicité sur la reproduction et le développement menées avec le canakinumab ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-1β murine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Le canakinumab se liant avec une affinité comparable à l'IL-1β chez l'homme et chez le singe marmouset (C. jacchus), sa sécurité d'emploi a été étudiée chez le singe marmouset. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le singe marmouset que ce soit après l'administration de canakinumab deux fois par semaine pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines ou dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal effectuée chez des femelles marmousets gestantes. Les concentrations plasmatiques qui ont été bien tolérées chez l'animal sont supérieures d'au moins 42 fois (Cmax) et 78 fois (Cavg) aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints de CAPS (poids de 10 kg) traités par des doses cliniques de canakinumab allant jusqu'à 8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Les concentrations plasmatiques qui ont été bien tolérées chez les animaux sont supérieures d'au moins 62 fois (Cmax) et 104 fois (Cavg) aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs traités par des doses allant jusqu'à 4 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Par ailleurs, dans ces études, il n'a pas été détecté d'anticorps dirigés contre le canakinumab. Il n'a été observé aucune réactivité croisée tissulaire non spécifique lorsque le canakinumab a été appliqué sur des tissus humains sains.
Aucune étude formelle de cancérogenèse avec le canakinumab n'a été réalisée.
Dans une étude de développement embryofœtal effectuée chez le singe marmouset, le canakinumab n'a pas révélé de maternotoxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogenèse.
Aucun effet indésirable n'a été observé suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1β murine lors d'études sur la reproduction et le développement chez la souris. L'anticorps dirigé contre l'IL-1β murine n'a pas induit d'évènements indésirables sur le développement fœtal ou néonatal lorsqu'il a été administré pendant la fin de la gestation, la mise bas et l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). La dose élevée utilisée dans ces études était supérieure à la dose la plus efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL-1β.
Une étude d'immunotoxicologie menée chez la souris avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-1β murine a montré que la neutralisation de l'IL-1β n'avait pas d'effets sur les paramètres immunitaires et n'entraînait pas d'altération de la fonction immunitaire chez la souris.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant et pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser plus de 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ilaris 150 mg poudre et solvant pour solution injectable est fourni en flacon à usage unique pour utilisation individuelle. Utiliser uniquement le contenu fourni dans le kit d'injection Ilaris. Tout médicament non utilisé ou déchet ou seringue doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Instructions pour la reconstitution :
En opérant dans des conditions d'asepsie, mettre les adaptateurs pour flacon sur les flacons d'Ilaris et de solvant. Transférer 1 ml d'air dans le flacon de solvant, puis prélever 1 ml d'eau pour préparations injectables du flacon de solvant en utilisant la seringue fournie dans le kit. Reconstituer le contenu du flacon d'Ilaris à température ambiante (habituellement 15 °C à 25 °C) en injectant lentement 1 ml d'eau pour préparations injectables prélevée du flacon du solvant. Faire tourner doucement le flacon selon un angle d'environ 45° pendant une minute environ et laisser reposer pendant 5 minutes environ. Retourner ensuite doucement le flacon à l'envers dix fois. Laisser reposer à température ambiante pendant 15 minutes environ. Ne pas agiter. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de particules dans la solution.
Tapoter le côté du flacon pour éliminer tout le liquide résiduel du bouchon. La solution ne doit pas présenter de particules visibles et ne doit pas être trouble. La solution doit être incolore ou peut avoir une légère teinte jaune brunâtre. Si la solution présente clairement une décoloration brune, elle ne doit pas être utilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement après reconstitution, la solution doit être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et utilisée dans les 24 heures après reconstitution.
Instructions pour l'administration :
Prélever avec précaution le volume nécessaire en fonction de la dose à administrer (0,1 ml à 1 ml) et injecter par voie sous-cutanée à l'aide de l'aiguille de sécurité fournie dans le kit.
Élimination :
Le volume résiduel doit être éliminé immédiatement après injection. Les patients ou une personne de leur entourage doivent être informés sur la procédure appropriée d'élimination des ampoules, seringues et aiguilles, conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux

spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/09/564/003 ; CIP 3400921787597 (2011, RCP rév 22.03.17).
Prix : 11360,89 € (1 kit d'injection).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 100 % dans l'indication « Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) » uniquement chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans et pesant plus de 7,5 kg.
Collect.
Non remboursable et non agréé aux collectivités dans les indications :
- syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) ;
- syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/ déficit en mévalonate kinase (MKD) ;
- fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ;
- maladie de Still ;
- arthrite goutteuse ;

(demandes à l'étude).
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu/.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

ILOMÉDINE ®
iloprost

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à diluer pour perfusion à 0,1 mg/ 1 ml : Ampoules de 0,5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*
Iloprost (DCI) .... 0,05 mg
Excipients : trométamol, alcool, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable.

DC INDICATIONS
- Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.
- Traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Ilomédine doit être utilisé en milieu hospitalier dans un service disposant du personnel et de l'équipement permettant une surveillance étroite au cours du traitement.
Ilomédine est administré après dilution (cf Modalités manipulation/élimination) en perfusion IV. Il est recommandé d'utiliser une pompe ou une seringue automatique, la voie d'administration étant périphérique ou centrale.
La solution à perfuser doit être préparée quotidiennement pour maintenir la stérilité.
Le contenu d'une ampoule d'Ilomédine est dilué, soit dans du soluté physiologique soit dans du soluté glucosé (à 5 %). Il faut assurer un mélange homogène par agitation.
Le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être réalisé avant la mise en route de la perfusion, et à chaque palier d'augmentation de dose.
Pendant les deux à trois premiers jours de traitement, on recherche la dose maximum bien tolérée par le patient.
Durant cette phase de recherche de dose, on commence la perfusion à une dose de 0,5 ng/kg/min pendant 30 minutes. Ensuite, on augmente la dose toutes les 30 minutes, par paliers de 0,5 ng/kg/min jusqu'à un maximum de 2,0 ng/kg/min.
Le débit de perfusion doit être calculé d'après le poids du patient de façon à obtenir une valeur comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min (voir les tableaux ci-dessous pour savoir comment procéder avec une pompe automatique ou une seringue automatique).
Si des effets indésirables tels que céphalées, nausées, baisse de la pression artérielle surviennent, réduire le débit de perfusion jusqu'à trouver la dose maximale bien tolérée. Si les effets indésirables sont sévères, interrompre la perfusion.
En fonction de la technique de perfusion utilisée, il existe deux dilutions différentes de chaque ampoule. L'une est 10 fois moins concentrée que l'autre (0,2 µg/ml contre 2 µg/ml) et peut être employée uniquement avec une pompe automatique. À l'inverse, la solution la plus concentrée peut être administrée à l'aide d'une seringue automatique ; pour connaître les instructions pour l'utilisation et la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.
Débits de perfusion (ml/h) à utiliser pour les différentes doses avec une pompe automatique :
En général, la solution pour perfusion prête à l'emploi est administrée par intraveineuse à l'aide d'une pompe automatique. Pour connaître les instructions pour la dilution, cf Modalités manipulation/élimination.
Dans le cas d'une concentration d'Ilomédine de 0,2 µg/ml, nécessaire quand on utilise une pompe à perfusion, le débit de perfusion nécessaire doit être défini selon le mode opératoire décrit plus haut de façon à aboutir à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min.
Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour calculer le débit de perfusion correspondant au poids du patient et à la dose à administrer. Il convient de choisir la valeur intermédiaire correspondant exactement au poids du patient, puis de régler le débit de perfusion sur la dose cible ainsi identifiée, en ng/kg/min.

Poids (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2
	Débit de perfusion (ml/h) - pompe automatique			
40	6,0	12	18,0	24
50	7,5	15	22,5	30
60	9,0	18	27,0	36
70	10,5	21	31,5	42
80	12,0	24	36,0	48
90	13,5	27	40,5	54
100	15,0	30	45,0	60
110	16,5	33	49,5	66

Débits de perfusion (ml/h) à utiliser pour les différentes doses avec une seringue automatique :
Il est également possible d'utiliser une seringue automatique. Pour connaître les instructions pour la dilution, cf Modalités manipulation/élimination.
Dans le cas d'une concentration d'Ilomédine 2 µg/ml, nécessaire quand on utilise une seringue automatique, le débit de perfusion nécessaire doit être défini selon le mode opératoire décrit plus haut de façon à aboutir à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min.
Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour calculer le débit de perfusion correspondant au poids du patient et à la dose à administrer. Il convient de choisir la valeur intermédiaire correspondant exactement au poids du patient, puis de régler le débit de perfusion sur la dose cible ainsi identifiée, en ng/kg/min.

Poids (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2
	Débit de perfusion (ml/h) - seringue automatique			
40	0,60	1,2	1,80	2,4
50	0,75	1,5	2,25	3,0
60	0,90	1,8	2,70	3,6
70	1,05	2,1	3,15	4,2
80	1,20	2,4	3,60	4,8
90	1,35	2,7	4,05	5,4
100	1,50	3,0	4,50	6,0
110	1,65	3,3	4,95	6,6

En cas d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, ou d'insuffisance hépatique sévère, une titration initiale prudente avec une réduction de dose est nécessaire (par exemple la moitié de la dose normale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs :
La posologie est adaptée individuellement en fonction de la tolérance et se situe entre 0,5 et 2 ng d'iloprost par kg de poids corporel et par minute pour une perfusion de 6 heures par jour.
Poursuivre le traitement en général pendant quatre semaines, en utilisant la dose tolérée déterminée pendant les deux ou trois premiers jours de traitement.
La durée du traitement est de quatre semaines en général. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.
L'efficacité et la tolérance d'Ilomédine n'ont pas été étudiées pour des durées de traitement supérieures à quatre semaines ou en cas de cures répétées dans cette indication.
La perfusion en continu pendant plusieurs jours n'est pas conseillée.
En effet, bien qu'il n'y ait pas eu de conséquences cliniques, une tachyphylaxie des effets sur les plaquettes ainsi qu'une hyperagrégabilité à l'arrêt du traitement peuvent se produire.
Traitement des phénomènes de Raynaud sévères :
La posologie recommandée varie entre 1,5 et 2 ng/kg/min selon la tolérance du patient.
Cependant, le traitement devra être débuté à 0,5 ng/kg/ min (soit 10 ml/h) et augmenté progressivement toutes les 30 minutes, selon le schéma proposé ci-dessus, pour atteindre la dose maximale tolérée par le patient.
La durée de la perfusion sera de 6 heures par jour pendant 5 jours consécutifs, en utilisant la dose maximale tolérée déterminée pendant les premiers jours de traitement.
La répétition des cures devra se faire de préférence à intervalles de 6 à 12 semaines (et jamais inférieurs à 4 semaines).

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Grossesse, allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections où le risque hémorragique peut être accru à cause des effets de l'iloprost sur les plaquettes (par exemple ulcère gastrique ou duodénal en évolution, traumatisme, hémorragie intracrânienne).
- Troubles coronariens sévères ou angor instable.
- Infarctus du myocarde dans les six mois précédents.
- Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (classification NYHA II à IV).
- Troubles du rythme sévères.
- Œdème pulmonaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ne pas retarder le recours à la chirurgie chez les patients nécessitant une amputation urgente (par exemple en cas de gangrène infectée).
- L'arrêt du tabagisme reste une mesure indispensable.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, ou une insuffisance hépatique sévère, il faut tenir compte du fait que les taux plasmatiques de l'iloprost sont augmentés en raison d'une élimination moindre du produit (cf Pharmacocinétique). Chez ces patients, une titration initiale prudente avec une réduction de dose (cf Posologie/ Mode d'administration) et une surveillance clinique étroite sont nécessaires.
- Chez des patients ayant une pression artérielle basse, utiliser Ilomédine avec précaution et surveiller très attentivement la pression artérielle, voire également l'électrocardiogramme chez les patients ayant une pathologie cardiaque.
- Penser à la possibilité d'une hypotension orthostatique chez les patients passant en orthostatisme à la fin de la perfusion.
- Chez les patients ayant un antécédent d'accident cérébrovasculaire au cours des 3 derniers mois, il convient d'évaluer soigneusement les risques (cf également Contre-indications, concernant les situations à risque d'hémorragie, par exemple d'hémorragie intracrânienne).
- Ilomédine ne doit être utilisé que dilué. Pour éviter toute possibilité d'incompatibilité, aucun autre produit ne doit être ajouté dans la perfusion préparée pour l'injection.
- L'injection paraveineuse accidentelle d'Ilomédine non dilué peut entraîner des modifications locales au point d'injection.
- L'ingestion et le contact avec les muqueuses doivent être évités.
- Mis en contact avec la peau ou les muqueuses, l'iloprost peut induire un érythème indolore, mais prolongé.
- Toute précaution en vue d'éviter un contact de l'iloprost avec la peau doit être prise. Dans l'éventualité d'un tel contact, laver abondamment et immédiatement avec de l'eau ou du soluté physiologique.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- En pharmacologie expérimentale l'iloprost augmente l'effet hypotenseur des bêtabloquants, des antagonistes calciques et des vasodilatateurs, et il potentialise celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez le patient, l'iloprost peut augmenter les effets des vasodilatateurs et des agents antihypertenseurs. Si, chez un patient traité avec une telle association, une hypotension survenait en cours de perfusion, la mesure correctrice à prendre sera de diminuer la vitesse de perfusion, voire d'arrêter la perfusion ou le traitement associé.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignements, de même que leur association à l'héparine, et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques.
L'iloprost peut inhiber l'agrégation plaquettaire ; en conséquence, l'administration concomitante d'anticoagulants oraux et/ou d'héparine fractionnée ou non fractionnée et molécules apparentées et/ou de thrombolytiques et/ou d'autres antiagrégants plaquettaires (comme l'acide acétylsalicylique, la ticlopidine, le clopidogrel, et/ou les anti-IIB/IIIA) peut augmenter le risque hémorragique. La majoration possible du risque hémorragique doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique étroite. En cas d'hémorragie, il est souhaitable d'envisager un arrêt de la perfusion d'Ilomédine.
- La perfusion d'iloprost n'a pas d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la digoxine en doses répétées per os chez les patients.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Ilomédine ne doit pas être administré chez la femme enceinte ou qui allaite (cf Contre-indications).
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. Les études précliniques ont fait apparaître une toxicité fœtale chez le rat, mais pas chez le lapin ni chez le singe (cf Sécurité préclinique).
Le risque éventuel lié à l'utilisation thérapeutique de l'iloprost au cours de la grossesse n'étant pas connu, les femmes en âge de procréer doivent avoir recours à un moyen de contraception efficace pendant le traitement.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de donnée sur le passage de l'iloprost dans le lait maternel humain. Un très faible passage d'iloprost dans le lait maternel ayant été mis en évidence chez l'animal (rates), l'administration de l'iloprost chez la femme qui allaite doit être exclue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Le profil global de sécurité d'Ilomédine est basé sur les données de surveillance post-commercialisation et sur les données poolées d'essais cliniques. Les incidences brutes sont basées sur les données cumulées des 3325 patients de la base de données ayant reçu de l'iloprost lors d'essais cliniques contrôlés ou non ou lors d'un programme de mise à disposition exceptionnelle à titre compassionnel, des patients généralement âgés présentant de multiples pathologies et atteints d'artériopathie oblitérante périphérique des membres inférieurs aux stades avancés III et IV et les patients atteints de thrombo-angéite oblitérante. Pour plus de détails voir le tableau 1.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés (⩾ 10 %) chez les patients recevant de l'iloprost au cours des essais cliniques sont : des céphalées, des bouffées vasomotrices, des nausées et des vomissements. Ces événements sont particulièrement susceptibles de se produire pendant la phase d'ajustement de la dose, en début de traitement, permettant de déterminer la dose tolérée pour chaque patient. Habituellement, ces effets indésirables disparaissent rapidement avec la réduction de la dose.
De façon générale, les effets indésirables les plus sévères (ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou le décès) observés chez les patients recevant de l'iloprost sont : l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, les convulsions, l'hypotension, la tachycardie, l'asthme, l'angine de poitrine, la dyspnée et l'œdème pulmonaire.
Un autre groupe d'effets indésirables est lié à des réactions locales au site de perfusion, telles que rougeurs et douleur au site de perfusion ou une vasodilatation cutanée pouvant donner lieu à un érythème strié au-dessus de la veine de perfusion.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables observés après l'administration d'Ilomédine 0,1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion, dans les études cliniques et depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.
Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Ensemble des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques ou depuis la mise sur le marché d'Ilomédine

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Appétit diminué
Affections psychiatriques	
Fréquent	Apathie, état confusionnel
Peu fréquent	Anxiété, dépression, hallucination
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Sensation vertigineuse/vertige, paresthésie/sensation pulsatile/hyperesthésie/sensation de brûlure, nervosité/agitation, somnolence
Peu fréquent	Tremblements, migraine, syncope
Indéterminée	Convulsion*
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble, douleur oculaire, irritation oculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, tachycardie*, angine de poitrine*
Peu fréquent	Arythmies/extrasystoles, infarctus du myocarde*, insuffisance cardiaque*
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffée vasomotrice
Fréquent	Hypotension*
Peu fréquent	Accident cérébrovasculaire*/ischémie cérébrale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée*
Peu fréquent	Asthme*, œdème pulmonaire
Rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée, vomissements
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale/gêne abdominale
Peu fréquent	Dyspepsie, ténesme rectal, constipation, dysphagie, diarrhée hémorragique, sécheresse buccale, dysgueusie, hémorragie rectale
Rare	Rectite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Atteinte hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur de la mâchoire/trismus, myalgie/arthralgie
Peu fréquent	Contracture musculaire/tétanie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre/augmentation de la température corporelle, frissons, douleur, sensation de chaleur généralisée/malaise/asthénie, soif, réaction au site de perfusion : érythème, douleur, phlébite au site de perfusion
Investigations	
Fréquent	Pression artérielle augmentée

* Des cas avec mises en jeu du pronostic vital ou ayant entraîné le décès ont été rapportés.

L'iloprost peut favoriser la survenue d'une angine de poitrine, en particulier chez les patients atteints de coronaropathie.

Le risque de saignement est accru chez les patients traités de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, de l'héparine ou des anti-coagulants de type coumarinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :

Flush facial prononcé, céphalées intenses, parfois douleurs des membres et du dos. Réaction vagale, avec pâleur soudaine, accès de transpiration, nausées, vomissements, douleurs abdominales à type de crampes, diarrhée. Baisse ou augmentation de la pression artérielle, tachycardie ou bradycardie.

Traitement en cas de surdosage :

Interruption de la perfusion, mesures symptomatiques. Aucun antidote spécifique n'est connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiagrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine (code ATC : B01AC11).

L'iloprost est un analogue de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés :

- inhibition de l'agrégation plaquettaire, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaires ;
- dilatation des artérioles et des veinules ;
- augmentation de la perfusion du réseau capillaire nutritif et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire au niveau de la microcirculation ;
- activation de la fibrinolyse ;
- inhibition de l'adhésion et de la migration des leucocytes après une lésion endothéliale ;
- diminution de la libération de radicaux libres d'oxygène.

Le mécanisme d'action exact n'est pas connu.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'état d'équilibre plasmatique de l'iloprost est atteint dès 10 à 20 minutes après le début de la perfusion IV.

La concentration plasmatique atteinte lors de l'état d'équilibre est proportionnelle au débit de perfusion : pour un débit de perfusion de 3 ng/kg/min, elle se situe autour de 135 ± 24 pg/ml. Les concentrations plasmatiques chutent très rapidement après la fin de la perfusion, en raison d'une métabolisation intense.

La clairance plasmatique est d'environ 20 ± 5 ml/kg/min. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est de 30 minutes ; ainsi 2 heures après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique retombe à un niveau inférieur à 10 % de l'état d'équilibre.

La pharmacocinétique de l'iloprost est indépendante de l'âge ou du sexe des malades.

En revanche, en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale chronique nécessitant une épuration extrarénale, la clairance de l'iloprost diminue de 2 à 4 fois.

L'interaction pharmacocinétique à type de déplacement à partir des sites de liaison aux protéines plasmatiques est improbable parce que le taux de liaison aux protéines, en majeure partie à l'albumine, est relativement faible (60 %).

Un effet de l'iloprost sur la biotransformation d'autres médicaments est aussi improbable en raison des voies métaboliques du produit et de la faible dose administrée.

L'iloprost est complètement métabolisé, essentiellement par β-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. Le principal métabolite est le tétranor-iloprost que l'on trouve dans l'urine sous forme de 4 diastéréo-isomères libres et conjugués. Le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. L'excrétion des métabolites se fait pour 80 % par voie urinaire et pour 20 % par voie biliaire. Les métabolites sont éliminés du plasma et de l'urine en deux phases, dont les demi-vies sont respectivement d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine).

Ilomédine étant administré par voie IV, donc directement dans le flux sanguin, est évidemment biodisponible à 100 %.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, les études *in vitro* du potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 ont montré qu'aucune inhibition du métabolisme du médicament par l'intermédiaire de ces enzymes n'est à prévoir.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets précliniques n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Au cours des études de toxicité en administration réitérée (en continu) par voie IV, on a constaté une légère réduction de la pression artérielle, pour des doses supérieures à 14 ng/kg/min. Des effets indésirables sévères (hypotension, troubles respiratoires) ne sont apparus qu'à des doses extrêmement élevées, par rapport aux doses thérapeutiques (de l'ordre de 100 fois la dose thérapeutique).

Au cours des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, il n'a pas été mis en évidence de potentiel mutagène.

Toxicité sur la reproduction :

Au cours des études de toxicité embryofœtale chez le rat, l'administration intraveineuse continue d'iloprost a entraîné des anomalies, non fonction de la dose, de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits.

Ces altérations ne sont pas considérées comme de véritables effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l'induction par l'iloprost d'un retard de croissance au cours de la phase finale de l'organogenèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœtoplacentaire. On peut présumer que ce retard de croissance est largement réversible lors du développement postnatal. Lors d'études comparables d'embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type ni aucune anomalie structurelle macroscopique n'ont été observées, même après des doses considérablement plus élevées dépassant de plusieurs fois la dose utilisée chez l'être humain.

Chez le rat, l'iloprost passe dans le lait maternel en quantités extrêmement faibles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En raison des possibles interactions, aucun autre médicament ne doit être introduit dans la solution de perfusion prête à l'emploi.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Les solutions à perfuser doivent être préparées extemporanément pour maintenir la stérilité.

Ne pas utiliser après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

L'iloprost étant un analogue stable de la prostacycline, aucune précaution particulière de stockage n'est requise (le stockage peut se faire à température ambiante).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ilomédine doit être utilisé exclusivement après dilution. La solution de perfusion prête à l'emploi doit être préparée spécialement chaque jour afin d'en garantir la stérilité.

Instructions pour la dilution :

Le contenu de l'ampoule et le diluant doivent être bien mélangés.

- *Dilution d'Ilomédine en cas d'utilisation d'une pompe automatique :*
  Dans ce cas, le contenu d'une ampoule de 0,5 ml d'Ilomédine (c'est-à-dire 50 µg) sera dilué dans 250 ml de sérum physiologique stérile ou de solution de glucose à 5 % donnant une concentration de 0,2 µg d'iloprost par ml.
- *Dilution d'Ilomédine en cas d'utilisation d'une seringue automatique :*
  Dans ce cas, le contenu d'une ampoule de 0,5 ml d'Ilomédine (c'est-à-dire 50 µg) sera dilué dans 25 ml de sérum physiologique stérile ou de solution de glucose à 5 % donnant une concentration de 2 µg d'iloprost par ml.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400955788966 (1992, RCP rév 05.05.17).

Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ILUVIEN ®

fluocinolone acétonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Implant intravitréen à 190 µg (cylindre mesurant environ 3,5 mm x 0,37 mm ; brun clair) avec applicateur à usage unique : Boîte de 1 applicateur avec aiguille 25 G, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p implant*

Fluocinolone acétonide (DCI) .... 190 µg

Excipients : Alcool polyvinylique, tube en polyimide, adhésif siliconé.

DC INDICATIONS

Iluvien est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est un implant d'Iluvien dans l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chaque implant Iluvien libère de l'acétonide de fluocinolone pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Un autre implant peut être administré après 12 mois si le patient présente une perte d'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne secondaire à une récidive ou à une aggravation de l'œdème maculaire diabétique (cf Pharmacodynamie).

Un retraitement par Iluvien ne doit être envisagé que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques.

Le traitement par Iluvien est réservé aux patients présentant une réponse insuffisante à un traitement antérieur par photocoagulation au laser ou aux autres traitements disponibles pour l'œdème maculaire diabétique.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne dans la population pédiatrique dans l'indication d'œdème maculaire diabétique (OMD).

Populations particulières :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intravitréenne uniquement.

Iluvien ne doit être administré que par voie intravitréenne et par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées, incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un blépharostat (ou équivalent) stérile. Une anesthésie adéquate et une antisepsie antibactérienne à large spectre doivent être administrées avant l'injection.

La procédure d'injection d'iluvien est la suivante :

1. Un collyre antibiotique peut être administré avant l'intervention à l'appréciation de l'ophtalmologiste traitant.
2. Juste avant l'injection, instiller une goutte d'anesthésique local sur le site d'injection (le quadrant temporal inférieur est recommandé), suivie de l'application d'un coton-tige imbibé d'anesthésique ou d'une injection sous-conjonctivale d'un anesthésique approprié.
3. Instiller 2 ou 3 gouttes d'un antiseptique local approprié dans le cul-de-sac conjonctival. Les paupières peuvent être nettoyées avec des coton-tiges imbibés d'un antiseptique local approprié. Placer un blépharostat stérile. Demander au patient de regarder vers le haut et appliquer un coton-tige imbibé d'un antiseptique approprié sur le site d'injection. Laisser l'antiseptique local sécher pendant 30 à 60 secondes avant l'injection d'Iluvien.
4. L'extérieur de la plaquette thermoformé ne doit pas être considéré comme stérile. Un(e) assistant(e) (en conditions non stériles) doit sortir la plaquette thermoformée de la boîte puis examiner la plaquette et le film pour vérifier l'absence de dommage. En cas de dommage, ne pas utiliser l'unité.
   Si l'unité peut être utilisée, l'assistant(e) doit retirer le film de la plaquette sans toucher la surface intérieure.
5. Vérifier par la fenêtre de visualisation de l'applicateur préchargé que celui-ci contient bien l'implant.
6. En portant des gants stériles, retirer l'applicateur de la plaquette thermoformée en ne touchant que la surface stérile et l'applicateur.
   Le capuchon de protection de l'aiguille ne doit être retiré que lorsque l'implant Iluvien est prêt à être injecté.
   Avant l'injection, l'embout de l'applicateur doit être maintenu incliné pour garantir que l'implant est positionné correctement dans l'applicateur.
7. La procédure d'injection doit être effectuée en deux étapes pour limiter la quantité d'air administrée avec l'implant. Avant d'insérer l'aiguille dans l'œil, appuyer sur le bouton et le faire glisser jusqu'au premier arrêt (au niveau des repères noirs incurvés le long de la glissière du bouton). Au premier arrêt, relâcher le bouton, il passera en position UP (HAUT). Si le bouton ne passe pas en position UP, ne pas continuer à utiliser cette unité.
8. Le positionnement optimal de l'implant est la région située sous la papille optique et à l'arrière de l'équateur de l'œil. A l'aide d'un compas, mesurer une distance de 4 mm à partir du limbe dans le quadrant temporal inférieur.
9. Retirer avec précaution le capuchon de protection de l'aiguille et vérifier que la pointe de l'aiguille n'est pas courbée.
10. Déplacer doucement la conjonctive de façon à ce que, après le retrait de l'aiguille, les sites d'insertion conjonctival et scléral de l'aiguille ne soient pas alignés. Prendre des précautions pour éviter tout contact entre l'aiguille et le bord de la paupière ou les cils. Insérer l'aiguille dans l'œil. Pour libérer l'implant, le bouton étant en position UP, faire glisser le bouton vers l'avant jusqu'à l'extrémité de sa glissière et retirer l'aiguille. Remarque : vérifier que le bouton a atteint l'extrémité de la glissière avant de retirer l'aiguille.
11. Retirer le blépharostat et vérifier par ophtalmoscopie indirecte le positionnement de l'implant, la perfusion correcte de l'artère rétinienne et l'absence de toute autre complication. La visualisation de l'implant peut être facilitée en appuyant sur la sclérotique. L'examen doit inclure un contrôle de la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'injection. Une mesure immédiate de la PIO peut être effectuée à l'appréciation de l'ophtalmologiste.

Après l'intervention, les patients doivent être surveillés pour détecter des complications éventuelles telles qu'endophtalmie, augmentation de la pression intraoculaire, décollement de la rétine et hémorragies ou décollements vitréens. Une biomicroscopie avec tonométrie doit être réalisée dans les 2 à 7 jours suivant l'injection de l'implant.

Compte tenu de la durée de libération de l'acétonide de fluocinolone (environ 36 mois), il est recommandé de poursuivre ces contrôles au moins une fois par trimestre afin de détecter l'apparition d'éventuelles complications (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- L'implant intravitréen Iluvien est contre-indiqué en cas de glaucome préexistant ou d'infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée, incluant la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpes simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- Iluvien est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies, à des augmentations de la pression intraoculaire, à des décollements de la rétine et à des hémorragies ou décollements vitréens. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie. Un contrôle effectué dans les 2 à 7 jours suivant l'injection peut permettre la détection et le traitement précoces d'une infection oculaire, d'une augmentation de la pression intra-oculaire ou de toute autre complication. Il est recommandé ensuite d'effectuer un contrôle de la pression intraoculaire au moins une fois par trimestre.

L'administration de corticoïdes intravitréens peut provoquer une cataracte, une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome et majorer le risque d'infections secondaires.

La sécurité et l'efficacité d'Iluvien administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Il est recommandé de ne pas injecter un implant dans chaque œil lors de la même séance de traitement. Le traitement simultané des deux yeux n'est pas recommandé tant que la réponse oculaire et systémique au premier implant n'est pas connue (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans les études FAME, une chirurgie de la cataracte a été réalisée chez 80 % des patients phaques traités par l'acétonide de fluocinolone (cf Effets indésirables). Les patients phaques doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de cataracte après le traitement.

Dans les études FAME, 38 % des patients traités par l'acétonide de fluocinolone ont eu besoin d'un traitement hypotonisant (cf Effets indésirables). L'acétonide de fluocinolone doit être utilisé avec prudence chez les

patients ayant une PIO initiale élevée et la PIO doit être surveillée étroitement. En cas d'augmentations de la PIO ne répondant pas aux traitements ou interventions hypotonisants, l'implant ILUVIEN peut être retiré par vitrectomie.
Les données concernant l'effet de l'acétonide de fluocinolone dans l'œil après une vitrectomie sont limitées. La clairance du médicament serait probablement accélérée après une vitrectomie, mais les concentrations à l'état d'équilibre ne devraient pas être modifiées. Cela peut diminuer la durée d'action de l'implant.
Dans les études FAME, 24 % des patients du groupe de traitement simulé ont reçu à un moment donné des médicaments anticoagulants ou antiplaquettaires *versus* 27 % des patients traités par Iluvien. L'incidence d'hémorragies conjonctivales a été légèrement supérieure chez les patients traités par Iluvien de façon concomitante ou dans les 30 jours suivant l'arrêt des médicaments anticoagulants ou antiplaquettaires par rapport aux patients recevant le traitement simulé (0,5 % et 2,7 % respectivement dans les groupes traitement simulé et Iluvien). Le seul autre événement rapporté à une incidence plus élevée chez les patients traités par Iluvien a été une complication de la chirurgie oculaire (0 % et 0,3 % respectivement dans les groupes traitement simulé et Iluvien).
Il existe un risque de migration de l'implant dans la chambre antérieure, en particulier chez les patients présentant des anomalies de la capsule postérieure, telles que des ruptures capsulaires. Cela doit être pris en compte lors de l'examen des patients se plaignant de troubles visuels après le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne (cf Sécurité préclinique). Bien que l'acétonide de fluocinolone soit indétectable dans la circulation générale après un traitement intraoculaire local, la fluocinolone est néanmoins un corticoïde puissant et même de très faibles niveaux d'exposition systémique peuvent présenter un certain risque pour le fœtus en développement. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Iluvien pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'acétonide de fluocinolone administré par voie systémique est excrété dans le lait maternel. Même si l'exposition systémique de la femme qui allaite à l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne devrait être très faible, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec Iluvien en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Iluvien sur la fertilité. Cependant, des effets sur la fertilité masculine ou féminine sont peu probables dans la mesure où l'exposition systémique à l'acétonide de fluocinolone est très faible après administration par voie intravitréenne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Iluvien a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients peuvent présenter une diminution d'acuité visuelle temporaire après l'administration d'Iluvien et ne doivent pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
L'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne a été évalué chez 768 patients (375 dans le groupe 0,2 µg/jour/Iluvien ; 393 dans le groupe 0,5 µg/jour) présentant un œdème maculaire diabétique dans les études cliniques FAME. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : une chirurgie de la cataracte, une cataracte et une augmentation de la pression intraoculaire.
Dans les études de phase III, 38,4 % des patients traités par Iluvien ont eu besoin d'un traitement hypotonisant et 4,8 % d'une intervention chirurgicale pour réduire la PIO. L'utilisation d'un traitement hypotonisant a été similaire chez les patients qui avaient reçu deux traitements ou plus par Iluvien.
Deux cas d'endophtalmie ont été rapportés chez des patients traités par Iluvien dans les études de phase III, soit un taux d'incidence de 0,2 % (2 cas/1022 injections). Bien que la majorité des patients des études cliniques FAME n'ait reçu qu'un seul implant (cf Pharmacodynamie), les implications pour la tolérance à long terme de la rétention dans l'œil de l'implant non bio-érodable ne sont pas connues. Dans les études cliniques FAME, les données à 3 ans montrent que les événements tels que cataracte, augmentation de la pression intraoculaire et corps flottants ont été un peu plus fréquents chez les patients ayant reçu 2 implants ou plus. Cela est considéré comme étant dû à l'augmentation de l'exposition au médicament plutôt qu'à un effet de l'implant lui-même. Dans les études précliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des problèmes de tolérance autres que des modifications du cristallin chez des lapins ayant reçu 2 à 4 implants en 24 mois. L'implant est composé de polyimide et il est très similaire à une haptique de lentille intraoculaire ; il est donc attendu qu'il reste inerte dans l'œil.
Liste des événements indésirables :
Les effets indésirables ci-dessous ont été jugés comme étant liés au traitement et sont présentés selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	*Peu fréquent* : endophtalmie
Affections du système nerveux	*Peu fréquent* : céphalées
Affections oculaires	*Très fréquent* : cataracte[(1)], augmentation de la pression intraoculaire[(2)] *Fréquent* : glaucome[(3)], douleur oculaire[(4)], hémorragie vitréenne, hémorragie conjonctivale, vision trouble[(5)], baisse de l'acuité visuelle, corps flottants du vitré *Peu fréquent* : occlusion vasculaire rétinienne[(6)], affection du nerf optique, maculopathie, atrophie optique, ulcère conjonctival, néovascularisation de l'iris, exsudats rétiniens, dégénérescence vitréenne, décollement vitréen, opacification capsulaire postérieure, adhérences de l'iris, hyperémie oculaire, amincissement de la sclérotique, écoulement oculaire, prurit oculaire.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	*Peu fréquent* : expulsion de l'implant, implant dans la ligne de vision, complication opératoire, douleur opératoire
Actes médicaux et chirurgicaux	*Très fréquent* : opération de la cataracte *Fréquent* : trabéculectomie, chirurgie de glaucome, vitrectomie, trabéculoplastie *Peu fréquent* : retrait de l'implant expulsé hors de la sclérotique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Peu fréquent* : déplacement de dispositif

(1) Inclut les termes MedDRA pour cataracte (NOS - sans autre précision), cataracte sous-capsulaire, cataracte nucléaire et cataracte diabétique.
(2) Inclut les termes MedDRA pour augmentation de la pression intraoculaire et hypertension oculaire.
(3) Inclut les termes MedDRA pour glaucome, glaucome à angle ouvert, glaucome limite, excavation du nerf optique et augmentation du rapport cup/disc (rapport largeur de l'excavation/largeur de la papille).
(4) Inclut les termes MedDRA pour douleur oculaire, irritation oculaire et gêne oculaire.
(5) Inclut les termes MedDRA pour vision trouble et diminution de l'acuité visuelle.
(6) Inclut les termes MedDRA pour occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne et occlusion vasculaire rétinienne.
Description d'effets indésirables sélectionnés :
L'utilisation de corticoïdes au long cours peut provoquer des cataractes et une augmentation de la pression intraoculaire. Les fréquences mentionnées ci-dessous reflètent les données observées chez l'ensemble des patients inclus dans les études FAME. Les fréquences observées chez les patients présentant un OMD chronique n'ont pas été significativement différentes de celles rapportées dans la population globale.
Dans les études cliniques de phase III, l'incidence de cataracte chez les patients phaques a été d'environ 82 % dans le groupe traité par Iluvien et de 50 % dans le groupe recevant le traitement simulé. Une chirurgie de la cataracte a été nécessaire après 3 ans chez 80 % des patients phaques traités par Iluvien *versus* 27 % des patients recevant le traitement simulé ; chez la plupart des patients, la chirurgie a été nécessaire au bout de 21 mois. La cataracte sous-capsulaire postérieure est le type le plus fréquent de cataracte cortisonique. Pour ce type de cataracte, l'intervention est plus difficile et peut être associée à un risque plus élevé de complications chirurgicales.
Dans les études FAME, les patients ayant une PIO initiale > 21 mmHg étaient exclus. L'incidence d'augmentation de la pression intraoculaire a été de 37 % et un traitement hypotonisant a été nécessaire chez 38 % des patients, la moitié d'entre eux ayant besoin d'au moins deux médicaments pour équilibrer la PIO. L'utilisation d'un traitement hypotonisant a été comparable chez les patients ayant été traités à nouveau par un autre implant pendant l'étude. De plus, une intervention chirurgicale ou un traitement au laser pour contrôler la PIO a été nécessaire chez 5,6 % (21/375) des patients qui avaient reçu un implant (trabéculoplastie, 5 patients [1,3 %] ; trabéculectomie, 10 patients [2,7 %] ; cycloablation endoscopique, 2 patients [0,5 %] autres interventions chirurgicales, 6 patients [1,6 %]).
Dans le sous groupe de patients ayant une PIO supérieure à la médiane au début de l'étude ($\geqslant$ 15 mmHg), un traitement hypotonisant a été nécessaire chez 47 % d'entre eux et le pourcentage d'interventions chirurgicales ou de traitements au laser a augmenté à 7,1 %. Dans ce sous groupe, 5 patients (2,2 %) ont été traités par trabéculoplastie, 7 patients (3,1 %) par trabéculectomie, 2 patients (0,9 %) par cycloablation endoscopique et 4 patients (1,8 %) par d'autres types de chirurgie du glaucome.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, corticoïdes, non associés (code ATC : S01BA15).
Les corticoïdes inhibent la réponse inflammatoire à différents agents déclenchants. Ils inhibent la formation d'œdème, le dépôt de fibrine, la dilation capillaire, la migration leucocytaire, la prolifération capillaire, la prolifération des fibroblastes, le dépôt de collagène et la formation de cicatrices fibreuses associés à l'inflammation.
Les corticoïdes agiraient par induction des protéines inhibitrices de la phospholipase A, appelées lipocortines. On suppose que ces protéines contrôlent la biosynthèse des médiateurs puissants de l'inflammation tels que les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A_2.
Il a également été démontré que les corticoïdes diminuent les taux de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), une protéine qui augmente la perméabilité vasculaire et provoque l'œdème.
L'efficacité d'Iluvien a été évaluée dans deux études multicentriques randomisées en double aveugle, en groupes parallèles, menées chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique et ayant antérieurement reçu au moins un traitement par photocoagulation au laser. La durée de suivi était de 3 ans pour chaque patient. Au total, 74,4 % des patients ont reçu 1 implant, 21,6 % ont reçu 2 implants, 3,5 % ont reçu 3 implants, 0,5 % ont reçu 4 implants et aucun patient n'a reçu plus de 4 implants. Dans les deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients ayant obtenu un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres après 24 mois. Dans chacune de ces études, le critère principal a été atteint pour Iluvien (voir Figure 1 pour les résultats combinés du critère d'efficacité principal).
Figure 1 : pourcentage de patients ayant obtenu un gain $\geqslant$ 15 lettres par rapport au début de l'étude, études FAME combinées

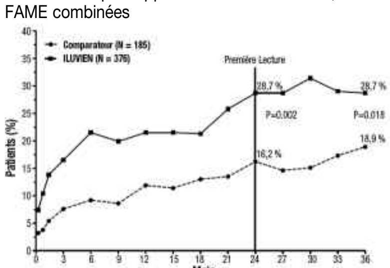

Lorsque l'efficacité a été évaluée en fonction de la durée de la maladie, une réponse bénéfique significative a été observée chez les patients dont l'ancienneté de l'OMD était supérieure à la médiane ($\geqslant$ 3 ans), tandis que les patients chez lesquels la durée de l'OMD était plus courte n'ont pas présenté de bénéfice supplémentaire par rapport au traitement comparateur en termes d'amélioration de l'acuité visuelle (Figures 2 et 3). Ces données en sous-groupes étayent l'indication dans le traitement d'OMD chronique (c'est-à-dire d'une durée d'au moins 3 ans) qui figure à la rubrique Indications.
Figures 2 : comparaison des pourcentages de patients ayant obtenu un gain $\geqslant$ 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à l'entrée dans l'étude et variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine excessive, par sous-groupe en fonction de la durée de l'OMD $\geqslant$ 3 ans

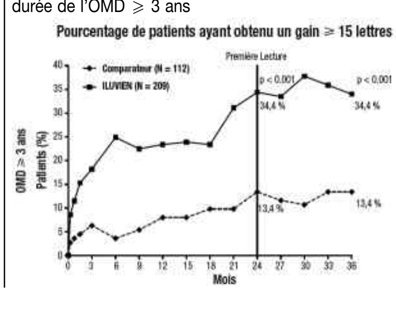

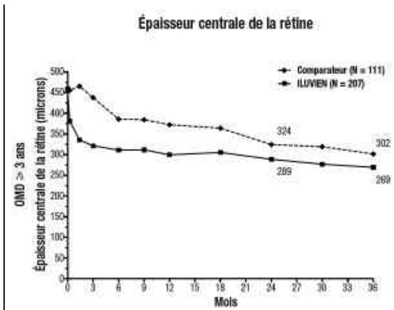

Figures 3 : comparaison de la variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine excessive et pourcentage de patients ayant obtenu un gain $\geqslant$ 15 lettres de la MAVC par rapport à l'entrée dans l'étude et variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine excessive, par sous-groupe en fonction de la durée de l'OMD < 3 ans

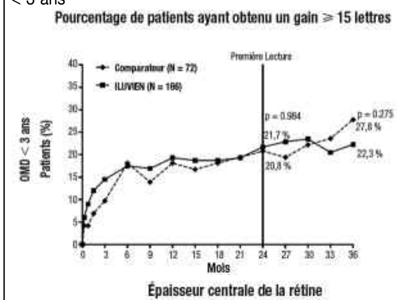

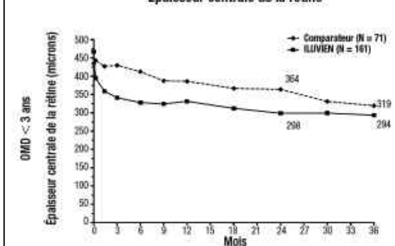

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme (C-01-06-002, étude FAMOUS), les concentrations plasmatiques d'acétonide de fluocinolone ont été inférieures à la limite de quantification du dosage (100 pg/ml) à tous les temps d'évaluation du jour 1 au mois 36. Les concentrations maximales d'acétonide de fluocinolone dans l'humeur aqueuse ont été observées au jour 7 chez la majorité des sujets. Les concentrations d'acétonide de fluocinolone dans l'humeur aqueuse ont diminué pendant les 3 à 6 premiers mois et sont restées généralement identiques jusqu'au mois 36 chez les sujets n'ayant pas reçu un second traitement. Chez les sujets ayant reçu un second traitement, le second pic de concentration d'acétonide de fluocinolone a été similaire à celui observé après la dose initiale. Après le second traitement, les concentrations d'acétonide de fluocinolone dans l'humeur aqueuse sont revenues à des valeurs à peu près similaires à celles observées lors du premier traitement.
Figure 4 : concentrations de la FA dans l'humeur aqueuse humaine chez des sujets ayant reçu 1 implant Iluvien (étude FAMOUS)

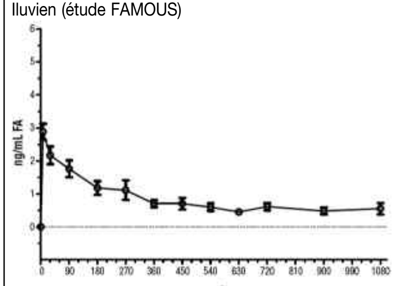

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'acétonide de fluocinolone est tératogène chez la souris et le lapin après une administration systémique. Il n'existe pas de données concernant le potentiel mutagène, cancérogène ou la toxicité sur le développement de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne. Cependant, l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne n'était pas détectable dans la circulation et aucun effet systémique n'est donc prévisible.

Des effets locaux (lésions dégénératives focales des fibres dans les régions polaire postérieure et corticale postérieure du cristallin) ont été observés chez le lapin à des doses d'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne supérieures à la dose utilisée en clinique. Des effets locaux (fibrose rétinienne focale) ont également été observés chez des lapins traités avec le dispositif contenant l'acétonide de fluocinolone ou le placebo. Cette formation de tissu fibreux n'a pas été observée en clinique chez l'homme et il est présumé qu'elle est due à des différences anatomiques entre l'œil de lapin et l'œil humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.
La plaquette thermoformée scellée ne doit être ouverte qu'immédiatement avant utilisation.
Après première ouverture de l'opercule, utiliser immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Éliminer l'applicateur en toute sécurité dans un collecteur à aiguilles DASRI.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
AMM 3400922285818 (2012, RCP rév 05.04.16).
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 24.05.16 (demandes à l'étude).
Titulaire de l'AMM : Alimera Sciences Limited, Royal Pavilion, Wellesley Road, Aldershot, Hampshire GU11 1PZ, Royaume-Uni.
Exploitant :

Laboratoire NOVEX PHARMA
151-161, boulevard Victor-Hugo
93588 Saint-Ouen cdx
E-mail : Lnp.information@quintilesims.com

IMETH ® 10 mg comprimé sécable
IMETH ® Gé 2,5 mg comprimé
méthotrexate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 10 mg (convexe, de forme allongée, de 8 mm de longueur et 4,5 mm de largeur, portant la mention « M 10 » et la barre de sécabilité sur une face ; jaune) : Pilulier de 10, boîte unitaire.
Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.
Comprimé à 2,5 mg (rond, convexe, non pelliculé, portant la mention « M 2,5 » sur une face, de 6 mm de diamètre ; jaune) : Pilulier de 24, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p cp*
Méthotrexate (DCI)	10 mg
ou	2,5 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon prégélatinisé (amidon de pomme de terre), polysorbate 80, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
Teneur en lactose : 36,6 mg/cp à 10 mg ; 39,9 mg/cp à 2,5 mg.

DC INDICATIONS

- Polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte.
- Formes sévères de psoriasis vulgaris, en particulier la forme en plaques, résistant aux thérapies conventionnelles telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et arthrite psoriasique sévère.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament doit être pris une fois par semaine. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où Imeth doit être pris.

Polyarthrite rhumatoïde :

La posologie habituelle est de 7,5 mg à 15 mg une fois par semaine. La dose hebdomadaire prescrite peut être répartie en trois prises sur 36 heures. La posologie peut être adaptée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale, sans excéder une dose hebdomadaire totale de 20 mg. Par la suite, la posologie doit être diminuée à la dose efficace la plus faible possible, la réponse thérapeutique étant obtenue généralement dans les 6 semaines.

Psoriasis :

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé d'administrer au patient une dose test de 2,5 mg à 5 mg pour exclure la possibilité d'effets toxiques inattendus. Si les analyses biologiques appropriées sont normales après une semaine, le traitement peut débuter. La posologie habituelle est de 7,5 mg à 15 mg une fois par semaine.
La dose hebdomadaire prescrite peut être répartie en trois prises sur 24 heures. Si nécessaire, la dose hebdomadaire totale peut être augmentée jusqu'à 25 mg. Par la suite, la posologie doit être diminuée à la dose efficace la plus faible possible en fonction de la réponse thérapeutique, qui est généralement obtenue en 4 à 8 semaines.
Le patient doit être pleinement informé des risques impliqués et il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique en contrôlant la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par le méthotrexate, puis tous les 2 à 4 mois pendant le traitement. L'objectif du traitement doit être d'administrer la dose la plus faible possible, avec une période de repos la plus longue possible. Le traitement par le méthotrexate peut permettre le retour à un traitement topique conventionnel, qui doit être encouragé.

Sujets âgés :

Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients âgés. Une diminution de la posologie doit être envisagée du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales, et de la diminution des réserves d'acide folique liées au vieillissement.

Patients atteints de déficience hépatique :

Le méthotrexate doit être administré avec grande précaution, voire ne pas être administré, chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou ayant déjà souffert d'une affection hépatique, tout particulièrement si elle est liée à l'alcool.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.
- Alcoolisme.
- Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience.
- Grossesse et allaitement (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients.
- L'administration de vaccins vivants est à proscrire en cours de traitement par méthotrexate.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le méthotrexate ne doit être administré que par des médecins ayant l'expérience des chimiothérapies antimétabolites.
L'administration concomitante d'un traitement hépatotoxique ou hématotoxique (DMARD : Disease-Modifying Antirheumatic Drug ; par exemple le léflunomide) est contre-indiquée.
En raison du risque de réactions toxiques sévères voire fatales, le patient doit être pleinement informé par le médecin des risques impliqués et rester sous surveillance constante.
Il existe un risque de pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, souvent accompagnée d'une éosinophilie sanguine, et des décès ont été rapportés. La présence des symptômes caractéristiques, à savoir dyspnée, toux (en particulier toux sèche non productive) et fièvre, doit être recherchée lors de chaque visite de suivi du patient. Les patients doivent être informés du risque de pneumopathie et ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une toux persistante ou d'une dyspnée. Le traitement par le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et des investigations approfondies doivent être pratiquées pour exclure la présence d'une infection. En cas de suspicion d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le méthotrexate ne doit pas être réintroduit.
Des décès associés à l'utilisation du méthotrexate dans le traitement du psoriasis ont été rapportés.
Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes sévères résistantes et invalidantes qui ne répondent pas suffisamment aux autres formes de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.
Les patients doivent être informés clairement que dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde, l'administration est généralement hebdomadaire. Les patients doivent être informés de l'importance du respect de la prise hebdomadaire et qu'une prise quotidienne par erreur peut entraîner des réactions toxiques sévères. Il est recommandé de préciser le jour de prise sur l'ordonnance.
La numération sanguine doit être surveillée étroitement avant, pendant et après le traitement. En cas de diminution cliniquement significative des leucocytes ou des plaquettes, le méthotrexate doit être arrêté immédiatement. Les patients doivent être incités à signaler tous les signes ou symptômes évocateurs d'une infection.
Le méthotrexate peut être hépatotoxique, notamment à doses élevées ou en cas de traitement prolongé. Des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose et de fibrose périportale ont été décrits. Comme ces anomalies peuvent survenir sans signes préalables de toxicité gastro-intestinale ou hématologique, il est impératif de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement et de la surveiller régulièrement pendant tout le traitement.
Tests fonctionnels hépatiques : l'apparition de toute forme de toxicité hépatique requiert une attention particulière. Il convient de ne pas commencer le traitement ou de l'interrompre, si les tests fonctionnels hépatiques ou la biopsie du foie révèlent une quelconque anomalie ou si une anomalie survient en cours de traitement. En principe, ces anomalies disparaissent au bout de 2 semaines, après quoi le traitement peut être repris, à l'appréciation du médecin.
Mesure du taux d'enzymes hépatiques dans le sérum : chez 13 à 20 % des patients, on constate une élévation temporaire des transaminases qui atteignent deux ou trois fois la limite supérieure des valeurs normales. En cas d'élévation constante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou une interruption du traitement.
Compte tenu de leur effet potentiellement toxique sur le foie, il est déconseillé d'associer d'autres médicaments hépatotoxiques à la prise de méthotrexate, sauf en cas de nécessité absolue, et la consommation d'alcool est à éviter, ou doit être considérablement réduite (cf Interactions). Les enzymes hépatiques doivent être étroitement surveillées chez les patients placés sous un autre traitement hépatotoxique associé (exemple : léflunomide). Les mêmes précautions sont de rigueur si l'on y associe l'administration de médicaments hématotoxiques (exemple : léflunomide).
Rien ne justifie le recours à une biopsie du foie pour surveiller la toxicité hépatique en présence d'une pathologie rhumatismale. En cas de traitement de longue durée par méthotrexate pour des formes sévères de psoriasis, le recours à la biopsie du foie se justifie en raison du risque d'hépatotoxicité du médicament.
Il est utile de distinguer les patients à risque normal des patients à risque élevé d'hépatotoxicité.

a) Patients sans facteurs de risque : d'après les connaissances actuelles de la médecine, la biopsie du foie n'est pas nécessaire avant d'avoir atteint une dose cumulée de 1,0 à 1,5 g.
b) Patients à facteurs de risque :
Les principaux facteurs sont :
- antécédents d'alcoolisme ;
- élévation constante des enzymes hépatiques ;
- antécédents de pathologie hépatique, notamment hépatite B ou C chronique ;
- antécédents familiaux, avec pathologie hépatique héréditaire.

Autres facteurs (à l'influence moindre) :
- diabète sucré ;
- obésité ;
- antécédents d'exposition à des médicaments ou produits chimiques hépatotoxiques.

La biopsie du foie est recommandée chez les patients au début ou en cours de traitement par méthotrexate. Sachant qu'un petit pourcentage de patients interrompt le traitement pour diverses raisons au bout de 2 à 4 mois, la première biopsie peut être programmée un peu après cette période initiale et doit être pratiquée dès lors qu'un traitement de longue durée est envisageable.
Il est recommandé de pratiquer des biopsies du foie régulières dès lors qu'une dose cumulée de 1,0 à 1,5 g a été atteinte.
La biopsie du foie n'est pas utile dans les cas suivants :
- patients âgés ;
- patients souffrant d'une affection aiguë ;
- patients pour qui la biopsie du foie est contre-indiquée (exemple : instabilité cardiaque, paramètres de coagulation sanguine altérés) ;
- patients à faible espérance de vie.

Des examens plus rapprochés peuvent être nécessaires :
- durant la phase initiale du traitement ;
- en cas d'augmentation de la posologie ;
- en présence d'une augmentation des risques d'élévation du taux de méthotrexate dans le sang (exemple : déshydratation, altération de la fonction rénale, augmentation de la posologie ou posologie élevée de médicaments administrés en parallèle, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Le méthotrexate est tératogène ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés. Le méthotrexate est donc contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer, sauf s'il existe des arguments médicaux suffisants que les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ne doivent pas recevoir le méthotrexate (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
La fonction rénale doit être surveillée étroitement avant, pendant et après le traitement. La prudence s'impose en cas de découverte d'une insuffisance rénale significative. La posologie du méthotrexate doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des doses élevées peuvent provoquer la précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Une hyperhydratation et une alcalinisation des urines au pH 6,5-7, par administration orale ou intraveineuse de bicarbonate de soude (5 comprimés de 625 mg toutes les 3 heures) ou d'acétazolamide (500 mg par voie orale quatre fois par jour) sont recommandées à titre préventif.
Le méthotrexate est excrété essentiellement par voie urinaire. En présence d'une insuffisance rénale, son administration peut entraîner l'accumulation de déchets toxiques, voire aggraver l'atteinte rénale.
Des diarrhées et une stomatite ulcéreuse sont des effets toxiques fréquents qui imposent l'interruption du traitement ; il existe sinon un risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale.
Le méthotrexate affecte la gamétogenèse pendant la période d'administration et il peut entraîner une diminution de la fertilité, qui semble être réversible à l'arrêt du traitement.
Le méthotrexate possède une activité immunosuppressive et les réponses immunologiques à une vaccination concomitante peuvent être diminuées. L'administration de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement.
L'effet immunosuppresseur du méthotrexate doit être pris en compte lorsque la réponse immunitaire du patient est importante ou essentielle. Les patients présentant des infections chroniques inactives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C) doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison du risque d'activation de l'infection.
Il est recommandé de pratiquer une radiographie thoracique avant le début du traitement par le méthotrexate.
Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par le méthotrexate.
Des effets indésirables graves, incluant des décès, ont été rapportés en cas d'administration concomitante de méthotrexate (généralement à doses élevées) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'administration d'acide acétylsalicylique et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que de corticoïdes à faible dose peut être poursuivie. Il faut cependant tenir compte du fait que la coadministration d'AINS et de méthotrexate peut majorer le risque de toxicité. La posologie du corticoïde peut être diminuée progressivement chez les patients qui présentent une réponse thérapeutique au méthotrexate.
Il n'a pas été mené d'études exhaustives des interactions entre le méthotrexate et d'autres antirhumatismaux tels que les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine ou d'autres agents cytotoxiques et la fréquence des effets indésirables peut être majorée en cas d'administration concomitante.
De rares cas de pancytopénie mégaloblastique aiguë ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'antagonistes de l'acide folique tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole.
L'administration d'acide folinique peut être nécessaire chez les patients qui développent une toxicité aiguë du méthotrexate.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Avant le début du traitement par le méthotrexate ou avant la réintroduction du méthotrexate après une période de repos, les fonctions rénale, hépatique et médullaire doivent être contrôlées à l'aide de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens paracliniques.
- La toxicité systémique du méthotrexate peut également être majorée chez les patients qui présentent une dysfonction rénale, des ascites ou d'autres épanchements du fait de l'allongement de la demi-vie sérique.
- Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant le méthotrexate à faible dose ; dans ce cas, le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome impose l'instauration d'un traitement cytotoxique.
- Des cas de diminution de la fertilité, d'oligospermie, d'irrégularité menstruelle et d'aménorrhée ont été observés chez l'humain, pendant le traitement et pendant une courte période après celui-ci. De plus, le méthotrexate peut provoquer une embryotoxicité, des avortements et des anomalies fœtales chez l'humain. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction doivent être expliqués aux patients en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Les patients sous traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée pour détecter et évaluer le plus tôt possible les signes ou symptômes de possibles effets toxiques ou réactions indésirables. Des examens hématologiques doivent être pratiqués avant le début du traitement et régulièrement ensuite pour une utilisation sans risque du méthotrexate en chimiothérapie, en raison de son effet fréquent de suppression hématopoïétique. Celle-ci peut survenir sans signes d'alarme chez un patient recevant des doses apparemment sûres, et une chute sévère du taux de leucocytes impose l'arrêt immédiat du médicament et la mise en place du traitement adéquat.
- En général, les examens suivants sont recommandés dans le cadre de l'évaluation clinique et de la surveillance appropriée des patients candidats au traitement par le méthotrexate ou sous traitement : hémogramme complet, hématocrite, analyse d'urine, tests de la fonction rénale, tests de la fonction hépatique et radiographie thoracique.
- L'objectif est de détecter la présence d'une dysfonction ou d'une insuffisance organique. Les examens doivent être pratiqués avant le début du traitement, à des moments appropriés pendant le traitement et après la fin de celui-ci.
- Après absorption, le méthotrexate est lié en partie à l'albumine sérique et la toxicité peut être majorée en raison du déplacement de certains médicaments tels que les salicylés, les sulfamides, la phénytoïne et certains antibiotiques tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide para-aminobenzoïque. Ces médicaments, en particulier les salicylés et les sulfamides, qu'ils soient utilisés comme antibiotiques, hypoglycémiants ou diurétiques, ne doivent pas être coadministrés tant que la pertinence de ces observations n'a pas été établie.
- Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent altérer la réponse au méthotrexate.
- Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence en cas d'infection, d'ulcère gastro-duodénal, de rectocolite hémorragique, d'affaiblissement et chez les patients très jeunes et très âgés. En cas de survenue d'une leucopénie sévère pendant le traitement, une infection bactérienne peut se développer ou devenir potentiellement fatale. Il est généralement recommandé d'arrêter le médicament et d'instaurer

une antibiothérapie adéquate. En cas d'aplasie médullaire sévère, des transfusions de sang ou de plaquettes peuvent être nécessaires.
- Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Après absorption, le méthotrexate se lie partiellement à l'albumine sérique. Certains médicaments (par exemple les salicylés, les sulfamides et la phénytoïne) diminuent cette liaison. Dans ce cas, la toxicité du méthotrexate peut être accrue en cas d'administration concomitante. Le probénécide et les acides organiques faibles, tels que les diurétiques de l'anse, ainsi que les pyrazolés, réduisent la sécrétion tubulaire ; une grande prudence s'impose donc en cas de coadministration de ces médicaments avec le méthotrexate.
- Les pénicillines peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate et une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée en cas d'association avec le méthotrexate à doses élevées ou faibles.
- Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme bactérien du méthotrexate.
- La coadministration d'autres agents potentiellement néphrotoxiques et hépatotoxiques (par exemple sulfasalazine, léflunomide et alcool) avec le méthotrexate doit être évitée. Une prudence particulière s'impose pour la surveillance des patients recevant le méthotrexate en association avec de l'azathioprine ou des rétinoïdes.
- Le risque de pancytopénie peut être majoré en cas d'association du méthotrexate avec le léflunomide.
- La néphrotoxicité peut être augmentée lorsque le méthotrexate est administré à dose élevée en association avec un agent de chimiothérapie potentiellement néphrotoxique (cisplatine par exemple).
- Les AINS ne doivent pas être pris avant ou en même temps que le méthotrexate à dose élevée.
L'administration concomitante de certains AINS et de méthotrexate à doses élevées augmente et prolonge la concentration sérique du méthotrexate et majore la toxicité gastro-intestinale. Dans les études animales avec des doses plus faibles de méthotrexate, il a été observé une diminution de la sécrétion tubulaire du méthotrexate par ces médicaments, ce qui peut augmenter sa toxicité. Cependant, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le méthotrexate ont généralement été traités efficacement par des AINS sans présenter d'effets indésirables. Il faut toutefois noter que les doses de méthotrexate utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (7,5 mg à 15 mg par semaine) sont légèrement inférieures à celles administrées pour le psoriasis et que des doses plus élevées peuvent induire une toxicité inattendue.
- Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent modifier la réponse au méthotrexate.
- Dans de rares cas, le triméthoprime/sulfaméthoxazole a majoré l'aplasie médullaire chez des patients traités par le méthotrexate, probablement en raison de l'augmentation de l'effet antagoniste de l'acide folique.
- Une aplasie médullaire et une diminution des concentrations d'acide folique ont été décrites en cas d'administration concomitante de triamtérène et de méthotrexate.
- La coadministration de méthotrexate et d'oméprazole prolonge l'élimination du méthotrexate par voie urinaire. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions.
- Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline ; les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.
- Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de ces deux médicaments.
- Chez les patients recevant des agents chimiothérapeutiques, l'administration de vaccins vivants peut entraîner des infections sévères, voire fatales. La coadministration avec un vaccin vivant est contre-indiquée.
- Il existe un risque d'aggravation des convulsions dû à la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par l'agent cytotoxique ou un risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité de l'agent cytotoxique dû à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.
- La ciclosporine peut potentialiser l'efficacité et la toxicité du méthotrexate. Il peut se produire une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération en cas d'association des deux médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un risque tératogène ayant été observé chez l'Homme (malformations craniofaciales, cardiovasculaires et des extrémités) et chez plusieurs espèces animales (cf Sécurité préclinique), l'utilisation du méthotrexate est contre-indiquée pendant toute la grossesse (cf Contre-indications).

Chez les femmes en âge de procréer, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avec certitude par les moyens appropriés, par exemple un test de grossesse, avant le début du traitement.

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par le méthotrexate et pendant 6 mois au moins après celui-ci et elles doivent donc utiliser une méthode efficace de contraception.

En cas de grossesse, la patiente doit être informée du risque d'effets délétères pour l'enfant, associés au traitement.

Le méthotrexate pouvant être génotoxique, il est recommandé que les femmes qui envisagent une grossesse consultent un centre de conseil génétique, avant l'instauration du traitement si possible.

ALLAITEMENT :

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité ; son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications). L'allaitement doit être interrompu avant le traitement.

FERTILITÉ MASCULINE :

Le méthotrexate peut être génotoxique. Les hommes traités par le méthotrexate ne doivent donc pas engendrer pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de celui-ci. Le méthotrexate pouvant provoquer des anomalies graves et potentiellement irréversibles de la spermatogenèse, les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement.

Les hommes et femmes traités par le méthotrexate doivent être informés du risque potentiel d'effets délétères sur la reproduction. Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques potentiels pour le fœtus en cas de grossesse pendant le traitement par le méthotrexate.

Des anomalies de l'ovogenèse ou de la spermatogenèse, une oligospermie transitoire, une dysfonction menstruelle et une infertilité ont été rapportées chez des patients traités par le méthotrexate.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement par le méthotrexate ; ils peuvent avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En général, la fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose, de la fréquence d'administration, du mode d'administration et de la durée d'exposition.

En cas de survenue d'effets indésirables, il convient de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement et de mettre en place des mesures thérapeutiques correctives, telles que l'administration de folinate de calcium (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquents du méthotrexate sont une aplasie médullaire et des lésions muqueuses qui se manifestent sous forme de stomatite ulcéreuse, de leucopénie, de nausées et d'autres troubles gastro-intestinaux. Ces effets indésirables sont généralement réversibles et ils disparaissent en 2 semaines environ après la diminution de la dose unique de méthotrexate ou l'augmentation de l'intervalle entre deux doses et/ou l'administration de folinate de calcium.

D'autres effets indésirables fréquents sont par exemple : malaises, fatigue anormale, frissons et fièvre, étourdissements et diminution de la résistance aux infections.

Les effets indésirables du méthotrexate sont le plus souvent observés en cas d'administration fréquente de doses élevées, par exemple dans le traitement des cancers. Les effets indésirables rapportés avec le méthotrexate sont présentés ci-dessous par système d'organe.

Les fréquences des effets indésirables sont classifiées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infections
Peu fréquent	Infections opportunistes
Rare	Zona, sepsis
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	
Peu fréquent	Lymphome(1)
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Peu fréquent	Aplasie médullaire, thrombocytopénie, anémie
Très rare	Hypogammaglobulinémie
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	
Rare	Diabète sucré
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, confusion
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, fatigue
Rare	Hémiparésie
Très rare	Irritation, dysarthrie, aphasie, léthargie
Troubles oculaires	
Très rare	Conjonctivite, vision trouble
Troubles cardiaques	
Très rare	Épanchement péricardique, péricardite
Troubles vasculaires	
Peu fréquent	Épistaxis
Rare	Hypotension, thromboembolie
Très rare	Vascularite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Peu fréquent	Pneumopathie, pneumopathie interstitielle (parfois fatale), fibrose interstitielle
Rare	Dyspnée, pharyngite(2)
Très rare	Pneumonie à Pneumocystis carinii, pneumopathie interstitielle obstructive chronique, pleurésie, toux sèche
Troubles gastro-intestinaux(3)	
Fréquent	Stomatite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhées
Rare	Gingivite, ulcérations et hémorragies digestives, entérite
Très rare	Hématémèse
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des transaminases
Rare	Hépatotoxicité, fibrose périportale, cirrhose, hépatite aiguë
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	Éruption érythémateuse, alopécie
Peu fréquent	Prurit, syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)
Rare	Photosensibilité, acné, dépigmentation, urticaire, érythème polymorphe, érosion douloureuse des lésions psoriasiques, ulcération cutanée
Très rare	Télangiectasies, furonculose, ecchymoses
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs	
Rare	Ostéoporose, arthralgies, myalgies, augmentation des nodules rhumatismaux
Troubles rénaux et urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, néphropathie
Très rare	Dysurie, azotémie, cystite, hématurie
Troubles du système reproducteur et troubles mammaires	
Peu fréquent	Ulcération vaginale
Rare	Diminution de la libido, impuissance, troubles menstruels
Très rare	Anomalies de l'ovogenèse ou de la spermatogenèse, oligospermie transitoire, stérilité, saignements vaginaux, gynécomastie

(1) Peut être réversible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) Il est souvent nécessaire de diminuer la posologie en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères. La stomatite ulcéreuse et les diarrhées imposent l'arrêt du méthotrexate en raison du risque d'entérite ulcéreuse et de perforation intestinale fatale.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée : pancytopénie, sepsis fatal, avortements spontanés, atteintes fœtales, risque accru de réactions toxiques (nécrose des tissus mous, ostéonécrose) au cours de la radiothérapie, éosinophilie, alvéolite.

Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'exposition concomitante au méthotrexate et aux rayonnements ultraviolets.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage, parfois fatals, ont été rapportés lors d'une prise accidentelle quotidienne de méthotrexate oral au lieu d'une prise hebdomadaire. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale sont des réactions hématologiques et gastro-intestinales.

La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement les organes hématopoïétiques. Le folinate de calcium neutralise efficacement les effets toxiques hématopoïétiques immédiats du méthotrexate. Le traitement par le folinate de calcium parentéral doit débuter dans l'heure suivant l'administration de méthotrexate. La dose de folinate de calcium doit être au moins égale à la dose de méthotrexate reçue par le patient.

Un surdosage important nécessite une hydratation et une alcalinisation des urines pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour modifier l'élimination du méthotrexate. Mais une clairance efficace du méthotrexate a été obtenue par l'hémodialyse intermittente à l'aide d'un dialyseur « à haut débit ».

Les concentrations sériques de méthotrexate doivent être surveillées pour déterminer la dose adéquate de folinate de calcium et la durée du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autres agents immunosuppresseurs (code ATC : L04AX03).

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits. Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylate synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie. Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains.

Le folinate de calcium est un acide folique qui est utilisé pour protéger les cellules saines des effets toxiques du méthotrexate. Après être entré dans la cellule via un transporteur spécifique, il est converti en folates actifs et il empêche l'inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'effet du méthotrexate administré par voie orale semble être dose-dépendant. Le pic sérique est atteint en 1 à 2 heures. En général, une dose de méthotrexate ⩽ 30 mg/m^2 est absorbée rapidement et complètement. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est élevée (80 % à 100 %) à des doses ⩽ 30 mg/m^2. La saturation de l'absorption débute à des doses > 30 mg/m^2 et l'absorption est incomplète aux doses > 80 mg/m^2.

Près de la moitié du méthotrexate absorbé se lie de façon réversible aux protéines sériques, mais elle est facilement distribuée dans les tissus. Près de 41 % de la dose sont excrétés tel quel dans l'urine, au cours des 6 premières heures, et 90 % au bout de 24 heures. Une proportion plus faible de la dose est excrétée dans la bile où elle subit un cycle entérohépatique prononcé.

La demi-vie est approximativement de 3 à 10 heures pour un traitement à faible dose et de 8 à 15 heures pour un traitement à forte dose. Si la fonction rénale est altérée, la concentration de méthotrexate dans le sérum et les tissus peut augmenter rapidement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques qui se sont traduits par des lésions gastro-intestinales, une insuffisance médullaire et une hépatotoxicité. Les études chez l'animal montrent que le méthotrexate nuit à la fertilité et qu'il a des propriétés embryotoxiques et fœtotoxiques. Des effets tératogènes ont été identifiés chez quatre espèces animales (rat, souris, lapin, chat). On ne constate aucune malformation chez le singe rhésus.

Le méthotrexate est mutagène in vivo et in vitro. Le méthotrexate provoque des aberrations chromosomiques dans les cellules animales et dans les cellules de la moelle osseuse chez l'Homme, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Les études de cancérogenèse chez le rongeur n'ont pas mis en évidence une incidence accrue de tumeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le pilulier dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938974041 (2008, RCP rév 20.05.14) cp 10 mg.
3400938984156 (2008, RCP rév 20.05.14) cp 2,5 mg.

Prix : 8,90 € (pilulier de 10 cp à 10 mg).
4,80 € (pilulier de 24 cp à 2,5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

IMETH ® solution injectable en seringue préremplie 7,5 mg/0,3 ml - 10 mg/0,4 ml - 12,5 mg/0,5 ml - 15 mg/0,6 ml - 17,5 mg/0,7 ml - 20 mg/0,8 ml - 22,5 mg/0,9 ml - 25 mg/ml

méthotrexate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC, IM (limpide, de couleur jaune) : Seringues préremplies de 7,5 mg/0,3 ml ; 10 mg/0,4 ml ; 12,5 mg/0,5 ml ; 15 mg/0,6 ml ; 17,5 mg/0,7 ml ; 20 mg/0,8 ml ; 22,5 mg/0,9 ml ou 25 mg/ml, avec aiguille d'injection comportant un dispositif de sécurité destiné à empêcher les piqûres accidentelles et la réutilisation, et deux tampons alcoolisés par seringue, boîtes de 4.

COMPOSITION

Méthotrexate (DCI) disodique
exprimé en méthotrexate .... 7,5 mg/0,3 ml
ou 10 mg/0,4 ml
ou 12,5 mg/0,5 ml
ou 15 mg/0,6 ml
ou 17,5 mg/0,7 ml
ou 20 mg/0,8 ml
ou 22,5 mg/0,9 ml
ou 25 mg/ml

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Imeth solution injectable a un pH compris entre 8 et 9 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

DC INDICATIONS

Imeth est indiqué dans le traitement :
- de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte,
- des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite juvénile idiopathique, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- du *psoriasis vulgaris* sévère et invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements conventionnels telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et du rhumatisme psoriasique sévère chez l'adulte,
- des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Mise en garde importante pour l'administration de méthotrexate :
Le méthotrexate ne doit être administré **qu'une fois par semaine** pour le traitement des maladies rhumatismales ou des maladies de peau. Une administration incorrecte du méthotrexate peut entraîner des effets indésirables graves, pouvant avoir une issue fatale. Il convient de lire très attentivement ce paragraphe de la monographie.

Imeth ne peut être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Imeth s'injecte une fois par semaine.
Il convient d'attirer l'attention du patient sur le fait qu'Imeth ne doit être administré **qu'une fois par semaine**.
Il est conseillé de déterminer le jour de la semaine retenu comme « jour de l'injection ».

POSOLOGIE :

Posologie destinée aux patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :
La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, à administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la posologie initiale peut être augmentée. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Cependant, des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

Posologie chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans souffrant de formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique :
La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/m^2 de surface corporelle par semaine. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie hebdomadaire peut être portée jusqu'à 20 mg/m^2 de surface corporelle par semaine. Néanmoins, une augmentation de la fréquence de suivi est indiquée en cas d'augmentation de la dose.
L'administration parentérale est limitée à l'injection par voies sous-cutanée et intramusculaire.
Les patients souffrant d'arthrite juvénile idiopathique doivent toujours être référés à un service de rhumatologie spécialisé dans le traitement des enfants et adolescents.
L'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans est déconseillée en raison de l'insuffisance des données d'efficacité et d'innocuité disponibles pour cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Posologie destinée aux patients atteints de psoriasis vulgaris ou de rhumatisme psoriasique :
Il est recommandé d'administrer une quantité test de 5 à 10 mg par voie parentérale, une semaine avant le traitement, pour détecter d'éventuelles réactions indésirables idiosyncrasiques. La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate à administrer, une fois par semaine, par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La posologie doit être augmentée progressivement, mais ne devra généralement pas dépasser 25 mg de méthotrexate par semaine. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut généralement être attendue après 2 à 6 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.
La posologie doit être augmentée si nécessaire mais ne doit généralement pas dépasser la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. Dans quelques cas exceptionnels, une posologie plus élevée peut être cliniquement justifiée mais sans jamais dépasser une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate, faute de quoi la toxicité augmentera de manière importante.

Posologie destinée aux patients adultes atteints de la maladie de Crohn :
Initiation du traitement :
- 25 mg par semaine administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.
  Une réponse au traitement est attendue après approximativement 8 à 12 semaines.

Poursuite du traitement :
- 15 mg par semaine administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Ce médicament n'est pas indiqué pour une utilisation en pédiatrie chez des patients atteints de la maladie de Crohn (cf Indications).

Patients atteints d'insuffisance rénale :
Imeth doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de la dose à administrer
> 50	100 %
20 - 50	50 %
< 20	Imeth ne doit pas être utilisé

Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de prudence, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté une maladie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool. Si la bilirubine est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), le méthotrexate est contre-indiqué. Pour la liste complète des contre-indications, cf rubrique Contre-indications.

Utilisation chez les patients âgés :
Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la diminution des réserves d'acide folique, liées au vieillissement.

Utilisation chez les patients présentant un espace de distribution supplémentaire (épanchements pleuraux, ascite) :
Chez les patients ayant un espace de distribution supplémentaire, la demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois plus que la durée normale, une réduction ou, dans certains cas, un arrêt d'administration du méthotrexate peuvent être nécessaires (cf Pharmacocinétique, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Durée et mode d'administration :
Ce médicament est exclusivement à usage unique.
Imeth peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée (cf également Modalités manipulation/élimination).
La durée totale du traitement sera déterminée par le médecin.
Inspecter visuellement la solution avant usage.
Utiliser uniquement si la solution est limpide et pratiquement exempte de particules.
Éviter tout contact du méthotrexate avec la peau et les muqueuses. En cas de contamination, rincer immédiatement les zones touchées avec une grande quantité d'eau (cf Modalités manipulation/élimination).
Imeth est un traitement à long terme de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du *psoriasis vulgaris* sévère et du rhumatisme psoriasique.
Polyarthrite rhumatoïde :
Une réponse au traitement chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est attendue après 4 à 8 semaines. Les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.
Formes sévères de psoriasis vulgaris et rhumatisme psoriasique :
Une réponse au traitement est généralement attendue après 2 à 6 semaines. Le tableau clinique et les résultats des analyses biologiques, permettent de décider l'arrêt ou la poursuite du traitement.
Maladie de Crohn :
Une réponse au traitement est attendue après approximativement 8 à 12 semaines.

Remarque :
En cas de passage d'une administration orale à la voie parentérale, une réduction de la posologie peut être requise du fait de la variabilité de la biodisponibilité du méthotrexate après administration orale.
Une supplémentation en acide folique peut être envisagée selon les recommandations thérapeutiques en vigueur.

DC CONTRE-INDICATIONS

Imeth est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère, si la bilirubine sérique est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) : cf Posologie/Mode d'administration.
- Alcoolisme.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min ; voir également Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante.
- Immunodéficience.
- Infections sévères, chroniques ou graves telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée.
- Grossesse, allaitement (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré **une fois par semaine** et non tous les jours. Une utilisation incorrecte du méthotrexate peut provoquer des effets indésirables graves, y compris potentiellement fatals. Le personnel soignant et les patients doivent en être clairement informés.
Les patients soumis au traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin de détecter et d'évaluer les éventuels effets toxiques ou réactions indésirables dans un délai minimum. Le méthotrexate ne doit donc être administré que par ou sous la surveillance de médecins dont les connaissances et l'expérience incluent l'utilisation de traitements antimétaboliques.
Étant donné le risque d'effets toxiques graves, voire fatals, le patient doit être parfaitement informé par le médecin des risques qu'il encourt et des mesures de sécurité recommandées (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité). Il doit être informé de la nécessité de consulter immédiatement son médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire de ces symptômes d'intoxication (notamment analyses biologiques régulières).
Des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, et tout particulièrement de dépression médullaire.
Une altération de la fertilité, de l'oligospermie, des troubles du cycle menstruel et de l'aménorrhée chez l'Homme, ont été rapportés sous traitement par méthotrexate et durant une brève période suivant son arrêt. En outre, le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'être humain. Par conséquent, les risques potentiels sur la reproduction doivent être discutés avec les patients de sexe masculin ou féminin en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Il est conseillé aux hommes traités par méthotrexate de s'abstenir de concevoir un enfant au cours du traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci. Le traitement par méthotrexate pouvant provoquer des troubles graves et éventuellement irréversibles de la spermatogenèse, les hommes doivent être informés des possibilités de conservation du sperme avant d'initier le traitement.
Éviter tout contact de la peau et des muqueuses avec le méthotrexate. En cas de contamination, rincer la zone touchée avec une grande quantité d'eau.

Examens et mesures de sécurité recommandés :
Avant d'instaurer ou de réinstituer un traitement par méthotrexate après une période de repos : examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et numération plaquettaire, enzymes hépatiques, bilirubine, albumine sérique, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, exclure une tuberculose et une hépatite.
Au cours du traitement (une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant ; par la suite, en fonction de la numération leucocytaire et de l'équilibre du patient, au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent, et au moins tous les trois mois après cela) :
Une augmentation de la fréquence du suivi doit également être envisagée en cas d'augmentation de la posologie. Un examen fréquent des patients âgés, en particulier, est nécessaire pour détecter rapidement les signes précoces de toxicité.

1. Examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de **modifications des muqueuses**.
2. **Examen hématologique complet** comprenant la numération de formule sanguine et de plaquettes. La suppression hématopoïétique que provoque le méthotrexate peut survenir soudainement et lors de l'utilisation de posologies habituellement sûres. Toute chute importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et l'instauration d'un traitement symptomatique adéquat. Il faut conseiller aux patients de signaler tous les signes et symptômes évocateurs d'une infection. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple le léflunomide), la numération de formule sanguine et numération plaquettaire doivent être étroitement surveillées. Lors de traitements à long terme par le méthotrexate, des biopsies de moelle osseuse sont indispensables.
3. **Analyses de la fonction hépatique** :
   Il convient d'accorder une attention particulière à l'apparition d'une toxicité hépatique. Le traitement ne peut pas être instauré ou doit être arrêté en cas de présence ou d'apparition d'une quelconque anomalie des résultats d'analyse de la fonction hépatique ou de la biopsie hépatique. Ces anomalies doivent se corriger en deux semaines après quoi le médecin décidera de reprendre ou non le traitement.
   Une augmentation transitoire des transaminases jusqu'à deux à trois fois la limite supérieure de la normale a été signalée chez des patients, à une fréquence de 13 à 20 %. Des anomalies persistantes des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère.
   Les diagnostics enzymatiques ne permettent pas une prédiction fiable du développement d'une hépatotoxicité morphologiquement détectable, c'est-à-dire que même en présence d'un taux de transaminases normal, une fibrose uniquement identifiable par histologie ou, plus rarement, une cirrhose hépatique peut être présente.
   Il n'existe aucune preuve en faveur de la réalisation d'une biopsie hépatique pour suivre la toxicité hépatique dans les indications rhumatologiques. Chez les patients atteints de psoriasis, l'intérêt d'une biopsie hépatique avant et au cours du traitement doit être évalué conformément aux connaissances scientifiques les plus récentes. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour établir si les analyses biochimiques hépatiques séquentielles ou le propeptide du collagène de type III peuvent détecter une hépatotoxicité. L'évaluation doit distinguer les patients ne comptant pas de facteurs de risque de ceux qui en présentent, tels qu'antécédents de consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents de maladie hépatique, antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, diabète sucré, obésité et antécédents d'exposition à des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi que le traitement prolongé par le méthotrexate ou à des doses cumulées de 1,5 g ou plus.
   En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il faut envisager de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement.
   Du fait des effets potentiellement toxiques du méthotrexate sur le foie, l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques ne peut être entreprise au cours d'un traitement par méthotrexate **que si elle est absolument nécessaire**, et la consommation d'alcool doit être évitée ou fortement réduite (cf Interactions). Un suivi plus étroit des enzymes hépatiques doit être effectué pour les patients qui prennent simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (par exemple du léflunomide). Les mêmes précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante de médicaments hématotoxiques.
   Une prudence toute particulière est de mise chez les patients souffrant de diabète insulinodépendant parce que, dans des cas isolés, une cirrhose hépatique peut se développer sans augmentation intermittente des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.
4. La **fonction rénale** doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
   En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Si le taux de créatinine sérique est supérieur à 2 mg/dl, le traitement par méthotrexate ne doit pas être administré.
   Étant donné que le méthotrexate est principalement éliminé par voie rénale, une élévation des concentrations sériques peut être attendue en cas d'insuffisance rénale, ceci pouvant entraîner des effets indésirables graves.
   Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les sujets âgés), la surveillance doit être plus fréquente. Ceci s'applique particulièrement lors de l'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple les

médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou qui sont susceptibles d'altérer l'hématopoïèse. En présence de facteurs de risque tels qu'une altération - même limite - de la fonction rénale, l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. La déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.

5. Évaluation du **système respiratoire** :
Il convient de rechercher attentivement d'éventuels symptômes d'altération de la fonction pulmonaire en interrogeant le patient, et de faire le test si nécessaire. Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine peut se produire, et des cas fatals ont été rapportés. Les symptômes sont généralement une dyspnée, de la toux (en particulier une toux sèche non productive), une douleur thoracique et de la fièvre. Ils doivent être contrôlés lors de chaque visite de suivi. Les patients doivent être informés du risque de pneumonie et il faut leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou d'une dyspnée persistante.
Le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et un examen approfondi (incluant une radiographie du thorax) doit être pratiqué afin d'exclure une infection ou une tumeur. En cas de suspicion d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, un traitement par des corticostéroïdes doit être instauré et le traitement par méthotrexate ne doit pas être repris.
Les maladies pulmonaires induites par le méthotrexate ne sont pas toujours totalement réversibles. Les symptômes pulmonaires nécessitent un diagnostic rapide et l'arrêt du traitement par méthotrexate. Des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, telles qu'une pneumonie, peuvent survenir de manière aiguë à tout moment du traitement, ne sont pas toujours totalement réversibles et ont déjà été rapportées avec toutes les doses (également à de faibles doses de 7,5 mg/semaine).
Au cours d'un traitement par méthotrexate, des infections opportunistes sont susceptibles de se développer, notamment une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, dont l'évolution peut être fatale. Si un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être envisagée.
Une prudence toute particulière est requise chez les patients dont la fonction pulmonaire est altérée.
Une attention particulière est également requise en présence d'infections chroniques non évolutives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C), car il faut en craindre une éventuelle activation.

6. Du fait de ses effets sur le **système immunitaire**, le méthotrexate peut diminuer la réponse aux vaccinations et affecter les résultats des tests immunologiques. La vaccination concomitante par des vaccins vivants doit être évitée.
Des lymphomes malins peuvent apparaître chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate, auxquels cas le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome exige l'instauration d'un traitement cytotoxique.
Autres :
La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est prolongée chez les patients présentant une accumulation de liquide dans des cavités de l'organisme (« espace supplémentaire »), comme par exemple des ascites ou des épanchements pleuraux. Les épanchements pleuraux et ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par méthotrexate.
Des situations pouvant entraîner une déshydratation, telles que les vomissements, la diarrhée, la stomatite, peuvent accroître la toxicité du méthotrexate du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique du médicament. Dans ces cas, l'administration de méthotrexate doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes.
Il est important d'identifier les patients pouvant présenter une concentration anormalement élevée de méthotrexate dans les 48 heures qui suivent le traitement, faute de quoi la toxicité du méthotrexate risque d'être irréversible.
Une diarrhée et une stomatite ulcéreuse peuvent être des effets toxiques et imposent l'interruption du traitement, en raison du risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale. En cas d'hématémèse, de coloration noire des selles ou de présence de sang dans les selles, le traitement doit être interrompu.
Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.
L'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans est déconseillée en raison de l'insuffisance des données d'efficacité et d'innocuité disponibles pour cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
Une dermatite radio-induite ou un érythème solaire peuvent réapparaître pendant le traitement par méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'irradiation aux UV et d'administration concomitante de méthotrexate.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Il convient de confirmer l'absence de grossesse avant toute administration d'Imeth.
Le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration, avec pour risque une diminution de la fertilité. Ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement. Les hommes et les femmes doivent adopter un moyen de contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins six mois suivant l'arrêt du traitement. Les possibles risques d'effets sur la reproduction doivent faire l'objet de discussions avec les patientes en âge de procréer, et leurs partenaires doivent recevoir des conseils appropriés (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

- Médicaments néphrotoxiques : des études effectuées chez l'animal ont montré une diminution de la sécrétion tubulaire du méthotrexate et, par conséquent, une augmentation de ses effets toxiques avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide salicylique. Néanmoins, lors d'études cliniques, l'administration concomitante d'AINS et d'acide salicylique à des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde n'a pas permis d'observer une augmentation des effets indésirables. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par ces médicaments peut se poursuivre lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose et uniquement sous surveillance médicale attentive.
- Alcool, médicaments hépatotoxiques et autres médicaments hématotoxiques : la consommation régulière d'alcool et l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques accroît la probabilité d'effets hépatotoxiques du méthotrexate. Les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques (par exemple léflunomide, azathioprine, sulfasalazine et rétinoïdes) doivent faire l'objet d'un suivi attentif en ce qui concerne une éventuelle augmentation de la toxicité hépatique. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par Imeth. L'administration d'autres médicaments hématotoxiques (par exemple métamizole) accroît la probabilité d'effets hématotoxiques sévères du méthotrexate.
- Médicaments anticonvulsivants : les interactions pharmacocinétiques entre méthotrexate, médicaments anticonvulsivants (réduction des concentrations sanguines de méthotrexate) et 5-fluoro-uracile (augmentation du $t_{1/2}$ du 5-fluoro-uracile) sont à considérer.
- Salicylés, phénylbutazone, phénytoïne, barbituriques, tranquillisants, contraceptifs oraux, tétracyclines, dérivés de l'amidopyrine, sulfamides et acide para-aminobenzoïque : ils entraînent un déplacement de la liaison du méthotrexate avec la sérumalbumine et augmentent en conséquence sa biodisponibilité (augmentation indirecte de la dose).
- Probénécide et acides organiques faibles : ils peuvent également inhiber la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate, et donc induire une augmentation indirecte de la dose.
- Antibiotiques : les antibiotiques tels que les pénicillines, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, chez certains patients, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, et ainsi entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate associée à une toxicité hématologique et gastro-intestinale. Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique, par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.
- Substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse : en cas de (pré)traitement par des substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), la possibilité de troubles hématopoïétiques importants est à envisager.
- Médicaments qui induisent une carence en acide folique : l'administration concomitante de médicaments qui induisent une carence en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut majorer la toxicité du méthotrexate. Une prudence toute particulière est également recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant. Par ailleurs, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou leurs dérivés peut diminuer l'efficacité du méthotrexate.
- Médicaments antirhumatismaux : une augmentation de toxicité du méthotrexate est attendue lors de l'utilisation d'Imeth en association avec d'autres médicaments antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine).
- Sulfasalazine : bien que l'association de méthotrexate et de sulfasalazine puisse augmenter l'efficacité du méthotrexate et en conséquence entraîner un risque accru d'effets indésirables dus à l'inhibition de la synthèse d'acide folique par la sulfasalazine, ces effets indésirables n'ont été observés que chez quelques patients isolés au cours de plusieurs études.
- Inhibiteurs de la pompe à protons : l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : l'administration concomitante de méthotrexate et d'oméprazole retarde l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole inhibe l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate, et des myalgies et tremblements ont été observés chez un patient.
- Caféine ou théophylline : le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Par conséquent, les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate. La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par le méthotrexate ; l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée par une possible interaction au niveau des récepteurs de l'adénosine entre méthotrexate et méthylxanthines.
- Léflunomide : l'administration combinée de méthotrexate et de léflunomide peut accroître le risque de pancytopénie.
- Mercaptopurines : le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de mercaptopurines. Par conséquent, l'association de ces substances peut nécessiter une adaptation de posologie.
- Médicaments immunomodulateurs : en particulier lors d'interventions de chirurgie orthopédique associées à un risque élevé d'infection, l'association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence.
- Anesthésiques : les anesthésiques à base de protoxyde d'azote potentialisent l'effet du méthotrexate sur le métabolisme de l'acide folique et induisent une myélosuppression sévère et imprévisible et une stomatite. Il est possible de limiter cet effet par administration de folinate de calcium.
- Colestyramine : la colestyramine peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate par interruption de la circulation entérohépatique.
- Autres médicaments cytostatiques : une diminution de la clairance du méthotrexate doit être envisagée en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.
- Radiothérapie : la radiothérapie au cours d'un traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os.
- Vaccins vivants : en raison de ses effets potentiels sur le système immunitaire, le méthotrexate peut fausser les résultats de la vaccination et les résultats d'analyses (procédures immunologiques visant à mesurer la réaction immunitaire). La vaccination concomitante par des vaccins vivants est contre-indiquée lors d'un traitement par méthotrexate (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
Le méthotrexate pouvant être génotoxique, il est recommandé à toutes les femmes qui envisagent une grossesse de consulter un centre de conseil génétique, si possible avant l'instauration du traitement, et les hommes doivent être informés de la possibilité de conservation du sperme avant de débuter le traitement.

GROSSESSE :
Imeth est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, particulièrement au cours du premier trimestre (cf Sécurité préclinique). Le méthotrexate s'est révélé tératogène chez l'Homme ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été notifiés. L'exposition d'un nombre limité de femmes enceintes (42) a entraîné une incidence accrue (1 : 14) des malformations (crâniennes, cardiovasculaires et des extrémités). Des grossesses normales ont été rapportées lorsque le méthotrexate a été arrêté avant la conception. Avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avec certitude par des moyens appropriés, par exemple par un test de grossesse. La grossesse au cours d'un traitement par méthotrexate est contre-indiquée et les patients en âge de procréer (femmes et hommes) doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement avec Imeth et pendant au moins six mois après l'arrêt de celui-ci (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si une grossesse survient malgré tout au cours de cette période, il convient de donner un avis médical sur le risque d'effets dommageables pour l'enfant associés à ce traitement.

ALLAITEMENT :
Le méthotrexate passant dans le lait maternel et pouvant s'avérer toxique pour le nourrisson, le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Contre-indications). Si son administration pendant l'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir au cours du traitement. Imeth exerce une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la posologie et de la fréquence d'administration d'Imeth. Néanmoins, des effets indésirables graves pouvant survenir même à faible dose, un suivi médical régulier et fréquent des patients est indispensable.
La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont identifiés précocement. En cas d'effets indésirables, il convient de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement et de prendre des mesures appropriées (cf Surdosage). Le traitement par méthotrexate doit être réinstauré avec prudence, après évaluation attentive de la nécessité de ce traitement et mise en place d'une surveillance accrue pour détecter une éventuelle réapparition de la toxicité.
La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents ($\geqslant$ 1/10), fréquents ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquents ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rares ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Des informations plus détaillées sont reprises dans le tableau ci-après. Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de sévérité.
Les effets indésirables suivants peuvent se produire :

Classification MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations :	
Très rare/ fréquence indéterminée	Septicémie, infections (incluant réactivation d'une infection chronique inactive) pouvant être fatales dans certains cas
Affections cardiaques :	
Rare	Péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent	Leucopénie, thrombopénie, anémie
Peu fréquent	Pancytopénie, agranulocytose, troubles hématopoïétiques
Très rare/ fréquence indéterminée	Accès sévères de dépression médullaire, anémie aplasique. Lymphadénopathie, troubles lymphoprolifératifs (partiellement réversibles), hyperéosinophilie et neutropénie. Les premiers signes de ces complications potentiellement fatales peuvent être : fièvre, maux de gorge, ulcérations de la muqueuse buccale, symptômes grippaux, épuisement marqué, épistaxis et pétéchies/ecchymoses. L'administration de méthotrexate doit être immédiatement interrompue en cas de diminution significative de la numération de la formule sanguine
Affections du système immunitaire :	
Peu fréquent	Réactions allergiques, choc anaphylactique
Très rare/ fréquence indéterminée	Immunosuppression, hypogammaglobulinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Peu fréquent	Diabète de type I
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	Dépression, confusion
Rare	Sautes d'humeur
Très rare/ fréquence indéterminée	Insomnie
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Maux de tête, fatigue, somnolence
Peu fréquent	Vertige, convulsions
Très rare	Douleur, asthénie musculaire ou paresthésies des extrémités, altérations du goût (goût métallique), méningite aseptique aiguë avec méningisme (paralysie, vomissements)
Fréquence indéterminée	Leucoencéphalopathie
Affections oculaires :	
Rare	Troubles visuels graves
Très rare/ fréquence indéterminée	Conjonctivite, rétinopathie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) :	
Peu fréquent	Cas isolés de lymphome, qui ont régressé dans un certain nombre de cas à l'arrêt du traitement par méthotrexate. Une étude récente n'a pas pu établir que le traitement par méthotrexate augmentait l'incidence des lymphomes
Affections vasculaires :	
Rare	Hypotension, événements thromboemboliques

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Complications pulmonaires dues à une alvéolite/pneumonie interstitielle et décès associés à ces complications (indépendamment de la dose et de la durée du traitement par méthotrexate). Les symptômes typiques peuvent être : maladie générale ; toux sèche irritative ; essoufflement progressant vers une dyspnée au repos, douleur thoracique, fièvre
Peu fréquent	Fibrose pulmonaire
Rare	Pharyngite, apnée, réactions similaires à l'asthme bronchique avec toux, dyspnée et anomalies pathologiques lors des tests de la fonction pulmonaire
Très rare/ fréquence indéterminée	Pneumonie à *Pneumocystis carinii* et autres infections pulmonaires, bronchopneumopathie chronique obstructive. Épanchement pleural
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Perte d'appétit, nausées, vomissements, douleur abdominale, inflammation et ulcérations de la muqueuse de la bouche et de la gorge (en particulier dans les premières 24 à 48 heures qui suivent l'administration d'Imeth). Stomatite, dyspepsie
Fréquent	Diarrhée (en particulier au cours des premières 24 à 48 heures qui suivent l'administration d'Imeth)
Peu fréquent	Ulcères et hémorragies gastro-intestinaux
Rare	Entérite, méléna, gingivite, malabsorption
Très rare/ fréquence indéterminée	Hématémèse, mégacôlon toxique
Affections hépatobiliaires :	
Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase alcaline et bilirubine)
Peu fréquent	Développement d'une stéatose, d'une fibrose et d'une cirrhose hépatotoxiques (se produisant fréquemment malgré des contrôles réguliers et des valeurs normales des enzymes hépatiques) ; chute de l'albumine sérique
Rare	Hépatite aiguë
Très rare/ fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Exanthème, érythème, prurit
Peu fréquent	Urticaire, photosensibilité, augmentation de la pigmentation de la peau, chute des cheveux, multiplication des nodules rhumatoïdes, zona, lésions douloureuses de plaques psoriasiques (les lésions psoriasiques peuvent être exacerbées suite à l'irradiation aux UV lors d'un traitement concomitant par le méthotrexate) (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi) ; effets toxiques graves : vascularite, éruption cutanée herpétiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)
Rare	Accentuation de la pigmentation des ongles, onycholyse, acné, pétéchies, ecchymoses, érythème multiforme, éruptions cutanées érythémateuses
Très rare/ fréquence indéterminée	Paronychie aiguë, furonculose, télangiectasie, hidradénite
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies, ostéoporose
Rare	Fractures de fatigue
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent	Inflammation et ulcération de la vessie (éventuellement avec hématurie), dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, anurie, azotémie
Très rare/ fréquence indéterminée	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Après administration intramusculaire de méthotrexate, des effets indésirables locaux (sensation de brûlure) ou des dommages (formation d'abcès stériles, destruction du tissu adipeux) peuvent survenir au site d'injection, perturbations de la cicatrisation des plaies
Très rare/ fréquence indéterminée	Fièvre. L'administration sous-cutanée de méthotrexate est bien tolérée localement. Seules de légères réactions cutanées locales, dont le nombre diminue au cours du traitement, ont été observées jusqu'à présent
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Peu fréquent	Inflammation et ulcération du vagin
Rare	Oligospermie, dérèglement des menstruations
Très rare/ fréquence indéterminée	Perte de libido, impuissance, écoulement vaginal, infertilité, gynécomastie

Le tableau et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose et de la fréquence d'administration. Toutefois, comme des effets indésirables graves sont susceptibles de survenir même à faible dose, il est indispensable que les patients soient suivis régulièrement et fréquemment par un médecin.
Lorsque le méthotrexate est administré par voie intramusculaire, des effets indésirables locaux (sensation de brûlure) ou des lésions au site d'injection (formation d'abcès stériles, destruction du tissu adipeux) peuvent survenir fréquemment.
L'administration sous-cutanée de méthotrexate est bien tolérée localement. Seuls de légers effets cutanés locaux ont été observés et régressent au cours du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :
La toxicité du méthotrexate affecte principalement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Les symptômes sont notamment : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie, neutropénie, dépression médullaire, mucosite, stomatite, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales et hémorragies gastro-intestinales. Certains patients ne présentent aucun signe de surdosage.
Des cas fatals par septicémie, choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont été rapportés.
Traitement en cas de surdosage :
Le folinate de calcium est l'antidote spécifique à utiliser pour neutraliser les effets toxiques indésirables du méthotrexate.
En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose de méthotrexate responsable du surdosage doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure, et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que le taux sérique de méthotrexate descende en dessous de 10^{-7} mol/l.
En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation urinaire peuvent être nécessaires pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne se sont avérées capables d'améliorer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été notifiée suite à une hémodialyse immédiate et intermittente à l'aide d'un dialyseur à flux élevé.
Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique ou de *psoriasis vulgaris*, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique permet de réduire la toxicité du méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, inflammation de la muqueuse buccale, chute des cheveux et élévation des enzymes hépatiques) (cf Interactions). Avant l'administration de produits à base d'acide folique, un contrôle du taux de vitamine B_{12} est recommandé car l'acide folique peut masquer une carence existante en vitamine B_{12}, plus particulièrement chez les adultes de plus de 50 ans.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs - autres immunosuppresseurs, code ATC : L04AX03.
Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui appartient à la classe des agents cytotoxiques connus sous le nom d'antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe donc la synthèse de l'ADN. Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite chronique est due à un effet anti-inflammatoire ou immunodépresseur. On ignore également dans quelle mesure une augmentation (sous l'effet du méthotrexate) de la concentration extracellulaire en adénosine au niveau des zones inflammatoires contribue à ces effets.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le méthotrexate est absorbé au début du tractus gastro-intestinal. Administré à faibles doses (7,5 mg/m^2 à 80 mg/m^2 de surface corporelle), le méthotrexate a une biodisponibilité moyenne d'environ 70 %, mais des variations inter- et intra-individuelles considérables sont possibles (25 à 100 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité après administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire a été démontrée comme similaire.
Distribution :
Environ 50 % du méthotrexate se lie aux protéines sériques. Au moment de la distribution dans les tissus de l'organisme, des concentrations élevées du médicament sous forme de polyglutamates sont observées, en particulier dans le foie, les reins et la rate, et peuvent persister pendant des semaines ou des mois. Quand il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimes ; à fortes doses (300 mg/kg de masse corporelle), des concentrations comprises entre 4 et 7 µg/ml ont été mesurées dans les liquides organiques. La demi-vie terminale est de 6 à 7 heures en moyenne, mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut être prolongée jusqu'à 4 fois sa valeur normale chez les patients qui possèdent un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite).
Biotransformation :
Environ 10 % de la dose de méthotrexate administrée est métabolisée au niveau du foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.
Élimination :
L'élimination se fait principalement par voie rénale, sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion active au niveau du tubule proximal.
Environ 5 à 20 % du méthotrexate et 1 à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par voie biliaire. Il existe un important cycle entérohépatique.
En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est fortement retardée. L'altération de l'élimination, en cas d'insuffisance hépatique, n'est pas connue.
Le méthotrexate traverse la barrière placentaire chez le rat et le singe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques sous la forme de lésions gastro-intestinales, d'une insuffisance médullaire et d'une hépatotoxicité.
Pouvoir mutagène et carcinogène :
Des études à long terme chez le rat, la souris et le hamster n'ont fourni aucune évidence d'un éventuel effet cancérogène du méthotrexate. Le méthotrexate induit des mutations génétiques et chromosomiques *in vitro* et *in vivo*. Un effet mutagène est suspecté chez l'Homme.
Toxicologie reproductive :
Des effets tératogènes ont été identifiés chez quatre espèces (rat, souris, lapin, chat). Chez le singe rhésus, aucune malformation comparable à celles observées chez l'Homme n'est survenue.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le mode d'utilisation et d'élimination doit être semblable à celui des autres préparations cytotoxiques et respecter les exigences locales. Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer Imeth.
Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, la région touchée doit être immédiatement et abondamment rincée à l'eau.
Réservé à un usage unique. Toute quantité de solution non utilisée doit être éliminée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930016312 (2015, RCP rév 28.06.17) 7,5 mg/0,3 ml.
3400930016343 (2015, RCP rév 28.06.17) 10 mg/0,4 ml.
3400930016367 (2015, RCP rév 28.06.17) 12,5 mg/0,5 ml.
3400930016381 (2015, RCP rév 28.06.17) 15 mg/0,6 ml.
3400930016404 (2015, RCP rév 28.06.17) 17,5 mg/0,7 ml.
3400930016428 (2015, RCP rév 28.06.17) 20 mg/0,8 ml.
3400930016442 (2015, RCP rév 28.06.17) 22,5 mg/0,9 ml.
3400930016466 (2015, RCP rév 28.06.17) 25 mg/ml.
Prix : 56,55 € (7,5 mg/0,3 ml).
60,28 € (10 mg/0,4 ml).
68,85 € (12,5 mg/0,5 ml).
68,85 € (15 mg/0,6 ml).
76,28 € (17,5 mg/0,7 ml).
76,28 € (20 mg/0,8 ml).
88,38 € (22,5 mg/0,9 ml).
88,38 € (25 mg/ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 28.09.17 dans l'indication « Traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines » (demandes à l'étude).
Titulaire de l'AMM : Nordic Group B.V., Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Pays-Bas

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

IMIGRANE
sumatriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg : Boîte de 6, sous plaquettes.
Solution pour pulvérisation nasale à 10 mg/0,1 ml : Ampoules de 0,1 ml (1 pulvérisation), avec embout nasal, boîte de 2.
Solution pour pulvérisation nasale à 20 mg/0,1 ml : Ampoules de 0,1 ml (1 pulvérisation), avec embout nasal, boîte de 6.
Solution injectable SC à 6 mg/0,5 ml : Seringues préremplies (0,5 ml) avec ou sans injecteur automatique, boîte de 2.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Sumatriptan (DCI) .... 50 mg
(sous forme de succinate : 70 mg/cp)
Excipients : hydrogénophosphate de calcium anhydre, bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry rose YS-1-1441-G (hypromellose, triacétine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane).
Solution pour pulvérisation nasale : *p ampoule**
Sumatriptan (DCI) .... 10 mg
ou 20 mg
Excipients (communs) : dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate de sodium anhydre, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
* 1 ampoule correspond à une pulvérisation unique de 10 mg ou de 20 mg de sumatriptan.
Solution injectable : *p seringue*
Sumatriptan (DCI) .... 6 mg
(sous forme de succinate : 8,4 mg/seringue)
Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Comprimé et solutions pour pulvérisation nasale :
Traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura.
La forme solution pour pulvérisation nasale est particulièrement adaptée aux patients présentant des nausées et des vomissements au cours d'une crise.
Solution injectable :
- Traitement de la crise de migraine sévère, lorsque les autres traitements de la crise de migraine n'ont pas été efficaces au cours des crises précédentes.
- Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Toutes formes :
- Le sumatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.
- Ne pas dépasser la dose recommandée de sumatriptan.
- Il est recommandé d'utiliser le sumatriptan en monothérapie dans le traitement de la crise de migraine et de ne pas le donner de façon concomitante avec de l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide), cf Contre-indications.
- Il est conseillé de prendre le sumatriptan aussi précocement que possible, dès la survenue de la crise migraineuse. Son efficacité est identique quel que soit le stade de la crise durant lequel il est administré.

Comprimé :
Adulte :
La dose recommandée est de 1 comprimé à 50 mg, à administrer par voie orale. La dose de 100 mg peut être nécessaire chez certains patients pour lesquels la dose de 50 mg aurait été inefficace.
En l'absence de soulagement après la première dose, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième dose, au cours de la même crise. Toutefois, cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes.
Si un patient a été soulagé après la prise du premier comprimé mais que les symptômes réapparaissent, un second comprimé peut être pris à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises et de ne pas dépasser 300 mg par 24 heures.
Coût de la crise : 2,15 €.
Les comprimés doivent être avalés sans être croqués, avec un grand verre d'eau.
Les patients ayant des problèmes de déglutition peuvent dissoudre le comprimé dans un peu d'eau. Les comprimés de sumatriptan dissous dans l'eau ont un goût amer.
Population pédiatrique :
L'utilisation de sumatriptan par voie orale n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 10 ans. Aucune donnée clinique n'est disponible pour cette tranche d'âge.
L'efficacité et la sécurité d'utilisation des comprimés pelliculés de sumatriptan chez les enfants âgés de 10 à 17 ans n'ont pas été démontrées dans les essais cliniques réalisés avec cette tranche d'âge. Par conséquent, l'utilisation des comprimés pelliculés de suma-

triptan n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 10 à 17 ans (cf Pharmacodynamie).

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Il y a peu de données concernant l'utilisation du sumatriptan chez les patients de plus de 65 ans. La cinétique chez les patients âgés n'est pas significativement différente de celle de la population plus jeune. Tant que des données complémentaires ne seront pas disponibles, l'utilisation du sumatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est pas recommandée.

Solutions pour pulvérisation nasale :

Adulte (à partir de 18 ans) :

La dose recommandée est de 1 pulvérisation de 20 mg administrée dans une seule narine.

Cependant, en raison de la variabilité inter et intra-individuelle des patients, aussi bien des crises de migraine que de l'absorption de sumatriptan, une dose de 10 mg peut s'avérer efficace chez certains patients. Pour les patients non soulagés par la dose de 10 mg, la dose de 20 mg peut s'avérer nécessaire lors de la crise suivante.

En l'absence de soulagement après la première dose, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième dose au cours de la même crise. Toutefois, cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes.

Si un patient a été soulagé après la première prise mais que les symptômes réapparaissent, une seconde dose peut être utilisée dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 administrations.

Ne pas utiliser plus de 2 pulvérisations de 20 mg de sumatriptan solution pour pulvérisation nasale par 24 heures.

Coût de la crise : 3,86 (sol à 20 mg) à 4,25 € (sol à 10 mg).

Adolescent (12-17 ans) :

L'utilisation du sumatriptan chez les adolescents doit se faire selon les recommandations d'un médecin spécialiste de la migraine, en tenant compte des recommandations nationales.

La dose recommandée est de 1 pulvérisation de 10 mg de sumatriptan solution pour pulvérisation nasale administrée dans une seule narine.

En l'absence de soulagement après la première dose, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième dose au cours de la même crise. Toutefois, cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Le sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes.

Si un patient a été bien soulagé à la première prise mais que les symptômes réapparaissent, une seconde dose peut être utilisée dans les 24 heures suivantes, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 administrations.

Ne pas utiliser plus de 2 pulvérisations de 10 mg de sumatriptan solution pour pulvérisation nasale par 24 heures.

Coût de la crise : 4,25 €.

Enfant (de moins de 12 ans) :

L'utilisation du sumatriptan par voie nasale n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité du sumatriptan chez l'enfant.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du sumatriptan par voie nasale chez les patients de plus de 65 ans. La cinétique chez les patients âgés n'a pas été suffisamment étudiée. C'est pourquoi l'utilisation du sumatriptan n'est pas recommandée tant que des données complémentaires ne seront pas disponibles.

Solution injectable :

Réservé à l'adulte de plus de 18 ans et de moins de 65 ans.

Imigrane solution injectable doit être injecté par voie sous-cutanée exclusivement grâce à l'injecteur automatique.

Le mode d'emploi de l'injecteur automatique doit être expliqué au patient, il doit être également informé de la nécessité de suivre ce mode d'emploi scrupuleusement, notamment concernant les modalités de dépôt des seringues et aiguilles usagées.

Adulte :

- Traitement de la crise de migraine :
  La posologie recommandée est de 1 injection sous-cutanée (6 mg) par crise.
  Il est conseillé de prendre le sumatriptan aussi précocement que possible, dès la survenue de la crise migraineuse ou des symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie). Cependant, le produit est aussi efficace quel que soit le stade de la crise durant lequel il est administré.
  L'efficacité du sumatriptan est indépendante de la durée de la crise lors de l'initiation du traitement. L'administration durant l'aura migraineuse, avant la survenue de tous les autres symptômes, peut ne pas prévenir le développement de la céphalée.
  En l'absence de soulagement après la première injection, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième injection, au cours de la même crise. Toutefois, cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes.
  Si un patient a été soulagé après la première injection mais que les symptômes réapparaissent, une seconde injection peut être utilisée dans les 24 heures suivantes, à condition de respecter un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections. La dose maximale pouvant être utilisée en 24 heures est de 2 injections de 6 mg, soit un total de 12 mg.
- Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face :
  La posologie recommandée est de 1 injection sous-cutanée (6 mg) par crise. La dose maximale pouvant être utilisée en 24 heures est de 2 injections de 6 mg, soit un total de 12 mg à condition de respecter un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections.

Enfant et adolescent (de moins de 18 ans) :

L'utilisation du sumatriptan par voie injectable n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité du sumatriptan par voie injectable chez des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Il y a peu de données concernant l'utilisation du sumatriptan chez les patients de plus de 65 ans. La cinétique chez les patients âgés n'est pas significativement différente de celle de la population plus jeune, mais tant que des données complémentaires ne seront pas disponibles, l'utilisation du sumatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Toutes formes :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
  (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi en ce qui concerne l'utilisation chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides.)
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), pathologie vasculaire périphérique ou symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypertension modérée ou sévère et hypertension légère traitée non contrôlée.
- Ergotamine ou dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) ou tout triptan/agoniste 5-hydroxytryptamine-1 (5-HT_1) : cf Interactions.
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : le sumatriptan ne doit pas être utilisé dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comprimé et solutions pour pulvérisation nasale : Le sumatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.
- Solution injectable : Le sumatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine sévère ou d'algie vasculaire de la face.
- Solution injectable : Le sumatriptan ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- Le sumatriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.
- Avant de traiter avec du sumatriptan, il est nécessaire d'exclure les pathologies neurologiques potentiellement graves (par exemple : AVC, AIT) si le patient présente des symptômes atypiques ou s'il n'a pas reçu le diagnostic approprié pour l'utilisation de sumatriptan.
- Après administration, la prise de sumatriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de sumatriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.
- Le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (cf Contre-indications). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente et, pour la solution pour pulvérisation nasale, chez les adolescents (cf Effets indésirables).
- Le sumatriptan devra être donné avec prudence chez les patients présentant une hypertension légère contrôlée. En effet, une augmentation transitoire de la pression artérielle ainsi que des résistances vasculaires périphériques ont été observées chez une petite proportion de patients (cf Contre-indications).
- Après commercialisation, de rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une modification de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et du sumatriptan. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés après administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si l'association du sumatriptan et d'un ISRS/IRSN est cliniquement justifiée, il est conseillé d'assurer une surveillance appropriée du patient (cf Interactions).
- Le sumatriptan doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres facteurs de risque susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, car des cas de convulsions ont été rapportés en association avec le sumatriptan (cf Effets indésirables).
- Le sumatriptan doit être administré avec précaution chez les patients présentant des facteurs pouvant modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination du médicament, comme par exemple chez l'insuffisant hépatique (score de Child-Pugh grade A ou B ; cf Pharmacocinétique : Populations spéciales de patients) ou l'insuffisant rénal (cf Pharmacocinétique).
- Chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides, des réactions allergiques peuvent être observées après administration de sumatriptan. Ces réactions vont de l'allergie cutanée aux réactions anaphylactiques. La démonstration d'une allergie croisée est limitée, cependant, la prudence est recommandée avant d'utiliser le sumatriptan chez ces patients.
- La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association des triptans à des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ce cas, qu'il soit avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.
- Solution injectable : Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Il n'a pas été mis en évidence d'interaction avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool.
- Les données concernant l'interaction du sumatriptan avec les médicaments contenant de l'ergotamine ou un autre triptan/agoniste 5-HT_1 sont limitées. Le risque accru de vasospasme coronarien est théoriquement possible. L'administration concomitante de ces produits est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Le délai devant s'écouler entre l'utilisation du sumatriptan et des médicaments contenant de l'ergotamine ou un autre triptan/agoniste 5-HT_1 n'est pas connu. Il dépendra aussi des doses et du type de produits à base d'ergotamine ou du type de triptan/agoniste 5-HT_1 utilisés. Les effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine ou d'un autre triptan/agoniste 5-HT_1 avant l'administration du sumatriptan.
  Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après l'utilisation du sumatriptan avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine et au moins 24 heures avant l'administration d'un autre triptan/agoniste 5-HT_1.
- Une interaction peut se produire entre le sumatriptan et les IMAO. L'administration concomitante de ces deux produits est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Après commercialisation, de rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une modification de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après l'utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et du sumatriptan. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés après administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données postcommercialisation, provenant de l'utilisation du sumatriptan au cours du premier trimestre de la grossesse chez plus de 1000 femmes, sont disponibles.

Bien que ces données soient insuffisantes pour tirer des conclusions définitives, elles ne montrent pas une augmentation du risque tératogène. L'expérience de l'utilisation du sumatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est limitée.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets tératogènes directs ou d'effets nuisibles sur le développement péri et postnatal. Toutefois, la viabilité embryofœtale peut être altérée chez le lapin (cf Sécurité préclinique). En conséquence, l'administration de sumatriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il a été démontré qu'après administration sous-cutanée, le sumatriptan est excrété dans le lait maternel. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'allaitement au lait maternel dans les 12 heures suivant le traitement. Le lait collecté pendant cette période doit être éliminé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible. Une somnolence due à la migraine ou au traitement par le sumatriptan peut survenir. Ceci peut influer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence.

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($\geqslant$ 1/10), fréquents ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquents ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rares ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Certains des symptômes rapportés comme un effet indésirable peuvent être associés aux symptômes de la migraine.

Généraux :

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité allant d'une allergie cutanée (comme l'urticaire) à une réaction anaphylactique.

Affections du système nerveux :

- Fréquents : vertiges, somnolence, troubles de la sensibilité dont paresthésie et hypoesthésie.
- Fréquence indéterminée :
  - crises convulsives, bien que certaines de ces convulsions soient survenues chez des patients présentant soit des antécédents de convulsions soit des conditions prédisposant aux convulsions. Quelques cas ont été rapportés chez des patients qui n'avaient pas de conditions apparentes prédisposant aux convulsions,
  - tremblements, dystonie, nystagmus, scotome.

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : troubles visuels tels que papillotements, diplopie, baisse de la vision. Perte de la vision, dont certains cas peuvent être permanents. Toutefois, des troubles visuels peuvent également survenir au cours de la crise de migraine elle-même.

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires, angor, infarctus du myocarde (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :

- Fréquents : augmentations transitoires de la pression artérielle survenant juste après le traitement, flush.
- Fréquence indéterminée : hypotension et syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquents : des nausées et vomissements sont survenus chez certains patients, sans que l'on puisse déterminer si ces symptômes sont liés au sumatriptan ou à la pathologie sous-jacente.
- Fréquence indéterminée : colites ischémiques, diarrhées.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquents :
  - sensation de lourdeur (habituellement transitoire, mais pouvant être intense et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge),
  - myalgie.
- Fréquence indéterminée : raideur de la nuque, arthralgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquents :
  - douleur, sensation de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression (ces effets sont habituellement transitoires, mais ils peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge),
  - sensation de faiblesse, fatigue (ces deux effets sont le plus souvent d'intensité faible à modérée et transitoires).

Investigations :

- Très rares : des perturbations mineures des tests hépatiques ont été occasionnellement observées.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : anxiété.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : hyperhidrose.

Liés à la forme pharmaceutique :

Voie nasale :

Des effets indésirables rapportés chez l'adulte ont également été observés chez l'adolescent. Ces effets incluent de très rares cas de vasospasme coronaire et d'infarctus du myocarde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : dysgueusie/goût désagréable.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : après administration de sumatriptan en pulvérisation nasale, des cas d'irritation légère et transitoire ou de sensation de brûlure au niveau du nez ou de la gorge et d'épistaxis ont été rapportés.

Voie injectable :

Les effets le plus fréquemment associés à un traitement par du sumatriptan administré par voie sous-cutanée sont :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : douleur transitoire au point d'injection.
- Picotement/brûlure au point d'injection, gonflement, érythème, hématome et saignement ont également été rapportés.

Bien qu'il n'y ait pas de comparaisons directes disponibles, le flush, les paresthésies et les sensations de

chaleur, de pression et de lourdeur seraient plus fréquentes après l'injection du sumatriptan.

Inversement, les nausées, les vomissements et la fatigue semblent être moins fréquents lors de l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée par rapport à la prise de comprimés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Des doses uniques allant jusqu'à 40 mg par voie nasale et dépassant 16 mg par voie sous-cutanée et 400 mg par voie orale n'ont pas entraîné d'effets indésirables autres que ceux mentionnés.

- Voie nasale : au cours des études cliniques, des volontaires ont reçu 20 mg de sumatriptan par voie nasale 3 fois par jour pendant 4 jours sans effets indésirables significatifs.
- Voie sous-cutanée : des cas de surdosage de sumatriptan injectable ont été rapportés. Des patients ont reçu des injections sous-cutanées à dose unique allant jusqu'à 12 mg sans entraîner d'effets indésirables significatifs. Des doses allant jusqu'à 16 mg par voie sous-cutanée n'ont pas entraîné d'effets indésirables autres que ceux mentionnés.

Traitement :

En cas de surdosage, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 10 heures et un traitement symptomatique standard doit être administré, si nécessaire. L'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques de sumatriptan n'est pas connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Toutes formes :

Classe pharmacothérapeutique : agonistes sélectifs des récepteurs $5HT_1$ (code ATC : N02CC01).

Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1 ($5HT_{1d}$) sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT ($5HT_2$ à $5HT_7$).

Les récepteurs vasculaires $5HT_{1d}$ sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins crâniens et induisent une vasoconstriction. Chez l'animal, le sumatriptan est responsable d'une vasoconstriction sélective de la circulation artérielle carotidienne. La circulation artérielle carotidienne vascularise les tissus extracrâniens et intracrâniens tels que les méninges.

On pense que la dilatation et/ou la formation d'œdèmes au niveau de ces vaisseaux pourraient correspondre au mécanisme de la migraine chez l'homme. De plus, les résultats des études chez l'animal indiquent que le sumatriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions (vasoconstriction crânienne et inhibition de l'activité du nerf trijumeau) pourraient contribuer à l'action antimigraineuse du sumatriptan chez l'homme.

Comprimé :

La réponse clinique débute 30 minutes environ après administration orale.

Le sumatriptan a été évalué chez plus de 650 enfants et adolescents migraineux âgés de 10 à 17 ans. Ces études n'ont pas montré une différence statistiquement significative entre le placebo et le sumatriptan dans le soulagement de la douleur à 2 heures quelle que soit la dose. Les effets indésirables du sumatriptan par voie orale chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans étaient similaires à ceux rapportés dans la population adulte.

Solutions pour pulvérisation nasale :

Les résultats de cinq études cliniques comparant les doses de 10 mg/0,1 ml et de 20 mg/0,1 ml et portant sur plus de 3000 patients montrent :

- un début de soulagement de la céphalée à partir de la 30e minute avec la dose de 10 mg/0,1 ml et à partir de la 15e minute avec la dose de 20 mg/0,1 ml ;
- un soulagement de la céphalée (disparition complète ou céphalée légère) 2 heures après administration chez 43 à 54 % des patients avec la dose de 10 mg/0,1 ml et 55 à 64 % des patients avec la dose de 20 mg/0,1 ml.

Solution injectable :

La réponse clinique débute 10 à 15 minutes après injection sous-cutanée.

Comprimé et solution injectable :

Le sumatriptan est également efficace dans le traitement de la crise de migraine périmenstruelle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comprimé :

Après administration orale, le sumatriptan est rapidement absorbé, 70 % de la concentration maximale survenant en 45 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont de l'ordre de 30 ng/ml (16 à 60 ng/ml) après administration d'une dose de 50 mg.

La biodisponibilité absolue par voie orale est de 14 % en moyenne.

Solutions pour pulvérisation nasale :

Après administration nasale, le sumatriptan est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en 1 à 1,5 heure. Après une dose de 20 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne est de 13 ng/ml.

La biodisponibilité moyenne après administration par voie nasale est d'environ 16 % de celle après administration sous-cutanée, à cause en partie du métabolisme présystémique.

Solution injectable :

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est en moyenne de 96 % et le pic plasmatique est atteint en 25 minutes.

Après une dose de 6 mg, le pic plasmatique est de 72 ng/ml en moyenne.

Toutes formes :

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (14 à 21 %) ; le volume de distribution total moyen est de 170 litres. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La clairance plasmatique moyenne est d'environ 1160 ml/min et la clairance plasmatique rénale moyenne est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale. Le sumatriptan est éliminé tout d'abord par métabolisme oxydatif dû à la monoamine-oxydase A. Le principal métabolite, l'analogue acide indolacétique du sumatriptan, est principalement excrété dans les urines, où il est retrouvé sous forme d'acide libre ou de glucuroconjugué. Il n'a pas d'activité $5HT_1$ ou $5HT_2$ connue. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés.

Comprimé :

Chez l'adulte, la pharmacocinétique du sumatriptan n'est pas affectée par la crise de migraine.

Populations spéciales de patients :

Insuffisance hépatique :

Après administration par voie orale, la clairance présystémique est réduite chez les patients insuffisants hépatiques, provoquant une augmentation des taux plasmatiques de sumatriptan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Chez les sujets de plus de 65 ans non migraineux, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents.

Patients dialysés :

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

Solutions pour pulvérisation nasale :

La pharmacocinétique du sumatriptan par voie nasale ne semble pas être significativement modifiée par la crise de migraine.

Populations spéciales de patients :

Insuffisance hépatique :

Après administration par voie orale, la clairance présystémique est réduite chez les patients insuffisants hépatiques, provoquant une augmentation des taux plasmatiques de sumatriptan. Une augmentation similaire pourrait survenir après administration nasale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adolescents (12-17 ans) :

Une étude pharmacocinétique chez des sujets adolescents (12-17 ans) indique que la concentration plasmatique maximale moyenne est de 13,9 ng/ml et que la demi-vie moyenne d'élimination est de 2 heures après administration de 20 mg par voie nasale. Un modèle de cinétique de population a permis de montrer que la clairance et le volume de distribution augmentent avec la taille de l'adolescent, entraînant une exposition plus importante chez les adolescents de poids corporel plus faible.

Patients âgés :

La cinétique chez le sujet âgé n'a pas été suffisamment étudiée pour justifier la mention de possibles différences entre les cinétiques chez des volontaires âgés et chez des volontaires jeunes.

Solution injectable :

Chez l'adulte, la pharmacocinétique du sumatriptan n'est pas affectée par la crise de migraine.

Populations spéciales de patients :

Patients âgés :

Chez les sujets de plus de 65 ans non migraineux, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents.

Insuffisance hépatique :

Les effets de l'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh grade B) sur la pharmacocinétique du sumatriptan administré par voie sous-cutanée ont été évalués. Il n'y a pas eu de différences significatives entre la pharmacocinétique du sumatriptan administré en voie sous-cutanée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et chez les sujets contrôles sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients dialysés :

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toutes formes :

Lors d'une étude de fertilité chez le rat, une réduction du succès de l'insémination a été observée à des taux d'exposition bien supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme. Chez le lapin, une embryolétalité sans anomalie tératogène marquée a été observée. La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

Les études réalisées chez l'animal et sur des modèles in vitro ont montré que le sumatriptan était dépourvu d'activité génotoxique et carcinogène.

Solutions pour pulvérisation nasale :

Au cours des études testant le pouvoir irritant local et oculaire, après administration de sumatriptan en pulvérisation nasale, aucun pouvoir irritant au niveau du nez n'a été observé chez l'animal de laboratoire et aucun pouvoir irritant oculaire n'a été mis en évidence lorsque la pulvérisation est appliquée directement sur les yeux des lapins.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé pelliculé et solutions pour pulvérisation nasale : 3 ans.
- Solution injectable : 2 ans.

Toutes formes : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution injectable et solutions pour pulvérisation nasale : Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution injectable :

Pas d'exigences particulières.

Solutions pour pulvérisation nasale :

Description de l'étui :

L'étui contient 2 ou 6 pulvérisateurs pour administration nasale, emballés séparément sous blister. Chaque pulvérisateur contient une dose de sumatriptan.

N'ouvrir le blister qu'au moment de l'utilisation du pulvérisateur ; chaque pulvérisateur est commercialisé dans un blister pour vous aider à le maintenir propre et intact. Si le pulvérisateur est enlevé du blister ou s'il est maintenu dans le blister ouvert, il est possible que son fonctionnement en soit altéré.

Garder dans l'étui les pulvérisateurs maintenus dans leur blister. Cet étui permet de les protéger de la lumière et de tout risque d'endommagement.

Description des différentes parties du pulvérisateur nasal :

- L'embout arrondi : partie à introduire dans la narine. La solution pour pulvérisation provient de l'interstice situé sur le dessus de l'embout.
- Le dispositif de maintien : partie à maintenir durant l'utilisation du pulvérisateur nasal.
- Le poussoir bleu : après actionnement de celui-ci, la totalité de la dose de solution pour pulvérisation est introduite en une fois dans la narine. Le poussoir ne fonctionne qu'une fois, aussi ne pas appuyer avant d'avoir introduit l'embout dans la narine, car l'on risque de perdre la dose.

Instructions concernant la manipulation :

Le pulvérisateur nasal ne doit être retiré du blister qu'immédiatement avant utilisation.

- Dans un premier temps, adopter une position confortable, la position assise étant tout à fait possible.
- Se moucher en cas de rhume ou de nez bouché.
- Retirer le pulvérisateur nasal de son blister.
- Maintenir le pulvérisateur nasal avec précaution.

A ce stade, ne pas encore appuyer sur le poussoir bleu.

- Presser fermement sur une narine pour la boucher.
- Expirer lentement par la bouche.
- Introduire l'embout dans l'autre narine d'environ 1 cm.
- Incliner légèrement la tête vers l'arrière et fermer la bouche.
- Inspirer lentement par le nez et en même temps presser fermement le poussoir bleu avec le pouce.
- Le poussoir peut opposer une légère résistance et l'on peut entendre un déclic lors de son utilisation.
- Retirer le pulvérisateur du nez ainsi que l'index qui maintient l'autre narine bouchée.
  Inspirer doucement par le nez pour permettre au produit de bien rester dans la narine.
  Expirer par la bouche.
- Après utilisation du pulvérisateur, le nez peut sembler pris et l'on peut également ressentir un léger goût dans la bouche. Ces sensations sont normales et passeront rapidement.
- Après une seule utilisation, le pulvérisateur est vide. Le jeter dans un endroit sûr.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934737046 (1998, RCP rév 22.10.15) 6 cp à 50 mg.
3400934338342 (1997, RCP rév 22.10.15) 2 amp à 10 mg/0,1 ml.
3400934338113 (1997, RCP rév 22.10.15) 6 amp à 20 mg/0,1 ml.
3400933387457 (1992, RCP rév 22.10.15) 2 ser.
3400933387747 (1992, RCP rév 22.10.15) 2 ser + injecteur auto.

Mis sur le marché en 1999 (comprimé, 2 ampoules à 10 mg/0,1 ml et 6 ampoules à 20 mg/0,1 ml) et en 1994 (solution injectable).

Prix : 11,85 € (6 comprimés).
7,47 € (2 ampoules à 10 mg/0,1 ml).
22,15 € (6 ampoules à 20 mg/0,1 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Solution injectable : Non remb Séc soc.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

IMIJECT

sumatriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 6 mg/0,5 ml : Seringues préremplies (0,5 ml), avec ou sans injecteur automatique, boîtes de 2.

COMPOSITION *p seringue*

Sumatriptan (DCI) .... 6 mg
(sous forme de succinate : 8,4 mg/seringue)
Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte de plus de 18 ans et de moins de 65 ans.

Imiject solution injectable doit être injecté par voie sous-cutanée exclusivement grâce à l'injecteur automatique.

Le mode d'emploi de l'injecteur automatique doit être expliqué au patient ; celui-ci doit être également informé de la nécessité de suivre ce mode d'emploi scrupuleusement notamment concernant les modalités de dépôt des seringues et aiguilles usagées.

Le sumatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie. Ne pas dépasser la dose recommandée de sumatriptan.

Adulte :

Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face : la posologie recommandée est de 1 injection sous-cutanée (6 mg) par crise. La dose maximale pouvant être utilisée en 24 heures est de 2 injections de 6 mg, soit un total de 12 mg, à condition de respecter un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections.

Coût d'une injection : 22,94 à 24,03 €.

Enfant et adolescent (de moins de 18 ans) :

L'utilisation du sumatriptan par voie injectable n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité du sumatriptan par voie injectable chez des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Il y a peu de données concernant l'utilisation du sumatriptan chez les patients de plus de 65 ans. La cinétique chez les patients âgés n'est pas significativement différente de celle de la population plus jeune, mais tant que des données complémentaires ne seront pas disponibles, l'utilisation du sumatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi en ce qui concerne l'utilisation chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides).
- Patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou une pathologie cardiaque ischémique, un vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), une pathologie vasculaire périphérique, ou patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypertension modérée ou sévère, et hypertension légère traitée non contrôlée.
- Association avec l'ergotamine ou les dérivés de l'ergotamine ou de tout autre triptan/agoniste 5-hydroxytryptamine$_1$ ($5HT_1$) (y compris le méthysergide) : cf Interactions.
- Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : le sumatriptan ne doit pas être utilisé dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement par les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le sumatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain d'algie vasculaire de la face.
- Le sumatriptan ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- Avant de traiter avec du sumatriptan, il est nécessaire d'exclure les pathologies neurologiques potentiellement graves (par exemple : AVC, AIT) si le patient présente des symptômes atypiques ou s'il n'a pas reçu le diagnostic approprié pour l'utilisation de sumatriptan.
- Après administration, la prise de sumatriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de sumatriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.
- Le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (cf Contre-indications). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardio-

vasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente (cf Effets indésirables).
- Le sumatriptan devra être donné avec prudence chez les patients présentant une hypertension légère contrôlée. En effet, une augmentation transitoire de la pression artérielle ainsi que des résistances vasculaires périphériques ont été observées chez une petite proportion de patients (cf Contre-indications).
- Après commercialisation, de rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une modification de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et du sumatriptan. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés après administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si l'association du sumatriptan et d'un ISRS/IRSN est cliniquement justifiée, il est conseillé d'assurer une surveillance appropriée du patient (cf Interactions).
- Le sumatriptan doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres facteurs de risque susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, car des cas de convulsions ont été rapportés en association avec le sumatriptan (cf Effets indésirables).
- Le sumatriptan doit être administré avec précaution chez les patients présentant des facteurs pouvant modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination du médicament, par exemple chez l'insuffisant hépatique (Score de Child-Pugh grade A ou B ; cf Pharmacocinétique : Populations spéciales de patients) ou l'insuffisant rénal (cf Pharmacocinétique).
- Chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides, des réactions allergiques peuvent être observées après administration de sumatriptan. Ces réactions vont de l'allergie cutanée aux réactions anaphylactiques. La démonstration d'une allergie croisée est limitée ; cependant, la prudence est recommandée avant d'utiliser le sumatriptan chez ces patients.
- La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association des triptans à des préparations contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)*.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Il n'a pas été mis en évidence d'interaction avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool.
- Les données concernant l'interaction du sumatriptan avec les médicaments contenant de l'ergotamine ou un autre triptan/agoniste $5\text{-}HT_1$ sont limitées. Le risque accru de vasospasme coronarien est théoriquement possible. L'administration concomitante de ces produits est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
  Le délai devant s'écouler entre l'utilisation du sumatriptan et des médicaments contenant de l'ergotamine ou un autre triptan/agoniste $5\text{-}HT_1$ n'est pas connu. Il dépendra aussi des doses et du type de produits à base d'ergotamine ou du type de triptan/agoniste $5\text{-}HT_1$ utilisés. Les effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine ou d'un autre triptan/agoniste $5\text{-}HT_1$, avant l'administration du sumatriptan.
  Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après l'utilisation du sumatriptan avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine et au moins 24 heures avant l'administration d'un autre triptan/agoniste $5\text{-}HT_1$.
- Une interaction peut se produire entre le sumatriptan et les IMAO. L'administration concomitante de ces deux produits est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Après commercialisation, de rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une modification de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après l'utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et du sumatriptan. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés après administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données d'après commercialisation, provenant de l'utilisation du sumatriptan au cours du premier trimestre de la grossesse chez plus de 1000 femmes, sont disponibles. Bien que ces données soient insuffisantes pour tirer des conclusions définitives, elles ne montrent pas une augmentation du risque tératogène. L'expérience de l'utilisation du sumatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est limitée.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets tératogènes directs ou des effets nuisibles sur le développement péri et post-natal. Toutefois, la viabilité embryofœtale peut être altérée chez le lapin (cf Sécurité préclinique).

En conséquence, l'administration de sumatriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il a été démontré qu'après administration sous-cutanée, le sumatriptan est excrété dans le lait maternel. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'alimentation au lait maternel dans les 12 heures suivant le traitement. Le lait collecté pendant cette période doit être éliminé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible. Une somnolence due à la migraine ou au traitement par le sumatriptan peut survenir. Ceci peut influer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence.

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geq$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Liés à la forme pharmaceutique :

Les effets le plus fréquemment associés à un traitement par du sumatriptan administré par voie sous-cutanée sont :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur transitoire au point d'injection.
- Picotement/brûlure au point d'injection, gonflement, érythème, hématome et saignement ont également été rapportés.
- Bien qu'il n'y ait pas de comparaisons directes disponibles, le flush, les paresthésies et les sensations de chaleur, de pression et de lourdeur seraient plus fréquentes après l'injection du sumatriptan.
- Inversement, les nausées, vomissements et la fatigue semblent être moins fréquents lors de l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée par rapport à la prise de comprimés.

Généraux :

Certains des symptômes rapportés comme un effet indésirable peuvent être associés aux symptômes de la migraine.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité allant d'une allergie cutanée (comme l'urticaire) à une réaction anaphylactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : vertiges, somnolence, troubles de la sensibilité dont paresthésie et hypoesthésie.
- Fréquence indéterminée :
  - Crises convulsives, bien que certaines de ces convulsions soient survenues chez des patients présentant soit des antécédents de convulsions, soit des conditions prédisposant aux convulsions. Quelques cas ont été rapportés chez des patients qui n'avaient pas de conditions apparentes prédisposant aux convulsions.
  - Tremblements, dystonie, nystagmus, scotome.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : troubles visuels tels que papillotements, diplopie, baisse de la vision. Perte de la vision, dont certains cas peuvent être permanents. Toutefois, des troubles visuels peuvent également survenir au cours de la crise de migraine elle-même.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires, angor, infarctus du myocarde (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :
- Fréquent : augmentations transitoires de la pression artérielle survenant juste après le traitement, flush.
- Fréquence indéterminée : hypotension et syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : des nausées et vomissements sont survenus chez certains patients, sans que l'on puisse déterminer si ces symptômes sont liés au sumatriptan ou à la pathologie sous-jacente.
- Fréquence indéterminée : colites ischémiques, diarrhées.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent :
  - Sensation de lourdeur (habituellement transitoire, mais pouvant être intense et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).
  - Myalgie.
- Fréquence indéterminée : raideur de la nuque, arthralgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent :
  - Douleur, sensation de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression (ces effets sont habituellement transitoires, mais ils peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).
  - Sensation de faiblesse, fatigue (ces deux effets sont le plus souvent d'intensité faible à modérée et transitoires).

Investigations :
- Très rare : des perturbations mineures des tests hépatiques ont été occasionnellement observées.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : anxiété.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : hyperhidrose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Des cas de surdosage de sumatriptan injectable ont été rapportés.

Des patients ont reçu des injections sous-cutanées à dose unique allant jusqu'à 12 mg sans entraîner d'effets indésirables significatifs. Des doses allant jusqu'à 16 mg par voie sous-cutanée n'ont pas entraîné d'effets indésirables autres que ceux mentionnés.

Traitement :

En cas de surdosage, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 10 heures et un traitement symptomatique standard doit être administré, si nécessaire. L'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques de sumatriptan n'est pas connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs des récepteurs $5HT_1$ (code ATC : N02CC01).

Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1 ($5HT_{1d}$) sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT ($5HT_2$ à $5HT_7$). Les récepteurs vasculaires $5HT_{1d}$ sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins crâniens et induisent une vasoconstriction. Chez l'animal, le sumatriptan est responsable d'une vasoconstriction sélective de la circulation artérielle carotidienne. La circulation artérielle carotidienne vascularise les tissus extracrâniens et intracrâniens tels que les méninges. On pense que la dilatation et/ou la formation d'œdèmes au niveau de ces vaisseaux pourraient correspondre au mécanisme de la migraine chez l'homme. De plus, les résultats des études chez l'animal indiquent que le sumatriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions (vasoconstriction crânienne et inhibition de l'activité du nerf trijumeau) pourraient contribuer à l'action antimigraineuse du sumatriptan chez l'homme. La réponse clinique débute 10 à 15 minutes après injection sous-cutanée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est en moyenne de 96 % et le pic plasmatique est atteint en 25 minutes. Après une dose de 6 mg, le pic plasmatique est de 72 ng/ml en moyenne.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (14 à 21 %) ; le volume de distribution total moyen est de 170 litres. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La clairance plasmatique moyenne est d'environ 1160 ml/min et la clairance plasmatique rénale moyenne est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale. Le sumatriptan est éliminé tout d'abord par métabolisme oxydatif dû à la monoamine oxydase A. Le principal métabolite, l'analogue acide indolacétique du sumatriptan, est principalement excrété dans les urines, où il est retrouvé sous forme d'acide libre ou de glucuroconjugué. Il n'a pas d'activité $5HT_1$ ou $5HT_2$ connue. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés. Chez l'adulte, la pharmacocinétique du sumatriptan n'est pas affectée par la crise de migraine.

Populations spéciales de patients :

Patients âgés :

Chez les sujets de plus de 65 ans non migraineux, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents.

Insuffisance hépatique :

Les effets de l'insuffisance hépatique modérée (Score de Child-Pugh grade B) sur la pharmacocinétique du sumatriptan administré par voie sous-cutanée ont été évalués. Il n'y a pas eu de différences significatives entre la pharmacocinétique du sumatriptan administré en voie sous cutanée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et chez les sujets contrôles sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients dialysés :

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors d'une étude de fertilité chez le rat, une réduction du succès de l'insémination a été observée à des taux d'exposition bien supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme. Chez le lapin, une embryolétalité sans anomalie tératogène marquée a été observée. La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue. Les études réalisées chez l'animal et sur des modèles *in vitro* ont montré que le sumatriptan était dépourvu d'activité génotoxique et carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933782597 (1994, RCP rév 22.10.15) ser.
3400933782887 (1994, RCP rév 22.10.15) ser + injecteur.

Mis sur le marché en 1995.

Prix : 44,86 € (2 seringues).
47,04 € (2 seringues + injecteur).

Remb Séc soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique). Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

IMMUCYST ®

B.C.G. Bacilles Calmette Guérin

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension intravésicale (blanche) *:* Flacon de poudre, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose (3 ml)**
BCG** atténué	81 mg***

Excipients : glutamate monosodique, solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (pour ajustement du pH de la solution de glutamate monosodique).

* Après reconstitution (cf Modalités manipulation/élimination).
** Bacilles Calmette Guérin, souche Connaught.
*** 1,8 à 19,2 x 10^8 unités formant colonies (UFC).

DC INDICATIONS

Traitement des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie :
- Traitement prophylactique et curatif du carcinome urothélial in situ.
- Traitement prophylactique des rechutes de carcinome urothélial limité à la muqueuse :
  - pTa G1-G2 si tumeur multifocale et/ou récidivante,
  - pTa G3,
  - carcinome urothélial envahissant la lamina propria mais non la musculeuse de la vessie (pT1).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

Le traitement doit commencer au minimum 15 jours, voire 3 semaines, après la biopsie ou la résection transurétrale et en l'absence de toute hématurie macroscopique.

Le traitement d'induction comprend une instillation intravésicale par semaine pendant 6 semaines.

Après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines, soit environ 3 mois après le début du traitement, une nouvelle dose doit être administrée par voie intravésicale une fois par semaine pendant 1 à 3 semaines.

Sur la base des études cliniques conduites avec Immucyst, le traitement d'induction doit être suivi d'un traitement d'entretien.

Celui-ci consiste en une instillation par semaine pendant 1 à 3 semaines, administrée 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois après le début du traitement d'induction.

La prévention des récidives et l'augmentation du taux de survie sont améliorées par ce traitement d'entretien. Toutefois, le nombre d'instillations du traitement d'entretien devra tenir compte de la tolérance locale et générale du produit au cours de la série d'induction. Les cas de réactions indésirables graves notifiés lors de la série d'entretien ont été parfois précédés d'une intolérance lors de la série d'induction. Un effet indésirable lié à la dose totale instillée est alors suspecté.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Immucyst chez les enfants n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration intravésicale.

L'administration d'Immucyst par voie intravésicale doit être effectuée dans un établissement de santé public ou privé et dans les conditions qui sont requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires.

Chaque dose est diluée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans conservateur, de façon à obtenir un volume final de 50 ml. Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie. On procède au drainage de la vessie, puis on instille lentement la suspension de 50 ml d'Immucyst, par gravité , après quoi, on retire la sonde.

Le patient doit retenir cette suspension aussi longtemps que possible, au maximum 2 heures. Lors des 15 premières minutes suivant l'instillation, le patient doit rester allongé. Il lui est ensuite permis de se lever. Au terme de la période de 2 heures, tous les patients doivent uriner en position assise pour des raisons de sécurité. En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients d'assurer une hyper-

hydratation pendant les 48 heures suivant chaque instillation.

Certains essais cliniques portant sur Immucyst, comportant une inoculation percutanée associée à chaque dose intravésicale, ont montré que l'administration systémique du B.C.G. n'induisait aucun bénéfice supplémentaire. Par conséquent, le B.C.G. doit être administré par voie intravésicale uniquement.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- En cas de réaction d'hypersensibilité systémique connue à l'un des composants d'Immucyst, à Immucyst ou à un médicament contenant les mêmes substances.
- Patients recevant un traitement immunosuppresseur (chimiothérapie ou radiothérapie ou tout autre traitement immunosuppresseur) ou souffrant d'un déficit immunitaire, du fait du risque de réaction systémique au B.C.G.
- Patients présentant une tuberculose active, à cause du risque d'exacerbation ou de réaction systémique concomitante au B.C.G.
- Patients présentant des symptômes ou des antécédents de réaction systémique au B.C.G.
- Patients présentant une maladie fébrile concomitante, une infection des voies urinaires ou une hématurie macroscopique. Le traitement avec Immucyst doit être reporté jusqu'à résolution de ces symptômes.
- Patients ayant subi une résection transurétrale, une biopsie ou un cathétérisme vésical traumatique (avec hématurie) au cours des 2 à 3 semaines précédentes.
- Antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Administration intravésicale uniquement.

Ne pas injecter par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

MISES EN GARDE :

Réaction systémique au B.C.G. :

Une réaction systémique au B.C.G. est une pathologie granulomateuse généralisée potentiellement fatale pouvant survenir (bien que rarement) après une exposition au B.C.G.

Toutefois, la mise en évidence de B.C.G. dans des organes affectés étant habituellement difficile, il est souvent impossible de déterminer si cette réaction est due à un processus infectieux ou à une réaction inflammatoire d'hypersensibilité : d'où le terme « réaction systémique ».

Sur la base de l'expérience clinique du B.C.G. par voie intravésicale, la « réaction systémique au B.C.G. » peut être définie comme la survenue de l'un des signes suivants, en l'absence d'autres étiologies : fièvre supérieure ou égale à 39,5 °C pendant au moins 12 heures ; fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C pendant au moins 48 heures ; pneumonie ; miliaire à B.C.G. ; hépatite granulomateuse ; perturbation du bilan biologique hépatique ; dysfonctionnement organique en dehors de l'appareil génito-urinaire, avec inflammation granulomateuse à la biopsie.

Il est probable qu'une instillation traumatique favorise la survenue de manifestations septicémiques à B.C.G., avec choc septique (collapsus, détresse respiratoire aiguë et coagulation intravasculaire disséminée).

Le délai de 15 jours, voire 3 semaines entre toute intervention invasive sur la paroi vésicale et/ou les voies urinaires basses et l'administration d'Immucyst doit impérativement être respecté.

Quelques infections du système génito-urinaire masculin (orchite/épididymite), réfractaires à un traitement antituberculeux multiple ont nécessité une orchidectomie.

Infection tuberculeuse latente :

Le B.C.G. peut persister dans les voies urinaires pendant plusieurs mois après les instillations et des manifestations tardives d'une infection disséminée par le B.C.G. peuvent se développer des mois ou des années après une B.C.G. thérapie. Les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur après une instillation de B.C.G. peuvent présenter un risque plus élevé d'infection disséminée par le BCG.

Greffes septiques :

Le risque exact de greffes septiques à distance n'a pas été déterminé mais peut être considéré comme très faible. Ce risque sera toutefois considéré avec attention au regard des bénéfices attendus de la B.C.G. thérapie intravésicale chez des patients porteurs d'anévrismes ou de matériel prothétique de quelque nature que ce soit.

Traitement immunosuppresseur :

En raison du risque de persistance d'une infectiosité prolongée de B.C.G., la décision de traitement par Immucyst des patients qui, dans le futur, sont susceptibles de nécessiter un traitement immunosuppresseur (patients en attente de greffe par exemple) doit être considérée avec soin.

Autres mises en garde :

Le conditionnement de cette spécialité contient du latex, qui peut causer, chez les personnes allergiques au latex, des réactions allergiques graves.

Chez le patient ayant une faible capacité vésicale, le risque accru de contracture de la vessie devra être pris en compte avant de traiter par Immucyst.

En cas d'infection bactérienne des voies urinaires au cours du traitement par Immucyst, les instillations doivent être interrompues jusqu'à résolution complète de l'infection, car l'association d'une infection urinaire et d'une cystite induite par B.C.G. peut conduire à des effets indésirables sévères sur l'appareil génito-urinaire. La réalisation systématique d'un examen cytobactériologique des urines 36 heures avant chaque instillation est donc pour cela, indispensable. Par ailleurs, les B.C.G. sont sensibles à certains antibiotiques et l'antibiothérapie peut diminuer l'efficacité d'Immucyst.

Le traitement intravésical par Immucyst peut induire une sensibilité à la tuberculine et compliquer l'interprétation ultérieure de tests cutanés à la tuberculine pour le diagnostic d'infection mycobactérienne. Il peut donc être souhaitable de déterminer la réactivité du patient à la tuberculine avant d'administrer Immucyst.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Immucyst contient des mycobactéries vivantes atténuées.

Des infections nosocomiales ayant été rapportées chez des patients immunodéprimés, Immucyst ne doit pas être manipulé dans le même local et par les mêmes personnes que celles préparant des médicaments pour administration par voie parentérale.

Les patients recevant Immucyst ne doivent pas être traités à proximité des patients présentant un déficit immunitaire connu.

Immucyst ne doit pas être manipulé par des personnes présentant un déficit immunitaire connu.

Immucyst doit être manipulé en respectant les règles applicables à tout autre matériel infectieux (cf Modalités manipulation/élimination, Posologie/Mode d'administration).

Après chaque instillation, les patients doivent être surveillés pour détecter les symptômes et les signes de toxicité.

En présence de fièvre persistante ou de maladie fébrile aiguë comme dans le cas d'une infection à B.C.G., les instillations doivent être interrompues définitivement. La prise en charge thérapeutique du patient sera effectuée en relation avec un spécialiste en infectiologie. Un traitement par au minimum deux agents antimycobactériens doit débuter rapidement sans attendre le résultat des cultures. Les cultures négatives n'excluent pas totalement la possibilité d'une infection.

Les patients doivent être invités à informer leur médecin de tout symptôme survenant dans les 48 heures après l'instillation.

Les patients doivent être invités à prendre les précautions d'hygiène nécessaires afin de limiter les risques de contamination de leur entourage par le B.C.G. présent dans leurs urines.

Les patients doivent être invités à augmenter leur apport liquidien pour rincer la vessie pendant plusieurs heures après le traitement par Immucyst. Ils seront informés qu'ils peuvent ressentir une sensation de brûlure à la première miction suivant le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les patients doivent être informés que les associations médicamenteuses contenant des agents myélosuppresseurs ou des radiations peuvent altérer la réponse à Immucyst ou augmenter le risque d'une BCGite généralisée.

L'antibiothérapie peut diminuer l'efficacité d'Immucyst.

Les patients sous traitement antimicrobien pour d'autres infections doivent faire l'objet d'une évaluation destinée à déterminer si ce traitement ne risque pas de diminuer l'efficacité d'Immucyst.

La souche de B.C.G. d'Immucyst n'est pas sensible au pyrazinamide.

Les antituberculeux ne doivent pas être administrés en traitement préventif des irritations locales survenant après instillation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec Immucyst.

On ne sait pas non plus si Immucyst, administré à une femme enceinte, peut être préjudiciable au fœtus ou s'il peut affecter la capacité de reproduction.

Un traitement par Immucyst ne doit être administré à une femme enceinte que s'il est indispensable.

Immucyst est généralement déconseillé pendant la grossesse.

Les femmes doivent être invitées à ne pas risquer d'être enceintes durant le traitement

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait de cette souche de B.C.G. et d'une possible virulence chez le nouveau-né, l'allaitement doit être suspendu en cas de nécessité de traitement par Immucyst.

FERTILITÉ :

Aucune étude sur la fécondité n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a - Résumé du profil de tolérance :

Les réactions locales au niveau de la vessie (dysurie, pollakiurie, hématurie) surviennent très fréquemment et sont parfois accompagnées de complications génito-urinaires plus graves. Au cours du traitement par Immucyst, la survenue de réactions systémiques avec fièvre mais aussi dysfonctionnement d'organes est à surveiller tout au long du traitement.

b - Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention MedDRA suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les événements listés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors des études cliniques SWOG 8507 et SWOG 8216 ou ont été rapportés spontanément après commercialisation.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après commercialisation

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent[a]	Cystite, infection urinaire
Peu fréquent[b]	Infection pulmonaire
Fréquent[b]	Infections systémiques
Fréquence indéterminée	Pyélonéphrites *, abcès rénal *, infection par le B.C.G *(1), greffes septiques *(1), manifestations articulaires, oculaires, urinaires *(1), éruptions cutanées isolées ou associées *(1), infection tuberculeuse latente *(1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, leucopénie
Peu fréquent[b]	Coagulation/thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent[b]	Anorexie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, étourdissement
Affections cardiaques	
Fréquent	Troubles cardiaques (NP)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumonie *, pneumonie interstitielle *
Affections gastro-intestinales	
Fréquent[b]	Nausées/vomissements
Fréquent[a]	Diarrhées
Peu fréquent	Douleurs abdominales, constipation, atteintes des muqueuses, ulcères, stomatites
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Atteintes hépatiques
Peu fréquent [a]	Hépatite granulomateuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent [a]	Eruption cutanée
Peu fréquent	Réactions cutanées d'hypersensibilité, abcès de la peau
Fréquence indéterminée	Erythème noueux *
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent [a]	Arthralgie/myalgie/arthrite
Peu fréquent	Douleurs lombaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent [c]	Dysurie, pollakiurie, hématurie
Très fréquent[d]	Urgence mictionnelle
Fréquent [a]	Incontinence urinaire
Fréquent [d]	Crampes/douleurs/contracture vésicales
Peu fréquent	Présence de fragments de muqueuse dans les urines
Peu fréquent [b]	Obstruction urétérale
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale parfois associée à des défaillances multiviscérales *, néphrite *, rétention urinaire (tamponnade vésicale) *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Douleur génitale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent[d]	Malaise, fièvre, frissons
Peu fréquent[b]	Fatigue
Fréquence indéterminée	Syndrome pseudogrippal *
Investigations	
Fréquence indéterminée	Taux anormal/augmentation de la créatine sanguine ou du taux d'urée sanguin *

* Effets indésirables rapportés après commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée comme inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

(1) voir section c.

Ces événements ont été rapportés avec les grades de sévérité et les taux de fréquence suivants :

a) Sévérité de grade = 3, peu fréquent.

b) Sévérité de grade ⩾ 3, peu fréquent.

c) Sévérité de grade ⩾ 3, fréquent.

d) Sévérité de grade = 3, fréquent.

(NP) : non précisé.

c - Description d'effets indésirables sélectionnés :

- Infection par le B.C.G. : le B.C.G. peut se disséminer après son administration par voie intravésicale. Des infections graves, y compris des manifestions septicémiques à B.C.G. avec choc parfois d'évolution fatale, ont été rapportées. Des infections par le B.C.G. ont également été décrites au niveau des yeux, des poumons (y compris miliaires à B.C.G.), du foie, des os, de la moelle osseuse, des reins, des ganglions lymphatiques régionaux, du péritoine, de l'appareil génito-urinaire (orchite/épididymite) et de la prostate (prostatite granulomateuse). (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : réactions systémiques au B.C.G.)
- Des cas de greffes septiques chez des porteurs d'anévrisme et de matériel prothétique (prothèses vasculaires, valvulaires, articulaires ou matériel de stimulation cardiaque) ont été rapportés. (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : les greffes septiques)
- Des manifestations articulaires (arthrite, arthralgie), oculaires (comprenant conjonctivite, uvéite, iritis, kératite, choriorétinite granulomateuse) ou urinaires (y compris urétrite), ou encore une éruption cutanée ont été rapportées, isolées ou associées (syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter) après l'administration intravésicale d'Immucyst. Le risque associé au syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter semble plus élevé parmi les patients porteurs de l'antigène tissulaire HLA-B27.
- Infection tuberculeuse latente : le B.C.G. peut persister dans les voies urinaires pendant plusieurs mois après les instillations de B.C.G. et des manifestations tardives d'une infection disséminée par le B.C.G. peuvent se développer des mois ou des années après une B.C.G. thérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés de près pour déceler tout signe d'infection par le B.C.G., cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres Immunostimulants/vaccin B.C.G. (code ATC : L03AX03).

Immucyst favorise une réaction inflammatoire et immunologique locale aiguë, ainsi qu'une réaction granulomateuse subaiguë avec infiltration histiocytaire et leucocytaire au niveau de l'urothélium et de la lamina propria.

Des études cliniques ont montré qu'une série de trois instillations à 3 mois augmentait de façon significative le taux de réponse complète à 6 mois conduisant à recommander après la fenêtre thérapeutique de 6 semaines une dose une fois par semaine pendant 1 à 3 semaines en fonction des résultats de la cystoscopie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie n'ont pas révélé de risques autres que ceux déjà rapportés chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, cf Modalités de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution de la poudre :

- 50 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % poids/volume sans conservateur sont nécessaires pour la reconstitution et la dilution d'une dose d'Immucyst.
- Respecter les conditions d'asepsie habituelles et les conditions prévues pour effectuer une endoscopie des voies urinaires.

En aucun cas Immucyst ne doit être manipulé dans le même local et par les mêmes personnes que celles préparant des médicaments pour administration par voie parentérale.

Les patients recevant Immucyst ne doivent pas être traités à proximité de patients présentant un déficit immunitaire connu.

Ne pas retirer le bouchon en caoutchouc fermant le flacon.

Manipuler comme tout produit potentiellement infectieux.

Immucyst ne doit pas être manipulé par des personnes présentant un déficit immunitaire connu.

- Nettoyer la surface du bouchon en caoutchouc du flacon de poudre à l'aide d'un morceau de coton stérile imbibé d'un antiseptique approprié.
- Aspirer 3 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % dans une seringue stérile de 5 ml.
- Percer le bouchon du flacon de poudre avec la même aiguille montée sur la même seringue.

- Maintenir le flacon de poudre en position verticale et tirer le piston de la seringue jusqu'à la marque de 5 ml sur le corps de la seringue afin de créer un léger vide dans le flacon.
- Relâcher le piston pour permettre au vide d'aspirer la solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % de la seringue dans le flacon de poudre. Retirer l'aiguille et la seringue après passage de la totalité de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans le flacon de poudre.
- Agiter doucement le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension fine et homogène en évitant de faire mousser la suspension.
- Aspirer la totalité du contenu du flacon du produit reconstitué toujours avec la même seringue de 5 ml. Remettre le flacon en position verticale avant de retirer l'aiguille du flacon.
- Diluer ensuite le produit reconstitué dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% sans conservateur, de façon à obtenir un volume final de 50 ml pour instillation intravésicale.

Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution et dilution.
Tout produit reconstitué qui présenterait des flocons ou une agglutination ne pouvant être dispersés par agitation douce du flacon ne doit pas être utilisé.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur concernant tout produit ou déchet présentant un risque infectieux.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en urologie ou en oncologie médicale.
AMM 3400949252497 (1994, RCP rév 30.11.16).
Prix : 185,63 € (1 flacon de poudre).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Sanofi Pasteur.
Exploitant :

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

IMMUGRIP®

vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension injectable IM ou SC :* Seringue préremplie de 0,5 ml, boîte unitaire.
* Le vaccin, après avoir été agité doucement, est un liquide légèrement blanchâtre et opalescent.

COMPOSITION
Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes* :

	p dose (0,5 ml)
A/Michigan/45/2015 (H_1N_1) pdm09 - souche analogue (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275)	15 µg HA**
A/Hong Kong/4801/2014 (H_3N_2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)	15 µg HA**
B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage)	15 µg HA**

Excipients : solution tampon (chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique et eau pour préparations injectables).
Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'hémisphère Nord) et à la décision de l'Union européenne pour la saison 2017-2018.
Immugrip peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication (cf Contre-indications).
* Cultivées sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.
** Hémagglutinine.

DC INDICATIONS
Prévention de la grippe.
Immugrip, suspension injectable en seringue préremplie, est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.
Immugrip, suspension injectable en seringue préremplie, doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes : 0,5 ml.
Population pédiatrique :
- Enfants à partir de l'âge de 36 mois : 0,5 ml.
- Enfants âgés de 6 à 35 mois : 0,25 ml. Les données cliniques sont limitées. Voir rubrique Modalités manipulation/élimination pour plus d'information sur l'administration de la dose de 0,25 ml.
  Une dose de 0,5 ml peut être administrée si les recommandations nationales le préconisent.
- Pour les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant : une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Enfants âgés de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité d'Immugrip chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Administrer par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.
Pour les adultes et les enfants à partir de l'âge de 36 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans le muscle deltoïde.
Pour les enfants âgés de 12 à 35 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante).
Pour les enfants âgés de 6 à 11 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse.
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), la néomycine, le formaldéhyde et l'octoxinol-9.
- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile modérée ou sévère ou de maladie aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.
- Immugrip ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.
- Comme avec tous les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, car des saignements peuvent survenir suite à une administration intramusculaire chez ces sujets.
- Comme pour tout vaccin, la vaccination avec Immugrip peut ne pas protéger 100 % des sujets susceptibles.
- La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Interférence avec des tests sérologiques :
Cf Interactions.

DC INTERACTIONS
Immugrip peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, les injections doivent être pratiquées sur deux membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.
La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.
Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre HIV1, hépatite C, et surtout HTLV1. Infirmées par le Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives seraient dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. Les données de sécurité disponibles sont plus importantes pour le deuxième et troisième trimestre que pour le premier trimestre ; cependant, les données d'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère attribuables au vaccin.
ALLAITEMENT :
Le vaccin peut être administré en cas d'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Immugrip n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de tolérance :
Lors d'essais cliniques récents, environ 10 000 sujets âgés de 6 mois ou plus ont reçu Immugrip.
Le dosage et le nombre de doses étaient différents selon les antécédents de vaccination et l'âge des enfants (voir « Population pédiatrique » dans la sous-rubrique « Liste tabulée des effets indésirables »).
Les effets sollicités sont en général survenus dans les 3 jours suivant l'injection d'Immugrip et se sont spontanément résolus dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition. La plupart des effets indésirables sollicités étaient d'intensité légère à modérée.
L'effet indésirable sollicité le plus fréquemment rapporté dans les 7 jours suivant l'injection d'Immugrip était la douleur au site d'injection, dans toutes les populations sauf chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, chez qui l'irritabilité était la réaction la plus fréquemment rapportée.
L'effet indésirable systémique sollicité le plus souvent rapporté dans les 7 jours suivant l'injection d'Immugrip était les céphalées chez les adultes, les personnes âgées et les enfants âgés de 9 à 17 ans, ainsi que le malaise chez les enfants âgés de 3 à 8 ans.
Les effets indésirables sollicités étaient, de manière générale, moins fréquents chez les personnes âgées que chez les adultes.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination avec Immugrip au cours d'essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.
Les événements indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Adultes et personnes âgées :
Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant de plus de 4 300 adultes et plus de 5 000 personnes âgées au-dessus de 60 ans.

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie(1)
Indéterminée	Thrombocytopénie transitoire
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques telles que gonflement du visage(6), urticaire(6), prurit, prurit généralisé(6), érythème, érythème généralisé(6), éruption
Indéterminée	Réactions allergiques sévères telles que dyspnée, angiœdème, choc
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse(3), somnolence(2)
Rare	Hypoesthésie(2), paresthésie, névralgie(5), radiculite brachiale(3)
Indéterminée	Convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite, syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	
Indéterminée	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhées, nausées(2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Transpiration augmentée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, malaise(4) asthénie(4), prurit au site d'injection(4)
Fréquent	Fièvre, frissonnements/frissons, ecchymoses au site d'injection
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal(2), chaleur au site d'injection(2), inconfort au site d'injection(2)

(1) Rare chez les personnes âgées
(2) Rapportés lors des essais cliniques chez l'adulte
(3) Rapportés lors des essais cliniques chez les personnes âgées
(4) Fréquent chez les personnes âgées
(5) Indéterminée chez les adultes
(6) Indéterminée chez les personnes âgées

Population pédiatrique :
En fonction de leurs antécédents de vaccination, les enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont reçu une ou deux doses de Immugrip. Les enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu la formulation de 0,25 ml et les enfants à partir de l'âge de 3 ans ont reçu la formulation de 0,5 ml.
Enfants/adolescents âgés de 3 à 17 ans :
Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant de plus de 300 enfants âgés de 3 à 8 ans et environ 70 enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.
Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de Immugrip étaient les suivants : douleur/sensibilité au site d'injection (56,3 %), malaise (27,3 %), myalgie (25,5 %) et érythème/rougeur au site d'injection (23,4 %).
Chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de Immugrip étaient les suivants : douleur/sensibilité au site d'injection (54,5 à 70,6 %), céphalées (22,4 à 23,6 %), myalgies (12,7 à 17,6 %) et érythème/rougeur au site d'injection (5,5 à 17,6 %).
Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés chez les enfants/adolescents âgés de 3 à 17 ans suivant la vaccination avec Immugrip au cours d'essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie(5)
Indéterminée	Thrombocytopénie transitoire
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Urticaire(5)
Indéterminée	Réactions allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, dyspnée, angiœdème, choc
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse(2)
Indéterminée	Névralgie, paresthésie, convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	
Indéterminée	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhées(1)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection(3), malaise
Fréquent	Fièvre, frissonnements/ frissons(4), ecchymoses au site d'injection, inconfort au site d'injection(2), prurit au site d'injection
Peu fréquent	Chaleur(3) au site d'injection, hémorragie au site d'injection(1)

(1) Rapporté lors des essais cliniques chez les enfants âgés de 3 à 8 ans
(2) Rapporté lors des essais cliniques chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans
(3) Fréquent chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans
(4) Très fréquent chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans
(5) Indéterminée chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans

Enfants âgés de 6 à 35 mois :
Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant d'environ 50 enfants âgés de 6 à 35 mois.
Lors d'un essai clinique, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 3 jours suivant l'injection de Immugrip étaient les suivants : douleur au site d'injection (23,5 %), irritabilité (23,5 %), fièvre (20,6 %) et pleurs anormaux (20,6 %).
Lors d'un autre essai, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de Immugrip étaient les suivants : irritabilité (60 %), fièvre (50 %), diminution de l'appétit (35 %) et pleurs anormaux (30 %).
Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés chez les enfants âgés de 6 à 35 mois dans les 3 ou 7 jours suivant l'injection d'une ou deux doses de 0,25 ml d'Immugrip au cours de ces deux essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	- urticaire - Réactions allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, dyspnée, angiœdème, choc
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, anorexie(1)
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Pleurs anormaux, irritabilité
Fréquent	Insomnie(1)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Indéterminée	Paresthésie, convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite
Affections vasculaires	
Indéterminée	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées(1)
Fréquent	Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, fièvre
Fréquent	Prurit au site d'injection(1), ecchymoses au site d'injection(1)

(1) Rapportés dans les 3 jours suivant l'injection de Immugrip
Autres populations particulières :
Bien qu'un nombre limité de sujets présentant des comorbidités ait été inclus, les études menées chez des

patients ayant subi une transplantation rénale, des patients asthmatiques ou des enfants âgés de 6 mois à 3 ans dont l'état de santé les expose à un risque élevé de complications graves liées à la grippe, n'ont montré aucune différence majeure en termes de profil de tolérance d'Immugrip dans ces populations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des cas d'administration d'une dose plus importante que la dose recommandée (surdosage) ont été rapportés avec Immugrip. Lorsque des effets indésirables étaient rapportés, ils correspondaient au profil de tolérance d'Immugrip décrit en rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre la grippe (code ATC : J07BB02).
Une réponse immunitaire en anticorps est généralement induite dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale induite est variable mais elle est en général de 6 à 12 mois.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 1 an.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.
Agiter avant emploi. Inspecter visuellement avant d'administrer.
Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes dans la suspension.
Instructions pour l'administration d'une dose de 0,25 ml chez les enfants âgés de 6 à 35 mois
Lorsqu'une dose de 0,25 ml est indiquée, afin d'éliminer la moitié du volume de la seringue de 0,5 ml : la seringue doit être maintenue en position verticale et le bouchon-piston doit être poussé jusqu'au fin trait noir marqué sur la seringue. Le volume restant de 0,25 ml doit être injecté. Voir également la rubrique Posologie/Mode d'administration).
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933385507 (1991, RCP rév 05.07.17).
Prix : 5,08 € (1 seringue de 0,5 ml).
Inscrit sur la liste des spécialités remboursables à 65 % et, dans le cadre de la campagne de vaccination 2017/2018, prise en charge à 100 % pour les catégories de personnes suivantes :
- Personnes âgées de 65 ans et plus.
- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse.
- Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
  - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
  - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
  - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des 6 mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques) ;
  - mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
  - insuffisances cardiaques graves ;
  - valvulopathies graves ;
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
  - maladies des coronaires ;
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
  - paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique ;
  - néphropathies chroniques graves ;
  - syndromes néphrotiques ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
  - diabète de type 1 et de type 2 ;
  - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines. Sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique.
- Entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée (cf supra).
- Personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m^2.
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- Professionnels de santé libéraux en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère : médecin généraliste, infirmier, sage-femme, pédiatre, pharmacien titulaire d'officine, masseur-kinésithérapeute.

Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médical : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE B LFB®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable (IM) à 100 UI/ml (incolore jaune pâle à brun clair) : Seringues préremplies de 1 ml et de 5 ml +1 aiguille séparée, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B	100 UI

Excipients : glycine, chlorure de sodium, eau ppi.
La teneur en protéines humaines est de 100 à 180 g/l avec un taux d'IgG supérieur ou égal à 90 %.
La solution a une teneur maximale en IgA de 2 mg/ml, soit 14 mg/g de protéines.

DC INDICATIONS
Immunoprophylaxie de l'hépatite B :
- en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue) ;
- chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination ;
- chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B ;
- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : minimum de 500 UI selon l'intensité de l'exposition dès que possible après l'exposition et de préférence dans les 24 à 72 heures.
- Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodialysés : 8 à 12 UI/kg avec un maximum de 500 UI, renouvelable tous les 2 mois jusqu'à séroconversion après vaccination.
- Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B, dès la naissance ou aussitôt que possible après la naissance : 30 à 100 UI/kg. L'administration d'immunoglobuline hépatite B est à renouveler jusqu'à séroconversion après vaccination.

Dans toutes ces situations, il est fortement conseillé d'associer une vaccination contre le virus de l'hépatite B. La première dose du vaccin peut être injectée le même jour que la dose d'immunoglobuline de l'hépatite B, mais en des points différents d'injection.
- Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps antihépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie, l'administration de 500 UI chez l'adulte et de 8 UI/kg chez l'enfant, tous les 2 mois, peut être envisagée. Un titre en anticorps est estimé protecteur à partir d'un minimum de 10 mUI/ml.

MODE D'ADMINISTRATION :
Il est conseillé d'amener le produit à la température ambiante ou corporelle avant l'administration.
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB 100 UI/ml, solution injectable en seringue préremplie (IM) doit être administré par voie intramusculaire.
Après piqûre et avant injection, aspirer légèrement afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin.
Lorsque de grands volumes sont nécessaires (> 2 ml chez l'enfant ou > 5 ml chez l'adulte), il est recommandé de fractionner la dose et de l'administrer en plusieurs sites.
Lorsqu'une vaccination simultanée est nécessaire, immunoglobuline et vaccin doivent être administrés en 2 points d'injection différents.
Si l'administration par voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles de la coagulation), l'injection peut être réalisée par voie sous-cutanée, si aucun produit administrable par voie intraveineuse n'est disponible. Il est à noter qu'aucune donnée clinique d'efficacité n'est disponible concernant l'administration par voie sous-cutanée de ce médicament.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.
- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc), ni par voie intrarachidienne.
Si le patient est déjà porteur d'Ag HBs, il n'y a aucun bénéfice quant à l'administration de ce médicament.
Les véritables réactions d'hypersensibilité aux immunoglobulines, lorsqu'elles sont correctement administrées, sont rares.
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB contient de faible quantité d'IgA (2 mg/ml soit 14 mg/g de protéines). Les patients présentant un déficit en IgA avec des anticorps anti-IgA peuvent présenter des réactions anaphylactiques après administration de dérivés sanguins contenant des IgA. Le médecin doit mesurer le bénéfice d'un traitement avec Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB au regard de ce risque potentiel de réactions d'hypersensibilité.
Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B peut induire une chute de pression avec réaction anaphylactique, même chez les patients ayant bien toléré un précédent traitement par immunoglobulines humaines.
En cas de suspicion de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection doit être immédiatement interrompue.
En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB est fabriquée à partir de plasma humain.
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.
Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.
L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB contient environ 0,11 mmol de sodium par ml de produit (environ 2,5 mg de sodium par seringue de 1 ml et 12,5 mg par seringue de 5 ml). Aux doses habituelles d'Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB, le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est à dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Vaccins constitués de virus vivants atténués :
L'administration d'immunoglobulines humaines peut entraver l'efficacité de vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle pour une période de 3 mois. Après administration de ce médicament, attendre un intervalle d'au moins 3 mois avant d'administrer ce type de vaccins.
Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle), un intervalle de 3 à 4 semaines devra être respecté avant administration d'immunoglobuline humaine de l'hépatite B. Si l'administration d'immunoglobuline humaine de l'hépatite B est nécessaire avant ces 3 à 4 semaines, une nouvelle vaccination doit être effectuée 3 mois après cette administration d'immunoglobuline humaine de l'hépatite B.
Interférence avec des tests sérologiques :
Après administration de ce médicament, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.
La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires (par exemple A, B, D) peut interférer avec certains tests sérologiques pour les anticorps des globules rouges, tel que le test de Coombs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
La sécurité d'utilisation de ce médicament chez les femmes enceintes n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur le cours de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né n'est attendu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Il n'y a pas de données suffisantes sur la fréquence des effets indésirables observés lors des essais cliniques.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la classe des immunoglobulines hépatite B-IM :
- Affection du système immunitaire : hypersensibilité, choc anaphylactique.
- Affection du système nerveux : céphalée.
- Affections cardiaques : tachycardie.
- Affections vasculaires : hypotension artérielle.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements.
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, érythème.
- Affection musculosquelettiques et systémiques : arthralgie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre, malaise, frissons.
  Au site d'injection : œdème, douleur, érythème, induration, chaleur, prurit, éruption cutanée.

Pour la sécurité liée aux agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : immunsérums et immunoglobulines, immunoglobuline de l'hépatite B humaine (code ATC : J06BB04).
Ce médicament contient principalement des immunoglobulines G (IgG). Cette préparation présente une activité anticorps spécifique dirigée contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Des taux d'anticorps circulants sont décelables rapidement après l'injection intramusculaire. Les pics sériques apparaissent environ 2 à 3 jours plus tard.
Ce médicament a une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines et peut varier d'un patient à l'autre.
Les immunoglobulines et les complexes immuns sont dégradés dans le système réticulo-endothélial.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Ce médicament agit comme l'immunoglobuline de l'hépatite B du sujet immunisé.
Les études de toxicité aiguë pratiquées chez la souris par voie intrapéritonéale à la dose de 2500 UI/kg, n'ont pas montré d'effets toxiques.
Les études de toxicité chronique ou de toxicité sur l'embryon ou le fœtus n'ont pas été pratiquées en raison de la spécificité d'espèces.
Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de ce médicament.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
- Amener la solution à température ambiante avant administration.
- Examiner la solution à l'œil nu avant administration. La solution peut varier d'incolore à jaune pâle jusqu'à brun clair. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
- Mettre en place la tige-poussoir et l'aiguille.
- Pratiquer l'injection par voie intramusculaire.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400958157646 (2012, RCP rév 04.03.13) 1 ml.
3400958157707 (2012, RCP rév 04.03.13) 5 ml.
Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE SPECIFIQUE voie parentérale

immunoglobulines humaines anti-hépatite B

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

IMODIUMCAPS ®

lopéramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 2 mg : Boîte de 12, sous plaquette.

COMPOSITION	*p gélule*
Lopéramide (DCI) chlorhydrate	2 mg

(soit en lopéramide : 1,86 mg/gélule)
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule : tête :* gélatine, indigotine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171) ; *corps :* gélatine, indigotine, oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane (E171), érythrosine.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.
Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 15 ans.
Posologie initiale : 2 gélules, puis 1 gélule supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :
- ne jamais dépasser 6 gélules par jour,
- ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

Enfant :
Imodiumcaps ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance hépatique :
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mode d'administration :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé en traitement de 1ère intention en cas de :
  - dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une fièvre importante,
  - poussées aiguës de rectocolite hémorragique,
  - entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella, Shigella* ou *Campylobacter*,
  - colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et colectasie. Le traitement doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Chaque fois que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.
Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée. Dans ce cas l'administration de liquides adaptés et d'électrolytes est une mesure essentielle.
Si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra conseiller au patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin. Ainsi, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation opiniâtre ont été rapportés avec un risque accru de colectasie chez les patients infectés par le VIH ayant une colite infectieuse bactérienne et virale et traités par le chlorhydrate de lopéramide.
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison d'un risque de surdosage pouvant conduire à une toxicité au niveau du système nerveux central.
Le patient devra être informé de la nécessité de :
- **se réhydrater** par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- **s'alimenter** le temps de la diarrhée ;
  - **en évitant** certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées ;
  - **en privilégiant** les viandes grillées, le riz.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (cf Surdosage). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8 a augmenté les concentrations en lopéramide d'un facteur 2. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (somnolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).
L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 5. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par pupillométrie.
L'association avec la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d'un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1er trimestre.
En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.
Allaitement :
Bien que le passage du lopéramide dans le lait maternel soit très faible, de petites quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par lopéramide.
En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.
Fertilité :
Une diminution de la fertilité mâle et femelle a été observée chez le rat à de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme) (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue.
En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 3076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus, qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide. Parmi ces essais, 26 concernaient le traitement de la diarrhée aiguë (N = 2755) et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N = 321).
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë ont été la constipation (2,7 %), les flatulences (1,7 %), les maux de tête (1,2 %) et les nausées (1,1 %).
Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) ont été les flatulences (2,8 %), la constipation (2,2 %), les nausées (1,2 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).
Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10000 à < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de lopéramide ne permet pas de différencier les indications (aiguë ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Classes de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées[a], sensations vertigineuses[b]
Peu fréquent	Céphalées[b], sensations vertigineuses[a]
Fréquence indéterminée	Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination
Affections gastro- intestinales	
Fréquent	Constipation, nausées, flatulences
Peu fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sécheresse buccale, douleur abdominale haute[a], vomissements[a], dyspepsie[b]
Rare	Distension abdominale[a]
Fréquence indéterminée	Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris colectasie), glossodynie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash[a]
Fréquence indéterminée	Éruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de Quincke, urticaire, prurit
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Myosis
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue

a) indication diarrhée aiguë.
b) indication diarrhée chronique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, stupeur, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.
Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés.
Procédure d'urgence, antidote :
En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT doit être surveillé par ECG.
En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-diarrhéique, code ATC : A07DA03 (A : appareil digestif et métabolisme).
- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologique et parasitologique des selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité n'est que de 0,3 % environ.
Distribution :
Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale.
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est de 95 %. Les études non cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.
Métabolisme :
Le lopéramide est presque complètement capté par le foie, où il est métabolisé, conjugué et excrété dans la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide, et est principalement médiée par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de lopéramide restent très faibles.
Élimination :
La demi-vie d'élimination du lopéramide chez l'homme est de 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures.
Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie chronique en administration répétée de lopéramide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire à des doses quotidiennes allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et le rat respectivement.
Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.
Cancérogénicité et mutagénicité :
Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique.
Toxicologie de la reproduction :
Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale chez l'homme) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938571905 (1991, RCP rév 31.05.17).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

IMODIUMDUO ®

lopéramide, siméticone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (en forme de gélule ; gravé « IMO » sur une face et « 2/125 » sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 8, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Lopéramide chlorhydrate .... 2 mg
Siméticone exprimé en diméticone .... 125 mg
Excipients : hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, acésulfame potassique, arôme artificiel de vanille (contenant : propylèneglycol, maltodextrine et alcool benzylique), carboxyméthylamidon sodique (type A) et acide stéarique.

DC INDICATIONS

Imodiumduo comprimés est indiqué dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans avec gêne abdominale liée à la présence de gaz : ballonnements, douleurs spasmodiques ou flatulence.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes de plus de 18 ans :
Prendre d'abord 2 comprimés, puis un comprimé après chaque selle non moulée. Ne pas dépasser 4 comprimés par jour et 2 jours de traitement.
Adolescents de 12 à 18 ans :
Prendre d'abord 1 comprimé, puis un comprimé après chaque selle non moulée. Ne pas dépasser 4 comprimés par jour et 2 jours de traitement.
Population pédiatrique :
Imodiumduo est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique :
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, l'utilisation d'Imodiumduo doit se faire avec précaution chez ces patients du fait de la diminution de l'effet de premier passage hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Avaler le nombre approprié de comprimés entiers avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients souffrant de dysenteries aiguës caractérisées par la présence de sang dans les selles ou de fièvre importante.
- Patients souffrant de rectocolite hémorragique aiguë.
- Patients souffrant de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques à large spectre.
- Entérocolite bactérienne due à des bactéries invasives telles que Salmonella, Shigella et Campylobacter.

Imodiumduo ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée du fait du risque possible de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et syndrome colectasique. En cas d'apparition de constipation, d'iléus ou de distension abdominale, l'administration de ce médicament doit être interrompue rapidement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement de la diarrhée par l'association lopéramide-siméticone est uniquement symptomatique. Si une cause sous-jacente est déterminée, un traitement spécifique devra être instauré dans la mesure du possible.
En cas de diarrhée (sévère), une perte hydroélectrolytique peut survenir. Il est important d'attirer l'attention sur une réhydratation appropriée avec apport d'électrolytes.
Si une amélioration clinique n'est pas observée dans les 48 heures, il convient d'arrêter le traitement. Les patients devront être avertis dans ce cas, qu'ils doivent consulter leur médecin.
Les patients ayant le virus du sida et traités pour une diarrhée par Imodiumduo doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation sévère avec une augmentation du risque de colectasie ont été rapportés chez les patients atteints du virus du sida ayant une colite infectieuse bactérienne et virale traitée par le chlorhydrate de lopéramide.
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, l'utilisation d'Imodiumduo doit se faire avec précaution chez ces patients du fait de la diminution de l'effet de premier passage hépatique. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique car il peut donner lieu à un surdosage relatif entraînant une toxicité sur le système nerveux central (SNC). Chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères, ce médicament ne sera utilisé que sur prescription médicale.
Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (cf Surdosage). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

DC INTERACTIONS

Des données non cliniques ont montré que le lopéramide a une affinité pour la glycoprotéine-P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine ou le ritonavir, qui sont tous les deux des inhibiteurs de la glycoprotéine-P, a entraîné une augmentation de 2 à 3 fois des concentrations plasmatiques de lopéramide. La conséquence clinique de cette interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine-P, quand le lopéramide est donné aux doses recommandées, est inconnue.
L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques du lopéramide. Dans cette même étude, l'inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a augmenté approximativement de 2 fois la concentration du lopéramide. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation de 4 fois la concentration plasmatique du lopéramide et de 13 fois l'exposition plasmatique totale. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets mesurables sur le système nerveux central (SNC) lors des tests psychomoteurs (par exemple la somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole (Digit Symbol Substitution Test)).
Les concentrations plasmatiques de lopéramide ont été multipliées par cinq lorsque le lopéramide (dose unique de 16 mg) a été administré de façon concomitante avec le kétoconazole, un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques mesurés par pupillométrie.
Les concentrations plasmatiques de la desmopressine ont été multipliées par trois lorsque la desmopressine par voie orale a été administrée de façon concomitante avec le lopéramide, vraisemblablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.
Les médicaments ayant des propriétés pharmacologiques similaires peuvent potentialiser l'effet du lopéramide et les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal peuvent diminuer son effet.
La siméticone n'étant pas absorbée par le tractus gastro-intestinal, aucune interaction cliniquement significative entre la siméticone et d'autres médicaments n'est attendue.
Population pédiatrique :
Des études sur les interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré que le lopéramide ou la siméticone possédaient des effets tératogènes ou embryotoxiques, la sécurité d'emploi chez la femme enceinte n'a pas été établie.
Imodiumduo ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins que cela ne soit cliniquement justifié.

ALLAITEMENT :
De faibles quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

FERTILITÉ :
Les effets sur la fertilité chez l'Homme n'ont pas été évalués.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Imodiumduo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Cependant, des cas de fatigue, de vertiges ou de somnolence peuvent se produire dans le cadre de syndromes diarrhéiques traités par le chlorhydrate de lopéramide (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est conseillé d'être prudent en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité d'emploi du lopéramide et de la siméticone a été évaluée chez 2040 patients au cours de 5 essais cliniques. Tous ces essais cliniques portaient sur le traitement de la diarrhée aiguë avec gêne abdominale liée à la présence de gaz, les patients étant traités par un comprimé à croquer à base de lopéramide et de siméticone. Quatre essais cliniques ont comparé l'association lopéramide/siméticone avec le lopéramide, la siméticone et un placebo, et un essai clinique a comparé 2 formulations de l'association lopéramide/siméticone avec un placebo.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) dans ces essais cliniques étaient : dysgueusie (2,6 %) et nausées (1,6 %).
La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 2755 patients âgés de 12 ans et plus au cours de 26 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1 %) dans ces essais cliniques étaient : constipation (2,7 %), flatulence (1,7 %), céphalée (1,2 %) et nausées (1,1 %).
La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a aussi été évaluée chez 321 patients au cours de 5 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée chronique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1 %) dans ces essais cliniques étaient : flatulence (2,8 %), constipation (2,2 %), sensations vertigineuses (1,2 %) et nausées (1,2 %).
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans au cours de 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés du chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë. Le seul effet indésirable avec une incidence ⩾ 1 % était les vomissements.
Le tableau 1 suivant décrit les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation du lopéramide et de la siméticone pendant les essais cliniques ou pendant l'expérience acquise après la commercialisation. Les effets indésirables supplémentaires qui ont été rapportés avec l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide (un des composants du lopéramide et de la siméticone) sont aussi décrits dans ce tableau.
Les catégories de fréquence sont basées sur les essais cliniques portant sur l'association lopéramide/siméticone et le chlorhydrate de lopéramide, et utilisent la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Effets indésirables

Système Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction d'hypersensibilité[a], réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique)[a], réaction anaphylactoïde[a]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée[b], dysgueusie
Peu fréquent	Somnolence[a], sensations vertigineuses[c]
Rare	Perte de conscience[a], diminution du niveau de la conscience[a], stupeur[a], hypertonie[a], troubles de la coordination[a]
Affections oculaires	
Rare	Myosis[a]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale[b], douleurs abdominales hautes[b], vomissements, constipation, distension abdominale[c], dyspepsie[c], flatulence, sécheresse buccale
Rare	Iléus[a] (incluant l'iléus paralytique), mégacôlon[a] (incluant le mégacôlon toxique[d])
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Rare	Éruption bulleuse (incluant le syndrome de Stevens-Johnsons[a], nécrolyse épidermique toxique[a] et érythème multiforme[a]), angiœdème[a], urticaire[a], prurit[a]
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Rétention urinaire[a]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Fatigue[a]

a) L'inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables post-marketing du chlorhydrate de lopéramide. Puisque le processus de recueil des effets indésirables post-marketing ne différenciait pas l'indication chronique d'aiguë ou les adultes et les enfants, la fréquence est déterminée sur la base de l'ensemble des essais cliniques conduits sur le chlorhydrate de lopéramide incluant celles portant sur les enfants âgés de 12 ans ou moins (N = 3683).
b) L'inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques du chlorhydrate de lopéramide. La catégorie de fréquence est déterminée sur la base des essais cliniques conduits sur le chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë (N = 2755).
c) L'inclusion de ce terme est basée sur les effets indésirables post-marketing du lopéramide et de la siméticone. La catégorie de fréquence est déterminée sur la base des essais cliniques conduits sur l'association lopéramide/siméticone dans le traitement de la diarrhée aiguë (N = 618). Les sensations vertigineuses et la distension abdominale ont aussi été identifiées comme effets indésirables au cours des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide.
d) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), dépression du système nerveux central (stupeur, incoordination motrice, somnolence, myosis, hypertonie musculaire, dépression respiratoire), sécheresse de la bouche, gêne abdominale, nausée et vomissement, constipation, rétention urinaire et un iléus paralytique peuvent être observés.
Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés.
Traitement :
Si des symptômes de surdosage apparaissent, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler son administration. En conséquence, le patient doit être maintenu sous étroite surveillance pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression éventuelle du système nerveux central.
Population pédiatrique :
Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets sur le système nerveux central.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéique ralentisseur du transit (code ATC : A07DA53).
Mécanisme d'action :
Chlorhydrate de lopéramide
Le lopéramide se lie aux récepteurs opiacés des cellules de la paroi intestinale, ralentit le péristaltisme, augmente le temps de transit intestinal et la résorption d'eau et d'électrolytes. Il ne modifie pas la flore intestinale. Le lopéramide augmente le tonus du sphincter anal.
Imodiumduo n'agit pas au niveau central.
Siméticone :
La siméticone est un tensioactif inerte qui possède des propriétés anti-mousse pouvant ainsi potentiellement soulager les symptômes liés aux gaz associés à la diarrhée.
La siméticone est du diméticone liquide activé avec du dioxyde de silicium finement divisé pour améliorer les propriétés anti-mousse de la silicone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le lopéramide ingéré est absorbé principalement au niveau de l'intestin. La biodisponibilité systémique n'est que de 0,3 % environ en raison d'un important effet de premier passage hépatique. La siméticone n'est pas absorbée.
Distribution :
Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale.
La liaison de lopéramide aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) est de 95 %. Des données non cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.
Biotransformation :
Le lopéramide est presque totalement extrait par le foie où il est principalement métabolisé, conjugué et excrété via la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide, qui est principalement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de lopéramide restent extrêmement faibles.
Élimination :
La demi-vie d'élimination du lopéramide chez l'Homme est de 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 h.
Le lopéramide sous forme inchangée et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë et chronique du lopéramide ne montrent aucune toxicité spécifique. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique. Dans les études de reproduction, de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme, en fonction de la surface corporelle) diminuent la fertilité et la survie fœtale, en relation avec une toxicité maternelle chez le rat. Des doses plus faibles sont sans effet sur la santé maternelle ou fœtale et n'affectent pas le développement péri et postnatal.
Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* avec le chlorhydrate de lopéramide n'indique aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.
La siméticone appartient à la classe des polydiméthylsilicones linéaires, qui sont largement utilisés en médecine et dans d'autres domaines depuis de nombreuses années et qui sont considérés comme biologiquement inertes et dépourvus de toxicité. Ils n'ont pas fait l'objet d'études de toxicité animales spécifiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937882019 (2007, RCP rév 12.09.17).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

IMODIUMLINGUAL ®

lopéramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 2 mg : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p lyophilisat*

Lopéramide (DCI) chlorhydrate .... 2 mg
(soit en lopéramide : 1,858 mg/lyophilisat)

Excipients : gélatine, aspartam (E951), arôme menthe (maltodextrine, huile essentielle de menthe poivrée, menthol, alcool benzylique, vanilline, benzoïne 50 % AB, alcool amylique, acide citronellique, extrait de cocoa, acide décanoïque, acide octanoïque, acide hexanoïque, acide 2-méthylbutyrique, héliotropine, guaiacol, acide propionique, acide acétique, benzaldéhyde, propylidène-phtalide, acide isobutyrique, acétaldéhyde, 1-octène-3-ol, p-hydroxy-benzylacétone, isopentanal, huile essentielle de girofle, 2-éthylhexanol, diacétyle, butyl acétate, éthyl décanoate, 1-butanol, éthyl acétate, triacétine, éthyl laurate, éthyl nonanoate et traces de sulfites), bicarbonate de sodium, mannitol.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951), sulfites.

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Réservé à l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

Posologie initiale :

2 lyophilisats, puis 1 lyophilisat supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :

- ne jamais dépasser 6 lyophilisats par jour ;
- ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

Enfant :

Imodiumlingual ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique :

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mode d'administration :

Voie orale.

Les lyophilisats oraux sont à laisser fondre sur la langue pour obtenir un effet rapide ou à dissoudre dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé en traitement de 1re intention en cas de :
  - dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une fièvre importante ;
  - poussées aiguës de rectocolite hémorragique ;
  - entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella, Shigella* ou *Campylobacter* ;
  - colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et colectasie. Le traitement doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Chaque fois que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.

Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée. Dans ce cas, l'administration de liquides adaptés et d'électrolytes est une mesure essentielle.

Si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra conseiller au patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin. Ainsi, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation opiniâtre ont été rapportés avec un risque accru de colectasie chez les patients infectés par le VIH ayant une colite infectieuse bactérienne et virale et traités par le chlorhydrate de lopéramide.

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison d'un risque de surdosage pouvant conduire à une toxicité au niveau du système nerveux central.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres),
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
  - en évitant certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées,
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (cf Surdosage). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP 2C8, a augmenté les concentrations en lopéramide d'un facteur 2. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (somnolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, et de la glycoprotéine P a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 5. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par pupillométrie.

L'association avec la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d'un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1er trimestre.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant, en particulier, retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.

Allaitement :

Bien que le passage du lopéramide dans le lait maternel soit très faible, de petites quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par lopéramide.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

Fertilité :

Une diminution de la fertilité mâle et femelle a été observée chez le rat à de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme) (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue.

En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 3 076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus, qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide. Parmi ces essais, 26 concernaient le traitement de la diarrhée aiguë (N = 2 755) et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N = 321).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë ont été la constipation (2,7 %), les flatulences (1,7 %), les maux de tête (1,2 %) et les nausées (1,1 %).

Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) ont été les flatulences (2,8 %), la constipation (2,2 %), les nausées (1,2 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de lopéramide ne permet pas de différencier les indications (aiguë ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées[a], sensations vertigineuses[b]
Peu fréquent	Céphalées[b], sensations vertigineuses[a]
Fréquence indéterminée	Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausées, flatulences
Peu fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sécheresse buccale, douleur abdominale haute[a], vomissements[a], dyspepsie[b]
Rare	Distension abdominale[a]
Fréquence indéterminée	Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris colectasie), glossodynie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash[a]
Fréquence indéterminée	Éruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de Quincke, urticaire, prurit
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Myosis
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue

a) Indication diarrhée aiguë.
b) Indication diarrhée chronique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, stupeur, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés.

Procédure d'urgence, antidote :

En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT doit être surveillé par ECG.

En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-diarrhéique (code ATC : A07DA03 ; A : appareil digestif et métabolisme).

- Anti-diarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité n'est que de 0,3 % environ.

Distribution :

Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est de 95 %. Les études non cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation :

Le lopéramide est presque complètement capté par le foie, où il est métabolisé, conjugué et excrété dans la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide, et est principalement médiée par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de lopéramide restent très faibles.

Élimination :

La demi-vie d'élimination du lopéramide chez l'homme est de 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures.

Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie chronique en administration répétée de lopéramide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autre qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire à des doses quotidiennes allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et le rat respectivement.

Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondant à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

Cancérogénicité et mutagénicité :

Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique.

Toxicologie de la reproduction :

Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale chez l'homme) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les lyophilisats sont fragiles et ne doivent pas être poussés à travers le film aluminium.

Procéder comme suit pour enlever les lyophilisats de la plaquette :

- Soulever le bord de la feuille d'aluminium vers le haut et la retirer entièrement.
- Pousser le lyophilisat par en dessous.
- Retirer le lyophilisat de la plaquette.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936666795 (2002, RCP rév 31.05.17).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

IMODIUMLIQUICAPS®
lopéramide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 2 mg (ovale ; bleu clair) : Boîte de 12, sous plaquette.

COMPOSITION *p caps*
Lopéramide (DCI) chlorhydrate .... 2 mg
(soit en lopéramide : 1,86 mg/capsule)
Excipients : monocaprylate de propylène glycol, propylène glycol, eau purifiée. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol 99 %, propylène glycol, bleu brillant FCF (E133), lécithine de soja, triglycérides à chaîne moyenne.

DC INDICATIONS
Traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte et de l'enfant à partir de 15 ans.
Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.
Posologie initiale : 2 capsules, puis 1 capsule supplémentaire, à prendre après chaque selle non moulée, mais :
- ne jamais dépasser 6 capsules par jour,
- ne jamais dépasser 2 jours de traitement.

Enfant :
Imodiumliquicaps ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance hépatique :
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé en traitement de 1ère intention en cas de :
  - dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une fièvre importante,
  - poussées aiguës de rectocolite hémorragique,
  - entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*,
  - colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.
- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et colectasie. Le traitement doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Chaque fois que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.
Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée. Dans ce cas l'administration de liquides adaptés et d'électrolytes est une mesure essentielle.
Si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra conseiller au patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin. Ainsi, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation opiniâtre ont été rapportés avec un risque accru de colectasie chez les patients infectés par le VIH ayant une colite infectieuse bactérienne et virale et traités par le chlorhydrate de lopéramide.
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison d'un risque de surdosage pouvant conduire à une toxicité au niveau du système nerveux central.
Le patient devra être informé de la nécessité de :
- **Se réhydrater** par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres),
- **S'alimenter** le temps de la diarrhée :
  - **en évitant** certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacés ;
  - **en privilégiant** les viandes grillées, le riz.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (cf Surdosage). Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

DC INTERACTIONS
L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8 a augmenté les concentrations en lopéramide d'un facteur 2. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (somnolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).
L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 5. Cette augmentation n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par pupillométrie.
L'association avec la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d'un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1er trimestre.
En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Bien que le passage du lopéramide dans le lait maternel soit très faible, de petites quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par lopéramide.
En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.
FERTILITÉ :
Une diminution de la fertilité mâle et femelle a été observée chez le rat à de très fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour - 20 fois la dose maximale chez l'homme) (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue.
En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 3076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus, qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide. Parmi ces essais, 26 concernaient le traitement de la diarrhée aiguë (N = 2755) et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N = 321).
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë ont été la constipation (2,7 %), les flatulences (1,7 %), les maux de tête (1,2 %) et les nausées (1,1 %).
Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence ⩾ 1 %) ont été les flatulences (2,8 %), la constipation (2,2 %), les nausées (1,2 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).
Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de lopéramide ne permet pas de différencier les indications (aiguë ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Classes de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées[a], sensations vertigineuses[b]
Peu fréquent	Céphalées[b], sensations vertigineuses[a]
Fréquence indéterminée	Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausées, flatulences
Peu fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale, sécheresse buccale, douleur abdominale haute[a], vomissements[a], dyspepsie[b]
Rare	Distension abdominale[a]
Fréquence indéterminée	Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris colectasie), glossodynie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash[a]
Fréquence indéterminée	Éruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de Quincke, urticaire, prurit
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Myosis
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue

a) Indication diarrhée aiguë.
b) Indication diarrhée chronique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, stupeur, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.
Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés.
Procédure d'urgence, antidote :
En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT doit être surveillé par ECG.
En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéique. Code ATC : A07DA03 (A : appareil digestif et métabolisme).
- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité n'est que de 0,3 % environ.
Distribution :
Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale.
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est de 95 %. Les études non cliniques ont montré que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P.
Biotransformation :
Le lopéramide est presque complètement capté par le foie, où il est métabolisé, conjugué et excrété dans la bile. La N-déméthylation oxydative est la principale voie métabolique du lopéramide, et est principalement médiée par le CYP3A4 et le CYP2C8. En raison de ce très fort effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de lopéramide restent très faibles.
Élimination :
La demi-vie d'élimination du lopéramide chez l'homme est de 11 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études de toxicologie chronique en administration répétée de lopéramide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire à des doses quotidiennes allant respectivement jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme) chez le chien et le rat respectivement.
Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.
Cancérogénicité et mutagénicité :
Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique.
Toxicologie de la reproduction :
Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale chez l'homme) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400921801019 (2011, RCP rév 31.05.17)
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

IMOVANE®
zopiclone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 3,75 mg : Boîtes de 5 et de 14, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé sécable à 7,5 mg : Boîtes de 5 et de 14, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Zopiclone .... 3,75 mg
ou 7,5 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de blé, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium ; hydrogénophosphate de calcium (cp à 7,5 mg) ou hydrogénophosphate de calcium dihydraté (cp à 3,75 mg). *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 6000.
Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé.

DC INDICATIONS

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil chez l'adulte dans les cas suivants :
- Insomnie occasionnelle.
- Insomnie transitoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Imovane doit être pris en une seule prise le soir au coucher, au lit, et ne doit pas être réadministré durant la même nuit.

Le dosage à 3,75 mg est plus particulièrement adapté au sujet âgé de plus de 65 ans et aux populations à risque.

La posologie habituelle est :
- Adulte de moins de 65 ans : 7,5 mg par jour.
- Patient âgé de plus de 65 ans : la posologie recommandée est de 3,75 mg par jour et ne peut être qu'exceptionnellement portée à 7,5 mg.
- Sujet insuffisant hépatique ou en cas d'insuffisance respiratoire modérée : la posologie recommandée est de 3,75 mg par jour (cf Pharmacocinétique).
- Sujet insuffisant rénal : il est recommandé de commencer le traitement par 3,75 mg par jour (cf Pharmacocinétique).

Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de la zopiclone n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, la zopiclone n'est pas recommandée dans cette population.

Durée :

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :
- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme, par exemple, lors d'un voyage) ;
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit **jamais** être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la zopiclone ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Tolérance pharmacologique :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Il n'a pas été observé de tolérance notable avec Imovane, pour des durées de traitement allant jusqu'à 4 semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique,
- anxiété.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Avec la zopiclone, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Altérations des fonctions psychomotrices :

Comme toute autre substance sédative/hypnotique, la zopiclone est un dépresseur du système nerveux central.

Des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :
- Prise de ce médicament moins de 12 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (cf Conduite/Utilisation de machines).
- Prise d'une dose supérieure à la dose recommandée.
- Coadministration avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, de l'alcool, des substances illicites, ou d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de zopiclone (cf Interactions).

Prévenir les patients de ne pas entreprendre d'activités dangereuses requérant une vigilance totale ou une coordination motrice telles que l'utilisation de machines ou la conduite de véhicules suite à la prise de zopiclone et en particulier durant les 12 heures suivant cette prise.

Amnésie :

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher, voire au lit, (cf Posologie/Mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7 à 8 heures).

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :
- Insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité.
- Idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique.
- Désinhibition avec impulsivité.
- Euphorie, irritabilité.
- Amnésie antérograde.
- Suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- Comportement inhabituel pour le patient.
- Comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient.
- Conduites automatiques avec amnésie postévénementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Somnambulisme et comportements associés :

Des comportements complexes tels que la conduite automobile nocturne (c'est-à-dire conduite d'un véhicule sans être complètement éveillé après la prise d'un sédatif hypnotique) avec amnésie postévénementielle ont été signalés chez des patients qui ont pris de la zopiclone. Bien que les comportements liés au somnambulisme puissent se produire au cours d'une monothérapie par zopiclone aux doses thérapeutiques, la prise associée d'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central semble augmenter le risque de tels comportements, tout comme la prise de zopiclone à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

En raison du risque pour le patient et son entourage, l'arrêt de la zopiclone est recommandé chez les patients ayant eu des troubles liés au somnambulisme (cf Interactions, Effets indésirables).

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce phénomène n'a pas été observé en cas d'insuffisance rénale dans les études réalisées avec la zopiclone (cf Pharmacocinétique).

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes :

La prise concomitante de benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs, y compris la zopiclone et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la zopiclone et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite, la durée de prise concomitante doit être la plus courte possible, et le patient doit être étroitement suivi concernant les signes de dépression respiratoire et de sédation (cf Interactions).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Dans tous les cas, l'évaluation de l'insomnie doit être systématiquement réalisée, et ses causes traitées, avant la prescription d'un hypnotique.

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

Durée de traitement :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf Posologie/Mode d'administration).

Suicide, dépression, épisode dépressif majeur :

Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicides chez les patients dépressifs ou non, traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris la zopiclone. Le lien de causalité n'est pas établi.

L'insomnie pouvant être un des symptômes de la dépression, celle-ci doit être traitée. En cas de persistance de l'insomnie, le patient doit être réévalué.

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :
- Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.
- Le risque suicidaire étant présent chez ces patients, la plus petite quantité de zopiclone doit être mise à disposition de ces patients (prescription et délivrance) afin de limiter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de la zopiclone n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, la zopiclone n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs) (cf Effets indésirables).

Sujet âgé, insuffisant rénal :

Aucune accumulation de la zopiclone n'a été mise en évidence après utilisation prolongée. Cependant, par mesure de prudence, il est recommandé de réduire la posologie de moitié (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde).

DC INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments hypnotiques :

Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Opioïdes :

La prise concomitante de benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs, y compris la zopiclone, et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte :
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres hypnotiques : majoration de la dépression centrale.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Buprénorphine : avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution, risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Clarithromycine, érythomycine, télithromycine : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.
- Nelfinavir, inhibiteur de protéase boosté par ritonavir : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^er^ trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^e^ et/ou 3^e^ trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de zopiclone est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de zopiclone à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par zopiclone, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La zopiclone peut influer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines, comme avec tout autre hypnotique, du risque possible de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi que d'une altération de la conduite particulièrement pendant les 12 heures suivant l'administration de zopiclone (cf Effets indésirables).

Afin de minimiser ce risque, une période de repos ininterrompue de 12 heures minimum est recommandée entre la prise de zopiclone et la conduite automobile, l'utilisation des machines ou tout travail en hauteur.

L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que l'endormissement au volant peuvent apparaître sous zopiclone utilisée seule à dose thérapeutique.

De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zopiclone.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : agitation, cauchemars.
- Rare : modifications de la conscience, modifications de la libido, irritabilité, agressivité, agression, hallucinations.
- Fréquence indéterminée : troubles du comportement, idées délirantes, accès de colère, nervosité, somnambulisme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dépendance physique et psychique même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi), confusion, insomnie, tension.

Des symptômes de type psychotique, comportement inapproprié et autres troubles du comportement sont possibles au cours de la prise de benzodiazépines et apparentées.

Dans de rares cas, elles peuvent être importantes.

Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître chez le sujet âgé et chez l'enfant.

Dépression :

- Une dépression latente peut se déclarer pendant un traitement par les benzodiazépines ou apparentées.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : baisse de la vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), dysgueusie.
- Peu fréquent : sensations ébrieuses, céphalées.
- Rare : amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
- Fréquence indéterminée : ataxie, paresthésie, troubles cognitifs tels que troubles de la mémoire, de l'attention et de la parole.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : dyspnée.
- Fréquence indéterminée : dépression respiratoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : éruptions cutanées, prurit, urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquence indéterminée : hypotonie musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : asthénie.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : angiœdème, réactions anaphylactiques.

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : diplopie.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : sécheresse buccale.
- Peu fréquent : nausée.
- Fréquence indéterminée : dyspepsie, vomissement.

Affections hépatobiliaires :

- Très rare : augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines sanguines pouvant exceptionnellement réaliser un tableau d'atteinte hépatique.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Rare : chute (particulièrement chez le sujet âgé) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie. Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'hémodialyse n'est pas utile pour traiter un surdosage, du fait du large volume de distribution de la zopiclone.

L'administration de flumazénil injectable peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05CF01 (N : système nerveux central).

La zopiclone appartient à la famille chimique des cyclopyrrolones et est apparentée à la classe des benzodiazépines.

Elle a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

Chez l'homme, la zopiclone augmente la durée et améliore la qualité du sommeil, diminue le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces.

Ces effets sont associés à un profil électro-encéphalographique caractéristique, différent de celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil ont montré que la zopiclone diminue le stade I, prolonge le stade II, respecte ou prolonge les stades de sommeil profond (III et IV) et respecte le sommeil paradoxal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de la zopiclone est rapide : les concentrations maximales sont atteintes en 1 h 30 à 2 heures et s'élèvent à environ 30, 60 et 115 ng/ml respectivement après administration de 3,75 mg, 7,5 mg et 15 mg. La biodisponibilité est de l'ordre de 80 %.

L'absorption n'est pas modifiée par l'heure de la prise ou la répétition des doses ni selon le sexe.

Distribution :

La distribution du produit est très rapide à partir du compartiment vasculaire. La fixation aux protéines plasmatiques est faible (environ 45 %) et non saturable. Le risque d'interaction médicamenteuse liée à une défixation protéique est très faible.

Décroissance plasmatique : entre 3,75 mg et 15 mg, la décroissance plasmatique est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures.

Les benzodiazépines et molécules apparentées passent la barrière hémato-encéphalique, ainsi que dans le placenta et le lait maternel. En cas d'allaitement, la cinétique de la zopiclone dans le lait maternel est superposable à celle du plasma. Le pourcentage estimé de la dose ingérée par le nourrisson n'excéderait pas 0,2 % de la dose administrée à la mère par 24 heures.

Biotransformation :

La zopiclone est fortement métabolisée au niveau du foie.

Parmi les métabolites, les 2 principaux sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le dérivé N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Leurs demi-vies apparentes, évaluées à partir des données urinaires, sont respectivement de 4 h 30 et 7 h 30, en accord avec le fait qu'ils n'ont pas montré d'accumulation significative à doses répétées (15 mg) pendant 14 jours. Chez l'animal, il n'a pas été mis en évidence d'induction enzymatique, même à fortes doses.

Élimination :

La faible valeur de la clairance rénale de la zopiclone inchangée (en moyenne 8,4 ml/min) comparée à la clairance plasmatique (232 ml/min) indique que la clairance de la zopiclone est essentiellement métabolique. Le produit est éliminé par voie urinaire, 80 % environ, sous forme de métabolites libres (dérivés N-oxyde et N-déméthylé), et par les fèces, 16 % environ.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue légèrement et la demi-vie a une valeur moyenne de 7 heures. Malgré cela, différentes études n'ont pas mis en évidence d'accumulation plasmatique de la zopiclone lors d'administrations répétées.
- Insuffisance rénale : aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites n'a été décelée après utilisation prolongée. La zopiclone franchit la membrane de dialyse.
  L'hémodialyse n'est pas utile pour traiter un surdosage, du fait du large volume de distribution de la zopiclone.
- Cirrhose : la clairance plasmatique de la zopiclone est nettement diminuée par ralentissement de la déméthylation : la posologie devra donc être adaptée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.

AMM 3400936052413 (2002, RCP rév 02.10.17) 5 cp 3,75 mg.
3400936052581 (2002, RCP rév 02.10.17) 14 cp 3,75 mg.
3400957477264 (2009, RCP rév 02.10.17) 30 cp 3,75 mg.
3400932849895 (1986, RCP rév 02.10.17) 5 cp 7,5 mg.
3400934748561 (1998, RCP rév 02.10.17) 14 cp 7,5 mg.
3400932742066 (1984, RCP rév 02.10.17) 20 cp 7,5 mg.

Prix : 1,06 € (5 comprimés à 3,75 mg).
2,04 € (14 comprimés à 3,75 mg).
1,03 € (5 comprimés à 7,5 mg).
2,01 € (14 comprimés à 7,5 mg).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

IMOVAX® POLIO

vaccin poliomyélitique inactivé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (IM, SC ; limpide et incolore) : Seringue préremplie de 0,5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 1 dose*

Virus poliomyélitique (inactivé)	
Type 1 (souche Mahoney)(1)	40 UD (2)(3)
Type 2 (souche MEF-1)(1)	8 UD (2)(3)
Type 3 (souche Saukett)(1)	32 UD (2)(3)

Excipients : 2-phénoxyéthanol (sous la forme d'une solution de 2-phénoxyéthanol à 50 % dans l'éthanol), formaldéhyde, milieu 199 de Hanks (sans rouge de phénol ; mélange complexe d'acides aminés [dont la phénylalanine], de sels minéraux, de vitamines et d'autres composants [comme le glucose], supplémenté en polysorbate 80, dilué dans de l'eau ppi), acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Ce vaccin est conforme aux spécifications de la Pharmacopée européenne et aux recommandations de l'OMS.

(1) produit sur cellules Vero
(2) UD : unité antigène D
(3) ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée

Imovax polio peut contenir des traces de néomycine, streptomycine et polymyxine B (cf Contre-indications).

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué pour la prévention de la poliomyélite chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte, tant en primovaccination qu'en rappel.

Imovax polio doit être utilisé selon les recommandations officielles applicables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Schéma posologique conforme aux recommandations françaises :

- 2 injections à deux mois d'intervalle, une à l'âge de 2 mois et une à l'âge de 4 mois (primovaccination) suivies d'un premier rappel à l'âge de 11 mois.

Autres schémas posologiques conformes aux recommandations nationales en vigueur et à appliquer en fonction des recommandations de l'OMS selon les cas :

- A partir de l'âge de 6 semaines ou à partir de l'âge de 2 mois, il convient d'administrer 3 doses successives de 0,5 ml d'Imovax polio à un ou deux mois d'intervalle suivi d'un premier rappel 6 à 12 mois après la dernière dose.
- Dans les pays où un vaccin poliomyélitique oral vivant (OPV trivalent, bivalent ou monovalent) est utilisé dans le programme de vaccination de routine, Imovax polio peut être utilisé en association (coadministration) ou de façon séquentielle avec OPV, conformément aux recommandations de l'OMS et en accord avec les recommandations nationales en vigueur.

Les rappels suivants éventuels (durant l'enfance, durant l'adolescence et à l'âge adulte) doivent être administrés conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Population adulte :

Schéma posologique conforme aux recommandations françaises :

- Chez l'adulte non vacciné, il convient d'administrer 2 doses successives de 0,5 ml à deux mois d'intervalle suivies d'un premier rappel 8 à 12 mois après la première dose.

Autres schémas posologiques conformes aux recommandations nationales en vigueur et à appliquer en fonction des recommandations de l'OMS selon les cas :

- Chez l'adulte non vacciné, il convient d'administrer 2 doses successives de 0,5 ml à un ou, de préférence, deux mois d'intervalle suivies d'un premier rappel 6 à 12 mois après la dernière dose.

Les rappels suivants éventuels doivent être administrés conformément aux recommandations nationales en vigueur.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'administration se fait par voie intramusculaire (IM) de préférence, ou sous-cutanée (SC).

L'injection intramusculaire se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le jeune enfant et dans le deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Pour les précautions particulières d'élimination et de manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin, ou à tout vaccin contenant les mêmes substances, à la néomycine, à la streptomycine et à la polymyxine B.
- Contre-indications transitoires habituelles de toute vaccination : en cas de fièvre ou de maladie aiguë, il est préférable de différer la vaccination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Comme tout vaccin injectable, Imovax Polio doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut engendrer un saignement chez ces sujets.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les cas rares où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience peuvent induire une diminution de la réponse immunitaire au vaccin. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner ou de s'assurer de la bonne protection du sujet. Néanmoins, la vaccination de sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée si la maladie sous-jacente permet une réponse en anticorps, même limitée.

Imovax Polio peut également être recommandé chez les sujets pour lesquels le vaccin oral est contre-indiqué, ainsi qu'en rappel pour les sujets préalablement vaccinés avec le vaccin oral.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

DC INTERACTIONS

Il n'y a pas d'inconvénient connu à l'administration d'Imovax Polio au cours de la même séance de vaccination avec d'autres vaccins usuels. En cas d'administration concomitante, des seringues différentes et des sites d'injection séparés doivent être utilisés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données cliniques, ce vaccin peut être prescrit pendant la grossesse en cas de situation à risque important.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune étude sur la fécondité n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés selon la terminologie MedDRA (par système d'organes) et par fréquence selon la convention suivante : Très fréquent : ⩾ 10 %, fréquent : ⩾ 1 % et < 10 %, peu fréquent : ⩾ 0,1 % et < 1 %, rare : ⩾ 0,01 % et < 0,1 %, très rare : < 0,01 %, fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

D'après les notifications spontanées, certains évènements indésirables ont été très rarement rapportés suite à l'utilisation d'Imovax polio. Les événements étant rapportés de façon volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin. Par conséquent, ces événements indésirables sont classés dans la catégorie de fréquence « Indéterminée ».

Les événements listés ci-dessous ont été observés lors des études cliniques ou ont été rapportés spontanément après commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquents après administration du vaccin sont les réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur, induration) et la fièvre supérieure à 38,1° C.

Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité de type I à l'un des composants du vaccin, à type d'urticaire, d'angiœdème, réaction anaphylactique ou choc anaphylactique.
Affections psychiatriques :
Fréquence indéterminée : agitation, somnolence et irritabilité dans la première heure ou les jours suivant la vaccination et disparaissant rapidement.
Affections du système nerveux :
Fréquence indéterminée : convulsions (associées ou non à de la fièvre) dans les jours suivant la vaccination, céphalées, paresthésies modérées et transitoires (principalement des membres inférieurs) survenant dans les deux semaines après la vaccination.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : rash.
Affections musculosquelettiques et systémiques :
Fréquence indéterminée : arthralgies modérées et transitoires et myalgies dans les jours suivant la vaccination.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Très fréquent : douleur au site d'injection, fièvre supérieure à 38,1° C.
Fréquent : rougeur au site d'injection.
Peu fréquent : induration au site d'injection.
Fréquence indéterminée : lymphadénopathies, réactions locales au site d'injection à type d'œdème pouvant survenir dans les 48 heures suivant la vaccination et persistant un ou deux jours.
Informations complémentaires concernant des populations particulières :
Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre la poliomyélite, code ATC : J07BF03.
Le vaccin est préparé à partir de virus poliomyélitiques de types 1, 2 et 3 cultivés sur cellules Vero, purifiés et inactivés par le formaldéhyde.
Un mois après la primovaccination (3 doses), les taux de séroprotection étaient de 100 % pour les virus poliomyélitiques de types 1 et 3, et de 99 % à 100 % pour le type 2.
Chez le nourrisson, la dose de rappel (4e dose) a conduit à une augmentation importante des titres avec des taux de séroprotection de 97,5 % à 100 % pour les 3 types de virus poliomyélitiques.
Quatre à cinq ans après la dose de rappel, 94 à 99 % des sujets avaient des titres protecteurs.
Chez l'adulte primovacciné, une injection de rappel est suivie par une réponse anamnestique.
Ces données sont, pour la majorité, issues d'études réalisées avec des vaccins combinés contenant les vaccins poliomyélitiques.
L'immunité est maintenue pendant au moins 5 ans après la 4e injection.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Vérifier l'aspect limpide et incolore du vaccin. Ne pas utiliser si le produit présente un aspect trouble.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932575503 (1982 rév 17.06.15).
Prix : 3,72 € (boîte de 1 seringue préremplie).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

IMPLANON

Voir :

NEXPLANON

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

IMPORTAL ®
lactitol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution buvable à 10 g (blanche) : Sachets, boîte de 20.
Poudre orale à 5 g et à 2,5 g (blanche) : Sachets, boîtes de 10.

COMPOSITION	*p sachet*
Lactitol (DCI) monohydraté	10 g
ou	5 g
ou	2,5 g

DC INDICATIONS
Importal 10 g, poudre pour solution buvable :
Traitement symptomatique de la constipation.
Encéphalopathie hépatique.
Importal 5 g et 2,5 g poudre orale :
Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Importal 10 g, poudre pour solution buvable :
Voie orale : Ce médicament peut être pris dilué dans une boisson (eau, infusion) ou mélangé à de la nourriture (yaourt).
Voie rectale : Ce médicament doit être dissous dans de l'eau.
Constipation :
La posologie doit être adaptée à chaque sujet selon les résultats obtenus.
Elle est en moyenne :
- Adultes : 2 sachets par jour, en une seule prise.
  CTJ : 0,30 €.
- Enfants de 7 à 14 ans : 1 sachet par jour.
  CTJ : 0,15 €.

Si une diarrhée se manifeste, diminuer la posologie.
Encéphalopathie hépatique :
Dans tous les cas, la dose idéale est celle qui conduit à deux selles molles par jour.
La durée du traitement varie en fonction de la symptomatologie :
- traitement d'attaque par sonde gastrique ou lavement en cas de coma ou de précoma : 4 à 8 sachets dilués dans de l'eau ;
  CTJ : 0,66 à 1,31 € ;
- traitement de relais : 1 à 2 sachets 3 fois par jour.
  CTJ : 0,49 à 0,98 €.

Mode d'administration :
Pour obtenir la solution à 40 % :
- dissoudre 200 g de produit dans 200 ml d'eau distillée chaude en agitant constamment ;
- après dissolution, ajouter 168 ml d'eau distillée froide.

Cette solution peut être administrée, en cas de crise aiguë, à la dose de 1 à 2 ml/kg/jour (soit 0,4 à 0,8 g/kg/jour).
Les solutions faites de manière stérile peuvent se conserver 4 à 6 semaines dans le réfrigérateur, sinon elles doivent être utilisées immédiatement.
Importal 5 g et 2,5 g, poudre orale :
La posologie doit être adaptée à chaque sujet selon les résultats obtenus.
La dose quotidienne doit être administrée en une seule prise.
Importal 5 g, poudre orale :
La posologie est en moyenne :
- Enfants de 1 à 6 ans : 1 sachet par jour.
  CTJ : 0,15 à 0,30 €.
- Enfants de 7 à 14 ans : 2 sachets par jour, en une seule prise.
  CTJ : 0,30 € à 0,60 €.

Importal 2,5 g, poudre orale :
La posologie est en moyenne :
- Nourrissons de 0 à 12 mois : 1 sachet par jour.
  CTJ : 0,15 €.
- Enfants de 1 à 6 ans : 2 sachets par jour, en une seule prise.
  CTJ : 0,15 à 0,30 €.
- Enfants de 7 à 14 ans : 4 sachets par jour, en une seule prise.
  CTJ : 0,30 € à 0,60 €.

Mode d'administration :
Voie orale.
Les sachets doivent être dissous dans une boisson ou mélangés à la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie inflammatoire du côlon (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).
- Syndrome occlusif ou subocclusif.
- Perforation digestive ou suspicion de perforation.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Régime exempt de galactose en raison de la présence dans la poudre de ce sucre apparenté (8 %) :
  - chez les nourrissons allaités ;
  - chez les enfants ayant une intolérance héréditaire autosomique récessive au fructose ;
  - en cas de galactosémie (le métabolisme incomplet du lactitol peut conduire au développement d'une fructosémie et d'une galactosémie avec des séquelles).
- Déséquilibre hydroélectrolytique préexistant.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Une utilisation prolongée dans le cadre du traitement de la constipation est déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'utilisation d'Importal est possible sur recommandation médicale.
L'utilisation d'Importal est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en lactase.
La diarrhée pouvant être induite par Importal peut entraîner des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique ; ce médicament devra donc être utilisé avec prudence chez les patients enclins à présenter des troubles hydroélectrolytiques.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les laxatifs ne doivent pas être pris en même temps que d'autres médicaments : après avoir pris un médicament, attendez au moins 2 heures avant de prendre un laxatif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du lactitol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Toutefois, compte tenu de l'absence d'absorption, aucun effet n'est attendu au cours de la grossesse et de l'allaitement, donc Importal peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Importal n'a pas d'influence connue sur la capacité à conduire ou sur l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
En début de traitement, Importal peut entraîner un inconfort abdominal, tel que des flatulences et, bien que rarement, des douleurs abdominales ou parfois une sensation de ballonnement. De tels effets tendent à diminuer ou à disparaître après quelques jours de traitement avec Importal.
En raison des différences interindividuelles, certains patients, même lors de la prise de la dose recommandée, peuvent souffrir de diarrhées. Une réduction de la posologie réglera ce problème.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et confirmés par les déclarations spontanées. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe d'organe.
La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Rare	Douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, flatulences, vomissements
Très rare	Nausées, bruits gastro-intestinaux anormaux, prurit anal

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Diarrhée et douleurs abdominales.
Traitement :
Arrêt de la thérapeutique ou réduction de la posologie.
Correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne importante secondaire à la diarrhée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : laxatif osmotique hypoammoniémiant (code ATC : A06AD12 ; A : appareil digestif et métabolisme).
- Le lactitol entraîne une augmentation de la pression osmotique, favorisant l'hydratation des selles et une augmentation du péristaltisme intestinal.
- Dans le côlon, la transformation du lactitol en acides organiques abaisse le pH du contenu colique, entraînant ainsi la réduction de l'absorption d'ammoniac.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le lactitol, disaccharide de synthèse, traverse sans modification et sans résorption les parties hautes du tube digestif. Au niveau du côlon, sous l'effet de la flore saccharolytique locale, il est transformé en acides organiques (lactique et acétique) qui sont éliminés dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Importal 10 g : 5 ans.
- Importal 5 g et 2,5 g : 3 ans.

Conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933069988 (1988, RCP rév 11.08.16) 10 g.
3400933586478 (1992, RCP rév 11.08.16) 5 g.
3400933586539 (1992, RCP rév 11.08.16) 2,5 g.
Prix : 3,00 € (20 sachets de 10 g).
1,56 € (10 sachets de 5 g).
1,56 € (10 sachets de 2,5 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco, ACRAF SpA, Viale Amelia 70, 00181 Rome, Italie.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

IMUREL ® 50 mg et 25 mg comprimé pelliculé
azathioprine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 50 mg : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 25 mg : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Azathioprine	50 mg
ou	25 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, acide stéarique, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400 ; comprimé à 25 mg : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS
- Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.
- Maladies dysimmunitaires :
  - Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. Imurel est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.
  - Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Il est conseillé de prendre ce médicament au cours des repas, afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.
La posologie et la durée du traitement sont variables suivant les indications.
Adultes et enfants :
Transplantations d'organes :
La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/jour) et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.
Maladies dysimmunitaires :
La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/jour) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique.
La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec la persistance de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Insuffisant rénal, Insuffisant hépatique, Sujet âgé :
Il est recommandé d'utiliser les posologies minimales préconisées ci-dessus.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament.
- En association avec :
  - Vaccin contre la fièvre jaune.
  - Allopurinol.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La manipulation des comprimés d'Imurel ne nécessite pas de précaution particulière si le pelliculage est intact.
Surveillance du traitement :
Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.
En raison du potentiel hématotoxique d'Imurel, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à inter-

valles réguliers, au moins tous les 3 mois. Les patients traités par Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué, ou de toutes autres manifestations de myélosuppression.

Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères. Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant (cf Effets indésirables).

Les patients sous immunosuppresseur sont exposés à un risque accru de syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, sarcomes (notamment sarcome de Kaposi) et cancers du col de l'utérus (cf Effets indésirables). Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression, plutôt qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur spécifique.

La réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression peut être associé(e) à une régression totale ou partielle des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine-méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine. Ce problème peut être exacerbé par la coadministration de médicaments inhibant la thiopurine-méthyltransférase, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine (cf Interactions).

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients hommes et femmes traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies. Des anomalies chromosomiques, disparaissant au long cours, ont été observées sur des lymphocytes d'enfants de patients hommes et femmes traités par l'azathioprine.

Dans de très rares cas, une anomalie physique a été observée chez les descendants de patients traités.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

En raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être envisagées si l'un des partenaires est traité par l'azathioprine.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par Imurel les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (cf Interactions).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Les posologies les plus faibles sont préconisées chez les patients insuffisants rénaux et elles seront adaptées à l'hémogramme.

Le métabolisme d'Imurel peut être diminué chez les patients insuffisants hépatiques. La posologie sera alors réduite à la plus faible préconisée chez l'adulte. Hémogrammes et bilans biologiques hépatiques seront réalisés régulièrement.

La posologie devra être diminuée si une toxicité hépatique ou hématologique apparaît.

Syndrome de Lesch-Nyhan :

L'administration d'azathioprine est déconseillée chez les patients déficients en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase.

DC INTERACTIONS

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant, par exemple la warfarine, est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées :

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.
- Autres thérapeutiques myélotoxiques : risque de potentialisation de l'hématotoxicité.

Associations déconseillées :

- Phénytoïne, fosphénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (**sauf fièvre jaune**) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte :

- Ciclosporine (décrit pour la doxorubicine, l'étoposide) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques à l'azathioprine :

Associations contre-indiquées :

- Allopurinol : insuffisance médullaire réversible, mais éventuellement grave.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulant oral : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'azathioprine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

- Aminosalicylates et dérivés (mésalazine, olsalazine, ou sulfasalazine) : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition de l'enzyme thiopurine-méthyltransférase).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

La fertilité chez les patients hommes et femmes traités par l'azathioprine ne semble pas être modifiée.

GROSSESSE :

L'azathioprine est tératogène chez l'animal. L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta.

Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

Une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportées chez des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par l'azathioprine tout au long de leur grossesse. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est souhaitable. Une numération formule sanguine sera réalisée chez le nouveau-né.

Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de coadministration avec les corticostéroïdes.

ALLAITEMENT :

Les métabolites actifs de l'azathioprine passent en faible quantité dans le lait des femmes traitées mais ne sont pas détectables chez les nouveau-nés allaités. Dans un groupe restreint de nourrissons allaités, aucun effet indésirable n'a été observé. Cependant des effets hématologiques (leucopénie) ou immunosuppresseurs (sensibilité aux infections) ne peuvent être exclus.

En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques potentiels de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, en prenant en compte la posologie d'azathioprine, les traitements immunosuppresseurs associés et l'état de santé du nouveau-né (faible poids de naissance, prématurité, présence d'une cytopénie néonatale...).

Si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuconeutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et gastro-intestinale. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante :

Très fréquent (> 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations :

- Très fréquent : infections virales, mycosiques et bactériennes chez les patients transplantés traités par l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs.
- Peu fréquent : infections virales, mycosiques et bactériennes chez les autres patients non transplantés, potentiellement sévères, parfois fatales.
- Des infections opportunistes ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

- Rare : tumeurs incluant lymphome malin non hodgkinien, cancer cutané (mélanomes ou autres), les sarcomes (sarcome de Kaposi ou autres), le cancer in situ du col de l'utérus, ainsi que les leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (certains cas sont en rapport avec des anomalies chromosomiques) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : leucopénie, myélosuppression.
- Fréquent : thrombopénie.
- Peu fréquent : anémie, macrocytose.
- Rare : agranulocytose, pancytopénie, anémie aplastique, mégaloblastose, aplasie médullaire.

L'azathioprine peut être responsable d'atteinte médullaire dose-dépendante, généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Ces effets peuvent être rapportés plus particulièrement chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, c'est-à-dire en cas de déficit génétique en thiopurine-méthyltransférase, ou à une insuffisance rénale ou hépatique, ou en l'absence de réduction de la posologie d'azathioprine en cas de traitement associé à l'allopurinol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : manifestations d'hypersensibilité.
  Elles se traduisent habituellement par une hyperthermie associée le plus souvent à une hypotension, vertiges, nausées, vomissements, frissons, éruption cutanée, vascularites, myalgies, arthralgies, pancréatite, altérations de la fonction rénale et de la fonction hépatique, voire pneumopathie régressant généralement à l'arrêt du traitement.
  Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées (lors des premières administrations d'azathioprine). La prise des comprimés après le repas semble atténuer les nausées.
- Peu fréquent : pancréatite (particulièrement les transplantés rénaux et les patients atteints de maladies digestives inflammatoires).
- Très rare : vomissements, complications sévères à type de colite, diverticulose et perforations intestinales chez des patients transplantés traités par immunosuppresseurs (néanmoins, l'étiologie n'est pas clairement établie ; des doses élevées de corticostéroïdes pourraient être mises en cause), diarrhées sévères lors de traitement pour maladie inflammatoire intestinale.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : cholestase et altération de la fonction hépatique (habituellement réversibles à l'arrêt du traitement), hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique, ictère.
- Rare : atteintes hépatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine, se manifestant soit par une atteinte cholestatique biologique, soit par un tableau clinique d'hypertension portale (maladies hépatiques veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative).

Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut améliorer de façon temporaire ou définitive les symptômes et l'histologie du foie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : alopécie chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, généralement de résolution spontanée.
- Très rare : syndrome de Sweet, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, (syndrome de Lyell).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Syndrome infectieux, ulcérations buccales, ecchymoses et hémorragies sont les signes principaux d'un surdosage lié à une dépression médullaire, maximale habituellement après 9 à 14 jours de traitement. Cette symptomatologie traduit plutôt un surdosage chronique qu'un surdosage aigu.

Un seul cas a été publié à la suite de l'absorption accidentelle d'une dose unique de 7,5 g d'azathioprine. Ce surdosage massif s'est traduit par une symptomatologie discrète et rapidement réversible : nausées, vomissements, diarrhées, 6 à 8 heures après l'absorption, légère leucopénie, élévation modérée de la SGOT et de la bilirubinémie et légère altération de la fonction rénale.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique. Une surveillance, notamment hématologique, est nécessaire pour permettre la mise en place rapide d'un traitement des effets indésirables pouvant survenir. L'efficacité de la dialyse chez des patients intoxiqués n'est pas connue bien que l'azathioprine soit partiellement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres agents immunosuppresseurs (L : antinéoplasiques et immunomodulateurs).

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP). Elle se dissocie rapidement in vivo en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue.

Le mécanisme d'action précis de l'azathioprine n'est pas élucidé.

L'azathioprine libérant la 6-MP agit ainsi comme antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'azathioprine se dissocie rapidement in vivo en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine, l'acide thio-inosinique étant le plus actif. Le taux de conversion varie d'une personne à l'autre. Les nucléotides ne traversent pas les membranes cellulaires et, ainsi, ne circulent pas dans les fluides corporels.

Les concentrations plasmatiques d'azathioprine et de 6-mercaptopurine ont été déterminées, après administration intraveineuse d'azathioprine. Les déterminations des concentrations plasmatiques d'azathioprine ou de 6-MP n'ont aucune valeur pronostique en ce qui concerne l'efficacité ou la toxicité de ces composés.

Des études effectuées chez la souris, avec la ^{35}S-azathioprine n'ont pas retrouvé de concentration importante du produit dans un tissu particulier. La ^{35}S-azathioprine a été retrouvée dans le cerveau de souris en petite quantité.

La demi-vie de l'azathioprine se situe en moyenne entre 6 et 28 minutes et la demi-vie de la 6-MP entre 38 et 114 minutes.

Qu'elle soit ou non administrée directement ou dérivée in vivo de l'azathioprine, la 6-MP est principalement éliminée sous forme de métabolite oxydé inactif de l'acide thio-urique : l'acide 6-thiourique. Cette oxydation est provoquée par la xanthine oxydase, enzyme inhibée par l'allopurinol.

Le 1-méthyl-4-nitro-5-thio-imidazole a également été détecté dans l'urine en faible quantité.

Seule une faible quantité d'azathioprine administrée est excrétée, sous forme inchangée, dans l'urine. L'élimination est urinaire sous forme, principalement, d'acide thio-urique inactif.

L'azathioprine traverse la barrière placentaire. La 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pouvoir carcinogène :

Chez l'homme, aux posologies thérapeutiques, l'azathioprine n'a pas fait la preuve d'une activité oncogène, mais la potentialité oncogène reste inconnue.

Le risque de développer un lymphome chez les patients transplantés traités par immunosuppresseurs est plus important que dans la population générale.

Le risque plus élevé, par rapport à la population générale, de développer un lymphome chez des patients immunodéprimés traités par immunosuppresseurs pour une polyarthrite rhumatoïde pourrait être lié en partie à la maladie elle-même.

L'incidence plus élevée de cancers cutanés chez des patients greffés, par rapport à la population générale, est liée à la thérapie immunosuppressive.

Pouvoir tératogène :

Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies fœtales. Le caractère tératogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.

Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

La fertilité chez les patients hommes et femmes traités par l'azathioprine ne semble pas être modifiée.

L'azathioprine est mutagène et clastogène in vitro et in vivo chez le rat et la souris. L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains in vitro.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Si le pelliculage des comprimés est intact, la manipulation des comprimés d'Imurel 50 mg et 25 mg ne nécessite aucune précaution particulière.

Les comprimés pelliculés d'Imurel 50 mg et 25 mg ne sont pas sécables et, par conséquent ne doivent pas être cassés en deux.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936414907 (2004, RCP rév 13.05.15) cp 50 mg.
3400936414327 (2004, RCP rév 24.08.17) cp 25 mg.

Prix : 25,18 € (100 comprimés à 50 mg).
9,22 € (50 comprimés à 25 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

IMUREL ® solution injectable
azathioprine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable (IV) à 50 mg : Flacon de poudre, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Azathioprine (DCI) .... 50 mg
Excipient : hydroxyde de sodium.
Teneur en sodium : 4,5 mg (0,2 mEq)/flacon.

DC INDICATIONS

- Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.
- Maladies dysimmunitaires :
  - Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. Imurel est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie orale.
  - Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie orale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, l'azathioprine doit être administrée par voie IV uniquement. Toutefois, dès que la voie orale est à nouveau tolérée, l'administration par voie orale doit être réutilisée.

Il doit être administré de préférence par perfusion intraveineuse. Lorsque cela est possible, l'administration sur cathéter central sera préférée aux voies d'abord périphériques.

La solution reconstituée doit être diluée dans les solutés de perfusion recommandés ci-après. Si la dilution n'est pas possible, la solution reconstituée doit être injectée lentement, en une minute au minimum, et suivie immédiatement d'au moins 50 ml de l'une des solutions à perfusion recommandées.

La posologie et la durée du traitement sont variables suivant les indications.

Transplantations d'organes - Adultes :

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/jour) et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.

Maladies dysimmunitaires - Adultes :

- *Maladies dysimmunitaires en dehors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* : la posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/jour) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique. La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec la persistance de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
- *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin* : la dose recommandée est de 2 à 2,5 mg/kg/jour. Le délai de l'apparition de la réponse clinique est en moyenne de 2 à 3 mois mais peut aller jusqu'à 6 mois.

Population pédiatrique :

Les posologies sont similaires aux posologies chez l'adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Modalités de reconstitution et de dilution :

Le contenu de chaque flacon doit être reconstitué par addition de 5 à 15 ml d'eau pour préparations injectables. La solution reconstituée est stable, au plus pendant 5 jours, quand elle est conservée entre 5 °C et 25 °C.

Le contenu du flacon, dilué dans 5 ml d'eau pour préparations injectables, est ajouté à un volume de 20 à 200 ml de l'une des solutions pour perfusion suivantes :

- chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion intraveineuse. La solution reconstituée est stable 24 heures au plus à température ambiante (15 °C à 25 °C) ;
- glucosé à 5 % pour perfusion intraveineuse. La solution reconstituée est stable 24 heures au plus à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Si un trouble ou une cristallisation apparaît dans la solution reconstituée ou diluée, la préparation ne doit pas être utilisée.

La préparation ne contenant aucun conservateur antimicrobien, la reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans de strictes conditions d'asepsie, de préférence juste avant l'administration ; toute solution partiellement utilisée ne doit pas être réemployée.

L'addition d'Imurel à d'autres solutions pour perfusion ou mélange intraveineux que ceux cités ci-dessus est déconseillée.

Modalité d'administration :

Imurel, une fois reconstitué selon les recommandations précédentes, est une solution très irritante de pH 10-12. Quand la solution reconstituée est diluée dans les solutés de perfusion selon les recommandations ci-dessus, le pH de la solution résultante doit se situer entre 8 et 9,5 (le pH est d'autant plus bas que la dilution est plus importante).

Si la dilution n'est pas possible, la solution reconstituée doit être injectée par voie intraveineuse lente, en une minute au minimum. L'injection sera immédiatement suivie d'une injection d'au moins 50 ml de l'une des solutions pour perfusion recommandées.

Prendre soin d'éviter toute injection périveineuse susceptible de provoquer des dommages tissulaires. En cas d'extravasation, la perfusion sera interrompue immédiatement et, si nécessaire, replacée à distance.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament.
- En association avec :
  - vaccin contre la fièvre jaune.
  - allopurinol.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance du traitement :

Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.

En raison du potentiel hématotoxique d'Imurel, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois. Les patients traités par Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué, ou de toutes autres manifestations de myélosuppression.

Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères. Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant (cf Effets indésirables).

Les patients sous immunosuppresseur sont exposés à un risque accru de syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, sarcomes (notamment sarcome de Kaposi) et cancers du col de l'utérus (cf Effets indésirables). Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression, plutôt qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur spécifique.

La réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression peut être associé(e) à une régression totale ou partielle des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine-méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine. Ce problème peut être exacerbé par la coadministration de médicaments inhibant la thiopurine-méthyltransférase, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine (cf Interactions).

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients hommes et femmes traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies. Des anomalies chromosomiques, disparaissant au long cours, ont été observées sur des lymphocytes d'enfants de patients hommes et femmes traités par l'azathioprine.

Dans de très rares cas, une anomalie physique a été observée chez les descendants de patients traités.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

En raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être envisagées si l'un des partenaires est traité par l'azathioprine.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par Imurel les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (cf Interactions).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est « sans sodium ».

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Les posologies les plus faibles sont préconisées chez les patients insuffisants rénaux et elles seront adaptées à l'hémogramme.

Le métabolisme d'Imurel peut être diminué chez les patients insuffisants hépatiques. La posologie sera alors réduite à la plus faible préconisée chez l'adulte. Hémogrammes et bilans biologiques hépatiques seront réalisés régulièrement.

La posologie devra être diminuée si une toxicité hépatique ou hématologique apparaît.

Syndrome de Lesch-Nyhan :

L'administration d'azathioprine est déconseillée chez les patients déficients en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant, par exemple la warfarine, est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.
- Autres thérapeutiques myélotoxiques : risque de potentialisation de l'hématotoxicité.

Déconseillées :

- Phénytoïne, fosphénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

A prendre en compte :

- Ciclosporine (décrit pour la doxorubicine, l'étoposide) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Spécifiques à l'azathioprine :

Contre-indiquées :

- Allopurinol : insuffisance médullaire réversible, mais éventuellement grave.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulant oral : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'azathioprine et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Aminosalicylates et dérivés (mésalazine, olsalazine, ou sulfasalazine) : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition de l'enzyme thiopurine-méthyltransférase).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

La fertilité chez les patients hommes et femmes traités par l'azathioprine ne semble pas être modifiée.

GROSSESSE :

L'azathioprine est tératogène chez l'animal.

L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

Une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportées chez des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par l'azathioprine tout au long de leur grossesse. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est souhaitable. Une numération formule sanguine sera réalisée chez le nouveau-né.

Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de coadministration avec les corticostéroïdes.

ALLAITEMENT :

Les métabolites actifs de l'azathioprine passent en faible quantité dans le lait des femmes traitées mais ne sont pas détectables chez les nouveau-nés allaités. Dans un groupe restreint de nourrissons allaités, aucun effet indésirable n'a été observé. Cependant des effets hématologiques (leucopénie) ou immunosuppresseurs (sensibilité aux infections) ne peuvent être exclus.

En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques potentiels de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, en prenant en compte la posologie d'azathioprine, les traitements immunosuppresseurs associés et l'état de santé du nouveau-né (faible poids de naissance, prématurité, présence d'une cytopénie néonatale...).

Si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuconeutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et gastro-intestinale. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante :

Très fréquent (> 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations :

- Très fréquent : infections virales, mycosiques et bactériennes chez les patients transplantés traités par l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs.
- Peu fréquent : infections virales, mycosiques et bactériennes chez les autres patients non transplantés, potentiellement sévères, parfois fatales.
- Des infections opportunistes ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

- Rare : tumeurs incluant lymphome malin non hodgkinien, cancer cutané (mélanomes ou autres), les sarcomes (sarcome de Kaposi ou autres), le cancer *in situ* du col de l'utérus, ainsi que les leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (certains cas sont en rapport avec des anomalies chromosomiques) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : leucopénie, myélosuppression.
- Fréquent : thrombopénie.
- Peu fréquent : anémie, macrocytose.
- Rare : agranulocytose, pancytopénie, anémie aplastique, mégaloblastose, aplasie médullaire.

L'azathioprine peut être responsable d'atteinte médullaire dose-dépendante, généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Ces effets peuvent être rapportés plus particulièrement chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, c'est-à-dire en cas de déficit génétique en thiopurine-méthyltransférase, ou à une insuffisance rénale ou hépatique, ou en l'absence de réduction de la posologie d'azathioprine en cas de traitement associé à l'allopurinol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : manifestations d'hypersensibilité.
  Elles se traduisent habituellement par une hyperthermie associée le plus souvent à une hypotension, vertiges, nausées, vomissements, frissons, éruption cutanée, vascularites, myalgies, arthralgies, pancréatite, altérations de la fonction rénale et de la fonction hépatique, voire pneumopathie régressant généralement à l'arrêt du traitement.
  Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

Affections gastro-intestinales :

- Peu fréquent : pancréatite (particulièrement les transplantés rénaux et les patients atteints de maladies digestives inflammatoires).
- Très rare : vomissements, complications sévères à type de colite, diverticulose et perforations intestinales chez des patients transplantés traités par immunosuppresseurs (néanmoins, l'étiologie n'est pas clairement établie ; des doses élevées de corticostéroïdes pourraient être mises en cause), diarrhées sévères lors de traitement pour maladie inflammatoire intestinale.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : cholestase et altération de la fonction hépatique (habituellement réversibles à l'arrêt du traitement), hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique, ictère.
- Rare : atteintes hépatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine, se manifestant soit par une atteinte cholestatique biologique, soit par un tableau clinique d'hypertension portale (maladies hépatiques veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative).

Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut améliorer de façon temporaire ou définitive les symptômes et l'histologie du foie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : alopécie chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, généralement de résolution spontanée.
- Très rare : syndrome de Sweet, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, (syndrome de Lyell).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Syndrome infectieux, ulcérations buccales, ecchymoses et hémorragies sont les signes principaux d'un surdosage lié à une dépression médullaire, maximale habituellement après 9 à 14 jours de traitement. Cette symptomatologie traduit plutôt un surdosage chronique qu'un surdosage aigu.

Un seul cas a été publié à la suite de l'absorption accidentelle d'une dose unique de 7,5 g d'azathioprine. Ce surdosage massif s'est traduit par une symptomatologie discrète et rapidement réversible : nausées, vomissements, diarrhées, 6 à 8 heures après l'absorption, légère leucopénie, élévation modérée de la SGOT et de la bilirubinémie et légère altération de la fonction rénale.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique. Une surveillance, notamment hématologique, est nécessaire pour permettre la mise en place rapide d'un traitement des effets indésirables pouvant survenir. L'efficacité de la dialyse chez des patients intoxiqués n'est pas connue bien que l'azathioprine soit partiellement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres agents immunosuppresseurs (L : antinéoplasiques et immunomodulateurs).

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP). Elle se dissocie rapidement *in vivo* en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue.

Le mécanisme d'action précis de l'azathioprine n'est pas élucidé. L'azathioprine libérant la 6-MP agit ainsi comme antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'azathioprine se dissocie rapidement *in vivo* en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine, l'acide thio-inosinique étant le plus actif. Le taux de conversion varie d'une personne à l'autre. Les nucléotides ne traversent pas les membranes cellulaires et, ainsi, ne circulent pas dans les fluides corporels.

Les concentrations plasmatiques d'azathioprine et de 6-mercaptopurine ont été déterminées, après administration intraveineuse d'azathioprine. Les déterminations des concentrations plasmatiques d'azathioprine ou de 6-MP n'ont aucune valeur pronostique en ce qui concerne l'efficacité ou la toxicité de ces composés.

Des études effectuées chez la souris, avec la ^{35}S-azathioprine n'ont pas retrouvé de concentration importante du produit dans un tissu particulier. La ^{35}S-azathioprine a été retrouvée dans le cerveau de souris en petite quantité.

La demi-vie de l'azathioprine se situe en moyenne entre 6 et 28 minutes et la demi-vie de la 6-MP entre 38 et 114 minutes.

Qu'elle soit ou non administrée directement ou dérivée *in vivo* de l'azathioprine, la 6-MP est principalement éliminée sous forme de métabolite oxydé inactif de l'acide thio-urique : l'acide 6-thiourique. Cette oxydation est provoquée par la xanthine oxydase, enzyme inhibée par l'allopurinol.

Le 1-méthyl-4-nitro-5-thio-imidazole a également été détecté dans l'urine en faible quantité.

Seule une faible quantité d'azathioprine administrée est excrétée, sous forme inchangée, dans l'urine. L'élimination est urinaire sous forme, principalement, d'acide thio-urique inactif.

L'azathioprine traverse la barrière placentaire. La 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pouvoir carcinogène :

Chez l'homme, aux posologies thérapeutiques, l'azathioprine n'a pas fait la preuve d'une activité oncogène, mais la potentialité oncogène reste inconnue.

Le risque de développer un lymphome chez les patients transplantés traités par immunosuppresseurs est plus important que dans la population générale.

Le risque plus élevé, par rapport à la population générale, de développer un lymphome chez des patients immunodéprimés traités par immunosuppresseurs pour une polyarthrite rhumatoïde pourrait être lié en partie à la maladie elle-même.

L'incidence plus élevée de cancers cutanés chez des patients greffés, par rapport à la population générale, est liée à la thérapie immunosuppressive.

Pouvoir tératogène :

Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies fœtales. Le caractère tératogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.

Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

La fertilité chez les patients hommes et femmes traités par l'azathioprine ne semble pas être modifiée.

L'azathioprine est mutagène et clastogène *in vitro* et *in vivo* chez le rat et la souris. L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains *in vitro*.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Après reconstitution ou dilution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 24 h à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le contenu du flacon doit être dilué dans 5 ml d'eau pour préparations injectables et ajouté à un volume de 20 à 200 ml de l'une des solutions pour perfusion suivantes :

- chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion intraveineuse.
- glucosé à 5 % pour perfusion intraveineuse.

Si un trouble ou une cristallisation apparaît dans la solution reconstituée ou diluée, la préparation ne doit pas être utilisée.

La préparation ne contenant aucun conservateur antimicrobien, la reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans de strictes conditions d'asepsie, de préférence juste avant l'administration ; toute solution partiellement utilisée ne doit pas être réemployée.

La manipulation et la mise en solution feront l'objet de précautions particulières et l'usage de gants est indispensable. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la zone concernée à l'aide de savon et de beaucoup d'eau.

L'utilisation d'une hotte à flux laminaire vertical et de blouses à usage unique est recommandée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400956193653 (1999, RCP rév 13.05.15).

Collect. dans les indications suivantes : transplantations d'organes, formes sévères des maladies dysimmunitaires et maladies inflammatoires chroniques intestinales. Non agréé aux collectivités dans les formes modérées des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) à la date du 03/07/15 (demande à l'étude).

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

INCIVO voie orale
télaprévir

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Hépatites virales chroniques
- Infectiologie, Parasitologie / Antiviraux (sauf VIH)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

INCRELEX ®
mécasermine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 10 mg/ml (aqueuse, limpide et incolore) *:* Flacon de 4 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Mécasermine* (DCI)	40 mg

Excipients : alcool benzylique, chlorure de sodium, polysorbate 20, acide acétique glacial, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique : 9 mg/ml.

* Chaque ml contient 10 mg de mécasermine. La mécasermine est un facteur de croissance insulinomimétique de type 1 (IGF-1) dérivé de l'ADN recombinant, produit dans Escherichia coli.

DC INDICATIONS

Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart type (SDS) de la taille ⩽ – 3,0 et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e centile pour l'âge et le sexe, et
- GH en suffisance,
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère inclut des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission du signal post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Dans certains cas, le médecin peut, si nécessaire, effectuer un test de génération de l'IGF-1 pour aider au diagnostic.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par la mécasermine doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à chaque patient. La dose initiale recommandée est de 0,04 mg/kg de poids corporel de mécasermine par injection sous-cutanée biquotidienne. Si aucun effet indésirable significatif ne se produit pendant au moins une semaine, la dose peut alors être augmentée par tranches de 0,04 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour. Des doses biquotidiennes supérieures à 0,12 mg/kg n'ont pas été évaluées chez l'enfant atteint d'IGFD primaire sévère.

Si la dose recommandée n'est pas bien tolérée par le patient, un traitement à une posologie inférieure peut être envisagé. L'efficacité du traitement doit être évaluée par la vitesse de croissance. La posologie la plus faible ayant permis une augmentation significative de la croissance chez un patient est de 0,04 mg/kg deux fois par jour.

CTJ : 1,44 à 4,32 €/kg.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la mécasermine chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacodynamie). Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Il existe des données limitées concernant la pharmacocinétique de la mécasermine chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique, dans cette population spécifique de patients atteints d'IGFD primaire sévère. Il est recommandé que la dose soit adaptée pour chaque patient comme décrit dans la rubrique posologie.

Insuffisance rénale :

Il existe des données limitées concernant la pharmacocinétique de la mécasermine chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, dans cette population spécifique de patients atteints d'IGFD primaire sévère. Il est recommandé que la dose soit adaptée pour chaque patient comme décrit dans la rubrique posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Increlex doit être administré par injection sous-cutanée peu de temps avant ou après un repas ou une collation. En cas d'hypoglycémie survenant aux doses recommandées et en dépit d'une prise d'aliments adaptée, la dose devra être réduite. Si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter, quelle qu'en soit la raison, la prise de ce médicament doit être suspendue. En aucun cas la dose de mécasermine ne doit être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou de plusieurs doses.

Il convient d'alterner les sites d'injection à chaque administration.

Increlex ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Increlex doit être injecté à l'aide d'aiguilles et de seringues stériles à usage unique. La contenance des seringues doit être assez faible pour permettre une précision suffisante lors du prélèvement de la dose prescrite dans le flacon.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

La solution doit être limpide immédiatement après sa sortie du réfrigérateur. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Néoplasie active ou suspectée. Le traitement doit être interrompu si des signes de néoplasie apparaissent.
- En raison de la présence d'alcool benzylique, Increlex ne doit être administré ni aux prématurés ni aux nouveau-nés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tout déficit thyréotrope ou toute carence nutritionnelle doivent être traités avant le début du traitement par la mécasermine.

La mécasermine ne constitue pas un substitut au traitement par hormone de croissance (GH).

La mécasermine ne doit pas être utilisée pour favoriser la croissance des patients dont les épiphyses sont soudées.

La mécasermine doit être administrée peu de temps avant ou après un repas ou une collation, car elle peut avoir des effets hypoglycémiants identiques à ceux de l'insuline. Les jeunes enfants, les enfants ayant des antécédents d'hypoglycémie et ceux n'ayant pas une alimentation régulière doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les patients doivent éviter les activités à haut risque dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par la mécasermine, et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée ait pu être définie. Si un patient atteint d'hypoglycémie sévère est inconscient ou incapable d'ingérer normalement des aliments pour toute autre raison, une injection de glucagon pourra être nécessaire. Les sujets présentant des antécédents d'hypoglycémie sévère doivent conserver du glucagon à disposition. Lors de la prescription initiale, les médecins doivent apprendre aux parents à reconnaître les signes et symptômes de l'hypoglycémie, et à la traiter, y compris par injection de glucagon.

Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres médicaments hypoglycémiants chez les sujets diabétiques traités par ce médicament.

Il est recommandé de pratiquer une échographie cardiaque chez tous les patients avant de commencer le traitement par la mécasermine.

Une échocardiographie devra également être réalisée lors de l'arrêt du traitement. Des échocardiographies devront être effectuées régulièrement pour surveiller l'état du patient si une échographie fait apparaître des résultats anormaux ou si des symptômes cardiovasculaires sont observés.

Des cas d'hypertrophie des tissus lymphoïdes (amygdales, par ex.) associée à des complications de type ronflements, apnée du sommeil et épanchement chronique de l'oreille moyenne ont été signalés lors de l'utilisation de ce médicament. Les patients doivent être examinés régulièrement et lors de l'apparition de symptômes cliniques afin d'écarter les complications de ce type ou d'entreprendre le traitement requis.

Des cas d'hypertension intracrânienne (HI) avec œdème papillaire, troubles de la vision, céphalées, nausées et/ou vomissements ont été signalés chez des patients traités par la mécasermine, comme lors des traitements par GH. Les signes et symptômes associés à l'HI ont régressé après arrêt du traitement. Il est recommandé de réaliser un examen du fond d'œil en début de traitement par la mécasermine, puis régulièrement pendant le traitement et en cas d'apparition de symptômes cliniques.

Une épiphysiolyse fémorale supérieure (*pouvant conduire à une nécrose avasculaire*) et l'aggravation d'une scoliose peuvent se produire lors d'une croissance rapide. Ces affections, ainsi que les autres symptômes et signes connus pour être associés au traitement par l'hormone de croissance en général, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par la mécasermine. Tout patient commençant à boiter ou se plaignant de douleurs à la hanche ou au genou doit être examiné.

Après la mise sur le marché, des cas de réactions d'hypersensibilité, d'urticaire, de prurit et d'érythème ont été rapportés chez des patients traités par Increlex. Il s'agissait de réactions systémiques et/ou locales au site d'injection. Quelques cas de réactions de type anaphylactique ont nécessité une hospitalisation. Les patients et leurs parents doivent être informés de la possibilité de telles réactions et de la nécessité, en cas de réactions allergiques systémiques, d'interrompre le traitement et de consulter rapidement un médecin.

Si, après une année de traitement, le patient n'est pas répondeur, le traitement devra être réévalué.

Chez les sujets présentant des réactions allergiques à l'IGF-1 injecté, des concentrations sanguines en IGF-1 anormalement élevées après injection ou une absence de réponse (croissance), il est possible qu'une réponse anticorps contre l'IGF-1 injecté ait été générée. Dans ce cas, les instructions pour le dosage des anticorps devront être suivies.

Excipients :

Increlex contient 9 mg/ml d'alcool benzylique, utilisé comme conservateur.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants de 3 ans ou moins.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est considéré « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres médicaments hypoglycémiants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Avant le traitement par la mécasermine, la réalisation d'un test de grossesse chez toutes les femmes en âge de procréer est recommandée pour s'assurer que la patiente n'est pas enceinte. Il est également recommandé que toutes les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la mécasermine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

L'allaitement sous Increlex n'est pas recommandé, car il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la substance active dans le lait maternel.

FÉCONDITÉ :

La mécasermine a été testée dans une étude de tératogénicité chez le rat, sans effets sur le fœtus jusqu'à 16 mg/kg (20 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme en fonction de la surface corporelle) et dans une étude de tératogénicité chez le lapin, sans effets sur le fœtus à la dose de 0,5 mg/kg (2 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme en fonction de la surface corporelle). La mécasermine n'a pas d'effets sur la fertilité chez le rat recevant des doses intraveineuses de 0,25, 1 et 4 mg/jour (jusqu'à 4 fois l'exposition clinique à une dose maximale recommandée chez l'Homme basée sur l'aire sous la courbe [AUC]).

Les effets de la mécasermine sur l'enfant à naître n'ont pas été étudiés. Par conséquent, les informations médicales sont insuffisantes pour déterminer s'il existe des risques significatifs pour le fœtus. Il n'existe pas d'études avec la mécasermine chez les mères allaitantes. Increlex ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent. Un test de grossesse négatif et une contraception efficace sont nécessaires chez toutes les femmes préménopausées recevant Increlex.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Increlex peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, en cas d'épisode hypoglycémique. L'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les informations sur les effets indésirables proviennent d'études cliniques portant sur 413 patients au total atteints d'IGFD primaire sévère. Des données ont également été recueillies après la commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques étaient les céphalées (44 %), l'hypoglycémie (28 %), les vomissements (26 %), l'hypertrophie du site d'injection (17 %), et les otites moyennes (17 %).

Une hypertension intracrânienne/augmentation de la pression intracrânienne est survenue chez 4 (0,96 %) des patients des essais cliniques et est survenue chez les sujets âgés de 7 à 9 ans naïfs au traitement.

Au cours des essais cliniques réalisés dans d'autres indications et totalisant environ 300 patients, des cas d'hypersensibilité locale et/ou systémique ont été rapportés chez 8 % des patients. Des cas d'hypersensibilité systémique dont certains révélateurs d'anaphylaxie ont également été notifiés après la commercialisation. Des cas de réactions allergiques locales ont également été rapportés après la commercialisation.

Certains patients peuvent développer des anticorps à l'encontre de la mécasermine. Le développement d'anticorps n'a pas entraîné de ralentissement de la croissance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 et < 1/10) et peu fréquents (⩾ 1/1000 et < 1/100) survenus lors des essais cliniques. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les autres effets indésirables ont été identifiés lors de l'utilisation d'Increlex après l'obtention de son autorisation de mise sur marché. Ces réactions ont été notifiées spontanément à partir d'une population dont la taille n'est pas connue de façon certaine, il n'est donc pas possible d'estimer leur fréquence (fréquence indéterminée).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Évènements observés au cours des essais cliniques	Évènements observés après la commercialisation
Affections hématologiques et du système lymphatique	
– Fréquent : hypertrophie du thymus	
Affections du système immunitaire	
	– Indéterminée : hypersensibilité systémique (anaphylaxie, urticaire généralisée, angiœdème, dyspnée), réaction allergique locale au site d'injection (prurit, urticaire)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
– Très fréquent : hypoglycémie – Fréquent : convulsion hypoglycémique, hyperglycémie	
Affections psychiatriques	
– Peu fréquent : dépression, nervosité	
Affections du système nerveux	
– Très fréquent : céphalées – Fréquent : convulsions, sensations vertigineuses, tremblement – Peu fréquent : hypertension intracrânienne bénigne	
Affections oculaires	
– Fréquent : œdème papillaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
– Très fréquent : otite moyenne – Fréquent : hypoacousie, douleur auriculaire, effusion de l'oreille moyenne	
Affections cardiaques	
– Fréquent : souffle cardiaque, tachycardie – Peu fréquent : cardiomégalie, hypertrophie ventriculaire, insuffisance mitrale, insuffisance tricuspidienne	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
– Fréquent : apnée du sommeil, hypertrophie des végétations adénoïdes, hypertrophie amygdalienne, ronflement	
Affections gastro-intestinales	
– Très fréquent : vomissement, douleur dans le haut de l'abdomen – Fréquent : douleur abdominale	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
– Fréquent : hypertrophie cutanée, texture capillaire anormale	– Indéterminée : alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
– Très fréquent : arthralgie, douleur des extrémités – Fréquent : scoliose, myalgie	
Tumeurs bénignes, malignes, non spécifiées (incluant les kystes et les polypes)	
– Fréquent : naevus mélanocytaire	
Affections des organes de reproduction et des seins	
– Fréquent : gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
– Très fréquent : hypertrophie au site d'injection, hématome au site d'injection – Fréquent : douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, induration au site d'injection, hémorragie au site d'injection, irritation au site d'injection – Peu fréquent : rash au site d'injection, gonflement au site d'injection, lipohypertrophie	
Investigations	
– Peu fréquent : prise de poids	
Actes médicaux et chirurgicaux	
– Fréquent : pose d'aérateur transtympanique	

Description des effets indésirables ciblés :

Hypersensibilité systémique/locale :

- Essai clinique : Au cours des essais cliniques réalisés dans d'autres indications (totalisant environ 300 patients), des cas d'hypersensibilité locale et/ou systémique ont été rapportés chez 8 % des patients. Tous ces cas étaient de gravité légère à modérée et aucun n'était grave.
- Après commercialisation : L'hypersensibilité systémique incluait des symptômes tels qu'une anaphylaxie, une urticaire généralisée, un angiœdème et une dyspnée. Les symptômes révélateurs d'une réaction anaphylactique incluaient urticaire, angiœdème et dyspnée. Certains patients ont nécessité une hospitalisation. Dans les cas où le médicament a été réadministré, les symptômes ne sont pas réapparus chez tous les patients. Des réactions allergiques locales au site d'injection ont aussi été rapportées. Il s'agissait généralement de prurit et d'urticaire.

Hypoglycémie :

Parmi les 115 patients (28 %) qui ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie, 6 ont présenté des convulsions hypoglycémiques à une ou plusieurs occasions. Les hypoglycémies symptomatiques étaient généralement évitées lorsqu'un repas ou une collation était consommé, soit peu avant ou peu après l'administration d'Increlex.

Hypertrophie au site d'injection :

Cette réaction s'est produite chez 71 patients (17 %) des essais cliniques et était généralement associée à une alternance insuffisante des sites d'injection. Lorsque le site d'injection était changé régulièrement, ce phénomène disparaissait.

Hypertrophie des amygdales :

Cela a été rapporté chez 38 patients (9 %), en particulier pendant la 1[re] ou la 2[e] année de traitement avec une croissance des amygdales moindre les années suivantes.

Ronflements :

Ils surviennent généralement au cours de la première année de traitement et ont été rapportés chez 30 patients (7 %).

Hypertension intracrânienne/augmentation de la pression intracrânienne :

Cela est survenu chez 4 patients (0,96 %). Chez deux patients, Increlex a été arrêté et n'a pas été réintroduit ; chez deux patients l'évènement n'a pas récidivé après la reprise d'Increlex à une dose réduite. Les 4 sujets se sont rétablis sans séquelles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage aigu peut provoquer une hypoglycémie. Le surdosage à long terme peut engendrer des signes et symptômes d'acromégalie ou de gigantisme.

Le traitement du surdosage aigu de la mécasermine doit s'attacher à corriger les effets hypoglycémiants, par ingestion d'aliments ou par administration de glucose par voie orale et en cas de perte de connaissance, si nécessaire, par administration de glucose par voie intraveineuse ou de glucagon par voie parentérale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues, somatropine et agonistes (code ATC : H01AC03).

Mécanisme d'action :

La mécasermine est une somatomédine C ou *insulin-like growth factor-1* humain (rhIGF-1) produit par la technique de l'ADN recombinant. L'IGF-1 est constitué d'une chaîne de 70 acides aminés, avec trois liaisons disulfure intramoléculaires et un poids moléculaire de 7649 Da. La séquence des acides aminés de ce produit est identique à celle de l'IGF-1 humain endogène. La protéine rhIGF-1 est synthétisée par la bactérie Escherichia coli préalablement modifiée par introduction du gène codant pour l'IGF-1 humaine.

Effets pharmacodynamiques :

L'IGF-1 est le principal médiateur hormonal de la croissance staturale. Dans des circonstances normales, l'hormone de croissance (GH) se fixe normalement sur son récepteur, au niveau du foie et des autres tissus, et stimule la synthèse/sécrétion de l'IGF-1. Dans les tissus cibles, le récepteur de type 1 de l'IGF-1, similaire au récepteur de l'insuline, est activé par l'IGF-1, ce qui déclenche la transmission de signaux intracellulaires stimulant de multiples processus à l'origine de la croissance staturale. Les effets métaboliques de l'IGF-1 consistent entre autres choses à stimuler l'absorption du glucose, des acides gras et des acides aminés permettant au métabolisme de soutenir la croissance tissulaire.

Les effets suivants de l'IGF-1 humain endogène ont pu être démontrés :

Croissance tissulaire :

La croissance du squelette se produit au niveau des plaques épiphysaires, aux extrémités des os en cours de croissance. La croissance et le métabolisme des cellules de la plaque épiphysaire sont stimulés directement par la GH et l'IGF-1.

Croissance organique : le traitement par rhIGF-1 de rats présentant un déficit en IGF-1 aboutit à une croissance du corps dans son ensemble et des organes.

Croissance cellulaire : les récepteurs de l'IGF-1 sont présents dans la plupart des types de cellules et de tissus. L'IGF-1 est doté d'une action mitogène ayant pour effet de multiplier les cellules de l'organisme.

Métabolisme des glucides :

L'IGF-1 inhibe la production de glucose hépatique, stimule l'utilisation périphérique du glucose et peut abaisser la glycémie et provoquer une hypoglycémie.

L'IGF-1 a des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline.

Métabolisme osseux/minéral :

L'IGF-1 circulant joue un rôle important dans le processus d'acquisition et d'entretien de la masse osseuse. L'IGF-1 accroît la densité osseuse.

Efficacité et sécurité clinique :

Cinq essais cliniques (4 ouverts et 1 en double aveugle, contrôlé par placebo) ont été menés avec Increlex. Des doses sous-cutanées de mécasermine, généralement comprises entre 60 et 120 µg/kg en prises biquotidiennes (2 x/j), ont été administrées à 92 enfants atteints d'IGFD primaire sévère. Les critères de recrutement des patients dans les études étaient une taille extrêmement réduite, une croissance lente, un faible taux d'IGF-1 sérique et une sécrétion de GH normale. Quatre-vingt-trois patients (83) parmi les 92 n'avaient jamais reçu d'Increlex avant le début de l'étude et 81 patients avaient reçu Increlex pendant au moins un an. Les caractéristiques initiales des 81 patients évalués lors des analyses d'efficacité primaire et secondaire pour l'ensemble des essais étaient les suivantes (moyenne ± écart type) : âge chronologique (années) : 6,8 ± 3,8 ; tranche d'âge (années) : 1,7 à 17,5 ; taille (cm) : 84,1 ± 15,8 ; score en écart type (SDS) de la taille : -6,9 ± 1,8 ; vitesse de croissance (cm/an) : 2,6 ± 1,7 ; SDS de la vitesse de croissance : -3,4 ± 1,6 ; IGF-1 (ng/ml) : 24,5 ± 27,9 ; SDS de l'IGF-1 : -4,2 ± 2,0 ; âge osseux (années) : 3,8 ± 2,8. Parmi eux, 72 (89 %) présentaient un phénotype semblable à celui du syndrome de Laron ; 7 (9 %) présentaient une délétion du gène de la GH, 1 (1 %) présentait des anticorps neutralisants dirigés contre la GH et 1 (1 %) avait un déficit génétique isolé en GH. Quarante-six (57 %) des patients étaient de sexe masculin ; 66 (81 %) étaient d'origine caucasienne. Soixante-quatorze (91 %) des patients étaient prépubères en début d'étude.

Les résultats annuels en terme de vitesse de croissance, SDS de la vitesse de croissance et SDS de la taille jusqu'à 8 ans sont présentés dans le tableau 2. Des données concernant la vitesse de croissance avant le traitement étaient disponibles pour 75 patients. Les vitesses de croissance sur une année de traitement donnée ont été comparées, à l'aide de tests t pour échantillons appariés, aux vitesses de croissance avant le traitement chez ces mêmes patients ayant suivi le traitement au cours de cette année. La vitesse de croissance de 2 à 8 ans de traitement restait statistiquement meilleure par rapport au début des études. Pour les 21 sujets naïfs proches de leur taille adulte, la plus grande (± SDS) différence entre l'augmentation de taille observée et celle attendue pour un Laron était approximativement de 13 cm (± 8 cm) après une moyenne de 11 années de traitement.

Tableau 2 : Résultats annuels de la taille par année de traitement par Increlex :

Année 1 à année 4 :

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Vitesse de croissance (cm/an)					
n	75	75	63	62	60
Moyenne (DS)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
SDS de la vitesse de croissance					
n	75	75	62	62	58
Moyenne (DS)	− 3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	− 0,0 (1,7)	− 0,1 (1,9)	− 0,2 (1,9)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+5,2 (2,9)	+3,4 (2,4)	+3,3 (2,3)	+3,2 (2,1)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
SDS de la taille					
n	81	81	67	66	64
Moyenne (DS)	− 6,9 (1,8)	− 6,1 (1,8)	− 5,6 (1,7)	− 5,3 (1,7)	− 5,1 (1,7)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Année 5 à année 8 :

	Avant traitement	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8
Vitesse de croissance (cm/an)					
n	75	53	39	25	19
Moyenne (DS)	2,6 (1,7)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
SDS de la vitesse de croissance					
n	75	50	37	22	15
Moyenne (DS)	− 3,4 (1,6)	− 0,3 (1,7)	− 0,2 (1,6)	− 0,5 (1,7)	− 0,2 (1,6)

Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+3,2 (2,1)	+3,3 (2,0)	+3,0 (2,1)	+3,3 (2,7)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0003
SDS de la taille					
n	81	57	41	26	19
Moyenne (DS)	− 6,9 (1,8)	− 5,0 (1,7)	− 4,9 (1,6)	− 4,9 (1,7)	− 5,1 (1,7)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		< 0,0001	< 0,0001	0,0001	< 0,0001

DS = écart type ; SDS = score d'écart type.

[1] p calculé par la méthode tests t pour échantillons appariés en comparant les résultats obtenus à la taille mesurée avant le traitement.

Pour les patients disposant d'un âge osseux au moins 6 ans après le début du traitement, la progression moyenne de l'âge osseux était comparable à la progression moyenne de l'âge chronologique ; pour ces patients, il ne semble pas y avoir d'avance cliniquement significative de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique.

L'efficacité du produit est fonction de la dose. La dose de 120 µg/kg, deux fois par jour, par voie sous-cutanée (SC), était associée à une meilleure croissance.

Parmi tous les patients inclus pour l'évaluation de la sécurité (n = 92), 83 % des patients ont rapporté au moins un effet indésirable pendant le déroulement des études. Il n'y a pas eu de décès durant les études. Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à des effets indésirables.

L'hypoglycémie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, mais une attention particulière doit être donnée aux repas en fonction de l'administration.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité sous-cutanée absolue de la mécasermine chez les sujets atteints d'IGFD primaire sévère n'a pas été déterminée. Une biodisponibilité d'environ 100 % a été rapportée pour la mécasermine après administration sous-cutanée chez des sujets sains.

Diffusion :

Dans le sang, l'IGF-1 se lie avec six protéines de liaison de l'IGF (IGF-BP), environ 80 % des liaisons forment un complexe avec l'IGF-BP-3 et une sous-structure d'acide labile (ALS). Le taux d'IGF-BP-3 étant réduit chez les sujets atteints d'IGFD primaire sévère, la clairance de l'IGF-1 se trouve accrue chez ces sujets par rapport aux sujets sains. Le volume de distribution total de l'IGF-1 (moyenne ± DS) après administration sous-cutanée d'Increlex chez 12 sujets atteints d'IGFD primaire sévère a été estimé à 0,257 (± 0,073) l/kg pour une dose de mécasermine de 0,045 mg/kg, et semble croître lorsque la dose de mécasermine est augmentée. Les informations disponibles concernant la concentration de l'IGF-1 non lié après administration d'Increlex sont limitées.

Biotransformation :

L'IGF-1 est métabolisé à la fois par le foie et les reins.

Élimination :

La demi-vie de l'IGF-1 total après une injection sous-cutanée unique de 0,12 mg/kg chez trois enfants atteints d'IGFD primaire sévère a été estimée à 5,8 heures. La clairance de l'IGF-1 total est inversement proportionnelle aux taux sériques d'IGF-BP-3 et la clairance systémique de l'IGF-1 total est estimée à 0,04 l/h/kg pour 3 mg/l d'IGF-BP-3 chez 12 sujets.

Populations spéciales :

Patients âgés :

Les propriétés pharmacocinétiques d'Increlex chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été étudiées.

Enfants :

Les propriétés pharmacocinétiques d'Increlex chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

Sexe :

Chez les adolescents atteints d'IGFD primaire et chez les adultes sains, aucune différence apparente n'a été observée entre les patients de sexe masculin et féminin quant aux propriétés pharmacocinétiques d'Increlex.

Origine ethnique :

Aucune information n'est disponible.

Insuffisants rénaux :

Aucune étude n'a été menée chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques :

Aucune étude n'a été menée chez des enfants atteints d'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les effets indésirables suivants, observés chez l'animal à des niveaux d'exposition semblables à ceux de l'Homme bien que non rapportés lors des essais cliniques, pourraient avoir un impact clinique :

Toxicité sur la reproduction :

Chez le rat et le lapin, la toxicité sur la reproduction a été étudiée après administration intraveineuse mais pas après injection sous-cutanée (voie d'administration clinique normale). Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité et de la gestation mais, la voie d'administration ayant été différente, la pertinence de ces observations est incertaine. La capacité de la mécasermine à traverser le placenta n'a pas été étudiée.

Potentiel cancérogène :

La mécasermine a été administrée par voie sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley à des doses de 0, de 0,25, de 1, de 4 et de 10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 2 années. Une incidence accrue des hyperplasies médullosurrénales et des phéochromocytomes a été observée chez les rats mâles aux doses de 1 mg/kg/jour et plus (⩾ 1 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC) et chez les rats femelles à toutes les doses (⩾ 0,3 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC).

Une incidence accrue des kérato-acanthomes cutanés a été relevée chez les rats mâles aux doses de 4 et 10 mg/kg/jour (⩾ 4 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC). Une incidence accrue des carcinomes des glandes mammaires a été observée chez les rats tant mâles que femelles traités à hauteur de 10 mg/kg/jour (7 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC). Un surplus de mortalité secondaire à l'hypoglycémie provoquée par l'IGF-1 a été relevé lors des études de cancérogenèse.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après ouverture :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le médicament, peut être conservé au maximum pendant 30 jours entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Increlex est fourni sous forme de solution multidose.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Increlex fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen. Avant de prescrire, demander impérativement les documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients auprès du service d'information médicale Ipsen.

Une étude observationnelle, prévue par l'AMM d'Increlex, est en cours pour le suivi à long terme des patients. Tous les patients traités par Increlex doivent être inclus dans cette étude.

AMM EU /1/07/402/001 ; CIP 3400938146776 (RCP rév 16.06.17).

Prix : 719,82 € (1 flacon).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

INCRUSE

uméclidinium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *pour inhalation à 55 µg en récipient unidose* (dans un inhalateur gris (Ellipta) avec un couvercle vert clair et un compteur de doses) : Boîte de 1 inhalateur (30 doses, sous plaquettes thermoformées).

COMPOSITION — p dose

Uméclidinium bromure .... 65 µg
(soit en uméclidinium : 55 µg/dose)

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 12,5 mg/dose.

Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 55 µg d'uméclidinium (équivalant à 65 µg de bromure d'uméclidinium). Celle-ci correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 62,5 µg d'uméclidinium, équivalant à 74,2 µg de bromure d'uméclidinium.

DC INDICATIONS

Incruse est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

La dose recommandée est de 1 inhalation de bromure d'uméclidinium une fois par jour.

Incruse doit être administré une fois par jour, tous les jours à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation. La dose maximale est de 1 inhalation de bromure d'uméclidinium une fois par jour.

CTJ : 1,05 €.

Populations spécifiques :

- Patients âgés : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Incruse n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Incruse dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO.

MODE D'ADMINISTRATION :

Incruse est destiné à une utilisation par inhalation exclusivement.

Instructions pour l'utilisation :

Les instructions étape par étape de l'inhalateur 30 doses sont décrites ci-dessous.

L'inhalateur Ellipta contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi.

L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit être ni avalé ni inhalé.

Le patient devra être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette pour en sortir l'inhalateur que lorsqu'il est prêt à débuter son traitement.

Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position « fermé ». La date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. Cette date est déterminée à compter de 6 semaines après l'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée dès sa première ouverture.

Si le couvercle du dispositif est ouvert puis refermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation.

Le surdosage accidentel, ou la prise d'une dose double, en une seule inhalation n'est pas possible avec ce médicament.

a) Préparer une dose :
  Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. L'inhalateur ne doit pas être secoué.
  Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche une dose en moins pour le confirmer.
  Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien.
b) Comment prendre le médicament :
  Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur.
  Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. La grille d'aération ne doit pas être bloquée avec les doigts.
  - Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes).
  - Retirer l'inhalateur de la bouche.
  - Expirer lentement et doucement.
  Il est possible de ne pas ressentir ni le produit ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement.
c) Fermer l'inhalateur :
  L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un chiffon sec avant de fermer le couvercle.
  Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout buccal.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Asthme :

Le bromure d'uméclidinium ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients.

Bronchospasme paradoxal :

L'administration du bromure d'uméclidinium peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement interrompu, et remplacé par un autre traitement si nécessaire.

Aggravation de la maladie :

Le bromure d'uméclidinium est destiné au traitement continu de la BPCO. Il n'est pas destiné à être utilisé en traitement dit « de secours » pour traiter des symptômes aigus survenant au cours d'épisodes aigus de bronchospasme. Dans ce cas, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par le bromure d'uméclidinium, l'état clinique du patient et son traitement de la BPCO devront être réévalués.

Effets cardiovasculaires :

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés avec les antagonistes des récepteurs muscariniques, dont fait partie le bromure d'uméclidinium. De plus, les patients présentant une pathologie cardiovasculaire non contrôlée et cliniquement pertinente ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, le bromure d'uméclidinium doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, en particulier en cas d'arythmies cardiaques.

Activité antimuscarinique :

Du fait de son activité antimuscarinique, le bromure d'uméclidinium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (déficit rare en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il est peu probable que des interactions cliniquement significatives surviennent avec le bromure d'uméclidinium aux doses cliniques, du fait des faibles concentrations plasmatiques obtenues après administration par voie inhalée.

- Autres antimuscariniques : l'administration concomitante du bromure d'uméclidinium avec d'autres antagonistes muscariniques de longue durée d'action, ou des médicaments contenant cette substance active, n'a pas été étudiée. Elle n'est pas recommandée, en raison de la potentialisation du risque de survenue des effets indésirables des antagonistes des récepteurs muscariniques inhalés.
- Interactions métaboliques ou avec les transporteurs : le bromure d'uméclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique du bromure d'uméclidinium à l'état d'équilibre a été évaluée chez des volontaires sains déficients en CYP2D6 (métaboliseurs lents). Aucun effet n'a été observé sur l'ASC ou la C_{max} de l'uméclidinium administré à une dose 4 fois plus élevée que la dose thérapeutique. Une augmentation de l'ASC du bromure d'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,3 a été observée à une dose 8 fois plus élevée, sans effet sur la C_{max} du bromure d'uméclidinium. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'est attendue lorsque le bromure d'uméclidinium est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou lorsqu'il est administré à des patients génétiquement déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents).
  Le bromure d'uméclidinium est un substrat du transporteur glycoprotéine P (P-gp). L'effet du vérapamil (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré de la P-gp, sur la pharmacocinétique du bromure d'uméclidinium

dinium à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires sains. Aucun effet du vérapamil n'a été observé sur la C_{max} du bromure d'uméclidinium. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,4 a été observée après administration du vérapamil. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsque le bromure d'uméclidinium est administré de façon concomitante avec les inhibiteurs de la P-gp.

- Autres médicaments de la BPCO : bien qu'aucune étude spécifique d'interaction n'ait été conduite *in vivo*, le bromure d'uméclidinium inhalé a été utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments de la BPCO, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte et de longue durée d'action et des corticoïdes inhalés, sans que soit mis en évidence d'interaction médicamenteuse.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du bromure d'uméclidinium chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

L'administration du bromure d'uméclidinium aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du bromure d'uméclidinium dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque pour les nouveaunés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu.

La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Incruse devra tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de donnée sur les effets du bromure d'uméclidinium sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet du bromure d'uméclidinium sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le bromure d'uméclidinium n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec Incruse ont été la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le profil de tolérance du bromure d'uméclidinium a été évalué chez 1663 patients présentant une BPCO ayant reçu des doses de 55 µg ou plus pendant au maximum un an. Ce nombre inclut 576 patients ayant reçu la dose recommandée de 55 µg une fois par jour.

Les fréquences des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des incidences brutes observées dans quatre études d'efficacité et dans l'étude de tolérance à long terme (ayant inclus 1412 patients traités par du bromure d'uméclidinium).

La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, sinusite
Peu fréquent	Pharyngite
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Glaucome, vision trouble
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, rythme idioventriculaire accéléré, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles supraventriculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire, dysurie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets potentiels d'un surdosage avec le bromure d'uméclidinium sont l'apparition de signes et symptômes qui sont les effets indésirables connus des antagonistes muscariniques inhalés (tels que : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie).

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et doit être placé sous surveillance si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments des pathologies respiratoires obstructives, anticholinergiques (code ATC : R03BB07).

Mécanisme d'action :

Le bromure d'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (également appelé anticholinergique) de longue durée d'action. Ce dérivé de la quinuclidine, antagoniste du récepteur muscarinique, agit sur de multiples sous-types de récepteurs cholinergiques muscariniques. Le bromure d'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs cholinergiques muscariniques au niveau des muscles lisses bronchiques. Les données *in vitro* ont mis en évidence une réversibilité lente au niveau du récepteur muscarinique M3 humain et une durée d'action prolongée *in vivo* lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

Effets pharmacodynamiques :

Dans une étude de phase III conduite sur une durée de 6 mois (étude DB2113373), Incruse, en une prise par jour, a entraîné une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximal en 1 seconde [VEMS]) par rapport au placebo sur 24 heures. L'amélioration moyenne de 102 ml par rapport au placebo (p < 0,001 *) était mise en évidence 30 minutes après administration de la première dose. La moyenne des améliorations maximales du VEMS mesuré au cours des 6 premières heures après l'administration était de 130 ml par rapport au placebo (p < 0,001 *) à 24 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie au cours de la durée d'administration d'Incruse.

Électrophysiologie cardiaque :

L'effet de l'uméclidinium 500 µg (en récipient unidose) sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude spécifique portant sur l'intervalle QT contrôlée contre placebo et moxifloxacine chez 103 volontaires sains. Après administration de doses répétées d'uméclidinium 500 µg une fois par jour pendant 10 jours, aucun effet cliniquement significatif sur l'allongement de l'intervalle QT (après correction par la méthode de Fridericia) ou sur la fréquence cardiaque n'a été observé.

Efficacité clinique :

L'efficacité clinique d'Incruse, administré une fois par jour, a été évaluée dans deux études cliniques pivots de phase III regroupant un total de 904 patients adultes présentant une BPCO et recevant du bromure d'uméclidinium ou du placebo : une étude sur 12 semaines (AC4115408) et une étude sur 24 semaines (DB2113373).

Études pivots d'efficacité :

Effets sur la fonction pulmonaire :

Les deux études pivots de 12 et 24 semaines ont montré que la prise d'Incruse était associée à des améliorations de la fonction pulmonaire (définies par une modification du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion et choisies comme critère principal d'efficacité dans chacune des études) comparativement aux groupes de patients traités par placebo, statistiquement et cliniquement significatives à l'issue de la durée de traitement (voir tableau 1). Les effets bronchodilatateurs d'Incruse comparativement au placebo ont été mis en évidence après le premier jour de traitement dans les deux études et ont été maintenus au cours des périodes de traitement de 12 et 24 semaines.

Aucune atténuation de l'effet bronchodilatateur n'a été mise en évidence à l'issue de la durée du traitement.

Tableau 1 : VEMS résiduel (ml) à la semaine 12 et à la semaine 24 (critère d'évaluation principal)

Traitement avec Incruse 55 µg	Étude de 12 semaines Différence entre les traitements[1] (Intervalle de confiance à 95 %) valeur p	Étude de 24 semaines Différence entre les traitements[1] (Intervalle de confiance à 95 %) valeur p
Versus placebo	127 (52, 202) < 0,001	115 (76, 155) < 0,001

µg = microgrammes.

(1) Moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance à 95 %).

Dans l'étude pivot de 12 semaines, une amélioration plus importante et statistiquement significative de la moyenne ajustée du VEMS mesuré dans les 6 heures suivant la prise du traitement a été mise en évidence à 12 semaines par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (166 ml, p < 0,001). Dans l'étude pivot de 24 semaines, une amélioration plus importante de la moyenne ajustée du VEMS mesuré dans les 6 heures suivant la prise du traitement a été mise en évidence à 24 semaines par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (150 ml, p < 0,001 *).

Résultats sur les symptômes :

- Dyspnée :

  Dans l'étude de 12 semaines, il n'a pas été observé d'amélioration statistiquement significative avec Incruse comparativement au placebo sur le score focal TDI à 12 semaines (1,0 unité, p = 0,05). Dans l'étude de 24 semaines, une amélioration statistiquement significative a été mise en évidence avec Incruse, comparativement au placebo, sur le score focal TDI à 24 semaines (1,0 unité, p < 0,001).

  La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la différence minimale cliniquement importante (DMCI) de 1 unité du score focal TDI à 12 semaines était plus élevée avec Incruse (38 %) qu'avec le placebo (15 %) dans l'étude sur 12 semaines. De même, une proportion plus importante de patients a amélioré d'au moins 1 unité le score focal TDI avec Incruse (53 %) qu'avec le placebo (41 %) à la semaine 24 dans l'étude de 24 semaines.

- Qualité de vie liée à la santé :

  Incruse a également entraîné une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ; une diminution du score SGRQ total a été observée à 12 semaines comparativement au placebo (– 7,90 unités, p < 0,001) dans l'étude de 12 semaines. Comparativement au placebo, une amélioration plus importante du score SGRQ total par rapport à l'inclusion a été observée à 24 semaines pour Incruse (– 4,69 unités, p < 0,001 *) dans l'étude sur 24 semaines.

  La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la DMCI du score SGRQ (définie par une diminution de 4 unités par rapport au score initial) à 12 semaines était supérieure avec Incruse 55 µg (44 %) comparativement au placebo (26 %) dans l'étude de 12 semaines. De même, une proportion plus importante de patients a atteint au moins la DMCI pour Incruse à 24 semaines (44 %) par rapport au placebo (34 %) dans l'étude de 24 semaines.

Exacerbations de la BPCO :

Dans l'étude de 24 semaines, Incruse a diminué le risque d'exacerbation de la BPCO comparativement au placebo (analyse du délai avant la première exacerbation ; rapport de risque *[Hazard Ratio]* de 0,6, p = 0,035 *).

La probabilité de survenue d'une exacerbation chez les patients recevant Incruse était de 8,9 % à la semaine 24 comparativement à 13,7 % avec le placebo. Ces études n'ont pas été conçues spécifiquement pour évaluer l'effet des traitements sur les exacerbations de la BPCO et les patients sortaient de l'étude en cas d'exacerbation.

Utilisation de médicaments dits « de secours » :

Dans l'étude de 12 semaines, Incruse a entraîné une diminution statistiquement significative de l'utilisation de salbutamol comme médicament de secours par rapport au placebo (en moyenne, réduction de 0,7 bouffée par jour au cours des semaines 1 à 12, p = 0,025) et a été associé à un pourcentage plus élevé de jours sans médicament de secours (en moyenne 46,3 %) comparativement au placebo (en moyenne 35,2 % ; aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce critère d'évaluation). Dans l'étude de 24 semaines de traitement avec Incruse, la moyenne (écart-type) de la variation du nombre de bouffées de salbutamol pris en tant que médicament dit « de secours » sur la période de 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion était – 1,4 (0,20) pour le placebo et – 1,7 (0,16) pour Incruse (différence = – 0,3, IC 95 % [– 0,8 ; 0,2], p = 0,276). Les patients recevant Incruse avaient un pourcentage plus élevé du nombre de jours sans médicament de secours (en moyenne 31,1 %) comparativement au placebo (en moyenne 21,7 %). Aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce critère d'évaluation.

Études d'efficacité :

Dans deux études de 12 semaines contrôlées contre placebo (200109 et 200110) chez des patients adultes atteints de BPCO, l'ajout d'Incruse à l'association furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) (92/22 µg) une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du VEMS résiduel (critère de jugement principal) par rapport à l'association placebo/FF/VI à J85 (124 ml, IC 95 % [93 ; 154], p < 0,001 et 122 ml, IC 95 % [91 ; 152], p < 0,001).

Les améliorations de la fonction pulmonaire se sont accompagnées d'une diminution du recours au salbutamol pendant les semaines 1 à 12 par rapport au groupe placebo/FF/VI (– 0,4 bouffée par jour, IC 95 % [– 0,7 ; – 0,2], p < 0,001 et – 0,3 bouffée par jour, IC 95 % [– 0,5 ; – 0,1], p = 0,003). Néanmoins, les améliorations du score SGRQ à la semaine 12 n'étaient pas statistiquement significatives (200109) ni cliniquement pertinentes (200109 et 200110). La durée limitée des études et le nombre réduit d'épisodes d'exacerbation ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'effet d'Incruse sur les exacerbations de BPCO.

Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques avec l'association d'Incruse à FF/VI qui ne soient déjà connus avec chacun des principes actifs.

* Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Incruse dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration par voie inhalée du bromure d'uméclidinium à des volontaires sains, la C_{max} a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue du bromure d'uméclidinium inhalé était en moyenne de 13 % de la dose, l'absorption orale étant négligeable. Après administration réitérée de doses d'uméclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 1,5 à 1,8.

Distribution :

Après administration intraveineuse à des sujets sains, le volume moyen de distribution était de 86 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 89 %.

Biotransformation :

Des études *in vitro* ont montré que le bromure d'uméclidinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). Le bromure d'uméclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Élimination :

La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarquée administrée (ou 73 % de la radioactivité récupérée) étaient éliminés dans les fèces, environ 192 heures après l'administration. L'élimination urinaire représentait 22 % de la dose radiomarquée administrée, environ 168 heures après l'administration (soit 27 % de la radioactivité récupérée). L'excrétion de dérivés dans les fèces après administration intraveineuse reflétait une sécrétion biliaire. Après administration orale à des sujets sains de sexe masculin, la radioactivité était principalement éliminée dans les fèces (92 % de la dose radiomarquée administrée ou 99 % de la radioactivité récupérée), environ 168 heures après l'administration. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale (1 % de la radioactivité récupérée) était éliminée dans l'urine, suggérant une absorption négligeable après administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique du bromure d'uméclidinium était en moyenne de 19 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours, 3 à 4 % de la substance active étant éliminés sous forme inchangée dans l'urine à l'état d'équilibre.

Caractéristiques dans des populations particulières de sujets ou de patients :

Patients âgés :

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique du bromure d'uméclidinium était comparable chez les patients atteints de BPCO âgés de 65 ans et plus, et chez ceux âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), aucune augmentation de l'exposition systémique au bromure d'uméclidinium (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les sujets insuffisants rénaux sévères comparativement aux volontaires sains.

Insuffisance hépatique :

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe Child-Pugh B), aucune augmentation de l'exposition systémique au bromure d'uméclidinium (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les sujets insuffisants hépatiques modérés comparativement aux volontaires sains. Le bromure d'uméclidinium n'a pas été évalué chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Autres populations particulières :

Une analyse de pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du bromure d'uméclidinium en fonction de l'âge, de la race, du sexe, de l'utilisation de corticoïdes inhalés ou du poids. Une étude conduite chez des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur l'exposition systémique au bromure d'uméclidinium.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme en se fondant sur les études

conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse. Dans les études non cliniques réalisées avec le bromure d'uméclidinium, les effets ont été ceux associés typiquement à l'action pharmacologique principale des antagonistes des récepteurs muscariniques et/ou à l'irritation locale.

Toxicité sur la reproduction :

Le bromure d'uméclidinium n'était pas tératogène chez les rats ou les lapins. Une étude pré- et post-natale conduite chez le rat a mis en évidence une diminution de la prise de poids et de la consommation de nourriture des mères et une légère diminution du poids des animaux nouveau-nés avant sevrage, après administration sous-cutanée de bromure d'uméclidinium aux mères à la dose de 180 µg/kg/jour (environ 80 fois l'exposition clinique humaine à 55 µg de bromure d'uméclidinium sur la base de l'ASC).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit être resté à température ambiante pendant au moins 1 heure avant utilisation.

Conserver l'inhalateur dans la barquette scellée afin de le protéger de l'humidité et ne le retirer qu'au moment de la première utilisation.

Durée de conservation après la première ouverture de la barquette : 6 semaines.

Inscrire sur l'étiquette de l'inhalateur, dans l'espace prévu à cet effet, la date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La date doit être inscrite lors de l'ouverture de la barquette pour la première utilisation de l'inhalateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir la rubrique Posologie/Mode d'administration pour les instructions pour l'utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/14/922/002 ; CIP 3400930004647 (2014, RCP rév 04.01.17).

Prix : 30,47 €

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

INDOCID ® gélule et suppositoire

indométacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 25 mg (imprimé « 25 » ; ivoire) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Suppositoire à 100 mg : Boîte de 10, sous films thermosoudés.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Indométacine	25 mg

Excipients : lécithine (liquide concentré), silice colloïdale anhydre, lactose, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172). *Encre de marquage (Opacode S-1-277002) :* gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), eau purifiée, propylène glycol (E 1520) et hydroxyde d'ammonium (E 527). *Calibrage :* n° 3.

Excipient à effet notoire : lactose.

Suppositoire :	*p suppos*
Indométacine	100 mg

Excipients : macrogol 3350, macrogol 8000, glycérol, butylhydroxyanisole (E 320), butylhydroxytoluène (E 321), acide édétique, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : butylhydroxyanisole (E 320), butylhydroxytoluène (E 321).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au :

Traitement symptomatique au long cours de :

- rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ;
- certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

- rhumatismes abarticulaires (périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites) ;
- arthrites microcristallines ;
- radiculalgies sévères ;
- arthroses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

2 à 6 gélules à 25 mg (50 à 150 mg d'indométacine) par jour, en doses fractionnées, modulées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, ou 1 suppositoire à 100 mg par jour.

La posologie peut exceptionnellement atteindre 8 gélules à 25 mg ou 2 suppositoires à 100 mg (200 mg d'indométacine) par jour, notamment en cas d'arthrites microcristallines : 150 à 200 mg/jour d'indométacine en doses fractionnées jusqu'à disparition de la crise.

Chez le malade souffrant la nuit ou avec une raideur matinale, une dose plus élevée pouvant aller jusqu'à 100 mg d'indométacine le soir au coucher est envisageable (gélule).

Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélule :

Voie orale.

Il est conseillé de prendre les gélules d'Indocid au milieu d'un repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

Suppositoire :

Voie rectale.

Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.

Se laver les mains après manipulation du suppositoire.

Durée d'administration :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajoutée aux risques de la voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Suppositoire : Antécédents récents de rectite ou de rectorragies (contre-indication liée à la voie d'administration).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation concomitante d'Indocid avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
  L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Indocid, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'indométacine.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'indométacine qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Indocid devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes.
- L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...).
- En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue.
- Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson ; l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections.
- Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétiniennes, y compris de la macula, et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte.
- Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques ; l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement.
- En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement.
- Test à la dexaméthasone : des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients.
- L'indométacine, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- Gélule : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Suppositoire : ce médicament contient des excipients (butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène) irritants pour les muqueuses.
- Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

- Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
- Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
- Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
- L'administration simultanée d'indométacine avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).
  Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité, hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (diosmectite, gel d'hydroxydes d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydrotalcite, magaldrate, magnésium [trisilicate de]) : diminution de l'absorption digestive de l'indométacine. Prendre les topiques gastro-intestinaux et les antiacides à distance de l'indométacine (plus de 2 heures, si possible).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant les 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale in utero.
  Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité).
  Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Indocid ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de somnolence, vertiges et de troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions d'hypersensibilité :
- Respiratoires : asthme, détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire.
- Générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Réactions cutanées :
- Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.
- Ont également été rapportées : rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux.
- Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Effets rénaux :
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le système nerveux central :
- Le plus souvent : céphalées, vertiges, asthénie.
- Peu fréquemment : confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathies périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques.
- Plus rarement : paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson.

Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement.

Effets indésirables oculaires :
Rares, à type de douleurs orbitaires et périorbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens.

Autres :
- Alopécie.
- Modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux.
- Troubles de l'audition, surdité rarement.
- Flush, hypersudation, fièvre, épistaxis.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique.
- Rarement : agranulocytose et hypoplasie médullaire.
- Hépatiques : rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites ; quelques décès ont été rapportés.
- Métaboliques : hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques d'un surdosage :
- Nausées, vomissements.
- Céphalées intenses, vertiges, confusion mentale avec désorientation, asthénie, paresthésies, convulsions.

Conduite à tenir :
Gélule :
- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- charbon activé pour diminuer l'absorption de l'indométacine ;
- traitement symptomatique.

Suppositoire : bien que la forme suppositoire limite les risques de surdosage, un transfert en milieu hospitalier est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire, non stéroïdien (M : muscle et squelette).
L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des indoliques, et possède les propriétés suivantes :
- activité antalgique,
- activité anti-inflammatoire,
- activité antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
- Gélule :
  Après absorption d'une dose unique de 25 mg, 50 mg ou 75 mg d'indométacine, un pic plasmatique de respectivement 1,54, 2,65 et 4,92 µg/ml est atteint en 2 heures.
  Biodisponibilité de 100 % avec absorption de 90 % en 4 heures.
- Suppositoire :
  La biodisponibilité relative des suppositoires par rapport aux gélules est de 80 à 90 %.

Distribution :
- La demi-vie plasmatique varie de 2,6 à 11,2 heures.
- L'indométacine passe dans le liquide synovial (à l'état d'équilibre, le rapport concentration synoviale/sérique est supérieur à 1), le placenta, le lait maternel et à travers la barrière hémato-encéphalique.
  La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

Métabolisation et excrétion :
Tous les métabolites de l'indométacine sont sous forme non conjuguée.
Environ 60 % d'une dose orale sont retrouvés dans les urines (indométacine et dérivés), 33 % dans les selles.

Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
L'absorption n'est pas modifiée par l'âge.
L'excrétion rénale décroît avec l'âge.

Aliments : Ils diminuent le taux d'absorption, mais pas la biodisponibilité. Le pic plasmatique est alors moindre et retardé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Suppositoire : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Gélule : Sans précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930525692 (1965/97, RCP rév 02.08.17) gél.
3400930525753 (1973/97, RCP rév 20.09.12) suppos.
Prix : 2,64 € (30 gélules à 25 mg).
3,41 € (10 suppositoires à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 % (gélule) et à 30 % (suppositoire). Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

INDOCOLLYRE ®

indométacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,1 % :
Flacon de 5 ml.
Récipients unidoses de 0,35 ml, boîte de 20.
Modèle hospitalier (unidoses) : boîte de 50.

COMPOSITION	p flacon	p unidose
Indométacine (DCI)	5 mg	0,35 mg

Excipients (communs) : arginine, hydroxypropylbêtacyclodextrine, eau purifiée, solution diluée d'acide chlorhydrique 1M.
Excipient à effet notoire (flacon) : mercurothiolate sodique.

DC INDICATIONS

- Inhibition du myosis peropératoire.
- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.
- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours postopératoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie ophtalmique.
Adulte :
- Inhibition du myosis peropératoire :
  4 gouttes la veille de l'intervention, 4 gouttes dans les 3 heures qui précèdent l'intervention.
- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil :
  1 goutte 4 à 6 fois par jour jusqu'à complète disparition de la symptomatologie, en débutant le traitement 24 heures avant l'intervention.
- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours postopératoires :
  1 goutte, 4 fois par jour, au cours des premiers jours postopératoires.

Population pédiatrique :
Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :
Instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en tirant sur la paupière inférieure légèrement vers le bas et en regardant vers le haut.
Unidose :
Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et la jeter après usage.
Ne pas réutiliser une unidose entamée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- A partir du 6e mois de grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Allergie avérée à l'indométacine, aux substances d'activité proche telles que les autres AINS et l'aspirine.
- Antécédent de crise d'asthme lié à la prise d'aspirine ou à d'autres AINS.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec (cf Interactions) :
- les anticoagulants oraux,
- d' autres AINS, y compris les salicylés à fortes doses (à partir de 3 g/jour chez l'adulte),
- diflunisal,
- l' héparine,
- le lithium,
- le méthotrexate à fortes doses,
- la ticlopidine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Collyre en flacon : ce médicament contient un composé organomercuriel qui peut provoquer des réactions allergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement.
- En cas de risque infectieux oculaire, un traitement approprié doit être prescrit.
- Un AINS peut retarder la cicatrisation cornéenne.
- Un AINS peut provoquer une augmentation de la tendance au saignement des tissus oculaires lors d'une intervention chirurgicale, notamment chez les patients ayant une tendance connue au saignement ou qui reçoivent d'autres traitements pouvant prolonger le saignement.
- Lors du traitement par Indocollyre 0,1 %, le port des lentilles de contact est déconseillé.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, espacer de 15 minutes les instillations.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout du flacon.
- L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une réutilisation lors des administrations suivantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Pour éviter la dilution des principes actifs, un intervalle de 15 minutes sera respecté entre chaque instillation.
Si nécessaire, l'indométacine par voie oculaire peut être associée aux collyres corticoïdes.
Bien que les quantités d'indométacine passant dans la circulation systémique soient très faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les AINS administrés par voie générale.

Déconseillées :
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Autres AINS, y compris les salicylés, à partir de 3 g/jour chez l'adulte : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- Diflunisal : hémorragies digestives fatales avec augmentation des concentrations plasmatiques d'indométacine (compétition enzymatique au niveau de la glucuronoconjugaison).
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- Lithium (décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam) : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Ticlopidine : augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite, incluant le temps de saignement.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme dans les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération, même légère, de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive de l'indométacine. Prendre les antiacides à distance de l'indométacine (plus de 2 heures, si possible).
- Zidovudine : risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes), avec anémie sévère survenant 8 jours après l'introduction de l'AINS. Contrôle de la NFS et du taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Bêtabloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
- Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
- Desmopressine : potentialisation de l'activité antidiurétique.
- Dispositif intra-utérin : risque (controversé) de diminution de son efficacité.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'indométacine ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

La prescription d'indométacine est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de troubles de la vision après l'instillation.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Occasionnellement : une légère sensation de brûlure transitoire, de picotement et/ou des troubles de la vision peuvent apparaître après instillation.

Rarement :

- réactions d'hypersensibilité avec prurit et rougeur,
- possibilité de photosensibilité,
- kératite ponctuée.

Des complications cornéennes telles que des kératites ou des ulcères cornéens pouvant aller jusqu'à la perforation ont été rapportées, particulièrement chez des patients à risque traités par des corticostéroïdes administrés par voie topique oculaire et/ou chez ceux dont la cornée était déjà altérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, antalgique à usage local (S : organes sensoriels). Code ATC : S01BC01.

L'indométacine est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase ; elle appartient au groupe des indoliques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Flacon :

Après ouverture du flacon : Ne pas conserver au-delà de 15 jours.

Unidose :

Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et la jeter après usage.

Ne pas réutiliser une unidose entamée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934195389 (1996, RCP rév 13.05.16) flacon.
3400934646683 (1997, RCP rév 13.05.16) 20 unidoses.
3400956067305 (1997, RCP rév 13.05.16) 50 unidoses.

Mis sur le marché en 1997 (flacon).

Prix : 2,97 € (flacon de 5 ml).
2,86 € (20 unidoses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Boîte de 50 unidoses : Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

INEGY ®

ézétimibe, simvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (en forme de gélule, avec « 312 » sur une face ; blanc à blanc crème) *à 10 mg/20 mg :* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé (en forme de gélule, avec « 313 » sur une face ; blanc à blanc crème) *à 10 mg/40 mg :* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Ézétimibe (DCI)	10 mg
Simvastatine (DCI)	20 mg
ou	40 mg

Excipients (communs) : butylhydroxyanisole, acide citrique monohydraté, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, gallate de propyle.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (126,5 mg/cp à 10 mg/20 mg ; 262,9 mg/cp à 10 mg/40 mg).

DC INDICATIONS

Prévention des événements cardiovasculaires :

Inegy est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (cf Pharmacodynamie) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), précédemment traités ou non par une statine.

Hypercholestérolémie :

Inegy est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :

Inegy est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Inegy peut être pris pendant ou en dehors des repas. Le comprimé ne doit pas être cassé.

Hypercholestérolémie :

Pendant toute la durée du traitement par Inegy, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

La posologie d'Inegy est de 10 mg/10 mg par jour à 10 mg/80 mg par jour administrés le soir. Tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans tous les états membres. La posologie usuelle est de 10 mg/20 mg ou 10 mg/40 mg une fois par jour le soir. La posologie de 10 mg/80 mg par jour est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère, un risque élevé de complications cardiovasculaires et n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie coronaire et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie.

La posologie d'Inegy doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'Inegy (cf Pharmacodynamie : Tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours.

Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines.

Patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA :

Dans l'étude évaluant la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IMPROVE-IT) la dose initiale a été de 10 mg/40 mg par jour le soir. La dose d'Inegy 10 mg/80 mg est recommandée uniquement lorsque les bénéfices escomptés dépassent les risques potentiels.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

La posologie initiale recommandée d'Inegy chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 mg/40 mg par jour administrés le soir. La dose de 10 mg/80 mg n'est recommandée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez ces patients, Inegy peut être utilisé comme traitement adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (exemple : aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

Chez les patients traités par lomitapide en association avec Inegy, la dose d'Inegy ne doit pas dépasser 10 mg/40 mg par jour (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Administration en association avec d'autres médicaments :

L'administration d'Inegy se fera soit ⩾ 2 heures avant ou ⩾ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

En association avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil, du diltiazem ou des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, la posologie d'Inegy ne devra pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

En association avec de la niacine à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), la posologie d'Inegy ne devra pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Sujet âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste.

- Adolescents ⩾ 10 ans (garçons pubères de stade II et plus de l'échelle de Tanner ; jeunes filles pubères depuis au moins 1 an) : l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) est limitée. La dose initiale recommandée est 10 mg/10 mg une fois par jour le soir. La posologie recommandée est de 10 mg/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10 mg/40 mg par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Enfants ⩽ 10 ans : Inegy n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans, du fait d'un manque de données sur la tolérance et l'efficacité (cf Pharmacocinétique). L'expérience chez les enfants prépubères est limitée.

Patients insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6). Le traitement par Inegy n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child-Pugh > 9) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.

Patients insuffisants rénaux :

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé > 60 ml/min/1,73 m^2). Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m^2, la dose recommandée d'Inegy est de 10 mg/20 mg, une fois par jour le soir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Les posologies supérieures devront être instaurées avec précaution.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Inegy peut être administré le soir, en une seule prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, inhibiteurs de protéase du VIH [tels que nelfinavir], bocéprévir, télaprévir, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
- Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide à des doses d'Inegy supérieures à 10 mg/40 mg (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myopathie/Rhabdomyolyse :

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient également une statine en association. Cependant, des cas de rhabdomyolyse ont été très rarement rapportés avec l'ézétimibe en monothérapie, ou lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres agents connus comme étant liés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Inegy contient de la simvastatine. La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, entraîne parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire se traduit parfois par une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie. De très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est majoré par une augmentation plasmatique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose de simvastatine. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 413 patients ont été traités par la simvastatine. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont participé à des études avec un suivi moyen d'au moins 4 ans (médiane). L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,03 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,61 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

Dans une étude clinique réalisée chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, traités par 80 mg/jour de simvastatine (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 1,0 % chez les patients recevant 80 mg/jour de simvastatine par rapport à 0,02 % chez les patients recevant 20 mg/jour de simvastatine. Environ la moitié de ces atteintes musculaires ont été observées pendant la première année de traitement. L'incidence d'atteinte musculaire observée chaque année suivante a été environ de 0,1 % (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par Inegy 10 mg/80 mg, comparé à ceux traités par d'autres statines et dont l'efficacité hypocholestérolémiante sur le cholestérol LDL est similaire. Par conséquent, la dose d'Inegy 10 mg/80 mg ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à haut risque de complications cardiovasculaires et qui n'ont pas atteint les résultats espérés à des doses moins élevées et pour lesquels le bénéfice escompté dépasse le risque potentiel. Les patients sous Inegy 10 mg/80 mg, nécessitant un autre médicament avec lequel il existe une interaction, devront recevoir une dose inférieure d'Inegy ou passer à un traitement par une autre statine ayant un risque moindre d'interaction (cf ci-dessous : Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquées par des interactions médicamenteuses ; cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA ont reçu soit Inegy 10 mg/40 mg par jour (n = 9067), soit simvastatine 40 mg par jour (n = 9 077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 ans, l'incidence des myopathies a été de 0,2 % pour Inegy et de 0,1 % pour simvastatine, les myopathies étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN ou avec deux résultats consécutifs de CPK ⩾ 5 et < 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % avec Inegy et de 0,2 % avec la simvastatine, la rhabdomyolyse étant définie comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN et une atteinte rénale prouvée, ou avec des CPK ⩾ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux reprises consécutives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK sériques ⩾ 10 000 UI/L sans atteinte rénale prouvée (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu Inegy 10/20 mg 1 fois par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620 ; suivi de 4,9 années [médiane]), l'incidence d'atteinte musculaire était de 0,2 % pour Inegy et de 0,1 % pour le placebo (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique durant laquelle les patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ont été traités avec 40 mg/jour de simvastatine (suivi médian : 3,9 ans), l'incidence des myopathies était approximativement de 0,05 % chez les patients non chinois (n = 7367) comparée à 0,24 % chez les patients chinois (n = 5468). Étant donné que toute la population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, la prudence doit être de mise en prescrivant Inegy aux patients asiatiques et la dose nécessaire la plus faible devra être utilisée.

Fonction réduite des protéines de transport :

Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple avec la ciclosporine) ou survenir chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine acide et un plus grand risque de myopathie.

Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (cf Pharmacocinétique). S'il est connu, le génotype correspondant à la présence de l'allèle C devrait être considéré dans l'évaluation du bénéfice/risque du patient avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine et les doses élevées devraient être évitées chez les porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène, une fois le génotype établi, n'exclut pas la survenue d'une myopathie.

Dosage de la créatine phosphokinase :

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

- Avant le traitement :

  Tous les patients débutant un traitement par Inegy ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

  Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :
  - patients âgés (⩾ 65 ans) ;
  - population féminine ;
  - insuffisance rénale ;
  - hypothyroïdie non contrôlée ;
  - antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
  - antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate ;
  - abus d'alcool.

  Dans de telles situations, le risque du traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament contenant une statine (tel qu'Inegy) ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne devra pas être initié.

- Pendant le traitement :

  La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par Inegy, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est < 5 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

  De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine (cf Effets indésirables).

  Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction d'Inegy ou l'introduction d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

  Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients dont la posologie a été augmentée à 80 mg de simvastatine (cf Pharmacodynamie).

  Des analyses régulières des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier les atteintes musculaires infra-cliniques. Cependant, il n'est pas certain que ce type de suivi puisse prévenir les atteintes musculaires.

  Le traitement par Inegy doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante d'Inegy et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH [tels que le nelfinavir], le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone, les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que la ciclosporine, le danazol et le gemfibrozil. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (cf Contre-indications).

En raison de la présence de simvastatine dans Inegy, le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses d'Inegy (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse, peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'Inegy. Ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lomitapide avec Inegy chez les patients présentant une HFHo (cf Interactions).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante d'Inegy et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise d'Inegy doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. L'association d'Inegy avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 (fluconazole, vérapamil, diltiazem) doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et d'Inegy doit être évitée.

La simvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, ni dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (cf Interactions). Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesse, douleur ou fragilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement d'infections graves, la coadministration d'Inegy et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

L'utilisation concomitante d'Inegy à des posologies > 10 mg/20 mg par jour et de niacine à des doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour) doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés. Chacun de ces médicaments pris séparément peut entraîner des atteintes musculaires.

Lors d'une étude clinique (suivi médian : 3,9 ans) incluant des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire avec des taux de LDL-cholestérol bien contrôlés par 40 mg/jour de simvastatine avec ou sans ézétimibe 10 mg, il n'y a eu aucun bénéfice supplémentaire sur les événements cardiovasculaires consécutif à l'ajout de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour).

Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'association de la simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine (acide nicotinique) doit être soigneusement évalué par le prescripteur. Les signes et symptômes de douleurs musculaires, de sensibilité ou faiblesse musculaires devront être étroitement surveillés, particulièrement pendant les premiers mois de traitement et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

De plus, dans cette étude, l'incidence des myopathies était approximativement de 0,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg, comparée à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association Acide nicotinique à libération modifiée/Laropiprant 2000 mg/40 mg. Étant donné que la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, et que l'incidence des myopathies est plus élevée chez les patients chinois comparée aux patients non chinois, la coadministration d'Inegy avec des doses hypolipidémiantes de niacine (acide nicotinique) (⩾ 1 g/jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.

L'acipimox possède une structure proche de celle de l'acide nicotinique. Bien que l'acipimox n'ait pas été étudié, le risque de toxicité musculaire peut être similaire à celui de l'acide nicotinique.

L'utilisation concomitante d'Inegy à des posologies > 10 mg/20 mg par jour et d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem doit être évitée. Chez les patients présentant une HFHo, l'utilisation concomitante d'Inegy à des posologies > 10 mg/40 mg par jour avec du lomitapide doit être évitée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, à des doses thérapeutiques de façon concomitante avec Inegy, en particulier les fortes doses d'Inegy, ont un risque accru d'atteinte musculaire. En cas de coadministration d'Inegy et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents multipliant par 2 à 5 l'ASC), un ajustement de la posologie de la simvastatine peut être nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple le diltiazem, une dose maximale de 10 mg/20 mg d'Inegy est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite.

L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée ; cependant, **la dose d'Inegy ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir** (cf Interactions).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Inegy administré en association avec des fibrates n'ont pas été étudiées.

Il y a une augmentation du risque d'atteinte musculaire quand la simvastatine est administrée simultanément avec les fibrates (notamment le gemfibrozil). Par conséquent, l'utilisation concomitante du gemfibrozil et d'Inegy est contre-indiquée (cf Contre-indications) et l'utilisation concomitante avec les autres fibrates n'est pas recommandée (cf Interactions).

Enzymes hépatiques :

Dans les études cliniques, des élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues chez des patients recevant de l'ézétimibe et de la simvastatine (cf Effets indésirables).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA ont reçu soit Inegy 10 mg/40 mg une fois par jour (n = 9067), soit simvastatine 40 mg par jour (n = 9077).

Au cours d'un suivi médian de 6,0 ans, l'incidence des élévations consécutives des transaminases sériques (⩾ 3 x LSN) a été de 2,5 % avec Inegy et de 2,3 % avec la simvastatine (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu Inegy 10/20 mg 1 fois par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620) [suivi de 4,9 années (médiane)], l'incidence des élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % pour Inegy et 0,6 % pour le placebo (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement par Inegy, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 10 mg/80 mg par jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 10 mg/80 mg par jour, puis périodiquement ensuite (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, le traitement devra être interrompu. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles, par conséquent une augmentation des ALAT et des CK peut être le signe d'une atteinte musculaire (cf ci-dessus : Myopathie/Rhabdomyolyse).

Depuis la mise sur le marché, de rares cas d'insuffisance hépatique fatals et non fatals ont été rapportés chez des patients prenant des statines, incluant la simvastatine. Si des lésions hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou une jaunisse surviennent pendant le traitement par Inegy, arrêter rapidement le traitement. Si aucune autre cause n'est trouvée, ne pas recommencer le traitement par Inegy.

Inegy doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Insuffisance hépatique :

Chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus, Inegy n'est pas recommandé (cf Pharmacocinétique).

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et, par conséquent, ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézétimibe, coadministré avec de la simvastatine, ont été évaluées chez des adolescents (stade II ou plus de l'échelle de Tanner) et chez des adolescentes (1 an au moins après l'apparition des premières règles) dans un essai clinique contrôlé, mené chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Dans cette étude contrôlée, aucun effet n'a été décelé sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la durée du cycle menstruel des filles. Cependant, les effets de l'ézétimibe sur la croissance ou la maturité sexuelle n'ont pas été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe coadministré à des doses de plus de 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans.

L'ézétimibe n'a pas été étudié chez des patients de moins de 10 ans ou chez des filles avant l'apparition des premières règles (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'efficacité à long terme du traitement par l'ézétimibe, chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbimortalité à l'âge adulte, n'a pas été étudiée.

Fibrates :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association n'ont pas été établies (cf ci-dessus et rubriques Contre-indications, Interactions).

Anticoagulants :

Si Inegy est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant antivitamine K ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (cf Interactions).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

Interactions avec des hypolipidémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls :

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante de simvastatine et de fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique de la simvastatine avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (cf ci-dessous : Interactions pharmacocinétiques et rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les fibrates peuvent majorer l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une lithiase biliaire. Une étude préclinique réalisée chez le chien a montré que l'ézétimibe augmentait la teneur en cholestérol de la bile vésiculaire (cf Sécurité préclinique). Bien que la signification de ces résultats chez l'Homme ne soit pas établie, l'association d'Inegy et de fibrates n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :

Les recommandations de prescription en cas d'interactions sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après ; cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :

Médicaments	Recommandations de prescription
Puissants inhibiteurs du CYP3A4, tels que : - Itraconazole - Kétoconazole - Posaconazole - Voriconazole - Érythromycine - Clarithromycine - Télithromycine - Inhibiteurs de protéase du VIH (tels que nelfinavir) - Bocéprévir - Télaprévir - Néfazodone - Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indiqués avec Inegy
Autres fibrates Acide fusidique	Déconseillés avec Inegy
Niacine (acide nicotinique) (⩾ 1 g/jour)	Patients asiatiques : déconseillé avec Inegy

Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Niacine (⩾ 1 g/jour) Elbasvir Grazoprévir	Ne pas dépasser 10 mg/20 mg d'Inegy par jour
Lomitapide	Chez les patients présentant une HFHo, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg/40 mg d'Inegy
Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par Inegy

Effets d'autres médicaments sur Inegy :

Inegy :

- Niacine : dans une étude réalisée chez 15 adultes volontaires sains, l'administration simultanée d'Inegy (10 mg/20 mg par jour pendant 7 jours) et de comprimés à libération prolongée de Niaspan (1000 mg pendant 2 jours et 2000 mg pendant 5 jours, après un petit déjeuner pauvre en graisses) a provoqué une légère augmentation des aires sous la courbe moyennes de la niacine (22 %) et de l'acide nicotinurique (19 %). Dans cette même étude, l'administration simultanée de Niaspan a augmenté légèrement les aires sous la courbe moyennes de l'ézétimibe (9 %), de l'ézétimibe total (26 %), de la simvastatine (20 %) et de la simvastatine acide (35 %) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec des doses plus élevées de simvastatine.

Ézétimibe :

- Anti-acides : l'administration simultanée d'anti-acides diminue le taux d'absorption d'ézétimibe mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption d'ézétimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.
- Cholestyramine : l'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-cholestérol observée liée à l'association Inegy et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (cf Posologie/Mode d'administration).
- Ciclosporine : une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézétimibe seul.
  Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez 12 sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7e jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de − 10 % à + 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux.
  L'administration concomitante d'Inegy et de ciclosporine est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Fibrates : l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'Inegy avec le gemfibrozil est contre-indiquée et est déconseillée avec les autres fibrates (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Simvastatine :

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

L'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée ainsi qu'avec le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Contre-indications).

Si un traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) ne peut être évité, Inegy doit être interrompu pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée). L'association d'Inegy avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 (fluconazole, vérapamil ou diltiazem) doit être effectuée avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Fluconazole : de rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'association de simvastatine et de fluconazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ciclosporine : le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec Inegy ; par conséquent, l'utilisation de la ciclosporine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou de la protéine de transport OATP1B1.
- Danazol : le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec Inegy, par conséquent l'utilisation du danazol est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Gemfibrozil : le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison et/ou de la protéine de transport OATP1B1 (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.
- Acide fusidique : le risque de myopathie, y compris une rhabdomyolyse, peut être augmenté en cas de coadministration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. La coadministration de cette association peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments. Si un traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par Inegy doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Amiodarone : l'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg/jour de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose d'Inegy ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.
- Inhibiteurs calciques :
  - Vérapamil : le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de simvastatine et de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie d'Inegy ne dépassera pas 10 mg/20 mg par jour.
  - Diltiazem : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem avec la simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie d'Inegy ne dépassera pas 10 mg/20 mg par jour.
  - Amlodipine : les patients traités de façon concomitante par l'amlodipine et la simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amlodipine, la posologie d'Inegy ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour.
  - Lomitapide : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante de lomitapide avec la simvastatine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, chez les patients présentant une HFHo et traités de façon concomitante avec du lomitapide, la posologie d'Inegy ne doit pas dépasser 10 mg/40 mg par jour.
  - Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 : les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, de façon concomitante avec Inegy, en particulier les fortes doses d'Inegy, ont un risque accru d'atteinte musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1 : la simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1 pourrait conduire à des concentrations plasmatiques augmentées de simvastatine acide et à un risque accru de myopathie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) : l'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris ceux contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Jus de pamplemousse : le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par Inegy, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.
- Colchicine : des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients prenant cette association.
- Rifampicine : la rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par ex. traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'administration de rifampicine a diminué de 93 % l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de la simvastatine acide.
- Acide nicotinique : des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été observés avec la simvastatine associée avec des doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour) d'acide nicotinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets d'Inegy sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Ézétimibe :

Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4, ou la N-acétyltransférase.

- Anticoagulants : dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en association à la warfarine ou à la fluindione. Si Inegy est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Simvastatine :

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

- Anticoagulants oraux : dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20 à 40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des AVK : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés.
  Chez les patients prenant des AVK, l'INR doit être déterminé avant l'introduction d'Inegy et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative de l'IRN. Une fois la stabilité de l'IRN documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous AVK.
  Si la posologie d'Inegy est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications de l'IRN chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique :

Les interactions ont été étudiées chez les adultes uniquement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Inegy :

Inegy est contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Inegy pendant la grossesse. Les études animales sur l'utilisation de l'association ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Simvastatine :

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation ⩾ 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant la simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par la simvastatine peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. Pour cette raison, Inegy ne sera pas utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par Inegy sera interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la femme n'est pas enceinte (cf Contre-indications).

Ézétimibe :

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Inegy est contre-indiqué pendant l'allaitement. Des études réalisées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel. Aucune donnée n'existe sur la sécrétion des substances actives d'Inegy dans le lait maternel chez la femme (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Ézétimibe :

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

Simvastatine :

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tableau des effets indésirables (études cliniques) :

La sécurité d'emploi d'Inegy (équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez environ 12 000 patients dans les études cliniques.

Les événements indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon l'ordre suivant : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Inegy (n = 2404) et à une incidence plus grande que le placebo (n = 1340).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Investigations	
Fréquent	Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation des CPK
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'uricémie, augmentation de la γ-glutamyl transférase, augmentation de l'INR, présence de protéine dans les urines, diminution de poids
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Étourdissements, maux de tête
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Arthralgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, gêne musculosquelettique, douleurs cervicales, douleurs des extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue, malaise, œdème périphérique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Inegy (n = 9595) et à une incidence plus grande que les statines administrées seules (n = 8883).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Investigations	
Fréquent	Augmentation des ALAT et/ou ASAT
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubinémie, augmentation des CPK, augmentation de la γ-glutamyl transférase
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Maux de tête, paresthésies
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Météorisme abdominal, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Arthralgie, douleurs dorsales, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, douleurs des extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, douleur à la poitrine, fatigue, œdème périphérique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie

Population pédiatrique :

Dans une étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (⩾ 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 3 % (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, *versus* 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des CPK (⩾ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Cet essai n'avait pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

Patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA :

Dans l'étude IMPROVE-IT (cf Pharmacodynamie), menée chez 18 144 patients traités soit par Inegy 10 mg/40 mg (n = 9 067 ; dont 6 % a reçu une posologie augmentée à 10 mg/80 mg d'Inegy) soit par simvastatine 40 mg (n = 9 077 ; dont 27 % a reçu une posologie augmentée à 80 mg de simvastatine), les profils de sécurité ont été similaires pendant une période médiane de suivi de 6,0 ans. Les taux d'arrêt de traitement dus aux effets indésirables ont été de 10,6 % pour les patients traités par Inegy et de 10,1 % pour les patients traités par la simvastatine. L'incidence des myopathies a été de 0,2 % avec Inegy et de 0,1 % avec la simvastatine ; les myopathies étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN ou avec deux résultats consécutifs de CPK ⩾ 5 x LSN et < 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % avec Inegy et de 0,2 % avec la simvastatine, les rhabdomyolyses étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ⩾ 10 x LSN avec une atteinte rénale prouvée ou avec ⩾ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux reprises consécutives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK ⩾ 10 000 UI/L sans atteinte rénale prouvée. L'incidence d'élévations successives des transaminases (⩾ 3 x LSN) a été de 2,5 % avec Inegy et de 2,3 % avec la simvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des effets indésirables liés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 3,1 % des patients traités par Inegy *versus* 3,5 % des patients traités par simvastatine. L'incidence des hospitalisations pour une cholécystectomie a été de 1,5 % dans les deux groupes de traitement. Des cancers (définis comme toute nouvelle tumeur maligne) ont été diagnostiqués au cours de l'étude chez 9,4 % des patients traités par Inegy *versus* 9,5 % des patients traités par simvastatine.

Patients insuffisants rénaux chroniques :

Dans l'étude SHARP (*Study of Heart and Renal Protection ;* cf Pharmacodynamie), chez plus de 9000 patients traités recevant Inegy 10/20 mg 1 fois par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés.

Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par Inegy et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par Inegy et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence des élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % des patients traités par Inegy comparé à 0,6 % de ceux traités par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation significative des effets indésirables préspécifiés, tels que cancer (9,4 % pour Inegy et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite.

Valeurs biologiques :

Dans les études cliniques conduites en association, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ⩾ 3 x LSN, consécutives) étaient de 1,7 % pour les patients traités par Inegy. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des élévations cliniquement significatives des CPK (⩾ 10 x LSN) ont été observées chez 0,2 % des patients traités par Inegy.

Depuis la commercialisation :

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'Inegy ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation de chacun des composants d'Inegy.

- Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : thrombocytopénie, anémie.
- Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique, troubles de la mémoire.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles gastro-intestinaux : constipation, pancréatite, gastrite.
- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopécie, érythème multiforme, réactions d'hypersensibilité, incluant rash, urticaire, anaphylaxie, angio-œdème.
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : crampes musculaires, atteintes musculaires* (dont myosite), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), tendinopathies, parfois compliquées d'une rupture ; myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) (fréquence indéterminée)**.

* Dans une étude clinique, des cas de myopathie sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de simvastatine, par rapport aux patients traités par 20 mg/jour (1,0 % *vs* 0,02 %, respectivement) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par : une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : perte de l'appétit.
- Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypertension.
- Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : douleur.
- Troubles hépatobiliaires : hépatite/ictère, insuffisance hépatique fatale et non fatale, lithiase biliaire, cholécystite.
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonctionnement érectile.
- Troubles psychiatriques : dépression, insomnie.
- Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudo-polyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.
- Valeurs biologiques : élévation des phosphatases alcalines, anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques.
  Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont la simvastatine.
- De rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles mnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines).
- Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
  - troubles du sommeil, incluant les cauchemars ;
  - troubles sexuels ;
  - diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédent d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Inegy :

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées. L'association d'ézétimibe (1000 mg/kg) et de simvastatine (1000 mg/kg) a été bien tolérée dans les études de toxicité aiguë par voie orale chez la souris et le rat. Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez ces animaux. L'estimation de la DL50 par voie orale a été pour les deux espèces ⩾ 1000 mg/kg pour l'ézétimibe, ⩾ 1000 mg/kg pour la simvastatine.

Ézétimibe :

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour à 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des événements indésirables. Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3000 mg/kg chez le chien.

Simvastatine :

Quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association à d'autres agents hypolipidémiants.

Code ATC : C10BA02.

Inegy (ézétimibe/simvastatine) est un agent hypolipidémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène du cholestérol.

Mécanisme d'action :

Inegy :

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Inegy contient de l'ézétimibe et de la simvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. Inegy réduit le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le non HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de basse densité) et augmente le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ézétimibe :

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent avec des mécanismes distincts une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [^{14}C]-cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

Simvastatine :

Après absorption orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl-CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Efficacité et sécurité cliniques :

Des études cliniques contrôlées ont montré que, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, Inegy diminue significativement le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le non HDL-cholestérol et augmente le HDL-cholestérol.

Prévention des événements cardiovasculaires :

Inegy a démontré sa capacité à réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA.

IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial*) était une étude multicentrique, randomisée, en double-insu, menée versus comparateur actif chez 18 144 patients recrutés dans les 10 jours suivant une admission à l'hôpital pour syndrome coronarien aigu (SCA ; infarctus du myocarde aigu [IDM] ou angor instable). A l'inclusion, les patients avaient un taux de LDL-C soit ⩽ 125 mg/dL (⩽ 3,2 mmol/L) s'ils n'avaient pas de traitement hypolipidémiant, soit ⩽ 100 mg/dL (⩽ 2,6 mmol/L) s'ils prenaient un traitement hypolipidémiant. Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9067) soit simvastatine 40 mg (n = 9077) et ont été suivis pendant une période médiane de 6,0 ans.

Les patients avaient un âge moyen de 63,6 ans ; 76 % étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne et 27 % étaient diabétiques. La valeur moyenne du LDL-C au moment de l'événement qualifiant l'entrée dans l'étude était de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) pour ceux déjà sous traitement hypolipidémiant (n = 6390) et de 101 mg/dL (2,6 mmol/L) pour ceux sans traitement hypolipidémiant antérieur (n = 11 594). Avant l'hospitalisation pour le SCA qualifiant l'inclusion dans l'étude, 34 % des patients étaient sous traitement par statine. Après un an, le LDL-C moyen des patients toujours sous traitement était de 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) dans le groupe Inegy et de 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Les valeurs lipidiques ont été principalement obtenues chez les patients poursuivant le traitement de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur (défini comme infarctus du myocarde non fatal, angor instable documenté nécessitant une hospitalisation, ou intervention de revascularisation coronaire intervenant au moins 30 jours après la randomisation des groupes de traitement) et l'AVC non fatal. L'étude a démontré que le traitement par Inegy apporte un bénéfice supplémentaire en réduisant le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur et l'AVC non fatal, comparé au traitement par simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, p = 0,016). Le critère d'évaluation principal est survenu chez 2572 des 9067 patients (taux de survie à 7 ans selon Kaplan-Meier [KM] de 32,72 %) dans le groupe Inegy et chez 2742 des 9077 patients (taux de survie à 7 ans selon l'analyse KM de 34,67 %) dans le groupe simvastatine seule (voir figure 1 et tableau 1). La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque (voir tableau 1).

Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC ; cependant il y a eu une petite augmentation non-significative d'AVC hémorragique dans le groupe ézétimibe/simvastatine en comparaison avec le groupe statine seule (voir Tableau 1). Le risque d'AVC hémorragique lorsqu'ézétimibe est co-administré avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long terme.

L'effet du traitement d'ézétimibe/simvastatine était généralement cohérent sur l'ensemble des résultats recueillis dans de nombreux sous-groupes, incluant sexe, âge, origine ethnique, antécédent de diabète, taux de lipides à l'inclusion, traitement antérieur par statine, antécédent d'AVC, et hypertension.

Figure 1 : Effet d'Inegy sur le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur, ou l'AVC non fatal

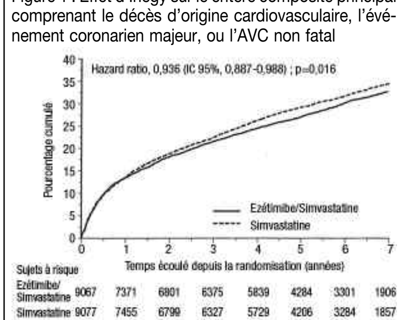

Tableau 1 : Événements cardiovasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés d'IMPROVE-IT

Résultat	INEGY 10 mg/ 40 mg[(a)] (N = 9067)	Simvastatine 40 mg[(b)] (N = 9077)	Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur *p*
	n K-M %[(c)]	n K-M %[(c)]		
Critère d'efficacité composite principal				
Décès d'origine cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non fatal	2572 32,72 %	2742 34,67 %	0,936 (0,887 ; 0,988)	0,016

Critère d'efficacité composite secondaire				
Décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation coronaire urgente après 30 jours	1322 17,52 %	1448 18,88 %	0,912 (0,847 ; 0,983)	0,016
Événement coronarien majeur, AVC non fatal, décès (toutes causes)	3089 38,65 %	3246 40,25 %	0,948 (0,903 ; 0,996)	0,035
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, toute revascularisation, AVC non fatal	2716 34,49 %	2869 36,20 %	0,945 (0,897 ; 0,996)	0,035
Composants du critère d'efficacité composite principal et critères d'efficacité sélectionnés (premières apparitions d'un événement défini pouvant survenir à tout moment)				
Décès d'origine cardiovasculaire	537 6,89 %	538 6,84 %	1,000 (0,887 ; 1,127)	0,997
Événement coronarien majeur				
- Infarctus du myocarde non fatal	945 12,77 %	1083 14,41 %	0,871 (0,798 ; 0,950)	0,002
- Angor instable nécessitant une hospitalisation	156 2,06 %	148 1,92 %	1,059 (0,846 ; 1,326)	0,618
- Revascularisation coronaire après 30 jours	1690 21,84 %	1 793 23,36 %	0,947 (0,886 ; 1,012)	0,107
AVC non fatal	245 3,49 %	305 4,24 %	0,802 (0,678 ; 0,949)	0,010
Tout infarctus du myocarde (fatal et non fatal)	977 13,13 %	1 118 14,82 %	0,872 (0,800 : 0,950)	0,002
Tout AVC (fatal et non fatal)	296 4,16 %	345 4,77 %	0,857 (0,734 ; 1,001)	0,052
- AVC non hémorragique[(d)]	242 3,48 %	305 4,23 %	0,793 (0,670 ; 0,939)	0,007
- AVC hémorragique	59 0,77 %	43 0,59 %	1,377 (0,930 ; 2,040)	0,110
Décès toutes causes	1215 15,36 %	1231 15,28 %	0,989 (0,914 ; 1,070)	0,782

a) 6 % ont reçu une augmentation de la dose à 10 mg/80 mg d'ézétimibe/simvastatine.

b) 27 % ont reçu une augmentation de la dose à 80 mg de simvastatine.

c) Taux de survie à 7 ans de Kaplan-Meier.

d) Inclut un AVC ischémique ou un AVC de type indéterminé.

Hypercholestérolémie primaire :

Dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 8 semaines, 240 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par la simvastatine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-C du NCEP (*National Cholesterol Education Program* - soit 2,6 à 4,1 mmol/l [1,0 à 1,6 g/l] selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la simvastatine en cours. Chez les patients traités par simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~ 80 %) :

- l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés traités par ézétimibe contre 21,5 % des patients sous placebo ;
- en association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol était également significative entre l'ézétimibe et le placebo (27 % et 3 %, respectivement) ;
- de plus, en association avec la simvastatine, l'ézétimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo B et les triglycérides par rapport au placebo.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, 214 patients diabétiques de type 2, traités par des thiazolidinediones (rosiglitazone ou pioglitazone) depuis au moins 3 mois et par la simvastatine 20 mg depuis au moins 6 semaines avec une moyenne de LDL-cholestérol de 2,4 mmol/l (0,93 g/l), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou les substances actives associées équivalentes à Inegy 10 mg/20 mg. Inegy 10 mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg en réduisant davantage le LDL-C (– 21 % et 0 %, respectivement), le cholestérol total (– 14 % et – 1 %, respectivement), les Apo-B (– 14 % et – 2 %, respectivement), et le non HDL-cholestérol (– 20 % et – 2 %, respectivement), en plus de réductions observées avec la simvastatine 20 mg. Les résultats pour le HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents. Les résultats n'ont pas été modifiés selon le type de traitement par thiazolidinediones.

L'efficacité des différentes posologies d'Inegy (10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, *versus* placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles d'Inegy et les doses équivalentes de simvastatine. La comparaison des patients ayant reçu toutes les doses d'Inegy par rapport à ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine a montré qu'Inegy a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG (voir tableau 2) ainsi que les Apo-B (– 42 % et – 29 %, respectivement), le non-HDL-cholestérol (– 49 % et – 34 %, respectivement) et la protéine C-réactive (– 33 % et – 9 %, respectivement). Les effets d'Inegy sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré qu'Inegy a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

Tableau 2 : réponse à Inegy chez des patients ayant une Hypercholestérolémie primaire (moyenne des différences [en %] par rapport aux valeurs de base sans traitement[(1)]).

Traitement (dose journalière)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG[(2)]
Répartition (toutes doses d'Inegy)[(3)]	353	– 38	– 53	+ 8	– 28
Répartition (toutes doses de simvastatine)[(3)]	349	– 26	– 38	+ 8	– 15
Ézétimibe 10 mg	92	– 14	– 20	+ 7	– 13
Placebo	93	+ 2	+ 3	+ 2	– 2
Inegy par dose :					
10 mg/10 mg	87	– 32	– 46	+ 9	– 21
10 mg/20 mg	86	– 37	– 51	+ 8	– 31
10 mg/40 mg	89	– 39	– 55	+ 9	– 32
10 mg/80 mg	91	– 43	– 61	+ 6	– 28
Simvastatine par dose :					
10 mg	81	– 21	– 31	+ 5	– 4
20 mg	90	– 24	– 35	+ 6	– 14
40 mg	91	– 29	– 42	+ 8	– 19
80 mg	87	– 32	– 46	+ 11	– 26

(1) Valeurs de base - sans traitement hypolipidémiant.

(2) Pour les triglycérides, médiane des différences (en %) par rapport aux valeurs de base.

(3) Inegy en doses groupées (10/10 mg-10/80 mg) a réduit de façon significative le C-total, LDL-C et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

Dans une étude réalisée suivant le même schéma, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont été généralement cohérents. Dans une analyse combinée de ces deux études, la réponse lipidique à l'administration d'Inegy a été similaire chez les patients ayant des taux de TG supérieurs ou inférieurs à 2 g/l.

Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'ézétimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant 2 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intimamédia (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbimortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des 6 segments de l'artère carotide (critère principal), n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les 2 groupes de traitement. Avec l'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur intimamédia a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement).

L'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg a abaissé le LDL-cholestérol, le cholestérol total, l'Apo-B et les triglycérides de façon significativement plus importante que la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire entre les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg ont été cohérents avec son profil connu de sécurité d'emploi.

Inegy contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées *versus* placebo, 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study ;* 20-40 mg, n = 4444 patients) et HPS (*Heart Protection Study ;* 40 mg, n = 20 536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non coronarienne.

L'étude SEARCH *(Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine)* a évalué les effets d'un traitement par simvastatine 80 mg comparé à un traitement par simvastatine 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement ; simvastatine 20 mg (n = 1553 ; 25,7 %) *vs* simvastatine 80 mg (n = 1477 ; 24,5 %) RR 0,94 IC à 95 % : 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 mmol/l ± 0,01. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par 80 mg de simvastatine et de 0,02 % pour les patients traités par 20 mg de simvastatine. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la 1[re] année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %.

Population pédiatrique :

Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 142 garçons (stade II et plus de l'échelle de Tanner) et 106 filles (1 an au moins après l'apparition des premières règles) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec des taux initiaux de LDLcholestérol de 4,1 à 10,4 mmol/l ont été randomisés pour recevoir de l'ézétimibe (10 mg) en association avec de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) ou de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg) pendant 6 semaines, puis de l'ézétimibe en association à 40 mg de simvastatine ou 40 mg de simvastatine seule pendant les 27 semaines suivantes. Cet essai s'est poursuivi en ouvert avec de l'ézétimibe associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) pendant 20 semaines.

A la semaine 6, l'ézétimibe en association à la simvastatine (toutes doses confondues) a significativement réduit le cholestérol total (38 % *vs* 26 %), le LDL-cholestérol (49 % *vs* 34 %), les Apo-B (39 % *vs* 27 %), et le non HDL-cholestérol (47 % *vs* 33 %) en comparaison à la simvastatine (toutes doses) seule. Les résultats pour les deux groupes de traitement étaient similaires pour les triglycérides et le HDL-cholestérol (-17 % *vs* - 12 % et + 7 % *vs* + 6 %, respectivement). Les résultats de la semaine 33 étaient cohérents avec ceux de la semaine 6, et significativement plus de patients ont atteint l'objectif idéal du NCEP/AAP (*National Cholesterol Education Program/American Academy of Paediatrics*) ; < 2,8 mmol/l (110 mg/dl) pour le LDL-cholestérol en comparaison à ceux recevant 40 mg de simvastatine (25 %). A la fin de la prolongation de l'essai en ouvert (semaine 53), les effets sur les paramètres lipidiques ont été maintenus.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe coadministré à des doses supérieures à 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans. L'efficacité à long terme du traitement par l'ézétimibe chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbimortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Inegy dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'hypercholestérolémie (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, a été réalisée chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n = 14) recevant 40 mg de simvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 à 80 mg (n = 5) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 13 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. L'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à Inegy (10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg, combinés, n = 9) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 23 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à Inegy (10 mg/80 mg, n = 5), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 29 % par rapport à la valeur initiale avec la simvastatine 40 mg.

Prévention des évènements vasculaires majeurs dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) :

L'étude SHARP *(Study of Heart and Renal Protection)* était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle *versus* placebo réalisée chez 9438 patients insuffisants rénaux chroniques, un tiers d'entre eux étaient dialysés à l'inclusion. Un total de 4650 patients ont été mis sous Inegy 10 mg/20 mg, et 4620 sous placebo et ont été suivis pendant 4,9 années (médiane). Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était 26,5 ml/min/1,73 m². Il n'y avait pas de critère d'inclusion sur les lipides. Le taux moyen initial de LDL-cholestérol était de 108 mg/dl. Après 1 an, en incluant les patients ne prenant plus de médicament dans l'étude, le LDL-cholestérol était réduit par rapport au placebo de 26 % dans le groupe simvastatine seule et de 38 % dans le groupe Inegy 10/20 mg.

Le critère principal du protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des évènements vasculaires majeurs (tels que infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), uniquement chez les patients randomisés dans le groupe Inegy (n = 4193) ou le groupe placebo (n = 4 191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la population entière (à l'inclusion ou à 1 an) randomisée dans le groupe Inegy (n = 4650) ou le groupe placebo (n = 4620), ainsi que les composants de ces critères.

L'analyse du critère principal montrait qu'Inegy réduisait significativement le risque d'événements vasculaires majeurs (749 patients avec des événements dans le groupe placebo contre 639 dans le groupe Inegy) avec une réduction du risque relatif de 16 % (p = 0,001).

Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézétimibe pour réduire significativement le risque d'accidents vasculaires majeurs chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez les patients randomisés sont présentés dans le tableau 3. Inegy a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation, avec des différences numériques non significatives en faveur d'Inegy pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque.

Tableau 3 : Événements vasculaires majeurs, par groupes de traitement, chez tous les patients inclus dans SHARP[(a)]

Résultats	Inegy 10/20 mg (n = 4650)	Placebo (n = 4620)	Rapport risques (IC 95 %)	Valeur P
Événements vasculaires majeurs	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarctus du myocarde non fatals	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66 - 1,05)	0,12
Décès d'origine cardiaque	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78 - 1,10)	0,38
Accident vasculaire cérébral	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66 - 0,99)	0,038
- AVC non hémorragique	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60 - 0,94)	0,011
- AVC hémorragique	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78 - 1,86)	0,40
Toute revascularisation	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68 - 0,93)	0,004
Événements athérosclérotiques majeurs[(b)]	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74 - 0,94)	0,002

a) Analyse en intention de traiter sur la totalité des patients randomisés au début de l'étude SHARP ou à 1 an, dans le groupe Inegy ou le groupe placebo.

b) Événements athérosclérotiques majeurs tels qu'infarctus du myocarde non fatals, décès d'origine coronaire, accident vasculaire non hémorragique, toute revascularisation.

La réduction absolue du LDL-cholestérol atteinte avec INEGY, était inférieure chez les patients dialysés et ceux ayant un taux de LDL-cholestérol plus bas (< 2,5 mmol/l), à l'inclusion, que chez les autres patients, et les réductions de risque correspondant dans ces deux groupes étaient atténuées.

Sténose aortique :

L'étude SEAS (simvastatine et ézétimibe dans le traitement de la sténose aortique) était une étude multicentrique, en double aveugle, *versus* placebo, d'une durée de 4,4 ans (médiane), réalisée chez 1873 patients avec une sténose aortique asymptomatique documentée par mesure écho-doppler du pic de vélocité du flux aortique situé dans l'intervalle 2,5 - 4,0 m/s. Seuls ont été inclus dans l'étude les patients ne nécessitant pas un traitement par une statine pour réduire le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose. Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs associant le décès d'origine cardiovasculaire, le remplacement chirurgical de la valve aortique, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) consécutive à l'évolution de la sténose aortique, l'infarctus du myocarde non fatal, le pontage coronarien (CABG), l'intervention coronarienne percutanée (ICP), l'hospitalisation pour angor instable et l'AVC non hémorragique. Les critères secondaires principaux étaient des composites de sous-groupes du critère principal.

L'ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison au placebo. Les événements du critère principal ont été observés chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvas-

tatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (risque relatif dans le groupe ézétimibe/simvastatine : 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,83 à 1,12 ; p = 0,59). La valve aortique a été remplacée chez 267 patients (28,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,84 à 1,18 ; p = 0,97). Moins de patients ont eu des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 148) que dans le groupe placebo (n = 187) [risque relatif : 0,78 ; IC 95 % : 0,63 à 0,97 ; p = 0,02], principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien.

La survenue de cancer était plus fréquente dans le groupe ézétimibe/simvastatine (105 *versus* 70, p = 0,01). La signification clinique de cette observation est incertaine, d'autant que dans l'étude SHARP plus importante en terme de patients, le nombre de cancers (438 dans le groupe ézétimibe/simvastatine contre 439 pour le groupe placebo) n'était pas différent. De plus, dans l'étude IMPROVE-IT, le nombre total de patients avec toute nouvelle apparition de tumeur maligne (853 dans le groupe ézétimibe/simvastatine *versus* 863 dans le groupe simvastatine) n'était pas significativement différent et, par conséquent, les résultats de l'étude SEAS n'ont pu être confirmés par ceux des études SHARP ou IMPROVE-IT.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été associée à la simvastatine.

Absorption :

Inegy :

Inegy est bioéquivalent à l'association ézétimibe et simvastatine.

Ézétimibe :

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glycuroconjugaison conduisant à la formation d'un composé glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide).

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glycuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe.

La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée car le produit est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux adaptés aux injections.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisses) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés d'ézétimibe 10 mg.

Simvastatine :

La disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée, en raison d'une très importante captation hépatique lors du premier passage après administration d'une dose orale. Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs.

L'administration de simvastatine immédiatement avant le repas ne modifie pas le profil plasmatique des inhibiteurs actifs et totaux, par comparaison avec la prise à jeun.

Distribution :

Ézétimibe :

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7 % pour l'ézétimibe et de 88 % à 92 % pour l'ézétimibe-glycuronide.

Simvastatine :

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et du bêta-hydroxyacide est de 95 %.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées. Dans toutes les études pharmacocinétiques ci-dessus, la concentration plasmatique maximale des inhibiteurs est atteinte environ 1,3 à 2,4 heures après la prise de simvastatine.

Biotransformation :

Ézétimibe :

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glycuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Simvastatine :

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée *in vivo* en un métabolite β-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; son hydrolyse au niveau du plasma humain s'effectue très lentement. Chez l'Homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active, avec élimination du produit dans la bile. Par conséquent, la disponibilité systémique du principe actif dans la circulation est faible.

Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été en moyenne de 1,9 heure.

Élimination :

Ézétimibe :

Chez l'Homme, après administration orale de ^{14}C-ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93 % de la radioactivité totale du plasma. Environ 78 % de la radioactivité est retrouvée dans les selles et 11 % dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.

Simvastatine :

La simvastatine acide est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1B1.

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP.

Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'Homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, seuls 0,3 % en moyenne de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

L'absorption et le métabolisme de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant, l'adolescent (10 à 18 ans) et chez l'adulte. D'après les données sur l'ézétimibe total, il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre l'adolescent et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents (âgés de 9 à 17 ans) est limitée aux patients avec HFHo ou sitostérolémie (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (⩾ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par l'ézétimibe (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains.

Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois au jour 1 et au jour 14, par rapport aux volontaires sains.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, l'ézétimibe n'est pas recommandé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

- Ézétimibe :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, clairance moyenne de la créatinine ⩽ 30 ml/min), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation d'environ 1,5 fois de l'ASC de l'ézétimibe total par rapport aux volontaires sains (n = 9) : cf Posologie/Mode d'administration.
  Dans cette étude, chez un patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments dont la ciclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure.
- Simvastatine : Dans une étude, chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après une dose unique d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté ont été environ deux fois plus élevées que celles chez des volontaires sains.

Sexe :

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20 %) chez la femme que chez l'homme. La diminution de LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez l'homme et la femme traités par ézétimibe.

Polymorphisme SLCO1B1 :

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C est présent chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Inegy :

Dans les études d'association de l'ézétimibe avec la simvastatine, les effets toxiques rapportés sont essentiellement ceux typiquement observés avec les statines. Certains effets sont cependant plus importants que ceux observés sous statine seule ; ceci pouvant être attribué aux interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées après administration de l'association. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'Homme (environ 20 fois l'ASC de la simvastatine et 1800 fois l'ASC du métabolite actif). Il n'y a aucune évidence que que la coadministration d'ézétimibe affecte l'effet myotoxique potentiel de la simvastatine seule.

Chez des chiens qui ont reçu de l'ézétimibe et des statines en association, quelques effets hépatiques ont été observés après une faible exposition (moins de 1 fois l'ASC chez l'homme). Une augmentation marquée des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) a pu être observée en l'absence de nécrose tissulaire. Des constatations histopathologiques au niveau hépatique (hyperplasie des canaux biliaires, accumulation de pigments, infiltration par des cellules mononucléaires et petits hépatocytes) ont été faites chez des chiens qui ont reçu à la fois de l'ézétimibe et de la simvastatine. Ces modifications ne sont pas majorées avec la durée de traitement, ceci jusqu'à 14 mois. Après l'arrêt du traitement, les examens hépatiques sont redevenus normaux. Ces constatations sont en accord avec celles décrites pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA ou attribués aux taux de cholestérol extrêmement bas obtenus chez ces chiens affectés.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de simvastatine n'a pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, quelques déformations squelettiques (fusion des vertèbres caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées.

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique de l'ézétimibe administré seul ou en association avec la simvastatine.

Ézétimibe :

Les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant 4 semaines par ézétimibe (⩾ 0,03 mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, une étude de 1 an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. La signification de ces données chez l'homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu.

Les tests de cancérogenèse à long terme de l'ézétimibe ont été négatifs.

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, ni sur le développement pré ou post-natal.

L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1000 mg/kg/jour.

Simvastatine :

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité de doses répétées, de génotoxicité, de carcinogenèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées, chez la rate et la lapine, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, les fonctions reproductrices ou le développement néonatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936961371 (2005, RCP rév 18.07.17) 30 cp à 10/20 mg.
3400939095677 (2009, RCP rév 18.07.17) 90 cp à 10/20 mg.
3400956713837 (2005, RCP rév 18.07.17) 50 cp à 10/20 mg.
3400936961661 (2005, RCP rév 18.07.17) 30 cp à 10/40 mg.
3400939095738 (2009, RCP rév 18.07.17) 90 cp à 10/40 mg.
3400956714087 (2005, RCP rév 18.07.17) 50 cp à 10/40 mg.

Prix : 49,08 € (30 cp à 10 mg/20 mg).
138,85 € (90 cp à 10 mg/20 mg).
49,08 € (30 cp à 10 mg/40 mg).
138,85 € (90 cp à 10 mg/40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect :

- Chez les adultes avec hypercholestérolémie (familiale hétérozygote, homozygote ou non familiale) ou une dyslipidémie mixte non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie lorsque l'utilisation d'une association est appropriée.
- Chez les patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe aux mêmes doses dans le cadre d'un traitement de substitution.

En initiation de traitement : Prise en charge soumise à l'accord préalable des organismes de l'assurance maladie.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92400 Courbevoie

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

INEXIUM ® comprimé

ésoméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé gastrorésistant à 20 mg (oblong, biconvexe, gravé « 20 mg » sur une face et « A/EH » sur l'autre face ; rose pâle) : Boîtes de 7, de 14 et de 28, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes.

Comprimé pelliculé gastrorésistant à 40 mg (oblong, biconvexe, gravé « 40 mg » sur une face et « A/EI » sur l'autre face ; rose) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Ésoméprazole	20 mg
ou	40 mg

(sous forme d'ésoméprazole magnésique trihydraté : 22,3 mg/cp 20 mg ; 44,5 mg/cp 40 mg)

Excipients (communs) : monostéarate de glycérol (40-55), hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge-brun E 172, oxyde de fer jaune E 172 (cp à 20 mg seulement), stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion à 30 %, cellulose microcristalline, paraffine synthétique, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, fumarate de stéaryle sodique, microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs), talc, dioxyde de titane E 171, citrate de triéthyle.

Excipient(s) à effet notoire : saccharose (28 mg/cp à 20 mg ; 30 mg/cp à 40 mg).

DC INDICATIONS

Les comprimés d'Inexium 20 mg sont indiqués :

Chez les adultes, dans :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
  - traitement de l'œsophagite érosive par reflux ;
  - traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
  - traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).
- En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'*Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récidive de l'ulcère gastroduodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori.*
- Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :
  - cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS ;
  - prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans, pour :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
  - traitement de l'œsophagite érosive par reflux ;
  - traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
  - traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).
- En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à *Helicobacter pylori.*

Les comprimés d'Inexium 40 mg sont indiqués :

Chez les adultes, dans :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) : traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.
- Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastroduodénal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

Traitement de l'œsophagite érosive par reflux (cp à 20 mg et à 40 mg) :

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

CTJ : 0,29 à 0,59 €.

Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien (cp à 20 mg) :

20 mg une fois par jour.

CTJ : 0,28 à 0,29 €.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (cp à 20 mg) :

20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, Inexium 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récidives symptomatiques.

Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastroduodénal, l'administration

à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes.
CTJ : 0,28 à 0,29 €.
En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'Helicobacter pylori pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récidive de l'ulcère gastroduodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* (cp à 20 mg) :
20 mg d'Inexium associé à amoxicilline 1 g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours.
CTJ : 0,56 à 0,59 €.
Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi (cp à 20 mg) :
- Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : la dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines.
  CTJ : 0,28 à 0,29 €.
- Prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour.
  CTJ : 0,28 à 0,29 €.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison (cp à 20 mg et à 40 mg) :
La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.
CTJ pour 80 mg : 0,59 à 1,17 €.
Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastroduodénal (cp à 40 mg) :
40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastroduodénal.
CTJ : 0,29 à 0,31 €.
Population pédiatrique :
Adolescents à partir de l'âge de 12 ans (cp à 20 mg) :
Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux :
  40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
  Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.
- Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien (cp à 20 mg) :
  20 mg une fois par jour.
  CTJ : 0,28 à 0,29 €.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) (cp à 20 mg) :
  20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, Inexium 20 mg, administré une fois par jour, permet d'assurer le contrôle des récidives symptomatiques.
  CTJ : 0,28 à 0,29 €.

Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par Helicobacter pylori (cp à 20 mg) :
Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.
La posologie recommandée est la suivante :

Poids	Posologie
30-40 kg	Association avec 2 antibiotiques : Inexium 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine
> 40 kg	Association avec 2 antibiotiques : Inexium 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine

CTJ : 0,56 à 0,59 € (pour 2 comprimés).
Enfants de moins de 12 ans :
Pour la posologie des patients âgés de 1 à 11 ans, se reporter au RCP d'Inexium sachet.
Inexium 40 mg ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.
Populations particulières :
Patients atteints d'une insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'Inexium devra être prudente chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Patients atteints d'une insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.
Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'Inexium chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson. Ils ne doivent pas être ni mâchés ni croqués. Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les comprimés peuvent aussi être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage gastro-entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des comprimés et boire la solution avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être ni mâchés ni croqués.
Pour les patients ne pouvant pas avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées.
Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car Inexium peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
Utilisation au long cours :
Les patients recevant un traitement d'entretien (et ceux, plus particulièrement, traités pendant plus de 1 an) doivent être suivis régulièrement.
Traitement à la demande :
Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie.
Éradication d'Helicobacter pylori :
En cas de prescription de l'ésoméprazole pour une éradication d'*Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération. La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.
Infections gastro-intestinales :
Le traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (cf Pharmacodynamie).
Absorption de la vitamine B12 :
Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B12 diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B12.
Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant 1 an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
Risque de fractures :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Inexium. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
Association avec d'autres médicaments :
L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.
L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée. En cas de prescription d'un traitement d'ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (cf Interactions).
Saccharose :
Ce médicament contient du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
Interférence avec les tests de laboratoire :
Une augmentation de la concentration en chromogranine A (CgA) peut interférer lors des tests réalisés pour des tumeurs neuro-endocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de pompe à protons.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments :
Inhibiteurs de protéase :
Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP2C19.
Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, Cmax et Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.
L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a diminué de 36-39 % les moyennes des ASC, Cmax et Cmin du nelfinavir et de 75-92 % les moyennes des ASC, Cmax et Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8.
Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100 %) a été rapportée en association avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir) ni celle à l'amprénavir (associé au ritonavir).
Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).
Méthotrexate :
Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par ésoméprazole peut être nécessaire.
Tacrolimus :
Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.
Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH :
L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique.
Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib, peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésoméprazole. Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.
Médicaments métabolisés par le CYP2C19 :
L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.
Diazépam :
Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.
Phénytoïne :
L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.
Voriconazole :
L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec Cmax et ASCτ augmentés respectivement de 15 et 41 %.
Cilostazol :
Comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross-over, l'oméprazole, administré à la dose de 40 mg à des sujets sains, a augmenté la Cmax et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.
Cisapride :
Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Warfarine :
Un essai clinique a montré que lors de l'administration de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant, depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.
Clopidogrel :
Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/dose de maintenance 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution d'environ 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et une diminution d'environ 14 % de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP).
Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40 % du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel, en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).
Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en

termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été observées à partir d'études à la fois observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, une utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative :

Amoxicilline et quinidine :

L'ésoméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou rofécoxib :

Des études à court terme évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène ou du rofécoxib n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole :

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4.

L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour), conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole.

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de plus du double de la Cmax et de l'ASC de l'ésoméprazole.

Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC_τ de l'oméprazole de 280 %.

Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations.

Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :

Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4, ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis), peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données cliniques lors de grossesses exposées à Inexium sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni embryonnaire/fœtal.

Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif fœtotoxique.

Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. Inexium doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à l'ésoméprazole.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquent) et une vision trouble (rare) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Œdème périphérique
Rare	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Rare	Stomatite et candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilisation
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients, une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante
Affections des fonctions reproductives et du sein	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Malaise, augmentation de la sudation

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue.

Des doses uniques de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC05).

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale. Les deux isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action :

L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H^+K^+-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

Effets pharmacodynamiques :

Après une prise orale de 20 et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet antisécrétoire survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le débit acide maximal obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5e jour, 6 à 7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien symptomatique. Les pourcentages de patients dont le pH est > 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 % avec 20 mg d'ésoméprazole et de 97 %, 92 % et 56 % avec 40 mg d'ésoméprazole.

En utilisant l'aire sous la courbe (ASC) comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion gastrique acide et l'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée.

La cicatrisation de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg est obtenue chez environ 78 % des patients après 4 semaines de traitement et chez 93 % des patients après 8 semaines de traitement.

Une semaine de traitement avec ésoméprazole 20 mg deux fois par jour, associé à des antibiotiques appropriés, aboutit à une éradication d'*Helicobacter pylori* chez environ 90 % des patients.

Après un traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de poursuivre une monothérapie par antisécrétoire pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes en cas d'ulcère duodénal non compliqué.

Au cours du traitement par les antisécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les résultats des examens pour les tumeurs neuro-endocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL, en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine, a été observée à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant pas de signification clinique.

Lors d'un traitement au long cours par les médicaments antisécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et apparaissent réversibles.

La diminution de la sécrétion d'acide gastrique, quelle qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par IPP pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement dues à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

Inexium 40 mg :

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, des patients avec une hémorragie ulcéreuse gastroduodénale confirmée par endoscopie (Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, pour respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 % des patients) ont été randomisés pour recevoir Inexium solution pour perfusion (n = 375) ou un placebo (n = 389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivie par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient de l'Inexium 40 mg *per os* en ouvert pendant 27 jours pour réduire la sécrétion acide. La survenue d'une récidive hémorragique dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par Inexium, comparé à 10,3 % dans le groupe placebo. Après 30 jours de traitement, la survenue d'une récidive hémorragique dans le groupe traité par Inexium était de 7,7 % *versus* 13,6 % dans le groupe placebo.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans deux études *versus* ranitidine, utilisée comme comparateur actif, une meilleure efficacité avec Inexium a été démontrée dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients traités par AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.

Dans deux études *versus* placebo, utilisé comme comparateur, une meilleure efficacité avec Inexium a été démontrée dans la prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients traités par AINS (âge > 60 ans et/ou antécédents d'ulcère), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.

Population pédiatrique :

Dans une étude réalisée dans une population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP au long cours, 61 % des enfants ont présenté des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement d'une gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastrorésistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable.

L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement.

La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole, bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet antisécrétoire de l'ésoméprazole.

Distribution :

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation :

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination :

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour.

L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide.

Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Populations spécifiques :

Métaboliseurs lents :

Environ 2,9 % ± 1,5 de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Genre :

Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe

des concentrations plasmatiques est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique :

Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

Sujets âgés :

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans).

Population pédiatrique :

Adolescents de 12 à 18 ans :

Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (tmax) chez les enfants de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après : les études de carcinogenèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- 3 ans dans les zones climatiques I-II.
- 18 mois dans les zones climatiques III-IV (cp à 20 mg).
- 2 ans dans les zones climatiques III-IV (cp à 40 mg).

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Administration par sonde gastrique :

1. Placer le comprimé dans une seringue adaptée et remplir la seringue avec environ 25 ml d'eau et environ 5 ml d'air. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser le comprimé afin d'éviter l'obstruction de la sonde.
2. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser le comprimé.
3. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion.
4. Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus.
5. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout).
6. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide.
7. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 5, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935533203 (2000, RCP rév 27.06.17) 7 cp 20 mg.
3400935533371 (2000, RCP rév 27.06.17) 14 cp 20 mg.
3400935533432 (2000, RCP rév 27.06.17) 28 cp 20 mg.
3400956282814 (2000, RCP rév 27.06.17) 50 cp 20 mg.
3400935533890 (2000, RCP rév 27.06.17) 14 cp 40 mg.
3400935533951 (2000, RCP rév 27.06.17) 28 cp 40 mg.
3400956282982 (2000, RCP rév 27.06.17) 50 cp 40 mg.

Prix : 1,95 € (7 comprimés à 20 mg).
3,93 € (14 comprimés à 20 mg).
8,19 € (28 comprimés à 20 mg).
4,11 € (14 comprimés à 40 mg).
8,57 € (28 comprimés à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Comprimé à 20 mg : Non remb Séc soc dans les indications « En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à *Helicobacter pylori* » chez l'adolescent à partir de 12 ans et « Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ».

Comprimé à 40 mg : Non remb Séc soc dans l'indication « Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastroduodénal ».

Modèles hospitaliers : Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

INEXIUM granulés gastrorésistants
ésoméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés gastrorésistants à 10 mg pour suspension buvable (granulés fins, jaune pâle ; des granulés plus bruns peuvent être visibles) : Sachets, boîte de 28.

COMPOSITION *p sachet*

Ésoméprazole magnésique trihydraté
exprimé en ésoméprazole .... 10 mg

Excipients :

Granulés d'ésoméprazole : monostéarate de glycérol (40-55), hyprolose, hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30 %, polysorbate 80, microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs), talc, citrate de triéthyle.

Granulés d'excipients : acide citrique anhydre (pour ajustement du pH), crospovidone, glucose, hyprolose, oxyde de fer jaune (E 172), gomme xanthane.

Excipients à effet notoire : chaque sachet contient 6,8 mg de saccharose et 2,8 g de glucose.

DC INDICATIONS

Inexium 10 mg, granulés gastrorésistants pour suspension buvable en sachet est indiqué pour :

Population pédiatrique :

Enfants de 1 à 11 ans :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

Enfants âgés de plus de 4 ans :

En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori*.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

Inexium 10 mg, granulés gastrorésistants pour suspension buvable en sachet peut aussi être utilisé chez les patients qui ont des difficultés pour avaler Inexium, comprimé gastrorésistant. Pour les patients âgés de plus de 12 ans, se reporter aux indications du RCP d'Inexium, comprimé gastrorésistant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Enfants de 1 à 11 ans et de poids ⩾ 10 kg :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie :
  - poids ⩾ 10 kg et < 20 kg : 10 mg une fois par jour pendant 8 semaines ;
  - poids ⩾ 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant 8 semaines.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) : 10 mg une fois par jour, pendant au maximum 8 semaines.

Les doses supérieures à 1 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées.

Enfants âgés de plus de 4 ans :

Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par Helicobacter pylori :

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours) et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.

Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante :

Poids	Posologie
< 30 kg	Association avec 2 antibiotiques : Inexium 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément 2 fois/jour pendant 1 semaine.
30 - 40 kg	Association avec 2 antibiotiques : Inexium 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément 2 fois/jour pendant 1 semaine.
> 40 kg	Association avec 2 antibiotiques : Inexium 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément 2 fois/jour pendant 1 semaine.

CTJ : 1,31 à 2,61 €.

Enfants de moins de 1 an :

L'expérience d'un traitement avec de l'ésoméprazole chez les nourrissons de moins de 1 an est limitée et de ce fait le traitement n'est pas recommandé (cf Pharmacodynamie).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans :

Pour la posologie des patients âgés de plus de 12 ans, se reporter au RCP d'Inexium, comprimé gastrorésistant.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'Inexium devra être prudente chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients âgés de plus de 12 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'Inexium. Chez les enfants de 1 à 11 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg (cf Pharmacocinétique).

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour une dose de 10 mg, ajouter le contenu d'un sachet dosé à 10 mg dans un verre contenant 15 ml d'eau.

Pour une dose de 20 mg, ajouter le contenu de deux sachets dosés à 10 mg dans un verre contenant 30 ml d'eau.

Ne pas utiliser d'eau gazeuse.

Remuer le contenu jusqu'à ce que les granulés se dispersent et attendre quelques minutes jusqu'à épaississement. Remuer à nouveau et boire la suspension dans les 30 minutes. Les granulés ne doivent pas être mâchés ni croqués. Rincer avec 15 ml d'eau pour obtenir l'ensemble des granulés.

Pour les patients ayant une sonde nasogastrique ou gastrique, se reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour la préparation et les instructions d'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna), ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car Inexium peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Utilisation au long cours :

Les patients recevant un traitement d'entretien (et ceux, plus particulièrement, traités pendant plus de 1 an) doivent être suivis régulièrement. Le traitement d'entretien est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans (cf Indications).

Traitement à la demande :

Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie. Le traitement à la demande n'a pas été étudié chez les enfants et il n'est donc pas recommandé dans ce groupe de patients.

Éradication d'Helicobacter pylori :

En cas de prescription de l'ésoméprazole pour une éradication de *Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération.

La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.

Infections gastro-intestinales :

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (cf Pharmacodynamie).

Absorption de la vitamine B_{12} :

Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) en raison de l'hypo ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B_{12} diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B_{12}.

Hypomagnésémie :

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant 1 an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple, des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Risque de fractures :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Inexium. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Association avec d'autres médicaments :

L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

En cas de prescription d'un traitement par ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (cf Interactions).

Saccharose et glucose :

Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Interférence avec les tests de laboratoire :

Une augmentation de la concentration en chromogranine A (CgA) peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de pompe à protons.

DC INTERACTIONS

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments :

Inhibiteurs de protéase :

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, Cmax et Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.

L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition

observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a diminué de 36-39 % les moyennes des ASC, Cmax et Cmin du nelfinavir et de 75-92 % les moyennes des ASC, Cmax et Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8.
Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100 %) a été rapportée en association avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprénavir (associé au ritonavir).
Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Méthotrexate :
Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par ésoméprazole peut être nécessaire.

Tacrolimus :
Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée si nécessaire.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH :
L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique.
Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib, peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésoméprazole.
Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 :
L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.

Diazépam :
Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.

Phénytoïne :
L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.

Voriconazole :
L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec Cmax et ASC_τ augmentés respectivement de 15 et 41 %.

Cilostazol :
Comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross over, l'oméprazole, administré à la dose de 40 mg à des sujets sains a augmenté la Cmax et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

Cisapride :
Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination (t½) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Warfarine :
Un essai clinique a montré que, lors de l'administration de 40 mg d'ésoméprazole chez des patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant, depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

Clopidogrel :
Les résultats des études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel en moyenne et une diminution d'environ 14 % de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP).
Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40 % du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel, en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).
Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été observées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative :

Amoxicilline et quinidine :
L'ésoméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou rofécoxib :
Des études à court terme évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène ou du rofécoxib n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole :

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :
L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4.
L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole.
L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double de la Cmax et de l'ASC de l'ésoméprazole.
Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC_τ de l'oméprazole de 280 %.
Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations.
Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué. Le traitement d'entretien est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus (cf Indications).

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :
Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données cliniques lors de grossesses exposées à Inexium sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni fœtotoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif embryonnaire/fœtal. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. Inexium doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à l'ésoméprazole.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :
Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquent) et une vision trouble (rare) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminé (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Œdème périphérique
Rare	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésies, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilisation
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculo-squelettiques et systémique	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante
Affections des fonctions reproductives et du sein	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Malaise, augmentation de la sudation

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses uniques de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, Inhibiteur de la pompe à protons (code ATC : A02BC05).
L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale. Les deux isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action :
L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H^+K^+-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée.

Effets pharmacodynamiques :
Après une prise orale de 20 et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet antisécrétoire survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le débit acide maximal obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5e jour, 6 à 7 heures après la prise.
Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien symptomatique. Les pourcentages de patients qui maintiennent un pH supérieur à 4, au moins 8, 12 et 16 heures sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 % avec 20 mg d'ésoméprazole et de 97 %, 92 % et 56 % avec 40 mg d'ésoméprazole.
En utilisant l'aire sous la courbe (ASC) comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion gastrique acide et l'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée.
La cicatrisation de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg est obtenue chez environ 78 % des patients après 4 semaines et chez 93 % des patients après 8 semaines.
Au cours du traitement par antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation de la concentration de CgA peut interférer lors d'investigations réalisées pour les tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.
Une augmentation du nombre de cellules ECL, en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine, a été observée à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme étant non cliniquement significatifs.
Lors d'un traitement au long cours par les antisécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et apparaissent réversibles.
La diminution de la sécrétion d'acide gastrique, quelle

qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par IPP pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement dues à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

Population pédiatrique :

RGO - 1 à 11 ans :

Dans une étude multicentrique, en groupe parallèles, 109 enfants âgés de 1 à 11 ans, ayant un RGO confirmé par endoscopie, ont été traités par Inexium une fois par jour pendant un maximum de 8 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance. Les doses utilisées en fonction du poids des patients étaient les suivantes :

- poids < 20 kg : traitement une fois par jour avec 5 mg ou 10 mg d'ésoméprazole ;
- poids ⩾ 20 kg : traitement une fois par jour avec 10 mg ou 20 mg d'ésoméprazole.

La présence ou l'absence d'une œsophagite érosive chez les patients était évaluée par endoscopie.

A l'inclusion, 55 patients présentaient une œsophagite érosive. Parmi les 45 patients ayant eu une endoscopie au cours du suivi, 42 (93,3 %) ont eu une cicatrisation de leur œsophagite érosive (88,9 %) ou une amélioration (4,4 %) après 8 semaines de traitement.

RGO - 0 à 11 mois :

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo (98 patients âgés de 1 à 11 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients présentant des signes et des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO). De l'ésoméprazole 1 mg/kg une fois par jour a été donné pendant 2 semaines (phase en ouvert) et 80 patients ont été inclus pour 4 semaines supplémentaires (phase en double aveugle avec un arrêt du traitement). Il n'y a eu aucune différence significative entre ésoméprazole et placebo pour le critère d'évaluation principal « délai écoulé entre la randomisation et la sortie du patient de l'étude en raison d'une aggravation des symptômes ».

Dans une étude contrôlée contre placebo (52 patients âgés < 1 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients présentant des signes et symptômes de RGO. De l'ésoméprazole 0,5 mg/kg a été administré une fois par jour pendant 10 jours minimum. Il n'y a pas eu de différence significative entre ésoméprazole et placebo pour le critère d'évaluation principal « changement par rapport à l'état initial du nombre d'épisodes de RGO ».

Les résultats des études pédiatriques montrent en plus que l'ésoméprazole 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg, chez les nourrissons de moins de 1 mois et de 1 à 11 mois respectivement, réduit le pourcentage moyen du temps passé avec un pH intra-œsophagien < 4.

Le profil de tolérance apparaît similaire à celui observé chez les adultes.

Dans une étude réalisée dans une population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP au long cours, 61 % des enfants ont présenté des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement d'une gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granulés gastrorésistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable.

L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement.

La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet antisécrétoire de l'ésoméprazole.

Distribution :

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation :

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP).

La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole.

La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination :

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour.

L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administrée par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Populations spécifiques :

Métaboliseurs lents :

Environ 2,9 % ± 1,5 de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Genre :

Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique :

Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

Sujets âgés :

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans).

Population pédiatrique :

Adolescents 12-18 ans :

Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (tmax) chez les sujets de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole.

Enfants 1-11 ans :

Après administration de doses répétées de 10 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) est similaire chez les enfants de 1 à 11 ans et cette exposition est similaire à l'exposition observée avec la dose de 20 mg chez les adolescents et les adultes. Après administration de doses répétées de 20 mg d'ésoméprazole l'exposition totale (ASC) est plus importante pour le groupe des 6 à 11 ans en comparaison à une dose identique chez les adolescents et les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après.

Les études de carcinogenèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

Après l'administration d'ésoméprazole sur une période allant jusqu'à 3 mois, chez les rats et les chiens juvéniles, aucun signe de toxicité nouveau ou inattendu n'a été observé en comparaison à l'animal adulte.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

A utiliser dans les 30 minutes suivant la reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Pour les patients ayant une sonde nasogastrique ou gastrique.

1. Pour une dose de 10 mg, ajouter le contenu d'un sachet dosé à 10 mg dans une seringue contenant 15 ml d'eau.
2. Pour une dose de 20 mg, ajouter le contenu de deux sachets dosés à 10 mg dans une seringue contenant 30 ml d'eau.
3. Remuer.
4. Laisser quelques minutes jusqu'à épaississement.
5. Remuer à nouveau.
6. Prélever la suspension dans une seringue.
7. Administrer à travers la sonde nasogastrique ou gastrique (6F ou plus) dans l'estomac dans les 30 minutes suivant la reconstitution.
8. Remplir à nouveau la seringue avec 15 ml d'eau pour une dose de 10 mg et 30 ml pour une dose de 20 mg.
9. Remuer la seringue et rincer le contenu résiduel de la sonde vers l'estomac.

Toute suspension non utilisée doit être détruite.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400938673081 (2008, RCP rév 27.06.17).

Prix : 18,29 € (28 sachets).

Remb Séc soc à 65 %.

Non remb Séc soc dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* chez l'enfant âgé de plus de 4 ans.

Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

INEXIUM® injectable
ésoméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IV ou pour perfusion à 40 mg (blanche à pratiquement blanche) : Flacons de 5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Ésoméprazole sodique
exprimé en ésoméprazole .... 40 mg

Excipients : édétate disodique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 40 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INDICATIONS

Inexium, solution injectable ou pour perfusion, est indiqué chez les adultes comme :

- Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :
  - le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux ;
  - la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS ;
  - la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.
- Prévention de la récidive hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal.

Inexium, solution injectable ou pour perfusion, est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans comme :

- Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :
  - le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite érosive par reflux et/ou des symptômes sévères de reflux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible :

Les patients ne pouvant pas prendre le médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale, à la posologie de 20 à 40 mg une fois par jour.

Chez les patients ayant une œsophagite par reflux gastro-œsophagien, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour. Chez les patients traités pour un reflux gastro-œsophagien symptomatique, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Pour la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : 20 mg une fois par jour.

Pour la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour.

Habituellement, la durée du traitement par voie intraveineuse est courte et le relais par la voie orale doit être fait dès que possible.

Prévention de la récidive hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal :

Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 3 jours (72 heures).

Le traitement parentéral doit être suivi par un traitement antisécrétoire par voie orale.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'Inexium devra être prudente chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

- RGO : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'Inexium (cf Pharmacocinétique).
- Ulcère hémorragique : aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg d'Inexium pour perfusion, une dose de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante (cf Pharmacocinétique).

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans :

Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible :

Les patients qui ne peuvent pas prendre de médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale une fois par jour, pour une partie de la durée totale du traitement pour le RGO (voir les doses dans le tableau ci-dessous).

Généralement la durée du traitement intraveineux doit être courte et le relais par traitement oral doit être réalisé dès que possible.

Doses d'ésoméprazole recommandées pour la voie intraveineuse :

Âge	Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	Traitement des symptômes de reflux (RGO)
1-11 ans	- Poids < 20 kg : 10 mg une fois par jour - Poids ⩾ 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
12-18 ans	40 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Adultes :

Injection :

- Dose de 40 mg : 5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés en injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes.
- Dose de 20 mg : 2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés en injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Perfusion :

- Dose de 40 mg : la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes.
- Dose de 20 mg : la moitié de la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.
- Dose de 80 mg en bolus : la solution reconstituée doit être administrée sous forme d'une perfusion intraveineuse continue pendant 30 minutes.
- Dose de 8 mg/h : la solution reconstituée doit être administrée sous forme d'une perfusion intraveineuse continue pendant une durée de 71,5 heures (débit calculé de perfusion de 8 mg/h, cf Modalités de conservation pour la durée de conservation de la solution reconstituée).

Population pédiatrique :

Injection :

- Dose de 40 mg : 5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés sous forme d'injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes.
- Dose de 20 mg : 2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés sous forme d'injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.
- Dose de 10 mg : 1,25 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administré sous forme d'injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Perfusion :

- Dose de 40 mg : la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes.

- Dose de 20 mg : la moitié de la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.
- Dose de 10 mg : un quart de la solution reconstituée doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car Inexium peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Infections gastro-intestinales :
Le traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (cf Pharmacodynamie).

Absorption de la vitamine B12 :
Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B12 diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B12.

Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Risque de fractures :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Inexium. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Association avec d'autres médicaments :
L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.
L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Interférence avec les tests de laboratoire :
Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de pompe à protons.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments :

Inhibiteurs de protéase :
Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP2C19.
Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, Cmax et Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.
L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39 % les moyennes des ASC, Cmax et Cmin du nelfinavir et de 75-92 % les moyennes des ASC, Cmax et Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8.
Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100 %) a été rapportée en association avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprénavir (associé au ritonavir).
Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Méthotrexate :
Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par ésoméprazole peut être nécessaire.

Tacrolimus :
Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH :
L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique.
Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par l'ésoméprazole. Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 :
L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principale enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.
Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée avec des fortes doses d'Inexium intraveineux à la posologie de 80 mg puis de 8 mg/h. L'effet de l'ésoméprazole sur les médicaments métabolisés par le CYP2C19 peut être plus prononcé durant ce traitement et les patients doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables pendant la période de trois jours de traitement intraveineux.

Diazépam :
Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole par voie orale et de diazépam entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.

Phénytoïne :
L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole par voie orale et de phénytoïne conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.

Voriconazole :
L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec Cmax et ASC_τ augmentées respectivement de 15 et 41 %.

Cilostazol :
Comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross-over, l'oméprazole, administré à la dose de 40 mg à des sujets sains, a augmenté la Cmax et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

Cisapride :
Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et du cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole.

Warfarine :
Un essai clinique a montré que lors de l'administration orale de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

Clopidogrel :
Les résultats des études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/suivie d'une dose de maintenance de 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution d'environ 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et une diminution d'environ 14 % de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP).
Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40 % du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).
Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative :

Amoxicilline ou quinidine :
L'ésoméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou rofécoxib :
Des études à court terme évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène ou du rofécoxib n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole :

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :
L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4.
L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole.
L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du Cmax et de l'ASC de l'ésoméprazole.
Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC_τ de l'oméprazole de 280 %.
Un ajustement systématique de la dose d'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations.
Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :
Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

Population pédiatrique :
Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données cliniques lors de grossesses exposées à Inexium sont insuffisantes.
Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni fœtotoxique.
Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou embryonnaire/fœtal. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. Inexium doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à l'ésoméprazole.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :
Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquent) et une vision trouble (peu fréquent) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole administré par voie orale ou intraveineuse et depuis sa mise sur le marché lors de l'administration par voie orale. Aucun des effets n'a été dose-dépendant.
Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Œdème périphérique
Rare	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations

Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésies, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions au site d'administration *
Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilisation
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients, une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante.
Affections des fonctions reproductives et du sein	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Malaise, augmentation de la sudation

* Les réactions au site d'administration ont principalement été observées dans une étude avec une exposition à de fortes doses pendant 3 jours (72 heures) (cf Sécurité préclinique).

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles pouvant aller jusqu'à la cécité ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de leur état général et ayant reçu de l'oméprazole (le racémique) par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

Population pédiatrique :
Une étude multinationale en ouvert, randomisée, a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de doses intraveineuses répétées d'ésoméprazole une fois par jour pendant 4 jours chez les patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans (cf Pharmacocinétique). Un total de 57 patients (8 enfants âgés de 1 à 5 ans) a été inclus pour l'évaluation de la tolérance. Les résultats de tolérance sont en accord avec le profil de tolérance connu de l'ésoméprazole et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise d'une dose de 280 mg par voie orale sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses orales uniques de 80 mg par jour et des doses de 308 mg d'ésoméprazole sur 24 heures par voie intraveineuse ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage le traitement sera symptomatique et des mesures générales de support devront être utilisées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteur de la pompe à protons (code ATC : A02BC05).

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale. Les deux isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action :
L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H^+K^+-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

Effets pharmacodynamiques :
Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique. Les effets sont similaires, que l'ésoméprazole soit administré par voie orale ou par voie intraveineuse.

En utilisant l'aire sous la courbe (ASC), comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion gastrique acide et l'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée après administration par voie orale d'ésoméprazole.

Chez le volontaire sain, durant l'administration intraveineuse d'un bolus de 80 mg d'ésoméprazole pendant 30 minutes suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 23,5 heures, un pH intragastrique supérieur à 4 et un pH intragastrique supérieur à 6 ont été maintenus en moyenne pendant respectivement 21 heures et 11-13 heures sur 24 heures.

La cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien avec l'ésoméprazole 40 mg est obtenue chez environ 78 % des patients après 4 semaines et chez 93 % des patients après 8 semaines de traitement.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, des patients avec une hémorragie ulcéreuse gastroduodénale confirmée par endoscopie (Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, pour respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 % des patients) ont été randomisés pour recevoir Inexium solution pour perfusion (n = 375) ou un placebo (n = 389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivi par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient Inexium 40 mg *per os* en ouvert pendant 27 jours pour réduire la sécrétion acide. La survenue d'une récidive hémorragique dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par Inexium, comparé à 10,3 % dans le groupe placebo. Après 30 jours de traitement, la survenue d'une récidive hémorragique dans le groupe traité par Inexium était de 7,7 % *versus* 13,6 % dans le groupe placebo.

Au cours du traitement par antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation de la concentration de CgA peut interférer avec les résultats des examens pour les tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant pas de signification clinique.

Lors d'un traitement oral au long cours avec des antisécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications, qui sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide, sont bénignes et apparaissent réversibles.

La diminution de la sécrétion d'acide gastrique quelle qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par IPP pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement dues à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

Population pédiatrique :
Dans une étude contrôlée *versus* placebo (98 patients âgés de 1 à 11 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients ayant des signes et des symptômes de RGO. L'ésoméprazole 1 mg/kg une fois par jour a été administré par voie orale pendant 2 semaines (phase ouverte) et 80 patients ont été inclus pour une durée de 4 semaines supplémentaires (double aveugle, phase d'arrêt de traitement). Il n'y a pas eu de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère principal (délai jusqu'à l'arrêt du traitement pour une aggravation des symptômes).

Dans une étude contrôlée *versus* placebo (52 patients âgés de moins de 1 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients ayant des symptômes de RGO. L'ésoméprazole 0,5 mg/kg une fois par jour a été administré par voie orale pendant un minimum de 10 jours. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère principal (modification du nombre d'épisodes de symptômes de RGO par rapport à l'état de base).

Les résultats des études pédiatriques montrent également que l'ésoméprazole 0,5 mg/kg et 1 mg/kg, chez les nourrissons âgés de moins de 1 mois et entre 1 et 11 mois réduit le pourcentage moyen du temps passé avec un pH intra-œsophagien < 4.

Le profil de tolérance apparaît similaire à celui observé chez les adultes.

Dans une étude réalisée dans une population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteinte de RGO et recevant un traitement par IPP au long cours, 61 % des enfants ont présenté des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement d'une gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation :
L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP).

La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination :
Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou qui sont dits « métaboliseurs rapides ».

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour.

L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :
L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Après administrations répétées de doses de 40 mg par voie intraveineuse, le pic moyen de concentration plasmatique est d'environ 13,6 µmol/l. Le pic moyen de concentration plasmatique après administration de doses identiques par voie orale est d'environ 4,6 µmol/l. Une augmentation moindre (d'environ 30 %) de l'exposition totale peut être observée après une administration par voie intraveineuse en comparaison à une administration par voie orale.

Après une administration intraveineuse d'ésoméprazole (40 mg, 80 mg ou 120 mg) sous forme d'une perfusion de 30 minutes suivie d'une perfusion continue (4 mg/h ou 8 mg/h) pendant 23,5 heures, il existe une augmentation de l'exposition totale proportionnelle à la dose administrée.

Populations spécifiques :
Métaboliseurs lents :
Environ 2,9 % ± 1,5 de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise orale de 40 mg d'ésoméprazole par jour, l'exposition totale moyenne est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %.

Des différences similaires ont été observées lors d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Genre :
Après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale moyenne est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Des différences similaires ont été observées lors d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique :
Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'exposition totale de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients atteints de RGO ayant une insuffisance hépatique sévère.

Pour les patients avec un ulcère hémorragique ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg, une dose maximale de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale :
Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

Sujets âgés :
Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71 à 80 ans).

Population pédiatrique :
Dans une étude multinationale randomisée en ouvert de doses répétées, l'ésoméprazole a été administré en injection de 3 minutes, une fois par jour pendant 4 jours. Cette étude a inclus un total de 59 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans, parmi lesquels 50 patients (7 enfants âgés de 1 à 5 ans) ont terminé l'étude afin d'évaluer la pharmacocinétique de l'ésoméprazole.

Le tableau ci-dessous décrit l'exposition systémique à l'ésoméprazole après une administration intraveineuse de 3 minutes chez les patients pédiatriques et chez les sujets adultes sains.

Les valeurs de ce tableau sont les moyennes géométriques (valeurs extrêmes).

La dose de 20 mg pour un adulte a été administrée sous forme de perfusion de 30 minutes.

La $C_{ss, max}$ a été mesurée 5 minutes après administration dans tous les groupes pédiatriques et 7 minutes après administration chez les adultes à la dose de 40 mg et après l'arrêt de la perfusion chez les adultes à la dose de 20 mg.

Âge	Dose	ASC (µmol x h/l)	$C_{ss, max}$ (µmol/l)
0-1 mois *	0,5 mg/kg (n = 6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mois *	1,0 mg/kg (n = 6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 ans	10 mg (n = 7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 ans	10 mg (n = 8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n = 8) 20 mg (n = 6) **	14,4 (7,2-42,3) 10,1 (7,2-13,7)	8,8 (3,4-29,4) 8,1(3,4-29,4)
12-17 ans	20 mg (n = 6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n = 8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Adultes	20 mg (n = 22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n = 41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Un patient dans le groupe d'âge de 0 à 1 mois était défini comme un patient avec un âge corrigé ⩾ 32 semaines complètes et < 44 semaines complètes, où l'âge corrigé était la somme de l'âge gestationnel et de l'âge après la naissance et était exprimé en semaines complètes. Un patient dans le groupe d'âge de 1 à 11 mois avait un âge corrigé ⩾ 44 semaines complètes.

** Deux patients ont été exclus : un probable métaboliseur lent du CYP2C19 et un patient ayant pris un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP3A4.

Les modèles prédictifs indiquent que la $C_{ss, max}$ après administration intraveineuse d'ésoméprazole en perfusions de 10 minutes, 20 minutes et 30 minutes sera réduite en moyenne d'environ 37 % à 49 %, 54 % à 66 % et 61 % à 72 %, respectivement, dans toutes les tranches d'âges et groupes de dose par rapport à la dose administrée par injection d'une durée de 3 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-dessous :

Les études de carcinogenèse par voie orale chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

Dans le programme préclinique utilisant la formulation d'ésoméprazole intraveineux, il n'a pas été mis en évidence d'irritation des vaisseaux, mais une légère réaction inflammatoire tissulaire au site d'injection après injection sous cutanée (périveineux) a été observée (cf Effets indésirables).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans dans toutes les zones climatiques.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Cependant, les flacons peuvent être conservés à la lumière en dehors de leur emballage d'origine jusqu'à 24 heures.

Après reconstitution : La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 12 heures à 30 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution reconstituée doit être contrôlée visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de coloration anormale avant administration. Seule une solution claire doit être utilisée.

Pour usage unique seulement :

Si la totalité de la solution reconstituée contenue dans le flacon n'est pas nécessaire, toute la solution non utilisée doit être jetée conformément à la réglementation en vigueur.

Injection IV 40 mg :

La solution pour injection IV (8 mg/ml) est préparée en ajoutant 5 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour voie intraveineuse au flacon d'ésoméprazole 40 mg.

La solution pour injection IV reconstituée est claire et incolore à jaune très pâle.

Perfusion 40 mg :

La solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu d'un flacon d'ésoméprazole 40 mg dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour voie intraveineuse.

Perfusion 80 mg :

La solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu de deux flacons d'ésoméprazole 40 mg dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour voie intraveineuse.

La solution pour perfusion reconstituée est claire et incolore à jaune très pâle.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936444072 (2004, RCP rév 27.06.17).

Collect dans les indications chez l'adulte.

Non agréé Collect chez l'enfant et l'adolescent âgés de 1 à 18 ans dans l'indication : Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

INFANRIXHEXA

Voir :

VACCIN INFANRIXHEXA

INFANRIXQUINTA

Voir :

VACCIN INFANRIXQUINTA

INFLUDO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes : Flacon compte-gouttes de 30 ml (soit environ 700 gouttes/flacon).

COMPOSITION	p 100 g
Aconitum napellus, planta tota 3DH	30 g
Bryonia, radix 2DH	6 g
Eucalyptus globulus, folium 2DH	5 g
Eupatorium perfoliatum, herba 2DH	4 g
Ferrum phosphoricum 6DH	10 g
Sabadilla officinarum, semen 3DH	10 g

Excipient : éthanol.
Titre alcoolique : 65 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans l'état grippal (inflammation des muqueuses ORL, céphalées, myalgies) du premier stade jusqu'à la disparition des symptômes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament pour l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.
- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 5 à 8 gouttes, toutes les une à deux heures, puis 3 fois par jour.
- Enfant de 6 à 12 ans : 3 à 5 gouttes, 3 fois par jour.
- Enfant de 2 à 6 ans : 1 à 2 gouttes par prise, 3 fois par jour.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre deux prises.

La durée maximale de traitement ne doit pas dépasser 5 jours.

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon. Le flacon doit être renversé, compte-gouttes vers le bas. L'air entrant par l'orifice percé dans le compte-gouttes, permet de faire tomber les gouttes une à une, jusqu'à l'obtention de la posologie souhaitée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de 0,06 à 0,17 g d'alcool par unité de prise (3 à 8 gouttes de solution buvable). Pour cette raison, il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS

Ce médicament est susceptible de modifier ou d'augmenter l'effet d'un autre médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

L'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA 2713-9110 (1953, RCP rév 30.05.12) ; CIP 3400930526583.
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

INFLUVAC ®

vaccin grippal inactivé à antigènes de surface

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM, SC (claire, incolore) : Seringue préremplie à usage unique de 0,5 ml avec aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION

Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase)* de virus de la grippe des souches suivantes :

	p seringue (dose de 0,5 ml)
A/Michigan/45/2015 (H_1N_1) pdm09, souche analogue (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)	15 µg HA**
A/Hong Kong/4801/2014 (H_3N_2), souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)	15 µg HA**
B/Brisbane/60/2008, souche analogue (B/Brisbane/60/2008, souche sauvage)	15 µg HA**

* Cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.
** Hémagglutinine.

Excipients : chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, et eau ppi.

Ce vaccin est conforme à la recommandation de l'OMS (dans l'hémisphère Nord) et à la recommandation de l'Union européenne pour la saison 2017/2018.

Influvac peut contenir des traces d'œufs (telles qu'ovalbumine, protéines de poulet), de formaldéhyde, de bromure de cétyltriméthylammonium, de polysorbate 80 ou de gentamicine qui sont utilisés lors du procédé de fabrication (cf Contre-indications).

DC INDICATIONS

Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

Influvac est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.

L'utilisation d'Influvac doit être fondée sur des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes : 0,5 ml.

Population pédiatrique :
- Enfants de plus de 36 mois : 0,5 ml.
- Enfants de 6 mois à 35 mois : les données cliniques sont limitées. Une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml peut être utilisée. Pour des instructions détaillées concernant l'administration d'une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml, cf Modalités manipulation/élimination. La dose administrée doit être conforme aux recommandations nationales en vigueur.
- Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Enfants de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité d'Influvac chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tout composant qui peut être présent à l'état de traces tels que les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Influvac ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Des réactions anxieuses, y compris des réactions vasovagales (syncopes), de l'hyperventilation ou des réactions de stress, peuvent survenir après, voire même avant, la vaccination comme réaction psychogène à l'injection par une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Interférence avec les tests sérologiques : cf Interactions.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Influvac peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, les injections doivent être pratiquées sur deux membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode Elisa pour détecter les anticorps contre HIV1, hépatite C, et surtout HTLV1. Infirmées par la Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives seraient dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. Les données disponibles sur la sécurité sont plus importantes pour le 2e et le 3e trimestre de la grossesse que pour le 1er trimestre. Cependant, les données d'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère, attribuables au vaccin.

ALLAITEMENT :

Influvac peut être administré en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Influvac n'a aucun ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Événements indésirables observés au cours des essais cliniques :

La tolérance des vaccins grippaux trivalents inactivés est évaluée au cours d'essais cliniques en ouvert, non contrôlés, réalisés annuellement en conformité avec les exigences réglementaires, et incluant au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et au moins 50 personnes âgées de 61 ans et plus.

L'évaluation de la tolérance est réalisée durant les 3 premiers jours suivant la vaccination.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100).

Classe d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sueurs*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies, arthralgies*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*

* Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement.

Événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation :

Les événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation, en plus de ceux déjà observés au cours des essais cliniques, sont les suivants :
- Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angiœdème.
- Affections du système nerveux : névralgies, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.
- Affections vasculaires : vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il est improbable qu'un surdosage provoque un effet nocif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre la grippe (code ATC : J07BB02).

La séroprotection est généralement obtenue dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité postvaccinale vis-à-vis de souches homologues ou très proches des souches du vaccin est variable mais elle est en général de 6 à 12 mois.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 1 an.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le produit dans le conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin doit avoir atteint la température ambiante avant utilisation.

Agiter avant l'emploi. Faire un contrôle visuel avant administration.

Pour l'administration d'une dose de 0,25 ml à partir d'une seringue à dose unique de 0,5 ml, pousser la partie avant du piston exactement jusqu'à la bordure de la marque, afin d'éliminer la moitié du volume ; un volume de 0,25 ml, approprié à l'administration, reste dans la seringue. Cf aussi Posologie/Mode d'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933652166 (1993/98, RCP rév 24.07.17).

Prix : 5,08 € (1 seringue préremplie de 0,5 ml).

Inscrit sur la liste des spécialités remboursables à 65 % et, dans le cadre de la campagne de vaccination 2017/2018, prise en charge à 100 % pour les catégories de personnes suivantes :
- Personnes âgées de 65 ans et plus.
- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse.
- Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
  - affections bronchopulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
  - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
  - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
  - dysplasie bronchopulmonaire traitée au cours des 6 mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques) ;
  - mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
  - insuffisances cardiaques graves ;
  - valvulopathies graves ;
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
  - maladies des coronaires ;
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
  - paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique ;
  - néphropathies chroniques graves ;
  - syndromes néphrotiques ;

- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabète de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines. Sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique.
- Entourage des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée (voir supra).
- Personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m^2, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus.
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

INFRACYANINE ®
vert d'indocyanine monopic

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable à 25 mg/10 ml : Flacon de poudre de 20 ml + ampoule de solvant de 10 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ml**
Vert d'indocyanine monopic	2,5 mg

Solvant : glucose, eau ppi.
* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
- Étude des vaisseaux choroïdiens par angiographies oculaires en infrarouge, en particulier pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie dégénérative et les autres causes de néovascularisation choroïdiennes : choriorétinopathie idiopathique centrale, œdème maculaire, maladies inflammatoires de la choroïde, dégénérations familiales et héréditaires et tumeurs choroïdiennes.
- Détermination du débit sanguin hépatique et de la réserve fonctionnelle hépatique par des tests de clairance.
- Mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque ; la détermination non invasive est particulièrement recommandée chez le nouveau-né, le nourrisson et le patient en unité de soin intensif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse directe.
Chez l'adulte, la dose totale injectée ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg.
Lorsqu'il n'est pas à usage unique (verre), le matériel servant à l'injection doit être parfaitement stérile et rincé avec la solution servant à dissoudre le lyophilisat.
Étude des vaisseaux choroïdiens par angiographies oculaires en infrarouge :
La dose administrée par patient dépend des caractéristiques du matériel utilisé : lumière d'excitation, filtres, système de détection. Cette dose est calculée à partir du poids du patient à raison de 0,25 à 0,5 mg/kg : en moyenne 0,35 mg/kg.
Les doses sont généralement les suivantes :
- Angiographie numérisée avec détection par caméra infrarouge : 25 mg (10 ml) d'Infracyanine pour un patient de 70 kg.
- Ophtalmoscope à balayage laser : 12,5 mg (5 ml) d'Infracyanine pour un patient de 70 kg.

Un volume de 4 ml de cette solution est injecté en bolus (en 5 secondes) pour réaliser le temps précoce de l'angiographie (0-6 minutes). A la 6^e minute, injecter lentement le reste de la seringue. Un très faible volume de solution (0,1 ml ou moins) peut être injecté au temps tardif (20^e minute) pour le repérage des lésions relativement aux structures vasculaires.
Étude du débit sanguin hépatique :
- Perfusion continue de 0,25 mg/min/m^2 de surface corporelle.
- Détermination de la réserve fonctionnelle hépatique : 0,5 mg/kg du poids en injection unique.
- La concentration plasmatique du colorant est calculée à intervalles réguliers soit directement à l'aide d'un lecteur de densité optique, soit après prélèvements de sang répétés dans les 20 minutes après l'injection unique d'Infracyanine. Le pourcentage d'épuration ou de rétention du colorant est ensuite déterminé.

Mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque :
La dose varie suivant l'âge :
- Adulte : de 5 mg (soit 2 ml d'une solution à 2,5 mg/ml) jusqu'à 20 mg (soit 8 ml d'une solution à 2,5 mg/ml).
- Enfant : 2,5 mg (soit 1 ml d'une solution à 2,5 mg/ml).
- Nourrisson : 0,2 mg/kg de poids.

Deux méthodes sont possibles :
- La méthode de référence implique 5 prélèvements artériels chez l'adulte et 3 prélèvements artériels chez l'enfant.
- La méthode non invasive utilise un spectrophotomètre pulsé et des capteurs transcutanés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Des réactions graves de type allergique (œdème de Quincke ou choc de type anaphylactique) ont été très rarement rapportées après administration de vert d'indocyanine seul ou après administration concomitante de vert d'indocyanine et de fluorescéine. Ce risque impose la surveillance du malade au cours et au décours immédiat de l'injection de ces produits et la disposition à proximité de moyens nécessaires à la réanimation d'urgence.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Solutés de chlorure de sodium : floculation de la solution.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique d'Infracyanine lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation d'Infracyanine est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de trouble de la vision attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables signalés sont transitoires :
- Effets peu fréquents : nausées transitoires, voire vomissements.
- Effets rares : malaise, bouffées de chaleur, hypersudation, réactions cutanées (rash cutané, urticaire ou prurit isolé).
- Effets très rares : œdème de Quincke, choc de type anaphylactique après administration de vert d'indocyanine seul ou après administration concomitante de vert d'indocyanine et de fluorescéine.

Une coloration passagère des téguments est observée en cas d'injection paraveineuse accidentelle.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Produit de contraste intravasculaire (V : divers).
Le vert d'indocyanine est un colorant dont le spectre d'absorption présente un maximum aux alentours de 805 nm avec réémission à 835 nm.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intraveineuse, Infracyanine se fixe totalement aux protéines plasmatiques. Il demeure dans le compartiment intravasculaire, ce qui permet la détermination du débit sanguin cardiaque ou hépatique. Par ailleurs, l'absence de fuite du colorant à partir des vaisseaux choroïdiens permet leur visualisation par angiographie oculaire dans l'infrarouge.
Ce chromogène est alors capté par les hépatocytes et son élimination se fait totalement par voie biliaire sous forme inchangée sans cycle entérohépatique.
La demi-vie d'Infracyanine chez le sujet sain est de 3,4 minutes ± 0,7.
L'élimination est ralentie en cas de diminution de la masse hépatocytaire.
Par ailleurs, en cas d'obstruction des voies biliaires, le colorant apparaît dans la circulation lymphatique du foie.
Des études comparées de la concentration du pigment dans la circulation afférente et efférente de divers organes ont montré que la captation était négligeable au niveau des reins, des poumons et du liquide céphalo-rachidien.
Aucun passage de la barrière placentaire par Infracyanine n'a été mis en évidence lors des prélèvements de sang fœtal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La DL_{50} d'Infracyanine par voie intraveineuse chez le rat et le lapin est de 50 mg/kg.
Les études de mutagenèse et de génotoxicité réalisées n'ont révélé aucune activité mutagène ou génotoxique.
Infracyanine est hémocompatible, n'a pas de pouvoir sensibilisant et a une bonne tolérance locale chez le lapin.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Infracyanine est incompatible avec les solutions de chlorure de sodium (floculation de la solution).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Après reconstitution :
La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 6 heures à + 25 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Infracyanine nécessite impérativement avant toute utilisation d'être dilué dans les 10 ml de solvant (solution glucosée à 5 %) afin d'obtenir une concentration de 2,5 mg/ml.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936084179 (2003, RCP rév 14.11.05).
Non remb Séc soc. Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

INIPOMP ® 40 mg
pantoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 40 mg (ovale et biconvexe, portant sur une face « P40 » imprimé à l'encre brune ; jaune) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 50.
Poudre pour solution injectable IV à 40 mg (blanche à blanc cassé) : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé gastrorésistant :	*p cp*
Pantoprazole	40 mg

(sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)
Excipients : Noyau : carbonate de sodium anhydre, mannitol (E 421), crospovidone, povidone K 90, stéarate de calcium. *Enrobage :* hypromellose, povidone K 25, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), propylène glycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle. *Encre d'impression :* gomme laque, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E 172), solution d'ammoniaque concentrée.

Poudre pour solution injectable :	*p flacon*
Pantoprazole	40 mg

(sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)
Excipients : édétate disodique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
Excipients à effet notoire : édétate disodique (1 mg/flacon) et hydroxyde de sodium (0,24 mg/flacon).
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INDICATIONS

Comprimé gastrorésistant :
Inipomp est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :
- L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Inipomp est indiqué chez les adultes pour :
- L'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association à une bithérapie antibiotique appropriée chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection à *H. pylori*.
- L'ulcère gastrique et duodénal.
- Le syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

Poudre pour solution injectable :
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Ulcère gastrique et duodénal.
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Inipomp 40 mg poudre pour solution injectable IV doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance médicale appropriée.
L'administration par voie intraveineuse d'Inipomp est recommandée uniquement lorsque la voie orale est impossible. Des données sont disponibles sur l'utilisation intraveineuse de pantoprazole pour une durée allant jusqu'à 7 jours. En conséquence, dès que le traitement oral est possible, le traitement par Inipomp IV doit être interrompu et remplacé par 40 mg de pantoprazole administré par voie orale.

POSOLOGIE :
Comprimé gastrorésistant :
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :
Œsophagite par reflux gastro-œsophagien :
Un comprimé d'Inipomp par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'Inipomp par jour), notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.
Adultes :
Éradication de H. pylori en association à deux antibiotiques appropriés :
Chez les patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux dus à *Helicobacter pylori*, l'éradication du germe nécessite de recourir à une association thérapeutique. Il faut tenir compte des directives officielles locales (par exemple recommandations nationales) concernant la résistance bactérienne ainsi que du bon usage et de la prescription des agents antibactériens. En fonction du schéma de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication de *H. pylori* :
a) un comprimé d'Inipomp deux fois par jour
  + 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour
  + 500 mg de clarithromycine deux fois par jour.
b) un comprimé d'Inipomp deux fois par jour
  + 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)
  + 250 à 500 mg de clarithromycine deux fois par jour.
c) un comprimé d'Inipomp deux fois par jour
  + 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour
  + 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole).

Dans le cadre de l'association thérapeutique, pour l'éradication d'une infection à *H. pylori*, le deuxième comprimé d'Inipomp doit être pris une heure avant le repas du soir. L'association thérapeutique est en général recommandée pour une durée de 7 jours et peut être prolongée de 7 jours supplémentaires pour un traitement total maximum de deux semaines. Si la poursuite du traitement par le pantoprazole est indiquée pour assurer la guérison des ulcères, les doses de pantoprazole à utiliser sont celles recommandées pour le traitement des ulcères duodénaux et gastriques.
Si l'association thérapeutique n'est pas indiquée, par exemple si le patient s'est révélé négatif pour *H. pylori*, les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à la monothérapie par Inipomp.
Traitement des ulcères gastriques :
Un comprimé d'Inipomp par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'Inipomp par jour), notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.
Traitement des ulcères duodénaux :
Un comprimé d'Inipomp par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'Inipomp par jour), notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 2 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation d'un ulcère duodénal. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 2 semaines supplémentaires.
Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques :
Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie quotidienne initiale est de 80 mg (2 comprimés d'Inipomp 40 mg). Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux prises. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.
La durée du traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques n'est pas limitée dans le temps et doit être adaptée aux besoins cliniques.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
La dose journalière de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole) ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation d'Inipomp dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, Inipomp ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients présentant une insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation d'Inipomp dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, Inipomp ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :
L'utilisation d'Inipomp n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (cf Pharmacocinétique).
Poudre pour solution injectable :
Ulcère gastrique et duodénal, œsophagite par reflux gastro-œsophagien :
La dose intraveineuse recommandée est d'un flacon d'Inipomp (40 mg de pantoprazole) par jour.
Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques :
Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie initiale est de 80 mg d'Inipomp par jour. Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.
Lorsqu'une maîtrise rapide de l'acidité est requise, une dose initiale de 2 x 80 mg d'Inipomp est suffisante pour ramener la sécrétion d'acide dans la plage visée (< 10 mEq/h) en une heure chez la plupart des patients.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
La dose maximale journalière de 20 mg de pantoprazole (la moitié d'un flacon de 40 mg) ne doit pas être dépassée chez l'insuffisant hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients présentant une insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Inipomp 40 mg poudre pour solution injectable chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation d'Inipomp 40 mg poudre pour solution injectable est déconseillée chez les patients âgés de moins de 18 ans.
Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimé gastrorésistant :
Voie orale.
Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau 1 heure avant un repas.
Poudre pour solution injectable :
Dissoudre la poudre en injectant dans le flacon de lyophilisat 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Pour les instructions de préparation, cf Modalités manipulation/élimination. La solution obtenue peut être administrée telle quelle ou bien être administrée après dilution dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution glucosée à 55 mg/ml (5 %).
Une fois préparée, la solution doit être utilisée dans les 12 heures.
L'administration intraveineuse sera réalisée en 2 à 15 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimé gastrorésistant et poudre pour solution injectable :
Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration).
Tumeur gastrique maligne :
La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse, anémie ou méléna) et, lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.
D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.
Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tel que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).
Infections bactériennes gastro-intestinales :
Le traitement par Inipomp peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter*, ou *C. difficile*.
Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP, puis régulièrement pendant le traitement.
Fracture osseuse :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Inipomp. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
Interférence avec les tests de laboratoire :
L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Inipomp doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
Comprimé gastrorésistant :
Association thérapeutique :
En cas d'associations thérapeutiques, il est nécessaire de respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments impliqués.
Influence sur l'absorption de la vitamine B_{12} :
Chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques nécessitant un traitement au long cours, le pantoprazole, comme tout anti-sécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} lors d'un traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.
Traitement à long terme :
Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance régulière.
Poudre pour solution injectable :
Sodium :
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Médicaments avec absorption pH-dépendante :
En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.
Inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée, car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.
Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine) :
L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.
Méthotrexate :
Une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, comme par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.
Autres études d'interactions :
Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.
Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.
L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments ou composés, métabolisés par le même système enzymatique, ne peut être exclue.
Les résultats d'une série d'études d'interactions ont montré que le pantoprazole n'influait pas sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.
Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.
Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée.
Médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 :
Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.
Les inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs, qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né d'Inipomp.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Inipomp pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par Inipomp doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Inipomp pour la femme.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables (EI). Les EI le plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.
Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant :
Très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
Tableau 1 : Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Classe système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose
Très rare	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyperlipidémie et élévation des lipides (triglycérides, cholestérol), variations de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypocalcémie[1], hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Rare	Dépression (et autres aggravations)
Très rare	Désorientation (et autres aggravations)
Fréquence indéterminée	Hallucinations, confusion (notamment chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Rare	Dysgueusie
Fréquence indéterminée	Paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vue/vision floue
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Diarrhée, nausées/vomissements, distension abdominale et ballonnements, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominales
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)
Rare	Élévation de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash cutané/exanthème/éruption, prurit
Rare	Urticaire, angiœdème
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, photosensibilité, lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Fréquence indéterminée	Contracture musculaire[2]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Thrombophlébite au site d'injection (poudre pour solution injectable)
Peu fréquent	Asthénie, fatigue et malaise
Rare	Élévation de la température corporelle, œdème périphérique

(1) Hypocalcémie en association avec l'hypomagnésémie.
(2) Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des

Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage chez l'Homme ne sont pas connus.
Des doses atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse en deux minutes ont bien été tolérées.
Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.
En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).

Mécanisme d'action :
Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac, par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.
Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+/K+-ATPase, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et inhibiteurs des récepteurs H2, le traitement avec le pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques :
Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours.
Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à l'adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (cf Sécurité préclinique), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrits chez l'animal, n'a pas été observée chez l'être humain.
Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors d'un traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique générale :
La pharmacocinétique ne varie pas après doses uniques ou répétées. Pour les doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

Absorption (pour le comprimé gastrorésistant) :
Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 40 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 2-3 µg/ml, sont atteintes en 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.
Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.
La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %. L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Distribution :
La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

Biotransformation :
Le principe actif est presque exclusivement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination :
La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).
L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières :
Métaboliseurs lents :
Environ 3 % de la population européenne présentent un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.
Insuffisance rénale :
Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.
Insuffisance hépatique :
Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,5) comparativement au sujet sain.
Sujets âgés :
La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.
Population pédiatrique :
Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.
Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations réitérées et de génotoxicité.
Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.
Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.
Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de fœtotoxicité ont été observés à des doses supérieures à 5 mg/kg.
Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.
Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre pour solution injectable :
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé gastrorésistant :
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Poudre pour solution injectable :
Durée de conservation (flacon non ouvert) : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, ou après reconstitution puis dilution, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé gastrorésistant :
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Poudre pour solution injectable :
La solution est préparée en injectant dans le flacon de poudre 10 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Après reconstitution, le produit se présente sous la forme d'une solution limpide jaunâtre. Cette solution peut être administrée telle quelle ou bien être administrée après dilution dans 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée à 55 mg/ml (5 %). Pour la dilution, utiliser des récipients en verre ou en plastique.
Après reconstitution ou après reconstitution puis dilution, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
Inipomp ne doit pas être reconstitué ni dilué avec d'autres solutés que ceux mentionnés ci-dessus.
L'administration sera réalisée par voie intraveineuse sur 2 à 15 minutes.
Le contenu du flacon est destiné à un usage unique. Toute quantité résiduelle dans le flacon ainsi que toute solution dont l'aspect visuel a changé (par exemple opalescence ou précipitation) doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935584700 (1995, RCP rév 09.05.17) 14 cp.
3400935584878 (1995, RCP rév 09.05.17) 28 cp.
3400955914020 (1995, RCP rév 09.05.17) 50 cp.
3400934606182 (1998, RCP rév 09.05.17) fl pdre.
Prix : 4,11 € (14 comprimés).
8,57 € (28 comprimés).
5,98 € (1 flacon de poudre).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

INIPOMP ® 20 mg comprimé
pantoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 20 mg (ovale et biconvexe, portant sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune ; jaune) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Pantoprazole .... 20 mg
(sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)
Excipients : Noyau : carbonate de sodium anhydre, mannitol (E 421), crospovidone, povidone K 90, stéarate de calcium. *Enrobage :* hypromellose, povidone K 25, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), propylène glycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle. *Encre d'impression :* gomme laque, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E 172), solution d'ammoniaque concentrée.

DC INDICATIONS

Inipomp est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :
- Le reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Le traitement d'entretien et la prévention des récidives d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Inipomp est indiqué chez les adultes pour :
- La prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :
Reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La dose orale recommandée est d'un comprimé d'Inipomp 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récidive des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de la dose de 20 mg une fois par jour, en prenant un comprimé si besoin. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.
Traitement d'entretien et prévention des récidives des œsophagites par reflux gastro-œsophagien :
Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé d'Inipomp 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récidive. Inipomp 40 mg comprimé peut être utilisé dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut à nouveau être ramenée à Inipomp 20 mg comprimé.
Adultes :
Prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS :
La dose orale recommandée est d'un comprimé d'Inipomp 20 mg par jour.
Patients présentant une insuffisance hépatique :
La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients présentant une insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
L'utilisation d'Inipomp n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (cf Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau une heure avant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration).
Administration concomitante d'AINS :
L'utilisation d'Inipomp 20 mg pour la prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée à des patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risque individuels, tels que l'âge avancé (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive haute.
Tumeur gastrique maligne :
La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.
D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.
Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).
Influence sur l'absorption de la vitamine B_{12} :
Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} lors d'un traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

Traitement à long terme :
Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance régulière.
Infections bactériennes gastro-intestinales :
Le traitement par Inipomp peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter* ou *C. difficile.*
Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
Fracture osseuse :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Inipomp. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
Interférence avec les tests de laboratoire :
L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Inipomp doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

DC INTERACTIONS

Médicaments avec absorption pH-dépendante :
En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.
Inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.
Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine) :
L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.
Méthotrexate :
Une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, comme par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.
Autres études d'interactions :
Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.
Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol.
L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments ou composés, métabolisés par le même système enzymatique, ne peut être exclue.
Les résultats d'une série d'études d'interactions ont montré que le pantoprazole n'influait pas sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.
Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.
Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée.
Médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 :
Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.
Les inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis *(Hypericum perforatum)* peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs, qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né d'Inipomp.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Inipomp pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par Inipomp doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Inipomp pour la femme.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables (EI). Les EI le plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.
Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant :
Très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
Tableau 1 : Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Classe système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rares	Agranulocytose
Très rares	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rares	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rares	Hyperlipidémies et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol), variations de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypocalcémie(1), hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquents	Troubles du sommeil
Rares	Dépression (et autres aggravations)
Très rares	Désorientation (et autres aggravations)
Fréquence indéterminée	Hallucinations, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux	
Peu fréquents	Céphalées, vertiges
Rares	Dysgueusie
Fréquence indéterminée	Paresthésie
Affections oculaires	
Rares	Troubles de la vue/vision floue
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquents	Diarrhée, nausées/vomissements, distension abdominale et ballonnements, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquents	Élévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)
Rares	Augmentation de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Rash cutané/exanthème/éruption, prurit
Rares	Urticaire, angiœdème
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, photosensibilité, lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquents	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rares	Arthralgies, myalgies
Fréquence indéterminée	Contracture musculaire(2)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rares	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquents	Asthénie, fatigue et malaise
Rares	Élévation de la température corporelle, œdème périphérique

(1) Hypocalcémie en association avec l'hypomagnésémie.
(2) Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage chez l'Homme ne sont pas connus.
Des doses atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse en deux minutes ont bien été tolérées.
Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.
En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).
Mécanisme d'action :
Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac, par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.
Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+/K+-ATPase, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H2, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.
Effets pharmacodynamiques :
Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à l'adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (cf Sécurité préclinique), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrits chez l'animal, n'a pas été observée chez l'être humain.
Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors d'un traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 1-1,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.
Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.
La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %. L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.
Distribution :
La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.
Biotransformation :
Le principe actif est presque exclusivement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.
Élimination :
La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).
L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.
Populations particulières :
Métaboliseurs lents :
Environ 3 % de la population européenne présentent

un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale :

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique :

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 5 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujets âgés :

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Population pédiatrique :

Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'Homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations réitérées et de génotoxicité.

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'Homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de fœtotoxicité ont été observés à des doses supérieures à 5 mg/kg.

Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935974419 (1999, RCP rév 09.05.17) 14 cp.
3400935584410 (1999, RCP rév 09.05.17) 28 cp.
3400956375066 (2002, RCP rév 09.05.17) 50 cp.

Prix : 3,93 € (14 comprimés).
8,19 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux

Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00

Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :

08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

INLYTA ®
axitinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (rouge, ovale, gravé « Pfizer » sur une face et « 1 XNB » sur l'autre face), à 3 mg (rouge, rond, gravé « Pfizer » sur une face et « 3 XNB » sur l'autre face), à 5 mg (rouge, triangulaire, gravé « Pfizer » sur une face et « 5 XNB » sur l'autre face), et à 7 mg (rouge, en forme de losange, gravé « Pfizer » sur une face et « 7 XNB » sur l'autre face) : Boîtes de 56, sous plaquettes de 14.

COMPOSITION

	p cp
Axitinib (DCI)	1 mg
ou	3 mg
ou	5 mg
ou	7 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 2910 (15 mPa.s), dioxyde de titane (E 171), lactose monohydraté, triacétine (E 1518), oxyde de fer rouge (E 172). *Excipient à effet notoire :* lactose monohydraté (33,6 mg/cp 1 mg ; 35,3 mg/cp 3 mg ; 58,8 mg/cp 5 mg ; 82,3 mg/cp 7 mg).

DC INDICATIONS

Inlyta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Inlyta doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

POSOLOGIE :

La dose d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques ou des ajustements de doses.

En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel.

Ajustements de doses :

Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle au traitement. Chez les patients qui tolèrent la dose initiale de 5 mg d'axitinib deux fois par jour sans effet indésirable de grade supérieur à 2 (c'est-à-dire sans effet indésirable grave selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0) pendant deux semaines consécutives, la dose peut être augmentée à 7 mg deux fois par jour, sauf si la pression artérielle du patient est > 150/90 mmHg ou si le patient reçoit un traitement antihypertenseur. Par la suite, selon les mêmes critères, chez les patients qui tolèrent 7 mg deux fois par jour, la dose d'axitinib peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib et/ou une réduction de dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si une réduction de dose est nécessaire, la dose d'axitinib peut être diminuée à 3 mg deux fois par jour, puis si nécessaire à 2 mg deux fois par jour.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, de la race, du sexe ou du poids corporel du patient.

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 :

L'administration concomitante d'axitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'axitinib (cf Interactions). Il est recommandé d'opter pour un autre médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition du CYP3A4/5.

Bien que l'ajustement de dose d'axitinib n'ait pas été étudié chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5, une diminution d'environ 50 % de la posologie d'axitinib (par exemple, diminution de la dose initiale de 5 mg deux fois par jour à 2 mg deux fois par jour) est recommandée si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant est interrompue, il faudra envisager un retour à la dose d'axitinib utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (cf Interactions).

Administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 :

L'administration concomitante d'axitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 peut diminuer les concentrations plasmatiques d'axitinib (cf Interactions). Il est recommandé d'opter pour un autre médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction du CYP3A4/5.

Bien que l'ajustement de dose d'axitinib n'ait pas été étudié chez les patients recevant des inducteurs puissants du CYP3A4/5, une augmentation progressive de la dose d'axitinib est recommandée si un inducteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante. Une induction maximale du CYP3A4/5 a été observée au cours de la première semaine de traitement avec les inducteurs du CYP3A4/5 à doses élevées. Si la dose d'axitinib est augmentée, le patient doit être sous étroite surveillance afin de déceler d'éventuelles toxicités. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib et/ou une réduction de dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'administration concomitante de l'inducteur puissant est interrompue, un retour à la dose d'axitinib utilisée avant l'instauration de l'inducteur puissant du CYP3A4/5 devra être envisagé (cf Interactions).

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Aucun ajustement de dose n'est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisants rénaux :

Aucun ajustement de dose n'est recommandé (cf Pharmacocinétique). Il existe peu de données chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 15 ml/min et traités par axitinib.

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Une diminution de la dose d'axitinib est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) (par exemple, réduction de la dose initiale de 5 mg deux fois par jour à 2 mg deux fois par jour). L'axitinib n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et ne devrait pas être administré à ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité d'Inlyta n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'axitinib doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être pris oralement deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas (cf Pharmacocinétique). Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'axitinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des événements spécifiques doivent faire l'objet d'une surveillance avant l'instauration du traitement par axitinib et périodiquement pendant toute la durée de celui-ci, tel que décrit ci-dessous.

Événements d'insuffisance cardiaque :

Des événements d'insuffisance cardiaque (incluant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, dysfonction du ventricule gauche, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance du ventricule droit) ont été rapportés lors d'études cliniques évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC (cf Effets indésirables).

Les signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement par l'axitinib. La prise en charge des événements d'insuffisance cardiaque peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive et/ou une diminution de la dose d'axitinib.

Hypertension :

Une hypertension a été très fréquemment rapportée dans des études cliniques évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC (cf Effets indésirables).

Dans une étude clinique contrôlée, l'hypertension (pression artérielle systolique > 150 mmHg ou pression artérielle diastolique > 100 mmHg) est survenue en moyenne au cours du premier mois de traitement par l'axitinib, et des augmentations de la pression artérielle ont été observées dès le quatrième jour suivant le début du traitement.

La pression artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration d'axitinib. Il conviendra de surveiller la pression artérielle des patients et de les traiter, le cas échéant, par un traitement antihypertenseur standard. La dose d'axitinib doit être réduite si l'hypertension persiste malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur. En cas d'hypertension sévère, le traitement par l'axitinib doit être interrompu temporairement puis repris à une dose inférieure après normalisation de la pression artérielle. Si l'administration d'axitinib est interrompue, les patients recevant un traitement antihypertenseur doivent être surveillés pour risque d'hypotension (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas d'hypertension artérielle sévère ou persistante et de symptômes suggestifs d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir ci-dessous), une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale à visée diagnostique doit être envisagée.

Dysfonction thyroïdienne :

Des cas d'hypothyroïdie et, moins fréquemment, d'hyperthyroïdie ont été rapportés au cours d'études cliniques évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC (cf Effets indésirables).

La fonction thyroïdienne doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par axitinib et régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. Les patients atteints d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie devront être traités conformément à la pratique médicale standard afin de maintenir un état euthyroïdien.

Événements artériels emboliques et thrombotiques :

Des événements artériels emboliques et thrombotiques (dont accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et occlusion de l'artère rétinienne) ont été rapportés dans les études cliniques évaluant l'axitinib (cf Effets indésirables).

L'axitinib doit être prescrit avec prudence chez les patients à risque ou présentant des antécédents de ce type d'événement. L'axitinib n'a pas été étudié chez des patients ayant présenté un événement artériel embolique ou thrombotique au cours des 12 mois précédant l'initiation du traitement.

Événements veineux emboliques et thrombotiques :

Des événements veineux emboliques et thrombotiques (dont embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde et occlusion/thrombose de la veine rétinienne) ont été rapportés dans les études cliniques évaluant l'axitinib (cf Effets indésirables).

L'axitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque ou présentant des antécédents de ce type d'événement. L'axitinib n'a pas été étudié chez des patients ayant présenté un événement veineux embolique ou thrombotique au cours des 6 mois précédant l'initiation du traitement.

Élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite :

Des élévations de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, reflétant une augmentation de la masse des globules rouges, peut se produire sous axitinib (cf Effets indésirables : Polycythémie). Une augmentation de la masse des globules rouges peut aggraver le risque d'événements emboliques et thrombotiques.

L'hémoglobine ou l'hématocrite doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par axitinib et régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. En cas d'élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite au-dessus de la normale, le patient doit être traité conformément à la pratique médicale standard afin de ramener l'hémoglobine ou l'hématocrite à une valeur acceptable.

Hémorragie :

Des événements hémorragiques ont été rapportés dans les études cliniques évaluant l'axitinib (cf Effets indésirables).

L'axitinib n'a pas été étudié chez des patients présentant des métastases cérébrales non traitées ou des hémorragies gastro-intestinales actives récentes, et ne doit pas être administré à ces patients. En cas d'hémorragie nécessitant une intervention médicale, l'administration d'axitinib doit être temporairement interrompue.

Perforations gastro-intestinales et formation de fistules :

Des cas de perforations intestinales et de fistules ont été rapportés dans les études cliniques évaluant l'axitinib (cf Effets indésirables).

Des symptômes de perforation gastro-intestinale ou de fistule doivent être régulièrement recherchés pendant toute la durée du traitement par axitinib.

Complications de la cicatrisation des plaies :

Aucune étude formelle de l'effet d'axitinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée.

Le traitement par axitinib doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale programmée. La décision de reprendre le traitement par axitinib après chirurgie doit se baser sur l'appréciation clinique de la cicatrisation adéquate de la plaie.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :

Des cas de SEPR ont été rapportés dans les études cliniques évaluant l'axitinib (cf Effets indésirables).

Le SEPR est un trouble neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques. Une hypertension légère à sévère peut être présente. Une imagerie par résonance magnétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SEPR. Le traitement par axitinib doit être interrompu temporairement ou définitivement chez les patients présentant des signes ou symptômes de SEPR. Les risques éventuels liés à la reprise d'axitinib chez les patients ayant précédemment présenté un SEPR sont inconnus.

Protéinurie :

Des cas de protéinurie, y compris de sévérité de grade 3 et 4, ont été rapportés dans les études cliniques évaluant l'axitinib (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de rechercher une protéinurie avant l'instauration du traitement par axitinib puis régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. Une réduction de dose d'axitinib ou une interruption temporaire est recommandée chez les patients présentant une protéinurie modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement par axitinib doit être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique.

Effets indésirables hépatiques :

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC. Les effets indésirables hépatiques le plus fréquemment rapportés ont été des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubinémie (cf Effets indésirables). Aucune élévation concomitante de l'ALAT (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et de la bilirubinémie (> 2 fois la LSN) n'a été observée.

Lors d'une étude clinique de recherche de dose, des élévations concomitantes de l'ALAT (12 fois la LSN) et de la bilirubinémie (2,3 fois la LSN) considérées comme une hépatotoxicité liée au médicament, ont été observées chez un patient qui recevait de l'axitinib à une dose

initiale de 20 mg deux fois par jour (quatre fois la dose initiale recommandée).
Les tests de la fonction hépatique doivent être contrôlés avant l'instauration d'axitinib et régulièrement pendant toute la durée du traitement.
Insuffisance hépatique :
Dans des études cliniques évaluant l'axitinib, l'exposition systémique à l'axitinib a été environ deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) que chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. Une diminution de la dose d'axitinib est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child- Pugh) (cf Posologie/Mode d'administration).
L'axitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être administré à ces patients.
Sujets âgés (⩾ 65 ans) et origine ethnique :
Dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC, 34 % des patients traités par axitinib étaient âgés de ⩾ 65 ans. Les patients étaient majoritairement caucasiens (77 %) ou asiatiques (21 %). Bien qu'une sensibilité plus élevée à la survenue d'effets indésirables ne puisse être exclue chez les patients âgés et les patients asiatiques, aucune différence majeure de la tolérance et de l'efficacité d'axitinib n'a été globalement observée entre les patients âgés de ⩾ 65 ans et les plus jeunes, et entre les patients caucasiens et ceux d'autres origines ethniques.
Aucun ajustement de dose n'est recommandé en fonction de l'âge ou de l'origine ethnique du patient (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des données *in vitro* indiquent que l'axitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4/5 et, à un moindre degré, par le CYP1A2, CYP2C19 et l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.
Inhibiteurs du CYP3A4/5 :
Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, administré à la dose de 400 mg une fois par jour pendant 7 jours, a augmenté de 2 fois l'aire moyenne sous la courbe (ASC) et de 1,5 fois la Cmax d'axitinib administré à raison d'une dose orale unique de 5 mg à des volontaires sains. La concentration plasmatique d'axitinib peut augmenter en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, érythromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et télithromycine). Le pamplemousse peut également augmenter la concentration plasmatique d'axitinib. Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition du CYP3A4/5. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante, un ajustement de dose d'axitinib est recommandé (cf Posologie/Mode d'administration).
Inhibiteurs des CYP1A2 et CYP2C19 :
Les CYP1A2 et CYP2C19 constituent des voies mineures (< 10 %) du métabolisme de l'axitinib. L'effet des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes sur la pharmacocinétique d'axitinib n'a pas été étudié. La prudence est de rigueur en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'axitinib chez les patients prenant des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes.
Inducteurs du CYP3A4/5 :
La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 9 jours, a diminué de 79 % l'ASC moyenne et de 71 % la Cmax d'axitinib administré à raison d'une dose orale unique de 5 mg à des volontaires sains.
La concentration plasmatique d'axitinib peut diminuer en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 (par exemple, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital et *Hypericum perforatum* [millepertuis]). Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction du CYP3A4/5. Si un inducteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante, un ajustement de dose d'axitinib est recommandé (cf Posologie/Mode d'administration).
Études in vitro de l'inhibition et de l'induction du CYP et de l'UGT :
Des études *in vitro* ont indiqué que l'axitinib n'inhibait pas les CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou UGT1A1 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.
Des études *in vitro* ont indiqué que l'axitinib pourrait inhiber le CYP1A2. Par conséquent, l'administration concomitante d'axitinib et de substrats du CYP1A2 (théophylline par exemple) pourrait donc augmenter la concentration plasmatique de ces substrats.
Des études *in vitro* ont également indiqué que l'axitinib pourrait inhiber le CYP2C8. Cependant l'administration concomitante d'axitinib et de paclitaxel, substrat connu de CYP2C8, n'a pas entraîné d'augmentation de la concentration plasmatique du paclitaxel chez des patients présentant un cancer avancé, ce qui témoigne de l'absence d'inhibition clinique du CYP2C8.
Des études *in vitro* sur des hépatocytes humains ont également indiqué que l'axitinib n'induisait pas les CYP1A1, CYP1A2 ou CYP3A4/5. Par conséquent, l'administration concomitante d'axitinib ne devrait donc pas réduire la concentration plasmatique de substrats des CYP1A1, CYP1A2 ou CYP3A4/5 *in vivo*.
Études in vitro avec la glycoprotéine P :
Des études *in vitro* ont indiqué que l'axitinib inhibait la glycoprotéine P. Cependant, l'axitinib ne devrait pas inhiber la glycoprotéine P aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. L'administration concomitante d'axitinib ne devrait donc pas augmenter la concentration plasmatique de la digoxine ou d'autres substrats de la glycoprotéine P *in vivo*.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'axitinib chez la femme enceinte. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, l'axitinib peut être nocif chez le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, y compris des malformations (cf Sécurité préclinique). L'axitinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par ce médicament.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'axitinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. L'axitinib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FÉCONDITÉ :
Selon des données non cliniques, l'axitinib pourrait altérer la fonction de reproduction et la fécondité chez l'être humain (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'axitinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses et/ou de fatigue durant le traitement par axitinib.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les risques suivants, ainsi que les conduites à tenir appropriées, sont discutés de manière plus détaillée dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi : événements d'insuffisance cardiaque, hypertension, dysfonction thyroïdienne, événements thrombo-emboliques artériels, événements thrombo-emboliques veineux, élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, hémorragie, perforation gastro-intestinale et formation de fistules, complications de la cicatrisation des plaies, SEPR, protéinurie et élévation des enzymes hépatiques.
Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 20 %) observés sous axitinib ont été : diarrhée, hypertension, fatigue, diminution de l'appétit, nausées, diminution du poids, dysphonie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied), hémorragie, hypothyroïdie, vomissement, protéinurie, toux et constipation.
Tableau des effets indésirables :
Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés dans un ensemble de données regroupées issues d'études cliniques évaluant l'axitinib chez 672 patients atteints de RCC (cf Pharmacodynamie).
Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes, fréquence et grade de sévérité. Les catégories de fréquence sont définies de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La base de données de pharmacovigilance ne permet pas actuellement d'établir pour axitinib la liste des effets indésirables rares et très rares.
Des catégories ont été assignées sur la base des fréquences absolues des données d'études cliniques regroupées. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables de fréquence identique sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études chez les patients atteints de RCC recevant de l'axitinib (N = 672)

Classe de systèmes d'organes				
Fréquence	Effets indésirables[a]	Tous grades[b] %	Grade 3[b] %	Grade 4[b] %
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Fréquent	Anémie	6,3	1,2	0,4
	Thrombocytopénie	1,6	0,1	0
	Polycythémie[c]	1,5	0,1	0
Peu fréquent	Neutropénie	0,3	0,1	0
	Leucopénie	0,4	0	0
Affections endocriniennes				
Très fréquent	Hypothyroïdie[c]	24,6	0,3	0
Fréquent	Hyperthyroïdie[c]	1,6	0,1	0,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Très fréquent	Diminution de l'appétit	39,0	3,6	0,3
Fréquent	Déshydratation	6,7	3,1	0,3
	Hyperkaliémie	2,7	1,2	0,1
	Hypercalcémie	2,2	0,1	0,3
Affections du système nerveux				
Très fréquent	Céphalée	16,2	0,7	0
	Dysgueusie	11,5	0	0
Fréquent	Sensation vertigineuse	9,1	0,6	0
Peu fréquent	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible[e]	0,3	0,1	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Fréquent	Acouphène	3,1	0	0
Affections cardiaques				
Fréquent	Événements d'insuffisance cardiaque[c][d][f]	1,8	0,3	0,7
Affections vasculaires				
Très fréquent	Hypertension[g]	51,2	22,0	1,0
	Hémorragie[c][d][h]	25,7	3,0	1,0
Fréquent	Événements veineux emboliques et thrombotiques[c][d][i]	2,8	0,9	1,2
	Événements artériels emboliques et thrombotiques[c][d][j]	2,8	1,2	1,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Très fréquent	Dyspnée[d]	17,1	3,6	0,6
	Toux	20,4	0,6	0
	Dysphonie	32,7	0	0,1
Fréquent	Douleur oropharyngée	7,4	0	0
Affections gastro-intestinales				
Très fréquent	Diarrhée	55,4	10,1	0,1
	Vomissement	23,7	2,7	0,1
	Nausée	33,0	2,2	0,1
	Douleur abdominale	14,7	2,5	0,3
	Constipation	20,2	1,0	0
	Stomatite	15,5	1,8	0
	Dyspepsie	11,2	0,1	0
Fréquent	Douleur abdominale haute	9,4	0,9	0
	Flatulence	4,5	0	0
	Hémorroïde	3,3	0	0
	Glossodynie	2,8	0	0
	Perforation gastro-intestinale et fistule[c][k]	1,9	0,9	0,3
Affections hépatobiliaires				
Fréquent	Hyperbilirubinémie	1,3	0,1	0,1
Affections de la peau et du tissus sous-cutané				
Très fréquent	Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied)	32,1	7,6	0
	Rash	14,3	0,1	0
	Sécheresse cutanée	10,1	0,1	0
Fréquent	Prurit	6,0	0	0
	Érythème	3,7	0	0
	Alopécie	5,7	0	0
Affections musculosquelettiques et systémiques				
Très fréquent	Arthralgie	17,7	1,9	0,3
	Douleur des membres	14,1	1,0	0,3
Fréquent	Myalgie	8,2	0,6	0,1
Affections du rein et des voies urinaires				
Très fréquent	Protéinurie[l]	21,1	4,8	0,1
Fréquent	Insuffisance rénale[m]	1,6	0,9	0,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent	Fatigue	45,1	10,6	0,3
	Asthénie[d]	13,8	2,8	0,3
	Inflammation des muqueuses	13,7	1,0	0
Investigations				
Très fréquent	Diminution du poids	32,7	4,9	0
Fréquent	Augmentation de la lipase	3,7	0,7	0,7
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	6,5	1,2	0
	Augmentation de l'amylase	3,4	0,6	0,4
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	6,1	1,0	0
	Augmentation de la phosphatase alcaline	4,8	0,3	0
	Augmentation de la créatinine	5,7	0,4	0
	Augmentation du taux de la thyréostimuline	7,9	0	0

a) Les effets indésirables sont affichés par fréquence d'apparition sous traitement, toutes causalités confondues.
b) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0.
c) Voir la description des effets indésirables sélectionnés.
d) Des cas fatals (grade 5) ont été rapportés.
e) Incluant leuco-encéphalopathie.
f) Incluant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, diminution de la fraction d'éjection, dysfonction du ventricule gauche et insuffisance du ventricule droit.
g) Incluant hypertension artérielle accélérée, élévation de la pression artérielle, hypertension et crise hypertensive.
h) Incluant allongement du temps de céphaline activée, hémorragie anale, hémorragie artérielle, présence de sang dans l'urine, hémorragie du système nerveux central, hémorragie cérébrale, temps de coagulation prolongée, hémorragie conjonctivale, contusion, diarrhée hémorragique, saignements utérins dysfonctionnels, épistaxis, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, saignement gingival, hématémèse, hématochézie, hématocrite diminué, hématome, hématurie, hémoglobine diminuée, hémoptysie, hémorragie, hémorragie de l'artère coronaire, hémorragie des voies urinaires, hémorragie hémorroïdale, hémostase, tendance ecchymotique augmentée, rapport normalisé international augmenté, hémorragie gastro-intestinale basse, méléna, pétéchies, hémorragie pharyngée, temps de prothrombine allongé, hémorragie pulmonaire, purpura, hémorragie rectale, diminution des globules rouges, hémorragie rénale, hémorragie sclérale, hématocèle scrotale, hématome de la rate, hémorragie linéaire sous-unguéale, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie de la langue, hémorragie gastro-intestinale haute et hémorragie vaginale.
i) Incluant syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine jugulaire, thrombose veineuse pelvienne, embolie pulmonaire, occlusion de la veine rétinienne, thrombose de la veine rétinienne, thrombose de la veine sous-clavière, thrombose veineuse et thrombose veineuse d'un membre.
j) Incluant infarctus du myocarde aigu, embolie, infarctus du myocarde, occlusion de l'artère rétinienne et accident ischémique transitoire.
k) Les perforations gastro-intestinales et les fistules comprennent les termes préférentiels suivants : abcès abdominal, abcès anal, fistule anale, fistule, fuite d'une anastomose gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, perforation du gros intestin, fistule œsophagobronchique et péritonite.
l) La protéinurie comprend les termes préférentiels suivants : protéine urinaire, présence de protéine dans l'urine et protéinurie.
m) Incluant insuffisance rénale aiguë.

Description des effets indésirables sélectionnés :
Événements d'insuffisance cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib (N = 359) chez des patients atteints de RCC, des événements d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 1,7 % des patients sous axitinib, incluant une insuffisance cardiaque (0,6 %), une insuffisance cardiopulmonaire (0,6 %), une dysfonction du ventricule gauche (0,3 %) et une insuffisance du ventricule droit (0,3 %). Des effets indésirables d'insuffisance cardiaque de grade 4 ont été rapportés chez 0,6 % des patients sous axitinib. Une insuffisance cardiaque fatale a été rapportée chez 0,6 % des patients sous axitinib.
Dans les études évaluant axitinib en monothérapie (N = 672) chez des patients atteints de RCC, des événements d'insuffisance cardiaque (incluant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, dysfonction du ventricule gauche, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance du ventricule droit) ont été rapportés chez 1,8 % des patients sous axitinib. Des événements d'insuffisance cardiaque de grade 3/4 ont été rapportés chez 1,0 % des patients et des événements d'insuffisance cardiaque fatals ont été rapportés chez 0,3 % des patients sous axitinib.
Dysfonction thyroïdienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Une hypothyroïdie a été rapportée chez 20,9 % des patients et une hyperthyroïdie chez 1,1 % des patients dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC. Une augmentation du taux de thyréostimuline (TSH) a été rapportée chez 5,3 % des patients recevant de l'axitinib. Des analyses de laboratoire de routine ont indiqué que chez des patients présentant un taux de TSH < 5 µU/ml avant traitement, 32,2 % des patients recevant de l'axitinib ont présenté des élévations de la TSH ⩾ 10 µU/ml.

Dans les études cliniques regroupées portant sur l'axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, l'hypothyroïdie a été rapportée chez 24,6 % des patients recevant de l'axitinib. L'hyperthyroïdie a été rapportée chez 1,6 % des patients recevant de l'axitinib.

Événements veineux emboliques et thrombotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Des événements veineux emboliques et thrombotiques ont été rapportés chez 3,9 % des patients recevant de l'axitinib dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC, dont embolie pulmonaire (2,2 %), occlusion/thrombose de la veine rétinienne (0,6 %) et thrombose veineuse profonde (0,6 %). Des événements veineux emboliques et thrombotiques de grade 3/4 ont été rapportés chez 3,1 % des patients recevant de l'axitinib. Une embolie pulmonaire fatale est survenue chez un patient (0,3 %) recevant de l'axitinib.

Dans les études cliniques regroupées portant sur l'axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des événements veineux emboliques et thrombotiques ont été rapportés chez 2,8 % des patients recevant de l'axitinib. Des événements veineux emboliques et thrombotiques de grade 3 ont été rapportés chez 0,9 % des patients. Des événements veineux emboliques et thrombotiques de grade 4 ont été rapportés chez 1,2 % des patients. Des événements veineux emboliques et thrombotiques fatals ont été rapportés chez 0,1 % des patients recevant de l'axitinib.

Événements artériels emboliques et thrombotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Des événements artériels emboliques et thrombotiques, dont infarctus du myocarde (1,4 %), accident ischémique transitoire (0,8 %) et accident vasculaire cérébral (0,6 %), ont été rapportés chez 4,7% des patients recevant de l'axitinib dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC. Des événements artériels emboliques et thrombotiques de grade 3/4 ont été rapportés chez 3,3 % des patients recevant de l'axitinib. Un infarctus du myocarde aigu et un accident vasculaire cérébral fatals sont survenus chacun chez un patient (0,3 %). Des événements artériels emboliques et thrombotiques (dont accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) ont été rapportés chez 5,3 % des patients recevant de l'axitinib en monothérapie (N = 850) dans des études cliniques.

Dans les études cliniques regroupées portant sur l'axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des événements artériels emboliques et thrombotiques ont été rapportés chez 2,8 % des patients recevant de l'axitinib. Des événements artériels emboliques et thrombotiques de grade 3 ont été rapportés chez 1,2 % des patients. Des événements artériels emboliques et thrombotiques de grade 4 ont été rapportés chez 1,3 % des patients. Des événements artériels emboliques et thrombotiques fatals ont été rapportés chez 0,3 % des patients recevant de l'axitinib.

Polycythémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite) :

Une polycythémie a été rapportée chez 1,4 % des patients recevant de l'axitinib dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC. Les analyses de laboratoire de routine ont montré une élévation de l'hémoglobine au-dessus de la LSN chez 9,7 % des patients recevant de l'axitinib. Une élévation de l'hémoglobine au-dessus de la LSN a été observée chez 13,6 % des patients recevant de l'axitinib dans quatre études cliniques chez des patients atteints de RCC (N = 537).

Dans des études cliniques regroupées portant sur l'axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, une polycythémie a été rapportée chez 1,5 % des patients recevant de l'axitinib.

Hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Des effets indésirables hémorragiques ont été rapportés chez 21,4 % des patients recevant de l'axitinib dans une étude clinique contrôlée chez des patients atteints de RCC, où les patients présentant des métastases cérébrales non traitées étaient exclus. Les effets indésirables hémorragiques les plus fréquents chez les patients traités par l'axitinib incluaient : épistaxis (7,8 %), hématurie (3,6 %), hémoptysie (2,5 %), hémorragie rectale (2,2 %), hémorragie gingivale (1,1 %), hémorragie gastrique (0,6 %), hémorragie cérébrale (0,3 %) et hémorragie gastro-intestinale basse (0,3 %). Des effets indésirables hémorragiques de grade ⩾ 3 ont été rapportés chez 3,1 % des patients recevant de l'axitinib (dont hémorragie cérébrale, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale basse et hémoptysie). Une hémorragie gastrique fatale est survenue chez un patient (0,3 %) recevant de l'axitinib. Dans les études évaluant l'axitinib en monothérapie (N = 850), une hémoptysie a été rapportée chez 3,9 % des patients, une hémoptysie de grade ⩾ 3 a été rapportée chez 0,5 % des patients.

Dans les études cliniques regroupées portant sur l'axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des événements hémorragiques ont été rapportés chez 25,7 % des patients recevant de l'axitinib. Des effets indésirables hémorragiques de grade 3 ont été rapportés chez 3 % des patients. Des effets indésirables hémorragiques de grade 4 ont été rapportés chez 1 % des patients et des hémorragies fatales ont été rapportées chez 0,4 % des patients recevant de l'axitinib.

Perforations gastro-intestinales et formation de fistules (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans une étude clinique contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC, des événements de type perforation gastro-intestinale, dont fistule anale (0,6 %), fistule (0,3 %) et perforation gastro-intestinale (0,3 %), ont été rapportés chez 1,7 % des patients avec l'axitinib. Dans des études évaluant l'axitinib en monothérapie (N = 850), des événements de type perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients et une perforation gastro-intestinale fatale a été rapportée chez un patient (0,1 %).

Dans les études cliniques regroupées portant sur l'axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des perforations gastro-intestinales et des fistules ont été rapportées chez 1,9 % des patients recevant de l'axitinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par l'axitinib.

Dans une étude contrôlée évaluant l'axitinib chez des patients atteints de RCC, un patient inclus a accidentellement reçu une dose de 20 mg deux fois par jour pendant quatre jours et a présenté des sensations vertigineuses (grade 1).

Dans une étude clinique de recherche de dose d'axitinib, des patients ayant reçu une dose initiale de 10 mg d'axitinib deux fois par jour ou de 20 mg deux fois par jour ont présenté des effets indésirables dont hypertension, convulsions associées à une hypertension et hémoptysie fatale. En cas de suspicion de surdosage, l'administration d'axitinib doit être suspendue et un traitement symptomatique instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases (code ATC : L01XE17).

Mécanisme d'action :

L'axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase puissant et sélectif des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3). Ces récepteurs sont impliqués dans l'angiogenèse pathologique, la croissance tumorale et la progression métastatique de cancers. Il a été montré que l'axitinib inhibait de façon puissante la prolifération et la survie des cellules endothéliales assurées par la médiation du VEGF. L'axitinib a inhibé la phosphorylation du VEGFR-2 dans le système vasculaire tumoral de xénogreffes ayant exprimé la cible *in vivo*, et a entraîné un retard et une régression de la croissance tumorale et une inhibition des métastases dans de nombreux modèles expérimentaux de cancers.

Effet sur l'intervalle QTc :

Dans une étude randomisée et réalisée en cross over, 35 sujets sains ont reçu une dose orale unique d'axitinib (5 mg) en absence et en présence de 400 mg de kétoconazole pendant sept jours. Les résultats de cette étude ont indiqué que des expositions plasmatiques d'axitinib jusqu'à deux fois supérieures aux niveaux thérapeutiques attendus après une dose de 5 mg n'avaient pas induit d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT.

Efficacité et sécurité clinique :

La tolérance et l'efficacité d'axitinib ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique randomisée et réalisée en ouvert. Des patients (N = 723) atteints d'un RCC avancé ayant progressé pendant ou après un traitement systémique antérieur à base de sunitinib, bévacizumab, temsirolimus ou cytokine, ont été randomisés (1/1) pour recevoir de l'axitinib (N = 361) ou du sorafénib (N = 362). Le critère principal (survie sans progression, PFS, *progression free survival*) a été évalué en aveugle par un comité centralisé indépendant. Les critères secondaires incluaient le taux de réponse objective (ORR, *objective response rate*) et la survie globale (OS, *overall survival*).

Parmi les patients inclus dans cette étude, 389 (53,8 %) avaient reçu antérieurement un traitement à base de sunitinib, 251 (34,7 %) à base de cytokine (interleukine-2 ou interféron-alpha), 59 (8,2 %) à base de bévacizumab et 24 (3,3 %) à base de temsirolimus. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les groupes axitinib et sorafénib en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la région géographique et le traitement antérieur.

Dans la population totale de patients et dans les deux sous-groupes principaux (traitement antérieur par sunitinib et traitement antérieur par cytokine), une amélioration statistiquement significative du critère principal de PFS a été observée sous axitinib comparativement au sorafénib (voir tableau 2, et figures 1, 2 et 3). L'amplitude de l'effet sur la PFS médiane était différente selon les sous-groupes définis en fonction du traitement antérieur. Les effectifs de deux des sous-groupes étaient trop faibles pour donner des résultats suffisamment fiables (traitement antérieur par temsirolimus ou traitement antérieur par bévacizumab). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les 2 bras en terme de survie globale ni dans la population globale ni dans les sous-groupes définis en fonction du traitement antérieur.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité

Critère/Population à l'étude	Axitinib	Sorafénib	HR (IC à 95 %)	Valeur de p
Population globale ITT	**N = 361**	**N = 362**		
PFS médiane[(a)(b)] en mois (IC à 95 %)	6,8 (6,43 - 8,3)	4,7 (4,6 - 6,3)	0,67 (0,56 - 0,81)	< 0,0001[(c)]
OS médiane[(d)] en mois (IC à 95 %)	20,1 (16,7 - 23,4)	19,2 (17,5 - 22,3)	0,97 (0,80 - 1,17)	NS
ORR[(b)(e)] % (IC à 95 %)	19,4 (15,4 - 23,9)	9,4 (6,6 - 12,9)	2,06[(f)] (1,41 - 3,00)	0,0001[(g)]
Traitement antérieur à base de sunitinib	**N = 194**	**N = 195**		
PFS médiane[(a)(b)] en mois (IC à 95 %)	4,8 (4,5 - 6,5)	3,4 (2,8 - 4,7)	0,74 (0,58 - 0,94)	0,0063[(h)]
OS médiane[(d)] en mois (IC à 95 %)	15,2 (12,8 - 18,3)	16,5 (13,7 - 19,2)	1,00 (0,78 - 1,27)	NS
ORR[(b)(e)] % (IC à 95 %)	11,3 (7,2 - 16,7)	7,7 (4,4 - 12,4)	1,48[(f)] (0,79 - 2,75)	NS
Traitement antérieur à base de cytokine	**N = 126**	**N = 125**		
PFS médiane[(a)(b)] en mois (IC à 95 %)	12,0 (10,1 - 13,9)	6,6 (6,4 - 8,3)	0,52 (0,38 - 0,72)	< 0,0001[(h)]
OS médiane[(d)] en mois (IC à 95 %)	29,4 (24,5 - NE)	27,8 (23,1 - 34,5)	0,81 (0,56 - 1,19)	NS
ORR[(b)(e)] % (IC à 95 %)	32,5 (24,5 - 41,5)	13,6 (8,1 - 20,9)	2,39[(f)] (1,43 - 3,99)	0,0002[(i)]

IC : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio (axitinib/sorafénib) ; ITT : intention de traiter ; NE : non estimable ; NS : non significatif.

a) Temps écoulé de la randomisation jusqu'à progression ou décès de toute cause selon l'événement survenant en premier. Date limite : 03 juin 2011.

b) Évaluation radiologique par un comité central indépendant selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

c) Valeur unilatérale de p issue d'un test du log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG et le traitement antérieur.

d) A la date limite du 01 novembre 2011.

e) A la date limite du 31 août 2010.

f) Le hazard ratio est utilisé pour l'ORR. Un HR > 1 indique une probabilité plus élevée de réponse dans le bras axitinib ; un HR < 1 indique une probabilité plus élevée de réponse dans le bras sorafénib.

g) Valeur unilatérale de p issue d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon l'indice de performance ECOG et le traitement antérieur.

h) Valeur unilatérale de p issue d'un test du log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG.

i) Valeur unilatérale de p issue d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon l'indice de performance ECOG.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la population globale évaluée par un comité indépendant

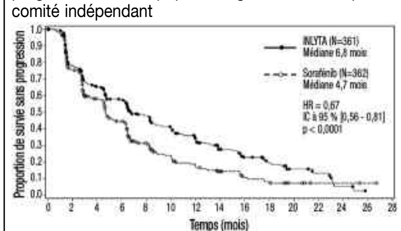

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans le sous-groupe traitement antérieur à base de sunitinib évaluée par un comité indépendant

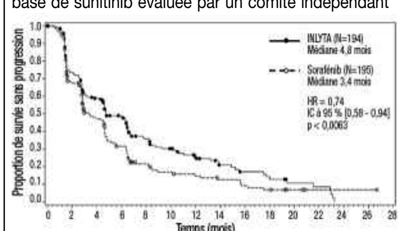

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans le sous-groupe traitement antérieur à base de cytokine évaluée par un comité indépendant

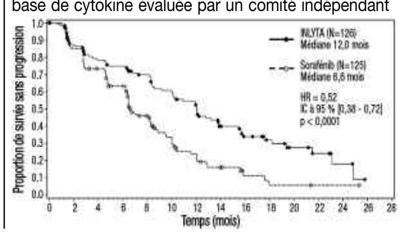

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'axitinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du cancer du rein et du bassinet (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein et de la tumeur rhabdoïde du rein) (cf Posologie/Mode d'administration les informations concernant l'usage en pédiatrie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale de comprimés d'axitinib, la biodisponibilité absolue moyenne a été de 58 % comparativement à une administration intraveineuse. La demi-vie plasmatique d'axitinib est de 2,5 à 6,1 heures. L'administration d'axitinib à la dose de 5 mg deux fois par jour n'a pas entraîné un doublement de l'accumulation par rapport à l'administration d'une dose unique. En raison de la courte demi-vie d'axitinib, l'état d'équilibre est attendu deux ou trois jours après la dose initiale.

Absorption et distribution :

La concentration plasmatique maximale (Cmax) d'axitinib est généralement atteinte dans les quatre heures suivant une administration orale, avec un Tmax médian de 2,5 à 4,1 heures. L'administration d'axitinib au cours d'un repas modérément riche en graisses a entraîné une diminution de l'exposition de 10 % par rapport à l'administration après une nuit de jeûne. Un repas riche en graisses et en calories a entraîné une augmentation de l'exposition de 19 % par rapport à l'administration après une nuit de jeûne. L'axitinib peut être administré pendant ou en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration).

La Cmax et l'aire sous la courbe (AUC, Area Under the Curve) moyennes ont augmenté de façon proportionnelle à la dose d'axitinib dans l'intervalle posologique de 5 à 10 mg. La liaison *in vitro* d'axitinib aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99 %, avec une liaison préférentielle à l'albumine et une liaison modérée à l'α1-glycoprotéine acide. À la dose de 5 mg deux fois par jour administrée en période postprandiale, les moyennes géométriques de la concentration plasmatique maximale et de l'AUC sur 24 heures ont été respectivement de 27,8 ng/ml et 265 ng x h/ml chez des patients atteints de RCC avancé. Les moyennes géométriques de la clairance orale et du volume de distribution apparent ont été respectivement de 38 l/h et 160 l.

Biotransformation et élimination :

L'axitinib est principalement métabolisé par les isoenzymes hépatiques du CYP3A4/5 et dans une moindre mesure par les CYP1A2, CYP2C19 et UGT1A1.

Après l'administration orale d'une dose de 5 mg d'axitinib radiomarqué, 30 à 60 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 23 % dans les urines.

L'axitinib sous forme inchangée, représentant 12 % de la dose, a été le principal composant identifié dans les fèces. L'axitinib sous forme inchangée n'a pas été retrouvé dans les urines ; les métabolites acide carboxylique et sulfoxyde ont représenté la majorité de la radioactivité dans les urines. Dans le plasma, le métabolite N-glucuronide a représenté la fraction radioactive prédominante (50 % de la radioactivité circulante), et l'axitinib sous forme inchangée et le métabolite sulfoxyde ont représenté chacun approximativement 20 % de la radioactivité circulante.

La puissance inhibitrice *in vitro* des métabolites sulfoxyde et N-glucuronide sur le VEGFR-2 a été respectivement environ 400 et 8000 fois inférieure à celle de l'axitinib.

Populations particulières :

Sujets âgés, sexe et origine ethnique :

Des analyses de pharmacocinétique de population menées chez des patients atteints de cancer avancé (notamment de RCC avancé) et chez des volontaires sains ont indiqué l'absence d'effet cliniquement pertinent de l'âge, du sexe, du poids corporel, de la race, du génotype d'UGT1A1 ou de celui de CYP2C19.

Population pédiatrique :

L'axitinib n'a pas été étudié chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques :

Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'axitinib est principalement métabolisé par le foie.

Comparativement à des sujets présentant une fonction hépatique normale, l'exposition systémique après prise unique d'axitinib a été similaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), et supérieure (environ deux fois supérieure) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). L'axitinib n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être administré à ces patients (cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations relatives aux ajustements de dose).

Insuffisants rénaux :

L'axitinib sous forme inchangée n'a pas été détecté dans les urines.

L'axitinib n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Dans les études cliniques évaluant l'axitinib chez les patients atteints de RCC, les patients présentant une créatinémie > 1,5 fois l'ULN ou une clairance de la créatinine calculée < 60 ml/min ont été exclus. Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que la clairance d'axitinib n'était

pas modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale et par conséquent, aucun ajustement de dose d'axitinib n'est requis.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité de doses répétées :

Les principales toxicités observées chez les souris et les chiens suite à l'administration de doses répétées allant jusqu'à neuf mois ont concerné les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique, reproducteur, squelettique et dentaire. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été approximativement équivalente ou inférieure à l'exposition attendue chez l'Homme à la dose initiale recommandée en clinique (sur la base des valeurs de l'AUC).

Carcinogénicité :

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'axitinib.

Génotoxicité :

L'axitinib n'a pas été mutagène ou clastogène lors de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro*. Une augmentation significative de la polyploïdie a été observée *in vitro* à des concentrations supérieures à 0,22 µg/ml et une augmentation des érythrocytes polychromatiques micronucléés a été observée *in vivo* avec une dose sans effet observé (NOEL) correspondant à 69 fois l'exposition attendue chez l'Homme. Les résultats de génotoxicité ne sont pas considérés cliniquement pertinents aux niveaux d'exposition observés chez l'Homme.

Toxicité sur la reproduction :

Les effets liés à l'axitinib sur les testicules et l'épididyme ont inclus une diminution du poids, une atrophie ou une dégénérescence des organes, une diminution du nombre des cellules germinales, une hypospermie ou des spermatozoïdes de morphologie anormale et une réduction du nombre et de la densité des spermatozoïdes. Ces effets ont été observés chez la souris à des niveaux d'exposition environ 12 fois supérieurs à l'exposition attendue chez l'Homme et chez le chien à des niveaux inférieurs à celle-ci. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été constaté chez la souris mâle à des niveaux d'exposition correspondant approximativement à 57 fois l'exposition attendue chez l'Homme. Les effets observés chez les femelles ont inclus des signes de retard de la maturité sexuelle, une réduction ou une absence des corps jaunes, une diminution du poids de l'utérus et une atrophie utérine à des expositions approximativement équivalentes à l'exposition attendue chez l'Homme. Une réduction de la fécondité et une diminution de la viabilité embryonnaire ont été observées chez les souris femelles à toutes les doses testées, avec des niveaux d'exposition à la plus faible dose correspondant à environ 10 fois l'exposition attendue chez l'Homme.

Des souris en gestation exposées à l'axitinib ont montré une augmentation de l'apparition des malformations à type de fente palatine et de variations de l'ossification du squelette, dont un retard d'ossification, à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition attendue chez l'Homme. Aucune étude de la toxicité sur le développement périnatal et postnatal n'a été menée.

Observations toxicologiques chez des animaux juvéniles :

Une dysplasie physaire réversible a été observée chez la souris et le chien lors de traitements d'au moins un mois par l'axitinib à des niveaux d'exposition environ six fois plus élevés que l'exposition attendue chez l'Homme. Des caries dentaires partiellement réversibles ont été observées chez des souris traitées pendant plus d'un mois à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition attendue chez l'Homme. D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez des animaux juvéniles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/12/777/002 ; CIP 3400926648046 (RCP rév 22.05.17) 1 mg.
EU /1/12/777/008 ; CIP 3400927547379 (RCP rév 22.05.17) 3 mg.
EU /1/12/777/005 ; CIP 3400926648275 (RCP rév 22.05.17) 5 mg.
EU /1/12/777/011 ; CIP 3400927547669 (RCP rév 22.05.17) 7 mg.

Prix : 783,46 € (56 comprimés à 1 mg).
2239,68 € (56 comprimés à 3 mg).
3646,21 € (56 comprimés à 5 mg).
5052,74 € (56 comprimés à 7 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Exploitant :

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

INNOHEP ® traitement curatif

tinzaparine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml, 14 000 UI anti-Xa/0,7 ml, 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml : Seringues préremplies, avec système de sécurité d'aiguille, boîtes de 2 et de 10.

COMPOSITION *p ml*

Tinzaparine sodique (DCI) ...... 20 000 UI anti-Xa
- seringue de 0,5 ml : 10 000 UI anti-Xa,
- seringue de 0,7 ml : 14 000 UI anti-Xa,
- seringue de 0,9 ml : 18 000 UI anti-Xa.

Excipients (communs) : métabisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement des thromboses veineuses et de la maladie thromboembolique incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires chez les adultes. Pour certains patients atteints d'une embolie pulmonaire (par exemple ceux présentant une instabilité hémodynamique sévère) un traitement alternatif, comme la chirurgie ou la thrombolyse, peut être indiqué.

Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et prévention de ses récidives chez les patients adultes atteints d'un cancer actif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement chez les adultes (hors patients adultes atteints d'un cancer actif) :

175 UI anti-Xa/kg administrées par voie sous-cutanée une fois par jour pendant au moins 6 jours et jusqu'à ce qu'une anticoagulation orale adéquate soit établie.

Traitement prolongé chez les patients adultes atteints d'un cancer actif :

175 UI anti-Xa/kg administrées par voie sous-cutanée une fois par jour pendant une durée de traitement recommandée de 6 mois. Le bénéfice d'une prolongation de l'anticoagulation au-delà de 6 mois doit être évalué.

Anesthésie neuraxiale :

Les doses curatives d'innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients sous anesthésie neuraxiale, cf Contre-indications. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, innohep doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention. Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après l'exécution de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré.

Interchangeabilité :

Pour l'interchangeabilité avec les autres HBPM, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'innohep chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale :

Si une insuffisance rénale est suspectée, la fonction rénale doit être évaluée en utilisant une formule basée sur la créatininémie pour évaluer la clairance de la créatinine.

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min.

En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale). Dans cette situation, la dose d'innohep doit être ajustée, si nécessaire, en se basant sur l'activité anti-Xa. Si l'activité anti-Xa est inférieure ou supérieure à l'intervalle cible souhaité, la dose d'innohep devra être, respectivement, augmentée ou diminuée et la mesure de l'activité anti-Xa devra être répétée après 3 ou 4 nouvelles injections. Cet ajustement de dose devra être répété jusqu'à ce que l'activité anti-Xa souhaitée soit atteinte. Pour information, les taux moyens entre 4 et 6 heures après administration chez des volontaires sains et des patients sans insuffisance rénale sévère étaient entre 0,5 et 1,5 UI anti-Xa/ml. L'activité anti-Xa était mesurée par un test chromogénique.

Personnes âgées :

innohep devrait être utilisé chez les personnes âgées aux doses standards. La prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés atteints d'insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale est suspectée, cf Posologie/Mode d'administration : Insuffisance rénale et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Si le médicament présente un aspect trouble ou des particules précipitées, ne pas l'utiliser. Le liquide peut devenir jaune pendant le stockage mais il peut toujours être utilisé.

Administration par injection sous-cutanée. Celle-ci peut être faite dans la ceinture abdominale, la face antéro-externe de la cuisse, le bas du dos ou la partie supérieure du bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près de cicatrices ou dans des zones de peau lésée. Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée sur le dos et alterner les injections entre le côté gauche et le côté droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être éjectée. Pendant l'injection, la peau doit être pincée de façon à réaliser un pli.

Les doses sont administrées par paliers de 1 000 UI identifiées par des graduations de 0,05 ml sur les seringues. La dose calculée, basée sur le poids du patient, doit donc être arrondie au chiffre supérieur ou inférieur si besoin. Si nécessaire, le volume excédentaire sera éliminé, afin d'obtenir la dose appropriée avant l'injection SC.

Guide des dosages appropriés en fonction des différents poids corporels
175 UI/kg une fois par jour en sous-cutanée

	kg*	Unités internationales (UI)	Volume d'injection (ml)
20 000 UI/ml dans une seringue graduée	32-37	6 000	0,30
	38-42	7 000	0,35
	43-48	8 000	0,40
	49-54	9 000	0,45
	55-59	10 000	0,50
	60-65	11 000	0,55
	66-71	12 000	0,60
	72-77	13 000	0,65
	78-82	14 000	0,70
	83-88	15 000	0,75
	89-94	16 000	0,80
	95-99	17 000	0,85
	100-105	18 000	0,90

* La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 105 kg ou inférieur à 32 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 105 kg ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 32 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la tinzaparine.
- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Hémorragie intracérébrale.
- Les doses curatives d'innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients sous anesthésie neuraxiale. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, innohep doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention.
  Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après l'exécution de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Les signes et symptômes d'une lésion neurologique doivent être étroitement surveillés chez les patients.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants :
- Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes).

De plus, ce médicament est généralement déconseillé en association avec (cf Interactions) :
- L'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.
- Les AINS (*voie générale*).
- Le dextran 40 (*voie parentérale*).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Innohep 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml, 14 000 UI anti-Xa/0,7 ml et 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml sont réservées au traitement curatif des TVP et de l'embolie pulmonaire et s'administrent en une seule injection quotidienne.

Risque hémorragique :

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :
- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf Interactions).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf Précautions d'emploi : Surveillance biologique).

Thrombopénie induite par l'héparine :

Une numération plaquettaire doit être pratiquée avant le début du traitement et renouvelée régulièrement ensuite compte tenu du risque de thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II). Le traitement par innohep doit être interrompu chez les patients développant une thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II) (cf Contre-indications, Effets indésirables). La numération plaquettaire se normalise généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'interruption.

Le suivi régulier de la numération plaquettaire s'applique aussi au traitement prolongé des thromboses associées à un cancer, en particulier pendant le premier mois, étant donné que le cancer et ses traitements, comme la chimiothérapie, peuvent également provoquer des thrombopénies.

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel qu'une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité, une phlébite, une embolie pulmonaire, une ischémie aiguë des membres inférieurs, voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi).

Utilisation chez l'enfant :

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Insuffisance rénale :

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec précaution et contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez des patients en insuffisance rénale légère à modérée (30 ml/min < clairance de la créatinine < 60 ml/min), le contrôle de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique.

Bien que le contrôle de l'activité anti-Xa soit un mauvais indicateur du risque hémorragique, c'est la mesure la plus pertinente des effets pharmacodynamiques d'innohep.

Interchangeabilité :

Les héparines de bas poids moléculaires ne devraient pas être utilisées de façon interchangeable car leurs pharmacocinétiques et leurs activités biologiques sont différentes. La substitution d'une héparine de bas poids moléculaire par une autre, surtout en cas d'utilisation prolongée, doit être effectuée avec une prudence particulière et les instructions spécifiques de dosage, propre à chaque produit, doivent être suivies.

Surveillance biologique :

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH de type II) :

Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (cf Effets indésirables). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :
- *Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :*
  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie.
  Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
  - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
  - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
  - puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
- *En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :*
  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie

et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :
- ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 % ;
- atteints de comorbidités importantes, notamment la maladie cancéreuse, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :
- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
- une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 giga/l) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire de 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement.
Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.
Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :
- Un contrôle immédiat de la numération.
- La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.
  Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire in vitro ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
- La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou lépirudine, prescrits suivant les cas, à dose préventive ou curative.
Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.
Relais de l'héparine par les AVK :
Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors des deux contrôles successifs.
Contrôle de l'activité anti-Xa :
La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.
Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :
- une insuffisance rénale chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- une insuffisance rénale légère à modérée (30 ml/min < clairance de la créatinine < 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif ;
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexpliquée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.
Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est, le cas échéant, recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire environ 4 heures après la 2^e administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection SC par jour.
La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose de HBPM sera envisagée.
Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.
Pour information, les taux moyens entre 4 et 6 heures après administration chez des volontaires sains et des patients sans insuffisance rénale sévère étaient entre 0,5 et 1,5 UI anti-Xa/ml. L'activité anti-Xa était mesurée par un test chromogénique.
Temps de céphaline avec activateur (TCA) :
Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.
Situations à risque :
La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choriorétine,
- en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
- la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.
Déconseillées :
- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés). Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).
- AINS (voie générale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : potentialisation de l'action anticoagulante. Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

A prendre en compte :
- Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS) : abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, béraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tinzaparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la tinzaparine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la tinzaparine pendant la grossesse.
Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.
ALLAITEMENT :
La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, un traitement par une HBPM n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations hémorragiques ; elles surviennent essentiellement en présence de :
  - facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids ;
  - non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque hémorragique).

  De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
  Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des thrombopénies ont été rapportées, elles sont de deux types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm^3), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ;
  - rarement, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.
- De rares nécroses cutanées au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- De très rares cas de priapisme ont été rapportés sous tinzaparine.
- Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, en cas de traitement prolongé.
- Élévation transitoire des transaminases.
- Quelques cas d'hyperkaliémie.
- En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

Patients atteints d'un cancer en traitement prolongé :
Dans une étude menée chez des patients atteints d'un cancer en traitement prolongé (6 mois) par innohep, la fréquence globale des effets indésirables était comparable à celle observée chez les autres patients traités par innohep. Les patients atteints d'un cancer ont généralement un risque accru d'hémorragie, risque également influencé par un âge avancé, les comorbidités, les interventions chirurgicales et les traitements concomitants. Ainsi, comme attendu, l'incidence d'événements hémorragiques était plus importante que celle observée précédemment dans le traitement de courte durée et similaire aux taux observés lors de l'utilisation prolongée d'anticoagulants chez des patients atteints de cancer.
Population pédiatrique :
Des données limitées issues d'une étude ainsi que les données post-marketing indiquent que la nature des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents est comparable à celle des adultes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'HBPM pourrait entraîner des complications hémorragiques.
En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée,
- En raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).
La dose de protamine utile est fonction :
- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa de tinzaparine) ;
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.
Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'HBPM peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.
En cas d'ingestion même massive de l'HBPM (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotiques, Code ATC : B01AB10.
La tinzaparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulante de l'héparine standard ont été dissociées. Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée (90 UI/ml) que l'activité anti-IIa ou antithrombinique (50 UI/ml). Le rapport entre ces deux activités est proche de 2.
Aux doses prophylactiques, la tinzaparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.
Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,5 à 2 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la tinzaparine.
Étude de HULL :
Une étude (de supériorité) multicentrique, randomisée, en double aveugle a comparé l'efficacité de la tinzaparine administrée à la dose de 175 UI/kg/j en une seule injection sous-cutanée par jour à l'héparine non fractionnée (HNF) en IV, chez des patients présentant un épisode aigu de thrombose veineuse profonde proximale (documentée par phlébographie).
L'héparine non fractionnée a été administrée sous forme de bolus de 5000 UI suivi d'une perfusion continue, la dose étant adaptée de façon à obtenir un TCA compris entre 2 et 3 fois la valeur du témoin. La durée de traitement a été de 6 jours en moyenne, avec un relais précoce par antivitamine K poursuivi au moins 3 mois.
432 patients présentant une thrombose veineuse profonde proximale (TVP) ont été inclus dans l'étude.
L'analyse principale a porté sur l'incidence des récidives cliniques thromboemboliques à 3 mois. Une réduction significative du taux de récidives a été observée sous tinzaparine, 9/213 (2,8 %) versus 15/219 (6,9 %) dans le groupe HNF (p = 0,049).
L'incidence des saignements majeurs a été la suivante : 1 hémorragie majeure dans le groupe tinzaparine versus 11, dans le groupe HNF (p = 0,006).
L'incidence des décès à 3 mois a été de 10 dans le groupe tinzaparine versus 21, dans le groupe HNF (p = 0,049).
Étude THESEE :
Une étude multicentrique, ouverte, randomisée avait pour objectif de démontrer la supériorité de la tinzaparine par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF) dans le traitement de patients présentant une suspicion d'embolie pulmonaire (EP) symptomatique non grave (exclusion des embolies pulmonaires graves nécessitant une thrombolyse ou un geste chirurgical).
Les patients inclus dans l'étude présentaient une suspicion d'embolie pulmonaire aiguë symptomatique dans les 2 semaines précédant l'inclusion. Le diagnostic de EP devait être confirmé par l'un des critères suivants :
- haute probabilité de EP révélée par la scintigraphie pulmonaire (critère PIOPED) ;
- probabilité moyenne ou faible de EP révélée par la scintigraphie pulmonaire, associée à une thrombose veineuse profonde proximale ou distale confirmée par phlébographie ou échographie ;
- angiographie pulmonaire (dans ce cas, nécessité de confirmer le diagnostic par scintigraphie pulmonaire de perfusion dans les 48 heures).

La tinzaparine a été administrée à la dose de 175 UI anti-Xa/kg en une seule injection SC. L'HNF a été administrée en bolus IV de 50 UI/kg (5000 UI au maximum) suivi d'une perfusion à débit initial de 500 UI/kg/j ajustée en fonction des valeurs de TCA maintenues entre 2 et 3 fois la valeur témoin. La durée de traitement a été en moyenne de 7 jours dans les deux groupes, avec un relais précoce par antivitamine K poursuivi au moins 3 mois.
A l'inclusion, parmi les 612 patients randomisés (304 dans le groupe tinzaparine et 308 dans le groupe HNF), 423 patients (222 dans le groupe tinzaparine et 201 dans le groupe HNF) ont reçu de l'héparine standard à dose efficace pendant les 24 premières heures.
L'analyse principale a porté sur l'incidence d'au moins l'un des événements suivants à 8 jours : récidive thromboembolique (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) symptomatique et documentée, saignement majeur et décès toute cause.
L'incidence observée à 8 jours a été de 9/304 (3,0 %) dans le groupe tinzaparine et 9/308 (2,9 %) dans le groupe HNF. Ces résultats n'ont pas permis de démontrer la supériorité de la tinzaparine par rapport à l'HNF.
La décision de transformer l'objectif de l'étude en démonstration de non-infériorité a été prise a posteriori, en évaluant le critère principal à 3 mois au lieu de 8 jours et en fixant une limite de non-infériorité à 3 % en valeur absolue.
L'incidence observée à 3 mois a alors été de 18/304 (5,9 %) dans le groupe tinzaparine et 22/308 (7,1 %)

dans le groupe HNF, soit une différence de – 1,2 % (IC 95 % [– 5,1 %, + 2,7 %]). La non-infériorité a été admise après vérification de toutes les conditions requises par les recommandations européennes en vigueur.

Étude LITE Cancer :

Une étude randomisée ouverte comparative en groupes parallèles et multicentriques avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la tinzaparine au traitement par antivitamine K (AVK) dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde-TVP ou embolie pulmonaire-EP).

Parmi les 737 patients avec une maladie thromboembolique symptomatique inclus dans l'étude, 200 patients avec cancer étaient stratifiés au moment de la randomisation, permettant une analyse séparée de ce sous-groupe.

Dans le groupe tinzaparine (n = 100), le traitement était initié à la posologie fixe de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne et poursuivi pendant trois mois.

Dans le groupe AVK (n = 100), le traitement était initié par l'HNF relayée par la warfarine qui était poursuivie pendant trois mois.

Les critères de jugement étaient la récidive thromboembolique (RTE), les décès, la survenue de manifestations hémorragiques, de thrombopénie à 3 et 12 mois.

L'incidence des RTE à 3 mois était de 6 % dans le groupe tinzaparine versus 10 % dans le groupe AVK (non significatif). la différence devenant significative à 12 mois (7 % versus 16 % ; p = 0,04), correspondant à une réduction significative du risque de RTE avec la tinzaparine de 56 % par rapport aux AVK.

Le nombre de décès était identique dans les deux groupes (n = 47). L'incidence des manifestations hémorragiques a été comparable dans les deux groupes. Les thrombopénies rapportées étaient en majorité liées à la maladie cancéreuse (6 % et 4 % < 100 000/mm^3, 11 % et 7 % < 150 000/mm^3, respectivement dans le groupe tinzaparine et le groupe AVK).

Étude ROMERA :

Une étude randomisée ouverte comparative en groupes parallèles et multicentriques avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la tinzaparine au traitement par antivitamine K (AVK) dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique (TVP ou EP).

Parmi les 241 patients avec une maladie thromboembolique symptomatique inclus dans l'étude, un sous-groupe de 69 patients avec cancer était prédéfini, permettant une analyse séparée.

Dans le groupe tinzaparine (n = 36), le traitement était initié à la posologie fixe de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne et poursuivi pendant 6 mois.

Dans le groupe AVK (n = 33), le traitement était initié par la tinzaparine à la posologie de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne relayée par l'acénocoumarol qui était poursuivi pendant 6 mois.

Les critères de jugement étaient la récidive thromboembolique (RTE) à 6 mois et à 12 mois.

Un décès lié à la progression de la maladie cancéreuse a été rapporté dans chacun des groupes.

Des RTE sont survenues à 6 mois chez 5,5 % et 9,1 % des patients respectivement sous tinzaparine ou sous AVK (p = 0,58). A 12 mois, des RTE sont survenues chez 5,5 % des patients sous tinzaparine et 21,1 % des patients sous AVK (p = 0,06).

Méta-analyse des sous-groupes de patients atteints d'un cancer des études LITE Cancer, Romera et d'une troisième étude (Daskalopoulos) :

La méta-analyse des sous-groupes de patients atteints d'un cancer des études LITE Cancer, Romera et d'une troisième étude (Daskalopoulos) a montré, à la fin de la période de traitement de 3 à 6 mois, une tendance non significative en faveur de la tinzaparine dans la réduction des RTE (RR = 0,62 [IC 0,30 à 1,31]) alors qu'à 12 mois, la différence était significative en faveur de la tinzaparine avec une réduction du risque relatif de RTE de 59 % (RR = 0,41 [IC 0,21 à 0,79]). Il n'y avait pas de différence significative pour les hémorragies majeures (RR = 0,82 [IC 0,34 à 2,01]).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Biodisponibilité :

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée vers la 4^e heure.

Métabolisme :

Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Distribution :

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Élimination :

Elle s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque :

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, la fonction rénale est physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Des données préliminaires sur l'utilisation de tinzaparine suggèrent que les jeunes enfants incluant les nouveau-nés et les nourrissons, éliminent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique, cf Posologie/Mode d'administration.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à + 30 °C et dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utiliser la présentation adaptée à la dose prescrite.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933972394 (1995, RCP rév 03.02.17) 2 ser 0,5 ml.
3400933972516 (1995, RCP rév 03.02.17) 10 ser 0,5 ml.
3400933972684 (1995, RCP rév 03.02.17) 2 ser 0,7 ml.
3400933972806 (1995, RCP rév 03.02.17) 10 ser 0,7 ml.
3400933972974 (1995, RCP rév 03.02.17) 2 ser 0,9 ml.
3400933973117 (1995, RCP rév 03.02.17) 10 ser 0,9 ml.

Prix : 21,99 € (2 seringues 10 000 UI/0,5 ml).
101,44 € (10 seringues 10 000 UI/0,5 ml).
27,44 € (2 seringues 14 000 UI/0,7 ml).
125,22 € (10 seringues 14 000 UI/0,7 ml).
34,39 € (2 seringues 18 000 UI/0,9 ml).
158,03 € (10 seringues 18 000 UI/0,9 ml).

Remb Séc soc à 65 % (boîtes de 2 et de 10 seringues).
Collect (boîtes de 10 seringues).

Non remboursable à la date du 12.06.17 dans l'indication « Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et prévention de ses récidives chez les patients adultes atteints d'un cancer actif » (demande d'admission en cours).

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

INNOHEP ® traitement préventif

tinzaparine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 2500 UI anti-Xa/0,25 ml, 3500 UI anti-Xa/0,35 ml, 4500 UI anti-Xa/0,45 ml : Seringues préremplies, avec système de sécurité d'aiguille, boîtes de 2 et de 6.

COMPOSITION *p ml*

Tinzaparine sodique .... 10 000 UI anti-Xa
- seringue de 0,25 ml : 2500 UI anti-Xa,
- seringue de 0,35 ml : 3500 UI anti-Xa,
- seringue de 0,45 ml : 4500 UI anti-Xa.

Excipients : hydroxyde de sodium, acétate de sodium trihydraté, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie chez les patients adultes, en particulier en chirurgie orthopédique, générale ou cancérologique.
- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse et de l'hémofiltration chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez les adultes :

Administration par injection sous-cutanée.
- Patients à risque modéré d'événements thromboemboliques veineux en chirurgie :
  3 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée 2 heures avant la chirurgie et ensuite une fois par jour aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.
- Patients à risque élevé d'événements thromboemboliques veineux en chirurgie, par exemple en cas de chirurgie orthopédique ou cancérologique :
  4 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée 12 heures avant la chirurgie et ensuite une fois par jour aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.
- Patients immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, en dehors d'un contexte chirurgical :
  3 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée une fois par jour en cas de risque modéré d'événements thromboemboliques, ou 4 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée une fois par jour en cas de risque élevé d'événements thromboemboliques veineux. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.

Anesthésie neuraxiale :

La prudence est recommandée en cas d'anesthésie neuraxiale ou de ponction lombaire chez les patients recevant innohep aux doses prophylactiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Anesthésie neuraxiale. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, un intervalle minimal de 12 heures doit être respecté entre la dernière dose prophylactique et la pose de l'aiguille ou du cathéter. Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après la réalisation de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Par conséquent, l'initiation d'une thromboprophylaxie avec innohep 2 heures avant une chirurgie n'est pas compatible avec une anesthésie neuraxiale.

Hémodialyse et hémofiltration chez les adultes :

- Séance de 4 heures ou moins :
  Injection d'un bolus de 2 000 à 2 500 UI anti-Xa en début de dialyse.
- Séance de plus de 4 heures :
  Injection d'un bolus de 2 500 UI anti-Xa en début de dialyse/filtration, suivi d'une perfusion continue de 750 UI anti-Xa par heure.
- Ajustement de la dose :
  Si nécessaire, le bolus peut être augmenté ou diminué par paliers de 500 UI anti-Xa jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. La dose usuelle est comprise entre 2 000 et 4 500 UI anti-Xa. En cas de transfusion concomitante de sang ou de culots globulaires, l'injection d'un bolus supplémentaire de 500 à 1 000 UI anti-Xa peut être administrée.
- Surveillance de la dose :
  La détermination de l'activité anti-Xa plasmatique peut être utilisée pour surveiller la dose au cours de l'hémodialyse/hémofiltration. L'activité anti-Xa plasmatique doit être approximativement de 0,5 UI anti-Xa/ml une heure après l'administration.

Interchangeabilité :

Pour l'interchangeabilité avec les autres HBPM, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Populations spéciales :

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'innohep chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale :

Si une insuffisance rénale est suspectée, la fonction rénale doit être évaluée en utilisant une formule basée sur la créatininémie pour évaluer la clairance de la créatinine.

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale).

Personnes âgées :

Innohep doit être utilisé aux doses standards chez les personnes âgées. La prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés atteints d'une insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale est suspectée, cf Posologie/Mode d'administration : Insuffisance rénale et, cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale.

Poids corporel :

Chez des patients de poids très faible ou très important, une dose de 50 UI anti-Xa par kg de poids corporel une fois par jour peut être considérée comme une alternative à la dose usuelle. En chirurgie, la première dose est administrée en injection sous-cutanée 2 heures avant celle-ci.

Le traitement doit être poursuivi une fois par jour, aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Si le médicament présente un aspect trouble ou des particules précipitées, ne pas l'utiliser. Le liquide peut devenir jaune pendant le stockage mais il peut toujours être utilisé.

Pour le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez les adultes, l'administration se fait par injection sous-cutanée. Celle-ci peut être faite dans la ceinture abdominale, la face antéro-externe de la cuisse, le bas du dos ou la partie supérieure du bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près de cicatrices ou dans des zones de peau lésée. Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée sur le dos et alterner les injections entre le côté gauche et le côté droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être éjectée avant l'injection. Pendant l'injection, la peau doit être pincée de façon à réaliser un pli.

Pour l'hémodialyse, la dose d'innohep doit être injectée dans la ligne artérielle du dialyseur ou par voie intraveineuse. Le dialyseur peut être préparé par rinçage avec 500 à 1 000 ml de chlorure de sodium isotonique (9 mg/ml) contenant 5 000 UI anti-Xa d'innohep par litre.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la tinzaparine.
- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II, induite sous héparine non fractionnée ou sous HBPM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine - cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lésion organique susceptible de saigner.

Ce médicament est **généralement déconseillé** dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

De plus ce médicament est **généralement déconseillé**, chez le sujet âgé de plus de 65 ans, en association avec (cf Interactions) :
- l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ;
- les AINS (voie générale) ;
- le dextran 40 (voie parentérale).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Risque hémorragique :

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :
- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf Interactions).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf Précautions d'emploi : Surveillance biologique).

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Une numération plaquettaire doit être pratiquée avant le début du traitement et renouvelée régulièrement ensuite compte tenu du risque de thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II). Le traitement par innohep doit être interrompu chez les patients développant une thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II) (cf Contre-indications, Effets indésirables). La numération plaquettaire se normalise généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'interruption.

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :
- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf Précautions d'emploi).

Utilisation chez l'enfant :

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Insuffisance rénale :

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec précaution et contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Posologie/Mode d'administration).

Bien que le contrôle anti-Xa soit un mauvais indicateur du risque hémorragique, c'est la mesure la plus pertinente des effets pharmacodynamiques d'innohep.

Surveillance biologique :

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (ou TIH de type II).

Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (cf Effets indésirables). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :
- Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
  Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de

l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie.
Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
- avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
- puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
- En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :
Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :
- ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 % ;
- atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.
Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :
- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
- une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150 000/mm^3 (ou 150 giga/l) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire de 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement.
Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.
Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :
- Un contrôle immédiat de la numération.
- La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.
Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.
- La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH. Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou lépirudine, prescrits suivant les cas, à dose préventive ou curative.
Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK :
Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors des deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa :
La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.
Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existent :
- une insuffisance rénale chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- une insuffisance rénale légère à modérée (30 ml/min < clairance de la créatinine < 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif ;
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexpliquée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement) ainsi qu'au cours de l'hémodialyse/hémofiltration.
Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est, le cas échéant, recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire environ 4 heures après la 2^e administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection SC par jour.
La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.
Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

Temps de céphaline avec activateur (TCA) :
Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

Anesthésie neuraxiale :
La prudence est recommandée en cas d'anesthésie neuraxiale ou de ponction lombaire chez les patients recevant innohep à dose prophylactique à cause du risque d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente.
Un intervalle minimal de 12 heures doit être respecté entre la dernière dose prophylactique et la pose de l'aiguille ou du cathéter. Pour des procédures continues, un intervalle similaire doit être respecté avant de retirer le cathéter.
De plus, innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après la réalisation de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Les signes et symptômes d'une atteinte neurologique doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Situations à risque :
La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choriorétine,
- en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
- la réalisation d'une anesthésie neuraxiale ou d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

Interchangeabilité :
Les héparines de bas poids moléculaires ne devraient pas être utilisées de façon interchangeable car leurs pharmacocinétiques et leurs activités biologiques sont différentes. La substitution d'une héparine de bas poids moléculaire par une autre, surtout en cas d'utilisation prolongée, doit être effectuée avec une prudence particulière et les instructions spécifiques de dosage, propre à chaque produit, doivent être suivies.

DC INTERACTIONS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.
Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans :
Associations déconseillées :
- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés). Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).
- AINS (voie générale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : potentialisation de l'action anticoagulante. Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

Associations à prendre en compte :
- Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS) : abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, béraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban : augmentation du risque hémorragique.

Chez le sujet de moins de 65 ans :
Associations à prendre en compte :
L'utilisation conjointe de médicaments, agissant à divers niveaux de l'hémostase, majore le risque de saignement. Ainsi, quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires (abciximab, AINS, acide acétylsalicylique quelle que soit la dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tinzaparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la tinzaparine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la tinzaparine pendant la grossesse. Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

ALLAITEMENT :
La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, le traitement par la tinzaparine n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- **Manifestations hémorragiques** ; elles surviennent essentiellement en présence :
  - de facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf Contre-indications, Interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids ;
  - de non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque hémorragique).

  De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
  Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des **thrombopénies** ont été rapportées, elles sont de deux types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm^3), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ;
  - rarement, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.
- De rares **nécroses cutanées** au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- Rares **manifestations allergiques** cutanées ou générales, susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- De très rares cas de priapisme ont été rapportés sous tinzaparine.
- Le risque d'**ostéoporose** ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées en cas de traitement prolongé.
- Élévation transitoire des **transaminases**.
- Quelques cas d'**hyperkaliémie**.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Population pédiatrique :
Des données limitées issues d'une étude ainsi que les données postmarketing indiquent que la nature des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents est comparable à celle des adultes.

DC SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.
En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).
La dose de protamine utile est fonction :
- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa de tinzaparine) ;
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.
Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), sur 24 heures.
En cas d'ingestion même massive d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

Population pédiatrique :
Des données préliminaires sur l'utilisation de tinzaparine suggèrent que les jeunes enfants incluant les nouveau-nés et les nourrissons, éliminent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique, cf Posologie/Mode d'administration.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, code ATC : B01AB10.
La tinzaparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulante de l'héparine standard ont été dissociées. Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée (90 UI/ml) que l'activité anti-IIa ou antithrombinique (50 UI/ml). Le rapport entre ces deux activités est proche de 2.
Aux doses prophylactiques, la tinzaparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Biodisponibilité :
Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 % ; l'activité plasmatique maximale est observée vers la 4^e heure.

Métabolisme :
Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Distribution :
Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures.
Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Élimination :
Elle s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque :
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif.
Hémodialyse/hémofiltration :
L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du dialyseur ou par voie intraveineuse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.
Les paramètres pharmacocinétiques ne sont en principe pas modifiés, sauf en cas de surdosage où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

Population pédiatrique :
Des données préliminaires sur l'utilisation de tinzaparine suggèrent que les jeunes enfants incluant les nouveau-nés et les nourrissons, éliminent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique, cf Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à une température inférieure à + 30 °C et dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utiliser la présentation adaptée à la dose prescrite.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933433093 (1991, RCP rév 05.05.17) 2 ser 0,25 ml.
3400933582456 (1991, RCP rév 05.05.17) 6 ser 0,25 ml.
3400933433215 (1991, RCP rév 05.05.17) 2 ser 0,35 ml.
3400933582166 (1991, RCP rév 05.05.17) 6 ser 0,35 ml.
3400934216992 (1996, RCP rév 05.05.17) 2 ser 0,45 ml.
3400934217074 (1996, RCP rév 05.05.17) 6 ser 0,45 ml.

Prix : 5,17 € (2 seringues 2500 UI/0,25 ml).
16,41 € (6 seringues 2500 UI/0,25 ml).
7,96 € (2 seringues 3500 UI/0,35 ml).
24,89 € (6 seringues 3500 UI/0,35 ml).
10,79 € (2 seringues 4500 UI/0,45 ml).
32,96 € (6 seringues 4500 UI/0,45 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non Remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 24.08.17 dans l'indication : « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë ».

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

INNOVAIR® 200/6 µg

béclométasone, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 200/6 µg par dose (incolore à jaunâtre) *:* Flacon pressurisé (120 doses), doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur avec un embout buccal, un capuchon protecteur et un compteur de dose.

COMPOSITION	*p dose**
Béclométasone (DCI) dipropionate	200 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	6 µg

Excipients : norflurane (HFA-134a), éthanol anhydre, acide chlorhydrique.

Cela équivaut à une dose délivrée au travers de l'embout buccal de 177,7 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 5,1 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

* Pour une dose délivrée.

DC INDICATIONS

Innovair est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Innovair ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

La posologie de Innovair est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie ; que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement. Si les dosages disponibles de l'association fixe ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta2-agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Le dipropionate de béclométasone contenu dans Innovair se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone « non extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone en formulation « extrafine » contenus dans Innovair sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée avec Innovair devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non extrafine.

Lorsqu'un traitement par Innovair est initié chez un patient traité par une formulation de béclométasone délivrant des particules non extrafines, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de dipropionate de béclométasone pour l'ajuster en fonction des besoins du patient.

Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :

Deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

Innovair 200/6 ne doit être utilisé que comme traitement continu de fond. Un dosage plus faible (Innovair 100/6) est disponible pour le traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, en cas de besoin.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence un bronchodilatateur à courte durée d'action à leur disposition en traitement de secours pour traiter les symptômes d'asthme.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant de maintenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Innovair, l'administration d'un corticostéroïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Innovair 200/6 n'est pas adapté pour une phase de réduction des doses. Dans cette utilisation, il convient d'utiliser un inhalateur identique contenant des doses plus faibles de dipropionate de béclométasone (Innovair 100/6 microgrammes).

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement par Innovair de façon quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Populations spécifiques :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les patients âgés.

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Innovair en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Pharmacocinétique).

Enfant et adolescent de moins de 18 ans :

Innovair 200/6 ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée.

Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du dispositif d'inhalation par le patient, il est utile que le médecin ou un autre professionnel de santé montre au patient comment utiliser l'inhalateur. L'utilisation adaptée du dispositif d'inhalation est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux instructions qui y figurent.

Un compteur de doses au dos de l'inhalateur Innovair indique le nombre de doses restantes. A chaque utilisation du dispositif de 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur décrémente une dose. Le patient doit être informé qu'en cas de chute de l'inhalateur, un décompte accidentel du compteur de doses peut survenir.

Tester l'inhalateur :

Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non utilisation pendant 14 jours ou plus, une bouffée doit être libérée dans le vide par une pression afin de vérifier le bon fonctionnement de l'inhalateur. Après avoir testé le dispositif pour la première fois, le patient doit s'assurer que le compteur de doses affiche 120 doses.

Utilisation de l'inhalateur :

Si l'inhalateur a été exposé à un froid intense, réchauffez-le pendant quelques minutes entre vos mains avant de l'utiliser. Ne le réchauffez jamais par d'autres moyens tels qu'une flamme ou une autre source artificielle de chaleur.

Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.

Le patient doit :

1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est bien propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.
2. Expirer aussi lentement et profondément que possible.
3. Tenir la cartouche verticalement la tête du dispositif dirigée vers le bas et placer l'embout buccal entre les lèvres sans mordre l'embout buccal.
4. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, il doit appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée.
5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur. Si une bouffée supplémentaire est nécessaire, le patient doit maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

Important : ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.

Après l'emploi, le patient doit remettre le capuchon protecteur et vérifier le compteur de doses.

Il est conseillé aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses n'affiche plus que 20 doses. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur affiche 0 car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas délivrer la dose complète de traitement. Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.

Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'inhalateur peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.

Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas l'exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas percer la cartouche.

Nettoyage de l'inhalateur :

Lire attentivement la notice et se conformer aux instructions de nettoyage délivrées dans la notice. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le capuchon sera retiré de l'embout buccal et l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal seront essuyés avec un chiffon sec. **Ne jamais enlever la cartouche de l'inhalateur et ne pas rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.**

Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions pour l'utilisation adaptée de l'inhalateur et de la chambre d'inhalation ainsi que la technique permettant de s'assurer de l'administration optimale du médicament inhalé au niveau des poumons pourront être fournies par le médecin, le pharmacien, ou un/une infirmier(ère). Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement le dispositif en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® dès le déclenchement du système.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Innovair doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmie, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme.

La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, connu ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 secondes). Le formotérol peut lui-même induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de Innovair chez les patients présentant une thyréotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.

Une hypokaliémie sévère ayant des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta2-agoniste. Les patients présentant un asthme sévère requièrent une attention particulière car l'hypoxie peut potentialiser cet effet. L'administration concomitante de bêta2-agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie (cf Interactions). La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise de médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

L'inhalation de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques.

En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de Innovair devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmie.

Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticostéroïdes, Innovair doit être administré avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement par Innovair.

Si le contrôle de l'asthme s'avère insuffisant avec le traitement, un avis médical est requis. L'augmentation de l'usage des bronchodilatateurs de secours indique une aggravation de la maladie sous-jacente et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut engager le pronostic vital et nécessite un avis médical urgent. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie, inhalée ou orale, ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Le traitement par Innovair ne doit pas être initié pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par Innovair. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après l'initiation du traitement par Innovair, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut apparaître avec augmentation du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée immédiatement après l'inhalation de ce médicament. Le bronchospasme doit être traité à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Innovair doit alors être arrêté, un examen clinique du patient doit être effectué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera envisagé.

Innovair ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

Pour le traitement de crises aiguës d'asthme, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide.

Il convient de rappeler aux patients de prendre Innovair quotidiennement, en se conformant à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

Une fois les symptômes d'asthme contrôlés, les doses de Innovair seront progressivement diminuées sous surveillance régulière. La dose minimale efficace de Innovair devra être utilisée. Une présentation Innovair 100/6, ayant un plus faible dosage en béclométasone, est disponible (cf aussi Posologie/Mode d'administration).

Les corticostéroïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez l'enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.

Les données pharmacocinétiques en dose unique (cf Pharmacocinétique) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique au 17-monopropionate de béclométasone est diminuée alors que le dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée, absorbé au niveau du poumon est augmenté. Cependant l'exposition systémique totale au dipropionate de béclométasone et à son métabolite actif restant inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de Innovair en association avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénale aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénale aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Une corticothérapie de supplémentation par voie systémique doit être envisagée pendant toute la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée. Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Innovair, notamment si un risque d'altération de la fonction surrénalienne par la corticothérapie systémique précédente est pressenti.

La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps chez les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé, ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénale persistante dans les situations susceptibles d'induire un stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, et d'envisager une corticothérapie appropriée. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination surrénalienne majeure.

Les patients devront se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée et de dysphonie.

Innovair contient une petite quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par bouffée. Aux doses normales, cette quantité d'éthanol est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le patient.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P450.

Interactions pharmacodynamiques :

Les bêta-bloquants peuvent diminuer voire inhiber l'effet du formotérol. Innovair ne doit donc pas être administré en association avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) sauf nécessité absolue.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, des phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénadine), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.

En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta2-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ou par des médicaments ayant

des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.
Chez les patients recevant en même temps une anesthésie par des hydrocarbures halogénés, le risque d'arythmie est augmenté.
Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs bêta-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.
Innovair contient une petite quantité d'éthanol. Il y a un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles recevant du disulfirame ou du métronidazole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données ou de démonstration de la sécurité d'emploi du gaz propulseur HFA-134a chez la femme enceinte ou qui allaite. Toutefois, les études animales concernant l'effet du HFA-134a sur la reproduction et le développement embryofœtal n'ont révélé aucun effet indésirable cliniquement notable.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de Innovair chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction et le fœtus après une exposition systémique élevée (cf Sécurité préclinique). Du fait de l'effet tocolytique des bêta2-sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement.
L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.
L'administration de Innovair au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de Innovair chez la femme qui allaite.
Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait.
Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement.
L'administration de Innovair à des femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.
La décision d'interrompre/de suspendre l'administration de Innovair doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données humaines concernant la fertilité. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométasone dans l'association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Innovair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La présence de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol dihydraté dans Innovair peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables supplémentaires.
Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (Innovair) et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes. La définition des fréquences de survenue est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (⩽ 1/10 000).
Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients atteints de BPCO.

Classe d'organes	
Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	
Pharyngite, candidose orale	Fréquent
Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastro-entérite, sinusite, rhinite, pneumonie *	Peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Granulopénie	Peu fréquent
Thrombopénie	Très rare
Troubles du système immunitaire	
Dermatite allergique	Peu fréquent
Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Très rare
Troubles endocriniens	
Insuffisance surrénalienne	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	
Agitation	Peu fréquent
Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)	Fréquence non connue
Troubles du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Tremblements, sensations vertigineuses	Peu fréquent
Troubles oculaires	
Glaucome, cataracte	Très rare
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	
Inflammation des trompes d'Eustache	Peu fréquent
Troubles cardiaques	
Palpitations, allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme, modifications de l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire *.	Peu fréquent
Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine	Rare
Troubles d'origine vasculaire	
Flush, bouffées vasomotrices	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dysphonie	Fréquent
Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme, érythème pharyngé	Peu fréquent
Bronchospasme paradoxal	Rare
Dyspnée, exacerbation de l'asthme	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	
Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie	Peu fréquent
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Prurit, rash, hyperhydrose, urticaire	Peu fréquent
Œdème de Quincke	Rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Contractures musculaires, myalgies	Peu fréquent
Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent	Très rare
Troubles rénaux et des voies urinaires	
Néphrite	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdèmes périphériques	Très rare
Investigations	
Augmentation du taux de protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insulinémie, augmentation du taux sanguin de corps cétoniques, diminution de la cortisolémie *	Peu fréquent
Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent
Diminution de la pression artérielle	Rare
Diminution de la densité osseuse	Très rare

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par Innovair 100/6 a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres réactions indésirables observées avec Innovair lors des essais cliniques conduits dans la BPCO ont été : diminution de la cortisolémie et fibrillation auriculaire.

Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal est possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.
Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométasone sont les suivants : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge. Un gargarisme ou rinçage de la bouche à l'eau et éventuellement un brossage des dents après l'utilisation du médicament permettent de diminuer le risque de dysphonie et de candidoses. Une candidose symptomatique peut être traitée par un antifongique topique, le traitement par Innovair étant poursuivi en même temps.
Les corticostéroïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à des doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge ont également été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées de Innovair 100/6 par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 72 microgrammes de formotérol) ont été étudiées chez des patients asthmatiques. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur les fonctions vitales ni d'effets indésirables sévères ou graves.
Un surdosage en formotérol peut entraîner les effets spécifiques des agonistes bêta2-adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblements, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.
En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande prudence compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.
Un surdosage aigu par inhalation de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne transitoire. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.
Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives, code ATC : R03AK08.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Innovair contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol. Ces deux principes actifs ont des mécanismes d'action différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticostéroïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclométasone :
Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et des exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique.

Formotérol :
Le formotérol est un agoniste bêta2-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Efficacité et sécurité clinique :
Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.
Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de Innovair 100/6 sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone utilisé seul.
L'efficacité de Innovair 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été évaluée sur la fonction pulmonaire dans une étude pivot de 12 semaines comparativement à un traitement par dipropionate de béclométasone en monothérapie chez des patients asthmatiques mal contrôlés par un traitement antérieur (associations de corticostéroïdes inhalés à doses fortes ou à doses moyennes + bêta-agonistes d'action longue). L'étude a démontré une supériorité de Innovair 200/6 HFA comparativement au dipropionate de béclométasone inhalé, en termes de modifications par rapport à l'inclusion, du débit de pointe expiratoire matinal moyen avant traitement (différence moyenne ajustée 18,53 litres).
Dans une étude pivot de 24 semaines, le profil de sécurité de Innovair 200/6 HFA, 2 bouffées deux fois par jour, a été comparable à celui d'une association fixe approuvée (fluticasone/salmétérol 500/50, 1 bouffée deux fois par jour). Aucun effet cliniquement notable n'a été observé avec Innovair 200/6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après 6 mois de traitement. Cette étude a montré que Innovair 200/6 µg et l'association fixe n'étaient pas supérieures au dipropionate de béclométasone non extra fine en monothérapie (2000 µg/jour) en terme de modification du VEMS matinal pré-dose et du pourcentage de jours sans symptôme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol - Innovair - a été comparée à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs.
Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe Innovair (4 bouffées de 100/6 microgrammes) ou par une dose unique de dipropionate de béclométasone CFC (4 bouffées de 250 microgrammes) et de formotérol HFA (4 bouffées de 6 microgrammes), l'aire sous la courbe (ASC) du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale (Cmax) ont été réduites respectivement de 35 % et 19 % avec l'association fixe, comparativement à la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC. Par contre, la vitesse d'absorption était plus rapide (0,5 heure contre 2 heures) avec l'association fixe qu'avec la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC seul.
Pour le formotérol, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément et l'exposition systémique était légèrement plus élevée après l'administration de Innovair que lorsque les produits étaient administrés séparément.
Il n'y a pas d'élément évoquant l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques systémiques entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.
Une étude pharmacocinétique avec charbon activé menée chez des volontaires sains a mis en évidence une biodisponibilité pulmonaire du 17-monopropionate de béclométasone proportionnelle à la dose avec Innovair 200/6 comparativement au dosage 100/6. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 91,63 [intervalle de confiance à 90 % : 83,79 ; 100,20]. Concernant le fumarate de formotérol, le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 86,15 [intervalle de confiance à 90 % : 75,94 ; 97,74].
Une autre étude pharmacocinétique avec charbon activé menée chez des volontaires sains a mis en évidence une exposition systémique au 17-monopropionate de béclométasone proportionnelle à la dose avec Innovair 200/6 comparativement au dosage 100/6. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 89,2 [intervalle de confiance à 90 % : 79,8 ; 99,7]. Concernant le fumarate de formotérol, l'exposition systémique totale était inchangée. Le rapport moyen de la biodisponibilité systémique de la formulation 200/6 et du dosage 100/6 était de 102,2 [intervalle de confiance à 90 % : 90,4 ; 115,5].
L'utilisation de Innovair 200/6 avec une chambre d'inhalation Aerochamber Plus a entraîné une augmentation de la délivrance au poumon de 25 % du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, et de 32 % du formotérol. L'exposition systémique totale du 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol était légèrement réduite (17 % pour chacun) alors que celle du dipropionate de béclométasone restait inchangée (54 %).

Dipropionate de béclométasone :
Le dipropionate de béclométasone est une pro-drogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes estérases, en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire locale est plus intense que celle du dipropionate de béclométasone (pro-drogue).

Absorption, distribution et métabolisme :
Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons. Avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, sous l'effet d'enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire (36 %) et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable, mais la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone aboutit à une absorption de 41 % sous la forme du métabolite actif.
L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.
Après inhalation, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son

métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré (87 %).
Élimination :
Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Populations spécifiques :
La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé en métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), par les estérases présentes au niveau intestinal, dans le sérum, les poumons et le foie. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d'insuffisance hépatique.
Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites n'ont pas été retrouvés dans les urines. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale est peu probable.
Formotérol :
Absorption et distribution :
Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Il n'a pas été observé de saturation de la liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.
Métabolisme :
Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.
Excrétion :
L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques observées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du produit inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées et il n'y a pas d'élément suggérant une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.
Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous forme de glucuronide.
Un total de 67 % d'une dose orale de formotérol est excrété dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.
Populations spécifiques :
Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Néanmoins, le formotérol étant principalement métabolisé par le foie, une augmentation de l'exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de béclométasone et du formotérol, administrés en association ou isolément, s'est essentiellement traduite par des effets résultant d'une activité pharmacologique excessive. Ces phénomènes sont liés à l'effet immunosuppresseur du dipropionate de béclométasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, essentiellement manifestes chez le chien. Il n'a pas été observé d'augmentation de la toxicité ni de survenue de phénomènes inattendus après l'administration de l'association.
Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'administration de doses élevées de dipropionate de béclométasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une toxicité embryofœtale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, avec notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérine est connu et il est donc probable que les effets observés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta2-mimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par Innovair.
Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque de carcinogénicité chez l'Homme.
Les études précliniques classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction concernant le gaz propulseur HFA-134a sans CFC n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 20 mois.
Avant la délivrance au patient : A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) (pendant 15 mois au maximum).
Après la délivrance : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C (pendant 5 mois au maximum).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour les pharmacies :
Inscrire sur la boîte la date de délivrance au patient.
Vérifier qu'il s'écoulera bien au moins 5 mois entre la date de délivrance du médicament au patient et la date de péremption imprimée sur l'emballage.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930040034 (2015, RCP rév 09.02.17).
Prix : 38,91 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

INNOVAIR® 100/6 µg

béclométasone, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 100/6 µg par dose : Flacon pressurisé (120 doses), doté d'une valve doseuse, placé dans un inhalateur avec un embout buccal, un capuchon protecteur et un compteur de doses.

COMPOSITION

	*p dose**
Béclométasone (DCI) dipropionate	100 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	6 µg

Excipients : norflurane (HFA-134a), éthanol anhydre, acide chlorhydrique.
La dose délivrée au travers de l'embout buccal est de 84,6 µg de dipropionate de béclométasone et 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté.
Teneur en éthanol : environ 7 mg/dose.
* Pour une dose mesurée.

DC INDICATIONS

Asthme :
Innovair 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,
 ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée exclusivement.
POSOLOGIE :
Asthme :
Innovair ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie d'Innovair est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.
Le dipropionate de béclométasone contenu dans Innovair se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine, ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone « non extrafine » (100 µg de dipropionate de béclométasone en formulation « extrafine » contenus dans Innovair sont équivalents à 250 µg de dipropionate de béclométasone dans une formulation non extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée par Innovair devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclométasone non extrafine à un traitement par Innovair, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.
Il existe deux modalités d'administration thérapeutiques :
- A. Innovair est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.
- B. Innovair est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

A. Traitement continu de fond :
Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour traiter les symptômes aigus d'asthme.
Posologie recommandée chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :
1 à 2 inhalations deux fois par jour.
La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.
B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :
Les patients prennent quotidiennement Innovair en traitement continu de fond et utilisent aussi Innovair en cas de besoin en réponse à la survenue des symptômes d'asthme. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence Innovair à leur disposition en traitement de secours.
L'utilisation d'Innovair en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :
- Ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent au traitement de secours.
- Ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées d'Innovair pour soulager leurs symptômes d'asthme.
Posologie recommandée pour les adultes de 18 ans et plus :
La dose recommandée en traitement continu de fond est d'une inhalation deux fois par jour (1 inhalation le matin et 1 inhalation le soir).
En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire d'Innovair. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.
La dose maximale journalière est de 8 inhalations.
Il est fortement recommandé aux patients utilisant fréquemment leur traitement de secours de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.
Posologie recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :
La sécurité et l'efficacité d'Innovair chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe pas de donnée avec Innovair chez l'enfant de moins de 12 ans. Seules des données limitées sont disponibles chez l'adolescent entre 12 et 17 ans. Par conséquent, Innovair n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles.
Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée d'Innovair, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.
Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans :
Deux inhalations deux fois par jour.
Populations particulières :
- Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.
- Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'Innovair en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Afin de s'assurer de l'utilisation correcte du dispositif par le patient, il est utile que le médecin ou un autre professionnel de santé montre au patient comment utiliser l'inhalateur. L'utilisation adaptée du dispositif d'inhalation est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent. Un compteur de doses au dos de l'inhalateur Innovair indique le nombre de doses restantes. A chaque utilisation du dispositif de 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur décrémente une dose. Le patient doit être informé qu'en cas de chute de l'inhalateur, un décompte accidentel du compteur de doses peut survenir.
Tester l'inhalateur :
Avant la première utilisation de l'inhalateur ou en cas de non-utilisation pendant 14 jours ou plus, le patient doit libérer préalablement une bouffée dans le vide afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Après avoir testé le dispositif pour la première fois, le patient doit s'assurer que le compteur de doses affiche 120 doses. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors des inhalations.
Utilisation de l'inhalateur :
Le patient doit :
1. Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que ce dernier est propre, non poussiéreux et dénué de saleté ou de tout autre corps étranger.
2. Expirer aussi lentement et aussi profondément que possible.
3. Tenir la cartouche verticalement, orientée vers le haut, et serrer l'embout buccal entre les lèvres sans mordre l'embout buccal.
4. Inspirer lentement et profondément par la bouche. Dès le début de l'inspiration, il doit appuyer sur le haut de l'inhalateur afin de libérer une bouffée.
5. Retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ensuite retirer l'inhalateur de la bouche et expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer dans l'inhalateur. Pour inhaler une bouffée supplémentaire, le patient doit maintenir l'inhalateur en position verticale pendant environ 30 secondes et répéter les étapes 2 à 5.

Important : Ne pas effectuer les étapes 2 à 5 trop rapidement.
Après l'emploi, le patient doit remettre le capuchon protecteur et vérifier le compteur de doses.
Il est conseillé aux patients de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur de doses n'affiche plus que 20 doses. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur affiche 0 car les bouffées restantes dans le dispositif peuvent ne pas délivrer la dose complète de traitement.
Si un nuage sort de l'inhalateur ou de chaque côté de la bouche au cours de l'administration du produit, l'inhalation devra être recommencée à partir de l'étape 2.
Chez les patients présentant une faiblesse de préhension, la manipulation de l'appareil peut être facilitée en tenant l'inhalateur à deux mains. Dans ce cas, il faut placer les index sur le haut de la cartouche de l'inhalateur et les deux pouces à la base de l'inhalateur.
Les patients doivent se rincer la bouche ou se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Nettoyage :
Se conformer aux instructions de nettoyage délivrées dans la notice. Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le capuchon sera retiré de l'embout buccal et l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal seront essuyés avec un chiffon sec. Ne jamais enlever la cartouche de l'inhalateur et ne pas rincer à l'eau ou appliquer tout autre liquide pour nettoyer l'embout buccal.
Chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré, la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® peut être utilisée pour l'administration du produit. Les instructions pour l'utilisation adaptée et l'entretien de la chambre d'inhalation pourront être dispensées par le médecin, pharmacien, ou infirmière. Ils pourront ainsi s'assurer que le patient manipule convenablement le dispositif en exerçant une inspiration longue et profonde à travers la chambre d'inhalation dès le déclenchement du système pour une diffusion optimale du produit dans le poumon à l'aide de l'AeroChamber Plus.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un quelconque des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Innovair doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculoventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie grave, en particulier infarctus du myocarde à la phase aiguë, cardiopathie

ischémique, insuffisance cardiaque congestive, vasculopathie oblitérante, en particulier artériosclérose, hypertension artérielle et anévrisme.
La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 seconde). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.
La prudence est également recommandée en cas d'utilisation d'Innovair chez les patients présentant une thyréotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.
Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise des médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.
L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent donc être justifiés chez des patients diabétiques.
En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration d'Innovair devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.
Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, Innovair doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.
Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par Innovair.
Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par Innovair ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées d'Innovair, la thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.
Le traitement par Innovair ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par Innovair. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par Innovair, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.
Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique et une respiration rapide témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament doivent conduire à l'arrêt du traitement par Innovair et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.
Innovair ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.
Pour le traitement de crises d'asthme aiguës, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur d'action rapide, c'est-à-dire soit Innovair pour les patients qui l'utilisent à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour les patients qui utilisent Innovair uniquement en traitement de fond).
Il convient de rappeler aux patients de prendre Innovair quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. La prise d'Innovair « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide seul, adapté.
Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, et, plus rarement, des troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant). Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.
Les données de pharmacocinétique en dose unique (cf Pharmacocinétique) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique du 17-monopropionate de béclométasone est diminuée alors que celle du dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée est plus importante. Étant donné que l'exposition systémique totale du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif reste inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.
L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne, voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de supplémentations par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.
Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par Innovair, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.
La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.
Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.
Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.
Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.
La quantité d'éthanol contenu dans Innovair est d'environ 7 mg par bouffée ; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.
Les patients devront se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :
Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases, sans intervention du cytochrome P_{450}.
Interactions pharmacodynamiques :
L'usage des bêtabloquants (y compris sous forme de collyre) doit être évité chez les sujets asthmatiques. En cas d'utilisation impérative de bêtabloquants, l'effet du formotérol peut être diminué, voire inhibé.
A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres produits bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.
Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.
En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques.
Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments dotés de propriétés similaires, tels que furazolidone et procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.
Chez les patients recevant en même temps une anesthésie par des hydrocarbures halogénés, le risque d'arythmie est augmenté.
Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs bêta-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.
Innovair contient une petite quantité d'éthanol. Il y a un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles recevant du disulfirame ou du métronidazole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données ou de démonstration de la sécurité d'emploi du gaz propulseur HFA-134a chez la femme enceinte ou qui allaite. Toutefois, les études animales concernant l'effet du HFA-134a sur la reproduction et le développement embryofœtal n'ont révélé aucun effet indésirable cliniquement notable.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction après une exposition systémique élevée (cf Sécurité préclinique). Du fait de l'effet tocolytique des bêta-2 sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédent l'accouchement.
L'utilisation du formotérol est déconseillée pendant la grossesse et surtout en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.
Innovair ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair chez la femme qui allaite. Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait. Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement.
Il ne faut donc envisager l'administration d'Innovair à des femmes qui allaitent que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet d'Innovair sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines est improbable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La présence du dipropionate de béclométasone et du fumarate de formotérol dihydraté, peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables spécifiques.
Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol et en monothérapie sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes.
La définition des fréquences de survenue est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000), et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les données obtenues concernant les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes sont issues des essais cliniques conduits chez des patients asthmatiques et chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive. L'incidence sous placebo n'a pas été prise en compte.

Classe d'organes	
Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite, candidose orale, pneumonie * (chez les patients atteints de BPCO)
Peu fréquent	Syndrome grippal, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidose vulvovaginale, gastroentérite, sinusite, rhinite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Granulopénie
Très rare	Thrombopénie
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Dermatite allergique
Très rare	Réactions d'hypersensibilité, y compris érythème et œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx
Troubles endocriniens	
Très rare	Insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypokaliémie, hyperglycémie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Agitation
Fréquence inconnue	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, comportement agressif, trouble du comportement (notamment chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Tremblement, sensations vertigineuses
Troubles oculaires	
Très rare	Glaucome, cataracte
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Inflammation des trompes d'Eustache
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations ; allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme ; modifications de l'ECG, tachycardie, tachyarythmie, fibrillation auriculaire *
Rare	Extrasystoles ventriculaires, angine de poitrine
Troubles d'origine vasculaire	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, flush
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Dysphonie
Peu fréquent	Toux productive ou non, irritation de la gorge, crise d'asthme
Rare	Bronchospasme paradoxal
Très rare	Dyspnée, exacerbation de l'asthme
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, sensation de brûlure des lèvres, nausées, dysgueusie
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, hyperhidrose, urticaire
Rare	Œdème de Quincke
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Contractures musculaires, myalgies
Très rare	Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent
Troubles rénaux et des voies urinaires	
Rare	Néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très rare	Œdèmes périphériques
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du taux de protéine C réactive, augmentation du taux de plaquettes, augmentation du taux d'acides gras libres, augmentation de l'insulinémie, augmentation du taux sanguin de corps cétoniques, diminution de la cortisolémie *
Rare	Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle
Très rare	Diminution de la densité osseuse

* Un cas non grave de pneumonie liée au traitement par Innovair a été rapporté au cours d'un essai clinique conduit chez des patients atteints de BPCO. D'autres effets indésirables observés avec Innovair lors des essais cliniques conduits dans la BPCO ont été : diminution de la cortisolémie et fibrillation auriculaire.

Comme avec les autres traitements utilisés en inhalation, un bronchospasme paradoxal est possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivants : hypokaliémie, céphalées, tremblement, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.
Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométasone sont les suivants : mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge.
Un gargarisme ou rinçage de la bouche à l'eau et éventuellement un brossage des dents après l'utilisation du médicament permettent de diminuer le risque de dysphonie et de candidoses. Une candidose symptomatique peut être traitée par un antifongique topique, le traitement par Innovair étant poursuivi en même temps.
Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge ont également été notées.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées d'Innovair par voie inhalée (soit au total 1200 µg de dipropionate de béclométasone et 72 µg de formotérol) administrés lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas révélé d'effets perturbants sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables, ni sévères, ni graves.
Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta-2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblement, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.
En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêtabloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande réserve compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêtabloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.
L'inhalation aiguë de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.
Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques, substances inhalées. Médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives (code ATC : R03AK08).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Innovair contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol, principes actifs dont les mécanismes d'action sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés sur la réduction des exacerbations d'asthme.
Dipropionate de béclométasone :
Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique.
Formotérol :
Le formotérol est un agoniste bêta-2 adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.
Efficacité et sécurité clinique :
Innovair :
Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.
Asthme :
Efficacité clinique d'Innovair en traitement continu de fond :
Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet d'Innovair sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométasone utilisé seul.
Efficacité clinique d'Innovair en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :
Dans une étude de 48 semaines sur des groupes parallèles comportant 1701 patients asthmatiques, l'efficacité d'Innovair administré en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) et pour soulager les symptômes (jusqu'à 8 bouffées par jour au total) a été comparée à celle d'Innovair en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) associé au salbutamol en traitement à la demande chez des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé modéré à sévère. Les résultats ont montré que Innovair en traitement de fond et pour soulager les symptômes prolongeait de manière significative la durée de temps écoulé jusqu'à la première exacerbation grave par rapport au Innovair en traitement de fond associé au salbutamol à la demande ($p < 0{,}001$ pour les population ITT et PP). Le taux d'exacerbations sévères d'asthme par patient et par an a été réduit de manière significative dans les groupes « traitement de fond et pour soulager les symptômes » comparé au groupe salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 respectivement (réduction statistiquement significative : $p < 0{,}001$). Les patients du groupe « traitement de fond et pour soulager les symptômes » ont atteint une amélioration clinique significative dans le contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalation/jour dans le traitement de secours et la proportion de patients ayant recours au traitement de secours ont diminué de manière similaire dans les deux groupes.
NB : Par exacerbations sévères, on entend une détérioration de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou un traitement aux urgences, ou bien un recours aux corticoïdes par voie systémique pendant plus de 3 jours.
Dans une autre étude clinique, une dose unique d'Innovair 100/6 µg a exercé un effet bronchodilatateur rapide et a rapidement soulagé les symptômes de dyspnée, de manière similaire à celle du salbutamol 200 µg/dose, lors d'une provocation par métacholine pour l'induction d'un bronchospasme chez des patients asthmatiques.
BPCO :
Deux essais de 48 semaines ont étudié les effets sur la fonction respiratoire et le taux des exacerbations (définies comme la mise en route d'une corticothérapie orale et/ou d'une antibiothérapie et/ou une hospitalisation) chez des patients présentant une BPCO sévère (30 % < VEMS < 50 %).
Une étude pivot a montré une amélioration significative de la fonction respiratoire (critère principal : VEMS prédose) comparativement au formotérol seul après 12 semaines de traitement (différence moyenne ajustée entre Innovair et formotérol : 69 ml), ainsi qu'à chaque visite clinique durant la période totale de traitement (48 semaines). Cette étude a montré une diminution statistiquement significative du nombre moyen d'exacerbations par patient/année (taux d'exacerbation, autre critère principal) dans le groupe de patients traités par Innovair comparativement au formotérol (taux moyen ajusté de 0,80 comparativement à 1,12 dans le groupe formotérol, rapport ajusté 0,72, $p < 0{,}001$) sur 48 semaines de traitement sur un total de 1199 patients présentant une BPCO sévère. De plus, l'apparition de la première exacerbation sévère était significativement retardée dans le groupe de patients traités par Innovair comparativement au formotérol. La supériorité d'Innovair par rapport au formotérol en termes de taux d'exacerbations a également été mise en évidence dans les sous-groupes de patients traités ou non par le bromure de tiotropium de façon concomitante (environ 50 % dans chaque bras).
L'autre étude pivot, une étude randomisée en 3 groupes parallèles incluant un total de 718 patients, a retrouvé une supériorité d'Innovair par rapport au formotérol en termes de modification du VEMS mesuré avant administration de la dose à la fin du traitement (48 semaines), et a montré une non-infériorité d'Innovair par rapport à l'association fixe budésonide/formotérol sur le même paramètre.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude clinique a permis de comparer l'exposition systémique à chacun des principes actifs de l'association fixe Innovair (dipropionate de béclométasone et formotérol) à celle obtenue après l'administration séparée de chacun des principes actifs.
Dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains traités par une dose unique de l'association fixe Innovair (4 bouffées de 100/6 µg) ou par une dose unique de dipropionate de béclométasone CFC (4 bouffées de 250 µg) et de formotérol HFA (4 bouffées de 6 µg), l'ASC du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et sa concentration plasmatique maximale ont été réduites de 35 % et 19 % respectivement avec l'association fixe, comparativement à la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC ; par contre, la vitesse d'absorption était plus rapide (0,5 heure contre 2 heures) avec l'association fixe qu'avec la formulation non extrafine de dipropionate de béclométasone CFC seul.
Pour le formotérol, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires après l'administration de l'association fixe et de chacun des principes actifs administrés séparément et l'exposition systémique était légèrement plus élevée avec Innovair que lorsque les produits étaient administrés séparément.
Il n'y a pas d'élément évoquant l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.
Dans une étude conduite chez le volontaire sain avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus, il a été observé une augmentation de la déposition pulmonaire du métabolite actif du dipropionate de béclométasone, le 17-monopropionate de béclométasone, de 41 % et du formotérol de 45 %, par rapport à l'utilisation d'un inhalateur standard. L'exposition systémique totale était inchangée pour le formotérol, réduite de 10 % pour le 17-monopropionate de béclométasone et augmentée pour le dipropionate de béclométasone sous sa forme inchangée.
Une étude a montré une déposition pulmonaire moyenne de 33 % de la dose nominale chez des patients atteints de BPCO comparativement à 34 % chez les sujets volontaires sains et 31 % chez les patients asthmatiques. Les expositions plasmatiques au 17-monopropionate de béclométasone et au formotérol étaient comparables entre les trois groupes durant les 24 heures suivant l'inhalation. L'exposition totale au dipropionate de béclométasone était plus élevée chez les patients présentant une BPCO que chez les patients asthmatiques et les volontaires sains.
Dipropionate de béclométasone :
Le dipropionate de béclométasone est une prodrogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes (estérases), donnant naissance à un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la prodrogue dipropionate de béclométasone.
Absorption, distribution et métabolisme :
Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons ; avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, sous l'effet d'enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire (36 %) et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable, mais la transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone aboutit à une résorption de 41 % sous la forme du métabolite actif.
L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.
Après inhalation, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et de 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré.
Élimination :
Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Populations particulières :
La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Étant donné que le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par les estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie, donnant naissance à des produits plus polaires (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), il n'y a pas lieu de penser qu'une insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique et le profil de tolérance du dipropionate de béclométasone.
Étant donné que ni le dipropionate de béclométasone ni ses métabolites n'ont été retrouvés dans les urines, il n'y pas lieu de considérer la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale.
Formotérol :
Absorption et distribution :
Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61-64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Dans la fourchette des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, on n'a pas observé de phénomène de saturation de la liaison. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2-3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.
Métabolisme :
Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P_{450} interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des isoenzymes du CYP_{450}.
Élimination :
L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R, R) et (S, S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans toute la fourchette des doses étudiées et rien n'indique une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.
Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme intacte chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous la forme du glycuronide.
En tout, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.
Populations particulières :
Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Néanmoins, le formotérol étant principalement éliminé par métabolisation hépatique, une augmentation de l'exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études animales, la toxicité du dipropionate de béclométasone et du formotérol, administrés en association ou isolément, s'est essentiellement traduite par des effets résultant d'une activité pharmacologique excessive. Ces phénomènes sont liés à l'effet immunosuppresseur du dipropionate de béclométasone et aux effets cardiovasculaires connus du formotérol, essentiellement manifestes chez le chien. On n'a observé ni augmentation de la toxicité, ni survenue de phénomènes inattendus après l'administration de l'association.
Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'association a provoqué une réduction de la fertilité des femelles et une toxicité embryofœtale. Il est bien connu que chez les animaux gravides, les doses fortes de corticoïdes provoquent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérin et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la mise bas, ce qui s'explique par les effets tocolytiques bien connus des bêta-2 sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux prévus chez les patients traités par Innovair.
Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque de carcinogénicité chez l'homme.
Les études précliniques classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction concernant le gaz propulseur HFA-134a sans CFC n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 20 mois.
Avant la délivrance au patient : A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 15 mois au maximum.
Après la délivrance au patient : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C (pendant 5 mois au maximum). La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas percer la cartouche.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour les pharmacies : Inscrire sur la boîte la date de remise au patient. Vérifier qu'il s'écoulera bien au moins 5 mois entre la date de remise du médicament au patient et la date de péremption imprimée sur l'emballage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938141283 (2007, RCP rév 01.12.16).
Prix : 35,17 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

INNOVAIR NEXTHALER® 200/6 µg

béclométasone, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation à 200 µg/6 µg par dose (blanche à blanc cassé) *:* Inhalateur NEXThaler* (120 doses) sous sachet thermoscellé, boîte de 1.

* Dispositif d'inhalation multidoses. Le dispositif est composé d'un boîtier constitué d'une coque inférieure munie d'une fenêtre affichant le nombre de doses restantes et d'un couvercle intégral. Après ouverture, le couvercle, qui contrôle également le mécanisme de décompte des doses, libère un embout buccal au travers duquel la poudre est inhalée.

COMPOSITION

	*p dose**
Béclométasone dipropionate anhydre	200 µg
Formotérol fumarate dihydraté	6 µg

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

La dose délivrée est de 158,8 microgrammes de dipropionate de béclométasone anhydre et de 4,9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (9,8 mg/dose).

* Pour une dose de 10 mg de poudre pour inhalation.

DC INDICATIONS

Innovair NEXThaler est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Note : Innovair NEXThaler ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

POSOLOGIE :

La posologie de Innovair NEXThaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement. Si les dosages disponibles de l'association fixe ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Compte tenu de sa distribution en particules extrafines, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque Innovair NEXThaler est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non extrafines. Il faut tenir compte du fait que la dose quotidienne recommandée de dipropionate de béclométasone pour Innovair NEXThaler est plus faible que pour les spécialités à base de dipropionate de béclométasone délivrant des particules non extrafines et une adaptation de la posologie peut donc être nécessaire lors du transfert de traitement.

Un ajustement posologique n'apparaît pas nécessaire lors du remplacement de Innovair, solution pour inhalation en flacon pressurisé, par Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation.

Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :

2 inhalations 2 fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de Innovair NEXThaler est adapté pour un traitement optimal du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la dose minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celle-ci est obtenue avec la posologie minimale recommandée de Innovair NEXThaler, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Un plus faible dosage en dipropionate de béclométasone dans le même dispositif Nexthaler est disponible pour la recherche de la dose minimale efficace (Innovair NEXThaler 100/6 microgrammes).

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Populations spécifiques :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Innovair NEXThaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Innovair NEXThaler 200/6 microgrammes ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée.

Le dispositif Nexthaler est un inhalateur déclenché par l'inspiration. Les patients présentant un asthme modéré à sévère gardent un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de poudre au travers du dispositif Nexthaler (cf Pharmacodynamie). Dans l'intervalle des valeurs limites des débits inspiratoires de ces patients, la dose de poudre délivrée au travers de l'inhalateur Nexthaler reste constante.

L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent. Ces instructions figurent également dans la rubrique Modalités manipulation/élimination ci-après.

Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors de chaque inhalation.

La dose peut être inhalée uniquement lorsque le couvercle du dispositif Nexthaler est entièrement ouvert. La succession des gestes « ouverture du couvercle, inhalation et fermeture du couvercle » déclenche le mécanisme de décompte des doses. Le couvercle doit être bien refermé après chaque inhalation. Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation au travers de l'inhalateur.

Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire pour une inhalation. Si le couvercle est ouvert puis refermé sans que le patient ait inhalé la dose, celle-ci est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur. La dose suivante pourra être inhalée en toute sécurité.

La déposition pulmonaire est optimale lorsque le patient exerce une inhalation rapide et profonde au travers de l'inhalateur. Il sera recommandé au patient de retenir sa respiration pendant 5 à 10 secondes (ou plus s'il ne ressent pas de gêne) avant d'expirer.

Il convient de préciser au patient de ne pas expirer dans l'inhalateur avant ou après l'administration de la dose, ce qui pourrait nuire au bon fonctionnement du dispositif.

Les patients doivent se rincer la bouche, se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est recommandé de diminuer progressivement la dose en cas d'interruption du traitement. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement.

Le traitement de l'asthme est en pratique réalisé par étapes en fonction de la réponse clinique du patient avec éventuellement la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires. En cas d'inefficacité du traitement ressentie par le patient, la conduite thérapeutique devra être réévaluée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs utilisés pour soulager les symptômes aigus d'asthme indique une aggravation de l'asthme qui doit conduire à la réévaluation de la conduite thérapeutique. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie par voie inhalée ou orale ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Le traitement par Innovair NEXThaler ne doit pas être instauré pendant une exacerbation, ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par Innovair NEXThaler. Le patient devra être informé que, si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par Innovair NEXThaler, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut apparaître avec augmentation du sifflement bronchique, de la toux et de la dyspnée immédiatement après l'inhalation de ce médicament. Le bronchospasme doit être traité à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé d'action rapide. Le traitement par Innovair NEXThaler doit alors être arrêté, un examen clinique du patient doit être effectué et, si nécessaire, un traitement alternatif sera envisagé.

Innovair NEXThaler ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme. Un bronchodilatateur de courte durée d'action que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises et symptômes aigus d'asthme.

Il conviendra d'informer le patient que le traitement par Innovair NEXThaler doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressé.

Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, la dose de Innovair NEXThaler sera progressivement diminuée, sous contrôle médical régulier. La dose minimale efficace de Innovair NEXThaler devra être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez l'enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.

L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Une corticothérapie de supplémentation par voie systémique doit être envisagée pendant toute la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps chez les patients passant d'une corticothérapie orale à une corticothérapie inhalée. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé, ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénale persistante dans les situations susceptibles d'induire un stress ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, et d'envisager une corticothérapie appropriée. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination surrénalienne majeure.

Innovair NEXThaler doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.

Innovair NEXThaler doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmie, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme.

La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 secondes). Le formotérol peut lui-même induire un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de Innovair NEXThaler chez les patients présentant une thyréotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.

Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. Les patients présentant un asthme sévère requièrent une attention particulière car l'hypoxie peut potentialiser cet effet. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet, tels que les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie (cf Interactions). La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise de médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.

L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques.

En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de Innovair NEXThaler devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmie.

Les patients devront se rincer la bouche, se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée et de dysphonie.

Le lactose, présent dans ce médicament, contient de faibles quantités de protéines de lait pouvant être à l'origine de réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.

Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p.ex. ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

Interactions pharmacodynamiques :

Les bêta-bloquants peuvent diminuer voir inhiber l'effet du formotérol. Innovair NEXThaler ne doit donc pas être administré en association avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre), sauf nécessité absolue. L'utilisation concomitante d'autres produits bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénadine), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent perturber la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments ayant des propriétés similaires, tels que furazolidone et procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

Chez les patients recevant en même temps une anesthésie par des hydrocarbures halogénés, le risque d'arythmie est augmenté.

Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs bêta-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de Innovair NEXThaler chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction et le fœtus après une exposition systémique élevée (cf Sécurité préclinique ci-dessous). Chez l'animal, des doses élevées de corticostéroïdes administrées à des femelles gestantes entraînent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine. Du fait de l'effet tocolytique des bêta-2 sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement.

L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.

L'administration de Innovair NEXThaler au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi de Innovair NEXThaler chez la femme qui allaite.

Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait. Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement.

L'administration de Innovair NEXThaler à des femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de suspendre l'administration de Innovair NEXThaler doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données humaines concernant la fertilité. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométasone dans l'association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Innovair NEXThaler n'a que peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La survenue de tremblements des extrémités constitue l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Innovair NEXThaler 100/6, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (400/24 microgrammes par jour) ; ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. La survenue de tremblements n'a pas entraîné d'abandon de traitement dans les études cliniques.

Expérience acquise au cours des études cliniques conduites chez des patients asthmatiques :

La sécurité d'emploi de Innovair NEXThaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées contre placebo, au cours desquelles un total de 719 patients âgés d'au moins 12 ans, présentant un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiquées dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont issues des résultats de deux études cliniques pivots conduites avec Innovair NEXThaler administré aux posologies préconisées dans le

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec Innovair NEXThaler 100/6 microgrammes, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous par effet de classe potentiel avec les corticostéroïdes inhalés.
Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (Innovair NEXThaler) sont indiqués ci-après, par classe de systèmes d'organes.
La définition des fréquences est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000), inconnu (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classe d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent
	Candidose orale	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypertriglycéridémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)	Fréquence inconnue
Troubles du système nerveux	Tremblement	Fréquent
	Céphalée	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Bradycardie sinusale	Peu fréquent
	Angor	Peu fréquent
	Ischémie myocardique	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Irritation de la gorge, crise d'asthme	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Peu fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent
Investigations	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Peu fréquent
	Diminution du cortisol libre urinaire	Peu fréquent
	Diminution du cortisol sanguin	Peu fréquent
	Augmentation de la kaliémie	Peu fréquent
	Augmentation de la glycémie	Peu fréquent
	Diminution de la progression de l'onde R à l'électrocardiogramme	Peu fréquent

Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.
Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométasone sont les suivants : rhinopharyngite, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie.
Les effets indésirables non rapportés au cours des essais cliniques conduits avec Innovair NEXThaler, mais communément observés lors de l'administration par inhalation du dipropionate de béclométasone, sont les infections buccales fongiques. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticostéroïdes inhalés.
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi ci-dessus pour des mesures visant à prévenir le risque de survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie.
Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, notamment en cas d'utilisation prolongée de doses fortes : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome peuvent être observés (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables non rapportés lors des essais cliniques conduits avec Innovair NEXThaler, mais communément observés au cours de l'administration de bêta-2 agonistes tels que le formotérol, sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, et hypokaliémie potentiellement grave et augmentation ou diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et des myalgies.
Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angiœdème) ont été rapportées.
Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et une difficulté à respirer après l'administration de la dose (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose maximale recommandée de Innovair NEXThaler 200/6 est de 2 inhalations par prise. L'administration de 4 inhalations en une prise de Innovair NEXThaler 200/6 (soit un total de 800 µg de dipropionate de béclométasone et 24 µg de formotérol administrés en dose unique) a été étudiée chez des patients asthmatiques et n'a pas entraîné d'effet anormal cliniquement significatif sur les fonctions vitales, ni d'effets indésirables graves ou sévères (cf également Effets indésirables).
Avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé, des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées 100/6 µg par voie inhalée (soit au total 1200 microgrammes de dipropionate de béclométasone et 72 microgrammes de formotérol) administrées lors d'études chez des asthmatiques n'ont pas révélé d'effets délétères sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables ni sévères ni graves.
Un surdosage en formotérol peut engendrer les effets spécifiques des agonistes bêta-2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblement, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.
En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande prudence compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.
Un surdosage aigu par inhalation de doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une freination surrénalienne transitoire. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.
Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque de freination surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies respiratoires ; adrénergiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques, code ATC : R03AK08.
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Innovair NEXThaler contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol sous forme de poudre, délivrés en un aérosol extrafin avec un diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) compris entre 1,4 et 1,7 µm et un dépôt simultané des deux composants. La taille des particules d'aérosol de Innovair NEXThaler est en moyenne plus petite que celle des particules délivrées par les formulations non extrafines.
Une étude avec produit radiomarqué réalisée chez des adultes asthmatiques a montré une déposition pulmonaire homogène élevée de l'ordre de 42 % de la dose nominale. Les caractéristiques du produit délivré permettent l'utilisation d'une faible dose de corticostéroïde exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante.
Les mécanismes d'action des deux principes actifs de Innovair NEXThaler sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés en termes de réduction des exacerbations d'asthme.
Dipropionate de béclométasone :
Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique.
Formotérol :
Le formotérol est un agoniste bêta2-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.
Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité des deux composants de Innovair NEXThaler a été évaluée pour le plus faible dosage 100/6 microgrammes au cours de trois études distinctes en comparaison à la formulation en solution pour inhalation pressurisée à 100 µg/6 µg chez des patients présentant un asthme persistant modéré à sévère. Dans leur ensemble, les résultats sont en faveur d'une équivalence d'efficacité entre les 2 inhalateurs pour les doses de 1 et 2 inhalations deux fois par jour.
Une première étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du corticoïde inhalé sur la bronchodilatation (VEMS pré-dose). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée par rapport à l'inclusion après une période de traitement de trois mois avec 1 inhalation 2 fois par jour et 2 inhalations 2 fois par jour des deux formulations, dans la population des 696 patients présentant un asthme modéré à sévère. L'augmentation moyenne observée était d'au moins 250 ml. Aux doses étudiées, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative sur le VEMS pré-dose entre Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation et Innovair solution pour inhalation en flacon pressurisé. Une relation dose-effet significative a été observée pour le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal. La relation dose-effet n'a pas atteint le seuil statistique de significativité pour le VEMS pré-dose. Le contrôle de l'asthme, mesuré par les scores des symptômes matinaux et vespéraux et le pourcentage de jours sans symptômes, était significativement amélioré entre le début et la fin de la période de traitement, notamment avec les deux doses élevées, avec chacune des formulations.
Une seconde étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du bêta-2-agoniste de longue durée d'action de Innovair NEXThaler. Dans cette étude, l'effet bronchodilatateur a été évalué jusqu'à 12 heures après l'administration de doses uniques, par des mesures spirométriques successives du VEMS (calcul de l'aire sous la courbe [ASC] du VEMS sur une période couvrant au moins 80 % de la durée d'action du formotérol). L'administration de 1 inhalation et de 4 inhalations des deux substances actives a significativement amélioré l'ASC_{0-12} du VEMS comparativement au placebo. La non-infériorité a été établie pour Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation par rapport à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé pour chacune des doses étudiées. La relation dose-effet était statistiquement significative pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées.
Dans une troisième étude, après une période avant inclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol en solution pour inhalation en flacon pressurisé a été administrée à la dose de 1 inhalation 2 fois par jour, 755 patients asthmatiques contrôlés ont été randomisés pour recevoir un traitement de 8 semaines avec la même solution pour inhalation en flacon pressurisé, avec Innovair NEXThaler poudre pour inhalation ou avec du dipropionate de béclométasone 100 µg par dose poudre pour inhalation. Tous les traitements étaient administrés à la dose d'une inhalation deux fois par jour. L'objectif principal était l'évaluation du changement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen entre les valeurs initiales et l'ensemble de la période de traitement. Après 8 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal entre les deux inhalateurs contenant les associations médicamenteuses, les deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclométasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs contenant les associations pour ce qui concerne les mesures symptomatiques, notamment le score des symptômes évalué par un questionnaire du contrôle de l'asthme et le nombre de jours sans traitement bronchodilatateur utilisé pour traiter les symptômes de l'asthme.
Une étude en ouvert contre placebo a été effectuée afin de vérifier que le débit inspiratoire pouvant être généré au travers de l'inhalateur Nexthaler n'était pas influencé par l'âge du patient, ni par la pathologie ou sa sévérité, et que ce dispositif permettait donc la libération du médicament chez tout type de patient. Le critère principal a été le pourcentage de patients de chaque tranche d'âge et de chaque groupe de pathologie qui étaient capables d'activer l'inhalateur. Quatre-vingt-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients atteints d'un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ⩽ 60 % des valeurs théoriques), et des patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) modérées et sévères (respectivement VEMS ⩾ 50 % et < 50 % des valeurs théoriques) ont participé à l'étude. Tous les patients étudiés, quels que soient leur âge, leur maladie et la sévérité de la maladie, ont été en mesure de générer un débit inspiratoire suffisant pour activer l'inhalateur Nexthaler.
Une étude clinique en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo a étudié l'effet bronchodilatateur (ASC_{0-12} du VEMS ajusté en fonction du temps) chez un total de 60 patients adultes présentant un asthme partiellement contrôlé ou non contrôlé. Les patients étaient répartis en 5 groupes de traitement : Innovair NEXThaler 100 microgrammes/6 microgrammes 1 ou 4 inhalations, Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes 1 ou 4 inhalations ou un placebo. La différence moyenne ajustée entre Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes et Innovair NEXThaler 100 microgrammes/6 microgrammes a été de 0,029 litres (IC95 % : -0,018 ; 0,076) pour la faible dose de formotérol (1 inhalation - 6 µg) et de 0,027 litres (IC95 % : -0,020 ; 0,073) pour la forte dose de formotérol (4 inhalations - 24 µg). Les résultats ont montré que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence moyenne entre les traitements était largement supérieure à la limite de non-infériorité pré-spécifiée (-0,12 litres). Ce qui a permis de conclure à la non-infériorité, telle que prédéfinie (0,12 litres), de Innovair NEXThaler 200 microgrammes/6 microgrammes comparativement au faible dosage 100/6 microgrammes en termes d'ASC_{0-12h} du VEMS ajustée en fonction du temps mesuré avec les 2 doses étudiées de formotérol (6 et 24 microgrammes).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de béclométasone :
Le dipropionate de béclométasone est une pro-drogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes (estérases), donnant naissance à un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la pro-drogue dipropionate de béclométasone.
Absorption, distribution et métabolisme :
Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons. Avant d'être absorbé, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, par des enzymes estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable. Cependant, en raison de sa transformation présystémique en 17-monopropionate de béclométasone, une partie de la dose est absorbée sous forme de métabolite actif.
L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.
Après inhalation de la solution en flacon pressurisé, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).
Le dipropionate de béclométasone est métabolisé principalement (82 %) en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone.
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré (87 %).
Élimination :
Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone.
Populations spécifiques :
La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé en métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone), par les estérases présentes au niveau intestinal, dans le sérum, les poumons et le foie. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d'insuffisance hépatique.
Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites n'ont pas été retrouvés dans les urines. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale est peu probable.
Linéarité/non-linéarité :
Une étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'évaluer la biodisponibilité pulmonaire et l'exposition systémique de chacun des composants de Innovair NEXThaler avec deux dosages différents (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes). Ces paramètres ont été mesurés après la prise en dose unique (4 inhalations) de chacune des formulations, avec et sans charbon activé. L'étude était conduite en ouvert selon un plan en cross over, comparant 6 groupes recevant chacun des traitements en dose unique. Un total de 30 patients asthmatiques adultes présentant un VEMS ⩾ 70 % de la valeur théorique ont été inclus et traités par de faibles doses quotidiennes d'un corticoïde inhalé (budésonide

ou équivalent ⩽ 400 µg/jour) ou une faible dose d'une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. La biodisponibilité pulmonaire du 17MPB (métabolite actif du dipropionate de béclométasone) et l'exposition systémique totale au 17MPB étaient proportionnelles entre les dosages 200/6 et 100/6 avec et sans charbon activé. La bioéquivalence entre les 2 dosages n'a pas été démontrée pour le formotérol. En effet, les limites inférieures des intervalles de confiance à 90 % de la C_{max} et de l'ASC_{τ} se situaient au-dessous de la limite inférieure de l'intervalle de bioéquivalence à 80 %. Cette réduction de l'exposition systémique (de l'ordre de 20 % pour la C_{max} et de 14 % pour l'ASC_{τ}) n'a pas été considérée comme induisant une modification de la tolérance dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence de différence entre les effets systémiques (incluant la glycémie, la kaliémie et les paramètres cardiovasculaires) traduisant une tolérance de Innovair NEXThaler 200/6 microgrammes au moins identique à celle de Innovair NEXThaler 100/6 microgrammes. En termes de déposition pulmonaire, la différence a été de 20 % pour la C_{max} et de 22 % pour l'ASC_{τ}. Une étude pharmacodynamique spécifique a démontré l'efficacité des deux dosages (100/6 microgrammes et 200/6 microgrammes) en termes de bronchodilatation (cf Pharmacodynamie).

Formotérol :

Absorption et distribution :

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Il n'a pas été observé de saturation de la liaison dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

Métabolisme :

Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.

Élimination :

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans la fourchette des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques observées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du produit inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées et il n'y a pas d'élément suggérant une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.

Après administration orale (40 à 80 µg), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée chez des sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous la forme du glucuronide.

Un total de 67 % d'une dose orale de formotérol est excrété dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Populations spécifiques :

Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Néanmoins, le formotérol étant principalement métabolisé par le foie, une augmentation de l'exposition est attendue en cas de cirrhose hépatique sévère.

Données cliniques :

L'exposition systémique au dipropionate de béclométasone et au formotérol en association a été comparée à l'administration de chacun des composants séparément. Aucun élément n'indique l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques disponibles à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité en doses répétées de chacun des composants de Innovair NEXThaler n'ont pas mis en évidence de risque spécifique pour l'Homme. Le profil de toxicité de l'association correspond à celui de chacun des composants, sans augmentation de la toxicité ni effets inattendus.

Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. L'administration de doses élevées de dipropionate de béclométasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles, à une diminution du nombre d'implantations et à une toxicité embryofœtale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, avec notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine, est connu et il est donc probable que les effets observés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'à de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta2-mimétiques. Ces effets ont été constatés à des taux plasmatiques maternels de formotérol inférieurs aux taux attendus chez les patients traités par Innovair NEXThaler.

Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque de carcinogénicité chez l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne retirer l'inhalateur de son sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

Avant la première ouverture du sachet :

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation relative à la température.

Après la première ouverture du sachet :

Le médicament doit être utilisé dans un délai de 6 mois. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le mode d'emploi de l'inhalateur Nexthaler est fourni ci-dessous à l'attention des professionnels de santé.

Mode d'emploi de l'inhalateur NEXThaler :

Veuillez lire attentivement les instructions suivantes avant de commencer à utiliser cet inhalateur.

Si vous rencontrez un problème quelconque en utilisant cet inhalateur, contactez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

A. Contenu du conditionnement :

Ce conditionnement contient :
- 1 notice d'utilisation ;
- 1 inhalateur NEXThaler à l'intérieur d'un sachet protecteur scellé.

Si le contenu du conditionnement ne correspond pas à la liste ci-dessus, retournez votre inhalateur à la personne vous l'ayant délivré afin d'en obtenir un nouveau.

B. Mises en garde générales et précautions d'emploi :
- **Ne pas** retirer l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement.
- N'utilisez votre inhalateur que conformément à la prescription de votre médecin.
- Si vous n'êtes pas sûr de pouvoir inhaler votre dose correctement, demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin.
- Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses ait diminué après une inhalation, attendez la dose suivante et prenez-la conformément à votre prescription. Ne prenez pas de dose supplémentaire.
- Gardez le couvercle fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour administrer une dose.
- Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité.
- **N'essayez pas** de démonter votre inhalateur NEXThaler pour une raison quelconque.
- **N'utilisez pas** votre inhalateur NEXThaler dans les cas suivants :
  - après sa date de péremption ;
  - si plus de six mois se sont écoulés depuis l'ouverture du sachet ;
  - s'il est cassé ;
  - si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 » ;
  - si vous ne pouvez pas lire la fenêtre du compteur de doses.

Dans les cas ci-dessus, jetez votre inhalateur ou retournez-le à la personne qui vous l'a délivré, afin d'en obtenir un nouveau. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les inhalateurs inutilisables.

C. Principales caractéristiques de votre inhalateur NEXThaler :

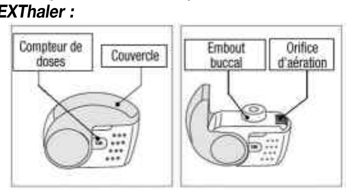

Administrer une dose avec votre inhalateur ne nécessite que trois étapes simples : ouvrir, inhaler, fermer.

D. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur :
1. Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur.
   - **N'utilisez pas** votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.
2. Inspectez votre inhalateur.
   - Si votre inhalateur est cassé ou apparaît endommagé, retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.
3. Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre « 120 » s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses.
   - **N'utilisez pas** un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 120 » – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

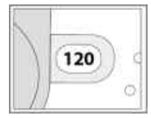

E. Comment utiliser votre inhalateur NEXThaler :

E.1. Examen visuel :
1. Vérifiez le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre « 1 » et « 120 » montre que l'inhalateur contient des doses restantes.
   - Si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 », il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau.
2. Assurez-vous que le couvercle est entièrement fermé avant de l'utiliser.

E.2. Ouvrir :
1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale.
2. Ouvrez entièrement le couvercle.

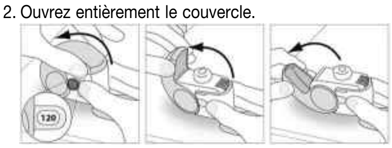

3. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné.
   - **N'expirez pas** dans votre inhalateur.

E.3. Inhaler :

Dans la mesure du possible, l'inhalation doit être réalisée en position debout ou assise ou en position verticale.
1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal.
   - **Ne recouvrez pas** l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur.
   - **N'inhalez pas** le produit à travers l'orifice d'aération.
2. Inspirez rapidement et profondément par la bouche.
   - Vous pourrez sentir un goût lorsque vous administrez votre dose.
   - Vous pourrez entendre ou ressentir un déclic lorsque vous prenez votre dose.
   - N'inhalez pas par le nez.
   - Ne retirez pas votre inhalateur de vos lèvres au cours de l'inhalation.

3. Retirez votre inhalateur de votre bouche.
4. Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
5. Expirez lentement.
   - N'expirez pas dans votre inhalateur.

E.4. Fermer :
1. Replacez votre inhalateur en position verticale et fermez entièrement le couvercle.
2. Vérifiez que le compteur de doses a reculé d'une unité.

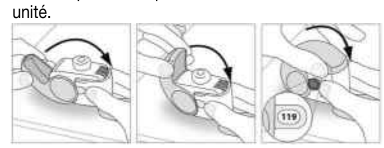

3. Si vous devez prendre une autre dose, répétez les étapes E.1 à E.4.

F. Nettoyage :

Normalement, il n'est pas nécessaire de nettoyer votre inhalateur.

Le cas échéant, vous pouvez nettoyer votre inhalateur après utilisation avec un linge ou un tissu sec.
- **Ne nettoyez pas** votre inhalateur avec de l'eau ou d'autres liquides. Laissez-le sec.

G. Conservation :

Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre à l'abri de l'humidité. Vous pouvez le replacer dans son sachet après utilisation.
- **N'exposez pas** votre inhalateur à la chaleur ou à la lumière directe du soleil.
- **N'exposez pas** votre inhalateur à un environnement humide.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Si votre inhalateur a été conservé pendant plus de six mois depuis l'ouverture du sachet, jetez-le afin d'en utiliser un nouveau.

H. Élimination :

Jetez votre inhalateur NEXThaler si le nombre affiché dans la fenêtre du compteur de doses est « 0 ».

Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments utilisés ou dont vous n'avez plus besoin.
- **Ne jetez pas** les médicaments avec vos déchets ménagers.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930039946 (2015, RCP rév 12.06.17).

Prix : 38,91 € (1 inhalateur).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS

17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes

Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

INNOVAIR NEXTHALER ® 100/6 µg

béclométasone, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation à 100 µg/6 µg par dose (blanc à blanc cassé) *:* Inhalateur NEXThaler* (120 doses) sous sachet thermoscellé, boîte de 1.

* Dispositif d'inhalation multidoses. Le dispositif est composé d'un boîtier constitué d'une coque inférieure munie d'une fenêtre affichant le nombre de doses restantes et d'un couvercle intégral. Après ouverture, le couvercle, qui contrôle également le mécanisme de décompte des doses, libère un embout buccal au travers duquel le médicament est inhalé.

COMPOSITION *p dose**

Béclométasone (DCI) dipropionate anhydre	100 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	6 µg

Excipients : lactose monohydraté (contient de petites quantités de protéines de lait), stéarate de magnésium.

La dose délivrée à la sortie de l'embout buccal est de 81,9 microgrammes de dipropionate de béclométasone anhydre et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

Excipient à effet notoire : chaque dose contient 9,9 mg de lactose.

* Pour une dose mesurée de 10 mg de poudre pour inhalation.

DC INDICATIONS

Asthme :

Innovair NEXThaler est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,
  ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Note : Innovair NEXThaler ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Traitement symptomatique des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré le traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

POSOLOGIE :

Asthme :

La posologie d'Innovair NEXThaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie, que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement. Si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Compte tenu de sa distribution en particules extrafines dans l'aérosol délivré, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque Innovair NEXThaler est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non extrafines. Lors de ce remplacement de traitement, la dose quotidienne recommandée de dipropionate de béclométasone pour Innovair NEXThaler est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de béclométasone en particules non extrafines et doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Un ajustement posologique n'apparaît pas nécessaire lors du remplacement d'Innovair, solution pour inhalation en flacon pressurisé, par Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation.
- ***Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :***

  1 à 2 inhalations 2 fois par jour.

  La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

– ***Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :***
La sécurité et l'efficacité d'Innovair NEXThaler chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données avec Innovair NEXThaler chez l'enfant de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont résumées dans les rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie, mais elles sont insuffisantes pour établir les recommandations relatives à la posologie adaptée.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Innovair NEXThaler est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la dose minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée d'Innovair NEXThaler, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans : 2 inhalations 2 fois par jour.

Populations spécifiques :
Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.
Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'Innovair NEXThaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Le dispositif NEXThaler est un inhalateur déclenché par l'inspiration. Les patients présentant un asthme modéré à sévère ou une BPCO gardent un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de poudre au travers du dispositif NEXThaler (cf Pharmacodynamie). Dans l'intervalle des valeurs limites des débits inspiratoires de ces patients, la dose de poudre délivrée au travers de l'inhalateur NEXThaler reste constante.
L'utilisation correcte de l'inhalateur NEXThaler est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent. Ces instructions figurent également dans la rubrique Modalités manipulation/élimination ci-après.
Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir debout ou en position assise à la verticale lors de chaque inhalation.
La dose peut être inhalée uniquement lorsque le couvercle du dispositif NEXThaler est entièrement ouvert. La succession des gestes « ouverture du couvercle, inhalation et fermeture du couvercle » déclenche le mécanisme de décompte des doses. Le couvercle doit être bien refermé après chaque inhalation. Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inspiration au travers de l'inhalateur.
Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire pour une inhalation. Si le couvercle est ouvert puis refermé sans que le patient ait inhalé la dose, celle ci est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur, la dose suivante pourra être inhalée en toute sécurité.
La déposition pulmonaire est optimale lorsque le patient exerce une inhalation rapide et profonde au travers de l'inhalateur. Il sera recommandé au patient de retenir sa respiration pendant 5 à 10 secondes (ou plus s'il ne ressent pas de gêne) avant d'expirer.
Il convient de préciser au patient de ne pas expirer dans l'inhalateur avant ou après l'administration de la dose, ce qui pourrait nuire au bon fonctionnement du dispositif.
Les patients doivent se rincer la bouche, se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au dipropionate de béclométasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est préférable de diminuer progressivement la dose en cas d'interruption du traitement ; le traitement ne doit pas être interrompu brutalement.
Le traitement de l'asthme est en pratique réalisé par étapes en fonction de la réponse clinique du patient avec éventuellement des explorations fonctionnelles respiratoires. En cas d'inefficacité du traitement ressentie par le patient, la conduite thérapeutique devra être réévaluée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs utilisés pour soulager les symptômes aigus d'asthme indique une aggravation de l'asthme qui doit conduire à la réévaluation de la conduite thérapeutique. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie par voie inhalée ou orale ou une antibiothérapie en cas d'infection.
Le traitement par Innovair NEXThaler ne doit pas être instauré pendant une exacerbation, pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par Innovair NEXThaler. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par Innovair NEXThaler, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.
Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament doit conduire à l'arrêt du traitement par Innovair NEXThaler et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.
Innovair NEXThaler ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.
Un bronchodilatateur de courte durée d'action, que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises et épisodes aigus d'asthme.
Il conviendra d'informer le patient que le traitement par Innovair NEXThaler doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressé.
Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, la dose d'Innovair NEXThaler sera progressivement diminuée, sous contrôle médical régulier. La dose minimale efficace d'Innovair NEXThaler devra être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.
Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.
Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie.
Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou une agressivité (en particulier chez l'enfant). Par conséquent, il est important de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le contrôle de l'asthme.
L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à fortes doses peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne, voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes : traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques, pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de supplémentation par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.
Il convient de rester prudent lors du remplacement de la corticothérapie par voie orale par une corticothérapie par voie inhalée, la freination des fonctions surrénaliennes pouvant persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.
Innovair NEXThaler doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.
Innovair NEXThaler doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement électrocardiographique) chez les patients présentant les pathologies suivantes : arythmie cardiaque, en particulier bloc auriculoventriculaire du troisième degré et tachyarythmie, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque sévère, hypertension artérielle sévère et anévrisme.
La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc > 0,44 seconde). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.
La prudence est également recommandée en cas d'utilisation d'Innovair NEXThaler chez les patients présentant une thyréotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.
Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta-2 agoniste. En cas d'asthme sévère la vigilance est requise car l'hypoxie peut potentialiser cet effet. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie (cf Interactions). La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise de médicaments bronchodilatateurs utilisés « à la demande » est importante et variable au cours de la journée. Il peut être préférable de surveiller la kaliémie dans ces situations.
L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent donc être justifiés chez les patients diabétiques.
En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration d'Innovair NEXThaler devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmie.
Les patients devront se rincer la bouche, se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée et de dysphonie.
Le lactose contient de faibles quantités de protéines de lait pouvant être à l'origine de réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :
Le dipropionate de béclométasone est très rapidement métabolisé par des enzymes estérases.
Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables. Néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (exemple : ritonavir, cobicistat), le risque d'effets systémiques ne peut pas être exclu. La prudence est requise et une surveillance adaptée est recommandée en cas d'utilisation concomitante de ces produits.

Interactions pharmacodynamiques :
L'usage des bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre) doit être évité chez les sujets asthmatiques. En cas d'utilisation impérative de bêta-bloquants, l'effet du formotérol peut être diminué, voire inhibé.
A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres produits bêta-adrénergiques peut entraîner un effet additif. Il convient donc de rester prudent lors de la prescription simultanée de formotérol et de théophylline ou d'autres médicaments bêta-adrénergiques.
Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les phénothiazines, certains antihistaminiques (par exemple la terfénadine), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire.
En outre, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque des bêta-2 sympathomimétiques.
Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des médicaments dotés de propriétés similaires, tels que furazolidone et procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.
Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant de façon concomitante des anesthésiants hydrocarbures halogénés.
Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des corticoïdes ou des diurétiques risque de potentialiser l'effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs bêta-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités par des glycosides digitaliques, l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair NEXThaler chez la femme enceinte. Les études animales concernant l'association de dipropionate de béclométasone et de formotérol ont révélé une toxicité sur la reproduction et le fœtus après une exposition systémique élevée (cf Sécurité préclinique). Chez l'animal, des doses élevées de corticostéroïde administrées à des femelles gestantes entraînent des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de la croissance intra-utérine. Du fait de l'effet tocolytique des bêta-2 sympathomimétiques, la prudence est requise dans la période précédant l'accouchement.
L'utilisation du formotérol est déconseillée durant la grossesse et particulièrement en fin de grossesse ou pendant le travail, sauf en l'absence d'alternative dont la sécurité est bien établie.
L'administration d'Innovair NEXThaler au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus prévalent sur les risques potentiels.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données cliniques pertinentes concernant l'emploi d'Innovair NEXThaler chez la femme qui allaite. Bien qu'il n'y ait pas de données recueillies chez l'animal, il est probable que le dipropionate de béclométasone, comme les autres corticoïdes, soit sécrété dans le lait.
Le passage du formotérol dans le lait humain n'est pas connu, mais sa présence a été décelée chez l'animal pendant l'allaitement.
L'administration d'Innovair NEXThaler chez la femme qui allaite ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.
La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de suspendre l'administration d'Innovair NEXThaler doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible en clinique humaine. Au cours des études conduites chez le rat, une dose élevée de dipropionate de béclométasone dans l'association administrée a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles et à une embryotoxicité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Innovair NEXThaler n'a que peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La survenue de tremblements des extrémités constitue l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Innovair NEXThaler, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (2 inhalations 2 fois par jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. La survenue de tremblements n'a pas entraîné d'abandon de traitement dans les études cliniques.

Expérience acquise au cours des études cliniques conduites chez des patients asthmatiques :
La sécurité d'emploi d'Innovair NEXThaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées contre placebo, au cours desquelles un total de 719 patients âgés d'au moins 12 ans, présentant un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiquées dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont issues des résultats de deux études cliniques pivots conduites avec Innovair NEXThaler administré aux posologies préconisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec Innovair NEXThaler, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous en tant qu'effet de classe avec les corticostéroïdes inhalés.
Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (Innovair NEXThaler) sont indiqués ci-après, par classes de systèmes organes.
La définition des fréquences est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnu (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classe d'organes	
Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Peu fréquent	Rhinopharyngite, candidose orale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypertriglycéridémie
Troubles psychiatriques	
Fréquence inconnue	Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Tremblement
Peu fréquent	Céphalée
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Peu fréquent	Irritation de la gorge, crise d'asthme, dyspnée, douleur oropharyngée, dysphonie, toux
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Nausée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, irritabilité

Investigations	
Peu fréquent	Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la kaliémie, augmentation de la glycémie, diminution de la progression de l'onde R à l'électrocardiogramme

Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométasone sont les suivants : rhinopharyngite, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie.

Les effets indésirables non rapportés au cours des essais cliniques conduits avec Innovair NEXThaler, mais communément observés lors de l'administration par inhalation de dipropionate de béclométasone sont les mycoses buccales et les pneumonies. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticostéroïdes inhalés.

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les mesures visant à prévenir le risque de survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométasone) peuvent avoir des effets systémiques, notamment en cas d'utilisation prolongée de doses fortes : syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome peuvent être observés (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables non rapportés lors des essais cliniques conduits avec Innovair NEXThaler, mais communément observés au cours de l'administration de bêta-2 agonistes tels que le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie et hypokaliémie potentiellement grave et augmentation/diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et des myalgies.

Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angiœdème) ont également été rapportées.

Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une majoration des sibilants bronchiques, de la toux et une dyspnée survenant immédiatement après l'administration de la dose (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Aucune information n'est disponible sur la sécurité d'emploi d'Innovair NEXThaler chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Les données chez les adolescents de 12 à 17 ans sont limitées. Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menée chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été traités par Innovair NEXThaler ou la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé correspondante à la dose de 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose maximale recommandée d'Innovair NEXThaler est de 2 inhalations par prise. L'administration de 4 inhalations en une prise d'Innovair NEXThaler (soit un total de 400 µg de dipropionate de béclométasone et 24 µg de formotérol administrés en dose unique) a été étudiée chez des patients asthmatiques et n'a pas entraîné d'anomalies cliniquement significatives sur les fonctions vitales, ni d'effets indésirables graves ou sévères (cf également Effets indésirables).

Avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé, des doses cumulées allant jusqu'à 12 bouffées par voie inhalée (soit au total 1200 µg de dipropionate de béclométasone et 72 µg de formotérol) administrées lors d'études chez les asthmatiques n'ont pas révélé d'effets délétères sur les fonctions vitales et n'ont pas entraîné d'effets indésirables ni sévères ni graves.

Un surdosage en formotérol peut induire les effets spécifiques des agonistes bêta-2 adrénergiques : nausées, vomissements, céphalées, tremblement, somnolence, palpitations, tachycardie, arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie.

En cas de surdosage en formotérol, la conduite à tenir est la surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique. Les cas présentant des signes de gravité devront être hospitalisés. Le recours à des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagé, mais avec une grande prudence compte tenu du risque de bronchospasme induit par les bêta-bloquants. Une surveillance de la kaliémie est requise.

Un surdosage aigu par inhalations de dipropionate de béclométasone supérieures aux doses recommandées peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement spécifique, le retour à la normale de la fonction surrénalienne étant obtenu spontanément en quelques jours comme en témoignent les dosages plasmatiques du cortisol. Le traitement devra être poursuivi aux doses adaptées pour le contrôle de l'asthme.

Le surdosage chronique en dipropionate de béclométasone inhalé expose au risque d'inhibition des fonctions surrénaliennes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une surveillance des fonctions surrénaliennes peut être nécessaire. Le traitement devra être poursuivi à la dose adaptée pour le contrôle de l'asthme.

Des doses uniques supérieures aux doses thérapeutiques, jusqu'à 800 µg de dipropionate de béclométasone et 48 µg de formotérol, administrées par Innovair NEXThaler, sont en général sans risque et bien tolérées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies respiratoires ; adrénergiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques (code ATC : R03AK08).

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques :

Innovair NEXThaler contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol sous forme de poudre, délivrés en un aérosol extrafin avec un diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) compris entre 1,4 à 1,5 µm et un dépôt simultané des deux composants. La taille des particules d'aérosol d'Innovair NEXThaler est en moyenne beaucoup plus petite que celle des particules délivrées par les formulations non extrafines. Une étude avec produit radiomarqué réalisée chez des adultes asthmatiques a montré une déposition pulmonaire homogène de l'ordre de 42 % de la dose nominale. Les caractéristiques du produit délivré permettent l'utilisation d'une faible dose de corticostéroïde exerçant principalement des effets pharmacodynamiques locaux, équivalents à ceux de la solution pour inhalation pressurisée correspondante (cf Données cliniques).

Innovair NEXThaler contient du dipropionate de béclométasone et du formotérol, principes actifs dont les mécanismes d'action sont différents. Comme avec les autres médicaments par voie inhalée associant un corticoïde et un agoniste bêta-2, les effets additifs des deux principes actifs sont observés en termes de réduction des exacerbations d'asthme.

Dipropionate de béclométasone :

Aux doses recommandées, le dipropionate de béclométasone inhalé exerce un effet anti-inflammatoire glucocorticoïde au niveau pulmonaire, ayant pour effet la réduction des symptômes et exacerbations de l'asthme avec des effets indésirables moindres qu'avec les corticoïdes par voie systémique.

Formotérol :

Le formotérol est un agoniste bêta-2 adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité des deux composants d'Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation, a été évaluée avec le plus faible dosage au cours de trois études distinctes en comparaison à la formulation en solution pour inhalation pressurisée à 100 µg/6 µg chez des patients présentant un asthme persistant modéré à sévère. Dans leur ensemble, les résultats sont en faveur d'une équivalence d'efficacité entre les 2 inhalateurs pour les doses de 1 et 2 inhalations deux fois par jour.

Une première étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du corticoïde inhalé sur la bronchodilatation (VEMS pré-dose). Une amélioration cliniquement significative du VEMS pré-dose a été observée par rapport à l'inclusion après une période de traitement de trois mois avec 1 inhalation 2 fois par jour et 2 inhalations 2 fois par jour des deux formulations, dans la population des 696 patients présentant un asthme modéré à sévère. L'augmentation moyenne observée était d'au moins 250 ml. Aux doses étudiées, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative sur le VEMS pré-dose entre Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation, et Innovair solution pour inhalation en flacon pressurisé. Une relation dose-effet significative a été observée pour le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal. La relation dose-effet n'a pas atteint le seuil statistique de significativité pour le VEMS pré-dose. Le contrôle de l'asthme, mesuré par les scores des symptômes matinaux et vespéraux et le pourcentage de jours sans symptômes, était significativement amélioré entre le début et la fin de la période de traitement, notamment avec les deux doses élevées, avec chacune des formulations.

Une seconde étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité du bêta-2 agoniste de longue durée d'action d'Innovair NEXThaler. Dans cette étude, l'effet bronchodilatateur a été évalué jusqu'à 12 heures après l'administration de doses uniques, par des mesures successives du VEMS (calcul de l'aire sous la courbe [ASC] du VEMS sur une période couvrant au moins 80 % de la durée d'action du formotérol). L'administration de 1 inhalation et de 4 inhalations des deux substances actives ont significativement amélioré l'ASC0-12 du VEMS comparativement au placebo. La non-infériorité a été établie pour Innovair NEXThaler, poudre pour inhalation, par rapport à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé pour chacune des doses étudiées. La relation dose-effet était statistiquement significative pour les deux formulations entre les doses faibles et élevées.

Dans une troisième étude, après une période avant inclusion de quatre semaines au cours de laquelle l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol en solution pour inhalation en flacon pressurisé a été administrée à la dose de 1 inhalation 2 fois par jour, 755 patients asthmatiques contrôlés ont été randomisés pour recevoir un traitement de 8 semaines avec la même solution pour inhalation en flacon pressurisé, avec Innovair NEXThaler poudre pour inhalation ou avec du dipropionate de béclométasone 100 µg par dose poudre pour inhalation. Tous les traitements étaient administrés à la dose d'une inhalation deux fois par jour. L'objectif principal était l'évaluation du changement du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal moyen entre les valeurs initiales et l'ensemble de la période de traitement. Après 8 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal entre les deux inhalateurs contenant les associations médicamenteuses, les deux ayant été significativement plus efficaces que le dipropionate de béclométasone en monothérapie. Aucune différence n'a été observée entre les deux inhalateurs contenant les associations pour ce qui concerne les mesures relatives aux symptômes d'asthme, notamment le score des symptômes évalué par un questionnaire du contrôle de l'asthme et le nombre de jours sans traitement bronchodilatateur utilisé pour traiter les symptômes de l'asthme.

Une étude en ouvert contre placebo a été effectuée afin de vérifier que le débit inspiratoire pouvant être généré au travers de l'inhalateur Nexthaler n'était pas influencé par l'âge du patient, ni par la pathologie ou par sa sévérité, et que ce dispositif permettait donc la libération du médicament chez tout type de patient. Le critère principal a été le pourcentage de patients de chaque tranche d'âge et de chaque groupe de pathologie capables d'activer l'inhalateur. Quatre-vingt-neuf patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients présentant un asthme modéré et sévère (respectivement VEMS > 60 % et ⩽ 60 % des valeurs théoriques), et des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée et sévère (respectivement VEMS ⩾ 50 % et < 50 % des valeurs théoriques) étaient inclus dans l'étude. Tous les patients étudiés, quels que soient leur âge, leur maladie et la sévérité de la maladie, ont été en mesure de générer un débit inspiratoire suffisant pour activer l'inhalateur Nexthaler.

Une étude complémentaire menée en ouvert contre placebo afin d'évaluer le débit inspiratoire généré au travers de la spécialité Innovair NEXThaler a montré que des patients présentant une BPCO légère à sévère étaient en mesure d'utiliser efficacement le dispositif quel que soit leur état fonctionnel respiratoire.

Population pédiatrique :

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans l'asthme avec Innovair NEXThaler pour les tranches d'âge pédiatriques de 5 à 11 ans et de 12 à 17 ans.

A ce jour, aucune expérience clinique sur Innovair NEXThaler n'est disponible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, et les données disponibles chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans sont limitées.

Au cours d'une étude clinique randomisée de 3 mois, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu soit Innovair NEXThaler soit la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose de 1 ou 2 inhalations deux fois par jour. La variation du VEMS pré-dose mesurée à la fin du traitement a été supérieure chez les adolescents par rapport aux adultes.

Cf également Posologie/Mode d'administration et Effets indésirables pour des informations sur l'utilisation pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de béclométasone :

Le dipropionate de béclométasone est une pro-drogue dotée d'une faible affinité de fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes et qui est hydrolysée par des enzymes (estérases), donnant naissance à un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus intense que celle de la pro-drogue dipropionate de béclométasone.

Absorption, distribution et métabolisme :

Après inhalation, le dipropionate de béclométasone est rapidement absorbé par les poumons. Avant l'absorption, il est largement transformé en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, par des estérases présentes dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif est liée à l'absorption pulmonaire et à l'absorption gastro-intestinale de la fraction déglutie. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable. Cependant, en raison de sa transformation pré-systémique en 17-monopropionate de béclométasone, une partie de la dose absorbée est sous forme de métabolite actif.

L'exposition systémique augmente de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée.

Après inhalation de la solution en flacon pressurisé, la biodisponibilité absolue est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone.

Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 litres/heure respectivement), avec un volume de distribution à l'état d'équilibre faible pour le dipropionate de béclométasone (20 litres) et une distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 litres).

Le dipropionate de béclométasone est métabolisé principalement (82 %) en son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré (87 %).

Élimination :

Le dipropionate de béclométasone est essentiellement excrété par voie fécale, principalement sous la forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,5 heure pour le dipropionate de béclométasone et de 2,7 heures pour le 17-monopropionate de béclométasone.

Populations particulières :

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Compte tenu de la métabolisation très rapide du dipropionate de béclométasone en des métabolites polarisés (21-monopropionate de béclométasone, 17-monopropionate de béclométasone et béclométasone) par les estérases intestinales, plasmatiques, pulmonaires et hépatiques, la modification de la pharmacocinétique et du profil de tolérance du dipropionate de béclométasone en cas d'insuffisance hépatique est peu probable.

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites n'ont pas été retrouvés dans les urines. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition systémique en cas d'insuffisance rénale est peu probable.

Formotérol :

Absorption et distribution :

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois par les poumons et par le tractus gastro-intestinal. La fraction de la dose inhalée qui est déglutie après administration à l'aide d'un aérosol-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutie sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales du principe actif inchangé sont atteintes en l'espace de 0,5 à 1 heure après administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques est de 61 à 64 %, avec 34 % de liaison à l'albumine. Dans l'intervalle des concentrations atteintes aux doses thérapeutiques, il n'a pas été observé de saturation de la liaison. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 µg de fumarate de formotérol.

Métabolisme :

Le formotérol est largement métabolisé et la voie de transformation métabolique consiste essentiellement en une conjugaison directe au niveau du groupe hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième voie métabolique essentielle consiste en une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les iso-enzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. La transformation métabolique semble se dérouler essentiellement dans le foie. Aux concentrations thérapeutiques, le formotérol n'induit pas d'inhibition des iso-enzymes du CYP450.

Élimination :

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à partir d'un inhalateur de poudre sèche augmente de façon linéaire dans l'intervalle des doses allant de 12 à 96 µg. En moyenne, 8 % et 25 % de la dose sont excrétés respectivement sous forme inchangée et sous forme de formotérol total. Au vu des concentrations plasmatiques enregistrées après l'inhalation d'une dose unique de 120 µg chez 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentent respectivement environ 40 % et 60 % du médicament inchangé excrété dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères reste constante dans l'intervalle des doses étudiées sans mise en évidence d'une accumulation de l'un des énantiomères après administration répétée.

Après administration orale (40 à 80 µg) chez des sujets sains, 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée et jusqu'à 8 % de la dose étaient retrouvés sous la forme du glucuronide.

Au total, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (essentiellement sous forme métabolisée) et le reste est excrété dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique/rénale : la pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Données cliniques :
L'exposition systémique du dipropionate de béclométasone et du formotérol administrés en association a été comparée à chacun des composants administrés individuellement. Aucun élément n'indique l'existence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (systémiques) entre le dipropionate de béclométasone et le formotérol.
Les propriétés pharmacocinétiques d'Innovair NEXThaler poudre pour inhalation ont été comparées à celles de la formulation en solution pour inhalation pressurisée. L'analyse du composant corticostéroïde a été réalisée par la mesure du 17-monopropionate de béclométasone, le principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone.
L'absorption systémique et le métabolisme du dipropionate de béclométasone ont été rapides et la concentration maximale (Cmax) a été atteinte en 5 minutes après administration de la dose pour les deux traitements. La Cmax était plus élevée (+ 68 %) avec Innovair NEXThaler poudre pour inhalation. L'ASCt était environ 3 fois plus élevée après l'inhalation d'Innovair NEXThaler par rapport à la solution pour inhalation en flacon pressurisé. La Cmax du 17-monopropionate de béclométasone, le principal métabolite actif, représentant environ 82 % des concentrations sanguines totale, a été atteinte en moyenne après 30 min avec Innovair NEXThaler et 15 min avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. La concentration plasmatique en 17-monopropionate de béclométasone était plus faible (Cmax − 49 % et ASCt − 29 %), après l'inhalation de la poudre pour inhalation par rapport à la solution pour inhalation en flacon pressurisé. Après inhalation d'Innovair NEXThaler, la concentration maximale (Cmax) de formotérol a été atteinte dans les 5 minutes et a été plus élevée (+ 47 %) avec la poudre pour inhalation, alors que l'exposition totale (ASCt) était comparable pour les deux traitements.
Dans une étude, la biodisponibilité systémique pulmonaire a été étudiée en présence de charbon actif afin d'exclure l'absorption du médicament par le tractus gastro-intestinal, et en utilisant la chambre d'inhalation AeroChamber Plus pour le produit de référence (solution pour inhalation pressurisée). Dans cette étude, l'équivalence était observée entre l'inhalateur NEXThaler et la solution pour inhalation pressurisée en termes de l'ASCt du 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol (le rapport poudre pour inhalation/solution pour inhalation pressurisée et les intervalles de confiance à 90 % étaient inclus dans l'intervalle 80-125 %). Cependant la Cmax du 17-monopropionate de béclométasone était plus faible (− 38 %) avec le NEXThaler.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques disponibles à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées avec chacun des composants individuels d'Innovair NEXThaler n'ont pas mis en évidence de risque spécifique pour l'homme. Le profil de toxicité de l'association correspond à celui des composants individuels, sans augmentation de la toxicité ou effets inattendus.
Les études menées chez le rat pour étudier la toxicité sur la reproduction ont montré des effets dose-dépendants. La présence de doses élevées de dipropionate de béclométasone a été associée à une réduction de la fertilité chez les femelles, à une diminution du nombre d'implantations et à une toxicité embryofœtale. L'effet des doses fortes de corticoïdes chez les animaux gravides provoquant des anomalies du développement fœtal, notamment des fentes palatines et un retard de croissance intra-utérin, est connu et les effets constatés avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol étaient donc probablement imputables au dipropionate de béclométasone. Ces effets n'ont été observés qu'avec de fortes expositions systémiques au métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone (200 fois les taux plasmatiques prévus en clinique). Les études animales ont en outre montré un allongement de la durée de la gestation et de la parturition, s'expliquant par les effets tocolytiques bien connus des bêta-2 sympathomimétiques. Ces effets ont été constatés à des concentrations plasmatiques maternelles de formotérol inférieurs à celle attendues chez les patients traités par Innovair NEXThaler.
Les études de génotoxicité menées avec l'association dipropionate de béclométasone/formotérol n'indiquent pas de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'association considérée. Cependant, les données obtenues chez l'animal avec chacun des principes actifs de l'association ne suggèrent aucun risque carcinogène chez l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
Ne retirer l'inhalateur de son sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.
Avant la première ouverture du sachet :
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
Après la première ouverture du sachet :
Le médicament doit être utilisé dans un délai de six mois et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Le mode d'emploi de l'inhalateur NEXThaler est fourni ci-dessous à l'attention des professionnels de santé.
Mode d'emploi de l'inhalateur NEXThaler :
A. Ce conditionnement contient :
- 1 notice d'utilisation ;
- 1inhalateur à l'intérieur d'un sachet protecteur scellé.

Si le contenu du conditionnement ne correspond pas à la liste ci-dessus, retournez votre inhalateur à la personne vous l'ayant délivré afin d'en obtenir un nouveau.
B. Mises en garde générales et précautions d'emploi :
- Ne pas retirer l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement.
- N'utilisez votre inhalateur que conformément à la prescription de votre médecin.
- Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses ait diminué après une inhalation, attendez la dose suivante et prenez-la conformément à votre prescription. Ne prenez pas de dose supplémentaire.
- Gardez le couvercle fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour administrer une dose.
- Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité.
- N'essayez pas de démonter votre inhalateur pour une raison quelconque.
- N'utilisez pas votre inhalateur dans les cas suivants :
  - après sa date de péremption ;
  - si plus de six mois se sont écoulés depuis l'ouverture du sachet ;
  - s'il est cassé ;
  - si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 » ;
  - si vous ne pouvez pas lire la fenêtre du compteur de doses.

Dans les cas ci-dessus, jetez votre inhalateur ou retournez-le à la personne qui vous l'a délivré, afin d'en obtenir un nouveau. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les inhalateurs inutilisables.
C. Principales caractéristiques de votre inhalateur NEXThaler :

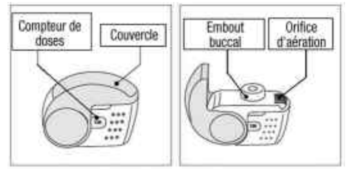

Administrer une dose avec votre inhalateur ne nécessite que trois étapes simples : ouvrir, inhaler, fermer.
D. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur :
1. Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur.
   N'utilisez pas votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé - retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.
2. Inspectez votre inhalateur.
   Si votre inhalateur est cassé ou apparaît endommagé, retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.
3. Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre « 120 » s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses.
   N'utilisez pas un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 120 » - retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau.

E. Comment utiliser votre inhalateur NEXThaler :
E.1. Examen visuel :
1. Vérifier le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre « 1 » et « 120 » montre que l'inhalateur contient des doses restantes.
   Si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 », il ne reste aucune dose - jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau.
2. Assurez-vous que le couvercle est entièrement fermé avant de l'utiliser.

E.2. Ouvrir :
1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale.
2. Ouvrez entièrement le couvercle.

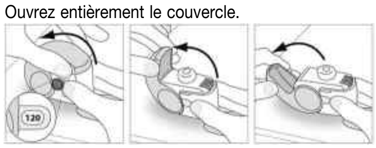

3. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné.
   N'expirez pas dans votre inhalateur.

E.3 Inhaler :
1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal.
   Ne recouvrez pas l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur.
   N'inhalez pas le produit à travers l'orifice d'aération.
2. Inspirez rapidement et profondément par la bouche. Vous pourrez sentir un goût lorsque vous administrez votre dose.
   Vous pourrez entendre ou ressentir un déclic lorsque vous prenez votre dose.
   N'inhalez pas par le nez.
   Ne retirez pas votre inhalateur de vos lèvres au cours de l'inhalation.

3. Retirez votre inhalateur de votre bouche.
4. Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
5. Expirez lentement.
   N'expirez pas dans votre inhalateur.

E.4 Fermer :
1. Replacez votre inhalateur en position verticale et fermez entièrement le couvercle.
2. Vérifiez que le compteur de doses a reculé d'une unité.

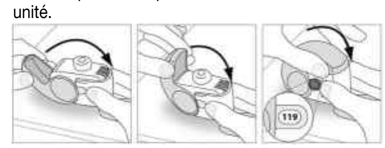

3. Si vous devez prendre une autre dose, répétez les étapes E.1 à E.4.

F. Nettoyage :
- Normalement, il n'est pas nécessaire de nettoyer votre inhalateur.
- Le cas échéant, vous pouvez nettoyer votre inhalateur après utilisation avec un linge ou un tissu sec.
  Ne nettoyez pas votre inhalateur avec de l'eau ou d'autres liquides. Laissez-le sec.

G. Conservation :
- Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité. Vous pouvez le replacer dans son sachet après utilisation.
  N'exposez pas votre inhalateur à la chaleur ou à la lumière directe du soleil.
  N'exposez pas votre inhalateur à un environnement humide.
- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si votre inhalateur a été conservé pendant plus de six mois depuis l'ouverture du sachet, jetez-le afin d'en utiliser un nouveau.

H. Élimination :
- Jetez votre inhalateur NEXThaler si le nombre affiché dans la fenêtre du compteur de doses est « 0 ».
- Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments utilisés ou dont vous n'avez plus besoin. Ne jetez pas les médicaments avec vos déchets ménagers.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400926636210 (2013, RCP rév 17.08.17).
Prix : 35,17 € (1 inhalateur).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

INOFER ®

succinate ferreux, acide succinique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (blanc) : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Succinate ferreux	100 mg
(soit en fer : 32,5 mg/cp)	
Acide succinique	100 mg

Excipients : Noyau : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, povidone K 30, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, Opaspray K-1-7000 (dioxyde de titane, hyprolose, alcool), paraffine liquide.

DC INDICATIONS
- Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.
L'horaire de la prise et la répartition sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.
Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes.
1 comprimé contient 32,5 mg de fer métal.
Traitement curatif :
- Adulte et enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 65 à 97,5 mg de fer métal par jour, soit 2 à 3 comprimés par jour.
- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 1,5 à 2 mg de fer métal par kg et par jour, soit en moyenne 1 à 2 comprimés par jour.

Traitement préventif :
Femme enceinte : 1 à 2 comprimés par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).
Durée du traitement :
Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.

DC CONTRE-INDICATIONS
Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial. Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement étiologique.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prévention de la carence martiale du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.
La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.
Un contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement : il doit porter sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Sels de fer (voie injectable) : lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines (voie orale) : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Diphosphonates (voie orale) : diminution de l'absorption des diphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des diphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Fluoroquinolones : diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Thyroxine : diminution de l'absorption digestive de la thyroxine et hypothyroxinémie. Prendre les sels de fer à distance de la thyroxine (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Des données cliniques négatives, portant sur quelques milliers de femmes traitées, semblent exclure un effet néfaste du succinate ferreux.
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage du succinate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Possibilité de troubles gastro-intestinaux à type de nausées, de constipation ou de diarrhées.
- Coloration habituelle des selles en noir ou en gris noir.
- Réactions allergiques possibles.

DC SURDOSAGE
En cas d'ingestion massive de sels de fer, des cas de surdosage ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans :
- La symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif.
- A distance de l'intoxication, des sténoses digestives sont possibles.
- Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.
- L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, principalement lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/ml. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acidobasiques sont traités de façon classique.

PP PHARMACODYNAMIE
Antianémique, succinate ferreux par voie orale (B : sang et organes hématopoïétiques).

Le fer est un constituant essentiel de l'organisme, il est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation des tissus vivants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le succinate ferreux, comme les sels ferreux en général, est faiblement absorbé (10 à 20 % de la dose ingérée). Cette absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.

L'absorption a lieu surtout au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933529697 (1997, RCP rév 11.04.13).
Prix : 5,24 € (100 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

INORIAL ®
bilastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 20 mg (blanc, ovale, biconvexe, longueur 10 mm, largeur 5 mm)* : Boîtes de 10 et de 30, sous plaquettes de 10.

* La barre de cassure est destinée à faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Bilastine (DCI) .... 20 mg
Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique type A (dérivé de la pomme de terre), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

La posologie recommandée est de 20 mg de bilastine (un comprimé) une fois par jour.

Le comprimé doit être pris 1 heure avant ou 2 heures après la prise de nourriture ou de jus de fruit (cf Interactions).

CTJ : 0,21 € (bte de 30, bte de 10).

Populations spécifiques :

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients insuffisants hépatiques.

Compte tenu de l'absence de métabolisation de la bilastine et de son élimination en majorité par voie urinaire, il n'est pas attendu d'augmentation significative de l'exposition systémique en cas d'insuffisance hépatique au-delà des marges de sécurité.

Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de bilastine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans les indications de rhino-conjonctivite allergique et d'urticaire.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Durée du traitement :

L'utilisation de la bilastine dans le traitement de la rhinite allergique devra être limitée à la période d'exposition aux allergènes.

En cas de rhinite allergique saisonnière, le traitement pourra être arrêté après la disparition des symptômes et sera repris au moment de leur réapparition.

En cas de rhinite allergique perannuelle, un traitement continu pourrait être proposé aux patients durant les périodes d'exposition aux allergènes.

En cas d'urticaire, la durée du traitement dépendra de la nature, de la durée et de l'évolution de la symptomatologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau. Il est recommandé d'administrer la dose quotidienne en une seule prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique : l'efficacité et la tolérance de la bilastine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, le ritonavir ou le diltiazem, peut augmenter les taux plasmatiques de bilastine et par conséquent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables de la bilastine. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

DC INTERACTIONS

Interaction avec la nourriture :

La prise de nourriture réduit significativement la biodisponibilité orale de la bilastine de 30 %.

Interaction avec le jus de pamplemousse :

L'administration concomitante de jus de pamplemousse réduit la biodisponibilité de la bilastine de 30 %. Cet effet peut également être observé avec d'autres jus de fruit. La diminution de la biodisponibilité peut varier en fonction des fabricants de jus de fruits et du type de fruits. Le mécanisme de cette interaction est l'inhibition de l'OATP1A2, un transporteur au niveau de l'absorption dont la bilastine est un substrat (cf Pharmacocinétique). Les médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de l'OATP1A2, tels que le ritonavir ou la rifampicine, peuvent également entraîner une réduction de la concentration plasmatique de bilastine.

Interaction avec le kétoconazole ou l'érythromycine :

L'administration concomitante de kétoconazole ou d'érythromycine multiplie par 2 l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques et par 2-3 la concentration maximale plasmatique (C_{max}) de la bilastine. Compte tenu du fait que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas métabolisée (cf Pharmacocinétique), ces observations peuvent s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux. Ces modifications ne sont pas de nature à affecter le profil de sécurité de la bilastine, du kétoconazole ou de l'érythromycine. Les autres médicaments substrats ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine, tels que la ciclosporine, pourraient également augmenter les concentrations plasmatiques de la bilastine.

Interaction avec le diltiazem :

L'administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 60 mg de diltiazem a augmenté la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la bilastine de 50 %. Cet effet peut s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux (cf Pharmacocinétique), et ne semble pas avoir d'effet significatif sur le profil de sécurité de la bilastine.

Interaction avec l'alcool :

Les performances psychomotrices après administration concomitante d'alcool et de 20 mg de bilastine étaient comparables à celles observées après administration concomitante d'alcool et du placebo.

Interaction avec le lorazépam :

Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation de l'effet dépresseur du lorazépam sur le système nerveux central après administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 3 mg de lorazépam durant 8 jours.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. Le niveau d'importance des interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions attendues est considéré comme similaire dans la population pédiatrique de 12 à 17 ans.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de la bilastine chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction, la mise bas ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser Inorial au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la bilastine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'homme. Les données de pharmacocinétique disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de la bilastine dans le lait (cf Sécurité préclinique). Une décision d'interrompre/d'éviter le traitement par Inorial doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par bilastine pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'y a aucune donnée clinique, ou elles sont très limitées. Une étude menée chez le rat n'a pas montré d'effets toxiques sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une étude réalisée pour évaluer les effets de la bilastine sur l'aptitude à conduire des véhicules a démontré qu'un traitement avec 20 mg n'affectait pas les performances de la conduite. Cependant, les patients doivent être informés que, très rarement, quelques personnes ont ressenti de la somnolence, ce qui pourrait affecter leur aptitude à conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Au cours des études cliniques, la fréquence des événements indésirables observés chez les patients souffrant de rhino-conjonctivite allergique ou d'un urticaire chronique idiopathique traités par bilastine 20 mg a été comparable à celle observée sous placebo (12,7 % *versus* 12,8 %).

Les études cliniques de phase II et III réalisées pendant le développement clinique ont inclus 2525 patients traités avec différentes doses de bilastine, dont 1697 ont reçu 20 mg de bilastine. Au cours de ces études, 1362 patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les indications rhino-conjonctivite allergique ou urticaire chronique idiopathique ont été : maux de tête, somnolence, sensations vertigineuses et fatigue. La fréquence de ces événements indésirables a été la même dans le groupe placebo.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables au moins probablement liés à la bilastine et dont la fréquence était supérieure à 0,1 % chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les études réalisées durant le développement clinique (N=1697) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Les définitions suivantes ont été utilisées afin de classer les effets indésirables par ordre de fréquence : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rares, très rares et ceux dont la fréquence n'est pas connue ne sont pas reportés dans le tableau.

Organes		Bilastine 20 mg N = 1697	Bilastine (tous dosages) N = 2525
Fréquence	Effet indésirable		
Infections et infestations :			
Peu fréquent	Herpès buccal	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :			
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
Troubles psychiatriques :			
Peu fréquent	Anxiété	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
	Insomnie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Troubles du système nerveux :			
Fréquent	Somnolence	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
	Céphalées	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
Peu fréquent	Sensation vertigineuse	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe :			
Peu fréquent	Acouphènes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Vertige	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
Troubles cardiaques :			
Peu fréquent	Bloc de branche droit	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)
	Arythmie sinusale	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Allongement de l'intervalle QT	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)
	Autres anomalies de l'ECG	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :			
Peu fréquent	Dyspnée	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Gêne nasale	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Sécheresse nasale	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)
Troubles gastro-intestinaux :			
Peu fréquent	Douleur abdominale haute	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)
	Douleur abdominale	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Nausée	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)
	Sensation de gêne gastrique	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Diarrhée	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)
	Sécheresse buccale	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)
	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
	Gastrite	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :			
Peu fréquent	Prurit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :			
Peu fréquent	Fatigue	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)
	Soif	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Affection préexistante améliorée	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Fièvre	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)
	Asthénie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
Investigations :			
Peu fréquent	Augmentation des gamma GT	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)
	Augmentation des ALAT	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Augmentation des ASAT	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
	Augmentation de la créatininémie	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Augmentation des triglycérides	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Prise de poids	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)

Fréquence de survenue indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : palpitations et tachycardie qui ont été observés depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables d'intérêt :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : somnolence et mal de tête (fréquent) ; vertige et fatigue (peu fréquent). Comparativement au placebo, leur fréquence de survenue était : somnolence : 3,06 % (placebo : 2,86 %) ; céphalées : 4,01 % (placebo : 3,38 %) ; vertige : 0,83 % (placebo : 0,59 %) ; et sensation de fatigue : 0,83 % (placebo : 1,32 %).

La plupart des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessus ont été observés avec une fréquence similaire chez des patients traités par bilastine 20 mg ou placebo.

Les informations recueillies depuis la commercialisation ont confirmé le profil de tolérance observé pendant le développement clinique.

Population pédiatrique :

Pendant le développement clinique, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les adolescents (de 12 à 17 ans) ont été les mêmes que ceux observés chez les adultes. Les informations recueillies dans cette population (adolescents) depuis la commercialisation ont confirmé les résultats des essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données relatives au surdosage en bilastine sont issues de l'expérience acquise au cours des études cliniques conduites lors du développement et par la surveillance depuis la commercialisation. Dans les essais cliniques, après administration chez des volontaires sains de la bilastine à des doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique (220 mg en administration unique ou 200 mg/jour pendant 7 jours), la fréquence des effets indésirables a été deux fois supérieure à celle observée sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : sensations vertigineuses, céphalées et nausées. Il n'a pas été observé d'effet indésirable grave ni d'allongement significatif de l'intervalle QTc. Les informations recueillies depuis la commercialisation sont en accord avec les données issues des essais cliniques.

L'effet de l'administration répétée de bilastine (100 mg pendant 4 jours) sur la repolarisation ventriculaire a été mesuré au cours d'une étude spécifique du QT/QTc conduite en cross-over chez 30 volontaires sains. Cette étude n'a pas montré d'allongement significatif de l'intervalle QTc.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance des fonctions vitales sont recommandés.

Il n'existe pas d'antidote connu de la bilastine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres antihistaminiques pour usage systémique (code ATC : R06AX29).

La bilastine est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques, et dénué d'affinité pour les récepteurs muscariniques.

La bilastine administrée en dose unique inhibe les réactions érythématopapuleuses induites par l'histamine pendant 24 heures.

Dans les études cliniques conduites chez l'adulte et l'adolescent présentant une rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle), la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 14 à 28 jours a amélioré les symptômes tels que éternuements, rhinorrhée, démangeaisons nasales, congestion nasale, démangeaisons oculaires, larmoiement et rougeurs oculaires. L'effet sur l'amélioration des symptômes était maintenu pendant 24 heures.

Dans deux études cliniques conduites chez des patients présentant une urticaire chronique idiopathique, la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 28 jours a amélioré l'intensité des démangeaisons, le nombre et la taille des papules, ainsi que l'inconfort dû à l'urticaire. La qualité du sommeil ainsi que la qualité de vie des patients ont été améliorées.

Il n'a pas été observé d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc ni aucun autre effet cardiovas-

culaire au cours des études cliniques conduites avec la bilastine avec des doses allant jusqu'à 200 mg/jour (10 fois la dose thérapeutique) administrées à 9 sujets pendant 7 jours, ou encore lors d'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, tels le kétoconazole (chez 24 sujets) et l'érythromycine (chez 24 sujets). De plus, une étude spécifique de l'intervalle QT a été conduite chez 30 volontaires sains.

Dans les études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil de sécurité sur le système nerveux central de la bilastine était similaire au placebo et l'incidence de la somnolence n'a pas été statistiquement différente par rapport au groupe placebo. Avec des doses allant jusqu'à 40 mg/jour, il n'a pas été mis en évidence d'altération des facultés psychomotrices au cours des essais cliniques, ni d'effet sur l'aptitude à la conduite des véhicules au cours des tests réalisés.

Au cours des études de phase II et III, l'efficacité et la tolérance chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) n'ont pas été différentes de celles des sujets plus jeunes. Une étude post-autorisation chez 146 sujets âgés n'a pas montré de différence dans le profil de tolérance par rapport à la population adulte.

Population pédiatrique :

Des adolescents (de 12 à 17 ans) ont été inclus dans les études conduites au cours du développement clinique. Parmi eux, 128 adolescents ont reçu de la bilastine (dont 81 au cours des études en double insu conduites dans la rhino-conjonctivite allergique). 116 adolescents supplémentaires ont été randomisés pour recevoir un comparateur actif ou un placebo. Il n'a pas été observé de différence entre adultes et adolescents en termes d'efficacité et de tolérance.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Inorial dans un sous-groupe de la population pédiatrique dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique et de l'urticaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, la bilastine est absorbée rapidement, avec un Tmax d'environ 1,3 heure. Il n'a pas été observé d'accumulation. La valeur moyenne de la biodisponibilité de la bilastine retrouvée après administration par voie orale est de 61 %.

Distribution :

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine (cf Interactions « Interaction avec le kétoconazole, l'érythromycine, et le diltiazem ») et de l'OATP (cf Interactions « Interaction avec le jus de pamplemousse »). La bilastine ne semble pas être un substrat du transporteur BCRP ou des transporteurs rénaux OCT2, OAT1 et OAT3. Sur la base des résultats obtenus *in vitro*, la bilastine ne devrait pas inhiber les transporteurs suivants dans la circulation sanguine : P-glycoprotéine, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et NTCP, dès lors qu'une légère inhibition a été détectée pour la P-glycoprotéine, l'OATP2B1 et l'OCT1, avec une IC_{50} ⩾ 300 µM, beaucoup plus élevée que la Cmax plasmatique calculée, et donc par conséquent ces interactions ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Cependant, sur la base de ces résultats, l'inhibition par la bilastine des transporteurs présents dans la muqueuse intestinale, par exemple la P-glycoprotéine, ne peut être exclue.

A la dose thérapeutique, le taux de liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques est de 84-90 %.

Métabolisation :

Dans les études *in vitro*, la bilastine n'a pas induit ni inhibé l'activité des isoenzymes du CYP450.

Élimination :

Après administration d'une dose de 20 mg de bilastine marquée au ^{14}C chez des volontaires sains, environ 95 % de la dose ont été retrouvés dans les urines (28,3 %) et les fèces (66,5 %) sous forme inchangée, confirmant que la bilastine n'est pas significativement métabolisée chez l'homme. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez le volontaire sain a été de 14,5 heures.

Linéarité :

La cinétique de la bilastine est linéaire entre l'intervalle de doses étudiées (5 à 220 mg) avec une faible variabilité interindividuelle.

Insuffisance rénale :

Dans une étude conduite chez des patients insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne (± écart-type) est passée de 737,4 (± 260,8) ng x h/ml, mesurée chez les patients sans insuffisance rénale ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG > 80 ml/min/1,73 m^2), à 967,4 (± 140,2) ng x h/ml chez les patients avec une insuffisance rénale légère (DFG : 50-80 ml/min/1,73 m^2), 1384,2 (± 263,23) ng x h/ml chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG : 30-50 ml/min/1,73 m^2), et 1708,5 (± 699,0) ng x h/ml chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2).

La demi-vie moyenne (± écart-type) de la bilastine a été de 9,3 h (± 2,8) chez les patients sans insuffisance rénale, 15,1 h (± 7,7) chez les patients avec une insuffisance rénale légère, 10,5 h (± 2,3) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée et 18,4 h (± 11,4) chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. L'élimination urinaire de la bilastine a été complète après 48-72 heures chez tous les sujets. Ces modifications pharmacocinétiques ne sont a priori pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur la sécurité de la bilastine, au vu des taux plasmatiques de bilastine observés qui restent dans la marge de sécurité de la bilastine.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée chez l'homme. Les résultats des études chez l'insuffisant rénal ayant montré que la bilastine est éliminée principalement par voie urinaire, il est attendu que son élimination par voie biliaire soit très faible. Par conséquent, les modifications de la fonction hépatique ne sont pas susceptibles d'avoir un retentissement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la bilastine.

Sujets âgés :

Les données pharmacocinétiques chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la pharmacocinétique de la bilastine chez les sujets âgés de plus de 65 ans et la population adulte âgée entre 18 et 35 ans.

Population pédiatrique :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les adolescents (de 12 à 17 ans).

L'extrapolation à partir des données des adultes a été considérée comme suffisante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques de la bilastine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours des études toxicologiques sur la reproduction, les effets toxiques de la bilastine sur le fœtus (perte embryonnaire pré et post-implantation chez le rat, ossification incomplète des os crâniens, des sternèbres et des membres chez le lapin) n'ont été observés qu'aux doses maternotoxiques. Chez l'animal, l'exposition systémique obtenue avec la dose sans effet toxique observable (NOAEL) était plus de 30 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Lors d'une étude sur l'allaitement, la bilastine a été identifiée dans le lait de rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique (20 mg/kg). Les concentrations de bilastine dans le lait représentaient environ la moitié des concentrations dans le plasma maternel. La pertinence de ces résultats pour l'homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité chez le rat, la bilastine administrée par voie orale jusqu'à des doses de 1000 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur les organes de reproduction mâles et femelles. Les indices d'accouplement, de fertilité et de gestation n'ont pas été affectés.

Une étude de distribution menée chez le rat avec détermination des concentrations du médicament par autoradiographie n'a pas montré d'accumulation de la bilastine dans le système nerveux central.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400949913879 (2011, RCP rév 17.03.17) 10 cp.
3400949914012 (2011, RCP rév 17.03.17) 30 cp.

Prix : 2,05 € (10 comprimés).
6,43 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Menarini International Operations Luxembourg SA.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

INOVELON ®

rufinamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rose, ovale, sécable*, légèrement convexe, avec « E261 » gravé sur une face, l'autre étant lisse) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 200 mg et à 400 mg (roses, ovales, sécables*, légèrement convexes, avec respectivement « E262 » et « E263 » gravés sur une face, l'autre étant lisse) : Boîtes de 60, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Suspension buvable à 40 mg/ml (légèrement visqueuse, blanche) : Flacon de 460 ml avec bouchon de sécurité enfant + 2 seringues pour administration orale identiques, graduées par paliers de 0,5 ml et 1 adaptateur à pression.

COMPOSITION

Comprimés :	*p cp*
Rufinamide (DCI)	100 mg
ou	200 mg
ou	400 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane E171, talc, oxyde de fer rouge E172.

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) [20 mg/cp à 100 mg ; 40 mg/cp à 200 mg ; 80 mg/cp à 400 mg].

Suspension buvable :	*p ml*
Rufinamide (DCI)	40 mg

Excipients : cellulose microcristalline (E460), carmellose sodique (E466), hydroxyéthylcellulose, acide citrique anhydre (E330), émulsion de siméticone à 30 % (acide benzoïque, cyclotétrasiloxane, diméticone, stéarate de glycol et distéarate de glycéryle, méthylcellulose, PEG-40 stéarate [polyéthylèneglycol stéarate], polysorbate 65, gel de silice, acide sorbique, acide sulfurique et eau), poloxamère 188, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), propylèneglycol (E1520), sorbate de potassium (E202), sorbitol (E420) liquide (non cristallisant), arôme orange, eau.

Un flacon de 460 ml contient 18 400 mg de rufinamide.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : 1,2 mg/ml ; parahydroxybenzoate de propyle (E216) : 0,3 mg/ml ; sorbitol (E420) : 250 mg/ml.

DC INDICATIONS

Inovelon est indiqué en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par le rufinamide doit être instauré par un médecin spécialisé en pédiatrie ou en neurologie et expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie.

Inovelon suspension buvable et Inovelon comprimés pelliculés sont interchangeables à doses égales.

Les patients doivent être surveillés pendant la période de relais.

POSOLOGIE :

Utilisation chez les enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant moins de 30 kg :

- Patients pesant moins de 30 kg ne recevant pas de valproate :
  Le traitement doit être instauré à une dose journalière de 200 mg (ou 5 ml de suspension buvable administrée en deux doses de 2,5 ml le matin et le soir). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée par paliers de 200 mg/jour, tous les 2 jours, jusqu'à la dose maximale recommandée de 1000 mg/jour (ou 25 ml/jour de suspension buvable). Des doses pouvant atteindre 3600 mg/jour (ou 90 ml/jour de suspension buvable) ont été étudiées chez un nombre limité de patients.
- Patients pesant moins de 30 kg recevant également du valproate :
  Le valproate diminuant significativement la clairance du rufinamide, il est recommandé de diminuer la dose maximale d'Inovelon chez les patients de moins de 30 kg recevant un traitement concomitant par le valproate. Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 200 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, après un intervalle de temps d'au moins 2 jours, la posologie peut être augmentée de 200 mg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour (ou 15 ml/jour de suspension buvable).

Utilisation chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant 30 kg ou plus :

Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 400 mg (ou 10 ml de suspension buvable administrée en deux doses de 5 ml). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 400 mg/jour, tous les 2 jours, jusqu'à la dose maximale recommandée indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	⩾ 70,1 kg
Dose maximale recommandée	1800 mg/jour ou 45 ml/jour	2400 mg/jour ou 60 ml/jour	3200 mg/jour ou 80 ml/jour

Des doses pouvant atteindre 4000 mg/jour (ou 100 ml/jour de suspension buvable) pour un poids corporel compris entre 30 et 50 kg ou 4800 mg/jour (ou 120 ml/jour de suspension buvable) pour un poids supérieur à 50 kg ont été étudiées chez un nombre limité de patients.

Sujets âgés :

Il existe peu de données sur l'utilisation du rufinamide chez les sujets âgés. Les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide n'étant pas altérés chez les sujets âgés (cf Pharmacocinétique), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère a indiqué qu'aucune adaptation posologique n'était nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'utilisation du rufinamide chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. La prudence s'impose et il est recommandé d'augmenter la dose avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Arrêt du traitement par le rufinamide :

L'arrêt du traitement par le rufinamide doit être progressif. Dans les essais cliniques, le traitement par le rufinamide a été arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses, une évaluation clinique est nécessaire.

Des études non contrôlées en ouvert suggèrent un maintien de l'efficacité à long terme, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été conduite sur des périodes de plus trois mois.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du rufinamide chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le rufinamide est administré par voie orale. Il doit être pris deux fois par jour, le matin et le soir, en deux doses égales. Un effet des aliments ayant été observé, Inovelon doit être pris au cours des repas (cf Pharmacocinétique). Les comprimés doivent être pris avec de l'eau. Si le patient a des difficultés pour avaler, il est possible d'écraser les comprimés et de les administrer avec un demi-verre d'eau.

La suspension buvable doit être bien agitée avant chaque administration. Se reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour plus d'informations.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif, aux dérivés triazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

État de mal épileptique :

Lors des études de développement clinique, il a été observé des cas d'état de mal épileptique lors du traitement par le rufinamide, alors qu'aucun cas n'a été observé avec le placebo. Ces événements ont conduit à l'arrêt du rufinamide dans 20 % des cas. Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué si de nouveaux types de crises d'épilepsie apparaissent et (ou) si la fréquence de l'état de mal épileptique augmente par rapport à l'état initial du patient.

Sevrage du rufinamide :

Le rufinamide doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque possible de crises d'épilepsie à l'arrêt. Dans les études cliniques, le traitement était arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours. Les données sur l'arrêt des traitements antiépileptiques associés, une fois l'épilepsie contrôlée par l'ajout du rufinamide, sont insuffisantes.

Effets sur le système nerveux central :

Le traitement par le rufinamide a été associé à des vertiges (comprimés), des sensations vertigineuses (suspension buvable), une somnolence, une ataxie et des troubles de la marche, qui pourraient augmenter la survenue de chutes accidentelles dans cette population (cf Effets indésirables). Les patients et les aidants doivent exercer leur vigilance jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles de ce médicament.

Réactions d'hypersensibilité :

Des cas de syndrome grave d'hypersensibilité aux médicaments antiépileptiques incluant des syndromes DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de Stevens-Johnson (SJS) sont survenus en association avec le traitement par le rufinamide. Les signes et symptômes étaient variés ; cependant les patients présentaient généralement, mais pas exclusivement, de la fièvre et une éruption cutanée associées à une atteinte d'autres organes/systèmes. Parmi les autres manifestations on peut citer une lymphadénopathie, des anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques et une hématurie. Les manifestations du trouble étant variables, d'autres signes et symptômes d'organes/systèmes non observés jusqu'ici peuvent apparaître. Le syndrome d'hypersensibilité aux médicaments antiépileptiques s'est produit peu de temps après l'instauration du traitement par le rufinamide et dans la population pédiatrique. En cas de suspicion de cette réaction, il convient d'arrêter le rufinamide et d'instaurer un autre traitement. Tous les patients développant une éruption cutanée sous rufinamide doivent être étroitement surveillés.

Raccourcissement de l'intervalle QT :

Dans le cadre d'une étude clinique approfondie portant sur l'intervalle QT, le rufinamide a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc, proportionnel à sa concentration. Bien que le mécanisme sous-jacent et la pertinence de ce résultat en terme d'innocuité ne soient pas connus, les cliniciens doivent utiliser leur jugement clinique avant de prescrire du rufinamide à des patients exposés à un risque accru de raccourcissement de l'intervalle QTc (par exemple, dans le cas d'un syndrome congénital du QT court ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de ce syndrome).

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Inovelon. Les médecins doivent tenter de s'assurer de l'utilisation d'un moyen de contraception approprié et doivent exercer leur jugement clinique pour évaluer si les contraceptifs oraux, ou les doses des composants du contraceptif oral, sont adaptés à l'état clinique particulier de la patiente (cf Interactions et Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Lactose (comprimés) :

Inovelon comprimés contient du lactose. Ce médica-

ment est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Parahydroxybenzoates, sorbitol (suspension buvable) : Inovelon suspension buvable contient des parahydroxybenzoates, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Il contient également du sorbitol et il est donc contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Idées suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées et contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Inovelon. Il convient donc de surveiller les patients afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires et d'envisager un traitement approprié. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

DC INTERACTIONS

Effets possibles d'autres médicaments sur le rufinamide :

Autres médicaments antiépileptiques :

Aucune modification cliniquement pertinente des concentrations du rufinamide n'a été observée lors de l'administration concomitante de médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques.

Chez les patients traités par Inovelon, l'instauration du valproate peut entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rufinamide. Les augmentations les plus prononcées ont été observées chez les patients de faible poids (< 30 kg). Par conséquent, une diminution de la dose d'Inovelon doit être envisagée chez les patients pesant moins de 30 kg lors de l'instauration d'un traitement par le valproate (cf Posologie/Mode d'administration).

L'introduction ou l'arrêt de ces médicaments ou l'adaptation de leur posologie pendant le traitement par le rufinamide peut nécessiter une adaptation de la posologie du rufinamide (cf Posologie/Mode d'administration).

Aucune modification significative de la concentration de rufinamide n'est observée après l'administration concomitante de lamotrigine, de topiramate ou de benzodiazépines.

Effets possibles du rufinamide sur d'autres médicaments :

Autres médicaments antiépileptiques :

Les interactions pharmacocinétiques entre le rufinamide et les autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées chez les patients épileptiques en utilisant un modèle de pharmacocinétique de population. Le rufinamide ne semble pas avoir d'effet clinique pertinent sur les concentrations à l'équilibre de la carbamazépine, de la lamotrigine, du phénobarbital, du topiramate, de la phénytoïne ou du valproate.

Contraceptifs oraux :

L'administration concomitante pendant 14 jours de 800 mg de rufinamide deux fois par jour et d'un contraceptif oral combiné comprenant 35 µg d'éthinylestradiol et 1 mg de noréthindrone a entraîné une diminution de l'ASC_{0-24} moyenne de 22 % pour l'éthinylestradiol et de 14 % pour la noréthindrone. Aucune étude n'a été menée avec les autres contraceptifs oraux et avec les implants contraceptifs. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et sous contraceptif hormonal d'utiliser un moyen de contraception supplémentaire sûr et efficace (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Enzymes du cytochrome P450 :

Le rufinamide est métabolisé par hydrolyse et n'est pas métabolisé de façon importante par les enzymes du cytochrome P450. De plus, le rufinamide n'inhibe pas l'activité des enzymes du cytochrome P450 (cf Pharmacocinétique). Des interactions cliniquement significatives dues à l'inhibition du système du cytochrome P450 par le rufinamide sont donc peu probables. Le rufinamide est un inducteur de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette enzyme. L'effet a été léger à modéré. L'activité moyenne du CYP3A4, évaluée par la clairance du triazolam, a été augmentée de 55 % après 11 jours de traitement par le rufinamide à raison de 400 mg deux fois par jour. L'exposition au triazolam a été réduite de 36 %. Des doses plus élevées de rufinamide peuvent entraîner une induction plus importante. La possibilité que le rufinamide puisse également diminuer l'exposition à des médicaments métabolisés par d'autres enzymes ou transportés par des protéines de transport telles que la glycoprotéine P ne peut pas être exclue.

Il est recommandé de surveiller attentivement les patients traités par des médicaments métabolisés par le système enzymatique CYP3A4, pendant deux semaines, au début ou après l'arrêt du traitement par le rufinamide ou après une variation importante de la posologie. Une adaptation de la posologie du médicament administré de façon concomitante peut s'avérer nécessaire. Ces recommandations doivent également être prises en considération lorsque le rufinamide est utilisé en même temps que des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que la warfarine ou la digoxine.

Une étude d'interaction spécifique chez des sujets sains n'a pas mis en évidence d'influence du rufinamide à la dose de 400 mg deux fois par jour sur la pharmacocinétique de l'olanzapine, un substrat du CYP1A2.

Il n'existe pas de données concernant les interactions entre le rufinamide et l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :

Il a été démontré que dans la descendance de femmes épileptiques, la prévalence de malformations est deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été constatée sous polythérapie. Toutefois, la part respective de responsabilité du traitement et/ou de la maladie n'a pas été établie.

De plus, le traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu brutalement, car l'aggravation de la maladie est préjudiciable à la mère et au fœtus. Le traitement antiépileptique pendant la grossesse doit faire l'objet d'une discussion attentive avec le médecin traitant.

Risque lié au rufinamide :

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, mais une fœtotoxicité en présence d'une toxicité maternelle a été observée (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Pour le rufinamide, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Compte tenu de ces données, le rufinamide ne doit pas être administré pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception à moins d'une nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le rufinamide. Les médecins doivent tenter de s'assurer de l'utilisation d'un moyen de contraception approprié et doivent exercer leur jugement clinique pour évaluer si les contraceptifs oraux, ou les doses des composants du contraceptif oral, sont adaptés à l'état clinique particulier de la patiente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Si les femmes traitées par le rufinamide planifient une grossesse, la poursuite de l'utilisation de ce produit doit être pesée minutieusement. Pendant la grossesse, l'interruption du traitement antiépileptique peut être préjudiciable à la mère et au fœtus si elle entraîne une aggravation de la maladie.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le rufinamide est excrété dans le lait maternel. En raison de ses effets délétères possibles sur le nourrisson allaité, il convient d'éviter l'allaitement pendant le traitement de la mère par le rufinamide.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant les effets sur la fertilité après un traitement par le rufinamide.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Inovelon peut provoquer vertiges, somnolence et vision trouble. En fonction de la sensibilité individuelle, le rufinamide peut avoir une influence mineure à importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients de se montrer prudents au cours des activités nécessitant une grande vigilance, comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de tolérance :

Pendant le programme de développement clinique, plus de 1900 patients présentant différents types d'épilepsie ont été exposés au rufinamide. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été céphalées, vertiges, fatigue et somnolence. Chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, les effets indésirables les plus fréquents, observés à une incidence plus élevée que sous placebo, ont été somnolence et vomissements. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée. Chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut, les taux d'arrêt du traitement dus à des effets indésirables ont été de 8,2 % chez les patients recevant le rufinamide et de 0 % chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe traité par le rufinamide ont été des éruptions cutanées et des vomissements.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés à une incidence plus élevée qu'avec le placebo dans les études en double aveugle dans le syndrome de Lennox-Gastaut ou dans la population globale exposée au rufinamide sont présentés dans le tableau ci-dessous par terme préférentiel MedDRA, classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Classe de système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Pneumonie, grippe, rhinopharyngite, infection auriculaire, sinusite, rhinite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, troubles de l'alimentation, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence*, céphalées, vertiges* (cp), sensations vertigineuses* (susp buv)
Fréquent	État de mal épileptique*, convulsions, troubles de la coordination*, nystagmus, hyperactivité psychomotrice, tremblement
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Douleurs abdominales hautes, constipation, dyspepsie, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée*, acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques et troubles osseux	
Fréquent	Mal de dos
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Oligoménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Trouble de la marche*
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Traumatisme crânien, contusion

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :

Population pédiatrique (de 1 an à moins de 4 ans) :

Une étude multicentrique en ouvert a été menée afin de comparer l'ajout du rufinamide à l'ajout d'un autre médicament antiépileptique (MAE) choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. Dans cette étude, 25 patients, dont 10 étaient âgés de 1 à 2 ans, ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) les plus fréquemment rapportés dans le groupe de traitement par le rufinamide (survenus chez ⩾ 10 % des patients) étaient : infection des voies respiratoires supérieures et vomissements (28,0 % chacun), pneumonie et somnolence (20,0 % chacun), sinusite, otite moyenne, diarrhée, toux et pyrexie (16,0 % chacun) et bronchite, constipation, congestion nasale, éruption cutanée, irritabilité et diminution de l'appétit (12,0 % chacun). La fréquence, la nature et la sévérité de ces effets indésirables étaient comparables à celles observées chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes. La caractérisation de l'âge chez les patients de moins de 4 ans n'a pas été identifiée dans la base de données de sécurité limitées en raison du faible nombre de patients dans l'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après un surdosage aigu, l'estomac peut être vidé par lavage gastrique ou par induction des vomissements. Il n'existe pas d'antidote spécifique du rufinamide. Un traitement symptomatique doit être instauré et peut comprendre une hémodialyse (cf Pharmacocinétique). L'administration répétée de 7200 mg/jour n'a été associée à aucun signe ou symptôme majeur.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés du carboxamide (code ATC : N03AF03).

Mécanisme d'action :

Le rufinamide module l'activité des canaux sodiques, prolongeant leur état inactif. Le rufinamide est actif chez divers modèles animaux d'épilepsie.

Expérience clinique :

Dans le cadre d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, Inovelon (rufinamide comprimés) a été administré à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour pendant 84 jours chez 139 patients présentant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (comprenant à la fois des absences atypiques et des chutes subites) mal contrôlées.

Des patients de deux sexes (âgés de 4 à 30 ans) étaient éligibles s'ils présentaient les critères suivants : antécédents de différents types de crises, qui devaient inclure des absences atypiques et des chutes subites (c'est-à-dire crises toniques/atoniques ou astatiques) ; traitement concomitant par 1 à 3 médicaments antiépileptiques à dose fixe ; au moins 90 crises dans le mois précédant la période de 28 jours précédant l'entrée dans l'étude ; EGG réalisé au cours des 6 mois précédant l'entrée dans l'étude montrant un profil de complexes pointes-ondes lentes (2,5 Hz) ; poids d'au moins 18 kg ; et TDM ou IRM confirmant l'absence de lésion progressive. Toutes les crises étaient classées selon les critères de classification révisés des crises convulsives de l'International League Against Epilepsy. Comme il est difficile pour les aidants de différencier précisément les crises toniques et atoniques, le panel d'experts internationaux de neuropédiatres a convenu de regrouper ces types de crises et de les appeler crises toniques/atoniques ou « chutes subites ». De ce fait, les chutes subites étaient l'un des critères d'évaluation principaux. Une amélioration significative a été observée pour les trois critères principaux : la variation en pourcentage de la fréquence totale des crises d'épilepsie par période de 28 jours pendant la phase d'entretien par rapport à la fréquence initiale (− 35,8 % sous Inovelon *versus* − 1,6 % sous placebo, p = 0,0006), le nombre de crises toniques/atoniques (− 42,9 % sous Inovelon *versus* 2,2 % sous placebo, p = 0,0002) et le score d'intensité des crises à partir de l'évaluation globale effectuée par le parent/tuteur à la fin de la phase en double aveugle (amélioration importante ou très importante chez 32,2 % des patients sous Inovelon *versus* 14,5 % dans le bras placebo, p = 0,0041).

De plus, Inovelon (rufinamide suspension buvable) a été administré dans une étude multicentrique en ouvert visant à comparer l'ajout du rufinamide à l'ajout d'un autre MAE choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. Dans cette étude, 25 patients ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Au total, 12 patients ont reçu un autre MAE choisi par l'investigateur dans le groupe comparateur. L'étude visait essentiellement à évaluer la sécurité et n'avait pas la puissance suffisante pour montrer une différence dans les paramètres d'efficacité sur les crises. Le profil d'événements indésirables a été comparable à celui observé chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut âgés de 4 ans et plus. De plus, l'étude a évalué le développement cognitif, le comportement et le développement du langage chez les patients traités par le rufinamide par rapport aux patients recevant tout autre MAE. Après 2 ans de traitement, la variation de la moyenne des moindres carrés du score total de problèmes du questionnaire Child Behaviour Checklist (CBCL) était de 53,75 pour le groupe recevant tout autre MAE et de 56,35 pour le groupe recevant le rufinamide (différence de la moyenne des MC [IC à 95 %] + 2,60 [− 10,5 ; 15,7] ; P = 0,6928) et la différence entre traitements était de − 2,776 (IC à 95 % : − 13,3 ; 7,8, P = 0,5939). Cependant, du fait des limites des données disponibles, l'étude n'a pas été concluante en ce qui concerne l'efficacité.

Le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population a démontré que la réduction de la fréquence des crises totales et des crises toniques/atoniques, l'amélioration de l'évaluation globale de l'intensité des crises et l'augmentation de la probabilité de réduction de la fréquence des crises étaient dépendantes des concentrations du rufinamide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 6 heures après l'administration. L'augmentation du pic de concentration (Cmax) et de l'ASC plasmatique du rufinamide est proportionnellement inférieure à la dose chez des sujets sains à jeun ou non et chez les patients, probablement en raison d'une absorption limitée par la dose. Après des doses uniques, les aliments augmentent la biodisponibilité (ASC) du rufinamide d'environ 34 % et le pic de concentration plasmatique de 56 %.

La bioéquivalence d'Inovelon comprimés pelliculés et d'Inovelon suspension buvable a été démontrée.

Distribution :

Dans les études in vitro, seule une petite fraction de rufinamide (34 %) était liée aux protéines sériques humaines, l'albumine représentant environ 80 % de cette liaison. Ceci indique un risque minimum d'interactions médicamenteuses par déplacement à partir des sites de liaison lors de l'administration concomitante

d'autres médicaments. Le rufinamide était distribué de façon homogène entre les érythrocytes et le plasma.

Biotransformation :

Le rufinamide est presque exclusivement éliminé par métabolisme. La principale voie de métabolisme est l'hydrolyse du groupe carboxylamide en dérivé acide le CGP 47292, pharmacologiquement inactif. Le métabolisme via le cytochrome P_{450} est négligeable. La formation de petites quantités de conjugués au glutathion ne peut être totalement exclue.

In vitro, la capacité du rufinamide à agir comme inhibiteur compétitif ou de par son mécanisme d'action s'est avérée faible ou négligeable pour les enzymes du P450 humain suivantes : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11-2.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6 à 10 heures chez les sujets sains et les patients épileptiques. Administré deux fois par jour à 12 heures d'intervalle, le rufinamide s'accumule dans la limite prédite par sa demi-vie terminale, ce qui indique que les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide sont indépendants du temps (pas d'auto-induction du métabolisme).

Dans une étude de radiomarquage chez trois volontaires sains, la molécule mère (rufinamide) était le principal composant radioactif dans le plasma, représentant environ 80 % de la radioactivité totale et le métabolite CGP 47292 ne constituant que 15 % environ. L'excrétion rénale était la voie prédominante d'élimination des substances apparentées à la substance active, représentant 84,7 % de la dose.

Linéarité/non linéarité :

La biodisponibilité du rufinamide est dépendante de la dose. Lorsque la dose augmente, la biodisponibilité diminue.

Pharmacocinétique dans les populations particulières de patients :

- Sexe :
  Le modèle de pharmacocinétique de population a été utilisé pour évaluer l'influence du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide. Ces évaluations indiquent que le sexe n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du rufinamide.
- Insuffisance rénale :
  Après administration d'une dose unique de 400 mg, la pharmacocinétique du rufinamide n'a pas été modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique et sévère par rapport aux volontaires sains. Cependant, les concentrations plasmatiques étaient réduites d'environ 30 % lorsqu'une hémodialyse avait été pratiquée après l'administration de rufinamide, ce qui laisse penser que cette technique peut se révéler utile en cas de surdosage (cf Posologie/Mode d'administration et Surdosage).
- Insuffisance hépatique :
  Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Inovelon ne doit donc pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
- Sujets âgés :
  Une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains âgés n'a pas mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques par rapport aux adultes plus jeunes.
- Population pédiatrique (de 1 à 12 ans) :
  La clairance du rufinamide est généralement plus faible chez les enfants que chez les adultes, cette différence est liée à la taille corporelle.
  Aucune étude n'a été réalisée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 1 an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses cliniquement pertinentes.

Les toxicités observées chez le chien à des doses comparables à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée ont été des anomalies hépatiques comprenant des thrombus biliaires, une cholestase et une élévation des enzymes hépatiques considérées comme étant dus à une augmentation de la sécrétion biliaire chez cette espèce. Aucun signe de risque associé n'a été identifié dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe.

Dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement, une diminution de la croissance fœtale et de la survie des fœtus et quelques cas de mortinatalité secondaire à la toxicité maternelle ont été observés. Cependant, aucun effet sur la morphologie et les fonctions, y compris l'apprentissage ou la mémoire, n'a été observé dans la descendance. Le rufinamide n'a pas été tératogène chez la souris, le rat ou le lapin.

Le profil de toxicité du rufinamide a été comparable à celui observé chez les animaux adultes. Chez le rat et le chien, une diminution du poids a été constatée chez les animaux adultes et juvéniles. Une toxicité hépatique modérée a été observée chez des animaux adultes et juvéniles à des niveaux d'exposition inférieurs ou comparables à ceux atteints chez les patients. La réversibilité de toutes les anomalies après l'arrêt du traitement a été démontrée.

Le rufinamide n'a pas été génotoxique et n'a pas montré de potentiel carcinogène. L'effet indésirable observé chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapporté au cours des essais cliniques et qui pourrait avoir une signification clinique a été une myélofibrose dans l'étude de cancérogenèse chez la souris. Les tumeurs osseuses bénignes (ostéomes) et l'hyperostose observées chez la souris ont été considérées comme le résultat de l'activation d'un virus spécifique de la souris par les ions fluorures libérés au cours du métabolisme oxydatif du rufinamide.

En termes de potentiel immunotoxique, un petit thymus et une involution thymique ont été observés chez le chien lors d'une étude sur 13 semaines avec une réponse significative à la dose la plus élevée chez les mâles. Dans l'étude de 13 semaines, des modifications de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes ont été décrites chez les femelles à la dose élevée, mais avec une incidence faible. Chez le rat, une aplasie médullaire et une atrophie du thymus n'ont été observées que dans l'étude de cancérogenèse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Suspension buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture : 90 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimés : Pas d'exigences particulières.

Suspension buvable :

Préparation : l'adaptateur à pression pour flacon (PIBA) qui est fourni dans la boîte doit être inséré fermement dans le goulot du flacon avant utilisation et rester en place pendant toute la durée d'utilisation du flacon. Insérer la seringue pour administration orale dans l'adaptateur, retourner le flacon et prélever la dose. Replacer le bouchon après chaque utilisation. Le bouchon s'adapte correctement lorsque l'adaptateur est en place.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.

AMM EU /1/06/378/001 ; CIP 3400938284614 (RCP rév 11.01.17) cp 100 mg.
EU /1/06/378/009 ; CIP 3400938176124 (RCP rév 11.01.17) cp 200 mg.
EU /1/06/378/014 ; CIP 3400938176292 (RCP rév 11.01.17) cp 400 mg.
EU /1/06/378/017 ; CIP 3400922069128 (RCP rév 11.01.17) susp buv.

Prix : 6,12 € (10 comprimés à 100 mg).
72,61 € (60 comprimés à 200 mg).
141,73 € (60 comprimés à 400 mg).
109,47 € (flacon de 460 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

INSPRA®

éplérénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg (avec l'inscription « Pfizer » sur une face, « NSR » sur « 25 » sur l'autre ; jaune) *et à 50 mg* (avec l'inscription « Pfizer » sur une face, « NSR » sur « 50 » sur l'autre ; jaune) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées opaques.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 50, sous plaquettes thermoformées opaques prédécoupées par dose unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Éplérénone (DCI) .... 25 mg
ou 50 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), hypromellose (E464), laurylsulfate de sodium, talc (E553b), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* Opadry jaune : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, polysorbate 80 (E433), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (35,7 mg/cp 25 mg ; 71,40 mg/cp 50 mg) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

L'éplérénone est indiquée :

- En complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, pour réduire le risque de morbimortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ⩽ 40 %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
- En complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbimortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe New York Heart Association (NYHA) stade II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG ⩽ 30 %) : cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25 mg et à 50 mg. La posologie maximale est de 50 mg par jour.

Patients présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde :

La posologie d'entretien d'éplérénone recommandée est de 50 mg en une prise par jour. Le traitement doit être débuté à la dose de 25 mg une fois par jour, avec une augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (cf tableau 1). Le traitement par l'éplérénone doit normalement être débuté entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique au stade II selon la classification NYHA :

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique de classe II NYHA, le traitement doit être initié à une dose de 25 mg une fois par jour et pourra être augmenté jusqu'à la dose de 50 mg/jour, de préférence dans les 4 semaines, après avoir vérifié la kaliémie (cf tableau 1 et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un traitement par l'éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/l (cf Contre-indications).

La kaliémie doit être mesurée avant l'initiation du traitement par l'éplérénone, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Par la suite, la kaliémie devra être évaluée périodiquement comme nécessaire.

Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Ajustements posologiques après le début du traitement

Kaliémie (mmol/l)	Action	Ajustement de posologie
< 5,0	Augmentation	– 25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour – 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour
5,0 - 5,4	Maintien	Pas d'ajustement de posologie
5,5 - 5,9	Diminution	– 50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour – 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours – 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
⩾ 6,0	Interruption	Sans objet

Après une interruption du traitement par l'éplérénone en raison d'une kaliémie ⩾ 6,0 mmol/l, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en dessous de 5,0 mmol/l.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'éplérénone chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique.

Personnes âgées :

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, le risque d'hyperkaliémie est augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une comorbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Un contrôle régulier de la kaliémie avec un ajustement des doses selon le tableau 1 est recommandé.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-60 ml/min), le traitement doit être initié à 25 mg tous les deux jours avec ajustement de la dose en fonction de la kaliémie (voir tableau 1). Une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'y a pas de données chez les patients ayant une Clcr < 50 ml/min présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde. L'utilisation de l'éplérénone chez ces patients doit être effectuée avec prudence.

Les doses supérieures à 25 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une Clcr < 50 ml/min.

L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'éplérénone n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement concomitant :

En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, par exemple l'amiodarone, le diltiazem et le vérapamil, la posologie de 25 mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg une fois par jour (cf Interactions).

L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/l lors de l'instauration du traitement.
- Patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Patients avec une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C).
- Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone) (cf Interactions).
- Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hyperkaliémie :

En raison du mécanisme d'action, une hyperkaliémie peut survenir sous éplérénone. La kaliémie doit être contrôlée chez tous les patients lors de l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Par la suite, un contrôle régulier est recommandé, en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration) et les patients diabétiques. L'administration de suppléments potassiques après le début du traitement par l'éplérénone n'est pas recommandée en raison du risque accru d'hyperkaliémie. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie.

Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un IEC et/ou un ARAII.

L'association d'un IEC et d'un ARAII avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (cf Contre-indications, Interactions).

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, notamment une microalbuminurie diabétique, la kaliémie doit être contrôlée régulièrement. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes Child-Pugh A et B), aucune augmentation de la kaliémie au-dessus de 5,5 mmol/l n'a été observée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, les concentrations d'électrolytes doivent être contrôlées. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'éplérénone n'a pas été évaluée et est donc contre-indiquée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Inducteurs du CYP3A4 :

L'administration d'éplérénone avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (cf Interactions).

Lithium, ciclosporine, tacrolimus :

Ils doivent être évités pendant un traitement par l'éplérénone (cf Interactions).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

- Diurétiques épargneurs de potassium et suppléments potassiques : en raison du risque accru d'hyperkaliémie, l'éplérénone ne doit pas être administrée à des patients recevant d'autres diurétiques épargneurs de potassium ou des suppléments potassiques (cf Contre-indications). Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent aussi majorer l'effet des médicaments antihypertenseurs et des autres diurétiques.
- IEC, ARAII : le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un IEC et/ou un ARAII. Une surveillance étroite de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandée, en particulier chez les patients à risque d'insuffisance

rénale, par exemple, les patients âgés. La triple association d'un IEC et d'un ARAII avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Lithium : aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec le lithium. Cependant, chez des patients recevant du lithium, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), une toxicité du lithium a été observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante d'éplérénone et de lithium doit être évitée. Si cette association s'avère nécessaire, les concentrations plasmatiques en lithium doivent être surveillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ciclosporine, tacrolimus : la ciclosporine et le tacrolimus peuvent entraîner une insuffisance rénale et majorer le risque d'hyperkaliémie. L'utilisation concomitante d'éplérénone et de ciclosporine ou de tacrolimus doit être évitée. Quand la ciclosporine et le tacrolimus doivent être administrés avec de l'éplérénone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), un contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : un traitement par AINS peut entraîner une insuffisance rénale aiguë en agissant directement sur la filtration glomérulaire, en particulier chez les patients à risque (sujets âgés et/ou patients déshydratés). Les patients recevant de l'éplérénone et des AINS doivent être correctement hydratés et leur fonction rénale doit être surveillée avant l'initiation du traitement.
- Triméthoprime : l'administration concomitante de triméthoprime et d'éplérénone augmente le risque d'hyperkaliémie. Une surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectuée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.
- Alpha-1-bloquants (par exemple prazosine, alfuzosine) : en cas d'association d'alpha-1-bloquants à l'éplérénone, il existe un risque potentiel d'augmentation de l'effet hypotenseur et/ou d'hypotension orthostatique. Un contrôle clinique de l'hypotension orthostatique est recommandé lors de l'administration concomitante avec les alpha-1-bloquants.
- Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène : un risque potentiel de majoration des effets antihypertenseurs et d'hypotension orthostatique existe si ces médicaments sont associés à l'éplérénone.
- Glucocorticoïdes, tétracosactide : l'administration simultanée de ces médicaments avec l'éplérénone peut potentiellement diminuer les effets antihypertenseurs (rétention sodique et hydrique).

Interactions pharmacocinétiques :

Des études *in vitro* montrent que l'éplérénone n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4. L'éplérénone n'est pas un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P.

- Digoxine : l'exposition systémique (ASC) à la digoxine augmente de 16 % (IC 90 % : 4 % - 30 %) en cas d'administration concomitante avec l'éplérénone. Si le taux de digoxine (ou digoxinémie) est proche de la limite supérieure thérapeutique, des précautions d'emploi sont à prendre.
- Warfarine : aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec la warfarine. Si le taux de warfarine se situe près de la limite supérieure thérapeutique, des précautions d'emploi sont à prendre.
- Substrats du CYP3A4 : les résultats d'études de pharmacocinétique avec des substrats marqués du CYP3A4, midazolam et cisapride, n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique significative de ces médicaments en cas d'administration concomitante avec l'éplérénone.
- Inhibiteurs des CYP3A4 :
  - Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : des interactions pharmacocinétiques significatives peuvent survenir en cas d'association avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4. Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole à 200 mg deux fois par jour) entraîne une augmentation de 441 % de l'ASC de l'éplérénone (cf Contre-indications). L'utilisation concomitante d'éplérénone avec de puissants inhibiteurs des CYP3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la télithromycine, et la néfazadone, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
  - Inhibiteurs du CYP3A4 légers à modérés : l'administration concomitante avec l'érythromycine, le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil et le fluconazole entraîne des interactions pharmacocinétiques significatives avec des augmentations de l'ASC de 98 % à 187 %. La posologie de l'éplérénone ne doit pas dépasser 25 mg par jour en cas d'association à des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration).
- Inducteurs du CYP3A4 : l'administration concomitante de millepertuis (puissant inducteur du CYP3A4) et d'éplérénone provoque une diminution de 30 % de l'ASC de l'éplérénone. Une diminution plus importante de l'ASC de l'éplérénone peut survenir avec des inducteurs du CYP3A4 plus puissants tels que la rifampicine. En raison d'un risque de diminution de l'efficacité de l'éplérénone, l'utilisation simultanée de puissants inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis) et d'éplérénone n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-acides : les résultats d'une étude cinétique clinique ont montré qu'aucune interaction significative n'est attendue lorsque les anti-acides sont associés à l'éplérénone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes de l'utilisation de l'éplérénone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets indésirables directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Il est cependant recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes.

ALLAITEMENT :

Après administration orale, le passage de l'éplérénone dans le lait n'est pas connu. Cependant, les données précliniques montrent que l'éplérénone et/ou ses métabolites sont présents dans le lait de rate ; les rats nouveau-nés exposés par cette voie se sont développés normalement. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas d'allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée disponible relative à la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'éplérénone ne provoque pas de somnolence ou d'altération des fonctions cognitives. Cependant, il sera tenu compte du risque potentiel d'étourdissements en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans deux études (EPHESUS et EMPHASIS-HF [Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure]), l'incidence globale des événements indésirables décrits avec l'éplérénone a été similaire à celle observée avec le placebo.

Ci-dessous figurent les événements indésirables observés soit lors de ces deux études (événements indésirables pour lesquels un lien avec le traitement est suspecté et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo, ou événements indésirables graves et dont l'incidence est significativement supérieure à celle observée avec le placebo), soit lors de la surveillance postcommercialisation. Les événements indésirables sont classés par système-organe et fréquence absolue.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Fréquence des événements indésirables dans les études contrôlées contre placebo menées sur l'éplérénone

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pyélonéphrite, infection, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperkaliémie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), hypercholestérolémie
Peu fréquent	Hyponatrémie, déshydratation, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Syncope, étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Hypoesthésie
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Thrombose artérielle des membres, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, nausées, constipation, vomissements
Peu fréquent	Flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit
Peu fréquent	Œdème de Quincke, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasme musculaire, douleurs dorsales
Peu fréquent	Douleurs musculosquelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Cholécystite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Élévation de l'urée dans le sang, élévation de la créatininémie
Peu fréquent	Diminution des récepteurs du facteur de croissance épidermique, augmentation de la glycémie

Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets très âgés (⩾ 75 ans). Néanmoins, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22) dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude EMPHASIS-HF, le nombre de cas d'accident vasculaire cérébral chez les personnes très âgées (⩾ 75 ans) était de 9 dans le groupe éplérénone et de 8 dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec l'éplérénone n'a été rapporté chez l'homme. La manifestation la plus probable d'un surdosage serait une hypotension ou une hyperkaliémie. L'éplérénone ne peut pas être éliminée par hémodialyse. Il a été observé que l'éplérénone se lie de manière importante au charbon.

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré. En cas de survenue d'une hyperkaliémie, le traitement standard doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste de l'aldostérone (code ATC : C03DA04).

Mécanisme d'action :

L'éplérénone présente une sélectivité relative dans sa fixation aux récepteurs minéralocorticoïdes humains recombinants comparativement à sa fixation aux récepteurs glucocorticoïdes humains recombinants, aux récepteurs à la progestérone et aux androgènes. L'éplérénone empêche la fixation de l'aldostérone, hormone essentielle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui est impliquée dans la régulation de la tension artérielle et la physiopathologie des maladies cardiovasculaires.

Effets pharmacodynamiques :

L'éplérénone a induit des élévations prolongées de la rénine plasmatique et de l'aldostérone sérique, correspondant à l'inhibition du rétrocontrôle négatif de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine. L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et du taux d'aldostérone circulant ne compensent pas les effets de l'éplérénone.

Dans des études de recherche de doses dans l'insuffisance cardiaque chronique (classification II-IV de la NYHA), l'ajout d'éplérénone au traitement standard a induit des augmentations dose-dépendantes attendues de l'aldostérone. De même, dans une sous-étude cardiorénale de l'étude EPHESUS, le traitement par l'éplérénone a provoqué une augmentation significative de l'aldostérone. Ces résultats confirment le blocage du récepteur aux minéralocorticoïdes dans ces populations.

L'éplérénone a été évaluée dans l'étude EPHESUS. Il s'agit d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 3 ans, menée chez 6632 sujets ayant eu un infarctus du myocarde (IM) aigu, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] ⩽ 40 %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Dans les 3 à 14 jours (médiane : 7 jours) suivant l'infarctus du myocarde aigu, les sujets ont reçu de l'éplérénone ou un placebo en plus des traitements standards, à une dose initiale de 25 mg une fois par jour, avec augmentation de la posologie à la dose cible de 50 mg une fois par jour après quatre semaines si la kaliémie était inférieure à 5,0 mmol/l. Pendant l'étude, les sujets ont reçu un traitement standard comportant de l'acide acétylsalicylique (92 %), des IEC (90 %), des bêtabloquants (83 %), des dérivés nitrés (72 %), des diurétiques de l'anse (66 %) ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (60 %).

Dans l'étude EPHESUS, les critères primaires étaient la mortalité toutes causes et un critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ; 14,4 % des sujets recevant l'éplérénone et 16,7 % des sujets recevant le placebo sont décédés (toutes causes), alors que 26,7 % des sujets recevant l'éplérénone et 30,0 % recevant le placebo ont présenté le critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire. Ainsi, dans EPHESUS, l'éplérénone a réduit le risque de mortalité toutes causes de 15 % (RR = 0,85 ; IC à 95 %, 0,75 - 0,96 ; p = 0,008) comparativement au placebo, essentiellement en réduisant la mortalité cardiovasculaire. Le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire a été réduit de 13 % avec l'éplérénone (RR = 0,87 ; IC à 95 %, 0,79 - 0,95 ; p = 0,002). Les réductions du risque absolu sur les critères de mortalité toutes causes et de mortalité ou d'hospitalisation cardiovasculaire ont été de 2,3 % et de 3,3 % respectivement. L'efficacité clinique a été démontrée essentiellement lorsque les sujets traités par l'éplérénone étaient âgés de moins de 75 ans. Les bénéfices du traitement chez les sujets de plus de 75 ans sont incertains. La classification fonctionnelle NYHA s'est améliorée ou est restée stable pour une proportion significativement plus élevée de sujets traités par l'éplérénone, comparativement au groupe placebo. L'incidence de l'hyperkaliémie était de 3,4 % dans le groupe éplérénone contre 2,0 % dans le groupe placebo (p < 0,001). L'incidence de l'hypokaliémie était de 0,5 % dans le groupe éplérénone contre 1,5 % dans le groupe placebo (p < 0,001).

Aucun effet dû à l'éplérénone sur la fréquence cardiaque, la durée QRS ou l'intervalle PR ou QT n'a été observé chez 147 sujets normaux pour lesquels les modifications électrocardiographiques ont été évaluées pendant les études de pharmacocinétique.

Dans l'étude EMPHASIS-HF, l'effet sur les signes cliniques de l'addition de l'éplérénone à un traitement standard chez des sujets présentant une insuffisance cardiaque systolique modérée (classe II de la classification NYHA) a été étudié.

Les sujets inclus étaient âgés d'au moins 55 ans, avaient une FEVG ⩽ 30 % ou une FEVG ⩽ 35 % avec une durée QRS > 130 msec et ont été soit hospitalisés pour la survenue d'événements cardiovasculaires (CV) dans les 6 mois précédant l'inclusion soit ont présenté des taux plasmatiques de peptide natriurétique de type B (BNP) d'au moins 250 pg/ml ou des taux plasmatiques de NT pro-BNP (N-Terminal pro-BNP) d'au moins 500 pg/ml chez les hommes et 750 pg/ml chez les femmes.

L'éplérénone a été initiée à la dose de 25 mg une fois par jour et augmentée après 4 semaines à 50 mg une fois par jour si la kaliémie était < 5,0 mmol/l.

De même, si l'estimation du taux de filtration glomérulaire était de 30 à 49 ml/min/1,73 m^2, l'éplérénone était initiée à la dose de 25 mg tous les deux jours puis augmentée à 25 mg une fois par jour.

Au total, 2737 sujets ont été randomisés (en double aveugle) pour recevoir soit de l'éplérénone soit un placebo en plus de leur traitement standard par des diurétiques (85 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) [78 %], des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (19 %), des bêtabloquants (87 %), des médicaments antithrombotiques (88 %), des agents hypolipidémiants (63 %) et des glucosides digitaliques (27 %). La FEVG moyenne était d'environ 26 % avec une durée moyenne du QRS d'environ 122 msec. La plupart des sujets (83,4 %) avaient déjà été hospitalisés pour des événements cardiovasculaires dans les 6 mois précédant la randomisation, dont environ 50 % d'entre eux pour insuffisance cardiaque. Environ 20 % des sujets avaient des défibrillateurs implantables ou une thérapie de resynchronisation cardiaque.

Le critère primaire d'évaluation défini par la survenue de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été atteint chez 249 (18,3 %) sujets dans le groupe éplérénone et chez 356 (25,9 %) sujets dans le groupe placebo (RR = 0,63 ; IC à 95 %, 0,54 - 0,74 ; p < 0,001). L'effet de l'éplérénone sur les résultats du critère principal était le même dans tous les sous-groupes prédéfinis.

Le critère d'évaluation secondaire défini par la survenue de toutes les causes de mortalité a été atteint chez 171 (12,5 %) sujets dans le groupe éplérénone et chez 213 (15,5 %) sujets dans le groupe placebo (RR = 0,76 ; IC 95 %, 0,62 - 0,93 ; p = 0,008). Les décès d'origine cardiovasculaire ont été signalés chez 147 (10,8 %) sujets dans le groupe éplérénone et chez 185 (13,5 %) sujets dans le groupe placebo (RR = 0,76 ; IC 95 %, 0,61 - 0,94 ; p = 0,01).

Au cours de l'étude, une hyperkaliémie (kaliémie > 5,5 mmol/l) a été rapportée chez 158 (11,8 %) sujets dans le groupe éplérénone et 96 (7,2 %) sujets dans le groupe placebo (p < 0,001). La survenue d'hypokaliémie, définie par une kaliémie < 4,0 mmol/l, était statistiquement plus faible avec l'éplérénone, comparativement au groupe placebo (38,9 % pour l'éplérénone *versus* 48,4 % pour le placebo, p < 0,0001).

Population pédiatrique :
L'éplérénone n'a pas été étudiée chez les sujets pédiatriques atteints d'insuffisance cardiaque.
Au cours d'une étude de 10 semaines portant sur des sujets pédiatriques atteints d'hypertension (âgés de 4 à 16 ans, n = 304), l'éplérénone, à des doses (de 25 à 100 mg par jour) assurant une exposition similaire à celle des adultes, n'a pas permis d'abaisser efficacement la tension artérielle. Dans cette étude et une étude de sécurité pédiatrique d'un an portant sur 149 sujets (âgés de 5 à 17 ans), le profil de sécurité était semblable à celui observé chez les adultes. L'éplérénone n'a pas été étudiée chez des sujets hypertendus de moins de 4 ans en raison du manque d'efficacité démontré par l'étude menée sur des sujets pédiatriques plus âgés (cf Posologie/Mode d'administration).
Les effets (à long terme) éventuels sur l'état hormonal des sujets pédiatriques n'ont pas été étudiés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité absolue de l'éplérénone est de 69 % après administration orale d'un comprimé de 100 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après environ 1 h 30 à 2 heures. Les pics plasmatiques (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont proportionnels à la dose pour des doses allant de 10 mg à 100 mg et moins proportionnels aux doses supérieures à 100 mg. L'état d'équilibre est atteint en deux jours. L'absorption n'est pas affectée par les aliments.
Distribution :
La liaison de l'éplérénone aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % et le produit se lie essentiellement aux alpha 1-glycoprotéines acides. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est estimé à 42-90 L. L'éplérénone ne se fixe pas de manière préférentielle sur les hématies.
Biotransformation :
L'éplérénone est métabolisée principalement par le CYP3A4. Aucun métabolite actif de l'éplérénone n'a été identifié dans le plasma humain.
Élimination :
On retrouve moins de 5 % d'une dose d'éplérénone sous forme inchangée dans les urines et les fèces. Après une dose orale unique de produit radiomarqué, 32 % environ de la dose ont été excrétés dans les fèces et 67 % environ dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'éplérénone est d'environ 3 à 6 heures. La clairance plasmatique apparente est d'environ 10 L/h.
Populations particulières :
- Âge, sexe et particularités ethniques :
  Les propriétés pharmacocinétiques de l'éplérénone à la posologie de 100 mg une fois par jour ont été étudiées chez les personnes âgées (65 ans et plus), chez les hommes et les femmes et chez les patients noirs. La pharmacocinétique de l'éplérénone n'était pas significativement différente entre les hommes et les femmes. A l'état d'équilibre, on a observé chez les personnes âgées des augmentations de la C_{max} (22 %) et de l'ASC (45 %) comparativement à celles des sujets plus jeunes (18 à 45 ans). A l'état d'équilibre, la C_{max} a été inférieure de 19 % et l'ASC de 26 % chez les patients noirs (cf Posologie/Mode d'administration).
- Population pédiatrique :
  Un modèle pharmacocinétique de population pour des concentrations d'éplérénone issu de deux études menées sur 51 sujets pédiatriques hypertendus âgés de 4 à 16 ans a montré que le poids corporel du patient exerçait un effet statistiquement significatif sur le volume de distribution de l'éplérénone, mais pas sur sa clairance. Chez les patients pédiatriques plus corpulents, on prévoit un volume de distribution et une exposition maximale de l'éplérénone similaires à ceux d'un adulte d'un poids équivalent ; chez un patient de moins de 45 kg, le volume de distribution est d'environ 40 % inférieur et l'exposition maximale devrait être supérieure à celle d'un adulte moyen. Le traitement par éplérénone a été initié à 25 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques puis augmenté à 25 mg deux fois par jour après 2 semaines, puis à 50 mg deux fois par jour, en cas d'indication clinique. A ces doses, les concentrations d'éplérénone maximales observées chez les patients pédiatriques n'étaient pas nettement supérieures à celles observées chez les adultes dont le traitement avait été initié avec une dose de 50 mg une fois par jour.
- Insuffisance rénale :
  La pharmacocinétique de l'éplérénone a été évaluée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et chez des patients sous hémodialyse. Comparativement aux sujets du groupe contrôle, l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient augmentées de 38 % et de 24 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, et diminuées de 26 % et de 3 %, respectivement, chez les patients sous hémodialyse. Il n'a pas été observé de corrélation entre la clairance plasmatique de l'éplérénone et la clairance de la créatinine. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique :
  La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 400 mg a été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classe Child-Pugh B) et comparée à celle de sujets normaux. L'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient augmentées de 3,6 % et de 42 % respectivement (cf Posologie/Mode d'administration). Étant donné que l'utilisation de l'éplérénone n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'éplérénone est contre-indiquée pour ce type de patients (cf Contre-indications).
- Insuffisance cardiaque :
  La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 50 mg a été évaluée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classification II-IV de la NYHA). Comparativement aux sujets sains appariés selon l'âge, le poids et le sexe, l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient supérieures de 38 % et de 30 %, respectivement, chez les patients insuffisants cardiaques. Conformément à ces résultats, une analyse pharmacocinétique de population basée sur un sous-ensemble de patients de l'étude EPHESUS a montré que la clairance de l'éplérénone chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque était similaire à celle de sujets âgés sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études de toxicologie en administration répétée, une atrophie de la prostate a été observée chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition légèrement supérieurs aux niveaux d'exposition clinique. Les modifications de la prostate n'étaient pas accompagnées de conséquences fonctionnelles délétères. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936657052 (2005, RCP rév 19.05.17) 30 cp 25 mg.
3400956615742 (2005, RCP rév 19.05.17) 50 cp 25 mg.
3400939098111 (2009, RCP rév 19.05.17) 90 cp 25 mg.
3400936657403 (2005, RCP rév 19.05.17) 30 cp 50 mg.
3400956616053 (2005, RCP rév 19.05.17) 50 cp 50 mg.
3400939099460 (2009, RCP rév 19.05.17) 90 cp 50 mg.
Prix : 38,05 € (30 comprimés à 25 mg).
107,54 € (90 comprimés à 25 mg).
38,05 € (30 comprimés à 50 mg).
107,54 € (90 comprimés à 50 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

INSTANYL®
fentanyl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution (limpide et incolore) *pour pulvérisation nasale à 50 µg/dose, à 100 µg/dose et à 200 µg/dose :* Flacons pulvérisateurs de 1,8 ml (10 doses) avec pompe doseuse, dans un emballage extérieur avec sécurité enfant, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers : Flacons unidoses intégrés dans un système de pulvérisation nasale, dans un emballage thermoformé avec sécurité enfant, boîtes de 6.

COMPOSITION	*p dose ou unidose (100 µl)*
Fentanyl (DCI) citrate exprimé en fentanyl	50 µg
ou	100 µg
ou	200 µg

Excipients (communs) : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.
1 ml de solution contient 500 µg ou 1000 µg ou 2000 µg de fentanyl.

DC INDICATIONS

Instanyl est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg/jour de morphine par voie orale, au moins 25 µg/heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.
POSOLOGIE :
La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement pour obtenir un effet analgésique approprié avec le minimum d'effets indésirables. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la phase de titration.
L'augmentation de la dose nécessite l'intervention d'un professionnel de santé.
Au cours des essais cliniques, la dose d'Instanyl pour le traitement des accès douloureux paroxystiques a été indépendante de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde (cf Pharmacodynamie).
Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques au maximum, avec, pour chaque accès, administration de deux doses au maximum, à au moins 10 minutes d'intervalle.
Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl.
Titration de la dose :
Avant de déterminer la dose d'Instanyl, la douleur de fond doit être contrôlée par un traitement opioïde chronique et les patients concernés ne doivent pas présenter plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour.
Méthode de titration :
La posologie initiale doit être d'une dose de 50 µg dans une narine, avec augmentation, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (50, 100 et 200 µg). Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être réadministrée au plus tôt au bout de 10 minutes. Chaque étape de la titration (chaque dose) doit être évaluée lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques.

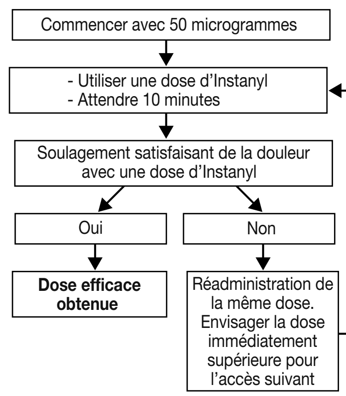

Traitement d'entretien :
Une fois la dose efficace déterminée en suivant les étapes ci-dessus, les patients doivent continuer d'utiliser cette dose d'Instanyl. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant, il est possible de réadministrer la même dose au plus tôt au bout de 10 minutes.
Ajustement de la dose :
En règle générale, la dose d'entretien d'Instanyl doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une dose (une pulvérisation nasale) par accès. Si le patient présente régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond.
Si les effets indésirables sont intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou un autre analgésique doit être utilisé en remplacement d'Instanyl.
Arrêt du traitement :
Le traitement par Instanyl doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur de fond doit être maintenu comme prescrit. Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin ; en effet, une diminution progressive de la dose des opioïdes est nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.
Populations particulières :
Sujet âgé :
Les données disponibles concernant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'Instanyl chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Chez les patients âgés, la clairance peut être réduite et la demi-vie peut être prolongée ; de plus, ces patients peuvent être plus sensibles au fentanyl que les patients plus jeunes. Il convient donc d'être prudent lors du traitement des patients âgés, cachectiques ou affaiblis.
Au cours des essais cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Il convient d'être particulièrement prudent lors de la titration d'Instanyl chez les patients âgés.
Insuffisance hépatique :
Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Instanyl chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale.
Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration d'Instanyl.
Précautions préalables à la manipulation ou à l'administration du médicament (flacons multidoses) :
Avant d'utiliser Instanyl pour la première fois, le flacon pulvérisateur doit être amorcé jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse ; 3 à 4 actionnements du flacon pulvérisateur sont généralement nécessaires.
Si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, le flacon pulvérisateur doit être actionné une fois dans l'air avant d'administrer la dose suivante.
Pendant l'amorçage, du produit sera expulsé. Par conséquent, le patient doit être avisé d'effectuer cette opération dans une pièce bien aérée, sans diriger l'embout vers lui ou d'autres personnes, et à l'écart des surfaces et objets susceptibles d'être en contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.
L'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.
- Radiothérapie antérieure du visage.
- Épisodes récurrents d'épistaxis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dépression respiratoire :
L'utilisation du fentanyl peut être associée à une dépression respiratoire cliniquement significative ; ces effets doivent donc être surveillés chez les patients. Les patients douloureux qui suivent un traitement opioïde chronique développent une tolérance à la dépression respiratoire, ce qui réduit le risque de cet effet chez ces patients. L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (cf Interactions).
Pathologie pulmonaire chronique :
Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, le fentanyl peut entraîner des effets indésirables plus graves. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la commande respiratoire et augmenter la résistance des voies aériennes.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Il convient d'être prudent lors de l'administration de fentanyl chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Instanyl n'a pas été étudiée ; cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques.
Augmentation de la pression intracrânienne :
Le fentanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.
Instanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien.
Pathologie cardiaque :
Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Le fentanyl doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante. Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients en hypovolémie. Instanyl doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie.
Syndrome sérotoninergique :
Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Instanyl est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.
Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.
Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (par ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (par ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (par ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (par ex. nausées, vomissements, diarrhée).
En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Instanyl.
État de la muqueuse nasale :
Si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration

d'Instanyl, l'utilisation d'une autre voie d'administration pour le traitement des accès douloureux paroxystiques doit être envisagée.

Rhume :

L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets présentant un rhume sans traitement antérieur par vasoconstricteur nasal, est comparable à celle observée chez les sujets sains. Concernant l'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal, cf Interactions.

Risque d'utilisation abusive et de dépendance :

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Symptômes de sevrage :

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître plus rapidement lors de l'administration de substances dotées d'une activité antagoniste des opioïdes, comme la naloxone, ou d'analgésiques mixtes agonistes/antagonistes (par exemple pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et d'analgésiques opioïdes, l'utilisation d'Instanyl n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Instanyl.
- Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP 3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Instanyl et de médicaments ayant un effet sur l'activité du CYP 3A4. L'efficacité d'Instanyl peut être réduite en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP 3A4. L'administration concomitante d'Instanyl et d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (par exemple, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou modérés (par exemple, amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire.
  Les patients recevant Instanyl en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée.
  L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.
- Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, il a été rapporté que les concentrations plasmatiques maximales de fentanyl administré par voie nasale sont réduites d'environ 50 % par l'utilisation concomitante d'oxymétazoline et que le temps pour atteindre le Cmax (Tmax) est doublé. L'efficacité d'Instanyl peut donc être réduite. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux (cf Pharmacocinétique).
- L'administration concomitante d'Instanyl et d'autres dépresseurs du système nerveux central (autres opioïdes, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.
- L'utilisation concomitante d'Instanyl et d'antalgiques opioïdes agonistes/antagonistes partiels (exemple : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.
- L'utilisation concomitante d'Instanyl avec d'autres médicaments (autres que l'oxymétazoline) administrés par voie nasale n'a pas été évaluée au cours des essais cliniques. Il est recommandé d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus. En cas d'administration d'Instanyl, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

ALLAITEMENT :

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre avant au moins 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

FÉCONDITÉ :

Aucune donnée concernant la fécondité chez l'être humain n'est disponible. Dans les études chez l'animal, la fertilité des mâles et des femelles était diminuée aux doses sédatives (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les opioïdes sont connus pour altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines en cas de somnolence, d'étourdissements, de troubles de la vision ou d'autres effets indésirables pouvant affecter leur capacité à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables attendus avec Instanyl sont les effets indésirables typiques des opioïdes. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les essais cliniques menés avec Instanyl avaient pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques. Les patients inclus recevaient en même temps d'autres opioïdes (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Instanyl.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement rapportés au cours des essais cliniques avec Instanyl sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables par fréquence d'apparition : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ou < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Instanyl et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl durant les essais cliniques ou en post-marketing :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépendance, insomnie
Fréquence indéterminée	Hallucinations
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, vertiges, céphalées
Peu fréquent	Sédation, myoclonies, paresthésie, dysesthésie, dysgueusie
Fréquence indéterminée	Convulsions
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Mal des transports
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Hypotension
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Irritation de la gorge
Peu fréquent	Dépression respiratoire, épistaxis, ulcère nasal, rhinorrhée
Fréquence indéterminée	Perforation de la cloison nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements
Peu fréquent	Constipation, stomatite, sécheresse de la bouche
Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Douleur de la peau, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Fatigue, malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Chute

* Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés avec le fentanyl transmuqueux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl résultent de son action pharmacologique, par exemple léthargie, coma et dépression respiratoire sévère. D'autres symptômes possibles sont une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie, et une hypotension. Les signes de toxicité sont une sédation profonde, une ataxie, un myosis, des convulsions, et une dépression respiratoire, qui est le symptôme principal.

Traitement :

Pour le traitement de la dépression respiratoire, des mesures doivent être prises immédiatement, notamment des stimulations physiques ou verbales du patient. Ces actions peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes, comme la naloxone. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste opioïde. La demi-vie de l'antagoniste peut être brève, c'est pourquoi une administration répétée ou une perfusion continue peuvent être nécessaires. L'inversion de l'effet narcotique peut entraîner une manifestation aiguë de la douleur et la libération de catécholamines.

Si la situation clinique l'exige, les voies respiratoires doivent être dégagées, éventuellement par intubation oropharyngée ou endotrachéale, de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être assistée ou contrôlée, selon les besoins. Il conviendra également de maintenir une température corporelle et un apport de liquides adéquats.

En cas d'hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et prise en charge par un traitement approprié par administration de liquides par voie parentérale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésique, opioïde (code ATC : N02AB03).

Mécanisme d'action :

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui agit principalement sur le récepteur opioïde μ en tant qu'agoniste pur et qui présente une faible affinité pour les récepteurs opioïdes δ et κ. Son effet thérapeutique principal est l'analgésie. Les effets pharmacologiques secondaires sont : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, constipation, myosis, dépendance physique et euphorie.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité d'Instanyl (50, 100 et 200 µg) ont été évaluées au cours de deux études pivotales, croisées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, menées sur 279 patients cancéreux adultes (32 à 86 ans) tolérant les opioïdes et présentant des accès douloureux paroxystiques. Les patients présentaient en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystiques quotidiens alors qu'ils recevaient un traitement de fond opioïde. Les patients de la seconde étude pivotale avaient précédemment participé à l'étude de pharmacocinétique d'Instanyl ou à la première étude pivotale. Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité d'Instanyl. Aucun lien n'a pu être établi entre la dose du traitement de fond opioïde et les doses d'Instanyl ; cependant, dans la seconde étude pivotale, les patients prenant une faible dose de traitement de fond opioïde ont eu tendance à bénéficier d'un soulagement efficace de la douleur avec un dosage plus faible d'Instanyl que les patients prenant des doses plus élevées de traitement de fond opioïde. Ce phénomène a été particulièrement net pour les patients ayant terminé à la dose de 50 µg d'Instanyl.

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients cancéreux, les doses les plus fréquemment utilisées ont été les 100 et 200 µg.

Les trois doses d'Instanyl ont été à l'origine d'une différence d'intensité de la douleur à 10 minutes (DID_{10}) statistiquement significativement supérieure (p < 0,001) comparativement au placebo. De plus, le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Instanyl a été significativement supérieur à celui du placebo à 10, 20, 40 et 60 minutes après administration. Les résultats de la somme des DID à 60 minutes ($SDID_{0-60}$) ont montré que toutes les doses d'Instanyl avaient des scores $SDID_{0-60}$ moyens significativement supérieurs à ceux du placebo (p < 0,001), ce qui démontre un meilleur soulagement de la douleur par Instanyl versus placebo pendant une durée de 60 minutes.

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. Instanyl ne doit pas être utilisé à titre préventif.

L'expérience clinique avec Instanyl chez les patients suivant un traitement de fond opioïde correspondant à 500 mg/jour ou plus de morphine ou à 200 µg/heure ou plus de fentanyl par voie transdermique est limitée.

Instanyl n'a pas été évalué au cours d'essais cliniques à des doses supérieures à 400 µg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le fentanyl est une substance fortement lipophile. Le fentanyl présente une cinétique de distribution à trois compartiments. Les données obtenues chez l'animal montrent qu'après absorption, le fentanyl est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, suivie par une redistribution dans les muscles et les graisses plus lente. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %. La biodisponibilité absolue d'Instanyl est d'environ 89 %. Les données cliniques montrent que le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. L'administration d'Instanyl à des doses uniques allant de 50 à 200 µg de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérant les opioïdes, produit rapidement une Cmax de 0,35 à 1,2 ng/ml. Le Tmax médian correspondant est de 12-15 minutes. Cependant, des valeurs supérieures de Tmax ont été observées dans une étude de proportionnalité de dose chez les volontaires sains.

Distribution :

Après administration intraveineuse de fentanyl, la demi-vie de distribution initiale est d'environ 6 minutes et une demi-vie similaire est observée après administration nasale d'Instanyl. La demi-vie d'élimination est d'environ 3-4 heures pour Instanyl chez les patients cancéreux.

Biotransformation :

Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450}. Son principal métabolite, le norfentanyl, est inactif.

Élimination :

Environ 75 % du fentanyl est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs, et moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Linéarité :

Instanyl présente une cinétique linéaire. La linéarité de dose d'Instanyl de 50 à 400 µg a été démontrée chez des sujets sains.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été réalisée avec un vasoconstricteur nasal (oxymétazoline). Des sujets atteints de rhinite allergique ont reçu de l'oxymétazoline, administrée avec un flacon pulvérisateur, une heure avant Instanyl. La biodisponibilité (ASC) du fentanyl a été comparable avec et sans oxymétazoline, tandis que la Cmax diminuait et que le Tmax doublait suite à l'administration d'oxymétazoline. L'exposition globale au fentanyl chez les sujets atteints de rhinite allergique sans traitement préalable par vasoconstricteur nasal est comparable à celle observée chez les sujets sains. L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée (cf Interactions).

Bioéquivalence :

Une étude de pharmacocinétique a montré la bioéquivalence entre les solutions pour pulvérisation nasale d'Instanyl en flacons pulvérisateurs unidose et multidose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, un effet médié par les mâles a été observé aux doses élevées (300 µg/kg/jour, SC) et est cohérent avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales. De plus, des études sur des rats femelles ont montré une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire. Des études plus récentes ont montré que les effets sur l'embryon étaient dus à une toxicité chez la mère et non à des effets directs de la substance sur l'embryon en développement. Au cours d'une étude sur le développement pré- et post-natal, le taux de survie de la progéniture a été significativement réduit aux doses entraînant une légère réduction du poids maternel. Cet effet pourrait être causé aussi bien par une altération des soins prodigués par la mère que par un effet direct du fentanyl sur la progéniture. Aucun effet sur le développement somatique et le comportement de la progéniture n'a été observé. Aucun effet tératogène n'a été démontré. Des études de tolérance locale réalisée sur des mini-porcs ont démontré que l'administration d'Instanyl a été bien tolérée.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacons multidoses :

Durée de conservation : A 50 µg : 3 ans ; à 100 µg : 42 mois ; à 200 µg : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 ºC. Ne pas congeler. Conserver le flacon en position verticale.

Flacons unidoses :

Durée de conservation : A 50 µg : 23 mois ; à 100 µg : 36 mois ; à 200 µg : 42 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 ºC. Conserver l'emballage thermoformé dans l'emballage extérieur. Conserver en position verticale.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Flacons multidoses :

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de solution dans le flacon, les solutions pour pulvérisation nasale utilisées ou inutilisées doivent être systématiquement remises dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant et éliminées, conformément à la réglementation en vigueur, ou rapportées à la pharmacie.

Flacons unidoses :

Chaque flacon unidose contient une dose unique. Le flacon unidose ne doit pas être testé avant utilisation. En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl, les flacons pulvérisateurs unidoses inutilisés doivent être systématiquement remis dans l'emballage thermoformé avec sécurité enfant et éliminés, conformément à la réglementation en vigueur, ou rapportés à la pharmacie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Délivrance limitée à 7 jours maximum.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

AMM EU /1/09/531/001 ; CIP 3400939711874 (RCP rév 01.04.16) multidose 50 µg.
EU /1/09/531/011 ; CIP 3400921624748 (RCP rév 01.04.16) unidose 50 µg.
EU /1/09/531/004 ; CIP 3400939711935 (RCP rév 01.04.16) multidose 100 µg.
EU /1/09/531/015 ; CIP 3400921625110 (RCP rév 01.04.16) unidose 100 µg.
EU /1/09/531/007 ; CIP 3400939712017 (RCP rév 01.04.16) multidose 200 µg.
EU /1/09/531/019 ; CIP 3400921625578 (RCP rév 01.04.16) unidose 200 µg.

Prix : 64,28 € (1 flacon multidose à 50 µg).
64,28 € (1 flacon multidose à 100 µg).
64,28 € (1 flacon multidose à 200 µg).

Flacons multidoses : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Flacons unidoses : Collect.

Titulaire de l'AMM : Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Danemark.

Représentant local :

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

INSTILLAGEL ®

lidocaïne, chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel urétral : Seringues préremplies de 11 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p seringue*
Lidocaïne chlorhydrate	230 mg
Chlorhexidine gluconate solution exprimée en chlorhexidine gluconate	5,75 mg

Excipients : propylène glycol, hydroxyéthylcellulose, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol.

DC INDICATIONS

Anesthésie locale de contact avant exploration en urologie (urétroscopies, cystoscopies, dilatations urétrales, cathétérismes).

Instillagel est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Après désinfection du méat urinaire avec un antiseptique doux cationique (cf Incompatibilités), instiller le contenu de la seringue dans l'urètre, appliquer ensuite une pince molle au niveau du sillon balanopréputial, pendant quelques minutes. L'anesthésie est obtenue au bout de 5 minutes environ.

Chez l'homme, la dose unitaire peut se révéler insuffisante et devra être, si besoin, complétée jusqu'à 20 ml de gel en plus.

Il est recommandé d'utiliser cet anesthésique dès la première manœuvre, afin d'éviter un passage sanguin trop important de la lidocaïne à travers une muqueuse éraillée par des tentatives infructueuses.

Instillagel ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

En général, la dose maximale chez les enfants âgés de 2 à 12 ans ne doit pas dépasser 2,9 mg de chlorhydrate de lidocaïne par kg de poids corporel. Ceci est équivalent à 1,5 ml d'Instillagel par 10 kg de poids corporel.

Il est possible que l'absorption systémique de lidocaïne augmente chez les enfants et des précautions sont en conséquence nécessaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

Instillagel est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à la chlorhexidine (qui est un dérivé des biguanides) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Sujets porphyriques.
- Épilepsie non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter par voie IM ou IV.
- Être prudent en cas de muqueuse urétrale traumatisée ou inflammatoire, au niveau de laquelle la résorption de la lidocaïne risque d'être plus rapide et plus importante.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effet systémique ne peut être exclu.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la lidocaïne, pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Les interactions connues avec la lidocaïne (antiarythmiques, bêtabloquants), en principe, ne concernent pas l'utilisation par voie locale. Cependant, tenir compte d'un risque de passage systémique de la lidocaïne en cas de muqueuse lésée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

Jusqu'à présent, il n'existe aucune donnée indiquant que la lidocaïne interfère avec la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce produit peut modifier les capacités de réactions pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, en cas de passage sanguin trop important.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous suivant la convention en matière de fréquence et la base de données des classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables éventuels :

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions allergiques (anaphylaxie dans les cas sévères) causées par un anesthésique local du type amide et/ou chlorhexidine.
- Très rare : réactions allergiques causées par le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle (éventuellement retardées).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rares : idiosyncrasie et eczéma allergique de contact causés par la chorhexidine.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquence indéterminée : une absorption causée par une lésion sévère de la muqueuse peut survenir ou en raison de l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique. Les effets indésirables systémiques éventuels sont l'anaphylaxie, une chute de la tension artérielle, une bradycardie précédant l'arrêt cardiaque, des convulsions, une tachycardie, une hypertension, susceptibles d'être suivies de signes dépressifs ou d'hypotension. Tachypnée puis dyspnée sont également possibles.

Autres effets indésirables :

Nervosité, agitation, bâillements, tremblements, appréhension, nystagmus, logorrhées, céphalées, nausées, bourdonnements d'oreilles.

Ces signes d'appel nécessitent une surveillance attentive à l'affût d'une éventuelle aggravation : convulsions puis dépression du système nerveux central.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations de toxicité neurologique due à la présence de lidocaïne sont traitées par l'injection d'un barbiturique de courte durée d'action ou d'une benzodiazépine, l'oxygénation et la ventilation assistée.

En cas d'ingestion orale massive accidentelle, procéder à l'évacuation gastrique (présence de tensioactifs).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux (N : système nerveux central), code ATC : N01BB52.

La lidocaïne est un anesthésique local à liaison amide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La lidocaïne est partiellement résorbée par la muqueuse urétrale.

La fraction résorbée correspond à des concentrations faibles (de l'ordre de 1 µg/ml).

La fraction résorbée de lidocaïne est ensuite métabolisée au niveau hépatique, par le système mono-oxygénase dépendant du cytochrome P450 et les métabolites sont éliminés par voie urinaire.

La résorption transcutanée de la chlorhexidine est négligeable par la peau normale.

L'absorption digestive est pratiquement nulle.

DP INCOMPATIBILITÉS

La chlorhexidine est un antibactérien cationique. Elle est incompatible avec tous les dérivés anioniques (savons).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 ºC et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières. La seringue et tout le gel inutilisé doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400956055647 (1997, RCP rév 31.08.17).
Collect.

Titulaire de l'AMM : Farco Pharma, Gereonsmuhlengasse 1-11, 50670 Cologne, Allemagne.

MELISANA PHARMA
Division Hospitalière
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06

INSULATARD ®

Voir :

INSULINES NOVO NORDISK BIOGÉNÉTIQUES HUMAINES

INSULINES LILLY HUMALOG ® 200 unités/ml en stylo pré-rempli

insuline lispro

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 200 unités/ml (aqueuse, limpide, incolore) : Cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur jetable (KwikPen), aiguilles non fournies, boîte de 5.

COMPOSITION	*p stylo (cartouche)*
Insuline lispro (DCI)	600 unités

Excipients : métacrésol, glycérol, trométamol, oxyde de zinc, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

1 ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro [produite par *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant]).

DC INDICATIONS

Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 unités/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas.

Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. La durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou des sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.

Humalog 100 unités/ml KwikPen et Humalog 200 unités/ml KwikPen :

Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Les deux stylos pré-remplis, Humalog 100 unités/ml KwikPen et Humalog 200 unités/ml KwikPen délivrent de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de une unité. Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et **aucune** conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient.

Humalog 200 unités/ml KwikPen doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline d'action rapide. La solution d'insuline lispro contenant 200 unités/ml ne doit pas être prélevée du stylo pré-rempli (appelé « KwikPen ») ou mélangée avec tout autre insuline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Incompatibilités).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

MODE D'ADMINISTRATION :

Humalog solution injectable doit être administré par voie sous-cutanée.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen.

Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Humalog 200 unités/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline.

Humalog 200 unités/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypoglycémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque :

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant *vs* insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Hypoglycémie et hyperglycémie :

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs d'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Besoins en insuline et ajustement de la posologie :

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives. L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.

Association d'Humalog avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.

Prévention des erreurs médicamenteuses lors de l'utilisation de l'insuline lispro (200 unités/ml) en stylo pré-rempli :
La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 unités/ml ne doit pas être transférée du stylo pré-rempli, le KwikPen, dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage peut survenir provoquant une hypoglycémie sévère. La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 unités/ml ne doit pas être transférée du stylo KwikPen dans tout autre dispositif d'administration d'insuline, y compris dans les pompes à insuline.
Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations d'Humalog ainsi qu'avec les autres produits d'insuline.
Excipients :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg), c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).
Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.
Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog 200 unités/ml KwikPen (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.
Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

ALLAITEMENT :
Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

FERTILITÉ :
L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.
Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline lispro chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Allergie locale
Rare	Allergie générale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Lipodystrophie

Description des effets indésirables ci-dessus mentionnés :
Allergie locale :
L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours, voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.
Allergie générale :
L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.
Lipodystrophie :
Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente.
Œdèmes :
Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.
L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.
Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.
Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.
En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.
La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues pour injection à action rapide (code ATC : A10AB04).
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.
De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anticataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines, et une augmentation de la fixation des acides aminés, ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.
L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas), par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas).
L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.
Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide.
L'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.

Schéma 1 :

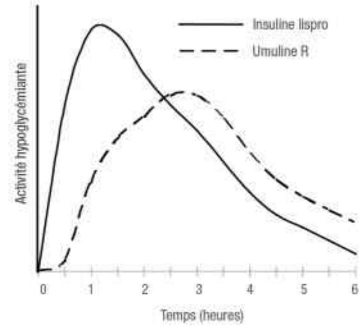

La représentation, ci-dessus (schéma 1), reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines (100 unités/ml) sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.
Les réponses pharmacodynamiques de l'insuline lispro 200 unités/ml solution injectable étaient similaires à celles pour l'insuline lispro 100 unités/ml solution injectable après administration sous-cutanée d'une dose unique de 20 unités chez des sujets sains, comme présenté dans le graphique ci-dessous (schéma 2).
Schéma 2 : Moyenne arithmétique du débit de perfusion du glucose en fonction du temps après administration sous-cutanée de 20 unités d'insuline lispro 200 unités/ml ou d'insuline lispro 100 unités/ml :

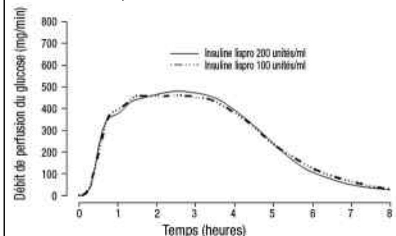

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme, par exemple, l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.
Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.
La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.
En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique Pharmacodynamie).
L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapides comparées à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.
L'insuline lispro 200 unités/ml solution injectable était bioéquivalente à l'insuline lispro 100 unités/ml solution injectable après administration sous-cutanée d'une dose unique de 20 unités chez des sujets sains. Le temps pour atteindre la concentration maximale était également similaire entre les formulations.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine.
Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.
L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre produit médicamenteux.
La solution injectable ne doit pas être diluée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Stylos pré-remplis non utilisés :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.
Après la première utilisation des stylos pré-remplis :
Durée de conservation : 28 jours.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas réfrigérer. Le stylo pré-rempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.
La solution d'Humalog doit être limpide et incolore. Humalog ne doit pas être utilisé si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.
Manipulation du stylo pré-rempli :
Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/96/007/041 ; CIP 3400930000854 (RCP rév 10.11.16).
Prix : 75,10 € (5 cartouches en stylos pré-remplis).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

INSULINES LILLY
HUMALOG®, HUMALOG® MIX™
insuline lispro

FORMES/PRÉSENTATIONS

Humalog® :
Solution injectable à 100 unités/ml (aqueuse stérile, limpide, incolore) :
Flacon de 10 ml, à utiliser avec une seringue appropriée (graduée à 100 unités), boîte unitaire.
Cartouches de 3 ml, à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, boîte de 5.
Humalog® KwikPen™ :
Solution injectable à 100 unités/ml (aqueuse stérile, limpide, incolore) : Cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur pré-rempli jetable (KwikPen), aiguilles non fournies, boîte de 5.
Humalog® Mix25™ :
Suspension injectable à 100 unités/ml (stérile, blanche) : Cartouches de 3 ml, à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, boîte de 5.
Humalog® Mix25™ KwikPen™ :
Suspension injectable à 100 unités/ml (stérile, blanche) : Cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur pré-rempli jetable (KwikPen), aiguilles non fournies, boîte de 5.
Humalog® Mix50™ :
Suspension injectable à 100 unités/ml (stérile, blanche) : Cartouches de 3 ml, à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, boîte de 5.
Humalog® Mix50™ KwikPen™ :
Suspension injectable à 100 unités/ml (stérile, blanche) : Cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur pré-rempli jetable (KwikPen), aiguilles non fournies, boîte de 5.

COMPOSITION

Humalog et Humalog KwikPen :

Flacon :	*p flacon*
Insuline lispro* (DCI)	1000 unités
Cartouche/Stylo :	*p cart/p stylo*
Insuline lispro* (DCI)	300 unités

Excipients (communs) : métacrésol (3,15 mg/ml), glycérol, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau ppi ; acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0-7,8.
1 ml contient 100 unités (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro.

Humalog Mix25 et Humalog Mix25 KwikPen :

	p cart/p stylo
Insuline lispro * (DCI)	300 unités
Quantité correspondant à :	
Insuline lispro en solution	75 unités
Insuline lispro protamine en suspension	225 unités

Excipients (communs) : sulfate de protamine, métacrésol (1,76 mg/ml), phénol (0,80 mg/ml), glycérol, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau ppi ; acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0-7,8.
1 ml contient 100 unités (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro.
Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Humalog Mix50 et Humalog Mix50 KwikPen :

	p cart/p stylo
Insuline lispro * (DCI)	300 unités
Quantité correspondant à :	
Insuline lispro en solution	150 unités
Insuline lispro protamine en suspension	150 unités

Excipients (communs) : sulfate de protamine, métacrésol (2,20 mg/ml), phénol (1 mg/ml), glycérol, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau ppi ; acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0-7,8.
1 ml contient 100 unités (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro.
Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution et 50 % d'insuline lispro protamine en suspension.
* ADN d'origine recombinante, produite par *Escherichia coli.*

DC INDICATIONS

Humalog :
Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.
Humalog est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.
Humalog Mix :
Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.
Humalog et Humalog Mix peuvent être administrés peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog et Humalog Mix peuvent être administrés juste après les repas.
L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.
Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog ou d'Humalog Mix, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.
L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog ou d'Humalog Mix dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.
Humalog :
Les préparations d'Humalog doivent être administrées par injection sous-cutanée ou par pompe externe sous-cutanée (cf infra : Utilisation dans une pompe à injection d'insuline) et peuvent également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administrées par injection intramusculaire. Si nécessaire, Humalog peut également être administré par voie intraveineuse, par exemple en vue de contrôler la glycémie en cas d'acidocétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire.
Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog (ou, dans le cas d'une administration sous-cutanée continue, un bolus d'Humalog) très peu de temps avant ou après le repas.
Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection.
Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.
Utilisation d'Humalog dans une pompe à injection d'insuline :
Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consulter les instructions du fabricant afin de s'assurer que la pompe peut être utilisée. Lire et suivre les instructions qui accompagnent la pompe. Utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. Si une hypoglycémie répétée ou importante est constatée, le signaler au médecin et envisager de diminuer ou d'arrêter l'injection d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si un arrêt du débit d'insuline est suspecté, suivre les instructions portées dans la notice de la pompe et, si nécessaire, contacter un médecin. En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.
Administration de l'insuline par voie intraveineuse :
L'injection d'insuline par voie intraveineuse doit être réalisée selon les pratiques cliniques courantes liées aux injections intraveineuses, par exemple par le biais d'un bolus ou d'une perfusion. Un contrôle fréquent de la glycémie est nécessaire.
Les préparations pour perfusion, à une concentration comprise entre 0,1 unité/ml et 1,0 unité/ml d'insuline lispro diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 %, restent stables 48 heures à température ambiante. Il est recommandé d'amorcer le système avant de commencer la perfusion au patient.
Humalog Mix :
Humalog Mix doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas, Humalog Mix ne doit être administré par voie intraveineuse.
La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix est proche de celle d'une insuline basale (isophane).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.
- Hypoglycémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant *versus* insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.
Certaines conditions, telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants, peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.
Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.
L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.
Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique, du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.
Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.
L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
Association avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog ou Humalog Mix est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.
Instructions pour l'utilisation et la manipulation (cartouche et stylo) :
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche ou stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.
Humalog :
Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.
Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que, si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.
Humalog doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'Humalog peut être bénéfique. Par exemple dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.
Humalog flacon :
Humalog, de durée d'action plus courte, doit être aspiré dans la seringue en premier, afin d'éviter la contamination du flacon par une insuline de durée d'action plus longue. Le mélange d'insulines à l'avance ou juste avant l'injection ne doit se faire que sur les conseils du médecin. Cependant, des habitudes constantes doivent être suivies.
Humalog cartouche :
Si le produit habituellement prescrit est un flacon de 40 unités/ml, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 unités/ml à partir d'une cartouche de 100 unités/ml.
Humalog Mix :
Ne jamais administrer Humalog Mix par voie intraveineuse.
L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).
Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.
Le mélange d'Humalog Mix avec d'autres insulines n'a pas été étudié.
Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog ou Humalog Mix (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.
Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.
Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.
Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.
L'allergie locale est fréquente (1/100 à < 1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours, voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à < 1/1000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.
Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1000 à < 1/100).
Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.
L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.
Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.
Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.
En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.
La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classes pharmacothérapeutiques :
- Humalog : analogue rapide de l'insuline humaine (code ATC : A10AB04).
- Humalog Mix : suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire) (code ATC : A10AD04).

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.
De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anticataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines, et une augmentation de la fixation des acides aminés, ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.
La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.
En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.
L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas), par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas).
Humalog :
L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.
Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparée à l'insuline humaine rapide.
Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.

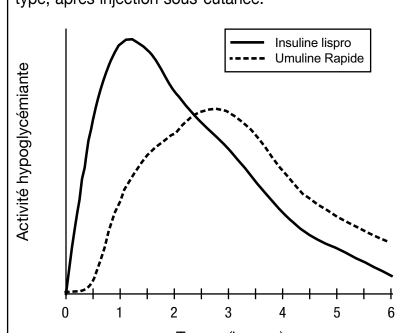

La représentation ci-dessus reflète, en fonction du temps, la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun, et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Des études cliniques ont été conduites chez les enfants (61 patients âgés de 2 à 11 ans) et chez les enfants et adolescents (481 patients âgés de 9 à 19 ans), comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine rapide. Le profil pharmacodynamique de l'insuline lispro chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Administré par pompe à perfusion sous-cutanée, le traitement par insuline lispro a permis d'obtenir des taux d'hémoglobine glycosylée plus bas, comparé à l'insuline rapide. Dans une étude en double aveugle, cross-over, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée après 12 semaines de traitement était de 0,37 % pour l'insuline lispro et de 0,03 % pour l'insuline rapide (p = 0,004).

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme, par exemple, l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparée à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

Humalog Mix :

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix. Humalog Basal a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

Les figures ci-dessous illustrent la pharmacodynamie d'Humalog Mix (25 et 50) et d'Humalog Basal.

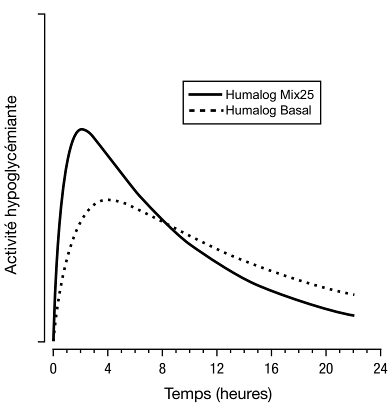

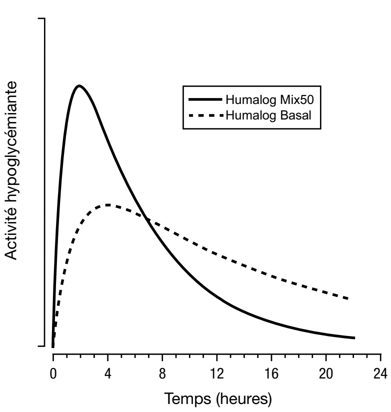

Les représentations ci-dessus reflètent, en fonction du temps, la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun, et sont un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Humalog Mix25 :

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec Humalog Mix25 comparé à l'insuline humaine prémélangée 30/70. Dans une étude clinique, il y a eu une faible augmentation (0,38 mmol/l) de la glycémie durant la nuit (3 heures).

Dans deux études cliniques d'une durée de 8 mois en ouvert et en crossover, des patients diabétiques de type 2, qui n'avaient jamais été traités par de l'insuline ou qui étaient déjà traités par de l'insuline en 1 ou 2 injections, ont reçu soit un traitement par Humalog Mix25 pendant 4 mois (2 fois par jour en association avec de la metformine) soit un traitement par insuline glargine pendant 4 mois (1 fois par jour en association avec de la metformine) selon une séquence randomisée.

Des informations détaillées sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	Patients n'ayant jamais été traités par de l'insuline n = 78	Patients déjà traités par de l'insuline n = 97
Dose quotidienne moyenne d'insuline à la fin de l'étude	0,63 unités/kg	0,42 unités/kg
Réduction de l'hémoglobine A1c(1)	1,30 % (moyenne à l'inclusion = 8,7 %)	1,00 % (moyenne à l'inclusion = 8,5 %)
Réduction de la moyenne combinant les glycémies postprandiales du matin et du soir(1)	3,46 mM	2,48 mM
Réduction de la glycémie à jeun moyenne(1)	0,55 mM	0,65 mM
Incidence des hypoglycémies à la fin de l'étude	25 %	25 %
Prise de poids(2)	2,33 kg	0,96 kg

(1) Entre l'inclusion et la fin du traitement par Humalog Mix25.

(2) Chez les patients randomisés dans le bras Humalog Mix25 pendant la première période de crossover.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée.

Pour déterminer la signification clinique de la cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (cf Pharmacodynamie).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide, comparée à l'insuline rapide humaine, chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapides, comparées à l'insuline rapide humaine, chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Humalog Mix :

La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire telle que l'insuline isophane.

La pharmacocinétique d'Humalog Mix est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les tests *in vitro*, comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à 1 mois et à 12 mois, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

Humalog :

Les préparations d'Humalog ne doivent pas être mélangées avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des préparations d'insuline d'origine animale.

Humalog flacon :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Humalog Mix :

Le mélange d'Humalog Mix avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacons non ouverts, stylos pré-remplis et cartouches non utilisés :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après la première utilisation des flacons et des stylos pré-remplis et après insertion des cartouches :

A utiliser dans les 28 jours.

Flacon : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à une température ne dépassant pas 30 °C.

Stylos, cartouches : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo pré-rempli ou le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doivent pas être conservés avec l'aiguille vissée dessus.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Précautions particulières d'élimination :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

Humalog :

Examiner la solution d'Humalog flacon, cartouche, ou d'Humalog KwikPen. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'Humalog flacon, cartouche, ou d'Humalog KwikPen, si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

Mélange d'insulines : ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche (cf Incompatibilités).

Humalog Mix :

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Flacon (Humalog) :

Le flacon d'Humalog doit être utilisé avec une seringue appropriée (graduée à 100 unités).

Préparation d'une dose :

- Se laver les mains.
- S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.
- Si le schéma thérapeutique nécessite l'injection simultanée d'insuline basale et d'Humalog, les deux produits peuvent être mélangés dans la même seringue. S'il s'agit de mélanger deux insulines, se reporter aux instructions pour le mélange ci-dessous et à la rubrique Incompatibilités.
- Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'Humalog. Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'Humalog et injecter l'air dans le flacon.
- Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.
- En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'Humalog, aspirer la dose correcte dans la seringue.
- Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.
- Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

Préparation d'un mélange d'Humalog et d'une insuline humaine à action plus prolongée (cf Incompatibilités) :

- Humalog ne doit être mélangé avec des insulines humaines à action plus prolongée que sur les conseils d'un médecin.
- Aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume à injecter d'insuline à action plus prolongée. Insérer l'aiguille dans le flacon d'insuline à action prolongée et injecter l'air. Retirer l'aiguille.
- Puis injecter de l'air de la même façon dans le flacon d'Humalog, mais **ne pas retirer** l'aiguille.
- Retourner le flacon et la seringue.
- En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'Humalog, aspirer la dose correcte d'Humalog dans la seringue.
- Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.
- Retirer l'aiguille du flacon d'Humalog et l'insérer dans le flacon d'insuline à action plus prolongée. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main et agiter doucement. S'assurer que la pointe de l'aiguille plonge dans la solution d'insuline puis retirer la dose d'insuline à action plus prolongée.
- Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

Injection d'une dose :

- Choisir un site d'injection.
- Nettoyer la peau selon les instructions.
- Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.
- Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
- Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité.
- Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

Cartouche (Humalog et Humalog Mix) :

Les cartouches d'Humalog Mix ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne peuvent être réutilisées.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Les cartouches sont à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

Préparation d'une dose (Humalog Mix) :

Faites rouler les cartouches 10 fois entre les paumes des mains et renversez-les à 180° 10 fois, immédiatement avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Injection d'une dose :

- Se laver les mains.
- Choisir un site d'injection.
- Nettoyer la peau selon les instructions.
- Retirer le capuchon de l'aiguille.
- Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.
- Appuyer sur le bouton.
- Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
- A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.
- Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

KwikPen (Humalog et Humalog Mix) :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.

Préparation d'une dose (Humalog Mix) :

Faire rouler le stylo 10 fois entre les paumes des mains et le retourner à 180° 10 fois, immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Manipulation du stylo pré-rempli :

Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM EU /1/96/007/002 ; CIP 3400934142680 (RCP rév 10.11.16) Humalog flacon.
EU /1/96/007/004 ; CIP 3400934373930 (RCP rév 10.11.16) Humalog cartouche.
EU /1/96/007/031 ; CIP 3400938510980 (RCP rév 10.11.16) Humalog KwikPen.
EU /1/96/007/008 ; CIP 3400934944512 (RCP rév 10.11.16) Humalog Mix25 cartouche.
EU /1/96/007/033 ; CIP 3400938511062 (RCP rév 10.11.16) Humalog Mix25 KwikPen.
EU /1/96/007/006 ; CIP 3400934944680 (RCP rév 10.11.16) Humalog Mix50 cartouche.
EU /1/96/007/035 ; CIP 3400938511123 (RCP rév 10.11.16) Humalog Mix50 KwikPen.

Prix : 18,99 € (flacon de 10 ml Humalog).
36,03 € (5 cartouches Humalog).
39,29 € (5 stylos Humalog KwikPen).
37,59 € (5 cartouches Humalog Mix25).
39,29 € (5 stylos Humalog Mix25 KwikPen).
37,59 € (5 cartouches Humalog Mix50).
39,29 € (5 stylos Humalog Mix50 KwikPen).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

INSULINES LILLY UMULINE®

insuline biogénétique humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Umuline® Rapide, 100 UI/ml :

Solution injectable (aqueuse stérile, limpide, incolore) : Cartouches de 3 ml, boîte de 5. A utiliser avec un stylo injecteur compatible, avec marquage CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

Flacon de 10 ml, à utiliser avec une seringue appropriée marquée 100 UI/ml.

Umuline® NPH, 100 UI/ml :

Suspension injectable (stérile, formée d'un précipité blanc cristallisé) :

Cartouches de 3 ml, boîte de 5. A utiliser avec un stylo injecteur compatible, avec marquage CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

Flacon de 10 ml, à utiliser avec une seringue appropriée marquée 100 UI/ml.

Umuline® NPH KwikPen®, 100 UI/ml :

Suspension injectable (stérile, formée d'un précipité blanc cristallisé) : Cartouches de 3 ml en stylo injecteur prérempli jetable, boîte de 5.

Umuline® Profil 30, 100 UI/ml :

Suspension injectable (stérile) :

Cartouches de 3 ml, boîte de 5. A utiliser avec un stylo injecteur compatible, avec marquage CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

Flacon de 10 ml, à utiliser avec une seringue appropriée marquée 100 UI/ml.

Umuline® Profil 30 KwikPen®, 100 UI/ml :

Suspension injectable (stérile) : Cartouches de 3 ml en stylo injecteur prérempli jetable, boîte de 5.

COMPOSITION

Umuline Rapide :

Cartouche :	*p cartouche*
Insuline* soluble	300 UI

Flacon :	*p flacon*
Insuline* soluble	1000 UI

Excipients (communs) : glycérol, eau ppi, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH). *Conservateur :* métacrésol.

Umuline Rapide est une préparation d'insuline d'action rapide.

Umuline NPH et NPH KwikPen :

Cartouche ou stylo :	*p cart/p stylo*
Insuline* isophane**	300 UI

Flacon :	*p flacon*
Insuline* isophane**	1000 UI

Excipients (communs) : glycérol, sulfate de protamine, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau ppi, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH). *Conservateurs :* métacrésol, phénol.

Umuline NPH et NPH KwikPen sont des préparations d'insuline d'action intermédiaire.

Umuline NPH KwikPen délivre jusqu'à 60 unités en une dose et par paliers de 1 unité.

Umuline Profil 30 et Profil 30 KwikPen :

Cartouche ou stylo :	*p cart/p stylo*
Insuline* isophane biphasique	300 UI
Quantité correspondant à :	
Insuline soluble	90 UI
Insuline isophane	210 UI

Flacon :	*p flacon*
Insuline* isophane biphasique	1000 UI
Quantité correspondant à :	
Insuline soluble	300 UI
Insuline isophane	700 UI

Excipients (communs) : glycérol, sulfate de protamine, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau ppi, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH). *Conservateurs :* métacrésol, phénol.

Suspension stérile d'insuline humaine composée de 30 % d'insuline soluble pour 70 % d'insuline isophane.

Umuline Profil 30 et Profil 30 KwikPen sont des préparations d'insuline d'action intermédiaire.

Umuline Profil 30 KwikPen délivre jusqu'à 60 unités en une dose et par paliers de 1 unité.

* Insuline humaine produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

** Dans un tampon phosphate isotonique.

DC INDICATIONS

Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Umuline Rapide, Umuline NPH/NPH KwikPen et Umuline Profil 30/Profil 30 KwikPen doivent être injectés par voie sous-cutanée, mais peuvent également, bien que cela ne soit pas recommandé, être injectés par voie intramusculaire. Umuline NPH/NPH KwikPen et Umuline Profil 30/Profil 30 KwikPen ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse.

Umuline Rapide peut également être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection de toute préparation d'insuline Umuline, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après l'injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Umuline NPH en flacon (insuline isophane) peut être administré en association avec Umuline Rapide en flacon (insuline soluble) : cf Modalités manipulation/élimination : Mélanges d'insulines.

La formulation Umuline Profil 30 est un mélange préétabli et prêt à l'emploi contenant de l'insuline sous forme d'insuline soluble (Umuline Rapide) et d'insuline isophane (Umuline NPH), spécialement conçu pour que le patient n'ait pas à préparer son mélange d'insulines. Le schéma thérapeutique de chaque patient doit être établi en fonction de ses besoins métaboliques propres.

Chaque boîte contient une notice d'information contenant des instructions pour pratiquer l'injection d'insuline.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypoglycémie.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.
- Les préparations d'Umuline ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'Umuline Rapide (insuline soluble).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque chez un patient doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type (Rapide, NPH, Profil), d'espèce (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant *versus* l'insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Les patients recevant de l'insuline humaine peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines d'origine animale. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première administration ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les symptômes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement antérieur par l'insuline animale. Les patients dont la glycémie s'est améliorée de façon importante, par exemple grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs d'hypoglycémie et doivent donc en être informés. La modification ou la diminution des symptômes précurseurs d'hypoglycémie peut également survenir chez les patients présentant un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique ou prenant simultanément d'autres médicaments tels que les bêta-bloquants. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou le décès.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulinodépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps, mais leurs taux sont inférieurs à ceux observés avec l'insuline animale purifiée.

Les besoins en insuline peuvent changer de façon significative en cas de maladies surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne et d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.

Association d'insuline humaine avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et l'insuline humaine est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

Cartouches :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Stylos préremplis :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose ; en conséquence, le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec l'insuline humaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le médecin doit donc considérer toute possibilité d'interaction et doit toujours demander à ses patients s'ils prennent d'autres médicaments.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les substances à effet hyperglycémiant, telles que les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'hormone de croissance, le danazol, les bêta-2 mimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline), les thiazidiques.

Les besoins en insuline peuvent être diminués en présence de substances à effet hypoglycémiant, telles que les hypoglycémiants oraux (ADO), les salicylés (par exemple l'acide acétylsalicylique), certains antidépresseurs (les inhibiteurs de la monoamine oxydase : IMAO), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les agents bêtabloquants non sélectifs et l'alcool.

Les analogues des somatostatines (octréotide, lanréotide) peuvent réduire ou accroître les besoins en insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée par l'insuline (diabète insulinodépendant ou gestationnel) durant la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou si elles envisagent une grossesse.

Une surveillance attentive de la glycémie ainsi que de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitant peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime alimentaire ou des deux.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour le patient dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier ceux chez qui les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être réévaluée dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'à la mort.

L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à < 1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours, voire quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions locales peuvent être liées à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

L'allergie systémique, qui est très rare (< 1/10 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une allergie généralisée à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou des sueurs. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Dans les rares cas d'allergie sévère à Umuline, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les concentrations d'insuline, la disponibilité du glucose et d'autres facteurs métaboliques. L'hypoglycémie peut résulter d'un excès d'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une prise orale d'hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera du sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classes pharmacothérapeutiques :

- Umuline Rapide : Insuline humaine d'action rapide (code ATC : A10AB01).
- Umuline NPH et NPH KwikPen : Insuline humaine d'action intermédiaire (code ATC : A10AC01).
- Umuline Profil 30 et Profil 30 KwikPen : Insuline humaine d'action intermédiaire (code ATC : A10AD01).

L'activité principale de l'insuline est la régulation du métabolisme glucidique.

D'autre part, l'insuline possède plusieurs actions anaboliques et anticataboliques dans différents tissus. Dans le muscle, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés, ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

Les profils d'activité types (courbe d'utilisation du glucose) après injection sous-cutanée sont représentés sur les courbes ci-dessous par la ligne épaisse. Les variations en durée et/ou en intensité d'activité de l'insuline chez les patients sont représentées par la zone sombre. La variabilité individuelle dépend de facteurs tels que la dose, le site d'injection, la température et l'activité physique du patient.

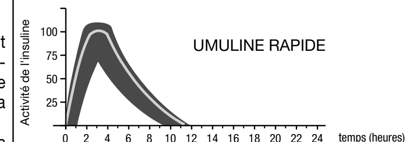

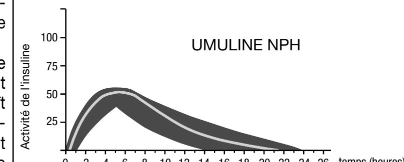

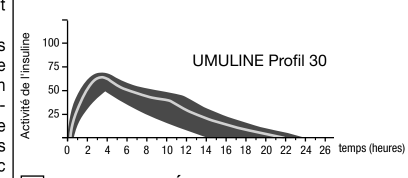

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'insuline ne constitue pas un reflet de l'action métabolique de cette hormone. Il est donc plus approprié d'examiner les courbes correspondant à l'utilisation du glucose (voir ci-dessus) afin de déterminer l'activité de l'insuline.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Umuline est une insuline humaine obtenue par la technologie d'ADN recombinant. Aucun effet secondaire grave n'a été observé lors des études de toxicité subchronique et aucun effet mutagène n'a été mis en évidence dans une série de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo*.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les préparations d'Umuline ne doivent pas être mélangées avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des préparations d'insuline d'origine animale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Flacon (Umuline Rapide, NPH, Profil 30) :

Non ouvert : 3 ans. Après première utilisation : 28 jours.

Cartouche (Umuline NPH, Profil 30) :

Non utilisée : 3 ans. Après insertion : 28 jours.

Cartouche (Umuline Rapide) :
Non utilisée : 2 ans. Après insertion : 28 jours.
Stylo prérempli (Umuline NPH KwikPen et Profil 30 KwikPen) :
Non utilisé : 3 ans. Après première utilisation : 28 jours.
Avant ouverture du flacon, utilisation du stylo ou insertion de la cartouche :
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.
Après première utilisation (flacon ou stylo prérempli) ou insertion de la cartouche :
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Cartouches : Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche insérée ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.
Stylo prérempli : Ne pas réfrigérer. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :
Flacons :
Solution ou suspension injectable en flacon de 10 ml à utiliser avec une seringue appropriée marquée 100 UI/ml.
Cartouches :
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.
Solution ou suspension injectable en cartouche de 3 ml à utiliser avec un stylo injecteur compatible, avec marquage CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.
Stylos préremplis :
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.
Suspensions injectables en stylo injecteur prérempli jetable, contenant une cartouche de 3 ml ; délivrent jusqu'à 60 unités en une dose et par palier de 1 unité.
Préparation d'une dose :
Umuline Rapide (solution) :
Les cartouches et les flacons contenant Umuline Rapide ne nécessitent pas de remise en suspension et ne doivent être utilisés que si la solution est limpide, incolore, sans particules visibles et si elle a l'aspect de l'eau.
Umuline NPH et Umuline Profil 30 (suspensions) :
Immédiatement avant utilisation :
- cartouches et stylos préremplis : faire rouler 10 fois entre la paume des mains la cartouche/le stylo contenant Umuline NPH/Umuline Profil 30, puis la/le retourner 10 fois à 180°,
- flacons : faire rouler plusieurs fois entre la paume des mains le flacon contenant Umuline NPH/Umuline Profil 30,

afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu de la cartouche ou du flacon soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.
Examiner les cartouches, les flacons et les stylos préremplis régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des floculations ou si des particules blanches restent collées au fond ou sur les parois de la cartouche ou du flacon, lui donnant un aspect givré.
Mélange d'insulines :
- Flacons (Umuline Rapide et Umuline NPH) :
  Commencer par aspirer l'insuline à action rapide dans la seringue, afin d'éviter la contamination du flacon par la préparation à durée d'action plus longue. Il est conseillé de réaliser l'injection immédiatement après le mélange. Toutefois, si un délai est nécessaire, procéder toujours de la même façon.
  Il est également possible d'utiliser des seringues distinctes ou des cartouches distinctes d'Umuline Rapide et d'Umuline NPH pour administrer la quantité requise de chaque préparation.
- Cartouches et stylos préremplis :
  Les cartouches ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne sont pas conçues pour être réutilisées.

Cartouches :
Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.
Stylos préremplis Umuline Kwikpen :
Suivre les instructions du stylo Umuline KwikPen pour fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.
Avec Umuline KwikPen, une aiguille doit toujours être fixée sur celui-ci avant de purger, sélectionner et injecter une dose d'insuline.
Le stylo prérempli Umuline KwikPen doit toujours être purgé avant chaque injection. Ne pas purger le stylo Umuline KwikPen peut entraîner une dose inexacte.
Flacons :
Préparer la seringue avant l'injection, en suivant les instructions du médecin ou de l'infirmier.
Utiliser une seringue à insuline graduée, adaptée à la concentration de l'insuline à administrer.
Injection d'une dose :
Injecter la dose correcte d'insuline en suivant les instructions du médecin ou de l'infirmier.
L'utilisation des sites d'injection doit alterner pour que le même site ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ.
Chaque boîte contient une notice d'information contenant des instructions pour pratiquer l'injection d'insuline.
Élimination des récipients et des aiguilles usagés :
N'utiliser les aiguilles qu'une fois. Les jeter de manière à ne pas provoquer d'accident. Les aiguilles et les stylos ne doivent pas être partagés. Les cartouches, les flacons ou les stylos peuvent être utilisés jusqu'à ce qu'ils soient vides, puis doivent être convenablement jetés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934038563 (1996, RCP rév 20.07.16) cart Umuline Rapide.
3400933523664 (1992, RCP rév 06.04.16) fl Umuline Rapide.
3400934038792 (1996, RCP rév 20.07.16) cart Umuline NPH.
3400933523435 (1992, RCP rév 06.04.16) fl Umuline NPH.
3400934878824 (1998, RCP rév 20.07.16) Umuline NPH KwikPen.
3400934039454 (1996, RCP rév 20.07.16) cart Umuline Profil 30.
3400933523084 (1992, RCP rév 06.04.16) fl Umuline Profil 30.
3400934878244 (1998, RCP rév 20.07.16) Umuline Profil 30 KwikPen.
Prix : 32,67 € (5 cartouches Umuline Rapide).
18,99 € (flacon de 10 ml Umuline Rapide).
32,67 € (5 cartouches Umuline NPH).
18,99 € (flacon de 10 ml Umuline NPH).
36,92 € (5 stylos Umuline NPH KwikPen).
32,67 € (5 cartouches Umuline Profil 30).
18,99 € (flacon de 10 ml Umuline Profil 30).
36,92 € (5 stylos Umuline Profil 30 KwikPen).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

INSULINES NOVO NORDISK ANALOGUES

Voir :

LEVEMIR ®, NOVOMIX ®, NOVORAPID ®

INSULINES NOVO NORDISK BIOGÉNÉTIQUES HUMAINES

FORMES/PRÉSENTATIONS

Actrapid ® 100 unités internationales/ml :
Solution injectable SC, IV (aqueuse, limpide et incolore) : Flacon multidose de 10 ml.
Actrapid ® Penfill ® 100 unités internationales/ml :
Solution injectable SC, IV (aqueuse, limpide et incolore) : Cartouches de 3 ml, boîte de 5.
Mixtard ® 30, 100 unités internationales/ml :
Suspension injectable SC (aqueuse, blanche et opaque) : Flacon multidose de 10 ml.
Insulatard ® 100 unités internationales/ml :
Suspension injectable SC (aqueuse, blanche et opaque) : Flacon multidose de 10 ml.
Insulatard ® Penfill ® 100 unités internationales/ml :
Suspension injectable SC (aqueuse, blanche et opaque) : Cartouches* de 3 ml, boîte de 5.
Insulatard ® FlexPen ® 100 unités internationales/ml :
Suspension injectable SC (aqueuse, blanche et opaque) : Cartouches* de 3 ml, en stylo injecteur multidose prérempli jetable, boîte de 5.
Insulatard ® InnoLet ® 100 unités internationales/ml :
Suspension injectable SC (aqueuse, blanche et opaque) : Cartouches* de 3 ml, en stylo injecteur multidose prérempli jetable, boîte de 5.
* Les cartouches contiennent une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

COMPOSITION

Actrapid :	*p flacon*	*p cartouche*
Insuline humaine, ADNr*	1000 UI	300 UI

Excipients (communs) : chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau ppi.
1 ml de solution contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline humaine.
Actrapid contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Actrapid est essentiellement « sans sodium ».

Mixtard 30 :	*p flacon*
Insuline humaine, ADNr*	1000 UI

Excipients : chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), sulfate de protamine, eau ppi.
1 ml de suspension contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline humaine soluble/insuline isophane (NPH) humaine dans un rapport de 30/70.
Mixtard 30 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard 30 est essentiellement « sans sodium ».

Insulatard :	*p flacon*	*p cartouche ou p stylo*
Insuline humaine, ADNr*	1000 UI	300 UI

Excipients (communs) : chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), sulfate de protamine, eau ppi.
1 ml de suspension contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline isophane (NPH) humaine.
Insulatard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Insulatard est essentiellement « sans sodium ».
* Produite dans Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Traitement du diabète.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La teneur en insuline des insulines humaines est exprimée en unités internationales.
La posologie dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient.
- Actrapid peut être utilisé seul ou associé à une insuline d'action intermédiaire ou prolongée avant un repas ou un en-cas.
- Mixtard : Les insulines prémélangées sont généralement administrées une ou deux fois par jour lorsqu'un effet initial rapide associé à un effet plus prolongé est recherché. Il est recommandé de surveiller la glycémie afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.
- Insulatard : Le médecin détermine si une ou plusieurs injections sont nécessaires quotidiennement. Insulatard peut être utilisé seul ou mélangé avec une insuline d'action rapide. En cas d'insulinothérapie intensive, la suspension peut être utilisée comme insuline basale (injection du soir et/ou du matin) avec administration d'une insuline d'action rapide au moment des repas. Un contrôle glycémique est recommandé afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 unité internationale/kg/jour.
Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel, ou en cas de maladie concomitante.
Populations particulières :
Sujets âgés (⩾ 65 ans) :
Actrapid, Mixtard et Insulatard peuvent être utilisés chez les patients âgés.
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle chez les patients âgés.
Troubles rénaux ou hépatiques :
Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline humaine de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.
Population pédiatrique :
Actrapid, Mixtard et Insulatard peuvent être utilisés chez les enfants et les adolescents.
En remplacement d'autres insulines :
- Actrapid : Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose d'Actrapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire.
- Mixtard et Insulatard : Lors du remplacement d'autres insulines d'action intermédiaire ou prolongée, un ajustement de la dose de Mixtard ou d'Insulatard et des horaires d'administration pourra être nécessaire.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Actrapid :
Actrapid est une insuline humaine d'action rapide qui peut être utilisée en association avec des insulines d'action intermédiaire ou prolongée.
Actrapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, la région fessière ou la région deltoïde. L'injection dans un pli cutané diminue le risque d'injection intramusculaire accidentelle. L'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.
Dans les 30 minutes qui suivent l'injection, le patient doit prendre un repas ou un en-cas contenant des glucides.
En raison du risque de précipitation dans les cathéters des pompes, Actrapid ne doit pas être utilisé dans les pompes à insuline pour perfusion sous-cutanée continue.
Administration avec une seringue :
Les flacons d'Actrapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.
En cas de mélange de deux types d'insuline, toujours mélanger les insulines dans le même ordre.
Le flacon d'Actrapid est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.
Administration avec un système d'administration d'insuline (Actrapid Penfill) :
Actrapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.
Actrapid Penfill est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.
Voie intraveineuse :
Si nécessaire, Actrapid peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé.
Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant Actrapid à des concentrations d'insuline humaine allant de 0,05 unité internationale/ml à 1,0 unité internationale/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % et de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline.
Mixtard :
Mixtard est une insuline humaine d'action mixte. C'est une formulation biphasique contenant une insuline d'action rapide et une insuline d'action prolongée.
Mixtard est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, la paroi abdominale, la région fessière ou la région deltoïde. Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
L'injection dans un pli cutané diminue le risque d'injection intramusculaire accidentelle.
L'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie.
Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.
Dans les 30 minutes qui suivent l'injection, le patient doit prendre un repas ou un en-cas contenant des glucides.
Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées dans les pompes à perfusion d'insuline.
Administration avec une seringue :
Les flacons de Mixtard doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.
Le flacon de Mixtard est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.
Insulatard :
Insulatard est une insuline humaine d'action progressive et prolongée.
Insulatard est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, la paroi abdominale, la région fessière ou la région deltoïde. Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
L'injection dans un pli cutané diminue le risque d'injection intramusculaire accidentelle.
L'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie.
Une injection par voie sous-cutanée dans la cuisse assure une absorption plus lente et moins variable que dans les autres sites d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.
Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées dans les pompes à perfusion d'insuline.
Administration avec une seringue :
Les flacons d'Insulatard doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.
Le flacon d'Insulatard est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.
Administration avec FlexPen :
Insulatard FlexPen est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.
Insulatard FlexPen est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.
Administration avec un système d'administration d'insuline (Insulatard Penfill) :
Insulatard Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.

Insulatard Penfill est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.
Administration avec InnoLet :
Insulatard InnoLet est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. InnoLet permet d'injecter de 1 à 50 unités par paliers de 1 unité.
Insulatard InnoLet est accompagné d'une notice, dont les instructions détaillées doivent être respectées.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.
Hyperglycémie :
Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.
Hypoglycémie :
L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.
Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, Actrapid, Mixtard ou Insulatard ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (cf Effets indésirables, Surdosage).
Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.
Les maladies concomitantes, en particulier les infections et états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.
Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline.
En remplacement d'autres insulines :
En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Actrapid, Mixtard ou Insulatard en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la dose s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.
Réactions au site d'injection :
Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt d'Actrapid, de Mixtard ou d'Insulatard.
Association d'Actrapid, Mixtard ou Insulatard avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Actrapid, Mixtard ou Insulatard est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.
- Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.
- Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.
- Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.
- L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.
- L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune restriction au traitement du diabète par l'insuline pendant la grossesse, car l'insuline ne franchit pas la barrière placentaire.
L'hypoglycémie et l'hyperglycémie, qui peuvent survenir lors d'un traitement mal contrôlé du diabète, accroissent toutes deux les risques de malformations et de mort in utero. Chez la femme enceinte diabétique, il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse.
Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du 1er trimestre puis augmentent au cours des 2e et 3e trimestres.
Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'administration d'Actrapid, Mixtard ou Insulatard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.
L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose d'Actrapid, Mixtard ou Insulatard.
FERTILITÉ :
Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline humaine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).
Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique ; voir ci-dessous : Description de certains effets indésirables.
Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Urticaire, rash
Très rare	Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	
Peu fréquent (Actrapid, Mixtard) Très rare (Insulatard)	Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	
Peu fréquent (Actrapid) Très rare (Mixtard, Insulatard)	Anomalies de la réfraction
Peu fréquent (Mixtard, Insulatard) Très rare (Actrapid)	Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Lipodystrophie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réactions au site d'injection
Peu fréquent	Œdème

* Voir Description de certains effets indésirables.
Description de certains effets indésirables :
Réactions anaphylactiques :
La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement engager le pronostic vital.
Hypoglycémie :
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.
Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique.
Lipodystrophie :
La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions.
Population pédiatrique :
Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.
Autres populations particulières :
Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :
- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse.
  Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète.
- Actrapid : Insulines et analogues pour injection, d'action rapide, insuline (humaine). Code ATC : A10AB01.
- Mixtard : Insulines et analogues pour injection, d'action intermédiaire ou prolongée et d'action rapide combinées, insuline (humaine). Code ATC : A10AD01.
- Insulatard : Insulines et analogues pour injection, d'action intermédiaire, insuline (humaine). Code ATC : A10AC01.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.
- Actrapid :
  Un essai clinique mené dans une seule unité de soins intensifs traitant l'hyperglycémie (glycémie supérieure à 10 mmol/l) chez 204 patients diabétiques et 1344 patients non diabétiques subissant une intervention chirurgicale importante a montré que la normoglycémie (glycémie entre 4,4 et 6,1 mmol/l), obtenue par administration d'Actrapid par voie intraveineuse, réduisait la mortalité de 42 % (8 % contre 4,6 %).
  Actrapid est une insuline d'action rapide.
  Actrapid commence à agir dans les 30 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît dans les 1,5 à 3,5 heures et sa durée d'action est environ de 7 à 8 heures.
- Mixtard :
  Mixtard est une insuline d'action mixte.
  Mixtard commence à agir dans les 30 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît dans les 2 à 8 heures et sa durée d'action est d'environ 24 heures.
- Insulatard :
  Insulatard est une insuline humaine d'action progressive et prolongée.
  Insulatard commence à agir 1 heure et demie après l'injection, son effet maximum apparaît dans les 4 à 12 heures et sa durée d'action est d'environ 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans la circulation sanguine, l'insuline a une demi-vie de quelques minutes. Par conséquent, le profil d'action d'une préparation d'insuline est uniquement déterminé par ses caractéristiques d'absorption.
Ce processus est influencé par plusieurs facteurs (par exemple la dose d'insuline, la voie et le site d'injection, l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, le type de diabète). La pharmacocinétique des insulines est par conséquent impactée par les variations intra et interindividuelles significatives.
Absorption :
- Actrapid : La concentration plasmatique maximale est atteinte 1,5 à 2,5 heures après l'administration sous-cutanée.
- Mixtard : Le profil d'absorption est dû au fait que le produit est un mélange d'insulines à absorption rapide et prolongée respectivement. La concentration plasmatique maximale de l'insuline d'action rapide est atteinte 1,5 à 2,5 heures après l'administration sous-cutanée.
- Insulatard : La concentration plasmatique maximale de l'insuline est atteinte 2 à 18 heures après l'administration sous-cutanée.

Distribution :
Aucune forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'exception d'éventuels anticorps anti-insuline présents dans la circulation, n'a été observée.
Métabolisme :
L'insuline humaine serait dégradée par une insuline-protéase ou par des enzymes de dégradation de l'insuline et, peut-être, par une protéine disulfure isomérase. Plusieurs sites de clivage (hydrolyse) sur la molécule d'insuline humaine ont été proposés. Aucun des métabolites formés après clivage n'est actif.
Élimination :
- La demi-vie terminale est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) mesure donc l'absorption plutôt que l'élimination de l'insuline du plasma (dans la circulation sanguine, l'insuline a une $t_{1/2}$ de quelques minutes).
- Actrapid : Les études ont mis en évidence une $t_{1/2}$ de 2 à 5 heures environ.
- Mixtard, Insulatard : Les études ont mis en évidence une $t_{1/2}$ de 5 à 10 heures environ.

Population pédiatrique (Actrapid) :
Le profil pharmacocinétique d'Actrapid a été étudié chez un petit nombre (n = 18) d'enfants (âgés de 6 à 12 ans) et d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) diabétiques. Quoique limitées, les données suggèrent que le profil pharmacocinétique observé chez les enfants et les adolescents pourrait être similaire à celui des adultes. Cependant, il y avait des différences entre les groupes d'âge en ce qui concerne la Cmax, indiquant qu'il est toujours important d'effectuer une titration de dose individuelle.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les insulines doivent être mélangées uniquement avec des constituants avec lesquels leur compatibilité est connue.
Actrapid : Les médicaments mélangés à la solution d'insuline peuvent entraîner une dégradation de l'insuline, par exemple si le médicament contient des thiols ou des sulfites.
Mixtard, Insulatard : Les suspensions d'insuline ne doivent pas être ajoutées aux solutés de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 30 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve :
Le produit peut être conservé pendant pendant 6 semaines au maximum. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C (flacons) ou 30 °C (cartouches et stylos).
Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.
Conserver les flacons ou les cartouches dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver le capuchon sur les stylos (FlexPen et InnoLet) à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les aiguilles, les seringues (Actrapid en flacon, Mixtard et Insulatard en flacon) ne doivent pas être partagées. Le patient sera averti qu'il faut jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection.
Actrapid Penfill, Insulatard Penfill, Insulatard FlexPen et Insulatard InnoLet ne doivent pas être partagés et la cartouche ne doit pas être remplie.
Actrapid, Mixtard et Insulatard ne doivent pas être utilisés s'ils ont été congelés.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Actrapid, Actrapid Penfill :
Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide, incolore et aqueuse.
En cas d'urgence survenant chez un utilisateur d'Actrapid Penfill (hospitalisation ou dysfonctionnement du stylo à insuline), Actrapid peut être aspiré de la cartouche à l'aide d'une seringue à insuline graduée à 100 unités.
Mixtard, Insulatard :
- Après avoir sorti Mixtard ou Insulatard du réfrigérateur, il est recommandé d'attendre que Mixtard ou Insulatard arrive à température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension, comme indiqué dans les instructions concernant la première utilisation.
- Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que le liquide remis en suspension n'est pas uniformément blanc et opaque.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/02/230/003 ; CIP 3400936120112 (RCP rév 26.06.14) Actrapid.
EU /1/02/230/006 ; CIP 3400936118270 (RCP rév 26.06.14) Actrapid Penfill.
EU /1/02/231/003 ; CIP 3400936120341 (RCP rév 26.06.14) Mixtard.
EU /1/02/233/003 ; CIP 3400936120280 (RCP rév 17.09.15) Insulatard.
EU /1/02/233/006 ; CIP 3400936118331 (RCP rév 17.09.15) Insulatard Penfill.
EU /1/02/233/014 ; CIP 3400936120921 (RCP rév 17.09.15) Insulatard FlexPen.
EU /1/02/233/011 ; CIP 3400936119970 (RCP rév 17.09.15) Insulatard InnoLet.
Prix : 17,17 € (flacon de 10 ml Actrapid).
32,67 € (bte de 5 cart Actrapid Penfill).
15,02 € (flacon de 10 ml Mixtard).
16,16 € (flacon de 10 ml Insulatard).
32,67 € (bte de 5 cart Insulatard Penfill).
37,97 € (bte de 5 stylos Insulatard FlexPen).
37,97 € (bte de 5 stylos Insulatard InnoLet).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.
Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

INSULINES SANOFI APIDRA®

insuline glulisine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Apidra® 100 unités/ml en flacon :
Solution injectable SC, IV (aqueuse, claire, incolore) : Flacon de 10 ml, boîte unitaire.
Apidra® 100 unités/ml en cartouche :
Solution injectable SC (aqueuse, claire, incolore) : Cartouches de 3 ml, boîte de 5.
Apidra® 100 unités/ml en stylo prérempli SoloStar® :
Solution injectable SC (aqueuse, claire, incolore) : Cartouches de 3 ml, scellées dans un stylo prérempli jetable (aiguilles non fournies), boîte de 5.

COMPOSITION

Apidra en flacon :	*p flacon*
Insuline glulisine*	1000 U
(soit 100 unités/ml, équivalant à 3,49 mg/ml)	

Apidra en cartouche ou en stylo :	*p cartouche/p stylo*
Insuline glulisine*	300 U
(soit 100 unités/ml, équivalant à 3,49 mg/ml)	

Excipients (communs) : métacrésol, chlorure de sodium, trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
* L'insuline glulisine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli.*

DC INDICATIONS

Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans, nécessitant un traitement par insuline.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
L'activité du produit est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Apidra et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline. Cf Pharmacodynamie.
Apidra doit être utilisé dans des schémas qui l'associent soit à une insuline humaine d'action intermédiaire ou d'action prolongée, soit à un analogue de l'insuline basale et peut être utilisé avec des hypoglycémiants oraux.
La dose d'Apidra doit être ajustée individuellement.
Populations particulières :
- *Insuffisant rénal :* les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine sont généralement inchangées chez les patients insuffisants rénaux. Les besoins en insuline peuvent cependant être réduits en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
- *Insuffisant hépatique :* les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.
- *Sujet âgé :* les données pharmacocinétiques disponibles concernant les sujets âgés atteints de diabète sont limitées. Une altération de la fonction rénale peut provoquer une diminution des besoins en insuline.
- *Population pédiatrique :* il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :
Voie intraveineuse :
Apidra peut être administré par voie intraveineuse. Cela doit être réalisé par des professionnels de santé.
Apidra ne doit pas être mélangé avec une solution de glucose ou de Ringer ou avec une autre insuline.
Perfusion sous-cutanée continue d'insuline :
Apidra peut être administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII) à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline avec des cathéters et des réservoirs adaptés. Les patients traités par CSII doivent être clairement informés sur l'utilisation de la pompe.
Le matériel de perfusion et le réservoir doivent être changés toutes les 48 heures en respectant les règles d'asepsie. Ces instructions peuvent différer des instructions générales du manuel de la pompe. Il est important que les patients suivent les instructions spécifiques à Apidra lors de l'utilisation d'Apidra. Le non-respect de ces instructions peut conduire à de graves effets indésirables.
En cas d'utilisation avec une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, Apidra ne doit pas être mélangé à des diluants ou à aucune autre insuline.
Lorsqu'Apidra est administré par CSII, les patients doivent disposer d'un autre système de délivrance d'insuline en cas de défaillance de la pompe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon ; Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche ; Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli :
Voie sous-cutanée :
Apidra doit être administré en injection sous-cutanée un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas ou en perfusion sous-cutanée continue par pompe.
Apidra doit être administré en injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse ou la région deltoïde ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. Dans une même zone d'injection (abdomen, cuisse ou deltoïde), il convient de varier, d'une injection à l'autre, les sites d'injection et les sites de perfusion. Le taux d'absorption et, par conséquent, le début et la durée d'action peuvent être modifiés par le site d'injection, par l'exercice physique et par d'autres facteurs. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale entraîne une absorption légèrement plus rapide qu'à partir des autres sites d'injection (cf Pharmacocinétique).
Il faut s'assurer de ne pas pénétrer dans un vaisseau sanguin. Après l'injection, il ne faut pas masser le site d'injection. Les patients doivent être éduqués sur les bonnes techniques d'injection.
Mélange avec des insulines :
En cas d'administration par injection sous-cutanée, Apidra ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments, sauf avec l'insuline humaine NPH.
Pour d'autres précisions sur la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.
Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique Composition.
- Hypoglycémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, Neutral Protamine Hagedorn [NPH], lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation des doses. Il peut être nécessaire d'adapter un traitement antidiabétique oral associé.
Hyperglycémie :
L'utilisation de doses inadaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez le diabétique insulinodépendant, peuvent entraîner une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales.
Hypoglycémie :
Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc varier lorsque le schéma thérapeutique est modifié.
Les circonstances qui peuvent modifier ou atténuer les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont l'ancienneté du diabète, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique, des médicaments tels que les bêtabloquants ou le passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine.
Un ajustement de dose peut aussi être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire. L'exercice physique réalisé immédiatement après un repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
La survenue d'une éventuelle hypoglycémie peut être plus précoce après une injection d'analogues d'action rapide qu'après une injection d'insuline humaine soluble.
Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner une perte de conscience, un coma ou la mort.
Les besoins en insuline peuvent être modifiés au cours d'une maladie ou par des troubles émotionnels.
Erreurs médicamenteuses :
Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action prolongée, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glulisine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines.
Excipients :
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Apidra contient du métacrésol, qui peut entraîner des réactions allergiques.
Association d'Apidra avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Apidra avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.
Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche ; Stylos utilisables avec les cartouches Apidra :
Les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos suivants :
- JuniorSTAR qui délivre Apidra par paliers de 0,5 unité ;
- OptiPen, ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar et AllStarPRO qui délivrent Apidra par paliers de 1 unité.

Ces cartouches ne doivent être utilisées avec aucun autre stylo réutilisable puisque la précision de la dose a été établie uniquement avec les stylos précités.
Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.
Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :
Perfusion sous-cutanée continue d'insuline :
Le dysfonctionnement de la pompe à insuline ou du matériel de perfusion ou des erreurs de manipulation peuvent rapidement entraîner une hyperglycémie, une cétose ou une acidocétose diabétique. L'identification rapide et la correction des causes d'hyperglycémie, de cétose ou d'acidocétose diabétique est nécessaire.
Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés lorsqu'Apidra a été administré en perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide de pompes. La plupart des cas étaient liés à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe.
Dans ces circonstances, des injections sous-cutanées temporaires d'Apidra peuvent être nécessaires. Les patients utilisant un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide d'une pompe doivent être formés à l'administration par injection de l'insuline et avoir un autre système de délivrance d'insuline en cas de défaillance de la pompe (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli :
Manipulation du stylo :
Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (cf Modalités manipulation/élimination).

DC INTERACTIONS

Aucune étude concernant les interactions d'origine pharmacocinétique n'a été réalisée. Compte tenu des données empiriques disponibles sur des produits similaires, la survenue d'interactions d'origine pharmacocinétique cliniquement pertinentes est peu probable.
Plusieurs substances influencent le métabolisme glucidique et peuvent nécessiter une adaptation de la posologie de l'insuline glulisine et une surveillance particulièrement rigoureuse.
Les substances susceptibles de potentialiser l'activité hypoglycémiante et d'augmenter la sensibilité à l'hypoglycémie comprennent les médicaments antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates et les sulfamides antibactériens.
Les substances qui peuvent réduire l'activité hypoglycémiante comprennent les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les dérivés de la phénothiazine, la somatotropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple, épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les estrogènes, les progestatifs (dans les contraceptifs oraux, par exemple), les inhibiteurs de protéase et les antipsychotiques atypiques (olanzapine et clozapine, par exemple).
Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium ou l'alcool peuvent potentialiser ou réduire l'activité hypoglycémiante de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.
De plus, sous l'influence de produits sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'insuline glulisine chez la femme enceinte.
Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont révélé aucune différence entre l'insuline glulisine et l'insuline humaine en ce qui concerne la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
La prudence s'impose lors de la prescription chez la femme enceinte. Une surveillance rigoureuse du contrôle glycémique est essentielle.
En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon contrôle métabolique durant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer durant le premier trimestre et augmentent généralement durant le second et le troisième trimestre. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'insuline glulisine est excrétée dans le lait maternel, mais de façon générale l'insuline ne passe pas dans le lait maternel et n'est pas absorbée après administration orale.
Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.
FÉCONDITÉ :
Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline glulisine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La capacité de concentration et de réaction des patients peut être altérée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans les situations où ces facultés sont primordiales (la conduite automobile ou l'utilisation de machines, par exemple).
Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont diminués ou absents, ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Dans de telles circonstances, la capacité à conduire doit être évaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
L'hypoglycémie, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins.
Tableau reprenant la liste des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont listés ci-dessous, par classes de systèmes d'organes, dans un ordre décroissant en termes d'incidence : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie (pouvant conduire à une acidocétose diabétique*)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions au site d'injection, réactions d'hypersensibilité locale
Rare	Lipodystrophie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité systémique

* *Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :* La plupart des cas étaient liés à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe lorsqu'Apidra a été utilisé par CSII.

Description des effets indésirables susmentionnés :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent en général subitement. Ils incluent sueurs froides, pâleur, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, épuisement ou faiblesse inhabituels, confusion, difficulté de concentration, somnolence, faim intense, troubles de la vision, céphalée, nausées et palpitations.

L'hypoglycémie peut s'aggraver et entraîner une perte de la conscience et/ou des convulsions et peut conduire à une altération réversible ou non de la fonction cérébrale, voire au décès.

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés avec Apidra lors de son utilisation par CSII (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi) ayant conduit à une acidocétose diabétique ; la plupart des cas étaient liés à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe. Le patient doit toujours suivre les instructions spécifiques à Apidra et toujours avoir à disposition un autre système de délivrance d'insuline en cas de défaillance de la pompe.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, gonflement et démangeaison au point d'injection) peuvent survenir pendant le traitement avec l'insuline. Ces réactions sont en général transitoires et elles disparaissent normalement au cours du traitement.

Une lipodystrophie peut apparaître au site d'injection si le changement du site d'injection dans une même zone d'injection n'est pas respecté.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions d'hypersensibilité systémique peuvent se manifester par de l'urticaire, une oppression thoracique, une dyspnée, un eczéma allergique et un prurit. Les cas d'allergie généralisée grave, dont le choc anaphylactique, peuvent engager le pronostic vital.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Une hypoglycémie peut résulter d'un excès d'insuline par rapport à l'alimentation et à la dépense énergétique. Il n'existe aucune donnée spécifique disponible concernant le surdosage en insuline glulisine.

Cependant, une hypoglycémie peut comporter différents stades.

Prise en charge :

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par ingestion de glucose ou de produits sucrés. Il est donc recommandé au patient diabétique de disposer en permanence de morceaux de sucre, bonbons, biscuits ou jus de fruit sucré.

Les épisodes hypoglycémiques sévères, accompagnés d'une perte de connaissance, peuvent être traités par du glucagon (0,5 mg à 1 mg) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne spécifiquement formée, ou par du glucose administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes, du glucose doit être administré par voie intraveineuse.

Lors de la reprise de conscience, l'administration de glucides par voie orale est recommandée afin d'éviter une récidive.

Après une injection de glucagon, le patient doit être suivi en milieu hospitalier afin d'identifier la raison de cette hypoglycémie sévère et de prévenir d'autres épisodes similaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables, d'action rapide (code ATC : A10AB06).

Mécanisme d'action :

L'insuline glulisine est un analogue recombinant de l'insuline humaine, de puissance équivalente à l'insuline rapide humaine. L'insuline glulisine a un début d'action plus précoce et une durée d'action plus courte que l'insuline rapide humaine.

L'insuline et ses analogues, comme l'insuline glulisine, régulent le métabolisme glucidique. Les insulines diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier par le muscle squelettique et par le tissu adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

Les études chez les volontaires sains et chez les patients diabétiques ont démontré que l'insuline glulisine a un début d'action plus précoce et une durée d'action plus courte que l'insuline rapide humaine lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée. Après injection sous-cutanée d'insuline glulisine, l'activité hypoglycémiante débute dans les 10 à 20 minutes. Après administration intraveineuse, un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte, de même qu'un pic d'action plus élevé ont été observés en comparaison à une administration sous-cutanée. Les activités hypoglycémiantes de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont équipotentes en cas d'administration par voie intraveineuse. Une unité d'insuline glulisine est dotée de la même activité hypoglycémiante qu'une unité d'insuline rapide humaine.

Effet dose :

Dans une étude avec 18 sujets masculins diabétiques de type 1 âgés de 21 à 50 ans, l'effet hypoglycémiant de l'insuline glulisine a été proportionnel à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques allant de 0,075 à 0,15 unités/kg. A partir de doses de 0,3 unités/kg, comme avec l'insuline humaine, l'effet hypoglycémiant observé a été moindre que celui qui aurait été attendu si l'effet avait été proportionnel à la dose.

L'effet de l'insuline glulisine est environ deux fois plus rapide que l'insuline rapide humaine et se termine deux heures plus tôt que l'insuline rapide humaine.

Une étude de phase I chez des patients diabétiques de type 1 a évalué les profils hypoglycémiants de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine administrées par voie sous-cutanée à la dose de 0,15 unités/kg, à différents temps par rapport à un repas standard de 15 minutes. Les données ont montré que l'insuline glulisine administrée 2 minutes avant le repas assure un contrôle glycémique postprandial comparable à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes avant le repas. Administrée 2 minutes avant le repas, l'insuline glulisine assure un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes avant le repas. L'insuline glulisine administrée 15 minutes après le début du repas entraîne un contrôle glycémique comparable à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes avant le repas (voir figure 1).

Figure 1 : Effet hypoglycémiant moyen sur 6 heures chez 20 patients diabétiques de type 1. Insuline glulisine administrée 2 minutes (GLULISINE pré) avant le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes (RAPIDE 30 min) avant le début du repas (figure 1A) et comparée à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes (RAPIDE pré) avant un repas (figure 1B). Insuline glulisine administrée 15 minutes (GLULISINE post) après le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes (RAPIDE pré) avant le début du repas (figure 1C). Sur l'axe des abscisses, le zéro (flèche) indique le début d'un repas de 15 minutes.

Figure 1A

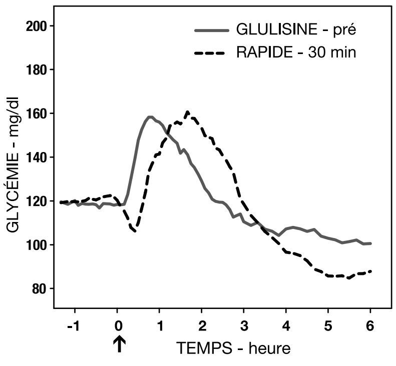

Figure 1B

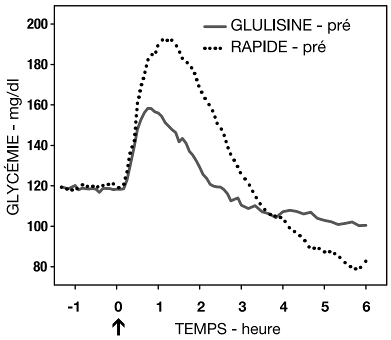

Figure 1C

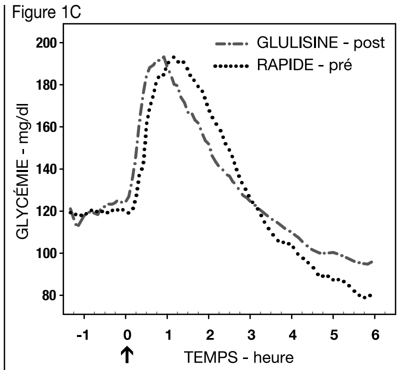

Obésité :

Une étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine, l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine dans une population obèse a démontré que l'insuline glulisine conserve ses propriétés d'action rapide. Dans cette étude, le temps nécessaire pour atteindre 20 % de l'ASC [aire sous la courbe] totale et l'ASC (0-2 h) représentant l'activité hypoglycémiante précoce ont été respectivement de 114 minutes et 427 mg/kg pour l'insuline glulisine, 121 minutes et 354 mg/kg pour l'insuline lispro, 150 minutes et 197 mg/kg pour l'insuline rapide humaine (voir figure 2).

Figure 2 : Vitesse de perfusion du glucose après injection sous-cutanée de 0,3 unités/kg d'insuline glulisine (GLULISINE) ou d'insuline lispro (LISPRO) ou d'insuline rapide humaine (RAPIDE) dans une population obèse.

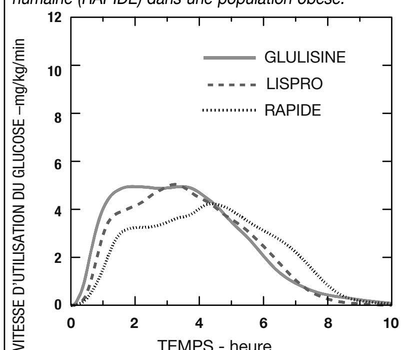

Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population non diabétique (80 sujets) avec un large intervalle d'IMC (18-46 kg/m²) a démontré que la rapidité d'action est généralement maintenue dans ce large intervalle d'Indice de Masse Corporelle (IMC), même si l'effet hypoglycémiant total diminue avec l'augmentation de l'obésité.

L'ASC (aire sous la courbe) moyenne totale (entre 0-1 heure) de la vitesse de perfusion du glucose était respectivement de 102 ± 75 mg/kg et 158 ± 100 mg/kg avec 0,2 et 0,4 unités/kg d'insuline glulisine, et respectivement de 83,1 ± 72,8 mg/kg et 112,3 ± 70,8 mg/kg avec 0,2 et 0,4 unités/kg d'insuline lispro.

Une étude de phase I chez 18 patients obèses diabétiques de type 2 (IMC compris entre 35 et 40 kg/m²) avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro [IC 90 % : 0,81-0,95 (p ⩽ 0,01)] a montré que l'insuline glulisine contrôle efficacement les excursions glycémiques postprandiales diurnes.

Efficacité et sécurité clinique :

Diabète de type 1 chez l'adulte :

Dans une étude clinique de phase III sur 26 semaines comparant l'insuline glulisine et l'insuline lispro toutes deux injectées par voie sous-cutanée peu avant un repas (0-15 minutes) chez des patients diabétiques de type 1 utilisant l'insuline glargine comme insuline basale, l'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline lispro pour le contrôle glycémique, comme démontré par les variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA_{1c}) entre le début et la fin de l'étude. Des valeurs comparables d'auto-surveillance glycémique ont été observées. Aucune augmentation de la dose d'insuline basale n'a été nécessaire avec l'insuline glulisine, contrairement à l'insuline lispro.

Une étude clinique de phase III sur 12 semaines réalisée chez des patients diabétiques de type 1 recevant de l'insuline glargine comme insuline basale indique que l'administration postprandiale immédiate d'insuline glulisine assure une efficacité comparable à l'insuline glulisine préprandiale immédiate (0-15 minutes) ou à l'insuline rapide (30-45 minutes).

Dans la population per protocole la réduction observée de l'hémoglobine glyquée a été significativement plus importante dans le groupe glulisine préprandiale que dans le groupe insuline rapide.

Diabète de type 1 - Pédiatrie :

Une étude clinique de phase III sur 26 semaines a comparé l'insuline glulisine et l'insuline lispro toutes deux injectées par voie sous-cutanée peu avant un repas (0-15 minutes) chez des enfants (4-5 ans : n = 9 ; 6-7 ans : n = 32 ; 8-11 ans : n = 149) et des adolescents (12-17 ans : n = 382) diabétiques de type 1 utilisant l'insuline glargine ou la NPH comme insuline basale. L'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline lispro en termes de contrôle glycémique, comme démontré par les variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA_{1c}) entre le début et la fin de l'étude et par les valeurs de glycémies recueillies par auto-surveillance.

Les informations cliniques sont insuffisantes concernant l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

Diabète de type 2 - Adulte :

Une étude clinique de phase III sur 26 semaines, prolongée d'une étude de la tolérance sur 26 semaines, a été réalisée pour comparer l'insuline glulisine (0-15 minutes avant un repas) à l'insuline rapide humaine (30-45 minutes avant un repas) injectées par voie sous-cutanée chez des sujets diabétiques de type 2 utilisant aussi une insuline NPH comme insuline basale. L'indice de masse corporelle moyen (IMC) des patients était de 34,55 kg/m². L'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline rapide humaine en termes de variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA_{1c}) entre le début de l'étude et à 6 mois (- 0,46 % pour l'insuline glulisine et - 0,30 % pour l'insuline rapide humaine, p = 0,0029) et entre le début de l'étude et à 12 mois (- 0,23 % pour l'insuline glulisine et - 0,13 % pour l'insuline rapide humaine, sans différence significative). Dans cette étude, la majorité des patients (79 %) mélangeait leur insuline d'action rapide à l'insuline NPH immédiatement avant l'injection et 58 % des sujets utilisaient des hypoglycémiants oraux à l'inclusion et avaient pour consigne de les poursuivre à la même dose.

Race et sexe :

Dans les études cliniques contrôlées chez l'adulte, aucune différence de tolérance et d'efficacité de l'insuline glulisine n'a été mise en évidence dans les analyses de sous-groupes portant sur la race et le sexe.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La substitution de l'acide aspartique en position B3 de l'insuline humaine par la lysine, et de la lysine en position B29 par l'acide glutamique favorise l'absorption plus rapide de l'insuline glulisine.

Dans une étude avec 18 sujets masculins diabétiques de type 1, âgés de 21 à 50 ans, l'effet de l'insuline glulisine (exposition précoce, maximale et totale) a été proportionnel à la dose dans l'intervalle de doses allant de 0,075 à 0,4 unités/kg.

Absorption et biodisponibilité :

Les profils pharmacocinétiques chez les volontaires sains et des patients diabétiques (type 1 ou 2) ont démontré que l'absorption de l'insuline glulisine était environ deux fois plus rapide avec un pic de concentration approximativement deux fois plus élevé comparativement à l'insuline rapide humaine.

Dans une étude chez des patients diabétiques de type 1 après administration sous-cutanée de 0,15 unités/kg, pour l'insuline glulisine le T_{max} était de 55 minutes et la C_{max} de 82 ± 1,3 µunités/ml versus un T_{max} de 82 minutes et une C_{max} de 46 ± 1,3 µunités/ml pour l'insuline rapide humaine. Le temps moyen de résidence de l'insuline glulisine était plus court (98 min) que pour l'insuline rapide humaine (161 min) (voir figure 3).

Figure 3 : Profil pharmacocinétique de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine chez des patients diabétiques de type 1 après une dose de 0,15 unités/kg.

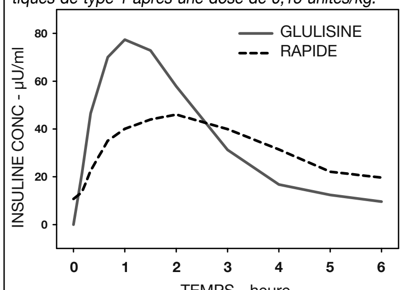

Dans une étude chez des patients diabétiques de type 2 après administration sous-cutanée de 0,2 unités/kg d'insuline glulisine, la C_{max} était de 91 µunités/ml avec un intervalle interquartile allant de 78 à 104 µunités/ml.

Les profils de concentration en fonction du temps étaient comparables, que l'insuline glulisine ait été injectée par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le deltoïde ou la cuisse, avec une absorption légèrement plus rapide en cas d'administration dans l'abdomen comparativement à la cuisse. L'absorption après injection dans la région deltoïde était intermédiaire (cf Posologie/Mode d'administration). La biodisponibilité absolue (70 %) de l'insuline glulisine était similaire entre les sites d'injection et sa variabilité intra-individuelle était faible (CV = 11 %).

L'administration en bolus intraveineux d'insuline glulisine entraîne une exposition systémique plus élevée comparée à une injection sous-cutanée, avec une C_{max} approximativement 40 fois supérieure.

Obésité :

Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population non diabétique (80 sujets) avec un large intervalle d'IMC (18-46 kg/m²) a démontré que la rapidité d'absorption et l'exposition totale sont généralement maintenues dans ce large intervalle d'IMC.

Le temps correspondant à 10 % d'exposition totale à l'insuline est atteint plus précocement, de 5-6 min approximativement, avec l'insuline glulisine.

Distribution et élimination :
Après administration intraveineuse, la distribution et l'élimination de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont comparables avec respectivement des volumes de distribution de 13 l et 22 l et des demi-vies de 13 et 18 minutes.
Après administration sous-cutanée, l'insuline glulisine est éliminée plus rapidement que l'insuline rapide humaine avec une demi-vie apparente de 42 minutes versus 86 minutes. La demi-vie apparente de l'insuline glulisine était comprise entre 37 et 75 minutes (intervalle interquartile) dans une analyse transversale d'études conduites chez des sujets sains ou chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2.
L'insuline glulisine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, similaire à l'insuline humaine.
Populations particulières :
- ***Insuffisant rénal :*** Dans une étude clinique réalisée chez des sujets non diabétiques couvrant différents niveaux de fonction rénale (Clcr > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), les propriétés d'action rapide de l'insuline glulisine ont été généralement conservées. Cependant, les besoins en insuline peuvent être réduits en cas d'insuffisance rénale.
- ***Insuffisant hépatique :*** Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une fonction hépatique altérée.
- ***Sujet âgé :*** Les données pharmacocinétiques disponibles concernant les patients âgés diabétiques sont très limitées.
- ***Enfant et adolescent :*** Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glulisine ont été étudiées chez les enfants (7-11 ans) et les adolescents (12-16 ans) diabétiques de type 1. L'insuline glulisine était rapidement absorbée dans les deux groupes d'âge avec des T_{max} et C_{max} comparables à ceux observés chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration). Comme chez l'adulte, l'insuline glulisine, administrée juste avant le repas, permettait un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine (cf Pharmacodynamie). L'excursion glycémique ($ASC_{0-6\ h}$) était de 641 mg x h/dl^{-1} pour l'insuline glulisine et de 801 mg x h/dl^{-1} pour l'insuline rapide humaine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques n'ont pas révélé de résultats de toxicité qui diffèrent de ceux de l'insuline rapide humaine ou qui soient cliniquement pertinents chez l'homme, autres que ceux liés à l'activité pharmacodynamique hypoglycémiante (hypoglycémie).

DP INCOMPATIBILITÉS
Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :
Voie sous-cutanée :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH.
En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion, Apidra ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
Voie intraveineuse :
Apidra est incompatible avec une solution de glucose à 5 % et une solution de Ringer. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé avec ces solutés. L'utilisation avec d'autres solutions n'a pas été étudiée.
Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche ; Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant utilisation :
2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Ne pas placer Apidra près du congélateur ou d'une poche de congélation.
Conserver le flacon, la cartouche ou le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Durée de conservation après première utilisation :
Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :
Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Il est recommandé d'inscrire la date de première utilisation du flacon sur l'étiquette.
Durée de conservation par voie intraveineuse :
L'insuline glulisine par voie intraveineuse à la concentration de 1 unité/ml est stable entre 15 °C et 25 °C pendant 48 heures (cf Modalités manipulation/élimination).
Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche ou stylo :
Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Ne pas conserver le stylo contenant une cartouche ou les stylos en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon :
Voie sous-cutanée :
Les flacons d'Apidra sont utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate ou avec une pompe à insuline (cf Posologie/Mode d'administration). Inspecter le flacon avant de l'utiliser. Il doit être utilisé seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles. Comme Apidra est une solution, il n'y a pas besoin de la remettre en suspension avant emploi.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mélange avec des insulines :
Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.
Perfusion sous-cutanée continue par pompe :
Se référer aux rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus d'informations.
Voie intraveineuse :
Dans les systèmes de perfusion, Apidra doit être utilisé à une concentration de 1 unité/ml d'insuline glulisine diluée dans du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avec ou sans 40 mmol/l de chlorure de potassium. Le système de perfusion est une poche de perfusion en plastique (polyoléfine/polyamide) comportant une tubulure de perfusion adaptée. La solution pour perfusion intraveineuse contenant l'insuline glulisine à une concentration de 1 unité/ml est stable 48 heures à température ambiante. Après dilution pour utilisation par voie intraveineuse, la solution doit être inspectée visuellement avant administration pour mettre en évidence la présence de particules. Elle doit être utilisée seulement si la solution est claire et incolore, et non quand elle est trouble ou avec des particules visibles.
Apidra est incompatible avec une solution de glucose à 5 % et une solution de Ringer. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé avec ces solutés. L'utilisation avec d'autres solutions n'a pas été étudiée.
Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche :
Les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos : OptiPen, ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStarPRO ou JuniorSTAR (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.
Le stylo doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant du dispositif.
Les instructions du fabricant pour l'utilisation du stylo doivent être soigneusement suivies pour l'insertion de la cartouche, la fixation de l'aiguille et l'injection d'insuline. Inspecter la cartouche avant utilisation. Elle doit être utilisée seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles. Avant l'insertion de la cartouche dans le stylo réutilisable, la cartouche doit être conservée à température ambiante 1 à 2 heures. Les bulles d'air doivent être éliminées de la cartouche avant l'injection (voir le mode d'emploi du stylo). Les cartouches vides ne doivent pas être remplies. En cas de mauvais fonctionnement du stylo (voir le mode d'emploi du stylo), la solution peut être prélevée de la cartouche à l'aide d'une seringue (adaptée à une insuline concentrée à 100 unités/ml) et injectée.
Si le stylo injecteur d'insuline est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être jeté et un nouveau stylo à insuline doit être utilisé.
Afin de prévenir tout risque de contamination, le stylo réutilisable ne doit être utilisé que par un seul patient.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mélange avec des insulines :
Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.
Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli :
Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Inspecter la cartouche avant l'emploi. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Apidra est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant l'emploi.
Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être éliminés de manière appropriée.
Afin de prévenir toute contamination, l'utilisation d'un stylo prérempli doit être strictement réservée à un seul et même patient.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mélange avec des insulines :
Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.
Manipulation du stylo :
Il doit être conseillé aux patients de lire avec attention le mode d'emploi inclus dans la notice avant toute utilisation de SoloStar.

Informations importantes pour l'utilisation de SoloStar :
- Avant chaque utilisation, une aiguille neuve doit toujours être soigneusement fixée et un test de sécurité doit être effectué. Ne pas sélectionner une dose et/ou ne pas appuyer sur le bouton d'injection lorsqu'aucune aiguille n'est fixée sur le stylo. N'utiliser que des aiguilles compatibles avec SoloStar.
- Prendre des précautions particulières afin d'éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille et tout risque de transmission infectieuse.
- SoloStar ne doit jamais être utilisé s'il est endommagé ou si le patient n'est pas certain qu'il fonctionne correctement.
- Le patient doit toujours disposer d'un SoloStar de rechange au cas où le SoloStar serait égaré ou endommagé.

Conditions de conservation :
Consulter la rubrique Modalités de conservation de cette monographie pour connaître les conditions de conservation de SoloStar.
Si SoloStar est conservé dans un endroit frais, il doit être sorti 1 à 2 heures avant l'injection afin de le réchauffer. L'injection d'une insuline froide est plus douloureuse.
Un SoloStar usagé doit être éliminé comme recommandé par vos autorités locales.
Entretien :
SoloStar doit être protégé de la poussière et de la saleté.
L'extérieur de votre SoloStar peut être nettoyé en l'essuyant avec un linge humide.
Le stylo ne doit pas être trempé, ni lavé ou lubrifié car cela risquerait de l'endommager.
SoloStar a été conçu pour fonctionner avec précision et en toute sécurité. Il doit être manipulé avec précaution. Le patient doit éviter les situations où SoloStar pourrait être endommagé. Si le patient pense que le SoloStar est endommagé, il doit en utiliser un nouveau.
- ***Étape 1 : Vérifier l'insuline :***
  Vérifier l'étiquette du stylo afin de vous assurer qu'il contient la bonne insuline. Le stylo Apidra SoloStar est bleu. Il dispose d'un bouton d'injection bleu foncé doté d'un anneau en relief sur le dessus. Après avoir retiré le capuchon du stylo, examiner également l'apparence de l'insuline : elle doit être claire, incolore, sans particules solides visibles et avoir la fluidité de l'eau.
- ***Étape 2 : Fixer l'aiguille :***
  N'utiliser que des aiguilles compatibles avec SoloStar. Utiliser toujours une aiguille neuve stérile avant chaque injection. Après avoir retiré le capuchon, l'aiguille doit être soigneusement fixée de façon bien droite sur le stylo.
- ***Étape 3 : Effectuer un test de sécurité :***
  Avant chaque injection un test de sécurité doit être effectué afin de s'assurer que le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement et d'éliminer les bulles d'air.
  Une dose de 2 unités doit être sélectionnée.
  Retirer les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille.
  Tout en maintenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, tapoter doucement le réservoir à insuline avec le doigt pour que les bulles d'air remontent vers l'aiguille.
  Appuyer alors à fond sur le bouton d'injection.
  Si l'insuline a été expulsée à l'extrémité de l'aiguille, alors le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement.
  Si aucune insuline n'apparaît à l'extrémité de l'aiguille, répéter l'étape 3 jusqu'à ce que de l'insuline apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.
- ***Étape 4 : Sélectionner la dose :***
  La sélection de la dose s'effectue par intervalles de 1 unité, d'un minimum de 1 unité à un maximum de 80 unités. Si une dose supérieure à 80 unités est nécessaire, elle devra être administrée en deux ou plus de deux injections.
  Après avoir effectué le test de sécurité, le chiffre « 0 » doit apparaître sur la fenêtre d'affichage de la dose. La dose peut alors être sélectionnée.
- ***Étape 5 : Injecter la dose :***
  Le patient doit être formé à la technique d'injection par son professionnel de santé.
  L'aiguille doit être insérée dans la peau.
  Le bouton d'injection doit être enfoncé à fond. Le bouton d'injection doit ensuite être maintenu enfoncé pendant 10 secondes avant de retirer l'aiguille. Ceci garantit que la dose entière d'insuline a été injectée.
- ***Étape 6 : Retirer et éliminer l'aiguille :***
  Après chaque injection, l'aiguille doit toujours être retirée et éliminée. Cette mesure préviendra tout risque de contamination et/ou d'infection, d'entrée d'air dans le réservoir à insuline et de fuite d'insuline. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.
  Prendre des précautions particulières lors du retrait et de l'élimination de l'aiguille. Les mesures de sécurité recommandées doivent être suivies (par exemple, la technique qui consiste à recouvrir l'aiguille à l'aide de son capuchon) afin de réduire le risque de blessure accidentelle avec l'aiguille et la transmission de maladies infectieuses.
  Le capuchon du stylo doit être replacé sur le stylo.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM EU /1/04/285/001 ; CIP 3400936518094 (RCP rév 16.06.17) flacon.
EU /1/04/285/008 ; CIP 3400936569423 (RCP rév 16.06.17) cartouche.
EU /1/04/285/032 ; CIP 3400937722001 (RCP rév 16.06.17) stylo prérempli SoloStar.
Mis sur le marché en 2006 (flacons), en 2007 (stylos SoloStar) et en 2010 (cartouches).
Prix : 18,99 € (1 flacon de 10 ml).
36,03 € (5 cartouches).
39,29 € (5 stylos préremplis SoloStar).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Service stylos injecteurs d'insulines :
Tél (n° Vert 24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits

INSULINE SANOFI INSUMAN® IMPLANTABLE BIOGÉNÉTIQUE HUMAINE

FORMES/PRÉSENTATIONS
Insuman Implantable 400 UI/ml :
Solution pour perfusion intrapéritonéale (claire, incolore) : Flacon de 10 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon (10 ml)*
Insuline humaine biogénétique* .... 4000 UI**
* L'insuline humaine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli.*
** Soit 400 UI (14 mg) par ml. Une UI (Unité Internationale) correspond à 0,035 mg d'insuline humaine anhydre.
Excipients : phénol, chlorure de zinc, trométamol, poloxamère 171, glycérol, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparation injectable.
Insuman Implantable est une solution d'insuline neutre (insuline rapide).

DC INDICATIONS
Insuman Implantable est indiqué dans le traitement des patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par l'insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La prescription de ce médicament est réservée aux centres certifiés par Medtronic comme ayant reçu une formation adéquate sur l'utilisation de la pompe implantable Medtronic MiniMed.
L'utilisation d'Insuman Implantable doit s'effectuer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diabète et habilité à utiliser l'insuline par voie intrapéritonéale.
POSOLOGIE :
L'objectif glycémique ainsi que la posologie de l'insuline doivent être déterminés pour chaque patient et adaptés à son régime alimentaire, à son activité physique et à son mode de vie. De fréquents ajustements posologiques, nécessitant une surveillance médicale stricte, sont souvent requis pendant plusieurs semaines après l'implantation de la pompe.
La pompe n'est pas reliée à un glucomètre, il est par conséquent recommandé aux patients d'avoir une bonne auto-gestion de leur diabète et de mesurer leur glycémie au moins 4 fois par jour afin de détecter un éventuel dysfonctionnement de la pompe, de surveiller leur glycémie et de déterminer les doses d'insuline requises.
Doses quotidiennes et horaires d'administration :
Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Une partie de la dose quotidienne d'insuline (« débit basal ») est perfusée en continu par la pompe implantable tandis que la partie restante de la dose quotidienne est administrée par le patient, à l'aide de la même pompe, sous forme de bolus avant les repas. Le besoin métabolique basal représente généralement 40 à 60 % des besoins quotidiens totaux d'insuline.
Les modifications de doses basales et de bolus sont réalisées au moyen d'une petite unité portative (Communicateur Personnel de la Pompe - PPC) qui communique avec la pompe par ondes radio. Le mode d'emploi détaillé de la pompe implantable, ses fonctions et les précautions de sécurité nécessaires sont fournis dans le Manuel médecin fourni avec la pompe à perfusion.
Intervalle de temps entre deux remplissages de la pompe à insuline :
La procédure de remplissage doit être réalisée tous les 40 à 45 jours. Pour des raisons de stabilité de l'insuline, l'intervalle de temps entre deux remplissages ne doit pas excéder 45 jours. Chez certains patients, en fonction de leurs besoins en insuline, des procédures de remplissage plus fréquentes pourront être nécessaires.
Passage à Insuman Implantable :
Un ajustement du schéma posologique peut être nécessaire lorsque les patients passent d'un type d'insuline à un autre. Cela est notamment le cas lors d'un passage :
- d'une insuline animale (en particulier l'insuline bovine) à une insuline humaine,
- d'une préparation d'insuline humaine à une autre préparation d'insuline humaine,
- d'un traitement uniquement par insuline rapide à un traitement par insuline ayant une plus longue durée d'action.

La nécessité d'un ajustement (par exemple réduction) des doses peut se manifester immédiatement après le

changement. Sinon, elle peut apparaître progressivement sur une période de plusieurs semaines.
Après le passage d'une insuline animale à une insuline humaine, une réduction de la posologie peut être nécessaire, en particulier chez les patients :
- déjà équilibrés avec une glycémie relativement basse,
- ayant une tendance à l'hypoglycémie,
- ayant nécessité antérieurement des doses élevées d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Chez les patients nécessitant des doses élevées d'insuline du fait de la présence d'anticorps anti-insuline, il faut envisager d'effectuer le passage sous surveillance médicale en milieu hospitalier ou dans un cadre de soins similaire.

Ajustement posologique ultérieur :
Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline.
Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de :
- modification du poids corporel du patient,
- modification du mode de vie du patient,
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :
- Population âgée (⩾ 65 ans) :
  Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être réduits en raison d'une diminution du métabolisme de l'insuline.
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients insuffisants hépatiques sévères, les besoins en insuline peuvent être réduits en raison d'une diminution de la capacité de la néoglucogenèse et d'une diminution du métabolisme de l'insuline.
- Population pédiatrique :
  Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité d'Insuman Implantable (voie intrapéritonéale) dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Insuman Implantable est contre-indiqué chez les patients n'ayant pas atteint leur taille adulte (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Insuman Implantable doit être utilisé uniquement avec la pompe implantable Medtronic Minimed.
Insuman Implantable est réservé à une utilisation par voie intrapéritonéale. Les autres modes d'administration (par exemple, injection) sont contre-indiqués.
Insuman Implantable a été exclusivement conçu pour une utilisation intrapéritonéale avec la pompe implantable Medtronic MiniMed fournie par Medtronic MiniMed, qui délivre l'insuline directement dans la cavité péritonéale. Insuman Implantable ne doit pas être utilisé avec d'autres pompes (externes ou implantables) que la pompe implantable Medtronic MiniMed, ni avec d'autres dispositifs médicaux, y compris des seringues (cf Modalités manipulation/élimination).

Remplissage de la pompe :
Le remplissage de la pompe doit s'effectuer par des procédures stériles et dans les centres certifiés par Medtronic. Le remplissage du réservoir doit être réalisé par un personnel formé et qualifié, conformément aux instructions fournies par le fabricant de la pompe. Les procédures standard de stérilité de l'établissement de soins pour la préparation de la peau doivent être suivies afin d'éviter toute contamination et infection microbiennes.
Toutes les solutions destinées à pénétrer dans la pompe doivent être parfaitement dégazées avant de remplir le réservoir pour éviter l'agrégation et la sous-délivrance d'insuline. Les flacons d'insuline doivent être sortis du réfrigérateur et stockés à température ambiante dans leur emballage extérieur pour les protéger de la lumière, au moins 4 heures et pas plus de 24 heures avant utilisation. La solution d'insuline doit ensuite être dégazée selon la procédure de dégazage décrite dans le Manuel médecin.
Lors de cette procédure de remplissage, l'insuline restante doit être retirée de la pompe et remplacée par la nouvelle insuline. Le réservoir est totalement rempli (environ 15 ml ou 6000 unités d'Insuman Implantable), indépendamment des besoins des patients. L'insuline restante et la nouvelle insuline doivent être pesées pour compléter le formulaire de remplissage et calculer l'indice de fiabilité du remplissage.
Pour plus d'informations sur la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination et les instructions contenues dans le Manuel médecin.

Rinçage de la pompe :
Toutes les solutions destinées à pénétrer dans la pompe doivent être parfaitement dégazées avant le remplissage du réservoir pour éviter l'agrégation et la sous-délivrance d'insuline.
Une procédure de rinçage à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M est réalisée pour dissoudre les dépôts d'insuline à l'intérieur du réservoir de la pompe, du mécanisme de pompage et du cathéter à port latéral. Il est recommandé d'effectuer une procédure de rinçage tous les 6 mois.
Le rinçage peut être effectué plus tôt, par exemple si une sous-délivrance d'insuline est décelée lors d'une procédure de remplissage ou suspectée du fait d'un mauvais contrôle de la glycémie. Il convient de procéder à des procédures diagnostiques pour déterminer si le problème est dû à la pompe ou au cathéter.
- Lorsque la sous-délivrance d'insuline est due à une occlusion du cathéter, le cathéter à port latéral doit être rincé avec 5-10 ml d'une solution stérile de tampon de rinçage.
- Lorsque la sous-délivrance est due à un problème avec la pompe, une procédure de rinçage doit être effectuée.

Pour plus d'informations sur la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination et les instructions contenues dans le Manuel médecin.

Insuman Implantable est une formulation fortement concentrée en insuline :
Insuman Implantable contient 400 UI d'insuline par ml. L'étiquette du flacon d'insuline doit être vérifiée avant utilisation afin de s'assurer qu'il s'agit de l'insuline adaptée au mode d'administration prévu.
Les patients doivent être informés de la forte concentration d'insuline d'Insuman Implantable (400 UI/ml) par rapport aux autres insulines en flacon ou en cartouche (généralement 100 UI/ml).

Mélange d'insulines :
Insuman Implantable ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ou avec des analogues de l'insuline.

DC CONTRE-INDICATIONS

Insuman Implantable :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique Composition.
- Autres voies d'administration (par exemple, injection).

Pompe implantable Medtronic MiniMed :
- Hypersensibilité aux alliages de titane, polysulfone ou silicone utilisés dans la fabrication des composants implantés de la pompe.
- Utilisation d'autres préparations d'insuline avec la pompe implantable Medtronic MiniMed.
- Utilisation chez les enfants n'ayant pas atteint leur taille adulte, en raison de la taille importante de la pompe (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Implantation de la pompe chez des patients résidant à des altitudes supérieures à 2439 mètres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La pompe implantable Medtronic MiniMed ne doit pas être implantée chez les patients souffrant d'affections médicales ou mentales les rendant incapables de programmer la pompe selon leurs glycémies ou de prendre des mesures correctives appropriées en cas de défaillance de la pompe.
Les patients porteurs d'une pompe implantable Medtronic MiniMed doivent recevoir des instructions complètes sur l'utilisation de la pompe et les actions nécessaires en cas de maladie, d'hypoglycémie et d'hyperglycémie, ou de défaillance de la pompe. Le patient doit lire et suivre les instructions contenues dans le Manuel patient fourni avec la pompe à perfusion. Pour plus d'informations sur la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.

Techniques d'imagerie médicale :
La pompe implantable Medtronic MiniMed ne doit pas être implantée chez les patients qui doivent passer des IRM ou subir des thérapies par ultrasons de manière régulière ou systématique.

Hypersensibilité :
Les patients présentant une hypersensibilité à Insuman Implantable et pour qui il n'existe pas de préparation mieux tolérée ne doivent poursuivre le traitement que sous surveillance médicale stricte et, si nécessaire, en association à un traitement anti-allergique.
Chez les patients présentant une allergie à l'insuline d'origine animale, il est recommandé de procéder à des tests intradermiques avant de passer à Insuman Implantable, en raison de la possibilité de réactions immunologiques croisées.
Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit et l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Hypoglycémie :
Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline.
Aucun cas cliniquement pertinent de surdosage d'insuline n'a été observé pendant la période d'évaluation de 4 ans de la pompe implantable Medtronic MiniMed. Cependant, cela n'exclut pas la possible survenue d'un tel événement.
En cas d'hypoglycémie sévère, les patients doivent immédiatement contacter leur médecin habilité à effectuer des recherches sur la pompe et la pompe doit alors être inspectée par le médecin afin de déceler une éventuelle occlusion du cathéter entraînant une accumulation d'insuline puis une libération de cette insuline accumulée (cf Modalités manipulation/élimination).
Pendant une procédure de remplissage, une très petite quantité d'insuline peut être déposée par voie sous-cutanée, entraînant éventuellement une hypoglycémie. Les patients doivent être informés de la nécessité de surveiller étroitement leur glycémie les jours de remplissage (cf Modalités manipulation/élimination).
Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose significative des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférative, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).
Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, par exemple :
- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré,
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie,
- chez les patients âgés,
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine,
- en cas de neuropathie végétative,
- chez les patients diabétiques de longue date,
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques,
- chez les patients recevant un traitement associé par certains médicaments (cf Interactions).

Dans de telles situations, une hypoglycémie sévère peut apparaître (avec éventuellement perte de connaissance) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.
Si le taux d'hémoglobine glyquée est normal ou abaissé, il faut évoquer la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout la nuit).
Pour réduire le risque d'hypoglycémie, le patient doit absolument respecter les consignes posologiques et diététiques, administrer correctement l'insuline et connaître les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique.
Ces facteurs sont les suivants, par exemple :
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple, après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- prise alimentaire insuffisante,
- omission d'un repas,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple hypothyroïdie, hypopituitarisme ou insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments (cf Interactions).

Hyperglycémie :
On sait que l'insuline peut former des agrégats, des fibrilles et des structures gélatineuses lorsqu'elle fait l'objet d'un stress chimique et/ou physique, par exemple des températures élevées ou une agitation. Cela peut entraîner une obstruction de la pompe implantable et donner lieu à une sous-délivrance d'insuline. Une hyperglycémie, une acidocétose ou un coma peuvent survenir dans les heures qui suivent en cas de défaillance de la pompe. Dès que les patients remarquent une hausse rapide de leur glycémie, qui ne répond pas à un bolus d'insuline, la possibilité d'une obstruction de la pompe doit être évaluée par un médecin habilité à effectuer des recherches sur la pompe.
Le patient doit corriger une hyperglycémie résistante avec une dose standard d'insuline par voie sous-cutanée.
Rinçage de la pompe pour éviter une sous-délivrance d'insuline :
Pour éviter toute sous-délivrance due à l'accumulation de dépôts d'insuline dans le mécanisme interne de pompage, il est recommandé d'effectuer une procédure de rinçage du dispositif tous les 6 mois. Le rinçage peut avoir lieu avant, par exemple lorsqu'une sous-délivrance est suspectée suite à un indice de fiabilité du remplissage calculé inférieur à 85 %. La sous-délivrance potentielle d'insuline par la pompe implantable Medtronic MiniMed peut entraîner une augmentation de l'utilisation quotidienne programmée d'insuline, des difficultés à maintenir une glycémie normale, une hyperglycémie réfractaire et une baisse progressive de l'indice de fiabilité du remplissage. Reportez-vous à la rubrique Modalités manipulation/élimination et au Manuel médecin pour connaître la procédure de diagnostic d'éventuels problèmes de la pompe pouvant entraîner une sous-délivrance d'insuline et les mesures correctives et préventives de la sous-délivrance.
La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de la pompe implantable Medtronic MiniMed sont évitables grâce à la procédure de rinçage réalisée par les médecins. Les patients doivent bien gérer leur diabète et surveiller leur glycémie au moins 4 fois par jour pour détecter et prévenir une hyperglycémie et une éventuelle acidocétose diabétique due à une sous-délivrance d'insuline. Le patient joue un rôle capital dans le diagnostic et la correction de l'hyperglycémie associée à des défaillances de la pompe. En cas de dysfonctionnement de la pompe, le patient doit être capable de détecter toute variation de glycémie. En cas de modification de performance de la pompe, les patients doivent toujours avoir à disposition des dispositifs d'injection (seringue ou stylo) et de l'insuline injectable par voie sous-cutanée.

Voyages :
La pompe implantable Medtronic MiniMed ne doit pas être utilisée à des altitudes supérieures à 2439 mètres ou inférieures à 7,6 mètres. L'utilisation de la pompe à ces altitudes peut entraîner un surdosage ou une sous-délivrance d'insuline.
La pompe ne doit pas être implantée chez les patients résidant à des altitudes supérieures à 2439 mètres (cf Contre-indications).
Les patients qui prévoient de résider ou de voyager (autrement que par avion commercial pressurisé) à des altitudes supérieures à 2439 mètres, ou de plonger à plus de 7,6 mètres, doivent être informés des mesures à adopter. Le réservoir de la pompe et le cathéter à port latéral doivent être vidés de leur insuline et les patients doivent s'auto-administrer de l'insuline par injection sous-cutanée pendant toute la durée du voyage et jusqu'au remplissage du réservoir de leur pompe.
Le médecin doit indiquer au patient la marche à suivre en cas de voyage, par exemple ce qu'il faut faire en cas de dysfonctionnement de la pompe, des informations sur la disponibilité de l'insuline et sur les établissements pour remplacer l'insuline, et qui contacter en cas d'urgence. Le patient doit également être muni de moyens alternatifs pour l'administration d'insuline, par exemple une insuline concentrée à 100 UI/ml et des dispositifs pour des injections par voie sous-cutanée.

Infection de la poche de la pompe :
Toutes les procédures doivent être réalisées dans des conditions stériles. Pour éviter toute contamination et infection microbiennes, une préparation aseptique de la peau doit être réalisée, selon les procédures standard de l'établissement de soins. De plus, une antibiothérapie prophylactique est nécessaire avant et après l'implantation de la pompe pour réduire le risque d'infection de la poche de la pompe. Le non-respect de ces instructions peut provoquer une infection de la poche de la pompe et une explantation subséquente de la pompe (cf Effets indésirables).

Érosion cutanée :
La pompe implantable peut éroder la peau, et provoquer ainsi une infection du site d'implantation et l'explantation subséquente de la pompe. Le risque d'érosion cutanée au niveau du site d'implantation de la pompe peut être diminué en sélectionnant un site d'implant adéquat, en maintenant une technique stérile pendant toute la procédure d'implantation, par une antibiothérapie prophylactique et en portant en permanence une ceinture abdominale jusqu'à ce que la capsule se soit formée (environ un mois) : cf Effets indésirables.

Cicatrisation anormale :
Il est possible que le site de l'incision chirurgicale pratiquée lors de l'implantation de la pompe ne cicatrise pas correctement. Ce risque peut être diminué en portant en permanence une ceinture abdominale jusqu'à ce que la capsule se soit formée (environ un mois) et en limitant les activités du patient immédiatement après l'implantation de la pompe.

Stéatose hépatique focale :
Une stéatose hépatique focale a été observée après l'administration d'insuline par voie intrapéritonéale, lorsque le cathéter était positionné très près ou dans la capsule hépatique. A l'issue de la perfusion d'insuline ou après le retrait ou le repositionnement du cathéter péritonéal, la stéatose hépatique focale semble être réversible et ne pas entraîner de séquelles cliniques (cf Effets indésirables).

Anticorps anti-insuline :
La présence d'anticorps a été rapportée chez des patients après un traitement à l'aide de la pompe implantable Medtronic MiniMed. L'administration d'insuline par voie intrapéritonéale est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps anti-insuline. La présence de tels anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline pour corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie (cf Effets indésirables).

Maladies intercurrentes :
Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides (nourriture ou boisson), même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc., et ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

Erreurs de traitement :
Des erreurs de traitement, notamment un mélange entre les préparations d'Insuman par voie sous-cutanée ou d'autres insulines sous-cutanées, ont été rapportées. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque administration pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Insuman Implantable et d'autres insulines (cf Modalités manipulation/élimination).

Population pédiatrique :
En raison de la taille importante de la pompe implantable, l'utilisation d'Insuman Implantable est contre-indiquée chez les enfants n'ayant pas atteint leur taille adulte (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline humaine.

– Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les médicaments antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides.
– Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs (par exemple dans les contraceptifs oraux), les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les inhibiteurs de protéase et les antipsychotiques atypiques (par exemple olanzapine et clozapine).
– Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium ou l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.
– D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de régulation adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'insuline humaine administrée par voie sous-cutanée chez la femme enceinte. L'insuline ne traverse pas la barrière placentaire.

Le profil de tolérance d'Insuman Implantable administré via la pompe intrapéritonéale n'a pas été établi pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer, porteuses de la pompe implantable ou candidates pour en recevoir une, doivent informer leur médecin de tout désir de grossesse.

La prudence est de rigueur en cas de prescription à des femmes enceintes. Insuman Implantable ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement par Insuman Implantable.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant les deuxième et troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

ALLAITEMENT :

Aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité. Insuman Implantable peut être utilisé au cours de l'allaitement. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques ou animales disponibles sur l'effet de l'insuline humaine sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Une hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent de toute insulinothérapie, peut survenir si les doses d'insuline sont supérieures aux besoins. La fréquence de cette réaction varie en fonction de la population de patients et de la posologie.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

D'après l'expérience acquise dans une étude de phase III comparative de 6 mois (HUBIN-L-05335) avec Insuman Implantable administré via la pompe implantable Medtronic MiniMed chez 84 patients âgés de 26 à 80 ans (cf Pharmacodynamie) et l'expérience clinique avec l'insuline humaine 100 UI/ml et 40 UI/ml, les effets indésirables suivants ont été observés.

Les effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par ordre décroissant de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans l'étude HUBIN-L-05335 avec l'insuline humaine 400 UI/ml et expérience clinique avec l'insuline humaine 100 UI/ml et 40 UI/ml

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Choc
Fréquence indéterminée	Réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (hypotension, œdème de Quincke, bronchospasme, réactions cutanées généralisées), anticorps anti-insuline
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie, hypoglycémie, convulsion hypoglycémique, perte de connaissance hypoglycémique, cétose, œdème
Fréquence indéterminée	Rétention sodée
Affections du système nerveux	
Fréquent	Coma hypoglycémique
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Rétinopathie proliférative, rétinopathie diabétique, troubles visuels
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Stéatose hépatique focale[(1)]

(1) Effet indésirable observé avec une insuline humaine semi-synthétique (400 UI/ml).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'utilisation de la pompe implantable Medtronic MiniMed dans les deux études de phase III (cf Pharmacodynamie).

Tableau 2 : Effets indésirables et réclamations liées au produit observés avec le système d'administration (y compris les effets indésirables liés à la chirurgie d'implantation et à l'entretien du dispositif)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection au site d'implantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, hernie ombilicale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Érosion cutanée au niveau du site d'implantation de la pompe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Occlusion du dispositif, douleur au site du cathéter
Actes médicaux et chirurgicaux	
Fréquent	Changement du dispositif médical en raison d'un dysfonctionnement du dispositif, blocage du dispositif

Description des effets indésirables susmentionnés :

Affections du système immunitaire :

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline ou aux excipients peuvent menacer le pronostic vital.

Anticorps anti-insuline : des données limitées provenant d'une étude clinique portant sur l'administration par voie intrapéritonéale d'Insuman Implantable ne suggèrent pas que des taux élevés d'anticorps anti-insuline soient fréquemment associés au syndrome d'anticorps anti-insuline ou à des événements indésirables graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de régulation adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.

L'insuline peut provoquer une rétention sodée et un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

Affections oculaires :

Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une atteinte temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin.

Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique.

Affections hépatobiliaires :

Une stéatose hépatique focale a été rapportée chez quelques patients recevant l'insuline humaine semi-synthétique, lorsque le cathéter était très près du foie. Lorsque l'embout du cathéter est fixé dans la capsule hépatique, l'administration d'insuline par voie intrapéritonéale est associée à un risque accru de stéatose hépatique focale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

Prise en charge :

On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du médicament, le régime ou l'activité physique.

Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Étant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une apparente amélioration clinique, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

Le médecin doit programmer des limites spécifiques pour le débit basal d'insuline et les quantités totales de bolus. Ces limites sont nécessaires pour contrôler la possibilité des patients à programmer leurs doses d'insuline et pour éviter la possibilité d'un surdosage. De plus, si les patients tentent de s'administrer plus de 2,5 fois la dose bolus maximale programmée sur une période d'une heure, le PPC affichera le message « DOSE MAX HEURE DEPASSEE » pour avertir les patients. Des instructions détaillées sur la programmation de ces limites figurent dans le Manuel médecin.

En cas d'hypoglycémie sévère, la pompe doit être inspectée par le médecin traitant afin de déceler une éventuelle occlusion du cathéter entraînant une accumulation d'insuline puis la libération de cette insuline accumulée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Modalités manipulation/élimination).

Pendant une procédure de remplissage, une très petite quantité d'insuline peut être déposée par voie sous-cutanée, entraînant éventuellement une hypoglycémie. Les patients doivent être avertis de la nécessité de surveiller étroitement leur glycémie les jours de remplissage (cf Modalités manipulation/élimination).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insuline et ses analogues injectables, d'action rapide (code ATC : A10AB01).

Mécanisme d'action :

L'insuline :

– abaisse la glycémie et favorise les processus anaboliques, de même qu'elle diminue les processus cataboliques ;
– intensifie le transport du glucose à l'intérieur des cellules ainsi que la formation du glycogène au niveau des muscles et du foie, et améliore l'utilisation du pyruvate. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglycogenèse ;
– augmente la lipogenèse au niveau du foie et du tissu adipeux, et inhibe la lipolyse ;
– favorise le transport des acides aminés à l'intérieur des cellules et favorise la synthèse des protéines ;
– favorise la pénétration intracellulaire du potassium.

Effets pharmacodynamiques :

Insuman Implantable est une insuline dont l'action débute rapidement et est de courte durée.

Efficacité et sécurité cliniques :

Une étude clinique randomisée, contrôlée, en simple aveugle, de 6 mois (HUBIN-L-05335) a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité cliniques d'Insuman Implantable, comparativement à une insuline humaine semi-synthétique (400 UI/ml) administrée via la pompe implantable Medtronic MiniMed. L'étude a inclus 168 patients présentant un diabète sucré de type 1 et préalablement traités par l'insuline humaine semi-synthétique. Avant l'implantation initiale de la pompe, 72,4 % de ces patients avaient été traités par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII) et 17,8 % avaient été traités par injections sous-cutanées multiples. Les raisons d'initiation d'une perfusion intrapéritonéale continue d'insuline (CIPII) incluaient un diabète instable dans 62,7 % des cas, la survenue d'hypoglycémies dans 29,2 % des cas, une insulinorésistance périphérique dans 5,0 % des cas et la survenue d'hypoglycémies accompagnées d'un diabète instable dans 3,1 % des cas. Au début de l'étude, la moitié des patients est passée à Insuman Implantable, alors que l'autre moitié est restée sous insuline humaine semi-synthétique. Les co-critères principaux d'évaluation ont été la variation de l'HbA1c par rapport au début de l'étude et l'indice de fiabilité du remplissage de la pompe après 4 cycles de remplissage (162 ± 21 jours). Le contrôle glycémique avec Insuman Implantable a été similaire à celui obtenu avec l'insuline humaine semi-synthétique en termes de variation des valeurs d'HbA1c par rapport au début de l'étude (population per protocole : – 0,25 versus – 0,12 ; [IC à 95 % : – 0,36 ; 0,11]). Par ailleurs, l'utilisation d'Insuman Implantable en perfusion intrapéritonéale continue a permis d'obtenir un contrôle glycémique stable chez les patients présentant un diabète sucré de type 1 (population per protocole : réduction moyenne : – 0,25 ± 0,67 ; [IC à 95 % : – 0,36 ; 0,11]) sans augmenter le risque d'hypoglycémie sévère par rapport à l'insuline humaine semi-synthétique (14,3 % versus 13,1 %). Insuman Implantable administré en perfusion continue intrapéritonéale a été également similaire à l'insuline humaine semi-synthétique, comme l'indiquaient les indices de fiabilité du remplissage sur 4 cycles de remplissage (population per protocole : différence moyenne : – 3,15 ± 1,34 ; [IC à 95 % : – 5,81 ; – 0,50]).

Une autre étude randomisée, contrôlée, en ouvert, de 12 mois (MIP 310) a été menée pour évaluer l'effet de l'administration d'insuline par voie intrapéritonéale par rapport à l'administration d'insuline par voie sous-cutanée sur le contrôle glycémique et la fréquence des épisodes d'hypoglycémie sévère. Tous les patients étaient naïfs de traitement par insuline par voie intrapéritonéale et leur HbA1c ne s'était pas améliorée après 3 mois de traitement intensif à base d'injections quotidiennes multiples ou de perfusions sous-cutanées continues d'insuline. La valeur moyenne de l'HbA1c au début de l'étude était de 8,1 %. Les patients inclus dans le groupe sous perfusion intrapéritonéale continue d'insuline ont reçu l'insuline humaine semi-synthétique 400 UI/ml pendant 180 jours, puis Insuman Implantable 400 UI/ml pendant 180 jours supplémentaires. L'administration intrapéritonéale d'insuline a été similaire à l'administration sous-cutanée, comme cela a été démontré par la variation de la valeur d'HbA1c par rapport au début de l'étude (administration intrapéritonéale continue : la valeur d'HbA1c à J360 était de 7,78 ± 1,04 versus 8,06 ± 0,77 au début de l'étude ; administration sous-cutanée : la valeur d'HbA1c à J360 était de 8,19 ± 0,87 versus 8,12 ± 0,76 au début de l'étude).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans la littérature, la pharmacocinétique de l'insuline est généralement décrite comme étant reproductible chez les patients présentant un diabète sucré de type 1 et recevant des perfusions intrapéritonéales continues d'insuline à court et long termes.

Chez les patients présentant un diabète sucré de type 1 et de type 2, la perfusion intrapéritonéale continue d'insuline entraîne des pics plasmatiques d'insuline libre plus précoces, plus courts et plus élevés que la perfusion sous-cutanée d'insuline.

Chez les patients présentant un diabète sucré de type 1, la perfusion continue par voies intrapéritonéale et intraveineuse (données combinées) a entraîné des valeurs de Cmax plasmatique d'insuline libre plus élevées que les injections sous-cutanées quotidiennes et la perfusion sous-cutanée continue d'insuline par l'intermédiaire d'une pompe externe (données combinées).

Tous les résultats suggèrent que, chez les patients souffrant d'un diabète sucré de type 1, la perfusion intrapéritonéale continue présente une pharmacocinétique plus proche de l'insuline endogène que la perfusion sous-cutanée continue et les injections journalières multiples d'insuline.

Il n'est pas attendu que la prise alimentaire ait une influence particulière sur les valeurs de Cmax, Tmax et AUC après l'administration CIPII.

Dans une étude de phase III (HUBIN-L-05335) menée chez des patients diabétiques de type 1, le profil pharmacocinétique d'Insuman Implantable après administration par voie intrapéritonéale d'un bolus d'insuline a été évalué chez 10 patients.

Absorption :

Après l'administration par voie intrapéritonéale d'Insuman Implantable 0,15 UI/kg, le Tmax médian était de 0,54 heure et la Cmax dans le sérum était de 210 ± 129 microUI/ml.

Le profil pharmacocinétique moyen est présenté sur la figure 1.

Figure 1 : Profil pharmacocinétique moyen de l'insuline dans le sérum chez des patients diabétiques de type 1 après une dose de 0,15 UI/kg d'Insuman Implantable

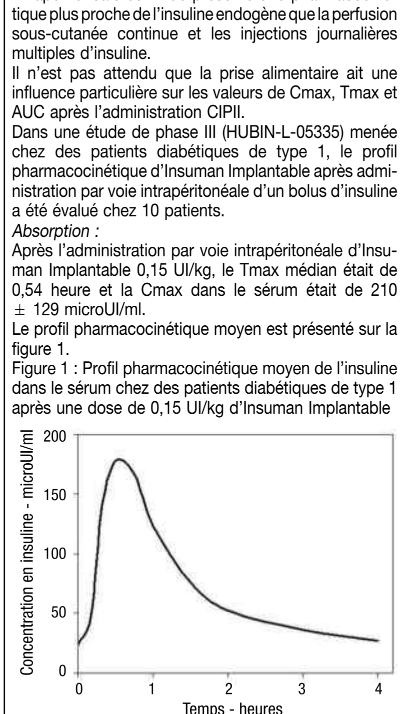

Élimination :

Après l'administration intrapéritonéale de 0,15 UI/kg d'Insuman Implantable, l'insuline a été éliminée du sérum à raison d'une demi-vie moyenne apparente de 2,7 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité aiguë de l'insuline humaine après administration sous-cutanée a été étudiée chez le rat. Il n'a pas été décelé d'effets toxiques.

Aucune étude préclinique n'a été menée pour évaluer la toxicité potentielle d'Insuman Implantable 400 UI/ml par voie intrapéritonéale. Cependant, trois études ont été menées sur des rats pour évaluer la toxicité potentielle de l'administration d'insuline humaine par voie intrapéritonéale. Dans une étude à dose unique menée sur des rats, une insuline humaine semi-synthétique dont la formulation contenait 400 UI/ml et des excipients identiques à ceux de la préparation d'Insuman Implantable 400 UI/ml a été administrée par injection intrapéritonéale. Aucun symptôme clinique, aucune modification macroscopiquement visible et aucune irritation de la cavité abdominale n'ont été observés. Dans une autre étude, des rats ont également reçu la même insuline semi-synthétique par perfusion intrapéritonéale via une mini-pompe osmotique implantée pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines. Aucune stéatose hépatique n'a été observée. Dans une troisième étude menée sur des rats diabétiques, l'administration via un cathéter fixé dans la capsule hépatique d'une autre insuline humaine ayant une formulation similaire à celle d'Insuman, a montré que l'administration par voie intrapéritonéale d'une forte concentration locale d'insuline dans la capsule hépatique pouvait induire une stéatose hépatique focale réversible.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres médicaments.

Mélange d'insulines :

Insuman Implantable ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ou avec des analogues de l'insuline.

Il faut veiller à ne pas introduire d'alcool ni d'autre produit désinfectant dans la solution d'insuline.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Flacons non ouverts :

A conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

Ne pas placer Insuman Implantable près du congélateur ou d'une poche de congélation.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Durée de conservation dans la pompe :

Jusqu'à 45 jours à 37 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide, incolore ou pratiquement incolore et quasiment exempte de particules visibles.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque administration pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Insuman Implantable et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuman Implantable ne doit pas être utilisé avec d'autres pompes (externes ou implantables) que la pompe implantable Medtronic MiniMed, ni avec d'autres dispositifs médicaux, y compris des seringues (cf Posologie/Mode d'administration).

Toutes les opérations doivent être réalisées à l'aide de procédures stériles. Une préparation aseptique de la peau doit être pratiquée, selon les procédures standard de l'établissement de soins, afin d'éviter toute contamination et infection microbiennes. Le non respect de ces instructions peut provoquer une infection de la poche de la pompe et l'explantation subséquente de la pompe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Toutes les solutions destinées à pénétrer dans la pompe doivent être parfaitement dégazées avant de remplir le réservoir de la pompe pour éviter l'agrégation et la sous-délivrance d'insuline. Les flacons d'insuline doivent être sortis du réfrigérateur et stockés à température ambiante dans leur emballage extérieur pour les protéger de la lumière, au moins 4 heures et pas plus de 24 heures avant utilisation. La solution d'insuline doit ensuite être dégazée selon la procédure de dégazage décrite dans le Manuel médecin. Le fait de ne pas dégazer correctement tous les liquides peut faire pénétrer de l'air dans la pompe et donner lieu à une agrégation et une sous-délivrance d'insuline.

Remplissage de la pompe :

Le réservoir de la pompe stocke environ 6000 unités d'insuline et doit être rempli tous les 40 à 45 jours pour des raisons de stabilité d'insuline dans la pompe, ou plus tôt selon les besoins en insuline des patients.

Cette procédure doit toujours être programmée en amont avec le patient, avant l'affichage des messages « RESERVOIR BAS » ou « RESERVOIR VIDE » sur le PPC.

Seule l'insuline Insuman Implantable qui est spécialement formulée pour une utilisation avec la pompe implantable Medtronic MiniMed, doit être utilisée pour remplir le réservoir. Deux flacons d'Insuman Implantable (2 x 10 ml) sont nécessaires pour remplir complètement le réservoir de la pompe et empêcher l'air d'y pénétrer pendant la procédure de remplissage. Toute insuline non utilisée doit être éliminée conformément à la réglementation locale en vigueur et ne doit pas être réutilisée. Seuls le kit de remplissage (seringue et robinet), les aiguilles de remplissage et le modèle d'emplacement du port fournis par Medtronic MiniMed, ainsi que la solution stérile de tampon de rinçage fabriquée par Sanofi-Aventis Deutschland GmbH doivent être utilisés avec Insuman Implantable pour remplir le réservoir de la pompe.

Pendant une procédure de remplissage, ne jamais appuyer sur le piston de la seringue de remplissage pour remplir la pompe. Une fois l'aiguille de remplissage correctement fixée dans le port de remplissage de la pompe, le vide s'effectuera passivement dans le réservoir de la pompe et attirera l'insuline de la seringue dans le réservoir de la pompe. Si l'insuline n'entre pas dans la pompe, cela peut signifier que le réservoir de la pompe est encore plein. Cela peut également indiquer que l'aiguille de remplissage n'est pas correctement fixée dans la valve d'entrée de la pompe. Dans ces circonstances, pousser l'insuline entraînerait un risque d'administrer de l'insuline accidentellement dans le tissu sous-cutané autour du port de remplissage de la pompe.

Pendant une procédure de remplissage, une très petite quantité d'insuline peut être déposée par voie sous-cutanée, entraînant éventuellement une hypoglycémie. Les patients doivent être avertis de la nécessité de surveiller étroitement leurs taux de glycémie les jours de remplissage.

Pendant la procédure de remplissage, il est important de compléter le formulaire de remplissage et de calculer l'indice de fiabilité du remplissage afin d'évaluer le fonctionnement du système. Un indice de fiabilité du remplissage calculé inférieur à 85 % indique une sous-délivrance d'insuline.

Des instructions détaillées sur la procédure de remplissage sont fournies dans le Manuel médecin.

Sous-délivrance d'insuline :

Une sous-délivrance d'insuline doit être suspectée dans les cas suivants :

- Si le patient indique une augmentation de son utilisation d'insuline pour maintenir une glycémie normale. Cela peut être vérifié en contrôlant l'historique quotidien des perfusions d'insuline sur le PPC à chaque visite.
- En présence d'une hyperglycémie réfractaire.
- Si un indice de fiabilité du remplissage inférieur à 85 % est calculé pendant une procédure de remplissage.

Si la sous-délivrance d'insuline est révélée pendant une procédure de remplissage ou suspectée en raison d'un contrôle insuffisant de la glycémie, des mesures diagnostiques doivent être adoptées pour déterminer s'il s'agit d'un problème de pompe (mécanisme de pompage bloqué/reflux) ou de cathéter (occlusion du cathéter). La procédure de mesure du volume d'éjection de la pompe permet de vérifier le fonctionnement de la pompe, alors que la procédure de rinçage du cathéter permet de vérifier la perméabilité du cathéter. Un volume d'éjection compris entre 0,42 µl et 0,58 µl sans reflux indique une occlusion du cathéter. Sinon, les valeurs de volume d'éjection en dehors de cette plage ou la détection d'un reflux indique un problème avec la pompe.

Sous-délivrance d'insuline due à une occlusion du cathéter :

La sous-délivrance due à une occlusion du cathéter à port latéral peut survenir soudainement ou progressivement. L'utilisation d'insuline et les symptômes cliniques peuvent être identiques à ceux d'une sous-délivrance de la pompe. En outre, la formation d'un biofilm sur l'embout du cathéter à port latéral peut entraîner une hypoglycémie latente puisque l'insuline programmée au fil du temps est coincée dans le biofilm et n'est libérée qu'une fois qu'un volume suffisant d'insuline s'est accumulé. Une procédure de rinçage du cathéter doit être réalisée pour supprimer l'occlusion.

Le cathéter est rincé à l'aide de 5-10 ml de solution stérile de tampon de rinçage. Seuls le kit de remplissage (seringue et robinet), les aiguilles de remplissage et le modèle d'emplacement du port fournis par Medtronic MiniMed, ainsi que la solution stérile de tampon de rinçage fabriquée par Sanofi-Aventis Deutschland GmbH doivent être utilisés avec Insuman Implantable pour rincer le cathéter.

La procédure de rinçage du cathéter ne doit être réalisée qu'après confirmation de la mesure du volume d'éjection. Le fait de ne pas observer cette condition peut entraîner des dommages irréversibles de la pompe.

Pendant la procédure de rinçage du cathéter, 13 unités d'insuline sont manuellement envoyées dans le cathéter et administrées au patient. Le patient doit être rigoureusement surveillé pour déceler une éventuelle hypoglycémie, et recevoir du glucose ou du glycogène par voie intraveineuse si besoin.

Après le rinçage et le remplissage de la pompe avec de l'insuline, environ 13 unités de la même solution stérile de tampon de rinçage resteront dans la portion distale du cathéter à port latéral. Selon les valeurs de glycémie, un bolus adéquat doit être programmé pour éliminer la solution stérile de tampon de rinçage du cathéter. La glycémie du patient doit être surveillée au moins toutes les 15 minutes après le rinçage. Le patient ne peut sortir que lorsque ses glycémies sont stables et dans l'intervalle de sécurité.

Si la procédure de rinçage échoue, une intervention chirurgicale est généralement pratiquée pour remplacer le cathéter.

Des instructions détaillées sur la procédure de rinçage du cathéter à port latéral sont fournies dans le Manuel médecin.

Sous-délivrance due à un problème de pompe :

Une procédure de rinçage de la pompe est réalisée pour pallier à cette situation.

Le but de cette procédure est de dissoudre les dépôts d'insuline dans le réservoir de la pompe, le mécanisme de pompage et le cathéter à port latéral à l'aide d'une solution stérile d'hydroxyde de sodium 0,1 M fournie par Medtronic Minimed. Il est recommandé de réaliser la procédure de rinçage tous les 6 mois ou au besoin, en fonction de l'indice de fiabilité du remplissage.

Seuls le kit de remplissage, les aiguilles de remplissage, le modèle d'emplacement du port latéral stérile et la solution stérile d'hydroxyde de sodium 0,1 M fournis par Medtronic MiniMed, ainsi que la solution stérile de tampon de rinçage fabriquée par Sanofi-Aventis Deutschland GmbH doivent être utilisés avec Insuman Implantable pour rincer la pompe.

Si la procédure de rinçage ne parvient pas à rétablir le volume d'éjection et une administration adéquate, une procédure de rinçage prolongée doit être réalisée.

Le cathéter ne sera rincé avec la solution stérile de tampon de rinçage et la pompe remplie d'insuline qu'une fois le volume d'éjection rétabli.

Les instructions détaillées sur la procédure de rinçage sont fournies dans le Manuel médecin.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/97/030/202 ; CIP 3400958574849 (RCP rév 19.09.13).

Collect.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Service stylos injecteurs d'insulines :
Tél (n° Vert 24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits

INSULINE SANOFI INSUMAN® INFUSAT BIOGÉNÉTIQUE HUMAINE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Insuman Infusat 100 UI/ml :

Solution injectable (claire, incolore) : Cartouches de 3,15 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p cartouche*

Insuline humaine biogénétique* .... 315 UI**

Excipients : phénol, chlorure de zinc, trométamol, poloxamère 171, glycérol, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

Insuman Infusat est une solution d'insuline neutre (insuline rapide).

* Produite par la technique de l'ADN recombinant dans Escherichia coli.

** Soit 100 UI (3,5 mg) par ml ; 1 UI correspond à 35 µg d'insuline humaine anhydre.

DC INDICATIONS

Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Insuman Infusat a été spécifiquement conçu pour être utilisé dans des pompes à insuline externes portables. Il est spécialement stabilisé afin de minimiser la perte d'efficacité dans les conditions de stress mécanique et thermique rencontrées dans de telles pompes. Par conséquent, Insuman Infusat peut être également utilisé en perfusion continue d'insuline utilisant les seringues électriques classiques.

L'objectif glycémique et la posologie de l'insuline doivent être déterminés pour chaque individu et adaptés au régime alimentaire, à l'activité physique et au mode de vie du patient.

Doses quotidiennes et horaire d'administration :

Lorsqu'on utilise des pompes à insuline externes portables, une partie de la dose d'insuline est perfusée en continu (« débit de base ») et le reste est administré sous forme de bolus d'insuline injectés avant les repas. Se référer au mode d'emploi pour des instructions détaillées concernant la pompe, ses fonctions et les précautions de sécurité nécessaires.

Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Cependant, les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kg de poids corporel par jour. Les besoins métaboliques de base représentent 40 à 60 % du total des besoins quotidiens. Par conséquent, environ 40 à 60 % de la dose quotidienne sont administrés selon le débit de base, le reste étant administré sous forme de bolus d'insuline injectés avant les repas.

Ajustement posologique ultérieur :

Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire, par exemple en cas de :

- modification du poids corporel du patient ;
- modification du mode de vie du patient ;
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

- Population âgée (⩾ 65 ans) : chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.
- Insuffisance rénale : chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.
- Insuffisance hépatique : chez les patients insuffisants hépatiques sévères, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

MODE D'ADMINISTRATION :

Insuman Infusat ne doit pas être utilisé dans les pompes péristaltiques équipées de sondes en silicone. Consulter le manuel technique pour les contre-indications concernant l'utilisation des pompes à insuline.

Insuman Infusat en cartouches peut être perfusé par voie sous-cutanée. Il est conçu pour être administré au moyen du système de perfusion Hoechst Infusor® ou des pompes à insuline H-Tron®. Il peut aussi être utilisé avec d'autres pompes à insuline dont la compatibilité avec cette insuline et ce type de cartouche a été démontrée (voir le manuel de l'utilisateur de la pompe). Seuls les cathéters en tétrafluoroéthylène ou en polyéthylène doivent être utilisés.

L'insuline doit toujours être perfusée dans des conditions strictes d'asepsie. Le matériel spécifiquement conçu pour des pompes à insuline rend cette tâche plus aisée (par exemple cathéters, canules).

L'absorption de l'insuline, et donc l'effet hypoglycémiant d'une dose donnée, peut varier d'un site d'injection à un autre (par exemple la paroi abdominale par rapport à la cuisse). Dans une même zone d'injection, le point d'injection doit être régulièrement changé (généralement tous les 1 à 3 jours).

Pour plus de détails sur la manipulation, se référer à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients présentant une hypersensibilité à Insuman Infusat et pour qui il n'existe pas de préparation mieux tolérée ne doivent poursuivre le traitement que sous surveillance médicale stricte et, si nécessaire, en association à un traitement antiallergique.

Chez les patients présentant une allergie à l'insuline d'origine animale, il est recommandé de procéder à des tests intradermiques avant de passer à Insuman Infusat, en raison de la possibilité de réactions immunologiques croisées.

En cas d'hypoglycémie, la pompe à insuline doit être temporairement arrêtée, au moins jusqu'à ce que le patient soit complètement conscient.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites d'injection et la technique d'injection appropriée, et l'ensemble des autres facteurs pertinents, avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Passage à Insuman Infusat :

Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical.

Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation des doses.

La nécessité d'un ajustement (par exemple réduction) des doses peut se manifester immédiatement après le changement ou bien apparaître progressivement sur une période de plusieurs semaines.

Après passage d'une insuline animale à une insuline humaine, une réduction de la posologie peut être nécessaire, en particulier chez les patients :

- déjà équilibrés avec une glycémie relativement faible au moment du passage ;
- ayant une tendance à l'hypoglycémie ;
- ayant nécessité antérieurement des doses élevées d'insuline du fait de la présence d'anticorps anti-insuline.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Chez les patients nécessitant des doses élevées d'insuline du fait de la présence d'anticorps anti-insuline, il faut envisager d'effectuer le passage sous surveillance médicale en milieu hospitalier ou dans un cadre de soins similaire.

Hypoglycémie :

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline.

Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).

Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués

ou absents, dans certains groupes à risque, à savoir par exemple :
- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré ;
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie ;
- chez les patients âgés ;
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ;
- en cas de neuropathie végétative ;
- chez les patients diabétiques de longue date ;
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques ;
- chez les patients recevant un traitement associé par certains médicaments (cf Interactions).

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.

Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout la nuit) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il faut absolument que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique.

Ces facteurs sont les suivants, par exemple :
- changement de zone d'injection,
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- écarts de régime,
- repas omis,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments.

Défaillances des pompes à insuline :
Une hyperglycémie, une acidocétose et un coma peuvent se développer en quelques heures en cas d'obstruction complète du cathéter de la pompe. Dès que le patient constate une élévation rapide de la glycémie ne régressant pas à l'injection d'une dose d'insuline en bolus, la possibilité d'une obstruction du cathéter doit toujours être évoquée.

En cas de dysfonctionnement de la pompe, les patients doivent toujours avoir à leur disposition un dispositif d'injection (seringue ou stylo à insuline) et de l'insuline en vue d'une injection sous-cutanée. Pour plus de détails concernant les précautions d'emploi des pompes à insuline, se référer au manuel de l'utilisateur.

Maladies intercurrentes :
Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines, et souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type I doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

Erreurs médicamenteuses :
Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres formulations d'Insuman ou d'autres insulines ont été accidentellement administrées. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline humaine et d'autres insulines.

Association d'Insuman Infusat avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Insuman avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline humaine.

Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides.

Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs (par exemple dans les contraceptifs oraux), les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les inhibiteurs de protéase et les antipsychotiques atypiques (par exemple olanzapine et clozapine).

Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium ou l'alcool peuvent soit potentialiser, soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Pour l'insuline humaine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. L'insuline ne traverse pas la barrière placentaire. Insuman Infusat ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gravidique, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant les 2e et 3e trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

ALLAITEMENT :
Aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité. Insuman Infusat peut être utilisé au cours de l'allaitement. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données cliniques ou animales disponibles sur l'effet de l'insuline humaine sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Une hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent de toute insulinothérapie, peut survenir si les doses d'insuline sont supérieures aux besoins. Dans les études cliniques et pendant l'utilisation depuis la mise sur le marché, la fréquence varie en fonction de la population de patients et de la posologie. Ainsi, il n'est pas possible de présenter de fréquence spécifique.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques, sont listés ci-dessous par classe de système-organe et par ordre d'incidence décroissante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Choc
Fréquence indéterminée	Réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (hypotension, œdème de Quincke, bronchospasme, réactions cutanées généralisées), anticorps anti-insuline
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Œdème
Fréquence indéterminée	Hypoglycémie, rétention sodée
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Rétinopathie proliférante, rétinopathie diabétique, altération de la vision
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Lipodystrophie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Peu fréquent	Urticaire au site d'injection
Fréquence indéterminée	Inflammation au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection, érythème au site d'injection, tuméfaction au site d'injection

Description des effets indésirables susmentionnés :
Affections du système immunitaire :
Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline ou aux excipients peuvent menacer le pronostic vital.
L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.
Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.
L'insuline peut provoquer une rétention sodée et un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

Affections oculaires :
Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une atteinte temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin.
Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
La plupart des réactions mineures aux insulines au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

Prise en charge :
On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du médicament, le régime ou l'activité physique.
Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Étant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insuline et ses analogues injectables, d'action rapide (code ATC : A10AB01).

Mécanisme d'action :
L'insuline :
- abaisse la glycémie et favorise les processus anaboliques, de même qu'elle diminue les processus cataboliques ;
- intensifie le transport du glucose à l'intérieur des cellules ainsi que la formation du glycogène au niveau des muscles et du foie, et améliore l'utilisation du pyruvate. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglycogenèse ;
- augmente la lipogenèse au niveau du foie et du tissu adipeux, et inhibe la lipolyse ;
- favorise le transport des acides aminés à l'intérieur des cellules et favorise la synthèse des protéines ;
- favorise la pénétration intracellulaire du potassium.

Effets pharmacodynamiques :
Insuman Infusat est une insuline dont l'action débute rapidement et est de courte durée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez le sujet sain, la demi-vie sérique de l'insuline est d'environ 4 à 6 minutes. Elle est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Il faut cependant rappeler que la pharmacocinétique de l'insuline ne reflète pas son action métabolique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité aiguë après administration sous-cutanée a été étudiée chez le rat. Il n'a pas été décelé d'effets toxiques. Les études de tolérance locale après administration sous-cutanée et intramusculaire menées chez le lapin n'ont montré aucun résultat marquant. Les études des effets pharmacodynamiques après administration sous-cutanée chez le lapin et le chien ont révélé les réactions hypoglycémiques attendues.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans Modalités manipulation/élimination.
Insuman Infusat ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant des substances réductrices telles que les thiols et les sulfites.

Mélange d'insulines :
Insuman Infusat ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ni aucun autre analogue d'insuline.
Il faut veiller à ne pas introduire d'alcool ni d'autre produit désinfectant dans la solution d'insuline.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Cartouches non ouvertes :
A conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).
Ne pas congeler.
Ne pas placer Insuman Infusat près du congélateur ou d'une poche de congélation.
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après première utilisation :
Le produit (cartouche dans la pompe) peut être conservé jusqu'à 2 semaines maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Insuman Infusat ne doit être utilisé que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles, et qu'elle a la consistance de l'eau.
Avant utilisation, Insuman Infusat doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Les bulles d'air doivent être retirées de la cartouche dans la mesure du possible (voir le manuel de l'utilisateur de la pompe).
En cas de mauvais fonctionnement de la pompe, la solution peut être extraite de la cartouche à l'aide d'une seringue (adaptée à une insuline avec 100 UI/ml) et injectée.
Insuman Infusat ne doit pas être utilisé dans les pompes péristaltiques équipées de sondes en silicone. Consulter le manuel technique pour les contre-indications concernant l'utilisation des pompes à insuline.
Il convient de rappeler que les insulines neutres dissoutes forment un précipité à un pH d'environ 4,5 à 6,5.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline humaine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/97/030/054 ; CIP 3400934935527 (RCP rév 20.09.13).
Mis sur le marché en 1999.
Prix : 47,28 € (boîte de 5 cartouches).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Service stylos injecteurs d'insulines :
Tél (n° Vert 24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits

INSULINES SANOFI LANTUS ®
insuline glargine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lantus 100 unités/ml en flacon :
Solution injectable SC (claire, incolore) : Flacon de 10 ml, boîte unitaire.

Lantus 100 unités/ml en cartouche :
Solution injectable SC (claire, incolore) : Cartouches de 3 ml, boîte de 5.

Lantus 100 unités/ml en stylo prérempli SoloStar® :
Solution injectable SC (claire, incolore) : Cartouches de 3 ml, scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable (aiguilles non fournies), boîte de 5.

COMPOSITION

Lantus en flacon : *p flacon*
Insuline glargine* (DCI) .... 1000 unités
(équivalant à 3,64 mg/ml de substance active)
Excipients : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), polysorbate 20, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Lantus en cartouche ou en stylo : *p cartouche/p stylo*
Insuline glargine* (DCI) .... 300 unités
(équivalant à 3,64 mg/ml de substance active)
Excipients (communs) : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

* L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli.*

DC INDICATIONS

Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.

Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques actifs par voie orale. L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Lantus et ne correspondent ni aux UI, ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (cf Pharmacodynamie).

Populations particulières :

- Sujet âgé (⩾ 65 ans) :
  Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.
- Population pédiatrique :
  - Adolescents et enfants à partir de 2 ans :
    La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans (cf Pharmacodynamie). Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement.
  - Enfants âgés de moins de 2 ans :
    La sécurité et l'efficacité de Lantus n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Remplacement d'autres insulines par Lantus :

Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Lantus, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologie des antidiabétiques oraux associés).

Remplacement de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne de Lantus :

Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne de Lantus doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30 % durant les premières semaines de traitement.

Remplacement de l'insuline glargine 300 unités/ml par Lantus :

Lantus et Toujeo (insuline glargine 300 unités/ml) ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables. Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale à une injection quotidienne d'insuline glargine 300 unités/ml par une injection quotidienne de Lantus doivent réduire leur dose de 20 % environ.

Durant les premières semaines, cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas ; après cette période, le traitement devra être ajusté individuellement.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de remplacement et les premières semaines qui suivent.

En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo ou à l'hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Lantus.

MODE D'ADMINISTRATION :

Lantus est administré par voie sous-cutanée.

Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère.

On n'a pas observé de différences cliniques notables, sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, suivant que Lantus est administré dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre.

Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation.

Flacon, cartouche :

Pour plus de détails sur la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.

Stylo prérempli SoloStar :

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lantus n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites et la technique adéquate d'injection ainsi que l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation de la dose.

Hypoglycémie :

Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique. En raison d'un apport plus soutenu en insuline basale avec Lantus, on peut s'attendre à une diminution des hypoglycémies nocturnes et à une augmentation des hypoglycémies de début de journée.

Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).

Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir :

- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré,
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie,
- chez les patients âgés,
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine,
- en cas de neuropathie végétative,
- chez les patients diabétiques de longue date,
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques,
- chez les patients recevant en même temps certains autres médicaments (cf Interactions).

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.

L'effet prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané peut retarder la récupération d'une hypoglycémie.

Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces facteurs sont les suivants :

- changement de zone d'injection,
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- écarts de régime,
- omission de repas,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments (cf Interactions).

Maladies intercurrentes :

Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

Anticorps anti-insuline :

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie (cf Pharmacodynamie).

Stylos utilisables avec les cartouches Lantus :

Les cartouches Lantus doivent être utilisées uniquement avec les stylos suivants :

- JuniorStar, qui délivre Lantus par paliers de 0,5 unité ;
- OptiPen, ClikStar, Tactipen, Autopen 24, AllStar et AllStar Pro, qui délivrent Lantus par paliers de 1 unité.

Ces cartouches ne doivent être utilisées avec aucun autre stylo réutilisable puisque la précision de la dose a été établie uniquement avec les stylos précités.

Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Manipulation du stylo prérempli SoloStar :

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar. SoloStar doit être utilisé tel que recommandé dans ce mode d'emploi (cf Modalités manipulation/élimination).

Erreurs médicamenteuses :

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action rapide, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glargine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines.

Association de Lantus avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Lantus avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline glargine.

Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides.

Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs, les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques atypiques (par exemple clozapine et olanzapine) et les inhibiteurs de protéase.

Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser, soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte.

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse, ni aucun effet malformatif ni toxique spécifique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'insuline glargine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

La prescription de Lantus peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse pour prévenir des effets indésirables associés à l'hyperglycémie. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du 1er trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le 2e et le 3e trimestre. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal.

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La capacité des patients à se concentrer et à réagir peut être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple, la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il convient de se demander s'il est recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

L'hypoglycémie (très fréquente) en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	
Rare	Altération de la vision, rétinopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Lipohypertrophie
Peu fréquent	Lipoatrophie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Rare	Œdème

Description des effets indésirables sus-mentionnés :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :

- Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc, et peuvent menacer le pronostic vital.

Affections oculaires :

- Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin.
- Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférante, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une

rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- De telles réactions comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation. La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.
- Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer une rétention sodée et un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

Population pédiatrique :

D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents (⩽ 18 ans) et chez les adultes.

Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post-marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents (⩽ 18 ans) que chez les adultes.

Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'étude clinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

Prise en charge :

On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament, le régime ou l'activité physique.

Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Étant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action (code ATC : A10AE04).

Mécanisme d'action :

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre. Elle est totalement soluble au pH acide de la solution injectable de Lantus (pH 4). Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de microprécipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration/temps est régulière, sans pics, prévisible, et la durée d'action est prolongée.

L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (cf Pharmacocinétique).

Fixation au récepteur de l'insuline : des études in vitro indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.

Fixation au récepteur de l'IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1), tandis que M1 et M2 se fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine.

La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (proliférative) par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique (proliférative), mais les concentrations thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors de traitement par Lantus, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'IGF-1.

Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.

Des études de clamp euglycémique menées chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 1 ont montré que l'effet de l'insuline glargine sous-cutanée apparaissait plus lentement que celui de l'insuline NPH humaine, que cet effet était régulier, sans pics, et que sa durée d'action était prolongée.

La figure ci-après représente les résultats d'une étude menée chez des patients :

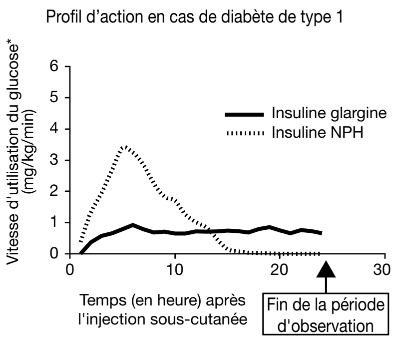

* Déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante (valeurs moyennes horaires)

Cet effet plus prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente. En conséquence, une seule administration par jour suffit. Le profil d'action de l'insuline et des analogues de l'insuline tels que l'insuline glargine peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet.

Dans une étude clinique, les symptômes d'hypoglycémie et des réponses hormonales compensatrices ont été identiques après l'administration intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine, tant chez des volontaires sains que chez des patients atteints de diabète de type 1.

Dans les études cliniques, la fréquence d'apparition des anticorps provoquant une réaction croisée avec l'insuline humaine et l'insuline glargine a été identique dans les groupes traités par l'insuline NPH et par l'insuline glargine.

Les effets de l'insuline glargine (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert contrôlée versus NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a été recherchée par photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine a été comparée à l'insuline NPH.

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) a été une étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel 2 x 2, conduite chez 12 537 patients à haut risque cardiovasculaire (CV) présentant soit une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose (12 % des patients), soit un diabète de type 2 traité par zéro ou un antidiabétique oral (88 % des patients). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'insuline glargine (n = 6264), titrée de manière à atteindre une glycémie à jeun ⩽ 95 mg/dl (5,3 mmol/l), soit un traitement standard (n = 6273).

Le premier cocritère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue d' un premier événement à type de décès d'origine CV, ou d' infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le second cocritère principal a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des événements du premier cocritère principal, ou d'une procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique), ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes microvasculaires.

L'insuline glargine n'a pas altéré le risque relatif de morbidité et de mortalité CV comparativement au traitement standard. Aucune différence n'a été observée entre l'insuline glargine et le traitement standard pour les deux cocritères principaux d'efficacité, ni pour chacun des événements évalué isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes microvasculaires.

La dose moyenne d'insuline glargine à la fin de l'étude a été de 0,42 U/kg. La valeur médiane de l'HbA1c a été de 6,4 % à l'inclusion, puis cette valeur sous traitement a été comprise entre 5,9 % et 6,4 % dans le groupe insuline glargine et entre 6,2 % et 6,6 % dans le groupe traitement standard pendant toute la durée du suivi.

Les taux d'hypoglycémie sévère (nombre de patients pour 100 patients par année d'exposition) ont été de 1,05 dans le groupe insuline glargine et de 0,30 dans le groupe traitement standard ; les taux d'hypoglycémie non sévère confirmée ont été de 7,71 dans le groupe insuline glargine et de 2,44 dans le groupe traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42 % des patients du groupe insuline glargine n'ont jamais présenté d'hypoglycémie.

Lors de la dernière visite de suivi, il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,4 kg dans le groupe insuline glargine et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe traitement standard.

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique randomisée contrôlée, des enfants et des adolescents (6-15 ans) diabétiques de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines par un schéma de type basal/bolus, avec une insuline rapide humaine avant chaque repas. L'insuline glargine était administrée une fois par jour au coucher et l'insuline NPH humaine était administrée une ou deux fois par jour. Les effets sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant la glycémie à jeun a plus diminué par rapport à sa valeur initiale avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Il y a eu aussi moins d'hypoglycémies sévères avec l'insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités par l'insuline glargine dans cette étude ont continué leur traitement par insuline glargine lors d'une extension non contrôlée de l'étude, avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été repéré durant l'extension du traitement par insuline glargine.

Une étude en cross-over chez 26 adolescents diabétiques de type 1 âgés de 12 à 18 ans comparant l'insuline glargine avec de l'insuline lispro à l'insuline NPH avec de l'insuline rapide humaine (chaque traitement étant administré pendant 16 semaines dans un ordre aléatoire) a également été menée. Comme dans l'étude pédiatrique décrite ci-dessus, la réduction de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale a été plus importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Les variations d'HbA1c par rapport à la valeur initiale ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant les valeurs glycémiques enregistrées durant la nuit ont été significativement plus élevées dans le groupe insuline glargine/insuline lispro que dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine, avec un nadir moyen de 5,4 mmol/l contre 4,1 mmol/l. En conséquence, les incidences des hypoglycémies nocturnes ont été de 32 % dans le groupe insuline glargine/insuline lispro contre 52 % dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine.

Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 6 ans, comparant l'insuline glargine, une fois par jour le matin, à l'insuline NPH, une ou deux fois par jour, administrées en insuline basale. Les deux groupes ont reçu des bolus d'insuline avant les repas.

L'objectif principal visant à démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à la NPH sur les hypoglycémies totales n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport des taux d'hypoglycémies insuline glargine / NPH = 1,18 (IC 95 % : 0,97-1,44)].

Les variations de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez des sujets sains comme chez des diabétiques, l'analyse des concentrations sériques d'insuline a montré que la résorption de l'insuline glargine était plus lente et beaucoup plus prolongée que celle de l'insuline NPH humaine et qu'il n'y avait pas de pic après injection sous-cutanée d'insuline glargine. Autrement dit, les concentrations étaient conformes au déroulement chronologique de l'activité pharmacodynamique de l'insuline glargine. La figure ci-dessus permet de comparer le profil de l'activité de l'insuline glargine et de l'insuline NPH en fonction du temps.

L'insuline glargine administrée une fois par jour atteindra « l'état d'équilibre » en 2 à 4 jours après la première injection.

Après administration intraveineuse, les demi-vies d'élimination apparentes de l'insuline glargine et de l'insuline humaine sont comparables.

Après injection sous-cutanée de Lantus chez des patients diabétiques, l'insuline glargine est rapidement dégradée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta ; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, M1 (la 21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, le principal métabolite en circulation est le métabolite M1. L'exposition au métabolite M1 augmente avec la dose de Lantus administrée. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que les effets de l'injection sous-cutanée de Lantus sont principalement dus à l'exposition au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas détectables chez la grande majorité des sujets et, lorsqu'ils étaient détectables, leurs concentrations étaient indépendantes de la dose administrée de Lantus.

Dans les études cliniques, les analyses de sous-groupes (selon l'âge et le sexe) ne montrent aucune différence, en terme de tolérance ou d'efficacité, entre l'ensemble de la population étudiée et les différents sous-groupes de patients traités par l'insuline glargine.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 ans à moins de 6 ans a été évaluée dans une étude clinique (cf Pharmacodynamie). Les concentrations plasmatiques de l'insuline glargine et de ses principaux métabolites M1 et M2 à l'état d'équilibre ont été mesurées chez des enfants traités par l'insuline glargine. Elles ont montré un profil similaire à celui des adultes et n'ont fourni aucune preuve d'accumulation de l'insuline glargine ou de ses métabolites à long terme.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Pour les flacons et les cartouches, il est important de vérifier que les seringues ne contiennent aucune trace d'autres produits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon et utilisation des cartouches et des stylos préremplis :

3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler ou placer près du congélateur ou d'une poche de congélation.

Conserver le flacon, la cartouche ou le stylo prérempli Solostar dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après la 1^re^ utilisation du flacon, des cartouches ou des stylos préremplis :

Ce médicament peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe.

Flacon : A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Il est recommandé d'inscrire la date de première utilisation du flacon sur l'étiquette.

Cartouches et stylos : Ne pas conserver au réfrigérateur le stylo contenant une cartouche ou le stylo en cours d'utilisation. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Inspecter Lantus avant emploi. Il doit être utilisé seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et a la fluidité de l'eau. Comme Lantus est une solution, il n'est pas nécessaire de la remettre en suspension avant l'emploi.

Lantus ne doit ni être mélangé avec une autre insuline ni dilué. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lantus en cartouche :

Stylo à insuline :

Les cartouches Lantus doivent être utilisées uniquement avec les stylos OptiPen, ClikStar, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar Pro ou JuniorStar (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Le stylo doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant du dispositif.

Les instructions du fabricant pour l'utilisation du stylo doivent être soigneusement suivies pour l'insertion de la cartouche, la fixation de l'aiguille et l'injection d'insuline.

Si le stylo à insuline est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être jeté, et un nouveau stylo doit être utilisé.

En cas de mauvais fonctionnement du stylo (voir le mode d'emploi du stylo), la solution peut être prélevée de la cartouche à l'aide d'une seringue (adaptée à une insuline concentrée à 100 unités/ml) et injectée.

Cartouche :

Avant l'insertion dans le stylo, la cartouche doit être conservée à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Avant l'injection, éliminer les bulles d'air de la cartouche (voir le mode d'emploi du stylo). Ne pas remplir à nouveau les cartouches vides.

Lantus en stylo prérempli SoloStar :

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures.

Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être jetés de manière appropriée.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient.

Avant toute utilisation de Solostar, lire attentivement le mode d'emploi inclus dans la notice.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM EU /1/00/134/012 ; CIP 3400935946492 (RCP rév 16.06.17) flacon.
EU /1/00/134/006 ; CIP 3400935463203 (RCP rév 16.06.17) cartouche.
EU /1/00/134/033 ; CIP 3400937722988 (RCP rév 16.06.17) stylo SoloStar.

Mis sur le marché en 2003 (flacon, cartouche) et en 2007 (stylo SoloStar).

Prix : 36,71 € (1 flacon de 10 ml).
53,34 € (5 cartouches de 3 ml).
53,34 € (5 stylos préremplis SoloStar).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Service stylos injecteurs d'insulines :
Tél (n° Vert 24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits

INSULINES SANOFI TOUJEO ®

insuline glargine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 300 unités/ml (claire, incolore) : Cartouche de 1,5 ml, scellée dans un stylo injecteur prérempli jetable SoloStar® (aiguilles non fournies), boîte de 3 stylos.

COMPOSITION *p ml*

Insuline glargine* (DCI) .... 300 unités (équivalant à 10,91 mg)

Excipients : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau ppi.

Chaque stylo contient 1,5 ml de solution injectable, correspondant à 450 unités.

* L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.

DC INDICATIONS

Traitement du diabète sucré de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Toujeo est une insuline basale, qui doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement.

Chez les patients atteints de diabète de type 1, Toujeo doit être associé avec une insuline rapide pour couvrir les besoins en insuline prandiale.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, Toujeo peut également être associé à d'autres médicaments antidiabétiques.

L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Toujeo et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (cf Pharmacodynamie).

Flexibilité dans le moment d'administration :

Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer Toujeo jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel (cf Pharmacodynamie).

Il est conseillé aux patients qui ont oublié une dose de contrôler leur glycémie et de reprendre ensuite leur schéma d'administration habituel à une injection par jour. Les patients doivent être informés de ne pas s'injecter de dose double pour compenser la dose oubliée.

Phase d'initiation :

Patients diabétiques de type 1 :

Toujeo doit être administré une fois par jour avec une insuline prandiale et nécessite des ajustements individuels de dose.

Patients diabétiques de type 2 :

La dose d'initiation recommandée est de 0,2 unité/kg, suivie par des ajustements individuels de dose.

Transition entre l'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo :

L'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables.

- La transition de l'insuline glargine 100 unités/ml à Toujeo peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée de Toujeo (hausse de 10-18 % approximativement) peut être nécessaire pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles.
- La transition de Toujeo à l'insuline glargine 100 unités/ml peut nécessiter une diminution de dose (baisse de 20 % approximativement) pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

Transition d'autres insulines basales à Toujeo :

Lorsque l'on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Toujeo, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline basale et d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologies des antidiabétiques oraux associés).

- La transition d'une insuline basale administrée une fois par jour à Toujeo administré une fois par jour peut se faire unité par unité, à partir de la dose de l'insuline basale précédemment administrée.
- Pour la transition d'une insuline basale administrée 2 fois par jour à Toujeo administré une fois par jour, la dose initiale recommandée de Toujeo doit correspondre à 80 % de la dose totale d'insuline basale journalière précédemment administrée, qui est désormais interrompue.

Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Toujeo.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Transition de Toujeo à d'autres insulines basales :

Il est recommandé d'assurer une surveillance médicale et métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit qui remplace Toujeo.

Populations particulières :

Toujeo peut être utilisé chez le sujet âgé, le patient souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

Sujet âgé (⩾ 65 ans) :

Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Insuffisance rénale :

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline (cf Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Toujeo n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Toujeo est administré uniquement par voie sous-cutanée.

Toujeo est administré par voie sous-cutanée, par injection dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse.

Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre (cf Effets indésirables).

Toujeo ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Toujeo dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère.

Toujeo ne doit pas être utilisé avec une pompe à insuline.

Le stylo prérempli Toujeo SoloStar permet d'injecter une dose d'insuline comprise entre 1 et 80 unités par injection. La sélection de la dose s'effectue par intervalle de 1 unité. La fenêtre d'affichage de la dose affiche le nombre d'unités de Toujeo qui sera injecté. Le stylo prérempli Toujeo SoloStar a été spécifiquement conçu pour Toujeo, il n'y a donc pas besoin de recalculer la dose.

Toujeo ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli Toujeo SoloStar avec une seringue, un surdosage sévère pourrait survenir (cf Surdosage, Modalités manipulation/élimination).

Avant chaque injection, une aiguille neuve stérile doit être soigneusement fixée. Une réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction des aiguilles, ce qui peut conduire à un sous-dosage ou à un surdosage (cf Modalités manipulation/élimination).

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, les stylos d'insuline ne doivent pas être utilisés pour plus d'un patient, même en cas de changement d'aiguille (cf Modalités manipulation/élimination).

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation du stylo prérempli Toujeo SoloStar (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toujeo n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites et la technique adéquate d'injection ainsi que l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Hypoglycémie :

Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique.

Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).

Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir :

- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré,
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie,
- chez les patients âgés,
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine,
- en cas de neuropathie végétative,
- chez les patients diabétiques de longue date,
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques,
- chez les patients recevant en même temps certains autres médicaments (cf Interactions).

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.

L'effet prolongé de l'insuline glargine peut retarder la récupération d'une hypoglycémie.

Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces facteurs sont les suivants :

- changement de zone d'injection,
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- écarts de régime,
- omission de repas,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments (cf Interactions).

Transition entre l'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo :

Comme l'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables, la transition peut nécessiter un changement de dose et ne doit être faite que sous stricte surveillance médicale (cf Posologie/Mode d'administration).

Transition entre d'autres insulines et Toujeo :

Toute transition entre un autre type ou marque d'insuline et Toujeo doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue d'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication, peut nécessiter une adaptation de la dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Maladies intercurrentes :

Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et il est souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

Anticorps anti-insuline :

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie.

Association de Toujeo avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Toujeo avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

Prévention des erreurs médicamenteuses :

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Toujeo et d'autres insulines (cf Modalités manipulation/élimination).

Les patients doivent vérifier le nombre d'unités sélectionné dans la fenêtre d'affichage de la dose du stylo. Les patients aveugles ou malvoyants doivent recourir à l'aide d'une personne ayant une bonne vision et entraînée à l'utilisation des stylos à insuline.

Voir aussi Mode d'administration dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline glargine.

Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides.

Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs, les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques atypiques (par exemple clozapine et olanzapine) et les inhibiteurs de protéase.

Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'expérience clinique avec l'utilisation de Toujeo chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses exposées à un médicament contenant de l'insuline glargine à 100 unités/ml) n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse, ni aucun effet malformatif ni toxique spécifique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

La prescription de Toujeo peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse pour prévenir des effets indésirables associés à l'hyperglycémie. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestre. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique est indispensable.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal.

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La capacité des patients à se concentrer et à réagir peut être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il convient de se demander s'il est recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine dans ces circonstances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les études cliniques conduites avec Toujeo (cf Pharmacodynamie) et durant l'expérience clinique avec l'insuline glargine à 100 unités/ml. L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Très rare	Dysgueusie
Affections oculaires	
Rare	Altération de la vision, rétinopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Lipohypertrophie
Peu fréquent	Lipoatrophie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Rare	Œdème

Description des effets indésirables sus-mentionnés :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.

Affections du système immunitaire :

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc, et peuvent menacer le pronostic vital. Dans les études cliniques menées avec Toujeo chez les patients adultes, la fréquence observée des réactions allergiques était similaire chez les patients traités par Toujeo (5,3 %) et ceux traités par de l'insuline glargine à 100 unités/ml (4,5 %).

Affections oculaires :

Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin.

Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférante, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

De telles réactions comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation. La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans les études cliniques menées avec Toujeo chez les patients adultes, la fréquence observée des réactions au site d'injection était similaire chez les patients traités par Toujeo (2,5 %) et ceux traités par de l'insuline glargine à 100 unités/ml (2,8 %).

Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

Population pédiatrique :

Aucune étude clinique avec Toujeo n'a été conduite dans la population pédiatrique. Le profil de tolérance de Toujeo n'a donc pas été établi dans cette population.

Autres populations particulières :

Selon les résultats des études cliniques, le profil de tolérance de Toujeo chez le patient âgé et le patient souffrant d'insuffisance rénale était similaire à celui observé dans la population générale (cf Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

Prise en charge :

On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament, le régime ou l'activité physique.

Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Étant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action (code ATC : A10AE04).

Mécanisme d'action :

Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

Effets pharmacodynamiques :

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre. A pH 4 (pH de la solution injectable), l'insuline glargine est totalement soluble. Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de microprécipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue.

Comme observé dans des études de clamp euglycémique chez des patients diabétiques de type 1, la diminution de la glycémie avec Toujeo était plus stable et plus prolongée comparativement au résultat observé avec l'insuline glargine à 100 unités/ml, après injection sous-cutanée. La figure 1 montre les résultats observés dans un délai maximum de 36 heures après injection, provenant d'une étude croisée réalisée chez 18 patients diabétiques de type 1. L'effet de Toujeo s'est prolongé au-delà de 24 heures (jusqu'à 36 heures) aux doses cliniques appropriées.

La libération de l'insuline glargine à partir des microprécipités de Toujeo est plus prolongée comparée à celle de l'insuline glargine à 100 unités/ml du fait de la réduction au 2/3 du volume injecté, ce qui réduit la surface de contact des microprécipités formés.

Figure 1 : Profil d'action maintenu chez des patients diabétiques de type 1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures.

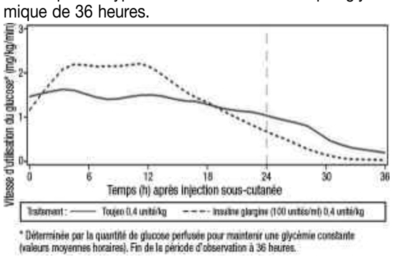

L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (cf Pharmacocinétique).

Fixation au récepteur de l'insuline : des études *in vitro* indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.

Fixation au récepteur de l'IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1), tandis que M1 et M2 se fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine.

La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (proliférative) par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique (proliférative), mais les concentrations thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors de traitement par Toujeo, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'IGF-1.

Une étude de pharmacologie clinique a montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes.

Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.

Efficacité clinique et tolérance :

L'efficacité sur le contrôle glycémique et la tolérance globale de Toujeo (insuline glargine 300 unités/ml) en une injection par jour ont été comparées à celles de l'insuline glargine 100 unités/ml en une injection par jour, dans une étude ouverte, randomisée, avec un comparateur actif en groupes parallèles, sur une durée totale de 26 semaines, incluant 546 patients diabétiques de type 1 et 2474 patients diabétiques de type 2 (tableaux 1 et 2).

Les résultats des essais cliniques avec Toujeo ont démontré que la réduction de l'HbA1c depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude n'était pas inférieure à celle observée avec l'insuline glargine 100 unités/ml. La réduction du glucose plasmatique à la fin de l'étude avec Toujeo était similaire à celle obtenue avec l'insuline glargine 100 unités/ml, avec une réduction plus progressive pendant la phase de titration avec Toujeo. Le contrôle glycémique obtenu était similaire, que l'injection de Toujeo une fois par jour soit réalisée le matin ou le soir.

L'amélioration de l'HbA1c n'était pas affectée par le sexe, l'ethnie, l'âge, la durée du diabète (< 10 ans et ⩾ 10 ans), la valeur de l'HbA1c à l'inclusion (< 8 % ou ⩾ 8 %) ou l'indice de masse corporelle (IMC) à l'inclusion.

A la fin de ces études, il a été observé une augmentation de la dose de 10-18 % dans le groupe Toujeo par rapport au groupe comparateur, en fonction de la population de patients et du traitement concomitant (tableaux 1 et 2).

Les résultats des études cliniques chez des diabétiques de type 2 ont démontré que la fréquence des hypoglycémies confirmées (à n'importe quel moment de la journée et nocturnes) était plus faible chez les patients traités par Toujeo, comparée aux patients traités par de l'insuline glargine 100 unités/ml, lorsque ceux-ci étaient traités en association avec soit des médicaments antidiabétiques non insuliniques soit de l'insuline rapide. Concernant la réduction du risque des hypoglycémies nocturnes confirmées, la supériorité de Toujeo sur l'insuline glargine 100 unités/ml a été démontrée chez des patients diabétiques de type 2 traités par de l'insuline basale en association avec des médicaments antidiabétiques non insuliniques (réduction de 18 %) ou de l'insuline rapide (réduction de 21 %) de la 9e semaine à la fin de l'étude.

D'une manière générale, ces effets sur le risque d'hypoglycémie ont été observés de façon constante chez les patients traités par Toujeo comparativement à ceux traités par de l'insuline glargine 100 unités/ml, et ce, quel que soit leur âge, sexe, IMC et durée du diabète (< 10 ans et ⩾ 10 ans).

Chez les patients diabétiques de type 1, la fréquence des hypoglycémies était similaire chez les patients traités par Toujeo et chez ceux traités par de l'insuline glargine 100 unités/ml (tableau 3).

Tableau 1 : Résultats des études cliniques chez les patients diabétiques de type 1

26e semaine de traitement		
	Toujeo	**IGlar**
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide	
Nombre de patients traités (ITTm[a])	273	273
HbA1c		
Moyenne à l'inclusion	8,13	8,12
Variation de la moyenne ajustée depuis l'inclusion	− 0,40	− 0,44
Différence des moyennes ajustées[b]	0,04 [− 0,098 ; 0,185]	
Dose d'insuline basale[c] (U/kg)		
Dose moyenne à l'inclusion	0,32	0,32
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,15	0,09
Poids[d] (kg)		
Moyenne à l'inclusion	81,89	81,80
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,46	1,02

IGlar : insuline glargine titrée à 100 unités/ml.

a) ITTm : intention de traitement modifiée.

b) Différence de traitement Toujeo-insuline glargine 100 unités/ml ; [intervalle de confiance de 95 %].

c) Variation de l'inclusion au 6e mois (cas observé).

d) Variation entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur enregistrée à la fin de la période principale de 6 mois.

Tableau 2 : Résultats des études cliniques chez les patients diabétiques de type 2

26e semaine de traitement						
	Patients déjà traités par une insuline basale		**Patients déjà traités par une insuline basale**		**Patients naïfs d'insuline**	
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide ± metformine		Médicaments antidiabétiques non insuliniques			
	Toujeo	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**
Nombre de patients traités[a]	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Moyenne à l'inclusion	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Variation moyenne ajustée depuis l'inclusion	− 0,90	− 0,87	− 0,73	− 0,70	− 1,42	− 1,46
Différence des moyennes ajustées[b]	− 0,03 [− 0,144 ; 0,083]		− 0,03 [− 0,168 ; 0,099]		0,04 [− 0,090 ; 0,174]	
Dose d'insuline basale[c] (U/kg)						
Moyenne à l'inclusion	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Poids[d] (kg)						
Moyenne à l'inclusion	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar : insuline glargine titrée à 100 unités/ml.

a) ITTm : intention de traitement modifiée.

b) Différence de traitement Toujeo-insuline glargine 100 unités/ml ; [intervalle de confiance de 95 %].

c) Variation de l'inclusion au 6e mois (cas observé).

d) Variation entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur enregistrée à la fin de la période principale de 6 mois.

Tableau 3 : Résumé des épisodes hypoglycémiques de l'étude clinique chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2

Population diabétique	***Diabète de type 1*** **Patients déjà traités par une insuline basale**		***Diabète de type 2*** **Patients déjà traités par une insuline basale**		**Diabètes de type 2 Patients naïfs d'insuline ou déjà traités par une insuline basale**	
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide		Analogue d'insuline rapide ± metformine		Médicaments antidiabétiques non insuliniques	
	Toujeo	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**
Fréquence (%) des hypoglycémies sévères[a] (n/N Total)						
Durée complète de l'étude[d]	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR * : 0,69 [0,39;1,23]		RR : 0,87 [0,48;1,55]		RR : 0,82 [0,33;2,00]	
Fréquence (%) des hypoglycémies confirmées[b] (n/N Total)						
Durée complète de l'étude	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR : 1,00 [0,95;1,04]		RR : 0,93 [0,88;0,99]		RR : 0,89 [0,83;0,96]	
Fréquence (%) des hypoglycémies nocturnes confirmées[c] (n/N Total)						
De la 9e semaine à la fin de l'étude	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR : 1,06 [0,92;1,23]		RR : 0,79 [0,67;0,93]		RR : 0,82 [0,68;0,99)	

IGlar : insuline glargine titrée à 100 unités/ml.

a) Hypoglycémie sévère : épisode nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour administrer au patient des glucides, du glucagon ou d'autres actions de réanimation.

b) Hypoglycémie confirmée : toute hypoglycémie sévère et/ou confirmée par une valeur plasmatique de glucose ⩽ 3,9 mmol/l.

c) Hypoglycémie nocturne : épisode hypoglycémique se déroulant entre 00h00 et 05h59.

d) Période de traitement de 6 mois.

* RR : ratio du risque estimé ; [intervalle de confiance 95 %].

Flexibilité dans le moment d'administration :

La sécurité et l'efficacité de Toujeo administré à horaire fixe ou variable ont aussi été évaluées dans 2 études cliniques randomisées, ouvertes d'une durée de 3 mois. Les patients diabétiques de type 2 (n = 194) recevaient Toujeo une fois par jour le soir, ou à la même heure chaque jour (horaire d'administration fixe) ou dans les 3 heures avant ou après l'heure habituelle d'administration (horaire d'administration variable). Lorsque l'horaire d'administration était variable, cela n'avait pas d'incidence sur le contrôle glycémique et la fréquence des hypoglycémies.

Anticorps :

Les résultats des études comparant Toujeo et l'insuline glargine 100 unités/ml n'ont pas montré de différences en termes de développement d'anticorps anti-insuline, d'efficacité, de sécurité ou de dose d'insuline basale entre Toujeo et l'insuline glargine 100 unités/ml.

Poids :

Chez les patients traités par Toujeo, une variation moyenne du poids inférieure à 1 kg a été observée à la fin de la période de 6 mois de traitement (voir tableaux 1 et 2).

Résultats d'une étude sur la progression de la rétinopathie diabétique :

Les effets de l'insuline glargine 100 unités/ml (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert contrôlée *versus* NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a été recherchée par photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine 100 unités/ml a été comparée à l'insuline NPH.

Étude évaluant l'efficacité à long terme et les résultats de tolérance :
ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) a été une étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel 2 x 2, conduite chez 12 537 patients à haut risque cardiovasculaire (CV) présentant soit une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose (12 % des patients), soit un diabète de type 2 traité par zéro ou un antidiabétique oral (88 % des patients). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'insuline glargine 100 unités/ml (n = 6264), titrée de manière à atteindre une glycémie à jeun ⩽ 95 mg/dl (5,3 mmol/l), soit un traitement standard (n = 6273).
Le premier co-critère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement à type de décès d'origine CV, ou d'infarctus du myocarde non fatal, ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le second co-critère principal a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des événements du premier co-critère principal, ou d'une procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique), ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
Les critères secondaires d'efficacité ont inclus la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes microvasculaires.
L'insuline glargine 100 unités/ml n'a pas altéré le risque relatif de morbidité et de mortalité CV comparativement au traitement standard. Aucune différence n'a été observée entre l'insuline glargine et le traitement standard pour les deux co-critères principaux d'efficacité, ni pour chacun des événements évalué isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes microvasculaires.
La dose moyenne d'insuline glargine 100 unités/ml à la fin de l'étude a été de 0,42 U/kg. La valeur médiane de l'HbA1c a été de 6,4 % à l'inclusion, puis cette valeur sous traitement a été comprise entre 5,9 % et 6,4 % dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et entre 6,2 % et 6,6 % dans le groupe traitement standard pendant toute la durée du suivi.
Les taux d'hypoglycémie sévère (nombre de patients pour 100 patients par année d'exposition) ont été de 1,05 dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et de 0,30 dans le groupe traitement standard ; les taux d'hypoglycémie non sévère confirmée ont été de 7,71 dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et de 2,44 dans le groupe traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42 % des patients du groupe insuline glargine 100 unités/ml n'ont jamais présenté d'hypoglycémie.
Lors de la dernière visite de suivi, il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,4 kg dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe traitement standard.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :
Chez des sujets sains comme chez des patients diabétiques, l'analyse des concentrations sériques d'insuline a montré une absorption plus lente et plus prolongée, ce qui a entraîné un profil temps-concentration plus plat après une injection sous-cutanée de Toujeo comparée à l'insuline glargine 100 unités/ml.
Les profils pharmacocinétiques étaient cohérents avec l'activité pharmacodynamique de Toujeo.
L'état d'équilibre compris dans la marge thérapeutique est atteint après 3-4 jours d'administration quotidienne de Toujeo.
Après injection sous-cutanée de Toujeo, la variabilité intra-individuelle, définie comme le coefficient de variation de l'exposition à l'insuline pendant 24 heures, était basse, à un niveau stable (17,4 %).
Biotransformation :
Après injection sous-cutanée, l'insuline glargine est rapidement dégradée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta ; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, M1 (la 21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, le principal métabolite en circulation est le métabolite M1. La concentration en métabolite M1 augmente avec la dose d'insuline glargine administrée. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que les effets de l'injection sous-cutanée de l'insuline glargine sont principalement dus au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas détectables chez la grande majorité des sujets et, lorsqu'ils étaient détectables, leurs concentrations étaient indépendantes de la dose administrée et de la formulation d'insuline glargine.
Élimination :
Après administration intraveineuse, les demi-vies d'élimination apparentes de l'insuline glargine et de l'insuline humaine sont comparables.
La demi-vie après l'administration sous-cutanée de Toujeo est déterminée par le taux d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie de Toujeo après injection sous-cutanée est de 18-19 heures, indépendamment de la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Toujeo ne doit être ni mélangé ni dilué avec aucune autre insuline ou autre médicament. Le mélange ou la dilution peuvent changer son profil d'action et sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant première utilisation : 30 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler ou placer près du congélateur ou d'une poche de congélation.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Durée de conservation après première utilisation ou si transporté en tant que stylo de rechange : Ce médicament peut être conservé jusqu'à 6 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Ne pas conserver les stylos en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 heure au minimum.
Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation du stylo prérempli Toujeo SoloStar. Le stylo prérempli Toujeo SoloStar doit être utilisé tel que recommandé dans ce mode d'emploi (cf Posologie/Mode d'administration).
La cartouche doit être inspectée avant utilisation. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles, et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Toujeo est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant emploi.
L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Toujeo et d'autres insulines. Le dosage « 300 » est surligné en couleur jaune sur l'étiquette du stylo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une seringue ne doit jamais être utilisée pour prélever Toujeo de la cartouche du stylo prérempli SoloStar (cf Posologie/Mode d'administration).
Les aiguilles doivent être jetées immédiatement après utilisation. Une aiguille neuve stérile doit toujours être fixée avant chaque injection. La réutilisation d'aiguilles augmente le risque d'obstruction de l'aiguille, ce qui peut entraîner un sous-dosage ou un surdosage. Utiliser une aiguille neuve stérile à chaque injection permet aussi de minimiser le risque de contamination et d'infection.
Si l'aiguille se retrouve obstruée, le patient devra suivre les instructions décrites dans l'étape 3 du mode d'emploi accompagnant la notice (cf Posologie/Mode d'administration).
Les aiguilles usagées doivent être jetées dans un collecteur spécifique, ou éliminées comme indiqué par les autorités locales.
Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être jetés de manière appropriée.
Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, les stylos d'insuline ne doivent pas être utilisés pour plus d'un patient, même en cas de changement d'aiguille (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/00/133/034 ; CIP 3400930016671 (2015, RCP rév 15.09.16).
Prix : 44,46 € (3 stylos préremplis SoloStar).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Service stylos injecteurs d'insulines :
Tél (n° Vert 24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits

INSUMAN BASAL voie parentérale
insuline humaine biogénétique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Diabète

INSUMAN COMB voie parentérale
insuline humaine biogénétique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Diabète

INSUMAN IMPLANTABLE

Voir :

INSULINE SANOFI INSUMAN® IMPLANTABLE BIOGÉNÉTIQUE HUMAINE

INSUMAN INFUSAT

Voir :

INSULINE SANOFI INSUMAN® INFUSAT BIOGÉNÉTIQUE HUMAINE

INSUMAN RAPID voie parentérale
insuline humaine biogénétique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Diabète

INTEGRILIN
eptifibatide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IV) à 2 mg/ml (limpide et incolore) : Flacon de 10 ml.
Solution pour perfusion (IV) à 0,75 mg/ml (limpide et incolore) : Flacon de 100 ml.

COMPOSITION

Solution injectable à 2 mg/ml :	*p flacon*
Eptifibatide (DCI)	20 mg
Solution pour perfusion à 0,75 mg/ml :	*p flacon*
Eptifibatide (DCI)	75 mg

Excipients (communs) : acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Integrilin est destiné à être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée.
Integrilin est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.
Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par Integrilin sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux, par exemple ceux susceptibles de subir une ICP précoce (intervention coronarienne percutanée) : cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce produit est réservé seulement à l'usage hospitalier. Il doit être administré par des médecins spécialistes de la prise en charge des syndromes coronariens aigus.
Integrilin solution pour perfusion doit être utilisé en association avec Integrilin solution injectable.
L'administration concomitante d'héparine est recommandée à moins qu'elle ne soit contre-indiquée pour des raisons telles que l'existence d'un antécédent de thrombocytopénie associé à la prise d'héparine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Administration d'héparine).
Integrilin est également indiqué pour une utilisation concomitante avec l'acide acétylsalicylique, faisant partie de la prise en charge standard des patients avec un syndrome coronarien aigu, à moins que cette utilisation ne soit contre-indiquée.

POSOLOGIE :
Adulte (⩾ 18 ans) présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q (IDMSOQ) :
La dose recommandée est de 180 µg/kg en bolus intraveineux, administrée dès que possible après la confirmation du diagnostic, suivie d'une perfusion continue de 2 µg/kg/min jusqu'à 72 heures, jusqu'à l'initiation d'une chirurgie par pontage aortocoronarien (PAC) ou jusqu'à la sortie de l'établissement hospitalier (en fonction de l'événement se produisant en premier). Si une intervention coronarienne percutanée (ICP) est réalisée pendant le traitement par l'eptifibatide, poursuivre la perfusion pendant 20 à 24 heures après l'ICP en respectant une durée maximale de traitement de 96 heures.
Chirurgie en urgence ou urgence différée :
Si un patient nécessite un traitement ou une intervention chirurgicale cardiaque en urgence ou en semi-urgence au cours du traitement par l'eptifibatide, interrompre la perfusion immédiatement. En cas d'intervention non cardiaque, arrêter la perfusion d'eptifibatide au moment adéquat pour permettre un retour à la normale de la fonction plaquettaire.
Insuffisance hépatique :
L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est très limitée. Administrer le produit avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique pour lesquels la coagulation pourrait être affectée (cf Contre-indications : temps de Quick). Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant des manifestations d'insuffisance hépatique cliniquement significatives.
Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30-< 50 ml/min), un bolus intraveineux de 180 µg/kg devra être administré, suivi d'une perfusion continue d'une dose de 1,0 µg/kg/min pendant toute la durée du traitement. Cette recommandation est basée sur des données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. Les données cliniques actuelles ne permettent pas, toutefois, de confirmer que cette modification de dose assure le maintien du bénéfice (cf Pharmacodynamie). L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale plus sévère est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement documenté gastro-intestinal, génito-urinaire ou tout autre saignement anormal dans les 30 jours précédant le traitement.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral dans les 30 jours précédant le traitement ou tout antécédent d'hémorragie cérébrale.
- Antécédent connu de maladie intracrânienne (néoplasme, malformation artérioveineuse, anévrisme).
- Patient ayant subi une chirurgie majeure ou un traumatisme sévère dans les 6 semaines précédentes.
- Antécédent de diathèse hémorragique (coagulopathie).
- Thrombocytopénie (< 100 000 plaquettes/mm^3).
- Temps de Quick > 1,2 fois la valeur contrôle, ou International Normalized Ratio (INR) ⩾ 2,0.
- Hypertension artérielle sévère (pression sanguine systolique > 200 mm Hg ou diastolique > 110 mm Hg sous traitement antihypertenseur).
- une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou nécessitant une dialyse rénale.
- Insuffisance hépatique cliniquement significative.
- Administration simultanée ou prévue d'un autre inhibiteur de la glycoprotéine GP IIb/IIIa par voie parentérale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Saignements :
Integrilin est un agent antithrombotique qui agit en inhibant l'agrégation plaquettaire ; par conséquent, le patient doit être étroitement surveillé pour détecter la survenue de tout saignement en cours de traitement (cf Effets indésirables). Les femmes, les personnes âgées, les patients de faible poids ou présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30-< 50 ml/min) peuvent avoir un risque plus important de saignement. Surveiller étroitement ces patients en ce qui concerne ce risque.
Un risque accru de saignement peut également être observé chez les patients recevant Integrilin en administration précoce (par exemple, au moment du diagnostic) comparé à ceux chez lesquels Integrilin est administré immédiatement avant l'ICP, comme observé dans l'étude « Early ACS ». A la différence de la posologie approuvée au sein de l'Union Européenne, les patients de cet essai ont reçu un double bolus préalablement à la perfusion (cf Pharmacodynamie).
Le saignement est plus fréquent au site de ponction artérielle chez les patients faisant l'objet de procédures artérielles percutanées. Tous les sites potentiels de saignement, c'est-à-dire site d'insertion du cathéter, points de ponction artérielle, veineuse ou à l'aiguille, sites après ablation du cathéter, sites gastro-intestinal et génito-urinaire, doivent être étroitement surveillés. D'autres sites potentiels de saignement tels que les systèmes nerveux central et périphérique et les sites rétropéritonéaux doivent être également étroitement surveillés.
Comme Integrilin inhibe l'agrégation plaquettaire, des précautions doivent être prises lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments qui affectent l'hémostase, dont la ticlopidine, le clopidogrel, les thrombolytiques, les anticoagulants oraux, les solutions de dextran, l'adénosine, la sulfinpyrazone, la prostacycline, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le dipyridamole (cf Interactions).
Il n'existe pas d'expérience avec Integrilin et les héparines de bas poids moléculaire.
L'expérience clinique avec Integrilin est limitée chez les patients pour lesquels un traitement thrombolytique est généralement indiqué (par exemple infarctus du myocarde transmural aigu avec de nouvelles ondes Q pathologiques ou des segments ST sus-décalés ou un bloc de branche gauche sur l'ECG). En conséquence, l'utilisation d'Integrilin n'est pas recommandée dans ces circonstances.
La perfusion d'Integrilin doit être immédiatement interrompue si des manifestations nécessitant un traitement thrombolytique surviennent ou si le patient doit bénéficier en urgence d'une intervention chirurgicale par PAC ou de la mise en place d'un ballon intra-aortique de contrepulsion diastolique.
En cas d'hémorragie sévère non contrôlable par simple pression, la perfusion d'Integrilin doit être immédiatement interrompue ainsi que toute héparine non fractionnée administrée simultanément.
Procédures artérielles :
Au cours du traitement par l'eptifibatide il y a une augmentation significative des taux de saignement, particulièrement au niveau de l'artère fémorale, où la gaine protectrice du cathéter est introduite. Prendre des précautions pour s'assurer que seule la paroi antérieure de l'artère fémorale est ponctionnée. Les gaines protectrices peuvent être retirées lorsque la coagulation est redevenue normale (c'est-à-dire lorsque le temps de coagulation activée [ACT] est de moins de 180 secon-

des, habituellement 2 à 6 heures après l'arrêt de l'héparine). Après retrait de la gaine protectrice, l'hémostase doit être étroitement surveillée.

Thrombocytopénie et immunogénicité liées aux inhibiteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa :

Integrilin inhibe l'agrégation plaquettaire, mais ne semble pas affecter la viabilité des plaquettes. Comme cela a été démontré lors des études cliniques, l'incidence de la thrombocytopénie est faible, et identique chez les patients traités par l'eptifibatide ou par placebo. Des thrombocytopénies, comprenant des thrombocytopénies aiguës d'intensité importante, ont été observées lors de l'administration d'eptifibatide après la commercialisation (cf Effets indésirables).

Le mécanisme d'action, qu'il s'agisse d'un mécanisme d'action immunitaire ou non, par lequel l'eptifibatide est susceptible d'induire une thrombocytopénie n'est pas totalement élucidé. Le traitement par eptifibatide a cependant été associé à des anticorps reconnaissant des récepteurs GP IIb/IIIa occupés par l'eptifibatide, suggérant ainsi un mécanisme par médiation immunitaire. La survenue d'une thrombocytopénie après une première exposition à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa peut s'expliquer par le fait que des anticorps sont naturellement présents chez certains individus sains.

Un suivi spécifique doit être instauré, c'est-à-dire une numération plaquettaire doit être effectuée avant le traitement, dans les 6 heures suivant le début de l'administration, puis au minimum une fois par jour tout au long du traitement, ainsi qu'immédiatement en cas de signes cliniques évocateurs d'une tendance à des saignements inattendus. Ce suivi est justifié par le fait qu'une exposition répétée à tout agent ligand-mimétique de la GP IIb/IIIa (tel que l'abciximab ou l'eptifibatide) ou une première exposition à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa peuvent être associées à des réponses thrombocytopéniques par médiation immunitaire.

En cas de diminution des plaquettes à < 100 000/mm³ confirmée, ou en cas de survenue d'une thrombocytopénie aiguë profonde, l'arrêt du ou des médicament(s) ayant des effets thrombocytopéniques connus ou suspectés, y compris l'eptifibatide, l'héparine et le clopidogrel, doit être immédiatement envisagé. La décision de recourir à des transfusions de plaquettes doit reposer sur une évaluation clinique au cas par cas.

Aucune donnée concernant l'utilisation d'Integrilin n'est disponible chez les patients ayant des antécédents connus de thrombocytopénie par médiation immunitaire par d'autres inhibiteurs de la GP IIb/IIIa parentéraux. De ce fait, chez ces patients, y compris ceux ayant déjà reçu de l'eptifibatide, l'administration d'eptifibatide n'est pas recommandée.

Administration d'héparine :

L'administration d'héparine est recommandée à moins qu'une contre-indication ne s'y oppose (telle qu'un antécédent de thrombocytopénie associée à l'emploi d'héparine).

AI/IDMSOQ : Pour un patient ayant un poids ⩾ 70 kg, il est recommandé d'administrer un bolus de 5000 unités, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 1000 unités/h. Pour un patient d'un poids < 70 kg, un bolus de 60 unités/kg est recommandé, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 12 unités/kg/h. Le temps de céphaline avec activateur (TCA) doit être contrôlé de façon à maintenir une valeur comprise entre 50 et 70 secondes ; au-dessus de 70 secondes, il peut y avoir un risque plus élevé de saignement.

Si une ICP doit être effectuée dans le cadre d'un AI/IDMSOQ, contrôler le temps de coagulation activée (ACT) de façon à maintenir une valeur comprise entre 300 et 350 secondes. Interrompre l'administration d'héparine lorsque l'ACT dépasse 300 secondes ; ne pas administrer tant que l'ACT n'est pas inférieur à 300 secondes.

Surveillance des résultats de laboratoire :

Avant la perfusion d'Integrilin, les tests de laboratoire suivants sont recommandés afin d'identifier des anomalies préexistantes de l'hémostase : temps de Quick (TQ) et TCA, créatinine sérique, numération plaquettaire, hémoglobine ou hématocrite. L'hémoglobine, l'hématocrite, et la numération plaquettaire doivent être surveillés aussi bien dans les 6 heures qui suivent le début du traitement qu'ensuite une fois par jour pendant le traitement (ou plus souvent s'il existe une preuve d'une diminution marquée). Si la numération plaquettaire chute en dessous de 100 000/mm³, des numérations plaquettaires supplémentaires sont nécessaires pour écarter une pseudothrombocytopénie. Interrompre l'héparine non fractionnée. Chez les patients faisant l'objet d'une ICP, mesurer également l'ACT.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Warfarine et dipyridamole :

Integrilin ne semble pas augmenter le risque de saignement majeur et mineur associé à une utilisation concomitante de warfarine et de dipyridamole. Les patients traités par Integrilin qui avaient un temps de Quick (TQ) > 14,5 secondes et recevaient simultanément de la warfarine ne semblaient pas avoir de risque plus important de saignement.

Integrilin et traitements thrombolytiques :

Les données sur une utilisation d'Integrilin chez les patients recevant des agents thrombolytiques sont limitées. Aucune preuve d'une augmentation du risque de saignement majeur ou mineur induite par l'eptifibatide lors d'association avec l'activateur tissulaire du plasminogène n'a été mise en évidence aussi bien lors de l'étude menée dans l'ICP que dans l'infarctus aigu du myocarde. L'eptifibatide semble augmenter le risque de saignement lorsqu'il est administré avec la streptokinase dans une étude sur l'infarctus aigu du myocarde. Une étude sur l'infarctus aigu du myocarde avec allongement de segment ST a montré que l'association de doses réduites de ténectéplase et d'eptifibatide, administrés de façon concomitante, comparativement à l'association d'un placebo et d'eptifibatide, augmente le risque de saignements majeurs et mineurs.

Dans une étude dans l'infarctus aigu du myocarde portant sur 181 patients, l'eptifibatide (à des posologies telles qu'une injection en bolus de 180 µg/kg, suivie d'une perfusion jusqu'à 2 µg/kg/min jusqu'à 72 heures) a été administré en association avec la streptokinase (1,5 million d'unités sur 60 minutes). Pour les concentrations de perfusion les plus élevées (1,3 µg/kg/min et 2 µg/kg/min) étudiées, l'eptifibatide a été associé à une augmentation de l'incidence des saignements et des transfusions par comparaison à l'incidence observée lorsque la streptokinase a été administrée seule.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'eptifibatide chez la femme enceinte.

Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Integrilin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

On ignore si l'eptifibatide est excrété dans le lait maternel. L'interruption de l'allaitement pendant la période de traitement est recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sans objet, Integrilin étant destiné à être utilisé chez des patients hospitalisés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des effets indésirables observés chez les patients traités par l'eptifibatide a été généralement liée aux saignements, ou à des événements cardiovasculaires survenant fréquemment dans cette population.

Essais cliniques :

Les données sources utilisées pour déterminer les fréquences de survenue des effets indésirables proviennent des deux études cliniques de phase III (PURSUIT et ESPRIT). Ces études sont brièvement décrites ci-dessous.

PURSUIT : étude randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'Integrilin *versus* placebo pour réduire la mortalité ou tout nouvel infarctus du myocarde chez les patients avec un angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q.

ESPRIT : étude en double aveugle, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée *versus* placebo, évaluant la tolérance et l'efficacité du traitement par eptifibatide chez des patients devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP) non urgente avec pose de stent.

Dans PURSUIT, les événements hémorragiques ou non ont été colligés entre la sortie de l'hôpital et la visite à J30. Dans ESPRIT, les événements hémorragiques ont été rapportés à 48 heures et à J30 pour les événements non hémorragiques. Si l'incidence des saignements majeurs et mineurs a été classée selon les critères TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) dans les deux études PURSUIT et ESPRIT, les données de PURSUIT ont été collectées sur 30 jours alors que les données d'ESPRIT ont été limitées aux événements survenus dans les 48 heures ou jusqu'à la sortie du patient, quel que soit l'événement survenant le premier.

Les effets indésirables sont listés par classe organe et par fréquence de survenue. Les fréquences sont définies comme très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). Ce sont des fréquences de notifications absolues ne tenant pas compte des taux sous placebo. Pour chaque effet indésirable, si des données provenant des deux études étaient disponibles, seule l'incidence rapportée la plus élevée était utilisée pour déterminer la fréquence de cet effet indésirable.

Il est à noter que la causalité n'a pas été déterminée pour tous les effets indésirables.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : saignement (majeur et mineur, incluant point de ponction artériel fémoral, lié au PAC, gastro-intestinal, génito-urinaire, rétropéritonéal, intracrânien, hématémèse, hématurie, oral/oropharyngé, diminution de l'hémoglobine/hématocrite et autres).
- Peu fréquent : thrombocytopénie.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : ischémie cérébrale.

Affections cardiaques :

- Fréquent : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire et fibrillation auriculaire.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypotension, choc, phlébite.

Les effets tels qu'arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, hypotension et choc, fréquemment rapportés au cours de l'étude PURSUIT, étaient des effets liés à la pathologie sous-jacente.

L'administration de l'eptifibatide est associée à une augmentation des saignements majeurs et mineurs, classés selon les critères du groupe TIMI. A la dose thérapeutique recommandée, telle que celle utilisée dans l'étude PURSUIT chez près de 11 000 patients, les saignements ont constitué la complication la plus fréquemment rencontrée au cours du traitement par l'eptifibatide. Les complications à type de saignements les plus fréquentes étaient associées à des techniques cardiaques invasives (liées au PAC ou au site de ponction artérielle fémorale).

Le saignement mineur a été défini dans l'étude PURSUIT comme une hématurie spontanée, une hématémèse spontanée, une perte sanguine évidente accompagnée d'une diminution d'hémoglobine de plus de 3 g/dl, ou une diminution d'hémoglobine de plus de 4 g/dl en l'absence de signe évident de saignement. Dans cette étude, un saignement mineur était une complication très fréquente (⩾ 1/10) de l'administration d'Integrilin (13,1 % pour Integrilin *versus* 7,6 % pour le placebo). Les événements à type de saignements étaient plus fréquents chez les patients recevant simultanément de l'héparine pendant qu'ils bénéficiaient d'une ICP, lorsque le TCA était supérieur à 350 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Administration d'héparine).

Le saignement majeur était défini dans l'étude PURSUIT à la fois comme une hémorragie intracrânienne ou une diminution de l'hémoglobinémie de plus de 5 g/dl. Les saignements majeurs ont été aussi très fréquents (⩾ 1/10) et plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'eptifibatide que chez les patients sous placebo dans l'étude PURSUIT (10,8 % pour eptifibatide *versus* 9,3 % pour le placebo), mais le saignement majeur n'était pas fréquent dans la grande majorité des patients qui ne bénéficiaient pas de PAC dans les 30 jours suivant l'inclusion. Chez les patients bénéficiant d'un PAC, l'incidence des saignements n'était pas augmentée dans le groupe de patients traités par Integrilin comparé au groupe placebo. Dans le sous-groupe de patients bénéficiant d'une ICP, les saignements majeurs ont été fréquemment observés (9,7 % des patients traités par l'eptifibatide vs 4,6 % des patients traités par le placebo).

L'incidence des saignements sévères ou mettant en jeu le pronostic vital a été de 1,9 % avec l'eptifibatide vs 1,1 % sous placebo. Le traitement par l'eptifibatide a augmenté modérément les besoins en transfusions sanguines (11,8 % vs 9,3 % sous placebo).

Les changements observés au cours du traitement par eptifibatide proviennent de son activité pharmacologique connue, c'est-à-dire l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, les changements de paramètres biologiques associés au saignement (par exemple le temps de saignement) sont fréquents et attendus. Aucune différence apparente n'a été observée entre les patients traités par eptifibatide ou ceux sous placebo pour les valeurs biologiques de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines) ou de la fonction rénale (créatinine sérique, urémie).

Expérience après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : saignement fatal (la majorité des cas impliquaient les affections des systèmes nerveux central et périphérique : hémorragies cérébrale ou intracrânienne) ; hémorragie pulmonaire, thrombocytopénie aiguë d'intensité importante, hématome.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions anaphylactiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rare : rash, anomalies au niveau du site d'injection telles qu'urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'homme, l'expérience du surdosage par l'eptifibatide est extrêmement limitée. Il n'y a pas eu d'observation d'effets indésirables sévères associée à une administration accidentelle de doses très élevées en bolus, ou d'une perfusion rapide considérée comme un surdosage, ou de doses cumulées importantes. Au cours de l'étude Pursuit, 9 patients ont reçu un bolus et/ou une perfusion, à des doses de plus du double de la dose recommandée, ou ont été identifiés par l'investigateur comme ayant été surdosés. Aucun saignement excessif n'a été observé chez ces patients, bien que l'un d'entre eux ayant fait l'objet d'un PAC ait eu un saignement modéré. De façon plus spécifique, aucun patient n'a eu de saignement intracrânien.

Un surdosage par l'eptifibatide peut potentiellement conduire à des saignements. En raison de sa demi-vie courte et de sa clairance rapide, l'activité de l'eptifibatide prend pratiquement fin à l'arrêt de la perfusion. Ainsi, bien que l'eptifibatide soit dialysable, la nécessité d'une dialyse est peu probable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antithrombotique (inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue) ; code ATC : B01AC16.

Mécanisme d'action :

L'eptifibatide, heptapeptide cyclique de synthèse contenant six acides aminés, dont un résidu cystéine amide et un résidu mercaptopropionyl (désamino cystéinyl), est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire appartenant à la classe des produits type RGD (arginine-glycine-aspartate).

L'eptifibatide inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire en prévenant la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa.

Effets pharmacodynamiques :

L'eptifibatide inhibe l'agrégation plaquettaire de façon dose et concentration-dépendantes comme cela a été démontré lors du test ex vivo d'agrégation plaquettaire mettant en jeu l'adénosine diphosphate (ADP) et d'autres agonistes inducteurs de l'agrégation plaquettaire. L'effet de l'eptifibatide est observé immédiatement après l'administration d'un bolus intraveineux de 180 µg/kg. Ce schéma posologique, lorsqu'il est suivi par une perfusion continue de 2,0 µg/kg/min, entraîne chez plus de 80 % des patients une inhibition > 80 % de l'agrégation plaquettaire ex vivo induite par l'ADP, pour des concentrations physiologiques en calcium.

L'inhibition plaquettaire était rapidement réversible, avec un retour à la normale de la fonction plaquettaire (> 50 % d'agrégation plaquettaire) 4 heures après l'arrêt de la perfusion continue de 2,0 µg/kg/min. Les mesures d'agrégation plaquettaire, induite ex vivo par l'ADP pour des concentrations physiologiques en calcium (anticoagulant D-phénylalanyl-L-prolyl-L-arginine chlorométhylcétone), chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, ont montré une inhibition concentration-dépendante avec une CI_{50} (50 % de concentration inhibitrice) d'environ 550 ng/ml et une CI_{80} (80 % de concentration inhibitrice) d'environ 1100 ng/ml.

Les données concernant l'inhibition plaquettaire chez les patients insuffisants rénaux sont limitées.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 ml/min), une inhibition de 100 % était atteinte 24 heures après l'administration de 2 microgrammes/kg/min.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), une inhibition de 80 % a été atteinte, 24 heures après l'administration de 1 microgramme/kg/min, chez plus de 80 % des patients.

Efficacité et tolérance cliniques :

Étude PURSUIT :

L'étude clinique pivot dans l'angor instable (AI)/infarctus du myocarde sans onde Q (IDMSOQ) était PURSUIT. Cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo, a impliqué 726 centres, 27 pays et 10 948 patients présentant un AI ou un IDMSOQ. Les patients pouvaient être inclus seulement s'ils avaient une ischémie cardiaque au repos (⩾ 10 minutes) dans les 24 heures précédentes et avaient :

- soit des changements du segment ST : dépression de ST > 0,5 mm de moins de 30 minutes ou augmentation persistante de ST > 0,5 mm ne nécessitant pas de traitement par reperfusion ou par agents thrombolytiques, inversion de l'onde T (> 1 mm) ;
- soit une élévation des enzymes CK-MB.

Les patients étaient randomisés soit sous placebo, soit sous eptifibatide avec un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 2,0 µg/kg/min (180/2,0), ou sous eptifibatide avec un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 1,3 µg/kg/min (180/1,3).

La perfusion a été poursuivie jusqu'à la sortie de l'hôpital, jusqu'au pontage aortocoronarien (PAC) ou jusqu'à 72 heures, en fonction de l'événement survenant le premier. Si une ICP était réalisée, la perfusion de l'eptifibatide était poursuivie pendant 24 heures après la procédure, ce qui correspondait à une durée de perfusion de 96 heures.

Le bras 180/1,3 a été arrêté après une analyse intermédiaire, comme cela était spécifié dans le protocole, lorsqu'il est apparu que les deux bras de traitement actif présentaient une incidence similaire en matière de saignement.

Les patients étaient surveillés selon les standards de traitement habituels du site investigateur ; les fréquences des angiographies, ICP et du PAC différaient par conséquent largement d'un site à l'autre et d'un pays à l'autre. Parmi les patients inclus dans PURSUIT, 13 % ont eu une ICP au cours de la perfusion de l'eptifibatide, parmi lesquels environ 50 % ont reçu un stent intracoronaire ; 87 % ont été surveillés médicalement (sans ICP au cours de la perfusion de l'eptifibatide).

La grande majorité des patients a reçu de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg une fois par jour). L'héparine non fractionnée était administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon le choix du médecin, le plus souvent sous forme d'un bolus intraveineux de 5000 U suivi par une perfusion continue de 1000 U/h. Un TCA de 50 à 70 secondes était recommandé. Un total de 1250 patients a subi une ICP dans les 72 heures suivant la randomisation, avec une administration intraveineuse d'héparine non fractionnée afin de maintenir un temps de coagulation activée (ACT) de 300 à 350 secondes.

Le premier critère d'évaluation de l'étude était le décès, quelle que soit la cause, ou tout nouvel infarctus du myocarde (IDM), évalué par un comité des événements cliniques (CEC) en aveugle, dans les 30 jours suivant la randomisation. Le composant IDM pouvait être défini comme un infarctus asymptomatique avec une élévation enzymatique des CK-MB ou une nouvelle onde Q. Par comparaison au placebo, l'eptifibatide administré à la dose 180/2,0 a diminué de façon significative l'incidence des principaux événements d'évaluation (tableau 1) : cela représente environ 15 événements évités pour 1000 patients traités.

Tableau 1 : Incidence décès/IDM évalué par le CEC (population « traitée et randomisée »)

Temps	Placebo	Eptifibatide	Valeur de p
30 jours	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 *

* Différence entre placebo et eptifibatide selon le test du chi² de Pearson.

Les résultats du critère d'évaluation principal étaient essentiellement dus à la prévention de la survenue d'un infarctus du myocarde.

La diminution de l'incidence des principaux événements d'évaluation chez les patients recevant l'eptifibatide est apparue tôt au cours du traitement (dans les 72 - 96 heures) et cette diminution s'est maintenue pendant 6 mois sans effet significatif sur la mortalité.

Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par l'eptifibatide sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 à 4 jours après la survenue de l'angor aigu.

Selon les données épidémiologiques, une incidence plus grande d'effets cardiovasculaires a été associée à certains indicateurs, par exemple :
- âge,
- fréquence cardiaque ou pression sanguine élevée,
- douleur cardiaque ischémique récurrente ou persistante,
- changements marqués de l'ECG (en particulier anomalies du segment ST),
- enzymes ou marqueurs cardiaques élevés (c'est-à-dire CK-MB, troponines), et
- insuffisance cardiaque.

L'étude PURSUIT a été menée à une période où les standards de prise en charge des syndromes coronariens aigus étaient différents de ceux d'aujourd'hui en ce qui concerne l'utilisation des antagonistes du récepteur plaquettaire de l'ADP (P2Y12) et l'utilisation en routine des stents intracoronaires.

Étude ESPRIT :

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) était une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo sur 2064 patients devant bénéficier d'une ICP non urgente avec pose d'un stent intracoronaire.

Tous les patients étaient pris en charge selon les standards habituels et étaient randomisés pour recevoir soit le placebo soit l'eptifibatide (2 bolus de 180 µg/kg et une perfusion continue jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à un maximum de 18-24 heures).

Le premier bolus et la perfusion étaient démarrés simultanément, immédiatement avant le début de la procédure d'ICP et suivis d'un second bolus 10 minutes après le premier. La perfusion était de 2,0 µg/kg/min pour les patients présentant un taux de créatinine sérique ⩽ 175 µmol/l ou de 1,0 µg/kg/min pour ceux ayant des taux de créatinine sérique allant de > 175 µmol/l à 350 µmol/l.

Dans le bras eptifibatide, pratiquement tous les patients ont reçu de l'aspirine (99,7 %), et 98,1 % ont reçu une thiénopyridine (clopidogrel 95,4 %, ticlopidine 2,7 %). Le jour de l'ICP, avant la réalisation du geste, 53,2 % ont reçu une thiénopyridine (clopidogrel 52,7 %, ticlopidine 0,5 %), la plupart en dose de charge (bolus de 300 mg ou davantage). Le bras placebo était comparable (aspirine 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidine 2,6 %).

Durant l'étude ESPRIT, il a été utilisé un schéma simplifié du dosage d'héparine au cours de l'ICP qui consistait en un bolus initial de 60 unités/kg avec un objectif d'ATC de 200 à 300 secondes à atteindre pendant la procédure. Le critère principal de l'étude regroupait le décès, l'IDM, la nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible et d'un recours à un traitement de sauvetage antithrombotique d'urgence par un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa dans les 48 heures suivant la randomisation.

Le diagnostic d'IDM était porté en fonction des valeurs de CK-MB du laboratoire centralisé. Pour conduire à ce diagnostic dans les 24 heures qui suivaient la procédure ICP, il fallait avoir obtenu au moins 2 valeurs de CK-MB ⩾ 3 fois la limite supérieure de la normale ; dans ces conditions, une validation par le comité des événements cliniques (CEC) de l'étude n'était pas nécessaire. Un IDM pouvait également être rapporté après validation par le CEC du rapport d'un investigateur.

Les résultats du critère principal (critère composite quadruple regroupant décès, IDM, nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible (RUVC) et recours à un traitement de secours antithrombotique d'urgence dans les 48 heures) ont montré une réduction relative de 37 % et une réduction absolue de 3,9 % dans le groupe eptifibatide (6,6 % d'événements *versus* 10,5 %, p = 0,0015). Les résultats du critère principal étaient principalement dus à la réduction de la survenue d'IDM enzymatique, identifiée comme étant l'apparition d'une élévation précoce des enzymes cardiaques après l'ICP (80 des 92 IDM dans le groupe placebo *versus* 47 des 56 IDM dans le groupe eptifibatide). La pertinence clinique de tels IDM enzymatiques est encore controversée.

Des résultats similaires ont également été obtenus pour les 2 critères secondaires évalués à 30 jours : un critère composite triple regroupant décès, IDM et nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible, et le critère composite double plus robuste de décès et IDM.

La réduction de l'incidence de ces événements chez les patients recevant de l'eptifibatide est apparue tôt au cours du traitement. Il n'y a pas eu d'augmentation ultérieure de ce bénéfice, et ce jusqu'à 1 an.

Prolongation du temps de saignement :

L'administration de l'eptifibatide en bolus intraveineux ou en perfusion multiplie par 5 le temps de saignement. Cette augmentation est facilement réversible à l'arrêt de la perfusion avec un retour à la normale des temps de saignement dans les 6 (2 à 8) heures environ. Lorsqu'il est administré seul, l'eptifibatide n'exerce pas d'effet significatif sur le temps de Quick (TQ) ou sur le temps de céphaline activateur (TCA).

Étude EARLY-ACS :

EARLY-ACS (Early Clycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) était une étude évaluant la stratégie précoce de traitement par eptifibatide *versus* placebo (avec utilisation provisionnelle retardée d'eptifibatide en salle de cathétérisme), en association avec des traitements antithrombotiques (ASA, héparine non fractionnée [HNF], bivalirudine, fondaparinux ou héparines de bas poids moléculaire), chez les sujets présentant un risque élevé de syndrome coronarien aigu, sans sus-décalage du segment ST. Les patients devaient bénéficier d'une stratégie invasive pour une prise en charge supplémentaire, après avoir reçu le médicament à l'étude sur une période allant de 12 à 96 heures. Les patients ont pu être pris en charge médicalement, bénéficier d'une greffe de pontage aortocoronarien (PAC) ou bénéficier d'une intervention coronarienne percutanée (ICP). A la différence de la posologie approuvée au sein de l'Union Européenne, un double bolus (à 10 minutes d'intervalle) du médicament à l'étude a été utilisé préalablement à la perfusion dans cette étude.

Le traitement standard précoce par eptifibatide dans cette population de patients avec un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à risque élevé, faisant l'objet d'un traitement optimal et pris en charge selon une stratégie invasive n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative du critère composite principal d'évaluation regroupant taux de décès, IDM, revascularisation en urgence pour récidive ischémique et recours à un traitement de secours antithrombotique d'urgence dans les 96 heures, comparé à une stratégie provisionnelle retardée par eptifibatide (9,3 % pour les patients traités par une stratégie précoce par eptifibatide vs 10,0 % pour les patients traités par une stratégie provisionnelle retardée par eptifibatide) ; odds ratio = 0,920 ; IC 95 % = 0,802-1,055 ; p = 0,234). Les saignements sévères (classification GUSTO)/menaçant le pronostic vital, ont été peu fréquents et comparables dans les deux groupes de traitement (0,8 %). Des saignements modérés ou sévères (classification GUSTO)/menaçant le pronostic vital sont survenus significativement plus fréquemment dans le groupe avec traitement précoce par eptifibatide (7,4 % vs 5,0 % pour le traitement provisionnel retardé par eptifibatide ; p < 0,001). Des différences similaires ont été observées pour les hémorragies majeures selon les critères TIMI (118 [2,5 %] avec le traitement standard précoce vs 83 [1,8 %] avec stratégie provisionnelle retardée ; p = 0,016).

Aucun bénéfice statistiquement significatif n'a pu être démontré pour la stratégie standard précoce par eptifibatide dans le sous-groupe de patients pris en charge médicalement ou au cours des périodes de prise en charge médicale préalablement à l'ICP ou au PAC.

Dans une analyse post-hoc de l'étude clinique EARLY-ACS, l'évaluation du bénéfice/risque d'une réduction de la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée n'est pas concluante. Le pourcentage d'événement du critère principal était de 11,9 % chez les patients ayant reçu une dose réduite (1 µg/kg/min) vs 11,2 % chez les patients ayant reçu une dose standard (2 µg/kg/min) lorsque l'eptifibatide était administré selon le traitement standard précoce (p = 0,81). Avec une administration provisionnelle retardée d'eptifibatide, le pourcentage d'événement était de 10 % vs 11,5 % chez les patients ayant respectivement reçu une dose réduite et une dose standard (p = 0,61). Des hémorragies majeures selon les critères TIMI sont survenues chez 2,7 % des patients ayant reçu une dose réduite (1 µg/kg/min) vs 4,2 % chez les patients ayant reçu la dose standard (2 µg/kg/min) lorsque l'eptifibatide était administré selon le traitement standard précoce (p = 0,36). Avec une administration provisionnelle retardée d'eptifibatide, les événements majeurs selon les critères TIMI étaient de 1,4 % vs 2,0 % chez les patients ayant reçu respectivement une dose réduite et une dose standard (p = 0,54). Il n'a pas été observé de différences notables des taux de saignements sévères selon la classification GUSTO.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'eptifibatide a une pharmacocinétique linéaire et dose-proportionnelle pour des doses administrées en bolus comprises entre 90 et 250 µg/kg et par perfusion entre 0,5 et 3,0 µg/kg/min. Pour une perfusion de 2,0 µg/kg/min, les concentrations plasmatiques moyennes d'eptifibatide à l'état d'équilibre sont comprises entre 1,5 et 2,2 µg/ml chez les patients atteints de pathologie coronarienne. Ces concentrations plasmatiques sont atteintes rapidement lorsque la perfusion est précédée d'un bolus intraveineux de 180 µg/kg. La fixation aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 25 %. Au sein d'une même population, la demi-vie d'élimination plasmatique est approximativement de 2,5 heures, la clairance plasmatique est de 55 à 80 ml/kg/h et le volume de distribution d'environ 185 à 260 ml/kg.

Chez le volontaire sain, l'excrétion rénale représente approximativement 50 % de la clairance corporelle totale ; environ 50 % de la quantité excrétée est inchangée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la clairance de l'eptifibatide est réduite d'environ 50 % et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont approximativement doublées.

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique de population, il n'y avait pas de preuve d'une interaction pharmacocinétique entre l'eptifibatide et les médicaments coadministrés suivants : amlodipine, aténolol, atropine, captopril, céfazoline, diazépam, digoxine, diltiazem, diphénhydramine, énalapril, fentanyl, furosémide, héparine, lidocaïne, lisinopril, métoprolol, midazolam, morphine, dérivés nitrés, nifédipine, et warfarine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie réalisées avec l'eptifibatide comprennent des études en dose unique et en doses réitérées chez le rat, le lapin et le singe, des études sur la fonction de reproduction chez le rat et le lapin, des études *in vitro* et *in vivo* sur le potentiel mutagène et des études de tolérance locale, d'hypersensibilité et d'immunogénicité. Aucun effet toxique inattendu pour un produit disposant d'un tel profil pharmacologique n'a été noté et les observations se sont avérées prédictives de la clinique humaine, avec les saignements comme principal effet indésirable. Aucun potentiel mutagène de l'eptifibatide n'a été observé.

Les études de tératologie ont été réalisées par perfusion intraveineuse continue d'eptifibatide chez la rate en gestation avec des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 72 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose recommandée maximale journalière chez l'homme déterminée par rapport à la surface corporelle) et la lapine en gestation avec des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 36 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose recommandée maximale journalière chez l'homme, déterminée par rapport à la surface corporelle). Ces études n'ont révélé aucun effet négatif de l'eptifibatide sur la fertilité ou sur le fœtus. Des études sur la fonction de reproduction chez l'animal où l'eptifibatide montrerait une activité pharmacologique similaire à celle chez l'homme ne sont pas disponibles. Par conséquent, ces études ne sont pas adaptées pour évaluer la toxicité de l'eptifibatide sur la fonction de reproduction (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le potentiel carcinogène de l'eptifibatide n'a pas été évalué au cours d'études d'administration à long terme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Integrilin n'est pas compatible avec le furosémide.

En l'absence d'études de compatibilité, Integrilin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les études de compatibilité physique et chimique indiquent qu'Integrilin peut être administré au travers d'un cathéter intraveineux en ligne avec du sulfate d'atropine, de la dobutamine, de l'héparine, de la lidocaïne, de la mépéridine, du métoprolol, du midazolam, de la morphine, de la nitroglycérine, de l'activateur tissulaire du plasminogène, ou du vérapamil. Integrilin est compatible avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % et avec une solution de glucose à 5 % dans du Normosol R, en présence ou en l'absence de chlorure de potassium.

Avant utilisation, inspecter le contenu du flacon. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de jaunissement. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution d'Integrilin de la lumière lors de l'administration.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé après ouverture.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la Santé publique.

AMM EU /1/99/109/002 ; CIP 3400956217878 (RCP rév 12.05.16) 2 mg/ml.
EU /1/99/109/001 ; CIP 3400956217700 (RCP rév 12.05.16) 0,75 mg/ml.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

INTERCRON
acide cromoglicique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 5 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Acide cromoglicique (DCI)
sel de sodium .... 100 mg
Excipient : eau distillée.

DC INDICATIONS

Les indications thérapeutiques sont limitées à :
Manifestations digestives et extradigestives de l'allergie alimentaire :
- lorsque l'allergène ne peut pas être évité avec certitude ;
- lorsque les troubles persistent malgré l'éviction d'un allergène reconnu (polysensibilisation fréquente).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie moyenne chez l'enfant et l'adulte est de 3 à 6 ampoules par jour sans dépasser 40 mg/kg/24 heures. Débuter par une ampoule par jour, puis augmenter les doses.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La responsabilité d'un antigène apporté par l'alimentation doit être étayée par une enquête soigneuse. Les tests allergologiques ont valeur d'orientation ; la meilleure preuve étant apportée par l'éviction-réintroduction des constituants suspectés (aliments modifiés ou non par la cuisson, conservateurs, colorants, etc.).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors des expérimentations animales, il est déconseillé d'employer le cromoglycate de sodium durant les trois premiers mois de la grossesse.
- Toute réintroduction de l'allergène ne peut être envisagée que sous contrôle médical strict.
- Les ampoules de cromoglicate de sodium sont destinées à la voie orale et ne doivent en aucun cas être injectées.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- L'exacerbation des symptômes a été rapportée dans quelques cas. Elle semble liée à une posologie de départ trop élevée.
- Les rares effets indésirables rapportés sont de type : nausées, douleurs articulaires, éruptions cutanées, diarrhées.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Non renseignée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Non renseignée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Non renseignée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932757084 (1985, RCP rév 21.08.12).

Non remb Séc soc.

LAPHAL INDUSTRIES
Avenue de Provence. 13190 Allauch
Tél : 04 91 10 77 00. Fax : 04 91 10 77 55

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

INTERCYTON ®
acide flavodique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (blanche) *à 200 mg :* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Acide flavodique (DCI) disodique
ou flavodate disodique .... 200 mg
Excipient : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS
- Traitement d'appoint de :
  - l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes ; paresthésie ; crampes, douleurs, impatiences du primo-décubitus ;
  - troubles de la fragilité capillaire au niveau de la peau : pétéchies.
- Utilisé dans le traitement de signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.
- Traitement symptomatique des ménométrorragies lors d'une contraception par dispositif intra-utérin.
- Proposé dans le traitement symptomatique des troubles impliquant la circulation rétinienne et (ou) choroïdienne (en association au traitement étiologique spécifique éventuel).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie moyenne : 1 à 3 gélules par 24 heures.
Crise hémorroïdaire : 4 à 5 gélules par jour pendant 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité connue aux flavones ou à l'un des composants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Crise hémorroïdaire :
L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
Insuffisance veinolymphatique :
Ce médicament a toute son efficacité lorsqu'il est associé à une bonne hygiène de vie :
- éviter l'exposition au soleil, la chaleur, la station debout prolongée, l'excès de poids ;
- la marche prolongée et le port de bas de contention adaptés favorisent la circulation veineuse.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études expérimentales réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, en l'absence de données cliniques, le risque n'est pas connu. Par conséquent, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Intercyton pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Ils sont exceptionnels et cèdent à l'arrêt du traitement : gastralgies, prurit, urticaire.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté ; cependant, une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur.
Il augmente la vasoconstriction et la résistance des vaisseaux, diminue leur perméabilité. Le flavodate disodique est une flavone, son action vasculoprotectrice et veinotonique a été mise en évidence par des essais de pharmacologie clinique :
Action sur la résistance capillaire :
- chez des sujets sains, la résistance capillaire, mesurée selon la technique de Kramar, augmente en fonction des doses administrées (100 à 1 200 mg en une prise) ;
- dans une étude en double aveugle, chez des malades traités par le flavodate disodique, la résistance capillaire, mesurée à l'angiosterromètre de Parrot, est augmentée comparée à celle des femmes recevant le placebo.

Action sur la perméabilité capillaire :
- le test de Landis, pratiqué à l'albumine marquée au technétium 99, a permis d'apprécier une diminution de la perméabilité capillaire chez des patientes présentant des œdèmes cycliques idiopathiques, traitées par flavodate disodique.

Action veinotonique :
- une mesure de la compliance veineuse, selon la technique de Nachev modifiée par Thébault, a montré une action veinotonique du flavodate disodique en fonction de la dose administrée à des sujets sains (100 à 1 200 mg en une prise) ;
- l'activité veinotonique du flavodate disodique a également été appréciée par pléthysmographie à jauge de mercure, le paramètre retenu a été la capacitance veineuse mesurée avant traitement et toutes les heures pendant les 4 heures qui ont suivi l'administration du produit. Cette étude a montré une réduction statistiquement significative de la capacitance veineuse chez des malades traités par flavodate disodique (600 mg en une prise) comparés à des témoins.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La concentration plasmatique maximale (17 µg/ml) s'observe entre 4 et 5 heures après l'ingestion, ce qui suggère une résorption au niveau de l'intestin grêle.
La diffusion tissulaire du flavodate disodique est limitée par sa liaison aux protéines plasmatiques ; il en résulte une relative concentration du produit dans le compartiment vasculaire, c'est-à-dire à l'endroit où se développe l'effet pharmacologique recherché.
L'élimination urinaire représente 36 % de la dose administrée (20,8 % sous forme libre et 15,6 % sous forme conjuguée dont 7 % sous forme glycuroconjuguée). La demi-vie d'élimination est d'une trentaine d'heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933426989 (1991, RCP rév 20.10.15).
Non remb Séc soc.

Laboratoires NEITUM
43, rue des Hérideaux. 69008 Lyon
Tél : 04 72 78 39 60

INTÉTRIX ®
tiliquinol, tilbroquinol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (rouge et blanc) : Boîte de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*

Tiliquinol .... 50 mg
Tiliquinol (laurylsulfate de) .... 50 mg
Tilbroquinol .... 200 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), azorubine (E 122), indigotine (E 132).
Excipients à effet notoire : azorubine (E 122), lactose.

DC INDICATIONS
Amibiase intestinale de l'adulte :
- en complément d'un amœbicide tissulaire,
- ou isolément chez les porteurs asymptomatiques d'amibes intraluminales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Chez l'adulte : la posologie est de 2 gélules le matin, 2 gélules le soir, soit 4 gélules par jour pendant 10 jours. Les gélules sont à avaler de préférence au début des repas.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Des études récentes ont démontré, chez le volontaire sain, qu'Intétrix entraînait fréquemment une élévation des transaminases modérée, asymptomatique et régressive. En conséquence, en cas d'élévation des transaminases et à plus forte raison en cas d'ictère, le traitement doit être arrêté.
L'usage prolongé d'Intétrix est fortement déconseillé, en raison du risque de neuropathie périphérique (cf Effets indésirables).
Ne pas prescrire en association avec d'autres médicaments contenant des hydroxyquinoléines.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
De rares cas d'augmentation des transaminases hépatiques ont été signalés, en majorité asymptomatiques et régressant à l'arrêt du traitement.
De rares réactions cutanées ont été rapportées à type d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke) ou de type bulleux (érythème pigmenté fixe).
Exceptionnellement, des cas de neuropathies périphériques ou d'atteinte du nerf optique ont été décrits lors de traitements prolongés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de prise massive, il convient de surveiller l'activité sérique des transaminases et le TP.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaire (code ATC : P01AA).
Antiamibien de contact. L'action amœbicide de contact s'exerce sur les trophozoïtes d'*Entamœba histolytica* forme *minuta* et forme *kystique*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Administré par voie orale, peu résorbé par la muqueuse, le médicament reste concentré dans la lumière intestinale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930535349 (1966/97, RCP rév 22.08.17).
Mis sur le marché en 1966.
Prix : 2,37 € (20 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

INTRINSA voie cutanée
testostérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Endocrinologie / Médicaments de l'axe hypophyso-gonadique
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

INTRONA ®
interféron alfa-2b

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC ou pour perfusion IV à 10 MUI/1 mL (limpide, incolore) : Flacon à usage unique + seringue de 2 mL + aiguille + tampon nettoyant, boîte unitaire.
Solution injectable SC à 18 MUI/1,2 mL (limpide, incolore) : Cartouche dans un stylo multidose + 12 aiguilles + 12 tampons nettoyants, boîte unitaire.

COMPOSITION

Sol inj SC ou p perf IV : *p flacon*
Interféron alfa-2b recombinant* ... 10 MUI/1 mL

Sol inj SC : *p cartouche*
Interféron alfa-2b recombinant* ... 18 MUI/1,2 mL**

Excipients (communs) : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80, eau ppi.

* Produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*Escherichia coli*.
** 1 mL contient 15 MUI d'interféron alfa-2b. Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 18 MUI en doses allant de 1,5 à 6 MUI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 1,5 MUI sur une période ne devant pas dépasser 4 semaines.

DC INDICATIONS
Hépatite B chronique :
Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B [ADN-VHB] et de l'antigène de l'hépatite B [Ag-HBe]), des alanine-aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.
Hépatite C chronique :
Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (cf Pharmacodynamie).
- Patients adultes :
  IntronA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  La meilleure façon d'utiliser IntronA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.
- Enfants de 3 ans et plus, et adolescents :
  IntronA est indiqué, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC positif.
  Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Leucémie à tricholeucocytes :
Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.
Leucémie myéloïde chronique :
- Monothérapie : Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive. L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle ⩾ 34 % mais < 90 %.
- Traitement combiné : Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

Myélome multiple :
Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.
L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.
Lymphomes folliculaires :
Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction approprié tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38 °C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.
Tumeurs carcinoïdes :
Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».
Mélanome malin :
Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Flacon : IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être administré en utilisant des seringues à usage unique en verre ou en plastique.
Stylo : Les présentations multidoses doivent être uniquement à usage individuel.
Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.
Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. La présentation et le dosage appropriés doivent être choisis.
Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par IntronA, quelle qu'en soit l'indication, modifier la dose ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la dose, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par IntronA. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.
Hépatite B chronique :
La dose recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.
La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (globules blancs < 1500/mm^3, granulocytes < 1000/mm^3, plaquettes < 100 000/mm^3).
Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1200/mm^3), de neutropénie sévère (< 750/mm^3) ou de thrombocytopénie sévère (< 70 000/mm^3).
Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec IntronA.
Hépatite C chronique :
Adultes :
IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI 3 fois par semaine (tous les 2 jours)

chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus, et adolescents :

IntronA 3 MUI/m² est administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)

Patients rechuteurs (adultes) :

IntronA est donné en association avec la ribavirine.

Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs (adultes) :

L'efficacité d'IntronA est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. IntronA doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

- IntronA en association avec la ribavirine :
  Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.
  Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.
  D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.
  Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) ne sont pas devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).
- IntronA seul :
  La durée optimale de traitement avec IntronA seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est recommandé. Il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Patients naïfs (enfants et adolescents) :

La sécurité et l'efficacité d'IntronA en association avec la ribavirine ont été étudiées chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Durée de traitement chez les enfants et les adolescents :

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12e semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association IntronA/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12e semaine est < 2 $\log_{10}$ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24e semaine de traitement.
- Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est de 24 semaines.

Leucémie à tricholeucocytes :

La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m² administrée par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.

Leucémie myéloïde chronique :

La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m² administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m² administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m² administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m² quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas au moins été obtenue.

Myélome multiple (traitement d'entretien) :

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie initiale d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours).

Lymphomes folliculaires :

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b peut être administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI 3 fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie de type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

Tumeurs carcinoïdes :

La dose usuelle est de 5 millions d'UI (3 à 9 millions d'UI), administrée par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours). Les patients avec une pathologie évoluée peuvent nécessiter une dose quotidienne de 5 millions d'UI. Le traitement doit être interrompu de façon transitoire avant et après la chirurgie. Le traitement peut continuer tant que le patient répond au traitement par interféron alfa-2b.

Mélanome malin :

En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m² par jour pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (cf Modalités manipulation/élimination). En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m² administrée par voie sous-cutanée, 3 jours par semaine (tous les 2 jours) pendant 48 semaines.

Toutes indications :

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm³ ou si les alanine-aminotransférases/aspartate-aminotransférases (ALAT/ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm³ ou si les ALAT/ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique maximal ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en réduisant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère préexistante (par exemple : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères).
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Épilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou ayant été traités récemment par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés immunodéprimés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- Association d'IntronA avec la telbivudine.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques :

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par IntronA, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par IntronA en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères :

Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individualisé approprié et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances :

Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de comorbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique) :

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n = 20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

Évaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant :

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des essais cliniques réalisés chez les enfants et les adolescents (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.
- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des comorbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement par IntronA. Si une telle réaction survient, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashs transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques :

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent. Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

Hypotension :

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA ou jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Besoin d'une hydratation adéquate :

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par IntronA étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Fièvre :

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudogrippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Patients atteints d'une affection médicale débilitante :

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une affection médicale débilitante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

Affections pulmonaires :

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alfa, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alfa (cf Interactions). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou tout autre symptôme respiratoire doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alfa. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alfa, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alfa pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alfa et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Effets indésirables oculaires :

Des effets indésirables oculaires (cf Effets indésirables) comprenant des hémorragies rétiniennes, des nodules cotonneux, un décollement séreux de la rétine, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients doivent faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par IntronA, doit rapidement faire l'objet d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par IntronA sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par IntronA doit être envisagé chez les patients développant des troubles ophtalmologiques nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Confusion, coma et encéphalopathie :

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à 3 semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'IntronA.

Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque :

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Hypertriglycéridémie :
Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.
Patients avec psoriasis et sarcoïdose :
En raison de la survenue de cas d'exacerbation de psoriasis et de sarcoïdose préexistants sous interféron alpha, IntronA ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.
Rejet de greffe de rein et de foie :
Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.
Auto-anticorps et maladies auto-immunes :
Le développement d'auto-anticorps et de maladies auto-immunes a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alfa. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de maladies auto-immunes. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'une maladie auto-immune doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice/risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré ; voir aussi ci-dessous : Hépatite C chronique, Monothérapie (anomalies thyroïdiennes) et Effets indésirables.
Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (cf Effets indésirables).
Chimiothérapie associée :
L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (exemple : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (cf Interactions). Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.
Hépatite C chronique :
- Traitement combiné avec la ribavirine : se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.
  Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie du foie avant l'inclusion, mais dans certains cas (ex : patients de génotype 2 et 3) le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.
- Monothérapie : il a été observé, peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyréostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Lors d'un traitement par IntronA, dans le cas où un patient développerait des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent :
Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyréostimuline (thyroid stimulating hormone : TSH) élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des enfants. Avant l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA peut être instauré si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).
Co-infection VHC/VIH :
Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.
Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alfa seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.
Co-infection VHC/VHB :
Des cas de réactivation de l'hépatite B (dont certains avec des conséquences sévères) ont été rapportés chez des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C et traités par interféron. La fréquence d'une telle réactivation apparaît comme étant faible.
Un dépistage de l'hépatite B doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement de l'hépatite C par interféron ; les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C doivent être ensuite surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.
Affections dentaires et parodontales :
Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccale. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche après.
Tests de laboratoire :
Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par IntronA.
Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si, lors du traitement par IntronA, une élévation du taux d'ALAT dépasse ou est égale à 2 fois sa valeur normale, le traitement par IntronA pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'une élévation du taux d'ALAT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALAT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.
Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.
Effet sur la fertilité :
L'interféron peut perturber la fertilité (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).
Information importante sur certains excipients d'IntronA :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 1 mL ou 1,2 mL ou 3 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs doivent être administrés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.
Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.
Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines (théophylline ou aminophylline). Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.
Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alfa, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alfa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (par exemple : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.
Un essai clinique évaluant l'association de la telbivudine, 600 mg par jour, avec l'interféron pégylé alfa-2a, 180 µg une fois par semaine en administration sous-cutanée, montre que cette association s'accompagne d'une augmentation du risque de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions du RCP de la telbivudine). De plus, la tolérance et l'efficacité de la telbivudine en association avec les interférons dans le traitement de l'hépatite B chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, l'association d'IntronA avec la telbivudine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.
IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.
Traitement combiné avec la ribavirine :
La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par IntronA en association avec la ribavirine. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients de sexe masculin ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (se reporter au RCP de la ribavirine).
Grossesse :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.
Traitement combiné avec la ribavirine :
La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.
Allaitement :
On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu avant l'initiation du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par IntronA, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.
Lors des essais cliniques conduits dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m^2/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m^2/semaine pour le mélanome), les effets indésirables le plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.
Adultes :
Dans les essais cliniques conduits dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le tableau 1. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables décrits dans le tableau 1 sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d'IntronA seul ou en association avec la ribavirine

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
- Très fréquent :	Pharyngite*, infection virale*
- Fréquent :	Bronchite, sinusite, *Herpes simplex* (résistance), rhinite
- Peu fréquent :	Infection bactérienne
- Rare :	Pneumonie**, sepsis
- Fréquence indéterminée :	Réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB
Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Très fréquent :	Leucopénie
- Fréquent :	Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
- Très rare :	Aplasie médullaire
- Fréquence indéterminée :	Érythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
*Affections du système immunitaire***	
- Très rare :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose
- Fréquence indéterminée :	Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada**, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie**
Affections endocriniennes	
- Fréquent :	Hypothyroïdie**, hyperthyroïdie**
- Très rare :	Diabète, aggravation du diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Très fréquent :	Anorexie
- Fréquent :	Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif
- Très rare :	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie**, augmentation de l'appétit
*Affections psychiatriques***	
- Très fréquent :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité
- Fréquent :	Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido
- Rare :	Idées suicidaires
- Très rare :	Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations
- Fréquence indéterminée :	Idéation d'homicide, altération de l'état mental**, manie, troubles bipolaires
*Affections du système nerveux***	
- Très fréquent :	Étourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale
- Fréquent :	Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût
- Peu fréquent :	Neuropathie périphérique
- Très rare :	Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie
- Fréquence indéterminée :	Mononeuropathies, coma**
Affections oculaires	
- Très fréquent :	Vision trouble
- Fréquent :	Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire
- Rare :	Hémorragies rétiniennes**, rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne**, névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux**
- Fréquence indéterminée :	Décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
- Fréquent :	Vertige, acouphène
- Très rare :	Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
- Fréquent :	Palpitation, tachycardie
- Peu fréquent :	Péricardite
- Rare :	Cardiomyopathie
- Très rare :	Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque
- Fréquence indéterminée :	Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie
Affections vasculaires	
- Fréquent :	Hypertension
- Très rare :	Ischémie périphérique, hypotension**

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Très fréquent : - Fréquent : - Très rare : - Fréquence indéterminée :	Dyspnée *, toux * Épistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires * *, pneumopathie inflammatoire * * Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire * * *
Affections gastro-intestinales	
- Très fréquent : - Fréquent : - Très rare : - Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS * *, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
- Fréquent : - Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Très fréquent : - Fréquent : - Très rare :	Alopécie, prurit *, peau sèche *, rash *, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) * *, rash maculopapulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
- Très fréquent : - Fréquent : - Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculosquelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
- Fréquent : - Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Très fréquent : - Fréquent : - Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection *, fatigue, frissons, fièvre * *, symptômes pseudogrippaux * *, asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations.	
- Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents uniquement avec IntronA seul.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

*** Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec IntronA seul.

Les effets indésirables observés dans l'hépatite C sont représentatifs des effets rapportés lorsque IntronA est administré dans d'autres indications, avec certaines augmentations attendues de l'incidence en fonction de la dose. Par exemple, dans un essai utilisant un traitement adjuvant à forte dose d'IntronA chez des patients atteints de mélanome, les incidences de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de la neutropénie/anémie, de l'anorexie, de la nausée et des vomissements, de la diarrhée, des frissons, des symptômes pseudogrippaux, de la dépression, de l'alopécie, de l'altération du goût, et des étourdissements ont été supérieures à celles des essais dans l'hépatite C. La sévérité augmentait également avec le traitement à forte dose (grades 3 et 4 de l'OMS, chez respectivement 66 % et 14 % des patients) par comparaison avec la sévérité faible à modérée habituellement associée à des doses plus faibles. Les effets indésirables étaient habituellement résolus par un ajustement de la dose.

Les effets indésirables cardiovasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique ont été rapportées avec les interférons alfa comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopénie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des cas de pancytopénie modérée et habituellement réversible ont été rapportés. Des taux sériques d'ALAT/ASAT anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Enfants et adolescents :

Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine :

Dans les essais cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44^{e} percentile, ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48^{e} percentile). 20 (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, a entraîné une inhibition de la croissance qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants prépubères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En outre, des idées suicidaires ou tentatives de suicide ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables listés dans le tableau 2 sont basés sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
- Très fréquent : - Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, *Herpes simplex*, infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
- Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Très fréquent : - Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
- Très fréquent : - Fréquent :	Hypothyroïdie * Hyperthyroïdie *, virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Très fréquent : - Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie *, hyperuricémie, augmentation de l'appétit
*Affections psychiatriques **	
- Très fréquent : - Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idées suicidaires, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
*Affections du système nerveux **	
- Très fréquent : - Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires	
- Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires	
- Fréquent :	Bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales	
- Très fréquent : - Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires	
- Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Très fréquent : - Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
- Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
- Fréquent :	Énurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Fréquent :	Femme : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux Homme : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Très fréquent : - Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre *, symptômes pseudogrippaux *, malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations	
- Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportés à l'âge) *
Lésions et intoxications	
- Fréquent :	Lacération cutanée

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle fréquent des signes vitaux sont indiqués.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : interféron alfa-2b (code ATC : L03AB05).

IntronA est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19 300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*Escherichia coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité d'IntronA est exprimée en unités internationales (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à 2,6 x 10^{8} UI. Les unités internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation mondiale de la santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces 3 classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alfa humains génétiquement différents ont été identifiés. IntronA a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins, ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets antiprolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m^{2} 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique chez les patients adultes :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 essais cliniques randomisés de phase III chez 2552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les essais comparaient l'efficacité d'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymerase chain reaction » (PCR > 100 copies/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI trois fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces essais cliniques a été traitée pendant 1 an. Tous les patients

ont été suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le tableau 3.

La coadministration d'IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité d'IntronA dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice relatif de l'association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée, voir tableau 3).

Les taux de réponse dans ces essais augmentent avec l'observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et qui ont reçu ⩾ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois après un an de traitement supérieure à celle des patients qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs 32 % dans l'essai C/I98-580).

Tableau 3 : Taux de réponse virologique prolongée avec IntronA + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale

Génotype VHC	I* (N = 503) C95-132/I95-143	I/R** (N = 505) C95-132/I95-143	I/R** (N = 505) C/I98-580
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ⩽ 2 millions de copies/mL	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/mL	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

* IntronA (3 MUI 3 fois par semaine).

** IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1000/1200 mg/jour).

Patients co-infectés VHC-VIH :

Deux essais cliniques ont été conduits chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le tableau 4 présente la réponse au traitement dans ces deux essais cliniques. L'étude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'étude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par IntronA en association avec de la ribavirine versus un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Étude 1[(1)]			Étude 2[(2)]		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg /kg/ semaine) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p[(a)]	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150[(c)] µg /semaine) + ribavirine (800-1200 mg/jour)[(d)]	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1200 mg/jour)[(d)]	Valeur p[(b)]
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales.

a) Valeur de p basée sur le test du Chi^2 Cochran-Mantel-Haenszel.

b) Valeur de p basée sur le test du Chi^2.

c) Sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujet ⩾ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d) Posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1200 mg pour les patients > 75 kg.

(1) Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. et al. JAMA 2004 ; 292(23) : 2839-2848.

(2) Laguno M., Murillas J., Blanco J.L. et al. AIDS 2004 ; 18(13) : F27-F36.

Patients rechuteurs :

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alfa ont été traités lors de deux essais cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine à IntronA a augmenté jusqu'à 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/mL par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long terme :

Dans une large étude, 1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie négative à long terme. Un suivi à long terme sur au moins 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent :

Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux essais multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ⩽ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux essais multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (cf Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents non préalablement traités

	IntronA 3 MUI/m² 3 fois/semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus* (n = 118)	54 (46 %)**
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %)**
Génotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)**

* Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

** Nombre (%) de patients.

Données d'efficacité à long terme :

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités par interféron standard dans les essais multicentriques. 70 % (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24e semaine de suivi ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pégylé 60 µg/m² et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (cf rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Taux de réponse virologique prolongée (n[(a) (b)] [%]) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement - Tous sujets - n = 107

	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	–	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	–
Génotype 3[(c)]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Génotype 4	–	4/5 (80 %)

a) La réponse au traitement était définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement, limite inférieure de détection = 125 UI/mL.

b) n = nombre de répondeurs/nombre de sujets présentant le génotype déterminé et la durée de traitement déterminée.

c) Les patients présentant un génotype 3 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 24 semaines tandis que ceux présentant un génotype 3 avec une charge virale élevée (⩾ 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 48 semaines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI par voie sous-cutanée, et de doses de 5 millions d'UI/m² administrées par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La Cmax a été observée trois à douze heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après injection étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion, puis ont diminué un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables 4 heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ 2 heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'essais cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

Enfants et adolescents :

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'IntronA solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le tableau 7. Les propriétés pharmacocinétiques d'IntronA et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 7 : Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'IntronA et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique

Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	IntronA 3 MUI/m² 3 fois par semaine (n = 54)
Tmax (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
Cmax (ng/mL)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29 774 (26)	622 (48)
Clairance apparente (l/h/kg)	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC_{12} (ng x h/mL) pour la ribavirine ; $ASC_{0\text{-}24}$ (UI x h/mL) pour IntronA.

Passage dans le liquide séminal :

Le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois supérieure à celle dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine des partenaires féminines après un rapport sexuel avec un patient traité a été estimée et reste extrêmement limitée par rapport à la concentration plasmatique sous traitement par ribavirine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à 3 mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b recombinant n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement fœtal ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le Macaca mulatta (singe rhésus) à une dose 90 à 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interféron alfa et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets mutagènes.

IntronA et ribavirine :

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à la dose, de la croissance générale chez les rats nouveau-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir la rubrique Sécurité préclinique du RCP de Rebetol).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

- Flacon :

  Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.

  A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

  Pour le transport, sans dépasser la date de péremption, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximale de 7 jours. IntronA peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de 7 jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de 7 jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

- Stylo multidose :
  Durée de conservation avant ouverture : 15 mois.
  A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
  Après ouverture :
  La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 27 jours entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 27 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C. Les autres durées et conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Veuillez vous assurer de choisir une présentation et un dosage appropriés. Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion (flacon) et IntronA solution injectable (stylo) doivent être examinées visuellement avant administration afin de vérifier si elles ne présentent pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Solution injectable ou pour perfusion en flacon :

IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être injecté directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Préparation d'IntronA pour perfusion intraveineuse : la perfusion doit être préparée immédiatement avant l'administration. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du (des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé après prélèvement de la dose et conformément à la réglementation en vigueur (IntronA solution injectable à 10 MUI/1 mL).

Solution injectable en stylo multidose :

IntronA solution injectable en stylo multidose doit être injecté par voie sous-cutanée après fixation d'une aiguille et sélection de la dose prescrite.

Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes environ avant administration afin de permettre à la solution injectable de revenir à la température ambiante (pas plus de 25 °C).

Les instructions détaillées pour l'utilisation du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Chaque stylo est conçu pour une période maximale d'utilisation de 4 semaines et doit ensuite être éliminé. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour l'administration de chaque dose. Après chaque utilisation, l'aiguille doit être éliminée avec précaution et le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement. Un maximum de 48 heures (2 jours) d'exposition à 25 °C est permis au cours de la période d'utilisation de 4 semaines afin de couvrir les retards accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Des aiguilles et des tampons nettoyants sont fournis avec le stylo d'IntronA en quantité suffisante pour assurer l'administration de la plus faible posologie. Chaque patient doit être informé que les aiguilles et tampons non utilisés une fois la dernière dose du stylo prélevée doivent être éliminés de manière appropriée et en toute sécurité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/99/127/020 ; CIP 3400934956287 (RCP rév 18.09.17) flacon 10 MUI/1 mL.
EU /1/99/127/031 ; CIP 3400935965424 (RCP rév 18.09.17) stylo 18 MUI/1,2 mL.

Prix :

76,85 € (flacon 10 MUI/1 mL).
135,55 € (stylo 18 MUI/1,2 mL).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.
Représentant local :

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

INVANZ®
ertapénem

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *pour solution à diluer pour perfusion IV à 1 g :* Flacon de 15 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Ertapénem (DCI) .... 1 g
Excipients : bicarbonate de sodium (E500), hydroxyde de sodium (E524) pour ajuster le pH à 7,5.
Excipient à effet notoire : sodium (environ 6,0 mEq [environ 137 mg] par dose de 1 g).

DC INDICATIONS

Traitement :

Invanz est indiqué chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénem et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
- Infections intra-abdominales.
- Pneumonies communautaires.
- Infections gynécologiques aiguës.
- Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Prophylaxie :

Invanz est indiqué chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement curatif :
- Adultes et adolescents (13 à 17 ans) : la dose d'Invanz est de 1 gramme (g), administrée une fois par jour par voie intraveineuse (cf Modalités manipulation/élimination).
- Nourrissons et enfants (âgés de 3 mois à 12 ans) : la dose d'Invanz est de 15 mg/kg administrée 2 fois par jour (ne pas dépasser 1 g/jour) par voie intraveineuse (cf Modalités manipulation/élimination).

Prévention :

Adultes : pour prévenir les infections postopératoires en chirurgie colorectale, la posologie recommandée est d'une dose unique de 1 g administrée par voie intraveineuse dans l'heure précédant l'incision chirurgicale.

Population pédiatrique : La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Invanz chez les enfants de moins de 3 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale : Invanz peut être utilisé chez des patients adultes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min/1,73 m^2, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère, les données de sécurité d'emploi et d'efficacité de l'ertapénem sont insuffisantes pour justifier une recommandation posologique. Par conséquent, l'ertapénem ne doit pas être utilisé chez ces patients (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent ayant une insuffisance rénale.

Hémodialyse : Chez les patients hémodialysés, les données de tolérance et d'efficacité de l'ertapénem sont insuffisantes pour justifier une recommandation posologique. Par conséquent, l'ertapénem ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés : La dose recommandée d'Invanz sera administrée, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère (voir Insuffisance rénale).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse : Invanz doit être perfusé pendant 30 minutes.

La durée habituelle du traitement par Invanz est de 3 à 14 jours, mais elle peut varier selon le type et la sévérité de l'infection et du (des) pathogène(s) en cause. Si l'amélioration de l'état clinique du patient le permet, le relais du traitement par un antibiotique oral approprié peut être envisagé.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.
- Hypersensibilité à tout autre antibactérien du groupe des carbapénèmes.
- Hypersensibilité sévère (par exemple, réactions anaphylactiques, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêtalactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients traités par bêtalactamines. La survenue de ces réactions est plus probable chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à de multiples allergènes. Avant de débuter un traitement par l'ertapénem, l'interrogatoire doit rechercher notamment des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines, autres bêtalactamines ainsi qu'aux autres allergènes (cf Contre-indications). La survenue d'une réaction allergique à l'ertapénem impose l'arrêt immédiat du traitement (cf Effets indésirables). **Des réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence.**

Surinfection :

L'utilisation prolongée d'ertapénem peut entraîner la prolifération de germes résistants. La réévaluation de l'état du patient est essentielle. En cas de survenue d'une surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises.

Colites « associées aux antibiotiques » :

Des colites « associées aux antibiotiques » et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec l'ertapénem, dont la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle mettant en jeu le pronostic vital. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients présentant une diarrhée secondaire à l'administration d'antibiotiques. Un arrêt du traitement avec Invanz et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* seront envisagés. Des médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Convulsions :

Des convulsions ont été rapportées lors des études cliniques chez des patients adultes au cours du traitement par l'ertapénem (1 g par jour) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement. Les convulsions sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles préexistants du système nerveux central (par exemple : lésions cérébrales ou antécédent de convulsions) et/ou une fonction rénale altérée. Des observations similaires ont été faites depuis la commercialisation.

Utilisation concomitante d'ertapénem et d'acide valproïque :

L'utilisation concomitante d'ertapénem et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (cf Interactions).

Exposition sub-optimale :

D'après les données disponibles, on ne peut pas exclure que, dans certaines interventions chirurgicales d'une durée excédant 4 heures, les patients peuvent être exposés à des concentrations sub-optimales d'ertapénem et par conséquent, potentiellement à un risque d'échec du traitement. Dans ces cas, qui sont inhabituels, une surveillance sera donc mise en place.

Excipient :

Une dose de 1,0 g de ce médicament contient environ 6,0 mEq (environ 137 mg) de sodium, en tenir compte chez les patients suivant un régime sans sel.

Utilisation de l'ertapénem dans des populations particulières :

L'expérience concernant l'utilisation de l'ertapénem dans le traitement des infections sévères est limitée. Lors des essais cliniques menés dans le traitement des pneumonies communautaires, chez l'adulte, 25 % des patients évaluables traités par ertapénem avaient une maladie sévère (définie par un index de sévérité de la pneumonie > III). Lors d'une étude clinique menée dans le traitement des infections gynécologiques aiguës, chez l'adulte, 26 % des patients évaluables traités par ertapénem avaient une maladie sévère (définie par une température ⩾ 39 °C et/ou une bactériémie) ; dix patients avaient une bactériémie. Lors d'une étude clinique menée dans le traitement des infections intra-abdominales, chez l'adulte, 30 % des patients évaluables traités par ertapénem avaient une péritonite généralisée et 39 % présentaient des infections de sites autres que l'appendice, incluant l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le côlon, et la vésicule biliaire ; le nombre de patients évaluables inclus dans des scores APACHE II ⩾ 15 était limité et l'efficacité chez ces patients n'a pas été établie.

L'efficacité d'Invanz dans le traitement des pneumonies communautaires dues à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline n'a pas été établie.

L'efficacité de l'ertapénem dans le traitement des infections du pied chez le diabétique en cas d'ostéomyélite concomitante n'a pas été établie.

L'expérience concernant l'utilisation de l'ertapénem chez les enfants de moins de 2 ans est limitée. Cette tranche d'âge devra faire l'objet d'une attention particulière quant à l'analyse de la sensibilité à l'ertapénem du (des) germe(s) en cause. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 3 mois.

DC INTERACTIONS

Il n'est pas attendu d'interaction résultant d'une inhibition de la clairance de médicaments, que cette clairance soit médiée par la glycoprotéine-P ou par les cytochromes (cf Pharmacocinétique).

Une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque en dessous du seuil thérapeutique a été rapportée lors d'une coadministration avec des carbapénèmes. Des concentrations plasmatiques d'acide valproïque diminuées peuvent exposer à un risque de survenue de crises convulsives ; l'association d'ertapénem et d'acide valproïque/valproate de sodium est donc déconseillée, et par conséquent une alternative à l'un des traitements, antibactérien ou antiépileptique, doit être envisagée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études correctes et contrôlées n'ont pas été réalisées au cours de la grossesse.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet directement ou indirectement nocif sur le déroulement de la grossesse, le développement embryofœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Cependant, l'ertapénem ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse, sauf si le bénéfice maternel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'ertapénem est excrété dans le lait maternel. En raison de la survenue possible de réactions indésirables chez l'enfant allaité, les mères traitées par Invanz ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas d'études correctement conduites documentant l'effet de l'ertapénem sur la fertilité chez l'homme ou chez la femme. Les études précliniques n'ont pas montré d'effet nocif, direct ou indirect, sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Invanz peut influencer la capacité des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent être informés que des cas d'étourdissements et de somnolence ont été rapportés avec Invanz (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Adultes :

Au total, plus de 2200 patients ont été traités par l'ertapénem lors des études cliniques, dont plus de 2150 à la dose de 1 g d'ertapénem. Des effets indésirables (c'est-à-dire considérés par l'investigateur comme possiblement, probablement, ou assurément reliés à la prise du médicament) ont été rapportés chez environ 20 % des patients traités par l'ertapénem. Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'effets indésirables chez 1,3 % des patients. Dans une étude clinique additionnelle, 476 patients ont reçu, dans le cadre d'une prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale, 1 g d'ertapénem en dose unique avant l'incision chirurgicale.

Pour les patients n'ayant reçu qu'Invanz, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été : diarrhée (4,8 %), complication au niveau de la veine perfusée (4,5 %) et nausées (2,8 %).

Pour les patients n'ayant reçu qu'Invanz, les anomalies biologiques le plus fréquemment rapportées au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été : élévation du taux d'ALAT (4,6 %), du taux d'ASAT (4,6 %), des phosphatases alcalines (3,8 %) et des plaquettes (3,0 %).

Population pédiatrique (de 3 mois à 17 ans) :

Au total, 384 patients ont été traités par l'ertapénem lors des études cliniques. Le profil de sécurité d'emploi est comparable à celui des adultes. Des effets indésirables (c'est-à-dire jugés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou assurément reliés à la prise du médicament) ont été rapportés chez environ 20,8 % des patients traités par l'ertapénem. Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 0,5 % des patients.

Pour les patients n'ayant reçu qu'Invanz, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après son arrêt ont été : diarrhée (5,2 %) et douleur au point de perfusion (6,1 %).

Pour les patients n'ayant reçu qu'Invanz, les anomalies biologiques le plus fréquemment rapportées au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été : diminution du taux de polynucléaires neutrophiles (3,0 %) et augmentation du taux d'ALAT (2,9 %) et d'ASAT (2,8 %).

Résumé des effets indésirables :

Pour les patients n'ayant reçu qu'Invanz, les effets indésirables suivants rapportés au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été :

Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Adultes (de 18 ans ou plus)	Enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans)
Infections et infestations	- Peu fréquent : candidose orale, candidose, infection fongique, colite pseudomembraneuse, vaginite - Rare : pneumonie, dermatomycose, infection postopératoire de la plaie, infection des voies urinaires	
Affections hématologiques et du système lymphatique	- Rare : neutropénie, thrombopénie	
Affections du système immunitaire	- Rare : allergie - Fréquence indéterminée : anaphylaxie incluant les réactions anaphylactoïdes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Peu fréquent : anorexie - Rare : hypoglycémie	

Affections psychiatriques	- Peu fréquent : insomnie, confusion - Rare : agitation, anxiété, dépression - Fréquence indéterminée : modifications de l'état mental (dont agressivité, délire, désorientation, changements de l'état mental)	- Fréquence indéterminée : modifications de l'état mental (dont agressivité)
Affections du système nerveux	- Fréquent : céphalées - Peu fréquent : étourdissements, somnolence, altération du goût convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) - Rare : tremblements, syncope - Fréquence indéterminée : hallucinations, diminution du niveau de conscience, dyskinésie, myoclonie, troubles de la marche	- Peu fréquent : céphalées - Fréquence indéterminée : hallucinations
Affections oculaires	- Rare : trouble scléral	
Affections cardiaques	- Peu fréquent : bradycardie sinusale - Rare : arythmie, tachycardie	
Affections vasculaires	- Fréquent : réaction au point d'injection, phlébite/thrombophlébite - Peu fréquent : hypotension - Rare : hémorragie, augmentation de la pression artérielle	- Peu fréquent : bouffées vasomotrices, hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	- Peu fréquent : dyspnée, gêne pharyngée - Rare : congestion nasale, toux, épistaxis, râles/ronchus, sifflements	
Affections gastro-intestina-les	- Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements - Peu fréquent : constipation, régurgitation acide, sécheresse de la bouche, dyspepsie, douleur abdominale - Rare : dysphagie, incontinence fécale, péritonite pelvienne - Fréquence indéterminée : coloration des dents	- Fréquent : diarrhée - Peu fréquent : décoloration des selles, méléna
Affections hépatobiliaires	- Rare : cholécystite, ictère, trouble hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Fréquent : rash, prurit - Peu fréquent : érythème, urticaire - Rare : dermatite, desquamation - Fréquence indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)	- Fréquent : érythème fessier du nourrisson - Peu fréquent : érythème, rash, pétéchies
Affections musculosquelet-tiques et systémiques	- Rare : crampes musculaires, douleur de l'épaule - Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires	- Rare : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	- Rare : avortement	
Affections des organes de reproduction et du sein	- Rare : saignement génital	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	- Peu fréquent : extravasation, asthénie/fatigue, fièvre, œdème/gonflement, douleur thoracique - Rare : induration au point d'injection, malaise	- Fréquent : douleur au point de perfusion - Peu fréquent : brûlure, prurit, érythème et chaleur au site de perfusion
Investigations		
- Biologie	- Fréquent : élévation du taux d'ALAT, du taux d'ASAT, des phosphatases alcalines - Peu fréquent : élévation de la bilirubinémie totale, libre et/ou conjuguée, de la créatininémie, de l'urée sanguine, de la glycémie - Rare : diminution des bicarbonates sériques, de la créatininémie et de la kaliémie ; augmentation de la LDH sérique, de la phosphorémie, de la kaliémie	- Fréquent : élévation des taux d'ALAT et d'ASAT
- Hématologie	- Fréquent : élévation du nombre de plaquettes - Peu fréquent : diminution des leucocytes, des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles, de l'hémoglobine et de l'hématocrite ; augmentation des éosinophiles, du temps de céphaline activé, du temps de prothrombine, des polynucléaires neutrophiles, et des leucocytes - Rare : diminution des lymphocytes ; augmentation du taux de neutrophiles immatures, de lymphocytes, de métamyélocytes, de monocytes, de myélocytes ; lymphocytes atypiques	- Fréquent : diminution de neutrophiles - Peu fréquent : élévation du nombre de plaquettes, du temps de céphaline activé, du temps de prothrombine, diminution de l'hémoglobine
- Analyse d'urine	- Peu fréquent : augmentation dans les urines des bactéries, des leucocytes, des cellules épithéliales, des hématies ; présence de levures - Rare : augmentation de l'urobilinogène	
Divers	- Peu fréquent : présence de toxine de *Clostridium difficile*	

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par l'ertapénem. Le surdosage en ertapénem est peu probable. L'administration intraveineuse d'ertapénem à une dose quotidienne de 3 g pendant 8 jours à des volontaires sains adultes n'a pas entraîné de toxicité significative. Au cours des études cliniques chez l'adulte, l'administration accidentelle allant jusqu'à 3 g par jour n'a pas provoqué d'effets indésirables cliniquement importants. Dans les études cliniques pédiatriques, l'administration intraveineuse (IV) d'une dose unique de 40 mg/kg jusqu'à un maximum de 2 g n'a pas entraîné de toxicité.
Cependant, en cas de surdosage, le traitement par Invanz sera arrêté et un traitement symptomatique administré jusqu'à l'élimination rénale du médicament. L'ertapénem peut être éliminé partiellement par hémodialyse (cf Pharmacocinétique) ; toutefois, aucune information n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter le surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Propriétés générales :
Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, carbapénèmes (code ATC : J01DH03).
Mécanisme d'action :
L'ertapénem inhibe la synthèse des parois cellulaires des bactéries après fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Pour *Escherichia coli*, l'affinité est la plus forte pour les PLP 2 et 3.
Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie (PC/PD) :
Lors d'études précliniques de pharmacocinétique/pharmacodynamie, il a été démontré comme pour d'autres bêtalactamines que le temps où la concentration plasmatique d'ertapénem excède la CMI pour la bactérie était le meilleur paramètre prédictif de l'efficacité.
Mécanisme de résistance :
Pour les espèces considérées comme sensibles à l'ertapénem, les cas de résistance ont été peu fréquents dans les études de surveillance menées en Europe. Pour les isolats résistants, une résistance à d'autres antibiotiques de la classe des carbapénèmes a été observée pour certaines souches, mais pas pour toutes. L'ertapénem reste stable à l'hydrolyse par la plupart des bêtalactamases y compris les pénicillinases, les céphalosporinases et les bêtalactamases à spectre élargi, mais pas à l'hydrolyse par les métallo-bêtalactamases.
Les staphylocoques méticilline-résistants et les entérocoques sont résistants à l'ertapénem du fait de la non-sensibilité de la cible, les PLP ; *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries non fermentantes sont généralement résistantes, probablement du fait d'une pénétration limitée et d'un efflux actif. La résistance n'est pas fréquente chez les entérobactéries et l'ertapénem est généralement actif contre les entérobactéries produisant des bêtalactamases à spectre élargi (BLSE). Une résistance peut cependant être observée quand des BLSE ou d'autres bêtalactamases (par exemple de types AmpC) sont exprimées en association avec une diminution de perméabilité suite à la modification d'une ou plusieurs porines de la membrane externe, ou une hyperexpression de l'efflux. La résistance peut aussi survenir par l'acquisition de bêtalactamases possédant une activité significative d'hydrolyse des carbapénèmes (par exemple les métallo-bêtalactamases de type IMP, VIM ou KPC), mais celles-ci sont rares.
Le mécanisme d'action de l'ertapénem diffère de celui d'autres classes d'antibiotiques, comme les quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines. Il n'existe pas de résistance croisée au niveau de la cible entre l'ertapénem et ces produits. Cependant, des micro-organismes peuvent présenter une résistance à plus d'une classe d'agents antibactériens quand l'imperméabilité à certains produits et/ou l'efflux actif sont présents comme mécanisme de résistance.
Concentrations critiques :
Les concentrations critiques de l'EUCAST sont les suivantes :
- Entérobactéries : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 1 mg/l.
- *Streptococcus* A, B, C, G : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l.
- *Streptococcus pneumoniae* : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l.
- *Haemophilus influenzae* : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l.
- *Moraxella catarrhalis* : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l.
- Anaérobies à Gram – : S ⩽ 1 mg/l et R > 1 mg/l.
- Concentrations critiques non liées à l'espèce : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 1 mg/l.

(NB : La sensibilité des staphylocoques à l'ertapénem est déduite de la sensibilité à la méticilline.)
Les prescripteurs sont informés que les concentrations critiques locales, si elles sont disponibles, doivent être consultées.
Sensibilité microbiologique :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Des foyers localisés d'infections dues à des espèces résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés dans l'Union européenne. Les données ci-dessous fournissent une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche à l'ertapénem.
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : staphylocoques méticilline-sensibles y compris *Staphylococcus aureus*[1], *Streptococcus agalactiae*[1], *Streptococcus pneumoniae*[1,2], *Streptococcus pyogenes*[1].
- Aérobies à Gram – : *Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*[1], *Haemophilus influenzae*[1], *Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae*[1], *Moraxella catarrhalis*[1], *Morganella morganii, Proteus mirabilis*[1], *Proteus vulgaris, Serratia marcescens.*
- Anaérobies : *clostridium sp* (sauf *Clostridium difficile*)[1], *eubacterium sp*[1], *fusobacterium sp*[1], *peptostreptococcus sp*[1], *Porphyromonas asaccharolytica*[1], *prevotella* sp[1].

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + :
  Staphylocoques méticilline-résistants[3,4].
- Anaérobies :
  Bacteroides fragilis et espèces du groupe *Bacteroides fragilis*[1].

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, entérocoques y compris *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium.*
- Aérobies à Gram – : *aeromonas sp, acinetobacter sp, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : *lactobacillus sp.*
- Autres : *chlamydia sp, mycoplasma sp, rickettsia sp, legionella sp.*

(1) Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.
(2) L'efficacité d'Invanz dans le traitement des pneumonies communautaires dues à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline n'a pas été établie.
(3) La prévalence de la résistance acquise est supérieure à 50 % dans certains États membres.
(4) Les staphylocoques résistants à la méticilline (dont les *Staphylococcus aureus* méticilline-résistants) sont toujours résistants aux bêtalactamines.

Informations recueillies lors des études cliniques :
Efficacité dans les études pédiatriques :
L'ertapénem a été évalué chez des patients âgés de 3 mois à 17 ans dans des études multicentriques, randomisées, comparatives, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'ertapénem, l'efficacité n'étant qu'un critère secondaire d'évaluation. Le tableau ci-dessous donne la proportion de patients ayant une réponse clinique favorable lors de la visite de suivi après traitement, dans la population clinique en « Intention de Traiter » (ITT) :

Pathologies*	Tranche d'âge	Ertapénem		Ceftriaxone	
		n/m	%	n/m	%
Pneumonie communautaire (PC)	3 à 23 mois	31/35	88,6	13/13	100
	2 à 12 ans	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 à 17 ans	3/3	100	3/3	100

Pathologies	Tranche d'âge	Ertapénem		Ticarcilline/acide clavulanique	
		n/m	%	n/m	%
Infections intra-abdominales (IIA)	2 à 12 ans	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 à 17 ans	15/16	93,8	4/6	66,7
Infections pelviennes aiguës (IPA)	13 à 17 ans	25/25	100	8/8	100

* Inclusion de 9 patients dans le groupe ertapénem (7 PC et 2 IIA), 2 patients dans le groupe ceftriaxone (2 PC), et 1 patient avec IIA dans le groupe ticarcilline/acide clavulanique, présentant une bactériémie après l'entrée dans l'étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Concentrations plasmatiques :
Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénem après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 1 g chez des adultes jeunes sains (âgés de 25 à 45 ans) étaient de 155 µg/ml (Cmax) à 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 9 µg/ml 12 heures après traitement, et 1 µg/ml 24 heures après traitement.
L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) d'ertapénem chez l'adulte augmente presque proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses 0,5 à 2 g.
Il n'y a pas d'accumulation d'ertapénem chez l'adulte après l'administration de doses intraveineuses multiples allant de 0,5 à 2 g par jour.
Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénem après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 15 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g) chez des patients âgés de 3 à 23 mois étaient de 103,8 µg/ml (Cmax) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 13,5 µg/ml 6 heures après traitement, et 2,5 µg/ml 12 heures après traitement.
Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénem après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 15 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g) chez des patients âgés de 2 à 12 ans étaient de 113,2 µg/ml (Cmax) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 12,8 µg/ml 6 heures après traitement, et 3 µg/ml 12 heures après traitement.
Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénem après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 20 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g) chez des patients âgés de 13 à 17 ans étaient de 170,4 µg/ml (Cmax) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 7 µg/ml 12 heures après traitement, et 1,1 µg/ml 24 heures après traitement.
Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénem après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 1 g chez trois patients âgés de 13 à 17 ans étaient de 155,9 µg/ml (Cmax) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), et 6,2 µg/ml 12 heures après traitement.
Distribution :
Chez l'homme, l'ertapénem est fortement lié aux protéines plasmatiques. Chez des adultes jeunes sains (âgés de 25 à 45 ans), la liaison aux protéines de l'ertapénem diminue à mesure que la concentration plasmatique augmente, passant de 95 % environ pour une concentration plasmatique approximative < 50 µg/ml, à 92 % environ pour une concentration plasmatique approximative de 155 µg/ml (concentration moyenne obtenue à la fin d'une perfusion de 1 g par voie intraveineuse).
Le volume de distribution (Vdss) de l'ertapénem est d'environ 8 litres chez l'adulte (0,11 litre/kg), d'environ 0,2 litre/kg chez les enfants âgés de 3 mois à 12 ans et d'environ 0,16 litre/kg chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans.
Les concentrations d'ertapénem obtenues chez l'adulte dans le liquide phlycténulaire à chaque temps de prélèvement le troisième jour après une administration intraveineuse quotidienne d'une dose de 1 g ont montré un ratio de l'ASC dans le liquide phlycténulaire : l'ASC dans le plasma est de 0,61.
Des études *in vitro* indiquent que l'ertapénem ne déplace pas d'une façon notable les médicaments fortement liés aux protéines circulantes (warfarine, éthinyl estradiol, et noréthindrone). La modification de la liaison était < 12 % au pic de concentration plasmatique de l'ertapénem après une dose de 1 g. *In vivo*, le probénécide (500 mg toutes les 6 heures) a diminué de 91 % approximativement à 87 % approximativement la fraction de liaison de l'ertapénem dans le plasma à la fin de la perfusion chez des sujets ayant reçu une dose unique intraveineuse de 1 g. Les effets de cette modification sont probablement transitoires. Une interaction cliniquement significative due au déplacement de l'ertapénem par un autre médicament ou au déplacement d'un autre médicament par l'ertapénem est peu probable.
Les études *in vitro* indiquent que l'ertapénem n'inhibe pas le transport de la digoxine ou de la vinblastine par la glycoprotéine P et que l'ertapénem n'est pas un substrat pour la glycoprotéine P.
Biotransformation :
Chez des adultes jeunes sains (âgés de 23 à 49 ans), après perfusion intraveineuse de 1 g d'ertapénem radiomarqué, la radioactivité plasmatique est essentiellement (94 %) composée d'ertapénem. Le métabolite principal de l'ertapénem est le dérivé à cycle ouvert formé par

hydrolyse du noyau bêtalactame par la déhydropeptidase-1.
Les études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains indiquent que l'ertapénem n'inhibe pas le métabolisme médié par les six principales isoformes du CYP : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4.
Élimination :
Après l'administration d'une dose intraveineuse de 1 g d'ertapénem radiomarqué à des adultes jeunes sains (âgés de 23 à 49 ans), environ 80 % sont retrouvés dans les urines et 10 % dans les fèces. Sur 80 % retrouvés dans les urines, environ 38 % sont éliminés sous forme inchangée d'ertapénem et environ 37 % sous forme de métabolite à cycle ouvert.
Chez des adultes jeunes sains (âgés de 18 à 49 ans) et des patients âgés de 13 à 17 ans, traités par une dose intraveineuse de 1 g, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 4 heures. La demi-vie plasmatique moyenne chez les enfants âgés de 3 mois à 12 ans est d'environ 2,5 heures. Les concentrations moyennes d'ertapénem retrouvées dans les urines dépassent 984 µg/ml au cours de la période 0 à 2 heures après l'administration et elles dépassent 52 µg/ml au cours de la période 12 à 24 heures après l'administration.
Populations particulières :
- Sexe : Les concentrations plasmatiques d'ertapénem sont comparables chez l'homme et la femme.
- Personnes âgées : Après l'administration d'une dose intraveineuse de 1 g et de 2 g d'ertapénem, les concentrations plasmatiques sont légèrement plus élevées (environ 39 % et 22 %, respectivement) chez les personnes âgées saines ($\geqslant$ 65 ans) que chez les adultes plus jeunes (< 65 ans). En l'absence d'insuffisance rénale sévère, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.
- Population pédiatrique :
  Les concentrations plasmatiques d'ertapénem sont comparables chez les patients adolescents de 13 à 17 ans et les adultes après l'administration d'une dose intraveineuse de 1 g une fois par jour.
  Les paramètres pharmacocinétiques étaient généralement comparables chez des patients âgés de 13 à 17 ans et chez des jeunes adultes sains, après administration d'une dose de 20 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g). Afin d'estimer les données pharmacocinétiques dans le cas où tous les patients de cette tranche d'âge avaient reçu une dose de 1 g, celles-ci ont été calculées en ajustant la dose à 1 g, en supposant une linéarité. Une comparaison des résultats montre que le profil pharmacocinétique obtenu après une dose de 1 g une fois par jour chez des patients âgés de 13 à 17 ans est comparable à celui des adultes. Les ratios (13 à 17 ans/adultes) pour l'ASC, la concentration en fin de perfusion et la concentration au milieu de l'intervalle de doses étaient de 0,99 ; 1,20 et 0,84 respectivement.
  Les concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle de doses après administration intraveineuse d'une dose de 15 mg/kg d'ertapénem chez des patients âgés de 3 mois à 12 ans sont comparables aux concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle de doses après administration intraveineuse d'une dose de 1 g une fois par jour chez des adultes (voir Concentrations plasmatiques). La clairance plasmatique (ml/min/kg) de l'ertapénem chez des patients âgés de 3 mois à 12 ans est environ 2 fois plus élevée comparée à celle des adultes. A la dose de 15 mg/kg, la valeur de l'ASC et les concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle de dose chez des patients âgés de 3 à 12 ans étaient comparables à celles de jeunes adultes sains recevant une perfusion intraveineuse de 1 g d'ertapénem.
- Insuffisance hépatique :
  La pharmacocinétique de l'ertapénem chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. En raison de l'ampleur limitée du métabolisme hépatique de l'ertapénem, aucune modification de la pharmacocinétique de l'ertapénem par insuffisance hépatique n'est attendue. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale :
  Après l'administration d'une dose unique intraveineuse de 1 g d'ertapénem chez l'adulte, les ASC de l'ertapénem total (lié et non lié) et de l'ertapénem non lié sont similaires chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (Clcr : 60 à 90 ml/min/1,73 m^2) et chez les sujets sains (âgés de 25 à 82 ans). Les ASC de l'ertapénem total et de l'ertapénem non lié augmentent chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 31 à 59 ml/min/1,73 m^2) d'environ 1,5 fois et 1,8 fois, respectivement par rapport aux sujets sains. Les ASC de l'ertapénem total et de l'ertapénem non lié augmentent chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clcr : 5 à 30 ml/min/1,73 m^2) d'environ 2,6 fois et 3,4 fois, respectivement, par rapport aux sujets sains. Les ASC de l'ertapénem total et de l'ertapénem non lié augmentent chez les patients qui nécessitent une hémodialyse d'environ 2,9 fois et 6,0 fois, respectivement, entre les séances de dialyse, par rapport aux sujets sains. Après l'administration d'une dose unique intraveineuse de 1 g immédiatement avant une séance d'hémodialyse, environ 30 % de la dose administrée sont retrouvés dans le dialysat. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant une insuffisance rénale.
  Il n'y a pas de données appropriées de tolérance et d'efficacité de l'ertapénem chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère et les patients nécessitant une hémodialyse pour justifier une recommandation posologique. Par conséquent, l'ertapénem ne doit pas être utilisé chez ces patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité d'emploi, de toxicité en administrations répétées, de génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, une diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles est survenue chez les rats ayant reçu des doses élevées d'ertapénem ; cette diminution n'a pas été considérée comme étant un problème significatif de sécurité d'emploi.
Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel carcinogène de l'ertapénem.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas utiliser de solvants ou de liquides pour perfusion contenant du glucose pour reconstituer ou administrer l'ertapénem.
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après reconstitution :
Les solutions diluées seront utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Les solutions diluées (approximativement 20 mg/ml d'ertapénem) sont physiquement et chimiquement stables pendant 6 heures à température ambiante (25 °C) ou pendant 24 heures entre 2 à 8 °C (au réfrigérateur). Les solutions seront utilisées dans les 4 heures après avoir été sorties du réfrigérateur.
Ne pas congeler les solutions d'Invanz.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour l'utilisation :
Pour usage unique seulement.
Les solutions reconstituées seront diluées dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) immédiatement après préparation.
Préparation pour administration intraveineuse :
Invanz doit être reconstitué, puis dilué, avant administration.
Adultes et adolescents (13 à 17 ans) :
- Reconstitution :
  Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'Invanz avec 10 ml d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir une solution reconstituée de 100 mg/ml approximativement. Bien agiter pour dissoudre (cf Modalités de conservation).
- Dilution :
  Pour une poche de diluant de 50 ml :
  Pour une dose d'1 g, transférer immédiatement le contenu du flacon reconstitué dans une poche de 50 ml d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
  ou :
  Pour un flacon de diluant de 50 ml :
  Pour une dose d'1 g, retirer 10 ml d'un flacon de 50 ml d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et les jeter. Transférer le contenu du flacon de 1 g d'Invanz reconstitué dans le flacon de 50 ml de la solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Perfusion :
  Perfuser sur une période de 30 minutes.

Enfants (3 mois à 12 ans) :
- Reconstitution :
  Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'Invanz avec 10 ml d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir une solution reconstituée de 100 mg/ml approximativement. Bien agiter pour dissoudre (cf Modalités de conservation).
- Dilution :
  Pour une poche de diluant :
  Transférer un volume équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 1 g/jour) dans une poche d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour une concentration finale de 20 mg/ml ou moins ;
  ou :
  Pour un flacon de diluant :
  Transférer un volume équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 1 g/jour) dans un flacon de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour une concentration finale de 20 mg/ml ou moins.
- Perfusion :
  Perfuser sur une période de 30 minutes.

La compatibilité d'Invanz avec des solutions intraveineuses contenant de l'héparine sodique et du chlorure de potassium a été démontrée.
Les solutions reconstituées seront examinées visuellement afin de rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration, si l'emballage extérieur le permet. Les solutions d'Invanz sont incolores à jaune pâle. Les variations de couleur au sein de cette gamme n'affectent pas l'activité.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/02/216/001 ; CIP 3400956491650 (RCP rév 28.01.16).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9250572 (flacon) : 45,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

IODURE DE POTASSIUM
Pharmacie centrale des armées ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 65 mg (rond, quadrisécable ; blanc) *:* Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 1000, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Iodure de potassium .... 65 mg
Excipients : silice colloïdale anhydre, huile de coton hydrogénée, cellulose microcristalline.

DC INDICATIONS

Prévention de l'accumulation d'iode radioactif au niveau de la thyroïde en cas de possibilité de contamination par des radioéléments émis accidentellement par une installation nucléaire.

Ce médicament ne devra être pris que sur instruction formelle des autorités compétentes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Remarques préliminaires :
Pour entraîner une réduction de plus de 90 % de la fixation de l'iode radioactif, les doses nécessaires sont :
- dans la région où l'apport alimentaire en iode est « normal » : 1 dose supérieure ou égale à 30 mg d'iode ;
- dans les régions où il existe une carence relative en iode alimentaire (cas de la France) : 50 à 100 mg d'iode.

Pour être pleinement efficace, l'administration d'iode doit avoir lieu dès l'alerte donnée, au mieux avant la propagation du nuage radioactif. Le degré de protection est de 80 % après 2 heures et de 40 % après 8 heures suivant le début de la contamination dans les régions riches en iode et respectivement de 65 % et de 15 % dans les régions carencées en iode.
La durée du traitement est limitée à une prise unique à prendre dès l'alerte donnée, sur instruction des autorités compétentes.
En fonction de la cinétique de l'accident, une deuxième prise peut se justifier. Il est cependant souhaitable d'en exclure la femme enceinte et l'enfant de moins de 1 mois, qui devront par conséquence faire l'objet d'une évacuation prioritaire de la zone contaminée. Pour le suivi des populations ayant bénéficié du traitement par iodure de potassium Pharmacie centrale des armées 65 mg, comprimé sécable, une surveillance clinique par le médecin traitant est recommandée.
Après administration chez le nouveau-né un dosage sanguin des hormones thyroïdiennes (TSH) devra être pratiqué 2 semaines après administration.
L'émission radioactive peut être prolongée et non ponctuelle. Des mesures de confinement et d'évacuation de la population sont alors prises par les pouvoirs publics. Ce traitement s'inscrit donc dans un dispositif global défini au niveau ministériel.
Une contamination retardée est possible par les aliments selon le schéma : pâturage → lait → viande.
Posologie usuelle :
Des remarques précitées découle le protocole d'administration, en conformité avec les recommandations faites par l'OMS en 1989 :
- Enfant de plus de 12 ans et adulte :
  Dosage unique quelle que soit la région, 130 mg d'iodure de potassium en 1 prise unique, soit 2 comprimés à 65 mg, à dissoudre dans une boisson (eau, lait ou jus de fruits).
- Enfant (de 36 mois à 12 ans) :
  1 prise unique de 65 mg d'iodure de potassium, soit 1 comprimé, à dissoudre dans une boisson (lait ou jus de fruits).
- Nourrisson (de 1 à 36 mois) :
  1 prise unique de 32,5 mg d'iodure de potassium, soit ½ de comprimé, à dissoudre dans une boisson (biberon de lait ou de jus de fruits par exemple).
- Le dosage pour les nouveau-nés (< 1 mois) est de 16 mg d'iodure de potassium, soit ¼ de comprimé.

Après dissolution dans une boisson, la solution obtenue ne peut être conservée et doit être prise immédiatement.
La dissolution du médicament dans du lait ou dans du jus de fruits permet de diminuer le goût métallique passager qui peut être ressenti aux posologies préconisées.

DC CONTRE-INDICATIONS

En l'état actuel des connaissances, en dehors de quelques pathologies immunologiques préexistantes rarissimes (dermatites herpétiformes ou des vascularites hypocomplémentaires), il n'y a pas de contre-indication à l'administration d'iodure de potassium, notamment aux enfants et adolescents jusqu'à 20 ans et aux femmes enceintes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement doit être pris dès l'alerte donnée, l'efficacité étant très diminuée si l'administration est débutée après la radiocontamination.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le risque carcinogénétique de la contamination de la thyroïde par l'iode radioactif est tel que la protection par l'iodure de potassium est d'autant plus indispensable que les sujets sont plus jeunes. C'est pourquoi la population cible de la distribution d'iode est constituée, en priorité, de tous les sujets de moins de 40 ans.
Chez les sujets porteurs de goitres anciens, surtout s'il s'agit de goitres volumineux ou autonomes (« prétoxiques », à TSH freinée), l'administration d'une quantité forte d'iodure, même en dose unique, peut induire une hyperthyroïdie.
L'administration d'iode à raison de 100 mg/24 h pendant 15 jours ne provoque pas de désordre hormonal sérieux chez des sujets normaux.
Il est recommandé de consulter un médecin aussitôt que possible après la prise d'iodure dans les situations suivantes :
- Femmes enceintes et enfants à naître exposés au-delà de la 12^e semaine de gestation (production thyroïdienne fœtale propre) : surveillance échographique du fœtus jusqu'à la fin de la grossesse puis suivi du nouveau-né avec recherche de goitre, contrôle de la fonction thyroïdienne (dosage TSH, T4 libre).
- Nourrissons exposés de moins de 1 an, femmes allaitant : contrôle de la fonction thyroïdienne (dosage TSH, T4 libre) devant être pratiqué 2 semaines après administration et, si hypothyroïdie, traitement par hormone thyroïdienne.
- Sujets porteurs de goitre ancien, d'un antécédent ou d'une pathologie thyroïdienne évolutive : surveillance clinique par le médecin traitant.

Il n'existe pas de véritable allergie à l'iode sous forme d'iodure de potassium. En cas de phénomènes allergiques antérieurs lors de l'injection de produits de contraste radiologique, d'application de désinfectant iodé sur la peau ou de la consommation de poissons, de crustacés ou de mollusques, un avis médical est souhaitable, sans attendre qu'une alerte ne soit donnée par les autorités. En l'état actuel des connaissances, seules deux contre-indications à la prise d'iodure de potassium existent ; il s'agit de maladies auto-immunes excessivement rares (cf Contre-indications). Dans la population cible de jeunes (nourrissons, enfants et jeunes de moins de 20 ans), il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la prise de ce médicament du fait des risques graves de l'absence de protection de la glande thyroïde en cas de contamination radioactive.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antiacides : diminution de l'absorption digestive de l'iodure de potassium. Différer la prise des antiacides d'au moins 2 heures.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les femmes enceintes sont prioritaires quel que soit l'âge de la grossesse, dans le but de préserver la thyroïde de la mère et, à partir du 2^e trimestre, celle du fœtus qui commence à concentrer l'iode à partir de la 10^e-12^e semaine.
Au cours du 3^e trimestre, une dose massive d'iode peut induire un blocage de la fonction thyroïdienne du fœtus avec apparition d'un goitre. Dans le cas d'une administration chez la femme enceinte, une surveillance échographique du fœtus jusqu'à la fin de la grossesse puis un suivi thyroïdien doivent être effectués.
ALLAITEMENT :
L'iodure est concentré dans le lait. Le traitement des mères allaitant doit être le plus court possible, ce qui ne soulève pas de problème dans le cas d'une administration unique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables extrathyroïdiens de l'iodure sont rares pour les plus bénins et exceptionnels pour les plus sévères. L'étude, réalisée en Pologne, de l'administration de 100 mg d'iodure à plus de 12 000 enfants et 5000 adultes a fait apparaître la survenue de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs gastriques) dans 0,12 à 2,38 % des cas et d'éruptions cutanées bénignes dans environ 1 % des cas (Nauman J., Wolff J., Amer J. Med 94 : 524-532, 1993).
Les incidents et accidents possibles d'hypersensibilité à l'iode sont :
- parotidite ;
- lésions cutanées hémorragiques ;
- réaction de type fièvre, arthralgies ;
- œdème de Quincke, dyspnée.

En dehors de deux cas d'insuffisance respiratoire aiguë survenue chez deux adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et allergiques connus

à l'iode, ces manifestations exceptionnelles (risque inférieur à 1 sur 1 million) n'ont pas été observées dans l'étude mentionnée ci-dessus. Selon cette étude, le risque d'incidents médicalement significatifs mais non sérieux est, en cas d'administration d'une dose unique d'iodure, de 0,2 %.
Après une seule prise, de la fièvre, des douleurs articulaires, des éruptions cutanées transitoires et spontanément régressives ont été observées. Il n'est pas démontré que ces manifestations soient liées à la prise d'iodure de potassium.
Effets thyroïdiens :
Après administration prolongée d'iode, les taux de triiodothyronine (T3) et de thyroxine (T4) diminuent significativement mais restent dans les limites de la normale. Le taux de TSH augmente significativement mais reste dans les limites de la normale.
Les effets indésirables thyroïdiens possibles après surcharge iodée incluent l'hyperthyroïdie et le goitre à l'iode par blocage de l'hormonosynthèse. Dans l'étude polonaise (Nauman J., Wolff J., ibid.), aucun effet indésirable thyroïdien, en dehors d'une gêne douloureuse thyroïdienne dans 0,08 % des cas, n'a été observé chez 774 adultes ayant reçu une dose ou plus de 100 mg d'iodure, y compris chez les adultes porteurs de goitre nodulaire. En revanche, 0,37 % des 3 214 nouveau-nés ayant reçu de l'iodure au 2e jour de vie ont présenté une élévation transitoire de TSH circulante, normalisée à 16 à 20 jours.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible à ce jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Antidotes (V : autres).
La saturation de la thyroïde en iode non radioactif évite la fixation d'iode radioactif sur la thyroïde qui pourrait provoquer l'apparition de troubles tardifs :
- hypothyroïdie secondaire ;
- nodules ou cancers de la thyroïde.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : L'iodure libéré par le comprimé est résorbé dans le tube digestif.
Distribution : En dehors de la période postprandiale et pour un apport alimentaire de 70 à 100 µg, l'iodurémie est inférieure à 0,20 µg/100 ml. L'iodure circulant est concentré par la thyroïde et les reins.
Métabolisme :
La clairance rénale est de 35 ml/min ; elle est indépendante de l'apport iodé.
La clairance thyroïdienne de l'iode est corrélée directement à l'état fonctionnel de la glande et, inversement, à son contenu en iode ; habituellement comprise entre 10 et 35 ml/min, elle peut dépasser 2000 ml/min en cas d'hyperstimulation.
La muqueuse gastrique et les glandes salivaires captent également l'iodure, mais le sécrètent aussitôt.
L'iodure est capté au pôle basal des cellules thyroïdiennes (étape limitante du métabolisme intrathyroïdien de l'iode) sous la dépendance d'un transporteur spécifique « pompe à iodure » avec :
- transport compétitif avec les ions thiocyanate, perchlorate et pertechnétate ;
- inhibition par les inhibiteurs de la Na/k ATPase.

L'iodure est incorporé à la thyroglobuline pour conduire à la tétra et triiodothyronine après son oxydation en iode.
Élimination :
L'iodure est éliminé rapidement, avec une clairance rénale à 35 ml/min (indépendamment de l'apport iodé) et une demi-vie de 6 heures environ. Au bout de 48 à 72 heures, la majeure partie de l'iode non organifiée sera éliminée.
Par ailleurs, une faible partie des 100 mg d'iode sera fixée par la thyroïde et organifiée, pour suivre, par la suite, le lent métabolisme des hormones thyroïdiennes qui subissent des désiodations séquentielles redonnant des ions iodures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données relatives à la mutagenèse et les effets sur la fertilité ne sont pas disponibles à ce jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 7 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité, à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ce médicament antidote fait l'objet d'une mesure dérogatoire permettant l'apposition d'une date de fabrication en remplacement de la date de péremption sur les conditionnements primaire et extérieur du médicament.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939220659 (2009, RCP rév 23.12.14) 10 cp.
3400957459406 (2009, RCP rév 23.12.14) 1000 cp.
Non remb Séc soc.

PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES
TSA 30004. 45404 Fleury-les-Aubrais cdx
Pharmacovigilance : Tél : 02 38 60 73 56
Tél 24 h/24 : 02 38 60 72 12

IOMÉRON ®

(150, 250, 300, 350, 400 mg d'iode/ml)
ioméprol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Ioméron 150 :
Solution injectable : Flacon de 250 ml.
Ioméron 250 :
Solution injectable : Flacons de 50 et 100 ml.
Ioméron 300 :
Solution injectable :
Flacons de 20, 50, 100 et 200 ml.
Nécessaire d'administration : flacon de 50 ml + seringue + cathéter IV.
Nécessaire d'administration scanner : flacon de 150 ml + seringue pour injecteur AN ou ME + cathéter IV.
Ioméron 350 :
Solution injectable :
Flacons de 20, 50, 100, 150 et 200 ml.
Flacon de 50 ml + seringue + cathéter IV.
Nécessaire d'administration scanner :
flacon de 150 ml + seringue pour injecteur AN ou ME + cathéter IV ;
flacon de 100 ou 150 ml pour injecteur CT-Exprès + set patient + perforateur + cathéter IV.
Flacon de 100 ou 150 ml + seringue pour injecteur Empower + cathéter IV + perforateur.
Flacon de 100 ou 150 ml + seringue pour injecteur Nemoto + cathéter IV.
Ioméron 400 :
Solution injectable :
Flacons de 50, 100, 150 et 200 ml.
Flacon de 50 ml + seringue + cathéter IV.
Nécessaire d'administration scanner :
flacon de 100 ou 150 ml + seringue pour injecteur AN ou ME + cathéter IV ;
flacon de 100 ou 150 ml pour injecteur CT-Exprès + set patient + perforateur + cathéter IV.
Flacon de 100 ou 150 ml + seringue pour injecteur Empower + cathéter IV + perforateur.
Flacon de 100 ou 150 ml + seringue pour injecteur Nemoto + cathéter IV.

COMPOSITION

Ioméron 150 : *p ml*
Ioméprol (DCI) .... 306 mg
(soit en iode : 150 mg/ml)

Ioméron 250 : *p ml*
Ioméprol (DCI) .... 510 mg
(soit en iode : 250 mg/ml)

Ioméron 300 : *p ml*
Ioméprol (DCI) .... 612 mg
(soit en iode : 300 mg/ml)

Ioméron 350 : *p ml*
Ioméprol (DCI) .... 714 mg
(soit en iode : 350 mg/ml)

Ioméron 400 : *p ml*
Ioméprol (DCI) .... 816 mg
(soit en iode : 400 mg/ml)

Excipients (communs) : trométamol, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Osmolalité à 37 °C (mOsm/kg H_2O) : Ioméron 150 : 301 ; Ioméron 250 : 435 ; Ioméron 300 : 521 ; Ioméron 350 : 618 ; Ioméron 400 : 726.
Viscosité à 20 °C (mPa.s) : Ioméron 150 : 2,0 ; Ioméron 250 : 4,9 ; Ioméron 300 : 8,1 ; Ioméron 350 : 14,5 ; Ioméron 400 : 27,5.
Viscosité à 37 °C (mPa.s) : Ioméron 150 : 1,4 ; Ioméron 250 : 2,9 ; Ioméron 300 : 4,5 ; Ioméron 350 : 7,5 ; Ioméron 400 : 12,6.
pH : 6,5 à 7,2.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Ioméron 150 :
Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, cholangiographie par voie endoscopique, urétrocystographie.
Ioméron 250 :
Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, myélographie.
Ioméron 300 :
Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, angiocardiographie, artériographie coronaire sélective conventionnelle, cholangiographie par voie endoscopique, arthrographie, hystérosalpingographie, fistulographie, discographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie, cholangiographie rétrograde, urétérographie rétrograde, pyélo-urétérographie, myélographie.
Ioméron 350 :
Urographie intraveineuse, scanographie du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, artériographie coronaire sélective conventionnelle, coronarographie interventionnelle, arthrographie, hystérosalpingographie, fistulographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie, cholangiographie rétrograde.
Ioméron 400 :
Urographie intraveineuse, scanographie du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiocardiographie, artériographie coronaire sélective conventionnelle, coronarographie interventionnelle, fistulographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Indications	Dosages	Doses conseillées
Urographie intraveineuse	150	Adulte : 250 ml Enfant *
	250, 300, 350, 400	Adulte : 50 à 150 ml Nouveau-né : 3 à 4,8 ml/kg Nour : 2,5 à 4 ml/kg (⩽ 1 an) Enfant : 1 à 2,5 ml/kg (> 1 an)
Phlébographie périphérique	150, 250, 300	Adulte : 10 à 100 ml, la dose peut être répétée si nécessaire ** (10 à 50 ml pour les membres supérieurs, 50 à 100 ml pour les membres inférieurs)
Scanographie du cerveau	150, 250, 300	Adulte : 50 à 200 ml Enfant *
Scanographie du corps	150, 250, 300, 350, 400	Adulte : 100 à 200 ml Enfant *
Cavernographie	150, 300	Adulte : jusqu'à 100 ml
Angiographie numérisée par voie intraveineuse	250, 300, 350, 400	Adulte : 100 à 250 ml Enfant *
Angiographie numérisée par voie intra-artérielle :		
- cérébrale	150, 300, 350	Adulte : 30 à 60 ml pour une vue générale, 5 à 10 ml en cas d'injection sélective Enfant *
- thoracique	300	Adulte ** : 20 à 25 ml (aorte) à répéter si nécessaire, 20 ml (artère bronchiale)
- crosse aortique	150, 300, 350	Adulte ***
- abdomen	150, 250, 300	Adulte ***
- aortographie	150, 300, 350	Adulte ***
- aortographie translombaire	150, 300	Adulte **
- artériographie périphérique	150, 250, 300	Adulte : 5 à 10 ml en cas d'injection sélective, jusqu'à 250 ml Enfant *
- interventionnelle	150, 300	Adulte : 10 à 30 ml en cas d'injection sélective, jusqu'à 250 ml Enfant *
Angiocardiographie	300, 350, 400	Adulte ** Enfant : 3 à 5 ml/kg
Angiographie conventionnelle :		
- artériographie membres supérieurs	300, 350	Adulte **
- artériographie membres inférieurs et pelvienne	300, 350, 400	Adulte **
- artériographie abdominale	300, 350, 400	Adulte **
- artériographie de l'aorte descendante	300, 350	Adulte **
- angiographie pulmonaire	300, 350, 400	Adulte : jusqu'à 170 ml
- angiographie cérébrale	300, 350	Adulte : jusqu'à 100 ml
- artériographie en pédiatrie	300	Enfant * : jusqu'à 130 ml
- artériographie interventionnelle	300, 350, 400	Adulte ** Enfant *
Artériographie coronaire sélective conventionnelle	300 (interventionnelle)	Adulte : 4 à 10 ml par artère, à répéter si nécessaire
	350, 400	Adulte **
Coronarographie interventionnelle	350, 400	Adulte : 4 à 10 ml par artère, à répéter si nécessaire
Cholangiographie par voie endoscopique	150, 300	Adulte : jusqu'à 100 ml
Arthrographie	300, 350	Adulte : jusqu'à 10 ml par inj
Hystérosalpingographie	300, 350	Adulte : jusqu'à 35 ml
Fistulographie	300, 350, 400	Adulte : jusqu'à 100 ml
Discographie	300	Adulte : jusqu'à 4 ml
Galactographie	300, 350, 400	Adulte : 0,15 à 1,2 ml par inj
Dacryocystographie	300, 350, 400	Adulte : 2,5 à 8 ml par inj
Sialographie	300, 350, 400	Adulte : 1 à 3 ml par inj
Cholangiographie rétrograde	300, 350	Adulte : jusqu'à 60 ml
Urétérographie rétrograde	300	Adulte : 20 à 100 ml
Pyélo-urétérographie	300	Adulte : 10 à 20 ml
Urétrocystographie	150	Adulte : 100 à 250 ml Enfant * : 40 à 210 ml
Myélographie	250	Adulte : 10-18 ml
	300	Adulte : 8-15 ml

* Enfant : selon la masse corporelle et l'âge.
** Adulte : ne pas dépasser 250 ml. Le volume de chaque injection dépend de la région examinée.
*** Adulte : ne pas dépasser 350 ml.
- Par voie artérielle :
  Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen.
  La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 ml/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection.
  La vitesse d'injection est fonction du type d'examen.
- Par voie veineuse :
  Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade, qui doit être à jeun sans restriction hydrique.
  Ioméron n'agit pas sur la coagulation, ni sur les fonctions plaquettaires, et n'interfère pas sur le plan physicochimique avec les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire). Par conséquent, son utilisation ne doit pas modifier l'usage d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) qui pourrait être fait pour prévenir une thrombose, en particulier sur cathéter.
- Par voie intrathécale (Ioméron 250 ou 300) :
  La dose totale d'iode administrée doit être comprise entre 2,5 g et 4 g.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Un flacon est destiné à un seul patient. Pour éviter tout risque d'incompatibilité physicochimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue.
- Pendant les procédures de cathétérisme vasculaire, les cathéters doivent être rincés régulièrement.
- Prévention de l'extravasation :
  L'injection du produit de contraste doit être réalisée avec précaution afin d'éviter une extravasation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ioméron 150, 250, 300, 350 et 400 :
- Antécédents de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection d'Ioméron.
- Thyréotoxicose manifeste.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

Ioméron 250, 300 :
L'association de corticoïdes à l'administration intrathécale d'ioméprol est contre-indiquée (cf Interactions).
En raison d'un possible surdosage, la répétition immédiate d'une myélographie suite à un problème technique est contre-indiquée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les procédures diagnostiques qui impliquent l'utilisation d'un produit de contraste doivent être réalisées sous la responsabilité d'un personnel ayant la formation requise et une connaissance approfondie de la procédure particulière à effectuer.
Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
- L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- L'administration *per os* ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
- Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales,
- les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :
Mises en garde :
Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures pouvant

mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes) ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence, incluant de l'oxygène et un matériel de ventilation manuelle.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie) :
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté d'une nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre, produit de contraste iodé ou non et sont donc considérés comme sujets à risque.

Les tests préalables de sensibilité ne sont pas recommandés dans la mesure où les réactions sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital dues au produit de contraste ne sont pas prévisibles à partir des antécédents du patient ou d'un test de sensibilité.

Produits de contraste iodés et thyroïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Précautions d'emploi, dysthyroïdie) :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à normalisation de l'iodurie.

Une attention particulière est requise lorsque des examens sont réalisés chez des patients susceptibles de présenter une thrombose, une phlébite, une maladie ischémique sévère, une infection locale ou une obstruction complète du système artérioveineux.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants :

Les nourrissons (âgés de moins d'1 an), notamment les nouveau-nés, sont particulièrement prédisposés aux déséquilibres électrolytiques et aux altérations hémodynamiques. Une attention particulière doit être portée sur la posologie, les détails de la procédure et le statut du patient.

Personnes âgées :

Les personnes âgées présentent un risque particulier de réactions liées à une dose élevée de produit de contraste. Une ischémie myocardique, des arythmies et des extrasystoles importantes sont plus susceptibles de survenir chez ces patients. L'association fréquemment rencontrée de troubles neurologiques et de pathologies vasculaires sévères constitue une complication grave. La probabilité d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë est plus élevée chez ces sujets.

Prévention de l'extravasation :

L'injection du produit de contraste doit être réalisée avec précaution afin d'éviter une extravasation.

Précautions d'emploi :

Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :

- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- une surveillance médicale,
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves survient dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes :

- Identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, atteints d'hyperuricémie, insuffisants cardiaques sévères, porteurs d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, nouveau-nés et enfants, sujets âgés athéromateux.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide.
- Respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par de la metformine (cf Interactions).

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibrage de l'asthme est recommandé avant injection d'un produit de contraste iodé. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison d'un risque accru de survenue d'un bronchospasme, notamment chez les patients sous bêtabloquants.

Dysthyroïdie :

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hyperthyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme ou de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Pour les injections intra-artérielles, les modifications ischémiques de l'ECG et des troubles importants du rythme cardiaque sont plus fréquemment observés chez les patients âgés et les patients souffrant d'une pathologie cardiaque préexistante : leur fréquence et leur sévérité semblent être liées à la gravité de l'insuffisance cardiaque.

L'hypertension sévère et chronique peut augmenter le risque d'atteinte rénale suite à l'administration de produit de contraste ainsi que les risques associés à la procédure de cathétérisme.

Troubles du système nerveux central :

En cas d'injection intra-artérielle, le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice), des tumeurs ou métastases intracrâniennes.
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Les symptômes neurologiques dus à des pathologies cérébrovasculaires dégénératives, inflammatoires ou néoplasiques peuvent être exacerbés par l'administration de produit de contraste.

Les injections intravasculaires de produit de contraste peuvent provoquer des vasospasmes et des phénomènes ischémiques cérébraux consécutifs.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste. Un prétraitement par alphabloquants et bêtabloquants est recommandé en raison du risque de crises hypertensives.

Drépanocytose :

Chez les patients atteints d'une forme homozygote de drépanocytose, les composés hyperosmolaires tels que les produits de contraste radio-opaques peuvent favoriser la falciformation des hématies. L'injection intra-artérielle de tels produits doit donc être soigneusement pesée. Si l'injection intra-artérielle est nécessaire, une hydratation adéquate est recommandée.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produits de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation.

Extravasation :

Ce produit de contraste doit être injecté avec précaution afin d'éviter le passage du produit dans l'espace périvasculaire. Néanmoins, une extravasation significative peut se produire, en particulier lors de l'utilisation d'injecteurs à pression. En règle générale, cet incident n'entraîne aucun dommage tissulaire notable lorsqu'un traitement conservateur est mis en œuvre. Néanmoins, dans des cas isolés, il a été observé de graves lésions tissulaires (notamment des ulcérations) ayant nécessité un traitement chirurgical.

Population pédiatrique :

Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez les nourrissons prématurés, chez les nouveau-nés et chez les nourrissons après administration de produit de contraste iodé.

La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés.

Les nourrissons (< 1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sujets à des troubles électrolytiques et à des altérations hémodynamiques.

Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable :

Spécialités administrables par voie intra-utérine (Ioméron 300 et 350) :

Contre-indications :

- Grossesse dans l'hystérosalpingographie.

Précautions d'emploi :

- Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
- En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Spécialités injectables par voie intrathécale (Ioméron 250 et 300) :

Précautions d'emploi :

- L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques ou présentant une grave insuffisance hépatorénale.
- Les malades sous traitement anticonvulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement.
- Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures, pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.

Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) [Ioméron 150, 300 et 350] :

En cas de pancréatite aiguë, sauf lorsqu'il y a une indication de sphinctérotomie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Metformine : les patients ayant une fonction rénale normale peuvent continuer leur traitement.
  Afin d'éviter une acidose lactique chez le diabétique traité par metformine et atteint d'insuffisance rénale modérée, et devant bénéficier d'une procédure élective, la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'examen et n'est réinstaurée qu'après 48 heures, si la créatininémie est inchangée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  En cas d'urgence, chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou inconnue, le médecin évaluera le risque en fonction des bénéfices attendus de l'examen avec produit de contraste et prendra toutes les précautions utiles. La metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration du produit de contraste. Après l'examen, le patient doit être maintenu sous surveillance en cas d'apparition de signes d'acidose lactique. La metformine peut être réinstaurée 48 heures après l'administration du produit de contraste si la créatinine sérique est revenue au niveau initial (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Précaution d'emploi - Insuffisance rénale)
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Mises en garde) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale, réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal, est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou, plus rarement, hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.
- Corticoïdes (Ioméron 250, 300) : les corticoïdes par voie péridurale et intrathécale ne doivent jamais être administrés avec les produits de contraste iodés dans la mesure où les corticoïdes peuvent induire et affecter les signes et les symptômes de l'arachnoïdite (cf Contre-indications).
- Autres médicaments : certains neuroleptiques (inhibiteurs MAO, antidépresseurs tricycliques), analeptiques, antiémétiques et dérivés de la phénothiazine sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste. Ces traitements doivent être interrompus 48 heures avant l'examen car ils diminuent le seuil épileptogène. Le traitement ne doit être repris que 24 heures après la procédure. Les traitements anticonvulsivants ne doivent pas être arrêtés et doivent être administrés à la dose optimale.
  Les bêtabloquants peuvent diminuer la réponse au traitement d'un bronchospasme induit par les produits de contraste.
  Il a été signalé que les patients souffrant de pathologie cardiaque et/ou d'hypertension sous traitement par des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou des bêta-bloquants ont un risque plus élevé d'effets indésirables lorsqu'ils reçoivent des produits de contraste iodés.

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages *in vitro* de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Embryotoxicité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Fœtotoxicité :

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

Mutagénicité et fertilité :

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et postnatal.

ALLAITEMENT :

Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé à la mère ne nécessite pas l'interruption d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ioméron 250, 300 :

Après une administration intrathécale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), il est recommandé au patient d'attendre 24 heures avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. Cependant, une évaluation au cas par cas doit être réalisée si des symptômes persistent après une myélographie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Administration intravasculaire :

Adultes :

Les patients adultes inclus dans les essais cliniques avec administration intravasculaire sont au nombre de 4515.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous comme : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence ne pouvant être déterminée.

Classe système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde et d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Anxiété
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Rare	Présyncope
Fréquence indéterminée	Perte de conscience, accident ischémique transitoire, agitation, confusion, amnésie, troubles du langage, paresthésie, parésie, paralysie, convulsions, coma, dysgueusie, somnolence
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles visuels, cécité transitoire

Affections cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles
Rare	Tachycardie, bradycardie
Fréquence indéterminée	Arythmie, fibrillation ventriculaire ou auriculaire, bloc auriculoventriculaire, cyanose, insuffisance cardiaque, angor, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension
Fréquence indéterminée	Malaise vagal, vasodilatation, collapsus cardiovasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Éternuements, toux, sensation de gorge serrée, bronchospasme, arrêt respiratoire, œdème du poumon, ARDS, œdème laryngé, œdème pharyngé, asthme
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, vomissements
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales, hypersalivation, hypertrophie des glandes salivaires, diarrhées, dysphagie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, érythème, urticaire
Rare	Rash
Fréquence indéterminée	Angiœdème, hypersudation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Tremblements, douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë anurique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de chaleur
Peu fréquent	Douleur thoracique, réaction au point d'injection *
Rare	Asthénie, rigidité, pyrexie
Fréquence indéterminée	Malaise, sensation locale de froid
Investigations	
Rare	Augmentation transitoire de la créatininémie
Fréquence indéterminée	Modifications mineures de l'ECG, élévation du segment ST

* Les réactions au point d'injection incluent la douleur au point d'injection, et le gonflement. Dans la majorité des cas, elles sont consécutives à une extravasation du produit de contraste. Elles sont en général transitoires et régressent sans séquelles. Des cas d'extravasation avec inflammation, nécrose cutanée et parfois développement d'un syndrome du compartiment ont été rapportés.

Des cas de thrombose des artères coronaires et d'embolie des artères coronaires ont été rapportés en tant que complications de procédures de cathétérisation.

Comme avec tout produit de contraste iodé, de très rares cas d'érythème polymorphe, et exceptionnellement de pustulose exanthématique aiguë généralisée, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés après administration de Ioméron.

Enfants :

L'expérience chez l'enfant est limitée. Les essais cliniques ont porté sur 167 enfants. Le profil de tolérance est comparable chez l'enfant et l'adulte.

Administration intrathécale (Ioméron 250, 300) :

Adultes :

Les patients adultes inclus dans les essais cliniques étaient au nombre de 388.

Les effets les plus fréquemment observés après administration intrathécale de Ioméron ont été des maux de tête, vertiges, nausées, vomissements et douleurs dorsales. Ces effets sont généralement légers à modérés et transitoires. Les céphalées peuvent dans de rares cas durer plusieurs jours.

La plupart des effets surviennent en quelques heures (3 à 6 heures) après la procédure, conséquence de la diffusion du produit de contraste dans le liquide céphalorachidien vers l'espace intravasculaire. La plupart des réactions surviennent dans les 24 heures qui suivent l'injection.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; fréquence ne pouvant être déterminée.

Classe système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Perte de conscience, paraparésie, paresthésie, hypoesthésie, somnolence
Fréquence indéterminée	Épilepsie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension, vasodilatation
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hypersudation, prurit
Fréquence indéterminée	Rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités
Peu fréquent	Raideur des muscles et du squelette, douleur dans la nuque
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au point d'injection *
Peu fréquent	Sensation de chaleur, pyrexie

* Les réactions au point d'injection incluent la douleur, l'inconfort et la sensation de chaleur au site d'injection.

Enfants :

Aucun effet indésirable n'a été rapporté après l'administration intrathécale de Ioméron lors des essais cliniques et après commercialisation.

Administration dans les cavités corporelles :

Après administration dans les cavités corporelles d'un produit de contraste iodé, la majorité des réactions survient quelques heures après l'administration compte tenu de l'absorption lente depuis la zone d'administration.

Une augmentation des amylases sanguines est fréquente après ERCP. De très rares cas de pancréatite ont été rapportés.

Les réactions rapportées après arthrographie ou fistulographie sont généralement liées aux manifestations irritatives qui s'ajoutent à l'inflammation préexistante des tissus.

Les réactions d'hypersensibilité sont rares, généralement légères et sous la forme de réactions cutanées. Toutefois le risque de réaction anaphylactoïde sévère ne peut être exclu.

Comme avec les autres produits de contraste iodé, des douleurs pelviennes et un malaise peuvent survenir après une hystérosalpingographie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours.

Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

En cas de surdosage accidentel par voie intrathécale, il convient de surveiller attentivement l'apparition de signes et de symptômes de perturbations du SNC chez le patient pendant au moins 24 heures. Ces signes peuvent être : une hyperréflexie croissante ou des crises tonicocloniques, jusqu'à des crises d'épilepsie généralisées, une hyperthermie, une stupeur et une dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste, code ATC : V08AB10.

Produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie vasculaire, le produit se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique. La distribution se fait selon un modèle bicompartimental, avec une phase de distribution rapide et une phase d'élimination plus lente. Chez le volontaire sain, les demi-vies moyennes de distribution et d'élimination du ioméprol sont, respectivement, de 23 minutes ± 14 et de 109 minutes ± 20.

L'élimination sous forme inchangée parce que non métabolisée, rapide, est rénale par filtration glomérulaire. La diurèse osmotique est particulièrement réduite par la faible osmolalité des solutions.

Cette biodisponibilité entraîne la possibilité de visualiser en radiologie le système vasculaire et l'appareil urinaire.

Lorsque la fonction rénale est normale, l'excrétion urinaire cumulative, exprimée en pourcentage de la dose administrée, est d'environ 24 à 34 % après 60 minutes, 84 % après 8 heures, 87 % après 12 heures et 95 % dans les 24 à 96 heures suivant l'administration.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination est prolongée en fonction du degré d'insuffisance. Une élimination hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. L'ioméprol ne se lie pas aux protéines plasmatiques ; il est dialysable.

Ioméron 250 et 300 :

Administration intrathécale : après administration intrathécale, l'ioméprol est complètement absorbé du liquide cérébrospinal en 3 à 6 heures. La demi-vie d'élimination d'ioméprol varie entre 8 et 11 heures et est indépendante de la dose administrée. Les concentrations plasmatiques sont quantifiables jusqu'à 24 heures après l'administration chez 93 % des patients. Il est totalement excrété de l'organisme par les reins sous forme inchangée. La majorité de l'excrétion urinaire se fait dans les 24 heures après administration, avec un faible pourcentage résiduel dans les 24 à 48 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données de sécurité précliniques ne révèlent aucun risque particulier en vue de l'utilisation chez l'être humain, à partir d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité par administrations réitérées, de génotoxicité, ou de la toxicité de la reproduction.

Les effets observés au cours des études précliniques n'ont été observés qu'à des doses très supérieures à celles utilisées chez l'homme, et sont donc de peu de signification en pratique clinique.

Les résultats des études chez le rat, la souris et le chien mettent en évidence que l'ioméprol présente, après administration intraveineuse ou intra-artérielle, une toxicité aiguë comparable à celle observée avec les autres produits de contraste non ioniques, ainsi qu'une bonne tolérance systémique après administration intraveineuse répétée chez le rat et le chien.

DP INCOMPATIBILITÉS

Des études de compatibilité spécifiques ont montré que Ioméron n'agit pas sur la coagulation, ni sur les fonctions plaquettaires, et n'interfère pas sur le plan physicochimique avec les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire).

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- 3 ans pour les nécessaires d'administration de 50 ml et 150 ml (Ioméron 300, 350 et 400) et 100 ml (Ioméron 350 et Ioméron 400) ;
- 5 ans pour toutes les autres présentations.

A conserver à l'abri de la lumière. Bien que la sensibilité de l'ioméprol aux rayons X soit faible, il est conseillé de le conserver à l'abri des rayonnements ionisants.

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Les conditionnements de produits de contraste ne sont pas destinés aux prélèvements de doses multiples. Le bouchon en caoutchouc ne doit jamais être percé plus d'une fois. Pour percer le bouchon et aspirer le produit de contraste, il est recommandé d'utiliser une aiguille-canule. Le produit de contraste doit être aspiré dans la seringue juste avant son utilisation. La quantité résiduelle non utilisée au cours d'un examen doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Ioméron 150 :

AMM 3400933791643 (1994, RCP rév 21.02.17) 150, 250 ml.

Ioméron 250 :

AMM 3400933792473 (1994, RCP rév 21.02.17) 250, 50 ml.
3400933792763 (1994, RCP rév 21.02.17) 250, 100 ml.

Ioméron 300 :

AMM 3400935469236 (1994, RCP rév 21.02.17) 300, 20 ml.
3400933793593 (1994, RCP rév 21.02.17) 300, 50 ml.
3400933793715 (1994, RCP rév 21.02.17) 300, 100 ml.
3400933793944 (1994, RCP rév 21.02.17) 300, 200 ml.
3400933991326 (1995, RCP rév 21.02.17) 300, 50 ml + nécessaire d'administration.
3400935469465 (2000, RCP rév 21.02.17) 300, 150 ml + nécessaire d'administration scanner AN.
3400935511140 (2000, RCP rév 21.02.17) 300, 150 ml + nécessaire d'administration scanner ME.

Ioméron 350 :

AMM 3400935469526 (1994, RCP rév 21.02.17) 350, 20 ml.
3400933794316 (1994, RCP rév 21.02.17) 350, 50 ml.
3400933794545 (1994, RCP rév 21.02.17) 350, 100 ml.
3400933794606 (1994, RCP rév 21.02.17) 350, 150 ml.
3400933794774 (1994, RCP rév 21.02.17) 350, 200 ml.
3400933991265 (1995, RCP rév 21.02.17) 350, 50 ml + nécessaire d'administration.
3400926994709 (2013, RCP rév 21.02.17) 350, 100 ml + nécessaire d'administration scanner EMP (Empower).
3400926994938 (2013, RCP rév 21.02.17) 350, 100 ml + nécessaire d'administration scanner EXP (CT-Exprès).
3400935469694 (2000, RCP rév 21.02.17) 350, 150 ml + nécessaire d'administration scanner AN.
3400935511201 (2000, RCP rév 21.02.17) 350, 150 ml + nécessaire d'administration scanner ME.
3400926994877 (2013, RCP rév 21.02.17) 350, 150 ml + nécessaire d'administration scanner EMP (Empower).
3400926995010 (2013, RCP rév 21.02.17) 350, 150 ml + nécessaire d'administration scanner EXP (CT-Exprès).
3400927706820 (2013, RCP rév 21.02.17) 350, 100 ml + nécessaire d'administration scanner Nemoto.
3400927706998 (2013, RCP rév 21.02.17) 350, 150 ml + nécessaire d'administration scanner Nemoto.

Ioméron 400 :

AMM 3400933795146 (1994, RCP rév 21.02.17) 400, 50 ml.
3400933795375 (1994, RCP rév 21.02.17) 400, 100 ml.
3400933795436 (1994, RCP rév 21.02.17) 400, 150 ml.
3400933795665 (1994, RCP rév 21.02.17) 400, 200 ml.
3400933991036 (1995, RCP rév 21.02.17) 400, 50 ml + nécessaire d'administration.
3400936198005 (2003, RCP rév 21.02.17) 400, 100 ml + nécessaire d'administration scanner AN.
3400936198173 (2003, RCP rév 21.02.17) 400, 100 ml + nécessaire d'administration scanner ME.
3400926993986 (2013, RCP rév 21.02.17) 400, 100 ml + nécessaire d'administration scanner EMP (Empower).
3400926994129 (2013, RCP rév 21.02.17) 400, 100 ml + nécessaire d'administration scanner EXP (CT-Exprès).
3400936161733 (2003, RCP rév 21.02.17) 400, 150 ml + nécessaire d'administration scanner AN.
3400936161962 (2003, RCP rév 21.02.17) 400, 150 ml + nécessaire d'administration scanner ME.
3400926994068 (2013, RCP rév 21.02.17) 400, 150 ml + nécessaire d'administration scanner EMP (Empower).
3400926994297 (2013, RCP rév 21.02.17) 400, 150 ml + nécessaire d'administration scanner EXP (CT-Exprès).
3400927707131 (2013, RCP rév 21.02.17) 400, 100 ml + nécessaire d'administration scanner Nemoto.
3400927707360 (2013, RCP rév 21.02.17) 400, 150 ml + nécessaire d'administration scanner Nemoto.

Prix : 43,17 € (150, 250 ml).
17,05 € (250, 50 ml).
32,35 € (250, 100 ml).
7,92 € (300, 20 ml).
20,56 € (300, 50 ml).
37,82 € (300, 100 ml).
70,51 € (300, 200 ml).
20,56 € (300, 50 ml + néc. d'administr.).
53,75 € (300, 150 ml + néc. d'administr. scanner AN).
53,75 € (300, 150 ml + néc. d'administr. scanner ME).
9,33 € (350, 20 ml).
24,06 € (350, 50 ml).
43,39 € (350, 100 ml).
62,14 € (350, 150 ml).
81,68 € (350, 200 ml).
24,06 € (350, 50 ml + néc. d'administr.).
42,58 € (350, 100 ml + néc. d'administr. scanner EMP).
42,58 € (350, 100 ml + néc. d'administr. scanner EXP).
42,58 € (350, 100 ml + néc. d'administr. scanner Nemoto).
62,14 € (350, 150 ml + néc. d'administr. scanner AN).
62,14 € (350, 150 ml + néc. d'administr. scanner ME).
62,14 € (350, 150 ml + néc. d'administr. scanner EMP).
62,14 € (350, 150 ml + néc. d'administr. scanner EXP).
62,14 € (350, 150 ml + néc. d'administr. scanner Nemoto).
27,57 € (400, 50 ml).
48,17 € (400, 100 ml).
70,51 € (400, 150 ml).
92,85 € (400, 200 ml).
27,57 € (400, 50 ml + néc. d'administr.).
48,17 € (400, 100 ml + néc. d'administr. scanner AN).
48,17 € (400, 100 ml + néc. d'administr. scanner ME).
48,17 € (400, 100 ml + néc. d'administr. scanner EMP).
48,17 € (400, 100 ml + néc. d'administr. scanner EXP).
48,17 € (400, 100 ml + néc. d'administr. scanner Nemoto).
70,51 € (400, 150 ml + néc. d'administr. scanner AN).
70,51 € (400, 150 ml + néc. d'administr. scanner ME).
70,51 € (400, 150 ml + néc. d'administr. scanner EMP).
70,51 € (400, 150 ml + néc. d'administr. scanner EXP).
70,51 € (400, 150 ml + néc. d'administr. scanner Nemoto).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bracco Imaging France.

BRACCO IMAGING FRANCE
7, place Copernic. Courcouronnes
91023 Évry cdx
Tél : 01 60 79 82 76. Fax : 01 60 79 82 52

IONITAN voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

IOPAMIRON ®

(200 mg, 300 mg et 370 mg d'iode/ml)
iopamidol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Iopamiron 200 :

Solution injectable par voie sous-arachnoïdienne : Flacons monodoses de 10 ml et de 15 ml, boîtes unitaires.

Iopamiron 300 :

Solution aqueuse pour injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne :*

Flacons monodoses de 10 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml, et flacons monodoses de 50 ml et de 100 ml avec nécessaire pour injection, boîtes unitaires.

* Flacon de 10 ml.

Modèles hospitaliers : Flacons monodoses de 50 ml, 100 ml et 200 ml, boîtes de 10.

Iopamiron 370 :

Solution injectable par voie intravasculaire :

Flacons monodoses de 20 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml, et flacons monodoses de 50 ml et de 100 ml avec nécessaire pour injection, boîtes unitaires.

Modèles hospitaliers : Flacons monodoses de 20 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml, boîtes de 10.

COMPOSITION *p 100 ml*

Iopamiron 200 :
Iopamidol (DCI) .... 40,83 g
(soit en iode élément : 200 mg/ml)

Iopamiron 300 :
Iopamidol (DCI) .... 61,24 g
(soit en iode élément : 300 mg/ml)

Iopamiron 370 :
Iopamidol (DCI) .... 75,52 g
(soit en iode élément : 370 mg/ml)

Excipients (communs) : trométamol, calciédétate de sodium dihydraté, acide chlorhydrique à 10 %, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
Viscosité à 20 °C : 3,3 mPa.s (Iopamiron 200) ; 8,8 mPa.s (Iopamiron 300) ; 20,9 mPa.s (Iopamiron 370).
Viscosité à 37 °C : 2,2 mPa.s (Iopamiron 200) ; 4,7 mPa.s (Iopamiron 300) ; 9,4 mPa.s (Iopamiron 370).
Osmolalité à 37 °C : 413 mOsm/kg (Iopamiron 200) ; 616 mOsm/kg (Iopamiron 300) ; 796 mOsm/kg (Iopamiron 370).

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

Iopamiron 200 :
- Opacification des espaces sous-arachnoïdiens, intrarachidien et intracrânien : saccoradiculographies, myélographies, cisternographies computérisées.
- Discographies.

Iopamiron 300 :
- Explorations avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie chez l'adulte et chez l'enfant : aortographie, artériographie périphérique, sélective abdominale, coronaire ; opacification du corps entier ; urographie intraveineuse.
- Opacifications radiologiques locales (arthrographie).
- Opacification des espaces sous-arachnoïdiens : saccoradiculographie, myélographie (flacon de 10 ml).

Iopamiron 370 :
- Explorations avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie chez l'adulte et chez l'enfant : aortographie, angiocardiographie infantile, ventriculographie et coronarographie. Artériographie sélective abdominale, rénale. Opacification du corps entier.
- Urographie intraveineuse.
- Hystérosalpingographie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose doit être adaptée en fonction de l'examen envisagé, de l'âge, du poids, du débit cardiaque, de la fonction rénale et de l'état de santé général du patient, ainsi que de la technique utilisée. En règle générale, il convient d'utiliser la même concentration et le même volume d'iode qu'avec les autres produits de contraste radiographiques actuellement disponibles.
Comme avec tous les produits de contraste, il ne faut utiliser que la plus faible dose permettant d'obtenir une visualisation adéquate.
Pour éviter tout risque d'incompatibilité physicochimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue.

Iopamiron 200 :
Voie sous-arachnoïdienne.
La posologie varie en fonction de l'examen envisagé : habituellement, la quantité injectée ne dépasse pas, chez l'adulte, 10 ml pour une cisternographie ou une myélographie cervicale par voie latérocervicale, 15 ml pour une myélographie dorsolombaire ou une saccoradiculographie. Éviter tout surdosage.
La solution est toute prête à l'emploi.
Un flacon est destiné à un seul patient.

Iopamiron 300 :
En angiographie :
Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen.
- Artériographie cérébrale : 5 à 10 ml.
- Aortographie thoracique : 50 à 80 ml.
- Aortographie abdominale : 50 à 80 ml.
- Artériographie périphérique : 30 à 50 ml.
- Phlébographie : 30 à 50 ml.

La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 ml/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection.
La vitesse d'injection est fonction du type d'examen.
En urographie :
Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade, qui doit être à jeun sans restriction hydrique.
- Nouveau-né (< 1 mois) : 1,2 g Iode/kg, soit 4 ml/kg.
- Enfant (1 mois à 2 ans) : 1 g Iode/kg, soit 3 ml/kg.
- Enfant (2 à 11 ans) : 0,5 g Iode/kg, soit 1,5 ml/kg.
- Adolescent et adulte : 50 à 100 ml.

En neuroradiologie (flacon de 10 ml) :
La dose doit être adaptée à la région explorée et à la technique choisie. La dose est comprise entre 5 et 10 ml.
Le produit sera injecté lentement.
Un flacon est destiné à un seul patient.

Iopamiron 370 :
En angiographie :
Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen.
La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 ml/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection.
La vitesse d'injection est fonction du type d'examen.
- Aortographie thoracique : 50 à 80 ml.
- Artériographie périphérique : 30 à 50 ml.
- Angiographie cardiaque :
  - ventriculaire : 40 à 70 ml ;
  - intracoronaire : 8 à 15 ml.

En urographie :
Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade, qui doit être à jeun sans restriction hydrique.
- Nouveau né (< 1 mois) : 1,2 g Iode/kg, soit 3,2 ml/kg.
- Enfant (1 mois à 2 ans) : 1 g Iode/kg, soit 2,7 ml/kg.
- Enfant (2 à 11 ans) : 0,5 g Iode/kg, soit 1,4 ml/kg.
- Adolescent et adulte : 30 à 50 ml.

En hystérosalpingographie :
En injection intra-utérine, par voie basse.

Iopamiron 300 et 370 :
Les produits de contraste non ioniques ne doivent en aucun cas rester en contact avec le sang présent au niveau de la seringue ou des cathéters intravasculaires. Ces derniers doivent être rincés fréquemment afin de minimiser le risque de caillots et d'événements thromboemboliques au cours des procédures angiographiques. Certains facteurs, tels que la durée de l'examen, le matériau du cathéter et de la seringue, l'état de santé du patient ainsi que les traitements concomitants peuvent favoriser la survenue d'événements thromboemboliques. Il convient donc de respecter minutieusement les techniques angiographiques, en particulier : les fil-guides et le cathéter doivent être manipulés avec le plus grand soin ; des systèmes à tubulure et/ou des robinets à trois voies doivent être utilisés, le cathéter doit être rincé fréquemment à l'aide d'une solution saline d'héparine et la durée de la procédure doit être courte.

DC CONTRE-INDICATIONS

Iopamiron 200 et 300 :
- Hypersensibilité au iopamiron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection de iopamiron.
- Thyréotoxicose manifeste.
- L'administration intrathécale concomitante de corticoïdes et de iopamidol est contre-indiquée.
- En raison d'un possible surdosage, la répétition immédiate d'une myélographie suite à un problème technique est contre-indiquée.

Iopamiron 370 :
- Hypersensibilité au iopamiron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection de iopamiron.
- Thyréotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les procédures diagnostiques qui impliquent l'utilisation d'un agent radio-opaque doivent être réalisées sous la responsabilité d'un personnel ayant la formation requise et une connaissance approfondie de la procédure particulière à effectuer.
Iopamiron 300 et 370 :
L'injection du produit de contraste doit être réalisée avec le plus grand soin afin d'éviter toute extravasation. Une irritation locale des tissus peut apparaître en cas d'infiltration périvasculaire du produit de contraste.

<u>Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :</u>
Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
- L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Iopamiron 200 :
- Cette spécialité est réservée à la voie sous-arachnoïdienne et est donc peu absorbée à l'état normal.

Iopamiron 300 et 370 :
- L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
  Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
  - les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
  - les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mises en garde :
Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.
Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.
Produits de contraste iodés et thyroïde (cf ci-après : Dysthyroïdie) :
- Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.
  En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Précautions d'emploi :
Intolérance au produit de contraste iodé :
- Avant l'examen :
  - Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.
- Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
  - une surveillance médicale ;
  - le maintien d'une voie d'abord veineuse.
- Après l'examen :
  - Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
  - Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :
- Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes :
  - Identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, atteints d'insuffisance hépatique sévère, diabétiques, souffrant d'hyperuricémie, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux, et patients atteints d'une maladie systémique grave.
  - Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant. La prise de liquide ne doit pas être restreinte et toute anomalie de l'équilibre hydroélectrolytique doit être corrigée avant l'utilisation de cette solution hypertonique.
  - Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques : si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide.
  - Respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
  - Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie (cf Interactions).

  Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :
- Ce type d'examen doit être évité - sauf nécessité absolue - chez les patients présentant une insuffisance hépatique, rénale ou hépatorénale sévère. Dans ce cas, tout nouvel examen ne devra pas être pratiqué avant 5 à 7 jours.

Asthme :
- L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.
- Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme, notamment chez les patients sous béta-bloquants.

Dysthyroïdie :
- A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Maladies cardiovasculaires sévères :
- En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères, sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.
  Certains troubles, tels qu'une athérosclérose de stade avancé ou une hypertension, peuvent aggraver les risques associés à un examen particulier à réaliser.
- Iopamiron 300 et 370 :
  Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive devront faire l'objet d'une surveillance pendant plusieurs heures après l'examen, afin d'identifier d'éventuels troubles hémodynamiques tardifs pouvant être associés à une augmentation transitoire de la charge osmotique circulante.

Troubles du système nerveux central :
- Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :
  - en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice), une maladie cérébrovasculaire symptomatique, une perméabilité altérée de la barrière hémato-encéphalique, une pression intracrânienne élevée, une suspicion de tumeur, d'abcès, d'hématome ou d'hémorragie intracrânienne, ou en cas d'hypercalcémie ;
  - en cas d'utilisation par voie intra-artérielle (Iopamiron 300 et 370) chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Phéochromocytome :
- Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. Un traitement prophylactique par des alphabloquants est recommandé.

Myasthénie :
- L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :
- Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

Drépanocytose (Iopamiron 370) :
- Chez les patients atteints de drépanocytose, afin de prévenir la survenue de crises, une hydratation adéquate devra être assurée et il ne faudra administrer qu'un volume minimal de produit à faible concentration.

Populations particulières :
- Nouveau-nés, enfants : les nourrissons (âgés de moins d'un an), notamment les nouveau-nés, sont particulièrement prédisposés aux déséquilibres électrolytiques et aux altérations hémodynamiques. Une attention particulière doit être portée à la posologie, aux détails de la procédure et au statut du patient.
- Personnes âgées : les personnes âgées présentent un risque particulier de réactions compte tenu de la fragilité de leurs fonctions physiologiques, notamment en cas d'administration d'une dose élevée de produit de contraste. La probabilité de survenue d'une ischémie myocardique, d'une arythmie importante ou d'extrasystoles ventriculaires est plus élevée chez ces patients. Il en va de même pour le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë.
- Femmes en âge de procréer : chez les femmes en âge de procréer, des examens adéquats doivent être réalisés et des mesures adaptées doivent être prises avant tout examen radiographique, impliquant ou non l'utilisation d'un produit de contraste.

<u>Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable :</u>
Spécialité injectable par voie intrathécale (Iopamiron 200, et Iopamiron 300 en flacon de 10 ml) :
- L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques ou présentant une grave insuffisance hépatorénale.
- Une évaluation précise du rapport bénéfices/risques est nécessaire s'il existe des antécédents de maladie épileptique ou en présence de sang dans le liquide céphalo-rachidien ou en présence d'une infection locale ou systémique ou une bactériémie est probable.
- Les patients sous traitement anticonvulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Dans certains cas, le traitement anticonvulsivant pourra être augmenté au cours des 48 heures précédant l'examen. Dans l'éventualité d'une crise convulsive au cours de

la procédure, l'administration intraveineuse de diazépam ou de phénobarbital est recommandée.
- Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude.
- Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.
- Il convient d'encourager le patient à boire et manger, s'il le peut.

Spécialité administrable par voie intra-utérine (Iopamiron 370) :
- Contre-indication : grossesse dans l'hystérosalpingographie.
- Précautions d'emploi :
  Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
  En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée, qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) (Iopamiron 370) en cas de pancréatite aiguë.

Angiocardiographie (Iopamiron 300 et 370) :
En cas d'examen angiocardiographique, le fonctionnement du cœur droit ainsi que la circulation pulmonaire doivent être particulièrement surveillés. Une insuffisance cardiaque droite et une hypertension pulmonaire peuvent provoquer une bradycardie et une hypotension systémique lors de l'injection de la solution d'iode organique.
Les angiographies du cœur droit ne doivent être réalisées qu'en cas de nécessité absolue.
Dans de rares cas, des épisodes d'arythmie ventriculaire peuvent survenir lors d'une artériographie intracardiaque et/ou coronaire.
Les injections intra-artérielles de produit de contraste peuvent induire des vasospasmes et ultérieurement des épisodes ischémiques cérébraux.
Une attention particulière devra être observée lors de l'injection de ce produit de contraste dans les cavités cardiaques, en particulier chez les nouveau-nés cyanosés présentant une hypertension pulmonaire et une altération de la fonction cardiaque.

Angiographie (Iopamiron 300 et 370) :
Dans le cadre d'examens angiographiques, le risque de délogement de la plaque, de détérioration ou de perforation de la paroi vasculaire doit être pris en considération lors de la manipulation du cathéter et de l'injection du produit de contraste. Il est recommandé de procéder à des injections tests afin de garantir le positionnement adéquat du cathéter.
Lors de l'exploration de l'arc aortique, l'extrémité du cathéter doit être soigneusement positionnée afin d'éviter toute hypotension, bradycardie ou lésion du SNC due à une pression excessive exercée par la pompe à injection dans le tronc artériel brachio céphalique.
En raison d'un risque thromboembolique accru, la réalisation d'angiographies doit être évitée autant que possible chez les patients atteints d'homocystinurie.
Lors d'une angiographie périphérique, l'artère dans laquelle doit être injecté le produit de contraste doit présenter des pulsations. Chez les patients atteints de thromboangéite oblitérante ou d'infections ascendantes associées à une ischémie grave, toute procédure angiographique doit, le cas échéant, faire l'objet d'une vigilance particulière.
En cas de veinographie, une attention particulière devra être portée aux patients chez lesquels une phlébite est suspectée, ou qui présentent une forme grave d'ischémie, des infections locales ou une occlusion veineuse complète.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :
- Metformine : afin d'éviter une acidose lactique chez le diabétique traité par metformine et atteint d'insuffisance rénale modérée, et devant bénéficier d'une procédure élective, la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'examen et n'est réinstauré qu'après 48 heures, si la créatininémie est inchangée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi - Insuffisance rénale).
  En cas d'urgence, chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou inconnue, le médecin évaluera le risque en fonction des bénéfices attendus de l'examen avec produit de contraste et prendra toutes les récusations utiles. La metformine doit être arrêtée au moment de l'administration du produit de contraste. Après l'examen, le patient doit être maintenu sous surveillance en cas d'apparition de signes d'acidose lactique. La metformine peut être réinstaurée 48 h après l'administration du produit de contraste si la créatinine sérique est revenue au niveau initial. Les patients ayant une fonction rénale normale peuvent continuer leur traitement.
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale, réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal, est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels ; le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.
  Les patients traités par bétabloquants sont exposés à un risque élevé de réactions anaphylactiques graves. Les bêta-bloquants peuvent diminuer la réponse au traitement d'un bronchospasme induit par les produits de contraste.
  - Iopamiron 300 et 370 :
    L'administration de vasopresseurs augmente fortement les effets neurologiques du produit de contraste administré par voie intra-artérielle.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.
- Autres médicaments :
  Des cas de thromboses artérielles ont été rapportés lors de l'administration concomitante de papavérine et de iopamidol.
  - Iopamiron 200 et 300 :
    Les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste.
    Tout traitement par ces médicaments doit être, si possible, interrompu au moins 48 h avant l'examen radiologique et doit être repris au minimum 24 h après l'examen.

Autres formes d'interactions :
Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité d'emploi de l'administration du iopamidol chez la femme enceinte n'a pas été établie. En tout état de cause, l'exposition aux rayons X devant être évitée au cours de la grossesse, qu'un agent de contraste soit utilisé ou non, le bénéfice d'un examen radiographique doit être évalué avec soin. Outre l'exposition du fœtus aux radiations, l'évaluation du rapport bénéfices/risques associé à l'utilisation d'agents de contraste à base d'iode doit tenir compte de la sensibilité de la thyroïde du fœtus à l'iode.

GROSSESSE :
Embryotoxicité :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Fœtotoxicité :
La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.
Mutagénicité et fertilité :
Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et postnatal.

ALLAITEMENT :
Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables.
Il n'est donc pas nécessaire de suspendre l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Iopamiron n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Iopamiron 200 et 300 : En cas d'administration intrathécale, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines est déconseillée pendant les 6 h suivant l'administration.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Cependant, de rares cas d'effets indésirables graves, mettant en jeu le pronostic vital et parfois d'issue fatale ont été rapportés. Les réactions graves impliquant le système cardiovasculaire telles que vasodilatation avec hypotension prononcée, tachycardie, dyspnée, agitation, cyanose et perte de conscience pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire et ou l'arrêt cardiaque peuvent être fatales. Ces événements peuvent survenir rapidement et requièrent une réanimation cardiorespiratoire rapide et intensive. Le collapsus circulatoire peut apparaître seul et/ou être le symptôme initial sans signe respiratoire ou sans autre signe ou symptôme décrits ci-dessus.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des essais cliniques sont : des céphalées (1,5 %), des nausées (1,2 %), une sensation de chaleur (3,5 %) suite à une administration intravasculaire et des céphalées (18,9 %) après une administration intrathécale.

Iopamiron 200 et 300 :
Administration intrathécale :
Après une administration intrathécale, la plupart des effets indésirables surviennent dans un délai de quelques heures en raison de la lenteur de l'absorption au niveau du site d'administration et de la distribution dans l'organisme. Les réactions surviennent généralement dans les 24 heures suivant l'injection.
Patients adultes :
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe/Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Méningite aseptique, méningite bactérienne due à la procédure
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	État confusionnel, désorientation, agitation, nervosité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquence indéterminée	Coma, paralysie, convulsions, syncope, altération de la conscience ou perte de conscience, syndrome méningé, vertiges, paresthésie, hypo-esthésie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Cécité transitoire
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Arythmie
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgies, douleurs cervicales, douleurs aux extrémités, sensation de pesanteur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, malaise vagal, rigidités

Une anaphylaxie (réaction anaphylactique/hypersensibilité) peut se manifester. Les réactions anaphylactoïdes accompagnées de troubles circulatoires tels qu'une diminution importante de la pression artérielle entraînant une syncope, un arrêt cardiaque et un choc mettant en jeu le pronostic vital sont beaucoup moins fréquentes en cas d'injection intrathécale qu'à la suite d'une administration intravasculaire. Les manifestations respiratoires (dyspnée ou détresse respiratoire sous forme de bronchospasme) et cutanéo-muqueuses (urticaire, œdème de Quincke et autres réactions de type éruptions cutanées) sont également moins nombreuses qu'après une administration intravasculaire.
Population pédiatrique :
Le profil de tolérance du iopamidol est identique chez l'enfant et chez l'adulte.

Iopamiron 300 et 370 :
Administration intravasculaire :
Après une administration intravasculaire, les réactions surviennent en général au bout de quelques minutes. Des réactions retardées, généralement cutanées, peuvent cependant survenir, dans la plupart des cas dans les 2 à 3 jours, plus rarement dans les 7 jours suivant l'administration du produit de contraste.
Patients adultes :
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes :
- Études cliniques : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
- Pharmacovigilance : fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe/Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Rare	État confusionnel
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges, dysgueusie
Rare	Paresthésie
Fréquence indéterminée	Coma, accident ischémique transitoire, syncope, altération de la conscience ou perte de conscience, convulsions
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Cécité transitoire, troubles visuels, conjonctivite, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Troubles du rythme cardiaque tels que : extrasystoles, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire *
Rare	Bradycardie
Fréquence indéterminée	Ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Fréquence indéterminée	Malaise, choc circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Œdème pulmonaire, asthme, bronchospasme
Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aigu, détresse respiratoire, apnée, œdème laryngé, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, sécheresse buccale
Fréquence indéterminée	Hypersécrétion salivaire, hypertrophie des glandes salivaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées, urticaire, prurit, érythème, hypersudation
Fréquence indéterminée	Œdème facial
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Dorsalgies
Rare	Spasmes musculaires
Fréquence indéterminée	Douleurs musculosquelettiques, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de chaleur

Peu fréquent	Douleurs thoraciques, douleurs au site d'injection, fièvre, sensation de froid
Fréquence indéterminée	Frissons, douleurs, malaise vagal
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine
Fréquence indéterminée	Variation de l'électrocardiogramme avec dépression du segment ST

* Les troubles du rythme cardiaque surviennent plus généralement suite à des procédures angiographiques cardiaques ou de cathétérisme coronaire.

Des thromboses de l'artère coronaire ont été rapportées comme étant l'une des complications des procédures de cathétérisme coronaire.

Une dissection de l'artère coronaire fait partie des autres réactions cardiaques liées aux risques de la procédure.

Comme avec les autres produits de contraste iodés, de très rares cas de syndrome cutanéo-muqueux, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, de nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) et d'érythème multiforme ont été rapportés après administration de iopamidol.

Une anaphylaxie (réaction anaphylactique/hypersensibilité) peut se manifester avec les signes suivants :

- œdème de Quincke modéré localisé ou plus diffus, œdème lingual, laryngospasme ou œdème laryngé ;
- dysphagie, pharyngite et sensation de gorge serrée, douleur laryngopharyngée ;
- toux, conjonctivite, rhinite, éternuements, sensation de chaleur, hypersudation, asthénie, vertiges ;
- pâleur, dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme et hypotension modérée.

Des réactions cutanées peuvent se manifester sous la forme de différents types d'éruptions cutanées, d'un érythème diffus, de cloques diffuses, d'une urticaire et de prurit. Ces réactions, qui surviennent indépendamment de la dose et de la voie d'administration, peuvent constituer les premiers signes d'un état de choc. L'administration du produit de contraste doit être interrompue immédiatement et, si nécessaire, un traitement spécifique doit être instauré par voie veineuse.

Certaines réactions plus sévères touchant le système cardiovasculaire telles qu'une vasodilatation accompagnée d'une hypotension importante, de tachycardie, de dyspnée, d'agitation, de cyanose et d'une perte de conscience (syncope) peuvent nécessiter un traitement d'urgence.

Ces événements peuvent se produire rapidement et nécessiter une réanimation cardio-pulmonaire complète.

Un collapsus cardiovasculaire primaire peut survenir seul et d'emblée, sans aucun symptôme respiratoire, ou sans aucun autre signe ou symptôme décrit ci-dessus.

Des douleurs et des gonflements au niveau du site d'injection peuvent également être observés. Dans de très rares cas, une extravasation du produit de contraste peut induire une inflammation (qui se manifeste sous la forme d'un érythème local, d'œdème et de cloques), une nécrose cutanée et un syndrome de compression des loges musculaires.

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité de l'iopamidol est identique chez l'enfant et chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses supérieures à la posologie autorisée n'est pas recommandée, car cela peut provoquer des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital.

En cas de très fortes doses, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins 3 jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

Iopamiron 200 et 300 :

Les signes caractéristiques d'un surdosage lors d'une administration intrathécale sont les suivants : une hyperréflexie croissante ou des crises tonicocloniques, pouvant aller jusqu'à des crises d'épilepsie généralisées, une hyperthermie, une stupeur et une dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste (code ATC : V08AB04).

Produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique, de basse osmolalité, injectable par voie intravasculaire et/ou sous-arachnoïdienne, pour examen radiologique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Iopamiron 200 :

La substance iodée n'est pas métabolisée après injection par voie sous-arachnoïdienne. Elle est résorbée vers le sang et est éliminée inchangée, par voie urinaire.

Iopamiron 300 et 370 :

Injectés par voie vasculaire, les produits de contraste iodés se répartissent dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique.

L'élimination sous forme inchangée parce que non métabolisée, rapide, est rénale par filtration glomérulaire. La diurèse osmotique est particulièrement réduite par la faible osmolalité des solutions. Cette biodisponibilité entraîne la possibilité de visualiser en radiologie le système vasculaire et l'appareil urinaire.

En cas d'insuffisance rénale, une élimination hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique.

La substance est dialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :

Les études de toxicité systémique par administration quotidienne IV n'ont pas mis en évidence d'effets pouvant s'opposer à l'administration à des fins diagnostiques de Iopamiron à l'homme.

Potentiel génotoxique, tumorigénicité :

Les études de génotoxicité menées sur des bactéries et des levures n'ont pas mis en évidence de mutations ponctuelles. Si l'on considère les études conduites avec des produits de structure proche de celles des produits de contraste, il est peu probable que Iopamiron induise des mutations chromosomiques.

Compte tenu de l'absence d'effet génotoxique, de l'absence de transformation métabolique, de l'absence de toxicité sur les tissus à prolifération rapide et de l'administration unique du produit, le risque d'effet tumorigène chez l'homme est très improbable.

Tolérance locale, sensibilisation :

Les études de tolérance après administration paraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, par cathétérisation aortique ainsi que par voie intraveineuse n'indiquent pas de risque d'effets indésirables locaux, tant au niveau des vaisseaux sanguins qu'au niveau des tissus paraveineux chez l'homme.

Les études de sensibilisation par contact se sont révélées négatives.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Iopamiron 200 :

Durée de conservation : 5 ans.

Iopamiron 300 et 370 :

Durée de conservation des flacons sans nécessaire pour injection : 5 ans.

Durée de conservation des flacons avec nécessaire pour injection : 3 ans.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Iopamiron 200 :

AMM 3400932458776 (1981) 10 ml.
3400932555222 (1981) 15 ml.
AMM révisées le 02.05.17.

Iopamiron 300 :

AMM 3400932458837 (1981) 10 ml.
3400932459087 (1981) 50 ml.
3400955919803 (1995) 50 ml x 10.
3400933353049 (1991) 50 ml + néc.
3400932459148 (1981) 100 ml.
3400955919971 (1995) 100 ml x 10.
3400933983512 (1997) 100 ml + néc.
3400932459209 (1981) 200 ml.
3400955920052 (1995) 200 ml x 10.
AMM révisées le 02.05.17.

Iopamiron 370 :

AMM 3400932459377 (1981) 20 ml.
3400955919391 (1995) 20 ml x 10.
3400932459438 (1981) 50 ml.
3400955919452 (1995) 50 ml x 10.
3400933352967 (1991) 50 ml + néc.
3400932459667 (1981) 100 ml.
3400955919513 (1995) 100 ml x 10.
3400933983680 (1997) 100 ml + néc.
3400932459728 (1981) 200 ml.
3400955919681 (1995) 200 ml x 10.
AMM révisées le 02.05.17.

Prix : 6,72 € (Iopamiron 200, flacon de 10 ml).
10,23 € (Iopamiron 200, flacon de 15 ml).
7,02 € (Iopamiron 300, flacon de 10 ml).
14,24 € (Iopamiron 300, flacon de 50 ml).
14,24 € (Iopamiron 300, flacon de 50 ml + nécessaire).
29,71 € (Iopamiron 300, flacon de 100 ml).
29,71 € (Iopamiron 300, flacon de 100 ml + nécessaire).
50,40 € (Iopamiron 300, flacon de 200 ml).
6,78 € (Iopamiron 370, flacon de 20 ml).
17,68 € (Iopamiron 370, flacon de 50 ml).
17,68 € (Iopamiron 370, flacon de 50 ml + nécessaire).
35,42 € (Iopamiron 370, flacon de 100 ml).
35,42 € (Iopamiron 370, flacon de 100 ml + nécessaire).
61,35 € (Iopamiron 370, flacon de 200 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

BRACCO IMAGING FRANCE
7, place Copernic. Courcouronnes
91023 Évry cdx
Tél : 01 60 79 82 76. Fax : 01 60 79 82 52

IOPIDINE® 1 %

apraclonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 1 % m/V (jaune pâle) : Récipients unidoses de 0,25 ml, boîte de 2.

COMPOSITION *p unidose*

Apraclonidine (DCI) chlorhydrate
exprimé en apraclonidine .... 2,5 mg

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Iopidine 1 % est indiqué pour contrôler ou prévenir les élévations post-chirurgicales de la pression intraoculaire chez les patients venant de subir une intervention au laser au niveau du segment antérieur de l'œil (les études cliniques ont été conduites sur des trabéculoplasties, des iridotomies et des capsulotomies).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte (incluant les personnes âgées) :

Instiller une goutte de collyre dans l'œil à opérer une heure avant le début de l'intervention chirurgicale au laser au niveau du segment antérieur de l'œil. Instiller une seconde goutte dans le même œil immédiatement après la fin de l'intervention au laser.

Si la goutte de Iopidine 1 % n'est pas retenue par l'œil après administration, quelle qu'en soit la raison, instiller une seconde goutte.

Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des traitements administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets secondaires systémiques.

L'administration chez le sujet âgé ne nécessite aucune précaution particulière.

Enfant :

La tolérance et l'efficacité de Iopidine n'ayant pas été établies chez l'enfant, Iopidine 1 % n'est pas recommandé chez celui-ci.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de pathologie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée.
- Enfant.
- IMAO, sympathomimétique par voie systémique ou antidépresseur de type tricyclique.
- Hypersensibilité à l'un des composants du collyre ou à la clonidine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce collyre doit être administré uniquement par voie oculaire. Il ne doit pas être administré par voie injectable ou orale.

Bien que l'instillation de deux gouttes de Iopidine 1 % ait eu peu d'effet sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle au cours des études cliniques réalisées chez des patients qui subissaient une intervention chirurgicale au laser du segment antérieur de l'œil, y compris chez ceux présentant une pathologie cardiovasculaire, la survenue possible d'un malaise vagal doit être prise en compte et des précautions doivent être prises chez les patients présentant de tels antécédents.

Iopidine 1 % doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angor, une insuffisance coronarienne sévère, des antécédents récents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque manifeste, une maladie cérébrovasculaire, une insuffisance rénale chronique, une maladie de Raynaud ou une thromboangéite oblitérante. Une prudence et une surveillance particulières s'imposent chez les sujets déprimés, l'apraclonidine ayant été, dans de rares cas, associée à une dépression.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il n'existe pas de données concernant l'administration locale d'apraclonidine chez des patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'absorption systémique d'apraclonidine après administration locale est faible et conduit à des taux sanguins inférieurs à 1 ng/ml. Cependant, il est conseillé de surveiller les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, les paramètres cardiovasculaires doivent également être étroitement surveillés, étant donné que la clonidine administrée par voie systémique est partiellement métabolisée par le foie.

Du fait que l'apraclonidine est un hypotenseur puissant qui agit sur la pression intraoculaire, les patients chez qui une diminution excessive de la pression intraoculaire (PIO) survient doivent être étroitement surveillés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le risque d'interactions cliniquement pertinentes paraît faible étant donné les concentrations plasmatiques d'apraclonidine obtenues après administration par voie oculaire.

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse spécifique avec les médicaments antiglaucomateux topiques ou avec des médicaments administrés par voie systémique n'ait été observée dans les études cliniques de Iopidine 1 %, la possibilité d'un effet potentialisateur ou additif avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs, anesthésiques) doit être prise en compte. En théorie, l'utilisation de Iopidine 1 %, en association avec des sympathomimétiques locaux, pourrait provoquer une augmentation de la pression artérielle systémique et, de ce fait, la pression artérielle doit être vérifiée en début de traitement chez les patients recevant ce type d'association thérapeutique.

La prudence est recommandée chez les patients prenant des antidépresseurs tricycliques, qui peuvent agir sur le métabolisme et le recaptage des amines circulantes.

Un effet hypotensif additif a été rapporté lorsque la clonidine administrée par voie systémique a été associée à un traitement neuroleptique. L'administration systémique de clonidine pourrait inhiber la production de catécholamines en réponse à une hypoglycémie induite par l'insuline et masquer les signes et symptômes de l'hypoglycémie.

Comme l'apraclonidine peut abaisser la fréquence cardiaque et la pression artérielle sanguine, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de médicaments tels que les bêta-bloquants (ophtalmiques et systémiques), les antihypertenseurs et les glucosides cardiotoniques. La fréquence cardiaque et la pression artérielle des patients recevant des médicaments cardiovasculaires et Iopidine 1 % doivent être fréquemment surveillées. La prudence s'impose chez les patients recevant simultanément de la clonidine et d'autres agents pharmacologiques apparentés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données liées à l'utilisation de Iopidine 1 % collyre en solution chez la femme enceinte. Les études précliniques avec l'apraclonidine ont montré une embryotoxicité (cf rubrique Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'apraclonidine administrée par voie topique est excrétée dans le lait chez la femme. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait, la prudence s'impose lorsque Iopidine 1 % est administré chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les médicaments de type « clonidine » peuvent provoquer une somnolence ; les patients qui ressentent une somnolence ne doivent pas conduire de véhicule, ni utiliser de machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants observés chez moins de 2 % des patients ont été rapportés suite à l'utilisation de Iopidine 1 % dans la chirurgie au laser :

Affections oculaires :

- Fréquentes (> 1/100 < 1/10) : hyperémie oculaire.
- Peu fréquentes (> 1/1000 ⩽ 1/100) : hémorragie conjonctivale, mydriase, inflammation oculaire, affections des paupières (relèvement de la paupière supérieure).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquentes (> 1/1000 < 1/100) : sécheresse nasale.

Investigations :

- Peu fréquentes (> 1/1000 ⩽ 1/100) : battements cardiaques irréguliers.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études expérimentales en dehors de tout traitement par le laser, avec Iopidine 1 % administré une à deux fois par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours :

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent (> 1/1000 ⩽ 1/100) : insomnie, rêves anormaux.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent (> 1/1000 ⩽ 1/100) : syncope vagale, paresthésie, diminution de la libido, irritabilité.
- Rare (> 1/10 000 ⩽ 1/1000) : hypoesthésie, dysgueusie, céphalée.

Affections oculaires :

- Peu fréquent (> 1/1000 ⩽ 1/100) : hypotonie oculaire, acuité visuelle réduite (vision faible), hémorragie conjonctivale, mydriase, vision floue, allergie oculaire, affection des paupières (relèvement de la paupière supérieure), prurit oculaire, sécheresse oculaire, affection oculaire (blanchiment conjonctival), irritation oculaire, inconfort oculaire, sensation anormale dans l'œil.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent (> 1/1000 ⩽ 1/100) : bradycardie, palpitations.

Affections vasculaires :

- Peu fréquent (> 1/1000 ⩽ 1/100) : hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare (> 1/10 000 ⩽ 1/1000) : dyspnée, sécrétions bronchiques supérieures augmentées, inconfort nasal, sécheresse nasale.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent (> 1/1000 ⩽ 1/100) : diarrhée, vomissements, douleur abdominale, troubles gastriques.
- Rare (> 1/10 000 ⩽ 1/1000) : sécheresse de la bouche.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare (> 1/10 000 ⩽ 1/1000) : hyperhidrose, prurit.

Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :
- Rare (> 1/10 000 ⩽ 1/1000) : douleurs aux extrémités.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare (> 1/10 000 ⩽ 1/1000) : douleur thoracique, fatigue, sensation de chaud, sensation de chaud et froid.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage accidentel, Iopidine 1 % peut être éliminé de l'œil par rinçage à l'eau ou avec une solution saline stérile.

Une fillette de 2 mois a reçu 1 goutte de Iopidine 1 % dans chaque œil. Deux ou trois heures plus tard, le nourrisson a présenté une pâleur extrême, une hypothermie et un myosis. Elle est devenue comateuse et a été traitée avec une perfusion de glucose. Le nourrisson est devenu éveillé mais léthargique et le rythme cardiaque était lent mais régulier. Le nourrisson s'est complètement rétabli sans séquelle.

Un garçon de 23 mois a ingéré une quantité de Iopidine 5 mg/ml. L'enfant a été admis à l'hôpital pour hypothermie, bradycardie et somnolence. L'analyse de sang a révélé un taux sérique d'apraclonidine de 2,9 ng/ml. L'enfant a été réchauffé et traité par de l'atropine et de la dopamine conduisant à la suppression de l'hypothermie et de la bradycardie en 4 heures. L'enfant est resté somnolent pendant 24 heures et est sorti de l'hôpital 48 heures après son admission, sans séquelle rapportée.

Les manifestations suivantes ont été rapportées lors d'un surdosage avec une forme orale de clonidine : hypotension, hypertension transitoire, asthénie, vomissement, irritabilité, réflexes diminués ou abolis, léthargie, somnolence, sédation ou coma, pâleur, hypothermie, bradycardie, troubles de la conduction, arythmie, sécheresse de la bouche, myosis, apnée, dépression respiratoire, hypoventilation et convulsion. Le traitement d'un surdosage par voie orale doit être adapté et symptomatique, la fonction ventilatoire doit être maintenue. L'hémodialyse a un intérêt limité, car elle ne permet d'éliminer au maximum que 5 % du médicament circulant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques (code ATC : S01EA03).

L'apraclonidine est un agoniste alpha-2-adrénergique relativement sélectif sans activité stabilisante de membrane (anesthésique local). Après instillation dans l'œil, l'apraclonidine entraîne une réduction de la pression intraoculaire. L'apraclonidine en solution ophtalmique a peu d'effet sur les paramètres cardiovasculaires. Les études de fluorophotométrie chez l'homme suggèrent que le mécanisme d'action de l'effet hypotensif oculaire de l'apraclonidine est lié à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse.

Le délai d'action de Iopidine 1 % est d'environ une heure et la réduction de la pression intraoculaire atteint son maximum habituellement trois à cinq heures après l'application d'une dose unique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après instillation oculaire chez des lapins albinos de Nouvelle-Zélande, l'apraclonidine atteint sa concentration maximale dans l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin en deux heures. C'est la cornée qui présente les Cmax et Tmax (20 minutes) les plus importants. La distribution tissulaire de l'apraclonidine, de la concentration la plus élevée à la concentration la plus faible et exprimée en microgrammes équivalents par gramme de tissu, se répartit comme suit : cornée, iris-corps ciliaire, humeur aqueuse, cristallin et humeur vitrée. La demi-vie d'élimination de l'apraclonidine dans l'humeur aqueuse est estimée à environ deux heures.

La concentration plasmatique d'apraclonidine après instillation oculaire bilatérale, 3 fois par jour, d'apraclonidine à 0,5 % en collyre chez le volontaire sain est inférieure à 1 ng/ml. L'état d'équilibre est atteint après 5 jours d'administration. La demi-vie d'élimination systémique de l'apraclonidine est approximativement de 8 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration d'apraclonidine par voie intraveineuse et par voie oculaire locale chez le chat et chez le singe entraîne une réduction du flux sanguin dans le segment antérieur, alors que le flux vers le segment postérieur (rétine, choroïde ou tête du nerf optique) n'est pas modifié. Chez le primate, le traitement chronique par le chlorhydrate d'apraclonidine à 1,5 % par voie oculaire, trois fois par jour pendant un an, n'a pas entraîné de modification morphologique.

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë a été évaluée par voie intraveineuse et orale chez le rat et la souris et par voie orale chez le primate. La DL_{50} per os approximative est comprise entre 5,04 mg/kg (souris) et 63,9 mg/kg (rat) ; aucun décès n'est survenu chez le primate à la dose de 55 mg/kg. Chez les rongeurs, les signes toxiques incluaient léthargie, hypothermie, opacification cornéenne, présence de zones d'hémorragie et distension du tractus gastro-intestinal.

L'inhibition prononcée de la motilité gastro-intestinale est considérée comme la cause de mortalité chez la souris. La réduction de la motilité intestinale a été observée chez la souris après administration intraveineuse à la dose de 0,1 mg/kg. Une léthargie et des troubles du transit ont été observés chez le singe après administration orale à la dose de 55 mg/kg. Chez l'homme, pour l'usage ophtalmique, la dose normale est environ de 0,01 mg/kg/jour.

Toxicité subchronique et chronique :

Des lapins ont toléré le chlorhydrate d'apraclonidine en solution de 0,5 %, 1 % ou 1,5 % (2 gouttes 3 fois par jour) sur une période d'un mois, sans signe de toxicité systémique. Une opacification cornéenne minime était observée de manière sporadique pour des yeux recevant la solution de chlorhydrate d'apraclonidine à 1,5 %.

Des rats et des souris ont reçu par voie orale des doses journalières s'élevant respectivement jusqu'à 1,2 mg/kg et 2 mg/kg sur une période de 13 semaines. La dose mortelle chez le rat est de 1,2 mg/kg/jour et 1,6 mg/kg/jour chez la souris. Parmi les réactions pharmacotoxiques, des troubles du transit, une distension abdominale ainsi que des opacifications cornéennes ont été observés de façon prédominante chez la souris femelle du groupe recevant la forte dose. Chez les rats du groupe « forte dose » qui sont morts avant la fin de l'étude, des effets lymphotoxiques au niveau de la rate et du thymus ont été observés, mais ces effets n'ont pas été notés chez les animaux encore vivants à la fin de l'étude. Aucune manifestation ophtalmique ou toxique imputable au traitement n'a été observée chez le singe ayant reçu 3 fois par jour pendant 1 an par voie oculaire des solutions de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, 1 % et 1,5 %.

Tolérance locale :

Chez le lapin, l'administration oculaire locale de solutions de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, 1 % et 1,5 % (2 gouttes instillées toutes les 30 minutes dans un œil pendant 6 heures) a conduit à une irritation cornéenne et conjonctivale dose-dépendante.

Les tests du pouvoir sensibilisant réalisés chez le cobaye ont prouvé que le chlorhydrate d'apraclonidine était modérément sensibilisant.

Pouvoir mutagène et carcinogène :

Tous les tests de mutagénicité du chlorhydrate d'apraclonidine utilisant différents systèmes de référence ont donné des résultats négatifs.

Des études à long terme sur deux ans évaluant le pouvoir carcinogène chez le rat (aux doses de 0,1, 0,3 et 1,0 mg/kg/jour) et chez la souris (aux doses de 0,1, 0,3 et 0,6 mg/kg/jour) n'ont révélé aucun signe de potentiel carcinogène du chlorhydrate d'apraclonidine.

Ces deux espèces ont présenté une fréquence accrue d'altérations oculaires (minéralisation et néovascularisation de la cornée et kératite), qui ont été imputées à la diminution du film lacrymal pharmacologiquement induite par le médicament. De plus, des modifications rénales (minéralisation) ont été observées chez le rat à partir de 0,3 mg/kg/jour.

Toxicité pour la reproduction :

Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas suggéré d'effets tératogènes de l'apraclonidine. Une embryotoxicité a été observée chez des lapines gravides ayant reçu par voie orale des doses d'apraclonidine maternotoxiques (doses > 1,25 mg/kg/jour), et ce pour une exposition couvrant toute la période d'organogenèse à des doses 100 fois supérieures à la posologie quotidienne recommandée de Iopidine 1 % chez un sujet de 50 kg.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur.

Utiliser immédiatement après première ouverture du récipient.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Usage unique. Jeter toute solution restante immédiatement après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934105432 (1996, RCP rév 19.01.17).

Prix : 12,67 € (boîte de 2 unidoses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

IOPIDINE ® 0,5 %

apraclonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,5 % (transparente à jaune pâle) : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Apraclonidine (DCI) chlorhydrate
exprimé en apraclonidine .... 25 mg

Excipients : acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.

1 ml de solution contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Iopidine 0,5 % est indiqué dans le traitement additionnel à court terme du glaucome chronique chez les patients recevant un traitement médical à la dose maximale tolérée et nécessitant une réduction supplémentaire de la pression intraoculaire (PIO) afin de retarder le traitement au laser ou le traitement chirurgical.

L'efficacité de Iopidine à réduire la pression intraoculaire diminue avec le temps chez la majorité des patients. Même si certains patients ont pu être traités avec succès par Iopidine sur de plus longues périodes, l'effet bénéfique n'excède pas un mois chez la plupart des patients.

L'adjonction de Iopidine chez des patients utilisant déjà deux médicaments réduisant la formation d'humeur aqueuse (bêtabloquant et inhibiteur de l'anhydrase carbonique) comme un traitement médical maximal toléré ne se traduit pas nécessairement par un effet bénéfique supplémentaire. En effet, Iopidine agit en réduisant la formation d'humeur aqueuse et l'addition d'un troisième médicament agissant par ce mécanisme ne conduit pas nécessairement à un abaissement significatif de la pression intraoculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instiller 1 goutte de Iopidine dans l'œil (les yeux) malade(s) 3 fois par jour.

Iopidine devant être utilisé en association avec d'autres médicaments antiglaucomateux, il est nécessaire de respecter un intervalle d'environ cinq minutes entre l'instillation de chaque médicament, afin de ne pas éliminer la dose précédente.

Si la goutte de Iopidine n'est pas retenue par l'œil, quelle qu'en soit la raison, le patient doit instiller une seconde goutte.

La durée maximale de traitement recommandée est d'un mois, en raison de la perte d'efficacité du produit au cours du temps (tachyphylaxie). Cependant, certains patients pourraient bénéficier du traitement par Iopidine sur de plus longues périodes.

L'administration chez le sujet âgé ne nécessite aucune précaution particulière.

Aucune étude clinique de tolérance et d'efficacité n'ayant été réalisée chez l'enfant, Iopidine n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Après instillation, l'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et diminuer les effets secondaires indésirables systémiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant.
- Antécédents de pathologie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée, incluant l'hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Hypersensibilité à l'un des composants de la formule ou à la clonidine administrée par voie générale.
- IMAO, sympathomimétiques systémiques ou antidépresseurs tricycliques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Usage oculaire uniquement. Ne doit pas être administré par voie injectable ou orale.
- Bien que l'administration topique de Iopidine ait peu d'effet sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle dans les études cliniques réalisées chez les patients glaucomateux, dont certains présentaient une pathologie cardiovasculaire, la possibilité de survenue d'un malaise vagal doit être considérée et des précautions doivent être prises chez les patients présentant de tels antécédents.

  Iopidine doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angor, une insuffisance coronarienne sévère, des antécédents récents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque manifeste, une hypertension, une maladie cardiovasculaire incluant l'apoplexie, une maladie cérébrovasculaire, un syndrome parkinsonien, une insuffisance rénale chronique, une maladie de Raynaud ou une thromboangéite oblitérante.

  Une attention et une surveillance particulières s'imposent chez les sujets déprimés, l'apraclonidine ayant été rarement associée dans ce cas.
- Dans le cas d'un glaucome évolué, si une baisse d'acuité visuelle apparaît immédiatement après administration de Iopidine, le traitement doit être interrompu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Comme pour tous les patients glaucomateux sous traitement maximal toléré, les patients traités par Iopidine pour retarder l'intervention chirurgicale doivent faire l'objet d'examens de suivi fréquents et le traitement doit être interrompu si la pression intraoculaire augmente significativement. La perte d'efficacité dans le temps observée chez la plupart des patients apparaît comme un phénomène individuel dont le délai de survenue est variable et justifie une surveillance étroite. De plus, chez ces patients, le champ visuel doit être évalué périodiquement.
- Il n'existe pas de données sur l'apraclonidine en administration locale chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'absorption systémique d'apraclonidine faisant suite à une administration locale est faible et conduit à des taux sanguins inférieurs à 1 ng/ml. Cependant, il est conseillé de surveiller les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, les paramètres cardiovasculaires doivent également être étroitement surveillés étant donné que la clonidine utilisée par voie systémique est partiellement métabolisée dans le foie.
- L'utilisation de Iopidine peut entraîner une réaction d'intolérance oculaire, caractérisée, soit entièrement, soit en partie, par une hyperémie oculaire, un prurit oculaire, une gêne oculaire, un larmoiement augmenté, une sensation anormale dans l'œil, un œdème des paupières et un œdème de la conjonctive (cf Effets indésirables). En cas de survenue de tels symptômes, le traitement par Iopidine doit être arrêté.

  De plus, les données précliniques laissent penser que certains patients pourraient développer une sensibilisation de contact lors de l'utilisation répétée du médicament. Les signes d'intolérance oculaire sont plus fréquents chez les patients traités depuis plus d'un mois.
- L'arrêt du traitement dans le cas d'une augmentation de la pression intraoculaire devra coïncider avec la mise en place d'un traitement alternatif ou d'une intervention chirurgicale destinée à réduire la pression.
- L'apraclonidine étant un hypotenseur puissant agissant sur la pression intraoculaire, les patients chez qui survient une diminution excessive de la pression intraoculaire doivent être étroitement surveillés.
- Iopidine contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation des yeux et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Il convient d'éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Par conséquent, les patients doivent retirer leurs lentilles de contact avant instillation de Iopidine et attendre 15 minutes après l'instillation de Iopidine 0,5 % collyre avant de les remettre.

DC INTERACTIONS

Iopidine est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des sympathomimétiques systémiques ou des antidépresseurs tricycliques (cf Contre-indications).

Étant donné les taux sanguins d'apraclonidine suite à une administration par voie oculaire, il existe un faible risque d'interactions cliniquement significatives. Il n'a été signalé aucun cas d'interaction médicamenteuse chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments destinés à traiter un glaucome, d'autres pathologies oculaires ou toute autre pathologie générale rencontrée au cours des études cliniques.

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse spécifique avec les médicaments antiglaucomateux topiques ou avec des médicaments par voie systémique n'ait été identifiée au cours des études cliniques de Iopidine, la possibilité d'un effet potentialisateur ou additif avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs, anesthésiques) doit être prise en compte.

En théorie, l'utilisation de Iopidine en association avec des sympathomimétiques locaux peut provoquer une augmentation de la pression artérielle systémique, la pression artérielle doit donc être vérifiée en début de traitement chez les patients recevant ce type d'association thérapeutique.

La prudence est recommandée chez les patients prenant des antidépresseurs tricycliques qui peuvent agir sur le métabolisme et le recaptage des amines circulantes.

Un effet hypotensif additif a été rapporté lorsque la clonidine systémique a été associée à un traitement neuroleptique. L'administration systémique de la clonidine pourrait inhiber la production de catécholamines en réponse à une hypoglycémie induite par l'insuline et pourrait masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie.

Comme l'apraclonidine peut abaisser la fréquence cardiaque et la pression artérielle, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de médicaments tels que les bêtabloquants (ophtalmiques et systémiques), les antihypertenseurs et les glucosides cardiotoniques. La fréquence cardiaque et la pression artérielle des patients recevant des médicaments cardiovasculaires et Iopidine doivent être fréquemment surveillées. La prudence s'impose chez les patients recevant simultanément de la clonidine et d'autres agents pharmacologiques similaires.

En cas de traitement concomittant par plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, attendre au moins 5 minutes entre chaque administration.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de Iopidine sur la fertilité.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Iopidine chez la femme enceinte.

Iopidine n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Des études réalisées chez l'animal ont montré l'absence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Une embryotoxicité a été observée lorsque les lapines gravides ont été exposées, par voie orale, à des doses d'apraclonidine (doses > 1,25 mg/kg/jour) qui étaient toxiques pour la mère et administrées pendant toute la période d'organogenèse à des taux (mg/kg/jour) 60 fois supérieurs aux posologies de Iopidine recommandées pour une personne de 50 kg.

ALLAITEMENT :

Il n'a pas encore été établi si l'apraclonidine en topique est excrétée dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Iopidine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Iopidine a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les médicaments de type clonidine pouvant provoquer des vertiges ou une somnolence, il est recommandé aux patients atteints de somnolence de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machine. L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines est appelée sur les risques liés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours d'études cliniques avec Iopidine, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperémie oculaire, le prurit oculaire et la conjonctivite survenant chez environ 12 % à 23 % des patients.

Les effets indésirables suivants sont classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, <1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), ou indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effet indésirable (terme préféré MedRA)
Infections et infestations :	
Fréquent	Rhinite
Troubles psychiatriques :	
Peu fréquent	Dépression, nervosité, insomnie
Troubles du système nerveux :	
Fréquent	Céphalée, dysgueusie
Peu fréquent	Vertiges, anomalie de la coordination, somnolence, paresthésie
Troubles oculaires :	
Très fréquent	Conjonctivite, prurit oculaire, hyperémie oculaire
Fréquent	Œdème de la paupière, œil sec, follicules conjonctivaux, sensation de corps étranger dans l'œil, formation de croûtes sur le bord des paupières, augmentation de l'écoulement lacrymal, gêne oculaire
Peu fréquent	Mydriase, kératite, kératopathie, réduction de l'acuité visuelle, dégradation de la vision, photophobie, vision trouble, érosion cornéenne, infiltrats cornéens, blépharospasme, blépharite, ptôsis de la paupière, érythème de la paupière, douleur oculaire, œdème oculaire, desquamation au niveau de la paupière, rétractation de la paupière, troubles vasculaires conjonctivaux, œdème conjonctival, écoulement oculaire, irritation oculaire
Troubles cardiaques :	
Peu fréquent	Douleur thoracique, œdème périphérique, arythmie
Troubles vasculaires :	
Peu fréquent	Vasodilatation
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	
Fréquent	Sécheresse nasale
Peu fréquent	Asthme, dyspnée, rhinorrhée, parosmie, irritation de la gorge
Troubles gastro-intestinaux :	
Fréquent	Sécheresse de la bouche
Peu fréquent	Nausée, constipation
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :	
Fréquent	Dermatite
Peu fréquent	Dermatite de contact, œdème de la face
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	
Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :	
Fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Malaise, fatigue, irritabilité
Investigations :	
Peu fréquent	Coloration cornéenne

Description d'effets indésirables sélectionnés :

L'utilisation de Iopidine peut entraîner une réaction d'intolérance oculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le délai moyen d'apparition de ces réactions était de 44 jours (1 à 127 jours).

Au cours des études cliniques, le taux global d'abandons de traitement imputables à Iopidine était de 15 %. Les événements les plus courants conduisant à l'interruption du traitement étaient les suivants (par ordre décroissant de fréquence) : hyperémie oculaire, prurit oculaire, larmoiement augmenté, gêne oculaire, œdème des paupières, sécheresse de la bouche et sensation anormale dans l'œil.

La possibilité de survenue d'une bradycardie due à l'effet alpha-2-adrénergique de l'apraclonidine doit être prise en compte. Bien qu'aucun cas de bradycardie n'ait été rapporté lors de l'utilisation de Iopidine dans les études cliniques, des rapports occasionnels ont été reçus suite à la commercialisation du produit.

DC SURDOSAGE

Iopidine peut être éliminé de l'œil par lavage à l'eau tiède ou au sérum physiologique stérile.

Les manifestations suivantes ont été rapportées après ingestion intentionnelle ou accidentelle de clonidine par voie orale : hypotension, hypertension transitoire, asthénie, vomissement, irritabilité, réflexes diminués ou abolis, léthargie, somnolence, sédation ou coma, pâleur, hypothermie, bradycardie, troubles de la conduction, arythmie, sécheresse de la bouche, myosis, apnée, dépression respiratoire, hypoventilation et convulsion.

Le traitement d'un surdosage par voie orale comprend un traitement adapté et symptomatique ; la fonction ventilatoire doit être maintenue. L'hémodialyse a un intérêt limité car elle ne permet d'éliminer au maximum que 5 % du produit circulant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques (code ATC : S01EA03).

L'apraclonidine est un agoniste alpha-2-adrénergique relativement sélectif, sans activité stabilisante de membrane significative (anesthésique local).

Après instillation dans l'œil, l'apraclonidine entraîne une réduction de la pression intraoculaire.

L'apraclonidine en solution ophtalmique a peu d'effet sur les paramètres cardiovasculaires.

Les études de fluorophotométrie chez l'homme suggèrent que le mécanisme d'action de l'effet hypotensif oculaire de l'apraclonidine est lié à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse.

Le délai d'action de Iopidine 0,5 % est d'environ une heure et la réduction de la pression intraoculaire atteint son maximum habituellement 3 à 5 heures après l'application d'une dose unique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration oculaire locale chez le lapin blanc néo-zélandais, l'apraclonidine atteint sa concentration maximale deux heures plus tard, dans l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin. C'est la cornée qui présente la concentration la plus forte et la plus rapidement atteinte (20 minutes). La distribution tissulaire de l'apraclonidine, de la concentration la plus élevée à la concentration la plus faible, exprimée en µg équivalents par g de tissu, est comme suit : cornée, iris-corps ciliaire, humeur aqueuse, cristallin et humeur vitrée. La demi-vie d'élimination de l'apraclonidine dans l'humeur aqueuse est estimée à environ 2 heures.

La concentration plasmatique d'apraclonidine après administration oculaire locale et bilatérale, 3 fois par jour, de Iopidine chez le volontaire sain est inférieure à 1 ng/ml. L'état d'équilibre est atteint après administration pendant 5 jours. La demi-vie du produit est estimée à 8 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration d'apraclonidine par voie intraveineuse et par voie locale oculaire chez le chat et chez le singe entraîne une réduction du flux sanguin dans le segment antérieur, alors que le flux vers le segment postérieur (rétine, choroïde et papille optique) n'est pas touché. Chez le primate, le traitement chronique par le chlorhydrate d'apraclonidine à 1,5 % par voie oculaire, 3 fois par jour pendant 1 an, n'a pas conduit à des effets morphologiques témoignant d'une vasoconstriction des segments antérieur ou postérieur de l'œil.

Bien qu'aucune étude du flux sanguin oculaire n'ait été effectuée chez l'homme, les études réalisées chez l'animal montrent que ce produit peut être utilisé sans danger dans le traitement du glaucome chronique.

Toxicité aiguë :

La DL_{50} per os est comprise entre 5 mg/kg (souris) et 64 mg/kg (rat) ; aucun décès n'est survenu chez le primate à la dose de 55 mg/kg.

Toxicité en administration réitérée :

- Par voie orale :
  Des rats et des souris ont reçu par voie orale des doses journalières s'élevant respectivement jusqu'à 1,2 mg/kg et 2 mg/kg sur une période de 13 semaines. La dose mortelle a été de 1,2 mg/kg/jour à 1,6 mg/kg/jour. Des troubles du transit, une distension abdominale, des opacifications cornéennes ont été observées.
- Par voie locale :
  Chez le lapin, l'administration oculaire de solutions de chlorhydrate d'apraclonidine (2 gouttes instillées toutes les 30 minutes dans l'œil pendant 6 heures) a conduit à une irritation cornéenne et conjonctivale dose-dépendante à partir de 0,5 %.
  Des lapins ont toléré une solution à 1,5 % (2 gouttes 3 fois par jour) sur une période d'un mois, sans manifestation de signes de toxicité systémique. Ont toutefois été observées une irritation conjonctivale et une opacification cornéenne sporadique minime.
  Aucune manifestation ophtalmique ou systémique imputable au traitement n'a été observée chez le singe ayant reçu 3 fois par jour pendant 1 an par voie oculaire des solutions de chlorhydrate d'apraclonidine à 0,5 %, 1 % et 1,5 %.

Tolérance locale :

Les tests du pouvoir sensibilisant réalisés chez le cobaye ont prouvé que le chlorhydrate d'apraclonidine était modérément sensibilisant.

Pouvoir mutagène et carcinogène :

Tous les tests de mutagénicité utilisant différents standards ont donné des résultats négatifs. Des atteintes oculaires (kératites) et rénales ont toutefois été signalées dans ces études de cancérogenèse.

Toxicité pour la reproduction :

Des études réalisées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène ; toutefois, une faible toxicité fœtale a été observée à 60 fois la dose thérapeutique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Après la première ouverture : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933838980 (1995, RCP rév 19.01.17).

Prix : 13,30 € (flacon 5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

IPERTEN ®

manidipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimés à 10 mg (rond, avec une barre de confort ; jaune pâle) *et à 20 mg* (oblong, avec une barre de confort ; jaune orangé) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Manidipine (DCI) chlorhydrate	10 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, riboflavine (E101).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Si l'effet antihypertenseur s'avère insuffisant après 2 à 4 semaines de traitement, il est conseillé d'augmenter la posologie jusqu'à la dose habituelle d'entretien de 20 mg une fois par jour.

Iperten est contre-indiqué chez l'enfant (cf Contre-indications).

Utilisation chez le sujet âgé :

En raison du ralentissement du métabolisme chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Cette posologie est suffisante chez la plupart des patients âgés. Le rapport bénéfice/risque de toute augmentation de dose doit être envisagé avec précaution, au cas par cas.

Utilisation chez l'insuffisant rénal ou hépatique :

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, la prudence est de rigueur lors de l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois par jour.

En raison de l'important métabolisme hépatique de la manidipine, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (cf également Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés le matin, après le petit déjeuner, sans être croqués, avec un peu de liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au principe actif (manidipine) ou à tout autre produit de la famille des dihydropyridines ou à l'un des excipients du produit.
- Chez l'enfant.
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (au cours des 4 premières semaines après l'infarctus).
- Insuffisance cardiaque non traitée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Insuffisance hépatique modérée à sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Le produit doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, car son effet antihypertenseur peut être majoré chez ce type de patients (cf Posologie/Mode d'administration).

En raison du ralentissement des processus métaboliques, ajuster la posologie chez le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration).

La manidipine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche, d'obstacle à l'éjection ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque droite isolée et de maladie du sinus (non appareillés).

En l'absence de données cliniques chez des patients atteints de coronaropathie stable, la prudence est requise chez ce type de patients en raison d'une éventuelle majoration du risque coronarien (cf Effets indésirables).

En l'absence d'études d'interactions *in vivo* évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, Iperten ne devrait pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les antiprotéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP 3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (cf Interactions). La prudence est de rigueur en cas de coadministration de manidipine avec d'autres substrats du CYP 3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

L'effet antihypertenseur de la manidipine peut être majoré par l'administration concomitante de diurétiques, de bêtabloquants et, en règle générale, de tout autre antihypertenseur.

Les études *in vitro* montrent que le potentiel d'inhibition du cytochrome P450 par la manidipine ne semble pas cliniquement significatif.

Comme pour les autres antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines, l'isoenzyme P4503A4 joue vraisemblablement un rôle de catalyseur dans le métabolisme de la manidipine.

En l'absence d'études d'interactions *in vivo* évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, Iperten ne devrait pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les antiprotéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est de rigueur en cas de coadministration de manidipine et d'autres substrats du CYP3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine et les antiarythmiques de classe III tels que l'amiodarone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Digoxine : l'administration simultanée d'un antagoniste calcique et de digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations du glucoside.
- Alcool : comme avec tous les antihypertenseurs vasodilatateurs, la prudence est de rigueur en cas de consommation concomitante d'alcool, qui est susceptible de potentialiser leurs effets.
- Jus de pamplemousse : les dihydropyridines semblent particulièrement sensibles à l'inhibition de leur métabolisme par le jus de pamplemousse, ce qui augmente leur biodisponibilité systémique et majore leur effet hypotenseur. En conséquence, la manidipine et le jus de pamplemousse ne devront pas être pris simultanément.
- Hypoglycémiants oraux : aucune interaction n'a été observée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal avec le chlorhydrate de manidipine n'ont pas permis de conclure sur le développement embryofœtal (cf Sécurité préclinique). Étant donné que d'autres produits de la famille des dihydropyridines se sont avérés tératogènes chez l'animal et

que le risque potentiel en clinique n'est pas connu, le chlorhydrate de manidipine ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

La manidipine et ses métabolites sont excrétés en grandes quantités dans le lait chez le rat. Le passage de la manidipine dans le lait maternel humain n'étant pas connu, l'utilisation du chlorhydrate de manidipine doit être évitée pendant l'allaitement. Si le traitement par le chlorhydrate de manidipine s'avère nécessaire, l'allaitement devra alors être interrompu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des sensations vertigineuses dues à une chute tensionnelle pouvant survenir, il faut recommander la prudence aux patients s'ils doivent conduire des véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 1 % et < 10 %) sont les suivants : palpitations, bouffées vasomotrices, céphalées, œdèmes, sensations vertigineuses et vertiges. Ces effets indésirables sont imputables aux propriétés vasodilatatrices de la manidipine.

Ils sont dose-dépendants et disparaissent, le plus souvent, spontanément lors de la poursuite du traitement.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés sous traitement par Iperten et autres dihydropyridines aux fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et non connu : estimation non réalisable au regard des données disponibles.

Affections du système nerveux :	
Fréquent	Vertige, sensation vertigineuse, céphalées
Peu fréquent	Paresthésie
Rare	Somnolence
Affections cardiaques :	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Douleur précordiale, angor
Très rare	Infarctus du myocarde Les crises angineuses peuvent augmenter en fréquence, durée ou sévérité en cas d'angor préexistant
Affections vasculaires :	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale, troubles digestifs
Rare	Gastralgie, douleurs abdominales, diarrhées, anorexie
Très rare	Gingivites et hyperplasie gingivales, souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitant une surveillance dentaire
Affections hépatobiliaires :	
Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Rash, eczéma
Rare	Érythème, démangeaisons
Non connu	Érythème multiforme, dermatite exfoliative
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Œdème
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Irritabilité
Investigations :	
Peu fréquent	Augmentations réversibles des ALAT, ASAT, LDH sanguine, gamma-GT, phosphatases alcalines sanguines, azote uréique sanguine et créatininémie
Rare	Augmentation de la bilirubinémie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Iperten. Comme avec les autres dihydropyridines, un surdosage provoquerait probablement une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et tachycardie réflexe. Dans un tel cas, il faut rapidement instaurer un traitement symptomatique et mettre en œuvre des mesures de soutien des fonctions cardiovasculaires. En raison des effets pharmacologiques prolongés de la manidipine, la fonction cardiovasculaire doit être surveillée pendant au moins 24 heures.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants (code ATC : C08CA11).

La manidipine est un antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines, doté d'une activité antihypertensive et de propriétés pharmacodynamiques favorisant les fonctions rénales. La principale caractéristique de la manidipine est sa durée d'action prolongée, démontrée *in vitro* et *in vivo,* et imputable à ses propriétés pharmacocinétiques ainsi qu'à la forte affinité pour ses récepteurs. Dans de nombreux modèles expérimentaux d'hypertension, l'action de la manidipine a été plus puissante et plus prolongée que celles de la nicardipine et de la nifédipine. De plus, la manidipine a fait preuve d'une sélectivité vasculaire, s'exprimant spécialement au niveau rénal sous forme d'une augmentation du débit sanguin rénal, d'une diminution des résistances vasculaires des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes, entraînant une diminution de la pression intraglomérulaire.

Cette caractéristique est complétée par des propriétés diurétiques, dues à une inhibition de la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire.

Lors d'études sur des modèles expérimentaux, la manidipine a exercé un effet protecteur sur des lésions glomérulaires induites par l'hypertension, dès l'utilisation de doses modérément antihypertensives. Des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques la manidipine inhibe efficacement les réponses cellulaires prolifératives déclenchées par les agents mitogènes mésangiaux (PDGF, endothéline-1) et susceptibles de constituer les bases physiopathologiques des lésions rénales et vasculaires observées chez les patients hypertendus.

Chez l'hypertendu, une dose quotidienne unique réduit de façon cliniquement significative la pression artérielle pendant toute la durée du nycthémère.

La diminution de la pression artérielle, consécutive à la réduction des résistances périphériques totales, n'entraîne pas d'augmentation cliniquement significative de la fréquence et du débit cardiaques, aussi bien après administration unique qu'après administration réitérée.

La manidipine s'est avérée n'avoir aucun effet sur le métabolisme du glucose ni sur le profil lipidique chez l'hypertendu diabétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, les pics de concentration plasmatique de la manidipine sont atteints en 2 à 3,5 heures. La manidipine subit un effet de premier passage hépatique. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 99 %. Le produit est largement distribué dans les tissus et est intensément métabolisé, essentiellement au niveau hépatique.

Le produit est principalement éliminé par voie fécale (63 %) et, dans une moindre mesure, par voie urinaire (31 %).

Il n'y a pas de phénomène d'accumulation après administration réitérée. L'insuffisance rénale n'altère pas notablement les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal renforce l'absorption de la manidipine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité par administration réitérée ont seulement montré des manifestations toxiques imputables à l'exacerbation des effets pharmacologiques du produit.

Dans les études chez l'animal, le profil toxicologique du chlorhydrate de manidipine dans la reproduction n'a pas été suffisamment évalué, toutefois les études menées n'ont pas suggéré d'augmentation du risque d'effets tératogènes.

Une étude chez le rat pendant la période de fertilité et la période péri/postnatale a révélé des effets indésirables (prolongation de la durée de gestation, dystocie, augmentation de l'incidence des morts-nés, mortalité néonatale) à de fortes doses.

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme en termes de potentiel mutagène, carcinogène, antigénique ou d'effets néfastes sur la fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937482424 (2006, RCP rév 21.06.17) 30 cp à 10 mg.
3400937482653 (2006, RCP rév 21.06.17) 90 cp à 10 mg.
3400937482714 (2006, RCP rév 21.06.17) 30 cp à 20 mg.
3400937482943 (2006, RCP rév 21.06.17) 90 cp à 20 mg.

Prix : 7,60 € (30 comprimés à 10 mg).
22,48 € (90 comprimés à 10 mg).
7,60 € (30 comprimés à 20 mg).
22,48 € (90 comprimés à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

IPRAALOX ®

pantoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 20 mg (jaune, de forme ovale, approx. 8,2 mm x 4,4 mm) : Boîtes de 7 et de 14, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Pantoprazole (DCI) sodique sesquihydraté exprimé en pantoprazole .... 20 mg

Excipients : Noyau : maltitol (E965), crospovidone type B, carmellose sodique, carbonate de sodium anhydre, stéarate de calcium. *Enrobage :* alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, lécithine de soja, oxyde de fer jaune (E 172), carbonate de sodium anhydre, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) contenant polysorbate 80 et laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle.

Excipients à effet notoire : maltitol (38,425 mg/cp), lécithine de soja [dérivée de l'huile de soja] (0,345 mg/cp), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis, régurgitation acide) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé) par jour.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

La durée du traitement ne doit pas excéder 4 semaines sans avis médical.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, le patient doit consulter un médecin.

Populations particulières :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé ou l'insuffisant hépatique ou rénal.

Population pédiatrique :

L'utilisation d'Ipraalox n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à son efficacité et sa tolérance.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ipraalox, comprimé, ne doit pas être croqué ou écrasé. Il doit être avalé entier avec un peu d'eau avant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués, à la lécithine (dérivée de l'huile de soja) ou à l'un des autres excipients (cf Composition).
- Ne doit pas être administré avec l'atazanavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas :

- De perte non intentionnelle de poids, anémie, saignement digestif, dysphagie, vomissements persistants ou vomissements avec du sang, car la prise de pantoprazole peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, une affection maligne doit être écartée.
- D'antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive.
- De traitement symptomatique continu d'une digestion difficile ou d'un pyrosis depuis 4 semaines ou plus.
- De jaunisse, d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique.
- De toute autre maladie grave affectant l'état général.
- D'apparition de nouveaux symptômes ou modification récente de symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en vente libre en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

Les patients ne doivent pas prendre simultanément un autre inhibiteur de la pompe à protons ou un anti-H2.

Les patients devant faire l'objet d'une endoscopie ou d'un test respiratoire à l'urée doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés que les comprimés ne sont pas destinés à apporter un soulagement immédiat.

La prise de pantoprazole peut apporter un soulagement symptomatique après environ un jour de traitement. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant 7 jours en vue d'une disparition complète des brûlures d'estomac.

Le pantoprazole ne doit pas être pris à titre préventif.

Infections bactériennes gastro-intestinales :

Un traitement par un antiacide, y compris un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), est susceptible d'augmenter la quantité de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal haut. Le traitement par un antiacide peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter* ou *Clostridium difficile.*

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Ipraalox. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Huile de soja :

Ce médicament contient de la lécithine, dérivée de l'huile de soja. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une allergie à l'arachide ou au soja.

Maltitol :

Ce médicament contient du maltitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Interférence avec les tests de laboratoire :

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par pantoprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets du pantoprazole sur l'absorption d'autres médicaments :

Ipraalox peut réduire l'absorption des substances actives dont la biodisponibilité est pH-dépendante (par exemple kétoconazole).

Traitement antirétroviral (atazanavir) :

L'administration concomitante d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg et d'oméprazole (40 mg une fois par jour) ou d'atazanavir 400 mg et de lansoprazole (dose unique de 60 mg) chez des volontaires sains a entraîné une réduction substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir est pH-dépendante. Par conséquent, le pantoprazole ne doit pas être administré avec l'atazanavir (cf Contre-indications).

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine) :

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée lors de l'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine au cours des études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de modification de l'International Normalised Ratio (INR) ont été rapportés, lors de leur administration simultanée, après la mise sur le marché. En conséquence, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques (par exemple phenprocoumone ou warfarine), le suivi de l'INR/taux de prothrombine est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole.

Méthotrexate :

Une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de méthotrexate à forte dose (par exemple 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans le contexte où une forte dose de méthotrexate est utilisée, par exemple dans le traitement d'un cancer ou du psoriasis, un arrêt temporaire de la prise de pantoprazole peut être envisagé.

Autres études d'interactions :

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie par le système enzymatique du cytochrome P450.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, la caféine, le diazépam, le diclofénac, la digoxine, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, le naproxène, la nifédipine, la phénytoïne, le piroxicam, la théophylline et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol.

Cependant, une interaction du pantoprazole avec des substances métabolisées par le même système enzymatique ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'interaction avec les antiacides administrés de manière concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du pantoprazole chez la femme enceinte.

Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes de fœtotoxicité ont été observés. Des études précliniques n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène (cf Sécurité préclinique).

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Ipraalox ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'existe aucune donnée sur le passage du pantoprazole dans le lait humain. Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le

lait maternel. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été démontrée suite à l'administration du pantoprazole (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets indésirables comme des sensations vertigineuses et/ou des troubles visuels peuvent survenir (cf Effets indésirables).

Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont une diarrhée et des céphalées, chez environ 1 % des patients.

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables du pantoprazole rapportés lors des essais cliniques et notifiés après commercialisation

Systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose
Très rare	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyperlipidémie et augmentation de lipides (triglycérides, cholestérol), modification du poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Rare	Dépression (et autres aggravations)
Très rare	Désorientation (et autres aggravations)
Fréquence indéterminée	Hallucinations, confusion (particulièrement chez les patients prédisposés) et aggravation de ces troubles en cas de préexistence
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Rare	Altération du goût
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels/vision floue
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Diarrhée, nausées/vomissements, distension abdominale et météorisme, constipation, sécheresse buccale, douleur et gêne abdominales
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, gamma-GT)
Rare	Augmentation de la bilirubinémie
Fréquence indéterminée	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash cutané/exanthème/éruption, prurit
Rare	Urticaire, œdème de Quincke
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, photosensibilité, lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et des tissus mammaires	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue et malaise
Rare	Augmentation de la température corporelle, œdème périphérique

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'est connu chez l'homme.

Des doses allant jusqu'à 240 mg par voie intraveineuse ont été administrées pendant deux minutes et ont été bien tolérées.

Le pantoprazole est fortement lié aux protéines et n'est donc pas facilement dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).

Mécanisme d'action :

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active, un sulfénamide cyclique, dans les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+/K^+-ATPase, c'est-à-dire la phase finale de la sécrétion acide gastrique.

Cette inhibition est dose-dépendante et concerne à la fois la sécrétion acide basale et stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en une semaine. Le pantoprazole diminue l'acidité gastrique et augmente proportionnellement la gastrinémie. Cette augmentation est réversible. Le pantoprazole se liant avec l'enzyme responsable de la phase terminale, il diminue la sécrétion acide indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est identique que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse.

La gastrinémie à jeun est augmentée sous pantoprazole. En traitement de courte durée, les valeurs de gastrinémie ne dépassent pas les limites supérieures de la normale dans la plupart des cas. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une élévation excessive n'a été notée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) a été observée dans de rares cas lors du traitement au long cours (de l'augmentation simple à l'hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les études menées à ce jour, l'apparition de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal (cf Sécurité préclinique), n'a pas été observée chez l'homme.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Efficacité clinique :

Une analyse rétrospective de 17 études menées chez 5960 patients atteints de reflux gastroduodénal (RGO), traités par le pantoprazole (20 mg) en monothérapie, a évalué les symptômes associés au reflux, par exemple pyrosis et régurgitation acide, selon une méthodologie standardisée. Les études sélectionnées devaient comporter au moins une mesure des symptômes de reflux acide à 2 semaines. Dans ces études, le diagnostic de RGO a été établi par un examen endoscopique, à l'exception de l'une d'entre elles où l'inclusion des patients reposait uniquement sur la symptomatologie.

Au cours de ces études, dans le groupe pantoprazole, la disparition totale du pyrosis est intervenue chez 54,0 % à 80,6 % des patients au bout de 7 jours, chez 62,9 % à 88,6 % au bout de 14 jours et chez 68,1 % à 92,3 % au bout de 28 jours.

Les résultats concernant la disparition complète des régurgitations acides ont été similaires à ceux obtenus pour le pyrosis. Le pourcentage des patients ayant bénéficié d'une disparition complète des régurgitations acides a été de 61,5 % à 84,4 % au bout de 7 jours, de 67,7 % à 90,4 % au bout de 14 jours et de 75,2 % à 94,5 % au bout de 28 jours.

La supériorité du pantoprazole versus placebo et anti-H2 a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité versus les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide ont été largement indépendants du stade initial du RGO.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou répétée. Pour des doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

Absorption :

Le pantoprazole est totalement et rapidement absorbé après une administration orale. La biodisponibilité absolue du comprimé a été d'environ 77 %.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en moyenne 2,0 - 2,5 h (T_{max}) après la prise d'une dose orale unique de 20 mg et elles sont de l'ordre de 1 - 1,5 microgramme/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. Une prise concomitante de nourriture n'a pas influencé la biodisponibilité (ASC ou C_{max}) mais a augmenté la variabilité du temps de latence (t_{lag}).

Distribution :

Le volume de distribution a été d'environ 0,15 l/kg et la liaison aux protéines sériques de 98 %.

Métabolisme :

Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé par le foie.

Élimination :

La clairance est d'environ 0,1 l/h/kg et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) d'environ 1 h. Il a été noté quelques cas isolés de sujets chez lesquels l'élimination est retardée. Le pantoprazole se fixant spécifiquement aux pompes à protons des cellules pariétales gastriques, sa demi-vie d'élimination ne rend pas compte de sa durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide). L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des métabolites (environ 80 %), le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé à la fois dans le sérum et les urines est le déméthylpantoprazole, sous la forme d'un sulfoconjugué. Sa demi-vie d'élimination (environ 1,5 h) n'est pas largement supérieure à celle du pantoprazole.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

Aucune diminution de la dose de pantoprazole n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (y compris les patients dialysés, seules de très faibles quantités de pantoprazole étant dialysées). Comme chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination du pantoprazole est courte. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement prolongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisants hépatiques :

Chez des patients insuffisants hépatiques (classes A, B et C de Child-Pugh), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 7 heures et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 6, l'administration du pantoprazole n'a que légèrement augmenté la concentration sérique maximale (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujets âgés :

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet plus jeune n'a aucune incidence clinique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Au cours d'une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses ont été trouvés au niveau de l'estomac antérieur du rat dans une étude. Le mécanisme conduisant à la formation de carcinoïdes gastriques sous l'effet de benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et permet de conclure qu'il s'agissait d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie survenue chez le rat apparaissant lors de traitements chroniques à dose élevée.

Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat (au cours d'une seule étude) et chez la souris femelle, et a été imputée à un métabolisme hépatique important du pantoprazole.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg) au cours d'une étude sur 2 ans. L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Lors d'études chez le rat, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour l'embryotoxicité a été de 5 mg/kg. Les études n'ont montré aucune action sur la fertilité ni d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au fur et à mesure de l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921798074 (2011, RCP rév 10.05.17) 7 cp.
3400921798135 (2011, RCP rév 10.05.17) 14 cp.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

IPRATROGEN voie respiratoire

ipratropium bromure

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

IRESSA ®

géfitinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (rond, biconvexe, gravé « IRESSA 250 » sur une face, lisse sur l'autre face ; brun) : Emballage de 30, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION *p cp*

Géfitinib (DCI) .... 250 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique, povidone (K29-32) (E1201), laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose (E464), macrogol 300, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée) : 163,5 mg/cp.

DC INDICATIONS

Iressa est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Iressa doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée d'Iressa est d'un comprimé de 250 mg une fois par jour. Si une dose a été oubliée, elle doit être prise aussitôt que le patient s'en souvient. S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre une double dose (deux doses en même temps) pour compenser une dose oubliée.

CTJ : 68,62 €.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Iressa n'ont pas été établies chez les enfants et chez les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du géfitinib dans l'indication du CBNPC dans la population pédiatrique.

Insuffisance hépatique :

Les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C) suite à une cirrhose ont une augmentation des concentrations plasmatiques du géfitinib. Une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée. Les concentrations plasmatiques ne sont pas augmentées chez les patients qui ont une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), des phosphatases alcalines ou de la bilirubine liées à des métastases hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine > 20 ml/min. Des données limitées sont disponibles chez les patients avec une clairance de la créatinine ⩽ 20 ml/min et une attention est requise chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge des patients (cf Pharmacocinétique).

CYP2D6 métaboliseurs lents :

Aucun ajustement spécifique de dose n'est recommandé chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseurs lents connus, mais une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée (cf Pharmacocinétique).

Ajustement de la dose en fonction de la toxicité :

Les patients présentant une diarrhée mal tolérée ou des réactions indésirables cutanées, peuvent être pris en charge efficacement par une courte interruption du traitement (jusqu'à 14 jours) suivie de sa reprise à la dose de 250 mg (cf Effets indésirables). Pour les patients ne supportant pas le traitement après une interruption de la thérapie, le géfitinib doit être arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le comprimé peut être pris par voie orale avec ou sans aliment, chaque jour, approximativement vers la même heure. Le comprimé peut être entièrement avalé avec un peu d'eau ou si l'administration des comprimés entiers n'est pas possible, les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans l'eau (non pétillante). Aucune autre boisson ne doit être utilisée. Sans l'écra-

ser, le comprimé doit être mis dans un demi-verre d'eau. Le verre doit être remué de temps en temps jusqu'à dissolution du comprimé (cela peut prendre jusqu'à 20 minutes). La dispersion doit être bue immédiatement après dissolution totale (c'est-à-dire avant 60 minutes). Le verre doit être rincé avec un demi-verre d'eau qui doit aussi être bu. La dispersion peut également être administrée par sonde nasogastrique ou par sonde de gastrostomie.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lorsque l'utilisation d'Iressa est envisagée en tant que traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que la mutation de l'EGFR à partir du tissu tumoral soit recherchée pour tous les patients. Si un échantillon de la tumeur n'est pas analysable, de l'ADN tumoral circulant (ADNct) obtenu à partir d'un échantillon de sang (plasma) peut alors être utilisé.

Seul(s) un/des test(s) robuste(s), fiable(s) et sensible(s), ayant démontré son/leur habilité à déterminer le statut de la mutation de l'EGFR au sein de la tumeur ou de l'ADNct, doi(ven)t être utilisé(s) pour éviter les déterminations de faux négatifs ou de faux positifs (cf Pharmacodynamie).

Affections pulmonaires interstitielles (API) :

Des affections pulmonaires interstitielles (API), qui peuvent être aiguës dès le début, ont été observées chez 1,3 % des patients traités par le géfitinib ; certains cas ont eu une évolution fatale (cf Effets indésirables). Si les patients présentent une aggravation des symptômes respiratoires, tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Iressa doit être interrompu et le patient doit être examiné rapidement. En cas de confirmation d'une API, le traitement par Iressa doit être arrêté et le patient pris en charge de manière appropriée.

Dans une étude pharmaco-épidémiologique japonaise cas-témoins chez 3159 patients ayant un CBNPC, sous géfitinib ou chimiothérapie, et suivis jusqu'à douze semaines, les facteurs de risque de survenue d'une API suivants (indépendamment du fait que le patient ait reçu Iressa ou une chimiothérapie) ont été identifiés : tabagisme, indice de performance faible (PS ⩾ 2), des preuves scannographiques de la diminution de la surface pulmonaire saine (⩽ 50 %), diagnostic récent de CBNPC (< 6 mois), pneumopathie interstitielle préexistante, âge (⩾ 55 ans) et pathologie cardiaque associée. Une augmentation du risque d'API sous géfitinib par rapport à la chimiothérapie a été principalement observée durant les 4 premières semaines de traitement (OR ajusté 3,8 ; 95 % IC : 1,9 à 7,7) ; au-delà le risque relatif était plus faible (OR ajusté 2,5 ; 95 % IC : 1,1 à 5,8). Sous Iressa ou chimiothérapie, le risque de mortalité chez les patients ayant développé une API est plus élevé chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : tabagisme, preuves scannographiques de la diminution de la surface pulmonaire saine (⩽ 50 %), API pré-existante, âge (⩾ 65 ans), et des zones étendues adhérentes à la plèvre (⩾ 50 %).

Hépatotoxicité et insuffisance hépatique :

Des anomalies du bilan hépatique (incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la bilirubine) ont été observées, se présentant peu fréquemment sous forme d'hépatite (cf Effets indésirables). Il y a eu des cas isolés d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale. En conséquence, une surveillance régulière du bilan hépatique est recommandée. Le géfitinib devra être utilisé avec prudence en présence de modifications légères à modérées de la fonction hépatique. L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de modifications sévères.

Il a été observé qu'une insuffisance hépatique liée à une cirrhose entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de géfitinib (cf Pharmacocinétique).

Interactions avec d'autres médicaments :

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du géfitinib et réduire les concentrations plasmatiques du géfitinib. Par conséquent, la prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis/*Hypericum perforatum)* peut diminuer l'efficacité du traitement et doit être évitée (cf Interactions).

Chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseur lent, un traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du géfitinib. A l'initiation d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables chez ces patients doit être étroitement surveillée (cf Interactions).

Une élévation de l'INR (International Normalised Ratio) et/ou des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez certains patients traités par la warfarine en association avec le géfitinib (cf Interactions). Chez les patients traités simultanément par la warfarine et le géfitinib, le temps de prothrombine (TP) ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

Les médicaments qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique tels que les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2 peuvent réduire la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent en diminuer l'efficacité. Les antiacides pris régulièrement dans un intervalle de temps rapproché avec l'administration de géfitinib peuvent avoir un effet similaire (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Les données des essais cliniques de phase II, avec utilisation concomitante du géfitinib et de vinorelbine, montrent que le géfitinib pourrait augmenter l'effet neutropéniant de la vinorelbine.

Lactose :

Iressa contient du lactose. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions d'emploi complémentaires :

Il faut recommander aux patients de demander immédiatement un avis médical s'ils développent une diarrhée sévère ou persistante, des nausées, des vomissements ou une anorexie qui pourraient indirectement entraîner une déshydratation. Ces symptômes doivent être pris en charge selon l'état clinique (cf Effets indésirables).

Les patients présentant des signes et symptômes aigus ou d'aggravation suggestifs d'une kératite tels qu'inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou un œil rouge doivent être immédiatement adressés à un ophtalmologiste.

Si un diagnostic de kératite ulcérative est confirmé, le traitement par le géfitinib doit être interrompu, et si les symptômes ne se résolvent pas ou si les symptômes réapparaissent à la réintroduction du géfitinib, un arrêt définitif devra être envisagé.

Dans un essai de phase I/II évaluant l'utilisation du géfitinib et de la radiothérapie dans une population pédiatrique, avec des patients nouvellement diagnostiqués avec une tumeur gliale cérébrale ou une tumeur gliale supratentorielle incomplètement réséquée, 4 cas (1 fatal) d'hémorragie du système nerveux central (SNC) ont été rapportés parmi 45 enfants inclus. Dans le cadre d'un essai clinique avec géfitinib en monothérapie, un autre cas d'hémorragie du SNC a été observé chez un enfant souffrant d'un épendymome.

Une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale chez les patients adultes présentant un CBNPC et recevant du géfitinib n'a pas été établie.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients prenant du géfitinib. Dans la plupart des cas, elles étaient associées à d'autres facteurs de risque connus, incluant l'administration concomitante de médicaments tels que des stéroïdes ou des AINS, des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, l'âge, le tabagisme ou des métastases intestinales au niveau de la perforation.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme du géfitinib se fait via l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (principalement) et via le CYP2D6.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib :

Les études *in vitro* ont montré que le géfitinib est un substrat de la p-glycoprotéine (P-gp). Les données disponibles ne suggèrent pas d'impact clinique de ce résultat *in vitro.*

Les substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent diminuer la clairance du géfitinib. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, télithromycine) peut augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib. L'augmentation peut avoir un effet clinique significatif puisque les effets indésirables sont liés à la dose et à la durée d'exposition. L'augmentation peut être plus élevée chez les patients avec un génotype métaboliseur lent du CYP2D6. Un traitement préalable avec l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) entraîne une augmentation de 80 % de l'aire sous la courbe moyenne du géfitinib chez les volontaires sains. Dans les situations d'un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le patient doit être surveillé étroitement pour les effets indésirables du géfitinib.

Il n'existe aucune donnée concernant un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP2D6, mais les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent entraîner une augmentation d'environ 2 fois des concentrations plasmatiques du géfitinib chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 (cf Pharmacocinétique). Si un traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 est initié, le patient doit être surveillé étroitement pour les effets indésirables.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib :

Les substances qui ont une activité inductrice du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent diminuer l'efficacité du géfitinib. Un traitement concomitant inducteur du CYP3A4 (exemple : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis *(Hypericum perforatum))* doit être évité. Un traitement préalable avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYPA4) a entraîné une réduction de 83 % de l'aire sous la courbe moyenne chez les volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les substances qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent diminuer l'efficacité du géfitinib. De fortes doses d'antiacides à courte durée d'action pourraient entraîner le même effet si pris régulièrement dans un intervalle de temps rapproché avec l'administration de géfitinib.

L'administration concomitante du géfitinib avec la ranitidine à une dose provoquant une élévation du pH gastrique ⩾ 5 a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe moyenne de 47 % du géfitinib chez les volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Substances actives pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques altérées par le géfitinib :

Des études *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité à inhiber le CYP2D6. Lors d'une étude clinique réalisée chez des patients, le géfitinib a été coadministré avec le métoprolol (substrat du CYP2D6). Cela a résulté en une augmentation de 35 % de l'exposition au métoprolol. Une telle augmentation pourrait potentiellement être significative pour les substrats du CYP2D6 avec un index thérapeutique étroit. Lorsque l'utilisation des substrats du CYP2D6 est envisagée en association avec le géfitinib, une modification de la dose du substrat du CYP2D6 doit être envisagée en particulier pour les produits présentant une fenêtre thérapeutique étroite.

In vitro, le géfitinib inhibe la protéine de transport BCRP, mais la signification clinique de ce résultat est inconnue.

Autres interactions potentielles :

Une augmentation de l'INR et/ou des épisodes hémorragiques ont été décrits chez certains patients prenant de façon concomitante de la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas être enceintes pendant le traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du géfitinib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Iressa ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si indispensable.

ALLAITEMENT :

Le passage de géfitinib dans le lait maternel est inconnu. Le géfitinib et ses métabolites s'accumulent dans le lait maternel chez la rate allaitante (cf Sécurité préclinique). Le géfitinib est contre-indiqué en cas d'allaitement ; de ce fait, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par le géfitinib (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des cas d'asthénie ont été rapportés au cours du traitement avec le géfitinib. Par conséquent, les patients présentant ce symptôme devront être prudents lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Dans les données poolées des études cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2462 patients traités par Iressa), les effet indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 20 % des patients, sont une diarrhée et des réactions cutanées (incluant éruption cutanée, acné, sécheresse cutanée et prurit). Les effets indésirables se manifestent habituellement au cours du premier mois de traitement et sont généralement réversibles. Environ 8 % des patients ont développé un effet indésirable sévère (Common Toxicity Criteria (CTC), grade 3 ou 4). Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement suite à un effet indésirable.

Des affections pulmonaires interstitielles (API) sont survenues chez 1,3 % des patients, souvent sévères (CTC grade 3-4). Des cas avec évolution fatale ont été rapportés.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le profil de tolérance présenté dans le tableau 1 est issu du programme de développement clinique du géfitinib et de l'expérience après commercialisation. Les effets indésirables ont été classés par catégories de fréquence dans le tableau 1, dans la mesure du possible sur la base de l'incidence d'effets indésirables comparables rapportés dans la base de données regroupant les essais cliniques de phase III ISEL, INTEREST et IPASS (2462 patients traités par Iressa).

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Effets indésirables par classe de systèmes d'organe et fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie, légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2)
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire *, généralement d'intensité légère (CTC grade 1)
	Peu fréquent	Érosion de la cornée, réversible et parfois associée à une pousse aberrante des cils
		Kératite (0,12 %)
Affections vasculaires	Fréquent	Hémorragie, tels qu'épistaxis et hématurie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Affections pulmonaires interstitielles (1,3 %), souvent sévères (CTC grade 3-4) Des cas d'évolution fatale ont été rapportés
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, généralement légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2)
		Vomissements, généralement d'intensité légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2)
		Nausées, généralement d'intensité légère (CTC grade 1)
		Stomatite, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1)
	Fréquent	Déshydratation, secondaire à des diarrhées, nausées, vomissements ou anorexie
		Bouche sèche *, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1)
	Peu fréquent	Pancréatite
		Perforation gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), essentiellement légères à modérées
	Fréquent	Augmentations de l'aspartate aminotransférase (ASAT), essentiellement légères à modérées
		Augmentations de la bilirubine totale, essentiellement légères à modérées
	Peu fréquent	Hépatite **
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Réactions cutanées, généralement une éruption pustuleuse légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2), parfois démangeaisons avec sécheresse cutanée, incluant des fissures, sur une base érythémateuse
	Fréquent	Affections unguéales
		Alopécie
		Réactions allergiques (1,1 %), incluant des angiœdèmes et de l'urticaire
	Rare	Éruptions bulleuses incluant nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe
		Vascularite cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Augmentation asymptomatique de la créatininémie
		Protéinurie
		Cystite
	Rare	Cystite hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie, essentiellement légère (CTC grade 1)
	Fréquent	Fièvre

La fréquence des effets indésirables liés à des anomalies biologiques est basée sur la modification de 2 ou plus du grade CTC par rapport à la valeur initiale des patients d'après les normes du laboratoire.

* Cet effet indésirable peut être associé à d'autres situations cliniques à type de sécheresse (principalement des réactions cutanées) observées sous géfitinib.

** Cela inclut des cas isolés d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale.

Affections pulmonaires interstitielles (API) :

Dans l'étude INTEREST, l'incidence rapportée des événements de type API était de 1,4 % (10 patients) dans le groupe géfitinib *versus* 1,1 % (8 patients) dans le groupe docétaxel. Un événement de type API a eu une issue fatale chez un patient ayant reçu du géfitinib.

Dans l'étude ISEL, l'incidence des événements de type API dans la population globale de l'étude était approximativement de 1 % dans les deux bras de traitement.

La majorité des événements de type API a été rapportée chez des patients d'origine asiatique et l'incidence des API chez ces patients recevant du géfitinib ou placebo, étaient d'environ 3 % et 4 %, respectivement. Un événement de type affection pulmonaire interstitielle d'évolution fatale est survenue chez un patient sous placebo.

Dans une étude japonaise de surveillance post-commercialisation (3350 patients), le taux rapporté des événements de type affection pulmonaire interstitielle a été de 5,8 % chez des patients recevant du géfitinib. La proportion des événements de type API avec issue fatale étaient de 38,6 %.

Dans une étude clinique de phase III en ouvert (IPASS) chez 1217 patients, comparant Iressa à une double chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel en première ligne de traitement chez des patients avec un cancer bronchique avancé non à petites cellules en Asie, l'incidence des événements de type API a été de 2,6 % dans le bras Iressa *versus* 1,4 % dans le bras carboplatine/paclitaxel.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage du géfitinib. Toutefois, lors d'essais cliniques de phase I, un nombre limité de patients a reçu des doses journalières pouvant atteindre 1000 mg. Il a été observé une augmentation de la fréquence et de la sévérité de certains effets indésirables, essentiellement de la diarrhée et de l'éruption cutanée. Les effets indésirables associés à un surdosage devront être traités symptomatiquement, en particulier la diarrhée sévère sera prise en charge en fonction des signes cliniques. Dans une étude, un nombre limité de patients ont été traités hebdomadairement avec des doses de 1500 mg à 3500 mg. Dans cette étude, l'exposition à Iressa n'a pas augmenté avec l'augmentation de la dose, les événements indésirables étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée, et étaient en accord avec le profil de sécurité connu d'Iressa.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase (code ATC : L01XE02).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et son récepteur (EGFR [HER1; ErbB1]) ont été identifiés comme des facteurs importants dans le processus de croissance cellulaire et de prolifération des cellules normales et cancéreuses. La mutation activatrice de l'EGFR dans une cellule cancéreuse est un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose, en augmentant la production de facteurs angiogéniques et en facilitant les processus de métastases.

Le géfitinib est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique et est un traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR quelle que soit la ligne de traitement. Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR.

Les mutations activatrices de l'EGFR les plus fréquentes (délétions dans l'exon 19 ; L858R) confèrent des données de réponses robustes étayant la sensibilité au géfitinib ; par exemple, une survie sans progression HR (IC à 95 %) de 0,489 (0,336 ; 0,710) pour le géfitinib versus doublet de chimiothérapie [WJTOG3405]. Les données de réponse du géfitinib sont plus rares chez les patients dont les tumeurs présentent les mutations les moins fréquentes ; les données disponibles indiquent que les mutations G719X, L861Q et S7681 ont un effet sensibilisant ; et que la mutation T790M seule ou des insertions dans l'exon 20 seules sont des mécanismes de résistance.

Résistance :

Dans le CBNPC, la plupart des tumeurs qui présentent des mutations EGFR kinase activatrices vont développer une résistance au traitement par Iressa, avec un temps médian jusqu'à progression de la maladie d'une durée d'un an. Dans environ 60 % des cas, la résistance est associée à l'apparition d'une mutation secondaire : T790M pour laquelle un traitement par les ITKs EGFR ciblant cette mutation peut être envisagé comme possibilité de ligne de traitement suivante. Les autres mécanismes potentiels de résistance qui ont été rapportés après le traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinases de l'EGFR incluent : contournement du signal tel que les amplifications de gène HER2 et MET et les mutations PIK3CA. Un changement phénotypique en cancer du poumon à petites cellules a aussi été rapporté dans 5 à 10 % des cas.

ADN tumoral circulant (ADNct) :

Dans l'étude IFUM, le statut de la mutation a été évalué sur des échantillons de tumeur et d'ADNct obtenus à partir du plasma, en utilisant le kit TheraScreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Des échantillons provenant à la fois d'ADNct et de tumeur ont été analysables pour 652 patients sur les 1060 sélectionnés. Le taux de réponse objective (RO) chez les patients pour lesquels la mutation était positive dans la tumeur et dans l'ADNct était de 77 % (IC à 95 % : 66 % à 86 %) et chez ceux dont seule la mutation dans la tumeur était positive, le taux de RO était de 60 % (IC à 95 % : 44 % à 74 %).

Tableau 2 : Résumé du statut initial de la mutation pour les échantillons de tumeur et d'ADNct chez tous les patients sélectionnés pour lesquels les deux échantillons étaient analysables

Mesure	Définition	Taux IFUM (IC) %	IFUM N
Sensibilité	Proportion de tumeurs M+ qui sont M+ par ADNct	65,7 (55,8 ; 74,7)	105
Spécificité	Proportion de tumeur M– qui sont M– par ADNct	99,8 (99,0 ; 100,0)	547

Ces données sont cohérentes avec l'analyse exploratoire prévue dans les sous-groupes de patients japonais dans l'étude IPASS (Goto 2012). Dans cette étude, l'ADNct obtenu à partir du sérum, et non à partir du plasma, a été utilisé pour l'analyse de la mutation de l'EGFR à l'aide du kit EGFR Mutation Test (DxS) (N = 86). Dans cette étude, la sensibilité était de 43,1 %, et la spécificité de 100 %.

Efficacité et sécurité cliniques :

Première ligne de traitement :

L'étude clinique IPASS de phase III en première ligne, randomisée, a été réalisée en Asie[(1)] chez des patients présentant un CBNPC avancé (stade IIIB ou IV), avec une histologie de type adénocarcinome, anciens fumeurs légers (arrêt ⩾ 15 ans et moins de 10 paquets-années) ou non fumeurs (voir tableau 3).

(1) Chine, Hong Kong, Indonésie, Japon, Malaisie, Philippines, Singapour, Taïwan et Thaïlande.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité du géfitinib versus carboplatine/paclitaxel dans l'étude IPASS

Population (N)	Taux de réponse objective et IC à 95 % de la différence entre les traitements[(a)]	Critère principal Survie sans progression (SSP)[(a)(b)]	Survie globale[(a)(b)]
Totale (1217)	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p = 0,1087
EGFR muté (261)	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p < 0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
EGFR non muté (176)	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p < 0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR mutation inconnue (780)	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58, 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70, 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

N : nombre de patients randomisés ; HR : hazard ratio (hazard ratios < 1 en faveur d'Iressa).

a) Les données fournies comparent Iressa à carboplatine/paclitaxel.

b) « m » correspond à la médiane en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 95 %.

Les résultats de qualité de vie diffèrent selon le statut de la mutation de l'EGFR. Chez les patients avec mutation de l'EGFR, les patients traités par Iressa ont une amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes du cancer pulmonaire versus carboplatine/paclitaxel (voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats de qualité de vie pour le géfitinib versus carboplatine/paclitaxel dans l'étude IPASS

Population (N)	FACT-L QdV taux d'amélioration[(a)] %	LCS taux d'amélioration des symptômes[(a)] %
Totale (1151)	(48,0 % vs 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p = 0,3037
EGFR muté (259)	(70,2 % vs 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p = 0,0003
EGFR non muté (169)	(14,6 % vs 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p = 0,0002

Les résultats de l'index TOI (Trial Outcome Index) étaient en cohérence avec les données du FACT-L et du LCS.

N : nombre de patients évaluables pour les analyses de la qualité de vie ; QdV : qualité de vie ; FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung) : évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer du poumon ; LCS (Lung Cancer Subscale) : échelle d'évaluation du cancer du poumon.

a) Les données fournies comparent Iressa à carboplatine/paclitaxel.

Dans l'étude IPASS, Iressa a démontré une supériorité sur la SSP, le taux de RO, la QdV et le soulagement symptomatique sans différence significative pour la survie globale par rapport au carboplatine/paclitaxel chez des patients non préalablement traités, présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs présentaient des mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR.

Patients préalablement traités :

L'étude clinique randomisée de phase III INTEREST a été conduite chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans la population totale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le géfitinib et le docétaxel (75 mg/m²) pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective (voir tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité pour le géfitinib versus docétaxel dans l'étude INTEREST

Population (N)	Taux de réponse objective et IC à 95 % de la différence entre les traitements[(a)]	Survie sans progression[(a)(b)]	Critère principal Survie globale[(a)(b)]
Totale (1466)	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p = 0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150][(c)] 7,6 m vs 8,0 m p = 0,7332
EGFR muté (44)	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p = 0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p = 0,6043
EGFR non muté (253)	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p = 0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p = 0,9131
Asiatiques[(c)] (323)	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p = 0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p = 0,7711
Non Asiatiques (1143)	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p = 0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p = 0,9259

N : nombre de patients randomisés ; HR : hazard ratio (hazard ratios < 1 en faveur d'Iressa).

a) Les données fournies comparent Iressa à docétaxel.

b) « m » correspond aux médianes en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 96 % pour la survie globale de la population totale ou sinon un HR avec un intervalle de confiance à 95 % pour les autres paramètres.

c) Intervalle de confiance intégralement en dessous de la borne de non infériorité de 1,154.

Figures 1 et 2 : Résultats d'efficacité du sous groupe des patients non asiatiques dans l'étude INTEREST (N patients = nombre de patients randomisés)

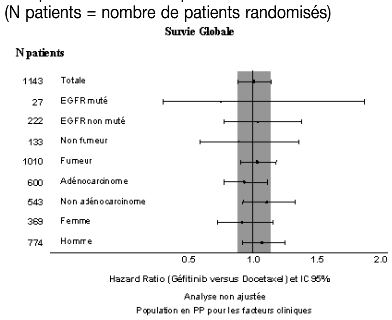

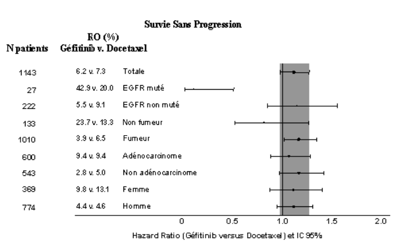

L'étude clinique randomisée de phase III ISEL a été réalisée chez des patients ayant un CBNPC à un stade avancé qui avaient reçu préalablement une ou plusieurs lignes de chimiothérapie et étaient réfractaires ou intolérants à leur dernier traitement. Géfitinib plus traitement symptomatique optimal (Best Supportive Care) a été comparé au placebo plus traitement symptomatique optimal. Iressa n'a pas prolongé la survie dans la population globale.

Les résultats de survie diffèrent suivant le statut fumeur et l'origine ethnique (voir tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité pour le géfitinib versus placebo dans l'étude ISEL

Population (N)	Taux de réponse objective et IC à 95 % de la différence entre les traitements[(a)]	Temps jusqu'à échec du traitement[(a)(b)]	Critère principal Survie globale[(a)(b)(c)]
Totale (1692)	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p = 0,0871
EGFR muté (26)	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	HR NC NA vs 4,3 m
EGFR non muté (189)	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p = 0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p = 0,4449
Non fumeur (375)	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p < 0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p = 0,0124
Fumeur (1317)	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p = 0,2420
Asiatiques[(d)] (342)	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p = 0,0100
Non Asiatiques (1350)	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p = 0,2942

N : nombre de patients randomisés ; NC : non calculé, pour le HR de la survie globale si le nombre d'événements est trop faible ; NA : non atteint ; HR : hazard ratio (hazard ratios < 1 en faveur d'Iressa).

a) Les données fournies comparent Iressa au placebo.

b) « m » correspond aux médianes en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 95 %.

c) Test du log-rank stratifié pour la population totale, sinon utilisation du modèle de cox à hasards proportionnels.

d) L'origine asiatique exclut les patients d'origine indienne et se base sur l'origine raciale d'un groupe de patients et non nécessairement son lieu de naissance.

L'étude IFUM était une étude à bras unique, multicentrique, menée chez des patients caucasiens (n = 106) présentant un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR, ayant pour but de confirmer que l'activité du géfitinib est similaire dans les populations caucasiennes et asiatiques. Le taux de RO, basé sur l'évaluation de l'investigateur, était de 70 % et la médiane de survie sans progression était de 9,7 mois. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans l'étude IPASS.

Statut de la mutation de l'EGFR et caractéristiques cliniques :

Les caractéristiques cliniques du patient telles que le statut non fumeur, une histologie de type adénocarcinome et le sexe féminin, sont des facteurs prédictifs indépendants de la présence d'une mutation de l'EGFR dans une analyse multivariée chez 786 patients caucasiens à partir des études réalisées avec le géfitinib* (voir tableau 7). Les patients asiatiques ont aussi une incidence plus élevée de tumeurs avec une mutation de l'EGFR.

Tableau 7 : Résumé de l'analyse multivariée par régression logistique pour l'identification des facteurs prédictifs indépendants de la présence de la mutation de l'EGFR chez 786 patients caucasiens*

Facteurs prédictifs de la présence de la mutation EGFR	Odds Ratio de la présence de la mutation EGFR	Valeur prédictive (9,5 % de la population totale présente la mutation de l'EGFR [M+])
Tabagisme (p < 0,0001)	6,5 fois plus élevé chez les non-fumeurs que chez les fumeurs	28/70 (40 %) des non-fumeurs sont mutés (M+) 47/716 (7 %) des fumeurs sont mutés (M+)
Histologie (p < 0,0001)	4,4 fois plus élevé chez les adénocarcinomes que chez les non-adénocarcinomes	63/396 (16 %) des patients avec une histologie de type adénocarcinome sont mutés (M+) 12/390 (3 %) des patients avec une histologie de type non adénocarcinome sont mutés (M+)
Sexe (p = 0,0397)	1,7 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes	40/235 (17 %) des femmes sont mutées (M+) 35/551 (6 %) des hommes sont mutés (M+)

* à partir des études suivantes : INTEREST, ISEL, INTACT 1 et 2, IDEAL 1 et 2, INVITE.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale du géfitinib, l'absorption est modérément lente et le pic des concentrations plasmatiques de géfitinib est généralement atteint en 3 à 7 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 59 % chez les patients cancéreux. La prise de nourriture est sans effet significatif sur l'exposition au géfitinib. Dans un essai réalisé auprès de volontaires sains dont le pH gastrique a été maintenu au-dessus de 5, l'exposition au géfitinib a été réduite de 47 %, vraisemblablement liée à une solubilité réduite du géfitinib dans l'estomac (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Distribution :

Le géfitinib présente un volume de distribution moyen à l'équilibre de 1400 L, témoignant d'une diffusion tissulaire importante. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %. Le géfitinib se lie à l'albumine sérique et à l'α1-glycoprotéine acide.

Les données *in vitro* montre que le géfitinib est un substrat de la protéine de transport membranaire P-gp.

Biotransformation :

Les données *in vitro* montrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont les principaux iso-enzymes du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme oxydatif du géfitinib.

Les études *in vitro* ont montré que le géfitinib a un potentiel limité d'inhibition du CYP2D6. Le géfitinib n'a montré chez l'animal aucun effet d'induction enzymatique et aucune inhibition significative de toute autre enzyme du cytochrome P450 *(in vitro).*

Chez l'homme, le géfitinib est fortement métabolisé. 5 métabolites ont été complètement identifiés dans les excrétions et 8 métabolites dans le plasma. Le métabolite principal identifié est l'O-desméthyl géfitinib dont le pouvoir inhibiteur de la prolifération cellulaire stimulée par l'EGFR s'avère 14 fois moins puissant que celui du géfitinib et il n'a pas d'effet inhibiteur sur la croissance de la cellule tumorale chez la souris. Par conséquent, sa contribution à l'activité clinique du géfitinib est donc peu probable.

Il a été montré *in vitro* que l'O-desméthyl géfitinib est produit via le CYP2D6. Le rôle du CYP2D6 dans la clairance métabolique du géfitinib a été évalué dans un essai clinique chez des volontaires sains génotypés pour le statut CYP2D6. Chez les métaboliseurs lents, il n'a pas été observé de production mesurable d'O-desméthyl géfitinib. Les spectres d'exposition du géfitinib obtenus à la fois chez les métaboliseurs lents et rapides étaient larges et se chevauchaient, mais la moyenne de l'exposition du géfitinib est 2 fois plus élevée dans le groupe des métaboliseurs lents. Les moyennes les plus hautes des expositions susceptibles d'être atteintes chez les patients sans activité du CYP2D6 pourraient être cliniquement significatives, sachant que les effets indésirables dépendent de la dose et de l'exposition.

Élimination :

Le géfitinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces, avec une élimination rénale du géfitinib et de ses métabolites qui représente moins de 4 % de la dose administrée.

La clairance plasmatique totale du géfitinib est de l'ordre de 500 ml/min et la demi-vie terminale moyenne est de 41 heures chez les patients cancéreux. L'administration de géfitinib une fois par jour se traduit par une accumulation d'un facteur de 2 à 8 avec un état d'équilibre atteint après 7 à 10 doses. A l'état d'équilibre, les concentrations dans le plasma circulant se maintiennent dans les limites d'un facteur de 2 à 3 sur l'intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Populations particulières :

D'après les analyses de pharmacocinétique de données de population réalisées chez des patients cancéreux, aucune relation n'a été identifiée entre la concentration prévisible à l'équilibre et l'âge des patients, le poids, le sexe, l'origine ethnique ou la clairance de la créatinine (au-dessus de 20 ml/min).

Insuffisance hépatique :

Dans une étude clinique de phase I, ouverte, à la dose unique de 250 mg de géfitinib, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère liée à une cirrhose (suivant la classification de Child-Pugh), il y a eu une augmentation de l'exposition dans tous ces groupes par rapport au sujet sain. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, une augmentation moyenne de 3,1 fois de l'exposition au géfitinib a été observée. Aucun de ces patients n'avait un cancer, tous avaient une cirrhose et quelques uns avaient une hépatite.

Cette augmentation pourrait être cliniquement significative sachant que les effets indésirables dépendent de la dose et de l'exposition au géfitinib.

Le géfitinib a été évalué dans un essai clinique chez 41 patients présentant une tumeur solide, avec une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classée selon le grade CTC à l'inclusion pour l'ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine) due à des métastases hépatiques. Suite à une administration quotidienne de 250 mg de géfitinib, le temps d'atteinte à l'état d'équilibre, la clairance plasmatique totale (C_{maxSS}) et l'exposition à l'équilibre (ASC_{24SS}) ont été similaires dans les groupes présentant une insuffisance hépatique modérée et une fonction hépatique normale. Les données de 4 patients avec une insuffisance hépatique sévère liée à la présence de métastases hépatiques suggèrent que les expositions à l'état d'équilibre sont également similaires à celles des patients à fonction hépatique normale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez l'animal à des doses équivalentes à celles d'une exposition clinique et avec un impact possible au niveau clinique sont les suivantes :

- atrophie de l'épithélium de la cornée et translucidité cornéale ;
- nécrose papillaire rénale ;
- nécrose hépatocellulaire et infiltration des sinusoïdes par des macrophages à coloration éosinophile.

Les données non cliniques (*in vitro*) indiquent que le géfitinib a un potentiel d'inhibition du processus de repolarisation du potentiel d'action cardiaque (par exemple l'intervalle QT). L'expérience clinique n'a pas montré de relation causale entre la prolongation du QT et le géfitinib.

Une diminution de la fertilité chez la rate a été observée à la dose de 20 mg/kg/jour.

Des études publiées ont montré que, chez les souris génétiquement modifiées, une absence d'expression de l'EGFR entraîne une anomalie du développement liée à une immaturité épithéliale sur une variété d'organes dont la peau, le tractus gastro-intestinal et les poumons. Lors de l'administration du géfitinib au cours de l'organogenèse, il n'y a eu aucun effet sur le développement embryofœtal chez le rat à la plus haute dose (30 mg/kg/jour). Cependant chez le lapin, il y a eu une diminution des poids des fœtus à la dose de 20 mg/kg/jour et au-delà. Aucune malformation induite par le géfitinib n'a été rapportée chez les espèces étudiées. Lors de l'administration chez la rate au cours de la gestation et de la mise bas, il y a eu une diminution de la survie de la portée à la dose de 20 mg/kg/jour.

Après administration orale du géfitinib marqué au C-14 à des rates allaitantes 14 jours post-partum, les concentrations de la radioactivité dans le lait étaient 11 à 19 fois plus élevées que dans le sang.

Le géfitinib n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat a montré une petite mais significative augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez le rat mâle et femelle et des hémangiosarcomes des ganglions lymphatiques mésentériques chez la rate à la plus haute dose (10 mg/kg/jour) seulement. Les adénomes hépatocellulaires ont été également observés dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez la souris ; cette étude a montré une petite augmentation de l'incidence de ce résultat chez la souris mâle à la demi-dose, et à la fois chez la souris mâle et femelle à la dose la plus élevée. Ces effets ont atteint le seuil de significativité chez la souris femelle mais non chez le mâle. Les doses sans effet utilisées chez la souris et le rat ne correspondaient pas aux doses utilisées en clinique. La signification clinique de ces observations est inconnue.

Les résultats d'une étude *in vitro* de phototoxicité ont montré que le géfitinib peut avoir un potentiel phototoxique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/09/526/002 ; CIP 3400939595078 (RCP rév 29.03.17).

Prix : 2058,72 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % dans l'indication de l'AMM aux seuls patients adultes pour lesquels a été effectué un test de détection de mutations activatrices de l'EGFR et qui s'est révélé positif. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertalje, Suède.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ISENTRESS ® 400 mg
raltégravir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (ovale, rose, portant « 227 » sur une face) : Flacon de 60, avec bouchon de sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Raltégravir potassique
exprimé en raltégravir .... 400 mg

Excipients : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, phosphate de calcium dibasique anhydre, hypromellose 2208, poloxamère 407, fumarate de stéaryle sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, oxydes de fer rouge et noir.

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée) : 26,06 mg/cp.

DC INDICATIONS

Isentress est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, les adolescents, les enfants, les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Isentress doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Adultes :

La posologie recommandée est de 400 mg (1 comprimé), deux fois par jour.

Enfants et adolescents :

La posologie recommandée est de 400 mg (1 comprimé) deux fois par jour pour les patients pesant au moins 25 kg. Le comprimé à croquer peut être utilisé en cas d'impossibilité d'avaler le comprimé.

Autres formulations et dosages disponibles :

Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à croquer pour les enfants pesant au moins 11 kg, et sous la forme de granulés pour suspension buvable pour les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et pesant au moins 3 kg et moins de 20 kg. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. En raison de la différence des profils pharmacocinétiques, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg (cf Pharmacocinétique). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

Sujets âgés :

Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (cf Pharmacocinétique). Isentress devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Isentress devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nourrissons âgés de moins de 4 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés d'Isentress 400 mg peuvent être administrés avec ou sans aliments.

Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou coupés en raison de changements attendus dans le profil pharmacocinétique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Données générales :

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine. Bien qu'il ait été démontré qu'un traitement antirétroviral efficace sur le plan virologique réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Afin de prévenir toute transmission, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (cf Pharmacodynamie).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil.

Dépression :

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

Ostéonécrose :

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré, si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Anti-acides :

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (cf Interactions).

Rifampicine :

Le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de coadministration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la coadministration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la coadministration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (cf Interactions).

Myopathie et rhabdomyolyse :

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse, ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (cf Effets indésirables).

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères :

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales, ont été rapportées chez des patients prenant raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères, ou de réactions d'hypersensibilité (tels que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devra être surveillé et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

Réactions cutanées :

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (cf Effets indésirables).

Lactose :

Isentress comprimé pelliculé contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est

pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.
Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.
Une variabilité inter et intra-individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :
Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.
Dans certaines études, la coadministration de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir :
Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de coadministration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la coadministration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la coadministration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.
La coadministration de raltégravir avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le fumarate de ténofovir disoproxil peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 1). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.
L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration de raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
La coadministration de raltégravir avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (cf tableau 1). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes des récepteurs H_2 étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces anti-acides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à protons ou d'antagoniste des récepteurs H_2.
Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

Tableau 1 : Interactions : données pharmacocinétiques

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la coadministration
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir/ritonavir (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C_{12h} ↑ 77 % raltégravir Cmax ↑ 24 % (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Tipranavir/ritonavir (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C_{12h} ↓ 55 % raltégravir Cmax ↓ 18 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir C_{12h} ↓ 21 % raltégravir Cmax ↓ 36 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Étravirine (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C_{12h} ↓ 34 % raltégravir Cmax ↓ 11 % (Induction de l'UGT1A1) étravirine ASC ↑ 10 % étravirine C_{12h} ↑ 17 % étravirine Cmax ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou l'étravirine
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Fumarate de ténofovir disoproxil (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C_{12h} ↑ 3 % raltégravir Cmax ↑ 64 % (Mécanisme d'interaction non connu) ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C_{12h} ↓ 13 % ténofovir Cmax ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le fumarate de ténofovir disoproxil
Inhibiteurs de CCR5		
Maraviroc (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C_{12h} ↓ 28 % raltégravir Cmax ↓ 33 % (Mécanisme d'interaction non connu) maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C_{12h} ↓ 10 % maraviroc Cmax ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le maraviroc
Antiviraux du VHC		
Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A		
Bocéprévir (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C_{12h} ↓ 25 % raltégravir Cmax ↑ 11 % (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le bocéprévir
Antimicrobiens		
Actifs sur les mycobactéries		
Rifampicine (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C_{12h} ↓ 61 % raltégravir Cmax ↓ 38 % (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la coadministration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Sédatifs		
Midazolam (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam Cmax ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le midazolam. Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4
Anti-acides contenant des cations métalliques		
Anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C_{12h} ↓ 63 % raltégravir Cmax ↓ 44 % *2 heures avant le raltégravir* raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C_{12h} ↓ 56 % raltégravir Cmax ↓ 51 % *2 heures après le raltégravir* raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C_{12h} ↓ 57 % raltégravir Cmax ↓ 24 % *6 heures avant le raltégravir* raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C_{12h} ↓ 50 % raltégravir Cmax ↓ 10 % *6 heures après le raltégravir* raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C_{12h} ↓ 49 % raltégravir Cmax ↓ 10 % (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.
Anti-acide (carbonate de calcium) (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C_{12h} ↓ 32 % raltégravir Cmax ↓ 52 % (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Anti-H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C_{12h} ↑ 24 % raltégravir Cmax ↑ 51 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Famotidine (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C_{12h} ↑ 6 % raltégravir Cmax ↑ 60 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Contraceptifs hormonaux		
Éthinylestradiol Norelgestromine (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	éthinylestradiol ASC ↓ 2 % éthinylestradiol Cmax ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine Cmax ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
Analgésiques opiacés		
Méthadone (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	méthadone ASC ↔ méthadone Cmax ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou la méthadone

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Le raltégravir n'est pas recommandé pendant la grossesse.
Registre des grossesses sous antirétroviraux :
Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.
En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH et ainsi diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique pour plus de détails).
Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.
Le raltégravir ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
En règle générale, il est recommandé que les mères infectées par le VIH n'allaitent pas leurs bébés, afin d'éviter la transmission du VIH.

FERTILITÉ :
Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Le profil de sécurité d'emploi de raltégravir 400 mg deux fois par jour est basé sur les données de sécurité combinées de deux études cliniques de phase III menées chez des patients adultes prétraités et d'une étude clinique de phase III menée chez des patients adultes naïfs de traitement. Au cours d'un traitement en double aveugle chez des patients prétraités, la totalité du suivi a représenté 708 patients-années dans le groupe traité par le raltégravir 400 mg deux fois par jour et 244 patients-années dans le groupe recevant le placebo ; et chez des patients naïfs de traitement, le suivi total a représenté 1104 patients-années dans le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et 1036 patients-années dans le groupe éfavirenz 600 mg au coucher. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été des céphalées et des nausées, survenus à une fréquence de 5 % ou plus. L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été un syndrome de restauration immunitaire.
Dans l'analyse combinée des patients prétraités, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 3,9 % chez les patients traités par raltégravir + traitement de fond optimisé (TO) et de 4,6 % chez les patients traités par placebo + TO. Chez les patients naïfs de traitement, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 5,0 % chez les patients traités par raltégravir plus emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil et de 10,0 % chez les patients traités par l'éfavirenz plus emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec le raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)
Infections et infestations	
Peu fréquent	Herpès génital, folliculite, gastroentérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, *Molluscum contagiosum*, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Peu fréquent	Cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
Peu fréquent	Troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice
Peu fréquent	Amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	
Peu fréquent	Altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie
Peu fréquent	Gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne anorectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale

Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Acné, alopécie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipohypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodermie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, fièvre
Peu fréquent	Gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), lymphocytes atypiques, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine
Peu fréquent	Numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Surdose accidentelle

Description de certains effets indésirables :

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant le raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant le raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser le raltégravir avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement avérés, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un événement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :

Les patients prétraités (n = 114/699 soit 16 %, VHB = 6 %, VHC = 9 %, VHB + VHC = 1 %) et naïfs de traitement (n = 34/563 soit 6 %, VHB = 4 %, VHC = 2 %, VHB + VHC = 0,2 %) avec une hépatite B et/ou C chronique active (mais pas aiguë) étaient autorisés à participer aux essais cliniques de phase III sous réserve que les valeurs initiales des tests de la fonction hépatique soient ⩽ 5 fois la limite supérieure de la normale. Généralement, le profil de sécurité d'emploi de raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que dans les deux groupes de traitement, les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients présentant une hépatite B et/ou C concomitantes. A la semaine 96, des anomalies biologiques de grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des sujets co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres sujets recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des sujets co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres sujets recevant du raltégravir.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans :

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT grade 4 et ALAT grade 3.

Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans :

Le raltégravir a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, autres antirétroviraux (code ATC : J05AX08).

Mécanisme d'action :

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

Activité antivirale in vitro :

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de 31 ± 20 nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % (CI_{95}) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI_{50} allant de 5 à 12 nM.

Résistance :

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

Expérience clinique :

La démonstration de l'efficacité du raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

Efficacité :

Patients adultes prétraités :

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant du raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines :

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96

BENCHMRK 1 et 2 combinés	48 semaines		96 semaines	
Paramètre	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 400 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients[(1)]	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)] :				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
- ⩽ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
- > 200 cellules/mm³	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS)[(3)] :				
- 0	52 (42 ; 61)	8 (3 ; 17)	46 (36 ; 56)	5 (1 ; 13)
- 1	81 (75 ; 87)	40 (30 ; 51)	76 (69 ; 83)	31 (22 ; 42)
- 2 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients[(1)]	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)] :				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
- ⩽ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
- > 200 cellules/mm³	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS)[(3)] :				
- 0	45 (35 ; 54)	3 (0 ; 11)	41 (32 ; 51)	5 (1 ; 13)
- 1	67 (59 ; 74)	37 (27 ; 48)	72 (64 ; 79)	28 (19 ; 39)
- 2 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm³				
Tous les patients[(1)]	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)]				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
- ⩽ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
- > 200 cellules/mm³	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS)[(3)] :				
- 0	81 (55 ; 106)	11 (4 ; 26)	97 (70 ; 124)	15 (– 0 ; 31)
- 1	113 (96 ; 130)	44 (24 ; 63)	132 (111 ; 154)	45 (24 ; 66)
- 2 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

(1) Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt. Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

(2) Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

(3) Le Score de sensibilité génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO. De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN-VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients, un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent antirétroviral actif puissant.

Switch par raltégravir :

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) rito-

navir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir *versus* lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patients adultes naïfs de traitement :

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN-VIH lors de la sélection (⩽ 50 000 copies/mL et > 50 000 copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines :

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage (%) de patients ayant obtenu une charge virale ARN-VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par le raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (– 1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non inférieur à l'éfavirenz (valeur de p pour la non-infériorité < 0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240

Étude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
Paramètre	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Éfavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Éfavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients(1)	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion(2) :				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
- ⩽ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
- > 200 cellules/mm³	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral				
- clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
- non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm³				
Tous les patients(1)	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion(2) :				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
- ⩽ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
- > 200 cellules/mm³	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral				
- clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
- non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

(1) Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt. Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

(2) Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes :

Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.

Le raltégravir et l'éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans :

IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à moins de 12 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (cf Posologie/Mode d'administration).

Tableau 4 : Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)

Paramètre	Population avec la dose finale N = 96	
Données démographiques		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 - 18]	
Sexe masculin	49 %	
Origine ethnique		
- Caucasien	34 %	
- Noir	59 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN-VIH-1 plasmatique (log_{10} copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7-6)]	
Nombre de cellules CD4 (cellules/mm³), médiane [intervalle]	481 [0 - 2361]	
Pourcentage de cellules CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 - 44]	
ARN-VIH-1 > 100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
Réponse	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Diminution ⩾ 1 log_{10} de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH < 50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm³ (3,8 %)	156 cellules/mm³ (4,6 %)

Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans :

L'étude IMPAACT P1066 incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux pour la prise en charge d'une infection par le VIH. Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé incluant du lopinavir avec du ritonavir chez deux tiers des patients.

Tableau 5 : Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)

Paramètre	N = 26	
Données démographiques		
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 - 100]	
Sexe masculin	65 %	
Origine ethnique		
- Caucasien	8 %	
- Noir	85 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN-VIH-1 plasmatique (log_{10} copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1-7)	
Nombre de cellules CD4 (cellules/mm³), médiane [intervalle]	1400 [31 - 3648]	
Pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 - 39,3]	
ARN-VIH-1 > 100 000 copies/mL	69 %	
VIH CDC catégorie B ou C	23 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	73 %	
INTI	46 %	
IP	19 %	
Réponse	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Diminution ⩾ 1 log_{10} de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	91 %	85 %
ARN VIH < 50 copies/mL	43 %	53 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	500 cellules/mm³ (7,5 %)	492 cellules/mm³ (7,8 %)
Échec virologique	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Non répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotypes disponible *	0	2

* Un patient a eu une mutation à la position 155.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le raltégravir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Il a été démontré, chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un Tmax d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la Cmax du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La C_{12h} du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la Cmax et une légère accumulation au niveau de la C_{12h}. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C_{12h} a augmenté de 66 % et la Cmax de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la Cmax d'un facteur 2 et la C_{12h} d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la Cmax respectivement de 46 % et de 52 % ; la C_{12h} est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun. Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité interindividuelle de la C_{12h} observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la C_{12h} observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

Distribution :

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 µM.

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

Biotransformation et excrétion :

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9 heures, avec une demi-vie de phase α plus courte (environ 1 heure) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Polymorphisme de l'UGT1A1 :

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype *28/*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la C_{12h} a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Dans une étude de comparaison de formulation chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une diminution de la Cmax de 62 % et une augmentation de 188 % de la $C_{12\,h}$ comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 6 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066 après administration des posologies de la rubrique Posologie/Mode d'administration

Poids corporel	Formulation	Posologie	N *	Moyenne géométrique (% CV(2))	
				$ASC_{0\text{-}12\,h}$ (µM x h)	$C_{12\,h}$ (nM)
⩾ 25 kg	Cp pell	400 mg 2 fois/j	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
⩾ 25 kg	Cp à croquer	En fonction du poids, cf tableaux sur la posologie du cp à croquer	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 kg à moins de 25 kg	Cp à croquer	En fonction du poids, cf tableaux sur la posologie du cp à croquer	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 kg à moins de 20 kg	Susp buv	En fonction du poids, cf tableau sur la posologie des granulés pour susp buv	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

* Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.

(2) Coefficient géométrique de variation.

La pharmacocinétique du raltégravir chez les nourrissons âgés de moins de 4 semaines n'a pas été établie.

Sujets âgés :

Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 84 ans, dont quelques sujets âgés de plus de 65 ans).

Sexe, origine ethnique et IMC :

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte.

Insuffisance rénale :

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration). Étant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse.

Insuffisance hépatique :

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance

hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement et de toxicité juvénile ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

Potentiel mutagène :

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'élution alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo.*

Potentiel cancérogène :

Une étude de cancérogenèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : No Observable Adverse Effect Level), l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

Toxicité pour le développement :

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été observée chez les petits de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h}. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h} (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/07/436/001 ; CIP 3400938308488 (RCP rév 13.07.17).

Prix : 556,75 € (1 flacon de 60 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893038772 (comprimé) : 7,989 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

ISENTRESS ® 25 mg et 100 mg

raltégravir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer à 25 mg (rond, portant le logo Merck sur une face et « 473 » sur l'autre face ; jaune pâle) : Flacon de 60, avec bouchon de sécurité enfant, boîte unitaire.

Comprimé à croquer sécable à 100 mg (ovale, avec le logo Merck et « 477 » sur une face et sans inscription sur l'autre face, avec une barre de sécabilité sur les deux faces, pouvant être divisé en deux doses égales de 50 mg ; orange pâle) : Flacon de 60, avec bouchon de sécurité enfant, boîte unitaire.

Granulés pour suspension buvable à 100 mg (poudre granuleuse ; blanche à blanc cassé, pouvant contenir des particules jaunes ou beiges à brunes) : Sachets, boîte de 60, avec 2 seringues doseuses de 5 mL pour administration orale et 2 gobelets mélangeurs.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Raltégravir (DCI) potassique

exprimé en raltégravir .... 25 mg

ou 100 mg

Excipients (communs) : hyprolose, sucralose, saccharine sodique, citrate de sodium anhydre, mannitol, glycyrrhizate d'ammonium, sorbitol (E420), fructose, arôme banane, arôme orange, arôme masquant, aspartam (E951), crospovidone type A, fumarate de stéaryle sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 400, éthylcellulose, hydroxyde d'ammonium, triglycérides à chaîne moyenne, acide oléique, oxyde de fer jaune ; oxyde de fer rouge (cp à 100 mg).

Excipients à effet notoire : fructose (environ 0,46 mg/cp 25 mg ; environ 0,93 mg/cp 100 mg) ; phénylalanine (composant de l'aspartam) (environ 0,05 mg/cp 25 mg ; environ 0,10 mg/cp 100 mg) ; sorbitol (environ 1,4 mg/cp 25 mg ; environ 2,8 mg/cp 100 mg).

Granulés pour suspension buvable : *p sachet*

Raltégravir (DCI) potassique

exprimé en raltégravir .... 100 mg*

Excipients : hyprolose, sucralose, mannitol, glycyrrhizate d'ammonium, sorbitol (E420), fructose, arôme banane, saccharose, crospovidone type A, stéarate de magnésium, hypromellose 2910/6cP, macrogol/PEG 400, éthylcellulose 20 cP, hydroxyde d'ammonium, triglycérides à chaîne moyenne, acide oléique, cellulose microcristalline, carmellose sodique.

Excipients à effet notoire : fructose (environ 0,5 mg/sachet) ; sorbitol (1,5 mg/sachet) ; saccharose (4,7 mg/sachet).

* Après reconstitution, la suspension buvable a une concentration de 20 mg par mL.

DC INDICATIONS

Isentress est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, les adolescents, les enfants, les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Isentress doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. En raison de la différence des profils pharmacocinétiques, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg (cf Pharmacocinétique). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

Enfants :

- Granulés à 100 mg :

  Jeunes enfants et nourrissons à partir de 4 semaines : à partir de l'âge de 4 semaines et d'un poids de 3 kg, la dose est fonction du poids, comme indiqué dans le tableau 1.

  Les patients peuvent continuer à prendre les granulés pour suspension buvable tant que leur poids est inférieur à 20 kg.

  Les patients pesant entre 11 et 20 kg peuvent prendre soit les granulés pour suspension buvable, soit les comprimés à croquer, comme indiqué dans le tableau 1 (cf Pharmacocinétique).

Tableau 1 : Posologie recommandée[a] d'Isentress, granulés pour suspension buvable et comprimés à croquer, chez les enfants de moins de 25 kg

Poids corporel (kg)	Volume (dose) de suspension à administrer	Nombre de cp à croquer
De 3 kg à < 4 kg	1 mL (20 mg) 2 fois/jour	
De 4 kg à < 6 kg	1,5 mL (30 mg) 2 fois/jour	
De 6 kg à < 8 kg	2 mL (40 mg) 2 fois/jour	
De 8 kg à < 11 kg	3 mL (60 mg) 2 fois/jour	
De 11 kg à < 14 kg[b]	4 mL (80 mg) 2 fois/jour	3 x 25 mg 2 fois/jour
De 14 kg à < 20 kg[b]	5 mL (100 mg) 2 fois/jour	1 x 100 mg 2 fois/jour
De 20 kg à < 25 kg		1,5 x 100 mg[c] 2 fois/jour

a) La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer et la suspension buvable est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée 2 fois par jour (cf Pharmacocinétique).

b) Pour un poids compris entre 11 et 20 kg, l'une ou l'autre formulation peuvent être utilisées.

c) Le comprimé à croquer à 100 mg peut être divisé en deux doses égales de 50 mg. Cependant, casser le comprimé doit être évité lorsque cela est possible.

Après l'administration du volume requis de la suspension de raltégravir à l'aide de la seringue de 5 mL, le reste du médicament en suspension ne doit pas être réutilisé et doit être jeté (cf Modalités manipulation/élimination).

La dose maximale de suspension buvable est de 100 mg deux fois par jour.

Chaque sachet à usage unique contient 100 mg de raltégravir devant être mis en suspension dans 5 mL d'eau pour obtenir une concentration finale de 20 mg par mL.

- Comprimés à 25 mg et à 100 mg :

  Enfants d'au moins 11 kg : la dose du comprimé à croquer est établie en fonction du poids jusqu'à la dose maximale de 300 mg deux fois par jour tel que spécifié dans les tableaux 2 et 3. Les comprimés à croquer sont disponibles en 25 mg et 100 mg sécable. Cf Pharmacocinétique concernant les données limitées sur lesquelles sont basées les recommandations posologiques.

Tableau 2 : Posologie recommandée[a] d'Isentress comprimés à croquer chez les enfants d'au moins 25 kg

Poids corporel (kg)	Dose	Nombre de cp à croquer
De 25 kg à < 28 kg	150 mg 2 fois/jour	1,5 x 100 mg[b] 2 fois/jour
De 28 kg à < 40 kg	200 mg 2 fois/jour	2 x 100 mg 2 fois/jour
Au moins 40 kg	300 mg 2 fois/jour	3 x 100 mg 2 fois/jour

a) La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée 2 fois par jour (cf Pharmacocinétique).

b) Le comprimé à croquer à 100 mg est divisible en deux doses égales de 50 mg. Cependant, casser le comprimé doit être évité chaque fois que cela est possible.

Chez les patients âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg et moins de 25 kg, la dose est établie en fonction du poids, comme spécifié dans le tableau 3. Les patients pesant entre 11 et 20 kg peuvent prendre soit la suspension buvable, soit les comprimés à croquer, comme indiqué dans le tableau 3. Les patients peuvent continuer à prendre la suspension buvable tant que leur poids est inférieur à 20 kg. Se référer au tableau 3 pour la posologie appropriée (cf Pharmacocinétique).

Tableau 3 : Posologie recommandée[a] d'Isentress, granulés pour suspension buvable et comprimés à croquer, chez les enfants de moins de 25 kg

Poids corporel (kg)	Volume (dose) de suspension à administrer	Nombre de cp à croquer
De 3 kg à < 4 kg	1 mL (20 mg) 2 fois/jour	
De 4 kg à < 6 kg	1,5 mL (30 mg) 2 fois/jour	
De 6 kg à < 8 kg	2 mL (40 mg) 2 fois/jour	
De 8 kg à < 11 kg	3 mL (60 mg) 2 fois/jour	
De 11 kg à < 14 kg[b]	4 mL (80 mg) 2 fois/jour	3 x 25 mg 2 fois/jour
De 14 kg à < 20 kg[b]	5 mL (100 mg) 2 fois/jour	1 x 100 mg 2 fois/jour
De 20 kg à < 25 kg		1,5 x 100 mg[c] 2 fois/jour

a) La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer et la suspension buvable est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée 2 fois par jour (cf Pharmacocinétique).

b) Pour un poids compris entre 11 et 20 kg, l'une ou l'autre formulation peuvent être utilisées.

c) Le comprimé à croquer à 100 mg peut être divisé en deux doses égales de 50 mg. Cependant, casser le comprimé doit être évité lorsque cela est possible.

Les rendez-vous médicaux prévus pour les patients doivent être respectés car la posologie d'Isentress doit être ajustée à la croissance de l'enfant.

Autres formulations et dosages disponibles :

Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg pour une utilisation chez les adultes, les adolescents et les enfants d'un poids minimum de 25 kg et capables d'avaler un comprimé. Se référer au RCP du comprimé à 400 mg pour des informations additionnelles sur la posologie.

Sujets âgés :

Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (cf Pharmacocinétique). Isentress devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Isentress devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nourrissons âgés de moins de 4 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés à croquer d'Isentress peuvent être administrés avec ou sans aliments (cf Pharmacocinétique).

La suspension buvable d'Isentress peut être administrée avec ou sans aliments (cf Pharmacocinétique).

Pour plus de détails sur la préparation et l'administration de la suspension, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Données générales :

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine. Bien qu'il ait été démontré qu'un traitement antirétroviral efficace sur le plan virologique réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Afin de prévenir toute transmission, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (cf Pharmacodynamie).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil.

Dépression :

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

Ostéonécrose :

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii).* Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré, si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Anti-acides :

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (cf Interactions).

Rifampicine :

Le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de coadministration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concen-

trations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la coadministration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la coadministration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (cf Interactions).

Myopathie et rhabdomyolyse :

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse, ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (cf Effets indésirables).

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères :

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales, ont été rapportées chez des patients prenant du raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères, ou de réactions d'hypersensibilité (telles que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devra être surveillé et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

Réactions cutanées :

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (cf Effets indésirables).

Fructose/Saccharose :

Le comprimé à croquer d'Isentress contient du fructose et du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les granulés pour suspension buvable d'Isentress contiennent du fructose, du sorbitol et du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo,* le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Une variabilité inter et intra-individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.

Dans certaines études, la coadministration de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir :

Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de coadministration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la coadministration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la coadministration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : efavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

La coadministration de raltégravir avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le fumarate de ténofovir disproxil peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 4). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration de raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La coadministration de raltégravir avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 4). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à proton ou des antagonistes des récepteurs H_2 étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces antiacides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antagoniste des récepteurs H_2.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

Tableau 4 : Interactions : données pharmacocinétiques chez l'adulte

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la coadministration
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir/ritonavir (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C_{12h} ↑ 77 % raltégravir Cmax ↑ 24 % (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Tipranavir/ritonavir (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C_{12h} ↓ 55 % raltégravir Cmax ↓ 18 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Efavirenz (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir C_{12h} ↓ 21 % raltégravir Cmax ↓ 36 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Étravirine (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C_{12h} ↓ 34 % raltégravir Cmax ↓ 11 % (Induction de l'UGT1A1) étravirine ASC ↑ 10 % étravirine C_{12h} ↑ 17 % étravirine Cmax ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou l'étravirine
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Fumarate de ténofovir disoproxil (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C_{12h} ↑ 3 % raltégravir Cmax ↑ 64 % (Mécanisme d'interaction non connu) ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C_{24h} ↓ 13 % ténofovir Cmax ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le fumarate de ténofovir disoproxil
Inhibiteurs de CCR5		
Maraviroc (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C_{12h} ↓ 28 % raltégravir Cmax ↓ 33 % (Mécanisme d'interaction non connu) maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C_{12h} ↓ 10 % maraviroc Cmax ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le maraviroc
Antiviraux du VHC		
Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A		
Bocéprévir (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C_{12h} ↓ 25 % raltégravir Cmax ↑ 11 % (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le bocéprévir
Antimicrobiens		
Actifs sur les mycobactéries		
Rifampicine (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C_{12h} ↓ 61 % raltégravir Cmax ↓ 38 % (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la coadministration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Sédatifs		
Midazolam (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam Cmax ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le midazolam. Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4
Anti-acides contenant des cations métalliques		
Anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C_{12h} ↓ 63 % raltégravir Cmax ↓ 44 % *2 heures avant le raltégravir :* raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C_{12h} ↓ 56 % raltégravir Cmax ↓ 51 % *2 heures après le raltégravir :* raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C_{12h} ↓ 57 % raltégravir Cmax ↓ 24 % *6 heures avant le raltégravir :* raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C_{12h} ↓ 50 % raltégravir Cmax ↓ 10 % *6 heures après le raltégravir :* raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C_{12h} ↓ 49 % raltégravir Cmax ↓ 10 % (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée
Anti-acide (carbonate de calcium) (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C_{12h} ↓ 32 % raltégravir Cmax ↓ 52 % (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Anti-H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C_{12h} ↑ 24 % raltégravir Cmax ↑ 51 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Famotidine (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C_{12h} ↑ 6 % raltégravir Cmax ↑ 60 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir
Contraceptifs hormonaux		
Éthinylestradiol Norelgestromine (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	éthinylestradiol ASC ↓ 2 % éthinylestradiol Cmax ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine Cmax ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
Analgésiques opiacés		
Méthadone (raltégravir 400 mg 2 fois/jour)	méthadone ASC ↔ méthadone Cmax ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou la méthadone

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Le raltégravir n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Registre des grossesses sous antirétroviraux :

Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre. En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi de diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.

Le raltégravir ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. En règle générale, il est recommandé que les mères infectées par le VIH n'allaitent pas leurs bébés, afin d'éviter la transmission du VIH.

FÉRTILITÉ :

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Le profil de sécurité d'emploi de raltégravir 400 mg deux fois par jour est basé sur les données de sécurité combinées de deux études cliniques de phase III menées chez des patients adultes prétraités et d'une étude clinique de phase III menée chez des patients adultes naïfs de traitement. Au cours d'un traitement en double-aveugle chez des patients prétraités, la totalité du suivi a représenté 708 patients-années dans le groupe traité par le raltégravir 400 mg deux fois par jour et 244 patients-années dans le groupe recevant le placebo ; et chez des patients naïfs de traitement, le suivi total a représenté 1104 patients-années dans le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et 1036 patients-années dans le groupe efavirenz 600 mg au coucher. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été des céphalées et des nausées, survenus à une fréquence de 5 % ou plus. L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été un syndrome de restauration immunitaire.

Dans l'analyse combinée des patients prétraités, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 3,9 % chez les patients traités par raltégravir + TO et de 4,6 % chez les patients traités par placebo + TO. Chez les patients naïfs de traitement, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 5,0 % chez les patients traités par raltégravir plus emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil et de 10,0 % chez les patients traités par efavirenz plus emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec le raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)
Infections et infestations	
Peu fréquent	Herpès génital, folliculite, gastroentérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, *Molluscum contagiosum*, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Peu fréquent	Cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
Peu fréquent	Troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice
Peu fréquent	Amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	
Peu fréquent	Altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie
Peu fréquent	Gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne anorectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Acné, alopécie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipohypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodermie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, fièvre
Peu fréquent	Gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), lymphocytes atypiques, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine
Peu fréquent	Numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Surdose accidentelle

Description de certains effets indésirables :

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant le raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant le raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser le raltégravir avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement avérés, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un événement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :

Les patients prétraités (n = 114/699 soit 16 %, VHB = 6 %, VHC = 9 %, VHB + VHC = 1 %) et naïfs de traitement (n = 34/563 soit 6 %, VHB = 4 %, VHC = 2 %, VHB + VHC = 0,2 %) avec une hépatite B et/ou C chronique active (mais pas aiguë) étaient autorisés à participer aux essais cliniques de phase III sous réserve que les valeurs initiales des tests de la fonction hépatique soient ⩽ 5 fois la limite supérieure de la normale. Généralement, le profil de sécurité d'emploi du raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que dans les deux groupes de traitement, les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients présentant une hépatite B et/ou C concomitantes. A la semaine 96, des anomalies biologiques de grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des sujets co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres sujets recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des sujets co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres sujets recevant du raltégravir.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans :

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT grade 4 et ALAT grade 3.

Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans :

Le raltégravir a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux systémiques, autres antiviraux (code ATC : J05AX08).

Mécanisme d'action :

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

Activité antivirale *in vitro* :

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de 31 ± 20 nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % (CI_{95}) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI_{50} allant de 5 à 12 nM.

Résistance :

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

Expérience clinique :

La démonstration de l'efficacité du raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

Efficacité :

Patients adultes prétraités :

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines :

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96

BENCHMRK 1 et 2 combinés	48 semaines		96 semaines	
Paramètre	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 400 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients[(1)]	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)]				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
- ⩽ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm^3	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm^3	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
- > 200 cellules/mm^3	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS)[(3)]				
- 0	52 (42 ; 61)	8 (3 ; 17)	46 (36 ; 56)	5 (1 ; 13)
- 1	81 (75 ; 87)	40 (30 ; 51)	76 (69 ; 83)	31 (22 ; 42)
- 2 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients[(1)]	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)]				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
- ⩽ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm^3	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm^3	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
- > 200 cellules/mm^3	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS)[(3)]				
- 0	45 (35 ; 54)	3 (0 ; 11)	41 (32 ; 51)	5 (1 ; 13)
- 1	67 (59 ; 74)	37 (27 ; 48)	72 (64 ; 79)	28 (19 ; 39)
- 2 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)

Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm³				
Tous les patients[(1)]	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)]				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
- ⩽ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
- > 200 cellules/mm³	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS)[(3)]				
- 0	81 (55 ; 106)	11 (4 ; 26)	97 (70 ; 124)	15 (– 0 ; 31)
- 1	113 (96 ; 130)	44 (24 ; 63)	132 (111 ; 154)	45 (24 ; 66)
- 2 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

(1) Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt. Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

(2) Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

(3) Le Score de sensibilité génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO. De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN-VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients, un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent antirétroviral actif puissant.

Switch par raltégravir :

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir *versus* lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patients adultes naïfs de traitement :

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* efavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN-VIH lors de la sélection (⩽ 50 000 copies/mL et > 50 000 copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe efavirenz 600 mg au coucher.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines :

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage (%) de patients ayant obtenu une charge virale ARN-VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'efavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - efavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (– 1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non inférieur à l'efavirenz (valeur de p pour la non-infériorité < 0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - efavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 6 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir de 400 mg deux fois par jour.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240

Étude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
Paramètre	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients[(1)]	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)] :				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
- ⩽ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
- > 200 cellules/mm³	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral				
- clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
- non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm³				
Tous les patients[(1)]	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion[(2)] :				
ARN-VIH				
- > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
- ⩽ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4				
- ⩽ 50 cellules/mm³	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
- > 50 et ⩽ 200 cellules/mm³	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
- > 200 cellules/mm³	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral				
- clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
- non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

(1) Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt. Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

(2) Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes :

Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.

Le raltégravir et l'efavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans :

IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à moins de 12 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (cf Posologie/Mode d'administration).

Tableau 7 : Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)

Paramètre	Population avec la dose finale N = 96	
Données démographiques		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 - 18]	
Sexe masculin	49 %	
Origine ethnique : - Caucasien - Noir	34 % 59 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN-VIH-1 plasmatique (log_{10} copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6]	
Nombre de cellules CD4 (cellules/mm³), médiane [intervalle]	481 [0 - 2361]	
Pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 - 44]	
ARN-VIH-1 > 100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
Réponse	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Diminution ⩾ 1 log_{10} de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH < 50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm³ (3,8 %)	156 cellules/mm³ (4,6 %)

Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans :

L'étude IMPAACT P1066 incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux pour la prise en charge d'une infection par le VIH. Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé incluant du lopinavir avec du ritonavir chez deux tiers des patients.

Tableau 8 : Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)

Paramètre	N = 26	
Données démographiques		
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 - 100]	
Sexe masculin	65 %	
Origine ethnique : - Caucasien - Noir	8 % 85 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN-VIH-1 plasmatique (log_{10} copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1 - 7]	
Nombre de cellules CD4 (cellules/mm³), médiane [intervalle]	1400 [31 - 3648]	
Pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 - 39,3]	
ARN-VIH-1 > 100 000 copies/mL	69 %	
VIH CDC catégorie B ou C	23 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	73 %	
INTI	46 %	
IP	19 %	
Réponse	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Diminution ⩾ 1 log_{10} de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	91 %	85 %
ARN VIH < 50 copies/mL	43 %	53 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	500 cellules/mm³ (7,5 %)	492 cellules/mm³ (7,8 %)
Échec virologique	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Non-répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotype disponible *	0	2

* Un patient a eu une mutation à la position 155.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le raltégravir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Il a été démontré, chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un Tmax d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la Cmax du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La C_{12h} du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la Cmax et une légère accumulation au niveau de la C_{12h}. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C_{12h} a augmenté de 66 % et la Cmax de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la Cmax d'un facteur 2 et la C_{12h} d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la Cmax respectivement de 46 % et de 52 % ; la C_{12h} est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun. Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité interindividuelle de la C_{12h} observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la C_{12h} observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

Distribution :

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 µM.

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

Biotransformation et excrétion :

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9 heures, avec une demi-vie de phase α plus courte (environ 1 heure) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Polymorphisme de l'UGT1A1 :

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype *28/*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la C_{12h} a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Dans une étude de comparaison de formulation, chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une diminution de la Cmax de 62 % et une augmentation de 188 % de la C_{12h} comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence

pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 9 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066 après administration des posologies de la rubrique Posologie/Mode d'administration

Poids corporel (formulation)	Posologie	N(1)	Moyenne géométrique *(% CV(2))* $ASC_{0-12\ h}$ (µM x h)	Moyenne géométrique *(% CV(2))* $C_{12\ h}$ (nM)
⩾ 25 kg (cp pellic)	400 mg 2 fois/j	18	14,1 *(121 %)*	233 *(157 %)*
⩾ 25 kg (cp à croquer)	Posologie en fonction du poids (cf tableau 2)	9	22,1 *(36 %)*	113 *(80 %)*
De 11 à < 25 kg (cp à croquer)	Posologie en fonction du poids (cf tableau 3)	13	18,6 *(68 %)*	82 *(123 %)*
De 3 à < 20 kg (susp buv)	Posologie en fonction du poids (cf tableau 1)	19	24,5 *(43 %)*	113 *(69 %)*

(1) Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.

(2) Coefficient géométrique de variation.

La pharmacocinétique du raltégravir chez les nourrissons âgés de moins de 4 semaines n'a pas été établie.

Sujets âgés :

Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 84 ans, dont quelques sujets âgés de plus de 65 ans).

Sexe, origine ethnique et IMC :

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte.

Insuffisance rénale :

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration). Étant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse.

Insuffisance hépatique :

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement et de toxicité juvénile ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

Potentiel mutagène :

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'élution alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

Potentiel cancérogène :

Une étude de cancérogenèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : No Observable Adverse Effect Level), l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

Toxicité pour le développement :

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été observée chez les petits de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h}. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h} (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessicant pour protéger de l'humidité.

Granulés pour suspension buvable :

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Après reconstitution, le médicament doit être conservé maximum 30 minutes à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Chaque sachet à usage unique contient 100 mg de raltégravir devant être mis en suspension dans 5 mL d'eau pour obtenir une concentration finale de 20 mg par mL.

- Verser la totalité du contenu du sachet dans 5 mL d'eau puis mélanger.
- Une fois la préparation mélangée, mesurer le volume (dose) recommandé de suspension à l'aide d'une seringue et administrer la dose par voie orale.
- Le volume (dose) de suspension doit être administré par voie orale dans les 30 minutes après la mise en suspension.
- Le volume de suspension non utilisé doit être jeté.
- Pour plus d'informations relatives à la préparation et l'administration de la suspension, se référer à la rubrique « Instructions d'utilisation » de la notice.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/07/436/003 ; CIP 3400926992408 (2013, RCP rév 13.07.17) comprimé à 25 mg.
EU /1/07/436/004 ; CIP 3400926992576 (2013, RCP rév 13.07.17) comprimé à 100 mg.
EU /1/07/436/005 ; CIP 3400927946363 (2014, RCP rév 13.07.17) granulés à 100 mg.

Prix : 42,26 € (60 comprimés à 25 mg).
158,60 € (60 comprimés à 100 mg).
204,60 € (60 sachets à 100 mg).

- Comprimés : Remb Séc soc à 100 % et agréé Collect uniquement pour les adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans.
- Granulés : Remb Séc soc à 100 % et agréé Collect uniquement pour les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et ayant un poids entre 3 et < 20 kg, en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893910832 (comprimé à 25 mg) : 0,550 €.
UCD 3400893910771 (comprimé à 100 mg) : 2,199 €.
UCD 3400894031079 (granulés à 100 mg) : 2,858 €.

- Comprimés : inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
- Granulés : inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % uniquement pour les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et ayant un poids entre 3 et < 20 kg, en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ISKEDYL voie orale

dihydroergocristine, raubasine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

ISKEDYL FORT voie orale

dihydroergocristine, raubasine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

ISOBAR ®

méthyclothiazide, triamtérène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Méthyclothiazide (DCI) .... 5 mg
Triamtérène (DCI) .... 150 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, talc.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement est initié à la dose d'un demi-comprimé par jour, le matin.

En cas d'efficacité insuffisante, après 6 à 8 semaines de traitement, la posologie est augmentée à 1 comprimé par jour ou bien un autre antihypertenseur est associé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale (créatininémie > 150 µmol/l ou clairance de la créatinine < 60 ml/min). La clairance de la créatinine sera estimée selon la formule de Cockcroft :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Hypersensibilité au triamtérène.
- Encéphalopathie hépatique.
- Sels de potassium ou autres diurétiques hyperkaliémiants (sauf en cas d'hypokaliémie) : cf Interactions.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Hypokaliémie :
L'association d'un diurétique épargneur de potassium et d'un natriurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une hypokaliémie.
Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque comme les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ces cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.
Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier, des torsades de pointes potentiellement létales).
- Hyperkaliémie :
Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
  - Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) ;
  - Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
  - Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
  - avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après ;
  - de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.
- En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie. Dans ce cas, le diurétique doit être immédiatement interrompu.
- Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).
En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Équilibre hydroélectrolytique :

- Natrémie : Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, plus particulièrement chez les sujets âgés et les cirrhotiques chez lesquels l'administration est déconseillée lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Calcémie : Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue (interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne).

Acide urique : Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crise de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale :

Le triamtérène et le méthyclothiazide ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule, comme celle de Cockcroft, qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées au triamtérène :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Déconseillées :
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie) ; sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie préalable) : hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses) avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, avec des doses d'IEC < 75 mg en équivalent captopril ou < 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril ; dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite).

A prendre en compte :
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.

Liées au méthyclothiazide :

Déconseillées :
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide...) et de classe III (amiodarone, ibutilide, dofétilide, sotalol...), certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol, pimozide...), certains anti-infectieux (halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine...), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le traitement et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et éventuellement ECG.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un IEC ou par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion sodée préexistante.
  - Dans l'hypertension artérielle : lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement, soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.
  - Dans l'insuffisance cardiaque congestive : commencer par une dose très faible d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  - Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II.

A prendre en compte :
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations plasmatiques de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Liées à l'association :

Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- AINS : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acétylsalicylique (acide) ; pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique, si nécessaire.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

A prendre en compte :
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Corticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque de l'hypotension par addition d'effets indésirables.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Pour le méthyclothiazide :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du méthyclothiazide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Pour le triamtérène :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du triamtérène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et ne doit être réservé qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constitue pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est déconseillé en période d'allaitement en raison :
- d'une diminution, voire d'une suppression, de la sécrétion lactée ;
- d'effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie) ;
- de l'appartenance du méthyclothiazide aux sulfamides avec risques d'hémolyse (en cas de déficit en G6PD) et d'allergie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ces effets ont été observés chez l'adulte :

Affections gastro-intestinales :
- Troubles gastro-intestinaux.
- Exceptionnellement : pancréatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie et hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie.
- Possibilité d'hypokaliémie, possibilité, également, mais plus rare, d'hyperkaliémie, en particulier en cas d'insuffisance rénale et de diabète (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Examens complémentaires :
- Possibilité d'une élévation de l'uricémie et de la glycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques : purpura, éruption ; très rarement : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Exceptionnellement : modification de la formule sanguine (leucopénie et thrombopénie).

Affections musculosquelettiques, osseuses et systémiques :
- Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé.

Affections du système nerveux :
- En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Exceptionnellement : lithiases urinaires contenant du triamtérène.
- Très rares cas de néphrites interstitielles aiguës.
- Possibilité d'une coloration bleuâtre des urines par un métabolite du triamtérène.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétique épargneur potassique en association (code ATC : C03EA).

Méthyclothiazide :

Salidiurétique thiazidique, il agit principalement au niveau du segment cortical de dilution. Après prise unique, l'action natriurétique est significative dès la 2e heure, elle est maximale à la 6e heure, et se prolonge pendant 24 heures.

Triamtérène :

Diurétique distal (pseudo-antialdostérone) modérément natriurétique, épargneur potassique, qui agit en inhibant la fonction d'échange ionique du tube contourné distal et réduit ainsi l'excrétion du potassium tout en augmentant l'excrétion du sodium, du chlore et des bicarbonates.

Cette action est indépendante de la présence ou non d'aldostérone. Ainsi, du fait de son action salidiurétique, le triamtérène a un effet antiœdémateux et, en administration prolongée, une action antihypertensive.

Délai d'action : l'effet diurétique apparaît le plus souvent dès la 1re heure, il est maximal entre la 2e et la 4e heure. Durée d'action : de l'ordre de 6 à 8 heures, se prolongeant éventuellement jusqu'à la 12e heure, parfois jusqu'à la 24e heure.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Méthyclothiazide :

Les diurétiques thiazidiques sont rapidement absorbés après administration orale ; leur élimination se fait essentiellement par voie rénale, sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Ils traversent la barrière placentaire ; leur passage dans le lait est faible.

Triamtérène :

Après administration orale, le taux sérique maximal est atteint le plus souvent entre 45 et 60 minutes ; la concentration du triamtérène reste ensuite sensiblement en plateau jusqu'à la 2e heure, puis s'abaisse peu à peu jusqu'à devenir faible à partir de la 8e heure. De petites quantités peuvent cependant être retrouvées jusqu'à la 24e heure et même à la 36e heure.

Le triamtérène est métabolisé, au moins en partie, sous forme de parahydroxytriamtérène, puis de l'ester sulfurique acide de ce dernier.

L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Le triamtérène et ses métabolites sont retrouvés dans les urines dès la 1re heure. Le maximum d'élimination se situe entre la 2e et la 4e heure. En 24 heures, le pourcentage d'élimination est le plus souvent de 20 à 40 % de la dose absorbée, cette élimination se faisant pour 60 % dans les 6 premières heures. A l'arrêt d'une administration continue, l'élimination urinaire se poursuit de manière dégressive pendant 5 à 7 jours.

Le triamtérène passe faiblement la barrière placentaire (3 % après 1 heure chez la brebis).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932850495 (1986, RCP rév 22.06.17).

Prix : 5,23 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CHIESI SAS

17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes

Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

ISOCARD ®

isosorbide dinitrate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution sublinguale : Flacon pulvérisateur de 20 ml avec valve doseuse (150 pulvérisations), sans gaz propulseur.

COMPOSITION *p pulvérisation*

Isosorbide dinitrate .... 1,25 mg

Excipients : glycérol, éthanol.

Excipient à effet notoire : éthanol.

DC INDICATIONS

Angor :
- Traitement curatif de la crise d'angor.
- Traitement préventif à très court terme (ou précritique) de la crise d'angor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Angor :
- Traitement curatif : en cas de crise, la posologie est d'une pulvérisation à renouveler une ou deux fois avec un intervalle de 2 à 3 minutes, si la crise persiste. Si la prise doit être renouvelée, il est conseillé au patient de s'asseoir et de rester assis pendant une dizaine de minutes après la deuxième administration.
- Traitement préventif : une pulvérisation dans les 2 ou 3 minutes qui précèdent une circonstance susceptible de déclencher une crise d'angor (effort physique, brusque exposition au froid, rapport sexuel ou toute autre occasion de crise).
- Dans les cas suivants, utiliser de préférence un dosage faible :
  - premier traitement par un dérivé nitré,
  - traitement vasodilatateur et/ou antihypertenseur associé,
  - prescription à un sujet âgé.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Voie sublinguale.
- La pulvérisation doit être faite sous la langue ; c'est ainsi que le principe actif passe le plus rapidement dans le sang.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés nitrés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- État de choc, hypotension sévère.
- En association au sildénafil (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - Chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.
  - En cas de traitement par sildénafil, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate.
  De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et, si tel est le cas, de s'abstenir de tout traitement nitré.
  D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas de :
- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë, sauf en cas de signe d'insuffisance ventriculaire gauche.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Association de dérivés nitrés au sildénafil :

L'association d'un dérivé nitré, quel que soit sa nature ou son mode d'administration, au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Interactions, Contre-indications).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Les substances vasodilatatrices, antihypertensives, les diurétiques et l'alcool peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez le sujet âgé.

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
- Sildénafil : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données

suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dinitrate d'isosorbide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation du dinitrate d'isosorbide est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Céphalées dose-dépendantes.
- Hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rapportée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou, exceptionnellement, de syncopes.
- Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'absorption massive, le plus souvent accidentelle, les dérivés nitrés peuvent entraîner une méthémoglobinémie, justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vasodilatateur utilisé en cardiologie/dérivé nitré, code ATC : C01DA08 : système cardiovasculaire.
Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.
Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :
- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la précharge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la postcharge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré- et postcharge) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.
Par ailleurs, la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la postcharge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le dinitrate d'isosorbide est immédiatement absorbé après application de l'aérosol et son taux plasmatique maximal est atteint après cinq minutes. Lors d'une dose de 2,5 mg (= 2 pulvérisations), les taux maximaux s'élèvent en moyenne à 21,02 ng/ml en deux minutes et à 34,31 ng/ml en cinq minutes.
La demi-vie d'élimination est de 19 minutes.
Le dinitrate d'isosorbide subit une biotransformation hépatique et donne naissance à deux métabolites actifs (quoique plus faiblement) : le 2-mononitrate d'isosorbide et le 5-mononitrate d'isosorbide dont les concentrations plasmatiques sont plus élevées (cinq fois environ) que celles du dinitrate d'isosorbide.
Par rapport aux comprimés de dinitrate d'isosorbide destinés à la voie sublinguale, l'aérosol augmente la vitesse de résorption du principe actif.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932912742 (1986, RCP rév 19.05.17).
Prix : 3,33 € (flacon de 20 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

ISOPRINOSINE ®
inosine acédobène dimépranol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé (blanc) : Boîte de 40.

COMPOSITION *p cp*
Inosine (DCI) acédobène dimépranol .... 500 mg
Excipients : mannitol, amidon de blé, povidone, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Traitement en administration fractionnée, en monothérapie ou en adjonction à l'interféron.
Leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes :
100 mg/kg/jour jusqu'à 3 à 4 g/jour, soit 6 à 8 comprimés de 500 mg/jour (fractionné jusqu'à 8 prises/jour), en continu, sous contrôle régulier et selon les besoins, lors de traitements prolongés.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants du produit.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
- Patients présentant une hyperuricémie symptomatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le médicament devra être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents de goutte, d'hyperuricémie, de lithiase rénale ou chez les patients ayant une insuffisance rénale.
Pendant la durée du traitement, l'uricémie, l'uraturie ainsi que la fonction rénale de ces patients, devront être surveillées attentivement.
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
En cas de traitement prolongé, l'uricémie, l'uraturie ainsi que la fonction rénale devront être contrôlées de façon régulière chez tous les patients.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de donnée de passage du médicament dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de prudence, l'allaitement est à éviter lors de traitement par Isoprinosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des augmentations modérées et transitoires de l'uricémie et de l'uraturie.
Autres effets rapportés : rares cas de réactions allergiques telles que éruption cutanée, urticaire et œdème de Quincke. Très rares cas de chocs anaphylactiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucune expérience de surdosage avec ce médicament n'est connue.

PP PHARMACODYNAMIE
Autres antiviraux, code ATC : J050 AX05.
L'inosine acédobène dimépranol est un dérivé des purines de synthèse ayant des propriétés immunomodulatrice et antivirale.
Isoprinosine est un immunostimulant qui intervient sur la composante cellulaire et hormonale de la réponse immunitaire :
- Elle stimule l'activité des macrophages.
- Elle stimule l'activité des lymphocytes B et T.
- Elle potentialise l'action de certaines lymphokines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chaque composant de ce médicament présente des propriétés pharmacologiques séparées.
Absorption :
Administré par voie orale chez l'homme, l'inosine acédobène dimépranol est rapidement et complètement absorbé (⩾ 90 %) à partir du tractus gastro-intestinal.
Distribution :
Administré chez le singe (médicament ou ses composants), des substances radiomarquées sont retrouvées dans la plupart des tissus.
Métabolisme :
Suivant une dose orale radiomarquée de 1 g d'inosine acédobène dimépranol, chez l'homme, les taux sériques de N, N-dimetylamino-isopropanol (DIP) et p-acetomido-benzoic acid (PAcBA), sont respectivement retrouvés à 3,7 µg/ml (2 heures) et 9,4 µg/ml (1 heure).
L'inosine acédobène dimépranol combiné avec la zidovudine augmente le taux sérique de la zidovudine.
Excrétion :
L'excrétion urinaire des 24 heures de PAcBA et de ses métabolites principaux à l'état d'équilibre, de l'ordre de 4 g par jour, compte pour environ 85 % de la dose administrée. 95 % de la radioactivité urinaire liée au DIP sont retrouvés soit en DIP inchangé soit en DIP N-oxyde. La demi-vie d'élimination du DIP est de 3,5 heures et celle du PAcBA est de 50 minutes.
Suivant la prise d'un comprimé, jusqu'à 70 % de l'inosine administré peuvent être retrouvés dans les urines sous forme d'acide urique, le reste se trouvant sous forme de métabolites normaux, xanthine et hypoxanthine.
NB : Le composé inosinique étant catabolisé par la voie de dégradation des purines vers l'acide urique, les études radiomarquées chez l'homme sont inappropriées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932227419 (1978, RCP rév 14.03.06).
Non remb Séc soc. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ISOPTINE ® 120 mg
vérapamil

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (jaune) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*
Vérapamil (DCI) chlorhydrate .... 120 mg
Excipients : silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), lactose, stéarate de magnésium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, laurilsulfate de sodium.

DC INDICATIONS
- Traitement de l'angor sous toutes ses formes.
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.
- Hypertension artérielle.
- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires :
2 à 3 gélules à 120 mg par jour de préférence au cours des repas.
Hypertension artérielle :
1 gélule à 120 mg, 2 fois par jour. Si nécessaire, ajouter 1 gélule à 120 mg le matin ou le soir.
Traitement de l'angor sous toutes ses formes :
La posologie initiale est de 240 mg/jour soit 1 gélule à 120 mg, 2 fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie peut être augmentée à 480 mg/jour sous la forme à libération prolongée de vérapamil à raison d'une prise à 240 mg, 2 fois par jour.
Chez le sujet âgé de plus de 70 ans :
La posologie sera de 120 mg à 240 mg/jour, soit 1 comprimé (à 40 mg) 3 fois par jour, augmentée si nécessaire à 1 gélule à 120 mg 2 fois par jour.
Dans l'indication « prévention secondaire de l'infarctus du myocarde » :
3 gélules à 120 mg par jour. Ne commencer le traitement que 7 à 15 jours après la constitution de l'infarctus du myocarde.
Diminuer les posologies chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des excipients.
- Blocs auriculoventriculaires du 2e et du 3e degré non appareillés.
- Choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).
- Hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mmHg).
- Dysfonctions sinusales.
- Fibrillation/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets.
- En association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Tenir compte de la présence de lactose en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
Insuffisance cardiaque :
Celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire de :
- surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs) ;
- contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Bloc auriculoventriculaire du 1er degré : Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration).
Bradycardie : Utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie.
Insuffisance hépatique : La métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.
Sujet âgé : Le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués ; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.
Atteinte hépatique :
Des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen, ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et, à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.
Pathologies neuromusculaires : Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.
Atteinte rénale :
Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.
La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêtabloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'ivabradine, la quinidine (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Contre-indiquées :
- Dantrolène (perfusion), par mesure de prudence : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Aliskiren : augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.
- Millepertuis : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) :
  - dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol et nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire (synergie des effets) ;
  - dans les autres indications : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle associa-

tion ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).
- Amiodarone : avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules. Si l'association ne peut être évitée, surveillance étroite de la fréquence cardiaque,
- Quinidine : risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Carbamazépine (voir aussi Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique), avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Esmolol (si la fonction ventriculaire gauche est normale) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vincamine IV, zuclopenthixol (pour amiodarone, quinidine et sotalol, voir aussi Associations déconseillées) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil.
- Digoxine : bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG, et éventuellement contrôle de la digoxinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.
- Amiodarone : avec le vérapamil, par voie orale, risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Dabigatran : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran avec majoration du risque de saignement. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire sans excéder 150 mg/j, voire 75 mg/j en cas d'insuffisance rénale.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole) : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt le cas échéant.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt le cas échéant.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets indésirables.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
- Doxorubicine : risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les concentrations de vérapamil dans le lait sont faibles : elles exposent l'enfant à une ingestion de moins de 1 mg de vérapamil par jour. Les quelques cas décrits après un traitement par voie orale n'ont pas rapporté d'effets indésirables chez l'enfant. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques dans le sang de l'enfant ne sont pratiquement pas détectables.

En conséquence, en cas d'indication spécifique du vérapamil chez la mère, l'allaitement est possible avec une surveillance clinique régulière de l'enfant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets indésirables devant faire l'objet d'une attention particulière sont les suivants : le risque d'aggravation d'insuffisance cardiaque, l'hypotension et les troubles conductifs cardiaques.
- Nervosité et/ou fatigue à l'initiation du traitement.
- Affections cardiovasculaires : hypotension, œdème périphérique, bradycardie, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, pause sinusale, flushs.
- Affections gastro-intestinales : essentiellement constipation.
- Ont été rapportées : rarement, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène buccodentaire soignée.
- Ont également été observés : nausées, vomissements, constipation quelquefois sévère imposant l'arrêt du traitement.
- Affections hépatobiliaires : des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines), réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportées.
- Affections du système nerveux : céphalées, étourdissements, paresthésies, tremblements, somnolence.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : sensations vertigineuses.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, prurit, érythème polymorphe.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, douleurs musculaires ou articulaires.
- Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance, gynécomastie, galactorrhée, élévation du taux de prolactine.
- Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.
- Dans de rares cas d'hypersensibilité, un bronchospasme a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculoventriculaire de haut degré, arrêt sinusal, voire choc cardiogénique, ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).

Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique ; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.

Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs (code ATC : C08DA01).

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :
- Dépression de l'activité du nœud sinusal.
- Ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculoventriculaire proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire.
- Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :
- Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
  La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la postcharge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde.
  La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- Le débit sanguin rénal est augmenté.
- Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la postcharge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêtabloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le vérapamil administré par voie orale :
- est absorbé à plus de 90 % ;
- subit un intense effet de premier passage hépatique expliquant sa faible biodisponibilité absolue (20 à 35 %) ;
- le pic de concentration est établi entre 1 et 2 heures ;
- la demi-vie apparente d'élimination, après prise unique, est comprise entre 3 et 7 heures ; après administration réitérée (toutes les 6 heures), elle se situe entre 4,5 et 12 heures ;
- liaison aux protéines plasmatiques : 90 % ;
- la très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le norvérapamil qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. Il s'agit d'un métabolite actif (l'efficacité pharmacologique du norvérapamil a été évaluée à environ 20 % de celle du vérapamil dans une étude chez le chien) ;
- l'élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70 %, digestive pour 20 à 25 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935477910 (1989, RCP rév 22.12.11) 30 gél.
3400937140423 (2005, RCP rév 22.12.11) 90 gél.

Prix : 2,69 € (30 gélules).
7,59 € (90 gélules).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,69 € (30 gél) et 7,59 € (90 gél). Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

ISOPTINE ® 40 mg

vérapamil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (jaune) : Boîte de 75, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Vérapamil (DCI) chlorhydrate	40 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon de pomme de terre, lactose, talc, silice colloïdale anhydre (Aérosil), stéarate de magnésium, saccharose, gomme arabique, carbonate de calcium, silice colloïdale (Aérosil 200), carmellose sodique, povidone, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, cire Hoechst E.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'angor sous toutes ses formes.
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires : 1 à 2 comprimés à 40 mg, 3 fois par jour, de préférence au cours du repas.
- Traitement de l'angor sous toutes ses formes : la posologie initiale est de 240 mg/jour, soit 2 comprimés à 40 mg, 3 fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie peut être augmentée à 480 mg/jour sous la forme à libération prolongée de vérapamil à raison d'une prise à 240 mg, 2 fois par jour.

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans : La posologie sera de 120 à 240 mg/jour, soit 1 à 2 comprimés à 40 mg, 3 fois par jour.

Enfant : 5 mg/kg/jour en moyenne. Si la posologie doit être augmentée, il ne faut pas dépasser 10 mg/kg/jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des excipients.
- Blocs auriculoventriculaires du 2e et du 3e degré non appareillés.
- Choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).
- Hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mmHg).
- Dysfonctions sinusales.
- Fibrillation/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- En association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tenir compte de la présence de lactose et de saccharose en cas de galactosémie congénitale, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Insuffisance cardiaque :

Celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire de :
- surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs) ;
- contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Bloc auriculoventriculaire du 1er degré : Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration).

Bradycardie : Utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie.

Insuffisance hépatique : La métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.

Sujet âgé : Le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués ; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.

Atteinte hépatique :

Des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen, ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et, à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.

Pathologies neuromusculaires : Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.

Atteinte rénale :

Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêtabloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'ivabradine, la quinidine (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.

L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Contre-indiquées :

- Dantrolène (perfusion), par mesure de prudence : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Aliskiren : augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.
- Millepertuis : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Bêtabloquants (sauf esmolol) :
  - dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol et nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire (synergie des effets) ;
  - dans les autres indications : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).
- Amiodarone : avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules. Si l'association ne peut être évitée, surveillance étroite de la fréquence cardiaque,
- Quinidine : risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Carbamazépine (voir aussi Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique), avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Esmolol (si la fonction ventriculaire gauche est normale) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vincamine IV, zuclopenthixol (pour amiodarone, quinidine et sotalol, voir aussi Associations déconseillées) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil.
- Digoxine : bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG, et éventuellement contrôle de la digoxinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.
- Amiodarone : avec le vérapamil, par voie orale, risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Dabigatran : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran avec majoration du risque de saignement. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire sans excéder 150 mg/j, voire 75 mg/j en cas d'insuffisance rénale.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole) : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt le cas échéant.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt le cas échéant.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets indésirables.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
- Doxorubicine : risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant le premier et deuxième trimestres de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les concentrations de vérapamil dans le lait sont faibles : elles exposent l'enfant à une ingestion de moins de 1 mg de vérapamil par jour. Les quelques cas décrits après un traitement par voie orale n'ont pas rapporté d'effets indésirables chez l'enfant. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques dans le sang de l'enfant ne sont pratiquement pas détectables.

En conséquence, en cas d'indication spécifique du vérapamil chez la mère, l'allaitement est possible avec une surveillance clinique régulière de l'enfant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets indésirables devant faire l'objet d'une attention particulière sont les suivants : le risque d'aggravation d'insuffisance cardiaque, l'hypotension et les troubles conductifs cardiaques.

- Nervosité et/ou fatigue à l'initiation du traitement.
- Affections cardiovasculaires : hypotension, œdème périphérique, bradycardie, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, pause sinusale, flushs.
- Affections gastro-intestinales : essentiellement constipation.
- Ont été rapportées : rarement, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène buccodentaire soignée.
- Ont également été observés : nausées, vomissements, constipation quelquefois sévère imposant l'arrêt du traitement.
- Affections hépatobiliaires : des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines), réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportées.
- Affections du système nerveux : céphalées, étourdissements, paresthésies, tremblements, somnolence.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : sensations vertigineuses.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, prurit, érythème polymorphe.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, douleurs musculaires ou articulaires.
- Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance, gynécomastie, galactorrhée, élévation du taux de prolactine.
- Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.
- Dans de rares cas d'hypersensibilité, un bronchospasme a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculoventriculaire de haut degré, arrêt sinusal, voire choc cardiogénique, ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale.

L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).

Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique ; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.

Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs (code ATC : C08DA01).

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :

- Dépression de l'activité du nœud sinusal.
- Ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculoventriculaire proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire.
- Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :

- Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles.
  L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
  La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la postcharge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- Le débit sanguin rénal est augmenté.
- Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la postcharge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêtabloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le vérapamil administré par voie orale :

- est absorbé à plus de 90 % ;
- subit un intense effet de premier passage hépatique expliquant sa faible biodisponibilité absolue (20 à 35 %) ;
- le pic de concentration est établi entre 1 et 2 heures ;
- la demi-vie apparente d'élimination, après prise unique, est comprise entre 3 et 7 heures ; après adminis-

tration réitérée (toutes les 6 heures), elle se situe entre 4,5 et 12 heures ;
- liaison aux protéines plasmatiques : 90 % ;
- la très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le norvérapamil qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. Il s'agit d'un métabolite actif (l'efficacité pharmacologique du norvérapamil a été évaluée à environ 20 % de celle du vérapamil dans une étude chez le chien) ;
- l'élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70 %, digestive pour 20 à 25 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930545805 (1989, RCP rév 22.12.11).
Prix : 3,06 € (75 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

ISOPTINE ® 5 mg/2 ml
vérapamil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Vérapamil (DCI) chlorhydrate .... 5 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique à 10 % (pour ajustement du pH), eau ppi.
pH = 4,5-6,0.

DC INDICATIONS

- Tachycardies jonctionnelles paroxystiques.
- Certains troubles du rythme ventriculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 ou éventuellement 2 ampoules en injection IV lente (2 à 3 min). Cette injection peut être répétée une fois au bout de 10 min en cas d'échec.
Pour consolider la réduction du trouble du rythme ou de l'arythmie, il est possible d'établir une perfusion à raison de 3 ampoules dans 250 ml de soluté glucosé à passer en 8 heures.
Pour prendre le relais par la voie orale, la prise de gélules d'Isoptine 120 mg doit débuter 2 heures avant la fin de la perfusion.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des excipients.
- Blocs auriculoventriculaires du 2e et du 3e degré non appareillés.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée, l'injection de vérapamil pouvant entraîner un choc cardiogénique mortel.
- Hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mmHg).
- Dysfonctions sinusales.
- Fibrillation/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets.
- Dantrolène (perfusion), aliskiren, millepertuis, sertindole : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance cardiaque :
Celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement.
Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire de :
- surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs) ;
- contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Bloc auriculoventriculaire du 1er degré : Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration).
Bradycardie : Utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie.
Insuffisance hépatique : La métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.
Sujets âgés : Le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués ; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.
Atteinte hépatique :
Des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques.
En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.
Pathologies neuromusculaires : Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.
Atteinte rénale :
Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.
La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêtabloquants, la colchicine, l'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche), le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'ivabradine, la quinidine (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques etc.

Contre-indiquées :
- Dantrolène (perfusion), par mesure de prudence : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Aliskiren : augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.
- Millepertuis : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) :
  - dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol et nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire (synergie des effets) ;
  - dans les autres indications : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).
- Amiodarone : avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules. Si l'association ne peut être évitée, surveillance étroite de la fréquence cardiaque.
- Quinidine : risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Carbamazépine (voir aussi Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique) avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Esmolol (si la fonction ventriculaire gauche est normale) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vincamine IV, zuclopenthixol (pour amiodarone, quinidine et sotalol, voir aussi Associations déconseillées) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil.
- Digoxine : bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et éventuellement, contrôle de la digoxinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.
- Amiodarone : avec le vérapamil, par voie orale, risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Dabigatran : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran avec majoration du risque de saignement. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/jour, voire 75 mg/jour en cas d'insuffisance rénale.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole) : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets indésirables.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
- Doxorubicine : risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.
Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Les concentrations de vérapamil dans le lait sont faibles : elles exposent l'enfant à une ingestion de moins de 1 mg de vérapamil par jour. Les quelques cas décrits après un traitement par voie orale n'ont pas rapporté d'effets indésirables chez l'enfant. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques dans le sang de l'enfant ne sont pratiquement pas détectables.
En conséquence, en cas d'indication spécifique du vérapamil chez la mère, l'allaitement est possible avec une surveillance clinique régulière de l'enfant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets indésirables devant faire l'objet d'une attention particulière sont les suivants : le risque d'aggravation d'insuffisance cardiaque, l'hypotension et les troubles conductifs cardiaques.
- Affections cardiovasculaires : hypotension, œdème périphérique, bradycardie, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, pause sinusale, flushs.
- Affections gastro-intestinales : essentiellement constipation.
- Ont également été observées : nausées.
- Affections hépatobiliaires : des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines), réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportées.
- Affections du système nerveux : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : sensations vertigineuses.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, prurit, érythème polymorphe.
- Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.
- Dans de rares cas d'hypersensibilité, un bronchospasme a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculoventriculaire de haut degré, arrêt sinusal voire choc cardiogénique ainsi que

des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).
Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique ; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.
Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse. En raison d'une possible absorption retardée du produit à libération prolongée, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante en fonction des symptômes cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs (code ATC : C08DA01).
Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.
Au niveau cardiaque :
- Dépression de l'activité du nœud sinusal.
- Ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculoventriculaire, proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire.
- Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :
- Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
  La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- Le débit sanguin rénal est augmenté.
- Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la postcharge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêtabloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Après administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques diminuent selon une équation bi-exponentielle. Les demi-vies d'élimination sont alors de l'ordre de 25 minutes et 5 heures respectivement.
- Liaison aux protéines plasmatiques : 90 %.
- La très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le norvérapamil qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. Il s'agit d'un métabolite actif.
- L'élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70 %, digestive pour 20 à 25 %.
- L'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil comme l'ont montré des études comparatives entre des patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal et des patients sans atteinte rénale. Cependant, plusieurs cas suggèrent que le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933091460 (1989, RCP rév 25.07.13).
Prix : 1,99 € (5 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

ISOPTINE ® LP 240 mg
vérapamil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (vert pâle) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Chlorhydrate de vérapamil .... 240 mg
Excipients : cellulose microcristalline, alginate de sodium, povidone, stéarate de magnésium, eau purifiée, hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane, laque verte (laque d'aluminium correspondant à un mélange de jaune de quinoléine et de sel disodique de l'indigotine), cire Hoechst E (mélange d'esters de l'acide montanique).

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Traitement de l'angor stable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Hypertension artérielle :
1 comprimé à 240 mg le matin ; si nécessaire, ajouter ½ comprimé le matin ou le soir.
Traitement de l'angor stable :
1 à 2 comprimés par jour (soit 240 à 480 mg/jour).
Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la posologie sera de ½ à 1 comprimé par jour.
Insuffisance rénale :
Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients insuffisants hépatiques, la métabolisation du médicament est plus ou moins retardée selon la sévérité de l'insuffisance hépatique, ce qui potentialise ou prolonge l'effet du chlorhydrate de vérapamil. Par conséquent, la posologie doit être adaptée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique et la posologie initiale sera diminuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être pris sans être sucés ou mâchés, avec une quantité suffisante de liquide, de préférence pendant ou juste après le repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas de :
- Hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des excipients.
- Blocs auriculo-ventriculaires du 2e et du 3e degré non appareillés.
- Choc cardiogénique.
- Insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite, inférieure à 35 % et/ou une pression capillaire pulmonaire supérieure à 20 mmHg (excepté si elle est secondaire à une tachycardie supraventriculaire nécessitant un traitement par le vérapamil).
- Hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mmHg).
- Dysfonctions sinusales.
- Fibrillation/flutter auriculaire en présence d'une voie de conduction supplémentaire (par exemple associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White). Ces patients ont un risque de développer une tachyarythmie ventriculaire incluant une fibrillation ventriculaire en cas d'administration de chlorhydrate de vérapamil.
- Enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets.
- En association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole et l'ivabradine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infarctus du myocarde aigu :
Utiliser ce médicament avec précaution en cas d'infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension marquée ou insuffisance ventriculaire gauche).
Insuffisance cardiaque :
Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection supérieure à 35 %, celle-ci doit être contrôlée avant de commencer le traitement par vérapamil et doit être traitée de manière adéquate tout au long du traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire de :
- surveiller étroitement la conduction auriculo-ventriculaire (effets additifs) ;
- contrôler les concentrations de digoxine et adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Troubles de la conduction/Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré/Bradycardie/Asystole :
Le chlorhydrate de vérapamil déprime les nœuds auriculo-ventriculaires et sinusaux et prolonge le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Utiliser ce médicament avec précaution car l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré (contre-indication) ou unifasciculaire, d'un bloc de branche bifasciculaire ou trifasciculaire nécessite l'arrêt des doses suivantes ou l'arrêt du chlorhydrate de vérapamil et l'instauration d'un traitement approprié, si nécessaire.
Le chlorhydrate de vérapamil déprime les nœuds auriculo-ventriculaires et sinusaux et peut rarement entraîner un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, une bradycardie, et, dans les cas extrêmes, une asystolie. Ces troubles sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une maladie du sinus (maladie du sinus auriculo-ventriculaire), qui est plus fréquente chez les patients âgés.
Une asystolie chez les patients qui n'ont pas de maladie du sinus est généralement de courte durée (quelques secondes ou moins), avec un retour spontané à un rythme nodal auriculo-ventriculaire ou sinusal normal. Si cela ne se produit pas rapidement, un traitement approprié doit être instauré immédiatement (cf Effets indésirables).
Insuffisance hépatique :
Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
La métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.
Sujets âgés :
Le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués ; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.
Atteinte hépatique :
Des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques.
En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.
Pathologies neuromusculaires :
Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.
Atteinte rénale :
Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.
La prise de ce médicament est déconseillée avec :
les bêtabloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'ivabradine, la quinidine (cf Interactions).
Médicaments antiarythmiques/Bêtabloquants :
Potentialisation réciproque des effets cardio-vasculaires (bloc auriculo-ventriculaire de grade supérieur, diminution de la fréquence cardiaque de grade supérieur, apparition d'insuffisance cardiaque et potentialisation de l'hypotension). Une bradycardie asymptomatique (36 battements/minute) avec un stimulateur cardiaque instable a été observée chez un patient recevant de façon concomitante du timolol (un bêtabloquant) en gouttes oculaires et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale.
Digoxine :
Réduire la posologie de digoxine en cas d'administration concomitante avec le vérapamil (cf Interactions).
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductases (« statines ») :
cf Interactions.

DC INTERACTIONS

Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.
Des études in vitro sur le métabolisme ont montré que le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Il a été montré que le vérapamil est un inhibiteur des enzymes du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs du CYPA3A4, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses.

Associations contre-indiquées :
- Dantrolène (perfusion), par mesure de prudence : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Aliskiren : augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.
- Millepertuis : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules.

Associations déconseillées :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) :
  - dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol et nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire ;
  - dans les autres indications : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.
- Amiodarone : avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu.
- Quinidine : risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Carbamazépine (voir aussi Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique) avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.

- Ciclosporine : augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Évérolimus : augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Sirolimus : augmentation des concentrations sanguines du sirolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vincamine IV, zuclopenthixol (pour amiodarone, quinidine et sotalol, voir aussi Associations déconseillées) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam pendant le traitement par le vérapamil.
- Digoxine : bradycardie excessive et bloc auriculo-ventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.
- Amiodarone : avec le vérapamil, par voie orale, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Dabigatran : lors de l'administration concomitante de vérapamil par voie orale et de dabigatran étexilate (150 mg), un substrat de la P-gp, la Cmax et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du délai entre les administrations ainsi que de la forme pharmaceutique du vérapamil. La coadministration de vérapamil 240 mg à libération prolongée en même temps que le dabigatran étexilate a entraîné une augmentation de l'exposition (augmentation de la Cmax d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran étexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Érythromycine : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine, et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
- Doxorubicine : risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Ticagrelor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique.

Autres interactions :

- Agents bloquants neuromusculaires : les données cliniques et les études chez l'animal suggèrent que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser l'activité des agents bloquants neuromusculaires (curare et dépolarisants). Il peut être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil et/ou la dose de l'agent bloquant neuromusculaire, lorsque les médicaments sont utilisés de façon concomitante.
- Éthanol (alcool) : augmentation des taux plasmatiques d'éthanol.
- Almotriptan : augmentation de la Cmax (d'environ 24 %) et de l'ASC (d'environ 20 %) de l'almotriptan.
- Cimétidine : diminution de l'élimination du vérapamil par la cimétidine après administration de vérapamil par voie intraveineuse. Augmentation de l'ASC du vérapamil (d'environ 25 % pour l'énantiomère-R et d'environ 40 % pour l'énantiomère-S) par diminution de l'élimination des énantiomères R et S.
- Clarithromycine, érythromycine et télithromycine : possible augmentation des taux de vérapamil.
- Flécaïne : faible effet sur la clairance plasmatique de la flécaïne (effet inférieur à 10 %) mais pas d'effet sur la clairance plasmatique du chlorhydrate de vérapamil.
- Glyburide : augmentation de la Cmax (d'environ 28 %) et de l'ASC (d'environ 26 %) du glyburide.
- Quinidine : diminution de la clairance de la quinidine administrée par voie orale d'environ 35 %. Risque d'hypotension. Un œdème pulmonaire peut survenir chez les patients avec une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
- Propranolol : augmentation de la Cmax (d'environ 94 %) et de l'ASC (d'environ 65 %) du propranolol chez les patients avec un angor.
- Sulfinpyrazone : l'effet hypotenseur peut être réduit en raison de l'augmentation (d'environ 3 fois) de l'élimination du vérapamil administré par voie orale et par diminution de la biodisponibilité d'environ 60 %. Il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique lors de l'administration du vérapamil par voie intraveineuse.
- Théophylline : diminution de l'élimination de la théophylline d'environ 20 %. La diminution de l'élimination est moindre chez les fumeurs (environ 11 %).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Les concentrations de vérapamil dans le lait sont faibles : elles exposent l'enfant à une ingestion de moins de 1 mg de vérapamil par jour.

Les quelques cas décrits après un traitement par voie orale n'ont pas rapporté d'effets indésirables chez l'enfant. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques dans le sang de l'enfant ne sont pratiquement pas détectables.

En conséquence, en cas d'indication spécifique du vérapamil chez la mère, l'allaitement est possible avec une surveillance clinique régulière de l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de son effet antihypertenseur et selon la réponse individuelle, le chlorhydrate de vérapamil peut avoir un effet sur les capacités à réagir au point de diminuer l'aptitude à conduire des véhicules, à utiliser des machines ou à travailler dans des conditions risquées. Cet effet se produit d'autant plus en début de traitement, lors d'une augmentation de dose, lors d'un changement de médicament pour du vérapamil et en cas d'absorption d'alcool. Le vérapamil peut augmenter les taux sanguins d'alcool et diminuer son élimination. Par conséquent, les effets de l'alcool sont intensifiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec le vérapamil lors d'essais cliniques, lors de la surveillance après commercialisation ou lors d'essai cliniques de phase IV et sont listés par classe d'organes. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées, sensations vertigineuses, troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation et douleurs abdominales) ainsi que bradycardie, tachycardie, palpitations, hypotension, flushs, œdème périphérique et fatigue.

Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec le vérapamil et lors de la surveillance après commercialisation :

Système organe/classe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Inconnue	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Rare	Paresthésie, tremblements
Inconnue	Syndrome extrapyramidal, paralysie (tétraparésie)[1], crise d'épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Inconnue	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Rare	Somnolence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes
Inconnue	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie
Inconnue	Bloc auriculo-ventriculaire (1er, 2e et 3e degré), insuffisance cardiaque, pause sinusale, bradycardie sinusale, asystolie
Affections vasculaires	
Fréquent	Flushs, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Inconnue	Bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausées
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Rare	Vomissements
Inconnue	Inconfort intestinal, hyperplasie gingivale, iléus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Hyperhidrose
Inconnue	Angiœdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, alopécie, démangeaisons, prurit, purpura, éruption maculopapuleuse, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Inconnue	Arthralgie, faiblesse musculaire, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Inconnue	Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Inconnue	Dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Inconnue	Élévation du taux de prolactine, augmentation des enzymes hépatiques

(1) Il y a eu un seul cas de paralysie (tétraparésie) rapporté après commercialisation, lors d'une utilisation simultanée de vérapamil et de colchicine. Elle peut avoir été causée par la colchicine passant la barrière hémato-encéphalique en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le vérapamil (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, arrêt sinusal voire choc cardiogénique ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).

Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique ; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.

Une asystolie peut être prise en charge par les mesures habituelles incluant l'utilisation d'une stimulation adrénergique (par exemple le chlorhydrate d'isoprotérénol), d'autres agents vasopresseurs ou une réanimation cardio-respiratoire.

Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse. En raison d'une possible absorption retardée du produit à libération prolongée, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante en fonction des symptômes cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs, code ATC : C08DA01.

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :

- Dépression de l'activité du nœud sinusal.
- Ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculo-ventriculaire.
- Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :

- Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
- La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la postcharge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- Le débit sanguin rénal est augmenté.
- Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la postcharge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque.
  Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêtabloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique constitué de l'énantiomère-R et de l'énantiomère-S en proportions égales. La métabolisation du vérapamil est importante. Le norvérapamil est un des 12 métabolites identifiés dans les urines, il a une activité pharmacologique équivalente à 10 à 20 % de celle du vérapamil et représente 6 % du médicament éliminé. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de norvérapamil et de vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après administration réitérée en une prise est atteint après trois à quatre jours.

Absorption :

Plus de 90 % du vérapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du composé inchangé après une dose unique de vérapamil à libération immédiate est de 22 % et celle de vérapamil à libération prolongée est d'environ 33 %, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique. La biodisponibilité est environ deux fois plus élevée avec une administration répétée. Les concentrations plasmatiques maximales de vérapamil sont atteintes une à deux heures après l'administration de la forme à libération immédiate, et quatre à cinq heures après l'administration de la forme à libération prolongée. Le pic de concen-

tration plasmatique du norvérapamil est atteint environ en une heure et en cinq heures, respectivement après l'administration de la forme à libération immédiate ou de la forme à libération prolongée. La présence de nourriture n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du vérapamil.

Distribution :
Le vérapamil est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les sujets sains. La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est de 90 %.

Biotransformation :
La métabolisation du vérapamil est importante. In vitro, les études concernant le métabolisme indiquent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Chez l'homme sain, le chlorhydrate de vérapamil administré oralement subit une importante métabolisation dans le foie, avec 12 métabolites identifiés, la plupart seulement à l'état de traces. Les principaux métabolites identifiés sont divers dérivés du vérapamil N et O désalkylés. Parmi ces métabolites, seul le norvérapamil a un effet pharmacologique visible (environ 20 % de celui du composé parent) qui a été observé dans une étude chez le chien.

Élimination :
Après perfusion intraveineuse, le vérapamil est éliminé de façon bi-exponentielle, avec une phase de distribution rapide précoce (demi-vie d'environ 4 minutes) et une phase d'élimination terminale plus lente (demi-vie de 2 à 5 heures). Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 3 à 7 heures. Environ 50 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, 70 % en 5 jours. Jusqu'à 16 % de la dose est éliminée dans les fèces. Environ 3 à 4 % de la dose éliminée par voie rénale l'est sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, environ 1 l/h/kg (intervalle : 0,7 à 1,3 l/h/kg).

Populations particulières :

Population pédiatrique :
Il existe peu d'information concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique. Après administration intraveineuse, le demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne de 30 l/h alors qu'elle est d'environ 70 l/h chez un adulte de 70 kg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après administration orale semblent être un peu plus faibles dans la population pédiatrique que celles observées chez l'adulte.

Sujets âgés :
Le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administré à des patients hypertendus. La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les personnes âgées. L'effet antihypertenseur du vérapamil n'est pas lié à l'âge.

Insuffisance rénale :
Comme observé dans des études comparatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et chez des sujets avec une fonction rénale normale, l'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil. Le vérapamil et le norvérapamil ne sont pas éliminés par hémodialyse.

Insuffisance hépatique :
La demi-vie du vérapamil est plus longue chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une clairance plus faible lors d'une administration orale et d'un volume de distribution plus important.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le lapin et le rat avec des doses de vérapamil par voie orale allant, respectivement, jusqu'à 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et 6 fois (60 mg/kg/jour) les doses journalières chez l'homme et n'ont pas mis en évidence une tératogénicité. Cependant, chez le rat, ce multiple de la dose utilisée chez l'homme était embryocide et a retardé la croissance et le développement fœtal, probablement en raison d'effets indésirables maternels montrés par une diminution de la prise de poids chez la femelle gravide. Il a été également montré que cette dose orale entraînait une hypotension chez le rat.
Il n'y a, cependant, aucune étude appropriée et contrôlée chez la femme enceinte.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932867417 (1987, RCP rév 14.09.17) 30 cp.
3400937152488 (2005, RCP rév 14.09.17) 90 cp.
Prix : 5,41 € (30 comprimés).
15,29 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,41 € (30 cp) et 15,29 € (90 cp). Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ISOPTO®-PILOCARPINE

pilocarpine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 2 % : Flacon compte-gouttes de 10 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Chlorhydrate de pilocarpine	200 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, méthylhydroxypropylcellulose, acide borique, citrate de sodium, acide chlorhydrique concentré et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

- Glaucome chronique simple.
- Crise aiguë du glaucome (par fermeture d'angle).
- Diagnostic des causes de mydriase.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Instillations oculaires selon les chiffres tensionnels et le type de glaucome. Une seule goutte suffit à chaque instillation.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale.
En instillation oculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Iridocyclites.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des instillations répétées et/ou de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du produit actif.
A n'utiliser chez les myopes qu'après avoir vérifié l'état de la périphérie rétinienne (peut entraîner un décollement de la rétine).
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirez les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas d'intervention chirurgicale, prévenir l'anesthésiste et l'opérateur (possibilité de potentialisation des curarisants).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Gêne possible due au myosis.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Modification possible du champ visuel.
- Myosis qui peut gêner la vision des malades.
- Spasme de l'accommodation qui apparaît rapidement après l'instillation et qui disparaît environ 2 heures après.
- Quelques cas de maux de tête et de clignement des paupières qui disparaissent par la suite.
- Augmentation de la sécrétion lacrymale.
- Vasodilatation conjonctivale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets systémiques sont rares et ne sont observés que chez les patients utilisant des doses répétées au cours de glaucome à angle fermé et chez le jeune enfant. Dans ces cas, apparition d'hypersécrétion de la salive, de la sueur et des larmes et de signes bronchopulmonaires et gastro-intestinaux.
En cas d'intoxication, utiliser des médicaments anticholinergiques et réhydrater les malades.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques/Parasympathomimétiques (code ATC : S01EB01).
- Parasympathomimétique à action cholinergique directe.
- La pilocarpine abaisse la pression intraoculaire par augmentation de la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse et par diminution du débit sécrétoire ciliaire. Elle agit sur l'accommodation (action lente) et sur la profondeur de la chambre antérieure de l'œil (augmentation par relâchement de la zonule). La concentration dans la cornée et l'humeur aqueuse est maximale 5 minutes après l'instillation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933257606 (1988, RCP rév 20.01.17).
Prix : 1,58 € (flacon de 10 ml à 2 %).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

ISORYTHM® LP

disopyramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 125 mg et 250 mg (translucide) : Boîtes de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Disopyramide (DCI)	125 mg
ou	250 mg

(sous forme de phosphate : 161,08 mg/gél à 125 mg ; 322,20 mg/gél à 250 mg)
Excipients (communs) : Microgranules (saccharose, amidon de maïs), povidone, éthylcellulose, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, anhydride sulfureux (E 220). *Calibrage :* n° 2 (gél 125 mg), n° 0 (gél 250 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
La forme à libération prolongée ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes.
Les gélules à libération prolongée dosées à 125 mg de disopyramide sont destinées soit à remplacer soit à compléter le traitement par les gélules à libération prolongée dosées à 250 mg.
La posologie recommandée est de 2 gélules à libération prolongée d'Isorythm 250 mg par jour (500 mg/j en 2 prises), chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.
CTJ : 0,43 à 0,73 €.
Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 gélules à 250 mg par jour en 2 prises, soit 750 mg.
Chez les malades nécessitant une posologie réduite, celle-ci sera de 1 gélule à 125 mg matin et soir.
Dans le cas d'un complément, la posologie sera de 1 gélule à 250 mg et 1 gélule à 125 mg matin et soir. Une dose dépassant 750 mg par jour ne peut être administrée que sous surveillance cardiologique stricte et/ou contrôle des concentrations sanguines du disopyramide.
L'équivalence d'efficacité avec Isorythm 100 mg gélule est réalisée par la prise de 1 gélule, matin et soir, d'Isorythm 250 mg gélule à libération prolongée, à la place de 2 gélules, 3 fois par jour, d'Isorythm 100 mg gélule.
Sujet âgé de plus de 70 ans : La posologie doit être réduite de moitié.
Insuffisance rénale :
La posologie doit être réduite (cf Isorythm 100 mg gélule et Isorythm 125 mg gélule à libération prolongée). A titre indicatif :
- clairance de la créatinine > 30 ml/min : 1 gélule à 125 mg matin et soir ;
- clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min : utiliser la gélule à 100 mg pour adapter les doses.

Insuffisance hépatique : La posologie doit également être réduite et adaptée en fonction de la surveillance de l'électrocardiogramme et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de disopyramide. L'utilisation de la forme Isorythm gélule à 100 mg est recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité au disopyramide.
- Infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital.
- Insuffisance cardiaque, quel que soit le trouble rythmique.
- Bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2e et 3e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage.
- Allongement de QT préexistant.
- Glaucome, myasthénie, troubles urétroprostatiques, notamment hypertrophie prostatique (liés à l'activité anticholinergique du disopyramide).
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (hydroquinidine, quinidine) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ; sultopride (neuroleptique) ; autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV... (cf Interactions).
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : carvédilol, bisoprolol, métoprolol (cf Interactions).

RELATIVES :
- Certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol...) ; halofantrine ; pentamidine ; moxifloxacine ; érythromycine (voie orale), clarithromycine, josamycine : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> D'autres antiarythmiques de classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST) dans des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

> Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique du disopyramide en termes de survie ou de mort subite.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Effets proarythmiques :
Le disopyramide, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie préexistante ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.
Antécédents d'insuffisance cardiaque : En raison de son action inotrope négative, le disopyramide sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.
Modifications électrocardiographiques :
Le disopyramide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies préexistantes de conduction.
La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage du disopyramide. Un élargissement de QRS et/ou un allongement de QT supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.
En cas de modification de la posologie du disopyramide ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.
Perturbations électrolytiques : L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration du disopyramide.
Hypoglycémie : Chez les sujets âgés ou malnutris, les diabétiques traités, et en cas d'insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie s'impose du fait du risque d'hypoglycémie.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, la posologie du disopyramide doit être réduite et le rythme d'administration modifié (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance hépatique : La posologie du disopyramide doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
Porteurs de stimulateurs cardiaques : Prendre en compte la possibilité d'une élévation de seuil.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Certains médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (hydroquinidine, quinidine) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV... : risque majoré de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).

Déconseillées :
- Érythromycine (voie orale), clarithromycine, josamycine : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement

de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes.
- Certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, halopéridol, pimozide, dropéridol...) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Halofantrine, pentamidine, moxifloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le médicament torsadogène non anti-infectieux. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance électrocardiographique monitorée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bêtabloquants : troubles de la contractibilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Bradycardisants (antagonistes du calcium bradycardisants : diltiazem, vérapamil ; bêtabloquants ; clonidine ; guanfacine ; digitaliques, méfloquine, anticholinestérasiques : donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambénonium) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, glucocorticoïdes par voie générale, tétracosactide) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants, sauf carbamazépine : phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (accélération de son métabolisme hépatique). Dans le cas de la phénytoïne : augmentation des effets anticholinergiques du disopyramide par augmentation des concentrations de son métabolite anticholinergique. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, neuroleptiques atropiniques, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal. Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du disopyramide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation du disopyramide est déconseillée pendant la grossesse.
Toutefois, la découverte d'une grossesse sous disopyramide n'en justifie pas l'interruption.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Comme tous les antiarythmiques, le disopyramide peut entraîner l'aggravation ou l'apparition de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes). Le disopyramide augmente l'intervalle QT et peut être responsable de torsades de pointes. Ces accidents sont favorisés par une hypokaliémie et/ou l'association à d'autres antiarythmiques et/ou une cardiopathie sévère et/ou un allongement de l'espace QT.
Des troubles de la conduction cardiaque peuvent survenir : élargissement de QRS, blocs sino-auriculaires, blocs auriculoventriculaires et/ou intraventriculaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des poussées d'insuffisance cardiaque, voire des états de choc cardiogénique, ont également été décrits, en particulier chez des malades atteints de cardiopathie sévère.
Autres effets indésirables :
- De type atropinique :
  - urinaires : dysurie, rétention aiguë d'urine, notamment chez le prostatique (cf Contre-indications) ;
  - visuels : troubles de l'accommodation, diplopie ;
  - digestifs : sécheresse de la bouche, constipation ;
  - troubles psychiatriques.
- Épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée.
- Impuissance.
- Rarement : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Exceptionnellement : ictère cholestatique, céphalée, rash, urticaire, neutropénie.
- En raison de la présence de sulfite (E 220), risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

DC SURDOSAGE

Un surdosage thérapeutique se traduit par des troubles électrocardiographiques tels que : allongement marqué de l'espace QT, annonciateur d'autres troubles du rythme, avec, à l'extrême, des torsades de pointes entraînant des syncopes à répétition, élargissement du QRS, bloc auriculoventriculaire de degré variable.
Les signes cliniques d'une intoxication peuvent comporter :
- une mydriase bilatérale (évocatrice) ;
- une hypotension artérielle, voire un choc ;
- un arrêt cardiaque par bloc intraventriculaire ou asystolie ;
- des troubles respiratoires ;
- un coma profond avec mydriase bilatérale en cas d'intoxication massive.

A part les dérivés de la prostigmine qui peuvent être utilisés pour traiter les effets atropiniques, il n'existe pas d'antidote spécifique du disopyramide.
Le traitement d'une intoxication aiguë doit être mené en unité de soins intensifs sous surveillance cardiaque permanente. Le traitement symptomatique peut comporter :
- lavage gastrique précoce ;
- administration d'un purgatif suivi de charbon activé par voie orale ou sonde gastrique ;
- administration IV d'isoprénaline et/ou d'autres vasopresseurs et/ou d'agents inotropes positifs ;
- si nécessaire : perfusion de lactate et/ou de magnésium, assistance électrosystolique, électroconversion, insertion d'un ballon intra-aortique, assistance respiratoire ;
- une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémoperfusion avec du charbon activé ont été utilisées pour diminuer les taux sériques de disopyramide.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiarythmique de classe Ia (C01BA03 : système cardiovasculaire).
Antiarythmique de la classe Ia de Vaughan-Williams. Le disopyramide est un inhibiteur des canaux sodiques à effet stabilisant de membrane.
Propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques :
Le disopyramide est actif sur divers modèles expérimentaux d'arythmies auriculaires et ventriculaires, ischémiques ou non.
En électrophysiologie cellulaire, ses effets comportent :
- une diminution de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action (phase 0) ;
- un allongement de la durée du potentiel d'action ;
- une diminution de l'automaticité, de la vitesse de dépolarisation lente spontanée (phase 4) ;
- un allongement de la période réfractaire effective à l'étage auriculaire et ventriculaire.

En électrophysiologie clinique :
- la conduction est ralentie dans le faisceau de His et le réseau de Purkinje ;
- la conduction est également ralentie dans les voies de conduction accessoire du syndrome de Wolff-Parkinson-White (si les conductions antérograde et rétrograde sont ralenties, l'effet prédomine sur la conduction rétrograde).

Propriétés hémodynamiques :
Le disopyramide :
- augmente les résistances périphériques ;
- modifie peu la fréquence cardiaque et la pression artérielle ;
- possède un effet inotrope négatif pouvant être marqué à fortes doses et/ou en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.

Autres propriétés pharmacologiques :
Le disopyramide est un :
- anesthésique local ;
- atropinique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Isorythm LP est une forme à libération prolongée de disopyramide, présentée en microgranules enrobés d'un film au travers duquel se fait la diffusion du principe actif.
Les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants :
- chez le sujet sain, après prise unique, le pic de concentration est atteint à la cinquième heure, la demi-vie apparente d'élimination atteint 16 heures ;
- chez le malade, après prises réitérées d'Isorythm LP 250 mg matin et soir, des concentrations thérapeutiques situées entre 2 et 4 mg/l sont maintenues dans l'intervalle de 12 heures entre chaque prise. Les différences entre les concentrations minimales et maximales sont peu élevées.

Les paramètres pharmacocinétiques sont altérés en cas d'insuffisance rénale, chez le vieillard et chez le malade alité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932989393 (1987, RCP rév 09.03.09) 20 gél à 125 mg.
3400932989454 (1987, RCP rév 09.03.09) 20 gél à 250 mg.
Mis sur le marché en 1989.
Prix : 3,26 € (20 gélules à 125 mg).
6,09 € (20 gélules à 250 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

IVHEBEX ®

immunoglobuline humaine de l'hépatite B

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution pour perfusion à 5000 UI/100 ml : Flacon de poudre + flacon de 100 ml de solvant avec système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant + nécessaire de perfusion avec filtre, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre : *p 100 ml**
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B** .... 5000 UI
Excipients : saccharose, glycine, glucose monohydraté.
Solvant : eau pour préparations injectables.
Teneur en saccharose : 27,5 mg/ml.
Teneur en glucose : 7,5 mg/ml.
Résidu de fabrication : traces de pepsine porcine.
* De solution reconstituée.
** La quantité de protéines totales est de l'ordre de 50 g/l contenant au moins 95 % d'IgG. La répartition en sous-classes d'IgG est respectivement : IgG1 (57 %), IgG2 (35 %), IgG3 (6 %) et IgG4 (2 %). La teneur maximale en IgA est : 10 mg/g de protéine.

DC INDICATIONS

Prévention de la récidive de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- 10 000 UI le jour de l'intervention, en peropératoire,
- puis 10 000 UI tous les jours pendant les 7 jours suivant la transplantation,
- puis 10 000 UI à renouveler autant que nécessaire, afin d'assurer un taux sérique d'anticorps anti-HBs de 100 à 150 UI/l chez les patients négatifs à la recherche d'ADN du virus de l'hépatite B et de 500 UI/l chez les patients positifs.

Population pédiatrique :
Ajuster ce schéma posologique à la surface corporelle, sachant que la posologie est de 10 000 UI/1,73 m^2.
La vaccination contre l'hépatite B doit être associée. La première administration du vaccin peut être effectuée le même jour que celle d'IVheBex, néanmoins sur deux sites séparés.

MODE D'ADMINISTRATION :

IVheBex se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables.
IVheBex doit être administrée par voie intraveineuse.
Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure. En cas de bonne tolérance, il peut être augmenté progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant un déficit en IgA, et avec des anticorps circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux traces de pepsine d'origine porcine utilisée au cours de la fabrication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le taux d'anticorps anti-HBs du patient doit être mesuré régulièrement.
Des précautions particulières doivent être prises en cas d'hypersensibilité à l'un des composants de la préparation.
Le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 20 minutes après la fin de l'administration.
Certains effets indésirables peuvent être associés au débit d'administration. Le débit recommandé (cf Posologie/Mode d'administration) doit être scrupuleusement observé et les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. Dans ce cas, on peut soit diminuer le débit jusqu'à leur disparition, soit arrêter la perfusion.
Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il est nécessaire de tenir compte de la teneur en saccharose (27,5 mg/ml).
Il existe un risque théorique d'insuffisance rénale chez les patients recevant un traitement par immunoglobuline de l'hépatite B, des cas ayant été rapportés avec les IgIV pour lesquels des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, une hypovolémie, une obésité, une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans. Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part. Chez tous ces patients, l'administration d'immunoglobuline de l'hépatite B impose :
- une hydratation correcte avant l'administration d'immunoglobuline de l'hépatite B ;
- de surveiller la diurèse ;
- de doser la créatininémie ;
- d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.

En cas d'insuffisance rénale, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'immunoglobuline de l'hépatite B ne contenant pas de saccharose doit être envisagée.
En cas de diabète ou de régime hypoglucidique :
La teneur en glucose (7,5 mg/ml) doit être prise en compte. La prudence est recommandée en cas de diabète asymptomatique, où une glycosurie passagère peut survenir, et chez les patients présentant des intolérances aux différents composants de la préparation.
Des effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients présentant une hypo ou agammaglobulinémie avec ou sans déficit en IgA.
Les vraies réponses allergiques à ce médicament sont rares. Il peut se développer une intolérance aux immunoglobulines, dans les très rares cas de déficit en IgA où le patient possède des anticorps anti-IgA, ou aux traces de pepsine d'origine animale utilisée dans le procédé de fabrication.
En cas de réaction allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.
Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.
L'expérience clinique avec les immunoglobulines montre l'absence de transmission du VHA et du parvovirus B19 et que la présence d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

DC INTERACTIONS

Vaccins constitués de virus vivants atténués :
L'administration d'immunoglobulines peut entraver pendant au moins six semaines à trois mois l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion d'immunoglobuline de l'hépatite B, attendre au moins 3 mois avant d'administrer ce type de vaccins constitués de virus vivants atténués.
L'immunoglobuline de l'hépatite B doit être administrée 3 à 4 semaines après vaccination par des vaccins constitués de virus vivants atténués. Si l'immunoglobuline de l'hépatite B doit être administrée dans les 3 à 4 semaines après vaccination, un rappel doit être effectué trois mois après son administration.
Interférence avec des tests sérologiques :
Après administration d'immunoglobulines, une augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut entraîner des résultats faussement positifs des tests sérologiques.
La transmission passive d'anticorps contre les antigènes érythrocytaires peut interférer avec certains tests sérologiques (test de Coombs).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'innocuité d'IVheBex au cours de la grossesse n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, IVheBex doit être administrée avec précaution au cours de la grossesse et de l'allaitement.
L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus ou le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Les protéines contenues dans IVheBex étant des constituants normaux du plasma humain, leur passage dans le lait maternel ne doit pas provoquer d'effets indésirables chez le nouveau-né.

FERTILITÉ :

Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal avec IVheBex.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la mise sur le marché :
- Occasionnels : troubles généraux : hyperthermie, frissons ; affections musculosquelettiques et systémiques : dorsalgie, lombalgie, arthralgie, myalgie ; affections gastro-intestinales : nausées, vomissements ; affections du système nerveux : céphalées ;

affections du système immunitaire : manifestations allergiques.
- Rares : affections vasculaires : hypotension (chute de la pression artérielle) ; affections du système immunitaire : choc anaphylactique même chez des patients n'ayant pas présenté de réactions d'hypersensibilité lors de perfusions antérieures.
- Très rarement, au cours des thérapeutiques préventives de la ré-infection du greffon chez les transplantés hépatiques, réactions d'intolérance parfois liées à un allongement des intervalles entre deux administrations.
- Un cas d'insuffisance rénale aiguë a été observé chez un patient avec antécédent de syndrome hépatorénal.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : immunsérums et immunoglobulines, immunoglobuline humaine de l'hépatite B (code ATC : J06BB04).
L'immunoglobuline humaine de l'hépatite B contient principalement des immunoglobulines G (IgG) avec un taux élevé d'anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs).
L'immunoglobuline humaine de l'hépatite B présente les mêmes caractéristiques que les anticorps anti-HBs physiologiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration intraveineuse est complète et immédiate. Les IgG sont assez rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire.
L'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaire est atteint en 3 à 5 jours.
La demi-vie d'IVheBex, chez le volontaire sain, est de 27 jours ± 4. Celle-ci peut varier d'un patient à l'autre.
Les immunoglobulines et les complexes immuns sont dégradés dans le système réticulo-endothélial.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques montrent qu'IVheBex est dépourvue de potentialité mutagène dans le test d'Ames.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur et à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : Le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois la stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à une température de + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :
Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.
- Amener les 2 flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les 2 flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux, pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La mise en solution ainsi opérée doit être totale en moins de 15 minutes.
Le produit reconstitué doit être examiné afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.
Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

Administration :
Le produit doit être administré immédiatement par voie intraveineuse en une seule fois après reconstitution.
- Équiper le flacon contenant la solution reconstituée avec le nécessaire de perfusion muni d'un filtre non stérilisant de 15 µm.
- Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement jusqu'à un maximum de 4 ml/kg/h.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400956213627 (2001, RCP rév 10.10.16).
Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892332086 (flacon) : 1098,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession, avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

IXEL ® 50 mg et 25 mg
milnacipran

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (marquée « Ixel 50 » ; rose et rouille) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à 25 mg (marquée « Ixel 25 » ; rose) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Milnacipran (DCI) chlorhydrate	50 mg
ou	25 mg

(soit en milnacipran : 43,55 mg/gél à 50 mg ; 21,77 mg/gél à 25 mg)
Excipients (communs) : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, carmellose calcique, povidone K 30, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.
Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine.

DC INDICATIONS

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée est de 100 mg par jour, répartie en deux prises de 50 mg, 1 gélule le matin et 1 gélule le soir, à prendre de préférence au cours des repas. Dans ce cas, utiliser les gélules à 50 mg.
CTJ : 0,36 €.

Sujet âgé :
Une adaptation posologique n'est pas nécessaire tant que la fonction rénale est normale (cf Pharmacocinétique).

Insuffisant rénal :
Une adaptation posologique est nécessaire. Il est recommandé de réduire la posologie à 50 ou 25 mg en fonction du degré d'altération de la fonction rénale (cf Pharmacocinétique). Dans ce cas, utiliser des gélules à 25 mg.
CTJ : 0,15 à 0,29 €.
L'adaptation posologique suivante est recommandée :

Clairance de la créatinine (Clcr) (ml/min)	Posologie/24 h
Clcr ⩾ 60	50 mg x 2
60 > Clcr ⩾ 30	25 mg x 2
30 > Clcr ⩾ 10	25 mg

Durée de traitement :
Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Comme lors de tout traitement antidépresseur, l'efficacité du milnacipran apparaît seulement après un certain délai pouvant varier de 1 à 3 semaines. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif. Le traitement par le milnacipran doit être interrompu progressivement.

Traitements psychotropes associés :
L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité au milnacipran ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec les IMAO irréversibles (cf Interactions).
- Allaitement.
- Hypertension non contrôlée, maladie coronarienne sévère ou instable, car les augmentations de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peuvent aggraver ces pathologies sous-jacentes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :
L'utilisation du milnacipran est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.
Syndrome sérotoninergique :
Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital peut survenir sous traitement par milnacipran, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique, notamment les IMAO irréversibles (iproniazide), les IMAO-A sélectifs réversibles (linézolide, moclobémide, bleu de méthylène), le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la péthidine, le tramadol, la plupart des antidépresseurs (cf Contre-indications, Interactions).
Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être d'ordre :
- digestif (diarrhée),
- neuropsychique (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (tremblements, rigidité, myoclonies, hyperréflexie et ataxie),
- végétatif (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, éventuellement coma).

L'utilisation concomitante du milnacipran avec les alpha et bêta sympathomimétiques (voies IM et IV) et les IMAO-A sélectifs (tels que le linézolide, le moclobémide et le bleu de méthylène) n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier un traitement transitoire symptomatique.
En cas de virage maniaque franc, le traitement par le milnacipran sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.
En cas d'ictère ou d'autres signes de troubles hépatiques, le traitement par milnacipran doit être arrêté. Le traitement ne doit pas être repris à moins qu'une autre cause ait pu être établie.
Bien qu'aucune interaction n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.
Chez le volontaire sain, lors de l'association à la lévomépromazine, l'exposition systémique au milnacipran est augmentée de 20 %. Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, une augmentation plus importante est à craindre si les deux médicaments sont associés.

Le milnacipran doit être utilisé avec prudence dans les cas suivants :
- chez les insuffisants rénaux : la posologie devra éventuellement être réduite en raison d'un allongement de la durée d'élimination (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- chez les patients présentant un obstacle à l'évacuation vésicale, notamment chez les patients avec hypertrophie prostatique ou présentant d'autres troubles génito-urinaires : en raison de la composante noradrénergique du mode d'action du milnacipran, une surveillance de l'apparition de troubles mictionnels est nécessaire ;
- chez les patients hypertendus ou atteints de cardiopathies : il est recommandé de surveiller la tension artérielle et la fréquence cardiaque en début de traitement, après une augmentation de la dose et régulièrement pendant le traitement par le milnacipran chez tous les patients, et plus étroitement chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu. En cas d'élévation prolongée de la pression artérielle ou de fréquence cardiaque élevée, l'arrêt du traitement par le milnacipran doit être envisagé si cliniquement justifié ;
- chez les patients ayant une pression intraoculaire élevée ou présentant un glaucome à angle fermé ;
- chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie : le milnacipran doit être utilisé avec précaution et doit être interrompu chez tout patient présentant une convulsion.

Des cas d'hyponatrémie, probablement due au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, ont été observés chez des patients recevant des médicaments inhibant la recapture de la sérotonine. Une attention particulière est recommandée chez les sujets âgés, les patients prenant des diurétiques ou tout autre traitement connu pour entraîner une hyponatrémie, chez les patients cirrhotiques ou dénutris.
Des cas d'hémorragies, parfois graves, ont été rapportés lors de la prise de médicaments inhibant la recapture de la sérotonine. Une attention particulière est recommandée chez les patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire tels que les AINS et l'aspirine, ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement. Une attention est également requise chez les patients ayant présenté précédemment des troubles de l'hémostase.
La sécurité et l'efficacité du milnacipran dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte à une posologie supérieure à 100 mg par jour n'ont pas été établies. Le traitement devra être arrêté chez les patients ne présentant pas une amélioration clinique à la posologie de 100 mg/jour.

Arrêt du traitement :
Le risque de symptômes de sevrage observé avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peut dépendre de plusieurs facteurs dont la durée et la posologie du traitement, ainsi que du taux de réduction posologique. D'une manière générale, ces symptômes sont de nature légère à modérée ; cependant, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se produisent généralement au cours des tout premiers jours suivant l'interruption du traitement, mais ont été rapportés très rarement chez des patients ayant oublié une dose par inadvertance. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent en 2 semaines, mais peuvent être prolongés chez certains patients (2 ou 3 mois voire plus).
Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement la posologie du milnacipran lors de l'interruption du traitement et non brusquement après une utilisation prolongée (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Syndrome sérotoninergique :
Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital peut survenir sous traitement par milnacipran, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique, notamment les IMAO irréversibles (iproniazide), les IMAO-A sélectifs réversibles (linézolide, moclobémide, bleu de méthylène), le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la péthidine, le tramadol, la plupart des antidépresseurs (cf Contre-indications, Interactions).
Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être d'ordre :
- digestif (diarrhée),
- neuropsychique (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (tremblements, rigidité, myoclonies, hyperréflexie et ataxie),
- végétatif (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, éventuellement coma).

Contre-indiquées :
- IMAO irréversible (iproniazide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf supra). Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par le milnacipran, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du milnacipran et le début du traitement par l'IMAO.

Déconseillées :

- Sympathomimétiques alpha et bêta (voies IM et IV) ; dans le cas d'une action systémique par voie parentérale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).
- IMAO sélectifs A (linézolide, moclobémide, bleu de méthylène) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf supra). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Adrénaline (voie bucco-dentaire ou sous-cutanée) : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou de 0,3 mg en une heure, chez l'adulte.
- Anticoagulants oraux, les médicaments qui ont un effet sur la fonction plaquettaire, c'est-à-dire les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter le risque de saignement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données concernant l'utilisation du milnacipran chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Un risque a été rapporté pour le nouveau-né en cas d'exposition aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine au cours de la grossesse et peut correspondre, soit à un syndrome de sevrage, soit à une toxicité de la sérotonine : tachypnée, difficulté à s'alimenter, tremblements, hypertonie ou hypotonie, troubles du sommeil, hyperexcitabilité ou plus rarement pleurs persistants. Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont généralement de courte durée et non sévères.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du milnacipran pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison d'un faible passage du milnacipran dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien qu'il n'ait pas été observé chez le volontaire sain d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices, ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés durant le traitement par le milnacipran sont surtout notés durant la première semaine, voire les deux premières semaines, du traitement, et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables pour lesquels une relation causale n'a pas été « exclue », qui ont été observés dans 13 études cliniques, dont 5 études contrôlées versus placebo (incluant au total 3059 patients - 2557 sous milnacipran et 502 sous placebo), menées chez des patients présentant une dépression.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients déprimés traités par Ixel dans les études cliniques ont été des nausées et des céphalées.

Tableau des effets indésirables :

Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10 ; soit ⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10 ; soit ⩾ 1 à 10 %) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100 ; soit ⩾ 0,1 à 1 %) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; soit < 0,1 %) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Aucun effet indésirable n'est de fréquence « très rare », la fréquence « très rare » n'est donc pas présente dans le tableau.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Ecchymoses[(1) (3)], saignements cutanéomuqueux[(1) (3)]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Choc anaphylactique
Affections endocriniennes	
Rare	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperlipidémie, perte de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie[(1) (3)]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, anxiété, dépression, troubles du comportement alimentaire, troubles du sommeil, comportement suicidaire
Peu fréquent	Attaque de panique, confusion, délire, hallucinations, manie, diminution de la libido, cauchemars, idées suicidaires
Rare	Déréalisation, pensées anormales, trouble psychotique
Fréquence indéterminée	Agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Migraine, tremblement, étourdissements, dysesthésie, somnolence
Peu fréquent	Troubles de la mémoire, akathisie, troubles de l'équilibre, dysgueusie, syncope
Rare	Accident vasculaire cérébral, dyskinésie, parkinsonisme, convulsions
Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique[(1)] *, convulsion[(1) (2)]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Sécheresse oculaire, douleur oculaire, mydriase, troubles de l'accommodation, vision floue, perte d'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Peu fréquent	Arythmies, bloc de branche, extrasystoles, infarctus du myocarde
Rare	Angor
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hypertension
Peu fréquent	Syndrome de Raynaud, hypotension, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, dyspnée, sécheresse nasale, affection pharyngée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Constipation, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, vomissements, bouche sèche
Peu fréquent	Colite, gastrite, troubles de la motilité gastro-intestinale, gêne abdominale, météorisme, ulcère gastroduodénal, hémorroïdes, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite, atteinte hépatocellulaire
Fréquence indéterminée	Hépatites cytolytiques[(1)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash, hyperhidrose
Peu fréquent	Urticaire, dermatite, dermatose
Rare	Réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs musculosquelettiques
Peu fréquent	Raideur musculaire, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie, pollakiurie
Peu fréquent	Chromaturie, incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'éjaculation, dysfonction érectile, douleur testiculaire
Peu fréquent	Aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, métrorragie, affection prostatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Pyrexie, douleur thoracique, frissons, sensation d'état anormal, malaise

(1) Fréquence estimée à partir des effets indésirables rapportés lors de la surveillance postcommercialisation ; non observé dans le groupe placebo des essais cliniques contrôlés.

(2) En particulier chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie.

(3) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

* Un syndrome sérotoninergique, en particulier lorsque le milnacipran est associé à d'autres médicaments (cf Interactions), se caractérise par au moins trois symptômes incluant des modifications de l'état psychiatrique et du comportement (excitation, confusion, anxiété, agitation, délire et nervosité), une dysfonction motrice (tremblement, raideur, myoclonies, hyperréflexie et ataxie), une hypotension ou hypertension, et des symptômes autonomes tels qu'hypersudation, fièvre, frissons et diarrhée peuvent survenir.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par le milnacipran ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de sevrage :

Quelques cas de potentiels symptômes de sevrage ont été rapportés après l'interruption du traitement par milnacipran.

Généralement, pour les ISRS et les IRSN, les symptômes sont de nature légère à modérée et spontanément résolutifs, cependant, chez certains patients, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger. Il est donc recommandé, lorsqu'un traitement par milnacipran n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement la posologie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation dans l'indication dépression (fréquence indéterminée) :

Certains effets indésirables rapportés après la commercialisation chez les patients dépressifs sont liés à la nature même de la maladie dépressive :

- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse (pour les antidépresseurs psychostimulants).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été observés sous milnacipran.

Aux doses élevées, l'effet émétisant peut limiter considérablement le risque de surdosage.

A la dose de 200 mg ont été observées très fréquemment (> 10 %) : nausées, hypersudation et constipation.

Aux doses de 800 mg à 1 g et en monothérapie, les principaux symptômes observés sont : vomissements, troubles respiratoires (apnées) et tachycardie.

A dose massive (1,9 g à 2,8 g), en association avec d'autres médicaments (notamment des benzodiazépines) s'y ajoutent les signes suivants : somnolence, hypercapnie et troubles de la conscience.

Traitement en cas de surdosage :

Il n'existe pas d'antidote spécifique du milnacipran.

Le traitement est symptomatique, avec lavage gastrique et administration de charbon activé dès que possible après ingestion orale.

La surveillance médicale devra être maintenue pendant au moins 24 heures.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur, autres antidépresseurs (code ATC : N06AX17).

Le milnacipran est un inhibiteur double de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA).

Contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, le milnacipran n'a pas d'affinité pour les récepteurs α_1-adrénergiques ou histaminergiques H_1.

Des études expérimentales suggèrent l'absence d'affinité du milnacipran pour les récepteurs cholinergiques (muscariniques).

Par ailleurs, le milnacipran n'a également pas d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2, benzodiazépiniques et opioïdes.

Chez l'homme :

- à la dose thérapeutique, les concentrations plasmatiques observées sont constamment situées à un niveau correspondant à une inhibition de 50 à 90 % de la noradrénaline et de la sérotonine ;
- les effets pharmacologiques observés sur les systèmes digestif et urogénital semblent liés à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline susceptible d'exercer un antagonisme d'effet vis-à-vis de l'acétylcholine (effet anticholinergique indirect) ;
- le milnacipran n'induit aucune modification cliniquement significative de la repolarisation ou de la conduction cardiaque ;
- il ne modifie pas les tests cognitifs et a peu d'effet sédatif ;
- les troubles du sommeil sont améliorés chez les patients déprimés traités par le milnacipran.
  Les temps de latence de l'endormissement sont diminués ainsi que le nombre de réveils nocturnes, et les temps de latence d'apparition du sommeil paradoxal sont augmentés. La durée totale du sommeil est augmentée.

L'efficacité du milnacipran a été comparée à celle des IRS et des tricycliques, et s'est avérée être inférieure à celle de la clomipramine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le milnacipran est bien absorbé après administration orale. La biodisponibilité est de l'ordre de 85 %. Elle n'est pas modifiée par l'alimentation.

Le pic de concentration plasmatique (Cmax) est atteint environ 2 heures (Tmax) après administration. Il est de l'ordre de 120 ng/ml après prise unique de 50 mg. Les concentrations augmentent proportionnellement à la dose jusqu'à 200 mg par prise.

Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 3 jours avec une augmentation des concentrations de l'ordre de 70 à 100 % par rapport à la prise unique (Cmax = 216 ng/ml).

La variabilité interindividuelle est faible.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13 %) et non saturable. Le volume de distribution du milnacipran est d'environ 5 l/kg avec une clairance totale de l'ordre de 40 l/h. Les clairances rénales et non rénales sont équivalentes.

Biotransformation :

Le métabolisme du milnacipran se limite essentiellement à une glucuroconjugaison. De très petites quantités de métabolites actifs, sans effet clinique, ont été retrouvées.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 8 heures. L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire (90 % de la dose administrée) avec une sécrétion tubulaire du produit inchangé. Après prises répétées, le milnacipran est totalement éliminé deux à trois jours après l'arrêt du traitement.

Populations à risque :

- Insuffisant hépatique : l'insuffisance hépatique n'entraîne pas de modification significative des paramètres pharmacocinétiques du milnacipran.
- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale, l'élimination du milnacipran est ralentie, proportionnellement au degré d'altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
- Patient âgé de plus de 65 ans : les paramètres pharmacocinétiques du milnacipran ne sont pas modifiés significativement chez le sujet âgé. Il convient cependant de tenir compte de l'altération physiologique de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En administration répétée, le foie est apparu comme étant l'organe cible chez toutes les espèces animales étudiées. Les premiers effets observés apparaissent à des doses élevées, environ 10 fois la dose thérapeutique humaine et sont réversibles.

Le milnacipran n'est ni mutagène, ni carcinogène. Les données expérimentales n'ont révélé aucun effet tératogène ou fœtotoxique du milnacipran.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934198571 (1996, RCP rév 01.09.15) 50 mg.
3400934197741 (1996, RCP rév 27.08.15) 25 mg.

Prix : 9,92 € (56 gélules à 50 mg).
8,19 € (56 gélules à 25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

IXIARO

vaccin de l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (liquide transparent avec un précipité blanc) : Seringue préremplie de 0,5 ml, sans aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose (0,5 ml)*

Virus de l'encéphalite japonaise, souche SA_{14}-14-2 (inactivé)[(1)(2)] .. 6 AU[(3)]

(activité correspondante : ⩽ 460 ng DE_{50})

Excipients : solution saline tamponnée phosphate (chlorure de sodium, phosphate monopotassique, phosphate disodique,eau ppi).

Excipients à effet notoire :

Potassium : moins de 1 mmol/dose.

Sodium : moins de 1 mmol/dose.

Sels de la solution saline tamponnée phosphate 0,0067 M (en PO_4) : NaCl (9 mg/ml) ; KH_2PO_4 (0,144 mg/ml) ; Na_2HPO_4 (0,795 mg/ml).

(1) Produite sur cellules Vero.

(2) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté : environ 0,25 mg Al^{3+}.

(3) Unités antigène.

DC INDICATIONS

Ixiaro est indiqué pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois.

L'administration d'Ixiaro doit être envisagée chez les sujets exposés à un risque d'infection par le virus lors d'un voyage ou dans le cadre de leur activité professionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes (18-65 ans) :

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma conventionnel suivant :

- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Schéma de vaccination rapide :
Les adultes âgés de 18 à 65 ans peuvent être vaccinés suivant un schéma de vaccination rapide comme suit :
- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 7 jours après la première dose.

Quel que soit le schéma, la primovaccination doit être achevée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise [VEJ] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'Ixiaro de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec Ixiaro.
Chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose en primovaccination, une protection totale contre la maladie pourrait ne pas être obtenue. Certaines données montrent, après une seconde injection administrée jusqu'à 11 mois après la première, des taux élevés de séroconversion (cf Pharmacodynamie).
Dose de rappel :
Une dose de rappel (troisième dose) doit être administrée au cours de la seconde année (c'est-à-dire 12-24 mois) après la primovaccination, avant une exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ). Les personnes à risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (personnel de laboratoire ou personnes résidant dans une zone endémique) doivent recevoir une dose de rappel 12 mois après la primovaccination (cf Pharmacodynamie).
Les données de séroprotection à long terme après une première dose de rappel administrée entre 12 et 24 mois après la primovaccination suggèrent qu'une seconde dose de rappel devrait être administrée 10 ans après la première dose de rappel, avant une exposition potentielle au VEJ.

Personnes âgées (> 65 ans) :
La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma conventionnel suivant :
- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 28 jours après la première dose.

La primovaccination doit être achevée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'Ixiaro de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec Ixiaro.
Chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose en primovaccination, une protection totale contre la maladie pourrait ne pas être obtenue. Certaines données montrent, après une seconde injection administrée jusqu'à 11 mois après la première, des taux élevés de séroconversion (cf Pharmacodynamie).
Dose de rappel :
Comme avec de nombreux vaccins, la réponse immunitaire induite par Ixiaro est plus faible chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes. La durée de la protection étant incertaine chez les personnes âgées, une dose de rappel (troisième dose) doit être envisagée avant toute exposition au virus de l'EJ. La séroprotection à long terme après une dose de rappel n'est pas connue.

Population pédiatrique :
Enfants et adolescents âgés de 3 ans à moins de 18 ans :
La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :
- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans :
La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,25 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :
- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Voir la rubrique Modalités manipulation/élimination pour les consignes de préparation de la dose de 0,25 ml pour les enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans.
Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'Ixiaro de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec Ixiaro.
Dose de rappel (enfants et adolescents) :
Une dose de rappel (troisième dose) doit être administrée au cours de la seconde année (c'est-à-dire 12-24 mois) après la primovaccination, avant une exposition potentielle au VEJ.
Les enfants et les adolescents présentant un risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (car ils résident dans une zone endémique) doivent recevoir une dose de rappel 12 mois après la primovaccination (cf Pharmacodynamie).
Les enfants et les adolescents entre 3 ans et moins de 18 ans doivent recevoir une seule dose de rappel de 0,5 ml.
Les enfants entre 14 mois et moins de 3 ans doivent recevoir une seule dose de rappel de 0,25 ml.
Voir la rubrique Modalités manipulation/élimination pour en savoir plus sur la préparation d'une dose de 0,25 ml pour les enfants entre 2 mois et moins de 3 ans.
Aucune donnée de séroprotection à long terme au-delà de deux ans après l'administration du premier rappel 1 an après la primovaccination n'a été générée chez les enfants.
Enfants âgés de moins de 2 mois :
La sécurité et l'efficacité d'Ixiaro chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde. Chez les nourrissons, la région antérolatérale de la cuisse peut être utilisée comme site d'injection. Ixiaro ne doit jamais être injecté par voie intravasculaire.
L'administration concomitante d'Ixiaro avec d'autres vaccins injectables nécessite d'utiliser des seringues distinctes, ainsi que des sites d'injection différents.
Exceptionnellement, Ixiaro peut également être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un risque d'hémorragies en raison de l'apparition possible d'un saignement lors de l'administration par voie intramusculaire. L'administration sous-cutanée peut entraîner une réponse insuffisante au vaccin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il convient toutefois de noter que l'on ne dispose pas de données d'efficacité clinique appuyant l'administration par voie sous-cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux résidus (sulfate de protamine, formaldéhyde, albumine sérique bovine, ADN de la cellule hôte, métabisulfite de sodium, protéine de la cellule hôte).
- La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée aux sujets ayant présenté des réactions d'hypersensibilité après l'administration de la première dose.
- L'administration du vaccin doit être différée chez les patients présentant une affection fébrile aiguë sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance afin de traiter les rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.
- Ixiaro ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.
- Comme tous les vaccins, Ixiaro peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.
- Ixiaro ne protège pas de l'encéphalite causée par d'autres micro-organismes.
- Comme pour toute injection intramusculaire, ce vaccin ne doit pas être administré par voie intramusculaire chez les sujets présentant une thrombocytopénie, une hémophilie ou un risque d'hémorragies (cf Posologie/Mode d'administration).
- Chez l'adulte, des taux de séroconversion de 29,4 % et de 97,3 % ont été respectivement observés 10 jours après la première dose par voie IM et une semaine après la seconde dose par voie IM selon le schéma conventionnel. Après une immunisation selon le schéma rapide, un taux de séroconversion de 99 % a été observé 7 jours après la seconde dose par voie IM. Par conséquent, la primovaccination doit être achevée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ). La protection contre l'encéphalite japonaise n'est pas assurée tant que la seconde dose n'a pas été administrée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Administration concomitante d'Ixiaro avec d'autres vaccins :
L'administration concomitante d'Ixiaro, du vaccin inactivé contre l'hépatite A et du vaccin inactivé rabique selon deux schémas différents a été évaluée dans des études cliniques. Aucun impact sur la réponse immunitaire aux vaccins contre le VEJ, l'hépatite A ou le virus de la rage n'a été observé (cf Pharmacodynamie).
L'administration concomitante d'Ixiaro avec d'autres vaccins étudiés n'a pas entraîné de modification de leur profil de sécurité.
Une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez les patients sous traitement immunosuppresseur ou présentant un déficit immunitaire.
Population pédiatrique :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'enfant et l'adolescent.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe peu de données sur l'utilisation d'Ixiaro pendant la grossesse. Des données de pertinence clinique incertaine ont été obtenues dans des études menées chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, l'utilisation d'Ixiaro doit être évitée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si Ixiaro est excrété dans le lait humain. Aucun effet sur le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est anticipé, étant donné que l'exposition systémique de la femme allaitante à Ixiaro est négligeable. Cependant, en l'absence de données et par mesure de précaution, l'utilisation d'Ixiaro doit être évitée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Une étude menée chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets du vaccin sur la reproduction féminine, le poids fœtal, la survie et le développement de la descendance.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ixiaro n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La sécurité d'Ixiaro a été évaluée dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées menées sur 5021 adultes sains (de pays non endémiques) et sur 1559 enfants et adolescents (principalement issus de pays endémiques).
Des effets indésirables systémiques ont été rapportés chez environ 40 % des sujets vaccinés et des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 54 % des sujets vaccinés. Ils surviennent habituellement dans les trois premiers jours suivant la vaccination, sont généralement légers et disparaissent au bout de quelques jours. Aucune augmentation du nombre d'effets indésirables n'a été constatée entre l'administration de la première dose et l'administration de la seconde ou à la suite de la dose de rappel chez les adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes sont : céphalées (20 %), myalgies (13 %) douleur au site d'injection (33 %), sensibilité au site d'injection (33 %) et fatigue (12,9 %).
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants et les adolescents sont : fièvre, diarrhée, syndrome pseudogrippal, irritabilité, douleur au site d'injection, sensibilité au site d'injection et rougeur au site d'injection (voir tableau 1).
Les effets indésirables sont énumérés selon les fréquences suivantes : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).
Adultes et personnes âgées (⩾ 65 ans) :
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : lymphadénopathie.
- Rare : thrombocytopénie.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : migraine, sensation vertigineuse.
- Rare : paresthésie, névrite, dysgueusie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : vertiges.

Affections oculaires :
- Rare : œdème de la paupière.

Affections cardiaques :
- Rare : palpitations, tachycardie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash, prurit, hyperhidrose.
- Rare : urticaire, érythème.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : myalgies.
- Peu fréquent : raideur musculosquelettique, arthralgies.
- Rare : douleurs aux extrémités.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur au site d'injection, sensibilité au site d'injection, fatigue.
- Fréquent : syndrome pseudogrippal, pyrexie, autres réactions au site d'injection (par ex., rougeur, induration, tuméfaction, prurit).
- Peu fréquent : frissons, malaise, asthénie.
- Rare : œdème périphérique.

Tests biologiques :
- Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques.

Population pédiatrique (2 mois-moins de 18 ans) :
Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables observés chez les enfants (2 mois à < 3 ans) ayant reçu la dose de 0,25 ml et chez les enfants et adolescents (3 ans à < 18 ans) ayant reçu la dose de 0,5 ml

	Fréquence des effets indésirables (%) en fonction de la dose et de l'âge	
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	0,25 ml N = 783 2 mois à < 3 ans	0,5 ml N = 628 3 ans à < 18 ans
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphadénopathie	0,1	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	8,2	1,9
Affections du système nerveux		
Céphalées	2,9	6,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	0,5	0,3
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	11,9	1,4
Vomissements	7,3	1,9
Nausées	3,9	1,9
Douleur abdominale	0,1	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	6,3	1,4
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Myalgies	3,0	7,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	28,5	10,4
Syndrome pseudogrippal	10,9	2,9
Irritabilité	10,9	1,9
Fatigue	3,5	3,5
Rougeur au site d'injection	10,0	4,1
Douleur au site d'injection	6,1	14,1
Sensibilité au site d'injection	4,2	14,7
Gonflement au site d'injection	3,6	2,2
Induration au site d'injection	1,2	1,9
Démangeaisons au site d'injection	0,6	1,6
Investigations		
Élévation des enzymes hépatiques	0,5	0,2

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme inhérent au surdosage n'a été rapporté.
Population pédiatrique :
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la population pédiatrique. L'administration, par inadvertance, d'une dose de 0,5 ml d'Ixiaro chez des enfants âgés de 1 à 3 ans ne pose pas de problème de sécurité (cf Pharmacodynamie).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins contre l'encéphalite (code ATC : J07BA02).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action des vaccins contre l'encéphalite japonaise (EJ) est mal connu. Des études menées chez l'animal ont montré que le vaccin stimule le système immunitaire et induit la production d'anticorps dirigés contre le VEJ, le plus souvent protecteurs. Des épreuves de provocation ont été réalisées chez des souris traitées avec des sérums humains anti-Ixiaro. Ces études ont révélé que la quasi-totalité des souris chez qui le titre mesuré au test de neutralisation par réduction des plages (PRNT) était supérieur ou égal à 1:10 étaient protégées lors d'une infection d'épreuve létale par le virus de l'encéphalite japonaise.
Efficacité et sécurité cliniques :
L'efficacité d'Ixiaro n'a fait l'objet d'aucune étude prospective. L'immunogénicité d'Ixiaro a été étudiée chez environ 3119 adultes sains inclus dans sept essais de phase III randomisés et contrôlés et cinq essais de phase III non contrôlés, et chez environ 550 enfants en bonne santé inclus dans deux essais de phase III randomisés et contrôlés et deux essais de phase III non contrôlés.
Essai pivot d'immunogénicité (chez l'adulte) :
L'immunogénicité du vaccin a été évaluée dans un essai clinique de phase III multicentrique, randomisé et avec traitement de référence mené à l'insu de l'investigateur auprès de 867 sujets sains de sexe masculin et féminin recevant Ixiaro ou le vaccin contre le VEJ homologué aux États-Unis, Je-Vax (administré les jours 0, 7 et 28 par injection sous-cutanée). Les cocritères d'évaluation primaires étaient le taux de séroconversion (titre des anticorps anti-VEJ ⩾ 1:10) et la moyenne géométrique des titres (MGT) au jour 56, déterminée à l'aide d'un test de neutralisation par réduction des plages (PRNT) pour l'ensemble de la population de l'étude.
Au jour 56, la proportion de sujets ayant présenté une séroconversion était similaire dans les deux bras de traitement (96,4 % contre 93,8 % sous Ixiaro et Je-Vax, respectivement). Au jour 56, la MGT avait augmenté pour atteindre 243,6 sous Ixiaro et 102,0 pour Je-Vax, respectivement. Les réponses immunitaires induites par Ixiaro n'étaient pas substantiellement inférieures à celles induites par Je-Vax (tableau 2).
Tableau 2 : Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres associés à Ixiaro et Je-Vax dans la population per protocole. Les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le VEJ ont été déterminés en utilisant la souche SA_{14}-14-2 du VEJ

Taux de séroconversion		
Date	Ixiaro N = 365 % (n)	Je-Vax N = 370 % (n)
Visite 0 (sélection)	0	0
Visite 3 (jour 28)	54 (197)	86,8 (321)
Visite 4 (jour 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Moyenne géométrique des titres (par PRNT)		
Date	Ixiaro N = 365 MGT (n)	Je-Vax N = 370 MGT (n)
Visite 0 (sélection)	5,0 (365)	5,0 (370)
Visite 3 (jour 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Visite 4 (jour 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Dans cette étude comparative avec traitement de référence, l'impact de l'âge sur la réponse immunitaire à Ixiaro et Je-Vax a été évalué en tant que critère d'éva-

luation secondaire. Les sujets âgés de 50 ans et plus (N = 262, âge moyen : 59,8) ont été comparés à ceux âgés de moins de 50 ans (N = 605, âge moyen : 33,9). Aucune différence significative n'a été observée entre le taux de séroconversion induit par Ixiaro et celui induit par Je-Vax chez les sujets de moins de 50 ans par rapport à ceux âgés de 50 ans et plus au jour 28 ou 56 après la vaccination. Au jour 28, la moyenne géométrique des titres était significativement plus élevée chez les sujets âgés de moins de 50 ans que chez ceux âgés de 50 ans et plus dans le bras Je-Vax (80,9 contre 45,9, p = 0,0236). Toutefois, aucune différence significative n'a été observée au jour 56 dans ce groupe de traitement. Aucun effet significatif de l'âge sur la moyenne géométrique des titres n'a été observé dans le bras recevant Ixiaro. En ce qui concerne les taux de séroconversion, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de sujets de moins de 50 ans et le groupe de sujets âgés de 50 ans et plus au jour 28 ou au jour 56 dans l'un ou l'autre des bras de traitement.

Persistance des anticorps (chez l'adulte) :

La persistance des anticorps a été évaluée dans une étude de suivi de phase III non contrôlée menée chez des sujets ayant achevé deux études pivots et reçu au moins une dose d'Ixiaro. L'immunogénicité à long terme d'Ixiaro a été évaluée jusqu'au mois 24 suivant la primovaccination dans un sous-groupe de 181 sujets (population en intention de traiter [ITT]) et jusqu'au mois 36 chez 152 sujets.

Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants ⩾ 1:10 ($PRNT_{50}$) et la moyenne géométrique des titres aux mois 2, 6, 12, 24 et 36 sont présentés dans le tableau 3 pour la population en intention de traiter.

Tableau 3 : Pourcentage de sujets avec titre en anticorps neutralisants ⩾ 1:10 ($PRNT_{50}$) et moyenne géométrique des titres (MGT) aux mois 2, 6, 12, 24 et 36 après la vaccination par Ixiaro (population ITT)

	Pourcentage de sujets avec titre ⩾ 1:10		MGT	
Date	% (n/N)	Intervalle de confiance à 95 %	MGT (N)	Intervalle de confiance à 95 %
Mois 2	98,9 (179/181)	[96,1 ; 99,7]	310,8 (181)	[268,8 ; 359,4]
Mois 6	95,0 (172/181)	[90,8 ; 97,4]	83,5 (181)	[70,9 ; 98,4]
Mois 12	83,4 (151/181)	[77,3 ; 88,1]	41,2 (181)	[34,4 ; 49,3]
Mois 24	81,8 (148/181)	[75,5 ; 86,7]	44,3 (181)	[36,7 ; 53,4]
Mois 36	84,9 (129/152)	[78,32 ; 89,70]	43,8 (152)	[36,5 ; 52,6]

La baisse de la MGT observée était telle qu'attendue et comparable à celle rapportée avec d'autres vaccins inactivés contre l'EJ.

Une autre étude de suivi ouverte de phase III a évalué la persistance des anticorps jusqu'à 24 mois après la primovaccination. Un total de 116 sujets ayant reçu le schéma recommandé de primovaccination par Ixiaro ont été inclus. Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants ⩾ 1:10 était de 82,8 % (IC à 95 % : 74,9 ; 88,6, N = 116) au mois 6 et de 58,3 % au mois 12 (IC à 95 % : 49,1 ; 66,9, N = 115). Au mois 24, 48,3 % (IC à 95 % : 39,4 ; 57,3, N = 116) des sujets ayant terminé la primo-immunisation recommandée présentaient toujours des titres $PRNT_{50}$ ⩾ 1:10. La MGT de ces sujets s'élevait à 16,2 (IC à 95 % : 13,8 ; 19,0) au mois 24.

Immunisation de rappel (chez l'adulte) :

Dans une étude ouverte non contrôlée de phase III, une dose unique de rappel de 6 µg d'Ixiaro (0,5 ml) a été administrée au mois 15 après la primo-immunisation. Tous les 198 sujets traités ont été inclus dans les populations ITT et de sécurité.

Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants ⩾ 1:10 ($PRNT_{50}$) et la MGT en fonction du temps figurent dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants ⩾ 1:10 ($PRNT_{50}$) et MGT avant et aux mois 1, 6 et 12 après une dose unique de rappel de 6 µg (0,5 ml) administrée aux sujets 15 mois après la primo-immunisation par Ixiaro recommandée (population ITT)

	Pourcentage de sujets avec titre $PRNT_{50}$ ⩾ 1:10		MGT	
	%	IC à 95 %		IC à 95 %
Avant rappel, jour 0 (n = 198)	69,2	[62,4 ; 75,2]	22,5	[19,0 ; 26,7]
Jour 28 (n = 198)	100,0	[98,1 ; 100,0]	900,1	[742,4 ; 1091,3]
Mois 6 (n = 197)	98,5	[95,6 ; 99,5]	487,4	[390,7 ; 608,1]
Mois 12 (n = 194)	98,5	[95,6 ; 99,5]	361,4	[294,5 ; 443,5]

Persistance des anticorps après la vaccination de rappel (adultes) :

Dans une prolongation ouverte non contrôlée de l'étude sur les rappels décrite ci-dessus, 67 sujets ont fait l'objet d'un suivi pour déterminer les titres d'anticorps de neutralisation du VEJ environ 6 ans après l'injection d'une dose de rappel. 96 % des sujets (64/67) possédaient encore des niveaux protecteurs d'anticorps ($PRNT_{50}$ ⩾ 1:10), avec une MGT de 148 (IC à 95 % : 107 ; 207). La modélisation mathématique a été appliquée pour déterminer la durée moyenne de protection. Ce modèle permet d'estimer que la durée moyenne de protection sera de 14 ans et que 75 % des personnes vaccinées conserveront un taux protecteur d'anticorps ($PRNT_{50}$ ⩾ 1:10) pendant 10 ans. Un second rappel doit donc être administrée 10 ans après la première dose de rappel, administrée 1 an après la primovaccination, avant toute exposition potentielle au VEJ.

Schéma d'immunisation rapide (adultes) :

L'immunogénicité d'Ixiaro administré selon un schéma de vaccination rapide a été évaluée lors d'une étude de phase III randomisée, menée à l'insu de l'investigateur. Un total de 217 sujets âgés de 18 à 65 ans ont reçu une dose d'Ixiaro avec un vaccin rabique inactivé (Rabipur) le jour 0 et le jour 7 selon un schéma de vaccination rapide, et 56 sujets ont reçu une dose d'Ixiaro seule le jour 0 et le jour 28 selon le schéma d'immunisation conventionnel. La proportion de sujets ayant présenté une séroconversion à 7 et 28 jours après la dernière immunisation était similaire dans les deux schémas. Les taux de séroconversion et les titres d'anticorps sont également restés élevés de manière comparable jusqu'à 12 mois après la première immunisation dans ces deux schémas (tableau 5).

Le schéma rapide a été testé pour l'administration concomitante d'Ixiaro et de Rabipur, mais il peut également servir pour administrer uniquement Ixiaro, car aucune interférence dans la réponse immunitaire des deux vaccins n'a été observée (cf Interactions).

Tableau 5 : Taux de séroconversion et MGT des anticorps neutralisants anti-VEJ les jours 0, 14, 21, 35, 56 et 365 après l'immunisation avec Ixiaro et un vaccin rabique inactivé selon un schéma rapide et avec Ixiaro seul selon un schéma conventionnel (population per protocole)

	Taux de séroconversion (pourcentage de sujets avec un titre $PRNT_{50}$ ⩾ 1:10)		MGT (test de neutralisation par réduction des plages)	
	Schéma rapide % (n/N)	Schéma conventionnel % (n/N)	Schéma rapide (N)	Schéma conventionnel (N)
Schéma de vaccination	Ixiaro J0, J7 Rabipur J0, J3, J7	Ixiaro J0, J28 -	Ixiaro J0, J7 Rabipur J0, J3, J7	Ixiaro J0, J28 -
Jour 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Jour 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Jour 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Jour 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Jour 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Jour 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA = non applicable.

Primo-immunisation incomplète (chez l'adulte) :

L'immunogénicité de doses de rappel a également été évaluée par une étude examinant la persistance de l'immunité à la suite de différents schémas de primo-immunisation (2 x 6 µg : N = 116, 1 x 12 µg : N = 116 ou 1 x 6 µg : N = 117). Une dose unique de rappel de 6 µg (0,5 ml) était administrée 11 ou 23 mois après la première dose aux sujets avérés séronégatifs (titres $PRNT_{50}$ < 1:10) aux mois 6 et/ou 12 après la primo-immunisation. Les résultats indiquent que la deuxième injection de primo-immunisation peut s'administrer jusqu'à 11 mois après la première. Les réponses immunitaires à d'autres doses à des moments différents après la primo-immunisation complète ou incomplète figurent dans le tableau 6.

Tableau 6 : Taux de séroconversion (TSC) et MGT 4 semaines après une dose unique de rappel de 6 µg administrée à des sujets avec titre $PRNT_{50}$ < 1:10 ($PRNT_{50}$ < 1:10 signifie que le sujet n'est plus séroprotégé) au mois 11 ou 23 après la primo-immunisation par Ixiaro recommandée (2 x 6 µg) ou incomplète (1 x 6 µg) [population ITT]

	(n/N)	TSC (%)	MGT	[IC à 95 %]
Rappel après la primo-immunisation recommandée (2 x 6 µg) :				
- Rappel au mois 11	(17/17)	100	673,6	[378,7 ; 1198,2]
- Rappel au mois 23	(27/27)	100	2536,7	[1467,7 ; 4384,4]
Deuxième dose après primo-immunisation incomplète (1 x 6 µg) :				
- 2e dose au mois 11	(99/100)	99	504,3	[367,3 ; 692,3]
- 2e dose au mois 23	(5/5)	100	571,4	[88,2 ; 3702,9]

Administration concomitante (chez l'adulte) :

Administration concomitante d'Ixiaro et du vaccin inactivé contre l'hépatite A (VHA) (HAVRIX 1440) :

L'administration concomitante d'Ixiaro et du vaccin inactivé contre l'hépatite A (VHA) [HAVRIX 1440] a été étudiée dans un essai clinique. Aucun impact sur la réponse immunitaire au virus de l'EJ et au VHA, respectivement, n'a été observé. L'étude a montré que l'administration concomitante d'Ixiaro et du vaccin inactivé contre l'hépatite A par rapport aux vaccins administrés seuls ne diminuait substantiellement ni la MGT d'anticorps neutralisants anti-VEJ et d'anticorps anti-VHA, ni le taux de séroconversion (TSC) pour ces deux types d'anticorps (tableau 7).

Tableau 7 : Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ au jour 56 et taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-VHA au jour 28 dans la population per protocole

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ à J56			
	TSC (%)	MGT	IC à 95 %
Groupe C : Ixiaro + Havrix1440	100,0	202,7	[153,7 ; 261,2]
Groupe A : Ixiaro + placebo	98,2	192,2	[147,9 ; 249,8]
Taux de séroconversion et titre moyen géométrique d'anticorps anti-VHA à J28			
	TSC (%)	MGT	IC à 95 %
Groupe C : Ixiaro + Havrix1440	100,0	150,0	[111,7 ; 202,3]
Groupe B : Havrix + placebo	96,2	124,0	[91,4 ; 168,2]

Administration concomitante d'Ixiaro et du vaccin inactivé contre la rage (Rabipur) :

Dans une étude de phase III menée à l'insu de l'investigateur, l'administration concomitante d'Ixiaro et de Rabipur a été étudiée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans et comparée à des vaccinations uniques respectives réalisées selon un schéma conventionnel. Aucune interférence n'a été observée concernant la moyenne géométrique des titres (MGT) et les taux de séroconversion des anticorps neutralisants anti-VEJ (tableau 8). L'absence d'interférence a également été constatée avec la réponse immunitaire à Rabipur.

Tableau 8 : Taux de séroconversion (pourcentage de sujets avec un titre $PRNT_{50}$ ⩾ 1:10) et MGT (test de neutralisation par réduction des plages) des anticorps neutralisants anti-VEJ après l'administration d'Ixiaro et de Rabipur selon un schéma conventionnel, population per protocole

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ à J56		
	TSC [%] (n/N)	MGT [IC à 95 %] (N)
Ixiaro + Rabipur	100 (157/157)	299 [254 ; 352] (157)
Ixiaro	100 (49/49)	337 [252 ; 451] (49)

Schémas de vaccination : Ixiaro : jours 0/28 ; Rabipur : jours 0/7/28.

Immunogénicité chez les personnes âgées (⩾ 65 ans) :

L'immunogénicité d'Ixiaro a été évaluée lors d'un essai en ouvert non contrôlé chez 200 personnes en bonne santé âgées de 65 à 83 ans, incluant des sujets présentant des affections sous-jacentes stables comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension, une maladie cardiovasculaire ou un diabète non insulino-dépendant. Les taux d'anticorps neutralisants VEJ ont été déterminés 42 jours après l'injection de la seconde dose de primovaccination (jour 70). Les personnes âgées présentent une réponse immunitaire plus faible à la vaccination que les adultes plus jeunes ou les enfants en termes de taux de séroconversion (pourcentage de sujets avec un titre $PRNT_{50}$ ⩾ 1:10) et de moyenne géométrique des titres (tableau 9).

Tableau 9 : Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres des anticorps neutralisants VEJ au jour 70 chez une population en intention de traiter, population entière de l'étude en fonction de l'âge

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ à J70				
	n/N	TSC	MGT	IC à 95 %
Population totale de l'étude	128/197	65 %	37	29,2 ; 47,8
Groupe 65 - < 75 ans	113/173	65,3 %	37,2	28,6 ; 48,3
Groupe ⩾ 75 ans	15/23	65,2 %	42,2	19,2 ; 92,7

Population pédiatrique :

Dans une étude de phase II menée chez des enfants indiens sains âgés d'au moins 1 an et de moins de 3 ans, 24 enfants ont reçu une dose de 0,25 ml d'Ixiaro (la dose homologuée dans cette tranche d'âge) et 24 enfants ont reçu la dose de 0,5 ml prévue pour les adultes. Bien que limitées, les données obtenues n'ont montré aucune différence entre la dose de 0,25 ml et la dose de 0,5 ml en termes de profil de sécurité dans cette tranche d'âge.

Immunogénicité et sécurité d'Ixiaro chez l'enfant et l'adolescent dans des pays où l'EJ est endémique :

La sécurité et l'immunogénicité d'Ixiaro ont été évaluées au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, mené aux Philippines où le VEJ est endémique. Le profil de sécurité d'Ixiaro a été comparé aux vaccins de contrôle Havrix (vaccin de l'hépatite A, formulation pédiatrique 720 U/0,5 ml) et Prevenar (vaccin pneumococcique conjugué 7-valent [protéine CRM197 de la diphtérie]).

L'évaluation de l'immunogénicité qui a été effectuée dans un sous-groupe de la population de l'étude comprenait la détermination du taux de séroconversion (TSC), défini comme un titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ ⩾ 1:10, la proportion de sujets présentant une multiplication par au moins quatre des titres d'anticorps et la moyenne géométrique des titres (MGT) au jour 56 et au mois 7, par dose et par groupe d'âge. Les réponses immunitaires induites par Ixiaro sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Taux de séroconversion, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ et moyenne géométrique des titres, à l'inclusion dans l'étude, au jour 56 et au mois 7, stratifiés par groupe d'âge, dans la population en intention de traiter

Dose de vaccin	0,25 ml			0,5 ml	
Groupe d'âge	2 mois - < 6 mois	6 mois - < 12 mois	1 an - < 3 ans	3 ans - < 12 ans	12 ans - < 18 ans
Taux de séroconversion en % (n/N)					
Avant vaccination	30 (3/10)	0 (0/20)	3,2 (4/125)	16,8 (17/101)	45,7 (64/140)
Jour 56	100 (9/9)	100 (19/19)	99,2 (119/120)	100 (100/100)	100 (137/137)
Mois 7	100 (10/10)	100 (18/18)	85,5 (106/124)	91,0 (91/100)	97,1 (133/137)
Proportion de sujets présentant une multiplication ⩾ 4 des titres d'anticorps anti-VEJ en % (n/N)					
Jour 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Mois 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Moyenne géométrique des titres (N)					
Avant vaccination	8,42 (10)	5 * (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Jour 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Mois 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

* Une valeur de 5 a été imputée aux titres négatifs avant vaccination.

La sécurité et la tolérance ont été évaluées dans l'ensemble de la population de l'étude. Les parents ou les patients ont noté les événements indésirables dans un journal pendant les 7 jours suivant chaque administration du vaccin. Il a été demandé aux parents ou aux patients de noter les EI spontanés le jour de la deuxième administration du vaccin et au moment des visites des patients programmées 28 jours (jour 56) et 6 mois (mois 7) après la deuxième administration et qui incluaient un examen médical. Le profil de sécurité d'Ixiaro était comparable aux profils de sécurité d'Havrix et de Prevenar.

Persistance des anticorps et dose de rappel chez les enfants et les adolescents dans les pays où le VEJ est endémique :

La persistance des anticorps neutralisant du VEJ après la primovaccination ainsi que la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel d'Ixiaro 12 mois après la primovaccination ont été évaluées dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, mené aux Philippines où le VEJ est endémique (300 enfants entre 1,2 et 17,3 ans, âge moyen de 5,3 ans). 150 enfants ont fait l'objet d'un suivi pendant une durée maximale de 3 ans sans rappel, un autre groupe de 150 enfants a reçu une dose de rappel 1 an après la primovaccination (0,25 ml si moins de 3 ans à la date du rappel et 0,5 ml si 3 ans et plus) et a fait l'objet d'un suivi pendant deux années supplémentaires. Le taux de séroprotection (TSP) défini en tant que titre en anticorps neutralisants ⩾ 1:10 et la moyenne géométrique des titres (MGT) sont indiqués dans le tableau 11. La dose de rappel a induit une hausse prononcée de la MGT et le maintien du taux de séroprotection à 100 % deux ans après le rappel.

Tableau 11 : Taux de séroprotection et moyenne géométrique des titres avec et sans rappel d'Ixiaro à 12, 13, 24 et 36 mois, dans la population en intention de traiter

	Sans rappel N = 150	Dose de rappel 12 mois après la primovaccination N = 149	
Date après primovaccination		Dose de rappel de 0,25 ml N = 81	Dose de rappel de 0,5 ml N = 67
Taux de séroprotection en % (n/N)			
Mois 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Mois 13	nd	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Mois 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Mois 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Moyenne géométrique des titres			
Mois 12	46	67	40
Mois 13	nd	2911	1366
Mois 24	50	572	302
Mois 36	59	427	280

nd = non disponible

Immunogénicité et sécurité chez l'enfant et l'adolescent dans les pays non endémiques :

La sécurité et l'immunogénicité d'Ixiaro ont été évaluées lors d'un essai clinique non contrôlé, en ouvert, en cours

de réalisation aux États-Unis, en Europe et en Australie chez des volontaires sains hommes et femmes ayant prévu de voyager dans des zones où le VEJ est endémique. Les enfants et les adolescents âgés de plus de 3 ans et de moins de 18 ans ont reçu deux doses de 0,5 ml de vaccin et les enfants âgés de plus de 2 mois et de moins de 3 ans ont reçu deux doses de 0,25 ml de vaccin au jour 0 et au jour 28 en injection intramusculaire. Les données d'immunogénicité ont été évaluées chez 64 sujets. Les TSC et les MGT sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Taux de séroconversion et moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ par dose de vaccin et par groupe d'âge. Population en intention de traiter

	Dose d'Ixiaro	Moment	TSC n/N	MGT	IC à 95 %
Groupe d'âge ⩾ 2 mois à < 3 ans	0,25 ml	Jour 56	100 % 5/5	216,2	106,0 ; 441,0
		Mois 7	100 % 2/2	48,0	0,0 ; 3 214 485,7
Groupe d'âge ⩾ 3 ans à < 18 ans	0,5 ml	Jour 56	100 % 57/57	340,7	269,8 ; 430,3
		Mois 7	96 % 29/32	57,1	38,4 ; 84,9

Persistance des anticorps et dose de rappel chez les enfants et les adolescents dans des pays non endémiques :

La persistance des anticorps a été évaluée pendant trois ans après la primovaccination avec Ixiaro lors d'un essai clinique non contrôlé de suivi en ouvert, réalisé aux États-Unis, en Europe et en Australie. Les données d'immunogénicité à long terme ont été évaluées chez 23 enfants entre 3 et 18 ans (âge moyen de 14,3 ans). Les TSP et les MGT sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Taux de séroprotection et moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ par dose de vaccin et par groupe d'âge. Population en intention de traiter

	Taux de séroprotection (pourcentage de sujets avec un titre $PRNT_{50} \geqslant$ 1:10) % (n/N)		Moyenne géométrique des titres (test de neutralisation par réduction des plages) MGT [IC de 95 %]	
	Après dose de primo vaccination de 0,25 ml	Après dose de primo vaccination de 0,5 ml	Après dose de primo vaccination de 0,25 ml	Après dose de primo vaccination de 0,5 ml
Mois 12	0 (0/0)	89,5 (17/19)	-	48 [28 ; 80]
Mois 24	100 (1/1)	90,9 (20/22)	193 [nd]	75 [46 ; 124]
Mois 36	100 (1/1)	88,9 (16/18)	136 [nd]	61 [35 ; 106]

nd : L'intervalle de confiance à 95 % n'a pas pu être déterminé (données basées sur un seul sujet).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données relatives à la toxicité préclinique sont limitées.

Dans une étude de toxicité sur la reproduction et le développement pré/postnatal, aucun effet délétère associé au vaccin sur la reproduction, le poids fœtal, la survie et le développement de l'enfant n'a été détecté. Une ossification incomplète de plusieurs parties du squelette a toutefois été observée dans le groupe recevant 2 doses, mais pas dans le groupe recevant 3 doses. Il est pour l'instant difficile de déterminer si ce phénomène est ou non lié au traitement.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La seringue préremplie est à usage unique ; elle ne doit pas être utilisée pour plus d'une personne. La seringue préremplie est prête à l'emploi. Si l'aiguille n'est pas fournie, utiliser une aiguille stérile.

Ne pas utiliser le vaccin si l'emballage en aluminium n'est pas intact ou si le conditionnement est endommagé.

Lors de la conservation du vaccin, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant incolore transparent peuvent être observés.

Avant l'administration, bien agiter la seringue pour obtenir une suspension blanche, opaque et homogène. Ne pas administrer si le produit comporte des particules après avoir été agité, si une décoloration est observée ou si la seringue paraît endommagée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Informations sur l'administration d'une dose de 0,5 ml d'Ixiaro chez les personnes âgées de 3 ans et plus :

Pour l'administration de la totalité de la dose de 0,5 ml, suivre les étapes suivantes :

1. Agiter la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Enlever le protège-embout de la seringue en le dévissant doucement. Ne pas tenter de briser ou d'arracher le protège-embout ; cela pourrait abîmer la seringue.
3. Fixer une aiguille sur la seringue préremplie.

Informations sur la préparation d'une dose de 0,25 ml d'Ixiaro pour les enfants âgés de moins de 3 ans :

Pour l'administration d'une dose de 0,25 ml chez des enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans, suivre les étapes suivantes :

1. Agiter la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Enlever le protège-embout de la seringue en le dévissant doucement. Ne pas tenter de briser ou d'arracher le protège-embout ; cela pourrait abîmer la seringue.
3. Fixer une aiguille sur la seringue préremplie.
4. Tenir la seringue en position verticale.
5. Appuyer sur le bouchon-piston jusqu'à la ligne rouge sur le cylindre de la seringue, indiquée par une flèche rouge (voir Figure 1)*, pour éliminer la quantité en excès.
6. Fixer une nouvelle aiguille stérile avant d'injecter la quantité restante.

Figure 1 : Préparation de la dose de 0,25 ml

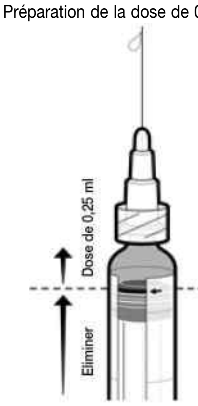

* Si vous dépassez la ligne rouge lorsque vous appuyez sur le bouton-piston, la dose de 0,25 ml n'est plus garantie. Une nouvelle seringue doit donc être utilisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/501/002 ; CIP 3400939395975 (2009, RCP rév 28.04.17).

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : Valneva Austria GmbH, Autriche.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

IXPRIM ®

tramadol, paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 37,5 mg/325 mg (jaune pâle) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées prédécoupées.

Comprimé effervescent à 37,5 mg/325 mg (tacheté, rond, plat, à bords biseautés ; blanchâtre à légèrement rosé) : Boîte de 20, sous films thermosoudés.

COMPOSITION

Comprimé pelliculé :	*p cp*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	37,5 mg
Paracétamol (DCI)	325 mg

Excipients : cellulose en poudre, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), amidon de maïs, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E 172), propylèneglycol, talc.

Teneur en lactose : 1,784 mg/cp (sous forme de lactose monohydraté : 1,878 mg/cp).

Comprimé effervescent :	*p cp*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	37,5 mg
Paracétamol (DCI)	325 mg

Excipients : citrate monosodique anhydre, acide citrique anhydre, povidone K30, bicarbonate de sodium, macrogol 6000, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, arôme orange (maltodextrine [maïs], amidon modifié [E 1450], arômes naturels et artificiels), acésulfame potassique, saccharine sodique, jaune orangé S (E 110).

Teneur en sodium (sous forme de citrate monosodique, de bicarbonate de sodium et de saccharine sodique) : 7,8 mmol (soit 179,4 mg)/cp.

Teneur en jaune orangé S : 0,4 mg/cp.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

L'utilisation d'Ixprim doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent (à partir de 12 ans).

POSOLOGIE :

L'utilisation d'Ixprim doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.

La dose devra être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés (pelliculés ou effervescents) d'Ixprim (soit 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg de paracétamol). Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés (pelliculés ou effervescents) par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600 mg de paracétamol). Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Ixprim ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si la nature ou la sévérité de la maladie imposent un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques si possible) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Enfant :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ixprim n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.

Sujet âgé :

La posologie habituelle peut être utilisée bien qu'une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination du tramadol ait été observée chez des sujets sains de plus de 75 ans après administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, un intervalle minimal de 6 heures entre deux prises est recommandé en raison de la présence de tramadol.

Insuffisance rénale :

En raison de la présence de tramadol, l'usage d'Ixprim n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min), l'intervalle entre les prises doit être de 12 heures. Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, une administration post-dialyse n'est généralement pas nécessaire pour maintenir l'analgésie.

Insuffisance hépatique :

Ixprim ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

En cas d'insuffisance hépatique modérée, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés tels quels, avec une quantité suffisante de liquide. Ils ne doivent pas être fractionnés, ni mâchés.

Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au tramadol, au paracétamol, au colorant jaune orangé S (cp efferv) ou à l'un des excipients de ces produits (cf Composition).
- Intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.
- Patients traités simultanément par les IMAO ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans : La dose maximale de 8 comprimés (pelliculés ou effervescents) d'Ixprim ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du tramadol sans avis du médecin.
- Ixprim n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Ixprim ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Les risques associés à un surdosage en paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique.
  En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de discuter soigneusement d'un allongement de l'intervalle posologique.
- Ixprim n'est pas recommandé en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. En effet, bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Des convulsions ont été rapportées principalement chez des patients prédisposés traités par le tramadol et/ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par Ixprim qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.
- L'administration concomitante de morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.
- Ixprim doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.
- Un surdosage en paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.
- Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes, pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).
- Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire peropératoire. Dans l'attente de nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.
- Comprimé pelliculé : ce médicament contient du lactose. Les patients ne devront pas prendre ce médicament en cas d'antécédents héréditaires tels qu'une galactosémie, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose.
- Comprimé effervescent :
  - Le colorant jaune orangé S (E 110) peut provoquer des réactions allergiques.
  - Ce médicament contient 7,8 mmol (soit 179,4 mg) de sodium par comprimé effervescent et doit être pris en considération chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectif : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- IMAO sélectifs A, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- IMAO sélectifs B : manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant la mise en route d'un traitement par du tramadol.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques : risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

A prendre en compte :

- Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ayant un lien chronologique avec la prise de doses thérapeutiques de tramadol ont été rapportés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (IRSSs) et les triptans. Les signes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : confusion, agitation, fièvre, sueur, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée.
- Autres dérivés morphiniques (y compris médicaments antitussifs et traitements de substitution), benzodia-

zépines, barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, médicaments antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène : ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de coadministration d'Ixprim avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- D'autres substances actives connues pour inhiber le CYP 3A4, telles que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite actif O-déméthylé. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.
- Médicaments diminuant le seuil épileptogène, tels que bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques : l'utilisation concomitante du tramadol avec ces médicaments peut accroître le risque de convulsions. La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone et le taux d'absorption diminué par la colestyramine.
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou postopératoire de l'antiémétique antagoniste des récepteurs 5HT3 (ondansétron) a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour douleurs postopératoires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ixprim étant une association fixe de principes actifs à base de tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol : Les résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du paracétamol utilisé aux doses recommandées.

Données concernant le tramadol :

Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Ixprim étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. A ce jour, les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

Données concernant le tramadol :

Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en faibles quantités dans le lait maternel. Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose administrée à la mère pourrait être ingéré par le nouveau-né. Le tramadol ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertiges, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association tramadol-paracétamol sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Troubles du système cardiovasculaire :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie.

Troubles du système nerveux central et périphérique :
- Très fréquent (⩾ 1/10) : sensations vertigineuses, somnolence.
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : céphalées, tremblements.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes.
- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : ataxie, convulsions, syncope.

Troubles psychiatriques :
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie.
- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : dépendance médicamenteuse.

Surveillance post-commercialisation :
- Très rare (< 1/10 000) : abus.

Troubles visuels :
- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : vision floue.

Troubles du système respiratoire :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent (⩾ 1/10) : nausées.
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : dysphagie, melaena.

Troubles du système hépatobiliaire :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : augmentation des transaminases hépatiques.

Troubles cutanés et annexes :
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : sueurs, prurit.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : réactions cutanées (par exemple : éruption cutanée, urticaire).

Troubles du système urinaire :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Corps entier :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : frissons, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hypoglycémie.

Bien que non observée au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol seuls ne peut être exclue :

Tramadol :
- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier une diminution du taux de prothrombine.
- Rarement (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rarement (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : modification de l'appétit, faiblesse musculaire et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple capacité décisionnelle, troubles comportementaux, troubles de la perception).
- L'aggravation d'un asthme a été rapportée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres symptômes du SNC.

Paracétamol :
- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois une hypersensibilité incluant un rash cutané peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol pourrait entraîner une hypoprothrombinémie en cas de coadministration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Ixprim est une association fixe de principes actifs. En cas de surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

Symptômes liés au surdosage en tramadol :

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et de dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol :

L'intoxication est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des 24 premières heures, les symptômes d'un surdosage en paracétamol se manifestent par : pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme glucidique et une acidose métabolique peuvent survenir. Lors de cas de surdosage massif, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut apparaître même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7,5 à 10 g ou plus de paracétamol. Un excès de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser les tests hépatiques.
- Les tests hépatiques doivent être effectués au départ (du surdosage) et répétés toutes les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Pratiquer une vidange gastrique en faisant vomir le patient (patient conscient), par irritation ou par lavage gastrique.
- Le maintien des fonctions vitales, en particulier le maintien de la liberté des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire, doit être mis en place ; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire ; les convulsions doivent être traitées par du diazépam.
- Le tramadol est très faiblement éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par Ixprim par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié à une détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes ou chez un enfant ayant ingéré une dose ⩾ 150 mg/kg de paracétamol dans les 4 heures précédentes. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin d'évaluer le risque de survenue d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine par voie IV (NAC), qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre.

Indépendamment de la quantité de paracétamol rapportée avoir été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant l'intoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes : tramadol en association (code ATC : N02AX52).

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. En outre, les autres mécanismes contribuant aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses antalgiques de tramadol ne présentent pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus modifiée.

Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués.

La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action précis des propriétés antalgiques du paracétamol reste à établir ; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

Ixprim est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le prescripteur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [−] et [+] du tramadol et de son métabolite M1 sont détectées dans la circulation sanguine. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration orale unique d'un comprimé pelliculé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml ([+]-tramadol/[−]-tramadol) et 4,2 µg/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h ([+]-tramadol/[−]-tramadol) et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,1/4,7 h ([+]-tramadol/[−]-tramadol) et de 2,5 h (paracétamol).

Après administration orale unique d'un comprimé effervescent de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 94,1 ng/ml ([+]-tramadol/[−]-tramadol) et 4 µg/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,1 h ([+]-tramadol/[−]-tramadol) et 0,5 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,7 h ([+]-tramadol/[−]-tramadol) et de 2,8 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée d'Ixprim, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque principe actif n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration de chacun des principes actifs utilisés seuls.

Absorption :

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 %. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.

Après administration d'Ixprim, l'absorption orale de paracétamol est rapide et presque complète, et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale d'Ixprim avec les aliments n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol ; ainsi, Ixprim peut être administré indépendamment des repas.

Distribution :

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire (Vd.β = 203 litres ± 40). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale. Environ 30 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP 2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP 3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P_{450} en un métabolite actif (la N-acétylbenzoquinone-imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de dérivés glucuro et sulfoconjugués. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée sur l'association fixe (tramadol et paracétamol) pour évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou son éventuel effet sur la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale avec l'association tramadol-paracétamol.

L'association tramadol-paracétamol s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à dose maternotoxique (50/434 mg/kg de tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une maternotoxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg de tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.
Les résultats des tests classiques de mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'homme.
Les résultats des tests de carcinogénicité ne suggèrent pas de risque potentiel du tramadol chez l'homme.
Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le tramadol administré par voie orale jusqu'à des doses de 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle.
Des études complémentaires n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique significatif du paracétamol à doses thérapeutiques (c'est-à-dire non toxiques).
Chez le rat et la souris, des études à long terme n'ont pas mis en évidence de risque cancérigène significatif aux doses non hépatotoxiques du paracétamol.
A ce jour, les études chez l'animal et l'expérience chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé pelliculé :
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
Comprimé effervescent :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé pelliculé : Pas d'exigences particulières.
Comprimé effervescent : Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935857392 (2002, RCP rév 21.10.15) 20 cp pellic.
3400956360628 (2002, RCP rév 21.10.15) 60 cp pellic.
3400939190051 (2009, RCP rév 21.10.15) 20 cp efferv.
Prix : 2,95 € (20 comprimés pelliculés).
2,95 € (20 comprimés effervescents).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

IZALGI ®

paracétamol, opium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 500 mg/25 mg (n° 0, allongée, contenant une poudre de couleur légèrement grisâtre ; verte) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION	*p gélule*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Poudre d'opium (titrée à 10 % m/m en morphine base anhydre)	25 mg

Excipients : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), bleu patenté V.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules sont destinées à être ingérées telles quelles à l'aide d'un grand verre d'eau.
POSOLOGIE :
Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie d'Izalgi 500 mg/25 mg, gélule doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.
La posologie usuelle est de 1 gélule, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 4 gélules par jour.
Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. **La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).
La dose totale journalière de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes/jour dans les situations suivantes :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) ;
- alcoolisme chronique ;
- dénutrition chronique ;
- jeûne prolongé ;
- sujet âgé.

La poudre d'opium est titrée à 10 % de morphine, ce qui correspond à 2,5 mg de morphine par gélule.
Les prises doivent toujours être espacées d'au moins 4 heures.
Les prises systématiques régulièrement réparties sur les 24 h permettent d'éviter les oscillations de la douleur.
Il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité au-delà de 10 jours de traitement (cf Pharmacodynamie).
Sujet âgé :
La posologie sera diminuée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
Enfants et adolescents :
Ce médicament est contre-indiqué chez l'enfant en dessous de 15 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfants de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité au paracétamol, à la poudre d'opium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre d'opium).
- Allaitement.
- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. **La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage). Dans les situations suivantes, la dose totale de 3 grammes/jour ne devra pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration) :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) ;
- alcoolisme chronique ;
- dénutrition chronique ;
- jeûne prolongé ;
- sujet âgé.

L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance. Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.
Izalgi 500 mg/25 mg, gélule ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées et de respecter l'intervalle minimal d'administration.
Patients âgés :
Chez les personnes âgées et très âgées, la sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse de la fonction rénale, doit inciter à la prudence. La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises (cf Posologie/Mode d'administration).
Patients atteints d'insuffisance rénale :
La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises (cf Posologie/Mode d'administration).
Patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire :
Izalgi 500 mg/25 mg, gélule n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, en raison de l'absence d'évaluation dans cette population.
La poudre d'opium peut précipiter ou aggraver l'encéphalopathie (cf Contre-indications).
Sujets porteurs d'un déficit en G6PD :
Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez ces patients avec des doses élevées de paracétamol, c'est-à-dire supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée. Il est important de respecter les posologies.
Autres :
En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement.
Du fait de la présence d'opium, une pathologie urétroprostatique ou vésicale, fréquente chez le sujet âgé, expose au risque de rétention urinaire.
En cas d'hypertension intracrânienne, la poudre d'opium risque d' augmenter l'importance de cette hypertension.
La coprescription de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmente la survenue d'effets indésirables (cf Interactions).
Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la poudre d'opium.
Chez le patient cholécystectomisé, la poudre d'opium peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
En cas de toux productive, la poudre d'opium peut entraver l'expectoration.
L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que cette substance active est inscrite sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées au paracétamol :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulant oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à l'opium :
Contre-indiquées :
- Morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) : risque de diminution de l'effet antalgique.

Déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like, antitussifs morphiniques vrais, barbituriques, benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques et hypnotiques, neuroleptiques, clonidine et apparentés, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

EXAMENS PARACLINIQUES :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La présence de poudre d'opium conditionne la conduite à tenir.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de certaines substances contenues dans la poudre d'opium (ex : morphine, codéine).
Il n'existe pas de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer le risque malformatif de ce médicament dans l'espèce humaine. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament et envisager une surveillance néonatale :
- risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né en cas d'administration chronique en fin de grossesse, et cela quelle que soit la dose ;
- risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses, même en traitement bref, avant ou pendant l'accouchement.

Par conséquent, Izalgi 500 mg/25 mg, gélule ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Le passage de cette spécialité dans le lait maternel n'est pas connu. Toutefois, en raison de la présence de dérivés morphinomimétiques et du passage de la morphine dans le lait maternel, ce médicament est contre-indiqué lors de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets d'Izalgi 500 mg/25 mg, gélule sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être prudents car il existe un risque de somnolence lié à la présence de poudre d'opium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), incluant les cas isolés.

Système organe/classe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité à type de malaise et d'œdème
Affections gastro-intestinales	
Rare	Constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Insomnie, somnolence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Érythème, urticaire, prurit

Liés au paracétamol :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par paracétamol seul :
- Quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashs cutanés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (par exemple toxidermies bulleuses de type syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë). Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la poudre d'opium :
Les effets indésirables de la poudre d'opium sont comparables à ceux des autres opiacés. Possibilité de :
- Somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations.
- Dépression respiratoire, bonchospasme (cf Contre-indications).
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Pancréatite aiguë.
- Myosis, états vertigineux.
- Dysurie et rétention urinaire.
- Prurit, urticaire et rash.
- Hyperalgésie : en cas d'augmentation de la sensibilité à la douleur ou d'aggravation de la douleur initiale après une augmentation de la dose du traitement ou en cas d'apparition d'une douleur anormale, de qualité et de localisation anatomique différente de la douleur initiale, le traitement doit être arrêté.
- Pharmacodépendance et syndrome de sevrage (lors d'une utilisation prolongée à des doses suprathérapeutiques).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié au paracétamol :
Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), pouvant conduire à une insuffisance hépatique sévère, potentiellement mortelle, est particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants et les adolescents, chez les patients présentant une affection hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients dénutris, chez les patients de moins de 50 kg.
Symptômes :
- A une phase précoce, l'intoxication peut être totalement asymptomatique.
- Généralement dans les 24 premières heures apparaissent des nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales.
- Dans les 12 à 48 heures après l'ingestion peuvent apparaître une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
- Un surdosage peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Une atteinte toxique rénale avec nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale peut survenir même en absence d'insuffisance hépatique.
- Une hyperamylasémie et, plus rarement, des pancréatites aiguës ont été observées.
- Des arythmies cardiaques ont été rapportées.

Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.

- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Lié à la poudre d'opium :

Symptômes :

- Surdosage léger à modéré : une euphorie, une somnolence, une constipation, des nausées, des vomissements et un myosis. Une bradycardie ou une hypotension légère peuvent être présents.
- Surdosage sévère : une dépression respiratoire pouvant aboutir à une apnée, une hypoxie, un coma, une bradycardie, ou une lésion pulmonaire aiguë. Rarement, des crises convulsives peuvent se déclencher suite à la survenue d'une hypoxie. La nécrose tubulaire aiguë secondaire à la rhabdomyolyse et une myoglobinurie peuvent survenir chez les patients dans un coma prolongé ou présentant des convulsions. Ces complications peuvent entraîner la mort.

Traitement :

- Décontamination :
  Un surdosage en opiacés peut engager le pronostic vital. L'administration de charbon actif devrait être envisagée rapidement après une ingestion orale importante, si le patient peut protéger ses voies respiratoires et ne présente pas de signes sévères de toxicité. Si un patient présente des signes de toxicité modérée à sévère, il ne faut pas administrer de charbon actif, en raison du risque d'inhalation.
- Prise en charge d'une intoxication d'intensité légère à modérée :
  Une surveillance du patient peut suffire.
- Prise en charge d'une intoxication sévère :
  Un traitement de soutien intensif peut être nécessaire pour corriger une insuffisance respiratoire et un choc. De plus, l'antagoniste spécifique naloxone est utilisé pour inverser rapidement la dépression respiratoire sévère et le coma provoqués par des doses excessives d'analgésiques opioïdes. La naloxone ayant une durée d'action plus courte que beaucoup d'opioïdes, de nombreux patients répondeurs doivent être gardés sous surveillance étroite à la recherche de signes de rechute et les injections devront être répétées en fonction de la fréquence respiratoire et de la sévérité du coma. Alternativement, dans des situations où l'administration répétée est nécessaire, par exemple lorsqu'un opioïde à action prolongée est la cause ou est soupçonné d'être la cause des symptômes, une perfusion intraveineuse continue de naloxone peut être réalisée et sera adaptée à la réponse. Tous les patients doivent être surveillés pendant au moins 6 heures après la dernière dose de naloxone. L'utilisation des antagonistes des opioïdes comme la naloxone chez des personnes physiquement dépendantes aux opiacés peut provoquer des symptômes de sevrage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Paracétamol en association, sauf aux psycholeptiques (code ATC : N02BE51).

Ce médicament est un antalgique de palier 2 (selon la classification OMS) associant deux substances actives :

- Paracétamol : analgésique et antipyrétique. Le paracétamol a un mode d'action essentiellement central.
- Opium : analgésique opiacé avec un mécanisme d'action central et périphérique.

Dans une étude comparative, randomisée, en double insu, en groupes parallèles *versus* placebo et en administration unique, conduite chez 232 patients ayant subi une extraction dentaire de la 3e molaire incluse, il a été démontré que l'efficacité antalgique des associations paracétamol, caféine, poudre d'opium 500 mg/50 mg/25 mg et 500 mg/50 mg/50 mg était supérieure au placebo et non inférieure au tramadol 100 mg, un antalgique de palier 2.

Une étude clinique comparative, randomisée, en double insu et en groupes parallèles, conduite chez 1141 patients présentant une gonarthrose douloureuse, a testé différents dosages de l'association paracétamol, poudre d'opium : 500 mg/10 mg, 500 mg/25 mg et 500 mg/50 mg *versus* un antalgique de palier 2, associant paracétamol, codéine 500 mg/30 mg. Les traitements étaient administrés pendant 10 jours, à raison de 3 à 4 gélules par jour. Cette étude a permis d'identifier l'association paracétamol, poudre d'opium 500 mg/25 mg comme étant celle qui contenait la dose minimale de poudre d'opium permettant de démontrer une non-infériorité par rapport à l'association antalgique de référence (paracétamol, codéine 500 mg/30 mg).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Une étude d'interaction n'a pas montré de modification des paramètres pharmacocinétiques du paracétamol par la poudre d'opium.

Poudre d'opium :

Absorption :

Les alcaloïdes de l'opium sont rapidement absorbés après administration orale.

Les concentrations sériques maximales de morphine, principal alcaloïde de la poudre d'opium, sont obtenues en 2 à 4 heures. L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 %.

Distribution :

Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.

Biotransformation :

Les alcaloïdes de l'opium sont métabolisés de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite de la morphine environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine (seul métabolite actif) et la norcodéine. La codéine étant présente dans la poudre d'opium à des quantités dix fois inférieures à celles de la morphine, sa transformation hépatique a peu de conséquence sur la biodisponibilité globale en morphine.

Élimination :

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'élimination fécale est faible (< 10 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité aiguë portant sur l'association paracétamol/poudre d'opium, la dose létale (DL) 50 par voie orale s'est avérée supérieure à 2000 mg/kg chez 2 espèces (rat et souris).

Après 4 semaines d'administration d'une association paracétamol/opium par voie orale chez le chien (espèce la plus sensible), les signes rapportés ont été principalement une toxicité hépatique du paracétamol (examen histopathologique), sans effet dépresseur central, excepté une diminution de l'activité motrice attribuable à l'opium à la plus forte dose (500-600 mg/kg) : à cette dose, la mortalité a été de 50 %. La dose sans effet toxique (NOAEL) est estimée à 100 mg/kg.

Données sur la reproduction :

Paracétamol :

Le paracétamol n'est pas tératogène chez la souris ou le rat et n'a pas entraîné d'anomalies de croissance intra-utérine chez les rats. Chez les rats et les souris, des doses orales élevées ont altéré la spermiogenèse et provoqué une atrophie testiculaire.

Opium :

Chez les animaux de laboratoire, des gestations associées à une augmentation des malformations congénitales lors d'un traitement de la mère par opiacés pourraient être dues à une toxicité chez la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400949605538 (2010, RCP rév 22.12.16) 16 gél.
3400955003182 (2010, RCP rév 22.12.16) 100 gél.

Prix : 1,59 € (16 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

IZILOX® comprimé
moxifloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (oblong, rouge mat, avec faces convexes, de dimension 17 x 7 mm, et gravé « M400 » sur une face et « BAYER » sur l'autre face) : Boîtes de 5 et de 7, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50.

COMPOSITION *p cp*

Moxifloxacine (DCI) .... 400 mg
(sous forme de chlorhydrate : 436,80 mg/cp)

Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, oxyde de fer rouge (E 172) et dioxyde de titane (E 171).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (68 mg/cp, soit 66,56 mg/cp de lactose) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Izilox 400 mg comprimé pelliculé est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus dans le traitement des infections bactériennes suivantes causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie). La moxifloxacine doit être utilisée lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection :

- Sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées).
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées).
- Pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères.
- Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.

Izilox 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; Izilox 400 mg comprimé pelliculé doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacine, sauf si une telle résistance peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Izilox 400 mg comprimé pelliculé peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes :

- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Izilox 400 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

La dose recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 400 mg, une fois par jour.

Insuffisant rénal, insuffisant hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale, y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique, c'est-à-dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (cf Pharmacocinétique).

Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (cf Contre-indications).

Autres populations particulières :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel.

Population pédiatrique :

La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (cf Contre-indications).

Durée d'administration :

La durée recommandée du traitement par Izilox 400 mg comprimé pelliculé est la suivante :

- Exacerbations aiguës de bronchite chronique : 5-10 jours.
- Pneumonies communautaires : 10 jours.
- Sinusites aiguës bactériennes : 7 jours.
- Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée : 14 jours.

Les essais cliniques ont porté sur une durée maximale de traitement par Izilox 400 mg comprimé pelliculé de 14 jours.

Traitement séquentiel (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) :

Dans les essais cliniques avec traitement séquentiel, la majorité des patients ont bénéficié d'un relais oral dans les 4 jours (pneumonies communautaires) ou les 6 jours (infections compliquées de la peau et des tissus mous) qui ont suivi le début du traitement par voie IV. La durée totale de traitement (IV puis oral) recommandée est de 7-14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7-21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

La dose recommandée (400 mg par jour) et les durées de traitement pour chaque indication ne doivent pas être dépassées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la moxifloxacine, aux autres quinolones, ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients âgés de moins de 18 ans.
- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

Lors d'investigations précliniques et d'études cliniques menées chez l'homme, des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées avec la moxifloxacine. Pour ces raisons, la moxifloxacine est donc contre-indiquée chez les patients présentant :

- un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ;
- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée ;
- une bradycardie cliniquement significative ;
- une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative ;
- des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

La moxifloxacine ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (cf également Interactions).

Compte tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacine est également contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le bénéfice d'un traitement par la moxifloxacine, en particulier pour les infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations contenues dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc :

La moxifloxacine entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'analyse d'électrocardiogrammes réalisés lors du programme de développement clinique montre sous moxifloxacine un allongement de l'intervalle QTc de 6 msec ± 26 msec, soit 1,4 % comparé à la valeur basale.

L'intervalle QTc à l'état basal ayant tendance à être plus long chez les femmes que chez les hommes, celles-ci peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Les patients âgés peuvent également être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT.

Les médicaments hypokaliémiants doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par la moxifloxacine (cf Contre-indications, Interactions).

La moxifloxacine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes (en particulier les femmes et les patients âgés) telles qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT, en raison d'une possible augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et d'arrêt cardiaque (cf Contre-indications).

L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée.

En cas de survenue d'arythmie cardiaque avec la moxifloxacine, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué.

Réactions d'hypersensibilité et allergiques :

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées avec les fluoroquinolones dont la moxifloxacine après une première administration.

Des réactions anaphylactiques peuvent évoluer en choc mettant en jeu le pronostic vital, même après une première administration. Si des signes cliniques de réactions d'hypersensibilité sévères apparaissent, le traitement par la moxifloxacine doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré (par exemple un traitement du choc).

Troubles hépatiques sévères :

Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes ou des signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie d'apparition rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, apparaissent.

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.

Réactions cutanées bulleuses sévères :

Des cas de réactions cutanées bulleuses, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec la moxifloxacine (cf Effets

indésirables). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si des réactions affectant la peau et/ou les muqueuses apparaissent.

Patients prédisposés aux convulsions :
Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène. En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place.

Neuropathie périphérique :
Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones dont la moxifloxacine. Afin de prévenir une évolution vers un état irréversible, il doit être conseillé aux patients traités par la moxifloxacine d'informer leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse apparaissent (cf Effets indésirables).

Réactions psychiatriques :
Des réactions psychiatriques peuvent apparaître même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacine. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (cf Effets indésirables). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladies psychiatriques.

Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite :
Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudomembraneuse et une diarrhée à *Clostridium difficile*, ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suite à l'utilisation de moxifloxacine. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être mises en place immédiatement. De plus, des mesures appropriées de contrôle de l'infection doivent être prises afin de limiter le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients atteints de myasthénie :
La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible.

Inflammation et rupture des tendons :
Une inflammation et une rupture des tendons (particulièrement du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec un traitement par les quinolones, dont la moxifloxacine, dès les premières 48 heures mais également jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture des tendons est augmenté chez le patient âgé et chez les patients sous corticothérapie. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par la moxifloxacine, mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s) et consulter immédiatement leur médecin afin de mettre en place un traitement approprié (exemple : immobilisation) (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale :
Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.

Troubles de la vision :
En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Troubles de la glycémie :
Comme avec toutes les fluoroquinolones, des troubles de la glycémie, incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, ont été rapportés avec la moxifloxacine. Chez les patients traités par la moxifloxacine, les troubles de la glycémie sont apparus principalement chez les patients diabétiques âgés recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple une sulfonylurée) ou par l'insuline. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (cf Effets indésirables).

Prévention des réactions de photosensibilité :
Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacine. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par la moxifloxacine.

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacine doit donc être administrée avec prudence chez ce type de patients.

Patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose :
Ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

Patientes présentant une infection gynécologique haute :
Un traitement par Izilox 400 mg, comprimé pelliculé est déconseillé chez les patientes ayant une infection gynécologique haute compliquée (par exemple, associée à un abcès tubo-ovarien ou pelvien) pour laquelle un traitement par voie intraveineuse est indiqué.
Les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. Aussi, la moxifloxacine en traitement empirique doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine), sauf si une résistance à la moxifloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est observée après 3 jours de traitement, le traitement devra être réévalué.

Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières :
L'efficacité clinique de la moxifloxacine par voie intraveineuse dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie.

Interférence avec les tests biologiques :
Un traitement par la moxifloxacine peut interférer avec la recherche de *Mycobacterium* spp en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs dans les prélèvements de patients en cours de traitement par la moxifloxacine.

Patients avec infections à SARM :
La moxifloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En cas d'infection suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :
L'utilisation de la moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (cf Contre-indications) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (cf Sécurité préclinique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacine et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (cf Contre-indications) :

- antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
- antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride) ;
- antidépresseurs tricycliques ;
- certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine) ;
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine) ;
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphémanil).

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (par exemple diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques, laxatifs et lavements [à fortes doses], corticoïdes, amphotéricine B) ou induire une bradycardie cliniquement significative.
Un intervalle d'environ six heures doit être respecté entre l'administration de moxifloxacine et la prise de spécialités contenant des cations bivalents ou trivalents (exemple : antiacides à base de magnésium ou d'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate et spécialités contenant du fer ou du zinc).
L'administration concomitante de charbon avec un comprimé de moxifloxacine dosé à 400 mg conduit à une réduction marquée de l'absorption et une biodisponibilité systémique réduite de plus de 80 % de la moxifloxacine. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments est à éviter (sauf dans le cas d'un surdosage, cf Surdosage).
Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine augmente la Cmax de la digoxine d'environ 30 %, sans conséquence sur l'AUC ni sur la concentration résiduelle. Aussi, aucune précaution d'emploi n'est nécessaire lors d'une administration conjointe de moxifloxacine et de digoxine.
Lors d'études menées chez les patients diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacine orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des Cmax de glibenclamide. L'association de glibenclamide et de moxifloxacine peut théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulinémie). Aucune interaction cliniquement significative n'a donc été constatée entre la moxifloxacine et le glibenclamide.
Les études cliniques n'ont montré aucune interaction avec les médicaments suivants : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.
Des études d'interaction *in vitro* avec le cytochrome P_{450} ont confirmé ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P_{450} est improbable.

MODIFICATIONS DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (international normalised ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et, si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre la moxifloxacine et l'alimentation, produits laitiers inclus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. En raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones et des lésions articulaires réversibles décrites chez les enfants recevant des fluoroquinolones, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de donnée disponible chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée clinique et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien par les fluoroquinolones observé chez des animaux immatures, l'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par la moxifloxacine (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Cependant, les fluoroquinolones, dont la moxifloxacine, peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (exemple : sensations vertigineuses, perte de vision soudaine et transitoire, cf Effets indésirables) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les évènements indésirables observés dans les essais cliniques et issus de rapports post-commercialisation avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg (administration par voie orale, traitement séquentiel), sont énumérés ci-dessous, classés selon les catégories de fréquence :
Hormis les nausées et les diarrhées, tous les événements indésirables ont été observés à une fréquence inférieure à 3 %.
Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies ainsi : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Surinfections bactériennes ou fongiques dues à un micro-organisme résistant, telles que candidoses orales ou vaginales
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, thrombocytémie, éosinophilie sanguine, diminution du taux de prothrombine/augmentation de l'INR
Très rare	Augmentation du taux de prothrombine/diminution de l'INR, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions allergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Réactions anaphylactiques, dont très rare choc pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), œdème allergique/œdème de Quincke (y compris œdème laryngé pouvant mettre en jeu le pronostic vital) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperlipidémie
Rare	Hyperglycémie, hyperuricémie
Très rare	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Réactions d'anxiété, hyperactivité psychomotrice, agitation
Rare	Instabilité émotionnelle, dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à des actes d'auto-agression tels qu'idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide : cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hallucinations
Très rare	Dépersonnalisation, réactions psychotiques (pouvant aboutir à des actes d'auto-agression tels qu'idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide : cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Par- et dysesthésies, perversion du goût (y compris perte du goût dans de très rares cas), confusion et désorientation, troubles du sommeil (particulièrement insomnie), tremblements, vertiges, somnolence
Rare	Hypoesthésies, perversion de l'odorat (y compris perte de l'odorat), cauchemars, troubles de la coordination (y compris troubles de la marche en particulier dus aux étourdissements ou aux vertiges), convulsions, y compris grand mal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), troubles de l'attention, troubles de la parole, amnésie, neuropathie périphérique et polyneuropathie
Très rare	Hyperesthésies
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels, y compris diplopie et vision floue (en particulier au cours de réactions du SNC) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Très rare	Perte de vision transitoire (en particulier au cours de réactions neurologiques ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes, troubles de l'audition y compris surdité (généralement réversible)
Affections cardiaques	
Fréquent	Allongement de l'intervalle QT chez des patients hypokaliémiques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire, angor
Rare	Tachyarythmies ventriculaires, syncope (ex : brèves pertes de connaissance)
Très rare	Arythmies cardiaques (non spécifiées), torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), arrêt cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vasodilatation
Rare	Hypertension, hypotension
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée (y compris asthme)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, diarrhée
Peu fréquent	Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, augmentation de l'amylasémie
Rare	Dysphagie, stomatites, colites associées aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse associée, dans de très rares cas, à des complications mettant en jeu le pronostic vital) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi

Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Peu fréquent	Altération de la fonction hépatique (dont augmentation des LDH), augmentation de la bilirubine, augmentation de la gammaglutamyl-transférase, augmentation des phosphatases alcalines
Rare	Ictère, hépatite (essentiellement cholestatique)
Très rare	Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash, urticaire, sécheresse cutanée
Très rare	Réactions cutanées bulleuses à type de syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies
Rare	Tendinites (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), crampes musculaires, fasciculations, faiblesse musculaire
Très rare	Rupture des tendons (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), arthrite, rigidité musculaire, exacerbation des symptômes de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Déshydratation
Rare	Altération de la fonction rénale (dont augmentation de la créatinine et urée), insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue), douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités), sudation
Rare	Œdème

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacine : hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, rhabdomyolyse, réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale de 400 mg de moxifloxacine réduira la biodisponibilité plasmatique de celle-ci de plus de 80 %. L'utilisation précoce de charbon peut s'avérer utile pour prévenir l'augmentation excessive des taux plasmatiques de moxifloxacine en cas de surdosage par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones (code ATC : J01MA14).

Mécanisme d'action :

La moxifloxacine est active *in vitro* sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

L'activité bactéricide de la moxifloxacine résulte de l'inhibition des topo-isomérases II (ADN gyrase) et topo-isomérase IV nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Il semble que le groupement C8-méthoxy contribue à renforcer l'activité et à exercer une moindre sélection de mutants résistants chez les bactéries à Gram positif comparativement à ce qui est observé sur le groupement C8-H. La présence du volumineux substituant bicycloamine en position C-7 empêche un efflux actif associé aux gènes norA ou pmrA observés chez certaines bactéries à Gram positif.

Les études pharmacodynamiques montrent que l'activité bactéricide de la moxifloxacine est concentration-dépendante. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Effet sur la flore intestinale humaine :

Après administration orale de moxifloxacine chez des volontaires, les modifications suivantes de la flore intestinale ont été observées : diminution d'*Escherichia coli*, *Bacillus* sp, *Enterococcus* sp et *Klebsiella* sp, ainsi que des anaérobies *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* sp, *Eubacterium* sp et *Peptostreptococcus* sp ; augmentation de *Bacteroides fragilis*. Le retour à la normale se fait en 2 semaines.

Mécanisme de résistance :

Les mécanismes de résistance inactivant les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines n'interfèrent pas avec l'activité antibactérienne de la moxifloxacine. Les autres mécanismes de résistance comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents, par exemple, pour *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux peuvent également altérer la sensibilité de ces bactéries à la moxifloxacine.

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine se développe lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topo-isomérase II, ADN gyrase et topo-isomérase IV. La moxifloxacine est peu affectée par les mécanismes d'efflux actifs des micro-organismes à Gram positif.

Une résistance croisée est observée avec d'autres fluoroquinolones. Toutefois, comme chez certaines espèces bactériennes à Gram positif, la moxifloxacine inhibe avec la même activité les topo-isomérases II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones, mais rester sensibles à la moxifloxacine.

Concentrations critiques et diamètres d'inhibition :

Concentrations critiques de l'EUCAST et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacine (01.01.2012) :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Staphylococcus spp	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus des groupes A, B, C, G	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
Haemophilus influenzae	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Moraxella catarrhalis	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	⩽ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétique/pharmacodynamique et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer.

Sensibilité microbienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus** (méticilline-sensible), *Streptococcus agalactiae* (groupe B), groupe de *Streptococcus milleri** (*Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, Streptococcus pyogenes** (groupe A), groupe de *Streptococcus viridans (Streptococcus viridans, Streptococcus mutans, Streptococcus mitis, Streptococcus sanguinis, Streptococcus salivarius, Streptococcus thermophilus).*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumanii, Haemophilus influenzae*, Haemophilus para-influenzae*, Legionella pneumophila, Moraxella (Branhamella) catarrhalis**.
- Anaérobies : *Fusobacterium* spp, *Prevotella* spp.
- Autres : *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, Chlamydia trachomatis*, Coxiella burnetii, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae**.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*, Enterococcus faecium*, Staphylococcus aureus* (méticilline-résistant)[(1)].
- Aérobies à Gram – : *Enterobacter cloacae*, Escherichia coli**[(2)], *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae**[(2)], *Neisseria gonorrhoeae**[(1)], *Proteus mirabilis**.
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, Peptostreptococcus* spp*.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram – : *Pseudomonas aeruginosa.*

* Activité démontrée de façon satisfaisante sur les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées au cours des études cliniques.

(1) Prévalence de la résistance bactérienne > 50 % dans un ou plusieurs pays.

(2) Souches productrices de BLSE (bêtalactamases à spectre étendu) habituellement résistantes aux fluoroquinolones.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et biodisponibilité :

Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacine est rapide et pratiquement totale. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 91 %.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg, et jusqu'à 600 mg, une fois par jour pendant 10 jours. Après administration d'une dose orale de 400 mg, le pic de concentration de 3,1 mg/l est atteint dans les 0,5 à 4 heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'état d'équilibre (400 mg une fois par jour) sont respectivement de 3,2 et de 0,6 mg/l. A l'état d'équilibre, l'exposition entre deux administrations est approximativement 30 % plus élevée qu'après la 1re dose.

Distribution :

La moxifloxacine est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires. Après une dose de 400 mg, l'AUC est de 35 mg x h/l. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations *in vitro* et *ex vivo* ont montré une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 40 à 42 %, indépendante de la concentration. La moxifloxacine est essentiellement liée à l'albumine sérique.

Au pic, les concentrations suivantes (moyenne géométrique) ont été observées après administration orale d'une dose unique de 400 mg :

Tissu	Concentration	Rapport site/plasma
Plasma	3,1 mg/l	
Salive	3,6 mg/l	0,75-1,3
Liquide de bulle	1,6[(a)] mg/l	1,7[(a)]
Muqueuse bronchique	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Macrophages alvéolaires	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Liquide alvéolaire	20,7 mg/l	5-7
Sinus maxillaire	7,5 mg/kg	2,0
Sinus ethmoïdal	8,2 mg/kg	2,1
Polypes nasaux	9,1 mg/kg	2,6
Liquide interstitiel	1,0 mg/l[(b)]	0,8-1,4[(b)(c)]
Appareil génital féminin[(d)]	10,2 mg/kg[(e)]	1,72[(e)]

a) 10 heures après administration.

b) Concentration de la fraction non liée.

c) De 3 à 36 heures après administration.

d) Administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg.

e) A la fin de la perfusion.

Biotransformation :

La moxifloxacine subit une biotransformation de phase II et est excrétée par les voies rénale et biliaire/fécale à l'état inchangé, mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites significatifs pour l'homme et tous deux sont microbiologiquement inactifs.

Dans le cadre d'études *in vitro* et d'études cliniques de phase I, il n'a pas été constaté d'interaction pharmacocinétique d'ordre métabolique avec d'autres médicaments subissant une biotransformation de phase I impliquant les enzymes du cytochrome P_{450}. Il n'y a pas d'élément en faveur d'un métabolisme oxydatif.

Élimination :

La moxifloxacine est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min, suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit. Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites excrétés dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour M1 et environ 14 % pour M2) et dans les fèces (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36 % pour M1 et aucune trace pour M2) est approximativement de 96 %.

L'administration concomitante de ranitidine et de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacine.

Personnes âgées et patients de faible poids corporel :

Chez les personnes ayant un faible poids corporel (telles que les femmes) ainsi que chez les personnes âgées, des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées.

Insuffisance rénale :

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine > 20 ml/min/1,73 m²). Lorsque la fonction rénale diminue, les concentrations du métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur 2,5 (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique :

Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de Child-Pugh), il est impossible de déterminer s'il y a ou non une différence entre ces patients et les volontaires sains. L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une exposition plasmatique de M1 supérieure alors que l'exposition de la molécule mère est comparable à celle observée chez les volontaires sains. L'expérience clinique est limitée chez les patients insuffisants hépatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets sur le système hématopoïétique (légère diminution du nombre d'érythrocytes et de plaquettes) ont été observés chez le rat et le singe. Comme avec les autres quinolones, une hépatotoxicité (augmentation des enzymes hépatiques et dégénérescence vacuolaire) a été constatée chez le rat, le singe et le chien. Chez le singe, une toxicité du système nerveux central (convulsions) a été observée. Ces effets n'ont été mis en évidence qu'après administration de doses élevées de moxifloxacine ou à la suite d'un traitement prolongé.

La moxifloxacine est génotoxique comme d'autres quinolones sur des tests *in vitro* utilisant bactéries ou cellules de mammifères. Puisque ces effets peuvent être expliqués par une interaction avec la gyrase dans la bactérie et - à forte concentration - par une interaction avec la topo-isomérase II dans la cellule de mammifère, une génotoxicité peut être attendue à une concentration-seuil. Les tests *in vivo* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité en dépit de l'utilisation de très fortes doses de moxifloxacine. Par conséquent, il semble exister une marge de sécurité suffisante en thérapeutique humaine.

La moxifloxacine n'a pas montré de potentiel carcinogène sur un essai d'initiation/promotion effectué chez le rat.

De nombreuses quinolones sont photoréactives et peuvent induire des effets phototoxiques, photomutagènes et photocarcinogènes. En revanche, la moxifloxacine est dénuée de propriétés phototoxiques et photogénotoxiques sur des études *in vitro* et *in vivo* alors que, dans ces mêmes conditions, d'autres quinolones ont induit des effets.

A de fortes concentrations, la moxifloxacine inhibe le courant potassique « IKr » intervenant dans la repolarisation de la cellule myocardique et peut, par conséquent, entraîner un allongement de l'intervalle QT. Chez le chien, les études toxicologiques réalisées avec une dose ⩾ 90 mg/kg administrée par voie orale, donnant des concentrations plasmatiques ⩾ 16 mg/l, ont montré un allongement de l'intervalle QT, mais pas d'arythmie. Ce n'est qu'à des doses cumulées administrées par voie intraveineuse supérieures à 50 fois la dose administrée chez l'homme (> 300 mg/kg) et conduisant à des concentrations plasmatiques ⩾ 200 mg/l (plus de 40 fois le niveau thérapeutique) que la moxifloxacine a entraîné des arythmies ventriculaires réversibles chez le chien.

Les quinolones sont connues pour provoquer des lésions du cartilage des principales articulations diarthrodiales chez l'animal immature. La plus faible dose orale de moxifloxacine entraînant une arthrotoxicité chez le jeune chien représente quatre fois la dose thérapeutique maximale recommandée de 400 mg (pour un poids corporel de 50 kg) exprimée en mg/kg, avec des concentrations plasmatiques deux à trois fois supérieures à celles obtenues à la dose thérapeutique maximale.

Les tests de toxicité chez le rat et le singe (administrations répétées jusqu'à 6 mois) n'ont pas mis en évidence de risque de toxicité oculaire. Chez le chien, des doses élevées administrées par voie orale (⩾ 60 mg/kg), donnant des concentrations plasmatiques ⩾ 20 mg/l, ont provoqué des modifications de l'électrorétinogramme et, dans quelques cas isolés, une atrophie rétinienne.

D'après les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe, la moxifloxacine franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez le rat (po et IV) et le singe (po) n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ni de troubles de la fertilité.

Une incidence légèrement augmentée des malformations vertébrales et costales a été observée chez les fœtus de lapins mais uniquement à une dose (20 mg/kg en IV) qui était associée à une toxicité maternelle sévère. Chez le singe et le lapin, il a été observé, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines, une augmentation de l'incidence des avortements.

Chez le rat, on a constaté une diminution du poids fœtal, une fœtolétalité, un léger allongement de la durée de la gestation et une activité spontanée accrue chez quelques nouveau-nés des deux sexes, à des doses de l'ordre de 63 fois la dose maximale recommandée exprimée en mg/kg, équivalentes aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935757876 (2001, RCP rév 05.05.17) 5 cp.
3400935757937 (2001, RCP rév 05.05.17) 7 cp.
3400956353064 (2001, RCP rév 05.05.17) 50 cp.

Mis sur le marché en 2002.

Prix : 7,03 € (boîte de 5 comprimés).
10,04 € (boîte de 7 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % pour les seules indications suivantes :

- Pneumonies communautaires et exacerbations aiguës des bronchites chroniques :
  - en traitement de première intention chez les patients avec facteurs de risque* ;
  - en cas d'échec d'une première antibiothérapie chez les patients sans facteurs de risque.

- Sinusites aiguës :
  - en traitement de première intention dans les sinusites frontales, ethmoïdales et sphénoïdales ;
  - en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les autres sinusites aiguës après documentation bactériologique et/ou radiologique.

* Facteurs de risque :
- Soit présence d'au moins deux parmi les facteurs de risque suivants :
  - âge supérieur à 65 ans ;
  - comorbidité associée telle que diabète sucré mal équilibré, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, BPCO, insuffisance cardiaque congestive, hospitalisation antérieure dans l'année, vie en institution, alcoolisme, drépanocytose...
- Soit présence d'un des facteurs de risque suivants :
  - immunodépression : corticothérapie prolongée par voie générale dans les 6 derniers mois, splénectomie, sida... ;
  - étiologie à haut risque : pneumopathie post-grippale ou de déglutition, facteurs d'inhalation, pneumopathie sur obstruction.

Collect (boîtes de 5, 7 et 50 comprimés).
Non remboursable et non agréé Collect dans l'indication « Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ».

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

IZILOX ® solution pour perfusion
moxifloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour perfusion à 400 mg/250 ml (limpide, jaune) : Flacons de 250 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p flacon*

Moxifloxacine chlorhydrate
exprimé en moxifloxacine ...... 400 mg
1 ml de solution contient 1,6 mg de moxifloxacine (sous forme de chlorhydrate).
Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique 1 N (pour ajustement du pH), solution d'hydroxyde de sodium 2 N (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium (787 mg ou 34 mmol par flacon).

DC INDICATIONS
Izilox 400 mg/250 ml solution pour perfusion est indiqué dans le traitement des :
- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

La moxifloxacine doit être réservée au traitement des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques, habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 400 mg de moxifloxacine, administrée une fois par jour, en perfusion.
Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement oral par la moxifloxacine 400 mg comprimé selon le contexte clinique.
Lors des études cliniques, la plupart des patients ont bénéficié d'un traitement par voie orale dans les 4 jours (pour les pneumonies communautaires) ou dans les 6 jours (pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous). La durée totale recommandée du traitement (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) est de 7 à 14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7 à 21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.
Insuffisance rénale/hépatique :
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique, c'est-à-dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (cf Pharmacocinétique pour plus de détails). Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (cf Contre-indications).
Autres populations particulières :
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel.
Population pédiatrique :
La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents en période de croissance. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (cf Contre-indications).
MODE D'ADMINISTRATION :
Administration intraveineuse ; **perfusion à débit constant sur 60 minutes** (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Selon le contexte clinique, la solution pour perfusion peut être administrée par une tubulure en T avec des solutions pour perfusion compatibles (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la moxifloxacine, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients âgés de moins de 18 ans.
- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

Lors d'investigations précliniques et d'études cliniques menées chez l'homme, des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées avec la moxifloxacine.
Pour ces raisons, la moxifloxacine est donc contre-indiquée chez les patients présentant :
- un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ;
- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée ;
- une bradycardie cliniquement significative ;
- une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative ;
- des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

La moxifloxacine ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (cf également Interactions).
Compte tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacine est également contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le bénéfice d'un traitement par la moxifloxacine, en particulier pour les infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations contenues dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc :

> La moxifloxacine entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'ampleur de cet allongement peut augmenter avec l'augmentation des concentrations plasmatiques due à une vitesse de perfusion intraveineuse rapide. Aussi, la durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à celle recommandée de 60 minutes et la dose intraveineuse de 400 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée. Pour plus de détails, voir ci-dessous et consulter les rubriques Contre-indications et Interactions.

En cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une arythmie cardiaque, avec ou sans documentation ECG, le traitement par la moxifloxacine doit être arrêté.
La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez tout patient présentant des prédispositions à une arythmie cardiaque (par exemple, une ischémie myocardique aiguë) car il peut présenter un risque plus important de développer une arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un arrêt cardiaque. Cf aussi Contre-indications et Interactions.
La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un traitement hypokaliémiant ou bradycardisant. Cf aussi Contre-indications et Interactions.
Les femmes et les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des traitements allongeant l'intervalle QTc tels que la moxifloxacine. Aussi, une attention particulière est requise chez ces patients.
Réactions d'hypersensibilité et allergiques :
Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées avec les fluoroquinolones dont la moxifloxacine après une première administration. Des réactions anaphylactiques peuvent évoluer en choc mettant en jeu le pronostic vital, même après une première administration. Si des signes cliniques de réactions d'hypersensibilité sévères apparaissent, le traitement par la moxifloxacine doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré (par exemple, un traitement du choc).
Troubles hépatiques sévères :
Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes ou des signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie d'apparition rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, apparaissent.
Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.
Réactions cutanées bulleuses sévères :
Des cas de réactions cutanées bulleuses, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec la moxifloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si des réactions affectant la peau et/ou les muqueuses apparaissent.
Patients prédisposés aux convulsions :
Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacine doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène.
En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place.
Neuropathie périphérique :
Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones dont la moxifloxacine. Afin de prévenir une évolution vers un état irréversible, il doit être conseillé aux patients traités par la moxifloxacine d'informer leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse apparaissent (cf Effets indésirables).
Réactions psychiatriques :
Des réactions psychiatriques peuvent apparaître, même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacine. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (cf Effets indésirables). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladie psychiatrique.
Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite :
Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudomembraneuse et une diarrhée à *Clostridium difficile,* ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suivant l'utilisation de la moxifloxacine. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être mises en place immédiatement. De plus, des mesures appropriées de contrôle de l'infection doivent être prises afin de limiter le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.
Patients atteints de myasthénie :
La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible.
Inflammation et rupture des tendons :
Une inflammation et une rupture des tendons (particulièrement du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec un traitement par les quinolones dont la moxifloxacine, dès les 48 premières heures mais également jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture des tendons est augmenté chez le patient âgé et chez les patients sous corticothérapie. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par moxifloxacine, mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s) et consulter immédiatement leur médecin afin de mettre en place un traitement approprié (exemple : immobilisation) : cf Contre-indications, Effets indésirables.
Patients présentant des troubles de la fonction rénale :
Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.
Troubles de la vision :
En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté rapidement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).
Troubles de la glycémie :
Comme avec toutes les fluoroquinolones, des troubles de la glycémie, incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, ont été rapportés avec la moxifloxacine. Chez les patients traités par la moxifloxacine, les troubles de la glycémie sont apparus principalement chez les patients diabétiques âgés recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple une sulfonylurée) ou par l'insuline. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (cf Effets indésirables).
Prévention des réactions de photosensibilité :
Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacine. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par la moxifloxacine.
Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacine doit être administrée avec précaution chez ce type de patients.
Inflammation tissulaire péri-artérielle :
La solution pour perfusion de moxifloxacine est uniquement destinée à une administration intraveineuse. L'administration intra-artérielle doit être évitée car une inflammation tissulaire péri-artérielle a été observée dans les études précliniques en cas de perfusion par cette voie.
Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières :
L'efficacité clinique de la moxifloxacine dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie.
Patients sous régime hyposodé :
Cet antibiotique contient 787 mg (approximativement 34 mmol) de sodium par dose dont il faut tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Interférence avec les tests biologiques :
Un traitement par la moxifloxacine peut interférer avec la recherche de *Mycobacterium spp* en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs dans les prélèvements de patients en cours de traitement par la moxifloxacine.
Patients avec infections à SARM :
La moxifloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En cas d'infections suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (cf Pharmacodynamie).
Population pédiatrique :
L'utilisation de la moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (cf Contre-indications) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (cf Sécurité préclinique).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacine et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc.
Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (cf aussi Contre-indications) :
- antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
- antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride) ;
- antidépresseurs tricycliques ;
- certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine) ;
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine) ;
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphémanil).

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (par exemple diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques, laxatifs et lavements [à fortes doses], corticoïdes, amphotéricine B) ou induire une bradycardie cliniquement significative.
Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine augmente la Cmax de la digoxine d'environ 30 % sans conséquence sur l'AUC ni sur la concentration résiduelle. Aussi, aucune précaution d'emploi n'est nécessaire lors d'une administration conjointe de moxifloxacine et de digoxine.
Lors d'études menées chez les patients diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacine orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des Cmax de glibenclamide. L'association de glibenclamide et de moxifloxacine peut théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulinémie). Aucune interaction cliniquement significative n'a donc été constatée entre la moxifloxacine et le glibenclamide.
MODIFICATIONS DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (International Normalised Ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral.
Les études cliniques n'ont montré aucune interaction avec les médicaments suivants : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.
Des études d'interaction *in vitro* avec le cytochrome P_{450} ont confirmé ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P_{450} est improbable.
INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre la moxifloxacine et l'alimentation, produits laitiers inclus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. En raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones et des lésions articulaires réversibles décrites chez les enfants recevant des fluoroquinolones, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de données cliniques et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones, le traitement par moxifloxacine est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les fluoroquinolones dont la moxifloxacine peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (exemple : sensations vertigineuses, perte de vision soudaine et transitoire, cf Effets indésirables) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables observés dans les essais cliniques et issus de rapports post-commercialisation avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg par jour par voie IV ou orale (administration par voie intraveineuse uniquement, traitement séquentiel [voie intraveineuse/voie orale] et administration par voie orale) sont énumérés ci-dessous classés selon les catégories de fréquence :

Hormis les nausées et les diarrhées, tous les événements indésirables ont été observés à une fréquence inférieure à 3 %.

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies ainsi : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes organes (MedDRA)	
Infections et infestations	
Fréquent	Surinfections bactériennes ou fongiques dues à un micro-organisme résistant telles que candidoses orales ou vaginales
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie Leucopénie Neutropénie Thrombopénie Thrombocytémie Éosinophilie sanguine Diminution du taux de prothrombine/augmentation de l'INR
Très rare	Augmentation du taux de prothrombine/diminution de l'INR Agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions allergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Réactions anaphylactiques dont très rare choc pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Œdème allergique/Œdème de Quincke (y compris œdème laryngé pouvant mettre en jeu le pronostic vital) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperlipidémie
Rare	Hyperglycémie Hyperuricémie
Très rare	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Réactions d'anxiété Hyperactivité psychomotrice/agitation
Rare	Instabilité émotionnelle Dépression (dans de très rares cas pouvant aboutir à des actes d'auto-agression, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Hallucinations
Très rare	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des actes d'auto-agression tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Par- et dysesthésies Perversion du goût (y compris perte du goût dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (particulièrement insomnie) Tremblements Vertiges Somnolence
Rare	Hypoesthésies Perversion de l'odorat (y compris perte de l'odorat) Cauchemars Troubles de la coordination (y compris troubles de la marche en particulier dus aux étourdissements ou aux vertiges) Convulsions (y compris grand mal) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Troubles de l'attention Troubles de la parole Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie
Très rare	Hyperesthésies
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels, y compris diplopie et vision floue (en particulier au cours de réactions du SNC)(cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Perte de vision transitoire (en particulier au cours de réactions neurologiques)(cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes Troubles de l'audition, y compris surdité (généralement réversible)
Affections cardiaques	
Fréquent	Allongement de l'intervalle QT chez des patients hypokaliémiques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Palpitations Tachycardie Fibrillation auriculaire Angor
Rare	Tachyarythmies ventriculaires Syncope (ex. : brèves pertes de connaissance)
Très rare	Arythmies cardiaques (non spécifiées) Torsade de Pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Arrêt cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vasodilatation
Rare	Hypertension Hypotension
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée (y compris asthme)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée
Peu fréquent	Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire Constipation Dyspepsie Flatulence Gastrite Augmentation de l'amylasémie
Rare	Dysphagie Stomatites Colites associées aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse associée dans de très rares cas à des complications mettant en jeu le pronostic vital) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépato-biliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Peu fréquent	Altération de la fonction hépatique (dont augmentation des LDH) Augmentation de la bilirubine Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase Augmentation des phosphatases alcalines
Rare	Ictère Hépatite (essentiellement cholestatique)
Très rare	Hépatite fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit Rash Urticaire Sécheresse cutanée
Très rare	Réactions cutanées bulleuses à type de Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies Myalgies
Rare	Tendinites (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Crampes musculaires Fasciculations Faiblesse musculaire
Très rare	Rupture des tendons (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Déshydratation
Rare	Altération de la fonction rénale (dont augmentation de la créatinine et urée) Insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Peu fréquent	Sensation de mal-être (essentiellement asthénie ou fatigue) Douleurs (incluant douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes et des extrémités) Sudation (Thrombo-)phlébite au site de perfusion
Rare	Œdème

Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence plus élevée dans le sous-groupe des patients traités par voie intraveineuse, avec ou sans traitement oral séquentiel :

- Fréquent : augmentation des gamma-GT.
- Peu fréquents : tachyarythmies ventriculaires, hypotension, œdème, colite associée à l'antibiotique (y compris colite pseudomembraneuse, dans de très rares cas associée à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi), crises convulsives y compris des crises de grand mal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hallucinations, altération de la fonction rénale (dont augmentation de l'urée et de la créatinine), insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacine : hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, rhabdomyolyse, réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale ou intraveineuse de 400 mg de moxifloxacine réduira la biodisponibilité plasmatique de celle-ci de plus de 80 % ou 20 % respectivement. L'utilisation précoce de charbon peut s'avérer utile pour prévenir l'augmentation excessive des taux plasmatiques de moxifloxacine en cas de surdosage par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, Code ATC : J01MA14.

Mécanisme d'action :

La moxifloxacine inhibe les topo-isomérases II bactériennes (ADN gyrase et topo-isomérase IV) nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie :

L'activité bactéricide des fluoroquinolones est concentration-dépendante. Les études de pharmacodynamie avec les fluoroquinolones sur des modèles d'animaux infectés et chez l'homme montrent que le premier facteur déterminant de l'efficacité est le rapport AUC_{24}/CMI.

Mécanisme de résistance :

La résistance aux fluoroquinolones se développe par mutations de l'ADN gyrase et de la topo-isomérase IV. D'autres mécanismes peuvent inclure une surexpression des pompes d'efflux, une imperméabilité et une protection de l'ADN gyrase par une protéine. Une résistance croisée peut être attendue entre la moxifloxacine et les autres quinolones. L'activité de la moxifloxacine n'est pas affectée par les mécanismes de résistance spécifiques aux antibiotiques d'autres classes.

Concentrations critiques et diamètres d'inhibition :

Concentrations critiques de l'EUCAST et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacine (01.01.2012) :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Staphylococcus spp	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus des groupes A, B, C, G	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
Haemophilus influenzae	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Moraxella catarrhalis	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	⩽ 0,5 mg/l ⩾ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	⩽ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer.

Sensibilité microbienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram positif : *Staphylococcus aureus**(1), *Streptococcus agalactiae* (groupe B), groupe de *Streptococcus milleri** (*S. anginosus, S. constellatus* et *S. intermedius), Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes** (groupe A), groupe de *Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus).*
- Aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter baumanii*, *Haemophilus influenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**.
- Anaérobies : *Prevotella* spp.
- Autres : *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae**.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :

- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus faecium**.
- Aérobies à Gram négatif : *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**(2), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**(2), *Proteus mirabilis**.
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis**.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa.*

* Activité démontrée de façon satisfaisante au cours des études cliniques.

(1) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) a une probabilité importante d'être résistant aux fluoroquinolones. Un taux de résistance à la moxifloxacine > 50 % a été rapporté pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

(2) Les souches productrices de BLSE (bêta-lactamases à spectre étendu) sont habituellement aussi résistantes aux fluoroquinolones.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et biodisponibilité :

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 400 mg sur 1 heure, le pic de concentration plasmatique d'environ 4,1 mg/L est atteint à la fin de la perfusion, ce qui correspond à une augmentation moyenne d'environ 26 % par rapport aux valeurs observées après administration orale (3,1 mg/L). L'AUC d'environ 39 mg x h/L après administration intraveineuse n'est que légèrement supérieure à celle observée après une administration orale (35 mg x h/L), conformément à une biodisponibilité absolue d'environ 91 %.

Chez les patients, un ajustement posologique de la moxifloxacine intraveineuse en fonction de l'âge et du sexe n'est pas requis.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques orales allant de 50 à 1200 mg, jusqu'à 600 mg en dose unique intraveineuse, ainsi que jusqu'à 600 mg, une fois par jour, pendant 10 jours.

Distribution :

La moxifloxacine est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations *in vitro* et *ex vivo* ont montré une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 40 à 42 %, indépendante de la concentration en moxifloxacine. La moxifloxacine est essentiellement liée à l'albumine sérique.

Des concentrations maximales de 5,4 mg/kg et 20,7 mg/l (moyennes géométriques) ont été atteintes dans la muqueuse bronchique et dans le liquide alvéolaire, 2,2 heures après une dose orale. La concentration maximale correspondante dans les macrophages alvéolaires était de 56,7 mg/kg. Des concentrations de 1,75 mg/l dans le liquide de bulle ont été observées 10 heures après administration intraveineuse. Des concentrations de la fraction non liée de l'antibiotique, identiques aux concentrations plasmatiques, ont été retrouvées dans le liquide interstitiel, avec une valeur maximale de 1,0 mg/L (moyenne géométrique) obtenue environ 1,8 heures après administration intraveineuse.

Biotransformation :

La moxifloxacine subit une biotransformation de phase II et est excrétée par les voies rénale (approximativement 40 %) et biliaire/fécale (approximativement 60 %) à l'état inchangé mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites significatifs pour l'homme et tous deux sont microbiologiquement inactifs.

Dans le cadre d'études *in vitro* et d'études cliniques de phase I, il n'a pas été constaté d'interaction pharmacocinétique d'ordre métabolique avec d'autres médicaments subissant une biotransformation de phase I impliquant les enzymes du cytochrome P_{450}. Il n'y a pas d'élément en faveur d'un métabolisme oxydatif.

Élimination :

La moxifloxacine est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. Suite à une perfusion intraveineuse de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée est approximativement de 22 % dans l'urine et de 26 % dans les fèces. La dose retrouvée (sous forme inchangée et métabolites) est approximativement de 98 % après administration intraveineuse. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min, suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit. L'administration conjointe de moxifloxacine et de ranitidine ou de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacine.

Insuffisance rénale :

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine > 20 ml/min/1,73 m^2). Lorsque la fonction rénale diminue, les concentrations du métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur 2,5 (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2).

Insuffisance hépatique :

Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de Child-Pugh), il est impossible de déterminer s'il y a ou non une différence entre ces patients et les volontaires sains. L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une exposition plasmatique de M1 supérieure alors que l'exposition de la molécule mère est comparable à celle observée chez les volontaires sains. L'expérience clinique est limitée chez les patients insuffisants hépatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études conventionnelles à doses répétées, la moxifloxacine révèle une toxicité hépatique et hématologique chez les rongeurs et non-rongeurs. Des effets toxiques sur le système nerveux central ont été observés chez les singes. Ces effets apparaissent après une administration de doses élevées de moxifloxacine ou à la suite d'un traitement prolongé.

Chez les chiens, des doses orales élevées (⩾ 60 mg/kg) associées à des concentrations plasmatiques ⩾ 20 mg/l ont provoqué des modifications de l'électrorétinogramme et dans des cas isolés, une atrophie rétinienne.

Après administration intraveineuse, les effets indiquant une toxicité systémique étaient les plus prononcés, lorsque la moxifloxacine était injectée en bolus (45 mg/kg) ; mais ils n'ont pas été observés lorsque la moxifloxacine (40 mg/kg) était administrée en perfusion lente sur 50 minutes.

Après injection intra-artérielle, des modifications inflammatoires des tissus mous péri-artériels ont été observées, suggérant que l'administration intra-artérielle de moxifloxacine doit être évitée.

La moxifloxacine est génotoxique sur des tests *in vitro* utilisant des bactéries ou des cellules de mammifères. Les tests *in vivo* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité en dépit de l'utilisation de très fortes doses de moxifloxacine. La moxifloxacine n'a pas montré de potentiel carcinogène sur un essai d'initiation/promotion effectué chez le rat.

In vitro, la moxifloxacine a révélé des propriétés cardiaques électrophysiologiques qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT à des concentrations élevées.

Après administration intraveineuse de moxifloxacine à des chiens (30 mg/kg perfusés sur 15, 30 ou 60 minutes), il a été montré que le degré d'allongement de l'intervalle QT était nettement fonction de la vitesse de perfusion, à savoir : plus la durée de perfusion était courte, plus l'allongement de l'intervalle QT était important. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a pas été observé à une dose de 30 mg/kg perfusée sur 60 minutes.

D'après les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe, la moxifloxacine franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez le rat (p.o. et IV) et le singe (p.o.) n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ni de troubles de la fertilité suite à l'administration de moxifloxacine. Une incidence légèrement augmentée des malformations vertébrales et costales a été observée chez les fœtus de lapins mais uniquement à une dose (20 mg/kg en IV) qui était associée à une toxicité maternelle sévère. Chez le singe et le lapin, il a été observé, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines, une augmentation de l'incidence des avortements.

Les quinolones, dont la moxifloxacine, sont connues pour provoquer des lésions du cartilage des principales articulations diarthrodiales chez l'animal immature.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les solutions suivantes ne sont pas compatibles avec la solution pour perfusion de moxifloxacine :

- Solutions de chlorure de sodium 10 % et 20 %.
- Solutions de bicarbonate de sodium 4,2 % et 8,4 %.

Cet antibiotique ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ne pas conserver à une température inférieure à 15 °C. Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce produit est un produit à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Les solutions pour perfusion suivantes sont compatibles avec la solution pour perfusion de moxifloxacine 400 mg : eau pour préparations injectables, chlorure de sodium 0,9 %, chlorure de sodium 1 M, glucose 5 %/10 %/40 %, xylitol 20 %, solution de Ringer, solution contenant du lactate de sodium (solution de Hartmann, solution de Ringer lactate).

La solution pour perfusion de moxifloxacine ne doit pas être perfusée en même temps que d'autres médicaments.

Ne pas utiliser si des particules sont visibles dans la solution ou si la solution présente un trouble.

Si la solution est conservée à basse température, un précipité peut se former qui se redissout à température ambiante. Il est par conséquent recommandé de ne pas stocker la solution pour perfusion à une température inférieure à 15 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400957693084 (2010, RCP rév 05.05.17).

Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS

Parc Eurasanté

220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx

Standard : Tél : 03 28 16 34 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54

Site web : www.bayer.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

IZINOVA ®

sulfate de sodium, sulfate de magnésium, sulfate de potassium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour solution buvable (limpide à légèrement trouble) : Flacon d'environ 176 ml de solution à diluer, muni d'une fermeture de sécurité enfant (plus godet comportant une ligne de remplissage qui définit un volume d'environ un demi-litre, devant être utilisé comme dispositif de dilution et d'administration), boîte de 2 flacons (+ 1 godet).

COMPOSITION

Ce médicament est une solution saline concentrée à base de sulfates, qui doit être diluée dans de l'eau avant administration (cf Posologie/Mode d'administration). Un traitement comprend la prise de deux flacons. Le contenu de chacun des deux flacons est identique.

Substances actives	1 flacon*	2 flacons**
Sulfate de sodium anhydre	17,510 g	35,020 g
Sulfate de magnésium heptahydraté	3,276 g	6,552 g
Sulfate de potassium	3,130 g	6,260 g

* contenant environ 176 ml de solution à diluer (195,375 g).

** correspondant à environ 2 x 176 ml de solution à diluer (390,750 g).

Électrolytes	Contenu en g		Contenu en mmol	
	1 flacon	2 flacons	1 flacon	2 flacons
Sodium***	5,684	11,367	247,1	494,2
Potassium	1,405	2,81	35,9	71,8
Magnésium	0,323	0,646	13,3	26,6
Sulfate	14,845	29,69	154,5	309,0

*** Provenant du sulfate de sodium (substance active) et du benzoate de sodium (excipient).

Excipients : benzoate de sodium (E211), acide citrique anhydre, acide malique, sucralose, eau purifiée, arôme cocktail de fruits (arômes naturels et synthétiques, propylèneglycol [E1520], alcool éthylique, acide acétique et acide benzoïque [E210]).

DC INDICATIONS

Izinova est indiqué chez l'adulte dans le lavage colique, préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre (par exemple visualisation de l'intestin lors d'une exploration endoscopique ou radiologique, ou intervention chirurgicale).

Izinova n'est pas un traitement de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

Deux flacons d'Izinova sont nécessaires pour effectuer un lavage colique correct. Avant administration, le contenu de chaque flacon doit être dilué dans de l'eau, à l'aide du godet fourni, pour obtenir un volume total d'environ 0,5 litres. Pour chaque flacon, la prise doit être accompagnée, au cours des 2 heures suivantes, par l'ingestion supplémentaire de 1 litre d'eau ou de liquide clair.

Les liquides clairs autorisés sont : l'eau, le thé ou le café (pas de lait ou de crème), les sodas gazeux ou non, les jus de fruit sans pulpe (sauf ceux de couleur rouge ou violette), le bouillon ou la soupe moulinée pour éliminer les morceaux solides.

Avant l'intervention, l'ingestion d'un volume total de 3 litres de liquide est nécessaire pour réaliser le lavage colique. Il est possible d'administrer ce médicament soit en prise fractionnée (sur deux jours, avec le premier flacon à prendre la veille au soir de l'intervention, et le second à prendre le lendemain matin), soit en prise sur une journée, comme décrit ci-dessous (cf Mode d'administration). Les modalités exactes et le rythme d'administration d'Izinova seront déterminés par le médecin.

Si le délai avant l'intervention le permet, le schéma d'administration en prise fractionnée sur 2 jours doit être privilégié par rapport au schéma en prise sur une journée. Le schéma d'administration en prise sur une journée peut être une alternative potentiellement utile.

MODE D'ADMINISTRATION :

Schéma d'administration en prise fractionnée (sur deux jours) :

La veille de l'intervention :

Au début de la soirée précédant l'intervention (par exemple vers 18 h), les instructions suivantes doivent être suivies :

- Le contenu d'un flacon d'Izinova doit être versé dans le godet fourni dans la boîte et doit être dilué avec de l'eau jusqu'à la ligne de remplissage (environ 0,5 litre).
- Le patient doit boire cette solution diluée puis, au cours des deux heures suivantes, boire deux godets supplémentaires, remplis jusqu'à la ligne de remplissage avec de l'eau ou un liquide clair (soit environ 1 litre).

Le jour de l'intervention :

Le matin de l'intervention (10 à 12 heures après la dose du soir), les instructions de la veille doivent être répétées :

- Le contenu du second flacon d'Izinova doit être versé dans le godet fourni dans la boîte et doit être dilué avec de l'eau jusqu'à la ligne de remplissage (environ 0,5 litres).
- Le patient doit boire cette solution diluée puis, au cours des deux heures suivantes, boire deux godets supplémentaires, remplis jusqu'à la ligne de remplissage avec de l'eau ou un liquide clair (soit environ 1 litre).

La prise de la totalité de la solution diluée d'Izinova et du liquide supplémentaire (eau ou boisson claire) doit être terminée :

- En l'absence d'anesthésie : au moins 1 heure avant le début de l'intervention.
- En cas d'anesthésie : habituellement au moins 2 heures avant le début de l'intervention, en se référant aux instructions du médecin anesthésiste.

Schéma d'administration en prise sur une journée (schéma posologique alternatif, à utiliser en fonction des besoins cliniques du patient) :

La veille de l'intervention :

Au début de la soirée précédant l'intervention (par exemple vers 18 h) :

- Le contenu d'un flacon d'Izinova doit être versé dans le godet fourni dans la boîte et doit être dilué avec de l'eau jusqu'à la ligne de remplissage (environ 0,5 litre).
- Le patient doit boire cette solution diluée, puis boire au cours des deux heures suivantes deux godets supplémentaires, remplis jusqu'à la ligne de remplissage avec de l'eau ou avec un liquide clair (soit environ 1 litre).

Environ 2 heures après le début de la première dose (par exemple vers 20 h) :

- Le contenu du second flacon d'Izinova doit être versé dans le godet fourni dans la boîte et être dilué avec de l'eau jusqu'à la ligne de remplissage (environ 0,5 litre).
- Le patient doit boire cette solution diluée, puis boire au cours des deux heures suivantes deux godets supplémentaires, remplis jusqu'à la ligne de remplissage avec de l'eau ou avec un liquide clair (environ 1 litre).

La prise de la totalité de la solution diluée d'Izinova et du liquide supplémentaire (eau ou boisson claire) doit être terminée :

- En l'absence d'anesthésie : au moins 1 heure avant le début de l'intervention.
- En cas d'anesthésie : habituellement au moins 2 heures avant le début de l'intervention, en se référant aux instructions du médecin anesthésiste.

Après l'intervention :

Afin de compenser les pertes liquidiennes survenues lors de la préparation de l'intervention, les patients doivent être incités à boire une quantité suffisante de liquide après l'intervention afin de maintenir un niveau d'hydratation suffisant.

Restrictions alimentaires :

La veille de l'intervention, il est possible de prendre un petit déjeuner léger. Ensuite, le patient devra ingérer uniquement des liquides clairs au déjeuner, au dîner ou à tout autre repas, jusqu'à l'intervention. Les liquides rouges et violets, le lait et les boissons alcoolisées doivent être évités.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Globalement, il n'a pas été observé de différence en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients au cours du développement clinique d'Izinova (cf Pharmacodynamie). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Cependant, des précautions particulières doivent être prises dans cette population, comme dans toute population à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Il n'existe pas de données suffisantes dans cette population. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, des précautions particulières doivent être prises dans cette population, comme dans toute population à haut risque. Izinova ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Il n'existe pas de données suffisantes dans cette population. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, des précautions particulières doivent être prises dans cette population, comme dans toute population à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Izinova dans la population pédiatrique (de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie).

DC CONTRE-INDICATIONS

Izinova est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Occlusion gastro-intestinale connue ou suspectée.
- Perforation intestinale.
- Troubles de la vidange gastrique (par exemple : gastroparésie).
- Iléus.
- Colite toxique ou mégacôlon toxique.
- Vomissements abondants.
- Déshydratation sévère.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Ascite.
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Maladie inflammatoire active de l'intestin (par exemple : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles électrolytiques et déshydratation :

- Compte tenu du risque potentiel de troubles électrolytiques graves, le rapport bénéfice/risque d'Izinova doit être soigneusement évalué avant l'initiation du traitement dans les populations à risque. Lors de la prescription d'Izinova chez tout patient, une attention particulière doit être accordée aux contre-indications connues et aux précautions d'emploi, notamment à l'importance d'une hydratation adaptée.
- Tous les patients doivent être informés sur la nécessité d'une hydratation suffisante avant, pendant et après la prise d'Izinova. Si un patient présente des vomissements importants ou des signes de déshydratation après avoir pris le médicament, des mesures de réhydratation doivent être mises en œuvre afin d'éviter le risque potentiel de survenue de complications graves associées aux perturbations hydroélectrolytiques (telles que convulsion et arythmie cardiaque). En outre, la réalisation d'examens de laboratoire avant l'intervention (électrolytes, créatinine et urée sanguins) doit être envisagée. Le patient doit être informé de la nécessité de boire autant d'eau ou de liquides clairs que nécessaire pour maintenir un niveau adéquat d'hydratation.

Patients à risque :

- Chez les patients fragilisés, les sujets âgés, ceux présentant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque significative et les sujets à risque de déséquilibre électrolytique, le médecin doit envisager de réaliser un bilan électrolytique et un bilan de la fonction rénale avant et après traitement.
- Avant toute administration de la préparation pour lavage colique, une déshydratation ou des anomalies électrolytiques doivent avoir été corrigées. En outre, la prudence s'impose chez les patients souffrant de pathologies ou prenant des médicaments qui augmentent le risque de déséquilibre hydroélectrolytique (dont hyponatrémie et hypokaliémie) ou qui peuvent augmenter le risque de complications potentielles. Dans ce cas, les patients doivent être surveillés de façon appropriée.
- Il existe un risque théorique d'allongement de l'intervalle QT, pouvant survenir secondairement à un déséquilibre électrolytique.

Utiliser avec prudence en cas de :

- Altération du réflexe pharyngé et chez les patients prédisposés aux régurgitations ou aux fausses-routes. Ces patients doivent être placés sous surveillance au cours de l'administration de la préparation pour lavage colique.
- Hypomotilité gastro-intestinale ou antécédents de maladie ou de chirurgie gastro-intestinale qui prédisposent à une hypomotilité.

Hyperuricémie :

- Izinova peut provoquer une augmentation transitoire de l'acide urique, légère à modérée (cf Effets indésirables). Le risque d'élévation de l'acide urique doit être pris en compte avant d'administrer Izinova chez les patients ayant des antécédents de manifestation goutteuse ou d'hyperuricémie (cf Effets indésirables).

Informations complémentaires :

- Izinova n'est pas destiné à être ingéré directement. L'ingestion directe de la solution non diluée peut augmenter le risque de nausée, de vomissements, de déshydratation et de troubles électrolytiques. Chaque flacon doit être dilué avec de l'eau et associé à une prise supplémentaire de liquide, conformément aux recommandations, pour en assurer la tolérance.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 247,1 mmol (ou 5,684 g) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients soumis à un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 35,9 mmol (ou 1,405 g) de potassium par flacon. Cette quantité doit être prise en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

DC INTERACTIONS

Comme pour toute solution de lavage colique :

- Utiliser avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs calciques, diurétiques, lithium, ou autres médicaments qui pourraient modifier les taux d'électrolytes.
- La prudence est requise en cas de prise de médicaments qui allongent l'intervalle QT.
- La diarrhée étant un effet attendu, les médicaments concomitants administrés par voie orale dans les 3 heures suivant le début du traitement et jusqu'à la fin du lavage colique peuvent être éliminés du tractus digestif sans être correctement absorbés. L'effet thérapeutique des médicaments régulièrement pris par voie orale et possédant un index thérapeutique étroit ou une demi-vie courte (par exemple les contraceptifs oraux, les antiépileptiques, les antidiabétiques, les antibiotiques, la lévothyroxine, la digoxine...) peut être particulièrement affecté.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec les sulfates de sodium, de magnésium et de potassium (cf Sécurité préclinique).

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte.

Izinova n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage d'Izinova dans le lait maternel n'est pas connu.

Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Izinova, jusqu'à 48 heures après la seconde dose.

FERTILITÉ :

Aucune donnée concernant la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Izinova n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La diarrhée est le résultat attendu d'une préparation pour lavage colique et survient donc après la prise d'Izinova. Comme pour toute intervention de ce type, des effets indésirables surviennent chez la majorité des patients. Les effets indésirables fréquemment rapportés au cours des études cliniques et après commercialisation sont la gêne, la distension abdominale, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements.

Au cours des essais cliniques, les vomissements ont été rapportés par un plus grand nombre de patients lorsqu'Izinova était administré en prise sur une journée, comparativement à la prise fractionnée sur 2 jours.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

La fréquence des effets indésirables d'Izinova est décrite comme suit :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques, et inclut des événements observés chez des patients isolés. Les événements indésirables rapportés après commercialisation sont également mentionnés.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Inconnu (données post-marketing)	Hypersensibilité (incluant urticaire, prurit, éruption cutanée, érythème, dyspnée, sensation de gorge serrée)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Distension abdominale, douleurs abdominales, nausées, vomissements
Peu fréquent	Inconfort anorectal, bouche sèche
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Gêne
Peu fréquent	Frissons
Investigations	
Peu fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, phosphore sanguin augmenté, hyperbilirubinémie, anomalies biochimiques comprenant hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie et hyperuricémie

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Des élévations transitoires de l'acide urique ont été observées au cours des essais cliniques. Pour les patients ayant des antécédents de manifestation goutteuse ou présentant une hyperuricémie, voir la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Globalement, au cours du développement clinique d'Izinova, aucune différence en termes de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients (cf Pharmacodynamie). Cependant, des précautions particulières d'emploi doivent être prises chez les patients âgés, comme dans toute population à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, voir les rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage ou de mésusage (par exemple : non-dilution de la préparation et/ou ingestion d'eau en quantité insuffisante), des nausées, des vomissements, une diarrhée et des troubles électrolytiques peuvent survenir. Un traitement symptomatique est généralement suffisant ; une réhydratation par voie orale doit être mise en œuvre. Dans les rares cas de surdosage entraînant une perturbation métabolique sévère, une réhydratation par voie intraveineuse doit être mise en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD10 [sels minéraux en association]).

Mécanisme d'action :

Izinova est un laxatif osmotique. Son mécanisme d'action repose principalement sur le processus de transport actif des sulfates, limité et saturable. La saturation du mécanisme de transport gastro-intestinal entraîne un maintien des sulfates dans l'intestin. L'effet osmotique des sulfates non absorbés provoque la rétention d'eau dans l'intestin et permet le lavage colique.

Effets pharmacodynamiques :

Lorsqu'ils sont administrés avec un grand volume d'eau, l'effet osmotique des ions non absorbés provoque une diarrhée aqueuse abondante. Dans les essais cliniques, le délai moyen de survenue d'une diarrhée claire était d'environ 6,3 heures lorsque les prises étaient espacées de 12 heures et d'environ 2,8 heures quand elles étaient espacées de 1 heure.

Efficacité clinique et sécurité :

L'efficacité clinique d'Izinova a été démontrée dans deux études cliniques pivotales de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques, en aveugle pour l'investigateur.

L'analyse du critère principal d'efficacité reposait sur le taux de succès ou d'échec du lavage colique, déterminé pour chaque sujet. Pour l'analyse statistique, un lavage colique jugé « bon » ou « excellent » était considéré comme un « succès », tandis qu'un lavage colique jugé « assez bon » ou « médiocre » était considéré comme un « échec ». Les patients n'ayant pas subi la coloscopie ont été considérés comme des échecs au traitement.

Les résultats de ces études comparant Izinova à une solution de 2 litres de polyéthylèneglycol (PEG) associée à des électrolytes, respectivement administrés soit en prises fractionnées (379 patients randomisés, 356 patients dans la population *per protocole* [PP]) soit en prise sur une journée (408 patients randomisés, 364 patients dans la population PP) démontrent sur le critère principal d'évaluation la non-infériorité d'Izinova par rapport à la solution de 2 litres à base de PEG pour les deux schémas d'administration : la proportion de lavages coliques jugés « bon » ou « excellent » était similaire dans le groupe Izinova et dans le groupe traité par la solution de 2 litres à base de PEG (résultats en PP) :

- Pour le schéma en prises fractionnées : respectivement 97,2 % et 96,1 %, pour Izinova et pour la solution de 2 litres à base de PEG [IC 95 % : – 2,7 à 4,8 dans la borne prédéfinie de 15 %] ;
- Pour le schéma en prise sur une journée : respectivement 84 % et 82,9 %, pour Izinova et pour la solution de 2 litres à base de PEG [IC 95 % : – 6,5 à 8,8 dans la borne prédéfinie de 15 %.

Les effets indésirables étaient principalement gastro-intestinaux, ce qui est attendu pour tout produit de lavage colique. Les symptômes le plus fréquemment rapportés étaient : distension abdominale, nausées, douleurs abdominales et vomissements.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Izinova chez les nourrissons de la naissance à 6 mois, et a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le reste de la population pédiatrique, c'est-à-dire chez les enfants de 6 mois à 17 ans inclus (cf Posologie/Mode d'administration, les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption des sulfates est un processus de transport actif limité et saturable. Les sulfates absorbés sont excrétés principalement par voie rénale. Après administration d'une préparation pour étude clinique contenant la même teneur en sulfate qu'Izinova chez six volontaires sains, selon un schéma d'administration à doses fractionnées (deux doses administrées à 12 heures d'intervalle), la concentration sérique maximale de sulfate a été observée environ 16 heures après la première dose et 5 heures après la seconde dose [Cmax : 499,50 micromol/l (CV : 33,03 %)] par rapport aux valeurs de base de 141 - 467 micromol/l, en moyenne 335 micromol/l (CV : 34,40 %)]. La concentration sérique a ensuite diminué avec une demi-vie de 8,5 heures (CV : 53,76 %). L'excrétion fécale était la principale voie d'élimination des sulfates (environ 70 % de la dose administrée).

L'exposition systémique (ASC et Cmax) en sulfate après administration d'Izinova a également été comparée entre des volontaires sains, six patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) et six patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe de Child-Pugh A [n = 5] et B [n = 1]). L'insuffisance rénale a entraîné une diminution de la quantité de sulfate excrétée dans les urines. Par conséquent, les valeurs moyennes de l'ASC et de la Cmax étaient d'environ 50 % plus élevées que chez les sujets sains. L'exposition systémique au sulfate n'a pas été modifiée par l'insuffisance hépatique. Les concentrations sériques de sulfate sont revenues au niveau initial 6 jours après l'administration d'Izinova dans les trois groupes étudiés. Dans cette étude, l'administration d'Izinova n'a pas conduit à une hypersulfatémie cliniquement significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de toxicité de la reproduction ou visant à évaluer le potentiel mutagène ou carcinogène n'a été réalisée avec une association de sels de sulfate de sodium, de magnésium et de potassium.

Les données non cliniques limitées ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme selon les études de toxicité à doses répétées.

Les sels de sulfate de sodium, de magnésium et de potassium sont peu susceptibles de représenter un risque pour l'environnement ; aucune mesure particulière de précaution ou de sécurité n'est nécessaire pour le stockage et la manipulation des médicaments contenant ces substances. Pour les précautions particulières d'élimination, cf Modalités manipulation/élimination.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après 1re ouverture du flacon et/ou dilution dans l'eau :

La solution doit être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce produit doit être dilué avant utilisation, avec la quantité d'eau indiquée dans le mode d'administration (cf Posologie/Mode d'administration).

Pas d'exigences particulières d'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400926995249 (2013, RCP rév 27.04.17).

Prix : 8,95 € (boîte de 2 flacons + 1 godet).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma

65, quai Georges-Gorse

92100 Boulogne Billancourt

Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01

Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

JK

JAKAVI ®
ruxolitinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (rond, convexe, d'environ 7,5 mm de diamètre, gravé « NVR » sur une face et « L5 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre)*, 10 mg* (rond, convexe, d'environ 9,3 mm, gravé « NVR » sur une face et « L10 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre)*, 15 mg* (ovale, à faces convexes, d'environ 15,0 mm x 7,0 mm, gravé « NVR » sur une face et « L15 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre) *ou 20 mg* (allongé, à faces convexes, d'environ 16,5 mm x 7,4 mm, gravé « NVR » sur une face et « L20 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre) : Boîtes de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Ruxolitinib (DCI) phosphate exprimé en ruxolitinib	5 mg
ou	10 mg
ou	15 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K30, hydroxypropylcellulose 300 à 600 cps, lactose monohydraté.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (71,45 mg/cp à 5 mg ; 142,90 mg/cp à 10 mg ; 214,35 mg/cp à 15 mg ; 285,80 mg/cp à 20 mg).

DC INDICATIONS

Myélofibrose (MF) :

Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV) :

Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Jakavi ne doit être instauré que par un médecin ayant l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Jakavi.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose de Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée de ruxolitinib dans la MF est de 15 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm^3 et 200 000/mm^3 et de 20 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm^3. La dose initiale recommandée de ruxolitinib dans la PV est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

Il n'existe que des données limitées pour recommander une dose initiale chez les patients dont le taux de plaquettes est compris entre 50 000/mm^3 et $\leqslant$ 100 000/mm^3. La dose initiale maximale recommandée chez ces patients est de 5 mg deux fois par jour et les modifications posologiques doivent être faites avec prudence.

Modifications de la dose :

La dose peut être modifiée en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Le traitement doit être interrompu lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm^3 ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm^3. Dans la PV, le traitement doit également être interrompu lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Après récupération des numération sanguines au-dessus de ces seuils, le traitement peut être repris à la dose de 5 mg deux fois par jour, et la dose augmentée progressivement en surveillant étroitement l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire.

Des diminutions de la dose doivent être envisagées si le taux de plaquettes diminue en dessous de 100 000/mm^3, afin d'éviter des interruptions du traitement en raison d'une thrombopénie. Dans la PV, des diminutions de la dose doivent également être envisagées si le taux d'hémoglobine diminue en dessous de 12 g/dl et elles sont recommandées en cas de diminution en dessous de 10 g/dl.

Si l'efficacité est considérée comme insuffisante et que les numérations sanguines sont adéquates, la dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour au maximum, jusqu'à la dose maximale de 25 mg deux fois par jour.

La dose initiale ne doit pas être augmentée durant les quatre premières semaines de traitement et par la suite, les augmentations de doses doivent se faire à intervalles de temps d'au moins 2 semaines.

La dose maximale de ruxolitinib est de 25 mg deux fois par jour.

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de fluconazole :

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (cf Interactions). Éviter l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment (par exemple deux fois par semaine) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés au ruxolitinib au cours du traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou par des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

Populations particulières :

- Insuffisance rénale :

  Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

  Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes chez les patients atteints de MF doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. La dose initiale recommandée chez les patients atteints de PV présentant une insuffisance rénale sévère est de 5 mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib.

  Les données permettant de déterminer les meilleures options posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse sont limitées. Les simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques reposant sur les données disponibles dans cette population semblent indiquer que la dose initiale chez les patients présentant une MF et atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique de 15-20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse. Une dose unique de 15 mg est recommandée chez les patients présentant une MF lorsque le taux de plaquettes est compris entre 100 000/mm^3 et 200 000/mm^3. Une dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle est recommandée chez les patients présentant une MF lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 200 000/mm^3. Les doses ultérieures (en une seule administration ou en deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle) doivent être administrées uniquement les jours d'hémodialyse, après chaque séance de dialyse.

  La dose initiale recommandée chez les patients présentant une PV et atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse.

  Ces recommandations posologiques sont basées sur des simulations et toute modification de dose chez l'IRT doit être suivie d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité chez chaque patient. Aucune donnée n'est disponible chez les patients sous dialyse péritonéale ou sous hémofiltration veinoveineuse continue (cf Pharmacocinétique).

- Insuffisance hépatique :

  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les doses ultérieures doivent être adaptées sur la base d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité. Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par ruxolitinib, le patient doit bénéficier d'une surveillance de l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme. La dose de ruxolitinib peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie.

- Patients âgés ($\geqslant$ 65 ans) :

  Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les patients âgés.

- Population pédiatrique :

  La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie).

Arrêt du traitement :

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste positif. En revanche, le traitement doit être arrêté après 6 mois en l'absence de réduction de la taille de la rate ou d'amélioration des symptômes depuis l'instauration du traitement.

Il est recommandé que, pour les patients ayant démontré un certain degré d'amélioration clinique, le traitement par ruxolitinib soit interrompu s'ils conservent une taille de rate supérieure à 40 % par rapport à la taille initiale (à peu près équivalent à une augmentation de 25 % du volume de la rate) et s'ils n'ont plus d'amélioration tangible des symptômes liés à la maladie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Jakavi doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose, mais doit attendre la prochaine dose selon la prescription habituelle.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myélosuppression :

Le traitement par Jakavi peut provoquer des effets indésirables hématologiques, incluant thrombopénie, anémie et neutropénie. Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Jakavi. Le traitement doit être interrompu lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm^3 ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm^3 (cf Posologie/Mode d'administration).

Il a été observé que les patients qui ont un taux de plaquettes bas (< 200 000/mm^3) lors de l'instauration du traitement sont plus susceptibles de développer une thrombopénie pendant le traitement.

La thrombopénie est généralement réversible et gérée en réduisant la dose ou en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Cependant, des transfusions de plaquettes peuvent s'avérer nécessaires si elles sont cliniquement justifiées.

Des transfusions sanguines peuvent être nécessaires chez les patients qui développent une anémie. Des modifications de la dose ou une interruption du traitement peuvent également être envisagées chez ces patients.

Les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl au début du traitement présentent un risque plus élevé de développer un taux d'hémoglobine inférieur à 8,0 g/dl au cours du traitement comparé aux patients avec un taux initial d'hémoglobine plus élevé (79,3 % *versus* 30,1 %). Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à Jakavi chez les patients avec un taux initial d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl.

La neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 500) a été généralement réversible et gérée en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'hémogramme doit être surveillé en fonction de la clinique et la posologie adaptée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Infections :

Des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques, virales ou d'autres infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par Jakavi. Le risque de développer des infections graves doit être évalué pour chaque patient. Les médecins doivent surveiller étroitement les signes et symptômes d'infection chez les patients recevant Jakavi et instaurer rapidement un traitement approprié. Le traitement par Jakavi ne doit être instauré qu'après résolution des infections actives graves.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi pour une MF. Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalués selon les recommandations locales, afin de rechercher la présence d'une tuberculose active ou inactive (« latente »). Cela peut inclure la recherche d'antécédents médicaux, d'éventuels contacts antérieurs avec la tuberculose, et/ou la réalisation des tests de dépistage appropriés tels que la radiographie pulmonaire, le test tuberculinique et/ou le test de détection de la production d'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de résultat faussement négatif au test cutané à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Des augmentations de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), avec et sans élévations associées de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, ont été rapportées chez des patients présentant des infections chroniques à VHB et prenant Jakavi. L'effet de Jakavi sur la réplication virale chez les patients présentant une infection chronique à VHB est inconnu. Les patients présentant une infection chronique à VHB doivent être traités et surveillés conformément aux directives cliniques.

Zona :

Les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes précoces de zona et les informer qu'un traitement doit être envisagé dès que possible.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive :

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée lors du traitement par Jakavi. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP que les patients pourraient ne pas remarquer (ex. les symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés quant à l'apparition ou l'aggravation de l'un de ces symptômes ou signes, et si de tels symptômes/signes surviennent, l'orientation vers un neurologue et des moyens diagnostiques appropriés pour la LEMP doivent être envisagés. Si une LEMP est suspectée, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit écartée.

Cancer cutané non mélanomateux :

Des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. La plupart de ces patients avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées prémalignes ou des CCNM. Un lien de causalité avec le ruxolitinib n'a pas été établi. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

Anomalies lipidiques/élévation des lipides :

Le traitement par Jakavi a été associé à des élévations des paramètres lipidiques dont le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol et les triglycérides. Il est recommandé de surveiller le bilan lipidique et de traiter les dyslipidémies selon les recommandations locales.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

La dose initiale de Jakavi doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une MF et atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose initiale doit être basée sur le taux de plaquettes (cf Posologie/Mode d'administration). Les doses ultérieures (dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle chez les patients présentant une MF ; dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle chez les patients présentant une PV) doivent être administrées uniquement les jours d'hémodialyse, après chaque séance de dialyse. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité du médicament (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur la tolérance et l'efficacité du médicament (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Interactions :

Si Jakavi doit être administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (pour la fréquence de surveillance, cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

L'utilisation concomitante de traitements cytoréducteurs ou de facteurs de croissance hématopoïétiques avec Jakavi n'a pas été étudiée. La tolérance et l'efficacité de ces coadministrations ne sont pas connues (cf Interactions).

Effet rebond :

Après interruption ou arrêt de Jakavi, les symptômes de la MF peuvent réapparaître sur une période d'environ 1 semaine. Des patients ayant arrêté le traitement par Jakavi ont présenté des événements plus sévères, en particulier en présence d'une comorbidité aiguë. On ne sait pas si l'arrêt brutal du traitement par Jakavi a contribué à ces événements. A moins que l'arrêt brutal du traitement soit nécessaire, une diminution progressive de la dose de Jakavi peut être envisagée, même si l'utilité de la diminution progressive de la dose n'est pas prouvée.

Excipients :

Jakavi contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le ruxolitinib est éliminé par un métabolisme catalysé par les CYP3A4 et CYP2C9. Aussi, les médicaments inhibant ces enzymes peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au ruxolitinib.

Interactions nécessitant une réduction de la dose de ruxolitinib :

Inhibiteurs du CYP3A4 :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que, entre autres, bocéprévir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) : chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 33 % et 91 % par rapport à l'administration de Jakavi seul. La demi-vie a été prolongée de 3,7 à 6,0 heures en cas d'administration concomitante de kétoconazole. En cas d'administration de ruxolitinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Il est nécessaire de surveiller étroitement (par

exemple, deux fois par semaine) les cytopénies et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (cf Posologie/Mode d'administration).

- Doubles inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4 : une réduction de 50 % de la dose peut être envisagée en cas d'utilisation de médicaments qui sont des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole). Éviter l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

Inducteurs enzymatiques :

- Inducteurs du CYP3A4 (tels que, entre autres, avasimibe, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) : il est nécessaire de surveiller étroitement les patients et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (cf Posologie/Mode d'administration).

  Chez des volontaires sains recevant du ruxolitinib (dose unique de 50 mg) après la rifampicine un inducteur puissant du CYP3A4 (dose quotidienne de 600 mg pendant 10 jours), l'ASC du ruxolitinib a été inférieure de 70 % par rapport à celle observée suite à l'administration de ruxolitinib seul. L'exposition aux métabolites actifs du ruxolitinib a été inchangée. Dans l'ensemble, l'activité pharmacodynamique du ruxolitinib a été similaire, semblant indiquer que l'induction du CYP3A4 a eu un effet pharmacodynamique minime. Toutefois cela pourrait être lié à la dose élevée de ruxolitinib entraînant des effets pharmacodynamiques proches de Emax. Il est possible que chez le patient, une augmentation de la dose de ruxolitinib soit nécessaire lorsque le traitement est initié avec un inducteur enzymatique fort.

Autres interactions affectant le ruxolitinib à prendre en compte :

- Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (tels que, entre autres, ciprofloxacine, érythromycine, amprénavir, atazanavir, diltiazem, cimétidine) : chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'érythromycine 500 mg deux fois par jour pendant 4 jours a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 8 % et 27 % par rapport à l'administration de ruxolitinib seul.

  Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'administration concomitante de ruxolitinib avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine). Toutefois, les cytopénies doivent être surveillées étroitement en cas d'instauration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Effets du ruxolitinib sur les autres médicaments :

- Substances transportées par la glycoprotéine P ou d'autres transporteurs : le ruxolitinib peut inhiber la P-glycoprotéine et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin. Cela peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique aux substrats de ces transporteurs, tels que le dabigatran étexilate, la ciclosporine, la rosuvastatine et potentiellement la digoxine. La surveillance des concentrations médicamenteuses (TDM) ou la surveillance clinique de la substance affectée est conseillée.

  Il est possible que l'inhibition potentielle de la P-gp et de la BCRP dans l'intestin puisse être minimisée si le délai entre les administrations est le plus long possible.
- Facteurs de croissance hématopoïétiques : l'utilisation concomitante de facteurs de croissance hématopoïétiques et de ruxolitinib n'a pas été étudiée. On ne sait pas si l'inhibition de la Janus Associated Kinase (JAK) par ruxolitinib réduit l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétiques ou si les facteurs de croissance hématopoïétiques affectent l'efficacité du ruxolitinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitements cytoréducteurs : l'utilisation concomitante de traitements cytoréducteurs et de ruxolitinib n'a pas été étudiée. La tolérance et l'efficacité de cette coadministration ne sont pas connues (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Une étude chez le volontaire sain a montré que le ruxolitinib n'inhibait pas le métabolisme du midazolam par voie orale, qui est un substrat du CYP3A4. Par conséquent, une augmentation de l'exposition des substrats du CYP3A4 n'est pas attendue lorsque ceux-ci sont associés au ruxolitinib. Une autre étude chez le volontaire sain a montré que le ruxolitinib ne modifiait pas la pharmacocinétique d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. Par conséquent, il n'est pas prévu que l'efficacité contraceptive de cette combinaison soit compromise par la coadministration de ruxolitinib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Jakavi chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ruxolitinib est embryotoxique et fœtotoxique. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'Homme (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Jakavi pendant la grossesse est contre-indiquée (cf Contre-indications).

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Jakavi. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque doit être évalué de façon individuelle en conseillant soigneusement la patiente sur les risques potentiels pour le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Jakavi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications) et l'allaitement doit donc être arrêté lors de l'instauration du traitement. On ne sait pas si le ruxolitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du ruxolitinib et de ses métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets du ruxolitinib sur la fertilité humaine. Dans les études animales, aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Jakavi a un effet sédatif nul ou négligeable. Les patients qui présentent des étourdissements après la prise de Jakavi doivent toutefois éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de tolérance :

L'évaluation de la tolérance a été effectuée sur un total de 982 patients (présentant une MF ou une PV) ayant reçu Jakavi dans le cadre d'études de phase 2 et 3.

Myélofibrose :

Durant la période de randomisation des deux études pivots, COMFORT-I et COMFORT-II, la durée médiane d'exposition à Jakavi était de 10,8 mois (comprise entre 0,3 et 23,5 mois). La majorité des patients (68,4 %) a été traitée pendant au moins 9 mois. Sur 301 patients, 111 (36,9 %) présentaient un taux initial de plaquettes compris entre 100 000/mm^3 et 200 000/mm^3 et 190 (63,1 %) présentaient un taux initial de plaquettes > 200 000/mm^3.

Dans ces études cliniques, un arrêt du traitement dû à des événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 11,3 % des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été une thrombopénie et une anémie.

Les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE [Critères communs de terminologie pour les événements indésirables]) ont inclus : anémie (82,4 %), thrombopénie (69,8 %) et neutropénie (16,6 %).

L'anémie, la thrombopénie et la neutropénie sont des effets dose-dépendants.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : ecchymoses (21,3 %), étourdissements (15,3 %) et céphalées (14,0 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes ont été une élévation de l'alanine aminotransférase (27,2 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (19,9 %) et une hypercholestérolémie (16,9 %). Aucun cas d'hypercholestérolémie de grade CTCAE 3 ou 4, d'élévation de l'aspartate aminotransférase ou d'élévation de l'alanine aminotransférase de grade CTCAE 4 n'a été observé dans les études cliniques de phase 3 dans la MF.

Tolérance à long terme :

Les données de tolérance à long terme sont issues de deux études pivot de phase 3 menées chez 457 patients atteints de MF traités par ruxolitinib, incluant les patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n = 301 ; durée d'exposition : 0,3-68,1 mois, médiane d'exposition : 33,4 mois) et les patients du groupe contrôle ayant reçu du ruxolitinib après crossover (n = 156 ; durée d'exposition : 0,5-59,8 mois, médiane d'exposition : 25,0 mois). La fréquence cumulée des événements indésirables recueillis dans ces études a augmenté proportionnellement avec l'augmentation de la durée de suivi. Selon ces données mises à jour, l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables a été observé chez 27,4 % des patients traités par ruxolitinib.

Maladie de Vaquez :

La tolérance de Jakavi a été évaluée chez 184 patients présentant une PV dans le cadre de deux études menées en ouvert, randomisées et contrôlées, étude de phase 3 RESPONSE et étude de phase 3b RESPONSE 2. Les effets indésirables énumérés ci-dessous reflètent la période de randomisation de l'étude (jusqu'à la semaine 32 pour RESPONSE et jusqu'à la semaine 28 pour RESPONSE 2) avec une exposition équivalente au ruxolitinib et au meilleur traitement disponible (BAT - *Best available therapy*). La durée médiane d'exposition à Jakavi pendant les périodes de randomisation des études était de 7,85 mois (intervalle de 0,03 à 7,85 mois). Un arrêt du traitement dû à des événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 2,2 % des patients.

Les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE) ont inclus l'anémie (40,8 %) et la thrombocytopénie (16,8 %). Une anémie ou une thrombocytopénie de grade CTCAE 3 et 4 ont été rapportées chez respectivement 1,1 % et 3,3 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : étourdissements (9,2 %), constipation (8,7 %) et hypertension (6,5 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes (de tout grade CTCAE) identifiées comme effets indésirables étaient une élévation de l'aspartate aminotransférase (26,1 %), une élévation de l'alanine aminotransférase (22,3 %) et une hypercholestérolémie (20,7 %). Toutes étaient de grade CTCAE 1 et 2, à l'exception d'une élévation de l'alanine aminotransférase de grade CTCAE 3.

La tolérance à long terme a été évaluée à partir des données des deux études de phase 3 comprenant les données des patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n = 184 ; exposition de 0,03 à 43,5 mois, durée médiane d'exposition de 18,9 mois) et les patients qui ont reçu du ruxolitinib après crossover du groupe contrôle (n = 149 ; exposition : 0,2 à 33,5 mois, durée médiane d'exposition de 12,0 mois). La fréquence cumulée des événements indésirables a augmenté avec la durée d'exposition, mais aucun fait nouveau de sécurité n'est apparu. Après ajustement en fonction de la durée d'exposition, les taux d'événements indésirables étaient généralement comparables à ceux observés durant les périodes comparatives des études randomisées.

Tableau listant les événements indésirables rapportés dans les études cliniques :

Dans le programme d'études cliniques, la sévérité des effets indésirables a été évaluée selon les CTCAE, définissant les grades comme : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère et grade 4 = engageant le pronostic vital.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques (Tableau 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est également présentée selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Effet indésirable	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une MF	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une PV
Infections et infestations		
Infections urinaires[a][d]	Très fréquent	Fréquent
Zona[a][d]	Fréquent	Fréquent
Sepsis	Fréquent	-
Tuberculose[e]	Peu fréquent	-
Affections hématologiques et du système lymphatique[b][d]		
Anémie[b]	-	-
- *Grade CTCAE[c] 4* (< 6,5 g/dl)	Très fréquent	Peu fréquent
- *Grade CTCAE[c] 3* (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Très fréquent	Peu fréquent
- *Tout grade CTCAE[c]*	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie[b]		
- *Grade CTCAE[c] 4* < 25 000/mm^3)	Fréquent	Peu fréquent
- *Grade CTCAE[c] 3* (50 000 – 25 000/mm^3)	Fréquent	Fréquent
- *Tout grade CTCAE[c]*	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie[b]		
- *Grade CTCAE[c] 4* (< 500/mm^3)	Fréquent	-
- *Grade CTCAE[c] 3* (< 1 000 – 500/mm^3)	Fréquent	-
- *Tout grade CTCAE[c]*	Très fréquent	-
Saignements (tout saignement incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements)	Très fréquent	Très fréquent
- Hémorragie intracrânienne	Fréquent	-
- Hémorragie digestive	Fréquent	-
- Ecchymoses	Très fréquent	Très fréquent
- Autres saignements (incluant épistaxis, hémorragie postopératoire et hématurie)	Fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Prise de poids[a]	Très fréquent	Fréquent
Hypercholestérolémie[b] *Grade CTCAE[c] 1 et 2*	Très fréquent	Très fréquent
Hypertriglycéridémie[b] *Grade CTCAE[c] 1*	-	Très fréquent
Affections du système nerveux		
Étourdissement[a]	Très fréquent	Très fréquent
Céphalée[a]	Très fréquent	-
Affections gastro-intestinales		
Flatulence[a]	Fréquent	-
Constipation[a]	-	Fréquent
Affections hépatobiliaires		
Élévation de l'alanine aminotransférase[b]		
- *Grade CTCAE[c] 3* > 5x – 20 x LSN)	Fréquent	Peu fréquent
- *Tout grade CTCAE[c]*	Très fréquent	Très fréquent
Élévation de l'aspartate aminotransférase[b]		
- *Tout grade CTCAE[c]*	Très fréquent	Très fréquent
Affections vasculaires		
Hypertension[a]	-	Très fréquent

a) La fréquence est basée sur les données concernant les événements indésirables.
- Un patient ayant présenté plusieurs occurrences d'un effet indésirable n'est comptabilisé qu'une fois dans cette catégorie d'effet indésirable.
- Les effets indésirables rapportés sont ceux qui ont été observés sous traitement ou jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement.

b) La fréquence est basée sur les valeurs des paramètres biologiques.
- Un patient ayant présenté plusieurs occurrences d'un effet indésirable n'est comptabilisé qu'une fois dans cette catégorie d'effet indésirable.
- Les effets indésirables rapportés sont ceux qui ont été observés sous traitement ou jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement.

c) Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 3.0 ; grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital.

d) Ces effets indésirables sont abordés dans le texte.

e) La fréquence est basée sur tous les patients exposés au ruxolitinib dans les essais cliniques (N = 4755).

Après l'arrêt du traitement, les symptômes de la MF tels que fatigue, douleurs osseuses, fièvre, prurit, sueurs nocturnes, splénomégalie symptomatique et perte de poids peuvent réapparaître chez les patients atteints de MF. Dans les études cliniques dans la MF, le score total des symptômes de la MF est revenu progressivement à la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Anémie :

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian jusqu'à apparition d'une anémie de grade CTCAE ⩾ 2 a été de 1,5 mois. Un patient (0,3 %) a arrêté le traitement en raison d'une anémie.

Chez les patients recevant le ruxolitinib, les diminutions moyennes de l'hémoglobine ont atteint un nadir d'environ 10 g/litre en dessous de la valeur initiale après 8 à 12 semaines de traitement et les taux ont ensuite augmenté progressivement pour atteindre un nouvel état d'équilibre inférieur d'environ 5 g/litre à la valeur initiale. Ce schéma a été observé quel que soit le statut transfusionnel des patients pendant le traitement.

Dans l'étude randomisée contrôlée *versus* placebo COMFORT-I, 60,6 % des patients atteints de MF traités par Jakavi et 37,7 % des patients atteints de MF sous placebo ont reçu des transfusions de globules rouges pendant le traitement. Dans l'étude COMFORT-II, le taux de transfusions de culot globulaire a été de 53,4 % dans le groupe Jakavi et de 41,1 % dans le groupe « meilleur traitement disponible ».

Durant la période de randomisation des études pivots, l'anémie a été moins fréquente chez les patients atteints de PV que chez les patients atteints de MF (40,8 % *versus* 82,4 %). Des événements de grade CTCAE 3 et 4 ont été rapportés chez 2,7 % des patients de la population présentant une PV, tandis que chez les patients présentant une MF, la fréquence était de 42,56 %.

Thrombopénie :

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian d'apparition d'une thrombopénie a été d'environ 8 semaines chez les patients ayant développé une thrombopénie de grade 3 ou 4. En général, la thrombopénie a été réversible avec une réduction de la dose ou l'interruption du traitement. Le délai médian de récupération d'un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm^3 a été de 14 jours. Au cours de la période de randomisation, des transfusions de plaquettes ont été réalisées chez 4,7 % des patients recevant le ruxolitinib et 4,0 % des patients recevant les traitements comparateurs. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'une thrombopénie ont été de 0,7 % chez les patients recevant le ruxolitinib et 0,9 % des patients recevant les traitements comparateurs. La fréquence des thrombopénies de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients qui avaient un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm^3 et 200 000/mm^3 avant l'instauration du traitement par ruxolitinib que chez ceux dont le taux de plaquettes était supérieur à 200 000/mm^3 (64,2 % *versus* 38,5 %).

Durant la période de randomisation des études pivots, le taux de patients présentant une thrombocytopénie était plus faible dans la population atteinte de PV (16,8 %) comparativement à la population atteinte de

MF (69,8 %). La fréquence des thrombocytopénies sévères (c'est-à-dire de grade CTCAE 3 et 4) était plus faible chez les patients atteints de PV (2,7 %) que chez les patients atteints de MF (11,6 %).

Neutropénie :

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian d'apparition d'une neutropénie a été d'environ 12 semaines chez les patients ayant développé une neutropénie de grade 3 ou 4. Au cours de la période de randomisation, des interruptions du traitement ou des réductions de dose dues à une neutropénie ont été rapportées chez 1,0 % des patients et 0,3 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'une neutropénie.

Durant la période de randomisation de l'étude pivot chez les patients atteints de PV, une neutropénie a été rapportée chez trois patients (1,6 %), dont un a développé une neutropénie de grade CTCAE 4.

Saignements :

Dans les études pivots de phase III dans la MF, des événements hémorragiques (incluant des événements intracrâniens et digestifs, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 32,6 % des patients exposés au ruxolitinib et 23,2 % des patients exposés aux traitements de référence (placebo ou meilleur traitement disponible). La fréquence des événements de grade 3-4 a été similaire chez les patients traités par ruxolitinib et chez les patients recevant les traitements de référence (4,7 % *versus* 3,1 %). La plupart des patients avec des événements hémorragiques survenus au cours du traitement ont rapporté des ecchymoses (65,3 %). Les ecchymoses ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ruxolitinib *versus* les traitements de référence (21,3 % *versus* 11,6 %). Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées chez 1 % des patients exposés au ruxolitinib et 0,9 % des patients exposés aux traitements de référence. Des hémorragies digestives ont été rapportées chez 5,0 % des patients exposés au ruxolitinib *versus* 3,1 % des patients exposés aux traitements de référence. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post-opératoire et hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients traités par ruxolitinib et 10,3 % des patients traités par les traitements de référence.

Durant la période comparative des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, des événements hémorragiques (incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 16,8 % des patients traités par ruxolitinib, chez 15,3 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 12,0 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Les ecchymoses ont été rapportées chez 10,3 % des patients traités par ruxolitinib, chez 8,1 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 2,7 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Aucune hémorragie intracrânienne ou digestive n'a été rapportée chez les patients recevant le ruxolitinib. Un patient traité par ruxolitinib a présenté un événement hémorragique de grade 3 (hémorragie post-opératoire) ; aucun saignement de grade 4 n'a été rapporté. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post-opératoire, saignement gingival) ont été rapportés chez 8,7 % des patients traités par ruxolitinib, chez 6,3 % des patients traités par le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 6,7 % des patients traités par le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2.

Infections :

Dans les études pivots de phase III dans la MF, une infection des voies urinaires de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 1,0 % des patients, un zona chez 4,3 % et une tuberculose chez 1,0 %. Dans les essais cliniques de phase III, un sepsis a été rapporté chez 3,0 % des patients. Un suivi prolongé des patients traités par le ruxolitinib n'a montré aucune tendance vers une augmentation du taux de sepsis au cours du temps.

Durant la période de randomisation de l'étude pivot chez les patients atteints de PV, une (0,5 %) infection urinaire de grade CTCAE 3 a été rapportée et aucune de grade CTCAE 4. Le taux de zonas était similaire chez les patients atteints de PV (4,3 %) comparativement aux patients atteints de MF (4,0 %). Un cas de névralgie post-herpétique de grade CTCAE 3 a été observé parmi les patients atteints de PV.

Élévation de la pression artérielle systolique :

Dans les études cliniques pivots de phase III chez les patients atteints de MF, une élévation de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg par rapport à la valeur initiale a été enregistrée chez 31,5 % des patients lors d'au moins une visite *versus* 19,5 % des patients recevant le produit témoin. Dans l'étude COMFORT-I (patients atteints de MF), l'élévation moyenne de la PA systolique par rapport à la valeur initiale a été de 0 à 2 mmHg sous ruxolitinib *versus* une baisse de 2 à 5 mmHg dans le groupe placebo. Dans l'étude COMFORT-II, les valeurs moyennes ont montré peu de différence entre les patients traités par le ruxolitinib et les patients atteints de MF recevant le produit témoin.

Durant la période de randomisation de l'étude pivot chez les patients atteints de PV, l'élévation moyenne de la pression artérielle systolique a été de 0,65 mmHg dans le bras ruxolitinib *versus* une baisse de 2 mmHg dans le bras BAT.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par Jakavi. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. L'administration répétée de doses supérieures à la dose recommandée est associée à une augmentation de l'insuffisance médullaire incluant leucopénie, anémie et thrombopénie. Un traitement de soutien approprié doit être administré.

L'hémodialyse n'est pas susceptible d'améliorer l'élimination du ruxolitinib.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases (code ATC : L01XE18).

Mécanisme d'action :

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2 (valeurs CI_{50} de respectivement 3,3 nm et 2,8 nm pour les enzymes JAK1 et JAK2). Ces enzymes sont impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

La MF et la PV sont des néoplasies myéloprolifératives connues pour être associées à une dérégulation de la signalisation JAK1 et JAK2. On pense que la base de cette dérégulation inclut des taux élevés de cytokines circulantes qui activent la voie JAK/STAT, des mutations activatrices telles que JAK2-V617F et l'inactivation de mécanismes régulateurs négatifs. Une dérégulation de la signalisation JAK est observée chez les patients atteints de MF, quel que soit le statut mutationnel JAK2-V617F. Des mutations activatrices de JAK2 (V617F ou exon 12) sont retrouvées chez plus de 95 % des patients atteints de PV.

Le ruxolitinib inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire de modèles de cellules d'hémopathies malignes dépendantes des cytokines, ainsi que des cellules Ba/F3 rendues indépendantes des cytokines en exprimant la protéine mutée JAK2V617F, avec des CI_{50} de 80 à 320 nm.

Effets pharmacodynamiques :

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation de STAT3 induite par les cytokines dans le sang total des volontaires sains, des patients atteints de MF et des patients atteints de PV. Chez des volontaires sains et des patients atteints de MF, l'inhibition de la phosphorylation de STAT3 par le ruxolitinib a été maximale 2 heures après l'administration et elle est revenue à des valeurs proches des valeurs initiales en 8 heures, ce qui indique l'absence d'accumulation de la molécule mère ou des métabolites actifs.

Chez les patients atteints de MF, les élévations initiales des marqueurs inflammatoires associés aux symptômes constitutionnels tels que le TNFα, l'IL-6 et la CRP ont diminué après le traitement par le ruxolitinib. Les patients atteints de MF ne sont pas devenus réfractaires aux effets pharmacodynamiques du ruxolitinib au cours du temps. De même, les patients atteints de PV présentaient des élévations initiales des marqueurs inflammatoires, qui ont diminué après le traitement par ruxolitinib.

Une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires sains n'a pas montré de signes d'un effet sur l'allongement du QT/QTc par le ruxolitinib après administration de doses uniques allant jusqu'à la dose suprathérapeutique de 200 mg, ce qui indique que le ruxolitinib n'a pas d'effet sur la repolarisation cardiaque.

Efficacité et sécurité clinique :

Myélofibrose :

Deux études de phase III randomisées (COMFORT-I et COMFORT-II) ont été menées chez des patients atteints de MF (MF primitive, MF secondaire à une maladie de Vaquez ou MF secondaire à une thrombocythémie essentielle). Dans les deux études, les patients présentaient une splénomégalie palpable de plus de 5 cm en dessous du rebord costal et une classification pronostique de risque intermédiaire-2 ou élevé selon les critères de consensus de l'*International Working Group* (IWG). La dose initiale de Jakavi était basée sur la numération plaquettaire.

COMFORT-I était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 309 patients qui étaient réfractaires ou n'étaient pas candidats au traitement disponible. Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 24 une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate, mesuré par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou Tomodensitométrie (TDM), par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires étaient la durée du maintien d'une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude, le pourcentage de patients présentant une réduction ⩾ 50 % du score total de symptômes, les modifications des scores totaux de symptômes à la semaine 24 par rapport au score initial, évalué à l'aide du carnet patient *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF) v2.0 modifié et la survie globale.

COMFORT-II était une étude randomisée en ouvert menée chez 219 patients. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir le ruxolitinib ou le meilleur traitement disponible (BAT - *Best available therapy*). Dans le groupe BAT, 47 % des patients ont reçu de l'hydroxyurée et 16 % des corticoïdes. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 48 une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate, mesuré par IRM ou TDM, par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires incluaient le pourcentage de patients obtenant une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate à la semaine 24 par rapport au début de l'étude et la durée du maintien d'une réduction ⩾ 35 % par rapport au volume initiale de la rate.

Dans les études COMFORT-I et COMFORT-II, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les groupes de traitement.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude à la semaine 24 dans l'étude COMFORT-I et à la semaine 48 dans l'étude COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi (N = 144)	Meilleur traitement disponible (N = 72)
Temps d'évaluation	Semaine 24		Semaine 48	
Nombre (%) de patients présentant une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalles de confiance à 95 %	34,1-50,1	0-3,6	21,3-36,6	0,0-5,0
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	

Un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe Jakavi a obtenu une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude (Tableau 2), quel que soit le statut mutationnel JAKV617F ou le sous-type de la maladie (MF primitive, MF secondaire à une maladie de Vaquez, MF secondaire à une thrombocythémie essentielle).

Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude en fonction du statut mutationnel JAK (population évaluable pour la tolérance)

	COMFORT-I			
	Jakavi		Placebo	
Statut mutationnel JAK	Positif (N = 113) n (%)	Négatif (N = 40) n (%)	Positif (N = 121) n (%)	Négatif (N = 27) n (%)
Nombre (%) de patients présentant une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0
Temps d'évaluation	Après 24 semaines			

	COMFORT-II			
	Jakavi		Meilleur traitement disponible	
Statut mutationnel JAK	Positif (N = 110) n (%)	Négatif (N = 35) n (%)	Positif (N = 49) n (%)	Négatif (N = 20) n (%)
Nombre (%) de patients présentant une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Temps d'évaluation	Après 48 semaines			

La probabilité de maintenir la réponse obtenue sur la rate (réduction ⩾ 35 %) sous Jakavi pendant au moins 24 semaines a été de 89 % dans l'étude COMFORT-I et de 87 % dans l'étude COMFORT-II ; la probabilité de maintenir la réponse obtenue sur la rate pendant au moins 48 semaines a été de 52 % dans l'étude COMFORT-II.

Dans l'étude COMFORT-I, 45,9 % des sujets du groupe Jakavi ont obtenu une amélioration ⩾ 50 % du score total de symptômes à la semaine 24 par rapport au début de l'étude (évalué à l'aide du carnet patient MFSAF v2.0), contre 5,3 % des sujets du groupe placebo (< 0,0001 en utilisant le test du Chi²). La variation moyenne de l'état de santé général à la semaine 24, évalué au moyen du questionnaire EORTC QLQ C30, était de +12,3 pour Jakavi et de −3,4 pour le placebo (p < 0,0001).

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 34,3 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 27,1 % contre 35,1 % chez les patients randomisés dans le bras placebo ; HR 0,687 ; 95 % IC 0,459-1,029 ; p = 0,0668.

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 61,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 44,5 % (69 patients sur 155) *versus* 53,2 % (82 sur 154) chez les patients randomisés dans le groupe placebo. Une réduction de 31 % du risque de décès a été observée dans le bras ruxolitinib comparé au bras placebo (HR 0,69 ; 95 % IC 0,50-0,96 ; p = 0,025).

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 34,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 19,9 % contre 30,1 % chez les patients randomisés dans le bras meilleur traitement disponible (BAT) ; HR 0,48 ; 95 % IC 0,28-0,85 ; p = 0,009. Dans les deux études, les taux de mortalité moins élevés constatés dans le bras ruxolitinib étaient principalement liés aux résultats obtenus dans les sous-groupes myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez et myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 55,9 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 40,4 % (59 patients sur 146) *versus* 47,9 % (35 patients sur 73) chez les patients randomisés dans le bras meilleur traitement disponible (BAT). Une réduction de 33 % du risque de décès a été observée dans le bras ruxolitinib comparé au bras BAT (HR 0,67 ; 95 % IC 0,44-1,02 ; p = 0,062).

Maladie de Vaquez :

Une étude de phase 3 (RESPONSE) randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* traitement actif, a été menée chez 222 patients atteints de PV résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, définis sur la base des critères publiés par le groupe de travail international ELN (*European Leukemia Net*). 110 patients ont été randomisés dans le bras ruxolitinib et 112 patients dans le bras BAT. La dose initiale de Jakavi était de 10 mg deux fois par jour. Les doses ont ensuite été adaptées pour chaque patient en fonction de la tolérance et de l'efficacité, avec une dose maximale de 25 mg deux fois par jour. Le meilleur traitement disponible était choisi par l'investigateur individuellement pour chaque patient et incluait : l'hydroxyurée (59,5 %), l'interféron/interféron pégylé (11,7 %), l'anagrélide (7,2 %), le pipobroman (1,8 %) et l'observation (15,3 %).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 60 ans (compris entre 33 et 90 ans). Les patients du bras ruxolitinib présentaient un diagnostic de PV depuis une durée médiane de 8,2 ans et avaient précédemment reçu de l'hydroxyurée pendant une durée médiane d'environ 3 ans. La plupart des patients (> 80 %) avait subi au moins deux phlébotomies au cours des 24 semaines précédant la sélection. Les données comparatives concernant la survie à long terme et l'incidence des complications de la maladie ne sont pas disponibles.

Le critère d'évaluation principal composite était la proportion de patients obtenant à la fois une non-éligibilité à la phlébotomie (contrôle de l'hématocrite - HCT) et une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate entre le début de l'étude et la semaine 32. L'éligibilité à la phlébotomie était définie comme un HCT confirmé > 45 %, c'est-à-dire au moins 3 points de pourcentage plus élevée que l'HCT obtenu au début de l'étude ou un HCT confirmé > 48 %, selon la valeur la plus faible. Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients obtenant le critère d'évaluation principal et ne présentant toujours pas de progression à la semaine 48, ainsi que la proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète à la semaine 32.

L'étude a atteint son objectif principal et une proportion plus élevée de patients du groupe Jakavi a obtenu le critère d'évaluation principal composite et chacun de ses composants individuels. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par Jakavi (23 %) a obtenu une réponse primaire (p < 0,0001) comparativement au meilleur traitement disponible (0,9 %). Le contrôle de l'hématocrite a été obtenu chez 60 % des patients du bras Jakavi, contre 18,8 % du bras BAT, et une réduction ⩾ 35 % du volume de la rate a été obtenue chez 40 % des patients du bras Jakavi contre 0,9 % des patients du bras BAT (Figure 1).

Les deux principaux critères d'évaluation secondaires étaient également atteints. La proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète était de 23,6 % sous Jakavi contre 8,0 % sous BAT (p = 0,0013) et la proportion de patients obtenant une réponse primaire durable à la semaine 48 était de 20 % sous Jakavi et 0,9 % sous le meilleur traitement disponible (p < 0,0001).

Figure 1 - Patients atteignant le critère d'évaluation principal et les composants du critère d'évaluation principal à la semaine 32

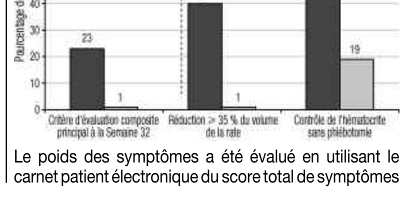

Le poids des symptômes a été évalué en utilisant le carnet patient électronique du score total de symptômes

MPN-SAF, qui consistait en 14 questions. À la semaine 32, 49 % et 64 % des patients traités par ruxolitinib ont respectivement obtenu une réduction ⩾ 50 % de TSS-14 et de TSS-5, contre seulement 5 % et 11 % des patients sous le meilleur traitement disponible.
La perception du bénéfice du traitement a été mesurée en utilisant le questionnaire PGIC (*Patient Global Impression of Change* – impression globale de changement par le patient). 66 % des patients traités par ruxolitinib contre 19 % des patients traités par BAT ont indiqué une amélioration dès quatre semaines après le début du traitement. L'amélioration de la perception du bénéfice du traitement était également supérieure chez les patients traités par ruxolitinib à la semaine 32 (78 % *versus* 33 %).
Des analyses additionnelles de l'étude RESPONSE évaluant la durée de réponse ont été menées à la semaine 80 seulement dans le bras Jakavi. Dans ce bras, 83 % des patients étaient encore sous traitement à la date de cut-off à la semaine 80. Parmi les patients qui ont atteint une réponse primaire à la semaine 32, 80 % ont maintenu cette réponse pendant au moins 48 semaines après leur réponse initiale.
Une deuxième étude de phase 3b, randomisée, en ouvert, contrôlée versus traitement actif (RESPONSE 2) a été menée chez 149 patients atteints de PV qui étaient résistants ou intolérants à l'hydroxyurée mais ne présentant pas de splénomégalie palpable. Le critère primaire défini par la proportion de patients (non-éligibles à la phlébotomie) ayant obtenu un contrôle de l'HCT à la semaine 28 a été atteint (62,2 % dans le bras Jakavi contre 18,7 % dans le bras BAT). Le principal critère secondaire défini comme la proportion de patients ayant obtenu une rémission hématologique complète à la semaine 28 a lui aussi été atteint (23,0 % dans le bras Jakavi contre 5,3 % dans le bras BAT).

Population pédiatrique :
L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Jakavi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la MF (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le ruxolitinib est une molécule de classe I selon le système de classification biopharmaceutique (BCS - Biopharmaceutical Classification System) qui possède des caractéristiques de haute perméabilité, de haute solubilité et de dissolution rapide. Dans les études cliniques, le ruxolitinib est absorbé rapidement après une administration orale, la concentration plasmatique maximale (Cmax) étant atteinte en 1 heure environ. Sur la base d'une étude de *mass balance* chez l'homme, l'absorption orale du ruxolitinib sous forme du ruxolitinib ou des métabolites formés au cours du premier passage est d'au moins 95 %. La Cmax moyenne du ruxolitinib et l'exposition totale (ASC) augmentent proportionnellement dans un intervalle de doses uniques allant de 5 à 200 mg. Il n'a pas été observé de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ruxolitinib après administration avec un repas à haute teneur en graisses : la Cmax moyenne a diminué modérément (24 %) tandis que l'ASC moyenne a été pratiquement identique (augmentation de 4 %).

Distribution :
Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 75 litres chez les patients atteints de MF et de PV. Aux concentrations cliniquement pertinentes de ruxolitinib, la liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'environ 97 % *in vitro*. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez le rat a montré que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation :
Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 (> 50 %), avec une contribution additionnelle du CYP2C9. La molécule mère est l'entité prédominante dans le plasma humain et représente environ 60 % des substances apparentées en circulation. Deux métabolites actifs majeurs, représentant 25 % et 11 % de l'ASC de la molécule mère, sont présents dans le plasma. L'activité pharmacologique de ces métabolites sur les JAK est inférieure de 50 % à 20 % à celle de la molécule mère. Le total de tous les métabolites actifs contribue à hauteur de 18 % à la pharmacodynamie globale du ruxolitinib. Aux concentrations cliniquement pertinentes, le ruxolitinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'est pas un inducteur puissant du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 selon les études *in vitro*. Les données *in vitro* indiquent que le ruxolitinib peut inhiber la P-gp et la BCRP.

Élimination :
Le ruxolitinib est principalement éliminé par métabolisme. La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib est d'environ 3 heures. Après administration d'une dose orale unique de ruxolitinib marqué au [^{14}C] chez des volontaires sains adultes, le métabolisme a été la voie principale d'élimination, 74 % de la radioactivité étant excrétés dans les urines et 22 % dans les fèces. La molécule mère sous forme inchangée représente moins de 1 % de la radioactivité totale excrétée.

Linéarité/Non-linéarité :
La proportionnalité à la dose a été démontrée dans les études d'administration de doses uniques et de doses répétées.

Populations particulières :
Effets de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique :
Sur la base des études menées chez le volontaire sain, aucune différence notable de la pharmacocinétique du ruxolitinib en fonction du sexe ou du groupe ethnique n'a été observée. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de MF, aucune relation entre la clairance orale et l'âge ou le groupe ethnique du patient n'a été apparente. La clairance orale prédite a été de 17,7 l/h chez les femmes et de 22,1 l/h chez les hommes, avec une variabilité interindividuelle de 39 % chez les patients atteints de MF. La clairance a été de 12,7 l/h chez les patients atteints de PV, avec une variabilité interindividuelle de 42 %, et aucune relation apparente dans cette population entre la clairance orale et le sexe, l'âge ou le groupe ethnique du patient, sur la base d'une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de PV.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies (cf Pharmacodynamie : Population pédiatrique).
Insuffisance rénale :
La fonction rénale a été déterminée en utilisant à la fois l'équation MDRD et la créatinine urinaire. Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib, l'exposition du ruxolitinib a été similaire chez les sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, les valeurs de l'ASC plasmatique des métabolites du ruxolitinib ont eu tendance à augmenter avec la sévérité de l'insuffisance rénale et l'augmentation a été la plus importante chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite constitue un problème de sécurité. Une modification de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale (cf Posologie/Mode d'administration). La prise uniquement les jours de dialyse réduit l'exposition au métabolite, mais également l'effet pharmacodynamique, en particulier sur les jours entre les dialyses.
Insuffisance hépatique :
Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, l'ASC moyenne du ruxolitinib est augmentée d'environ 87 %, 28 % et 65 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune relation nette entre l'ASC et le degré d'insuffisance hépatique évalué par les scores de Child-Pugh n'a été mise en évidence. La demi-vie d'élimination terminale est prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux témoins sains (4,1-5,0 heures *versus* 2,8 heures). Une réduction de la dose d'environ 50 % est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le ruxolitinib a été évalué dans des études pharmacologiques de tolérance, de toxicologie à dose répétée, dans des études de génotoxicité et de toxicité de la reproduction, et dans une étude de cancérogenèse. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ruxolitinib dans les études de doses répétées sont la moelle osseuse, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à une immunosuppression ont été observées chez le chien. Des diminutions délétères de la pression artérielle accompagnées d'augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées dans une étude de télémétrie chez le chien et une diminution délétère du volume par minute a été constatée dans une étude de la fonction respiratoire chez le rat. Dans les études chez le chien et le rat, les marges (basées sur la Cmax du médicament non lié) de la DSEO ont été respectivement 15,7 et 10,4 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme de 25 mg deux fois par jour. Aucun effet n'a été observé dans une évaluation des effets neuropharmacologiques du ruxolitinib.
Le ruxolitinib a diminué le poids des fœtus et augmenté les pertes post-implantation dans les études chez l'animal. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Dans une étude du développement prénatal et postnatal, un léger allongement de la période de gestation, une réduction du nombre de sites d'implantation et une réduction du nombre de petits mis bas ont été observés. Chez les petits, un poids corporel initial moyen plus faible et une courte période de diminution du gain pondéral moyen ont été observés. Chez les rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait à une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le ruxolitinib n'a pas été mutagène ou clastogène. Le ruxolitinib n'a pas été cancérogène chez le modèle de souris transgénique Tg.rasH2.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/12/773/005 ; CIP 3400927325816 (5 mg).
EU /1/12/773/015 ; CIP 3400930002452 (10 mg).
EU /1/12/773/008 ; CIP 3400927326066 (15 mg).
EU /1/12/773/011 ; CIP 3400927326295 (20 mg).
RCP révisés le 24.04.17.
Prix : 1887,88 € (56 comprimés à 5 mg).
3645,85 € (56 comprimés à 10 mg).
3645,85 € (56 comprimés à 15 mg).
3645,85 € (56 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

JANUMET ®

sitagliptine, metformine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/1000 mg (en forme de gélule, portant l'inscription « 577 » sur une face ; rouge) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50 x 1 comprimé, sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

COMPOSITION *p cp*

Sitagliptine (DCI) phosphate monohydraté
exprimé en sitagliptine .... 50 mg
Metformine (DCI) chlorhydrate .... 1000 mg
Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), povidone K29/32 (E1201), laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxydes de fer rouge et noir (E172).

DC INDICATIONS

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) [thiazolidinedione] lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARγ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 mL/min) :
- Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée :
  Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.
- Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution) :
  Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.
- Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :
  La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPARγ aux doses maximales tolérées :
  La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient.
- Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée :
  La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.
Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.

Populations particulières :
- Insuffisance rénale :
  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ⩾ 60 mL/min). Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.
  La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.
  Si aucun dosage adéquat de Janumet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Sitagliptine
60 - 89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
50 - 59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	
45 - 49		La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
30 - 44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	
< 30	La metformine est contre-indiquée	La dose quotidienne maximale est de 25 mg.

- Insuffisance hépatique : Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
- Sujets âgés : La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Population pédiatrique : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Janumet chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Janumet est contre-indiqué chez les patients avec :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles qu'insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique.
- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 et ne doit absolument pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Janumet ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Janumet ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Acidose lactique :

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale :

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

Hypoglycémie :

Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de coadministration de Janumet avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc s'avérer nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité :

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par la sitagliptine, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Janumet doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (cf Effets indésirables).

Pemphigoïde bulleuse :

Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Janumet doit être arrêté.

Interventions chirurgicales :

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Interactions.

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré :

Si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Janumet, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

INTERACTIONS

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après coadministration de doses répétées (sitagliptine 50 mg deux fois par jour/metformine 1000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Les interactions pharmacocinétiques de Janumet avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, la sitagliptine et la metformine.

Utilisations concomitantes déconseillées :

- Alcool : une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.
- Produits de contraste iodés : la metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.
- Les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénaux communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale.
- Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine :

Les données *in vitro* et cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives, en cas d'association avec d'autres médicaments, est faible.

- Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.
- Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.
- Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et de 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments :

- Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.
- Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (cf Sécurité préclinique).

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (cf également Sécurité préclinique).

Janumet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement et de traiter la patiente par insuline le plus tôt possible.

ALLAITEMENT :

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives de ce médicament. Les études réalisées avec chacune des substances actives ont montré que la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Janumet ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'homme.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Janumet n'a pas effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Janumet est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique).

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés.

Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).

Sitagliptine et metformine :

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques[(1) (2)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie[(2)]
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Somnolence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle[(1)]
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausées
Fréquent	Flatulence
Peu fréquent	Constipation
Peu fréquent	Douleur abdominale haute
Fréquent	Vomissements
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë[(1) (2) (3)]
Fréquence indéterminée	Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale[(1) (2)]
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Prurit[(1)]
Fréquence indéterminée	Angio-œdème[(1) (2)]
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée[(1) (2)]
Fréquence indéterminée	Urticaire[(1) (2)]
Fréquence indéterminée	Vascularite cutanée[(1) (2)]
Fréquence indéterminée	Lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson[(1) (2)]
Fréquence indéterminée	Pemphigoïde bulleuse[(1)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthralgie[(1)]
Fréquence indéterminée	Myalgie[(1)]
Fréquence indéterminée	Douleur des extrémités[(1)]
Fréquence indéterminée	Douleur dorsale[(1)]
Fréquence indéterminée	Arthropathie[(1)]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale[(1)]
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë[(1)]

(1) Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) Voir étude de sécurité cardiovasculaire TECOS ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en coadministration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de coadministration avec le pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de coadministration avec l'insuline).

Sitagliptine :

Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, *versus* placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhinopharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).

Metformine :

Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent) ; acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé

à une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B_{12} (anémie mégaloblastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS :

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des évènements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations d'agents hypoglycémiants oraux (code ATC : A10BD07).

Janumet associe deux médicaments antihyperglycémiants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Sitagliptine :

Mécanisme d'action :

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones incrétines actives connues, le GLP-1 (glucacon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. De plus, le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. La sitagliptine possède une structure chimique et une action pharmacologique différentes de celles des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiants ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ), des inhibiteurs de l'alphaglucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique :

En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie.

Dans les études cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et de la glycémie à jeun et postprandiale. La diminution de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en semaine 3. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA β (*Homeostasis model assessment* β), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

Études de la sitagliptine en association avec la metformine :

Dans une étude clinique de 24 semaines *versus* placebo menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement en cours par la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie.

La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Étude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine (+ 1,1 kg) par rapport à ceux sous placebo.

Étude de la sitagliptine en association à la metformine et un agoniste des récepteurs PPARγ :

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Étude de la sitagliptine en association à la metformine et l'insuline :

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. Les données concernant 73 % des patients ayant pris également de la metformine figurent dans le tableau 2. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Tableau 2 : Taux d'HbA1c dans les études *versus* placebo de l'association de la sitagliptine et de la metformine*

Étude	Taux d'HbA1c initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) (IC 95 %)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois par jour à un traitement en cours par la metformine[2] (N = 453)	8,0	– 0,7[1]	– 0,7[1] [3] (– 0,8, – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine[2] (N = 115)	8,3	– 0,6[1]	– 0,9[1] [3] (– 1,1, – 0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois par jour à un traitement en cours par l'association rosiglitazone/metformine[5] (N = 152)	8,8	– 1,2[1]	– 0,7[1] [3] (– 1,0, – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois par jour à un traitement en cours par insuline + metformine[2] (N = 223)	8,7	– 0,7[4]	– 0,5[3] [4] (– 0,7, – 0,4)
Traitement initial (2 fois par jour)[2] : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	– 1,4[1]	– 1,6[1] [3] (– 1,8, – 1,3)
Traitement initial (2 fois par jour)[2] : 50 mg de sitagliptine + 1000 mg de metformine (N = 178)	8,8	– 1,9[1]	– 2,1[1] [3] (– 2,3, – 1,8)

* Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).

(1) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

(2) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 24.

(3) p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

(4) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du type d'insuline utilisé à la visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale.

(5) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 26.

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA1c était similaire pour la sitagliptine et le glipizide (à la semaine 52, variation moyenne de – 0,7 % pour des taux initiaux d'HBA1c de 7,5 % environ dans les 2 groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ⩽ 5 mg par jour tout au long de l'étude.

Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial (– 1,5 kg) contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (+ 1,1 kg). Dans cette étude, le rapport pro-insuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique de la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Chez les patients sous metformine, le taux initial d'HbA1c était de 8,70 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. Chez les patients sous metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA1c chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline était – 1,35 % comparée à – 0,90 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline soit une différence de – 0,45 % [IC à 95 % : – 0,62 à – 0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 24,9 % chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 *vs* 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Metformine :

Mécanisme d'action :

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiants, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse,
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Efficacité et sécurité clinique :

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients ; p = 0,0023) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients ; p = 0,0034) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul, 12,7 événements pour 1000 années-patients (p = 0,017) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1000 années-patients (p = 0,011) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline, 18,9 événements pour 1000 années-patients (p = 0,021) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul, 18 événements pour 1000 années-patients (p = 0,01).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA1c compris entre ⩾ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2004 patients âgés de ⩾ 75 ans et 3324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (– 0,32 ; – 0,27) ; p < 0,001.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principal ; le délai de survenue de décès toutes causes et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de

survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (tableau 3).

Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

	Sitagliptine 100 mg		Placebo			
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*	Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur de p[1]
Analyse dans la population en intention de traiter						
Nombre de patients	7332		7339			
Critère composite principal (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 -1,08)	< 0,001
Critère composite secondaire (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 -1,10)	< 0,001
Autres critères secondaires						
Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 -1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 -1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 -1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 -1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 -1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque[2]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 -1,20)	0,983

* Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé ainsi : 100 x (nombre total de patients avec $\geqslant$ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).

(1) Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le Hazard Ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

(2) L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Janumet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Janumet :

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Janumet (sitagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente au phosphate de sitagliptine et au chlorhydrate de metformine coadministrés sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Janumet.

Sitagliptine :

Absorption :

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (Tmax médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de 8,52 µM x h, la C_{max} de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la $C_{24\,h}$ n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la $C_{24\,h}$ a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution :

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation :

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée ; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine.

Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination :

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La $t_{1/2}$ apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 ml/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières :

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

- Insuffisance rénale :
  Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale définie, sur la base de la clairance de la créatinine, comme légère (50 à < 80 ml/min), modérée (30 à < 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min) ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.
  Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration).
- Insuffisance hépatique :
  Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh $\leqslant$ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.
- Sujets âgés :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.
- Population pédiatrique :
  Aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine chez des enfants.
- Autres groupes de patients :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

Metformine :

Absorption :

Après administration d'une dose orale de metformine, le Tmax est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}). La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 l.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Janumet n'a pas été étudié chez l'animal.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités soit par de la metformine seule, soit par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé (NOEL) dans ces études représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ l'exposition humaine pour la metformine.

Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la sitagliptine ou la metformine séparément.

Sitagliptine :

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

Metformine :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/455/010 ; CIP 3400938678116 (RCP rév 09.06.17) 56 cp.
EU /1/08/455/014 ; CIP 3400957312114 (RCP rév 09.06.17) 50 cp.

Prix : 33,11 € (56 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes : Chez les patients adultes diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

JANUVIA ®
sitagliptine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond ; portant l'inscription « 112 » sur une face ; beige clair) *et à 100 mg* (rond ; portant l'inscription « 277 » sur une face ; beige) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers : Boîte de 50 x 1 comprimé, sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

COMPOSITION *p cp*

Sitagliptine (DCI) phosphate monohydraté exprimé en sitagliptine .... 50 mg
ou 100 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E 460), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E 341), croscarmellose sodique (E 468), stéarate de magnésium (E 470b), fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* polyalcool vinylique, macrogol 3350, talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer rouge et jaune (E 172).

DC INDICATIONS

Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :
- En monothérapie : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En bithérapie orale, en association à :
  - la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
  - un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ;
  - un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) [thiazolidinedione], lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- En trithérapie orale en association à :
  - un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
  - un agoniste des récepteurs PPARγ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPARγ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- Januvia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. En cas d'utilisation en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPARγ, la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPARγ doit être maintenue, et Januvia administré de façon concomitante.

Quand Januvia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'oubli d'une dose de Januvia, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ⩾ 50 ml/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr ⩾ 30 ml/min et < 50 ml/min), la posologie de Januvia est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Januvia est de 25 mg une fois par jour*. Le traitement peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.

Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Januvia et périodiquement par la suite.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Januvia n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence (cf Pharmacocinétique).

Dans la mesure où la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, aucune influence sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'est attendue en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la sitagliptine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

* Januvia 25 mg n'est actuellement pas commercialisé en France.

MODE D'ADMINISTRATION :

Januvia peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Januvia ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint), mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Januvia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Januvia ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiants :

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Réactions d'hypersensibilité :

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Januvia doit être arrêté. Les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être initié.

Pemphigoïde bulleuse :

Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Januvia doit être arrêté.

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine :

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives, en cas d'association avec d'autres médicaments, est faible.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo.*

Metformine : Chez les patients diabétiques de type 2, l'administration concomitante en doses multiples de 1000 mg deux fois par jour de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Ciclosporine : Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la Cmax de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments :

Digoxine :

La sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la Cmax plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine.

Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo.*

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données dans l'espèce humaine, Januvia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré que la sitagliptine est retrouvée dans le lait maternel. Januvia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Januvia n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Januvia est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques avec la sitagliptine en monothérapie *versus* placebo et depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques(1)(2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie(2)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle(1)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation
Fréquence indéterminée	Vomissements(1)
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë(1)(2)(3)
Fréquence indéterminée	Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale(1)(2)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Prurit(1)
Fréquence indéterminée	Angio-œdème(1)(2)
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée(1)(2)
Fréquence indéterminée	Urticaire(1)(2)
Fréquence indéterminée	Vascularite cutanée(1)(2)
Fréquence indéterminée	Lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson(1)(2)
Fréquence indéterminée	Pemphigoïde bulleuse(1)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthralgie(1)
Fréquence indéterminée	Myalgies(1)
Fréquence indéterminée	Douleur dorsale(1)
Fréquence indéterminée	Arthropathie(1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale(1)
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë(1)

(1) Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) Voir étude de sécurité cardiovasculaire TECOS ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés :

En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent :
- hypoglycémie (très fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide et metformine) ;
- grippe (fréquent, en cas de coadministration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)) ;
- nausées et des vomissements (fréquent, en cas de coadministration avec metformine) ;
- flatulence (fréquent, en cas de coadministration avec metformine ou pioglitazone) ;
- constipation (fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide et metformine) ;
- œdème périphérique (fréquent, en cas de coadministration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine) ;
- somnolences et diarrhées (rare, en cas de coadministration avec metformine) ;
- bouche sèche (rare, en cas de coadministration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS :

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m^2), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des évènements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniques dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.
En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple, l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.
La sitagliptine est peu dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 [DPP-4] (code ATC : A10BH01).
Mécanisme d'action :
Januvia appartient à une classe d'hypoglycémiants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que, lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémiants qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.
Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.
Efficacité et sécurité clinique :
En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, administrée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie (voir tableau 2).
Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Januvia en monothérapie. Le traitement par 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, en monothérapie, a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo dans deux études de 18 semaines et 24 semaines. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée. Chez les patients traités par Januvia, l'incidence des hypoglycémies observée était similaire à celle observée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids corporel initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.
Dans deux études de 24 semaines réalisées avec la sitagliptine en ajout soit à la metformine dans l'une, soit à la pioglitazone dans l'autre, l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, a permis d'améliorer significativement les paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans ces études, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.
Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine, soit au glimépiride seul, soit à l'association glimépiride/metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine par rapport à ceux sous placebo.
Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.
Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à une dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.
Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Tableau 2 : Taux d'HbA1c dans les études *versus* placebo en monothérapie et en association *

Étude	Taux d'HbA1c initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%)(1)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%)(1) (IC 95 %)
Études en monothérapie			
100 mg de sitagliptine 1 fois/jour(3)			
(N = 193)	8,0	– 0,5	– 0,6(2) (– 0,8 ; – 0,4)
100 mg de sitagliptine 1 fois/jour(4)			
(N = 229)	8,0	– 0,6	– 0,8(2) (– 1,0 ; – 0,6)
Études en association			
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par la metformine(4)			
(N = 453)	8,0	– 0,7	– 0,7(2) (– 0,8 ; – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par la pioglitazone(4)			
(N = 163)	8,1	– 0,9	– 0,7(2) (– 0,9 ; – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par le glimépiride(4)			
(N = 102)	8,4	– 0,3	– 0,6(2) (– 0,8 ; – 0,3)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine(4)			
(N = 115)	8,3	– 0,6	– 0,9(2) (– 1,1 ; – 0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine(5)			
(N = 152)	8,8	– 1,2	– 0,7(2) (– 1,0 ; – 0,5)
Traitement initial (2 fois/jour)(4) : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine			
(N = 183)	8,8	– 1,4	– 1,6(2) (– 1,8 ; – 1,3)
Traitement initial (2 fois/jour)(4) : 50 mg de sitagliptine + 1000 mg de metformine			
(N = 178)	8,8	– 1,9	– 2,1(2) (– 2,3 ; – 1,8)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois par jour à un traitement en cours par insuline (avec ou sans metformine)(4)			
(N = 305)	8,7	– 0,6(6)	– 0,6(2)(6) (– 0,7 ; – 0,4)

* Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).
(1) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.
(2) p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.
(3) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 18.
(4) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 24.
(5) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 26.
(6) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de l'utilisation de metformine à la visite 1 (oui/non), du type d'insuline utilisé à la visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale. L'analyse par strate (utilisation de metformine et type d'insuline) n'a pas montré de différence significative (p > 0,10).

Une étude de 24 semaines contrôlée *versus* comparateur actif (metformine) a été réalisée pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 100 mg de sitagliptine une fois par jour (N = 528) à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant avec régime alimentaire et exercice physique et qui n'étaient pas sous traitement contre l'hyperglycémie (depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg par jour. La diminution du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % a été de – 0,43 % pour la sitagliptine et – 0,57 % pour la metformine (analyse per protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme imputables au traitement a été de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et 12,6 % chez ceux traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de traitement (1,3 % pour la sitagliptine et 1,9 % pour la metformine). Le poids corporel a diminué dans les 2 groupes par rapport au poids corporel initial (– 0,6 kg pour la sitagliptine et – 1,9 kg pour la metformine).
Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA1c était similaire pour la sitagliptine et le glipizide. La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ⩽ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (– 1,5 kg *versus* + 1,1 kg). Dans cette étude, le rapport pro-insuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).
Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Le taux initial d'HbA1c était de 8,74 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. À la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA1c chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) était – 1,31 % comparée à – 0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence de – 0,45 % [IC à 95 % : – 0,60 à – 0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 25,2 % chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) et de 36,8 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine). La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,4 *vs* 19,1 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.
Une étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans cette étude, 423 patients ayant une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé < 50 ml/min) ont été inclus. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales était de – 0,76 % pour la sitagliptine et – 0,64 % pour le glipizide (analyse per protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (17,0 %). Il y avait également une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la modification du poids corporel par rapport au poids corporel initial (– 0,6 kg pour la sitagliptine ; + 1,2 kg pour le glipizide).
Une autre étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients ayant une insuffisance rénale terminale et suivant une dialyse. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales était de – 0,72 % pour la sitagliptine et – 0,87 % pour le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (6,3 % pour la sitagliptine ; 10,8 % pour le glipizide).
Dans une autre étude réalisée chez 91 patients présentant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement par la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les diminutions moyennes des taux d'HbA1c (– 0,59 % pour la sitagliptine ; – 0,18 % pour le placebo) et de la glycémie à jeun (– 25,5 mg/dl pour la sitagliptine ; – 3,0 mg/dl pour le placebo) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (cf Pharmacocinétique).
L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA1c compris entre ⩾ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m^2), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2 n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2004 patients âgés de ⩾ 75 ans et 3324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m^2).
Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (– 0,32 ; – 0,27) ; p < 0,001.
Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principal ; le délai de survenue de décès toutes causes et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.
Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (tableau 3).

Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur de p[1]
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*		
Analyse dans la population en intention de traiter						
Nombre de patients	7332		7339			
Critère composite principal (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 -1,08)	< 0,001
Critère composite secondaire (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 -1,10)	< 0,001
Autres critères secondaires						
Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 -1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 -1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 -1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 -1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 -1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque[2]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 -1,20)	0,983

* Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé ainsi : 100 x (nombre total de patients avec ⩾ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).

(1) Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le Hazard Ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

(2) L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec Januvia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (Tmax médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de 8,52 µM x h, la Cmax de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Januvia peut être administré au cours ou en dehors des repas.
L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la Cmax et de la C_{24h} n'a pas été établie (la Cmax a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution :
Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation :
La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée, la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.
Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.
Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination :
Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La $t_{1/2}$ apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 ml/min.
L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières :
La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.
- Insuffisance rénale :
  Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale définie, sur la base de la clairance de la créatinine, comme légère (50 à < 80 ml/min), modérée (30 à < 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min) ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.
  Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance hépatique :
  Aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ⩽ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.
- Sujets âgés :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.
- Population pédiatrique :
  Aucune étude n'a été réalisée avec Januvia chez des enfants.
- Autres groupes de patients :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'Homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.
La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'Homme.
Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.
Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.
Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/07/383/008 ; CIP 3400937924962 (RCP rév 09.06.17) 28 cp à 50 mg.
EU /1/07/383/012 ; CIP 3400957071066 (RCP rév 09.06.17) 50 cp à 50 mg.
EU /1/07/383/014 ; CIP 3400937925044 (RCP rév 09.06.17) 28 cp à 100 mg.
EU /1/07/383/018 ; CIP 3400957074548 (RCP rév 09.06.17) 50 cp à 100 mg.
Prix : 23,69 € (28 comprimés à 50 mg).
33,11 € (28 comprimés à 100 mg).
Comprimé à 50 mg :
Remb Séc soc à 30 % dans les indications suivantes : Chez les patients diabétiques adultes de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min et < 50 ml/min), Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :
- En monothérapie :
  - Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En bithérapie orale, uniquement en association :
  - A un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
  - A l'insuline (sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Comprimé à 100 mg :
Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes : Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :
- En bithérapie orale, en association :
  - A la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
  - Un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En trithérapie orale en association :
  - A un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
  - Januvia est également indiqué en addition à l'insuline et à la metformine lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

JASMINE ®

éthinylestradiol, drospirénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,03 mg/3 mg (rond, à faces convexes, gravé « DO » dans un hexagone régulier sur une face ; jaune pâle) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 21.

COMPOSITION *p cp*

Éthinylestradiol .... 0,03 mg
Drospirénone .... 3 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone K 25, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).
Excipient à effet notoire : lactose (46 mg/cp).

DC INDICATIONS

Contraception orale.
La décision de prescrire Jasmine doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Jasmine en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
POSOLOGIE :
Mode d'emploi de Jasmine :
Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près au même moment, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette.
Prendre un comprimé chaque jour pendant 21 jours consécutifs.
Commencer la plaquette suivante après un arrêt de 7 jours pendant lequel se produit habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute généralement 2 ou 3 jours après le dernier comprimé. Il est possible que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.
Modalités d'instauration du traitement par Jasmine :
- *Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :*
  La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.

- *Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraception orale combinée/COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :*
  Commencer le traitement par Jasmine de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la précédente COC, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de la précédente COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Jasmine de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- *Relais d'une contraception progestative (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou par un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :*
  Chez une femme, le relais peut se faire :
  - à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule,
  - le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU,
  - ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable.

  Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de Jasmine.
- *Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :*
  Il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.
- *Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :*
  Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
  En cas d'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :
Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié immédiatement dès que cet oubli est constaté, la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.
Si le retard est **supérieur à 12 heures**, l'efficacité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :
1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne.
- Semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.
  Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours.
  Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
  - Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

  Schéma 1 :
  Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.
  Schéma 2 :
  Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.
  Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :
En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.
- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment retarder les règles ?
La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de Jasmine sans respecter d'intervalle libre. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des spottings peuvent se produire. Jasmine peut ensuite être repris de façon régulière après l'intervalle libre habituel de 7 jours.
Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaire.
Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de spottings lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :
Enfants et adolescents :
Jasmine est indiqué uniquement après la puberté. Des données épidémiologiques recueillies sur plus de 2000 adolescentes âgées de moins de 18 ans n'ont pas montré de différences en termes de tolérance et d'efficacité dans cette population jeune par rapport aux femmes âgées de plus de 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.
En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse, présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle, présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire, présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'utilisation concomittante de Jasmine et de médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et le dasabuvir est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Jasmine doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Jasmine doit être discutée entre le médecin et la patiente.
En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anticoagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Troubles circulatoires :
Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Jasmine, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Jasmine, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime(1) que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6(2) chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.
(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 femmes-années sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

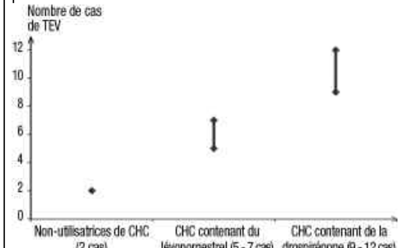

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, ou rétiniennes.
Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Jasmine est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Jasmine n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.
Facteurs de risque de TEA :
Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisa-

trices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Jasmine est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs oraux plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

- Jasmine contient un progestatif antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (cf également Interactions).
- Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception orale.
- Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.
  La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception orale doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs oraux, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
- La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.
- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux.
- Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception orale.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.
- Ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou en cas de régime dépourvu de lactose.

Augmentations des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, et Interactions).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Jasmine, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Jasmine comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

NB : L'information relative à la prescription des médicaments associés doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

Effets d'autres médicaments sur Jasmine :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales pouvant aboutir à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, ce qui peut provoquer des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de contraception mécanique ou une autre méthode de contraception, en complément du COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après l'arrêt. Si le traitement concomitant se prolonge au-delà de la fin de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être commencée juste après la précédente, sans respecter la période habituelle sans prise de comprimés.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (efficacité des COC diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments contre le VIH (le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz), et également potentiellement : le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Coadministrées avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, l'information relative à la prescription des médicaments contre le VIH/VHC doit être consultée afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Dans une étude à doses multiples avec une association drospirénone (3 mg/jour)/éthinylestradiol (0,02 mg/jour), la coadministration de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, pendant 10 jours a multiplié l'ASC(0-24h) de la drospirénone par 2,7 et de l'éthinylestradiol par 1,4.

Il a été montré que des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

Effets de Jasmine sur d'autres médicaments :

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex : ciclosporine) ou diminuées (ex : lamotrigine).

Chez des femmes volontaires, des études d'interaction *in vivo* réalisées avec l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam comme marqueur, ont montré qu'une interaction cliniquement significative de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres médicaments faisant intervenir le cytochrome P450 était peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (ex. théophylline) ou modérée (ex. tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, et Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Jasmine doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Jasmine peut être réutilisée 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de Jasmine en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres formes d'interactions :

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la *corticosteroid-binding globulin* (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. En raison de sa légère activité antiminéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Jasmine n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous Jasmine, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un contraceptif a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (cf Sécurité préclinique). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur

la base de l'expérience de l'utilisation des contraceptifs oraux pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Jasmine au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de Jasmine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Jasmine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les contraceptifs hormonaux pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de contraceptifs oraux peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Jasmine :

Fréquence des effets indésirables : Fréquent $\geqslant$ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent $\geqslant$ 1/1000 à < 1/100 ; rare $\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, asthme
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive
Peu fréquent	Augmentation de la libido, baisse de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Hypoacousie
Affections vasculaires	
Fréquent	Migraine
Peu fréquent	Hypertension, hypotension
Rare	Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée
Peu fréquent	Vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Acné, eczéma, prurit, alopécie
Rare	Érythème noueux, érythème polymorphe
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles menstruels, saignements intercurrents, douleurs mammaires, sensibilité mammaire, pertes vaginales, candidose vulvovaginale
Peu fréquent	Augmentation du volume mammaire, infection vaginale
Rare	Écoulement mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Rétention hydrique, augmentation du poids, diminution du poids

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- accidents thromboemboliques veineux ;
- accidents thromboemboliques artériels ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angiœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information, se reporter aux rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Jasmine. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes, associations fixes (code ATC : G03AA12).

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,09 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % bilatéral : 0,32).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,57 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % bilatéral : 0,90).

L'effet contraceptif de Jasmine repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre. Jasmine est un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité antiminéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone. Les études cliniques indiquent que la légère activité antiminéralocorticoïde de Jasmine entraîne un effet antiminéralocorticoïde modéré.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Drospirénone :

Absorption :

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution :

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (*sex hormone binding globulin*) ni à la CBG (*corticosteroid binding globulin*). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation :

Après administration orale, la drospirénone subit un métabolisme intense. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone formés par réduction puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoformes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Élimination :

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

Conditions à l'état d'équilibre :

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/ml) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières :

- Effet sur l'insuffisance rénale :
  A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr : 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale.
  Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale.
  Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.
- Effet sur l'insuffisance hépatique :
  Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale. Cette diminution de la clairance de la drospirénone ne s'est pas traduite par une différence apparente en termes de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).
- Groupes ethniques :
  Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Éthinylestradiol :

Absorption :

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. L'ingestion de 30 µg entraîne un pic de concentration plasmatique de 100 pg/ml au bout d'1 à 2 heures.

L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage important, extrêmement variable d'un sujet à l'autre. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

Distribution :

Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 5 l/kg et sa liaison aux protéines plasmatiques d'environ 98 %. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de la SHBG et de la CBG.

Au cours d'un traitement par 30 µg d'éthinylestradiol, la concentration de SHBG augmente de 70 à environ 350 nmol/l.

L'éthinylestradiol passe en petites quantités dans le lait maternel (0,02 % de la dose administrée).

Biotransformation :

L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage intestinal et hépatique significatif. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique plasmatique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur suicide des CYP3A4/5, du CYP2C8, et du CYP2J2.

Élimination :

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour. La demi-vie d'élimination est de 20 heures.

Conditions à l'état d'équilibre :

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 1,4 à 2,1.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction, les effets embryo- et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans Jasmine, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935605504 (2001, RCP rév 27.09.17) 1 plaq.
3400935605672 (2001, RCP rév 27.09.17) 3 plaq.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS

Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

JASMINELLE ®

éthinylestradiol, drospirénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,02 mg/3 mg (rose pâle, rond à faces convexes, gravé « DS » dans un hexagone régulier sur une face) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 21.

COMPOSITION *p cp*

Éthinylestradiol betadex clathrate
exprimé en éthinylestradiol .... 0,02 mg
Drospirénone .... 3 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose (46 mg/cp).

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Jasminelle doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Jasminelle en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

POSOLOGIE :

Mode d'emploi de Jasminelle :

Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près au même moment, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. Prendre un comprimé chaque jour pendant 21 jours consécutifs.

Commencer la plaquette suivante après un arrêt de 7 jours pendant lequel se produit habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute généralement 2 ou 3 jours après le dernier comprimé. Il est possible que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Modalités d'instauration du traitement par Jasminelle :

- *Absence de contraception hormonale antérieure le mois précédent :*
  La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.
- *Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraception orale combinée/COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :*
  Commencer le traitement par Jasminelle de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la précédente COC, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de la précédente COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Jasminelle de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- *Relais d'une contraception progestative (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :*
  Chez une femme, le relais peut se faire :
  - à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule,
  - le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU,
  - ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable.

  Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de Jasminelle.
- *Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :*
  Il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.
- *Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :*
  Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception que 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive.

Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié immédiatement dès que cet oubli est constaté, la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 12 heures**, l'efficacité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :

- Semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants.
  Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.
  Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est alors possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
  Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.
  - Schéma 1 :
    Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps.
    Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle.
    La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes.
    Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des « *spottings* » (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.
  - Schéma 2 :
    Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, sera respecté avant de commencer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf supra : Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette devront être pris.

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de Jasminelle sans respecter d'intervalle libre. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « *spottings* » peuvent se produire. Jasminelle peut ensuite être repris de manière habituelle après l'intervalle libre de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaires.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « *spottings* » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (par exemple organes génitaux ou seins).
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'utilisation concomitante de Jasminelle et de médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Jasminelle doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Jasminelle doit être discutée entre le médecin et la patiente.

En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anticoagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Troubles circulatoires - Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Jasminelle peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Jasminelle, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime(1) que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6(2) chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum. La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

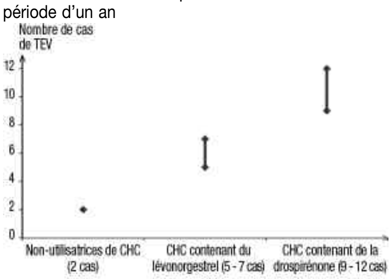

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Jasminelle est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau - Facteurs de risque de TEV :

Facteur de risque	*Commentaire*
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Jasminelle n'a pas été interrompu à l'avance
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (par exemple « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, par exemple).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Troubles circulatoires - Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (par exemple accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Jasminelle est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau - Facteurs de risque de TEA :

Facteur de risque	*Commentaire*
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC

Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux combinés (COC) pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) . Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Jasminelle contient un progestatif qui est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (cf Interactions).

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une COC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la COC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une COC doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angio-œdème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une COC faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une COC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou en cas de régime dépourvu de lactose.

Augmentations des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Jasminelle, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Jasminelle comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« *spottings* » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la COC n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

NB : le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.

Effets d'autres médicaments sur Jasminelle :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales pouvant aboutir à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, ce qui peut provoquer des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de contraception mécanique ou une autre méthode de contraception, en complément du COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après l'arrêt. Si le traitement concomitant se prolonge au-delà de la fin de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être commencée juste après la précédente, sans respecter la période habituelle sans prise de comprimés.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Les interactions suivantes ont été retrouvées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (efficacité des COC diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments contre le VIH : le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz, et également potentiellement : le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate, et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Coadministrées avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contre le VIH/VHC doit être consultée afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Dans une étude à doses multiples avec une association drospirénone (3 mg/jour)/éthinylestradiol (0,02 mg/jour), la coadministration de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, pendant 10 jours a multiplié l'$ASC_{(0-24h)}$ de la drospirénone par 2,7 et de l'éthinylestradiol par 1,4.

Il a été montré que des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

Effets de Jasminelle sur d'autres médicaments :

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex : ciclosporine) ou diminuées (ex : lamotrigine).

Sur la base d'études d'interaction in vivo réalisées chez des femmes volontaires avec des substrats tels que l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam, une interaction cliniquement significative entre la drospirénone à des doses de 3 mg et le métabolisme des médicaments faisant intervenir le cytochrome P450 est peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (ex : théophylline) ou modérée (ex : tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Jasminelle doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Jasminelle peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de Jasminelle en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres formes d'interactions :

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux stéroïdes peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses), comme la *corticosteroid binding globulin* (CBG), et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Jasminelle n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous Jasminelle, son utilisation devra être immédiatement interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (cf Sécurité préclinique). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Jasminelle au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de Jasminelle sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Jasminelle (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les COC pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Consulter également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Jasminelle :

Sur la base des essais cliniques, le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA.

Fréquence des effets indésirables : Fréquent $\geqslant$ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent $\geqslant$ 1/1000 à < 1/100 ; rare $\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000.

Classification Système-Organe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, Herpes simplex
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique
Rare	Asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Labilité émotionnelle

Peu fréquent	Dépression, nervosité, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Paresthésie, vertiges
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Hypoacousie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision anormale
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles, tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Embolie pulmonaire, hypertension, hypotension, migraine, varices
Rare	Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pharyngite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales
Peu fréquent	Nausées, vomissements, gastroentérite, diarrhée, constipation, troubles gastro-intestinaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Angio-œdème, alopécie, eczéma, prurit, rash, peau sèche, séborrhée, troubles cutanés
Rare	Érythème noueux, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur du cou, douleur aux extrémités, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Cystite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleurs mammaires, augmentation du volume mammaire, sensibilité mammaire, dysménorrhée, métrorragie
Peu fréquent	Cancer du sein, maladie fibrokystique, galactorrhée, kyste ovarien, bouffées de chaleur, troubles menstruels, aménorrhée, ménorragie, candidose vaginale, vaginite, décharge vaginale, troubles vulvovaginaux, sécheresse vaginale, douleurs pelviennes, frottis cervical douteux (test de Papanicolaou), diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, douleur, soif excessive, hypersudation
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de COC sont également décrits à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- accidents thromboemboliques veineux ;
- accidents thromboemboliques artériels ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la contraception orale jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angio-œdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un COC reste inconnue. Pour plus d'information, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Jasminelle.

L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes, associations fixes, code ATC : G03AA12.

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,11 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,60).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,31 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,91).

L'effet contraceptif de Jasminelle repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Jasminelle est un contraceptif oral combiné associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité antiminéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité antiminéralocorticoïde de Jasminelle entraîne un effet antiminéralocorticoïde modéré.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Drospirénone :

Absorption :

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution :

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (*sex hormone binding globulin*) ni à la CBG (*corticoid binding globulin*). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 $\pm$ 1,2 l/kg.

Biotransformation :

Après administration orale, la drospirénone subit un métabolisme intense. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone, formé par réduction puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoformes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Élimination :

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 $\pm$ 0,2 ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

Conditions à l'état d'équilibre :

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/ml) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières :

- Effet sur l'insuffisance rénale :

  A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr : 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale.

  Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale.

  Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.
- Effet sur l'insuffisance hépatique :

  Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale.

  Cette diminution ne s'est pas traduite par une différence apparente en terme de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).
- Groupes ethniques :

  Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Éthinylestradiol :

Absorption :

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Après administration orale unique, le pic de concentration sérique de 33 pg/ml est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant d'une conjugaison présystémique et d'un premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets traités alors qu'aucun changement n'est observé chez les témoins.

Distribution :

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en 2 phases ; la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5 %) ; il induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG (Corticosteroid binding Globulin). Le volume apparent de distribution est d'environ 5 l/kg.

Biotransformation :

L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage intestinal et hépatique significatif. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2.

Élimination :

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre :

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction, les effets embryo et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans Jasminelle, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937639804 (2006, RCP rév 27.09.17) 1 plaq.
3400937640053 (2006, RCP rév 27.09.17) 3 plaq.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

JASMINELLECONTINU ®

éthinylestradiol, drospirénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,02 mg/3 mg (rond, à faces convexes ; gravé « DS » dans un hexagone régulier sur l'une des faces ; rose pâle) *+ comprimé pelliculé placebo* (rond, à faces convexes ; gravé « DP » dans un hexagone régulier sur l'une des faces ; blanc) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 28 (21 roses + 7 blancs).

COMPOSITION *p cp rose*

Éthinylestradiol betadex clathrate
exprimé en éthinylestradiol .... 0,02 mg
Drospirénone .... 3 mg

Excipients :

Cp rose :

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Cp blanc :

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171).

Les comprimés blancs ne contiennent pas de substances actives.

Excipient à effet notoire : lactose (46 mg/cp rose ; 22 mg/cp blanc).

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Jasminellecontinu doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Jasminellecontinu en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

POSOLOGIE :

Mode d'emploi de Jasminellecontinu :

Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près au même moment, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Commencer la plaquette suivante le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement 2 ou 3 jours après avoir commencé la rangée des comprimés placebos (dernière rangée) et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Modalités d'instauration du traitement par Jasminellecontinu :

- *Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :* la prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.
- *Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (pilule contraceptive orale combinée/COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :* commencer le traitement par Jasminellecontinu de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la contraception précédente, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Jasminellecontinu de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- *Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :* Chez une femme, le relais peut se faire :
  - à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule,
  - le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU,
  - ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable.

  Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de Jasminellecontinu.
- *Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :* il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.
- *Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :* il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception que 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise de contraceptif oral œstroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli de comprimés de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de la période sous placebo. Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs (c'est-à-dire de comprimés appartenant aux rangées 1 à 3 de la plaquette).

Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 12 heures,** l'efficacité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :

- Semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants.
  Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la rangée des comprimés placebos.
- Semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 7 jours de comprimés placebos.
  Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est alors possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
  - Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

  Schéma 1 :
  Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle, jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les sept comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spottings » ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

  Schéma 2 :
  On peut alternativement conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre des comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera ensuite la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises :

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette devront être pris.

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de Jasminellecontinu sans prendre des comprimés placebos de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire.

Jasminellecontinu peut ensuite être repris de manière habituelle après la prise des comprimés placebos. Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebos du nombre de jours nécessaires.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    diabète avec symptômes vasculaires,
    hypertension artérielle sévère,
    dyslipoprotéinémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'utilisation concomitante de Jasminellecontinu et de médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Jasminellecontinu doit être discutée avec elle.
- En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Jasminellecontinu doit être discutée entre le médecin et la patiente.
- En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anticoagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.
- Troubles circulatoires.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Jasminellecontinu, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Jasminellecontinu, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime[(1)] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[(2)] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

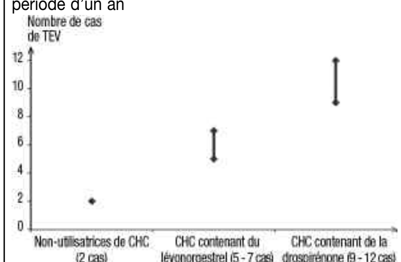

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Jasminellecontinu est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	*Commentaire*
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Jasminellecontinu n'a pas été interrompu à l'avance
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. : avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Jasminellecontinu est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	*Commentaire*
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque

Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. : avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux combinés (COC) pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Jasminellecontinu contient un progestatif qui est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (cf également Interactions).

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une COC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la COC n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une COC doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des œstroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angio-œdème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une COC faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une COC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Chaque comprimé rose pâle de ce médicament contient 46 mg de lactose et chaque comprimé blanc en contient 22 mg. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou sous un régime dépourvu de lactose.

Augmentations des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Jasminellecontinu, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Jasminellecontinu comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) durant la prise de comprimé actif ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir durant la prise des comprimés placebo. Si la COC a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale combinée n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception orale combinée.

DC INTERACTIONS

NB : le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.

Effets d'autres médicaments sur Jasminellecontinu :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales pouvant aboutir à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, ce qui peut provoquer des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de contraception mécanique ou une autre méthode de contraception, en complément du COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après l'arrêt. Si le traitement concomitant se prolonge au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du COC, les comprimés placebos doivent être jetés et la plaquette suivante doit être commencée immédiatement.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Les interactions suivantes ont été retrouvées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (efficacité des COC diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments contre le VIH : le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz, et également potentiellement : le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Co-administrées avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contre le VIH/VHC doit être consulté afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Dans une étude à doses multiples avec une association drospirénone (3 mg/jour)/éthinylestradiol (0,02 mg/jour), la co-administration de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, pendant 10 jours a multiplié l'ASC(0-24h) de la drospirénone par 2,7 et de l'éthinylestradiol par 1,4.

Il a été montré que des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

Effets de Jasminellecontinu sur d'autres médicaments :

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex : ciclosporine) ou diminuées (ex : lamotrigine).

Sur la base d'études d'interaction in vivo réalisées chez des femmes volontaires avec des substrats tels que l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam, une interaction cliniquement significative entre la drospirénone à des doses de 3 mg et le métabolisme des médicaments faisant intervenir le cytochrome P450 est peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (ex : théophylline) ou modérée (ex : tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Jasminellecontinu doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Jasminellecontinu peut être réutilisée 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de Jasminellecontinu en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres formes d'interactions :

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la *corticosteroid binding globulin* (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Jasminellecontinu n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous Jasminellecontinu, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (cf Sécurité préclinique). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Jasminellecontinu au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de Jasminellecontinu sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Jasminellecontinu (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les COC pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Consulter également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Jasminellecontinu :

Sur la base des essais cliniques, le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Classification Système-Organe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, *Herpes simplex*
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique
Rare	Asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Labilité émotionnelle
Peu fréquent	Dépression, nervosité, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Paresthésie, vertiges
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Hypoacousie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision anormale
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles, tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Embolie pulmonaire, hypertension, hypotension, migraine, varices
Rare	Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pharyngite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales
Peu fréquent	Nausées, vomissements, gastroentérite, diarrhée, constipation, troubles gastro-intestinaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Angio-œdème, alopécie, eczéma, prurit, rash, peau sèche, séborrhée, troubles cutanés
Rare	Érythème noueux, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur du cou, douleur aux extrémités, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Cystite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleurs mammaires, augmentation du volume mammaire, sensibilité mammaire, dysménorrhée, métrorragie
Peu fréquent	Cancer du sein, maladie fibrokystique, galactorrhée, kyste ovarien, bouffées de chaleur, troubles menstruels, aménorrhée, ménorragie, candidose vaginale, vaginite, décharge vaginale, troubles vulvovaginaux, sécheresse vaginale, douleurs pelviennes, frottis cervical douteux (test de Papanicolaou), diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, douleur, soif excessive, hypersudation
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de COC sont également décrits à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- accidents thrombo-emboliques veineux ;
- accidents thrombo-emboliques artériels ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les contraceptifs oraux combinés n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la contraception orale combinée jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angio-œdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un contraceptif oral combiné reste inconnue. Pour plus d'information, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Jasminellecontinu. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmaco-thérapeutique : Progestatifs et estrogènes, associations fixes (code ATC : G03AA12).

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,11 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,60).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,31 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,91).

L'effet contraceptif de Jasminellecontinu repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Jasminellecontinu est un contraceptif oral combiné associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité anti-minéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité anti-minéralocorticoïde de Jasminellecontinu entraîne un effet anti-minéralocorticoïde modéré.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Drospirénone :

Absorption :

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution :

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (*sex hormone binding globulin*) ni à la CBG (*corticosteroid binding globulin*). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation :

Après administration orale, la drospirénone subit un métabolisme intense. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone formé par réduction puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoformes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Élimination :

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

Conditions à l'état d'équilibre :

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/ml) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières :

- *Effet sur l'insuffisance rénale :*
  A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr : 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale. Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.
- *Effet sur l'insuffisance hépatique :*
  Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles présentant une fonction hépatique normale. Cette diminution ne s'est pas traduite par une différence apparente en terme de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).
- *Groupes ethniques :*
  Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Éthinylestradiol :

Absorption :

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Après administration orale unique, le pic de concentration sérique de 33 pg/ml est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant d'une conjugaison pré-systémique et d'un premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets traités alors qu'aucun changement n'est observé chez les témoins.

Distribution :

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en 2 phases : la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5 %) ; il induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG (*corticosteroid binding globulin*). Le volume apparent de distribution est d'environ 5 l/kg.

Biotransformation :

L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage intestinal et hépatique significatif. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, du CYP2C8, et du CYP2J2.

Élimination :

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre :

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction, les effets embryo- et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans Jasminellecontinu, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937644426 (2006, RCP rév 27.09.17) 1 plaq.
3400937644594 (2006, RCP rév 27.09.17) 3 plaq.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

JAYDESS ®

lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Système de diffusion intra-utérin (SIU) à 13,5 mg* (28 x 30 x 1,55 mm) : Boîte unitaire, sous emballage thermoformé individuel.

* Le produit est composé d'un réservoir médicamenteux blanchâtre ou jaune pâle avec une membrane semi-opaque, monté sur la tige verticale du corps en T du système. En outre, la tige verticale comporte un anneau d'argent situé à proximité des bras horizontaux. Le corps blanc en T est doté d'une boucle à une extrémité de la tige verticale et de deux bras horizontaux à l'autre extrémité. Les fils de retrait de couleur marron sont fixés sur la boucle. La tige verticale du SIU est placée dans le tube d'insertion, à l'extrémité de l'inserteur. Le SIU et l'inserteur sont pratiquement dépourvus d'impuretés visibles.

COMPOSITION *p système*

Lévonorgestrel (DCI) .... 13,5 mg

Excipients : élastomère polydiméthylsiloxane, silice colloïdale anhydre, polyéthylène, sulfate de baryum, oxyde de fer noir (E172), argent.

Pour plus d'informations sur le taux de libération, cf Pharmacocinétique.

DC INDICATIONS

Contraception pour une durée maximale de 3 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Après insertion dans la cavité utérine, Jaydess est efficace pour une durée maximale de 3 ans.

POSOLOGIE :

Insertion et retrait/remplacement :

Il est recommandé que la pose de Jaydess soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique de pose des SIU et/ou ayant reçu une formation à la technique de pose de Jaydess.

Jaydess doit être mis en place dans la cavité utérine au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Jaydess peut être remplacé par un nouveau système à n'importe quelle période du cycle. Jaydess peut également être posé immédiatement après un avortement du 1er trimestre.

Au cours du post-partum, le système ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et, dans tous les cas, au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.

En cas d'insertion difficile, ou de douleurs ou de saignements anormaux, pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Un examen clinique seul peut ne pas suffire à exclure une perforation partielle, qui aurait pu se produire même si les fils sont toujours visibles.

Jaydess se distingue des autres SIU par l'association de la visibilité de son anneau d'argent à l'échographie et de la couleur marron des fils de retrait. La structure en T de Jaydess contient du sulfate de baryum, ce qui permet de rendre le système visible à la radiographie.

Le retrait de Jaydess est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais si la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince fine ; une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Le système doit être retiré au plus tard à la fin de la 3^{e} année. Si la patiente souhaite continuer d'utiliser la même méthode, un nouveau système peut être posé immédiatement après le retrait de l'ancien système.

Si une grossesse n'est pas souhaitée, le système doit être retiré pendant les 7 premiers jours du cycle menstruel s'il persiste un cycle menstruel. Si le système est retiré à un autre moment du cycle et que la patiente a eu des rapports sexuels dans la semaine précédente, l'efficacité contraceptive n'est assurée que si un nouveau système est inséré immédiatement après le retrait.

Après le retrait de Jaydess, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.

Patientes âgées :
Jaydess n'a pas été étudié chez les femmes âgées de plus de 65 ans. Jaydess n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.
Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Jaydess n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique. L'utilisation de Jaydess est contre-indiquée chez les femmes présentant une affection hépatique aiguë ou une tumeur hépatique (cf Contre-indications).
Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Jaydess n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale.
Population pédiatrique :
L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée avant la ménarche. Pour les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les adolescentes, cf Pharmacodynamie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Jaydess doit être posé par un professionnel de santé, dans des conditions d'asepsie.
Jaydess est fourni dans un inserteur sous emballage stérile, lequel ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Ne pas restériliser. Tel qu'il est fourni, Jaydess est à usage unique strict. Ne pas l'utiliser si l'emballage thermoformé est endommagé ou ouvert. Ne pas insérer le système après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'emballage thermoformé après « EXP ».
Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Préparation à l'insertion :
- Déterminer la taille et la position de l'utérus par un examen gynécologique pour détecter tout signe d'infection génitale aiguë ou toute autre contre-indication à la pose de Jaydess. Un test de grossesse doit être effectué s'il y a le moindre doute à ce sujet.
- Placer le spéculum, visualiser le col utérin, puis nettoyer soigneusement le col et le vagin à l'aide d'une solution antiseptique adaptée.
- Faire appel à un assistant si nécessaire.
- Saisir la lèvre antérieure du col utérin à l'aide d'une pince de Pozzi ou d'une autre pince pour aligner le canal cervical et la cavité utérine. Dans le cas d'un utérus rétroversé, il peut être plus adapté de saisir la lèvre postérieure du col utérin. Une légère traction sur la pince permet d'aligner le canal cervical. La pince doit être maintenue en place et une légère traction sur le col doit être exercée pendant toute la durée de la procédure d'insertion.
- Insérer un hystéromètre à travers le canal cervical et jusqu'au fond de la cavité utérine pour déterminer la profondeur et la direction de la cavité utérine et afin d'écarter tout signe d'anomalies intra-utérines (par exemple septum, fibromyomes sous-muqueux) ou la présence d'un contraceptif intra-utérin qui aurait été préalablement posé et n'aurait pas été retiré. En cas de difficulté, il faut envisager la dilatation du canal cervical. Lorsqu'une dilatation cervicale est requise, envisager le recours à des analgésiques ou à un bloc paracervical.

Insertion :
1. Commencer par ouvrir entièrement l'emballage stérile (figure 1). Travailler dans des conditions d'asepsie, avec des gants stériles.
   Figure 1 :

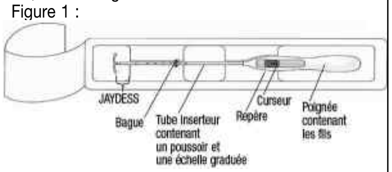

2. Pousser le curseur **vers le haut** (dans le sens de la flèche) jusqu'au bout afin de faire entrer Jaydess dans le tube inserteur (figure 2).
   Figure 2 :

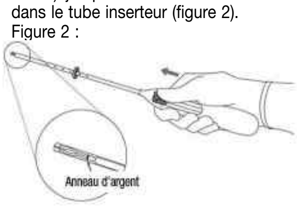

   Important ! Ne pas ramener le curseur vers le bas car cette action pourrait libérer Jaydess prématurément. Une fois libéré, Jaydess ne peut plus être replacé dans le tube inserteur.
3. Tout en maintenant le curseur avancé en position haute, positionner le bord **supérieur** de la bague au niveau de la valeur correspondant à la profondeur utérine mesurée avec l'hystéromètre (figure 3).
   Figure 3 :

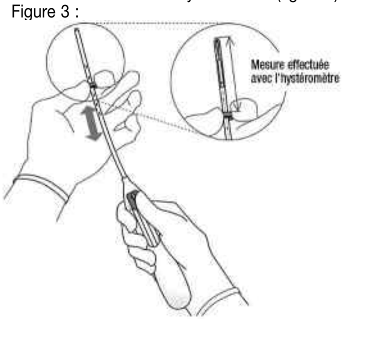

4. Tout en maintenant le curseur **en position haute**, introduire le tube inserteur dans le canal cervical jusqu'à ce que la bague soit à une distance d'environ 1 ,5 à 2,0 cm de l'orifice externe du col utérin (figure 4).
   Figure 4 :

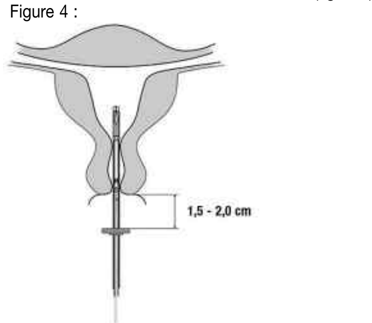

   Important ! Ne pas forcer lors de l'introduction du tube inserteur. Si nécessaire, dilater le canal cervical.
5. Tout en tenant fermement l'inserteur, **ramener le curseur jusqu'au repère** pour déployer les bras latéraux de Jaydess (figure 5). Attendre 5 à 10 secondes que les bras latéraux soient totalement déployés.
   Figure 5 :

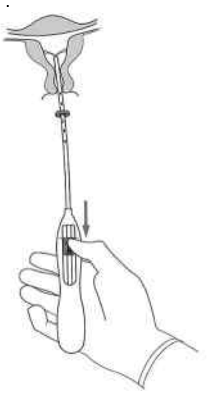

6. Pousser délicatement l'inserteur vers le fond de l'utérus **jusqu'à ce que la bague soit au contact du col utérin**. Jaydess est à présent positionné sur le fond utérin (figure 6).
   Figure 6 :

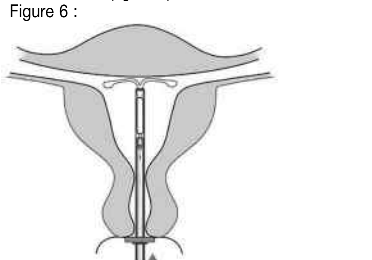

7. Tout en maintenant l'inserteur en place, **ramener complètement le curseur vers le bas** pour libérer Jaydess (figure 7). Retirer le tube inserteur tout en gardant le curseur dans la position basse. **Couper les fils** à environ 2-3 cm du col utérin pour les laisser visibles.
   Figure 7 :

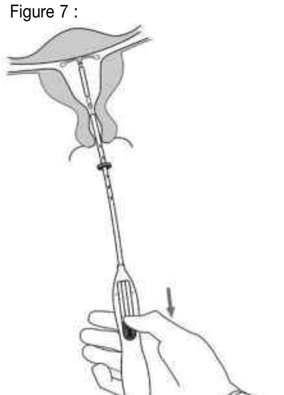

   Important ! En cas de doute sur le bon positionnement de Jaydess, vérifier sa position (par exemple, par une échographie). En cas de mauvaise position dans la cavité utérine, Jaydess doit être retiré. Ne jamais réinsérer un système qui a été retiré.

Retrait/remplacement :
Concernant le retrait/remplacement du système, cf Posologie : Insertion et retrait/remplacement.
- Pour retirer Jaydess, tirer sur les fils avec une pince (figure 8).
- Un nouveau système Jaydess peut être inséré immédiatement après le retrait de l'ancien.
- Après le retrait de Jaydess, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.

Figure 8 :

DC CONTRE-INDICATIONS
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Maladie inflammatoire pelvienne aiguë ou récidivante ou affections associées à un risque accru d'infections pelviennes.
- Cervicite ou vaginite aiguë.
- Endométrite du post-partum ou antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois.
- Néoplasie cervicale intra-épithéliale, jusqu'à résolution.
- Affection maligne du col ou du corps utérin.
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein.
- Saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue.
- Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, notamment les fibromyomes susceptibles de perturber la pose ou le maintien en place du système intra-utérin (s'ils déforment la cavité utérine).
- Affection hépatique aiguë ou tumeur hépatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Jaydess doit être utilisé avec précaution après consultation d'un spécialiste et le retrait du système doit être envisagé en cas de survenue ou d'aggravation, pour la première fois, de l'un des troubles suivants :
- migraine, migraine focale avec perte de vision asymétrique ou autres symptômes indiquant une ischémie cérébrale transitoire ;
- maux de tête exceptionnellement sévères ;
- ictère ;
- augmentation importante de la pression artérielle ;
- pathologie artérielle sévère tel qu'un AVC ou un infarctus du myocarde.

Le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et la glycémie doit être surveillée chez les utilisatrices de Jaydess qui sont atteintes de diabète. Cependant, il n'est généralement pas nécessaire de modifier la posologie du traitement antidiabétique chez les femmes diabétiques utilisant un SIU au lévonorgestrel.
Consultation/examen médical :
Avant insertion du système, la patiente doit être informée des bénéfices et risques de Jaydess, notamment des signes et des symptômes de perforation et du risque de grossesse extra-utérine, voir ci-après. Un examen clinique, incluant un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical, doit être pratiqué. Toute grossesse ou maladie sexuellement transmissible doit être exclue. Les infections génitales doivent avoir été traitées avec succès avant l'insertion. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. Il est important que Jaydess soit positionné au fond de la cavité afin d'en optimiser l'efficacité et de réduire le risque d'expulsion. Les instructions de pose doivent être scrupuleusement suivies.
Une formation à la technique de pose appropriée est recommandée.
L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements. La procédure peut déclencher une réaction vasovagale (par exemple, une syncope) ou une crise convulsive si la patiente est épileptique.
La patiente doit être à nouveau examinée 4 à 6 semaines après l'insertion afin de contrôler les fils et de vérifier que le système est correctement positionné. Des visites de contrôle sont ensuite recommandées une fois par an, voire plus souvent si la situation clinique le requiert.
Jaydess ne doit pas être utilisé en tant que contraception post-coïtale.
L'utilisation de Jaydess dans le traitement des saignements menstruels abondants ou la protection contre l'hyperplasie de l'endomètre lors d'un traitement hormonal de substitution par œstrogène n'a pas été établie. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans ces pathologies.
Grossesse extra-utérine :
Dans les essais cliniques, l'incidence globale des grossesses extra-utérines avec Jaydess a été d'environ 0,11 pour 100 années-femmes. Environ la moitié des grossesses survenant avec Jaydess sont susceptibles d'être extra-utérines.
Les patientes doivent être informées des signes et symptômes de la grossesse extra-utérine et des risques associés. Chez toute femme présentant une grossesse pendant l'utilisation de Jaydess, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée et évaluée.
Le risque de grossesse extra-utérine est accru chez les femmes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie des trompes ou d'infection pelvienne. La possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée en cas de douleur abdominale basse, en particulier si elle s'accompagne d'une absence de menstruation ou si des saignements apparaissent chez une femme jusque-là en aménorrhée.
Une grossesse extra-utérine peut avoir un impact sur la fécondité ultérieure, il convient donc d'évaluer avec attention les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de Jaydess, en particulier chez les nullipares.
Utilisation chez les nullipares : Jaydess n'est pas une méthode contraceptive de première intention chez les nullipares car l'expérience clinique est limitée.
Effets sur le cycle menstruel :
Des effets sur le cycle menstruel sont attendus chez la plupart des utilisatrices de Jaydess. Ces modifications résultent de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et peuvent ne pas être en corrélation avec l'activité ovarienne.
Des saignements irréguliers et des spottings sont fréquents au cours des premiers mois d'utilisation. Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre entraîne une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels. Il est fréquent qu'un flux menstruel diminué évolue vers une oligoménorrhée ou une aménorrhée.
Dans les essais cliniques, une oligoménorrhée et/ou une aménorrhée se sont progressivement installées chez environ 22,3 % et 11,6 % des utilisatrices, respectivement. L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant le début des règles précédentes. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition d'un test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.
Si les saignements deviennent plus abondants et/ou plus irréguliers au fil du temps, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises car les saignements irréguliers peuvent être un symptôme de polypes endométriaux, d'hyperplasie ou de cancer et les saignements abondants peuvent être le signe d'une expulsion du système qui serait passée inaperçue.
Infection pelvienne :
Bien que le système Jaydess et l'inserteur soient stériles, ils peuvent, suite à une contamination bactérienne lors de l'insertion, devenir un vecteur d'infection microbienne au niveau de l'appareil génital haut. Des infections pelviennes ont été signalées lors de l'utilisation de tous les systèmes ou dispositifs intra-utérins, qu'ils soient hormonaux ou non. Dans les essais cliniques, les cas de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) ont été plus fréquents en début d'utilisation de Jaydess. Ceci est cohérent avec les données publiées sur les DIU au cuivre, avec lesquels la fréquence des MIP est maximale lors des 3 premières semaines suivant l'insertion et diminue ensuite.
Avant de choisir Jaydess, les facteurs de risque associés aux infections pelviennes (par exemple : partenaires multiples, infections sexuellement transmissibles, antécédents de MIP) doivent faire l'objet d'une évaluation complète. Les infections pelviennes telles que les MIP peuvent avoir de graves conséquences et peuvent altérer la fécondité et augmenter le risque de grossesse extra-utérine.
Une infection sévère ou une septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion du DIU, comme cela peut également être le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales ; ce type d'événement est extrêmement rare.
Jaydess doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une maladie inflammatoire pelvienne récidivante ; ou en cas d'infection aiguë sévère ou ne répondant pas au traitement.
Des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes mineurs évocateurs d'une infection.
Expulsion :
Dans les essais cliniques menés avec Jaydess, l'incidence des expulsions a été faible et du même ordre que celle décrite pour les autres systèmes ou dispositifs intra-utérins, qu'ils soient hormonaux ou non. Une expulsion partielle ou complète de Jaydess peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Cependant, l'expulsion partielle ou complète peut également se produire sans que la patiente ne s'en aperçoive, entraînant une réduction ou une perte de l'effet contraceptif. Dans la mesure où Jaydess engendre habituellement une réduction des saignements menstruels au fil du temps, l'augmentation des saignements menstruels peut être le signe d'une expulsion.
En cas d'expulsion partielle, Jaydess doit être retiré. Un nouveau système peut être inséré lors de la même consultation à condition que toute grossesse ait été exclue.
Il convient d'expliquer à la patiente comment contrôler les fils de Jaydess et de lui indiquer de contacter son professionnel de santé si elle ne les sent plus.
Perforation :
Le SIU peut perforer ou pénétrer le corps ou le col de l'utérus. Cet incident survient le plus souvent au cours de l'insertion, bien que pouvant n'être détecté que quelque temps plus tard et peut réduire l'efficacité de Jaydess. Si la pose a été difficile et/ou si des douleurs ou des saignements anormaux apparaissent pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles

qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Dans de telles situations, le système doit être retiré ; une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire. Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices d'autres DIUs (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1-1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1-1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte utilisant un autre SIU au lévonorgestrel et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7-1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre.

L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

Tableau 1 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pares)

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion
Insertion ⩽ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions)	1,7 (IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insertions)	0,7 (IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41 910 insertions)

Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé.

L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Consultation/examen médical » et elles peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.

Disparition des fils :

Si les fils de retrait ne sont plus visibles au niveau du col de l'utérus lors de l'examen de contrôle, une grossesse, ainsi qu'une expulsion du système qui serait passée inaperçue, doivent être exclues. Les fils peuvent être remontés dans l'utérus ou le canal cervical et réapparaître lors des règles suivantes. Une fois la présence d'une grossesse exclue, les fils peuvent généralement être localisés en explorant délicatement le canal cervical à l'aide d'un instrument adapté. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. L'échographie peut être utilisée pour vérifier le positionnement du système. En cas d'indisponibilité ou d'échec de l'échographie, la radiographie peut être utilisée pour localiser le système.

Kystes ovariens/hypertrophie des follicules ovariens :

L'efficacité contraceptive de Jaydess étant principalement due à ses effets locaux au niveau de l'utérus, il n'est généralement pas observé de modification de la fonction ovulatoire, y compris des processus normaux de développement folliculaire, de libération des ovocytes et d'atrésie folliculaire chez les femmes en âge de procréer. Dans certains cas, l'atrésie folliculaire est retardée et la folliculogenèse se poursuit. Ces follicules hypertrophiés, qui ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens, ont été signalés parmi les effets indésirables dans les essais cliniques chez environ 13,2 % des femmes utilisant Jaydess, et incluaient des kystes ovariens, des kystes ovariens hémorragiques et des kystes ovariens rompus. Ces kystes sont le plus souvent asymptomatiques, bien que certains puissent être accompagnés de douleurs pelviennes ou d'une dyspareunie.

Dans la plupart des cas, les follicules hypertrophiés disparaissent spontanément dans les 2 à 3 mois. En l'absence de disparition spontanée des follicules hypertrophiés, la poursuite d'une surveillance échographique et d'autres mesures diagnostiques ou thérapeutiques pourront être indiquées. Dans de rares cas, une intervention chirurgicale pourra s'imposer.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Des interactions sont possibles avec les médicaments qui sont des inducteurs des enzymes microsomales hépatiques, et plus particulièrement des enzymes du cytochrome P450, et sont donc susceptibles d'augmenter le métabolisme du lévonorgestrel, entraînant une clairance accrue des hormones sexuelles (par exemple, phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz, bosentan, ainsi que, éventuellement, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis).

Inversement, les substances connues pour inhiber les enzymes de métabolisation des médicaments (par exemple, itraconazole, kétoconazole) peuvent accroître les concentrations sériques du lévonorgestrel.

L'influence de ces médicaments sur l'efficacité de Jaydess n'est pas connue, mais elle ne devrait pas avoir d'impact majeur étant donné le mécanisme d'action local du système.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Les tests non cliniques ont montré que les patientes pouvaient bénéficier d'une IRM en toute sécurité lorsque Jaydess est en place dans les conditions suivantes : champ magnétique statique de 3 Tesla ou moins, gradient spatial de champ magnétique maximal de 720 Gauss/cm ou moins. Dans ces conditions, lors d'un examen de 15 minutes, la hausse de température maximale survenue au niveau du système Jaydess a été de 1,8 °C. Des artéfacts limités peuvent être observés si la région ciblée par l'imagerie se trouve exactement dans la même zone que le système Jaydess ou en est relativement proche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'a aucune incidence sur la fécondité ultérieure. Après le retrait du système intra-utérin, les patientes retrouvent leur fécondité normale (cf Pharmacodynamie).

GROSSESSE :

La pose de Jaydess chez les femmes enceintes est contre-indiquée (cf Contre-indications).

En cas de grossesse débutant pendant l'utilisation de Jaydess, l'éventualité d'une grossesse extra-utérine doit être exclue et il est recommandé de retirer rapidement le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. Le retrait de Jaydess ou l'exploration de l'utérus peuvent également provoquer un avortement spontané. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée des risques et de la possibilité d'une naissance prématurée de l'enfant. Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. La patiente doit recevoir pour instruction de signaler tous les symptômes évocateurs de complications gestationnelles, telles que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

En raison de l'administration intra-utérine du produit et de l'exposition locale au lévonorgestrel, l'apparition éventuelle d'effets virilisants sur les fœtus de sexe féminin doit être prise en considération. Étant donnée la haute efficacité contraceptive du système, l'expérience clinique concernant l'issue des grossesses sous traitement par Jaydess est limitée. Les femmes doivent être informées qu'à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre des anomalies congénitales et l'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel lorsqu'une grossesse a été menée à terme avec le maintien en place du SIU au lévonorgestrel.

ALLAITEMENT :

De façon générale, aucun effet délétère sur la croissance ou le développement du nourrisson ne semble être observé lors de l'utilisation de méthodes uniquement progestatives à partir de 6 semaines après l'accouchement. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'altère ni la quantité ni la qualité du lait maternel. Lors de l'allaitement, de faibles quantités de progestatif (environ 0,1 % de la dose de lévonorgestrel) passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Jaydess n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La plupart des femmes présentent des modifications de leur cycle menstruel après l'insertion de Jaydess. Au fil du temps, la fréquence de l'aménorrhée et de l'oligoménorrhée augmente et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers ou fréquents diminue. Les évolutions suivantes du cycle menstruel ont été observées lors des essais cliniques :

Tableau 2 : Évolutions du cycle menstruel décrites avec Jaydess lors des essais cliniques

Jaydess	90 1ers jours	90 jours suivants	Fin de la 1re année	Fin de la 3e année
Aménorrhée	< 1 %	3 %	6 %	12 %
Oligoménorrhée	8 %	19 %	20 %	22 %
Saignements fréquents	31 %	12 %	8 %	4 %
Saignements irréguliers*	39 %	25 %	18 %	15 %
Saignements prolongés*	55 %	14 %	6 %	2 %

* Les patientes ayant présenté des saignements irréguliers ou des saignements prolongés peuvent également être incluses dans l'une des autres catégories (sauf l'aménorrhée).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables signalés avec Jaydess sont récapitulées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive/Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale/pelvienne
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné/séborrhée
Fréquent	Alopécie
Peu fréquent	Hirsutisme
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Modifications des règles y compris augmentation et réduction des saignements menstruels, spottings, oligoménorrhée et aménorrhée, kyste ovarien*, vulvovaginite
Fréquent	Infection de l'appareil génital haut, dysménorrhée, douleur/gêne mammaire, expulsion du dispositif (complète ou partielle), pertes génitales
Rare	Perforation utérine**

* Dans les essais cliniques, les kystes ovariens devaient être signalés en tant qu'effets indésirables s'il s'agissait de kystes anormaux, non fonctionnels, et/ou ayant un diamètre > 3 cm à l'échographie.

** Cette fréquence est basée sur des essais cliniques qui n'ont pas inclus de femmes qui allaitaient. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des femmes utilisant un autre SIU au lévonorgestrel et des DIUs au cuivre, la fréquence de perforation était « peu fréquente » chez les femmes qui allaitaient ou qui ont bénéficié d'une insertion dans les 36 semaines suivant l'accouchement (voir le paragraphe « Perforation » dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Lors de l'utilisation d'un autre SIU au lévonorgestrel, des cas d'hypersensibilité, avec notamment éruption cutanée, urticaire et angiœdème ont été signalés.

Lorsqu'une femme débute une grossesse pendant l'utilisation de Jaydess, le risque relatif que cette grossesse soit extra-utérine est accru (voir le paragraphe « Grossesse extra-utérine » dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il est possible que le partenaire sente les fils de retrait pendant les rapports sexuels.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de la pose ou du retrait de Jaydess : douleur associée, saignement associé, réaction vasovagale liée à l'insertion avec étourdissement ou syncope. La procédure peut déclencher une crise convulsive si la patiente est épileptique.

Des cas de septicémie (y compris des septicémies à streptocoques du groupe A) ont été rapportés après l'insertion d'autres DIU (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Infection pelvienne).

Population pédiatrique :

Le profil de tolérance observé avec Jaydess lors d'une étude réalisée chez 304 adolescentes était conforme à celui observé chez la femme adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système de diffusion intra-utérin en plastique contenant un progestatif (code ATC : G02BA03).

Effets pharmacodynamiques :

Jaydess exerce principalement des effets progestatifs locaux dans la cavité utérine.

La forte concentration en lévonorgestrel dans l'endomètre entraîne une régulation négative des récepteurs endométriaux aux œstrogènes et à la progestérone. L'endomètre devient relativement insensible à l'œstradiol circulant et un puissant effet antiprolifératif est observé. Des modifications morphologiques de l'endomètre et une faible réaction locale à corps étranger sont constatées au cours de l'utilisation. L'épaississement de la glaire cervicale empêche le passage des spermatozoïdes au travers du canal cervical. L'environnement local de l'utérus et des trompes de Fallope inhibe la mobilité et la fonctionnalité des spermatozoïdes, empêchant la fécondation. Dans des essais cliniques menés avec Jaydess, une ovulation a été observée chez la majorité des patientes étudiées. L'ovulation a été mise en évidence chez 34 femmes sur 35 la première année, 26 femmes sur 27 la deuxième année et chez la totalité des 26 femmes la troisième année.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité contraceptive de Jaydess a été évaluée dans une étude clinique menée chez 1432 femmes âgées de 18 à 35 ans, dont 38,8 % (556) étaient de femmes nullipares, parmi lesquelles 83,6 % (465) étaient nulligestes. L'indice de Pearl à 1 an a été de 0,41 (intervalle de confiance à 95 % : 0,13-0,96) et l'indice de Pearl à 3 ans a été de 0,33 (intervalle de confiance à 95 % : 0,16-0,60). Le taux d'échec a été d'environ 0,4 % à 1 an et le taux d'échec cumulé a été d'environ 0,9 % à 3 ans. Ce taux d'échec prend également en compte les grossesses dues aux expulsions et perforations passées inaperçues. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'a aucune incidence sur la fécondité ultérieure. D'après les données relatives à un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel plus fortement dosé, environ 80 % des femmes désirant une grossesse sont enceintes dans les 12 mois ayant suivi le retrait du système.

Le profil de tolérance observé avec Jaydess lors d'une étude réalisée chez 304 adolescentes était conforme à celui observé chez la femme adulte. Chez les adolescentes de moins de 18 ans, une efficacité similaire à celle observée chez les utilisatrices âgées de 18 ans et plus est attendue.

Lors de l'utilisation de Jaydess, les modifications du cycle menstruel résultent de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et ne reflètent pas nécessairement le cycle ovarien. Aucune différence nette n'est observée au niveau du développement folliculaire, de l'ovulation ou de la production d'œstradiol et de progestérone chez les femmes présentant des schémas de saignements différents. Dans le cadre de l'inhibition de la prolifération endométriale, une augmentation initiale des spottings peut être observée au cours des premiers mois d'utilisation. Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre entraîne une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels au cours de l'utilisation de Jaydess. Il est fréquent que la diminution du flux menstruel évolue vers une oligoménorrhée ou une aménorrhée. La fonction ovarienne reste normale et les taux d'œstradiol se maintiennent, même en cas d'aménorrhée chez les utilisatrices de Jaydess.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lévonorgestrel est libéré localement dans la cavité utérine. La courbe de libération *in vivo* est caractérisée par une forte baisse initiale, qui ralentit progressivement, pour rester pratiquement constante après 1 an jusqu'à la fin des 3 années d'utilisation prévue.

Les taux de libération *in vivo* estimés aux différents temps sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Taux de libération *in vivo* estimés d'après les données sur les teneurs résiduelles mesurées *ex vivo*

Délai	Taux de libération *in vivo* estimé [µg/24 heures]
24 jours après l'insertion	14
60 jours après l'insertion	10
1 an après l'insertion	6
3 ans après l'insertion	5
Moyenne sur 3 ans	*6*

Absorption :

Suite à l'insertion, le lévonorgestrel est immédiatement libéré par le SIU dans la cavité utérine, d'après les mesures des concentrations sériques. Les pics de concentration sérique du lévonorgestrel sont atteints dans les 2 premières semaines suivant l'insertion de Jaydess. 7 jours après l'insertion, une concentration moyenne du lévonorgestrel de 162 pg/ml a été mise en évidence. Par la suite, les concentrations sériques du lévonorgestrel déclinent au fil du temps jusqu'à atteindre des concentrations moyennes de 59 pg/ml au bout de 3 ans. Lors de l'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel, l'importante exposition locale au lévonorgestrel dans la cavité utérine entraîne un fort gradient de concentration entre l'endomètre et le myomètre (gradient entre l'endomètre et le myomètre > facteur 100) et de faibles concentrations en lévonorgestrel dans le sérum (gradient entre l'endomètre et le sérum > facteur 1000).

Distribution :

Le lévonorgestrel se lie de façon non spécifique à l'albumine sérique et de façon spécifique à la SHBG. Moins de 2 % du lévonorgestrel circulant sont présents sous forme de stéroïde libre. Le lévonorgestrel se lie à la SHBG avec une forte affinité. En conséquence, les modifications de la concentration sérique de la SHBG entraînent une augmentation (si les concentrations de SHBG sont accrues) ou une diminution (si les concentrations de SHBG sont réduites) de la concentration sérique totale du lévonorgestrel. La concentration de SHBG a diminué d'environ 15 % en moyenne au cours du premier mois après l'insertion de Jaydess et est restée stable durant la période d'utilisation de 3 ans. Le volume de distribution apparent moyen du lévonorgestrel est d'environ 106 L.

Biotransformation :

Le lévonorgestrel est très largement métabolisé. Les principaux métabolites retrouvés dans le plasma sont les formes non conjuguées et conjuguées du 3α, 5β-tétrahydrolévonorgestrel. D'après les études *in vitro* et *in vivo*, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans la métabolisation du lévonorgestrel.

Élimination :

La clairance plasmatique totale du lévonorgestrel est d'environ 1,0 ml/min/kg. Le lévonorgestrel n'est excrété sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés dans les selles et les urines avec un rapport d'excrétion d'environ 1. La demi-vie d'excrétion est d'environ 1 jour.

Linéarité/non-linéarité :
Les propriétés pharmacocinétiques du lévonorgestrel dépendent de la concentration de la SHBG, laquelle est elle-même influencée par les œstrogènes et les androgènes. Une réduction de la concentration de SHBG entraîne une réduction de la concentration sérique totale du lévonorgestrel, ce qui indique un profil non linéaire des propriétés pharmacocinétiques du lévonorgestrel en fonction du temps. Étant donné le mode d'action principalement local de Jaydess, aucun impact sur l'efficacité de Jaydess n'est attendu.
Population pédiatrique :
Lors d'une étude de phase III d'un an, réalisée chez des adolescentes après la ménarche (patientes âgées de 12 à 18 ans - moyenne d'âge : 16,2), l'analyse pharmacocinétique chez 283 adolescentes a montré des concentrations sériques estimées de lévonorgestrel légèrement supérieures (environ 10 %) chez les adolescentes comparées à la population adulte. Ceci est en corrélation avec le poids corporel généralement plus faible chez les adolescentes.
La fourchette estimée pour les adolescentes reste néanmoins dans la fourchette estimée pour la population adulte, montrant une grande similarité.
Aucune différence quant à la pharmacocinétique du lévonorgestrel n'est attendue entre les adolescentes et les adultes après l'insertion de Jaydess.
Différences ethniques :
Une étude de phase III a été conduite pendant trois ans avec Jaydess dans la région Asie-Pacifique (93 % de femmes asiatiques, 7 % issues d'autres ethnies). Une comparaison des caractéristiques pharmacocinétiques du lévonorgestrel dans la population asiatique de cette étude avec celles dans la population caucasienne d'une autre étude de phase III n'a montré aucune différence cliniquement pertinente concernant l'exposition systémique ou d'autres paramètres pharmacocinétiques. En outre, le taux de libération quotidien de Jaydess était le même dans les deux populations.
Aucune différence quant à la pharmacocinétique du lévonorgestrel n'est attendue entre les femmes caucasiennes et asiatiques après l'insertion de Jaydess.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, des études pharmacocinétiques et de toxicologie, y compris les études sur la génotoxicité et le potentiel cancérogène du lévonorgestrel, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études effectuées chez le singe avec diffusion intra-utérine de lévonorgestrel pendant 9 à 12 mois ont confirmé l'activité pharmacologique locale, avec une bonne tolérance locale et sans aucun signe de toxicité systémique. Aucune embryotoxicité n'a été observée chez le lapin suite à l'administration intra-utérine de lévonorgestrel. L'évaluation de la tolérance des composants élastomère du réservoir hormonal, du polyéthylène utilisé comme matériau dans le produit, de l'anneau d'argent et de l'association de l'élastomère et du lévonorgestrel, basée sur l'évaluation de la toxicologie génétique à l'aide des systèmes de test *in vitro* et *in vivo* standards ainsi que sur des tests de biocompatibilité chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et à l'aide de systèmes de test *in vitro*, n'ont pas révélé de bio-incompatibilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Le produit est fourni dans un emballage stérile qui ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Le système doit être manipulé en respectant les conditions d'asepsie. Si l'emballage stérile n'est pas hermétiquement fermé, le système contenu dans celui-ci doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour la manipulation des déchets à risque biologique. Les systèmes Jaydess retirés et les inserteurs doivent également être éliminés conformément à cette réglementation. L'emballage extérieur en carton et l'emballage interne thermoformé peuvent être manipulés comme des déchets ménagers.
Doit être inséré par un professionnel de santé, selon une technique aseptique (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400927419478 (2013, RCP rév 23.03.17).
Prix : 100,11 € (1 système de diffusion).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

JETREA ®
ocriplasmine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution à diluer injectable à 0,5 mg/0,2 ml (stérile ; claire et incolore) : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*
Ocriplasmine* (DCI) .... 0,5 mg**
Excipients : mannitol, acide citrique, hydroxyde de sodium (NaOH) (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Après dilution avec 0,2 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), 0,1 ml de la solution diluée contient 0,125 mg d'ocriplasmine.
* L'ocriplasmine est une forme tronquée de plasmine humaine produite par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression *Pichia pastoris.*
** Dans une solution de 0,2 ml.

DC INDICATIONS
Jetrea est indiqué chez les adultes pour le traitement de la traction vitréomaculaire (TVM), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 µm (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Jetrea doit être préparé et administré par un ophtalmologiste qualifié, expérimenté dans les injections intravitréennes. Le diagnostic de traction vitréomaculaire (TVM) doit comprendre un tableau clinique complet dont les antécédents du patient, un examen clinique et des explorations utilisant des outils de diagnostic actuels, tels que la tomographie par cohérence optique (OCT).
POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 0,125 mg (0,1 ml de solution diluée), administrée par injection intravitréenne dans l'œil atteint une seule fois en dose unique. Chaque flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois et pour le traitement d'un seul œil. Le traitement avec Jetrea dans l'autre œil n'est pas recommandé immédiatement ou dans les 7 jours suivant l'injection initiale afin de contrôler le traitement après l'injection y compris le potentiel de baisse de vision de l'œil injecté. L'administration répétée dans le même œil n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les instructions sur le suivi après injection.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucune étude formelle n'a été menée avec Jetrea chez des patients insuffisants rénaux. Aucun ajustement de la posologie, ni aucune restriction particulière ne sont prévus pour les patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune étude formelle n'a été menée avec Jetrea chez des patients insuffisants hépatiques. Aucun ajustement de la posologie, ni aucune restriction particulière ne sont prévus pour les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
La population des personnes âgées a été étudiée dans des études cliniques. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Jetrea dans le traitement de la traction vitréomaculaire (TVM) n'est pas justifiée chez les enfants âgés de moins de 18 ans, y compris lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 microns. Les données actuellement disponibles relatives à un usage pédiatrique sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.
Un traitement préopératoire par collyre antibiotique pourra être administré à la discrétion de l'ophtalmologiste.
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
La procédure d'injection intravitréenne doit être menée dans des conditions aseptiques contrôlées, qui comprennent l'usage d'une désinfection chirurgicale des mains, de gants stériles, d'un drap stérile, d'un spéculum oculaire stérile (ou équivalent) et de la mise à disposition de paracentèse stérile (si nécessaire). La peau périoculaire, la paupière et la surface oculaire doivent être désinfectées, une anesthésie adéquate doit être pratiquée et un antiseptique topique à large spectre administré juste avant l'injection conformément aux pratiques médicales standard en vigueur.
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
L'aiguille d'injection doit être insérée 3,5-4,0 mm en arrière du limbe en se dirigeant vers le centre de la cavité vitréenne et en évitant le méridien horizontal. Le volume d'injection de 0,1 ml est alors administré au sein du corps vitré.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Suivi après injection :
Jetrea est administré par injection intravitréenne uniquement. Les injections intravitréennes peuvent être associées à une inflammation/infection intraoculaire, une hémorragie intraoculaire et à une augmentation de la pression intraoculaire (PIO). Des techniques d'injection aseptiques adéquates doivent toujours être utilisées. Suite à l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour tout effet indésirable, tel que (entre autres) l'inflammation/infection intraoculaire et l'augmentation de la PIO. Des augmentations transitoires de la PIO, notamment une cécité transitoire et la non-perfusion du nerf optique, ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Jetrea. Le suivi des augmentations de la PIO peut inclure une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'injection et une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection. L'inflammation/infection intraoculaire peut être évaluée à l'aide d'une biomicroscopie pratiquée entre deux et sept jours après l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une inflammation/infection ou tout autre symptôme visuel ou oculaire doit être signalé sans délai. Si l'un des événements ci-dessus se produit, le patient doit être traité conformément aux pratiques médicales standard en vigueur.
Traitement bilatéral :
La sécurité et l'efficacité de Jetrea administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Par conséquent, un traitement bilatéral de façon simultanée n'est pas recommandé.
Administration répétée :
L'administration répétée de Jetrea dans le même œil n'a pas été étudiée de manière adéquate et elle n'est donc pas recommandée.
Population avec peu ou pas de données :
Jetrea n'a pas été étudié chez les patients présentant des trous maculaires de grand diamètre (> 400 µm), une myopie élevée (correction sphérique > 8 dioptries ou longueur axiale > 28 mm), une aphakie, un antécédent de décollement reghmatogène de la rétine, une instabilité zonulaire du cristallin, une chirurgie oculaire ou une injection intraoculaire récentes (notamment un traitement par laser), une rétinopathie diabétique proliférante, des rétinopathies ischémiques, des occlusions veineuses rétiniennes, une dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge (DMLA) et une hémorragie vitréenne. Chez ces patients, le traitement n'est pas recommandé.
L'expérience chez les patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférante ou des antécédents d'uvéite (y compris une inflammation active sévère) ou de traumatisme oculaire important est limitée. Il convient d'être prudent lors d'un traitement chez ces patients.
Autre :
La possibilité d'une subluxation du cristallin ou de phacodonésis ne peut pas être exclue. Si cet évènement se produit, il doit être traité conformément aux pratiques médicales standard en vigueur. Les patients doivent être surveillés de manière appropriée (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).
L'effet de l'ocriplasmine (en particulier dans la résolution de l'adhérence vitréomaculaire ou en provoquant un décollement postérieur du vitré total [DPV]) est réduit chez les sujets présentant une membrane épirétinienne (MER) ou un diamètre de l'AVM > 1500 µm (cf Pharmacodynamie).
En raison d'une éventuelle augmentation des forces de traction, il existe un risque de survenue de trous maculaires nouveaux ou élargis. Les patients doivent être surveillés de manière appropriée (cf Effets indésirables).
Il existe un risque important mais transitoire de perte d'acuité visuelle durant la première semaine suivant l'injection. Les patients doivent être surveillés de manière appropriée (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.
L'ocriplasmine est une enzyme protéolytique avec une activité de sérine protéase qui peut persister dans l'œil pendant plusieurs jours après l'injection intravitréenne (cf Pharmacocinétique). L'administration à court intervalle en association avec d'autres médicaments dans le même œil peut affecter l'activité des deux médicaments et n'est donc pas recommandée.
Il n'existe pas de données cliniques sur l'usage concomitant de l'ocriplasmine avec les anti-VEGF (pour *Vascular Endothelium Growth Factor*).
Aucune interaction systémique n'est attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Jetrea chez la femme enceinte. Aucune étude toxicologique sur la reproduction n'a été réalisée. Il est attendu que l'exposition systémique à Jetrea soit très faible après une injection intravitréenne. Jetrea ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice clinique l'emporte sur les risques potentiels.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si Jetrea est excrété dans le lait maternel. Jetrea ne doit être utilisé au cours de l'allaitement que si le bénéfice clinique l'emporte sur les risques potentiels.
FÉCONDITÉ :
Il n'existe pas de données sur l'effet de Jetrea sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'injection intravitréenne de Jetrea peut entrainer des troubles visuels temporaires (cf Effets indésirables). Dans ces cas, les patients ne doivent ni conduire, ni utiliser des machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Plus de 800 patients ont été traités avec une injection intravitréenne de Jetrea dans des études cliniques, parmi lesquels plus de 570 patients ont été traités avec la dose recommandée de 0,125 mg.
Tous les effets indésirables étaient oculaires. Le plus fréquemment signalés étaient les corps flottants vitréens, la douleur oculaire et la photopsie, ainsi que l'hémorragie conjonctivale résultant de la procédure d'injection. La plupart des effets indésirables se sont produits la première semaine après l'injection. La majorité de ces effets étaient non graves, d'intensité légère et se sont résolus dans les deux à trois semaines. Des symptômes visuels perçus dans l'œil controlatéral ou de manière bilatérale ont été également signalés.
L'incidence des effets indésirables graves survenus dans les études cliniques était de 2,2 % pour les patients traités avec Jetrea et 2,4 % pour les patients témoins.
Tableau des effets indésirables :
Le tableau suivant récapitule les effets indésirables rapportés durant les études cliniques et/ou rapportés depuis la commercialisation.
Les effets indésirables avec une possibilité réelle de lien de causalité avec la procédure d'injection ou Jetrea sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les règles suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Parmi chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

Affections oculaires	
Très fréquent	Corps flottants vitréens, douleur oculaire, hémorragie conjonctivale
Fréquent	Acuité visuelle réduite*, altération visuelle, vision trouble, hémorragie rétinienne, hémorragie vitréenne, déchirures rétiniennes*, décollement de la rétine*, augmentation de la pression intraoculaire, trou maculaire*, dégénérescence maculaire, dégénérescence rétinienne, œdème maculaire**, œdème rétinien, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, métamorphopsie, adhérences vitréennes*, œdème conjonctival, œdème de la paupière, inflammation du vitré, cellules dans la chambre antérieure, effet Tyndall dans la chambre antérieure, inflammation de l'iris, photopsie, hyperhémie conjonctivale, hyperhémie oculaire, décollement vitréen, rétinogramme anormal*, irritation de l'œil, œil sec, sensation de corps étranger dans l'œil, prurit oculaire, gêne oculaire, photophobie, chromatopsie*
Peu fréquent	Cécité transitoire, subluxation du cristallin*, cécité nocturne, scotome, réflexe pupillaire affaibli, anomalie du champ visuel, diplopie, hyphéma, myosis, pupilles inégales, abrasion de la cornée, inflammation de la chambre antérieure, inflammation oculaire, irritation conjonctivale

* Cf section « Description de certains effets indésirables ».
** Comprenant un œdème maculaire cystoïde.
Description de certains effets indésirables :
Acuité visuelle réduite :
Dans les études pivot contrôlées de phase III contre placebo, chez 7,7 % des patients sous Jetrea et 1,6 % des patients recevant un placebo, une baisse transitoire aiguë de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ⩾ 2 lignes (⩾ 10 lettres ETDRS) a été observée au cours de la première semaine suivant l'injection, sans autre explication à ce changement. Les baisses de l'acuité visuelle étaient généralement réversibles dans les deux semaines, sans intervention. cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance.
Chromatopsie :
La dyschromatopsie (généralement décrite comme une vision jaunâtre) a été signalée comme un effet indésirable fréquent chez des patients ayant reçu une injection de Jetrea. La majorité des événements étaient non graves, d'intensité légère et se sont généralement résolus spontanément. Le délai médian de résolution était de trois mois.
Rétinogramme anormal :
Des modifications des enregistrements électrorétinographiques (ERG) (diminution de l'amplitude des ondes a et b) ont été signalés comme effet indésirable

fréquent chez des patients ayant reçu une injection de Jetrea ; dans la majorité des cas, une dyschromatopsie a également été rapportée. Dans près de la moitié des cas, les modifications de l'ERG se sont résolus à la dernière visite de suivi. Le délai médian de résolution était de six mois. Les modifications de l'ERG n'étaient pas prédictifs de résultats négatifs en termes d'acuité visuelle.

Déchirures et décollement de la rétine :

Dans les études pivot contrôlées de phase III contre placebo, des déchirures et décollements de la rétine ont été signalées chez 1,9 % des patients ayant reçu une injection de Jetrea contre 4,3 % ayant reçu une injection de placebo. Dans les deux groupes, la plupart de ces événements se sont produits pendant ou après la vitrectomie. L'incidence des décollements rétiniens s'étant produits avant la vitrectomie était de 0,4 % dans le groupe de Jetrea et nulle dans le groupe placebo, tandis que l'incidence des déchirures rétiniennes (sans décollement) qui se sont produites avant la vitrectomie était de 0,2 % dans le groupe de Jetrea et de 0,5 % dans le groupe placebo.

Trou maculaire :

Dans les études pivot contrôlées de phase III contre placebo, des cas d'apparition ou d'aggravation de trou maculaire ont été signalés pour 6,7 % des patients ayant reçu une injection de Jetrea contre 9,6 % des patients ayant reçu une injection de placebo. Même si dans les études pivot contrôlées de phase III contre placebo, Jetrea a montré un bénéfice en permettant la fermeture des trous maculaires associés à une traction vitréomaculaire, dans certains cas une traction accrue associée à une progression ultérieure ou à la formation d'un nouveau trou maculaire a été observée. L'apparition de ces événements fait partie de l'évolution naturelle de la maladie, cependant, l'implication de l'ocriplasmine apparaît plausible dans certains cas, du fait de son mécanisme d'action.

Adhérences vitréennes :

Dans les études pivot contrôlées de phase III contre placebo, des cas d'aggravation de l'adhérence vitréomaculaire/traction vitréomaculaire ont été signalés pour 1,5 % des patients ayant reçu une injection de Jetrea contre 1,1 % ayant reçu une injection de placebo. L'apparition de ces événements fait partie de l'évolution naturelle de la maladie, cependant, l'implication de l'ocriplasmine apparaît plausible dans certains cas, du fait de son mécanisme d'action.

Subluxation du cristallin/phacodonésis :

Un cas de subluxation du cristallin/phacodonésis a été signalé dans des études cliniques chez des adultes et semble être probablement lié au traitement de Jetrea. Dans une étude clinique pédiatrique évaluant Jetrea comme adjuvant à la vitrectomie, un cas de subluxation a été signalé chez un nourrisson prématuré qui avait reçu une injection intravitréenne unique de Jetrea à 0,175 mg. Une subluxation du cristallin a été observée chez trois espèces animales à des concentrations d'ocriplasmine supérieures à la concentration clinique prévue dans l'AMM (cf Sécurité préclinique).

Selon l'activité protéolytique de l'ocriplasmine, les résultats précliniques et cliniques, le potentiel de subluxation du cristallin ou de phacodonésis ne peut être exclu. Si cet événement se produit, il doit être traité conformément aux pratiques médicales standard.

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations relatives au suivi. Une surveillance de routine est recommandée dans toutes les situations citées ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données cliniques sur les effets du surdosage de Jetrea sont limitées. Un cas de surdosage accidentel de 0,250 mg d'ocriplasmine (deux fois la dose recommandée) a été signalé. Le patient a présenté une baisse de la MAVC de 21 lettres ETDRS par rapport à la référence, qui est revenue à 9 lettres de la référence à la fin de l'étude. Le patient a également développé une légère hyperhémie conjonctivale, une inflammation oculaire et un myosis, qui se sont résolus après un traitement à base de corticostéroïdes en collyre.

En cas de surdosage, il est recommandé de mettre en place une surveillance étroite. Si un effet indésirable se produit, il doit être traité conformément aux pratiques médicales standards.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA22).

Mécanisme d'action :

L'ocriplasmine a une activité protéolytique contre les composants protéiques du corps vitré et de l'interface vitréorétinienne (IVR) (par exemple, laminine, fibronectine et collagène), et vise à dissoudre la matrice protéique responsable de l'adhérence vitréomaculaire anormale (AVM). L'étroite liaison des composants protéiques au sein de la zone maculaire de l'IVR contribue à la traction vitréomaculaire (TVM), entraînant l'altération visuelle ou les trous maculaires.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité de Jetrea a été démontrée dans deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de six mois chez des patients présentant une TVM. Au total, 652 patients (Jetrea 464, placebo 188) ont été randomisés dans ces deux études (TG-MV-006 et TG-MV-007).

Dans les deux études pivot, la proportion de patients ayant obtenu une résolution de l'AVM au jour 28 (le critère principal) a été significativement (p ⩽ 0,003) plus élevée dans le groupe de Jetrea comparativement au groupe du placebo. La différence a continué d'être statistiquement significative jusqu'au mois 6 dans chaque étude (p ⩽ 0,024). D'après les données intégrées, 26,5 % des patients dans le groupe de Jetrea comparativement à 10,1 % des patients dans le groupe du placebo ont obtenu une résolution de l'AVM au jour 28 (p < 0,001). La différence statistique s'est maintenue du jour 7 au mois 6 (figure 1).

Figure 1 : Proportion des patients obtenant une résolution de l'AVM jusqu'au jour 180 (mois 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 et données intégrées)

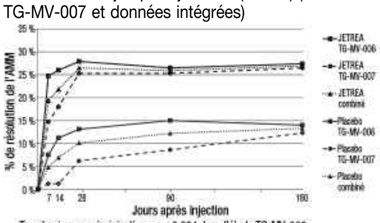

Tous les jours après injection, p ⩽ 0,024 dans l'étude TG-MV-006, p ⩽ 0,009 dans l'étude TG-MV-007, p < 0,001 dans les données intégrées

Les patients ne présentant pas de MER au départ étaient plus susceptibles d'obtenir une résolution de l'AVM au jour 28 par rapport à ceux présentant une MER au départ. D'après les données intégrées, le niveau de résolution de l'AVM au jour 28 était plus élevé chez les patients traités avec Jetrea comparé au placebo dans les deux sous-groupes sans MER (37,4 % contre 14,3 %, p > 0,001) et avec MER (8,7 % contre 1,5 %, p = 0,046).

Les patients présentant un diamètre plus petit d'AVM au départ (⩽ 1500 µm) étaient plus susceptibles d'obtenir une résolution de l'AVM au jour 28 par rapport à ceux présentant un diamètre > 1500 µm. D'après les données intégrées, le niveau de résolution de l'AVM au jour 28 était plus élevé chez les patients traités avec Jetrea comparé au placebo dans les deux sous-groupes avec une AVM ⩽ 1500 µm au départ (34,7 % contre 14,6 %, p < 0,001) et avec une AVM > 1500 µm au départ (5,9 % contre 0 %, p = 0,113).

D'après les données intégrées, 106 (22,8 %) et 47 (25 %) patients dans les groupes de Jetrea et du placebo, respectivement, présentaient un trou maculaire de pleine épaisseur en référence. Parmi eux, la proportion de patients ayant obtenu la fermeture du trou maculaire de pleine épaisseur sans vitrectomie au jour 28 était plus élevée dans le groupe de Jetrea que dans le groupe du placebo (40,6 % contre 10,6 %, respectivement ; p < 0,001). Une différence a été maintenue jusqu'à la fin des études (mois 6).

Un pourcentage significativement plus élevé de patients traités avec Jetrea a présenté un décollement postérieur du vitré total (DPV) au jour 28 comparativement aux patients traités par placebo (données intégrées : 13,4 % contre 3,7 %, respectivement ; p < 0,001).

Au cours des études, la vitrectomie pouvait être effectuée à la discrétion de l'Investigateur. Les patients traités par Jetrea étaient moins susceptibles d'avoir eu une vitrectomie à la fin de l'étude (mois 6) comparativement aux patients traités par placebo (données intégrées : 17,7 % contre 26,6 %, respectivement ; p = 0,016).

Une proportion plus élevée de patients traités par Jetrea a gagné ⩾ 2 ou ⩾ 3 lignes lors de l'évaluation de la MAVC (indépendamment de la vitrectomie) au mois 6 (28,0 % et 12,3 %, respectivement) comparativement aux patients traités par placebo (17,1 % et 6,4 %) (p = 0,003 et p = 0,024, respectivement). Aussi la proportion de patients gagnant ⩾ 2 ou ⩾ 3 lignes lors de l'évaluation de la MAVC sans vitrectomie favorisait Jetrea au mois 6 (23,7 % contre 11,2 %, p < 0,001 pour un gain ⩾ 2 lignes et 9,7 % contre 3,7 %, p = 0,008 pour un gain ⩾ 3 lignes).

Dans l'analyse intégrée du questionnaire VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25), un avantage numérique de Jetrea par rapport au placebo a été démontré dans chaque score de la sous-échelle, ainsi que dans le score composé. La différence d'amélioration dans le score de la sous-échelle relative à la vision globale était statistiquement significative (6,1 Jetrea contre 2,1 placebo, p = 0,024).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Jetrea dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la traction vitréomaculaire (TVM), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 µm (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations concernant l'utilisation pédiatrique).

La tolérance et l'efficacité de l'ocriplasmine chez les sujets pédiatriques programmés pour une vitrectomie ont été étudiées dans l'étude TG-MV-009. Une dose de 0,175 mg d'ocriplasmine (dose supérieure à la dose recommandée), ou de placebo, a été administrée par injection intravitréenne unique dans 24 yeux d'enfants âgés de 0 à 16 ans, 30 à 60 minutes avant l'horaire programmé de la vitrectomie. Les principales causes justifiant la vitrectomie étaient un décollement de la rétine et une rétinopathie du prématuré. Le traitement avec l'ocriplasmine n'a pas démontré d'effet sur le taux de décollement postérieur du vitré, le stade de liquéfaction du vitré, le taux de réapplication immédiate postopératoire de la rétine, le développement d'une vitréorétinopathie proliférante, ou le stade de la rétinopathie du prématuré. Les données de sécurité issues de l'étude TG-MV-009 sont cohérentes avec le profil de sécurité connu pour Jetrea. Sur la base des résultats de cette étude, l'utilisation de Jetrea comme complément de la vitrectomie chez les enfants, afin de faciliter la séparation et le retrait du vitré, n'est pas recommandée.

Origine ethnique

L'expérience est limitée dans les groupes autres que celui des caucasiens.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les taux d'ocriplasmine dans le vitré diminuent rapidement après l'administration intravitréenne. Dans une étude clinique chez des patients devant subir une vitrectomie et recevant 0,125 mg de Jetrea (correspondant à une concentration initiale théorique de 29 µg/ml dans le vitré), l'activité moyenne de l'ocriplasmine était de 9 % de la concentration initiale théorique 2 à 4 heures après l'injection et en dessous du taux le plus faible de quantification au bout de sept jours.

En raison de la petite dose administrée (0,125 mg), il n'est pas attendu que les taux d'ocriplasmine soient détectables dans la circulation systémique après une injection intravitréenne.

Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, l'ocriplasmine entre dans la voie du catabolisme des protéines endogènes dans laquelle elle est rapidement inactivée par ses interactions avec des inhibiteurs de la protéase α_2-antiplasmine ou α_2-macroglobuline. Le complexe inactif d'ocriplasmine/α_2-antiplasmine est éliminé de la circulation avec une demi-vie ($t_{1/2}$) de plusieurs heures.

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été menée pour examiner la pharmacocinétique de l'ocriplasmine chez des patients insuffisants rénaux étant donné qu'il est attendu que l'exposition systémique soit très faible après une administration intravitréenne.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été menée pour examiner la pharmacocinétique de l'ocriplasmine chez des patients insuffisants hépatiques étant donné qu'il est attendu que l'exposition systémique soit très faible après une administration intravitréenne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité intravitréenne de l'ocriplasmine a été évaluée chez le lapin, le singe et le mini porc. L'ocriplasmine a induit une réponse inflammatoire et des changements transitoires de l'ERG chez le lapin et le singe, alors qu'aucune inflammation ou aucun changement de l'ERG n'ont été observés chez le mini porc. Chez le lapin et le singe, l'incidence d'infiltrations de cellules vitréennes a eu tendance à se résorber dans le temps. Chez le singe, après l'administration de 125 µg/œil (68 µg/ml dans le vitré), l'enregistrement de l'ERG est redevenu normal au jour 55. Une subluxation du cristallin a été observée chez les trois espèces à des concentrations d'ocriplasmine supérieures ou égales à 41 µg/ml dans le vitré, soit à une concentration supérieure à celle attendue chez l'homme, de 29 µg/ml. Cet effet semble être lié à la dose et a été observé chez tous les animaux ayant reçu plus d'une fois de l'ocriplasmine intravitréenne. Des changements pathologiques liés à l'hémorragie intraoculaire ont été observés chez le lapin et le singe. L'origine de cette hémorragie demeure inconnue et pourrait être liée à la procédure d'injection elle-même ou à l'administration d'ocriplasmine. Aucune toxicité systémique n'a été observée après l'administration intravitréenne d'ocriplasmine.

La toxicité systémique d'ocriplasmine a été évaluée chez le rat et le chien. L'administration intraveineuse de 10 mg/kg a été généralement bien tolérée chez le rat et chez le chien après administration d'une dose unique ou d'une dose répétée.

Aucune donnée de cancérogenèse, de mutagenèse ou de toxicité sur la reproduction ou le développement, n'est disponible.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception d'une solution injectable stérile de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), sans conservateur, non tamponnée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans lorsqu'il est conservé au congélateur (– 20 °C ± 5 °C).

Après décongélation :

Le médicament doit être dilué et utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique du produit non ouvert conservé dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière a été démontrée pendant 8 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas recongeler le flacon une fois qu'il a été décongelé.

Après ouverture/dilution :

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture/dilution. Le flacon et tout résidu inutilisé de la solution diluée doivent être jetés après une utilisation unique.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les flacons sont réservés à un usage unique.

Pour la préparation de Jetrea pour administration intravitréenne, respectez les instructions suivantes :

1. Retirer le flacon du congélateur et laisser décongeler à température ambiante (cela prend environ 2 minutes).
2. Une fois entièrement décongelé, retirer le capuchon de protection orange amovible en polypropylène du flacon.
3. Désinfecter le haut du flacon à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool.
4. À l'aide d'une technique aseptique, diluer en ajoutant 0,2 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) (stérile, sans conservateur, non tamponnée) dans le flacon de Jetrea et remuer délicatement le flacon jusqu'à ce que les solutions soient mélangées. Le diluant doit être retiré d'un récipient non ouvert qui ne doit être utilisé qu'une fois. Le reste de la solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) doit être jeté. La solution diluée doit être utilisée immédiatement.
5. Inspecter visuellement le flacon pour déceler toute particule de matière. Seule une solution claire, incolore, et sans particule visible doit être utilisée.
6. A l'aide d'une technique aseptique, prélever toute la solution diluée en utilisant une aiguille stérile appropriée (incliner légèrement le flacon pour faciliter le retrait) et jeter l'aiguille après avoir prélevé le contenu du flacon. Ne pas utiliser cette aiguille pour l'injection intravitréenne.
7. Remplacer l'aiguille par une aiguille stérile appropriée, expulser soigneusement de la seringue l'excès de volume en appuyant lentement sur le piston de sorte que la pointe du piston soit alignée avec le trait de la seringue marquant 0,1 ml (correspondant à 0,125 mg d'ocriplasmine).
8. Injecter 0,1 ml de solution diluée immédiatement dans le milieu du corps vitré.
9. Jeter le flacon et toute portion inutilisée de la solution après une utilisation unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM EU /1/13/819/001 ; CIP 3400958479717 (RCP rév 17.07.15).

Collect : chez les adultes, dans l'indication « traitement de la traction vitréomaculaire (TVM), isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre ⩽ 400 µm », lorsque la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie et aux posologies de l'AMM.

Titulaire de l'AMM : ThromboGenics NV, Gaston Geenslaan 1, B-3001 Leuven, Belgique.

Exploitant :

Laboratoires ALCON
4, rue Henri-Sainte-Claire-Deville
92563 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 47 10 47 10. Fax : 01 47 10 47 12
Info médic et matériovigilance : Fax : 01 47 10 27 70

JEVTANA®
cabazitaxel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer à 60 mg (stérile ; limpide ; huileuse ; jaune à jaune marron) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution pour perfusion :* Flacon de solution à diluer de 1,5 ml (volume nominal) et flacon de solvant de 4,5 ml (volume nominal), boîte unitaire.

COMPOSITION

Solution à diluer :	*p flacon**
Cabazitaxel (DCI)	60 mg

Excipients : polysorbate 80, acide citrique.

Solvant : éthanol à 96 %, eau pour préparations injectables.

Un ml de solution à diluer contient 40 mg de cabazitaxel. Après dilution initiale avec la totalité du solvant, chaque ml de la solution contient 10 mg de cabazitaxel.

* Le flacon de solution à diluer de 60 mg/1,5 ml (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) et le flacon de solvant (volume de remplissage : 5,67 ml) contiennent tous les deux un surremplissage pour compenser la perte de liquide survenant lors de la préparation. Ce surremplissage permet d'obtenir une solution contenant 10 mg/ml de cabazitaxel (au moins 6 ml de volume extractible) après dilution de la solution à diluer avec la **totalité** du contenu du flacon de solvant fourni.

Excipient à effet notoire : éthanol à 96 % (573,3 mg/flacon de solvant).

DC INDICATIONS

Jevtana en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients adultes avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration précédemment traités par un traitement à base de docétaxel (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation de Jevtana doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et Jevtana doit être administré sous contrôle d'un médecin

ayant l'expérience dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses. Les moyens et l'équipement pour le traitement de réactions sévères d'hypersensibilité comme l'hypotension et le bronchospasme doivent être disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Prémédication :

La prémédication recommandée doit être faite au moins 30 minutes avant chaque administration de Jevtana avec les médicaments injectés par voie intraveineuse suivants afin de diminuer le risque et la sévérité de l'hypersensibilité :

- antihistaminique (dexchlorphéniramine 5 mg ou diphénhydramine 25 mg ou équivalent),
- corticostéroïde (dexaméthasone 8 mg ou équivalent), et
- antagoniste H_2 (ranitidine ou équivalent) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Une prophylaxie antiémétique est recommandée et peut être donnée oralement ou par voie intraveineuse si besoin.

Au cours du traitement, une hydratation adéquate du patient doit être garantie, pour prévenir des complications comme une insuffisance rénale.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée de Jevtana est de 25 mg/m² administrés par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou de prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.

Ajustements des doses :

Une modification de la dose doit être faite chez les patients ayant présenté les effets indésirables suivants (les grades font référence aux critères de la terminologie commune des effets indésirables [CTCAE 4.0]) :

Tableau 1 : Modification de dose recommandée par effets indésirables chez des patients traités avec cabazitaxel

Effet indésirable	Modification de la dose
Neutropénie prolongée de grade ⩾ 3 (de plus d'une semaine) malgré un traitement approprié incluant du G-CSF	Reporter le traitement jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit > 1500 cellules/mm³, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m² à 20 mg/m²
Neutropénie fébrile ou infection neutropénique	Reporter le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, et jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit > 1500 cellules/mm³, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m² à 20 mg/m²
Diarrhée de grade ⩾ 3 ou diarrhées persistantes malgré un traitement approprié, incluant solutés et électrolytes de substitution	Retarder le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m² à 20 mg/m²
Neuropathie périphérique de grade ⩾ 2	Retarder le traitement jusqu'à amélioration puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m² à 20 mg/m²

Si les patients continuent à présenter l'un de ces effets indésirables à 20 mg/m², une réduction supplémentaire de la dose à 15 mg/m² ou un arrêt de Jevtana doit être envisagé(e). Les données chez les patients à une dose inférieure à 20 mg/m² sont limitées.

Populations particulières :

Patients avec insuffisance hépatique :

Le cabazitaxel est largement métabolisé par le foie.

Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ⩽ 1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ou ASAT > 1,5 x LSN), doivent recevoir une dose réduite de cabazitaxel de 20 mg/m². L'administration de cabazitaxel chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère doit être effectuée avec une attention particulière et la tolérance doit être surveillée étroitement.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à ⩽ 3,0 x LSN), la dose maximale tolérée (DMT) était de 15 mg/m². Si le traitement est envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose de cabazitaxel ne doit pas excéder 15 mg/m². Cependant, les données d'efficacité disponibles à cette dose sont limitées.

Le cabazitaxel ne doit pas être administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients avec insuffisance rénale :

Le cabazitaxel est très peu excrété par le rein. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez des patients ayant une insuffisance rénale ne nécessitant pas une hémodialyse. Compte tenu de l'état des patients présentant une maladie rénale en phase terminale (clairance de la créatinine : CLcr < 15 mL/min/1,73 m²) et des données disponibles limitées, ces patients doivent être traités avec précaution et suivis étroitement pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé pour l'utilisation du cabazitaxel chez les patients âgés (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Prise concomitante de médicaments :

La prise concomitante de médicaments qui sont de puissants inducteurs ou de puissants inhibiteurs du CYP3A doit être évitée. Cependant, si certains patients nécessitent la coadministration d'un puissant inhibiteur du CYP3A, une réduction de dose du cabazitaxel de 25 % devra être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Jevtana dans la population pédiatrique.

La sécurité et l'efficacité de Jevtana chez les enfants et chez les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour les instructions de préparation et d'administration du produit, cf Modalités manipulation/élimination.

Les poches de perfusion en PVC et les sets de perfusion en polyuréthane ne doivent pas être utilisés.

Jevtana ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au cabazitaxel, aux autres taxanes, ou au polysorbate 80 ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm³.
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN).
- Vaccination concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel (cf Posologie/Mode d'administration).

Les patients doivent être étroitement surveillés pour les réactions d'hypersensibilité, essentiellement pendant la première et la seconde perfusion. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les quelques minutes suivant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel, ainsi les installations et équipements pour le traitement de l'hypotension et de bronchospasmes devraient être à proximité du patient. Des réactions sévères peuvent survenir, incluant rash/érythèmes généralisés, hypotension et bronchospasmes. Les réactions d'hypersensibilité sévères nécessitent un arrêt immédiat du cabazitaxel et un traitement approprié. Les patients avec une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter le traitement par Jevtana (cf Contre-indications).

Myélosuppression :

Une myélosuppression se manifestant par une neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopénie (voir « Risque de neutropénies » et « Anémie » en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi ci-dessous) peut survenir.

Risque de neutropénies :

Les patients traités par cabazitaxel peuvent recevoir une prophylaxie par G-CSF, conformément aux guidelines de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et/ou aux recommandations institutionnelles en vigueur, pour réduire le risque ou prendre en charge les complications des neutropénies (neutropénies fébriles, neutropénies prolongées ou infections neutropéniques).

Une prophylaxie primaire avec G-CSF doit être considérée chez les patients ayant des facteurs de risque clinique important (âge > 65 ans, mauvais état général, épisodes précédents de neutropénie fébrile, champ d'irradiation antérieur extensif, mauvais état nutritionnel, ou d'autres facteurs de comorbidités sévères) qui les prédisposent à une augmentation des complications liées à une neutropénie prolongée.

L'utilisation de G-CSF a montré qu'elle limitait l'incidence et la sévérité des neutropénies.

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent du cabazitaxel (cf Effets indésirables). Le suivi de la numération formule sanguine hebdomadaire est essentiel pendant le cycle 1 et ensuite avant chaque cycle de traitement, afin d'ajuster la dose si besoin.

La dose doit être réduite en cas de neutropénie fébrile, ou neutropénie prolongée malgré un traitement approprié (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement ne devra être repris chez ces patients seulement quand les neutrophiles seront ⩾ 1500/mm³ (cf Contre-indications).

Affections gastro-intestinales :

Des symptômes tels que des douleurs et une sensibilité abdominales, fièvre, constipation persistante, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale et doivent être évalués et traités rapidement. Le traitement par cabazitaxel peut alors être repoussé ou arrêté si nécessaire.

Risque de nausée, vomissement, diarrhée et déshydratation :

Si des patients ont eu des antécédents de diarrhées après une administration de cabazitaxel, ils doivent être traités par des médicaments antidiarrhéiques habituellement utilisés. Des mesures appropriées doivent être prises pour réhydrater ces patients. Des diarrhées peuvent se produire plus fréquemment chez des patients ayant reçu une irradiation abdomino-pelvienne. Une déshydratation est plus fréquente chez les patients âgés de 65 ans et plus. Des mesures appropriées doivent être prises pour réhydrater les patients, les suivre et corriger leur taux sérique d'électrolytes, notamment le potassium. Un report du traitement ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires pour des diarrhées de grade ⩾ 3 (cf Posologie/Mode d'administration). Si des patients ont eu des antécédents de nausées et vomissements, ils doivent être traités avec des antiémétiques habituellement utilisés.

Risque de réactions gastro-intestinales graves :

Des hémorragies et des perforations digestives, des iléus, des colites, incluant des issues fatales ont été rapportées chez des patients traités par cabazitaxel (cf Effets indésirables). Une attention est requise chez les patients les plus à risque de développer des complications digestives : ceux souffrant de neutropénie, les patients âgés, en cas d'utilisation concomitante d'AINS, d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants, et chez les patients ayant été antérieurement traités par radiothérapie pelvienne ou présentant des antécédents digestifs, comme des ulcérations ou des saignements digestifs.

Neuropathie périphérique :

Des cas de neuropathie périphérique, de neuropathie sensitive périphérique (par exemple les paresthésies, dysesthésies) et de neuropathie périphérique motrice ont été observés chez les patients recevant du cabazitaxel. Les patients sous traitement par cabazitaxel doivent informer leur médecin avant de poursuivre le traitement si les symptômes de neuropathie apparaissent, tels qu'une douleur, une brûlure, un picotement, un engourdissement ou une faiblesse. Les médecins doivent évaluer la présence ou l'aggravation de la neuropathie avant chaque traitement. Le traitement doit être retardé jusqu'à amélioration des symptômes. La dose de cabazitaxel doit être réduite de 25 mg/m² à 20 mg/m² devant une neuropathie périphérique de grade ⩾ 2 persistante (cf Posologie/Mode d'administration).

Anémie :

Des anémies ont été observées chez les patients recevant du cabazitaxel (cf Effets indésirables). Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite doivent être contrôlés avant le traitement par cabazitaxel ainsi que lorsque les patients présentent des signes ou symptômes d'anémie ou de perte de sang. Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant une hémoglobine < 10 g/dl et des mesures appropriées devront être prises en fonction de la clinique.

Risque d'insuffisance rénale :

Des troubles rénaux associés à des infections, des déshydratations sévères dues à des diarrhées, des vomissements et des uropathies obstructives ont été rapportés.

Des insuffisances rénales incluant des cas avec une issue fatale ont été observées. Des mesures appropriées doivent être prises pour en identifier la cause et traiter les patients.

Une hydratation adéquate doit être assurée tout au long du traitement par cabazitaxel. Le patient doit être informé de la nécessité de signaler immédiatement tout changement de diurèse quotidienne. La créatinine plasmatique devra être mesurée à l'initiation, à chaque bilan sanguin, et chaque fois que le patient rapporte une modification de sa diurèse. Le traitement par cabazitaxel doit être interrompu en cas de dégradation de la fonction rénale conduisant à une insuffisance rénale grade ⩾ 3 du CTCAE 4.0.

Affections respiratoires :

Des pneumonies interstitielles/pneumopathies inflammatoires et des pneumopathies interstitielles diffuses ont été rapportées et peuvent être associées à une issue fatale (cf Effets indésirables).

Si de nouveaux symptômes pulmonaires apparaissent ou des symptômes pulmonaires s'aggravent, les patients doivent être surveillés de façon rapprochée, rapidement examinés, et traités de façon appropriée. L'interruption de traitement par cabazitaxel est recommandée jusqu'à ce que le diagnostic soit établi. Une prise en charge précoce peut aider à améliorer l'état du patient. Le bénéfice de la reprise du traitement par cabazitaxel doit être évalué avec attention.

Risque d'arythmie cardiaque :

Des arythmies cardiaques ont été rapportées, plus fréquemment des tachycardies et des fibrillations auriculaires (cf Effets indésirables).

Patients âgés :

Les patients âgés (⩾ 65 ans) peuvent être plus susceptibles de présenter des effets indésirables incluant des neutropénies et des neutropénies fébriles (cf Effets indésirables).

Patients avec insuffisance hépatique :

Le traitement par Jevtana est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN) (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

La dose doit être réduite pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ⩽ 1,5 x LSN ou ASAT > 1,5 x LSN) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Interactions :

La coadministration d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée car ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du cabazitaxel (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions). Si la coadministration avec un puissant inhibiteur du CYP3A ne peut pas être évitée, une surveillance étroite de la toxicité et une réduction de dose du cabazitaxel devront être envisagées (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

La coadministration d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée car ils peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du cabazitaxel (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Excipients :

Le solvant contient 573,3 mg d'éthanol à 96 % (15 % v/v), équivalent à 14 ml de bière ou 6 ml de vin. Cet excipient est délétère pour les patients souffrant d'alcoolisme et doit être pris en compte chez les groupes à haut risque comme les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

DC INTERACTIONS

Des études *in vitro* ont montré que le cabazitaxel est principalement métabolisé par le CYP3A (80 % à 90 %) (cf Pharmacocinétique).

Inhibiteurs du CYP3A :

L'administration répétée de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A, a conduit à une diminution de la clairance du cabazitaxel de 20 % correspondant à une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) de 25 %. En conséquence, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole) devra être évitée étant donné qu'une augmentation des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration concomitante d'aprépitant, un inhibiteur modéré du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur la clairance du cabazitaxel.

Inducteurs du CYP3A :

L'administration répétée de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A, a conduit à une augmentation de la clairance du cabazitaxel de 21 % correspondant à une diminution de l'AUC (aire sous la courbe) de 17 %. En conséquence, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (tels que phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital) devra être évitée étant donné qu'une diminution des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). De plus, les patients doivent aussi s'abstenir de prendre du millepertuis.

OATP1B1 :

In vitro, il a également été montré que le cabazitaxel inhibe les protéines de transport OATP1B1 (polypeptides transporteurs d'anions organiques). Le risque d'interaction avec les substrats des OATP1B1 (par exemple, les statines, le valsartan, le répaglinide) existe notamment pendant la durée de la perfusion (1 heure) et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion. Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures avant la perfusion et d'au moins 3 heures après la fin de la perfusion avant d'administrer des substrats des OATP1B1.

Vaccinations :

L'administration de vaccins vivants ou atténués chez des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie peut entraîner des infections sévères ou fatales. La vaccination avec des vaccins vivants doit être évitée chez les patients recevant du cabazitaxel. Les vaccins tués ou inactifs peuvent être administrés : cependant, la réponse de tels vaccins pourra être diminuée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du cabazitaxel chez la femme enceinte. Des études chez des animaux ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique) et un passage de la barrière placentaire par le cabazitaxel (cf Sécurité préclinique). Comme tous les autres produits cytotoxiques, le cabazitaxel peut nuire au fœtus chez les femmes enceintes exposées. Le cabazitaxel n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Des données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du cabazitaxel et de ses métabolites dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique). Un risque chez les enfants qui sont allaités ne peut être exclu.

Le cabazitaxel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Des études chez l'animal ont montré que le cabazitaxel affectait le système de reproduction chez les rats mâles et les chiens sans aucun effet fonctionnel sur la fertilité (cf Sécurité préclinique). Toutefois, considérant l'activité pharmacologique des taxanes, le potentiel génotoxique et l'effet de plusieurs composés de cette classe sur la fertilité dans les études animales, l'effet sur la fertilité masculine ne peut être exclu chez l'homme.

Compte tenu des effets potentiels sur les gamètes mâles et l'exposition potentielle dans le liquide séminal, les hommes traités par cabazitaxel doivent utiliser une contraception efficace pendant tout le traitement. Il est recommandé de poursuivre cette contraception jusqu'à 6 mois après la dernière dose de cabazitaxel.

En raison de l'exposition potentielle dans le liquide séminal, les hommes traités par cabazitaxel doivent éviter tout contact de leur sperme avec une autre personne au cours du traitement. Les hommes traités par cabazitaxel sont invités à demander des conseils sur la conservation du sperme avant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le cabazitaxel peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue ou vertiges pouvant perturber la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Il est recommandé aux patients ayant eu des antécédents de ces effets indésirables pendant le traitement de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Jevtana en association avec prednisone ou prednisolone a été évaluée chez 371 patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui ont été traités par cabazitaxel à 25 mg/m^2 une fois toutes les trois semaines dans une étude de phase III randomisée, en ouvert, contrôlée. Les patients ont reçu une durée médiane de 6 cycles de cabazitaxel. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geqslant$ 10 %), quel que soit le grade, étaient l'anémie (97,3 %), les leucopénies (95,7 %), les neutropénies (93,5 %), les thrombopénies (47,4 %) et les diarrhées (46,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geqslant$ 5 %) de grade $\geqslant$ 3 dans le groupe cabazitaxel étaient les neutropénies (81,7 %), les leucopénies (68,2 %), l'anémie (10,5 %), les neutropénies fébriles (7,5 %), les diarrhées (6,2 %). L'arrêt du traitement lié aux effets indésirables est survenu chez 68 patients (18,3 %) recevant cabazitaxel. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du cabazitaxel était les neutropénies.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2 selon le système des classes de systèmes d'organe MedDRA et les catégories de fréquences. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. L'intensité des effets indésirables est graduée selon le CTCAE 4.0 (grade $\geqslant$ 3 = G $\geqslant$ 3). Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), pas fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés et anomalies hématologiques avec cabazitaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone dans l'étude TROPIC (n = 371)

Classe de système d'organes/ Effets indésirables	Tous grades n (%)		Grade $\geqslant$ 3 n (%)
	Très fréquent	Fréquent	
Infections et infestations			
Choc septique		4 (1,1)	4 (1,1)
État septique		4 (1,1)	4 (1,1)
Cellulite		6 (1,6)	2 (0,5)
Infections du tractus urinaire		27 (7,3)	4 (1,1)
Syndrome grippal		11 (3)	0
Cystite		10 (2,7)	1 (0,3)
Infection des voies respiratoires supérieures		10 (2,7)	0
Herpès, zona		5 (1,3)	0
Candidose		4 (1,1)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie[a] *	347 (93,5)		303 (81,7)
Anémie[a]	361 (97,3)		39 (10,5)
Leucopénie[a]	355 (95,7)		253 (68,2)
Thrombopénie[a]	176 (47,4)		15 (4)
Neutropénie fébrile		28 (7,5)	28 (7,5)
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité		5 (1,3)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie	59 (15,9)		3 (0,8)
Déshydratation		18 (4,9)	8 (2,2)
Hyperglycémie		4 (1,1)	3 (0,8)
Hypokaliémie		4 (1,1)	2 (0,5)
Affections psychiatriques			
Anxiété		11 (3)	0
État confusionnel		5 (1,3)	0
Affections du système nerveux			
Dysgueusie	41 (11,1)		0
Neuropathie périphérique		30 (8,1)	2 (0,5)
Neuropathie périphérique sensorielle		20 (5,4)	1 (0,3)
Vertige		30 (8,1)	0
Céphalées		28 (7,5)	0
Paresthésie		17 (4,6)	0
Léthargie		5 (1,3)	1 (0,3)
Hypoesthésie		5 (1,3)	0
Sciatique		4 (1,1)	1 (0,3)
Affections oculaires			
Conjonctivite		5 (1,3)	0
Larmoiement augmenté		5 (1,3)	0
Affections des oreilles et du labyrinthe			
Acouphène		5 (1,3)	0
Vertige		5 (1,3)	0
*Affections cardiaques**			
Fibrillation auriculaire		4 (1,1)	2 (0,5)
Tachycardie		6 (1,6)	0
Affections vasculaires			
Hypotension		20 (5,4)	2 (0,5)
Thrombose veineuse profonde		8 (2,2)	7 (1,9)
Hypertension		6 (1,6)	1 (0,3)
Hypotension orthostatique		5 (1,3)	1 (0,3)
Bouffée de chaleur		5 (1,3)	0
Rougeur		4 (1,1)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée	44 (11,9)		5 (1,3)
Toux	40 (10,8)		0
Douleur oropharyngée		13 (3,5)	0
Pneumonie		9 (2,4)	6 (1,6)
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	173 (46,6)		23 (6,2)
Nausée	127 (34,2)		7 (1,9)
Vomissement	84 (22,6)		7 (1,9)
Constipation	76 (20,5)		4 (1,1)
Douleur abdominale	43 (11,6)		7 (1,9)
Dyspepsie		25 (6,7)	0
Douleur abdominale haute		20 (5,4)	0
Hémorroïdes		14 (3,8)	0
Reflux gastro-œsophagien		12 (3,2)	0
Hémorragie rectale		8 (2,2)	2 (0,5)
Sécheresse de la bouche		8 (2,2)	1 (0,3)
Distension abdominale		5 (1,3)	1 (0,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie	37 (10)		0
Sécheresse de la peau		9 (2,4)	0
Érythème		5 (1,3)	0
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Douleur dorsale	60 (16,2)		14 (3,8)
Arthralgie	39 (10,5)		4 (1,1)
Douleur des extrémités		30 (8,1)	6 (1,6)
Spasmes musculaires		27 (7,3)	0
Myalgie		14 (3,8)	1 (0,3)
Douleur thoracique musculosquelettique		11 (3)	1 (0,3)
Douleur au niveau du flanc		7 (1,9)	3 (0,8)
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale aiguë		8 (2,2)	6 (1,6)
Insuffisance rénale		7 (1,9)	6 (1,6)
Dysurie		25 (6,7)	0
Colique rénale		5 (1,3)	1 (0,3)
Hématurie	62 (16,7)		7 (1,9)
Pollakiurie		13 (3,5)	1 (0,3)
Hydronéphrose		9 (2,4)	3 (0,8)
Rétention urinaire		9 (2,4)	3 (0,8)
Incontinence urinaire		9 (2,4)	0
Obstruction urétrale		7 (1,9)	5 (1,3)
Affections des organes reproducteurs et du sein			
Douleur pelvienne		7 (1,9)	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	136 (36,7)		18 (4,9)
Asthénie	76 (20,5)		17 (4,6)
Fièvre	45 (12,1)		4 (1,1)
Œdème périphérique		34 (9,2)	2 (0,5)
Inflammation des muqueuses		22 (5,9)	1 (0,3)
Douleur		20 (5,4)	4 (1,1)
Douleur thoracique		9 (2,4)	2 (0,5)
Œdème		7 (1,9)	1 (0,3)
Frissons		6 (1,6)	0
Malaise		5 (1,3)	0
Investigations			
Perte de poids		32 (8,6)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase		4 (1,1)	0
Augmentation des transaminases		4 (1,1)	0

a) Basé sur les valeurs du laboratoire.
* Voir rubriques détaillées ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Neutropénies et événements cliniques associés :

L'incidence des neutropénies de grade $\geqslant$ 3, basée sur les données de laboratoire était de 81,7 %. L'incidence des effets indésirables neutropénies cliniques et neutropénies fébriles de grade $\geqslant$ 3 étaient respectivement de 21,3 % et 7,5 %. La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquent entraînant un arrêt du produit (2,4 %). Les complications de neutropénies incluaient des infections neutropéniques (0,5 %), des neutropénies septiques (0,8 %), et des chocs septiques (1,1 %) qui, dans certains cas, ont entraîné une issue fatale. L'utilisation du G-CSF a montré qu'elle limitait l'incidence et la sévérité des neutropénies (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles cardiaques et arythmies :

Tous les événements cardiaques, quel que soit le grade, étaient plus fréquents dans le bras cabazitaxel. Six patients (1,6 %) ont présenté des arythmies cardiaques de grade $\geqslant$ 3. L'incidence de la tachycardie dans le bras cabazitaxel était de 1,6 %, aucune des tachycardies n'a été de grade $\geqslant$ 3. L'incidence de la fibrillation auriculaire était de 1,1 % dans le groupe cabazitaxel, dont 2 effets indésirables graves (0,5 %). Les cas d'insuffisance cardiaque ont été plus fréquents pour le groupe cabazitaxel, cet effet ayant été rapporté pour 2 patients (0,5 %). Un patient dans le groupe cabazitaxel est décédé d'une insuffisance cardiaque. Une fibrillation ventriculaire fatale a été rapportée chez 1 patient (0,3 %), et un arrêt cardiaque chez 2 patients (0,5 %). Aucun de ces événements n'a été considéré comme relié par les investigateurs.

Hématuries :

La fréquence des hématuries, quels que soient leurs grades, était de 20,8 % à la dose de 25 mg/m^2 dans l'étude EFC11785 (cf Pharmacodynamie). Des facteurs de confusion tels que progression de la maladie, instrumentation, infection ou traitement par anticoagulant/AINS/aspirine ont été identifiés dans près de deux tiers des cas.

Autres anomalies biologiques :

L'incidence des anémies de grade $\geqslant$ 3, des augmentations des ASAT, ALAT et bilirubine basées sur des examens biologiques étaient respectivement de 10,5 %, 0,7 %, 0,9 % et 0,6 %.

Affections gastro-intestinales :

Des colites, des entérocolites, des gastrites, des entérocolites neutropéniques ont été observées. Des hémorragies et des perforations digestives, des iléus et des obstructions intestinales ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections respiratoires :

Des cas de pneumonies interstitielles/pneumopathies inflammatoires et de pneumopathies interstitielles diffuses, parfois fatals, ont été rapportés avec une fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Affections rénales et urinaires :

Des cystites dues à un phénomène de rappel après radiothérapie, incluant des cystites hémorragiques, ont été peu fréquemment rapportées.

Population pédiatrique :

Cf Posologie/Mode d'administration.

Autres populations particulières :

Sujets âgés :

Parmi les 371 patients traités par cabazitaxel dans l'étude sur le cancer de la prostate, 240 patients étaient âgés de 65 ans et plus, incluant 70 patients de plus de 75 ans. Les effets indésirables avec un taux $\geqslant$ 5 %, chez des patients de plus de 65 ans, comparés aux patients plus jeunes étaient respectivement les suivants : fatigue (40,4 % *versus* 29,8 %), neutropénie clinique (24,2 % *versus* 17,6 %), asthénie (23,8 % *versus* 14,5 %), fièvre (14,6 % *versus* 7,6 %), vertige (10,0 % *versus* 4,6 %), infection du tractus urinaire (9,6 % *versus* 3,1 %) et déshydratation (6,7 % *versus* 1,5 %). L'incidence des effets indésirables de grade $\geqslant$ 3 était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans comparée aux patients plus jeunes ; neutropénie biologique (86,3 % *versus* 73,3 %), neutropénie clinique (23,8 % *versus* 16,8 %) et neutropénie fébrile (8,3 % *versus* 6,1 %) : cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Sur les 595 patients traités par cabazitaxel 25 mg/m^2 dans l'étude EFC11785 sur le cancer de la prostate, 420 patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Les effets indésirables rapportés à des taux au moins 5 % plus élevés chez les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients plus jeunes étaient les suivants : diarrhée (42,9 % *versus* 32,6 %), fatigue (30,2 % *versus* 19,4 %), asthénie (22,4 % *versus* 13,1 %), constipation (20,2 % *versus* 12,6 %), neutropénie clinique (12,9 % *versus* 6,3 %), neutropénie fébrile (11,2 % *versus* 4,6 %) et dyspnée (9,5 % *versus* 3,4 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote au cabazitaxel. Les complications prévisibles liées au surdosage consisteraient en une exacerbation des effets indésirables, tels qu'une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux.

En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement ses fonctions vitales. Les patients doivent recevoir un traitement par G-CSF dès que possible après découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, taxanes (code ATC : L01CD04).

Mécanisme d'action :

Le cabazitaxel est un agent antinéoplasique qui agit en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules. Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires.

Effets pharmacodynamiques :

Le cabazitaxel a fait preuve d'un large spectre d'activité antitumorale contre des tumeurs humaines au stade avancé greffées chez la souris. Le cabazitaxel est actif sur les tumeurs sensibles au docétaxel. En outre, le cabazitaxel a démontré une activité dans des modèles tumoraux insensibles à la chimiothérapie, y compris le docétaxel.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la tolérance de Jevtana en association à la prednisone ou la prednisolone, ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, ouverte, internationale, multicentrique (étude EFC6193), chez des patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

La survie globale (SG) a été le critère principal d'efficacité de l'étude.

Les critères secondaires étaient : la survie sans progression (SSP, définie comme le temps entre la randomisation et la progression tumorale), la progression de l'antigène prostatique spécifique PSA, la progression de la douleur ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement d'origine ; le taux de réponse tumorale basé sur la réponse aux critères d'évaluation des tumeurs solides (RECIST) ; la progression du PSA (défini comme non-répondeurs si $\geqslant$ 25 % d'augmentation ou comme répondeurs si > 50 % du PSA) ; la réponse du PSA (baisse des taux de PSA sériques au moins de 50 %) ; la progression de la douleur (évaluée en utilisant l'échelle d'intensité de la douleur présente [PPI] issue du questionnaire McGill-Melzack et du score analgésique [AS]) et de la réponse à la douleur (définie comme une réduction de plus de 2 points à partir de la baseline médiane du PPI sans augmentation concomitante de l'AS, ou une diminution de $\geqslant$ 50 % d'utilisation d'analgésique à partir de la baseline moyenne de l'AS sans augmentation concomitante de la douleur).

Un total de 755 patients ont été randomisés pour recevoir soit Jevtana à la dose de 25 mg/m^2 par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou de la prednisolone à 10 mg par jour par voie orale (n = 378), soit mitoxantrone 12 mg/m^2 par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines avec un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou de la prednisolone à 10 mg par jour par voie orale (n = 377).

Dans cette étude ont été inclus des patients âgés de plus de 18 ans ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration soit avec maladie mesurable selon les critères RECIST soit non mesurable avec une élévation du niveau de PSA ou apparition de nouvelles lésions et un état général (statut de performance) de 0 à 2 selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Les patients devaient avoir un taux de neutrophiles > 1500/mm^3, un taux de plaquettes > 100 000/mm^3, un taux d'hémoglobine > 10 g/dl, une créatinine < 1,5 x LSN, une bilirubine totale < 1 x la Limite supérieure de la normale (LSN), ASAT et ALAT < 1,5 x LSN.

Les patients avec des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois ou les patients avec des arythmies cardiaques non contrôlées, une angine de poitrine et/ou une hypertension, n'ont pas été inclus dans cette étude.

Les données démographiques, incluant l'âge, l'ethnie et l'état général selon l'ECOG (0 à 2), étaient équilibrées dans les bras de traitement. Dans le groupe Jevtana, la moyenne d'âge était 68 ans, écart (46-92) et la répartition ethnique était : 83,9 % caucasien, 6,9 % asiatique/oriental, 5,3 % noir et 4 % autres.

Le nombre de cycles médian était de 6 dans le groupe Jevtana et de 4 dans le groupe mitoxantrone. Le nombre de patients ayant complété le traitement à l'étude (10 cycles) était respectivement 29,4 % dans le groupe Jevtana et 13,5 % dans le groupe comparateur.

La survie globale était significativement plus longue avec Jevtana comparée à mitoxantrone (15,1 mois versus 12,7 mois respectivement), avec une réduction du risque de décès de 30 % comparée à la mitoxantrone (cf tableau 3 et figure 1).

Un sous-groupe de 59 patients a préalablement reçu une dose cumulative de docétaxel < 225 mg/m^2 (29 patients dans le bras Jevtana, 30 patients dans le bras mitoxantrone). Il n'y avait pas de différence significative de la survie globale dans ce groupe de patients (HR [95 % CI] 0,96 [0,49 1,86]).

Tableau 3 : Efficacité de Jevtana dans l'étude EFC6193 dans le traitement des patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

	Jevtana + prednisone n = 378	Mitoxantrone + prednisone n = 377
Survie globale		
Nombre de patients décédés (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Survie médiane (mois) (95 % CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR)[(1)] (95 % CI)	0,70 (0,59-0,83)	
Valeur de p	< 0,0001	

(1) HR estimé selon le modèle de Cox ; un hazard ratio inférieur à 1 est en faveur de Jevtana.

Figure 1 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier (EFC6193)

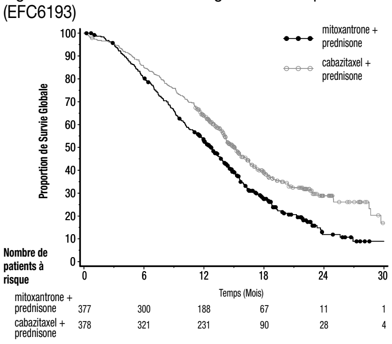

Il y a eu une amélioration de la SSP dans le bras Jevtana comparé au bras mitoxantrone : respectivement 2,8 mois (2,4 - 3,0) *versus* 1,4 mois (1,4 - 1,7), HR (95 % IC) 0,74 (0,64 - 0,86), p < 0,0001.

Il y a eu un taux de réponse tumorale significativement plus élevé de 14,4 % (95 % IC : 9,6 - 19,3) chez les patients dans le bras Jevtana comparé au 4,4 % (95 % IC : 1,6 - 7,2) chez les patients dans le bras mitoxantrone, p = 0,0005.

Les critères secondaires PSA étaient positifs dans le bras Jevtana. Il y avait une progression médiane du PSA de 6,4 mois (95 % IC : 5,1 - 7,3) pour les patients dans le bras Jevtana, comparé aux 3,1 mois (95 % IC : 2,2 - 4,4) dans le bras mitoxantrone, HR 0,75 mois (95 % IC : 0,63 - 0,90), p = 0,0010. La réponse du PSA était de 39,2 % chez les patients dans le bras Jevtana (95 % IC : 33,9 - 44,5) *versus* 17,8 % des patients sous mitoxantrone (95 % IC : 13,7 - 22,0), p = 0,0002.

Il n'y a pas eu de différence statistique entre les deux bras de traitement concernant la progression de la douleur et la réponse à la douleur.

Dans une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert (étude EFC11785), 1200 patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel, ont été randomisés pour recevoir du cabazitaxel soit à la dose de 25 mg/m^2 (n = 602), soit à la dose de 20 mg/m^2 (n = 598). La survie globale (SG) était le critère principal d'efficacité.

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant la non-infériorité du cabazitaxel à la dose de 20 mg/m^2 comparée à la dose de 25 mg/m^2 (voir tableau 4). Un pourcentage significativement plus élevé (p < 0,001) de patients a montré une réponse du PSA dans le groupe 25 mg/m^2 (42,9 %) par rapport au groupe 20 mg/m^2 (29,5 %). Un risque de progression du PSA significativement plus élevé a été observé chez les patients traités à la dose de 20 mg/m^2 par rapport à la dose de 25 mg/m^2 (HR 1,195 ; IC 95 % : 1,025 à 1,393). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne les autres critères secondaires (SSP, réponse tumorale et réponse à la douleur, progression de la tumeur et progression de la douleur et quatre sous-catégories du questionnaire FACT-P [Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate]).

Tableau 4 : Survie globale dans l'étude EFC11785 dans le bras cabazitaxel 25 mg/m^2 *versus* bras cabazitaxel 20 mg/m^2 (Analyse en intention de traiter) - Critère principal d'efficacité

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Survie globale		
Nombre de décès n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Survie médiane (IC 95 %) (mois)	13,4 (12,19 à 14,88)	14,5 (13,47 à 15,28)
Hazard Ratio[(a)] : - *versus* CBZ25 + PRED	1,024	-
- ICS unilatérale 98,89 %	1,184	-
- ICI unilatérale 95 %	0,922	-

CBZ20 = cabazitaxel 20 mg/m^2 ; CBZ25 = cabazitaxel 25 mg/m^2 ; PRED = prednisone/prednisolone ; IC = intervalle de confiance ; ICI = limite inférieure de l'intervalle de confiance ; ICS = limite supérieure de l'intervalle de confiance.

a) Le Hazard Ratio est estimé à l'aide d'un modèle de régression de Cox, à risque proportionnel. Un hazard ratio < 1 indique un risque plus faible avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m^2 par rapport à la dose de 25 mg/m^2.

Le profil de tolérance du cabazitaxel 25 mg/m^2 dans l'étude EFC11785 était qualitativement et quantitativement similaire à celui observé dans l'étude EFC6193. L'étude EFC11785 a mis en évidence un meilleur profil de tolérance avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m^2.

Tableau 5 : Résumé des données de tolérance dans le bras cabazitaxel 25 mg/m^2 *versus* bras cabazitaxel 20 mg/m^2 dans l'étude EFC11785

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Nombre médian de cycles/durée médiane de traitement	6/18 semaines	7/21 semaines
Nombre de patients avec réduction de dose n (%)	- De 20 à 15 mg/m^2 : 58 (10,0 %) - De 15 à 12 mg/m^2 : 9 (1,6 %)	- De 25 à 20 mg/m^2 : 128 (21,5 %) - De 20 à 15 mg/m^2 : 19 (3,2 %) - De 15 à 12 mg/m^2 : 1 (0,2 %)
Effets indésirables tous grades[(a)] (%)		
Diarrhées	30,7	39,8
Nausées	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hématurie	14,1	20,8
Asthénie	15,3	19,7
Diminution de l'appétit	13,1	18,5
Vomissements	14,5	18,2
Constipation	17,6	18,0
Douleur dorsale	11,0	13,9
Neutropénie clinique	3,1	10,9
Infection du tractus urinaire	6,9	10,8
Neuropathie sensitive périphérique	6,6	10,6
Dysgueusie	7,1	10,6
Effets indésirables de grade ⩾ 3[(b)] (%)		
Neutropénie clinique	2,4	9,6
Neutropénie fébrile	2,1	9,2
Anomalies hématologiques[(c)] (%)		
Neutropénie de grade ⩾ 3	41,8	73,3
Anémie de grade ⩾ 3	9,9	13,7
Thrombopénie de grade ⩾ 3	2,6	4,2

CBZ20 = cabazitaxel 20 mg/m^2 ; CBZ25 = cabazitaxel 25 mg/m^2 ; PRED = prednisone/prednisolone.

a) Effets indésirables tous grades confondus avec une incidence supérieure à 10 %.

b) Effets indésirables de grade ⩾ 3 avec une incidence supérieure à 5 %.

c) Basés sur des valeurs de laboratoire.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études de Jevtana dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans l'indication du cancer de la prostate (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Jevtana a été évalué dans une étude ouverte, multicentrique de phase I/II conduite chez 39 patients pédiatriques (âgés de 4 à 18 ans pour la phase I et de 3 à 16 ans pour la phase II). La phase II n'a pas démontré l'efficacité du cabazitaxel administré en monothérapie dans la population pédiatrique présentant des gliomes infiltrants du tronc cérébral (GITC) récidivants ou réfractaires et des gliomes de haut grade (GHG) traités à la dose de 30 mg/m^2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une analyse de la pharmacocinétique de population a été réalisée chez 170 patients incluant des patients avec des tumeurs solides avancées (n = 69), un cancer du sein métastatique (n = 34) et un cancer de la prostate métastatique (n = 67). Ces patients ont reçu du cabazitaxel à des doses de 10 à 30 mg/m^2 une fois par semaine ou toutes les 3 semaines.

Absorption :

Après une administration intraveineuse d'une heure de cabazitaxel à 25 mg/m^2 chez des patients avec un cancer de la prostate métastatique (n = 67), la Cmax était de 226 ng/ml (coefficient de variation (CV) : 107 %) et était atteint à la fin d'une perfusion de 1 heure (Tmax). L'AUC moyenne (aire sous la courbe) était de 991 ng x h/ml (CV : 34 %). Pas de déviation majeure proportionnelle à la dose n'a été observée de 10 à 30 mg/m^2 chez des patients avec des tumeurs solides avancées (n = 126).

Distribution :

Le volume de distribution (Vss) était de 4870 l (2640 l/m^2 pour un patient avec une surface corporelle médiane de 1,84 m^2) à l'état d'équilibre. *In vitro*, la liaison du cabazitaxel aux protéines sériques humaines était de 89-92 % et n'était pas saturable jusqu'à 50 000 ng/ml, ce qui couvre les concentrations maximales observées dans les études cliniques. Le cabazitaxel est principalement lié à l'albumine sérique humaine (82,0 %) et aux lipoprotéines (87,9 % pour HDL, 69,8 % pour LDL, et 55,8 % pour VLDL). Le rapport des concentrations *in vitro* sang-plasma dans le sang humain varie entre 0,90 et 0,99, indiquant que le cabazitaxel était distribué de façon égale entre le sang et le plasma.

Biotransformation :

Le cabazitaxel est largement métabolisé dans le foie (> 95 %), principalement par l'isoenzyme CYP3A (80 à 90 %). Le cabazitaxel est le principal composé circulant dans le plasma humain. Sept métabolites ont été détectés dans le plasma (incluant 3 métabolites actifs issus de la o-déméthylation), avec le principal représentant 5 % de l'exposition de la molécule mère administrée. Environ 20 métabolites du cabazitaxel sont excrétés dans les urines et fèces humaines.

A partir des études *in vitro*, le risque potentiel d'inhibition avec le cabazitaxel à des concentrations cliniquement pertinentes est possible vis-à-vis des produits médicamenteux qui sont principalement des substrats du CYP3A.

Cependant une étude clinique a démontré que le cabazitaxel (25 mg/m^2, administré en perfusion unique d'une heure) ne modifie pas les taux plasmatiques de midazolam, un substrat-test du CYP3A. Par conséquent, aux doses thérapeutiques, la coadministration de substrats du CYP3A et de cabazitaxel ne devrait pas avoir d'impact clinique.

Il n'y a pas de risque potentiel d'inhibition des produits médicamenteux qui sont des substrats d'autres enzymes du CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 et 2D6), de même qu'il n'y a pas de risque potentiel d'induction par le cabazitaxel sur des produits médicamenteux substrats du CYP1A, CYP2C9 et CYP3A. Le cabazitaxel n'a pas inhibé *in vitro* la principale voie de biotransformation de la warfarine en 7-hydroxywarfarine qui est médié par le CYP2C9. Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique du cabazitaxel sur la warfarine n'est attendue *in vivo*.

In vitro, le cabazitaxel n'a pas inhibé les protéines multidrogues résistantes (MRP) : MRP1 et MRP2 ou le transporteur de cations organiques (OCT1). Le cabazitaxel inhibe le transport assuré par la P-glycoprotéine (P-gP) [digoxine, vinblastine], par les protéines résistantes au cancer du sein (BCRP) [méthotrexate] et par le polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP1B3) [CCK8] à des concentrations au moins 15 fois supérieures à ce qui est observé en clinique tandis qu'il inhibe le transport par OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronide) à des concentrations seulement 5 fois supérieures à ce qui est observé en clinique. Par conséquent, le risque d'interaction avec les substrats des MRP, de l'OCT1, de la P-gP, de la BCRP et de l'OATP1B3 est peu probable *in vivo* à la dose de 25 mg/m^2. Le risque d'interaction avec le transporteur OATP1B1 existe notamment pendant la durée de la perfusion (1 heure) et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion (cf Interactions).

Élimination :

Après 1 heure de perfusion intraveineuse de (^{14}C)-cabazitaxel à 25 mg/m^2, environ 80 % de la dose administrée étaient éliminés en moins de 2 semaines. Le cabazitaxel est principalement éliminé dans les fèces en nombreux métabolites (76 % de la dose), tandis que l'excrétion rénale du cabazitaxel et de ses métabolites représente moins de 4 % de la dose (2,3 % comme produit inchangé dans les urines).

Le cabazitaxel avait une forte clairance plasmatique de 48,5 l/h (26,4 l/h/m^2 pour un patient avec une surface corporelle moyenne de 1,84 m^2) et une demi-vie longue de 95 heures.

Populations particulières :

Patients âgés :

Dans les analyses pharmacocinétiques de population chez 70 patients de 65 ans et plus (57 de 65 à 75 ans et 13 patients de plus de 75 ans), aucun effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel n'a été observé.

Patients pédiatriques :

La tolérance et l'efficacité de Jevtana n'ont pas été encore établies chez l'enfant et chez les adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques :

Le cabazitaxel est éliminé principalement par métabolisation hépatique.

Une étude spécifique chez 43 patients ayant un cancer et une insuffisance hépatique a montré l'absence d'influence de l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ⩽ 1,5 x LSN ou ASAT > 1,5 x LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à ⩽ 3,0 x LSN) sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La dose maximale tolérée (DMT) du cabazitaxel était respectivement 20 et 15 mg/m^2. Chez 3 patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN), une baisse de 39 % de la clairance a été observée comparativement aux patients ayant une insuffisance hépatique légère, montrant l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La DMT du cabazitaxel chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie. Basée sur la tolérance et les données de sécurité, la dose du cabazitaxel doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Jevtana est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Insuffisants rénaux :

Le cabazitaxel est à peine excrété par les reins (2,3 % de la dose). Une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 170 patients, dont 14 patients inclus avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min) et 59 patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), a montré qu'une insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. Cela a été confirmé par une étude pharmacocinétique comparative chez des patients atteints d'une tumeur solide avec une fonction rénale normale (8 patients), une insuffisance rénale modérée (8 patients) et sévère (9 patients), qui ont reçu plusieurs cycles de cabazitaxel en perfusion jusqu'à 25 mg/m^2.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des réactions indésirables observées dans les études cliniques mais vues chez le chien après l'administration d'une dose unique, durant 5 jours consécutifs, et un rythme hebdomadaire à des niveaux d'exposition plus faible que les niveaux d'exposition clinique et pouvant être pertinents en clinique, étaient des nécroses artériolaires/périartériolaires dans le foie, des hyperplasies de la voie biliaire et/ou des nécroses hépatocellulaires (cf Posologie/Mode d'administration).

Des réactions indésirables non observées dans les études cliniques, mais vues chez le rat lors d'études de toxicité à doses répétées, à des niveaux d'exposition plus élevés que les niveaux d'exposition clinique et pouvant être pertinents en clinique, étaient des troubles oculaires caractérisés par un gonflement/dégénérescence de la fibre optique sous-capsulaire. Ces effets étaient partiellement réversibles après 8 semaines.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le cabazitaxel.

Le cabazitaxel n'a pas induit de mutations dans le test de mutation reverse bactérienne (Ames). Il n'était pas clastogénique dans les tests *in vitro* dans les lymphocytes humains (pas d'induction d'aberration structurale chromosomique mais il augmentait le nombre de cellules polyploïdes) et a induit une augmentation des micronoyaux dans les tests *in vivo* chez les rats. Cependant, ces résultats de génotoxicité sont inhérents à l'activité pharmacologique de la molécule (inhibition de la dépolymérisation de la tubuline) et ont été observés avec des produits médicamenteux présentant la même activité pharmacologique.

Le cabazitaxel n'a pas d'incidence sur les performances d'accouplement ou la fertilité des rats mâles traités. Cependant, dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence de la vésicule séminale et une atrophie du tubule séminifère dans les testicules ont été observées chez le rat et une dégénérescence testiculaire (nécrose minime des cellules épithéliales uniques dans l'épididyme) a été observée chez les chiens. Les expositions chez les animaux étaient similaires ou plus faibles que celles vues chez les humains recevant des doses cliniquement pertinentes de cabazitaxel. Le cabazitaxel a induit une toxicité embryofœtale chez le rat femelle traité par voie intraveineuse une fois par jour depuis le 6^e jour gestationnel au 17^e liée à une toxicité maternelle et consistant à des morts fœtales et une diminution du poids moyen fœtal associée à un retard dans l'ossification du squelette. Les expositions chez l'animal étaient plus basses que celles vues chez les humains recevant des doses cliniquement pertinentes de cabazitaxel. Le cabazitaxel passe la barrière placentaire chez le rat.

Chez les rats, le cabazitaxel et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel à une quantité pouvant aller jusqu'à 1,5 % de la dose administrée sur 24 heures.

Évaluation du risque environnemental :

Les résultats des études d'évaluation du risque environnemental ont indiqué que l'utilisation de Jevtana n'aura pas de risque significatif sur l'environnement aquatique (cf Modalités manipulation/élimination).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Les poches de perfusion en PVC ou les sets de perfusion en polyuréthane ne doivent pas être utilisés pour la préparation et l'administration de la solution pour perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur.

Après ouverture :

Les flacons de solution et de solvant doivent être utilisés immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après la dilution initiale de la solution avec le solvant :

La stabilité physicochimique a été démontrée pendant

1 heure à température ambiante (15 °C - 30 °C). D'un point de vue microbiologique, le mélange solution à diluer et solvant doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2 °C - 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Après la dilution finale dans la poche de perfusion : La stabilité physicochimique de la solution pour perfusion a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (incluant l'heure d'administration de la perfusion) et pendant 48 heures au réfrigérateur (incluant l'heure d'administration de la perfusion). D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2 °C - 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Jevtana doit être préparé et manipulé seulement par un personnel formé à la manipulation des agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler le produit. Comme tous les autres agents antinéoplasiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de Jevtana, prenant en compte l'utilisation des dispositifs adaptés, des équipements de protection personnelle (comme des gants), et des procédures de préparation. En cas de contact cutané lors de chacune des étapes de préparation de Jevtana, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

Toujours diluer la solution à diluer avec la **totalité** du solvant fourni avant de l'ajouter dans la solution de perfusion.

Lisez attentivement la totalité de la rubrique avant d'effectuer les étapes de mélange et de dilution. Jevtana requiert **deux** dilutions avant administration. Suivez les instructions de préparation mentionnées ci-dessous.

Remarque : le flacon de la solution à diluer de Jevtana 60 mg/1,5 ml (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) et le flacon de solvant (volume de remplissage : 5,67 ml) contiennent tous les deux un surremplissage pour compenser la perte de liquide survenant lors de la préparation.

Ce surremplissage permet d'obtenir une solution contenant 10 mg/ml de cabazitaxel après dilution de la solution à diluer de Jevtana avec la **totalité** du contenu du flacon de solvant fourni.

Les deux étapes suivantes concernant la procédure de dilution de la solution pour perfusion doivent être réalisées de manière aseptique.

Étape 1 : Dilution initiale de la solution à diluer avec le solvant fourni :

Étape 1.1 :

Inspectez visuellement le flacon de la solution à diluer et le flacon de solvant fourni. La solution à diluer et le solvant doivent être limpides.

Étape 1.2 :

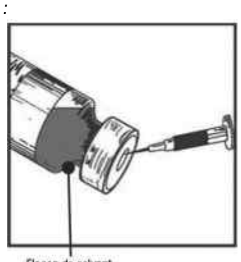

En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélevez de façon aseptique la **totalité** du contenu du flacon de solvant fourni en retournant partiellement le flacon.

Étape 1.3 :

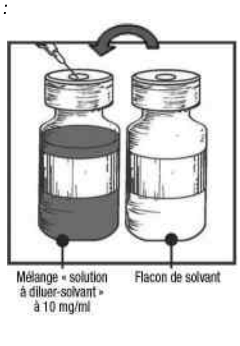

Injectez la **totalité** du contenu de la seringue dans le flacon de la solution à diluer correspondant.

Afin de limiter autant que possible la formation de mousse en injectant le solvant, dirigez l'aiguille sur la paroi interne du flacon de la solution à diluer et injectez lentement.

Une fois reconstituée, la solution obtenue contient 10 mg/ml de cabazitaxel.

Étape 1.4 :

Retirez la seringue et l'aiguille et mélangez manuellement et doucement par retournements répétés de manière à obtenir une solution claire et homogène. Cela peut prendre environ 45 secondes.

Étape 1.5 :

Laissez reposer cette solution environ 5 minutes puis vérifiez que la solution est homogène et claire. Il est normal que la mousse persiste après cette première étape.

Ce mélange « solution à diluer-solvant » obtenu contient 10 mg/ml de cabazitaxel (au moins 6 ml de volume extractible). La seconde dilution doit être effectuée immédiatement (dans l'heure) comme détaillé dans l'étape 2.

Plus d'un flacon de mélange « solution à diluer-solvant » peut être nécessaire pour administrer la dose prescrite.

Étape 2 : seconde dilution pour perfusion (dilution finale) :

Étape 2.1 :

Prélevez de façon aseptique le volume requis de mélange « solution à diluer-solvant » (contenant 10 mg/ml de cabazitaxel), avec une seringue graduée munie d'une aiguille. A titre d'exemple, une dose de 45 mg de Jevtana nécessiterait 4,5 ml de mélange « solution à diluer-solvant » préparé selon les modalités de l'étape 1.

Comme la mousse peut persister sur la paroi interne du flacon de cette solution à la suite de la préparation décrite à l'étape 1, il est préférable de placer l'aiguille de la seringue au milieu de la solution lors du prélèvement.

Étape 2.2 :

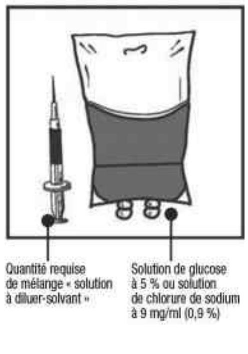

Injectez le contenu de la seringue dans une poche stérile pour perfusion exempte de PVC contenant soit une solution de glucose à 5 % soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution à perfuser doit être comprise entre 0,10 mg/ml et 0,26 mg/ml.

Étape 2.3 :

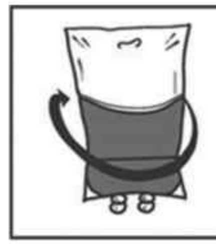

Retirez la seringue et mélangez le contenu de la poche ou flacon de perfusion par rotation manuelle.

Étape 2.4 :

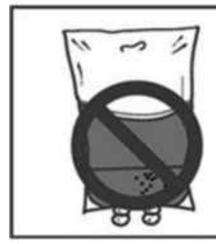

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion obtenue doit être contrôlée visuellement avant utilisation. Comme la solution pour perfusion est hypersaturée, elle peut parfois cristalliser avec le temps. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée et doit être détruite.

La solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Toutefois, la durée de conservation peut être plus longue sous certaines conditions précisées dans la rubrique Modalités de conservation.

Un filtre en ligne de pores de 0,22 micromètre de diamètre (communément appelé 0,2 micromètre) est recommandé lors de l'administration.

N'utilisez pas des poches de perfusion en PVC ni de sets de perfusion contenant du polyuréthane pour la préparation et l'administration de Jevtana.

Jevtana ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/11/676/001 ; CIP 3400957984977 (RCP rév 03.04.17).

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

JEXT ®

adrénaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 150 µg (limpide et incolore) : Cartouche de 0,15 ml dans un stylo auto-injecteur prérempli à usage unique et 1 aiguille de 13 mm, boîte de 2 stylos.

Solution injectable à 300 µg (limpide et incolore) : Cartouche de 0,3 ml dans un stylo auto-injecteur prérempli à usage unique et 1 aiguille de 15 mm, boîte de 2 stylos.

COMPOSITION		*p stylo*
Épinéphrine (DCI) ou adrénaline*		150 µg
	ou	300 µg

* Sous forme de tartrate.

Excipients (communs) : chlorure de sodium, métabisulfite de sodium (E 223), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium (E223) et chlorure de sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose.

1 ml de solution contient 1 mg d'adrénaline (sous forme de tartrate).

DC INDICATIONS

Jext est indiqué dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës graves (chocs anaphylactiques) provoquées par des piqûres ou des morsures d'insectes, des aliments, des médicaments ou d'autres allergènes, ainsi que du choc anaphylactique induit par un exercice physique ou idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Population pédiatrique :
  Patients de 15 à 30 kg : La dose usuelle est de 150 µg.
  L'utilisation n'est pas recommandée chez des enfants pesant moins de 15 kg sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin ; une dose inférieure à 150 µg ne pouvant être administrée avec précision chez ces enfants.
- Adultes de plus de 30 kg :
  La dose usuelle est de 300 µg.
  Chez les patients dont le poids est élevé, une injection supplémentaire peut être nécessaire pour inverser les effets d'une réaction allergique aiguë.

Il est recommandé d'utiliser Jext 150 µg chez les patients de 15 à 30 kg.

Il est recommandé d'utiliser Jext 300 µg chez les enfants et les adolescents de plus de 30 kg.

Une première dose doit être administrée sans attendre, dès l'apparition des premiers signes et symptômes du choc anaphylactique.

La dose habituellement efficace se situe entre 0,005 et 0,01 mg/kg mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas.

En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur Jext peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection. Il est recommandé de prescrire 2 stylos de Jext aux patients qui devront toujours les avoir sur eux.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire.

A usage unique.

L'injection de Jext doit être effectuée en intramusculaire uniquement dans la partie antérolatérale de la cuisse. Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement à travers la peau. La zone d'injection peut être massée afin d'accélérer l'absorption.

Cf Modalités manipulation/élimination pour plus de détails sur les instructions d'utilisation.

Le patient/soignant doit être informé qu'après chaque utilisation de Jext :

- ils doivent immédiatement appeler une aide médicale, demander l'intervention du SAMU en mentionnant « anaphylaxie » **même si les symptômes semblent s'améliorer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)** ;
- les patients conscients doivent de préférence rester allongés avec les pieds surélevés ou assis s'ils ont des difficultés à respirer. Les patients inconscients doivent être placés sur le côté en position latérale de sécurité ;
- le patient doit si possible rester accompagné d'une autre personne jusqu'à l'arrivée de l'aide médicale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a aucune contre-indication absolue à l'utilisation de Jext en cas d'urgence allergique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas enlever le bouchon jaune avant utilisation.

Jext doit être exclusivement administré dans la face antérolatérale de la cuisse. Le produit est injecté immédiatement, par simple pression de l'extrémité noire contenant l'aiguille contre la peau. **Le patient doit être informé de ne pas injecter Jext dans le muscle fessier en raison du risque d'injection accidentelle dans une veine.**

Le patient doit être informé qu'un suivi médical est indispensable après administration et qu'il doit donc composer le numéro d'appel d'urgence 15 (ou le numéro international 112) pour demander l'intervention du SAMU en précisant « anaphylaxie ». Le patient doit être pris en charge par une équipe de soins d'urgence immédiatement après l'administration de la première dose afin de bénéficier d'une surveillance médicale attentive de l'épisode anaphylactique et recevoir un traitement complémentaire si nécessaire.

Le patient/soignant doit être informé de la possibilité d'une anaphylaxie biphasique caractérisée par un rétablissement initial suivi d'une réitération des symptômes quelques heures plus tard.

Les patients ayant un asthme concomitant peuvent présenter un risque plus élevé de réaction anaphylactique sévère.

Jext contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères telles que des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme, en particulier chez les patients asthmatiques. Les patients sensibilisés aux sulfites doivent être soigneusement informés des circonstances dans lesquelles Jext doit être utilisé.

En raison d'un risque accru d'effets indésirables après l'administration d'adrénaline, des précautions particulières doivent être prises chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires telles que l'angine de poitrine, la cardiomyopathie obstructive, l'arythmie cardiaque, le cœur pulmonaire, l'athérosclérose et l'hypertension artérielle.

Des précautions particulières doivent également être prises chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie, de phéochromocytome, de glaucome à angle fermé, d'insuffisance rénale sévère, d'adénome prostatique avec rétention vésicale, d'hypercalcémie, d'hypokaliémie et de diabète.
Des précautions doivent également être prises chez les personnes âgées et les femmes enceintes.
Chez les patients avec une couche épaisse de graisse sous-cutanée, il y a un risque que l'adrénaline n'atteigne pas le tissu musculaire entraînant une diminution de l'efficacité.
Une injection accidentelle dans la main ou le pied, peut par vasoconstriction provoquer une ischémie de l'extrémité du membre concerné.
Tous les patients qui ont une prescription de Jext devront être parfaitement formés afin d'en comprendre les indications et la méthode correcte d'administration (cf Modalités manipulation/élimination). Il est également fortement recommandé de former l'entourage immédiat du patient (parents, personnels soignants, enseignants) à la manipulation correcte de Jext pour apporter un éventuel soutien en cas de situation d'urgence.
Une longue période peut s'écouler entre la délivrance de Jext et la survenue d'une réaction allergique nécessitant de l'adrénaline. Les patients doivent être informés de vérifier régulièrement Jext et de le remplacer avant la date de péremption.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et est donc considéré sans sodium.
Les patients doivent être mis en garde au sujet des allergies croisées et doivent être testés dès que possible afin de caractériser les allergènes auxquels ils sont allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Utiliser Jext avec précaution chez les patients recevant des médicaments pouvant sensibiliser le cœur aux arythmies, y compris les digitaliques et la quinidine. Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés par les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (inhibiteurs MAO) et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (inhibiteurs COMT).
L'adrénaline inhibe la sécrétion d'insuline, augmentant ainsi la glycémie. Il peut être nécessaire pour les patients diabétiques recevant de l'adrénaline d'augmenter leur dose d'insuline ou de médicaments hypoglycémiants oraux.
L'effet alpha et bêtastimulant peut être inhibé par l'utilisation concomitante d'agents alpha et bêtabloquants, ainsi que les médicaments parasympathomimétiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérience clinique dans le traitement du choc anaphylactique durant la grossesse est limitée.
L'adrénaline ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'adrénaline n'est pas biodisponible par voie orale ; l'adrénaline excrétée dans le lait maternel ne devrait pas avoir d'effets chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Jext a une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
En raison des symptômes consécutifs au choc anaphylactique, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines n'est toutefois pas recommandée après l'administration d'adrénaline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'activation par l'adrénaline des récepteurs alpha et bêta incluent des effets cardiovasculaires ainsi que des effets sur le système nerveux central.
Le tableau suivant est fondé sur des données post-marketing de l'utilisation d'adrénaline. La fréquence n'a pas pu être estimée à partir des données disponibles.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique
Affections psychiatriques	Anxiété, hallucinations
Affections du système nerveux	Maux de tête, sensation vertigineuse, tremblements, syncope
Affections cardiaques	Tachycardie, arythmie, palpitations, angine de poitrine, cardiomyopathie de stress
Affections vasculaires	Hypertension, vasoconstriction, ischémie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperhidrose, asthénie

Une ischémie périphérique a été rapportée après une injection accidentelle d'adrénaline dans la main ou le pied.
Jext contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions sévères de type allergique dont des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage ou une injection intravasculaire accidentelle d'adrénaline peut provoquer une hémorragie cérébrale et une arythmie ventriculaire par augmentation brusque de la pression artérielle. Des ischémies et des nécroses du myocarde ainsi que des anomalies rénales peuvent survenir. Un œdème pulmonaire dû à la vasoconstriction périphérique et à la stimulation cardiaque peut entraîner le décès.
Un œdème pulmonaire peut être traité par des médicaments alphabloquants tel que la phentolamine. Les cas d'arythmies peuvent être traités par des médicaments bêtabloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents adrénergiques et dopaminergiques, adrénaline (code ATC : C01CA24).
L'adrénaline est une catécholamine stimulant le système nerveux sympathique (aussi bien les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques) qui augmente la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la circulation coronaire.
Par son action stimulante des récepteurs bronchiaux bêta-adrénergiques, l'adrénaline provoque une puissante bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'adrénaline est une catécholamine naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. L'adrénaline est rapidement inactivée dans l'organisme, principalement par les enzymes hépatiques COMT et MAO. Le foie, riche en ces enzymes, est un important tissu de dégradation bien que non indispensable. La majorité d'une dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.
La demi-vie plasmatique est d'environ 2,5 minutes. Cependant, la vasoconstriction locale peut légèrement retarder l'absorption et les effets peuvent durer plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique. Des massages autour du point d'injection sont recommandés pour accélérer l'absorption.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'adrénaline est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement des réactions anaphylactiques. Il n'existe pas d'autre donnée préclinique utile au prescripteur ne figurant pas déjà dans le RCP.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Jext est un stylo prérempli à usage unique destiné à faciliter l'injection.
L'extrémité noire du stylo prérempli est appliquée contre la face extérieure de la cuisse. Par simple pression, le piston pousse l'aiguille cachée à travers la membrane de l'injecteur noir dans le muscle et injecte la dose d'adrénaline.
Jext peut être utilisé au travers des vêtements.
Jext 150 µg contient 1,4 ml d'adrénaline à 1 mg/ml. Le stylo délivre une dose unique de 0,15 ml, soit 150 µg d'adrénaline. Le volume résiduel (1,25 ml) présent dans le stylo après l'injection ne peut pas être administré ultérieurement.
Jext 300 µg contient 1,4 ml d'adrénaline à 1 mg/ml. Le stylo délivre une dose unique de 0,30 ml, soit 300 µg d'adrénaline. Le volume résiduel (1,1 ml) présent dans le stylo après l'injection ne peut pas être administré ultérieurement.
Une petite bulle d'air peut être présente dans la solution. Elle n'a pas d'influence sur les modalités d'utilisation ou l'efficacité du produit.
Du matériel pédagogique expliquant comment utiliser, conserver et entretenir Jext correctement est disponible pour les prescripteurs, les patients et les soignants, y compris un stylo Simulateur Jext sans aiguille ni adrénaline afin de s'entraîner ou enseigner aux autres comment utiliser Jext correctement.
Il est recommandé de suivre une démonstration sur la technique d'injection avec un médecin. Un « dispositif d'apprentissage Jext » sans aiguille, ni adrénaline, est disponible pour les patients ou le personnel soignant désirant s'entraîner.
Note : le capuchon jaune empêche l'activation du dispositif et doit être maintenu en place tant que l'injection n'est pas nécessaire. Ne jamais placer la main sur l'extrémité noire.

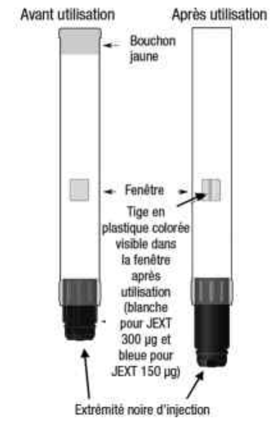

1. Tenez le stylo injecteur Jext dans votre main dominante (celle que vous utilisez pour écrire) avec votre pouce le plus près possible du bouchon jaune.

2. Retirez le bouchon jaune avec l'autre main.

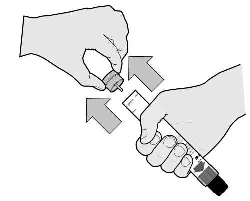

3. Placez l'extrémité noire du stylo injecteur contre la face extérieure de votre cuisse, tenez l'injecteur à angle droit de la cuisse (environ 90°).

4. Pressez fermement l'extrémité noire contre l'extérieur de votre cuisse jusqu'à ce que vous entendiez le déclic confirmant le début de l'injection ; maintenez-le en position. Tenez fermement l'injecteur en place contre la cuisse pendant 10 secondes (comptez lentement jusqu'à 10) puis retirez. L'extrémité noire s'étire automatiquement pour recouvrir l'aiguille.

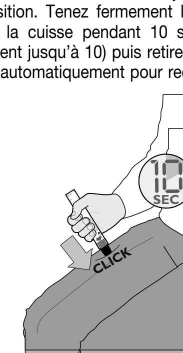

5. Massez la zone d'injection pendant 10 secondes. Recherchez immédiatement une aide médicale. Composez le 15 (ou le numéro international 112) et demandez l'intervention du SAMU en précisant « anaphylaxie ».

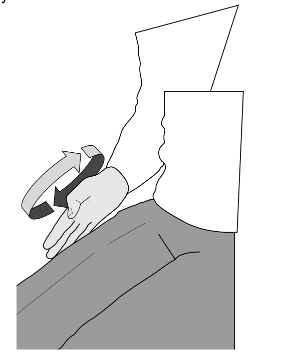

Cf Posologie/Mode d'administration pour les instructions à communiquer au patient/soignant sur les actions à mener après chaque utilisation de Jext.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Vérifier régulièrement la solution au travers de la fenêtre de contrôle pour s'assurer que le liquide est toujours clair et incolore.
Si la solution est décolorée ou contient un précipité, ou au plus tard à la date de péremption, le produit doit être remplacé et remis à un pharmacien.
Jext ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquetage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930038291 (2015) 2 stylos préremplis à 150 µg.
3400930038307 (2015) 2 stylos préremplis à 300 µg.
RCP révisés le 13.10.16.
Prix : 66,91 € (boîte de 2 stylos préremplis à 150 µg).
66,91 € (boîte de 2 stylos préremplis à 300 µg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : ALK-Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Hørsholm, Danemark.
Exploitant :

ALK-Abelló
7, place de La Défense
92400 Courbevoie
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 41 02 86 99
E-mail : pvinfomed@alk.net

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

JINARC ®
tolvaptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 15 mg (de forme triangulaire [grand axe : 6,58 mm ; petit axe : 6,20 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 15 » gravées sur une face, bleu) : Boîte de 7, sous plaquette.
Comprimé à 30 mg (de forme ronde [diamètre : 8 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face, bleu) : Boîte de 7, sous plaquette.
Comprimé à 45 mg (de forme carrée [6,8 mm de côté ; grand axe : 8,2 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 45 » gravées sur une face, bleu) *+ comprimé à 15 mg* (de forme triangulaire [grand axe : 6,58 mm ; petit axe : 6,20 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 15 » gravées sur une face, bleu) : Boîte de 56, sous 4 plaquettes, dans un étui portefeuille contenant 7 comprimés de 45 mg et 7 comprimés de 15 mg.
Comprimé à 60 mg (de forme rectangulaire modifiée [grand axe : 9,9 mm ; petit axe : 5,6 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 60 » gravées sur une face, bleu) *+ comprimé à 30 mg* (de forme ronde [diamètre : 8 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face, bleu) : Boîte de 56, sous 4 plaquettes, dans un étui portefeuille contenant 7 comprimés de 60 mg et 7 comprimés de 30 mg.
Comprimé à 90 mg (de forme pentagonale [grand axe : 9,7 mm ; petit axe : 9,5 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 90 » gravées sur une face, bleu) *+ comprimé à 30 mg* (de forme ronde [diamètre : 8 mm], légèrement convexe, portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face, bleu) : Boîte de 56, sous 4 plaquettes, dans un étui portefeuille contenant 7 comprimés de 90 mg et 7 comprimés de 30 mg.

COMPOSITION *p comprimé*

Tolvaptan (DCI)		15 mg
	ou	30 mg
	ou	45 mg
	ou	60 mg
	ou	90 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laque aluminique d'indigotine.

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de lactose monohydraté) [35 mg/comprimé à 15 mg ; 70 mg/comprimé à 30 mg ; 12 mg/comprimé à 45 mg ; 16 mg/comprimé à 60 mg ; 24 mg/comprimé à 90 mg].

DC INDICATIONS

Jinarc est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par tolvaptan doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PKRAD et possédant une compréhension approfondie des risques du traitement par tolvaptan, y compris l'hépatotoxicité et les exigences de surveillance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

Jinarc doit être administré deux fois par jour, fractionné en 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg. La dose du matin doit être prise au réveil, au moins 30 minutes avant le petit déjeuner. La seconde dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture. Selon ces schémas posologiques, les doses quotidiennes totales sont de 60, 90 ou 120 mg.

Titration de la dose :

La dose initiale de tolvaptan est de 60 mg par jour, fractionnée en 45 mg + 15 mg (45 mg pris au réveil, avant le petit déjeuner et 15 mg pris 8 heures plus tard). La dose initiale doit être progressivement augmentée pour arriver à une dose fractionnée de tolvaptan de 90 mg (60 mg + 30 mg) par jour, puis à une dose cible fractionnée de tolvaptan de 120 mg (90 mg + 30 mg) par jour, si tolérée, avec un intervalle d'au moins une semaine entre chaque augmentation de dose. La titration doit se faire avec prudence afin d'éviter une intolérance liée à une augmentation trop rapide des doses.

La dose peut être réduite en fonction de la tolérance des patients. Les patients doivent être maintenus à la dose maximale tolérée de tolvaptan.

Le but de la titration est de bloquer l'activité de la vasopressine au niveau du récepteur V_2 rénal de façon aussi complète et constante que possible, tout en maintenant un équilibre hydrique acceptable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des mesures de l'osmolalité urinaire sont recommandées pour suivre l'adéquation de l'inhibition de la vasopressine. Une surveillance périodique de l'osmolalité plasmatique ou de la natrémie (pour le calcul de l'osmolarité plasmatique) et/ou du poids corporel doit être envisagée pour surveiller le risque de déshydratation secondaire à l'effet aquarétique du tolvaptan en cas d'apport insuffisant en eau chez un patient.

La sécurité et l'efficacité de Jinarc dans la MRC de stade 5 n'ont pas été bien établies ; le traitement par tolvaptan doit donc être interrompu si la MRC évolue vers une insuffisance rénale de stade 5.

La dose matinale de Jinarc doit être prise au moins 30 minutes avant le petit déjeuner. La deuxième dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture.

Le traitement doit être interrompu si la capacité à boire ou l'accès à l'eau est limité(e) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le tolvaptan ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (cf Interactions). Les patients doivent être informés de la nécessité de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux en quantités suffisantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ajustement de la dose chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A :

Chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A (cf Interactions), les doses de tolvaptan doivent être réduites comme suit :

Dose quotidienne fractionnée de tolvaptan	Dose réduite (une prise par jour)
90 + 30 mg	30 mg (réduction supplémentaire à 15 mg si les doses de 30 mg ne sont pas bien tolérées)
60 + 30 mg	30 mg (réduction supplémentaire à 15 mg si les doses de 30 mg ne sont pas bien tolérées)
45 + 15 mg	15 mg

Ajustement de la dose chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A :

Chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A, les doses de tolvaptan doivent être réduites comme suit :

Dose quotidienne fractionnée de tolvaptan	Dose fractionnée réduite
90 + 30 mg	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 + 15 mg
45 + 15 mg	15 + 15 mg

Des diminutions supplémentaires doivent être envisagées si les patients ne tolèrent pas les doses réduites de tolvaptan.

Sujets âgés :

Les concentrations plasmatiques de tolvaptan ne sont pas modifiées chez les sujets âgés. Cependant, la sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les patients atteints de PKRAD âgés de plus de 50 ans n'ont pas encore été établies.

Insuffisance rénale :

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie (cf Contre-indications).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteint d'une insuffisance rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 10 ml/min ou chez les patients dialysés. Le risque d'atteinte hépatique chez les patients présentant une diminution sévère de la fonction rénale (c'est-à-dire DFGe < 20) peut être augmenté. Ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter une hépatotoxicité. Les données chez les patients atteints de MRC de stade 3 sont plus limitées que chez ceux de stade 1 ou 2 (cf Pharmacodynamie).

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les bénéfices et les risques du traitement par Jinarc doivent être évalués avec prudence. Les patients doivent être étroitement surveillés et les enzymes hépatiques doivent être suivies de façon régulière (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Jinarc est contre-indiqué chez les patients présentant une augmentation des enzymes hépatiques et/ou des signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible. Le tolvaptan n'est pas recommandé dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés sans les croquer, avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Augmentation des enzymes hépatiques et/ou signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anurie.
- Déplétion volémique.
- Hypernatrémie.
- Patients qui ne peuvent pas ressentir la soif ou satisfaire leur soif.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hépatotoxicité idiosyncrasique :

Le tolvaptan a été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec des cas peu fréquents d'augmentations concomitantes de la bilirubine totale (BT).

Dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints de PKRAD, une augmentation (> 3 x limite supérieure de la normale [LSN]) de l'ALAT a été observée chez 4,4 % des patients (42/958) du groupe tolvaptan et chez 1,0 % des patients (5/484) du groupe placebo, tandis qu'une augmentation (> 3 x LSN) de l'ASAT a été observée chez 3,1 % des patients (30/958) du groupe tolvaptan et 0,8 % des patients (4/484) du groupe placebo. Deux (2/957 ; 0,2 %) de ces patients du groupe tolvaptan, ainsi qu'un troisième patient d'une étude d'extension en ouvert, ont présenté des augmentations des enzymes hépatiques (> 3 x LSN) avec des augmentations concomitantes de la BT (> 2 x LSN). L'atteinte hépatocellulaire (correspondant à des augmentations de l'ALAT > 3 x LSN) est apparue dans les 3 à 14 mois après l'initiation du traitement et ces augmentations ont été réversibles avec les taux d'ALAT revenant à des valeurs < 3 x LSN en 1 à 4 mois. Bien que ces augmentations concomitantes aient été réversibles après l'arrêt rapide du tolvaptan, elles représentent un risque potentiel d'atteinte hépatique importante. Des modifications similaires, avec d'autres médicaments, ont été associées à un risque potentiel de causer des lésions hépatiques irréversibles pouvant engager le pronostic vital.

Les médecins prescripteurs doivent se conformer scrupuleusement aux mesures de sécurité exigées ci-dessous.

Pour limiter le risque d'atteinte hépatique importante et/ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques et de la bilirubine est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite. Une surveillance concomitante des symptômes pouvant indiquer une atteinte hépatique (tels que fatigue, anorexie, nausées, gêne dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou jaunisse) est recommandée.

L'utilisation du tolvaptan est contre-indiquée (cf Contre-indications) chez les patients présentant, avant l'initiation du traitement, des taux d'ALAT, d'ASAT ou de BT anormaux répondant aux critères d'arrêt définitif (voir ci-après). En cas de taux initiaux anormaux inférieurs aux seuils imposant un arrêt définitif du traitement, le tolvaptan ne peut être instauré que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Les tests de la fonction hépatique doivent dans ce cas être poursuivis à une fréquence plus élevée. L'avis d'un hépatologue est recommandé.

Durant les 18 premiers mois de traitement, Jinarc ne peut être dispensé qu'aux patients dont le médecin a jugé que la fonction hépatique était compatible avec la poursuite du traitement.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique ou si des augmentations anormales de l'ALAT ou de l'ASAT sont détectées pendant le traitement, l'administration de Jinarc doit être interrompue et de nouvelles analyses, incluant le dosage de l'ALAT, de l'ASAT, de la BT et des phosphatases alcalines (PA), doivent être réalisées dès que possible (idéalement dans les 48 à 72 heures). Les analyses doivent se poursuivre à une fréquence plus élevée jusqu'à ce que les symptômes/signes/anomalies des paramètres biologiques se stabilisent ou disparaissent, auquel cas le traitement par Jinarc peut être réinitié.

Si les taux d'ALAT et d'ASAT restent inférieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Jinarc peut être poursuivi avec prudence, aux mêmes doses ou à des doses inférieures, en procédant à des surveillances fréquentes. En effet, chez certains patients, les taux de transaminases semblent se stabiliser avec la poursuite du traitement.

La pratique clinique actuelle suggère que le traitement par Jinarc doit être interrompu s'il est confirmé que les taux de transaminases augmentent ou restent élevés et il doit être arrêté définitivement si des augmentations importantes et/ou des symptômes cliniques d'atteinte hépatique persistent.

Les recommandations pour l'arrêt définitif incluent :
- ALAT ou ASAT > 8 fois LSN ;
- ALAT ou ASAT > 5 fois LSN pendant plus de deux semaines ;
- ALAT ou ASAT > 3 fois LSN et (BT > 2 fois LSN ou rapport international normalisé [RIN] > 1,5) ;
- ALAT ou ASAT > 3 fois LSN avec symptômes persistants d'atteinte hépatique, comme indiqué ci-dessus.

Accès à l'eau :

Le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau, tels que soif, polyurie, nycturie et pollakiurie (cf Effets indésirables). Les patients doivent donc avoir accès à l'eau (ou à d'autres liquides aqueux) et être capables d'en boire en quantités suffisantes (cf Posologie/Mode d'administration). Il faut recommander aux patients de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux dès les premiers signes de soif afin d'éviter une soif excessive ou une déshydratation.

En outre, les patients doivent boire 1 à 2 verres de liquide avant le coucher, qu'ils aient soif ou non, et boire à nouveau la nuit à chaque épisode de nycturie.

Déshydratation :

Le bilan volémique doit être surveillé chez les patients prenant du tolvaptan car le traitement par le tolvaptan peut entraîner une déshydratation sévère constituant un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre des mesures appropriées qui peuvent inclure la nécessité d'interrompre le traitement ou de réduire la posologie du tolvaptan et d'augmenter l'apport hydrique. Une prudence particulière est requise chez les patients souffrant de maladies nuisant à un apport hydrique approprié ou présentant un risque accru de perte d'eau, par exemple en cas de vomissements ou de diarrhée.

Obstruction des voies urinaires :

La diurèse doit être assurée. Les patients présentant une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles de la miction, sont exposés à un risque plus important de rétention urinaire aiguë.

Équilibre hydroélectrolytique :

Le bilan hydroélectrolytique doit être surveillé chez tous les patients. L'administration de tolvaptan induit une aquarèse abondante et peut provoquer une déshydratation et une augmentation de la natrémie (cf Effets indésirables) ; le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients présentant une hypernatrémie (cf Contre-indications). Par conséquent, la créatinine sérique, les électrolytes et les symptômes de déséquilibre électrolytique (par exemple : vertiges, évanouissement, palpitations, confusion, faiblesse, démarche instable, hyperréflexie, convulsions, coma) doivent être évalués avant et après l'initiation du traitement par le tolvaptan afin de déceler toute déshydratation éventuelle.

Lors d'un traitement à long terme, les électrolytes doivent être surveillés au moins tous les trois mois.

Anomalies de la natrémie :

Les anomalies de la natrémie (hyponatrémie ou hypernatrémie) doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par tolvaptan.

Anaphylaxie :

Depuis sa commercialisation, de très rares cas d'anaphylaxie (incluant choc anaphylactique et éruption cutanée généralisée) ont été rapportés après l'administration de tolvaptan. Ce type de réaction est survenu après la première administration de tolvaptan. En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de tolvaptan doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. L'hypersensibilité étant une contre-indication (cf Contre-indications), le traitement ne doit jamais être repris après une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves.

Lactose :

Jinarc contient du lactose comme excipient. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Diabète :

Les patients diabétiques ayant une glycémie élevée (par exemple supérieure à 300 mg/dl) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Cet état pathologique doit être exclu avant et pendant le traitement par le tolvaptan.

Le tolvaptan peut causer une hyperglycémie (cf Effets indésirables). Par conséquent, les patients diabétiques recevant du tolvaptan doivent être traités avec prudence. Ceci s'applique en particulier aux patients présentant un diabète de type II insuffisamment contrôlé.

Augmentation de l'uricémie :

La diminution de la clairance rénale de l'acide urique est un effet connu du tolvaptan. Dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo menée chez des patients présentant une PKRAD, une augmentation de l'uricémie potentiellement cliniquement significative (supérieure à 10 mg/dl) a été rapportée plus fréquemment chez les patients du groupe tolvaptan (6,2 %) que chez ceux du groupe placebo (1,7 %). Des effets indésirables à type de goutte ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par tolvaptan (28/961 ; 2,9 %) que chez les patients recevant un placebo (7/483 ; 1,4 %). En outre, une augmentation de l'utilisation d'allopurinol et d'autres médicaments employés pour traiter la goutte a été observée dans l'étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo. Les effets sur l'uricémie sont imputables aux modifications hémodynamiques rénales réversibles qui surviennent en réponse aux effets du tolvaptan sur l'osmolalité urinaire et peuvent être cliniquement significatifs. Néanmoins, les événements d'augmentation de l'uricémie et/ou de goutte étaient sans gravité et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo. Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'initiation du traitement par Jinarc et, si nécessaire, pendant le traitement, en fonction des symptômes.

Effet du tolvaptan sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) :

Une diminution réversible du DFG a été observée dans des études sur la PKRAD lors de l'initiation du traitement par tolvaptan.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du tolvaptan :

Inhibiteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés (par exemple amprénavir, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, imatinib, vérapamil) ou puissants (par exemple itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine) du CYP3A augmente l'exposition au tolvaptan.

L'administration concomitante de tolvaptan et de kétoconazole a entraîné une augmentation de 440 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et une augmentation de 248 % de la concentration plasmatique maximale (Cmax) observée du tolvaptan.

L'administration concomitante de tolvaptan et de jus de pamplemousse, un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A, a doublé les concentrations maximales de tolvaptan (Cmax).

Une réduction de la dose de tolvaptan est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A (cf Posologie/Mode d'administration).Les patients qui prennent des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A doivent être traités avec prudence, en particulier lorsque la fréquence d'administration des inhibiteurs est supérieure à une fois par jour.

Inducteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple rifampicine) diminue l'exposition au tolvaptan et son efficacité. L'administration concomitante de tolvaptan et de rifampicine diminue la Cmax et l'ASC du tolvaptan d'environ 85 %. Par conséquent, l'administration concomitante de tolvaptan et d'inducteurs puissants du CYP3A (par exemple rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) doit être évitée.

Administration concomitante avec des médicaments augmentant la natrémie :

Il n'existe pas de données d'études cliniques contrôlées concernant l'administration concomitante de tolvaptan et de solutions hypertoniques de chlorure de sodium,

de formulations orales de sodium et de médicaments augmentant la natrémie. Les médicaments ayant une teneur élevée en sodium tels que les préparations antalgiques effervescentes et certains médicaments utilisés dans le traitement de la dyspepsie qui contiennent du sodium peuvent également augmenter la natrémie. L'administration concomitante de tolvaptan et de médicaments augmentant la natrémie peut accroître le risque d'hypernatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et est n'est donc pas recommandée.

Diurétiques :

Le tolvaptan n'a pas fait l'objet d'études approfondies en association aux diurétiques dans la PKRAD. Malgré l'absence apparente d'effet synergique ou additif lié à une utilisation concomitante de tolvaptan avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, chaque classe d'agent peut provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation ou d'insuffisance rénale manifeste, des mesures appropriées doivent être prises telles que l'interruption ou la diminution des doses de tolvaptan et/ou de diurétiques et l'augmentation de l'apport hydrique. Les autres causes potentielles d'insuffisance rénale ou de déshydratation doivent être évaluées et prises en charge.

Effets du tolvaptan sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Substrats du CYP3A :

Chez les volontaires sains, le tolvaptan, substrat du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de certains autres substrats du CYP3A (par exemple warfarine ou amiodarone). Le tolvaptan a multiplié par 1,3 à 1,5 les concentrations plasmatiques de lovastatine. Bien que cette augmentation ne soit pas cliniquement significative, elle indique que le tolvaptan peut potentiellement augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A4.

Substrats des transporteurs :

Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P. Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan ou son métabolite oxobutyrique peuvent potentiellement inhiber les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP et OCT1.

Les concentrations de la digoxine à l'état d'équilibre ont été augmentées après administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 60 mg de tolvaptan (multiplication par 1,3 de la concentration plasmatique maximale observée [Cmax] et par 1,2 de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre 2 administrations [ASC_{τ}]). Les patients recevant de la digoxine ou d'autres substrats de la glycoprotéine P à marge thérapeutique étroite (par exemple dabigatran) doivent donc être traités avec prudence et surveillés afin de rechercher d'éventuels effets majorés pendant le traitement par tolvaptan.

Les statines couramment utilisées dans l'étude pivot de phase III du tolvaptan (par exemple rosuvastatine et pitavastatine) sont des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3. Aucune différence dans le profil des effets indésirables n'a cependant été observée dans l'étude pivot de phase III du tolvaptan dans la PKRAD.

En cas d'administration concomitante de substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (par exemple statines telles que rosuvastatine et pitavastatine), de substrats de l'OAT3 (par exemple méthotrexate, ciprofloxacine), de substrats du BCRP (par exemple sulfasalazine) ou de substrats de l'OCT1 (par exemple metformine) et de tolvaptan, les patients doivent être traités avec prudence et surveillés pour détecter les effets majorés de ces médicaments.

Médicament(s) antihypertenseur(s) diurétique(s) ou non :

La pression artérielle en position debout n'a pas été mesurée en routine dans les études sur la PKRAD, par conséquent, un risque d'hypotension orthostatique due à une interaction pharmacodynamique avec le tolvaptan ne peut être exclu.

Administration concomitante avec des analogues de la vasopressine :

En plus de son effet sur l'aquarèse rénale, le tolvaptan peut inhiber les récepteurs vasculaires V_2 de la vasopressine impliqués dans la libération des facteurs de coagulation (par exemple facteur de von Willebrand) à partir des cellules endothéliales. Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec le tolvaptan, l'effet d'analogues de la vasopressine tels que la desmopressine peut être diminué chez les patients traités par ce type d'analogues pour prévenir ou contrôler des hémorragies.

L'administration de Jinarc avec des analogues de la vasopressine n'est pas recommandée.

Tabac et alcool :

Les données relatives aux antécédents de tabagisme ou de consommation d'alcool durant les études sur la PKRAD sont trop limitées pour déterminer les effets possibles du tabac ou de l'alcool sur l'efficacité et la sécurité du traitement par tolvaptan dans la PKRAD.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de tolvaptan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant le traitement par Jinarc. Jinarc ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le tolvaptan est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez le rat ont mis en évidence une excrétion du tolvaptan dans le lait.

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Jinarc est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la fertilité (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Jinarc a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges, une asthénie ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés et attendus sur le plan pharmacodynamique sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie, qui surviennent chez environ 55 %, 38 %, 29 % et 23 % des patients, respectivement. Le tolvaptan a, par ailleurs, été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec de rares cas d'augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT).

Tableau des effets indésirables :

Le profil d'effets indésirables du tolvaptan dans l'indication de PKRAD a été établi à partir d'une base de données d'études cliniques menées chez 1444 patients traités (961 patients traités par tolvaptan, 483 sous placebo) et concorde avec la pharmacologie du principe actif. Les effets indésirables associés au tolvaptan observés dans les études cliniques sur la PKRAD sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Polydipsie
Fréquent	Déshydratation, hypernatrémie, appétit diminué, hyperuricémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, bouche sèche
Fréquent	Distension abdominale, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Contractures musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Nycturie, pollakiurie, polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, soif
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, poids diminué
Peu fréquent	Bilirubine augmentée

Description des effets indésirables particuliers :

Pour limiter le risque d'atteinte hépatique significative ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la perte d'eau. Il est donc essentiel que les patients aient accès à l'eau et puissent boire en quantités suffisantes. Le bilan volémique des patients prenant du tolvaptan doit être surveillé pour prévenir toute déshydratation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation du tolvaptan approuvé dans d'autres indications.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique, rash généralisé

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses orales uniques allant jusqu'à 480 mg (4 fois la dose quotidienne maximale recommandée) et des doses répétées allant jusqu'à 300 mg une fois par jour pendant 5 jours ont été bien tolérées dans les études menées chez des volontaires sains. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'intoxication au tolvaptan. On peut s'attendre à ce que les signes et symptômes d'un surdosage aigu soient ceux d'un effet pharmacologique excessif : augmentation de la natrémie, polyurie, soif et déshydratation/hypovolémie.

Il n'a pas été observé de mortalité chez le rat et le chien après l'administration de doses orales uniques de 2000 mg/kg (dose maximale possible). Une dose orale unique de 2000 mg/kg a été mortelle chez la souris. Les symptômes de toxicité chez la souris incluaient une diminution de l'activité locomotrice, une démarche titubante, des tremblements et une hypothermie.

En cas de suspicion d'un surdosage de tolvaptan, une évaluation des signes vitaux, un ionogramme, un ECG et un bilan liquidien sont recommandés. Un apport en eau et/ou en électrolytes approprié pour compenser les pertes doit être poursuivi jusqu'à diminution de l'aquarèse. La dialyse peut s'avérer inefficace pour éliminer le tolvaptan en raison de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques humaines (> 98 %).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétiques, antagonistes de la vasopressine (code ATC : C03XA01).

Mécanisme d'action :

Le tolvaptan est un antagoniste de la vasopressine bloquant spécifiquement la liaison de l'arginine vasopressine (AVP) aux récepteurs V_2 des parties distales du néphron. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V_2 humain est 1,8 fois supérieure à celle de l'AVP endogène.

Effets pharmacodynamiques :

Les effets pharmacodynamiques du tolvaptan ont été établis chez des volontaires sains et chez des patients atteints de PKRAD présentant une MRC de stade 1 à 4. Les effets sur la clairance de l'eau libre et le volume urinaire sont démontrés pour tous les stades de MRC. Des effets plus faibles sont observés aux stades plus avancés, ce qui concorde avec la diminution du nombre de néphrons pleinement fonctionnels. Des réductions de courte durée du volume rénal total moyen ont également été observées après 3 semaines de traitement pour tous les stades de MRC ; elles allaient de − 4,6 % pour la MRC de stade 1 à − 1,9 % pour la MRC de stade 4.

Efficacité et sécurité cliniques :

Le programme clinique de développement des comprimés de tolvaptan pour le traitement de la PKRAD repose principalement sur une étude pivot de phase III, internationale, randomisée, contrôlée *versus* placebo dans laquelle la sécurité et l'efficacité à long terme des schémas posologiques à doses fractionnées orales de tolvaptan (oscillant entre 60 mg/jour et 120 mg/jour) étaient comparées à un placebo chez 1445 patients adultes atteints de PKRAD. Au total, 14 études cliniques portant sur le tolvaptan ont été menées dans le monde pour étayer l'indication de PKRAD, dont 8 études aux États-Unis, 1 aux Pays-Bas, 3 au Japon, 1 en Corée ainsi que l'étude pivot internationale de phase III.

L'étude pivot de phase III (TEMPO 3:4, 156-04-251) a inclus des patients provenant de 129 centres d'Amérique, du Japon, d'Europe et d'autres pays. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité à long terme du tolvaptan dans la PKRAD sur le taux de variation (%) du volume rénal total (VRT) chez les patients du groupe tolvaptan *versus* celui des patients du groupe placebo. Dans cette étude, un total de 1445 patients adultes (âgés de 18 à 50 ans) atteints de PKRAD débutante avec des signes de progression rapide (répondant aux critères modifiés de Ravine, volume rénal total [VRT] ⩾ 750 ml, clairance estimée de la créatinine ⩾ 60 ml/min) ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du tolvaptan ou un placebo. Les patients étaient traités pendant une durée maximale de trois ans.

Les groupes tolvaptan (n = 961) et placebo (n = 484) étaient similaires en termes de sexe et l'âge moyen était de 39 ans. Les critères d'inclusion permettaient de sélectionner les patients qui, à l'inclusion, présentaient des signes de maladie débutante en progression. A l'inclusion, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen des patients était de 82 ml/min/1,73 m^2 (CKD-EPI), 79 % présentaient une hypertension et le VRT moyen était de 1692 ml (972 ml/m après ajustement en fonction de la taille). Environ 35 % des patients présentaient une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1, 48 % une MRC de stade 2 et 17 % une MRC de stade 3 ($DFGe_{CKD-EPI}$). Bien que ces critères aient été utiles pour inclure dans l'étude des patients dont la maladie progressait rapidement, les analyses en sous-groupes basées sur les critères de stratification (âge, VRT, DFG, albuminurie, hypertension) indiquaient que la présence de tels facteurs de risques à un jeune âge est plus prédictive de la progression rapide de la maladie.

Les résultats du critère principal d'évaluation, c'est-à-dire le taux de variation du VRT chez les patients randomisés pour recevoir du tolvaptan (normalisé sous forme de pourcentage) par rapport au taux de variation chez les patients du groupe placebo, étaient statistiquement très significatifs. Le taux d'augmentation du VRT sur 3 ans était significativement plus faible chez les patients traités par tolvaptan que chez ceux recevant un placebo : 2,80 % par an contre 5,51 % par an, respectivement (rapport des moyennes géométriques : 0,974 ; IC à 95 % : 0,969 à 0,980 ; p < 0,0001).

Les critères secondaires d'évaluation prédéfinis ont été analysés de façon séquentielle. Le principal critère d'évaluation secondaire composite (progression de la PKRAD) était le délai de survenue de plusieurs événements de progression clinique :

1. dégradation de la fonction rénale (définie comme une réduction persistante [reproduite sur au moins deux semaines] de 25 % de la réciproque du taux de créatinine sérique pendant le traitement [entre la fin de la titration et la dernière visite réalisée au cours du traitement]) ;
2. douleur rénale cliniquement significative **(définie comme nécessitant un arrêt de travail, des antalgiques de dernier recours, des narcotiques et antinociceptifs, des interventions radiologiques ou chirurgicales) ;**
3. aggravation d'une hypertension ;
4. aggravation d'une albuminurie.

Le taux relatif d'événements liés à la PKRAD a diminué de 13,5 % chez les patients traités par tolvaptan (risque relatif : 0,87 ; IC à 95 % : 0,78 à 0,97 ; p = 0,0095).

Le résultat du principal critère d'évaluation secondaire composite est essentiellement attribué à des effets sur la dégradation de la fonction rénale et sur la douleur rénale cliniquement significative. Les événements liés à la fonction rénale étaient inférieurs de 61,4 % avec le tolvaptan comparé au placebo (risque relatif : 0,39 ; IC à 95 % : 0,26 à 0,57 ; p < 0,0001), tandis que les événements liés à une douleur rénale étaient inférieurs de 35,8 % chez les patients traités par tolvaptan (risque relatif : 0,64 ; IC à 95 % : 0,47 à 0,89 ; p = 0,007). En revanche, il n'a pas été observé d'effet du tolvaptan sur la progression de l'hypertension ou de l'albuminurie.

871 sujets ayant terminé TEMPO 3:4 ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert TEMPO 4:4 qui s'est déroulée dans 106 centres et 13 pays. Cette étude a évalué les effets du tolvaptan sur la sécurité, le VRT et le DFGe en comparant des sujets ayant reçu le traitement actif pendant 5 ans (sujets traités précocement) et des sujets sous placebo pendant 3 ans, puis sous traitement actif pendant 2 ans (sujets traités tardivement).

Le critère primaire d'évaluation relatif au VRT n'a pas montré, à 5 ans, de différence statistiquement significative (p = 0,3580) au seuil prédéterminé de significativité statistique entre les 2 groupes (− 1,7 %) : sujets traités précocement et sujets traités tardivement. Les pentes de croissance du VRT des deux groupes ont été ralenties, par rapport au placebo durant les 3 premières années, suggérant que les sujets traités précocement par le tolvaptan comme les sujets traités tardivement en ont bénéficié de la même manière.

Un critère d'évaluation secondaire testant la persistance des effets positifs sur la fonction rénale a montré que la conservation de l'effet bénéfique sur le DFGe observée à l'issue de l'étude pivot TEMPO 3:4 (3,01 à 3,34 mL/min/1,73 m^2 aux visites de suivi 1 et 2) pouvait être préservée durant le traitement en ouvert. Cette différence a été maintenue dans l'analyse MMRM pré-spécifiée (3,15 mL/min/1,73 m^2, IC à 95 % : 1,462 à 4,836, p = 0,0003) et dans des analyses de sensibilité avec les projections des valeurs de DFGe à l'inclusion (2,64 mL/min/1,73 m^2, IC à 95 % : 0,672 à 4,603, p = 0,0086). Ces données suggèrent que Jinarc peut ralentir la vitesse du déclin de la fonction rénale et que ces bénéfices persistent pendant toute la durée du traitement.

A ce jour, il n'existe pas de données disponibles indiquant si le traitement au long cours par Jinarc continue à ralentir le déclin de la fonction rénale et a un impact sur l'évolution clinique de la PKRAD, notamment en retardant l'apparition d'une insuffisance rénale terminale. Le génotypage a été réalisé chez la majorité des patients entrant dans l'étude d'extension en ouvert (TEMPO 4:4) pour les gènes PKD1 et PKD2 mais les résultats ne sont pas encore connus.

Après deux années supplémentaires de traitement par tolvaptan, soit un total de 5 ans sous traitement au tolvaptan, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tolvaptan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la polykystose rénale (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le tolvaptan est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures environ. La biodisponibilité absolue du tolvaptan est d'environ 56 %.

L'administration concomitante de tolvaptan et d'un repas riche en graisses a augmenté jusqu'à 2 fois les concentrations maximales de tolvaptan mais n'a pas eu d'effet sur l'ASC. Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas connue, il est recommandé de prendre la dose du matin à jeun, afin de minimiser le risque inutile d'augmentation de l'exposition maximale (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Après l'administration de doses orales uniques ⩾ 300 mg, les concentrations plasmatiques maximales forment un plateau, probablement en raison d'une saturation de l'absorption. Le tolvaptan se lie de façon réversible (98 %) aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

Le tolvaptan est fortement métabolisé dans le foie, presque exclusivement par le CYP3A. Le tolvaptan est un substrat faible du CYP3A4 et ne semble pas avoir d'activité inhibitrice.

Des études *in vitro* ont montré que le tolvaptan n'inhibe pas le CYP3A. Quatorze métabolites ont été identifiés dans le plasma, les urines et les selles ; tous, sauf un, étaient également métabolisés par le CYP3A. Seul le métabolite acide oxobutyrique représente plus de 10 % de la radioactivité plasmatique totale ; tous les autres métabolites sont présents à des concentrations inférieures au tolvaptan.

Les métabolites du tolvaptan contribuent peu ou pas à son effet pharmacologique ; tous montrent une activité antagoniste nulle ou faible sur les récepteurs V_2 humains par rapport au tolvaptan. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 8 heures et les concentrations de tolvaptan à l'état d'équilibre sont obtenues après la première dose.

Élimination :

Moins de 1 % de la substance active intacte est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Des études effectuées avec du tolvaptan radiomarqué ont montré que 40 % de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 59 % dans les selles, où le tolvaptan inchangé représentait 32 % de la radioactivité. Le tolvaptan sous forme libre est peu présent dans le plasma (3 %).

Linéarité :

Après administration de doses orales uniques, les valeurs de Cmax montrent des augmentations moins que doses-proportionnelles à des doses comprises entre 30 et 240 mg, avant d'atteindre un plateau à des doses comprises entre 240 et 480 mg ; l'ASC augmente de façon linéaire.

Après administration de doses répétées de 300 mg une fois par jour, l'exposition au tolvaptan n'a été augmentée que de 6,4 fois par rapport à une dose de 30 mg. L'exposition au tolvaptan (ASC) augmente de façon linéaire chez les patients souffrant de PKRAD recevant des schémas posologiques à dose fractionnée de 30, 60 et 120 mg/j.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Âge :

L'âge n'a pas d'influence significative sur la clairance du tolvaptan.

Insuffisance hépatique :

L'effet d'une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du tolvaptan a été évalué chez 87 patients présentant des hépatopathies d'étiologies diverses. Aucune modification cliniquement significative de la clairance n'a été observée pour les doses comprises entre 5 et 60 mg. Les informations disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont très limitées.

Une analyse pharmacocinétique de population chez les patients présentant un œdème hépatique a montré que l'ASC du tolvaptan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) était respectivement 3,1 et 2,3 fois plus élevée que chez les volontaires sains.

Insuffisance rénale :

Dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur des sujets atteints de PKRAD, les concentrations de tolvaptan étaient plus élevées que chez les volontaires sains lorsque le DFGe (un paramètre reflétant la fonction rénale) descendait en dessous de 60 ml/min/1,73 m². Une diminution du $DFGe_{CKD\text{-}EPI}$ de 72,2 à 9,79 (ml/min/1,73 m²) était associée à une réduction de 32 % de la clairance corporelle totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une tératogénicité a été observée chez des lapins recevant 1000 mg/kg/j (7,5 fois l'exposition associée à une dose de 120 mg/j chez l'homme, sur la base de l'ASC). Aucun effet tératogène n'a été observé chez le lapin à une dose de 300 mg/kg/j (environ 1,25 à 2,65 fois l'exposition associée à une dose de 120 mg/j chez l'homme, sur la base de l'ASC).

Dans une étude péri-et post-natale chez le rat, un retard dans l'ossification et une diminution du poids corporel chez les jeunes rats ont été observés à la dose la plus élevée de 1000 mg/kg/j.

Deux études de fertilité chez le rat ont mis en évidence des effets chez les parents (diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel, salivation), mais le tolvaptan n'a pas affecté les capacités de reproduction des mâles et aucun effet sur les fœtus n'a été observé. Chez les femelles, des cycles œstraux anormaux ont été constatés au cours des deux études.

La dose sans effet néfaste observable (DSENO ou NOAEL) concernant les effets sur la reproduction chez les femelles (100 mg/kg/j) était environ 8 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme de 120 mg/jour sur une base en mg/m² .

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en néphrologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1000/001 ; CIP 3400930013434 (2015, RCP rév 06.07.17) cp à 15 mg.
EU /1/15/1000/003 ; CIP 3400930013458 (2015, RCP rév 06.07.17) cp à 30 mg.
EU /1/15/1000/007 ; CIP 3400930016060 (2015, RCP rév 06.07.17) cp à 15 mg + 45 mg.
EU /1/15/1000/010 ; CIP 3400930016091 (2015, RCP rév 06.07.17) cp à 30 mg + 60 mg.
EU /1/15/1000/013 ; CIP 3400930016114 (2015, RCP rév 06.07.17) cp à 30 mg + 90 mg.

Prix : 323,68 € (7 cp à 15 mg).
323,68 € (7 cp à 30 mg).
1228,48 € (28 cp à 15 mg + 28 cp à 45 mg).
1228,48 € (28 cp à 30 mg + 28 cp à 60 mg).
1228,48 € (28 cp à 30 mg + 28 cp à 90 mg).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 30 % et Collect dans l'indication : chez les patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critères de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progresseurs, c'est-à-dire avec :

- un DFG > 30 ml/min/1,73 m² ;
- et une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale, c'est-à-dire :
  - un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ⩾ 630 ml/m à l'échographie ;
  - ou une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie ;
- et des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :
  - la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intrakystique, hématurie macroscopique) ; ou
  - une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine) ».

Titulaire de l'AMM : Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ, Royaume-Uni.

OTSUKA Pharmaceutical France SAS
Immeuble Atria. 1-15, av Édouard-Belin
CS 40066. 92566 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 47 08 00 00. Fax : 01 47 51 88 09
Info médic :
Tél (N° à tarification spéciale) : 0811 740 400
Pharmacovigilance :
E-mail : vigilance@otsuka.fr

JOSACINE ®

josamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé dispersible à 1000 mg (avec barre de cassure ; blanc) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Comprimé pelliculé à 500 mg (blanc) *:* Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Granulés pour suspension buvable à 500 mg/5 ml : Flacon correspondant à 60 ml de suspension reconstituée + seringue pour administration orale (5 ml) graduée de 2 à 20 kg en kg de poids corporel.

Granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml : Flacon correspondant à 60 ml de suspension reconstituée + seringue pour administration orale (5 ml) graduée de 2 à 10 kg en kg de poids corporel.

Granulés pour suspension buvable à 125 mg/5 ml : Flacon correspondant à 60 ml de suspension reconstituée + seringue pour administration orale (5 ml) graduée de 2 à 5 kg avec des graduations de 0,5 kg de poids corporel.

COMPOSITION

Comprimé dispersible : *p cp*

Josamycine (DCI) propionate
exprimé en josamycine .... 1000 mg

Excipients : cellulose microcristalline, hyprolose, docusate de sodium, aspartam (E 951), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, arôme fraise (essence de Tagète, alcool benzylique, 3-hexenol, propylèneglycol, vanilline, 2,5-diméthyldihydro-furanolone, acide butyrique, citrate et butyrate d'éthyle).

Comprimé pelliculé : *p cp*

Josamycine (DCI) .... 500 mg

Excipients : amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171).

Granulés p susp buv 500 mg/5 ml : *p 5 ml**

Josamycine (DCI) propionate
exprimé en josamycine .... 500 mg

Excipients : mannitol, citrate trisodique $2H_2O$, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline/carmellose (Avicel RC), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), arôme fraise en poudre (citrate d'éthyle ; propylèneglycol ; butyrate d'éthyle ; héxène-3-ol-1 ; acide propionique ; cinnamate de méthyle ; acide acétique ; maltol ; vanilline ; acide méthylbutyrique ; caproate d'éthyle ; décalactone ; maltodextrine), diméticone (rhodorsil 70451), bêta-carotène à 10 % hydrosoluble, sucre glace.

Teneur en saccharose : 0,82 g/dose de 20 kg, soit 5 ml de suspension buvable.

Granulés p susp buv 250 mg/5 ml : *p 5 ml**

Josamycine (DCI) propionate
exprimé en josamycine .... 250 mg

Excipients : mannitol, citrate trisodique $2H_2O$, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline/carmellose (Avicel RC), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), arôme fraise en poudre (citrate d'éthyle ; propylène glycol ; butyrate d'éthyle ; héxène-3-ol-1 ; acide propionique ; cinnamate de méthyle ; acide acétique ; maltol ; vanilline ; acide méthylbutyrique ; caproate d'éthyle ; décalactone ; maltodextrine), diméticone (rhodorsil 70451), canthaxantine à 10 % hydrosoluble, sucre glace.

Teneur en saccharose : 0,63 g/dose de 10 kg, soit 5 ml de suspension buvable.

Granulés p susp buv 125 mg/5 ml : *p 5 ml**

Josamycine (DCI) propionate
exprimé en josamycine .... 125 mg

Excipients : mannitol, citrate trisodique $2H_2O$, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline/carmellose (Avicel RC), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), arôme fraise en poudre (citrate d'éthyle ; propylèneglycol ; butyrate d'éthyle ; héxène-3-ol-1 ; acide propionique ; cinnamate de méthyle ; acide acétique ; maltol ; vanilline ; acide méthylbutyrique ; caproate d'éthyle ; décalactone ; maltodextrine), diméticone (rhodorsil 70451), sucre glace.

Teneur en saccharose : 0,82 g/dose de 5 kg, soit 5 ml de suspension buvable.

* De suspension reconstituée.

DC INDICATIONS

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - sans facteurs de risques,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermo-hypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêtalactamines.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

La forme comprimé dispersible à 1000 mg est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 40 kg.

La forme comprimé pelliculé à 500 mg est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans et de plus de 40 kg.

La forme granulés pour suspension buvable à 500 mg/5 ml est réservée à l'enfant de 10 à 40 kg.

La forme granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml est réservée à l'enfant de 5 à 10 kg.

La forme granulés pour suspension buvable à 125 mg/5 ml est réservée au nourrisson de 2 à 5 kg.

POSOLOGIE :

Comprimé dispersible à 1000 mg et comprimé pelliculé à 500 mg (adulte et enfant de plus de 40 kg) :

La posologie est de 1 à 2 g par jour, à répartir en deux prises par jour, selon le poids du sujet et la sévérité de l'infection.

Soit en pratique : ½ à 1 comprimé à 1000 mg matin et soir ou 1 à 2 comprimés à 500 mg matin et soir.

Cas particuliers :

Angines :

2 g par jour, à répartir en 2 prises journalières.

Soit en pratique : 1 comprimé à 1000 mg (1 g) le matin, 1 comprimé à 1000 mg (1 g) le soir, ou 2 comprimés à 500 mg (1 g) le matin, 2 comprimés à 500 mg (1 g) le soir.

La durée du traitement des angines est de 5 jours.

Granulés pour suspensions buvables à 500 mg/5 ml, à 250 mg/5 ml et à 125 mg/5 ml :

La posologie est de 50 mg par kg de poids et par jour, à répartir en deux prises par jour.

Soit en pratique : 1 prise (25 mg/kg) le matin et 1 prise (25 mg/kg) le soir.

Au-delà de 40 kg, il conviendra d'évaluer la possibilité d'utiliser les formes comprimés.

La dose par prise est indiquée en fonction du poids de l'enfant sur le piston de la seringue pour administration orale graduée en kilo. Elle se lit directement sur les graduations de la seringue. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise.

Granulés pour suspension buvable à 500 mg/5 ml (enfant de 10 à 40 kg) :

La seringue pour administration orale est graduée de 2 à 20 kg ; chaque graduation successive de 1 kg correspond à 25 mg de josamycine.
Attention : cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit.
Deux prises par jour sont nécessaires.
- Par exemple, pour un enfant de 30 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie une première fois jusqu'à la graduation 20, puis la seringue remplie une deuxième fois jusqu'à la graduation 10, et ce, 2 fois par jour.
- Par exemple, pour un enfant de 21 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie une première fois jusqu'à la graduation 10, puis la seringue remplie une deuxième fois jusqu'à la graduation 11, et ce, 2 fois par jour.

Granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml (enfant de 5 à 10 kg) :

La seringue pour administration orale est graduée de 2 à 10 kg ; chaque graduation successive de 1 kg correspond à 25 mg de josamycine.
Attention : cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit.
Deux prises par jour sont nécessaires.
Par exemple, pour un enfant de 5 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie jusqu'à la graduation 5.

Granulés pour suspension buvable à 125 mg/5 ml (nourrisson de 2 à 5 kg) :

La seringue pour administration orale est graduée de 2 à 5 kg ; chaque graduation successive de 0,5 kg correspond à 12,5 mg de josamycine.
Attention : cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit.
Deux prises par jour sont nécessaires.
Par exemple, pour un enfant de 4 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie jusqu'à la graduation 4.

Cas particuliers :

Angines :

50 mg/kg/jour en 2 prises journalières.

Soit en pratique : 1 prise (25 mg/kg) le matin et 1 prise (25 mg/kg) le soir.

La durée du traitement des angines est de 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimés dispersibles :

Ils doivent être dispersés préalablement dans l'eau avant ingestion. Bien agiter la suspension ainsi obtenue avant d'avaler.

Granulés pour suspension buvable :

Préparation de la suspension :

1. Agiter le flacon.
2. Puis ajouter de l'eau jusqu'au trait.

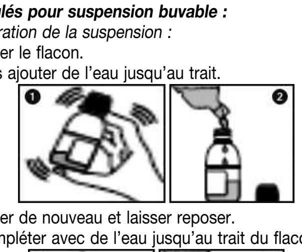

3. Agiter de nouveau et laisser reposer.
4. Compléter avec de l'eau jusqu'au trait du flacon.

5. Agiter de nouveau.

Administration du médicament :
1. Plonger la seringue graduée dans le flacon.
2. Tirer sur le piston pour aspirer la suspension jusqu'au trait correspondant au poids de l'enfant.

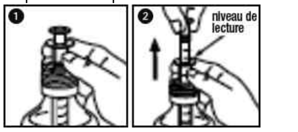

3. Après utilisation, rincer la seringue avec de l'eau.

4. Coller le support sur le côté du flacon.
5. Replacer la seringue dans son support.

Attention : cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit.
Utiliser uniquement la seringue graduée fournie (correspondant à chaque dosage).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- En association avec : l'ergotamine et la dihydroergotamine, le cisapride, le pimozide, l'ivabradine, la colchicine (cf Interactions).

L'utilisation de ce médicament est contre indiquée chez la femme qui allaite un enfant traité par le cisapride (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
En raison de la présence d'aspartam, la forme comprimé dispersible adulte est contre-indiquée en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'insuffisance hépatique, l'administration de josamycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie.
- Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec la josamycine (cf Effets indésirables) ; il est donc important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par josamycine. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.
- Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'ébastine, les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide), le triazolam, l'halofantrine, le disopyramide, le tacrolimus (cf Interactions).
- L'administration de josamycine doit se faire avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'érythromycine ou à d'autres antibiotiques de la famille des macrolides.
  Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques de la famille des macrolides peut être observée.
- La forme granulés pour suspension buvable contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- La forme granulés pour suspension buvable contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose de 5 kg (granulés à 125 mg/5 ml), 10 kg (granulés à 250 mg/5 ml) ou 20 kg (granulés à 500 mg/5 ml), soit 5 ml de suspension buvable, c'est-à-dire « sans sodium ».
- La forme granulés pour suspension buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ergotamine : ergotisme, avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine).
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et, par conséquent, de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par la josamycine).
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Déconseillées :
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Triazolam : quelques cas de majoration des effets indésirables (troubles du comportement) du triazolam ont été rapportés.
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus et de la créatininémie, par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus par la josamycine.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, si besoin, dosage plasmatique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Sildénafil : augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par le sildénafil à la dose minimale en cas d'association avec la josamycine.

A prendre en compte :
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Bien que la forme granulés pour suspension buvable soit réservée à l'enfant, les données portant sur la grossesse et l'allaitement sont les suivantes :

GROSSESSE :
L'utilisation de la josamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes et les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :
Le passage de la plupart des macrolides dans le lait maternel est documenté, avec des concentrations dans le lait égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant, les quantités ingérées par le nouveau-né restent faibles au regard des posologies pédiatriques. Le risque majeur consiste en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement (ou le médicament).
En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de macrolides à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :
Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, douleurs abdominales, colite pseudomembraneuse ; et stomatite (fréquence indéterminée) pour la forme granulés pour suspension buvable.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Éruption érythémateuse ou maculopapuleuse, érythème multiforme, dermatose bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité à type de prurit, urticaire, œdème de la face, œdème de Quincke (angiœdème), gêne respiratoire, réaction et choc anaphylactique.
- Maladie sérique.

Affections hépatobiliaires :
Augmentation des transaminases et phosphatases alcalines, ictère, hépatite cholestatique ou hépatite cytolytique.
Affections vasculaires :
Purpura, vascularite cutanée.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Diminution de l'appétit (fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec la josamycine peut entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhées, qui doivent être traités en conséquence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA07).
Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae,* entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus* méti-S, *staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella,* leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter,* entérobactéries, *haemophilus, pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

La josamycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Prise par voie orale, la josamycine est absorbée rapidement au niveau de la partie initiale de l'intestin grêle.
Distribution :
Le pic sérique est obtenu entre 1 et 4 heures après la prise orale. La concentration plasmatique maximale atteint 0,2 à 0,3 mg/l après absorption de 1 g de josamycine base et 0,3 à 0,4 mg/l après absorption de 1 g de propionate de josamycine.
La pharmacocinétique de la josamycine après dose unique comme à l'équilibre montre une grande variabilité inter et intra-individuelle. Ainsi, sa Cmax peut varier dans un rapport de 1 à 7 pour le propionate et de 1 à 10 pour la forme base. Le degré de variation est du même ordre pour l'AUC.
La josamycine présente une très forte affinité tissulaire qui se traduit par une diffusion rapide vers les parenchymes, notamment dans les poumons et les végétations adénoïdes. Les concentrations tissulaires sont élevées : après administration de 1 g de josamycine en doses multiples, les valeurs médianes atteignent 1,4 µg/g pour une moyenne de 3,4 µg/g dans le parenchyme pulmonaire, et de 0,7 µg/g pour les valeurs médianes et moyennes comparables dans les végétations adénoïdes.
Il faut noter une pénétration de la josamycine dans la plupart des tissus et milieux biologiques tels que les sinus, la prostate, les amygdales, les sécrétions bronchiques, le pus de l'oreille, la salive, la sueur et les larmes.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la josamycine sur les bactéries intracellulaires.
Le passage transplacentaire de la josamycine est faible.
La josamycine diffuse très bien dans le lait maternel avec un rapport lait maternel/plasma de 100 %. La josamycine ne diffuse pas dans le liquide céphalorachidien.
La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 15 %.
Biotransformation :
La biotransformation s'effectue au niveau du foie et ne concerne que 40 à 50 % de la josamycine absorbée. Les 2 principaux métabolites, qui sont des métabolites hydroxylés, conservent la même activité bactériologique sur le plan qualitatif.
Excrétion :
L'élimination est principalement digestive : bile et fèces pour 90 % environ.
L'élimination urinaire est très faible (< 10 %).
La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 2 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors de l'administration chez des souris et des rates gravides, une augmentation des morts fœtales et un retard de développement ont été rapportés à des doses élevées (3,0 g/kg/jour) chez la souris.
Dans des études chez des souris et des rates portant sur l'administration de propionate de josamycine au cours de l'organogenèse, un ralentissement de la prise de poids et une splénomégalie ont été rapportés à des doses élevées (2,0 g/kg/jour) chez la souris femelle gravide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé dispersible : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Durée de conservation du comprimé pelliculé : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Durée de conservation des granulés pour suspension buvable : 5 ans.
- Flacon non ouvert : pas de précautions particulières de conservation.
- Après reconstitution de la suspension : 7 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933941178 (1995, RCP rév 07.07.16) cp dispers 1000 mg.
3400932306923 (1985, RCP rév 17.09.14) cp 500 mg.
3400932360161 (1983, RCP rév 17.09.14) glés 500 mg.
3400932307005 (1983, RCP rév 17.09.14) glés 250 mg.
3400932306282 (1983, RCP rév 17.09.14) glés 125 mg.
Prix : 12,18 € (10 cp dispersibles 1000 mg).
12,18 € (20 cp 500 mg).
8,77 € (flacon de granulés 500 mg).
5,38 € (flacon de granulés 250 mg).
3,29 € (flacon de granulés 125 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc dans les surinfections des bronchites aiguës et des sinusites aiguës.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

JOSIR ® LP
tamsulosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 0,4 mg (orange/vert clair) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Tamsulosine (DCI) chlorhydrate .... 0,4 mg
(soit en tamsulosine : 0,367 mg/gélule)
Excipients : cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique (type C Eudragit L30D-55), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, triacétine, stéarate de calcium, talc, encre noire d'impression. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). *Calibrage :* nº 2.

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 gélule par jour, à heure fixe, de préférence à la fin d'un petit déjeuner consistant (ou, à défaut, à la fin d'un autre repas).
La gélule doit être avalée avec un verre d'eau sans être croquée ni mâchée.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de tamsulosine ou à l'un des composants.
- Antécédents d'angiœdème avec la tamsulosine.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh qui implique la présence simultanée et d'expression marquée d'au moins quatre des cinq signes suivants : encéphalopathie, ascite, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, allongement du temps de prothrombine ; elle indique un risque opératoire élevé lors du traitement chirurgical de l'hypertension portale).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'antécédent de syncope mictionnelle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Avant de débuter un traitement par Josir, un examen du patient devra être réalisé afin d'exclure d'autres causes à l'origine des mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal ainsi que, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant l'instauration du traitement et, ensuite, à intervalles réguliers.
- Risque d'hypotension orthostatique : chez certains sujets, une hypotension peut apparaître en orthostatisme. Elle peut conduire très rarement à une syncope. En cas de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs), le malade devra être allongé jusqu'à leur disparition complète. Ces phénomènes, en général transitoires, surviennent en début de traitement et n'empêchent pas sa poursuite. Le patient devra être clairement informé de leur survenue.
- Angiœdèmes : un œdème de la peau ou des muqueuses a été très rarement signalé. Dans ce cas, Josir doit être immédiatement arrêté et le patient traité et surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. La prescription de tamsulosine ne doit pas être reprise chez ces patients.
- Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) :
  Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine.
  Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.
  Interrompre le chlorhydrate de tamsulosine, 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome, peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.
  L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée. Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte ou du glaucome sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.
  Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
  Il convient d'être prudent en cas d'administration de chlorhydrate de tamsulosine en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La prudence s'impose chez les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs, et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères. Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs en conséquence.
- Chez les coronariens : le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne peut être poursuivi, mais en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la tamsulosine devra être interrompu.
- Chez l'insuffisant rénal chronique : l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie de la tamsulosine chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.
  En revanche, la prudence s'impose chez l'insuffisant rénal sévère (clairance créatinine < 10 ml/min) car ces patients n'ont pas été étudiés.
- Chez le sujet âgé de plus de 65 ans : il convient de plus particulièrement prendre en compte la survenue d'une hypotension orthostatique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des études d'interactions ont été menées uniquement chez les adultes.
Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec de l'aténolol, de l'énalapril ou de la théophylline.
La prise concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de tamsulosine, la prise de furosémide diminue cette concentration, cependant les concentrations restent dans la fenêtre posologique, aucune adaptation n'est nécessaire.
Lors des tests *in vitro*, ni le diazépam, ou le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine, ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. De même, la tamsulosine ne modifie pas la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.
Cependant le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter l'élimination de la tamsulosine.
L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,8 et 2,2 respectivement. Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec précaution en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1,3 et 1,6 respectivement, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.
L'administration concomitante avec d'autres alpha1-bloquants peut entraîner des effets hypotenseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Josir LP n'est pas indiqué chez la femme.
L'innocuité du chlorhydrate de tamsulosine au cours de la grossesse et le passage du chlorhydrate de tamsulosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

FÉCONDITÉ :
Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine.
Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une diminution ou une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs d'automobiles et les utilisateurs de machines en raison du risque d'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement par la tamsulosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare, y compris cas isolés (< 1/10 000), non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).
Les effets indésirables observés sont repris dans le tableau suivant :

Classification MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements (1,3 %)
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Syncope
Affections oculaires	
Non déterminé	Vision trouble *, troubles de la vision *
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Rhinites, congestions nasales
Non déterminé	Epistaxis *
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement
Non déterminé	Sécheresse buccale *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire
Rare	Angiœdème
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson
Non déterminé	Érythème polymorphe *, dermatite exfoliative *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculat
Très rare	Priapisme
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie

* Observés après commercialisation.

Expérience après commercialisation :
Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ou du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
En plus des événements indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces évènements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.
Dans ce cas, mettre le patient en position déclive, afin de restaurer la pression artérielle et normaliser le rythme cardiaque et, éventuellement, mettre en place une surveillance des paramètres cardiovasculaires et rénaux avec restauration de la volémie et utilisation de sympathomimétiques.
En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon activé et par un laxatif osmotique tel que le sulfate de sodium.
Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte tenu de la liaison pratiquement totale de la tamsulosine aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Alphabloquants, médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (code ATC : G04CA02 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Mécanisme d'action :
La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α_1-adrénergiques post-synaptiques sélectif des sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1D}. Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.

Effets pharmacodynamiques :
La tamsulosine augmente le débit urinaire et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.
Les effets de Josir LP sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme.
Les alpha-1-bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques. Au cours des essais cliniques avec la tamsulosine, il n'a pas été rapporté de diminution de la pression artérielle cliniquement significative.

Population pédiatrique :
Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg], et forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur « pression détrusorienne de fuite » (PDF) à une valeur < 40 cm d'eau, lors de deux évaluations effectuées le même jour. Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détrusorienne de fuite par rapport au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydro-uretère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les microgranules contenus dans la gélule de chlorhydrate de tamsulosine libèrent le principe actif de façon progressive et programmée.
Cette propriété permet de maintenir à l'équilibre des taux plasmatiques efficaces pendant tout le nycthémère, autorisant ainsi la prise unique d'une gélule par 24 heures.

Absorption :
Le chlorhydrate de tamsulosine est rapidement et totalement absorbé (99 %) au niveau du tractus intestinal. La biodisponibilité du chlorhydrate de tamsulosine est diminuée au moment des repas, mais peut être rendue uniforme par la prise régulière à la fin du petit déjeuner. La pharmacocinétique des microgranules de chlorhydrate de tamsulosine est linéaire. Après administration d'une dose unique au moment d'un repas standard, le pic plasmatique (Cmax) est atteint 6 heures après la prise. Après administrations réitérées, l'état d'équilibre plasmatique est atteint au 5e jour et la concentration maximale est supérieure de 2/3 environ à la concentration maximale initiale.
Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques atteintes, que ce soit après prise unique ou prises répétées ; les taux sanguins sont généralement inférieurs à 20 ng/ml, ils peuvent cependant parfois dépasser 30 ng/ml.

Distribution :
Chez l'homme, le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution (environ 0,2 L/kg).

Biotransformation :
L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible ; la molécule est présente en grande quantité dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie.
Chez le rat, pratiquement aucune induction des enzymes hépatiques microsomales liée à la tamsulosine n'a été observée.
Les résultats *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec l'intervention possible mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 responsables du métabolisme des médicaments pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Aucun des métabolites obtenus n'est plus actif ou plus toxique que la molécule initiale.

Élimination :
Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines.
Environ 9 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée.
Chez les patients, après prise unique d'une gélule de tamsulosine au moment d'un repas, d'une part, et à l'état d'équilibre plasmatique, d'autre part, la demi-vie d'élimination est respectivement d'environ 10 et 13 heures.
La demi-vie terminale après prise unique d'une gélule de tamsulosine est en moyenne de 22 heures.

Populations particulières :
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine > 10 ml/min) et l'insuffisant hépatique (classes A et B de Child-Pugh), il existe une augmentation modérée des taux sanguins de chlorhydrate de tamsulosine, qui ne justifie pas d'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose chez ce type de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité aiguë permettent d'évaluer une DL 50 *per os* d'environ 700 mg/kg chez le rat et 1100 mg/kg chez la souris.
Les principaux risques d'intoxication sont de nature neurovégétative :
Les doses sans effet toxique chez le rat sont de :
- 70 mg/kg/jour pour 3 mois de traitement,
- 5 mg/kg/jour pour 12 mois de traitement.

Les systèmes et organes cibles sont de 3 ordres :
- effets proprement pharmacologiques,
- effets sur la sphère génitale,
- effets fonctionnels hépatiques.

Les essais de génotoxicité se sont révélés négatifs.
Les fonctions de reproduction ne sont pas altérées.
Les études de cancérogenèse montrent une hyperplasie des glandes mammaires en rapport avec l'hyperprolactinémie provoquée par le chlorhydrate de tamsulosine chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933998240 (1995, RCP rév 19.12.14).
Prix : 6,97 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

JUNIMIN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion IV (limpide et incolore) : Ampoules (polypropylène) de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Composition de Junimin exprimée en quantité de sel par ampoule (10 ml) et par millilitre :

Junimin	Quantités théoriques de matières premières exprimées sous forme anhydre	
	pour 1 ampoule (µg/10 ml)	pour 1 ml (µg)
Gluconate de zinc	6 970	697,0
Gluconate de cuivre	1 428	142,8
Gluconate de manganèse	40,52	4,052
Iodure de potassium	13,08	1,308
Sélénite de sodium	43,81	4,381

Contenu par ampoule de 10 ml :

	Junimin	Junimin
	Composition molaire (µmol/10 ml)	Composition massique (µg/10 ml)
Zinc (Zn)	15,30	1 000
Cuivre (Cu)	3,15	200
Manganèse (Mn)	0,091	5
Iode (I)	0,079	10
Sélénium (Se)	0,253	20

Contenu par ml :

	Junimin	Junimin
	Composition molaire (µmol/ml)	Composition massique (µg/ml)
Zinc (Zn)	1,53	100
Cuivre (Cu)	0,315	20
Manganèse (Mn)	0,0091	0,5
Iode (I)	0,0079	1
Sélénium (Se)	0,0253	2

Chaque ml de solution contient 1,16 µg de sodium.
Chaque ampoule de 10 ml contient 11,6 µg de sodium.
Chaque ml de solution contient 0,31 µg de potassium.
Chaque ampoule de 10 ml contient 3,1 µg de potassium.
Solution à diluer pour perfusion :
Densité : 1,0.
pH : 2,7 à 3,3.
Osmolalité : 15 mosmol/kg.
Osmolarité : 15 mosmol/l.
Excipients : acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Junimin est utilisé dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons et les enfants.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- ***Nouveau-nés prématurés et nés à terme, nourrissons et enfants (pesant 20 kg ou moins) :***
  Les besoins de base en oligo-éléments sont couverts par 1 ml de Junimin par kg de poids corporel par jour à la dose quotidienne maximale de 20 ml.
- ***Enfants (pesant plus de 20 kg) :***
  Une dose quotidienne de 20 ml de Junimin devrait couvrir les besoins de base en oligo-éléments.

En cas d'administration chez des nourrissons prématurés, Junimin doit être complémenté par une injection unique de solution injectable de zinc afin d'atteindre une dose parentérale totale de zinc de 450 à 500 µg/kg/jour. Une perfusion quotidienne de fer est recommandée lorsque les nourrissons prématurés reçoivent une nutrition parentérale à long terme (> 3 semaines) et il convient d'ajouter du molybdène en cas de nutrition parentérale d'une durée > 4 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse :
Junimin n'est pas destiné à être administré tel quel. Il doit être dilué pour atteindre l'osmolarité souhaitée.
Pour les instructions concernant les ajustements posologiques pour des groupes de patients spécifiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Se référer aux rubriques Incompatibilités et Modalités manipulation/élimination pour les incompatibilités et les instructions d'utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (Liste des excipients).
- En cas de maladie de Wilson et d'élévation des concentrations sériques de tout oligo-élément contenu dans Junimin.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La solution doit être utilisée après un examen attentif des paramètres cliniques et biologiques du patient.
En pédiatrie, les besoins individuels en oligo-éléments peuvent varier en fonction de facteurs tels que l'âge, le poids, le statut de la maladie sous-jacente et la durée de la nutrition parentérale.
En cas de nutrition artificielle prolongée, les taux sanguins de manganèse doivent être régulièrement suivis. Une diminution de la posologie peut être nécessaire ou la perfusion de Junimin doit être arrêtée si les taux de manganèse atteignent des valeurs potentiellement toxiques (se reporter aux valeurs de référence appropriées). La survenue de signes neurologiques doit évoquer la possibilité d'un surdosage en manganèse.
Une attention particulière est nécessaire lors de l'utilisation chez des patients présentant une excrétion biliaire réduite pouvant gêner l'élimination biliaire du manganèse, du cuivre et du zinc et entraîner une accumulation et un surdosage. Un surdosage en cuivre doit être envisagé en présence de nausées, vomissements et gastralgie. Chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou une cholestase légère, la posologie doit être adaptée. De plus, en cas de cholestase prononcée, il convient de surveiller les taux de cuivre sanguins et les paramètres hépatobiliaires.
Junimin doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, car l'excrétion de certains oligo-éléments (sélénium et zinc) peut être significativement diminuée, et de fait entraîner une accumulation et un surdosage. Chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, la posologie doit être adaptée.
Junimin doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hyperthyroïdie manifeste.
Chez les patients recevant une nutrition parentérale de moyenne ou longue durée, la fréquence de survenue d'une carence en cuivre, en zinc et en sélénium est plus importante. Dans ce cas, si nécessaire, la posologie doit être adaptée avec un apport supplémentaire de solutions contenant uniquement ces composants.
En raison du risque de précipitation, aucun médicament ou électrolyte ne doit être ajouté à Junimin avant que ce dernier n'ait été dilué. Le profil de compatibilité des solutions pour perfusion administrées à travers la même ligne doit être vérifié.
Aucun ajustement de Junimin n'est requis en cas de prise supplémentaire d'iode par le biais d'un antiseptique à base d'iode.
Ce médicament contient 11,6 µg de sodium par ampoule et 3,1 µg de potassium par ampoule, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium » et « sans potassium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de solutions d'oligo-éléments. Leur fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Terme préférentiel MedDRA
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'administration

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de suspicion de surdosage, le traitement par Junimin doit être arrêté. Le surdosage doit être confirmé par des analyses de laboratoire appropriées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : solutions d'électrolytes, code ATC : B05XA31.
Junimin est une solution composée des cinq oligo-éléments essentiels (zinc, cuivre, manganèse, iode, sélénium).
Les oligo-éléments proviennent normalement d'un régime alimentaire équilibré et sont nécessaires au maintien de l'équilibre métabolique de l'organisme.
Durant une nutrition artificielle, l'approvisionnement en oligo-éléments est nécessaire en raison de l'éventuel déficit de l'un de ces derniers qui pourrait générer d'importants troubles métaboliques et cliniques.
La composition de Junimin est basée sur les recommandations actuelles concernant les besoins en oligo-éléments chez les nourrissons et les enfants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les oligo-éléments contenus dans Junimin, perfusés à des doses physiologiques, doivent être utilisés de la même manière que les éléments absorbés à partir d'un régime alimentaire par voie orale.
Les différents stades du métabolisme des oligo-éléments peuvent se décomposer de la manière suivante :
- Transport sanguin par les protéines : albumine (Mn, Cu, Zn, Se), céruloplasmine (Cu), sélénométhionine (Se) ou par des transporteurs non protéiques (I).
- Stockage impliquant des protéines spécifiques : hormones thyroïdiennes (I), sélénoprotéines (Se) ou protéines non spécifiques : métallothionéines (Cu, Zn, Mn).
- Élimination : les oligo-éléments cationiques (Cu, Mn, Zn) sont éliminés principalement par excrétion biliaire. L'oligo-élément anionique (I) et certaines formes oxygénées de minéraux (Se) sont principalement excrétés dans l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les solutions d'oligo-éléments pour injection intraveineuse étant des produits connus qui sont utilisés à des fins médicales depuis des décennies, aucune étude préclinique n'a été spécifiquement menée avec Junimin. L'évaluation de la sécurité d'emploi est principalement basée sur l'expérience et la documentation clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Junimin ne doit pas être utilisé comme véhicule pour d'autres médicaments.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.
Ne pas congeler.
Après dilution, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 h à une température de 25 °C.
Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant utilisation, vérifier que la solution à diluer pour perfusion est homogène et que l'ampoule n'est pas endommagée et exempte de particules.
Junimin n'est pas destiné à être administré tel quel. Junimin doit être dilué ou incorporé à un mélange en agitant délicatement pendant la préparation dans des conditions d'asepsie rigoureuses avant la perfusion.
Junimin doit être dilué en tenant compte de l'osmolarité finale désirée.
Par exemple :
- 5 ou 10 ml de Junimin peuvent être dilués dans au moins 50 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de solution pour perfusion de glucose à 5 % ;
- 10 ou 20 ml de Junimin peuvent être dilués dans au moins 100 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de solution pour perfusion de glucose à 5 % ;
- Pour ces dilutions, le pH se situe environ entre 3,5 et 4,5.

La solution reconstituée pour perfusion doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seule une solution limpide, sans particule, doit être utilisée.
Ne pas conserver les contenants partiellement utilisés et jeter tout le matériel après usage.
La compatibilité entre les solutions administrées simultanément par une canule commune doit être vérifiée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930087718 (2017) ampoules de 10 ml, boîte de 10.
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoire AGUETTANT
1, rue Alexander-Fleming. 69007 Lyon
Tél : 04 78 61 51 41

JUSTOR voie orale

cilazapril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque

KABIVEN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion pour perfusion à 900 kcal (1026 ml), 1400 kcal (1540 ml) et 1900 kcal (2053 ml) : Poche tricompartimentée suremballée (Biofine), boîtes de 4.
Émulsion pour perfusion à 2300 kcal (2566 ml) : Poche tricompartimentée suremballée (Biofine), boîte de 3.
Chaque compartiment contient respectivement une solution de glucose, une solution d'acides aminés (toutes deux limpides et incolores à légèrement jaunes) et une solution lipidique (blanche et homogène).

COMPOSITION

Volumes respectifs de chaque compartiment	Kabiven 900 kcal	Kabiven 1400 kcal	Kabiven 1900 kcal	Kabiven 2300 kcal
Glucose (glucose 19 %) .... ml	526	790	1053	1316
Acides aminés et électrolytes (Vamin 18 Novum) ...... ml	300	450	600	750
Émulsion lipidique (Intralipide 20 %) .... ml	200	300	400	500

Correspondant aux compositions complètes suivantes :

Principes actifs	Par poche de mélange			
	1026 ml	1540 ml	2053 ml	2566 ml
Huile de soja purifiée ..... g	40	60	80	100
Glucose monohydraté .. g	110	165	220	275
équivalent à glucose anhydre .... g	100	150	200	250
Alanine .... g	4,8	7,2	9,6	12
Arginine .... g	3,4	5,1	6,8	8,5
Acide aspartique .... g	1	1,5	2	2,6
Acide glutamique .... g	1,7	2,5	3,4	4,2
Glycine .... g	2,4	3,6	4,7	5,9
Histidine .... g	2	3,1	4,1	5,1
Isoleucine .... g	1,7	2,5	3,4	4,2
Leucine .... g	2,4	3,6	4,7	5,9
Chlorhydrate de lysine .. g	3,4	5,1	6,8	8,5
équivalent à lysine .... g	2,7	4,1	5,4	6,8
Méthionine .... g	1,7	2,5	3,4	4,2
Phénylalanine .... g	2,4	3,6	4,7	5,9
Proline .... g	2	3,1	4,1	5,1
Sérine .... g	1,4	2	2,7	3,4
Thréonine .... g	1,7	2,5	3,4	4,2
Tryptophane .... g	0,57	0,86	1,1	1,4
Tyrosine .... g	0,07	0,1	0,14	0,17
Valine .... g	2,2	3,3	4,4	5,5
Chlorure de calcium dihydraté .... g	0,29	0,44	0,59	0,74
équivalent à chlorure de calcium .... g	0,22	0,33	0,44	0,56
Glycérophosphate de sodium anhydre .... g	1,5	2,3	3	3,8
Sulfate de magnésium heptahydraté .... g	0,99	1,5	2	2,5
équivalent à sulfate de magnésium .... g	0,48	0,72	0,96	1,2
Chlorure de potassium .. g	1,8	2,7	3,6	4,5
Acétate de sodium trihydraté .... g	2,5	3,7	4,9	6,1
équivalent à acétate de sodium .... g	1,5	2,2	2,9	3,7

Composition correspondant à	Par poche de mélange			
	1026 ml	1540 ml	2053 ml	2566 ml
Acides aminés .... g	34	51	68	85
Azote .... g	5,4	8,1	10,8	13,5
Lipides .... g	40	60	80	100
Glucides :				
- glucose (dextrose) . g	100	150	200	250
Apport calorique :				
- total .... kcal	900	1400	1900	2300
- non protéique .... kcal	800	1200	1600	2000
Électrolytes :				
- sodium .... mmol	32	48	64	80
- potassium .... mmol	24	36	48	60
- magnésium .... mmol	4	6	8	10
- calcium .... mmol	2	3	4	5
- phosphate * .... mmol	10	15	20	25
- sulfate .... mmol	4	6	8	10
- chlorure .... mmol	46	70	93	116
- acétate .... mmol	39	58	78	97

* apportés par Intralipide ® et Vamine ®.
Osmolalité : ≃ 1230 mOsm/kg d'eau.
Osmolarité : ≃ 1060 mOsm/l.
pH : ≃ 5,6.
Excipients : lécithine d'œuf purifiée, glycérol, hydroxyde de sodium et acide acétique glacial (pour ajustement du pH), eau ppi.

DC INDICATIONS

Nutrition parentérale chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans quand la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La capacité des patients à éliminer les lipides et à métaboliser le glucose déterminera la posologie et le débit de perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La dose administrée doit être individualisée et le choix de la présentation doit être fait en fonction de l'état clinique du patient, du poids corporel et des besoins nutritionnels.
Adulte :
Les besoins en azote pour maintenir la masse protéique corporelle dépendent de l'état clinique du patient (exemple : l'état nutritionnel et le degré de catabolisme lié au stress). Les besoins sont de 0,10 à 0,15 g d'azote/kg de poids corporel/jour pour un état nutritionnel normal. Pour les patients dans un état de stress métabolique modéré à élevé et présentant ou non une malnutrition, les besoins sont de l'ordre de 0,15 à 0,30 g d'azote/kg de poids corporel/jour (1 à 2 g d'acides aminés/kg de poids corporel/jour). Les besoins habituellement estimés en glucose et en lipide sont de 2 à 6 g pour le glucose et de 1 à 2 g pour les lipides/kg de poids corporel/jour.
La dose de 0,1 à 0,2 g d'azote/kg de poids corporel/jour (0,7 à 1,3 g d'acides aminés/kg de poids corporel/jour) couvre les besoins de la majorité des patients. Cela correspond à l'administration de 19 ml à 38 ml de cette émulsion/kg de poids corporel/jour, ce qui équivaut pour un patient de 70 kg à 1330 ml à 2660 ml de cette émulsion par jour.
Les besoins énergétiques totaux dépendent de l'état clinique du patient et sont le plus souvent compris entre 20 et 30 kcal/kg de poids corporel/jour. Chez les patients obèses, les apports doivent être fondés sur le poids idéal estimé.
Cette émulsion existe sous quatre présentations destinées aux patients dont les besoins nutritionnels sont élevés, modérément augmentés, de base ou peu élevés. Dans le cadre d'une nutrition parentérale totale, des oligo-éléments, des vitamines et des électrolytes doivent être apportés en complément.
Enfant :
La capacité à métaboliser les nutriments doit déterminer la posologie. Généralement, pour les jeunes enfants (2 à 10 ans), la perfusion doit débuter avec une posologie

faible telle que 12,5 à 25 ml/kg/jour (ce qui correspond à : 0,49 à 0,98 g de lipides/kg/jour, 0,41 à 0,83 g d'acides aminés/kg/jour et 1,2 à 2,4 g de glucose/kg/jour), puis sera augmentée par paliers de 10 à 15 ml/kg/jour jusqu'à une posologie maximale de 40 ml/kg/jour.
Pour les enfants âgés de plus de 10 ans, la posologie adulte peut être utilisée. Pour les enfants de moins de 2 ans, l'utilisation de Kabiven n'est pas recommandée en raison de l'absence de cystéine qui peut être considérée comme un acide aminé essentiel.
Débit de perfusion :
Le débit de perfusion maximal pour le glucose est de 0,25 g/kg/heure.
L'apport d'acides aminés ne doit pas dépasser 0,1 g/kg/heure.
L'apport de lipides ne doit pas dépasser 0,15 g/kg/heure.
Le débit de perfusion de cette émulsion ne doit pas dépasser 2,6 ml/kg de poids corporel/heure (correspondant à 0,25 g de glucose, 0,09 g d'acides aminés et 0,1 g de lipides/kg de poids corporel). La durée de perfusion recommandée d'une poche Kabiven est de 12 à 24 heures.
Posologie journalière maximale :
En règle générale, elle est de 40 ml/kg/jour et correspond à l'administration d'une poche de grande contenance, soit 2000 kcal pour un patient de 64 kg qui recevra 1,3 g d'acides aminés/kg/jour (0,21 g d'azote/kg/jour), un apport calorique non protéique de 31 kcal/kg/jour (3,9 g de glucose/kg/jour et 1,6 g de lipide/kg/jour).
La posologie journalière maximale varie en fonction de l'état clinique du patient et peut même être modifiée d'un jour à l'autre.

MODE D'ADMINISTRATION :
En perfusion intraveineuse exclusivement par veine centrale.
L'administration pourra être poursuivie aussi longtemps que l'état clinique du patient le rendra nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux protéines d'œuf, de soja ou d'arachide, ou à toute autre substance active ou excipient contenu dans le produit.
- Hyperlipidémie importante.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Troubles sévères de la coagulation sanguine.
- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés.
- Insuffisance rénale sévère sans possibilité d'hémofiltration ou de dialyse.
- État de choc en phase aiguë.
- Hyperglycémie nécessitant l'administration de plus de 6 unités d'insuline/heure.
- Taux plasmatiques élevés et pathologiques de l'un des électrolytes inclus dans le produit.
- Syndrome d'activation macrophagique.
- Contre-indications générales d'un traitement par perfusion : œdème pulmonaire aigu, hyperhydratation, insuffisance cardiaque décompensée, déshydratation hypotonique.
- États instables, par exemple : état post-traumatique sévère, diabète décompensé, phase aiguë d'infarctus du myocarde, acidose métabolique, infection sévère et coma hyperosmolaire.
- Nouveau-né et enfant de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La capacité d'élimination des lipides doit être surveillée. Il est recommandé de réaliser ce contrôle en mesurant les triglycérides plasmatiques après une période de 5 à 6 heures sans administration de lipide.
La concentration sérique en triglycérides ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion.
La taille de la poche, en particulier son volume et sa composition quantitative, doivent être choisis soigneusement en fonction du statut hydrique et nutritionnel de l'enfant. La poche reconstituée est à usage unique.
Les troubles de la balance hydroélectrolytique (à savoir des taux plasmatiques anormalement élevés ou anormalement bas d'électrolytes) doivent être corrigés avant de commencer la perfusion.
Une surveillance clinique particulière est nécessaire au début de toute perfusion intraveineuse. La perfusion doit être arrêtée en cas d'apparition de tout signe anormal. En raison de l'augmentation du risque infectieux liée à l'utilisation d'une voie centrale, des précautions d'asepsie strictes devront être prises pour éviter toute contamination lors de l'insertion ou de la manipulation du cathéter.
Kabiven doit être administré avec précaution chez les patients ayant un métabolisme lipidique altéré, notamment dans les cas d'insuffisance rénale, de diabète sucré incontrôlé, de pancréatite, de fonction hépatique altérée, d'hypothyroïdisme (avec hypertriglycéridémie) et de septicémie. Une surveillance attentive des triglycérides est nécessaire en cas d'administration de Kabiven chez ce type de patients.
La glycémie, les électrolytes et l'osmolarité ainsi que la balance hydroélectrolytique, l'équilibre acidobasique et les tests de la fonction hépatique (phosphatases alcalines, ASAT, ALAT) doivent être surveillés régulièrement. La numération globulaire et les facteurs de coagulation devront être surveillés si les lipides sont administrés sur une longue période.
Chez les insuffisants rénaux, les apports en phosphate et potassium doivent être contrôlés soigneusement pour prévenir une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie. Les apports individuels en électrolytes, qui doivent être réalisés en complément, dépendent de l'état clinique du patient et de la surveillance fréquente des taux plasmatiques.
Cette émulsion ne contient pas de vitamines ni d'oligoéléments. Un apport complémentaire d'oligoéléments et de vitamines est toujours nécessaire.
La nutrition parentérale doit être réalisée avec précaution en cas d'acidose métabolique, d'acidose lactique, d'oxygénation insuffisante et d'une augmentation de l'osmolarité sérique.
Kabiven doit être administré avec précaution aux patients ayant une tendance à la rétention hydroélectrolytique.
Tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (tel que fièvre, frissons, éruption cutanée ou dyspnée) doit conduire à l'arrêt immédiat de la perfusion.
Les lipides contenus dans Kabiven peuvent interférer avec les résultats de certains examens de laboratoire (par exemple : bilirubine, lactate déshydrogénase, saturation en oxygène, hémoglobinémie) si le prélèvement sanguin est réalisé avant que les lipides aient été éliminés du torrent sanguin de façon adéquate. Les lipides sont éliminés après une période sans apport de lipides de 5 à 6 heures chez la plupart des patients.
Ce médicament contient de l'huile de soja et des phospholipides d'œufs, qui peuvent provoquer de rares réactions allergiques. Des réactions d'allergie croisée ont été observées entre le soja et l'arachide.
La perfusion intraveineuse d'acides aminés s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire de certains oligoéléments comme le cuivre et, plus particulièrement, le zinc. Un apport complémentaire en oligoéléments peut être nécessaire, particulièrement chez les patients en nutrition intraveineuse de longue durée.
Chez les patients dénutris, la mise en place d'une nutrition parentérale peut aggraver un déséquilibre liquidien et entraîner un œdème pulmonaire ou une syncope congestive. De plus, une diminution de la concentration plasmatique en potassium, phosphore, magnésium et vitamines hydrosolubles peut survenir dans les 24 à 48 heures. C'est pourquoi il est recommandé de commencer la nutrition parentérale lentement et avec précaution ainsi que d'assurer une surveillance attentive et un ajustement approprié des liquides, électrolytes, éléments minéraux et vitamines.
Kabiven ne doit pas être administré simultanément avec du sang ou des produits sanguins par la même tubulure de perfusion, en raison d'un risque de pseudo-agglutination.
Chez les patients en hyperglycémie, l'administration d'insuline exogène peut être nécessaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Certains médicaments, tels que l'insuline, peuvent influencer l'activité lipasique. Cependant, ce type d'interaction semble n'avoir que peu de signification sur le plan clinique.
L'héparine administrée à dose thérapeutique provoque une libération transitoire de la lipoprotéine lipase plasmatique. Cela peut entraîner d'abord une augmentation de la lipolyse plasmatique, suivie d'une diminution transitoire de la clairance en triglycérides.
L'huile de soja renferme naturellement de la vitamine K_1 qui pourrait avoir un effet sur la coagulation, en particulier chez les patients traités avec des dérivés de la coumarine. Cette situation est rare en pratique mais, dans ce cas, il est recommandé d'effectuer une étroite surveillance des facteurs de coagulation chez les patients traités par de tels médicaments.
Il n'existe aucune donnée montrant que les interactions mentionnées ci-dessus aient une quelconque conséquence clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée permettant d'évaluer la sécurité de Kabiven chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'est disponible. Le prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'administrer Kabiven en cas de grossesse ou d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), très rare (< 1/10 000).
Troubles sanguins et du système lymphatique :
- Très rare : Hémolyse réticulocytose.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Très rare : Tachypnée.

Troubles gastro-intestinaux :
- Peu fréquent : Douleurs abdominales, nausées, vomissements.

Troubles du système immunitaire :
- Très rare : Réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, rash cutané, urticaire).

Investigations :
- Peu fréquent : Augmentation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques.

Troubles du système nerveux :
- Peu fréquent : Maux de tête.

Troubles génitaux et mammaires :
- Très rare : Priapisme.

Troubles vasculaires :
- Très rare : Hypotension, hypertension.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : Élévation de la température corporelle.
- Peu fréquent : Frissons, fatigue.

Comme avec toute solution hypertonique, des thrombophlébites peuvent apparaître dans le cas d'administration par veine périphérique.
Syndrome de surcharge graisseuse :
Une diminution de la capacité d'élimination des lipides (contenus dans Kabiven) peut conduire à un syndrome de surcharge graisseuse qui peut avoir pour origine un surdosage, mais qui peut également, au débit de perfusion recommandé, être associé à une brusque modification de l'état clinique du patient, telle qu'une altération de la fonction rénale ou hépatique.
La survenue d'un syndrome de surcharge graisseuse se caractérise par : hyperlipidémie, fièvre, hépatomégalie, splénomégalie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation et coma.
Tous ces symptômes sont généralement réversibles si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Syndrome de surcharge graisseuse : cf Effets indésirables.
Nausées, vomissements et sudation excessive ont été observés lors de la perfusion d'acides aminés à des débits dépassant le débit maximal recommandé.
Si des symptômes de surcharge apparaissaient, la perfusion doit être ralentie ou interrompue.
De plus, un surdosage peut entraîner une surcharge liquidienne, des déséquilibres de la balance électrolytique, une hyperglycémie et une hyperosmolarité.
Dans quelques cas sévères, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peuvent être nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : solution pour nutrition parentérale (code ATC : B05BA10).
Lipides :
L'émulsion lipidique utilisée dans Kabiven (huile de soja) apporte des acides gras à chaîne longue essentiels et non essentiels nécessaires au métabolisme énergétique et à l'intégrité structurelle des membranes cellulaires.
A la dose recommandée, cette émulsion lipidique n'entraîne pas de modifications hémodynamiques. Aucune modification clinique significative de la fonction pulmonaire n'a été décrite quand l'émulsion lipidique est utilisée de façon adéquate. L'augmentation transitoire des enzymes hépatiques observée chez certains patients sous nutrition parentérale est réversible et disparaît à l'arrêt de la nutrition parentérale. Des modifications similaires ont été observées en nutrition parentérale n'apportant pas d'émulsion lipidique.
Acides aminés et électrolytes :
Les acides aminés, constituants des protéines de l'alimentation, sont utilisés pour la synthèse du tissu protéique et tout excès est orienté vers la néoglucogenèse. Les perfusions d'acides aminés entraînent de faibles augmentations du métabolisme et de la thermogenèse.
Glucose :
Le glucose n'a pas d'effets pharmacodynamiques, hormis celui de contribuer à maintenir une homéostasie normale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Émulsion lipidique :
L'émulsion lipidique contenue dans Kabiven a des propriétés biologiques similaires à celles des chylomicrons endogènes. Contrairement aux chylomicrons, elle ne contient pas d'esters du cholestérol ou d'apolipoprotéines, tandis que son contenu en phospholipides est significativement plus élevé.
L'émulsion lipidique est éliminée de la circulation sanguine par une voie similaire à celle des chylomicrons endogènes. Les particules lipidiques exogènes sont d'abord hydrolysées au niveau de la circulation et transportées jusqu'aux récepteurs LDL au niveau périphérique et au foie. Le taux d'élimination est fonction de la composition des particules lipidiques, du statut nutritionnel et clinique du patient et du débit de la perfusion.
Chez les volontaires sains, la clairance maximale de l'émulsion lipidique contenue dans Kabiven après une nuit de jeûne est équivalente à 3,8 g $\pm$ 1,5 de triglycérides par kg de poids corporel et par 24 heures.
Les taux d'élimination et d'oxydation dépendent de l'état clinique des patients ; l'élimination est plus rapide et l'oxydation est augmentée dans les états infectieux et traumatiques, tandis que les patients atteints d'insuffisance rénale et d'hypertriglycéridémie montrent une élimination et une oxydation ralenties.
Acides aminés et électrolytes :
Le principe des propriétés pharmacocinétiques des acides aminés et des électrolytes administrés par la voie intraveineuse est essentiellement le même que pour les acides aminés et les électrolytes apportés par l'alimentation orale.
Cependant, les acides aminés des protéines de l'alimentation passent d'abord par la veine porte puis dans la circulation systémique, tandis que par voie intraveineuse les acides aminés perfusés atteignent directement la circulation systémique.
Glucose :
Les propriétés pharmacocinétiques du glucose sont essentiellement les mêmes que celles du glucose apporté dans l'alimentation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'a pas été réalisé d'études précliniques de tolérance avec Kabiven. Cependant, des études de tolérance préclinique ont été réalisées avec l'émulsion lipidique ainsi qu'avec des solutions d'acides aminés et de glucose, de composition et de concentration variées. Ces études ont montré une bonne tolérance.

DP INCOMPATIBILITÉS

Kabiven ne peut être mélangé qu'avec des médicaments dont la compatibilité a été étudiée : cf Modalités de manipulation/Élimination.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver la poche dans le suremballage.
Ne pas congeler.
Après ouverture et réalisation du mélange : après rupture des soudures délimitant les compartiments, il a été démontré que le mélange était chimiquement et physiquement stable 24 heures à une température de 25 °C.
En cas de supplémentation avec des additifs :
Après ouverture des soudures pelables et le mélange des trois solutions, des additifs peuvent être ajoutés par l'intermédiaire du site de supplémentation.
Pour des raisons de sécurité bactériologique, le mélange doit être utilisé immédiatement après ajout des additifs.
Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée de conservation et les conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et normalement celles-ci ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.
Si le stockage ne peut être évité et qu'il est réalisé dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, le mélange peut être conservé 6 jours entre 2 et 8 °C avant d'être utilisé.
Après retrait du stockage entre 2 et 8 °C, le mélange doit être administré dans les 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser si l'emballage est défectueux. Le suremballage doit être retiré. Les contenus des trois compartiments doivent être mélangés avant administration.
Pour s'assurer que le mélange est homogène, la poche doit être retournée plusieurs fois immédiatement avant perfusion.
N'utiliser les poches à trois compartiments que si les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides et incolores à légèrement jaunes, et l'émulsion lipidique blanche et homogène.
Compatibilité :
En cas de supplémentation avec des additifs :
Seuls les additifs médicamenteux et nutritionnels dont la compatibilité a été étudiée peuvent être ajoutés à Kabiven.
Toute addition doit être réalisée dans des conditions aseptiques.
Les données de compatibilité après supplémentation peuvent être fournies sur demande.
Tout mélange restant après la perfusion d'une poche doit être jeté.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937775229 (1999, RCP rév 23.09.15) 900 kcal.
3400937775519 (1999, RCP rév 23.09.15) 1400 kcal.
3400937775748 (1999, RCP rév 23.09.15) 1900 kcal.
3400937775977 (1999, RCP rév 23.09.15) 2300 kcal.
Prix : 111,10 € (Kabiven 900 kcal, boîte de 4).
129,03 € (Kabiven 1400 kcal, boîte de 4).
146,95 € (Kabiven 1900 kcal, boîte de 4).
Kabiven 900, 1400, 1900 kcal : remb Séc soc à 65 %. Collect.
Kabiven 2300 kcal : non remb Séc soc. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

KALEORID ® LP

chlorure de potassium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à libération prolongée à 600 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé enrobé à libération prolongée à 1000 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Chlorure de potassium	600 mg
ou	1 g

Excipients (communs) *: Noyau :* alcool stéarylique, éthylcellulose, stéarate de magnésium, glycérol à 85 %. *Enrobage :* talc, hypromellose, dioxyde de titane, glycérol à 85 %, saccharine sodique.

DC INDICATIONS

Traitement des hypokaliémies, en particulier médicamenteuses : salidiurétiques, corticoïdes, laxatifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés sont à avaler sans mâcher, sans croquer ni écraser, toujours avec un verre d'eau afin de diminuer le risque d'ulcération gastroduodénale.
Traitement des carences en potassium confirmées : la

posologie sera adaptée en fonction de la kaliémie dosée avant et pendant le traitement. En cas d'hypokaliémie franche (inférieure à 3,6 mmol/l), commencer par une posologie journalière équivalente à 4 g de chlorure de potassium, soit 52 mmol de potassium.

La dose journalière est à répartir en 2 à 3 prises, de préférence à la fin des repas.

Les posologies doivent être adaptées en fonction du contrôle de la kaliémie.

Remarque : La matrice insoluble du comprimé permettant la libération prolongée du principe actif est éliminée dans les selles sous forme du comprimé d'origine, particularité dont il n'y a pas lieu de s'inquiéter (en informer le radiologue en cas d'examen radiologique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie au chlorure de potassium ou à l'un des autres composants contenus dans Kaleorid.
- Hyperkaliémie ou toute situation pouvant entraîner une hyperkaliémie, en particulier : insuffisance rénale, syndromes addisoniens, diabète non contrôlé (car acidose métabolique), myotonie congénitale, traitement concomitant par épargneur de potassium seul ou associé à un salidiurétique (sauf sous contrôle strict de la kaliémie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Contrôle de la kaliémie avant et pendant le traitement.
- Utiliser avec prudence chez le sujet âgé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Diurétiques hyperkaliémiants : amiloride, canrénone, spironolactone, triamtérène (seuls ou associés) : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Éviter cette association, sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.

Déconseillées :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Éviter cette association, sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.
- Tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Éviter cette association, sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hyperkaliémie (avec risque de mort subite) : celle-ci est à prévenir par le contrôle de la kaliémie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- A forte dose, possibilité d'ulcération gastroduodénale. Le risque d'ulcérations du grêle, observées avec certaines formes orales, est réduit du fait de la libération prolongée du chlorure de potassium.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, pratiquer un traitement symptomatique de l'hyperkaliémie en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Supplémentation potassique.

- Sur le plan biologique, une hypokaliémie inférieure à 3,6 mmol/l indique une carence en potassium. Cette carence peut être d'origine :
  - digestive : diarrhées, vomissements, laxatifs stimulants ;
  - rénale : par augmentation de l'excrétion urinaire, en cas de maladie tubulaire, congénitale ou lors de traitement par salidiurétiques, corticoïdes ou amphotéricine B (IV), par consommation abusive d'alcalins ou de dérivés de la réglisse ;
  - endocrinienne : hyperaldostéronisme primaire (relève d'un traitement étiologique).

  Cette carence potassique, quand elle est symptomatique, se traduit par : fatigabilité musculaire, pseudoparalysies, crampes et modifications de l'ECG, troubles de la repolarisation et hyperexcitabilité ventriculaire.
- L'ion chlorure : son apport permet de corriger l'alcalose métabolique souvent associée à l'hypokaliémie.
- La libération prolongée réduit le risque d'une action ulcérogène du chlorure de potassium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Libération prolongée du chlorure de potassium pendant 6 à 8 heures, obtenue à partir d'une matrice insoluble. Les comprimés sont visibles à l'examen radiologique de l'abdomen sans préparation (du fait de la matrice).

La matrice insoluble du comprimé permettant la libération prolongée du principe actif est éliminée dans les selles sous forme du comprimé d'origine, particularité dont il n'y a pas lieu de s'inquiéter.

L'excrétion, principalement urinaire, est diminuée en cas d'insuffisance rénale avec possibilité d'hyperkaliémie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933217334 (1987, RCP rév 18.10.10) 30 cp 600 mg.
3400933277826 (1990, RCP rév 18.10.10) 30 cp 1000 mg.

Prix : 1,35 € (30 comprimés LP à 600 mg).
1,80 € (30 comprimés LP à 1000 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

KALETRA®

lopinavir, ritonavir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg/25 mg (gravé avec le logo Abbott et la mention « KC » ; jaune pâle) : Flacon de 60, boîte unitaire.

Comprimé pelliculé à 200 mg/50 mg (gravé avec le logo Abbott et de « KA » ; jaune) : Boîte de 120, sous plaquettes de 12.

Solution buvable à (80 mg + 20 mg)/ml (jaune pâle à orange) :

– Pour des volumes supérieurs à 2 ml :
Flacons de 60 ml + seringue de 5 ml avec des graduations de 0,1 ml : Boîte de 5.

– Pour des volumes inférieurs à 2 ml :
Flacons de 60 ml + seringue de 2 ml avec des graduations de 0,1 ml : Boîte de 2 (présentation non commercialisée à la date du 06.11.2017).

COMPOSITION

Comprimé pelliculé :	*p comprimé à* 100/25 mg	200/50 mg
Lopinavir	100 mg	200 mg
Ritonavir	25 mg	50 mg

Excipients (communs) : copovidone, laurate de sorbitan, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage :

Cp à 100 mg/25 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, macrogols type 3350 (polyéthylèneglycol 3350), oxyde ferrique jaune E 172.

Cp à 200 mg/50 mg : hypromellose, dioxyde de titane, macrogols type 400 (polyéthylèneglycol 400), hydroxypropylcellulose, talc, silice colloïdale anhydre, macrogols type 3350 (polyéthylèneglycol 3350), oxyde ferrique jaune E 172, polysorbate 80.

Solution buvable :	*p 1 ml*
Lopinavir	80 mg
Ritonavir	20 mg

Excipients : alcool, sirop de maïs à haute concentration en fructose, propylèneglycol, eau purifiée, glycérol, povidone, arôme Magnasweet-110 (mélange de monoammonium glycyrrhizinate et de glycérol), arôme vanille (acide p-hydroxybenzoïque, p-hydroxybenzaldéhyde, acide vanillique, vanilline, héliotropine, éthyl vanilline), huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée, arôme barbe à papa (éthyl maltol, éthyl vanilline, acétoïne, dihydrocoumarines, propylèneglycol), acésulfame de potassium, saccharinate de sodium, chlorure de sodium, huile de menthe, citrate de sodium, acide citrique, lévomenthol.

Excipients à effet notoire : 1 ml de solution contient 356,3 mg d'alcool (42,4 % v/v), 168,6 mg de sirop de maïs à haute concentration en fructose, 152,7 mg de propylène glycol (15,3 % m/v) (cf Contre-indications), 10,2 mg d'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée et 4,1 mg d'acésulfame de potassium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

DC INDICATIONS

- Kaletra comprimés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, des adolescents, des enfants âgés de plus de 2 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).
- Kaletra solution buvable est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 14 jours et plus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

Chez des patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au Kaletra devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Kaletra doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Comprimés :

Les comprimés doivent être avalés en entier sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

Adultes et adolescents :

La posologie standard recommandée de Kaletra comprimé est de 400/100 mg (deux comprimés de 200/50 mg), deux fois par jour, administrés au cours ou en dehors d'un repas. Chez les patients adultes, dans les cas où une administration en une prise par jour est considérée comme nécessaire pour la prise en charge du patient, Kaletra comprimé peut être administré à raison de 800/200 mg (quatre comprimés de 200/50 mg) une fois par jour au cours ou en dehors d'un repas. L'administration en une prise par jour devrait être limitée aux patients adultes ayant seulement très peu de mutations associées aux inhibiteurs de protéase (c'est-à-dire moins de 3 mutations aux inhibiteurs de protéase en accord avec les résultats de l'étude clinique ; cf Pharmacodynamie pour la description complète de la population) et devrait prendre en compte le risque de moindre maintien de la suppression virologique (cf Pharmacodynamie) et le risque de diarrhée plus élevé par rapport à la posologie standard recommandée en deux prises par jour (cf Effets indésirables).

La solution buvable est disponible pour les patients présentant des difficultés à avaler. Voir plus loin les recommandations posologiques pour Kaletra solution buvable.

Enfants (âgée de 2 ans et plus) :

La posologie adulte de Kaletra comprimé (400/100 mg, deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle (SC)* de plus de 1,4 m^2. Chez les enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une surface corporelle (SC)* entre 0,5 et 1,4 m^2 et capables d'avaler des comprimés, se référer aux tableaux de recommandations posologiques de Kaletra 100 mg/25 mg ci-dessous. Chez les enfants ne pouvant pas avaler des comprimés, veuillez vous reporter aux informations sur Kaletra solution buvable (voir plus loin).

Compte tenu des données actuelles disponibles, Kaletra ne doit pas être administré en une prise par jour chez les enfants (cf Pharmacodynamie).

Avant de prescrire Kaletra 100 mg/25 mg comprimé chez les jeunes enfants, il faut s'assurer de leur capacité à avaler des comprimés entiers. Si un enfant n'est pas capable d'avaler correctement un comprimé de Kaletra, il faut prescrire la forme solution buvable de Kaletra.

Le tableau ci-dessous contient les recommandations posologiques pour Kaletra 100 mg/25 mg comprimé, en fonction du poids et de la surface corporelle (SC)*.

Recommandations posologiques chez l'enfant en cas de traitement sans association avec éfavirenz ou névirapine(1)		
Poids (kg)	Surface corporelle (m^2)	Nombre recommandé de comprimés à 100/25 mg à prendre deux fois par jour
15 à 25	≥ 0,5 à < 0,9	2 comprimés (200/50 mg)
> 25 à 35	≥ 0,9 à < 1,4	3 comprimés (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 comprimés (400/100 mg)

(1) Les recommandations posologiques en fonction du poids reposent sur des données limitées.

Pour plus de commodité pour les patients, la dose recommandée peut être atteinte en utilisant Kaletra 200 mg/50 mg comprimé seul ou en combinaison avec Kaletra 100 mg/25 mg comprimé.

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante :

$SC (m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg)/3600]}$.

Traitement coadministré (éfavirenz ou névirapine) :

Le tableau ci-dessous contient les recommandations posologiques pour Kaletra comprimés, en fonction de la surface corporelle (SC), en cas d'association avec l'éfavirenz ou la névirapine chez l'enfant.

Recommandations posologiques chez l'enfant en cas de traitement associé avec éfavirenz ou névirapine	
Surface corporelle (m^2)	Dose recommandée de lopinavir/ritonavir (mg) deux fois par jour La dose adéquate peut être atteinte en utilisant les deux dosages disponibles de Kaletra comprimés : 100/25 mg et 200/50 mg*
≥ 0,5 à < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 à < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 à < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Les comprimés Kaletra ne doivent pas être mâchés, ni coupés, ni broyés.

Enfants de moins de 2 ans :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Kaletra comprimés chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Solution buvable :

Adultes et adolescents :

La posologie recommandée de Kaletra est de 5 ml de solution buvable (400/100 mg) deux fois par jour à prendre au cours d'un repas.

Population pédiatrique âgée de 14 jours et plus :

La solution buvable est la forme recommandée chez l'enfant pour obtenir la posologie la plus précise, en fonction de la surface corporelle ou du poids. Cependant, s'il est jugé nécessaire de recourir à la forme orale solide pour des enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une surface corporelle comprise entre 0,5 et 1,4 m^2 et capables d'avaler des comprimés, Kaletra 100 mg/25 mg, comprimé, peut être utilisé. La posologie adulte de Kaletra comprimé (400/100 mg deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle supérieure à 1,4 m^2. Les comprimés de Kaletra sont administrés par voie orale et doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés.

Les quantités totales d'alcool et de propylène glycol contenues dans tous les médicaments administrés à des nourrissons, y compris dans Kaletra solution buvable, doivent être prises en compte afin d'éviter la toxicité induite par ces excipients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Recommandations posologiques chez l'enfant âgé de 14 jours à 6 mois :

Recommandations posologiques chez l'enfant de 2 semaines à 6 mois		
En fonction du poids (mg/kg)	En fonction de la surface corporelle* (mg/m^2)	Fréquence
16/4 mg/kg (soit 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m^2 (soit 3,75 ml/m^2)	Administré deux fois par jour avec de la nourriture

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante :

$SC (m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg)/3600]}$.

Il est recommandé que Kaletra ne soit pas administré en association avec l'éfavirenz ou la névirapine chez les patients de moins de 6 mois.

Posologie recommandée chez l'enfant de plus de 6 mois jusqu'à moins de 18 ans :

Sans administration concomitante d'éfavirenz ou de névirapine :

Les tableaux suivants présentent les recommandations posologiques pour Kaletra solution buvable en fonction du poids et de la surface corporelle.

Recommandations posologiques chez l'enfant en fonction du poids * > 6 mois à 18 ans		
Poids (kg)	Posologie deux fois par jour (en mg/kg)	Volume de solution buvable administré deux fois par jour avec de la nourriture (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par ml) **
7 à < 15 kg	12/3 mg/kg	
7 à 10 kg > 10 à < 15 kg		1,25 ml 1,75 ml
≥ **15 à 40 kg**	10/2,5 mg/kg	
15 à 20 kg > 20 à 25 kg > 25 à 30 kg > 30 à 35 kg > 35 à 40 kg		2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Voir les recommandations posologiques chez l'adulte	

* Les recommandations posologiques en fonction du poids reposent sur des données limitées

** Le volume (en ml) de solution buvable représente la dose moyenne pour l'intervalle de poids

Recommandations posologiques chez l'enfant pour une posologie de 230/57,5 mg/m^2 > 6 mois à < 18 ans	
Surface corporelle* (m^2)	Posologie deux fois par jour (en mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante :

$SC (m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg)/3600]}$.

Traitement concomitant : éfavirenz ou névirapine :

La posologie de 230/57,5 mg/m^2 peut être insuffisante pour certains enfants lors d'une coadministration avec de la névirapine ou de l'éfavirenz. Une augmentation de la dose de Kaletra à 300/75 mg/m^2 est nécessaire chez ces patients. La dose recommandée de 533/133 mg soit 6,5 ml deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

Enfants de moins de 14 jours et nouveau-nés prématurés :

Kaletra solution buvable ne doit pas être administré aux nouveau-nés avant qu'un âge post-menstruel (premier jour des dernières menstruations de la mère jusqu'à la naissance plus le temps écoulé depuis la naissance) de 42 semaines et qu'un âge post-natal d'au moins 14 jours n'aient été atteints (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comprimés et solution buvable :

Insuffisance hépatique :

Chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmen-

tation d'environ 30 % de l'exposition au lopinavir a été observée, cependant un retentissement clinique n'est pas attendu (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Kaletra ne doit pas être administré à ces patients (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

La clairance rénale du lopinavir et du ritonavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas attendues chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces médicaments soient éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Grossesse et post-partum :

- Aucun ajustement posologique de lopinavir/ritonavir n'est nécessaire pendant la grossesse et le *post-partum*.
- L'administration en une prise par jour de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée chez la femme enceinte en raison du manque de données cliniques et pharmacocinétiques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimés :

Les comprimés Kaletra sont administrés par voie orale et doivent être avalés en entier sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés. Les comprimés Kaletra peuvent être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Solution buvable :

Kaletra solution buvable est administré par voie orale et doit toujours être pris au cours d'un repas (cf Pharmacocinétique). La dose doit être administrée en utilisant la seringue pour administration orale de 2 ml ou de 5 ml correspondant au mieux au volume prescrit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Kaletra ne doit pas être associé aux médicaments dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital. Ces médicaments sont notamment :

Classe thérapeutique	
Médicaments de la classe thérapeutique	Rationnel
Augmentation des taux de médicaments administrés de manière concomitante	
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	
Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant induire une hypotension sévère. L'administration concomitante avec l'alfuzosine est contre-indiquée (cf Interactions).
Anti-angineux	
Ranolazine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (cf Interactions).
Antiarythmiques	
Amiodarone, dronédarone	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone et de dronédarone entraînant une augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves (cf Interactions).
Antibiotiques	
Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques d'acide fusidique. L'administration concomitante avec l'acide fusidique est contre-indiquée lorsque l'acide fusidique est utilisé pour traiter des infections dermatologiques (cf Interactions).
Anticancéreux	
Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax. Augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration de dose (cf Interactions).
Antigoutteux	
Colchicine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la colchicine. Possibilité de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Antihistaminiques	
Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole et de terfénadine, entraînant une augmentation du risque d'arythmies graves induites par ces médicaments (cf Interactions).
Antipsychotiques/Neuroleptiques	
Lurasidone	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (cf Interactions).
Pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide entraînant une augmentation du risque de troubles hématologiques graves, ou d'autres effets indésirables graves dus à ce médicament (cf Interactions).
Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant entraîner un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (cf Interactions).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle conduisant à une toxicité aiguë de l'ergot de seigle dont vasospasmes et ischémie (cf Interactions).
Agents de la motilité gastro-intestinale	
Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride, entraînant une augmentation du risque d'arythmies graves dues à ce médicament (cf Interactions).
Antiviraux anti-hépatite C à action directe	
Elbasvir/grazoprévir	Augmentation du risque d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (cf Interactions).
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir	Augmentation des concentrations plasmatiques de paritaprévir. Augmentation du risque d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (cf Interactions).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	
Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et simvastatine, entraînant une augmentation du risque de toxicité musculaire dont rhabdomyolyse (cf Interactions).
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5)	
Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Sildénafil	Contre-indiqué uniquement si utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil entraînant une augmentation du risque d'effets indésirables associés au sildénafil (dont hypotension et syncope). cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions pour la coadministration de sildénafil chez des patients présentant des troubles érectiles.
Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Sédatifs/Hypnotiques	
Midazolam par voie orale, triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par voie orale et de triazolam entraînant une augmentation du risque de sédation profonde et de dépression respiratoire importante induites par ces médicaments. Pour les précautions d'emploi en cas de coadministration avec le midazolam par voie parentérale, cf Interactions.
Diminution des concentrations de lopinavir/ritonavir	
Préparations à base de plantes	
Millepertuis	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont contre-indiquées en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction de l'efficacité clinique du lopinavir/ritonavir (cf Interactions).

- Kaletra solution buvable est contre-indiquée chez les enfants de moins de 14 jours, les femmes enceintes, les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale et ceux traités par disulfirame ou métronidazole en raison du risque potentiel de toxicité de l'excipient propylèneglycol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients présentant des pathologies associées :

- *Insuffisance hépatique :*

  La sécurité d'emploi et l'efficacité de Kaletra n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Kaletra est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

  Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

  Une augmentation des transaminases associée ou non à une élévation de la bilirubine a été rapportée chez des patients mono-infectés par le VIH-1 ainsi que chez des sujets traités en prophylaxie post-exposition. Ces anomalies ont été observées au plus tôt dans un délai de 7 jours après l'instauration de lopinavir/ritonavir en association avec d'autres antirétroviraux. Dans certains cas, le dysfonctionnement hépatique était grave.

  Des examens de laboratoire appropriés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par lopinavir/ritonavir et une surveillance étroite doit être effectuée pendant le traitement.
- *Insuffisance rénale :*

  La clairance rénale du lopinavir et du ritonavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas attendues chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces médicaments soient éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.
- *Hémophilie :*

  Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités avec des inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été administrée à certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec des inhibiteurs de protéase ou de le réinitier s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Pancréatite :

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant Kaletra, dont certains présentaient une hypertriglycéridémie. Dans la plupart des cas, les patients avaient des antécédents de pancréatite et/ou recevaient un autre traitement contenant des médicaments connus pour développer des pancréatites. Une augmentation importante des triglycérides est un facteur de risque pour le développement d'une pancréatite. Les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH sont susceptibles de développer une élévation des triglycérides et une pancréatite.

La pancréatite doit être envisagée si des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique) évocateurs d'une pancréatite surviennent. Les patients qui manifestent ces signes ou symptômes doivent être surveillés et le traitement par Kaletra doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé (cf Effets indésirables).

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré, si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont aussi été rapportées dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Allongement de l'intervalle PR :

Le lopinavir/ritonavir a causé un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 2[e] ou du 3[e] degré ont été observés, pendant le traitement par lopinavir/ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). Kaletra doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Pharmacodynamie).

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si, pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Interactions médicamenteuses :

- Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Kaletra est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A. Ces augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent accroître ou prolonger leurs effets thérapeutiques ou indésirables (cf Contre-indications, Interactions).
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéase peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline, ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline. Par conséquent, l'association de la bédaquiline et du lopinavir/ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la coadministration de bédaquiline et de lopinavir/ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (cf Interactions et se référer au RCP de la bédaquiline).
- Une administration concomitante de délamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A (tel que lopinavir/ritonavir) est susceptible d'augmenter l'exposition au métabolite du délamanide, ce qui a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. Par conséquent, si une administration concomitante de délamanide avec du lopinavir/ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (cf Interactions et se reporter au RCP du délamanide).
- Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A comme le ritonavir. L'administration concomitante avec la colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (cf Contre-indications, Interactions).
- L'association de Kaletra avec :
  - le tadalafil, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, n'est pas recommandée (cf Interactions) ;
  - le riociguat n'est pas recommandée (cf Interactions) ;
  - le vorapaxar n'est pas recommandée (cf Interactions) ;
  - l'acide fusidique utilisé dans les infections ostéoarticulaires n'est pas recommandée (cf Interactions) ;
  - le salmétérol n'est pas recommandée (cf Interactions).
  - le rivaroxaban n'est pas recommandée (cf Interactions).
- L'association de Kaletra avec l'atorvastatine n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est considérée comme strictement nécessaire, la plus faible dose possible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance accrue des effets indésirables. La prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées si Kaletra est utilisé en même temps que la rosuvastatine. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (cf Interactions).
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5) : une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription du sildénafil ou du tadalafil pour le traitement d'un dysfonctionnement érectile chez des patients recevant Kaletra. La coadministration de Kaletra avec ces médicaments provoque une augmentation substantielle de leurs concentrations pouvant entraîner les effets indésirables associés comme une hypotension, une syncope, des troubles visuels et une érection prolongée (cf Interactions). L'utilisation concomitante d'avanafil ou de vardénafil et de lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications). L'utilisation concomitante du sildénafil prescrit pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec Kaletra est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de Kaletra avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT comme la chlorphéniramine, la quinidine, l'érythromycine, la clarithromycine. En effet, Kaletra peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés, ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables cardiaques associés. Des événements cardiaques ont été rap-

portés avec Kaletra au cours des études précliniques ; à ce jour, les effets cardiaques potentiels de Kaletra ne peuvent pas être exclus (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).

- La coadministration de Kaletra et de la rifampicine n'est pas recommandée. La rifampicine associée à Kaletra provoque des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir qui peuvent diminuer significativement l'efficacité du lopinavir. Une exposition suffisante au lopinavir/ritonavir peut être obtenue avec une augmentation de la dose de Kaletra mais les risques de toxicités hépatique et gastro-intestinale sont alors augmentés. Par conséquent, cette coadministration doit être évitée à moins qu'elle ne soit strictement nécessaire (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de Kaletra et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 comme le budésonide et la triamcinolone, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (cf Interactions).

Autres :

- Kaletra ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du sida. Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. Les personnes traitées par Kaletra peuvent encore développer des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH ou au sida.
- Solution buvable :
  - Les patients traités par la solution buvable, particulièrement ceux présentant une insuffisance rénale ou une défaillance du métabolisme du propylèneglycol (par exemple les patients d'origine asiatique) doivent être surveillés pour les effets indésirables potentiellement liés à la toxicité du propylèneglycol (c'est-à-dire convulsions, stupeur, tachycardie, hyperosmolarité, acidose lactique, toxicité rénale, hémolyse) (cf Contre-indications).
    En plus du propylèneglycol décrit ci-dessus, Kaletra solution buvable contient de l'alcool (42 % v/v), potentiellement nocif pour les patients présentant une maladie du foie, un alcoolisme, une épilepsie, une atteinte ou une maladie cérébrale, mais aussi pour les femmes enceintes et les enfants. Cela peut modifier ou augmenter les effets des autres médicaments. Kaletra solution buvable contient jusqu'à 0,8 g de fructose par dose si elle est administrée selon les recommandations posologiques. Cela peut ne pas convenir en cas d'intolérance au fructose. Kaletra solution buvable contient jusqu'à 0,3 g de glycérol par dose. Seulement en cas de doses importantes prises par inadvertance, cela peut entraîner des céphalées et des troubles gastro-intestinaux. De plus, l'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée et le potassium présents dans la solution peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, uniquement à hautes doses prises par inadvertance. Les patients sous régime pauvre en potassium doivent être avertis.
  - Risque particulier de toxicité dû aux quantités d'alcool et de propylèneglycol contenues dans Kaletra, solution buvable :
    Les professionnels de santé doivent prendre en compte le fait que Kaletra, solution buvable, est fortement concentrée et contient 42,4 % d'alcool (v/v) et 15,3 % de propylèneglycol (m/v). 1 ml de Kaletra, solution buvable, contient 356,3 mg d'alcool et 152,7 mg de propylèneglycol.
    Une attention particulière doit être accordée au calcul de la dose de Kaletra, à la transcription de la prescription médicale, à l'information donnée lors de la délivrance et aux instructions posologiques afin de minimiser le risque d'erreurs de prescription et de surdosage du médicament. Ceci est particulièrement important pour des nourrissons et des jeunes enfants.
    Les quantités totales d'alcool et de propylèneglycol contenues dans tous les médicaments administrés à des nourrissons doivent être prises en compte afin d'éviter la survenue de toxicité liée à ces excipients. Il faut surveiller attentivement chez les nourrissons le risque de toxicité liée à Kaletra, solution buvable, qui inclut : hyperosmolarité, avec ou sans acidose lactique, toxicité rénale, dépression du système nerveux central (SNC) (incluant stupeur, coma et apnée), convulsions, hypotonie, arythmies cardiaques et modifications de l'ECG, et hémolyses. Depuis la commercialisation de Kaletra, il a été rapporté des cas de toxicité cardiaque mettant en jeu le pronostic vital (incluant bloc auriculo-ventriculaire complet (BAV), bradycardie et cardiomyopathie), d'acidose lactique, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression du SNC et de complications respiratoires conduisant au décès principalement chez des nouveau-nés prématurés ayant reçu Kaletra, solution buvable (cf Contre-indications, Surdosage).
- D'après les résultats d'une étude pédiatrique (les expositions observées étaient diminuées d'approximativement 35 % pour l'ASC_{12} et 75 % pour la C_{min} comparativement à l'adulte), les jeunes enfants de 14 jours à 3 mois pourraient avoir une exposition sous-optimale avec un risque potentiel de suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance (cf Pharmacocinétique).
- Comme Kaletra solution buvable contient de l'alcool, il n'est pas recommandé de l'administrer avec des sondes de nutrition en polyuréthane en raison d'incompatibilités potentielles.

DC INTERACTIONS

Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 *in vitro*. La coadministration de Kaletra et des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés, ce qui est susceptible d'augmenter ou de prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. Kaletra n'inhibe pas les isoformes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2 aux concentrations thérapeutiques (cf Contre-indications).

Il a été observé que Kaletra induit son propre métabolisme *in vivo* et qu'il augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 (dont les isoformes CYP2C9 et CYP2C19) et par glucuronoconjugaison. Cela peut se traduire par des baisses des concentrations plasmatiques et une diminution de l'efficacité des médicaments associés.

Les médicaments spécifiquement contre-indiqués, en raison de l'importance attendue de leur interaction et de la possibilité de survenue d'effets indésirables graves, sont présentés dans la rubrique Contre-indications.

Kaletra comprimés : toutes les études d'interaction, en l'absence d'indication contraire, ont été réalisées avec Kaletra capsule molle qui produit une exposition au lopinavir d'environ 20 % inférieure à celle produite par les comprimés à 200 mg/50 mg.

Les interactions connues et potentielles avec certains antirétroviraux et des médicaments autres que des antirétroviraux sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau des interactions :

Les interactions entre Kaletra et les médicaments coadministrés sont décrites dans le tableau ci-dessous (« ↑ » signifie « augmentation », « ↓ » signifie « diminution, « ↔ » signifie « pas de changement », « 1 x/j » signifie « une fois par jour », « 2 x/j » signifie « deux fois par jour », « 3 x/j » signifie « trois fois par jour »).

Sauf mention particulière, les études décrites ci-dessous ont été réalisées avec la posologie recommandée de lopinavir/ritonavir (c'est-à-dire 400/100 mg deux fois par jour).

Médicament coadministré par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de l'ASC, la Cmax, la Cmin Mécanisme de l'interaction
Médicaments antirétroviraux	
Inhibiteurs nucléosidiques/Nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	
Stavudine Lamivudine	Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Abacavir Zidovudine	Abacavir, Zidovudine : les concentrations peuvent être diminuées, dû à une augmentation de la glucuronoconjugaison par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La pertinence clinique de la diminution des concentrations d'abacavir et de zidovudine est inconnue.	
Ténofovir, 300 mg 1 x/j	Ténofovir : ASC : ↑ 32 % Cmax : ↔ Cmin : ↑ 51 % Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Des concentrations de ténofovir plus élevées pourraient potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, y compris les effets indésirables rénaux.	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	
Éfavirenz, 600 mg 1 x/j	Lopinavir : ASC : ↓ 20 % Cmax : ↓ 13 % Cmin : ↓ 42 %
Éfavirenz, 600 mg 1 x/j (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg 2 x/j)	Lopinavir : ↔ (par rapport au lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 x/j administré sans éfavirenz)
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La posologie de Kaletra comprimé doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors d'une association à l'éfavirenz. Kaletra comprimé ne doit pas être administré en une prise par jour avec l'éfavirenz.	
Névirapine, 200 mg 2 x/j	Lopinavir : ASC : ↓ 27 % Cmax : ↓ 19 % Cmin : ↓ 51 %
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La posologie de Kaletra comprimé doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors d'une association à la névirapine. Kaletra comprimé ne doit pas être administré en une prise par jour avec la névirapine.	
Étravirine (Lopinavir/ritonavir comprimé 400/100 mg 2 x/j)	Étravirine : ASC : ↓ 35 % Cmin : ↓ 45 % Cmax : ↓ 30 % Lopinavir : ASC : ↔ Cmin : ↓ 20 % Cmax : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg 2 x/j)	Rilpivirine : ASC : ↑ 52 % Cmin : ↑ 74 % Cmax : ↑ 29 % Lopinavir : ASC : ↔ Cmin : ↓ 11 % Cmax : ↔ (inhibition des enzymes CYP3A)
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'utilisation concomitante de Kaletra et de rilpivirine provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Antagoniste du corécepteur CCR5 du VIH	
Maraviroc	Maraviroc : ASC : ↑ 295 % Cmax : ↑ 97 % Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg deux fois par jour lors de la coadministration avec Kaletra 400/100 mg deux fois par jour.	
Inhibiteur de l'intégrase	
Raltégravir	Raltégravir : ASC : ↔ Cmax : ↔ C_{12} : ↓ 30 % Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Association à d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)	
Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une double thérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.	
Fosamprénavir/ritonavir (700/100 mg 2 x/j) Lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 x/j) ou Fosamprénavir (1400 mg 2 x/j) Lopinavir/ritonavir (533/133 mg 2 x/j)	Fosamprénavir : diminution significative des concentrations d'amprénavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration de doses augmentées de fosamprénavir (1400 mg 2 x/j) et de Kaletra (533/133 mg 2 x/j), chez des patients prétraités par inhibiteurs de protéase, a entraîné une incidence plus élevée des effets indésirables gastro-intestinaux et des élévations des triglycérides sans augmentation de l'efficacité virologique par rapport aux doses standard de fosamprénavir/ritonavir. L'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée. Kaletra comprimé ne doit pas être administré en une prise par jour avec l'amprénavir.	
Indinavir (600 mg 2 x/j)	Indinavir : ASC : ↔ Cmin : ↑ 3,5 fois Cmax : ↓ (par rapport à l'indinavir 800 mg 3 x/j administré seul) Lopinavir : ↔ (par rapport aux données historiques)
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Les doses adéquates pour cette association, quant à l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.	
Saquinavir (1000 mg 2 x/j)	Saquinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2 x/j)	Lopinavir : ASC : ↓ 55 % Cmin : ↓ 70 % Cmax : ↓ 47 %
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.	
Antisécrétoires gastriques	
Oméprazole, (40 mg 1 x/j)	Oméprazole : ↔ Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Ranitidine, (150 mg en dose unique)	Ranitidine : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	
Alfuzosine	Alfuzosine : du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les concentrations d'alfuzosine peuvent augmenter.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et d'alfuzosine est contre-indiquée (cf Contre-indications) en raison de l'augmentation possible de la toxicité de l'alfuzosine, dont l'hypotension.	
Analgésiques	
Fentanyl	Fentanyl : augmentation du risque d'effets indésirables (dépression respiratoire, sédation) due aux concentrations plasmatiques plus élevées suite à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Une surveillance attentive des effets indésirables (notamment de la dépression respiratoire mais également de la sédation) est recommandée lors de l'administration concomitante du fentanyl avec Kaletra.	
Anti-angineux	
Ranozaline	Du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les concentrations de ranolazine peuvent augmenter.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et de ranolazine est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Antiarythmiques	
Amiodarone, Dronédarone	Amiodarone, Dronédarone : les concentrations peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et d'amiodarone ou de dronédarone est contre-indiquée (cf Contre-indications) en raison de l'augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves.	
Digoxine	Digoxine : les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine par lopinavir/ritonavir. L'augmentation des concentrations de digoxine pourrait s'atténuer avec le temps à mesure du développement d'une induction de la P-gp.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des précautions d'emploi doivent être observées et, si possible, la surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée en cas d'association de Kaletra et de digoxine. Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de Kaletra à des patients prenant déjà de la digoxine car l'effet inhibiteur important du ritonavir sur la P-gp peut entraîner une augmentation significative des concentrations de digoxine. L'initiation d'un traitement par la digoxine chez des patients prenant déjà Kaletra pourrait entraîner une augmentation plus faible des concentrations de digoxine.	
Bépridil Lidocaïne (voie systémique) Quinidine	Bépridil, lidocaïne (voie systémique), quinidine : les concentrations peuvent être augmentées en cas d'association avec lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des précautions d'emploi doivent être observées et la surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée, si possible.	
Antibiotiques	
Clarithromycine	Clarithromycine : des augmentations modérées de l'ASC de la clarithromycine sont attendues, dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Pour les patients insuffisants rénaux (ClCr < 30 ml/min), une diminution de la posologie de la clarithromycine doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de clarithromycine et de Kaletra chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.	
Antinéoplasiques	
Afatinib (Ritonavir 200 mg 2xj)	Afatinib : ASC : ↑ Cmax : ↑ L'ampleur de l'augmentation dépend du moment de l'administration du ritonavir. Dû à l'inhibition de la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein/ABCG2) et de la P-gp par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration d'afatinib et de Kaletra. Se reporter au RCP de l'afatinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés à l'afatinib.	

Céritinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de céritinib et de Kaletra. Se reporter au RCP du céritinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés au céritinib.

La plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib, la vincristine, la vinblastine	La plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib et également la vincristine, la vinblastine : risque d'augmentation des effets indésirables dus aux concentrations sériques plus élevées suite à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Surveillance attentive de la tolérance de ces antinéoplasiques.

Vénétoclax	Dû à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir, entraînant une augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration (cf Contre-indications et se reporter au RCP du vénétoclax).
Chez les patients ayant terminé la phase de titration et recevant une dose quotidienne stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP de vénétoclax pour les instructions posologiques). Les patients doivent être surveillés étroitement afin de rechercher tout signe de toxicité relatif à vénétoclax.

Anticoagulants

Warfarine	Warfarine : les concentrations peuvent être modifiées dû à l'induction du CYP2C9 lors de la coadministration avec lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Il est recommandé de surveiller l'INR (International Normalized Ratio).

Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg 2 x/j)	Rivaroxaban : ASC : ↑ 153 % Cmax : ↑ 55 % Dû à l'inhibition du CYP3A et du P-gp par lopinavir/ritonavir

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration de rivaroxaban et de Kaletra peut augmenter l'exposition au rivaroxaban ce qui peut augmenter le risque de saignement.
L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec Kaletra (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Vorapaxar	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration de vorapaxar et de Kaletra n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP du vorapaxar).

Anticonvulsivants

Phénytoïne	Phénytoïne : les concentrations à l'état d'équilibre sont modérément diminuées, dû à l'induction du CYP2C9 et du CYP2C19 par lopinavir/ritonavir. Lopinavir : les concentrations sont diminuées, dû à l'induction du CYP3A par la phénytoïne.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La prudence est requise lors de l'administration de Kaletra avec la phénytoïne.
Les concentrations de phénytoïne doivent être suivies en cas de coadministration avec le Kaletra
Lors de la coadministration avec la phénytoïne, une augmentation posologique de Kaletra peut être envisagée. L'adaptation posologique n'a pas été évaluée en clinique.
Kaletra comprimé ne doit pas être administré en une prise par jour avec la phénytoïne.

Carbamazépine et phénobarbital	Carbamazépine : les concentrations sériques peuvent être augmentées, dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir. Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées, dû à l'induction du CYP3A par la carbamazépine et le phénobarbital.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La prudence est requise lors de l'administration de Kaletra avec la carbamazépine ou le phénobarbital.
Les concentrations de carbamazépine et de phénobarbital doivent être suivies en cas de coadministration avec Kaletra.
Lors de la coadministration avec la carbamazépine ou le phénobarbital, une augmentation posologique de Kaletra peut être envisagée. L'adaptation posologique n'a pas été évaluée en clinique.
Kaletra comprimé ne doit pas être administré en une prise par jour avec la carbamazépine et le phénobarbital.

Lamotrigine et valproate	Lamotrigine : ASC : ↓ 50 % Cmax : ↓ 46 % Cmin : ↓ 56 % Dû à l'induction de la glucuronisation de lamotrigine Valproate : ↓

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche d'une diminution de l'effet valproate lorsque Kaletra et l'acide valproïque ou le valproate sont coadministrés.
- Chez les patients débutant ou arrêtant Kaletra alors qu'ils prennent actuellement la dose d'entretien de lamotrigine : il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lamotrigine si Kaletra est ajouté, ou de la diminuer si Kaletra est arrêté ; par conséquent une surveillance du taux plasmatique de lamotrigine doit être réalisée, en particulier avant et pendant les 2 semaines après le début ou l'arrêt de Kaletra, afin de voir si un ajustement de la dose de lamotrigine est nécessaire.
- Chez les patients prenant actuellement Kaletra et débutant lamotrigine : aucun ajustement des doses recommandées pour la titration de lamotrigine ne devrait être nécessaire.

Antidépresseurs et anxiolytiques

Trazodone en dose unique (ritonavir, 200 mg 2 x/j)	Trazodone : ASC : ↑ 2,4 fois Des effets indésirables (nausées, sensations vertigineuses, hypotension et syncope) ont été observés suite à la coadministration de trazodone et de ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : On ne sait pas si l'association de Kaletra entraîne une augmentation similaire de l'exposition à la trazodone. L'association doit être utilisée avec prudence et une dose plus faible de trazodone doit être envisagée.

Antifongiques

Kétoconazole et itraconazole	Kétoconazole, Itraconazole : les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des posologies élevées de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées.

Voriconazole	Voriconazole : les concentrations peuvent être diminuées.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration de voriconazole et d'une faible dose de ritonavir (100 mg 2 x/j) comme celle contenue dans Kaletra doit être évitée sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.

Médicaments contre la goutte

Colchicine dose unique (Ritonavir 200 mg 2 x/j)	Colchicine : ASC : ↑ 3 fois Cmax : ↑ 1,8 fois En raison de l'inhibition des P-gp et/ou du CYP3A4 par le ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra avec la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique est contre-indiquée du fait d'une augmentation potentielle des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital liées à la colchicine telles que la toxicité neuromusculaire (dont rhabdomyolyse) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Si le traitement par Kaletra est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine sont recommandées chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale. Se référer aux informations concernant la prescription de colchicine.

Antihistaminiques

Astémizole, terfénadine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et d'astémizole et de terfénadine est contre-indiquée en raison d'une augmentation du risque d'arythmies graves induites par ces médicaments (cf Contre-indications).

Anti-infectieux

Acide fusidique	Acide fusidique : augmentation des concentrations due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra avec l'acide fusidique est contre-indiquée lorsque l'acide fusidique est utilisé dans des indications dermatologiques du fait de l'augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'acide fusidique, notamment rhabdomyolyse (cf Contre-indications). Dans le cas d'infections ostéoarticulaires où la coadministration ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite des effets indésirables musculaires est fortement recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antimycobactériens

Bédaquiline (dose unique) (Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg 2 x/j, doses multiples)	Bédaquiline : ASC : ↑ 22 % Cmax : ↔ Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique à la bédaquiline peut être observé lors d'une coadministration prolongée avec le lopinavir/ritonavir. Inhibition du CYP3A4 probablement due au lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, l'association de la bédaquiline et de Kaletra doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la coadministration de bédaquiline et de Kaletra doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se référer au RCP de la bédaquiline).

Délamanide (100 mg 2 x/j) (Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg 2 x/j)	Délamanide : ASC : ↑ 22 % DM-6705 (métabolite actif du délamanide) : ASC : ↑ 30 % Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique au DM-6705 peut être observé lors d'une coadministration prolongée avec le lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si une administration concomitante de délamanide avec Kaletra est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP du délamanide).

Rifabutine, (150 mg 1 x/j)	Rifabutine (molécule-mère et métabolite actif 25-O-désacétyl) : ASC : ↑ 5,7 fois Cmax : ↑ 3,5 fois

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Lorsque la rifabutine est administrée avec Kaletra, une dose de rifabutine de 150 mg administrée 3 fois par semaine à jours fixes (par exemple, lundi - mercredi - vendredi) est recommandée. Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, dont la neutropénie et l'uvéite, est nécessaire du fait de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Une réduction posologique supplémentaire de la rifabutine à 150 mg deux fois par semaine à des jours fixes est recommandée chez les patients ne tolérant pas la dose de 150 mg trois fois par semaine. Il convient de noter que la posologie de 150 mg deux fois par semaine pourrait ne pas permettre une exposition optimale à la rifabutine, conduisant ainsi à un risque de résistance à la rifamycine et à l'échec du traitement. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour Kaletra.

Rifampicine	Lopinavir : des diminutions importantes des concentrations de lopinavir peuvent être observées, dû à l'induction du CYP3A par la rifampicine.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration de Kaletra avec la rifampicine n'est pas recommandée car les diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir peuvent diminuer significativement son efficacité thérapeutique. Une adaptation posologique de Kaletra à 400 mg/400 mg (c'est-à-dire Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) deux fois par jour a permis de compenser l'effet inducteur sur le CYP3A4 de la rifampicine. Cependant, une telle adaptation posologique peut être associée à une élévation des ALAT/ASAT et à une augmentation des troubles gastro-intestinaux. Par conséquent cette coadministration doit être évitée à moins qu'elle ne soit jugée strictement nécessaire. Si la coadministration ne peut être évitée, l'augmentation de posologie de Kaletra à 400 mg/400 mg deux fois par jour, associée à la rifampicine, doit se faire sous étroite surveillance de la tolérance et des concentrations plasmatiques. La posologie de Kaletra doit être augmentée progressivement après que le traitement par la rifampicine a été instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antipsychotiques

Lurasidone	Augmentation attendue des concentrations de lurasidone due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Pimozide	Augmentation attendue des concentrations de pimozide due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et de pimozide est contre-indiquée car elle peut augmenter le risque d'anomalies hématologiques graves ou d'autres effets indésirables graves induits par ce médicament (cf Contre-indications).

Quétiapine	Augmentation attendue des concentrations de quétiapine due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine.

Benzodiazépines

Midazolam	Midazolam (voie orale) : ASC : ↑ 13 fois Midazolam (voie parentérale) : ASC : ↑ 4 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Kaletra ne doit pas être coadministré avec le midazolam administré par voie orale (cf Contre-indications), tandis que des précautions doivent être prises en cas de coadministration de Kaletra avec le midazolam administré par voie parentérale. Si Kaletra est coadministré avec du midazolam administré par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Agoniste du récepteur bêta-2-adrénergique (longue durée d'action)

Salmétérol	Salmétérol : augmentation attendue des concentrations due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. De ce fait, l'administration concomitante de Kaletra avec le salmétérol n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs des canaux calciques

Félodipine, nifédipine et nicardipine	Félodipine, nifédipine, nicardipine : les concentrations peuvent être augmentées à cause de l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Une surveillance clinique de l'efficacité et des effets indésirables est recommandée quand ces médicaments sont administrés concomitamment à Kaletra.

Corticostéroïdes

Dexaméthasone	Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées, dû à l'induction du CYP3A par la dexaméthasone.

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Une surveillance clinique de l'efficacité virologique est recommandée quand ces médicaments sont coadministrés avec Kaletra.

Propionate de fluticasone, budésonide, triamcinolone par voies inhalée, nasale ou injectable	Propionate de fluticasone (50 µg 4 fois par jour par voie nasale) : Concentrations plasmatiques : ↑ Taux de cortisol : ↓ 86 %

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A comme le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de Kaletra et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclométasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5)

Avanafil (Ritonavir, 600 mg 2 x/j)	Avanafil : ASC : ↑ 13 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'utilisation d'avanafil avec Kaletra est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Tadalafil	Tadalafil : ASC : ↑ 2 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir
Sildénafil	Sildénafil : ASC : ↑ 11 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir

Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra :
- Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire : la coadministration de Kaletra avec le sildénafil est contre-indiquée (cf Contre-indications). La coadministration de Kaletra avec le tadalafil n'est pas recommandée.
- Dans le cas de troubles érectiles : une attention particulière doit être portée lors de la prescription de sildénafil ou de tadalafil à des patients recevant Kaletra, avec une surveillance accrue des effets indésirables dont hypotension, syncope, troubles de la vision et érection prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas de coadministration avec Kaletra, les doses de sildénafil ne doivent jamais dépasser 25 mg par 48 heures et celles de tadalafil ne doivent jamais dépasser 10 mg par 72 heures.

Vardénafil	Vardénafil : ASC : ↑ 49 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'utilisation de vardénafil avec Kaletra est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée car elle peut entrainer une toxicité aiguë des alcaloïdes de l'ergot de seigle dont vasospasmes et ischémie (cf Contre-indications).	
Agents de la motilité gastro-intestinale	
Cisapride	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante de Kaletra et de cisapride est contre-indiquée car elle peut augmenter le risque d'arythmies graves induites par ce médicament (cf Contre-indications).	
Antiviraux anti-VHC à action directe	
Elbasvir/grazoprévir (50/200 mg 1 x/j)	Elbasvir : ASC : ↑ 2,71 fois Cmax : ↑ 1,87 fois C24 : ↑ 3,58 fois Grazoprévir : ASC : ↑ 11,86 fois Cmax : ↑ 6,31 fois C24 : ↑ 20,70 fois (combinaisons de mécanismes incluant une inhibition des CYP3A) Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'administration concomitante d'elbasvir/grazoprévir avec Kaletra est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg 1 x/j + 400 mg 2 x/j) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 x/j	Ombitasvir : ↔ Paritaprévir : ASC : ↑ 2,17 fois Cmax : ↑ 2,04 fois Cmin : ↑ 2,36 fois (inhibition des CYP3A/des transporteurs d'efflux) Dasabuvir : ↔ Lopinavir : ↔
Ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir (25/150/100 mg 1 x/j) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 x/j	Ombitasvir : ↔ Paritaprévir : ASC : ↑ 6,10 fois Cmax : ↑ 4,76 fois Cmin : ↑ 12,33 fois (inhibition des CYP3A/des transporteurs d'efflux) Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration est contre indiquée. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1 x/j était administré avec de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir. L'effet sur les antiviraux à action directe et sur le lopinavir était similaire à celui observé lors de l'administration de 400/100 mg 2 x/j de lopinavir/ritonavir (cf Contre-indications).	
Inhibiteurs de protéase du VHC	
Bocéprévir 800 mg 3 x/j	Bocéprévir : ASC : ↓ 45 % Cmax : ↓ 50 % Cmin : ↓ 57 % Lopinavir : ASC : ↓ 34 % Cmax : ↓ 30 % Cmin : ↓ 43 %
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Il n'est pas recommandé de coadministrer Kaletra et bocéprévir.	
Siméprévir 200 mg 1 x/j (Ritonavir 100 mg 2 x/j)	Siméprévir : ASC : ↑ 7,2 fois Cmax : ↑ 4,7 fois Cmin : ↑ 14,4 fois
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Il n'est pas recommandé de coadministrer Kaletra avec siméprévir.	
Télaprévir 750 mg 3 x/j	Télaprévir : ASC : ↓ 54 % Cmax : ↓ 53 % Cmin : ↓ 52 % Lopinavir : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Il n'est pas recommandé de coadministrer Kaletra avec télaprévir.	
Médicaments à base de plantes	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées, dû à l'induction du CYP3A par des préparations à base de plantes contenant du millepertuis.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à du lopinavir et du ritonavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise du millepertuis doit être arrêtée et la charge virale doit être contrôlée si possible. Les concentrations de lopinavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement posologique de Kaletra peut être nécessaire. L'effet inducteur peut persister durant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (cf Contre-indications). En conséquence, Kaletra peut être administré en toute sécurité, 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis.	
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) et tacrolimus	Ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus : les concentrations peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les concentrations thérapeutiques jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques de ces médicaments soient stabilisées.	
Hypolipémiants	
Lovastatine et simvastatine	Lovastatine, simvastatine : les concentrations plasmatiques peuvent être fortement augmentées, dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Kaletra est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Atorvastatine	Atorvastatine : ASC : ↑ 5,9 fois Cmax : ↑ 4,7 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : L'association de Kaletra avec l'atorvastatine n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est considérée comme strictement nécessaire, la plus faible dose possible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance accrue des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Comme Kaletra solution buvable contient de l'alcool, il n'est pas recommandé de l'administrer avec des sondes de nutrition en polyuréthane en raison d'incompatibilités potentielles.	
Rosuvastatine, 20 mg 1 x/j	Rosuvastatine : ASC : ↑ 2 fois Cmax : ↑ 5 fois Bien que la rosuvastatine soit faiblement métabolisée par le CYP3A4, une augmentation de ses concentrations plasmatiques a été observée. Le mécanisme de cette interaction pourrait résulter de l'inhibition de transporteurs protéiques.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La prudence est recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées en cas de coadministration de Kaletra avec la rosuvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Fluvastatine ou pravastatine	Fluvastatine, pravastatine : aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue. La pravastatine n'est pas métabolisée par le CYP450. La fluvastatine est partiellement métabolisée par le CYP2C9.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la fluvastatine ou la pravastatine sont recommandées.	
Opioïdes	
Buprénorphine, 16 mg 1 x/j	Buprénorphine : ↔
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Méthadone	Méthadone : ↓
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La surveillance des concentrations plasmatiques de méthadone est recommandée.	
Contraceptifs oraux	
Éthinylestradiol	Éthinylestradiol : ↓
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : En cas d'association de Kaletra et de contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol (quelle que soit la formulation du contraceptif, par ex. orale ou patch), des méthodes contraceptives additionnelles doivent être utilisées.	
Sevrage tabagique	
Bupropion	Bupropion et son métabolite actif, hydroxybupropion : ASC et Cmax : ↓ ~ 50 %. Cet effet peut être dû à l'induction du métabolisme du bupropion.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Si la coadministration de Kaletra avec du bupropion est inévitable, elle doit être réalisée sous étroite surveillance clinique de l'efficacité du bupropion, sans dépasser les doses recommandées, malgré l'induction métabolique constatée.	
Agents vasodilatateurs	
Bosentan	Lopinavir - ritonavir : Les concentrations plasmatiques de lopinavir/ritonavir peuvent diminuer du fait de l'induction du CYP3A4 par le bosentan. Bosentan : ASC : ↑ 5 fois. Cmax : ↑ 6 fois. Augmentation initiale de la Cmin de bosentan d'environ 48 fois. Due à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de Kaletra avec le bosentan. Lorsque Kaletra est administré de manière concomitante avec le bosentan, l'efficacité du traitement de l'infection par le VIH doit être surveillée et les signes de toxicité du bosentan doivent être attentivement recherchés chez les patients, particulièrement pendant la première semaine de coadministration.	
Riociguat	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-pg par lopinavir/ritonavir.
Recommandation clinique concernant la coadministration avec Kaletra : La coadministration de riociguat et de Kaletra n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP du riociguat).	
Autres médicaments	
En tenant compte des profils métaboliques connus, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue lors de l'association de Kaletra avec la dapsone, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou le fluconazole.	

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes et, par conséquent, réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes afin de déterminer la sécurité d'emploi pour le fœtus.

Le lopinavir/ritonavir a été évalué chez plus de 3000 femmes pendant la grossesse, dont plus de 1000 au cours du premier trimestre.

Dans le cadre de la surveillance après commercialisation provenant du registre de suivi des grossesses sous antirétroviraux, mis en place depuis janvier 1989, aucune augmentation du risque de malformations congénitales suite à une exposition à Kaletra n'a été rapportée chez plus de 1000 femmes exposées au cours du 1^{er} trimestre. La prévalence des malformations congénitales suite à une exposition au lopinavir, quel que soit le trimestre, est comparable à celle observée dans la population générale. Aucun type de malformations congénitales évocateur d'une étiologie commune n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Sur la base des données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine. Le lopinavir peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Des études réalisées chez les rats ont montré que le lopinavir est excrété dans le lait. Le passage éventuel de ce médicament dans le lait maternel humain n'a pas été établi. En règle générale, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité. Aucune donnée chez l'Homme concernant l'effet du lopinavir/ritonavir sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Kaletra sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être informés que des nausées ont été rapportées lors de traitements par Kaletra (cf Effets indésirables).

Kaletra solution buvable contient 42 % v/v d'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

La sécurité d'emploi de Kaletra a été évaluée au cours d'études cliniques de phase II-IV chez plus de 2600 patients, dont plus de 700 ont reçu une posologie de 800/200 mg (6 capsules ou 4 comprimés) une fois par jour. Dans certaines études, avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), Kaletra était également associé à l'éfavirenz ou à la névirapine.

La diarrhée, les nausées et vomissements, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie ont été les effets indésirables le plus fréquemment liés au traitement par Kaletra durant ces études. Le risque de diarrhée peut être plus élevé avec la posologie en une prise par jour pour Kaletra comprimé. La diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent survenir au début du traitement tandis que l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie peuvent survenir plus tardivement. La survenue d'effets indésirables liés au traitement a conduit à une sortie prématurée des études de phase II-IV pour 7 % des patients.

Il est important de noter que des cas de pancréatites ont été rapportés chez les patients traités par Kaletra, parmi lesquels certains présentaient une hypertriglycéridémie. De plus, de rares augmentations de l'intervalle PR ont été rapportées pendant le traitement par Kaletra (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau des effets indésirables :

Effets indésirables suite aux études cliniques et à l'expérience après commercialisation chez les patients adultes et enfants :

Les évènements suivants ont été identifiés comme effets indésirables. Le classement par fréquence comprend tous les effets indésirables rapportés, d'intensité modérée à sévère, quelle que soit l'évaluation individuelle de la cause. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables avec une fréquence indéterminée ont été identifiés lors du suivi après commercialisation.

Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection respiratoire haute
Fréquent	Infection respiratoire basse, infections cutanées dont cellulite, folliculite et furoncle
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
Peu fréquent	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hypogonadisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anomalie du glucose sanguin dont diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, perte de poids, perte de l'appétit
Peu fréquent	Prise de poids, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Rêves anormaux, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée (dont migraine), neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, insomnie
Peu fréquent	Accident cérébrovasculaire, convulsions, dysgueusie, agueusie, tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphène, vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Athérosclérose comme infarctus du myocarde(1), bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance de la valve tricuspide
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausée
Fréquent	Pancréatite(1), vomissement, reflux gastro-œsophagien, gastroentérite et colite, douleur abdominale (haute et basse), distension abdominale, dyspepsie, hémorroïdes, flatulence

Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale dont ulcère gastro-intestinal, duodénite, gastrite et hémorragie rectale, stomatite et ulcères buccaux, incontinence fécale, constipation, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite dont augmentation des ASAT, ALAT, γ-GT
Peu fréquent	Stéatose hépatique, hépatomégalie, angiocholite, hyperbilirubinémie
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash incluant éruption maculopapulaire, dermatite/éruption cutanée dont eczéma et dermatite séborrhéique, sueurs nocturnes, prurit
Peu fréquent	Alopécie, capillarite, vascularite
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, douleur musculosquelettique dont arthralgie et douleur dorsale, anomalies musculaires comme faiblesse musculaire et spasmes
Peu fréquent	Rhabdomyolyse, ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Diminution de la clairance de la créatinine, néphrite, hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonctionnement érectile, troubles menstruels, aménorrhée, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue dont asthénie

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Pancréatites et lipides.

Description d'effets indésirables particuliers :

Le syndrome de Cushing a été rapporté chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie intranasale ; cet effet indésirable pourrait également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le cytochrome P450 3A par exemple le budésonide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), des myalgies, des myosites et rarement des rhabdomyolyses ont été rapportées avec les inhibiteurs de protéase, et particulièrement en association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Paramètres métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont aussi été rapportées ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec des facteurs de risque généralement connus, une infection avancée par le VIH ou une exposition à long terme au traitement par association d'antirétroviraux. La fréquence de cet effet indésirable est indéterminée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Chez les enfants de 2 ans et plus (comprimés) et chez les enfants de 14 jours et plus (solution buvable), le profil de sécurité d'emploi est similaire à celui observé chez les adultes (voir tableau ci-dessus).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience, chez l'Homme, de surdosage aigu avec Kaletra est limitée.

Les signes de toxicité observés chez les chiens comprennent une salivation, des vomissements, des diarrhées et/ou des selles anormales. Les signes de toxicité observés chez les souris, les rats, les chiens comprennent une diminution de l'activité, une ataxie, une émaciation, une déshydratation, des tremblements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de Kaletra. Le traitement du surdosage est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient. L'élimination de la substance active non absorbée pourra être réalisée, le cas échéant, par un lavage gastrique ou en administrant des émétiques. L'administration de charbon activé peut également être utilisée pour aider l'élimination de la substance non absorbée. Kaletra étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'intérêt de la dialyse pour éliminer une quantité significative de substance active est improbable.

Solution buvable :

Des cas de surdosages de Kaletra, solution buvable ont été rapportés (dont des cas mortels). Les symptômes suivants ont été décrits suite aux surdosages accidentels survenus chez des nouveau-nés prématurés : bloc auriculo-ventriculaire complet, cardiomyopathie, acidose lactique et insuffisance rénale aiguë.

Cependant, la dialyse permet d'éliminer l'alcool et le propylène glycol en cas de surdosage avec Kaletra, solution buvable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations (code ATC : J05AR10).

Mécanisme d'action :

Le lopinavir est responsable de l'activité antivirale de Kaletra. Le lopinavir est un inhibiteur des protéases du VIH-1 et du VIH-2. L'inhibition des protéases du VIH empêche le clivage de la polyprotéine *gag-pol* ce qui conduit à la production d'un virus immature, non infectieux.

Effets sur l'électrocardiogramme :

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée, randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 39 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3^{e} jour. Les différences maximales des moyennes [limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %] du QTcF par rapport au placebo ont été de 3,6 [6,3] et de 13,1 [15,8] pour respectivement la dose de 400/100 mg deux fois par jour et la dose suprathérapeutique de 800/200 mg deux fois par jour de lopinavir/ritonavir. L'allongement induit du complexe QRS de 6 ms à 9,5 ms avec la dose élevée de lopinavir/ritonavir (800/200 mg deux fois par jour) contribue à l'allongement de l'intervalle QT. Ces deux traitements ont conduit à des expositions de LPV/r au 3^{e} jour qui étaient approximativement 1,5 et 3 fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre avec les doses recommandées de LPV/r en une ou deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3^{e} jour chez les sujets recevant du lopinavir/ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,6 ms et 24,4 ms dans les 12 heures post-dose. L'intervalle PR maximal a été de 286 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque du 2^{e} ou du 3^{e} degré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Activité antivirale in vitro :

L'activité antivirale *in vitro* du lopinavir contre des isolats cliniques ou des souches virales de laboratoire a été testée respectivement sur des lignées sévèrement infectées de cellules lymphoblastiques et de lymphocytes circulants. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CI_{50} du lopinavir pour cinq souches virales de laboratoire différentes du VIH-1 a été de 19 nM. En l'absence et en présence de 50 % de sérum humain, la valeur moyenne de la CI_{50} du lopinavir pour les souches de VIH-1 IIIB dans les cellules MT_4 a été respectivement de 17 nM et de 102 nM. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CI_{50} du lopinavir pour plusieurs isolats VIH-1 cliniques a été de 6,5 nM.

Résistance :

Sélection de résistance in vitro :

Les souches de VIH-1 de sensibilité diminuée au lopinavir ont été sélectionnées *in vitro*. Ces souches ont été exposées *in vitro* au lopinavir seul et à l'association lopinavir + ritonavir avec des ratios de concentrations correspondant aux rapports des concentrations plasmatiques observés durant un traitement par Kaletra. L'analyse phénotypique et génotypique de ces souches montre que la présence de ritonavir à ces niveaux de concentrations ne contribue pas de façon détectable à la sélection de virus résistants au lopinavir. L'analyse phénotypique *in vitro* de la résistance croisée entre le lopinavir et les autres inhibiteurs de protéase suggère qu'une diminution de la sensibilité au lopinavir est étroitement corrélée à une diminution de la sensibilité au ritonavir et à l'indinavir, mais n'est pas étroitement corrélée à une diminution de la sensibilité à l'amprénavir, au saquinavir ou au nelfinavir.

Analyse de la résistance chez des patients naïfs aux ARV :

Dans les études cliniques avec un nombre limité d'isolats analysés, la sélection de résistance au lopinavir n'a pas été observée chez les patients naïfs sans résistance primaire à l'inhibiteur de protéase à l'initiation du traitement. Se reporter aux études cliniques pour une information détaillée.

Analyse de la résistance chez des patients prétraités par un IP :

La sélection d'une résistance au lopinavir chez des patients ayant présenté un échec au traitement par un inhibiteur de protéase a été caractérisée par l'analyse d'isolats longitudinaux de 19 sujets prétraités par un inhibiteur de protéase dans 2 études de phase II et une étude de phase III, qui avaient présenté soit une suppression virologique incomplète, soit un rebond virologique après une réponse initiale à Kaletra et qui présentaient une augmentation de la résistance *in vitro* entre la réponse initiale et le rebond (définie comme l'émergence de nouvelles mutations ou une modification de 2 fois de la sensibilité phénotypique au lopinavir). L'augmentation de la résistance a été plus fréquente chez les sujets dont les isolats initiaux présentaient plusieurs mutations associées à l'inhibiteur de protéase, mais une sensibilité initiale au lopinavir réduite de < 40 fois. Les mutations émergentes les plus fréquentes ont été les mutations V82A, I54V et M46I. Les mutations L33F, I50V et V32I associées à I47V/A ont également été observées. Les 19 isolats ont montré une augmentation de 4,3 fois de la CI_{50} comparativement aux isolats initiaux (augmentation de 6,2 à 43 fois par rapport au virus sauvage).

Analyse de la sensibilité génotypique des souches virales de sensibilité phénotypique diminuée au lopinavir, sélectionnées par les autres inhibiteurs de protéase :

L'activité antivirale du lopinavir *in vitro* sur 112 isolats cliniques de patients en échec d'une monothérapie ou d'un traitement avec une ou plusieurs antiprotéases a été évaluée. Dans cet échantillon, les mutations suivantes du gène de la protéase du VIH ont été associées à une réduction *in vitro* de la sensibilité au lopinavir : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V et L90M. La médiane de la CE_{50} du lopinavir pour ces isolats présentant de 0 à 3, de 4 à 5, de 6 à 7 et de 8 à 10 mutations sur les positions des acides aminés citées précédemment, a été respectivement de 0,8 ; 2,7 ; 13,5 et 44,0 fois supérieure à la CE_{50} pour le virus de type sauvage. Les 16 souches virales ayant montré une modification supérieure à 20 fois de leur sensibilité comportaient toutes des mutations au niveau des positions 10, 54, 63 et 82 et/ou 84. De plus, une médiane de 3 mutations a été observée au niveau des acides aminés positionnés en 20, 24, 46, 53, 71 et 90. En plus des mutations décrites ci-dessus, les mutations V32I et I47A ont été observées dans les cas de rebond virologique avec une réduction de la sensibilité au lopinavir chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase recevant un traitement par Kaletra et les mutations I47A et L76V ont été observées sur des isolats de rebond virologique présentant une réduction de la sensibilité au lopinavir chez des patients recevant un traitement par Kaletra.

Les conclusions concernant la pertinence de chaque mutation ou des profils de mutations sont sujettes à modification en fonction de données futures, et il est recommandé de toujours consulter les règles d'interprétation en vigueur pour analyser les résultats d'un test de résistance.

Activité antivirale de Kaletra chez les patients en échec d'un traitement par un inhibiteur de protéase :

La diminution de la sensibilité *in vitro* au lopinavir a été évaluée en relation avec la réponse virologique à un traitement par Kaletra, en se référant aux résultats initiaux de l'analyse génotypique et phénotypique, chez 56 patients en multi-échec d'antiprotéases. La CE_{50} du lopinavir pour les 56 souches virales initiales isolées a été de 0,6 à 96 fois supérieure à la CE_{50} pour le virus VIH de type sauvage. Après 48 semaines de traitement avec Kaletra, l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, une charge virale ⩽ 400 copies/ml a été observée chez 93 % (25/27), 73 % (11/15), 25 % (2/8) des patients avec respectivement une réduction de la sensibilité initiale au lopinavir < 10 fois, de 10 à 40 fois et de plus de 40 fois. De plus, une réponse virologique a été observée chez 91 % (21/23), 71 % (15/21) et 33 % (2/6) des patients qui présentaient respectivement de 0 à 5, de 6 à 7, et de 8 à 10 mutations aux positions précédemment citées sur le gène de la protéase du VIH, associées à une réduction de la sensibilité au lopinavir. Ces patients n'ayant pas été préalablement exposés ni à Kaletra ni à l'éfavirenz, une partie de la réponse virologique peut être attribuée à l'activité antivirale de l'éfavirenz, particulièrement pour les patients présentant des virus hautement résistants au lopinavir. Cette étude ne comprenait pas de groupe témoin dans lequel les patients ne recevaient pas Kaletra.

Résistance croisée :

Activité des autres inhibiteurs de protéase contre les isolats ayant développé une augmentation de la résistance au lopinavir après un traitement par Kaletra chez les patients prétraités par un IP : la présence d'une résistance croisée à d'autres inhibiteurs de protéase a été analysée dans 18 cas de rebond virologique ayant développé une résistance au lopinavir au cours de 3 études de phase II et d'une étude de phase III de Kaletra chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase. L'augmentation médiane de la CI_{50} du lopinavir pour ces 18 isolats initialement et lors du rebond a été respectivement de 6,9 et 63 fois comparativement au virus sauvage. En règle générale, les isolats prélevés lors des rebonds virologiques sont restés stables (s'ils présentaient une résistance croisée initiale) ou ont développé une résistance croisée importante à l'indinavir, au saquinavir et à l'atazanavir. Des diminutions modestes de l'activité de l'amprénavir ont été observées, avec une augmentation médiane de la CI_{50} de 3,7 fois dans les isolats initiaux à 8 fois dans les isolats prélevés lors des rebonds virologiques. Les isolats sont restés sensibles au tipranavir, avec une augmentation médiane de la CI_{50} de 1,9 fois dans les isolats initiaux et de 1,8 fois dans les isolats prélevés lors des rebonds virologiques comparativement au virus sauvage. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'Aptivus pour plus d'informations sur l'utilisation du tipranavir, y compris les prédicteurs génotypiques de la réponse, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 résistante au lopinavir.

Résultats cliniques :

Les effets de Kaletra (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques (charge virale et taux de cellules T CD_{4+}) ont été étudiés au cours d'études cliniques contrôlées d'une durée de 48 à 360 semaines.

Chez l'adulte :

- Patients naïfs de tout traitement antirétroviral :
  L'étude M98-863 était une étude randomisée en double aveugle menée chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral recevant Kaletra (400/100 mg deux fois par jour) ou nelfinavir (750 mg trois fois par jour) en association à la stavudine et la lamivudine. La valeur initiale moyenne du taux de cellules T CD_{4+} était de 259 cellules/mm^3 (de 2 à 949 cellules/mm^3) et la valeur moyenne initiale de la charge virale était de 4,9 log_{10} copies/ml (de 2,6 à 6,8 log_{10} copies/ml).

Résultats à la semaine 48 : étude M98-863		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
Charge virale < 400 copies/ml(1)	75 %	63 %
Charge virale < 50 copies/ml(1)(2)	67 %	52 %
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	207	195

(1) Analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique.

(2) p < 0,001.

Cent treize patients traités par nelfinavir et 74 patients traités par lopinavir/ritonavir avaient une charge virale supérieure à 400 copies/ml bien que sous traitement de la semaine 24 à la semaine 96. Parmi ces patients, les isolats de 96 patients traités par nelfinavir et 51 patients traités par lopinavir/ritonavir ont pu être amplifiés pour test de résistance. Une résistance au nelfinavir, définie par la présence de la mutation D30N ou L90M au niveau de la protéase, a été observée chez 41/96 patients (43 %). Une résistance au lopinavir, définie par la présence de mutations sur le site primaire ou actif de la protéase (voir ci-dessus) a été observée chez 0/51 patients (0 %). L'absence de résistance au lopinavir a été confirmée par analyse phénotypique.

L'étude M05-730 (pour Kaletra comprimé) était une étude randomisée, en ouvert, multicentrique évaluant le traitement par Kaletra 800/200 mg une fois par jour par rapport à Kaletra 400/100 mg deux fois par jour, en association avec le ténofovir DF (300 mg une fois par jour) et l'emtricitabine (200 mg une fois par jour), chez 664 patients naïfs de traitement antirétroviral. Du fait de l'interaction pharmacocinétique entre Kaletra et le ténofovir (cf Interactions), les résultats de cette étude pourraient ne pas être strictement extrapolables lorsque d'autres médicaments antirétroviraux sont associés à Kaletra. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Kaletra 800/200 mg une fois par jour (333 patients) ou Kaletra 400/100 mg deux fois par jour (331 patients). Une stratification supplémentaire a été réalisée dans chacun des groupes (comprimé *versus* capsule molle, 1:1). Pendant les 8 premières semaines de l'étude, les patients ont reçu soit les comprimés, soit les capsules molles puis tous les patients ont reçu les comprimés en une ou deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude. Selon le protocole, la non-infériorité de l'administration en une prise par jour par rapport à celle en deux prises par jour était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC à 95 %) pour la différence de pourcentage des répondeurs (« une fois par jour » moins « deux fois par jour ») excluait – 12 % à la semaine 48. L'âge moyen des patients inclus était de 39 ans (de 19 à 71 ans) ; 75 % étaient de type caucasien et 78 % des hommes. La valeur initiale moyenne du taux de cellules T CD_{4+} était de 216 cellules/mm^3 (de 20 à 775 cellules/mm^3) et celle de la charge virale de 5,0 log_{10} copies/ml (de 1,7 à 7,0 log_{10} copies/ml).

Pourcentage de répondeurs (charge virale < 50 copies/ml) à la semaine 48 et à la semaine 96			
	1 fois/j	2 fois/j	Différence [IC à 95 %]
Patients n'ayant pas terminé l'étude = échec	Semaine 48		
	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [– 5,1 ; 7,8]
	Semaine 96		
	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	– 4,3 % [– 11,5 ; 2,8]
Données observées	Semaine 48		
	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	- 2,2 % [– 7,4 ; 3,1]
	Semaine 96		
	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	– 4,9 % [– 10,2 ; 0,4]

Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	Semaine 48		
	186	198	
	Semaine 96		
	238	254	

Au cours des 96 semaines de traitement, les résultats des tests génotypiques de résistance ont été disponibles pour 25 patients du groupe « une fois par jour » et pour 26 patients du groupe « deux fois par jour » qui étaient en échec virologique. Dans le groupe « une fois par jour », aucun patient n'a présenté de résistance au lopinavir ; dans le groupe « deux fois par jour », 1 patient, qui avait une résistance primaire à l'inhibiteur de protéase à l'initiation du traitement, a présenté une résistance additionnelle au lopinavir durant l'étude.

Une réponse virologique prolongée à Kaletra (associé à des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse) a également été observée au cours d'une étude de phase II (M97-720) à 360 semaines de traitement. Cent patients ont été initialement traités par Kaletra au cours de l'étude (dont 51 patients par 400/100 mg deux fois par jour et 49 patients soit par 200/100 mg deux fois par jour, soit par 400/200 mg deux fois par jour). Tous les patients sont passés à la dose de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour, en ouvert, entre la semaine 48 et la semaine 72. Trente-neuf patients (39 %) ont arrêté l'étude, pour 16 d'entre eux (16 %) en raison d'effets indésirables, dont un associé au décès du patient. Soixante-et-un patients ont terminé l'étude (35 patients ont reçu la dose recommandée de 400/100 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude).

Résultats à la semaine 360 : étude M97-720	
	Kaletra (N = 100)
Charge virale < 400 copies/ml	61 %
Charge virale < 50 copies/ml	59 %
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	501

Au cours des 360 semaines de traitement, l'analyse génotypique des isolats viraux conduite avec succès chez 19 des 28 patients avec une charge virale confirmée supérieure à 400 copies/ml n'a pas mis en évidence de mutation sur le site primaire ou actif de la protéase (acides aminés en position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 et 90) ou de résistance phénotypique à l'inhibiteur de la protéase.

- Patients prétraités par des antirétroviraux :
  L'étude M97-765 (pour Kaletra solution buvable) est une étude randomisée, en double aveugle, évaluant Kaletra à deux posologies (400/100 mg et 400/200 mg, 2 fois par jour) en association à la névirapine (200 mg, 2 fois/jour) et deux inhibiteurs de la transcriptase inverse chez 70 patients prétraités par un seul inhibiteur de protéase et naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. La médiane du taux initial de CD_4 était de 349 cellules/mm^3 (de 72 à 807 cellules/mm^3) et la médiane de la charge virale de 4,0 log_{10} copies/ml (de 2,9 à 5,8 log_{10} copies/ml).

Résultats à la semaine 24 : étude M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N = 36)
Charge virale < 400 copies/ml (ITT) *	75 %
Charge virale < 50 copies/ml (ITT) *	58 %
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	174

* Analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique.

L'étude M98-957 (pour Kaletra solution buvable) est une étude randomisée en ouvert évaluant le traitement par Kaletra à deux posologies (400/100 mg et 533/133 mg, 2 fois par jour) associé à l'éfavirenz (600 mg 1 fois par jour) et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez 57 patients prétraités par plusieurs inhibiteurs de protéase et naïfs d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Entre la semaine 24 et la semaine 48, les patients randomisés à la posologie 400 mg/100 mg ont été convertis à la posologie 533 mg/133 mg. La médiane du taux initial de CD_4 était de 220 cellules/mm^3 (de 13 à 1030 cellules/mm^3).

Résultats à la semaine 48 : étude M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N = 57)
Charge virale < 400 copies/ml (ITT) *	65 %
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	94

* Analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique.

L'étude M06-802 (pour Kaletra comprimé) était une étude randomisée en ouvert comparant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antirétrovirale de l'administration en une prise par jour et deux prises par jour du lopinavir/ritonavir en comprimé chez 599 patients ayant une charge virale détectable malgré un traitement antiviral en cours. Les patients n'avaient jamais été prétraités par le lopinavir/ritonavir. Ils ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit 800/200 mg de lopinavir/ritonavir en une prise par jour (n = 300) soit 400/100 mg de lopinavir/ritonavir en deux prises par jour (n = 299). Les patients avaient reçu également au moins deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse sélectionnés par les investigateurs. La population incluse dans l'étude était une population peu exposée aux inhibiteurs de la protéase avec plus de la moitié des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de la protéase au préalable et environ 80 % des patients présentant une souche virale avec moins de 3 mutations aux inhibiteurs de la protéase. L'âge moyen des patients inclus était de 41 ans (de 21 à 73 ans) ; 51 % étaient de type caucasien et 66 % des hommes. À l'inclusion, la valeur moyenne du taux de cellules T CD_{4+} était de 254 cellules/mm^3 (de 4 à 952 cellules/mm^3) et celle de la charge virale était de 4,3 log_{10} copies/ml (de 1,7 à 6,6 log_{10} copies/ml). Environ 85 % des patients avaient une charge virale < 100 000 copies/ml.

Réponse virologique des sujets de l'étude 802 à la semaine 48			
	1 fois/j	2 fois/j	Différence [IC à 95 %]
Patients n'ayant pas terminé l'étude = échec	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [– 4,8 ; 11,1]
Données observées	171/225 (76,0 %)	161/233 (72,2 %)	3,8 % [– 4,3 ; 11,9]
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	135	122	

Au cours des 48 semaines de traitement, les résultats des tests génotypiques de résistance ont été disponibles pour 75 patients du groupe « une fois par jour » et pour 75 patients du groupe « deux fois par jour » qui étaient en échec virologique. Dans le groupe « une fois par jour », 6/75 (8 %) patients ont présenté de nouvelles mutations primaires à l'inhibiteur de protéase (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) comme 12/77 (16 %) patients dans le groupe « deux fois par jour ».

Chez l'enfant :

Comprimés et solution buvable :

L'étude M98-940 était une étude en ouvert réalisée chez 100 enfants avec la forme liquide de Kaletra dont 44 % des patients étaient naïfs et 56 % prétraités. Tous les patients étaient naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients ont été randomisés et répartis dans deux groupes recevant soit 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m^2 de surface corporelle ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m^2 de surface corporelle. Les patients naïfs ont également reçu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients prétraités ont reçu de la névirapine et jusqu'à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique des deux schémas posologiques ont été évalués après 3 semaines de traitement pour chaque patient. Par la suite, tous les patients ont continué avec une posologie de 300/75 mg par m^2 de surface corporelle. Les patients présentaient un âge moyen de 5 ans (de 6 mois à 12 ans), 14 patients avaient moins de 2 ans et 6 patients 1 an ou moins. La valeur moyenne du taux initial de cellules T CD_{4+} était de 838 cellules/mm^3 et la charge virale plasmatique initiale avait une valeur moyenne de 4,7 log_{10} copies/ml.

Résultats à la semaine 48 : étude M98-940 *		
	Patients naïfs d'antirétroviraux (N = 44)	Patients prétraités (N = 56)
Charge virale < 400 copies/ml	84 %	75 %
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	404	284

* Analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique.

L'étude KONCERT/PENTA 18 est une étude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert, qui a évalué le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'administration en deux prises par jour *versus* une prise par jour de comprimés à 100 mg/25 mg de lopinavir/ritonavir, les doses étant administrées en fonction du poids, dans le cadre d'un traitement par association d'antirétroviraux chez des enfants infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (n = 173). Les enfants étaient éligibles s'ils étaient âgés de moins de 18 ans, d'un poids ⩾ 15 kg, sous traitement par association d'antirétroviraux incluant le lopinavir/ritonavir, avec une charge virale < 50 copies/ml depuis au moins 24 semaines et capables d'avaler des comprimés. À la semaine 48, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'administration chez l'enfant de comprimés à 100 mg/25 mg de lopinavir/ritonavir en deux prises par jour (n = 87) étaient similaires aux résultats obtenus dans les études déjà réalisées chez l'adulte et chez l'enfant avec une administration de lopinavir/ritonavir en deux prises par jour. Le pourcentage de patients avec un rebond virologique confirmé > 50 copies/ml durant les 48 semaines de suivi était supérieur chez les enfants recevant lopinavir/ritonavir en une prise par jour (12 %) que chez les patients recevant la dose en deux prises par jour (8 %, p = 0,19), principalement en raison d'une plus faible observance dans le groupe en une prise par jour. Les différences de paramètres pharmacocinétiques entre ces deux schémas d'administration renforcent les données d'efficacité en faveur d'une administration en deux prises par jour (cf Pharmacocinétique).

Solution buvable :

L'étude P1030 était une étude de recherche de dose, en ouvert, évaluant le profil pharmacocinétique, la tolérance, la sécurité et l'efficacité de Kaletra solution buvable à une dose de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m^2 deux fois par jour plus deux INTI chez des nourrissons d'âge ⩾ 14 jours à < 6 mois et infectés par le VIH-1. A l'inclusion, la médiane (intervalle) de la charge virale était de 6,0 (4,7-7,2) log_{10} copies/ml et la médiane (intervalle) du pourcentage de cellules T CD_{4+} était de 41 (16-59).

Résultats à la semaine 24 : étude P1030		
	Age : ⩾ 14 jours et < 6 semaines (N = 10)	Age : ⩾ 6 semaines et < 6 mois (N = 21)
Charge virale < 400 copies/ml *	70 %	48 %
Variation de la médiane du taux de cellules T CD_{4+} par rapport à la valeur initiale (cellules/mm^3)	- 1 % (IC à 95 % : -10, 18) (n = 6)	+ 4 % (IC à 95 % : -1, 9) (n = 19)

* Proportion des sujets qui avaient une charge virale < 400 copies/ml et qui ont poursuivi le traitement de l'étude.

L'étude P1060 était une étude randomisée contrôlée évaluant un traitement par névirapine *versus* un traitement par lopinavir/ritonavir chez des sujets âgés de 2 à 36 mois et infectés par le VIH-1, ayant (Bras I) ou n'ayant pas (Bras II) été exposés à la névirapine durant la grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant. Lopinavir/ritonavir était administré deux fois par jour à la dose de 16/4 mg/kg chez les sujets âgés de 2 mois à < 6 mois, 12/3 mg/kg chez les sujets ⩾ 6 mois et < 15 kg, 10/2,5 mg/kg chez les sujets ⩾ 6 mois et de ⩾ 15 kg à < 40 kg, ou 400/100 mg chez les sujets ⩾ 40 kg. Le traitement par névirapine était de 160-200 mg/m^2 une fois par jour pendant 14 jours, puis 160-200 mg/m^2 toutes les 12 heures. Les traitements des deux bras incluaient aussi de la zidovudine 180 mg/m^2 toutes les 12 heures et de la lamivudine 4 mg/kg toutes les 12 heures. Le suivi médian était de 48 semaines dans le Bras I et 72 semaines dans le Bras II. A l'inclusion, l'âge médian était de 0,7 ans, le taux médian de cellules T CD_4 était de 1147 cellules/mm^3, le pourcentage médian de cellules T CD_4 était de 19 % et la charge virale médiane était > 750 000 copies/ml. Parmi les 13 sujets en échec virologique dans le groupe lopinavir/ritonavir dont les données de résistance étaient disponibles, aucune résistance au lopinavir/ritonavir n'a été mise en évidence.

Résultats à la semaine 24 : étude P1060				
	Bras I		Bras II	
	lopinavir/ ritonavir (N = 82)	névirapine (N = 82)	lopinavir/ ritonavir (N = 140)	névirapine (N = 147)
Échec virologique *	21,7 %	39,6 %	19,3 %	40,8 %

* Défini comme une charge virale plasmatique > 400 copies/ml à la semaine 24 ou comme un rebond virologique > 4000 copies/ml après la semaine 24. Taux d'échec global combinant les différences de traitement selon les strates d'âge, en fonction de la précision des estimations de chaque strate d'âge.
p = 0,015 (Bras I) ; *p* < 0,001 (Bras II).

L'étude CHER était une étude randomisée, en ouvert, comparant 3 stratégies de traitement (un traitement différé, un traitement immédiat pendant 40 semaines ou un traitement immédiat pendant 96 semaines) chez des enfants atteints d'une infection par le VIH-1 périnatale. Le traitement était à base de zidovudine plus lamivudine plus 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m^2 deux fois par jour jusqu'à l'âge de 6 mois, puis 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m^2 deux fois par jour. Aucun cas d'échec attribué à une toxicité limitante du traitement n'a été rapporté.

Hazard ratio de la mort ou d'échec à un traitement différé de première ligne par ART : étude CHER		
	Bras 40 semaines (N = 13)	Bras 96 semaines (N = 13)
Hazard ratio de la mort ou d'échec au traitement *	0,319	0,332

* L'échec était défini comme une progression immunologique ou clinique de la maladie, un échec virologique ou l'instauration d'un traitement pour limiter la toxicité de l'ART.
p = 0,0005 (bras 40 semaines) ; *p* < 0,0008 (bras 96 semaines).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir associé au ritonavir ont été évaluées chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH ; aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Le lopinavir est essentiellement métabolisé par l'isoforme CYP3A. Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir et augmente donc les concentrations plasmatiques du lopinavir. Au cours des essais cliniques, l'administration de Kaletra à la posologie de 400/100 mg deux fois par jour, chez les patients infectés par le VIH, permet d'obtenir des concentrations moyennes de lopinavir à l'état d'équilibre de 15 à 20 fois supérieures à celles du ritonavir. Les taux plasmatiques de ritonavir représentent moins de 7 % de ceux obtenus après une dose de ritonavir de 600 mg deux fois/jour. La CE_{50} antivirale *in vitro* du lopinavir est environ 10 fois inférieure à celle du ritonavir. L'activité antivirale de Kaletra est, par conséquent, due au lopinavir.

Absorption :

Plusieurs doses de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour pendant 2 semaines et sans restriction alimentaire ont produit un pic plasmatique moyen ± SD (Cmax) de lopinavir de 12,3 ± 5,4 µg/ml, atteint approximativement 4 heures après l'administration. À l'état d'équilibre, les concentrations moyennes avant la prise du matin étaient de 8,1 ± 5,7 µg/ml. L'ASC de lopinavir sur un intervalle de 12 heures présentait une valeur moyenne de 113,2 ± 60,5 µg x h/ml. La biodisponibilité absolue du lopinavir associé au ritonavir n'a pas été établie chez l'Homme.

Effets de l'alimentation sur l'absorption orale :

- ***Comprimé pelliculé :*** une administration d'une dose unique de Kaletra comprimé à la posologie de 400/100 mg au cours d'un repas hyperlipidique (872 kcal, composé de 56 % de lipides) n'a entraîné aucune modification significative ni de la Cmax ni de l'ASC_{inf} par comparaison aux valeurs obtenues après une administration à jeun. Par conséquent, Kaletra comprimé peut être administré au cours ou en dehors des repas. Kaletra comprimé a également montré une moindre variabilité pharmacocinétique quel que soit le régime alimentaire par comparaison à Kaletra capsule molle.
- ***Solution buvable :*** les capsules molles et la solution buvable de Kaletra sont bioéquivalentes avec une alimentation sans restriction (alimentation à teneur lipidique modérée). L'administration d'une dose unique de 400/100 mg de Kaletra capsule molle avec un repas lipidique modéré (500-682 kcal, composé de 22,7 à 25,1 % de lipides) a été associée respectivement à une augmentation moyenne de 48 % et de 23 % de l'ASC et de la Cmax du lopinavir par rapport à une administration à jeun. Pour la solution buvable de Kaletra, les augmentations correspondantes de l'ASC et de la Cmax du lopinavir ont été respectivement de 80 % et 54 %. L'administration de Kaletra avec un repas hyperlipidique (872 kcal, composé de 55,8 % de lipides) a augmenté l'ASC et la Cmax du lopinavir respectivement de 96 % et 43 % pour les capsules molles et respectivement de 130 % et 56 % pour la solution buvable. Kaletra solution buvable doit être administré avec un repas pour augmenter sa biodisponibilité et diminuer la variabilité.

Distribution :

À l'état d'équilibre, la liaison protéique du lopinavir est approximativement de 98 à 99 %. Le lopinavir se lie à la fois à l'alpha-1-glycoprotéine acide (α-1GPA) et à l'albumine, avec toutefois une affinité supérieure pour l'α-1GPA. À l'état d'équilibre, la liaison protéique reste constante pour la fourchette de concentrations obtenue à la posologie de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour et elle est comparable chez les sujets sains et les patients séropositifs pour le VIH.

Biotransformation :

Les expériences *in vitro* menées sur les microsomes hépatiques humains ont montré que le lopinavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le lopinavir est fortement métabolisé par le système hépatique du cytochrome P450, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A. Le ritonavir étant un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A, il inhibe donc le métabolisme du lopinavir et augmente ses concentrations plasmatiques. Une étude chez l'Homme avec du lopinavir radiomarqué au ^{14}C a montré que 89 % de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de Kaletra était due à la molécule mère. Au moins 13 métabolites oxydatifs du lopinavir ont été identifiés chez l'Homme. Les épimères 4-oxo et 4-hydroxy métabolites représentent les métabolites principaux dotés d'une activité antivirale, mais correspondent seulement à de faibles quantités de la radioactivité plasmatique totale. L'effet inducteur enzymatique du ritonavir a été démontré, ce qui entraîne une induction de son propre métabolisme, et probablement l'induction du métabolisme du lopinavir. Les paliers de concentrations de lopinavir diminuent avec le temps après plusieurs doses, et se stabilisent environ après 10 jours à 2 semaines.

Élimination :

Après une dose de 400/100 mg de ^{14}C lopinavir/ritonavir, environ 10,4 ± 2,3 % et 82,6 ± 2,5 % de la dose administrée de ^{14}C lopinavir ont été respectivement retrouvés dans les urines et dans les fèces. Environ 2,2 % et 19,8 % de la dose administrée de lopinavir inchangés ont été retrouvés dans les urines et dans les fèces. Après plusieurs doses, moins de 3 % de la dose de lopinavir se retrouvaient inchangés dans les urines. La demi-vie effective (du pic à la vallée) du lopinavir sur un intervalle de doses de 12 heures était de 5 à 6 heures en moyenne, et la clairance orale apparente (Cl/F) du lopinavir était de 6 à 7 l/h.

Administration en une prise par jour (pour Kaletra comprimé) :

Les données pharmacocinétiques de Kaletra en une prise par jour ont été évaluées chez des patients infectés

par le VIH naïfs de traitement antirétroviral. Kaletra 800/200 mg a été administré en association avec 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir DF, en une prise par jour pour les trois antirétroviraux. L'administration répétée de Kaletra 800/200 mg une fois par jour, pendant 2 semaines, sans contrainte d'alimentation chez 16 patients, a conduit à un pic de concentration plasmatique (Cmax) moyenne du lopinavir de 14,8 ± 3,5 µg/ml, survenant 6 heures environ après la prise. La concentration résiduelle (Crés) moyenne à l'équilibre avant la prise du matin était de 5,5 ± 5,4 µg/ml. L'ASC sur 24 heures du lopinavir était de 206,5 ± 89,7 µg x h/ml. En comparaison avec l'administration en deux prises par jour, l'administration en une prise par jour est associée à une diminution d'environ 50 % des Cmin et Crés.

Populations particulières :

Enfants :

Les données de pharmacocinétique sont limitées chez les enfants de moins de 2 ans.

- La pharmacocinétique de Kaletra 100/25 mg comprimé avec des doses administrées en fonction de l'échelle de poids, deux fois par jour, sans névirapine, a été étudiée chez 53 patients pédiatriques au total. À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes ± déviation standard de l'ASC, de la Cmax et de la C_{12} du lopinavir étaient respectivement de 112,5 ± 37,1 µg x h/ml, 12,4 ± 3,5 µg/ml et 5,71 ± 2,99 µg/ml. Les doses administrées en fonction de l'échelle de poids, deux fois par jour, en l'absence de névirapine, ont entraîné des concentrations plasmatiques de lopinavir comparables à celles obtenues chez les patients adultes ayant reçu la posologie 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.
- La pharmacocinétique de Kaletra solution buvable à la posologie de 300/75 mg/m^2 deux fois par jour a été étudiée chez 31 enfants âgés de 14 jours à 6 mois. La pharmacocinétique de Kaletra à la posologie de 300/75 mg/m^2 deux fois par jour avec la névirapine et de 230/57,5 mg/m^2 deux fois par jour seul a été étudiée chez 53 enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les moyennes (SD) pour chacune de ces études sont reportées dans le tableau ci-dessous. La posologie de Kaletra de 230/57,5 mg/m^2 deux fois par jour sans névirapine et le schéma thérapeutique à la posologie de 300/75 mg/m^2 deux fois par jour avec névirapine entraîne des concentrations plasmatiques de lopinavir comparables à celles obtenues chez les patients adultes ayant reçu la posologie 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	ASC_{12} (µgxh/ml)
Cohorte d'âge ⩾ 14 jours à < 6 semaines (N = 9) :		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Cohorte d'âge ⩾ 6 semaines à < 6 mois (N = 18) :		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Cohorte d'âge ⩾ 6 mois à < 12 ans (N = 53) :		
8,2 (2,9)[(a)]	3,4 (2,1)[(a)]	72,6 (31,1)[(a)]
10,0 (3,3)[(b)]	3,6 (3,5)[(b)]	85,8 (36,9)[(b)]
Adultes[(c)]		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a) Traitement par Kaletra solution buvable 230/57,5 mg/m^2 deux fois par jour sans névirapine.

b) Traitement par Kaletra solution buvable 300/75 mg/m^2 deux fois par jour avec névirapine.

c) Traitement par Kaletra comprimés pelliculés 400/100 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre.

Sexe, race et âge :

La pharmacocinétique de Kaletra n'a pas été étudiée chez les sujets âgés. Aucune différence pharmacocinétique en relation avec l'âge ou le sexe n'a été observée chez les adultes. Des différences pharmacocinétiques dues à l'origine ethnique n'ont pas été identifiées.

Grossesse et post-partum (comprimés) :

Dans une étude de pharmacocinétique en ouvert, 12 femmes enceintes infectées par le VIH qui étaient à moins de 20 semaines de grossesse et initialement sous traitement par association d'antirétroviraux ont reçu 400/100 mg de lopinavir/ritonavir (deux comprimés à 200/50 mg) deux fois par jour jusqu'à 30 semaines de grossesse. À 30 semaines de grossesse, la posologie a été augmentée à 500/125 mg (deux comprimés à 200/50 mg plus un comprimé à 100/25 mg) deux fois par jour jusqu'à 2 semaines après l'accouchement. Les concentrations plasmatiques de lopinavir ont été mesurées sur quatre périodes de 12 heures au cours du deuxième trimestre (20 à 24 semaines de grossesse), du troisième trimestre avant augmentation de la posologie (30 semaines de grossesse), du troisième trimestre après augmentation de la posologie (32 semaines de grossesse), et 8 semaines après l'accouchement. L'augmentation de la posologie n'a pas entraîné d'augmentation significative de la concentration plasmatique de lopinavir.

Dans une autre étude de pharmacocinétique en ouvert, 19 femmes enceintes infectées par le VIH ont reçu pendant la grossesse 400/100 mg de lopinavir/ritonavir deux fois par jour dans le cadre d'un traitement par association d'antirétroviraux débuté avant la conception. Des échantillons de sang ont été prélevés avant administration des doses (pré-doses) et à plusieurs reprises sur une période de 12 heures au trimestre 2 et au trimestre 3, à la naissance, et 4 à 6 semaines après l'accouchement (chez les femmes qui ont continué le traitement après l'accouchement) pour une analyse pharmacocinétique des concentrations plasmatiques des fractions totale et libre de lopinavir.

Les données pharmacocinétiques chez les femmes enceintes infectées par le VIH-1 ayant reçu des comprimés à 400/100 mg de lopinavir/ritonavir deux fois par jour sont présentées dans le tableau suivant (cf Posologie/Mode d'administration).

Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) à l'état d'équilibre du lopinavir chez les femmes enceintes infectées par le VIH			
Paramètres pharmacocinétiques	2[e] trimestre n = 17 *	3[e] trimestre n = 23	*Post-partum* n = 17 **
ASC_{0-12} µg x h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
Cmax	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{pré-doses}$ µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

* n = 18 pour Cmax.

** n = 16 pour $C_{pré-doses}$.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de Kaletra n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale ; toutefois, comme la clairance rénale de lopinavir est négligeable, une diminution de la clairance totale est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Dans une étude à doses répétées de lopinavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du lopinavir chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ont été comparés à ceux des patients infectés par le VIH présentant une fonction hépatique normale. Une augmentation limitée d'environ 30 % des concentrations totales en lopinavir a été observée, cependant aucun retentissement clinique n'est attendu (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et les chiens ont permis d'identifier les organes cibles principaux tels que le foie, les reins, la thyroïde, la rate et les hématies circulantes. Des modifications hépatiques à type d'hypertrophie cellulaire avec un phénomène de dégénérescence focale ont été observées. Pendant la période d'exposition, ces modifications ont été comparables ou inférieures à celles observées durant la période d'exposition clinique chez l'Homme ; les doses chez l'animal étaient de plus de 6 fois celles de la dose thérapeutique recommandée.

Une dégénérescence tubulaire rénale légère a été observée uniquement chez la souris pour une exposition égale au moins à deux fois la dose recommandée chez l'Homme, les reins n'ont pas été endommagés chez les rats ni chez les chiens. La réduction de la thyroxine sérique a entraîné une augmentation de la libération de la TSH aboutissant à une hypertrophie de la cellule folliculaire de la glande thyroïde des rats. Ces modifications ont été réversibles lors de l'interruption de la substance active et n'ont pas été observées chez la souris ni chez le chien. Un test de Coombs négatif avec anisocytose et poïkilocytose a été observé chez le rat mais pas chez la souris ni chez le chien. Une splénomégalie avec histiocytose est apparue chez le rat, mais pas chez les autres espèces animales. Le cholestérol sérique a été augmenté chez les rongeurs et mais pas chez les chiens, alors que les triglycérides ont été augmentés seulement chez la souris.

Au cours d'études *in vitro*, les canaux potassiques cardiaques humains clonés (HERG) ont été inhibés de 30 % aux concentrations testées les plus élevées de lopinavir/ritonavir, celles-ci correspondent à une exposition de 7 fois les pics de concentrations plasmatiques des fractions totales de lopinavir et de 15 fois les pics de concentrations plasmatiques de la fraction libre de lopinavir atteints chez l'Homme à la dose thérapeutique maximale recommandée. En revanche, des concentrations similaires de lopinavir/ritonavir n'ont démontré aucun retard de repolarisation des fibres cardiaques de Purkinje de chien. Des concentrations plus basses de lopinavir/ritonavir n'ont pas entraîné de blocage significatif du courant potassique (HERG). Les études de distribution tissulaire conduites chez le rat ne suggèrent pas de rétention significative de la substance active au niveau cardiaque, l'ASC cardiaque à 72 heures représentait approximativement 50 % de l'ASC mesurée au niveau plasmatique. Par conséquent, il est raisonnable de s'attendre à ce que les concentrations cardiaques de lopinavir ne soient pas significativement supérieures aux concentrations plasmatiques.

Chez le chien, des ondes U proéminentes ont été observées sur l'électrocardiogramme associées à un intervalle PR prolongé et à une bradycardie. Il a été suggéré que ces effets étaient attribués à un désordre électrolytique. La pertinence clinique de ces données précliniques n'est pas connue ; toutefois, les effets cardiaques potentiels du médicament chez l'Homme ne peuvent être exclus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Chez le rat, une embryo-fœtotoxicité (avortement, diminution de la viabilité fœtale, diminution du poids du fœtus, augmentation des variations du squelette) et une toxicité du développement postnatal (diminution de la survie des ratons) ont été observées aux doses maternotoxiques. L'exposition systémique de lopinavir/ritonavir aux dosages maternotoxiques et toxiques pour le développement postnatal a été inférieure à l'exposition thérapeutique destinée à l'Homme.

Des études de carcinogenèse à long terme de l'association lopinavir/ritonavir menées chez la souris ont révélé une induction mitogénique, non génotoxique, de tumeurs du foie généralement considérée comme ayant peu de pertinence sur le risque chez l'Homme. Des études de carcinogenèse menées chez le rat n'ont pas révélé de potentiel tumoral. L'association lopinavir/ritonavir ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène sur une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, comportant notamment le test d'Ames, le test sur lymphome de souris, le test du micronucleus sur la souris et le test d'aberrations chromosomiques sur cultures de lymphocytes humains.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

En cours d'utilisation, si la solution buvable est placée en dehors du réfrigérateur, ne pas la conserver audessus de 25 °C et ne plus l'utiliser après 42 jours (6 semaines). Il est conseillé d'inscrire la date de sortie du réfrigérateur sur le conditionnement.

Éviter l'exposition à une chaleur excessive.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/01/172/006 ; CIP 3400938442014 (RCP rév 24.08.17) cp à 100 mg/25 mg.
EU /1/01/172/008 ; CIP 3400949409648 (RCP rév 24.08.17) cp à 200 mg/50 mg.
EU /1/01/172/003 ; CIP 3400935668196 (RCP rév 24.08.17) sol buv, boîte de 5 flacons.
EU /1/01/172/009 ; CIP 3400930117293 (RCP rév 24.08.17) sol buv, boîte de 2 flacons.

Mis sur le marché en 2001 (solution buvable), en 2008 (comprimé pelliculé à 100 mg/25 mg) et en 2011 (comprimé pelliculé à 200 mg/50 mg).

Prix : 115,01 € (60 comprimés à 100 mg/25 mg).
443,72 € (120 comprimés à 200 mg/50 mg).
443,72 € (5 flacons de 60 ml).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Solution buvable (boîte de 2 flacons) : non remboursable et non agréé Collect à la date du 06.11.2017 (demande à l'étude).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893120729 (cp à 100 mg/25 mg) : 1,581 €.
UCD 3400892869957 (cp à 200 mg/50 mg) : 3,162 €.
UCD 3400892291581 (flacon sol buv) : 75,868 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

KALOBA ®

pélargonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (rond, de couleur brun-rouge) : Boîte de 21, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable : Flacon de 20 ml, avec compte-gouttes.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Pélargonium (*Pelargonium sidoides* DC.), extrait fluide séché de racine	20 mg

Excipients : maltodextrine, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, silice précipitée, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 1500, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), talc, siméticone, méthylcellulose, acide sorbique. *Adjuvant de l'extrait :* maltodextrine.

Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable :	*p 10 g de sol* *
Pélargonium (*Pelargonium sidoides* DC.), extrait fluide de racine	8 g

Excipient : glycérol à 85 %.

Excipient à effet notoire : éthanol.

Solvant d'extraction : éthanol à 11 % m/m.

Rapport drogue/extrait : 1 : 8-10

* 1 ml correspond à 1,025 g de solution.

DC INDICATIONS

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour traiter les symptômes du rhume.

Son usage est réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

1 comprimé 3 fois par jour (matin, midi, soir) ou 30 gouttes de solution buvable 3 fois par jour.

Enfants de 6 à 12 ans :

1 comprimé 2 fois par jour (matin et soir) ou 20 gouttes de solution buvable 3 fois par jour.

Population pédiatrique :

Comprimé : compte tenu de sa forme pharmaceutique, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans.

Solution buvable : l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Durée du traitement :

Si les symptômes persistent après plus d'une semaine d'utilisation de ce médicament, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimé : prendre le comprimé avec un peu de liquide.

Solution buvable : prendre les gouttes dans un peu de liquide le matin, à midi et le soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En cas de maladies hépatiques sévères, en l'absence de données adéquates relatives à l'utilisation du produit dans ces affections.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas d'hépatotoxicité et d'hépatites en association avec l'administration de ce médicament ont été rapportés. Si des signes d'hépatotoxicité apparaissent, l'administration de ce médicament doit être stoppée immédiatement et un médecin doit être consulté.

Comprimé : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Solution buvable : ce médicament contient 12 % de vol. d'éthanol (alcool), c.-à-d. moins de 100 mg par dose chez l'enfant et 125 mg par dose chez l'adulte et l'adolescent, ce qui équivaut à 3,6 ml de bière, 1,5 ml de vin par dose chez l'adulte et l'adolescent. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Population pédiatrique :

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant de moins de 6 ans n'a pas été établie en raison du manque de données adéquates.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

La sécurité d'emploi de ce médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été établie.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée de fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquent : Affecte plus de 1/10 personnes traitées	*Fréquent :* Affecte moins de 1/10, mais plus de 1/100 personnes traitées
Peu fréquent : Affecte moins de 1/100, mais plus de 1/1000 personnes traitées	*Rare :* Affecte moins de 1/1000, mais plus de 1/10 000 personnes traitées
Très rare : Affecte moins de 1/10 000 personnes traitées, y compris les cas dont la fréquence est indéterminée	

La liste des effets indésirables mentionnés ci-dessous comprend tous les effets qui sont survenus pendant un traitement avec Kaloba, y compris les réactions qui se sont produites suite à un dosage supérieur ou une utilisation prolongée.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : problèmes gastro-intestinaux comme par exemple mal de ventre, vomissement, nausée ou diarrhée.
- Rare : léger saignement des gencives.

Affections de la peau et du tissus sous-cutané/ Affections du système immunitaire :

- Rare : des réactions d'hypersensibilité, par exemple prurit de la peau, urticaire, exanthème, eczéma, éruption cutanée aiguë, réactions de type II avec la formation d'anticorps.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : léger saignement du nez.

Affections hépatobiliaires :

- Troubles fonctionnels hépatiques : la fréquence est inconnue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national

de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'étude de génotoxicité conduite *in vitro* avec l'extrait fluide de pélargonium de la spécialité Kaloba permet de conclure à l'absence d'effet mutagène sur le test d'Ames.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction et sur la cancérogénicité n'ont pas été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

– Comprimé : 5 ans.

– Solution buvable : 2 ans.

Après ouverture de la solution buvable : 3 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930007532 (2017, RCP rév 26.06.17) comprimé.
3400930007488 (2017) solution buvable.

Non remb Séc soc.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, boulevard Winston-Churchill
21070 Dijon Cedex
Tél : 03 80 78 74 00

KANOKAD ®

complexe prothrombique humain

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (bleuâtre) *et solvant pour solution injectable à 25 UI/ml de facteur IX :*

Flacon de 250 UI de facteur IX + flacon de 10 ml de solvant, avec système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant, boîte unitaire.

Flacon de 500 UI de facteur IX + flacon de 20 ml de solvant, avec système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant, boîte unitaire.

COMPOSITION

Kanokad (concentré de 4 facteurs de coagulation) contient du complexe prothrombique humain. Le produit contient nominalement les quantités suivantes (UI/ml) de facteurs de coagulation humains :

Poudre :	*p ml**
Facteur II de coagulation	14-35 UI
Facteur VII de coagulation	7-20 UI
Facteur IX de coagulation	25 UI
Facteur X de coagulation	14-35 UI
Autres composants :	
Protéine C	11-39 UI
Protéine S	1-8 UI

Excipients : citrate de sodium, chlorure de sodium, antithrombine ⩽ 0,6 UI/ml.

Solvant : eau ppi.

La quantité totale de protéine par flacon est de 130-350 mg (Kanokad 250 UI) ou de 260-700 mg (Kanokad 500 UI). L'activité spécifique du produit est ⩾ 0,6 UI/mg, exprimée en tant qu'activité du facteur IX. La valeur réelle de chacun des 4 facteurs de coagulation présents dans le flacon figure sur l'emballage extérieur. La valeur réelle du facteur IX présent figure aussi sur l'étiquette du flacon.

Teneur en sodium : 125-195 mmol/l/par dose.

* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

- Traitement des saignements et prophylaxie périopératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique comme le déficit induit par un traitement par antivitamines K, ou en cas de surdosage en antivitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.
- Traitement des saignements et prophylaxie périopératoire d'accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les posologies recommandées ci-dessous sont données à titre indicatif. Le traitement doit être initié sous surveillance médicale.

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du trouble, de la localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose et la fréquence d'administration doivent être calculées sur la base de chaque cas individuel. L'intervalle entre les administrations doit être adapté en fonction des demi-vies des différents facteurs de coagulation du complexe prothrombique (cf Pharmacocinétique).

La posologie individuelle peut être déterminée uniquement sur la base des évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger ou sur la base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombique (temps de prothrombine, INR), et en fonction du suivi continu de l'état clinique du patient.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est important de réaliser un suivi précis du traitement de substitution à l'aide des tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation et/ou test global évaluant le taux de complexe prothrombique).

Traitement des saignements et prophylaxie périopératoire des accidents hémorragiques lors d'un traitement par antivitamines K :

La dose dépendra de l'INR avant traitement, de l'INR cible et du poids corporel.

Les tableaux suivants indiquent les doses moyennes requises dans le cadre de la correction de l'INR pour des niveaux d'INR initiaux différents.

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible ⩽ 1,5 :

INR initial	2-2,5	2,5-3,0	3,0-3,5	> 3,5
Dose approximative à administrer (ml/kg)	0,7	0,9	1,0	1,3

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible ⩽ 2,1 :

INR initial	2-2,5	2,5-3,0	3,0-3,5	> 3,5
Dose approximative à administrer (ml/kg)	–	0,4	0,5	0,8

La limite supérieure recommandée d'une dose unique est de 100 ml pour un INR cible ⩽ 1,5 et 60 ml pour un INR cible ⩽ 2,1.

Les posologies sont calculées sur la base des concentrations de facteur IX de Kanokad en raison de sa demi-vie relativement courte et de son faible rendement après perfusion comparativement aux autres facteurs de coagulation présents dans le concentré de complexe prothrombique. Il est admis qu'une concentration plasmatique moyenne de facteur IX ⩾ 60 % suffit pour obtenir un INR ⩽ 1,5 et ⩾ 30 % pour obtenir un INR ⩽ 2,1.

Il convient de se reporter aux recommandations professionnelles nationales publiées et en vigueur.

La correction de la diminution de l'hémostase induite par les antivitamines K dure environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée.

Ces recommandations posologiques décrites dans les tableaux précédents étant empiriques, et la récupération et la durée de l'effet pouvant varier selon les individus, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.

Traitement des saignements et prophylaxie périopératoire lors de déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique n'est disponible :

Le calcul de la dose nécessaire pour le traitement repose sur les notions empiriques que approximativement 1 UI de facteur VII ou de facteur IX par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur VII ou IX de 0,01 UI/ml, 1 UI de facteur II ou de facteur X par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur II ou X de, respectivement, 0,02 et 0,017 UI/ml.

La posologie d'un facteur spécifique administré est exprimée en unités internationales (UI) par rapport au standard de l'OMS en vigueur pour chaque facteur. L'activité plasmatique d'un facteur de coagulation spécifique est exprimée soit en pourcentage (de l'activité normale du plasma humain) ou soit en unités internationales (par rapport à l'étalon international pour le facteur de coagulation spécifique).

Une unité internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation correspond à la quantité de ce facteur contenue dans un ml de plasma humain normal.

Par exemple, la détermination de la posologie requise en facteur X est basée sur la notion empirique que 1 unité internationale (UI) de facteur X par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique de facteur X de 0,017 UI/ml. La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de facteur X souhaitée (UI/ml) x 60,

où 60 (ml/kg) représente l'équivalent de la guérison estimée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Dissoudre le produit comme décrit dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Il convient d'administrer Kanokad par voie intraveineuse. Il est recommandé d'administrer le produit reconstitué à un débit d'environ 2 ml par minute.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles de la coagulation.
- Il convient de n'administrer Kanokad aux patients atteints d'un déficit acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (par exemple, induit par un traitement par antagonistes de la vitamine K) qu'en cas de nécessité de corriger rapidement les niveaux du complexe prothrombique, comme en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale urgente. Dans d'autres cas, une réduction de la dose de l'antagoniste de la vitamine K et/ou l'administration de vitamine K est habituellement suffisante.
- Les patients recevant des antagonistes de la vitamine K peuvent se trouver dans un état d'hypercoagulabilité sous-jacente et la perfusion de complexe prothrombique humain est susceptible d'accentuer cet état.
- Il convient d'utiliser un facteur de coagulation spécifique, sous réserve de sa disponibilité, dans les cas de déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendants.
- En cas de réactions allergiques ou de type anaphylactique, l'injection/perfusion devra être immédiatement interrompue. En cas d'état de choc, il convient de mettre en œuvre un traitement médical standard de l'état de choc.
- Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
- Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.
- Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.
- Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéficientes ou atteintes d'une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple, d'une anémie hémolytique).
- Il convient d'envisager une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant de manière régulière/répétée du complexe prothrombique dérivé du plasma humain.
- Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque les patients présentant un déficit congénital ou acquis sont traités par le complexe prothrombique humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Ce risque est plus important dans le cas du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, puisque les autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants, présentant des demi-vies plus longues, peuvent atteindre des taux beaucoup plus élevés que la normale.
- Les patients traités par un complexe prothrombique humain doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes évocateurs d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une thrombose. En raison de ce risque de complications thromboemboliques, un suivi étroit doit être réalisé lorsque un complexe prothrombique humain est administré aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne, aux patients atteints de maladie hépatique, aux patients en période péri- et post-opératoire, aux nouveau-nés, ou aux patients présentant un risque de manifestations thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement doit être évalué par rapport aux risques de ces complications.
- Ce médicament contient 125-195 mmol/l de sodium par dose. A prendre en compte pour les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de Kanokad en cas d'hémorragie périnatale due à un déficit en vitamine K du nouveau-né.

DC INTERACTIONS

Le complexe prothrombique humain neutralise les effets d'un traitement par antivitamines K, mais aucune interaction avec d'autres spécialités pharmaceutiques n'est connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité du complexe prothrombique humain lors de l'utilisation chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'a pas été établie.

Les études chez l'animal ne permettent pas d'établir la sécurité pendant la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Aussi, le complexe prothrombique humain ne doit être utilisé qu'en cas d'indication absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :

Le traitement de substitution peut provoquer, dans de rares cas, la formation d'anticorps circulants inhibant l'un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique humain. La présence de tels inhibiteurs se traduit par une mauvaise réponse clinique.

Des réactions allergiques ou de type anaphylactique ont rarement été observées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Une augmentation de la température corporelle n'a pas été observée.

Affections vasculaires : Il existe un risque de manifestations thromboemboliques après l'administration de complexe prothrombique humain (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour la sécurité virale : Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'utilisation de doses élevées de complexe prothrombique a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire. Aussi, en cas de surdosage, le risque de développement de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée est augmenté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, facteurs de coagulation IX, II, VII et X en association (code ATC : B02BD01).

Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, qui sont synthétisés dans le foie à l'aide de la vitamine K, forment le complexe prothrombique.

Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa (sérine protéase active) par lequel la voie extrinsèque de la coagulation est activée. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa active les facteurs IX et X, entraînant la formation des facteurs IXa et Xa. Lors de la suite de l'activation de la cascade de la coagulation, la prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine, ce qui aboutit à la formation du caillot. La formation normale de thrombine est aussi essentielle à la fonction plaquettaire dans l'hémostase primaire.

Un déficit sévère et isolé en facteur VII se traduit par une baisse de la formation de thrombine et une tendance aux hémorragies, à la suite d'un déficit de formation de la fibrine et une diminution de l'hémostase primaire. Un déficit isolé en facteur IX est une des hémophilies classiques (hémophilie B).

Les déficits isolés en facteur II ou X sont très rares mais les formes sévères se traduisent par des hémorragies similaires à celles observées dans l'hémophilie classique.

Les déficits acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants surviennent lors de traitement par les antivitamines K. Quand le déficit devient sévère, une forte tendance hémorragique se développe, caractérisée par des saignements essentiellement rétropéritonéaux ou cérébraux, voire des hémorragies musculaires et articulaires.

Une insuffisance hépatique sévère peut également provoquer une baisse marquée des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, ainsi qu'un tableau clinique hémorragique qui est souvent complexe, dû à la fois à une coagulation intravasculaire continue, des taux de plaquettes réduits, un déficit en inhibiteurs de la coagulation et une fibrinolyse perturbée.

L'administration de complexe prothrombique humain augmente le taux plasmatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients présentant un déficit d'un ou plusieurs de ces facteurs.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Kanokad est destiné à être injecté par voie intraveineuse. Les informations suivantes sur la demi-vie des quatre facteurs de coagulation présents dans Kanokad sont décrites dans la littérature :

Facteur de coagulation	*Demi-vie*
Facteur II	40-60 heures
Facteur VII	4-6 heures
Facteur IX	18-25 heures
Facteur X	30-60 heures

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude expérimentale animale n'a été réalisée avec Kanokad en dehors d'une étude réalisée chez des rats sur un éventuel effet hypotenseur (dont la présence n'a pas été avérée).

Des études toxicologiques ont été réalisées sur des animaux de laboratoire avec TNBP et Tween 80. Kanokad contient au plus 0,4 µg de TNBP par UI de facteur IX et au plus 4 µg de Tween 80 par UI de facteur IX. Lorsque Kanokad est administré aux doses recommandées, les quantités de TNBP et de Tween 80 reçues par un patient demeurent largement inférieures aux niveaux qui se sont avérés dangereux lors des expériences en laboratoire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Seuls les systèmes d'injection en polypropylène doivent être utilisés car un échec du traitement peut se produire suite à l'adsorption des facteurs de coagulation par la surface interne de certains matériels d'injection/perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : Kanokad peut être conservé pendant 3 heures à 15-25 °C avant utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La fraction protéique sèche doit être dissoute dans le volume d'eau pour préparations injectables prescrit.
Reconstitution :
Respecter les règles d'asepsie habituelles.
Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.
- Amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau, ainsi dégagé, au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre.
  Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Généralement, la substance sèche doit être dissoute dans les 10 minutes pour former une solution de couleur bleue, cette couleur étant due à la présence d'une protéine plasmatique, la céruloplasmine.
La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant un dépôt.
Avant l'administration, le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et/ou une décoloration.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400957386382 (2008, RCP rév 28.01.11) 250 UI.
3400957386443 (2008, RCP rév 28.01.11) 500 UI.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893287880 (fl pdre et fl solv à 10 ml) : 100,00 €.
UCD 3400893287941 (fl pdre et fl solv à 20 ml) : 200,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

KAOLOGEAIS voie orale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gastro-Entéro-Hépatologie / Constipation

KARDÉGIC ® 160 mg et 300 mg

acétylsalicylate de lysine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 160 mg et 300 mg : Sachets-dose, boîtes de 30.

COMPOSITION

Poudre p sol buv à 160 mg :	*p sachet*
Acétylsalicylate de DL-lysine	288 mg
(soit en acide acétylsalicylique : 160 mg/sachet)	

Poudre p sol buv à 300 mg :	*p sachet*
Acétylsalicylate de DL-lysine	540 mg
(soit en acide acétylsalicylique : 300 mg/sachet)	

Excipients (communs) : glycine, arôme mandarine (huile essentielle de zeste de mandarine, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, lactose, maltodextrine, gomme arabique, butylhydroxyanisol), glycyrrhizate d'ammonium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée (cf Pharmacodynamie).
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.
Réservé à l'adulte. Voie orale.
Dans les situations d'urgence :
Dans les situations d'urgence cardiologique (phase aiguë de l'infarctus du myocarde, angor instable...) le traitement sera entrepris le plus rapidement possible après l'accident inaugural, à doses élevées et de préférence avec une forme d'absorption rapide (cf Pharmacodynamie).
La posologie recommandée est de 200 à 330 mg le premier jour, soit 2 sachets de Kardegic 160 mg par jour ou 1 sachet de Kardegic 300 mg par jour, à débuter le plus précocement possible.
Le traitement sera ensuite poursuivi à la posologie d'entretien.
Dans les situations d'urgence neurologique, dans les 48 heures suivant l'installation des signes d'infarctus cérébral, le traitement pourra être instauré à la posologie de 1 sachet par jour de Kardegic 160 mg ou 300 mg et de préférence avec une forme d'absorption rapide.
En traitement chronique, en dehors des situations d'urgence.
La posologie recommandée en traitement chronique est de 1 sachet de Kardegic 160 mg ou 300 mg par jour.
Verser le contenu du sachet dans un grand verre. Ajouter de l'eau. Une dissolution totale est obtenue rapidement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (l'acide acétylsalicylique) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
- Antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Grossesse, à partir du début du 6e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) pour des doses d'aspirine supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Interactions).
La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- Antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique.
- Asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué (cf Contre-indications).
- Métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement des symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). La durée de l'interruption du traitement avant l'intervention doit être déterminée au cas par cas.
Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte tenu de l'augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés.
Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical strict.
Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. Kardegic ne doit pas être administré aux enfants et adolescents (cf Posologie/Mode d'administration).
L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Ce médicament ne contenant pas de sodium, il peut être administré en cas de régime désodé ou hyposodé.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'acide acétylsalicylique, le cilostazol, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'époprosténol, l'iloprost, le trométamol, le prasugrel, le ticagrélor.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.
Associations déconseillées :
- Anticoagulants oraux : Aspirine à des doses anti-agrégantes et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Anagrélide : majoration des événements hémorragiques.
- Pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
- Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.
- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g par jour, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.
- Défibrotide : risque hémorragique accru.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Méthotrexate (aux doses > 20 mg/semaine) : Aspirine à des doses antiagrégantes : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacide et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Clopidogrel, dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Métamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à doses antiagrégantes.
- Acétazolamide : majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.
- Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :
- Anticoagulants oraux : Aspirine à des doses anti-agrégantes : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé) : Aspirine à des doses antiagrégantes : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (doses préventives) : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Aspirine à doses antiagrégantes : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Ibuprofène : des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante ; toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique.
- Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.
- Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.
Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.
Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.
Aspect malformatif : 1er trimestre :
Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.
Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- *Une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) :*
  La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

– *Une atteinte fonctionnelle rénale :*
  - In utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - A la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
– un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament,
– une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, pour les doses supérieures à 100 mg par jour :
– Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
– Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Effets hématologiques :
– Syndromes hémorragiques (hématome, hémorragie urogénitale, épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
– Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir. Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé. Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.
– Thrombopénie, pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.
– Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :
– Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
– L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central :
Effets sur le système nerveux central :
– Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, sensation vertigineuse, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (cf Surdosage). Hémorragie intracrânienne pouvant être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections cardiaques :
– Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires :
– Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.
– Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
– Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

Affections gastro-intestinales :
– Troubles du tube digestif haut : des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une œsophagite, une ulcération œsophagienne, une gastrite érosive, une duodénite érosive, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique.
– Des troubles du tube digestif bas de type ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale ont également été décrits.
– La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes. L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action anti-thrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.
  Ces réactions peuvent se produire chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves.
– Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires :
– Élévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire.
– Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
– Urticaire, réactions cutanées.
– Érythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :
– Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein :
– Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
– Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans Kardegic. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés peuvent se présenter comme décrits ci-dessous.

Symptômes :
– Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
– Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables).

Conduite d'urgence :
– transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
– décontamination digestive et administration de charbon activé ;
– contrôle de l'équilibre acide base ;
– diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8 ;
– possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves ;
– traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotique/inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC06).

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes, 24 à 48 heures après arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Aux faibles doses, un effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine s'observe après un délai de 48 à 72 heures, alors qu'à plus fortes doses (300 à 330 mg) et avec une forme d'absorption rapide, l'effet antiagrégant plaquettaire apparaît plus rapidement, ce qui justifie l'utilisation de plus fortes doses et de formes à absorption rapide dans les situations d'urgence cardiologique (cf Posologie/Mode d'administration).

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation de la thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion ferme pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice risque favorable en prévention primaire. Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (Étude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (600 mg de vitamine E associée à 250 mg de vitamine C et 20 mg de béta-carotène) à un placebo chez des patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) de stade I ou II. Le critère de jugement principal (critère combiné) était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals (IDM, AVC, embolie pulmonaire), ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 58 % [p = 0,013 ou HR = 0,42 (IC 95 % : 0,21-0,83)].

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement AAP une diminution significative (p < 0,0001) d'environ 22 % du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire) et une diminution significative (p < 0,0001) de toutes les composantes de ce critère de jugement, dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC, autres patients à haut risque).

Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais évaluant l'efficacité de l'aspirine seule a regroupé 46 études ayant inclus 87 654 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée (maladie coronarienne, cérébrovasculaire, AOMI). Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'aspirine apporte un bénéfice sur la survenue d'événements vasculaires (21 %, p < 0,0001), d'infarctus non mortel (40 %, p < 0,0001), d'AVC non mortel (22 %, p < 0,0001) et de mortalité toutes causes (14 %, p < 0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine de 87 % (p < 0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI (7 études, dont l'étude CLIPS, incluant 1710 patients), l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire de 50 % (p = 0,01) et d'AVC non mortel de 74 %. Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie antithrombotique ont été réalisées chez 9874 patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22 % pour l'aspirine [IC 95 % : 2 %-38 %] contre 62 % pour la warfarine [IC 95 % : 48 %-72 %]). Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

* Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu'un seul facteur de risque modéré tels que l'âge ⩾ 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ⩽ 35 % et le diabète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'acétylsalicylate de lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal.

L'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique ; le taux sanguin maximum est atteint en 30 à 40 minutes selon que le sujet est à jeun ou non.

Les salicylates plasmatiques sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques et sont transformées au niveau hépatique (conjugaison et hydroxylation) en métabolites actifs.

L'ensemble des métabolites, de même que l'acide salicylique, sont éliminés par voie rénale. La clairance augmente avec le pH urinaire. Le caractère saturable de la glycuroconjugaison sur la fonction acide de l'acide salicylique, et la glycuroconjugaison sur la fonction phénol, est responsable d'une cinétique d'accumulation dont il y a lieu de tenir compte lors de traitements prolongés à posologies élevées : la demi-vie d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver les sachets dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933247379 (1990, RCP rév 02.10.17) 160 mg.
3400933226558 (1989, RCP rév 02.10.17) 300 mg.
Prix : 1,89 € (30 sachets à 160 mg).
1,89 € (30 sachets à 300 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

KARDÉGIC® 75 mg
acétylsalicylate de lysine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution buvable : Sachets-dose, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*
Acétylsalicylate de DL-lysine .... 135 mg
(soit en acide acétylsalicylique : 75 mg/sachet)
Excipients : glycine, arôme mandarine (huile essentielle de zeste de mandarine, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, lactose, maltodextrine, gomme arabique, butylhydroxyanisol), glycyrrhizate d'ammonium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
– Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée (cf Pharmacodynamie)
– Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.
– Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.
Réservé à l'adulte. Voie orale.
Ce faible dosage n'est pas adapté aux situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence (voir ci-dessous Mises en garde/Précautions d'emploi).
La posologie recommandée en traitement chronique est de 1 sachet par jour.
Verser le contenu du sachet dans un grand verre. Ajouter de l'eau. Une dissolution totale est obtenue rapidement.

DC CONTRE-INDICATIONS
– Hypersensibilité à la substance active (l'acide acétylsalicylique) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
– Antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
– Ulcère gastroduodénal en évolution.
– Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
– Grossesse, à partir du début du 6e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) pour des doses d'aspirine supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
– Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entrainer des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).
– Risque hémorragique.

- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.

Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Interactions).

Kardégic 75 mg seul ne convient pas au traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou de l'angor instable car des doses supérieures d'acide acétylsalicylique peuvent être nécessaires lors de l'initiation d'un traitement antiagrégant plaquettaire.

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
- antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique ;
- asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué (cf Contre-indications) ;
- métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement des symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). La durée de l'interruption du traitement avant l'intervention doit être déterminée au cas par cas. Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte tenu de l'augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés.

Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical strict.

Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. Kardégic ne doit pas être administré aux enfants et adolescents (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament ne contenant pas de sodium, il peut être administré en cas de régime désodé ou hyposodé.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'acide acétylsalicylique, le cilostazol, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'époprosténol, l'iloprost, le trométamol, le prasugrel, le ticagrélor.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations déconseillées :
- Anticoagulants oraux : aspirine à des doses antiagrégantes et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Anagrélide : majoration des événements hémorragiques.
- Pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
- Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.
- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g par jour, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.
- Défibrotide : risque hémorragique accru.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Méthotrexate (aux doses > 20 mg/semaine) : aspirine à des doses antiagrégantes : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacide et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.
- Clopidogrel, dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Métamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à doses antiagrégantes.
- Acétazolamide : majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.
- Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :
- Anticoagulants oraux : aspirine à des doses antiagrégantes : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé) : aspirine à des doses antiagrégantes : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (doses préventives) : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : aspirine à doses antiagrégantes : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Ibuprofène : des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante ; toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique.
- Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.
- Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent aux doses comprises entre 100 mg et 500 mg.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Aspect malformatif : 1er trimestre :
Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- *une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) :*
  La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- *une atteinte fonctionnelle rénale :*
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, pour les doses supérieures à 100 mg par jour :
- Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Effets hématologiques :
- Syndromes hémorragiques (hématome, hémorragie urogénitale, épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir. Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé. Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.
- Thrombopénie, pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central :
- Effets sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, sensation vertigineuse, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (cf Surdosage). Hémorragie intracrânienne pouvant être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections cardiaques :
- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires :
- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

Affections gastro-intestinales :
- Troubles du tube digestif haut : des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une œsophagite, une ulcération œsophagienne, une gastrite érosive, une duodénite érosive, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique.
- Des troubles du tube digestif bas de type ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale ont également été décrits.
- La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes. L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action anti-thrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.
  Ces réactions peuvent se produire chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves.
- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires :
- Élévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire.
- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Urticaire, réactions cutanées.
- Érythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein :
- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans Kardégic. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés peuvent se présenter comme décrits ci-dessous.

Symptômes :

- *Intoxication modérée :* bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- *Intoxication sévère :* chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables).

Conduite d'urgence :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,
- décontamination digestive et administration de charbon activé,
- contrôle de l'équilibre acide base,
- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8,
- possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves,
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotique/inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC06).

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes, 24 à 48 heures après arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Aux faibles doses, un effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine s'observe après un délai de 48 à 72 heures, alors qu'à plus fortes doses (300 à 330 mg) et avec une forme d'absorption rapide, l'effet antiagrégant plaquettaire apparaît plus rapidement, ce qui justifie l'utilisation de plus fortes doses et de formes à absorption rapide dans les situations d'urgence cardiologique (cf Posologie/Mode d'administration).

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation de la thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice risque favorable en prévention primaire. Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (Étude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (600 mg de vitamine E associée à 250 mg de vitamine C et 20 mg de béta-carotène) à un placebo chez des patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) de stade I ou II. Le critère de jugement principal (critère combiné) était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals (IDM, AVC, embolie pulmonaire), ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 58 % [p = 0,013 ou HR = 0,42 (IC 95 % : 0,21 - 0,83)].

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement AAP une diminution significative (p < 0,0001) d'environ 22 % du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire) et une diminution significative (p < 0,0001) de toutes les composantes de ce critère de jugement, dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC, autres patients à haut risque).

Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais évaluant l'efficacité de l'aspirine seule a regroupé 46 études ayant inclus 87 654 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée (maladie coronarienne, cérébrovasculaire, AOMI). Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'aspirine apporte un bénéfice sur la survenue d'événements vasculaires (21 %, p < 0,0001), d'infarctus non mortel (40 %, p < 0,0001), d'AVC non mortel (22 %, p < 0,0001) et de mortalité toutes causes (14 %, p < 0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine de 87 % (p < 0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI (7 études - *dont l'étude CLIPS* - incluant 1710 patients), l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire de 50 % (p = 0,01) et d'AVC non mortel de 74 %. Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie antithrombotique ont été réalisées chez 9874 patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22 % pour l'aspirine [IC 95 % : 2 % - 38 %] contre 62 % pour la warfarine [IC 95 % : 48 % - 72 %]). Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

* Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu'un seul facteur de risque modéré tels que l'âge ⩾ 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ⩽ 35 % et le diabète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylsalicylate de lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal.

L'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique ; le taux sanguin maximal est atteint en 30 à 40 minutes selon que le sujet est à jeun ou non.

Les salicylates plasmatiques sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques et sont transformés au niveau hépatique (conjugaison et hydroxylation) en métabolites inactifs.

L'ensemble des métabolites, de même que l'acide salicylique, sont éliminés par voie rénale. La clairance augmente avec le pH urinaire. Le caractère saturable de la glucuroconjugaison sur la fonction acide de l'acide salicylique, et la glycuroconjugaison sur la fonction phénol, est responsable d'une cinétique d'accumulation dont il y a lieu de tenir compte lors de traitements prolongés à posologies élevées : la demi-vie d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les sachets dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934744198 (1998, RCP rév 02.10.17).
Prix : 1,89 € (30 sachets-dose).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

KARDÉGIC® 500 mg/5 ml

acétylsalicylate de lysine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable (IV) : Flacons, boîte de 20.

COMPOSITION	*p 1 g de poudre*
Acétylsalicylate de DL-lysine	900 mg
(soit en acide acétylsalicylique : 500 mg)	
Excipient : glycine.	

Ampoule de solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Syndromes coronariens aigus (angor instable, infarctus sans onde Q) et à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, notamment lorsque la voie orale ne peut être utilisée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie intraveineuse.
Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.

POSOLOGIE :

Une injection unique d'une dose de 250 mg ou de 500 mg d'acide acétylsalicylique (soit ½ flacon ou 1 flacon entier) le plus rapidement possible après le début des symptômes, en dose de charge.

Le relais sera assuré par l'aspirine par voie orale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

L'administration est effectuée par voie intraveineuse directe en 1 à 3 minutes.

Ce médicament peut être injecté dans une tubulure contenant une solution de chlorure de sodium, de glucose ou de sorbitol.

Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue ce médicament avec d'autres spécialités injectables.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (l'acide acétylsalicylique) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).
- Antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastro-duodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Grossesse, à partir du début du 6e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) pour des doses d'aspirine supérieures à 100 mg par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entrainer des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les flacons d'aspirine injectable ne sont pas adaptés à l'enfant.

En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.

Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Interactions).

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :

- antécédents d'ulcère duodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué (cf Contre-indications),
- métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement des symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical, même mineur (exemple : extraction dentaire). La durée de l'interruption du traitement avant l'intervention doit être déterminée au cas par cas.

Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte-tenu de l'augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés.

Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical strict.

Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. Kardégic ne doit pas être administré aux enfants et adolescents (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament ne contenant pas de sodium, il peut être administré en cas de régime désodé ou hyposodé.

Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique, le cilostazol, le clopidogrel, l'epoprostenol, l'eptifibatide, l'iloprost, le trometamol, le prasugrel, le ticagrelor, la ticlopidine, et le tirofiban.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Déconseillées :

- Anticoagulants oraux : aspirine à des doses anti-agrégantes et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique (par addition des activités antiagrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique (par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux).
- Anagrélide : majoration des événements hémorragiques.
- Pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
- Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.
- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g par jour, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.
- Défibrotide : risque hémorragique accru.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Méthotrexate (aux doses > 20 mg/semaine) : aspirine à des doses antiagrégantes : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Clopidogrel, dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Metamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à doses antiagrégantes.

- Acétazolamide : majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.
- Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :

- Anticoagulants oraux : aspirine à des doses antiagrégantes : majoration du risque hémorragique notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé) : aspirine à des doses antiagrégantes : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).
- Héparines de bas poids moléculaire et **apparentés et héparines non fractionnées** (doses préventives) : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : aspirine à doses antigrégantes : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Ibuprofène : des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante ; toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Pharmacodynamie).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique.
- Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.
- Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS incluant l'acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :
Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :
L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Aspect malformatif : 1er trimestre :
Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2e et 3e trimestres :
Au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire), La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- **une atteinte fonctionnelle rénale :**
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament,
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, pour les doses supérieures à 100 mg par jour :

- sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Syndromes hémorragiques (hématome, hémorragie urogénitale, épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir. Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé. Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.
- Thrombopénie, pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :

- Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central :

- Effets sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, sensation vertigineuse, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (cf Surdosage). Hémorragie intracrânienne pouvant être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections cardiaques :

- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires :

- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

Affections gastro-intestinales :

- Troubles du tube digestif haut : des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une œsophagite, une ulcération œsophagienne, une gastrite érosive, une duodénite érosive, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique.
- Des troubles du tube digestif bas de type ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale ont également été décrits.
- La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes. L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action anti-thrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.
  Ces réactions peuvent se produire chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves.
- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires :

- Elévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire.
- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Urticaire, réactions cutanées.
- Erythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein :

- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Possibilité de douleur au point d'injection et de réactions locales.
- Syndrome de Reye (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans Kardégic. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés peuvent se présenter comme décrits ci-dessous.

Symptômes :

- intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par la réduction de la posologie ;
- intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.
  Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables).

Conduite d'urgence :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- contrôle de l'équilibre acide base ;
- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8 ;
- possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotique/inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC06).

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes, 24 à 48 heures après arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Aux faibles doses, un effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine s'observe après un délai de 48 à 72 heures, alors qu'à plus fortes doses (300 à 330 mg) et avec une forme d'absorption rapide, l'effet antiagrégant plaquettaire apparaît plus rapidement, ce qui justifie l'utilisation de plus fortes doses et de formes à absorption rapide dans les situations d'urgence cardiologique (cf Posologie/Mode d'administration).

Les études de pharmacologie clinique de l'acétylsalicylate de lysine ont montré que la voie intraveineuse permet d'atteindre très rapidement un taux plasmatique efficace d'acide acétylsalicylique, ce qui se traduit par une inhibition totale de la synthèse du thromboxane B2 sérique en 5 minutes.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation de la thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (cf Interactions).

Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice risque favorable en prévention primaire. Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (Etude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (600 mg de vitamine E associée à 250 mg de vitamine C et 20 mg de béta-carotène) à un placebo chez des patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) de stade I ou II. Le critère de jugement principal (critère combiné) était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals (IDM, AVC, embolie pulmonaire), ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 58 % [p = 0,013 ou HR = 0,42 (IC 95 % : 0,21 - 0,83)].

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement AAP une diminution significative (p < 0,0001) d'environ 22 % du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire) et une diminution significative (p < 0,0001) de toutes les composantes de ce critère de jugement, dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC, autres patients à haut risque).

Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais évaluant l'efficacité de l'aspirine seule a regroupé 46 études ayant inclus 87 654 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée (maladie coronarienne, cérébrovasculaire, AOMI). Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'aspirine apporte un bénéfice sur la survenue d'événements vasculaires (21 %, p < 0,0001), d'infarctus non mortel (40 %, p < 0,0001), d'AVC non mortel (22 %, p < 0,0001) et de mortalité toutes causes (14 %, p < 0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine de 87 % (p < 0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI (7 études -dont l'étude CLIPS- incluant 1710 patients), l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire de 50 % (p = 0,01) et d'AVC non mortel de 74 %. Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie antithrombotique ont été réalisées chez 9 874 patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22 % pour l'aspirine [IC 95 % : 2 % - 38 %] contre 62 % pour la warfarine [IC 95 % : 48 % - 72 %]). Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

* Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu'un seul facteur de

risque modéré tels que l'âge ⩾ 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ⩽ 35 % et le diabète.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sel de lysine de l'acide acétylsalicylique permet une solubilisation rapide et totale du produit dans la solution d'injection.

L'acide acétylsalicylique est rapidement désacétylé en acide salicylique par les estérases plasmatiques. Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma. La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est d'environ 15-20 minutes. La demi-vie de l'acide salicylique est de 2,5 à 3 heures, mais peut augmenter en fonction de la dose administrée.

L'ensemble des métabolites, de même que l'acide salicylique, sont éliminés par voie rénale.

La clairance augmente avec le pH urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables. L'administration est effectuée par voie intraveineuse directe en 1 à 3 minutes. Ce médicament peut être injecté dans une tubulure contenant une solution de chlorure de sodium, de glucose ou de sorbitol. Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue ce médicament avec d'autres spécialités injectables.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935374851 (2000, RCP rév 02.10.17) pdre. Disponible dans les seules pharmacies hospitalières. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

KAYEXALATE ®
polystyrène sulfonate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension orale et rectale (crème ou brun clair) : Flacon de 454 g (soit 30 cuillères-mesure), avec cuillère-mesure de 15 g.

COMPOSITION	*p c mes*
Polystyrène sulfonate de sodium	15 g

Excipients : vanilline, saccharine.
Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Hyperkaliémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La quantité de polystyrène sulfonate de sodium à administrer est en rapport direct avec le taux de potassium sanguin ; elle est donc à adapter à chaque malade. A titre indicatif :

Chez l'adulte :

Voie orale :

Une posologie de 15 g, soit 1 cuillère-mesure, une à quatre fois par jour par voie buccale, est de prescription courante. Le polystyrène sulfonate de sodium est administré après mise en suspension dans un peu d'eau.

La poudre ne se dissout pas entièrement dans l'eau, ce qui explique la persistance de petites particules dans le mélange.

L'adjonction éventuelle de sucre vanillé ou de sirop doit être laissée à l'appréciation de chaque patient. La mise en suspension dans un jus de fruit est à proscrire en raison de la teneur élevée en potassium.

Voie rectale :

Le polystyrène sulfonate de sodium peut être administré par lavement en le mettant en suspension dans 100 ml de solution de glucose à 10 % à température du corps ou en mélange à parties égales d'eau et de suspension à 2 % de méthylcellulose.

Le liquide contenant le polystyrène sulfonate de sodium en suspension sera agité doucement au cours de l'administration pour le maintenir en suspension. Le lavement sera retenu 4 à 10 heures si possible et suivi d'un lavement évacuateur.

Cette opération peut être répétée deux fois par jour si nécessaire.

NB : Étant donné que l'échange des ions a lieu essentiellement dans le côlon, il peut être nécessaire, en début de traitement, de commencer par administrer le produit par un lavement tout en l'administrant par voie orale. La baisse de la kaliémie sera ainsi obtenue plus rapidement et sera maintenue par l'administration orale.

Lorsqu'il est nécessaire de poursuivre le traitement pendant une période prolongée, la surveillance assurée par les dosages du potassium sanguin permettra d'ajuster la dose efficace.

Chez l'enfant :

La quantité doit être ajustée en partant du principe que 1 g de résine élimine 1 mmol (1 mEq) de potassium. La posologie initiale habituelle par voie orale chez l'enfant est de 1 g/kg de poids corporel/jour en plusieurs prises, pouvant être ensuite réduite en traitement d'entretien à 0,5 g/kg de poids corporel par jour.

Le polystyrène sulfonate de sodium peut être administré chez l'enfant par voie rectale à la même posologie que s'il avait été donné par voie orale et selon les mêmes modalités que chez l'adulte.

Chez le nouveau-né :

Le polystyrène sulfonate de sodium doit être administré uniquement par voie rectale. La dose minimale efficace est comprise entre 0,5 g/kg et 1 g/kg de poids corporel/jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Kaliémie inférieure à 5 mmol/l.
- Antécédent d'hypersensibilité aux résines de polystyrène sulfonate.
- Pathologie intestinale obstructive (voie orale).
- Administration par voie orale chez le nouveau-né.
- Administration (par voie orale et rectale) chez le nouveau-né présentant une diminution de la motricité intestinale (post-opératoire ou d'origine médicamenteuse).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Sorbitol :

Des sténoses gastro-intestinales, des ischémies intestinales et leurs complications (nécroses et perforations) peuvent survenir chez les patients traités par du polystyrène sulfonate, en particulier chez les patients prenant du sorbitol. C'est pourquoi, l'utilisation concomitante de sorbitol et de Kayexalate est déconseillée (cf Interactions, Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Troubles électrolytiques :

Une surveillance biologique du malade doit persister pendant tout le traitement. Des dosages fréquents des électrolytes, et en particulier du potassium sanguin, sont indispensables. On veillera à éviter un abaissement trop important de la kaliémie : le potassium sera maintenu à environ 5 mmol/l (5 mEq/l). Le traitement doit être arrêté dès que la valeur de la kaliémie est en-dessous de 5 mEq/l.

Les taux sanguins de calcium et de magnésium doivent être vérifiés épisodiquement. Au cours de l'échange, pour chaque ion potassium capté par la résine, un ion sodium est libéré dans le sang, c'est-à-dire que 1 gramme de résine libère environ 1 mmol (1 mEq) de sodium.

Autres risques :

En cas de constipation ayant une incidence clinique, arrêter le traitement jusqu'au retour d'une motricité normale. Les laxatifs à base de magnésium nécessitent des précautions d'emploi (cf Interactions).

Le patient doit avoir une position correcte pendant l'ingestion de la résine afin d'éviter une inhalation susceptible d'entraîner des complications bronchopulmonaires.

Enfants et nouveau-nés :

Possibilité d'enclavement de la résine administrée par voie rectale en cas de dosage excessif ou de dilution incorrecte.

Risque d'hémorragie digestive ou de nécrose colique ou de surcharge sodée chez les prématurés et les nouveau-nés de petit poids.

Patients à risque de surcharge hydrosodée :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient environ 1,65 g de sodium par cuillère-mesure. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

Surveillance clinique et biologique accrue.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Sorbitol (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique et d'autres effets indésirables gastro-intestinaux graves, éventuellement fatals (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du Kayexalate (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal.
  Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les adsorbants à distance du Kayexalate (plus de deux heures si possible).
- Digitaliques : les effets toxiques des digitaliques sur le cœur, en particulier des arythmies ventriculaires et des dissociations du nœud auriculo-ventriculaire, sont susceptibles d'être accrus en cas de développement d'une hypokaliémie et/ou d'une hypercalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lithium : possible diminution de l'absorption du lithium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de la résine pendant la grossesse ni l'allaitement. Cependant, le polystyrène sulfonate de sodium n'étant pas absorbé/résorbé, ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse ou de l'allaitement si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hypokaliémie, hypocalcémie, rétention hydrosodée, hypomagnésémie.
- Constipation.
- Troubles digestifs mineurs après administration orale (irritation gastrique, nausées, vomissements, anorexie, parfois diarrhée).

Ont également été rapportés de façon exceptionnelle :

- Fécalome après administration rectale, en particulier chez les enfants.
- Concrétions gastro-intestinales (bézoards) après administration orale.
- Sténose gastro-intestinales et occlusion intestinale (notamment en cas de pathologie intercurrente ou de dilution inadéquate de la résine), ischémie gastro-intestinale, colite ischémique, ulcération gastro-intestinale, nécrose gastro-intestinale voire perforation intestinale parfois fatales. La majorité des cas a été rapportée lors d'une utilisation concomitante de sorbitol et de Kayexalate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Bronchite aiguë et/ou broncho-pneumonie après inhalation de particules de polystyrène sulfonate de sodium.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut provoquer une hypokaliémie et devra être traité comme tel.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie, code ATC : V03AE.

Le polystyrène sulfonate de sodium est une résine échangeuse de cations.

Son affinité pour l'ion potassium (K^+) est très supérieure à celle qu'il a pour l'ion sodium.

De ce fait, en contact avec le côlon, il libère ses ions sodium pour fixer les ions potassium qui se trouveront ainsi éliminés par les fèces. C'est du temps de contact, autant que de la concentration en ions potassium, que dépendra l'efficacité de l'action.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le polystyrène sulfonate de sodium n'est pas résorbé. Les liquides digestifs sont sans action sur cette spécialité.

C'est lors de son passage dans le côlon qu'a lieu la plus grande partie des échanges d'ions sodium contre des ions potassium, la résine restant inchangée par ailleurs. La résine est finalement éliminée par les fèces.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932350865 (1980, RCP rév 02.10.17).

Prix : 34,17 € (flacon 454 g).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

KÉAL ® 2 g
sucralfate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable : Sachets, boîte de 15.

COMPOSITION	*p sachet*
Sucralfate (DCI)	2 g

Excipients : gomme guar, sorbitol à 70 % non cristallisable, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (9 mg/sachet), parahydroxybenzoate de propyle sodique (4,5 mg/sachet), acide sorbique, arôme 26G55 (acétate d'éthyle, alcool éthylique, limonène, aldéhyde benzoïque, linalol, néral, géranial, gamma undécalactone et vanilline), eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ulcère duodénal évolutif.
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Cicatrisation de l'ulcère duodénal évolutif :

1 sachet matin et soir pendant 4 à 6 semaines, soit :

- 1 sachet le matin au réveil, une demi-heure à une heure avant le petit déjeuner ;
- 1 sachet le soir, environ 2 heures après le repas du soir.

Prévention des rechutes de l'ulcère duodénal :

1 sachet le soir pris soit une demi-heure à une heure avant le repas, soit au coucher, environ 2 heures après le repas du soir.

Il n'est pas nécessaire de prescrire en association des antisécrétoires, des antiacides ou des pansements.

La forme Kéal 2 g n'est pas adaptée au traitement de l'ulcère gastrique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à l'un des composants.
- Prématurés et nouveau-nés dysmatures.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Quelques cas de bézoards ont été rapportés chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs essentiellement en association avec une alimentation par sonde et chez des nouveau-nés notamment les prématurés et les nouveau-nés dysmatures.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'aluminium libéré dans l'estomac, bien que faiblement absorbé par le tube digestif, peut s'accumuler dans les tissus et notamment au niveau de l'encéphale (risque d'encéphalopathie) en cas d'insuffisance rénale chronique : chez les sujets atteints de cette affection, il convient donc d'éviter une administration prolongée de sucralfate (traitement de plusieurs mois).

Bien qu'aucune contre-indication n'ait été mise en évidence, il est prudent de ne pas administrer le sucralfate en cure prolongée chez les sujets présentant une hypophosphatémie (hyperparathyroïdie primitive, rachitisme dystrophique vitamino-résistant).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En l'état actuel des connaissances, la présence de sucralfate ne modifie pas l'absorption de la quinidine, du propranolol, de l'aminophylline et de la cimétidine.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux (décrit pour la warfarine), digoxine, phénytoïne, quinolones (décrit pour la ciprofloxacine, la loméfloxacine, la norfloxacine et la sparfloxacine) : en cas d'administration simultanée, possibilité de retard et/ou de diminution d'absorption de certains médicaments. Afin d'atténuer ces effets, il est recommandé de respecter un délai de 2 heures entre la prise du sucralfate et la prise de ces médicaments.
- En l'absence d'information précise sur tous les autres médicaments pouvant être absorbés simultanément au sucralfate, il est recommandé de respecter les mêmes règles.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du sucralfate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le sucralfate pendant la grossesse.

Tenir compte de la présence d'ions aluminium susceptibles de retentir sur le transit : les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse ; ils peuvent également induire, à doses élevées, une déplétion phosphorée (sauf le phosphate d'aluminium). L'absorption de l'ion aluminium doit être considérée comme minime et le risque de surcharge de l'organisme nul si la dose est limitée par jour et dans le temps, mais ce risque est réel si ces précautions ne sont pas respectées, et a fortiori en cas d'insuffisance rénale maternelle : risque fœtal et néonatal d'intoxication aluminique.

Essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ces médicaments.

L'utilisation du sucralfate pendant l'allaitement est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation.
- Les autres effets sont beaucoup plus rares (< 0,5 %) : sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, rash cutané, vertiges.
- Il existe un risque théorique de déplétion phosphorée par fixation d'aluminium sur les phosphates alimentaires lors de l'utilisation au long cours et à fortes doses du sucralfate.
- Quelques cas de bézoards ont été rapportés chez des patients à risque (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Antiulcéreux (A : appareil digestif et métabolisme).

Le sucralfate présente trois types de propriétés :

- Protection mécanique :
  Dans le tractus digestif, le sucralfate se transforme en une substance visqueuse, fortement polarisée, adhésive, capable de se fixer électivement sur les lésions des muqueuses œsophagienne, gastrique, duodénale et colique.
  Cette affinité pour les tissus lésés s'explique par une interaction électrostatique entre le sucralfate chargé négativement et les protéines de l'exsudat inflammatoire chargées positivement.
  Le complexe ainsi formé isole et protège les lésions, en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal où il s'oppose à la rétrodiffusion des ions H^+.
- Action antipepsine et anti-sels biliaires : la molécule de sucralfate possède un pouvoir adsorbant à l'égard de la pepsine et des sels biliaires qui lui permet de s'opposer à leur agression sur les muqueuses lésées.
- Stimulation des facteurs de protection physiologique de la muqueuse gastroduodénale : le sucralfate stimule la production de prostaglandines endogènes, de mucus et de bicarbonates, au niveau de la muqueuse gastroduodénale.

De plus, le sucralfate inhibe les lésions induites chez l'animal par l'alcool et celles induites chez l'homme par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier l'acide acétylsalicylique) sur la muqueuse gastroduodénale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, le sucralfate transite dans le tube digestif et est éliminé en majorité dans les fèces.

L'absorption au niveau de la muqueuse digestive est très faible (1 à 2 %) chez l'homme ; des traces du produit inchangé sont retrouvées au niveau du rein, de la vessie, de la rate et du muscle. L'élimination de cette fraction se fait essentiellement par voie urinaire en trois jours.

Des ions aluminium peuvent être libérés de la molécule et absorbés par la muqueuse digestive. Toutefois, les taux d'aluminémie contrôlés chez l'homme sont toujours restés dans les limites de la normale, même après des traitements prolongés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933397623 (1991, RCP rév 25.09.97).

Non remb Séc soc et non agréé Collect.

EXOD

6, parc de Montretout. 92210 Saint-Cloud

KEFORAL®

céfalexine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 g (jaune orangé) : Boîte de 6, sous plaquette blister.

Comprimé pelliculé à 500 mg (jaune orangé) : Boîte de 10, sous plaquette blister.

Poudre pour suspension buvable (blanche) *à 250 mg/5 ml :* Flacon correspondant à 60 ml de suspension reconstituée (soit 12 cuillères-mesure de 5 ml), boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Céfalexine monohydratée .... 1 g

ou 500 mg

Excipients (communs) : carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, povidone, hypromellose, glycérol, talc, dioxyde de titane (E171), méthylcellulose, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Poudre pour suspension buvable : *p c mes*

Céfalexine monohydratée .... 250 mg

Excipients : arôme type guarana - 51880 TP (gomme arabique, propylèneglycol, huile essentielle d'orange, alcool benzylique, vanilline, butyrate d'éthyle, acétate d'amyle, caproate d'allyle), laurylsulfate de sodium, rouge Allura (E129), méthylcellulose 15, diméticone 350, gomme xanthane, amidon prégélatinisé, saccharose.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la céfalexine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :

- les infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites, otites ;
- les infections respiratoires basses :
  - surinfections des bronchites aiguës,
  - exacerbations des bronchites chroniques,
  - pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteur de risques, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline, en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique ;
- les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Sujet aux fonctions rénales normales :

- Adulte : 2 g par jour en au moins 2 prises.
- Enfant (de plus de 6 ans pour la forme comprimé) : 25 à 50 mg/kg par 24 heures en au moins 2 prises, sans dépasser la posologie adulte.

Sujet insuffisant rénal :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose de charge (mg)	Dose (mg)	Intervalle (h)
30 - 60	-	500	12
10 - 30	500	500	24
5 - 10	250	250	12
⩽ 5	250	250	24

Population pédiatrique :

Kéforal comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

Durée du traitement :

La durée de traitement est de 7 à 10 jours en moyenne pour l'ensemble des indications thérapeutiques, pouvant aller jusqu'à 14 jours pour les pneumopathies.

La durée de traitement des angines est de 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

A prendre de préférence en dehors des repas, notamment chez l'enfant en raison d'une biodisponibilité diminuée de 40 % avec la prise de lait.

Poudre pour suspension buvable :

Instructions pour le mélange : retourner le flacon et taper pour détacher la poudre avant d'ajouter l'eau. Ajouter l'eau en 2 fois afin d'arriver jusqu'à la flèche rouge marquée sur le flacon. Remettre le bouchon au flacon et agiter rapidement jusqu'à ce que toute la poudre soit en suspension.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- en cas d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines ;
- comprimé : chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration,
  - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration afin de traiter l'accident anaphylactique possible.
- Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.
- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf Posologie/Mode d'administration).
- Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cours de traitement en cas d'association de la céfalexine avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou des diurétiques puissants.
- Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de la céfalexine peut entraîner une sélection de germes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.
- La survenue exceptionnelle d'une diarrhée grave et persistante pendant ou après l'emploi de l'antibiotique peut être symptomatique d'une colite pseudomembraneuse et impose l'arrêt du traitement. Le diagnostic établi après coloscopie nécessite la mise en route d'une antibiothérapie spécifique.

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Examens paracliniques :

- Une positivation du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par la céfalexine.
- Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes spécifiques à la glucose oxydase.
- La céfalexine peut interférer avec la recherche de la créatinine par les picrates alcalins en donnant un résultat faussement élevé, probablement sans importance clinique.

DC INTERACTIONS

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la céfalexine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, la céfalexine peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :

Le passage de la céfalexine dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kéforal peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations allergiques : éruptions cutanées, fièvre, choc anaphylactique, œdème de Quincke, prurit anogénital (avec ou sans candidose), très exceptionnellement érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
- Manifestations hématologiques : éosinophilie, thrombopénie, leucopénie, réversibles à l'arrêt du traitement, anémie hémolytique.
- Manifestations digestives : diarrhée, nausées, vomissements. Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, de rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés.
- Manifestations hépatiques : élévation transitoire des transaminases ASAT et ALAT, atteinte hépatique, ictère.
- Néphrotoxicité : comme avec d'autres céphalosporines, quelques rares cas de néphrite interstitielle réversible ont été signalés.

Comme pour tout antibiotique, un usage prolongé du médicament peut entraîner un phénomène de résistance des germes impliqués.

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, des diarrhées et une hématurie peuvent survenir à la suite d'un surdosage par la céfalexine.

Traitement :

Un traitement symptomatique et une surveillance des signes vitaux doivent être entrepris. L'absorption du médicament au niveau du tractus gastro-intestinal peut être diminuée par l'administration de charbon activé. L'efficacité des traitements tels que diurèse forcée, dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémoperfusion sur charbon n'a pas été démontrée dans le traitement de surdosages.

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01DA01 ; J : anti-infectieux).

Antibiotique antibactérien de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 1re génération.

Cet antibiotique bactéricide agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 8 mg/l et R > 32 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acnes, Staphylococcus* méti-S, *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae* (30 - 70 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli* (20 - 30 %), *Klebsiella* (0 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella.*
- Anaérobies : *Fusobacterium* (10 - 20 %), *Prevotella* (60 - 70 %).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-R*.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas, Serratia.*
- Anaérobies : *Bacteroides, Clostridium difficile.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- Pour une dose de 500 mg et de 1 g, l'absorption est respectivement de 85 à 90 % et de 75 %.
- L'absorption est retardée, mais non significativement diminuée par la présence d'aliments.

Distribution :

- Après administration orale chez l'adulte de 250 mg, 500 mg et 1 g, le pic sérique moyen est respectivement de 8 à 10 µg/ml, 18 à 20 µg/ml et 32 à 40 µg/ml ; il est atteint environ 40 à 60 minutes après la prise.
- Liaison aux protéines : entre 6 et 10 %.
- Au pic, les concentrations tissulaires atteignent en général 5 à 20 % des concentrations circulantes maximales. Le passage dans le LCR est faible.

Élimination :

- La céfalexine n'est pas métabolisée dans l'organisme.
- La céfalexine est excrétée en majeure partie par le rein (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) sous forme active. Après administration de 250 mg et de 1 g, des concentrations urinaires de 1000 µg/ml et 4000 µg/ml sont atteintes.
- L'élimination biliaire est très faible, mais les concentrations atteintes dans la bile sont supérieures à 5-10 mg/l après une dose de 500 mg.
- La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 45 à 70 minutes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Poudre pour suspension buvable :

Avant reconstitution : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Après reconstitution : A conserver 14 jours au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Poudre pour suspension buvable :

Ne pas conserver le produit après la fin du traitement pour lequel il a été prescrit.

Bien agiter avant chaque emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931986522 (1983, RCP rév 05.04.17) cp 1 g.
3400931357520 (1983, RCP rév 05.04.17) cp 500 mg.
3400932121458 (1983, RCP rév 05.04.17) pdre.

Prix : 4,74 € (6 comprimés 1 g).
3,78 € (10 comprimés 500 mg).
3,05 € (1 flacon 250 mg/5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire SCIENCEX

9, rue Nicolas-Charlet. 75015 Paris

Tél : 01 40 65 95 99

KELSEF voie orale

céfradine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

KENDIX®

aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 5 % : Tube de 2 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Aciclovir (DCI) .... 5 g

Excipients : stéarate de macrogol, diméticone, alcool cétylique, paraffine liquide, vaseline, propylène glycol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement des boutons de fièvre dus à virus herpès simplex.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La crème doit être appliquée sur les lèvres infectées 5 fois par jour, environ toutes les 4 heures, en évitant l'application nocturne.

Appliquer la crème sur les lésions existantes ou débutantes le plus tôt possible après l'apparition de l'infection.

Le traitement devra être poursuivi pendant 5 jours. Si au bout des 5 jours, la guérison n'est pas complète, le traitement pourra être poursuivi pendant 5 jours supplémentaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'aciclovir ou à tout autre composant de la crème.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'éviter des irritations locales, ne pas appliquer la crème sur les muqueuses (buccale, vaginale et oculaire). Éviter le contact accidentel avec les yeux.

Chez les patients profondément immunodéprimés, un traitement oral par l'aciclovir doit être envisagé. Il faudra conseiller à de tels patients de consulter leur médecin pour le traitement de toute infection.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La sécurité d'emploi chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets nocifs de l'aciclovir.

Dans les essais standardisés internationalement acceptés, l'administration systémique d'aciclovir n'a pas entraîné d'effet embryotoxique ni tératogène chez le lapin, le rat ou la souris. Des anomalies fœtales ont été observées dans un test non standardisé chez le rat, mais uniquement à des doses sous-cutanées très élevées, associées à une toxicité maternelle. La signification clinique de ces résultats est incertaine.

ALLAITEMENT :

L'aciclovir a été décelé dans le lait maternel après administration systémique.

Toutefois, les données pharmacocinétiques indiquent qu'après un traitement local, l'aciclovir n'est pas décelable dans le plasma.

Cette crème doit être utilisée avec prudence en cas d'allaitement.

L'aciclovir ne devra être utilisé par les femmes enceintes ou allaitantes que sur avis médical.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des sensations transitoires de brûlure ou de picotements peuvent suivre l'application de la crème.

Un léger dessèchement ou desquamation de la peau ont été parfois observés.

Des érythèmes et des prurits ont été occasionnellement rapportés.

Des rares cas d'eczéma de contact ont été rapportés après application de la crème.

Les résultats des tests épicutanés réalisés ont montré que ces effets pouvaient être provoqués à la fois par les composants de la crème et par l'aciclovir lui-même.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable n'est à attendre en cas d'ingestion du contenu entier d'un tube de 10 g de crème contenant 500 mg d'aciclovir.

Des doses de 800 mg 5 fois par jour ont été administrées par voie orale durant 7 jours dans le traitement du zona sans effets indésirables.

L'administration intraveineuse d'une dose unique de 80 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiviral à usage topique (classe ATC : D06BB03).

L'aciclovir lui-même est un composé pharmacodynamiquement inactif. Après la pénétration dans des cellules infectées par l'herpès simplex virus (HSV), l'aciclovir est transformé en forme active, l'aciclovir triphosphate. Cette conversion est catalysée par la thymidine kinase de l'HSV, enzyme indispensable à la réplication du virus. L'HSV assure ainsi la synthèse de son propre agent antiviral. L'affinité de l'aciclovir pour l'ADN polymérase virale est 10 à 20 fois plus élevée que son affinité pour l'ADN polymérase cellulaire.

L'aciclovir inhibe ainsi sélectivement l'activité enzymatique virale. L'ADN polymérase virale incorpore l'aciclovir dans l'ADN du virus.

L'aciclovir est dépourvu de radical 3-hydroxylé ; il en résulte qu'aucun autre nucléotide ne peut être ajouté par formation de liaisons 3'-5, ceci entraînant la fin de la chaîne et donc la réduction effective de la réplication virale.

Les deux espèces d'herpès simplex virus, le type 1 et le type 2 sont hautement sensibles à l'aciclovir.

Chez les malades profondément immunodéprimés, le traitement prolongé ou répété par l'aciclovir peut entraîner la sélection de souches virales à sensibilité diminuée. Par conséquent, ces patients ne répondront plus au traitement à l'aciclovir.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'aciclovir pénètre la peau. A l'état d'équilibre, les concentrations d'aciclovir intradermiques sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice tissulaire.

L'aciclovir n'est pas détectable dans le sang après application sur la peau. Les résultats rapportés ci-après concernent l'administration orale ou intraveineuse.

Le métabolite principal est la 9-(carboxyméthoxyméthyl) guanine. Elle représente 10 à 15 % du médicament excrété par voie rénale. La majeure partie de la quantité d'aciclovir arrivant dans le plasma est éliminée sous forme inchangée par les reins (tant par filtration glomérulaire que par excrétion tubulaire).

La demi-vie plasmatique de l'aciclovir chez les patients avec des fonctions rénales normales est d'environ 3 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est relativement basse (9 à 33 %). Des interactions par déplacement des sites de liaison protéiques sont par conséquent improbables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Un grand nombre de tests in vitro a montré que des lésions chromosomiques sont possibles à de très hautes doses. Lors d'études in vivo, des lésions chromosomiques n'ont pas été observées. Les études à long terme chez le rat et la souris n'ont pas révélé d'effet carcinogène de l'aciclovir. Lors d'essais standardisés selon les normes internationales, l'administration systémique d'aciclovir à différentes espèces animales n'a pas entraîné d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans un test non standardisé chez le rat, on a observé des effets sur le fœtus qu'à des doses très élevées entraînant également une toxicité maternelle.

DP INCOMPATIBILITÉS

La crème ne doit pas être mélangée à d'autres produits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934948824 (1999).

Non remb Séc soc.

EG LABO
Laboratoires EuroGenerics
12, rue Danjou. 92517 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 46 94 86 86

KENZEN®

candésartan cilexetil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 4 mg (blanc) *et à 32 mg* (rose) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé sécable à 8 mg (rose) *et à 16 mg* (rond ; gravé « 16 » sur la face convexe ; avec une barre de sécabilité sur la face plate ; rose clair) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Candésartan (DCI) cilexetil	4 mg
ou	8 mg
ou	16 mg
ou	32 mg

Excipients (communs) : carmellose calcique, hyprolose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, macrogol 8000 ; oxyde de fer rouge E 172 (cp à 8 mg, à 16 mg et à 32 mg).

DC INDICATIONS

Kenzen est indiqué dans :

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
- Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à < 18 ans.
- Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 40 %) :
  - en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
  - en cas d'intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, comme traitement additionnel à un traitement par IEC chez des patients symptomatiques, malgré l'utilisation d'une thérapie optimale, (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension artérielle :

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée de Kenzen est de 8 mg par jour en une prise. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients pour lesquels la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 16 mg une fois par jour et jusqu'à un maximum de 32 mg une fois par jour. Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse tensionnelle.

Kenzen peut également être administré en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie). L'ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses de Kenzen.

Population âgée :

Aucun ajustement initial posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire :

Une dose initiale de 4 mg peut être envisagée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

La dose initiale est de 4 mg chez les insuffisants rénaux, y compris chez les patients hémodialysés. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Une dose initiale de 4 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse. Kenzen est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Patients noirs :

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les patients non noirs. En conséquence, l'augmentation des doses de Kenzen et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux patients non noirs (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans :

La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour.

- Pour les patients de moins de 50 kg : chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 8 mg une fois par jour.
- Pour les patients de 50 kg et plus : chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 8 mg une fois par jour, puis 16 mg une fois par jour si besoin (cf Pharmacodynamie).

Les doses de plus de 32 mg n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

L'effet antihypertenseur est majoritairement atteint dans les 4 semaines.

Pour les enfants avec une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, patients traités par des diurétiques, en particulier ceux présentant une insuffisance rénale), le traitement par Kenzen doit être initié sous surveillance médicale renforcée, à une dose de départ plus faible que la dose initiale recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Kenzen n'a pas été étudié chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique noire :

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les patients non noirs (cf Pharmacodynamie).

Enfants âgés de 1 à 6 ans :

La tolérance et l'efficacité chez les enfants âgés de 1 an à 6 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles actuelles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Kenzen est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 1 an (cf Contre-indications).

Posologie dans l'insuffisance cardiaque :

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg par jour en une prise. La posologie sera augmentée jusqu'à la dose cible de 32 mg une fois par jour (posologie maximale) ou jusqu'à la plus forte dose tolérée en doublant la dose à intervalles d'au moins 2 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit toujours inclure des évaluations de la fonction rénale, dont le suivi des taux sériques de créatinine et de potassium. Kenzen peut être administré en association avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des bêtabloquants, des diurétiques, et des digitaliques, ou avec une association de ces médicaments. Chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement conventionnel optimal pour l'insuffisance cardiaque et présentant une intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, Kenzen peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'association d'un IEC, d'un diurétique épargneur de potassium (par exemple la spironolactone) et de Kenzen n'est pas recommandée et doit être envisagée uniquement après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques potentiels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés ou les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Kenzen chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration orale.

Kenzen doit être administré en une seule prise par jour, pendant ou en dehors des repas.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au candésartan cilexetil ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Enfants âgés de moins d'un an (cf Sécurité préclinique).
- L'association de Kenzen à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) : cf Interactions, Pharmacodynamie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale :

Chez les patients traités par Kenzen, comme avec les autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, une altération de la fonction rénale peut survenir chez les patients présentant des facteurs de risque.

Quand Kenzen est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min). Chez ces patients, la dose de Kenzen doit être ajustée en procédant à une surveillance étroite de la pression artérielle.

L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit inclure des évaluations périodiques de la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés de 75 ans et plus, ainsi que chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Lors de l'augmentation de la dose de Kenzen, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium et de créatinine. Les essais cliniques réalisés dans l'insuffisance cardiaque n'incluaient aucun patient avec une créatinine sérique > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Utilisation dans la population pédiatrique, incluant les patients avec une insuffisance rénale : Kenzen n'a pas été étudié chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2 (cf Posologie/Mode d'administration).

Traitement associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque : Le risque d'effets indésirables, en particulier d'hypotension, d'hyperkaliémie, et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand Kenzen est utilisé en association avec un IEC (cf Effets indésirables).

La triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du candésartan n'est pas recommandée. L'utilisation de ces associations doit être faite sous le contrôle d'un spécialiste et il faut surveiller régulièrement la fonction rénale, l'ionogramme sanguin et la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Hémodialyse : Durant la dialyse, la pression artérielle peut être particulièrement sensible au blocage des récepteurs AT_1, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses de Kenzen doivent être ajustées progressivement avec une surveillance étroite de la pression artérielle des patients hémodialysés.

Sténose des artères rénales : Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

Transplantation rénale : Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration de Kenzen chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hypotension artérielle :

Pendant un traitement par Kenzen, une hypotension peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques. Une hypotension peut également survenir chez les patients hypertendus présentant une déplétion du volume intravasculaire, par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses. L'initiation du traitement doit se faire avec prudence et en s'efforçant de corriger l'hypovolémie.

Pour les enfants avec une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, patients traités par des diurétiques, en particulier ceux présentant une insuffisance rénale), le traitement par candésartan doit être initié sous surveillance médicale renforcée, à une dose initiale plus faible (cf Posologie/Mode d'administration).

Anesthésie et intervention chirurgicale : Chez des patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique) : Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire : Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant

par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation de Kenzen n'est pas recommandée pour cette population.

Hyperkaliémie :

L'utilisation concomitante de Kenzen et de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium et de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus. La surveillance de la kaliémie devra être réalisée, si nécessaire.

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques traités par Kenzen. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et de Kenzen n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques éventuels.

En général :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires ne peuvent être exclus avec les ARA II. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments ayant des propriétés antihypertensives, qu'ils soient prescrits comme antihypertenseurs ou pour d'autres indications.

Kenzen contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse :

Les ARA II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Une possibilité de grossesse doit être évaluée chez les patientes en âge de procréer. Une information appropriée doit être donnée et/ou une action doit être prise pour prévenir le risque d'exposition durant la grossesse (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les composants ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique incluent l'hydrochlorothiazide, la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide, la nifédipine et l'énalapril. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée.

L'utilisation concomitante de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments (par exemple l'héparine) peut augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Un effet similaire peut survenir avec les ARA II. L'utilisation du candésartan et du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lorsque des ARA II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), c'est-à-dire des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs, l'effet antihypertenseur peut être atténué.

Comme pour les IEC, l'utilisation concomitante d'ARA II et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques disponibles concernant le risque d'utilisation des ARAII ; cependant, un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie), cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Kenzen au cours de l'allaitement, Kenzen est déconseillé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Kenzen doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Traitement de l'hypertension artérielle :

Dans les essais cliniques contrôlés, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil (3,1 %) ou placebo (3,2 %).

Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexetil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1 % à celle observée avec un placebo. Selon cette définition, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les étourdissements/vertiges, les céphalées et les infections respiratoires.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique Effets indésirables sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	
Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Biologie :

En général, l'administration de Kenzen n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des données biologiques usuelles. Comme pour d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de légères baisses de l'hémoglobine ont été observées lors d'une utilisation prolongée. Aucune surveillance régulière des paramètres biologiques n'est généralement nécessaire pour les patients recevant Kenzen. Toutefois, chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

Population pédiatrique :

La tolérance du candésartan cilexetil a été suivie chez 255 enfants et adolescents hypertensifs, âgés de 6 à 18 ans, durant 4 semaines pour l'étude d'efficacité clinique, et 1 an pour l'étude clinique ouverte (cf Pharmacodynamie). Dans la plupart des différentes classes de systèmes d'organes, la fréquence d'événements indésirables chez l'enfant est fréquente à peu fréquente. Tandis que la nature et la sévérité des événements indésirables sont similaires à celles de l'adulte (voir le tableau ci-dessus), la fréquence de tous les événements indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, particulièrement :

- Céphalées, étourdissement et infection des voies respiratoires supérieures « très fréquents » (à savoir, ⩾ 1/10) chez les enfants et « fréquents » (⩾ 1/100 et < 1/10) chez les adultes.
- Toux « très fréquente » (à savoir, ⩾ 1/10) chez les enfants et « très rare » (< 1/10 000) chez les adultes.
- Éruption cutanée « fréquente » (à savoir ⩾ 1/100 à < 1/10) chez les enfants et « très rare » (< 1/10 000) chez les adultes.
- Hyperkaliémie, hyponatrémie et anomalie de la fonction hépatique « peu fréquentes » (⩾ 1/1000 à < 1/100) chez les enfants et « très rares » (< 1/10 000) chez les adultes.
- Arythmie sinusale, rhinopharyngite, fièvre « fréquentes » (à savoir ⩾ 1/100 à < 1/10) chez les enfants mais aucun cas rapporté chez les adultes. Cependant, ce sont des maladies infantiles répandues et temporaires.

Le profil global de tolérance du candésartan cilexetil chez les patients pédiatriques ne diffère pas significativement du profil de tolérance des adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque :

Le profil des événements indésirables de Kenzen chez les patients adultes insuffisants cardiaques était cohérent avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant Kenzen à des doses allant jusqu'à 32 mg (n = 3803) à un placebo (n = 3796), 21,0 % des patients du groupe candésartan cilexetil et 16,1 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale.

Ces événements sont plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, les diabétiques, ou les sujets ayant reçu d'autres traitements qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier les IEC et/ou la spironolactone.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperkaliémie
Très rare	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Très rare	Étourdissement, céphalées
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	
Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Biologie :

L'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale sont fréquentes chez les patients traités par Kenzen pour une insuffisance cardiaque. Une surveillance périodique des taux sériques de créatinine et de potassium est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les manifestations attendues d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Les rapports de cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexetil) chez l'adulte indiquent que les patients se sont rétablis sans incident particulier.

Conduite à tenir :

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant par exemple une solution saline isotonique. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (code ATC : C09CA06).

Mécanisme d'action :

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres affections cardiovasculaires. Elle participe également à la pathogenèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostase hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT_1).

Effets pharmacodynamiques :

Le candésartan cilexetil est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARA II, sélectif des récepteurs AT_1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'enzyme de conversion et il n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartan cilexetil. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II, et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Efficacité et sécurité clinique :

Hypertension artérielle :

Dans l'hypertension artérielle, le candésartan entraîne une réduction dose-dépendante prolongée de la pression artérielle. L'activité antihypertensive est due à la diminution des résistances périphériques systémiques, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

Après administration d'une dose unique de candésartan cilexetil, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle, quelle que soit la dose, est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Selon une méta-analyse, l'effet additif moyen d'une augmentation de la dose de 16 mg à 32 mg une fois par jour est faible. En tenant compte de la variabilité interindividuelle, un effet supérieur à la moyenne est à prévoir chez certains patients. Administré une fois par jour, le candésartan cilexetil entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle sur 24 heures avec peu d'écart entre les effets maximal et minimal dans l'intervalle de doses. L'effet antihypertenseur et la tolérance du candé-

sartan et du losartan ont été comparés dans deux études randomisées en double aveugle, incluant un total de 1268 patients présentant une hypertension légère à modérée. La réduction de la pression artérielle au nadir (systolique/diastolique) a été de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexetil 32 mg une fois par jour et de 10,0/8,7 mmHg avec le losartan potassique 100 mg une fois par jour (différence de réduction de la pression artérielle de 3,1/1,8 mmHg, p < 0,0001/p < 0,0001).
Lorsque le candésartan cilexetil est associé à l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexetil est associé à l'amlodipine ou à la félodipine.
Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients noirs (généralement une population à rénine basse) que chez les patients non noirs. C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai clinique en ouvert de 5156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la réduction de la pression artérielle pendant un traitement par le candésartan a été significativement plus faible chez les patients noirs que chez les patients non noirs (14,4/10,3 mmHg contre 19,0/12,7 mmHg, p < 0,0001/p < 0,0001).
Le candésartan augmente le flux sanguin rénal et maintient ou augmente le taux de filtration glomérulaire tandis que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration sont diminuées. Dans un essai clinique de 3 mois chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et de microalbuminurie, le traitement antihypertenseur par le candésartan cilexetil a réduit la sécrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine, moyenne de 30 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 15 à 42 %). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'effet du candésartan sur l'évolution de la néphropathie diabétique.
Les effets du candésartan cilexetil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire ont été évalués dans un essai clinique randomisé de 4937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans *(Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)*. Les patients recevaient du candésartan cilexetil ou un placebo en addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle a été réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0 événements pour 1000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95 % de 0,75 à 1,06, p = 0,19).
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]* et VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Population pédiatrique - hypertension :
Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez les enfants hypertendus âgés de 1 à 6 ans et de 6 à 17 ans dans deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques, effet-dose, durant 4 semaines.
Chez les enfants âgés de 1 à 6 ans, 93 patients, dont 74 % avaient une maladie rénale, ont été randomisés pour recevoir une dose de candésartan cilexetil en suspension buvable de 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg une fois par jour. La principale méthode d'analyse était la pente de la variation de la pression artérielle systolique (PAS) en fonction de la dose. La PAS et la pression artérielle diastolique (PAD) diminuaient de 6,0 à 5,2 et de 12,0 à 11,1 mmHg par rapport à la base pour les trois doses de candésartan cilexetil. Cependant, en l'absence de groupe placebo, la véritable ampleur de l'effet sur la pression artérielle reste incertaine, ce qui rend difficile l'évaluation concluante de la balance bénéfice/risque dans le groupe de cet âge.
Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 240 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo, des doses faibles, moyennes ou élevées de candésartan cilexetil dans un ratio 1 :2 :2 :2. Chez les patients de moins de 50 kg, les doses de candésartan cilexetil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants de plus de 50 kg, les doses de candésartan cilexetil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Le candésartan à des doses poolées a réduit la PAS à 10,2 mmHg (p < 0,0001) et la PAD (p = 0,0029) à 6,6 mmHg. Dans le groupe placebo, il y avait aussi une réduction de 3,7 mmHg de la PAS (p = 0,0074) et de 1,80 mmHg de la PAD (p = 0,0992). Malgré un important effet placebo, toutes les doses individuelles de candésartan (et toutes les doses poolées) ont été significativement supérieures au placebo. La réponse maximum de réduction de la pression artérielle chez l'enfant de moins et de plus de 50 kg a été atteinte à une dose de 8 mg et de 16 mg respectivement et a atteint un plateau ensuite. Parmi les patients recrutés, 47 % étaient noirs et 29 % étaient des femmes ; la moyenne d'âge ± l'écart-type était de 12,9 ± 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, il y avait une tendance à effet moindre sur la pression sanguine chez les patients noirs comparés aux patients non noirs.
Insuffisance cardiaque :
Le traitement par le candésartan cilexetil réduit la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque et améliore les symptômes des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, comme démontré dans le programme d'études CHARM *(Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)*.
Ce programme d'essais en double aveugle, contrôlés *versus* placebo conduit chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA était constitué de trois études distinctes : CHARM-Alternative (n = 2028) chez des patients ayant une FEVG ⩽ 40 % non traités par IEC en raison d'une intolérance (essentiellement en raison de la toux, 72 %), CHARM-Added (n = 2548) chez des patients ayant une FEVG ⩽ 40 % traités par IEC et CHARM-Preserved (n = 3023) chez des patients ayant une FEVG > 40 %. Les patients bénéficiant d'un traitement optimal de leur ICC au début de l'étude ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du candésartan cilexetil (dose allant de 4 mg ou 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour ou jusqu'à la plus forte dose tolérée, dose moyenne de 24 mg) et ont été suivis pendant une durée médiane de 37,7 mois. Après 6 mois de traitement, 63 % des patients qui prenaient toujours du candésartan cilexetil (89 %) recevaient la dose cible de 32 mg.
Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, risque relatif RR 0,77 (IC 95 % de 0,67 à 0,89, p < 0,001). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 23 %. Le critère principal est survenu chez 33 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 30,1 à 36,0) et 40 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 37,0 à 43,1), la différence absolue était de 7,0 % (IC à 95 % de 11,2 à 2,8). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 14 patients ont dû être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan, RR 0,80 (IC à 95 % de 0,70 à 0,92, p = 0,001). Le critère principal est survenu chez 36,6 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 33,7 à 39,7) et 42,7 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 39,6 à 45,8), la différence absolue était de 6,0 % (IC à 95 % de 10,3 à 1,8). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité (hospitalisation pour ICC) ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par le candésartan cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p = 0,008).
Dans l'étude CHARM-Added, le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, RR 0,85 (IC à 95 % de 0,75 à 0,96, p = 0,011). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 15 %. Le critère principal est survenu chez 37,9 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 35,2 à 40,6) et 42,3 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 39,6 à 45,1), la différence absolue était de 4,4 % (IC à 95 % de 8,2 à 0,6). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 23 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était également significativement réduit avec le candésartan, RR 0,87 (IC à 95 % 0,78 à 0,98, p = 0,021). Le critère principal est survenu chez 42,2 % des patients sous candésartan (IC à 95 % de 39,5 à 45,0) et 46,1 % des patients sous placebo (IC à 95 % de 43,4 à 48,9), la différence absolue était de 3,9 % (IC à 95 % de 7,8 à 0,1). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité, ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par le candésartan cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p = 0,020).
Dans l'étude CHARM-Preserved, aucune réduction statistiquement significative n'a été obtenue pour le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC, RR 0,89 (IC à 95 % 0,77-1,03, p = 0,118).
La mortalité toutes causes n'était pas statistiquement significative lorsqu'elle a été analysée séparément dans chacune des trois études CHARM. Toutefois, la mortalité toutes causes a également été évaluée en regroupant les populations : CHARM-Alternative et CHARM-Added, RR 0,88 (IC à 95 % 0,79-0,98, p = 0,018) ainsi que dans les trois études, RR 0,91 (IC à 95 % 0,83-1,00, p = 0,055).
Les effets bénéfiques du candésartan ont été observés quels que soient l'âge, le sexe et la nature des traitements associés. Le candésartan a, par ailleurs, été efficace chez les patients prenant à la fois des bêtabloquants et des IEC, et le bénéfice a été obtenu que les IEC aient été pris à la dose cible recommandée ou non.
Chez les patients présentant une ICC et une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG ⩽ 40 %), le candésartan diminue les résistances vasculaires systémiques et la pression capillaire pulmonaire, augmente l'activité rénine plasmatique et la concentration de l'angiotensine II et diminue le taux d'aldostérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :
Après administration orale, le candésartan cilexetil est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexetil. La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34 % avec une très faible variabilité. La biodisponibilité absolue estimée du comprimé est donc de 14 %. La concentration sérique maximale moyenne (Cmax) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas.
Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.
La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.
Biotransformation et élimination :
Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées.
La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexetil marqué au C^{14}, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.
Pharmacocinétique dans les populations particulières :
Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), la Cmax et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50 % et 80 % comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée de Kenzen chez les patients jeunes et les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la Cmax et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. L'AUC du candésartan des patients hémodialysés est similaire à celle des patients en insuffisance rénale sévère.
Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20 % pour une étude et de 80 % pour l'autre étude a été mise en évidence (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Population pédiatrique :
Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez des enfants hypertendus âgés de 1 à 6 ans et de 6 à 17 ans dans deux études de pharmacocinétique à dose unique.
Chez les enfants âgés de 1 à 6 ans, 10 enfants d'un poids compris entre 10 et 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg, en suspension buvable. Il n'y avait pas de corrélation entre la Cmax et l'AUC avec l'âge ou le poids. Aucune donnée de clairance n'a été collectée ; par conséquent la possibilité d'une corrélation entre la clairance et poids/âge dans cette population est inconnue.
Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg en comprimé. Il n'y avait pas de corrélation entre la Cmax et l'AUC avec l'âge. Cependant, le poids semble corréler significativement à la Cmax (p = 0,012) et l'AUC (p = 0,011). Aucune donnée de clairance n'a été collectée ; par conséquent la possibilité d'une corrélation entre la clairance et poids/âge dans cette population est inconnue.
Les enfants de plus de 6 ans ont une exposition similaire aux adultes à la même dose.
La pharmacocinétique de candésartan cilexetil n'a pas été investiguée chez les patients pédiatriques de moins de 1 an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune preuve de toxicité systémique ou des organes cibles anormale n'a été observée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a entraîné une réduction des paramètres de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Les effets sur les reins (notamment néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles ; hausse des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) provoqués par le candésartan pourraient être secondaires à l'effet hypotenseur conduisant à des altérations de la perfusion rénale. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme étant induites par l'action pharmacologique du candésartan. Pour les doses thérapeutiques de candésartan chez l'homme, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas pertinente.
Dans les études précliniques chez les rats nouveau-nés et juvéniles normotendus, le candésartan a entraîné une réduction du poids du corps et du cœur. Comme chez les animaux adultes, ces effets sont considérés comme le résultat de l'action pharmacodynamique du candésartan. La plus faible dose de 10 mg/kg d'exposition au candésartan était entre 12 et 78 fois les niveaux observés chez les enfants âgés de 1 à 6 ans ayant reçu le candésartan cilexetil à une dose de 0,2 mg/kg, et 7 à 54 fois ceux trouvés chez les enfants âgés de 6 à moins de 17 ans qui ont reçu du candésartan cilexetil à une dose de 16 mg. Comme la dose sans effet observé n'a pas été identifiée dans ces études, la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur et la pertinence clinique de l'observation n'est pas connue.
Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les données issues de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan n'exerce aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.
Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité.
Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone joue un rôle critique sur le développement du rein *in utero*. Le blocage du système RAA conduit au développement anormal du rein chez les très jeunes souris. L'administration de médicament agissant directement sur le système RAA peut altérer le développement normal du rein. Par conséquent, les enfants âgés de moins de 1 an ne doivent pas recevoir de Kenzen (cf Contre-indications).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
- Comprimés à 4 mg et à 8 mg : Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
- Comprimés à 16 mg : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Comprimés à 32 mg : Pas de précaution particulière de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937203388 (2005, RCP rév 03.08.15) 30 cp 4 mg.
3400937203739 (2005, RCP rév 03.08.15) 30 cp 8 mg.
3400937204040 (2005, RCP rév 03.08.15) 90 cp 8 mg.
3400937204279 (2005, RCP rév 03.08.15) 30 cp 16 mg.
3400937204569 (2005, RCP rév 03.08.15) 90 cp 16 mg.
3400936951037 (2005, RCP rév 03.08.15) 30 cp 32 mg.
Mis sur le marché en 2007.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 4 mg).
6,39 € (30 comprimés à 8 mg).
18,91 € (90 comprimés à 8 mg).
6,39 € (30 comprimés à 16 mg).
18,91 € (90 comprimés à 16 mg).
6,39 € (30 comprimés à 32 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

KEPIVANCE voie parentérale
palifermine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Traitements associés

KEPPRA ® formes orales
lévétiracétam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (de couleur bleue, de forme oblongue de 13 mm, avec la mention « ucb » et « 250 » gravée sur une face), *à 500 mg* (de couleur jaune, de forme oblongue de 16 mm, avec la mention « ucb » et « 500 » gravée sur une face) *ou à 1000 mg* (de couleur blanche, de forme oblongue de 19 mm, avec la mention « ucb » et « 1000 » gravée sur une face) : Étuis de 60, sous plaquettes thermoformées.

Une barre de cassure est présente pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Modèles hospitaliers : Étuis de 100 x 1 comprimé, sous plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Solution buvable à 100 mg/ml (incolore) :
Flacon de 300 ml muni d'un bouchon de sécurité enfant avec seringue doseuse de 10 ml graduée tous les 0,25 ml. Cette présentation doit être prescrite chez les enfants de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes.
Flacon de 150 ml muni d'un bouchon de sécurité enfant avec seringue doseuse de 3 ml graduée tous les 0,1 ml. Cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson et le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans.
Flacon de 150 ml muni d'un bouchon de sécurité enfant avec seringue doseuse de 1 ml graduée tous les 0,05 ml. Cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson de 1 mois à moins de 6 mois.
(Cf Posologie/Mode d'administration.)

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Lévétiracétam (DCI)	250 mg
ou	500 mg
ou	1000 mg

Excipients (communs) : croscarmellose sodique, macrogol 6000, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinyl en partie hydrolysé, macrogol 3350, dioxyde de titane E 171, talc, laque d'indigotine carmin aluminium E 132 (cp 250 mg) ou oxyde de fer jaune E 172 (cp 500 mg).

Solution buvable :	*p ml*
Lévétiracétam (DCI)	100 mg

Excipients : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, glycyrrhizinate d'ammonium, glycérol (E 422), maltitol liquide (E 965), acésulfame de potassium (E 950), eau purifiée. *Arôme :* raisin. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216).
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (2,7 mg/ml) ; parahydroxybenzoate de propyle (0,3 mg/ml) ; maltitol liquide (300 mg/ml).

DC INDICATIONS

Keppra est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.
Keppra est indiqué en association :
- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ;
- dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monothérapie, pour adulte et adolescent à partir de 16 ans :
La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour. Elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

Traitement en association, pour adulte (⩾ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus :
La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour.
Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

Arrêt du traitement :
Si le traitement par lévétiracétam doit être interrompu, il est recommandé de l'arrêter progressivement (par exemple, chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour toutes les deux à quatre semaines ; chez les nourrissons de plus de six mois, les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg : la diminution de dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : la diminution de dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

Populations particulières :
Sujet âgé (65 ans et plus) :
Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (cf « Insuffisance rénale » ci-après).
Insuffisance rénale :
La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale.
Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min. La Clcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg, selon la formule suivante :

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} (\times 0{,}85 \text{ pour la femme})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

$$\text{Clcr (ml/min /1,73 m}^2) = \frac{\text{CLcr (ml/min)} \times 1{,}73}{\text{Surface corporelle (m}^2)}$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	500 à 1000 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	250 à 750 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse(1)	-	500 à 1000 mg 1 fois/jour(2)

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal.
La Clcr en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$\text{Clcr (ml/min /1,73 m}^2) = \frac{\text{Taille (cm)} \times \text{ks}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant de moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.
Adaptation posologique chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	Clcr (ml/min/1,73 m²)	Dose et fréquence(1)	
		Nourrisson de 1 à moins de 6 mois	Nourrisson de 6 à 23 mois, enfant et adolescent de moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois/jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois/jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois/jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois/jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois/jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	-	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 1 fois par jour(2)(4)	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 1 fois par jour(3)(5)

(1) Keppra solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg, pour des doses non multiples de 250 mg, quand la dose recommandée ne peut être atteinte en prenant plusieurs comprimés ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.
(2) Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(3) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(4) Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.
(5) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Insuffisant hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m².

Population pédiatrique :
Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.
La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 6 ans. Keppra, solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Keppra, solution buvable doit être utilisée.
En monothérapie :
La sécurité et l'efficacité de Keppra chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.
Pas de donnée disponible.
Traitement en association chez le nourrisson de 6 à 23 mois, l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg (cf Formes/Présentations, également) :
Keppra solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.
- Comprimés :
  Pour les enfants de 6 ans et plus, Keppra solution orale doit être utilisée pour des doses de moins de 250 mg, quand la dose recommandée en prenant plusieurs comprimés n'est pas multiple de 250 mg et pour les patients incapables d'avaler des comprimés.
  La dose minimale efficace doit être utilisée. La dose initiale pour un enfant ou un adolescent de 25 kg doit être de 250 mg deux fois par jour avec une dose maximale de 750 mg deux fois par jour.
- Solution buvable :
  La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour.
  En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée.
  La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.
  Recommandations posologiques chez le nourrisson à partir de 6 mois, l'enfant et l'adolescent (cf Formes/Présentations, également) :

Poids	Dose initiale 10 mg/kg 2 fois/jour	Dose maximale 30 mg/kg 2 fois/jour
6 kg(1)	60 mg (0,6 ml) 2 fois/jour	180 mg (1,8 ml) 2 fois/jour
10 kg(1)	100 mg (1 ml) 2 fois/jour	300 mg (3 ml) 2 fois/jour
15 kg(1)	150 mg (1,5 ml) 2 fois/jour	450 mg (4,5 ml) 2 fois/jour
20 kg(1)	200 mg (2 ml) 2 fois/jour	600 mg (6 ml) 2 fois/jour
25 kg	250 mg 2 fois/jour	750 mg 2 fois/jour
A partir de 50 kg(2)	500 mg 2 fois/jour	1500 mg 2 fois/jour

(1) Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Keppra 100 mg/ml, solution buvable.
(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Traitement en association chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois (cf Formes/Présentations, également) :
La solution buvable est la forme à utiliser chez le nourrisson.
La dose thérapeutique initiale est de 7 mg/kg 2 fois par jour.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 21 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations ou diminutions de doses ne doivent pas dépasser 7 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée.
Recommandations posologiques chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois (cf Formes/Présentations, également) :

Poids	Dose initiale 7 mg/kg 2 fois/jour	Dose maximale 21 mg/kg 2 fois/jour
4 kg	28 mg (0,3 ml) 2 fois/jour	84 mg (0,85 ml) 2 fois/jour
5 kg	35 mg (0,35 ml) 2 fois/jour	105 mg (1,05 ml) 2 fois/jour
7 kg	49 mg (0,5 ml) 2 fois/jour	147 mg (1,5 ml) 2 fois/jour

Trois présentations sont disponibles :
- Flacon de 300 ml avec une seringue pour administration orale de 10 ml (délivrant jusqu'à 1000 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,25 ml (correspondant à 25 mg).
  Cette présentation doit être prescrite pour les enfants de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes.
- Flacon de 150 ml avec une seringue pour administration orale de 3 ml (délivrant jusqu'à 300 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,1 ml (correspondant à 10 mg).
  Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson et chez le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans.
- Flacon de 150 ml avec une seringue pour administration orale de 1 ml (délivrant jusqu'à 100 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,05 ml (correspondant à 5 mg).
  Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson de 1 mois à moins de 6 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Comprimés :
Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.
La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.
Solution buvable :
La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon et peut être prise pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale :
L'administration de lévétiracétam à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance rénale aiguë :
L'utilisation du lévétiracétam a été très rarement associée à une insuffisance rénale aiguë, avec un temps d'apparition allant de quelques jours à plusieurs mois.
Numération de la formule sanguine :
De rares cas d'altération de la numération de la formule sanguine (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été décrits en association avec l'administration de lévétiracétam, généralement en début du traitement. Une numération de la formule sanguine complète est conseillée chez les patients souffrant de faiblesse importante, de fièvre, d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation (cf Effets indésirables).
Suicide :
Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.
Par conséquent, les patients présentant des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.
Population pédiatrique :
La forme comprimé n'est pas adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de 6 ans.
Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté.
Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.
Excipients (solution buvable) :
Keppra 100 mg/ml solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxy-

benzoate de propyle (E 216) qui peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).
Elle contient également du maltitol liquide ; les patients souffrant d'intolérance au fructose (maladie métabolique héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments antiépileptiques :
Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique du lévétiracétam.
Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.
Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Probénécide :
Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible.
Méthotrexate :
Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/prolongation de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les taux plasmatiques de méthotrexate et lévétiracétam doivent être surveillés attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.
Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques :
Le lévétiracétam à la dose de 1000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. Le lévétiracétam à la dose de 2000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam.
Laxatifs :
Des cas isolés de diminution de l'efficacité du lévétiracétam ont été rapportés lorsque le laxatif osmotique macrogol a été administré de façon concomitante à la prise orale de lévétiracétam. C'est pourquoi le macrogol ne doit pas être pris par voie orale pendant 1 heure avant et 1 heure après la prise de lévétiracétam.
Nourriture et alcool :
L'importance de l'absorption du lévétiracétam n'a pas été modifiée par la consommation d'aliments, mais le taux d'absorption a été légèrement réduit.
Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données postcommercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée.
L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

ALLAITEMENT :
Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé.
Toutefois, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être évalué en considérant l'importance de l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté lors des études sur l'animal (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée clinique n'est disponible, le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le lévétiracétam a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
En raison de la possibilité de différences individuelles en matière de sensibilité, certains patients sont susceptibles de présenter, particulièrement en début de traitement ou après une augmentation de la dose, une somnolence ou d'autres symptômes impliquant le système nerveux central. Il est donc recommandé à ces patients d'être prudents lors de l'exécution de tâches délicates telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse.
Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés *versus* placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité et leur fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

MedDRA SOC	
Catégories de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Rare	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Rare	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), hypersensibilité (y compris angiœdème et anaphylaxie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Perte de poids, prise de poids
Rare	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité
Peu fréquent	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation
Rare	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, céphalée
Fréquent	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement
Peu fréquent	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination/ataxie, paresthésie, trouble de l'attention
Rare	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Insuffisance rénale aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Alopécie, eczéma, prurit
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Rhabdomyolyse et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie/fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure

* La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais.

De rares cas d'encéphalopathie ont été observés après l'administration de lévétiracétam. Ces effets indésirables sont généralement survenus en début du traitement (quelques jours à quelques mois) et ont disparu après l'arrêt du traitement.
Description d'effets indésirables sélectionnés :
Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est coadministré avec du topiramate.
Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.
Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.
Population pédiatrique :
Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées *versus* placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation.
De plus, 101 nourrissons de moins de 12 mois ont été exposés dans une étude de sécurité post-autorisation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour les nourrissons épileptiques âgés de moins de 12 mois traités par lévétiracétam.
Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes tranches d'âge et dans toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de tolérance des patients pédiatriques suivis dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont comparables au profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception des effets indésirables comportementaux et psychiatriques qui sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les vomissements (très fréquents, 11,2 %), l'agitation (fréquent, 3,4 %), les sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), la labilité émotionnelle (fréquent, 1,7 %), l'agressivité (fréquent, 8,2 %), le comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et la léthargie (fréquent, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, l'irritabilité (très fréquent, 11,7 %) et les troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général.
Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non-infériorité, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques du lévétiracétam chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population *per protocole* par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Check List d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par lévétiracétam dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec Keppra.
Conduite à tenir :
Après un surdosage important, des vomissements peuvent être provoqués ou un lavage gastrique réalisé. Il n'existe aucun antidote spécifique du lévétiracétam. Le traitement du surdosage sera symptomatique et pourra comporter une hémodialyse. Le taux d'élimination par dialyse est de 60 % pour le lévétiracétam et de 74 % pour le métabolite principal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX14).
Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé.
Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.
Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intraneuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type N et en réduisant la libération du calcium des réserves intraneuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des bêtacarbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.
Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs.
Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes.
Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.
Effets pharmacodynamiques :
Le lévétiracétam induit une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif.
Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme/réponse photoparoxystique) a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.
Efficacité et sécurité clinique :
En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire de l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 1 mois épileptiques :
Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études en double aveugle contrôlées *versus* placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, réparties en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.
Population pédiatrique :
Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur de base de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins 1 an.
Chez les jeunes enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo,

incluant 116 patients avec une durée de traitement de 5 jours. Au cours de cette étude, les patients ont reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, en suivant le plan de titration indiqué pour leur âge. Dans cette étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons de 1 mois à moins de 6 mois et une dose de 25 mg/kg/jour allant jusqu'à 50 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans. La dose quotidienne totale a été administrée en deux prises par jour. Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

35 nourrissons âgés de moins de 1 an présentant des crises partielles ont été exposés dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, dont seulement 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée :

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non-infériorité en double aveugle, groupes parallèles, *versus* carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonicocloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine LP 400-1200 mg par jour ou lévétiracétam 1000-3000 mg par jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique.

73 % des patients sous lévétiracétam et 72,8 % des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : – 7,8 ; 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).

Dans une étude correspondant à la pratique clinique, chez un nombre limité de patients répondeurs au lévétiracétam utilisé en association (36 patients adultes sur 69), les antiépileptiques associés ont pu être arrêtés.

En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile :

L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo sur 16 semaines chez des patients de 12 ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes épileptiques. La majorité des patients avaient une épilepsie myoclonique juvénile.

Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg par jour répartis en deux prises. 58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 1 an.

En association dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique :

L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonicocloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences de l'adolescent, épilepsie-absences de l'enfant, épilepsie avec crises grand mal du réveil). Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant répartis en 2 prises.

72,2 % des patients traités par lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonicocloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra et inter-individuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après une administration répétée. Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nycthéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.

Du fait de l'absorption complète et linéaire du lévétiracétam, les taux plasmatiques du produit peuvent être prédits à partir de la dose orale exprimée en mg/kg de poids corporel. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller les taux plasmatiques du lévétiracétam.

Une corrélation significative entre les concentrations salivaire et plasmatique a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salivaire/plasmatique de 1 à 1,7 pour la forme comprimé et 4 heures après l'administration pour la solution buvable).

Adultes et adolescents :

Absorption :

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %.

Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes 1,3 heure après la prise. L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'un schéma d'administration biquotidienne.

Les concentrations maximales (Cmax) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 fois par jour.

L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution :

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme.

Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %).

Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

Biotransformation :

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique principale (24 % de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, l'ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P450 hépatique. L'hydrolyse du groupe acétamide a pu être mesurée au niveau d'un grand nombre de tissus, y compris les cellules sanguines. Le métabolite ucb L057 est pharmacologiquement inactif.

Deux métabolites mineurs ont également été identifiés. L'un obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la dose). Les autres composés, non identifiés, n'ont représenté que 0,6 % de la dose.

In vivo, aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro,* le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.

Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULTIE1 ou UGTIA1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue *in vivo.* En conséquence, une éventuelle interaction de Keppra avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.

Élimination :

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7 heures ± 1 et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose. L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.

La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster la dose quotidienne d'entretien de Keppra en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les sujets anuriques adultes ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse.

L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique :

Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a eu aucune modification significative de la clairance du lévétiracétam. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam a été réduite de plus de 50 % en raison d'une insuffisance rénale associée (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Enfant (4 à 12 ans) :

Après administration d'une dose orale unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (de 6 à 12 ans), la demi-vie du lévétiracétam a été de 6,0 heures. La clairance corporelle apparente, ajustée sur le poids, a été supérieure d'environ 30 % à celle des adultes épileptiques.

Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg/kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique était obtenu 0,5 à 1 heure après administration. Des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose étaient observées pour le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe. La demi-vie d'élimination était approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.

Nourrisson et enfant (de 1 mois à 4 ans) :

Après administration unique d'une dose (20 mg/kg) de solution buvable à 100 mg/ml à des enfants épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans), le lévétiracétam était rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique était observé approximativement une heure après l'administration. Les résultats pharmacocinétiques indiquaient que la demi-vie était plus courte (5,3 heures) que chez l'adulte (7,2 heures) et la clairance apparente plus rapide (1,5 ml/min/kg) que chez l'adulte (0,96 ml/min/kg).

Dans l'analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients de 1 mois à 16 ans, le poids corporel s'est révélé significativement corrélé à la clairance apparente (augmentation de la clairance parallèle à l'augmentation du poids corporel) et au volume apparent de distribution. L'âge aussi a eu une influence sur ces deux paramètres. Cet effet était prononcé pour les enfants les plus jeunes, a diminué avec l'avancée en âge, pour devenir négligeable vers 4 ans.

Dans les deux analyses pharmacocinétiques de population, il a été observé une augmentation d'environ 20 % de la clairance apparente du lévétiracétam lorsqu'il a été coadministré à un antiépileptique inducteur enzymatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou du potentiel de carcinogénicité.

Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien que n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat, et dans une moindre proportion chez la souris, à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme, étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle, sur la fertilité, ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement fœtoembryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. A 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement embryofœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardiovasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).

Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ⩾ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

Solution buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de la lumière.

Après première ouverture : 7 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/00/146/004 ; CIP 3400935601360 (RCP rév 11.11.16) 60 cp à 250 mg.
EU /1/00/146/034 ; CIP 3400955005339 (2012, RCP rév 11.11.16) 100 cp à 250 mg, délivrance à l'unité.
EU /1/00/146/010 ; CIP 3400935601650 (RCP rév 11.11.16) 60 cp à 500 mg.
EU /1/00/146/035 ; CIP 3400955005346 (2012, RCP rév 11.11.16) 100 cp à 500 mg, délivrance à l'unité.
EU /1/00/146/024 ; CIP 3400935602251 (RCP rév 11.11.16) 60 cp à 1000 mg.
EU /1/00/146/037 ; CIP 3400955005353 (2012, RCP rév 11.11.16) 100 cp à 1000 mg, délivrance à l'unité.
EU /1/00/146/027 ; CIP 3400937023818 (2003, RCP rév 11.11.16) sol buv (fl 300 ml).
EU /1/00/146/031 ; CIP 3400939827599 (2009, RCP rév 11.11.16) sol buv (fl 150 ml + ser 3 ml).
EU /1/00/146/032 ; CIP 3400939827650 (2009, RCP rév 11.11.16) sol buv (fl 150 ml + ser 1 ml).

Prix : 23,03 € (60 comprimés à 250 mg).
28,65 € (60 comprimés à 500 mg).
54,28 € (60 comprimés à 1000 mg).
67,50 € (flacon de 300 ml, seringue de 10 ml).
35,49 € (flacon de 150 ml, seringue de 3 ml).
35,49 € (flacon de 150 ml, seringue de 1 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Flacons de 150 ml : Remb Séc soc à 65 % dans la seule indication « en association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans présentant une épilepsie ».

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : UCB Pharma SA, allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruxelles, Belgique.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

KEPPRA®
solution à diluer pour perfusion
lévétiracétam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 100 mg/ml (concentré stérile, limpide, incolore) : Flacons de 5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Lévétiracétam (DCI) .... 500 mg

Excipients : acétate de sodium, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium (0,8 mmol [ou 19 mg] par flacon, soit 2,5 mmol [ou 57 mg] par dose maximale).

DC INDICATIONS

Keppra est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Keppra est indiqué en association :

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie ;
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ;
- dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

La solution à diluer de Keppra est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Keppra peut être instauré soit par administration intraveineuse soit par administration orale. Le passage de l'administration orale à intraveineuse ou inversement peut être fait directement, sans ajustement. La dose totale quotidienne et la fréquence d'administration doivent être maintenues.

En monothérapie, pour adulte et adolescent à partir de 16 ans :
La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.
Traitement en association pour adulte (⩾ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus :
La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.
Durée du traitement :
Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse sur une période de plus de 4 jours.
Arrêt du traitement :
Si le traitement par lévétiracétam doit être interrompu, il est recommandé de l'arrêter progressivement (par exemple chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour toutes les deux à quatre semaines ; chez les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg : la diminution de dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).
Populations particulières :
Sujet âgé (65 ans et plus) :
Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (cf « Insuffisance rénale » ci-après).
Insuffisance rénale :
La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale.
Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min.
La Clcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg, selon la formule suivante :

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[\text{140-âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} (\times 0{,}85 \text{ pour la femme})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

$$\text{Clcr (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{CLcr (ml/min)} \times 1{,}73}{\text{Surface corporelle (m}^2)}$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	500 à 1000 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	250 à 750 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse(1)	-	500 à 1000 mg 1 fois/jour(2)

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.
Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal.
La Clcr en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent et l'enfant, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$\text{Clcr (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{Taille (cm)} \times \text{ks}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 chez l'enfant de moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.
Adaptation posologique chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale :

Groupe	Clcr (ml/min/1,73 m²)	Dose et fréquence : enfant à partir de 4 ans et adolescent pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois/jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	-	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 1 fois/jour(1)(2)

(1) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(2) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m².
Population pédiatrique :
Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.
En monothérapie :
La sécurité et l'efficacité de Keppra chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.
Pas de donnée disponible.
Traitement en association chez l'enfant de 4 à 11 ans et adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg :
La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée.
La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.
Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :

Poids	Dose initiale 10 mg/kg 2 fois/jour	Dose maximale 30 mg/kg 2 fois/jour
15 kg(1)	150 mg 2 fois/jour	450 mg 2 fois/jour
20 kg(1)	200 mg 2 fois/jour	600 mg 2 fois/jour
25 kg	250 mg 2 fois/jour	750 mg 2 fois/jour
A partir de 50 kg(2)	500 mg 2 fois/jour	1500 mg 2 fois/jour

(1) Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Keppra 100 mg/ml solution buvable.
(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.
Traitement en association chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans :
La sécurité et l'efficacité de Keppra solution à diluer pour perfusion n'ont pas été établies chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans.
Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.
MODE D'ADMINISTRATION :
Keppra solution à diluer doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse en perfusion intraveineuse de 15 minutes (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale :
L'administration de lévétiracétam à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance rénale aiguë :
L'utilisation du lévétiracétam a été très rarement associée à une insuffisance rénale aiguë, avec un temps d'apparition allant de quelques jours à plusieurs mois.
Numération de la formule sanguine :
De rares cas d'altération de la numération de la formule sanguine (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été décrits en association avec l'administration de lévétiracétam, généralement en début du traitement. Une numération de la formule sanguine complète est conseillée chez les patients souffrant de faiblesse importante, de fièvre, d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation (cf Effets indésirables).
Suicide :
Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des médicaments antiépileptiques, a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Par conséquent, les patients présentant des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.
Population pédiatrique :
Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.
Excipients :
Prendre en compte la teneur en sodium chez les patients suivant un régime à teneur contrôlée en sodium (cf Composition).

DC INTERACTIONS

Médicaments antiépileptiques :
Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique du lévétiracétam.
Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.
Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Probénécide :
Le probénécide (500 mg 4 fois par jour), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible.
Méthotrexate :
Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/prolongation de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les taux plasmatiques de méthotrexate et lévétiracétam doivent être surveillés attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.
Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques :
Le lévétiracétam à la dose de 1000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. Le lévétiracétam à la dose de 2000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam.
Alcool :
Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données postcommercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesses de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée.
L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.
ALLAITEMENT :
Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé.
Toutefois, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être évalué en considérant l'importance de l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté lors des études sur l'animal (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée clinique n'est disponible, le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le lévétiracétam a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
En raison de la possibilité de différences individuelles en matière de sensibilité, certains patients sont susceptibles de présenter, particulièrement en début de traitement ou après une augmentation de la dose, une somnolence ou d'autres symptômes impliquant le système nerveux central. Il est donc recommandé à ces patients d'être prudents lors de l'exécution de tâches délicates telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés *versus* placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité et leur fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

MedDRA SOC	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Rare	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Rare	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), hypersensibilité (y compris angiœdème et anaphylaxie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Perte de poids, prise de poids
Rare	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité
Peu fréquent	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation
Rare	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, céphalée
Fréquent	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement
Peu fréquent	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination/ataxie, paresthésie, trouble de l'attention
Rare	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Insuffisance rénale aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Alopécie, eczéma, prurit
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Rhabdomyolyse et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie/fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure

* La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais.

De rares cas d'encéphalopathie ont été observés après l'administration de lévétiracétam. Ces effets indésirables sont généralement survenus en début du traitement (quelques jours à quelques mois) et ont disparu après l'arrêt du traitement.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est coadministré avec du topiramate. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.

Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.

Population pédiatrique :

Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées *versus* placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation.

De plus, 101 nourrissons de moins de 12 mois ont été exposés dans une étude de sécurité post-autorisation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour les nourrissons épileptiques âgés de moins de 12 mois traités par lévétiracétam.

Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes tranches d'âge et dans toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de tolérance des patients pédiatriques suivis dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont comparables au profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception des effets indésirables comportementaux et psychiatriques qui sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les vomissements (très fréquents, 11,2 %), l'agitation (fréquent, 3,4 %), les sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), la labilité émotionnelle (fréquent, 1,7 %), l'agressivité (fréquent, 8,2 %), le comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et la léthargie (fréquent, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, l'irritabilité (très fréquent, 11,7 %) et les troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général.

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non-infériorité, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques du lévétiracétam chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population *per protocole* par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Check List d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par lévétiracétam dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec Keppra.

Conduite à tenir :

Il n'existe aucun antidote spécifique du lévétiracétam. Le traitement du surdosage sera symptomatique et pourra comporter une hémodialyse. Le taux d'élimination par dialyse est de 60 % pour le lévétiracétam et de 74 % pour le métabolite principal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX14).

Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intraneuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type N et en réduisant la libération du calcium des réserves intraneuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des bêtacarbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.

Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs.

Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes.

Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

Effets pharmacodynamiques :

Le lévétiracétam induit une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux de convulsions de type partiel et primaire généralisé sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif.

Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme/réponse photoparoxystique) a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.

Efficacité et sécurité clinique :

En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant épileptique à partir de 4 ans :

Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études en double aveugle contrôlées *versus* placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, réparties en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

Population pédiatrique :

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur de base de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins 1 an.

35 nourrissons âgés de moins de 1 an présentant des crises partielles ont été exposés dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, dont seulement 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée :

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non-infériorité en double aveugle, groupes parallèles, *versus* carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine LP 400-1200 mg par jour ou lévétiracétam 1000-3000 mg par jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique.

73 % des patients sous lévétiracétam et 72,8 % des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : – 7,8 ; 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).

Dans une étude correspondant à la pratique clinique, chez un nombre limité de patients répondeurs au lévétiracétam utilisé en association (36 patients adultes sur 69), les antiépileptiques associés ont pu être arrêtés.

En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile :

L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo sur 16 semaines chez des patients de 12 ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes épileptiques. La majorité des patients avaient une épilepsie myoclonique juvénile.

Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg par jour répartis en deux prises. 58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 1 an.

En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique :

L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absence de l'adolescent, épilepsie-absence de l'enfant, épilepsie avec crises Grand mal du réveil). Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant répartis en 2 prises. 72,2 % des patients traités par le lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique a été caractérisé suite à une administration orale. Une dose unique de 1500 mg de lévétiracétam diluée dans 100 ml d'un solvant compatible et injectée par voie intraveineuse pendant 15 minutes est bioéquivalente à 1500 mg de lévétiracétam administré per os, soit 3 comprimés à 500 mg.

L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 4000 mg dilués dans 100 ml de soluté physiologique à 0,9 % pendant 15 minutes et de doses allant jusqu'à 2500 mg dilués dans 100 ml de soluté physiologique à 0,9 % pendant 5 minutes a été évaluée. Les profils pharmacocinétiques et de tolérance n'ont pas permis d'identifier des conséquences en terme de tolérance.

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra et inter-individuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après une administration répétée. Le profil pharmacocinétique indépendant du temps du lévétiracétam a été également confirmé après injection intraveineuse de 1500 mg 2 fois par jour pendant 4 jours.

Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nycthéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.

Adultes et adolescents :

Distribution :

Le pic de concentration plasmatique (Cmax) observé chez 17 sujets après administration intraveineuse unique de 1500 mg pendant 15 minutes était de 51 µg/ml ± 19 (moyenne arithmétique ± écart type).

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme.

Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, valeur proche du volume total de l'eau corporelle.

Biotransformation :

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique principale (24 % de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, l'ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P450 hépatique. L'hydrolyse du groupe acétamide a pu être mesurée au niveau d'un grand nombre de tissus, y compris les cellules sanguines. Le métabolite ucb L057 est pharmacologiquement inactif.

Deux métabolites mineurs ont également été identifiés. L'un obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la dose). Les autres composés, non identifiés, n'ont représenté que 0,6 % de la dose.

In vivo, aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro,* le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.

Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULTIE1 ou UGTIA1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue *in vivo.* En conséquence, une éventuelle interaction de Keppra avec d'autres molécules ou vice versa est peu probable.

Élimination :

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7 heures ± 1 et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose. L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.

La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster la dose quotidienne d'entretien de Keppra en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les sujets anuriques adultes ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse. L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique :

Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a eu aucune modification significative de la clairance du lévétiracétam. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam a été réduite de plus de 50 % en raison d'une insuffisance rénale associée (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Enfant (4 à 12 ans) :

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant après administration intraveineuse. Toutefois, sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques du lévétiracétam, des données pharmacocinétiques chez l'adulte après administration intraveineuse et des données pharmacocinétiques chez l'enfant après administration orale, l'aire sous la courbe (AUC) devrait être similaire chez les enfants de 4 à 12 ans après administration intraveineuse et orale.

Après administration d'une dose orale unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (de 6 à 12 ans), la demi-vie du lévétiracétam a été de 6,0 heures. La clairance corporelle apparente, ajustée sur le poids, a été supérieure d'environ 30 % à celle des adultes épileptiques.

Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg/kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique était obtenu 0,5 à 1 heure après administration. Des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose étaient observées pour le pic de concentration plasmatique et

l'aire sous la courbe. La demi-vie d'élimination était approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou du potentiel de carcinogénicité.

Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien qu'n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat, et dans une moindre proportion chez la souris, à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme, étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle sur la fertilité, ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement fœtoembryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. A 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement embryofœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardiovasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).

Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était $\geqslant$ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2).

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après dilution : D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Voir tableau 1 pour la préparation et l'administration de Keppra solution à diluer pour perfusion et pour l'obtention d'une dose quotidienne de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, ou 3000 mg divisée en 2 doses.

Tableau 1 : Préparation et administration de Keppra solution à diluer pour perfusion

Dose (en mg)	Volume (en ml)	Volume de solvant (en ml)	Durée de l'injection (en min)	Fréquence d'adminis-tration	Dose quotidienne (en mg/j)
250	2,5 (1 demi-flacon de 5 ml)	100	15	2 fois par jour	500
500	5 (1 flacon de 5 ml)	100	15	2 fois par jour	1000
1000	10 (2 flacons de 5 ml)	100	15	2 fois par jour	2000
1500	15 (3 flacons de 5 ml)	100	15	2 fois par jour	3000

Ce médicament est à usage unique ; toute solution non utilisée doit être jetée.

La solution à diluer pour perfusion de Keppra est compatible physiquement, et chimiquement stable pendant 24 heures, stockée dans des sacs en PVC à une température contrôlée de 15 °C à 25 °C, quand elle est mélangée avec les solvants suivants :
- sérum physiologique 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection ;
- lactate de Ringer solution pour injection ;
- dextrose 50 mg/ml (5 %) solution pour injection.

Un médicament présentant des particules ou une coloration anormale ne doit pas être utilisé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/00/146/033 ; CIP 3400926844684 (2006, RCP rév 11.11.16).

Collect.

Titulaire de l'AMM : UCB Pharma SA, allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruxelles, Belgique.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

KERAFILM ®

acide salicylique, acide lactique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale : Flacon de 10 ml + bouchon applicateur.

COMPOSITION *p 100 g*

Acide salicylique .... 16,7 g
Acide lactique .... 16,7 g
Excipient : collodion.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des cors, durillons, œils-de-perdrix et verrues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Usage externe.

Appliquer la solution avec la spatule sur la partie à traiter sans déborder sur la peau saine. Il est possible de protéger préalablement la peau saine en appliquant un vernis neutre.

Une application matin et soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux salicylés.
- Cors infectés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation des coricides doit faire l'objet de beaucoup de prudence chez les artéritiques, les diabétiques et les sujets atteints de neuropathies.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de verrue, un échec après un mois de traitement bien conduit doit faire réévaluer la conduite à tenir.
- Pour les cors, il est utile de rechercher la cause et de la traiter en conséquence.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses. Ne pas déborder sur la peau saine.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de phénomène d'irritation locale et de sensation de brûlure.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : kératolytique (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Produit inflammable, à tenir éloigné de toute source de chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Bien refermer le flacon après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932595204 (1959/96, RCP rév 05.06.14).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologiques Ducray.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

KERLONE ®

bétaxolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 20 mg* (blanc) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquette thermoformée.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Bétaxolol (DCI) chlorhydrate .... 20 mg
Excipients : Noyau : lactose, carboxyméthylamidon, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 20 mg par jour en une seule prise, dans les deux indications.

La plaquette-calendrier identifiée aux jours de la semaine assurera une meilleure observance en facilitant l'adhésion du malade au traitement.

Insuffisance rénale :
- Il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : jusqu'à une clairance de la créatinine de 20 ml par minute, il n'est pas nécessaire de changer la posologie. Cependant, une surveillance clinique est recommandée en début de traitement jusqu'à l'équilibration des taux sanguins (4 jours en moyenne).
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour (prise indépendamment du rythme et des horaires de séances d'épuration extrarénale chez le sujet dialysé).

Insuffisance hépatique :

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire ; une surveillance clinique est cependant souhaitable en début de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au bétaxolol ou à l'un des excipients.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Acidose métabolique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Arrêt du traitement : le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives : les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.
  En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.
- Insuffisance cardiaque : chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le bétaxolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.
- Bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : étant donné l'effet dromotrope négatif des bêtabloquants, le bétaxolol ne doit être administré qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Angor de Prinzmetal : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
- Troubles artériels périphériques : chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
- Phéochromocytome : l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
- Enfant : la tolérance et l'efficacité du bétaxolol chez l'enfant n'ont pas été établies. C'est pourquoi l'utilisation du bétaxolol est déconseillée chez l'enfant.
- Sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration) : chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration) : en cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie aux valeurs de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine.
- Sujet diabétique (cf Interactions, Effets indésirables) : prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis (cf Effets indésirables) : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être évaluée soigneusement.
- Réactions allergiques : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec les produits de contraste iodés ou la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale : les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
- Ophtalmologie : les bêtabloquants diminuent la pression intra-oculaire et peuvent provoquer des interférences avec le test de dépistage du glaucome.
  L'ophtalmologiste doit être informé que le patient prend du bétaxolol. Les patients traités par bêtabloquant par voie générale et par voie intra-oculaire doivent être surveillés du fait d'un effet additif potentiel.
- Thyrotoxicose : les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes cardiovasculaires de la thyrotoxicose.
- Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Lactose : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments bradycardisants : de nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des bêtabloquants, des antiarythmiques de classe Ia, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques...

Déconseillées :
- Diltiazem, vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.
  Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continue pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne) : cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine, mexilétine, propafénone, quinidine : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Antihypertenseurs centraux (clonidine, méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants, glinides, gliptines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dihydropyridines (amlodipine, barnidipine, clévidipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine) : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole (voie IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments a l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment dérives nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alphabloquants a visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Certains bêtabloquants sont susceptibles de diminuer la perfusion placentaire.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, pour des posologies élevées, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'œdème aigu pulmonaire [OAP]).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

Le bétaxolol est excrété dans le lait. Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets du bétaxolol sur l'aptitude à conduire n'ont pas été étudiés.

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir occasionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : réactions cutanées, y compris éruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, hyperhydrose.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : vertiges, céphalées.
- Très rare : paresthésie distale.
- Fréquence indéterminée : léthargie.

Affections oculaires :
- Très rare : altération de la vue.
- Rare : sécheresse oculaire.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : asthénie, insomnie.
- Rare : état dépressif.
- Très rare : hallucinations, confusion, cauchemars.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : gastralgies, diarrhée, nausées, vomissements.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très rare : hypoglycémie, hyperglycémie.

Affections cardiaques :
- Fréquent : bradycardie, parfois sévère.
- Rare : insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant.

Affections vasculaires :
- Fréquent : refroidissement des extrémités.
- Rare : syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : bronchospasme.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : impuissance.

Au plan biologique :
- On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de lupus érythémateux systémique et cédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :
- d'atropine, 1 à 2 mg IV,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquant :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant antiangoreux et antihypertenseur (C : système cardiovasculaire).

Le bétaxolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- une activité bêtabloquante cardiosélective,
- une absence de pouvoir agoniste partiel (pas d'activité sympathomimétique intrinsèque),
- un faible effet stabilisant de membrane (quinidine-like ou anesthésique local) aux concentrations suprathérapeutiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Totalement et rapidement absorbé par voie orale, avec un faible effet de premier passage hépatique, une biodisponibilité élevée d'environ 85 % entraînant une faible variabilité inter et intra-individuelle des taux sanguins en traitement chronique.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

Métabolisme : Le volume de distribution est d'environ 6 l/kg. Dans l'organisme, le bétaxolol est en très grande partie métabolisé en produits inactifs, 10 à 15 % de bétaxolol sont retrouvés inchangés dans les urines.

Élimination : La demi-vie d'élimination du bétaxolol est de 15 à 20 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932549429 (1982, RCP rév 15.12.15) 28 cp.
3400937146456 (2005, RCP rév 15.12.15) 84 cp.

Prix : 6,21 € (28 comprimés).
17,71 € (84 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

KESTIN ®

ébastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (blanc) : Boîtes de 15 et de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Ébastine .... 10 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (88,5 mg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de :
- la rhinite allergique saisonnière et perannuelle ;
- l'urticaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
- Rhinite allergique saisonnière et perannuelle : 10 à 20 mg par jour en 1 prise quotidienne pendant ou en dehors des repas.
- Urticaire : 10 mg par jour en 1 prise quotidienne pendant ou en dehors des repas.

Populations spéciales :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 10 mg chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la dose de 10 mg ne doit pas être dépassée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans, en l'absence de données d'efficacité et de sécurité.
- Antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La prescription d'ébastine doit être prudente chez les patients présentant un syndrome du QT long, ayant une hypokaliémie, ou recevant un médicament connu pour allonger l'intervalle QT ou pour inhiber le CYP3A4, tels que les antifongiques azolés comme le kétoconazole et l'itraconazole ou les macrolides comme l'érythromycine (cf Interactions).

Puisqu'il existe une interaction pharmacocinétique entre les médicaments antituberculeux comme la rifampicine (cf Interactions), il faut être vigilant lors de la coprescription d'ébastine avec des molécules de ce groupe.

En raison de la présence de lactose, les patients avec de rares problèmes héréditaires comme l'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Associations déconseillées :

Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine était donnée avec du kétoconazole, ou de l'itraconazole et de l'érythromycine. Ces interactions aboutissent à une augmentation des concentrations plasmatiques d'ébastine et, dans une moindre mesure, de carébastine, qui n'était néanmoins pas associée à une conséquence clinique significative. Toutefois, par mesure de précaution, l'association avec le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine doit être évitée : risque majoré de survenue de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).

Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine était donnée avec de la rifampicine. Ces interactions peuvent conduire à des concentrations plasmatiques plus faibles en ébastine et réduire l'effet antihistaminique.

Aucune interaction n'a été rapportée entre l'ébastine et la théophylline, la warfarine, la cimétidine, le diazépam et l'alcool.

L'administration de l'ébastine avec de la nourriture ne modifie pas son effet clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il y a peu de données sur l'utilisation de l'ébastine chez la femme enceinte. Les études de toxicité chez l'animal ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ébastine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ignore si l'ébastine est excrétée dans le lait maternel ou pas. Le taux élevé de fixation aux protéines de l'ébastine (97 %) et son métabolite principal, la carébastine, suggère qu'il n'y a pas d'excrétion dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ébastine pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données de fertilité avec l'ébastine chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Chez l'homme, la fonction psychomotrice a été étudiée largement et aucun effet n'a été trouvé. L'ébastine aux doses thérapeutiques recommandées n'affecte pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, chez les sujets sensibles réagissant inhabituellement à l'ébastine, il est conseillé de connaître les réactions individuelles avant que le patient ne conduise ou n'effectue des activités complexes : une somnolence et des étourdissements peuvent apparaître (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans une analyse poolée des essais cliniques contrôlés *versus* placebo avec 5708 patients sur l'ébastine, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient bouche sèche et somnolence. Les effets indésirables liés au traitement dans les essais cliniques chez l'enfant (n = 460) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte.

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

SOC MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et œdème de Quincke)
Très rare	Manifestations allergiques sévères
Troubles psychiques	
Rare	Nervosité, insomnie
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Somnolence
Rare	Étourdissements, hypoesthésie, dysgueusie
Troubles cardiaques	
Rare	Palpitations, tachycardie
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Bouche sèche
Rare	Douleur abdominale, vomissement, nausée, dyspepsie
Troubles hépatobiliaires	
Rare	Hépatite, cholestase, tests de la fonction hépatique anormaux (transaminases, gamma GT, phosphatase alcaline et bilirubine augmentées)
Troubles de la peau	
Rare	Urticaire, éruption cutanée, dermatite
Troubles des organes de reproduction	
Rare	Troubles menstruels
Troubles généraux	
Rare	Œdème, asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les études menées avec une posologie élevée, aucun signe clinique significatif ou symptôme n'a été observé jusqu'à 100 mg par jour.

Conduite à tenir en cas de surdosage massif :
- Aucun antidote n'est connu à ce jour.
- Évacuation gastrique.
- Traitement symptomatique.
- Surveillance des fonctions vitales incluant une surveillance ECG.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique H_1 par voie systémique (code ATC : R06AX22 ; R : système respiratoire, D : dermatologie).
L'ébastine et son métabolite actif, la carébastine, sont des antihistaminiques sélectifs agissant sur les récepteurs H_1 périphériques, qui semblent dénués d'effets secondaires sédatifs et anticholinergiques aux doses préconisées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'ébastine est rapidement absorbée après prise orale et subit un effet de premier passage intestinal et hépatique très important. Elle est presque entièrement transformée en son métabolite acide pharmacologiquement actif, la carébastine.
Après administration d'une dose orale unique de 10 mg, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures, avec des taux variant entre 80 et 100 ng/ml.
Des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.
La demi-vie du métabolite acide est comprise entre 15 et 19 heures, avec une excrétion urinaire de 66 %, principalement sous forme de métabolite conjugué.
Après administration répétée d'ébastine à raison de 10 mg par jour en prise unique, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours, avec des pics de concentration plasmatique allant de 130 à 160 ng/ml.
L'ébastine et la carébastine sont fortement liées aux protéines plasmatiques, avec un taux de fixation supérieur à 97 %.
Le passage de la barrière hématoencéphalique de l'ébastine et de son métabolite actif, la carébastine, est très faible.
Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié.
Sujet âgé :
Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune.
Insuffisances rénale et hépatique :
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère traités par une dose journalière d'ébastine de 20 mg ainsi que chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée traités par une dose journalière d'ébastine de 20 mg, ou chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère traités par une dose journalière d'ébastine de 10 mg, les concentrations d'ébastine et de carébastine atteintes entre le 1er et le 5e jour de traitement étaient similaires à celles atteintes chez des volontaires sains. Par conséquent, le profil pharmacocinétique de l'ébastine et de son métabolite ne change pas significativement chez les patients à des degrés variables d'insuffisance rénale ou hépatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934035371 (1996, RCP rév 22.06.17) 15 cp.
3400934035661 (1996, RCP rév 22.06.17) 30 cp.
Prix : 2,94 € (15 comprimés).
6,10 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

KESTINLYO ®
ébastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 10 mg : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée unidose.

COMPOSITION *p lyophilisat*

Ébastine (DCI) .... 10 mg
Excipients : gélatine, mannitol, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de menthe, maltodextrine).
Excipient à effet notoire : aspartam (1,0 mg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de :
- la rhinite allergique saisonnière et perannuelle ;
- l'urticaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
- Rhinite allergique saisonnière et perannuelle : 10 à 20 mg par jour en 1 prise quotidienne pendant ou en dehors des repas.
- Urticaire : 10 mg par jour en 1 prise quotidienne pendant ou en dehors des repas.

Populations spéciales :
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique légère à modérée.
Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 10 mg chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la dose de 10 mg ne doit pas être dépassée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le lyophilisat oral d'ébastine est placé sur la langue, où il se disperse instantanément. Il peut être administré sans prendre de l'eau ou un autre liquide pour l'avaler. Le lyophilisat doit être utilisé immédiatement après ouverture du blister.
Le blister sera soigneusement ouvert avec les mains sèches pour retirer le lyophilisat du blister sans l'écraser.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans, en l'absence de données d'efficacité et de sécurité.
- Antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La prescription d'ébastine doit être prudente chez les patients présentant un syndrome du QT long, ayant une hypokaliémie, ou recevant un médicament connu pour allonger l'intervalle QT ou pour inhiber le CYP3A4, tels que les antifongiques azolés comme le kétoconazole et l'itraconazole ou les macrolides comme l'érythromycine (cf Interactions).
Puisqu'il existe une interaction pharmacocinétique entre les médicaments antituberculeux comme la rifampicine (cf Interactions), il faut être vigilant lors de la coprescription d'ébastine avec des molécules de ce groupe.
En raison de la présence d'aspartam, qui contient une source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les patients présentant une phénylcétonurie.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Associations déconseillées :
Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine était donnée avec du kétoconazole, ou de l'itraconazole et de l'érythromycine. Ces interactions aboutissent à une augmentation des concentrations plasmatiques d'ébastine et, dans une moindre mesure, de carébastine, qui n'était néanmoins pas associée à une conséquence clinique significative. Toutefois, par mesure de précaution, l'association avec le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine doit être évitée : risque majoré de survenue de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine était donnée avec de la rifampicine. Ces interactions peuvent conduire à des concentrations plasmatiques plus faibles en ébastine et réduire l'effet antihistaminique.
Aucune interaction n'a été rapportée entre l'ébastine et la théophylline, la warfarine, la cimétidine, le diazépam et l'alcool.
L'administration de l'ébastine avec de la nourriture ne modifie pas son effet clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il y a peu de données sur l'utilisation de l'ébastine chez la femme enceinte. Les études de toxicité chez l'animal ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ébastine pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ignore si l'ébastine est excrétée dans le lait maternel ou pas. Le taux élevé de fixation aux protéines de l'ébastine (97 %) et son métabolite principal, la carébastine, suggère qu'il n'y a pas d'excrétion dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ébastine pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données de fertilité avec l'ébastine chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Chez l'homme, la fonction psychomotrice a été étudiée largement et aucun effet n'a été trouvé. L'ébastine, aux doses thérapeutiques recommandées, n'affecte pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, chez les sujets sensibles réagissant inhabituellement à l'ébastine, il est conseillé de connaître les réactions individuelles avant que le patient ne conduise ou n'effectue des activités complexes : une somnolence et des étourdissements peuvent apparaître (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans une analyse poolée des essais cliniques contrôlés *versus* placebo avec 5708 patients sur l'ébastine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient bouche sèche et somnolence. Les effets indésirables liés au traitement dans les essais cliniques chez l'enfant (n = 460) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte.
Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

SOC medDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et œdème de Quincke)
Très rare	Manifestations allergiques sévères
Troubles psychiques	
Rare	Nervosité, insomnie
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Somnolence
Rare	Étourdissements, hypoesthésie, dysgueusie
Troubles cardiaques	
Rare	Palpitations, tachycardie
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Bouche sèche
Rare	Douleur abdominale, vomissement, nausée, dyspepsie
Troubles hépatobiliaires	
Rare	Hépatite, cholestase, tests de la fonction hépatique anormaux (transaminases, gamma GT, phosphatase alcaline et bilirubine augmentées)
Troubles de la peau	
Rare	Urticaire, éruption cutanée, dermatite
Troubles des organes de reproduction	
Rare	Troubles menstruels
Troubles généraux	
Rare	Œdème, asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les études menées avec une posologie élevée, aucun signe clinique significatif ou symptôme n'a été observé jusqu'à 100 mg par jour.
Conduite à tenir en cas de surdosage massif :
- Aucun antidote n'est connu à ce jour.
- Évacuation gastrique.
- Traitement symptomatique.
- Surveillance des fonctions vitales incluant une surveillance ECG.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique H_1 par voie systémique (code ATC : R06AX22 ; R : système respiratoire, D : dermatologie).
L'ébastine et son métabolite actif, la carébastine, sont des antihistaminiques sélectifs agissant sur les récepteurs H_1 périphériques, qui semblent dénués d'effets secondaires sédatifs et anticholinergiques aux doses préconisées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'ébastine est rapidement absorbée après prise orale et subit un effet de premier passage intestinal et hépatique très important. Elle est presque entièrement transformée en son métabolite acide pharmacologiquement actif, la carébastine.
Après administration d'une dose orale unique de 10 mg, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures, avec des taux variant entre 80 et 100 ng/ml.
Des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.
La demi-vie du métabolite acide est comprise entre 15 et 19 heures, avec une excrétion urinaire de 66 %, principalement sous forme de métabolite conjugué.
Après administration répétée d'ébastine à raison de 10 mg par jour en prise unique, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours, avec des pics de concentration plasmatique allant de 130 à 160 ng/ml.
Il a été montré que la pharmacocinétique de l'ébastine et celle de son métabolite actif, la carébastine, sont linéaires aux doses thérapeutiques recommandées de 10 à 20 mg.
L'ébastine et la carébastine sont fortement liées aux protéines plasmatiques, avec un taux de fixation supérieur à 97 %.
Le passage de la barrière hémato-encéphalique de l'ébastine et de son métabolite actif, la carébastine, est très faible.
Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié.
Sujet âgé :
Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune.
Insuffisances rénale et hépatique :
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère traités par une dose journalière d'ébastine de 20 mg ainsi que chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée traités par une dose journalière d'ébastine de 20 mg, ou chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère traités par une dose journalière d'ébastine de 10 mg, les concentrations d'ébastine et de carébastine atteintes entre le 1er et le 5e jour de traitement étaient similaires à celles atteintes chez des volontaires sains. Par conséquent, le profil pharmacocinétique de l'ébastine et de son métabolite ne change pas significativement chez les patients à des degrés variables d'insuffisance rénale ou hépatique.
Dans un essai croisé en dose unique d'ébastine lyophilisat oral *versus* ébastine comprimé pelliculé, il a été montré que les formulations étaient bioéquivalentes. La prise d'eau après administration d'ébastine lyophilisat oral n'a pas eu d'effet sur le devenir de l'ébastine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400936759169 (2004, RCP rév 22.06.17).
Prix : 4,09 € (30 lyophilisats oraux).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

KETALAR voie parentérale
kétamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

KETEK ®
télithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (oblong, biconvexe ; gravé « H3647 » d'un côté et « 400 » de l'autre ; orange clair) *:* Boîte de 10, sous blister*.
* Chaque alvéole du blister contient 2 comprimés.

COMPOSITION *p cp*

Télithromycine (DCI) .... 400 mg
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, povidone K 25, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* talc, macrogol 8000, hypromellose 6 cP, dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer jaune (E 172) et rouge (E 172).

DC INDICATIONS

Lors de la prescription de Ketek, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale aux antibiotiques (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Ketek est indiqué dans le traitement des infections suivantes :
Patient de 18 ans et plus :
- Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lors du traitement d'infections dues à des souches connues ou suspectées résistantes aux bêtalactamines et/ou aux macrolides (en fonction des antécédents du patient ou des données de résistance nationales et/ou régionales) couvertes par le spectre antibactérien de la télithromycine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
  - exacerbations aiguës des bronchites chroniques ;
  - sinusites aiguës.

Patient de 12 ans et plus :
- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes*, en alternative aux bêtalactamines lorsqu'elles ne sont pas appropriées dans des pays/régions avec une prévalence significative de souches de *Streptococcus pyogenes* résistantes aux macrolides dont la résistance est médiée par les gènes ermTR ou mefA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour, soit 2 comprimés en une seule prise.
Patient de 18 ans et plus :
En fonction de l'indication, le schéma thérapeutique recommandé est :
- Pneumonies communautaires : 800 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.
- Sinusites aiguës : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.
- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes :* 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Patient de 12 à 18 ans :

Le schéma thérapeutique recommandé est :

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes :* 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Sujet âgé :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé sur la seule notion de l'âge.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Ketek chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique). Ketek est déconseillée dans cette population.

Insuffisant rénal :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Ketek n'est pas recommandé en première intention chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) associée ou non à une insuffisance hépatique, dans la mesure où le dosage optimal (600 mg) n'est pas disponible. Si un traitement par la télithromycine s'avère nécessaire chez ces patients, il est recommandé d'alterner entre des doses quotidiennes de 800 mg et 400 mg, en commençant par une dose de 800 mg.

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée afin que les 800 mg de Ketek soient administrés après la séance de dialyse (cf aussi Pharmacocinétique).

Insuffisant hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, bien que l'expérience clinique chez les insuffisants hépatiques soit limitée. La télithromycine doit donc être utilisée avec précaution (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés avec une quantité d'eau suffisante. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre Ketek au moment du coucher (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux macrolides, ou à l'un des excipients mentionné à la rubrique Composition.
- Myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antécédent d'hépatite et/ou d'ictère associé à l'utilisation de la télithromycine.
- Administration concomitante des médicaments allongeant l'intervalle QT et qui sont des substrats du CYP3A4, tels que cisapride, pimozide, astémizole, terfénadine, dronédarone, saquinavir (cf Interactions).
- Administration concomitante de dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine) :cf Interactions.
- Administration concomitante de simvastatine, d'atorvastatine et de lovastatine. Le traitement par ces médicaments doit être interrompu lors d'un traitement par Ketek (cf Interactions).
- En cas d'antécédent de syndrome du QT long congénital ou familial (sauf si ce diagnostic est éliminé par l'ECG) ou chez les patients présentant un allongement acquis de l'intervalle QT.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et/ou une insuffisance hépatique sévère, l'administration de Ketek avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les inhibiteurs de protéases ou les antifongiques azolés (par exemple kétoconazole, fluconazole), est contre-indiquée.
- Administration concomitante de Ketek et de colchicine chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allongement de l'intervalle QT :

Du fait du risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT, Ketek doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie coronarienne, un antécédent d'arythmie ventriculaire, une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées, ou une bradycardie (< 50/min), lors de l'administration concomitante de Ketek avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, ou chez les patients traités simultanément par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéases ou les antifongiques azolés (par exemple kétoconazole, fluconazole) : cf Contre-indications, Interactions.

Des arythmies ventriculaires (notamment tachycardie ventriculaire et torsade de pointes) ont été rapportées chez des patients traités avec de la télithromycine. Elles apparaissent parfois dans les quelques heures suivant la première prise (cf Effets indésirables).

Infections à Clostridium difficile :

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, apparaissant pendant ou après le traitement par Ketek, peut être révélatrice d'une colite pseudomembraneuse (cf Effets indésirables). Si une colite pseudomembraneuse est suspectée, le traitement doit être immédiatement interrompu et les patients devront recevoir un traitement symptomatique et/ou un traitement spécifique.

Myasthénie :

Des cas d'aggravation de myasthénie ont été rapportés chez des patients traités par la télithromycine, survenant parfois quelques heures après la première prise. Ceux-ci incluent des cas d'insuffisance respiratoire aiguë d'apparition rapide, fatals ou mettant en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables).

Troubles hépatobiliaires :

Des modifications des enzymes hépatiques ont été fréquemment observées dans les études cliniques menées avec la télithromycine.

Depuis la mise sur le marché, des cas d'hépatite sévère et d'insuffisance hépatique parfois fatals (généralement associés à des maladies sous-jacentes graves ou à des traitements concomitants) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Ces réactions hépatiques ont été observées pendant le traitement ou immédiatement après son arrêt et, dans la plupart des cas, elles ont été réversibles après l'arrêt du traitement par la télithromycine.

Les patients doivent être informés d'arrêter leur traitement et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou douleur abdominale.

L'expérience clinique étant limitée, Ketek doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique (cf Pharmacocinétique).

Troubles visuels :

Ketek peut entraîner des troubles visuels, notamment en ralentissant la capacité d'accommodation de l'œil. Ces troubles visuels incluent une vision trouble, des troubles de l'accommodation et une diplopie. La plupart sont d'intensité légère à modérée ; cependant, des cas sévères ont été rapportés. L'apparition des troubles visuels peut être soudaine. Les patients à qui la télithromycine est prescrite doivent être informés que des effets indésirables visuels peuvent survenir au cours du traitement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Perte de connaissance :

Depuis la mise sur le marché, des cas de perte de connaissance transitoire ont été rapportés dont certains associés à un syndrome vagal (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre Ketek au moment du coucher.

Inducteurs du CYP3A4 :

Ketek ne doit pas être utilisé pendant et dans les 2 semaines suivant un traitement par des inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis). L'administration concomitante de Ketek avec ces médicaments est susceptible d'entraîner des taux infrathérapeutiques de télithromycine et, par conséquent, un risque d'échec du traitement (cf Interactions).

Substrats du CYP3A4 :

Ketek est un inhibiteur du CYP3A4 et doit uniquement être utilisé sous conditions particulières lors d'un traitement par des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Les patients traités concomitamment avec la pravastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de myopathie et de rhabdomyolyse (cf Contre-indications, Interactions).

Résistance :

Dans les régions où l'incidence de la résistance à l'érythromycine A est élevée, il est particulièrement important de prendre en compte l'évolution de la sensibilité à la télithromycine et aux autres antibiotiques.

Dans les pneumonies communautaires, l'efficacité de Ketek a été démontrée sur un nombre limité de patients avec facteurs de risques, tels que les bactériémies à pneumocoque ou l'âge supérieur à 65 ans.

L'expérience de ce traitement lors d'infections à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline et/ou à l'érythromycine est limitée, cependant, l'efficacité clinique et les taux d'éradication ont été semblables à ceux obtenus dans les infections à *Streptococcus pneumoniae* sensible. Une attention particulière doit être portée lorsque *Staphylococcus aureus* est l'agent pathogène suspecté et lorsque l'épidémiologie locale indique une résistance probable à l'érythromycine.

Legionella pneumophila est très sensible à la télithromycine *in vitro,* néanmoins, l'expérience clinique du traitement des pneumonies à *legionella* est limitée.

Comme pour les macrolides, *Haemophilus influenzae* est classé dans la catégorie « modérément sensible ». Ceci est à prendre en compte lors du traitement d'infections à *Haemophilus influenzae.*

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

Effet de Ketek sur d'autres médicaments :

La télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2D6. *In vivo,* les études avec la simvastatine, le midazolam et le cisapride ont montré une inhibition puissante du CYP3A4 intestinal et modérée du CYP3A4 hépatique. Le degré d'inhibition du métabolisme des différents substrats du CYP3A4 est difficile à prévoir. Par conséquent, Ketek ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, à moins que leurs concentrations plasmatiques, leur efficacité ou l'apparition d'effets indésirables puissent être étroitement surveillées. L'alternative à cette surveillance est l'arrêt du traitement par le substrat du CYP3A4 pendant le traitement par Ketek.

La télithromycine est également un inhibiteur de la P-glycoprotéine. L'administration concomitante de Ketek avec des substrats de la P-glycoprotéine peut entraîner une augmentation de l'exposition aux substrats de la P-glycoprotéine tels que la digoxine ou l'étexilate de dabigatran. Si la télithromycine est coadministrée avec l'étexilate de dabigatran, une surveillance clinique attentive (recherche de signes de saignements ou d'anémie) doit être effectuée.

- Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus : en raison de son potentiel inhibiteur du CYP3A4, la télithromycine peut augmenter la concentration sérique des substrats du CYP3A4. En conséquence, lorsqu'un traitement par la télithromycine est initié chez des patients recevant déjà un de ces agents immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus), leurs taux sériques doivent être étroitement surveillés et leur posologie doit être diminuée en conséquence. A l'arrêt de la télithromycine, le même type de surveillance est nécessaire et la posologie de la ciclosporine, du tacrolimus ou du sirolimus devra être augmentée en conséquence.
- Métoprolol : lors de l'administration concomitante de Ketek et de métoprolol (substrat du CYP2D6), la concentration maximale et l'ASC (aire sous la courbe) du métoprolol ont été augmentées approximativement de 38 %, sans effet sur la demi-vie d'élimination du métoprolol. Cette augmentation de l'exposition au métoprolol peut avoir un retentissement clinique important chez les patients insuffisants cardiaques traités par le métoprolol. Aussi, chez ces patients, la coadministration de Ketek et de métoprolol, un substrat du CYP2D6, doit être envisagée avec prudence.
- Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT : Ketek est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques du cisapride, du pimozide, de l'astémizole, de la terfénadine, de la dronédarone et du saquinavir. Ceci peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes. L'administration concomitante de Ketek avec ces substances est contre-indiquée (cf Contre-indications).

  Une attention particulière est justifiée lorsque Ketek est administré à des patients traités avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ceci inclut les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, procaïnamide, disopyramide) et de classe III (par exemple le dofétilide, l'amiodarone), le citalopram, les antidépresseurs tricycliques, la méthadone, certains antipsychotiques (par exemple les phénothiazines), les fluoroquinolones (par exemple la moxifloxacine), certains antifongiques (par exemple le fluconazole, la pentamidine), et certains antiviraux (par exemple le télaprévir).
- Dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine) : par extrapolation à partir de l'érythromycine A et de la josamycine, l'administration concomitante de Ketek et des dérivés alcaloïdes peut provoquer une vasoconstriction sévère (« ergotisme ») avec possibilité de nécrose des extrémités. L'association est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Statines : lors de l'administration concomitante de simvastatine et de Ketek, on observe une augmentation de 5,3 fois de la Cmax et 8,9 fois de l'ASC de la simvastatine, ainsi qu'une augmentation de 15 fois de la Cmax et 11 fois de l'ASC de son métabolite béta-hydroxy-acide. Une interaction similaire peut être attendue avec la lovastatine et l'atorvastatine, qui sont aussi principalement métabolisées par le CYP3A4. Par conséquent, Ketek ne doit pas être utilisé en association avec la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine (cf Contre-indications). Le traitement par ces médicaments doit être interrompu au cours du traitement par Ketek. L'exposition à la pravastatine, à la rosuvastatine et, à un moindre degré, à la fluvastatine peut être augmentée du fait d'une possible implication des protéines de transport, mais cette augmentation est attendue être moins importante qu'avec les interactions incluant l'inhibition du CYP3A4. Quoi qu'il en soit, les patients traités concomitamment avec la pravastatine, la rosuvastatine et la fluvastatine doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myopathie et de rhabdomyolyse.
- Benzodiazépines : lors de l'administration concomitante de midazolam et de Ketek, l'ASC du midazolam est augmentée de 2,2 fois après administration intraveineuse de midazolam et de 6,1 fois après administration orale. La demi-vie du midazolam est augmentée d'environ 2,5 fois. L'administration orale concomitante de midazolam et de Ketek doit être évitée. En cas d'administration intraveineuse de midazolam, sa posologie doit être ajustée si nécessaire et le patient doit être surveillé. Les mêmes précautions doivent être prises avec les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (en particulier avec le triazolam et, dans une moindre mesure, avec l'alprazolam). Une interaction des benzodiazépines non métabolisées par le CYP3A4 (témazépam, nitrazépam, lorazépam) avec Ketek est peu probable.
- Digoxine : Ketek augmente les concentrations plasmatiques de digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine. Les taux plasmatiques résiduels, la Cmax, l'ASC et la clairance rénale sont respectivement augmentés de 20 %, 73 %, 37 % et 27 % chez les volontaires sains. Aucune modification significative de l'ECG et aucun signe d'intoxication digitalique n'ont été observés. Néanmoins, une surveillance du taux sérique de digoxine doit être envisagée lors de l'administration concomitante de digoxine et de Ketek.
- Théophylline : aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre Ketek et la théophylline à libération prolongée n'a été observée. Cependant, l'administration de ces 2 médicaments doit se faire à une heure d'intervalle afin d'éviter d'éventuels effets indésirables de type digestif, tels que nausées et vomissements.
- Anticoagulants oraux : une augmentation de l'activité des anticoagulants a été rapportée chez des patients traités simultanément par des anticoagulants et des antibiotiques, dont la télithromycine. Les mécanismes ne sont pas complètement connus. Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'ait été observée après administration d'une dose unique de warfarine, un contrôle plus fréquent du temps de prothrombine/INR (international normalized ratio) doit être envisagé chez les patients sous anticoagulants oraux traités par télithromycine.
- Contraceptifs oraux : il n'y a pas d'interaction pharmacodynamique, ni pharmacocinétique cliniquement significative, avec les contraceptifs oraux triphasiques minidosés chez les sujets sains.
- Colchicine : une intoxication à la colchicine, incluant des décès, a été rapportée chez des patients traités par colchicine et inhibiteurs puissants du CYP 3A4. La télithromycine est connue pour être un inhibiteur puissant du CYP 3A4 et est également un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Par conséquent, l'exposition à la colchicine, un substrat du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine, peut être susceptible d'augmenter lors de l'administration concomitante de Ketek et de colchicine. L'administration concomitante de Ketek et de colchicine est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique (cf Contre-indications).
- Antagonistes des canaux calciques qui sont métabolisés par le CYP 3A4 : l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (tels que la télithromycine) et des antagonistes des canaux calciques qui sont métabolisés par le CYP 3A4 (tels que vérapamil, nifédipine, félodipine) peut entraîner une hypotension, une bradycardie ou une perte de connaissance, et donc devrait être évitée. Dans le cas où cette association est considérée comme indispensable, la dose de l'antagoniste des canaux calciques doit être réduite et une surveillance clinique étroite de l'efficacité et de la sécurité d'emploi doit être effectuée.
- Sotalol : il a été démontré que la télithromycine réduit la C_{max} de 34 % et l'aire sous la courbe du sotalol de 20 % du fait de la diminution de l'absorption.

Effet des autres médicaments sur Ketek :

- Lors de l'administration concomitante de rifampicine et de télithromycine en administration répétée, la Cmax et l'ASC de la télithromycine sont diminuées respectivement de 79 % et de 86 % en moyenne. En conséquence, l'administration concomitante de Ketek et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) est susceptible d'entraîner des taux infrathérapeutiques de télithromycine et une perte d'efficacité. Cette induction diminue progressivement pendant les 2 semaines suivant l'arrêt des médicaments inducteurs du CYP3A4. Ketek ne doit pas être utilisé pendant et dans les 2 semaines suivant l'arrêt de médicaments inducteurs du CYP3A4.
- Les études des interactions avec l'itraconazole et le kétoconazole, deux inhibiteurs du CYP3A4, ont montré que les concentrations plasmatiques maximales de la télithromycine étaient augmentées respectivement de 1,22 et 1,51 fois, et les ASC augmentées respectivement de 1,54 et 2 fois. Ces modifications de la pharmacocinétique de la télithromycine ne nécessitent pas d'adaptation posologique, les taux de télithromycine restant dans un intervalle de concentrations bien tolérées. L'effet du ritonavir sur la télithromycine n'a pas été étudié, mais il pourrait conduire à une augmentation plus importante de la concentration de télithromycine. L'association doit être utilisée avec précaution.
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne doivent pas être administrés concomitamment à Ketek chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
- La ranitidine (prise 1 heure avant Ketek) et les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium n'ont pas d'influence cliniquement significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la télithromycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Ketek chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis

en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Ketek est déconseillé au cours de la grossesse à moins d'être manifestement nécessaire.

ALLAITEMENT :

Chez l'animal, la télithromycine est excrétée dans le lait à des concentrations 5 fois supérieures à celles du plasma maternel. Il n'y a pas de donnée correspondante dans l'espèce humaine. Ketek est déconseillé chez les femmes qui allaitent.

FERTILITÉ :

Lors d'études réalisées chez le rat, une réduction de l'indice de fécondité chez les parents a été observée à des doses toxiques (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ketek peut provoquer des effets indésirables, tels que des troubles visuels, une confusion ou des hallucinations susceptibles de réduire les capacités nécessaires à l'exécution de certaines tâches. De plus, de rares cas de perte de connaissance transitoire, pouvant être précédée de symptômes vagaux, ont été rapportés (cf Effets indésirables). En raison du risque potentiel de troubles visuels, de perte de connaissance, de confusion ou d'hallucinations, les patients doivent essayer de réduire les activités telles que la conduite des véhicules, l'utilisation des machines ou la pratique d'activités dangereuses durant le traitement par Ketek. Si des patients présentent des troubles visuels, une perte de connaissance, une confusion ou des hallucinations lors de la prise de Ketek, ils ne doivent pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou pratiquer une activité dangereuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les patients doivent être informés que ces effets indésirables peuvent survenir dès la première prise du médicament. Les patients doivent être avertis des conséquences potentielles de ces effets sur leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste d'effets indésirables :

Chez les 2461 patients traités par Ketek lors des essais cliniques de phase III, et depuis sa mise sur le marché, les effets indésirables suivants, possiblement ou probablement liés à la prise de télithromycine, ont été rapportés (voir liste ci-dessous). Diarrhée, nausées et vertiges ont été les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques de phase III.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*.

* Depuis la mise sur le marché.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : éosinophilie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique, hypersensibilité.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion, hallucination.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : étourdissements, céphalées, troubles du goût.
- Peu fréquent : vertiges, somnolence, nervosité, insomnie.
- Rare : perte de connaissance transitoire, paresthésie.
- Très rare : parosmie.
- Fréquence indéterminée : des cas d'aggravation de myasthénie d'apparition rapide ont été rapportés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) ; agueusie, anosmie, tremblements, convulsions.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : vision trouble.
- Rare : diplopie.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : flush, palpitations.
- Rare : arythmie auriculaire, hypotension, bradycardie.
- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT/QTc, arythmie ventriculaire (notamment tachycardie ventriculaire et torsade de pointes) d'évolution potentiellement fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhée.
- Fréquent : nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales, flatulence.
- Peu fréquent : candidose buccale, stomatite, anorexie, constipation.
- Très rare : colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, gamma-glutamyltransférases).
- Peu fréquent : hépatite.
- Rare : ictère cholestatique.
- Fréquence indéterminée : hépatite sévère et insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash, urticaire, prurit.
- Rare : eczéma.
- Très rare : érythème polymorphe.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Très rare : crampes musculaires.
- Fréquence indéterminée : arthralgie, myalgie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : candidose vaginale.

Description de certains effets indésirables :
- Les troubles visuels (< 1 %) associés à la prise de Ketek, dont vision trouble, difficultés d'accommodation et diplopie, ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée mais des réactions sévères ont également été rapportées. Les effets indésirables visuels sont survenus habituellement dans les heures suivant la première ou la deuxième prise, ont récidivé après la réadministration, ont duré quelques heures et ont été complètement réversibles en cours de traitement ou après son arrêt. L'apparition des troubles visuels peut être soudaine. Aucun signe d'anomalie ophtalmologique n'a été associé à ces événements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines).
- Dans les essais cliniques, l'effet sur le QTc a été minime (allongement moyen d'environ 1 ms).
  Dans les essais comparatifs, des effets similaires à ceux observés avec la clarithromycine ont été retrouvés avec un Δ QTc > 30 ms dans respectivement 7,6 % et 7 % des cas. Aucun patient des 2 groupes n'a présenté un Δ QTc > 60 ms. Aucune torsade de pointe ou arythmie ventriculaire grave ou syncope n'ont été rapportées au cours du développement clinique et aucun sous-groupe de patients à risque n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage aigu, un lavage gastrique doit être effectué. Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique et de soutien doit leur être administré. Une hydratation adéquate doit être maintenue. Les électrolytes sanguins (notamment le potassium) doivent être contrôlés. En raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT et d'augmentation du risque d'arythmie, une surveillance par ECG doit être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antibiotiques à usage systémique, macrolides, lincosamides et streptogramines (code ATC : J01FA15).

La télithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A. Elle appartient à la famille des kétolides, une classe d'agents antibactériens apparentée aux macrolides.

Mode d'action :

La télithromycine inhibe la synthèse protéique par interaction avec les domaines II et V de la fraction 23 S de l'ARN ribosomal de la sous-unité 50 S du ribosome. De plus, la télithromycine est capable de bloquer la formation des sous-unités 50 S et 30 S.

Pour les bactéries sensibles à l'érythromycine A, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S du ribosome est 10 fois plus forte que celle de l'érythromycine A.

Rapport pharmacodynamique/pharmacocinétique (PK/PD) : le rapport ASC/CMI est le paramètre PK/PD qui est le mieux corrélé avec l'efficacité de la télithromycine.

Mécanismes de résistance :

In vitro, la télithromycine n'induit pas l'acquisition d'une résistance de type macrolide-lincosamide-streptogramine B (MLS_B) pour les souches de *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,* ou *Streptococcus pyogenes.*

Pour certaines souches bactériennes résistantes à l'érythromycine A, du fait de l'expression inductible des déterminants de résistance aux MLS_B, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S du ribosome est plus de 20 fois supérieure à celle de l'érythromycine A. La télithromycine n'est pas active sur les souches qui expriment de façon constitutive le déterminant de résistance MLS_B (MLS_{BC}). La majorité des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) exprime ce MLS_{BC}.

Dans les études *in vitro,* l'activité de la télithromycine est diminuée contre les souches qui expriment les mécanismes de résistance liés à l'érythromycine de type *erm*(B) ou *mef*(A).

L'exposition *in vitro* à la télithromycine aboutit à la sélection de mutants chez les pneumocoques avec des CMI augmentées à la télithromycine, mais qui restent généralement ⩽ 1 mg/l.

On ne relève pas de résistance croisée entre l'érythromycine A et la télithromycine chez *Streptococcus pneumoniae.*

Chez *Streptococcus pyogenes,* la résistance de haut niveau à l'érythromycine A s'associe à une résistance croisée à la télithromycine.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques recommandées par l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous :

Bactéries	*Sensible*	*Résistant*
Streptococcus A, B, C, G	⩽ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae[1]	⩽ 0,12 mg/l	> 8 mg/l
Moraxella catarrhalis	⩽ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

(1) La corrélation entre les CMI des macrolides et leur efficacité clinique est faible pour *Haemophilus influenzae.* La concentration critique pour la télithromycine a donc été fixée de façon à catégoriser le phénotype sauvage de *Haemophilus influenzae* comme ayant une sensibilité intermédiaire.

Spectre antibactérien :

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, particulièrement pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :
- Bactéries aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM)[1], *Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus* sp., Streptocoques du groupe viridans.
- Bactéries aérobies à Gram − : *Haemophilus influenzae*[1][2], *Haemophilus para-influenzae*[2], *Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis*[1].
- Autres : *Chlamydophila pneumoniae*[1], *Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae*[1].

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Bactéries aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)[3], *Streptococcus pyogenes*[1].

Espèces naturellement résistantes :
- Bactéries aérobies à Gram − : *Acinetobacter,* entérobactéries, *Pseudomonas.*

(1) Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

(2) Espèce naturellement intermédiaire.

(3) La télithromycine n'est pas active sur les bactéries qui expriment de manière constitutive les déterminants de résistance aux MLSB (MLS_{BC}). Plus de 80 % des SARM expriment les MLS_{BC}.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, la télithromycine est assez rapidement absorbée. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales d'environ 2 mg/l est atteinte en 1 à 3 heures après l'ingestion d'une dose unique journalière de 800 mg de télithromycine. La biodisponibilité absolue est d'environ 57 % après une dose unique de 800 mg. L'absorption reste inchangée lors de la prise simultanée d'aliments ; par conséquent, les comprimés de Ketek peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

La moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre, comprise entre 0,04 et 0,07 mg/l, est obtenue après 3 à 4 jours d'une prise journalière de 800 mg de télithromycine. A l'état d'équilibre, l'ASC est approximativement 1,5 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique.

Chez des patients, les moyennes des concentrations plasmatiques au pic et résiduelles à l'état d'équilibre sont de 2,9 mg/l ± 1,6 (0,02 à 7,6 mg/l) et de 0,2 mg/l ± 0,2 (0,01 à 1,29 mg/l), lors d'un traitement à la posologie de 800 mg une fois par jour.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques observé *in vitro* est approximativement de 60 à 70 %. La télithromycine est largement distribuée dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est de 2,9 l/kg ± 1. La distribution rapide de la télithromycine dans les tissus s'accompagne de concentrations significativement plus élevées dans la plupart des tissus que dans le plasma. Les concentrations tissulaires totales maximales dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales et les sinus sont respectivement de 14,9 mg/l ± 11,4, 318,1 mg/l ± 231, 3,88 mg/kg ± 1,87, 3,95 mg/kg ± 0,53 et 6,96 mg/kg ± 1,58. Les concentrations tissulaires totales, 24 heures après la prise, sont respectivement dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales et les sinus de 0,84 mg/l ± 0,65, 162 mg/l ± 96, 0,78 mg/kg ± 0,39, 0,72 mg/kg ± 0,29 et 1,58 mg/kg ± 1,68. La moyenne des concentrations maximales de télithromycine dans les globules blancs est de 83 mg/l ± 25.

Métabolisme :

La télithromycine est essentiellement métabolisée par le foie. Après administration orale, deux tiers de la dose sont éliminés sous forme de métabolites et le tiers restant sous forme inchangée. Le principal composant circulant dans le plasma est la télithromycine. L'ASC de son principal métabolite circulant représente environ 13 % de l'ASC de la télithromycine et possède une faible activité antibactérienne comparée à celle de la molécule mère. D'autres métabolites ont été mis en évidence dans le plasma, l'urine et les fèces et représentent au maximum 3 % de l'ASC plasmatique.

La télithromycine est métabolisée à la fois par les isoenzymes du CYP_{450} et par d'autres systèmes enzymatiques. La principale enzyme du CYP_{450} impliquée dans la métabolisation de la télithromycine est le CYP3A4. La télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6, mais n'a que peu ou pas d'effet sur les CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1.

Élimination :

Après administration orale de télithromycine radiomarquée, 76 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces et 17 % dans les urines. Environ un tiers de la télithromycine est éliminé sous forme inchangée : 20 % dans les fèces et 12 % dans les urines. La télithromycine n'a pas une pharmacocinétique strictement linéaire. La clairance extrarénale diminue lorsque les doses augmentent. La clairance totale (moyenne ± écart-type) est d'environ 58 l/h ± 5 après une administration intraveineuse, avec une clairance rénale qui représente environ 22 % du total. La télithromycine possède une élimination triexponentielle à partir du plasma, avec une demi-vie de la phase rapide de distribution de 0,17 h ; la demi-vie d'élimination principale de la télithromycine est de 2 à 3 h, et la demi-vie terminale est d'environ 10 h à la dose de 800 mg une fois par jour.

Populations particulières :
- Insuffisant rénal :
  Dans une étude à doses répétées (800 mg) menée chez 36 sujets ayant des degrés variés d'insuffisance rénale, la Cmax et l'ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre ont été augmentées respectivement de 1,4 fois et de 2 fois chez les insuffisants rénaux sévères (ClCr < 30 ml/min) comparativement aux sujets sains. Par conséquent, une diminution de la posologie de Ketek est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration). A partir des données observées, une dose quotidienne de 600 mg correspond approximativement à l'exposition requise observée chez les sujets sains.
  A partir de données de simulation, une dose de 800 mg/jour en alternance 1 jour sur 2 avec une dose de 400 mg/jour chez les insuffisants rénaux sévères correspond approximativement à l'ASC (0-48 h) observée chez les sujets sains recevant une dose de 800 mg/jour.
  L'effet de la dialyse sur l'élimination de la télithromycine n'a pas été étudié.
- Insuffisant hépatique :
  Dans une étude en dose unique (800 mg) menée chez 12 patients et dans une étude à doses multiples (800 mg) menée chez 13 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère (score de Child Pugh, classes A, B et C), la Cmax, l'ASC et la demi-vie de la télithromycine ont été similaires à celles obtenues chez des sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. Dans ces 2 études, une élimination rénale plus importante a été observée chez les patients insuffisants hépatiques. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée, Ketek doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sujet âgé :
  Chez les sujets âgés de plus de 65 ans (médiane : 75 ans), la concentration plasmatique maximale et l'ASC de la télithromycine ont été augmentées d'environ 2 fois par rapport à celles obtenues chez des jeunes adultes sains. Ces variations des paramètres pharmacocinétiques ne nécessitent pas d'ajustement posologique.
- Population pédiatrique :
  Des données limitées de pharmacocinétique, obtenues chez des enfants âgés de 13 à 17 ans, ont montré des concentrations de télithromycine comparables à celles observées chez les patients âgés de 18 à 40 ans.
- Sexe :
  La pharmacocinétique de la télithromycine est comparable chez l'homme et la femme.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité en administration répétée de télithromycine chez le rat, le chien et le singe d'une durée respective de 1, 3 et 6 mois ont montré que le foie est le principal organe-cible de cette toxicité avec une élévation des enzymes hépatiques et une atteinte histologique. Ces effets tendent à diminuer après arrêt de traitement. Les expositions plasmatiques mesurées sur la fraction libre de la substance active, aux doses non toxiques (NOEL), correspondent à 1,6 à 13 fois celles attendues en clinique.

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides), touchant de nombreux organes et tissus (comme le foie, les reins, les poumons, le thymus, la rate, la vésicule biliaire, les ganglions mésentériques, le tube digestif), a été observée chez le rat et le chien auxquels des doses répétées de télithromycine supérieures ou égales à 150 mg/kg/j pendant 1 mois et supérieures ou égales à 20 mg/kg/j pendant 3 à 6 mois ont été administrées. Ces posologies correspondent respectivement à des concentrations plasmatiques de télithromycine libre plus de 9 fois supérieures à celles attendues chez l'homme après 1 mois et inférieures à celles attendues chez l'homme après 6 mois. Une réversibilité a été observée après l'arrêt du traitement. La signification de ces constatations est inconnue chez l'homme.

Comme d'autres macrolides, la télithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc chez le chien et *in vitro* un allongement de la durée du potentiel d'action

au niveau des fibres de Purkinje de lapin. Ces effets ont pu être observés à des concentrations de substance libre 8 à 13 fois supérieures à celles attendues en clinique. *In vitro,* l'hypokaliémie et l'association à la quinidine ont un effet additif/supra-additif, alors que l'association au sotalol provoque une potentialisation.
La télithromycine, et non ses principaux métabolites humains, possède une activité inhibitrice sur les canaux HERG et Kv1.5.
Des études toxicologiques sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une réduction de la maturation des gamètes chez le rat et des effets indésirables sur la fertilité. Des légères réductions des indices de fécondité chez les parents ont été observées à des doses toxiques supérieures à 150 mg/kg, lors d'études chez le rat. A doses élevées, une embryotoxicité est apparue avec un retard d'ossification et des anomalies du squelette. Les études chez le rat et le lapin n'ont pas permis de conclure sur le potentiel tératogène, et les effets indésirables sur le développement fœtal à hautes doses sont équivoques.
La télithromycine et ses principaux métabolites humains ne présentent pas de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo.* Aucune étude de cancérogenèse n'a été conduite avec la télithromycine.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/01/191/001 ; CIP 3400935755926 (RCP rév 24.07.14).
Prix : 32,88 € (10 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % chez le patient de plus de 18 ans pour les pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, les exacerbations aiguës des bronchites chroniques et les sinusites aiguës.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Aventis Pharma SA, 20, av Raymond-Aron, 92160 Antony, France.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

KETOCONAZOLE HRA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 mg (rond ; biconvexe ; de 10 mm de diamètre ; de couleur blanc cassé à crème clair) : Boîte de 60 (6 plaquettes thermoformées de 10).

COMPOSITION *p comprimé*

Kétoconazole (DCI) .... 200 mg
Excipients : amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de lactose monohydraté) : 19 mg/comprimé.

DC INDICATIONS

Ketoconazole HRA est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialisés en endocrinologie ou en médecine interne et qui possèdent les équipements appropriés permettant de mesurer les réponses biochimiques, dans la mesure où la dose doit être adaptée aux besoins thérapeutiques du patient, en se basant sur la normalisation des taux de cortisol.

Initiation :

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents lors de l'initiation du traitement est de 400 à 600 mg/jour pris par voie orale, répartie en deux ou trois prises distinctes, et cette dose peut être augmentée rapidement à 800 - 1200 mg/jour répartis en deux ou trois prises distinctes.
Lors de l'initiation du traitement, le taux de cortisol libre urinaire doit être contrôlé à intervalles de quelques jours/semaines.

Adaptation de la posologie :

La dose quotidienne de Ketoconazole HRA doit être adaptée périodiquement au cas par cas dans l'objectif de normaliser les taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique.

- Une augmentation de la dose de 200 mg/jour tous les 7 à 28 jours peut être envisagée si les taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique sont supérieurs à la limite de la normale, dans la mesure où la dose est tolérée par le patient.
- Une dose d'entretien de 400 mg/jour à une dose maximale de 1200 mg/jour peut être prise par voie orale en 2 ou 3 prises distinctes afin de rétablir les taux normaux de cortisol. Dans la plupart des publications, la dose d'entretien variait de 600 mg/jour à 800 mg/jour.
- Lorsque la dose efficace de Ketoconazole HRA est établie, le contrôle des taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique peut être réalisé tous les 3 à 6 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dans le cas d'une insuffisance surrénale et selon la sévérité de l'événement, la dose de Ketoconazole HRA sera diminuée d'au moins 200 mg/jour ou le traitement sera temporairement arrêté et/ou associé à un traitement glucocorticoïde jusqu'à la résolution de l'événement. Ketoconazole HRA peut être réintroduit plus tard, à une dose inférieure (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le traitement par Ketoconazole HRA peut être arrêté brusquement sans nécessité d'une réduction progressive de la dose lorsqu'un changement de stratégie thérapeutique est envisagé (par exemple une chirurgie).

Contrôle de la fonction hépatique :

Avant de commencer le traitement, il est obligatoire :

- de doser les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatase alcaline) et le taux de bilirubine ;
- d'informer les patients du risque d'hépatotoxicité, y compris d'arrêter le traitement et de contacter immédiatement leur médecin s'ils se sentent mal ou si des symptômes apparaissent, comme l'anorexie, les nausées, les vomissements, la fatigue, la jaunisse, des douleurs abdominales ou des urines foncées. Si tel est le cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées.

En raison de l'hépatotoxicité connue du kétoconazole, le traitement ne sera pas initié chez les patients dont le taux d'enzymes hépatiques est au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale (cf Contre-indications).
Pendant le traitement :

- un suivi clinique étroit sera mis en place ;
- les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatase alcaline), ainsi que le taux de bilirubine seront mesurés à intervalles fréquents :
  - une fois par semaine pendant un mois, après l'initiation du traitement ;
  - puis, une fois par mois pendant 6 mois ;
  - une fois par semaine pendant un mois chaque fois que la dose est augmentée.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques de moins de 3 fois la limite supérieure de la normale, un contrôle plus fréquent des bilans de la fonction hépatique sera réalisé et la dose quotidienne sera réduite d'au moins 200 mg.
En cas d'augmentation des enzymes hépatiques égale ou de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, Ketoconazole HRA devra être arrêté immédiatement et ne devra pas être réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave. Ketoconazole HRA devra être arrêté sans aucun délai si des symptômes cliniques d'hépatite surviennent.
En cas de traitement à long terme (plus de 6 mois) :
Bien que l'hépatotoxicité soit généralement observée lors de l'initiation du traitement et au cours des six premiers mois du traitement, le contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué selon des critères médicaux. Par mesure de précaution, dans le cas d'une augmentation de la dose après les six premiers mois de traitement, le contrôle des enzymes hépatiques devra être répété à raison d'une fois par semaine pendant un mois.

Schéma posologique de la thérapie d'entretien :

La thérapie d'entretien consécutive peut être administrée de deux manières différentes :

- Par schéma « inhibition seule » : la posologie d'entretien de Ketoconazole HRA peut être poursuivie telle que décrite ci-dessus.
- Par schéma « inhibition-et-remplacement » : la dose d'entretien de Ketoconazole HRA sera réaugmentée de 200 mg et associée à un traitement glucocorticoïde substitutif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population spéciale :

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Ketoconazole HRA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour des enfants de moins de 12 ans.
La posologie chez les adolescents de plus de 12 ans est la même que chez les adultes (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Patients âgés :
Les données sur l'utilisation de Ketoconazole HRA chez les patients de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation spécifique de la dose soit nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Patients atteints d'insuffisance rénale :
Bien que les données soient limitées, la pharmacocinétique de Ketoconazole HRA n'est pas significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets sains et aucune adaptation spécifique de la dose n'est recommandée pour cette population.
Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Le kétoconazole est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).
Sexe, poids et race :
Aucune évaluation n'a été faite pour analyser les différences éventuelles de la pharmacocinétique du kétoconazole entre les hommes et les femmes et les données évaluant l'effet du poids sur la pharmacocinétique du kétoconazole sont très limitées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au kétoconazole et/ou à tout médicament antifongique dérivé de l'imidazole, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie aiguë ou chronique du foie et/ou si le taux des enzymes hépatiques avant le traitement est à 2 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Femmes enceintes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femmes qui allaitent (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Prolongation congénitale ou acquise de l'intervalle QTc, documentée.
- Prise concomitante avec les médicaments suivants, qui peuvent interagir et entraîner des effets indésirables graves menaçants pour le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) :
  - les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (par exemple simvastatine, atorvastatine et lovastatine) en raison du risque de toxicité musculaire, y compris la rhabdomyolyse ;
  - l'éplérénone, en raison du risque accru d'hyperkaliémie et d'hypotension ;
  - les substances qui peuvent avoir une augmentation de leurs concentrations plasmatiques et un risque d'induire une prolongation de l'intervalle QT : méthadone, disopyramide, quinidine, dronédarone, pimozide, sertindole, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour), ranolazine, mizolastine, halofantrine ;
  - le dabigatran, en raison de l'augmentation du risque de saignement ;
  - le triazolam, le midazolam oral et l'alprazolam, en raison d'un potentiel de sédation prolongée ou augmentée et d'une dépression respiratoire ;
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple dihydroergotamine, ergométrine [ergonovine], ergotamine et méthylergométrine [méthylergonovine]), en raison du risque accru d'ergotisme et d'autres effets indésirables vasospastiques graves ;
  - la lurasidone ;
  - la quétiapine, en raison d'un risque accru de toxicité ;
  - la télithromycine et la clarithromycine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, en raison d'un risque accru d'hépatotoxicité et de prolongation de l'intervalle QT ;
  - la félodipine, la nisoldipine, en raison d'un risque accru d'œdème et d'insuffisance cardiaque congestive ;
  - la colchicine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en raison d'un risque accru d'effets indésirables sévères ;
  - l'irinotécan, en raison d'une modification du métabolisme de ce médicament ;
  - l'évérolimus, le sirolimus (également connu sous le nom de rapamycine), en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments ;
  - le vardénafil, chez les hommes âgés de plus de 75 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables ;
  - le paritaprévir/ombitasvir (ritonavir), en raison d'un risque accru d'événements indésirables ;
  - la fésotérodine et la solifénacine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

La liste ci-dessus n'est pas une liste exhaustive des composés qui peuvent interagir avec le kétoconazole et entraîner des réactions potentiellement menaçantes pour le pronostic vital.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contrôle de la fonction hépatique :

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées chez tous les patients sous Ketoconazole HRA. En raison d'un risque de toxicité hépatique grave, un suivi étroit des patients est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Contrôle du fonctionnement des glandes surrénales :

La fonction surrénalienne doit être suivie à intervalles réguliers dans la mesure où une insuffisance surrénale peut survenir pendant le traitement dans certaines situations de déficience relative en cortisol, du fait d'une demande accrue en glucocorticoïdes (par exemple en cas de stress, chirurgie ou infection), et/ou en cas de surdosage par Ketoconazole HRA (pour les patients traités par un schéma thérapeutique « inhibition seule ») ou d'insuffisance du traitement glucocorticoïde substitutif (pour les patients sous schéma thérapeutique « inhibition-et-remplacement »). Le cortisol sérique ou plasmatique et/ou le cortisol salivaire et/ou les taux de cortisol libre urinaire seront contrôlés au minimum dans la semaine suivant l'initiation de Ketoconazole HRA et périodiquement par la suite. Lorsque les taux de cortisol libre urinaire/sérique/plasmatique sont normalisés ou proches de la cible et que la dose efficace de Ketoconazole HRA est établie, le contrôle peut être réalisé tous les 3 à 6 mois (cf Posologie/Mode d'administration pour l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance surrénale).
Tous les patients doivent être surveillés et informés des signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, perte de poids, hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie et/ou hypoglycémie).
Si les symptômes cliniques évoquent une insuffisance surrénale, les taux de cortisol doivent être mesurés et Ketoconazole HRA sera temporairement arrêté ou la dose réduite et, le cas échéant, un traitement de substitution par glucocorticoïde sera initié. Ketoconazole HRA peut être réintroduit par la suite, à une dose inférieure (cf Posologie/Mode d'administration).
Schéma thérapeutique « inhibition-et-remplacement » : Il faut éduquer les patients traités par schéma inhibition-et-remplacement à adapter leur dose de traitement glucocorticoïde substitutif en conditions de stress (cf Posologie/Mode d'administration). En outre, ils doivent recevoir une carte de soins d'urgence et être équipés d'une trousse de glucocorticoïde d'urgence.

Contrôle de l'intervalle QTc :

Un contrôle visant à détecter tout effet sur l'intervalle QTc est conseillé. Un ECG doit être réalisé :

- Avant le début du traitement par Ketoconazole HRA.
- Dans la semaine consécutive au début du traitement.
- Par la suite, conformément aux indications cliniques.

En cas de coadministration d'un agent connu pour augmenter l'intervalle QTc (cf Interactions), un contrôle par ECG est recommandé.

Contraception :

Les femmes doivent être informées sur les méthodes de prévention de la grossesse. Au minimum, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Diminution de l'acidité gastrique :

L'absorption est altérée lorsque l'acidité gastrique diminue. Des médicaments neutralisant l'acide (par exemple l'hydroxyde d'aluminium) ne doivent pas être administrés pendant au moins 2 heures suivant la prise de Ketoconazole HRA. Chez les patients avec achlorhydrie, tels que certains patients atteints du sida et les patients sous antiacides (par exemple H2-antagonistes, inhibiteurs de la pompe à protons), il est conseillé d'administrer Ketoconazole HRA avec une boisson acidulée, par exemple des boissons à base de cola, jus d'orange. Si des antiacides sont ajoutés ou retirés, la dose de kétoconazole doit alors être adaptée à nouveau en fonction des taux de cortisol.

Interaction potentielle avec des médicaments :

Ketoconazole HRA a un haut potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes. Ketoconazole HRA est principalement métabolisé par l'intermédiaire de CYP3A4. La coadministration d'inducteurs enzymatiques importants du CYP3A4 peut réduire la biodisponibilité de Ketoconazole HRA. Un examen des médicaments concomitants doit être réalisé lors de l'initiation du traitement par kétoconazole dans la mesure où le kétoconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4. La rubrique du RCP traitant des produits utilisés de manière concomitante doit être consultée quant aux recommandations concernant la coadministration avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4.
Ketoconazole HRA est un puissant inhibiteur du CYP3A4 : l'inhibition du CYP3A4 par Ketoconazole HRA peut augmenter l'exposition des patients à un certain nombre de médicaments qui sont métabolisés par l'intermédiaire de ce système enzymatique (cf Interactions).
Ketoconazole HRA est également un puissant inhibiteur de la P-glycoprotéine : l'inhibition de la P-gp par Ketoconazole HRA peut augmenter l'exposition des patients à des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (cf Interactions).
Les substrats métabolisés par le CYP3A4 et/ou les substrats de la P-gp connus pour leur prolongation de l'intervalle QT peuvent être contre-indiqués avec Ketoconazole HRA, dans la mesure où l'association des deux peut entraîner un risque accru de tachyarythmies ventriculaires, y compris des cas de torsade de pointes, une arythmie potentiellement fatale (cf Contre-indications).

Utilisation avec des médicaments hépatotoxiques :

La coadministration de Ketoconazole HRA et d'autres médicaments connus pour leur effet potentiellement hépatotoxique (par exemple paracétamol) n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux peut entraîner un risque accru de lésions du foie.

Utilisation avec le pasiréotide :

La coadministration de Ketoconazole HRA et de pasiréotide n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT chez les patients ayant des troubles du rythme cardiaque (cf Interactions).

Coexistence de maladies inflammatoires/auto-immunes :

L'exacerbation ou le développement de maladies inflammatoires/auto-immunes ont été décrits après rémission du syndrome de Cushing, y compris après un traitement par kétoconazole. Les patients atteints à la fois de syndrome de Cushing et de maladies inflammatoires/auto-immunes doivent être surveillés après la normalisation des taux de cortisol sous kétoconazole.

Alcool :

Il faut conseiller aux patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement (cf Interactions).

Mise en garde concernant les excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patients avec de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Voir rubrique Contre-indications pour la liste des médicaments qui sont contre-indiqués pendant le traitement par Ketoconazole HRA.

Médicaments affectant l'absorption de Ketoconazole HRA :

Les médicaments qui agissent sur l'acidité gastrique altèrent l'absorption de Ketoconazole HRA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA :

Ketoconazole HRA est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4.

Les inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, rifabutine, carbamazépine, isoniazide, névirapine, mitotane et phénytoïne peuvent réduire considérablement la biodisponibilité de Ketoconazole HRA.

L'utilisation de Ketoconazole HRA avec de puissants inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée.

Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple des antiviraux tels que ritonavir, darunavir renforcé par ritonavir et fosamprénavir renforcé par ritonavir) peuvent augmenter la biodisponibilité de Ketoconazole HRA ; ces médicaments doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont coadministrés avec Ketoconazole HRA et les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tous signes et symptômes éventuels d'insuffisance surrénale. La dose de Ketoconazole HRA doit être adaptée en conséquence.

Effets de Ketoconazole HRA sur le métabolisme des autres médicaments :

- Ketoconazole HRA est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et peut inhiber le métabolisme de médicaments métabolisés par cette enzyme. Ceci peut entraîner une augmentation et/ou une prolongation de leurs effets, y compris des effets indésirables.
- Les données *in vitro* indiquent que le kétoconazole est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2 et qu'il n'inhibe pas de manière significative les isoenzymes CYP2A6 et 2E1. A des concentrations cliniquement significatives, l'inhibition des isoenzymes CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 et 2D6 par le kétoconazole ne peut pas être exclue.
- Ketoconazole HRA peut inhiber le transport des médicaments par la P-gp, ce qui peut entraîner une concentration plasmatique accrue de ces médicaments.
- Le kétoconazole inhibe la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, pour Breast Cancer Resistance Protein) dans les études *in vitro*. Les données de l'inhibition indiquent qu'un risque d'interaction avec des substrats de la BCRP ne peut pas être exclu au niveau systémique à des doses très élevées de kétoconazole. Toutefois, le kétoconazole peut être un inhibiteur de la BCRP au niveau intestinal à des concentrations cliniquement pertinentes. Compte tenu de l'absorption rapide du kétoconazole, l'ingestion de substrats de la BCRP doit être différée de 2 heures après la prise de kétoconazole.

Tableau 1 - Interactions et recommandations pour la coadministration :

Les interactions entre le kétoconazole et d'autres médicaments sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (l'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ » et pas de changement par « ↔ »). Les taux d'interaction mentionnés ci-dessous ne sont pas des valeurs absolues et peuvent dépendre de la dose de kétoconazole administrée, c'est-à-dire que de nombreux résultats sont rapportés suite à une dose de 200 mg de kétoconazole et on peut s'attendre à une interaction plus forte à une dose plus élevée et/ou un intervalle plus court entre les doses. La liste suivante n'est pas une liste exhaustive des interactions entre le kétoconazole et d'autres médicaments.

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de coadministration
Opioïde analgésique :		
Méthadone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la méthadone	Contre-indication due au risque accru d'événements cardiovasculaires graves, y compris la prolongation QT et torsade de pointes ou dépression respiratoire ou du SNC (cf Contre-indications)
Buprénorphine par voie IV et sublinguale	Buprénorphine : ASC : ↑ 1,5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure	Contrôle minutieux. La dose de buprénorphine doit être adaptée
Alfentanil Fentanyl	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de l'alfentanil et du fentanyl	Un contrôle minutieux des effets indésirables (dépression respiratoire, sédation) est recommandé. Il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose d'alfentanil et de fentanyl
Oxycodone	Une ↑ des concentrations plasmatiques d'oxycodone a été observée	Contrôle minutieux. La dose d'oxycodone peut être adaptée
Antiarythmiques :		
Disopyramide Quinidine Dronédarone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la disopyramide et de la quinidine. Des doses répétées de 200 mg de kétoconazole quotidiennement ont entraîné une augmentation 17 fois supérieure de l'exposition à la dronédarone	Contre-indication due au risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris la prolongation QT (cf Contre-indications)
Digoxine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la digoxine	Un contrôle minutieux des taux de digoxine est recommandé
Anticoagulants et antiplaquettaires :		
Rivaroxaban	Rivaroxaban : ASC : ↑ 2,6 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'augmentation des saignements
Cilostazol	Cilostazol : ASC : ↑ 2,2 fois supérieure L'activité pharmacologique globale du cilostazol augmente de 35 % lorsqu'il est coadministré avec le kétoconazole	Contrôle minutieux. Une dose de cilostazol de 50 mg deux fois par jour est recommandée en association avec Ketoconazole HRA
Warfarine et autres médicaments similaires à la coumarine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de warfarine	Contrôle minutieux. Rapport international normalisé (INR, pour International Normalised Ratio) ; contrôle recommandé
Dabigatran	Dabigatran : ASC : ↑ 2,6 fois supérieure Cmax : ↑ 2,5 fois supérieure	Contre-indication due à un risque accru de saignements (cf Contre-indications)
Apixaban	Apixaban : ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,6 fois supérieure	Non recommandé à cause de l'augmentation du risque d'hémorragie
Édoxaban	ASC : ↑ 1,8 fois supérieure Cmax : ↑ 1,8 fois supérieure	La dose d'édoxaban doit être réduite en cas d'utilisation concomitante, veuillez consulter le RCP de l'édoxaban
Anticonvulsifs :		
Carbamazépine Phénytoïne	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de la phénytoïne Potentielle ↓ des concentrations plasmatiques de kétoconazole attendue (Induction de l'enzyme CYP3A)	Non recommandé. (Voir également « Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA »)
Antidiabétiques :		
Répaglinide	Répaglinide : ASC : ↑ 1,2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,2 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de répaglinide peut s'avérer nécessaire
Saxagliptine	Saxagliptine : ASC : ↑ 2,5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,6 fois supérieure Associée à une diminution des valeurs correspondantes pour le métabolite actif	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de saxagliptine peut s'avérer nécessaire
Tolbutamide	Tolbutamide : ASC : ↑ 1,7 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose du tolbutamide peut s'avérer nécessaire
Anti-infectieux :		
Rifabutine Rifampicine Isoniazide	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de rifabutine. Potentielle ↓ des concentrations plasmatiques de kétoconazole attendue (Induction de l'enzyme CYP3A)	Non recommandé. (Voir également « Effets des autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA »)
Télithromycine Clarithromycine	Télithromycine : ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,5 fois supérieure Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de clarithromycine	Non recommandé. Contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison d'un risque de prolongation QT et d'effets hépatiques indésirables graves (cf Contre-indications)
Praziquantel	Une ↑ des concentrations plasmatiques de praziquantel a été observée	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de praziquantel peut s'avérer nécessaire
Isavuconazole	ASC : ↑ 5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,1 fois supérieure	Non recommandée en raison d'un risque accru d'effets indésirables de l'isavuconazole, veuillez consulter le RCP de l'isavuconazole
Médicaments anti-céphalée :		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle comme la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques d'alcaloïdes de l'ergot de seigle	Contre-indication en raison d'un risque accru d'ergotisme et d'autres effets indésirables vasospastiques graves (cf Contre-indications)
Élétriptan	Élétriptan : ASC : ↑ 5,9 fois supérieure Cmax : ↑ 2,7 fois supérieure	Non recommandé
Antinéoplasiques :		
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafénib Cabozantinib	Sunitinib : ASC : ↑ 1,5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,5 fois supérieure Lapatinib : ASC : ↑ 3,6 fois supérieure Nilotinib : ASC : ↑ 3,0 fois supérieure Erlotinib : ASC : ↑ 1,9 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure Dasatinib : Une ↑ des concentrations plasmatiques de dasatinib a été observée Dabrafénib : ASC : ↑ 1,7 fois supérieure Cmax : ↑ 1,3 fois supérieure Cabozantinib : ASC : ↑ 1,4 fois supérieure Cmax : ↔	Non recommandé en raison du risque d'augmentation de l'exposition à ces médicaments et d'une prolongation QT
Ibrutinib	Ibrutinib : ASC : ↑ 24 fois supérieure Cmax : ↑ 29 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'augmentation de la toxicité liée à l'ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib : ASC : ↑ 3,2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,4 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'effets secondaires hépatiques graves. Surveillance de l'allongement de l'intervalle QT en cas d'utilisation concomitante.
Irinotécan	Irinotécan : ASC : ↑ 2,1 fois supérieure	Contre-indication en raison d'une altération du métabolisme de ce médicament (cf Contre-indications)
Bortézomib Busulfan Docétaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortézomib : ASC : ↑ 1,4 fois supérieure Imatinib : ASC : ↑ 1,4 fois supérieure Cmax : ↑ 1,3 fois supérieure Une ↑ des concentrations plasmatiques de docétaxel a été observée Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de busulfan Cabazitaxel : ASC : ↑ 1,3 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de chacun des médicaments peut s'avérer nécessaire
Paclitaxel	Paclitaxel : Aucun changement de la concentration plasmatique n'a été observé avec le concentré de paclitaxel. Aucune étude n'a été réalisée avec les nanoparticules liées à l'albumine	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de paclitaxel peut s'avérer nécessaire
Vincristine Vinblastine (vinca-alcaloïdes)	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes	Contrôle minutieux car elles peuvent causer une survenue précoce et/ou une gravité accrue des effets indésirables
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques :		
Triazolam Alprazolam Midazolam oral	ASC : une ↑ a été observée Cmax : une ↑ a été observée	Contre-indication en raison du risque de sédation prolongée ou accrue et de dépression respiratoire (cf Contre-indications)
Midazolam IV	Midazolam : ASC : ↑ 1,6 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de midazolam IV peut s'avérer nécessaire
Lurasidone	Lurasidone : ASC : ↑ 9 fois supérieure Cmax : ↑ 6 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'effets indésirables (cf Contre-indications)
Pimozide	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de pimozide	Contre-indication en raison du risque d'effets cardiovasculaires graves, y compris d'une prolongation QT (cf Contre-indications)
Buspirone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de buspirone	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de buspirone peut s'avérer nécessaire
Aripiprazole	Aripiprazole : ASC : ↑ 1,6 fois supérieure Cmax : ↑ 1,4 fois supérieure	Contrôle minutieux. La dose d'aripiprazole doit être diminuée de moitié environ par rapport à la dose prescrite
Halopéridol	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques d'halopéridol	Non recommandé en raison du risque de prolongation QT et de symptômes extrapyramidaux. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose d'halopéridol
Sertindole	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de sertindole	Contre-indication en raison du risque de prolongation QT (cf Contre-indications)
Réboxétine	Réboxétine : ASC : ↑ 1,5 fois supérieure des deux énantiomères	Non recommandé en raison de la marge thérapeutique étroite de la réboxétine
Quétiapine	Quétiapine : ASC : ↑ 6,2 fois supérieure Cmax : ↑ 3,4 fois supérieure	Contre-indication car la toxicité liée à la quétiapine pourrait augmenter (cf Contre-indications)
Rispéridone	Potentielle ↑ de l'ASC de la rispéridone	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de rispéridone peut s'avérer nécessaire
Produits antiviraux :		
Maraviroc	Maraviroc : ASC : ↑ 5 fois supérieure Cmax : ↑ 3,4 fois supérieure	Contrôle minutieux. La dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg deux fois par jour
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 fois par jour)	Saquinavir : ASC : ↔ Cmax : ↔ Kétoconazole : ASC : ↑ 2,7 fois supérieure Cmax : ↑ 1,5 fois supérieure (Inhibition de l'enzyme CYP3A4 par le ritonavir)	Contre-indication en raison du risque de prolongation QT (cf Contre-indications)

Indinavir	Indinavir (600 mg 3 fois par jour) : ASC : = 0,8 fois supérieure Cmin : ↑ 1,3 fois supérieure (Concerne l'indinavir 800 mg 3 fois par jour seul)	Contrôle minutieux. Il faut envisager de réduire la dose d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures
Névirapine	Kétoconazole : ASC : ↓ 0,28 fois Cmax : ↓ 0,56 fois Névirapine : taux plasmatiques : ↑ 1,15 à 1,28 fois supérieure par rapport aux contrôles historiques (Induction de l'enzyme CYP3A)	Non recommandé
Ritonavir	Kétoconazole : ASC : ↑ 3,4 fois supérieure Cmax : ↑ 1,6 fois supérieure (Inhibition de l'enzyme CYP3A4)	Une réduction de la dose de kétoconazole doit être envisagée quand coadministré avec le ritonavir en tant qu'antiviral ou stimulant pharmacocinétique (voir également « Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA »)
Paritaprévir/ ombitasvir (ritonavir)	Paritaprévir : ASC : ↑ 2,2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure Ombitasvir : ASC : ↑ 1,3 fois supérieure Cmax : ↔ Kétoconazole : ASC : ↑ 2,1 fois supérieure Cmax : ↑ 1,1 fois supérieure t½ ↑ 4 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'effets secondaires (cf Contre-indications).
Bêtabloquants :		
Nadolol	Une ↑ des concentrations plasmatiques de nadolol a été observée	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de nadolol peut s'avérer nécessaire
Inhibiteurs des canaux calciques :		
Félodipine Nisoldipine	ASC : une ↑ a été observée Cmax : une ↑ a été observée	Contre-indication en raison d'un risque accru d'œdème et d'insuffisance cardiaque congestive (cf Contre-indications)
Autres dihydropyridines Vérapamil	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose des dihydropyridines et de vérapamil peut s'avérer nécessaire
Médicaments cardiovasculaires, divers autres médicaments :		
Ranolazine	Ranolazine : ASC : ↑ 3,0 à 3,9 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris la prolongation QT (cf Contre-indications)
Aliskirène	Aliskirène : ASC : ↑ 1,8 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose d'aliskirène peut s'avérer nécessaire
Bosentan	Bosentan : ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 2 fois supérieure	Non recommandé en raison de la toxicité hépatique potentielle (cf Contre-indications)
Diurétiques :		
Éplérénone	Éplérénone : ASC : ↑ 5,5 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'hyperkaliémie et d'hypotension (cf Contre-indications)
Médicaments gastro-intestinaux :		
Aprépitant	Aprépitant : ASC : ↑ 5 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose d'aprépitant peut s'avérer nécessaire
Dompéridone	Dompéridone : ASC : ↑ 3,0 fois supérieure Cmax : ↑ 3,0 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque accru de prolongation QT
Naloxegol	Naloxegol : ASC : ↑ 12,9 fois supérieure Cmax : ↑ 9,6 fois supérieure	Non recommandé

Immunosuppresseurs :		
Évérolimus Sirolimus (rapamycine)	Évérolimus : ASC : ↑ 15,3 fois supérieure Cmax : ↑ 4,1 fois supérieure Sirolimus (rapamycine) : ASC : ↑ 10,9 fois supérieure Cmax : ↑ 4,4 fois supérieure	Contre-indication en raison de la forte augmentation des concentrations de ces médicaments (cf Contre-indications)
Temsirolimus Tacrolimus Ciclosporine Budésonide Ciclésonide	Temsirolimus : ASC : ↔ Cmax : ↔ Métabolite actif du ciclésonide : ASC : ↑ 3,5 fois supérieure Reste des médicaments : Une ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments a été observée	Non recommandé sauf si nécessaire. Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire
Dexaméthasone Fluticasone Méthylprednisolone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire
Médicaments hypolipidémiants :		
Lovastatine Simvastatine Atorvastatine *	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments	Contre-indication en raison d'un risque accru de la toxicité musculosquelettique, y compris la rhabdomyolyse (cf Contre-indications)
Médicaments des voies respiratoires :		
Salmétérol	Salmétérol : ASC : ↑ 15 fois supérieure Cmax : ↑ 1,4 fois supérieure	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT
Médicaments urologiques :		
Fésotérodine Toltérodine Solifénacine	Métabolite actif de la fésotérodine : ASC : ↑ 2,3 fois supérieure Cmax : ↑ 2,0 fois supérieure Solifénacine : ASC : ↑ 3,0 fois supérieure Une ↑ des concentrations plasmatiques de toltérodine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT. La fésotérodine et la solifénacine sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Contre-indications)
Inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE5) :		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Tadalafil : ASC : ↑ 4 fois supérieure Cmax : ↑ 1,2 fois supérieure Vardénafil : ASC : ↑ 10 fois supérieure Cmax : ↑ 4 fois supérieure Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de sildénafil	Non recommandé en raison du risque accru d'effets indésirables. Le vardénafil est contre-indiqué chez les hommes de plus de 75 ans (cf Contre-indications)
Autres :		
Colchicine	Une ↑ des concentrations plasmatiques de colchicine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de la toxicité liée à la colchicine. Contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Contre-indications)
Tolvaptan	Une ↑ des concentrations plasmatiques de tolvaptan a été observée	Contre-indication en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques (cf Contre-indications)
Cinacalcet	Cinacalcet : ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 2 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de cinacalcet peut s'avérer nécessaire
Ébastine	Une ↑ des concentrations plasmatiques d'ébastine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT
Mizolastine Halofantrine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments	Contre-indication en raison du risque d'effets cardiovasculaires graves, y compris la prolongation de QT (cf Contre-indications)

* La rosuvastatine n'est pas un substrat du CYP3A4. Ketoconazole HRA n'a produit aucun changement de la pharmacocinétique de la rosuvastatine ; il est donc peu probable que la coadministration de Ketoconazole HRA et de rosuvastatine augmente le risque de toxicité de la rosuvastatine. D'autres statines qui ne sont pas des substrats du CYP3A4 (pravastatine et fluvastatine) peuvent être coadministrées avec Ketoconazole HRA.

Autres interactions :
Des cas exceptionnels de réactions semblables à celles du disulfirame ont été rapportés lorsque le kétoconazole était coadministré avec de l'alcool, réactions caractérisées par des bouffées de chaleur, une éruption cutanée, un œdème périphérique, des nausées et des céphalées. Tous ces symptômes ont totalement disparu en quelques heures.
La coadministration du kétoconazole et de pasiréotide n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux médicaments peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT chez les patients atteints de troubles du rythme cardiaque connus.
Il n'y a aucune preuve d'interaction entre Ketoconazole HRA et les autres inhibiteurs de la stéroïdogenèse (par exemple la métyrapone).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données cliniques concernant l'utilisation de Ketoconazole HRA chez la femme enceinte sont insuffisantes. Des données précliniques montrent que Ketoconazole HRA traverse le placenta et est tératogène. Ketoconazole HRA est contre-indiqué pendant la grossesse et il ne doit pas être utilisé chez les femmes capables de procréer qui n'utilisent pas de méthode efficace de contraception (cf Contre-indications).
ALLAITEMENT :
Étant donné que le kétoconazole est excrété dans le lait maternel, les mères sous traitement ne doivent pas allaiter leur bébé pendant leur traitement par Ketoconazole HRA (cf Contre-indications).
FERTILITÉ :
Des études chez des animaux ont démontré des effets sur les paramètres reproducteurs des mâles et des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet du kétoconazole quant à l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Il faut avertir les patients du risque potentiel d'étourdissements et de somnolence (cf Effets indésirables) et leur conseiller de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines si ces symptômes apparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents sont l'insuffisance surrénale, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, le prurit, les éruptions cutanées et l'augmentation des enzymes hépatiques.
L'effet indésirable le plus sévère est l'hépatotoxicité, essentiellement sous forme de toxicité hépatocellulaire aiguë, mais qui peut également entraîner une maladie cholestatique ou une toxicité de type mixte. L'ASAT, l'ALAT, les gamma GT, la bilirubine et la phosphatase alcaline doivent être contrôlés à intervalles fréquents lors du traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
La sécurité de Ketoconazole HRA a été évaluée en se basant sur les articles publiés et sur l'utilisation du kétoconazole comme traitement antifongique.
Les effets indésirables énumérés ci-après dans le tableau 2 sont classés par classes de systèmes d'organes.
Les groupes de fréquence sont définis conformément à la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
Dans chacun des groupes de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.
Tableau 2 : Incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques marquées, rapportés dans la littérature chez des patients adultes et adolescents

Classe de systèmes d'organes	Fréquence/Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Troubles allergiques, y compris un choc anaphylactique, une réaction anaphylactoïde et une réaction anaphylactique et angio-œdème
Affections endocriniennes	
Fréquent	Insuffisance surrénale
Affections psychiatriques	
Indéterminé	Insomnie, nervosité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Indéterminé	Intolérance à l'alcool, anorexie, augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges, somnolence
Indéterminé	Pression intracrânienne accrue (œdème papillaire, fontanelle bombée), paresthésie
Affections oculaires	
Indéterminé	Photophobie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Indéterminé	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée
Indéterminé	Dyspepsie, flatulence, décoloration de la langue, bouche sèche, dysgueusie
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Examens de la fonction hépatique anormaux
Rare	Hépatotoxicité grave, y compris jaunisse, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique y compris des cas nécessitant une greffe ou entraînant la mort (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, éruption cutanée
Peu fréquent	Urticaire, alopécie
Indéterminé	Photosensibilité, érythème multiforme, dermatite, érythème, xérodermie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminé	Myalgie, arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Indéterminé	Troubles menstruels, azoospermie, dysfonctionnement érectile, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Très rare	Pyrexie
Indéterminé	Œdème périphérique, malaise, bouffées de chaleur
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Peu fréquent	Diminution plaquettaire
Indéterminé	Diminution temporaire des concentrations de testostérone

Description des effets indésirables sélectionnés :
Hépatotoxicité :
La toxicité hépatique grave due au traitement par kétoconazole est rare (1/15000). Des lésions hépatocellulaires aiguës ont principalement été observées, tout comme les lésions chlolestatiques ou une toxicité de type mixte. Des cas fatals ont été rapportés particulièrement lorsque le traitement est poursuivi en dépit de l'élévation enzymatique du foie. Des augmentations des enzymes hépatiques (⩽ 5N et > 5N) ont été observées chez ~ 13,5 % et ~ 2,5 % des patients, se produisant respectivement au cours des six premiers mois du traitement. Les taux d'enzymes hépatiques sont redevenus normaux en 2 à 12 semaines après une diminution de la dose ou un arrêt du kétoconazole. L'hépatotoxicité ne semble pas être dose-dépendante.
Tous les facteurs potentiels associés à l'hépatotoxicité et les taux anormaux d'enzymes hépatiques détectés avant l'initiation de Ketoconazole HRA doivent être pris en compte avant d'envisager un traitement par Ketoconazole HRA. Ketoconazole HRA ne doit pas être administré lorsque les enzymes hépatiques sont plus élevés que 2 fois la limite normale supérieure ou en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques. Le contrôle des enzymes hépatiques doit être réalisé une fois par semaine pendant le premier mois du traitement, puis une fois par mois pendant 6 mois. Si une augmentation des enzymes hépatiques est détectée et qu'elle est inférieure à 3 fois la limite normale supérieure, un contrôle plus étroit de la fonction hépatique sera réalisé et la dose quotidienne sera diminuée d'au moins 200 mg. Si une augmentation des taux enzymatiques du foie est supérieure à 3 fois la limite normale supérieure, Ketoconazole HRA doit être arrêté immédiatement et ne sera pas réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave.
Insuffisance surrénale :
Une insuffisance surrénale peut survenir chez les patients sous kétoconazole sans substitution corticostéroïde (schéma « inhibition seule ») ou si la thérapie de remplacement des glucocorticoïdes est insuffisante (pour les patients traités par schéma « inhibition-et-remplacement »). Contrôler et expliquer aux patients les signes et les symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hyperkaliémie ou hypoglycémie). L'insuffisance surrénale peut être détectée par des bilans cliniques périodiques et par le contrôle des taux plasmatique/sérique ou salivaire du cortisol. En cas d'insuffisance surrénale, le traitement par Ketoconazole HRA sera temporairement suspendu ou la dose réduite et, si nécessaire, complété par une corticothérapie de substitution.
Population pédiatrique :
La fréquence d'hépatotoxicité pourrait être plus élevée chez les adolescents que chez les adultes. Dans la littérature, parmi 24 patients pédiatriques traités par kétoconazole, deux d'entre eux ont développé une hépatotoxicité sévère. Une adolescente de 14 ans, qui avait été traitée pour la maladie de Cushing par kétoconazole 200 mg deux fois par jour, a présenté, un mois plus tard, une jaunisse, une anorexie avec fièvre, des

nausées et des vomissements. Le kétoconazole a été interrompu mais son état s'est rapidement détérioré et elle est décédée. Une adolescente de 17 ans a été traitée par kétoconazole à raison de 1200 mg/jour pour un carcinome surrénalien avec métastases hépatiques et a démontré des examens modifiés de la fonction hépatique après 22 jours. Après l'arrêt du kétoconazole, les enzymes hépatiques sont retournées à leur taux normal en 3 semaines (cf Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu de Ketoconazole HRA. La dose maximale qui a été utilisée pour le traitement des syndromes de Cushing est de 1600 mg/jour.
Dans l'éventualité d'un surdosage accidentel, le traitement consiste en mesures de soutien. Dans la première heure consécutive à l'ingestion, un lavage gastrique peut être fait. Du charbon actif peut être donné si cela semble approprié.
Dans l'éventualité de signes indicateurs d'une insuffisance surrénale, outre les mesures générales visant à éliminer le médicament et réduire son absorption, une dose de 100 mg d'hydrocortisone doit être administrée immédiatement, conjointement à des perfusions de solutions salines et de glucose. Une surveillance étroite sera nécessaire : la pression artérielle et l'équilibre hydroélectrolytique seront contrôlés pendant quelques jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés imidazolés. Code ATC : J02AB02.

Mécanisme d'action :
Le kétoconazole est un inhibiteur de la stéroïdogenèse. Le kétoconazole est un dérivé de l'imidazole qui est un puissant inhibiteur de la synthèse du cortisol résultant de sa capacité à inhiber plusieurs enzymes cytochromes P450 dans les glandes surrénales. Le kétoconazole inhibe principalement l'activité de l'hydroxylase-17α, mais il inhibe également les étapes de la 11-hydroxylation et, à des doses plus élevées, l'enzyme de clivage de la chaîne latérale de cholestérol. Le kétoconazole est donc un inhibiteur de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Le kétoconazole est également un puissant inhibiteur de la synthèse des androgènes, inhibant l'activité de la lyase C17-20 dans les glandes surrénales et également dans les cellules Leydig.
A part l'effet bloquant des glandes surrénales, le kétoconazole peut également avoir des effets directs sur les cellules tumorales corticotropes chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Efficacité clinique :
L'efficacité et la sécurité du kétoconazole dans le traitement du syndrome de Cushing, toutes causes confondues, ont été décrites par le biais de plusieurs études rétrospectives publiées, d'examens de dossiers et d'études de cas. Le contrôle des taux de cortisol, sérique/plasmatique ou urinaire, a été utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement en même temps que l'évaluation des symptômes cliniques du syndrome de Cushing. Plus de 800 patients ont été traités par kétoconazole sur une durée et selon des modalités de traitement variables. Environ 200 patients ont été traités pendant plus de 6 mois et certains d'entre eux ont été traités pendant plusieurs années.
Les taux de cortisol libre urinaire (CLU) ont été rapidement normalisés chez environ 50 % des patients sous kétoconazole. Les taux de réponse variaient entre 43 et 80 % selon les études et les critères pour définir une réponse. Environ 75 % des patients ont atteint une diminution de plus de 50 % des taux de CLU sous kétoconazole par rapport aux taux prétraitement.

- Association de traitements :
  Le kétoconazole a été utilisé à la fois en monothérapie et en association avec d'autres médicaments, principalement avec la métyrapone, chez des patients atteints d'une maladie plus sévère, n'ayant pas totalement répondu à un seul médicament ou nécessitant une diminution de la dose d'au moins un des médicaments pour améliorer la tolérance. Le kétoconazole a également été utilisé avec d'autres traitements, tels que la chirurgie et l'irradiation de l'hypophyse. Dans l'ensemble, le kétoconazole s'est avéré être un médicament efficace pour normaliser les taux de cortisol, toutes causes du syndrome de Cushing confondues et, si toléré, le traitement par kétoconazole peut être poursuivi pendant longtemps.
- Phénomène d'échappement :
  Chez environ 10 à 15 % des patients traités par kétoconazole, on a observé un « phénomène d'échappement » qui renforce le besoin d'un suivi clinique et biochimique à long terme de ces patients. Si ce type de phénomène se manifeste, il se peut qu'une autre dose plus élevée soit nécessaire afin de maintenir les taux de cortisol dans les limites normales.

Utilisation dans la maladie de Cushing :
Les données de 535 patients atteints de la maladie de Cushing et traités par kétoconazole, ainsi que 13 études de cas individuels, sont disponibles dans la littérature. Dans une étude rétrospective conduite dans plusieurs centres français, 200 patients atteints de la maladie de Cushing ont été suivis entre 1995 et 2012. Lors de la dernière consultation, 78 patients (49,3 %) ont été contrôlés, 37 patients (23,4 %) ont eu un contrôle partiel avec au moins 50 % de diminution du CLU (sans normalisation) et 43 patients (27,2 %) ont présenté des taux de CLU inchangés. Lors du dernier suivi, les signes cliniques s'étaient améliorés chez 74/134 patients (55,2 %), l'hypertension chez 36/90 patients (40 %), l'hypokaliémie chez 10/26 patients (38,4 %) et le diabète sucré chez 23/39 patients (59 %).

Utilisation dans le syndrome ectopique de l'ACTH (hormone adénocorticotrope) :
Les données de 91 patients atteints du syndrome ectopique de l'ACTH et traités par kétoconazole ont été examinées ainsi que les études de 18 cas individuels. Dans une étude canadienne, parmi les 12 patients évaluables (sur 15), 10 ont montré une diminution des taux de cortisol libre urinaire mais seulement cinq ont présenté une guérison totale avec des doses de kétoconazole de 400 à 1200 mg/jour. L'amélioration clinique de l'hypokaliémie, de l'alcalose métabolique, du diabète sucré et de l'hypertension s'est produite même en l'absence de réponse hormonale complète.

Utilisation dans le syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH :
Les données de 17 patients avec tumeurs surrénaliennes et de 2 patients avec hyperplasie nodulaire surrénalienne primaire traités par kétoconazole sont disponibles dans la littérature ainsi que les études de 17 cas individuels de patients présentant des tumeurs bénignes ou malignes ou une hyperplasie nodulaire surrénalienne et 2 cas pédiatriques du syndrome de McCune Albright. Une amélioration des symptômes cliniques a été observée chez la plupart des patients après l'initiation du traitement. Cependant, chez les patients atteints d'un carcinome corticosurrénalien, l'amélioration de l'hypercortisolisme sous kétoconazole était limitée dans certains cas.

Population pédiatrique :
Les données de 24 patients pédiatriques atteints du syndrome de Cushing endogène, traités par kétoconazole sont disponibles dans la littérature ; 16 de ces patients avaient plus de 12 ans et 8 moins de 12 ans. Le traitement par kétoconazole chez les patients pédiatriques a permis une normalisation des taux de cortisol libre urinaire et une amélioration clinique, y compris le recouvrement du taux de croissance et de la fonction gonadique, la normalisation de la pression sanguine, des caractéristiques du syndrome de Cushing et de la perte de poids, dans la plupart des cas. Les doses utilisées chez les adolescents de plus de 12 ans étaient analogues à celles utilisées chez les adultes atteints du syndrome de Cushing endogène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le kétoconazole est un faible agent dibasique et il a donc besoin d'acidité pour sa dissolution et son absorption. Des concentrations plasmatiques maximales moyennes d'environ 3,5 µg/ml sont atteintes en 1 ou 2 heures, suite à l'administration d'une seule dose de 200 mg prise pendant un repas.
La Cmax et l'AUC augmentent plus que proportionnellement avec la dose. À l'état d'équilibre, des concentrations maximales moyennes de 1,7 µg/ml à 15,6 µg/ml ont été rapportées pour des doses quotidiennes totales de 200 mg à 1200 mg.

Distribution :
In vitro, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %, principalement à la fraction d'albumine. Le kétoconazole est largement distribué dans les tissus ; toutefois, seule une proportion négligeable de kétoconazole atteint le liquide céphalorachidien.

Biotransformation :
Le kétoconazole est amplement métabolisé en un grand nombre de métabolites inactifs. Des études *in vitro* ont démontré que le CYP3A4 était l'enzyme principale impliquée dans le métabolisme du kétoconazole.
Les principales voies métaboliques identifiées sont l'oxydation et la dégradation de l'imidazole et les cycles de pipérazine, la O-désalkylation oxydative et l'hydroxylation aromatique.
Le kétoconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Il n'a pas été démontré que le kétoconazole induisait son propre métabolisme.

Élimination :
L'élimination du plasma est biphasique et a une demi-vie de 2 heures pendant les 10 premières heures et de 8 heures par la suite. La demi-vie du kétoconazole augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. A des doses > 400 mg/jour, des demi-vies de 3 à 10 heures ont été rapportées. Environ 13 % de la dose est excrétée dans les urines, dont 2 à 4 % sous forme de médicament inchangé. La principale voie d'excrétion est par la bile dans le tractus intestinal.

Populations spéciales :
Pédiatrie :
En se basant sur des données limitées, les paramètres pharmacocinétiques (AUC, Cmax et demi-vie) du kétoconazole pour des doses de 5 à 10 mg/kg/jour, correspondant approximativement à des doses quotidiennes de 200 à 800 mg, sont similaires en pédiatrie et dans la population adulte.

Insuffisance rénale :
La pharmacocinétique du kétoconazole n'est pas significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets en bonne santé.

Patients âgés :
Aucune évaluation officielle de l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de Ketoconazole HRA n'a été réalisée. Il n'y a pas de données qui semblent indiquer un besoin d'adaptation spécifique de la dose dans cette population.
Les données *in vitro* indiquent que le kétoconazole est un inhibiteur puissant des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 et OCT2, et dans une moindre mesure des transporteurs OAT1 et BSEP. L'inhibition de ces différents transporteurs à des concentrations cliniquement significatives de kétoconazole ne peut pas être exclue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique du kétoconazole a été établi à partir d'études à long terme menées sur des rats et des chiens.
Une fragilité des os et des jambes cassées ont été rapportées chez le rat mais n'ont pas été observées chez d'autres espèces.
Conformément à l'action pharmacologique du kétoconazole, des effets ont été observés sur les surrénales et les gonades du rat et du chien.
Des concentrations élevées d'enzymes hépatiques et des changements histologiques dans le foie, consistant en accumulation dose-dépendante de lipofuscine dans les hépatocytes, ont été rapportés chez le rat et chez le chien après une administration répétée de kétoconazole.
Des études électrophysiologiques ont démontré que le kétoconazole inhibe le composant rapidement actif du courant potassique à rectification retardée du cœur, prolonge la durée potentielle de l'action et peut prolonger l'intervalle QT. Toutefois, aucune modification de l'ECG n'a été enregistrée chez le chien à des doses quotidiennes maximales de 40 mg/kg administrées pendant 12 mois.
Le kétoconazole n'était pas génotoxique *in vitro* et *in vivo*. Toutefois, le potentiel génotoxique n'a pas été correctement déterminé pour le schéma posologique proposé dans le traitement du syndrome de Cushing endogène. Le kétoconazole n'est pas carcinogène.
Dans des études de reproduction, le kétoconazole a altéré la fertilité chez le mâle et la femelle. Des doses de 25 mg/kg et plus, chez le rat et le chien mâles, ont produit des anomalies des spermatozoïdes et ont réduit la fertilité chez le rat. Le kétoconazole à des doses maximales de 40 mg/kg n'a eu aucun effet sur la fertilité de la femelle du rat, tandis que des doses de 75 mg/kg et plus ont diminué le taux de grossesse et le nombre de sites d'implantation. Le kétoconazole à des doses de 80 et de 160 mg/kg a inhibé l'ovulation chez le rat immature. Le kétoconazole, à des doses de 40 mg/kg/jour et plus, a mis en évidence une embryotoxicité et une tératogénicité chez le rat et le lapin. Les effets tératogènes observés étaient principalement des anomalies squelettiques, y compris fente palatine, brachydactylie, ectrodactylie et syndactylie. Le traitement des jeunes rats pendant 30 jours à partir de 21 jours d'âge a retardé le début de la puberté. Les effets sur la reproduction humaine ne peuvent être exclus.
Des études sur des femelles de rats gravides et chez des cobayes avec ^{3}H-ketoconazole indiquent que le kétoconazole traverse le placenta.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques ou en médecine interne.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/14/965/001 ; CIP 3400930007631 (RCP rév 22.08.17).
Prix : 622,42 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

KETOSTERIL®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées suremballées.

COMPOSITION

	p cp
Céto-DL-isoleucine calcique	67 mg
Cétoleucine calcique	101 mg
Cétophénylalanine calcique	68 mg
Cétovaline calcique	86 mg
Hydroxy-DL-méthionine calcique	59 mg
L-lysine monoacétate	105 mg
L-thréonine	53 mg
L-tryptophane	23 mg
L-histidine	38 mg
L-tyrosine	30 mg

Excipients : amidon de maïs, polyvidone insoluble, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, macrogol 6000, jaune de quinoléine, polymère de diméthylaminométacrylate (Eudragit E 12,5), triacétine, dioxyde de titane, polyvidone soluble.

DC INDICATIONS

Association à un régime hypoprotidique strict (0,4 g/kg/jour) chez l'insuffisant rénal chronique pour diminuer le syndrome urémique et mieux contrôler le métabolisme phosphocalcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 comprimé pour 5 kg de poids corporel.
La dose maximale est de 50 comprimés par jour.
L'apport en acides aminés est de 600 mg par comprimé.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être répartis au cours des 3 principaux repas.
Ils doivent être avalés sans être mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Pendant le traitement, suivre strictement un régime pauvre en protéine : 0,4 gramme de protéine par kilogramme de poids corporel et par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La réduction des apports protidiques entraînant une diminution des apports énergétiques, un apport calorique élevé, égal ou supérieur à 35 kilocalories par kilogramme de poids et par jour, doit être maintenu.
La surveillance de la calcémie est préconisée en raison des risques d'hypercalcémie (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Tétracyclines : en raison de la présence de sels de calcium, une interférence avec l'absorption des tétracyclines est possible. Décaler la prise d'au moins 3 heures.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ne pas administrer chez la femme enceinte ou qui allaite en raison de l'absence de données.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rares troubles digestifs à type de pesanteur épigastrique.
- Risque d'hypercalcémie réversible à l'arrêt du traitement. Dans ce cas, il est conseillé de diminuer l'apport de vitamine D. Si l'hypercalcémie persiste, réduire la posologie de Ketosteril ou celle des autres médicaments contenant du calcium.
- En cas d'hypophosphorémie, réduire l'administration éventuelle des chélateurs de phosphore.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre médicament des voies digestives et du métabolisme (A : voies digestives et métabolisme).
Ketosteril est un mélange de 5 acides aminés essentiels (L-monoacétate de lysine, L-thréonine, L-tryptophane, L-histidine, et L-tyrosine) et de 5 substituts d'acides aminés essentiels sous forme de sel calcique dont 4 céto-analogues (céto-isoleucine, cétoleucine, cétovaline, et cétophénylalanine) et un hydroxyanalogue (hydroxyméthionine) sous forme de sel calcique.
Les céto-analogues sont convertis en leur acide aminé correspondant par transamination à partir d'une source de fonction amine endogène. Leur association au régime hypoprotidique de l'insuffisant rénal chronique permet

une diminution du risque de dénutrition protéique et de carence en acides aminés essentiels sans accroître l'apport azoté.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933608743 (1993, RCP rév 06.06.16).

Prix : 57,70 € (100 comprimés).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE

5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx

Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60

Site web : www.fresenius-kabi.fr

KÉTREL ®

trétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,05 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Trétinoïne (DCI) .... 15 mg

Excipients : myristate d'isopropyle, carbomère (Carbopol 1382), polysorbate 80, triglycérides à chaîne moyenne (Miglyol 812), glycérol, paraffine liquide légère, butylhydroxytoluène, butylhydroxyanisole, hydroxyde de sodium, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.

DC INDICATIONS

Acné de sévérité moyenne, particulièrement indiqué dans l'acné rétentionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie de départ est d'une application, le soir. La fréquence des applications sera ajustée selon les réactions obtenues.

Il faut prescrire une fréquence d'application telle qu'elle évite des réactions d'irritation désagréables ; seuls un léger érythème, une desquamation modérée, voire une faible sensation de brûlure sont acceptables.

En cas d'irritation primaire importante, passer à une application un jour sur deux.

En l'absence de toute réaction locale, on peut augmenter la fréquence des applications à 2 par jour.

Dès la fin de la 2^{e} semaine jusqu'à la fin du traitement d'attaque (12^{e} à 14^{e} semaine), le rythme des applications est en moyenne d'une fois par jour, ou moins en cas d'irritation persistante.

Pour obtenir le meilleur résultat, le malade doit être averti des réactions normales qui marquent le début du traitement : irritation primaire et efflorescence transitoire ; il doit être revu régulièrement pour adapter la posologie et réduire au minimum l'irritation primaire. Il devra être averti du caractère retardé de l'amélioration, de l'intérêt qu'il y a à poursuivre la thérapeutique jusqu'au 3^{e} mois pour obtenir un résultat optimum, et de la nécessité d'un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

L'amélioration est nettement visible vers la 6^{e} semaine du traitement, elle se poursuit pour aboutir au meilleur possible vers la 12^{e} semaine ou la 14^{e} semaine.

A cette date, ou plus précocement, si tous les éléments acnéiques ont disparu, on peut passer au traitement d'entretien avec 2 ou 3 applications par semaine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Après avoir lavé et bien séché la peau, appliquer en massant légèrement une fine couche de crème sur les lésions en évitant les yeux, les paupières, les lèvres, les narines.

Se laver les mains après l'emploi du produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison de phénomènes d'intolérance possibles à type d'œdème et d'eczématisation au caractère passager, un essai répété sur une surface cutanée réduite (touche d'essai) est souhaitable lors des premières applications.
- Si une réaction de type réaction d'hypersensibilité ou une irritation sévère apparaissent, le traitement devra être interrompu provisoirement, voire définitivement.
- En cas d'application accidentelle sur les muqueuses, les yeux, la bouche, les narines ou sur une plaie ouverte, rincer soigneusement à l'eau tiède.
- Du fait du caractère irritant du traitement, l'usage concomitant de produits cosmétiques nettoyants astringents et d'agents desséchants ou irritants (tels que produits parfumés ou alcoolisés) est à éviter.
- L'exposition au soleil et aux lampes à ultraviolet, provoquant une irritation supplémentaire, est à éviter. Le traitement pourra cependant être poursuivi si l'exposition solaire est réduite au minimum (protection par le port d'un chapeau et utilisation d'une crème écran solaire) et le rythme des applications ajusté.
  En cas d'exposition exceptionnelle au soleil (une journée à la mer par exemple), ne pas appliquer la veille, le jour même et le lendemain.
  Si une exposition préalable a entraîné des brûlures (« coup de soleil »), attendre un complet rétablissement avant d'entreprendre le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Du fait du caractère irritant de cette préparation, il est préférable d'éviter tout produit pouvant entraîner une irritation locale (lotions alcoolisées en particulier).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal : La trétinoïne s'est révélée tératogène par voie orale ; par voie locale et à fortes doses, elle induit des malformations squelettiques mineures.

Dans l'espèce humaine :

Compte tenu de l'existence d'un passage percutané (même s'il est faible) et de l'absence tant de données épidémiologiques que d'une large expérience clinique, l'utilisation des rétinoïdes locaux est déconseillée en cours de grossesse.

Cependant, sur la base de données cliniques encore succintes, il ne semble pas exister d'argument en faveur d'un effet malformatif des rétinoïdes locaux.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une irritation réversible de la peau peut apparaître, disparaissant lorsque le traitement est interrompu ou les applications espacées. Une sensation de chaleur ou un léger picotement peut se produire après application.

En raison de la présence de butylhydroxyanisole et de butylhydroxytoluène, risque d'eczéma de contact, irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

En raison de la présence de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparations antiacnéiques à usage topique (code ATC : D10AD01).

L'activité de la trétinoïne est basée sur un mécanisme d'action qui correspond point par point à la pathogénie de l'acné :

- la trétinoïne s'oppose et prévient la formation des éléments acnéiques : par stimulation de l'épithélium folliculaire, la prolifération accrue des cellules kératinisées non cohérentes est intensifiée. Ces cellules cornées libres sont évacuées avec le sébum vers la surface de la peau. Le bouchon corné ne peut se constituer et la formation de nouveaux éléments est ainsi prévenue ;
- appliquée au début de la phase inflammatoire, la trétinoïne augmente la perméabilité de la paroi folliculaire aux agents irritants responsables des phénomènes inflammatoires (fragments de kératine, acides gras libres...) et accélère d'autant l'évolution des papules et des pustules et leur élimination. Elle évite ainsi la transformation de ces lésions en nodules kystiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les taux de passage percutané de la trétinoïne ou acide rétinoïque, au sein de préparations pour usage local, bien que variables (forme galénique, localisation, surface traitée, durée du traitement...) restent faibles aux doses thérapeutiques. L'acide rétinoïque est rapidement métabolisé (48 h).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934088360 (1996, RCP rév 17.11.03).

Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL

264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris

Tél : 01 56 33 11 11

KÉTUM ® Gé 100 mg

kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond, biconvexe, gravé « 100 » sur une face ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Kétoprofène (DCI) .... 100 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs et de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

Traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique) ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites ;
- arthrites microcristallines ;
- arthroses ;
- lombalgies ;
- radiculalgies ;
- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose maximale journalière est de 200 mg par jour. Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement symptomatique au long cours :

1 à 2 comprimés à 100 mg par jour, soit 100 à 200 mg par jour.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës :

2 comprimés à 100 mg par jour, soit 200 mg par jour.

Fréquence d'administration :

Les comprimés sont à prendre au cours des repas.

La posologie quotidienne est à répartir en 1 à 2 prises par jour.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation concomitante de Ketum avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Ketum, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.

Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Ketum devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Autres :

- L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
- Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
- De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteur favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égale à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours des 1^{er} trimestre et 2^e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3^e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses) ;
- une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Ketum ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du 1^{er} ou du 2^e trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un des ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel, par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melï¿‰na, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence, en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : céphalées, vertige, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : convulsions, troubles du goût.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : troubles de l'humeur.

Affections oculaires :

- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
  Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : anémie due à une hémorragie, leucopénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation.

Affections générales et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.

Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien. Code ATC : M01AE03 (M : Muscle et Squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques.

Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique, périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé. Le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 60 à 90 minutes après administration orale.

Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (Cmax). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

Distribution :

La demi-vie plasmatique moyenne est de 1,5 à 2 heures, pour la voie orale.

Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.

Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4^e heure suivant une prise orale.

Il traverse la barrière placentaire et la barrière hématoencéphalique.

Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Métabolisme :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un très mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Excrétion :

Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein, et 1 à 8 % dans les fèces.

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des

6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physiopathologiques :

- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée (3 heures).
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933927912 (1995, RCP rév 17.02.16).

Prix : 2,50 € (30 comprimés à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,50 €. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

KÉTUM® LP Gé 200 mg

kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée (transparente et orange) : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Kétoprofène (DCI)	200 mg

Excipients : saccharose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, gomme laque, éthylcellulose, talc. *Enveloppe de la gélule :* jaune de quinoléine, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique) ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose maximale journalière est de 200 mg par jour. Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration :

1 gélule par jour, en une prise, au cours d'un repas.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation concomitante de Ketum LP avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Ketum LP, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.

Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Ketum LP devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Autres :

- L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
- Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
- De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteur favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de

la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours des 1[er] trimestre et 2[e] trimestre de la grossesse.

Au cours du 3[e] trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses) ;
- une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Ketum LP ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du 1[er] ou du 2[e] trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel, par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, meï¿‰na, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence, en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : céphalées, vertige, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : convulsions, troubles du goût.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : troubles de l'humeur.

Affections oculaires :

- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
  Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : anémie due à une hémorragie, leucopénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation.

Affections générales et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle. Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien (code ATC : M01AE03 ; M : muscle et squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques.

Il possède les propriétés suivantes :

- antalgique, périphérique et centrale,
- antipyrétique,
- anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Kétum LP est une forme de kétoprofène à libération prolongée, pH-dépendante, destinée à l'administration de la dose thérapeutique quotidienne en une prise unique.

Les microgranules de kétoprofène sont dispersés progressivement dans le tractus intestinal.

Absorption :

La concentration plasmatique maximale est obtenue vers la 6[e] heure après l'administration ; un plateau persiste jusqu'à la 18[e] heure ; des taux significatifs sont retrouvés à la 24[e] heure. La répétition des doses au cours du traitement n'est pas suivie d'une accumulation du produit.

Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (Cmax). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

Distribution :

Kétum LP assure une imprégnation en kétoprofène continue et régulière.

Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.

Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4[e] heure suivant une prise orale.

Il traverse la barrière placentaire et la barrière hématoencéphalique.

Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Métabolisme :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un très mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Excrétion :

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration. La forme à libération prolongée ne modifie pas les processus d'excrétion rénale du kétoprofène. Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein, et 1 à 8 % dans les fèces.

Variations physiopathologiques :

- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée.
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933928162 (1995, RCP rév 01.02.16).

Prix : 3,06 € (14 gélules).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,06 €. Collect.

MENARINI FRANCE

1, rue du Jura. BP 40528

94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20

Site web : http://www.menarini.fr

KÉTUM ® gel à 2,5 %

kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel : Tube de 60 g et tube doseur de 120 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Kétoprofène (DCI) .... 2,5 g

Excipients : carbomère, éthanol, huile essentielle de lavandin, diéthanolamine, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des arthroses des petites articulations.
- Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.
- Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

POSOLOGIE :

Tube :

- Entorses, contusions, veinites post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense : 2 applications de 2 g de gel (soit 5 cm de gel environ) par jour.
- Tendinites superficielles : 2 applications de 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ) par jour.
- Arthrose des petites articulations : 3 applications de 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ) par jour.
- Lombalgie aiguë : 3 applications de 5 g de gel (soit 12 cm de gel environ) par jour les 3 premiers jours, puis 2 applications de 5 g de gel par jour les 4 jours suivants.

Tube doseur :

1 dose = 1,2 g de gel, soit 30 mg de kétoprofène.

La posologie est de 3 à 12 doses en 2 à 3 applications par jour en fonction des indications :

- Entorses, contusions, veinites post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense : 3 doses par jour.
- Tendinites superficielles : 6 doses par jour.
- Arthrose des petites articulations : 9 doses par jour.
- Lombalgie aiguë : 12 doses par jour les premiers jours puis 8 doses par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Se laver les mains, soigneusement et de façon prolongée, après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Antécédent de réactions de photosensibilité.
- Réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS.
- Antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- A partir du début du 6[e] mois de la grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'exposition au soleil, même en cas de soleil voilé, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, doit être évitée pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
- Il est recommandé de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute la durée du traitement et les deux semaines qui suivent son arrêt afin d'éviter tout risque de photosensibilisation.
- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'apparition d'une réaction cutanée, y compris les réactions cutanées apparaissant après coapplication de produits contenant de l'octocrylène.
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- Il est déconseillé d'appliquer le kétoprofène gel sous pansement occlusif.
- Les patients avec un asthme associé à une rhinite chronique, une sinusite chronique, et/ou une polypose nasale ont un risque plus élevé d'allergie à l'aspirine et/ou aux AINS que le reste de la population.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le kétoprofène per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du début du 6[e] mois de la grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions cutanées locales ont été rapportées qui peuvent, par la suite, s'étendre au-delà de la zone d'application. Des cas de réactions plus sévères comme un eczéma bulleux ou phlycténulaire qui peuvent s'étendre ou devenir généralisées sont survenus rarement.

Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation d'un pansement occlusif (hypersensibilité, effets digestifs ou rénaux).

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés. Ils ont été listés selon la classification « système organe classe » et classés selon leur fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 10 %) ; fréquent (de

1 % à 10 %) ; peu fréquent (de 0,1 % à 1 %) ; rare (de 0,01 % à 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %), incluant les cas isolés.

Système organe classe	Effets indésirables
Affection du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique, réaction d'hypersensibilité
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Ulcère peptique, saignements gastro-intestinaux, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème, prurit, eczéma, sensations de brûlures
Rare	Réaction de photosensibilité, dermatite bulleuse
Très rare	Dermatitis contact, angiœdème
Affection du rein et des voies urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale aggravée

Les patients âgés sont particulièrement susceptibles aux effets indésirables des AINS.

Liés aux excipients :

En raison de la présence d'éthanol (alcool), les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau. Tenir compte de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients, susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène et d'entraîner une agitation et une confusion chez le sujet âgé.

L'application de trop fortes doses peut également entraîner l'exacerbation des effets indésirables : irritation, érythème, prurit.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique (code ATC : M02AA10).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Sous forme de gel, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Appliqué localement sous forme de gel, le kétoprofène est absorbé lentement à travers la peau. Il s'accumule peu dans l'organisme. Le passage systémique du gel par rapport à celui des formes orales de kétoprofène est de l'ordre de 5 %, ce qui permet d'obtenir un effet local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933354978 (1991, RCP rév 04.02.16) tube 60 g.
3400934444760 (1991, RCP rév 04.02.16) tube doseur 120 g.

Non remb Séc soc.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

KEVZARA ®
sarilumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (stérile, transparente, incolore à jaune pâle, de pH environ 6,0) à 150 mg :

- Seringue préremplie unidose contenant 1,14 ml de solution (avec protège-aiguille, tige de piston blanche et collerette orange clair), boîte de 2.
- Stylo prérempli unidose contenant 1,14 ml de solution (muni d'un couvre-aiguille jaune et d'un capuchon orange clair), boîte de 2.

Solution injectable SC (stérile, transparente, incolore à jaune pâle, de pH environ 6,0) à 200 mg :

- Seringue préremplie unidose contenant 1,14 ml de solution (avec protège-aiguille, tige de piston blanche et collerette orange foncé), boîte de 2.
- Stylo prérempli unidose contenant 1,14 ml de solution (muni d'un couvre-aiguille jaune et d'un capuchon orange foncé), boîte de 2.

COMPOSITION	*p ser ou stylo*	*p ml*
Sarilumab *	150 mg	131,6 mg
ou	200 mg	175 mg

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

* Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

DC INDICATIONS

Kevzara est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR. Les patients traités par Kevzara doivent recevoir la carte patient.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée de Kevzara est de 200 mg toutes les 2 semaines, administrée en injection sous-cutanée.

En cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques, une réduction de la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines est recommandée.

Modification de la posologie :

Le traitement par Kevzara doit être interrompu chez les patients qui développent une infection grave et ce jusqu'à ce que cette infection soit contrôlée.

L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles bas, c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 2000/mm^3.

L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm^3.

Modifications de la posologie recommandées en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) :

Nombre absolu de neutrophiles bas (cf Pharmacodynamie)	
Paramètre biologique (cellules/mm^3)	Recommandation
NAN supérieur à 1000	Conserver la posologie de Kevzara existante.
NAN entre 500 et 1000	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 1000/mm^3. Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
NAN inférieure à 500	Arrêter le traitement par Kevzara.

Nombre de plaquettes bas	
Paramètre biologique (cellules x 10^3/mm^3)	Recommandation
Entre 50 et 100	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10^3/mm^3. Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
Inférieure à 50	Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par Kevzara.

Anomalies des enzymes hépatiques	
Paramètre biologique	Recommandation
ALAT > 1 x et ⩽ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Envisager une modification de la posologie des DMARDs associés en fonction de l'état clinique.
ALAT > 3 x et ⩽ 5 x LSN	Interrompre le traitement par Kevzara jusqu'à ce que la valeur soit < 3 x LSN. Le traitement par Kevzara peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
ALAT > 5 x LSN	Arrêter le traitement par Kevzara.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une injection de Kevzara, si l'oubli est constaté dans les 3 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement. L'injection suivante devra être réalisée à la date initialement prévue.

Si l'oubli est de 4 jours ou plus, l'injection devra être réalisée à la date prévue de l'injection suivante sans doubler la dose.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Kevzara n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité de Kevzara n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients présentant une sérologie positive au virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Kevzara chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Utilisation par voie sous-cutanée.

L'intégralité du contenu (1,14 ml) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être administrée par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés à chaque injection. Ne pas injecter Kevzara dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.

L'injection de Kevzara peut être effectuée par le patient lui-même ou par un aidant si le professionnel de santé considère cela approprié. Une formation appropriée à la préparation et à l'administration de Kevzara doit être dispensée aux patients et/ou aux aidants avant utilisation.

Pour plus d'informations sur l'administration de ce médicament, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Infections sévères actives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité de Kevzara :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial du produit administré et le N° de lot doivent être clairement consignés.

Infections graves :

Pendant le traitement par Kevzara, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). La prudence s'impose en cas de traitement de patients âgés en raison de l'incidence plus élevée des infections dans cette population.

Ne pas administrer Kevzara aux patients ayant une infection active, y compris une infection locale. Le traitement par Kevzara ne doit être instauré qu'après évaluation des risques et des bénéfices chez les patients ayant :

- Infection chronique ou récidivante.
- Antécédent d'infections graves ou opportunistes.
- Infection à VIH.
- Pathologies sous-jacentes à risque d'infection.
- Antécédent d'exposition à la tuberculose.
- Séjour ou voyage dans des zones endémiques de tuberculose ou d'infections fongiques.

Le traitement par Kevzara doit être interrompu si le patient développe une infection grave ou une infection opportuniste.

Si le patient développe une infection pendant le traitement par Kevzara, il doit avoir immédiatement un bilan diagnostic complet et approprié pour un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être instauré et le patient doit être étroitement surveillé.

Des infections graves et parfois fatales dues à des bactéries, des mycobactéries, des pathogènes fongiques, des virus ou d'autres pathogènes opportunistes ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont Kevzara pour traiter une polyarthrite rhumatoïde (PR). Parmi les infections graves les plus fréquemment observées avec Kevzara figurent les infections pulmonaires et la cellulite (cf Effets indésirables). Parmi les infections opportunistes rapportées avec Kevzara figurent la tuberculose, la candidose et la pneumocystose. Dans des cas isolés, des patients ont eu des infections disséminées plutôt que localisées. Ils étaient souvent sous immunosuppresseurs comme le MTX ou les corticostéroïdes qui, en plus de leur PR, sont susceptibles de les prédisposer à des infections.

Tuberculose :

Avant tout traitement par Kevzara, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque de la tuberculose et d'un dépistage d'infection latente.

Les patients ayant une tuberculose latente ou active doivent recevoir un traitement antituberculeux classique avant l'instauration du traitement par Kevzara. Envisager un traitement antituberculeux avant l'instauration du traitement par Kevzara chez les patients ayant un antécédent de tuberculose latente ou active et dont on ne peut garantir qu'ils aient été traités de manière appropriée, et chez les patients dont le test de dépistage est négatif mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. Pour le traitement antituberculeux, il peut être approprié de consulter un spécialiste.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de la tuberculose, y compris les patients dont le test de dépistage était négatif avant l'instauration du traitement.

Réactivation virale :

Des cas de réactivation virale ont été rapportés avec les biothérapies immunosuppressives. Des cas de zona ont été observés au cours des études cliniques de Kevzara. Aucun cas de réactivation de l'hépatite B n'a été rapporté dans les études cliniques ; cependant les patients à risque d'une réactivation étaient exclus de la population de ces études.

Paramètres biologiques :

Nombre de neutrophiles :

Le traitement par Kevzara a été associé à une augmentation de l'incidence de la baisse du nombre absolu de neutrophiles (NAN). Cette diminution du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves.

- L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients ayant un nombre de neutrophiles inférieur à 2000/mm^3. Si le NAN devient inférieur à 500/mm^3, arrêter le traitement par Kevzara.
- Surveiller le nombre de neutrophiles dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis en fonction de l'évaluation clinique. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction des valeurs du NAN, cf Posologie/Mode d'administration.
- Pour envisager une modification de la posologie et compte tenu de la cinétique du NAN, le résultat à considérer est celui réalisé à la fin de l'intervalle entre 2 doses successives (cf Pharmacodynamie).

Nombre de plaquettes :

Le traitement par Kevzara a été associé à une diminution du nombre de plaquettes au cours des études cliniques. La diminution du nombre de plaquettes n'a pas été associée à des événements hémorragiques (cf Effets indésirables).

- L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 x 10^3/mm^3. Arrêter le traitement par Kevzara si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 x 10^3/mm^3.
- Surveiller la numération plaquettaire dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis selon l'évaluation clinique. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction de la numération plaquettaire, cf Posologie/Mode d'administration.

Enzymes hépatiques :

Le traitement par Kevzara a été associé à une augmentation de l'incidence des élévations des transaminases. Ces élévations ont été transitoires et n'ont entraîné aucune atteinte hépatique clinique au cours des études cliniques (cf Effets indésirables). Une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de ces élévations a été observée lorsque des traitements potentiellement hépatotoxiques (p. ex. le MTX) étaient associés à Kevzara.

L'instauration d'un traitement par Kevzara n'est pas recommandée chez les patients ayant des transaminases élevées, c'est-à-dire un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 1,5 x LSN. En cas d'élévation du taux d'ALAT supérieure à 5 x LSN, le traitement par Kevzara doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration).

Surveiller les taux d'ALAT et d'ASAT dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis tous les 3 mois. Selon l'évaluation clinique, envisager d'autres tests de la fonction hépatique, notamment le dosage de la bilirubine. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction de l'élévation des transaminases, cf Posologie/Mode d'administration.

Anomalies lipidiques :

Les paramètres lipidiques peuvent être diminués en cas d'inflammation chronique. Le traitement par Kevzara a été associé à des augmentations des paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et/ou les triglycérides (cf Effets indésirables).

Les paramètres lipidiques doivent être mesurés environ 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement par Kevzara, puis tous les 6 mois environ.

Les patients doivent être suivis conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge de la dyslipidémie.

Perforation gastro-intestinale :

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours des études cliniques, consistant principalement en des complications d'une diverticulite. La prudence s'impose dans l'utilisation de Kevzara chez les patients ayant un antécédent d'ulcération digestive ou de diverticulite. Les patients présentant des signes abdominaux d'apparition récente, tels qu'une douleur persistante associée à de la fièvre, doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation (cf Effets indésirables).

Affections malignes :

Un traitement par immunosuppresseurs peut entraîner une augmentation du risque d'affections malignes. L'impact d'un traitement par Kevzara sur le développement d'affections malignes n'est pas connu ; cependant des cas d'affections malignes ont été rapportés au cours des études cliniques (cf Effets indésirables).

Réactions d'hypersensibilité :

Des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés avec Kevzara (cf Effets indésirables). Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes ont été rash au site d'injection, rash et urticaire. Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de symptômes de réaction d'hypersensibilité. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction d'hypersensibilité survient, l'administration de Kevzara doit être immédiatement arrêtée. Kevzara ne doit pas être administré chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au sarilumab (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Le traitement par Kevzara n'est pas recommandé chez les patients ayant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Vaccinations :

Ne pas administrer de vaccins vivants ou vaccins vivants atténués pendant le traitement par Kevzara, la sécurité clinique n'ayant pas été établie. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par Kevzara. Avant de débuter le traitement par Kevzara, il est recommandé d'effectuer toutes les vaccinations nécessaires conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. L'intervalle à respecter entre une vaccination par un vaccin vivant et l'instauration du traitement par Kevzara doit être conforme aux recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs (cf Interactions).

Risque cardio-vasculaire :

Les patients atteints de PR ont un risque accru de troubles cardio-vasculaires et leurs facteurs de risque (p. ex. hypertension artérielle, hyperlipidémie) doivent être pris en charge selon les recommandations habituelles.

DC INTERACTIONS

L'association de MTX n'a pas modifié l'exposition au sarilumab sur la base des analyses des études pharmacocinétiques et au travers des différentes études. Il n'est pas attendu que l'exposition au MTX soit modifiée lorsqu'il est co-administré au sarilumab, bien qu'aucune donnée clinique n'ait été recueillie. Kevzara n'a pas été étudié en association avec les anti JAK (Janus kinase) ou les DMARDs biologiques comme les anti TNF.

Plusieurs études *in vitro* et un nombre limité d'études *in vivo* chez l'homme ont montré que les cytokines et les modulateurs des cytokines pouvaient influencer l'expression et l'activité d'enzymes spécifiques du cytochrome P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Ainsi, la pharmacocinétique des médicaments co-administrés métabolisés par ces enzymes peut être altérée. Des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6), notamment chez les patients atteints de PR, sont susceptibles de diminuer l'activité des CYP, et d'augmenter ainsi les concentrations de médicaments, comparé à des sujets sans PR. Le blocage de la voie de signalisation IL-6 par les inhibiteurs des IL-6Rα comme le sarilumab est susceptible de supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 et de rétablir l'activité des CYP, conduisant ainsi à une modification des concentrations de médicaments.

Cette modulation de l'effet de l'IL-6 par le sarilumab sur les enzymes CYP peut être cliniquement significative avec les médicaments à indice thérapeutique étroit métabolisés par le CYP pour lesquels la posologie est ajustée individuellement. A l'instauration ou à l'interruption du traitement par Kevzara chez les patients traités par des médicaments métabolisés par le CYP, il convient de mettre en place une surveillance thérapeutique de l'effet (p. ex. pour la warfarine) ou de la concentration (p. ex. pour la théophylline) de ces médicaments et, au besoin, d'ajuster leur posologie individuelle.

Étant donné que Kevzara peut supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur le CYP3A4, restaurant ainsi son activité, il en résulte une diminution de l'exposition et de l'activité des substrats du CYP3A4. La prudence s'impose chez les patients débutant un traitement par Kevzara associé à un traitement métabolisé par le CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux ou statines) (cf Pharmacocinétique).

L'interaction du sarilumab avec les médicaments métabolisés par d'autres CYP (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) n'a pas été étudiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de sarilumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets directs ou indirects en matière de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Kevzara ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente exige un traitement par sarilumab.

ALLAITEMENT :

On ignore si le sarilumab est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé systématiquement après ingestion. L'excrétion du sarilumab dans le lait maternel n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

Les IgG1 étant excrétées dans le lait maternel, il convient d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par sarilumab, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la patiente.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du sarilumab sur la fertilité chez les humains. Les études sur l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité du mâle ou de la femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kevzara n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec Kevzara au cours des études cliniques ont été : neutropénies, augmentation des ALAT, érythème au site d'injection, infections des voies aériennes supérieures et infections des voies urinaires. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau des effets indésirables :

La sécurité d'emploi de Kevzara associé aux DMARDs a été évaluée au travers des données de sept études cliniques, dont 2 études contrôlées versus placebo, incluant 2887 patients (données de sécurité à long terme). Parmi ces patients, 2170 ont reçu Kevzara pendant au moins 24 semaines, 1546 pendant au moins 48 semaines, 1020 pendant au moins 96 semaines, et 624 pendant au moins 144 semaines.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). A l'intérieur de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables dans les études cliniques contrôlées

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures, infection des voies urinaires, rhinopharyngite, herpès buccal
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie
Fréquent	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Transaminases augmentées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Érythème au site d'injection, prurit au site d'injection

Description de certains effets indésirables :

Infections :

Dans la population contrôlée versus placebo, les taux d'infections ont été de 84,5, 81,0 et 75,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement. Les infections les plus fréquemment rapportées (5 à 7 % des patients) étaient des infections des voies aériennes supérieures, des infections des voies urinaires et des rhinopharyngites. Les taux d'infections graves ont été de 4,3, 3,0, et 3,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD, respectivement.

Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD, les taux d'infections et d'infections graves ont été de 57,3 et 3,4 événements pour 100 patients-années, respectivement.

Les infections graves les plus fréquemment observées comprenaient la pneumonie et la cellulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les taux globaux d'infections et d'infections graves dans la population recevant Kevzara en monothérapie ont été cohérents avec les taux obtenus dans la population Kevzara + DMARD.

Perforation gastro-intestinale :

Dans la population contrôlée versus placebo, un patient recevant le traitement par Kevzara a présenté une perforation gastro-intestinale (GI) (0,11 événement pour 100 patients-années). Dans les données de sécurité à long terme Kevzara + DMARD, le taux de perforations GI a été de 0,14 événement pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale rapportés consistaient principalement en des complications d'une diverticulite, y compris des perforations GI basses et des abcès GI bas. La plupart des patients ayant développé des perforations gastro-intestinales prenaient en association des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate. La contribution relative de ces médicaments pris en association avec Kevzara dans le développement de perforations gastro-intestinales n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun cas de perforation gastro-intestinale n'a été rapporté dans la population recevant Kevzara en monothérapie.

Réactions d'hypersensibilité :

Dans les études contrôlées versus placebo, la proportion de patients pour lesquels le traitement a été interrompu en raison de réactions d'hypersensibilité a été supérieure chez ceux traités par Kevzara (0,9 % dans le groupe 200 mg, 0,5 % dans le groupe 150 mg) par rapport à ceux recevant le placebo (0,2 %). Les taux d'interruptions en raison d'une hypersensibilité dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie ont été comparables à ceux de la population contrôlée versus placebo. Dans la population contrôlée versus placebo, des effets indésirables graves consistant en des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez 0,2 % des patients traités par Kevzara 200 mg toutes les 2 semaines + DMARD. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe Kevzara 150 mg toutes les 2 semaines + DMARD.

Réactions au site d'injection :

Dans les études contrôlées versus placebo, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 9,5 %, 8 % et 1,4 % des patients recevant Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg et le placebo, respectivement. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème et prurit) ont été de sévérité légère chez la majorité des patients. Chez deux patients sous Kevzara (0,2 %), le traitement a été interrompu en raison de réactions au site d'injection.

Anomalies des paramètres biologiques :

Pour permettre une comparaison directe de la fréquence des anomalies des paramètres biologiques entre le groupe recevant le placebo et celui recevant le traitement actif, les données utilisées ont été celles des semaines 0 à 12, période qui a précédé la possibilité pour les patients de passer du placebo au Kevzara.

- Nombre de neutrophiles :

  Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de 1000/mm^3 ont été rapportées chez 6,4 % et 3,6 % des patients des groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD. Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de 500/mm^3 ont été rapportées chez 0,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Chez les patients ayant une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN), une modification du schéma thérapeutique comme une interruption de Kevzara ou une diminution de la posologie a entraîné une augmentation ou une normalisation du NAN (cf Posologie/Mode d'administration). La réduction du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves.

  Dans la population de sécurité long terme Kevzara + DMARD et celle recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération des neutrophiles ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Nombre de plaquettes :

  Une diminution du nombre de plaquettes en dessous d'une valeur de 100 x 10^3/mm^3 a été rapportée chez 1,2 % et 0,6 % des patients dans les groupes Kevzara 200 mg + DMARD et Kevzara 150 mg + DMARD, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD.

  Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur la numération plaquettaire ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo.

  Aucun événement hémorragique n'a été associé aux diminutions du nombre de plaquettes.

- Enzymes hépatiques :

  Les anomalies des enzymes hépatiques sont résumées dans le Tableau 2. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du schéma thérapeutique telle qu'une interruption de Kevzara ou une réduction de la posologie a entraîné une diminution ou une normalisation des enzymes hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration). Ces élévations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Tableau 2 : Incidence des anomalies des enzymes hépatiques dans les études cliniques contrôlées

	Placebo + DMARD N = 661	Kevzara 150 mg + DMARD N = 660	Kevzara 200 mg + DMARD N = 661	Kevzara en monothérapie, toute dose N = 467
ASAT				
> 3 x LSN - 5 x LSN	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
> 5 x LSN	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
ALAT				
> 3 x LSN - 5 x LSN	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
> 5 x LSN	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

- Lipides :

  Les paramètres lipidiques (LDL, HDL et triglycérides) ont été évalués initialement 4 semaines après l'instauration du traitement par Kevzara + DMARD dans la population contrôlée versus placebo. A la Semaine 4, le taux moyen de LDL montrait une augmentation de 14 mg/dl, le taux moyen de triglycérides, une augmentation de 23 mg/dl, et le taux moyen de HDL, une augmentation de 3 mg/dl. Après la Semaine 4, aucune nouvelle augmentation n'a été observée. Aucune différence significative n'a été relevée entre les doses.

  Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations sur les paramètres lipidiques ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo.

Immunogénicité :

Comme toutes les protéines thérapeutiques, Kevzara possède un potentiel d'immunogénicité.

Dans la population contrôlée versus placebo, 4,0 %, 5,6 % et 2,0 % des patients traités par Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD respectivement, avaient eu des anticorps anti-médicaments (*anti-drug antibody*, ADA). Des anticorps neutralisants (*neutralizing antibody*, NAb) ont été détectés chez 1,0 %, 1,6 % et 0,2 % des patients sous Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg et placebo, respectivement.

Dans la population recevant Kevzara en monothérapie, les observations ont été comparables à celles faites dans la population Kevzara + DMARD.

La formation d'anticorps anti-sarilumab est susceptible de modifier la pharmacocinétique de Kevzara. Aucune corrélation n'a été observée entre la formation d'anticorps anti-sarilumab et une perte d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables.

La détection d'une réponse immunitaire est très dépendante de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage utilisées et des conditions d'analyse. C'est pourquoi comparer l'incidence des anticorps sur Kevzara avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres médicaments peut induire en erreur.

Affections malignes :

Dans la population contrôlée versus placebo, des affections malignes sont survenues avec une fréquence identique chez les patients recevant Kevzara + DMARD et chez ceux recevant placebo + DMARD (1,0 événement pour 100 patients-années).

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme Kevzara + DMARD et la population recevant Kevzara en monothérapie, la fréquence de survenue des affections malignes a été cohérente avec celle observée dans la population contrôlée versus placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données sur le surdosage par Kevzara sont limitées. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par Kevzara. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, ses symptômes doivent être traités et les mesures nécessaires de soutien doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine. Code ATC : L04AC14.

Mécanisme d'action :

Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain (de sous-type IgG1) qui se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (*IL-6 receptors*, IL-6Rα) et inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs de l'IL-6. Ce signal implique la glycoprotéine 130 (gp130), protéine ubiquitaire du signal de transduction, et STAT-3 (*Signal Transducer And Activator of Transcription-3*).

Dans des dosages effectués sur des cellules fonctionnelles humaines, le sarilumab a été capable de bloquer la voie de signalisation IL-6, mesuré par l'inhibition de STAT-3, seulement en présence d'IL-6.

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui stimule des réponses cellulaires diverses telles que prolifération, différenciation, survie et apoptose, et peut activer les hépatocytes qui libèrent des protéines de phase aiguë de l'inflammation telles que la protéine C réactive (CRP) et le sérum amyloïde A. Des taux élevés d'IL-6 ont été retrouvés dans le liquide synovial des patients atteints de PR et jouent un rôle important à la fois dans l'inflammation et dans la destruction articulaire caractéristiques de la PR. L'IL-6 est impliquée dans divers processus physiologiques comme la migration et l'activation des cellules T, B, monocytes et ostéoclastes, entraînant une inflammation systémique, une inflammation synoviale et une érosion osseuse chez les patients atteints de PR.

L'action sur la réduction de l'inflammation du sarilumab est associée à des modifications des paramètres biologiques comme une réduction du NAN et une élévation des lipides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets pharmacodynamiques :

Une réduction rapide des taux de CRP a été observée après administration d'une dose unique de sarilumab 200 mg et 150 mg par voie sous-cutanée (SC) chez les patients atteints de PR. Les taux se sont normalisés seulement 4 jours après l'instauration du traitement. Après administration d'une dose unique de sarilumab à des patients atteints de PR, le NAN a atteint son minimum 3 à 4 jours après administration, avant de revenir à la valeur d'inclusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement par sarilumab a entraîné une réduction du fibrinogène et du sérum amyloïde A et une augmentation de l'hémoglobine et de l'albumine sérique.

Efficacité clinique :

L'efficacité et la sécurité de Kevzara ont été évaluées dans trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées, multicentriques (les études MOBILITY et TARGET étaient contrôlées versus placebo et l'étude MONARCH était contrôlée versus comparateur actif) menées chez des patients de plus de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère diagnostiquée selon les critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*). Les patients présentaient au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées à l'inclusion.

Études contrôlées versus placebo :

L'étude MOBILITY a évalué 1197 patients atteints de PR ayant une réponse clinique inadéquate au MTX. Les patients ont reçu Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg ou un placebo toutes les 2 semaines, en association avec le MTX. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR20 à la Semaine 24, la variation du score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) à la Semaine 16 par rapport à l'inclusion et la variation du score mTSS (score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde) à la Semaine 52 par rapport à l'inclusion.

L'étude TARGET a évalué 546 patients atteints de PR et ayant une réponse clinique inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti TNF α. Les patients ont reçu Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg ou un placebo toutes les 2 semaines, en association avec des DMARDs conventionnels. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR20 à la Semaine 24 et la variation du score HAQ-DI à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Réponse clinique :

Les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 chez les patients traités par Kevzara + DMARD dans MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau 3. Dans ces deux études, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à la Semaine 24 chez les patients traités par Kevzara 200 mg + DMARD ou Kevzara 150 mg + DMARD toutes les 2 semaines étaient supérieurs à ceux des patients recevant le placebo. Ces taux de réponse se sont maintenus pendant 3 ans dans une étude d'extension en ouvert.

Dans MOBILITY, le taux de patients ayant atteint une rémission à la Semaine 52, définie par un score DAS28-CRP < 2,6 (score d'activité de la maladie), a été supérieur chez les patients traités par Kevzara 200 mg ou 150 mg toutes les 2 semaines plus MTX par rapport au groupe placebo + MTX. Dans l'étude TARGET, les résultats obtenus à la Semaine 24 étaient similaires à ceux de l'étude MOBILITY obtenus à la Semaine 52 (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Réponse clinique aux Semaines 12, 24 et 52 dans les études contrôlées versus placebo MOBILITY et TARGET

Pourcentage de patients					
MOBILITY Patients ayant une réponse inadéquate au MTX			**TARGET** Patients ayant une réponse inadéquate aux anti TNF		
Placebo + MTX N = 398	**Kevzara 150 mg + MTX N = 400**	**Kevzara 200 mg + MTX N = 399**	**Placebo + DMARD conventionnels* N = 181**	**Kevzara 150 mg + DMARD conventionnels* N = 181**	**Kevzara 200 mg + DMARD conventionnels* N = 184**
Semaine 12					
Rémission (DAS28-CRP < 2,6)					
4,8 %	18,0 %[c]	23,1 %[c]	3,9 %	17,1 %[c]	17,9 %[c]
ACR20					
34,7 %	54,0 %[c]	64,9 %[c]	37,6 %	54,1 %[a]	62,5 %[c]
ACR50					
12,3 %	26,5 %[c]	36,3 %[c]	13,3 %	30,4 %[c]	33,2 %[c]
ACR70					
4,0 %	11,0 %[b]	17,5 %[c]	2,2 %	13,8 %[c]	14,7 %[c]
Semaine 24					
Rémission (DAS28-CRP < 2,6)					
10,1 %	27,8 %[c]	34,1 %[c]	7,2 %	24,9 %[c]	28,8 %[c]
ACR20[d]					
33,4 %	58,0 %[c]	66,4 %[c]	33,7 %	55,8 %[c]	60,9 %[c]
ACR50					
16,6 %	37,0 %[c]	45,6 %[c]	18,2 %	37,0 %[c]	40,8 %[c]
ACR70					
7,3 %	19,8 %[c]	24,8 %[c]	7,2 %	19,9 %[b]	16,3 %[a]
Semaine 52					
Rémission (DAS28-CRP < 2,6)					
8,5 %	31,0 %[c]	34,1 %[c]	NA[e]	NA[e]	NA[e]
ACR20					
31,7 %	53,5 %[c]	58,6 %[c]			
ACR50					
18,1 %	40,0 %[c]	42,9 %[c]			
ACR70					
9,0 %	24,8 %	26,8 %			
Réponse clinique majeure[f]					
3,0 %	12,8 %[c]	14,8 %[c]			

* Dans l'étude TARGET, les DMARD conventionnels comprenaient MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine.

a) p < 0,01 pour la différence versus placebo.

b) p < 0,001 pour la différence versus placebo.

c) p < 0,0001 pour la différence versus placebo.

d) Critère d'évaluation principal.

e) NA = Non applicable, TARGET étant une étude sur 24 semaines.

f) Réponse Clinique Majeure : ACR70 sur au moins 24 semaines consécutives pendant la période de 52 semaines.

Dans les deux études MOBILITY et TARGET, les taux de réponse ACR20 ont été supérieurs à ceux du groupe placebo dès les 2 premières semaines et se sont maintenus pendant toute la durée des études (voir Figures 1 et 2).

Figure 1 : Réponse ACR20 par visite dans l'étude MOBILITY

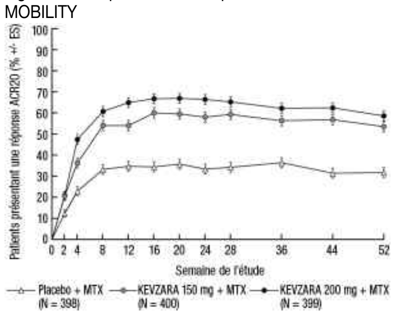

Figure 2 : Réponse ACR20 par visite dans l'étude TARGET

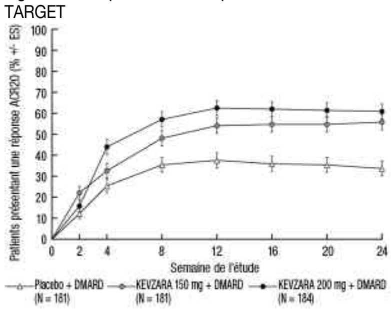

Les résultats des composants des critères de réponse ACR à la Semaine 24 dans les études MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau 4. Dans l'étude MOBILITY, les résultats obtenus à la Semaine 52 étaient similaires à ceux obtenus à la Semaine 24 dans l'étude TARGET.

Tableau 4 : Valeurs moyennes de la réduction par rapport à l'inclusion dans les composants du score ACR à la Semaine 24

MOBILITY			**TARGET**		
Placebo + MTX (N = 398)	**KEVZARA 150 mg 1 x/2 s* + MTX (N = 400)**	**KEVZARA 200 mg 1 x/2 s* + MTX (N = 399)**	**Placebo + DMARD conventionnels (N = 181)**	**KEVZARA 150 mg 1 x/2 s* + DMARD conventionnels (N = 181)**	**KEVZARA 200 mg 1 x/2 s* + DMARD conventionnels (N = 184)**
Composant (min - max)					
Articulations douloureuses (0 - 68)					
-14,38	-19,25[c]	-19,00[c]	-17,18	-17,30[a]	-20,58[c]
Articulations gonflées (0 - 66)					
-8,70	-11,84[c]	-12,43[c]	-12,12	-13,04[b]	-14,03[c]
EVA de la douleur[a] (0 - 100 mm)					
-19,43	-30,75[c]	-34,35[c]	-27,65	-36,28[b]	-39,60[c]
EVA globale par le médecin[d] (0 - 100 mm)					
-32,04	-40,69[c]	-42,65[c]	-39,44	-45,09[c]	-48,08[c]
EVA globale par le patient[d] (0 - 100 mm)					
-19,55	-30,41[c]	-35,07[c]	-28,06	-33,88[b]	-37,36[c]
HAQ-DI (0 - 3)					
-0,43	-0,62[c]	-0,64[c]	-0,52	-0,60[a]	-0,69[b]
CRP					
-0,14	-13,63[c]	-18,04[c]	-5,21	-13,11[c]	-29,06[c]

* 1 x/2 s = toutes les 2 semaines.

a) p < 0,01 pour la différence versus placebo.

b) p < 0,001 pour la différence versus placebo.

c) p < 0,0001 pour la différence versus placebo.

d) Échelle visuelle analogique.

Réponse radiographique :

Dans MOBILITY, les dommages structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés comme des variations du score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) et de ses composants, du score d'érosion et du score de pincement articulaire à la Semaine 52. Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées à l'inclusion, à la Semaine 24 et à la Semaine 52 et évaluées indépendamment par au moins deux spécialistes, en aveugle du groupe de traitement et du numéro de visite.

Les variations du mTSS à la Semaine 24 et à la Semaine 52 ont été supérieures pour les deux doses de Kevzara + MTX versus placebo + MTX par rapport à l'inclusion (voir Tableau 5). Dans les groupes de traitement par le sarilumab, la progression du score d'érosion et la progression du score de pincement articulaire rapportées aux Semaines 24 et 52 ont été inférieures versus placebo.

Sur le plan radiographique, le traitement par Kevzara + MTX a été associé à une progression des dommages structuraux significativement inférieure versus placebo. A la Semaine 52, 55,6 % des patients recevant Kevzara 200 mg et 47,8 % des patients recevant Kevzara 150 mg ne présentaient aucune progression des dommages structuraux (définie comme une variation ⩽ 0 du score TSS), versus 38,7 % des patients du groupe placebo.

Le traitement par Kevzara 200 mg + MTX et Kevzara 150 mg + MTX a inhibé la progression des dommages structuraux de 91 % et 68 %, respectivement, comparativement au groupe placebo + MTX à la Semaine 52.

L'efficacité du sarilumab en association avec des DMARD sur l'inhibition de la progression des paramètres radiographiques évaluée en tant que co-critère principal d'évaluation à la Semaine 52 dans l'étude MOBILITY, s'est maintenue jusqu'à trois ans après le début du traitement.

Tableau 5 : Variation moyenne des paramètres radiographiques par rapport à l'inclusion à la Semaine 24 et à la Semaine 52 dans l'étude MOBILITY

MOBILITY Patients ayant une réponse inadéquate au MTX		
Placebo + MTX (N = 398)	**Kevzara 150 mg 1 x/2 s* + MTX (N = 400)**	**Kevzara 200 mg 1 x/2 s* + MTX (N = 399)**
Variation moyenne à la Semaine 24		
Score radiographique de Sharp modifié (mTSS)[c]		
1,22	0,54[a]	0,13[b]
Score d'érosion (0 - 280)		
0,68	0,26[a]	0,02[b]
Score de pincement articulaire		
0,54	0,28	0,12[a]
Variation moyenne à la Semaine 52		
Score radiographique de Sharp modifié (mTSS)[c]		
2,78	0,90[b]	0,25[b]
Score d'érosion (0 - 280)		
1,46	0,42[b]	0,05[b]
Score de pincement articulaire		
1,32	0,47[a]	0,20[b]

* 1 x/2 s = toutes les 2 semaines.

a) p < 0,001.

b) p < 0,0001.

c) Critère d'évaluation principal.

Réponse relative au score physique de qualité de vie :

Dans MOBILITY et TARGET, le score physique de qualité de vie a été mesuré par le questionnaire HAQ-DI. Les patients recevant Kevzara 200 mg + DMARD ou Kevzara 150 mg + DMARD toutes les 2 semaines ont obtenu une amélioration supérieure du score physique de qualité de vie versus placebo à la Semaine 16 et à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion dans les études MOBILITY et TARGET, respectivement.

L'étude MOBILITY a montré une amélioration significative du score physique de qualité de vie (HAQ-DI) à la Semaine 16 versus placebo (-0,58, -0,54 et -0,30 pour Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX et placebo + MTX toutes les 2 semaines, respectivement). L'étude TARGET a montré une amélioration significative des scores HAQ-DI à la Semaine 12 versus placebo (-0,49, -0,50 et -0,29 pour Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD et placebo + DMARD toutes les 2 semaines, respectivement).

Dans MOBILITY, l'amélioration du score physique de qualité de vie (HAQ-DI) s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (-0,75, -0,71 et -0,46 pour les groupes de traitement Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX et placebo + MTX, respectivement).

A la semaine 52, l'amélioration du HAQ-DI a été cliniquement pertinente (variation ⩾ 0,3 unité par rapport à l'inclusion) chez les patients traités par Kevzara + MTX (47,6 % dans le groupe de traitement à 200 mg et 47,0 % dans le groupe de traitement à 150 mg) versus 26,1 % dans le groupe placebo + MTX.

Critères d'évaluation rapportés par les patients (PRO) :

L'état de santé général a été évalué par le questionnaire SF-36 (*Short Form health survey*). Dans MOBILITY et TARGET, les patients recevant Kevzara 200 mg + DMARD toutes les 2 semaines ou Kevzara 150 mg + DMARD toutes les 2 semaines ont montré une amélioration de la composante physique (PCS) par rapport à l'inclusion supérieure à celle du groupe placebo + DMARD, et n'ont montré aucune modification de la composante mentale (MCS) à la semaine 24. Les patients recevant Kevzara 200 mg + DMARD ont rapporté une amélioration supérieure à celle rapportée dans le groupe placebo dans les domaines suivants : capacités physiques, atteinte physique, douleur corporelle, perception de santé générale, vitalité, sociabilité et santé mentale.

La fatigue a été évaluée au moyen du questionnaire FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Dans MOBILITY et TARGET, les patients recevant 200 mg de sarilumab + DMARD toutes les 2 semaines ou 150 mg de sarilumab + DMARD toutes les 2 semaines ont montré une amélioration par rapport à l'inclusion supérieure à celle du groupe placebo + DMARD.

Étude contrôlée versus comparateur actif :

MONARCH, une étude de 24 semaines randomisée, en double aveugle, double placebo, avait pour objectif de comparer Kevzara 200 mg en monothérapie avec l'adalimumab 40 mg en monothérapie par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines chez 369 patients atteints de PR active modérée à sévère et ne pouvant recevoir un traitement par MTX en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au MTX.

Kevzara 200 mg a été supérieur à l'adalimumab 40 mg sur la réduction de l'activité de la maladie et sur l'amélioration des capacités physiques, avec un nombre supérieur de patients atteignant une rémission clinique sur 24 semaines (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude MONARCH

	Adalimumab 40 mg 1 x/2 s* (N = 185)	Kevzara 200 mg 1 x/2 s (N = 184)
DAS28-VS (critère d'évaluation principal) p versus adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) <0,0001
Rémission selon le score DAS28-VS (< 2,6), n (%) p versus adalimumab	13 (7,0 %)	49 (26,6 %) <0,0001
Réponse ACR20, n (%) p versus adalimumab	108 (58,4 %)	132 (71,7 %) 0,0074
Réponse ACR50, n (%) p versus adalimumab	55 (29,7 %)	84 (45,7 %) 0,0017
Réponse ACR70, n (%) p versus adalimumab	22 (11,9 %)	43 (23,4 %) 0,0036
HAQ-DI p versus adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

* Y compris des patients pour lesquels la fréquence des doses d'adalimumab 40 mg a été augmentée à 1 fois par semaine en raison d'une réponse inadéquate.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kevzara (sarilumab) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite chronique idiopathique (dont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite psoriasique et l'arthrite chronique juvénile idiopathique) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du sarilumab a été étudiée chez 2186 patients atteints de PR et traités par sarilumab, dont 751 patients traités par une dose de 150 mg et 891 patients traités par une dose de 200 mg, par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Le t_{max} médian observé a été de 2 à 4 jours.

Absorption :

La biodisponibilité absolue de sarilumab après injection SC a été estimée à 80 % dans la population de pharmacocinétique. Le t_{max} médian après une injection unique en sous-cutanée a été observé en 2 à 4 jours. Après plusieurs doses de 150 à 200 mg toutes les 2 semaines, l'état d'équilibre a été atteint en 12 à 16 semaines, avec une accumulation de 2 à 3 fois supérieure comparé à l'exposition en cas de dose unique.

En ce qui concerne le schéma posologique à 150 mg toutes les 2 semaines, la moyenne estimée (± déviation standard, DS) de l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, la C_{min} et la C_{max} du sarilumab ont été de 210 ± 115 mg.j/l, 6,95 ± 7,60 mg/l et 20,4 ± 8,27 mg/l, respectivement.

En ce qui concerne le schéma posologique à 200 mg toutes les 2 semaines, la moyenne estimée (± DS) de l'ASC à l'état d'équilibre, la C_{min} et la C_{max} du sarilumab

ont été de 396 ± 194 mg.j/l, 16,7 ± 13,5 mg/l et 35,4 ± 13,9 mg/l, respectivement.
Dans une étude d'utilisation, l'exposition au sarilumab après 200 mg toutes les 2 semaines a été légèrement supérieure (C_{max} + 24-34 %, $ASC_{(0\text{-}2\ s)}$ + 7-21 %) avec l'utilisation d'un stylo prérempli qu'avec une seringue préremplie.

Distribution :
Chez les patients atteints de PR, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était de 8,3 l.

Biotransformation :
La voie métabolique du sarilumab n'a pas été caractérisée. En tant qu'anticorps monoclonal, le sarilumab est décomposé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination :
Le sarilumab est éliminé par les voies métaboliques parallèles linéaires et non linéaires. Aux concentrations élevées, l'élimination se fait principalement par la voie protéolytique non saturable linéaire, tandis qu'à des concentrations plus faibles, elle se fait principalement par la voie médiée par le mode de saturation non linéaire. Ces voies parallèles d'élimination entraînent une demi-vie initiale de 8 à 10 jours et à l'équilibre une demi-vie effective estimée de 21 jours.
Après la dernière dose de 150 mg et 200 mg de sarilumab d'une série mesurée à l'état d'équilibre, les temps médians pour obtenir une concentration non détectable ont été de 30 et 49 jours, respectivement.
Les anticorps monoclonaux ne sont ni éliminés par la voie rénale ni par la voie hépatique.

Linéarité/non-linéarité :
Une exposition en proportion plus importante que celle attendue sur le plan pharmacocinétique a été observée chez les patients atteints de PR. A l'état d'équilibre, l'exposition pendant l'intervalle entre deux doses, mesurée par l'ASC, a été multipliée par 2 quand administré toutes les 2 semaines avec une augmentation d'un facteur de 1,33 entre la dose 150 mg et la dose 200 mg.

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP450 :
La simvastatine est un médicament métabolisé par le CYP3A4 et l'OATP1B1. Chez 17 patients atteints de PR, une semaine après une administration unique par voie sous-cutanée de 200 mg de sarilumab, l'exposition de la simvastatine et de la simvastatine acide était réduite de 45 % et 36 % respectivement (cf Interactions).

Populations spéciales :
Age, sexe, origine ethnique et poids corporel :
Des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients adultes atteints de PR (patients âgés de 18 à 88 ans dont 14 % de plus de 65 ans) ont montré que l'âge, le sexe et la race n'avaient pas d'incidence significative sur la pharmacocinétique du sarilumab.
Il a été montré que le poids corporel a une incidence sur la pharmacocinétique du sarilumab. Les posologies de 150 et 200 mg ont montré une efficacité chez les patients ayant un poids élevé (> 100 kg), avec toutefois un bénéfice thérapeutique avec la posologie de 200 mg.
Insuffisance rénale :
Aucune étude formelle n'a été conduite sur l'effet d'une atteinte de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du sarilumab. Une atteinte de la fonction rénale légère à modérée n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique du sarilumab. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients ayant une atteinte de la fonction rénale sévère n'ont pas été étudiés.
Insuffisance hépatique :
Aucune étude formelle n'a été conduite sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sarilumab (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, les études d'évaluation du risque carcinogène et les études de toxicité de la reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Aucune étude à long terme n'a été conduite sur l'animal pour établir le potentiel carcinogène du sarilumab. Les éléments de preuve relatifs à l'inhibition des IL-6Rα suggèrent principalement des effets anti-tumoraux médiés par des mécanismes multiples impliquant essentiellement une inhibition du STAT-3. Des études *in vitro* et *in vivo* sur le sarilumab avec des lignées de cellules tumorales humaines ont montré une inhibition de l'activation du STAT-3 et une inhibition de la croissance tumorale dans des modèles animaux de greffe de tumeur humaine.
Des études de fertilité conduites sur des souris mâles et femelles avec un anticorps de substitution murin contre l'IL-6Rα de la souris n'ont montré aucune altération de la fertilité.
Dans une étude de toxicité avancée sur le développement pré- et postnatal, des guenons Cynomolgus gravides ont reçu une dose de sarilumab une fois par semaine par voie intraveineuse du début de la gestation à la naissance naturelle (environ 21 semaines). L'exposition maternelle, qui s'élevait jusqu'à environ 83 fois l'exposition humaine, révélée par l'ASC après des injections sous-cutanées à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines, n'a eu aucun effet sur la mère, l'embryon ou le fœtus. Le sarilumab n'a eu aucun effet sur le maintien de la grossesse ni sur les nouveau-nés, tels qu'évalués jusqu'à 1 mois après la naissance sur le plan du poids corporel, des paramètres de développement fonctionnel ou morphologique (y compris des mesures du squelette), de l'immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique et des observations microscopiques. Le sarilumab a été détecté dans le sérum chez les nouveau-nés jusqu'à 1 mois. L'excrétion du sarilumab dans le lait des guenons Cynomolgus n'a pas été étudiée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
La seringue préremplie/le stylo prérempli doit être conservé(e) dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Une fois sorti du réfrigérateur, Kevzara doit être administré sous 14 jours et doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Inspecter la seringue préremplie/le stylo prérempli avant utilisation. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble, décolorée ou contient des particules, ou si toute partie du dispositif d'injection semble endommagé.
Après avoir sorti la seringue préremplie/le stylo prérempli du réfrigérateur, attendre qu'elle/il atteigne la température ambiante (< 25 °C) avant d'injecter Kevzara.
Des instructions détaillées pour l'administration de Kevzara en seringue préremplie/stylo prérempli sont données dans la notice.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, placer la seringue préremplie/le stylo prérempli dans un récipient résistant aux perforations et l'éliminer conformément à la réglementation en vigueur. Ne pas recycler le récipient. Tenir le récipient hors de la vue et de la portée des enfants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/17/1196/001 ; CIP 3400930100608 (2017)
2 seringues 150 mg.
EU /1/17/1196/005 ; CIP 3400930100622 (2017)
2 stylos 150 mg.
EU /1/17/1196/003 ; CIP 3400930100615 (2017)
2 seringues 200 mg.
EU /1/17/1196/007 ; CIP 3400930100639 (2017)
2 stylos 200 mg.
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 28.09.2017 (demandes à l'étude).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

KEYTRUDA®
pembrolizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 50 mg (lyophilisée, blanche à blanc cassé) : Flacon, boîte unitaire.
Solution à diluer pour perfusion IV à 25 mg/mL (limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune) : Flacon de 4 mL, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Pembrolizumab .... 50 mg
ou 100 mg
Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables (solution à diluer à 25 mg/mL).
Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 50 mg : Après reconstitution, 1 mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.
Solution à diluer pour perfusion IV à 25 mg/mL : Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.
pH 5,2-5,8.
Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ⩾ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ⩾ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Keytruda.
- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.
- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (cf Pharmacodynamie).
- Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.
Test PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC :
Les patients atteints de CBNPC doivent être sélectionnés par la présence d'une expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (cf Pharmacodynamie).

POSOLOGIE :
Keytruda doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.
La dose recommandée de Keytruda est de :
- 200 mg dans le CBNPC qui n'a pas été précédemment traité par chimiothérapie, le LHc ou le carcinome urothélial,
- 2 mg/kg dans le CBNPC précédemment traité par chimiothérapie ou dans le mélanome.

Les patients doivent être traités par Keytruda jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Tableau 1 : Modifications de traitement recommandées pour Keytruda

Effets indésirables d'origine immunologique	
Sévérité	Modification de traitement
Pneumopathie inflammatoire	
Grade 2	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 *
Grade 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent	Arrêt définitif
Colite	
Grade 2 ou 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 *
Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Néphrite	
Grade 2 avec créatinine > 1,5 à ⩽ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 *
Grade ⩾ 3 avec créatinine > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
Endocrinopathies	
- Hypophysite symptomatique - Diabète de type 1 associé à une hyperglycémie de Grade > 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose - Hyperthyroïdie de Grade ⩾ 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 * Pour les patients présentant une endocrinopathie de Grade 3 ou 4 qui s'est améliorée jusqu'au Grade 2 ou inférieur et est contrôlée par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite du pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.
Hépatite	
Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 *
Grade ⩾ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ⩾ 50 % pendant ⩾ 1 semaine	Arrêt définitif
Réactions cutanées	
Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspectés	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 *
Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés	Arrêt définitif
Autres effets indésirables d'origine immunologique	
Selon la sévérité et le type de réaction (Grade 2 ou Grade 3)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1 *
Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif
Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Réactions liées à la perfusion	
Grade 3 ou 4	Arrêt définitif

Note : Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).
* Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au Grade 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de Keytruda, ou si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ⩽ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, Keytruda doit être arrêté définitivement.

La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.
Keytruda doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire dans le tableau 1.
En cas de toxicité hématologique de Grade 4, uniquement chez les patients atteints d'un LHc, Keytruda doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1.
Les patients traités par Keytruda doivent avoir reçu la Carte de Signalement Patient et avoir été informés des risques de Keytruda (voir également la notice).

Populations particulières :
Personnes âgées :
Globalement, aucune différence en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.
Les données chez les patients âgés de ⩾ 65 ans sont trop limitées pour tirer des conclusions dans la population LHc (cf Pharmacodynamie).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Keytruda n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Keytruda n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Mélanome oculaire :
Les données sur la sécurité et l'efficacité de Keytruda chez les patients atteints d'un mélanome oculaire sont limitées (cf Pharmacodynamie).
Statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ⩾ 2 :
Les patients avec un statut de performance ECOG ⩾ 2 ont été exclus des essais cliniques dans le mélanome, le CBNPC et le LHc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Keytruda chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Keytruda doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Keytruda ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus.
Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Évaluation du statut PD-L1 :

Lors de l'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie robuste et validée pour minimiser les faux-négatifs et les faux-positifs.

Effets indésirables d'origine immunologique :

La plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparus au cours du traitement par pembrolizumab ont été réversibles et pris en charge par une interruption de pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique ont également été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab. Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de faire une évaluation appropriée pour confirmer l'étiologie ou éliminer les autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le pembrolizumab doit être suspendu et des corticostéroïdes doivent être administrés. En cas d'amélioration au Grade ⩽ 1, une diminution progressive de la corticothérapie doit être initiée et poursuivie sur une période d'au moins 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par des corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

Si l'effet indésirable est stabilisé au Grade ⩽ 1 et si la dose de corticostéroïdes est réduite à ⩽ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de Keytruda.

En cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour toute toxicité due à un effet indésirable d'origine immunologique de Grade 4, le pembrolizumab doit être arrêté définitivement, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par traitement hormonal substitutif (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique :

Des cas de pneumopathie inflammatoire, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Une pneumopathie inflammatoire suspectée doit être confirmée par une évaluation radiologique et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ⩾ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3, de Grade 4 ou récurrente de Grade 2, le pembrolizumab doit être arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration).

Colite d'origine immunologique :

Des cas de colite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de colite et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ⩾ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de colite de Grade 2 ou de Grade 3, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de colite de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration). Le risque potentiel de perforation gastro-intestinale doit être pris en considération.

Hépatite d'origine immunologique :

Des cas d'hépatite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction hépatique (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et les symptômes d'une hépatite ; les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 0,5-1 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour pour les évènements de Grade 2, et dose initiale de 1-2 mg/kg par jour pour les évènements de Grade ⩾ 3, puis diminution progressive) et, selon la sévérité de l'augmentation des enzymes hépatiques, pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration).

Néphrite d'origine immunologique :

Des cas de néphrite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction rénale et les autres causes de dysfonctionnement rénal doivent être éliminées. En cas d'effets indésirables de Grade ⩾ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En fonction de la sévérité de l'augmentation de la créatinine : en cas de néphrite de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu ; en cas de néphrite de Grade 3 ou de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration).

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Des endocrinopathies sévères incluant hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie ont été observées au cours du traitement par pembrolizumab.

En cas d'endocrinopathies d'origine immunologique, un traitement hormonal substitutif à long terme peut être nécessaire.

Des cas d'hypophysite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes d'une hypophysite (y compris un hypopituitarisme et une insuffisance surrénalienne secondaire) et les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés pour traiter l'insuffisance surrénalienne secondaire, et d'autres traitements hormonaux substitutifs doivent être administrés selon les indications cliniques. En cas d'hypophysite symptomatique, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'au contrôle de l'évènement par traitement hormonal substitutif. La poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration). La fonction hypophysaire et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Des cas de diabète de type 1, y compris d'acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour rechercher une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. De l'insuline doit être administrée pour le diabète de type 1. En cas d'hyperglycémie de Grade 3, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à obtention du contrôle métabolique (cf Posologie/Mode d'administration).

Des troubles thyroïdiens, y compris hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab et peuvent survenir à tout moment pendant le traitement ; en conséquence, les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction thyroïdienne (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et des signes et symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge avec un traitement hormonal substitutif sans interruption de traitement et sans corticostéroïdes. L'hyperthyroïdie peut être prise en charge de façon symptomatique. En cas d'hyperthyroïdie de Grade ⩾ 3, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à amélioration à Grade ⩽ 1. Pour les patients atteints d'hyperthyroïdie de Grade 3 ou de Grade 4 qui s'améliore jusqu'au Grade 2 ou inférieur, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). La fonction thyroïdienne et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique :

Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique ont été rapportées chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour des réactions cutanées sévères suspectées et les autres causes doivent être éliminées. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté définitivement, et des corticoïdes doivent être administrés (cf Posologie/Mode d'administration).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). En cas de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, pembrolizumab doit être suspendu et le patient doit être dirigé vers une unité spécialisée pour évaluation et traitement. Si le SSJ ou la NET sont confirmés, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration).

La prudence s'impose lorsque l'utilisation de pembrolizumab est envisagée chez un patient ayant déjà présenté un effet indésirable cutané sévère ou engageant le pronostic vital lors d'un précédent traitement avec d'autres agents anticancéreux stimulant le système immunitaire.

Autres effets indésirables d'origine immunologique :

Les effets indésirables supplémentaires suivants, d'origine immunologique et cliniquement significatifs, y compris des cas sévères et d'issue fatale, ont été rapportés dans les essais cliniques ou depuis la commercialisation : uvéite, arthrite, myosite, myocardite, pancréatite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, anémie hémolytique et crises d'épilepsie partielles chez un patient ayant des foyers inflammatoires dans le parenchyme cérébral (cf Effets indésirables).

Selon la sévérité des effets indésirables, pembrolizumab doit être suspendu et des corticoïdes administrés.

Pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de Keytruda si l'effet indésirable est stabilisé au Grade ⩽ 1 et si la dose de corticostéroïdes a été réduite à ⩽ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

En cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable d'origine immunologique de Grade 4, le pembrolizumab doit être arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1. Le traitement par pembrolizumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par pembrolizumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Réactions liées à la perfusion :

Des cas de réactions sévères liées à la perfusion, incluant des cas d'hypersensibilité et des cas d'anaphylaxie, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (cf Effets indésirables). En cas de réactions sévères à la perfusion, la perfusion doit être arrêtée et pembrolizumab doit être arrêté définitivement (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients ayant présenté des réactions à la perfusion légères à modérées peuvent continuer à recevoir pembrolizumab sous surveillance étroite ; une prémédication par antipyrétique et antihistaminique peut être envisagée.

Précautions spécifiques à la maladie :

Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique dans le lymphome de Hodgkin classique :

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ont été observés chez des patients ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au pembrolizumab. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une évaluation attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe doit être effectuée au cas par cas (cf Effets indésirables).

Utilisation du pembrolizumab dans le carcinome urothélial chez les patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine :

Les médecins doivent prendre en considération l'efficacité retardée du pembrolizumab avant d'initier le traitement chez les patients ayant des facteurs pronostiques défavorables et/ou une maladie agressive. Dans le cancer urothélial, un nombre plus élevé de décès dans les 2 premiers mois a été observé avec le pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie (cf Pharmacodynamie). Les facteurs associés à ces décès précoces étaient une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine et la présence de métastases hépatiques.

Utilisation du pembrolizumab dans le cancer urothélial chez les patients étant considérés comme inéligibles au cisplatine :

Les caractéristiques à l'inclusion et les facteurs pronostiques de la pathologie dans la population de l'étude KEYNOTE-052 incluaient une proportion de patients éligibles à une chimiothérapie à base de carboplatine en association ou en monothérapie pour laquelle le bénéfice n'a pas encore été évalué dans une étude comparative. Il n'existe pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité chez les patients plus fragiles (par exemple, statut de performance ECOG de 3) considérés comme non éligibles à une chimiothérapie. En l'absence de ces données, pembrolizumab doit être utilisé avec prudence dans cette population, après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Patients exclus des essais cliniques :

Les patients présentant les pathologies suivantes ont été exclus des essais cliniques : métastases cérébrales actives ; statut de performance ECOG ⩾ 2 (à l'exception du carcinome urothélial) ; infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; maladie auto-immune systémique active ; pneumopathie interstitielle diffuse ; pneumopathie inflammatoire antérieure nécessitant un traitement corticoïde systémique ; antécédent d'hypersensibilité sévère à un autre anticorps monoclonal ; patients recevant un traitement immunosuppresseur ; antécédent d'effets indésirables sévères d'origine immunologique avec l'ipilimumab, définis comme toute toxicité de Grade 4 ou de Grade 3 nécessitant une corticothérapie (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) pendant plus de 12 semaines. Les patients atteints d'infections actives ont été exclus des essais cliniques et leur infection devait avoir été traitée avant de recevoir pembrolizumab. Les patients pour lesquels des infections actives sont apparues durant le traitement par pembrolizumab ont été pris en charge par un traitement médical approprié. Les patients atteints au début du traitement d'anomalies cliniquement significatives rénale (créatinine > 1,5 fois la LSN) ou hépatique (bilirubine > 1,5 fois la LSN, ALAT/ASAT > 2,5 fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques) ont été exclus des essais cliniques ; l'information est donc limitée aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Chez les sujets atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire, les données cliniques sur l'utilisation du pembrolizumab chez les patients inéligibles à une GCS autologue pour d'autres raisons que l'échec à la chimiothérapie de rattrapage sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Après un examen attentif du risque potentiellement accru, le pembrolizumab peut être utilisé avec une prise en charge médicale appropriée chez ces patients.

Carte de Signalement Patient :

Tous les prescripteurs de Keytruda doivent connaître le document contenant les informations destinées aux médecins et les recommandations de prise en charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques du traitement par Keytruda. La Carte de Signalement Patient sera remise au patient avec chaque prescription.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le pembrolizumab. Le pembrolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par pembrolizumab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du pembrolizumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du pembrolizumab pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par pembrolizumab et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du pembrolizumab chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction n'a été conduite avec le pembrolizumab ; cependant, dans des modèles murins de grossesse, le blocage de la voie de signalisation PD-L1 a montré une modification de la tolérance au fœtus et a conduit à une augmentation des pertes fœtales (cf Sécurité préclinique). Sur la base du mécanisme d'action, ces résultats indiquent que l'administration du pembrolizumab pendant la grossesse expose à un risque potentiel d'effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés. Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire ; par conséquent pembrolizumab, étant une IgG4, a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement. Le pembrolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par pembrolizumab.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le pembrolizumab est excrété dans le lait maternel. Les anticorps étant connus pour être sécrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le pembrolizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par pembrolizumab pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles du pembrolizumab sur la fertilité. Les études de toxicité à dose répétée de 1 mois et 6 mois menées sur des singes n'ont pas montré d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le pembrolizumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue a été rapportée après administration du pembrolizumab (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt du pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous).

La sécurité de pembrolizumab a été évaluée dans des essais cliniques chez 3 830 patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC, d'un LHc ou d'un carcinome urothélial avancés, avec quatre doses (2 mg/kg toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) avec pembrolizumab étaient : fatigue (21 %), prurit (16 %), rash (13 %), diarrhée (12 %) et nausée (10 %). La majorité des effets indésirables rapportés étaient d'une sévérité de Grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés depuis la commercialisation du pembrolizumab sont listés dans le tableau 2. Ces effets sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par pembrolizumab

Fréquence	Effets indésirables
Classes de systèmes d'organes	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Neutropénie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie, éosinophilie
Rare	Purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction liée à la perfusion[(a)]
Rare	Sarcoïdose
Fréquence indéterminée	Rejet de greffe d'organe solide
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie[(b)]
Peu fréquent	Hypophysite[(c)], insuffisance surrénalienne, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diabète de type 1[(d)], hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, étourdissements, dysgueusie
Peu fréquent	Épilepsie, léthargie, neuropathie périphérique
Rare	Syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Uvéite[(e)], sécheresse oculaire
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Myocardite
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire[(f)], dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées
Fréquent	Colite[(g)], vomissements, douleurs abdominales[(h)], constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	Pancréatite[(i)]
Rare	Perforation de l'intestin grêle
Troubles hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite[(j)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash[(k)], prurit[(l)]
Fréquent	Réactions cutanées sévères[(m)], vitiligo[(n)], sécheresse cutanée, érythème
Peu fréquent	Kératose lichénoïde[(o)], psoriasis, alopécie, dermatite, dermatite acnéiforme, eczéma, modification de la couleur des cheveux, papule
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myosite[(p)], douleur musculo-squelettique[(q)], arthrite[(r)], douleur aux extrémités
Peu fréquent	Ténosynovite[(s)]
Troubles du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Néphrite[(t)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie, œdème[(u)], pyrexie, syndrome pseudo-grippal, frissons
Investigations	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la créatininémie
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'amylase, hypercalcémie

Les termes suivants représentent un groupe d'évènements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un évènement isolé.

a) Réactions liées à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, hypersensibilité et syndrome de relargage des cytokines).

b) Hypothyroïdie (myxœdème).

c) Hypophysite (hypopituitarisme).

d) Diabète de type 1 (acidocétose diabétique).

e) Uvéite (iritis et iridocyclite).

f) Pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse).

g) Colite (colite microscopique et entérocolite).

h) Douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse).

i) Pancréatite (pancréatite auto-immune et pancréatite aiguë).

j) Hépatite (hépatite auto-immune et atteinte hépatique d'origine médicamenteuse).

k) Rash (éruption cutanée érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculaire et rash génital).

l) Prurit (urticaire, urticaire papuleuse, prurit généralisé et prurit génital).

m) Réactions cutanées sévères (dermatite exfoliative, érythème polymorphe, rash exfoliatif, pemphigoïde et évènements suivants de Grade ⩾ 3 : prurit, rash, éruption cutanée généralisée et éruption maculo-papuleuse, dermatite psoriasiforme, prurit généralisé).

n) Vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière).

o) Kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux).

p) Myosite (myalgie, myopathie, pseudo-polyarthrite rhizomélique et rhabdomyolyse).

q) Douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis).

r) Arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite et épanchement articulaire).

s) Ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons).

t) Néphrite (néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique).

u) Œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral et œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire).

Description d'une sélection d'effets indésirables :

Les données concernant les effets indésirables d'origine immunologique suivants sont basées sur les patients ayant reçu pembrolizumab selon trois posologies (2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines) dans les études cliniques (cf Pharmacodynamie). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets indésirables d'origine immunologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique :

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 139 (3,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 56 (1,5 %), 38 (1,0 %), 9 (0,2 %) et 5 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 3,7 mois (de 2 jours à 21,3 mois) et la durée médiane a été de 2,1 mois (de 1 jour à 17,2+ mois). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 60 (1,6 %) patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 81 patients, 1 avec des séquelles.

Colite d'origine immunologique :

Une colite est survenue chez 71 (1,9 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 15 (0,4 %), 44 (1,1 %) et 3 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 3,6 mois (de 7 jours à 16,2 mois) et la durée médiane a été de 1,3 mois (de 1 jour à 8,7+ mois). Une colite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 18 (0,5 %) patients. La colite s'est résolue chez 61 patients.

Hépatite d'origine immunologique :

Une hépatite est survenue chez 23 (0,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 4 (0,1 %), 16 (0,4 %) et 2 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 1,3 mois (de 8 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 1,5 mois (de 8 jours à 20,9+ mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 7 (0,2 %) patients. L'hépatite s'est résolue chez 19 patients.

Néphrite d'origine immunologique :

Une néphrite est survenue chez 15 (0,4 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 3 (0,1 %), 10 (0,3 %) et 1 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 4,9 mois (de 12 jours à 12,8 mois) et la durée médiane a été de 1,8 mois (de 10 jours à 10,5+ mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 7 (0,2 %) patients. La néphrite s'est résolue chez 9 patients.

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Une hypophysite est survenue chez 21 (0,5 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 6 (0,2 %), 12 (0,3 %) et 1 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite a été de 3,7 mois (de 1 jour à 17,7 mois) et la durée médiane a été de 3,3 mois (de 4 jours à 12,7+ mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 (0,2 %) patients. L'hypophysite s'est résolue chez 10 patients, 2 avec des séquelles.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 135 (3,5 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 32 (0,8 %) et 4 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 1,4 mois (de 1 jour à 21,9 mois) et la durée médiane a été de 2,1 mois (de 10 jours à 15,5+ mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 2 patients (0,1 %). L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 104 (77 %) patients, 1 avec des séquelles.

Une hypothyroïdie est survenue chez 345 (9,0 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 251 (6,6 %) et 4 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypothyroïdie a été de 3,5 mois (de 1 jour à 18,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 2 jours à 29,9+ mois). Un (< 0,1 %) patient a arrêté pembrolizumab du fait d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 81 (23 %) patients, 6 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un LHc (n = 241), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 14,1 % (tous grades) avec 0,4 % de Grade 3.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique :

Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique sont survenues chez 63 (1,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 4 (0,1 %) et 52 (1,4 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian des réactions cutanées sévères a été de 2,5 mois (de 4 jours à 21,5 mois). La durée médiane a été de 2,0 mois (de 3 jours à 17,8+ mois). Des réactions cutanées sévères ont conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 (0,2 %) patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 41 patients.

De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Complications d'une GCSH allogénique dans le lymphome de Hodgkin classique :

Parmi les 23 patients atteints d'un LHc ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients (26 %) ont développé une GVH, dont une d'issue fatale, et 2 patients (9 %) ont développé une MVO hépatique sévère après utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite, dont une d'issue fatale. Les 23 patients ont eu un suivi médian de 5,1 mois (de 0 à 26,2 mois) après la GCSH allogénique.

Immunogénicité :

Dans les études cliniques menées chez les patients traités par pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines, 200 mg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8 %) des 2 034 patients évaluables ont été testés positifs pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement dont 9 (0,4 %) patients avec des anticorps neutralisants contre pembrolizumab. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique ou de tolérance en présence d'anticorps anti-pembrolizumab liants ou neutralisants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune information sur le surdosage avec le pembrolizumab.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux (code ATC : L01XC18).

Mécanisme d'action :

Keytruda est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. Keytruda potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage de la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

Efficacité et sécurité clinique :

Dosage chez les patients atteints d'un mélanome et d'un CBNPC préalablement traité :

Dans les études cliniques comparant les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients atteints d'un mélanome ou d'un CBNPC préalablement traité, l'efficacité et la tolérance ont été similaires. La dose recommandée est 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Mélanome :

KEYNOTE-006 : Étude contrôlée chez des patients atteints d'un mélanome naïfs de traitement par ipilimumab :

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-006, une étude de phase III multicentrique, contrôlée, dans le traitement du mélanome avancé chez des patients naïfs d'ipilimumab. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 (n = 279) ou 3 semaines (n = 277) ou ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 278). Pour les patients atteints d'un mélanome présentant une mutation BRAF V600E, un traitement préalable par un inhibiteur de BRAF n'était pas requis.

Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 et ensuite toutes les 12 semaines.

Sur les 834 patients, 60 % étaient des hommes, 44 % étaient âgés ⩾ 65 ans (l'âge médian était de 62 ans [18-89 ans]) et 98 % étaient de type caucasien. Soixante-cinq pourcent des patients présentaient un stade M1c, 9 % avaient un antécédent de métastases cérébrales, 66 % n'avaient reçu aucun traitement antérieur et 34 % avaient reçu un traitement antérieur. Trente-et-un pourcent avaient un statut de performance ECOG de 1, 69 % avaient un statut de performance ECOG de 0, et 32 % avaient des LDH élevées. Des mutations BRAF étaient rapportées chez 302 (36 %) patients. Parmi les patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF, 139 (46 %) avaient reçu un traitement préalable par inhibiteur de BRAF.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (Progression Free Survival PFS, évaluée selon une revue clinico-radiologique (Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] en utilisant les critères RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors], version 1.1) et la survie globale (Overall Survival OS). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (Overall Response rate ORR) et la durée de réponse. Le tableau 3 résume les critères clés d'efficacité chez les patients naïfs de traitement par ipilimumab lors de l'analyse finale effectuée après un suivi minimum de 21 mois. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS, basées sur l'analyse finale, sont représentées en Figures 1 et 2.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-006

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines n = 278
OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,68 (0,53 - 0,86)	0,68 (0,53 - 0,87)	-
Valeur de p[(a)]	< 0,001	< 0,001	-
Médiane en mois (IC 95 %)	Non atteinte (24 - ND)	Non atteinte (22 - ND)	16 (14 - 22)
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,61 (0,50 - 0,75)	0,61 (0,50 - 0,75)	-
Valeur de p[(a)]	< 0,001	< 0,001	-
Médiane en mois (IC 95 %)	4,1 (2,9 - 7,2)	5,6 (3,4 - 8,2)	2,8 (2,8 - 2,9)
Meilleure réponse globale			
ORR % (IC 95 %)	36 % (30 - 42)	37 % (31 - 43)	13 % (10 - 18)
- % Réponse complète	13 %	12 %	5 %
- % Réponse partielle	23 %	25 %	8 %
Durée de réponse[(b)]			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,0 - 22,8+)	Non atteinte (1,8 - 22,8+)	Non atteinte (1,1+ - 23,8+)
% en cours à 18 mois	68 %[(c)]	71 %[(c)]	70 %[(c)]

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

a) Sur la base du test de Log rank stratifié.

b) Sur la base des patients ayant une meilleure réponse globale telle que réponse complète ou partielle confirmées.

c) Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

ND = Non disponible.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)

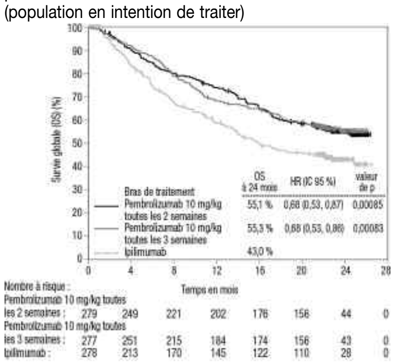

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)

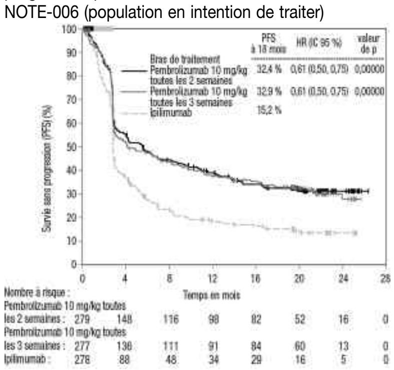

KEYNOTE-002 : Étude contrôlée chez des patients atteints d'un mélanome précédemment traités par ipilimumab :

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-002, une étude multicentrique contrôlée dans le traitement du mélanome avancé chez des patients précédemment traités par ipilimumab et, en cas de mutation BRAF V600, par un inhibiteur de BRAF ou de MEK. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 2 (n = 180) ou 10 mg/kg (n = 181) toutes les 3 semaines ou une chimiothérapie (n = 179, incluant dacarbazine, témozolomide, carboplatine, paclitaxel, ou carboplatine + paclitaxel). L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou ceux recevant un immunosuppresseur ; d'autres critères d'exclusion étaient : antécédent d'effet indésirable d'origine immunologique sévère ou engageant le pronostic vital sous ipilimumab, défini comme toute toxicité de Grade 4 ou une toxicité de Grade 3 nécessitant un traitement par corticostéroïde (> 10 mg/jour de prednisone ou une dose équivalente) pendant plus de 12 semaines ; un effet indésirable en cours de Grade ⩾ 2 d'un traitement préalable par ipilimumab ; une hypersensibilité sévère antérieure avec d'autres anticorps monoclonaux ; un antécédent de pneumopathie inflammatoire ou de pneumopathie interstitielle ; une infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; un statut de performance ECOG ⩾ 2. Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 et ensuite toutes les 12 semaines. Les patients recevant la chimiothérapie et ayant une progression de leur maladie vérifiée de façon indépendante après la première évaluation programmée de la maladie pouvaient bénéficier d'un cross-over et recevoir 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines, en double aveugle.

Sur les 540 patients, 61 % étaient des hommes, 43 % avaient ⩾ 65 ans (l'âge médian était de 62 ans [de 15 à 89 ans]) et 98 % étaient de type caucasien. Quatre-vingt-deux pourcent présentaient un stade M1c, 73 % avaient précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement systémique du mélanome avancé et 32 % en avaient reçu 3 ou plus. Quarante-cinq pourcent avaient un statut de performance ECOG de 1, 40 % avaient des LDH élevés et 23 % avaient une tumeur mutée BRAF.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (PFS), évaluée selon une revue clinico-radiologique (IRO) en utilisant les critères RECIST version 1.1 et la survie globale (OS). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse global (ORR) et la durée de la réponse. Le tableau 4 résume les critères clés d'efficacité lors de l'analyse finale chez les patients précédemment traités par ipilimumab, et la courbe de Kaplan-Meier de PFS est représentée en figure 3. Les deux bras pembrolizumab étaient supérieurs à la chimiothérapie en termes de PFS, et il n'y avait pas de différence entre les doses de pembrolizumab. Lors de l'analyse finale de l'OS, non ajustée pour les effets confondants potentiels du cross-over, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre pembrolizumab et la chimiothérapie. Parmi les patients randomisés dans le bras chimiothérapie, 55 % ont bénéficié d'un cross-over et ont donc reçu un traitement par pembrolizumab.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-002

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 181	Chimiothérapie n = 179
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,58 (0,46 - 0,73)	0,47 (0,37 - 0,60)	-
Valeur de p[(a)]	< 0,001	< 0,001	-
Médiane en mois (IC 95 %)	2,9 (2,8 - 3,8)	3,0 (2,8 - 5,2)	2,8 (2,6 - 2,8)
OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,86 (0,67 - 1,10)	0,74 (0,57 - 0,96)	-
Valeur de p[(a)]	0,1173	0,0106[(b)]	-
Médiane en mois (IC 95 %)	13,4 (11,0 - 16,4)	14,7 (11,3 - 19,5)	11,0 (8,9 - 13,8)
Meilleure réponse globale			
ORR % (IC 95 %)	22 % (16 - 29)	28 % (21 - 35)	5 % (2 - 9)
- % Réponse complète	3 %	7 %	0 %
- % Réponse partielle	19 %	20 %	5 %
Durée de réponse[(c)]			
Médiane en mois (intervalle)	22,8 (1,4+ - 25,3+)	Non atteinte (1,1+ - 28,3+)	6,8 (2,8 - 11,3)
% en cours à 12 mois	73 %[(d)]	79 %[(d)]	0 %[(d)]

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.
a) Sur la base du test de Log rank stratifié.
b) Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité.
c) Sur la base des patients ayant une meilleure réponse globale telle que réponse complète ou partielle confirmée, issue de l'analyse finale.
d) Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement de l'étude KEYNOTE-002 (population en intention de traiter)

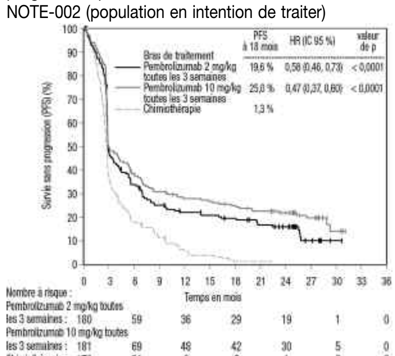

KEYNOTE-001 : Étude ouverte chez les patients atteints d'un mélanome, naïfs de traitement et précédemment traités par ipilimumab :

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab chez les patients atteints de mélanome avancé ont été étudiées dans une étude ouverte non contrôlée, KEYNOTE-001. L'efficacité a été évaluée pour 276 patients de deux cohortes définies, l'une ayant inclus des patients précédemment traités par ipilimumab (et par un inhibiteur de BRAF ou de MEK en cas de mutation BRAF V600) et l'autre ayant inclus des patients naïfs de traitement par ipilimumab. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Les patients ont été traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les critères d'exclusion étaient similaires à ceux de KEYNOTE-002.

Sur les 89 patients ayant reçu 2 mg/kg de pembrolizumab qui étaient précédemment traités par ipilimumab, 53 % étaient des hommes, 33 % étaient âgés de ⩾ 65 ans et l'âge médian était de 59 ans (de 18 à 88 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf deux. Quatre-vingt-quatre pourcent présentaient un stade M1c et 8 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Soixante-dix pourcent avaient eu au moins 2 traitements systémiques antérieurs pour leur mélanome avancé et 35 % des patients en avaient eu 3 ou plus. Des mutations BRAF ont été rapportées pour 13 % de la population de l'étude. Tous les patients présentant des tumeurs mutées BRAF avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

Sur les 51 patients recevant 2 mg/kg de pembrolizumab qui étaient naïfs de traitement par ipilimumab, 63 % étaient des hommes, 35 % étaient âgés de ⩾ 65 ans et l'âge médian était de 60 ans (de 35 à 80 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf un. Soixante-trois pourcent présentaient un stade M1c et 2 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Quarante-cinq pourcent n'avaient reçu aucun traitement antérieur pour le mélanome avancé. Des mutations BRAF ont été rapportées chez 20 (39 %) patients. Parmi les patients présentant des tumeurs mutées BRAF, 10 (50 %) avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, tel qu'évalué par une revue indépendante en utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de contrôle de la maladie (incluant réponse complète, réponse partielle et maladie stable), la durée de la réponse, la PFS et l'OS. La réponse tumorale a été évaluée à des intervalles de 12 semaines. Le tableau 5 résume les critères clés d'évaluation de l'efficacité chez les patients déjà traités ou naïfs de traitement par ipilimumab, recevant pembrolizumab à la dose recommandée, sur la base d'un suivi minimum d'une durée de 30 mois pour tous les patients.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-001

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients déjà traités par ipilimumab n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients naïfs de traitement par ipilimumab n = 51
*Meilleure réponse globale * selon IRO[(a)]*		
Taux de réponse globale (ORR) %, (IC 95 %)	26 % (17 - 36)	35 % (22 - 50)
- Réponse complète	7 %	12 %
- Réponse partielle	19 %	24 %
Taux de contrôle de la maladie %[(b)]	48 %	49 %
Durée de réponse[(c)]		
Médiane en mois (intervalle)	30,5 (2,8+ - 30,6+)	27,4 (1,6+ - 31,8+)
% en cours à 24 mois[(d)]	75 %	71 %
Survie sans progression (PFS)		
Médiane en mois (IC 95 %)	4,9 (2,8 - 8,3)	4,7 (2,8 - 13,8)
PFS à 12 mois	34 %	38 %
Survie globale (OS)		
Médiane en mois (IC 95 %)	18,9 (11 - non disponible)	28,0 (14 - non disponible)
OS à 24 mois	44 %	56 %

* Inclut les patients sans maladie mesurable par radiologie indépendante à l'initiation.
a) IRO = évaluation intégrée radiologique et oncologique (Independent radiology and oncologist) utilisant RECIST 1.1.
b) Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleure.
c) Sur la base des patients présentant une réponse confirmée par une revue indépendante, à partir de la date où la réponse a été enregistrée pour la 1[re] fois ; n = 23 pour les patients préalablement traités par ipilimumab ; n = 18 pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab.
d) Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

Les résultats pour les patients précédemment traités par ipilimumab (n = 84) et pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab (n = 52) ayant reçu 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines étaient similaires à ceux observés chez les patients qui ont reçu 2 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines.

Analyse des sous-populations :

Statut de mutation BRAF dans le mélanome :

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-002 chez les patients qui étaient BRAF de type sauvage (n = 414 ; 77 %) ou mutés BRAF avec un traitement BRAF préalable (n = 126 ; 23 %), comme résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité selon le statut de mutation BRAF dans l'étude KEYNOTE-002

	BRAF de type sauvage		Mutation BRAF avec traitement BRAF préalable	
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 136)	Chimiothérapie (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 44)	Chimiothérapie (n = 42)
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,50 (0,39 - 0,66)	-	0,79 (0,50 - 1,25)	-
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,78 (0,58 - 1,04)	-	1,07 (0,64 - 1,78)	-
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-006 chez les patients qui étaient BRAF de type sauvage (n = 525 ; 63 %), mutés BRAF sans traitement BRAF préalable (n = 163 ; 20 %) et mutés BRAF avec traitement BRAF préalable (n = 139 ; 17 %), comme résumée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité selon le statut de mutation BRAF dans l'étude KEYNOTE-006

	BRAF de type sauvage	
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab (n = 170)
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,61 (0,49 - 0,76)	-
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,68 (0,52 - 0,88)	-
ORR %	38 %	14 %

	Mutation BRAF sans traitement BRAF préalable		Mutation BRAF avec traitement BRAF préalable	
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab (n = 52)
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,52 (0,35 - 0,78)	-	0,76 (0,51 - 1,14)	-
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,70 (0,40 - 1,22)	-	0,66 (0,41 - 1,04)	-
ORR %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

Statut PD-L1 dans le mélanome :

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-002 chez les patients PD-L1 positifs (expression de PD-L1 sur ⩾ 1 % des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur) vs PD-L1 négatifs. L'expression PD-L1 était testée rétrospectivement par un test d'immunohistochimie avec l'anticorps anti-PDL1 22C3. Parmi les patients qui étaient évaluables pour l'expression PD-L1 (79 %), 69 % (n = 294) étaient PD-L1 positifs et 31 % (n = 134) étaient PD-L1 négatifs. Le tableau 8 résume les résultats d'efficacité selon l'expression PD-L1.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans l'étude KEYNOTE-002

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines	Chimiothérapie	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines	Chimiothérapie
	PD-L1 positif		PD-L1 négatif	
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,55 (0,40 - 0,76)	-	0,81 (0,50 - 1,31)	-
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,90 (0,63 - 1,28)	-	1,18 (0,70 - 1,99)	-
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-006 chez les patients PD-L1 positifs (n = 671 ; 80 %) vs PD-L1 négatifs (n = 150 ; 18 %). Parmi les patients qui étaient évaluables pour l'expression PD-L1 (98 %), 82 % étaient PD-L1 positifs et 18 % étaient PD-L1 négatifs. Le tableau 9 résume les résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans l'étude KEYNOTE-006

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab
	PD-L1 positif		PD-L1 négatif	
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,53 (0,44 - 0,65)	-	0,87 (0,58 - 1,30)	-
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,63 (0,50 - 0,80)	-	0,76 (0,48 - 1,19)	-
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

Mélanome oculaire :

Chez 20 sujets atteints de mélanome oculaire inclus dans l'étude KEYNOTE-001, aucune réponse objective n'a été rapportée ; une maladie stable a été rapportée chez 6 patients.

CBNPC :

KEYNOTE-024 : Étude contrôlée chez des patients atteints d'un CBNPC naïfs de traitement :

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-024, une étude multicentrique, contrôlée, dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC métastatique non préalablement traité. Les patients devaient exprimer PD-L1 avec un score de proportion tumorale (tumour proportion score, TPS) ⩾ 50 % avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 154) ou une chimiothérapie à base de sels de platine au choix de l'investigateur (n = 151 incluant pémétrexed + carboplatine, pémétrexed + cisplatine, gemcitabine + cisplatine, gemcitabine + carboplatine ou paclitaxel + carboplatine. Les patients atteints d'un cancer non épidermoïde pouvaient recevoir un traitement de maintenance par pémétrexed). Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. L'étude excluait les patients avec des anomalies génomiques tumorales d'EGFR ou d'ALK ; les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents ; les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ; les patients qui avaient reçu plus de 30 Gy d'irradiation thoracique au cours des 26 semaines précédentes. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 9 semaines. Les patients sous chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie vérifiée de manière indépendante pouvaient bénéficier d'un cross-over et recevoir pembrolizumab.

Parmi les 305 patients de l'étude KEYNOTE-024, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 65 ans (54 % âgés de 65 ans ou plus) ; 61 % d'hommes ; 82 % de type caucasien et 15 % de type asiatique ; le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 35 % et 65 % des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (18 %) et non épidermoïde (82 %) ; stade M1 (99 %) ; et métastases cérébrales (9 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (PFS) telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et le taux de réponse globale (ORR) (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Le tableau 10 résume les critères clés de l'efficacité pour l'ensemble de la population en intention de traiter (ITT).

Tableau 10 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-024

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 154	Chimiothérapie n = 151
PFS		
Nombre (%) de patients avec évènement	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,50 (0,37 ; 0,68)	
Valeur de p[a]	< 0,001	
Médiane en mois (IC 95 %)	10,3 (6,7 ; ND)	6,0 (4,2 ; 6,2)
OS		
Nombre (%) de patients avec évènement	44 (29 %)	64 (42 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,60 (0,41 ; 0,89)	
Valeur de p[a]	0,005	
Médiane en mois (IC 95 %)	Non atteinte (ND ; ND)	Non atteinte (9,4 ; ND)
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	45 % (37 ; 53)	28 % (21 ; 36)
- % réponse complète	4 %	1 %
- % réponse partielle	41 %	27 %
Durée de réponse[b]		
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,9+ ; 14,5+)	6,3 (2,1+ ; 12,6+)
% avec durée ⩾ 6 mois	88 %[c]	59 %[d]

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à une chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

a) Sur la base du test de Log rank stratifié.

b) Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse globale, une réponse complète ou partielle confirmée.

c) Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 43 patients avec des réponses de 6 mois ou plus.

d) Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 16 patients avec des réponses de 6 mois ou plus.

ND = Non disponible.

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-024 (population en intention de traiter)

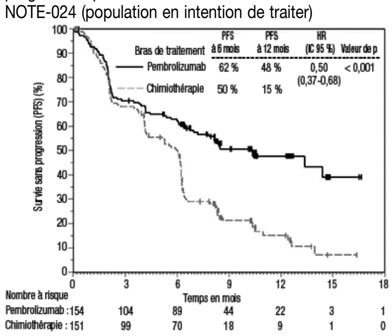

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-024 (population en intention de traiter)

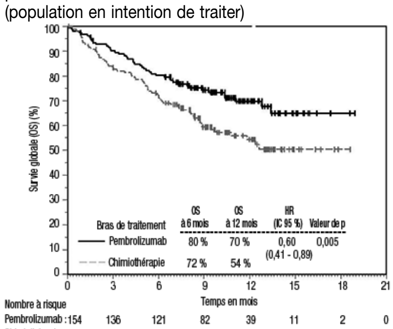

Dans une analyse en sous-groupes, le bénéfice de survie observé avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie a été moindre chez le petit nombre de patients n'ayant jamais fumé ; cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données en raison du petit nombre de patients.

KEYNOTE-010 : Étude contrôlée chez des patients atteints d'un CBNPC précédemment traités par chimiothérapie :

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-010, une étude multicentrique, en ouvert, contrôlée, dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient exprimer PD-L1 avec un TPS ⩾ 1 % avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Avant de recevoir pembrolizumab, les patients présentant une mutation activatrice d'EGFR ou une translocation d'ALK devaient aussi avoir une progression de leur maladie sous un traitement autorisé pour ces mutations. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg (n = 344) ou 10 mg/kg (n = 346) toutes les 3 semaines ou docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 343) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou ceux dont l'état clinique nécessitait un immunosuppresseur ou ceux qui avaient reçu plus de 30 Gy d'irradiation thoracique dans les 26 semaines précédentes. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 9 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion pour cette population comprenaient : âge médian de 63 ans (42 % âgés de 65 ans ou plus), 61 % d'hommes, 72 % de type caucasien et 21 % de type asiatique. Le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 34 % et 66 % des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (21 %) et non épidermoïde (70 %) ; stade M1 (91 %) ; métastases cérébrales stables (15 %) ; incidence des mutations : EGFR (8 %) ou ALK (1 %). Le traitement antérieur comprenait un doublet à base de sels de platine (100 %) ; les patients avaient reçu une (69 %), ou au moins deux (29 %) lignes de traitement.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (ORR) et la durée de réponse. Le tableau 11 résume les critères clés d'efficacité pour la population entière (TPS ⩾ 1 %) et pour la population de patients avec TPS ⩾ 50 % ; la courbe de Kaplan-Meier pour l'OS (TPS ⩾ 1 %) est représentée en figure 6.

Tableau 11 : Réponse à pembrolizumab à 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients précédemment traités atteints d'un CBNPC dans l'étude KEYNOTE-010

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines	Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines
TPS ⩾ 1 %			
Nombre de patients	344	346	343
OS			
Nombre (%) de patients avec évènement	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,71 (0,58 - 0,88)	0,61 (0,49 - 0,75)	-
Valeur de p**	< 0,001[(a)]	< 0,001[(a)]	-
Médiane en mois (IC 95 %)	10,4 (9,4 - 11,9)	12,7 (10,0 - 17,3)	8,5 (7,5 - 9,8)
PFS[(b)]			
Nombre (%) de patients avec évènement	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,88 (0,73 - 1,04)	0,79 (0,66 - 0,94)	-
Valeur de p**	0,068	0,005	-
Médiane en mois (IC 95 %)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,6 - 4,3)	4,0 (3,1 - 4,2)
Taux de réponse globale[(b)]			
ORR %[(c)] (IC 95 %)	18 % (14 - 23)	18 % (15 - 23)	9 % (7 - 13)
Durée de réponse[(b)(d)(e)]			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (0,7+ - 20,1+)	Non atteinte (2,1+ - 17,8+)	6,2 (1,4+ - 8,8+)
% en cours	73 %	72 %	34 %
TPS ⩾ 50 %			
Nombre de patients	139	151	152
OS			
Nombre (%) de patients avec évènement	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,54 (0,38 - 0,77)	0,50 (0,36 - 0,70)	-
Valeur de p**	< 0,001[(a)]	< 0,001[(a)]	-
Médiane en mois (IC 95 %)	14,9 (10,4 - non disponible)	17,3 (11,8 - non disponible)	8,2 (6,4 - 10,7)
PFS[(b)]			
Nombre (%) de patients avec évènement	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,58 (0,43 - 0,77)	0,59 (0,45 - 0,78)	-
Valeur de p**	< 0,001[(a)]	< 0,001[(a)]	-
Médiane en mois (IC 95 %)	5,2 (4,0 - 6,5)	5,2 (4,1 - 8,1)	4,1 (3,6 - 4,3)
Taux de réponse globale[(b)]			
ORR %[(c)] (IC 95 %)	30 % (23 - 39)	29 % (22 - 37)	8 % (4 - 13)
Durée de réponse[(b)(d)(f)]			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (0,7+ - 16,8+)	Non atteinte (2,1+ - 17,8+)	8,1 (2,1+ - 8,8+)
% en cours	76 %	75 %	33 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à docétaxel) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

** Sur la base du test de Log rank stratifié.

a) Statistiquement significatif sur la base d'un niveau α prédéfini ajusté pour tests multiples.

b) Évaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1.

c) Toutes les réponses étaient des réponses partielles.

d) Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse globale, une réponse complète ou partielle confirmée.

e) Inclut 30, 31 et 2 patients avec des réponses en cours à 6 mois ou plus, respectivement dans les bras pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg et docétaxel.

f) Inclut 22, 24 et 1 patients avec des réponses en cours à 6 mois ou plus, respectivement dans les bras pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg et docétaxel.

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-010 (patients avec un score d'expression tumoral de PD-L1 ⩾ 1 %, population en intention de traiter)

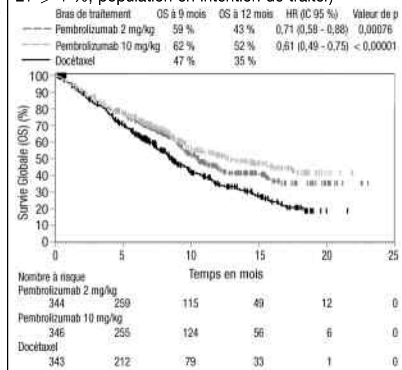

Les résultats d'efficacité ont été similaires pour les bras pembrolizumab 2 mg/kg et 10 mg/kg. Les résultats d'efficacité pour la survie globale ont été cohérents quelle que soit l'ancienneté de la biopsie tumorale (fraîche vs archivée) sur la base d'une comparaison inter-groupe.

Dans des analyses en sous-groupes, le bénéfice de survie observé avec le pembrolizumab par rapport au docétaxel a été moindre chez les patients n'ayant jamais fumé, ou chez les patients présentant des tumeurs avec mutations activatrices d'EGFR qui avaient reçu au moins une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de la tyrosine-kinase ; cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données en raison du petit nombre de patients.

L'efficacité et la tolérance du pembrolizumab chez les patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 n'ont pas pu être établies.

Lymphome de Hodgkin classique :

KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013 : Études en ouvert chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaires :

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013, deux études multicentriques en ouvert dans le traitement de 241 patients atteints d'un LHc. Ces études ont inclus des patients en échec d'une GCS autologue et d'un traitement par BV ; des patients inéligibles à une GCS autologue du fait de l'absence de rémission complète ou partielle avec une chimiothérapie de rattrapage, et en échec de BV ; ou des patients en échec d'une GCS autologue et n'ayant pas reçu de BV. Cinq sujets de l'étude étaient inéligibles à une GCS autologue pour d'autres raisons que l'échec de la chimiothérapie de rattrapage. Les deux études incluaient les patients indépendamment de l'expression PD-L1. Les patients avec une pneumopathie non infectieuse active, avec une greffe allogénique dans les 5 dernières années (ou > 5 ans mais avec GVH), avec une maladie auto-immune active ou avec un état clinique ayant nécessité un traitement immunosuppresseur, étaient inéligibles à ces deux études. Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines (n = 210 : KEYNOTE-087) ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 31 : KEYNOTE-013) jusqu'à toxicité inacceptable ou progression documentée de la maladie.

Parmi les patients de l'étude KEYNOTE-087, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 35 ans (9 % âgés de 65 ans ou plus), 54 % d'hommes, 88 % de type caucasien et le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 49 % et 51 % des patients, respectivement. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures administrées pour traiter le LHc était de 4 (de 1 à 12). Quatre-vingt-un pourcent étaient réfractaires à au moins un traitement préalable dont 35 % réfractaires à la première ligne de traitement. Soixante-et-un pourcent des patients avaient reçu une auto-GCS, 38 % étaient inéligibles à la greffe, 17 % n'avaient pas eu d'administration préalable de brentuximab vedotin et 36 % des patients avaient reçu une radiothérapie préalable. Les sous-types de la maladie étaient : 80 % scléro-nodulaire, 11 % à cellularité mixte, 4 % riche en lymphocytes et 2 % à déplétion lymphocytaire.

Parmi les patients de l'étude KEYNOTE-013, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 32 ans (7 % âgés de 65 ans ou plus), 58 % d'hommes, 94 % de type caucasien et le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 45 % et 55 % des patients, respectivement. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures administrées pour traiter le LHc était de 5 (de 2 à 15). Quatre-vingt-sept pourcent étaient réfractaires à au moins un traitement préalable dont 39 % réfractaires à la première ligne de traitement. Soixante-quatorze pourcent des patients avaient reçu une auto-GCS, 26 % étaient inéligibles à la greffe et 42 % des patients avaient reçu une radiothérapie préalable. Les sous-types de la maladie étaient : 97 % scléro-nodulaire et 3 % à cellularité mixte.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité (taux de réponse globale - ORR et taux de réponse complète - CRR) ont été évalués en aveugle par une revue centra-

lisée indépendante selon les critères révisés en 2007 de l'International Working Group (IWG). Les critères secondaires d'efficacité étaient la durée de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). La réponse était évaluée dans les études KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013 toutes les 12 semaines et 8 semaines, respectivement, avec la première évaluation post-inclusion planifiée à la semaine 12. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité dans les études KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087[a]	KEYNOTE-013[b]
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 210	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines n = 31
Taux de réponse objective[c]		
ORR % (IC 95 %)	69 % (62,3 - 75,2)	58 % (39,1 - 75,5)
- Rémission complète	22 %	19 %
- Rémission partielle	47 %	39 %
Durée de réponse[c]		
Médiane en mois (intervalle)	11,1 (0,0+ - 11,1)[d]	Non atteinte (0,0+ - 26,1+)[e]
% avec durée ⩾ 6 mois	76 %[f]	80 %[g]
% avec durée ⩾ 12 mois	-	70 %[h]
Délai de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	2,8 (2,1 - 8,8)[d]	2,8 (2,4 - 8,6)[e]
PFS[c]		
Nombre (%) de patients avec évènement	70 (33 %)	18 (58 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	11,3 (10,8 - Non atteinte)	11,4 (4,9 - 27,8)
PFS à 6 mois	72 %	66 %
PFS à 9 mois	62 %	-
PFS à 12 mois	-	48 %
OS		
Nombre (%) de patients avec évènement	4 (2 %)	4 (13 %)
OS à 6 mois	99,5 %	100 %
OS à 12 mois	97,6 %	87,1 %

a) Suivi médian de 10,1 mois.
b) Suivi médian de 28,7 mois.
c) Évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante en utilisant les critères révisés en 2007 de l'International Working Group (IWG) par scanner PET/CT.
d) Sur la base des patients (n = 145) avec une réponse confirmée par une revue indépendante.
e) Sur la base des patients (n = 18) avec une réponse confirmée par une revue indépendante.
f) Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 31 patients avec des réponses de 6 mois ou plus.
g) Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 9 patients avec des réponses de 6 mois ou plus.
h) Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 7 patients avec des réponses de 12 mois ou plus.

Sécurité et efficacité chez les patients âgés :

Au total, 20 patients âgés de ⩾ 65 ans avec un LHc ont été traités par pembrolizumab dans les études KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013. Les données chez ces patients sont trop limitées pour tirer une conclusion en termes de sécurité ou d'efficacité dans cette population.

Carcinome urothélial :

KEYNOTE-045 : Étude contrôlée chez des patients atteints d'un carcinome urothélial ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine :

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-045, une étude multicentrique, randomisée (1:1), contrôlée, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient avoir reçu une première ligne de traitement à base de sels de platine pour une maladie localement avancée/métastatique ou comme traitement néoadjuvant/adjuvant, avec récidive/progression dans un délai ⩽ 12 mois après la fin du traitement. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit Keytruda 200 mg toutes les 3 semaines (n = 270), soit, au choix de l'investigateur, l'une des chimiothérapies suivantes, toutes administrées par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 272) : paclitaxel 175 mg/m^2 (n = 84), docétaxel 75 mg/m^2 (n = 84) ou vinflunine 320 mg/m^2 (n = 87). Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune, les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur et les patients ayant reçu plus de 2 lignes antérieures de chimiothérapie systémique pour leur cancer urothélial métastatique. Les patients avec un statut de performance ECOG de 2 devaient avoir une hémoglobine ⩾ 10 g/dL, ne pouvaient pas avoir de métastases hépatiques et devaient avoir reçu la dernière dose de leur dernière chimiothérapie précédente au moins 3 mois avant leur inclusion. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 9 semaines après la première dose, puis toutes les 6 semaines la première année et ensuite toutes les 12 semaines.

Parmi les 542 patients randomisés dans l'étude KEYNOTE-045, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 66 ans (de 26 à 88 ans), 58 % âgés de 65 ans ou plus, 74 % d'hommes, 72 % de type caucasien et 23 % de type asiatique, 56 % avaient un statut de performance ECOG de 1 et 1 % avait un statut de performance ECOG de 2, et 96 % présentaient un stade M1 de la maladie et 4 % un stade M0. Quatre-vingt-sept pourcent des patients avaient des métastases viscérales, dont 34 % des métastases hépatiques. Quatre-vingt-six pourcent des patients avaient une tumeur primitive dans les voies urinaires basses et 14 % dans les voies urinaires hautes. Quinze pourcent des patients présentaient une progression de la maladie suite à une chimiothérapie antérieure néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine. Vingt-et-un pourcent des patients avaient reçu 2 traitements antérieurs systémiques au stade métastatique. Soixante-seize pourcent des patients avaient reçu un traitement antérieur à base de cisplatine, 23 % à base de carboplatine et 1 % avait été traité avec d'autres traitements à base de sels de platine.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS), évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation étaient le taux de réponse objective (ORR) (tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1) et la durée de réponse. Le tableau 13 résume les critères clés d'efficacité pour la population en intention de traiter. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS est représentée en figure 7. L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives de l'OS et de l'ORR chez les patients randomisés du groupe pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie en ce qui concerne la PFS.

Tableau 13 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment traités par chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-045

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg/kg toutes les 3 semaines n = 270	Chimiothérapie n = 272
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	155 (57 %)	179 (66 %)
Hazard ratio * (IC 95 %)	0,73 (0,59 - 0,91)	
Valeur de p[a]	0,002	
Médiane en mois (IC 95 %)	10,3 (8,0 - 11,8)	7,4 (6,1 - 8,3)
PFS[b]		
Nombre (%) de patients avec événement	218 (81 %)	219 (81 %)
Hazard ratio * (IC 95 %)	0,98 (0,81 - 1,19)	
Valeur de p[a]	0,416	
Médiane en mois * (IC 95 %)	2,1 (2,0 - 2,2)	3,3 (2,3 - 3,5)
Taux de réponse objective[b]		
ORR % * (IC 95 %)	21 % (16 - 27)	11 % (8 - 16)
Valeur de p[c]	0,001	
- Réponse complète	7 %	3 %
- Réponse partielle	14 %	8 %
- Maladie stable	17 %	34 %
Durée de réponse[b][d]		
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,6+ - 15,6+)	4,3 (1,4+ - 15,4+)
Nombre (%[e]) de patients avec durée ⩾ 6 mois	41 (78 %)	7 (40 %)
Nombre (%[e]) de patients avec durée ⩾ 12 mois	14 (68 %)	3 (35 %)

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.
a) Sur la base du test de Log rank stratifié.
b) Évaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1.
c) Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen.
d) Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse globale, une réponse complète ou partielle confirmée.
e) Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-045 (population en intention de traiter)

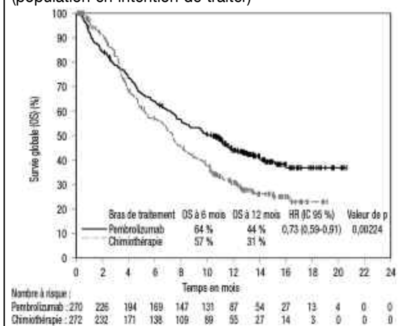

Une analyse a été réalisée dans l'étude KEYNOTE-045 chez des patients qui avaient un score combiné positif (Combined Positive Score-CPS) de l'expression de PD-L1 < 10 % [pembrolizumab : n = 186 (69 %) vs chimiothérapie : n = 176 (65 %)] ou ⩾ 10 % [pembrolizumab : n = 74 (27 %) vs chimiothérapie : n = 90 (33 %)] dans les deux bras de traitement : pembrolizumab et chimiothérapie (voir tableau 14).

Tableau 14 : OS selon l'expression de PD-L1

Expression de PD-L1	Pembrolizumab	Chimiothérapie	Hazard Ratio * (IC 95 %)
	OS selon l'expression de PD-L1 Nombre d'événements (nombre de patients)		
< 10 %	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61 - 1,05)
⩾ 10 %	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37 - 0,88)

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié.

Les résultats rapportés par les patients (RRP) ont été évalués à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Il a été observé une prolongation du délai jusqu'à la détérioration de l'état de santé global/qualité de vie dans le questionnaire EORTC QLQ-C30 chez les patients traités par pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie au choix de l'investigateur (HR = 0,70 ; IC 95 % : 0,55 - 0,90). Sur les 15 semaines de suivi, les patients traités par pembrolizumab présentaient un état de santé global/qualité de vie stables alors que ceux traités par une chimiothérapie au choix de l'investigateur avaient un état de santé global/qualité de vie détériorés. Ces résultats sont à interpréter dans le contexte du design de l'étude en ouvert, et doivent par conséquent être pris avec précaution.

KEYNOTE-052 : Étude en ouvert chez des patients atteints d'un carcinome urothélial, inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-052, une étude multicentrique, en ouvert, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. Les patients ont reçu pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée 9 semaines après la première dose, puis toutes les 6 semaines la première année et ensuite toutes les 12 semaines.

Parmi les 370 patients atteints d'un carcinome urothélial qui n'étaient pas éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 74 ans (82 % âgés de 65 ans ou plus), 77 % d'hommes, 89 % de type caucasien et 7 % de type asiatique. Quatre-vingt-sept pourcent présentaient un stade M1 de la maladie et 13 % un stade M0. Quatre-vingt-cinq pourcent des patients avaient des métastases viscérales dont 21 % des métastases hépatiques. Les raisons de l'inéligibilité au cisplatine incluaient : clairance de la créatinine à l'inclusion < 60 mL/min (50 %), statut de performance ECOG de 2 (32 %), statut de performance ECOG de 2 et clairance de la créatinine à l'inclusion < 60 mL/min (9 %), et autres raisons (insuffisance cardiaque de classe III, neuropathie périphérique de grade 2 ou plus et perte auditive de grade 2 ou plus : 9 %). Quatre-vingt-dix pourcent des patients étaient naïfs de traitement et 10 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure à base de sels de platine. Quatre-vingt-un pourcent des patients avaient une tumeur primitive dans les voies urinaires basses et 19 % dans les voies urinaires hautes.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (ORR) tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). Le tableau 15 résume les critères clés d'efficacité pour la population de l'étude sur la base d'un suivi médian de 9,5 mois pour tous les patients.

Tableau 15 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un carcinome urothélial, inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine dans l'étude KEYNOTE-052

Critère d'évaluation	n = 370
Taux de réponse objective *	
ORR %, (IC 95 %)	29 % (25 - 34)
Taux de contrôle de la maladie[a]	47 %
- Réponse complète	7 %
- Réponse partielle	22 %
- Maladie stable	18 %
Durée de réponse	
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,4+ - 19,6+)
% avec durée ⩾ 6 mois	82 %[b]
Délai de réponse	
Médiane en mois (intervalle)	2,1 (1,3 - 9,0)
PFS *	
Médiane en mois (IC 95 %)	2,3 (2,1 - 3,4)
PFS à 6 mois	34 %
OS *	
Médiane en mois (IC 95 %)	11,0 (10,0 - 13,6)
OS à 6 mois	67 %

* Évaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1.
a) Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleur.
b) Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 77 patients avec une réponse de 6 mois ou plus.

Une analyse a été réalisée dans l'étude KEYNOTE-052 chez des patients qui avaient un score combiné positif (CPS) de PD-L1 < 10 % (n = 251 ; 68 %) ou ⩾ 10 % (n = 110 ; 30 %) (voir tableau 16).

Tableau 16 : ORR selon l'expression de PD-L1

	ORR % selon l'expression de PD-L1 * (IC 95 %)
Expression de PD-L1	Pembrolizumab
< 10 %	21 (16,2 - 26,7)
⩾ 10 %	47 (37,7 - 57,0)

* En aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pembrolizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de toutes les maladies incluses dans la catégorie des néoplasmes malins (exceptés le système nerveux, les tissus hématopoïétiques et lymphoïdes) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de mélanome, de CBNPC ou de carcinome métastatiques ou non résécables ayant reçu des doses allant de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines.

Absorption :

Pembrolizumab est administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est donc immédiate et complète.

Distribution :

En cohérence avec une distribution extravasculaire limitée, le volume de distribution de pembrolizumab à l'état d'équilibre est faible (~ 7,5 L ; coefficient de variation CV : 20 %). Pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière spécifique, ce qui est prévisible pour un anticorps.

Biotransformation :

Pembrolizumab est catabolisé par des voies non spécifiques, son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Élimination :

La clairance systémique de pembrolizumab est d'environ 0,2 L/jour (CV : 37 %) et sa demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 25 jours (CV : 38 %).

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition à pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}) ou par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle de doses utilisées pour la mesure de l'efficacité. Après administrations répétées, il a été montré que la clairance de pembrolizumab était indépendante du temps et son accumulation systémique était d'approximativement 2,1 fois lorsque le médicament était administré toutes les 3 semaines. Les concentrations de pembrolizumab proches de l'état d'équilibre étaient atteintes en 18 semaines ; les concentrations minimales (C_{min}) médianes à l'état d'équilibre étaient, à la semaine 18, approximativement de 21 µg/mL à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et de 28 µg/mL à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines. L'aire médiane sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur 3 semaines ($ASC_{0\text{-}3\ semaines}$) était

de 658 µg.jour/mL à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et de 876 µg.jour/mL à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines.

Suite à l'administration de 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines chez des patients atteints de LHc, la C_{min} médiane observée à l'état d'équilibre était jusqu'à 40 % plus élevée que celle observée dans d'autres types de tumeur traités avec la même posologie ; cependant la fourchette des concentrations minimales est similaire. Il n'y a pas de différence notable de la C_{max} médiane entre le LHc et d'autres types de tumeur. Sur la base des données de sécurité disponibles dans le LHc et dans d'autres types de tumeur, ces différences ne sont pas cliniquement significatives.

Populations particulières :

Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique de pembrolizumab ont été évalués par une analyse pharmacocinétique de population. Les facteurs suivants n'ont pas montré d'effet cliniquement important sur la clairance de pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, l'origine ethno-géographique, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère et la charge tumorale. La relation entre le poids corporel et la clairance est en faveur de l'utilisation d'une dose fixe ou d'une dose basée sur le poids pour assurer un contrôle adéquat et similaire de l'exposition.

Insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ayant une fonction rénale normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (selon les critères de dysfonction hépatique du US National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La tolérance de pembrolizumab a été évaluée dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes Cynomolgus ayant reçu des doses intraveineuses de 6, 40 ou 200 mg/kg une fois par semaine dans l'étude de 1 mois et une fois toutes les deux semaines dans celle de 6 mois, suivie d'une période sans traitement de 4 mois. Aucun résultat toxicologique significatif n'a été observé et la dose sans effet toxique observable (« no observable adverse effect level » [NOAEL]) dans les deux études était ⩾ 200 mg/kg, ce qui correspond à 19 fois l'exposition chez l'homme à la plus forte dose testée cliniquement (10 mg/kg).

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec pembrolizumab. On estime que la voie anti-PD-1/PD-L1 est impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus pendant la grossesse. Il a été montré que le blocage de la signalisation de PD-L1 dans des modèles murins de grossesse induit une modification de la tolérance au fœtus et conduit à une augmentation des pertes fœtales.

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été conduite avec pembrolizumab. Dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été constaté ; cependant, de nombreux animaux dans ces études n'étaient pas sexuellement matures.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Durée de conservation du flacon non ouvert : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Après reconstitution :

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée ou diluée doit être utilisée immédiatement. La solution reconstituée ou diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la stabilité chimique et physique de Keytruda en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Cette durée totale de 24 heures depuis la reconstitution peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25 °C ou en dessous). En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

Solution à diluer pour perfusion :

Durée de conservation du flacon non ouvert : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Après préparation de la perfusion :

D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la stabilité chimique et physique de Keytruda en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Cette durée totale de 24 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25 °C ou en dessous). En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation et administration de la perfusion :

Poudre pour solution à diluer :

- Avant la reconstitution, le flacon de poudre lyophilisée peut être conservé non réfrigéré (température à 25 °C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.
- Ajoutez de manière aseptique 2,3 mL d'eau pour préparation injectable pour préparer une solution de Keytruda à 25 mg/mL (pH 5,2-5,8). Chaque flacon contient un excédent de 10 mg (0,4 mL) pour assurer l'extraction de 50 mg de Keytruda par flacon. Après reconstitution, 1 mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.
- Pour éviter la formation de mousse, versez l'eau le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée.
- Remuez lentement le flacon afin de permettre la reconstitution de la poudre lyophilisée. Attendez jusqu'à 5 minutes pour que les bulles disparaissent. N'agitez pas le flacon.
- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'un jaunissement. Keytruda, une fois reconstitué, est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 2 mL (50 mg) de Keytruda et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 50 mg/mL (5 %) pour préparer une solution diluée avec une concentration finale comprise entre 1 et 10 mg/mL. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.

Solution à diluer :

- N'agitez pas le flacon.
- Laissez revenir le flacon à température ambiante (à 25 °C ou en dessous).
- Avant dilution, le flacon de liquide peut être conservé non réfrigéré (températures à 25 °C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.
- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'un jaunissement. La solution à diluer est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 4 mL (100 mg) de solution à diluer et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 50 mg/mL (5 %) pour préparer une solution diluée avec une concentration finale comprise entre 1 et 10 mg/mL. Chaque flacon contient un excédent de 0,25 mL (contenu total de 4,25 mL par flacon) pour assurer l'extraction de 4 mL de solution à diluer. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.

Poudre pour solution à diluer et solution à diluer :

- D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée ou diluée doit être utilisée immédiatement. La solution reconstituée ou diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la stabilité chimique et physique de Keytruda en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Cette durée totale de 24 heures (depuis la reconstitution pour la poudre) peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25 °C ou en dessous). En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- Keytruda est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1024/001 ; CIP 3400955006558 (2015, RCP rév 24.08.17) poudre.
EU /1/15/1024/002 ; CIP 3400955024316 (2016, RCP rév 24.08.17) solution.

Solution à diluer pour perfusion IV à 25 mg/mL :

Non agréé Collect et non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (demandes à l'étude).

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 50 mg :

Agrément aux collectivités et inscription sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications :

- « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ».
- « Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ⩾ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ayant préalablement reçu une thérapie ciblée. »

Non agréé Collect et non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (demandes à l'étude) dans les indications :

- « En monothérapie, traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ⩾ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ».
- « En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV ».
- « En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ».
- « En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894095354 (flacon à 50 mg) : 1583,500 €.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

KIVEXA ®

abacavir, lamivudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg/300 mg (oblong, gravé « GS FC2 » sur une face ; orange) : Boîte de 30, sous plaquettes blanches opaques (PVC/PVDC/Aluminium/Papier) avec sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Abacavir (DCI) sulfate exprimé en abacavir	600 mg
Lamivudine (DCI)	300 mg

Excipients : Noyau : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique. *Pelliculage :* Opadry Orange YS-1-13065-A (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80, colorant jaune orangé FCF E110).

Excipient à effet notoire : colorant jaune orangé FCF E110 (1,7 mg/cp).

DC INDICATIONS

Kivexa est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg : La posologie recommandée de Kivexa est d'un comprimé une fois par jour.

Enfants pesant moins de 25 kg :

Kivexa ne doit pas être administré aux enfants pesant moins de 25 kg, car Kivexa est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

Kivexa est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au résumé des caractéristiques du produit de chacun de ces médicaments.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale :

L'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, par conséquent l'utilisation de Kivexa n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Kivexa chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.

Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique mais aucune posologie ne peut être préconisée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Kivexa peut être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde et précautions particulières d'emploi liées à l'abacavir et à la lamivudine sont décrites ci-dessous. Il n'y a pas de mise en garde ni de précaution supplémentaire spécifique à l'association Kivexa.

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

***Réactions d'hypersensibilité* (cf Effets indésirables) :**

L'abacavir est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité (cf Effets indésirables) caractérisées par de la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée.

Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.
- Un traitement par Kivexa ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir (exemple : Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Le traitement par Kivexa doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Kivexa après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.
- Après l'arrêt du traitement par Kivexa lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Kivexa ou tout autre médicament contenant de l'abacavir** (exemple : Ziagen, Trizivir, Triumeq) **ne doit jamais être réintroduit.**
- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.
- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Kivexa.

Description clinique d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir :

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention : de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.**

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction du traitement par l'abacavir (cf Effets indésirables, « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Pancréatite :

Des pancréatites ont été rapportées, mais la relation de causalité au traitement par la lamivudine ou l'abacavir est incertaine.

Risque d'échec virologique :

- Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique : des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque l'abacavir et la lamivudine étaient associés au ténofovir disoproxil fumarate selon un schéma posologique en une prise par jour.
- Par rapport à d'autres options thérapeutiques, Kivexa pourrait entraîner un risque d'échec virologique supérieur (cf Pharmacodynamie).

Atteinte hépatique :

La tolérance et l'efficacité de Kivexa n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite chronique B ou C :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

Si la lamivudine est utilisée à la fois pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B (VHB), des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments contenant de la lamivudine et indiqués dans le traitement du VHB.

Si le traitement par Kivexa est interrompu chez des patients co-infectés par le VHB, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (voir le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments contenant de la lamivudine et indiqués dans le traitement du VHB).

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents, on peut noter les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii.* Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose :

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes :

Les patients doivent être informés que Kivexa, comme tout autre traitement antirétroviral, ne guérit pas l'infection par le VIH, et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Aussi, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Infarctus du myocarde :

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer, ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Kivexa doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Interactions médicamenteuses :

Kivexa ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf Interactions).

Excipients :

Kivexa contient le colorant azoïque jaune orangé, qui peut entraîner des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Kivexa contient de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées pour chacun des deux composants peuvent se produire avec Kivexa. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir et la lamivudine.

L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la coadministration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (OCT) ; la coadministration de lamivudine et d'inhibiteurs du système OCT peut augmenter l'exposition à la lamivudine. Les enzymes du cytochrome P450 (telles que CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) ne jouent pas un rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir ni dans celui de la lamivudine, qui ne sont eux-mêmes ni inhibiteurs, ni inducteurs de ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interaction avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.

Kivexa ne doit pas être administré avec un autre médicament contenant de la lamivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La liste ci-dessous, bien que non exhaustive, est représentative des classes étudiées.

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments Modification quantitative (%) de la Cmax, de l'ASC, de la Cmin (mécanisme possible)
MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX	
Didanosine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Zidovudine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Zidovudine/Lamivudine (dose unique de 300 mg de zidovudine ; dose unique de 150 mg de lamivudine)	Lamivudine : ASC ↔ Zidovudine : ASC ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	
Emtricitabine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Kivexa ne doit pas être administré en association avec d'autres analogues de la cytidine, tels que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités.	
MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX	
Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir	Interaction non étudiée.
Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑ 40 % Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie de Kivexa n'est nécessaire. Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprime/sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.	
ANTIMYCOBACTÉRIENS	
Rifampicine/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
ANTICONVULSIVANTS	
Phénobarbital/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
Phénytoïne/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.
Phénytoïne/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique. Surveiller les concentrations de phénytoïne.	
ANTIHISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR H2 DE L'HISTAMINE)	
Ranitidine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	
Cimétidine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	
CYTOTOXIQUES	
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.
Recommandations concernant la coadministration : Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
OPIOÏDES	
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ↔ Cmax ↓ 35 % Méthadone : CL/F ↑ 22 %
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie de Kivexa n'est nécessaire. La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.	
RÉTINOÏDES	
Composés rétinoïdes (exemple : isotrétinoïne)/Abacavir	Interaction non étudiée. Interaction possible en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.
Composés rétinoïdes (exemple : isotrétinoïne)/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
DIVERS	
Éthanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Abacavir : ASC ↑ 41 % Éthanol : ASC ↔ (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)
Éthanol/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = pas de changement significatif ; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; Cmax = concentration maximale observée ; CL/F = clairance orale apparente.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Les études réalisées chez l'animal avec l'abacavir ont montré une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, mais pas chez le lapin. Les études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (cf Sécurité préclinique).

Les substances actives de Kivexa peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Le passage placentaire de l'abacavir et de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez les femmes enceintes traitées par l'abacavir, les données issues de plus de 800 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de l'abacavir sur le fœtus ou le nouveau-né. Chez les femmes enceintes traitées par la lamivudine, les données issues de plus de 1000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine sur le fœtus ou le nouveau-né.

Compte tenu de ces résultats, et malgré l'absence de donnée concernant l'utilisation de Kivexa pendant la grossesse, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel que Kivexa, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial :

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires « mère/enfant » traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH.

FERTILITÉ :

Des études réalisées chez l'animal ont montré que ni l'abacavir, ni la lamivudine n'avaient d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de Kivexa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La situation clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Kivexa doivent être pris en considération lorsque l'on évalue l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables rapportés avec Kivexa correspondent aux profils de tolérance connus pour l'abacavir et la lamivudine lorsque ceux-ci sont administrés séparément. Pour la plupart de ces effets indésirables, l'étude de causalité n'a pas pu formellement déterminer les responsabilités respectives des substances actives, des nombreux traitements concomitants, et de l'infection par le VIH.

La plupart des effets listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme pouvant être liés à l'abacavir ou à la lamivudine sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10), fréquent (< 1/10 à > 1/100), peu fréquent (< 1/100 à > 1/1000), rare (< 1/1000 à > 1/10 000) et très rare (< 1/10 000).

Classe Organe	
Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique	
	Peu fréquent : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie *Très rare :* érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent : réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent : anorexie *Très rare :* acidose lactique	*Très rare :* acidose lactique
Affections du système nerveux	
Fréquent : céphalées	*Fréquent :* céphalées, insomnie *Très rare :* des cas de neuropathie périphérique (ou paresthésie) ont été rapportés
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
	Fréquent : toux, symptomatologie nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée *Rare :* des pancréatites ont été rapportées mais la relation de causalité au traitement par l'abacavir est incertaine	*Fréquent :* nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée *Rare :* élévation de l'amylase sérique. Des cas de pancréatite ont été rapportés
Affections hépatobiliaires	
	Peu fréquent : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) *Rare :* hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent : éruption cutanée (sans symptôme systémique) *Très rare :* érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	*Fréquent :* éruption cutanée, alopécie *Rare :* angio-œdème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
	Fréquent : arthralgie, troubles musculaires *Rare :* rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent : fièvre, léthargie, fatigue	*Fréquent :* fatigue, malaise, fièvre

Description de certains effets indésirables :

Hypersensibilité à l'abacavir :

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés **chez au moins 10 %** des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant, certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaises.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- **Éruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).

Affections gastro-intestinales :
- **Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,** ulcérations buccales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- **Dyspnée, toux,** maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Effets divers :
- **Fièvre, léthargie, malaise,** œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.

Affections du système nerveux/Affections psychiatriques :
- **Céphalées,** paresthésie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Lymphopénie.

Affections hépatobiliaires :
- **Perturbations du bilan hépatique,** hépatite, insuffisance hépatique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- **Myalgie,** rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Élévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par abacavir ; très rarement, des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données de sécurité permettant d'étayer le schéma posologique en une prise journalière unique chez l'enfant proviennent de l'étude ARROW (COL105677) dans laquelle 669 patients pédiatriques (âgés de 12 mois à 17 ans) infectés par le VIH-1 ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine en une ou deux prises journalières (cf Pharmacodynamie). Au sein de cette population, 104 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 et pesant au moins 25 kg ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine sous la forme d'un comprimé de Kivexa une fois par jour. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été mis en évidence chez les sujets pédiatriques recevant la posologie recommandée, que ce soit en une ou deux prises par jour, par rapport aux patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu à l'abacavir ou à la lamivudine.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (cf Effets indésirables). La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux (code ATC : J05AR02).

Mécanisme d'action :

L'abacavir et la lamivudine sont des INTI et de puissants inhibiteurs sélectifs de la réplication des virus VIH-1 et VIH-2 (LAV-2 et EHO). Au niveau intracellulaire, l'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs. La lamivudine-triphosphate et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (didanosine, névirapine et zidovudine). En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, stavudine, ténofovir ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Activité antivirale in vitro :

L'abacavir comme la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de lymphocytes activés du sang périphérique et de monocytes/macrophages. La concentration de médicament nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50 % (CE_{50}) ou une concentration inhibitrice de 50 % (CI_{50}) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

Pour l'abacavir, la CE_{50} moyenne sur les souches de laboratoire de VIH-1IIIB et VIH-1HXB2 était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CE_{50} de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CE_{50} moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine. Les CE_{50} de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CE_{50} dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des échantillons de VIH-1 prélevés chez des sujets naïfs de tout traitement antirétroviral et ne présentant pas de mutation associée à une résistance ont été testés en utilisant, soit le test Antivirogram® de Virco (n = 92, étude COL40263), soit le test PhenoSense® de Monogram Bioscience (n = 138, étude ESS30009). Ces tests ont révélé des valeurs médianes de CE_{50} respectivement de 0,912 µM (intervalle de 0,493 à 5,017 µM) et de 1,26 µM (intervalle de 0,72 à 1,91 µM) pour l'abacavir, et des valeurs médianes de CE_{50} respectivement de 0,429 µM (intervalle de 0,200 à 2,007 µM) et de 2,38 µM (1,37 à 3,68 µM) pour la lamivudine.

Dans trois études, les analyses de sensibilité phénotypique sur des isolats cliniques issus de patients infectés par les sous-types non-B du groupe M du VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont toutes montré que l'ensemble des virus était totalement sensible à la fois à l'abacavir et à la lamivudine : une étude portant sur 104 isolats incluant les sous-types A et A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) ainsi que les formes recombinantes circulantes (CRFs) AD (n = 9), CD (n = 1) et une forme inter sous-type recombinante complexe_cpx (n = 1), une seconde étude portant sur 18 isolats incluant les sous-types G (n = 14) et CRF_AG (n = 4) en provenance du Nigéria et une troisième étude portant sur 6 isolats (CRF_AG n = 4, A n = 1 et indéterminé n = 1) en provenance d'Abidjan (Côte d'Ivoire).

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12 et sous-type C ou CRF_AC, n = 13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI_{50} < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI_{50} < 3 fois), à l'exception de 2 isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non-B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

Résistance :

Résistance in vivo :

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* parmi des souches sauvages de VIH-1 (HXB2) et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115). La mutation M184V s'est produite en premier et a conduit à une augmentation de deux fois de la CI_{50}. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7 à 8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois. La mutation M184V a également été sélectionnée lors d'un passage en culture d'un isolat clinique RTMC résistant à la zidovudine.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I, ou plus fréquemment, de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Le passage en culture du VIH-1 (HXB2) en présence de concentrations croissantes de 3TC entraîne l'apparition de virus hautement résistants à la lamivudine (> 100 à > 500 fois) et la mutation de la transcriptase inverse M184I ou V est rapidement sélectionnée. La CI_{50} pour le virus HXB2 de type sauvage est de 0,24 à 0,6 µM, alors que la CI_{50} pour HXB2 contenant la mutation M184V est > 100 à 500 µM.

Traitement antiviral en fonction de la résistance génotypique/phénotypique :

Résistance in vivo (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux) :

Les variants M184V ou M184I surviennent chez les patients infectés par le VIH-1, sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine.

Dans des essais cliniques pivots, les isolats provenant de la plupart des patients ayant présenté un échec virologique sous traitement contenant de l'abacavir ont montré par rapport à l'inclusion, soit l'absence de mutation émergente liée à un INTI (45 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (45 %). La fréquence globale de sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (54 %), alors que la sélection des mutations L74V (5 %), K65R (1 %) et Y115F (1 %) était moins fréquente (voir tableau ci-dessous). L'introduction de la zidovudine dans le traitement antirétroviral a montré une réduction de la fréquence de sélection des mutations L74V et K65R en présence d'abacavir (avec zidovudine : 0/40 ; sans zidovudine : 15/192, 8 %).

Traitement	Abacavir + Combivir(1)	Abacavir + lamivudine + INNTI	Abacavir + lamivudine + IP (ou IP/ritonavir)	Total
Nbre de sujets	282	1094	909	2285
Nbre d'échecs virologiques	43	90	158	306
Nbre de génotypes sous traitement	40 (100 %)	51 (100 %)(2)	141 (100 %)	232 (100 %)

K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs(3)	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

(1) Combivir est une association fixe de lamivudine et de zidovudine.

(2) Inclut trois échecs non virologiques et quatre échecs virologiques non confirmés.

(3) Nombre de sujets avec au moins une mutation associée aux analogues de la thymidine (TAMs).

Des TAMs peuvent être sélectionnées lorsque les analogues de la thymidine sont associés à l'abacavir. Dans une méta-analyse de six essais cliniques, il a été montré que les TAMs n'étaient pas sélectionnées avec des traitements contenant de l'abacavir sans zidovudine (0/127) mais qu'elles étaient sélectionnées au cours de traitements contenant l'abacavir et la zidovudine, analogue de la thymidine (22/86, 26 %).

*Résistance in vivo (*patients préalablement traités par antirétroviraux) :

Les variants M184V ou M184I apparaissent chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine, conférant ainsi un haut niveau de résistance à la lamivudine. Des données *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement antirétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTIs actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

Une réduction cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée sur des isolats cliniques de patients ayant une réplication virale non contrôlée. Ces patients étaient préalablement traités et résistants à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Dans une méta-analyse de 5 essais cliniques comprenant 166 sujets pour lesquels l'abacavir était ajouté en intensification de traitement, 123 (74 %) avaient la mutation M184V/I, 50 (30 %) avaient la mutation T215Y/F, 45 (27 %) avaient la mutation M41L, 30 (18 %) avaient la mutation K70R, 25 (15 %) avaient la mutation D67N. La mutation K65R était absente, et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (⩽ 3 %). Une analyse par un modèle de régression logistique sur la valeur prédictive du génotype (ajustée aux valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], du taux de lymphocytes CD4+, et du nombre et de la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une réponse réduite à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à une résistance aux INTI étaient présentes (p = 0,015) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes (p ⩽ 0,012). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associée aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraîne un haut niveau de résistance à l'abacavir.

Mutation sur la transcriptase inverse à l'inclusion	Semaine 4 (N = 166)		
	N	Variation médiane de l'ARNv (log_{10} c/ml)	Pourcentage de patients avec ARNv < 400 copies/ml
Aucune	15	– 0,96	40 %
M184V isolée	75	– 0,74	64 %
Une seule mutation liée aux INTI	82	– 0,72	65 %
Deux mutations liées aux INTI	22	– 0,82	32 %
Trois mutations liées aux INTI	19	– 0,30	5 %
Au moins quatre mutations liées aux INTI	28	– 0,07	11 %

Résistance phénotypique et résistance croisée :

La résistance phénotypique à l'abacavir nécessite l'association de la mutation M184V avec au moins une autre mutation sélectionnée par l'abacavir, ou l'association de la mutation M184V avec de multiples TAMs. Une résistance phénotypique croisée à d'autres INTI avec les seules mutations M184V ou M184I est limitée. La zidovudine, la didanosine, la stavudine et le ténofovir maintiennent leurs activités antirétrovirales sur de tels variants du VIH-1. La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R induit une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V induit une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F induit une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Des algorithmes d'interprétation de la résistance génotypique aux médicaments et des tests de sensibilité ont permis de définir des seuils cliniques de diminution de l'activité de l'abacavir et de la lamivudine, ce qui permet de prévoir la sensibilité, la sensibilité partielle ou la résistance, sur la base, soit de la mesure directe de la sensibilité, soit du calcul de la résistance phénotypique du VIH-1 à partir du génotype viral. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés doivent être suivis pour une utilisation appropriée de l'abacavir et de la lamivudine.

Les résistances croisées entre l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables.

Expérience clinique :

L'expérience clinique acquise avec l'association abacavir/lamivudine en une prise par jour est principalement issue de quatre études réalisées chez des sujets non prétraités, CNA30021, EPZ104057 (étude HEAT), ACTG5202 et CNA109586 (étude ASSERT), et deux études chez des sujets prétraités, CAL30001 et ESS30008.

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :

L'association abacavir/lamivudine en une prise journalière a fait l'objet d'une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle (CNA30021) réalisée sur 48 semaines chez 770 sujets adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC), étaient randomisés afin de recevoir soit 600 mg d'abacavir (ABC) une fois par jour, soit 300 mg d'abacavir deux fois par jour, en association avec 300 mg de lamivudine une fois par jour et 600 mg d'efavirenz une fois par jour. Les résultats de cette étude sont résumés par sous-groupe dans le tableau ci-après.

Réponse virologique à la semaine 48 dans l'étude CNA30021 en fonction du taux d'ARN du VIH-1 et du taux de CD4 à l'inclusion chez des patients naïfs de traitement antirétroviral (analyse selon l'algorithme TLOVR* dans la population exposée ITT-e)

	ABC 1 fois/j + 3TC + EFV (N = 384)	ABC 2 fois/j + 3TC + EFV (N = 386)
Population ITT-e Analyse TLOVR	Pourcentage de patients ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml	
Tous les sujets	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Taux d'ARN à l'inclusion < 100 000 copies/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Taux d'ARN à l'inclusion ⩾ 100 000 copies/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Taux de CD4 à l'inclusion < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Taux de CD4 à l'inclusion compris entre 50 et 100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Taux de CD4 à l'inclusion compris entre 101 et 200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
Taux de CD4 à l'inclusion compris entre 201 et 350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Taux de CD4 à l'inclusion > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
Réduction du taux d'ARN du VIH > 1 log ou < 50 cp/ml Tous les patients	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

* TLOVR (Time to Loss of Virologic Response) : délai de perte de la réponse virologique.

Une réponse virologique similaire a été observée avec les deux schémas posologiques d'abacavir (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements : – 1,7 [– 8,4 ; 4,9] IC 95 %). Ces résultats permettent de conclure, avec un intervalle de confiance à 95 %, que la vraie différence ne serait pas supérieure à 8,4 % en faveur du schéma posologique « deux fois par jour ». Cette différence potentielle est suffisamment faible pour conclure à la non-infériorité du schéma en une prise par jour par rapport au schéma en deux prises par jour.

Globalement, l'incidence des échecs virologiques (charge virale > 50 copies/ml) a été faible et similaire dans les deux groupes de traitement « une fois par jour » et « deux fois par jour » (respectivement 10 % et 8 %). Sur le petit échantillon de patients pour lesquels une analyse génotypique a été réalisée, une tendance en faveur d'un taux plus élevé de mutations associées aux INTI a été observée dans le groupe « abacavir une fois par jour » par rapport au groupe « abacavir deux fois par jour ». Cependant, les données limitées issues de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

Les données obtenues au cours des études comparatives avec Kivexa, à savoir HEAT, ACTG5202 et ASSERT, sont contradictoires :

- L'étude EPZ104057 (HEAT) était une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, *versus* placebo, d'une durée de 96 semaines, dont l'objectif primaire était l'évaluation de l'efficacité de l'association abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) par rapport à l'association ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), chacune administrée une fois par jour avec lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) chez des patients adultes infectés par le VIH, et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée à la semaine 48 avec une poursuite de l'étude jusqu'à la semaine 96 et a démontré une non-infériorité. Les résultats sont présentés ci-dessous :

Réponse virologique basée sur le taux d'ARN plasmatique VIH-1 < 50 copies/ml (population exposée - ITT, H = F, switch inclus)

Réponse virologique	ABC/3TC + LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Sem 48	Sem 96	Sem 48	Sem 96
Réponse globale (stratifiée selon le taux plasmatique d'ARN VIH-1)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Réponse pour les taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Réponse pour les taux plasmatiques d'ARN VIH-1 ⩾ 100 000 copies/ml à l'inclusion	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Une réponse virologique similaire a été observée pour les 2 groupes de traitement (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements à la semaine 48 : 0,39 %, IC 95 % : – 6,63 ; 7,40).

- L'étude ACTG5202 était une étude multicentrique, comparative, randomisée évaluant abacavir/lamivudine ou emtricitabine/ténofovir, administrés en double aveugle, en association avec efavirenz ou atazanavir/ritonavir, administrés en ouvert, chez des patients infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Les patients ont été stratifiés lors de l'inclusion selon leur taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et ⩾ 100 000 copies/ml.

Une analyse intermédiaire de l'étude ACTG5202 a montré que l'association abacavir/lamivudine était associée à un risque statistiquement plus élevé d'échec virologique en comparaison avec l'association emtricitabine/ténofovir (échec défini comme une charge virale > 1000 copies/ml à la semaine 16 ou après la semaine 16 et avant la semaine 24, ou défini comme une charge virale > 200 copies/ml à la semaine 24 ou ultérieurement) chez les sujets avec une charge virale à l'inclusion ⩾ 100 000 copies/ml (hazard ratio estimé : 2,33 ; IC 95 % : 1,46 ; 3,72 , p = 0,0003). Le comité de surveillance des données de tolérance (DSMB) a recommandé d'envisager un changement de prise en charge thérapeutique pour tous les sujets de la strate avec une charge virale élevée, en raison des différences d'efficacité observées. Les sujets de la strate avec une charge virale basse sont restés dans l'étude, et ont poursuivi leur traitement en aveugle.

L'analyse des données pour les sujets de la strate avec une charge virale basse n'a pas mis en évidence de différence notable entre l'association abacavir/lamivudine et l'association emtricitabine/ténofovir en termes de proportion de patients sans échec virologique à la semaine 96.

Les résultats sont présentés ci-dessous :

- 88,3 % avec ABC/3TC *vs* 90,3 % avec TDF/FTC correspondant à une différence de – 2,0 % (IC 95 % : – 7,5 % ; 3,4 %) quand le 3e médicament associé était atazanavir/ritonavir ;
- 87,4 % avec ABC/3TC *vs* 89,2 % avec TDF/FTC correspondant à une différence de – 1,8 % (IC 95 % : – 7,5 % ; 3,9 %) quand le 3e médicament était efavirenz.

- L'étude CNA109586 (étude ASSERT) est une étude multicentrique, ouverte, randomisée avec l'association abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ou l'association ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), chacune administrée une fois par jour en association avec efavirenz (EFV, 600 mg) chez des patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, non porteurs du gène HLA-B*5701, infectés par le VIH-1. Les résultats virologiques sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Réponse virologique à la semaine 48 : TLOVR dans la population exposée-ITT < 50 copies/ml

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Réponse globale	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Réponse selon le taux plasmatique d'ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Réponse selon le taux plasmatique d'ARN VIH-1 ⩾ 100 000 copies/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

A la semaine 48, il a été observé une moins bonne réponse virologique pour l'association ABC/3TC en comparaison à l'association TDF/FTC (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements : 11,6 %, IC 95 % : 2,2 ; 21,1).

Patients prétraités par antirétroviraux :

Des données issues de deux études, CAL30001 et ESS30008, ont démontré que, chez les patients prétraités par antirétroviraux, l'efficacité virologique obtenue avec Kivexa en une prise par jour était similaire à celle obtenue avec 300 mg d'abacavir deux fois par jour, associés à 300 mg de lamivudine une fois par jour ou 150 mg deux fois par jour.

Dans l'étude CAL30001, 182 patients prétraités, en échec virologique, ont été randomisés et ont reçu un traitement pendant 48 semaines, soit par Kivexa en une prise par jour, soit par 300 mg d'abacavir deux fois par jour et 300 mg de lamivudine une fois par jour, dans les deux cas en association avec du ténofovir et un IP ou un INNTI. Des réductions similaires de l'ARN-VIH-1 mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe ont été observées, indiquant la non-infériorité du groupe Kivexa par rapport au groupe abacavir + lamivudine deux fois par jour (AAUCMB, respectivement – 1,65 log_{10} copies/ml *vs* – 1,83 log_{10} copies/ml [– 0,13 ; 0,38] IC 95 %). La proportion de patients avec une charge virale (ARN VIH-1) < 50 copies/ml (50 % *vs* 47 %) et < 400 copies/ml (54 % *vs* 57 %) à la semaine 48 est également similaire dans chaque groupe (population en intention de traiter : ITT). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les patients inclus dans cette étude n'étaient que modérément prétraités, avec un déséquilibre entre les deux groupes de traitement pour la charge virale à l'inclusion.

Dans l'étude ESS30008, 260 patients en succès virologique sous un traitement de première intention contenant 300 mg d'abacavir et 150 mg de lamivudine (tous deux administrés deux fois par jour) associés à un IP ou un INNTI, ont été randomisés afin de poursuivre ce schéma posologique ou de changer pour Kivexa associé à un IP ou un INNTI, pendant 48 semaines. Les résultats à la semaine 48 ont indiqué que, sur la base des pourcentages de patients ayant une charge virale (ARN VIH-1) < 50 copies/ml, le groupe Kivexa est associé à une réponse virologique similaire (non-infériorité) par rapport à celle observée avec le groupe abacavir + lamivudine (respectivement 90 % et 85 %, [– 2,7 ; 13,5] IC 95 %).

Le titulaire de l'AMM n'a pas établi de score de sensibilité génotypique (GSS) pour l'association abacavir/lamivudine :

- Le pourcentage de patients prétraités dans l'étude CAL30001 avec une charge virale (ARN VIH) < 50 copies/ml à la semaine 48 est présenté sous forme de tableau en fonction du score de sensibilité génotypique au traitement de fond optimisé (TFO). L'impact sur la réponse virologique des mutations majeures associées à une résistance à l'abacavir ou à la lamivudine (définies par l'IAS USA), ainsi que le nombre de mutations associées à une résistance à plusieurs INTI à l'inclusion, ont également été évalués. Le GSS a été obtenu à partir des rapports du test Monogram en attribuant aux virus sensibles, les valeurs « 1 à 4 » selon le nombre de médicaments inclus dans le traitement, et aux virus présentant une sensibilité réduite, la valeur « 0 ». Les scores de sensibilité génotypique n'ont pas été obtenus pour tous les patients à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant des scores GSS < 2 ou ⩾ 2 et dont la charge virale était < 50 copies/ml à la semaine 48 a été similaire dans les groupes abacavir une fois par jour et abacavir deux fois par jour dans l'étude CAL30001.

Pourcentage de patients dans l'étude CAL30001 avec une CV < 50 copies/ml à la semaine 48 selon le score de sensibilité génotypique au TFO et le nombre de mutations à l'inclusion

Score de sensibilité génotypique au TFO	Association fixe ABC/3TC 1 fois/j (N = 94) Nombre de mutations à l'inclusion*				ABC 2 fois/j + 3TC 1 fois/j (N = 88)
	Total	0-1	2-5	+ 6	Total
⩽ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Inconnu	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Total	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

* Mutations majeures telles que définies par l'IAS-USA pour l'abacavir ou la lamivudine et mutations associées à une résistance à plusieurs INTI.

- Pour les études CNA109586 (ASSERT) et CNA30021, conduites chez des patients naïfs, les données génotypiques n'ont été obtenues que pour un sous-groupe de patients lors de la sélection ou de l'inclusion, ainsi que pour les patients remplissant les critères d'échec virologique. Les données partielles disponibles pour le sous-groupe de patients de l'étude CNA30021 sont présentées dans le tableau ci-dessous mais doivent être interprétées avec prudence. Les scores de sensibilité au médicament ont été attribués pour le génotype viral de chaque patient en utilisant l'algorithme ANRS 2009 de résistance génotypique du VIH-1 au médicament. Chaque médicament auquel le virus a été sensible a reçu un score de 1 et les médicaments pour lesquels l'algorithme ANRS prévoyait une résistance ont reçu la valeur « 0 ».

Pourcentage de patients dans l'étude CNA30021 avec une CV < 50 copies/ml à la semaine 48 selon le score de sensibilité génotypique au TFO et le nombre de mutations à l'inclusion

	ABC 1 fois/j + 3TC 2 fois/j + EFV 1 fois/j (N = 384) Nombre de mutations à l'inclusion *				ABC 2 fois/j + 3TC 1 fois/j + EFV 1 fois/j (N = 386)
Score de sensibilité génotypique au TFO	Total	0-1	2-5	+ 6	Total
⩽ 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
>2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (< 1 %)	0	57/114 (50 %)
Total	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

* Mutations majeures telles que définies par l'IAS-USA (décembre 2009) pour l'abacavir ou la lamivudine.

Population pédiatrique :

Une comparaison des schémas posologiques d'administration d'abacavir et de lamivudine en une prise *versus* en deux prises par jour a été effectuée dans une étude clinique multicentrique randomisée, contrôlée, réalisée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. 1206 patients pédiatriques âgés de 3 mois à 17 ans ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677) et ont été traités selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (« *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006* »).

Après 36 semaines d'administration d'abacavir et de lamivudine en deux prises journalières, 669 patients éligibles ont été randomisés afin, soit de continuer le traitement en deux prises par jour, soit de passer au schéma posologique en une prise journalière unique, et ce, pendant un minimum de 96 semaines. Au sein de cette population, 104 patients, pesant au moins 25 kg, ont reçu 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine sous forme d'un comprimé de Kivexa une fois par jour, avec une durée médiane d'exposition de 596 jours.

Parmi les 669 patients randomisés dans cette étude (âgés de 12 mois à 17 ans), la non-infériorité du groupe abacavir + lamivudine en une prise journalière unique a été démontrée par rapport au groupe en deux prises par jour (borne de non-infériorité prédéfinie de – 12 %) pour le critère principal d'évaluation : charge virale < 80 c/ml à la semaine 48, ainsi qu'à la semaine 96 (critère d'évaluation secondaire). Pour tous les autres seuils testés (< 200c/ml, < 400c/ml, < 1000c/ml), les résultats étaient dans les limites de cette borne de non-infériorité. Les tests d'hétérogénéité en sous-groupes pour les posologies en une ou deux prises par jour n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sexe, de l'âge ou de la charge virale au moment de la randomisation. Les conclusions supportaient la non-infériorité, quelle que soit la méthode d'analyse.

Parmi les 104 patients ayant reçu Kivexa, y compris ceux pesant entre 40 kg et 25 kg, l'efficacité virologique a été similaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le comprimé associant abacavir/lamivudine s'est avéré bioéquivalent à la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à trois bras, en cross-over, comparant, chez des volontaires sains (n = 30), l'administration d'une dose unique de l'association fixe abacavir/lamivudine (sujets à jeun), l'administration de 2 comprimés de 300 mg d'abacavir associés à 2 comprimés de 150 mg de lamivudine (sujets à jeun) et l'administration de l'association fixe abacavir/lamivudine lors d'un repas riche en graisses. A jeun, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et les concentrations sériques maximales (Cmax) de chaque substance n'ont mis en évidence aucune différence significative en termes d'absorption. De même, l'administration de l'association fixe abacavir/lamivudine à jeun ou avec prise de nourriture n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif de la prise de nourriture. Ces résultats indiquent que l'association fixe abacavir/lamivudine peut être administrée avec ou sans nourriture. Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption :

Après administration orale, l'abacavir et la lamivudine sont bien et rapidement absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et de 80 à 85 %. La valeur moyenne du Tmax est respectivement d'environ 1,5 heure pour l'abacavir et 1 heure pour la lamivudine. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de Cmax est de 4,26 µg/ml (coefficient de variation [CV] = 28 %) et la valeur moyenne de l'ASC_∞ de 11,95 µg x h/ml (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la Cmax à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/ml (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l'ASC_{24} de 8,87 µg x h/ml (CV = 21 %).

Distribution :

Après injection intraveineuse d'abacavir et de lamivudine, le volume apparent moyen de distribution est de respectivement 0,8 l/kg et 1,3 l/kg. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %). Ceci indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

Les données montrent que l'abacavir et la lamivudine traversent la barrière hématoméningée et diffusent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des ASC d'abacavir « LCR/plasma » entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12 %. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

Biotransformation :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué, qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %).

Élimination :

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois par jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites, principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration).

Pharmacocinétique intracellulaire :

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par abacavir (300 mg, 2 fois par jour) avec une seule dose d'abacavir 300 mg administrée avant la période de prélèvement de 24 heures, la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. Dans une étude en cross-over réalisée chez 27 patients infectés par le VIH, les imprégnations intracellulaires du carbovir-TP étaient plus élevées à la posologie de 600 mg d'abacavir une fois par jour (+ 32 % pour l'ASC_{24h} à l'état d'équilibre, + 99 % pour la $Cmax_{24h}$ à l'état d'équilibre et + 18 % pour la $C_{résiduelle}$) comparé à la posologie de 300 mg deux fois par jour. Pour les patients traités par la lamivudine (300 mg, une fois par jour), la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures. Dans une étude en cross-over réalisée chez 60 volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine-TP intracellulaire étaient similaires (ASC_{24h} à l'état d'équilibre et $Cmax_{24h}$ à l'état d'équilibre) ou inférieurs (– 24 % pour la $C_{résiduelle}$) à la posologie de 300 mg de lamivudine une fois par jour comparé à la posologie de 150 mg de lamivudine deux fois par jour. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de la lamivudine (300 mg) et de l'abacavir (600 mg) administrés une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association administrée une fois par jour ont été démontrées dans une étude clinique pivot (CNA30021, cf Pharmacodynamie : Expérience clinique).

Populations particulières :

- Insuffisance hépatique :

  Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir et la lamivudine utilisés séparément. L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg ; la valeur médiane (intervalle) de l'ASC a été de 24,1 (10,4 à 54,8) µg.h/ml. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne (IC 90 %) augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation définitive de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.

  Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

  Sur la base des données obtenues avec l'abacavir, Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Insuffisance rénale : Des données pharmacocinétiques n'ont été obtenues que pour la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance. Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.
- Sujets âgés : Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans.
- Enfants :

  Chez l'enfant, l 'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration des formulations orales. Les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC_{0-24} équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière, qu'elle soit administrée sous forme de solution buvable ou de comprimés.

  La biodisponibilité absolue de la lamivudine (environ 58 à 66 %) s'est montrée inférieure et plus variable chez les enfants de moins de 12 ans. Toutefois, les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie avec la forme comprimé ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC_{0-24} équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronucléus réalisé *in vivo* chez le rat, il n'existe pas de donnée disponible sur l'effet de l'association abacavir/lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité :

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tels que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir/lamivudine se sont avérés négatifs.

La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques jusqu'à 40-50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Le potentiel carcinogène de l'association abacavir-lamivudine n'a pas été testé. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs est survenue aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur de la glande préputiale, qui est survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées :

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'Homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 24 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction :

Les études de toxicité de la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que la lamivudine et l'abacavir traversaient le placenta.

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. Cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryofœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/04/298/002 ; CIP 3400936572843 (RCP rév 21.07.16).

Prix : 362,86 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 07.10.2016 dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients pesant entre 25 et 40 kg » (demandes à l'étude).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892734262 (comprimé) : 10,302 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viivhealthcare.com

KLEAN-PREP ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable :

2 sachets n° 1 + 2 sachets n° 2.

4 sachets n° 1 + 4 sachets n° 2.

COMPOSITION

Sachet n° 1 :	*p sachet*
Macrogol (DCI) 3350	59 g
Sulfate de sodium anhydre	5,685 g
Bicarbonate de sodium	1,685 g
Chlorure de sodium	1,465 g
Chlorure de potassium	0,7425 g

Sachet n° 2 : arôme vanille, aspartame, silice colloïdale, macrogol 3350.

DC INDICATIONS

Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement :

- aux explorations endoscopiques ou radiologiques,
- à la chirurgie colique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

Voie orale.

Dissoudre le contenu du sachet n° 1 dans un litre d'eau et, si souhaité, rajouter le contenu du sachet n° 2 qui a pour unique but d'aromatiser la solution reconstituée.

La boîte peut servir à la préparation de la solution. Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La posologie moyenne est de 3 à 4 litres de solution reconstituée.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

La posologie est d'environ 80 ml/kg à moduler en fonction de l'âge (90 ml/kg avant 5 ans ; 70 ml/kg au-delà de 10 ans).

La vitesse d'administration ne doit pas dépasser 30 ml/kg/heure.
Il est habituellement recommandé d'administrer la préparation la veille en 2 demi-doses séparées par un intervalle libre d'au moins 2 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :
Il est possible d'ingérer la préparation en prise unique ou fractionnée selon deux schémas posologiques, à condition de toujours ingérer la totalité de la solution préparée (en moyenne 3 à 4 litres de solution en fonction du poids corporel du patient) :
- En prise fractionnée : soit 2 litres ingérés la veille au soir et 2 litres le matin de l'examen, en ingérant le dernier verre 3 à 4 heures avant l'examen, soit 3 litres ingérés la veille au soir et 1 litre le matin de l'examen en ingérant le dernier verre 3 à 4 heures avant l'examen.
- En prise unique : 4 litres la veille au soir, éventuellement avec une pause d'une heure après les 2 premiers litres.

Le débit d'ingestion conseillé est de 1 à 1,5 litre par heure (soit 250 ml toutes les 10 à 15 minutes).
Le médecin doit adapter le débit d'ingestion conseillé en fonction de l'état clinique du patient et d'éventuelles comorbidités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA grade III et IV).
- Altérations graves de l'état général telles que déshydratation.
- Carcinome évolué ou toute autre pathologie colique entraînant une fragilité muqueuse trop importante, colite toxique et mégacôlon toxique.
- Patients susceptibles de présenter un iléus ou une occlusion intestinale.
- Troubles de la vidange gastrique (stase gastrique).
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartame).
- Enfant de moins de 3 ans.
- Perforation digestive ou risque de perforation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- La diarrhée consécutive à l'emploi de ce médicament peut perturber considérablement l'absorption des médicaments administrés simultanément (cf Interactions).
- Le liquide contenu dans Klean-Prep après reconstitution avec de l'eau ne remplace pas l'apport hydrique régulier. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.
- De rares cas d'arythmies graves, y compris la fibrillation auriculaire, associés à l'utilisation de laxatifs osmotiques pour la préparation colique ont été rapportés. Elles surviennent principalement chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque sous-jacents et des troubles électrolytiques.
- Bien que non attendus du fait de la composition isotonique du produit, des cas de troubles hydro-électrolytiques ont été rapportés exceptionnellement chez des patients à risques. Des cas de convulsions ont été rapportés pouvant être associés à des troubles électrolytiques tels qu'une hyponatrémie sévère. Les patients peuvent également développer un état confusionnel/désorientation associé à une hyponatrémie. Aussi, le produit devra être utilisé avec prudence chez les patients enclins à présenter des troubles hydro-électrolytiques (tels que les patients porteurs d'une altération de la fonction rénale, d'une insuffisance cardiaque ou traités concomitamment par des médicaments tels que les diurétiques ou les IEC).
- Pour les patients fragiles et déficients, les patients à l'état de santé précaire, ceux souffrant d'insuffisance rénale sévère, d'arythmie et ceux présentant un risque de déséquilibre électrolytique, le médecin devra envisager un traitement électrolytique avant et après la prise de Klean-Prep ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale et un ECG le cas échéant.
- Des cas d'œdème pulmonaire résultant de l'inhalation de macrogol ont été rapportés. Le produit doit être administré avec une extrême prudence et sous surveillance continue chez les patients ayant un risque d'inhalation : les patients ayant tendance aux régurgitations, les patients alités, les patients présentant des troubles de la déglutition, notamment les patients atteints de pathologies neurologiques et/ou musculaires, les patients inconscients ou présentant des troubles de la vigilance. Chez ces patients, le produit doit être administré en position assise, éventuellement par sonde naso-gastrique, dont le bon positionnement aura été préalablement vérifié.
- En fonction de l'état de conscience, une protection des voies aériennes doit être assurée.
- Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et/ou rénale, il existe un risque d'œdème aigu du poumon par surcharge hydrosodée.
- En cas d'apparition d'une distension ou de douleurs abdominales, ou d'un autre symptôme rendant la poursuite du traitement difficile, l'administration du produit doit être ralentie ou arrêtée jusqu'à la disparition des symptômes et les patients doivent consulter leur médecin.
- Ce médicament contient du polyéthylène glycol. De très rares manifestations de type allergique (éruption, urticaire, œdème) ont été décrites avec des spécialités à base de polyéthylène glycol. Des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés.

DC INTERACTIONS
Les traitements oraux (par exemple la pilule contraceptive) ne doivent pas être pris dans l'heure précédant le début du lavage colique avec un mélange de macrogol et d'électrolytes car ils risquent de ne pas être absorbés en raison de l'évacuation intestinale induite par la préparation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du macrogol 3350 lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation du macrogol 3350 ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de donnée sur l'excrétion du macrogol 3350 dans le lait. Le macrogol 3350 étant faiblement absorbé, Klean-Prep peut être pris pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'y a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés chez les patients effectuant un lavage colique. Des nausées et des vomissements ont été signalés en début d'administration, cédant généralement à la poursuite du traitement.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché du produit. La fréquence ne peut pas être évaluée sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organes	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, réactions cutanées (cf ci-dessous), bronchospasme, choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Troubles électrolytiques tels que hypokaliémie et hyponatrémie * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), déshydratation
Affections du système nerveux	Convulsions associées à une hyponatrémie sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), état confusionnel/désorientation, céphalées, vertiges
Affections cardiaques	Arythmie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Œdème pulmonaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	Vomissements, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, ballonnement intestinal, flatulence, irritation anale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Manifestations de type allergique incluant angiœdème, urticaire, éruption, érythème, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise, fièvre et soif

* Les troubles électrolytiques apparaissent généralement chez des patients traités par des médicaments affectant la fonction rénale tels que les IEC et les diurétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage avec diarrhée sévère, des mesures conservatrices sont habituellement suffisantes ; une quantité adaptée de liquides (jus de fruit en particulier) devra être donnée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : laxatif osmotique, code ATC : A06AD65.
Le macrogol 3350 agit par action osmotique au niveau de l'intestin, ce qui entraîne un effet laxatif.
Les électrolytes présents dans la formulation sont échangés avec de l'eau et les électrolytes plasmatiques tout au long de la barrière intestinale (muqueuse) afin de prévenir l'apparition de variations cliniquement significatives de la balance électrolytique.
Le macrogol 3350 augmente le volume des selles ; ce qui stimule la motricité colique via des processus neuromusculaires. La conséquence physiologique est une accélération de la propulsion colique des selles ramollies et une facilitation de la défécation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le macrogol 3350 reste sous forme inchangée tout au long de son trajet dans l'intestin. Il est virtuellement non absorbé. La fraction du macrogol 3350 potentiellement absorbable est excrétée dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études pré-cliniques montrent que le macrogol 3350 n'a pas de potentiel significatif de toxicité systémique. Le sulfate de sodium a montré des résultats négatifs dans les études de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction. Le chlorure de sodium et le chlorure de potassium sont présents en quantité similaire à un apport nutritionnel journalier.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après reconstitution : La solution peut être conservée 48 heures entre + 2 °C et + 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Dissoudre le contenu du sachet n° 1 dans un litre d'eau et rajouter le contenu du sachet n° 2.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933666354 (1990, RCP rév 05.07.17) 4 sach.
3400933602130 (1993, RCP rév 05.07.17) 2 sach.
Mis sur le marché en 1990 (4 sachets) et 1994 (2 sachets).
Prix : 9,22 € (4 sachets n° 1 + 4 sachets n° 2).
4,83 € (2 sachets n° 1 + 2 sachets n° 2).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

KLIOGEST ®
estradiol, noréthistérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (biconvexe, gravé avec NOVO 281 ; diamètre : 6 mm ; blanc) : Distributeur journalier de 28.

COMPOSITION *p cp*
Estradiol (DCI) .... 2 mg
(sous forme d'estradiol hémihydraté)
Noréthistérone acétate .... 1 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, triacétine, talc.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (36,3 mg/cp blanc).

DC INDICATIONS
- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an.
- Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Kliogest est un THS combiné continu conçu pour être utilisé chez les femmes qui ont un utérus intact.
Un comprimé doit être pris par voie orale 1 fois par jour, sans interruption, de préférence au même moment de la journée.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les femmes présentant une aménorrhée et ne suivant pas de traitement hormonal substitutif (THS) ou chez les femmes ayant précédemment suivi une autre hormonothérapie substitutive combinée continue, le traitement par Kliogest peut être débuté n'importe quel jour. Chez les femmes précédemment traitées par un THS séquentiel, le traitement doit débuter juste après la fin des saignements de privation.
Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées ou antécédent de tumeur maligne estrogénodépendante (par exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (incluant le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmier/ère (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés, par exemple une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des conditions suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les conditions suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Kliogest, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin), ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous),
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein,
- hypertension artérielle,
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique),
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire,
- lithiase biliaire,
- migraine ou céphalée (sévère),
- lupus érythémateux disséminé,
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous),
- épilepsie,
- asthme,
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique,
- augmentation significative de la pression artérielle,
- céphalée inhabituelle de type migraine,
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :
- Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriaux est augmenté en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois en fonction de la durée de traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue prévient l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.
- Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si ces évènements persistent après les premiers mois de traitement, débutent un certain temps après le début du traitement ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne.

Cancer du sein :
Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.
L'essai randomisé contrôlé *versus* placebo, Women's Health Initiative Study (WHI), et les études épidémiologiques confirment une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 ans d'utilisation (cf Effets indésirables).
L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et retourne à la normale dans les années suivant l'arrêt du traitement (au plus 5 ans).
Les THS, en particulier les traitements estroprogestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une

importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté de TEV et la prise d'un THS pourrait augmenter ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).

Généralement, les facteurs de risque reconnus de TEV sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être appliquées pour prévenir une TEV après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée doit suivre une intervention chirurgicale programmée, l'arrêt provisoire du THS, 4 à 6 semaines avant l'intervention, est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de TEV à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après avoir attentivement présenté ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si une anomalie thrombophilique est identifiée, associée à une TEV chez des membres de la famille ou si le déficit est « sévère » (par exemple : déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes évoquant un événement thrombo-embolique (par exemple : gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre les infarctus du myocarde chez les femmes ayant ou non une maladie coronarienne et prenant une association estroprogestative ou un THS à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne lors de l'utilisation d'une association estroprogestative est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base d'une maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne liés à l'utilisation d'une association estroprogestative est très bas chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée de la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Hypothyroïdie :

Les patientes nécessitant une hormonothérapie thyroïdienne substitutive doivent faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne pendant la prise du THS afin de s'assurer que les taux d'hormones thyroïdiennes restent dans une mesure acceptable.

Angiœdème :

Les estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angiœdème, en particulier chez les femmes ayant un angiœdème héréditaire.

Autres pathologies :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une anomalie rénale ou cardiaque doivent donc être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement estrogénique substitutif ou pendant le traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, conduisant à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.

Kliogest contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple : rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir, le télaprévir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés de manière concomitante avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Certaines analyses de laboratoire peuvent être modifiées par les traitements à base d'estrogènes, telles que les tests de tolérance au glucose ou de la fonction thyroïdienne.

Les médicaments inhibant l'activité des enzymes hépatiques microsomiales, comme le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des substances actives de Kliogest.

L'administration concomitante de ciclosporine peut entraîner une augmentation des taux sanguins de ciclosporine, de créatinine et des transaminases, suite à la diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Kliogest n'est pas indiqué au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse pendant le traitement par Kliogest impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les données cliniques sur un nombre limité de grossesses exposées révèlent des effets indésirables de la noréthistérone sur le fœtus. A des doses supérieures à celles habituellement contenues dans les contraceptifs oraux et les THS, des cas de masculinisation de fœtus femelles ont été observés.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations estroprogestatives.

ALLAITEMENT :

Kliogest n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kliogest n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience clinique :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec Kliogest étaient des saignements vaginaux et des douleurs/tensions mammaires, rapportés chez environ 10 à 30 % des patientes. Les saignements vaginaux survenaient habituellement dans les premiers mois de traitement. Les douleurs mammaires disparaissaient en général après quelques mois de traitement. Tous les effets indésirables observés lors des essais cliniques randomisés, dont la fréquence était plus élevée chez les patientes traitées par Kliogest ou par un THS similaire, par rapport au placebo, et considérés comme probablement liés au traitement, sont présentés ci-dessous.

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose génitale ou vaginite, voir aussi « Affections des organes de reproduction et du sein »
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, voir aussi « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention hydrique, voir aussi « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression ou aggravation d'une dépression
Peu fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, migraine ou aggravation d'une migraine
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombophlébite superficielle
Rare	Embolie pulmonaire, thrombophlébite profonde
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, gonflement ou gêne abdominale
Peu fréquent	Flatulence ou ballonnement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, hirsutisme ou acné, prurit ou urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur dorsale, crampes aux membres inférieurs
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleur ou tension mammaire, hémorragie vaginale
Fréquent	Œdème mammaire ou hypertrophie mammaire, apparition, réapparition ou aggravation de fibromes utérins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Inefficacité du médicament
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Expérience après commercialisation :

En plus des événements précédemment mentionnés, les effets indésirables présentés ci-dessous ont été rapportés spontanément et sont considérés comme probablement liés à Kliogest. La fréquence de ces effets indésirables spontanés est très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le recueil des effets indésirables après commercialisation est susceptible d'être sous-évalué, particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables bien connus. Les fréquences présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte :

- tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) : cancer de l'endomètre,
- affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par exemple : réaction/choc anaphylactique),
- affections psychiatriques : insomnie, anxiété, augmentation ou diminution de la libido,
- affections du système nerveux : vertiges, accident vasculaire cérébral,
- affections oculaires : troubles visuels,
- affections vasculaires : aggravation de l'hypertension artérielle,
- affections cardiaques : infarctus du myocarde,
- affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissement,
- affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, lithiase biliaire, aggravation de lithiase biliaire, récidive d'une lithiase biliaire,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, rash, œdème angioneurotique,
- affection des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvovaginal,
- investigations : perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire,
- probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- sécheresse oculaire,
- changements de la composition du film lacrymal.

Risque de cancer du sein :

Un risque multiplié jusqu'à 2 de diagnostiquer un cancer du sein a été rapporté chez les femmes prenant une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque est dépendant de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée *versus* placebo (l'étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (l'étude MWS) sont présentés ci-après.

Étude Million Women Study - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans *	Risque relatif **	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Par rapport à l'incidence de base dans les pays développés.

** Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas fixe mais il peut augmenter en fonction de la durée d'utilisation.

Remarque : L'incidence de base de cancer du sein diffère entre les différents pays européens. Le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change donc proportionnellement.

Études américaines WHI - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0) *
Association d'estrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone **			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Étude WHI chez les femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

** Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut éviter cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR : 1,43 ; IC 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI - Risque supplémentaire de TEV sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls par voie orale *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez les femmes sans utérus.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'une association estroprogestative après 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique : L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée du traitement, mais le risque de base de survenue d'un accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge. Le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en estrogènes oraux sont une tension mammaire, des nausées, des vomissements et/ou des métrorragies. Un surdosage en progestatifs peut entraîner une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03FA01).

Estradiol :
Le principe actif, 17-β estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Acétate de noréthistérone :
Progestatif de synthèse ayant des effets similaires à ceux de la progestérone, hormone sexuelle féminine naturelle. Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Informations sur les études cliniques :
- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :
  Le soulagement des symptômes de la ménopause survient au cours des premières semaines de traitement. Kliogest est un THS combiné continu prescrit dans le but d'éviter les hémorragies de privation régulières normalement associées à un THS cyclique ou séquentiel. Après 10 à 12 mois de traitement, environ 94 % des femmes ont présenté une aménorrhée (pas de saignement ni de spotting). Des saignements et/ou des spottings sont apparus chez 30 % des femmes traitées au cours des trois premiers mois de traitement et 6 % au cours du 10e au 12e mois de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et à une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'essai WHI et d'une méta-analyse de plusieurs essais montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif (principalement chez des femmes en bonne santé) diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  Les effets de Kliogest sur la densité minérale osseuse de femmes ménopausées ont été étudiés sur 2 ans, dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, comparatif *versus* placebo (n = 327 dans un essai incluant 48 sous Kliogest). L'ensemble des femmes incluses recevaient une substitution calcique à des doses quotidiennes de 1000 mg. Comparé aux femmes traitées par le placebo, Kliogest a diminué de façon significative la perte osseuse au niveau du rachis lombaire, de la hanche, du radius distal et de l'ensemble du squelette. Dans les cas de ménopause récente (1 à 5 ans après les dernières règles), après 2 ans de traitement par Kliogest, l'augmentation de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur de base aux niveaux du rachis lombaire, de la tête fémorale et du trochanter fémoral était respectivement de 5,4 ± 0,7 %, 2,9 ± 0,8 % et 5,0 ± 0,9 %. La densité minérale osseuse est restée identique ou a augmenté chez 91 % des femmes sous Kliogest après deux ans de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'administration orale de 17β-estradiol sous forme micronisée, l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est rapide. Il subit un important effet de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration d'une dose unique de 1 mg d'un comprimé de Kliogest, un pic de concentration plasmatique d'environ 44 pg/ml (entre 30 et 53 pg/ml), est atteint en 6 heures. La demi-vie du 17β-estradiol est d'environ 18 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1-2 % sont sous forme non liée. Le métabolisme du 17β-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin, mais également dans les organes cibles et il implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, en particulier l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs sulfates et glycuronides d'estrogènes. Les estrogènes sont excrétés avec la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entérohépatique), et principalement éliminés dans les urines sous forme biologiquement inactive.

Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un métabolisme de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration d'une dose unique de 1 mg, le pic de concentration plasmatique d'environ 9 ng/ml (entre 6 et 11 ng/ml) est atteint en 1 heure. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 10 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %). Les principaux métabolites sont les isomères de la 5α-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo- ou glucuronoconjugués.

La pharmacocinétique de l'estradiol n'est pas influencée par l'acétate de noréthistérone.

Les propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées n'ont pas été étudiées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les profils de toxicité de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone sont bien connus.

Toutes les données utiles pour le prescripteur sont incluses dans les autres rubriques du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Conserver le distributeur journalier dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933145552 (1988, RCP rév 01.04.16).
Prix : 6,68 € (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

KLIPAL CODÉINE®
600 mg/50 mg et 300 mg/25 mg
paracétamol, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 600 mg/50 mg (orangé clair) : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 300 mg/25 mg (orangé clair) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé à 600 mg/50 mg :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	600 mg
Codéine phosphate hémihydraté	50 mg

Excipients : gélatine, carmellose calcique, cellulose microcristalline, laque aluminique de jaune orangé S (E110), talc, stéarate de magnésium, métabisulfite de sodium (E223).

Excipients à effet notoire : laque aluminique de jaune orangé S (E110), métabisulfite de sodium (E223).

Comprimé à 300 mg/25 mg :	*p cp*
Paracétamol (DCI)	300 mg
Codéine phosphate hémihydraté	25 mg

Excipients : gélatine officinale, carmellose calcique, cellulose microcristalline, laque aluminique jaune orangé S (E110), talc, stéarate de magnésium, métabisulfite de sodium (E223).

Excipients à effet notoire : laque aluminique de jaune orangé S (E110), métabisulfite de sodium (E223).

DC INDICATIONS

- Klipal Codéine 600 mg/50 mg, comprimé est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans et de plus de 50 kg pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).
- Klipal Codéine 300 mg/25 mg, comprimé est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé à 600 mg/50 mg :
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent de plus de 50 kg à partir de 15 ans.

Comprimé à 300 mg/25 mg :
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à partir de 15 ans.

Posologie :
La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Klipal Codéine 600 mg/50 mg :
Adultes :
1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour (posologie maximale)**.

Population pédiatrique :
Enfants âgés de moins de 12 ans :
La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants âgés de 12 à 15 ans :
Klipal Codéine 600 mg/50 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants de 12 à 15 ans (cf Contre-indications).

Adolescents âgés de 15 à 18 ans :
La dose quotidienne recommandée est :
- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** :
- Adolescents de moins de 50 kg : utiliser une autre forme.
- Adolescents de plus de 50 kg : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés** par jour.

Klipal Codéine 300 mg/25 mg :
Adultes :
1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale)**.

Population pédiatrique :
Enfants âgés de moins de 12 ans :
La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants âgés de moins de 12 à 15 ans :
Klipal Codéine 300 mg/25 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants de 12 à 15 ans (cf Contre-indications).

Adolescents âgés de 15 à 18 ans :
La dose quotidienne recommandée est :
- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée :
- **Entre 31 et 50 kg :** 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés** par jour.
- **Plus de 50 kg :** 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés** par jour.

Klipal Codéine 600 mg/50 mg et Klipal Codéine 300 mg/25 mg :
Populations particulières :
Sujet âgé :
La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :
- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'adolescent à partir de 15 ans, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres :
La dose **totale** quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées :
Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :
- 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'adolescent de **38 kg à 50 kg**,
- **4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg**.

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :
- chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Mode d'administration :
Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :
- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription,
- respecter les doses maximales recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une **prescription médicale**.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Précautions d'emploi :
Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (cf Posologie/Mode d'administration).

Liées au paracétamol :
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :
L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.
Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
Métabolisme CYP2D6 :
La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.
Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.
Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.
Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.
Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Utilisation en post-opératoire chez les enfants :
Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettant de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.
Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :
La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

DC INTERACTIONS

Liées au paracétamol :
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antivitamines K :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.
Liées à la codéine :
Associations déconseillées :
+ Alcool :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.
+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine :
Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
+ Morphiniques antagonistes partiels :
Risque de diminution de l'effet antalgique.
Associations à prendre en compte :
+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
+ Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques :
Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
L'utilisation **ponctuelle** de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.
En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).
Lié au paracétamol :
En clinique, les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Lié à la codéine :
En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
Allaitement :
Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications) :
Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.
La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.
A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.
Fertilité :
Lié au paracétamol :
En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.
Lié à la codéine :
Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Liés au paracétamol :
Affections hématologiques et du système lymphatique :
– Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
Affections du système immunitaire :
– Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
– Très rares : réactions cutanées graves.
Liés à la codéine :
Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.
Affections du système immunitaire :
– Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).
Affections psychiatriques :
– Fréquence indéterminée : euphorie, dysphorie, dépendance, syndrome de sevrage.
Affections du système nerveux :
– Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux, sédation.
Affections oculaires :
– Fréquence indéterminée : myosis.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
– Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).
Affections gastro-intestinales :
– Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements, pancréatite.
Affections hépatobiliaires :
– Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
Affections du rein et des voies urinaires :
– Fréquence indéterminée : rétention urinaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
– Fréquence indéterminée : il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage au paracétamol :
Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, **chez les jeunes enfants**, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.
Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Surdosage en codéine :
Signes chez l'adulte :
- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) :
- Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques, Code ATC : N02BE51.
Association de deux principes actifs :
- paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action centrale et périphérique.
- codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.
La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le paracétamol, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.
Paracétamol :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Sujet âgé :
La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.
Codéine :
Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.
L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (85-90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50-70 % de codéine.
Près de 25-30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.
Liée au paracétamol :
Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.
A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.
Liée à la codéine :
Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.
A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935748713 (1990, RCP rév 04.05.17) 600 mg/50 mg.
3400935748652 (1982, RCP rév 04.05.17) 300 mg/25 mg.
Prix : 1,59 € (12 comprimés 600 mg/50 mg).
1,50 € (16 comprimés 300 mg/25 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

KOGENATE BAYER ®

octocog alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (poudre sèche ou agglomérat ; blanc à légèrement jaune) *et solvant* (solution claire et incolore) *pour solution injectable IV à 250 UI, à 500 UI et à 1000 UI :* Flacon de poudre de 10 mL avec système de transfert Bio-Set + seringue préremplie de solvant de 2,5 mL + piston de seringue + 1 nécessaire de ponction veineuse + 2 tampons alcoolisés à usage unique + 2 tampons secs + 2 sparadraps.

Poudre (poudre sèche ou agglomérat ; blanc à légèrement jaune) *et solvant* (solution claire et incolore) *pour solution injectable IV à 2000 UI et à 3000 UI :* Flacon de poudre de 10 mL avec système de transfert Bio-Set + seringue préremplie de solvant de 5 mL + piston de seringue + 1 nécessaire de ponction veineuse + 2 tampons alcoolisés à usage unique + 2 tampons secs + 2 sparadraps.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Octocog alfa (DCI) ou facteur VIII de coagulation humain*	250 UI**
ou	500 UI**
ou	1000 UI**
ou	2000 UI**
ou	3000 UI**

Excipients (communs) : glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, polysorbate 80, saccharose.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Le produit reconstitué avec les 2,5 mL d'eau pour préparations injectables fournis contient approximativement : 100 UI d'octocog alfa/mL (flacon à 250 UI) ; 200 UI d'octocog alfa/mL (flacon à 500 UI) ; 400 UI d'octocog alfa/mL (flacon à 1000 UI).

Le produit reconstitué avec les 5 mL d'eau pour préparations injectables fournis contient approximativement 400 UI d'octocog alfa/mL (flacon à 2000 UI) ; 600 UI d'octocog alfa/mL (flacon à 3000 UI).

* Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant (ADNr) sur cellules de rein de hamster nouveau-né contenant le gène du facteur VIII humain.

** L'activité (UI) est déterminée par la méthode en un temps par rapport à la référence FDA Mega, qui a été calibrée par rapport à la référence OMS en unités internationales (UI). L'activité spécifique est d'environ 4000 UI/mg de protéines.

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

POSOLOGIE :

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en unités internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en unités internationales (par rapport à un standard international pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'une unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

- Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5.
- Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) =

$$\frac{2 \text{ x nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$$

Les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, présence éventuelle d'inhibiteurs et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne, à titre indicatif, des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Tableau 1 : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie/ type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiqué par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital (telles que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère)	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale
Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post-opératoire)	*a) En bolus :* Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 et 60 % (UI/dl). *b) En perfusion continue :* Augmenter l'activité du facteur VIII avant chirurgie par un bolus initial immédiatement suivi d'une perfusion continue (en UI/kg/h) en fonction de la clairance du patient et des taux de facteur VIII à atteindre pendant au moins 7 jours

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Chaque patient peut présenter une réponse variable au facteur VIII avec des demi-vies et des taux de récupération différents.

Perfusion continue :

Pour le calcul de la vitesse de perfusion initiale, la clairance peut être calculée en traçant une courbe de décroissance avant chirurgie ou en se basant sur une valeur moyenne de la population (3,0-3,5 mL/h/kg) puis en effectuant un ajustement en conséquence.

La vitesse de perfusion (en UI/kg/h) = Clairance (en mL/h/kg) x taux de facteur VIII à atteindre (en UI/mL).

La stabilité de la perfusion continue, clinique et in vitro a été démontrée à l'aide de pompes ambulatoires munies d'un réservoir en PVC. Kogenate Bayer contient un faible taux de polysorbate 80, excipient connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) à partir des matériaux en chlorure de polyvinyle (PVC). Cet élément devra être pris en compte lors d'une administration en perfusion continue.

Prophylaxie :

Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle est de 20 à 40 UI de Kogenate Bayer par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Kogenate Bayer ont été établies chez les enfants de tout âge.

Les données ont été obtenues à partir d'études cliniques réalisées chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans et d'études non interventionnelles chez des enfants de tout âge.

Cas des patients avec inhibiteurs :

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII.

Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques.

Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par mL, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par Kogenate Bayer. Toutefois, en présence d'un inhibiteur, les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est supérieur à 10 UB ou ayant une forte réponse anamnestique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

Kogenate Bayer doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min).

Perfusion continue :

Kogenate Bayer peut être administré en perfusion continue. La vitesse de perfusion devra être calculée en fonction de la clairance et du taux de facteur VIII à atteindre.

Exemple : pour un patient de 75 kg, dont la clairance est de 3 mL/h/kg, la vitesse de perfusion initiale serait de 3 UI/h/kg pour obtenir un taux de FVIII de 100 %. Pour calculer en mL/heure, il convient de multiplier la vitesse de perfusion en UI/h/kg, par le rapport [kg de poids corporel/concentration de la solution (UI/mL)].

Tableau 2 : exemples de calcul de la vitesse de perfusion pour une perfusion continue après une injection initiale en bolus

	Taux de facteur VIII plasmatique à atteindre	Vitesse de perfusion (UI/h/kg)	Vitesse de perfusion pour un patient de 75 kg (en mL/h)		
Clairance : 3 mL/h/kg			Concentrations de la solution de rFVIII		
			100 UI/mL	200 UI/mL	400 UI/mL
	100 % (1 UI/mL)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 UI/mL)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/mL)	1,2	0,9	0,45	0,225

Des vitesses de perfusion plus élevées peuvent s'avérer nécessaires dans les cas où la clairance est accélérée lors d'hémorragies importantes ou de lésions tissulaires étendues lors d'interventions chirurgicales.

Après une première perfusion continue de 24 heures, la clairance devra être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de l'état d'équilibre en fonction du niveau de facteur VIII mesuré et de la vitesse de perfusion à l'aide de l'équation suivante : clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII.

En cas de perfusion continue, les poches de perfusion doivent être changées toutes les 24 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination et la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Kogenate Bayer. Ce médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster, ainsi que de protéines humaines autres que le facteur VIII (cf Pharmacodynamie).

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que les éruptions urticariennes, les nausées, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs :

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé, entre autres, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques ; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le remplacement d'un facteur VIII par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents de développement d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients suite à un changement de traitement afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur.

En général, tous les patients traités par du facteur VIII doivent être attentivement surveillés par un suivi clinique et des tests biologiques appropriés afin de dépister le développement d'inhibiteurs. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par la dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de ces patients doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Perfusion continue :

Dans une étude clinique portant sur l'utilisation de perfusion continue en chirurgie, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébite au site de perfusion, comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Présence de sodium :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Événements cardiovasculaires :

Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII.

Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, exposer les patients au moins au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan et d'un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter :

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Traçabilité :

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Kogenate Bayer à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique :

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction de Kogenate Bayer avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Kogenate Bayer n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de Kogenate Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, Kogenate Bayer ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

FÉCONDITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kogenate Bayer n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées avec des facteurs VIII recombinants et celles-ci peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Les réactions cutanées en particulier peuvent survenir de façon assez commune bien que l'évolution vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc) soit considérée comme rare.

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : fréquence des effets indésirables

Classification MedDRA/Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Très fréquent	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des PUPs et des MTPs) *
Peu fréquent	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des PTPs au cours des études cliniques et au cours des études postcommercialisation) *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Réaction au site d'injection
Rare	Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)
Affections du système immunitaire :	
Fréquent	Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash)
Rare	Réactions d'hypersensibilité systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements)
Affections du système nerveux :	
Très rare/ Fréquence indéterminée	Dysgueusie

PUPs = Previously Untreated Patients = patients non préalablement traités.
PTPs = Previously Treated Patients = patients préalablement traités.
MTPs = Minimally Treated Patients = patients traités a minima.
* Cf ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Développement d'inhibiteurs :

Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez des patients non préalablement traités et des patients préalablement traités (PUPs/PTPs) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Au cours des études cliniques, Kogenate Bayer a été utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 patients pédiatriques traités a minima (MTPs, définis comme ayant ⩽ 4 jours d'exposition) avec un taux résiduel de FVIII:C < 2 UI/dl. Cinq des 37 PUPs (14 %) et 4 des 23 MTPs (17 %) traités par Kogenate Bayer ont développé des inhibiteurs dans les 20 jours d'exposition. Au total, 9 patients sur 60 (15 %) ont développé des inhibiteurs. Un patient a été perdu de vue et un patient a développé un faible titre d'inhibiteurs au cours du suivi après l'étude.

Dans une étude observationnelle, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère a été de 64/183 (37,7 %) avec Kogenate Bayer (suivi jusqu'à 75 jours d'exposition).

Dans les études cliniques portant sur 73 patients préalablement traités (PTPs, définis comme ayant ⩾ 100 jours d'exposition) et suivis pendant 4 ans, aucun inhibiteur de novo n'a été observé. Dans les études observationnelles post-AMM à grande échelle portant sur Kogenate Bayer, ayant inclus plus de 1000 patients, les résultats suivants ont été observés : moins de 0,2 % des PTPs ont développé des inhibiteurs de novo.

Population pédiatrique :

Outre la formation d'inhibiteurs, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont attendus pour être les mêmes chez les enfants que dans tous les groupes de population.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragique ; facteur VIII de coagulation sanguine (code ATC : B02BD02).

Mécanisme d'action :

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe, due à un déficit du taux en facteur VIII : C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Effets pharmacodynamiques :

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII in vitro. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration de Kogenate Bayer sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

Perfusion continue :

Une étude clinique menée chez des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant subi une intervention chirurgicale lourde a montré que Kogenate Bayer peut être utilisé en perfusion continue en chirurgie (en pré, per et postopératoire). Dans cette étude, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébites au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Hypersensibilité :

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatif d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants, tels que les traces de protéines de souris et de hamster dans la préparation, existe chez certains patients prédisposés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Induction de tolérance immune (ITI) :

Des données concernant l'induction de tolérance immune ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs antifacteur VIII. Une revue rétrospective a été effectuée chez 40 patients et 39 patients ont été inclus dans une étude clinique prospective menée à l'initiative de l'investigateur. Les données montrent que Kogenate Bayer a été utilisé pour induire une tolérance immune. Chez les patients pour lesquels la tolérance immune a été obtenue, la reprise du traitement prophylactique en traitement de fond a permis de prévenir ou de contrôler les saignements.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'analyse de la récupération in vivo chez les patients préalablement traités a montré pour Kogenate Bayer une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Distribution et élimination :

Après administration de Kogenate Bayer, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

Les autres paramètres pharmacocinétiques de Kogenate Bayer par bolus sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et clairance d'environ 160 mL/h. La clairance moyenne en conditions basales chez 14 patients adultes subissant des interventions chirurgicales lourdes avec perfusion continue est de 188 mL/h, ce qui correspond à 3,0 mL/h/kg (fourchette 1,6-4,6 mL/h/kg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), Kogenate Bayer n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa. Aucune étude du potentiel mutagène de Kogenate Bayer n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé in vitro ou in vivo avec le produit prédécesseur de Kogenate Bayer.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Seuls les composants fournis (un flacon de poudre avec le système Bio-Set, une seringue préremplie contenant le solvant et un nécessaire de ponction veineuse) peuvent être utilisés pour la reconstitution et l'injection car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain recombinant sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durant la période des 30 mois de conservation, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C), et ceci, pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périme à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

Après reconstitution :

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Toutefois, au cours d'études in vitro, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30 °C dans des poches en PVC pour perfusion continue. Après reconstitution, et au cours d'études in vitro, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures. Ne pas mettre au réfrigérateur après reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice de Kogenate Bayer.

Le médicament reconstitué est une solution claire et incolore.

La poudre de Kogenate Bayer doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2000 UI et 3000 UI) d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et le système intégré de transfert (Bio-Set). Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, vous ne devez pas l'utiliser. Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution, la solution est claire. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser Kogenate Bayer si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est ré-aspirée dans la seringue. Kogenate Bayer doit être reconstitué et administré à l'aide des composants fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration peut être réalisée en suivant les étapes de reconstitution et/ou d'administration décrites dans la notice fournie avec Kogenate Bayer. Il est important d'utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit pour l'administration car ce dernier comporte un filtre intégré.

Dans les cas où le nécessaire de ponction veineuse ne peut pas être utilisé (par ex., en cas d'injection par l'intermédiaire d'une voie périphérique ou centrale), un filtre distinct, compatible avec Kogenate Bayer, doit être utilisé. Les filtres compatibles sont les dispositifs en polyacrylique avec raccord de type Luer dotés d'un élément de filtration intégré composé d'une membrane en polyamide avec un diamètre de pores de 5-20 micromètres.

Le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit ne doit pas être utilisé pour prélever du sang car il contient un filtre intégré. Si du sang doit être prélevé avant une injection, utiliser un nécessaire d'administration dépourvu de filtre, puis perfuser Kogenate Bayer par l'intermédiaire d'un filtre d'injection.

Pour toute question concernant Kogenate Bayer et les filtres compatibles et distincts du matériel fourni, contacter Bayer Pharma AG.

Pour usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU /1/00/143/004 ; CIP 3400956619016 (RCP rév 11.04.17) 250 UI.
EU /1/00/143/005 ; CIP 3400956619184 (RCP rév 11.04.17) 500 UI.
EU /1/00/143/006 ; CIP 3400956619245 (RCP rév 11.04.17) 1000 UI.
EU /1/00/143/010 ; CIP 3400957178437 (2007, RCP rév 11.04.17) 2000 UI.
EU /1/00/143/012 ; CIP 3400957822668 (2010, RCP rév 11.04.17) 3000 UI.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892646862 (flacon de poudre à 250 UI) : 162,000 €.
UCD 3400892646923 (flacon de poudre à 500 UI) : 324,000 €.
UCD 3400892646633 (flacon de poudre à 1000 UI) : 648,000 €.
UCD 3400893095492 (flacon de poudre à 2000 UI) : 1296,000 €.
UCD 3400893627334 (flacon de poudre à 3000 UI) : 1944,000 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

KOMBOGLYZE ®

saxagliptine, metformine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg/1000 mg (biconvexe, ovale, portant l'impression à l'encre bleue « 2,5/1000 » d'un côté et « 4247 » de l'autre côté ; jaune pâle à jaune clair) : Boîtes de 60 et de 60 x 1 pour délivrance à l'unité, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Saxagliptine (DCI) chlorhydrate
exprimé en saxagliptine .... 2,5 mg
Metformine (DCI) chlorhydrate .... 1000 mg

Excipients : povidone K30, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172). *Encre d'impression :* shellac, laque aluminium indigo carmin (E132).

DC INDICATIONS

- Komboglyze est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
- Komboglyze est également indiqué en association à l'insuline (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.
- Komboglyze est également indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 ml/min) :

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée :

Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule doivent recevoir une dose de ce médicament équivalente à la dose totale quotidienne de 5 mg de saxagliptine, soit 2,5 mg deux fois par jour, plus la dose de metformine déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la saxagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés :

Les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés doivent recevoir les doses de saxagliptine et de metformine déjà prises.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant de l'insuline et de la metformine ou pour les patients contrôlés sous trithérapie associant de l'insuline et de la metformine à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés :

La dose de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque ce médicament est utilisé en association à de l'insuline, une dose plus faible d'insuline peut être requise pour diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine, ou pour les patients sous trithérapie associant de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés :

La posologie de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque ce médicament est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFG 60 - 89 mL/min).

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Komboglyze n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

Tableau 1 : Posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale

DFG mL/min	Metformine	**Saxagliptine**
60 - 89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose journalière totale maximale est de 5 mg
45 - 59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg
30 - 44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg
< 30	La metformine est contre-indiquée.	La saxagliptine est contre-indiquée

Insuffisants hépatiques :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

La metformine et la saxagliptine étant éliminées par voie rénale, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

CTJ : 1,17 €.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Komboglyze doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou antécédent de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique, ou angiœdème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) : cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection sévère, choc.
- Maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :

Komboglyze ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation des inhibiteurs de DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, ce médicament doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, ce médicament ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Lors de l'expérience en postcommercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément.

Acidose lactique :

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), Komboglyze doit être temporairement arrêté et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de Komboglyze et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale :

La metformine étant excrétée par le rein, la fonction rénale devrait être contrôlée :

- Avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
- Pour une fonction rénale avec des DFG proches d'une insuffisance rénale modérée et chez les sujets âgés, au moins 2 à 4 fois par an.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, DFG de 59 à 30 mL/min, en l'absence d'autres facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique, la dose est de 2,5 mg/1 000 mg ou 2,5 mg/850 mg une fois par jour. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement chez ces patients. Le traitement peut être continué chez le patient bien informé et sous surveillance étroite.
- La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le patient âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

Interventions chirurgicales :

Komboglyze doit être interrompu au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Komboglyze doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Troubles cutanés :

Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique avec la saxagliptine (cf Sécurité préclinique). Une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP-4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un événement indésirable (EI) de la saxagliptine (cf Effets indésirables). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.

Réactions d'hypersensibilité :

Ce médicament contenant de la saxagliptine, il ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4).

Au cours de l'expérience postcommercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angiœdème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, il faut arrêter ce médicament, évaluer les autres causes potentielles de l'événement et instaurer un traitement alternatif du diabète (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement contrôlé :

Ce médicament contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, précédemment bien contrôlé par Komboglyze, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les investigations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, en cas d'indication clinique, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, ce médicament doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

Insuffisance cardiaque :

Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (cf Pharmacodynamie). La prudence est recommandée lorsque ce médicament est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tels qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et signaler immédiatement de tels symptômes.

Arthralgie :

Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés en postcommercialisation pour les inhibiteurs de DPP4 (cf Effets indésirables). Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt de ce médicament et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de DPP4. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement par le médicament doit être évaluée pour chaque cas.

Patients immunodéprimés :

Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique de la saxagliptine. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients.

Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP3A4 :

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine (cf Interactions).

Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie :

L'insuline et les sulfamides hypoglycémiants sont connus pour entraîner de l'hypoglycémie. C'est pourquoi une dose plus faible d'insuline ou de sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à Komboglyze.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la saxagliptine ou de la metformine après coadministration de doses répétées de saxagliptine (2,5 mg deux fois par jour) et de metformine (1000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Aucune étude d'interaction formelle n'a été conduite avec Komboglyze. Les mentions suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives individuelles.

Saxagliptine :

Les données cliniques présentées ci-dessous indiquent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments administrés conjointement est faible.

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4. Au cours d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine. En outre, la saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, des substances actives d'un contraceptif oral combiné (éthinylestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, inhibiteur modéré de CYP3A4/5, a augmenté la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, inhibiteur puissant de CYP3A4/5, a augmenté la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %. L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP-4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, et la phénytoïne) n'a pas été étudiée, elle pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4.

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, de produits de phytothérapie ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de la saxagliptine n'ont pas été spécifiquement étudiés.

Metformine :

Utilisations concomitantes déconseillées :

Les substances cationiques, éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple, la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la Cmax de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

Alcool :

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique en raison de la présence de metformine, une des substances actives de Komboglyze (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Komboglyze doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de Komboglyze ou de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses de saxagliptine seule ou associée à la metformine (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu. Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation congénitale. Les études chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal

(cf Sécurité préclinique). Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Si la patiente souhaite être enceinte ou le devient, le traitement par ce médicament doit être arrêté et un traitement de remplacement par l'insuline sera mis en place dès que possible.

ALLAITEMENT :

Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite et la metformine sont excrétés dans le lait maternel. On ne sait pas si la saxagliptine est excrétée dans le lait maternel humain, mais la metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

L'effet de la saxagliptine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité (cf Sécurité préclinique). En ce qui concerne la metformine, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La saxagliptine ou la metformine ont une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ont été rapportés dans les études avec la saxagliptine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Komboglyze est administré en association à d'autres antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple : insuline, sulfamides hypoglycémiants).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun essai clinique thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de Komboglyze, mais la bioéquivalence de Komboglyze avec la saxagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique).

Saxagliptine :

Résumé du profil de sécurité :

Un total de 4148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3021 patients traités par la saxagliptine ont été randomisés dans six études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la postcommercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

Dans une analyse poolée de 1681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par la saxagliptine 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle contrôlées *versus* placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'effets indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables, rapportés chez ⩾ 5 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez ⩾ 2 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez ⩾ 1 % plus fréquemment comparés au placebo, sont présentés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables par traitement Saxagliptine avec metformine(1)
Infections et infestations	
- Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent
- Infections des voies urinaires	Fréquent
- Gastroentérites	Fréquent
- Sinusites	Fréquent
- Rhinopharyngites	Fréquent(2)
Affections du système nerveux	
- Céphalées	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
- Vomissements	Fréquent

(1) Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale avec la metformine.

(2) Uniquement en association initiale.

Expérience postcommercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés :

Le tableau 3 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en postcommercialisation avec la saxagliptine. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques.

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables(1)
Affections gastro-intestinales	
- Nausée	Fréquent
- Pancréatite	Peu fréquent
- Constipation	Indéterminée
Affections du système immunitaire	
- Réactions d'hypersensibilité(2) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent
- Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Angiœdème (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	Rare
- Dermatite	Peu fréquent
- Prurit	Peu fréquent
- Rash(2)	Fréquent
- Urticaire	Peu fréquent

(1) Les fréquences estimées reposent sur les analyses poolées de saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et association initiale à la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones dans les essais cliniques.

(2) Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondent pas aux critères du tableau 2.

Résultats de l'étude SAVOR :

L'étude SAVOR a inclus 8240 patients traités par la saxagliptine 5 mg ou 2,5 mg une fois par jour et 8173 patients recevant un placebo. L'incidence globale des événements indésirables survenus chez les patients traités par la saxagliptine dans cette étude a été similaire à celle observée avec le placebo (respectivement 72,5 % contre 72,2 %).

L'incidence des événements confirmés à type de pancréatite a été de 0,3 % à la fois chez les patients traités par la saxagliptine et chez ceux ayant reçu le placebo, dans la population des patients en intention de traiter.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité a été de 1,1 % à la fois chez les patients traités par la saxagliptine et chez ceux ayant reçu le placebo.

L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie rapportés (enregistrés dans les carnets journaliers des patients) a été de 17,1 % chez les sujets traités par la saxagliptine et de 14,8 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté en cours de traitement des événements à type d'hypoglycémie majeure (définie comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne) dans le groupe de la saxagliptine a été supérieur à celui du groupe placebo (respectivement 2,1 % et 1,6 %). L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et d'hypoglycémie majeure observée dans le groupe traité par la saxagliptine a principalement touché les sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, et non les sujets recevant de l'insuline ou de la metformine en monothérapie à l'inclusion. L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et majeure a été principalement observée chez les sujets présentant à l'inclusion une HbA1c < 7 %.

Une diminution du taux de lymphocytes a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par la saxagliptine et chez 0,4 % des patients recevant le placebo.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Voir aussi la rubrique Pharmacodynamie.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Les événements indésirables, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au médicament et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au témoin, sont décrits ci-dessous.

- En monothérapie : sensation vertigineuse (fréquent) et fatigue (fréquent).
- En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent).
- En association initiale à la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie* (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent).
- En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : sensation vertigineuse (fréquent), fatigue (fréquent) et flatulence (fréquent).

* Des arthralgies ont aussi été rapportées lors de la surveillance postcommercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hypoglycémie :

Tous les cas d'hypoglycémie rapportés ont été considérés comme des événements indésirables ; il n'a pas été nécessaire de réaliser un dosage de la glycémie. L'incidence des hypoglycémies rapportées avec la saxagliptine 5 mg *versus* placebo en ajout à la metformine a été de 5,8 % *versus* 5 %. L'incidence des hypoglycémies rapportées a été de 3,4 % chez les patients « naïfs de traitement » recevant la saxagliptine 5 mg plus metformine et de 4,0 % chez les patients recevant la metformine seule. Lorsqu'utilisés en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 18,4 % pour la saxagliptine 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour la saxagliptine 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

Investigations :

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des effets indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2200 cellules/µl, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/µl a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre absolu moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

Metformine :

Données des études cliniques et données de postcommercialisation :

Le tableau 4 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

Tableau 4 : Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de postcommercialisation

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Acidose lactique	Très rare
- Déficience en vitamine B_{12}(1)	Très rare
Affections du système nerveux	
- Goût métallique	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
- Symptômes gastro-intestinaux(2)	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	
- Troubles de la fonction hépatique, hépatite	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Urticaire, érythème, prurit	Très rare

(1) Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} qui peut, dans de très rares cas, entraîner une déficience en vitamine B_{12} cliniquement significative (anémie mégaloblastique par exemple).

(2) Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données disponibles concernant un surdosage par Komboglyze.

Saxagliptine :

L'administration de saxagliptine s'est révélée bien tolérée, sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ni sur la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée). En cas de surdosage, des mesures appropriées de soutien doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

Metformine :

Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations d'agents hypoglycémiants oraux (code ATC : A10BD10).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Komboglyze associe deux médicaments antihyperglycémiants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Saxagliptine :

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (Ki : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incrétines actives, telles que le « glucagon-like peptide-1 » (GLP-1) et le « glucose-dependent insulinotropic polypeptide » (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations de l'insuline et du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas. La saxagliptine améliore le contrôle de la glycémie en réduisant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients atteints de diabète de type 2.

Metformine :

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiants, par diminution des glycémies basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse au niveau des muscles ;
- en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

Efficacité et sécurité cliniques :

Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la postcommercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

La saxagliptine en association à la metformine pour le contrôle glycémique :

La coadministration de saxagliptine et de metformine a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle de la glycémie n'était pas adéquat sous metformine seule et chez des patients naïfs de traitement insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de la glycémie à jeun (GAJ) et de la glycémie postprandiale (GPP), comparativement au placebo, en association à la metformine (traitement initial ou en ajout). Des diminutions de l'HbA1c ont été observées dans différents sous-groupes en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'indice de masse corporelle (IMC) avant traitement. La diminution du poids corporel dans les groupes de traitement recevant la saxagliptine en association à la metformine a été similaire à celle observée dans les groupes recevant la metformine seule. La saxagliptine plus metformine n'a pas été associée à des modifications significatives des taux sériques de lipides à jeun par rapport aux valeurs initiales comparativement à la metformine seule.

La saxagliptine en ajout à la metformine :

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 7-10 %) sous metformine seule. La saxagliptine (n = 186) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo (n = 175). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg + metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 102. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg + metformine (n = 31), comparativement au placebo + metformine (n = 15), était de − 0,8 % à la semaine 102.

La saxagliptine deux fois par jour en ajout à la metformine :

Une étude contrôlée *versus* placebo de 12 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 2,5 mg deux fois par jour en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 7-10 %) sous metformine seule. Après 12 semaines, le groupe saxagliptine (n = 74) présentait une réduction moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale plus importante que le groupe placebo (n = 86 ; respectivement − 0,6 % *versus* − 0,2 %,

différence de – 0,34 % pour un taux initial moyen d'HbA1c de 7,9 % dans le groupe saxagliptine et de 8,0 % dans le groupe placebo) et une réduction de la GAJ supérieure (– 13,73 mg/dl *versus* – 4,22 mg/dl) mais sans signification statistique (p = 0,12, IC 95 % [– 21,68 ; 2,66]).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à un sulfamide hypoglycémiant en ajout à la metformine :

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté si nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en association à la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 6,5-10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse per protocole (respectivement – 0,7 % *versus* – 0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats cohérents. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêts de traitement (3,5 % *versus* 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine, une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) *versus* 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide. Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparé à une prise de poids chez les patients sous glipizide (– 1,1 kg *versus* + 1,1 kg).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à la sitagliptine en ajout à la metformine :

Une étude de 18 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (403 patients), en comparaison à la sitagliptine 100 mg en association à la metformine (398 patients) chez 801 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie sous metformine seule. Après 18 semaines, la saxagliptine était non inférieure à la sitagliptine sur la réduction moyenne de l'HbA1c, à partir de la valeur initiale pour les deux analyses *per protocole* et sur les échantillons complets d'analyse. Les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale selon l'analyse per protocole étaient respectivement de – 0,5 % (moyenne et médiane) et 0,6 % (moyenne et médiane) pour la saxagliptine et la sitagliptine. Dans le cadre des échantillons complets d'analyse, les réductions moyennes étaient respectivement de – 0,4 % et – 0,6 % pour la saxagliptine et la sitagliptine, avec des réductions médianes de – 0,5 % pour les deux groupes.

La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial :

Une étude de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine comme traitement initial chez des patients naïfs de traitement avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 8-12 %). En traitement initial, l'association de la saxagliptine 5 mg + metformine (n = 306) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale en comparaison à la saxagliptine (n = 317) ou à la metformine seule (n = 313) comme traitement initial. Des réductions du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ont été observées dans tous les sous-groupes évalués définis selon le taux initial d'HbA1c, avec des réductions plus importantes observées chez les patients dont le taux initial d'HbA1c était ⩾ 10 % (voir tableau 5). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun chez les patients traités initialement par saxagliptine 5 mg + metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg + metformine (n = 177) comparativement à la metformine + placebo (n = 147) était de – 0,5 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par l'insuline (avec ou sans metformine) :

Un total de 455 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une dose stable d'insuline (valeur de base moyenne : 54,2 unités) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c ⩾ 7,5 % et ⩽ 11 %) sous insuline seule (n = 141) ou sous insuline en association à une dose stable de metformine (n = 314). La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c et de la glycémie postprandiale comparativement au placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine. Les réductions d'HbA1c *versus* placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non (– 0,4 % pour les deux sous-groupes). Les améliorations par rapport à la valeur de base d'HbA1c ont été maintenues dans le groupe saxagliptine en ajout à l'insuline comparativement au groupe placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine à la semaine 52. La modification d'HbA1c dans le groupe saxagliptine (n = 244) comparé au placebo (n = 124) était de – 0,4 % à la semaine 52.

La saxagliptine en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant :

Un total de 257 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (SU) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c ⩾ 7 % et ⩽ 10 %). La saxagliptine (n = 127) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c et de la GPP comparativement au placebo (n = 128). La modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparée au placebo était de – 0,7 % à la semaine 24.

Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité d'études d'association à la saxagliptine et à la metformine contrôlées *versus* placebo

	Taux initiaux moyens d'HbA1c (%)	Variation moyenne[1] des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) [IC à 95 %]
Études en ajout/Études en association initiale à la metformine			
24 semaines			
Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine ; Étude CV181014			
n = 186	8,1	– 0,7	– 0,8 [– 1,0 ; – 0,6][2]
Saxa 5 mg une fois par jour en association initiale à la metformine ; Étude CV181039[3]			
Population totale (n = 306)	9,4	– 2,5	– 0,5 [– 0,7 ; – 0,4][4]
Population avec valeur initiale d'HbA1c ⩾ 10 % (n = 107)	10,8	– 3,3	– 0,6 [– 0,9 ; – 0,3][5]
12 semaines			
Saxa 2,5 mg deux fois par jour en ajout à la metformine ; Étude CV181080			
n = 74	7,9	– 0,6	– 0,3 [– 0,6 ; – 0,1][6]
Études en ajout/Études en association à des traitements supplémentaires			
En association à l'insuline (+/– metformine)			
Saxa 5 mg une fois par jour ; Étude CV181057			
Population générale (n = 300)	8,7	– 0,7	– 0,4 [– 0,6 ; – 0,2][2]
24 semaines			
Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ; Étude D1680L00006			
n = 257	8,4	– 0,7	– 0,7 [– 0,9 ; – 0,5][2]

n = patients randomisés.

(1) Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

(2) p < 0,0001 par rapport au placebo.

(3) Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2000 mg par jour en fonction de la tolérance.

(4) La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + metformine et metformine seule (p < 0,0001).

(5) La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + metformine et metformine seule.

(6) Valeur de p = 0,0063 (entre les groupes de comparaison significatifs à $\alpha = 0,05$).

Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) :

L'étude SAVOR était un essai examinant les résultats cardiovasculaires (CV) de 16 492 patients présentant une HbA1c ⩾ 6,5 % et < 12 % (12 959 présentant une maladie cardiovasculaire établie ; 3533 présentant uniquement des facteurs de risque multiples), ayant été randomisés pour recevoir la saxagliptine (n = 8280) ou un placebo (n = 8212), en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude a inclus des patients ⩾ 65 ans (n = 8561) et ⩾ 75 ans (n = 2330), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (n = 13 916) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée (n = 2240) ou sévère (n = 336).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) a été un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (Major Adverse CV Events, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : mortalité CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de deux ans, l'étude a atteint son critère de sécurité d'emploi principal, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Aucun bénéfice n'a été observé sur les MACE ou sur la mortalité toute cause.

Tableau 6 : Critères d'évaluation clinique principaux et secondaires par groupe de traitement dans l'étude SAVOR*

Critère d'évaluation	Saxagliptine (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Risque relatif (IC à 95 %)[1]
	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années-patients	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années-patients	
Critère d'évaluation principal composite : MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89 ; 1,12)[2][3][4]
Critère d'évaluation secondaire composite : MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94 ; 1,11)[5]
Mortalité de toute cause	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96 ; 1,27)[5]

* Population en intention de traiter.

(1) Risque relatif ajusté selon la fonction rénale initiale et la catégorie initiale de risque de maladie cardiovasculaire.

(2) Valeur de p < 0,001 pour la non-infériorité (basée sur un RR < 1,3) par rapport au placebo.

(3) Valeur de p = 0,99 pour la supériorité (basée sur un RR < 1,0) par rapport au placebo.

(4) Les événements se sont accumulés de manière constante au cours du temps, et les taux d'événements pour la saxagliptine et pour le placebo n'ont pas montré de divergence notable avec le temps.

(5) La signification n'a pas été testée.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Aucun facteur clinique pertinent relié à l'augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les sujets à haut risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux, secondaires ou la mortalité toute cause entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Un autre critère secondaire, mortalité toute cause, est survenu à une fréquence de 5,1 % dans le groupe saxagliptine et de 4,6 % dans le groupe placebo (voir tableau 6). La mortalité CV était équilibrée entre les groupes de traitement. Il y avait un déséquilibre numérique pour la mortalité non-CV, avec plus d'événements sous saxagliptine (1,8 %) que sous placebo (1,4 %) [HR = 1,27 (IC à 95 % : 1,00 ; 1,62) ; p = 0,051].

Le taux d'HbA1c a été inférieur avec la saxagliptine par rapport au placebo dans une analyse exploratoire.

Metformine :

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- Une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,0023] et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,0034].
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine (7,5 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime seul (12,7 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,017].
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine (13,5 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime seul (20,6 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,011] et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (18,9 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,021].
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine (11 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime seul (18 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,01].

Sujets âgés :

Dans les sous-groupes de l'étude SAVOR composés de patients de tranches d'âge supérieures à 65 et à 75 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été conformes à celles observées dans la population globale de l'étude.

L'étude de contrôle glycémique sur 52 semaines GENERATION a été menée chez 720 patients âgés, dont la moyenne d'âge était de 72,6 ans ; 433 sujets (60,1 %) étaient âgés de moins de 75 ans et 287 sujets (39,9 %) étaient âgés de ⩾ 75 ans. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère. Aucune différence n'est apparue au niveau du pourcentage de sujets répondeurs : 37,9 % des patients recevant la saxagliptine et 38,2 % des patients traités par le glimépiride ont atteint le critère principal. Une proportion inférieure de patients du groupe de la saxagliptine (44,7 %) par rapport au groupe du glimépiride (54,7 %) a atteint la valeur seuil de l'HbA1c de 7,0 %. Une proportion inférieure de patients dans le groupe de la saxagliptine (1,1 %) a présenté un événement hypoglycémique confirmé ou sévère par rapport au groupe du glimépiride (15,3 %).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Komboglyze dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique souffrant de diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de bioéquivalence chez des volontaires sains ont démontré que l'association en comprimés composant Komboglyze est bioéquivalente à la saxagliptine et au chlorhydrate de metformine coadministrés aux doses correspondantes sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Komboglyze.

Saxagliptine :

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite s'est révélée similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption :

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (Tmax). Les valeurs de Cmax et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyenne pour la saxagliptine et son principal métabolite ont été de 78 ng x h/ml et de 214 ng x h/ml, respectivement. Les valeurs de Cmax plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/ml et 47 ng/ml, respectivement. Les coefficients de variation intrasujets pour la Cmax et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP-4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif.

Interaction avec les aliments :

L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets sains. La prise simultanée d'aliments (repas riche en lipides) n'a entraîné aucune modification de la Cmax de la saxagliptine, et s'est accompagnée d'une augmentation de 27 % de l'ASC, comparativement à l'administration à jeun. Le temps nécessaire pour atteindre la Cmax (Tmax) a été allongé d'environ 0,5 heure lorsque la saxagliptine a été administrée avec des aliments comparativement à une administration à jeun. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Distribution :

In vitro, la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (exemple : insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine.

Biotransformation :

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Élimination :

Les valeurs moyennes de demi-vie terminale ($t_{1/2}$) plasmatique de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de $t_{1/2}$ pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au ^{14}C, 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~ 230 ml/min) a été supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (~ 120 ml/min), indiquant une excrétion rénale active. Pour le principal métabolite, les valeurs de clairance rénale ont été comparables au

taux de filtration glomérulaire estimé. Au total, 22 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces, ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif.

Linéarité :

La Cmax et l'ASC de la saxagliptine et de son métabolite principal ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son métabolite principal lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son métabolite principal, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Une étude ouverte portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose orale de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale. Chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère (> 50 à ⩽ 80 ml/min), modérée (⩾ 30 à ⩽ 50 ml/min) ou sévère (19 à 30 ml/min), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,2, 1,4 et 2,1 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 étaient respectivement 1,7, 2,9 et 4,5 fois plus élevées que celles observés chez les patients avec une fonction rénale normale (> 80 ml/min).

Insuffisance hépatique :

Chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Les patients âgés (65 à 80 ans) ont une ASC de 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18 à 40 ans). Ceci n'est pas considéré cliniquement significatif. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose de ce médicament n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

Metformine :

Absorption :

Après administration d'une dose orale de metformine, le Tmax est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de metformine n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

Interaction avec les aliments :

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale, une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale. La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Coadministration de saxagliptine et de metformine :

Une étude de 3 mois chez le chien et des études du développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin ont été réalisées avec l'association de saxagliptine et de metformine.

La coadministration de saxagliptine et de metformine à des rates et des lapines gravides pendant la période de l'organogenèse n'a été ni embryolétale ni tératogène chez aucune des deux espèces en cas d'administration de doses produisant des expositions systémiques (ASC) de respectivement 100 fois et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (RHD, 5 mg de saxagliptine et 2000 mg de metformine) chez le rat, et de respectivement 249 fois et 1,1 fois la RHD chez le lapin. Chez le rat, la toxicité mineure observée sur le développement s'est limitée à une augmentation de l'incidence de retard de l'ossification (« côtes ondulées ») ; la toxicité maternelle associée s'est limitée à des diminutions du poids de 5 à 6 % entre les jours 13 et 18 de la gestation et à des réductions de la prise alimentaire des mères. Chez le lapin, la coadministration a été mal tolérée chez de nombreuses mères, avec des morts, des états moribonds ou des avortements. Toutefois, parmi les mères survivant avec des portées évaluables, la toxicité maternelle s'est limitée à des réductions marginales du poids corporel entre les jours 21 et 29 de la gestation, et la toxicité sur le développement observée dans ces portées s'est limitée à des diminutions du poids corporel fœtal de 7 % et à une faible incidence de retard de l'ossification au niveau de l'os hyoïde des fœtus.

Une étude de 3 mois chez le chien a été réalisée avec l'association de saxagliptine et de metformine. Aucune toxicité de l'association n'a été observée à des valeurs de l'ASC correspondant à 68 fois et 1,5 fois la RHD respectivement pour la saxagliptine et pour la metformine. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal avec l'association des produits contenus dans Komboglyze pour évaluer la cancérogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la saxagliptine et la metformine séparément.

Saxagliptine :

Chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez) à des doses ⩾ 3 mg/kg/jour. La dose associée à l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions est de 1 à 2 fois supérieure à l'exposition humaine de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement, à la dose recommandée chez l'homme (RHD) de 5 mg/jour.

La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant il n'a pas été observé de corrélations cliniques aux lésions cutanées chez le singe lors des essais cliniques conduits avec la saxagliptine chez l'homme.

Des cas, liés à l'immunité, d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été rapportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement.

La saxagliptine n'est pas génotoxique selon la série de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé dans les essais de carcinogenèse sur 2 ans chez les rats et les souris.

Des effets sur la fertilité ont été observés chez des rats mâles et des rats femelles à des doses élevées produisant d'autres signes de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. A des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle) avec l'absence d'effet (NOEL) de 303 fois et 30 fois supérieure à l'exposition humaine de la saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement pour la dose recommandée chez l'homme. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (avec une dose associée à l'absence d'effet [NOEL] de 158 et 224 fois la dose recommandée pour l'homme pour la saxagliptine et son métabolite principal). Lors d'une étude de développement pré et postnatal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques maternelles avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 488 fois et 45 fois la dose recommandée chez l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

Metformine :

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/11/731/009 ; CIP 3400922007892 (RCP rév 12.12.16) 60 cp.
EU /1/11/731/012 ; CIP 3400922007953 (RCP rév 12.12.16) 60 x 1 cp.

Prix : 35,23 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %.

Collect (boîtes de 60 cp et 60 x 1 cp).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Suède.

Exploitant :

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

KOREC voie orale

quinapril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque

KORETIC voie orale

hydrochlorothiazide, quinapril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

KOVALTRY ®

octocog alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (solide, blanche à légèrement jaune) *et solvant* (eau pour préparations injectables, solution incolore) *pour solution injectable IV à 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI ou 3 000 UI :* 1 flacon de 10 mL contenant de la poudre + 1 seringue préremplie avec 2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1 000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2 000 UI et 3 000 UI) de solvant + 1 piston de seringue + 1 adaptateur pour flacon + 1 nécessaire de ponction veineuse ; boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Facteur VIII de coagulation humain	250 UI
ou	500 UI
ou	1 000 UI
ou	2 000 UI
ou	3 000 UI

Excipients : Poudre : saccharose, histidine, glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, polysorbate 80. *Solvant :* eau pour préparations injectables.

- Un mL de Kovaltry 250 UI contient approximativement 100 UI (250 UI/2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 500 UI contient approximativement 200 UI (500 UI/2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 1 000 UI contient approximativement 400 UI (1 000 UI/2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 2 000 UI contient approximativement 400 UI (2 000 UI/5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 3 000 UI contient approximativement 600 UI (3 000 UI/5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide d'un test chromogène, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de Kovaltry est d'environ 4 000 UI/mg de protéines.

L'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant de pleine longueur [ADNr]) est une protéine purifiée comportant 2 332 acides aminés. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de rein de hamster nouveau-né (cellules BHK) dans lesquelles a été introduit le gène du facteur VIII humain. Kovaltry est préparé sans aucun ajout de protéines d'origine humaine ou animale au cours des processus de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Kovaltry peut être administré à tous les groupes d'âge.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être réalisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie :

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %. La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dL) x l'inverse de la récupération observée (c.-à-d. 0,5 pour une récupération de 2,0 %).

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas.

Dans les différentes situations hémorragiques ci-dessous, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau suivant peut être utilisé à titre indicatif pour définir la posologie au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

Tableau 1 : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie/ type d'acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dL)**	**Fréquence des injections (heures)/Durée du traitement (jours)**
Hémorragie Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie Chirurgie mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Chirurgie majeure	80 à 100 (pré et post-opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL).

Prophylaxie :

Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle chez les patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes est de 20 à 40 UI de Kovaltry par kg de poids corporel, administrée deux à trois fois par semaine.

Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Patients non préalablement traités :

La sécurité et l'efficacité de Kovaltry chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles.

Population pédiatrique :

Une étude de sécurité et d'efficacité a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 12 ans (cf Pharmacodynamie) ; les données disponibles sont limitées chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Les doses prophylactiques recommandées sont de 20 à 50 UI/kg deux à trois fois par semaine ou un jour sur deux, selon les besoins de chaque enfant. Pour les adolescents âgés de plus de 12 ans, la posologie recommandée est la même que chez l'adulte.

Mode d'administration :

Voie intraveineuse.

Kovaltry doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes selon le volume total. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination et la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Kovaltry.

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que les éruptions urticariennes, les nausées, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs :

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé entre autres, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques ; ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le remplacement d'un facteur VIII par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents de développement d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement les patients suite à un changement de traitement afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs.

En général, tous les patients traités par des facteurs VIII de coagulation doivent être surveillés attentivement par un suivi clinique et des examens biologiques appropriés afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Si les taux attendus d'activité du facteur VIII plasmatique ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de ces patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Evénements cardiovasculaires :

Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII. Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut exposer les patients au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan des facteurs de risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter :

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte. Ces complications n'ont pas été associées au produit lui-même.

Traçabilité :

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Kovaltry à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique :

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Teneur en sodium :

Pour les dosages de 250/500/1 000 UI :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,081 mmol de sodium par flacon de solution reconstituée (soit 1,86 mg par flacon). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour les dosages de 2 000/3 000 UI :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,156 mmol de sodium par flacon de solution reconstituée (soit 3,59 mg par flacon). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune interaction des produits à base de facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été signalée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de facteur VIII chez les femmes enceintes. Le facteur VIII n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement :

On ne sait pas si Kovaltry est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion n'a pas été étudiée chez l'animal. Par conséquent, Kovaltry ne doit être utilisé au cours de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité :

Kovaltry n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fertilité chez l'animal et ses effets sur la fertilité humaine n'ont pas été établis au cours des essais cliniques contrôlés. Dans la mesure où Kovaltry est une protéine de substitution du facteur VIII endogène, aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Si les patients ressentent des vertiges ou d'autres symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'à disparition des symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

L'apparition d'anticorps dirigés contre les protéines de souris et de hamster et la survenue de réactions d'hypersensibilité associées sont possibles.

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition de ce type d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : fréquence des effets indésirables au cours des essais cliniques

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie sinusale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, gêne abdominale, dyspepsie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, gêne thoracique, réactions au site d'injection*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnies	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée**, dermite allergique	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent

* Dont extravasation au site d'injection, hématome, douleur au site d'injection, prurit, gonflement.

** Éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse.

Description de certains effets indésirables :

Immunogénicité :

L'immunogénicité de Kovaltry a été évaluée chez des patients préalablement traités. Au cours des essais cliniques menés avec Kovaltry chez environ 200 patients pédiatriques et adultes atteints d'hémophilie A sévère (FVIII < 1 %) et préalablement exposés à des concentrés de facteur VIII pendant 50 journées d'exposition ou plus, aucune apparition d'inhibiteurs n'a été observée.

Population pédiatrique :

Au cours des études cliniques réalisées chez 71 patients pédiatriques préalablement traités, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants ont été similaires à celles observées chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage avec le facteur VIII de coagulation humain recombinant n'a été signalé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC : B02BD02.

Mécanisme d'action :

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe, due à une diminution du taux de facteur VIII : C, qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à la thérapie substitutive, les taux plasmatiques en FVIII sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

Kovaltry ne contient pas de facteur von Willebrand.

Effets pharmacodynamiques :

Le temps de céphaline activée (TCA) est allongé chez les personnes atteintes d'hémophilie. La détermination du TCA est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. La normalisation du TCA après traitement par rFVIII est comparable à celle obtenue avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

Efficacité et sécurité cliniques :

Contrôle et prévention des hémorragies :

Deux études croisées, randomisées, non contrôlées, multicentriques, en ouvert, ont été menées chez des adultes/adolescents préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère (< 1 %), ainsi qu'une étude multicentrique, non contrôlée, en ouvert, chez des enfants âgés de < 12 ans préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère.

Au total, 204 sujets ont été inclus dans le programme d'essais cliniques, dont 153 sujets âgés de ⩾ 12 ans et 51 sujets âgés de < 12 ans. Globalement, 140 sujets ont été traités pendant au moins 12 mois, dont 55 sur une durée médiane de 24 mois.

Tableau 3 : patients sous prophylaxie, doses reçues et taux de succès sur les saignements

Jeunes enfants (0 < 6 ans)	Grands enfants (6 < 12 ans)	Adolescents et adultes 12-65 ans			Total
		Etude 1	Etude 2 Doses reçues 2 x/sem.	Etude 2 Doses reçues 3 x/sem.	
Participants à l'étude					
25	26	62	28	31	172
Dose/injection en prophylaxie, UI/kg de PC médiane (min, max)					
36 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21 ; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30 ; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)
TAS - tous les saignements (médiane, Q1, Q3)					
2,0 (0,0 ; 6,0)	0,9 (0,0 ; 5,8)	1,0 (0,0 ; 5,1)	4,0 (0,0 ; 8,0)	2,0 (0,0 ; 4,9)	2,0 (0,0 ; 6,1)
Dose/injection pour le traitement des hémorragies Médiane (min ; max)					
39 UI/kg (21 ; 72 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13 ; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19 ; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13 ; 72 UI/kg)
Taux de succès*					
92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

TAS = taux annualisé de saignements.

Q1 = premier quartile ; Q3 = troisième quartile.

PC = poids corporel.

* Taux de succès défini comme le % d'hémorragies traitées avec succès par ⩽ 2 injections.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique (PK) de Kovaltry a été évalué chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère après administration de 50 UI/kg chez 21 sujets âgés de ⩾ 18 ans, chez 5 sujets âgés de ⩾ 12 ans et de < 18 ans et chez 19 sujets âgés de < 12 ans.

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé sur la base de toutes les mesures disponibles du FVIII (à partir des nombreux prélèvements PK et de l'ensemble des échantillons de récupération) effectuées durant les 3 études cliniques, permettant le calcul des paramètres PK des sujets dans les diverses études. Le tableau 4 ci-dessous présente les paramètres PK basés sur le modèle pharmacocinétique de population.

Tableau 4 : paramètres PK (moyenne géométrique [% CV]) basés sur le Test chromogénique*

Paramètre PK	⩾ 18 ans N = 109	12 à < 18 ans N = 23	6 à < 12 ans N = 27	0 à < 6 ans N = 24
$T_{1/2}$ (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
ASC (UI.h/dL)**	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dL/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
$V_{éq}$ (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* D'après les estimations du modèle pharmacocinétique de population.

** ASC, aire sous la courbe, calculée pour une dose de 50 UI/kg.

Les mesures de PK répétées après 6 à 12 mois de traitement prophylactique par Kovaltry n'ont révélé aucune modification pertinente des paramètres PK à la suite de ce traitement à long terme.

Une étude internationale menée avec 41 laboratoires cliniques a évalué et comparé le FVIII:C de Kovaltry et d'un rFVIII pleine longueur commercialisé. Elle a montré des résultats cohérents pour les deux produits.

L'activité coagulante de Kovaltry peut être mesurée dans le plasma aussi bien par un test de coagulation en un temps qu'avec un test chromogénique, ceci avec les méthodes usuelles du laboratoire.

L'analyse des taux de récupération *incrémentielle* chez les patients préalablement traités a montré pour Kovaltry une augmentation médiane du taux de facteur VIII plasmatique de > 2 % (> 2 UI/dL) par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII dérivé du plasma humain. Aucune modification pertinente n'a été observée sur la période de traitement de 6-12 mois.

Tableau 5 : mesures des taux de récupération incrémentielle dans les études de phase III

Participants à l'étude	N = 115
Résultats du Test chromogénique Médiane (Q1 ; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,3 (1,8 ; 2,6)
Résultats du Test en un temps Médiane (Q1 ; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,2 (1,8 ; 2,4)

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité *in vitro* et de toxicologie en administration répétée sur du court terme n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. La toxicité en administration répétée sur plus de 5 jours, la toxicité sur les fonctions de reproduction et l'effet carcinogène n'ont pas été étudiés. Ces types d'études n'ont pas été jugés pertinents en raison de la production d'anticorps dirigés contre les protéines humaines hétérologues chez l'animal. En outre, le FVIII est une protéine intrinsèque et n'est pas connu pour provoquer des effets sur la reproduction ou des effets cancérogènes.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Seuls les nécessaires à perfusion fournis doivent être utilisés pour la reconstitution et l'injection car des échecs de traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durant la période des 30 mois de conservation, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C, et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périme à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice de Kovaltry.

Le médicament reconstitué est une solution limpide et incolore.

La poudre de Kovaltry doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL ou 5 mL d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et en utilisant l'adaptateur pour flacon. Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, il ne doit pas être utilisé.

Après reconstitution la solution est limpide. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser Kovaltry si la solution contient des particules visibles ou est trouble.

Après reconstitution, la solution est ré-aspirée dans la seringue. Kovaltry doit être reconstitué et administré à l'aide des composants (adaptateur pour flacon, seringue préremplie, nécessaire de ponction veineuse) fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution.

La filtration est réalisée en utilisant l'adaptateur pour flacon.

Le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit ne doit pas être utilisé pour prélever du sang car il contient un filtre intégré.

Pour usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU /1/15/1076/002 ; CIP 3400955016595 (2016, RCP rév 11.04.17) 250 UI (flacon + seringue + adaptateur pr flacon).
EU /1/15/1076/004 ; CIP 3400955016618 (2016, RCP rév 11.04.17) 500 UI (flacon + seringue + adaptateur pr flacon).
EU /1/15/1076/006 ; CIP 3400955016632 (2016, RCP rév 11.04.17) 1 000 UI (flacon + seringue + adaptateur pr flacon).
EU /1/15/1076/008 ; CIP 3400955016656 (2016, RCP rév 11.04.17) 2 000 UI (flacon + seringue + adaptateur pr flacon).
EU /1/15/1076/010 ; CIP 3400955016670 (2016, RCP rév 11.04.17) 3 000 UI (flacon + seringue + adaptateur pr flacon).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894169437 (250 UI) : 162,00 €.
UCD 3400894169727 (500 UI) : 324,00 €.
UCD 3400894169208 (1000 UI) : 648,00 €.
UCD 3400894169376 (2000 UI) : 1296,00 €.
UCD 3400894169666 (3000 UI) : 1944,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

KREDEX ®
carvédilol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 6,25 mg : Boîte de 28, sous plaquettes.

Comprimé sécable à 12,5 mg : Boîte de 28, sous plaquettes.

Comprimé sécable à 25 mg : Boîte de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Carvédilol	6,25 mg
ou	12,5 mg
ou	25 mg

Excipients : lactose monohydraté, saccharose, povidone K25, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Colorants :* oxyde de fer jaune (cp à 6,25 mg et à 12,5 mg), oxyde de fer rouge (cp à 12,5 mg).

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection ⩽ 35 %) en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique, et, le plus souvent, digitalique.

- Dans un programme d'études cliniques, chez des patients en insuffisance cardiaque légère à modérée, le carvédilol a permis de réduire la mortalité à 6 mois de 50 %, IC 95 % (33 % - 75 %), cf Pharmacodynamie.
- Dans l'étude Copernicus menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère non décompensée, le carvédilol a permis de réduire la mortalité à 1 an de 35 %, IC 95 % (19 % - 48 %), cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

> La posologie doit être adaptée à chaque patient.
> Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale particulière à l'administration de la première dose. L'augmentation des doses jusqu'à détermination de la dose efficace (définie comme étant la dose maximale tolérée) se fera sous surveillance médicale.
> Cette période d'adaptation posologique progressive dure au moins 6 semaines.

a) Avant le traitement par carvédilol :

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique, et, le plus souvent, digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvédilol.

L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvédilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère à modérée.

De même, pour les patients en insuffisance cardiaque sévère, en l'absence de données dans l'étude Copernicus sur le délai de stabilité requis avant l'instauration du traitement, il est recommandé par prudence de ne pas instaurer le traitement avant 4 semaines de stabilité.

L'administration de la première dose et les augmentations successives de posologies devront être réalisées en consultation, par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque.

b) Administration de la première dose :

Le premier jour, une première dose de 3,125 mg doit être instaurée sous surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : modalités de surveillance).

c) Premier palier posologique :

Si cette première administration s'est révélée être bien tolérée (fréquence cardiaque > 50 batt/min, pression artérielle systolique > 85 mm Hg et en l'absence de signes cliniques d'intolérance), la posologie sera augmentée le lendemain de la première administration à 3,125 mg 2 fois par jour. Cette posologie sera maintenue pendant au moins 2 semaines.

Le patient sera revu durant la première semaine de traitement (3 à 7 jours après la première administration) pour vérifier l'absence de signes de décompensation cardiaque.

Toute manifestation d'intolérance lors de cette première semaine d'administration, en particulier bradycardie < 50 batt/min, hypotension artérielle systolique < 85 mm Hg, doit faire arrêter le traitement par carvédilol.

d) Augmentation des doses par paliers :

- Si la posologie de 3,125 mg 2 fois par jour est bien tolérée, elle sera progressivement augmentée à intervalles d'au moins 2 semaines à 6,25 mg 2 fois par jour, puis 12,5 mg 2 fois par jour, et ensuite 25 mg 2 fois par jour. La dose administrée sera ainsi augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient.
  La dose maximale recommandée est de 25 mg 2 fois par jour chez les patients de moins de 85 kg et de 50 mg 2 fois par jour chez les patients pesant plus de 85 kg.
- Chaque augmentation de dose devra faire l'objet d'une consultation, par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : modalités de surveillance).

> Pendant cette période de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance, réduire la dose de carvédilol, voire interrompre immédiatement le traitement si nécessaire (notamment en cas d'hypotension sévère, de décompensation d'insuffisance cardiaque avec œdème aigu du poumon, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de BAV).
> Adapter également, si nécessaire, les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.

e) Reprise du traitement après un arrêt éventuel :

Si le traitement par carvédilol est arrêté pendant plus de 2 semaines, la dose de reprise devra être de 3,125 mg 2 fois par jour. Cette dose sera ensuite augmentée conformément aux recommandations de posologie ci-dessus.

f) Renouvellement du traitement après la période de titration :

Le renouvellement pourra être effectué en consultation non spécialisée, lorsque la dose maximale tolérée aura été établie et si le patient ne se déstabilise pas.

Le traitement d'entretien après la phase de titration nécessite une surveillance identique à celle de tout patient souffrant d'insuffisance cardiaque. Le traitement doit être prolongé en situation stable. L'aggravation de l'état justifie le recours au médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés avec un volume de liquide suffisant au moment des repas, pour ralentir la vitesse d'absorption et donc réduire la fréquence de survenue d'hypotension artérielle, en particulier orthostatique, ou de décompensation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active (Carvédilol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ayant une insuffisance cardiaque sévère décompensée, avec signes de surcharge hydrique (œdèmes, ascite, râles pulmonaires de stase), et/ou nécessitant un traitement par inotrope positif ou vasodilatateur par voie veineuse.
- Signes cliniques de dysfonctionnement hépatique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés (sauf si un pacemaker permanent est en place).
- Bradycardie sévère.
- Maladie du sinus cardiaque (y compris bloc sino-auriculaire).
- Hypotension sévère (pression systolique < 85 mm Hg).
- Choc cardiogénique.
- Asthme sévère, bronchopneumopathies chroniques obstructives sévères, antécédent de bronchospasme sévère.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Association à la cimétidine (cf Interactions).
- Association aux antiarythmiques de la classe I, sauf lidocaïne.

Phénomènes de Raynaud et troubles circulatoires périphériques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> - Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvédilol.
>   L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvédilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère, modérée et sévère.
> - La surveillance du patient doit prendre en compte le fait que le traitement par carvédilol, comme tout traitement bêtabloquant, peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque par effet inotrope négatif, notamment pendant la phase de titration des doses.
>   Le traitement est instauré par une première dose, suivie d'une posologie initiale faible puis progressivement croissante sous surveillance médicale spécialisée, particulièrement chez le sujet âgé de plus de 65 ans et chez les patients présentant une pression artérielle systolique de base ⩽ 105 mm Hg (cf Posologie/Mode d'administration, Précautions d'emploi).
> - Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez le coronarien (risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite), sauf en cas de nécessité (bradycardie symptomatique, hypotension sévère, choc cardiogénique ou BAV).

La prise de ce médicament est déconseillée avec les antagonistes calciques bépridil, diltiazem et vérapamil, et les antihypertenseurs centraux (cf Interactions), et au cours de l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Modalités de surveillance du traitement :

- Après la première administration : surveillance clinique toutes les heures, pendant un minimum de 3 heures : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique (signes d'intolérance : vertiges, malaise...), électrocardiogramme au cours de la 3e heure de surveillance.
- Au cours de la première semaine de traitement : pouls, pression artérielle couchée et debout, électrocardiogramme, recherche de signes de décompensation.
- A chaque augmentation de dose : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique, électrocardiogramme si nécessaire.
  Une fois la dose efficace atteinte, une surveillance régulière de l'insuffisance cardiaque et de l'état hémodynamique doit être effectuée, ainsi qu'un contrôle régulier de la fonction rénale, si nécessaire.
  Si surviennent sous traitement au long cours :
  - une hypotension : réduire la dose de carvédilol à la posologie immédiatement inférieure, voire arrêter le traitement ;
  - une décompensation de l'insuffisance cardiaque : adapter les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque, et éventuellement réduire également la dose de carvédilol, voire interrompre le traitement si nécessaire.

Insuffisance cardiaque congestive chronique :

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de la défaillance cardiaque ou une rétention liquidienne est possible pendant l'ajustement progressif de la dose de carvédilol. En cas de survenue de tels symptômes, les diurétiques doivent être augmentés et la dose de carvédilol ne doit pas l'être tant qu'un état clinique stable n'a pas été rétabli. Il peut être parfois nécessaire de diminuer la dose de carvédilol ou, dans de rares cas, de l'interrompre temporairement. De tels épisodes n'excluent pas de reprendre ultérieurement avec succès l'ajustement de dose du carvédilol. Le carvédilol doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec les digitaliques car ces deux médicaments ralentissent la conduction auriculoventriculaire.

Surveillance de la fonction rénale :

Une altération réversible de la fonction rénale a été observée lors de l'administration de carvédilol à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive avec faible pression artérielle (PA systolique < 100 mm Hg), une cardiopathie ischémique, une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente.

Chez les patients présentant ces facteurs de risque, la fonction rénale doit être surveillée, particulièrement pendant la période d'augmentation de la dose de carvédilol. Le traitement doit être interrompu ou la dose réduite en cas d'aggravation de la fonction rénale.

Dysfonction ventriculaire gauche après infarctus aigu du myocarde :

Avant l'instauration du traitement par le carvédilol, l'état clinique du patient doit être stable et un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit avoir été administré depuis au moins 48 heures ; la dose de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être stabilisée pendant au moins les 24 heures précédentes.

Bronchopneumopathie chronique obstructive :

Le carvédilol doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec composante spastique qui ne prennent pas de traitement oral ou inhalé et uniquement si le bénéfice éventuel excède les risques potentiels.

Chez les patients ayant tendance aux bronchospasmes, une insuffisance respiratoire aiguë peut se produire à la suite d'une augmentation éventuelle de la résistance des voies aériennes. Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors de l'instauration et pendant l'augmentation de la dose de carvédilol, celle-ci devant être diminuée en cas d'observation d'un bronchospasme pendant le traitement.

Insuffisance hépatique :

Le carvédilol est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques de dysfonction hépatique (cf Contre-indications). Une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant une cirrhose hépatique a montré que l'exposition au carvédilol (aire sous la courbe) a augmenté de 6 à 8 fois chez les patients avec insuffisance hépatique comparé aux sujets sains.

Sujet diabétique :

Une attention particulière est nécessaire lors de l'administration de carvédilol à des patients présentant un diabète sucré, les signes et symptômes précoces d'une hypoglycémie aiguë risquant d'être masqués ou atténués.

Une surveillance régulière de la glycémie est donc recommandée chez les diabétiques au moment de l'initiation du traitement par le carvédilol ou à l'augmentation de posologie. Le traitement hypoglycémique doit être ajusté en conséquence (cf Interactions).

Troubles vasculaires périphériques :

Le carvédilol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles vasculaires périphériques car les bêtabloquants peuvent accélérer ou aggraver les symptômes de l'insuffisance artérielle.

Phénomènes de Raynaud :

Le carvédilol doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques, tels que les phénomènes de Raynaud, car les symptômes peuvent être exacerbés.

Thyrotoxicose :

Le carvédilol peut masquer les symptômes de la thyrotoxicose.

Anesthésie générale et intervention chirurgicale majeure :

La prudence est recommandée en raison des effets inotropes négatifs synergiques du carvédilol et des produits anesthésiques (cf Interactions).

Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire grave, tout comme chez les patients insuffisants cardiaques traités au long cours par carvédilol, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.

Avant une intervention chirurgicale, informer l'anesthésiste que le patient reçoit un bêtabloquant.

Bradycardie :

Si le rythme cardiaque diminue au-dessous de 55 battements par minute, le traitement par carvédilol doit être diminué (cf Interactions).

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :

Utiliser le carvédilol avec prudence chez les patients ayant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Hypersensibilité :

Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves ou suivant un traitement de désensibilisation, car les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité envers les allergènes ainsi que la sévérité des réactions d'hypersensibilité.

Réactions cutanées sévères :

De très rares cas de réactions cutanées sévères tels que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été rapportés en cours de traitement avec carvédilol (cf Effets indésirables). Carvédilol doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des réactions cutanées sévères qui lui sont possiblement attribuables.

Psoriasis :

L'administration de carvédilol aux patients ayant des antécédents de psoriasis ne doit être décidée qu'après examen du rapport bénéfice/risque.

Phéochromocytome :
Chez les patients ayant un phéochromocytome, un traitement par alphabloquant devrait être initié préalablement à l'utilisation de tout bêtabloquant. Bien que le carvédilol possède une activité pharmacologique alpha et bêtabloquante, il n'y a pas d'expérience de son utilisation dans ces conditions. La prudence est donc recommandée chez les patients susceptibles d'avoir un phéochromocytome.
Angor de Prinzmetal :
Les bêtabloquants non sélectifs peuvent provoquer des douleurs thoraciques chez les patients ayant un angor de Prinzmetal. Bien que le carvédilol, du fait de son activité alphabloquante, puisse empêcher de tels symptômes, il n'existe pas d'expérience avec le carvédilol chez ces patients. La prudence est donc recommandée chez les patients susceptibles de présenter un angor de Prinzmetal.
Syndromes de sevrage :
Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique. L'arrêt du carvédilol doit être fait progressivement (sur une période de deux semaines).
Thrombocytopénie :
Le traitement par carvédilol est déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie (cf Effets indésirables).
Lentilles de contact :
Les porteurs de lentilles de contact doivent être avertis d'un risque de réduction de la sécrétion lacrymale.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments entraînant une bradycardie : la bradycardie peut être induite par l'administration concomitante de plusieurs médicaments : notamment des antiarythmiques de classe IA (inhibiteurs de canaux sodiques), des antiarythmiques de classe II (bêtabloquants), des antiarythmiques de classe III (inhibiteurs de canaux potassiques), des inhibiteurs de canaux calciques, des digitaliques, de la pilocarpine, et des anticholinestérasiques.
Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Cimétidine : augmentation des concentrations du carvédilol pouvant être préjudiciables dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque par diminution de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Utiliser un autre anti-sécrétoire gastrique.
- Antiarythmiques de la classe I : cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine, méxilétine, propafénone, quinidine (sauf lidocaïne) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Antagonistes du calcium : diltiazem, vérapamil et bépridil : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire (synergie des effets).
- Antihypertenseurs centraux : clonidine, méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine : diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêtabloquant et vasodilatateur.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque (synergie des effets) avec risque de bradycardie excessive. Surveillance clinique et ECG régulière.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter un arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anticholinestérasiques (galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambénonium...) : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants, glinides, gliptines : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, flupentixol, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vandétanib, vincamine IV, zuclopenthixol (avec le disopyramide, l'hydroquinidine et la quinidine, cf aussi Associations contre-indiquées, et avec le bépridil, cf aussi Associations déconseillées) : risque majoré de torsades de pointes, par effet bradycardisant du bêtabloquant. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.

A prendre en compte :
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut, par ailleurs, minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Digitaliques : troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire (synergie des effets).
- Lidocaïne : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Ciclosporine : une réduction de la dose orale de ciclosporine de l'ordre de 10 à 20 % est nécessaire. Une surveillance attentive des concentrations de ciclosporine est recommandée en raison de la forte variabilité individuelle, afin d'adapter la dose de ciclosporine. En cas d'administration par voie intraveineuse, aucune interaction n'est attendue avec le carvédilol.
- Dépléteurs des catécholamines : les patients traités à la fois avec une substance ayant des propriétés β-bloquantes et un médicament susceptible de réduire les catécholamines, tels que la réserpine et les IMAO, doivent faire l'objet d'une attention particulière en vue d'une détection précoce des signes d'hypotension et/ou de bradycardie sévère.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Fluoxétine et paroxétine : risque de majoration des effets indésirables du carvédilol avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par l'antidépresseur. Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du carvédilol pendant la durée du traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces (cf Sécurité préclinique).
En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie, mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus. Les bêtabloquants réduisent la perfusion placentaire, ce qui peut résulter en une mort fœtale intra-utérine ainsi qu'en un accouchement immature et prématuré.
En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :
Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique).
Des études chez l'animal ont démontré que le carvédilol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait ; cependant il n'a pas été déterminé si le carvédilol est excrété dans le lait humain.
Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :
Des études sur l'animal ont mis en évidence une altération de la fertilité (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel sur l'homme n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme il est de règle pour tous les médicaments modifiant la pression artérielle, on doit prévenir les patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser des machines, s'ils présentent des étourdissements ou symptômes analogues sous traitement. Ceci s'applique particulièrement au début du traitement ou lorsque celui-ci est modifié, ou encore en cas d'association avec l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés conformément aux classes de systèmes d'organes MedDRA et aux catégories de fréquences (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Le tableau 1 ci-dessous résume les effets indésirables qui ont été rapportés en association avec carvédilol dans les essais cliniques pivots pour les indications suivantes : insuffisance cardiaque chronique, dysfonctionnement ventriculaire gauche faisant suite à un infarctus aigu du myocarde, hypertension et prise en charge au long terme de la maladie cardiaque coronarienne.
Tableau 1 : Réactions indésirables rapportées dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Rare	Thrombocytopénie
Très rare	Leucopénie
Affections cardiaques	
Très fréquent	Insuffisance cardiaque
Fréquent	Bradycardie, hypervolémie, rétention hydrique
Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire, angor
Affections oculaires	
Fréquent	Anomalies de la vision, diminution de la sécrétion lacrymale (sécheresse oculaire), irritation oculaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, vomissement, dyspepsie, douleur abdominale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie (fatigue)
Fréquent	Œdème, douleur
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et GGT)
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité (réaction allergique)
Infections et infestations	
Fréquent	Pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids, hypercholestérolémie, dysrégulation glycémique (hyperglycémie, hypoglycémie) chez des patients ayant un diabète préexistant
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs aux extrémités
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Malaise, syncope, paresthésie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, humeur dépressive
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale et anomalies de la fonction rénale chez les patients présentant une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente
Rare	Troubles de la miction
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme chez des patients prédisposés
Rare	Congestion nasale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées (exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées à type de lichen plan et de psoriasis)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Hypotension orthostatique, perturbations de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie vasculaire périphérique, exacerbation de la claudication intermittente et du phénomène de Raynaud)

Précisions sur certains effets indésirables :
La fréquence des effets indésirables ne dépend pas de la dose, à l'exception des étourdissements, des anomalies de la vision et de la bradycardie.
Les étourdissements, syncopes, céphalées et l'asthénie sont généralement légers et surviennent surtout en début de traitement.
Chez les patients en insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une rétention hydrique peuvent se produire pendant la phase de titration des doses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée avec le carvédilol dans le traitement de patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une faible tension artérielle, une maladie cardiaque ischémique et une atteinte vasculaire diffuse, et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Expérience après commercialisation :
Les événements indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de carvédilol après commercialisation. Étant donné que ces événements ont été rapportés sur une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable et/ou d'établir un lien causal avec l'exposition au carvédilol.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Les médicaments de la classe des bêtabloquants peuvent rendre manifeste un diabète latent, aggraver un diabète avéré, et inhiber la régulation de la glycémie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : alopécie.
- Très rare : réactions cutanées sévères (par exemple érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]).

Affections du rein et des voies urinaires :
Des cas isolés d'incontinence urinaire chez des femmes ont été rapportés, ces cas étaient réversibles à l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :
En cas de surdosage peuvent survenir : hypotension sévère, bradycardie, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique et arrêt cardiaque. Des problèmes respiratoires, bronchospasmes, vomissements, troubles de la conscience et convulsions généralisées peuvent également être observés.
Traitement :
En plus des procédures générales, les paramètres vitaux doivent être surveillés et corrigés par des soins intensifs, si nécessaire.
L'atropine sera utilisée en cas de bradycardie importante, alors que pour assister la fonction ventriculaire, du glucagon par voie intraveineuse ou des sympathomimétiques (dobutamine, isoprénaline) sont recommandés. Si un effet inotrope positif est requis, les inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE) devront être envisagés. Si le profil d'intoxication est dominé par la vasodilatation périphérique, la norfénéphrine ou la noradrénaline doivent être administrées avec surveillance continue de l'état circulatoire.
En cas de bradycardie résistante au médicament, l'implantation d'un stimulateur cardiaque est nécessaire.
En cas de bronchospasme, des bêtasympathomimétiques (en aérosol ou en IV) doivent être donnés ou de l'aminophylline peut être administrée en injection intra-

veineuse lente ou en perfusion. En cas de convulsion, une lente injection IV de diazépam ou de clonazépam est recommandée.
En cas d'intoxication sévère avec symptômes de choc, le traitement de soutien avec antidotes doit être poursuivi suffisamment longtemps, c'est-à-dire jusqu'au rétablissement du patient, car, la demi-vie d'élimination du carvédilol étant assez longue, la redistribution du médicament depuis les compartiments profonds est possible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Alpha et bêtabloquant (code ATC : C07AG02 ; C : système cardiovasculaire).
Le carvédilol se caractérise par une composante bêtabloquante et une composante alphabloquante. Il ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque mais a, comme le propranolol, un effet stabilisant de membrane.
Le carvédilol est un mélange racémique de deux stéréo-isomères.
Le carvédilol possède expérimentalement des propriétés antioxydantes. La signification clinique de cette propriété dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'est pas établie.
Les études pharmacodynamiques dans l'insuffisance cardiaque congestive ont montré une diminution des pré et postcharges ventriculaires, une augmentation de la fraction d'éjection et une diminution de la taille du ventricule gauche.
Dans un programme d'études cliniques menées dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes II et III-NYHA) avec fonction systolique ventriculaire réduite (fraction d'éjection ⩽ 35 %), d'étiologie ischémique ou non ischémique, le carvédilol associé au traitement conventionnel comportant inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques et éventuellement digitaliques, a entraîné, par rapport au placebo, selon les résultats présentés après 6 mois de traitement :
- une réduction de la mortalité toutes causes de 50 % à 6 mois, ce qui correspond à 45 décès évités pour 1000 patients traités pendant 6 mois.
  A noter que la majorité des décès était d'origine cardiovasculaire et a concerné pour un tiers d'entre eux les patients âgés de plus de 70 ans ;
- une diminution du nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Les résultats observés ont été les plus significatifs à la dose de 25 mg 2 fois par jour.
Une étude (Copernicus) multicentrique, randomisée en double insu *versus* placebo, a étudié une population présentant une insuffisance cardiaque sévère stable (fraction d'éjection < 25 %), d'origine ischémique ou non ischémique, définie par l'absence de signes d'inflation hydrique (œdèmes, ascite, râles pulmonaires de stase) et ne nécessitant pas de traitement inotrope ou vasodilatateur par voie veineuse. Le traitement conventionnel associé durant l'essai comportait dans la majorité des cas un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique et un digitalique. De plus, 29 % des patients recevaient un traitement par spironolactone.
Le critère principal était la mortalité totale. 2289 patients (âge moyen 63 ans) ont été randomisés (1156 patients sous carvédilol, 1133 sous placebo). L'étude a été prématurément arrêtée au vu des résultats d'une analyse intermédiaire qui a mis en évidence un effet bénéfique du traitement par carvédilol après 2 ans et demi de suivi. 190 décès (16,8 %) ont été observés dans le groupe placebo et 130 (11,2 %) dans le groupe carvédilol (diminution du risque de 35 %, IC 95 % [19 % - 48 %] p = 0,00013). Cette différence s'explique essentiellement par une réduction significative de l'incidence des morts subites (4,2 % au lieu de 7,8 %, diminution du risque de 41 %). Une diminution significative de la mortalité ou des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, de la mortalité ou des hospitalisations pour causes cardiovasculaires et de la mortalité ou des hospitalisations toute cause a été également observée.
Durant l'initiation du traitement, il n'y avait pas de différence d'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque entre les 2 groupes de traitement.
Parmi les événements indésirables, les événements secondaires à une vasodilatation ont été plus fréquents dans le groupe carvédilol que dans le groupe placebo : vertiges : 19,3 % *vs* 12,3 %, hypotension : 9,7 % *vs* 5 % et syncopes : 4,5 % *vs* 2,3 % respectivement pendant les 3 premiers mois. Durant le reste de l'étude, l'incidence de ces événements a été similaire entre les deux groupes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité absolue du carvédilol chez l'homme est d'environ 25 %.
La concentration maximale est observée environ 1,5 heure après administration orale.
La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité ou la concentration sérique maximale, bien que le temps nécessaire pour atteindre cette dernière soit allongé.
Distribution :
Le carvédilol est fortement lipophile, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. Le volume de distribution varie de 1,5 à 2 l/kg.
Biotransformation :
Dans toutes les espèces animales étudiées, comme chez l'homme, le carvédilol subit un métabolisme très important aboutissant à un grand nombre de métabolites, éliminés principalement par la bile.
La glucuroconjugaison constitue l'une des réactions principales. La déméthylation et l'hydroxylation du groupement phénolique produisent trois métabolites actifs inhibiteurs des bêtarécepteurs. Comparés au carvédilol, les trois métabolites actifs possèdent une faible activité vasodilatatrice.
Leurs concentrations chez l'homme sont environ 10 fois plus faibles que celle de la substance mère.
Élimination :
La demi-vie d'élimination du carvédilol est de 6 à 10 heures. L'élimination est principalement biliaire. Les fèces constituent la principale voie d'excrétion, une faible proportion étant également éliminée par le rein sous forme de métabolites divers.
Linéarité/non-linéarité :
Il existe une relation linéaire entre la dose et la concentration sérique.
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
La pharmacocinétique du carvédilol varie en fonction de l'âge du patient ; les concentrations plasmatiques sont augmentées d'environ 50 % au-dessus de 65 ans, par rapport au sujet plus jeune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La biodisponibilité du carvédilol est quatre fois plus importante, les concentrations plasmatiques maximales cinq fois plus élevées et l'exposition au carvédilol (aire sous la courbe) augmentée de 6 à 8 fois en cas de cirrhose hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le foie a été identifié comme un organe cible dans les études de toxicologie réalisées avec le carvédilol chez le rat, la souris et le chien. Des hyperplasies du canal biliaire et de cellules hépatiques ont été observées à toutes les doses chez le rat. Des hépatomes bénins ont également été rapportés chez le rat dans l'étude à 18 mois et l'étude de cancérogenèse. Ils n'étaient pas statistiquement significatifs et ont également été observés chez les animaux témoins. Aucune évolution vers une néoplasie hépatocellulaire chez les rats ou les souris n'a été observée puisque les résultats des études de cancérogenèse étaient négatifs. Ces toxicités ont été observées pour des expositions plasmatiques chez l'animal supérieures à celles relevées à la dose thérapeutique humaine.
L'administration de carvédilol à des rats adultes femelles à des doses toxiques (⩾ 200 mg/kg, ⩾ 100 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) a conduit à une altération de la fertilité (peu d'accouplements, moins de corps jaunes et moins d'implantations).
Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Des doses supérieures à 60 mg/kg (plus de 30 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) ont conduit à des retards de croissance et de développement de la descendance. Des cas d'embryotoxicité (augmentation de la mortalité après implantation) ont été rapportés ; mais pas de malformation observée chez le rat et le lapin avec des doses respectivement de 200 mg/kg et 75 mg/kg (38 à 100 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).
Le carvédilol ne s'est pas révélé être mutagène lors d'essais *in vitro* et *in vivo* conduits chez le mammifère et le non-mammifère.
Des études de cancérogenèse conduites chez le rat et la souris, avec des doses allant respectivement, jusqu'à 75 mg/kg/jour et 200 mg/kg/jour (38 à 100 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimé sécable à 6,25 mg : 3 ans.
- Comprimé sécable à 12,5 mg : 4 ans.
- Comprimé sécable à 25 mg : 5 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et aux spécialistes en médecine interne.
AMM 3400934234453 (1996, RCP rév 18.07.17) 6,25 mg.
3400934234743 (1996, RCP rév 18.07.17) 12,5 mg.
3400934263958 (1991, RCP rév 18.07.17) 25 mg.
Prix : 4,35 € (boîtes de 28 comprimés tous dosages).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,35 €.
Collect.

CHEPLAPHARM France
105, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18
Site web : www.cheplapharm.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

KRENOSIN ®
adénosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 6 mg/2 ml : Flacons de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p flacon*

Adénosine .... 6 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.
Teneur en sodium : 0,15 mmol/ml (soit 3,54 mg/ml).

DC INDICATIONS

Adultes :
- Conversion rapide en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles, y compris celles associées à une voie accessoire (syndrome de Wolff-Parkinson-White).
- Aide au diagnostic des tachycardies à complexes larges ou fins. Bien que l'adénosine ne soit pas efficace dans le traitement du flutter auriculaire, de la fibrillation auriculaire et des tachycardies ventriculaires, le ralentissement de la conduction au niveau auriculoventriculaire peut faciliter l'analyse de l'activité auriculaire.

Population pédiatrique :
Conversion rapide en rythme sinusal normal des tachycardies paroxystiques supraventriculaires chez les enfants âgés de 0 à 18 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Krenosin est destiné à l'usage hospitalier. Il doit être administré sous monitoring continu et enregistrement électrocardiographique par un médecin disposant de moyens de réanimation cardiorespiratoire.
L'administration doit se faire par bolus intraveineux rapide conformément au schéma posologique ci-dessous.
Pour être certain que la solution atteigne la circulation systémique, pratiquer l'injection soit par voie IV directe, soit par l'intermédiaire d'une tubulure. Dans ce cas, l'injection doit être aussi proximale que possible et être suivie par un flush de solution saline.
Chez l'enfant, si l'administration se fait par l'intermédiaire d'une veine périphérique, une canule de calibre large doit être utilisée.
La survenue d'un bloc auriculoventriculaire de haut degré interdit l'administration d'une dose supérieure.
Chez l'adulte :
Conversion en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles :
- Dose initiale : 3 mg administrés sous forme d'un bolus intraveineux (injection en 2 secondes).
- Deuxième dose : dans le cas où la première dose n'arrête pas la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, 6 mg seront alors administrés sous forme d'un bolus intraveineux.
- Troisième dose : si la deuxième dose n'arrête pas la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, 12 mg seront alors administrés sous forme d'un bolus intraveineux.

Des doses complémentaires ou supérieures ne sont pas recommandées.
Sujets âgés :
Posologies identiques à celles recommandées chez l'adulte.
Aide au diagnostic des tachycardies à complexes larges ou fins :
L'administration s'effectuera selon le même schéma posologique.
Population pédiatrique :
Doses recommandées chez l'enfant :
- Dose initiale : 0,1 mg/kg (dose maximale de 6 mg), puis,
- augmentation par palier : de 0,1 mg/kg pour arrêter la tachycardie supraventriculaire (dose maximale de 12 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'adénosine ou à tout autre composant contenu dans la spécialité.
- Bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré, à l'exception des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque.
- Dysfonctionnement sino-auriculaire (maladie de l'oreillette) à l'exception des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque.
- Bronchopneumopathies chroniques obstructives avec bronchospasme (ex : asthme bronchique).
- Syndrome du QT long.
- Hypotension artérielle sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison de la possibilité de survenue de troubles conductifs ou rythmiques transitoires lors de la réduction de la tachycardie paroxystique supraventriculaire (cf Posologie/Mode d'administration), ce produit ne doit être administré qu'en milieu hospitalier, sous surveillance électrocardiographique et par des médecins disposant de moyens de réanimation cardiorespiratoire.
En raison du risque éventuel d'hypotension artérielle significative, l'adénosine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant :
- une sténose du tronc commun (gauche) ;
- une hypovolémie non corrigée ;
- un rétrécissement valvulaire cardiaque ;
- un shunt gauche-droit ;
- une péricardite ou un épanchement péricardique ;
- un dysfonctionnement du système nerveux autonome ;
- une sténose carotidienne avec insuffisance vasculaire cérébrale.

L'adénosine entraînant une baisse tensionnelle transitoire, elle sera administrée avec prudence chez les patients hypotendus en particulier en cas d'insuffisance cardiaque sévère.
L'adénosine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant :
- des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque sévère,
- des troubles mineurs de la conduction (bloc auriculoventriculaire du 1[er] degré, bloc de branche) qui pourraient être transitoirement aggravés durant la perfusion,
- une fibrillation auriculaire, ou un flutter, spécialement chez ceux ayant une voie de la conduction accessoire, la conduction par cette voie anormale pouvant être favorisée.

Il a été rapporté de rares cas de bradycardie sévère. Certains cas sont survenus chez des patients récemment transplantés ou chez des patients atteints de maladie sino-auriculaire occulte.
La survenue d'une bradycardie sévère doit être considérée comme le signe d'une affection sous-jacente et doit conduire à l'arrêt du traitement. Une bradycardie sévère peut favoriser le développement de torsades de pointes, surtout en cas de prolongation de l'intervalle QT.
Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque récente (datant de moins de 1 an), une augmentation de la sensibilité du cœur à l'adénosine a été observée.
L'adénosine peut déclencher ou aggraver un bronchospasme (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Population pédiatrique :
L'adénosine peut provoquer des arythmies atriales et conduire à une accélération ventriculaire chez les enfants atteints d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Voir aussi la rubrique Pharmacodynamie.
L'efficacité de l'administration intra-osseuse n'a pas été établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La survenue d'une insuffisance respiratoire (potentiellement fatale), d'un(e) asystolie/arrêt cardiaque (potentiellement fatal), d'un angor, d'une bradycardie sévère ou d'une hypotension sévère doit faire interrompre immédiatement le traitement.
L'adénosine peut entraîner des convulsions chez les patients sujets aux convulsions.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,15 mmol (ou 3,54 mg) de sodium par ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Le dipyridamole inhibe la capture cellulaire et le métabolisme de l'adénosine, et potentialise l'action de Krenosin. Une étude a montré que le dipyridamole était susceptible de multiplier par quatre les effets de l'adénosine. De ce fait, il est conseillé de ne pas administrer Krenosin à des patients traités par du dipyridamole. En cas d'utilisation indispensable de Krenosin, réduire de manière significative la dose de Krenosin.
- L'aminophylline et les autres bases xanthiques (thé, café, chocolat et des boissons au cola) sont des antagonistes compétitifs de l'adénosine. Chez les patients traités par ou consommant ce type de produit, des doses d'adénosine plus élevées peuvent se révéler nécessaires.
- L'adénosine peut interagir avec les produits pouvant diminuer la conduction cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de l'adénosine chez la femme enceinte. Les études animales sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité de la reproduction. L'utilisation de Krenosin pendant la grossesse n'est pas recommandée à moins que le médecin ne considère que les bénéfices attendus ne surpassent les risques potentiels.
ALLAITEMENT :
Aucune donnée n'est disponible quant à l'excrétion des métabolites de l'adénosine dans le lait maternel.
Krenosin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par système-organe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnue (lorsque la fréquence ne peut être estimée d'après les données disponibles).
Ces effets sont généralement de courte durée (moins de 1 minute).
Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, vertiges, sensation de tête vide.
- Peu fréquent : pression intracrânienne.
- Très rare : aggravation de courte durée d'une hypertension intracrânienne, spontanément et rapidement réversible.
- Fréquence inconnue :
  - perte de connaissance/syncope ;
  - convulsions, particulièrement chez les patients prédisposés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :
- Fréquent : anxiété, angoisse légère.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : vision trouble.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : goût métallique.
- Fréquence inconnue : vomissements.

Affections cardiaques :
- Très fréquent : bradycardie, pause sinusale, pause post-extrasystolique, extrasystoles auriculaires, bloc auriculoventriculaire, troubles de l'excitabilité ventriculaire tels que des extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires non soutenues.
- Peu fréquent : tachycardie sinusale, palpitations.
- Très rare : fibrillation auriculaire, bradycardies sévères non corrigées par l'atropine et pouvant nécessiter une stimulation temporaire, désordres d'excitabilité ventriculaires incluant torsades de pointes, fibrillation ventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'induction d'une bradycardie prédispose à des troubles du rythme ventriculaire, y compris une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes qui justifient les recommandations faites dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.
- Fréquence inconnue :
  - asystolie/arrêt cardiaque (quelques cas d'issue fatale) particulièrement chez les patients ayant une pathologie cardiaque sous-jacente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST notamment chez les patients avec coronaropathie sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les arythmies cardiaques mentionnées ci-dessus apparaissent lors du passage en rythme sinusal.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : flush facial.
- Fréquence inconnue :
  - hypotension parfois sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, secondaire aux effets hémodynamiques de l'adénosine y compris l'hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : hyperventilation.
- Très rare : bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence inconnue :
  - insuffisance respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - apnée/arrêt respiratoire.

Des cas d'issue fatale d'insuffisance respiratoire, de bronchospasme et d'apnée/arrêt respiratoire ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Fréquence inconnue : réaction anaphylactique (y compris angiœdème et réactions cutanées telles que urticaire et rash).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : sensation d'oppression/douleur dans la poitrine.
- Fréquent : sensation de brûlure.
- Peu fréquent : douleur dans les membres, le cou et le dos, sueurs, sensation de faiblesse, sensation d'inconfort.
- Très rare : réactions au site d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage pourrait entraîner une hypotension sévère, une bradycardie ou asystolie.

S'il s'avérait qu'une dose trop forte de ce produit soit administrée, la demi-vie du produit étant très courte, la durée des effets secondaires devrait être limitée.

L'aminophylline par voie IV peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres préparations cardiaques (code ATC : C01EB10). Nucléoside endogène avec effet vasodilatateur périphérique/antiarythmique.

L'adénosine est un vasodilatateur puissant au niveau de la plupart des lits vasculaires, à l'exception des artérioles rénales afférentes et des veines hépatiques où elle provoque une vasoconstriction. L'adénosine exerce ses effets pharmacologiques par l'intermédiaire d'une activation des récepteurs puriniques (récepteurs membranaires A_1 et A_2 à l'adénosine). Bien que l'on ignore le mécanisme exact par lequel l'activation des récepteurs de l'adénosine entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire, il semble qu'il se produise à la fois une inhibition du courant calcique entrant lent qui diminue la capture du calcium et une activation de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire des récepteurs A_2 des cellules musculaires lisses. L'adénosine peut également réduire le tonus vasculaire en modulant la neurotransmission sympathique. La capture intracellulaire de l'adénosine se fait par l'intermédiaire d'un système de transport transmembranaire spécifique des nucléosides.

Dès son entrée dans la cellule, l'adénosine est rapidement phosphorylée par une adénosine kinase en adénosine monophosphate, ou bien désaminée par une adénosine désaminase en inosine. Ces métabolites intracellulaires de l'adénosine n'ont pas d'effet vasomoteur.

Les études par cathétérisme intracoronaire avec mesure Doppler du flux ont démontré que l'injection intraveineuse d'adénosine à la posologie de 140 µg/kg/min provoquait une hyperhémie coronaire maximale (comparativement à l'injection intracoronaire de papavérine) chez environ 90 % des sujets, dans les 2 à 3 minutes suivant le début de la perfusion.

La vitesse du débit coronaire revient à son niveau basal dans les une à deux minutes après arrêt de la perfusion d'adénosine.

L'augmentation du débit sanguin induite par l'adénosine est significativement plus importante dans les artères coronaires normales que dans les artères sténosées.

L'adénosine induit une redistribution du débit coronaire de l'endocarde vers l'épicarde, et une réduction du débit coronaire collatéral, à l'origine d'une ischémie régionale. On a montré que la perfusion continue d'adénosine chez l'homme provoque une légère baisse dose-dépendante de la pression artérielle moyenne et un effet chronotrope positif dose-dépendant, vraisemblablement secondaire à la stimulation sympathique. Cette élévation réflexe de la fréquence cardiaque débute plus tardivement que l'effet chronotrope/dromotrope négatif. Ces effets opposés s'observent principalement après une injection en embol expliquant ainsi l'intérêt potentiel de l'adénosine comme traitement des arythmies supraventriculaires lorsqu'elle est administrée en embol ou comme vasodilatateur coronaire lorsqu'elle est administrée en perfusion.

Bien que l'adénosine modifie la conduction intramyocardique, il a été utilisé efficacement et sans risque en association avec d'autres médicaments cardiotropes ou vasoactifs tels que les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, les diurétiques, les digitaliques ou les antiarythmiques.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, aucune étude contrôlée n'a été conduite avec l'adénosine dans la conversion de la tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV). Cependant, la sécurité et l'efficacité de l'adénosine chez les enfants âgés de 0 à 18 ans avec TPSV est considérée comme établie au vue d'une utilisation clinique large et de données de littérature (études ouvertes, cas rapportés et recommandations cliniques).

La revue de la littérature a identifié 14 études dans lesquelles l'adénosine IV a été utilisée dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire (TSV) chez 450 enfants âgés de 6 heures à 18 ans. Ces études étaient hétérogènes en termes d'âge et de schéma posologique. La TSV a été réduite dans 72 à 100 % des cas dans la plupart des études publiées. Les doses utilisées étaient comprises entre 37,5 µg/kg et 400 µg/kg. Plusieurs études ont rapporté un manque de réponse à une dose initiale inférieure à 100 µg/kg.

En fonction de l'histoire médicale de l'enfant, des symptômes et du diagnostic électrocardiographique, l'adénosine a été utilisée en pratique clinique sous la surveillance d'un expert chez les enfants avec une tachycardie à complexes QRS larges ou un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Toutefois, les données actuellement disponibles ne justifient pas l'indication pédiatrique. Il a été rapporté six cas d'arythmie induite par l'adénosine (3 fibrillations atriales, 2 flutters atriaux, 1 fibrillation ventriculaire) chez 6 enfants âgés de 0 à 16 ans avec un syndrome de WPW connu ou sous-jacent. Trois patients se sont rétablis spontanément et les 3 autres ont bénéficié d'un traitement par amiodarone ± cardioversion (cf aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'adénosine a été utilisée comme aide au diagnostic des tachycardies supraventriculaires à complexes larges ou fins aux mêmes doses que dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire. Bien que l'adénosine ne convertira pas en rythme sinusal le flutter atrial, la fibrillation ventriculaire ou la tachycardie ventriculaire, le ralentissement de la conduction atrioventriculaire aide au diagnostic de l'activité atriale. Toutefois, les données actuellement disponibles ne justifient pas une indication pédiatrique de l'adénosine à des fins diagnostiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il est impossible d'étudier la pharmacocinétique de l'adénosine par les méthodes classiques. Elle est présente sous différentes formes dans toutes les cellules de l'organisme où elle joue un rôle important dans les systèmes de production et d'utilisation énergétiques. Un système efficace de récupération et de recyclage existe dans l'organisme, principalement au niveau des érythrocytes et des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. La demi-vie *in vitro* est estimée à moins de 10 secondes. La demi-vie *in vivo* est vraisemblablement encore plus courte.

Les reins et le foie n'étant pas impliqués dans la dégradation de l'adénosine exogène, l'efficacité de Krenosin ne devrait pas être modifiée par l'insuffisance rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Comme l'adénosine est naturellement présente dans toutes les cellules vivantes, aucune étude animale du potentiel carcinogène de l'adénosine n'a été réalisée.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Ne pas conserver au réfrigérateur. Toute fraction utilisée du flacon doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence (art. R.5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400956116881 (1993, RCP rév 25.09.15).

Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

KUVAN ®

saproptérine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pour solution buvable à 100 mg (portant le nombre « 177 » imprimé sur une face ; blanc cassé à jaune pâle) : Flacons, avec bouchon de sécurité enfant et un petit tube en plastique de dessicant, de 30 et de 120.

COMPOSITION

	p cp
Saproptérine dichlorhydrate	100 mg
(soit en saproptérine : 77 mg/cp)	

Excipients : mannitol (E421), phosphate de calcium hydrogène anhydre, crospovidone type A, acide ascorbique (E300), sodium stéaryl fumarate, riboflavine (E101).

DC INDICATIONS

Kuvan est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétonurie (PCU) qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Kuvan est également indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants quel que soit leur âge atteints du déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Kuvan doit être initié et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la PCU et du déficit en BH4.

Une gestion active des apports alimentaires en phénylalanine et en protéines totales pendant le traitement par Kuvan est nécessaire pour garantir un contrôle adéquat des taux sanguins de phénylalanine et un bon équilibre nutritionnel.

L'HPA due à une PCU ou à un déficit en BH4 étant une maladie chronique, une fois la réponse au traitement démontrée, Kuvan est prévu pour une utilisation à long terme. Cependant, les données concernant l'utilisation à long terme de Kuvan sont limitées.

Posologie :

Kuvan est disponible en comprimés de 100 mg. La dose quotidienne calculée à partir du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 le plus proche. Par exemple, une dose calculée de 401 à 450 mg doit être arrondie à 400 mg, ce qui correspond à 4 comprimés. Une dose calculée de 451 à 499 mg doit être arrondie à 500 mg, ce qui correspond à 5 comprimés.

PCU :

La dose initiale de Kuvan chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. La dose est ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de phénylalanine tels que définis par le médecin.

Déficit en BH4 :

La dose initiale de Kuvan chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en BH4 est de 2 à 5 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. Les doses peuvent être ajustées jusqu'à 20 mg/kg/jour. Il peut être nécessaire de diviser la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises, réparties sur la journée, afin d'optimiser l'effet thérapeutique.

Population pédiatrique :

La posologie est la même chez les adultes et les enfants.

Patients âgés :

La sécurité et l'efficacité de Kuvan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez le sujet âgé.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :

La sécurité et l'efficacité de Kuvan chez l'insuffisant rénal ou hépatique n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent lors de la prescription chez ces patients.

Détermination de la réponse :

Il est essentiel d'initier le traitement par Kuvan aussi tôt que possible afin d'éviter l'apparition de manifestations cliniques irréversibles, de troubles neurologiques chez l'enfant, ainsi que de déficits cognitifs et de troubles psychiatriques chez l'adulte, consécutifs à l'élévation prolongée des taux sanguins de phénylalanine.

La réponse au traitement est déterminée par la diminution du taux sanguin de phénylalanine après traitement par Kuvan. Les taux sanguins de phénylalanine doivent être contrôlés avant le début du traitement et après 1 semaine de traitement par Kuvan à la dose initiale recommandée. Si une réduction insatisfaisante des taux sanguins de phénylalanine est observée, la dose de Kuvan peut alors être augmentée hebdomadairement jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux sanguins de phénylalanine sur une période d'un mois. Les apports alimentaires en phénylalanine doivent être maintenus à un niveau constant pendant cette période.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction ⩾ 30 % des taux sanguins de phénylalanine ou l'atteinte des objectifs thérapeutiques concernant les taux sanguins de phénylalanine définis pour chaque patient par le médecin. Les patients qui ne parviennent pas à atteindre ce niveau de réponse au cours de la période test d'un mois doivent être considérés comme non-répondeurs et ne doivent pas recevoir de traitement par Kuvan.

Lorsque la réponse à Kuvan a été établie, la posologie peut être ajustée dans la fourchette de 5 à 20 mg/kg/jour selon la réponse au traitement.

Il est recommandé de mesurer les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine une à deux semaine(s) après chaque ajustement posologique et de les surveiller ensuite fréquemment sous le contrôle du médecin.

Les patients traités par Kuvan doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine et doivent subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

Ajustements de posologie :

Le traitement par Kuvan peut diminuer les taux sanguins de phénylalanine en deçà du niveau thérapeutique souhaité. Afin d'atteindre et de maintenir des taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée, un ajustement de la dose de saproptérine ou une modification des apports alimentaires en phénylalanine peut être nécessaire.

Les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine doivent être mesurés, particulièrement chez les enfants, une à deux semaine(s) après chaque ajustement posologique et surveillés fréquemment ensuite, sous le contrôle du médecin.

En cas de mauvais contrôle des taux sanguins de phénylalanine pendant le traitement par Kuvan, l'observance du patient au traitement prescrit et au régime alimentaire doit être vérifiée avant d'envisager un ajustement de la dose de Kuvan.

L'arrêt du traitement par Kuvan ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un médecin. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter. Une modification du régime alimentaire peut être nécessaire pour maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée.

Mode d'administration :

Les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique lors d'un repas (pour améliorer l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas avaler la capsule de dessicant qui se trouve dans le flacon.

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse d'eau et doit être agité jusqu'à dissolution. La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Les comprimés peuvent être écrasés afin d'accélérer la dissolution. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament. La solution doit être prise dans les 15 à 20 minutes.

Adultes :

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant 120 à 240 mL d'eau et agité jusqu'à dissolution.

Population pédiatrique :
- Enfants ayant un poids corporel supérieur à 20 kg : Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant au maximum 120 mL d'eau et agité jusqu'à dissolution.
- Enfants ayant un poids corporel inférieur ou égal à 20 kg : Les dispositifs nécessaires à l'administration de Kuvan chez des enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg (c.-à-d. godet-doseurs gradués à 20, 40, 60 et 80 mL ; seringues pour administration orale de 10 mL et 20 mL graduées tous les 1 mL) ne sont pas inclus dans la boîte de Kuvan. Ces dispositifs sont mis à la disposition des centres de pédiatrie spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme pour être distribués aux personnes en charge des patients.

  Selon la dose (en mg/kg/jour), le nombre approprié de comprimés doit être dissous dans le volume d'eau indiqué dans les tableaux 1 à 4, le volume de solution à administrer étant calculé en fonction de la dose quotidienne prescrite. Les comprimés prescrits pour une dose de 2, 5, 10 et 20 mg/kg/jour doivent être placés dans un godet-doseur (gradué de façon adéquate à 20, 40, 60 et 80 mL) avec la quantité d'eau indiquée dans les tableaux 1 à 4 et agités jusqu'à dissolution.

  Si, en fonction de la dose quotidienne prescrite, seule une partie de cette solution doit être administrée, une seringue pour administration orale devra être utilisée pour prélever dans le godet-doseur le volume de

solution à administrer et le transférer dans un verre ou une tasse en vue de l'administration du médicament. Chez les jeunes enfants qui ne sont pas capables de boire dans un verre ou une tasse, la solution correspondant à la dose quotidienne prescrite pourra être administrée directement dans la bouche à l'aide de la seringue pour administration orale. Pour les volumes ⩽ 10 mL, une seringue pour administration orale de 10 mL devra être utilisée et pour les volumes > 10 mL, une seringue pour administration orale de 20 mL.
Le tableau 1 présente les informations posologiques à utiliser chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg pour une dose de 2 mg/kg/jour, le tableau 2 pour une dose de 5 mg/kg/jour, le tableau 3 pour une dose de 10 mg/kg/jour et le tableau 4 pour une dose de 20 mg/kg/jour.

Tableau 1 : informations posologiques pour une dose de 2 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL) (arrondi)
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

Tableau 2 : informations posologiques pour une dose de 5 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL) (arrondi)
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

Tableau 3 : informations posologiques pour une dose de 10 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL) (arrondi)
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

Tableau 4 : informations posologiques pour une dose de 20 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL) (arrondi)
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

Après administration : toute solution restante doit être éliminée, celle-ci ne devant pas être utilisée au-delà de 20 minutes.
Pour le nettoyage, le piston doit être retiré du cylindre de la seringue pour administration orale. Les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet-doseur doivent être lavés à l'eau chaude et séchés à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, le piston doit être replacé à l'intérieur du cylindre de la seringue. La seringue pour administration orale et le godet-doseur doivent ensuite être rangés en attendant l'utilisation suivante.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Apport alimentaire :
Les patients traités par Kuvan doivent continuer à suivre un régime pauvre en phénylalanine et à subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).
Faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine :
Un dysfonctionnement prolongé ou récidivant de la voie métabolique de la phénylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phénylalanine (DOPA), peut entraîner un déficit de la synthèse des protéines et des neurotransmetteurs corporels. L'exposition prolongée à de faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine pendant la petite enfance a été associée à des troubles du neurodéveloppement. Un suivi effectif des apports alimentaires en phénylalanine et des apports protéiques globaux pendant le traitement par Kuvan est nécessaire afin d'assurer un contrôle approprié des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine ainsi que de l'équilibre nutritionnel.
Modification de l'état de santé :
La consultation d'un médecin est recommandée au cours d'une maladie intercurrente car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.
Troubles convulsifs :
Il convient d'être prudent lors de la prescription de Kuvan chez les patients traités par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation des convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de l'administration concomitante de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4 (cf Interactions).
Arrêt du traitement :
Un rebond, caractérisé par une élévation des taux sanguins de phénylalanine au-dessus des niveaux prétraitement, peut survenir à l'arrêt du traitement.
Les données concernant l'utilisation à long terme de Kuvan sont limitées.
Teneur en sodium :
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (comme le méthotrexate ou le triméthoprime) n'ait pas été étudiée, de tels médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la BH4. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de ces médicaments au cours du traitement par Kuvan.
La BH4 est un cofacteur de l'oxyde nitrique synthétase. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Kuvan et de tous les médicaments induisant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie locale, car cela peut affecter le métabolisme ou l'action de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs de NO classiques (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium et la molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5) et le minoxidil.
Il convient d'être prudent en cas de prescription de Kuvan chez des patients recevant un traitement par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation des convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de la co-administration de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de Kuvan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement post-natal.
Les données sur les risques maternels et/ou embryo-fœtaux associés à la maladie, issues de l'étude *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* portant sur un nombre modéré de grossesses et de naissances vivantes (entre 300 et 1 000) chez des femmes atteintes de PCU, ont montré que des taux de phénylalanine non contrôlés, supérieurs à 600 µmol/L, sont associés à une incidence très élevée d'anomalies neurologiques et cardiaques, de retards de croissance et de dysmorphies faciales.
Les taux sanguins maternels en phénylalanine doivent donc être strictement contrôlés avant et pendant la grossesse. Si les taux sanguins maternels en phénylalanine ne sont pas strictement contrôlés avant et pendant la grossesse, cela peut être néfaste pour la mère et le fœtus. La restriction sous contrôle médical des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant toute la grossesse est le premier choix de traitement dans cette population de patients.
L'utilisation de Kuvan ne sera envisagée que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine de façon adéquate. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur l'excrétion de la saproptérine ou de ses métabolites dans le lait maternel, Kuvan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Lors des études précliniques, aucun effet de la saproptérine sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kuvan n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Environ 35 % des 579 patients âgés de 4 ans et plus qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (5 à 20 mg/kg/jour) dans le cadre des essais cliniques de Kuvan ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée.
Dans le cadre d'un autre essai clinique, environ 30 % des 27 enfants âgés de moins de 4 ans qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (10 ou 20 mg/kg/jour) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une « diminution du taux d'acide aminé » (hypophénylalaninémie), des vomissements et une rhinite.
Liste récapitulative des effets indésirables :
Lors des essais cliniques pivots de Kuvan, les effets indésirables suivants ont été identifiés.
Les fréquences indiquées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, ⩽ 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité (dont des réactions allergiques graves) et éruption cutanée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hypophénylalaninémie.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : rhinorrhée.
- Fréquent : douleur pharyngolaryngée, congestion nasale, toux.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée, vomissements, douleur abdominale.

Population pédiatrique :
La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les enfants ont été essentiellement similaires à ce qui a été observé chez les adultes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des céphalées et des sensations vertigineuses ont été rapportés après une administration de dichlorhydrate de saproptérine supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, médicaments divers des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX07.
Mécanisme d'action :
L'hyperphénylalaninémie (HPA), qui correspond à une élévation anormale des taux sanguins de phénylalanine, est habituellement due à des mutations récessives autosomiques des gènes codants pour l'enzyme phénylalanine hydroxylase (dans le cas de la phénylcétonurie, PCU) ou pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse ou la régénération de la 6R-tétrahydrobioptérine (6R-BH4) [dans le cas du déficit en BH4]. Le déficit en BH4 correspond à un ensemble de troubles dus à des mutations ou des délétions des gènes codants pour l'une des cinq enzymes impliquées dans la biosynthèse ou le recyclage de la BH4. Dans les deux cas, la phénylalanine ne peut être efficacement transformée en tyrosine, un acide aminé, ce qui entraîne une élévation des taux sanguins de phénylalanine.
La saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, qui est un cofacteur des phénylalanine, tyrosine et tryptophane hydroxylases.
L'objectif de l'administration de Kuvan chez les patients atteints de PCU répondeurs à la BH4 est de renforcer l'activité de la phénylalanine hydroxylase défective et, par conséquent, d'augmenter ou de restaurer suffisamment le métabolisme oxydatif de la phénylalanine afin de réduire ou de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, de prévenir ou de réduire l'accumulation de phénylalanine et d'accroître la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine. La justification de l'administration de Kuvan chez les patients atteints de déficit en BH4 est de pallier les taux déficients en BH4, et ainsi de restaurer l'activité de la phénylalanine hydroxylase.
Efficacité clinique :
Le programme de développement clinique de phase III pour Kuvan était composé de 2 études randomisées, contrôlées contre placebo, chez des patients atteints de PCU. Les résultats de ces études démontrent l'efficacité de Kuvan dans la réduction des taux sanguins de phénylalanine et dans l'accroissement de la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine.
Chez 88 sujets à PCU mal contrôlée et présentant des taux sanguins élevés de phénylalanine lors de la sélection des patients, le dichlorhydrate de saproptérine 10 mg/kg/jour a significativement réduit les taux sanguins de phénylalanine par comparaison au placebo. Les valeurs initiales des taux sanguins de phénylalanine pour le groupe traité par Kuvan et pour le groupe placebo étaient similaires (respectivement 843 ± 300 µmol/l et 888 ± 323 µmol/l (moyenne ± écart-type (ET)). A la fin de la période des 6 semaines de l'étude, les taux sanguins de phénylalanine avaient diminué, par rapport aux valeurs initiales, de 236 ± 257 µmol/l (moyenne ± ET) dans le groupe traité par saproptérine (n = 41), alors qu'ils avaient augmenté de 2,9 ± 240 µmol/l dans le groupe placebo (n = 47) (p < 0,001). Parmi les patients avec des taux sanguins initiaux de phénylalanine ⩾ 600 µmol/l, 41,9 % (13/31) de ceux traités par saproptérine et 13,2 % (5/38) de ceux ayant reçu le placebo ont présenté des taux sanguins de phénylalanine < 600 µmol/l à la fin de la période des 6 semaines de l'étude (p = 0,012).
Dans une autre étude, contrôlée contre placebo, d'une durée de 10 semaines, 45 patients atteints de PCU avec des taux sanguins de phénylalanine contrôlés sous un régime stable pauvre en phénylalanine (phénylalaninémie ⩽ 480 µmol/l au recrutement) ont été randomisés selon un rapport 3:1 en un groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour (n = 33) et un groupe placebo (n = 12). Après 3 semaines de traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, les taux sanguins de phénylalanine ont été significativement réduits ; la baisse moyenne (± ET) du taux sanguin de phénylalanine par rapport aux taux initiaux a été de 149 ± 134 µmol/l (p < 0,001) dans ce groupe. Après 3 semaines, les sujets des groupes saproptérine et placebo ont poursuivi leur régime pauvre en phényl-

alanine et les apports alimentaires en phénylalanine ont été augmentés ou diminués au moyen de suppléments standard en phénylalanine avec pour objectif de maintenir des taux sanguins de phénylalanine < 360 µmol/l. La tolérance à la phénylalanine alimentaire a été significativement différente dans le groupe traité par saproptérine et dans le groupe placebo. L'augmentation moyenne (± ET) de la tolérance à la phénylalanine alimentaire a été de 17,5 ± 13,3 mg/kg/jour pour le groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre 3,3 ± 5,3 mg/kg/jour pour le groupe placebo (p = 0,006). Pour le groupe traité par saproptérine, la tolérance totale moyenne (± ET) à la phénylalanine alimentaire a été de 38,4 ± 21,6 mg/kg/jour pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre 15,7 ± 7,2 mg/kg/jour avant le traitement.

Population pédiatrique :

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de population de Kuvan ont été étudiées dans le cadre d'une étude multicentrique contrôlée, randomisée, en ouvert, chez des enfants âgés de moins de 4 ans ayant un diagnostic confirmé de PCU.

56 patients pédiatriques atteints de PCU âgés de moins de 4 ans ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit 10 mg/kg/jour de Kuvan plus un régime pauvre en phénylalanine (n = 27), soit uniquement un régime pauvre en phénylalanine (n = 29) sur une période de 26 semaines.

L'objectif était de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, chez tous les patients, dans un intervalle de 120 à 360 µmol/l (c'est-à-dire ⩾ 120 et < 360 µmol/l) par le biais d'un apport alimentaire contrôlé pendant les 26 semaines de la période d'étude. Si, au bout d'environ 4 semaines, la tolérance d'un patient à la phénylalanine n'avait pas augmenté de > 20 % par rapport aux valeurs initiales, la dose de Kuvan était alors augmentée directement à 20 mg/kg/jour.

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration quotidienne de 10 ou 20 mg/kg/jour de Kuvan plus un régime pauvre en phénylalanine entraînait des améliorations statistiquement significatives de la tolérance à la phénylalanine alimentaire en comparaison avec la seule restriction des apports alimentaires en phénylalanine, tout en maintenant les taux sanguins de phénylalanine dans les limites de l'intervalle ciblé (⩾ 120 et < 360 µmol/l). La valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe traité par Kuvan plus un régime pauvre en phénylalanine a été de 80,6 mg/kg/jour et a été supérieure de façon statistiquement significative (p < 0,001) à la valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe sous régime pauvre en phénylalanine uniquement (50,1 mg/kg/jour).

Des études limitées ont été conduites chez des patients âgés de moins de 4 ans ayant un déficit en BH4 en utilisant une autre formulation de la même substance active (saproptérine) ou une préparation non enregistrée de BH4.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La saproptérine est facilement absorbée après administration orale du comprimé dissous, et la concentration sanguine maximale (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après administration à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la saproptérine sont influencés par l'alimentation. L'absorption de la saproptérine est supérieure après un repas riche en graisses et en calories, par comparaison à l'administration à jeun, avec, en moyenne, des concentrations sanguines maximales 40 à 85 % plus élevées qui sont atteintes 4 à 5 heures après l'administration.

La biodisponibilité absolue et la biodisponibilité chez l'homme après administration orale ne sont pas connues.

Distribution :

Lors des études non cliniques, la saproptérine s'est diffusée principalement dans les reins, les surrénales et le foie, d'après les concentrations de bioptérine totale et réduite. Chez le rat, après administration intraveineuse de saproptérine radiomarquée, une distribution de la radioactivité a été observée chez le fœtus. Un passage de la bioptérine totale dans le lait a été mis en évidence chez le rat traité par voie intraveineuse. Aucune augmentation des concentrations totales de bioptérine chez le fœtus ou dans le lait n'a été observée chez le rat après administration orale de 10 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine.

Biotransformation :

Le dichlorhydrate de saproptérine est principalement métabolisé dans le foie en dihydrobioptérine et en bioptérine. Comme le dichlorhydrate de saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'il emprunte les même voies métaboliques, dont la régénération de la 6R-BH4.

Elimination :

Après administration intra-veineuse chez le rat, la saproptérine est principalement excrétée dans les urines. Après administration orale, elle est principalement éliminée par voie fécale, avec une faible excrétion urinaire.

Pharmacocinétique de population :

L'analyse de la pharmacocinétique de population de la saproptérine incluant des patients de la naissance à 49 ans a montré que le poids corporel est la seule co-variable influençant de façon notable la clairance ou le volume de distribution

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité (système nerveux central, respiratoire, cardiovasculaire, urogénital) et de toxicologie des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation de l'incidence des altérations morphologiques microscopiques rénales (basophilie des tubes collecteurs) a été observée chez le rat après administration orale chronique de dichlorhydrate de saproptérine à une dose légèrement supérieure ou égale à la dose maximale recommandée chez l'homme.

La saproptérine s'est révélée faiblement mutagène dans les cellules bactériennes et une augmentation des aberrations chromosomiques a été détectée dans les cellules pulmonaires et ovariennes du hamster chinois. La saproptérine ne s'est cependant pas révélée génotoxique lors du test *in vitro* sur les lymphocytes humains, ni lors des tests du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Aucune activité tumorigène n'a été observée lors d'une étude de carcinogénicité orale chez la souris à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (12,5 à 50 fois l'intervalle des doses thérapeutiques humaines).

Des vomissements ont été observés lors des études pharmacologiques de sécurité et des études de toxicité à doses répétées. Les vomissements sont considérés comme liés au pH de la solution contenant la saproptérine.

Aucune activité tératogène n'a été clairement démontrée chez le rat et le lapin à des doses environ 3 à 10 fois supérieures à la dose maximum recommandée chez l'homme, basées sur la surface corporelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Élimination :

Pas d'exigences particulières.

Manipulation :

Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas avaler la capsule de dessicant présente dans le flacon.

Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/08/481/001 ; CIP 3400939046242 (RCP rév 07.01.16) 30 cp.
EU /1/08/481/002 ; CIP 3400939046303 (RCP rév 07.01.16) 120 cp.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893277836 (comprimé) : 20,430 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

BioMarin Europe Ltd
10, rue de Rome. 75008 Paris
Tél : 01 40 07 52 75. Fax : 01 40 07 52 76
E-mail : biomarinfr@bmrn.com

KYLEENA®

lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Système de diffusion intra-utérin (SIU) à 19,5 mg* (28 x 30 x 1,55 mm) : Boîte unitaire, ou boîte de 5 x 1 système(s), sous emballage thermoformé individuel avec opercule détachable.

* Le produit est composé d'un réservoir médicamenteux blanchâtre ou jaune pâle avec une membrane semi-opaque, monté sur la tige verticale du corps en T du système. En outre, la tige verticale comporte un anneau d'argent situé à proximité des bras horizontaux. Le corps blanc en T est doté d'une boucle à une extrémité de la tige verticale et de deux bras horizontaux à l'autre extrémité. Les fils de retrait de couleur bleue sont fixés sur la boucle. La tige verticale du SIU est placée dans le tube d'insertion, à l'extrémité de l'inserteur. L'inserteur est constitué d'un tube d'insertion courbé, d'une bague, d'un poussoir et d'une butée intégrés à une poignée avec curseur. Les fils de retrait sont situés à l'intérieur du tube d'insertion et de la poignée.

COMPOSITION

	p système
Lévonorgestrel	19,5 mg

Excipients : élastomère polydiméthylsiloxane, silice colloïdale anhydre, polyéthylène, sulfate de baryum, polypropylène, phthalocyanine de cuivre, argent.

Pour plus d'informations sur le taux de libération, cf Pharmacocinétique.

DC INDICATIONS

Contraception pour une durée maximale de 5 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Après insertion dans la cavité utérine, Kyleena est efficace pour une durée maximale de 5 ans.

POSOLOGIE :

Insertion et retrait/remplacement :

Il est recommandé que la pose de Kyleena soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique de pose des SIU et/ou ayant reçu une formation à la technique de pose de Kyleena.

Kyleena doit être mis en place dans la cavité utérine au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Kyleena peut être remplacé par un nouveau système à n'importe quelle période du cycle. Kyleena peut également être posé immédiatement après un avortement du premier trimestre.

Au cours du post-partum, le système ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et, dans tous les cas, au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.

En cas d'insertion difficile, ou de douleurs ou de saignements anormaux, pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Un examen clinique peut ne pas suffire à exclure une perforation partielle.

Kyleena se distingue des autres SIU par l'association de la visibilité de son anneau d'argent à l'échographie et de la couleur bleue des fils de retrait. La structure en T de Kyleena contient du sulfate de baryum, ce qui permet de rendre le système visible à la radiographie.

Le retrait de Kyleena est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais si la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Le système doit être retiré au plus tard à la fin de la cinquième année. Si la patiente souhaite continuer d'utiliser la même méthode, un nouveau système peut être posé immédiatement après le retrait de l'ancien système.

Si une grossesse n'est pas souhaitée, le système doit être retiré pendant les 7 premiers jours du cycle menstruel s'il persiste un cycle menstruel. Si le système est retiré à un autre moment du cycle ou que la patiente n'a pas de règles régulières, et si elle a eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente, l'efficacité contraceptive n'est pas assurée. Pour assurer une contraception continue, le nouveau système, doit être inséré immédiatement après le retrait ou une méthode alternative de contraception doit avoir été initiée.

Après le retrait de Kyleena, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.

Patientes âgées :

Kyleena n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

Insuffisance hépatique :

Kyleena n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique. L'utilisation de Kyleena est contre-indiquée chez les femmes présentant une affection hépatique aiguë ou une tumeur hépatique (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Kyleena n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée avant la ménarche. Pour les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les adolescentes, cf Pharmacodynamie.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'insertion de Kyleena doit être effectuée par un professionnel de santé, dans des conditions d'asepsie.

Kyleena est conditionné sous emballage stérile, intégré à un inserteur qui permet sa mise en place d'une seule main. L'emballage ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Ne pas restériliser. Tel qu'il est fourni, Kyleena est à usage unique strict. Ne pas l'utiliser si l'emballage thermoformé est endommagé ou ouvert. Ne pas insérer le système après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'emballage thermoformé après EXP.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Kyleena est fourni avec une carte patiente de suivi à l'intérieur de l'étui carton. Remplissez la carte patiente et remettez-la à la patiente après l'insertion.

Préparation à l'insertion :

- Déterminer la taille et la position de l'utérus par un examen gynécologique pour détecter tout signe d'infection génitale aiguë ou toute autre contre-indication à la pose de Kyleena. Un test de grossesse doit être effectué s'il y a le moindre doute à ce sujet.
- Placer le spéculum, visualiser le col utérin, puis nettoyer soigneusement le col et le vagin à l'aide d'une solution antiseptique adaptée.
- Faire appel à un assistant si nécessaire.
- Saisir la lèvre antérieure du col utérin à l'aide d'une pince de Pozzi ou d'une autre pince pour aligner le canal cervical et la cavité utérine. Dans le cas d'un utérus rétroversé, il peut être plus adapté de saisir la lèvre postérieure du col utérin. Une légère traction sur la pince permet d'aligner le canal cervical. La pince doit être maintenue en place et une légère traction sur le col doit être exercée pendant toute la durée de la procédure d'insertion.
- Insérer un hystéromètre à travers le canal cervical et jusqu'au fond de la cavité utérine pour déterminer la profondeur et la direction de la cavité utérine et afin d'écarter tout signe d'anomalies intra-utérines (par exemple septum, fibromyomes sous-muqueux) ou la présence d'un contraceptif intra-utérin qui aurait été préalablement posé et n'aurait pas été retiré. En cas de difficulté, il faut envisager la dilatation du canal cervical. Lorsqu'une dilatation cervicale est requise, envisager le recours à des analgésiques ou à un bloc para-cervical.

Insertion :

1. Commencer par ouvrir entièrement l'emballage stérile (figure 1). Travailler dans des conditions d'asepsie, avec des gants stériles.
   Figure 1 :

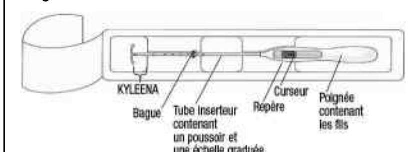

2. Pousser le curseur **vers l'avant** (dans le sens de la flèche) jusqu'au bout afin de faire entrer Kyleena dans le tube inserteur (figure 2).
   Figure 2 :

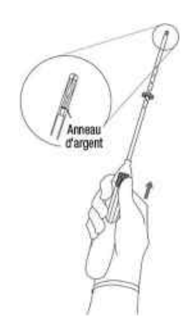

Important ! Ne pas ramener le curseur vers le bas car cette action pourrait libérer Kyleena prématurément. Une fois libéré, Kyleena ne peut plus être replacé dans le tube inserteur.

3. Tout en maintenant le curseur avancé en position haute, positionner le bord **supérieur** de la bague au niveau de la valeur correspondant à la profondeur utérine mesurée avec l'hystéromètre (figure 3).
   Figure 3 :

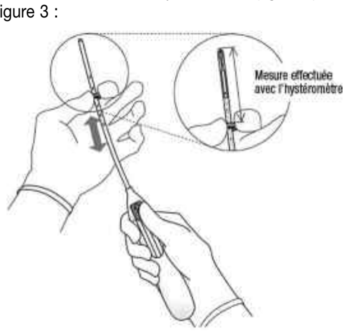

4. Tout en maintenant le curseur **en position haute**, introduire le tube inserteur dans le canal cervical jusqu'à ce que la bague soit à une distance d'environ 1,5 à 2,0 cm de l'orifice externe du col utérin (figure 4).
   Figure 4 :

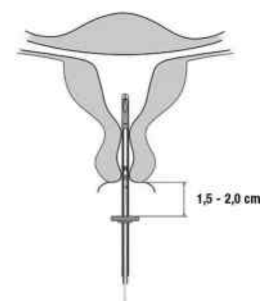

Important ! Ne pas forcer lors de l'introduction du tube inserteur. Si nécessaire, dilater le canal cervical.

5. Tout en tenant fermement l'inserteur, **ramener le curseur jusqu'au repère** pour déployer les bras latéraux de Kyleena (figure 5). Attendre 5 à 10 secondes que les bras latéraux soient totalement déployés.
   Figure 5 :

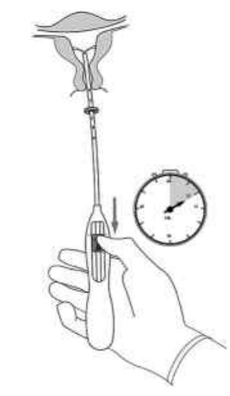

6. Pousser délicatement l'inserteur vers le fond de l'utérus **jusqu'à ce que la bague soit au contact du col utérin**. Kyleena est à présent positionné sur le fond utérin (figure 6).
   Figure 6 :

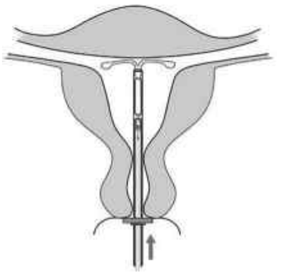

7. Tout en maintenant l'inserteur en place, **ramener complètement le curseur vers le bas** pour libérer Kyleena (figure 7). Retirer le tube inserteur tout en gardant le curseur dans la position basse. **Couper les fils** à environ 2-3 cm du col utérin pour les laisser visibles.
   Figure 7 :

Important ! En cas de doute sur le bon positionnement de Kyleena, vérifier sa position (par exemple, par une échographie). En cas de mauvaise position dans la cavité utérine, Kyleena doit être retiré. Ne jamais réinsérer un système qui a été retiré.

Retrait/remplacement :
Concernant le retrait/remplacement du système, cf Posologie : Insertion et retrait/remplacement.
- Pour retirer Kyleena, tirer sur les fils avec une pince (figure 8).
- Un nouveau système Kyleena peut être inséré immédiatement après le retrait de l'ancien.
- Après le retrait de Kyleena, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact.

Figure 8 :

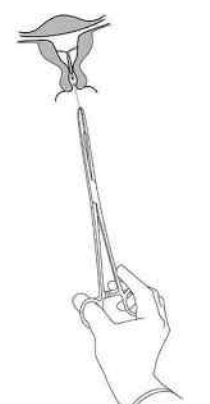

DC CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Maladie inflammatoire pelvienne aiguë ou récidivante ou affections associées à un risque accru d'infections pelviennes.
- Cervicite ou vaginite aiguë.
- Endométrite du post-partum ou antécédent d'avortement septique au cours des trois derniers mois.
- Néoplasie cervicale intra-épithéliale, jusqu'à résolution.
- Affection maligne du col ou du corps utérin.
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein.
- Saignements utérins anormaux d'étiologie inconnue.
- Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, notamment les fibromyomes susceptibles de perturber la pose ou le maintien en place du système intra-utérin (s'ils déforment la cavité utérine).
- Affection hépatique aiguë ou tumeur hépatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Kyleena doit être utilisé avec précaution après consultation d'un spécialiste et le retrait du système doit être envisagé en cas de survenue ou d'aggravation, pour la première fois, de l'un des troubles suivants :
- migraine, migraine focale avec perte de vision asymétrique ou autres symptômes indiquant une ischémie cérébrale transitoire ;
- maux de tête exceptionnellement sévères ;
- ictère ;
- augmentation importante de la pression artérielle ;
- pathologie artérielle sévère tel qu'un AVC ou un infarctus du myocarde.

Le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et la glycémie doit être surveillée chez les utilisatrices de Kyleena qui sont atteintes de diabète. Cependant, il n'est généralement pas nécessaire de modifier la posologie du traitement antidiabétique chez les femmes diabétiques utilisant un SIU au lévonorgestrel.

Consultation/examen médical :
Avant insertion du système, la patiente doit être informée des bénéfices et risques de Kyleena, notamment des signes et des symptômes de perforation et du risque de grossesse extra-utérine, voir ci-après. Un examen clinique, incluant un examen pelvien et un examen des seins doit être pratiqué. Au besoin, un frottis cervical, doit être réalisé suivant l'évaluation du professionnel de santé. Toute grossesse ou maladie sexuellement transmissible doit être exclue. Les infections génitales doivent avoir été traitées avec succès avant l'insertion. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. Il est important que Kyleena soit positionné au fond de la cavité afin d'en optimiser l'efficacité et de réduire le risque d'expulsion. Les instructions de pose doivent être scrupuleusement suivies.
Une formation à la technique de pose appropriée est recommandée.
L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements. La procédure peut déclencher une réaction vasovagale (par exemple, une syncope) ou une crise convulsive si la patiente est épileptique.
La patiente doit être à nouveau examinée 4 à 6 semaines après l'insertion afin de contrôler les fils et de vérifier que le système est correctement positionné. Des visites de contrôle sont ensuite recommandées une fois par an, voire plus souvent si la situation clinique le requiert.
Kyleena ne doit pas être utilisé en tant que contraception post-coïtale.
L'utilisation de Kyleena dans le traitement des saignements menstruels abondants ou la protection contre l'hyperplasie de l'endomètre lors d'un traitement hormonal de substitution par œstrogène n'a pas été établie. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans ces pathologies.

Grossesse extra-utérine :
Dans les essais cliniques, l'incidence globale des grossesses extra-utérines avec Kyleena a été d'environ 0,20 pour 100 années-femmes. Environ la moitié des grossesses survenant avec Kyleena sont susceptibles d'être extra-utérines.
Les patientes envisageant d'utiliser Kyleena doivent être informées des signes et symptômes de la grossesse extra-utérine et des risques associés. Chez toute femme présentant une grossesse pendant l'utilisation de Kyleena, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée et évaluée. Le risque de grossesse extra-utérine est accru chez les femmes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie des trompes ou d'infection pelvienne. La possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée en cas de douleur abdominale basse, en particulier si elle s'accompagne d'une absence de menstruation ou si des saignements apparaissent chez une femme jusque-là en aménorrhée.
Une grossesse extra-utérine peut avoir un impact sur la fertilité ultérieure ; il convient donc d'évaluer avec attention les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de Kyleena chez chaque femme de manière individuelle.

Effets sur le cycle menstruel :
Des effets sur le cycle menstruel sont attendus chez la plupart des utilisatrices de Kyleena. Ces modifications résultent de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et peuvent ne pas être en corrélation avec l'activité ovarienne.
Des saignements irréguliers et des spottings sont fréquents au cours des premiers mois d'utilisation. Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre entraîne une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels. Il est fréquent qu'un flux menstruel rare évolue vers une oligoménorrhée ou une aménorrhée.
Dans les essais cliniques, une oligoménorrhée et/ou une aménorrhée se sont progressivement installées. Au bout de la cinquième année, environ 26,4 % et 22,6 % des utilisatrices ont respectivement développé des saignements peu fréquents et/ou une aménorrhée. L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant le début des règles précédentes. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition d'un test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.
Si les saignements deviennent plus abondants et/ou plus irréguliers au fil du temps, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises car les saignements irréguliers peuvent être un symptôme de polypes endométriaux, d'hyperplasie ou de cancer et les saignements abondants peuvent être le signe d'une expulsion du système qui serait passée inaperçue.

Infection pelvienne :
Des infections pelviennes ont été signalées lors de l'utilisation de tous les systèmes ou dispositifs intra-utérins, qu'ils soient hormonaux ou non. Bien que le système Kyleena et l'inserteur soient stériles, ils peuvent, suite à une contamination bactérienne lors de l'insertion, devenir un vecteur d'infection microbienne au niveau de l'appareil génital haut. Dans les essais cliniques, les cas de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) ont été plus fréquents en début d'utilisation de Kyleena. Ceci est cohérent avec les données publiées sur les DIU au cuivre, avec lesquels la fréquence des MIP est maximale lors des 3 premières semaines suivant l'insertion et diminue ensuite.
Avant de choisir Kyleena, les facteurs de risque associés aux infections pelviennes (par exemple : partenaires multiples, infections sexuellement transmissibles, antécédents de MIP) doivent faire l'objet d'une évaluation complète. Les infections pelviennes telles que les MIP peuvent avoir de graves conséquences et peuvent altérer la fécondité et augmenter le risque de grossesse extra-utérine.
Une infection sévère ou une septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion du DIU, comme cela peut également être le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales mais ce type d'événement est extrêmement rare.
Kyleena doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une maladie inflammatoire pelvienne récidivante ; ou en cas d'infection aiguë sévère ou ne répondant pas au traitement.
Des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes mineurs évocateurs d'une infection.

Expulsion :
Dans les essais cliniques menés avec Kyleena, l'incidence des expulsions a été faible et du même ordre que celle décrite pour les autres systèmes ou dispositifs intra-utérins, qu'ils soient hormonaux ou non. Une expulsion partielle ou complète de Kyleena peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Cependant, l'expulsion partielle ou complète peut également se produire sans que la patiente ne s'en aperçoive, entraînant une réduction ou une perte de l'effet contraceptif. Dans la mesure où Kyleena engendre habituellement une réduction des saignements menstruels au fil du temps, l'augmentation des saignements menstruels peut être le signe d'une expulsion.
En cas d'expulsion partielle, Kyleena doit être retiré. Un nouveau système peut être inséré lors de la même consultation à condition que toute grossesse ait été exclue.
Il convient d'expliquer à la patiente comment contrôler les fils de Kyleena et de lui indiquer de contacter son professionnel de santé si elle ne les sent plus.

Perforation :
Le SIU peut perforer ou pénétrer le corps ou le col de l'utérus. Cet incident survient le plus souvent au cours de l'insertion, bien que pouvant n'être détecté que quelque temps plus tard et peut réduire l'efficacité de Kyleena. Si la pose a été difficile et/ou si des douleurs ou des saignements anormaux apparaissent pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Dans de telles situations, le système doit être retiré ; une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.
Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices d'autres DIUs (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1-1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1-1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte utilisant un autre SIU au lévonorgestrel et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7-1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre.
L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.
Tableau 1 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pares)

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion
Insertion ⩽ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insert.)	1,7 (IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insert.)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insert.)	0,7 (IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41 910 insert.)

Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé.
L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Consultation/examen médical » et elles peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.

Disparition des fils :
Si les fils de retrait ne sont plus visibles au niveau du col de l'utérus lors de l'examen de contrôle, une grossesse, ainsi qu'une expulsion du système qui serait passée inaperçue, doivent être exclues. Les fils peuvent être remontés dans l'utérus ou le canal cervical et réapparaître lors des règles suivantes. Une fois la présence d'une grossesse exclue, les fils peuvent généralement être localisés en explorant délicatement le canal cervical à l'aide d'un instrument adapté. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. L'échographie peut être utilisée pour vérifier le positionnement du système. En cas d'indisponibilité ou d'échec de l'échographie, la radiographie peut être utilisée pour localiser Kyleena.

Kystes ovariens/hypertrophie des follicules ovariens :
L'efficacité contraceptive de Kyleena étant principalement due à ses effets locaux au niveau de l'utérus, il n'est généralement pas observé de modification de la fonction ovulatoire, y compris des processus normaux de développement folliculaire, de libération des ovocytes et d'atrésie folliculaire chez les femmes en âge de procréer. Dans certains cas, l'atrésie folliculaire est retardée et la folliculogenèse se poursuit. Ces follicules hypertrophiés ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. Des kystes ovariens (y compris des kystes ovariens hémorragiques et des kystes ovariens rompus) ont été signalés au cours des essais cliniques en tant qu'effet indésirable survenu au moins une fois chez environ 22,2 % des femmes utilisant Kyleena. Ces kystes sont le plus souvent asymptomatiques, bien que certains puissent être accompagnés de douleurs pelviennes ou d'une dyspareunie.
Dans la plupart des cas, les follicules hypertrophiés disparaissent spontanément dans les deux à trois mois. En l'absence de disparition spontanée des follicules hypertrophiés, la poursuite d'une surveillance échographique et d'autres mesures diagnostiques ou thérapeutiques pourront être indiquées. Dans de rares cas, une intervention chirurgicale pourra s'imposer.

DC INTERACTIONS

Remarque : Les informations relatives à la prescription des médicaments associés doivent être consultées pour identifier toute interaction potentielle.

Effets d'autres médicaments sur Kyleena :
Des interactions sont possibles avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles.
Substances augmentant la clairance du lévonorgestrel, par exemple :
La phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, ainsi que, éventuellement, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant du millepertuis.
L'influence de ces médicaments sur l'efficacité contraceptive de Kyleena n'est pas connue, mais elle ne devrait pas avoir d'impact majeur étant donné le mécanisme d'action local du système.
Substances ayant des effets variables sur la clairance du lévonorgestrel :
Lorsqu'ils sont co-administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH et du VHC ainsi que des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du progestatif.
Substances diminuant la clairance du lévonorgestrel (inhibiteurs enzymatiques) :
Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (par ex. le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par ex. la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) :
Les tests non cliniques réalisés avec un autre SIU au lévonorgestrel possédant un anneau d'argent et un corps en T de mêmes dimensions que Kyleena ont montré qu'une patiente pouvait bénéficier d'une IRM en toute sécurité lorsque Kyleena est placé dans les conditions suivantes :
- champ magnétique statique de 3 Tesla ou moins,
- gradient spatial de champ magnétique maximal de 36 000 Gauss/cm (360 T/m) ou moins,
- taux d'absorption spécifique (TAS) moyen maximum pour le corps entier de 4 W/kg lors du premier niveau en mode contrôlé pendant 15 minutes d'exploration en continu.

Lors des tests non cliniques, ledit SIU au lévonorgestrel a produit une hausse de température inférieure ou égale à 1,8 °C avec un taux d'absorption spécifique (TAS) moyen maximum pour le corps entier de 2,9 W/kg, pendant 15 minutes d'exploration par Résonance Magnétique à 3 T avec utilisation d'une antenne corps émettrice/réceptrice.
Des artéfacts limités peuvent être observés si la région d'intérêt se trouve dans la même zone que le système Kyleena ou en est relativement proche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'a aucune incidence sur la fertilité ultérieure. Après le retrait du système intra-utérin, les patientes retrouvent leur fertilité normale (cf Pharmacodynamie).

GROSSESSE :

La pose de Kyleena chez les femmes enceintes est contre-indiquée (cf Contre-indications).

En cas de grossesse débutant pendant l'utilisation de Kyleena, l'éventualité d'une grossesse extra-utérine doit être exclue et il est recommandé de retirer rapidement le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et d'accouchement prématuré. Le retrait de Kyleena ou l'exploration de l'utérus peuvent également provoquer un avortement spontané. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée des risques et des conséquences possibles d'une naissance prématurée de l'enfant. Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Il convient de demander à la patiente de signaler tout symptôme évocateur de complications gestationnelles, tel que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

En raison de l'administration intra-utérine du produit et de l'exposition locale au lévonorgestrel, l'apparition éventuelle d'effets virilisants sur les fœtus de sexe féminin doit être prise en considération. Étant donnée la haute efficacité contraceptive du système, l'expérience clinique concernant l'issue des grossesses sous traitement par Kyleena est limitée. Les femmes doivent être informées qu'à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre des anomalies congénitales et l'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel lorsqu'une grossesse a été menée à terme avec le maintien en place du SIU au lévonorgestrel.

ALLAITEMENT :

De façon générale, l'utilisation de méthodes uniquement progestatives à partir de 6 semaines après l'accouchement ne semble induire aucun effet délétère sur la croissance ou le développement du nourrisson. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'altère ni la quantité ni la qualité du lait maternel. Lors de l'allaitement, de faibles quantités de progestatif (environ 0,1 % de la dose de lévonorgestrel) passent dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kyleena n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La plupart des femmes présentent des modifications de leur cycle menstruel après l'insertion de Kyleena. Au fil du temps, la fréquence de l'aménorrhée et de l'oligoménorrhée augmente et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers ou fréquents diminue. Les évolutions suivantes du cycle menstruel ont été observées lors des essais cliniques :

Tableau 2 : Évolutions du cycle menstruel décrites avec Kyleena lors des essais cliniques

Kyleena	90 1ers jours	90 jours suivants	Fin de la 1re année	Fin de la 3e année	Fin de la 5e année
Aménorrhée	< 1 %	5 %	12 %	20 %	23 %
Oligoménorrhée	10 %	20 %	26 %	26 %	26 %
Saignements fréquents	25 %	10 %	4 %	2 %	2 %
Saignements prolongés*	57 %	14 %	6 %	2 %	1 %
Saignements irréguliers	43 %	25 %	17 %	10 %	9 %

* Les patientes ayant présenté des saignements prolongés peuvent également être incluses dans l'une des autres catégories (sauf l'aménorrhée).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables signalés avec Kyleena sont récapitulées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive/Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale/pelvienne
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné/séborrhée
Fréquent	Alopécie
Peu fréquent	Hirsutisme
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Modifications des saignements y compris augmentation et réduction des saignements menstruels, spottings, oligoménorrhée et aménorrhée, kyste ovarien*, vulvo-vaginite
Fréquent	Infection de l'appareil génital haut, dysménorrhée, douleur/gêne mammaire, expulsion du dispositif (complète ou partielle), écoulement génital
Rare	Perforation utérine**

* Dans les essais cliniques, les kystes ovariens devaient être signalés en tant qu'effets indésirables s'il s'agissait de kystes anormaux, non fonctionnels, et/ou ayant un diamètre > 3 cm à l'échographie.

** Cette fréquence est basée sur des essais cliniques qui n'ont pas inclus de femmes qui allaitaient. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des femmes utilisant un autre SIU au lévonorgestrel et des DIUs au cuivre, la fréquence de perforation était « peu fréquente » chez les femmes qui allaitaient ou qui ont bénéficié d'une insertion dans les 36 semaines suivant l'accouchement (voir le paragraphe « Perforation » dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Lors de l'utilisation d'un autre SIU au lévonorgestrel, des cas d'hypersensibilité, avec notamment éruption cutanée, urticaire et angiœdème ont été signalés.

Lorsqu'une femme débute une grossesse pendant l'utilisation de Kyleena, le risque relatif que cette grossesse soit extra-utérine est accru (voir le paragraphe « Grossesse extra-utérine » dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il est possible que le partenaire sente les fils de retrait pendant les rapports sexuels.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de la pose ou du retrait de Kyleena :

- Douleur associée à l'intervention, saignement associé à l'intervention, réaction vasovagale liée à l'insertion avec sensation vertigineuse ou syncope. La procédure peut déclencher une crise convulsive si la patiente est épileptique.
- Des cas de septicémie (y compris des septicémies à streptocoques du groupe A) ont été rapportés après l'insertion d'autres DIUs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Infection pelvienne).

Population pédiatrique :

Chez les adolescentes de moins de 18 ans, un profil de sécurité similaire à celui observé chez les patientes âgées de 18 ans et plus, est attendu pour Kyleena. Se référer à la rubrique Pharmacodynamie pour les données concernant la sécurité chez les adolescentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système de diffusion intra-utérin en plastique contenant un progestatif (code ATC : G02BA03).

Effets pharmacodynamiques :

Kyleena exerce principalement des effets progestatifs locaux dans la cavité utérine.

La forte concentration en lévonorgestrel dans l'endomètre entraîne une régulation négative des récepteurs endométriaux aux œstrogènes et à la progestérone. L'endomètre devient relativement insensible à l'œstradiol circulant et un puissant effet antiprolifératif est observé. Des modifications morphologiques de l'endomètre et une faible réaction locale à un corps étranger sont constatées au cours de l'utilisation. L'épaississement de la glaire cervicale empêche le passage des spermatozoïdes au travers du canal cervical. L'environnement local de l'utérus et des trompes de Fallope inhibe la mobilité et la fonctionnalité des spermatozoïdes, empêchant la fécondation. Lors des essais cliniques menés avec Kyleena, une ovulation a été observée chez la majorité du sous-groupe de patientes étudiées. L'ovulation a été mise en évidence chez 23 femmes sur 26 la première année, 19 femmes sur 20 la deuxième année et chez la totalité des 16 femmes la troisième année. Au cours de la quatrième année, l'ovulation a été observée chez la seule patiente restant dans le groupe étudié et au cours de la cinquième année, il ne restait aucune femme dans ce sous-groupe.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité contraceptive de Kyleena a été évaluée dans une étude clinique menée chez 1 452 femmes âgées de 18 à 35 ans, dont 39,5 % (574) de femmes nullipares, parmi lesquelles 84,0 % (482) étaient nulligestes. L'indice de Pearl à 1 an a été de 0,16 (intervalle de confiance à 95 % : 0,02 - 0,58) et l'indice de Pearl à 5 ans a été de 0,29 (intervalle de confiance à 95 % : 0,16 - 0,50). Le taux d'échec à 1 an a été d'environ 0,2 % et le taux d'échec cumulé a été d'environ 1,4 % à 5 ans. Ce taux d'échec prend également en compte les grossesses dues aux expulsions et perforations passées inaperçues. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel n'a aucune incidence sur la fécondité ultérieure. Lors d'une étude de 5 ans menée avec Kyleena, 116 des 163 femmes (71,2 %) qui ont interrompu le traitement car elles désiraient une grossesse, sont devenues enceintes au cours des 12 mois de suivi post-retrait.

Lors d'une étude réalisée chez 304 adolescentes, le profil de tolérance observé avec un autre système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel plus faiblement dosé, était conforme à celui observé chez la femme adulte. Chez les adolescentes de moins de 18 ans, une efficacité similaire à celle observée chez les utilisatrices âgées de 18 ans et plus est attendue.

Lors de l'utilisation de Kyleena, les modifications du cycle menstruel résultent de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et ne reflètent pas nécessairement le cycle ovarien. Aucune différence nette n'est observée au niveau du développement folliculaire, de l'ovulation ou de la production d'œstradiol et de progestérone chez les femmes présentant des schémas de saignements différents. Dans le cadre de l'inhibition de la prolifération endométriale, une augmentation initiale des spottings peut être observée au cours des premiers mois d'utilisation.

Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre entraîne une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels au cours de l'utilisation de Kyleena. Il est fréquent que la diminution du flux menstruel évolue vers une oligoménorrhée ou une aménorrhée. La fonction ovarienne reste normale et les taux d'œstradiol se maintiennent, même en cas d'aménorrhée chez les utilisatrices de Kyleena.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lévonorgestrel est libéré localement dans la cavité utérine. La courbe de libération *in vivo* est caractérisée par une forte baisse initiale, qui ralentit progressivement, pour rester pratiquement constante après 1 an jusqu'à la fin des 5 années d'utilisation prévue.

Les taux de libération *in vivo* estimés aux différents temps sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Taux de libération *in vivo* estimés d'après les données sur les teneurs résiduelles mesurées *ex vivo*

Délai	Taux de libération *in vivo* estimé [µg/24 heures]
24 jours après l'insertion	17,5
60 jours après l'insertion	15,3
1 an après l'insertion	9,8
3 ans après l'insertion	7,9
5 ans après l'insertion	7,4
Moyenne sur 5 ans	*9*

Absorption :

Suite à l'insertion, le lévonorgestrel est immédiatement libéré par le SIU dans la cavité utérine. Plus de 90 % du lévonorgestrel libéré est disponible au niveau systémique. Les pics de concentrations sériques du lévonorgestrel sont atteints dans les deux semaines suivant l'insertion de Kyleena. Sept jours après l'insertion, une concentration moyenne du lévonorgestrel de 199 pg/ml a été mise en évidence. Par la suite, les concentrations sériques du lévonorgestrel déclinent au fil du temps jusqu'à atteindre des concentrations moyennes de 96,8 pg/ml au bout de 3 ans et 83,1 pg/ml au bout de 5 ans. Lors de l'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel, l'importante exposition locale au lévonorgestrel dans la cavité utérine entraîne un fort gradient de concentration entre l'endomètre et le myomètre (gradient entre l'endomètre et le myomètre > facteur 100) et de faibles concentrations en lévonorgestrel dans le sérum (gradient entre l'endomètre et le sérum > facteur 1 000).

Distribution :

Le lévonorgestrel se lie de façon non spécifique à l'albumine sérique et de façon spécifique à la SHBG. Moins de 2 % du lévonorgestrel circulant est présent sous forme de stéroïde libre. Le lévonorgestrel se lie à la SHBG avec une forte affinité. En conséquence, les modifications de la concentration sérique de la SHBG entraînent une augmentation (si les concentrations de SHBG sont accrues) ou une diminution (si les concentrations de SHBG sont réduites) de la concentration sérique totale du lévonorgestrel. La concentration de la SHBG a décliné en moyenne d'environ 30 % durant les 3 premiers mois après l'insertion de Kyleena et est restée relativement stable au cours des 5 années d'utilisation. Le volume de distribution apparent moyen du lévonorgestrel est d'environ 106 litres.

Biotransformation :

Le lévonorgestrel est très largement métabolisé. Les principales voies métaboliques sont la réduction du groupement Δ4-3oxo et l'hydroxylation en position 2α, 1β et 16β suivies de conjuguaison. Le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans la métabolisation oxydative du lévonorgestrel. Les données disponibles *in vitro* suggèrent que les réactions de biotransformations médiées par le CYP seraient de moindre importance pour le lévonorgestrel en comparaison à la réduction et la conjugaison.

Élimination :

La clairance plasmatique totale du lévonorgestrel est d'environ 1,0 ml/min/kg. Le lévonorgestrel n'est excrété sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés dans les selles et les urines avec un rapport d'excrétion d'environ 1. La demi-vie d'excrétion est d'environ 1 jour.

Linéarité/non-linéarité :

Les propriétés pharmacocinétiques du lévonorgestrel dépendent de la concentration de la SHBG, laquelle est elle-même influencée par les œstrogènes et les androgènes. Une réduction de la concentration de SHBG entraîne une réduction de la concentration sérique totale du lévonorgestrel, ce qui indique un profil non linéaire des propriétés pharmacocinétiques du lévonorgestrel en fonction du temps. Étant donné le mode d'action principalement local de Kyleena, aucun impact sur l'efficacité de Kyleena n'est attendu.

Population pédiatrique :

Lors d'une étude de phase III d'un an, réalisée chez des adolescentes après la ménarche (patientes âgées de 12 à 18 ans - moyenne d'âge : 16,2), utilisant un autre système de diffusion intra-utérin plus faiblement dosé en lévonorgestrel, l'analyse pharmacocinétique chez 283 patientes a montré des concentrations sériques estimées de lévonorgestrel légèrement supérieures (environ 10 %) chez les adolescentes, comparées à la population adulte. Ceci est en corrélation avec le poids corporel généralement plus faible chez les adolescentes. La fourchette estimée pour les adolescentes reste néanmoins dans la fourchette estimée pour la population adulte, montrant une grande similarité.

Aucune différence au niveau pharmacocinétique n'est attendue avec Kyleena entre les adolescentes et les femmes adultes.

Différences ethniques :

Une étude de phase III de 3 ans, utilisant un autre système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel, a été réalisée dans la région Asie-Pacifique (93 % de patientes asiatiques, 7 % provenant d'autres ethnies). Les caractéristiques pharmacocinétiques du lévonorgestrel obtenues sur la population asiatique de cette étude ont été comparées avec celles obtenues avec la population caucasienne d'une autre étude de phase III et aucune différence clinique pertinente concernant l'exposition systémique et les autres paramètres pharmacocinétiques n'a été mise en évidence. De plus, le taux de libération quotidien du SIU au lévonorgestrel était identique dans les deux populations.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, des études pharmacocinétiques et de toxicologie, y compris les études sur la génotoxicité et le potentiel cancérogène du lévonorgestrel, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études effectuées chez le singe avec diffusion intra-utérine de lévonorgestrel pendant 9 à 12 mois ont confirmé l'activité pharmacologique locale, avec une bonne tolérance locale et sans aucun signe de toxicité systémique. Aucune embryotoxicité n'a été observée chez le lapin suite à l'administration intra-utérine de lévonorgestrel. L'évaluation de la sécurité des composants du produit (composants élastomère du réservoir hormonal, matériaux polyéthylène et polypropylène, anneau d'argent du produit et association de l'élastomère et du lévonorgestrel) basée sur l'évaluation de la toxicologie génétique à l'aide des systèmes de test *in vitro* et *in vivo* standards ainsi que sur des tests de biocompatibilité chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et à l'aide de systèmes de test *in vitro*, n'ont pas révélé de bio-incompatibilité.

Evaluation du Risque Environnemental (ERA)

Les études d'Evaluation du Risque Environnemental ont montré que le lévonorgestrel peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le produit est fourni dans un emballage stérile qui ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. Le système doit être manipulé en respectant les conditions d'asepsie. Si l'emballage stérile n'est pas hermétiquement fermé, le système contenu dans celui-ci doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour la manipulation des déchets à risque biologique. Les systèmes Kyleena retirés et les inserteurs doivent également être éliminés conformément à cette réglementation.

Doit être inséré par un professionnel de santé, selon une technique aseptique (cf Posologie/Mode d'administration).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (cf Sécurité préclinique).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930094754 (2017), Bte/1.
3400955033462 (2017), Bte/5.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 26.09.17 (demandes à l'étude).

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

KYTRIL ® comprimé

granisétron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (biconvexe triangulaire, avec sur une face le logo « K1 » ; blanc à sensiblement blanc) : Boîte de 2, sous plaquette.
Modèle hospitalier : Boîte de 10.
Comprimé pelliculé à 2 mg (biconvexe triangulaire, avec sur une face le logo « K2 » ; blanc à sensiblement blanc) : Boîte unitaire, sous plaquette.
Modèle hospitalier : Boîte de 5.

COMPOSITION

p cp

Granisétron chlorhydrate .... 1 mg
ou 2 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, polysorbate 80.
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (69,38 mg/cp 1 mg, 138,76 mg/cp 2 mg) ; carboxyméthylamidon sodique.

DC INDICATIONS

Les comprimés de Kytril sont indiqués chez l'adulte dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.
Les comprimés de Kytril sont indiqués chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 mg deux fois par jour ou 2 mg une fois par jour jusqu'à une semaine après la radiothérapie ou la chimiothérapie. La première dose de Kytril doit être prise dans l'heure précédant le début du traitement. La dexaméthasone a été utilisée concomitamment à des doses allant jusqu'à 20 mg une fois par jour, par voie orale.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité des comprimés de granisétron chez l'enfant n'ont pas encore été établies.
Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés et insuffisants rénaux :
Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés, ou en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques :
A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des événements indésirables chez les patients ayant des troubles hépatiques. En se basant sur sa cinétique, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, le granisétron doit être utilisé avec prudence dans ce groupe de patients (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le granisétron pouvant diminuer la motricité intestinale, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après son administration.
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques chez les patients souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque préexistants. Il convient donc d'être prudent chez les patients atteints de comorbidités cardiaques, recevant une chimiothérapie cardiotoxique et/ou présentant des troubles électrolytiques concomitants (cf Interactions).
Des cas de sensibilité croisée entre antagonistes des récepteurs 5-HT_3 (par exemple dolasétron, ondansétron) ont été rapportés.
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3, utilisés seuls mais plus particulièrement en association à des médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSNa]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter les symptômes de type syndrome sérotoninergique.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée (2 mg), c'est-à-dire « sans sodium ».

Population pédiatrique :
Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de ces comprimés chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Cela peut avoir des conséquences cliniques chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments connus pour allonger le QT et/ou arythmogènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les études réalisées sur sujets sains n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les benzodiazépines (lorazépam), les neuroleptiques (halopéridol) ou les anti-ulcéreux (cimétidine). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les chimiothérapies anticancéreuses émétisantes.
Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée chez des patients sous anesthésie.
Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSNa) : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSNa) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du granisétron chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le granisétron pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du granisétron ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue à ce jour. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas conseillé au cours du traitement avec Kytril.

FERTILITÉ :

Chez le rat, le granisétron n'a pas eu d'effet délétère sur la reproduction ou sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kytril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Kytril sont les céphalées et la constipation pouvant être transitoires. Des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec Kytril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau des effets indésirables suivants a été établi à partir des essais cliniques et des données post-commercialisation concernant Kytril et d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3.
Conventions MedDRA en matière de fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1 /1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Réactions extrapyramidales, syndrome sérotoninergique (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Allongement du QT
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation
Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée

* Fréquence similaire chez les patients recevant le traitement comparateur.

Description de certains effets indésirables :
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT ont été rapportées avec le granisétron (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des cas de syndrome sérotoninergique (avec troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante de Kytril et d'autres médicaments sérotoninergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique au Kytril. En cas de surdosage avec les comprimés, un traitement symptomatique doit être administré. Des doses allant jusqu'à 38,5 mg de Kytril en une injection unique ont été rapportées, provoquant une légère céphalée sans autres séquelles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine ($5HT_3$) [code ATC : A04AA02].

Mécanismes neurologiques, nausées et vomissements induits par la sérotonine :
La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable de vomissements secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les récepteurs 5-HT_3 sont localisés dans 3 zones : les terminaisons nerveuses vagales du tractus gastro-intestinal et les chémorécepteurs de la trigger zone (zone gâchette) situés dans l'*area postrema* et le noyau du tractus solitaire du centre du vomissement dans le tronc cérébral. La zone gâchette est située dans le plancher du 4ᵉ ventricule (*area postrema*). Cette structure est dépourvue de barrière hémato-encéphalique et détectera les agents émétisants dans la circulation sanguine et le liquide céphalorachidien. Le centre du vomissement est situé dans les structures médullaires du tronc cérébral. Il reçoit essentiellement les stimuli de la zone gâchette et un stimulus vagal et sympathique de l'intestin.
Après une exposition à des radiations ou à des substances cytotoxiques, la sérotonine (5-HT) est libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse de l'intestin grêle qui sont adjacentes aux afférences vagales sur lesquelles les récepteurs 5-HT_3 sont situés. La sérotonine libérée active les neurones vagaux par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_3 aboutissant à une réponse émétisante médiée par les récepteurs de la zone gâchette de l'*area postrema*.

Mécanisme d'action :
Le granisétron est un antiémétique puissant et un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT_3). Les études avec des ligands radiomarqués ont montré que le granisétron avait une affinité négligeable avec d'autres types de récepteurs, dont les sites de liaison de la 5-HT et de la dopamine D2.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie :
Le granisétron administré par voie orale a montré qu'il prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez l'adulte.

Nausées et vomissements post-opératoires :
Le granisétron administré par voie orale s'est montré efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte.

Propriétés pharmacologiques du granisétron :
Une interaction avec les agents neurotropes et d'autres substances actives, en rapport avec leur activité sur le cytochrome P450, a été rapportée (cf Interactions). Des études *in vitro* ont révélé que la sous-famille 3A4 du cytochrome P450 (impliquée dans le métabolisme de quelques-uns des principaux agents narcotiques) n'est pas affectée par le granisétron. Bien qu'il ait été montré que le kétoconazole inhibe le cycle d'oxydation du granisétron *in vitro*, cet effet n'est pas jugé cliniquement significatif.
Bien qu'un allongement du QT ait été observé avec des antagonistes des récepteurs 5-HT_3 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), cet effet est d'une si faible incidence et amplitude qu'il n'y a pas de traduction clinique chez le sujet normal. Cependant, il est conseillé de surveiller à la fois l'ECG et les anomalies cliniques lorsque les patients sont traités simultanément avec des agents connus pour prolonger l'espace QT (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du granisétron administré oralement est linéaire jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez l'adulte. D'après les études de recherche de doses, il est à noter cependant que l'efficacité antiémétique du granisétron n'est pas explicitement corrélée aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques du granisétron.
Une quadruple augmentation de la dose prophylactique initiale de granisétron ne présente pas de différence en terme de proportion de patients répondant au traitement ou de durée de contrôle des symptômes.

Absorption :
L'absorption du granisétron est rapide et complète, bien que la biodisponibilité orale soit réduite à environ 60 % à la suite du premier passage hépatique. La biodisponibilité orale n'est généralement pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution :
La distribution du granisétron est importante, avec un volume de distribution moyen d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %.

Biotransformation :
Le granisétron est essentiellement métabolisé dans le foie par oxydation suivie d'une conjugaison. Les composés principaux sont le 7-OH-granisétron et ses conjugués sulfates et glucuronides. Bien que des propriétés anti-émétiques aient été observées pour le 7-OH-granisétron et le granisétron N-diméthyl indazoline, il est peu probable qu'ils contribuent de manière significative à l'activité pharmacologique du granisétron chez l'adulte. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques ont montré que la principale voie métabolique du granisétron était inhibée par le kétoconazole, suggérant ainsi que son métabolisme est médié par la sous-famille 3A du cytochrome P450 (cf Interactions).

Élimination :
Le granisétron est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. En moyenne 12 % d'une dose administrée se retrouvent sous forme de granisétron inchangé dans les urines, tandis que la proportion de ses métabolites atteint 47 % de la dose. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique moyenne, par voies orale et intraveineuse, est d'environ 9 heures, avec une large variabilité inter-sujets.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Insuffisance rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques enregistrés après une dose intraveineuse unique sont généralement comparables à ceux observés chez les sujets sains.

Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique secondaire à un envahissement tumoral, la clairance plasmatique totale d'une dose intraveineuse a été quasiment 50 % inférieure à celle de patients ne présentant pas d'atteinte hépatique. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :
Ces comprimés ne sont pas recommandés chez l'enfant.

Patients âgés :
Chez les patients âgés ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques se sont situés dans les limites de ceux observés chez des patients plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de génotoxicité. Les études de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme lorsque la dose recommandée chez l'homme est utilisée. Cependant, en cas d'administration de doses supérieures et sur une période prolongée, le risque de carcinogénicité ne peut être exclu.
Une étude sur des canaux ioniques de clones cardiaques humains a montré que le granisétron avait le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG. Il a été montré que le granisétron bloquait à la fois les canaux sodiques et potassiques, ce qui potentiellement affecte la dépolarisation et repolarisation par allongement des intervalles PR, QRS et QT. Cette donnée permet de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à cette classe pharmacologique entraînant l'apparition de modifications de l'ECG (en particulier allongement du QT et du QRS). Cependant, il n'y a pas de modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ou du tracé de l'ECG. Si des modifications apparaissent, elles sont en général sans retentissement clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933715762 (1994, RCP rév 06.09.17) 2 cp 1 mg.
3400933715823 (1994, RCP rév 06.09.17) 10 cp 1 mg.
3400934301551 (1997, RCP rév 06.09.17) 1 cp 2 mg.
3400934301612 (1997, RCP rév 06.09.17) 5 cp 2 mg.

Prix : 11,26 € (2 comprimés à 1 mg).
11,26 € (1 comprimé à 2 mg).

Remb Séc soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique) dans les indications suivantes :
- Comprimé à 1 mg : dans la prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte.
- Comprimé à 2 mg : dans la prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.

Modèles hospitaliers : Collect.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

KYTRIL ® injectable

granisétron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IV) à 3 mg/3 ml (liquide, claire, incolore) : Ampoule de 3 ml, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Granisétron chlorhydrate .... 3 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium, eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Les solutions injectables de Kytril sont indiquées chez l'adulte dans la prévention et le traitement des :
- nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie ;
- nausées et vomissements postopératoires.

Kytril solution injectable est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.
Kytril solution injectable est indiqué chez l'enfant âgé de 2 ans et plus dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Préparation de la dilution :
A usage unique. A diluer avant utilisation.
Le produit nécessite une dilution avant administration par injection ou perfusion.
Cette administration peut être réalisée soit par injection IV lente (sur 30 secondes) soit par perfusion IV sur 5 minutes, diluée dans 20 à 50 ml d'un soluté compatible pour perfusion.
- Chez l'adulte :
  La dose appropriée est diluée dans un volume total de 5 à 15 ml (pour les injections intraveineuses lentes) ou de 20 à 50 ml (pour les perfusions intraveineuses) dans l'une des solutions suivantes : chlorure de sodium 0,9 %, chlorure de sodium 0,18 % et glucose 4 %, glucose 5 %, solution Hartmann 1,85 % ou lactate de sodium et mannitol 10 %.
- Chez l'enfant :
  La dose appropriée est diluée (comme pour les adultes) dans un volume total de 10 à 30 ml.

POSOLOGIE :

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie :

Prévention (nausées aiguës et retardées) :
Une dose de 1 à 3 mg (10 à 40 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée soit par voie intraveineuse (IV) lente soit diluée en perfusion IV, 5 minutes avant le début de la chimiothérapie. La solution doit être diluée à 5 ml par mg (cf Mode d'administration).

Traitement (nausées aiguës) :
Une dose de 1 à 3 mg (10 à 40 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée soit par injection IV lente, soit diluée en perfusion IV sur 5 minutes. La solution doit être diluée à 5 ml par mg (cf Mode d'administration).
Des doses d'entretien ultérieures de Kytril solution injectable peuvent être administrées en respectant un intervalle d'au moins 10 minutes entre chacune d'elles. La dose maximale ne doit pas dépasser 9 mg par 24 heures.

Association avec les corticostéroïdes :
L'efficacité du granisétron par voie parentérale peut être augmentée par l'administration intraveineuse d'une dose de corticostéroïde, par exemple 8 à 20 mg de dexaméthasone avant le début du traitement cytostatique ou 250 mg de méthylprednisolone avant le début et peu après la fin de la chimiothérapie.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Kytril solution injectable chez l'enfant âgé de 2 ans et plus ont été bien établies dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie.
Une dose de 10 à 40 µg/kg de poids corporel (jusqu'à 3 mg), diluée dans 10 à 30 ml de soluté pour perfusion, doit être administrée par perfusion IV sur 5 minutes, avant le début de la chimiothérapie. Une dose supplémentaire peut être administrée dans les 24 heures, si nécessaire. Cette dose additionnelle ne doit pas être administrée dans les 10 minutes après la perfusion initiale.

Nausées et vomissements postopératoires :
Une dose de 1 mg (10 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée par injection IV lente (cf Mode d'administration). La dose maximale de Kytril ne doit pas dépasser 3 mg par 24 heures.
Pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires, l'administration doit être terminée avant l'initiation de l'anesthésie.

Population pédiatrique :
Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie, mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de la solution injectable chez l'enfant dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires.

Populations spéciales :

Patients âgés et insuffisants rénaux :
Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés, ou en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques :
A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des événements indésirables chez les patients ayant des troubles hépatiques. En se basant sur sa cinétique, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, Kytril doit être utilisé avec prudence dans ce groupe de patients (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le granisétron pouvant diminuer la motricité intestinale, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après son administration.
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques chez les patients souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque préexistants. Il convient donc d'être prudent chez les patients atteints de comorbidités cardiaques, recevant une chimiothérapie cardiotoxique et/ou présentant des troubles électrolytiques concomitants (cf Interactions).
Des cas de sensibilité croisée entre antagonistes des récepteurs 5-HT_3 (par exemple dolasétron, ondansétron) ont été rapportés.
Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3 utilisés seuls mais plus particulièrement en association à des médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSNa]). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter les symptômes de type syndrome sérotoninergique.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée (3 mg), c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Cela peut avoir des conséquences cliniques chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments connus pour allonger le QT et/ou arythmogènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les études réalisées sur sujets sains n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les benzodiazépines (lorazépam), les neuroleptiques (halopéridol) ou les antiulcéreux (cimétidine). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les chimiothérapies anticancéreuses émétisantes.
Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée chez des patients sous anesthésie.
Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSNa) : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRSNa) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du granisétron chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le granisétron pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
L'excrétion du granisétron ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue à ce jour. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas conseillé au cours du traitement avec Kytril.

FERTILITÉ :
Chez le rat, le granisétron n'a pas eu d'effet délétère sur la reproduction ou sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Kytril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec Kytril sont les céphalées et la constipation, pouvant être transitoires. Des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec Kytril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Résumé récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau des effets indésirables suivant a été établi à partir des essais cliniques et des données postcommercialisation concernant Kytril et d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3.
Conventions MedDRA en matière de fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Réactions extrapyramidales, syndrome sérotoninergique (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Allongement du QT
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation
Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée

* Fréquence similaire chez les patients recevant le traitement comparateur.

Description de certains effets indésirables :
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3, des cas de syndrome sérotoninergique (avec troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante de Kytril et d'autres médicaments sérotoninergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique à Kytril.
En cas de surdosage avec l'injection, un traitement symptomatique doit être administré. Des doses allant jusqu'à 38,5 mg de Kytril en une injection unique ont été rapportées, provoquant qu'une légère céphalée sans autres séquelles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT_3) [code ATC : A04AA02].

Mécanismes neurologiques, nausées et vomissements induits par la sérotonine :
La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable de vomissements secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les récepteurs 5-HT_3 sont localisés dans 3 zones : les terminaisons nerveuses vagales du tractus gastro-intestinal et les chémorécepteurs de la trigger zone (zone gâchette) situés dans l'*area postrema* et le noyau du tractus solitaire du centre du vomissement dans le tronc cérébral. La zone gâchette est située dans le plancher du 4e ventricule (*area postrema*). Cette structure est dépourvue de barrière hémato-encéphalique et détectera les agents émétisants dans la circulation sanguine et le liquide céphalorachidien. Le centre du vomissement est situé dans les structures médullaires du tronc cérébral. Il reçoit essentiellement les stimuli de la zone gâchette et un stimulus vagal et sympathique de l'intestin.
Après une exposition à des radiations ou à des substances cytotoxiques, la sérotonine (5-HT) est libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse de l'intestin grêle qui sont adjacentes aux afférences vagales sur lesquelles les récepteurs 5-HT_3 sont situés. La sérotonine libérée active les neurones vagaux par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_3 aboutissant à une réponse émétisante médiée par les récepteurs de la zone gâchette de l'*area postrema.*

Mécanisme d'action :
Le granisétron est un antiémétique puissant et un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT_3). Les études avec des ligands radiomarqués ont montré que le granisétron avait une affinité négligeable avec d'autres types de récepteurs, dont les sites de liaison de la 5-HT et de la dopamine D2.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie :
Le granisétron administré par voie intraveineuse a montré qu'il prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez l'adulte et l'enfant de 2 à 16 ans.

Nausées et vomissements postopératoires :
Le granisétron administré par voie intraveineuse s'est montré efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires de l'adulte.

Propriétés pharmacologiques du granisétron :
Une interaction avec les agents neurotropes et d'autres substances actives, en rapport avec leur activité sur le cytochrome P450, a été rapportée (cf Interactions).
Des études *in vitro* ont révélé que la sous-famille 3A4 du cytochrome P450 (impliquée dans le métabolisme de quelques-uns des principaux agents narcotiques) n'est pas affectée par le granisétron. Bien que l'on ait montré que le kétoconazole inhibe le cycle d'oxydation du granisétron *in vitro,* cet effet n'est pas jugé comme cliniquement significatif.
Bien qu'un allongement du QT ait été observé avec des antagonistes des récepteurs 5- HT_3 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), cet effet est d'une si faible incidence et magnitude qu'il n'y a pas de traduction clinique chez le sujet normal. Cependant, il est conseillé de surveiller à la fois l'ECG et les anomalies cliniques lorsque les patients sont traités simultanément avec des agents connus pour prolonger l'espace QT (cf Interactions).

Population pédiatrique :
L'utilisation clinique du granisétron a été rapportée par Candiotti et coll. Une étude multicentrique prospective, randomisée, réalisée en double aveugle sur des groupes parallèles, a évalué 157 enfants âgés de 2 à 16 ans devant subir une intervention chirurgicale élective. Les nausées et vomissements postopératoires ont été parfaitement contrôlés pendant les deux premières heures suivant l'intervention chez la plupart des patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du granisétron administré oralement est linéaire jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez l'adulte. D'après les études de recherche de doses, il est à noter cependant que l'efficacité antiémétique du granisétron n'est pas explicitement corrélée aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques du granisétron.
Une quadruple augmentation prophylactique de la dose initiale de granisétron ne présente pas de différences en termes de proportions de patients répondant au traitement ou de durée de contrôle des symptômes.

Distribution :
La distribution du granisétron est importante, avec un volume de distribution moyen d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %.

Biotransformation :
Le granisétron est essentiellement métabolisé dans le foie par oxydation suivie d'une conjugaison. Les composés principaux sont le 7-OH-granisétron et ses conjugués sulfates et glucuronides. Bien que des propriétés antiémétiques aient été observées pour le 7-OH-granisétron et le granisétron N-diméthyl indazoline, il est peu probable qu'ils contribuent de manière significative à l'activité pharmacologique du granisétron chez l'adulte. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques ont montré que la principale voie métabolique du granisétron était inhibée par le kétoconazole, suggérant ainsi que son métabolisme est médié par la sous-famille 3A du cytochrome P450 (cf Interactions).

Élimination :
Le granisétron est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. En moyenne, 12 % d'une dose administrée se retrouvent sous forme de granisétron inchangé dans les urines, tandis que la proportion de ses métabolites atteint 47 % de la dose. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique moyenne, par voies orale et intraveineuse, est d'environ 9 heures, avec une large variabilité inter-sujets.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Insuffisance rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques enregistrés après une dose intraveineuse unique sont généralement comparables à ceux observés chez les sujets sains.

Insuffisance hépatique :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique secondaire à un envahissement tumoral, la clairance plasmatique totale d'une dose intraveineuse a été quasiment 50 % inférieure à celle de patients ne présentant pas d'atteinte hépatique. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :
Chez les patients âgés ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques se sont situés dans les limites de ceux observés chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique :
Chez les enfants ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux observés chez l'adulte après ajustement en fonction du poids corporel des paramètres appropriés (volume de distribution, clairance plasmatique totale).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de génotoxicité. Les études de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme lorsque la dose recommandée chez l'homme est utilisée. Cependant, en cas d'administration de doses supérieures et sur une période prolongée, le risque de carcinogénicité ne peut être exclu.
Une étude sur des canaux ioniques de clones cardiaques humains a montré que le granisétron avait le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG. Il a été montré que le granisétron bloquait à la fois les canaux sodiques

et potassiques, ce qui potentiellement affecte la dépolarisation et repolarisation par allongement des intervalles PR, QRS et QT. Cette donnée permet de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à cette classe pharmacologique entraînant l'apparition de modifications de l'ECG (en particulier allongement du QT et du QRS). Cependant, il n'y a pas de modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ou du tracé de l'ECG. Si des modifications apparaissent, elles sont en général sans retentissement clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Autres médicaments :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Interactions :

Ce médicament doit être dilué en utilisant des fioles et/ou des seringues en polypropylène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 3 ans.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après dilution : D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Cf aussi la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation de la dilution :

A usage unique. A diluer avant utilisation.

Le produit nécessite une dilution avant administration par injection ou perfusion.

- Chez l'adulte :
  La dose appropriée est diluée dans un volume total de 5 à 15 ml (pour les injections intraveineuses lentes) ou de 20 à 50 ml (pour les perfusions intraveineuses) dans l'une des solutions suivantes : chlorure de sodium 0,9 %, chlorure de sodium 0,18 % et glucose 4 %, glucose 5 %, solution Hartmann 1,85 % ou lactate de sodium et mannitol 10 %.
- Chez l'enfant :
  La dose appropriée est diluée (comme pour les adultes) dans un volume total de 10 à 30 ml.

La solution est stable après dilution pendant au moins 24 heures à température ambiante avec les solvants recommandés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933935436 (1991, RCP rév 06.09.17) 1 amp.
3400933935665 (1991, RCP rév 06.09.17) 5 amp.

Prix : 19,72 € (1 ampoule).

Remb Séc soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique) dans l'indication « Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte ». Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

CSP

76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

L

L52®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1200 gouttes).

COMPOSITION

Par flacon : Eupatorium perfoliatum 3 DH. Aconitum napellus 4 DH. Bryonia 3 DH. Arnica montana 4 DH. Gelsemium sempervirens 6 DH. China rubra 4 DH. Belladonna 4 DH. Drosera rotundifolia 3 DH. Polygala senega 3 DH aa qsp 80 %. Eucalyptus globulus 1 DH 20 %.
Excipient : éthanol. Titre alcoolique : 70 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les états grippaux, les courbatures fébriles, les toux non productives, l'asthénie post-grippale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Prévention : 20 gouttes, 2 fois par jour.
État grippal : 20 gouttes, 5 à 8 fois par jour.
Traitement post-grippal : 20 gouttes, 3 fois par jour.
Enfant à partir de 2 ans : ¼ dose ou ½ dose selon l'âge.
A prendre dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient 70 % v/v d'éthanol (alcool) [cf Composition]. 20 gouttes contiennent 278 mg d'éthanol, ce qui équivaut à 7,01 ml de bière (environ 0,70 cl) ou 2,92 ml de vin (environ 0,29 cl). En raison de la présence d'éthanol, l'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à hauts risques tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA DTR 0690 (1966) ; CIP 3400930603277.
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

L72®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1200 gouttes).

COMPOSITION

Par flacon : Sumbulus moschatus 3 DH. Oleum gaultheriae 4 DH. Cicuta virosa 4 DH. Asa fœtida 3 DH. Corydalis formosa 3 DH. Ignatia amara 4 DH. Valeriana officinalis 3 DH. Staphysagria 4 DH. Avena sativa TM. Hyoscyamus niger 2 DH. aa qsp 30 ml.
Excipient : éthanol. Titre alcoolique : 43 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Troubles mineurs du sommeil : 30 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au coucher.
Nervosité : 30 gouttes supplémentaires matin et midi.
Enfant à partir de 2 ans : ¼ dose ou ½ dose selon l'âge.
A prendre dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient 43 % v/v d'éthanol (alcool) [cf Composition]. 30 gouttes contiennent 256 mg d'éthanol, ce qui équivaut à 6,46 ml de bière (environ 0,65 cl) ou 2,69 ml de vin (environ 0,27 cl). En raison de la présence d'éthanol, l'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA DTR 0699 (1966) ; CIP 3400930603338.
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

L107®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon compte-gouttes de 30 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Arsenicum album 6 DH	3 ml
Belladonna 3 DH	3 ml
Chamomilla vulgaris 9 DH	3 ml
China rubra 3 DH	3 ml
Colocynthis 4 DH	3 ml
Ipeca 4 DH	3 ml
Mercurius corrosivus 6 DH	3 ml
Nux vomica 4 DH	3 ml

Excipients : éthanol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : éthanol : 45 % v/v, soit 89 mg par dose (10 gouttes).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement adjuvant des gastro-entérites aiguës.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 30 mois.
Adultes :
10 gouttes après chaque selle liquide et espacer selon amélioration (maximum 60 gouttes par jour).
En cas d'absence d'amélioration dans les 48 heures, un avis médical est requis. Le traitement avec L107, solution buvable en gouttes pourra être poursuivi 3 jours après avis médical.
Enfant à partir de 30 mois sur avis médical uniquement :
3 gouttes après chaque selle liquide avec un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises.
Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.
Le traitement ne devra pas dépasser 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 30 mois.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Chez l'enfant le diagnostic, l'initiation et le suivi du traitement d'une gastro-entérite aiguë doivent être assurés par le médecin.
- Ce médicament contient 45 % de vol. d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 89 mg par dose (10 gouttes), ce qui équivaut à 2,2 ml de bière, 0,9 ml de vin par dose chez l'adulte et jusqu'à 27 mg par dose (3 gouttes), ce qui équivaut à 0,7 ml de bière, 0,3 ml de vin par dose chez l'enfant.
- L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927926204 (2015).
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

LACRIFLUID UNIDOSE®

carbomère 980

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,13 % (solution incolore, translucide) : Récipients unidoses, boîte de 60 (en sachets de 5).

COMPOSITION	*p unidose*
Carbomère 980	0,52 mg

Excipients : sorbitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.
Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.
- Adulte (y compris la personne âgée) : instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 1 à 3 fois par jour, à intervalles réguliers, en fonction des troubles oculaires.
- Enfant : en l'absence d'études spécifiques conduites chez l'enfant, l'utilisation de Lacrifluid 0,13 % collyre en récipient unidose n'est pas recommandée chez l'enfant.

Il sera recommandé au patient :
- d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières ;
- de jeter l'unidose après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.
Ce collyre en récipient unidose ne contient pas de conservateur ; le récipient unidose déjà ouvert ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.
Si les symptômes persistent ou s'aggravent, le patient doit être réexaminé par un médecin.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament peut être utilisé, si besoin, chez la femme enceinte et en cours d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La vision peut être brouillée pendant quelques minutes après l'instillation.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de :
- trouble visuel, sensation de brûlure ou de picotements passagers après l'instillation jusqu'à ce que le collyre se répartisse uniformément à la surface de l'œil ;
- sensation de paupières collées ;
- réactions d'irritation ou d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : substitut lacrymal (code ATC : S01XA20) ; S : organe des sens.
- Collyre en solution à base de polymère hydrophile de haut poids moléculaire (carbomère 980).
- Grâce à ses propriétés physiques, le collyre en solution forme à la surface de l'œil un film transparent, lubrifiant et mouillant, qui supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.
- Ce collyre en solution a un pH neutre et est légèrement hypotonique aux larmes.
- Sa viscosité est supérieure à celle d'une larme artificielle, ce qui se traduit par une fréquence d'administration moins élevée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de la taille relativement importante de la molécule de carbomère, la pénétration à travers la cornée est peu probable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Jeter le récipient unidose après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937689021 (2006, RCP rév 12.09.07).
Prix : 5,82 € (60 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

LACRIGEL®

carbomère 980

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel ophtalmique : Tube de 10 g.

COMPOSITION	*p tube*
Carbomère (Carbopol 980 NF)	20 mg

Excipients : cétrimide, sorbitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Administrer en instillations oculaires à raison de 3 ou 4 instillations par jour dans le cul-de-sac conjonctival inférieur.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Antécédents d'allergie au cétrimide.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas laisser le tube débouché après emploi.
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Ne pas toucher l'œil avec l'embout du tube.
Tout tube entamé doit être utilisé dans un délai d'un mois.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Un trouble visuel bref peut se produire après l'instillation du produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de trouble visuel passager après instillation jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil.
Des réactions d'intolérance à l'un des composants de ce médicament peuvent apparaître très rarement, telles que irritation, sclérite, œdème palpébral.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Lacrigel est un gel incolore et transparent.
Le produit est isotonique aux larmes, il contient du Carbopol 980, acide polyacrylique utilisé comme gélifiant, et du cétrimide comme conservateur. Son comportement rhéologique permet de l'administrer en instillations.
De ces propriétés découle sa prescription comme produit de substitution aux larmes, dans les cas d'insuffisance ou d'altération de la sécrétion lacrymale.
Son temps de bio-adhérence cornéenne est sept fois supérieur à celui de l'alcool polyvinylique.
Cette persistance d'une concentration efficiente dans le film lacrymal entraîne une diminution de la fréquence d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après ouverture : A utiliser dans un délai d'un mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933521134 (1992, RCP rév 11.10.13).
Prix : 2,88 € (tube de 10 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

LACRINORM®

carbomère 980

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel ophtalmique à 0,2 % : Tube de 10 g.

COMPOSITION	*p tube*
Carbomère (carbopol 980)	20 mg

Excipients : sorbitol, chlorure de benzalkonium, hydroxyde de sodium, eau pour injection.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.
En instillation oculaire.
Instiller une goutte de gel ophtalmique dans le cul-de-sac conjonctival inférieur 3 à 4 fois par jour, ou plus, selon la gravité des symptômes.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Le port de lentilles de contact souples doit être évité pendant la durée du traitement en raison du risque lié à la présence de chlorure de benzalkonium.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout du tube.
- Reboucher le tube après utilisation.
- En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce gel ophtalmique n'est pas recommandée chez l'enfant.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
- Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

DC **INTERACTIONS**

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

La vision peut être brouillée pendant quelques minutes après l'instillation.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité de :
- vision trouble ;
- sensation de brûlure transitoire passagère après l'instillation jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil ;
- sensation de paupières collées ;
- réactions d'irritation ou d'hypersensibilité.
- en raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation et de bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : substitut lacrymal (S : organes sensoriels).
- Gel ophtalmique à base de polymère hydrophile de haut poids moléculaire (carbomère 980).
- Ce gel forme à la surface de l'œil un film transparent, lubrifiant et mouillant, qui supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.
- Son pH et son osmolarité sont similaires à ceux du film lacrymal normal.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Chez le lapin, le temps de rémanence à la surface de l'œil est de l'ordre de 40 minutes.
Une pénétration à travers la cornée semble improbable du fait de la taille importante de la molécule.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Aucun problème de sécurité n'a été détecté pendant le développement de ce médicament. Les ingrédients ont un usage bien établi en ophtalmologie.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : 30 jours.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933666644 (1994, RCP rév 23.02.16).
Prix : 2,56 € (tube de 10 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

LACRYVISC ®

carbomère

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel ophtalmique : Tube de 15 g, avec canule.

COMPOSITION *p 100 g*

Carbomère 974 P .... 300 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, sorbitol, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Voie locale (voie ophtalmique).
En instillation oculaire.
Voie ophtalmique uniquement.
Adultes (y compris les personnes âgées) :
Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte de gel ophtalmique dans l'œil ou les yeux malade(s), 2 à 4 fois par jour en fonction des troubles oculaires.
Population pédiatrique :
En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce gel ophtalmique n'est pas recommandée chez l'enfant.
MODE D'ADMINISTRATION :
L'embout du tube ne doit pas entrer en contact avec une surface, y compris l'œil (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, une autre pommade ophtalmique ou un autre gel ophtalmique, attendre au moins 5 minutes entre les deux instillations.
Lacryvisc doit toujours être instillé en dernier, car il peut retarder la pénétration d'autres médicaments ophtalmiques.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Utilisation par voie ophtalmique uniquement.
Si le patient souffre de douleurs oculaires, de modifications de sa vue, d'irritations oculaires, de rougeurs à l'œil, ou si ses symptômes s'aggravent ou persistent, le traitement doit être interrompu et un médecin ou un ophtalmologiste doit être consulté.
Éviter de toucher l'œil, ou toute autre surface, avec l'embout, en raison du risque de contamination du gel et de blessure oculaire.
Refermer le tube après utilisation du produit.
Chlorure de Benzalkonium :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite avec Lacryvisc, gel ophtalmique.
Si un autre collyre, une autre pommade ophtalmique ou un autre gel ophtalmique est utilisé, il est recommandé d'attendre au moins 5 minutes entre chaque médicament. Les pommades ophtalmiques et les gels ophtalmiques doivent être administrés en dernier.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du carbomère chez la femme enceinte. Cependant, aucun effet pendant la grossesse n'est attendu car l'exposition systémique au carbomère est normalement négligeable. En outre, le carbomère est un ingrédient inactif qui exerce seulement un effet protecteur de surface.
Lacryvisc, gel ophtalmique peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ignore si le carbomère ou l'un des composants de ce médicament est excrété dans le lait maternel.
Cependant, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu car l'exposition systémique au carbomère de la femme qui allaite est normalement négligeable. En outre, le carbomère est un ingrédient inactif qui exerce seulement un effet protecteur de surface.
Lacryvisc, gel ophtalmique peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets de ce médicament sur la fertilité masculine ou féminine.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Lacryvisc, gel ophtalmique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
La vision peut être brouillée et des picotements peuvent être ressentis pendant quelques minutes après l'instillation en fonction de la viscosité du produit. Ceci peut diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Dans ce cas, il doit être recommandé au patient de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision normale soit rétablie.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Résumé du profil de sécurité du produit :
Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : troubles de la vision (survenant chez 11 % des patients) et formation de croûtes sur le bord de la paupière (survenant chez 7,79 % des patients).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques de Lacryvisc, gel ophtalmique sont recensés dans le tableau ci-dessous et sont classés de la façon suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Très fréquent	Vision floue
Fréquent	Gêne oculaire, formation de croûtes sur le bord de la paupière, irritation oculaire
Peu fréquent	Œdème de la paupière, œdème conjonctival, douleur oculaire, prurit oculaire, hyperhémie oculaire, larmoiement augmenté
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite de contact

Possibilité de légers picotements à l'instillation, de vision brouillée passagère, après l'instillation et jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation.
Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de la surveillance après commercialisation de Lacryvisc, gel ophtalmique. Les fréquences de ses effets ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organe	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est à prévoir en cas de surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un tube.
En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Substitut lacrymal (code ATC : S01XA20).
- Gel ophtalmique fluide à base de polymère hydrophile de haut poids moléculaire (carbomère 974 P).
- Ce gel forme à la surface de l'œil un film transparent, lubrifiant et mouillant qui supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.
- Son pH et son osmolarité sont similaires à ceux du film lacrymal normal.
- Sa viscosité est supérieure à celle d'une larme artificielle, ce qui se traduit par une fréquence d'administration moins élevée.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le temps de rémanence à la surface de l'œil est de l'ordre de 30 minutes.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Il n'existe pas de données précliniques sur la mutagénicité, la cancérogénicité ou la tératogénicité du carbomère 974 P. Localement, aucune irritation oculaire ou signes de toxicité oculaire ou systémique n'ont été mis en évidence chez des animaux traités avec le carbomère 974 P.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le médicament peut être conservé pendant 28 jours au maximum.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933765620 (1992, RCP rév 31.07.17).
Prix : 4,18 € (tube de 15 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

LACRYVISC ® unidose

carbomère

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel ophtalmique : Récipients unidoses de 0,5 g, boîte de 30.

COMPOSITION *p unidose*

Carbomère 974 P .... 1,5 mg
Excipients : sorbitol, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Voie locale (voie ophtalmique).
En instillation oculaire.
Voie ophtalmique uniquement.
Adultes (y compris les personnes âgées) :
- Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte de gel ophtalmique en récipient unidose dans l'œil (ou les yeux) malade(s), 2 à 4 fois par jour en fonction des troubles oculaires.
- Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et la jeter après usage.
- Ne pas réutiliser une unidose entamée.

Population pédiatrique :
En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce gel ophtalmique n'est pas recommandée chez l'enfant.
MODE D'ADMINISTRATION :
L'embout du récipient unidose ne doit pas entrer en contact avec une surface, y compris l'œil (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, une autre pommade ophtalmique ou un autre gel ophtalmique, attendre au moins 5 minutes entre les deux instillations.
Lacryvisc doit toujours être instillé en dernier, car il peut retarder la pénétration d'autres médicaments ophtalmiques.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Utilisation par voie ophtalmique uniquement.
Si le patient souffre de douleurs oculaires, de modifications de sa vue, d'irritations oculaires, de rougeurs à l'œil, ou si ses symptômes s'aggravent ou persistent, le traitement doit être interrompu et un médecin ou un ophtalmologiste doit être consulté.
Éviter de toucher l'œil, ou toute autre surface, avec l'embout, en raison du risque de contamination du gel et de blessure oculaire.
Ce gel ophtalmique est présenté en récipient unidose (à usage unique) et ne contient pas de conservateur.
L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une utilisation ultérieure.

DC **INTERACTIONS**

Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite avec Lacryvisc, gel ophtalmique en récipient unidose.
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Si un autre collyre, une autre pommade ophtalmique ou un autre gel ophtalmique est utilisé, il est recommandé d'attendre au moins 5 minutes entre chaque médicament. Les pommades ophtalmiques et les gels ophtalmiques doivent être administrés en dernier.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du carbomère chez la femme enceinte. Cependant, aucun effet pendant la grossesse n'est attendu car l'exposition systémique au carbomère est normalement négligeable. En outre, le carbomère est un ingrédient inactif qui exerce seulement un effet protecteur de surface.
Lacryvisc, gel ophtalmique en récipient unidose, peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ignore si le carbomère ou l'un des composants de ce médicament est excrété dans le lait maternel.
Cependant, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu car l'exposition systémique au carbomère de la femme qui allaite est normalement négligeable. En outre, le carbomère est un ingrédient inactif qui exerce seulement un effet protecteur de surface.
Lacryvisc, gel ophtalmique en récipient unidose, peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets de ce médicament sur la fertilité masculine ou féminine.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Lacryvisc, gel ophtalmique en récipient unidose n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
La vision peut être brouillée et des picotements peuvent être ressentis pendant quelques minutes après l'instillation en fonction de la viscosité du produit. Ceci peut diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Dans ce cas, il doit être recommandé au patient de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision normale soit rétablie.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Résumé du profil de sécurité du produit :
Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les

plus fréquemment rapportés ont été : troubles de la vision (survenant chez 11 % des patients) et formation de croûtes sur le bord de la paupière (survenant chez 7,79 % des patients).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques de Lacryvisc gel ophtalmique en récipient unidose sont recensés dans le tableau ci-dessous et sont classés de la façon suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Très fréquent	Vision floue
Fréquent	Gêne oculaire, formation de croûtes sur le bord de la paupière, irritation oculaire
Peu fréquent	Œdème de la paupière, œdème conjonctival, douleur oculaire, prurit oculaire, hyperhémie oculaire, larmoiement augmenté
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite de contact

Possibilité de légers picotements à l'instillation, de vision brouillée passagère, après l'instillation et jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil. Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de la surveillance après commercialisation de Lacryvisc gel ophtalmique en récipient unidose. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organe	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est à prévoir en cas de surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'une unidose.

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Substitut lacrymal (code ATC : S01XA20).

- Gel ophtalmique fluide à base de polymère hydrophile de haut poids moléculaire (carbomère 974 P).
- Ce gel forme à la surface de l'œil un film transparent, lubrifiant et mouillant qui supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.
- Son pH et son osmolarité sont similaires à ceux du film lacrymal normal.
- Sa viscosité est supérieure à celle d'une larme artificielle, ce qui se traduit par une fréquence d'administration moins élevée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le temps de rémanence à la surface de l'œil est de l'ordre de 30 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas de données précliniques sur la mutagénicité, la cancérogénicité, ou la tératogénicité du carbomère 974 P. Localement aucune irritation oculaire ni signe de toxicité oculaire ou systémique n'ont été mis en évidence chez des animaux traités avec le carbomère 974 P.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas réutiliser une unidose entamée et la jeter immédiatement après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934252891 (1992, RCP rév 31.07.17).
Prix : 3,33 € (30 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

LACTÉOL ® 340 mg gélule

Lactobacillus LB

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 340 mg : Boîtes de 10 et de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p gélule**

*Lactobacillus LB*** inactivés .... 10 milliards
Milieu de culture*** fermenté
(neutralisé) .... 160 mg

Excipients : acide silicique, talc, stéarate de magnésium, lactose anhydre. *Adjuvants de lyophilisation :* lactose monohydraté, carbonate de calcium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, eau, dioxyde de titane. *Calibrage :* n° 1.

* Soit 340 mg de substances actives pour une gélule contenant 400 mg.

** *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii.*

*** Lactose monohydraté, peptone de caséine, extrait de levure, acétate de sodium trihydraté, phosphate dipotassique anhydre, eau purifiée.

DC INDICATIONS

En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

1 à 2 gélules par jour, en fonction de l'intensité des troubles. La posologie peut être augmentée à 3 gélules le premier jour de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Si au bout de 2 jours de traitement, la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Les patients avec des antécédents d'allergies aux protéines de lait de vache ne doivent pas prendre Lactéol 340 mg, gélule.
- En raison du risque de fausse-route, ne pas utiliser de gélules chez l'enfant de moins de 6 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- s'alimenter le temps de la diarrhée :
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou les boissons glacés ;
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à Lactéol est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lactéol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, présentés par classe d'organe, ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Lactéol avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Affections du système immunitaire : hypersensibilité (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antidiarrhéique d'origine microbienne.

Micro-organismes produisant de l'acide lactique (code ATC : A07FA01).

Les substances actives sont les produits métaboliques élaborés par les *Lactobacillus LB* inactivés après culture dans un milieu à base de lactose.

In vitro ou chez l'animal, les expertises pharmacologiques font apparaître quatre types de mécanismes :

- action bactériostatique directe due à des substances chimiques élaborées par les *Lactobacillus LB* inactivés (acide lactique, substances antibiotiques de formules non connues) ;
- immunostimulation non spécifique des muqueuses (synthèse accrue d'IgA) ;
- stimulation de la croissance de la flore acidogène de défense, due principalement à la présence de nombreuses vitamines du groupe B ;
- adhésion des *Lactobacillus LB* inactivés par la chaleur aux cellules intestinales humaines absorbantes et mucosécrétantes en culture. La présence de *Lactobacillus LB* inactivés et de leur milieu de culture fermenté inhibe, en modèle de culture cellulaire, l'adhésion et l'invasion entérocytaire de micro-organismes responsables de diarrhées. L'administration de *Lactobacillus LB* inactivés inhibe (chez la souris) la dissémination systémique de *Campylobacter jejuni* à partir du tube digestif.

L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés utilisant les critères actuellement reconnus (en particulier la réduction du poids quotidien des selles).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934847837 (2000, RCP rév 24.02.16) 10 gél.
3400938070224 (2007, RCP rév 24.02.16) 30 gél.
Non remb Séc soc.

ADARE PHARMACEUTICALS SAS
Route de Bû, 78550 Houdan
Tél : 01 30 46 19 00
Site web : www.adarepharma.com

LACTÉOL ® 340 mg poudre pour suspension buvable

Lactobacillus LB

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable à 340 mg : Sachets-doses, boîte de 10.

COMPOSITION *p sachet**

*Lactobacillus LB*** inactivés .... 10 milliards
Milieu de culture*** fermenté (neutralisé) .. 160 mg

Excipients : acide silicique, arôme banane-orange (gomme végétale, maltodextrine, sorbitol, huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, isovalérianate d'isoamyle, formiate de géranyle, acétate d'isoamyle, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, eugénol), saccharose. *Adjuvants de lyophilisation :* lactose monohydraté, carbonate de calcium.

* Soit 340 mg de substances actives pour un sachet de 800 mg de poudre.

** *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii.*

*** Lactose monohydraté, peptone de caséine, extrait de levure, acétate de sodium trihydraté, phosphate dipotassique anhydre, eau purifiée.

DC INDICATIONS

En complément de la réhydratation, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans.

En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

La posologie est de 1 à 2 sachets par jour, en fonction de l'intensité des troubles.

La posologie peut être augmentée à 3 sachets le premier jour de traitement.

Verser le contenu du sachet dans un demi-verre d'eau ou dans un biberon d'eau. Agiter pour disperser et avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La réhydratation est l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës du nourrisson. Chez l'enfant de moins de 6 ans, elle devra être systématiquement envisagée.

Elle se fera par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse.

- Les solutés de réhydratation orale seront utilisés en première intention si la perte de poids est inférieure à 10 % et en l'absence de signes de choc.
  Il est recommandé d'utiliser les solutés prévus à cet effet et de respecter les modalités de reconstitution et d'utilisation.
  - La concentration en sodium devra être comprise entre 30 et 60 mmol/l, les solutés à moindre teneur en sodium (30 mmol/l) étant réservés aux déshydratations peu sévères.
  - Un apport en chlore et en potassium est nécessaire afin de corriger les pertes digestives.
  - La concentration recommandée en glucose se situe entre 74 et 110 mmol/l.
  - L'adjonction de protéines hydrolysées ou d'acides aminés ne semble pas améliorer la réhydratation ni l'état nutritionnel.

  Il est indispensable de proposer à l'enfant de boire très souvent, tous les 1/4 d'heure par exemple. A titre indicatif, le volume proposé de soluté de réhydratation orale doit être équivalent au poids perdu, soit 50 à 100 ml/kg pour une déshydratation de 5 à 10 % du poids du corps.
- La réhydratation par voie intraveineuse sera préférée en cas de :
  - déshydratation majeure, supérieure à 10 % du poids du corps ;
  - signes de choc hypovolémique ;
  - vomissements incontrôlés gênant l'utilisation de la voie orale.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée.

Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose ou au fructose, une galactosémie congénitale, un déficit en lactase de Lapp ou en sucrase-isomaltase, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Les patients avec des antécédents d'allergies aux protéines de lait de vache ne doivent pas prendre Lactéol 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, les modalités d'utilisation ainsi que le mode de reconstitution des sels de réhydratation orale éventuellement prescrits devront être clairement et précisément expliqués.
- La suppression du lait et des laitages devra être envisagée au cas par cas.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- s'alimenter le temps de la diarrhée :
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou les boissons glacés ;
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lactéol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, présentés par classe d'organe, ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Lactéol avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Affections du système immunitaire : hypersensibilité (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antidiarrhéique d'origine microbienne.

Micro-organismes produisant de l'acide lactique (code ATC : A07FA01).

Les substances actives sont les produits métaboliques élaborés par les *Lactobacillus LB* inactivés après culture dans un milieu à base de lactose.

In vitro ou chez l'animal, les expertises pharmacologiques font apparaître quatre types de mécanismes :

- action bactériostatique directe due à des substances chimiques élaborées par les *Lactobacillus LB* inactivés (acide lactique, substances antibiotiques de formules non connues) ;

- immunostimulation non spécifique des muqueuses (synthèse accrue d'IgA) ;
- stimulation de la croissance de la flore acidogène de défense, due principalement à la présence de nombreuses vitamines du groupe B ;
- adhésion des *Lactobacillus LB* inactivés par la chaleur aux cellules intestinales humaines absorbantes et mucosécrétantes en culture. La présence des *Lactobacillus LB* inactivés et de leur milieu de culture fermenté inhibe, en modèle de culture cellulaire, l'adhésion et l'invasion entérocytaire de micro-organismes responsables de diarrhées. L'administration des *Lactobacillus LB* inactivés inhibe (chez la souris) la dissémination systémique de *Campylobacter jejuni* à partir du tube digestif.

L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés utilisant les critères actuellement reconnus (en particulier la réduction du poids quotidien des selles).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933073602 (1988, RCP rév 24.02.16).
Non remb Séc soc. Collect.

ADARE PHARMACEUTICALS SAS
Route de Bû, 78550 Houdan
Tél : 01 30 46 19 00
Site web : www.adarepharma.com

LAMALINE ®

paracétamol, opium, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (vert et blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Suppositoire : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Paracétamol (DCI)	300 mg
Opium, poudre	10 mg
titrée à 10 % (m/m) en morphine base anhydre	
Caféine	30 mg

Excipients : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer jaune, indigotine, dioxyde de titane, gélatine.

Suppositoire :	*p suppositoire*
Paracétamol (DCI)	500 mg
Opium, extrait sec	15 mg
titré à 20 % (m/m) en morphine base anhydre	
Caféine	50 mg

Excipient : glycérides hémi-synthétiques solides (Suppocire AML).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie de Lamaline doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. **La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour** (cf Surdosage).

La dose totale journalière de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour dans les situations suivantes :

Poids < 50 kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), alcoolisme chronique, dénutrition chronique, jeûne prolongé, sujet âgé.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Gélule :

La posologie usuelle est de 3 à 5 gélules par jour, à raison de 1 à 2 gélules par prise, sans dépasser 10 gélules par jour.

Suppositoire :

La posologie usuelle est de 1 suppositoire, 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 6 suppositoires par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélule :

Voie orale.

Les gélules sont destinées à être ingérées telles quelles à l'aide d'un grand verre d'eau.

Suppositoire : Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité au paracétamol, à la poudre ou à l'extrait d'opium ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre ou d'extrait d'opium).
- Allaitement.
- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. **La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour** (cf Surdosage). Dans les situations suivantes, la dose totale de 3 g par jour ne devra pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration) :
  - poids < 50 kg,
  - insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
  - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min),
  - alcoolisme chronique,
  - dénutrition chronique,
  - jeûne prolongé,
  - sujet âgé.
- L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance.
- Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.
- Lamaline ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées et de respecter l'intervalle minimal d'administration.

Patients âgés :

Chez les personnes âgées et très âgées, la sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse de la fonction rénale, doit inciter à la prudence. La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises.

Patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire :

Lamaline n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, en raison de l'absence d'évaluation dans cette population.

La poudre (gélule) ou l'extrait (suppositoire) d'opium peuvent précipiter ou aggraver l'encéphalopathie (cf Contre-indications).

Sujets porteurs d'un déficit en G6PD :

Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez ces patients avec des doses élevées de paracétamol, c'est-à-dire supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée. Il est important de respecter les posologies.

Autres :

- En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
- L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement.
- Du fait de la présence d'opium, une pathologie urétro-prostatique ou vésicale, fréquente chez le sujet âgé, expose au risque de rétention urinaire.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la poudre (gélule) ou l'extrait (suppositoire) d'opium risquent d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- La coprescription de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmente la survenue d'effets indésirables (cf Interactions).
- Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la poudre (gélule) ou de l'extrait (suppositoire) d'opium.
- Chez le patient cholécystectomisé, la poudre (gélule) ou l'extrait (suppositoire) d'opium peuvent provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive, la poudre (gélule) ou l'extrait (suppositoire) d'opium peuvent entraver l'expectoration.
- En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie ; éviter la prise en fin de journée.
- L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées au paracétamol :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Interférence avec les examens paracliniques :
  La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
  La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à l'opium :

Contre-indiquées :

- Morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) : risque de diminution de l'effet antalgique.

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like, antitussifs morphiniques vrais, barbituriques, benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H_1 sédatifs, anxiolytiques et hypnotiques, neuroleptiques, clonidine et apparentés, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Liées à la caféine :

Déconseillées :

- Énoxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitations et hallucinations, par diminution de son métabolisme hépatique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Dipyridamole, avec le dipyridamole par voie injectable : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole par la caféine. Interrompre un traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et éviter la consommation de café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.

A prendre en compte :

- Lithium : en cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.
- Stiripentol : augmentation possible des concentrations plasmatiques de caféine par diminution du métabolisme hépatique de la caféine.
- Mexilétine, norfloxacine, ciprofloxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution de son métabolisme hépatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La présence de poudre (gélule) ou d'extrait (suppositoire) d'opium conditionne la conduite à tenir.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de certaines substances contenues dans la poudre (gélule) ou l'extrait (suppositoire) d'opium (ex : morphine, codéine).

Il n'existe pas de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer le risque malformatif de ce médicament dans l'espèce humaine. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament et envisager une surveillance néonatale :

- risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né en cas d'administration chronique en fin de grossesse, et cela quelle que soit la dose ;
- risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses, même en traitement bref, avant ou pendant l'accouchement.

Par conséquent, Lamaline ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Le passage de cette spécialité dans le lait maternel n'est pas connu. Toutefois, en raison de la présence de dérivés morphinomimétiques et du passage de la morphine dans le lait maternel, ce médicament est contre-indiqué lors de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être prudents car il existe un risque de somnolence lié à la présence de poudre ou d'extrait d'opium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par paracétamol seul :

- Quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashs cutanés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (par exemple, toxidermies bulleuses de type syndrome de Stevens-Johnson et Lyell, pustulose exanthématique aiguë). Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Liés à la poudre ou à l'extrait d'opium :

Les effets indésirables de la poudre (gélule) ou de l'extrait (suppositoire) d'opium sont comparables à ceux des autres opiacés. Possibilité de :

- Somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations.
- Dépression respiratoire, bronchospasme (cf Contre-indications).
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Pancréatite aiguë.
- Myosis, états vertigineux.
- Dysurie et rétention urinaire.
- Prurit, urticaire et rash.
- Hyperalgésie : en cas d'augmentation de la sensibilité à la douleur ou d'aggravation de la douleur initiale après une augmentation de la dose du traitement ou en cas d'apparition d'une douleur anormale, de qualité et de localisation anatomique différente de la douleur initiale, le traitement doit être arrêté.

Pharmacodépendance et syndrome de sevrage (lors d'une utilisation prolongée à des doses supra-thérapeutiques).

Liés à la caféine :

Possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), pouvant conduire à une insuffisance hépatique sévère, potentiellement mortelle, est particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants et les adolescents, chez les patients présentant une affection hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients dénutris, chez les patients de moins de 50 kg.

Symptômes :

- A une phase précoce, l'intoxication peut être totalement asymptomatique.
- Généralement dans les 24 premières heures apparaissent des nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales.
- Dans les 12 à 48 heures après l'ingestion peuvent apparaître une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.
- Un surdosage peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
- Une atteinte toxique rénale avec nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale peut survenir même en l'absence d'insuffisance hépatique.
- Une hyperamylasémie et plus rarement des pancréatites aiguës ont été observées.
- Des arythmies cardiaques ont été rapportées.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible **avant** la 10e heure.
- Traitement symptomatique.

Liés à la poudre (gélule) ou à l'extrait (suppositoire) d'opium :

Symptômes :

- Surdosage léger à modéré : une euphorie, une somnolence, une constipation, des nausées, des vomissements et un myosis. Une bradycardie ou une hypotension légère peuvent être présents.
- Surdosage sévère : une dépression respiratoire pouvant aboutir à une apnée, une hypoxie, un coma, une bradycardie, ou une lésion pulmonaire aiguë. Rarement, des crises convulsives peuvent se déclencher suite à la survenue d'une hypoxie. La nécrose tubulaire aiguë secondaire à la rhabdomyolyse et une myoglobinurie peuvent survenir chez les patients dans un coma prolongé ou présentant des convulsions. Ces complications peuvent entraîner la mort.

Traitement :

- Décontamination :
  Un surdosage en opiacés peut engager le pronostic vital. L'administration de charbon actif devrait être envisagé rapidement après une ingestion orale importante, si le patient peut protéger ses voies respiratoires et ne présente pas de signes sévères de toxicité. Si

un patient présente des signes de toxicité modérée à sévère, il ne faut pas administrer de charbon actif, en raison du risque d'inhalation.
- Prise en charge d'une intoxication d'intensité légère à modérée :
  Une surveillance du patient peut suffire.
- Prise en charge d'une intoxication sévère :
  Un traitement de soutien intensif peut être nécessaire pour corriger une insuffisance respiratoire et un choc. De plus, l'antagoniste spécifique naloxone est utilisé pour inverser rapidement la dépression respiratoire sévère et le coma provoqués par des doses excessives d'analgésiques opioïdes. La naloxone ayant une durée d'action plus courte que beaucoup d'opioïdes, de nombreux patients répondeurs doivent être gardés sous surveillance étroite à la recherche de signes de rechute et les injections devront être répétées en fonction de la fréquence respiratoire et de la sévérité du coma. Alternativement, dans des situations où l'administration répétée est nécessaire, par exemple lorsqu'un opioïde à action prolongée est la cause ou est soupçonné d'être la cause des symptômes, une perfusion intraveineuse continue de naloxone peut être réalisée et sera adaptée à la réponse. Tous les patients doivent être surveillés pendant au moins 6 heures après la dernière dose de naloxone. L'utilisation des antagonistes des opioïdes comme la naloxone chez les personnes physiquement dépendantes aux opiacés peut provoquer des symptômes de sevrage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Paracétamol en association sauf aux psycholeptiques (code ATC : N02BE51).
Ce médicament est un antalgique de palier 2 (selon la classification OMS) associant trois substances actives :
- *Paracétamol :* analgésique et antipyrétique. Le paracétamol a un mode d'action essentiellement central.
- *Opium :* analgésique opiacé avec un mécanisme d'action central et périphérique.
- *Caféine :* psychostimulant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paracétamol :
Gélule :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide.
Les concentrations plasmatiques sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Suppositoire :
Absorption :
Résorption prolongée par voie rectale.
La biodisponibilité de la voie rectale est comparable à celle de la voie orale.
Pic plasmatique atteint en 2 h 30 environ.
Distribution :
Distribution rapide aux milieux liquidiens.
Liaison faible aux protéines plasmatiques.
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Métabolisme hépatique : le paracétamol suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 30 %), et pour moins de 5 % sous forme inchangée. Une petite fraction (moins de 4 %) est transformée avec l'intervention du cytochrome P450 en un métabolite qui subit une conjugaison avec le glutathion. Lors des intoxications massives, la quantité de ce métabolite est augmentée.
D'après des données récentes, il ne semble pas que le métabolisme du paracétamol soit modifié en cas d'insuffisance hépatique.
Élimination :
Le paracétamol est éliminé sous forme conjuguée ; la capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez le sujet âgé.
Demi-vie plasmatique d'élimination de l'ordre de 4 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.
Poudre (gélule) ou extrait (suppositoire) d'opium :
Absorption :
Les concentrations sériques maximales de morphine, principal alcaloïde de poudre ou d'extrait d'opium, sont obtenues en 2 à 4 heures après administration par voie orale et en 20 à 60 minutes après administration rectale. Les alcaloïdes de l'opium sont rapidement absorbés après administration orale. L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 % (gélule).
Distribution :
Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.
Biotransformation :
Les alcaloïdes de l'opium sont métabolisés de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite de la morphine environ 50 fois plus actif que la substance-mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.
La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine (seul métabolite actif) et la norcodéine. La codéine étant présente dans la poudre ou l'extrait d'opium à des quantités dix fois inférieures à celles de la morphine, sa transformation hépatique a peu de conséquence sur la biodisponibilité globale en morphine.
Élimination :
L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
L'élimination fécale est faible (< 10 %).
Caféine :
Elle est rapidement et complètement absorbée. Ses concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre quelques minutes et 60 minutes après ingestion. Elle est métabolisée par le foie, son élimination est urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Données sur la reproduction :
Paracétamol :
Le paracétamol n'est pas tératogène chez la souris ou le rat et n'a pas entraîné d'anomalies de croissance intra-utérine chez les rats. Chez les rats et les souris, des doses orales élevées ont altéré la spermiogenèse et provoqué une atrophie testiculaire.
Caféine :
Chez les animaux de laboratoire, la caféine n'a pas d'effets néfastes sur la reproduction du rat mâle. Un arrêt de la croissance et du développement du fœtus a été observé chez des rates gravides. Des effets tératogènes ont été observés chez les rats et les souris ayant reçu de fortes doses de caféine (gavage orale : 250 mg/kg chez la souris et 80 mg/kg chez le rat).
Opium :
Chez les animaux de laboratoire, des gestations associées à une augmentation des malformations congénitales lors d'un traitement de la mère par opiacés pourraient être dues à une toxicité chez la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la gélule : 2 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur, à une température ne dépassant pas 30 °C.
Durée de conservation du suppositoire : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935154958 (1999, RCP rév 22.12.16) 16 gél.
3400935173010 (1999, RCP rév 23.12.16) 10 suppos.
Prix : 1,42 € (16 gélules).
2,29 € (10 suppositoires).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

LAMICSTART voie orale

lamotrigine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Neurologie / Antiépileptiques
• Psychiatrie / Normothymiques

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

LAMICTAL

lamotrigine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé dispersible ou à croquer à 2 mg (rond ; de 4,8 mm ; marqué « LTG » au-dessus de « 2 » sur la face au bord biseauté et de 2 superellipses se chevauchant à angles droits sur l'autre face ; blanc à blanchâtre, avec une odeur de cassis, peut être légèrement marbré) : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant.
Comprimé dispersible ou à croquer à 5 mg (oblong, biconvexe ; de 8 mm sur 4 mm ; marqué « GSCL2 » sur une face et « 5 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre, avec une odeur de cassis, peut être légèrement marbré) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé dispersible ou à croquer à 25 mg (superelliptique, multifacette ; de 5,2 mm ; marqué « GSCL5 » sur une face et « 25 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre, avec une odeur de cassis, peut être légèrement marbré) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé dispersible ou à croquer à 50 mg (superelliptique, multifacette ; de 6,6 mm ; marqué « GSCX7 » sur une face et « 50 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre, avec une odeur de cassis, peut être légèrement marbré) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé dispersible ou à croquer à 100 mg (superelliptique, multifacette ; de 8,3 mm ; marqué « GSCL7 » sur une face et « 100 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre, avec une odeur de cassis, peut être légèrement marbré) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé dispersible ou à croquer à 200 mg (superelliptique, multifacette ; de 10,4 mm ; marqué « GSEC5 » sur une face et « 200 » sur l'autre ; blanc à blanchâtre, avec une odeur de cassis, peut être légèrement marbré) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION

p cp

Lamotrigine (DCI) .... 2 mg
ou 5 mg
ou 25 mg
ou 50 mg
ou 100 mg
ou 200 mg

Excipients (communs) : carbonate de calcium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, silicate d'aluminium et de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K 30, saccharine sodique, stéarate de magnésium. *Arôme :* cassis.

DC INDICATIONS

Épilepsie :
Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus :
- Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonicocloniques.
- Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Enfants et adolescents de 2 à 12 ans :
- Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonicocloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement en monothérapie des absences typiques.

Troubles bipolaires :
Adultes âgés de 18 ans et plus :
Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs (cf Pharmacodynamie).
Lamictal n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les comprimés dispersibles ou à croquer de Lamictal peuvent être croqués ou dissous dans un petit volume d'eau (assez pour recouvrir tout le comprimé) ou avalés en entier avec un peu d'eau.
Si la posologie calculée de lamotrigine (par exemple pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie ou de patients ayant une insuffisance hépatique) ne correspond pas à un nombre entier de comprimé(s), la dose devant être administrée est égale à l'unité inférieure du nombre de comprimé(s) entier(s).
Réintroduction du traitement :
Les prescripteurs doivent évaluer le besoin d'augmenter la dose jusqu'à la posologie d'entretien en cas de réintroduction du traitement chez les patients ayant arrêté de prendre Lamictal quelle qu'en soit la raison, étant donné le risque d'éruption cutanée sévère associé à des posologies initiales élevées et excédant le schéma d'escalade de dose recommandée pour la lamotrigine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Plus le temps écoulé depuis la dernière prise est grand, plus il faut considérer l'augmentation de la dose jusqu'à la posologie d'entretien. Quand le temps d'arrêt de la prise de lamotrigine excède 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique), Lamictal doit généralement être augmenté jusqu'à la posologie d'entretien selon le schéma approprié.
Il est recommandé de ne pas réintroduire le traitement par Lamictal chez les patients ayant arrêté en raison d'une éruption cutanée associée à un traitement antérieur par la lamotrigine tant que le bénéfice potentiel n'excède pas clairement le risque.
Épilepsie :
L'augmentation posologique recommandée et les posologies d'entretien pour les adultes et les adolescents à partir de 13 ans (tableau 1) et pour les enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans (tableau 2) sont données ci-dessous. En raison du risque d'éruption cutanée, la posologie initiale et les augmentations posologiques suivantes ne doivent pas être dépassées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lorsque des AEs concomitants sont arrêtés ou d'autres AEs/médicaments sont ajoutés au protocole thérapeutique contenant de la lamotrigine, il faut prendre en considération l'effet que cela peut avoir sur la pharmacocinétique de la lamotrigine (cf Interactions).

Tableau 1 : Adultes et adolescents à partir de 13 ans - Recommandations posologiques dans l'épilepsie

Type de traitement	Sem 1 + 2	Sem 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
Monothérapie	25 mg/j (1 prise/j)	50 mg/j (1 prise/j)	100-200 mg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale. 500 mg/j ont été nécessaires chez certains patients pour atteindre la réponse désirée
Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine : cf Interactions)			
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	12,5 mg/j (donné par prise de 25 mg 1 j sur 2)	25 mg/j (1 prise/j)	100-200 mg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 25 à 50 mg toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone - rifampicine - lopinavir/ritonavir	50 mg/j (1 prise/j)	100 mg/j (en 2 prises/j)	200-400 mg/j (en 2 prises/j) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 100 mg toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale. 700 mg/jour ont été nécessaires chez certains patients pour atteindre la réponse désirée
Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)			
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	25 mg/j (1 prise/j)	50 mg/j (1 prise/j)	100-200 mg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (cf Interactions), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée			

Tableau 2 : Enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans - Recommandations posologiques dans l'épilepsie (dose quotidienne totale en mg/kg de poids corporel/jour)

Type de traitement	Sem 1 + 2	Sem 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
Monothérapie des absences typiques	0,3 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j)	0,6 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j)	1-15 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 0,6 mg/kg/j toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/j

Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine : cf Interactions)			
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	0,15 mg/kg/j* (1 prise/j)	0,3 mg/kg/j (1 prise/j)	1-5 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 0,3 mg/kg/j toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maxi de 200 mg/j
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone - rifampicine - lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/j (en 2 prises/j)	1,2 mg/kg/j (en 2 prises/j)	5-15 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 1,2 mg/kg/j toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maxi de 400 mg/jour
Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)			
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	0,3 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j)	0,6 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j)	1-10 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises/j) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maxi de 0,6 mg/kg/j toutes les 1 à 2 sem jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maxi de 200 mg/j
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (cf Interactions), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée			

* Si la posologie calculée quotidienne chez les patients prenant du valproate est de 1 mg ou plus mais inférieure à 2 mg, alors Lamictal 2 mg comprimés dispersibles ou à croquer peut être pris 1 jour sur 2 durant les 2 premières semaines. Si la posologie calculée quotidienne chez les patients prenant du valproate est inférieure à 1 mg, alors Lamictal ne doit pas être administré.

Afin de s'assurer que la dose thérapeutique est maintenue, le poids de l'enfant doit être contrôlé et la dose doit être revue en cas de modification du poids. Il est probable que les patients âgés de deux à six ans nécessitent une posologie d'entretien se situant vers la limite supérieure de l'intervalle recommandé.

Si le contrôle de l'épilepsie est atteint avec un traitement en association, les AEs associés peuvent être arrêtés et les patients maintenus sous monothérapie par Lamictal.

Enfants de moins de 2 ans :

Les données concernant la tolérance et l'efficacité de la lamotrigine en association à un autre traitement dans les crises partielles des enfants âgés de 1 mois à 2 ans sont limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il n'y a aucune donnée chez les enfants de moins de 1 mois. Par conséquent, l'utilisation de Lamictal n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans. Néanmoins, si cliniquement, en fonction du besoin, la décision de traiter a été prise, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.

Troubles bipolaires :

Le schéma d'escalade de dose et la posologie d'entretien recommandés chez les adultes de 18 ans et plus sont fournis dans les tableaux ci-dessous. Le schéma de transition implique une augmentation posologique de la lamotrigine jusqu'à une posologie d'entretien à stabilisation sur 6 semaines (tableau 3) après lesquelles les autres médicaments psychotropes et/ou AEs peuvent être arrêtés, si cela est indiqué cliniquement (tableau 4). Les ajustements posologiques suite à l'ajout d'autres médicaments psychotropes et/ou AEs sont également fournis ci-dessous (tableau 5). En raison du risque de rash, la dose initiale et les augmentations de doses suivantes ne doivent pas être dépassées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 3 : Adultes de 18 ans et plus - Augmentation posologique recommandée jusqu'à la posologie quotidienne totale d'entretien de stabilisation dans le traitement des troubles bipolaires

Type de traitement	Sem 1 + 2	Sem 3 + 4	Sem 5	Posologie cible de stabilisation (sem 6)*
Monothérapie avec la lamotrigine OU en association SANS valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine : cf Interactions				
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	25 mg/j (1 prise/j)	50 mg/j (en 1 ou 2 prises/j)	100 mg/j (en 1 ou 2 prises/j)	200 mg/j - posologie cible habituelle pour une réponse optimale - (en 1 ou 2 prises/j) Des posologies dans un intervalle allant de 100 à 400 mg/j ont été utilisées dans les essais cliniques
Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine : cf Interactions)				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	12,5 mg/j (donné par prise de 25 mg 1 j sur 2)	25 mg/j (1 prise/j)	50 mg/j (en 1 ou 2 prises/j)	100 mg/j - posologie cible habituelle pour une réponse optimale - (1 fois par j ou en 2 prises) Une posologie maxi de 200 mg/j peut être utilisée selon la réponse clinique
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone - rifampicine - lopinavir/ritonavir	50 mg/j (1 prise/j)	100 mg/j (en 2 prises/j)	200 mg/j (en 2 prises/j)	300 mg/j à la sem 6, si nécessaire en augmentant jusqu'à la posologie cible habituelle de 400 mg/j à la sem 7, pour atteindre une réponse optimale (en 2 prises/j)
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (cf Interactions), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée				

* La posologie cible de stabilisation variera selon la réponse clinique.

Tableau 4 : Adultes de 18 ans et plus - Posologie totale quotidienne d'entretien de stabilisation suite à l'arrêt de médicaments associés dans le traitement des troubles bipolaires

Une fois que la posologie quotidienne d'entretien de stabilisation est atteinte, les autres médicaments peuvent être arrêtés comme indiqué ci-dessous.

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'arrêt)	Sem 1 (démarrage avec arrêt)	Sem 2	Sem 3 et suiv*
Arrêt du valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine : cf Interactions), selon la posologie initiale de lamotrigine				
Lorsque le valproate est arrêté, doubler la posologie de stabilisation, sans dépasser une augmentation de 100 mg/sem	100 mg/j	200 mg/j	Maintenir cette posologie [200 mg/j] (en 2 prises/j)	
	200 mg/j	300 mg/j	400 mg/j	Maintenir cette posologie [400 mg/j]
Arrêt des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions), selon la posologie initiale de lamotrigine				
Cette posologie doit être utilisée à l'arrêt des médicaments suivants : - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone - rifampicine - lopinavir/ritonavir	400 mg/j	400 mg/j	300 mg/j	200 mg/j
	300 mg/j	300 mg/j	225 mg/j	150 mg/j
	200 mg/j	200 mg/j	150 mg/j	100 mg/j
Arrêt des médicaments qui n'inhibent ou n'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont arrêtés	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'escalade de dose (200 mg/j en 2 prises) Intervalle posologique 100 à 400 mg/j			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (cf Interactions), il est recommandé de continuer avec la posologie et de l'adapter en fonction de la réponse clinique				

* Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 400 mg/jour si besoin.

Tableau 5 : Adultes de 18 ans et plus - Ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout de médicaments associés dans le traitement des troubles bipolaires

Il n'y a aucune expérience clinique dans l'ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout d'autres médicaments dans le traitement des troubles bipolaires.

Cependant, sur la base des études d'interactions avec d'autres médicaments, les recommandations suivantes peuvent être faites :

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'ajout)	Sem 1 (démarrage avec l'ajout)	Sem 2	Sem 3 et suiv
Ajout du valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine, cf Interactions), selon la posologie initiale de lamotrigine				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	200 mg/j	100 mg/j	Maintenir cette posologie (100 mg/j)	
	300 mg/j	150 mg/j	Maintenir cette posologie (150 mg/j)	
	400 mg/j	200 mg/j	Maintenir cette posologie (200 mg/j)	
Ajout d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine chez les patients NE prenant PAS de valproate (cf Interactions), selon la posologie initiale de lamotrigine				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone - rifampicine - lopinavir/ritonavir	200 mg/j	200 mg/j	300 mg/j	400 mg/j
	150 mg/j	150 mg/j	225 mg/j	300 mg/j
	100 mg/j	100 mg/j	150 mg/j	200 mg/j
Ajout des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (cf Interactions)				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont ajoutés	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'escalade de dose (200 mg/j ; intervalle posologique 100 à 400 mg/j)			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (cf Interactions), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée				

Arrêt du traitement par Lamictal chez les patients atteints de troubles bipolaires :

Dans les essais cliniques, il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence, de la sévérité ou du type d'effets indésirables suite à un arrêt brutal de la lamotrigine par comparaison avec le placebo. Par conséquent, les patients peuvent arrêter de prendre Lamictal sans étape préalable de réduction de la posologie.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans :

L'utilisation de Lamictal n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans suite aux résultats d'une étude comportant une phase en ouvert puis une phase randomisée en double aveugle *versus* placebo qui n'a démontré aucune efficacité significative et avec une augmentation des cas de tendances suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Recommandations posologiques générales pour Lamictal chez les populations spéciales de patients :

Femmes sous contraception hormonale :

L'utilisation de l'association éthinylestradiol/lévonorgestrel (30 µg/150 µg) multiplie environ par 2 la clairance de la lamotrigine, entraînant une diminution des taux de lamotrigine. Après titration, une augmentation de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale) peut être nécessaire pour atteindre la réponse thérapeutique maximale.

Durant la semaine sans prise de pilule, un doublement des taux de lamotrigine a été observé. Des effets indésirables dose-dépendants ne peuvent être exclus. Il faut prendre en considération l'utilisation d'une contraception sans semaine sans prise de pilule, comme traitement de première intention (par exemple, contraceptifs hormonaux continus ou méthodes non hormonales ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

- Instauration d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de la lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine :
  La posologie d'entretien de la lamotrigine devra dans la plupart des cas être doublée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Il est recommandé qu'à partir de l'instauration d'une contraception hormonale, la posologie de lamotrigine soit augmentée par paliers de 50 à 100 mg/jour toutes les semaines, selon la réponse clinique individuelle. Les posologies ne doivent pas dépasser ce seuil, à moins qu'en fonction de la réponse clinique des doses supérieures soient nécessaires. La mesure des concentrations sériques de lamotrigine avant et après l'instauration du contraceptif hormonal peut être envisagée pour confirmer que la concentration basale en lamotrigine a été maintenue. Si nécessaire, la posologie doit être adaptée. Chez les femmes prenant un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (« semaine sans prise de pilule »), un suivi du taux de lamotrigine sérique doit être effectué durant la 3e semaine de traitement actif, c'est-à-dire du jour 15 à 21 du cycle de la pilule. C'est pourquoi il est préférable d'utiliser une contraception exempte de semaine sans prise de pilule, comme traitement de première intention (par exemple, des contraceptifs hormonaux continus ou des méthodes non hormonales ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de la lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine :
  La posologie d'entretien de la lamotrigine devra dans la plupart des cas être diminuée de 50 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Il est recommandé de diminuer progressivement la dose quotidienne de lamotrigine par paliers de 50 à 100 mg chaque semaine (à un taux n'excédant pas 25 % de la dose quotidienne totale par semaine) durant une période de 3 semaines, à moins que la réponse clinique indique le contraire. La mesure des concentrations sériques de lamotrigine avant et après l'arrêt du contraceptif hormonal peut être envisagée, pour confirmer que la concentration basale en lamotrigine a été maintenue. Chez les femmes souhaitant arrêter la prise d'un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (« semaine sans prise de pilule »), un suivi du taux de lamotrigine sérique doit être effectué durant la 3e semaine active de traitement, c'est-à-dire du jour 15 à 21 du cycle de la pilule. Des échantillons destinés à l'évaluation des taux de lamotrigine après l'arrêt permanent de la pilule contraceptive ne doivent pas être collectés durant la 1re semaine suivant l'arrêt de la pilule.
- Instauration de la lamotrigine chez les patientes prenant déjà une contraception hormonale :
  Les augmentations posologiques doivent suivre les recommandations posologiques normales décrites dans les tableaux.
- Instauration et arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de la lamotrigine et prenant des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine :
  Un ajustement à la posologie recommandée d'entretien de la lamotrigine peut ne pas être nécessaire.

Utilisation avec l'association atazanavir/ritonavir :

Aucun ajustement du schéma recommandé d'augmentation de dose de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par l'association atazanavir/ritonavir. Chez les patients recevant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine si un traitement par l'association atazanavir/ritonavir est ajouté, ou diminuer la posologie de lamotrigine si atazanavir/ritonavir est arrêté. La surveillance des concentrations plasmatiques de lamotrigine devra être effectuée avant et pendant les 2 semaines suivant l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par l'association atazanavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (cf Interactions).

Utilisation avec l'association lopinavir/ritonavir :

Aucun ajustement du schéma recommandé d'augmentation de dose de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par l'association lopinavir/ritonavir. Chez les patients recevant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine si un traitement par l'association lopinavir/ritonavir est ajouté, ou diminuer la posologie de lamotrigine si lopinavir/ritonavir est arrêté. La surveillance des concentrations plasmatiques de lamotrigine devra être effectuée avant et pendant les 2 semaines suivant l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par l'association lopinavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (cf Interactions).

Sujets âgés (plus de 65 ans) :

Aucune adaptation posologique à partir du schéma recommandé n'est requise. La pharmacocinétique de la lamotrigine dans cette population ne diffère pas significativement de la population adulte non âgée (cf Pharmacocinétique).

Insuffisant rénal :

Des précautions doivent être prises lorsque Lamictal est administré à des patients insuffisants rénaux. Pour les patients en stade terminal d'insuffisance rénale, les posologies initiales de lamotrigine doivent se baser sur celles des traitements concomitants de ces patients ; des posologies d'entretien plus faibles peuvent être efficaces pour les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisant hépatique :

Les posologies initiales, d'augmentation et d'entretien doivent généralement être réduites d'approximativement 50 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de grade B) et de 75 % chez les insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh de grade C). Les augmentations posologiques et les posologies d'entretien doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique (cf Pharmacocinétique).

Coût pour 1 comprimé : 0,20 € (cp 2 mg), 0,14 € (cp 5 mg), 0,26 € (cp 25 mg), 0,42 € (cp 50 mg), 0,50 € (cp 100 mg), 0,79 € (cp 200 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éruption cutanée :

Des effets indésirables cutanés ont été signalés, ils sont généralement survenus dans les 8 premières semaines après l'instauration du traitement par la lamotrigine.

Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des éruptions cutanées graves nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine ont également été rapportées. Cela inclut des éruptions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), aussi appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (cf Effets indésirables).

Chez les adultes recrutés dans les essais utilisant les recommandations posologiques actuelles de la lamotrigine, l'incidence des éruptions cutanées graves est d'environ 1 pour 500 patients épileptiques. Environ la moitié de ces cas a été rapportée comme étant des syndromes de Stevens-Johnson (1 pour 1000). Dans les essais cliniques chez les patients atteints de troubles bipolaires, l'incidence des éruptions cutanées graves est d'environ 1 pour 1000.

Ce risque d'éruptions cutanées graves est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. Les données disponibles issues de nombreux essais cliniques suggèrent que l'incidence des éruptions ayant conduit à une hospitalisation chez des enfants est de l'ordre de 1 pour 300 à 1 pour 100.

Chez les enfants, l'aspect initial d'une éruption cutanée peut faire penser à une infection, les médecins doivent envisager l'éventualité d'une réaction au traitement par la lamotrigine chez les enfants développant des symptômes d'éruptions cutanées et de fièvre durant les 8 premières semaines de traitement.

De plus, le risque global d'éruptions semble être fortement lié à :

- des posologies initiales de lamotrigine élevées et dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée du traitement par la lamotrigine (cf Posologie/ Mode d'administration) ;
- l'utilisation concomitante de valproate (cf Posologie/ Mode d'administration).

Des précautions sont également exigées lors du traitement de patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions avec d'autres AEs étant donné que la fréquence d'éruptions cutanées non sévères après un traitement par la lamotrigine a été environ 3 fois plus élevée chez ces patients que chez ceux n'ayant pas de tels antécédents.

Tous les patients (adultes et enfants) qui développent une éruption doivent être rapidement évalués et Lamictal doit être arrêté immédiatement à moins que l'éruption ne soit clairement pas liée à la lamotrigine. Il est recommandé de ne pas réintroduire Lamictal chez les patients l'ayant interrompu en raison d'une éruption associée à un traitement antérieur par la lamotrigine, à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque. Si le patient a développé un SSJ, une NET ou un DRESS sous lamotrigine, le traitement avec de la lamotrigine ne devra jamais être repris chez ce patient.

L'éruption cutanée a également été rapportée dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face, anomalies hématologiques et hépatiques, et méningite aseptique (cf Effets indésirables). Le syndrome d'expression clinique variable peut, rarement, conduire à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit alors être immédiatement examiné et Lamictal interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.

La méningite aseptique était réversible à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas, mais était récurrente dans un certain nombre de cas lors d'une réexposition à la lamotrigine. La ré-exposition entraînait la réapparition rapide des symptômes qui étaient fréquemment plus sévères. La lamotrigine ne doit pas être réintroduite chez des patients l'ayant interrompue en raison d'une méningite aseptique due au traitement par la lamotrigine.

Aggravation clinique et risque suicidaire :

Des idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des AEs a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Les patients atteints de troubles bipolaires peuvent avoir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'idées ou comportements suicidaires qu'ils prennent ou non des médicaments pour les troubles bipolaires, y compris Lamictal. De ce fait, les patients sous Lamictal pour des troubles bipolaires doivent être étroitement surveillés pour toute aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et pour des idées et comportements suicidaires, particulièrement à l'instauration du traitement, ou lors de modifications posologiques.

Certains patients, tels que ceux ayant des antécédents d'idées ou de comportements suicidaires, les jeunes adultes, et ceux exprimant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, peuvent être plus à risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement.

Il faut envisager un changement du schéma posologique, voire un éventuel arrêt du médicament, chez les patients ayant une aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et/ou l'émergence d'idées/comportements suicidaires, particulièrement si ces symptômes sont sévères, surviennent brutalement ou ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient.

Contraceptifs hormonaux :

Effets des contraceptifs hormonaux sur l'efficacité de la lamotrigine :

L'utilisation de l'association éthinylestradiol/lévonorgestrel (30 µg/150 µg) multiplie environ par 2 la clairance de la lamotrigine, entraînant une diminution des taux de lamotrigine (cf Interactions). Une diminution des taux de lamotrigine a été associée à une perte de contrôle des crises. Après titration, une augmentation de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale) sera nécessaire dans la plupart des cas pour atteindre la réponse thérapeutique maximale.

Lors de l'arrêt d'un contraceptif hormonal, la clairance de la lamotrigine peut être réduite de moitié.

Des augmentations de taux de lamotrigine peuvent être associées à des effets indésirables dose-dépendants. Les patients doivent être suivis en conséquence.

Chez les femmes ne prenant pas encore d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine et prenant un contraceptif hormonal qui inclut 1 semaine de traitement inactif (par exemple « 1 semaine sans prise de pilule ») des augmentations progressives et transitoires des taux de lamotrigine surviendront durant la semaine de traitement inactif (cf Posologie/Mode d'administration). Ce type de variations des taux de lamotrigine peut être associé à des effets indésirables. Dans ce cas, il faut envisager, en première intention, l'utilisation d'une contraception n'incluant pas 1 semaine sans prise de pilule (par exemple, contraceptif hormonal continu ou méthodes non hormonales).

Les interactions entre la lamotrigine et d'autres contraceptifs oraux ou traitements hormonaux substitutifs n'ont pas été étudiées, bien qu'ils puissent affecter de la même façon les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine.

Effets de la lamotrigine sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux :

Une étude d'interaction chez 16 volontaires sains a montré une faible augmentation de la clairance du lévonorgestrel et des changements des taux de FSH et LH sériques (cf Interactions) lorsque la lamotrigine était administrée de façon concomitante à un contraceptif hormonal (association éthinylestradiol/lévonorgestrel). L'impact de ces changements sur l'activité ovulatoire ovarienne est inconnu. Cependant, on ne peut exclure la possibilité que ces changements conduisent à une diminution de l'efficacité du contraceptif chez certaines patientes prenant des spécialités à base d'hormones avec un traitement par lamotrigine. Aussi, les patientes doivent être informées de la nécessité de rapporter rapidement tout changement de leur cycle menstruel, tel qu'un saignement imprévu.

Dihydrofolate réductase :

La lamotrigine est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase et pourrait donc interférer avec le métabolisme des folates lors d'un traitement à long terme (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Toutefois, dans le cadre d'une utilisation prolongée, la lamotrigine n'a pas induit de changements significatifs de la concentration en hémoglobine, du volume globulaire moyen, ou des concentrations en folates du sérum ou des hématies pendant 1 an, ni de changements significatifs de la concentration en folates des hématies pendant 5 ans.

Insuffisance rénale :

Chez les insuffisants rénaux en stade terminal, des études en administration unique n'ont pas révélé de modifications significatives des concentrations plasmatiques en lamotrigine. Cependant, une accumulation du métabolite glucuronoconjugué est à prévoir et des précautions d'emploi doivent donc être prises pour le traitement de ces patients.

Patients prenant d'autres spécialités contenant de la lamotrigine :

Lamictal ne doit pas être administré aux patients déjà traités par toute autre préparation contenant de la lamotrigine sans consultation médicale.

Développement chez les enfants :

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la lamotrigine sur la croissance, la maturation sexuelle et les développements cognitifs, émotionnels et comportementaux des enfants.

Précautions relatives à l'épilepsie :

Comme avec d'autres AEs, l'arrêt brutal de Lamictal peut provoquer des crises par un effet rebond. La posologie de Lamictal doit être progressivement réduite sur une période de 2 semaines, sauf s'il s'agit de problèmes de tolérance (par exemple éruption cutanée) nécessitant un arrêt brutal du traitement.

D'après des données issues de la littérature, des crises convulsives sévères incluant l'état de mal peuvent conduire à une rhabdomyolyse, une défaillance multiviscérale et une coagulation intravasculaire disséminée pouvant parfois conduire au décès.

Des cas similaires sont survenus en association avec l'utilisation de lamotrigine.

Une aggravation clinique significative de la fréquence des crises peut être observée au lieu d'une amélioration de celle-ci. Chez les patients présentant plusieurs types de crises, le bénéfice observé sur le contrôle d'un type de crise doit être pondéré face à une aggravation d'un autre type de crise.

Les crises myocloniques peuvent être aggravées par la lamotrigine.

Les données suggèrent que les réponses au traitement lors d'une association à des inducteurs enzymatiques sont moindres comparées à une association à des médicaments antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. La cause en est mal connue.

Chez les enfants prenant de la lamotrigine pour le traitement d'absences typiques, l'efficacité peut ne pas se maintenir chez tous les patients.

Précautions relatives aux troubles bipolaires :

Enfants et adolescents de moins de 18 ans :

Le traitement par antidépresseur est associé à une augmentation des idées et comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents atteints de troubles dépressifs majeurs et d'autres troubles psychiatriques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les UDP-glucuronyltransférases ont été identifiées comme les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Il n'y a aucune preuve indiquant que la lamotrigine provoque une induction ou une inhibition des enzymes de métabolisation du médicament par oxydation hépatique cliniquement significative, et il est peu probable que surviennent des interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. La lamotrigine peut induire son propre métabolisme mais l'effet est modeste et a peu de probabilité d'avoir des conséquences cliniques significatives.

Tableau 6 : Effets d'autres médicaments sur la glucuronisation de la lamotrigine

Médicaments qui inhibent significativement la glucuronisation de la lamotrigine	Médicaments qui induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine	Médicaments qui n'inhibent ni n'induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine
Valproate	Phénytoïne	Oxcarbazépine
	Carbamazépine	Felbamate
	Phénobarbital	Gabapentine
	Primidone	Lévétiracétam
	Rifampicine	Prégabaline
	Lopinavir/ritonavir	Topiramate
	Association éthinylestradiol/lévonorgestrel*	Zonisamide
	Atazanavir/ritonavir**	Lithium
		Buproprion
		Olanzapine
		Aripiprazole

* D'autres contraceptifs oraux et traitements hormonaux substitutifs n'ont pas été étudiés mais devraient affecter de façon similaire les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

** Pour le schéma posologique, cf Posologie/Mode d'administration.

Interactions impliquant les antiépileptiques :

Le valproate, qui inhibe la glucuronisation de la lamotrigine, réduit le métabolisme de la lamotrigine et augmente la demi-vie de la lamotrigine d'approximativement 2 fois. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le valproate, le schéma posologique approprié doit être appliqué (cf Posologie/Mode d'administration).

Certains AEs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone) qui induisent les enzymes de métabolisation hépatique du médicament, induisent la glucuronisation de la lamotrigine et renforcent le métabolisme de la lamotrigine. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la primidone, le schéma posologique approprié doit être appliqué (cf Posologie/Mode d'administration).

Des évènements affectant le système nerveux central ont été rapportés, incluant sensations vertigineuses, ataxie, diplopie, vision floue et nausée suite à l'introduction de la lamotrigine chez des patients prenant de la carbamazépine. Ces évènements se résolvent habituellement quand la dose de carbamazépine est réduite. Un effet similaire a été observé pendant une étude sur la lamotrigine et l'oxcarbazépine chez des volontaires sains adultes, mais la réduction de doses n'a pas été testée.

Des cas de diminution des taux de lamotrigine ont été rapportés dans la littérature lorsque la lamotrigine était donnée en association avec de l'oxcarbazépine. Cependant, dans une étude prospective chez des volontaires sains adultes prenant des doses de 200 mg de lamotrigine et de 1200 mg d'oxcarbazépine, l'oxcarbazépine n'a pas modifié le métabolisme de la lamotrigine et la lamotrigine n'a pas modifié le métabolisme de l'oxcarbazépine. Par conséquent, chez les patients recevant un traitement concomitant contenant de l'oxcarbazépine, il faut utiliser le schéma posologique de la lamotrigine en association sans le valproate et sans inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans une étude chez des volontaires sains, la coadministration de felbamate (1200 mg 2 fois par jour) avec de la lamotrigine (100 mg 2 fois par jour pendant 10 jours) n'a pas semblé avoir d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Sur la base d'analyse rétrospective des taux plasmatiques de patients ayant reçu de la lamotrigine à la fois avec et sans gabapentine, la gabapentine n'a pas semblé modifier la clairance apparente de la lamotrigine.

Les interactions potentielles entre le lévétiracétam et la lamotrigine ont été évaluées par l'examen des concentrations sériques des deux agents durant des essais cliniques contre placebo. Ces données indiquent que la lamotrigine n'influence pas la pharmacocinétique du lévétiracétam et que le lévétiracétam n'influence pas la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Les concentrations plasmatiques de la lamotrigine à l'état d'équilibre n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de prégabaline (200 mg, 3 fois par jour). Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique entre la lamotrigine et la prégabaline.

Le topiramate n'a conduit à aucune modification des concentrations plasmatiques de lamotrigine. L'administration de la lamotrigine a conduit à une augmentation de 15 % des concentrations en topiramate.

Dans un essai chez des patients épileptiques, la coadministration de zonisamide (200 à 400 mg/jour) et de lamotrigine (150 à 500 mg/jour) pendant 35 jours n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Bien que des modifications des concentrations plasmatiques d'autres AEs aient été rapportées, des études contrôlées n'ont révélé aucune preuve que la lamotrigine affecte les concentrations plasmatiques des AEs concomitants. Des preuves issues d'études *in vitro* indiquent que la lamotrigine ne déplace pas les autres AEs de leurs sites de liaison aux protéines.

Interactions impliquant d'autres agents psychoactifs :

La pharmacocinétique du lithium après la prise de 2 g de gluconate de lithium anhydre 2 fois par jour pendant 6 jours chez 20 sujets sains n'a pas été modifiée par la coadministration de 100 mg/jour de lamotrigine.

Des doses orales multiples de bupropion n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de lamotrigine chez 12 sujets et n'ont donné qu'une légère augmentation de l'ASC du glucuronoconjugué de la lamotrigine.

Dans une étude chez des volontaires adultes sains, 15 mg d'olanzapine a réduit l'ASC et la Cmax de la lamotrigine de valeurs moyennes respectives de 24 % et 20 %. Un effet de cette ampleur n'a généralement pas de pertinence clinique attendue. La lamotrigine à 200 mg n'a pas affecté la pharmacocinétique de l'olanzapine.

Des doses orales multiples de lamotrigine de 400 mg par jour n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 2 mg de rispéridone chez 14 adultes volontaires sains. Suite à la co-administration de 2 mg de rispéridone avec de la lamotrigine, 12 des 14 volontaires ont rapporté une somnolence contre 1 sur 20 quand la rispéridone a été

donnée seule, et aucun quand la lamotrigine a été administrée seule.
Dans une étude de 18 patients adultes atteints de trouble bipolaire de type I, recevant un traitement d'entretien de la lamotrigine (100-400 mg/jour), des doses d'aripiprazole ont été augmentées de 10 mg/jour pour atteindre 30 mg/jour sur une période de 7 jours. Cette posologie a été poursuivie pendant les 7 jours suivants à raison d'une prise quotidienne. Une réduction moyenne d'environ 10 % de la C_{max} et de l'ASC de la lamotrigine a été observée. Un effet de cette ampleur ne devrait pas avoir de conséquence clinique.
Des expériences *in vitro* ont indiqué que la formation du métabolite primaire de la lamotrigine, le 2-N-glucuronide, a été inhibée de façon minimale par la co-incubation avec de l'amitriptyline, du bupropion, du clonazépam, de l'halopéridol ou du lorazépam. Ces expériences ont également suggéré qu'il est peu probable que le métabolisme de la lamotrigine ait été inhibé par la clozapine, la fluoxétine, la phénelzine, la rispéridone, la sertraline ou la trazodone. De plus, une étude du métabolisme du bufuralol utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains a suggéré que la lamotrigine ne réduirait pas la clairance des médicaments majoritairement métabolisés par le cytochrome CYP2D6.
Interactions impliquant les contraceptifs hormonaux :
Effet des contraceptifs hormonaux sur la pharmacocinétique de la lamotrigine :
Dans une étude chez 16 femmes volontaires, l'administration de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel associés dans une pilule contraceptive orale a provoqué approximativement un doublement de la clairance orale de la lamotrigine, conduisant à des réductions moyennes de l'ASC et de la Cmax respectivement de 52 % et 39 %. Les concentrations sériques de la lamotrigine ont augmenté au cours de la semaine de traitement inactif (incluant « la semaine sans prise de pilule »), avec des concentrations avant la prise à la fin de la semaine de traitement inactif, en moyenne, environ 2 fois plus élevées que pendant le traitement associé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement selon les lignes directrices sur l'escalade de dose recommandée de la lamotrigine ne devrait être nécessaire pour la seule raison de l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais la dose d'entretien de la lamotrigine devra être augmentée ou diminuée dans la plupart des cas lors de l'instauration ou de l'arrêt de contraceptifs hormonaux (cf Posologie/Mode d'administration).
Effet de la lamotrigine sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux :
Dans une étude chez 16 femmes volontaires, une dose de maintien de 300 mg de lamotrigine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la composante éthinylestradiol dans l'association d'une pilule contraceptive orale. Il a été observé une légère augmentation de la clairance orale de la composante lévonorgestrel, conduisant à des réductions moyennes de l'ASC et de la Cmax respectivement de 19 % et 12 %.
Les mesures des taux sériques de FSH, LH et d'estradiol pendant l'étude ont indiqué quelques pertes de suppression de l'activité hormonale ovarienne chez quelques femmes, bien que la mesure de la progestérone sérique ait indiqué qu'il n'y a eu aucune preuve hormonale de l'ovulation chez aucun des 16 sujets. L'impact de la légère augmentation de la clairance du lévonorgestrel et des modifications des taux sériques de FSH et de LH sur l'activité ovulatoire ovarienne est inconnu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets des doses de lamotrigine autres que 300 mg/jour n'ont pas été étudiés et il n'y a pas eu d'études avec d'autres spécialités à base d'hormones féminines.
Interactions impliquant d'autres médicaments :
Dans une étude chez 10 hommes volontaires, la rifampicine a augmenté la clairance de la lamotrigine et diminué la demi-vie de la lamotrigine par induction des enzymes hépatiques responsables de la glucuronisation. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec la rifampicine, le schéma posologique approprié doit être appliqué (cf Posologie/Mode d'administration).
Dans une étude chez des volontaires sains, l'association lopinavir/ritonavir a diminué environ de moitié les concentrations plasmatiques de la lamotrigine, probablement par induction de la glucuronisation. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'association lopinavir/ritonavir, le schéma posologique approprié doit être appliqué (cf Posologie/Mode d'administration).
Dans une étude chez des volontaires sains adultes, l'association atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrée pendant 9 jours, a réduit l'ASC et la Cmax plasmatiques de la lamotrigine (dose unique de 100 mg) en moyenne de 32 % et 6 %, respectivement. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'association atazanavir/ritonavir, le schéma posologique approprié doit être appliqué (cf Posologie/Mode d'administration).
Des données *in vitro* montrent que la lamotrigine, mais pas le métabolite 2-N-glucuronide, est un inhibiteur du transporteur des cations organiques 2 (TCO2) à des concentrations potentiellement cliniquement significatives. Ces données démontrent que la lamotrigine est un inhibiteur du TCO2, avec une valeur de CI50 de 53,8 µM. La co-administration de la lamotrigine avec des médicaments excrétés par les reins qui sont des substrats du TCO2 (par exemple la metformine, la gabapentine et la varénicline) peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments. La signification clinique n'a pas été clairement définie, toutefois une attention particulière devra être portée aux patients recevant de telles associations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Risque lié aux antiépileptiques en général :
Un avis spécialisé doit être donné aux femmes épileptiques en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves.
La monothérapie doit être préférée chaque fois que cela est possible car une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque de malformations congénitales lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques coadministrés.
Risque lié à la lamotrigine :
L'analyse d'un nombre élevé de données chez les femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie pendant le premier trimestre de grossesse (plus de 8700) n'a pas mis en évidence d'augmentation substantielle du risque de malformations congénitales majeures y compris les fentes labio-palatines. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (cf Sécurité préclinique).
Si un traitement par Lamictal est considéré comme nécessaire durant la grossesse, la dose thérapeutique la plus faible est recommandée.
La lamotrigine a un léger effet inhibiteur sur l'acide dihydrofolique réductase et pourrait par conséquent théoriquement conduire à un risque accru de préjudices embryofœtaux par diminution des taux d'acide folique. La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse.
Les changements physiologiques durant la grossesse peuvent modifier les concentrations de lamotrigine et/ou son effet thérapeutique. Des cas de diminution des taux plasmatiques de lamotrigine durant la grossesse ont été rapportés avec un risque potentiel de perte de contrôle des crises. Après la naissance, les taux de lamotrigine peuvent augmenter rapidement avec un risque d'effets indésirables dose-dépendants. Par conséquent les concentrations sériques de lamotrigine doivent être surveillées avant, pendant et après la grossesse, tout comme rapidement après la naissance. Si nécessaire, la dose doit être adaptée pour maintenir la concentration sérique de la lamotrigine au même niveau qu'avant la grossesse, ou adaptée à la réponse clinique. De plus, les effets indésirables dose-dépendants doivent être surveillés après la naissance.
ALLAITEMENT :
Il a été rapporté que la lamotrigine passe dans le lait maternel à des concentrations fortement variables, entraînant chez les nourrissons des taux en lamotrigine totaux allant jusqu'à environ 50 % de ceux de la mère. Par conséquent, chez les nourrissons allaités, les concentrations sériques de lamotrigine peuvent atteindre des taux auxquels des effets pharmacologiques peuvent survenir. Parmi un groupe restreint de nourrissons exposés à la lamotrigine via l'allaitement, aucun effet indésirable n'a été observé.
Les bénéfices potentiels de l'allaitement doivent être évalués face au risque potentiel de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson. Si une femme décide d'allaiter son enfant pendant qu'elle est traitée par lamotrigine, il faudra surveiller les effets indésirables chez le nourrisson.
FERTILITÉ :
Des études effectuées chez l'animal n'ont révélé aucune altération de la fertilité par la lamotrigine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la variabilité de la réponse individuelle à tous les traitements par AE, les patients prenant Lamictal pour traiter leur épilepsie doivent consulter leur médecin sur les questions particulières liées à la conduite et à l'épilepsie.
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Deux études chez des volontaires ont montré que l'effet de la lamotrigine sur la coordination motrice visuelle fine, les mouvements oculaires, le balancement du corps et les effets sédatifs subjectifs ne sont pas différents par rapport au placebo. Dans les essais cliniques avec la lamotrigine, les évènements indésirables à caractère neurologique, tels que des sensations vertigineuses et une diplopie, ont été rapportés. Par conséquent, les patients doivent voir dans quelle mesure le traitement par Lamictal les affecte avant de conduire ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables pour les indications d'épilepsie et de troubles bipolaires sont basés sur les données disponibles issues d'essais cliniques contrôlés et d'autres expériences cliniques, et sont listés dans le tableau ci-dessous. Les catégories des fréquences proviennent des essais cliniques contrôlés (en monothérapie pour l'épilepsie [identifiées par un astérisque *] et pour les troubles bipolaires [identifiées par le symbole §]). Lorsque les catégories des fréquences diffèrent entre les données des essais cliniques de l'épilepsie et ceux des troubles bipolaires, la fréquence la plus élevée est mentionnée. Toutefois, lorsqu'aucune donnée d'essais cliniques contrôlés n'est disponible, les catégories de fréquences étaient obtenues à partir d'autres essais cliniques.
La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anomalies hématologiques(1) incluant neutropénies, leucopénies, anémies, thrombopénies, pancytopénies, anémies aplasiques, agranulocytoses
Indéterminée	Adénopathie(1)
Affections du système immunitaire	
Très rare	Syndrome d'hypersensibilité(2) (incluant des symptômes comme fièvre, adénopathies, œdème de la face, anomalies hématologiques et hépatiques, coagulation intravasculaire disséminée, défaillance multiviscérale)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agressivité, irritabilité
Très rare	Confusion, hallucinations, tics
Indéterminée	Cauchemars
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées* §
Fréquent	Somnolence* §, sensations vertigineuses* §, tremblements*, insomnie*, agitation §
Peu fréquent	Ataxie*
Rare	Nystagmus*, méningite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Instabilité, mouvements anormaux, aggravation de la maladie de Parkinson(3), syndrome extrapyramidal, choréoathétose*, augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Diplopie*, vision floue*
Rare	Conjonctivite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées*, vomissements*, diarrhée*, sécheresse buccale §
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Insuffisance hépatique, dysfonctionnement hépatique(4), augmentation des valeurs des tests hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruptions cutanées(5)* §
Peu fréquent	Alopécie
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson §
Très rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie §
Très rare	Réactions type lupus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue*, douleurs §, douleur du dos §

Description des effets indésirables sélectionnés :
(1) Les anomalies hématologiques et les adénopathies peuvent être ou non associées à un syndrome d'hypersensibilité (cf Affections du système immunitaire).
(2) Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face et anomalies hématologiques et hépatiques. Le syndrome d'expression clinique variable peut, rarement, conduire à une coagulation intravasculaire disséminée et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit alors être immédiatement examiné et Lamictal interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.
(3) Ces effets ont été rapportés dans d'autres essais cliniques : des cas d'aggravation de symptômes parkinsoniens liés à la lamotrigine ont été rapportés chez des patients ayant une maladie de Parkinson préexistante, des effets extrapyramidaux et des choréoathétoses ont également été rapportés de façon isolée chez des patients n'ayant pas cette pathologie sous-jacente.
(4) Un dysfonctionnement hépatique survient généralement en association avec des réactions d'hypersensibilité mais des cas isolés ont été rapportés sans signe manifeste d'hypersensibilité.
(5) Dans des essais cliniques chez l'adulte, les éruptions cutanées sont survenues jusqu'à 8 à 12 % des patients prenant de la lamotrigine et chez 5 à 6 % des patients prenant un placebo. Les éruptions cutanées ont conduit à l'arrêt du traitement par la lamotrigine chez 2 % des patients. L'éruption, généralement maculopapuleuse en apparence, apparaît généralement dans les huit premières semaines de traitement et se résout à l'arrêt du traitement par Lamictal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des éruptions cutanées graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées. Bien que la majorité guérisse à l'arrêt du traitement par la lamotrigine, quelques patients ont des séquelles irréversibles et il y a eu de rares cas de décès associés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le risque global d'éruptions cutanées semble être fortement lié à :
- des doses initiales de lamotrigine élevées et dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée (cf Posologie/Mode d'administration),
- l'utilisation concomitante de valproate (cf Posologie/Mode d'administration).

Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques (cf supra Affections du système immunitaire).
Il a été rapporté des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez des patients traités au long terme avec de la lamotrigine. Le mécanisme par lequel la lamotrigine affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :
Des ingestions de doses massives excédant de 10 à 20 fois la dose thérapeutique maximale, incluant des cas mortels, ont été rapportées. Le surdosage a conduit à des symptômes comprenant nystagmus, ataxie, trouble de la conscience, crises convulsives tonico-cloniques et coma. Un élargissement du QRS (retard à la conduction intraventriculaire) a également été observé chez les patients en surdosage. L'élargissement de plus de 100 ms de la durée du QRS peut être associé à une toxicité plus sévère.
Traitement :
En cas de surdosage, il convient d'hospitaliser le patient et de lui administrer le traitement adéquat. Un traitement visant à diminuer l'absorption devra être mis en place (charbon activé), si cela est indiqué. Une prise en charge supplémentaire devra être instaurée selon l'état clinique du patient. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de l'hémodialyse comme traitement d'un surdosage. Chez 6 volontaires insuffisants rénaux, 20 % de la lamotrigine a été retiré de l'organisme pendant une session d'hémodialyse de 4 heures (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres anti-épileptiques, code ATC : N03AX09.
Mécanisme d'action :
Les résultats d'études pharmacologiques suggèrent que la lamotrigine bloque préférentiellement et de façon voltage-dépendante les canaux sodiques activés. Cela inhibe l'activation répétitive et soutenue des neurones et inhibe la libération du glutamate (le neurotransmetteur qui joue un rôle clé dans la genèse des crises d'épilepsie). Ces effets contribuent probablement aux propriétés anti-convulsivantes de la lamotrigine.
A l'inverse, les mécanismes par lesquels la lamotrigine exerce son action thérapeutique sur les troubles bipolaires n'ont pas été établis, bien que les interactions canaux sodium voltage-dépendants soient probablement importantes.
Effets pharmacodynamiques :
Dans les tests conçus pour évaluer les effets des médicaments sur le système nerveux central, les résultats obtenus en utilisant une dose de 240 mg de lamotrigine administrée à des volontaires sains n'ont pas différé du placebo, tandis qu'à la fois 1000 mg de phénytoïne et 10 mg de diazépam ont chacun atteint significativement la coordination motrice visuelle fine et les mouvements oculaires, augmenté le balancement du corps et produit des effets sédatifs subjectifs.
Dans une autre étude, des doses orales uniques de 600 mg de carbamazépine ont significativement atteint la coordination motrice visuelle fine et les mouvements oculaires, tout en augmentant le balancement du corps et le rythme cardiaque, alors que les résultats avec des doses de lamotrigine de 150 mg et 300 mg n'ont pas différé du placebo.
Efficacité clinique et tolérance chez les enfants âgés de 1 à 24 mois :
L'efficacité et la tolérance de la lamotrigine en association dans le traitement des crises partielles chez les enfants de 1 à 24 mois ont été évaluées dans un petit

essai de sevrage en double aveugle contrôlé contre placebo. Le traitement a été initié chez 177 sujets selon un schéma d'augmentation des doses semblable à celui utilisé pour les enfants âgés de 2 à 12 ans.
Comme les comprimés de 2 mg de lamotrigine correspondent au plus faible dosage disponible, ce schéma standard de posologie a été adapté dans certains cas durant la phase d'augmentation des doses (par exemple, en administrant un comprimé de 2 mg 1 jour sur 2 quand la dose calculée était inférieure à 2 mg). Les taux sériques ont été mesurés à la fin de la semaine 2 de titration et les doses suivantes étaient alors réduites ou restaient inchangées si la concentration dépassait 0,41 µg/ml, soit la concentration attendue chez les adultes à ce stade. Des réductions de doses allant jusqu'à 90 % ont été nécessaires chez certains patients à la fin de la semaine 2. 38 patients répondeurs (diminution de la fréquence des crises > 40 %) ont été randomisés pour recevoir un placebo ou la lamotrigine. La proportion de sujets ayant présenté un échec au traitement a été de 84 % (16 sujets/19) dans le bras placebo et de 58 % (11 sujets/19) dans le bras lamotrigine. La différence n'a pas été statistiquement significative : 26,3 %, IC 95 % [− 2,6 ; 50,2 %], p = 0,07.
Deux cent cinquante-six sujets au total, âgés de 1 à 24 mois, ont été exposés à la lamotrigine à des doses allant de 1 à 15 mg/kg/jour pendant 72 semaines au maximum. Le profil de tolérance de la lamotrigine chez ces enfants âgés de 1 mois à 2 ans a été similaire à celui d'enfants plus âgés à l'exception de l'aggravation cliniquement significative des crises (⩾ 50 %) qui a été rapportée plus fréquemment chez les enfants de moins de 2 ans (26 %) comparé aux enfants plus âgés (14 %).

Efficacité clinique et tolérance dans le syndrome de Lennox-Gastaut :

Il n'y a aucune donnée sur la monothérapie dans les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.

Efficacité clinique dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients atteints de troubles bipolaires :

L'efficacité de la lamotrigine dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I a été évaluée dans 2 études.
L'étude SCAB2003 a été une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo, contrôlée contre placebo et lithium, et à dose fixe, ayant évalué la prévention à long terme des rechutes et récurrences d'épisodes de dépression et/ou de manie chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et ayant présenté récemment ou présentant un épisode dépressif majeur. Une fois stabilisés par de la lamotrigine administrée en monothérapie ou en association, les patients ont été randomisés dans l'un des 5 groupes de traitement : lamotrigine (50, 200, 400 mg/jour), lithium (taux sériques de 0,8 à 1,1 mmol/l) ou placebo pendant 76 semaines au maximum (18 mois). Le critère principal d'évaluation a été le « Délai d'intervention pour un épisode thymique (TIME) », l'intervention étant définie par un traitement pharmacologique complémentaire ou une sismothérapie (ou électroconvulsivothérapie, ECT).
L'étude SCAB2006 a eu une méthodologie similaire à celle de l'étude SCAB2003, mais différente de l'étude SCAB2003 par l'évaluation de doses flexibles de lamotrigine (100 à 400 mg/jour) et par l'inclusion de patients présentant un trouble bipolaire de type I qui devaient avoir présenté récemment ou présentaient un épisode maniaque. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des résultats des études ayant évalué l'efficacité de la lamotrigine dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I

« Proportion » de patients sans évènement à la semaine 76						
	Étude SCAB2003 Bipolaire I			Étude SCAB2006 Bipolaire I		
Critère d'inclusion	Épisode dépressif majeur			Épisode maniaque majeur		
	Lamotrigine	Lithium	Placebo	Lamotrigine	Lithium	Placebo
Sans intervention	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valeur de p (probabilité associée au test du log rank)	0,004	0,006	–	0,023	0,006	–
Sans dépression	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valeur de p (probabilité associée au test du log rank)	0,047	0,209	–	0,015	0,167	–
Sans manie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valeur de p (probabilité associée au test du log rank)	0,339	0,026	–	0,280	0,006	–

Dans des analyses portant sur le délai de survenue d'un premier épisode dépressif et le délai de survenue d'un premier épisode maniaque/hypomaniaque ou d'un épisode mixte, les patients traités par la lamotrigine ont eu des délais de survenue d'un premier épisode dépressif significativement plus longs que les patients sous placebo, et la différence entre les traitements pour le délai de survenue d'un premier épisode maniaque/hypomaniaque ou d'un épisode mixte n'a pas été statistiquement significative.
L'efficacité de la lamotrigine en association avec des thymorégulateurs n'a pas été suffisamment étudiée.

Enfants (10-12 ans) et adolescents (13-17 ans) :

Une étude multicentrique avec une phase en ouvert puis en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, randomisée avec groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la sécurité de la lamotrigine à libération immédiate comme traitement d'entretien en association pour retarder les épisodes thymiques des filles, des garçons et des adolescents (10-17 ans) qui avaient été diagnostiqués avec un trouble bipolaire de type I et qui étaient en rémission ou avaient une amélioration d'un épisode bipolaire au cours d'un traitement par la lamotrigine en association avec un antipsychotique ou d'autres médicaments de stabilisation de l'humeur. Le résultat de l'analyse d'efficacité primaire (temps de survenue d'un événement bipolaire - TOBE) n'a pas atteint une significativité statistique (p = 0,0717), ainsi l'efficacité n'a pas été démontrée. De plus, les résultats concernant la sécurité ont montré un nombre de cas de comportements suicidaires accru chez les patients traités par la lamotrigine : 5 % (4 patients) dans le bras lamotrigine comparativement à 0 dans le groupe placebo (cf Posologie/Mode d'administration).

Étude sur l'effet de la lamotrigine sur la conduction cardiaque :

Une étude chez des volontaires adultes sains a évalué les effets des doses répétées de lamotrigine (jusqu'à 400 mg/jour) sur la conduction cardiaque, telle qu'évaluée par un ECG à 12 pistes. Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de la lamotrigine sur l'intervalle QT comparé au placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau intestinal, avec un effet de premier passage hépatique négligeable. Le pic plasmatique est atteint environ 2,5 heures après l'administration orale du produit. La nourriture retarde légèrement le pic de concentration plasmatique, mais sans modifier la quantité absorbée.
Il existe une grande variation interindividuelle des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, mais les concentrations pour un même individu varient un peu.

Distribution :

Le taux de liaison de la lamotrigine aux protéines plasmatiques est de 55 %. Il est peu probable qu'un déplacement de la liaison de la lamotrigine aux protéines plasmatiques entraîne un effet toxique. Le volume de distribution est de 0,92 à 1,22 l/kg.

Biotransformation :

Les UDP-glucuronyltransférases ont été identifiées comme les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine.
La lamotrigine induit son propre métabolisme de façon modérée et dose-dépendante.
D'autre part, la lamotrigine ne semble pas affecter la pharmacocinétique des autres AEs et les données suggèrent que les interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P_{450} sont peu probables.

Élimination :

La clairance plasmatique apparente chez le sujet sain est d'environ 30 ml/min. La clairance de la lamotrigine est initialement métabolique avec l'élimination consécutive de dérivés glucuronoconjugués dans les urines. Moins de 10 % sont excrétés inchangés dans les urines. Seulement 2 % environ des métabolites sont excrétés dans les fèces.
La clairance et la demi-vie d'élimination sont indépendantes de la dose administrée. La demi-vie plasmatique apparente chez le sujet sain est estimée à approximativement 33 heures (valeurs limites allant de 14 à 103 heures). Dans une étude chez des sujets atteints du syndrome de Gilbert, la clairance apparente moyenne a été réduite de 32 % par rapport au groupe contrôle, mais les valeurs sont restées dans les valeurs limites de la population générale.
La demi-vie de la lamotrigine est grandement affectée par les comédications. La demi-vie moyenne est réduite approximativement à 14 heures avec des inducteurs de la glucuronisation comme la carbamazépine et la phénytoïne et augmente à 70 heures en moyenne quand la lamotrigine est administrée avec du valproate seul (cf Posologie/Mode d'administration).

Linéarité :

La pharmacocinétique est linéaire jusqu'à 450 mg, correspondant à la plus haute dose unitaire testée.

Populations spéciales :

Enfants :
La clairance ajustée au poids du corps est plus grande chez les enfants que chez les adultes avec les valeurs les plus élevées chez les enfants de moins de 5 ans. La demi-vie est généralement plus courte chez les enfants que chez les adultes avec une valeur moyenne d'approximativement 7 heures quand elle est administrée avec des médicaments inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine et la phénytoïne et augmente à des valeurs moyennes de 45 à 50 heures quand elle est administrée avec du valproate seul (cf Posologie/Mode d'administration).
Nourrissons âgés de 2 à 26 mois :
Chez 143 patients âgés de 2 à 26 mois, pesant de 3 à 16 kg, la clairance a été diminuée par rapport aux enfants plus âgés de même poids corporel, recevant des doses orales par kg de poids corporel semblables à celles utilisées pour des enfants âgés de plus de 2 ans. La demi-vie moyenne a été estimée à 23 heures chez les nourrissons de moins de 26 mois traités concomitamment par inducteur enzymatique, à 136 heures lors de la coadministration avec le valproate et à 38 heures chez les sujets traités sans inducteur/inhibiteur enzymatique associé. La variabilité interindividuelle de la clairance orale a été élevée dans le groupe de patients de 2 à 26 mois (47 %). Les taux prévisibles de concentration sérique chez les nourrissons de 2 à 26 mois se sont généralement situés dans le même intervalle que ceux des enfants plus âgés, bien que des taux plus élevés de Cmax puissent être observés chez certains enfants avec un poids inférieur à 10 kg.
Sujets âgés :
Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients épileptiques jeunes et âgés ayant participé aux mêmes essais cliniques montrent que la clairance de la lamotrigine n'est pas modifiée de façon cliniquement significative. Après administration de doses uniques, la clairance apparente diminue de 12 % et passe de 35 ml/min chez les patients de 20 ans à 31 ml/min chez les patients de 70 ans. Après un traitement de 48 semaines, elle diminue de 10 % et passe de 41 ml/min chez les patients jeunes à 37 ml/min chez les patients âgés. De plus, les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine ont été étudiés chez 12 sujets âgés sains après l'administration d'une dose unique de 150 mg.
La clairance moyenne chez les patients âgés (0,39 ml/min/kg) se situe dans l'intervalle des valeurs moyennes de clairance (0,31 à 0,65 ml/min/kg) obtenues au cours de 9 essais réalisés chez des adultes non âgés, après administration d'une dose unique allant de 30 à 450 mg.
Insuffisants rénaux :
Douze volontaires atteints d'insuffisance rénale chronique et six autres sujets sous hémodialyse ont chacun reçu une dose unique de 100 mg de lamotrigine. Les clairances moyennes ont été de 0,42 ml/min/kg (insuffisance rénale chronique), 0,33 ml/min/kg (entre les hémodialyses) et 1,57 ml/min/kg (pendant l'hémodialyse), comparées à 0,58 ml/min/kg chez les volontaires sains. Les demi-vies plasmatiques moyennes ont été de 42,9 heures (insuffisance rénale chronique), 57,4 heures (entre les hémodialyses) et 13,0 heures (pendant l'hémodialyse), comparées à 26,2 heures chez les volontaires sains. En moyenne, environ 20 % (valeurs limites = 5,6 à 35,1) de la quantité totale de lamotrigine présente dans l'organisme a été éliminée pendant une session d'hémodialyse de 4 heures. Pour cette population de patients, les doses initiales de lamotrigine doivent se baser sur les prises concomitantes de médicaments du patient ; des doses d'entretien réduites peuvent être efficaces pour les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisants hépatiques :
Une étude de pharmacocinétique en dose unique a été réalisée chez 24 sujets ayant une insuffisance hépatique d'intensité variable et chez 12 volontaires sains faisant office de contrôle. La clairance apparente médiane de la lamotrigine a été de 0,31, 0,24 et 0,1 ml/min/kg chez des patients ayant respectivement une insuffisance hépatique de grade A, B ou C (Child-Pugh Classification), et de 0,34 ml/min/kg chez les volontaires sains de contrôle. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la posologie initiale, l'escalade de doses et la posologie d'entretien devraient généralement être réduites (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études sur la toxicité de reproduction et développementale chez les rongeurs et les lapins, aucun effet tératogène mais une réduction du poids fœtal et un retard de l'ossification du squelette ont été observés, à des niveaux d'exposition inférieurs ou similaires à l'exposition clinique attendue. Étant donné que des niveaux d'exposition supérieurs ne peuvent être testés chez l'animal en raison de la sévérité de la toxicité maternelle, le potentiel tératogénique de la lamotrigine n'a pas été caractérisé au-delà de l'exposition clinique.
Chez les rats, une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale a été observée lorsque la lamotrigine a été administrée durant la phase tardive de la gestation et pendant la période postnatale précoce. Ces effets ont été observés à l'exposition clinique attendue.
Chez des rats juvéniles, un effet sur l'apprentissage dans le test du labyrinthe de Biel, un léger retard dans la séparation balano-préputiale et la perméabilité vaginale ainsi qu'une diminution de la prise de poids corporel postnatale chez les animaux F1 ont été observés à des expositions environ 2 fois supérieures aux expositions thérapeutiques chez les adultes humains.
Les expériences animales n'ont pas révélé de baisse de la fertilité par la lamotrigine. La lamotrigine a réduit les taux d'acide folique fœtal chez les rats. Un déficit en acide folique est connu pour être associé à un risque accru de malformations congénitales chez l'animal comme chez les humains.
La lamotrigine a provoqué une inhibition dose-dépendante du courant à l'extrémité des canaux hERG dans les cellules rénales embryonnaires humaines. La CI50 a été environ 9 fois supérieure à la concentration maximale sans effet thérapeutique. La lamotrigine n'a pas provoqué de prolongation de l'espace QT chez l'animal à des expositions allant jusqu'à 9 fois la concentration maximale sans effet thérapeutique. Dans un essai clinique, il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de la lamotrigine sur l'espace QT chez des adultes volontaires sains (cf Pharmacodynamie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé à 2 mg : 2 ans.
Durée de conservation des comprimés à 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières d'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935458179 (2000, RCP rév 22.11.16) 2 mg.
3400934483561 (1997, RCP rév 06.12.16) 5 mg.
3400933898434 (1995, RCP rév 22.11.16) 25 mg.
3400934147135 (1996, RCP rév 22.11.16) 50 mg.
3400933898663 (1995, RCP rév 22.11.16) 100 mg.
3400934147364 (1996, RCP rév 22.11.16) 200 mg.
Mis sur le marché en 1996 (25 mg et 100 mg), 1998 (5 mg), 2000 (200 mg), 2001 (2 mg) et 2004 (50 mg).
Prix : 4,93 € (30 comprimés à 2 mg).
3,32 € (30 comprimés à 5 mg).
6,80 € (30 comprimés à 25 mg).
11,55 € (30 comprimés à 50 mg).
14,08 € (30 comprimés à 100 mg).
22,70 € (30 comprimés à 200 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

LAMISIL ® 250 mg comprimé sécable

terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanchâtre) : Boîtes de 14 et de 28.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Terbinafine (DCI) .... 250 mg
(sous forme de chlorhydrate : 281,25 mg/cp)
Excipients : stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline.

DC INDICATIONS

- Onychomycoses.
- Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmoplantaire, intertrigo interdigitoplantaire).
- Candidoses cutanées,
  lorsque ces 2 dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

La terbinafine administrée per os est inefficace dans le *Pityriasis versicolor* (aussi connu comme le *Tinea versicolor*) et les candidoses vaginales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Un comprimé par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sécables sont à prendre par voie orale avec de l'eau, de préférence au cours du repas, et à la même heure chaque jour.

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'indication et de la sévérité de l'infection.
Les durées de traitement habituelles sont les suivantes :
- Intertrigos des orteils (de type interdigital, plantaire/mocassin) : 2 - 6 semaines.
- Dermatophyties de la peau glabre, candidoses cutanées ou intertrigos génitaux ou cruraux : 2 - 4 semaines.
- Onychomycoses : La durée du traitement est généralement comprise entre 6 semaines et 3 mois. Un traitement de 6 semaines pour les onychomycoses des ongles des mains est généralement suffisant. En ce qui concerne les onychomycoses des ongles des pieds, un traitement de 12 semaines est généralement suffisant, même si certains patients avec une croissance des ongles lente peuvent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes cliniques peut ne se produire que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

Populations spéciales :

Patients âgés :

Aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin de posologies différentes de celles requises chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante légère ou grave, l'élimination de la terbinafine peut être réduite (cf Pharmacocinétique ; cf également Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les patients insuffisants hépatiques).

Insuffisance rénale :

Chez les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 mL/min ou créatininémie > 300 µmol/L), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée car elle n'a pas été étudiée de manière adéquate (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie hépatique chronique ou active (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min).

Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Avant d'initier un traitement par la terbinafine, il convient d'informer le patient de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de signes ou de symptômes persistants et sans cause apparente tels que : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, ictère, urines foncées ou selles décolorées.

Fonction hépatique :

La terbinafine est contre-indiquée chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient de réaliser un bilan hépatique puisqu'une atteinte hépatique peut survenir chez des patients avec ou sans maladie hépatique préexistante. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer régulièrement des bilans hépatiques (après 4 à 6 semaines de traitement). Le traitement par la terbinafine orale doit être arrêté et un contrôle de la fonction hépatique doit être immédiatement réalisé chez les patients présentant l'un des symptômes suivants : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, ictère, urines foncées ou selles décolorées.

Le traitement par la terbinafine doit être immédiatement arrêté en cas d'augmentation des enzymes hépatiques.

De rares cas d'insuffisances hépatiques graves ont été rapportés chez des patients traités par la terbinafine, certains ayant pu conduire à une transplantation hépatique ou un décès. Dans la majorité de ces cas, les patients présentaient des affections sous-jacentes graves (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Effets dermatologiques :

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.

Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés chez les patients traités par la terbinafine tels que :

- Fréquence rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.
- Fréquence indéterminée : éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS syndrome).

Lupus érythémateux ou psoriasis préexistant :

La terbinafine doit être prescrite avec précaution chez les patients ayant un psoriasis ou un lupus érythémateux préexistant car de très rares cas de lupus érythémateux ont été rapportés chez les patients traités par la terbinafine. De plus, des cas d'exacerbation de psoriasis et de lupus érythémateux cutanés et systémiques ont été rapportés depuis la commercialisation de la terbinafine.

Effets hématologiques :

De très rares cas de troubles hématologiques (neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopénie) ont été rapportés chez les patients traités par la terbinafine. Le bilan étiologique d'un trouble hématologique survenant chez les patients traités par la terbinafine doit être réalisé et une modification du traitement, y compris un arrêt du traitement, doit être envisagée.

Altération de la fonction rénale :

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min ou créatininémie > 300 micromoles/L), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée car elle n'a pas été étudiée de manière adéquate (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Enfants :

En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de la terbinafine par voie orale n'est pas recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou une perte réversible du goût ; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La clairance de la terbinafine peut être augmentée sous l'action de médicaments qui induisent le métabolisme, et peut être diminuée sous l'action de molécules qui inhibent le cytochrome P450. Si l'administration concomitante de tels médicaments est nécessaire, la posologie de la terbinafine doit être adaptée en conséquence.

D'après les résultats issus d'études réalisées *in vitro* et chez des volontaires sains, la terbinafine a un impact négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, comme la terfénadine, le tolbutamide, le triazolam ou les contraceptifs oraux, à l'exception de ceux qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessous).

Déconseillées :

- Atomoxétine : risque d'augmentation des effets indésirables de l'atomoxétine, par diminution importante de son métabolisme hépatique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'atomoxétine pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt.
- Méquitazine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.
- Tamoxifène : risque de baisse de l'efficacité du tamoxifène, par inhibition de la formation de son métabolite actif par la terbinafine.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine : diminution des concentrations sanguines de ciclosporine. La terbinafine augmente de 15 % la clairance de la ciclosporine. Contrôle des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par la terbinafine et après son arrêt.
- Flécaïnide : risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par la terbinafine.
- Métoprolol : chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.
- Propafénone : risque d'augmentation des effets indésirables de la propafénone, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la propafénone pendant le traitement par la terbinafine.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. La rifampicine augmente de 100 % la clairance de la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la mère nécessite un traitement par terbinafine par voie orale et si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

ALLAITEMENT :

La terbinafine est excrétée dans le lait maternel et l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études sur la fertilité chez l'animal suggèrent l'absence d'effet de la terbinafine orale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets du traitement par terbinafine sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été menée.

Les patients qui ressentent des sensations vertigineuses doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

10 % des patients ayant participé aux études cliniques ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (5 %).

Les effets indésirables rapportés avec Lamisil, soit au cours des essais cliniques soit après la commercialisation du médicament (notification spontanée ou littérature), sont présentés dans le tableau 1 par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou après commercialisation de Lamisil

Infections et infestations	
Très rare	Éruption pustuleuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Très rare	Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique, angiœdème, lupus érythémateux cutané et systémique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Appétit diminué
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Dysgueusie*, agueusie*, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Paresthésie, hypoesthésie
Fréquence indéterminée	Anosmie
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble, déficience visuelle, diminution de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Fréquence indéterminée	Hypoacousie, altération de l'audition
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Distension abdominale, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée
Fréquence indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Insuffisance hépatique, dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès, hépatite, ictère, cholestase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash, urticaire
Peu fréquent	Réactions de photosensibilité, photodermatose, réaction allergique de photosensibilité, lucite polymorphe
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie, dermatite exfoliatrice ou bulleuse, éruption vésiculaire, éruption psoriasiforme ou exacerbation de psoriasis, alopécie
Fréquence indéterminée	Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Syndrome grippal
Investigations	
Peu fréquent	Perte de poids**
Fréquence indéterminée	Créatine phosphokinase augmentée

* Hypogueusie, voire agueusie, qui disparaît généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypogueusie prolongée ont été rapportés.

** Perte de poids secondaire à une hypogueusie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen et des sensations vertigineuses.

Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit, principalement par une administration de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antifongique à usage systémique (code ATC : D01BA02).

Mécanisme d'action :

La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines.

La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*), sur les levures (*Candida, Malassezia*), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.

Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène-époxydase.

L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.

La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P450).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La présence de nourriture affecte modérément la biodisponibilité de la terbinafine (ASC augmentée de moins de 20 %), ce qui ne nécessite aucune adaptation de posologie.

Absorption :

La terbinafine administrée par voie orale est bien absorbée (> 70 %).

Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 µg/ml) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre (70 % de l'état d'équilibre est atteint en 28 jours), ce pic de concentration augmente d'environ 25 %, et l'ASC plasmatique progresse d'un facteur 2,3 par comparaison à une dose unique. Dans ces conditions, on peut estimer la demi-vie d'accumulation ou demi-vie effective à environ 30 heures.

Distribution :

La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et s'accumule dans le stratum corneum. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux. La terbinafine est aussi présente dans l'ongle, dès les premières semaines de traitement.

Biotransformation :

La terbinafine est métabolisée rapidement et en quantité importante par au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), dont principalement les CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. Les métabolites formés ne possèdent pas d'activité antifongique. Leur excrétion est principalement urinaire.

Biodisponibilité :

La biodisponibilité absolue de la terbinafine des comprimés de Lamisil sous l'effet du premier passage hépatique est d'environ 40 %.

Élimination :

L'excrétion est majoritairement urinaire (70 %), obéissant à un processus pluri-exponentiel qui se caractérise par une demi-vie terminale d'élimination plasmatique de l'ordre de 400 heures.

Populations spéciales :

L'âge ne semble pas modifier de manière importante la pharmacocinétique de la terbinafine.

Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 mL/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, on peut observer une baisse d'environ 50 % de la clairance de la terbinafine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins.

Une étude de carcinogénicité orale conduite pendant deux ans chez des souris n'a révélé aucune manifestation néoplasique ou autre anomalie susceptible d'être attribuée au traitement jusqu'à des doses de 130 mg/kg par jour (mâles) et 156 mg/kg par jour (femelles). Une étude de carcinogénicité menée pendant deux ans chez des rats n'a révélé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques à la dose la plus forte de 69 mg/kg par jour. Les altérations observées peuvent être associées à une prolifération des peroxysomes et semblent spécifiques de l'espèce, car elles n'ont pas

été observées dans les études de carcinogénicité conduites chez la souris, le chien ou le singe.
Au cours des études menées chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire ; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique.
Une série standard d'études de génotoxicité in vitro et in vivo n'a révélé aucun signe de potentiel mutagène ou carcinogène.
Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933495657 (1992, RCP rév 24.01.17) 14 cp.
3400933495718 (1992, RCP rév 24.01.17) 28 cp.
Mis sur le marché en 1994.
Prix : 13,38 € (14 comprimés sécables).
27,24 € (28 comprimés sécables).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

LAMISIL 1 % crème
terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 15 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Terbinafine (DCI) chlorhydrate	1 g

(soit en terbinafine : 0,88 g/100 g)
Excipients : hydroxyde de sodium, alcool benzylique, stéarate de sorbitan, palmitate de cétyle, alcool cétylique, alcool stéarylique, polysorbate 60, myristate d'isopropyle, eau purifiée.

DC INDICATIONS

1. Dermatophyties :
Traitement :
- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils.

2. Candidoses :
Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans.* Cependant, la mise en évidence d'un *Candida* sur la peau ne peut constituer en soi une indication.
Traitement :
- intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périanaux,
- perlèche,
- vulvite, balanite.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.
3. Pityriasis versicolor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Une application par jour, après avoir nettoyé et séché la zone concernée, suivie d'un massage léger. Pendant la nuit, la surface traitée peut être recouverte d'une gaze.
La durée du traitement est fonction de la pathologie :
L'évaluation de l'effet thérapeutique se fera 4 à 6 semaines après la fin du traitement.
- Intertrigos inter-orteils à dermatophytes : 1 application par jour pendant 1 semaine.
- Dermatophyties et candidoses cutanées : 1 application par jour pendant 1 semaine.
- *Pityriasis versicolor* : 1 application par jour pendant 2 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de sensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Du fait du faible taux de résorption de la terbinafine (< 5 %), on peut pratiquement exclure le risque d'effets systémiques.
Cependant, sur une peau lésée, une grande surface et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'utilisation est limitée à l'usage externe.
- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du *Candida*).
- Éviter le contact avec les yeux. Ce médicament peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer les yeux abondamment à l'eau courante.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue avec les formes topiques de la terbinafine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif et/ou fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la terbinafine pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La terbinafine étant excrétée dans le lait maternel, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.
Par ailleurs, les nourrissons ne doivent pas entrer en contact avec la peau traitée, y compris la poitrine.
FÉCONDITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet sur la fécondité de la terbinafine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lamisil 1 % crème n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des symptômes locaux tels qu'un prurit, une desquamation de la peau, une douleur sur le site d'application, une irritation sur le site d'application, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, un érythème, une croûte... peuvent survenir sur le site d'application. Ces symptômes mineurs doivent être différenciés des réactions d'hypersensibilité incluant l'éruption cutanée, rapportées de manière sporadique et nécessitant un arrêt du traitement. En cas de contact accidentel avec les yeux, le chlorhydrate de terbinafine peut être irritant pour les yeux. Dans de rares cas, l'infection fongique sous-jacente peut être aggravée.
Les effets indésirables sont listés, par classe de système organe, en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :
Très fréquents (⩾ 1/10).
Fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10).
Peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100).
Rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000).
Très rares (< 1/10 000).
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : hypersensibilité*.
Troubles oculaires :
Rare : Irritation des yeux.
Troubles de la peau et du système sous-cutané :
Fréquent : desquamation de la peau, prurit.
Peu fréquent : lésion de la peau, croûte, trouble cutané, trouble de la pigmentation, érythème, sensation de brûlure de la peau.
Rare : sécheresse de la peau, dermatite de contact, eczéma.
Fréquence indéterminée : éruption cutanée*.
Troubles généraux et anomalies au site d'application :
Peu fréquent : douleur, douleur au site d'application, irritation au site d'application.
Rare : aggravation de l'état.
* Basé sur l'expérience post-commercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La faible absorption systémique de la terbinafine topique rend le surdosage extrêmement peu probable.
Une ingestion accidentelle d'un tube de 30 g de crème Lamisil, contenant 300 mg de chlorhydrate de terbinafine, est comparable à celle d'un comprimé de 250 mg de Lamisil comprimé (posologie quotidienne chez l'adulte).
Dans le cas d'une ingestion accidentelle de Lamisil 1 % crème en quantité supérieure à 30 g, des effets indésirables similaires à ceux observés avec un surdosage de Lamisil comprimés pourraient apparaître. Ces effets secondaires comprennent céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges.
Traitement du surdosage :
En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste à éliminer la terbinafine absorbée par administration de charbon actif essentiellement, et traiter symptomatiquement si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Antifongiques topiques, Code ATC : D01AE15.
La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la nouvelle classe des allylamines.
La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), sur les levures (*Candida*, *Pityrosporum* orbiculaire ou *Malassezia furfur*...), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.
La terbinafine empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène-époxydase. L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.
La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène-époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P450).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Moins de 5 % de la dose sont absorbés après application topique, l'exposition systémique est donc très faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933495947 (1992, RCP rév 21.08.17).
Prix : 3,28 € (tube de 15 g).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 3,09 €. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

LAMISIL ® 1 %
solution pour pulvérisation cutanée
terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation cutanée (claire, incolore à légèrement jaune) : Flacon de 15 ml avec dispositif de pulvérisation.

COMPOSITION	*p 1 g*
Terbinafine (DCI) chlorhydrate	10 mg*

Excipients : cétomacrogol 1000, propylèneglycol (E 1520), éthanol à 96 %, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : propylèneglycol E 1520 (50 mg/g).
* Soit 1 % m/m.

DC INDICATIONS

Lamisil est indiqué dans le traitement des dermatophyties cutanées et du *Pityriasis versicolor* chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
POSOLOGIE :
Adultes :
En fonction de l'indication, appliquer Lamisil solution 1 à 2 fois par jour.
Durée de traitement et posologie :
- dermatophyties de la peau glabre : 1 application par jour pendant 1 semaine,
- intertrigos génito-cruraux : 1 application par jour pendant 1 semaine,
- intertrigos interdigito-plantaires : 1 application par jour pendant 1 semaine,
- *Pityriasis versicolor :* 2 applications par jour pendant 1 semaine.

Une amélioration des symptômes cliniques apparaît habituellement après quelques jours de traitement.
Une utilisation irrégulière ou un arrêt prématuré du traitement peut entraîner un risque de rechute.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
L'utilisation de Lamisil solution n'est pas recommandée chez l'enfant, car les données de sécurité et d'efficacité sont insuffisantes.
Personnes âgées :
Il n'y a pas de données ou d'expérience suggérant une quelconque différence dans les dosages ou dans les effets indésirables chez les sujets âgés par rapport aux patients plus jeunes.
MODE D'ADMINISTRATION :
La zone concernée doit être soigneusement nettoyée et séchée avant l'application de Lamisil solution. Appliquer une quantité suffisante de produit afin que toute la peau lésée et la zone périphérique soient recouvertes et traitées.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Lamisil solution est limitée à l'usage externe.
- Lamisil solution doit être utilisée avec précaution sur les lésions qui pourraient être irritées par l'alcool. Ne pas appliquer sur le visage.
- Ce produit peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment les yeux avec l'eau courante.
- Lamisil solution doit être tenue hors de la portée des enfants.
- En cas d'inhalation accidentelle, consulter votre médecin si des symptômes se développent et persistent.

Informations concernant les excipients :
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la terbinafine chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Cependant, du fait de l'expérience limitée chez la femme enceinte, l'utilisation de Lamisil solution ne doit être envisagée pendant la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
La terbinafine étant excrétée dans le lait maternel, Lamisil solution ne doit pas être utilisée chez les femmes allaitantes. De plus, les nourrissons ne doivent en aucun cas être mis en contact avec les zones de la peau traitées et notamment les seins.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la terbinafine sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lamisil solution n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Des symptômes locaux tels qu'un prurit, une desquamation, une douleur, une irritation, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, un érythème, une croûte... peuvent survenir au niveau du site d'application.
Ces symptômes peu sévères doivent être différenciés des réactions d'hypersensibilité incluant l'éruption cutanée, rapportées de manière sporadique et nécessitant un arrêt du traitement.
En cas de contact accidentel avec les yeux, le chlorhydrate de terbinafine peut être irritant pour les yeux. Dans de rares cas, l'infection fongique sous-jacente peut être aggravée.
Les effets indésirables sont listés, par classe de système organe, en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*
Troubles oculaires	
Rare	Irritation des yeux
Troubles de la peau et du système sous-cutané	
Fréquent	Desquamation, prurit
Peu fréquent	Lésion de la peau, croûte, trouble cutané, trouble de la pigmentation, érythème, sensation de brûlure de la peau
Rare	Sécheresse de la peau, dermatite de contact, eczéma
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée*
Troubles généraux et anomalies au site d'application	
Peu fréquent	Douleur, douleur au site d'application, irritation au site d'application
Rare	Aggravation des symptômes

* Basé sur l'expérience après commercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Du fait du faible passage systémique de la solution Lamisil, un surdosage est peu probable. Une ingestion accidentelle de 30 ml de Lamisil solution qui contient 300 mg de terbinafine est comparable à celle d'un comprimé de 250 mg de Lamisil comprimé (posologie quotidienne chez l'adulte).
Dans le cas d'une ingestion accidentelle de Lamisil

solution en quantité supérieure à 30 ml, des effets indésirables similaires à ceux observés avec un surdosage de Lamisil comprimés pourraient apparaître. Ces effets secondaires comprennent céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges.
En cas d'ingestion accidentelle, prendre en compte la présence éthanol (28,87 % v/v).
Traitement du surdosage :
En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste essentiellement à éliminer par administration de charbon activé la terbinafine absorbée, et à mettre en place un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques topiques (code ATC : D01AE15).
La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines.
La terbinafine est active sur les affections fongiques cutanées dues à des dermatophytes tels que trichophyton (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*. A faible concentration, la terbinafine est fongicide vis-à-vis des dermatophytes et des moisissures. L'activité fongicide (exemple : *Pityrosporum orbiculare* ou *Malassezia furfur*) ou fongistatique sur certaines levures dépend des espèces.
La terbinafine interfère spécifiquement et de façon précoce sur la biosynthèse de l'ergostérol (constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon) ; ceci aboutit à un déficit en ergostérol et à l'accumulation intracellulaire de squalène responsable de son action fongicide.
La terbinafine agit par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon, l'enzyme squalène-époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P_{450}.
La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres substances.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Moins de 5 % de la dose sont absorbés après application topique chez l'homme ; l'exposition systémique est donc très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun effet toxique significatif n'a été observé chez le rat et le chien après administration orale à long terme (jusqu'à 1 an) de doses orales atteignant 100 mg/kg/jour. Aux fortes doses orales, le foie et, à un moindre degré, les reins ont été identifiés comme organes cibles potentiels.
Lors d'une étude de carcinogenèse menée pendant deux ans chez la souris, aucune donnée sur la survenue de néoplasies ou d'autres anomalies attribuables au traitement n'a été mise en évidence après administration orale de doses allant jusqu'à 130 mg/kg/jour (mâles) et 156 mg/kg/jour (femelles).
Lors d'une 2e étude de carcinogenèse menée chez le rat pendant 2 ans, après prise orale de terbinafine, les mâles traités à la plus forte dose (soit 69 mg/kg/jour) ont montré une incidence accrue de tumeurs hépatiques. Il a été montré que ces observations, qui pourraient être liées à une prolifération des peroxysomes, sont spécifiques de cette espèce animale car non retrouvées dans l'étude de carcinogénicité chez la souris ou dans d'autres études menées chez la souris, le chien ou le singe.
Au cours des études à hautes doses orales de terbinafine chez le singe, des irrégularités de réfraction au niveau de la rétine ont été notées aux posologies les plus fortes (dose sans effet toxique 50 mg/kg). Ces irrégularités, non accompagnées de modifications histologiques, étaient associées à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu après l'arrêt du traitement.
Une batterie standard de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène du produit.
Aucun effet indésirable se rapportant à la fertilité ou aux autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans des études sur les rats et les lapins.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après la première ouverture : 12 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le flacon de Lamisil 1 %, solution pour pulvérisation cutanée, peut être utilisé tête en haut ou tête en bas. Avant première utilisation, appuyer plusieurs fois sur le diffuseur (généralement 3 fois) afin d'amorcer la pompe.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935585530 (1997, RCP rév 21.08.17).
Prix : 4,27 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

LAMISILATE ® 1% crème
terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 1 % : Tube de 10 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Terbinafine (DCI) chlorhydrate .... 1 g
(soit en terbinafine : 0,88 g/100 g)
Excipients : hydroxyde de sodium, alcool benzylique, stéarate de sorbitan, palmitate de cétyle, alcool cétylique, alcool stéarylique, polysorbate 60, myristate d'isopropyle, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement des intertrigos interdigito-plantaires ou pied d'athlète.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 application par jour pendant 1 semaine.
La crème devra être appliquée en couche mince suivie d'un massage léger après avoir lavé et séché la zone concernée.
L'effet bénéfique doit apparaître au bout de quelques jours. Un arrêt du traitement trop précoce ou des applications irrégulières peuvent entraîner un échec ou des rechutes.
En cas d'aggravation ou en l'absence d'amélioration des symptômes 1 semaine après la fin des applications, le patient doit prendre un avis médical.
En cas de lésions multiples ou de lésions très étendues, un avis médical est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients contenus dans la crème.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lamisilate crème est réservé à l'usage externe.
Eviter le contact avec les yeux. Ce médicament peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer les yeux abondamment à l'eau courante.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue avec les formes topiques de la terbinafine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif et fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la terbinafine pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La terbinafine étant excrétée dans le lait maternel, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.
Par ailleurs, les nourrissons ne doivent pas entrer en contact avec la peau traitée, y compris la poitrine.
FÉCONDITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet sur la fécondité de la terbinafine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lamisilate 1 % crème n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des symptômes locaux tels qu'un prurit, une desquamation de la peau, une douleur sur le site d'application, une irritation sur le site d'application, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, un érythème, une croûte... peuvent survenir sur le site d'application. Ces symptômes mineurs doivent être différenciés des réactions d'hypersensibilité incluant l'éruption cutanée, rapportées de manière sporadique et nécessitant un arrêt du traitement. En cas de contact accidentel avec les yeux, le chlorhydrate de terbinafine peut être irritant pour les yeux. Dans de rares cas, l'infection fongique sous-jacente peut être aggravée.
Les effets indésirables sont listés, par classe de système organe, en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :
Très fréquents (⩾ 1/10)
Fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10)
Peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100)
Rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000)
Très rares (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : hypersensibilité*.
Troubles oculaires :
Rare : Irritation des yeux.
Troubles de la peau et du système sous-cutané :
Fréquent : desquamation de la peau, prurit.
Peu fréquent : lésion de la peau, croûte, trouble cutané, trouble de la pigmentation, érythème, sensation de brûlure de la peau.
Rare : sécheresse de la peau, dermatite de contact, eczéma.
Fréquence indéterminée : éruption cutanée*.
Troubles généraux et anomalies au site d'application :
Peu fréquent : douleur, douleur au site d'application, irritation au site d'application.
Rare : aggravation de l'état.
* Basé sur l'expérience post-commercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La faible absorption systémique de la terbinafine topique rend le surdosage extrêmement peu probable.
Une ingestion accidentelle d'un tube de 30 g de crème Lamisilate, contenant 300 mg de chlorhydrate de terbinafine, est comparable à celle d'un comprimé de 250 mg de Lamisilate comprimé (posologie quotidienne chez l'adulte).
Dans le cas d'une ingestion accidentelle de Lamisilate 1 % crème en quantité supérieure à 30 g, des effets indésirables similaires à ceux observés avec un surdosage de Lamisilate comprimés pourraient apparaître. Ces effets secondaires comprennent céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges.
Traitement du surdosage :
En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste à éliminer la terbinafine absorbée par administration de charbon actif essentiellement, et traiter symptomatiquement si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Antifongiques topiques (code ATC : D01AE15).
La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la nouvelle classe des allylamines.
La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), sur les levures (*Candida*, *Pityrosporum* orbiculaire ou *Malassezia furfur*...), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.
La terbinafine empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène-époxydase. L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.
La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène-époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P-450).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Moins de 5 % de la dose sont absorbés après application topique ; l'exposition systémique est donc très faible.
Après 7 jours d'utilisation de Lamisilate 1 % crème, la concentration de terbinafine permettant une activité fongicide est disponible dans la couche cornée pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933496258 (1992, RCP rév 21.08.17).
Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

LAMISILATE MONODOSE ® 1 % solution pour application cutanée
terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 1 % (visqueuse ; incolore, claire à légèrement opalescente) : Tube de 4 g.

COMPOSITION *p 1 g*

Terbinafine (DCI) .... 10 mg
(sous forme de chlorhydrate : 11,25 mg/g)
Excipients : copolymère d'acrylates et d'octylacrylamide, hydroxypropylcellulose, triglycérides à chaîne moyenne, éthanol à 96 %.

DC INDICATIONS

Lamisilate Monodose est indiqué dans le traitement des intertrigos interdigito-plantaires ou pied d'athlète chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
POSOLOGIE :
Adulte :
1 application unique.
Lamisilate Monodose 1 % doit être **appliqué en une seule fois sur les deux pieds**, même si un seul pied semble présenter des lésions. Ainsi, cela permet d'éradiquer les dermatophytes présents sur des lésions non visibles.
Posologie chez les populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité de Lamisilate Monodose 1 % chez les enfants n'a pas encore été établie. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.
Personnes âgées :
Une adaptation posologique n'est pas nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
- La solution devra être appliquée après avoir soigneusement nettoyé et séché les deux pieds et les mains. Traiter d'abord un pied puis l'autre.
- Appliquer une fine couche de solution en commençant par les orteils (espace inter-orteils et zone périphérique), puis appliquer sur l'intégralité de la voûte plantaire ainsi que sur les côtés latéraux du pied jusqu'à une hauteur de 1,5 cm.
- Recommencer cette opération sur l'autre pied même s'il ne semble pas atteint.
- Puis laisser sécher la solution pendant 1 à 2 minutes jusqu'à formation d'un film.
- Se laver ensuite les mains.
- Ne pas masser la zone traitée.
- Pour un meilleur résultat, la zone traitée ne doit pas être lavée pendant 24 heures après l'application. C'est pourquoi, il est recommandé d'appliquer Lamisilate Monodose 1 % juste après la toilette (bain ou douche) et d'attendre 24 heures avant de se laver en douceur à nouveau les pieds. Se sécher ensuite les pieds en tamponnant délicatement.
- Une quantité suffisante de produit devra être utilisée pour traiter les 2 pieds selon les instructions précédentes. La quantité de solution restant dans le tube devra être jetée.
- Une amélioration des symptômes cliniques apparaît habituellement après quelques jours de traitement. En l'absence d'amélioration des symptômes au bout d'une semaine, le diagnostic devra être revu. Le patient devra donc consulter un médecin. Il n'existe pas de données cliniques d'administrations répétées avec ce produit. C'est pourquoi une seconde application n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Lamisilate Monodose 1 % doit être utilisé avec précaution sur les lésions qui pourraient être irritées par l'alcool (après une exposition au soleil ou une desquamation cutanée sévère). Ne pas appliquer sur le visage.
- L'utilisation est limitée à l'usage externe.
- Ce produit peut être irritant pour les yeux.
- En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer très soigneusement les yeux avec de l'eau courante.
- Lamisilate Monodose 1 % doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants.
- Lamisilate Monodose 1 % n'est pas recommandé dans le traitement du pied mocassin (dermatophytie plantaire hyperkératosique chronique).
- En cas de réaction allergique, enlever le film à l'aide d'un solvant organique comme de l'alcool dénaturé puis rincer les pieds à l'eau chaude avec du savon.

Informations contenant les excipients :
Contient de l'éthanol ; tenir loin des sources de chaleur.

DC INTERACTIONS

Aucune donnée d'interaction médicamenteuse n'est connue avec Lamisilate Monodose.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas d'étude clinique avec la terbinafine chez la femme enceinte. Des études de toxicité fœtale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation de Lamisilate Monodose 1 % ne doit être envisagée pendant la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
La terbinafine étant excrétée dans le lait maternel, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la terbinafine sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lamisilate Monodose 1 % solution n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables correspondent à des réactions au site d'application mineures et réversibles. Dans de très rares cas, des réactions allergiques peuvent apparaître.

Tableau récapitulatif des effets secondaires :
Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système ou d'organe et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), incluant les cas isolés et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante.
Description des effets indésirables :
- Troubles cutanés et sous-cutanés :
  Très rare (< 1/10 000, incluant des cas isolés) : réactions allergiques telles que prurit, éruption cutanée, éruption bulleuse et urticarienne.
- Troubles généraux :
  Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : une sécheresse de la peau, une irritation de la peau ou une sensation de brûlure ont été observées au site d'application.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion accidentelle, prendre en compte la présence d'éthanol (81,05 % v/v) dans Lamisilate Monodose 1 % solution.
Un surdosage est peu probable puisque cette présentation contient la quantité de médicament nécessaire pour une administration unique par voie cutanée.
Une ingestion accidentelle d'un tube de 4 g contenant 40 mg de terbinafine est largement inférieure à la quantité apportée par la prise d'un comprimé de 250 mg de Lamisil (dose orale unitaire chez l'adulte).
Si plusieurs tubes de Lamisilate Monodose 1 % solution étaient ingérés par inadvertance, des effets similaires à ceux observés avec un surdosage de Lamisil comprimés pourraient être observés. Cela inclut céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges.
Traitement du surdosage :
En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste à éliminer la substance active, par administration de charbon actif essentiellement, et à traiter symptomatiquement si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres antifongiques topiques (code ATC : D01AE15).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
La terbinafine appartient à la classe des allylamines et interfère spécifiquement et de façon précoce sur la biosynthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane cellulaire du champignon. Ceci aboutit à un déficit en ergostérol et à l'accumulation intracellulaire de squalène responsable de son action fongicide.
La terbinafine agit par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon. L'enzyme squalène-époxydase n'est pas liée au système cytochrome P450. La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments.
La terbinafine est un antifongique à large spectre actif sur les affections fongiques cutanées dues à des dermatophytes tels que Trichophyton (*Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*.
A faible concentration, la terbinafine est fongicide vis-à-vis des dermatophytes.
Une étude chez des patients atteints de lésions entre les orteils avec extension aux zones périphériques, comme la voûte plantaire et les côtés latéraux du pied, a montré l'efficacité clinique, dans le pied d'athlète, d'une application unique de Lamisilate Monodose 1 % sur les deux pieds.
La terbinafine a une action longue durée. Moins de 12,5 % des patients souffrant de pied d'athlète et traités par la terbinafine 1 % solution ont présenté une rechute ou une nouvelle infection dans les 3 mois suivant le traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application unique du produit, la solution forme un film sur la peau.
La terbinafine est probablement liée ou adsorbée aux composants lipidiques du *stratum corneum*, ce qui pourrait avoir un rôle sur la longue demi-vie d'élimination de cette substance dans le *stratum corneum.*
La terbinafine persiste dans le *stratum corneum* à la concentration minimale inhibitrice *in vitro* des dermatophytes, jusqu'à 13 jours après l'application.
Mouiller le film diminue la quantité de terbinafine délivrée au niveau du *stratum corneum*, c'est pourquoi il n'est pas recommandé de laver ou de mouiller les pieds pendant les 24 heures qui suivent l'application de ce produit, afin de permettre une pénétration optimale de la terbinafine dans le *stratum corneum.*
Les conditions occlusives probablement rencontrées après application unique de Lamisilate Monodose 1 % solution augmenteraient de 2,7 fois la concentration de la terbinafine dans le *stratum corneum.*
Bien que cela n'ait pas été étudié, la diffusion de la terbinafine dans le *stratum corneum* est probablement plus importante chez les patients ayant un pied d'athlète comparativement à celle observée au niveau du dos chez le volontaire sain. Cela s'explique par l'effet occlusif présent au niveau de l'espace interdigital, qui est probablement augmenté avec le port de chaussures, plutôt que du fait de la lésion présente au niveau du *stratum corneum* du pied.
L'exposition systémique est très faible chez les volontaires sains comme chez les patients atteints d'un pied d'athlète. Une application cutanée de Lamisilate Monodose 1 % solution dans le dos, sur une surface équivalente à 3 fois celle des 2 pieds, semble correspondre à moins de 0,5 % de la dose administrée avec Lamisil 250 mg comprimé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun effet toxique significatif n'a été observé chez le rat et le chien après administration orale à long terme (jusqu'à un an) de doses atteignant 100 mg/kg/jour. Aux fortes doses orales, le foie et, à un moindre degré, les reins ont été identifiés comme organes cibles.
Lors d'une étude de cancérogenèse menée pendant deux ans chez la souris, aucune formation néoplasique ou autre production anormale attribuable au traitement n'a été mise en évidence après administration orale de doses allant jusqu'à 130 mg/kg/jour (mâles) et 156 mg/kg/jour (femelles).
Lors d'une étude identique menée chez le rat, les mâles traités à la plus forte dose (soit 69 mg/kg/jour) ont montré une incidence accrue de tumeurs hépatiques. Il a été démontré que cette observation pouvant être associée à une prolifération des peroxisomes était spécifique de cette espèce animale, car non retrouvée dans l'étude de carcinogénicité chez la souris ou dans les études menées chez la souris, les chiens ou les singes.
Au cours des études à hautes doses orales de terbinafine chez le singe, des irrégularités de réfraction au niveau de la rétine ont été notées aux posologies les plus fortes (dose sans effet toxique : 50 mg/kg). Ces irrégularités, non accompagnées de modifications histologiques, étaient associées à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu après l'arrêt du traitement.
Une batterie standard de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène du produit.
Par ailleurs, la terbinafine n'a pas altéré la fertilité ni les autres paramètres de reproduction des rats ou des lapins.
Après administrations cutanées répétées de Lamisilate Monodose 1 % solution chez le rat et le cochon d'Inde, la concentration plasmatique mesurée est au moins de 50 à 100 fois plus faible que celle provoquant des effets indésirables lors des études de toxicité chez l'animal. L'apparition d'effets systémiques avec ce médicament peut être exclue.
L'application de Lamisilate Monodose 1 % solution a été bien tolérée lors des nombreuses études de tolérance et n'a pas causé de réaction d'hypersensibilité.
Les données de sécurité de l'acrylate et du copolymère d'octylacrylamide, excipient utilisé pour la première fois dans la formulation d'un médicament pour application cutanée, ont été établies sur la base des études conventionnelles de toxicité en administrations unique et répétées, des études de génotoxicité et de tolérance locale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400937706841 (2006, RCP rév 21.08.17).
Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

LAMISILDERMGEL ® 1 % gel
terbinafine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel (brillant ; blanc à pratiquement blanc) : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p 1 g*
Terbinafine base .... 10 mg*
Excipients : butylhydroxytoluène (E321), hydroxyde de sodium, alcool benzylique, laurate de sorbitan, carbomère (carbopol 974P), polysorbate 20, myristate d'isopropyle, éthanol à 96 %, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : butylhydroxytoluène E321 (0,2 mg/g).
* Soit 1 % m/m.

DC INDICATIONS

LamisilDermgel est indiqué dans le traitement des dermatophyties cutanées et de *Pityriasis versicolor* chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
POSOLOGIE :
Adultes :
Quelle que soit l'indication, LamisilDermgel 1 % est appliqué une fois par jour.
Durée et fréquence de traitement :
- dermatophyties de la peau glabre : 1 fois par jour pendant 1 semaine ;
- intertrigos génito-cruraux : 1 fois par jour pendant 1 semaine ;
- intertrigos interdigito-plantaires : 1 fois par jour pendant 1 semaine ;
- *Pityriasis versicolor :* 1 fois par jour pendant 1 semaine.

Une amélioration des symptômes cliniques survient habituellement au bout de quelques jours.
Une utilisation irrégulière ou un arrêt prématuré du traitement peut entraîner un risque de rechute.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
L'utilisation de LamisilDermgel 1 % n'est pas recommandée chez l'enfant, car les données de sécurité et d'efficacité sont insuffisantes.
Personnes âgées :
Il n'y a pas de données ou d'expérience suggérant que les sujets âgés nécessitent des dosages différents du produit ou présentent des effets indésirables différents de ceux des sujets jeunes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Avant la 1re utilisation, la membrane recouvrant le tube doit être percée en utilisant la pointe à l'intérieur du bouchon.
La zone concernée doit être soigneusement nettoyée et séchée avant l'application de LamisilDermgel. Faire pénétrer le gel au niveau de la peau lésée et en périphérie de la lésion. En cas d'infection des plis (sous-mammaires, interdigitaux, inter-fessier, inguinaux), l'application peut être recouverte par une compresse, en particulier la nuit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- LamisilDermgel 1 % doit être utilisé avec précaution sur les lésions qui pourraient être irritées par l'alcool. Il ne doit pas être utilisé sur le visage.
- LamisilDermgel 1 % est limité à l'usage externe.
- Ce produit peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment avec l'eau courante.
- LamisilDermgel 1 % doit être tenu hors de la portée des enfants.

Informations sur les excipients :
Ce médicament contient de l'hydroxytoluène butylé (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la terbinafine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation de LamisilDermgel 1 % ne doit être envisagée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité.
ALLAITEMENT :
La terbinafine étant excrétée dans le lait maternel, LamisilDermgel 1 % ne doit pas être utilisé chez les femmes allaitantes. De plus, les nourrissons ne doivent en aucun cas être mis en contact avec les zones de la peau traitées et notamment les seins.
FERTILITÉ :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la terbinafine sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

LamisilDermgel 1 % n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Des symptômes locaux tels qu'un prurit, une desquamation, une douleur, une irritation, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, un érythème, une croûte... peuvent survenir au niveau du site d'application.
Ces symptômes peu sévères doivent être différenciés des réactions d'hypersensibilité, incluant l'éruption cutanée, rapportées de manière sporadique et nécessitant un arrêt du traitement. En cas de contact accidentel avec les yeux, la terbinafine peut être irritante pour les yeux. Dans de rares cas, l'infection fongique sous-jacente peut être aggravée.
Les effets indésirables sont listés, par classe de système organe, en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*
Troubles oculaires	
Rare	Irritation des yeux
Troubles de la peau et du système sous-cutané	
Fréquent	Desquamation, prurit
Peu fréquent	Lésion de la peau, croûte, trouble cutané, trouble de la pigmentation, érythème, sensation de brûlure de la peau
Rare	Sécheresse de la peau, dermatite de contact, eczéma
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée*
Troubles généraux et anomalies au site d'application	
Peu fréquent	Douleur, douleur au site d'application, irritation au site d'application
Rare	Aggravation des symptômes

* Basé sur l'expérience après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Du fait du faible passage systémique de l'émulsion gel de LamisilDermgel 1 %, un surdosage est peu probable. Une ingestion accidentelle de 30 g de LamisilDermgel 1 %, qui contient 300 mg de terbinafine, est comparable à l'ingestion d'un comprimé de 250 mg de Lamisil comprimé (posologie quotidienne chez l'adulte).
Dans le cas d'une ingestion accidentelle de LamisilDermgel 1 % en quantité supérieure à 30 g, des effets indésirables similaires à ceux observés avec un surdosage de Lamisil comprimés pourraient apparaître. Ces effets secondaires comprennent céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges.
En cas d'ingestion accidentelle, prendre en compte la présence d'éthanol (9,4 % v/v).
Traitement du surdosage :
En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste essentiellement à éliminer par administration de charbon activé la terbinafine absorbée, et à mettre en place un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques topiques (code ATC : D01AE15).
La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines.
La terbinafine est active sur les affections fongiques cutanées dues à des dermatophytes tels que *Trichophyton (Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum), Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum.* A faible concentration, la terbinafine est fongicide vis-à-vis des dermatophytes et des moisissures. L'activité fongicide (exemple : *Pityrosporum orbiculare* ou *Malassezia furfur*) ou fongistatique sur certaines levures dépend des espèces.
La terbinafine interfère spécifiquement et de façon précoce sur la biosynthèse de l'ergostérol (constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon) ; ceci aboutit à un déficit en ergostérol et à l'accumulation intracellulaire de squalène, responsable de son action fongicide.
La terbinafine agit par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon, l'enzyme squalène-époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P_{450}.
La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres substances.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Moins de 5 % de la dose sont absorbés après application topique chez l'homme ; l'exposition systémique est donc très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun effet toxique significatif n'a été observé chez le rat et le chien après administration orale à long terme (jusqu'à 1 an) de doses orales atteignant 100 mg/kg/jour. Aux fortes doses orales, le foie et, à moindre degré, les reins ont été identifiés comme organes cibles potentiels.
Lors d'une étude de toxicité dermique de 4 semaines effectuée chez le lapin, LamisilDermgel 1 % a été bien toléré et dénué de toxicité systémique. Les signes d'une irritation modérée de la peau, dus à l'excipient du gel, ont disparu à l'arrêt du traitement.
Lors d'une étude de carcinogenèse menée pendant deux ans chez la souris, aucune donnée sur la survenue de néoplasies ou d'autres anomalies attribuables au traitement n'a été mise en évidence après administration orale de doses allant jusqu'à 130 mg/kg/jour (mâles) et 156 mg/kg/jour (femelles).
Lors d'une 2e étude de carcinogenèse menée chez le rat pendant 2 ans, après prise orale de terbinafine, les mâles traités à la plus forte dose (soit 69 mg/kg/jour) ont montré une incidence accrue de tumeurs hépatiques. Il a été démontré que ces observations, qui pourraient être liées à une prolifération des peroxysomes, sont spécifiques de cette espèce animale, car non retrouvées dans l'étude de carcinogénicité chez la souris

ou dans d'autres études menées chez la souris, le chien ou le singe.
Au cours des études à hautes doses orales de terbinafine chez le singe, des irrégularités de réfraction au niveau de la rétine ont été notées aux posologies les plus fortes (dose sans effet toxique : 50 mg/kg). Ces irrégularités, non accompagnées de modifications histologiques, étaient associées à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu à l'arrêt du traitement.
Une batterie standard de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène du produit.
Aucun effet indésirable se rapportant à la fertilité ou aux autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans des études sur les rats et les lapins.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après la première ouverture : 16 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935001863 (1999, RCP rév 21.08.17).
Prix : 4,27 € (tube de 15 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

LAMPRÈNE ® 50 mg et 100 mg capsule molle
clofazimine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 50 mg (ronde, marron) *et à 100 mg* (ovale, marron) : Flacons de 100.

COMPOSITION *p capsule*

Clofazimine .... 50 mg ou 100 mg

Excipients (communs) : butylhydroxytoluène, acide citrique anhydre, propylèneglycol, huile de colza, lécithine de soja, mélange de cires (cire d'abeille, huile de soja hydrogénée, huiles végétales hydrogénées). *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, paraméthoxy-acétophénone, éthylvanilline, parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, huile de soja.

DC INDICATIONS

Lamprène est indiqué chez les adultes, adolescents (âgés de 15 ans et plus), enfants (âgés de 10 à 14 ans et âgés de moins de 10 ans).
- Traitement des formes multibacillaires de la lèpre (maladie de Hansen) en association avec la dapsone et la rifampicine : index bacillaire ⩾ 1+, soit 1 à 10 bacilles ou plus dans 100 champs à l'examen microscopique d'un prélèvement cutané, ou présence de plus de 5 lésions cutanées spécifiques.
- Traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant.

La polychimiothérapie (association de clofazimine, de rifampicine et de dapsone, notamment) est nécessaire pour prévenir l'apparition de souches résistantes de Mycobacterium leprae.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dans le traitement de la maladie de Hansen, ce médicament ne doit jamais être prescrit seul, mais en association à d'autres antilépreux, avec la dapsone et la rifampicine.
La polychimiothérapie (association de clofazimine, de rifampicine et de dapsone, notamment) est nécessaire pour prévenir l'apparition de souches résistantes de Mycobacterium leprae.
Pour le traitement de la lèpre multibacillaire, l'OMS recommande les schémas posologiques suivants :
Lèpre multibacillaire :
Tableau 1

	Dapsone	Rifampicine	Lamprène (Clofazimine)
Adultes et adoles-cents (à partir de 15 ans)	de J1 à J28 100 mg/j	à J1 uniquement, pour chaque cycle* 600 mg sous surveillance	à J1 uniquement, pour chaque cycle* 300 mg sous surveillance et de J2 à J28 50 mg/j
Enfants de 10 à 14 ans	de J1 à J28 50 mg/j	à J1 uniquement, pour chaque cycle* 450 mg sous surveillance	à J1 uniquement, pour chaque cycle* 150 mg sous surveillance et de J2 à J28 50 mg un jour sur deux (c.-à-d. à J3, J5, J7,...)

Le traitement triple doit être administré pendant 12 mois (soit *12 cycles consécutifs de 28 jours de traitement). Cependant, une période supplémentaire de 12 mois peut être nécessaire en cas de charge bacillaire élevée** avant mise en route du traitement ou après 12 mois de traitement.
** Supérieur ou égal à 4+ : 1 à 10 bacilles/champs selon l'index de Ridley.
Cependant, des rythmes d'administration autres que celui qui est préconisé par l'OMS sont possibles.
Population pédiatrique : enfants de moins de 10 ans :
La dose administrée doit être ajustée en fonction du poids (1 à 2 mg/kg de clofazimine + 10 à 20 mg/kg de rifampicine + 1 à 2 mg/kg de dapsone). Par exemple :
- clofazimine : 100 mg 1 fois par mois (J1) sous surveillance + 50 mg 2 fois/semaine ;
- rifampicine : 300 mg 1 fois par mois (J1) sous surveillance ;
- dapsone : 25 mg/j.

Chez les enfants de moins de 10 ans, le traitement n'est possible que si la dapsone est disponible sur le marché en comprimés de 25 mg.
Patients présentant un érythème noueux lépreux (ENL) chronique ou corticodépendant :
Adulte et population pédiatrique :
Si le patient développe un ENL chronique, ou corticodépendant, le traitement par rifampicine et dapsone doit être continué de façon inchangée, et le dosage de Lamprène augmenté à 200-300 mg par jour, sous surveillance médicale.
Ces doses journalières élevées ne devraient pas être prescrites plus de 3 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La dose de clofazimine doit être diminuée progressivement, d'abord à 100 mg deux fois par jour pendant 12 semaines, puis à 100 mg une fois par jour pendant 12 à 24 semaines supplémentaires.
Populations spéciales :
Patients VIH positifs :
Les informations recueillies chez des patients lépreux VIH positifs et ayant un déficit immunitaire indiquent que leur réponse à la polychimiothérapie, y compris les états réactionnels, n'est pas modifiée, et aucun ajustement de dose n'est nécessaire.
Patients insuffisants rénaux :
Aucune information concernant l'utilisation de la clofazimine chez les patients insuffisants rénaux n'est disponible. La clofazimine ne doit être administrée à ces patients que si le bénéfice attendu est clairement supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Patients insuffisants hépatiques :
Aucune information concernant l'utilisation de la clofazimine chez les patients insuffisants hépatiques n'est disponible. La clofazimine ne doit être administrée à ces patients que si le bénéfice attendu est clairement supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé de prendre ce médicament au cours d'un repas ou avec un verre de lait pour assurer une absorption maximum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'huile de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Observance du traitement :
Lamprène ne doit jamais être administré en monothérapie pour traiter la lèpre. La clofazimine doit être administrée en association avec la rifampicine et la dapsone selon les doses recommandées à la rubrique Posologie/Mode d'administration. La polychimiothérapie est nécessaire pour prévenir l'apparition de souches résistantes de Mycobacterium leprae.
Les patients doivent être informés de l'importance d'une bonne observance du traitement prescrit pour prévenir l'apparition d'une résistance au traitement. Une administration irrégulière du traitement et une mauvaise observance peuvent retarder la guérison ou la rendre incomplète, le patient devenant alors une source de contamination. Une mauvaise observance peut à terme conduire au développement d'infirmités et à des déformations. A chaque fois que cela est possible, il est nécessaire de s'assurer que les patients non observants sont correctement évalués, reçoivent une éducation sanitaire appropriée et que leur traitement est bien supervisé.
Les patients doivent être éduqués à reconnaître les signes d'une réaction au traitement et d'une rechute de la maladie à l'arrêt du traitement, et doivent être sensibilisés à l'importance d'informer rapidement le centre de soins dont ils dépendent, dès les premières manifestations de ces symptômes.
Réactions lépreuses :
L'OMS recommande de ne jamais interrompre la polychimiothérapie lors de réactions lépreuses. Cf Posologie/Mode d'administration pour connaître la dose de Lamprène à administrer chez les patients qui développent des réactions d'érythèmes noueux lépreux (ENL) chronique ou corticodépendant. Certaines données indiquent que la fréquence et la sévérité d'un ENL auraient tendance à diminuer chez les patients atteints de lèpre multibacillaire traités par polychimiothérapie. Ceci pourrait être lié aux propriétés anti-inflammatoires de la clofazimine. Néanmoins, des augmentations passagères et inexpliquées du nombre de réactions inverses ont aussi été observées chez des patients ayant une lèpre multibacillaire, le plus souvent au cours de la première année de traitement par une polychimiothérapie.
Les réactions lépreuses répondent habituellement de manière satisfaisante aux traitements anti-inflammatoires classiques (prednisolone).
Accumulation de la clofazimine :
Le dépôt d'importantes quantités de clofazimine dans la muqueuse intestinale provoque des irritations à l'origine de troubles gastro-intestinaux (ex. : douleurs abdominales (parfois intermittentes), nausées, vomissements et diarrhées), d'intensité habituellement modérée, mais pouvant parfois être plus sévères en cas de posologie plus élevée (200-300 mg/j) et prolongée (plus de 6 mois).
La clofazimine présente un profil de distribution hétérogène dans l'organisme et son élimination est lente.
La clofazimine s'accumule principalement dans le tissu adipeux, le système réticulo-endothélial (macrophages, histiocytes et rate) et dans la peau. Les effets indésirables de la clofazimine sont principalement liés à sa recapture par les tissus et organes. C'est pourquoi l'administration de fortes doses sur de longues périodes doit être évitée. Des doses quotidiennes de Lamprène supérieures à 100 mg doivent être administrées le moins longtemps possible (< 3 mois) et uniquement sous surveillance médicale étroite.
Après une administration prolongée de fortes doses, la clofazimine peut s'accumuler dans plusieurs organes, liquides corporels et tissus sous la forme de cristaux. Dans les viscères, les dépôts les plus importants se situent au niveau du jéjunum, puis de la rate. Le dépôt de cristaux dans les ganglions lymphatiques mésentériques, et/ou les histiocytes de la lamina propria de la muqueuse jéjunale, peut conduire à une obstruction intestinale. Des décès consécutifs à la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux ont été rapportés.
Si des troubles gastro-intestinaux surviennent pendant le traitement, il faut réduire la dose ou espacer les prises. Les symptômes peuvent régresser lentement à l'arrêt du traitement. En cas de diarrhée ou de vomissements persistants, il faut hospitaliser le malade.
Modification de la coloration de la peau :
Les médecins devront être informés qu'une dyschromie cutanée due au Lamprène peut entraîner une dépression (2 cas de suicide dans un contexte dépressif ont été rapportés).
Les patients doivent être informés d'une possible coloration anormale de la conjonctive, du liquide lacrymal, de la sueur, des expectorations, des urines, des fèces, du sperme, du lait maternel, des cheveux et d'une coloration cutanée rougeâtre à brun foncé. Les patients devront être informés que la coloration cutanée est réversible mais cela peut prendre plusieurs mois ou années pour disparaître après l'arrêt du traitement par Lamprène.
Torsades de pointe et allongement de l'intervalle QT :
Des cas de torsades de pointe avec un allongement du QT ont été rapportés chez des patients traités par la clofazimine à des doses supérieures aux doses habituellement recommandées ou en association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT. La prudence est donc requise lors du traitement de ces patients.
Chez les patients traités par la clofazimine à une posologie supérieure à celle habituellement recommandée ou de façon concomitante avec un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QT, des ECG doivent être régulièrement réalisés afin de détecter les allongements du QT et les troubles du rythme cardiaque.
Autres :
Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

- Rifampicine : la biodisponibilité de la rifampicine n'est pas affectée par la prise concomitante de clofazimine.
- Bédaquiline : l'administration concomitante de clofazimine et de bédaquiline peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, la prudence est requise lors de l'administration concomitante, à des doses thérapeutiques, de bédaquiline et de clofazimine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il est généralement admis qu'au cours du traitement de la lèpre lors de la grossesse, les bénéfices de la polychimiothérapie (incluant Lamprène) sont largement supérieurs aux risques potentiels. De plus, compte tenu de l'exacerbation de la lèpre pendant la grossesse, l'OMS recommande de poursuivre la polychimiothérapie chez la femme enceinte.
La clofazimine traverse le placenta. Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal mais des effets indésirables ont été rapportés chez le fœtus à des doses élevées.
Il n'existe pas de données cliniques permettant d'évaluer l'effet tératogène ou fœto-toxique dans l'espèce humaine. Une coloration brunâtre à rougeâtre et réversible en quelques mois a été observée chez le nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Les bénéfices d'une polychimiothérapie chez les mères allaitantes sont clairement supérieurs aux risques ; l'OMS recommande donc de poursuivre le traitement en période d'allaitement.
La clofazimine passe dans le lait maternel et une coloration de la peau peut apparaître chez l'enfant.
FERTILITÉ :
Des troubles de la fertilité ont été mis en évidence dans une étude réalisée chez des rates traitées par la clofazimine à la dose de 50 mg/kg/j (cf Sécurité préclinique).
Aucune recommandation particulière concernant le traitement par clofazimine chez les femmes en âge de procréer n'est justifiée au vu des données existantes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lamprène a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
En raison des risques de troubles de la vision tels que : une diminution de l'acuité visuelle, une altération de la vision périphérique et de l'adaptation à la vision de jour et de nuit, et des risques de somnolence et de nausées, liés à la prise de ce médicament, il convient d'en avertir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont présentés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 2. Résumé des effets indésirables de la clofazimine

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Infarctus splénique, agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Acidose métabolique
Affections psychiatriques	
Très rare	Dépression due à la coloration cutanée
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Somnolence
Affections oculaires	
Très fréquent	Coloration de la conjonctive et des larmes et pigmentation de la cornée
Fréquent	Troubles de la vision tels que diminution de l'acuité visuelle, défaut du champ visuel, trouble de l'adaptation à la vision de jour et de nuit, sécheresse et irritation oculaire
Peu fréquent	Pigmentation de la macula
Affections cardiaques	
Très rare	Torsades de pointe
Affections vasculaires	
Très rare	Lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Expectoration teintée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, coloration des fèces
Peu fréquent	Diminution de l'appétit, entéropathie par dépôts de cristaux dans la muqueuse digestive
Fréquence indéterminée	Occlusion intestinale, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Coloration anormale de la sueur, dyschromie cutanée, modification de la couleur des cheveux, ichtyose, sécheresse cutanée
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Réactions de photosensibilité, dermatite acnéiforme
Fréquence indéterminée	Dermatite exfoliative
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Chromaturie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Coloration du lait maternel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Élévation de la glycémie

La pigmentation rougeâtre à brun foncé de la peau et des lésions lépreuses cutanées particulièrement chez les sujets à peau claire sur les zones découvertes, et la modification de la couleur des cheveux, sont réversibles, mais souvent la pigmentation cutanée ne disparaît complètement que plusieurs mois ou années après

l'arrêt du traitement. Chez les sujets à peau noire, cette pigmentation peut prendre une couleur gris noirâtre. Possibilité de pigmentation définitive sur d'anciennes lésions. La pigmentation de la cornée (pigmentation brune sous-épithéliale) est due à des dépôts de cristaux. Ce trouble est réversible à l'arrêt du traitement. Certains des effets indésirables de la clofazimine sont principalement liés à sa recapture par des tissus et organes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de torsades de pointe avec un allongement du QT ont été rapportés à la suite d'un surdosage en clofazimine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, paragraphe « Torsades de pointe et allongement de l'intervalle QT »).
Il n'existe pas de données spécifiques concernant le traitement du surdosage par Lamprène.
Il est recommandé d'effectuer une vidange gastrique par vomissements provoqués ou lavage.
Un traitement symptomatique sera prescrit si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de la lèpre, code ATC : J04BA01.

Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action qui sous-tend l'activité antimicrobienne de la clofazimine reposerait sur son action ciblée au niveau de la membrane, notamment sur la chaîne respiratoire bactérienne et sur les transporteurs d'ions. En oxydant la forme réduite de la clofazimine, le cycle intracellulaire de réactions d'oxydo-réduction génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS), le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), dotées d'une activité antimicrobienne. En outre, l'interaction de la clofazimine avec les phospholipides membranaires entraîne la production de lysophospholipides antimicrobiens, qui favorisent le dysfonctionnement membranaire, se traduisant par des anomalies de la recapture des ions potassium (K^+). Ces deux mécanismes interfèrent avec le métabolisme énergétique cellulaire en perturbant la synthèse d'ATP.
Il n'existe pas de mécanisme de résistance croisée avec la dapsone et la rifampicine ; cela est probablement dû à un mode d'action différent. Des résistances de M. leprae à la clofazimine n'ont été reportées que dans des cas isolés.
La concentration minimum inhibitrice de clofazimine pour M. leprae calculée dans des tissus de souris est de 0,1 à 1 microgramme/g.
L'activité antimicrobienne de la clofazimine est lente et peut seulement être démontrée après environ 50 jours de traitement.
De plus, la clofazimine a un effet anti-inflammatoire, qui pourrait contribuer à l'efficacité de Lamprène dans le contrôle des réactions d'érythème noueux lépreux (ENL).
L'activité anti-inflammatoire de la clofazimine repose principalement sur l'inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T. La clofazimine pourrait interagir de façon indirecte avec la prolifération des cellules T en stimulant la sécrétion d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de prostaglandines E, en particulier de PGE2, par les neutrophiles et les monocytes.

Effets pharmacodynamiques :
Le rôle principal de la composante dapsone-clofazimine dans la polychimiothérapie administrée pour traiter la lèpre multibacillaire est d'assurer l'élimination des organismes mutants spontanés résistants à la rifampicine. Le nombre total de mutants spontanément résistants à la rifampicine chez les patients atteints de lèpre multibacillaire n'ayant jamais été traités auparavant est estimé être inférieur ou égal à 10^4 organismes. Un traitement quotidien pendant 3 mois avec l'association dapsone-clofazimine élimine plus de 99,999 % des Mycobacterium leprae viables, suggérant la probable élimination de tous les mutants spontanés résistants à la rifampicine en 3 à 6 mois de traitement grâce à la composante dapsone-clofazimine de la polychimiothérapie.
Chez l'Homme, la clofazimine exerce un effet bactériostatique sur Mycobacterium leprae (M. Leprae, bacille de Hansen). La clofazimine semble se lier de préférence à l'ADN de la mycobactérie : elle inhibe la réplication de l'ADN et la croissance de la bactérie.

Efficacité et sécurité clinique :
Aucune étude clinique n'a récemment été menée avec Lamprène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La clofazimine est absorbée relativement lentement.
La biodisponibilité de la clofazimine sous forme cristalline en suspension dans une cire huileuse est supérieure à 70 % après une prise de 100 mg et diminue avec des doses supérieures.
Lorsque la clofazimine est prise après ingestion de nourriture, le pic plasmatique est atteint en 8 heures contre 12 heures à jeun (temps médian).
L'ingestion simultanée d'aliments augmente la biodisponibilité en termes d'aire sous la courbe de 60 % et tend à augmenter le taux d'absorption. Après l'administration d'une dose unique de 200 mg au petit-déjeuner, les concentrations plasmatiques moyennes mesurées chez les sujets sains sont de 861 (± 289) pmol/g. Quand la clofazimine est administrée à jeun, le pic de concentration plasmatique diminue approximativement de 20 %.
Lors d'administrations répétées de 50 et 100 mg de clofazimine une fois par jour, les concentrations plasmatiques minimales (avant la prise quotidienne) mesurées chez des patients après 42 jours de traitement ont été respectivement de 580 et 910 pmol/g.
L'état d'équilibre de ces concentrations n'est pas atteint pendant cette période.
Les ratios d'accumulation de la clofazimine à J42 après des doses journalières de 50 mg et 100 mg étaient respectivement de 9,88 et 11,61. Le temps estimé pour atteindre la concentration plasmatique à l'état d'équilibre chez des patients lépreux traités à la dose de 50 mg/j était de 70 jours.

Distribution :
La clofazimine est fortement lipophile et s'accumule principalement dans le tissu adipeux et les macrophages du système réticulo-endothélial.
Après un traitement prolongé, la clofazimine a été détectée dans les organes, tissus et sécrétions corporelles suivantes : tissus adipeux sous-cutanés, ganglions lymphatiques mésentériques, bile et vésicule biliaire, glandes surrénales, rate, intestin grêle, foie, tissus musculaires, os et peau mais jamais au niveau cérébral. La clofazimine ne semble pas passer la barrière hémato-encéphalique.
La clofazimine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel, auquel elle peut donner une coloration rougeâtre.
Dans le sérum, la clofazimine se lie aux alpha- et, plus particulièrement aux bêta-lipoprotéines, cette liaison est saturable à une concentration proche de 10 microgrammes/mL (21 141 pmol/g). La clofazimine se lie de façon négligeable à la gamma-globuline ainsi qu'à l'albumine.

Biotransformation :
Le métabolisme de la clofazimine chez l'Homme n'est pas complètement élucidé. Trois métabolites, dont deux glucuroconjugués ont été détectés dans les urines de patients traités.

Élimination :
L'élimination de la clofazimine est lente. Chez le sujet sain après administration unique de 200 mg, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la clofazimine a été de 10,6 (± 4,0) jours.
Chez des malades, après administration répétée de 50 et 100 mg/j, la demi-vie a été estimée aux alentours de 25 jours.
La clofazimine est excrétée dans la bile sous forme inchangée, puis dans les fèces où l'on retrouve en 3 jours environ 35 % de la dose administrée.
L'excrétion urinaire de la clofazimine inchangée ne dépasse pas 0,4 % de la dose administrée après 24 h.
L'excrétion urinaire des métabolites représente environ 0,6 % de la dose quotidienne.

Caractéristiques chez les populations particulières :
Aucune donnée pharmacocinétique de la clofazimine n'est disponible chez les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, ni en fonction de l'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été menée avec la clofazimine. Aucune activité mutagène n'a été détectée avec le test d'Ames mais un effet clastogénique a été mis en évidence chez la souris.
Aucun effet tératogène n'a été observé sur la progéniture des rongeurs et des lapins traités à des doses respectives de 50 mg/kg/jour et 15 mg/kg/jour de clofazimine administrées par voie orale pendant la période de gestation.
Des signes de fœtotoxicité (ex : retard d'ossification crânienne) ont été mis en évidence chez la souris à la dose de 50 mg/kg/jour, largement supérieure aux doses administrées chez l'Homme.
Des troubles de la fertilité ont été observés dans une étude réalisée chez des rates traitées par la clofazimine à la dose de 50 mg/kg/j (à partir de la 9e semaine précédant l'accouplement jusqu'au sevrage) ; le nombre de ratons par portée était plus faible et le pourcentage d'implantations inférieur. Ces effets n'ont pas été observés aux doses inférieures (5 et 25 mg/kg/j).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400956028153 (1997, RCP rév 04.07.17) caps 50 mg.
3400956028214 (1997, RCP rév 24.07.17) caps 100 mg.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891668834 (capsule à 100 mg) : 0,348 €.
UCD 3400891669084 (capsule à 50 mg) : 0,2009 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Collect (demande en cours dans l'indication « Traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant » à la date du 26.09.07).

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

LANGORAN LP voie orale
isosorbide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

LANSOŸL FRAMBOISE® gel
paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel oral à la framboise :
Pot de 225 g (15 c à s).
Récipients unidoses de 15 g, boîte de 9.
Modèle hospitalier : Boîte de 220.

COMPOSITION	p c à c	p unidose ou p c à s
Paraffine liquide	3,91 g	11,734 g

Excipients : saccharose, acide citrique monohydraté, gélatine, eau potable, composition aromatique (alcoolats de framboise, de bourgeons de cassis et d'iris, teinture de vanille, alcoolature et alcoolat de prune, éthanol, esters amylés : formiates, acétates et valérianates, aldéhyde éthylprotocatéchique, aldéhyde pélargonique). *Colorant :* rouge cochenille A (E 124).
Teneur en saccharose : 2,12 g/c à s ou 2,3 g/unidose, soit 9 kcal.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :
Pot :
1 cuillère à soupe = 15 ml.
1 cuillère à café = 5 ml.
- Adulte : 1 à 3 cuillères à soupe par jour.
- Enfant de 2 à 15 ans : 1 à 3 cuillères à café par jour.
- Nourrisson (jusqu'à 24 mois) : ½ cuillère à café 1 à 2 fois par jour.

En cas d'échec du traitement, ne pas augmenter les doses mais avoir recours à un avis médical.
Récipients unidoses :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.
- Adulte : 1 à 3 unidoses par jour.
- Enfant de 12 ans et plus : 1 à 2 unidoses par jour.

Ne pas dépasser les posologies maximales recommandées.

MODE D'ADMINISTRATION :
- La prise se fera de préférence à distance des repas.
- En cas de prise le soir, il faut recommander de ne pas s'aliter dans les deux heures suivant celle-ci et de tenir compte du délai d'action (6 à 8 heures).
- La durée maximale du traitement est limitée à 15 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ne pas utiliser en cas d'obstruction intestinale et de douleurs abdominales d'étiologie inconnue.
- Ne pas utiliser chez les personnes présentant des difficultés de déglutition en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ne pas utiliser de façon prolongée ; l'utilisation prolongée de paraffine liquide est susceptible de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).
- Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique qui se compose d'un enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons, de la pratique d'activité physique et de la rééducation de l'exonération.
- Chez l'enfant, l'administration de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration de paraffine liquide à de jeunes enfants ou à des personnes débilitées, allongées ou ayant des difficultés de déglutition doit être prudente en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.
- Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 2,12 g de saccharose par cuillère à soupe ou 2,3 g de saccharose par récipient unidose (soit 9 kcal), dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète (cf Composition).
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, il n'existe pas d'étude d'exposition appropriée au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Aucune donnée suffisamment pertinente ne permet d'évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'huile de paraffine.
L'huile de paraffine présente une absorption minimale dans le tube digestif mais elle interfère avec la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K), ce qui pourrait avoir des conséquences néonatales (saignement potentiel...).
On ne sait pas si la paraffine liquide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement. Toute utilisation doit être de durée limitée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lansoÿl Framboise n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant décrit les effets indésirables rapportés avec la paraffine liquide.
La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Diarrhée, suintement anal, irritation périanale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie lipoïde suite à une inhalation bronchique de paraffine liquide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Un surdosage de paraffine liquide peut être associé à un effet laxatif excessif et à des effets indésirables liés.
Traitement :
En cas de surdosage, arrêter le traitement et appliquer un traitement symptomatique local.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : laxatifs lubrifiants (A : appareil digestif et métabolisme).
La paraffine liquide agit par action mécanique en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Par voie orale, son action se manifeste en 6 à 8 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930570357 (1958/91, RCP rév 16.09.15) 225 g.
3400935444622 (1991, RCP rév 16.09.15) 9 unidoses 15 g.
3400935444790 (1991, RCP rév 16.09.15) 220 unidoses 15 g.
Non remb Séc soc.
Modèle hospitalier : Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

LANSOŸL SANS SUCRE ® gel
paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel oral à 78,23 % édulcoré à la saccharine sodique : Pot de 215 g (14 c à s).

COMPOSITION *p c à s*

Paraffine liquide .... 11,73 g
Excipients : sirop de lactulose, sorbitol, acide citrique monohydraté, gélatine, composition aromatique (arômes naturel et artificiel de framboise contenant de l'éthanol, arôme naturel de prune), saccharine sodique, eau potable. *Colorant :* rouge cochenille A (E 124).
Apport calorique : 4 kcal/c à s (15 g de gel).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique de la constipation occasionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
Posologie : 1 à 3 cuillères à soupe par jour.
La prise se fera de préférence à distance des repas.
En cas de prise le soir, il faut recommander de ne pas s'aliter dans les deux heures suivant celle-ci et de tenir compte du délai d'action (6 à 8 heures).
La durée maximale du traitement est limitée à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ne pas utiliser en cas d'obstruction intestinale et de douleurs abdominales d'étiologie inconnue.
- Ne pas utiliser chez les personnes présentant des difficultés de déglutition en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Ne pas utiliser de façon prolongée ; l'utilisation prolongée de la paraffine liquide est susceptible de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).
- Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique qui se compose d'un enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons, de la pratique d'activité physique et de la rééducation de l'exonération.
- Chez l'enfant, l'administration de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration de paraffine liquide chez les jeunes enfants, les personnes débilitées, allongées ou ayant des difficultés de déglutition doit être prudente en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En clinique, il n'existe pas d'étude d'exposition appropriée au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Aucune donnée suffisamment pertinente ne permet d'évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'huile de paraffine.
L'huile de paraffine présente une absorption minimale dans le tube digestif mais elle interfère avec la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K), ce qui pourrait avoir des conséquences néonatales (saignement potentiel...).
On ne sait pas si la paraffine liquide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement. Toute utilisation doit être de durée limitée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Lansoÿl sans sucre 78,23 % n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Le tableau suivant décrit les effets indésirables rapportés avec la paraffine liquide.
La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Diarrhée, suintement anal, irritation périanale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie lipoïde suite à une inhalation bronchique de paraffine liquide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Un surdosage de paraffine liquide peut être associé à un effet laxatif excessif et à des effets indésirables liés.
Traitement :
En cas de surdosage, arrêter le traitement et appliquer un traitement symptomatique local.

PP PHARMACODYNAMIE
Laxatifs lubrifiants (code ATC : A06AA01 ; A : appareil digestif et métabolisme).
La paraffine liquide agit par action mécanique en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Par voie orale, son action se manifeste en 6 à 8 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933234072 (1990, RCP rév 16.09.15).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

LANTUS ®
Voir :
INSULINES SANOFI LANTUS ®

LANVIS ®
thioguanine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 40 mg : Flacon de 25 avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Thioguanine .... 40 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, gomme arabique, acide stéarique, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Lanvis est indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La dose exacte et la durée du traitement seront fonction de la nature et de la posologie des autres agents cytotoxiques associés à la prise de Lanvis. Chez l'adulte et l'enfant, des posologies de 60 à 200 mg/m^2 de surface corporelle par jour (en une à deux prises) ont été utilisées, en traitement continu ou intermittent.
Sujets âgés :
Il n'y a pas de recommandation particulière (cf Posologie chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique).
Lanvis a été utilisé chez le sujet âgé souffrant de leucémie aiguë à des doses similaires à celles utilisées chez l'adulte.
Insuffisant rénal ou hépatique :
La posologie sera diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est **contre-indiqué** en cas d'association avec :
- le vaccin contre la fièvre jaune,
- la phénytoïne à visée prophylactique (cf Interactions),
- le busulfan.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'utilisation de Lanvis doit se faire dans le cadre d'un protocole actualisé et par des praticiens expérimentés dans le traitement des leucémies.
Le principal effet indésirable de Lanvis est l'aplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie. Les patients doivent être rigoureusement surveillés pendant le traitement. Le nombre des éléments figurés continuant à baisser après l'arrêt du traitement, il est nécessaire d'arrêter l'administration de Lanvis suffisamment tôt, afin d'éviter l'évolution vers une aplasie médullaire irréversible.
Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine.
Les patients traités par une chimiothérapie myélosuppressive sont particulièrement susceptibles à de nombreuses infections.
L'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase est responsable de la conversion du Lanvis en son métabolite actif, il est donc possible que les patients déficients en cet enzyme, comme ceux souffrant du syndrome de Lesch-Nyhan, soient résistants à ce médicament. Une résistance à l'azathioprine a été démontrée chez deux enfants souffrant du syndrome de Lesch-Nyhan, l'azathioprine et le Lanvis ayant un métabolite actif commun.

DC INTERACTIONS
Interactions communes à tous les cytotoxiques :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Associations contre-indiquées :
- Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux) : décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate. Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytostatique.
- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées :
- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) : décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate. Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte :
- Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques à la thioguanine :
Associations contre-indiquées :
- Busulfan : aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan et toxicité hépatique sévère (hypertension portale, varices œsophagiennes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation de Lanvis doit être évitée autant que possible pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre. A chaque fois, il faudra évaluer les bénéfices attendus du traitement pour la mère par rapport aux risques potentiels encourus par le fœtus.
Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des précautions adéquates de contraception devront être conseillées, si l'un des partenaires est traité par Lanvis.
ALLAITEMENT :
Aucune étude n'a démontré le passage de Lanvis ou de ses métabolites dans le lait maternel.
L'allaitement est néanmoins déconseillé chez les mères traitées par Lanvis.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Lanvis est généralement utilisé en association au cours de chimiothérapie. En conséquence, il est difficile de décrire les effets indésirables imputables à ce seul médicament.
Lors de traitement incluant la thioguanine, les effets indésirables suivants ont été rapportés :
- aplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie ;
- intolérance gastro-intestinale ;
- stomatite ;
- nécrose intestinale et perforation ;
- troubles de la fonction hépatique et ictère, réversibles à l'arrêt du traitement ;
- maladie veino-occlusive du foie, la plupart du temps réversible à l'arrêt du traitement.

Un cas de nécrose hépatique centrolobulaire chez une patiente traitée par de fortes doses cumulées de Lanvis et de cytarabine lors d'une leucémie myéloïde aiguë a été observé. Cette patiente prenait également des contraceptifs oraux.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes :
Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire. La toxicité hématologique est souvent plus importante lors d'un surdosage chronique que lors d'une intoxication aiguë par le Lanvis.
Traitement :
Comme il n'existe pas d'antidote spécifique, la numération-formule sanguine devra être strictement surveillée et le traitement sera symptomatique avec transfusion sanguine si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs, code ATC : L01 BB03
La thioguanine est un analogue sulfhydryl de la guanine. Elle se comporte comme un antimétabolite purique. Elle subit une activation en son nucléotide, l'acide thioguanylique. Les métabolites de la thioguanine inhibent la synthèse purique *de novo* et les interconversions des nucléotides puriques. La thioguanine est également incorporée dans les acides nucléiques et l'incorporation à l'ADN est sans doute à l'origine de son action cytotoxique.
Des résistances croisées existent entre la thioguanine et la mercaptopurine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
In vivo, la thioguanine est rapidement métabolisée au niveau du foie et des tissus.
Il existe deux voies principales de métabolisme :
- par méthylation en amino-2 méthyl-6 thiopurine,
- par déamination en 2-hydroxy-6-mercaptopurine.

Ensuite, une oxydation, indépendante de la xanthine oxydase, forme de l'acide thiourique.
Des études avec de la thioguanine radioactive montrent que les pics plasmatiques de radioactivité totale sont atteints 8 à 10 h après administration orale puis décroissent lentement.
D'autres études, utilisant une technique de dosage HPLC, ont montré que la thioguanine est le composé thiopurine majeur présent au moins pendant les 8 premières heures après administration IV. Des pics de concentration plasmatique de 61 à 118 nmol/ml peuvent être obtenus après administration intraveineuse de thioguanine à la dose de 1 à 1,2 g/m^2 de surface corporelle.
Les taux plasmatiques diminuent selon une courbe biexponentielle avec des demi-vies d'élimination initiale et terminale de 3 à 5,9 heures respectivement.
Après administration orale de 100 mg/m^2, les taux plasmatiques maxima mesurés par HPLC apparaissent entre 2 et 4 heures et vont de 0,03 à 0,94 nmol/ml.
Les taux plasmatiques sont diminués par la prise simultanée de nourriture (ainsi que par les vomissements).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Potentiel mutagène et carcinogène :
Du fait de son action sur l'ADN, Lanvis est mutagène et carcinogène.
Tératogénicité - Fertilité :
Comme tout autre agent cytotoxique, Lanvis est potentiellement tératogène.
Il a été rapporté des cas de naissance d'enfants atteints d'anomalies congénitales dans la descendance d'hommes traités par une association d'agents cytotoxiques incluant Lanvis.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400936923003 (1999, RCP rév 24.05.17).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9184906 (comprimé) : 4,800 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Limited, 3 016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

LANZOR ®

lansoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule gastrorésistante à 15 mg (bleu et orange) *contenant des microgranules gastrorésistants* (blancs à blanc brunâtre) : boîte de 30, sous plaquettes.
Gélule gastrorésistante à 30 mg (blanc et orange) *contenant des microgranules gastrorésistants* (blancs à blanc brunâtre) : boîte de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Lansoprazole (DCI)	15 mg
ou	30 mg

Excipients (communs) : carbonate de magnésium lourd, microgranules neutres, saccharose, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, hydroxypropylcellulose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1) (dispersion à 30 pour cent), talc, macrogol 8000, dioxyde de titane, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule : tête :* gélatine, dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune ; *corps :* gélatine, dioxyde de titane ; indigotine (gél à 15 mg).
Excipient à effet notoire : saccharose (29,9 mg/gélule à 15 mg ; 59,8 mg/gélule à 30 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Prévention de l'œsophagite par reflux.
- Éradication de *Helicobacter pylori* par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *Helicobacter pylori.*
- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS.
- Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (cf Posologie/Mode d'administration) nécessitant un traitement continu par AINS.
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de l'ulcère duodénal :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement sera poursuivi, à la même posologie, pendant 2 semaines supplémentaires.

Traitement de l'ulcère gastrique :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. L'ulcère cicatrise habituellement en 4 semaines, mais chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.

Œsophagite par reflux :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez des patients dont la guérison n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.

Prévention de l'œsophagite par reflux :
15 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 30 mg par jour si nécessaire.

Éradication de Helicobacter pylori :
Le choix du traitement associé approprié doit se faire selon les recommandations locales officielles concernant la résistance bactérienne, la durée de traitement (habituellement de 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours), et l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.
La posologie recommandée est de 30 mg de Lanzor deux fois par jour pendant 7 jours en association avec l'une des combinaisons suivantes :
- 250-500 mg de clarithromycine deux fois par jour + 1 g d'amoxicilline deux fois par jour ;
- 250 mg de clarithromycine deux fois par jour + 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour.

Les taux d'éradication de *Helicobacter pylori* jusqu'à 90 % sont obtenus lorsque la clarithromycine est associée à Lanzor et à l'amoxicilline ou au métronidazole.
Six mois après la réussite du traitement d'éradication, le risque de réinfection est faible et la rechute est par conséquent improbable.
L'utilisation d'une posologie comprenant 30 mg de lansoprazole deux fois par jour, 1 g d'amoxicilline deux fois par jour et 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour a également été étudiée. En utilisant cette association, on a observé des taux d'éradication plus faibles que pour des posologies impliquant la clarithromycine. Elles peuvent être adaptées pour les patients ne pouvant pas prendre de clarithromycine dans le cadre du traitement d'éradication, lorsque les taux locaux de résistance au métronidazole sont faibles.

Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS :
30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez des patients dont la cicatrisation n'est pas complète, le traitement peut être poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires. Chez les patients à risque ou atteints d'ulcères difficiles à cicatriser, une durée de traitement plus longue et/ou une plus forte dose peut être utilisée.

Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (âgés de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS :
15 mg une fois par jour. En cas d'échec du traitement, la posologie de 30 mg une fois par jour doit être utilisée.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La posologie recommandée est de 15 mg ou de 30 mg par jour. Le soulagement des symptômes est obtenu rapidement. Un ajustement individuel de la posologie doit être envisagé. Si les symptômes ne sont pas soulagés dans les 4 semaines avec une posologie quotidienne de 30 mg, des examens complémentaires sont recommandés.

Syndrome de Zollinger-Ellison :
La posologie initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Des posologies journalières jusqu'à 180 mg ont été utilisées. Si la posologie journalière requise dépasse 120 mg, elle devra être divisée et administrée en deux prises.

Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :
Les patients atteints de maladies hépatiques sévères ou modérées doivent être maintenus sous surveillance régulière et une réduction de 50 % de la dose journalière est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Sujet âgé :
En raison de la clairance réduite du lansoprazole chez les sujets âgés, un ajustement individuel de la dose peut être nécessaire. Une dose journalière de 30 mg ne doit pas être dépassée chez les sujets âgés, sauf s'il existe des indications cliniques pertinentes.

Population pédiatrique :
En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation de Lanzor n'est pas recommandée chez l'enfant (cf Pharmacocinétique).
Le traitement chez les nourrissons de moins de 1 an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour un effet optimal, Lanzor doit être pris une fois par jour le matin, sauf dans le cas d'une éradication de *Helicobacter pylori* pour lequel le traitement doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. Lanzor doit être pris au moins 30 minutes avant les repas (cf Pharmacocinétique). Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide.
Pour les patients ayant des difficultés de déglutition, les études et la pratique clinique suggèrent que les gélules peuvent être ouvertes et les microgranules mélangés à une petite quantité d'eau, de jus de pomme ou de tomate, ou saupoudrés dans une petite quantité de nourriture non solide (exemple : yaourt, compote de pomme) pour faciliter l'administration. Les gélules peuvent également être ouvertes et les microgranules mélangés à 40 ml de jus de pomme pour l'administration par sonde nasogastrique (cf Pharmacocinétique). Après préparation de la suspension ou du mélange, le médicament doit être immédiatement administré.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tumeur gastrique maligne :
Comme avec tous les autres traitements anti-ulcéreux, la possibilité de tumeur gastrique maligne doit être écartée lors du traitement de l'ulcère gastrique avec le lansoprazole, car ce dernier peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH :
L'association de lansoprazole avec les inhibiteurs de protéases du VIH avec absorption pH-dépendante tels que l'atazanavir et le nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la diminution très importante de leur biodisponibilité (cf Interactions).

Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le lansoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Influence sur l'absorption de la vitamine B_{12} :
Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

Insuffisance hépatique :
Le lansoprazole doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Infections bactériennes gastro-intestinales :
Le traitement par IPP peut être associé à une augmentation du risque d'infection due à *Clostridium difficile.*
Une diminution de l'acidité gastrique due au lansoprazole peut augmenter les taux de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par le lansoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment dues à salmonella et campylobacter.

Éradication d'Helicobacter pylori :
Chez les patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux, la possibilité d'infection par *Helicobacter pylori* comme facteur étiologique doit être envisagée.
Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques pour le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori,* alors les conditions d'utilisation de ces antibiotiques doivent également être suivies.

Traitement à long terme :
En raison de données de sécurité d'emploi limitées chez les patients sous traitement d'entretien pendant plus d'un an, un suivi régulier du traitement et une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque doivent être régulièrement réalisés chez ces patients.

Colite :
De très rares cas de colite ont été rapportés chez des patients sous lansoprazole. Par conséquent, dans le cas de diarrhée sévère et/ou persistante, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Administration concomitante d'AINS :
Le traitement de la prévention d'ulcération peptique des patients nécessitant un traitement continu par AINS doit être limité aux patients à haut risque (exemple : antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, perforation ou ulcère, âge avancé, association médicamenteuse connue pour augmenter la probabilité d'apparition d'événements indésirables des voies digestives hautes [exemple : corticoïdes ou anticoagulants], présence d'un facteur grave de comorbidité ou utilisation prolongée d'AINS aux doses maximales recommandées).

Risque de fracture osseuse :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Lanzor. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire :
L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Lanzor doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Saccharose :
En raison de la présence de saccharose, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets du lansoprazole sur d'autres médicaments :
Médicaments avec absorption pH-dépendante :
Le lansoprazole peut interférer avec l'absorption de médicaments pour lesquels la biodisponibilité dépend du pH gastrique.
- Inhibiteurs de protéases du VIH : association déconseillée avec les inhibiteurs de protéases du VIH pour lesquels l'absorption dépend du pH gastrique tels que atazanavir et nelfinavir en raison de la diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une étude a montré que l'administration concomitante de lansoprazole (60 mg une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg à des volontaires sains réduit considérablement l'exposition à l'atazanavir (baisse d'environ 90 % des ASC [aire sous la courbe] et Cmax [concentration maximale]).
- Kétoconazole, itraconazole et posaconazole : l'absorption de kétoconazole, d'itraconazole et de posaconazole au niveau du tractus gastro-intestinal est augmentée en présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole peut induire des concentrations inférieures au seuil thérapeutique de kétoconazole, d'itraconazole et de posaconazole et l'association doit être évitée.
- Digoxine : l'association de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une augmentation de concentration plasmatique de digoxine. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent par conséquent être surveillées et la dose de digoxine ajustée si nécessaire au début et à la fin du traitement par lansoprazole.

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P_{450} :
Le lansoprazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prudence est recommandée lors de l'association du lansoprazole avec des médicaments métabolisés par cette enzyme et présentant une faible marge thérapeutique.
- Théophylline : le lansoprazole réduit la concentration plasmatique de la théophylline, ce qui peut diminuer l'effet clinique attendu. La surveillance du patient doit être prise en compte lors de l'association de ces deux médicaments.
- Tacrolimus : l'administration concomitante de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques de tacrolimus (un substrat du CYP3A et de la P-gp). La prise de lansoprazole augmente le taux moyen de tacrolimus jusqu'à 81 %. La surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus est recommandée au début ou à la fin du traitement par lansoprazole. Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

Médicaments transportés par la glycoprotéine-P :
Une inhibition de la glycoprotéine-P (P-gp) par le lansoprazole a été observée *in vitro.* La pertinence clinique en est inconnue.

Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole :
Médicaments inhibant le CYP2C19 :
- Fluvoxamine : une diminution de la dose peut être envisagée lors de l'association du lansoprazole avec la fluvoxamine, inhibiteur du CYP2C19. Les concentrations plasmatiques du lansoprazole sont augmentées jusqu'à 4 fois la normale.

Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4 :
Des inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4, comme la rifampicine et le millepertuis *(Hypericum perforatum),* peuvent sensiblement réduire les concentrations plasmatiques du lansoprazole. Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis : à prendre en compte.

Autres :
- Sucralfate/Anti-acides : le sucralfate et les anti-acides peuvent diminuer la biodisponibilité du lansoprazole. Par conséquent, le lansoprazole doit être pris au moins 1 heure après la prise de ces médicaments.
- AINS : aucune interaction significative sur le plan clinique entre le lansoprazole et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été démontrée, bien qu'aucune étude d'interaction formelle n'ait été réalisée.

Autres interactions :

Déconseillées :
- Méthotrexate : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination. Association déconseillée avec le méthotrexate aux doses > 20 mg/semaine. Association à prendre en compte pour des doses inférieures.

A prendre en compte :
- Cyanocobalamine : risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B_{12}.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.
- Mycophénolate mofétil : diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption.
- Warfarine : l'administration concomitante de lansoprazole 60 mg et de warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la warfarine ou l'INR. Cependant, il y a eu des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine en cas d'association des IPP et de la warfarine. Des augmentations de l'INR et du temps de prothrombine peuvent entraîner des saignements anormaux et éventuellement un décès. Une surveillance de l'INR et du temps de prothrombine est recommandée chez les patients traités par le lansoprazole et la warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le dévelop-

pement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.
Par conséquent, l'utilisation du lansoprazole n'est pas recommandée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lansoprazole dans le lait.
Une décision doit être prise soit de continuer/interrompre l'allaitement soit de continuer/interrompre le traitement avec le lansoprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant l'effet de lansoprazole sur la fertilité. Des études de reproduction chez des rats et lapins femelles enceintes n'ont pas révélé d'effet du lansoprazole sur la fertilité, ni d'effet malformatif ou fœtotoxique ni d'effet chez les bébés allaités.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des effets indésirables, tels qu'étourdissements, vertiges, troubles visuels et somnolence, peuvent survenir (cf Effets indésirables). Dans ces conditions, la capacité à réagir peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les fréquences sont définies comme : fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie, éosinophilie, leucopénie
Rare	Anémie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression
Rare	Insomnie, hallucination, confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Rare	Impatiences, vertige, paresthésie, somnolence, tremblements
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence, sécheresse de la bouche ou de la gorge, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare	Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite, perturbations du goût
Très rare	Colite, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation du taux des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, démangeaison, rash
Rare	Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)
Indéterminé	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème
Rare	Fièvre, hyperhidrose, angio-œdème, anorexie, impuissance
Investigations	
Très rare	Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les effets d'un surdosage par le lansoprazole chez l'homme ne sont pas connus (bien que la toxicité aiguë soit vraisemblablement faible) et, par conséquent, aucune conduite à tenir concernant le traitement ne peut être précisée. Cependant, des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole per os et jusqu'à 90 mg de lansoprazole par voie intraveineuse ont été administrées au cours des essais cliniques sans entraîner d'effets indésirables significatifs.
Concernant les symptômes éventuels d'un surdosage de lansoprazole : cf Effets indésirables.
Dans le cas d'un surdosage suspecté, le patient doit être surveillé. Le lansoprazole n'est pas significativement éliminé par hémodialyse. Si nécessaire, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon ainsi qu'un traitement symptomatique sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC03).
Le lansoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. Il permet d'inhiber le dernier stade de formation de l'acide gastrique en inhibant l'activité de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase au niveau des cellules pariétales de l'estomac. L'inhibition est réversible et dose-dépendante. Ses effets s'exercent à la fois sur les sécrétions d'acide gastrique basale et stimulée. Le lansoprazole se concentre dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide et réagit avec le groupe sulfohydrique de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase entraînant une inhibition de l'activité de l'enzyme.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique :
Le lansoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons des cellules pariétales. Une dose orale unique de lansoprazole inhibe d'environ 80 % la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Après administration quotidienne répétée pendant une période de sept jours, environ 90 % de la sécrétion gastrique est inhibée. Il a un effet semblable sur la sécrétion d'acide gastrique basale. Une administration orale unique de 30 mg réduit la sécrétion basale d'environ 70 % ; les symptômes des patients sont donc améliorés dès la première dose. Après 8 jours d'administration répétée, la réduction est d'environ 85 %. Un soulagement rapide des symptômes est obtenu avec une gélule (30 mg) par jour, et la plupart des patients présentant un ulcère duodénal guérissent en 2 semaines, les patients présentant un ulcère gastrique ou une œsophagite par reflux en 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel les antibiotiques appropriés peuvent être efficaces contre *Helicobacter pylori*.
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentées par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le lansoprazole est un racémique de deux énantiomères actifs qui sont biotransformés en la forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales. Étant donné que le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acidité gastrique, il est administré per os sous forme gastrorésistante pour une absorption systémique.

Absorption et distribution :
La biodisponibilité du lansoprazole en dose unique est élevée (80-90 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5 à 2 heures. La prise alimentaire ralentit le taux d'absorption du lansoprazole et réduit sa biodisponibilité d'environ 50 %. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %.
Des études ont montré que les microgranules provenant de l'ouverture d'une gélule donnent une aire sous la courbe (ASC) équivalente à la gélule intacte si les microgranules sont mélangés dans une petite quantité de jus d'orange, de jus de pomme ou de jus de tomate, ou mélangés à une cuillère à soupe de compote de pomme ou de poire, ou saupoudrés sur une cuillère à soupe de yaourt, de crème dessert ou de fromage frais. Une ASC équivalente a également été retrouvée pour les microgranules mélangés à du jus de pomme administrés par sonde nasogastrique.

Biotransformation et élimination :
Le lansoprazole est principalement métabolisé par le foie et les métabolites sont excrétés par les voies rénale et biliaire. Le métabolisme du lansoprazole est principalement catalysé par l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue également à son métabolisme. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole est comprise entre 1 et 2 heures selon les doses unique ou multiples administrées à des sujets sains. Il n'existe pas de preuve d'accumulation après des doses multiples chez des sujets sains. Les dérivés sulfone, sulfite et 5-hydroxyle du lansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites ont une activité antisécrétoire faible ou inexistante.
Une étude avec du lansoprazole marqué au ^{14}C indique qu'environ un tiers de la quantité administrée a été excrétée dans l'urine et deux tiers dans les fèces.

Pharmacocinétique chez le patient âgé :
La clairance du lansoprazole est réduite chez les sujets âgés avec une demi-vie d'élimination augmentée approximativement de 50 à 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales ne sont pas augmentées chez les personnes âgées.

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique :
L'évaluation de la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a montré une exposition similaire à celle des adultes avec des doses de 15 mg pour ceux pesant moins de 30 kg, et de 30 mg pour ceux au-dessus. L'étude d'une dose de 17 mg/m^2 de surface corporelle ou de 1 mg/kg de poids corporel a montré une exposition comparable du lansoprazole chez les enfants âgés de 2-3 mois à un an comparé aux adultes. Une plus forte exposition au lansoprazole comparé aux adultes a été signalée chez des enfants de moins de 2-3 mois avec des doses de 1 mg/kg et 0,5 mg/kg de poids corporel données en dose unique.

Pharmacocinétique chez le patient présentant une insuffisance hépatique :
L'exposition au lansoprazole est doublée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère et encore plus forte chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Métaboliseurs lents du CYP2C19 :
Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique, et 2 à 6 % de la population, appelée métaboliseurs lents (ML), sont homozygotes pour la mutation allélique du CYP2C19 et présentent donc un déficit en enzyme CYP2C19 fonctionnelle. L'exposition au lansoprazole est multipliée plusieurs fois chez les ML par rapport aux métaboliseurs rapides (MR).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, toxicité sur les fonctions de reproduction ou génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans deux études de carcinogénicité conduites chez le rat, le lansoprazole a engendré des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose et des carcinoïdes cellulaires ECL associés à une hypergastrinémie en rapport avec l'inhibition de la sécrétion acide. Une métaplasie intestinale a également été observée, ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig et des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, une atrophie rétinienne a été observée. Ceci n'a pas été constaté chez le singe, le chien et la souris.
Chez la souris, au cours des études de carcinogénicité, sont apparus des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose, des tumeurs hépatiques et des adénomes du *rete testis*. La pertinence clinique de cette découverte n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Conserver les plaquettes dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400934549021 (1996) bte de 30 gél 15 mg.
3400934475696 (1990) bte de 28 gél 30 mg.
RCP révisés le 05.10.17.
Prix : 8,81 € (boîte de 30 gélules à 15 mg).
8,57 € (boîte de 28 gélules à 30 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LARGACTIL ®
chlorpromazine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable à 25 mg (orangé) : Étui de 50.
Comprimé pelliculé sécable à 100 mg (orangé) : Étui de 30.
Solution buvable à 4 % : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1200 gouttes).
Modèle hospitalier : Flacon de 125 ml avec seringue doseuse (5000 gouttes).
Solution injectable à 25 mg/5 ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Chlorpromazine (DCI)	25 mg
ou	100 mg

(soit en chlorhydrate : 27,87 mg/cp à 25 mg ; 111,48 mg/cp à 100 mg)
Excipients (communs) : saccharose pulvérisé amylacé, amidon de blé, lactose, silice hydratée, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 20 000, jaune orangé S (E 110), dioxyde de titane (E 171).

Solution buvable :	*p goutte*
Chlorpromazine (DCI)	1 mg

(soit en chlorhydrate : 1,114 mg)
Excipients : acide citrique monohydraté, saccharose, éthanol à 95 % (v/v), glycérol, huile essentielle de menthe poivrée, glycyrrhizate d'ammonium, caramel ammoniacal (E 150), eau purifiée.
Titre alcoolique de la solution : 12 % (v/v), soit 122 mg d'alcool pour 50 gouttes (50 mg de chlorpromazine).
1 ml correspond à 40 gouttes, soit 40 mg de chlorpromazine.

Solution injectable :	*p ampoule*
Chlorpromazine (DCI)	25 mg

(soit en chlorhydrate : 27,85 mg)
Excipients : disulfite de sodium (E 223), sulfite de sodium (E 221), citrate de sodium, chlorure de sodium, acide ascorbique, eau ppi.

DC INDICATIONS
Voie orale :
- Chez l'adulte :
  États psychotiques aigus.
  États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Chez l'enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et l'enfant de plus de 3 ans (solution buvable) :
  Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

Voie injectable :
- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.
Voie orale :
Les comprimés à 25 mg et à 100 mg sont réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
La solution buvable est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.
La dose journalière sera répartie en 2 ou 3 prises.
- Chez l'adulte :
  États psychotiques aigus. États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) :
  La posologie est de 25 à 300 mg/jour, soit 25 à 300 gouttes/jour pour la solution buvable.
  Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 600 mg/jour maximum.
- Chez l'enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et l'enfant de plus de 3 ans (solution buvable) :
  Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité : la posologie est de 1 à 5 mg/kg/jour, soit 1 à 5 gouttes/kg/jour pour la solution buvable.
  Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.

Voie injectable :
Réservé à l'adulte.
Voie injectable IM ou IV en perfusion.
La posologie est de 25 à 50 mg par injection, à renouveler en cas de besoin, sans dépasser la dose de 150 mg par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la chlorpromazine ou à l'un des autres constituants.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Antécédent d'agranulocytose.
- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide), citalopram, escitalopram (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.
- Syndrome malin des neuroleptiques : en cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.

Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

- Allongement de l'intervalle QT : la chlorpromazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes potentiellement fatals (mort subite), est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) ; cf Effets indésirables.

  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie < 55 battements par minute ;
  - hypokaliémie ;
  - allongement congénital de l'intervalle QT ;
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

  Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.
- Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- Patients âgés déments : le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

  Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) parfois fatales ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Largactil et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- La survenue d'un iléus paralytique, pouvant être révélé par une distension et des douleurs abdominales, impose une prise en charge en urgence.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, le lithium, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Interactions).

Voie orale :
- Chez l'enfant, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.
- La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.
- Les comprimés à 25 mg et à 100 mg peuvent être administrés en cas de maladie cœliaque, l'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Les comprimés à 25 mg et à 100 mg contiennent un agent colorant jaune orangé (E 110) et peuvent provoquer des réactions allergiques.
- Les comprimés à 25 mg et à 100 mg contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Les comprimés à 25 mg et à 100 mg et la solution buvable contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- La solution buvable contient 12 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 122 mg pour 50 gouttes ce qui équivaut à 3 ml de bière ou 1,25 ml de vin. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou épileptiques.
- L'utilisation de la solution buvable chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.

Voie injectable : Ce médicament contient du sulfite et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La surveillance du traitement par la chlorpromazine doit être renforcée :
  - chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement ;
  - chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux ; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ; une éventuelle hypertrophie prostatique ;
  - chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
  - en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation.
- Une surveillance ophtalmologique et hématologique régulière est recommandée lors des traitements prolongés.
- Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (cf Effets indésirables). Les patients traités par antipsychotiques, incluant Largactil, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Solution injectable : Il est conseillé de maintenir le décubitus au moins une demi-heure après l'injection en raison du risque d'hypotension.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, fait exception à cette règle :
- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.
- Citalopram et escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (antiarythmiques de classe Ia [quinidine, hydroquinidine, disopyramide] et de classe III [amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide], et autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, propériciazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques).
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lithium : syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithiémie.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Insuline : à fortes posologies (100 mg/jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'insuline pendant le traitement par les neuroleptiques et après son arrêt.
- Sulfamides hypoglycémiants : à fortes posologies (100 mg/jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du neuroleptique pendant le traitement par les neuroleptiques et après son arrêt.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, crizotinib, digitaliques, pasiréotide, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Formes orales uniquement :

  Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol), et bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la chlorpromazine.

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Largactil) au cours du troisième trimestre de grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

En conséquence, l'utilisation de la chlorpromazine est possible quel que soit le terme de la grossesse et les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Solution buvable : Toutefois ce médicament contenant de l'alcool est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.

ALLAITEMENT :

En raison du passage de la chlorpromazine dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

Une diminution de la fertilité a été observée chez les animaux femelles traités par la chlorpromazine.

Chez les animaux mâles, les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet de la chlorpromazine sur la fertilité.

Chez l'Homme, la chlorpromazine interagissant avec les récepteurs dopaminergiques, elle peut provoquer une hyperprolactinémie pouvant être associée à une baisse de la fertilité féminine. Les données sont insuffisantes sur les conséquences d'une hyperprolactinémie masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques :
- Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :
  - agranulocytose : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés ;
  - leucopénie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée et non dose-dépendants : lupus érythémateux systémique rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine. Dans certains

cas, une positivité des anticorps antinucléaires peut être observée sans lupus érythémateux clinique.

Affections endocriniennes :
- Fréquent et à doses plus élevées : hyperprolactinémie, aménorrhée.
- Fréquence indéterminée et à dose plus élevée : galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent et à doses plus élevées : prise de poids.
- Fréquent et à doses plus élevées : altération de la tolérance au glucose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée :
  - à doses plus élevées : hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diabète ;
  - hypertriglycéridémie, hyponatrémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Affections psychiatriques :
- Fréquent et dès les faibles doses : réactions anxieuses.
- Fréquence indéterminée :
  - dès les doses faibles : indifférence, variation de l'état thymique ;
  - léthargie.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent :
  - dès les faibles doses : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
  - à doses plus élevées : dyskinésies précoces, syndrome extrapyramidal (akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques, hyperkinéto-hypertonique, excitomoteur), akathisie ;
- dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
- Fréquent : convulsions, hypertonie.
- Fréquence indéterminée : torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus, akinésie, hyperkinésie, syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée et dès les faibles doses : troubles de l'accommodation liés à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine.
- Fréquence indéterminée et non dose-dépendants : dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Affections cardiaques :
- Fréquent et dose-dépendants : allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée :
  - dose dépendant : torsades de pointes ;
  - arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire.

  Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine, souvent en association avec d'autres neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :
- Très fréquent et dès les faibles doses : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolie pulmonaire parfois fatale, ainsi que des thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent et dès les faibles doses : sécheresse de la bouche, constipation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée :
  - dès les faibles doses : iléus paralytique lié à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - colites ischémiques, occlusion intestinale, nécrose gastro-intestinale (parfois fatale), colite nécrosante (parfois fatale), perforation intestinale (parfois fatale).

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée et non dose-dépendants : ictère cholestatique et d'atteinte hépatiques, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée :
  - non dose-dépendants : réactions cutanées allergiques, photosensibilisation ;
  - angiœdème, urticaire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée et dès les faibles doses : rétention urinaire liée à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée et non dose-dépendants : priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée et à doses plus élevées : dysrégulation thermique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Syndrome parkinsonien gravissime, coma, convulsions. Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE
Antipsychotique (code ATC : N05AA01).

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :
- l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la chlorpromazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est nette ; les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La chlorpromazine est rapidement absorbée.
Par voie orale, sa biodisponibilité est faible, en raison d'un effet de premier passage ; elle varie de 10 à 69 %.
Par voie injectable, le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 15 à 30 minutes après injection intramusculaire.
Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité interindividuelle.

Distribution :
La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine.
Elle traverse la barrière hémato-encéphalique, diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Métabolisme :
La chlorpromazine est très fortement métabolisée au niveau du foie : formation de métabolites soit actifs (dérivés hydroxylés, déméthylés, anoxydes), soit inactifs (sulfoconjugués). Ceux-ci peuvent subir un cycle entérohépatique.

Élimination :
La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire.
Demi-vie plasmatique : la demi-vie de la chlorpromazine est d'environ 30 heures ; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus).

DP INCOMPATIBILITÉS
Solution injectable :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
Comprimés : durée de conservation 3 ans, à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution buvable : durée de conservation 2 ans, à l'abri de la lumière.
Solution injectable : durée de conservation 3 ans, à l'abri de la lumière. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I

AMM 3400930571187 (1952/90, RCP rév 16.01.15) cp à 25 mg.
3400930571248 (1955/88, RCP rév 16.01.15) cp à 100 mg.
3400930571477 (1954/90, RCP rév 10.01.14) sol buv 30 ml.
3400955005698 (1973/90, RCP rév 10.01.14) sol buv 125 ml.
3400932722426 (1952/88, RCP rév 10.01.14) sol inj.

Prix : 2,44 € (50 comprimés à 25 mg).
4,68 € (30 comprimés à 100 mg).
2,78 € (solution buvable 30 ml).
6,10 € (5 ampoules injectables).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LARIAM ®
méfloquine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 250 mg (blanc) : Boîte de 8, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
p cp

Méfloquine (DCI) .... 250 mg
(sous forme de chlorhydrate : 274,09 mg/cp)

Excipients : copolymère de polyoxyéthylène et de polyoxypropylène, cellulose microcristalline, alginate de calcium et d'ammonium, amidon de maïs, lactose monohydraté, crospovidone, talc, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
- Chimioprophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant.
- Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine).

Remarque : en cas de vomissements itératifs, d'accès compliqués, graves ou pernicieux, un traitement antipaludique par voie parentérale est nécessaire.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :

Chimioprophylaxie du paludisme :
- Adulte et enfant de plus de 45 kg : la dose de méfloquine base, recommandée en prophylaxie, est de 250 mg en une prise par semaine.
- Adulte et enfant entre 15 et 45 kg (soit, pour l'enfant, un âge compris entre environ 3 et 15 ans) : la dose de méfloquine base, recommandée en prophylaxie, est de 5 mg/kg en une prise par semaine.

Soit, à titre indicatif, en fonction du poids :
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg : 1 comprimé à 250 mg une fois par semaine.
- Chez l'adulte et l'enfant entre 45 et 15 kg (soit, pour l'enfant, un âge compris entre environ 3 et 15 ans) :
  - de 31 à 45 kg : ¾ de comprimé à 250 mg en une prise par semaine ;
  - de 20 à 30 kg : ½ comprimé à 250 mg en une prise par semaine ;
  - de 15 à 19 kg : ¼ de comprimé à 250 mg une fois par semaine.

En l'absence de données cliniques, il convient d'éviter l'utilisation de la méfloquine en prophylaxie chez les enfants de moins de 15 kg.

Afin de s'assurer que la prise de méfloquine est bien tolérée avant le départ en zone d'endémie palustre, il est recommandé de prévoir la première prise 10 jours avant le départ et la deuxième prise 3 jours avant le départ. Les prises suivantes se feront toutes les semaines à jour fixe.

Afin de réduire le risque d'accès palustre par reviviscence des formes intrahépatiques et du fait de la longue demi-vie de la méfloquine, la dernière prise aura lieu au moins 3 semaines après le retour de la zone d'endémie.

Traitement curatif :
La dose totale de méfloquine recommandée pour traiter un accès palustre est de 25 mg/kg et doit être administrée en moins de 24 heures.

Afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables et leur intensité, la dose totale sera répartie en 2 à 3 prises pouvant être espacées par un intervalle de 6 à 12 heures.

A titre indicatif, le schéma posologique suivant peut être proposé en fonction du patient :
- au-dessus de 60 kg* : 6 comprimés à 250 mg, soit : 3 comprimés à 250 mg, puis 2 comprimés à 250 mg 6 à 8 heures plus tard, puis 1 comprimé à 250 mg 6 à 8 heures plus tard ;
- de 46 à 60 kg : 5 comprimés à 250 mg, soit : 3 comprimés à 250 mg, puis 2 comprimés à 250 mg 6 à 8 heures plus tard ;
- de 31 à 45 kg : 3 à 4 comprimés à 250 mg, soit : 2 à 3 comprimés à 250 mg, puis 1 comprimé à 250 mg 6 à 8 heures plus tard ;
- de 21 à 30 kg : 2 à 3 comprimés à 250 mg répartis en 2 prises à 12 heures d'intervalle ;
- de 5** à 20 kg : ¼ de comprimé à 250 mg/2,5 kg ou 1 comprimé à 250 mg/10 kg en répartissant la dose en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

* Aucune donnée n'est disponible pour l'administration de doses supérieures à 6 comprimés à 250 mg chez des patients de poids très important.

** En l'absence de donnée chez les nourrissons de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, il conviendra d'éviter l'utilisation de la méfloquine en traitement curatif dans cette tranche d'âge.

Si, malgré une posologie correcte, le traitement par la méfloquine n'entraîne pas d'amélioration dans les 48 à 72 heures et si la persistance de la parasitémie est confirmée, il faut suspecter une résistance du *Plasmodium* à la méfloquine et envisager un autre traitement antipaludique.

De même, lorsqu'un accès de paludisme se déclare alors qu'une chimioprophylaxie par la méfloquine a été correctement suivie, une résistance du *Plasmodium* à la méfloquine doit également être suspectée ; il conviendra alors de choisir un autre antipaludique que la méfloquine pour traiter l'accès palustre. Concernant l'utilisation de l'halofantrine, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions.

Du fait de la mise en évidence d'une résistance croisée de *Plasmodium falciparum* entre méfloquine et halofantrine, l'utilisation de l'halofantrine pour traiter un accès palustre à *Plasmodium falciparum* suspect de résistance à la méfloquine doit être évitée.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances.

Pour les personnes partiellement immunisées, par exemple les personnes n'habitant pas dans des régions impaludées, la dose totale standard devrait également être utilisée.

Quelle que soit la région de contamination, une association thérapeutique à base d'artémisine (ACT) est recommandée comme traitement de référence de *P. falciparum malaria*. La méfloquine fait partie des molécules recommandées dans cette association thérapeutique ACT.

MODE D'ADMINISTRATION :
La méfloquine a un goût amer et légèrement piquant.
Les comprimés doivent être avalés sans les croquer avec un verre de liquide et de préférence au cours d'un repas.
Chez l'enfant de moins de 6 ans ainsi que chez les personnes ayant des troubles de la déglutition, les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à d'autres substances apparentées (par exemple, quinine, quinidine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'utilisation de la méfloquine en traitement prophylactique est contre-indiquée chez les patients présentant une dépression active, un antécédent de dépression, une anxiété généralisée, une psychose, une tentative de suicide, des idées suicidaires et un comportement de mise en danger de soi-même, une schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'utilisation de la méfloquine en traitement prophylactique est contre-indiquée chez les patients présentant un antécédent de convulsions quelle qu'en soit l'origine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique, une complication du paludisme avec une hémolyse intravasculaire aiguë responsable d'une hémoglobinurie.
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- L'utilisation de l'halofantrine est contre-indiquée pendant un traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine, en raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QTc potentiellement fatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Traitement concomitant par de l'acide valproïque et par extension par du valpromide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles neuropsychiatriques :
La méfloquine peut entraîner des symptômes psychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose. Des symptômes psychiatriques tels que des rêves anormaux/cauchemars, des insomnies, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale doivent être considérés comme des prodromes d'effets indésirables plus graves (cf Effets indésirables, notamment dans la description des effets indésirables spécifiques). Des cas de suicide, d'idées suicidaires et de comportement de mise en danger de soi-même comme une tentative de suicide ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Les patients traités en chimioprophylaxie du paludisme par méfloquine doivent être informés qu'en cas de survenue de tels effets ou en cas de changement de leur état mental durant l'utilisation de la méfloquine, ils doivent immédiatement arrêter le traitement et consulter un médecin, afin que la méfloquine soit remplacée par un traitement prophylactique alternatif du paludisme.

Ces effets indésirables peuvent également survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament. Chez quelques patients, il est rapporté que des troubles neuropsychiatriques (à type de dépression, vertiges et pertes d'équilibre) peuvent persister plusieurs mois, voire plus longtemps, même après l'arrêt du médicament.

Afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, la méfloquine ne doit pas être utilisée en traitement prophylactique chez des patients présentant ou ayant présenté un trouble psychiatrique (cf Contre-indications).

Une augmentation du risque d'apparition de syndrome neuropsychiatrique survenant après guérison d'un accès palustre sévère a été mis en évidence en Asie du Sud-Est, chez des patients chez qui le traitement antipaludique administré par voie parentérale a été relayé par l'administration par voie orale de méfloquine. Il a été décrit des cas de convulsions,

de confusion mentale, de psychose, de tremblements fins des extrémités. L'évolution a été favorable et sans séquelles après 1 à 10 jours. En conséquence, et dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter l'utilisation de la méfloquine comme traitement de relais par voie orale au décours d'un accès palustre sévère.

Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité allant de manifestations cutanées modérées à des réactions anaphylactiques peuvent survenir (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Toxicité cardiaque :
Les patients doivent être informés qu'en cas de symptômes de troubles du rythme ou de palpitations survenant durant un traitement prophylactique avec la méfloquine, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Ces symptômes peuvent, dans de rares cas, précéder des effets indésirables cardiaques graves (cf Effets indésirables).
En raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QTc potentiellement fatal, l'halofantrine ne doit pas être utilisée pendant un traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine (cf Interactions).
L'administration concomitante de méfloquine et d'autres substances apparentées (par exemple, quinine, quinidine et chloroquine) peut provoquer des anomalies de l'électrocardiogramme.
Étant donné l'augmentation des concentrations plasmatiques et l'allongement de la demi-vie d'élimination de la méfloquine après l'administration concomitante de kétoconazole, un risque d'allongement de l'intervalle QTc est également attendu lorsque le kétoconazole est administré en association à un traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine (cf Pharmacocinétique).

Troubles convulsifs :
Chez les patients atteints d'épilepsie, la méfloquine peut augmenter le risque de convulsions. Par conséquent, l'administration de méfloquine en prophylaxie est contre indiquée chez les sujets présentant des antécédents de convulsions (cf Contre-indications).
L'administration de méfloquine en traitement curatif peut néanmoins être envisagée chez ces sujets en cas de nécessité absolue.
Afin d'éviter la survenue de troubles convulsifs, les interactions médicamenteuses suivantes (cf Contre-indications, Interactions) devront être prises en considération :

- Contre-indication avec l'acide valproïque et par extension avec le valpromide.
- Précaution d'emploi lors de la coadministration avec des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (voir dans cette même rubrique le paragraphe « Inhibiteur ou inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P450 »). En cas de coadministration avec un anticonvulsivant inducteur enzymatique, il est important d'instaurer une surveillance des concentrations plasmatiques du médicament anticonvulsivant et une adaptation posologique si nécessaire.
- Précaution d'emploi avec les médicaments connus pour diminuer le seuil de convulsion représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol ou certains antibiotiques (cf Interactions).

Neuropathies :
Des cas de polyneuropathies (basées sur des symptômes neurologiques comme une douleur, une sensation de brûlure, des troubles sensitifs ou une faiblesse musculaire, seuls ou associés) ont été rapportés chez des patients recevant de la méfloquine.
Le traitement avec la méfloquine doit être immédiatement interrompu en cas de survenue de symptômes de neuropathie, incluant une douleur, une sensation de brûlure, des fourmillements, un engourdissement et/ou une faiblesse musculaire, afin de prévenir le développement d'un trouble irréversible (cf Effets indésirables).
L'attention est également attirée sur le risque de survenue d'étourdissements, de vertiges, de pertes de l'équilibre ou d'autres troubles neuropsychiatriques (cf Effets indésirables) induits par la méfloquine et pouvant survenir lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, ainsi qu'au cours d'activités ou de certains sports (exemple : pilotage d'avions, alpinisme, plongée...) nécessitant une attention soutenue, une coordination fine des mouvements (cf Conduite/Utilisation de machines).

Troubles oculaires :
Tout patient présentant un trouble visuel doit immédiatement consulter un médecin car certaines affections (comme des troubles rétiniens ou une neuropathie optique) peuvent nécessiter l'arrêt du traitement avec la méfloquine.

Pneumopathie potentiellement d'origine allergique :
Des cas de pneumopathies potentiellement d'origine allergique ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients développant des signes de dyspnée, une toux sèche, généralement associés à une fièvre et précisément des céphalées, pendant le traitement avec la méfloquine doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement un médecin.

Hypoglycémie :
Le risque d'hypoglycémie chez des patients atteints d'hyperinsulinisme congénital doit être pris en compte.

Utilisation à long terme :
Durant les études cliniques, le médicament n'a pas été administré au-delà d'un an.
Si le médicament est administré durant une période prolongée, des évaluations périodiques incluant des contrôles de la fonction hépatique et des examens ophtalmologiques périodiques doivent être réalisées.

Résistance au médicament selon la situation géographique :
Des résistances au médicament selon la situation géographique ont été observées pour *Plasmodium falciparum*, aussi le médicament de choix pour le traitement prophylactique du paludisme peut être différent d'une région à l'autre. Une résistance de *Plasmodium falciparum* à la méfloquine a été rapportée, principalement dans les régions d'Asie du Sud-Est, avec des résistances multiples. Dans certaines régions, une résistance croisée entre la méfloquine et l'halofantrine ainsi qu'entre la méfloquine et la quinine a été mise en évidence. Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales concernant l'évolution des chimiorésistances.
Lorsque *Plasmodium vivax* est seul responsable d'un accès palustre, un traitement par la méfloquine n'est justifié que pour les zones où existent des souches de *Plasmodium vivax* résistantes à la chloroquine (telles que, par exemple, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, Irian Jaya en Indonésie, Myanmar et Vanuatu).

Interactions médicamenteuses particulières (cf aussi Interactions) :

- Vaccins : il est recommandé de pratiquer les vaccinations avec des bactéries vivantes atténuées orales au moins 3 jours avant la première dose de méfloquine (cf Interactions).
- Inhibiteurs et inducteurs du cytochrome CYP3A4 : la méfloquine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P450. Par conséquent, il n'est pas attendu de modification du métabolisme des médicaments administrés en association avec la méfloquine. Cependant, des inducteurs (par exemple rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, efavirenz) ou des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique et le métabolisme de la méfloquine, conduisant à une augmentation ou à une diminution des concentrations plasmatiques de méfloquine. Les conséquences cliniques de ces effets ne sont pas connues mais une surveillance clinique étroite est recommandée.
- Anticoagulants ou antidiabétiques : les effets de la méfloquine chez les voyageurs prenant en particulier un anticoagulant ou un antidiabétique doivent être contrôlés avant le départ.

Populations particulières :

- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être retardée, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques et une augmentation du risque d'effets indésirables.
  La méfloquine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
- Insuffisance rénale :
  En raison de données cliniques limitées, la méfloquine doit être administrée avec prudence chez l'insuffisant rénal. La méfloquine et ses principaux métabolites ne sont pas éliminés de façon importante lors d'une hémodialyse.

Intolérance au galactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Valproïque (acide) et, par extrapolation, valpromide : risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.
- Halofantrine : l'utilisation de l'halofantrine pendant le traitement prophylactique ou curatif du paludisme avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine provoque un allongement significatif de l'intervalle QTc (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc n'a pas été observé avec la méfloquine seule.

Associations déconseillées :

- Quinine (pour la quinine administrée par voie IV) : risque majoré de survenue de crises épileptiques par addition des effets proconvulsivants. Respecter un délai minimum de 12 heures entre la fin de l'administration IV de quinine et le début de l'administration de méfloquine.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations à prendre en compte :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (notamment antiarythmiques de classe Ia et III, médicaments hypokaliémiants, certains neuroleptiques ou encore certains médicaments administrés par voie injectable tels que le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Autres bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (notamment la plupart des antidépresseurs [imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine], les neuroleptiques [phénothiazines et butyrophénones], la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol ou certains antibiotiques) : risque accru de convulsions.
- Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 notamment certains anticonvulsivants : cf Mises en garde/Précautions d'emploi aux paragraphes « Troubles convulsifs » et « Interactions médicamenteuses particulières ».
- Vaccins : lors de l'administration concomitante de méfloquine et d'un vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde, une diminution de l'immunisation ne peut être exclue. Par conséquent, il est recommandé de pratiquer les vaccinations avec des bactéries vivantes atténuées orales au moins 3 jours avant la première dose de méfloquine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un possible effet tératogène et fœtotoxique.
En clinique :
L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la méfloquine administrée à titre prophylactique.
Les données en traitement curatif sont moins nombreuses. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'absence de risque.
En conséquence :
En raison de la gravité du paludisme en cours de grossesse, on doit fortement décourager une femme enceinte ou souhaitant l'être de voyager en zone d'endémie palustre. L'utilisation de la méfloquine à titre prophylactique peut être envisagée quel que soit l'âge de la grossesse dans le strict respect des indications.
L'utilisation de la méfloquine à titre curatif est réservée chez la femme enceinte au traitement des accès simples de paludisme en cas de contre-indication à la quinine ou en cas de résistance du *Plasmodium falciparum* à la quinine.

ALLAITEMENT :
La méfloquine passe dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention doit être attirée sur les risques d'étourdissements, de vertiges, de pertes de l'équilibre ou d'autres troubles neurologiques ou psychiatriques pouvant survenir lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, ainsi qu'au cours d'activités ou de certains sports nécessitant une attention soutenue, une coordination fine des mouvements (exemple : pilotage d'avions, alpinisme, plongée...).
Ces troubles peuvent apparaître très tardivement jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement, et persister longtemps. Des étourdissements, des vertiges et des pertes de l'équilibre qui ont persisté jusqu'à plusieurs mois, voire plus longtemps, même après l'arrêt du traitement, ont été rapportés chez quelques patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de tolérance de la méfloquine se caractérise en cas d'utilisation en traitement prophylactique par la prédominance d'effets indésirables neuropsychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des effets indésirables peuvent également survenir même jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
Les effets indésirables les plus fréquents dans cette indication sont les nausées, les vomissements et les vertiges. Les nausées et les vomissements sont généralement modérés et ont tendance à diminuer lors de la poursuite du traitement, même lorsque les concentrations plasmatiques du médicament augmentent. Des troubles neuropsychiatriques (à type de dépression, étourdissements, vertiges et pertes d'équilibre) pouvant persister plusieurs mois, voire plus longtemps, même après l'arrêt du médicament, ont été rapportés chez quelques patients.
Aux doses administrées en cas d'accès palustre, il se peut que les réactions indésirables dues à la méfloquine soient difficiles à distinguer des symptômes de la maladie elle-même.

Tableau résumé des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés lors de l'expérience postcommercialisation ainsi que lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, incluant 483 patients recevant de la méfloquine sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences présentées dans le tableau sont basées sur l'étude clinique randomisée, en double aveugle.
Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, leucocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité allant de troubles cutanés modérés à une réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Anorexie
Affections psychiatriques[(a)] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Très fréquent	Rêves anormaux/cauchemars, insomnies
Fréquent	Dépression, anxiété
Fréquence indéterminée	Suicide, tentative de suicide, idée suicidaire et comportement de mise en danger de soi-même, trouble bipolaire, réaction psychotique incluant par exemple trouble délirant, dépersonnalisation, manie et schizophrénie/trouble schizophréniforme, réaction paranoïde, attaques de panique, confusion mentale, hallucinations, agressivité, agitation, nervosité, fluctuations de l'humeur, trouble de l'attention
Affections du système nerveux[(a)] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Fréquence indéterminée	Encéphalopathie, paralysie crânienne, convulsions, amnésie (pouvant parfois durer plus de 3 mois), syncopes, troubles du langage, pertes de mémoire, troubles de l'équilibre, troubles de la marche, neuropathie motrice périphérique (y compris paresthésies, tremblements et ataxie), neuropathie périphérique sensitive, somnolence
Affections oculaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Fréquent	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Cataracte, troubles rétiniens et neuropathie optique pouvant survenir avec un temps de latence pendant ou après le traitement, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée	Troubles vestibulaires y compris acouphènes, surdité partielle (parfois prolongée), baisse de l'acuité auditive, hyperacousie
Affections cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, tachycardie, palpitations, bradycardie, fréquence cardiaque irrégulière, extrasystoles, autres modifications transitoires de la conduction cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles cardiovasculaires (hypotension, hypertension, bouffées de chaleur)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Fréquence indéterminée	Pneumonie, pneumopathie potentiellement d'origine allergique, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale, vomissements
Fréquence indéterminée	Pancréatite, dyspepsie
Affections hépatobiliaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi en cas d'utilisation à long terme)	
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique, hépatite, ictère, augmentation asymptomatique et transitoire des transaminases (ALT, AST, GGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, rash, exanthème, érythème, urticaire, alopécie, prurit, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, crampes, myalgies, arthralgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème, douleur thoracique, asthénie, malaise, fatigue, frissons, fièvre
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite, augmentation de la créatininémie

a) Occasionnellement, il est rapporté une persistance de ces symptômes pendant une longue durée après l'arrêt du traitement par méfloquine.

Description des effets indésirables spécifiques :

Rêves anormaux/cauchemars :

Les rêves anormaux sont des effets indésirables très fréquents avec la méfloquine. Par conséquent, leur portée devra être prise en compte dans l'évaluation globale des réactions rapportées par les patients ou des changements de leur état mental avec la méfloquine (voir mise en garde encadrée dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'hémolyse en cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage avec la méfloquine, les symptômes mentionnés à la rubrique Effets indésirables peuvent être plus prononcés.

Traitement :

Après un surdosage avec la méfloquine, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et faire l'objet d'une surveillance étroite. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'utilisation de charbon actif oral pour limiter l'absorption de méfloquine peut être envisagée dans l'heure suivant l'ingestion. On peut également avoir recours à un lavage gastrique. L'élimination de la méfloquine et de ses principaux métabolites est limitée lors d'une hémodialyse.

La fonction cardiaque (électrocardiogramme), la fonction hépatique et l'état neuropsychiatrique doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 heures et le patient placé, si nécessaire, en soin intensif, en particulier lors de la survenue de troubles cardiovasculaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparasitaire, antipaludique de synthèse : 4-quinoléine-méthanol (code ATC : P01BC02 ; P : parasitologie).

La méfloquine exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale.*

Des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la méfloquine ont été observées dans certaines régions du Sud-Est asiatique (zones thaïlandaises frontalières avec le Cambodge et le Myanmar) et Afrique de l'Ouest. Une résistance croisée à l'halofantrine a été mise en évidence sur des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la méfloquine.

Aucune action de la méfloquine n'a été démontrée sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques d'aucune espèce de *Plasmodium.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption digestive :

La méfloquine se caractérise par une absorption orale importante supérieure à 85 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 6 à 24 heures (17 heures en moyenne) après l'ingestion d'une dose unique de méfloquine. Les concentrations plasmatiques exprimées en µg/l sont similaires à la dose ingérée en mg (ainsi, après ingestion d'une dose de 1000 mg, on observera une concentration de 1000 µg/l). En prophylaxie, à la dose hebdomadaire de 250 mg/semaine, des concentrations plasmatiques maximales de 1000 à 2000 µg/l ont pu être retrouvées à l'état d'équilibre (après 7 à 10 semaines).

Distribution :

La méfloquine se concentre dans les hématies à des concentrations au moins égales à 2 fois la valeur des taux plasmatiques. La méfloquine se fixe à environ 98 % aux protéines plasmatiques. Chez les volontaires sains, le volume de distribution est élevé (20 l/kg en moyenne), indiquant une large distribution tissulaire.

La méfloquine traverse le placenta. Son excrétion dans le lait apparaît comme étant minime.

Biotransformation :

Deux métabolites ont été identifiés dans l'espèce humaine. Le principal métabolite, retrouvé dans le plasma et les urines, est inactif sur *Plasmodium falciparum.* Il s'agit de l'acide 2,8-bis-trifluorométhyl-4-quinoline carboxylique. Dans une étude chez des volontaires sains, ce métabolite est apparu dans le plasma 2 à 4 heures après une prise orale unique. Ses concentrations plasmatiques maximales, supérieures de 50 % à celles de la méfloquine, ont été atteintes au bout de 2 semaines. Par la suite, les concentrations plasmatiques du principal métabolite et de la méfloquine ont décru à une vitesse comparable. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) était 3 à 5 fois plus importante pour ce principal métabolite que pour la substance mère. L'autre métabolite, un alcool, n'était présent qu'en infime quantité.

Élimination :

La clairance d'élimination, essentiellement hépatique, est faible : en moyenne de 30 ml/min. La demi-vie moyenne d'élimination varie de 2 à 4 semaines (3 semaines en moyenne).

Les études animales, conduites chez le rat, suggèrent que l'élimination est essentiellement biliaire et fécale. Chez des volontaires sains, l'élimination urinaire de la méfloquine inchangée et celle de son principal métabolite sont respectivement d'environ 9 % et 4 % de la dose administrée. Les concentrations d'autres métabolites sont trop faibles pour pouvoir être dosées dans les urines.

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'hémolyse en cas de déficit en G6PD.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité chronique à des doses élevées chez les rongeurs et les chiens, des observations compatibles avec une phospholipidose ont été faites au niveau de plusieurs organes (foie, tissu lymphatique, œil). Ces observations sont en accord avec la longue demi-vie et l'accumulation de méfloquine dans les tissus. Chez le singe, aucun effet constant n'a été vu.

La méfloquine traverse le placenta et est tératogène lorsqu'elle est administrée à doses élevées à des rats et des souris en début de gestation. Chez le lapin, des effets embryotoxiques ont été observés dans des conditions comparables. Chez les rats mâles, des modifications irréversibles de la fertilité ont été observées à doses élevées ; ces modifications ont été réversibles à faibles doses quotidiennes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, la méfloquine n'était pas mutagène. Elle n'était pas cancérogène dans les études portant sur l'administration à vie chez des rats et des souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933961688 (1985, RCP rév 27.07.17).

Non remb Séc soc. Collect.

Remb Séc soc à 65 % dans le traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non-résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise. Prix : 31,91 € (8 cp).

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

LARMABAK ®

chlorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,9 % : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Chlorure de sodium	90 mg

Excipients : hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau ppi.

1 ml de collyre contient 31 gouttes.

Ne contient pas de conservateur.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.

Instiller 1 goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival, 3 à 4 fois par jour et jusqu'à 8 fois si les troubles oculaires liés à l'hypolacrymie le nécessitent.

1 ml de collyre contient 31 gouttes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter de toucher l'œil avec l'embout du flacon.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de légères irritations oculaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Suppléance lacrymale.

Ce collyre est un humidificateur de la cornée :

- il ne possède pas d'activité pharmacologique mais agit par un effet mécanique (lubrification, hydratation) ;
- il supplée à l'insuffisance de sécrétion des larmes en reconstituant temporairement la phase aqueuse des larmes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Ne pas conserver de flacon entamé au-delà de 8 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933817930 (1994, RCP rév 19.04.11).

Prix : 3,47 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA

12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

LAROSCORBINE ®

comprimé à croquer sans sucre

acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer sans sucre à 500 mg édulcoré à l'aspartam (orangé) : Flacon de 30.

COMPOSITION	*p cp*
Acide ascorbique* (DCI)	500 mg

(sous forme d'acide ascorbique : 200 mg/cp ; sous forme d'ascorbate de sodium : 337,40 mg/cp)

Excipients : sorbitol, mannitol, aspartam, arôme orange (acétaldéhyde, acide ascorbique, butylhydroxyanisole, décanal, dodec-2-enal 10 % dans l'éthanol, dodécanal, éthylbutyrate, hexanal, myristaldéhyde, tétradécanal, nonanal, octonal, gomme arabique, linalol, maltodextrine, huile essentielle d'orange), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, talc, stéarate de magnésium.

* ou vitamine C.

DC INDICATIONS

États de fatigue passagers de l'adulte (à partir de 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

1 à 2 comprimés à croquer par jour.

Le traitement sera limité à 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Lithiases rénales oxalo-calciques pour des doses supérieures à 1 g/jour.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de persistance des troubles au-delà de 1 mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.

En raison d'un effet légèrement stimulant, il est souhaitable de ne pas prendre la vitamine C en fin de journée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la vitamine C. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de :

- troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée),
- troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).

A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose oxydase).

A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Acide ascorbique (vitamine C), non associé (code ATC : A11GA01).

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935848468 (2002, RCP rév 23.07.14).

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)

33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

LAROSCORBINE ®

comprimé effervescent
comprimé effervescent sans sucre

acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 1 g (orangé) : Tube de 30.

Comprimé effervescent sans sucre à 1 g (orangé) : Tubes de 15 et de 30.

COMPOSITION	*p cp*
Acide ascorbique* (DCI)	1 g

Excipients (communs) : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, isomalt, chlorure de sodium, aspartam, acésulfame de potassium, arôme orange Ultraseal 97363-51 Givaudan[1], arôme mandarine Permaseal 84279-B Givaudan[2], bêta-carotène 1 % CWS/M[3], saccharose (cp effervescent), acide malique (cp effervescent sans sucre).

Teneur en sodium : 0,257 g/cp avec sucre ; 0,312 g/cp sans sucre.

Teneur en saccharose : 1,07 g/cp avec sucre ; 67 mg/cp sans sucre.

* Ou vitamine C.

(1) Acétaldéhyde, décanal, dodécanal, trans-2-dodecen-1-al, éthylbutyrate, trans-hex-2-enal, hexanal, linalol, maltodextrine, nonalal, octanal, huile essentielle d'orange, saccharose, amidon modifié (E 1450), 2-tridécanal, huile végétale.

(2) Acide ascorbique, acacia, maltodextrine, huile essentielle de mandarine.

(3) Bêta-carotène, DL-alpha-tocophérol, ascorbate de sodium, triglycérides à chaîne moyenne, acacia, saccharose, maltodextrine, dioxyde de silicium.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

1 comprimé par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Dissoudre le comprimé dans un verre d'eau.

Durée du traitement :

Le traitement sera limité à 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.
- Lithiases rénales oxalo-calciques pour des doses de vitamine C supérieures à 1 g/jour.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas de persistance des troubles au-delà d'un mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.

Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome

de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison d'un effet légèrement stimulant, il est souhaitable de ne pas prendre la vitamine C en fin de journée.

Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Consommé à fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose, sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).

Nécessitant des précautions d'emploi :

Déféroxamine (avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV) : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général, réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé, n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine C.

En conséquence, l'utilisation de la vitamine C ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de la vitamine C est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les doses élevées (supérieures à 1 g) favorisent chez certains sujets l'apparition de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ou urinaires (précipitation de calculs d'urate, de cystine et/ou d'oxalate), et peuvent provoquer une hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de :
  - troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées),
  - troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et uriques).
- A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
- A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Vitamine C (code ATC : A11GA01 ; A : appareil digestif et métabolisme).

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide ascorbique est absorbé dans sa presque totalité au niveau de l'intestin grêle.

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme d'acide hydroascorbique, d'acide 2-3 dicétogulonique et d'acide oxalique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des comprimés : 3 ans.

Comprimé effervescent : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans le tube soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Comprimé effervescent sans sucre : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans le tube soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans les zones climatiques 1, 2 et 3.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935445803 (1996, RCP rév 23.07.14) 30 cp.
3400935446114 (1997, RCP rév 20.05.16) 15 cp sans sucre.
3400935446343 (1997, RCP rév 20.05.16) 30 cp sans sucre.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

LAROSCORBINE® solution injectable

acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1 g/5 ml : Ampoules-bouteilles autocassables de 5 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

	p ampoule
Acide ascorbique* (DCI)	1 g

Excipients : hydroxyde de sodium (qsp pH 6,8), eau ppi. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

* ou vitamine C.

DC INDICATIONS

Prévention de l'avitaminose C en nutrition parentérale exclusive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Voie intraveineuse seulement.

1 ampoule injectable par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants, en particulier au parahydroxybenzoate de méthyle ou de propyle.
- Lithiases rénales oxalo-calciques pour des doses supérieures à 1 g/jour.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison d'un effet légèrement stimulant, il est souhaitable de ne pas administrer la vitamine C en fin de journée.

A fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose, sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Déféroxamine, avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
  En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine C. En conséquence, l'utilisation de la vitamine C ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de la vitamine C est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A fortes doses (supérieures à 1 g/jour), possibilité de :
- troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées),
- troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et uriques),
- hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Consommé à fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose, sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).

Des cas d'hémolyse aiguë ont été observés après administration de fortes doses d'acide ascorbique (c'est-à-dire supérieures à 1 g/jour chez l'adulte) chez des sujets déficitaires en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine C (code ATC : A11GA01 ; A : appareil digestif et métabolisme).

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934213571 (1974/97, RCP rév 24.02.10).

Non remb Séc soc. Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

LASILIX® comprimé et solution buvable
LASILIX® FAIBLE comprimé
LASILIX® RETARD gélule

furosémide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lasilix :

Comprimé sécable à 40 mg : Boîte de 30.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Solution buvable à 10 mg/ml : Flacon de 60 ml, avec pipette doseuse.

Lasilix Faible :

Comprimé à 20 mg : Boîte de 30.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Lasilix Retard :

Gélule à libération prolongée à 60 mg : Boîte de 30.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION

Lasilix :

Comprimé :	*p cp*
Furosémide	40 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable :	*p ml*
Furosémide	10 mg

Excipients : sorbitol, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, arôme orange (alpha-pinène, bêta-pinène, myrcène, limonène, octanal, décanal, linalol, éthanol), jaune orangé S (E110), éthanol à 96 pour cent, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E110), éthanol, parahydroxybenzoate, sorbitol.

Titre alcoolique : 11,7 % v/v.

1 graduation de la pipette doseuse correspond à 0,1 ml de solution, soit 1 mg de furosémide.

Lasilix Faible :

Comprimé :	*p cp*
Furosémide	20 mg

Excipients : amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose.

Lasilix Retard :

Gélule LP :	*p gélule*
Furosémide	60 mg

Excipients : saccharose, amidon de maïs, povidone, talc, gomme laque, acide stéarique, hydroxyde d'aluminium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, indigotine.

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Comprimés à 40 mg et à 20 mg, solution buvable à 10 mg/ml et gélule LP à 60 mg :
- Œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.
- Œdèmes d'origine hépatique, le plus souvent en association avec un diurétique épargneur de potassium.

Comprimés à 40 mg et à 20 mg :
- Hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique, en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min).

Solution buvable à 10 mg/ml et gélule LP à 60 mg :
- Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :

La posologie est adaptée selon l'indication et la gravité de l'affection.

Comprimés à 40 mg et à 20 mg :

Adulte :
- Œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique :
  - modérés : 1 à 2 comprimés à 20 mg de furosémide par jour ou ½ à 1 comprimé à 40 mg de furosémide par jour ;
  - importants : 2 à 3 comprimés à 40 mg de furosémide par jour en 1 ou 2 prises, ou 3 à 4 comprimés à 40 mg de furosémide par jour en 2 prises.
- Hypertension artérielle chez l'insuffisant rénal chronique :
  En association aux autres traitements antihypertenseurs (notamment les antagonistes du système rénine-angiotensine), les doses usuelles recommandées sont de 20 mg par jour à 120 mg par jour en une ou plusieurs prises par jour.

Enfant :

Œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique : la posologie quotidienne est de 1 à 2 mg/kg de poids corporel, répartie en 1 à 2 prises.

Solution buvable à 10 mg/ml :

Utiliser uniquement la pipette doseuse jointe au flacon de Lasilix solution buvable. Elle peut prélever jusqu'à un maximum de 2 ml de solution buvable (20 mg de furosémide). La dose à administrer est adaptable à 0,1 ml près (soit à 1 mg près) grâce aux graduations qui vont de 0,1 ml en 0,1 ml.

Lasilix solution buvable peut être diluée dans un demi-verre d'eau, ou dans une petite quantité de lait du biberon.

Adulte :
- Œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique :
  La posologie usuelle est de 20 mg (2 ml) à 80 mg (8 ml) par jour, répartie en 2 prises.
- Hypertension artérielle :
  La posologie initiale recommandée est de 20 mg de furosémide par jour (le matin).
  En cas d'efficacité insuffisante, on peut :
  - soit augmenter les doses à 40 mg,
  - soit associer un autre antihypertenseur.
  La posologie du furosémide peut être augmentée au-delà de 40 mg en cas d'altération de la fonction rénale.

Enfant et nourrisson :

La posologie quotidienne est de 1 à 2 mg/kg de poids corporel soit 0,5 ml à 1 ml de solution pour 5 kg, répartie en 1 à 2 prises.

Gélule LP à 60 mg :

La posologie usuelle est de 1 gélule par jour le matin, avant le petit déjeuner. Il est possible, en cas de besoin, d'augmenter à 2 gélules par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité au furosémide ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Encéphalopathie hépatique.
- Obstruction sur les voies urinaires.
- Hypovolémie ou déshydratation.
- Hypokaliémie sévère (cf Effets indésirables).
- Hyponatrémie sévère.
- Hépatite en évolution et insuffisance hépatocellulaire sévère chez l'hémodialysé et l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) en raison du risque d'accumulation du furosémide dont l'élimination se fait alors principalement par voie biliaire.

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse ainsi qu'en association avec le lithium (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Avec le lithium, l'association est déconseillée (cf Interactions).
- La prise accidentelle de furosémide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (cf Surdosage).
- Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence sous surveillance hydroélectrolytique stricte, compte tenu d'un risque d'encéphalopathie hépatique (cf Précautions d'emploi). L'interruption du traitement devra alors être immédiate.
- La prise de furosémide en cas d'obstruction partielle des voies urinaires peut exposer les patients à une rétention urinaire. Une surveillance étroite de la diurèse devra donc être instaurée, particulièrement en début de traitement par le furosémide.
- Le furosémide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique.
- Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec le furosémide (cf Effets indésirables). En cas de survenue de réactions de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Comprimés à 40 mg et à 20 mg : Ces médicaments contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Solution buvable à 10 mg/ml :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110 : jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.

Gélule LP à 60 mg :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le traitement par le furosémide nécessite une surveillance particulière et une adaptation de la posologie pour les patients présentant :
- une hypotension, notamment chez les patients à risque d'ischémie cérébrale, coronarienne ou autres insuffisances circulatoires ;
- un syndrome hépatorénal (insuffisance rénale associée à une atteinte hépatique sévère) ;

- une hypoprotéinémie, notamment en cas de syndrome néphrotique : possible diminution des effets du furosémide et potentialisation des effets indésirables, en particulier de l'ototoxicité.

Une hypotension symptomatique causant vertiges, évanouissements ou pertes de conscience peut apparaître chez certains patients traités par du furosémide, en particulier chez les patients âgés, les patients prenant d'autres traitements susceptibles de causer de l'hypotension et chez les patients présentant d'autres problèmes médicaux impliquant un risque d'hypotension.

Équilibre hydroélectrolytique :

- Natrémie :
  Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves.
  La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Kaliémie :
  La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques.
  L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.
  Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.
  Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires.
  Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.
- Glycémie : l'effet hyperglycémiant est modeste. Le contrôle de la glycémie sera renforcé chez le diabétique et le prédiabétique.
- Uricémie : la déplétion hydrosodée induite par le furosémide réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée. Il conviendra d'être prudent chez le goutteux.
- Créatininémie : le contrôle régulier de la créatininémie est généralement recommandé durant le traitement par le furosémide. Surveillance étroite des patients présentant des risques de troubles hydroélectrolytiques importants (vomissements, diarrhées, hypersudation...). Une déshydratation, une hypovolémie ou un déséquilibre acido-basique nécessitent un traitement correctif et peut conduire à interrompre temporairement le traitement.

Utilisation concomitante avec la rispéridone :

Dans les essais contrôlés versus placebo réalisés avec la rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans).

L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé.

Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport bénéfice/risque de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation.

Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments (cf Contre-indications).

L'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé est possible.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Nouveau-nés et prématurés :

Chez les nouveau-nés et les prématurés, l'utilisation prolongée du furosémide à forte posologie comportant un risque de néphrocalcinose et/ou lithiase intrarénale, il est conseillé d'effectuer une surveillance échographique rénale.

Solution buvable à 10 mg/ml :

Lasilix solution buvable contient 12,3 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 99 mg par ml, ce qui équivaut à 2,4 ml de bière, 1 ml de vin. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Médicaments hyponatrémiants :

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Médicaments ototoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléovestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive. Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.

Associations déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu reconsidérer le traitement.
- Aminosides : augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation, des fonctions rénales et cochléovestibulaires et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %. Utiliser éventuellement des doses plus élevées de furosémide.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II, en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion sodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II, et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par un antagoniste de l'angiotensine II.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol, pipampérone), autres neuroleptiques (pimozide, sertindole, flupentixol, zuclopenthixol), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, spiramycine IV, érythromycine IV, mizolastine, lévofloxacine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, vincamine IV, moxifloxacine, méquitazine, méthadone, pracalopride, torémifène, arsénieux, citalopram, escitalopram... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte :

- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, térazosine, tamsulosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Organoplatines : risque d'addition des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du furosémide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En règle générale, l'administration du furosémide doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais être prescrite au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale. Il convient de surveiller étroitement la croissance fœtale.

Les diurétiques (sous forme orale) restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Le risque d'effets indésirables sur le nouveau-né ne peut être exclu. D'autre part, les diurétiques de l'anse diminuent la sécrétion lactée et la lactation est inhibée à partir d'une dose unique de 40 mg.

En conséquence, il est préférable de ne pas allaiter en cas de traitement par furosémide.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables sont issues des données de la littérature se référant à des études cliniques où le furosémide a été utilisé chez un total de 1387 patients, toutes doses et indications confondues. Quand la catégorie de fréquence pour un même effet indésirable diffère, la catégorie de fréquence la plus élevée a été choisie.

Quand cela est possible, la fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 10 %), fréquent ($\geqslant$ 1 à < 10 %), peu fréquent ($\geqslant$ 0,1 à < 1 %), rare ($\geqslant$ 0,01 à < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), indéterminé (qui ne peut être déterminé d'après les données disponibles).

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles auditifs, surdité * (pouvant être réversible)
Rare	Acouphènes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées d'origine allergique ou non, prurit, urticaire, réactions parfois bulleuses, pemphigoïde bulleuse/pemphigoïde de Lever, purpura, photosensibilisation, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques (syndrome de DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diurèse *
Rare	Néphropathie interstitielle
Fréquence indéterminée	Rétention d'urine *, néphrocalcinose *, lithiases intra-rénales *
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques et/ou anaphylactoïdes
Fréquence indéterminée	Exacerbation ou activation d'un lupus érythémateux disséminé
Affections du système nerveux	
Fréquent	Encéphalopathie hépatique *
Rare	Paresthésie
Fréquence indéterminée	Vertiges, évanouissements et pertes de conscience, céphalées
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée
Rare	Vomissement, diarrhée
Très rare	Pancréatite aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hémoconcentration *
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Neutropénie, hyperéosinophilie
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Atteinte hépatique cholestatique, augmentation des transaminases
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension orthostatique *
Rare	Vascularite
Fréquence indéterminée	Thrombose *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perturbation hydroélectrolytique *, déshydratation *, hypovolémie *, augmentation de la créatininémie *, augmentation des triglycérides *
Fréquent	Hyponatrémie *, hypokaliémie *, augmentation du cholestérol *, augmentation de l'uricémie *, goutte *
Peu fréquent	Diminution de la tolérance glucidique *
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'urée sanguine *, alcalose métabolique *, syndrome Pseudo-Bartter *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Fièvre

* Les effets indésirables avec un astérisque font l'objet d'une description particulière, voir ci-dessous.

Une élévation de la glycémie est parfois observée, le plus souvent lors d'une administration intense et courte, notamment par voie intraveineuse. Peu fréquemment des diminutions de la tolérance glucidique ont été rapportés.

En cas de diabète, il peut être observé une perte de contrôle de la glycémie.

De très fréquentes perturbations hydroélectrolytiques (en particulier fréquentes hypokaliémie et/ou hyponatrémie), déshydratations, hypovolémies accompagnées très fréquemment d'hypotension orthostatique et d'une alcalose métabolique (fréquence indéterminée) peuvent être observées en relation avec l'activité du

produit, justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie.

L'hypovolémie et la déshydratation peuvent entraîner, particulièrement chez le sujet âgé, une hémoconcentration fréquente avec un risque de thrombose (fréquence indéterminée).

Ces perturbations hydroélectrolytiques sont favorisées par l'association à un régime désodé trop strict, par certaines pathologies (exemple : cirrhose, insuffisance cardiaque), par l'association à d'autres médicaments (cf Interactions), par des troubles digestifs et nutritionnels pouvant en particulier aggraver une hypokaliémie.

Les hypokaliémies peuvent être associées ou non à une alcalose métabolique. Elles surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) surtout lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.

Un syndrome Pseudo-Bartter (qui inclut hypokaliémie, hypochlorémie, alcalose et hyperaldostéronisme) peut survenir dans un contexte de mésusage et/ou d'utilisation à long terme du produit (fréquence indéterminée).

L'augmentation fréquente de la diurèse peut provoquer ou aggraver une rétention d'urine (fréquence indéterminée) chez les patients présentant une obstruction et/ou une compression des voies urinaires.

Le traitement par furosémide peut entraîner, de façon transitoire, une augmentation très fréquente de la créatininémie et de l'urée sanguine (fréquence indéterminée), mais également une augmentation fréquente du cholestérol et très fréquente des triglycérides dans le sang. Fréquemment une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) peut apparaître au cours du traitement et favoriser un accès de goutte.

Des cas de néphrocalcinose et/ou de lithiases intrarénales (fréquence indéterminée) associées à une hypercalciurie ont été observés chez de très grands prématurés traités par de fortes doses de furosémide injectable.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue fréquente d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des troubles auditifs peu fréquents, et de rares cas d'acouphènes, généralement transitoires, peuvent apparaître, particulièrement chez le sujet insuffisant rénal, hypoprotéinémique (syndrome néphrotique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de surdité, parfois irréversibles, ont été rapportés peu fréquemment après administration orale ou intraveineuse du produit. La survenue peu fréquente d'atteinte de l'audition a été signalée lors de l'administration conjointe d'antibiotiques du groupe des aminosides.

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, le plus souvent dans un contexte d'hypokaliémie sévère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypovolémie par déshydratation avec troubles électrolytiques peut être observée en cas de surdosage. Le traitement consiste en une compensation des pertes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique de l'anse (code ATC : C03CA01).

Action salidiurétique :

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêtabloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.

Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances).

L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

Action antihypertensive et autres actions :

Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été plus particulièrement étudiées par voie IV).

Le furosémide traite toutes les formes de rétention hydrosodée avec une réponse proportionnelle à la dose.

Le furosémide exerce une action antihypertensive qui résulte à la fois de la déplétion sodée et de l'action hémodynamique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption digestive est rapide mais incomplète. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ en 60 minutes. La résorption digestive est ralentie mais non diminuée par la présence des aliments.

La biodisponibilité du furosémide en solution orale est de 65 % environ et donc équivalente à celle du furosémide en comprimé.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 à 98 % (aux concentrations plasmatiques obtenues en thérapeutique). La fixation protéique est diminuée chez l'insuffisant hépatique. Le volume de distribution apparent est d'environ 0,150 l/kg.

Biotransformation :

Une faible partie du furosémide résorbé est inactivée par glycuroconjugaison hépatique et sans doute rénale.

Élimination :

La demi-vie d'élimination (t ½ β) est d'environ 50 minutes. La clairance plasmatique se situe entre 2 et 3 ml/min/kg environ. Elle résulte d'une élimination urinaire et digestive (en partie biliaire). L'élimination urinaire, nettement prépondérante, est rapide et porte essentiellement sur du furosémide sous forme active.

Le furosémide passe la barrière fœtoplacentaire.

Le furosémide passe dans le lait maternel.

Variations chez le sujet âgé :

L'excrétion urinaire du furosémide est diminuée proportionnellement à l'altération modérée mais progressive de la fonction tubulaire avec l'âge.

Variations chez l'insuffisant rénal :

La biodisponibilité après administration orale est diminuée. L'élimination biliaire supplée l'insuffisance rénale et peut atteindre chez le sujet anéphrique 86 à 98 % de la quantité éliminée. Le furosémide est faiblement dialysable.

Variations chez le nouveau-né :

La biodisponibilité par administration orale est diminuée.

- Nouveau-né à terme : la demi-vie plasmatique est prolongée (jusqu'à 7 heures) car le volume apparent de distribution est augmenté et la clairance plasmatique réduite.
- Prématuré : la demi-vie plasmatique peut atteindre 20 heures en raison d'une réduction de l'excrétion urinaire du diurétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

Solution buvable :

Durée de conservation avant ouverture : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Durée de conservation après ouverture : 6 semaines au maximum.

Gélule :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935281388 (1999, RCP rév 02.10.17) 30 cp.
3400955319375 (1987, RCP rév 02.10.17) 100 cp.
3400933000912 (1987, RCP rév 02.10.17) sol buv.
3400932153565 (1977, RCP rév 02.10.17) Faible 30 cp.
3400955665397 (1989, RCP rév 02.10.17) Faible 100 cp.
3400932492374 (1981, RCP rév 02.10.17) Retard 30 gél.
3400955665229 (1989, RCP rév 02.10.17) Retard 100 gél.

Prix : 1,94 € (30 comprimés à 40 mg).
10,69 € (flacon de 60 ml).
1,32 € (30 comprimés à 20 mg).
3,73 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LASILIX® 20 mg/2 ml solution injectable

furosémide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 20 mg/2 ml : Ampoule de 2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ampoule*

Furosémide .... 20 mg

Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de :
  - encéphalopathie hypertensive ;
  - décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.
- Urgences cardiologiques : œdème aigu du poumon, asystolie.
- Rétention sodée sévère d'origine cardiaque, rénale, cirrhotique.
- Radiologie du bas appareil urinaire et test de lavage « wash out » au Lasilix.
- Peut être utilisé en réanimation pédiatrique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dans le traitement de l'urgence hypertensive, la dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet, une chute trop abrupte de pression peut entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

POSOLOGIE :

Adulte :

Voie parentérale : 2 à 3 ampoules par jour par voie IV lente ou IM :

- pour traiter un œdème aigu du poumon, l'injection peut être renouvelée devant un résultat insuffisant ;
- le relais par la voie orale est possible à n'importe quel moment du traitement 3 h après une injection de furosémide.

Enfant :

Voie IV : 0,5 à 1 mg/kg par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d' :

- Hypersensibilité au furosémide ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Encéphalopathie hépatique.
- Obstruction sur les voies urinaires.
- Hypovolémie ou déshydratation.
- Hypokaliémie sévère (cf Effets indésirables).
- Hyponatrémie sévère.
- Hépatite en évolution et insuffisance hépatocellulaire sévère chez l'hémodialysé et l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) en raison du risque d'accumulation du furosémide dont l'élimination se fait alors principalement par voie biliaire.

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse ainsi qu'en association avec le lithium (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Avec le lithium, l'association est déconseillée (cf Interactions).
- La prise accidentelle de furosémide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (cf Surdosage).
- Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence sous surveillance hydroélectrolytique stricte, compte tenu d'un risque d'encéphalopathie hépatique (cf Précautions d'emploi). L'interruption du traitement devra alors être immédiate.
- La prise de furosémide en cas d'obstruction partielle des voies urinaires peut exposer les patients à une rétention urinaire. Une surveillance étroite de la diurèse devra donc être instaurée, particulièrement en début de traitement par le furosémide.
- Le furosémide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique.
- Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec le furosémide (cf Effets indésirables). En cas de survenue de réactions de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- La poussée hypertensive qui accompagne souvent l'accident vasculaire cérébral n'est pas une indication au traitement antihypertenseur en urgence. La décision doit être prise en fonction de la présence de complications viscérales menaçant le pronostic vital à court terme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le traitement par le furosémide nécessite une surveillance particulière et une adaptation de la posologie pour les patients présentant :

- une hypotension, notamment chez les patients à risque d'ischémie cérébrale, coronarienne ou autres insuffisances circulatoires ;
- un syndrome hépatorénal (insuffisance rénale associée à une atteinte hépatique sévère) ;
- une hypoprotéinémie, notamment en cas de syndrome néphrotique : possible diminution des effets du furosémide et potentialisation des effets indésirables, en particulier de l'ototoxicité.

Une hypotension symptomatique causant vertiges, évanouissements ou pertes de conscience peut apparaître chez certains patients traités par du furosémide, en particulier chez les patients âgés, les patients prenant d'autres traitements susceptibles de causer de l'hypotension et chez les patients présentant d'autres problèmes médicaux impliquant un risque d'hypotension.

Équilibre hydroélectrolytique :

- Natrémie :
  Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Kaliémie :
  La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risques représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques.
  L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.
- Glycémie :
  L'effet hyperglycémiant est modeste. Le contrôle de la glycémie sera renforcé chez le diabétique et le prédiabétique.
- Uricémie :
  La déplétion hydrosodée induite par le furosémide réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée. Il conviendra d'être prudent chez le goutteux.
- Créatininémie :
  Le contrôle régulier de la créatininémie est généralement recommandé durant le traitement par le furosémide.
  Surveillance étroite des patients présentant des risques de troubles hydroélectrolytiques importants (vomissements, diarrhées, hypersudation...). Une déshydratation, une hypovolémie ou un déséquilibre acido-basique nécessitent un traitement correctif et peut conduire à interrompre temporairement le traitement.

Utilisation concomitante avec la rispéridone :

Dans les essais contrôlés versus placebo réalisés avec la rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans).

L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé.

Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport bénéfice/risque de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation.

Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments (cf Contre-indications).

L'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé est possible.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Nouveau-nés et prématurés :

Chez les nouveau-nés et les prématurés, l'utilisation prolongée du furosémide à forte posologie comportant un risque de néphrocalcinose et/ou lithiase intrarénale, il est conseillé d'effectuer une surveillance échographique rénale.

Mise en solution :

Les solutions de Lasilix ont un pH de 9 mais aucun pouvoir tampon. Il existe un risque de précipitation si le furosémide est introduit dans une solution de pH inférieur à 7.

Excipient :

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou asso-

ciés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Médicaments hyponatrémiants :

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Médicaments ototoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléovestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.

Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.

Associations déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu reconsidérer le traitement.
- Aminosides : augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation, des fonctions rénales et cochléovestibulaires et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %. Utiliser éventuellement des doses plus élevées de furosémide.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion sodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par un antagoniste de l'angiotensine II.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol, pipampérone), autres neuroleptiques (pimozide, sertindole, flupentixol, zuclopenthixol), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, spiramycine IV, érythromycine IV, mizolastine, lévofloxacine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, vincamine IV, moxifloxacine, méquitazine, méthadone, pracalopride, torémifène, arsénieux, citalopram, escitalopram... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte :

- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, térazosine, tamsulosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Organoplatines : risque d'addition des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du furosémide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En règle générale, l'administration du furosémide doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais être prescrite au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale. Il convient de surveiller étroitement la croissance fœtale. Les diurétiques (sous forme orale) restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Le risque d'effets indésirables sur le nouveau-né ne peut être exclu. D'autre part, les diurétiques de l'anse diminuent la sécrétion lactée et la lactation est inhibée à partir d'une dose unique de 40 mg.

En conséquence, il est préférable de ne pas allaiter en cas de traitement par furosémide.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables sont issues des données de la littérature se référant à des études cliniques où le furosémide a été utilisé chez un total de 1387 patients, toutes doses et indications confondues. Quand la catégorie de fréquence pour un même effet indésirable diffère, la catégorie de fréquence la plus élevée a été choisie.

Quand cela est possible, la fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 à < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 à < 1 %), rare (⩾ 0,01 à < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), indéterminé (qui ne peut être déterminé d'après les données disponibles).

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles auditifs, surdité * (pouvant être irréversible)
Rare	Acouphènes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées d'origine allergique ou non, prurit, urticaire, réactions parfois bulleuses, pemphigoïde bulleuse/pemphigoïde de Lever, purpura, photosensibilisation, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques (syndrome de DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diurèse *
Rare	Néphropathie interstitielle
Fréquence indéterminée	Rétention d'urine *, néphrocalcinose *, lithiases intrarénales *
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques et/ou anaphylactoïdes
Fréquence indéterminée	Exacerbation ou activation d'un lupus érythémateux disséminé
Affections du système nerveux	
Fréquent	Encéphalopathie hépatique *
Rare	Paresthésie
Fréquence indéterminée	Vertiges, évanouissements et pertes de conscience, céphalées
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée
Rare	Vomissement, diarrhée
Très rare	Pancréatite aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hémoconcentration *
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Neutropénie, hyperéosinophilie
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Atteinte hépatique cholestatique, augmentation des transaminases
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension orthostatique *
Rare	Vascularite
Fréquence indéterminée	Thrombose *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perturbation hydroélectrolytique *, déshydratation *, hypovolémie *, augmentation de la créatininémie *, augmentation des triglycérides *
Fréquent	Hyponatrémie *, hypokaliémie *, augmentation du cholestérol *, augmentation de l'uricémie *, goutte *
Peu fréquent	Diminution de la tolérance glucidique *
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'urée sanguine *, alcalose métabolique *, syndrome Pseudo-Bartter *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Fièvre
Fréquence indéterminée	Réactions au point d'injection à type de douleur (injection intramusculaire)

* Les effets indésirables avec un astérisque font l'objet d'une description particulière, voir ci-dessous.

Une élévation de la glycémie est parfois observée, le plus souvent lors d'une administration intense et courte, notamment par voie intraveineuse. Peu fréquemment des diminutions de la tolérance glucidique ont été rapportés.

En cas de diabète, il peut être observé une perte de contrôle de la glycémie.

De très fréquentes perturbations hydroélectrolytiques (en particulier fréquentes hypokaliémie et/ou hyponatrémie), déshydratations, hypovolémies accompagnées très fréquemment d'hypotension orthostatique et d'une alcalose métabolique (fréquence indéterminée) peuvent être observées en relation avec l'activité du produit, justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie.

L'hypovolémie et la déshydratation peuvent entraîner, particulièrement chez le sujet âgé, une hémoconcentration fréquente avec un risque de thrombose (fréquence indéterminée).

Ces perturbations hydroélectrolytiques sont favorisées par l'association à un régime désodé trop strict, par certaines pathologies (exemple : cirrhose, insuffisance cardiaque), par l'association à d'autres médicaments (cf Interactions), par des troubles digestifs et nutritionnels pouvant en particulier aggraver une hypokaliémie. Les hypokaliémies peuvent être associées ou non à une alcalose métabolique. Elles surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) surtout lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.

Un syndrome Pseudo-Bartter (qui inclut hypokaliémie, hypochlorémie, alcalose et hyperaldostéronisme) peut survenir dans un contexte de mésusage et/ou d'utilisation à long terme du produit (fréquence indéterminée).

L'augmentation fréquente de la diurèse peut provoquer ou aggraver une rétention d'urine (fréquence indéterminée) chez les patients présentant une obstruction et/ou une compression des voies urinaires.

Le traitement par furosémide peut entraîner, de façon transitoire, une augmentation très fréquente de la créatininémie et de l'urée sanguine (fréquence indéterminée), mais également une augmentation fréquente du cholestérol et très fréquente des triglycérides dans le sang. Fréquemment une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) peut apparaître au cours du traitement et favoriser un accès de goutte.

Des cas de néphrocalcinose et/ou de lithiases intrarénales (fréquence indéterminée) associées à une hypercalciurie ont été observés chez des grands prématurés traités par de fortes doses de furosémide injectable.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue fréquente d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des troubles auditifs peu fréquents, et de rares cas d'acouphènes, généralement transitoires, peuvent apparaître, particulièrement chez le sujet insuffisant rénal, hypoprotéinémique (syndrome néphrotique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de surdité, parfois irréversibles, ont été rapportés peu fréquemment après administration orale ou intraveineuse du produit.

L'administration de doses très élevées de furosémide injectable - notamment lorsque la vitesse d'injection recommandée (4 à 6 minutes pour l'injection IV directe ou 4 mg par minute pour la perfusion) n'a pas été respectée - peut entraîner peu fréquemment des baisses transitoires de l'acuité auditive de même que l'association avec un antibiotique du groupe des aminosides, ototoxiques.

La survenue peu fréquente d'atteinte de l'audition a été signalée lors de l'administration conjointe d'antibiotiques du groupe des aminosides.

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, le plus souvent dans un contexte d'hypokaliémie sévère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypovolémie par déshydratation avec troubles électrolytiques peut être observée en cas de surdosage. Le traitement consiste en une compensation des pertes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique de l'anse (code ATC : C03CA01).

Action salidiurétique :

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution.

Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêtabloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.

Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances). L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

Action antihypertensive et autres actions :

Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été plus particulièrement étudiées par voie IV).

Le furosémide traite toutes les formes de rétention hydrosodée avec une réponse proportionnelle à la dose.

Le furosémide exerce une action antihypertensive qui résulte à la fois de la déplétion sodée et de l'action hémodynamique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration parentérale, l'élimination est essentiellement urinaire. L'effet salidiurétique est observé dès les 5 premières minutes qui suivent l'administration intraveineuse.

La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ une heure. Cette demi-vie est accrue chez le prématuré.

L'élimination digestive (biliaire) est accrue en cas d'insuf-

fisance rénale. Il n'y a pas, de ce fait, d'accumulation du produit.
Le furosémide passe dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière..

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930573310 (1988, RCP rév 02.10.17).
Prix : 1,04 € (1 ampoule injectable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LASILIX ® SPÉCIAL
furosémide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 500 mg : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquette thermoformée.
Solution injectable à 250 mg/25 ml : Ampoules de 25 ml, boîtes de 5 et de 6.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Furosémide	500 mg

Excipients : amidon de maïs, lactose monohydraté, poudre de cellulose, amidon prégélatinisé, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, jaune de quinoléine.
Excipient à effet notoire : lactose.

Solution injectable :	*p amp*
Furosémide	250 mg

Excipients : D-mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Comprimé :
- Insuffisance rénale chronique avant le stade de l'hémodialyse (clairance de la créatinine ⩾ 5 ml/min) : hypertension artérielle ou rétention hydrosodée.
- Insuffisance rénale chronique au stade de l'hémodialyse avec diurèse résiduelle faible : maintien d'une diurèse normale, confort diététique accru (boissons).
- Syndrome néphrotique avec rétention hydrosodée de 3 à 4 kg.
- Encéphalopathie hypertensive.

Solution injectable :
- Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.
- Poussée d'insuffisance rénale aiguë sur une insuffisance rénale chronique connue (traumatisme, intervention chirurgicale, etc.).
- Urgences cardiologiques : œdème aigu du poumon, asystolie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :
La posologie dépend du degré de l'insuffisance rénale.
- Créatininémie de 20 à 40 mg/l (180 à 360 micromol/l) : 80 à 120 mg/jour de Lasilix Spécial 500 mg per os, pour un poids moyen de 60 kg.
- Créatininémie de 40 à 100 mg/l (360 à 900 micromol/l) : 120 à 250 mg/jour de Lasilix Spécial 500 mg per os, pour un poids moyen de 60 kg.

Chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, 250 mg à 500 mg per os la veille et l'avant-veille de la séance d'épuration (pas d'administration le jour de la dialyse, car utilité contestée et risque éventuel d'accumulation), de façon à obtenir une augmentation de la diurèse d'au moins 400 ml en portant la posologie, si nécessaire, jusqu'à une dose maximale de 1 g (2 comprimés de Lasilix Spécial 500 mg).

Solution injectable :
Voie intraveineuse.
1 g à 1,5 g par 24 heures à dose progressivement croissante :
- en injection intraveineuse lente (4 à 6 minutes par ampoule de 250 mg) discontinue dans la tubulure d'une perfusion, toutes les 6 heures ou toutes les 4 heures, en commençant par une dose de 80 mg et en augmentant si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 250 mg par injection.
- en perfusion continue, au moyen d'une pompe à débit constant de 4 mg/min (sans dépasser 1 à 1,5 g/24 h, cf Effets indésirables). La posologie sera adaptée en fonction de la diurèse obtenue.

En cas d'échec, arrêt du traitement au bout de 48 heures.

La reprise de la diurèse peut ne pas dispenser d'épuration extrarénale dont les indications seront portées sur le niveau de l'urée, de la créatinine et des troubles ioniques et acidobasiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d' :
- Hypersensibilité au furosémide ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Encéphalopathie hépatique.
- Obstruction sur les voies urinaires.
- Hypovolémie ou déshydratation.
- Hypokaliémie sévère (cf Effets indésirables).
- Hyponatrémie sévère.
- Hépatite en évolution et insuffisance hépatocellulaire sévère chez l'hémodialysé et l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) en raison du risque d'accumulation du furosémide dont l'élimination se fait alors principalement par voie biliaire.

L'administration du comprimé sera réservée uniquement aux patients présentant une diminution importante de la filtration glomérulaire, en raison de pertes hydroélectrolytiques massives en cas d'administration chez le patient à fonction rénale normale ou peu altérée.
La solution injectable ne doit pas être administrée en injection IV rapide. Administration uniquement par injection intraveineuse lente ou en perfusion continue au moyen d'une pompe à débit constant, afin de réduire le risque de surdosage (cf Effets indésirables).
Le comprimé et la solution injectable sont généralement déconseillés pendant la grossesse ainsi qu'en association avec le lithium (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Avec le lithium, l'association est déconseillée (cf Interactions).
- La prise accidentelle de furosémide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (cf Surdosage).
- Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence sous surveillance hydroélectrolytique stricte, compte tenu d'un risque d'encéphalopathie hépatique (cf Précautions d'emploi). L'interruption du traitement devra alors être immédiate.
- La prise de furosémide en cas d'obstruction partielle des voies urinaires peut exposer les patients à une rétention urinaire. Une surveillance étroite de la diurèse devra donc être instaurée, particulièrement en début de traitement par le furosémide.
- Le furosémide est un sulfamide. La possibilité d'une allergie croisée avec les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique.
- Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec le furosémide (cf Effets indésirables). En cas de survenue de réactions de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- La quantité de furosémide présente dans cette spécialité est plus importante que dans les autres présentations de Lasilix habituellement utilisées.

Comprimé :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le traitement par le furosémide nécessite une surveillance particulière et une adaptation de la posologie pour les patients présentant :
- une hypotension, notamment chez les patients à risque d'ischémie cérébrale, coronarienne ou autres insuffisances circulatoires ;
- un syndrome hépatorénal (insuffisance rénale associée à une atteinte hépatique sévère) ;
- une hypoprotéinémie, notamment en cas de syndrome néphrotique : possible diminution des effets du furosémide et potentialisation des effets indésirables, en particulier de l'ototoxicité.

Une hypotension symptomatique causant vertiges, évanouissements ou pertes de conscience peut apparaître chez certains patients traités par du furosémide, en particulier chez les patients âgés, les patients prenant d'autres traitements susceptibles de causer de l'hypotension et chez les patients présentant d'autres problèmes médicaux impliquant un risque d'hypotension.

Équilibre hydroélectrolytique :
- Natrémie :
  Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Kaliémie :
  La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risques représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.
- Glycémie :
  L'effet hyperglycémiant est modeste. Le contrôle de la glycémie sera renforcé chez le diabétique et le prédiabétique.
- Uricémie :
  La déplétion hydrosodée induite par le furosémide réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée. Il conviendra d'être prudent chez le goutteux.
- Créatininémie :
  Le contrôle régulier de la créatininémie est généralement recommandé durant le traitement par le furosémide.
  Surveillance étroite des patients présentant des risques de troubles hydroélectrolytiques importants (vomissements, diarrhées, hypersudation...). Une déshydratation, une hypovolémie ou un déséquilibre acidobasique nécessitent un traitement correctif et peuvent conduire à interrompre temporairement le traitement.
  Une surveillance régulière sera effectuée par :
  - contrôle de la pression artérielle,
  - contrôle du volume de la diurèse horaire,
  - contrôle des paramètres hydroélectrolytiques et de la fonction rénale (créatininémie...).

  Comprimé : chez l'hémodialysé, les contrôles seront effectués la veille de chaque séance de dialyse et le traitement sera arrêté chez le candidat à la transplantation quelques jours avant celle-ci.

Utilisation concomitante avec la rispéridone :
Dans les essais contrôlés versus placebo réalisés avec la rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans).
L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.
Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé.
Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport bénéfice/risque de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation.
Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments (cf Contre-indications).
L'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé est possible.

Sportifs :
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Nouveau-nés et prématurés :
Chez les nouveau-nés et les prématurés, l'utilisation prolongée du furosémide à forte posologie comportant un risque de néphrocalcinose et/ou lithiase intrarénale, il est conseillé d'effectuer une surveillance échographique rénale.

Solution injectable :
Les solutions de Lasilix Spécial ont un pH de 9, mais aucun pouvoir tampon. Il existe un risque de précipitation si le furosémide est introduit dans une solution de pH inférieur à 7.
Ce médicament contient du sodium (0,825 mmol ou 19,1 mg par ampoule de 25 ml). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict pour une posologie supérieure à 300 mg.

DC INTERACTIONS

Médicaments hypokaliémiants :
L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Médicaments hyponatrémiants :
Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Médicaments ototoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléovestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.
Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.

Associations déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu reconsidérer le traitement.
- Aminosides : augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation, des fonctions rénales et cochléovestibulaires et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %. Utiliser éventuellement des doses plus élevées de furosémide.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion sodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par un antagoniste de l'angiotensine II.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol, pipampérone), autres neuroleptiques (pimozide, sertindole, flupentixol, zuclopenthixol), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, spiramycine IV, érythromycine IV, mizolastine, lévofloxacine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, vincamine IV, moxifloxacine, méquitazine, méthadone, pracalopride, torémifène, arsénieux, citalopram, escitalopram... : risque majoré de troubles du

rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte :
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, térazosine, tamsulosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Organoplatines : risque d'addition des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du furosémide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En règle générale, l'administration du furosémide doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais être prescrite au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale. Il convient de surveiller étroitement la croissance fœtale.

Les diurétiques (sous forme orale) restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

Dans le cadre des indications thérapeutiques de Lasilix Spécial, l'administration chez la femme enceinte pendant une courte durée sera appréciée au cas par cas, en tenant compte du rapport bénéfice/risque.

ALLAITEMENT :

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Le risque d'effets indésirables sur le nouveau-né ne peut être exclu. D'autre part, les diurétiques de l'anse diminuent la sécrétion lactée et la lactation est inhibée à partir d'une dose unique de 40 mg. En conséquence, il est préférable de ne pas allaiter en cas de traitement par furosémide.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables sont issues des données de la littérature se référant à des études cliniques où le furosémide a été utilisé chez un total de 1387 patients, toutes doses et indications confondues. Quand la catégorie de fréquence pour un même effet indésirable diffère, la catégorie de fréquence la plus élevée a été choisie.

Quand cela est possible, la fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 à < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 à < 1 %), rare (⩾ 0,01 à < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), indéterminé (qui ne peut être déterminé d'après les données disponibles).

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles auditifs, surdité* (pouvant être irréversible)
Rare	Acouphènes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées d'origine allergique ou non, prurit, urticaire, réactions parfois bulleuses, pemphigoïde bulleuse/pemphigoïde de Lever, purpura, photosensibilisation, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques (syndrome de DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diurèse*
Rare	Néphropathie interstitielle
Fréquence indéterminée	Rétention d'urine*, néphrocalcinose*, lithiases intrarénales*
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques et/ou anaphylactoïdes
Fréquence indéterminée	Exacerbation ou activation d'un lupus érythémateux disséminé
Affections du système nerveux	
Fréquent	Encéphalopathie hépatique*
Rare	Paresthésie
Fréquence indéterminée	Vertiges, évanouissements et pertes de conscience, céphalées
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée
Rare	Vomissement, diarrhée
Très rare	Pancréatite aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Hémoconcentration*
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Neutropénie, hyperéosinophilie
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Atteinte hépatique cholestatique, augmentation des transaminases
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension orthostatique*
Rare	Vascularite
Fréquence indéterminée	Thrombose*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perturbation hydroélectrolytique*, déshydratation*, hypovolémie*, augmentation de la créatininémie*, augmentation des triglycérides*
Fréquent	Hyponatrémie*, hypokaliémie*, augmentation du cholestérol*, augmentation de l'uricémie*, goutte*
Peu fréquent	Diminution de la tolérance glucidique*
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'urée sanguine*, alcalose métabolique*, syndrome Pseudo-Bartter*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Fièvre

* Les effets indésirables avec un astérisque font l'objet d'une description particulière, voir ci-dessous.

Une élévation de la glycémie est parfois observée, le plus souvent lors d'une administration intense et courte, notamment par voie intraveineuse. Peu fréquemment des diminutions de la tolérance glucidique ont été rapportés.

En cas de diabète, il peut être observé une perte de contrôle de la glycémie.

De très fréquentes perturbations hydroélectrolytiques (en particulier fréquentes hypokaliémie et/ou hyponatrémie), déshydratations, hypovolémies accompagnées très fréquemment d'hypotension orthostatique et d'une alcalose métabolique (fréquence indéterminée) peuvent être observées en relation avec l'activité du produit, justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie.

L'hypovolémie et la déshydratation peuvent entraîner, particulièrement chez le sujet âgé, une hémoconcentration fréquente avec un risque de thrombose (fréquence indéterminée).

Ces perturbations hydroélectrolytiques sont favorisées par l'association à un régime désodé trop strict, par certaines pathologies (exemple : cirrhose, insuffisance cardiaque), par l'association à d'autres médicaments (cf Interactions), par des troubles digestifs et nutritionnels pouvant en particulier aggraver une hypokaliémie. Les hypokaliémies peuvent être associées ou non à une alcalose métabolique. Elles surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) surtout lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.

Un syndrome Pseudo-Bartter (qui inclut hypokaliémie, hypochlorémie, alcalose et hyperaldostéronisme) peut survenir dans un contexte de mésusage et/ou d'utilisation à long terme du produit (fréquence indéterminée).

L'augmentation fréquente de la diurèse peut provoquer ou aggraver une rétention d'urine (fréquence indéterminée) chez les patients présentant une obstruction et/ou une compression des voies urinaires.

Le traitement par furosémide peut entraîner, de façon transitoire, une augmentation très fréquente de la créatininémie et de l'urée sanguine (fréquence indéterminée), mais également une augmentation fréquente du cholestérol et très fréquente des triglycérides dans le sang.

Fréquemment une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) peut apparaître au cours du traitement et favoriser un accès de goutte.

Des cas de néphrocalcinose et/ou de lithiases intrarénales (fréquence indéterminée) associées à une hypercalciurie ont été observés chez de très grands prématurés traités par de fortes doses de furosémide injectable.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue fréquente d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des troubles auditifs peu fréquents, et de rares cas d'acouphènes, généralement transitoires, peuvent apparaître, particulièrement chez le sujet insuffisant rénal, hypoprotéinémique (syndrome néphrotique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de surdité, parfois irréversibles, ont été rapportés peu fréquemment après administration orale ou intraveineuse du produit.

La survenue peu fréquente d'atteinte de l'audition a été signalée lors de l'administration conjointe d'antibiotiques du groupe des aminosides.

Solution injectable : l'administration de doses très élevées de furosémide injectable, notamment lorsque la vitesse d'injection recommandée (4 à 6 minutes pour l'injection IV directe ou 4 mg par minute pour la perfusion) n'a pas été respectée, peut entraîner peu fréquemment des baisses transitoires de l'acuité auditive de même que l'association avec un antibiotique du groupe des aminosides, ototoxique.

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, le plus souvent dans un contexte d'hypokaliémie sévère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypovolémie par déshydratation avec troubles électrolytiques peut être observée en cas de surdosage. Le traitement consiste en une compensation des pertes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique de l'anse (code ATC : C03CA01).

Action salidiurétique :

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêtabloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.

Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances).

L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

Action antihypertensive et autres actions :

Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été plus particulièrement étudiées par voie IV).

Le furosémide traite toutes les formes de rétention hydrosodée avec une réponse proportionnelle à la dose. Le furosémide exerce une action antihypertensive qui résulte à la fois de la déplétion sodée et de l'action hémodynamique.

Elle est effective également lorsque la filtration glomérulaire est très abaissée (clairance à la créatinine inférieure à 20 ml/min).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comprimé :

Absorption :

La résorption digestive est rapide mais incomplète. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ en 60 minutes. La résorption digestive est ralentie mais non diminuée par la présence des aliments.

La biodisponibilité du furosémide en solution orale est de 65 %.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 à 98 % (aux concentrations plasmatiques obtenues en thérapeutique). La fixation protéique est diminuée chez l'insuffisant hépatique. Le volume de distribution apparent est d'environ 0,150 l/kg.

Biotransformation :

Une faible partie du furosémide résorbé est inactivée par glycuroconjugaison hépatique et sans doute rénale.

Élimination :

La demi-vie d'élimination (t ½ β) est d'environ 50 minutes. La clairance plasmatique se situe entre 2 et 3 ml/min/kg environ. Elle résulte d'une élimination urinaire et digestive (en partie biliaire). L'élimination urinaire, nettement prépondérante, est rapide et porte essentiellement sur du furosémide sous forme active.

Le furosémide passe la barrière fœtoplacentaire.

Le furosémide passe dans le lait maternel.

Variations chez le sujet âgé :

L'excrétion urinaire du furosémide est diminuée proportionnellement à l'altération modérée mais progressive de la fonction tubulaire avec l'âge.

Variations chez l'insuffisant rénal :

La biodisponibilité après administration orale est diminuée. L'élimination biliaire supplée l'insuffisance rénale et peut atteindre chez le sujet anéphrique 86 à 98 % de la quantité éliminée. Le furosémide est faiblement dialysable.

Solution injectable :

Après administration parentérale, l'élimination est essentiellement urinaire. L'effet salidiurétique est observé dès les 5 premières minutes qui suivent l'administration intraveineuse.

La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ une heure. Cette demi-vie est accrue chez le prématuré.

L'élimination digestive (biliaire) est accrue en cas d'insuffisance rénale. Il n'y a pas, de ce fait, d'accumulation du produit.

Le furosémide passe dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver les comprimés dans le conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution injectable :

Durée de conservation : 18 mois.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Solution injectable : médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la Santé publique.

AMM 3400933845384 (1987, RCP rév 02.10.17) 30 cp.
3400957537449 (2009, RCP rév 02.10.17) 100 cp.
3400932139088 (1987, RCP rév 02.10.17) sol inj, 5 amp.
3400927819353 (2014, RCP rév 02.10.17) sol inj, 6 amp.

Prix : 19,67 € (30 comprimés à 500 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Solution injectable : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LEDERFOLINE®

folinate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg : Boîte de 30.
Comprimé sécable à 15 mg : Boîte de 30.
Comprimé sécable à 25 mg : Boîte de 30.

COMPOSITION

Comprimé à 5 mg : *p cp*
Folinate de calcium* (DCI)
exprimé en acide folinique .... 5 mg
Excipients : lactose**, carboxyméthylamidon sodique (Primogel), cellulose microcristalline (Avicel PH 101), amidon de maïs prégélatinisé (Starch RX 1500), stéarate de magnésium.

Comprimé à 15 mg : *p cp*
Folinate de calcium* (DCI)
exprimé en acide folinique .... 15 mg
Excipients : lactose**, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodé (Explotab)***, amidon de maïs prégélatinisé (Starx 1500), stéarate de magnésium.

Comprimé à 25 mg : *p cp*
Folinate de calcium* (DCI)
exprimé en acide folinique .... 25 mg
Excipients : lactose**, cellulose microcristalline (Avicel PH 101), carboxyméthylamidon sodique (Primogel), amidon de maïs gélifiable (Starch RX 1500), stéarate de magnésium.

* La quantité de folinate de calcium doit être ajustée en fonction du titre en acide folinique de la matière première.
** La quantité globale de folinate de calcium et de lactose

doit être de 53,4 mg (cp à 5 mg) ou de 160,2 mg (cp à 15 mg) ou de 266,999 mg (cp à 25 mg).

*** Glycolate d'amidon sodé (Explotab) = sel de sodium de carboxy-méthyléther d'amidon.

DC INDICATIONS

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine.
  Remarque : lors d'un traitement par triméthoprime au long cours dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis Carinii, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée.
- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses.
- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à Pneumocystis Carinii modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.
- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine :

- Adulte : la dose quotidienne de 5 mg d'acide folinique (DL) pendant la durée d'administration de l'agent responsable de l'hématotoxicité est habituellement suffisante.
- Enfant : la posologie est de 5 mg d'acide folinique (DL) tous les 2 à 4 jours.

Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par la pyriméthamine au long cours ou à fortes doses :

Les schémas posologiques dépendent des doses de pyriméthamine administrées.

- Adulte :
  - en cas de fortes doses de pyriméthamine, la dose d'acide folinique (DL) à administrer se situe habituellement entre 10 et 25 mg/jour, plus rarement 50 mg/jour ;
  - en cas de faibles doses de pyriméthamine administrées au long cours, la dose d'acide folinique (DL) à administrer se situe entre 30 et 75 mg en dose cumulée hebdomadaire.
- Enfant : la posologie d'acide folinique (DL) est de 5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours.

Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à Pneumocystis Carinii modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise :

L'acide folinique (DL) doit être administré tous les jours au cours d'un traitement par trimétrexate et pendant les 72 heures qui suivent l'administration de la dernière dose de trimétrexate en 4 doses prises à intervalles égaux (cf tableau ci-dessous).

La durée de traitement recommandée est de 21 jours de trimétrexate et de 24 jours d'acide folinique (DL).

Les doses de trimétrexate et d'acide folinique (DL) devront être adaptées en fonction de la toxicité hématologique (cf tableau ci-dessous). Ce schéma d'adaptation de doses est fondé sur des données empiriques tirées d'essais cliniques utilisant des doses initiales de 45 mg/m² par jour de trimétrexate et de 20 mg/m² 4 fois par jour d'acide folinique (DL).

Niveau de toxicité	Neutrophiles	Plaquettes	Posologies recommandées de	
			trimétrexate	acide folinique (DL)
1	> 1000/mm³	> 75 000/mm³	45 mg/m² 1 fois/j	20 mg/m² toutes les 6 h
2	750 à 1000/mm³	50 000 à 75 000/mm³	45 mg/m² 1 fois/j	40 mg/m² toutes les 6 h
3	500 à 749/mm³	25 000 à 50 000/mm³	22 mg/m² 1 fois/j	40 mg/m² toutes les 6 h
4	< 500/mm³	< 25 000/mm³	Jour 1 à 9 : arrêt Jour 10 à 21 : interrompre le traitement pendant 96 h *	40 mg/m² toutes les 6 h

* Si une toxicité hématologique de grade 4 se manifeste avant le Jour 10, le traitement par trimétrexate devra être interrompu. L'acide folinique (DL) 40 mg/m², 4 fois par jour, devra être administré pendant 72 heures supplémentaires. Si une toxicité de grade 4 survient au jour 10 ou plus tard, l'administration du trimétrexate devra être interrompue pendant 96 heures pour que la numération revienne à une valeur normale.

Si la numération revient au grade 3 dans les 96 heures, le trimétrexate devra être administré à une dose de 22 mg/m² et le traitement par l'acide folinique (DL) pourra être maintenu à 40 mg/m² 4 fois par jour.

Si le patient revient à une toxicité de grade 2, la dose de trimétrexate pourra être augmentée à 45 mg/m², mais la dose d'acide folinique (DL) devra être maintenue à 40 mg/m² pendant toute la durée du traitement et administrée pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate.

Si la toxicité de grade 4 persiste, le traitement par trimétrexate devra être interrompu.

Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes :

Les schémas posologiques dépendent des doses de méthotrexate administrées, des protocoles de perfusion et de la fonction rénale. Le maintien d'une diurèse alcaline suffisante doit toujours être assuré et la fonction rénale surveillée.

A titre indicatif :

- Doses intermédiaires (soit ⩽ 1,5 g/m² de méthotrexate chez les patients à fonction rénale normale) : administration de 25 mg/m² d'acide folinique (DL) toutes les 6 heures, et cela pendant une durée minimale de 48 heures.
- Doses élevées (soit > 1,5 g/m² de méthotrexate chez les patients dont la clairance de la créatinine est normale) : le schéma posologique d'administration de l'acide folinique est conditionné par la pharmacocinétique du méthotrexate à 24 heures et au-delà. Les doses d'acide folinique (DL) peuvent être comprises entre 25 et 50 mg/m² jusqu'à ce que la concentration plasmatique du méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} M. Pour atteindre ce seuil, en cas de concentration à la 24e heure supérieure à 10^{-6} M, il est nécessaire de poursuivre l'alcalinisation et l'administration de l'acide folinique au-delà de 72 heures.
- Chez les sujets à fonction rénale altérée, et pour des doses de méthotrexate supérieures à 0,5 g/m² : administration de 25 à 50 mg/m² d'acide folinique (DL) toutes les 6 heures jusqu'à disparition du méthotrexate circulant.

Selon les protocoles, cette prévention doit être débutée :

- à la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré pendant 24 heures ou plus,
- au plus tard 24 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré en 3 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à une carence en vitamine B_{12}.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

De nombreux médicaments cytotoxiques inhibiteurs de la synthèse de l'ADN peuvent entraîner une macrocytose qui ne relève pas d'un traitement par acide folinique.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez les sujets âgés ou les sujets à fonction rénale altérée, le rapport bénéfice/risque de l'administration de méthotrexate doit être réévalué régulièrement. Une surveillance de l'élimination du méthotrexate par les paramètres pharmacocinétiques est indispensable.

Dans le cadre de la prévention des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate, la survenue de vomissements doit impérativement faire reprendre une hydratation et une administration parentérale d'acide folinique.

Ce médicament étant un antagoniste du méthotrexate, il ne doit pas être administré en même temps sauf dans le cas de protocoles particuliers.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénobarbital, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), primidone : diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent l'un des cofacteurs.
  Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

A prendre en compte :

- 5-fluoro-uracile (et par extrapolation tegafur et capécitabine) : potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du 5-fluoro-uracile.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De très rares réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactoïde ou anaphylactique) ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'acide folinique est atoxique : aucun surdosage n'a été observé, y compris lors de l'administration de très fortes doses. En effet, la dose nécessaire à l'organisme est seule utilisée, l'excédent est éliminé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament détoxifiant dans un traitement cytostatique (code ATC : V03AF03).

L'acide folinique est l'état réduit ou tétrahydrogéné de l'acide folique. Il constitue le cofacteur de la thymidylate synthétase, enzyme clef de la synthèse de l'ADN.

C'est un antagoniste biochimique des agents antifoliques tels que le méthotrexate (dont il est l'inhibiteur spécifique) mais aussi de la pyriméthamine et, dans une moindre mesure, de la salazopyrine et du triméthoprime.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acide folinique est absorbé en quasi-totalité dans le tractus gastro-intestinal, où il est déjà métabolisé en 5 méthyl-tétrahydrofolate, métabolite actif. Le foie poursuit ensuite le métabolisme de l'acide folinique non biotransformé dans la lumière intestinale et l'effet de premier passage hépatique est estimé à 90 %.

Les concentrations plasmatiques, exprimées en folates totaux, sont équivalentes entre la voie orale et la voie parentérale, tant que les doses sont faibles. Au-delà de 50 mg d'acide folinique, l'absorption digestive diminue, conséquence d'une saturation du mécanisme de transport actif des folates : la biodisponibilité absolue est alors d'environ 70 à 75 %.

La concentration plasmatique maximale de 5 méthyltétrahydrofolate est obtenue 2 à 3 heures après prise orale. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 7 heures et l'excrétion est rénale, sous forme de métabolites inactifs 5 et 10 formyl-tétrahydrofolates.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pas de données particulières.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans (comprimé à 5 mg) ; 3 ans (comprimés à 15 mg et à 25 mg).

A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934754944 (1987, RCP rév 24.01.17) cp 5 mg.
3400933257026 (1988, RCP rév 24.01.17) cp 15 mg.
3400934797187 (1990, RCP rév 24.01.17) cp 25 mg.

Prix : 9,31 € (30 comprimés à 5 mg).
19,50 € (30 comprimés à 15 mg).
29,69 € (30 comprimés à 25 mg).

Remb Séc soc à 65 % (dans les seules indications de correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime, de prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à forte dose et de prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes). Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

LEELOO® Gé 0,1 mg/0,02 mg

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 0,1 mg/0,02 mg (rond, biconvexe ; blanc) *:* Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION

	p cp
Lévonorgestrel (DCI)	0,1 mg (100 µg)
Éthinylestradiol (DCI)	0,02 mg (20 µg)

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K 25, talc. *Enrobage :* carbonate de calcium, cire de carnauba, macrogol 6000, povidone K 90, saccharose, talc.

Excipients à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 30,17 mg/cp, saccharose : 19,66 mg/cp.

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Leeloo doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Leeloo en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle un saignement se produira normalement. Ce saignement débutera généralement le 2e ou le 3e jour après la prise du dernier comprimé et n'aura peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de Leeloo :

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois) :

Le 1er comprimé doit être pris le 1er jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le 1er jour des règles). Il est possible de commencer la prise entre le 2e et le 5e jour mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une barrière mécanique sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique) :

La femme doit commencer à prendre Leeloo le jour suivant la période habituelle sans comprimé (ou le jour suivant le retrait de l'anneau intravaginal ou du dispositif transdermique) ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif hormonal précédent.

Relais de produits à base de progestogène (pilule progestative ou mini-pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) :

La femme peut remplacer la pilule progestative n'importe quel jour (remplacement de l'implant ou du dispositif intra-utérin le jour de son enlèvement ; remplacement du produit injectable lorsque l'injection suivante doit être faite). Toutefois, l'utilisation simultanée d'un moyen de contraception non hormonal (barrière mécanique) pendant les 7 premiers jours de l'administration de Leeloo est recommandée.

Après un avortement/fausse couche au 1er trimestre :

La femme peut commencer à prendre les comprimés de Leeloo immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou un avortement/fausse couche au 2e trimestre :

Pour les femmes qui allaitent, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Il sera recommandé à la femme de commencer la prise des comprimés entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2e trimestre. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer à utiliser les CHC ou bien elle devra attendre ses premières règles.

Procédure à suivre en cas d'oubli d'un comprimé :

Leeloo contient une très faible dose des deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est moindre en cas d'oubli d'un comprimé.

Si la femme prend un comprimé avec un retard de **moins de 12 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de **plus de 12 heures**, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. La probabilité de grossesse est d'autant plus élevée que l'oubli est proche de la période habituelle sans comprimé.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne peut jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc à mettre en pratique :

Semaine 1 :

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (par exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimés, plus le risque de grossesse sera élevé.

Semaine 2 :

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3 :

Le risque d'efficacité réduite est imminent compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimé. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans

comprimé de 7 jours, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si plusieurs comprimés ont été oubliés, une méthode de contraception non hormonale devra être utilisée jusqu'aux métrorragies de privation suivantes.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Cette éventualité devra être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.

Précautions en cas de vomissements/diarrhées :

En cas de vomissements ou de diarrhées sévères pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé de Leeloo, il est possible que les substances actives n'aient pas été entièrement absorbées. Dans ce cas, d'autres moyens de contraception devront être utilisés en complément. Les conseils concernant les comprimés oubliés devront également être suivis. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récidivants, d'autres moyens de contraception non hormonaux devront être utilisés.

Comment retarder ou avancer les règles :

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de Leeloo suivante, sans période sans comprimés. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant le retardement des règles, la femme peut avoir des métrorragies de privation ou des petites pertes sanglantes. La prise régulière de Leeloo recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimé.

Pour avancer ses règles afin qu'elles apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimé par le nombre de jours souhaité. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir des métrorragies de privation et de présenter des petites pertes sanglantes pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles).

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif hormonal combiné, l'utilisation de contraceptifs hormonal doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA).
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM] ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Affections hépatiques sévères ou antécédents d'affections hépatiques sévères, tant que les explorations fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisées (également syndrome de Dubin-Johnson et Rotor).
- Tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures.
- Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées (par exemple tumeurs des organes génitaux ou du sein) si elles sont influencées par les hormones sexuelles.
- Saignement vaginal non diagnostiqué.
- Aménorrhée non diagnostiquée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Leeloo doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de première apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Leeloo doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Affections vasculaires :

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **La décision d'utiliser Leeloo doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Leeloo, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[(1)] développeront une TEV sur une période d'un an.

Le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

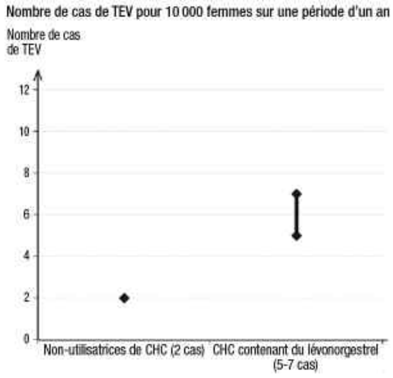

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Leeloo est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre la prise de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Leeloo n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (p. ex., infections respiratoires).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex., accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Leeloo est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

L'instauration éventuelle d'un traitement anticoagulant doit également être prise en considération. Un autre moyen de contraception approprié peut être envisagé en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

Tumeurs :

Dans certaines études épidémiologiques, un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long terme de CHC a été rapporté, mais la mesure dans laquelle cette observation pourrait être influencée par le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) n'a pas encore été suffisamment élucidée.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes prenant des CHC présentaient un risque relatif de diagnostic de cancer du sein légèrement accru (RR = 1,24). Ce risque accru diminue progressivement dans les 10 années suivant l'arrêt du CHC. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes prenant ou ayant pris des CHC est faible par comparaison au risque de cancer du sein au cours de leur vie entière. Ces études ne font pas ressortir de lien de cause à effet. Le schéma d'un risque accru qui a été observé pourrait être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les femmes prenant des CHC, à l'action biologique des CHC ou à une combinaison des deux. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices des CHC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les autres.

Toutes les femmes, notamment celles de plus de 35 ans, doivent bénéficier d'examens des seins réguliers pendant la période de contraception orale.

De rares cas de tumeurs bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs malignes du foie ont été rapportés chez les utilisatrices des CHC. Ces tumeurs, dans quelques cas, ont conduit à des accidents hémorragiques intra-abdominaux menaçant le pronostic vital. La possibilité d'une tumeur du foie doit être envisagée lorsqu'un diagnostic différentiel est établi en cas de survenue d'une douleur importante dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'accident hémorragique intra-abdominal chez des femmes prenant des CHC.

Autres pathologies :

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des CHC.

Bien qu'une légère élévation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes prenant des CHC, les élévations cliniquement importantes sont rares. Un arrêt immédiat du traitement se justifie uniquement dans ces cas. On n'a pas établi de relation systématique entre les contraceptifs oraux de type combiné et la présence d'une hypertension clinique. Toutefois, si l'utilisation de CHC chez des femmes hypertendues s'accompagne de valeurs constamment élevées de la pression artérielle et d'une augmentation significative des chiffres tensionnels ne répondant pas au traitement anti-hypertension, le traitement devra être interrompu. Le cas échéant, le traitement par CHC pourra être repris après restauration des valeurs normales par le traitement antihypertenseur.

Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des CHC, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des CHC : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose, humeur dépressive.

Chez les femmes ayant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de l'angiœdème.

Les affections hépatiques aiguës ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du CHC jusqu'au retour à la normale des paramètres de la fonction hépatique. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou de démangeaisons cholestatiques déjà apparus lors d'une grossesse ou de l'utilisation précédente d'hormones stéroïdes nécessite l'arrêt du traitement.

Même si les CHC peuvent avoir une action sur l'insulinorésistance périphérique et sur la tolérance au glucose, il ne semble pas nécessaire de modifier le traitement antidiabétique chez les patientes prenant des contraceptifs oraux de type combiné faiblement dosés. Les diabétiques doivent cependant être surveillées attentivement lorsqu'elles utilisent des CHC, notamment au début du traitement.

Une aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a été décrite pendant l'utilisation de CHC.

Un chloasma peut se présenter occasionnellement, notamment chez les femmes ayant des antécédents médicaux de chloasma pendant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devront éviter les expositions au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des CHC.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient également du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise de Leeloo, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Leeloo comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Efficacité réduite :

L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de vomissements, de diarrhées ou de prise concomitante d'autres médicaments.

Diminution du contrôle du cycle :

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) peuvent survenir avec la prise de CHC, notamment au cours des premiers mois. L'évaluation de la survenue de saignements irréguliers ne sera donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Plus de 50 % des utilisatrices de Leeloo ont rapporté des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) pendant les 6 premiers mois d'utilisation.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales seront envisagées et des examens diagnostiques adéquats seront pratiqués afin d'éliminer la possibilité d'une tumeur maligne ou d'une grossesse. Ces examens peuvent inclure un curetage.

Certaines femmes n'ont pas de saignement menstruel pendant la période sans comprimé. Si les CHC ont été pris conformément aux instructions de la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si les CHC n'ont pas été pris conformément aux instructions avant le premier saignement menstruel absent, ou si deux saignements menstruels sont absents, il faudra s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de poursuivre la prise du traitement.

Arrêt de la prise des contraceptifs oraux en vue d'une grossesse :

Les femmes qui arrêtent de prendre Leeloo parce qu'elles envisagent une grossesse doivent être averties qu'un déficit en acide folique peut provoquer des anomalies *in utero* du tube neural chez l'enfant et qu'une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et après la conception.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur Leeloo :

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer des métrorragies de privation et/ou un échec de la contraception.

Prise en charge :

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs des enzymes doivent utiliser temporairement, en plus du CHC, une méthode barrière ou une autre forme de contraception. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de CHC en cours, la plaquette suivante de CHC doit être commencée tout de suite sans respecter la période sans comprimé habituelle.

Traitement à long terme :

Chez les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances qui augmentent la clairance des CHC (réduction de l'efficacité des CHC suite à l'induction enzymatique), p. ex. :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz) et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances induisant des effets variables sur la clairance des CHC :

En cas d'administration concomitante avec les CHC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations contenant des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes ou de progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

Les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection à VIH-VHC doivent donc être consultées afin d'identifier les éventuelles interactions et de s'informer des recommandations s'y rapportant. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Diminution de l'absorption : les médicaments accélérant la motilité gastro-intestinale (p. ex., métoclopramide) peuvent diminuer l'absorption hormonale.

Effets de Leeloo sur d'autres médicaments :

Les contraceptifs oraux peuvent interférer avec le métabolisme de certains autres médicaments. Une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine a été rapportée lors de la prise concomitante de CHC. Il a été démontré que les CHC induisent le métabolisme de la lamotrigine avec pour conséquence des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de lamotrigine.

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique en cas d'administration concomitante avec les CHC.

Les besoins en insuline ou antidiabétiques oraux peuvent être modifiés en raison de l'effet sur la tolérance au glucose.

Il importe donc de vérifier les interactions potentielles avec Leeloo dans le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits de façon concomitante.

- Analyses biologiques :
  L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses biologiques, y compris les explorations fonctionnelles hépatiques, thyroïdiennes, rénales et surrénaliennes, les concentrations plasmatiques des protéines (porteuses) (par exemple, la *corticosteroid binding globulin* (CBG)), les fractions lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme glucidique, la coagulation et la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans les normes du laboratoire.

Remarque : consulter les informations de prescription des traitements concomitants afin d'identifier des interactions potentielles.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Leeloo est contre-indiqué pendant la grossesse.

Toute grossesse doit être exclue avant l'utilisation de Leeloo. En cas de grossesse pendant la prise de Leeloo, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Toutefois, les résultats de la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré de risque accru d'anomalie congénitale chez les enfants nés de mères ayant pris des contraceptifs oraux avant leur grossesse ni d'effets tératogènes en cas de prise non intentionnelle de pilules contraceptives au début de la grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Leeloo (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

L'allaitement peut être influencé par les pilules contraceptives, étant donné qu'elles peuvent diminuer la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des contraceptifs oraux ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant n'est pas complètement sevré. Des petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait et affecter le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Leeloo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) associés à l'utilisation de Leeloo sont les céphalées (y compris les migraines), les petites pertes sanglantes et les hémorragies utérines secondaires.

(Les réactions indésirables sont répertoriées ci-dessous par système organe, classe et fréquence. Les fréquences sont définies de la façon suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).)

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite, notamment candidose
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques, hypersensibilité
Très rare	Angiœdème, réactions anaphylactiques sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution), rétention de liquides
Rare	Intolérance au glucose
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modifications de l'humeur incluant la dépression
Peu fréquent	Diminution de la libido
Rare	Augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, somnolence, vertiges, céphalées
Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	
Fréquent	Dysopie
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires	
Rare	Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale
Peu fréquent	Diarrhées, vomissements, crampes abdominales, flatulence
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Exanthème, chloasma (mélasme) pouvant être persistant, hirsutisme, alopécie, rash, urticaire
Rare	Erythème noueux, érythème polymorphe
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleur mammaire, tension mammaire, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications de la sécrétion et de la zone de transformation cervicales, aménorrhée
Peu fréquent	Hypertrophie mammaire
Rare	Sécrétion des glandes mammaires, écoulement vaginal
Investigations	
Fréquent	Augmentation du poids
Peu fréquent	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie
Rare	Diminution du poids, diminution des concentrations sanguines d'acide folique

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des CHC sont commentés à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- accidents thrombo-emboliques veineux,
- accidents thrombo-emboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique.

En outre, les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant l'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné. La fréquence de ces effets indésirables ne peut pas être calculée d'après les rapports.

- Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de la vision).
- Exacerbation des varices.
- Pancréatite en cas d'hypertriglycéridémie coexistante sévère.
- Pathologie de la vésicule biliaire, y compris lithiase (les contraceptifs oraux de type combiné peuvent provoquer l'apparition d'une pathologie de la vésicule biliaire ou aggraver une pathologie préexistante de la vésicule biliaire).
- Syndrome hémolytique et urémique.
- Herpès gestationnel.
- Otosclérose.
- Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.
- Exacerbation d'une porphyrie.
- Exacerbation d'une chorée de Sydenham.
- Exacerbation d'une dépression.
- Exacerbation de maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

La fréquence des cancers du sein diagnostiqués est légèrement augmentée chez les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de CHC n'est pas établie. Pour plus d'informations, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Chez les femmes ayant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de celui-ci.

Interactions :

Des métrorragies de privation et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a été rapporté aucun effet grave lié à un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage chez l'adulte et l'enfant peuvent être les suivants : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, somnolence/fatigue, et, chez les femmes et jeunes filles, petit saignement vaginal. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes, en association fixe, code ATC : G03AA07.

Les comprimés enrobés de Leeloo sont une association de substances actives indiquées pour la contraception orale (CHC) et contiennent de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

Éthinylestradiol :

Mécanisme d'action :

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène synthétique oral. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins.

Effets pharmacodynamiques :

Il stimule la production de glaire cervicale, réduit sa viscosité et augmente son caractère filant. L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention de liquides extracellulaires. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines de liaison sanguines.

Lévonorgestrel :

Mécanisme d'action :

Le lévonorgestrel est la configuration dextrogyre biologiquement active du norgestrel et a par conséquent un très fort potentiel gestagène.

Effets pharmacodynamiques :

L'effet progestatif le plus spécifique est la transformation sécrétrice de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines dans le lobe antérieur de l'hypophyse. La dose anti-ovulatoire est de 0,06 mg par jour.

En dehors de son efficacité gestagène, le lévonorgestrel a également des propriétés anti-œstrogéniques relativement puissantes et androgènes faibles. La composante anti-œstrogénique se manifeste par une diminution significative du caractère filant de la glaire cervicale et la disparition de sa cristallisation en feuilles de fougères.

Comparable à la progestérone, le lévonorgestrel a un effet thermogène.

Des études cliniques ont été réalisées chez un total de 2498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces études était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95 % : 0,30 - 1,36) sur un total de 15 026 cycles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lévonorgestrel :

Absorption :

Après l'administration orale, le lévonorgestrel est rapidement et quasi complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales de lévonorgestrel sont d'environ 2,3 ng/ml et sont atteintes au bout d'environ 1,3 heure. La biodisponibilité est proche de 100 %.

Distribution :

Dans le sérum, le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles). Seulement 1,1 % des concentrations sériques totales de la substance active est présent sous forme libre. Environ 65 % sont liés spécifiquement à la SHBG et environ 35 % non spécifiquement à l'albumine. L'augmentation de la protéine SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison conduit à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et à une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel après l'administration d'une dose unique est de 129 l.

Biotransformation :

Le métabolisme se produit essentiellement par réduction du groupe δ4-3-oxo et hydroxylation en positions 2α, 1β et 16β, puis par conjugaison. La plupart des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3α, 5β-tétrahydro-lévonorgestrel, alors que l'élimination se fait principalement sous forme de glucuro-conjugués. Une partie du lévonorgestrel original circule également sous forme de 17β-sulfate. Il y a d'importantes variations interindividuelles dans les valeurs de la clairance métabolique, ce qui pourrait expliquer en partie les différences importantes entre utilisatrices, observées dans les concentrations de lévonorgestrel.

Élimination :

Les concentrations sériques du lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 à 48 % environ étant éliminés dans les selles.

État d'équilibre :

Lors de l'administration continue de Leeloo, les concentrations sériques du lévonorgestrel sont pratiquement triplées et atteignent l'état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques du lévonorgestrel sont influencés par les concentrations sériques de SHBG, qui sont multipliées par environ 1,5 à 1,6 pendant l'administration d'œstradiol. Par conséquent, à l'équilibre, la clairance sérique et le volume de distribution sont légèrement réduits (0,7 ml/min/kg et environ 100 l).

Éthinylestradiol :

Absorption :

Après administration orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales d'environ 50 pg/ml sont atteintes au bout de 1 à 2 heures après l'administration du comprimé. Pendant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est presque totalement métabolisé, ce qui lui confère une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45 % (extrêmes des variations individuelles : 20 - 65 %).

Distribution :

L'éthinylestradiol est essentiellement lié aux protéines plasmatiques (environ 98 %) mais non spécifiquement à l'albumine, et induit une augmentation des concentrations sanguines de SHBG. Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 2,8 à 8,6 l/kg.

Biotransformation :

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. La principale voie de métabolisation de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation aromatique, dans laquelle les principaux métabolites sont hydroxylés et méthylés. Ils peuvent être détectés sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronides et sulfates dans le sérum. L'éthinylestradiol est soumis à une circulation entéro-hépatique.

Élimination :

Les concentrations sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, avec des demi-vies d'environ 1 heure et 10 - 20 heures, respectivement.

L'éthinylestradiol n'est pas excrété sous forme inchangée. Les métabolites sont éliminés dans les urines et la bile (ratio 4/6).

État d'équilibre :

Lors de l'utilisation continue de Leeloo, les concentrations sériques d'éthinylestradiol sont environ multipliées par deux. Si on prend en considération l'administration quotidienne et la demi-vie variable de la phase terminale de la clairance sérique, les conditions à l'équilibre sont atteintes au bout d'environ 1 semaine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les profils de toxicité de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel sont bien connus. En raison des différences marquées entre les espèces, la valeur prévisionnelle des résultats des études animales précliniques sur l'application des œstrogènes chez l'homme est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, l'éthinylestradiol a montré un effet embryocide à des doses relativement faibles : des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a révélé un effet embryocide chez l'animal de laboratoire et, à fortes doses, un effet virilisant chez les fœtus femelles. Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène outre l'effet sur la différenciation sexuelle.

Les résultats non cliniques d'études classiques de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène n'ont montré aucun risque particulier de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel pour l'homme outre ceux mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938479263 (2008, RCP rév 16.09.16) 1 plaq.
3400938479324 (2008, RCP rév 16.09.16) 3 plaq.

Prix : 1,47 € (boîte de 1 plaquette).
3,79 € (boîte de 3 plaquettes).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 € (boîte de 1 plaquette) et 3,79 € (boîte de 3 plaquettes). Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

LÉGALON ® 70 mg

silymarine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (marron) : Boîte de 40.

COMPOSITION *p cp*

Silymarine exprimée en silibinine .... 70 mg
(sous forme d'extrait sec de chardon-Marie [*Silybum marianum* L Gaertn] : 86,5-94,5 mg/cp)

Excipients : hydrogénophosphate de calcium, glycérol, stéarate de magnésium, amidon de blé, carbonate de calcium, cire de carnauba, cire d'abeille blanche, mélange d'oxydes de fer, gomme arabique, saccharose, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane.

Solvant d'extraction : acétate d'éthyle.

Rapport drogue/extrait : 36-44 : 1.

Excipients à effet notoire : amidon de blé, saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes proposé dans les troubles fonctionnels digestifs observés au cours des hépatopathies.

Légalon 70 mg est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 comprimés, 2 à 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Très rares cas de gastralgies ou de diarrhées.
- Exceptionnellement, réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament à visée hépatique (code ATC : A05BA03).

Administrée préventivement chez l'animal, la silymarine favorise la conservation de l'intégrité des hépatocytes. Cet effet protecteur a été mis en évidence au cours d'agressions hépatiques expérimentales (tétrachlorure de carbone, thioacétamide, alcool éthylique, etc.) et avec la phalloïdine, l'alpha-amanitine et le Frog virus 3 (FV3).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration de 140 mg de silymarine (2 comprimés de Légalon), la concentration biliaire en principe actif est de l'ordre de 10 à 30 mg/ml.

L'élimination biliaire dure environ 24 heures.

L'élimination rénale est très faible (environ 3 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931641100 (1972/89, RCP rév 20.07.17).
Non remb Séc soc.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

LENVIMA ®

lenvatinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 4 mg (corps portant la mention « LENV 4 mg », coiffe d'environ 14,3 mm de longueur portant la mention « € » ; rouge orangé, encre noire), *à 10 mg* (corps portant la mention « LENV 10 mg », coiffe d'environ 14,3 mm de longueur portant la mention « € » ; corps jaune, coiffe rouge orangé, encre noire) *:* Boîtes de 30, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION *p gélule*

Mésilate de lenvatinib (DCI) .... 4 mg
ou 10 mg

Excipients : Contenu de la gélule : carbonate de calcium, mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, talc. *Enveloppe de la gélule* : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer jaune et rouge (E 172). *Encre pour impression* : gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), hydroxyde de potassium, propylène glycol.

DC INDICATIONS

Lenvima est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Lenvima doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

POSOLOGIE :

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 24 mg (deux gélules de 10 mg et une gélule de 4 mg) une fois par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités.

En cas d'oubli d'une dose et si celle-ci ne peut pas être prise dans les 12 heures, cette dose doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Une prise en charge médicale optimale (c'est-à-dire un traitement ou une thérapie) des nausées, des vomissements et de la diarrhée doit être instaurée avant toute interruption du traitement par le lenvatinib ou réduction de la dose ; la toxicité gastro-intestinale doit être traitée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale et atteinte rénale).

Adaptations posologiques :

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement par le lenvatinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables légers à modérés (par exemple de grade 1 ou 2) ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement par le lenvatinib, sauf s'ils sont intolérables pour le patient malgré une prise en charge optimale.

En cas d'effets indésirables sévères (par exemple de grade 3) ou intolérables, le traitement par le lenvatinib doit être interrompu jusqu'à la régression de l'effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.

En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib (voir tableau 1), après la résolution ou la régression d'un effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial, le traitement doit ensuite être repris à une dose de lenvatinib réduite, comme recommandé dans le tableau 2.

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets indésirables graves (par exemple de grade 3).

Les grades sont basés sur les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).

Tableau 1 : Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib

Effet indésirable	*Sévérité*	*Action*	*Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib*
Hypertension artérielle	Grade 3 (malgré un traitement antihypertenseur optimal)	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0, 1 ou 2. Voir les recommandations détaillées dans le tableau 3 à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Protéinurie	⩾ 2 g/24 heures	Interrompre le traitement.	Résolution à moins de 2 g/24 heures.
Syndrome néphrotique	–	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Altération de la fonction rénale ou insuffisance rénale	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4 *	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Altération de la fonction cardiaque	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
SEPR/SLPR	Tout grade	Interrompre le traitement.	Envisager la reprise du traitement à dose réduite en cas de résolution au grade 0 ou 1.
Hépatotoxicité	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4 *	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements thromboemboliques artériels	Tout grade	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements hémorragiques	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.

Perforation gastro-intestinale ou fistule	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Fistule non GI	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Allongement de l'intervalle QT	> 500 ms	Interrompre le traitement.	Résolution à < 480 ms ou à la valeur initiale.
Diarrhée	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4 (malgré un traitement médical)	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.

* Les anomalies biologiques de grade 4 jugées comme n'engageant pas le pronostic vital peuvent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3).

Tableau 2 : Modifications de la dose quotidienne de lenvatinib recommandée[(a)]

Palier de dose	*Dose quotidienne*	*Nombre de gélules*
Dose quotidienne recommandée	24 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg + une gélule de 4 mg
Première réduction de dose	20 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg
Deuxième réduction de dose	14 mg par voie orale une fois par jour	Une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg
Troisième réduction de dose	10 mg par voie orale une fois par jour[(a)]	Une gélule de 10 mg

a) Les données concernant les doses inférieures à 10 mg étant limitées, les réductions de dose supplémentaires doivent être envisagées au cas par cas.

Populations particulières :

Les patients âgés de 75 ans et plus, les patients asiatiques, les patients présentant des comorbidités (telles qu'une hypertension artérielle et une insuffisance hépatique ou rénale) ou les patients dont le poids est inférieur à 60 kg semblent présenter une moindre tolérance au lenvatinib (cf Effets indésirables, Autres populations particulières). Le traitement doit être instauré à la dose recommandée de 24 mg chez tous les patients à l'exception de ceux qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale sévère (cf ci-dessous). La posologie initiale doit ensuite être adaptée en fonction de la tolérance individuelle.

Hypertension artérielle :

La pression artérielle doit être bien équilibrée avant le traitement par le lenvatinib et doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Cf également Effets indésirables : Autres populations particulières.

Insuffisance hépatique :

Sur la base de la fonction hépatique, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B).

La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Cf également Effets indésirables : Autres populations particulières.

Insuffisance rénale :

Sur la base de la fonction rénale, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Il n'a pas été mené d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée. Cf également Effets indésirables : Autres populations particulières.

Sujets âgés :

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'âge. Les données concernant l'utilisation chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées (cf également Effets indésirables : Autres populations particulières).

Population pédiatrique :

Le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison de signaux de sécurité identifiés dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique). La sécurité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (cf Pharmacodynamie). Aucune donnée n'est disponible.

Origine ethnique :

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (cf Pharmacocinétique). Les données concernant l'utilisation chez les patients d'origines ethniques autres que caucasienne ou asiatique sont limitées (cf également Effets indésirables : Autres populations particulières).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Les gélules doivent être prises à peu près à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique). Elles doivent être avalées entières avec de l'eau. Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypertension artérielle :

Une hypertension, survenant généralement en début de traitement, a été rapportée chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). La pression artérielle (PA) doit être bien équilibrée avant l'instauration du traitement et les patients présentant une hypertension connue doivent recevoir une dose stable de traitement antihypertenseur pendant au moins une semaine avant le début du traitement par le lenvatinib. Une détection précoce et une prise en charge efficace de l'hypertension sont importantes pour limiter la nécessité de réductions de la dose de lenvatinib et d'interruptions du traitement. Le traitement antihypertenseur doit être instauré dès qu'une hypertension est confirmée.

La pression artérielle doit être contrôlée une semaine après l'instauration du traitement par le lenvatinib, puis toutes les deux semaines au cours des deux premiers mois et une fois par mois ensuite. Le choix du traitement antihypertenseur doit être adapté au patient et suivre la pratique médicale habituelle.

En cas d'élévation de la pression artérielle chez les patients qui étaient antérieurement normotendus, une monothérapie par l'une des classes d'antihypertenseurs doit être débutée. Chez les patients prétraités, le traitement antihypertenseur en cours devra être adapté (augmentation de la posologie, ou ajout d'un ou plusieurs agents d'une classe d'antihypertenseurs différente). Si nécessaire, l'hypertension doit être gérée comme recommandé dans le tableau 3.

Tableau 3 : Prise en charge recommandée de l'hypertension

Valeur de la pression artérielle (PA)	*Action recommandée*
PA systolique ⩾ 140 mmHg et < 160 mmHg ou PA diastolique ⩾ 90 mmHg et < 100 mmHg	Poursuivre le traitement par le lenvatinib et instaurer un traitement antihypertenseur adapté chez les patients naïfs de traitement, ou Poursuivre le traitement par le lenvatinib et, chez les patients prétraités, augmenter la dose du traitement antihypertenseur en cours ou instaurer un traitement antihypertenseur supplémentaire
PA systolique ⩾ 160 mmHg ou PA diastolique ⩾ 100 mmHg malgré un traitement antihypertenseur optimal	1. Suspendre le traitement par le lenvatinib 2. Dès que la PA systolique ⩽ 150 mmHg, et la PA diastolique ⩽ 95 mmHg sous un traitement antihypertenseur stable depuis au moins 48 heures, reprendre le traitement par le lenvatinib à dose réduite (cf Posologie/Mode d'administration)
Hypertension menaçant le pronostic vital (hypertension maligne, déficit neurologique ou crise hypertensive)	Prise en charge urgente et adaptée. Arrêter le traitement par le lenvatinib et instaurer un traitement médical approprié

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant le traitement par le lenvatinib et la poursuivre un mois après l'arrêt du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). On ignore actuellement si le lenvatinib augmente le risque d'événements thromboemboliques lorsqu'il est administré en association avec les contraceptifs oraux.

Protéinurie :

Une protéinurie, survenant généralement en début de traitement, a été rapportée chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Le taux de protéines urinaires doit être contrôlé régulièrement. En cas de protéinurie ⩾ 2+ sur bandelette urinaire, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté en cas de syndrome néphrotique.

Insuffisance rénale et atteinte rénale :

Des cas d'insuffisance rénale et d'atteinte rénale ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Le principal facteur de risque identifié était une déshydratation et/ou une hypovolémie dues à une toxicité gastro-intestinale. La toxicité gastro-intestinale doit être gérée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale. Une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

La dose initiale de lenvatinib doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Altération de la fonction cardiaque :

Des cas d'insuffisance cardiaque (< 1 %) et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes ou symptômes cliniques de décompensation cardiaque, car une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) :

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR, appelé également SLPR) ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (< 1 % ; cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Le SEPR est une affection neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération de l'état mental, une cécité et par d'autres troubles visuels ou neurologiques. Le patient peut présenter une hypertension légère à sévère. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par IRM (imagerie par résonance magnétique). Des mesures appropriées doivent être prises pour équilibrer la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Hypertension artérielle). Chez les patients présentant des signes ou symptômes de SEPR, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Hépatotoxicité :

Les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le lenvatinib étaient des augmentations de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et de la bilirubinémie. Des cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite aiguë (< 1 % ; cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés) ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib. Les cas d'insuffisance hépatique ont été généralement observés chez des patients présentant des métastases hépatiques en progression. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois de traitement et une fois par mois ensuite. En cas d'hépatotoxicité, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

La dose initiale de lenvatinib doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Événements thromboemboliques artériels :

Des événements thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et infarctus du myocarde) ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Le lenvatinib n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'événement thromboembolique artériel au cours des six mois précédents et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. La décision thérapeutique doit être fondée sur une évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque. Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté après un événement thrombotique artériel.

Événements hémorragiques :

Des saignements tumoraux graves, dont des événements hémorragiques d'issue fatale, sont survenus dans les études cliniques et ont été rapportés depuis la commercialisation, dans le cadre de la pharmacovigilance (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des hémorragies carotidiennes graves et d'issue fatale ont été observées plus fréquemment chez les patients présentant un cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) que chez ceux présentant un cancer différencié de la thyroïde (CDT) ou d'autres types de tumeurs. Le degré d'invasion/d'infiltration tumorale des vaisseaux sanguins majeurs (par exemple les artères carotides) doit être pris en compte en raison du risque potentiel d'hémorragies sévères associées à la réduction/nécrose tumorale faisant suite au traitement par le lenvatinib. Certains cas de saignements sont survenus à la suite de la réduction tumorale et de la formation de fistules, par exemple de fistules œso-trachéales. Des cas d'hémorragies intracrâniennes d'issue fatale ont été rapportés chez certains patients présentant ou non des métastases cérébrales. Des saignements dans des sites autres que le cerveau (par exemple trachée, poumon, saignements intra-abdominaux) ont également été observés.

En cas de saignements, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 2).

Perforation gastro-intestinale et formation de fistule :

Des perforations ou fistules gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables). Dans la majorité des cas, les perforations et fistules gastro-intestinales sont survenues chez des patients présentant des facteurs de risque tels qu'une chirurgie ou une radiothérapie antérieure. En cas de perforation ou fistule gastro-intestinale, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Fistule non gastro-intestinale :

Les patients traités par le lenvatinib peuvent présenter un risque accru de développer une fistule. Des cas de formation ou d'agrandissement de fistules touchant des régions du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observés dans les études cliniques et depuis la commercialisation (par exemple des fistules œso-trachéales, œsophagiennes, cutanées, des fistules de l'appareil génital féminin). Des antécédents de chirurgie et de radiothérapie peuvent être des facteurs de risque y contribuant. Le traitement par le lenvatinib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une fistule afin d'éviter une aggravation et il doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un envahissement œsophagien ou trachéo-bronchique et une fistule de grade 4 (cf Posologie/Mode d'administration) ; il existe des informations limitées sur l'effet d'une interruption du traitement ou d'une réduction de dose dans la prise en charge d'autres événements, mais une aggravation a été observée dans certains cas et des précautions doivent être prises. Comme d'autres agents de la même classe, le lenvatinib peut avoir des effets négatifs sur le processus de cicatrisation.

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par le lenvatinib que chez les patients recevant le placebo (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Les paramètres ECG doivent être surveillés chez tous les patients, avec une attention particulière chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies et chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques de classes Ia et III. Le traitement par le lenvatinib doit être interrompu en cas d'allongement de l'intervalle QT supérieur à 500 ms. Il doit être repris à dose réduite après résolution de l'allongement de l'intervalle QTc à < 480 ms ou à la valeur initiale.

Les déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie majorent le risque d'allongement de l'intervalle QT ; par conséquent, les anomalies de l'ionogramme doivent être surveillées et corrigées chez tous les patients avant le début du traitement. Un contrôle régulier des paramètres ECG et des électrolytes (magnésium, potassium et calcium) doit être envisagé pendant le traitement. La calcémie doit être contrôlée au moins une fois par mois et une supplémentation en calcium doit être administrée si nécessaire pendant le traitement par le lenvatinib. Le traitement par le lenvatinib doit être interrompu ou la dose adaptée comme nécessaire en fonction de la sévérité, de la présence de modifications de l'ECG et de la persistance de l'hypocalcémie.

Diminution du freinage de la thyréostimuline/Dysfonctionnement thyroïdien :

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). La fonction thyroïdienne doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par le lenvatinib et régulièrement pendant le traitement. L'hypothyroïdie doit être traitée conformément à la pratique médicale habituelle afin de maintenir l'euthyroïdie.

Le lenvatinib diminue le freinage thyréotrope exogène (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Le taux de thyréostimuline (TSH) doit être contrôlé régulièrement et le traitement par hormone thyroïdienne doit être adapté pour atteindre un taux de TSH approprié, en fonction de l'objectif thérapeutique du patient.

Diarrhée :

Des cas de diarrhée, survenant généralement en début de traitement, ont été rapportés fréquemment chez les patients traités par le lenvatinib (cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Un traitement médical de la diarrhée doit être instauré rapidement afin de prévenir une déshydratation. Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté en cas de persistance d'une diarrhée de grade 4 malgré le traitement médical.

Populations particulières :

Les données chez les patients d'origine ethnique autre que caucasienne ou asiatique et chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Le lenvatinib doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison de la tolérance réduite au lenvatinib chez les patients asiatiques et chez les patients âgés (cf Effets indésirables, Autres populations particulières).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lenvatinib immédiatement après le sorafénib ou d'autres traitements anticancéreux et il peut exister un risque éventuel de toxicités additives en l'absence d'une période de sevrage adéquate entre les traitements. Dans les études cliniques, la durée minimale de la période de sevrage était de 4 semaines.

DC INTERACTIONS

Effet d'autres médicaments sur le lenvatinib :

Agents de chimiothérapie :

L'administration concomitante de lenvatinib, de carboplatine et de paclitaxel n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'un de ces trois produits.

Effet du lenvatinib sur d'autres médicaments :

Il n'existe pas de données permettant d'exclure le risque que le lenvatinib puisse être un inducteur du CYP3A4 ou de la P-gp dans l'appareil digestif, ce qui pourrait éventuellement entraîner une diminution de l'exposition aux substrats du CYP3A4 ou de la P-gp administrés

par voie orale. Cela doit être pris en compte en cas d'administration concomitante de substrats oraux du CYP3A4 ou de la P-gp pour lesquels le maintien de l'efficacité est très important. Les substrats du CYP3A4 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (par exemple astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot [ergotamine, dihydroergotamine]) doivent donc être administrés avec précaution chez les patients recevant le lenvatinib.

Contraceptifs oraux :

On ne sait pas actuellement si le lenvatinib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux oraux doivent utiliser en plus une méthode barrière (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse et utiliser une méthode hautement efficace de contraception au cours du traitement par lenvatinib et la poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement. On ignore actuellement si le lenvatinib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux oraux doivent utiliser en plus une méthode barrière.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lenvatinib chez la femme enceinte. Une activité tératogène et embryotoxique du lenvatinib a été mise en évidence lors de son utilisation chez des rates et des lapines (cf Sécurité préclinique).

Le lenvatinib ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, et après une évaluation attentive des besoins de la mère et des risques encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ignore si le lenvatinib est excrété dans le lait maternel. Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau nés/nourrissons ne peut être exclu et par conséquent, le lenvatinib est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les effets sur la fertilité humaine sont inconnus. Cependant, une toxicité testiculaire et ovarienne a été observée chez le rat, le chien et le singe (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le lenvatinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant le lenvatinib peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue et sensations vertigineuses. Les patients présentant ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez ⩾ 30 % des patients) sont : hypertension (68,6 %), diarrhée (62,8 %), diminution de l'appétit (51,5 %), perte de poids (49,1 %), fatigue (45,8 %), nausées (44,5 %), protéinurie (36,9 %), stomatite (35,8 %), vomissements (34,5 %), dysphonie (34,1 %), céphalées (34,1 %) et érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (32,7 %). L'hypertension et la protéinurie ont tendance à survenir en début de traitement par le lenvatinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés). Dans la majorité des cas, les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été observés pendant les six premiers mois de traitement, à l'exception de la diarrhée, qui survenait pendant tout le traitement, et de la perte de poids, qui avait tendance à être cumulative.

Les effets indésirables graves les plus importants étaient : insuffisance rénale et diminution de la fonction rénale (2,4 %), événements thromboemboliques artériels (3,9 %), dont accident vasculaire cérébral (1,1 %), accident ischémique transitoire (0,7 %) et infarctus du myocarde (0,9 %), insuffisance cardiaque (0,7 %), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7 %), SEPR/SLPR (0,2 %), insuffisance hépatique (0,2 %).

Chez 452 patients présentant un CDT réfractaire à l'IRA, une réduction de la dose et l'arrêt du traitement ont été les mesures prises en raison d'un effet indésirable chez 63,1 % et 19,5 % des patients respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (chez ⩾ 5 % des patients) ayant entraîné des réductions de dose étaient : hypertension, protéinurie, diarrhée, fatigue, EPP, perte de poids et diminution de l'appétit. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par le lenvatinib étaient : protéinurie, asthénie, hypertension, accident vasculaire cérébral, diarrhée et embolie pulmonaire.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 4 présente les catégories de fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques. Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent (⩾ 1/10).
- Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10).
- Peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100).
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

*Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA *)*	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection urinaire
Peu fréquent	Abcès périnéal
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombopénie[a]
Fréquent	Lymphopénie[a]
Peu fréquent	Infarctus splénique
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, TSH sanguine augmentée[2]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypocalcémie[2], hypokaliémie, perte de poids, diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hypomagnésémie[b], hypercholestérolémie[b]
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées, dysgueusie
Fréquent	Accident vasculaire cérébral
Peu fréquent	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, monoparésie, accident ischémique transitoire
Affections cardiaques	
Fréquent	Infarctus du myocarde[c][1], insuffisance cardiaque, intervalle QT prolongé, fraction d'éjection diminuée
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie[d][1][2], hypertension[e][2], hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dysphonie
Fréquent	Embolie pulmonaire[1]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, douleurs gastro-intestinales et abdominales[f], vomissements, nausées, inflammation buccale[g], douleur buccale[h], constipation, dyspepsie, sécheresse buccale
Fréquent	Fistule anale, flatulences
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée[2], hypoalbuminémie[2], alanine aminotransférase augmentée[2], phosphatase alcaline sanguine augmentée, fonction hépatique anormale, gamma-glutamyltransférase augmentée, bilirubinémie augmentée[2]
Peu fréquent	Atteinte hépatocellulaire/hépatite[i]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, alopécie
Fréquent	Hyperkératose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Dorsalgie, arthralgies, myalgies, extrémités douloureuses, douleur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Protéinurie[2]
Fréquent	Cas d'insuffisance rénale[j][1], diminution de la fonction rénale, créatininémie augmentée, urée sanguine augmentée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique
Fréquent	Malaise
Fréquence indéterminée	Fistule non gastro-intestinale[k]

* Dictionnaire médical pour les affaires réglementaires (MedDRA) version 16.1. Les termes préférentiels ont été réattribués dans la SOC la plus pertinente pour l'organe cible.

(1) Inclut les cas d'issue fatale.

(2) Cf Effets indésirables : Effets indésirables sélectionnés, pour des informations supplémentaires.

Les termes suivants ont été combinés :

a) Le terme « thrombopénie » inclut thrombopénie et plaquettes diminuées. Le terme « lymphopénie » inclut lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

b) Le terme « hypomagnésémie » inclut hypomagnésémie et magnésémie diminuée. « Hypercholestérolémie » inclut hypercholestérolémie et cholestérolémie augmentée.

c) Le terme « infarctus du myocarde » inclut infarctus du myocarde et infarctus du myocarde aigu.

d) Le terme « hémorragie » inclut : épistaxis, hémoptysie, hématurie, contusion, hématochézie, gingivorragie, pétéchies, hémorragie pulmonaire, hémorragie rectale, présence de sang dans l'urine, hématome, hémorragie vaginale, hémorragie conjonctivale, hémorragie hémorroïdale, hémorragie tumorale intracrânienne, hémorragie laryngée, ecchymose, tendance ecchymotique, hémorragie postopératoire, purpura, hémorragie cutanée, rupture d'anévrisme, hémorragie artérielle, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, gastroduodénite hémorragique, hémorragies gastro-intestinales, hématémèse, hémorragie, accident vasculaire cérébral hémorragique, méléna, métrorragies, saignement du lit de l'ongle, hémorragie intrapleurale, hémorragie post-ménopausique, rectite hémorragique, hématome du rein, hémorragie splénique, hémorragies linéaires sous-unguéales, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie trachéale et hémorragie tumorale.

e) Le terme « hypertension » inclut : hypertension, crise aiguë d'hypertension, pression artérielle diastolique augmentée et pression artérielle augmentée.

f) Le terme « douleurs gastro-intestinales et abdominales » inclut : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible, gêne épigastrique et douleur gastro-intestinale.

g) Le terme « inflammation buccale » inclut : stomatite aphteuse, stomatite, glossite, ulcération buccale et mucite.

h) Le terme « douleur buccale » inclut : douleur buccale, glossodynie et douleur oropharyngée.

i) Le terme « lésions hépatocellulaires et hépatites » inclut : atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, stéatose hépatique et atteinte du foie cholestatique.

j) Le terme « cas d'insuffisance rénale » inclut : défaillance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë et nécrose tubulaire rénale.

k) Le terme « fistule non gastro-intestinale » inclut les cas de fistule survenant en dehors de l'estomac et des intestins, telles que les fistules trachéales, œso-trachéales, œsophagiennes, les fistules de l'appareil génital féminin et les fistules cutanées.

Effets indésirables sélectionnés :

Hypertension artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), des événements d'hypertension (incluant hypertension, crise hypertensive, pression artérielle diastolique augmentée et pression artérielle augmentée) ont été rapportés chez 72,8 % des patients traités par le lenvatinib et 16,0 % des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition chez les patients traités par le lenvatinib était de 16 jours. Des effets indésirables de grade ⩾ 3 (dont un de grade 4) sont survenus chez 44,4 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 3,8 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, ces événements ont régressé ou se sont résolus après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 13,0 % et 13,4 % des patients respectivement). Chez 1,1 % des patients, l'hypertension a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

Protéinurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), une protéinurie a été rapportée chez 33,7 % des patients traités par le lenvatinib et 3,1 % des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition a été de 6,7 semaines. Des effets indésirables de grade 3 sont survenus chez 10,7 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient recevant le placebo. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 16,9 % et 10,7 % des patients respectivement). La protéinurie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 0,8 % des patients.

Insuffisance rénale et atteinte rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), 5,0 % des patients ont développé une insuffisance rénale et 1,9 % une atteinte rénale (3,1 % des patients ont présenté un événement d'insuffisance rénale ou d'atteinte rénale de grade ⩾ 3). Dans le groupe recevant le placebo, 0,8 % des patients ont développé une insuffisance rénale ou une atteinte rénale (grade ⩾ 3 dans 0,8 % des cas).

Altération de la fonction cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), des cas de diminution de la fraction d'éjection/d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 6,5 % des patients du groupe traité par le lenvatinib (grade ⩾ 3 dans 1,5 % des cas) et 2,3 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ⩾ 3).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), un événement de SEPR (grade 2) a été rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo.

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été observé 4 cas de SEPR (0,3 %) (de grade 3 ou 4 dans 0,3 % des cas), qui se sont tous résolus après l'interruption du traitement et/ou une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement.

Hépatotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés ont été une hypoalbuminémie (lenvatinib 9,6 % *versus* placebo 1,5 %) et des élévations des enzymes hépatiques, incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase (lenvatinib 7,7 % *versus* placebo 0 %), de l'aspartate aminotransférase (lenvatinib 6,9 % *versus* placebo 1,5 %) et de la bilirubinémie (lenvatinib 1,9 % *versus* placebo 0 %). Le délai médian d'apparition des effets indésirables hépatiques chez les patients traités par le lenvatinib était de 12,1 semaines. Des effets indésirables hépatiques de grade ⩾ 3 (dont un cas d'insuffisance hépatique de grade 5) sont survenus chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 0,8 % des patients recevant le placebo. Des effets indésirables hépatiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de dose chez respectivement 4,6 % et 2,7 % des patients et l'arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients.

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été observé 3 cas (0,3 %) d'insuffisance hépatique, tous d'issue fatale. Un cas est survenu chez un patient qui ne présentait pas de métastases hépatiques. Il a également été rapporté un cas d'hépatite aiguë chez un patient qui ne présentait pas de métastases hépatiques.

Événements thromboemboliques artériels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib et 2,3 % des patients recevant le placebo.

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été rapporté 5 cas (0,4 %) d'événements thromboemboliques artériels d'issue fatale (3 cas d'infarctus du myocarde et 2 cas d'accident vasculaire cérébral).

Événements hémorragiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 34,9 % des patients traités par le lenvatinib (de grade ⩾ 3 dans 1,9 % des cas) *versus* 18,3 % des patients recevant le placebo (de grade ⩾ 3 dans 3,1 % des cas). Les effets indésirables survenus avec une incidence ⩾ 0,75 % par rapport au placebo étaient : épistaxis (11,9 %), hématurie (6,5 %), contusion (4,6 %), saignement gingival (2,3 %), hématochézie (2,3 %), hémorragie rectale (1,5 %), hématome (1,1 %), hémorragie hémorroïdale (1,1 %), hémorragie laryngée (1,1 %), pétéchies (1,1 %) et hémorragie tumorale intracrânienne (0,8 %). Dans cette étude, il a été rapporté un cas d'hémorragie intracrânienne d'issue fatale chez les 16 patients qui recevaient le lenvatinib et qui présentaient des métastases cérébrales lors de l'inclusion.

Le délai médian de la première apparition d'événements hémorragiques chez les patients traités par le lenvatinib était de 10,1 semaines. Il n'a pas été observé de différences entre les patients recevant le lenvatinib et le placebo dans l'incidence d'effets indésirables graves (3,4 % *versus* 3,8 %), d'effets indésirables entraînant la sortie prématurée de l'étude (1,1 % *versus* 1,5 %) ou d'effets indésirables nécessitant une interruption du traitement (3,4 % *versus* 3,8 %) ou une réduction de la dose (0,4 % *versus* 0 %).

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, des hémorragies de grade ⩾ 3 ont été rapportées chez 2 % des patients, 3 patients (0,3 %) ont présenté une hémorragie de grade 4, et 5 patients (0,4 %) un effet indésirable de grade 5 : hémorragie artérielle, accident vasculaire hémorragique, hémorragie tumorale intracrânienne, hémoptysie et hémorragie tumorale.

Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Allongement de l'intervalle QT) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), une hypocalcémie a été rapportée chez 12,6 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient du groupe placebo. Le délai médian de première apparition de l'hypocalcémie chez les patients traités par le lenvatinib était de 11,1 semaines. Des effets indésirables de sévérité de grade 3 ou 4 sont survenus chez 5,0 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 0 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, les effets indésirables se sont résolus après un traitement symptomatique, sans interruption du traitement ou réduction de dose chez 1,5 % et 1,1 % des patients respectivement ; le traitement a été arrêté définitivement chez un patient présentant une hypocalcémie de grade 4.

Perforation gastro-intestinale et formation de fistule (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), des événements de perforation ou fistule gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients traités par le lenvatinib et 0,8 % des patients recevant le placebo.

Fistules non gastro-intestinales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Le traitement par le lenvatinib a été associé à des cas de fistules, dont certains d'issue fatale. Des cas de fistule impliquant des régions du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observés dans différentes indications. Les réactions ont été rapportées à différents moments pendant le traitement, allant de deux semaines à plus d'un an après l'instauration du traitement par le lenvatinib, avec un délai médian d'apparition d'environ trois mois.

Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 8,8 % des patients traités par le lenvatinib et 1,5 % des patients recevant le placebo. L'incidence d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms était de 2 % chez les patients traités par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo.

Augmentation du taux sanguin de thyréostimuline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Diminution du freinage de la thyréostimuline/Dysfonctionnement thyroïdien) :
Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), 88 % des patients avaient un taux de TSH ⩽ 0,5 mU/l lors de l'inclusion. Chez les patients ayant un taux de TSH normal lors de l'inclusion, une élévation de la TSH au dessus de 0,5 mU/l a été observée après le début du traitement chez 57 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 14 % des patients recevant le placebo.
Diarrhée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Dans l'étude pivot de phase III SELECT (cf Pharmacodynamie), des cas de diarrhée ont été rapportés chez 67,4 % des patients du groupe traité par le lenvatinib (grade ⩾ 3 dans 9,2 % des cas) et 16,8 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ⩾ 3).
Population pédiatrique :
Il n'existe pas encore de données cliniques dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
Autres populations particulières :
Patients âgés :
Les patients âgés de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit et une déshydratation de grade 3 ou 4.
Sexe :
L'incidence d'hypertension (dont une hypertension de grade 3 ou 4), de protéinurie et d'EPP était plus élevée chez les femmes, tandis que l'incidence de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de perforation et fistule gastro-intestinales était supérieure chez les hommes.
Origine ethnique :
L'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'EPP, de protéinurie, de thrombopénie et d'augmentation du taux sanguin de TSH était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens.
Hypertension avant le traitement :
L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 d'hypertension, de protéinurie, de diarrhée et de déshydratation a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension lors de l'inclusion et les cas de déshydratation, d'hypotension, d'embolie pulmonaire, d'épanchement pleural malin, de fibrillation auriculaire et de troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) ont été plus graves chez ces patients.
Insuffisance hépatique :
Une incidence accrue d'hypertension et d'EPP et une incidence plus élevée d'événements de grade 3 ou 4 d'hypertension, d'asthénie, de fatigue et d'hypocalcémie a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique lors de l'inclusion par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale.
Insuffisance rénale :
L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 d'hypertension, de protéinurie, de fatigue, de stomatite, d'œdème périphérique, de thrombopénie, de déshydratation, d'allongement de l'intervalle QT, d'hypothyroïdie, d'hyponatrémie, d'augmentation du taux sanguin de TSH et de pneumonie a été plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale lors de l'inclusion que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Une incidence plus élevée d'effets indésirables rénaux et une tendance à une incidence accrue d'effets indésirables hépatiques ont également été observées chez ces patients.
Patients pesant moins de 60 kg :
Une incidence plus élevée d'EPP, de protéinurie, d'hypocalcémie et d'hyponatrémie de grade 3 ou 4 et une tendance à une incidence plus élevée de diminution de l'appétit de grade 3 ou 4 ont été observées chez les patients de faible poids (< 60 kg).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les doses de lenvatinib les plus élevées étudiées en clinique étaient de 32 mg et 40 mg par jour. Des erreurs médicamenteuses entraînant l'administration accidentelle de doses uniques de 40 mg à 48 mg sont également survenues dans les études cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment observés à ces doses étaient : hypertension, nausées, diarrhée, fatigue, stomatite, protéinurie, céphalées et aggravation de l'EPP. Des cas de surdosage de lenvatinib impliquant des administrations uniques de doses représentant 6 à 10 fois la dose quotidienne recommandée ont également été rapportés. Ces cas ont été associés à des effets indésirables concordant avec le profil de sécurité connu du lenvatinib (insuffisance rénale et cardiaque) ou n'ont pas entraîné d'effets indésirables.
Symptômes et conduite à tenir :
Il n'existe pas d'antidote spécifique pour un surdosage par le lenvatinib. En cas de surdosage suspecté, le traitement par le lenvatinib doit être suspendu et un traitement symptomatique doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases (code ATC : L01XE29).
Le lenvatinib est un inhibiteur multikinase ayant présenté des propriétés essentiellement anti-angiogéniques *in vitro* et *in vivo* ; une inhibition directe de la croissance tumorale a également été observée dans des modèles *in vitro*.
Mécanisme d'action :
Le lenvatinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4), en plus d'autres RTK liés aux voies pro-angiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) FGFR1, 2, 3 et 4, le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) PDGFRα et les récepteurs KIT et RET.
Bien que le mécanisme d'action pour l'hypertension n'ait pas été étudié directement avec le lenvatinib, il est présumé qu'il est dû à l'inhibition du VEGFR2 dans les cellules endothéliales vasculaires. De même, bien qu'il n'ait pas été étudié directement, il est présumé que le mécanisme d'action pour la protéinurie est dû à la régulation négative du VEGFR1 et du VEGFR2 dans les podocytes du glomérule.
Le mécanisme d'action pour l'hypothyroïdie n'est pas totalement élucidé.
Efficacité clinique :
Cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif :
L'étude SELECT était une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 392 patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif ayant présenté des signes radiologiques de progression de la maladie selon une évaluation centrale indépendante au cours des 12 mois (créneau de +1 mois) précédant l'inclusion. La résistance à l'iode radioactif était définie comme une ou plusieurs lésions mesurables ne fixant pas l'iode radioactif ou progressant malgré le traitement par l'iode radioactif (IRA), ou ayant reçu une activité cumulée d'IRA > 600 mCi ou 22 GBq, la dernière dose ayant été administrée au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude. La randomisation était stratifiée en fonction de la région géographique (Europe, Amérique du Nord et autre), de l'administration antérieure d'un traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR (les patients pouvaient avoir reçu 0 ou 1 traitement anti-VEGF/VEGFR antérieur) et de l'âge (⩽ 65 ans ou > 65 ans). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par une évaluation radiologique en aveugle indépendante selon les Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version 1.1. Les critères d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse globale et la survie globale. Les patients du groupe placebo pouvaient choisir de recevoir le traitement par le lenvatinib au moment de la confirmation d'une progression de la maladie.
Les patients éligibles présentant une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir le lenvatinib 24 mg une fois par jour (n = 261) ou le placebo (n = 131). Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Sur les 392 patients randomisés, 76,3 % étaient naïfs de traitements ciblés anti-VEGF/VEGFR, 49,0 % étaient des femmes, 49,7 % étaient européens et l'âge médian était de 63 ans. Sur le plan histologique, 66,1 % des patients avaient un diagnostic confirmé de cancer papillaire de la thyroïde et 33,9 % de cancer folliculaire avec 14,8 % de cellules de Hürthle et 3,8 % de cellules claires. Des métastases étaient présentes chez 99 % des patients : pulmonaires chez 89,3 %, ganglionnaires chez 51,5 %, osseuses chez 38,8 %, hépatiques chez 18,1 %, pleurales chez 16,3 % et cérébrales chez 4,1 %. La majorité des patients avait un score ECOG de 0 ; 42,1 % avaient un score de 1 et 3,9 % un score > 1. L'activité cumulée médiane d'iode radioactif administré avant l'inclusion dans l'étude était de 350 mCi (12,95 GBq).
Il a été démontré un allongement statistiquement significatif de la SSP chez les patients traités par le lenvatinib par rapport à ceux recevant le placebo (P < 0,0001) (cf figure 1). L'effet positif sur la SSP a été observé dans les sous-groupes stratifiés en fonction de l'âge (⩾ 65 ans ou < 65 ans), du sexe, de l'origine ethnique, du sous-type histologique, de la région géographique et dans les sous-groupes qui avaient reçu 0 ou 1 traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur. Après la confirmation de la maladie selon une évaluation indépendante, 109 patients (83,2 %) randomisés dans le groupe placebo avaient permuté pour recevoir le lenvatinib en ouvert au moment de l'analyse d'efficacité principale.
Le taux de réponse objective (réponse complète [RC] + réponse partielle [RP]) selon l'évaluation radiologique indépendante a été significativement plus élevé (P < 0,0001) dans le groupe traité par le lenvatinib (64,8 %) que dans le groupe recevant le placebo (1,5 %). Quatre patients (1,5 %) traités par le lenvatinib avaient obtenu une RC et 165 patients (63,2 %) présentaient une RP, tandis qu'aucun patient du groupe placebo n'avait obtenu de RC et que 2 patients (1,5 %) présentaient une RP.
Le délai médian jusqu'à la première réduction de dose a été de 2,8 mois. Le délai médian jusqu'à la réponse objective a été de 2,0 mois (IC à 95 % : 1,9 ; 3,5 mois) ; cependant, chez 70,4 % des patients présentant une réponse complète ou partielle au lenvatinib, la réponse a été observée au cours des 30 premiers jours de traitement à la dose de 24 mg.
Une analyse de la survie globale a été biaisée par le fait que les patients du groupe placebo présentant une progression de la maladie confirmée avaient la possibilité de permuter pour recevoir le lenvatinib en ouvert. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les groupes de traitement au moment de l'analyse d'efficacité principale (RR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,50 ; 1,07, P = 0,1032). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe lenvatinib ou dans le groupe de crossover du placebo.
Tableau 5 : Résultats d'efficacité

	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Survie sans progression (SSP)[(a)]		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	18,3 (15,1 ; NE)	3,6 (2,2 ; 3,7)
Rapport de risque (IC à 99 %)[(b)(c)]	0,21 (0,14 ; 0,31)	
Valeur P[(b)]	< 0,0001	
Patients n'ayant pas reçu de traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Progression de la maladie ou décès, n (%)	76	88
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	18,7 (16,4 ; NE)	3,6 (2,1 ; 5,3)
Rapport de risque (IC à 95 %)[(b)(c)]	0,20 (0,14 ; 0,27)	
Patients ayant reçu 1 traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Progression de la maladie ou décès, n (%)	31	25
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	15,1 (8,8 ; NE)	3,6 (1,9 ; 3,7)
Rapport de risque (IC à 95 %)[(b)(c)]	0,22 (0,12 ; 0,41)	
Taux de réponse objective[(a)]		
Patients présentant une réponse objective, n (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC à 95 %)	(59,0 ; 70,5)	(0,0 ; 3,6)
Valeur P[(b)]	< 0,0001	
Nombre de réponses complètes	4	0
Nombre de réponses partielles	165	2
Délai médian jusqu'à la réponse objective[(d)], mois, (IC à 95 %)	2,0 (1,9 ; 3,5)	5,6 (1,8 ; 9,4)
Durée de la réponse[(d)], mois, médiane (IC à 95 %)	NE (16,8 ; NE)	NE (NE ; NE)
Survie globale		
Décès, n (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	NE (22,0 ; NE)	NE (20,3 ; NE)
Rapport de risque (IC à 95 %)[(b)(e)]	0,73 (0,50 ; 1,07)	
Valeur P[(b)(e)]	0,1032	

IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; RPSFT, *rank preserving structural failure time model* (modèle prenant en compte le crossover) ; VEGF/VEGFR, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire/récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
a) Évaluation radiologique indépendante.
b) Stratification en fonction de la région (Europe *versus* Amérique du Nord *versus* autre), de la tranche d'âge (⩽ 65 ans *versus* > 65 ans) et du traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (0 *versus* 1).
c) Estimé selon le modèle pour risques proportionnels de Cox.
d) Estimé selon la méthode de Kaplan-Meier ; l'IC à 95 % a été construit à l'aide d'une méthode de Brookmeyer et Crowley généralisée pour les patients présentant une meilleure réponse globale de réponse complète ou réponse partielle.
e) Sans ajustement pour l'effet du crossover.
Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression

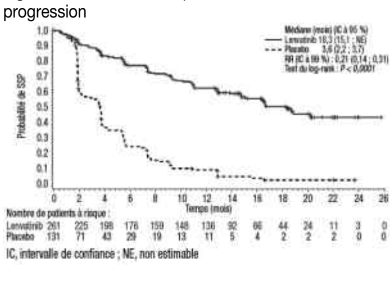

Allongement de l'intervalle QT :
L'effet d'une dose unique de 32 mg de lenvatinib n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QT/QTc dans une étude approfondie de l'intervalle QT menée chez des volontaires sains ; cependant un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par lenvatinib que chez les patients recevant le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lenvatinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde réfractaires à l'iode radioactif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques du lenvatinib ont été étudiés chez des volontaires sains adultes et chez des patients adultes présentant une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale ou des tumeurs solides.
Absorption :
Après administration orale, le lenvatinib est absorbé rapidement, le temps jusqu'à la concentration plasmatique (t_{max}) étant généralement observé 1 à 4 heures postdose. Les aliments n'ont pas d'effet sur l'ampleur de l'absorption, mais ralentissent sa vitesse. Après administration avec un repas chez des volontaires sains, le t_{max} est prolongé de 2 heures. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée chez l'homme ; cependant, les données d'une étude de bilan massique semblent indiquer qu'elle est de l'ordre de 85 %. Le lenvatinib a présenté une bonne biodisponibilité orale chez le chien (70,4 %) et le singe (78,4 %).
Distribution :
In vitro, la liaison du lenvatinib aux protéines plasmatiques humaines est élevée, de l'ordre de 98 % à 99 % (0,3 à 30 µg/ml, mésilate). Le lenvatinib est lié essentiellement à l'albumine, avec une liaison mineure à l'alpha-1-glycoprotéine acide (AAG) et aux gammaglobulines.
In vitro, le rapport des concentrations sang/plasma du lenvatinib est de 0,589 à 0,608 (0,1 à 10 µg/ml, mésilate).
Le lenvatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Il n'est pas un substrat des protéines OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou BSEP.
Chez les patients, le volume apparent de distribution (Vz/F) médian de la première dose allait de 50,5 litres à 92 litres et était généralement uniforme entre les groupes de doses de 3,2 mg à 32 mg. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vz/F_{ss}) médian analogue était également généralement uniforme et allait de 43,2 litres à 121 litres.
Biotransformation :
Les études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est l'isoforme prédominante (> 80 %) impliquée dans le métabolisme du lenvatinib par le cytochrome P450. Cependant, des données *in vivo* ont indiqué que des voies autres que celles du cytochrome P450 contribuent dans une mesure significative au métabolisme total du lenvatinib. Par conséquent, *in vivo*, les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4 ont un effet minime sur l'exposition au lenvatinib (cf Interactions).
Dans les microsomes hépatiques humains, la forme déméthylée du lenvatinib (M2) a été identifiée comme le principal métabolite. M2' et M3', les principaux métabolites détectés dans les fèces chez l'homme, sont formés par oxydation de M2 et du lenvatinib respectivement par l'aldéhyde oxydase.
Les analyses par radiochromatographie des échantillons de plasma prélevés jusqu'à 24 heures postdose ont montré que le lenvatinib représentait 97 % de la radioactivité dans le plasma, tandis que 2,5 % de la radioactivité correspondait au métabolite M2. Sur la base de l'$ASC_{(0-inf)}$, le lenvatinib représentait 60 % et 64 % de la radioactivité totale dans le plasma et le sang respectivement.
Les données d'une étude d'excrétion/de bilan massique chez l'homme indiquent que le lenvatinib est fortement métabolisé chez l'homme. Les principales voies métaboliques identifiées chez l'homme sont une oxydation par l'aldéhyde oxydase, une déméthylation par le CYP3A4, une conjugaison au glutathion avec élimination du groupement O-aryle (fraction chlorobenzyle) et des combinaisons de ces voies suivies d'autres biotransformations (par exemple glycuroconjugaison, hydrolyse de la fraction glutathion, dégradation de la fraction cystéine et réarrangement intramoléculaire des conjugués cystéinylglycine et cystéine suivi d'une dimérisation). Ces voies métaboliques *in vivo* concordent avec les données obtenues dans les études *in vitro* utilisant des biomatériaux humains.
Études des transporteurs in vitro :
Pour les transporteurs ci-dessous, une inhibition cliniquement pertinente a été exclue sur la base d'une valeur seuil de CI_{50} > 50 x $C_{max\ non\ lié}$.
Le lenvatinib n'a pas eu d'effet inhibiteur, ou qu'un effet minimal, sur les activités de transport par la P-gp et la BCRP. De même, il n'a pas été observé d'induction de l'expression de l'ARNm de la P-gp.
Le lenvatinib n'a pas eu d'effet inhibiteur, ou qu'un effet minimal, sur le transporteur OATP1B3. Dans le cytosol d'hépatocytes humains, le lenvatinib n'a pas inhibé l'activité aldéhyde oxydase.
Élimination :
Une fois la C_{max} atteinte, les concentrations plasmatiques

diminuent de façon bi-exponentielle. La demi-vie terminale moyenne du lenvatinib est d'environ 28 heures.
Après administration de lenvatinib radiomarqué chez 6 patients présentant des tumeurs solides, environ 66 % et 25 % de la radioactivité ont été éliminés dans les fèces et les urines respectivement. L'analyte prédominant dans les excreta était le métabolite M3 (environ 17 % de la dose), suivi des métabolites M2' (environ 11 % de la dose), et M2 (environ 4,4 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité :

Proportionnalité à la dose et accumulation :

Après administration de doses uniques et répétées de lenvatinib une fois par jour chez des patients présentant des tumeurs solides, l'exposition au lenvatinib (C_{max} et ASC) a augmenté de façon directement dose-proportionnelle sur l'éventail de doses de 3,2 à 32 mg une fois par jour.
L'accumulation du lenvatinib à l'état d'équilibre est minime. Sur cet éventail de doses, le ratio d'accumulation (Rac) médian était de 0,96 (20 mg) à 1,54 (6,4 mg).

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du lenvatinib après administration d'une dose unique de 10 mg a été évaluée chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement Child-Pugh A et B). Une dose de 5 mg a été évaluée chez 6 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Huit volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques ont servi de témoins et ont reçu une dose de 10 mg. La demi-vie médiane était comparable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et chez ceux ayant une fonction hépatique normale et elle était de 26 à 31 heures. La fraction de la dose de lenvatinib excrétée dans les urines était faible dans toutes les cohortes (< 2,16 % dans toutes les cohortes de traitement).
L'exposition au lenvatinib, sur la base des données ASC_{0-t} et ASC_{0-inf}, était respectivement de 119 %, 107 % et 180 % de la valeur normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. On ne sait pas si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du lenvatinib après administration d'une dose unique de 24 mg a été évaluée chez 6 patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, et comparée à celle observée chez 8 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. Il n'a pas été mené d'étude chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale.
L'exposition au lenvatinib, sur la base des données ASC_{0-inf}, était respectivement de 101 %, 90 % et 122 % de la valeur normale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. On ne sait pas si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques.

Âge, sexe, poids, origine ethnique :

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients recevant jusqu'à 24 mg de lenvatinib une fois par jour, l'âge, le sexe, le poids et l'origine ethnique (Japonais *versus* autres, Caucasiens *versus* autres) n'ont pas eu d'effets significatifs sur la clairance du lenvatinib (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Il n'a pas été mené d'études chez des patients pédiatriques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées (d'une durée allant jusqu'à 39 semaines), le lenvatinib a eu des effets toxiques sur différents organes et tissus, qui étaient liés à ses effets pharmacologiques attendus, incluant : glomérulopathie, hypocellularité des testicules, atrésie folliculaire, anomalies gastro-intestinales, anomalies osseuses, anomalies des glandes surrénales (chez le rat et le chien) et lésions artérielles (nécrose fibrinoïde artérielle, dégénérescence médiale ou hémorragie) chez le rat, le chien et le singe cynomolgus. Des élévations des taux de transaminases associées à des signes d'hépatotoxicité ont également été observées chez le rat, le chien et le singe. Une réversibilité des effets toxiques a été constatée à la fin d'une période de récupération de 4 semaines chez toutes les espèces étudiées.

Génotoxicité :

Le lenvatinib n'a pas été génotoxique.

Carcinogénicité :

Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse avec le lenvatinib.

Toxicité sur la reproduction et le développement :

Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez l'animal pour évaluer l'effet du lenvatinib sur la fertilité. Cependant, des anomalies testiculaires (hypocellularité de l'épithélium séminifère) et ovariennes (atrésie folliculaire) ont été observées dans les études de toxicité à doses répétées effectuées chez l'animal, à des expositions représentant 11 à 15 fois (chez le rat) ou 0,6 à 7 fois (chez le singe) l'exposition clinique attendue (sur la base de l'ASC) à la dose maximale tolérée chez l'homme. Ces anomalies ont été réversibles à la fin d'une période de récupération de 4 semaines.
L'administration de lenvatinib pendant l'organogenèse a entraîné une létalité embryonnaire et une tératogénicité chez le rat (anomalies externes et squelettiques chez les fœtus) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (sur la base de l'ASC) à la dose maximale tolérée chez l'homme, et chez le lapin (anomalies externes, viscérales ou squelettiques chez les fœtus) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (sur la base de la surface corporelle ; mg/m²) à la dose maximale tolérée chez l'homme. Ces résultats indiquent que le lenvatinib possède un potentiel tératogène, probablement lié à son activité pharmacologique en tant qu'agent anti-angiogénique.
Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate.

Études de toxicité juvénile chez l'animal :

La mortalité a été la toxicité dose-limitante chez de jeunes rats chez lesquels le traitement était instauré le 7e ou le 21e jour postnatal [JPN] et a été observée à des expositions respectivement 125 fois ou 12 fois inférieures à l'exposition à laquelle une mortalité était observée chez les rats adultes, ce qui semble indiquer une augmentation de la sensibilité à la toxicité avec la diminution de l'âge. Par conséquent, la mortalité peut être imputée à des complications liées à des lésions duodénales primaires, avec la contribution possible de toxicités supplémentaires dans les organes cibles immatures.
La toxicité du lenvatinib a été plus importante chez les animaux plus jeunes (traitement instauré à JPN 7) que chez ceux chez lesquels le traitement avait été débuté à JPN 21, et la mortalité et certaines toxicités ont été observées plus tôt chez les animaux jeunes recevant la dose de 10 mg/kg que chez les adultes recevant la même dose. Un retard de croissance, un retard secondaire du développement physique et des lésions imputables aux effets pharmacologiques (incisives, fémur [cartilage de conjugaison], reins, surrénales et duodénum) ont également été observés chez les jeunes rats.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/15/1002/001 ; CIP 3400930018941 (2015, RCP rév 15.09.16) gélule à 4 mg.
EU /1/15/1002/002 ; CIP 3400930018958 (2015, RCP rév 15.09.16) gélule à 10 mg.
Prix : 1719,28 € (30 gélules à 4 mg).
1719,28 € (30 gélules à 10 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Eisai Europe Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Royaume-Uni.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05
Pour commander Lenvima 4 mg/Lenvima 10 mg, gélules :
0 809 102 125 Service gratuit + prix appel

LEPONEX ® 25 mg et 100 mg comprimé
clozapine

Leponex peut provoquer une agranulocytose. Son utilisation doit être limitée aux patients :
- atteints de schizophrénie, qui ne répondent pas ou qui sont intolérants au traitement par les médicaments antipsychotiques et, aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué (cf Indications),
- qui, initialement, présentent une numération-formule leucocytaire normale (nombre de globules blancs ⩾ 3500/mm³ [3,5 x 10⁹/l] et un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN ⩾ 2000/mm³ [2 x 10⁹/l] et,
- chez lesquels le nombre de globules blancs (GB) et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) pourront être déterminés régulièrement aux intervalles suivants : une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet du Leponex.

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises. A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par Leponex qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection quelle qu'elle soit, commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou une angine, et aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Leponex doit être délivré sous strict contrôle médical selon les recommandations officielles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Myocardite :

La clozapine est associée à un risque accru de myocardite qui, dans de rares cas, a été fatale. Le risque accru de myocardite est plus important pendant les deux premiers mois de traitement. De rares cas de cardiomyopathie avec évolution fatale ont également été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être suspectées chez les patients qui présentent une tachycardie persistante au repos, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (ex : fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée), ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si une myocardite ou une cardiomyopathie sont suspectées, le traitement par Leponex doit être interrompu immédiatement et le patient doit être adressé immédiatement à un cardiologue.
Les patients qui ont présenté une myocardite ou une cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à la clozapine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 25 mg* (jaune, rond, plat, à bords biseautés, portant la mention « L/O » sur la face avec la barrette de sécabilité et la mention « SANDOZ » en forme circulaire sur l'autre face) : Boîtes de 7, 14 et 28, sous plaquettes.
Comprimé sécable à 100 mg* (jaune, rond, plat, à bords biseautés, portant la mention « Z/A » sur la face avec la barrette de sécabilité et la mention « SANDOZ » en forme linéaire sur l'autre face) : Boîtes de 14 et 28, sous plaquettes.
* Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Clozapine	25 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, povidone K30, talc, amidon de maïs, lactose monohydraté.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (48 mg/cp 25 mg, 192 mg/cp 100 mg).

DC INDICATIONS

Schizophrénie résistante au traitement :

Leponex est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.
La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

Psychose au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson :

Leponex est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée individuellement. Pour chaque patient, la dose efficace minimale sera utilisée. Pour des posologies non réalisables/adaptées à ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles. Une titration prudente et un schéma posologique à doses fractionnées sont nécessaires pour minimiser les risques d'hypotension, de convulsions et de sédation.
L'instauration d'un traitement par Leponex doit être réservée aux patients ayant une numération leucocytaire ⩾ 3500/mm³ (3,5 x 10⁹/l) et un nombre absolu de PNN ⩾ 2000/mm³ (2 x 10⁹/l), situés dans les limites normales standardisées.
Un ajustement de la posologie est indiqué en cas de traitement associé avec des médicaments ayant des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques avec Leponex, comme les benzodiazépines ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (cf Interactions).

Passage au Leponex chez les patients qui étaient traités par un autre antipsychotique :

En règle générale, il est recommandé de ne pas administrer Leponex en association avec d'autres antipsychotiques. Si le traitement par Leponex doit être instauré chez un sujet recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d'interrompre d'abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

Patients schizophrènes résistants au traitement :

Instauration du traitement :

12,5 mg une ou deux fois le premier jour, puis 25 mg une ou deux fois le deuxième jour. Si la tolérance est bonne, la dose journalière peut ensuite être augmentée lentement, par paliers de 25 à 50 mg, de façon à atteindre au maximum 300 mg/jour en l'espace de 2 à 3 semaines. Par la suite, si nécessaire, la posologie journalière peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois ou, de préférence, une fois par semaine.

Posologie moyenne efficace :

Chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre 200 et 450 mg/jour en prises fractionnées. La posologie journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante devant être administrée au coucher.

Posologie maximale :

Un petit nombre de patients peut nécessiter de plus fortes doses pour obtenir un plein effet thérapeutique. Dans ce cas, des augmentations judicieuses (n'excédant pas 100 mg) sont autorisées jusqu'à un maximum de 900 mg/jour. Cependant, il faut prendre en considération la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier de crises comitiales) qui surviennent à des doses dépassant 450 mg/jour.

Posologie d'entretien :

Après avoir obtenu le bénéfice thérapeutique maximum, de nombreux patients peuvent être maintenus efficacement avec des doses plus faibles. Il est donc recommandé de réduire prudemment la posologie. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. Si la dose journalière n'excède pas 200 mg, une seule prise quotidienne le soir peut convenir.

Arrêt du traitement :

Si l'on envisage d'arrêter le traitement par Leponex, une réduction progressive de la dose sur une période de une à deux semaines est recommandée. Si un arrêt brutal du traitement s'impose, le patient devra être étroitement surveillé quant à l'apparition de réactions de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Reprise du traitement après une interruption :

Chez les patients dont l'intervalle de temps depuis la dernière prise de Leponex est supérieur à 2 jours, le traitement doit être réinstauré à la posologie de 12,5 mg une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée jusqu'au niveau thérapeutique à un rythme plus rapide que celui recommandé pour un traitement initial. Néanmoins, cela doit être réalisé avec une extrême prudence chez les patients qui avaient eu précédemment un arrêt respiratoire ou cardiaque lors de l'ajustement posologique initial (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) mais qui avaient tout de même pu recevoir avec succès la dose thérapeutique.

Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle :

Instauration du traitement :

La posologie initiale ne doit pas excéder 12,5 mg/jour, administrés le soir. Par la suite, la posologie journalière doit être augmentée par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg par jour, dose à laquelle il ne faut pas parvenir avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit être administrée de préférence en une seule prise vespérale.

Posologie moyenne efficace :

La dose efficace moyenne se situe habituellement entre 25 et 37,5 mg/jour. Si le traitement pendant au moins une semaine à la dose de 50 mg/jour ne procure pas une réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5 mg par semaine.

Posologie maximale :

La posologie de 50 mg/jour ne doit être dépassée que dans des cas exceptionnels et la dose maximale de 100 mg/jour ne doit jamais être dépassée.
Les augmentations posologiques doivent être limitées ou différées en cas de survenue d'hypotension orthostatique, de sédation excessive ou de confusion. La pression artérielle doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement.

Posologie d'entretien :

Après l'obtention d'une rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins deux semaines, une augmentation de la posologie du traitement antiparkinsonien peut être tentée si l'état moteur du sujet le nécessite. Si cette tentative provoque la réapparition des symptômes psychotiques, la posologie de Leponex peut être augmentée par paliers de 12,5 mg par semaine, jusqu'à atteindre un maximum de 100 mg/jour, administrés en une ou deux prises (voir plus haut).

Arrêt du traitement :

Une réduction progressive de la posologie par paliers de 12,5 mg, sur une période d'au moins une semaine (de préférence deux) est recommandée.
Le traitement doit être arrêté immédiatement si une neutropénie ou une agranulocytose survient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans cette situation, une étroite surveillance psychiatrique du patient est indispensable car les symptômes peuvent réapparaître rapidement.

Populations spécifiques :

Insuffisance hépatique :

Les patients présentant une insuffisance hépatique

devraient recevoir Leponex avec précaution avec une surveillance régulière de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Aucune étude pédiatrique n'a été réalisée. La sécurité et l'efficacité de Leponex chez les enfants et les adolescents en dessous de 16 ans n'ont pas été établies. Ce médicament ne doit pas être prescrit à ce groupe de patients avant l'obtention de données supplémentaires.

Patients âgés de 60 ans et plus :

Il est recommandé d'instaurer le traitement à une dose particulièrement faible (une prise de 12,5 mg le premier jour), chaque palier d'augmentation posologique ultérieur étant limité à 25 mg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Leponex est administré par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ne pouvant être soumis à des analyses de sang régulières.
- Antécédent de granulopénie ou d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique (sauf si elle résulte d'une chimiothérapie antérieure).
- Antécédent d'agranulocytose induite par Leponex.
- Un traitement par Leponex ne doit pas être initié en même temps que des substances connues pour avoir un fort potentiel d'induction d'une agranulocytose ; l'administration concomitante d'antipsychotiques retard n'est pas recommandée.
- Insuffisance médullaire fonctionnelle.
- Épilepsie non contrôlée.
- Psychose alcoolique ou induite par d'autres toxiques, intoxication médicamenteuse, états comateux.
- Collapsus circulatoire et/ou dépression du SNC quelle que soit l'étiologie.
- Troubles rénaux ou cardiaques sévères (ex. : myocardite).
- Affection hépatique active accompagnée de nausées, anorexie ou ictère ; affection hépatique progressive, insuffisance hépatique.
- Iléus paralytique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Agranulocytose :

Le traitement par Leponex peut entraîner une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de mortalité chez les sujets développant une agranulocytose ont fortement diminué depuis l'institution d'une surveillance régulière de la numération des globules blancs (GB) et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN). Les mesures de précaution décrites ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles.

En raison des risques associés au Leponex, l'emploi de ce médicament est limité aux patients pour lesquels le traitement est indiqué comme mentionné à la rubrique Indications et :

- qui ont initialement une numération formule leucocytaire normale (nombre de GB ⩾ 3500/mm^3 [3,5 x 10^9/l] et nombre absolu de PNN ⩾ 2000/mm^3 [2 x 10^9/l]) et,
- chez lesquels les nombres de GB et de PNN pourront être déterminés régulièrement, c'est-à-dire : une fois par semaine pendant les 18 premières semaines, puis au moins toutes les 4 semaines au-delà. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet du Leponex.

Avant d'instaurer le traitement par la clozapine, il convient d'effectuer une numération formule sanguine (cf Agranulocytose), un examen clinique et un recueil des antécédents du patient. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou d'anomalies cardiaques découvertes lors de l'examen clinique, doivent être adressés à un spécialiste pour d'autres examens qui peuvent inclure un ECG. Le patient ne doit être traité que si les bénéfices escomptés l'emportent clairement sur les risques (cf Contre-indications). Le médecin traitant doit envisager de réaliser un ECG avant traitement.

> Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises.
>
> Avant l'instauration du traitement, les médecins doivent s'assurer, dans la mesure du possible, que le patient n'a pas présenté sous clozapine d'effet indésirable hématologique dans le passé ayant imposé l'arrêt du traitement. Leponex ne doit pas être prescrit pour une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations formules sanguines.
>
> L'arrêt immédiat du Leponex est impératif si le nombre de GB baisse à moins de 3000/mm^3 (3 x 10^9/l) ou le nombre absolu de PNN à moins de 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) à quelque moment que ce soit durant un traitement par Leponex. Les patients chez lesquels Leponex a été arrêté suite à une baisse soit en GB soit en PNN ne devront jamais être réexposés à Leponex.
>
> A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par Leponex qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection quelle qu'elle soit commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou une angine, et aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie. Il faut aussi informer les patients et leur entourage qu'en cas de survenue de l'un de ces symptômes, une numération formule sanguine (NFS) doit être réalisée immédiatement. Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats des NFS de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir le sujet ne soit accidentellement réexposé à la clozapine.
>
> Les patients ayant des antécédents d'atteinte primitive de la moelle osseuse ne doivent être traités que si les bénéfices attendus du traitement l'emportent sur les risques. Avant le début du traitement par Leponex, ils doivent être soigneusement évalués par un hématologue.
>
> Les patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne pourront être mis sous traitement par Leponex qu'avec l'accord d'un hématologue.

Surveillance du nombre de globules blancs (GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN) :

Une numération formule leucocytaire doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par Leponex pour s'assurer que seuls des patients ayant un nombre normal de GB et de PNN (nombre de GB ⩾ 3500/mm^3 [3,5 x 10^9/l] et nombre absolu de PNN ⩾ 2000/mm^3 [2 x 10^9/l]) recevront Leponex. Après le début du traitement par Leponex, la numération de GB et de PNN doit être régulièrement effectuée et contrôlée une fois par semaine pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les quatre semaines par la suite.

Cette surveillance hématologique doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt complet du Leponex ou jusqu'à une normalisation hématologique (cf Baisse des nombres de GB et de PNN ci-dessous). A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant dès l'apparition d'une infection quelle qu'elle soit, de fièvre, d'angine ou d'autres symptômes pseudo-grippaux. Une numération formule leucocytaire doit être réalisée immédiatement en cas de survenue de tout signe ou symptôme d'infection.

Baisse des nombres de GB et de PNN :

Si, au cours du traitement par Leponex, le nombre de GB baisse jusqu'à une valeur comprise entre 3500/mm^3 (3,5 x 10^9/l) et 3000/mm^3 (3 x 10^9/l) ou le nombre absolu de PNN entre 2000/mm^3 (2 x 10^9/l) et 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l), les analyses de sang doivent être effectuées au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le nombre de GB se stabilise entre 3000 et 3500/mm^3 (3 et 3,5 x 10^9/l) et le nombre absolu de PNN entre 1500 et 2000/mm^3 (1,5 et 2 x 10^9/l), ou plus.

L'arrêt immédiat du traitement par Leponex est impératif si le nombre de GB baisse à moins de 3000/mm^3 (3 x 10^9/l) ou si le nombre absolu de PNN baisse à moins de 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) à quelque moment que ce soit durant un traitement par Leponex. Il convient alors d'effectuer des numérations formules leucocytaires quotidiennes et de surveiller étroitement le patient à la recherche de symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'infection. Il est conseillé de confirmer les valeurs hématologiques en réalisant deux numérations formules sanguines deux jours consécutifs ; cependant, le traitement par Leponex doit être arrêté après la première numération.

Après l'arrêt du traitement par Leponex, les analyses de sang doivent être poursuivies jusqu'à la normalisation hématologique.

Tableau 1 :

Numération-formule leucocytaire		Conduite à tenir
GB/mm^3 (/l)	PNN/mm^3 (/l)	
⩾ 3500 (⩾ 3,5 x 10^9)	⩾ 2000 (⩾ 2 x 10^9)	Continuer le traitement par Leponex
Entre ⩾ 3000 et < 3500 (⩾ 3 x 10^9 et < 3,5 x 10^9)	Entre ⩾ 1500 et < 2000 (⩾ 1,5 x 10^9 et < 2 x 10^9)	Continuer le traitement par Leponex et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent
< 3000 (< 3 x 10^9)	< 1500 (< 1,5 x 10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par Leponex, contrôler la NFS tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine

Si, malgré l'arrêt du traitement par Leponex, le nombre de GB continue à baisser et atteint moins de 2000/mm^3 (2 x 10^9/l) ou le nombre absolu de PNN moins de 1000/mm^3 (1 x 10^9/l), la prise en charge doit être assurée par un hématologue expérimenté.

Arrêt du traitement pour des raisons hématologiques :

Les patients chez lesquels le Leponex a été arrêté à cause d'une baisse en GB ou en PNN (voir plus haut) ne doivent pas être réexposés au Leponex.

Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats de NFS de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir ils reçoivent accidentellement à nouveau un traitement par clozapine.

Arrêt du traitement pour d'autres raisons :

Chez les patients qui ont été traités par Leponex pendant plus de 18 semaines et dont le traitement a été interrompu pendant plus de 3 jours mais moins de 4 semaines, les nombres de GB et de PNN doivent être contrôlés une fois par semaine pendant 6 semaines supplémentaires. Si aucune anomalie hématologique n'est observée, les contrôles à intervalles n'excédant pas 4 semaines peuvent être repris. Si le traitement par Leponex a été interrompu pendant 4 semaines ou plus, un contrôle hebdomadaire est requis pendant les 18 semaines suivant la reprise à posologie progressive du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Autres précautions :

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients atteints de troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Éosinophilie :

En cas d'**éosinophilie**, l'arrêt du Leponex est recommandé si le nombre d'éosinophiles augmente à plus de 3000/mm^3 (3 x 10^9/l) ; le traitement ne doit être repris qu'après que le nombre d'éosinophiles soit redescendu au-dessous de 1000/mm^3 (1 x 10^9/l).

Thrombopénie :

En cas de **thrombopénie**, il est recommandé d'arrêter le traitement par Leponex si le nombre de plaquettes diminue au-dessous de 50 000/mm^3 (50 x 10^9/l).

Troubles cardiovasculaires :

Une **hypotension orthostatique**, avec ou sans syncopes peut survenir lors d'un traitement par Leponex. Rarement le collapsus circulatoire peut être sévère et être accompagné d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces manifestations sont davantage susceptibles de se produire en cas de co-administration d'une benzodiazépine ou d'un autre psychotrope (cf Interactions) et en cas d'augmentation rapide des doses pendant la phase d'ajustement initial de la posologie ; en de très rares occasions, elles peuvent même survenir après la première prise. Par conséquent, les patients qui débutent un traitement par Leponex doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, il est nécessaire de contrôler la pression artérielle en position orthostatique et en décubitus pendant les premières semaines de traitement.

L'analyse des bases de données de sécurité d'emploi suggère que l'utilisation de Leponex est associée à un risque accru de **myocardite**, en particulier, mais pas uniquement, pendant les deux premiers mois de traitement. Certains cas de myocardite ont eu une issue fatale. Des cas de **péricardite**/d'**épanchement péricardique** et de **cardiomyopathie**, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés en association avec Leponex. Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être suspectées chez les patients qui présentent une tachycardie persistante au repos, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes de décompensation cardiaque (ex : fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée), ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde. D'autres symptômes peuvent également être présents tels des symptômes pseudogrippaux. Si une myocardite ou une cardiomyopathie est suspectée, le traitement par Leponex doit être interrompu immédiatement et le patient doit être adressé d'urgence à un cardiologue.

Les patients qui ont présenté une myocardite ou une cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à Leponex.

Infarctus du myocarde :

Des cas d'infarctus du myocarde parfois fatals ont été rapportés après la commercialisation. L'évaluation de la causalité était difficile à réaliser dans la majorité des cas en raison de maladies cardiaques préexistantes et d'autres causes plausibles.

Allongement de l'intervalle QT :

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT.

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QTc.

Événements indésirables cérébro-vasculaires :

Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral a été observée lors d'essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo chez des patients présentant une démence et traités par des antipsychotiques atypiques. Le risque d'accident vasculaire cérébral était trois fois supérieur dans le groupe traité. Le mécanisme d'augmentation de ce risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres patients ne peut être exclue. La clozapine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Risque de thromboembolie :

Le traitement par Leponex peut être associé à des troubles thromboemboliques, ainsi l'immobilisation des patients doit être évitée. Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par Leponex et des mesures préventives doivent être mises en place.

Convulsions :

Les patients ayant un antécédent d'épilepsie doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par Leponex, car des convulsions dose-dépendantes ont été rapportées sous clozapine. Dans ce cas, il convient de réduire la posologie (cf Posologie/Mode d'administration) et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant.

Effets anticholinergiques :

Leponex a une activité anticholinergique qui peut induire des effets indésirables. Une surveillance attentive s'impose en présence d'une **hypertrophie de la prostate** et d'un **glaucome à angle fermé**. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, Leponex a été associé à des **perturbations variables du péristaltisme intestinal**, allant de la **constipation** à l'**iléus paralytique** en passant par l'**occlusion intestinale** et le **fécalome** (cf Effets indésirables). Ces cas ont eu une issue fatale dans de rares occasions. Une vigilance particulière est nécessaire chez les patients recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques comme certains antipsychotiques, certains antidépresseurs et certains antiparkinsoniens) et chez les patients ayant des antécédents de colopathie ou d'intervention chirurgicale abdominale basse, qui risquerait d'aggraver la situation. Il est vital de dépister et de traiter activement la constipation.

Fièvre :

Au cours du traitement par Leponex, les patients peuvent présenter des **élévations transitoires de la température** à plus de 38 °C, particulièrement pendant les trois premières semaines de traitement. Cette fièvre est généralement bénigne. Occasionnellement, elle peut être associée à une diminution ou une augmentation du nombre de GB. Les patients fébriles doivent être évalués attentivement pour éliminer la possibilité d'une infection sous-jacente ou le développement d'une agranulocytose. En présence d'une fièvre élevée, l'éventualité d'un **syndrome malin des neuroleptiques** (SMN) doit être envisagée. Si le diagnostic d'un SMN est confirmé, Leponex doit être interrompu immédiatement et des mesures médicales appropriées doivent être réalisées.

Troubles métaboliques :

Les antipsychotiques atypiques, y compris Leponex, ont été associés à des troubles métaboliques qui peuvent augmenter les risques cardiovasculaires/cérébrovasculaires. Ces troubles métaboliques peuvent inclure une hyperglycémie, une dyslipidémie et une prise de poids. Bien que les antipsychotiques atypiques puissent induire certains troubles métaboliques, chaque médicament de la classe a sa propre spécificité.

Hyperglycémie :

De rares cas de diminution de la tolérance au glucose et/ou de développement ou d'exacerbation d'un diabète sucré ont été rapportés sous traitement par la clozapine. Le mécanisme de cette association possible n'a pas encore été déterminé. La survenue d'une hyperglycémie sévère avec acidocétose ou coma hyperosmolaire, ayant parfois conduit au décès, a été observée très rarement chez des patients sans antécédent d'hyperglycémie. Dans les cas où des données relatives à l'évolution étaient disponibles, l'arrêt de la prise de clozapine a le plus souvent permis une résolution de l'intolérance au glucose et la réintroduction du médicament l'a fait réapparaître. La glycémie doit être régulièrement contrôlée chez les patients ayant commencé un traitement par antipsychotiques atypiques et présentant un diagnostic confirmé de diabète sucré. Un dosage de la glycémie à jeun doit être réalisé en début de traitement et périodiquement durant le traitement chez les patients ayant commencé un traitement par un antipsychotique atypique et présentant des facteurs de risque de diabète sucré (par exemple obésité, antécédents familiaux de diabète). Un dosage de la glycémie à jeun doit être réalisé chez les patients développant des symptômes d'hyperglycémie durant le traitement avec un antipsychotique atypique. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résolue à l'arrêt de l'antipsychotique atypique ; cependant, un traitement antidiabétique a été nécessaire chez certains patients malgré l'interruption du traitement suspecté. L'arrêt du traitement par la clozapine doit être envisagé en cas d'échec de la prise en charge médicale active de l'hyperglycémie.

Dyslipidémie :

Des anomalies lipidiques ont été observées chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris Leponex. Une surveillance clinique, incluant un bilan lipidique à l'initiation du traitement et de façon périodique au cours du traitement, chez les patients traités par la clozapine est recommandée.

Prise de poids :

Une prise de poids a été observée avec l'utilisation des antipsychotiques atypiques, y compris Leponex. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Sevrage et effets rebonds :

Des réactions aiguës de sevrage ont été rapportées à la suite d'un arrêt brutal de la clozapine, par conséquent, un arrêt progressif du traitement est recommandé. Si un arrêt brutal du traitement est nécessaire (par exemple

pour cause de leucopénie), le patient devra être étroitement surveillé quant à la récidive des troubles psychotiques et la survenue de symptômes dus à un effet retard cholinergique, tels que : sueurs profuses, céphalées, nausées, vomissements et diarrhées.

Populations spécifiques :

Insuffisance hépatique :

Les patients atteints de troubles hépatiques stables préexistants peuvent être traités par Leponex. Ces patients nécessitent cependant une surveillance régulière de la fonction hépatique. Un contrôle de la fonction hépatique doit aussi être réalisé chez les patients présentant des symptômes évoquant une **atteinte hépatique** (comme des nausées, des vomissements et/ou une anorexie) au cours du traitement par Leponex. Si l'élévation des valeurs du bilan biologique hépatique atteint un seuil cliniquement significatif (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) ou si un ictère apparaît, le traitement par Leponex doit être arrêté. Il ne pourra être réinstauré (cf Reprise du traitement après une interruption, dans la rubrique Posologie/Mode d'administration) qu'après la normalisation du bilan biologique hépatique. Dans ce cas, la fonction hépatique devra être étroitement contrôlée après la réintroduction du Leponex.

Patients âgés de 60 ans et plus :

Chez les patients âgés de 60 ans et plus, il est recommandé d'instaurer le traitement à une plus faible dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Une hypotension orthostatique peut se manifester lors d'un traitement par Leponex et des cas d'épisodes de tachycardie, parfois assez prolongés, ont été rapportés. Les patients âgés de 60 ans et plus peuvent être plus sensibles à ces effets du médicament, en particulier ceux dont la fonction cardio-vasculaire est altérée.

Les patients âgés de 60 ans et plus peuvent aussi être particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de Leponex, comme la rétention urinaire et la constipation.

- Augmentation de la mortalité chez les sujets âgés atteints de démence :

  Des données provenant de deux grandes études observationnelles ont montré que les sujets âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques présentent une légère augmentation du risque de décès par rapport à ceux non traités. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation précise de l'importance du risque et la cause de l'augmentation de ce risque n'est pas connue.

  Leponex n'est pas indiqué dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

Les médicaments connus pour avoir un potentiel élevé de dépression de la moelle osseuse ne doivent pas être administrés en association avec Leponex (cf Contre-indications).

Les antipsychotiques retard (qui ont un potentiel myélodépresseur) ne doivent pas être administrés en même temps que Leponex car il n'est pas possible de les éliminer rapidement de l'organisme si la situation clinique le nécessitait, par exemple en cas de neutropénie (cf Contre-indications).

La prise d'alcool est déconseillée car il peut potentialiser l'effet sédatif de Leponex.

Précautions d'emploi, y compris les adaptations posologiques :

Leponex peut augmenter les effets centraux des médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que les narcotiques, les antihistaminiques et les benzodiazépines. Une prudence particulière est conseillée lors de l'instauration du traitement par Leponex chez les patients recevant une benzodiazépine ou tout autre agent psychotrope. Ces patients peuvent avoir un risque accru de collapsus circulatoire, qui, dans de rares cas, peut se révéler sévère et conduire à un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Il n'est pas clairement établi si un arrêt cardiaque ou respiratoire peut être prévenu par un ajustement posologique.

En raison de la possibilité d'effets additifs, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de substances possédant des effets anticholinergiques, hypotenseurs ou dépresseurs respiratoires.

Du fait de ses propriétés anti-alpha-adrénergiques, Leponex peut diminuer l'effet vasopresseur de la norépinéphrine ou d'autres agents à action alpha-adrénergique prédominante, et antagoniser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine.

L'administration concomitante de substances connues pour inhiber l'activité de certains isozymes du cytochrome P450 peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clozapine et nécessiter une réduction posologique de la clozapine afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. Cela est plus important pour les inhibiteurs du CYP1A2 tels que la caféine (voir ci-dessous), la pérazine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, telle la fluvoxamine. Certains des autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine tels que la fluoxétine, la paroxétine et à moindre degré, la sertraline sont des inhibiteurs du CYP2D6 et, par conséquent, des interactions pharmacocinétiques majeures avec la clozapine sont moins probables. De même, des interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés, la cimétidine, l'érythromycine et les inhibiteurs des protéases sont peu probables bien que quelques cas aient été rapportés. Les contraceptifs hormonaux (y compris les associations d'œstrogène et de progestérone ou la progestérone seule) sont des inhibiteurs des CYP1A2, CYP3A4 et CYP2C19. Par conséquent, un ajustement de la posologie de clozapine selon le besoin médical individuel peut être requis lors de l'initiation ou l'arrêt des contraceptifs hormonaux.

Comme les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent en cas de prise de caféine et baissent d'environ 50 % au bout de 5 jours d'abstinence de caféine, il peut être nécessaire de modifier la posologie de Leponex lorsque le patient modifie sa consommation habituelle de caféine. En cas d'arrêt brutal du tabac, les concentrations plasmatiques de clozapine peuvent augmenter, entraînant alors une augmentation des effets indésirables.

Il a été rapporté des cas d'interaction médicamenteuse entre le citalopram et la clozapine pouvant augmenter le risque d'événements indésirables associés à la clozapine. La nature de cette interaction n'a pas été totalement explicitée.

L'administration simultanée de substances connues pour induire les isozymes du cytochrome P450 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la clozapine et réduire ainsi son efficacité. Les substances connues pour induire l'activité des enzymes du cytochrome P450 et dont les interactions avec la clozapine ont été rapportées comprennent, par exemple, la carbamazépine (ne devant pas être associée avec la clozapine du fait de son potentiel myélosuppresseur), la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments connus comme inducteurs du CYP1A2 tels que l'oméprazole, peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la clozapine. Une réduction potentielle de l'efficacité de la clozapine devra être considérée lors de l'administration simultanée avec ces substances.

Autres :

L'utilisation concomitante de lithium ou d'autres produits agissant sur le SNC peut accroître le risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

Des cas rares, mais graves, de crises comitiales, dont certaines sont apparues chez des patients non épileptiques, et des cas isolés de délire observés après la coadministration de Leponex et d'acide valproïque, ont été signalés. Ces effets sont peut-être imputables à une interaction pharmacodynamique, dont le mécanisme n'a pas encore été déterminé.

La prudence est conseillée chez les patients traités de manière concomitante par d'autres substances susceptibles d'inhiber ou d'induire les isozymes du cytochrome P450. A ce jour, aucune interaction cliniquement significative entre la clozapine et les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines ou les antiarythmiques de type Ic, qui sont connus pour se lier à l'isozyme 2D6 du cytochrome P450, n'a été observée.

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT ou un trouble électrolytique.

Un aperçu des interactions médicamenteuses les plus importantes avec Leponex est présenté dans le Tableau 2 ci-dessous. La liste n'est pas exhaustive.

Tableau 2 : Référence aux interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec Leponex :

Médicament	Interactions
Dépresseurs de la moelle osseuse (ex : carbamazépine, chloramphénicol), sulfonamides (ex : co-trimoxazole), analgésiques pyrazolés (ex : phénylbutazone), pénicillamine, agents cytotoxiques et antipsychotiques retards injectables	L'interaction augmente le risque et/ou la sévérité de la dépression de la moelle osseuse.
Commentaires : Leponex **ne doit pas être utilisé** de façon concomitante avec d'autres agents ayant un potentiel dépresseur de la moelle osseuse bien connu (cf Contre-indications).	
Benzodiazépines	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque de collapsus circulatoire qui peut conduire à un arrêt cardiaque et/ou respiratoire.
Commentaires : Bien que la survenue soit rare, la prudence est requise lors de l'utilisation simultanée de ces médicaments. Les rapports suggèrent que la dépression respiratoire et le collapsus sont plus susceptibles de survenir au début de cette association ou quand Leponex est ajouté à un traitement par benzodiazépine déjà établi.	
Anticholinergiques	Leponex potentialise l'action de ces médicaments par une activité anticholinergique supplémentaire.
Commentaires : Surveiller les patients à la recherche d'effets indésirables anti-cholinergiques par exemple constipation, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés pour corriger une sialorrhée.	
Antihypertenseurs	Leponex peut potentialiser les effets hypotenseurs de ces médicaments en raison de ses effets antagonistes sympathomimétiques.
Commentaires : La prudence est de mise lors de l'association de Leponex avec les agents antihypertenseurs. Les patients doivent être avertis du risque d'hypotension, notamment durant la période initiale de progression posologique.	
Alcool, IMAOs, dépresseurs du SNC, y compris les narcotiques et les benzodiazépines	Renforcement des effets centraux. Dépression additionnelle du SNC et interférence avec les performances cognitives et motrices lors de l'utilisation simultanée de ces médicaments.
Commentaires : La prudence est de mise lorsque Leponex est utilisé de façon concomitante avec d'autres agents agissant sur le SNC. Avertir les patients de possibles effets sédatifs additionnels et les mettre en garde de ne pas conduire ou utiliser des machines.	
Substances à forte liaison protéique (ex : warfarine et digoxine)	Leponex peut augmenter la concentration plasmatique de ces substances du fait de leur déplacement à partir des protéines plasmatiques.
Commentaires : Les patients doivent être surveillés à la recherche de la survenue d'effets indésirables liés à ces substances et, si nécessaire, la posologie de la substance à forte liaison protéique doit être ajustée.	
Phénytoïne	L'association de la phénytoïne à un traitement par Leponex peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la clozapine.
Commentaires : Si la phénytoïne doit être utilisée, le patient doit être surveillé étroitement à la recherche d'une aggravation ou d'une récidive des symptômes psychotiques.	
Lithium	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN).
Commentaires : Surveiller à la recherche des signes et des symptômes de SMN.	
Substances inductrices du CYP1A2 (ex : oméprazole)	L'utilisation concomitante peut diminuer les concentrations de clozapine.
Commentaires : Le potentiel à réduire l'efficacité de la clozapine doit être pris en compte.	
Substances inhibitrices du CYP1A2, ex : fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine, pérazine, contraceptifs hormonaux (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	L'utilisation concomitante peut augmenter les concentrations de la clozapine.
Commentaires : Potentiel à augmenter les effets indésirables. La prudence est également requise lors de l'arrêt de traitements concomitants inhibiteurs des CYP1A2 ou CYP3A4, étant donné la possible diminution des concentrations de clozapine. L'effet de l'inhibition du CYP2C19 peut être minimal.	

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données cliniques sur l'exposition à la clozapine au cours de la grossesse sont limitées. Les études chez l'animal ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects, qu'il s'agisse de la grossesse, du développement embryo-fœtal, de la parturition, ou du développement postnatal (cf Sécurité préclinique). La prudence est nécessaire lors de la prescription chez la femme enceinte.

Les nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques (dont Leponex) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de développer des effets indésirables notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage de sévérité et de durée variables après l'accouchement. Il a été rapporté des agitations, des hypertonies, des hypotonies, des tremblements, des somnolences, des détresses respiratoires, ou des troubles de l'alimentation. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

ALLAITEMENT :

Les résultats des expérimentations animales suggèrent que la clozapine est excrétée dans le lait maternel et a un effet chez l'enfant nourri au sein ; par conséquent, les mères traitées par Leponex ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

Les données disponibles et limitées sur les effets de la clozapine sur la fertilité humaine ne sont pas concluantes. Chez les rats mâles et femelles, la clozapine n'a pas affecté la fertilité lorsqu'elle a été administrée jusqu'à des doses de 40 mg/kg, correspondant à des doses équivalentes de 6,4 mg/kg chez l'homme ou approximativement un tiers de la dose maximale autorisée chez l'homme adulte.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Le fait de remplacer d'autres antipsychotiques par Leponex peut entraîner un retour à la normale des menstruations. Les femmes en âge de procréer doivent donc adopter des mesures contraceptives adéquates.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme Leponex est susceptible de provoquer une sédation et d'abaisser le seuil épileptogène, les activités telles que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines doivent être évitées, surtout pendant les premières semaines de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables de la clozapine sont, pour la plupart, déductibles de ses propriétés pharmacologiques, une exception importante étant sa propension à induire une agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Du fait de ce risque, son emploi est réservé aux schizophrénies résistantes au traitement et aux troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Même si la surveillance hématologique est une part essentielle de la prise en charge des patients traités par la clozapine, le médecin doit être conscient des autres effets indésirables rares mais graves, qui ne peuvent être diagnostiqués à un stade précoce que par une observation soigneuse et un interrogatoire du patient en vue de prévenir la morbidité et la mortalité.

Les effets indésirables graves les plus rencontrés avec la clozapine sont l'agranulocytose, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence/sédation, les étourdissements, la tachycardie, la constipation et l'hypersalivation.

Les données issues des essais cliniques ont montré qu'une proportion variable de patients traités par la clozapine (de 7,1 % à 15,6 %) avait interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable, en prenant en compte uniquement les événements indésirables pouvant être raisonnablement liés à la clozapine. Les événements les plus fréquents considérés comme étant à l'origine d'une interruption de traitement sont la leucopénie, la somnolence, les étourdissements (excluant le vertige) et les troubles psychotiques.

Systèmes sanguin et lymphatique :

Le développement d'une granulopénie ou d'une agranulocytose est un risque inhérent au traitement par Leponex. Bien qu'elle soit généralement réversible à l'arrêt du traitement, l'agranulocytose peut entraîner une septicémie et se révéler fatale. Comme il est indispensable de cesser immédiatement la prise du traitement pour éviter le développement d'une agranulocytose menaçant le pronostic vital, la surveillance de la numération leucocytaire est obligatoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le Tableau 3 ci-dessous récapitule l'incidence estimée de l'agranulocytose en fonction de la durée de traitement par Leponex.

Tableau 3 : Incidence estimée de l'agranulocytose[1]

Période de traitement	Incidence de l'agranulocytose pour 100 000 personnes-semaines[2] d'observation
Semaines 0 à 18	32,0
Semaines 19 à 52	2,3
Semaine 53 et au-delà	1,8

(1) Selon les données du registre du Royaume-Uni (UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry) entre 1989 et 2001.

(2) L'unité « personne-temps » est la somme des périodes individuelles de temps pendant lesquelles les patients du registre ont été exposés au Leponex avant de présenter une agranulocytose. Par exemple, 100 000 personnes-semaines peut correspondre à 1000 patients qui étaient dans le registre pendant 100 semaines (1000 x 100 = 100 000) ou chez 200 patients qui étaient dans le registre pendant 500 semaines (200 x 500 = 100 000) avant de présenter une agranulocytose.

L'incidence cumulée de l'agranulocytose dans le registre du Royaume-Uni (UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry) (0-11,6 ans entre 1989 et 2001) est de 0,78 %. La majorité des cas (environ 70 %) surviennent au cours des 18 premières semaines de traitement.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Une altération de la tolérance au glucose et/ou le développement ou l'exacerbation d'un diabète sucré ont rarement été rapportés lors d'un traitement avec la clozapine. Très rarement, des cas d'hyperglycémie sévère, entraînant parfois une acidocétose/un coma hyperosmolaire, ont été rapportés chez des patients sous traitement par Leponex sans antécédent d'hyperglycémie. Chez la majorité des patients, les glycémies se sont normalisées après l'arrêt du Leponex et, dans un petit nombre de cas, l'hyperglycémie a récidivé lors de la réinstauration du traitement. Quoique la plupart des patients avaient des facteurs de risque de diabète non insulino-dépendant, l'hyperglycémie a également été observée chez des personnes sans facteurs de risque connus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du système nerveux :

Les effets indésirables les plus couramment observés sont somnolence/sédation et sensations vertigineuses. Leponex peut entraîner des modifications de l'EEG, y compris l'apparition de complexes pointes-ondes. Il abaisse le seuil épileptogène de manière dose-dépendante et peut provoquer des myoclonies ou des crises comitiales généralisées. Ces symptômes sont plus sus-

ceptibles de se produire si l'on augmente rapidement la dose du médicament et chez les patients ayant une épilepsie préexistante. Dans de tels cas, il convient de réduire la dose et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant. La carbamazépine doit être évitée en raison de son potentiel myélodépresseur et, la possibilité d'une interaction pharmacocinétique doit être prise en compte avec les autres anticonvulsivants. Dans de rares cas, le traitement par Leponex peut entraîner un délire.

Des dyskinésies tardives ont été observées très rarement chez des patients sous Leponex traités au préalable par d'autres antipsychotiques. Des patients ayant présenté des dyskinésies tardives avec d'autres antipsychotiques se sont améliorés sous Leponex.

Troubles cardiaques :

Une tachycardie et une hypotension orthostatique, avec ou sans syncopes, peuvent survenir, en particulier pendant les premières semaines de traitement. La prévalence et la sévérité de l'hypotension sont influencées par la rapidité et l'importance de l'augmentation de la posologie. Des cas de collapsus circulatoire, consécutifs à une hypotension très marquée avec parfois de graves conséquences (arrêt cardiaque ou respiratoire), ont été rapportés chez des patients traités par Leponex, en particulier quand l'ajustement initial des doses avait été trop agressif.

Une minorité de patients traités par Leponex a eu des modifications de l'ECG similaires à celles observées avec d'autres antipsychotiques, y compris un décalage du segment S-T et un aplatissement ou une inversion des ondes T, qui se normalisent après l'arrêt du Leponex. La signification clinique de ces modifications n'est pas élucidée. Toutefois, de telles anomalies ont été observées chez des patients atteints de myocardite, un diagnostic qu'il faut par conséquent envisager.

Des cas isolés d'arythmie cardiaque, de péricardite/d'épanchement péricardique et de myocardite, dont certains ont eu une issue fatale, ont été rapportés. La plupart des cas de myocardite sont apparus pendant les deux premiers mois suivant l'instauration du traitement par Leponex. Les cas de cardiomyopathie sont généralement survenus à un stade ultérieur du traitement.

Une éosinophilie a été rapportée en association avec certains cas de myocardite (environ 14 %) et de péricardite/épanchement péricardique. On ne sait cependant pas si l'éosinophilie en est un facteur prédictif fiable.

Les signes et symptômes de myocardite ou de cardiomyopathie comprennent une tachycardie persistante au repos, des palpitations, une arythmie cardiaque, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes de décompensation cardiaque (ex. : fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée) ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde. Les autres symptômes qui peuvent être présents en plus de ceux mentionnés ci-dessus comprennent des symptômes pseudo-grippaux.

Des morts subites inexpliquées sont connues pour survenir chez les patients psychiatriques, chez les patients recevant un traitement antipsychotique classique mais aussi chez les patients non traités. Des décès de ce type ont été rapportés très rarement chez des patients traités par Leponex.

Troubles vasculaires :

De rares cas de troubles thrombo-emboliques ont été rapportés.

Appareil respiratoire :

Une dépression ou un arrêt respiratoire, avec ou sans collapsus circulatoire, sont survenus très rarement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Appareil digestif :

Une constipation et une sialorrhée sont observées très fréquemment, des nausées et vomissements fréquemment. L'apparition d'un iléus est très rare (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement par Leponex pourrait entraîner une dysphagie dans de rares cas. Une fausse-route (inhalation d'aliments ingérés) risque de se produire chez les patients présentant une dysphagie ou sous l'effet d'un surdosage aigu.

Atteintes hépato-biliaires :

Une élévation transitoire et asymptomatique des enzymes hépatiques et, de façon rare, une hépatite ou un ictère cholestatique peuvent survenir. Très rarement, des cas de nécrose hépatique fulminante ont été signalés. En cas d'apparition d'un ictère, le traitement par Leponex doit être arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés.

Atteintes rénales :

Des cas isolés de néphrite interstitielle aiguë ont été observés en association à un traitement par Leponex.

Atteintes des organes de reproduction :

De très rares cas de priapisme ont été signalés.

Troubles généraux :

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés chez des patients recevant Leponex en monothérapie ou en association à du lithium ou à d'autres médicaments agissant sur le SNC.

Des réactions aiguës de sevrage ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau des effets indésirables :

Le Tableau 4 ci-dessous résume les effets indésirables signalés spontanément et lors des essais cliniques.

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 - < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 - < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 - < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 4 : Fréquence estimée des événements indésirables survenus sous traitement, d'après les notifications spontanées et lors des essais cliniques :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie/diminution des GB/neutropénie, éosinophilie, leucocytose
Peu fréquent	Agranulocytose
Rare	Anémie
Très rare	Thrombopénie, thrombocytémie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Angio-œdème*, vasculite leucocytoclastique*
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Pseudo-phéochromocytome*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Rare	Diabète, tolérance au glucose diminuée
Très rare	Coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose, hyperglycémie sévère, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dysarthrie
Peu fréquent	Dysphémie
Rare	Agitation, nervosité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence/sédation, sensation vertigineuse
Fréquent	Crises épileptiques/convulsions/secousses myocloniques, symptômes extrapyramidaux, akathisie, tremblements, rigidité, céphalée
Peu fréquent	Syndrome malin des neuroleptiques
Rare	Confusion, délire
Très rare	Dyskinésies tardives, symptômes obsessionnels compulsifs
Fréquence indéterminée	Syndrome cholinergique (après un arrêt brutal)*, modifications de l'électroencéphalogramme*, syndrome de la tour de Pise (pleurothotonus)*
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie
Fréquent	Modifications de l'électrocardiogramme
Rare	Collapsus circulatoire, arythmies, myocardite, péricardite/épanchement péricardique
Très rare	Cardiomyopathie, arrêt cardiaque
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde pouvant être fatal*, douleur thoracique/angor*
Affections vasculaires	
Fréquent	Syncope, hypotension orthostatique, hypertension
Rare	Thromboembolie
Fréquence indéterminée	Thromboembolie veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Fausse-route, pneumonie et infection du tractus respiratoire inférieur pouvant être fatal
Très rare	Dépression ou arrêt respiratoire
Fréquence indéterminée	Congestion nasale*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation, sialorrhée
Fréquent	Nausées, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche
Rare	Dysphagie
Très rare	Occlusion intestinale/iléus paralytique/fécalome, augmentation de volume de la glande parotide
Fréquence indéterminée	Diarrhée*, gêne abdominale/brûlures d'estomac/dyspepsie*, colites*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
Rare	Pancréatite, hépatite, ictère cholestatique
Très rare	Nécrose hépatique fulminante
Fréquence indéterminée	Stéatose hépatique*, nécrose hépatique*, hépatotoxicité*, fibrose hépatique*, cirrhose hépatique*, troubles hépatiques incluant ces événements hépatiques conduisant à des conséquences engageant le pronostic vital telles que des lésions du foie (hépatiques, cholestatiques et mixtes), une insuffisance hépatique pouvant être fatale et une transplantation hépatique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Réactions cutanées
Fréquence indéterminée	Trouble de la pigmentation*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire*, spasmes musculaires*, douleurs musculaires*, lupus systémique érythémateux*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Très rare	Néphrite interstitielle
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale*, énurésie nocturne*
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Priapisme
Fréquence indéterminée	Éjaculation rétrograde*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hyperthermie bénigne, perturbations de la sudation et de la régulation thermique, fièvre, fatigue
Très rare	Mort subite inexpliquée
Investigations	
Rare	Augmentation de la CPK

* Effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation via les rapports de cas spontanés et de la littérature.

De très rares cas de tachycardie ventriculaire et d'allongement de l'intervalle QT qui pourraient être associés à des torsades de pointes ont été observés bien qu'il n'y ait pas de relation clairement établie avec l'utilisation de ce médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Parmi les cas de surdosage aigu intentionnel ou accidentel en Leponex, pour lesquels l'évolution est connue, la mortalité s'établit à ce jour aux environs de 12 %. La plupart des décès ont fait suite à une décompensation cardiaque ou une pneumopathie d'inhalation et se sont produits après l'ingestion de doses supérieures à 2000 mg. Des cas d'évolution favorable ont été signalés pour des patients ayant absorbé plus de 10 000 mg de clozapine. Par contre, chez un petit nombre de sujets adultes, essentiellement chez ceux qui n'avaient jamais été exposés à Leponex, l'ingestion de doses aussi faibles que 400 mg a provoqué des états comateux menaçant le pronostic vital et, dans un cas, le décès. Chez de jeunes enfants, la prise de 50 à 200 mg a entraîné une sédation profonde ou un coma, mais n'a jamais été létale.

Signes et symptômes :

Somnolence, léthargie, aréflexie, coma, confusion, hallucinations, agitation, délire, symptômes extrapyramidaux, hyperréflexie, convulsions ; sialorrhée, mydriase, vision floue, labilité thermique, hypotension, collapsus vasculaire, tachycardie, arythmie cardiaque ; pneumopathie d'inhalation, dyspnée, dépression ou insuffisance respiratoire.

Traitement :

Lavage gastrique et/ou administration de charbon activé dans les 6 heures suivant l'ingestion du médicament. Une dialyse péritonéale ou sanguine ne semble pas être efficace. Traitement symptomatique sous surveillance cardiaque continue, surveillance des signes vitaux, contrôle électrolytique et de l'équilibre acido-basique. Pour traiter l'hypotension, l'emploi d'épinéphrine doit être évité compte tenu de la possibilité d'un effet inverse de l'épinéphrine.

Une surveillance médicale étroite est nécessaire pendant au moins 5 jours en raison de la possibilité d'effets différés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antipsychotique : Diazépines, Oxazépines et Thiazépines, code ATC : N05AH02.

Mécanisme d'action :

Leponex est un médicament antipsychotique différent des antipsychotiques classiques.

Lors d'expérimentations pharmacologiques chez l'animal, cette molécule n'induit pas de catalepsie et n'inhibe pas le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine ou l'amphétamine. Elle ne possède qu'une faible affinité inhibitrice pour les récepteurs dopaminergiques D_1 D_2, D_3 et D_5, mais exerce une forte activité bloquante du récepteur D_4.

Effets pharmacodynamiques :

Leponex a de puissants effets anti-α-adrénergique, anticholinergique, antihistaminique et inhibiteur de la réaction d'éveil. Il possède également des propriétés antisérotoninergiques.

Efficacité et sécurité clinique :

Sur le plan clinique, Leponex provoque une sédation rapide et intense et a des effets antipsychotiques chez les patients schizophrènes résistants à d'autres traitements antipsychotiques. Chez ces patients, Leponex a montré qu'il était efficace à la fois sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie principalement dans les études à court terme. Lors d'un essai clinique réalisé en ouvert chez 319 patients résistants à d'autres traitements antipsychotiques, traités pendant 12 mois, une amélioration clinique importante a été observée chez 37 % des patients au cours de la première semaine de traitement et chez 44 % supplémentaires à la fin des 12 mois. L'amélioration était définie comme une réduction d'environ 20 % par rapport à la valeur initiale du score de la Brief Psychiatric Rating Scale. De plus, une amélioration partielle du dysfonctionnement cognitif a été décrite.

Comparé aux autres antipsychotiques classiques, Leponex induit moins de réactions extrapyramidales majeures telles que dystonie aiguë, effets secondaires de type parkinsonien et akathisie. Contrairement aux antipsychotiques classiques, Leponex n'entraîne que peu ou pas d'augmentation de la concentration de prolactine et entraîne donc moins fréquemment les effets indésirables tels que gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée et impuissance.

La granulopénie et l'agranulocytose, des effets indésirables potentiellement graves dus au traitement par Leponex, ont des incidences estimées respectivement de 3 % et 0,7 %. Compte tenu de ce risque, le traitement par Leponex doit être limité aux patients résistants ou aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué (cf Indications) et chez lesquels une surveillance hématologique régulière peut être effectuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le taux d'absorption de Leponex administré par voie orale varie de 90 à 95 %. La vitesse et le taux d'absorption sont indépendants de la prise alimentaire.

Leponex a un effet de premier passage hépatique modéré, de sorte que sa biodisponibilité absolue se chiffre entre 50 et 60 %.

Distribution :

A l'équilibre, en cas de prise biquotidienne, le pic des concentrations sanguines est atteint en moyenne en 2,1 heures (entre 0,4 et 4,2 heures) et le volume de distribution est de 1,6 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

Biotransformation/métabolisme :

Leponex est presque complètement métabolisé avant l'excrétion par les CYP1A2 et CYP3A4, et dans une certaine mesure par les CYP2C19 et CYP2D6. Parmi les principaux métabolites, seul le métabolite déméthyl est actif. Son activité pharmacologique ressemble à celle de la clozapine, mais est considérablement plus faible et de plus courte durée.

Élimination :

L'élimination de la clozapine est biphasique, sa demi-vie d'élimination est de 12 heures (entre 6 et 26 heures). Après une prise unique de 75 mg, la demi-vie d'élimination moyenne est de 7,9 heures ; elle passe à 14,2 heures lorsque l'état d'équilibre est atteint par administration quotidienne de 75 mg pendant au moins 7 jours. On ne trouve que des traces de médicament inchangé dans les urines et les fèces, environ 50 % de la dose administrée étant excrétée sous la forme de métabolites dans les urines et 30 % dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité :

Le fait d'augmenter la dose de 37,5 mg à 75 mg et 150 mg administrés en deux prises quotidiennes se traduit à l'état d'équilibre par une augmentation linéaire proportionnelle à la dose de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques/temps (ASC) et des concentrations plasmatiques minimales et maximales.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques basées sur les études conventionnelles concernant l'innocuité, la pharmacologie, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité et le potentiel carcinogène n'ont pas mis en évidence de risque particulier de la clozapine pour l'espèce humaine (pour la toxicité sur la reproduction, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Renouvellement possible par les spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie.
Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.
Le médecin note sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée (date) et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles, et tient à jour un carnet de suivi fourni au pharmacien d'hôpital par le titulaire de l'AMM.
AMM 3400927371189 (1991, RCP rév 01.12.16) 7 cp 25 mg.
3400927371240 (1991, RCP rév 01.12.16) 14 cp 25 mg.
3400927371301 (1991, RCP rév 01.12.16) 28 cp 25 mg.
3400927371998 (1991, RCP rév 01.12.16) 14 cp 100 mg.
3400927372070 (1991, RCP rév 01.12.16) 28 cp 100 mg.
Prix : 1,17 € (7 comprimés à 25 mg).
2,04 € (14 comprimés à 25 mg).
4,19 € (28 comprimés à 25 mg).
9,29 € (14 comprimés à 100 mg).
19,08 € (28 comprimés à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

LEPTICUR ®
tropatépine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 10 mg (blanc) : Boîte de 30.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.
Solution injectable à 10 mg : Ampoule de 2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé :	p cp
Tropatépine (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipients : povidone, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, lactose.

Solution injectable :	p amp
Tropatépine (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipient : eau ppi.

DC INDICATIONS
Comprimé :
Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.
Solution injectable :
Correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extrapyramidal induites par les neuroleptiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Comprimé :
Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques : la posologie est variable et doit être adaptée à l'ancienneté et à l'intensité des troubles ainsi qu'à la susceptibilité individuelle.
Elle est en moyenne de 2 à 3 comprimés par jour.
Solution injectable : 1 à 2 ampoules/jour selon l'intensité des troubles, par voie IM ou IV lente.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie connue à la tropatépine ou à l'un des constituants de ce médicament.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Cardiopathies décompensées.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- L'interruption brutale du traitement anticholinergique peut comporter des risques de déséquilibre de la correction du syndrome parkinsonien.
- Risque d'aggravation d'une détérioration intellectuelle dans les démences, en particulier chez les patients parkinsoniens.
- La survenue d'un iléus paralytique pouvant être révélée par une distension et des douleurs abdominales impose une prise en charge d'urgence.
- Une éventuelle pharmacodépendance à la tropatépine ne peut être exclue.
- Forme comprimé : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque d'apparition de confusion mentale. Surveillance clinique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1 sédatifs, antispasmodiques atropiniques, autres antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques, clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données animales sont insuffisantes pour conclure. Au cours du 1er trimestre de la grossesse, les données cliniques pour la tropatépine, à ce jour, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.
Chez le nouveau-né, un traitement par la tropatépine en fin de grossesse peut être responsable d'effets liés à ses propriétés atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, rétention urinaire, retard à l'émission de méconium).
Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la tropatépine au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme.
S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par tropatépine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.
ALLAITEMENT :
En l'absence des données de passage dans le lait de la tropatépine, et en raison de la possible survenue d'effets anticholinergiques chez le nouveau-né, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de troubles de l'accommodation liés à l'utilisation de ce produit. Dans ce cas, la conduite automobile est contre-indiquée.
Il faut toutefois remarquer que les indications de Lepticur concernent le plus souvent des malades pour lesquels la conduite de véhicules n'est pas recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Comme avec tous les anticholinergiques, des effets atropiniques peuvent être observés :
- Sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, hypertonie oculaire, troubles mictionnels, constipation.

Ils cèdent rapidement, soit de façon spontanée, soit après une réduction de la posologie.
- De rares cas de confusion.
- De très rares cas d'iléus paralytique ont été rapportés en association avec d'autres médicaments anticholinergiques, comme les neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Avec Lepticur solution injectable, on peut parfois observer des indurations au point d'injection, notamment en cas d'administration prolongée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes : Ceux de l'intoxication aiguë par les anticholinergiques : mydriase, agitation, confusion, hallucinations, convulsions, hyperventilation, tachycardie, hyperthermie.
Traitement : Évacuation du toxique, traitement symptomatique ; antidote proposé : néostigmine 0,5 à 2,5 mg, en injection IM ou IV lente.

PP PHARMACODYNAMIE
Antiparkinsonien anticholinergique (code ATC : N04AA12).
Pharmacologiquement, la tropatépine présente des propriétés anticholinergiques centrales ; elle entraîne aussi des effets périphériques parasympatholytiques, mais l'expérimentation animale a montré que ceux-ci n'apparaissaient qu'à des doses plus élevées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'élimination urinaire se fait sous forme de tropatépine inchangée, de desméthyltropatépine et, surtout, de sulfoxyde de tropatépine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimé :
Durée de conservation : 3 ans.
Solution injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400931405009 (1973/89, RCP rév 24.06.14) 30 cp.
3400957489670 (2009) 50 cp.
3400931756163 (1974/86, RCP rév 03.03.08) sol inj.
Prix : 3,63 € (30 comprimés Lepticur).
3,60 € (1 ampoule Lepticur).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LEPTICUR PARK voie orale
tropatépine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Neurologie / Antiparkinsoniens

LERCAPRESS ® 20 mg/20 mg
énalapril, lercanidipine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 20 mg/20 mg (de 12 mm, rond et biconvexe ; orange) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION	p cp
Énalapril (DCI) maléate	20 mg
(soit en énalapril : 15,29 mg/cp)	
Lercanidipine (DCI) chlorhydrate	20 mg
(soit en lercanidipine : 18,88 mg/cp)	

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K30, bicarbonate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 5cP, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E 172), talc, oxyde de fer jaune (E 172).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (204 mg/cp).

DC INDICATIONS
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en substitution chez les patients dont la pression artérielle est correctement contrôlée par l'administration séparée d'énalapril 20 mg et de lercanidipine 20 mg pris simultanément.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie usuelle recommandée est de 1 comprimé par jour, à prendre au moins 15 minutes avant le repas.
CTJ : 0,53 € (90 cp) à 0,56 € (30 cp).
Chez les sujets âgés :
La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir « Utilisation en cas d'insuffisance rénale »).
Utilisation en cas d'insuffisance rénale :
Lercapress est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.
Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :
Lercapress est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.
Population pédiatrique :
Dans cette indication, l'utilisation de Lercapress dans la population pédiatrique n'est pas recommandée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Précautions à prendre avant l'administration de ce médicament :
- Le traitement doit être administré de préférence le matin, au moins 15 minutes avant le petit déjeuner.
- Ce médicament ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (cf Contre-indications, Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives ou aux autres excipients listés dans la rubrique Composition.
Lercapress ne doit pas être pris en cas de :
- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'angiœdème lié à un traitement antérieur par un IEC.
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- Au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche, y compris sténose aortique.
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée.
- Angor instable.
- Infarctus du myocarde datant de moins d'un mois.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), patients dialysés.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En association avec :
  - les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Interactions),
  - la ciclosporine (cf Interactions),
  - le jus de pamplemousse (cf Interactions).
- L'association de Lercapress à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) : cf Interactions, Pharmacodynamie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Hypotension symptomatique :
Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir chez les patients hypertendus traités par énalapril en cas de déplétion hydrique préalable (traitement par diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhées ou vomissements) (cf Interactions). Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Le risque est plus important chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, se caractérisant par l'utilisation de doses élevées de diurétique de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle.
Chez ces patients, le traitement doit être commencé sous contrôle médical et les patients doivent être suivis étroitement à chaque fois que la posologie d'énalapril et/ou du diurétique est ajustée. Des précautions similaires peuvent s'appliquer aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Si une hypotension survient, le patient doit être allongé et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline isotonique. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut être continué sans difficulté, dès l'augmentation de la pression artérielle, après remplissage vasculaire.
Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque mais présentant une pression artérielle normale ou faible, une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut survenir avec l'énalapril. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas une raison pour interrompre le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la posologie et/ou l'interruption du diurétique et/ou de l'énalapril peuvent être nécessaires.
Maladie sinusale :
Des précautions particulières sont recommandées lors de l'utilisation de la lercanidipine chez les patients présentant une maladie sinusale (non porteurs d'un stimulateur cardiaque).
Dysfonction ventriculaire gauche et cardiopathie ischémique :
Même si des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, des précautions doivent être prises en cas de traitement par inhibiteurs calciques chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Il a été suggéré que les patients atteints de cardiopathie ischémique présentent un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par certaines dihydropyridines à courte durée d'action. Même si la lercanidipine est une molécule à longue durée d'action, la prudence est recommandée chez ces patients.
Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent entraîner des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant une angine de poitrine préexistante peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés (cf Effets indésirables).
Utilisation en cas d'insuffisance rénale :
Le traitement avec l'énalapril doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Le contrôle systématique de la kaliémie et de la créatinémie au cours d'un traitement par énalapril fait partie de la surveillance normale chez ces patients.
Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec l'énalapril, surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale, sous énalapril, est habituellement réversible.
Chez certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante, l'association d'énalapril avec un diurétique peut entraîner une augmentation de l'urémie et de la créatininémie. Une diminution de la dose d'énalapril et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. Cette situation devrait évoquer la possibilité d'une sténose des artères rénales sous-jacente (cf « Hypertension rénovasculaire »).
Hypertension rénovasculaire :
Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale si les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère de leur seul rein fonctionnel sont traités par des IEC. L'insuffisance rénale peut survenir avec des modifications même mineures de la créatinémie.
Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite, avec de faibles doses puis une adaptation prudente de la posologie et un suivi de la fonction rénale.
Transplantation rénale :
Il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de lercanidipine ou d'énalapril chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Par conséquent, le traitement de ces patients par Lercapress est déconseillé.
Insuffisance hépatique :
L'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être potentialisé chez les patients ayant une dysfonction hépatique.
Rarement, un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (parfois fatale) a été observé avec un traitement par les IEC. Le mécanisme de ce syndrome n'a pas été clairement élucidé. Les patients qui développent un ictère ou une augmentation marquée des

enzymes hépatiques avec les IEC doivent arrêter la prise de l'IEC et recevoir une prise en charge appropriée.

Neutropénie/agranulocytose :

Des cas de neutropénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie ou d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des IEC. La neutropénie survient rarement chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun facteur de risque. L'énalapril doit être administré avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol, de la procaïnamide, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale ou s'ils présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez ce type de patients, un contrôle régulier de la numération leucocytaire est recommandé et les patients doivent être avertis de reporter tout signe d'infection à leur médecin.

Hypersensibilité/angiœdème :

Un angiœdème avec atteinte du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par IEC, dont l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans de tels cas, l'énalapril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé étroitement afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de le laisser sortir de l'hôpital.

Même dans les cas où seul un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, est observé, une observation prolongée peut être nécessaire pour ces patients car le traitement par les antihistaminiques et les corticostéroïdes, peut ne pas être suffisant.

De très rares cas d'angiœdème avec atteinte laryngée ou linguale fatals ont été rapportés. Les patients présentant un œdème de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, en particulier ceux ayant des antécédents de chirurgie des voies respiratoires.

En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié peut être nécessaire par une solution adrénaline sous-cutanée diluée 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures pour assurer la perméabilité des voies aériennes, il doit être entrepris rapidement.

Une incidence plus élevée d'angiœdème sous traitement par IEC a été rapportée chez les populations noires.

Les patients ayant un antécédent d'angiœdème non lié à la prise d'IEC peuvent avoir un risque augmenté d'angiœdème s'ils reçoivent un IEC (cf Contre-indications).

Réactions anaphylactoïdes lors de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères :

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'un traitement de désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez des patients prenant concomitamment un IEC. Ces réactions peuvent être évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL :

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran chez des patients prenant concomitamment un IEC. Ces réactions peuvent être évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Hypoglycémie :

Une surveillance étroite de la glycémie doit être initiée, en particulier au cours du premier mois de traitement par un IEC chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (cf Interactions) car il y a une risque d'hypoglycémie.

Toux :

Une toux a été rapportée avec l'utilisation d'IEC. De façon caractéristique, cette toux est non productive, persistante, et disparaît à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être également envisagée comme un diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie :

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril inhibe la formation d'angiotensine II en réponse à la libération de rénine. Si une hypotension résultant de ce mécanisme se produisait, elle pourrait être corrigée par un remplissage vasculaire.

Hyperkaliémie :

Une augmentation de la kaliémie a été observée chez certains patients traités par IEC, y compris l'énalapril. Les facteurs de risque d'une survenue d'une hyperkaliémie sont : l'insuffisance rénale, l'altération de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents et en particulier une déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, et un traitement concomitant avec d'autres médicaments provoquant une augmentation de la kaliémie (ex : héparine). L'utilisation des suppléments potassiques, des diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie, particulièrement chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'hyperkaliémie peut causer de graves arythmies, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de l'énalapril avec l'une des substances mentionnées ci-dessus est jugée nécessaire, elle doit être utilisée avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Lithium :

L'association du lithium et de l'énalapril est normalement déconseillée.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Inducteurs du CYP3A4 :

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anticonvulsivants (ex : phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations sériques de lercanidipine, et ainsi l'effet hypotenseur peut être diminué (cf Interactions).

Particularités ethniques :

Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients. Ceci peut être éventuellement expliqué par des concentrations plasmatiques de rénine souvent plus faibles dans la population noire hypertendue.

Grossesse :

Lercapress est contre-indiqué à partir du 2e trimestre de grossesse et est déconseillé pendant le 1er trimestre. Les IEC tels que l'énalapril ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes en âge de procréer de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le traitement par lercanidipine est déconseillé pendant la grossesse ou chez les femmes souhaitant être enceintes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Allaitement :

Lercapress est déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Utilisation chez l'enfant :

En l'absence de données cliniques, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées chez les enfants.

Alcool :

L'alcool doit être évité, car il peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (cf Interactions).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'effet antihypertenseur de Lercapress pourrait être potentialisé par d'autres antihypertenseurs tels que les diurétiques, les bêtabloquants, les alphabloquants et d'autres substances.

De plus, les interactions suivantes ont été observées avec l'un ou l'autre des constituants de cette association fixe.

Maléate d'énalapril :

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Diurétiques épargneurs potassiques ou supplémentation de potassium : les IEC atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs potassiques (ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les sels de substitution contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Si leur utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie avérée, ils devront être administrés avec prudence et nécessiteront un contrôle fréquent de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse : un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion de la volémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration d'un traitement par énalapril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être diminués par un arrêt du diurétique, en corrigeant la volémie, par l'apport de sel ou en instaurant un traitement avec une dose faible d'énalapril.
- Autres antihypertenseurs : l'administration concomitante d'énalapril et d'autres antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'administration concomitante de trinitrine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle.
- Lithium : lors de l'administration simultanée de lithium et d'IEC, une augmentation réversible des concentrations de lithium et une toxicité ont été rapportées. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter les concentrations sériques de lithium et accroître sa toxicité potentielle avec les IEC. De ce fait, l'administration d'énalapril avec du lithium est déconseillée. Cependant, si cette association est nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être mise en place (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidépresseurs tricycliques/neuroleptiques/anesthésiques/narcotiques : l'administration concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques, de neuroleptiques et d'IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) : un traitement par AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut réduire l'effet des diurétiques et des autres médicaments antihypertenseurs. Ainsi, les effets antihypertenseurs des ARA II ou des IEC peuvent être diminués par les AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs COX-2.
  La coadministration d'un AINS (incluant les inhibiteurs de la COX-2) et d'un ARA II ou d'un IEC a un effet cumulatif sur l'augmentation de la kaliémie, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Cet effet est généralement réversible. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir rarement, particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou déshydratés (notamment ceux sous traitement diurétiques). Ainsi, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Les patients doivent être hydratés en conséquence et leur fonction rénale surveillée, après l'initiation du traitement concomitant, et de façon régulière ensuite.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (caractérisées par des symptômes de type : rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été notifiées dans quelques rares cas de patients recevant un traitement par des sels d'or injectables (aurothiomalate sodique) et un traitement concomitant par un IEC, dont l'énalapril.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
- Antidiabétiques : des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut entraîner un effet hypoglycémiant plus important, voire un risque d'hypoglycémie. Ces cas sont plus susceptibles de survenir dans les premières semaines du traitement associé, ainsi que chez des patients ayant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Alcool : l'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.
- Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β-bloquants : l'énalapril peut être administré avec de l'acide acétylsalicylique (à des doses appropriées pour une prophylaxie cardiovasculaire), de même qu'avec les thrombolytiques et les β-bloquants.

Lercanidipine :

- Inhibiteurs du CYP3A4 : la lercanidipine étant métabolisée par l'enzyme CYP3A4, l'administration simultanée d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 peut interagir avec le métabolisme et l'excrétion de la lercanidipine. L'association de lercanidipine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine) est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a montré une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de lercanidipine (une augmentation d'un facteur 15 de l'aire sous la courbe [AUC] et une augmentation d'un facteur 8 de la Cmax de l'énantiomère S-lercanidipine).
- Ciclosporine : la ciclosporine et la lercanidipine ne doivent pas être administrées simultanément (cf Contre-indications). L'administration concomitante de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Une étude sur des jeunes volontaires sains a montré que les concentrations plasmatiques de lercanidipine restent inchangées lorsque la ciclosporine est administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, alors que l'AUC de la ciclosporine augmente de 27 %. L'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une élévation des concentrations plasmatiques de lercanidipine d'un facteur 3 et une augmentation de 21 % de l'AUC de la ciclosporine.
- Jus de pamplemousse : la lercanidipine ne doit pas être prise avec du jus de pamplemousse (cf Contre-indications). Comme pour les autres dihydropyridines, le métabolisme de la lercanidipine peut être inhibé par la prise de jus de pamplemousse, ce qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité systémique et de l'effet hypotenseur de la lercanidipine.
- Alcool : l'alcool doit être évité car il peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Substrats du CYP3A4 : une attention particulière est nécessaire en cas d'association de lercanidipine avec des substrats du CYP3A4 comme la terfénadine, l'astémizole, les antiarythmiques de classe III (ex : amiodarone, quinidine).
- Inducteurs du CYP3A4 : en cas d'administration concomitante de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4, comme les anticonvulsivants (ex : phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine, une attention particulière est requise, car l'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être diminué. La pression artérielle doit donc être contrôlée plus fréquemment.
- Digoxine : l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine chez des patients sous traitement chronique par la β-méthyldigoxine n'a mis en évidence aucun signe d'interaction pharmacocinétique. Lors d'un traitement par digoxine chez des volontaires sains après administration de 20 mg de lercanidipine, une augmentation moyenne de 33 % de la Cmax de la digoxine a été mise en évidence, alors que ni l'AUC ni la clairance rénale n'ont été significativement modifiées. Les signes cliniques d'une intoxication à la digoxine doivent être étroitement surveillés chez les patients sous traitement concomitant par digoxine.
- Midazolam : après administration orale simultanée de 20 mg de midazolam chez des volontaires sains âgés, l'absorption de la lercanidipine augmente (d'environ 40 %) et son pic d'absorption diminue (tmax passant de 1,75 à 3 heures). Les concentrations de midazolam sont restées inchangées.
- Métoprolol : lors de l'administration simultanée de lercanidipine et de métoprolol, un β-bloquant éliminé majoritairement par voie hépatique, la biodisponibilité du métoprolol est restée inchangée, alors que celle de la lercanidipine a été réduite de 50 %. Cet effet peut être causé par la diminution du flux sanguin hépatique par les bêtabloquants et pourrait donc également se produire avec d'autres spécialités de cette classe thérapeutique. Néanmoins, l'administration concomitante de lercanidipine et des bêtabloquants est sans danger.
- Cimétidine : l'administration concomitante d'une dose quotidienne de 800 mg de cimétidine n'entraîne aucune modification significative des concentrations plasmatiques de lercanidipine. A doses plus élevées, la prudence est de rigueur, car la biodisponibilité de la lercanidipine et, par conséquent, son effet hypotenseur peuvent être augmentés.
- Fluoxétine : une étude d'interaction avec la fluoxétine (un inhibiteur du CYP2D6 et du CYP3A4), réalisée chez des volontaires sains âgés de 65 ± 7 ans (moyenne, écart-type), n'a pas montré de modification clinique significative de la pharmacocinétique de la lercanidipine.
- Simvastatine : l'administration répétée d'une dose de 20 mg de lercanidipine simultanément à 40 mg de simvastatine n'a entraîné aucune modification significative de l'AUC de la lercanidipine, mais a entraîné une augmentation de 56 % de l'AUC de la simvastatine et une augmentation de 28 % de l'AUC de son principal métabolite actif, le bêta-hydroxyacide. Il est peu probable que de telles modifications soient pertinentes sur le plan clinique. Aucune interaction n'est attendue si la lercanidipine est administrée le matin et la simvastatine le soir, tel qu'il est indiqué pour ce type de médicaments.
- Warfarine : l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine à des volontaires sains à jeun n'a pas modifié la pharmacocinétique de la warfarine.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions ont été uniquement réalisées chez des adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Énalapril :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC (énalapril) est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui

envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). Un oligohydramnios maternel, signe probable d'une fonction rénale diminuée, a été signalé et peut entraîner des contractures des membres, des déformations crâniofaciales et une hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lercanidipine :

Les études chez l'animal effectuées sur la lercanidipine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais ceux-ci ont été observés avec d'autres composés de type dihydropyridine.

Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à la lercanidipine n'est disponible. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée au cours de la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer, en l'absence de contraception efficace.

Association énalapril - lercanidipine :

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation du maléate d'énalapril/lercanidipine chez la femme enceinte. Les études animales sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).

Par conséquent, l'utilisation de Lercapress est contre-indiquée durant les 2e et 3e trimestres de la grossesse et elle est déconseillée au cours du 1er trimestre de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, en l'absence d'une méthode contraceptive efficace.

ALLAITEMENT :

Énalapril :

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de Lercapress est déconseillée chez les femmes qui allaitent des enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque potentiel d'effets secondaires cardiovasculaires et rénaux chez l'enfant, et de l'expérience clinique insuffisante.

Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de Lercapress peut être envisagée, si ce traitement est nécessaire pour la mère et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

Lercanidipine :

L'excrétion de la lercanidipine dans le lait maternel est inconnue.

Association énalapril - lercanidipine :

En conséquence, l'utilisation de Lercapress est déconseillée pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut nuire à la fertilité. En cas d'échecs répétés de fécondations *in vitro*, et en l'absence d'une autre explication, la possibilité que les inhibiteurs calciques soient à l'origine de ces échecs doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les expériences cliniques avec Lercapress et ses composants suggèrent qu'une altération de l'aptitude à conduire et à utiliser des machines est peu probable. Cependant, la prudence est recommandée en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et, dans de rares cas, de somnolence (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'innocuité de Lercapress avait été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées, en double aveugle et dans deux phases ouvertes d'extension à long terme. Au total, 1 141 patients ont reçu Lercapress à la dose 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg. Les effets indésirables de cette association fixe sont comparables à ceux observés lors de l'administration de l'un ou de l'autre de ses constituants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement avec Lercapress sont la toux (4,03 %), les étourdissements (1,67 %) et les maux de tête (1,67 %).

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec Lercapress 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg, et pour lesquels il existe un lien de causalité, sont décrits dans le tableau suivant, selon le système de classe organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), non connu (impossible à estimer d'après les données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Diminution de l'hémoglobine
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Étourdissement postural
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension
Rare	Défaillance circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Rare	Sécheresse de la gorge, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, nausées
Rare	Dyspepsie, atteinte linguale, œdème des lèvres, diarrhée, sécheresse buccale, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des ALAT et ASAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème
Rare	Angiœdème, gonflement du visage, dermatite, éruption cutanée, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie
Rare	Nycturie, polyurie
Affections du système de reproduction et du sein	
Rare	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue, sensation de chaleur, œdèmes périphériques

Les effets indésirables survenus chez un seul patient sont déclarés à des fréquences rares.

Description des effets indésirables spécifiques des molécules en monothérapie :

Certains effets indésirables fréquemment observés avec l'énalapril et la lercanidipine en monothérapie ont aussi été rapportés dans l'étude clinique, randomisée en double aveugle. L'incidence de ces effets indésirables est indiquée dans le tableau ci-dessous :

	Placebo (n = 113)	E20 (n = 111)	L20 (n = 113)	E20/L20 (n = 116)
Effets indésirables totaux	5,3 %	10,8 %	8,8 %	8,6 %
Toux	1,8 %	3,6 %	-	1,7 %
Étourdissement	-	1,8 %	-	0,9 %
Céphalée	0,9 %	0,9 %	1,8 %	0,9 %
Œdème périphérique	0,9 %	-	1,8 %	-
Tachycardie	-	1,8 %	3,5 %	0,9 %
Palpitation	-	0,9 %	0,9 %	-
Bouffée vasomotrice	-	-	1,8 %	0,9 %
Éruption cutanée	-	0,9 %	0,9 %	-
Fatigue	-	-	-	0,9 %

Autres informations sur les composants seuls :

Des effets indésirables rapportés avec l'un des composants (énalapril ou lercanidipine) peuvent être observés avec Lercapress, même s'ils n'ont pas été observés lors des essais cliniques ou pendant la commercialisation.

Énalapril seul :

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie (y compris formes aplasiques et hémolytiques).
- Rare : neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.

Affections endocrines :
- Non connu : syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux et psychiatriques :
- Fréquent : céphalées, dépression.
- Peu fréquent : état confusionnel, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésies, vertiges.
- Rare : cauchemars, troubles du sommeil.

Affections oculaires :
- Très fréquent : vision trouble.

Affections cardiovasculaires :
- Très fréquent : étourdissements.
- Fréquent : hypotension (y compris hypotension orthostatique), syncope, douleur thoracique, arythmie, angor, tachycardie.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique, palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral* probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : syndrome de Raynaud.

* L'incidence est comparable dans les groupes placebo et groupe contrôle actif dans les essais cliniques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : toux.
- Fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : rhinorrhée, douleur pharyngolaryngée et dysphonie, bronchospasme/asthme.
- Rare : infiltration pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales, dysgueusie.
- Peu fréquent : iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritation gastrique, bouche sèche, ulcère gastroduodénal.
- Rare : stomatite, stomatite aphteuse, glossite.
- Très rare : angiœdème intestinal.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : insuffisance hépatique, hépatite cytolytique ou cholestatique, hépatite incluant la nécrose, cholestase (y compris ictère).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée, hypersensibilité/œdème angioneurotique : angiœdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : hyperhidrose, prurit, urticaire, alopécie.
- Rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie.

Un cortège de symptômes, pouvant inclure un ou l'ensemble des symptômes suivants, a été rapporté : fièvre, sérite, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires (AAN) positifs, élévation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE), éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : atteinte rénale, insuffisance rénale, protéinurie.
- Rare : oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : impuissance.
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : asthénie.
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : crampes musculaires, bouffées vasomotrices, acouphènes, malaise, fièvre.

Examens biologiques :
- Fréquent : hyperkaliémie, augmentation de la créatinémie.
- Peu fréquent : augmentation de l'urémie, hyponatrémie.
- Rare : augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubinémie.

Lercanidipine seule :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques contrôlés ont été céphalées, étourdissements, œdèmes périphériques, tachycardie, palpitations et bouffées vasomotrices, chacun de ces effets survenant chez moins de 1 % des patients.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : hypersensibilité.

Affections psychiatriques :
- Rare : somnolence.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, étourdissements.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie, palpitations.
- Rare : angor.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : bouffées vasomotrices.
- Très rare : syncope.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : nausées, dyspepsie, diarrhée, douleur abdominale, vomissement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : éruption cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : polyurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : œdèmes périphériques.
- Rare : asthénie, fatigue.

Depuis la commercialisation du médicament, les effets indésirables suivants ont été rapportés très rarement (< 1/10 000) : hypertrophie gingivale, augmentations réversibles des concentrations sériques des transaminases hépatiques, hypotension, pollakiurie et douleur thoracique.

Certaines dihydropyridines peuvent, dans de rares cas, provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant un angor préexistant peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses.

Dans des cas isolés, un infarctus du myocarde peut survenir.

La lercanidipine ne paraît pas modifier le bilan glycémique ou lipidique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Depuis la commercialisation, certains cas de surdosage volontaire, avec les doses comprises entre 100 mg et 1000 mg en une prise d'énalapril/lercanidipine, ont nécessité une hospitalisation. Les symptômes rapportés (diminution de la pression artérielle systolique, bradycardie, agitation, somnolence, douleur latérale) peuvent être également dus à l'administration concomitante de doses élevées d'autres médicaments (ex : β-bloquants).

Symptômes du surdosage avec l'énalapril ou la lercanidipine seuls :

Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage rapportées à ce jour avec l'énalapril ont été une hypotension sévère (débutant environ 6 heures après l'ingestion des comprimés) associée à un blocage du système rénine-angiotensine et une stupeur.

D'autres symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comporter : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Après ingestion de 300 et 440 mg d'énalapril, les concentrations d'énalaprilate sont respectivement 100 et 200 fois supérieures à celles habituellement observées avec des doses thérapeutiques.

Comme avec d'autres dihydropyridines, un surdosage pourrait provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et tachycardie réflexe.

Traitement des cas de surdosages avec l'énalapril ou la lercanidipine seuls :

Le traitement recommandé du surdosage pour l'énalapril est une perfusion intraveineuse de solution saline isotonique. En cas d'hypotension, le patient doit être allongé les pieds surélevés. Si possible, un traitement avec une perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines par voie intraveineuse peut également être envisagé. Si l'ingestion des comprimés est récente, des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril doivent être prises (ex : vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants ou de sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation d'un stimulateur cardiaque est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatinine doivent être surveillés en continu.

Pour la lercanidipine, en cas d'hypotension sévère, de bradycardie et de perte de conscience, un traitement cardiovasculaire peut être utile, avec administration intraveineuse d'atropine pour compenser la bradycardie.

Compte tenu de l'action pharmacologique prolongée de la lercanidipine, l'état cardiovasculaire des patients ayant subi un surdosage doit être surveillé pendant au moins 24 heures. Il n'existe aucune information sur l'utilité d'une dialyse. Ce médicament étant fortement lipophile, il est très peu probable que les concentrations plasmatiques puissent renseigner sur la durée de la période à risque. Une dialyse peut ne pas être efficace.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteur calcique : énalapril et lercanidipine (code ATC : C09BB02).

Lercapress 20 mg/20 mg est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril 20 mg) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine 20 mg), deux composés antihypertenseurs avec un mécanisme d'action complémentaire permettant le contrôle de la pression artérielle chez les patients atteints d'une hypertension essentielle.

Énalapril :

Le maléate d'énalapril est un sel de l'énalapril, un dérivé de deux acides aminés, la L-alanine et la L-proline.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasopressive.
Après absorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.
Puisque l'ECA est identique à la kininase II, l'énalapril peut également inhiber la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, le rôle de ce mécanisme dans les effets thérapeutiques de l'énalapril n'est pas encore compris.
Bien que le mécanisme par lequel l'énalapril réduit la pression artérielle soit principalement attribué à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'énalapril a un effet antihypertenseur même chez les patients ayant des concentrations de rénine basses.
L'administration d'énalapril à des patients hypertendus entraîne une diminution de leur pression artérielle en position debout et allongée, sans augmentation significative de leur fréquence cardiaque.
Une hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, un contrôle optimal de la pression artérielle n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement. Une interruption brutale du traitement par énalapril n'est pas associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.
Une inhibition efficace de l'activité de l'ECA se produit normalement entre 2 et 4 heures après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril. Le début de l'effet antihypertenseur est généralement observé après une heure et la réduction maximale de la pression artérielle est observée entre 4 et 6 heures après l'administration. La durée de l'effet est dose-dépendante ; cependant, aux doses recommandées, les effets antihypertenseurs et hémodynamiques persistent pendant au moins 24 heures.
Des études hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ont démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une diminution de la résistance artérielle périphérique et à une augmentation du débit cardiaque avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Suite à l'administration d'énalapril, le débit sanguin rénal a augmenté, tandis que le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signe de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux faibles de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont généralement augmenté.
Des études cliniques à court terme chez des patients diabétiques et non diabétiques ayant une affection rénale ont mis en évidence des diminutions de l'albuminurie et de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale après l'administration d'énalapril.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Atone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]* et VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Lercanidipine :

La lercanidipine est un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines qui inhibe le flux transmembranaire de calcium vers le muscle cardiaque et les muscles lisses. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur est basé sur un effet relaxant direct sur les muscles lisses vasculaires, diminuant ainsi la résistance périphérique totale. Grâce à son coefficient de partage membranaire élevé, la lercanidipine possède un effet antihypertenseur prolongé et est dépourvue d'effet inotrope négatif en raison de sa forte sélectivité vasculaire.
Puisque la vasodilatation est induite très progressivement par la lercanidipine, une hypotension aiguë avec tachycardie réflexe n'a été observée que dans de rares cas chez les patients hypertendus.

Association énalapril/lercanidipine

L'association de ces deux substances a un effet anti-hypertensif additif, réduisant la pression artérielle de manière plus importante que si les molécules étaient seules.
Comme avec d'autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'effet antihypertenseur de la lercanidipine résulte principalement de son énantiomère S.

Lercapress 10 mg/10 mg :

Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, de traitement complémentaire, réalisée chez 342 patients non répondeurs à la lercanidipine 10 mg (définis par une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique a été supérieure de 5,4 mmHg avec l'association énalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg, par rapport au groupe sous lercanidipine 10 mg seule (– 7,7 mmHg *versus* – 2,3 mmHg, p < 0,001) ; la réduction de la pression artérielle diastolique a été supérieure de 2,8 mmHg pour le groupe sous association fixe (– 7,1 mmHg *versus* – 4,3 mmHg, p < 0,001) pour le groupe sous monothérapie.
Le taux de répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 41 % contre 24 % (p < 0,001) pour la pression artérielle systolique, et 35 % contre 24 % (p = 0,032) pour la pression artérielle diastolique. Un pourcentage supérieur significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle systolique (39 % *versus* 22 %, p < 0,001) et de la pression artérielle diastolique (29 % *versus* 19 %, p = 0,023) par rapport aux patients sous monothérapie.
Pendant la phase de suivi à long terme de cette étude, réalisée en ouvert, une titration avec l'association fixe énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg était possible si la pression artérielle restait supérieure à 140/90 mmHg ; 133 patients sur 221 ont eu cette titration et la pression artérielle diastolique a été normalisée pour un tiers des cas.

Lercapress 20 mg/10 mg :

Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, de traitement complémentaire, réalisée chez 327 patients non répondeurs à l'énalapril 20 mg (définis par une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique a été de – 9,8 mmHg avec l'association énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg, par rapport au groupe sous monothérapie (– 6,7 mmHg, p = 0,013) ; la réduction de la pression artérielle diastolique a été de – 9,2 mmHg pour le groupe sous association fixe contre – 7,5 mmHg (p = 0,015) pour le groupe sous monothérapie.
Le taux de répondeurs n'a pas été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 53 % contre 43 % (p = 0,076) pour la pression artérielle diastolique, et 41 % contre 33 % (p = 0,116) pour la pression artérielle systolique. Un pourcentage supérieur mais non significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle diastolique (48 % *versus* 37 %, p = 0,055) et de la pression artérielle systolique (33 % *versus* 28 %, p = 0,325) par rapport aux patients sous monothérapie.

Lercapress 20 mg/20 mg :

Dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo et comparateur actif, avec un plan factoriel, menée sur 1 039 patients atteints d'hypertension artérielle modérée (définie par une pression artérielle diastolique (PAD) entre 100 et 109 mmHg et confirmée par une PAD ⩾ 85 mmHg au domicile, et une pression artérielle systolique (PAS) < 180 mmHg en consultation), les patients sous énalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg ont eu une diminution significative des pressions artérielles diastolique et systolique comparée au placebo (p < 0,001) en consultation et à domicile.
En consultation, des différences ont été observées dans la variation de la PAD par rapport à l'inclusion avec l'association 20 mg/20 mg (– 15,2 mmHg, n = 113) comparativement à l'énalapril 20 mg seul (– 11,3 mmHg, p = 0,004, n = 113) ou à la lercanidipine 20 mg seule (– 13,0 mmHg, p = 0,092, n = 113).
De même, en consultation, des différences ont été observées dans la variation de la PAS par rapport à l'inclusion entre l'association 20 mg/20 mg (– 19,2 mmHg) et la lercanidipine 20 mg seule (– 13,0 mmHg, p = 0,002) ou l'énalapril 20 mg seul (– 15,3 mmHg, p = 0,055). Des différences ont aussi été observées pour les pressions artérielles diastoliques et systoliques à domicile.
Le taux de patients répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport au placebo (p < 0,001) et aux 2 monothérapies (p < 0,01) pour la PAD (75 %) et la PAS (71 %).
La normalisation de la pression artérielle a été atteinte par un pourcentage plus élevé de patients traités par l'association 20 mg/20 mg (42 %) que par le placebo (22 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lors de l'administration concomitante d'énalapril et de lercanidipine.

Pharmacocinétique de l'énalapril :

Absorption :

L'énalapril, par voie orale, est rapidement absorbé, avec des pics de concentration plasmatique atteints en une heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité d'énalapril absorbée après administration orale de comprimés est d'environ 60 %. L'absorption d'énalapril par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

Distribution :

Après absorption par voie orale, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate sont atteints environ 4 heures après la prise d'un comprimé d'énalapril par voie orale. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, la concentration sérique à l'équilibre de l'énalaprilate est atteinte après 4 jours de traitement.
Dans la fourchette de concentrations relatives aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalaprilate chez l'homme ne dépasse pas 60 %.

Biotransformation :

Hormis la transformation en énalaprilate, il n'a pas été mis en évidence de métabolisme significatif de l'énalapril.

Élimination :

L'élimination de l'énalaprilate est essentiellement rénale. Les principaux composés retrouvés dans l'urine sont l'énalaprilate, qui représente environ 40 % de la dose, et de l'énalapril sous forme inchangée (environ 20 %).

Insuffisance rénale :

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration de 5 mg/jour chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min), l'AUC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min), l'AUC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril est prolongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (cf Posologie/Mode d'administration). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse, à une clairance de 62 ml/min.

Allaitement :

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 µg/l (0,54 µg/l à 5,9 µg/l), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 µg/l (1,2 µg/l à 2,3 µg/l) ; ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours des 24 heures.
A partir des données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids. Une femme qui avait reçu par voie orale 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 µg/l, 4 heures après la prise, et des concentrations maximales d'énalaprilate dans le lait de 0,75 µg/l, 9 heures environ après la prise.
La concentration totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures était respectivement de 1,44 µg/l et de 0,63 µg/l, la concentration d'énalaprilate n'était plus détectable dans le lait (< 0,2 µg/l) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

Pharmacocinétique de la lercanidipine :

Absorption :

La lercanidipine est totalement absorbée après administration orale et les pics de concentration plasmatiques sont atteints après 1,5 à 3 heures environ.
Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétique similaire. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est identique et le pic plasmatique et l'AUC sont, en moyenne, 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère S. La demi-vie d'élimination des deux énantiomères est pratiquement identique. Aucune interconversion des deux énantiomères n'a été observée *in vivo*.
En raison de l'effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité absolue de lercanidipine après administration orale et après prise de nourriture est d'environ 10 %. Cependant, la biodisponibilité après administration à des volontaires sains à jeun est réduite à 1/3.
La biodisponibilité orale de la lercanidipine augmente de 4 fois lorsqu'elle est administrée dans les 2 heures suivant un repas riche en graisses. Par conséquent, le médicament doit être pris avant les repas.

Distribution :

La distribution depuis le plasma dans les tissus et organes est rapide et importante.
La liaison de la lercanidipine aux protéines plasmatiques est supérieure à 98 %. Comme les taux de protéines plasmatiques sont diminués chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la fraction libre du médicament peut être plus élevée chez ces patients.

Biotransformation :

La lercanidipine est largement métabolisée par le CYP3A4. On ne retrouve aucune substance mère dans l'urine ou les selles. La lercanidipine est principalement métabolisée en métabolites inactifs et environ 50 % de la dose est éliminée dans l'urine.
Les essais *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la lercanidipine montre une légère inhibition des deux enzymes CYP3A4 et CYP2D6 à des concentrations 160 fois et 40 fois supérieures aux pics de concentration plasmatique obtenus après l'administration d'une dose de 20 mg.
De plus, des études d'interaction chez l'homme ont montré que la lercanidipine ne modifie pas les concentrations plasmatiques du midazolam, un substrat typique du CYP3A4, ou du métoprolol, un substrat typique du CYP2D6. Par conséquent, aux doses thérapeutiques, une inhibition par la lercanidipine de la biotransformation des substances métabolisées par le CYP3A4 ou le CYP2D6 n'est pas attendue.

Élimination :

L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.
La demi-vie moyenne de l'élimination terminale est de 8 à 10 heures et, du fait de la forte liaison aux membranes lipidiques, l'effet thérapeutique dure 24 heures. Aucune accumulation n'a été mise en évidence après administration répétée.

Linéarité/Non-linéarité :

L'administration orale de la lercanidipine entraîne des concentrations plasmatiques non directement proportionnelles à la dose (cinétique non linéaire). Après l'administration de 10, 20 ou 40 mg, les pics de concentration plasmatique étaient dans les proportions de 1:3:8 et les aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les proportions de 1:4:18, ce qui évoque une saturation progressive de l'effet de premier passage hépatique. Par conséquent, la biodisponibilité augmente avec l'accroissement de la dose.

Autres populations particulières :

Le comportement pharmacocinétique de la lercanidipine chez les patients âgés et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée est similaire à celui observé dans la population générale. Des concentrations plus élevées du médicament (environ 70 %) ont été mises en évidence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, la biodisponibilité systémique de la lercanidipine est probablement augmentée car le médicament est largement métabolisé par le foie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Association énalapril - lercanidipine :

La toxicité potentielle de l'association fixe d'énalapril et de lercanidipine a été étudiée chez le rat après administration orale, et ce, jusqu'à 3 mois, lors de 2 études de génotoxicité. L'association n'a pas modifié le profil toxicologique de chacun des 2 composants.
Les données suivantes sont disponibles pour chaque composant (énalapril et lercanidipine) :

Énalapril :

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.
Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a aucun effet sur la fertilité et les capacités reproductives chez le rat, et qu'il n'est pas tératogène. Dans une étude au cours de laquelle des rates ont été traitées avant la période allant de l'accouplement à la gestation, une augmentation de l'incidence de la mortalité de la descendance est survenue au cours de l'allaitement. Il a été montré que ce produit traversait la barrière placentaire et était excrété dans le lait maternel. Les IEC induisent globalement des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, provoquant une mortalité fœtale et des anomalies congénitales, en particulier au niveau du crâne. Une fœtotoxicité, des retards de croissance intra-utérins et une persistance du canal artériel ont été notifiés. Ces anomalies du développement semblent être dues pour partie à l'action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine du fœtus et, pour partie, à l'ischémie provenant de l'hypotension maternelle et à la diminution de l'irrigation sanguine fœtoplacentaire avec pour conséquence une réduction de l'apport en oxygène et en nutriments au fœtus.

Lercanidipine :

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité, de toxicité sur la reproduction.
Des effets significatifs observés au cours d'études à long terme chez le rat et le chien ont été imputés, directement ou indirectement, aux effets connus de doses élevées d'inhibiteurs calciques, reflétant principalement une activité pharmacodynamique exagérée.

Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les capacités reproductives en général chez le rat, mais à hautes doses il induit des pertes survenant avant et après l'implantation et des retards du développement fœtal. Il n'existe aucun élément attestant d'un effet tératogène chez le rat et le lapin, mais d'autres dihydropyridines ont provoqué des effets tératogènes chez l'animal. La lercanidipine a induit une dystocie lorsqu'elle a été administrée à doses élevées (12 mg/kg/jour) au cours de la parturition.
La distribution de la lercanidipine et/ou de ses métabolites chez les femelles gestantes et leur excrétion dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930005576 (2015, RCP rév 17.08.15) 30 cp.
3400930005637 (2015, RCP rév 17.08.15) 90 cp.
Prix : 16,64 € (30 comprimés à 20 mg/20 mg).
46,99 € (90 comprimés à 20 mg/20 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Recordati Ireland Limited, Raheens East, Co. Cork, Ringaskiddy, Irlande.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

LERCAPRESS ® 20 mg/10 mg

énalapril, lercanidipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg/10 mg (de 8,5 mm, rond, biconvexe ; jaune) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Énalapril (DCI) maléate .... 20 mg
(soit en énalapril : 15,29 mg/cp)
Lercanidipine (DCI) chlorhydrate .... 10 mg
(soit en lercanidipine : 9,44 mg/cp)
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique type A, povidone K30, bicarbonate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 5cP, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol 6000, laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104), oxyde de fer jaune (E 172).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (92 mg/cp).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul.
- L'association fixe Lercapress 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'énalapril 20 mg seul, la posologie d'énalapril peut être augmentée, en monothérapie, ou le traitement peut être remplacé par Lercapress 20 mg/10 mg.
L'adaptation individuelle de la posologie de chacun des composants est recommandée. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

POSOLOGIE :

La posologie usuelle recommandée est de 1 comprimé par jour, à prendre au moins 15 minutes avant le repas.
CTJ : 0,53 € (90 cp) à 0,56 € (30 cp).
Sujets âgés :
La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (cf Utilisation en cas d'insuffisance rénale).
Utilisation en cas d'insuffisance rénale :
Lercapress est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.
Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :
Lercapress est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.
Population pédiatrique :
Dans cette indication, l'utilisation de Lercapress dans la population pédiatrique n'est pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Précautions à prendre avant l'administration de ce médicament :
- Le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 minutes avant le petit déjeuner.
- Ce médicament ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (cf Contre-indications, Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou aux autres excipients listés dans la rubrique Composition.
Lercapress ne doit pas être pris en cas de :
- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines, ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'angiœdème lié à un traitement antérieur par un IEC.
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- Au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Association avec de l'aliskiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) : cf Interactions, Pharmacodynamie.
- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche, y compris sténose aortique.
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée.
- Angor instable.
- Infarctus du myocarde datant de moins d'un mois.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), patients dialysés.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, la ciclosporine, le jus de pamplemousse : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypotension symptomatique :
Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir chez les patients hypertendus traités par énalapril en cas de déplétion hydrique préalable (traitement par diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhées ou vomissements), cf Interactions. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Le risque est plus important chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, se caractérisant par l'utilisation de doses élevées de diurétique de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle.
Chez ces patients, le traitement doit être commencé sous contrôle médical et les patients doivent être suivis étroitement à chaque fois que la posologie d'énalapril et/ou du diurétique est ajustée. Des précautions similaires peuvent s'appliquer aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Si une hypotension survient, le patient doit être allongé et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut être continué sans difficulté, dès l'augmentation de la pression artérielle, après remplissage vasculaire.
Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque mais présentant une pression artérielle normale ou faible, une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut survenir avec l'énalapril. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas une raison pour interrompre le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la posologie et/ou l'interruption du diurétique et/ou de l'énalapril peuvent être nécessaires.
Maladie sinusale :
Des précautions particulières sont recommandées lors de l'utilisation de la lercanidipine chez les patients présentant une maladie sinusale (non porteurs d'un stimulateur cardiaque).
Dysfonction ventriculaire gauche et cardiopathie ischémique :
Même si des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, des précautions doivent être prises en cas de traitement par inhibiteurs calciques chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Il a été suggéré que les patients atteints de cardiopathie ischémique présentent un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par certaines dihydropyridines à courte durée d'action. Même si la lercanidipine est une molécule à longue durée d'action, la prudence est recommandée chez ces patients.
Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent entraîner des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant une angine de poitrine préexistante peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés (cf Effets indésirables).
Utilisation en cas d'insuffisance rénale :
Le traitement avec l'énalapril doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Le contrôle systématique de la kaliémie et de la créatinémie au cours d'un traitement par énalapril fait partie de la surveillance normale chez ces patients.
Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec l'énalapril, surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale, sous énalapril, est habituellement réversible.
Chez certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante, l'association d'énalapril avec un diurétique peut entraîner une augmentation de l'urémie et de la créatininémie. Une diminution de la dose d'énalapril et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. Cette situation devrait évoquer la possibilité d'une sténose des artères rénales sous-jacente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Hypertension rénovasculaire).
Hypertension rénovasculaire :
Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale si les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère de leur seul rein fonctionnel sont traités avec des IEC. L'insuffisance rénale peut survenir avec des modifications, même mineures, de la créatinémie. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite, avec de faibles doses puis une adaptation prudente de la posologie et un suivi de la fonction rénale.
Transplantation rénale :
Il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de lercanidipine ou d'énalapril chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Par conséquent, le traitement de ces patients par Lercapress est déconseillé.
Insuffisance hépatique :
L'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être potentialisé chez les patients ayant une dysfonction hépatique.
Rarement, un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (parfois fatale) a été observé avec un traitement par les IEC. Le mécanisme de ce syndrome n'a pas été clairement élucidé. Les patients qui développent un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques avec les IEC doivent arrêter la prise de l'IEC et recevoir un traitement approprié.
Neutropénie/agranulocytose :
Des cas de neutropénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie ou d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des IEC. La neutropénie survient rarement chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun facteur de risque particulier. L'énalapril doit être administré avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol, de la procaïnamide, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale ou s'ils présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez ce type de patients, un contrôle régulier de la numération leucocytaire est recommandé et les patients doivent signaler tout signe d'infection à leur médecin.
Hypersensibilité/angiœdème :
Un angiœdème avec atteinte du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par IEC, dont l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans de tels cas, l'énalapril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé étroitement afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de le laisser sortir de l'hôpital. Même dans les cas où seul un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, est observé, une observation prolongée peut être nécessaire pour ces patients car le traitement par les antihistaminiques et les corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.
De très rares cas d'angiœdème avec atteinte laryngée ou linguale fatals ont été rapportés. Les patients présentant un œdème de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, en particulier ceux ayant des antécédents de chirurgie des voies respiratoires.
En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié par une solution d'adrénaline sous-cutanée diluée à 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml), pouvant aussi inclure des mesures pour assurer la ventilation, doit être entrepris rapidement.
Une incidence plus élevée d'angiœdème sous traitement par IEC a été rapportée chez les populations d'origine noire.
Les patients ayant un antécédent d'angiœdème non lié à la prise d'IEC peuvent avoir un risque augmenté d'angiœdème s'ils reçoivent un IEC (cf également Contre-indications).
Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux venins d'insectes :
Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'un traitement de désensibilisation aux venins d'insectes chez des patients prenant concomitamment un IEC. Ces réactions peuvent être évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.
Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL :
Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran chez des patients prenant concomitamment un IEC. Ces réactions peuvent être évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.
Patients diabétiques :
Une surveillance étroite de la glycémie doit être initiée, en particulier au cours du premier mois de traitement par un IEC, chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (cf Interactions) car il y a un risque d'hypoglycémie.
Toux :
Une toux a été rapportée avec l'utilisation d'IEC. De façon caractéristique, cette toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être également envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.
Intervention chirurgicale/anesthésie :
Chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril inhibe la formation d'angiotensine II en réponse à la libération de rénine. Si une hypotension résultant de ce mécanisme se produisait, elle pourrait être corrigée par un remplissage vasculaire.
Hyperkaliémie :
Une augmentation de la kaliémie a été observée chez certains patients traités par IEC, y compris l'énalapril.
Les facteurs de risque liés à la survenue d'une hyperkaliémie sont : l'insuffisance rénale, l'altération de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les évènements intercurrents, et en particulier une déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, et un traitement concomitant avec d'autres médicaments provoquant une augmentation de la kaliémie (ex : héparine). L'utilisation des suppléments potassiques, des diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation significative de la kaliémie, particulièrement chez les patients ayant une insuffisance rénale.
L'hyperkaliémie peut causer de graves arythmies, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de l'énalapril avec l'une des substances mentionnées ci-dessus est jugée nécessaire, elle doit être utilisée avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).
Lithium :
L'association du lithium et de l'énalapril est normalement déconseillée (cf Contre-indications).
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Des cas d'hypotension, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (notamment l'insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des patients, en cas d'association d'un IEC ou d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren. Le double blocage du SRAA en associant un IEC et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou de l'aliskiren est déconseillé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Si le double blocage du SRAA est absolument nécessaire, le traitement doit être initié par un spécialiste et une surveillance fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle doit être mise en place.
L'association d'un IEC avec un ARA II est contre-indiquée chez les patients avec une néphropathie diabétique.
Inducteurs du CYP3A4 :
Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anticonvulsivants (exemple : phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations sériques de lercanidipine et ainsi, l'effet hypotenseur peut être diminué (cf Interactions).
Différences ethniques :
Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients. Ceci peut être éventuellement expliqué par des concentrations plasmatiques de rénine souvent plus faibles dans la population noire hypertendue.
Grossesse :
Lercapress est contre-indiqué au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse et est déconseillé pendant le 1er trimestre.
Les IEC, tels que l'énalapril, ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Le traitement par lercanidipine est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes souhaitant être enceintes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Allaitement :
Lercapress est déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Population pédiatrique :
En l'absence de données cliniques, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées chez les enfants.

Alcool :
L'alcool doit être évité, car il peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (cf Interactions).
Lactose :
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase de Lapp.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'effet antihypertenseur de Lercapress pourrait être potentialisé par d'autres antihypertenseurs tels que les diurétiques, les bêtabloquants, les alphabloquants et d'autres substances.
De plus, les interactions suivantes ont été observées avec l'un ou l'autre des constituants de cette association fixe.
Liées au maléate d'énalapril :
- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : des études ont montré une fréquence plus élevée des effets indésirables : hypotension, hyperkaliémie ou altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) comparée à l'utilisation d'un seul agent bloqueur du SRAA, en cas de double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) lors des associations IEC et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Diurétiques épargneurs potassiques ou supplémentation de potassium : les IEC atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs potassiques (exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les sels de remplacement contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Si leur utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie avérée, ils devront être administrés avec prudence et nécessiteront un contrôle fréquent de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse) : un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion de la volémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration d'un traitement par énalapril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être diminués par un arrêt du diurétique, en corrigeant la volémie par l'apport de sel ou en instaurant un traitement avec une dose faible d'énalapril.
- Autres antihypertenseurs : l'administration concomitante d'énalapril et d'autres antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'administration concomitante de trinitrine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle.
- Lithium : les effets réversibles suivants ont été rapportés lors de l'administration simultanée de lithium et d'IEC : augmentation des concentrations sériques de lithium et effets toxiques. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter les concentrations sériques de lithium et accroître la toxicité avec les IEC. De ce fait, l'administration d'énalapril et de lithium est déconseillée. Cependant, si cette association est nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être mise en place (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidépresseurs tricycliques/neuroleptiques/anesthésiques/narcotiques : l'administration concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques, de neuroleptiques et d'IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) : un traitement par AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut réduire l'effet des diurétiques et des autres médicaments antihypertenseurs. Ainsi, les effets antihypertenseurs des ARA II ou des IEC peuvent être diminués par les AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs COX-2.
  La coadministration d'un AINS (incluant les inhibiteurs de la COX-2) et d'un ARA II ou d'un IEC a un effet cumulatif sur l'augmentation de la kaliémie, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Cet effet est généralement réversible. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou déshydratés (notamment ceux sous traitement diurétique). Ainsi, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Les patients doivent être hydratés en conséquence et leur fonction rénale surveillée, après l'initiation du traitement concomitant, et de façon régulière ensuite.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (caractérisées par des symptômes à type de bouffées vasomotrices du visage, de nausées, de vomissements et d'hypotension) ont été notifiées dans quelques rares cas de patients recevant un traitement par des sels d'or injectables (aurothiomalate sodique) et un traitement concomitant par un IEC, notamment l'énalapril.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
- Antidiabétiques : des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut entraîner un effet hypoglycémiant plus important, voire un risque d'hypoglycémie. Ces cas sont plus susceptibles de survenir dans les premières semaines du traitement associé, ainsi que chez des patients ayant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Alcool : l'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.
- Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants : l'administration concomitante d'énalapril et d'acide acétylsalicylique (à des doses appropriées pour une prophylaxie cardiovasculaire), ou d'énalapril et de thrombolytiques ou de bêtabloquants, ne pose pas de difficulté.

Liées à la lercanidipine :
- Inhibiteurs du CYP3A4 : la lercanidipine étant métabolisée par l'enzyme CYP3A4, l'administration simultanée d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 peut interagir avec le métabolisme et l'excrétion de la lercanidipine. L'association de lercanidipine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine) est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a montré une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de lercanidipine (une augmentation d'un facteur 15 de l'aire sous la courbe [AUC] et une augmentation d'un facteur 8 de la Cmax de l'énantiomère S-lercanidipine).
- Ciclosporine : la ciclosporine et la lercanidipine ne doivent pas être administrées simultanément (cf Contre-indications). L'administration concomitante de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Une étude sur des volontaires jeunes et sains a montré que les concentrations plasmatiques de lercanidipine restent inchangées lorsque la ciclosporine est administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, alors que l'AUC de la ciclosporine augmente de 27 %. L'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une élévation des concentrations plasmatiques de lercanidipine d'un facteur 3 et une augmentation de 21 % de l'AUC de la ciclosporine.
- Jus de pamplemousse : la lercanidipine ne doit pas être prise avec du jus de pamplemousse (cf Contre-indications). Comme pour les autres dihydropyridines, le métabolisme de la lercanidipine peut être inhibé par la prise de jus de pamplemousse, ce qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité systémique et de l'effet hypotenseur de la lercanidipine.
- Alcool : l'alcool doit être évité compte tenu qu'il peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Substrats du CYP3A4 : une attention particulière est nécessaire en cas d'association de lercanidipine avec des substrats du CYP3A4 comme la terfénadine, l'astémizole, les antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, quinidine).
- Inducteurs du CYP3A4 : en cas d'administration concomitante de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4, comme les anticonvulsivants (exemple : phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine, une attention particulière est requise, car l'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être diminué. La pression artérielle doit donc être contrôlée plus fréquemment.
- Digoxine : l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine chez des patients sous traitement chronique par la β-méthyldigoxine n'a mis en évidence aucun signe d'interaction pharmacocinétique. Lors d'un traitement par la digoxine chez des volontaires sains après administration de 20 mg de lercanidipine, une augmentation moyenne de 33 % de la Cmax de la digoxine a été mise en évidence, alors que ni l'AUC ni la clairance rénale n'ont été significativement modifiées. Les signes cliniques d'une intoxication à la digoxine doivent être étroitement surveillés chez les patients sous traitement concomitant par la digoxine.
- Midazolam : après administration orale simultanée de 20 mg de midazolam chez des volontaires âgés, l'absorption de la lercanidipine augmente (d'environ 40 %) et son pic d'absorption diminue (tmax passant de 1,75 à 3 heures). Les concentrations de midazolam sont restées inchangées.
- Métoprolol : lors de l'administration simultanée de lercanidipine et de métoprolol, un bêtabloquant éliminé majoritairement par voie hépatique, la biodisponibilité du métoprolol est restée inchangée, alors que celle de la lercanidipine a été réduite de 50 %. Cet effet peut être causé par la diminution du flux sanguin hépatique par les bêtabloquants et pourrait donc également se produire avec d'autres spécialités de cette classe thérapeutique. Néanmoins, l'administration concomitante de lercanidipine et des bêtabloquants est sans danger.
- Cimétidine : l'administration concomitante d'une dose quotidienne de 800 mg de cimétidine n'entraîne aucune modification significative des concentrations plasmatiques de lercanidipine. A doses plus élevées, la prudence est de rigueur, car la biodisponibilité de la lercanidipine et, par conséquent, son effet hypotenseur peuvent être augmentés.
- Fluoxétine : une étude d'interaction avec la fluoxétine (un inhibiteur du CYP2D6 et du CYP3A4), réalisée chez des volontaires sains âgés de 65 ± 7 ans (moyenne, écart-type), n'a pas montré de modification clinique significative de la pharmacocinétique de la lercanidipine.
- Simvastatine : l'administration répétée d'une dose de 20 mg de lercanidipine simultanément à 40 mg de simvastatine n'a entraîné aucune modification significative de l'AUC de la lercanidipine, mais a entraîné une augmentation de 56 % de l'AUC de la simvastatine et une augmentation de 28 % de l'AUC de son principal métabolite actif, le bêta-hydroxyacide. Il est peu probable que de telles modifications soient pertinentes sur le plan clinique. Aucune interaction n'est attendue si la lercanidipine est administrée le matin et la simvastatine le soir, tel qu'il est indiqué pour ce type de médicaments.
- Warfarine : l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine à des volontaires sains à jeun n'a pas modifié la pharmacocinétique de la warfarine.
- Population pédiatrique : les études d'interactions ont été uniquement réalisées chez des adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Énalapril :
L'utilisation des IEC (énalapril) est déconseillée pendant le 1^er^ trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC (énalapril) est contre-indiquée aux 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^er^ trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être immédiatement arrêté et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux IEC au cours des 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). Un oligohydramnios maternel, signe probable d'une fonction rénale diminuée, a été signalé et peut entraîner des contractures des membres, des déformations craniofaciales et une hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^e^ trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lercanidipine :
Les études effectuées chez l'animal avec la lercanidipine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais ceux-ci ont été observés avec d'autres composés de type dihydropyridine.
Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à la lercanidipine n'est disponible. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée au cours de la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer, en l'absence de contraception efficace.
Association énalapril - lercanidipine :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation du maléate d'énalapril/lercanidipine chez la femme enceinte. Les études de toxicité effectuées chez l'animal sur la reproduction sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).
Par conséquent, l'utilisation de Lercapress est contre-indiquée durant les 2^e^ et 2^e^ trimestres de la grossesse et elle est déconseillée au cours du 1^er^ trimestre de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, en l'absence d'une méthode contraceptive efficace.
ALLAITEMENT :
Énalapril :
Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration d'énalapril est déconseillée chez les femmes qui allaitent des enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal chez l'enfant, et de l'expérience clinique insuffisante.
Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration d'énalapril peut être envisagée chez une femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.
Lercanidipine :
L'excrétion de la lercanidipine dans le lait maternel est inconnue.
Association énalapril - lercanidipine :
En conséquence, l'utilisation de Lercapress est déconseillée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut nuire à la fertilité. En cas d'échecs répétés de fécondations *in vitro*, et en l'absence d'une autre explication, la possibilité que les inhibiteurs calciques soient à l'origine de ces échecs doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'influence de Lercapress sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines est faible. Cependant, la prudence est recommandée en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et, dans de rares cas, de somnolence (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
L'innocuité de Lercapress avait été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées, en double aveugle et dans deux phases ouvertes d'extension à long terme. Au total, 1141 patients ont reçu Lercapress à la dose de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg. Les effets indésirables de cette association fixe sont comparables à ceux observés lors de l'administration de l'un ou de l'autre de ses constituants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement avec Lercapress sont la toux (4,03 %), les étourdissements (1,67 %) et les maux de tête (1,67 %).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec Lercapress 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg, et pour lesquels il existe un lien de causalité, sont décrits dans le tableau suivant, selon le système de classe organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (> 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), non connus (impossibles à estimer d'après les données disponibles) :

Classement par système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Diminution de l'hémoglobine
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Étourdissement postural
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension
Rare	Défaillance circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Rare	Sécheresse de la gorge, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, nausées
Rare	Dyspepsie, œdème des lèvres, atteinte linguale, diarrhée, sécheresse buccale, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des ALAT et ASAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème
Rare	Angiœdème, gonflement du visage, dermatite, éruption cutanée, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie
Rare	Nycturie, polyurie
Affections du système de reproduction et du sein	
Rare	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue, sensation de chaleur, œdèmes périphériques

Les effets indésirables survenus chez un seul patient sont déclarés dans la fréquence « rare ».

Autres informations sur les composants seuls :
Les effets indésirables observés avec l'énalapril ou la lercanidipine peuvent être aussi rapportés avec Lercapress, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou pendant la période de commercialisation.
Énalapril seul :
Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie (y compris formes aplasiques et hémolytiques).
- Rare : neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.

Affections endocrines :
- Inconnu : syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux et psychiatriques :
- Fréquent : céphalées, dépression.
- Peu fréquent : état confusionnel, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésies, vertiges.
- Rare : cauchemars, troubles du sommeil.

Affections oculaires :
- Très fréquent : vision trouble.

Affections cardiaques, cardiovasculaires :
- Très fréquent : étourdissements.
- Fréquent : hypotension (y compris hypotension orthostatique), syncope, douleur thoracique, arythmie, angor, tachycardie.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique, palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral* probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : syndrome de Raynaud.

* L'incidence est comparable dans les groupes placebo et groupe contrôle actif dans les essais cliniques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : toux.
- Fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : rhinorrhée, douleur pharyngolaryngée et dysphonie, bronchospasme/asthme.
- Rare : infiltration pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales, dysgueusie.
- Peu fréquent : iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritation gastrique, bouche sèche, ulcère gastroduodénal.
- Rare : stomatite, stomatite aphteuse, glossite.
- Très rare : angiœdème intestinal.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : insuffisance hépatique, hépatite cytolytique ou cholestatique, hépatite incluant la nécrose, cholestase (y compris ictère).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée, hypersensibilité/œdème angioneurotique : angiœdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : hyperhidrose, prurit, urticaire, alopécie.
- Rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie.

Un cortège de symptômes, pouvant inclure un ou l'ensemble des symptômes suivants a été rapporté : fièvre, sérite, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, élévation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE), éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : atteinte rénale, insuffisance rénale, protéinurie.
- Rare : oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : dysfonction érectile.
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : asthénie.
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : crampes musculaires, bouffées vasomotrices, acouphènes, malaise, fièvre.

Examens biologiques :
- Fréquent : augmentation de la kaliémie, augmentation de la créatinémie.
- Peu fréquent : augmentation de l'urémie, hyponatrémie.
- Rare : augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubinémie.

Lercanidipine seule :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques contrôlés ont été céphalées, vertiges, œdèmes périphériques, tachycardie, palpitations et bouffées vasomotrices, chacun de ces effets survenant chez moins de 1 % des patients.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : hypersensibilité.

Affections psychiatriques :
- Rare : somnolence.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, vertiges.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie, palpitations.
- Rare : angor.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : bouffées vasomotrices.
- Très rare : syncope.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : nausées, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : éruption cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : polyurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : œdèmes périphériques.
- Rare : asthénie, fatigue.

Depuis la commercialisation du médicament, les effets indésirables suivants ont été rapportés très rarement (< 1/10 000) : hypertrophie gingivale, augmentations réversibles des concentrations sériques de transaminases hépatiques, hypotension, pollakiurie et douleur thoracique.
Certaines dihydropyridines peuvent, dans de rares cas, provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant un angor préexistant peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses.
Dans des cas isolés, un infarctus du myocarde peut survenir.
La lercanidipine ne paraît pas modifier le bilan glycémique ou lipidique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Depuis la commercialisation, certains cas de surdosage volontaire, avec les doses comprises entre 100 mg et 1000 mg en une prise d'énalapril/lercanidipine ont nécessité une hospitalisation. Les symptômes rapportés (diminution de la pression artérielle systolique, bradycardie, agitation, somnolence, douleur latérale) peuvent être également dus à l'administration concomitante de doses élevées d'autres médicaments (ex : bêtabloquants).
Symptômes du surdosage avec l'énalapril ou la lercanidipine seuls :
Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage rapportées à ce jour avec l'énalapril ont été une hypotension sévère (débutant environ 6 heures après l'ingestion des comprimés) associée à un blocage du système rénine-angiotensine et une stupeur.
D'autres symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comporter : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Des concentrations sériques d'énalaprilate, 100 et 200 fois supérieures à celles généralement observées après l'administration de doses thérapeutiques, ont été rapportées après l'ingestion de respectivement 300 mg et 440 mg d'énalapril.
Comme avec d'autres dihydropyridines, un surdosage avec la lercanidipine pourrait provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et tachycardie réflexe.
Traitement des cas de surdosages avec l'énalapril ou la lercanidipine seuls :
Le traitement recommandé du surdosage pour l'énalapril est une perfusion intraveineuse de solution saline isotonique.
En cas d'hypotension, le patient doit être allongé les pieds surélevés. Si possible, un traitement avec une perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines par voie intraveineuse peut également être envisagé. Si l'ingestion des comprimés est récente, des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril doivent être prises (ex : vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants ou de sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation d'un stimulateur cardiaque est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatinine doivent être surveillés en continu.
Pour la lercanidipine, en cas d'hypotension sévère, de bradycardie et de perte de conscience, un traitement cardiovasculaire peut être utile, avec administration intraveineuse d'atropine pour compenser la bradycardie.
Compte tenu de l'action pharmacologique prolongée de la lercanidipine, l'état cardiovasculaire des patients ayant subi un surdosage doit être surveillé pendant au moins 24 heures. Il n'existe aucune information sur l'utilité d'une dialyse. Ce médicament étant fortement lipophile, il est très peu probable que les concentrations plasmatiques puissent renseigner sur la durée de la période à risque. Une dialyse peut ne pas être efficace.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteur calcique (énalapril et lercanidipine) ; code ATC : C09BB02.
Lercapress est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine), deux composés antihypertenseurs avec un mécanisme d'action complémentaire permettant le contrôle de la pression artérielle chez les patients atteints d'une hypertension essentielle.
Énalapril :
Le maléate d'énalapril est un sel de l'énalapril, un dérivé de deux acides aminés, la L-alanine et la L-proline. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasopressive.
Après absorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.
Puisque l'ECA est identique à la kininase II, l'énalapril peut également inhiber la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, le rôle de ce mécanisme dans les effets thérapeutiques de l'énalapril n'est pas encore compris.
Bien que le mécanisme par lequel l'énalapril réduit la pression artérielle soit principalement attribué à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'énalapril a un effet antihypertenseur même chez les patients ayant des concentrations de rénine basses.
L'administration d'énalapril à des patients hypertendus entraîne une diminution de leur pression artérielle en position debout et allongée, sans augmentation significative de leur fréquence cardiaque.
Une hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, un contrôle optimal de la pression artérielle n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement. Une interruption brutale du traitement par énalapril n'est pas associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.
Une inhibition efficace de l'activité de l'ECA se produit normalement entre 2 et 4 heures après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril. Le début de l'effet antihypertenseur est généralement observé après une heure et la réduction maximale de la pression artérielle est observée entre 4 et 6 heures après l'administration. La durée de l'effet est dose-dépendante, cependant, aux doses recommandées, les effets antihypertenseurs et hémodynamiques persistent pendant au moins 24 heures.
Des études hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ont démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une diminution de la résistance artérielle périphérique et une augmentation du débit cardiaque avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Suite à l'administration d'énalapril, le débit sanguin rénal a augmenté tandis que le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signe de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux faibles de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont généralement augmenté.
Des études cliniques à court terme chez des patients diabétiques et non diabétiques ayant une affection rénale, ont mis en évidence des diminutions de l'albuminurie et de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale après l'administration d'énalapril.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone :
Deux grands essais cliniques randomisés, contrôlés ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ont étudié l'utilisation d'une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
L'étude ONTARGET a été réalisée chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale ou atteints d'un diabète de type 2 avec une atteinte des organes cibles.
L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints d'une néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'évènements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les évènements indésirables et certains évènements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Lercanidipine :
La lercanidipine est un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines qui inhibe le flux transmembranaire de calcium vers le muscle cardiaque et les muscles lisses. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur est basé sur un effet relaxant direct sur les muscles lisses vasculaires, diminuant ainsi la résistance périphérique totale. Malgré une demi-vie plasmatique courte, et grâce à son coefficient de partage membranaire élevé, la lercanidipine possède un effet antihypertenseur prolongé et est dépourvue d'effet inotrope négatif en raison de sa forte sélectivité vasculaire.
Puisque la vasodilatation est induite très progressivement par la lercanidipine, une hypotension aiguë avec tachycardie réflexe n'a été observée que dans de rares cas chez les patients hypertendus. Comme avec d'autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'effet antihypertenseur de la lercanidipine résulte principalement de son énantiomère S.
Énalapril/Lercanidipine :
L'association de ces 2 molécules a un effet additif antihypertenseur, baissant la pression artérielle en add-on d'association thérapeutique.
Lercapress 10 mg/10 mg :
Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, en add-on d'association thérapeutique, réalisée chez 342 patients non répondeurs à la lercanidipine 10 mg (définis par une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique a été supérieure de 5,4 mmHg avec l'association énalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg, par rapport au groupe sous lercanidipine 10 mg seule (– 7,7 mmHg *versus* – 2,3 mmHg, p < 0,001), après 12 semaines de traitement ; la réduction de la pression artérielle diastolique a été supérieure de 2,8 mmHg pour le groupe sous association fixe (– 7,1 mmHg *versus* – 4,3 mmHg, p < 0,001) pour le groupe sous monothérapie.
Le taux de répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 41 % contre 24 % (p < 0,001) pour la pression artérielle systolique, et 35 % contre 24 % (p = 0,032) pour la pression artérielle diastolique. Un pourcentage supérieur significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle systolique (39 % *versus* 22 %, p < 0,001) et de la pression artérielle diastolique (29 % *versus* 19 %, p = 0,023) par rapport aux patients sous monothérapie. Pendant la phase de suivi à long terme de cette étude, réalisée en ouvert, une titration avec l'association fixe énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg était possible si la pression artérielle restait supérieure à 140/90 mmHg ; 133 patients sur 221 ont eu cette titration et la pression artérielle diastolique a été normalisée pour un tiers des cas.
Lercapress 20 mg/10 mg :
Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, en add-on d'association thérapeutique, réalisée chez 327 patients non répondeurs à l'énalapril 20 mg (définis par une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique a été de – 9,8 mmHg avec l'association énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg, par rapport au groupe sous monothérapie (– 6,7 mmHg, p = 0,013) ; la réduction de la pression artérielle diastolique a été de – 9,2 mmHg pour le groupe sous association fixe contre – 7,5 mmHg (p = 0,015) pour le groupe sous monothérapie.
Le taux de répondeurs n'a pas été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 53 % contre 43 % (p = 0,076) pour la pression artérielle diastolique et 41 % contre 33 % (p = 0,116) pour la pression artérielle systolique. Un pourcentage supérieur mais non significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle diastolique (48 % *versus* 37 % (p = 0,055) et de la pression artérielle systolique (33 % *versus* 28 %, p = 0,325) par rapport aux patients sous monothérapie.
Lercapress 20 mg/20 mg :
Dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo et comparateur actif, avec un plan factoriel, menée sur 1039 patients atteints d'hypertension artérielle modérée (définie par une pression artérielle diastolique (PAD) entre 100 et 109 mmHg et confirmée par une PAD ⩾ 85 mmHg au domicile, et une pression artérielle systolique (PAS) < 180 mmHg en consultation), les patients sous énalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg ont eu une diminution significative des pressions artérielles diastolique et systolique comparée au placebo (p < 0,001) en consultation et à domicile.
En consultation, des différences ont été observées dans la variation de la PAD par rapport à l'inclusion avec l'association 20 mg/20 mg (– 15,2 mmHg, n = 113)

comparativement à l'énalapril 20 mg seul (– 11,3 mmHg, p = 0,004, n = 113) ou à la lercanidipine 20 mg seule (– 13,0 mmHg, p = 0,092, n = 113).
De même, en consultation, des différences ont été observées dans la variation de la PAS par rapport à l'inclusion entre l'association 20 mg/20 mg (– 19,2 mmHg) et la lercanidipine 20 mg seule (– 13,0 mmHg, p = 0,002) ou l'énalapril 20 mg seul (– 15,3 mmHg, p = 0,055). Des différences ont aussi été observées pour les pressions artérielles diastolique et systolique à domicile.
Le taux de patients répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport au placebo (p < 0,001) et aux 2 monothérapies (p < 0,01) pour la PAD (75 %) et la PAS (71 %).
La normalisation de la pression artérielle a été atteinte par un pourcentage plus élevé de patients traités par l'association 20 mg/20 mg (42 %) que par le placebo (22 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lors de l'administration concomitante d'énalapril et de lercanidipine.
Pharmacocinétique de l'énalapril :
Absorption :
L'énalapril, par voie orale, est rapidement absorbé, avec des pics de concentration plasmatique atteints en 1 heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité d'énalapril absorbée après administration orale de comprimés est d'environ 60 %. L'absorption d'énalapril par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif.
Distribution :
Après absorption par voie orale, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate sont atteints environ 4 heures après la prise d'un comprimé d'énalapril par voie orale. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez les patients avec une fonction rénale normale, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte après 4 jours de traitement.
Dans la fourchette de concentrations liées aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalaprilate chez l'homme ne dépasse pas 60 %.
Biotransformation :
Hormis la transformation en énalaprilate, il n'a pas été mis en évidence de métabolisme significatif de l'énalapril.
Élimination :
L'élimination de l'énalaprilate est essentiellement rénale. Les principaux composés retrouvés dans l'urine sont l'énalaprilate, qui représente environ 40 % de la dose, et de l'énalapril sous forme inchangée (environ 20 %).
Insuffisance rénale :
L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration de 5 mg/jour chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min), l'AUC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min), l'AUC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (cf Posologie/Mode d'administration). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse, à une clairance de 62 ml/min.
Allaitement :
Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 µg/l (0,54 µg/l à 5,9 µg/l), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 µg/l (1,2 µg/l à 2,3 µg/l) ; ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 heures.
A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids. Une femme qui avait reçu par voie orale 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 µg/l, 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate dans le lait de 0,75 µg/l, 9 heures environ après la prise.
La concentration totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures était de respectivement 1,44 µg/l et de 0,63 µg/l, la concentration d'énalaprilate n'était plus détectable dans le lait (< 0,2 µg/l) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.
Pharmacocinétique de la lercanidipine :
Absorption :
La lercanidipine est totalement absorbée après administration orale et les pics de concentration plasmatique sont atteints après 1,5 à 3 heures environ.
Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétiques similaire. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est identique et le pic plasmatique et l'AUC sont, en moyenne, 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère S. La demi-vie d'élimination des 2 énantiomères est pratiquement identique. Aucune interconversion des deux énantiomères n'a été observée *in vivo.*
En raison de l'effet de premier passage important, la biodisponibilité absolue de lercanidipine après administration orale et après prise de nourriture est d'environ 10 %. Cependant, la biodisponibilité après administration à des volontaires sains à jeun est réduite à 1/3.
La biodisponibilité orale de la lercanidipine augmente de 4 fois lorsqu'elle est administrée dans les 2 heures suivant un repas riche en graisses. Par conséquent, le médicament doit être pris avant les repas.
Distribution :
La distribution depuis le plasma dans les tissus et organes est rapide et importante.
La liaison de la lercanidipine aux protéines plasmatiques est supérieure à 98 %. Comme les taux de protéines plasmatiques sont diminués chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la fraction libre du médicament peut être plus élevée chez ces patients.
Biotransformation :
La lercanidipine est largement métabolisée par le CYP3A4. On ne retrouve aucune substance mère dans l'urine ou les selles. La lercanidipine est principalement métabolisée en métabolites inactifs et environ 50 % de la dose est éliminée dans l'urine.
Les essais *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la lercanidipine montre une légère inhibition des deux enzymes CYP3A4 et CYP2D6 à des concentrations 160 fois et 40 fois supérieures aux pics de concentration plasmatique obtenus après l'administration d'une dose de 20 mg.
De plus, des études d'interaction chez l'homme ont montré que la lercanidipine ne modifie pas les concentrations plasmatiques du midazolam, un substrat typique du CYP3A4 ou du métoprolol, un substrat typique du CYP2D6. Par conséquent, aux doses thérapeutiques, une inhibition par la lercanidipine de la biotransformation des substances métabolisées par le CYP3A4 ou le CYP2D6 n'est pas attendue.
Élimination :
L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.
La demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 8 à 10 heures, et du fait de la forte liaison aux membranes lipidiques, l'effet thérapeutique dure 24 heures. Aucune accumulation n'a été mise en évidence après administration répétée.
Linéarité/Non-linéarité :
L'administration orale de la lercanidipine entraîne des concentrations plasmatiques non directement proportionnelles à la dose (cinétique non linéaire). Après l'administration de 10, 20 ou 40 mg, les pics de concentration plasmatique étaient dans les proportions de 1:3:8 et les aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les proportions de 1:4:18, ce qui évoque une saturation progressive de l'effet de premier passage. Par conséquent, la biodisponibilité augmente avec l'accroissement de la dose.
Autres informations sur des populations particulières :
Le comportement pharmacocinétique de la lercanidipine chez les patients âgés et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée est similaire à celui observé dans la population générale. Des concentrations plus élevées du médicament (environ 70 %) ont été mises en évidence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, la biodisponibilité systémique de la lercanidipine est probablement augmentée car le médicament est largement métabolisé par le foie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Association énalapril et lercanidipine :
La toxicité potentielle de l'association fixe d'énalapril et de lercanidipine a été étudiée chez le rat après administration orale et ce jusqu'à 3 mois, lors de deux études génotoxiques. L'association n'a pas modifié le profil toxicologique de chacun des deux composants.
Les données suivantes sont disponibles pour chaque composant (énalapril et lercanidipine) :
Énalapril :
Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.
Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a aucun effet sur la fertilité et les performances reproductives chez le rat, et qu'il n'est pas tératogène. Dans une étude au cours de laquelle des rates ont été traitées avant la période allant de l'accouplement à la gestation, une augmentation de l'incidence de la mortalité de la descendance est survenue au cours de l'allaitement. Il a été montré que ce composé traversait la barrière placentaire et était excrété dans le lait maternel. Les IEC induisent globalement des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, provoquant une mortalité fœtale et des effets congénitaux, en particulier au niveau du crâne. Une fœtotoxicité, des retards de croissance intra-utérins et une persistance du canal artériel ont été notifiés. Ces anomalies du développement semblent être dues pour partie à l'action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine du fœtus, et pour partie à l'ischémie provenant de l'hypotension maternelle et à la diminution de l'irrigation sanguine fœtoplacentaire avec pour conséquence une réduction de l'apport en oxygène et en nutriments au fœtus.
Lercanidipine :
Des effets significatifs observés au cours d'études à long terme chez le rat et le chien ont été imputés, directement ou indirectement, aux effets connus de doses élevées d'inhibiteurs calciques, reflétant principalement une activité pharmacodynamique exagérée.
La lercanidipine n'a montré, ni génotoxicité, ni risque cancérigène.
Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les performances générales de reproduction chez le rat, mais à hautes doses, il induit des pertes survenant avant et après l'implantation et des retards du développement fœtal. Il n'existe aucun élément attestant d'un effet tératogène chez le rat et le lapin, mais d'autres dihydropyridines ont provoqué des effets tératogènes chez l'animal. La lercanidipine a induit une dystocie lorsqu'elle a été administrée à doses élevées (12 mg/kg/jour) au cours de la parturition.
La distribution de la lercanidipine et/ou de ses métabolites chez les femelles gestantes et leur excrétion dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938596397 (2008, RCP rév 18.06.15) 30 cp.
3400938737578 (2008, RCP rév 18.06.15) 90 cp.
Prix : 16,64 € (30 comprimés à 20 mg/10 mg).
46,99 € (90 comprimés à 20 mg/10 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Recordati Ireland Limited, Raheens East, Ringaskiddy, Co. Cork, Irlande.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

LERGYPAX®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé orodispersible : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Allium cepa 6 DH	5 mg
Euphrasia officinalis 2 DH	5 mg
Histaminum 6 DH	5 mg
Sabadilla 6 DH	5 mg
Arsenicum iodatum 6 DH	5 mg
Arundo donax 2 DH	5 mg

Excipients : mannitol, lactose monohydraté (utilisé comme excipient et comme véhicule dans les montées en dilution des différentes souches), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, arôme citronné (Salivating mix).
Excipient à effet notoire : lactose (134,25 mg/cp).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement d'appoint de certaines manifestations allergiques : rhinite spasmodique (périodique ou apériodique), rhume des foins, conjonctivite allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Médicament réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 30 mois.
- En prévention : 2 comprimés 2 fois par jour, le mois précédent et pendant toute la période d'allergies saisonnières.
- En cas de crise : 2 comprimés 5 fois par jour pendant 3 jours, puis 2 comprimés 3 fois par jour pendant 8 jours, puis 2 comprimés 2 fois par jour pendant toute la période d'exposition.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie sublinguale.
Laisser fondre le comprimé sous la langue, à distance des repas.
Chez l'enfant de 30 mois à 6 ans : faire dissoudre le comprimé dans un peu d'eau avant son administration, en raison du risque de fausse-route.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfants de moins de 30 mois.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921898002 (2011, RCP rév 11.07.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

LESCOL® LP

fluvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 80 mg (rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, d'environ 10 mm, gravé « LE » sur une face et « NVR » sur l'autre ; jaune) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Modèle hospitalier (comprimé) : Boîte de 28, sous plaquettes unitaires.

COMPOSITION

Comprimé LP :	*p cp*
Fluvastatine	80 mg
(sous forme sodique : 84,24 mg/cp)	

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, hypromellose, hydroxypropylcellulose, bicarbonate de potassium, povidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

DC INDICATIONS

Dyslipidémies :
Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate.
Prévention secondaire des maladies coronariennes :
Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes :
Dyslipidémies :
Avant d'instaurer un traitement par Lescol LP, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, qui devra être poursuivi pendant le traitement.
Les posologies initiales et d'entretien doivent être adaptées en fonction du taux initial de LDL-C et de l'objectif thérapeutique à atteindre.
Les posologies recommandées varient de 20 à 80 mg/jour. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C < 25 %, une dose initiale de 20 mg peut être utilisée sous forme d'une gélule prise le soir. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C ⩾ 25 %, la posologie initiale recommandée est de 40 mg sous forme d'une gélule prise le soir. La dose peut être augmentée à 80 mg par jour, administrée en prise unique (un comprimé de Lescol LP) à tout moment de la journée ou en une gélule de 40 mg prise deux fois par jour (une le matin et une le soir).
L'effet hypolipémiant maximum à une dose donnée est observé dans un délai de 4 semaines. Les adaptations posologiques doivent être effectuées à intervalles d'au moins 4 semaines.
Prévention secondaire des maladies coronariennes :
Chez les patients présentant une pathologie coronaire et ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée, la posologie appropriée est de 80 mg par jour. Lescol LP est efficace en monothérapie. Lorsque Lescol LP est associé à la cholestyramine ou à d'autres résines, il doit être administré au moins 4 heures après la résine pour éviter une interaction significative due à la fixation du médicament sur la résine. Lorsqu'une administration concomitante avec un fibrate ou de la niacine est nécessaire, le bénéfice et le risque de ce traitement concomitant doivent être évalués avec soin (cf Interactions pour une utilisation avec les fibrates ou la niacine).

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Avant d'instaurer un traitement par Lescol LP chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard, et doivent le poursuivre pendant toute la durée du traitement.

La posologie initiale recommandée est d'une gélule de Lescol 20 mg. Les adaptations posologiques doivent être effectuées à intervalles de 6 semaines. Les doses doivent être adaptées en fonction du taux initial de LDL-C et de l'objectif thérapeutique recommandé à atteindre. La posologie maximale est de 80 mg par jour administrée soit sous forme de gélules de Lescol 40 mg deux fois par jour ou d'un comprimé de Lescol LP 80 mg une fois par jour.

L'utilisation de la fluvastatine en association avec l'acide nicotinique, la chlolestyramine ou les fibrates chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

Lescol LP a été étudié uniquement chez les enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Altération de la fonction rénale :

Lescol LP est éliminé par le foie, et moins de 6 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines. La pharmacocinétique de la fluvastatine n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ces patients, toutefois, en raison de l'expérience limitée avec des doses supérieures à 40 mg/jour en cas d'altération sévère de la fonction rénale (Clcr < 0,5 ml/sec ou 30 ml/min), ces doses doivent être initiées avec précaution.

Altération de la fonction hépatique :

Lescol LP est contre-indiqué chez les patients présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de Lescol LP peuvent être pris au cours ou en dehors des repas et doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Lescol LP est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la fluvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- chez les patients présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ;
- pendant la grossesse et l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets hépatiques :

Des cas d'insuffisance hépatique fatale et non fatale ont été rapportés depuis la commercialisation des statines, y compris avec Lescol LP. Bien qu'un lien de causalité avec Lescol LP n'ait pas été établi, les patients doivent être informés de signaler tous symptômes potentiels ou signes d'insuffisance hépatique (tels que nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunisse, fonctions cérébrales altérées, ecchymose ou saignement facile), et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Comme avec les autres traitements hypolipémiants, il est recommandé de contrôler la fonction hépatique chez tous les patients avant l'instauration du traitement, ainsi que 12 semaines après le début du traitement ou lors d'une augmentation de la posologie et périodiquement par la suite. Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation persistante de l'aspartate aminotransférase ou de l'alanine aminotransférase supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale. De très rares cas d'hépatites possiblement liés avec le médicament et réversibles après l'arrêt du traitement ont été observés.

Lescol LP doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pathologies hépatiques ou de consommation importante d'alcool.

Effets musculaires :

De rares cas de myopathie ont été rapportés avec la fluvastatine. De très rares cas de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Chez les patients présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, et/ou une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK), il convient de rechercher une éventuelle myopathie, myosite ou rhabdomyolyse. Par conséquent, il doit être recommandé aux patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, notamment si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Dosage de la créatine kinase :

Il ne semble pas actuellement nécessaire de surveiller en routine les taux plasmatiques de CK totale ou d'autres enzymes musculaires chez les patients asymptomatiques traités par statines. Si le dosage de la CK doit être effectué, il ne doit pas être effectué après un effort physique intense ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CK, car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile.

Avant le traitement :

Comme avec toutes les autres statines, la fluvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse et de ses complications. Le dosage de la créatine kinase doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par la fluvastatine dans les cas suivants :

- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de pathologies musculaires héréditaires ;
- antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate ;
- alcoolisme ;
- état septique ;
- hypotension ;
- exercice musculaire intense ;
- intervention chirurgicale majeure ;
- troubles métaboliques, endocriniens ou des électrolytes sévères ;
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ce dosage doit être envisagée, en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse.

Dans ces situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport à ses bénéfices potentiels et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux initiaux de CK sont significativement augmentés (plus de 5 fois la LSN), un deuxième dosage doit être effectué dans les 5 à 7 jours suivants pour confirmer les résultats. Si les taux initiaux de CK restent significativement élevés (plus de 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement :

En cas d'apparition de symptômes musculaires tels que douleur, faiblesse ou crampes chez des patients recevant de la fluvastatine, un dosage des taux de CK doit être effectué. Si ces taux sont significativement élevés (plus de 5 fois la LSN), le traitement doit être arrêté.

Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne dans la vie quotidienne, l'interruption du traitement doit être envisagée, même si les taux de CK sont < à 5 fois la LSN.

Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK se normalisent, une réintroduction de la fluvastatine ou d'une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance étroite.

Une augmentation du risque de myopathie a été rapportée chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs (y compris la ciclosporine), des fibrates, de l'acide nicotinique ou de l'érythromycine en association avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des cas isolés de myopathie ont été rapportés après la commercialisation du médicament lors de l'administration concomitante de fluvastatine avec de la ciclosporine, et de la fluvastatine avec de la colchicine. Lescol LP doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant ce type de traitement concomitant (cf Interactions).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Chez les patients de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées sur une période supérieure à deux ans, Aucune donnée concernant le développement physique, intellectuel et sexuel en cas de traitement au long cours n'est disponible. L'efficacité à long terme du traitement par Lescol LP pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie (cf Pharmacodynamie).

La fluvastatine n'a été étudiée que chez des enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (cf Pharmacodynamie pour des informations détaillées). L'expérience étant très limitée chez les enfants prépubères, les risques et bénéfices potentiels doivent être évalués soigneusement avant l'instauration du traitement.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Aucune donnée concernant l'utilisation de la fluvastatine chez les patients présentant une pathologie très rare appelée hypercholestérolémie familiale homozygote n'est disponible.

DC INTERACTIONS

Fibrates et niacine :

L'administration concomitante de fluvastatine et de bézafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate ou de niacine (acide nicotinique) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité de la fluvastatine, ni sur celle des autres agents hypolipémiants. Cependant, un risque accru de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ayant été observé chez les patients recevant des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec ces molécules, le bénéfice et le risque de ces traitements concomitants doivent être soigneusement évalués et ces associations doivent être utilisées uniquement avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Colchicine :

Une myotoxicité, incluant des douleurs et une faiblesse musculaires ainsi qu'une rhabdomyolyse, a été rapportée dans des cas isolés après administration concomitante de colchicine. Le bénéfice et le risque de ce traitement concomitant doivent être évalués avec soin et cette association doit être utilisée uniquement avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ciclosporine :

Les études réalisées chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale indiquent que la biodisponibilité de la fluvastatine (jusqu'à 40 mg/jour) n'est pas augmentée de façon cliniquement significative chez les patients sous doses stables de ciclosporine. Les résultats d'une autre étude au cours de laquelle les comprimés de Lescol LP (80 mg de fluvastatine) ont été administrés à des patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine à doses stables ont montré que l'exposition à la fluvastatine (ASC) et la concentration maximale (Cmax) ont doublé par rapport aux données historiques observées chez des sujets sains. Bien que ces élévations des concentrations de fluvastatine n'étaient pas cliniquement significatives, cette association doit être utilisée avec prudence. Le traitement par fluvastatine doit être instauré et maintenu à la dose la plus faible possible en cas d'association avec la ciclosporine.

Les comprimés de Lescol LP (80 mg de fluvastatine) administrés de façon concomitante avec la ciclosporine n'ont aucun effet sur la biodisponibilité de la ciclosporine.

Warfarine et autres dérivés coumariniques :

Chez les volontaires sains, l'utilisation de fluvastatine et de warfarine (dose unique) n'a pas fait diminuer les concentrations plasmatiques de la warfarine ni modifié le temps de prothrombine, par rapport à l'administration de warfarine seule.

Cependant, des cas isolés d'épisodes hémorragiques et/ou d'augmentation du temps de prothrombine ont été rapportés très rarement chez des patients sous fluvastatine recevant de façon concomitante de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques. Il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la fluvastatine, ou lors de toute modification de la posologie chez les patients recevant de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

Rifampicine :

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains ayant reçu préalablement de la rifampicine a entraîné une diminution d'environ 50 % de la biodisponibilité de la fluvastatine. Même si on ne dispose actuellement d'aucune donnée clinique indiquant une diminution de l'efficacité hypolipémiante de la fluvastatine, un ajustement posologique de la fluvastatine peut être nécessaire chez les patients devant recevoir un traitement au long cours par la rifampicine (par exemple pour traiter une tuberculose), pour assurer une réduction satisfaisante de la lipémie.

Antidiabétiques oraux :

Chez les patients recevant des sulfamides hypoglycémiants par voie orale (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) pour le traitement d'un diabète non insulinodépendant (type 2) (DNID), l'ajout de fluvastatine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives du contrôle glycémique. Chez les patients diabétiques de type 2 traités par le glibenclamide (n = 32), l'administration de fluvastatine (40 mg deux fois par jour pendant 14 jours) a augmenté les valeurs moyennes de la Cmax, de l'ASC et du t½ du glibenclamide d'environ 50 %, 69 % et 121 %, respectivement. Le glibenclamide (5 à 20 mg par jour) a augmenté la Cmax et l'ASC moyennes de la fluvastatine de 44 % et 51 % respectivement. Il n'a pas été observé dans cette étude de modification des taux de glucose, d'insuline et de peptide C. Cependant, les patients recevant un traitement concomitant par le glibenclamide (glyburide) et la fluvastatine doivent continuer à être surveillés de façon appropriée si la posologie de la fluvastatine est augmentée à 80 mg par jour.

Chélateurs des acides biliaires :

La fluvastatine doit être administrée au moins 4 heures après la résine (par exemple chlolestyramine), pour éviter une interaction significative due à la fixation du médicament sur la résine.

Fluconazole :

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains prétraités par du fluconazole (un inhibiteur du CYP 2C9), a augmenté l'exposition et la concentration maximale de la fluvastatine d'environ 84 % et 44 %. Bien qu'aucun signe clinique de modification du profil de tolérance de la fluvastatine chez les patients prétraités par le fluconazole pendant 4 jours n'a été mis en évidence, la prudence est requise en cas d'administration concomitante de fluvastatine avec le fluconazole.

Antagonistes des récepteurs histaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons :

L'administration concomitante de fluvastatine avec la cimétidine, la ranitidine ou l'oméprazole augmente la biodisponibilité de la fluvastatine sans toutefois qu'il y ait de répercussion clinique.

Phénytoïne :

L'importance des modifications pharmacocinétiques de la phénytoïne lors de l'administration concomitante avec la fluvastatine est relativement faible et non cliniquement significative. Par conséquent, une surveillance régulière des taux plasmatiques de phénytoïne est suffisante lors de l'administration concomitante avec la fluvastatine.

Médicaments cardiovasculaires :

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative ne se produit en cas d'administration concomitante de la fluvastatine avec le propranolol, la digoxine, le losartan, le clopidogrel ou l'amlodipine. Selon les données pharmacocinétiques, aucune surveillance ni adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de la fluvastatine avec ces médicaments.

Itraconazole et érythromycine :

L'administration concomitante de fluvastatine et d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que l'itraconazole et l'érythromycine, a des effets minimes sur la biodisponibilité de la fluvastatine. Étant donné l'implication minime de cette enzyme dans le métabolisme de la fluvastatine, il semble peu probable que d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ciclosporine) modifient la biodisponibilité de la fluvastatine.

Jus de pamplemousse :

Étant donné l'absence d'interaction de la fluvastatine avec d'autres substrats du CYP3A4, une interaction entre la fluvastatine et le jus de pamplemousse n'est pas attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Lescol LP, le traitement doit être interrompu.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la fluvastatine pendant la grossesse.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase diminuant la synthèse du cholestérol et possiblement d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, leur administration chez la femme enceinte pourrait avoir des effets délétères sur le fœtus. Par conséquent, Lescol LP est contre-indiqué en cas de grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Selon des données non cliniques, l'excrétion de la fluvastatine dans le lait maternel est possible. Les données sur les effets de la fluvastatine chez les nouveau-nés et les nourrissons sont insuffisantes.

Lescol LP est contre-indiqué chez la femme qui allaite (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux légers, des insomnies et des céphalées.

Les effets indésirables (tableau 1) sont listés selon le système organe classe MedDRA. Au sein de chaque système organe classe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont établies pour chaque effet indésirable selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, urticaire)
Très rare	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnies

Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Paresthésies, dysesthésies, hypoesthésies connues également pour être associées aux troubles hyperlipidémiques sous-jacents
Affections vasculaires	
Très rare	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, dyspepsie
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angio-œdème, œdème du visage et autres réactions cutanées (par exemple eczéma, dermatite, exanthème bulleux)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Myalgie, faiblesse musculaire, myopathie
Très rare	Rhabdomyolyse, syndrome pseudo-lupique, myosite
Fréquence indéterminée	Myopathie nécrosante à médiation immune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée*	Troubles sexuels
Investigations	
Fréquent	Élévation de la créatinine phosphokinase sérique, élévation des transaminases sériques

* Basée sur les données depuis la commercialisation de Lescol LP, via les cas spontanés rapportés et via les cas décrits dans la littérature. Du fait que ces effets indésirables sont rapportés volontairement à partir d'une population d'une taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence, laquelle est donc classée comme indéterminée.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
- troubles du sommeil, y compris insomnies et cauchemars ;
- perte de mémoire ;
- troubles sexuels ;
- dépression ;
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ⩾ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle) ;
- tendinopathie, s'aggravant parfois par une rupture du tendon.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Le profil de sécurité d'emploi de la fluvastatine évalué dans deux études cliniques non comparatives en ouvert conduites chez 114 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans et présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote est comparable à celui observé chez les adultes. Aucun effet n'a été observé sur la croissance et le développement sexuel dans les deux études cliniques. Toutefois, la capacité des études à détecter un éventuel effet du traitement sur ces paramètres était faible.

Paramètres de laboratoire :

Des anomalies biochimiques de la fonction hépatique ont été associées aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et à d'autres médicaments hypolipémiants. Selon les analyses poolées des études cliniques contrôlées, des élévations confirmées de l'alanine aminotransférase ou de l'aspartate aminotransférase supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 0,2 % des patients sous gélules de fluvastatine 20 mg/jour, 1,5 % à 1,8 % des patients sous gélules de fluvastatine 40 mg/jour, 1,9 % des patients sous comprimés de fluvastatine LP 80 mg/jour et 2,7 % à 4,9 % des patients sous gélules de fluvastatine 40 mg deux fois par jour. Ces anomalies biochimiques ont été asymptomatiques chez la majorité des patients. Des élévations marquées du taux de CK supérieures à 5 fois la LSN ont été observées chez un très petit nombre de patients (0,3 à 1,0 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données concernant un surdosage de fluvastatine sont limitées à ce jour. Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de Lescol LP. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures appropriées doivent être mises en place si nécessaire. Les paramètres hépatiques et les taux sériques de CK doivent être surveillés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (code ATC : C10A A04).

La fluvastatine, molécule de synthèse possédant des propriétés hypocholestérolémiantes, est un inhibiteur compétitif de la HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la conversion de la HMG-CoA en mévalonate, un précurseur des stérols, incluant le cholestérol. La fluvastatine exerce son principal effet au niveau du foie et constitue principalement un racémique de deux érythro-énantiomères dont l'un est responsable de l'activité pharmacologique. L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol diminue le taux de cholestérol dans les cellules hépatiques, ce qui stimule la synthèse de récepteurs des LDL et augmente ainsi la captation de particules de LDL. Le résultat final de ces mécanismes est une diminution du taux plasmatique du cholestérol.

Lescol induit une réduction du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation du HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie et une dyslipidémie mixte.

Dans 12 études contrôlées contre placebo conduites chez des patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type IIa ou IIb, Lescol a été administré en monothérapie chez 1621 patients à la posologie quotidienne de 20 mg, 40 mg et 80 mg (40 mg deux fois par jour) pendant au moins 6 semaines. L'analyse à la semaine 24 a montré que des doses quotidiennes de 20 mg, 40 mg et 80 mg induisaient de façon dose-dépendante des réductions du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides ainsi qu'une augmentation du HDL-C (voir tableau 2).

Lescol LP a été administré à plus de 800 patients dans trois études pivots d'une durée de 24 semaines sous traitement actif et a été comparé à Lescol 40 mg une fois ou deux fois par jour. Administré en une dose quotidienne unique de 80 mg, Lescol LP a réduit significativement les taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides (TG) et d'Apo B (voir tableau 2).

La réponse thérapeutique est observée dans les deux semaines suivant le début du traitement et la réponse maximale est atteinte dans les quatre semaines. La diminution médiane du LDL-C a été de 38 % après 4 semaines de traitement et de 35 % à la semaine 24 (fin de l'étude). Des augmentations significatives du HDL-C ont également été observées.

Tableau 2 : Modifications médianes en pourcentage des paramètres lipidiques à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales

Études contrôlées contre placebo (Lescol) et contre comparateur actif (Lescol LP)				
	Cholestérol total		TG	
Dose	N	% δ	N	% δ
Tous patients				
Lescol 20 mg *	747	− 17	747	− 12
Lescol 40 mg *	748	− 19	748	− 14
Lescol 40 mg en 2 prises quotidiennes *	257	− 27	257	− 18
Lescol LP 80 mg **	750	− 25	750	− 19
Taux initial de TG ⩾ 200 mg/dl				
Lescol 20 mg *	148	− 16	148	− 17
Lescol 40 mg *	179	− 18	179	− 20
Lescol 40 mg en 2 prises quotidiennes *	76	− 27	76	− 23
Lescol LP 80 mg **	239	− 25	239	− 25

	LDL-C		Apo-B		HDL-C	
Dose	N	% δ	N	% δ	N	% δ
Tous patients						
Lescol 20 mg *	747	− 22	114	− 19	747	+ 3
Lescol 40 mg *	748	− 25	125	− 18	748	+ 4
Lescol 40 mg en 2 prises uniques quotidiennes *	257	− 36	232	− 28	257	+ 6
Lescol LP 80 mg **	748	− 35	745	− 27	750	+ 7
Taux initial de TG ⩾ 200 mg/dl						
Lescol 20 mg *	148	− 22	23	− 19	148	+ 6
Lescol 40 mg *	179	− 24	47	− 18	179	+ 7
Lescol 40 mg en 2 prises uniques quotidiennes *	76	− 35	69	− 28	76	+ 9
Lescol LP 80 mg **	237	− 33	235	− 27	239	+ 11

* Lescol : Données issues de 12 études cliniques contrôlées contre placebo.

** Lescol LP 80 mg, comprimé : Données issues de 3 études contrôlées de 24 semaines.

Dans l'étude Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), l'effet de la fluvastatine sur l'athérosclérose coronarienne a été évalué par angiographie coronaire quantitative chez des hommes et femmes (âgés de 35 à 75 ans) présentant une pathologie coronaire et ayant un taux initial de LDL-C de 3,0 à 4,9 mmol/l (115 à 190 mg/dl). Dans cette étude clinique randomisée en double aveugle, 429 patients ont reçu la fluvastatine à raison de 40 mg par jour ou le placebo. Les angiographies coronaires quantitatives ont été évaluées au début de l'étude et après 2,5 ans de traitement et elles étaient évaluables chez 340 patients sur 429. Le traitement par la fluvastatine a ralenti la progression des lésions d'athérosclérose coronaire de 0,072 mm (intervalles de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements : − 0,1222 mm à − 0,022 mm) pendant 2,5 ans, comme cela a été mesuré par la modification du diamètre luminal minimal (fluvastatine − 0,028 mm versus placebo − 0,100 mm). Aucune corrélation directe entre les résultats angiographiques et le risque d'événements cardiovasculaires n'a été démontrée.

Dans l'étude Lescol Intervention Prévention Study (LIPS), l'effet de la fluvastatine sur les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM c'est-à-dire décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronaire) a été évalué chez des patients présentant une maladie coronaire et qui avaient eu dans un premier temps une intervention coronarienne percutanée réussie. L'étude incluait des hommes et femmes (âgés de 18 à 80 ans) ayant un taux initial de cholestérol total compris entre 3,5 et 7,0 mmol/l (135 à 270 mg/dl).

Dans cette étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, la fluvastatine (n = 844) administrée à raison de 80 mg par jour pendant 4 ans a réduit significativement le risque de premier événement indésirable cardiaque majeur de 22 % (p = 0,013) par rapport au placebo (n = 833). Le critère primaire d'évaluation de survenue des événements indésirables cardiaques majeurs a été retrouvé chez 21,4 % des patients traités par la fluvastatine versus 26,7 % des patients traités par placebo (différence de risque absolu : 5,2 % ; 95 % IC : 1,1 à 9,3). Ces effets bénéfiques ont été particulièrement notables chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une atteinte périvasculaire.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lescol et de Lescol LP chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 16 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans deux études cliniques en ouvert non contrôlées d'une durée de 2 ans. Au total, 114 patients (66 garçons et 48 filles) ont été traités par la fluvastatine, administrée sous forme de gélules de Lescol (20 mg par jour à 40 mg deux fois par jour) ou de comprimé à libération prolongée de Lescol LP 80 mg, une fois par jour, selon un schéma d'adaptation posologique basé sur la baisse de LDL-C.

La première étude a été menée chez 29 garçons prépubères âgés de 9 à 12 ans qui avaient un taux de LDL-C supérieur au 90e percentile pour l'âge, dont un parent était atteint d'hypercholestérolémie primaire et qui avaient des antécédents familiaux de cardiopathie ischémique prématurée ou de xanthomes tendineux.

Le taux initial moyen de LDL-C était de 226 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 137-354 mg/dl, soit 3,6-9,2 mmol/l). Chez tous les patients, le traitement a été instauré avec des gélules de Lescol à raison de 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (40 mg deux fois par jour) pour atteindre un taux cible de LDL-C de 96,7 à 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l à 3,2 mmol/l).

La seconde étude a été menée chez 85 garçons et filles âgés de 10 à 16 ans, qui avaient un taux de LDL-C > 190 mg/dl (soit 4,9 mmol/l) ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un ou plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne, ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un défaut du récepteur LDL confirmé. Le taux initial moyen de LDL-C était de 225 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 148-343 mg/dl, soit 3,8-8,9 mmol/l). Tous les patients ont débuté le traitement avec des gélules de Lescol 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (comprimés de Lescol LP 80 mg) pour atteindre un taux cible de LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patients étaient en période pubertaire ou pubères (n = 69 patients évalués pour l'efficacité).

Dans la première étude (chez des garçons prépubères), Lescol administré à raison de 20 mg à 80 mg par jour a induit des réductions des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-C de respectivement 21 % et 27 %. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 161 mg/dl, soit 4,2 mmol/l (intervalle : 74-336 mg/dl, soit 1,9-8,7 mmol/l).

Dans la seconde étude (chez des garçons et filles en période pubertaire ou pubères), des doses quotidiennes de 20 mg à 80 mg de Lescol ont induit des réductions des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-C de respectivement 22 % et 28 %. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 159 mg/dl, soit 4,1 mmol/l (intervalle : 90-295 mg/dl, soit 2,3-7,6 mmol/l).

Chez la majorité des patients des deux études (83 % dans la première étude et 89 % dans la seconde), la posologie a été augmentée à la dose quotidienne maximale de 80 mg. A la fin de l'étude, 26 % à 30 % des patients des deux études avaient atteint le taux cible de LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale d'une solution chez des volontaires à jeun, la fluvastatine est absorbée rapidement et complètement (98 %). Après administration orale de Lescol LP, la vitesse d'absorption de la fluvastatine est ralentie d'environ 60 % par rapport aux gélules tandis que le temps de séjour moyen est augmenté d'environ 4 heures. Son absorption est moindre si les sujets ne sont pas à jeun.

Distribution :

La fluvastatine agit principalement sur le foie qui est également le site principal de son métabolisme. La biodisponibilité absolue évaluée à partir des concentrations sanguines systémiques est de 24 %.

Le volume apparent de distribution (Vz/f) est de 330 litres. Plus de 98 % de la fluvastatine présente dans la circulation systémique sont liés aux protéines plasmatiques, et cette liaison n'est pas affectée par la concentration de la fluvastatine ou par la warfarine, l'acide salicylique ou le glyburide.

Biotransformation :

La fluvastatine est métabolisée principalement par le foie. Les principaux composés présents dans le sang sont la fluvastatine et un métabolite pharmacologiquement inactif, l'acide N-désisopropyl-propionique. Les métabolites hydroxylés ont une activité pharmacologique, mais ne sont pas retrouvés dans le sang. La biotransformation de la fluvastatine utilise plusieurs voies différentes du cytochrome P450 (CYP450) et le métabolisme de la fluvastatine est donc relativement insensible à l'inhibition du CYP450.

La fluvastatine n'a inhibé que le métabolisme des composés métabolisés par le CYP2C9. Malgré l'interaction compétitive potentielle entre la fluvastatine et les composés constituant des substrats du CYP2C9 tels que le diclofénac, la phénytoïne, le tolbutamide et la warfarine, les données cliniques indiquent que cette interaction est improbable.

Élimination :

Après l'administration de 3H-fluvastatine à des volontaires sains, l'excrétion de la radioactivité est d'environ 6 % dans les urines et de 93 % dans les fèces, et la fluvastatine représente moins de 2 % de la radioactivité totale excrétée. Chez l'homme, la clairance plasmatique de la fluvastatine est de 1,8 ± 0,8 l/min. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre ne montrent pas d'accumulation de la fluvastatine après l'administration d'une dose de 80 mg par jour. Après administration orale de 40 mg de Lescol, la demi-vie d'élimination terminale de la fluvastatine est de 2,3 h ± 0,9 heures.

Caractéristiques chez les patients :

Les concentrations plasmatiques de la fluvastatine ne varient pas en fonction de l'âge ou du sexe dans la population générale. Une augmentation de la réponse au traitement a toutefois été observée chez la femme et le sujet âgé. La fluvastatine étant éliminée essentiellement par voie biliaire et étant susceptible de subir un métabolisme présystémique significatif, il existe un risque d'accumulation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conventionnelles, y compris les études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicologie en administration répétée, de cancérogenèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont pas montré d'autres risques pour les patients que ceux attendus du fait du mécanisme d'action pharmacologique. Diverses modifications communes aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont été observées dans les études de toxicologie. Selon les observations cliniques, les contrôles de la fonction hépatique sont déjà recommandés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Toute autre toxicité observée chez l'animal était soit non pertinente pour une utilisation chez l'homme, soit était survenue à des niveaux d'exposition largement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme, et avait peu de signification clinique. Malgré les considérations théoriques concernant le rôle du cholestérol dans le développement embryonnaire, les études chez l'animal n'ont pas révélé de potentiel embryotoxique et tératogène de la fluvastatine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937207980 (2001, RCP rév 05.05.15) 30 cp 80 mg.
3400937208062 (2001, RCP rév 05.05.15) 90 cp 80 mg.
3400956701711 (2001, RCP rév 05.05.15) 28 x 1 cp 80 mg.

Prix : 5,58 € (30 comprimés LP à 80 mg).
16,52 € (90 comprimés LP à 80 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,58 € (30 comprimés LP à 80 mg), 16,52 € (90 comprimés LP à 80 mg). Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

LEUCODININE B® 10 %

méquinol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Méquinol (DCI) .... 3 g

Excipients : macrogol 1500, macrogol 300.

DC INDICATIONS

Traitement local des hyperpigmentations mélaniques acquises, notamment : mélasma, mélanose postinflammatoire et chimique (parfum).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 applications par jour.

Le rythme des applications peut être réduit au fur et à mesure de l'amélioration. Lorsque la dépigmentation est obtenue, il est préférable de poursuivre le traitement au moins une fois par semaine. Il est nécessaire d'assurer une photoprotection locale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au méquinol.
- Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter l'exposition au soleil des régions hyperpigmentées ou assurer une photoprotection locale tant pendant le traitement qu'après celui-ci par l'usage d'une crème antisolaire écran total.

Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.

DC INTERACTIONS

Éviter les mélanges avec d'autres crèmes ou pommades (risque d'incompatibilité, en particulier avec des oxydants ou des composés métalliques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au méquinol est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions à type d'irritation ou de sensibilisation au méquinol (rare).
- Risque d'hypermélanose postinflammatoire.
- Des cas de leucomélanodermie inhomogène avec dépigmentation en confettis au site d'application et quelques cas d'hypomélanose survenant à distance des zones traitées ont été rapportés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent dépigmentant (D : dermatologie).

Le méquinol est le monométhyl éther de l'hydroquinone. Il exerce une action dépigmentante par inhibition de la synthèse de la mélanine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930613443 (1962/96, RCP rév 06.10.10).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : CLS Pharma.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

LEVEMIR®

insuline détémir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 100 unités/ml (limpide, incolore et aqueuse) :

Cartouches (Penfill) de 3 ml, boîte de 5.

Cartouches de 3 ml en stylo prérempli multidose jetable (FlexPen ou InnoLet), boîte de 5.

COMPOSITION *p cartouche ou p stylo*

Insuline détémir* .... 300 unités

Excipients (communs) : glycérol, phénol, métacrésol, acétate de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline détémir (équivalent à 14,2 mg).

* L'insuline détémir est produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Levemir est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline détémir, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. 1 unité d'insuline détémir correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine.

Levemir peut être utilisé seul comme une insuline basale ou en association à un bolus d'insuline. Levemir peut également être utilisé en association à des antidiabétiques oraux et/ou des agonistes des récepteurs du GLP-1.

Lorsque Levemir est utilisé en association avec les antidiabétiques oraux ou en ajout des agonistes des récepteurs du GLP-1, il est recommandé d'utiliser Levemir une fois par jour, initialement à la dose de 0,1-0,2 unités/kg ou de 10 unités **chez les patients adultes**. La dose de Levemir doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient.

Lorsqu'un agoniste des récepteurs du GLP-1 est ajouté à Levemir, il est recommandé de diminuer la dose de Levemir de 20 % afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la dose doit être ajustée individuellement.

Il est conseillé de suivre les deux algorithmes de titration suivants pour l'ajustement individuel de la dose **chez les adultes** :

Recommandations pour l'ajustement de la dose pour le diabète de type 2 de l'adulte

Moyenne des auto-contrôles glycémiques avant le petit déjeuner	Adaptation de la dose de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 unités
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 unités
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 unités
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 unités
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 unités
4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Pas de modification de la dose (cible)
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	− 2 unités
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	− 4 unités

Recommandations simplifiées pour l'auto-ajustement de la dose pour le diabète de type 2 de l'adulte

Moyenne des auto-contrôles glycémiques avant le petit déjeuner	Adaptation de la dose de Levemir
> 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl)	+ 3 unités
4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Pas de modification de la dose (cible)
< 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl)	− 3 unités

Lorsque Levemir est utilisé dans le cadre d'un schéma de type basal-bolus, Levemir doit être administré une ou deux fois par jour en fonction des besoins du patient. La dose de Levemir doit être ajustée de façon individuelle.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Les patients doivent être informés des signes d'hypoglycémie lorsqu'ils ajustent leur dose afin d'améliorer leur contrôle glycémique.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Levemir peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de Levemir de façon individuelle chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques :

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de Levemir de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique :

Levemir peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 1 an (cf Pharmacodynamie). Lors du passage de l'insuline basale à Levemir, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de Levemir de façon individuelle chez les enfants et les adolescents.

La sécurité et l'efficacité de Levemir chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

En remplacement d'autres insulines :

Lors du remplacement d'autres insulines d'action intermédiaire ou prolongée, un ajustement de la dose et des horaires d'administration pourront être nécessaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il pourra être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique concomitant (dose et/ou horaires d'administration des antidiabétiques oraux ou des insulines d'action courte/rapide).

MODE D'ADMINISTRATION :

Levemir est un analogue de l'insuline d'action prolongée, utilisé comme une insuline basale. Levemir doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Levemir ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit aussi être évitée. Levemir ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.

Levemir doit être administré par voie sous-cutanée, par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. L'injection peut être réalisée à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Chez les patients nécessitant deux injections par jour pour optimiser le contrôle glycémique, la dose du soir peut être administrée dans la soirée ou au coucher. Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice.

Levemir Penfill : administration avec un système d'administration d'insuline :

Levemir Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.

Levemir FlexPen : administration avec FlexPen.

Levemir FlexPen est un stylo prérempli (avec un code couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Levemir InnoLet : administration avec InnoLet.

Levemir InnoLet est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. InnoLet permet d'injecter 1 à 50 unités par paliers de 1 unité.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Hyperglycémie :

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie :

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. Chez les enfants, il conviendra d'ajuster les doses d'insuline (plus particulièrement dans un schéma de type basal-bolus) en fonction de la prise alimentaire et des activités physiques afin de minimiser le risque d'hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient.

En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, Levemir ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (cf Effets indésirables et Surdosage).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec sa précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines :

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Levemir en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection :

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par : une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de Levemir.

Hypoalbuminémie :

Les données concernant les patients présentant une hypoalbuminémie sévère sont limitées. Il est recommandé de surveiller attentivement ces patients.

Association de Levemir avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Levemir est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses :

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Levemir et les autres insulines.

DC INTERACTIONS

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

- Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient : antidiabétiques oraux, agonistes des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.
- Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance, et danazol.
- Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.
- L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.
- L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un traitement par Levemir peut être envisagé durant la grossesse, mais tout bénéfice potentiel devra être évalué au regard d'une possible augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse.

Chez la femme enceinte diabétique, il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Dans un essai clinique contrôlé, randomisé, en ouvert, des femmes enceintes diabétiques de type 1 (n = 310) ont reçu un traitement de type basal-bolus, avec Levemir (n = 152) ou l'insuline NPH (n = 158) comme insuline basale, en association à NovoRapid. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de Levemir sur la régulation de la glycémie chez les femmes enceintes diabétiques (cf Pharmacodynamie).

Les taux globaux d'événements indésirables maternels étaient similaires dans les groupes de traitement Levemir et insuline NPH ; cependant, une fréquence numériquement plus élevée d'événements indésirables sévères chez les mères (61 [40 %] *vs* 49 [31 %]) et chez les nouveau-nés (36 [24 %] *vs* 32 [20 %]) a été observée pour Levemir, en comparaison à l'insuline NPH. Le nombre d'enfants nés vivants de femmes devenues enceintes après la randomisation était de 50 (83 %) pour Levemir et 55 (89 %) pour NPH. La fréquence de malformations congénitales était de 4 (5 %) pour Levemir et de 11 (7 %) pour NPH, avec 3 (4 %) malformations majeures pour Levemir et 3 (2 %) pour NPH.

Les données après la mise sur le marché de 250 grossesses additionnelles, chez des femmes enceintes exposées à Levemir, n'ont mis en évidence aucun effet indésirable de l'insuline détémir sur la grossesse, ni aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'insuline détémir.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'insuline détémir est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline détémir ingérée n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, dans la mesure où l'insuline dété-

mir, comme tout peptide, est assimilé sous forme d'acides aminés dans le tractus gastro-intestinal humain.

Les femmes qui allaitent peuvent nécessiter des ajustements de leur dose d'insuline et de leur régime alimentaire.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables observés chez les patients traités par Levemir sont principalement dus à l'action pharmacologique de l'insuline. Le pourcentage global de patients traités susceptibles de présenter des effets indésirables est estimé à 12 %.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie, cf ci-dessous « Description de certains effets indésirables ».

Les études cliniques montrent que l'hypoglycémie majeure, définie comme nécessitant l'intervention d'un tiers, survient chez approximativement 6 % des patients traités par Levemir.

Les réactions au niveau du site d'injection sont plus fréquemment observées pendant le traitement par Levemir comparativement à l'insuline humaine. Ces réactions se traduisent par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, des ecchymoses, une tuméfaction et un prurit au site d'injection. La plupart des réactions au site d'injection sont mineures et transitoires, c'est-à-dire qu'elles disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction et des œdèmes peuvent survenir ; ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA, et selon les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Peu fréquent : réactions allergiques, réactions potentiellement allergiques, urticaire, rash, éruptions *
	Très rare : réactions anaphylactiques *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypoglycémie *
Affections du système nerveux	Rare : neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Peu fréquent : anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : lipodystrophie *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : réactions au site d'injection
	Peu fréquent : œdème

* Cf ci-dessous Description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables :

- Réactions allergiques, réactions potentiellement allergiques, urticaire, rash, éruptions :

  Les réactions allergiques, les réactions potentiellement allergiques, l'urticaire, le rash et les éruptions sont peu fréquents lorsque Levemir est utilisé dans le cadre d'un schéma basal-bolus. Cependant, en association avec les antidiabétiques oraux, trois études cliniques ont mis en évidence une fréquence fréquente (les réactions allergiques et les réactions potentiellement allergiques ont été observées avec une fréquence de 2,2 %).
- Réactions anaphylactiques :

  La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement engager le pronostic vital.
- Hypoglycémie :

  L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.
- Lipodystrophie :

  La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions.

Population pédiatrique :

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale.

Autres populations particulières :

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète ; insulines et analogues pour injection, d'action lente (code ATC : A10AE05).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Levemir est un analogue soluble de l'insuline d'action prolongée utilisé comme une insuline basale.

L'effet hypoglycémiant de Levemir est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Le profil d'action de Levemir dans le temps est statistiquement significativement moins variable et par conséquent plus prévisible que celui de l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn), comme le montrent les Coefficients de Variation (CV) intra-individuels des effets pharmacodynamiques total et maximal, présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Variabilité intra-individuelle du profil d'action dans le temps de Levemir et de l'insuline NPH

Critères d'évaluation pharmacodynamiques	Levemir CV (%)	Insuline NPH CV (%)
$ASC_{VPG, 0\text{-}24h}$ *	27	68
VPG_{max} **	23	46

* ASC = aire sous la courbe.

** VPG = vitesse de perfusion du glucose, valeur p < 0,001 pour toutes les comparaisons avec Levemir.

L'action prolongée de Levemir résulte d'une forte association des molécules d'insuline détémir entre elles au niveau du site d'injection et de leur liaison à l'albumine par l'intermédiaire de la chaîne latérale de l'acide gras. L'insuline détémir se distribue plus lentement que l'insuline NPH dans les tissus cibles périphériques. Tous ces mécanismes de prolongation confèrent à l'insuline détémir un profil d'absorption et d'action plus reproductible que celui de l'insuline NPH.

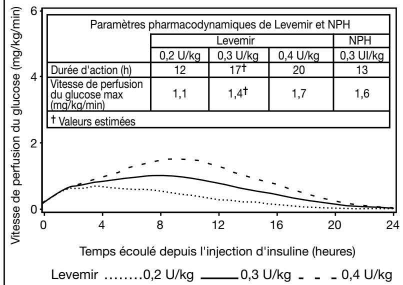

Figure 1 : Profils d'activité de Levemir chez les diabétiques de type 1

La durée d'action peut atteindre, selon la dose, 24 heures, laissant la possibilité d'une administration une ou deux fois par jour. Dans le cas d'une administration deux fois par jour, l'état d'équilibre sera atteint au bout de 2 ou 3 administrations. Pour des doses comprises entre 0,2 et 0,4 unités/kg (U/kg), Levemir exerce plus de 50 % de son effet maximum dès 3-4 heures et jusqu'à 14 heures environ après l'administration de la dose.

La réponse pharmacodynamique observée (effet maximum, durée d'action et effet général) après injection sous-cutanée est proportionnelle à la dose.

Des essais cliniques à long terme ont montré que la variabilité quotidienne de la glycémie à jeun était plus faible au cours du traitement par Levemir qu'avec l'insuline NPH.

Des études chez des patients diabétiques de type 2 traités par une insuline basale en association à des antidiabétiques oraux ont démontré que le contrôle glycémique (HbA1c) obtenu avec Levemir est comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH et l'insuline glargine, et associé à une moindre prise de poids, voir tableau 2 ci-dessous. Dans l'étude *versus* insuline glargine, Levemir pouvait être administré en une ou deux injections par jour alors que l'insuline glargine était administrée en une injection par jour, 55 % des patients traités par Levemir ont terminé l'étude de 52 semaines avec deux injections par jour.

Tableau 2 : Modifications du poids après traitement par insuline

Durée de l'étude	Levemir 1 fois par jour	Levemir 2 fois par jour	Insuline NPH	Insuline glargine
20 semaines	+ 0,7 kg		+ 1,6 kg	
26 semaines		+ 1,2 kg	+ 2,8 kg	
52 semaines	+ 2,3 kg	+ 3,7 kg		+ 4,0 kg

Dans les essais en association avec les antidiabétiques oraux, le traitement par Levemir a montré une diminution de 61 à 65 % du risque d'hypoglycémies nocturnes mineures en comparaison à l'insuline NPH.

Un essai clinique randomisé en ouvert a été réalisé chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec des antidiabétiques oraux. L'essai a débuté par une période de pré-inclusion de 12 semaines avec du liraglutide + de la metformine, à l'issue de laquelle 61 % des patients avaient atteint une HbA1c < 7 %. Les 39 % de patients n'étant pas à l'objectif ont été randomisés pour recevoir soit Levemir une fois par jour en ajout, soit pour rester sous l'association liraglutide + metformine pendant 52 semaines. L'ajout de Levemir a permis d'obtenir une diminution supplémentaire de l'HbA1c de 7,6 % à 7,1 % après 52 semaines. Il n'y pas eu d'épisode d'hypoglycémie majeure. Un épisode d'hypoglycémie majeure est défini comme un épisode au cours duquel le patient n'a pas été capable de se traiter lui-même et si du glucagon ou du glucose en IV ont été nécessaires (cf tableau 3).

Tableau 3 : Données de l'essai clinique - Levemir en ajout de liraglutide + metformine

	Semaines étudiées	Groupe randomisé : Levemir + liraglutide + metformine n = 160	Groupe randomisé : Liraglutide + metformine n = 149	Valeur de p
Variation moyenne de l'HbA1c par rapport à l'inclusion (%)	0-26 semaines	- 0,51	0,02	< 0,0001
	0-52 semaines	- 0,50	0,01	< 0,0001
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % (%)	0-26 semaines	43,1	16,8	< 0,0001
	0-52 semaines	51,9	21,5	< 0,0001
Variation du poids par rapport à l'inclusion (kg)	0-26 semaines	- 0,16	- 0,95	0,0283
	0-52 semaines	- 0,05	- 1,02	0,0416
Épisodes d'hypoglycémie mineure (par patient-année)	0-26 semaines	0,286	0,029	0,0037
	0-52 semaines	0,228	0,034	0,0011

Un essai clinique de 26 semaines, randomisé, en double aveugle, a été mené pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ajout du liraglutide (1,8 mg) *versus* placebo chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une insuline basale avec ou sans metformine. La dose d'insuline a été diminuée de 20 % chez les patients ayant une HbA1c ⩽ 8,0 % à l'inclusion afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, les patients étaient autorisés à augmenter leur dose d'insuline jusqu'à une dose ne dépassant pas celle de pré-randomisation. Levemir était l'insuline basale utilisée par 33 % (n = 147) des patients (97,3 % étaient sous metformine). Chez ces patients, l'ajout du liraglutide a entraîné une diminution plus importante de l'HbA1c comparativement à ceux sous placebo (jusqu'à 6,93 % *versus* jusqu'à 8,24 %), une diminution plus importante de la glycémie à jeun (jusqu'à 7,20 mmol/l *versus* jusqu'à 8,13 mmol/l) et une diminution plus importante du poids (– 3,47 kg *versus* – 0,43 kg). Les valeurs de ces paramètres à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes. Les taux observés d'épisodes hypoglycémiques mineurs étaient similaires et aucun épisode hypoglycémique sévère n'a été observé dans les deux groupes.

Des essais à long terme chez des patients diabétiques de type 1 traités par un schéma de type basal-bolus montrent que la glycémie à jeun a été améliorée avec Levemir par rapport à l'insuline NPH. Le contrôle glycémique (HbA1c) obtenu avec Levemir était comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH, avec une diminution du risque d'hypoglycémie nocturne sans prise de poids associée.

Dans les essais cliniques utilisant un schéma de type basal-bolus, le taux global d'hypoglycémie observé avec Levemir était similaire à celui de l'insuline NPH. Les analyses des hypoglycémies nocturnes chez les patients diabétiques de type 1 ont montré un risque significativement inférieur d'hypoglycémie nocturne mineure (le patient étant capable de se traiter lui-même, et confirmée par une glycémie capillaire ne dépassant pas 2,8 mmol/l ou, pour la glycémie plasmatique, 3,1 mmol/l) par rapport à l'insuline NPH, alors qu'aucune différence n'a été observée dans le diabète de type 2.

Le développement d'anticorps a été observé avec l'utilisation de Levemir. Cependant, ceci n'a apparemment pas d'influence sur le contrôle glycémique.

Grossesse :

Levemir a été étudié dans un essai clinique contrôlé, randomisé, en ouvert, chez des femmes enceintes diabétiques de type 1 (n = 310) ayant reçu un traitement de type basal-bolus, avec Levemir (n = 152) ou l'insuline NPH (n = 158) comme insuline basale, en association à NovoRapid (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

La mesure de l'HbA1c à 36 semaines de grossesse (SG) a montré que Levemir était non inférieur à l'insuline NPH, et que la diminution de l'HbA1c moyenne pendant la grossesse était similaire, cf tableau 4.

Tableau 4 : Contrôle glycémique maternel

	Levemir	NPH	Différence/Odds Ratio/Rate Ratio IC 95 %
HbA1c moyenne (%) à 36 SG	6,27	6,33	Différence : - 0,06 [- 0,21 ; 0,08]
GAJ moyenne à 36 SG (mmol/l)	4,76	5,41	Différence : - 0,65 [- 1,19 ; - 0,12]
Proportion de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c ⩽ 6 % à la fois à 24 SG et à 36 SG (%)	41 %	32 %	Odds Ratio : 1,36 [0,78 ; 2,37]
Nombre total d'épisodes d'hypoglycémie majeure durant la grossesse (par patient-année)	1,1	1,2	Rate Ratio : 0,82 [0,39 ; 1,75]

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité de Levemir ont été étudiées pendant une durée allant jusqu'à 12 mois, au cours de trois essais cliniques contrôlés randomisés chez des adolescents et des enfants (n = 1045 au total) ; ces essais ont inclus un total de 167 enfants âgés de 1 à 5 ans. Ces essais ont démontré que lors d'un traitement basal-bolus, le contrôle glycémique (HbA1c) obtenu avec Levemir est comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH et l'insuline dégludec, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %. Dans l'essai comparant Levemir à l'insuline dégludec, le taux des épisodes hyperglycémiques associés à une cétose était significativement plus élevé avec Levemir, avec respectivement 1,09 et 0,68 épisodes par patient-année d'exposition. Une moindre prise de poids a été observée sous Levemir par rapport à l'insuline NPH (score DS, poids ajusté en fonction de l'âge et du sexe).

L'essai incluant des enfants à partir de 2 ans a été prolongé de 12 mois (données des 24 mois de traitement) pour évaluer le développement d'anticorps après un traitement à long terme avec Levemir. Après une augmentation au cours de la première année, les anticorps anti-insuline ont diminué durant la seconde année pour atteindre un niveau légèrement plus élevé que le niveau initial. Les résultats ont montré que le développement des anticorps n'a pas eu d'effet négatif sur le contrôle glycémique et la dose de Levemir.

Les données d'efficacité et de sécurité chez les patients adolescents diabétiques de type 2 ont été extrapolées à partir de données de patients enfants, adolescents et

adultes diabétiques de type 1 et de patients adultes diabétiques de type 2. Les résultats confortent l'utilisation de Levemir chez les patients adolescents diabétiques de type 2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La concentration sérique maximum est atteinte entre 6 et 8 heures après l'administration.

Lorsque la dose doit être administrée deux fois par jour, les concentrations sériques à l'équilibre sont atteintes au bout de 2 ou 3 administrations.

La variabilité d'absorption intra-individuelle est plus faible avec Levemir qu'avec les autres insulines basales.

La biodisponibilité absolue de l'insuline détémir administrée par voie sous-cutanée est d'environ 60 %.

Distribution :

Le volume de distribution apparent de Levemir (environ 0,1 l/kg) indique qu'une part importante de l'insuline détémir circule dans le sang.

Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* de liaison aux protéines suggèrent qu'il n'existe pas d'interaction cliniquement significative entre l'insuline détémir et les acides gras ou avec d'autres médicaments se liant aux protéines.

Biotransformation :

La dégradation de l'insuline détémir est semblable à celle de l'insuline humaine ; tous les métabolites formés sont inactifs.

Élimination :

La demi-vie terminale après une administration sous-cutanée est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale est comprise entre 5 et 7 heures en fonction de la dose.

Linéarité :

Les concentrations sériques observées après injection sous-cutanée (concentration maximum, étendue de l'absorption) sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée entre le liraglutide et Levemir lors de l'administration d'une dose unique de 0,5 unités/kg de Levemir avec 1,8 mg de liraglutide à l'état d'équilibre chez des patients diabétiques de type 2.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de Levemir n'a été observée entre les patients jeunes et âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques :

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de Levemir n'a été observée entre les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques et les sujets sains. La pharmacocinétique de Levemir n'ayant pas fait l'objet d'études à grande échelle dans ces populations, il est conseillé de surveiller étroitement la glycémie chez ce type de patients.

Sexe :

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des propriétés pharmacocinétiques de Levemir entre les patients de sexe masculin et féminin.

Population pédiatrique :

Les propriétés pharmacocinétiques de Levemir ont été étudiées chez de jeunes enfants (de 1 à 5 ans), des enfants (de 6 à 12 ans) et des adolescents (de 13 à 17 ans), puis comparées à celles d'adultes diabétiques de type 1. Aucune différence cliniquement significative des propriétés pharmacocinétiques n'a été mise en évidence entre les jeunes enfants, les enfants, les adolescents et les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Les données sur l'affinité pour les récepteurs et les tests de mitogénicité *in vitro* n'ont pas révélé de pouvoir mitogène plus important que l'insuline humaine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Certaines substances mélangées à Levemir peuvent entraîner une dégradation de l'insuline détémir, par exemple si le médicament contient des thiols ou des sulfites. Levemir ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 30 mois.

Avant ouverture :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve :

Le produit peut être conservé pendant 6 semaines au maximum.

- Levemir Penfill : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
- Levemir FlexPen/Levemir FlexTouch : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.
- Levemir InnoLet : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide, incolore et aqueuse.

Levemir ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les aiguilles, les cartouches et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés.

La cartouche ne doit pas être reremplie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM EU /1/04/278/002 ; CIP 3400936511811 (RCP rév 26.01.17) cartouche Penfill.
EU /1/04/278/005 ; CIP 3400936511989 (RCP rév 26.01.17) stylo FlexPen.
EU /1/04/278/008 ; CIP 3400936512061 (RCP rév 26.01.17) stylo InnoLet.

Prix : 62,14 € (5 cartouches ou stylos).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 14.09.15 pour les enfants de 1 an à 23 mois.

Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.

Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : **0 800 80 30 70** Service & appel gratuits
Fax : **0 800 80 30 60** Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

LEVIDCEN®

lévétiracétam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés enrobés (ronds [diamètre approximatif 2 mm] ; blancs à presque blancs) *à 250 mg, à 500 mg, à 750 mg ou à 1000 mg :* Sachets, boîtes de 60.

COMPOSITION		*p sachet*
Lévétiracétam (DCI)		250 mg
	ou	500 mg
	ou	750 mg
	ou	1000 mg

Excipients (communs) : povidone K30, cellulose microcristalline, silice colloïde anhydre, stéarate de magnésium, polyvinyl alcool, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc.

DC INDICATIONS

Levidcen est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Levidcen est indiqué en association :

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ;
- dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monothérapie, pour adulte et adolescent à partir de 16 ans :

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

Traitement en association, pour adulte (⩾ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus :

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

Arrêt du traitement :

Si le traitement par lévétiracétam doit être interrompu, il est recommandé de l'arrêter progressivement (par exemple, chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour toutes les deux à quatre semaines ; chez les nourrissons de plus de six mois, les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg : la diminution de dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : la diminution de dose ne doit pas dépasser 7mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

Populations particulières :

Sujet âgé (65 ans et plus) :

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (cf « Insuffisance rénale » ci-après).

Insuffisance rénale :

La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale.

Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min. La Clcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg, selon la formule suivante :

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[\text{140-âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \ (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

$$\text{Clcr (ml/min /1,73 m}^2) = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{Surface corporelle (m}^2)} \times 1{,}73$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	500 à 1000 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	250 à 750 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse(1)	-	500 à 1000 mg 1 fois/jour(2)

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.

(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal.

La Clcr en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$\text{Clcr (ml/min /1,73 m}^2) = \frac{\text{Taille (cm)} \times \text{ks}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à un an ; ks = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.

Adaptation posologique chez le nourrisson, chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence de prise(1)	
		Nourrissons de 1 mois à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 mois à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois/jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois/jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois/jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois/jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois/jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse	-	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 1 fois par jour(2)(4)	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 1 fois par jour(3)(5)

(1) Une solution buvable de lévétiracétam doit être utilisée pour des doses inférieures à 250 mg, pour des doses non multiples de 250 mg, quand la dose recommandée ne peut être atteinte en prenant plusieurs sachets.

(2) Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

(3) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

(4) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.

(5) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Insuffisant hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m².

Population pédiatrique :

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.

La forme granulés enrobés n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans. Une solution buvable de lévétiracétam est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles des granulés enrobés en sachet ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg ou pour l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous les cas mentionnés ci-dessus, du lévétiracétam en solution buvable doit être utilisé.

En monothérapie :

La sécurité et l'efficacité du lévétiracétam chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.

Pas de donnée disponible.

Traitement en association chez le nourrisson (6 à 23 mois), l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg :

La solution buvable de lévétiracétam est la forme à utiliser de préférence chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans.

Pour les enfants de 6 ans et plus, une solution buvable de lévétiracétam doit être utilisée pour des doses de moins de 250 mg, quand la dose recommandée en prenant plusieurs sachets n'est pas multiple de 250.

La dose minimale efficace doit être utilisée.

La dose initiale pour un enfant ou un adolescent de 25 kg doit être de 250 mg deux fois par jour avec une dose maximale de 750 mg deux fois par jour.

La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Traitement en association chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois :

La solution buvable est la forme à utiliser chez le nourrisson.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les granulés enrobés doivent être pris par voie orale avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

Les granulés enrobés peuvent également être mis en suspension en remuant pendant au minimum 2 minutes dans au moins 10 ml d'eau et administrés par une sonde d'alimentation qui devra être rincée deux fois à l'aide de 10 ml d'eau immédiatement après administration. Si cette méthode d'administration est utilisée, la préparation de la suspension doit être réalisée juste avant l'administration.

Chaque sachet est à usage unique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale :

L'administration de lévétiracétam à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose. Chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (cf Posologie/Mode d'administration).

Suicide :

Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.

Par conséquent, les patients présentant des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.

Population pédiatrique :

La forme granulée enrobé n'est pas adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de 6 ans.

Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.

DC INTERACTIONS

Médicaments antiépileptiques :

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phéno-

barbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique de lévétiracétam.
Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.
Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Probénécide :
Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible.
Méthotrexate :
Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/prolongation de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les taux plasmatiques de méthotrexate et lévétiracétam doivent être surveillés attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.
Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques :
Le lévétiracétam à la dose de 1000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. Le lévétiracétam à la dose de 2000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam.
Laxatifs :
Des cas isolés de diminution de l'efficacité du lévétiracétam ont été rapportés lorsque le laxatif osmotique macrogol a été administré de façon concomitante à la prise orale de lévétiracétam. C'est pourquoi le macrogol ne doit pas être pris par voie orale 1 heure avant et 1 heure après la prise de lévétiracétam.
Nourriture et alcool :
L'importance de l'absorption du lévétiracétam n'a pas été modifiée par la consommation d'aliments, mais le taux d'absorption a été légèrement réduit.
Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Sauf en cas de nécessité clinique, Levidcen n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse).
Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

ALLAITEMENT :
Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé. Toutefois, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être évalué en considérant l'importance de l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté lors des études sur l'animal (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée clinique n'est disponible, le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le lévétiracétam a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
En raison de la possibilité de différences individuelles en matière de sensibilité, certains patients sont susceptibles de présenter, particulièrement en début de traitement ou après une augmentation de la dose, une somnolence ou d'autres symptômes impliquant le système nerveux central. Il est donc recommandé à ces patients d'être prudents lors de l'exécution de tâches délicates telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité et leur fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

MedDRA SOC	
Catégories de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Rare	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Rare	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), hypersensibilité (y compris angiœdème et anaphylaxie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Perte de poids, prise de poids
Rare	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité
Peu fréquent	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation
Rare	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, céphalée
Fréquent	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement
Peu fréquent	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination/ataxie, paresthésie, trouble de l'attention
Rare	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Alopécie, eczéma, prurit
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie/fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est co-administré avec du topiramate. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.
Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.
Population pédiatrique :
Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante (60) de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo.
Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées *versus* placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées *versus* placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation.
De plus, 101 nourrissons de moins de 12 mois ont été exposés dans une étude de sécurité post-autorisation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour les nourrissons épileptiques âgés de moins de 12 mois traités par lévétiracétam.
Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes tranches d'âge et dans toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de tolérance des patients pédiatriques suivis dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont comparables au profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception des effets indésirables comportementaux et psychiatriques qui sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les vomissements (très fréquents, 11,2 %), l'agitation (fréquent, 3,4 %), les sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), la labilité émotionnelle (fréquent, 1,7 %), l'agressivité (fréquent, 8,2 %), le comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et la léthargie (fréquent, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, l'irritabilité (très fréquent, 11,7 %) et les troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général.
Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non-infériorité, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de lévétiracétam chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que le lévétiracétam n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population *per protocole* par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Check List d'Achenbach (CBCL).
Cependant, les sujets traités par le lévétiracétam dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec du lévétiracétam.
Conduite à tenir en cas de surdosage :
Après un surdosage important, des vomissements peuvent être provoqués ou un lavage gastrique réalisé. Il n'existe aucun antidote spécifique du lévétiracétam. Le traitement du surdosage sera symptomatique et pourra comporter une hémodialyse. Le taux d'élimination par dialyse est de 60 % pour le lévétiracétam et de 74 % pour le métabolite principal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX14).
Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.
Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intraneuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intraneuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des bêtacarbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.
Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs.
Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes. Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.
Effets pharmacodynamiques :
Le lévétiracétam induit une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif. Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme/réponse photoparoxystique) a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.
Efficacité et sécurité clinique :
En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 1 mois épileptiques :
Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études en double aveugle contrôlées *versus* placebo, aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, réparties en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.
Population pédiatrique :
Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartie en 2 prises).
44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur de base de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins 1 an.
Chez les jeunes enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie au cours d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo, incluant 116 patients, avec une durée de traitement de 5 jours. Au cours de cette étude, les patients ont reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, en suivant le plan de titration indiqué pour leur âge. Dans cette étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de 6 mois et une dose de 25 mg/kg/jour allant jusqu'à 50 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans. La dose quotidienne totale a été administrée en deux prises par jour.
Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieure ou égale à 50 % par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse d'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à

long terme, 8,6 % des patients n'avaient pas présenté de crises pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.
Trente-cinq nourrissons âgés de moins de 1 an présentant des crises partielles ont été exposés dans les études cliniques contrôlés versus placebo, dont seulement 13 étaient âgés de moins de 6 mois.
Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée :
L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non-infériorité en double aveugle, groupes parallèles, *versus* carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine LP 400-1200 mg/jour ou lévétiracétam 1000-3000 mg/jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique.
73,0 % des patients sous lévétiracétam et 72,8 % des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : – 7,8 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).
Dans une étude correspondant à la pratique clinique, chez un nombre limité de patients répondeurs au lévétiracétam utilisé en association (36 patients adultes sur 69), les antiépileptiques associés ont pu être arrêtés.
En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile :
L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo sur 16 semaines chez des patients de 12 ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes épileptiques. La majorité des patients avait une épilepsie myoclonique juvénile.
Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg/jour répartie en deux prises.
58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21,0 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins un an.
En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique :
L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies-absences de l'adolescent, épilepsies-absences de l'enfant, épilepsie avec crises grand mal du réveil).
Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant, répartie en 2 prises.
72,2 % des patients traités par le lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration par voie orale et présente une biodisponibilité pratiquement complète.
Levidcen 1000 mg granulés enrobés en sachet était bioéquivalent aux comprimés pelliculés de référence, au regard de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous courbe totale (ASC) du lévétiracétam : les intervalles de confiance à 90 % des ratios pour les essais de référence étaient de 90 à 113 % et de 97 à 106 % respectivement. Levidcen 1500 mg granulés enrobés en sachet étaient bioéquivalent aux comprimés pelliculés de référence, au regard de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous courbe totale (ASC) du lévétiracétam : les intervalles de confiance à 90 % des ratios pour les essais de référence étaient de 89 à 103 % et de 97 à 104 % respectivement. Il n'y avait pas de différences significatives au regard du temps pour atteindre la $C_{max}(t_{max})$ et la demi-vie (t ½).
Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra- et inter-individuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après administration répétée. Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au rythme circadien. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.
Du fait de l'absorption complète et linéaire du lévétiracétam, les taux plasmatiques du produit peuvent être prédits à partir de la dose orale de lévétiracétam exprimée en mg/kg de poids corporel. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de lévétiracétam.
Une corrélation significative entre les concentrations salivaire et plasmatique a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salivaire/plasmatique de 1 à 1,7 pour la forme comprimé et 4 heures après l'administration pour la solution buvable).
Adultes et adolescents :
Absorption :
Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 1,3 heure après la prise. L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'un schéma d'administration biquotidienne.
Les concentrations maximales (C_{max}) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après, respectivement, une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 fois par jour. L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.
Distribution :
Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme.
Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, valeur proche du volume total de l'eau corporelle.
Biotransformation :
Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique principale (24 % de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P450 hépatique. L'hydrolyse du groupe acétamide a pu être mesurée au niveau d'un grand nombre de tissus, y compris les cellules sanguines. Le métabolite ucb L057 est pharmacologiquement inactif.
Deux métabolites mineurs ont également été identifiés. L'un obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la dose). Les autres composés, non identifiés, n'ont représenté que 0,6 % de la dose.
In vivo, aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.
In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro*, le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.
Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULTIE1 ou UGTIA1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue *in vivo*. En conséquence, une éventuelle interaction du lévétiracétam avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.
Élimination :
La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7 ± 1 heures et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.
La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose.
L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.
La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance rénale :
La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster la dose quotidienne d'entretien de Levidcen en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez les sujets adultes anuriques ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse.
L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.
Insuffisance hépatique :
Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a eu aucune modification significative de la clairance du lévétiracétam. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam a été réduite de plus de 50 % en raison d'une insuffisance rénale associée (cf Posologie/Mode d'administration).
Population pédiatrique :
Enfant (4 à 12 ans) :
Après administration d'une dose orale unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (de 6 à 12 ans), la demi-vie du lévétiracétam a été de 6,0 heures. La clairance corporelle apparente, ajustée sur le poids, a été supérieure d'environ 30 % à celle des adultes épileptiques.
Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg/kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique était obtenu 0,5 à 1 heure après administration. Des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose étaient observées pour le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe. La demi-vie d'élimination était approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.
Nourrisson et enfant (de 1 mois à 4 ans) :
Après administration unique d'une dose (20 mg/kg) de solution buvable à 100 mg/ml à des enfants épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans), le lévétiracétam était rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique était observé approximativement une heure après l'administration. Les résultats pharmacocinétiques indiquaient que la demi-vie était plus courte (5,3 heures) que chez l'adulte (7,2 heures) et la clairance apparente plus rapide (1,5 ml/min/kg) que chez l'adulte (0,96 ml/min/kg).
Dans l'analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients de 1 mois à 16 ans, le poids corporel s'est révélé significativement corrélé à la clairance apparente (augmentation de la clairance parallèle à l'augmentation du poids corporel) et au volume apparent de distribution. L'âge aussi a eu une influence sur ces deux paramètres. Cet effet était prononcé pour les enfants les plus jeunes, a diminué avec l'avancée en âge, pour devenir négligeable vers 4 ans.
Dans les deux analyses pharmacocinétiques de population, il a été observé une augmentation d'environ 20 % de la clairance apparente du lévétiracétam lorsqu'il a été co-administré à un antiépileptique inducteur enzymatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou du potentiel de carcinogénicité.
Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien que n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat, et dans une moindre proportion chez la souris, à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme, étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.
Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle sur la fertilité ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.
Deux études du développement fœto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. A 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.
Quatre études du développement embryofœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardiovasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).
Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ⩾ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).
Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit ou matériel non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400927996979 (2014, RCP rév 21.12.16) sachets à 250 mg.
3400927997570 (2014, RCP rév 21.12.16) sachets à 500 mg.
3400927998232 (2014, RCP rév 21.12.16) sachets à 750 mg.
3400927998980 (2014, RCP rév 21.12.16) sachets à 1000 mg.
Prix : 30,27 € (60 sachets de granulés à 250 mg).
57,10 € (60 sachets de granulés à 500 mg).
83,92 € (60 sachets de granulés à 750 mg).
110,73 € (60 sachets de granulés à 1000 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ADVICENNE
2, rue Briçonnet. 30000 Nîmes
Tél : 04 26 78 39 30. Fax : 04 66 21 23 35
E-mail : infomed@advicenne.com
Site web : www.advicenne.com

LEVITRA ® comprimé pelliculé
vardénafil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (rond, orange, marqué de la croix BAYER sur une face et « 5 » sur l'autre face) : Boîte de 4, sous blisters.
Comprimé pelliculé à 10 mg (rond, orange, marqué de la croix BAYER sur une face et « 10 » sur l'autre face) : Boîtes de 4 et de 8, sous blisters.
Comprimé pelliculé à 20 mg (rond, orange, marqué de la croix BAYER sur une face et « 20 » sur l'autre face) : Boîtes de 4, de 8 et de 12, sous blisters.

COMPOSITION

		p cp
Vardénafil chlorhydrate exprimé en vardénafil		5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : *Comprimé nu :* crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. La dysfonction érectile correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.
Une stimulation sexuelle est requise pour que Levitra soit efficace.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Utilisation chez l'homme adulte :
La dose recommandée est de 10 mg à prendre selon les besoins, environ 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 20 mg ou réduite à 5 mg. La dose maximale recommandée est de 20 mg. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. Levitra peut être pris avec ou sans nourriture. Le délai d'action peut être retardé en cas de prise au cours d'un repas riche en graisse (cf Pharmacocinétique).
Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients âgés. Cependant, une augmentation jusqu'à la dose maximale de 20 mg doit être considérée avec prudence en tenant compte de la tolérance individuelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Insuffisance hépatique :
Une dose initiale de 5 mg doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose pourra être augmentée ultérieurement. La dose maximum recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 10 mg (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.
Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 5 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée à 10 mg et 20 mg.
Population pédiatrique :
Levitra n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Levitra chez les enfants et les adolescents.
Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :
Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 :
En cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4

tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, la dose de vardénafil ne doit pas excéder 5 mg (cf Interactions).

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'administration concomitante de vardénafil avec les dérivés nitrés ou les donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) quelle que soit la forme, est contre-indiquée (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Levitra est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères tels que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque sévère [NYHA III ou IV]).

La tolérance du vardénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation chez ces patients est par conséquent contre-indiquée jusqu'à ce que des informations complémentaires soient disponibles :

- insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh),
- stade terminal d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse,
- hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg),
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde (dans les derniers 6 mois),
- angor instable et troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire.

L'administration concomitante de vardénafil avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole (forme orale) est contre-indiquée chez les hommes de plus de 75 ans.

L'utilisation concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs de protéase anti-VIH tels que le ritonavir et l'indinavir est contre-indiquée car ce sont de très puissants inhibiteurs du CYP3A4 (cf Interactions).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le vardénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Avant d'instaurer un traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (cf Contre-indications). Le vardénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (cf Pharmacodynamie). Les patients présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, par exemple sténose aortique, sténose sub-aortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action de vasodilatateurs dont les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile doivent être prescrits avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association de Levitra, comprimé pelliculé avec Levitra, comprimé orodispersible ou avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

La tolérance à la dose maximale de 20 mg peut être diminuée chez les patients âgés (⩾ 65 ans) (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Administration concomitante d'alpha-bloquants :

L'administration concomitante d'alpha-bloquants et de vardénafil peut entraîner, chez certains patients, une hypotension symptomatique car ce sont tous deux des vasodilatateurs. Un traitement concomitant avec le vardénafil ne pourra seulement être instauré que si le patient a été stabilisé sous son traitement par alpha-bloquant. Chez ces patients stabilisés sous traitement par alpha-bloquants, le traitement par vardénafil doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg en comprimé pelliculé. Le vardénafil peut être administré à tout moment avec la tamsulosine ou avec l'alfuzosine. Pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante du vardénafil (cf Interactions). Chez les patients déjà traités par une dose optimale de vardénafil, le traitement par alpha-bloquants doit être initié à la plus faible dose. Chez les patients traités par vardénafil, l'augmentation des doses d'alpha-bloquants par paliers peut entraîner une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 :

L'administration concomitante de vardénafil avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole et le kétoconazole (forme orale) doit être évitée (cf Interactions), car des concentrations plasmatiques élevées de vardénafil sont obtenues si ces médicaments sont associés (cf Contre-indications, Interactions).

Une adaptation de la posologie de vardénafil, peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que l'érythromycine ou la clarithromycine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

La prise concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de vardénafil. Cette association doit être évitée (cf Interactions).

Effet sur l'intervalle QTc :

Il a été démontré que la prise unique de 10 mg et 80 mg de vardénafil prolonge, respectivement, de 8 msec et 10 msec en moyenne l'intervalle QTc. Aussi, la prise unique de 10 mg de vardénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine (une substance active présentant un effet comparable sur l'intervalle QT), engendre un allongement additionnel de l'intervalle QTc de 4 msec comparé à l'effet de chaque substance active prise séparément. L'impact clinique de ces modifications de QT est inconnu (cf Pharmacodynamie).

La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue et ne peut pas être généralisée à tous les patients dans toutes les circonstances, car cela dépend des facteurs individuels de risque ainsi que des sensibilités pouvant exister à un moment donné pour un patient donné. Les médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QTc, dont le vardénafil, sont fortement déconseillés chez des patients présentant des facteurs de risque, par exemple, une hypokaliémie, un allongement congénital de l'intervalle QT, une administration concomitante d'anti-arythmique de Classe Ia (par exemple : quinidine, procaïnamide) ou de Classe III (par exemple : amiodarone, sotalol).

Effet sur la vision :

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de Levitra et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Levitra et consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications).

Effet sur les saignements :

Des études *in vitro* sur les plaquettes sanguines humaines ont montré que le vardénafil n'a pas d'effet antiagrégant plaquettaire à lui seul, mais à doses élevées (supra-thérapeutiques), le vardénafil potentialise l'effet antiagrégant d'un donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, le vardénafil utilisé seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique n'a pas d'effet sur le temps de saignement (cf Interactions). Il n'y a pas d'informations disponibles sur la tolérance du vardénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Aussi, chez ces patients, le vardénafil ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur le vardénafil :

Etudes in vitro :

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C. Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent de ce fait, diminuer la clairance du vardénafil.

Etudes in vivo :

L'administration concomitante de l'antiprotéase, indinavir (800 mg trois fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (10 mg sous forme de comprimé pelliculé) a entraîné une augmentation de 16 fois l'AUC et de 7 fois la C_{max} du vardénafil. A 24 heures, les concentrations plasmatiques de vardénafil sont tombées à environ 4 % de la concentration plasmatique maximale du vardénafil (C_{max}).

L'administration concomitante de ritonavir (600 mg 2 fois par jour) et de vardénafil 5 mg a entraîné une augmentation de 13 fois la C_{max} du vardénafil et de 49 fois l'AUC_{0-24} du vardénafil. Cette interaction résulte d'une inhibition du métabolisme hépatique du vardénafil par le ritonavir, très puissant inhibiteur du CYP3A4 et également inhibiteur du CYP2C9. Le ritonavir prolonge significativement la demi-vie du vardénafil à 25,7 heures (cf Contre-indications).

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 10 fois l'AUC et de 4 fois la C_{max} du vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que l'itraconazole) induise une concentration plasmatique en vardénafil comparable à celle induite par le kétoconazole. L'administration concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que itraconazole et kétoconazole (par voie orale) doit être évitée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les hommes âgés de plus de 75 ans, l'administration concomitante de vardénafil et d'itraconazole ou de kétoconazole est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg trois fois par jour), un inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 4 fois l'AUC et de 3 fois la C_{max} du vardénafil. Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions n'ait été conduite, il est possible que la co-administration de clarithromycine induise un effet similaire sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil. En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 tel que l'érythromycine ou la clarithromycine, une adaptation de la posologie du vardénafil peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). La cimétidine (400 mg deux fois par jour), inhibiteur non spécifique du cytochrome P450, associée au vardénafil (20 mg) chez le volontaire sain, n'a pas eu d'effet sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil.

Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur léger du métabolisme du CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait augmenter faiblement les concentrations plasmatiques de vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La pharmacocinétique du vardénafil (20 mg) n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'un antagoniste-H2, la ranitidine (150 mg deux fois par jour), de digoxine, de warfarine, de glibenclamide, d'alcool (niveau d'alcool sanguin maximal moyen de 73 mg/dl) ou des doses uniques d'antiacide gastrique (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites pour tous les médicaments, l'analyse des données pharmacocinétiques des populations n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du vardénafil utilisé en association avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêta-bloquants, inhibiteurs faibles du CYP3A4, diurétiques et antidiabétiques (sulfamides et metformine).

Effets du vardénafil sur d'autres médicaments :

Il n'existe pas de données sur l'interaction du vardénafil et les inhibiteurs non-spécifiques de la phosphodiestérase, tels que la théophylline ou le dipyridamole.

Etudes in vivo :

Il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) en association avec le vardénafil (10 mg) administré à des intervalles de temps variables (de 1 heure à 24 heures) avant la dose de nitroglycérine au cours d'une étude chez 18 volontaires sains de sexe masculin. Le vardénafil 20 mg (comprimé pelliculé) a potentialisé l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) administrée 1 heure et 4 heures après la prise de vardénafil chez des sujets sains d'âge moyen. Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé lors de la prise de nitroglycérine 24 heures après l'administration d'une dose unique de vardénafil 20 mg (comprimé pelliculé). Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur la possible potentialisation par le vardénafil de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Par conséquent, leur utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Le nicorandil est une molécule hybride, activateur des canaux potassiques et dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le vardénafil.

Etant donné que l'administration d'alpha-bloquants en monothérapie peut entraîner une hypotension marquée, plus particulièrement une hypotension orthostatique et des syncopes, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec le vardénafil. Des cas d'hypotension artérielle (parfois symptomatiques) ont été observés dans deux études d'interaction chez un nombre significatif de volontaires sains normotendus, après titration forcée par alpha-bloquants (tamsulosine ou térazosine) à doses élevées, en association avec du vardénafil. Chez les sujets traités par la térazosine, cette hypotension artérielle était plus fréquemment observée lorsque le vardénafil et la térazosine étaient donnés simultanément que lorsque les administrations étaient séparées par un intervalle de temps de 6 heures.

Sur la base de résultats d'études d'interaction réalisées avec le vardénafil chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sous traitement stable par tamsulosine, térazosine ou alfuzosine :

- Aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez les patients recevant un traitement stable par tamsulosine, lorsque le vardénafil (comprimé pelliculé) était administré à des doses de 5, 10 ou 20 mg, bien que 3 des 21 patients traités par tamsulosine aient présenté des pressions artérielles systoliques transitoires inférieures à 85 mmHg.
- Un cas d'hypotension orthostatique symptomatique a été observé chez un des 21 patients traités par 5 mg de vardénafil (comprimé pelliculé) en association avec 5 ou 10 mg de térazosine. Cette hypotension n'a pas été observée lorsque les administrations de 5 mg de vardénafil et de térazosine étaient espacées de 6 heures.
- Lorsque le vardénafil (comprimé pelliculé) était administré à des doses de 5 ou 10 mg chez les patients recevant un traitement stable par alfuzosine, aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez ces patients, en comparaison au placebo.

Par conséquent, un traitement concomitant par vardénafil doit être initié uniquement si le patient est stable sous traitement par alpha-bloquant. Chez ces patients, le vardénafil doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Levitra peut être administré à tout moment avec la tamsulosine ou avec l'alfuzosine. Comme pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante de vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucune interaction spécifique n'a été constatée en cas d'administration concomitante de vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) avec la warfarine (25 mg), substance métabolisée par le CYP2C9, ou avec la digoxine (0,375 mg). La biodisponibilité relative du glibenclamide (3,5 mg) n'est pas modifiée par l'administration concomitante de vardénafil (20 mg). Dans une étude spécifique au cours de laquelle le vardénafil (20 mg) a été administré avec la nifédipine à libération prolongée (30 ou 60 mg) chez des patients hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 6 mmHg en position couchée, et une diminution supplémentaire de 5 mmHg de la pression diastolique en position couchée, accompagnées d'une augmentation de la fréquence cardiaque de 4 bpm.

Lors d'une prise simultanée, le vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) ne potentialise pas les effets de l'alcool (concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 73 mg/dl) sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque et la pharmacocinétique du vardénafil n'est pas modifiée.

Le vardénafil (10 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (2 x 81 mg).

Riociguat :

Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le vardénafil, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Levitra n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude avec le vardénafil n'a été réalisée chez la femme enceinte.

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec le vardénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au Levitra avant de conduire un véhicule, ou de manipuler des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés avec Levitra, comprimé pelliculé ou Levitra 10 mg, comprimé orodispersible, étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus couramment rapportés, se produisant chez au moins 10 % des patients, sont les céphalées.

Les effets indésirables sont présentés selon la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Infections et infestations	
Rares	Conjonctivite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquents	Œdème allergique et angiœdème
Rares	Réaction allergique
Affections psychiatriques	
Peu fréquents	Troubles du sommeil
Rares	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquents	Céphalées
Fréquents	Sensations vertigineuses
Peu fréquents	Somnolence Paresthésie et dysesthésie
Rares	Syncope Convulsions Amnésie
Affections oculaires	
Peu fréquents	Troubles de la vision Hyperhémie oculaire Altération de la vision des couleurs Douleur oculaire et inconfort oculaire Photophobie

Rares	Augmentation de la pression intraoculaire Augmentation des sécrétions lacrymales
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique Anomalies visuelles
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquents	Acouphènes Vertiges
Fréquence indéterminée	Surdité soudaine
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Palpitations Tachycardie
Rares	Infarctus du myocarde Tachyarythmie ventriculaire Angine de poitrine
Affections vasculaires	
Fréquents	Bouffées vasomotrices
Rares	Hypotension Hypertension
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	
Fréquents	Congestion nasale
Peu fréquents	Dyspnée Congestion des sinus
Rares	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Dyspepsie
Peu fréquents	Reflux gastro-œsophagien Gastrite Douleurs abdominales et gastro-intestinales Diarrhée Vomissements Nausées Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquents	Elévation des transaminases
Rares	Elévation des gamma-glutamyl transférases (γGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Erythème Rash
Rares	Réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquents	Douleurs dorsales Elévation de la CPK (créatine phosphokinase sanguine) Myalgies Augmentation du tonus musculaire et crampes
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquents	Erections prolongées
Rares	Priapisme
Fréquence indéterminée	Hémorragie pénienne Hémospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquents	Sensation de malaise
Rares	Douleurs thoraciques

Lors de l'utilisation de tous les inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil, des hémorragies péniennes, des hémospermies et des hématuries ont été rapportées dans les essais cliniques et signalées en spontané dans le cadre du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation.

A la dose de 20 mg de Levitra, comprimé pelliculé, les patients âgés (⩾ 65 ans) ont présenté, comparativement aux patients plus jeunes (< 65 ans), des fréquences plus élevées de maux de tête (16,2 % versus 11,8 %) et de sensations vertigineuses (3,7 % versus 0,7 %). Il a été montré que l'incidence des effets indésirables (en particulier les « sensations vertigineuses ») était, en général, légèrement plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'hypertension.

Rapports après commercialisation d'autres produits de la même classe :

Affections vasculaires :

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la PDE5, des réactions cardiovasculaires graves telles que hémorragies cérébrovasculaires, mort subite d'origine cardiaque, accident ischémique transitoire, angor instable et arythmie ventriculaire, ayant un lien de causalité temporel avec la prise de ces médicaments, ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'études menées chez des volontaires sains, des doses uniques de vardénafil (comprimé pelliculé) allant jusqu'à 80 mg par jour ont été bien tolérées sans provoquer d'effets indésirables graves.

Le vardénafil administré à fortes doses répétées et supérieures à la posologie recommandée (comprimé pelliculé à 40 mg deux fois par jour) a entraîné l'apparition de dorsalgies sévères. Ceci n'était associé à aucune forme de toxicité musculaire ou neurologique.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du produit, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé de façon significative dans les urines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Urologie, Médicament utilisé dans la dysfonction érectile, Code ATC : G04BE09.

Le vardénafil est un traitement oral pour l'amélioration de la fonction érectile chez l'homme atteint de dysfonction érectile. Dans des conditions naturelles, c'est à dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente en augmentant l'afflux sanguin dans le pénis.

L'érection du pénis est un processus hémodynamique. Lors d'une stimulation sexuelle, le monoxyde d'azote est libéré. Le monoxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, entraînant une augmentation des concentrations de guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses, favorisant une augmentation de l'afflux sanguin dans le pénis. La concentration de GMPc est régulée, à la fois par le taux de synthèse via la guanylate cyclase et par le taux de dégradation via la phosphodiestérase (PDE) hydrolysant le GMPc.

Le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), la principale forme de PDE présente dans les corps caverneux de l'homme. Le vardénafil potentialise l'effet du monoxyde d'azote endogène dans les corps caverneux en inhibant la PDE5. Lorsque le monoxyde d'azote est libéré en réponse à une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le vardénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. C'est pourquoi, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le vardénafil produise des effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études *in vitro* ont montré que le vardénafil était plus sélectif pour la PDE5 que pour les autres isoenzymes de phosphodiestérases connues (15 fois plus que pour la PDE6, 130 fois plus que pour la PDE1, 300 fois plus que pour la PDE11, et 1 000 fois plus que pour les isoenzymes PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 et PDE10).

Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan), le vardénafil 20 mg a induit une érection suffisante pour une pénétration (60 % de rigidité) chez certains hommes dès la quinzième minute suivant l'administration. La réponse globale de ces sujets au vardénafil s'est avérée statistiquement significative comparativement au placebo 25 minutes après l'administration.

Le vardénafil donne lieu à des baisses légères et transitoires de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduit par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée, après administration de 20 mg et 40 mg de vardénafil a été respectivement de -6,9 mmHg et de -4,3 mmHg, comparativement au placebo. Ces baisses sont compatibles avec les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la PDE5, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Le vardénafil administré à doses uniques et répétées allant jusqu'à 40 mg, n'a induit aucune modification cliniquement significative de l'ECG chez des volontaires sains de sexe masculin.

Une étude randomisée, en double aveugle, croisée, en administration unique a été conduite chez 59 volontaires sains de sexe masculin afin de comparer les effets sur l'intervalle QT du vardénafil (10 mg et 80 mg), du sildénafil (50 mg et 400 mg) et ceux d'un placebo. La moxifloxacine (400 mg) a été utilisée comme témoin interne actif. Les effets sur l'intervalle QT ont été mesurés une heure après la prise (t_{max} moyen pour le vardénafil). L'objectif primaire de cette étude était d'exclure un effet supérieur à 10 msec (afin de démontrer l'absence d'effet), d'une dose unique de vardénafil 80 mg administrée par voie orale, sur l'intervalle QTc par comparaison au placebo et mesuré, à l'aide de la formule de correction de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$), par la variation à partir de la valeur basale 1 heure après l'administration. Les résultats concernant le vardénafil ont montré une augmentation du QTc (Fridericia) de 8 msec (90 % IC : 6-9) et de 10 msec (90 % IC : 8-11) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo et une augmentation du QTci de 4 msec (90 % IC : 3-6) et 6 msec (90 % IC : 4-7)) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo, 1 heure après l'administration. Au t_{max}, seule la variation moyenne du QTcF pour le vardénafil 80 mg a été en dehors des limites établies dans l'étude (moyenne 10 msec, 90 % IC : 8-11). En utilisant la formule de correction individuelle, aucune des valeurs ne s'est retrouvée en dehors des limites.

Une étude après commercialisation a été conduite chez 44 volontaires sains recevant, en dose unique, 10 mg de vardénafil ou 50 mg de sildénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine, médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT. Cette étude a montré pour le vardénafil comme pour le sildénafil une augmentation de l'effet de QTc (Fridericia) de 4 msec (vardénafil) et 5 msec (sildénafil) en comparaison à leur administration séparément. L'impact clinique de ces variations de QT est actuellement inconnu.

Autres informations concernant les essais cliniques avec du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible :

L'efficacité et la tolérance du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible ont été démontrées dans une large population d'hommes, lors de deux essais cliniques menés chez 701 patients randomisés, souffrant de dysfonction érectile, et traités jusqu'à 12 semaines. La répartition des patients en sous-groupes prédéfinis couvrait des patients âgés (51 %), des patients ayant des antécédents de diabète sucré (29 %), de dyslipidémie (39 %) et d'hypertension (40 %).

En cumulant les données issues des deux études cliniques réalisées avec du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible, le score du domaine IIEF-EF avec du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible était significativement supérieur au placebo.

71 % des tentatives de rapports sexuels rapportées dans les essais cliniques ont abouti à une pénétration avec succès, comparativement à 44 % des tentatives dans le groupe placebo.

Ces résultats étaient également reflétés dans les sous-groupes ; les tentatives de rapports sexuels rapportées ont abouti à une pénétration avec succès dans les proportions suivantes : chez les patients âgés (65 %), chez les patients ayant des antécédents de diabète sucré (63 %), chez les patients avec des antécédents de dyslipidémie (66 %) et chez les patients avec des antécédents d'hypertension (70 %).

Environ 63 % des tentatives de rapports sexuels rapportées sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible ont conduit à un maintien de l'érection avec succès, comparativement à 26 % des tentatives de rapports sexuels sous placebo.

Au sein des sous-groupes prédéfinis, 57 % (patients âgés), 56 % (patients avec des antécédents de diabète sucré), 59 % (patients avec des antécédents de dyslipidémie) et 60 % (patients avec des antécédents d'hypertension) de toutes les tentatives de rapports sexuels rapportées sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible ont abouti à un maintien de l'érection avec succès.

Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les essais cliniques, le vardénafil a été administré à plus de 17 000 hommes souffrant de dysfonction érectile (DE) âgés de 18 à 89 ans, dont beaucoup présentaient plusieurs pathologies comorbides. Plus de 2 500 patients ont été traités avec du vardénafil pendant 6 mois ou plus. Parmi eux, plus de 900 patients ont été traités pendant un an ou plus.

Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (22 %), patients souffrant d'hypertension (35 %), de diabète sucré (29 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (7 %), de pneumopathies chroniques (5 %), d'hyperlipidémie (22 %), de dépression (5 %), d'une prostatectomie radicale (9 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés dans les études cliniques : personnes âgées (> 75 ans - 2,4 %), et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (cf Contre-indications). Aucun essai clinique n'a été conduit chez des patients souffrant de maladies du SNC (à l'exception des patients ayant une lésion médullaire), patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, patients ayant subi une chirurgie (à l'exception d'une prostatectomie avec conservation des nerfs érecteurs), un traumatisme ou une radiothérapie pelvienne et patients présentant des troubles de la libido ou des malformations anatomiques du pénis.

Durant les études pivotales, le traitement avec le vardénafil (comprimé pelliculé) s'est traduit par une amélioration de la fonction érectile, comparativement au placebo. Chez un petit nombre de patients, où le rapport sexuel est intervenu jusqu'à 4 à 5 heures après l'administration de vardénafil, le taux de succès a constamment été supérieur à celui constaté avec le placebo pour ce qui concerne la pénétration et le maintien de l'érection.

Au cours des études à dose fixe (comprimé pelliculé) chez une large population d'hommes souffrant de dysfonction érectile, le taux de pénétration réussie (SEP2) a été de 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) et 80 % (20 mg), comparativement au placebo (49 %) sur une durée d'étude de 3 mois. Dans cette large population atteinte de dysfonction érectile, la proportion de patients capables de maintenir leurs érections (SEP3) a été de 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) et 65 % (20 mg) comparativement au placebo (29 %).

En cumulant les données issues des principales études cliniques d'efficacité, la proportion de patients sous vardénafil ayant obtenu avec succès une pénétration était répartie de la manière suivante : troubles érectiles psychogènes (77-87 %), troubles érectiles mixtes (69-83 %), troubles érectiles organiques (64-75 %), personnes âgées (52-75 %), cardiopathie ischémique (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), pneumopathie chronique (74-78 %), dépression (59-69 %), patients sous traitement antihypertenseur concomitant (62-73 %).

Au cours d'une étude clinique chez des patients diabétiques, le vardénafil à la dose de 10 mg et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 61 % et 49 % avec 10 mg et de 64 % et 54 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 36 % et 23 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique chez des patients ayant subi une prostatectomie, le vardénafil à la dose de 10 et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 47 % et 37 % avec 10 mg et de 48 % et 34 % avec 20 mg de vardénafil comparativement à 22 % et 10 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique réalisée à doses variables chez des patients présentant une lésion médullaire, le vardénafil a amélioré de façon significative le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et la rigidité pénienne, par rapport au placebo. Le nombre de patients pour lesquels le score du domaine IIEF s'est normalisé (> 26) était de 53 % avec le vardénafil comparativement à 9 % avec le placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 76 % et 59 % avec le vardénafil comparativement à 41 % et 22 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement. Ces différences étaient cliniquement et statistiquement significatives ($p < 0{,}001$).

La tolérance et l'efficacité du vardénafil se maintenaient dans les études à long terme.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dysfonction érectile (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études de bioéquivalence ont montré que le vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible n'est pas bioéquivalent au vardénafil 10 mg, comprimé pelliculé ; la forme orodispersible ne doit donc pas être utilisée comme un équivalent au vardénafil 10 mg, comprimé pelliculé.

Absorption :

Le vardénafil, sous la forme vardénafil, comprimé pelliculé, est rapidement absorbé. Chez certains patients, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à peine 15 minutes après administration orale. Toutefois, dans 90 % des cas, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 15 % en moyenne. Après administration orale de vardénafil, l'augmentation de l'AUC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose sur l'intervalle recommandé (de 5 à 20 mg).

Lorsque le vardénafil, comprimé pelliculé est pris avec un repas riche en graisse (contenant 57 % de matières grasses), la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement médian du t_{max} de 1 heure et une baisse moyenne de la C_{max} de 20 %. L'AUC du vardénafil n'est pas modifiée. Après un repas contenant 30 % de matières grasses, les caractéristiques de l'absorption du vardénafil (t_{max}, C_{max}, et AUC) sont inchangées comparativement à son administration à jeun.

Le vardénafil est rapidement absorbé après administration sans eau de vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible. Le temps médian pour atteindre la C_{max} variait entre 45 et 90 minutes et était similaire ou légèrement retardé (de 8 à 45 min) par rapport à celui du comprimé pelliculé. L'AUC moyenne du vardénafil était augmentée de 21 à 29 % (patients d'âge moyen et patients âgés, atteints de dysfonction érectile) ou de 44 % (sujets jeunes sains) sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible par rapport à la forme comprimé pelliculé : cette différence résulte de l'absorption locale au niveau de la cavité buccale d'une petite quantité de médicament. Il n'y avait pas de différence conséquente entre la C_{max} moyenne de la forme comprimé orodispersible et celle de la forme comprimé pelliculé.

Chez les sujets ayant pris du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible avec un repas riche en graisse, aucun effet sur l'AUC et le t_{max} du vardénafil n'a été observé, alors que la C_{max} du vardénafil était réduite de 35 % en postprandial. Sur la base de ces résultats, le vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible peut être pris avec ou sans nourriture.

Si du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible est pris avec de l'eau, l'AUC est réduite de 29 %, la C_{max}

reste inchangée et le t_{max} médian est réduit de 60 minutes par rapport à une prise du comprimé sans eau. Le vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible doit être pris sans liquide.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafil est de 208 L, ce qui suggère une distribution tissulaire.

Le vardénafil et son principal métabolite circulant (M1) sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95 % pour le vardénafil ou M1). Pour le vardénafil ainsi que pour M1, la liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du vardénafil, moins de 0,00012 % de la dose administrée se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Biotransformation :

Le vardénafil, sous la forme comprimé pelliculé, est principalement métabolisé par métabolisme hépatique via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C.

Chez l'homme, le principal métabolite circulant (M1) est produit par N-déséthylation du vardénafil et est ensuite lui-même métabolisé ; sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. Une partie de ce métabolite M1 se retrouve sous forme glucuronoconjuguée dans la circulation systémique. Le profil de sélectivité de ce métabolite M1 pour les phosphodiestérases est similaire à celui du vardénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la phosphodiestérase de type 5 équivaut à environ 28 % de celle du vardénafil, contribuant ainsi à hauteur d'environ 7 % à l'efficacité du médicament.

Chez les patients sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible, la demi-vie moyenne terminale du vardénafil variait entre 4 et 6 heures. La demi-vie d'élimination du métabolite M1 est comprise entre 3 et 5 heures, et est similaire à celle du vardénafil.

Elimination :

Le coefficient d'épuration totale du vardénafil est de 56 l/h ; la demi-vie d'élimination terminale qui en résulte est de l'ordre de 4 à 5 heures. Après administration orale, le vardénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 91-95 % de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 2-6 % de la dose administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers :

Patients âgés :

Chez des volontaires sains âgés de 65 ans et plus, la clairance hépatique du vardénafil était diminuée par rapport à celle observée chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En moyenne, les hommes âgés prenant du vardénafil, comprimé pelliculé présentaient une AUC du vardénafil augmentée de 52 % et une C_{max} augmentée de 34 % par rapport à celle des hommes plus jeunes (cf Posologie/Mode d'administration).

L'AUC et la C_{max} du vardénafil chez les patients âgés (65 ans et plus) prenant du vardénafil, comprimé orodispersible, étaient respectivement augmentées de 31 à 39 % et de 16 à 21 %, comparativement aux patients âgés de 45 ans et moins. Il n'y a pas eu d'accumulation plasmatique du vardénafil chez les patients âgés de 45 ans et moins, ni chez les patients âgés de 65 ans et plus, après une prise quotidienne de vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible pendant 10 jours.

Insuffisance rénale :

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du vardénafil était comparable à celui d'un groupe témoin ayant une fonction rénale normale. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC moyenne était augmentée de 21 % et la C_{max} moyenne diminuée de 23 % par rapport aux volontaires sans insuffisance rénale. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre la clairance de la créatinine et l'exposition au vardénafil (AUC et C_{max}) (cf Posologie/Mode d'administration).

Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une dialyse (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), la clairance du vardénafil était diminuée proportionnellement au degré de l'atteinte hépatique. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes du vardénafil étaient augmentées de 17 % et 22 % respectivement, comparativement aux sujets sains. Chez les patients avec insuffisance modérée (classe B de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes étaient augmentées de 160 % et de 133 % respectivement, comparativement aux sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères (classe C de Child-Pugh) (cf Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/248/002 ; CIP 3400936182844 (4 cp 5 mg).
EU /1/03/248/006 ; CIP 3400936183216 (4 cp 10 mg).
EU /1/03/248/007 ; CIP 3400936183384 (8 cp 10 mg).
EU /1/03/248/010 ; CIP 3400936183674 (4 cp 20 mg).
EU /1/03/248/011 ; CIP 3400936183735 (8 cp 20 mg).
EU /1/03/248/012 ; CIP 3400936183964 (12 cp 20 mg).

RCP révisés le 29.03.17.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

LEVITRA® comprimé orodispersible

vardénafil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé orodispersible à 10 mg (rond et blanc) : Boîtes de 4 et de 8, dans des blisters perforés en dose unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Vardénafil chlorhydrate
exprimé en vardénafil .... 10 mg

Excipients : aspartam (E951), arôme menthe, stéarate de magnésium, crospovidone, mannitol (E421), silice colloïdale hydratée, sorbitol (E420).

Teneur en sorbitol (E420) : 7,96 mg/cp.

Teneur en aspartam (E951) : 1,80 mg/cp.

DC INDICATIONS

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. La dysfonction érectile correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Levitra soit efficace.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible n'est pas bioéquivalent à Levitra 10 mg, comprimé pelliculé (cf Pharmacodynamie). La dose maximale de Levitra, comprimé orodispersible est de 10 mg par jour.

Utilisation chez l'homme adulte :

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible est à prendre selon les besoins, environ 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle.

Populations particulières :

Patients âgés (≥ 65 ans) :

Un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients âgés. Cependant, une augmentation jusqu'à la dose maximale de Levitra 20 mg, comprimé pelliculé doit être considérée avec prudence en tenant compte de la tolérance individuelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible n'est pas indiqué comme dose initiale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent commencer le traitement avec Levitra 5 mg, comprimé pelliculé. En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose peut être augmentée à 10 mg et 20 mg de Levitra sous forme de comprimé pelliculé, ou Levitra 10 mg, comprimé orodispersible.

La dose maximum recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est Levitra 10 mg, sous forme de comprimé pelliculé (cf Pharmacocinétique).

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible n'est pas indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh ; cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), une dose initiale de Levitra 5 mg, comprimé pelliculé doit être envisagée. En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose peut être augmentée à 10 mg et 20 mg de Levitra, comprimé pelliculé, ou à Levitra 10 mg, comprimé orodispersible.

Levitra, comprimé orodispersible ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale en stade terminal (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

Levitra, comprimé orodispersible n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Levitra, comprimé orodispersible chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :

Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 :

Un ajustement de la dose de vardénafil est nécessaire en cas de prise concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (cf Interactions).

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale.

Le comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche sur la langue, où il se dissoudra rapidement, et sera ensuite avalé. Levitra, comprimé orodispersible doit être pris sans liquide et immédiatement après avoir été sorti de la plaquette.

Levitra, comprimé orodispersible peut être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'administration concomitante de vardénafil avec les dérivés nitrés ou les donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) quelle que soit la forme, est contre-indiquée (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Levitra est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile ne doivent généralement pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères tels que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque sévère [NYHA III ou IV]).

La tolérance du vardénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation chez ces patients est par conséquent contre-indiquée jusqu'à ce que des informations complémentaires soient disponibles :

- insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh),
- stade terminal d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse,
- hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg),
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde (dans les derniers 6 mois),
- angor instable, et troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire.

L'administration concomitante de vardénafil avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole (forme orale) est contre-indiquée chez les hommes de plus de 75 ans.

L'utilisation concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs de protéase anti-VIH tels que le ritonavir et l'indinavir est contre-indiquée car ce sont de très puissants inhibiteurs du CYP3A4 (cf Interactions).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le vardénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Avant d'instaurer un traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (cf Contre-indications). Le vardénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (cf Pharmacodynamie). Les patients présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, par exemple sténose aortique, sténose subaortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action de vasodilatateurs dont les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile doivent être prescrits avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association de Levitra, comprimé orodispersible avec Levitra, comprimé pelliculé ou avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

La tolérance de Levitra, comprimé pelliculé, à la dose maximale de 20 mg, peut être diminuée chez les patients âgés (≥ 65 ans) (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Administration concomitante d'alpha-bloquants :

L'administration concomitante d'alpha-bloquants et de vardénafil peut entraîner, chez certains patients, une hypotension symptomatique car ce sont tous deux des vasodilatateurs. Un traitement concomitant avec le vardénafil ne pourra seulement être instauré que si le patient a été stabilisé sous son traitement par alpha-bloquant. Chez les patients stabilisés sous traitement par alpha-bloquants, le traitement par vardénafil doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg sous forme de comprimé pelliculé. Les patients traités par alpha-bloquants ne doivent pas utiliser Levitra 10 mg, comprimé orodispersible comme dose initiale. Le vardénafil peut être administré à tout moment avec la tamsulosine ou avec l'alfuzosine. Pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante du vardénafil (cf Interactions). Chez les patients déjà traités par une dose optimale de vardénafil, le traitement par alpha-bloquant doit être initié à la plus faible dose. Chez les patients traités par vardénafil, l'augmentation des doses d'alpha-bloquants par paliers peut entraîner une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 :

L'administration concomitante de vardénafil avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole et le kétoconazole (forme orale) doit être évitée car des concentrations plasmatiques très élevées de vardénafil sont obtenues si ces médicaments sont associés (cf Contre-indications, Interactions).

Une adaptation de la posologie de vardénafil peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que l'érythromycine ou la clarithromycine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

La prise concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de vardénafil. Cette association doit être évitée (cf Interactions).

Effet sur l'intervalle QTc :

Il a été démontré que la prise unique de 10 mg et 80 mg de vardénafil prolonge, respectivement, de 8 msec et 10 msec en moyenne l'intervalle QTc. Aussi, la prise unique de 10 mg de vardénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine (une substance active présentant un effet comparable sur l'intervalle QT), engendre un allongement additionnel de l'intervalle QTc de 4 msec comparé à l'effet de chaque substance active prise séparément. L'impact clinique de ces modifications de QT est inconnu (cf Pharmacodynamie).

La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue et ne peut pas être généralisée à tous les patients dans toutes les circonstances, car cela dépend des facteurs individuels de risque ainsi que des sensibilités pouvant exister à un moment donné pour un patient donné. Les médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QTc, dont le vardénafil, sont fortement déconseillés chez des patients présentant des facteurs de risque, par exemple, une hypokaliémie, un allongement congénital de l'intervalle QT, une administration concomitante d'anti-arythmique de Classe Ia (par exemple : quinidine, procaïnamide) ou de Classe III (par exemple : amiodarone, sotalol).

Effet sur la vision :

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de Levitra et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Levitra et consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications).

Effet sur les saignements :

Des études *in vitro* sur les plaquettes sanguines humaines ont montré que le vardénafil n'a pas d'effet antiagrégant plaquettaire à lui seul, mais à doses élevées (supra-thérapeutiques), le vardénafil potentialise l'effet antiagrégant d'un donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, le vardénafil utilisé seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique n'a pas d'effet sur le temps de saignement (cf Interactions). Il n'y a pas d'informations disponibles sur la tolérance du vardénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastro-duodénal évolutif. Aussi, chez ces patients, le vardénafil ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Aspartam :

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible contient de l'aspartam, source de phénylalanine pouvant être dangereuse chez les sujets atteints de phénylcétonurie.

Sorbitol :

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance au fructose, maladie héréditaire rare, ne doivent pas prendre Levitra 10 mg, comprimé orodispersible.

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur le vardénafil :

Etudes in vitro :

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C. Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent de ce fait, diminuer la clairance du vardénafil.

Etudes in vivo :

L'administration concomitante de l'antiprotéase, indinavir (800 mg trois fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (10 mg sous forme de comprimé pelliculé) a entraîné une augmentation de 16 fois l'AUC et de 7 fois la C_{max} du vardénafil. A 24 heures, les concentrations plasmatiques de vardénafil sont tombées à environ 4 % de la concentration plasmatique maximale du vardénafil (C_{max}).

L'administration concomitante de ritonavir (600 mg 2 fois par jour) et de vardénafil 5 mg a entraîné une augmentation de 13 fois la C_{max} du vardénafil et de

49 fois l'AUC_{0-24} du vardénafil. Cette interaction résulte d'une inhibition du métabolisme hépatique du vardénafil par le ritonavir, très puissant inhibiteur du CYP3A4 et également inhibiteur du CYP2C9. Le ritonavir prolonge significativement la demi-vie du vardénafil à 25,7 heures (cf Contre-indications).

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 10 fois l'AUC et de 4 fois la C_{max} du vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que l'itraconazole) induise une concentration plasmatique en vardénafil comparable à celle induite par le kétoconazole. L'administration concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que itraconazole et kétoconazole (par voie orale) doit être évitée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les hommes âgés de plus de 75 ans, l'administration concomitante de vardénafil et d'itraconazole ou de kétoconazole est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg trois fois par jour), un inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 4 fois l'AUC et de 3 fois la C_{max} du vardénafil. Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions n'ait été conduite, il est possible que la co-administration de clarithromycine induise un effet similaire sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil. En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 tel que l'érythromycine ou la clarithromycine, une adaptation de la posologie du vardénafil peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). La cimétidine (400 mg deux fois par jour), inhibiteur non spécifique du cytochrome P450, associée au vardénafil (20 mg) chez le volontaire sain, n'a pas eu d'effet sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil.

Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur léger du métabolisme du CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait augmenter faiblement les concentrations plasmatiques de vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La pharmacocinétique du vardénafil (20 mg) n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'un antagoniste-H2, la ranitidine (150 mg deux fois par jour), de digoxine, de warfarine, de glibenclamide, d'alcool (niveau d'alcool sanguin maximal moyen de 73 mg/dl) ou des doses uniques d'antiacide gastrique (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites pour tous les médicaments, l'analyse des données pharmacocinétiques des populations n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du vardénafil utilisé en association avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêta-bloquants, inhibiteurs faibles du CYP3A4, diurétiques et antidiabétiques (sulfamides et metformine).

Effets du vardénafil sur d'autres médicaments :

Il n'existe pas de données sur l'interaction du vardénafil et les inhibiteurs non-spécifiques de la phosphodiestérase, tels que la théophylline ou le dipyridamole.

Etudes in vivo :

Il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) en association avec le vardénafil (10 mg) administré à des intervalles de temps variables (de 1 heure à 24 heures) avant la dose de nitroglycérine au cours d'une étude chez 18 volontaires sains de sexe masculin. Le vardénafil 20 mg, comprimé pelliculé a potentialisé l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) administrée 1 heure et 4 heures après la prise de vardénafil chez des sujets sains d'âge moyen. Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé lors de la prise de nitroglycérine 24 heures après l'administration d'une dose unique de vardénafil 20 mg, comprimé pelliculé. Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur la possible potentialisation par le vardénafil de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Par conséquent, l'utilisation concomitante de Levitra, comprimé orodispersible et des dérivés nitrés est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Le nicorandil est une molécule hybride, activateur des canaux potassiques et dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le vardénafil.

Etant donné que l'administration d'alpha-bloquants en monothérapie peut entraîner une hypotension marquée, plus particulièrement une hypotension orthostatique et des syncopes, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec le vardénafil. Des cas d'hypotension artérielle (parfois symptomatiques) ont été observés dans deux études d'interaction chez un nombre significatif de volontaires sains normotendus, après titration forcée par alpha-bloquants (tamsulosine ou térazosine) à doses élevées, en association avec du vardénafil. Chez les sujets traités par la térazosine, cette hypotension artérielle était plus fréquemment observée lorsque le vardénafil et la térazosine étaient donnés simultanément que lorsque les administrations étaient séparées par un intervalle de temps de 6 heures.

Sur la base de résultats d'études d'interaction réalisées avec le vardénafil chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sous traitement stable par tamsulosine, térazosine ou alfuzosine :

- Aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez les patients recevant un traitement stable par tamsulosine, lorsque le vardénafil (comprimé pelliculé) était administré à des doses de 5, 10 ou 20 mg, bien que 3 des 21 patients traités par tamsulosine aient présenté des pressions artérielles systoliques transitoires inférieures à 85 mmHg.
- Un cas d'hypotension orthostatique symptomatique a été observé chez un des 21 patients traités par 5 mg de vardénafil (comprimé pelliculé) en association avec 5 ou 10 mg de térazosine. Cette hypotension n'a pas été observée lorsque les administrations de 5 mg de vardénafil et de térazosine étaient espacées de 6 heures.
- Lorsque le vardénafil (comprimé pelliculé) était administré à des doses de 5 ou 10 mg chez les patients recevant un traitement stable par alfuzosine, aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez ces patients, en comparaison au placebo.

Par conséquent, un traitement concomitant par vardénafil doit être initié uniquement si le patient est stable sous traitement par alpha-bloquant. Chez ces patients, le vardénafil doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Levitra peut être administré à tout moment avec la tamsulosine ou avec l'alfuzosine. Comme pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante de vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Levitra 10 mg, comprimé orodispersible ne doit pas être utilisé comme dose initiale chez les patients traités par alpha-bloquants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucune interaction spécifique n'a été constatée en cas d'administration concomitante de vardénafil (20 mg) avec la warfarine (25 mg), substance métabolisée par le CYP2C9, ou avec la digoxine (0,375 mg). La biodisponibilité relative du glibenclamide (3,5 mg) n'est pas modifiée par l'administration concomitante de vardénafil (20 mg comprimé pelliculé). Dans une étude spécifique au cours de laquelle le vardénafil (20 mg) a été administré avec la nifédipine à libération prolongée (30 ou 60 mg) chez des patients hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 6 mmHg en position couchée, et une diminution supplémentaire de 5 mmHg de la pression diastolique en position couchée, accompagnées d'une augmentation de la fréquence cardiaque de 4 bpm.

Lors d'une prise simultanée, le vardénafil (20 mg comprimé pelliculé) ne potentialise pas les effets de l'alcool (concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 73 mg/dl) sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque et la pharmacocinétique du vardénafil n'est pas modifiée.

Le vardénafil (10 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (2 x 81 mg).

Riociguat :

Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le vardénafil, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Levitra n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude avec le vardénafil n'a été réalisée chez la femme enceinte.

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec le vardénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au Levitra, comprimé orodispersible avant de conduire un véhicule, ou de manipuler des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés avec Levitra, comprimé pelliculé ou Levitra 10 mg, comprimé orodispersible, étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus couramment rapportés, se produisant chez au moins 10 % des patients, sont les céphalées.

Les effets indésirables sont présentés selon la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Infections et infestations	
Rare	Conjonctivite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Œdème allergique et angiœdème
Rare	Réaction allergique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Rare	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence Paresthésie et dysesthésie
Rare	Syncope Convulsions Amnésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision Hyperhémie oculaire Altération de la vision des couleurs Douleur et inconfort oculaire Photophobie
Rare	Augmentation de la pression intraoculaire Augmentation des sécrétions lacrymales
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique Anomalies visuelles
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes Vertige
Fréquence indéterminée	Surdité soudaine
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations Tachycardie
Rare	Infarctus du myocarde Tachyarythmie ventriculaire Angine de poitrine
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Rare	Hypotension Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale
Peu fréquent	Dyspnée Congestion des sinus
Rare	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien Gastrite Douleurs abdominales et gastro-intestinales Diarrhée Vomissements Nausées Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Elévation des transaminases
Rare	Elévation des gamma-glutamyl-transférases (γGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Erythème Rash
Rare	Réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales Elévation de la CPK (créatine phospho-kinase sanguine) Myalgies Augmentation du tonus musculaire et crampes
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Erections prolongées
Rare	Priapisme
Fréquence indéterminée	Hémorragie pénienne Hémospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Sensation de malaise
Rare	Douleurs thoraciques

Lors de l'utilisation de tous les inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil, des hémorragies péniennes, des hémospermies et des hématuries ont été rapportées dans les essais cliniques et signalées en spontané dans le cadre du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation.

A la dose de 20 mg de Levitra, comprimé pelliculé, les patients âgés (⩾ 65 ans) ont présenté, comparativement aux patients plus jeunes (< 65 ans), des fréquences plus élevées de maux de tête (16,2 % versus 11,8 %) et de sensations vertigineuses (3,7 % versus 0,7 %). Il a été montré que l'incidence des effets indésirables (en particulier les « sensations vertigineuses ») était, en général, légèrement plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'hypertension.

Rapports après commercialisation d'autres produits de la même classe :

Affections vasculaires :

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la PDE5, des réactions cardiovasculaires graves telles que hémorragies cérébrovasculaires, mort subite d'origine cardiaque, accident ischémique transitoire, angor instable et arythmie ventriculaire, ayant un lien de causalité temporel avec la prise de ces médicaments, ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'études menées chez des volontaires sains, des doses uniques de vardénafil (comprimé pelliculé) allant jusqu'à 80 mg par jour ont été bien tolérées sans provoquer d'effets indésirables graves.

Le vardénafil administré à fortes doses répétées et supérieures à la posologie recommandée (40 mg comprimé pelliculé, deux fois par jour) a entraîné l'apparition de dorsalgies sévères. Ceci n'était associé à aucune forme de toxicité musculaire ou neurologique.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du produit, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé de façon significative dans les urines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Urologie, Médicament utilisé dans la dysfonction érectile, Code ATC : G04BE09.

Le vardénafil est un traitement oral pour l'amélioration de la fonction érectile chez l'homme atteint de dysfonction érectile. Dans des conditions naturelles, c'est à dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente en augmentant l'afflux sanguin dans le pénis.

L'érection du pénis est un processus hémodynamique. Lors d'une stimulation sexuelle, le monoxyde d'azote est libéré. Le monoxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, entraînant une augmentation des concentrations de guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses, favorisant une augmentation de l'afflux sanguin dans le pénis. La concentration de GMPc est régulée, à la fois par le taux de synthèse via la guanylate cyclase et par le taux de dégradation via la phosphodiestérase (PDE) hydrolysant le GMPc.

Le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), la principale forme de PDE présente dans les corps caverneux de l'homme. Le vardénafil potentialise l'effet du monoxyde d'azote endogène dans les corps caverneux en inhibant la PDE5. Lorsque le monoxyde d'azote est libéré en réponse à une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le vardénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. C'est pourquoi, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le vardénafil produise des effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études *in vitro* ont montré que le vardénafil était plus sélectif pour la PDE5 que pour les autres isoenzymes de phosphodiestérases connues (15 fois plus que pour la PDE6, 130 fois plus que pour la PDE1, 300 fois plus que pour la PDE11, et 1 000 fois plus que pour les isoenzymes PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 et PDE10).

Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan), le vardénafil 20 mg a induit une érection suffisante pour une pénétration (60 % de rigidité) chez certains hommes dès la quinzième minute suivant l'administration. La réponse globale de ces sujets au vardénafil s'est avérée statistiquement significative comparativement au placebo 25 minutes après l'administration.

Le vardénafil donne lieu à des baisses légères et transitoires de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduit par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée, après administration de 20 mg et 40 mg de vardénafil a été respectivement de -6,9 mmHg et de -4,3 mmHg, comparativement au placebo. Ces baisses sont compatibles avec les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la PDE5, probablement en raison de

l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Le vardénafil administré à doses uniques et répétées allant jusqu'à 40 mg, n'a induit aucune modification cliniquement significative de l'ECG chez des volontaires sains de sexe masculin.

Une étude randomisée, en double aveugle, croisée, en administration unique a été conduite chez 59 volontaires sains de sexe masculin afin de comparer les effets sur l'intervalle QT du vardénafil (10 mg et 80 mg), du sildénafil (50 mg et 400 mg) et ceux d'un placebo. La moxifloxacine (400 mg) a été utilisée comme témoin interne actif. Les effets sur l'intervalle QT ont été mesurés une heure après la prise (t_{max} moyen pour le vardénafil). L'objectif primaire de cette étude était d'exclure un effet supérieur à 10 msec (afin de démontrer l'absence d'effet), d'une dose unique de vardénafil 80 mg administrée par voie orale, sur l'intervalle QTc par comparaison au placebo et mesuré, à l'aide de la formule de correction de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$), par la variation à partir de la valeur basale 1 heure après l'administration. Les résultats concernant le vardénafil ont montré une augmentation du QTc (Fridericia) de 8 msec (90 % IC : 6-9) et de 10 msec (90 % IC : 8-11) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo et une augmentation du QTci de 4 msec (90 % IC : 3-6) et 6 msec (90 % IC : 4-7) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo, 1 heure après l'administration. Au t_{max}, seule la variation moyenne du QTcF pour le vardénafil 80 mg a été en dehors des limites établies dans l'étude (moyenne 10 msec, 90 % IC : 8-11). En utilisant la formule de correction individuelle, aucune des valeurs ne s'est retrouvée en dehors des limites.

Une étude après commercialisation a été conduite chez 44 volontaires sains recevant, en dose unique, 10 mg de vardénafil ou 50 mg de sildénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine, médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT. Cette étude a montré pour le vardénafil comme pour le sildénafil une augmentation de l'effet de QTc (Fridericia) de 4 msec (vardénafil) et 5 msec (sildénafil) en comparaison à leur administration séparément. L'impact clinique de ces variations de QT est actuellement inconnu.

Autres informations concernant les essais cliniques avec du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible :

L'efficacité et la tolérance du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible ont été démontrées dans une large population d'hommes, lors de deux essais cliniques menés chez 701 patients randomisés, souffrant de dysfonction érectile, et traités jusqu'à 12 semaines. La répartition des patients en sous-groupes prédéfinis couvrait des patients âgés (51 %) et incluait des patients ayant des antécédents de diabète sucré (29 %), de dyslipidémie (39 %) et d'hypertension (40 %).

En cumulant les données issues des deux études cliniques réalisées avec du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible, le score du domaine IIEF-EF avec du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible était significativement supérieur au placebo.

71 % des tentatives de rapports sexuels rapportées dans les essais cliniques ont abouti à une pénétration avec succès, comparativement à 44 % des tentatives dans le groupe placebo.

Ces résultats étaient également reflétés dans les sous-groupes ; les tentatives de rapports sexuels rapportées ont abouti à une pénétration avec succès dans les proportions suivantes : chez les patients âgés (65 %), chez les patients ayant des antécédents de diabète sucré (63 %), chez les patients avec des antécédents de dyslipidémie (66 %) et chez les patients avec des antécédents d'hypertension (70 %).

Environ 63 % des tentatives de rapports sexuels rapportées sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible ont conduit à un maintien de l'érection avec succès, comparativement à 26 % des tentatives de rapports sexuels sous placebo.

Au sein des sous-groupes prédéfinis, 57 % (patients âgés), 56 % (patients avec des antécédents de diabète sucré), 59 % (patients avec des antécédents de dyslipidémie) et 60 % (patients avec des antécédents d'hypertension) de toutes les tentatives de rapports sexuels rapportées sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible ont abouti à un maintien de l'érection avec succès.

Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les essais cliniques, le vardénafil a été administré à plus de 17 000 hommes souffrant de dysfonction érectile (DE) âgés de 18 à 89 ans, dont beaucoup présentaient plusieurs pathologies comorbides. Plus de 2 500 patients ont été traités avec du vardénafil pendant 6 mois ou plus. Parmi eux, plus de 900 patients ont été traités pendant un an ou plus.

Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (22 %), patients souffrant d'hypertension (35 %), de diabète sucré (29 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (7 %), de pneumopathies chroniques (5 %), d'hyperlipidémie (22 %), de dépression (5 %), d'une prostatectomie radicale (9 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés dans les études cliniques : personnes âgées (> 75 ans ; 2,4 %), et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (cf Contre-indications). Aucun essai clinique n'a été conduit chez des patients souffrant de maladies du SNC (à l'exception des patients ayant une lésion médullaire), patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, patients ayant subi une chirurgie (à l'exception d'une prostatectomie avec conservation des nerfs érecteurs), un traumatisme ou une radiothérapie pelvienne et patients présentant des troubles de la libido ou des malformations anatomiques du pénis.

Durant les études pivotales, le traitement avec le vardénafil (comprimé pelliculé) s'est traduit par une amélioration de la fonction érectile, comparativement au placebo. Chez un petit nombre de patients, où le rapport sexuel est intervenu jusqu'à 4 à 5 heures après l'administration de vardénafil, le taux de succès a constamment été supérieur à celui constaté avec le placebo pour ce qui concerne la pénétration et le maintien de l'érection.

Au cours des études à dose fixe (comprimé pelliculé) chez une large population d'hommes souffrant de dysfonction érectile, le taux de pénétration réussie (SEP2) a été de 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) et 80 % (20 mg), comparativement au placebo (49 %) sur une durée d'étude de 3 mois. Dans cette large population atteinte de dysfonction érectile, la proportion de patients capables de maintenir leurs érections (SEP3) a été de 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) et 65 % (20 mg) comparativement au placebo (29 %).

En cumulant les données issues des principales études cliniques d'efficacité, la proportion de patients sous vardénafil ayant obtenu avec succès une pénétration était répartie de la manière suivante : troubles érectiles psychogènes (77-87 %), troubles érectiles mixtes (69-83 %), troubles érectiles organiques (64-75 %), personnes âgées (52-75 %), cardiopathie ischémique (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), pneumopathie chronique (74-78 %), dépression (59-69 %), patients sous traitement antihypertenseur concomitant (62-73 %).

Au cours d'une étude clinique chez des patients diabétiques, le vardénafil à la dose de 10 mg et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 61 % et 49 % avec 10 mg et de 64 % et 54 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 36 % et 23 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique chez des patients ayant subi une prostatectomie, le vardénafil à la dose de 10 et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 47 % et 37 % avec 10 mg et de 48 % et 34 % avec 20 mg de vardénafil comparativement à 22 % et 10 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique réalisée à doses variables chez des patients présentant une lésion médullaire, le vardénafil a amélioré de façon significative le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et la rigidité pénienne, par rapport au placebo. Le nombre de patients pour lesquels le score du domaine IIEF s'est normalisé (> 26) était de 53 % avec le vardénafil comparativement à 9 % avec le placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 76 % et 59 % avec le vardénafil comparativement à 41 % et 22 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement. Ces différences étaient cliniquement et statistiquement significatives ($p < 0{,}001$).

La tolérance et l'efficacité du vardénafil se maintenaient dans les études à long terme.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dysfonction érectile (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études de bioéquivalence ont montré que le vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible n'est pas bioéquivalent au vardénafil 10 mg, comprimé pelliculé ; la forme orodispersible ne doit donc pas être utilisée comme un équivalent au vardénafil 10 mg, comprimé pelliculé.

Absorption :

Le vardénafil, sous la forme vardénafil, comprimé pelliculé, est rapidement absorbé. Chez certains patients, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à peine 15 minutes après administration orale. Toutefois, dans 90 % des cas, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 15 % en moyenne. Après administration orale de vardénafil, l'augmentation de l'AUC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose sur l'intervalle recommandé (de 5 à 20 mg).

Lorsque le vardénafil, comprimé pelliculé est pris avec un repas riche en graisse (contenant 57 % de matières grasses), la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement médian du t_{max} de 1 heure et une baisse moyenne de la C_{max} de 20 %. L'AUC du vardénafil n'est pas modifiée. Après un repas contenant 30 % de matières grasses, les caractéristiques de l'absorption du vardénafil (t_{max}, C_{max}, et AUC) sont inchangées comparativement à son administration à jeun.

Le vardénafil est rapidement absorbé après administration sans eau de vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible. Le temps médian pour atteindre la C_{max} variait entre 45 et 90 minutes et était similaire ou légèrement retardé (de 8 à 45 min) par rapport à celui du comprimé pelliculé. L'AUC moyenne du vardénafil était augmentée de 21 à 29 % (patients d'âge moyen et patients âgés, atteints de dysfonction érectile) ou de 44 % (sujets jeunes sains) sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible par rapport à la forme comprimé pelliculé : cette différence résulte de l'absorption locale au niveau de la cavité buccale d'une petite quantité de médicament. Il n'y avait pas de différence conséquente entre la C_{max} moyenne de la forme comprimé orodispersible et celle de la forme comprimé pelliculé.

Chez les sujets ayant pris du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible avec un repas riche en graisse, aucun effet sur l'AUC et le t_{max} du vardénafil n'a été observé, alors que la C_{max} du vardénafil était réduite de 35 % en postprandial. Sur la base de ces résultats, vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible peut être pris avec ou sans nourriture.

Si du vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible est pris avec de l'eau, l'AUC est réduite de 29 %, la C_{max} reste inchangée et le t_{max} médian est réduit de 60 minutes par rapport à une prise du comprimé sans eau. Le vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible doit être pris sans liquide.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafil est de 208 L, ce qui suggère une distribution tissulaire.

Le vardénafil et son principal métabolite circulant (M1) sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95 % pour le vardénafil ou M1). Pour le vardénafil ainsi que pour M1, la liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du vardénafil, moins de 0,00012 % de la dose administrée se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Biotransformation :

Le vardénafil, sous la forme comprimé pelliculé, est principalement métabolisé par métabolisme hépatique via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C.

Chez l'homme, le principal métabolite circulant (M1) est produit par N-déséthylation du vardénafil et est ensuite lui-même métabolisé ; sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. Une partie de ce métabolite M1 se retrouve sous forme glucuronoconjuguée dans la circulation systémique. Le profil de sélectivité de ce métabolite M1 pour les phosphodiestérases est similaire à celui du vardénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la phosphodiestérase de type 5 équivaut à environ 28 % de celle du vardénafil, contribuant ainsi à hauteur d'environ 7 % à l'efficacité du médicament.

Chez les patients sous vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible, la demi-vie moyenne terminale du vardénafil variait entre 4 et 6 heures. La demi-vie d'élimination du métabolite M1 est comprise entre 3 et 5 heures, et est similaire à celle du vardénafil.

Élimination :

Le coefficient d'épuration totale du vardénafil est de 56 l/h ; la demi-vie d'élimination terminale qui en résulte est de l'ordre de 4 à 5 heures. Après administration orale, le vardénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 91-95 % de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 2-6 % de la dose administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers :

Patients âgés :

Chez des volontaires sains âgés de 65 ans et plus, la clairance hépatique du vardénafil était diminuée par rapport à celle observée chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En moyenne, les hommes âgés prenant du vardénafil, comprimé pelliculé présentaient une AUC du vardénafil augmentée de 52 % et une C_{max} augmentée de 34 % par rapport à celle des hommes plus jeunes (cf Posologie/Mode d'administration).

L'AUC et la C_{max} du vardénafil chez les patients âgés (65 ans et plus) prenant du vardénafil, comprimé orodispersible, étaient respectivement augmentées de 31 à 39 % et de 16 à 21 %, comparativement aux patients âgés de 45 ans et moins. Il n'y a pas eu d'accumulation plasmatique du vardénafil chez les patients âgés de 45 ans et moins, ni chez les patients âgés de 65 ans et plus, après une prise quotidienne de vardénafil 10 mg, comprimé orodispersible pendant 10 jours.

Insuffisance rénale :

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du vardénafil était comparable à celui d'un groupe témoin ayant une fonction rénale normale. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC moyenne était augmentée de 21 % et la C_{max} moyenne diminuée de 23 % par rapport aux volontaires sans insuffisance rénale. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre la clairance de la créatinine et l'exposition au vardénafil (AUC et C_{max}) (cf Posologie/Mode d'administration). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une dialyse (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), la clairance du vardénafil était diminuée proportionnellement au degré de l'atteinte hépatique. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes du vardénafil étaient augmentées de 17 % et 22 % respectivement, comparativement aux sujets sains. Chez les patients avec insuffisance modérée (classe B de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes étaient augmentées de 160 % et de 133 % respectivement, comparativement aux sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères (classe C de Child-Pugh) (cf Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/248/015 ; CIP 3400949412549 (2010, RCP rév 29.03.17) 4 cp.
EU /1/03/248/016 ; CIP 3400949960316 (2010, RCP rév 29.03.17) 8 cp.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

LÉVOCARNIL ®

lévocarnitine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 100 mg/ml : Flacons de 10 ml, boîte de 10.

Solution injectable à 1 g/5 ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Solution buvable :	*p flacon*
Lévocarnitine ou L-carnitine	1 g

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, acide malique, saccharine sodique, eau purifiée qsp un flacon de 10 ml.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé.

Solution injectable :	*p ampoule*
Lévocarnitine ou L-carnitine	1 g

Excipients : acide chlorhydrique à 10 %, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Solution buvable et solution injectable :

- Déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine.
- Déficits secondaires aux aciduries organiques.
- Déficits de la bêta-oxydation des acides gras.

Solution injectable :

Lorsque la voie orale est peu adaptée, impossible ou contre-indiquée (décompensation aiguë, contraintes de réanimation, intolérance alimentaire totale, diarrhée grave rebelle, mise au repos digestif en période pré, per et post-opératoire).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Solution buvable :

50 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine, soit ½ à 1 flacon de Lévocarnil solution buvable par 10 kg de poids corporel en 2 à 4 prises quotidiennes avec les modalités suivantes :

- Enfants : 75 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine.
- Adultes : 50 à 75 mg/kg/jour de L-carnitine.

Solution injectable :

- Enfants et adultes : 25 à 75 mg/kg/j de L-carnitine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Solution buvable :

A boire dilué dans un peu d'eau, sucrée ou non.

Solution injectable :

A injecter par voie intraveineuse lente ou par voie intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la L-carnitine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Chez les patients diabétiques traités à l'insuline ou par des hypoglycémiants oraux, l'utilisation de la L-carnitine peut aboutir à une hypoglycémie. Un suivi régulier des taux plasmatiques de glucose est recommandé chez ces patients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Solution buvable :

La forme orale a pour inconvénient l'augmentation de la forme acétylée, liée à une acétylation intestinale et à une absorption intestinale modeste (de l'ordre de 15 %). Chez le sujet dialysé, l'acétylation intestinale potentialiserait le déséquilibre en faveur de la forme acétylée. De plus, la dégradation de la carnitine intestinale non absorbée produit de la triméthylamine, absorbée et transformée en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) puis normalement excrétée par le rein. En cas d'insuffisance rénale, le TMAO s'accumule et est éliminé sous forme d'oxyde volatil par voie respiratoire. Cet oxyde volatil serait un des composants responsables de l'haleine urémique. Son accumulation pourrait être un des facteurs de l'encéphalopathie urémique.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Solution buvable :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

Solution injectable :

Grossesse :

Les études chez le rat ou le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la L-carnitine. Chez le lapin, l'administration de la dose la plus élevée (600 mg/kg/jour) provoque une augmentation des risques de pertes post-implantatoires. L'impact dans l'espèce humaine n'est pas connu.

Il n'existe pas d'études cliniques fiables concernant l'utilisation de la L-carnitine chez la femme enceinte. L'administration de la L-carnitine chez la femme enceinte ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Parce que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours représentatives de la réponse humaine, l'administration de la L-carnitine chez la femme enceinte ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement :

Il n'existe pas de données fiables concernant le passage de la L-carnitine dans le lait maternel. L'administration de la L-carnitine chez la mère pendant l'allaitement ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le nouveau-né exposé à un excès de L-carnitine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En raison du profil pharmacodynamique, on ne s'attend à aucun effet de la L-carnitine sur une telle aptitude.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Solution buvable :

Aux plus fortes doses, des épisodes diarrhéiques ou de selles molles peuvent apparaître. Ils disparaissent en réduisant passagèrement la posologie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Solution buvable :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses élevées de L-carnitine peuvent entraîner des diarrhées. La L-carnitine est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Métabolisme et nutrition (code ATC : A16AA01).

La L-carnitine est un constituant naturel de l'organisme et joue un rôle fondamental dans l'utilisation des lipides ; c'est en effet l'unique transporteur utilisable par les acides gras à longue chaîne pour traverser la membrane mitochondriale interne et se diriger vers la bêta-oxydation. En plus de ce rôle de transport des acides gras, la L-carnitine intervient dans le métabolisme intermédiaire :

- en transportant des fragments acétylés issus de la bêta-oxydation, favorisant l'épargne du coenzyme A intramitochondrial et augmentant ainsi la disponibilité énergétique de la cellule :
  - en stimulant l'utilisation oxydative du pyruvate ;
  - en stimulant la décarboxylation d'acides aminés à chaînes ramifiées ;
  - en intervenant dans la cétogenèse hépatique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Solution buvable :

Après absorption orale, les carnitinémies libres et totales atteignent des valeurs maximales 4 heures environ après l'ingestion. Le retour aux valeurs initiales normales s'effectue lentement puisque 24 heures après l'ingestion, ces valeurs sont significativement supérieures à celles déterminées au temps zéro.

La demi-vie moyenne apparente de distribution est d'environ 3 heures (phase alpha) et la demi-vie moyenne apparente d'élimination d'environ 17 heures (phase bêta). Lors de la mise en route d'un traitement chronique à l'aide de deux prises journalières, un taux sérique stable est acquis dès le 3e jour.

Solution injectable :

Après administration intraveineuse unique lente (5 minutes) de 30 mg/kg de L-carnitine, les concentrations en carnitine libre et totale atteignent leurs valeurs maximales dès le premier prélèvement. Le retour aux valeurs initiales normales s'effectue lentement puisque, 24 heures après l'injection, la concentration plasmatique est plus élevée qu'avant administration du produit.

La demi-vie moyenne apparente de distribution est d'environ 0,8 heure (phase alpha) et la demi-vie moyenne apparente d'élimination d'environ 24 heures (phase bêta). L'élimination de la L-carnitine est urinaire, environ 80 % de la dose administrée sont éliminés dans les 24 heures suivant l'injection.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de mutagénicité menées sur *Salmonella typhimurium, Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces pombe* indiquent que la L-carnitine n'est pas mutagène.

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir carcinogène de la L-carnitine. Des études de reproduction ont été menées chez le rat et le lapin à des doses 3,8 fois supérieures à celles administrées chez l'humain et ne révèlent aucune preuve d'altération de la fertilité ou de dommage causé au fœtus due à la L-carnitine. Il n'y a toutefois pas d'études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durées de conservation :

4 ans (solution buvable) ; 5 ans (solution injectable).

Solution buvable :

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable : Pas d'exigences particulières.

Solution buvable et solution injectable :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400936571143 (1986, RCP rév 23.06.17) sol buv.
3400936571204 (1988, RCP rév 23.06.17) sol inj.

Prix : 7,68 € (10 flacons de solution buvable).
6,44 € (5 ampoules de solution injectable).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

LEVOFREE ®

lévocabastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,05 % (limpide, incolore) : Récipients unidoses de 0,3 ml sous sachets de 5, boîte de 30.

COMPOSITION *p unidose*

Lévocabastine (DCI) chlorhydrate
exprimé en lévocabastine .... 0,15 mg

Excipients : hydroxypropylbétadex, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Conjonctivites allergiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte et enfant :

La dose usuelle recommandée est de 1 goutte dans chaque œil, 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée, si nécessaire, à 1 goutte 3 à 4 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout de l'unidose.
- Instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Afin d'éviter les effets systémiques, il est recommandé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation.
- Jeter le récipient unidose immédiatement après usage.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

La quantité de collyre contenue dans une unidose est suffisante pour le traitement des deux yeux.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Levofree 0,05 % ne doit pas être utilisé en injection.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée concernant l'espèce humaine n'est disponible. Compte tenu du passage systémique négligeable et du fait qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors d'expérimentation animale, l'utilisation de Levofree 0,05 % est envisageable avec précaution durant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Du fait de l'absence de données, l'utilisation de la lévocabastine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère due à une légère irritation à l'instillation de Levofree 0,05 %, peut être ressentie par le patient. Dans ce cas, il est recommandé d'attendre le retour à une vision normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables issus des essais cliniques, études épidémiologiques et des données de post-marketing sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Les fréquences des effets rapportés après commercialisation ne sont pas connues.

Affections oculaires :

- Fréquent : douleur oculaire, vision floue.
- Peu fréquent : œdème des paupières.
- Très rare : conjonctivite, gonflement des yeux, blépharite, hyperémie oculaire, larmoiement des yeux. Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés en association avec l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération importante de la cornée.

Troubles généraux et anomalie au site d'administration :

- Fréquent : réaction au site d'administration incluant sensation de brûlure/picotement, irritation oculaire.
- Très rare : réaction au site d'administration incluant rougeur des yeux, prurit oculaire.

Affection du système immunitaire :

- Très rare : œdème de Quincke, hypersensibilité.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

- Très rare : dermatite de contact, urticaire.

Trouble du système nerveux :

- Très rare : maux de tête.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des sédations après un surdosage accidentel ne peuvent être exclues.

En cas de surdosage, rincer abondamment au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiallergique (code ATC : S01GX02).

La lévocabastine est un antihistaminique H_1, sélectif, puissant et dont l'action est rapide et prolongée.

Après instillation oculaire, elle soulage rapidement et pendant plusieurs heures les symptômes de la conjonctivite allergique (prurit, érythème, larmoiement, œdème palpébral, chémosis).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse. Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques de la lévocabastine issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée réalisées par voie orale, intraveineuse, dermique et oculaire, chez différentes espèces animales (rat, chien, lapin) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction effectuées chez la souris et le rat par voie orale ont montré que la lévocabastine est dépourvue d'effet indésirable sur la reproduction jusqu'à 20 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 40 mg/kg/jour chez la souris.

La lévocabastine n'a pas montré de potentiel mutagène ou carcinogène.

Aucune anomalie ophtalmologique n'a été observée chez le lapin après instillation d'une goutte de Levofree 0,05 % collyre en solution en récipient unidose 4 fois par jour pendant 4 semaines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture : Utiliser le récipient unidose immédiatement après ouverture et le jeter après utilisation.

Ne pas réutiliser un récipient unidose entamé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400939131320 (2010, RCP rév 17.11.15).

Prix : 3,33 € (30 unidoses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

LÉVOPHTA ®

lévocabastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,05 % : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Lévocabastine (DCI) .... 2,5 mg
(sous forme de chlorhydrate : 2,7 mg/flacon)

Excipients : propylèneglycol, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, hypromellose, polysorbate 80, eau purifiée. *Conservateurs :* chlorure de benzalkonium (solution à 50 %), édétate de sodium.

DC INDICATIONS

Conjonctivites allergiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Présenté sous forme de microsuspension, Lévophta doit être agité avant l'emploi.

Adulte et enfant :

La dose usuelle recommandée est de 1 goutte dans chaque œil, 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée, si nécessaire, à 1 goutte 3 à 4 fois par jour. Le traitement ne devra pas être prolongé au-delà de 5 jours sans avis médical.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
- Instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Afin d'éviter les effets systémiques, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Lévophta ne doit pas être utilisé en injection.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée concernant l'espèce humaine n'est disponible. Compte tenu du passage systémique négligeable et du fait qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors d'expérimentations animales, l'utilisation de Lévophta est envisageable avec précaution durant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Du fait de l'absence de données, l'utilisation de la lévocabastine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère due à une légère irritation à l'instillation de Lévophta peut être ressentie par le patient. Dans ce cas, il est recommandé d'attendre le retour à une vision normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables issus des essais cliniques, études épidémiologiques et des données de post-marketing sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Les fréquences des effets rapportés après commercialisation ne sont pas connues.

Affections oculaires :

- Fréquent : douleur oculaire, vision floue.

- Peu fréquent : œdème des paupières.
- Très rare : conjonctivite, gonflement des yeux, blépharite, hypérémie oculaire, larmoiement des yeux.

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés en association avec l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération importante de la cornée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : réaction au site d'administration incluant sensation de brûlure/picotement, irritation oculaire.
- Très rare : réaction au site d'administration incluant rougeur des yeux, prurit oculaire.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : œdème de Quincke, hypersensibilité.

Troubles cutanés et sous-cutanés :
- Très rare : dermatite de contact, urticaire.

Troubles du système nerveux :
- Très rare : maux de tête.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des sédations après un surdosage accidentel ne peuvent être exclues.
En cas de surdosage, rincer abondamment au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique H_1 sélectif (code ATC : S01GX02).
La lévocabastine, principe actif de Lévophta, est un antihistaminique H_1, sélectif, puissant et dont l'action est rapide et prolongée.
Après instillation oculaire, elle soulage rapidement et pendant plusieurs heures les symptômes de la conjonctivite allergique (prurit, érythème, larmoiement, œdème palpébral, chémosis).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse.
Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques de la lévocabastine issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée réalisées par voie orale, intraveineuse, dermique et oculaire, chez différentes espèces animales (rat, chien, lapin) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de reproduction effectuées chez la souris et le rat par voie orale ont montré que la lévocabastine est dépourvue d'effet indésirable sur la reproduction jusqu'à 20 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 40 mg/kg/jour chez la souris.
La lévocabastine n'a pas montré de potentiel mutagène ou carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après 1re ouverture du flacon : Le médicament doit être conservé au maximum 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934739866 (1998, RCP rév 24.12.15).
Prix : 6,34 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

LEVOTHYROX ®
lévothyroxine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS
*Comprimé sécable** (blanc) *à 25 µg et à 50 µg :* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes (PVC/Alu).
*Comprimé sécable** (blanc) *à 75 µg, à 100 µg, à 125 µg, à 150 µg, à 175 µg et à 200 µg :* Boîtes de 30, sous plaquettes (PVC/Alu).
* Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Lévothyroxine sodique (DCI)	25 µg
ou	50 µg
ou	75 µg
ou	100 µg
ou	125 µg
ou	150 µg
ou	175 µg
ou	200 µg

Excipients (communs) : mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre.

DC INDICATIONS
- Hypothyroïdies.
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle.
L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment.

Chez l'adulte :
- En général, la posologie devra être établie progressivement en débutant, par exemple, à 25 ou 50 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée par palier de 25 à 50 µg d'environ 2 à 4 semaines d'intervalle.
- En général, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun.
- Des schémas posologiques plus progressifs peuvent être aussi proposés, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme, chez les patients atteints d'hypothyroïdie sévère ou persistante, et chez le sujet âgé, pour qui il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs. Une dose de maintien inférieure à la dose nécessaire pour normaliser le taux de TSH peut être envisagée.
- Dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales, en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, le traitement peut être initié d'emblée à 1 µg/kg/jour en substitution simple et à 2 µg/kg/jour en traitement à visée frénatrice (en adaptant la dose par la suite).
- Les posologies moyennes sont de 1,7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5 µg/kg/jour pour les traitements frénateurs.
- En association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow, la posologie est de 25 à 125 µg à adapter aux résultats biologiques.
- La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. Un dosage de T4 libre supplémentaire est nécessaire pour les traitements à visée frénatrice chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde. Dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexpliquée), d'autres dosages de T4 libre peuvent être appropriés. La surveillance des patients sera orientée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et des tests biologiques. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage une à deux fois par an est suffisant.
- Cas particulier des patients atteints d'hypothyroïdie centrale (insuffisance hypophysaire) : le dosage de la TSH est non contributif et devra être remplacé par le dosage de T4 libre.

Chez l'enfant :
- La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 µg/m^2 de surface corporelle par jour.
- Pour les nouveau-nés et les nourrissons présentant une hypothyroïdie congénitale pour qui il est important d'initier le traitement substitutif rapidement, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 µg/kg de poids corporel par jour pour les 3 premiers mois. Par la suite, la dose devra être ajustée en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH.
- Pour les enfants présentant une hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 12,5 à 50 µg/jour. La dose devra être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH jusqu'à ce que la dose permettant une substitution complète soit atteinte.

MODE D'ADMINISTRATION :
Chez l'enfant :
Ce traitement doit être donné uniquement aux enfants pouvant avaler des comprimés.
Pour les nourrissons, la dose totale quotidienne devra être donnée si possible au moins ½ heure avant le premier repas de la journée.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hyperthyroïdie sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médications antithyroïdiennes, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdien de synthèse + lévothyroxine).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés.
Un traitement par la lévothyroxine ne doit pas être instauré en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.
L'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien dans le traitement d'une hyperthyroïdie n'est pas indiquée en cas de grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'obésité n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association, sauf si cette obésité est associée à une hypothyroïdie vraie. Leur administration à des doses importantes ou en association avec des substances amphétaminiques peut être dangereuse.
- L'efficacité du traitement et les éventuels signes d'intolérance peuvent n'apparaître qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à un mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate.
En cas de pathologie cardiaque équilibrée par le traitement (troubles coronariens, troubles du rythme), l'indication est à discuter au cas par cas. Si le traitement est institué, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée.
S'il existe un risque d'insuffisance cortico-surrénale (en particulier en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire), le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement.
Le soja peut diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Par conséquent, une réévaluation du dosage de Levothyrox peut être nécessaire, en particulier au début ou à la fin d'une supplémentation en soja.
Lors du changement d'un médicament contenant de la lévothyroxine sodique à un autre, il est important de surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque dans les catégories suivantes : les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne, et des troubles du rythme), les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées ; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre.
Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique, si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, sauf chez les femmes enceintes où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et du terme de la grossesse).
Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités. C'est pourquoi une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Résines échangeuses d'ions (colestyramine, colestipol, kayexalate...), sévélamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium...) et adsorbants : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale). Les prendre à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques), griséofulvine, rifampicine, rifabutine. Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine. Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'utilisation d'associations, dû à l'augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des taux sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Médicaments contenant des sels de fer, de calcium, par voie orale : diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine. Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).
- Chloroquine, proguanil : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes. Surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4, et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.
- Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...) : les inhibiteurs de protéase peuvent diminuer l'efficacité des hormones thyroïdiennes en augmentant leur métabolisme hépatique. Il est recommandé de surveiller étroitement les taux d'hormones thyroïdiennes (surveillance clinique et biologique) et, le cas échéant, d'ajuster la dose de lévothyroxine.
- Estrogènes non contraceptifs : risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie substitutive. Dans ce cas, une surveillance clinique et biologique est nécessaire ; la dose de lévothyroxine doit être adaptée chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.

A prendre en compte :
- Imatinib, sunitinib : l'imatinib et le sunitinib sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Il est donc recommandé de surveiller d'éventuelles modifications de la fonction thyroïdienne des patients, à l'initiation ou à la fin du traitement concomitant. La dose de lévothyroxine sera ajustée si nécessaire.
- Orlistat : Orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales.
Le traitement par hormones thyroïdiennes doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Il est recommandé de renforcer la surveillance clinique et biologique, plus particulièrement en début de grossesse, et d'adapter le traitement si nécessaire.
Une fonction thyroïdienne maternelle normale, ou même une légère hyperthyroïdie, est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale.
Pendant la grossesse, Levothyrox ne doit pas être associé avec les traitements antithyroïdiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de Levothyrox traversent le placenta, alors que de grandes quantités de médicaments antithyroïdiens passent de la mère à l'enfant. Cela peut résulter en une hypothyroïdie fœtale.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement par hormones thyroïdiennes.

FERTILITÉ :
L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Levothyrox doit donc être adapté sur la base d'une surveillance biologique car un sous-dosage est susceptible de ne pas améliorer l'hypothyroïdie et un surdosage peut entraîner une hyperthyroïdie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...).
- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.
- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.
- Des réactions d'hypersensibilité aux excipients et/ou à la substance active ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les intoxications aiguës sont en général de gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques, y compris lors d'ingestions accidentelles chez l'enfant.
Dans les cas symptomatiques, les effets cliniques peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours en cas de prise unique et peuvent comporter un ou plusieurs signes de thyrotoxicose (cf ci-dessous).
En cas de prises répétées de doses suprathérapeutiques, les signes suivants d'hyperthyroïdie ont été observés et, dans les cas les plus sévères, définissent un état de thyrotoxicose :
- Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.
- Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.
- Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.

La gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de T4 et T3.
Les effets bêta-sympathomimétiques, tels que tachycardie, anxiété, agitation ou hyperkinésie, peuvent être soulagés par un bêtabloquant.
Exceptionnellement, après une ingestion d'une dose massive mettant en jeu le pronostic vital, une plasmaphérèse ou une hémoperfusion sur charbon peuvent être envisagées.
En cas de doses excessives, en particulier au moment de l'initiation du traitement, de rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients épileptiques.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01).
Hormone thyroïdienne, chimiquement définie sous sa forme naturelle L plus active que la forme D. La lévothyroxine augmente essentiellement la consommation tissulaire d'oxygène, le métabolisme de base, le rythme cardiaque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Biotransformation et élimination :
La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours.
La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en tri-iodothyronine puis en di-

iodothyronine et mono-iodothyronine. Une glycuroconjugaison et une sulfoconjugaison, essentiellement hépatiques, interviennent aux diverses étapes. Les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale.

Distribution :

Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la globuline de transport de la thyroxine (Thyroxine Binding Globulin : TBG), le reste est lié à la préalbumine de transport de la thyroxine (Thyroxine Binding Pre-Albumin : TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active.

Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est excrétée dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à dose répétée ont été réalisées chez plusieurs espèces animales (singe et rat). Aux doses supérieures à 0,02 mg/kg, une légère vacuolisation cytoplasmatique des hépatocytes, une basophilie des cellules tubulaires du rein et des nécroses des cellules du muscle cardiaque ont été observées.

Les études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité des fonctions de reproduction n'ont pas été conduites avec la lévothyroxine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400930065556 (1989) 30 cp 25 µg.
3400930065570 (2010) 90 cp 25 µg.
3400930065662 (1998) 30 cp 50 µg.
3400930065686 (2010) 90 cp 50 µg.
3400930065785 (1989) 30 cp 75 µg.
3400930065891 (1998) 30 cp 100 µg.
3400930066010 (1999) 30 cp 125 µg.
3400930066188 (1989) 30 cp 150 µg.
3400930066249 (1999) 30 cp 175 µg.
3400930023341 (1999) 30 cp 200 µg.

RCP révisés le 27.09.16.

Prix : 0,69 € (30 comprimés à 25 µg).
1,49 € (90 comprimés à 25 µg).
1,05 € (30 comprimés à 50 µg).
2,70 € (90 comprimés à 50 µg).
1,44 € (30 comprimés à 75 µg).
1,81 € (30 comprimés à 100 µg).
2,17 € (30 comprimés à 125 µg).
2,63 € (30 comprimés à 150 µg).
3,09 € (30 comprimés à 175 µg).
3,56 € (30 comprimés à 200 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

LÉVOTONINE ®
oxitriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 100 mg (bleu et blanc) : Flacon de 100.

COMPOSITION *p gélule*

Oxitriptan (DCI) .... 100 mg

Excipients : talc, silice pyrogénée, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de titane, indigotine, anhydride sulfureux (⩽ 0,1 %).

Excipient à effet notoire : anhydride sulfureux (sulfite [E220]).

DC INDICATIONS

Syndrome des myoclonies postanoxiques de Lance et Adams.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adapter la posologie individuellement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Lors de l'instauration du traitement, la dose doit être augmentée graduellement sur 2 à 4 semaines.

La réponse est généralement rapide, de l'ordre de 7 jours.

Adulte et enfant de plus de 15 ans :

La posologie usuelle est comprise entre 700 mg et 1 g par jour (7 à 10 gélules).

Enfant de moins de 15 ans :

La posologie usuelle est de 0,3 à 7 mg/kg/jour, la posologie maximale peut atteindre jusqu'à 10 mg/kg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées, avec un verre d'eau, de préférence au milieu des repas.

Cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

En cas de nécessité et chez l'enfant de moins de 6 ans, les gélules peuvent être ouvertes et son contenu dissout dans l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère.
- Tumeurs carcinoïdes du grêle.
- Association aux IMAO non sélectifs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lévotonine n'est pas un médicament des états dépressifs.

Avant de débuter le traitement, s'assurer de l'absence d'affections rénale ou cardiaque.

La présence du métabolite acide 5 hydroxy indole acétique (5-HIAA) dans l'urine peut gêner certains tests nécessaires pour le diagnostic des tumeurs carcinoïdes.

Les inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (benzérazide et carbidopa) produisent une inhibition partielle de la décarboxylase extracérébrale de l'oxytriptan et augmentent ainsi la concentration plasmatique en oxytriptan (cf Pharmacocinétique).

Syndrome de sevrage : Chez des patients traités par des doses supérieures aux doses maximales conseillées, lors de l'arrêt brutal du traitement, un syndrome de sevrage a été observé avec tremblements, coryza, confusion et, chez les patients prédisposés, un état de mal épileptique.

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueur, confusion, voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du traitement et le début de l'IMAO.

Déconseillées :

- IMAO-A sélectifs, linézolide : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueur, confusion, voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Sympathomimétiques alpha et bêta (voie parentérale) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Adrénaline (voie buccodentaire ou sous-cutanée) : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser Lévotonine au cours de la grossesse, quel qu'en soit son terme.

En effet :

- les données cliniques sont insuffisantes ;
- les données animales sont rassurantes.

ALLAITEMENT :

Le passage de Lévotonine dans le lait maternel n'est pas connu. Aussi, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'allaiter au cours d'un traitement par Lévotonine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lévotonine peut provoquer des effets indésirables susceptibles de modifier la vigilance ou la vision. La prudence lors de la conduite de véhicules ou la manipulation de machines est recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'apparition d'effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Environ 30 % des patients traités peuvent présenter des effets indésirables dus à la Lévotonine. Ces effets peuvent témoigner d'une dose trop élevée et peuvent être le plus souvent évités par une augmentation progressive de la posologie. Ils peuvent être atténués par une diminution de la posologie ou un traitement symptomatique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : éosinophilie asymptomatique.
- Rare : leucocytose, saignements.

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : syndrome éosinophilie-myalgies. Le syndrome éosinophilie-myalgies se manifeste par des éruptions à type d'urticaire, parfois sclérodermiforme, des douleurs des muscles et des articulations, ainsi qu'une raideur. Des signes respiratoires avec dyspnée-toux, une fièvre peuvent être présents. Il existe une leucocytose et une éosinophilie périphérique. Lors des biopsies musculaires, on constate une inflammation leucocytaire (avec très peu d'éosinophiles), ainsi qu'une fibrose des muscles.
- Rare : coryza, dyspnée.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : désinhibition, agitation, irritabilité, agressivité, euphorie, confusions.
- Peu fréquent : hallucinations, délires.
- Rare : dépression.
- Très rare : syndrome sérotoninergique.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : somnolence, céphalées.
- Non fréquent : insomnies, tremblements, ataxie, flou visuel, mydriase.
- Rare : dystonie, aggravation des myoclonies, cauchemar.

Affections gastro-intestinales (23 %) :

- Très fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquent : diarrhée, douleurs abdominales.
- Rare : anorexie.

Les troubles gastriques disparaissent habituellement après quelques semaines de traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : urticaire.
- Rare : allergie, sueurs, syndrome sclérodermiforme. Ce syndrome associe morphées pseudobulleuses, éosinophilie, prurit, sensation d'épaississement cutané en cuirasse du thorax et de l'abdomen, mais sans sclérodactylie ni téléangiectasie. L'examen clinique montre une infiltration œdémateuse des avant-bras et des plaques scléreuses pigmentées, bien limitées, à type de morphées, siégeant sur les flancs, les cuisses, les jambes et le dos. Sur certaines plaques, des bulles flasques ont été décrites, avec œdème important du derme superficiel responsable des décollements bulleux, ainsi qu'une fibrose du derme moyen et profond. Ce syndrome est à rapprocher du syndrome éosinophilie-myalgies.

Troubles généraux :

- Peu fréquent : vasodilatation périphérique, œdèmes, prise de poids, fièvre.
- Rare : bradycardie.

En raison de la présence de sulfite, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données chez l'homme, mais l'association avec des médicaments augmentant la concentration de sérotonine pourrait provoquer un syndrome sérotoninergique (par exemple les inhibiteurs de la décarboxylase périphérique utilisés au cours d'études cliniques pour améliorer la biodisponibilité de Lévotonine. Une inhibition quasi complète de la décarboxylase est observée avec des doses de 100-150 mg/j chez l'adulte).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux (code ATC : N07XX).

L'oxitriptan, ou L-5 hydroxytryptophane, est le précurseur immédiat de la sérotonine (5- hydroxytryptamine), neuromédiateur impliqué dans de nombreux systèmes de régulation cérébrale.

L'action du 5-HTP lévogyre semble supérieure à celle de la forme racémique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Pris seul par voie orale, l'oxitriptan est rapidement métabolisé en sérotonine par des décarboxylases périphériques (muqueuse gastrique, petit intestin, foie et reins) et sa biodisponibilité est très faible. Une meilleure biodisponibilité, très variable cependant (de 47 à 84 %), est obtenue quand il est associé à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique (carbidopa ou benzérazide, par exemple) durant la phase d'absorption.

Distribution, biotransformation :

Après administration orale, l'oxitriptan est rapidement métabolisé en sérotonine par une décarboxylase des acides aminés L-aromatiques ou par la 5-HTP décarboxylase. Dans le cerveau, il se trouve dans les noyaux catécholinergiques et la barrière hématoencéphalique. L'oxitriptan ne franchit donc que partiellement la barrière hématoencéphalique pour se transformer en sérotonine dans le cerveau grâce à l'intervention d'une décarboxylase cérébrale. Il existe une proportionnalité directe entre les concentrations de 5-HTP plasmatiques et celles du LCR.

L'administration de 5-hydroxytryptophane permet donc l'augmentation de la concentration cérébrale en 5-HT. Cependant, la plus grande partie du 5-hydroxytryptophane est détruite sous l'action des décarboxylases périphériques avant d'atteindre les zones cérébrales. C'est pourquoi un inhibiteur de cette décarboxylase périphérique des amines aromatiques (benzérazide, carbidopa) qui ne peuvent pas franchir la barrière hématoencéphalique permet d'augmenter l'accumulation du 5-HT dans le sang après une administration orale.

Aux doses thérapeutiques, 19 % de 5-HTP circulant sont fixés aux protéines sériques. Le 5-HTP ne déplace pas le tryptophane des protéines sériques. Les concentrations de 5-HTP dans le LCR sont évaluées à 24 % de celles de 5-HTP plasmatiques.

La demi-vie de l'oxitriptan est très variable d'un individu à un autre.

Le 5-HTP s'accumule dans le plasma de façon non linéaire.

Élimination : La sérotonine est métabolisée par une monoamine oxydase en acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) que l'on retrouve dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le L-5 hydroxytryptophane est faiblement toxique par voie orale après administration unique chez le rongeur et chez le singe.

Le L-5 hydroxytryptophane a fait l'objet d'études de toxicité par administration réitérée jusqu'à 6 mois chez le rat, le chien et 3 mois chez le singe. Chez le rat, le L-5 hydroxytryptophane présente un effet néphrotoxique ; cet effet n'a pas été retrouvé chez le chien et le singe qui apparaît comme étant l'espèce la moins sensible aux effets toxiques du L-5 hydroxytryptophane ; cette différence de sensibilité apparaît comme étant due à la capacité de transformation du L-5 hydroxytryptophane en sérotonine.

Le L-5 hydroxytryptophane a fait l'objet d'études de tératogenèse chez le rat et chez la souris. Un effet tératogène a été noté chez le rat sous la forme de malformations viscérales et squelettiques qui ne sont apparues qu'à une dose fortement maternotoxique dans une des 2 études, tandis que cet effet n'a pas été noté dans 2 études chez la souris chez qui seul un effet fœtotoxique a été noté à fortes doses.

Le L-5 hydroxytryptophane n'a présenté aucun potentiel mutagène in vitro dans le test d'Ames et dans le test du lymphome de souris. Aucune donnée de cancérogenèse n'est disponible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933338022 (1981, RCP rév 16.09.16).

Prix : 44,28 € (100 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PANPHARMA
ZI du Clairay. 35133 Luitré
Tél : 02 99 97 92 12. Fax : 02 99 97 91 27
Site web : www.panpharma.fr

LEXOMIL ®
bromazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé-baguette quadrisécable à 6 mg (blanc) : Tube de 30.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Bromazépam (DCI) .... 6 mg

Excipients : cellulose microcristalline, lactose (100 mg/cp), talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'utilisation du bromazépam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Dose : dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Adulte :

- En pratique courante :
  Chez l'adulte, en début de traitement, la posologie quotidienne moyenne de bromazépam est de 6 mg par jour, répartis le plus souvent de la manière suivante :
  - ¼ de comprimé-baguette le matin (1,5 mg),
  - ¼ de comprimé-baguette à midi (1,5 mg),
  - ½ comprimé-baguette le soir (3 mg).

  Elle doit ensuite être adaptée individuellement en fonction de la réponse thérapeutique.
- En psychiatrie :
  Selon la gravité de l'anxiété à traiter :
  - chez les malades ambulatoires, la posologie s'établit entre 6 et 18 mg,
  - chez les sujets dont la sévérité du syndrome anxieux exige l'hospitalisation, il est possible de prescrire des doses plus élevées : 24 mg/jour, voire 36 mg/jour.

Enfant, sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié, par exemple.

MODE D'ADMINISTRATION :

Durée du traitement :

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en

l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines, au principe actif, ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.
- Syndrome d'apnée du sommeil.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires).

Tolérance pharmacologique :

L'action des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administrations répétées durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété extrême, myalgies, tension, irritabilité, nervosité, confusion.

Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se produire : hyperacousie, agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

Lors de l'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'informer le patient que le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond/Sevrage :

Ce syndrome transitoire peut se manifester à l'arrêt du traitement par la réapparition, sous une forme accentuée, des symptômes d'anxiété et d'insomnie qui avaient motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Il peut s'accompagner d'autres réactions, dont des modifications de l'humeur, une anxiété ou des troubles du sommeil et une nervosité. Comme le risque de phénomènes de rebond/sevrage est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament. Par conséquent, pour réduire le risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir d'un sommeil ininterrompu pendant plusieurs heures après la prise. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié (voir également la rubrique Effets indésirables).

Réactions psychiatriques et paradoxales :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inapproprié pour le patient,
- accès de colère, comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie postévénementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les sujets âgés.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration). Le patient doit être surveillé régulièrement en début de traitement afin de diminuer la posologie et/ou la fréquence d'administration et de prévenir la survenue d'un surdosage lié à l'accumulation.

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Utilisation concomitante d'alcool/de dépresseurs du SNC :

L'utilisation concomitante de bromazépam et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Cette utilisation concomitante peut majorer les effets cliniques du bromazépam, y compris une sédation sévère et une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression. Cette dernière peut évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire. Le bromazépam doit donc être utilisé avec prudence et la durée de traitement doit être limitée chez les patients ayant des signes et symptômes d'un trouble dépressif ou des tendances suicidaires.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de première intention des maladies psychotiques.

Durée du traitement :

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (cf Posologie/Mode d'administration) et ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines, y compris la phase de réduction de posologie. En cas de nécessité de prolonger le traitement au-delà de cette durée, l'état du patient doit être réévalué. Il est utile d'informer le patient lors de l'initiation du traitement que celui-ci sera d'une durée limitée.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le bromazépam.

Sujet âgé, insuffisant rénal et insuffisant hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'encéphalopathie).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs). Il est recommandé de réduire la dose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : majoration de l'effet dépresseur central avec les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; antipsychotiques (neuroleptiques) ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; anticonvulsivants ; baclofène ; thalidomide. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage, notamment chez les personnes âgées.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire en cas d'administration du bromazépam avec des médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique CYP3A4, par l'augmentation des taux plasmatiques de bromazépam.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de bromazépam et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase ou certains macrolides) et il convient d'envisager une réduction importante de la posologie. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une potentialisation de l'euphorie peut également se produire, pouvant donner lieu à une dépendance psychique accrue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrites. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de bromazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de bromazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par bromazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

Le bromazépam passe dans le lait maternel ; en conséquence l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence, de sédation, d'amnésie, de troubles de la concentration et de troubles de la fonction musculaire.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. Cet effet est majoré si le patient a consommé de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement par le bromazépam, avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	État confusionnel*, trouble affectif*, troubles de la libido, pharmacodépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement)**, usage abusif de médicaments ou de produits chimiques**, syndrome de sevrage**. Dépression. Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, modifications de la conscience, comportement inapproprié**. Amnésie antérograde** (peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose), troubles de la mémoire.
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Somnolence (particulièrement chez le sujet âgé)*céphalées*, sensations vertigineuses*, diminution de la vigilance*, ataxie*, insomnie, tension
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Diplopie*
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées*, vomissements*, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée, prurit, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Chutes, fractures***

* Ces phénomènes surviennent essentiellement en début du traitement et disparaissent généralement avec la poursuite du traitement.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

*** Le risque de chutes et de fractures est majoré en cas de prise concomitante de sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les benzodiazépines entraînent souvent une somnolence, une ataxie, une dysarthrie, un nystagmus. Un surdosage par bromazépam menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer des signes de confusion mentale, une léthargie, des troubles de l'élocution, une absence de réflexe, une apnée, une hypotension, une hypotonie, une dépression cardiorespiratoire, un coma, et exceptionnellement un décès. Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres

dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool. Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de poly-intoxications impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

Traitement :

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardiorespiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple en administrant du charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique. Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui diminuent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations.

PP PHARMACODYNAMIE

Dérivés de la benzodiazépine (code ATC : N05BA [anxiolytiques] ; N : système nerveux central).

Le bromazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZD1 et BZD2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption du bromazépam est comprise entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est de l'ordre de 65 %.

Distribution :

Le volume de distribution varie de 0,5 à 2 l/kg.

La liaison aux protéines est d'environ 75 %.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 4 jours.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hématoencéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (1 à 3 %) de bromazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le bromazépam est métabolisé quantitativement en deux métabolites principaux : le 3-hydroxy-bromazépam (qui est également actif ; sa participation à l'effet pharmacologique est faible) et le 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine. Ces métabolites sont ensuite glucuroconjugués, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Dans les urines, la fraction de bromazépam inchangé est négligeable (2 %) par rapport aux dérivés glucuroconjugués du 3-hydroxy-bromazépam et du 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine qui représentent respectivement 27 % et 40 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination plasmatique du bromazépam est de 20 heures.

La clairance totale plasmatique du bromazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 45 ml/min en moyenne.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisant hépatique : on note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Tube : 5 ans.
- Plaquettes thermoformées : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400931742845 (1979, RCP rév 08.02.17) 30 cp-baguette.
3400956195374 (1999, RCP rév 08.02.17) 100 cp-baguette.

Prix : 1,56 € (30 comprimés-baguette).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,56 €. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx

Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00

Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61

Pharmacovigilance :

Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

LIKOZAM ®

clobazam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à 1 mg/ml (coloration blanc cassé) *:* Flacon de 150 ml, avec fermeture sécurisée pour enfants + adaptateur de flacon et seringue d'une capacité de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*par ml*
Clobazam (DCI)	1 mg

Excipients : silicate d'aluminium et de magnésium, acide citrique monohydraté (E330), phosphate disodique dihydraté, émulsion de siméthicone, sucralose (E955), polysorbate 80 (E433), arôme de masquage [contient du propylène glycol (E1520)], arôme de framboise 545724E [contient du propylène glycol (E1520)], gomme xanthane (E415), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) [Conservateur], parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) [Conservateur], maltitol liquide (E965), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) [1,32 mg], parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) [0,33 mg], maltitol liquide [0,3 g].

DC INDICATIONS

Likozam est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable.

Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, Likozam doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.

Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques.

Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptique(s) est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques/cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Si de faibles doses sont requises, la présentation à 1 mg/ml est la plus appropriée.

Si de fortes doses sont requises, la forme à 2 mg/ml est la présentation la plus appropriée.*

* Non commercialisée en France à la date du 04.08.2016.

Traitement de l'anxiété :

Adultes :

La dose anxiolytique habituelle pour les adultes est de 20 à 30 mg par jour en doses fractionnées ou en une seule dose, administrée au coucher. Des doses allant jusqu'à 60 mg par jour ont été utilisées dans le traitement de patients adultes atteints d'anxiété sévère.

La plus faible dose qui permet de contrôler les symptômes doit être utilisée. Après amélioration des symptômes, la dose peut être réduite.

Likozam ne doit pas être utilisée pendant plus de 4 semaines. L'utilisation chronique à long terme comme anxiolytique n'est pas recommandée. Dans certains cas, une extension au-delà de la période maximale de traitement peut être nécessaire ; le traitement ne doit pas être prolongé sans une réévaluation de l'état du patient par un spécialiste. Il est fortement recommandé d'éviter des périodes prolongées de traitement ininterrompu, car elles peuvent entraîner une dépendance. Le traitement doit toujours être arrêté progressivement. La période de diminution des doses peut être plus longue chez les patients qui ont pris Likozam pendant une longue période.

Personnes âgées :

Pour traiter l'anxiété chez les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets des agents psychoactifs, des doses de 10-20 mg par jour peuvent être utilisées. Le traitement nécessite des doses initiales faibles et une augmentation graduelle de la dose sous observation attentive.

Traitement de l'épilepsie, en association avec un ou plusieurs autres antiépileptiques :

Adultes :

Dans l'épilepsie, une dose initiale de 20 à 30 mg/jour est recommandée, en augmentant le cas échéant jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Sujets âgés :

Le traitement doit être instauré à faibles doses et l'augmentation des doses doit être progressive, sous surveillance médicale attentive.

Patients pédiatriques de plus de 2 ans :

Les doses de Likozam doivent être adaptées individuellement. Elles peuvent être prises en une fois ou fractionnées en 2 à 3 prises par jour, en conservant la même dose totale.

Le patient doit être réévalué après une période ne dépassant pas 4 semaines, puis régulièrement toutes les 4 semaines afin de décider de la nécessité de poursuivre le traitement. Si un phénomène de tolérance pharmacologique apparaît, il peut être bénéfique de suspendre le traitement pour le reprendre ensuite à faible dose. En cas d'arrêt, un arrêt brutal du traitement pouvant augmenter le risque de phénomène de sevrage ou de phénomène de rebond, il est recommandé de diminuer progressivement la dose (y compris chez les patients qui répondent mal au traitement).

Lorsqu'il est prescrit à des enfants, le traitement doit être initié avec des doses initiales faibles qui seront progressivement augmentées sous surveillance médicale attentive. Le clobazam est généralement instauré à faible dose, souvent 5 mg/j ou 0,1 mg/kg/j pour les patients plus jeunes, puis la dose est augmentée progressivement par palier de 0,1 à 0,2 mg/kg/j à intervalles de 7 jours, jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace ou l'apparition d'effets secondaires. Des études ont suggéré qu'une titration lente contribue à éviter les effets indésirables et que lorsque des effets secondaires surviennent, ils peuvent être réduits ou éliminés en diminuant la dose.

Le schéma de titration présenté ci-après a été proposé dans la littérature afin de tenir compte de la grande variabilité du métabolisme liée à la maturation du système P450, en particulier en présence d'inducteurs et d'inhibiteurs, et doit être utilisé avec une augmentation de la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg chaque semaine jusqu'à la dose cible.

Une dose d'entretien de 0,3 à 1 mg/kg de poids corporel par jour est habituellement suffisante.

La suspension buvable est particulièrement recommandée pour les enfants et les adultes ayant des difficultés à avaler, car elle permet un dosage sûr et précis.

Likozam ne doit pas être utilisé comme traitement antiépileptique chez les enfants de 6 mois à 2 ans, sauf dans des situations exceptionnelles, lorsqu'il existe une indication manifeste. La dose initiale dans ces indications exceptionnelles doit être la plus faible (0,1 mg/kg/j) et la plus grande prudence s'impose pour la titration, qui ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg/j car, dans cette population, les voies de métabolisation du clobazam risquent de ne pas être entièrement développées. A ce jour, aucune recommandation posologique précise ne peut être émise pour cette population.

Insuffisance hépatique et rénale :

Le traitement nécessite des doses initiales faibles et une augmentation graduelle de la dose sous observation attentive.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale uniquement.

Une fois que la dose efficace de clobazam a été atteinte, les patients doivent maintenir leur traitement ; la prudence s'impose en cas de changement entre différentes formulations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Passage d'une formulation à une autre).

Ce produit peut se sédimenter pendant le stockage. Bien agiter le flacon avant emploi.

Likozam peut être pris avec ou sans aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

Likozam ne doit pas être utilisé :

- chez les patients présentant une hypersensibilité aux benzodiazépines ou à l'un des excipients de Likozam ;
- chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de dépendance à l'alcool (risque accru de développement de dépendance) ;
- chez les patients atteints de myasthénie (risque d'aggravation de la faiblesse musculaire) ;
- chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère (risque d'aggravation) ;
- chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil (risque d'aggravation) ;
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (risque de déclencher une encéphalopathie) ;
- au cours du premier trimestre de la grossesse (pour une utilisation lors du deuxième et du troisième trimestre, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- durant l'allaitement ;
- en cas d'intoxication aiguë à l'alcool ou à des substances agissant sur le SNC.

Les benzodiazépines ne doivent pas être administrées aux enfants sans une évaluation minutieuse de la nécessité de leur utilisation.

Likozam ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, sauf dans des cas exceptionnels comme un traitement antiépileptique, lorsque l'indication d'épilepsie est incontestable.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant le traitement des états d'anxiété associés à une instabilité émotionnelle, il est nécessaire d'abord de déterminer si le patient souffre d'un trouble dépressif nécessitant un traitement associé ou un traitement différent. En effet, chez les patients souffrant d'anxiété associée à la dépression, Likozam doit être utilisé uniquement en association avec un traitement concomitant adéquat. L'utilisation de benzodiazépines (telles que Likozam) en monothérapie, peut majorer le risque de suicide chez ces patients.

Passage d'une formulation à une autre :

Chez certains individus prenant Likozam, le médicament atteint des niveaux plasmatiques plus élevés que ceux observés pour la même dose de clobazam prise sous forme de comprimé. Cela peut conduire à un risque accru de dépression respiratoire et de sédation, particulièrement lors du passage à ce médicament à partir de comprimés. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors du passage d'une formulation de clobazam à l'autre, car la Cmax moyenne après administration d'une dose unique de formulation en suspension est supérieure à celle observée pour la formulation en comprimés.

Enfants :

Des données concernant l'utilisation du produit chez les patients âgés de moins de 2 ans ne sont pas disponibles. Par conséquent, pour toute administration pour le traitement de l'épilepsie chez les enfants de moins de 2 ans, une évaluation minutieuse et la mise en place d'un suivi étroit par le médecin sont nécessaires.

Amnésie :

Une amnésie peut se produire avec les benzodiazépines. En cas de perte ou de deuil, la réponse psychologique peut être inhibée par les benzodiazépines.

Faiblesse musculaire :

Le clobazam peut provoquer une faiblesse musculaire. Par conséquent, chez les patients présentant une faiblesse musculaire préexistante ou une ataxie cérébelleuse ou spinale ou souffrant d'apnée du sommeil, une surveillance particulière est indispensable et une réduction de la dose peut être nécessaire. Le clobazam est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie.

Dépression et troubles de la personnalité :

Des effets désinhibiteurs peuvent se manifester de diverses manières. Le traitement peut majorer les risques suicidaires chez les patients qui sont déprimés ou présentant un comportement auto-agressif ou envers autrui. Il est donc nécessaire d'être très prudent dans la prescription de benzodiazépines chez les patients atteints de troubles de la personnalité.

Dépendance :

L'utilisation des benzodiazépines, y compris le clobazam, peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de toxicomanie. Par conséquent, la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir Posologie).

En cas de dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement sera accompagné de symptômes de sevrage (ou phénomène de rebond). Les phénomènes de rebond sont caractérisés par une réapparition exacerbée des symptômes qui ont mené au traitement par le clobazam. Ceci peut s'accompagner d'autres réactions, telles que des changements de l'humeur, de l'anxiété ou des troubles du sommeil et une nervosité.

Un syndrome de sevrage peut également se produire lors du passage brusque d'une benzodiazépine à longue durée d'action (par exemple Likozam) à une benzodiazépine à courte durée d'action.

Dépression respiratoire :

La fonction respiratoire doit être surveillée chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère chronique ou aiguë et une réduction de la dose de clobazam peut être nécessaire. Le clobazam est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique :

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique, la réponse au clobazam et la sensibilité aux effets indésirables sont augmentées ; une diminution de la dose peut être nécessaire. Lors d'un traitement à long terme, les fonctions rénale et hépatique doivent être contrôlées régulièrement.

Patients âgés :

Les personnes âgées étant davantage sensibles aux effets indésirables tels que la somnolence, les étourdissements et la faiblesse musculaire, il existe un risque accru de chute pouvant entraîner des blessures graves. Une réduction de la dose est recommandée.

Tolérance dans l'épilepsie :

Dans le traitement de l'épilepsie avec des benzodiazépines, y compris le clobazam, il faut tenir compte de la possibilité d'une diminution de l'efficacité anticonvulsivante (développement de la tolérance) au cours du traitement.

Comme avec les autres médicaments antiépileptiques, certains patients peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises avec le clobazam. Ces phénomènes peuvent être la conséquence d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques utilisés en association, d'une progression de la maladie ou d'un effet paradoxal.

Réactions paradoxales et psychiatriques :

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement primaire des maladies psychotiques.

Des réactions comme la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, la colère, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, les troubles du comportement et autres effets comportementaux indésirables sont connus pour être associés à l'utilisation

des benzodiazépines (cf Effets indésirables). En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être arrêté.
Ces troubles sont plus susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé.
Idées et comportement suicidaires :
Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour le clobazam.
Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportement suicidaires et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et personnel soignant de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportement suicidaires apparaissent.
Métaboliseurs lents pour le CYP2C19 :
Chez les patients qui sont métaboliseurs lents pour le CYP2C19, les concentrations du métabolite actif N-desméthylclobazam peuvent être augmentées par rapport aux métaboliseurs rapides. Comme ceci pourrait conduire à une augmentation des effets indésirables, un ajustement de la posologie de clobazam peut être nécessaire (par exemple une faible dose de démarrage avec ajustement posologique prudent [cf Pharmacocinétique]).
Alcool :
Il est recommandé aux patients de s'abstenir de boire de l'alcool pendant le traitement par le clobazam (augmentation du risque de sédation et autres effets indésirables) (cf Interactions).
Mises en garde liées aux excipients :
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 2,3 mg de sodium par ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques.
  Cette allergie peut survenir quelque temps après le début du traitement.
- Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Alcool : la consommation concomitante d'alcool peut augmenter la biodisponibilité du clobazam de 50 % (cf Pharmacocinétique) et donc augmenter les effets du clobazam, par exemple la sédation (cf Interactions).
- Médicaments dépresseurs du système nerveux central : en particulier lorsque le clobazam est administré à dose élevée, une augmentation de l'effet dépressif central peut se produire en cas d'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques, de sédatifs, d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, d'anticonvulsivants, d'anesthésiques et de sédatifs antihistaminiques. Une attention particulière est également nécessaire lorsque le clobazam est administré dans les cas d'intoxication avec de telles substances ou du lithium.
- Anticonvulsivants : l'ajout de clobazam à des médicaments anticonvulsivants (par exemple phénytoïne, acide valproïque) peut provoquer une variation des taux plasmatiques de ces médicaments. S'il est utilisé en association dans l'épilepsie, la posologie de Likozam doit être déterminée en surveillant l'EEG et la concentration plasmatique des autres médicaments contrôlés.
  La phénytoïne et la carbamazépine peuvent causer une augmentation de la conversion métabolique du clobazam en métabolite actif, le N-desméthylclobazam.
  Le stiripentol augmente les taux plasmatiques de clobazam et de son métabolite actif N-desméthylclobazam, par inhibition du CYP3A et du CYP2C19. La surveillance des taux sanguins de clobazam et de son métabolite actif est recommandée, avant l'instauration du stiripentol, puis lorsque la nouvelle concentration à l'état d'équilibre est atteinte, c'est-à-dire après 2 semaines environ. Une surveillance clinique est recommandée et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
- IMAO : l'administration concomitante de médicaments inhibant le système monooxygénase, tels que la cimétidine et l'érythromycine, peut augmenter les effets du clobazam.
- Analgésiques narcotiques : si le clobazam est utilisé en association avec les analgésiques narcotiques, une euphorie accentuée peut être possible, ce qui peut conduire à accroître la dépendance psychologique.
- Myorelaxants : les effets des myorelaxants, des analgésiques et du protoxyde d'azote peuvent être renforcés.
- Inhibiteurs du CYP2C19 : les inhibiteurs puissants et modérés du CYP2C19 peuvent entraîner une exposition accrue au N-desméthylclobazam (N-CLB), le métabolite actif du clobazam. Un ajustement de la posologie du clobazam peut être nécessaire lorsqu'il est administré en association avec un des inhibiteurs puissants (par exemple fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) ou modérés (par exemple oméprazole) du CYP2C19 (cf Pharmacocinétique).
- Substrats du CYP2D6 : le clobazam est un inhibiteur faible du CYP2D6. Un ajustement posologique des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (par exemple dextrométhorphane, pimozide, paroxétine, nébivolol) peut être nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le clobazam ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ou chez les femmes qui allaitent. Si le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, il lui sera recommandé de contacter son médecin au sujet de l'arrêt du traitement si elle envisage une grossesse ou soupçonne d'être enceinte.
L'administration de clobazam avant ou pendant l'accouchement peut entraîner l'apparition d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né (y compris une apnée et une détresse respiratoire), qui peut être associée à d'autres troubles tels que des signes de sédation, une hypothermie, une hypotonie et des difficultés pour le nourrir (signes et symptômes connus sous le nom de « syndrome de l'enfant mou »).
A la fin de la grossesse, il doit uniquement être utilisé si les indications sont incontestables.
Par ailleurs, les bébés nés de mères qui ont pris des benzodiazépines sur de longues périodes durant les derniers stades de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et peuvent être à risque de développer des symptômes de sevrage durant la période postnatale. Une surveillance appropriée du nouveau-né durant la période postnatale est recommandée.
ALLAITEMENT :
Comme les benzodiazépines passent dans le lait maternel, elles ne doivent pas être administrées aux mères qui allaitent.
FERTILITÉ :
Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les animaux (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le clobazam a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Une sédation, une amnésie, des troubles de la concentration, et des troubles de la fonction musculaire sont susceptibles de diminuer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, la probabilité d'un trouble de la vigilance peut être accrue (cf Interactions).
Ce médicament peut altérer les fonctions cognitives et peut affecter la capacité du patient à conduire en toute sécurité. Lors de la prescription de ce médicament, les patients doivent être avertis de ce qui suit :
- Le médicament est susceptible d'affecter votre capacité à conduire.
- Ne conduisez pas tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables ont été classées de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Peu fréquents (affectent moins de 1 personne sur 100) :
- le clobazam peut provoquer une sédation, conduisant à de la fatigue, de la somnolence et une sensation d'endormissement, surtout en début de traitement et lorsque des doses élevées sont utilisées. Ces effets sont davantage susceptibles de se produire en début de traitement et disparaissent souvent avec la poursuite du traitement ou après une réduction de la dose ;
- ralentissement du temps de réaction ;
- vertiges ;
- céphalées ;
- ataxie ;
- confusion.

Rares (affectent moins de 1 personne sur 1000) :
Lorsqu'elle est utilisée en association dans le traitement de l'épilepsie, dans de rares cas, une agitation et une faiblesse musculaire ont été rapportées.
Très rares (affectent moins de 1 personne sur 10 000) :
Après une utilisation prolongée des benzodiazépines, une altération de la conscience, parfois associée à des troubles respiratoires, a été signalée dans des cas très rares, en particulier chez les patients âgés : elle persiste parfois pendant quelque temps. Ces troubles n'ont pas été observés lors de traitement par le clobazam.
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- des effets indésirables comme sécheresse de la bouche, constipation, perte d'appétit, nausées ou tremblements légers ont été signalés. Ces effets sont plus susceptibles de se produire en début de traitement et disparaissent souvent avec la poursuite du traitement ou après une réduction de la dose ;
- indifférence émotionnelle et risque de chute ;
- troubles de l'élocution (ralentissement du débit de parole, troubles de l'articulation), instabilité de la marche et d'autres fonctions motrices, troubles visuels (diplopie, nystagmus), prise de poids ou perte de la libido peuvent se produire, en particulier avec de fortes doses ou après un traitement à long terme. Ces réactions sont réversibles ;
- une dépression préexistante peut être dévoilée durant l'utilisation de benzodiazépine ;
- le clobazam peut provoquer une dépression respiratoire, en particulier s'il est administré à fortes doses. Par conséquent, et en particulier chez les patients atteints déjà d'une altération de la fonction respiratoire (par exemple chez les patients avec asthme bronchique) ou avec lésions cérébrales, une insuffisance respiratoire peut survenir ou se détériorer ;
- une amnésie antérograde peut se produire, en particulier à des doses plus élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié ;
- tolérance et dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer, surtout lors d'une utilisation prolongée. L'interruption du traitement peut entraîner des phénomènes de sevrage ou de rebond (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des abus de benzodiazépines ont été signalés ;
- des réactions paradoxales peuvent survenir en particulier chez les personnes âgées et chez les enfants, telles qu'agitation, irritabilité, difficultés d'endormissement ou un sommeil agité, états d'agitation aiguë, anxiété, agressivité, délires, accès de colère ou de rage, cauchemars, hallucinations, réactions psychotiques, tendances suicidaires ou spasmes musculaires fréquents. Si de telles réactions surviennent, le traitement avec le clobazam doit être interrompu ;
- des réactions cutanées, comme une éruption cutanée ou un urticaire, peuvent se développer dans de très rares cas. Syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique.

Comme avec les autres benzodiazépines, le bénéfice thérapeutique doit être pesé en fonction des risques d'accoutumance et de dépendance lors d'une utilisation prolongée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes comprennent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie et, dans les cas plus graves, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement conduire au décès. Comme pour les autres benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas entraîner de risque vital à moins d'être associé à d'autres agents dépresseurs du SNC (y compris l'alcool).
Dans la prise en charge du surdosage, il est recommandé que la participation éventuelle d'agents multiples soit prise en considération.
Après un surdosage en benzodiazépines administrées par voie orale, les vomissements devront être induits (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient. En alternative, si le patient est inconscient, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes pourra être effectué. S'il n'y a aucun intérêt à vider l'estomac, du charbon activé pourra être administré afin de réduire l'absorption. Une attention particulière doit être portée aux fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs.
L'élimination secondaire de clobazam (par diurèse forcée ou hémodialyse) est inefficace.
Il convient de prendre en considération l'utilisation du flumazénil comme antagoniste des benzodiazépines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques (code ATC : N05BA09).
Le clobazam est une benzodiazépine-1,5 et son activité pharmacodynamique est qualitativement similaire à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante ;
- anxiolytique ;
- sédative ;
- hypnotique ;
- anticonvulsivante ;
- amnésique.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique d'une unité centrale du complexe de récepteurs macromoléculaires « GABA-OMÉGA ». Également connus comme BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.
En doses uniques allant jusqu'à 20 mg, ou en doses fractionnées allant jusqu'à 30 mg, le clobazam n'affecte pas les fonctions psychomotrices, les performances motrices, la mémoire ou les fonctions mentales supérieures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le clobazam est rapidement et largement absorbé.
Le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques (Tmax) est de 0,5 à 4,0 heures.
Dans une étude de bioéquivalence randomisée, croisée, le pic de concentration plasmatique de clobazam après administration orale de Likozam 2 mg/ml suspension buvable était supérieur à celui observé après l'administration en dose unique d'un comprimé de 10 mg de référence (Cmax moyenne : 263,1 ± 54,38 ng et 224,00 ± 22,96 ng/ml, respectivement).
La prise concomitante d'alcool peut augmenter la biodisponibilité du clobazam de 50 %.
Distribution :
Après administration d'une dose unique de 20 mg de clobazam, une variabilité interindividuelle marquée des concentrations plasmatiques maximales (de 222 à 709 ng/ml) a été observée après 0,25 à 4 heures. Le clobazam est lipophile et se distribue rapidement dans tout le corps. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 102 L, et est indépendant de la concentration dans la plage thérapeutique. Environ 80 à 90 % du clobazam est lié aux protéines plasmatiques.
Le clobazam s'accumule environ 2-3 fois à l'état d'équilibre tandis que le métabolite actif N-desméthylclobazam (N-CLB) s'accumule environ 20 fois après administration de clobazam répétée deux fois par jour. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après environ 2 semaines.
Métabolisme :
Le clobazam est rapidement et largement métabolisé dans le foie. Le métabolisme du clobazam s'effectue principalement par déméthylation hépatique du N-desméthylclobazam (N-CLB), médiée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19. Le N-CLB est un métabolite actif et le principal métabolite circulant trouvé dans le plasma humain.
Le N-CLB subit une ultérieure biotransformation dans le foie pour former le 4-hydroxy-N-desméthylclobazam, principalement médiée par le CYP2C19.
Les métaboliseurs lents du CYP2C19 présentent une concentration plasmatique 5 fois plus élevée de N-CLB que les métaboliseurs rapides.
Le clobazam est un inhibiteur faible du CYP2D6. L'administration concomitante de dextrométhorphane a entraîné une augmentation de 90 % de l'ASC et de 59 % des valeurs de Cmax pour le dextrométhorphane. L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) a augmenté l'ASC de clobazam de 54 % sans effet sur la Cmax. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement importants.
Élimination :
Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, les demi-vies d'élimination plasmatique du clobazam et du N-CLB ont été estimées à 36 heures et 79 heures respectivement.
Le clobazam est éliminé principalement par métabolisme hépatique et élimination rénale successive. Dans une étude de bilan de masse, environ 80 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine et environ 11 % dans les fèces. Moins de 1 % du clobazam inchangé et moins de 10 % de N-CLB inchangé sont excrétés par les reins.
Populations à risque :
Personnes âgées :
Le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il est important de réduire la dose.
Insuffisance hépatique :
Il y a une diminution de la clairance totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Dans les études de toxicité chronique chez le rat avec administration quotidienne de clobazam par voie orale de 12 à 1000 mg/kg, l'activité spontanée était réduite de manière dose-dépendante, alors qu'une dépression respiratoire et une hypothermie étaient observées à la dose la plus élevée. Une sédation, une somnolence, l'ataxie et des tremblements dose-dépendants étaient évidents chez les chiens ayant reçu des doses orales quotidiennes de clobazam de 2,5 à 80 mg/kg, et ces effets étaient presque complètement inversés au cours de l'étude. Des effets dose-dépendants similaires ont été observés chez des singes après l'administration orale quotidienne de 2,5 à 20 mg/kg.
Toxicité reproductive :
Dans des études de fertilité chez la souris avec administration quotidienne de 200 mg/kg de clobazam et chez des rats recevant des doses quotidiennes de 85 mg/kg, une altération de la fertilité et de la gestation a été observée. Les études de toxicité reproductive chez la souris, le rat et le lapin n'ont révélé aucun potentiel tératogène après administrations quotidiennes de clobazam allant jusqu'à 100 mg/kg.
Génotoxicité et cancérogénicité :
Le clobazam n'est pas génotoxique et n'entraîne pas la formation de tumeurs. Les adénomes folliculaires étaient significativement augmentés chez les rats sous haute dose de clobazam (100 mg/kg). Contrairement à d'autres espèces (souris, chien, singe), le clobazam est connu pour activer la glande thyroïde chez les rats comme d'autres agents contenant des benzodiazé-

pines. Aucun effet sur la fonction thyroïdienne humaine n'a été observé à des doses cliniquement pertinentes (20-80 mg).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou à des boissons.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Avant ouverture : 3 ans.
- Après ouverture : 28 jours.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Durée de prescription limitée à 12 semaines.
AMM 3400930016282 (2016, RCP rév 07.07.16).
Pris en charge par les collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale.
Demande d'admission (remboursement Séc soc et collectivités) à l'étude.
Titulaire de l'AMM : Rosemont Pharmaceuticals Ltd, Rosemont House, Yorkdale Industrial Park, Braithwaite Street, Leeds, LS11 9XE, Royaume-Uni.

ADVICENNE
2, rue Briçonnet. 30000 Nîmes
Tél : 04 26 78 39 30. Fax : 04 66 21 23 35
E-mail : infomed@advicenne.com
Site web : www.advicenne.com

LINCOCINE voie orale
lincomycine chlorhydrate monohydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Macrolides et apparentés

LINCOCINE voie parentérale
lincomycine chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Macrolides et apparentés

LINDILANE ®
paracétamol, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 400 mg/25 mg (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Paracétamol (DCI)	400 mg
Codéine phosphate hémihydraté	25 mg

(soit en codéine : 18,4 mg/cp)
Excipients : povidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium, talc.

DC INDICATIONS

Lindilane est indiqué chez les patients âgés de plus de 18 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette présentation est réservée à l'adulte de plus de 18 ans.

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.
La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et, si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.
Adultes :
1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense **sans dépasser 6 comprimés par jour**.
Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.
Population pédiatrique :
Lindilane n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.
Populations particulières :
Sujet âgé :
La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :
- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**,
- une réduction de la dose doit être envisagée.

Autres :
La dose **totale** quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées :
Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.
La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :
- **4 g par jour chez l'adulte de plus de 50 kg.**

Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :
- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 18 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :
- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :
- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription,
- respecter les doses maximales recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.
Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.
Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une **prescription médicale**.
La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (cf Posologie/Mode d'administration).
Liées au paracétamol :
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 mL/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Liées à la codéine :
L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.
En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.
Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
Métabolisme CYP2D6 :
La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet antalgésique attendu ne sera pas obtenu.
Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.
Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.
Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.
Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	*Prévalence %*
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Utilisation en post-opératoire chez les enfants :
Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.
Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :
La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

DC INTERACTIONS

Liées au paracétamol :
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Antivitamines K :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.
Liées à la codéine :
Associations déconseillées :
+ Alcool :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.
+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine.
Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
+ Morphiniques antagonistes partiels :
Risque de diminution de l'effet antalgique.
Associations à prendre en compte :
+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution).
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
+ Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques.
Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation **ponctuelle** de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.
En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).
Lié au paracétamol :
En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.
Lié à la codéine :
En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications) :
Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.
La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.
A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

FERTILITÉ :

Lié au paracétamol :
En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.
Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.
Lié à la codéine :
Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :
Très fréquent (⩾ 1/10).
Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).
Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100).
Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000).
Très rare (< 1/10 000).
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Liés au paracétamol :
Affections du système immunitaire :
- Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rares : réactions cutanées sévères.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Liés à la codéine :
Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.
Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage au paracétamol :
Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, **chez les jeunes enfants**, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Surdosage en codéine :
Signes chez l'adulte :
Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).
Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) :
Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.
Conduite d'urgence :
- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE51).
Association de deux principes actifs :
- paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique,
- codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.
La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le paracétamol, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

Paracétamol :
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Codéine :
Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.
L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :
Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.
A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.

Lié à la codéine :
Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.
A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933180850 (1984, RCP rév 25.04.17).
Prix : 1,59 € (16 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

LIORÉSAL ® 10 mg comprimé
baclofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION *p cp*

Baclofène (DCI) .... 10 mg
Excipients : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline 50 µm, cellulose microcristalline 100 µm, stéarate de magnésium, povidone K30, amidon de blé.
Excipient à effet notoire : amidon de blé.

DC INDICATIONS

Adulte :
Le baclofène est indiqué comme traitement des :
- Contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

Population pédiatrique (6 à 18 ans) :
Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique de :
- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.
La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.
La posologie optimale doit être ajustée individuellement de sorte à réduire les clonies, les spasmes des muscles fléchisseurs/extenseurs et la spasticité, tout en évitant le plus possible la survenue d'effets indésirables.
Pour prévenir une faiblesse excessive et les chutes, Liorésal doit être utilisé avec prudence lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre le maintien de la station debout, l'équilibre de l'appareil locomoteur ou d'autres fonctions. Un certain degré de clonie musculaire et des spasmes occasionnels peuvent être importants pour soutenir les fonctions circulatoires et prévenir éventuellement une thrombose veineuse profonde.
Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.
A l'exception des situations d'urgence liées au surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, l'arrêt du traitement devra toujours être progressif (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.

Adulte :
Débuter le traitement par 15 mg par jour, de préférence en 2 à 3 prises et augmenter les doses progressivement avec prudence (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale qui se situe habituellement entre 30 et 80 mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne.
Chez certains patients particulièrement sensibles aux médicaments, il est préférable de débuter avec une dose quotidienne moins élevée (5 ou 10 mg) et d'augmenter cette dose de manière très progressive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En milieu hospitalier, des posologies journalières pouvant aller jusqu'à 100 à 120 mg peuvent être administrées sous surveillance clinique étroite.
Au cours d'une rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.

Populations particulières :
Population pédiatrique (6 à 18 ans) :
Le traitement est débuté avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour réparties en 2 à 4 prises (4 prises de préférence). Compte tenu des doses recommandées et des présentations disponibles, Liorésal ne convient pas aux enfants de moins de 33 kg. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant.
A titre indicatif, le dosage quotidien usuel d'entretien varie entre 0,75 et 2 mg/kg de poids corporel en 3 prises. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les enfants de moins de 8 ans. Chez les enfants de plus de 8 ans, une dose maximale de 60 mg/jour peut être administrée.
Sujets âgés et patients avec une spasticité d'origine cérébrale ou médullaire :
Afin de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'administration d'une dose initiale plus faible et son augmentation progressive sous surveillance sont recommandées.
Insuffisance rénale ou dialyse :
Choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg/jour. La posologie du baclofène doit être ajustée en fonction de sa concentration plasmatique chez les insuffisants rénaux. Une courte hémodialyse est un moyen efficace d'éliminer le baclofène en excès dans la circulation sanguine.
Insuffisance hépatique :
Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique et traités par Liorésal. Le foie ne joue pas un rôle primordial dans le métabolisme du baclofène administré par voie orale (cf Pharmacocinétique). Cependant, Liorésal peut provoquer une augmentation des enzymes hépatiques. Liorésal doit être administré avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à absorber au cours des repas, avec un verre d'eau.
En raison de sa forme pharmaceutique, Liorésal n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Liorésal sera administré uniquement si le bénéfice est supérieur au risque. L'apparition d'effets indésirables (notamment somnolence et léthargie) doit être surveillée chez les patients à risque (multidéficients, AVC graves, insuffisance rénale terminale).
Population pédiatrique :
L'expérience clinique de l'utilisation du baclofène chez l'enfant de moins de 1 an est très limitée.
Interruption du traitement :
Ne pas interrompre brutalement le traitement en raison du risque de syndrome de sevrage. En effet, un arrêt brutal du traitement (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) peut entrainer un syndrome de sevrage parfois létal avec les symptômes suivants en relation avec une probable élévation du tonus sérotoninergique : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, hallucinations, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.
Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (sur une période d'environ 1 à 2 semaines).
Troubles respiratoires :
Le risque de dépression respiratoire lors de la coprescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardiovasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardiopulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.
Porphyrie :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Insuffisance rénale :
Liorésal doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (cf Posologie/Mode d'administration). Des précautions particulières sont nécessaires lorsque Liorésal est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et le dosage quotidien de Liorésal doit être ajusté pour prévenir la toxicité du baclofène. Les patients doivent être surveillés étroitement pour un diagnostic rapide des signes et/ou symptômes précoces de toxicité (exemple : somnolence, léthargie) ; cf Surdosage.
Épilepsie :
Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, des crises comitiales peuvent survenir à des doses thérapeutiques ou en cas de surdosage ou lors d'un sevrage. Chez ces patients, poursuivre le traitement antiépileptique et renforcer la surveillance (cf Effets indésirables).
Troubles urinaires :
Lors d'une hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.
Analyses biologiques :
En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines sériques ou de la glycémie sont nécessaires.
Troubles psychiatriques :
Utilisation prudente chez des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques, d'états confusionnels et de dépression.
Autres situations nécessitant une utilisation prudente chez les patients ayant actuellement, ou ayant des antécédents :
- d'affection vasculaire cérébrale,
- d'insuffisance respiratoire,
- d'ulcère gastrique ou duodénal,
- de maladie de Parkinson.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du baclofène. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antihypertenseurs : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

A prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncope.
- Médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H_1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines (cf Conduite/Utilisation de machines).
- Lévodopa : risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, le baclofène par voie orale ne doit être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire.

En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement, un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né. Ce syndrome peut être retardé de plusieurs jours après la naissance. Une surveillance et une prise en charge adaptée devront être mises en œuvre.

ALLAITEMENT :

Très peu de données concernant l'utilisation du baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles.

En conséquence, l'allaitement est à éviter.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du baclofène sur la fertilité humaine. Chez le rat, le baclofène administré à des doses non toxiques pour la mère n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de survenue d'effets indésirables tels que sédation, vertiges et troubles visuels associés à la prise de baclofène (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être avertis sur l'importance d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines s'ils ressentent ces effets indésirables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Survenant le plus souvent en début de traitement (exemple : sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement.

Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.

Le seuil épileptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sédation, somnolence surtout en début de traitement
Fréquent	Confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
Rare	Paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
Indéterminé	Abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients
Affections psychiatriques	
Fréquent	État euphorique, dépression, hallucinations
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles de l'accommodation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale
Affections cardiaques	
Rare	Bradycardie
Affections respiratoires	
Fréquent	Dépression respiratoire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
Rare	Douleurs abdominales, anorexie
Affections hépatobiliaires	
Rare	Fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, éruption cutanée
Indéterminé	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Aggravation d'une dysurie préexistante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Très rare	Hypothermie dose-dépendante
Investigations	
Indéterminé	Augmentation de la glycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de Liorésal : troubles de la vigilance (très fréquent), anxiété, désorientation, hypersalivation, dyspnée, bradypnée, prurit, œdème facial et/ou périphérique, pyrexie, douleurs, frissons, incontinence urinaire et rétention urinaire (fréquent), tentative de suicide, léthargie, hypertension, thrombose veineuse, flush cutané, pâleur, hypertonie musculaire, dysphagie, nystagmus (peu fréquent), idées suicidaires, agitation, réactions paranoïdes, iléus, déshydratation, alopécie, troubles de l'érection (rare), troubles mnésiques, pneumonie, pneumopathie d'inhalation (fréquence indéterminée).

Syndrome de sevrage :

L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal, peut induire un syndrome de sevrage parfois létal. Les réactions de sevrage le plus fréquemment rapportées (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) sont les suivantes : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques d'un surdosage :

- Troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.
- Hypotonie musculaire qui peut durer pendant 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires.
- D'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion, modification de l'EEG (tracé de type « bouffées suppressives » et des ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie peuvent être observées.

Conduite à tenir :

- Il n'existe pas d'antidote spécifique.
- Arrêt immédiat du traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Élimination rapide du produit ingéré.

  Après l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, l'administration de charbon activé peut être envisagée, spécialement au cours des premières heures suivant l'ingestion. Le lavage gastrique peut être envisagé au cas par cas, particulièrement dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion d'une surdose potentiellement mortelle.

  Les patients comateux ou présentant des crises convulsives devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.
- Traitement symptomatique des défaillances viscérales.
- En cas d'utilisation du diazépam IV pour des convulsions, l'administrer avec précaution.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments à action centrale (code ATC : M03BX01).

Mécanisme d'action :

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs $GABA_B$ de la moelle épinière.

Effets pharmacodynamiques :

La transmission neuromusculaire n'est pas affectée par le baclofène. Le baclofène possède une action antinociceptive. Dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes des muscles squelettiques, Liorésal produit un effet clinique favorable sur les contractions musculaires réflexes et atténue considérablement les spasmes douloureux, les automatismes et les clonies.

Il a été montré que le baclofène peut être à l'origine d'une dépression du système nerveux central, s'accompagnant d'une sédation, d'une somnolence et d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif.

Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 minutes à 1 h 30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 ng/ml, respectivement. Les aires sous les courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée.

Distribution :

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 l/kg. Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30 % et reste constant dans l'intervalle de concentrations allant de 10 ng/ml à 300 ng/ml.

Dans le liquide céphalorachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma.

Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La demi-vie plasmatique du baclofène est en moyenne de 3 à 4 heures.

Biotransformation :

Le baclofène est métabolisé en faible proportion ; son métabolite principal, l'acide bêta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutirique, est pharmacologiquement inactif (désamination).

Élimination - excrétion :

Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique se situe en moyenne entre 3 et 4 heures.

Le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée.

En 72 heures, 75 % de la dose sont excrétés par voie rénale dont 5 % environ sous forme de métabolites.

Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

Populations particulières :

- Patients âgés (65 ans ou plus) :
  Chez les patients âgés, la pharmacocinétique du baclofène correspond pratiquement à celle des patients âgés de moins de 65 ans.
- Population pédiatrique :
  Après administration d'un comprimé par voie orale de 2,5 mg de Liorésal chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, une Cmax comprise entre 55 et 100 ng/ml et un Tmax compris entre 0,95-2 heures ont été rapportés. Une clairance plasmatique moyenne (Cl) de 315,9 ml/h/kg et une demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) de 5,10 heures ont été rapportés. Tmax et $T_{1/2}$ sont comparables à ceux des profils pharmacocinétiques adultes.
- Insuffisance hépatique :
  Aucune donnée pharmacocinétique obtenue après administration de Liorésal n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il paraît peu probable que la pharmacocinétique du baclofène soit significativement changée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale :
  Aucune étude clinique contrôlée évaluant la pharmacocinétique du baclofène après administration de Liorésal n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le baclofène est principalement éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Quelques données chez des patientes sous hémodialyse au long cours ou avec une insuffisance rénale contrôlée indiquent que la clairance du baclofène est diminuée et sa demi-vie augmentée de façon significative chez ces patientes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité par doses répétées :

Dans une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale, il a été observé une augmentation de la survenue de kystes ovariens et une légère augmentation dose-dépendante du volume des glandes surrénales. La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue.

Reprotoxicité :

Des études chez l'animal ont montré que le baclofène administré par voie orale est tératogène. Des omphalocèles (hernies ventrales) ont été observées chez le rat mais pas chez la souris ni le lapin.

Génotoxicité et cancérogenèse :

Le baclofène n'a pas montré de potentiel génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études in vitro et in vivo.

Une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale a montré que le baclofène n'était pas cancérogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931716181 (1972/97, RCP rév 28.06.16).

Mis sur le marché en 1974.

Prix : 5,74 € (50 comprimés).

Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 5,74 €. Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

LIORÉSAL® solution injectable 0,05 mg/1 ml, 10 mg/5 ml, 10 mg/20 ml

baclofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable par voie intrathécale à 0,05 mg/1 ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

Solution injectable pour perfusion par voie intrathécale à 10 mg/5 ml et à 10 mg/20 ml : Ampoules de 5 ml ou 20 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p ampoule		
	de 1 ml	de 5 ml	de 20 ml
Baclofène (DCI)	0,05 mg	10 mg	10 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Adultes :

Traitement de la spasticité chronique sévère associée à une sclérose en plaques, à des lésions d'origine médullaire ou cérébrale après échec des traitements antispastiques par voie orale (y compris le baclofène oral) ou effets indésirables trop importants aux doses efficaces par voie orale.

Patients pédiatriques (enfants âgés de 4 à 18 ans) :

Traitement de la spasticité chronique sévère d'origine cérébrale ou médullaire lorsque les traitements antispastiques administrés par voie orale (y compris le baclofène oral) sont sans effet et/ou sont responsables d'effets indésirables trop importants aux doses orales efficaces.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Liorésal par voie intrathécale est destiné à l'administration par voie intrathécale stricte, à l'exclusion de toute autre voie parentérale :

- pour la pratique des doses-tests uniques en bolus (par cathéter intrathécal ou ponction lombaire) ;
- et en usage chronique, à l'aide de pompes implantables, spécifiquement adaptées à l'administration intrathécale continue de solution de baclofène (cf Modalités manipulation/élimination).

Pour les injections tests uniques sous forme de bolus, Liorésal est administré par ponction lombaire ou via un cathéter inséré dans l'espace sous-arachnoïdien.

Lors du traitement chronique, la solution de baclofène est administrée par voie intrathécale au moyen d'une pompe implantable qui délivre la solution de manière continue dans l'espace sous-arachnoïdien (pompes certifiées UE).

L'efficacité de Liorésal administré par le système de perfusion SynchroMed a été démontrée dans des études cliniques. Ce système d'administration sous-cutané, implanté généralement au niveau de la paroi abdominale, possède un réservoir rechargeable. Ce système est connecté à un cathéter intrathécal sous-cutané jusqu'à l'espace sub-arachnoïdien. Il n'y a pas d'expérience confirmée avec d'autres systèmes de pompes implantables.

Avant d'administrer Liorésal, une myélographie de l'espace sous-arachnoïdien doit être réalisée chez les patients présentant une spasticité post-traumatique. En cas de signes radiologiques d'arachnoïdite, le traitement par Liorésal ne doit pas être instauré.

Ce médicament doit être administré uniquement :

- initialement en milieu hospitalier ;
- par un praticien ayant l'expérience de la technique d'administration et disposant de moyens de réani-

mation immédiatement accessibles (des signes de surdosage sévères, avec coma, ont pu être observés chez un patient adulte après une dose-test unique de 25 µg) ;
- avec le matériel adapté à cet usage et dans des conditions d'asepsie rigoureuses. Les instructions relatives à l'implantation, la programmation et/ou le remplissage de la pompe implantable fournies par les fabricants doivent être strictement observées.

En raison d'une sensibilité interindividuelle au baclofène très variable, une posologie optimale doit être déterminée pour le traitement de chaque patient, selon un protocole défini, en 3 phases :
- 1re phase : sélection initiale par la technique du bolus intrathécal (dose-test) ;
- 2e phase : détermination de la dose ;
- 3e phase : traitement d'entretien.

1 - *Phase de sélection :*
Une dose-test de Liorésal par voie intrathécale est administrée en bolus par ponction lombaire ou par cathéter intrathécal pour évaluer la réponse des patients au baclofène :
- chez l'adulte, la dose-test initiale est de 25 µg ou 50 µg ;
- chez l'enfant âgé de 4 à 18 ans, la dose-test initiale recommandée est comprise entre 25 et 50 µg/jour, en fonction de l'âge et de la taille du patient. Au total, la dose maximum ne doit pas dépasser 100 µg/jour dans cette population.

Des ampoules à faible concentration (0,05 mg/ml) sont disponibles à cet usage.
L'injection doit être lente (en une minute au minimum).
La dose initiale est augmentée par paliers de 25 µg/jour, à des intervalles d'au moins 24 heures, jusqu'à l'obtention d'une réponse d'une durée d'environ 4 à 8 heures. Après chaque bolus intrathécal, le patient doit être surveillé.
On considère qu'un sujet répond au traitement si l'administration intrathécale de baclofène, lors de la phase de sélection, diminue significativement l'hypertonie musculaire et/ou la fréquence des spasmes et/ou leur sévérité.
Il existe une grande variabilité de sensibilité à Liorésal par voie intrathécale. Des signes de surdosage grave (coma) ont été observés chez un adulte après une seule dose test de 25 µg.
Dans ces cas, le traitement doit être instauré uniquement en milieu hospitalier disposant de moyens de réanimation.
Si aucune réponse n'est obtenue avec une dose-test cumulée de 100 µg, le traitement ne doit pas être poursuivi.

2 - *Phase de détermination de la dose :*
Lorsqu'un patient a répondu à la dose-test, le dispositif adéquat est mis en place pour la perfusion intrathécale continue (cf Modalités manipulation/élimination).
La dose initiale à administrer dans les 24 premières heures de perfusion est la dose de sélection, si cette dernière s'est montrée efficace pendant plus de 12 heures. Si l'efficacité de la dose de sélection a été moindre, la dose initiale à administrer dans les 24 premières heures de perfusion doit être le double de la dose de sélection.
Après les 24 premières heures, la posologie quotidienne doit être adaptée progressivement par des augmentations de dose de 10 à 30 % pour les spasticités d'origine médullaire, et de 5 à 15 % pour les spasticités secondaires à une infirmité motrice d'origine cérébrale, augmentations limitées à une fois par 24 heures, afin d'obtenir l'effet clinique recherché tout en limitant les risques de surdosage.
Pour les pompes programmables, la dose doit être augmentée une seule fois par 24 heures. Pour les pompes non programmables avec un cathéter de 76 cm, délivrant 1 ml/jour, la réponse au traitement est à évaluer sur un intervalle de 48 heures. Si, après une augmentation significative de la dose quotidienne, aucun effet clinique n'est obtenu dans ce délai, il convient de vérifier le fonctionnement de la pompe et la perméabilité du cathéter.
Chez les patients présentant une spasticité d'origine médullaire, l'expérience clinique est limitée avec des doses supérieures à 1000 µg/jour.
La surveillance des patients doit être attentive, avec le personnel et l'équipement de réanimation nécessaires :
- dans la période qui suit immédiatement l'implantation de la pompe et le début de la perfusion pour la détermination de la dose d'entretien ;
- à chaque ajustement de la perfusion et de la concentration de baclofène dans la pompe.

Les mesures de surveillance sont poursuivies jusqu'à l'assurance d'une bonne tolérance et d'une réponse stable des patients à la perfusion.
Du matériel de réanimation doit être à disposition immédiate pour être utilisé en cas d'apparition d'effets indésirables graves ou qui mettent en péril la vie du patient. Afin de minimiser les risques de la phase péri-opératoire, l'implantation de pompes doit être uniquement réalisée dans les centres ayant l'expérience nécessaire de ce type d'interventions.

3 - *Traitement d'entretien :*
La dose à utiliser est la dose minimale capable de maintenir le tonus musculaire aussi normal que possible et de réduire au maximum la fréquence et la sévérité des spasmes, sans entraîner d'effets indésirables intolérables. La plus petite dose apportant la réponse clinique adéquate doit être utilisée.
La conservation d'une certaine spasticité est souhaitable afin d'éviter une sensation « de paralysie » de la part du patient. De plus, un certain degré de tonus musculaire et de spasmes occasionnels peut aider à entretenir la fonction circulatoire et probablement à empêcher la survenue de thrombose veineuse profonde.
- Chez les patients présentant une spasticité d'origine médullaire :
  - la dose d'entretien pour une perfusion intrathécale continue, à long terme, de baclofène varie de 12 µg à 2003 µg/jour ;
  - la plupart des sujets traités répondent à une posologie de 300 µg à 800 µg/jour ;
  - l'expérience est limitée pour les doses quotidiennes supérieures à 1000 µg/jour.
- Chez les patients présentant une spasticité secondaire à une infirmité motrice d'origine cérébrale :
  - la dose d'entretien pour une perfusion intrathécale continue, à long terme, de baclofène varie de 22 µg à 1400 µg/jour avec une dose moyenne de 276 µg/jour à 12 mois et de 307 µg/jour à 24 mois de traitement ;
  - les enfants âgés de moins de 12 ans nécessitent généralement des doses inférieures à celles des patients plus âgés. Elles varient entre 24 µg et 1199 µg/jour avec une dose quotidienne moyenne de 274 µg/jour.

Population pédiatrique :
Chez les enfants âgés de 4 à 18 ans souffrant de spasticité d'origine cérébrale ou médullaire, la dose d'entretien initiale pour instaurer un traitement à long terme en perfusion continue de baclofène par voie intrathécale varie de 25 à 200 µg/jour (dose médiane : 100 µg/jour). La dose totale quotidienne tend à augmenter au cours de la première année de traitement ; la dose d'entretien doit donc être ajustée en fonction de la réponse clinique individuelle. L'expérience clinique avec des doses supérieures à 1000 µg/jour est limitée.
La sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène par voie intrathécale dans le traitement d'une spasticité sévère d'origine cérébrale ou médullaire n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 4 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Surveillance du traitement :
Pendant toute la durée du traitement et ce au moins une fois par mois, il est nécessaire de vérifier, à l'hôpital, la tolérance à Liorésal et de rechercher des signes d'infection. Le fonctionnement du système de perfusion doit être vérifié régulièrement. Une infection locale ou un mauvais fonctionnement du cathéter peuvent conduire à une interruption de la délivrance du baclofène avec pour conséquence la mise en jeu du pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Par ailleurs, en raison d'une diminution habituelle de la réponse des patients au traitement ou de l'évolution de leur maladie, une augmentation progressive de la dose avec le temps peut être nécessaire pour le maintien de l'amélioration clinique optimale.
Dans ce cas, la posologie quotidienne peut être augmentée progressivement de 10 à 30 % chez les patients présentant une spasticité d'origine médullaire, ou de 5 à 20 % chez les patients présentant une spasticité secondaire à une infirmité motrice d'origine cérébrale, en ajustant soit le débit de la pompe, soit la concentration de baclofène dans la perfusion. La nécessité soudaine d'une augmentation substantielle de dose doit faire rechercher un mauvais fonctionnement de la pompe ou du cathéter (vrillage ou délogement).
En cas d'effets indésirables, la posologie quotidienne doit, à l'inverse, être diminuée de 10 à 20 %.
En dépit de l'augmentation des doses, environ 5 à 10 % des patients deviendraient réfractaires au traitement, d'après les résultats de certaines études à long terme. Ceci pourrait être dû à un problème de tolérance ou d'administration. Il convient d'abord de vérifier que la pompe implantable n'est pas défaillante. Le remplissage du réservoir doit être planifié selon un calendrier prédéfini afin d'éviter toute rupture de remplissage pouvant être à l'origine d'un syndrome de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ensuite, pour améliorer le problème de tolérance au baclofène, il est préconisé de faire une fenêtre thérapeutique en réduisant progressivement Liorésal par voie intrathécale sur une période de 2 à 4 semaines et de le substituer par un autre traitement antispastique, comme par exemple le sulfate de morphine intrathécal, sans conservateur. Il arrive que la sensibilité au baclofène soit rétablie en quelques jours. Le traitement par Liorésal par voie intrathécale peut alors être repris en milieu hospitalier, en recommençant à la dose initiale de perfusion pour éviter les accidents de surdosage.

Arrêt du traitement :
A l'exception des situations d'urgence liées au surdosage, le traitement par Liorésal par voie intrathécale doit toujours être arrêté en réduisant progressivement la dose. Liorésal par voie intrathécale ne doit pas être interrompu brutalement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucune étude n'a été menée avec Liorésal par voie intrathécale chez des patients insuffisants rénaux. Toutefois, comme le baclofène est principalement éliminé par les reins sous forme inchangée (cf Pharmacodynamie et Pharmacocinétique), il doit être administré avec une attention particulière aux patients souffrant d'insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique :
Aucune étude n'a été menée avec Liorésal par voie intrathécale chez des patients insuffisants hépatiques. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients puisque le foie ne joue pas un rôle significatif dans le métabolisme du baclofène après administration par voie intrathécale de Liorésal. De ce fait, l'exposition systémique au médicament n'est pas censée être impactée par une insuffisance hépatique (cf Pharmacodynamie et Pharmacocinétique).
Patients âgés :
Plusieurs patients âgés de 65 ans et plus ont été traités par Liorésal par voie intrathécale au cours d'essais cliniques sans que les risques ne soient augmentés, en comparaison aux patients plus jeunes. Des problèmes spécifiques à cette classe d'âge ne sont pas attendus puisque la détermination de la dose est individuelle (cf Pharmacodynamie et Pharmacocinétique).

Spécifications d'administration :
Des ampoules de Liorésal à 10 mg/5 ml et 10 mg/20 ml ont été spécifiquement développées pour être utilisées dans les pompes à perfusion.
Les concentrations spécifiques qui doivent être utilisées dépendent de la dose totale quotidienne et du débit de délivrance de la pompe. Il est conseillé de se référer au manuel d'utilisation du fabricant pour les recommandations spécifiques.

Schéma d'administration :
Liorésal par voie intrathécale est le plus souvent administré en perfusion continue immédiatement après l'implantation d'une pompe à perfusion. Lorsque la dose quotidienne appropriée et une pompe adaptée à cette administration ont été trouvées, et lorsque l'état physique du patient est stabilisé, un mode plus complexe d'administration peut être envisagé pour optimiser le contrôle de la spasticité au fil de la journée. Par exemple, une augmentation de 20 % du débit horaire de la perfusion peut être nécessaire chez les patients dont les spasmes augmentent la nuit.
Les changements du débit doivent être programmés pour débuter deux heures avant le début de l'effet clinique attendu.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Environnement médical :
Le système de pompe ne doit pas être implanté avant que la réponse du patient à l'injection du bolus Liorésal par voie intrathécale et/ou la titration de la dose ne soient correctement évaluées. A cause des risques associés à l'administration initiale et à la titration de Liorésal par voie intrathécale (baisse générale des fonctions du SNC, collapsus cardiovasculaire et/ou dépression respiratoire), ces phases doivent être effectuées sous surveillance médicale dans un lieu équipé de manière appropriée pour permettre le respect des instructions détaillées en rubrique Posologie/Mode d'administration. Du matériel de réanimation doit être à disposition immédiate en cas de survenue des symptômes liés à un surdosage qui mettent en péril la vie du sujet. Les médecins doivent être expérimentés dans le traitement chronique par perfusion intrathécale.
Surveillance du patient :
Le personnel soignant chargé de la surveillance des patients doit être bien informé sur :
- les risques liés à l'administration intrathécale de Liorésal,
- l'expression des symptômes de surdosage et la conduite à tenir dans un tel cas,
- les soins à apporter au site d'insertion de la pompe et à l'entretien de celle-ci au domicile du patient,
- la nécessité de suivre le calendrier de remplissage du réservoir afin d'éviter toute rupture de délivrance de Liorésal pouvant être à l'origine d'un syndrome de sevrage (voir ci-dessous).

Un arrêt brutal de Liorésal par voie intrathécale, en particulier aux doses les plus élevées, entraîne un état de rigidité, accompagné de spasmes spontanés pouvant durer plusieurs jours.
L'utilisation de Liorésal chez les patients atteints de porphyries n'est pas recommandée par extrapolation à partir de données animales.
Phase de sélection :
Une surveillance attentive des fonctions respiratoire et cardiovasculaire doit être exercée pendant l'administration de la dose-test, en particulier chez les patients atteints d'une pathologie cardiopulmonaire et d'une déficience des muscles respiratoires, ainsi que chez les patients traités par des médicaments dépresseurs de la respiration (opiacés, benzodiazépines).
Au moment de l'essai de sélection, les sujets doivent être indemnes de tout syndrome infectieux, susceptible d'interférer sur leur réponse au baclofène en bolus intrathécal.
Implantation de la pompe :
Au moment de l'implantation de la pompe, les patients doivent être indemnes de toute infection puisque la présence d'infection peut augmenter le risque de complications chirurgicales. De plus, une infection généralisée peut compliquer les tentatives d'ajustement de la dose. Une infection locale ou un cathéter mal installé peuvent également conduire à des problèmes d'administration pouvant entrainer des symptômes de sevrage résultant de l'arrêt brutal de Liorésal par voie intrathécale (voir « Effets du sevrage »).
Remplissage du réservoir :
Le remplissage du réservoir doit être effectué selon les directives fournies par le fabricant de pompe, par des personnes compétentes et expérimentées. Les moments auxquels doit être réapprovisionnée la pompe doivent être soigneusement calculés pour éviter que le réservoir ne se vide complètement, ceci pouvant aboutir au retour d'une spasticité sévère ou de symptômes potentiellement mortels liés au sevrage de Liorésal intrathécal (voir « Effets du sevrage »).
Le remplissage doit être réalisé sous conditions d'asepsie strictes afin d'éviter la contamination microbienne et de graves infections du SNC. Une période d'observation appropriée à la situation clinique doit accompagner chaque remplissage ou manipulation du réservoir de la pompe.
Une extrême prudence est demandée au cours du remplissage de la pompe implantable lorsque celle-ci est équipée d'une chambre implantable qui permet un accès direct au cathéter intrathécal. L'injection directe dans le cathéter via la chambre implantable peut provoquer un surdosage mortel.
Phase d'ajustement de la posologie :
Une faiblesse musculaire excessive peut être responsable de chutes. Le maintien d'une certaine spasticité peut, dans ce cas, être nécessaire au patient pour la station debout et l'équilibre de la marche, ainsi que dans tous les autres cas où une fonction musculaire optimale est nécessaire.
De plus, il peut être important de maintenir un certain tonus musculaire et des spasmes occasionnels des muscles pour favoriser la fonction circulatoire et prévenir la formation éventuelle de thromboses veineuses profondes.
Avant la mise en route de la perfusion de baclofène sous surveillance médicale, il est conseillé d'interrompre, de manière progressive, tout traitement antispastique oral en cours, afin d'éviter un éventuel surdosage ou des interactions médicamenteuses indésirables.
Excipients :
Liorésal 0,05 mg/1 ml : ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 3,5 mg (ou 0,15 mmol) par ampoule de 1 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Liorésal 10 mg/5 ml et Liorésal 10 mg/20 ml : ces médicaments contiennent du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) pour une dose maximale journalière de 1 ml de solution injectable reconstituée, c'est-à-dire « sans sodium ».

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez les patients présentant une spasticité consécutive à une lésion cérébrale, il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par voie intrathécale à long terme avant que les symptômes spastiques ne soient stabilisés (c'est-à-dire au moins un an après la lésion).
Des précautions d'asepsie rigoureuses doivent entourer ce traitement par voie intrathécale. Une infection locale, un mauvais positionnement du cathéter ou tout autre problème de dispensation par la pompe (erreur de programmation, réservoir vide...) peuvent conduire à une défaillance de la délivrance du produit : ceci pouvant entraîner un syndrome de sevrage (voir « Effets du sevrage »).
Populations particulières :
Chez les patients présentant une circulation anormale du LCR, l'activité antispastique du produit peut être altérée par sa mauvaise diffusion.
La coadministration avec d'autres médicaments donnés par voie intrathécale n'a pas été évaluée et la tolérance est inconnue à ce jour.
Il faut tenir compte des risques liés à l'administration de baclofène :

a) Une aggravation de certains troubles ou pathologies a été observée sous baclofène, administré par voie orale, chez les patients présentant les atteintes suivantes :
   - des troubles psychotiques (dont schizophrénie),
   - un état confusionnel,
   - une maladie de Parkinson.
b) Chez les patients présentant des antécédents de dysautonomie : la présence de stimuli nociceptifs ou l'arrêt brutal de Liorésal par voie intrathécale pourrait induire un épisode dysautonomique.
c) Chez les patients présentant :
   - une insuffisance cardiaque,
   - une insuffisance cérébrovasculaire,
   - une insuffisance respiratoire.
d) Chez les patients épileptiques, des crises comitiales peuvent survenir en cas de surdosage ou lors d'un sevrage de Liorésal par voie intrathécale, comme aux doses thérapeutiques.

L'insuffisance cérébrovasculaire ou respiratoire peut être exacerbée par le baclofène.
L'expérience clinique enregistrée avec Liorésal administré par voie orale suggère une certaine prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, une hypertonie préexistante des sphincters, un dysfonctionnement rénal.
Population pédiatrique :
Lors de l'utilisation chez l'enfant pour une perfusion intrathécale continue à long terme, il convient de s'assurer que celui-ci présente une masse corporelle suffisante pour permettre l'implantation de la pompe. L'administration de baclofène dans la population pédiatrique doit

être prescrite uniquement par des médecins spécialistes ayant la connaissance et l'expérience nécessaires. Il y a très peu de données cliniques sur l'utilisation de Liorésal par voie intrathécale chez les enfants de moins de 4 ans. L'utilisation dans des conditions satisfaisantes de sécurité de Liorésal par voie intrathécale chez les enfants de moins de 4 ans n'a pas encore été établie.

Effets du sevrage :

Un arrêt brutal de Liorésal administré par voie intrathécale, quelle qu'en soit la cause, peut se manifester par une exacerbation de la spasticité, des paresthésies, un prurit et une hypotension. Ceci peut être également à l'origine d'un état d'hyperréactivité avec des spasmes rapides incontrôlés, un dysfonctionnement du système autonome notamment une hypo ou une hypertension, une hyperthermie et/ou des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques (par exemple altération de la conscience et rigidité musculaire). Dans de rares cas, ceci a conduit à des crises d'épilepsie/état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, des troubles de la coagulation, une défaillance multiviscérale et le décès.

Tous les patients recevant un traitement par baclofène par voie intrathécale sont potentiellement à risque de développer un syndrome de sevrage.

C'est pourquoi les patients et les soignants doivent être informés de l'importance du bon suivi du calendrier des visites de remplissage du réservoir et des signes précoces de syndrome de sevrage.

Dans la plupart des cas, les symptômes de sevrage apparaissent dans les premières heures à quelques jours suivant l'interruption d'un traitement par Liorésal par voie intrathécale. Les raisons fréquentes d'arrêt brutal de traitement sont : un dysfonctionnement du cathéter (déconnexion), un faible volume du réservoir de la pompe et un dysfonctionnement des piles.

Afin d'éviter l'interruption soudaine d'administration de Liorésal par voie intrathécale, il est conseillé de surveiller attentivement la programmation, le suivi et les alarmes du système de perfusion et de vérifier le calendrier de remplissage. En cas de syndrome de sevrage avec Liorésal par voie intrathécale, qui est une réaction potentiellement mortelle, il est conseillé de restaurer au plus vite le traitement par Liorésal par voie intrathécale au même dosage ou un dosage proche de celui qui était administré avant l'interruption du traitement. Si la restauration de Liorésal par voie intrathécale est retardée, un traitement par des agonistes GABAergiques tels que Liorésal par voie orale ou entérale, ou l'administration de benzodiazépines par voie orale, entérale ou intraveineuse peut permettre d'attendre que la voie intrathécale soit de nouveau fonctionnelle.

Nodule inflammatoire :

Des cas de nodules inflammatoires ou de granulomes à la base du cathéter implanté ont été rapportés. Les symptômes les plus fréquents associés avec les nodules inflammatoires sont :

- une diminution de la réponse thérapeutique (aggravation de la spasticité, récidive d'une spasticité auparavant bien contrôlée, symptômes de sevrage, faible réponse aux augmentations progressives de doses ou aux administrations plus fréquentes ou plus fortement dosées),
- une douleur,
- un déficit/dysfonctionnement neurologique.

Les patients sous traitement intrathécal devront être étroitement surveillés à la recherche de nouveaux signes ou symptômes neurologiques. Un examen par imagerie est parfois nécessaire pour confirmer ou exclure le diagnostic de nodule inflammatoire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

A prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Lévodopa : risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale, le baclofène traverse le placenta. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré (par voie orale ou intrathécale) pendant la grossesse. Cependant par voie intrathécale, le produit passe en très faible quantité dans le compartiment sanguin.

En conséquence, le baclofène par voie intrathécale ne sera utilisé en cours de grossesse que si nécessaire.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de baclofène par voie intrathécale en fin de grossesse. Lors de son utilisation par voie orale jusqu'à l'accouchement, un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Très peu de données concernant l'utilisation de baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles.

En conséquence, l'allaitement est à éviter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Liorésal a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La consommation d'alcool augmente cette influence.

Chez les patients traités avec du baclofène par voie intrathécale, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence ; au sein de chaque système classe-organe, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 incluant les cas isolés.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : dépression, anxiété.
- Peu fréquent : tentative de suicide, hallucinations, euphorie.
- Rare : idées suicidaires, agitation, réactions paranoïdes.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : troubles de la vigilance, somnolence.
- Fréquent : sensations vertigineuses, convulsions/crises épileptiques, confusion, sédation, céphalées, paresthésies, insomnie, désorientation, troubles de l'élocution.
- Peu fréquent : nystagmus, léthargie.

Les convulsions et les céphalées sont plus fréquentes chez des patients présentant une spasticité d'origine cérébrale que chez des patients présentant une spasticité d'origine médullaire.

Affections cardiaques :

- Rare : bradycardie

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypotension.
- Peu fréquent : hypertension, thrombose veineuse profonde, flush cutané, pâleur.

Affections oculaires :

- Fréquent : troubles de l'accommodation (vision floue, diplopie).

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très fréquent : hypotonie musculaire.
- Peu fréquent : hypertonie musculaire.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, diarrhée, diminution de l'appétit, hypersalivation.
- Peu fréquent : dysphagie.
- Rare : iléus, hypoagueusie.

Les nausées et vomissements sont plus fréquents chez des patients présentant une spasticité d'origine cérébrale que chez des patients présentant une spasticité d'origine médullaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Rare : déshydratation.

Affections respiratoires :

- Fréquent : dépression respiratoire, dyspnée, bradypnée.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire.

Les rétentions urinaires sont plus fréquentes chez des patients présentant une spasticité d'origine cérébrale que chez des patients présentant une spasticité d'origine médullaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : urticaire, prurit, œdème facial et/ou périphérique.
- Rare : alopécie, hyperhydrose.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Rare : troubles de l'érection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : asthénie, pyrexie, douleurs, frissons.
- Peu fréquent : hypothermie.

Mise en jeu du pronostic vital en cas de syndrome de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Événements indésirables issus de rapports spontanés et de cas de la littérature (fréquence indéterminée) :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de Liorésal par voie intrathécale (effets indésirables rapportés spontanément et/ou décrits dans la littérature).

- Affections du système nerveux : dysphorie, ataxie, troubles mnésiques.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumonie, pneumopathie d'inhalation.
- Effets indésirables liés au système de perfusion : les effets indésirables liés au système de perfusion (par exemple : nodule inflammatoire à la base du cathéter, déplacement du cathéter avec possibles complications, infection, méningite, surdosage du à une mauvaise manipulation du dispositif) ont été rapportés, et dans certains cas une relation causale avec le baclofène ne peut pas être exclue (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de surdosage peuvent apparaître insidieusement ou brutalement, à tout moment, au cours du traitement, et plus particulièrement pendant la phase initiale de sélection et la phase de détermination de la dose, voire lors de la reprise du traitement, après une interruption.

Les symptômes de surdosage comprennent : une hypotonie musculaire excessive, une somnolence, des sensations vertigineuses, des crises épileptiques, des nausées/des vomissements, une hypersalivation, une hypothermie, une dépression respiratoire, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Outre les erreurs de programmation, de remplissage du réservoir ou des augmentations trop rapides de doses, l'administration concomitante de Liorésal par voie orale est une cause possible de surdosage.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les mesures à prendre sont :

- retrait en urgence de la solution de Liorésal de la pompe,
- si une ponction lombaire n'est pas contre-indiquée, retirer 30 à 40 ml de LCR afin de diminuer la concentration intrathécale de baclofène,
- traitement symptomatique.

Il n'existe pas de traitement pour traiter les symptômes d'un surdosage très important, les patients devant alors rester sous assistance respiratoire.

Assistance des fonctions cardiovasculaires. En cas de convulsions, par exemple, le diazépam peut être administré avec beaucoup de précaution par voie intraveineuse.

Il existe des observations indiquant que la physostigmine par voie intraveineuse peut contrer les actions sur le système nerveux central, en particulier la somnolence et la dépression respiratoire.

L'administration intraveineuse d'une dose totale de 1 à 2 mg de physostigmine pendant 5 à 10 minutes peut être essayée chez les patients adultes. Pendant ce temps, les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pour les signes de crises d'épilepsie, de bradycardie et de troubles de la conduction cardiaque. Si le traitement s'avère efficace, des doses répétées de 1 mg de physostigmine à des intervalles de 30 à 60 minutes peuvent être administrées pour maintenir la respiration et l'état de conscience.

Chez les enfants, une dose de 0,02 mg de physostigmine par kg de poids corporel peut être administrée par voie intraveineuse à un débit ne dépassant pas 0,5 mg/minute. La dose peut être répétée à des intervalles de 5 à 10 minutes jusqu'à ce que l'effet thérapeutique soit atteint. La dose maximale ne doit pas dépasser 2 mg.

La physostigmine seule peut ne pas être suffisante pour traiter les surdosages élevés, et dans ces cas, le patient doit être ventilé artificiellement.

Si une ponction lombaire n'est pas contre-indiquée, 30 à 40 ml de LCR peuvent être retirés pendant la phase initiale de l'intoxication afin de diminuer la concentration de baclofène dans le LCR.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant à action centrale (code ATC : M03BX01).

Mécanisme d'action :

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière.

La transmission neuromusculaire n'est pas affectée par le baclofène. Le baclofène possède, par ailleurs, une action antinociceptive. Dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes des muscles squelettiques (par exemple le tétanos), Liorésal produit un effet clinique favorable sur les contractions musculaires réflexes et atténuent considérablement les spasmes douloureux, les automatismes, l'hyperréflexie, le trismus et les clonies.

Il a été montré que le baclofène peut être à l'origine d'une dépression du SNC, s'accompagnant d'une sédation, d'une somnolence et d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

Administré directement dans l'espace sous-arachnoïdien, le baclofène permet de traiter efficacement la spasticité avec des doses 100 fois moindres que celles administrées par voie orale.

- En bolus intrathécal, le produit commence à agir généralement une demi-heure à une heure après l'administration. Son effet dure de 4 à 8 heures. Toutefois, le début, l'intensité et la durée de l'action dépendent de :
  - la sensibilité individuelle des patients,
  - la sévérité des symptômes à traiter,
  - la méthode et la vitesse d'administration du produit.
- En perfusion continue, l'effet antispastique apparaît 6 à 8 heures après la mise en place de la perfusion. L'activité maximale est observée en 24 à 48 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de la lente circulation du LCR et du gradient de concentration du baclofène entre le LCR lombaire et le LCR cisternal, les paramètres cinétiques observés dans ce liquide tel que décrit ci-dessous doivent être interprétés à la lumière d'une très grande variabilité intra- et interpatients.

Absorption :

L'absorption est supplantée par la diffusion directe dans l'espace sous-arachnoïdien médullaire qui permet une exposition directe des récepteurs situés dans la corne dorsale de la moelle épinière.

Distribution :

Après administration intrathécale unique en bolus ou perfusion de courte durée, le volume de distribution varie de 22 à 157 ml.

Sous perfusion intrathécale continue de 50 à 1200 µg/jour, l'état d'équilibre est atteint en 1 à 2 jours, avec des taux de baclofène de 130 à 1240 ng/ml dans le LCR lombaire.

En perfusion intrathécale, les quantités de baclofène qui franchissent la barrière hémato-encéphalique vers la circulation sanguine sont faibles : elles ne dépassent pas 5 ng/ml.

Élimination :

Après bolus intrathécal ou perfusion de courte durée de baclofène :

- la clairance rachidienne moyenne est de 30 ml/heure,
- la demi-vie d'élimination rachidienne est de 1 à 5 heures, après l'administration de 50 à 136 µg de produit.

A l'état d'équilibre, il existe un gradient de concentration moyen de 4/1 entre le LCR lombaire et cisternal (limites : 1,8/1 à 8,7/1). La différence de concentration entre ces deux niveaux rachidiens permet un traitement efficace de la spasticité des extrémités inférieures, avec des effets réduits sur les membres supérieurs et les fonctions cérébrales.

Populations particulières :

- Patients âgés :
  Il n'existe pas de données de cinétique chez les patients âgés après administration de Liorésal par voie intrathécale.
- Patients pédiatriques :
  Chez l'enfant, les concentrations plasmatiques respectives ont été mesurées à 10 ng/ml ou en dessous.
- Insuffisance hépatique :
  Il n'existe pas de données pharmacocinétiques lors d'administration de Liorésal par voie intrathécale chez des patients insuffisants hépatiques. Néanmoins, le foie ne jouant pas un rôle important dans le métabolisme du baclofène, il est peu probable que les paramètres pharmacocinétiques soient affectés de manière significative au plan clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale :
  Il n'existe pas de données pharmacocinétiques lors d'administration de Liorésal par voie intrathécale chez des patients insuffisants rénaux. Le baclofène étant principalement éliminé par les reins sous forme inchangée, une accumulation de la substance sous forme inchangée ne peut pas être exclue chez des patients souffrant d'insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité subaiguë et subchronique de Liorésal en perfusion intrathécale continue dans deux espèces (rat et chien) n'ont montré aucun signe d'irritation locale ou d'inflammation à l'examen histologique.

Le baclofène a démontré une toxicité de la reproduction : spina bifida, microcéphalie et omphalocèle chez le rat et anomalie des membres chez le lapin.

Une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat (administration orale) a montré que le baclofène n'était pas cancérogène. Dans cette même étude, il a été observé une augmentation de la survenue de kystes ovariens et une plus légère augmentation dose-dépendante du volume des glandes surrénales.

Des études de mutagénicité in vitro et in vivo n'ont montré aucun signe d'effet mutagène.

DP INCOMPATIBILITÉS

En règle générale, les ampoules de Liorésal pour voie intrathécale ne doivent pas être mélangées à d'autres solutions pour perfusion ou injection.

Le dextrose s'est montré incompatible en raison d'une réaction chimique avec le baclofène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des solutions injectables à 0,05 mg/1 ml et à 10 mg/5 ml : 3 ans.

Durée de conservation de la solution injectable à 10 mg/20 ml : 5 ans.

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Liorésal pour voie intrathécale est destiné à l'injection intrathécale et à la perfusion continue intrathécale selon les directives d'administration du système de perfusion. Chaque ampoule doit être utilisée une seule fois. Jeter la partie non utilisée.

Ne pas congeler, ne pas stériliser à la chaleur.
Spécifications d'administration :
Pour les patients nécessitant des concentrations autres que 50, 500 ou 2000 µg/ml, Liorésal pour voie intrathécale doit être dilué dans du chlorure de sodium pour préparations injectables sans conservateur, en conditions aseptiques.
Dispositifs d'administration du produit :
Les systèmes de perfusion SynchroMed® de Medtronic et Infusaid® ont été utilisés pour l'administration intrathécale de Liorésal.
Avant d'utiliser un autre système, on doit s'assurer que les spécifications techniques, y compris la stabilité chimique du baclofène dans le réservoir, conviennent à l'usage intrathécal de Liorésal.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955853763 (1994, RCP rév 25.10.13) 0,05 mg/1 ml.
3400955853824 (1994, RCP rév 13.12.13) 10 mg/5 ml.
3400955853992 (1994, RCP rév 13.12.13) 10 mg/20 ml.
Mis sur le marché en 1995.
Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

LIPANOR®
ciprofibrate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 100 mg (beige et marron) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*
Ciprofibrate (DCI) micronisé .... 100 mg
Excipients : amidon de maïs, lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et noir. *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS
Lipanor est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :
- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.
La posologie est de 1 gélule par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale.
- En association avec d'autres fibrates ou la rosuvastatine à la dose de 40 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.
Muscle :
Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les fibrates. Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse, une faiblesse musculaire et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (supérieure à 5 fois la normale) ; dans ces conditions, le traitement doit être arrêté.
En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (cf Contre-indications et Interactions).
L'atteinte musculaire étant dose-dépendante, la posologie quotidienne ne doit pas être supérieure à 100 mg.
Le risque de myopathie peut être augmenté en présence des facteurs prédisposants suivants :
- insuffisance rénale ou hypoalbuminémie comme c'est le cas dans le syndrome néphrotique ;
- hypothyroïdisme ;
- consommation excessive d'alcool ;
- âge supérieur à 70 ans ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques ;
- antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre fibrate.

L'hypothyroïdie, qui peut être une cause de dyslipidémie, doit être diagnostiquée et corrigée avant tout traitement.
Fonction hépatique :
Utiliser avec précaution chez les patients présentant des anomalies hépatiques.
Des augmentations des transaminases ont été observées de manière généralement transitoire, chez certains malades. Dans l'état actuel des connaissances, elles paraissent justifier :
- un contrôle systématique des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement ;
- un arrêt de traitement en cas d'augmentation des ASAT et des ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale ou si une atteinte hépatique cholestatique est diagnostiquée.

En cas de traitement conjoint par des antivitamines K, ceux-ci doivent être donnés à des doses réduites ajustées en fonction de l'INR (cf Interactions).
Population pédiatrique :
Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit être envisagée que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement.
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Fibrates (autres) : risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse, de myoglobinurie et d'antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rosuvastatine à la dose de 40 mg : risque d'addition d'effets indésirables (doses-dépendants) à type de rhabdomyolyse.

Déconseillées :
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : risque d'addition d'effets indésirables (doses-dépendants) à type de rhabdomyolyse et de myoglobinurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ne pas dépasser 10 mg de simvastatine.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le fibrate et 8 jours après son arrêt.
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, particulièrement au début de l'association.

A prendre en compte :
- Hypoglycémiants oraux : bien que le ciprofibrate puisse potentialiser les effets des hypoglycémiants oraux, les données disponibles ne suggèrent pas qu'une telle interaction soit cliniquement significative.
- Œstrogènes : les œstrogènes peuvent augmenter le taux de lipides. Bien qu'une interaction pharmacodynamique soit suggérée, aucune donnée clinique n'est actuellement disponible.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de preuve que le ciprofibrate est tératogène, mais des signes de toxicité ont été observés lors de tests de tératogénicité à haute dose chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées au ciprofibrate est insuffisant pour exclure tout risque, la prescription est en conséquence déconseillée.
Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures (> 10 g/l) insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë.
ALLAITEMENT :
Chez le rat, le ciprofibrate est excrété dans le lait.
Il n'existe pas d'informations sur le passage du ciprofibrate dans le lait maternel. La prescription est en conséquence déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
La prise de ciprofibrate a rarement été associée à la survenue de vertiges, somnolence et fatigue. Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines s'ils ressentent ces effets.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsies
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Anomalies des tests de la fonction hépatique, cholestase, cytolyse (d'évolution exceptionnellement chronique), lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie
Peu fréquent	Éruption
Fréquence indéterminée	Urticaire, prurit, réactions de photosensibilité, eczéma
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies
Fréquence indéterminée	Myopathies, myosite, sensibilité douloureuse, faiblesse, rhabdomyolyse
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Troubles de l'érection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Fatigue
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
De rares cas de surdosage avec le ciprofibrate ont été rapportés, mais aucun effet indésirable n'était spécifique au surdosage. Il n'y a pas d'antidote spécifique au ciprofibrate.
Le traitement du surdosage doit être symptomatique avec un lavage gastrique et des soins appropriés si nécessaire. Le ciprofibrate n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Hypolipidémiants, hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant/fibrates (code ATC : C10AB08 ; C : système cardiovasculaire).
- La réduction de la cholestérolémie sous ciprofibrate est due à l'abaissement des fractions athérogènes de faible densité (VLDL et LDL) par inhibition de la biosynthèse hépatique du cholestérol.
- De plus, la production de HDL-cholestérol (protecteur) est généralement augmentée.
  Les deux phénomènes contribuent à améliorer la répartition du cholestérol plasmatique en réduisant de façon importante le rapport :

$$\frac{VLDL + LDL}{HDL}$$

  qui est fortement accru au cours des hyperlipidémies athérogènes.
- Les xanthomes tendineux et tubéreux, les dépôts extravasculaires de cholestérol, de faible densité, peuvent subir sous traitement prolongé efficace (réduction importante de la cholestérolémie) une régression importante, voire une disparition totale.
- Un effet antiagrégant plaquettaire et un effet fibrinolytique ont pu être démontrés avec le ciprofibrate.
- Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 heures après l'administration.
Distribution :
Le ciprofibrate étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est susceptible de déplacer certains produits de leur site de fixation. Il est donc conseillé d'adapter leur posologie, en particulier celle des antivitamines K (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Demi-vie plasmatique :
La demi-vie plasmatique est d'environ 17 heures ; elle permet une seule prise du médicament par jour.
Métabolisme et élimination :
Le ciprofibrate est éliminé sous forme inchangée et glycuroconjuguée. Les études conduites indiquent l'absence d'accumulation et montrent que les taux sanguins sont proportionnels à la dose administrée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932696888 (1983, RCP rév 09.09.16).
Prix : 3,37 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,37 €.
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LIPANTHYL® 160 mg
fénofibrate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (oblong ; gravé « 160 » sur une face ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*
Fénofibrate (DCI) .... 160 mg
Excipients : Noyau : laurilsulfate de sodium, lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéaryl fumarate de sodium. *Enrobage :* Opadry® (alcool polyvinylique, dioxyde de titane E171, talc, lécithine de soja, gomme xanthane).
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (138,4 mg/cp) ; lécithine de soja (0,56 mg/cp).

DC INDICATIONS
Lipanthyl 160 mg comprimé pelliculé est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :
- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le régime alimentaire initié avant la mise en route du traitement doit être poursuivi.
La réponse au traitement doit être surveillée par détermination des taux sériques de lipides.
Si, après plusieurs mois de traitement, les taux sériques de lipides n'ont pas suffisamment diminué, des mesures thérapeutiques complémentaires ou différentes doivent être envisagées.
POSOLOGIE :
Adulte :
La dose recommandée est d'un comprimé dosé à 160 mg de fénofibrate par jour.
Les patients recevant une gélule de Lipanthyl 200 mg micronisé peuvent changer pour un comprimé de Lipanthyl 160 mg comprimé pelliculé sans ajustement posologique.
Populations particulières :
Sujet âgé :
Chez les sujets âgés sans insuffisance rénale, la dose usuelle pour adulte est recommandée.
Insuffisance rénale :
Une diminution de la posologie est recommandée chez les insuffisants rénaux. Chez le patient atteint d'une insuffisance rénale légère à modérée, commencer avec une gélule de fénofibrate 100 mg standard ou 67 mg micronisé, une fois par jour. Chez le patient atteint d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée.
Insuffisance hépatique :
En raison du manque de données, l'utilisation de Lipanthyl 160 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez le patient insuffisant hépatique.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé est à avaler entier durant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et les anomalies persistantes et inexpliquées de la fonction hépatique).
- Affection connue de la vésicule biliaire.
- Insuffisance rénale chronique sévère.
- Pancréatite chronique ou aiguë à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère.
- Réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité durant un traitement par les fibrates ou le kétoprofène.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.

Lipanthyl 160 mg comprimé pelliculé ne doit pas être prescrit aux patients allergiques à la cacahuète, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à l'un de leurs dérivés, du fait de risque d'hypersensibilité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Causes secondaires d'hyperlipidémie :
Avant d'envisager un traitement par fénofibrate, les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que

le diabète de type 2 non équilibré, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéinémie, la cholestase hépatique, ou l'alcoolisme, doivent être traités de manière adéquate.

Une hypercholestérolémie secondaire à un traitement pharmacologique peut être rencontrée lors de la prise de diurétiques, de bêtabloquants, d'œstrogènes, de progestatifs, de contraceptifs oraux œstroprogestatifs, d'agents immunosuppresseurs, ou d'inhibiteurs de protéase. Dans ces cas, il convient de s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux de lipides provoquée par l'administration de ces médicaments).

Fonction hépatique :

Comme avec d'autres hypolipidémiants, une élévation des transaminases a été observée chez certains patients. Dans la majorité des cas, ces élévations ont été transitoires, mineures et asymptomatiques. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases tous les 3 mois durant les 12 premiers mois de traitement puis périodiquement. Une attention particulière sera consacrée aux patients développant une augmentation des taux de transaminases et le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation des taux de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) et de l'alanine-aminotransférase (ALAT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Lorsque des symptômes indicatifs d'une hépatite apparaissent (par exemple ictère, prurit), et que ce diagnostic a été confirmé par des tests de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être arrêté.

Pancréas :

Une pancréatite a été rapportée chez des patients recevant du fénofibrate (cf Contre-indications, Effets indésirables). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sévère, ou à un effet direct du médicament, ou encore à un phénomène secondaire à la formation de lithiases ou de boues biliaires obstruant le canal cholédoque.

Muscle :

Une toxicité musculaire, incluant de très rares cas de rhabdomyolyse, avec ou sans atteinte rénale, a été rapportée lors de l'administration de fibrates ou d'autres hypolipidémiants. L'incidence de ces troubles augmente en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale préexistante.

Les patients à risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, y compris ceux âgés de plus de 70 ans, ou présentant des antécédents personnels ou familiaux d'atteintes musculaires héréditaires, ou une altération de la fonction rénale, ou une hypothyroïdie, ou ayant une consommation élevée d'alcool, s'exposent à un risque plus élevé de rhabdomyolyse. Pour ces patients, la balance bénéfice/risque d'un traitement par le fénofibrate doit être soigneusement évaluée.

La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant une myalgie diffuse, une myosite, des crampes et faiblesses musculaires et/ou des élévations importantes des CPK (> 5 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces cas, le traitement par le fénofibrate devra être arrêté.

Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en particulier en cas de maladie musculaire préexistante. En conséquence, la coprescription de fénofibrate avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate devrait être réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardio-vasculaire élevé sans antécédent de maladie musculaire et réalisée sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire.

Fonction rénale :

Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation de la créatinine > 50 % à la LSN (limite supérieure de la normale). Il est recommandé de surveiller la créatinine pendant les trois premiers mois de traitement puis périodiquement (cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques).

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Anticoagulants oraux : le fénofibrate potentialise l'effet des anticoagulants oraux et peut majorer le risque de saignements. Il est recommandé de réduire d'un tiers la posologie des anticoagulants au début du traitement et si nécessaire de réajuster progressivement la dose en fonction de l'INR (International Normalised Ratio).
- Ciclosporine : des cas sévères mais réversibles d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de ciclosporine. Chez ces patients, la fonction rénale devra être attentivement surveillée et le traitement par le fénofibrate arrêté en cas de perturbations importantes des paramètres biologiques.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et autres fibrates : le risque d'une toxicité musculaire grave est augmenté si le fénofibrate est utilisé en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou avec d'autres fibrates. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Glitazones : des cas de réduction paradoxale et réversible de HDL-cholestérol ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les taux de HDL-cholestérol si ces deux médicaments sont associés, et d'arrêter un des deux traitements si le taux de HDL-cholestérol est trop bas.
- Enzymes cytochrome P_{450} :
  Des études in vitro sur les microsomes de foie humain montrent que le fénofibrate et l'acide fénofibrique ne sont pas des inhibiteurs des isoformes CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2 du cytochrome (CYP) P_{450} ; par contre, ce sont de faibles inhibiteurs du CYP2C19 et du CYP2A6 et des inhibiteurs faibles à modérés du CYP2C9, à des concentrations thérapeutiques.
  Les patients auxquels sont coadministrés du fénofibrate et des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2C19, le CYP2A6, et surtout par le CYP2C9 doivent être soigneusement surveillés et, si nécessaire, il est recommandé d'adapter la posologie de ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte.

Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. De ce fait, Lipanthyl 160 mg ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. Par conséquent, le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lipanthyl 160 mg comprimé pelliculé n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant le traitement par fénofibrate sont des troubles digestifs, gastriques et intestinaux.

Les effets indésirables suivants ont été observés durant les études cliniques contrôlées contre placebo (n = 2344) et les études post-marketing[a] selon les fréquences indiquées comme suit : fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) y compris cas isolés, et fréquence indéterminée[a] (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Hémoglobine diminuée, leucocytes diminués
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thromboembolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle[a]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulences)
Peu fréquent	Pancréatites *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Transaminases augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Lithiase biliaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Hépatites
Fréquence indéterminée	Ictère, complications de la lithiase biliaire[a] (ex : cholécystite, cholangite, lithiase biliaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hypersensibilité cutanée (ex : rash, prurit, urticaire)
Rare	Alopécie, réactions de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées sévères (ex : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Troubles musculaires (ex : myalgie, myosite, crampes et faiblesses musculaires)
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[a]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle
Investigations	
Peu fréquent	Créatininémie augmentée
Rare	Urémie augmentée

* On a observé dans l'étude Field, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9795 patients présentant un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatite chez des patients recevant le fénofibrate par rapport à ceux recevant le placebo (0,8 % versus 0,5 % ; p = 0,031). Dans cette même étude, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'embolies pulmonaires (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate ; p = 0,022), ainsi qu'une augmentation statistiquement non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients], versus fénofibrate 1,4 % [67/4895 patients] ; p = 0,074).

a) En plus de ces événements rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation de Lipanthyl 160 mg. Une fréquence précise ne peut être estimée à partir des données disponibles et est donc classée comme « indéterminée ».

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Seuls des cas isolés de surdosage en fénofibrate ont été signalés. Dans la majorité des cas, aucun symptôme n'a été signalé.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, un traitement symptomatique ainsi que des mesures thérapeutiques correctives devront être mis en place. Le fénofibrate n'est pas éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hypolipidémiant/ hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant/ fibrates (code ATC : C10AB05).

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fénofibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez l'homme sont expliqués par l'activation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alpha (PPAR α).

Par l'activation du PPAR α, le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par activation de la lipoprotéine lipase et la réduction de la production d'apoprotéine CIII. L'activation du PPAR α conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.

Les effets susmentionnés du fénofibrate sur les lipoprotéines conduisent à une baisse des fractions de faible densité (VLDL et LDL) contenant l'apoprotéine B et à une augmentation des fractions de haute densité (HDL) contenant les apoprotéines AI et AII.

De plus, par la modulation de la synthèse et du catabolisme des fractions VLDL, le fénofibrate augmente la clairance des LDL et réduit le taux des LDL petites et denses. Les taux de LDL petites et denses sont fréquemment augmentés chez des patients à risque de maladie coronaire (Atherogenic Lipid Profile).

Dans les études cliniques avec le fénofibrate, la baisse du cholestérol total est de 20 à 25 %, celle des triglycérides de 40 à 55 % et le taux de HDL cholestérol augmente de 10 à 30 %.

Chez les patients hypercholestérolémiques pour lesquels les taux de LDL cholestérol ont diminué de 20 à 35 %, l'effet global sur le cholestérol entraîne une diminution du rapport cholestérol total sur HDL cholestérol, LDL cholestérol sur HDL cholestérol ou Apo B sur Apo AI, qui sont tous des marqueurs du risque athérogène.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

L'étude sur les lipides intitulée Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Action pour contrôler le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (ACCORD) était une étude randomisée contre placebo menée chez 5518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine. Il n'a pas été observé pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08, p = 0,32 ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C (⩽ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG (⩾ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97, p = 0,03 ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfini a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative (p = 0,01), indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme (p = 0,037) mais un risque potentiellement plus élevé d'évènements du critère principal chez les femmes traitées par l'association, par rapport à un traitement par la simvastatine seule (p = 0,069). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.

Les dépôts de cholestérol extravasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent régresser de manière importante ou même totalement disparaître lors d'un traitement par le fénofibrate.

Les patients présentant des taux de fibrinogène élevés et traités par le fénofibrate ont montré une baisse significative de ce paramètre comme ceux présentant des taux élevés de Lp(a). D'autres marqueurs de l'inflammation, tels que la Protéine C-Réactive, sont abaissés lors d'un traitement par fénofibrate.

L'effet uricosurique du fénofibrate entraînant une diminution moyenne de l'acide urique de l'ordre de 25 % devrait constituer un bénéfice supplémentaire chez les patients dyslipidémiques souffrant d'hyperuricémie.

Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal et dans une étude clinique qui a mis en évidence une diminution de l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP, l'acide arachidonique et l'épinéphrine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lipanthyl 160 mg, comprimé pelliculé contenant 160 mg de fénofibrate micronisé, est suprabiodisponible (biodisponibilité augmentée) comparé aux précédentes formulations.

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont obtenues 4 à 5 heures après l'administration orale. Chez un même individu, ces concentrations sont stables en traitement continu.

L'administration concomitante de nourriture augmente l'absorption du fénofibrate.

Distribution :

L'acide fénofibrique est fortement lié à la sérumalbumine (plus de 99 %).

Métabolisme et élimination :

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en acide fénofibrique, le métabolite actif. Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le sérum. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP3A4. Le métabolisme microsomal n'est pas impliqué.

Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique apparente totale n'est pas modifiée.

Les études de cinétique après dose unique et doses répétées ont démontré l'absence d'accumulation du médicament.

L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par hémodialyse.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité chronique n'ont pas apporté d'informations majeures sur la toxicité spécifique du fénofibrate.

Les études de mutagénicité sur le fénofibrate se sont révélées négatives.

Chez le rat et la souris, des tumeurs hépatiques ont été observées à des doses élevées qui ont été attribuées à une prolifération des péroxysomes. Ces manifestations sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Ceci est sans conséquence pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle. Une prolongation de la période de gestation et des difficultés durant la mise bas ont été observées à des doses élevées. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935537393 (2000, RCP rév 18.01.17) 30 cp.
3400937178044 (2005, RCP rév 18.01.17) 90 cp.

Prix : 7,88 € (30 comprimés).
22,30 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

LIPANTHYL ® 145 mg

fénofibrate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (oblong ; gravé « 145 » sur une face et le logo « Fournier » sur l'autre ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Fénofibrate (DCI) (nanoparticules) .... 145 mg
Excipients : Noyau : saccharose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, laurilsulfate de sodium, docusate sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), talc, lécithine de soja, gomme xanthane.
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (132,00 mg/cp) ; saccharose (145,00 mg/cp) ; lécithine de soja (0,50 mg/cp).

DC INDICATIONS

Lipanthyl est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :
- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le régime alimentaire initié avant la mise en route du traitement doit être poursuivi.
La réponse au traitement doit être surveillée par détermination des taux sériques de lipides.
Si après plusieurs mois (par exemple, 3 mois) de traitement, les taux sériques de lipides n'ont pas suffisamment diminué, des mesures thérapeutiques complémentaires ou différentes doivent être envisagées.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :
La dose recommandée est d'un comprimé dosé à 145 mg de fénofibrate par jour.
Les patients recevant une gélule de 200 mg de fénofibrate micronisé ou un comprimé pelliculé de fénofibrate dosé à 160 mg peuvent changer pour un comprimé de Lipanthyl 145 mg sans ajustement posologique.

Populations particulières :

Sujets âgés : Chez les sujets âgés sans insuffisance rénale, la dose usuelle pour adulte est recommandée.
Insuffisance rénale : Une diminution de la posologie est recommandée chez les insuffisants rénaux. Chez le patient atteint d'une insuffisance rénale légère à modérée, commencer avec une gélule de fénofibrate 100 mg standard ou 67 mg micronisé, une fois par jour. Chez le patient atteint d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée.
Insuffisance hépatique : En raison du manque de données, l'utilisation de Lipanthyl n'est pas recommandée chez le patient insuffisant hépatique.
Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Lipanthyl 145 mg peut être pris à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique). Le comprimé est à avaler entier avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et les anomalies persistantes et inexpliquées de la fonction hépatique).
- Affection connue de la vésicule biliaire.
- Insuffisance rénale chronique sévère.
- Pancréatite chronique ou aiguë, à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère.
- Réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité durant un traitement par les fibrates ou le kétoprofène.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Lipanthyl 145 mg ne doit pas être prescrit aux patients allergiques à la cacahuète, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à l'un de leurs dérivés, du fait de risque d'hypersensibilité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Causes secondaires d'hyperlipidémie :
Avant d'envisager un traitement par fénofibrate, les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que diabète de type 2 non équilibré, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéinémie, la cholestase hépatique, ou l'alcoolisme, doivent être traités de manière adéquate.
Une hypercholestérolémie secondaire à un traitement pharmacologique peut être rencontrée lors de la prise de diurétiques, de bêtabloquants, d'estrogènes, de progestatifs, de contraceptifs oraux estroprogestatifs, d'agents immunosuppresseurs, ou d'inhibiteurs de protéase. Dans ces cas, il convient de s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux de lipides provoquée par l'administration de ces médicaments).
- Fonction hépatique :
Comme avec d'autres hypolipidémiants, une élévation des transaminases a été observée sous traitement par fénofibrate chez certains patients. Dans la majorité des cas, ces élévations ont été transitoires, mineures et asymptomatiques. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases tous les 3 mois durant les 12 premiers mois de traitement puis périodiquement. Une attention particulière sera consacrée aux patients développant une augmentation des taux de transaminases et le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation des taux de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) et de l'alanine-aminotransférase (ALAT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Lorsque des symptômes indicatifs d'une hépatite apparaissent (par exemple ictère, prurit) et que ce diagnostic a été confirmé par des tests de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être arrêté.
- Pancréas :
Une pancréatite a été rapportée chez des patients recevant du fénofibrate (cf Contre-indications, Effets indésirables). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sévère, ou à un effet direct du médicament, ou encore à un phénomène secondaire à la formation de lithiases ou de boues biliaires obstruant le canal cholédoque.
- Muscle :
Une toxicité musculaire, incluant de très rares cas de rhabdomyolyse, avec ou sans atteinte rénale, a été rapportée lors de l'administration de fibrates ou d'autres hypolipidémiants. L'incidence de ces troubles augmente en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale préexistante.
Les patients à risque de myopathie ou de rhabdomyolyse, y compris ceux âgés de plus de 70 ans, ou présentant des antécédents personnels ou familiaux d'atteintes musculaires héréditaires, ou une altération de la fonction rénale, ou une hypothyroïdie, ou ayant une consommation élevée d'alcool, s'exposent à un risque plus élevé de rhabdomyolyse. Pour ces patients, la balance bénéfice/risque d'un traitement par le fénofibrate doit être soigneusement évaluée.
La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant une myalgie diffuse, une myosite, des crampes et faiblesses musculaires et/ou des élévations importantes des CPK (> 5 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces cas, le traitement par le fénofibrate devra être arrêté.
Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en particulier en cas de maladie musculaire préexistante. En conséquence, la coprescription de fénofibrate avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate devrait être réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardiovasculaire élevé sans antécédent de maladie musculaire. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire.
- Fonction rénale :
Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation de la créatinine > 50 % à la LSN (limite supérieure de la normale). Il est recommandé de surveiller la créatinine pendant les trois premiers mois de traitement puis périodiquement (cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques).
- Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Anticoagulants oraux : le fénofibrate potentialise l'effet des anticoagulants oraux et peut majorer le risque de saignements. Il est recommandé de réduire d'un tiers la posologie des anticoagulants au début du traitement et si nécessaire de réajuster progressivement la dose en fonction de l'INR (International Normalized Ratio).
- Ciclosporine : des cas sévères mais réversibles d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de ciclosporine. Chez ces patients, la fonction rénale devra être attentivement surveillée et le traitement par fénofibrate arrêté en cas de perturbations importantes des paramètres biologiques.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et autres fibrates : le risque d'une toxicité musculaire grave est augmenté si le fénofibrate est utilisé en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou avec d'autres fibrates. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Glitazones : des cas de réduction paradoxale et réversible de HDL-cholestérol ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les taux de HDL-cholestérol si ces deux médicaments sont associés, et d'arrêter un des deux traitements si le taux de HDL-cholestérol est trop bas.
- Enzymes cytochrome P450 :
Des études *in vitro* sur les microsomes de foie humain montrent que le fénofibrate et l'acide fénofibrique ne sont pas des inhibiteurs des isoformes CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2 du cytochrome (CYP) P450 ; par contre, ce sont de faibles inhibiteurs du CYP2C19 et du CYP2A6 et des inhibiteurs faibles à modérés du CYP2C9, à des concentrations thérapeutiques.
Les patients auxquels sont coadministrés du fénofibrate et des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2C19, le CYP2A6, et surtout par le CYP2C9 doivent être soigneusement surveillés et, si nécessaire, il est recommandé d'adapter la posologie de ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte.
Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme reste donc inconnu. De ce fait, Lipanthyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. Par conséquent, le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lipanthyl n'a pas d'effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant le traitement par fénofibrate sont des troubles digestifs, gastriques et intestinaux.
Les effets indésirables suivants ont été observés durant les études cliniques contrôlées contre placebo (n = 2344) et les études post-commercialisation[(a)] selon les fréquences indiquées ci-après : fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) y compris cas isolés, et fréquence indéterminée[(a)] (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Hémoglobine diminuée, leucocytes diminués
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thromboembolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle[(a)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulences)
Peu fréquent	Pancréatites *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Transaminases augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Lithiase biliaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Hépatites
Fréquence indéterminée	Ictère, complications de la lithiase biliaire[(a)] (cholécystite, cholangite, colique biliaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hypersensibilité cutanée (ex : rash, prurit, urticaire)
Rare	Alopécie, réactions de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées sévères (e.g. : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Jonhson, nécrose épidermique toxique)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Troubles musculaires (ex : myalgie, myosite, crampes et faiblesses musculaires)
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[(a)]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle
Investigations	
Peu fréquent	Créatininémie augmentée
Rare	Urémie augmentée

* On a observé dans l'étude Field, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9795 patients présentant un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatite chez des patients recevant le fénofibrate par rapport à ceux recevant le placebo (0,8 % versus 0,5 % ; p = 0,031). Dans cette même étude, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'embolies pulmonaires (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate ; p = 0,022), ainsi qu'une augmentation statistiquement non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients], versus fénofibrate 1,4 % [67/4895 patients] ; p = 0,074).
a) En plus de ces événements rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation de Lipanthyl 145 mg. Une fréquence précise ne peut être estimée à partir des données disponibles et est donc classée comme « indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Seuls des cas isolés de surdosage en fénofibrate ont été signalés. Dans la majorité des cas, aucun symptôme n'a été signalé.
Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, un traitement symptomatique ainsi que des mesures thérapeutiques correctives devront être mis en place. Le fénofibrate n'est pas éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidémiant, hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant/fibrates (code ATC : C10AB05).
Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fénofibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez l'homme sont expliqués par l'activation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alpha (PPAR α).
Par l'activation du PPAR α, le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par activation de la lipoprotéine lipase et la réduction de la production d'apoprotéine CIII. L'activation du PPAR α conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.
Les effets susmentionnés du fénofibrate sur les lipoprotéines conduisent à une baisse des fractions de faible densité (VLDL et LDL) contenant l'apoprotéine B et à une augmentation des fractions de haute densité (HDL) contenant les apoprotéines AI et AII.
De plus, par la modulation de la synthèse et du catabolisme des fractions VLDL, le fénofibrate augmente la clairance des LDL et réduit le taux des LDL petites et denses. Les taux de LDL petites et denses sont fréquemment augmentés chez des patients à risque de maladie coronaire (Atherogenic Lipid Profile).
Dans les études cliniques avec le fénofibrate, la baisse du cholestérol total est de 20 à 25 %, celle des triglycérides de 40 à 55 % et le taux de HDL cholestérol augmente de 10 à 30 %.
Chez les patients hypercholestérolémiques pour lesquels les taux de LDL cholestérol ont diminué de 20 à 35 %, l'effet global sur le cholestérol entraîne une diminution du rapport cholestérol total sur HDL cholestérol, LDL cholestérol sur HDL cholestérol ou Apo B sur Apo AI, qui sont tous des marqueurs du risque athérogène.
Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.
L'étude sur les lipides intitulée Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Action pour contrôler le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (ACCORD) était une étude randomisée contre placebo

menée chez 5518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine. Il n'a pas été observé pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08, p = 0,32 ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C (⩽ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG (⩾ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97, p = 0,03 ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfini a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative (p = 0,01), indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme (p = 0,037) mais un risque potentiellement plus élevé d'événements du critère principal chez les femmes traitées par l'association, par rapport à un traitement par la simvastatine seule (p = 0,069). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.

Les dépôts de cholestérol extravasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent régresser de manière importante ou même totalement disparaître lors d'un traitement par le fénofibrate.

Les patients présentant des taux de fibrinogène élevés et traités par le fénofibrate ont montré une baisse significative de ce paramètre comme ceux présentant des taux élevés de Lp(a). D'autres marqueurs de l'inflammation, tels que la protéine C-réactive, sont abaissés lors d'un traitement par fénofibrate.

L'effet uricosurique du fénofibrate entraînant une diminution moyenne de l'acide urique de l'ordre de 25 % devrait constituer un bénéfice supplémentaire chez les patients dyslipidémiques souffrant d'hyperuricémie.

Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal et dans une étude clinique qui a mis en évidence une diminution de l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP, l'acide arachidonique et l'épinéphrine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lipanthyl contient 145 mg de nanoparticules de fénofibrate.

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont obtenues 2 à 4 heures après l'administration orale. Chez un même individu, ces concentrations sont stables en traitement continu.

Contrairement aux précédentes formulations de fénofibrate, la concentration plasmatique maximale et l'exposition totale de la forme nanoparticulaire est indépendante de la prise de nourriture. Par conséquent, Lipanthyl 145 mg peut être pris sans tenir compte des repas.

En effet, une étude comparant l'administration de la nouvelle formulation du comprimé de Lipanthyl 145 mg à des volontaires sains (hommes et femmes), à jeun et après un repas à haute teneur lipidique, a démontré que l'exposition (AUC et Cmax) à l'acide fénofibrique n'est pas influencée par la prise alimentaire.

Distribution :

L'acide fénofibrique est fortement lié à la sérumalbumine (plus de 99 %).

Métabolisme et excrétion :

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en acide fénofibrique, le métabolite actif.

Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le plasma. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP3A4. Le métabolisme microsomal hépatique n'est pas impliqué.

Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique apparente totale n'est pas modifiée.

Les études de cinétique après dose unique et doses répétées ont démontré l'absence d'accumulation du médicament.

L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par hémodialyse. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide fénofibrique est d'environ 20 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité chronique n'ont pas apporté d'informations majeures sur la toxicité spécifique du fénofibrate. Les études de mutagénicité sur le fénofibrate se sont révélées négatives.

Chez le rat et la souris, des tumeurs hépatiques ont été observées à des doses élevées qui ont été attribuées à une prolifération des péroxysomes. Ces manifestations sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Ceci est sans conséquence pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle. Une prolongation de la période de gestation et des difficultés durant la mise bas ont été observées à des doses élevées. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936964105 (2005, RCP rév 09.11.15) 30 cp.
3400936964273 (2005, RCP rév 09.11.15) 90 cp.

Prix : 6,20 € (30 comprimés).
17,55 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

LIPANTHYL ® micronisé 67 mg et 200 mg

fénofibrate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 67 mg (jaune orangé) : Boîtes de 60 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 200 mg (ocre) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p gélule
Fénofibrate	67 mg
ou	200 mg

Excipients : laurylsulfate de sodium, lactose, amidon prégélatinisé, crospovidone, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171) ; jaune de quinoléine (E 104) (gél à 67 mg), érythrosine (E 127) (gél à 67 mg) ; oxyde de fer jaune (E 172) (gél à 200 mg), oxyde de fer rouge (E 172) (gél à 200 mg).

Excipients à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Lipanthyl est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (telles que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :

- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les mesures diététiques instaurées avant le traitement doivent être continuées.

La réponse au traitement doit être surveillée par détermination des taux sériques de lipides.

Si après plusieurs mois (par exemple 3 mois) de traitement les taux sériques de lipides n'ont pas suffisamment diminué, des mesures thérapeutiques complémentaires ou différentes doivent être envisagées.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 200 mg par jour, soit 3 gélules de Lipanthyl 67 micronisé, ou 1 gélule de Lipanthyl 200 micronisé.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 267 mg par jour, soit 4 gélules de Lipanthyl 67 micronisé.

Sujet âgé (⩾ 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose usuelle est recommandée, sauf en cas d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m^2 (voir « Patients ayant une insuffisance rénale »).

Patients ayant une insuffisance rénale :

Le fénofibrate ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73 m^2).

Si le débit de filtration glomérulaire estimé est compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m^2, la posologie ne doit pas dépasser 100 mg de fénofibrate standard ou 67 mg de fénofibrate micronisé une fois par jour.

Si, pendant le suivi, le débit de filtration glomérulaire estimé diminue de façon persistante pour être < 30 ml/min/1,73 m^2, le traitement par fénofibrate doit être arrêté.

Insuffisance hépatique :

En raison du manque de données, l'utilisation de fénofibrate n'est pas recommandée chez le patient insuffisant hépatique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Peu de données sont disponibles (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

La gélule est à avaler entière pendant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et les anomalies persistantes et inexpliquées de la fonction hépatique).
- Affection connue de la vésicule biliaire.
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Réaction connue de phototoxicité ou de photo-allergie pendant un traitement par le fénofibrate ou le kétoprofène.
- Pancréatite chronique ou aiguë à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère.
- En association avec la rosuvastatine à la dose de 40 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Causes secondaires d'hyperlipidémie :

Avant d'envisager un traitement par fénofibrate, les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que le diabète de type 2 non équilibré, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéinémie, la cholestase hépatique, l'alcoolisme, doivent être traités de manière adéquate.

Une hypercholestérolémie secondaire à un traitement pharmacologique peut être rencontrée lors de la prise de diurétiques, de bêta-bloquants, d'œstrogènes, de progestatifs, de contraceptifs oraux œstroprogestatifs, d'agents immunosuppresseurs, ou d'inhibiteurs de protéase. Dans ces cas, il convient de s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux de lipides provoquée par l'administration de ces médicaments).

Fonction hépatique :

Comme avec d'autres hypolipidémiants, une élévation des transaminases a été observée sous traitement par fénofibrate chez certains patients. Dans la majorité des cas, ces élévations ont été transitoires, mineures et asymptomatiques. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases tous les 3 mois durant les 12 premiers mois de traitement puis périodiquement. Une attention particulière sera consacrée aux patients développant une augmentation des taux de transaminases et le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation des taux de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) et de l'alanine-aminotransférase (ALAT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Lorsque des symptômes indicatifs d'une hépatite apparaissent (par exemple ictère, prurit), et que ce diagnostic a été confirmé par des tests de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être arrêté.

Pancréas :

Une pancréatite a été rapportée chez des patients recevant du fénofibrate (cf Contre-indications, Effets indésirables). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sévère, ou à un effet direct du médicament, ou encore à un phénomène secondaire à la formation de lithiases ou de boues biliaires obstruant le canal cholédoque.

Muscle :

Une toxicité musculaire, incluant de très rares cas de rhabdomyolyse, avec ou sans atteinte rénale a été rapportée lors de l'administration de fibrates ou d'autres hypolipidémiants. L'incidence de ces troubles augmente en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale pré-existante.

Les patients à risque de myopathie ou de rhabdomyolyse, y compris ceux âgés de plus de 70 ans, ou présentant des antécédents personnels ou familiaux d'atteintes musculaires héréditaires, ou une altération de la fonction rénale, ou une hypothyroïdie ou ayant une consommation élevée d'alcool, s'exposent à un risque plus élevé de rhabdomyolyse. Pour ces patients, la balance bénéfice/risque d'un traitement par le fénofibrate doit être soigneusement évaluée.

La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant une myalgie diffuse, une myosite, des crampes et faiblesses musculaires et/ou des élévations importantes des CPK (> 5 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces cas, le traitement par le fénofibrate devra être arrêté.

Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en particulier en cas de maladie musculaire pré-existante. En conséquence, la co-prescription de fénofibrate avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate devrait être réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardiovasculaire élevé sans antécédent de maladie musculaire, et sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire.

L'association avec la rosuvastatine à la dose de 40 mg est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).

Fonction rénale :

Lipanthyl est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

Lipanthyl doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. La posologie doit être ajustée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m^2 (cf Posologie/Mode d'administration).

Des augmentations réversibles des taux de créatinine sérique ont été rapportées chez des patients recevant du fénofibrate en monothérapie ou en association avec des statines. Les augmentations de la créatinine sérique étaient généralement stables dans le temps, sans preuve d'une augmentation continue des taux lors d'un traitement à long terme et tendaient à revenir à leur niveau initial après l'arrêt du traitement.

Au cours des études cliniques, 10 % des patients ont eu une augmentation de la créatinine supérieure à 30 µmol/l par rapport à sa valeur initiale lors de l'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine *versus* 4,4 % des patients recevant une statine en monothérapie. 0,3 % des patients recevant l'association ont eu une augmentation cliniquement pertinente de la créatinine à des valeurs > 200 µmol/l.

Le traitement doit être interrompu quand le taux de créatinine est au-dessus de 50 % de la limite supérieure de la normale. Il est recommandé de mesurer le taux de créatinine pendant les 3 premiers mois après l'initiation d'un traitement et de façon périodique par la suite.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Rosuvastatine à la dose de 40 mg : risque d'addition d'effets indésirables (doses-dépendants) à type de rhabdomyolyse. Cette association est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase et autres fibrates : le risque d'une toxicité musculaire grave est augmenté si le fénofibrate est utilisé en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou avec d'autres fibrates. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ézétimibe : risque de lithiase biliaire par augmentation de l'excrétion biliaire du cholestérol.
- Anticoagulants oraux : le fénofibrate potentialise l'effet des anticoagulants oraux et peut majorer le risque de saignements. Il est recommandé de réduire d'un tiers la posologie des anticoagulants au début du traitement et si nécessaire de réajuster progressivement la dose en fonction de l'INR (International Normalised Ratio).
- Ciclosporine : des cas sévères mais réversibles d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de ciclosporine. Chez ces patients, la fonction rénale devra être attentivement surveillée et le traitement par fénofibrate arrêté en cas de perturbations importantes des paramètres biologiques.
- Glitazones : des cas de réduction paradoxale et réversible de HDL-cholestérol ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les taux de HDL-cholestérol si ces deux médicaments sont associés, et d'arrêter un des deux traitements si le taux de HDL-cholestérol est trop bas.
- Enzymes cytochrome P450 : des études *in vitro* sur les microsomes de foie humain montrent que le fénofibrate et l'acide fénofibrique ne sont pas des inhibiteurs des isoformes CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2 du cytochrome (CYP) P450 ; par contre, ce sont de faibles inhibiteurs du CYP2C19 et du CYP2A6 et des inhibiteurs faibles à modérés du CYP2C9, à des concentrations thérapeutiques.
  Les patients auxquels sont coadministrés du fénofibrate et des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2C19, CYP2A6, et surtout par le CYP2C9 doivent être soigneusement surveillés et, si nécessaire, il est recommandé d'adapter la posologie de ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte.

Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme reste donc inconnu.

De ce fait, Lipanthyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. Par conséquent, le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Des effets réversibles sur la fertilité ont été observés chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée clinique concernant la fertilité n'est disponible sur l'utilisation de Lipanthyl.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le fénofibrate n'a pas d'influence ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant le traitement par fénofibrate sont des troubles digestifs, gastriques et intestinaux.

Les effets indésirables suivants ont été observés durant les études cliniques contrôlées contre placebo (n = 2344) et les études post-commercialisation[a] selon les fréquences indiquées ci-après : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée[a] (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Hémoglobine diminuée, leucocytes diminués
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombo-embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle[a]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulences)
Peu fréquent	Pancréatites *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Transaminases augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Lithiase biliaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Hépatites
Fréquence indéterminée	Ictère, complications de la lithiase biliaire[a] (cholécystite, cholangite, colique biliaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hypersensibilité cutanée (ex : rash, prurit, urticaire)
Rare	Alopécie, réactions de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées sévères (ex : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Troubles musculaires (ex : myalgie, myosite, crampes et faiblesses musculaires)
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[a]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue[a]
Investigations	
Fréquent	Taux sanguins d'homocystéine augmentés **
Peu fréquent	Créatininémie augmentée
Rare	Urémie augmentée

* On a observé dans l'étude Field, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9795 patients présentant un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatite chez des patients recevant le fénofibrate par rapport à ceux recevant le placebo (0,8 % *versus* 0,5 % ; p = 0,031). Dans cette même étude, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'embolies pulmonaires (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate ; p = 0,022), ainsi qu'une augmentation statistiquement non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % (48/4900 patients) *versus* fénofibrate 1,4 % (67/4895 patients) ; p = 0,074).

** Dans l'étude FIELD, l'augmentation moyenne des taux sanguins d'homocystéine chez les patients traités par fénofibrate était de 6,5 µmol/l et était réversible à l'arrêt du traitement. L'augmentation du risque d'évènements thrombotiques veineux peut être liée à l'augmentation de l'homocystéine. La pertinence clinique de cette observation n'est pas claire.

a) En plus de ces événements rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément lors de l'utilisation postcommercialisation de Lipanthyl 67 mg et 200 mg. Une fréquence précise ne peut être estimée à partir des données disponibles et est donc classée comme « indéterminée ».

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Seuls des cas isolés de surdosage en fénofibrate ont été signalés. Dans la majorité des cas, aucun symptôme n'a été rapporté.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, un traitement symptomatique ainsi que des mesures thérapeutiques correctives devront être mis en place. Le fénofibrate n'est pas hémodialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant, fibrates (code ATC : C10AB05).

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fénofibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez l'homme sont expliqués par l'activation du *peroxisome proliferator activated receptor* de type alpha (PPARα).

Par l'activation du PPARα, le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par activation de la lipoprotéine lipase et la réduction de la production d'apoprotéine CIII. L'activation du PPARα conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.

Les effets susmentionnés du fénofibrate sur les lipoprotéines conduisent à une baisse des fractions de faible densité (VLDL et LDL) contenant l'apoprotéine B et une augmentation des fractions de haute densité (HDL) contenant les apoprotéines AI et AII.

De plus, par la modulation de la synthèse et du catabolisme des fractions VLDL, le fénofibrate augmente la clairance des LDL et réduit le taux des LDL petites et denses. Les taux de LDL petites et denses sont fréquemment augmentés chez des patients à risque de maladie coronaire (Atherogenic Lipid Profile).

Dans les études cliniques avec le fénofibrate, la baisse du cholestérol total est de 20 à 25 %, celle des triglycérides de 40 à 55 % et le taux de HDL cholestérol augmente de 10 à 30 %.

Chez les patients hypercholestérolémiques pour lesquels les taux de LDL cholestérol ont diminué de 20 à 35 %, l'effet global sur le cholestérol entraîne une diminution du rapport cholestérol total sur HDL cholestérol, LDL cholestérol sur HDL cholestérol ou Apo B sur Apo AI, qui sont tous des marqueurs du risque athérogène.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

L'étude sur les lipides intitulée Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Action pour contrôler le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (ACCORD) était une étude randomisée contre placebo menée chez 5518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine. Il n'a pas été observé pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08, p = 0,32 ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C (⩽ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG (⩾ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97, p = 0,03 ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfini a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative (p = 0,01), indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme (p = 0,037) mais un risque potentiellement plus élevé d'évènements du critère principal chez les femmes traitées par l'association, par rapport à un traitement par la simvastatine seule (p = 0,069). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.

Les dépôts de cholestérol extravasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent régresser de manière importante ou même totalement disparaître lors d'un traitement par le fénofibrate.

Les patients présentant des taux de fibrinogène élevés et traités par fénofibrate ont montré une baisse significative de ce paramètre comme ceux présentant des taux élevés de Lp(a). D'autres marqueurs de l'inflammation tels que la Protéine C-Réactive sont abaissés lors d'un traitement par fénofibrate.

L'effet uricosurique du fénofibrate entraînant une diminution moyenne de l'acide urique de l'ordre de 25 % devrait constituer un bénéfice supplémentaire chez les patients dyslipidémiques souffrant d'hyperuricémie.

Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal et dans une étude clinique qui a mis en évidence une diminution de l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP, l'acide arachidonique et l'épinéphrine.

Lipanthyl 67 :

Population pédiatrique :

Peu de données pédiatriques sont disponibles. Les effets du fénofibrate chez des enfants dyslipidémiques ont été étudiés dans deux petits essais cliniques ainsi qu'avec un registre observationnel à long terme dans lequel 76 enfants hypercholestérolémiques âgés de 3 à 18 ans ont reçu du fénofibrate pendant 1 à 11 années. Cependant, en raison des données limitées et d'insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive ne peut être établie sur l'utilisation du fénofibrate chez les enfants dyslipidémiques.

Des effets indésirables semblables à ceux observés chez l'adulte ont été rapportés chez l'enfant : leucopénie, anomalies de tests de la fonction hépatique, insuffisance rénale, hépatite, ictère, myosite et rhabdomyolyse.

Dans l'ensemble, la sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 4 à 5 heures après l'administration orale. Chez un même individu, ces concentrations sont stables en traitement continu.

L'administration concomitante de nourriture augmente l'absorption du fénofibrate.

Distribution :

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (plus de 99 %).

Biotransformation :

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en acide fénofibrique, le métabolite actif. Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le sérum. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP3A4. Le métabolisme microsomal hépatique n'est pas impliqué.

Élimination :

Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique apparente totale n'est pas modifiée.

Les études cinétiques, après dose unique et doses répétées ont démontré l'absence d'accumulation du médicament. L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude non clinique par voie orale de trois mois chez le rat avec l'acide fénofibrique, le métabolite actif du fénofibrate, il a été observé une toxicité pour les muscles squelettiques (en particulier ceux riches en fibres musculaires de type I - oxydatives à contraction lente) et une dégénérescence cardiaque, une anémie et une diminution du poids corporel. Aucune toxicité squelettique n'a été notée à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (approximativement 17 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme). Aucun signe de cardiomyotoxicité n'a été observé à une exposition d'environ 3 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme. Des ulcères et des érosions dans le tractus gastro-intestinal réversibles se sont produits chez des chiens traités pendant 3 mois. Aucune lésion gastro-intestinale n'a été notée dans cette étude à une exposition d'environ 5 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Les études de mutagénicité sur le fénofibrate se sont révélées négatives. Chez le rat et la souris, des tumeurs hépatiques ont été observées à des doses élevées qui ont été attribuées à une prolifération des péroxysomes. Ces manifestations sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Ceci est sans conséquence pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle. Une prolongation de la période de gestation et des difficultés durant la mise bas ont été observées à des doses élevées.

Une hypospermie réversible, une vacuolisation testiculaire et une immaturité des ovaires ont été observés chez de jeunes chiens lors d'une étude de toxicité à doses répétées avec l'acide fénofibrique. Cependant, aucun effet sur la fertilité n'a été détecté dans les études sur la reproduction chez l'animal réalisées avec le fénofibrate.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Lipanthyl 67 : A conserver à l'abri de l'humidité.

Lipanthyl 200 : A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933527167 (1992, RCP rév 02.05.17) 60 gél 67 mg.
3400933527228 (1992, RCP rév 02.05.17) 90 gél 67 mg.
3400933263577 (1990, RCP rév 02.05.17) 30 gél 200 mg.
3400937178563 (2005, RCP rév 02.05.17) 90 gél 200 mg.

Prix : 3,70 € (60 gélules à 67 mg).
5,37 € (90 gélules à 67 mg).
7,88 € (30 gélules à 200 mg).
22,30 € (90 gélules à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,70 € (60 gél 67 mg) et 5,37 € (90 gél 67 mg).

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

LIPIODOL ® ULTRA-FLUIDE
(480 mg d'iode/ml)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Ampoule de 10 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette exprimé en iode .... 480 mg

Excipient : ce médicament ne contient pas d'excipient.

Viscosité à 15 °C : 70 cP (centipoises).
Viscosité à 37 °C : 25 cP.
Densité relative à 15 °C : 1,280.

DC INDICATIONS

En radiologie diagnostique :

- Lymphographie.
- Diagnostic des lésions hépatiques.
  Diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non.

En radiologie interventionnelle :

- Visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimioembolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte.
- Embolisation avec colles chirurgicales.
  En association à des colles chirurgicales lors d'embolisations vasculaires.

En endocrinologie :

L'utilisation de Lipiodol en prévention de la carence d'apport en iode doit être exclusivement réservée aux pays où il existe une impossibilité de mise en place des autres méthodes de supplémentation, en particulier iodation du sel et/ou de l'eau de boisson.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Lipiodol Ultra-Fluide doit être administré par injection lente ou cathétérisme, au moyen d'une seringue en verre adaptée et d'un cathéter (cf Incompatibilités).

En radiologie diagnostique :

- Lymphographie :
  L'administration s'effectue par cathétérisme lymphatique. Elle peut être précédée de l'injection d'un colorant pour localiser les vaisseaux lymphatiques.
  La dose usuelle est de 5 à 7 ml par voie intralymphatique stricte pour l'opacification d'un membre (modulée en fonction de la taille du sujet), soit 10 à 14 ml pour une lymphographie pédieuse bilatérale. La dose doit être diminuée proportionnellement chez l'enfant. Chez le nourrisson âgé de 1 à 2 ans, une dose de 1 ml par extrémité est suffisante.
- Diagnostic des lésions hépatiques :
  Voie intra-artérielle stricte.
  La dose usuelle varie en fonction de la dimension des lésions et peut aller de 2 à 10 ml par patient. Lipiodol Ultra-Fluide est parfois mélangé avec des petites quantités de produits de contraste iodés hydrosolubles. Le scanner doit être réalisé 7 à 15 jours après l'injection sélective pour permettre l'élimination de Lipiodol Ultra-Fluide du foie non tumoral.

Population pédiatrique :

La dose doit être diminuée proportionnellement chez l'enfant.

Patients présentant une insuffisance pondérale :

La dose doit être diminuée proportionnellement dans cette population.

Sujets âgés :

Le produit doit être administré avec prudence chez les patients de plus de 65 ans présentant des pathologies sous-jacentes du système cardiovasculaire, de l'appareil respiratoire ou du système neurologique. Sachant qu'une partie du produit embolise temporairement les capillaires pulmonaires, la présence d'une insuffisance cardiorespiratoire chez le patient âgé impose une adaptation de la dose, voire l'annulation de l'examen.

En radiologie interventionnelle :

Chimioembolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire :

L'administration se fait par cathétérisme sélectif intra-artériel de l'artère hépatique. La procédure doit être effectuée dans une salle de radiologie interventionnelle avec un équipement approprié. La dose de Lipiodol Ultra-Fluide dépend de l'étendue de la lésion, mais ne doit généralement pas dépasser une dose totale de 15 mL chez l'adulte.

Lipiodol Ultra-Fluide peut être mélangé avec des médicaments anticancéreux tels que le cisplatine, la doxorubicine, l'épirubicine et la mitomycine.

Les instructions et précautions d'emploi relatives aux

médicaments anticancéreux doivent être strictement suivies.
Instructions pour la préparation du mélange de Lipiodol Ultra-Fluide avec un médicament anticancéreux :
- Préparer deux seringues assez grandes pour contenir le volume total du mélange. La première seringue contenant la solution de médicament anticancéreux, la seconde seringue contenant Lipiodol Ultra-Fluide.
- Connecter les deux seringues à un robinet 3 voies.
- Effectuer 15 à 20 allers-retours entre les deux seringues pour obtenir un mélange homogène. Il est recommandé de commencer par pousser la seringue contenant le médicament anticancéreux.
- Le mélange doit être préparé extemporanément et doit être utilisé immédiatement après préparation (dans les 3 heures). Si nécessaire, le mélange peut être de nouveau homogénéisé comme décrit ci-dessus au cours de la procédure de radiologie interventionnelle.
- Lorsque le mélange adéquat est obtenu, utiliser une seringue de 1 à 3 ml pour injecter dans le micro-cathéter.

La procédure peut être répétée toutes les 4 à 8 semaines en fonction de la réponse tumorale et de l'état du patient.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité de Lipiodol Ultra-Fluide en chimioembolisation transartérielle des carcinomes hépatocellulaires n'ont pas été établies chez l'enfant.
Personnes âgées :
Le produit doit être administré avec précautions chez les patients âgés de plus de 65 ans et souffrant de pathologies sous-jacentes des systèmes cardiovasculaires, respiratoires ou nerveux.
Embolisation avec colles chirurgicales :
Cathétérisme artériel sélectif exclusif.
La dose de Lipiodol Ultra-Fluide par séance d'embolisation est déterminée en fonction de la taille des lésions.
Le mélange de Lipiodol Ultra-Fluide et d'agent embolisant liquide peut varier de 20 à 80 % mais consiste le plus souvent en un mélange 50/50.
Le volume injecté ne doit pas dépasser 15 ml.
En endocrinologie :
Voie intramusculaire stricte.
- Adulte et enfant de plus de 4 ans : 1 ml tous les 3 ans.
- Enfant de moins de 4 ans : 0,5 ml tous les 2 ans, sans dépasser 3 ml.

En cas de nodule thyroïdien, la posologie est de 0,2 ml.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à Lipiodol Ultra-Fluide (esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette).
- Femme enceinte.
- Hyperthyroïdie avérée.
- Lésions traumatiques, hémorragies ou saignements récents (risque d'extravasation ou d'embolie).
- Bronchographie (le produit inonderait rapidement les bronchioles et les alvéoles).

Contre-indications spécifiques à l'utilisation en radiologie interventionnelle :
- Chimioembolisation transartérielle : administration dans les zones hépatiques où les canaux biliaires sont dilatés sans qu'un drainage n'ait été effectué au préalable.
- Embolisation avec colles chirurgicales : il n'y a pas de contre-indications particulières sinon celles de l'embolisation, en particulier la présence d'une thrombose portale.

Contre-indications spécifiques à l'utilisation en endocrinologie :
- Goitre volumineux et multinodulaire chez les personnes âgées de plus de 45 ans, en raison du risque important d'hyperthyroïdie.
- Pendant l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lipiodol Ultra-Fluide ne doit pas être administré par voie intraveineuse, intra-artérielle (hors cathétérisme sélectif) ou intrathécale.
Il existe un risque d'hypersensibilité, quelle que soit la dose administrée.
MISES EN GARDE :
Lymphographie :
Une embolie pulmonaire survient chez la majorité des patients subissant une lymphographie avec injection de Lipiodol Ultra-Fluide, une partie du produit embolisant temporairement les capillaires pulmonaires. Il est peu fréquent que cette embolie se manifeste sur le plan clinique ; si c'est le cas, les signes sont immédiats (ils peuvent toutefois aussi apparaître plusieurs heures, voire plusieurs jours, après l'administration) et habituellement transitoires. C'est la raison pour laquelle les doses doivent être adaptées ou l'examen annulé chez les sujets présentant une altération de la fonction respiratoire, une insuffisance cardiorespiratoire ou une surcharge cardiaque droite préexistante, notamment si le patient est âgé. Les doses doivent être également réduites après une chimiothérapie anticancéreuse ou une radiothérapie car les ganglions diminuent de façon importante et ne retiennent donc que peu de produit de contraste. Il est recommandé de réaliser l'injection sous contrôle radiologique ou scopique. Il est possible de réduire au minimum l'envahissement pulmonaire en obtenant une confirmation radiologique que l'injection est bien intralymphatique (et non pas intraveineuse) et en interrompant l'examen dès lors que le produit de contraste devient visible dans le conduit thoracique ou que la présence d'une obstruction lymphatique est observée.
Hypersensibilité :
Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité mineures ou majeures, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques si graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 min) ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit et sont souvent imprévisibles.
Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation en urgence.
Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration de Lipiodol Ultra-Fluide ou ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'iode sont exposés à un risque accru de nouvelle réaction en cas de réadministration du produit. Ils sont donc considérés comme des patients à risque.
L'injection de Lipiodol Ultra-Fluide peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients dont l'asthme n'est pas équilibré par un traitement, la décision d'utiliser Lipiodol Ultra-Fluide doit bien faire peser le rapport bénéfice/risque au préalable.
Thyroïde :
En raison de leur teneur en iode libre, les produits de contraste iodés peuvent modifier la fonction thyroïdienne et être ainsi à l'origine d'une hyperthyroïdie chez les patients prédisposés. Les patients à risque sont ceux ayant une hyperthyroïdie latente et ceux présentant une autonomie de la fonction thyroïdienne. L'iodisme survient plus fréquemment avec Lipiodol Ultra-Fluide qu'avec des dérivés organiques hydrosolubles de l'iode. La lymphographie sature la thyroïde en iode pendant plusieurs mois et il est donc nécessaire de pratiquer un bilan thyroïdien préalablement à l'examen radiologique.
Chimioembolisation transartérielle :
La chimioembolisation transartérielle n'est pas recommandée chez les patients présentant une cirrhose décompensée du foie (Child-Pugh ⩾ 8), un dysfonctionnement hépatique sévère, une invasion macroscopique et/ou une dissémination extrahépatique de la tumeur.
Une procédure intra-artérielle hépatique peut entraîner une insuffisance hépatique irréversible chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave et/ou traités par plusieurs sessions rapprochées. Un envahissement tumoral supérieur à 50 % du foie, un taux de bilirubine supérieur à 2 mg/dl, un taux de lactate déshydrogénase supérieur à 425 mg/dl, un taux d'aspartate aminotransférase supérieur à 100 UI/L et une cirrhose décompensée ont été décrits comme étant associés à une augmentation de la mortalité post-procédure.
Les varices œsophagiennes doivent être surveillées attentivement car elles peuvent se rompre immédiatement après le traitement. Si un risque de rupture est identifié, une sclérothérapie/ligature endoscopique doit être effectuée avant la procédure de chimioembolisation transartérielle.
Le risque d'insuffisance rénale induite par les agents de contraste iodés doit être prévenu par une hydratation préventive systématique avant et après la procédure.
Le risque de surinfection dans la zone traitée peut être prévenu par l'administration d'antibiotiques.
Embolisation avec colle chirurgicale :
Une réaction de polymérisation précoce est susceptible de se produire de façon exceptionnelle entre Lipiodol Ultra-Fluide et certaines colles chirurgicale, voire certains lots de colle. Avant toute utilisation de nouveaux lots de Lipiodol Ultra-Fluide ou de colle chirurgicale, il est nécessaire de s'assurer in vitro de la compatibilité entre Lipiodol Ultra-Fluide et la colle.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Hypersensibilité :
- Avant l'examen :
  Identifier les patients à risque par un interrogatoire précis sur leurs antécédents.
  Les corticoïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réactions d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.
- Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
  - une surveillance médicale ;
  - le maintien d'une voie d'abord veineuse.
- Après l'examen :
  Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
  Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours après administration) : cf Effets indésirables.

Thyroïde :
Il est impératif de rechercher les éventuels facteurs de risque thyroïdiens pour prévenir tout trouble métabolique. S'il est prévu d'administrer un produit de contraste iodé chez de tels patients à risque, une évaluation de la fonction thyroïdienne doit être effectuée préalablement à l'examen.
Chimioembolisation transartérielle/Embolisation :
Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes :
- Identifier les patients à risque : patients déshydratés ou insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux.
- Hydrater avant et après réalisation du geste.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et certains antiviraux [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir], la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide.
- Respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques ou interventions avec injection de produits de contraste iodés, ou différer tout nouvel examen ou intervention jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez les diabétiques traités par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : le traitement par la metformine doit être interrompu avant l'injection du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence, si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place, à savoir arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche de signes d'acidose lactique.
- Les facteurs de risques cardiovasculaires et/ou pulmonaires doivent être évalués avant d'initier une procédure de chimioembolisation transartérielle.

Divers :
L'injection dans certaines fistules requiert la plus grande prudence afin d'éviter toute pénétration vasculaire, compte tenu du risque d'embolie graisseuse.
On veillera à ne pas injecter le produit dans une zone hémorragique ou traumatisée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Metformine : chez les patients diabétiques, l'administration intra-artérielle de Lipiodol Ultra-Fluide est susceptible de provoquer une acidose lactique déclenchée par une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients devant subir une embolisation ou une chimioembolisation transartérielle, le traitement par la metformine doit être suspendu 48 heures avant la procédure et n'être repris que 2 jours après.

A prendre en compte :
- Bêtabloquants, substances vasomotrices, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'administration de Lipiodol Ultra-Fluide et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : les diurétiques étant susceptibles d'induire une déshydratation, le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru, en particulier lorsque les produits de contraste sont administrés à fortes doses. Précautions d'emploi : réhydratation avant administration intra-artérielle de Lipiodol Ultra-Fluide en vue d'une embolisation.
- Interleukine-2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine II (voie IV) : éruption cutanée ou, plus rarement, hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

INTERFÉRENCE AVEC LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES
Comme Lipiodol Ultra-Fluide reste dans le corps pendant plusieurs mois, les résultats diagnostiques relatifs à la thyroïde peuvent se trouver faussés jusqu'à deux ans après une lymphographie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Lipiodol Ultra-Fluide ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte du fait du passage transplacentaire de l'iode sur une période longue qui interfère probablement avec la fonction thyroïdienne du fœtus, avec un risque potentiel de lésions cérébrales et d'hypothyroïdie permanente.
ALLAITEMENT :
Les études pharmacocinétiques révèlent une importante excrétion de l'iode dans le lait maternel après administration intramusculaire de Lipiodol Ultra-Fluide. Il a été démontré que l'iode passait dans le système vasculaire du nourrisson allaité via le tube digestif et que cela pouvait interférer avec sa fonction thyroïdienne. Il convient par conséquent de suspendre l'allaitement maternel si Lipiodol Ultra-Fluide doit être utilisé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Lipiodol Ultra-Fluide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été évalués.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables sont liés à la dose et la posologie doit donc être aussi faible que possible.
L'utilisation de Lipiodol Ultra-Fluide provoque une réaction à corps étranger avec la formation de macrophages et de cellules géantes à corps étranger et la survenue d'un catarrhe sinusal, d'une plasmocytose et à la suite de remaniements du tissu conjonctif des ganglions lymphatiques. Des ganglions lymphatiques sains tolèrent la diminution de capacité de transport qui en résulte. Dans le cas de lésions ou d'hypoplasie des ganglions lymphatiques, ces remaniements peuvent exacerber une stase lymphatique existante.
Des réactions d'hypersensibilité sont possibles. Ces réactions regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et, dans de très rares cas, aller jusqu'au décès.
En radiologie diagnostique :
- Lymphographie :
  Une forte élévation de la température suivie de fièvre entre 38 et 39 °C peut être notée dans les 24 heures qui suivent l'examen.
  Des micro-embols graisseux peuvent survenir avec ou sans symptômes. Dans de très rares cas, ils peuvent ressembler à des embols d'origine organique de par leur aspect et leur taille. Ils se présentent le plus souvent sous la forme d'opacités punctiformes sur les clichés radiographiques des poumons. Des augmentations transitoires de la température sont possibles. Les micro-embols graisseux apparaissent le plus souvent à la suite d'un surdosage du produit de contraste ou d'une perfusion trop rapide. Des anomalies anatomiques comme des fistules lymphoveineuses ou une diminution de la capacité des ganglions lymphatiques à fixer le produit de contraste (chez le sujet âgé ou après radiothérapie ou traitement cytostatique) favorisent leur survenue.
  Les patients ayant un shunt cardiaque droit-gauche et ceux présentant une embolie pulmonaire massive sont particulièrement exposés à la survenue de micro-embols graisseux au niveau cérébral.
- Diagnostic des lésions hépatiques : on observe fréquemment une augmentation de température ; d'autres complications plus rares peuvent être observées : nausées, vomissements et diarrhées.

En radiologie interventionnelle :
- Chimioembolisation transartérielle :
  La plupart des effets indésirables ne sont pas causés par Lipiodol Ultra-Fluide, mais sont dus aux médicaments anticancéreux ou à l'embolisation elle-même.
  Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par chimioembolisation transartérielle sont le syndrome de postembolisation (fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements) et des modifications transitoires des tests de la fonction hépatique.
- Embolisation avec colles chirurgicales :
  Il n'a pas été décrit de façon spécifique d'effets indésirables liés directement à Lipiodol Ultra-Fluide.

En endocrinologie :
Hyperthyroïdie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous, par classe de système d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes/Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Hyperthyroïdie
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Embolie cérébrale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Vomissement, diarrhée, nausée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, douleur
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Lésions médullaires
Fréquence indéterminée	Embolie graisseuse

Effets indésirables chez l'enfant :
La nature des effets indésirables attendus en rapport avec Lipiodol Ultra-Fluide est identique à celle des effets

signalés chez l'adulte. Leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage peut être à l'origine de complications respiratoires, cardiaques ou cérébrales qui peuvent entraîner le décès. La fréquence des micro-embolies peut être augmentée dans un contexte de surdosage. La dose totale de Lipiodol Ultra-Fluide administrée ne doit pas dépasser 20 ml.
La prise en charge d'un surdosage vise à instaurer un traitement symptomatique et à assurer le maintien des fonctions vitales dans les plus brefs délais. Les établissements pratiquant des examens avec produits de contraste doivent disposer des médicaments et du matériel nécessaires à des soins en urgence.

PP PHARMACODYNAMIE
Produits de contraste non hydrosolubles (code ATC : V08AD01 ; V : divers).
En chimioembolisation conventionnelle par injection intra-artérielle hépatique sélective, Lipiodol Ultra-Fluide permet, en tant qu'agent de contraste huileux, de visualiser et contrôler la procédure grâce à ses propriétés opacifiantes, en tant que véhicule, de transporter et éluer les médicaments anticancéreux dans les nodules de carcinome hépatocellulaire et, en tant qu'agent embolique transitoire, de contribuer à l'embolisation vasculaire induite au cours de la procédure. S'agissant d'une procédure sélective par injection intra-artérielle hépatique, la chimioembolisation conventionnelle combine l'effet d'un anticancéreux ciblé au niveau locorégional avec une nécrose ischémique induite par double embolisation artérioportale. Les propriétés opacifiantes et le tropisme pour les tumeurs hépatiques de Lipiodol Ultra-Fluide permettent de réaliser des imageries en postprocédure pendant plusieurs mois pour un suivi efficace du patient.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après injection intralymphatique :
Lipiodol Ultra-Fluide est libéré dans le sang, capté par le foie, les poumons où les gouttelettes lipidiques sont dégradées au niveau des alvéoles pulmonaires, de la rate, et du tissu adipeux.
Après captation du produit dans les tissus et organes de rétention, la résorption varie de quelques jours à plusieurs mois ou années. Elle est continue et régulière, et il est possible de déceler la présence d'iodures dans les urines tant que persiste une tache opaque sur les clichés.
Après injection intramusculaire :
Une partie de l'huile s'accumule dans le muscle et les tissus voisins. Une autre partie est déiodée par la voie métabolique, l'iode étant utilisé pour compenser les pertes d'iode de la glande thyroïde.
L'élimination urinaire des iodures est massive et précoce (dans les premières heures qui suivent l'injection), mais se poursuit les mois suivants.
L'excrétion urinaire d'iode tombe à 50 µg/jour chez les adultes en 3 à 5 ans.
Après injection intra-artérielle sélective :
L'iode reste principalement éliminé par voie urinaire. Après injection sélective dans l'artère hépatique pour le diagnostic des lésions hépatiques ou en chimio-embolisation trans-artérielle des carcinomes hépatocellulaires, Lipiodol Ultra-Fluide est significativement plus concentré dans la tumeur que dans le tissu hépatique sain environnant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS
Lipiodol Ultra-Fluide se conserve mal dans les matières plastiques. En l'absence d'études de compatibilité précises, les récipients et les seringues en plastique sont à proscrire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930621608 (1965/98, RCP rév 07.08.14).
Non remb Séc soc. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

LIPOSIC ®
carbomère 980

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel ophtalmique à 2 mg/g (opalescent, de haute viscosité ; blanc) : Tube de 10 g, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p tube*
Carbomère 980	20 mg

Excipients : cétrimide, sorbitol, triglycérides à chaîne moyenne, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Le traitement de l'œil sec nécessite que la posologie soit adaptée individuellement.
Selon la sévérité et l'intensité des symptômes, instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 3 à 5 fois par jour, et approximativement 30 minutes avant le coucher (pour éviter un risque de paupières collées).
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Liposic 2 mg/g, gel ophtalmique chez les enfants de 10 à 18 ans n'est pas appropriée dans l'indication de l'œil sec.
MODE D'ADMINISTRATION :
En général, un ophtalmologiste doit être consulté pour traiter la kératoconjonctivite sèche qui normalement requiert un traitement à long terme ou permanent.
Une goutte de taille appropriée est obtenue en tenant le tube en position verticale au-dessus de l'œil pendant l'instillation.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'administration et reposées 30 minutes après que Liposic a été instillé. Le gel ophtalmique Liposic peut prolonger le temps de contact des médicaments topiques ophtalmiques. En cas de traitement oculaire concomitant, celui-ci doit être administré 15 minutes avant l'instillation de Liposic (cf Interactions).
Si les symptômes de l'œil sec continuent ou s'aggravent, le traitement doit être arrêté et un ophtalmologiste doit être consulté.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Aucune étude n'a été réalisée.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du carbomère chez la femme enceinte.
Les études chez l'animal n'indiquent pas de lien direct de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Liposic 2 mg/g, gel ophtalmique pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Aucune information n'est disponible sur l'excrétion du carbomère et de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque chez le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par Liposic doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Liposic 2 mg/g, gel ophtalmique a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Même lorsque les conditions d'utilisation sont respectées, ce médicament peut diminuer l'acuité visuelle pendant environ 5 minutes à cause de la formation de filaments après l'application du gel. De ce fait, les patients doivent rester prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables oculaires suivant ont été rapportés avec une fréquence très faible (< 1/10 000) : sensation de brûlure oculaire, rougeur des yeux, eczéma des paupières, sensation de corps étranger dans l'œil, conjonctivite gigantopapillaire, prurit, sensation d'yeux collés, kératite ponctuée superficielle, yeux larmoyants, vision trouble.
Ces réactions peuvent se produire à cause du conservateur (cétrimide) ou en réaction d'intolérance à l'un des autres composants.
Une vision trouble peut se produire après l'instillation de Liposic 2 mg/g, gel ophtalmique, en raison de la haute viscosité du produit. Au cours des essais cliniques avec Liposic 2 mg/g, gel ophtalmique, un seul effet indésirable topique non sérieux a été observé (sensation de brûlure oculaire).
Enfants : Aucune information particulière n'a été rapportée.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Aucune information spéciale n'a été rapportée concernant la population pédiatrique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : larmes artificielles (code ATC : S01XA20).
Liposic est un gel ophtalmique à base de polymère hydrophile de haut poids moléculaire. Son pH et son osmolalité sont similaires à ceux du film lacrymal normal. Grâce à ses propriétés physiques, le gel ophtalmique capture l'eau et forme à la surface de l'œil un film transparent lubrifiant et mouillant.
La structure du gel est détruite par les sels contenus dans les larmes et ainsi hydrate et lubrifie. Une étude menée chez 54 patients atteints de kératoconjonctivite sèche a permis de mettre en évidence que le traitement par Liposic prolonge le temps de rupture du film lacrymal en moyenne de 5,3 secondes à 11,2 secondes après 6 semaines. Les valeurs du test de Schirmer ont été augmentées en moyenne de 4,8 mm à 10,7 mm après 6 semaines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Il n'existe pas d'études pharmacocinétiques contrôlées chez l'animal ou chez l'homme réalisés avec ce produit. Cependant, une absorption ou une accumulation dans les tissus oculaires peut être vraisemblablement exclue en raison du haut poids moléculaire du carbomère. Des études réalisées avec un produit essentiellement similaire ont montré que le temps de rémanence oculaire est estimé approximativement à 90 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques basées sur des études de toxicité, génotoxicité, potentiel carcinogène, toxicité sur la reproduction et tolérance pharmacologique après administrations répétées, ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935931016 (2002, RCP rév 17.04.12).
Prix : 2,18 € (tube de 10 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

LIPTRUZET ®
ézétimibe, atorvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 10 mg/10 mg (biconvexe en forme de gélule, mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face ; blanc à blanc cassé), *à 10 mg/20 mg* (biconvexe en forme de gélule, mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face ; blanc à blanc cassé), *à 10 mg/40 mg* (biconvexe en forme de gélule, mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face ; blanc à blanc cassé) *et à 10 mg/80 mg* (biconvexe en forme de gélule, mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 30, sous plaquettes, avec purge à l'azote.

COMPOSITION	*p cp*
Ézétimibe (DCI)	10 mg
Atorvastatine (DCI) calcique trihydratée exprimée en atorvastatine	10 mg
ou	20 mg
ou	40 mg
ou	80 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* couche d'ézétimibe : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium ; couche d'atorvastatine : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, polysorbate 80, carbonate de calcium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), talc.
Excipient à effet notoire : lactose (153 mg/cp à 10 mg/10 mg ; 179 mg/cp à 10 mg/20 mg ; 230 mg/cp à 10 mg/40 mg ; 334 mg/cp à 10 mg/80 mg).

DC INDICATIONS
Prévention des événements cardiovasculaires :
Liptruzet est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (cf Pharmacodynamie) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), précédemment traités ou non par une statine.
Hypercholestérolémie :
Liptruzet est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :
- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :
Liptruzet est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérèse des LDL).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu) :
Pendant toute la durée du traitement par Liptruzet, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de Liptruzet est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie.
La posologie de Liptruzet doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de Liptruzet (cf Pharmacodynamie, tableau 3) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus.
Hypercholestérolémie familiale homozygote :
La posologie de Liptruzet chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, Liptruzet peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.
Association avec d'autres médicaments :
L'administration de Liptruzet se fera soit ⩾ 2 heures avant ou ⩾ 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires.
Chez les patients recevant des médicaments antiviraux de l'hépatite C contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir de façon concomitante avec Liptruzet, la dose de Liptruzet ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Liptruzet chez les enfants n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée n'est disponible.
Insuffisance hépatique :
Liptruzet doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Liptruzet est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (cf Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale. Liptruzet peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Liptruzet est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Liptruzet est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Myopathie/Rhabdomyolyse :
Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient également une statine en association à l'ézétimibe. Cependant, des cas de rhabdomyolyse ont été très rarement rapportés avec l'ézétimibe en monothérapie, ou lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres médicaments connus comme étant liés à un risque accru de rhabdomyolyse.
Liptruzet contient de l'atorvastatine. Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut dans de rares cas entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 x LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.
Avant le traitement :
Liptruzet doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse. Un dosage de la CPK doit être effectué avant le début du traitement dans les cas suivants :
- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de myopathie héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate,
- antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité du dosage de la CPK doit être envisagée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse,

– situations dans lesquelles les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, par exemple en raison d'interactions (cf Interactions) et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (cf Pharmacocinétique).

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée.

Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne devra pas être initié.

Dosage de la créatine phosphokinase :

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de la CPK car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé de nouveau 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Pendant le traitement :

- Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesses musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre ou si les signes et symptômes musculaires persistent après l'arrêt de Liptruzet.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par Liptruzet, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est ⩽ 5 x LSN.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par Liptruzet ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par Liptruzet doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK > 10 x LSN) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.
- De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatinine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Du fait de l'atorvastatine contenue dans Liptruzet, le risque de rhabdomyolyse est majoré en cas d'administration concomitante de Liptruzet avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des protéines de transport (par exemple ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.).

Le risque de myopathie peut également être majoré en cas d'administration concomitante de gemfibrozil et d'autres fibrates, d'érythromycine, de niacine, de médicaments antiviraux de l'hépatite C, bocéprévir, télaprévir, elbasvir, grazoprévir, ou de l'association tipranavir/ritonavir. Si possible, l'utilisation d'autres traitements (ne présentant pas ces interactions) doit être envisagée (cf Effets indésirables).

Si l'association de ces médicaments avec Liptruzet est nécessaire, le rapport bénéfice/risque du traitement concomitant doit être évalué soigneusement. Chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration plasmatique d'atorvastatine, une dose maximale plus faible de Liptruzet est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible de Liptruzet doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (cf Interactions).

Liptruzet ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (cf Interactions). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, douleur ou sensibilité.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, où un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une coadministration de Liptruzet et d'acide fusidique ne doit être considérée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Enzymes hépatiques :

Dans les études cliniques, des élévations des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues à plusieurs reprises chez des patients recevant de l'ézétimibe et de l'atorvastatine (cf Effets indésirables).

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases > 3 x LSN, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Liptruzet.

Liptruzet doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou ayant des antécédents d'atteinte hépatique.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus, Liptruzet n'est pas recommandé (cf Pharmacocinétique).

Fibrates :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies ; par conséquent, l'association de Liptruzet avec des fibrates n'est pas recommandée (cf Interactions).

Ciclosporine :

La prudence s'impose en cas d'instauration de Liptruzet pendant un traitement par la ciclosporine.

Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant Liptruzet en association avec la ciclosporine (cf Interactions).

Anticoagulants :

Si Liptruzet est associé à la warfarine, ou à un autre anticoagulant antivitamine K ou à la fluindione, le taux de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (cf Interactions).

Étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) :

Dans une analyse *post hoc* des sous-types d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients non coronariens qui présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), l'incidence d'AVC hémorragique était plus élevée chez les patients traités par l'atorvastatine 80 mg que chez les patients recevant le placebo. L'augmentation du risque a été observée en particulier chez les patients qui avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de l'inclusion dans l'étude. Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant l'instauration du traitement (cf Pharmacodynamie).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent, il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients :

Liptruzet contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques :

L'atorvastatine, un composant de Liptruzet, est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des protéines de transport, par exemple le transporteur d'influx hépatique OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie. Le risque peut également être augmenté en cas d'association de Liptruzet avec des médicaments pouvant induire une myopathie tels que les fibrates et l'ézétimibe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :

Liptruzet :

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine.

Effets d'autres médicaments sur Liptruzet :

Ézétimibe :

Antiacides :

L'administration simultanée d'antiacides diminue le taux d'absorption d'ézétimibe mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité d'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption d'ézétimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Cholestyramine :

L'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-cholestérol observée liée à l'association Liptruzet et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (cf Posologie/Mode d'administration).

Ciclosporine :

Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7ᵉ jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux.

La prudence s'impose en cas d'instauration de Liptruzet pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant Liptruzet en association avec la ciclosporine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fibrates :

L'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; bien que ces augmentations ne soient pas considérées comme cliniquement significatives, l'association de Liptruzet avec les fibrates est déconseillée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Atorvastatine :

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 entraînent une augmentation importante des concentrations d'atorvastatine (voir le tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée si possible. Si l'association de ces médicaments avec Liptruzet est indispensable, une dose initiale et une dose maximale plus faibles de Liptruzet doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'association d'érythromycine avec des statines. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 et l'association avec Liptruzet peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible de Liptruzet doit être envisagée et une surveillance clinique du patient est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique de l'inhibiteur.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) :

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de l'atorvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec l'atorvastatine augmente les concentrations plasmatiques d'atorvastatine de 1,9 fois (voir tableau 1) ; par conséquent, la dose de Liptruzet ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 :

L'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple efavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Du fait du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur d'influx hépatique OATP1B1), l'administration simultanée de Liptruzet et de la rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps avec celle de la rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est toutefois pas connu et si l'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des protéines de transport :

Les inhibiteurs de protéines de transport (par exemple ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs d'influx hépatiques sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est pas connu. Si l'association ne peut être évitée, une réduction de la dose de Liptruzet et une surveillance clinique de l'efficacité sont recommandées (voir tableau 1).

Gemfibrozil/fibrates :

Le traitement par des fibrates seuls peut occasionnellement provoquer des événements indésirables musculaires, incluant une rhabdomyolyse. Le risque de ces événements peut être majoré en cas d'association de fibrates et d'atorvastatine.

Ézétimibe :

L'utilisation d'ézétimibe en monothérapie est associée à des effets secondaires musculaires incluant des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces effets secondaires peut donc être accru en cas d'association d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de son métabolite actif sont diminuées (d'environ 25 %) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant les effets hypolipidémiants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés en association que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique :

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par la coadministration d'acide fusidique systémique et de statine. Ce mécanisme d'interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients prenant cette association.

Si un traitement systémique par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Colchicine :

Bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études d'interactions entre l'atorvastatine et la colchicine, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine et la prudence s'impose en cas de prescription d'atorvastatine avec la colchicine.

Bocéprévir :

L'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas d'administration avec le bocéprévir. Si l'association avec Liptruzet est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par Liptruzet à la dose la plus faible possible et d'augmenter ensuite la posologie sous surveillance étroite jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité, sans dépasser une dose quotidienne de 10/20 mg. Chez les patients recevant déjà Liptruzet, la dose quotidienne de Liptruzet ne doit pas dépasser 10/20 mg lors d'un traitement concomitant par le bocéprévir.

Effets de Liptruzet sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Ézétimibe :

Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, et 3A4 ou la N-acétyltransférase.

Anticoagulants :

Dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en association à la warfarine ou à la fluindione. Si Liptruzet est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Atorvastatine :

Digoxine :

Après administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine sont légèrement augmentées. Une surveillance appropriée s'impose chez les patients traités par la digoxine.

Contraceptifs oraux :

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral a augmenté les concentrations plasmatiques de noréthistérone et d'éthinylestradiol.

Warfarine :

Dans une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine, l'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg par jour avec la warfarine a entraîné une faible diminution d'environ 1,7 seconde du temps de Quick pendant les 4 premiers jours de traitement ; la valeur s'est normalisée dans les 15 jours suivant le début du traitement par

l'atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions cliniquement significatives avec les anticoagulants aient été rapportés, le temps de Quick doit être déterminé avant l'instauration du traitement par Liptruzet chez les patients recevant des anticoagulants coumariniques, et assez fréquemment en début de traitement pour vérifier l'absence de modification significative de sa valeur. Une fois la stabilité du temps de Quick documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles recommandés habituellement pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être appliquée en cas de modification de la dose de Liptruzet ou d'arrêt du traitement. Le traitement par l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de Quick chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Tableau 1 : Effet des médicaments coadministrés sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament coadministré et schéma posologique	Atorvastatine		Liptruzet
	Dose (mg)	Modification de l'ASC[1]	Recommandation clinique[2]
Tipranavir 500 mg 2 x/jour/ritonavir 200 mg 2 x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	↑x 9,4	Si l'association avec Liptruzet est nécessaire, ne pas dépasser 10/10 mg de Liptruzet par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	↑x 8,7	
Lopinavir 400 mg 2 x/jour/ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	20 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑x 5,9	Si l'association avec Liptruzet est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles de Liptruzet sont recommandées. Aux doses de Liptruzet supérieures à 10/20 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Clarithromycine 500 mg 2 x/jour, 9 jours	80 mg 1 x/jour pendant 8 jours	↑x 4,4	
Saquinavir 400 mg 2 x/jour/ritonavir (300 mg 2 x/jour des jours 5 à 7, dose augmentée à 400 mg 2 x/jour le jour 8), jours 5 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑x 3,9	Si l'association avec Liptruzet est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles de Liptruzet sont recommandées. Aux doses de Liptruzet supérieures à 10/40 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Darunavir 300 mg 2 x/jour/ritonavir 100 mg 2 x/jour, 9 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑x 3,3	
Itraconazole 200 mg 1 x/jour, 4 jours	40 mg, DU	↑x 3,3	
Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour/ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑x 2,5	
Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	↑x 2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	↑x 1,7[3]	Pas de recommandation particulière.
Jus de pamplemousse, 240 mL 1 x/jour*	40 mg, DU	↑37 %	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse est déconseillée pendant le traitement par Liptruzet.
Diltiazem 240 mg 1 x/jour, 28 jours	40 mg, DU	↑51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Érythromycine 500 mg 4 x/jour, 7 jours	10 mg, DU	↑33 %[3]	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	↑18 %	Pas de recommandation particulière.
Cimétidine 300 mg 4 x/jour, 2 semaines	10 mg 1 x/jour pendant 4 semaines	↓inférieure à 1 %[3]	Pas de recommandation particulière.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4 x/jour, 2 semaines	10 mg 1 x/jour pendant 4 semaines	↓35 %[3]	Pas de recommandation particulière.
Efavirenz 600 mg 1 x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓41 %	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 7 jours (administrations simultanées)	40 mg, DU	↑30 %	Si l'association ne peut être évitée, l'administration simultanée de Liptruzet et de rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg, DU	↓80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	↑35 %	Association déconseillée.
Fénofibrate 160 mg 1 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	↑3 %	Association déconseillée.
Bocéprévir 800 mg 3 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	↑x 2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique des patients sont recommandées. La dose quotidienne de Liptruzet ne doit pas dépasser 10/20 mg pendant un traitement concomitant par le bocéprévir.
Elbasvir 50 mg + grazoprévir 200 mg, 1 x/jour, 13 jours	20 mg, DU	↑x 1,9	La dose quotidienne de Liptruzet ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg lors d'un traitement concomitant avec des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir

(1) Les données présentées sous forme « x » représentent un simple rapport entre l'administration concomitante des deux médicaments et l'atorvastatine seule (par ex, x 1 = pas de modification).
Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, pour la pertinence clinique.
* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme. La consommation d'un verre de 240 mL de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif orthohydroxylé. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des substances actives (atorvastatine et métabolites).
(3) Activité totale en équivalent d'atorvastatine.
Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».
DU = dose unique.

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament coadministré		Liptruzet
	Médicament/dose (mg)	Modification de l'ASC[1]	Recommandation clinique
80 mg 1 x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 x/jour, 20 jours	↑15 %	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.
40 mg 1 x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 x/jour, 2 mois - noréthistérone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	↑28 % ↑19 %	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1 x/jour pendant 15 jours	Phénazone* 600 mg, DU	↑3 %	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg, 2 x/jour, 14 jours	↓27 %	Pas de recommandation particulière.

(1) Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex 0 % = pas de modification).
* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a eu que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.
Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».
DU = dose unique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement (cf Contre-indications).

GROSSESSE :
L'athérosclérose est une maladie chronique et en général, l'arrêt des médicaments hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Liptruzet :
Liptruzet est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de Liptruzet pendant la grossesse.
L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates en gestation a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézétimibe/atorvastatine. Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Atorvastatine :
La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de l'atorvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Ézétimibe :
Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Liptruzet est contre-indiqué pendant l'allaitement. Du fait du risque potentiel d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Liptruzet ne doivent pas allaiter. Des études chez la rate ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si les substances actives de Liptruzet sont excrétées dans le lait maternel humain (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité avec Liptruzet.
Atorvastatine :
Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.
Ézétimibe :
Chez le rat, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Liptruzet n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La sécurité d'emploi de Liptruzet (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à Liptruzet) a été évaluée chez plus de 2400 patients dans 7 études cliniques.

Tableau des effets indésirables :
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Liptruzet	
Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Grippe
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, insomnie, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Étourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie sinusale
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Acné, urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Myalgies
Peu fréquent	Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue, malaise, œdème
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids

Paramètres biologiques :
Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ⩾ 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par Liptruzet. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de Liptruzet ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine :
Infections et infestations : Rhinopharyngite.
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : Thrombopénie.
Affections du système immunitaire : Hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie.
Troubles psychiatriques : Cauchemars.
Troubles du système nerveux : Hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique.
Affections oculaires : Vision floue, troubles visuels.
Affections de l'oreille et du labyrinthe : Acouphènes, perte d'audition.
Affections vasculaires : Hypertension.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux, douleur laryngopharyngée, épistaxis.
Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale.
Troubles hépatobiliaires : Hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale.
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Alopécie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myopathie/rhabdomyolyse, douleur de la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections des organes de reproduction et du sein : Gynécomastie.
Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration : Douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie.
Investigations : Leucocyturie.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon.
Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
- dysfonction sexuelle ;
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ⩾ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national

de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Liptruzet :

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisés avec surveillance de la fonction hépatique et du taux de CPK sérique.

Ézétimibe :

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour chez 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hyperlipidémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des événements indésirables. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable grave. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3000 mg/kg chez le chien.

Atorvastatine :

Du fait de la liaison importante de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres hypolipidémiants (code ATC : C10BA05).

Liptruzet (ézétimibe/atorvastatine) est un agent hypolipidémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène de cholestérol.

Mécanisme d'action :

Liptruzet :

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Liptruzet contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. Liptruzet réduit le cholestérol total (C-total) élevé, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de basse densité (non HDL-C) et augmente le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ézétimibe :

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, fibrates et stérols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent, avec des mécanismes distincts, une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de deux semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibait l'absorption du [^{14}C]-cholestérol mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol ou des vitamines liposolubles A et D.

Atorvastatine :

L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif sélectif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme de l'étape limitante responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol. Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol sont incorporés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être transportés vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à partir des VLDL et catabolisées essentiellement par l'intermédiaire de récepteurs ayant une affinité élevée pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux sériques de lipoprotéines en inhibant la HMG-CoA réductase et par conséquent, la biosynthèse de cholestérol dans le foie, et augmente le nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes pour amplifier la capture et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle induit une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL accompagnée d'une augmentation de la qualité des particules de LDL en circulation. L'atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population difficile à contrôler par les médicaments hypolipidémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les taux de cholestérol total (CT) (de 30 % à 46 %), de LDL-C (de 41 % à 61 %), d'apolipoprotéine B (de 34 % à 50 %) et de triglycérides (de 14 % à 33 %) tout en induisant des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d'hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, y compris les patients présentant un diabète non insulinodépendant.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans les études cliniques contrôlées, Liptruzet a entraîné des réductions significatives des taux de CT, LDL-C, Apo B et TG et augmenté le HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire :

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, 628 patients présentant une dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ézétimibe (10 mg), l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou une association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à Liptruzet (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Les patients recevant toute dose de Liptruzet ont été comparés à ceux recevant toute dose d'atorvastatine. Liptruzet a induit des diminutions significatives plus importantes du CT, du LDL-C, de l'Apo B, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significative plus importante du HDL-C que l'atorvastatine en monothérapie (voir tableau 3).

Tableau 3 : Réponse à Liptruzet chez des patients présentant une dyslipidémie primaire (Variation moyenne[a] en % à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale avant le traitement[b])

Traitement (dose quotidienne)	N	CT	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Non-HDL-C
Données combinées (toutes doses de Liptruzet)[c]	255	– 41	– 56	– 45	– 33	+7	– 52
Données combinées (toutes doses d'atorvastatine)[c]	248	– 32	– 44	– 36	– 24	+ 4	– 41
Ézétimibe 10 mg	65	– 14	– 20	– 15	– 5	+ 4	– 18
Placebo	60	+ 4	+ 4	+ 3	– 6	+ 4	+ 4
Liptruzet, par dose							
10/10	65	– 38	– 53	– 43	– 31	+ 9	– 49
10/20	62	– 39	– 54	– 44	– 30	+ 9	– 50
10/40	65	– 42	– 56	– 45	– 34	+ 5	– 52
10/80	63	– 46	– 61	– 50	– 40	+ 7	– 58
Atorvastatine, par dose							
10 mg	60	– 26	– 37	– 28	– 21	+6	– 34
20 mg	60	– 30	– 42	– 34	– 23	+ 4	– 39
40 mg	66	– 32	– 45	– 37	– 24	+ 4	– 41
80 mg	62	– 40	– 54	– 46	– 31	+3	– 51

a) Pour les triglycérides, variation en % médiane par rapport à la valeur initiale.

b) Valeur initiale, sans traitement hypolipidémiant.

c) Liptruzet (toutes doses combinées, 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg) a entraîné une réduction significative du CT, du LDL-C, de l'Apo B, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significative du HDL-C par rapport à l'atorvastatine (toutes doses combinées, 10 à 80 mg).

Dans une étude contrôlée, l'étude TEMPO (*Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia*), 184 patients ayant un taux de LDL-C ⩾ 2,6 mmol/L et ⩽ 4,1 mmol/L et un risque modéré à élevé de maladie coronarienne ont reçu l'atorvastatine 20 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à Liptruzet 10/20 mg) ou l'atorvastatine 40 mg pendant 6 semaines.

Liptruzet 10/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 40 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (– 20 % *versus* – 7 %), du LDL-C (– 31 % *versus* – 11 %), de l'Apo B (– 21 % *versus* – 8 %) et du non-HDL-C (– 27 % *versus* – 10 %). Pour le HDL-C et les TG, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant Liptruzet 10/20 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 40 mg (84 % *versus* 49 %).

Dans une étude contrôlée, l'étude EZ-PATH (*Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients*), 556 patients à risque cardiovasculaire élevé ayant un taux de LDL-C ⩾ 1,8 mmol/L et ⩽ 4,1 mmol/L ont reçu l'atorvastatine 40 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à Liptruzet 10/40 mg) ou l'atorvastatine 80 mg pendant 6 semaines.

Liptruzet 10/40 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 80 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (– 17 % *versus* – 7 %), du LDL-C (– 27 % *versus* – 11 %), de l'Apo B (– 18 % *versus* – 8 %), des TG (– 12 % *versus* – 6 %) et du non-HDL-C (– 23 % *versus* – 9 %). Pour le HDL-C, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant Liptruzet 10/40 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 80 mg (74 % *versus* 32 %).

Dans une étude contrôlée de 8 semaines, 308 patients présentant une hypercholestérolémie traités par l'atorvastatine et qui n'avaient pas atteint l'objectif de LDL-C du *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (objectif de LDL-C basé sur la valeur initiale du LDL-C et le statut de risque coronarien) ont été randomisés pour recevoir l'ézétimibe 10 mg ou le placebo en plus de leur traitement en cours par l'atorvastatine.

Parmi les patients qui n'avaient pas le taux cible de LDL-C lors de l'inclusion (environ 83 %), le nombre de patients ayant atteint leur objectif de LDL-C a été significativement plus élevé chez les patients recevant l'ézétimibe en association avec l'atorvastatine que chez ceux qui recevaient le placebo en association avec l'atorvastatine (67 % *versus* 19 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a induit une diminution significativement plus importante du LDL-C que le placebo associé à l'atorvastatine (25 % *versus* 4 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a également diminué significativement les taux de CT, d'Apo B et de TG par rapport au placebo associé à l'atorvastatine.

Dans une étude de phase II contrôlée de 12 semaines, 1539 patients à haut risque cardiovasculaire ayant un taux de LDL-C compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L traités par l'atorvastatine 10 mg par jour ont été randomisés pour recevoir : atorvastatine 20 mg, rosuvastatine 10 mg ou Liptruzet 10/10 mg. Après 6 semaines de traitement (période I), les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L avec l'atorvastatine 20 mg ont permuté pour recevoir l'atorvastatine 40 mg ou Liptruzet 10/20 mg pendant 6 semaines (période II) et les patients recevant la rosuvastatine 10 mg pendant la période I ont permuté pour recevoir la rosuvastatine 20 mg ou Liptruzet 10/20 mg. Les réductions du LDL-C et les comparaisons entre le groupe Liptruzet et les autres groupes de traitement sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réponse à Liptruzet * chez des patients à risque élevé ayant un taux de LDL-C lors de l'inclusion compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L sous atorvastatine 10 mg par jour

Traitement	N	Variation en pourcentage par rapport aux valeurs initiales[a]					
		CT	LDL-C	Apo B	TG[b]	HDL-C	Non-HDL-C
Période I							
Relais de l'atorvastatine 10 mg							
Liptruzet 10/10 mg	120	– 13,5	– 22,2	– 11,3	– 6,0	+ 0,6	– 18,3
Atorvastatine 20 mg	480	– 6,4[c]	– 9,5[c]	– 6,0[d]	– 3,9	– 1,1	– 8,1[c]
Rosuvastatine 10 mg	939	– 7,7[c]	– 13,0[c]	– 6,9[e]	– 1,1	+ 1,1	– 10,6[c]
Période II							
Relais de l'atorvastatine 20 mg							
Liptruzet 10/20 mg	124	– 10,7	– 17,4	– 9,8	– 5,9	+ 0,7	– 15,1
Atorvastatine 40 mg	124	– 3,8[f]	– 6,9[f]	– 5,4	– 3,1	+ 1,7	– 5,8[f]
Relais de la rosuvastatine 10 mg							
Liptruzet 10/20 mg	231	– 11,8	– 17,1	– 11,9	– 10,2	+ 0,1	– 16,2
Rosuvastatine 20 mg	205	– 4,5[f]	– 7,5[f]	– 4,1[f]	– 3,2[g]	+ 0,8	– 6,4[f]

* Association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à Liptruzet 10/10 mg ou Liptruzet 10/20 mg.

a) Les M-estimations (basées sur la méthode de Huber), l'IC à 95 % et la valeur p ont été déterminés par ajustement d'un modèle de régression robuste avec des termes pour le traitement et la valeur initiale.

b) Les variations en pourcentage de la moyenne géométrique des taux de TG par rapport aux valeurs initiales ont été calculées sur la base d'une rétrotransformation par exponentiation des moyennes des moindres carrés (MC) du modèle et exprimées sous forme de (moyenne géométrique - 1) multipliée par 100.

c) p < 0,001 *versus* Liptruzet 10/10.

d) p < 0,01 *versus* Liptruzet 10/10.

e) p < 0,05 *versus* Liptruzet 10/10.

f) p < 0,001 *versus* Liptruzet 10/20.

g) p < 0,05 *versus* Liptruzet 10/20.

Le tableau 4 ne comporte pas de données comparant les effets de Liptruzet 10/10 mg ou 10/20 mg à des doses supérieures à 40 mg d'atorvastatine ou 20 mg de rosuvastatine.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude MIRACL (*Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), des patients présentant un syndrome coronarien aigu (IDM sans onde Q ou angor instable) ont été randomisés pour recevoir l'atorvastatine 80 mg/jour (n = 1538) ou le placebo (n = 1548). Le traitement a été instauré pendant la phase aiguë après l'hospitalisation et a duré 16 semaines. L'atorvastatine 80 mg/jour a induit une réduction de 16 % (p = 0,048) du risque du critère principal composite : décès pour toute cause, IDM non fatal, arrêt cardiaque avec réanimation ou angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. Ce résultat a été dû principalement à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique (p = 0,018).

Liptruzet contient de l'atorvastatine. Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude ASCOTT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements coronariens fatals et non fatals a été évalué chez 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans ayant un taux de CT ⩽ 6,5 mmol/L et au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,3 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (p < 0,001) le risque relatif de : événements coronariens fatals plus IDM non fatals de 36 % (réduction du risque absolu : 1,1 %), événements cardiovasculaires totaux et procédures de revascularisation de 20 % (réduction du risque absolu : 1,9 %) et événements coronariens totaux de 29 % (réduction du risque absolu : 1,4 %).

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements cardiovasculaires a été évalué chez 2838 patients âgés de 40 à 75 ans diabétiques de type 2 ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et des taux de LDL-C ⩽ 4,1 mmol/L et de TG ⩽ 6,8 mmol/L. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,9 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (p < 0,05) : le taux d'événements cardiovasculaires majeurs de 37 % (réduction du risque absolu : 3,2 %), le risque d'accident vasculaire cérébral de 48 % (réduction du risque absolu : 1,3 %) et le risque d'infarctus du myocarde de 42 % (réduction du risque absolu : 1,9 %).

Prévention des événements cardiovasculaires :

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double insu, *versus* comparateur actif, évaluant l'association ézétimibe/simvastatine, 18 144 patients ont été inclus dans les 10 jours suivant une hospitalisation pour syndrome coronarien aigu (SCA ; infarctus du myocarde aigu ou angor instable). Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9067) soit simvastatine 40 mg (n = 9077) et ont été suivis pendant une période médiane de 6,0 ans.

Les patients avaient un âge moyen de 63,6 ans ; 76 % étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne, et 27 % étaient diabétiques. La valeur moyenne du LDL-C au moment de l'événement qualifiant l'entrée dans l'étude était de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) pour ceux déjà sous traitement hypolipidémiant (n = 6390) et de 101 mg/dL (2,6 mmol/L) pour ceux sans traitement hypolipidémiant antérieur (n = 11 594). Avant l'hospitalisation pour le SCA, qualifiant l'inclusion dans l'étude, 34 % des patients étaient sous traitement par statine. Après un an, le LDL-C moyen des patients toujours sous traitement était de 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) dans le groupe simvastatine en monothérapie.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur (défini comme infarctus du myocarde non fatal, angor instable documenté nécessitant une hospitalisation, ou intervention de revascularisation coronaire intervenant au moins 30 jours après la randomisation des groupes de traitement) et l'AVC non fatal. L'étude a démontré que le traitement par ézétimibe ajouté à la simvastatine apporte un bénéfice supplémentaire en réduisant le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur et l'AVC non fatal, comparé au traitement par simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, p = 0,016). Le critère d'évaluation principal est survenu chez 2572 des 9067 patients (taux de survie à 7 ans selon Kaplan-Meier [KM] de 32,72 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 2742 des 9077 patients (taux de survie à 7 ans selon KM de 34,67 %) dans le groupe simvastatine seule (voir figure 1 et tableau 5). Ce bénéfice supplémentaire devrait être similaire avec la coadministration d'ézétimibe et d'atorvastatine. La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque.

Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC ; cependant il y a eu une petite augmentation non significative d'AVC hémorragique dans le groupe ézétimibe/simvastatine en comparaison avec le groupe simvastatine seule. Le risque d'AVC hémorragique lorsqu'ézétimibe est coadministré avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long terme.

L'effet du traitement de l'association ézétimibe/simvastatine était généralement cohérent sur l'ensemble des résultats recueillis dans de nombreux sous-groupes, incluant sexe, âge, origine ethnique, antécédent de diabète, taux de lipides à l'inclusion, traitement antérieur par statine, antécédent d'AVC, et hypertension.

Figure 1 : Effet d'ézétimibe/simvastatine sur le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur ou l'AVC non fatal

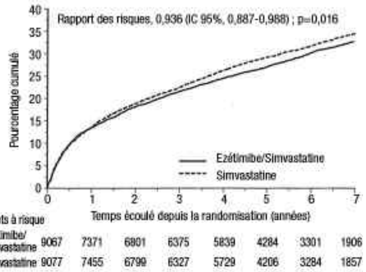

Tableau 5 : Événements cardiovasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés d'IMPROVE-IT

Résultat					
Ézétimibe/Simvastatine 10/40 mg[(a)] (N = 9067)		Simvastatine 40 mg[(b)] (N = 9077)		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur P
n	K-M %[(c)]	n	K-M %[(c)]		
Critère d'efficacité composite principal					
(décès cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non fatal)					
2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887 ; 0,988)	0,016
Composants du critère d'efficacité composite principal et choix des critères d'efficacité (premières apparitions d'un événement défini pouvant survenir à tout moment)					
Décès cardiovasculaire					
537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887 ; 1,127)	0,997
Événement coronarien majeur :					
- *Infarctus non fatal*					
945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798 ; 0,950)	0,002
- *Angor instable exigeant une hospitalisation*					
156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846 ; 1,326)	0,618
- *Intervention de revascularisation coronaire après 30 jours*					
1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886 ; 1,012)	0,107
AVC non fatal					
245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678 ; 0,949)	0,010

a) 6 % ont reçu des doses plus fortes d'ézétimibe/simvastatine 10/80 mg.

b) 27 % ont reçu des doses plus fortes de simvastatine 80 mg.

c) Taux de survie à 7 ans selon Kaplan-Meier.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :
Une étude randomisée, en double aveugle d'une durée de 12 semaines a été réalisée chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n = 36) recevant 40 mg d'atorvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose d'atorvastatine de 40 à 80 mg (n = 12) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 2 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg d'atorvastatine. L'association d'ézétimibe et d'atorvastatine à doses équivalentes à Liptruzet (doses de 10/40 mg et 10/80 mg combinées, n = 24) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 19 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg d'atorvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine à doses équivalentes à Liptruzet (10/80 mg, n = 12), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 25 % par rapport à la valeur initiale avec l'atorvastatine 40 mg.
Après avoir terminé l'étude de 12 semaines, les patients éligibles (n = 35) qui recevaient l'atorvastatine 40 mg lors de l'inclusion ont été affectés pour recevoir l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à Liptruzet 10/40 mg pendant 24 mois supplémentaires. Après au moins 4 semaines de traitement, la dose d'atorvastatine pouvait être doublée à une dose maximale de 80 mg. A la fin des 24 mois, Liptruzet (doses de 10/40 mg et 10/80 mg combinées) avait induit une diminution du LDL-C concordant avec celle observée dans l'étude de 12 semaines.
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Liptruzet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'hypercholestérolémie et de dyslipidémie mixte (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liptruzet :
La bioéquivalence de Liptruzet et de l'administration concomitante de doses correspondantes d'ézétimibe et d'atorvastatine sous forme de comprimés séparés a été démontrée.

Absorption :
Liptruzet :
Les effets d'un repas riche en graisses sur la pharmacocinétique de l'ézétimibe et de l'atorvastatine administrés sous forme de comprimés de Liptruzet sont comparables à ceux rapportés pour chacun des deux médicaments.
Ézétimibe :
Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaison conduisant à la formation d'un composé glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glycuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée car le produit est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux adaptés aux injections.
L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisse) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés de 10 mg.
Atorvastatine :
Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; la concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution :
Ézétimibe :
La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7 % pour l'ézétimibe et de 88 à 92 % pour l'ézétimibe-glycuronide.
Atorvastatine :
Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ⩾ 98 %.

Biotransformation :
Ézétimibe :
L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II) suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces étudiées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.
Atorvastatine :
L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glucuroconjugaison. *In vitro*, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle exercée par l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase circulante sont attribués aux métabolites actifs.

Élimination :
Ézétimibe :
Chez l'homme, après administration orale ^{14}C-ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93 % de la radioactivité totale du plasma. Environ 78 % de la radioactivité est retrouvée dans les selles et 11 % dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.
Atorvastatine :
L'atorvastatine est éliminée essentiellement par voie biliaire après un métabolisme hépatique et/ou extrahépatique. Cependant, le médicament ne semble pas subir de cycle entérohépatique significatif. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.
L'atorvastatine est un substrat du transporteur d'efflux BCRP.

Population pédiatrique :
Ézétimibe :
L'absorption et le métabolisme de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant et l'adolescent (10 à 18 ans) et chez l'adulte. D'après les données sur l'ézétimibe total, il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre l'adolescent et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents (âgés de 9 à 17 ans) est limitée aux patients avec HFHo ou sitostérolémie.
Atorvastatine :
Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 (N = 15) ou au stade 2 (N = 24) de Tanner présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux initial de LDL-C ⩾ 4 mmol/L ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine comprimés pelliculés une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle de PK de population de l'atorvastatine. Chez les patients pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine a semblé comparable à celle observée chez les adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à l'o-hydroxy-atorvastatine.

Sujets âgés :
Ézétimibe :
Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (⩾ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-cholesterol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et jeunes traités par l'ézétimibe.
Atorvastatine :
Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipidémiants sont comparables à ceux observés dans les populations de patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique :
Ézétimibe :
Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) par rapport aux sujets sains. Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois le jour 1 et le jour 14, par rapport aux volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, l'ézétimibe n'est pas recommandé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Atorvastatine :
Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont considérablement augmentées (augmentation d'environ 16 fois pour la Cmax et d'environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique d'origine alcoolique (grade B de Child-Pugh).

Insuffisance rénale :
Ézétimibe :
Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, clairance moyenne de la créatinine ⩽ 30 mL/min/1,73 m²), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC de l'ézétimibe total, d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains (n = 9).
Dans cette étude, chez un autre patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments dont la ciclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure.
Atorvastatine :
L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou les effets hypolipidémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Sexe :
Ézétimibe :
Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20 %) chez la femme que chez l'homme. La diminution du LDL-C et la sécurité d'emploi sont comparables chez l'homme et la femme traités par ézétimibe.
Atorvastatine :
Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (femmes : Cmax plus élevée d'environ 20 % et ASC plus basse d'environ 10 %). Ces différences n'ont pas de pertinence clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives des effets hypolipidémiants entre les hommes et les femmes.

Polymorphisme du gène SLCO1B1 :
Atorvastatine :
La captation hépatique de tous les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, l'exposition à l'atorvastatine peut être augmentée, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine (ASC) 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521TT). Une diminution de la captation hépatique d'atorvastatine d'origine génétique est également possible chez ces patients. Les conséquences possibles sur l'efficacité ne sont pas connues.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Liptruzet :
Dans les études de trois mois associant ézétimibe et atorvastatine chez le rat et le chien, les effets toxiques observés ont été essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Les anomalies histopathologiques caractéristiques des statines étaient limitées au foie. Certains effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Cela est imputé à des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées suite à l'administration de l'association.
L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates gestantes a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézétimibe/atorvastatine (1000/108,6 mg/kg). Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.
Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas montré de potentiel génotoxique de l'ézétimibe administré seul ou en association avec l'atorvastatine.

Ézétimibe :
Les études de toxicité chronique de l'ézétimibe réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant 4 semaines par ézétimibe ⩾ 0,03 mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. L'interprétation de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu.
Les tests de cancérogenèse à long terme de l'ézétimibe ont été négatifs.
L'ézétimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle, ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, ni sur le développement pré- ou postnatal. L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1000 mg/kg/jour.

Atorvastatine :
L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une série de quatre tests *in vitro* et d'un test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas été cancérogène chez le rat, mais après administration de doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée), il a été observé des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Des données issues des études expérimentales chez l'animal indiquent que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effets sur la fertilité et n'a pas été tératogène ; cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses maternotoxiques. Chez le rat, un retard de développement des petits et une réduction de la survie postnatale ont été observés pendant l'exposition des mères à des doses élevées d'atorvastatine. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez la rate. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'oxygène.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400928004895 (2014, RCP rév 18.07.17) 30 cp à 10 mg/10 mg.
3400928005328 (2014, RCP rév 07.08.17) 30 cp à 10 mg/20 mg.
3400928005557 (2014, RCP rév 18.07.17) 30 cp à 10 mg/40 mg.
3400928005786 (2014, RCP rév 18.07.17) 30 cp à 10 mg/80 mg.

Prix : 46,80 € (boîte de 30 cp tous dosages).
Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans les seules indications :
- chez les adultes avec hypercholestérolémie (familiale hétérozygote, homozygote ou non familiale) ou une dyslipidémie mixte non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie lorsque l'utilisation d'une association est appropriée ;
- chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézétimibe aux mêmes doses, dans le cadre d'un traitement de substitution.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

LIPUR ®
gemfibrozil

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 450 mg (ovale, biconvexe ; blanc) : Boîte de 60, sous plaquettes (PVC/Aluminium).

COMPOSITION
p cp

Gemfibrozil (DCI) .... 450 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, silice colloïdale (anhydre), polysorbate 80 (E433), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, polydiméthylsiloxane, polyéthylèneglycol 6000.

INDICATIONS
Lipur 450 mg, comprimé pelliculé, est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :
- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- Hypercholestérolémie primaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

Prévention primaire :

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier événement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée (cf Pharmacodynamie).

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Avant l'instauration d'un traitement par gemfibrozil, les patients ayant une hypothyroïdie ou un diabète doivent être équilibrés le mieux possible et placés sous un régime hypolipémiant standard, qui doit être poursuivi pendant le traitement.

Lipur 450 mg, comprimé pelliculé doit être pris par voie orale.

POSOLOGIE :

Adulte :

La posologie est de 900 mg à 1200 mg par jour.

La seule dose dont l'effet sur la morbidité a été documenté est de 1200 mg par jour.

La dose de 1200 mg doit être prise à raison de 600 mg deux fois par jour, une demi-heure avant le petit déjeuner et une demi-heure avant le dîner.

La dose de 900 mg doit être prise en une seule fois une demi-heure avant le dîner.

Sujet âgé (plus de 65 ans) :

Posologie et mode d'administration identiques à ceux de l'adulte.

Enfants et adolescents :

Le traitement par gemfibrozil n'a pas été étudié chez l'enfant. En raison du manque de données, l'utilisation de Lipur n'est pas recommandée chez l'enfant.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 et 30 à < 50 ml/min/1,73 m^2 respectivement), le traitement doit débuter à la posologie de 900 mg par jour et la fonction rénale doit être contrôlée avant d'augmenter la posologie. Lipur 450 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Le gemfibrozil est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique (cf Contre-indications).

CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Antécédents ou présence d'une atteinte de la vésicule biliaire ou des voies biliaires, y compris une lithiase vésiculaire.
- Administration concomitante de répaglinide ou de dasabuvir (cf Interactions) ou de simvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Antécédents de photosensibilisation ou de réaction phototoxique pendant un traitement par des fibrates.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Atteintes musculaires (myopathie/rhabdomyolyse) :

Des cas de myosite, de myopathie et d'élévation importante de la créatine phosphokinase ont été rapportés avec le gemfibrozil. De rares cas de rhabdomyolyse ont également été mentionnés.

Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale) ; dans ces conditions, le traitement doit être arrêté.

Traitement concomitant par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :

L'administration concomitante du gemfibrozil avec la simvastatine est contre-indiquée. Des cas de myosite sévère avec une forte augmentation de la créatine kinase et une myoglobinurie (rhabdomyolyse) ont été rapportés lors de l'administration concomitante du gemfibrozil avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (cf Contre-indications, Interactions). Des interactions pharmacocinétiques peuvent également se produire (cf également Interactions) et des ajustements posologiques peuvent être nécessaires.

Le bénéfice d'une diminution supplémentaire des taux de lipides par l'association de gemfibrozil à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être évalué soigneusement par rapport aux risques potentiels d'une telle association et la surveillance clinique est recommandée.

Un dosage de la créatinine phosphokinase (CPK) doit être pratiqué avant le début d'un traitement associant le gemfibrozil et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase chez les patients ayant des facteurs prédisposants de rhabdomyolyse, à savoir :
- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- alcoolisme,
- âge supérieur à 70 ans,
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase.

Chez la plupart des patients insuffisamment contrôlés par un hypolipémiant en monothérapie, quel qu'il soit, une évaluation du bénéfice/risque d'un traitement associant un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et du gemfibrozil, prenant en compte le risque de survenue de myopathie sévère, de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale aiguë doit être effectuée.

Administration chez les patients présentant une lithiase vésiculaire :

Le gemfibrozil peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, en majorant le risque de formation de calculs biliaires.

Des cas de lithiase biliaire ont été rapportés avec le gemfibrozil. En cas de suspicion de lithiase biliaire, des examens de la vésicule biliaire sont recommandés. Le traitement par gemfibrozil doit être arrêté en présence de calculs biliaires.

Contrôle de la lipidémie :

Il est nécessaire de contrôler régulièrement la lipidémie pendant le traitement par gemfibrozil. Une augmentation paradoxale du cholestérol (total et du LDL) peut parfois être observée chez les patients présentant une hypertriglycéridémie. Si la réponse est insuffisante après trois mois de traitement aux doses recommandées, le traitement doit être arrêté et des moyens thérapeutiques différents doivent être envisagés.

Contrôle de la fonction hépatique :

Des élévations des ALAT et des ASAT, de la phosphatase alcaline, de la LDH, de la CK et de la bilirubine ont été rapportées. Elles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement par gemfibrozil. Il est par conséquent nécessaire de contrôler régulièrement la fonction hépatique. Le traitement par gemfibrozil doit être arrêté si les anomalies persistent.

Surveillance de la numération sanguine :

Il est recommandé de contrôler régulièrement la numération sanguine pendant les douze premiers mois de traitement par gemfibrozil. De rares cas d'anémie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'éosinophilie et d'hypoplasie de la moelle osseuse ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Interactions avec d'autres médicaments (cf Contre-indications, Interactions) :

Administration concomitante avec des substrats de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 et OATP1B1 :

Le profil d'interactions du gemfibrozil est complexe, et il se traduit par une exposition accrue à plusieurs médicaments s'ils sont administrés de manière concomitante avec le gemfibrozil.

Le gemfibrozil inhibe fortement les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 et UDP-glucuronyltransférase (UGTA1 et UGTA3) et inhibe également le polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) (cf Interactions). Par ailleurs, le gemfibrozil est métabolisé en gemfibrozil 1-O-β-glucuronide qui inhibe également les CYP2C8 et OATP1B1.

Administration concomitante avec des hypoglycémiants :

Des réactions hypoglycémiques ont été rapportées après l'administration concomitante de gemfibrozil et d'agents hypoglycémiants (agents oraux et insuline). Le contrôle de la glycémie est recommandé.

Administration concomitante avec des anticoagulants :

Le gemfibrozil peut potentialiser les effets des anticoagulants antagonistes de la vitamine K coumariniques, tels que la warfarine, l'acénocoumarol ou le phenprocoumone. L'administration concomitante de gemfibrozil avec ces anticoagulants nécessite une surveillance attentive du temps de prothrombine (INR - International Normalised Ratio). La prudence est recommandée lorsque de tels anticoagulants antagonistes de la vitamine K de type coumariniques sont administrés en association avec le gemfibrozil. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de l'anticoagulant pour maintenir un taux de prothrombine acceptable (cf Interactions).

INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le profil d'interaction du gemfibrozil est complexe. Des études *in vivo* indiquent que le gemfibrozil et son métabolite, le gemfibrozil 1-O-β-glucuronide, sont des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (une enzyme importante pour le métabolisme de substances telles que le dabrafénib, l'enzalutamide, le lopéramide, le montélukast, le répaglinide, la rosiglitazone, la pioglitazone, le dasabuvir et le paclitaxel). La coadministration de gemfibrozil et de répaglinide ou de dasabuvir est contre-indiquée (cf Contre-indications). Par ailleurs, une réduction de la dose des médicaments essentiellement métabolisés par l'isoenzyme CYP2C8 peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante de gemfibrozil. Des études *in vitro* ont montré que le gemfibrozil est un inhibiteur puissant du CYP2C9 (enzyme impliquée dans le métabolisme de la warfarine et du glimépiride, entre autres), mais également des CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1, et UGTA1 et UGTA3 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le gemfibrozil 1-O-β-glucuronide inhibe également le OATP1B1.
- Répaglinide : chez des volontaires sains, la coadministration avec le gemfibrozil a augmenté l'ASC et la Cmax du répaglinide d'un facteur de 8,1 et 2,4, respectivement. Dans la même étude, l'association du gemfibrozil et de l'itraconazole augmentait l'ASC et la Cmax du répaglinide d'un facteur de 19,4 et 2,8, respectivement. Par ailleurs, la coadministration avec le gemfibrozil ou avec le gemfibrozil et l'itraconazole prolongeait ses effets hypoglycémiants. Par conséquent, l'association du gemfibrozil et du répaglinide majore le risque d'hypoglycémie sévère et est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Dasabuvir : la coadministration de gemfibrozil et de dasabuvir a augmenté l'ASC et la Cmax (ratios : 11,3 et 2,01, respectivement) du fait de l'inhibition du CYP2C8. L'augmentation de l'exposition au dasabuvir peut majorer le risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est pourquoi la coadministration de gemfibrozil et de dasabuvir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Enzalutamide : chez les volontaires sains ayant reçu une seule dose de 160 mg d'enzalutamide après 600 mg de gemfibrozil deux fois par jour, l'ASC du métabolite actif d'enzalutamide plus (N-desméthyl-enzalutamide) a été augmentée de 2,2 fois et la Cmax correspondante a diminué de 16 %. Une augmentation de l'exposition à l'enzalutamide peut augmenter le risque de convulsions. Le traitement concomitant du gemfibrozil et de l'enzalutamide devrait être évité. Si la coadministration est jugée nécessaire, la dose d'enzaltamide devra être diminuée.
- Rosiglitazone : l'administration du gemfibrozil avec la rosiglitazone doit être envisagée avec prudence. L'administration concomitante a provoqué une multiplication par 2,3 de l'exposition systémique à la rosiglitazone, probablement par inhibition de l'isoenzyme CYP2C8 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :
  L'administration concomitante du gemfibrozil avec la simvastatine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). En règle générale, l'association de gemfibrozil et d'une statine doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de fibrates seuls est parfois associée à une myopathie. Un risque accru d'évènements indésirables musculaires, dont une rhabdomyolyse, a été mentionné en cas d'administration concomitante de fibrates et de statines.
  Il a également été observé que le gemfibrozil a des effets sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de la lovastatine, de la pravastatine et de la rosuvastatine. Le gemfibrozil a provoqué une multiplication par 3 environ de l'ASC de la forme acide de la simvastatine, peut-être en raison de l'inhibition de la glucoronidation par les UGTA1 et UGTA3, et une multiplication par 3 de l'ASC de la pravastatine, qui peut être due à une interférence avec les protéines de transport. Une étude a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 80 mg de rosuvastatine à des volontaires sains prenant du gemfibrozil (600 mg deux fois par jour) entraînait une multiplication par 2,2 de la Cmax moyenne et par 1,9 de l'ASC moyenne de la rosuvastatine.
- Anticoagulants : le gemfibrozil peut potentialiser les effets des anticoagulants antagonistes de la vitamine K coumariniques, tels que la warfarine, l'acénocoumarol ou le phenprocoumone. L'administration concomitante de gemfibrozil avec ces anticoagulants nécessite une surveillance attentive du temps de prothrombine (INR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bexarotène : l'administration concomitante de gemfibrozil et de bexarotène est déconseillée. Une analyse de population des concentrations plasmatiques de bexarotène chez des patients présentant un lymphome cutané à cellules T a montré que l'administration concomitante de gemfibrozil provoquait une élévation substantielle des taux plasmatiques de bexarotène.
- Acides biliaires, résines : la biodisponibilité du gemfibrozil peut être diminuée en cas d'administration simultanée avec des résines en granulés telles que le colestipol. Il est recommandé de respecter un intervalle de deux heures ou plus entre la prise des deux produits.
- Colchicine : l'administration concomitante de la colchicine avec le gemfibrozil peut augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Ce risque peut être augmenté chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Une surveillance clinique et biologique est recommandée, particulièrement au début de l'association.

Le gemfibrozil étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est possible qu'il entraîne une interaction en déplaçant d'autres médicaments.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Lipur chez la femme enceinte. Les études sur l'animal ne sont pas suffisamment claires pour permettre de tirer des conclusions sur la grossesse et le développement du fœtus (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Lipur ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité évidente.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas d'informations sur le passage du gemfibrozil dans le lait maternel. Lipur ne doit pas être administré en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :

Des diminutions réversibles de la fertilité des mâles ont été observées dans des études de toxicité sur la reproduction chez le rat (cf Sécurité préclinique).

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Dans des cas isolés, des étourdissements et des troubles visuels ayant une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peuvent survenir.

EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquents sont de type digestif et sont observés chez approximativement 7 % des patients. En général, ces effets indésirables ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, en utilisant la convention qui suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), en incluant les notifications isolées.

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Aplasie médullaire, anémie sévère, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, baisse de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, céphalées
Rare	Neuropathie périphérique, paresthésie, étourdissements, somnolence
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Œdème laryngé
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie
Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale, constipation, flatulences
Rare	Pancréatite, appendicite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique, hépatite, lithiase biliaire, cholécystite, anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eczéma, éruption
Rare	Angio-œdème, dermatite exfoliante, urticaire, dermatite, alopécie, réaction de photosensibilité, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Rhabdomyolyse, myopathie, myosite, faiblesse musculaire, synovite, myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Investigations	
Rare	Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, baisse du nombre de globules blancs, élévation de la créatine phosphokinase sanguine

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés. Les symptômes observés lors d'un surdosage ont été des crampes abdominales, des augmentations anormales des enzymes hépatiques, des diarrhées, une augmentation du taux de CPK, des douleurs musculaires et des articulations, des nausées et des vomissements. Les patients ont complètement guéri. Un traitement symptomatique doit être instauré en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiant/fibrates (code ATC : C10AB04).

Le gemfibrozil est un acide phénoxypentanoïque non halogéné. C'est un agent hypolipémiant qui régule les fractions lipidiques.

Le mécanisme d'action du gemfibrozil n'a pas été démontré de manière définitive. Chez l'homme, le gemfibrozil stimule la lipolyse périphérique des lipoprotéines riches en triglycérides telles que les VLDL et les chylomicrons (par stimulation de la lipoprotéine lipase - LPL). Le gemfibrozil inhibe également la synthèse hépatique des VLDL. Le gemfibrozil augmente les sous-fractions HDL_2 et HDL_3 et les apolipoprotéines A-I et A-II.

Les études chez l'animal semblent indiquer que le gemfibrozil augmente le catabolisme (turnover) et l'élimination du cholestérol par le foie.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

Dans l'étude Helsinki Heart Study, étude contrôlée contre placebo menée chez 4081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycéridémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg 2 fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL. Le taux cumulé des critères cardiaques (décès d'origine cardiaque et infarctus du myocarde non fatal) pendant un suivi de 5 ans a été de 27,3/1000 dans le groupe gemfibrozil (56 sujets) et de 41,4/1000 dans le groupe placebo (84 sujets), soit une réduction du risque relatif de 34 % (intervalle de confiance à 95 % : 8,2 à 52,6 ; p < 0,02) et une réduction du risque absolu de 1,4 % dans le groupe gemfibrozil, comparativement au placebo. Les réductions d'infarctus du myocarde non fatals et de décès cardiaques ont été de 37 % et 26 % respectivement. Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique.

L'étude VA-HIT est une étude réalisée en double aveugle, comparant le gemfibrozil (1200 mg par jour) à un placebo chez 2531 hommes ayant des antécédents de maladie coronarienne, un taux de HDL-cholestérol inférieur à 40 mg/dl (1,0 mmol/l) et un taux normal de LDL-cholestérol. Après 1 an de traitement, le taux moyen de HDL-cholestérol était 6 % plus élevé, et le taux moyen de triglycérides était de 31 % plus bas dans le groupe traité par le gemfibrozil par rapport au groupe recevant un placebo. Le critère principal incluant la survenue d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès d'origine cardiaque est survenu chez 17,3 % des patients traités par le gemfibrozil et chez 21,7 % des patients recevant un placebo (réduction de 22 % du risque relatif ; IC à 95 % ; 7 à 35 % ; p = 0,006). Parmi les critères secondaires, il a été observé chez les patients traités par le gemfibrozil, une réduction du risque relatif de 25 % (IC à 95 % ; 6 à 47 % ; p = 0,10) pour les accidents vasculaires cérébraux, de 24 % (IC à 95 % ; 11 à 36 % ; p < 0,001) pour le critère combiné incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux confirmés, de 59 % (IC à 95 % ; 33 à 75 % ; p < 0,001) pour les accidents ischémiques transitoires, et de 65 % (IC à 95 % ; 37 à 80 % ; p < 0,001) pour l'endartérectomie carotidienne.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le gemfibrozil est bien absorbé par le tube digestif et sa biodisponibilité est proche de 100 %. Comme la présence d'aliments peut altérer légèrement sa biodisponibilité, le gemfibrozil doit être pris 30 minutes avant un repas. Le pic plasmatique est atteint en une à deux heures. Une Cmax de l'ordre de 15 à 25 mg/l est observée après administration de deux doses quotidiennes de 600 mg.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 9 à 13 litres. La liaison aux protéines plasmatiques du gemfibrozil et de son principal métabolite est d'au moins 97 %.

Biotransformation :

Le gemfibrozil subit une oxydation d'un groupement méthyle pour former successivement un hydroxyméthyle et un métabolite carboxyle (le principal métabolite). Ce métabolite du gemfibrozil possède une faible activité comparativement à son composé mère et sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures. La glucuronoconjugaison en gemfibrozil 1-O-β-glucuronide est une autre voie d'élimination importante du gemfibrozil chez l'humain.

On ne connaît pas les enzymes impliquées dans le métabolisme du gemfibrozil. Le profil d'interaction du gemfibrozil et de ses métabolites est complexe (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le gemfibrozil inhibe les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 et OATP1B1. Le gemfibrozil 1-O-β-glucuronide inhibe également le CYP2C8 et le OATP1B1.

Élimination :

Le gemfibrozil est éliminé essentiellement par voie métabolique. Près de 70 % de la dose humaine administrée sont excrétés dans l'urine, essentiellement sous forme conjuguée et de métabolites. Moins de 6 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. On retrouve 6 % de la dose dans les fèces. La clairance totale du gemfibrozil est de l'ordre de 100 à 160 ml/min et sa demi-vie d'élimination est de 1,3 à 1,5 heure. La pharmacocinétique est linéaire dans la fenêtre thérapeutique.

Groupes de patients particuliers :

Il n'a pas été mené d'études pharmacocinétiques chez les insuffisants hépatiques. Il existe des données limitées chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et chez des insuffisants rénaux sévères non dialysés. Des données limitées étayent l'administration de doses pouvant aller jusqu'à 1200 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée qui ne reçoivent pas un autre hypolipémiant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude de deux ans sur le gemfibrozil, des cataractes sous-capsulaires se sont développées chez 10 % (cataracte bilatérale) et 6,3 % (cataracte unilatérale) des rats traités à dix fois la dose humaine.

Dans une étude de carcinogénicité chez la souris à des posologies correspondant à 0,1 et 0,7 fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC), il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de tumeurs comparativement aux témoins. Dans une étude de carcinogénicité chez le rat à des doses correspondant à 0,2 et 1,3 fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC), l'incidence de nodules hépatiques bénins et de carcinomes hépatiques a été significativement plus élevée chez les mâles recevant une dose élevée, et l'incidence de carcinomes hépatiques a également augmenté chez les mâles traités par une dose faible, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative.

Les tumeurs hépatiques induites par le gemfibrozil et par les autres fibrates chez les petits rongeurs sont généralement considérées comme liées à la prolifération extensive des peroxysomes chez ces espèces et donc, de pertinence clinique mineure.

Chez le rat mâle, le gemfibrozil a également induit des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. La pertinence clinique de cette observation est minime.

Dans des études de toxicité de reproduction, l'administration de gemfibrozil pendant dix semaines à des rats mâles, à des posologies correspondant à deux fois environ la dose humaine (sur la base de la surface corporelle), a provoqué une baisse de la fertilité. La fertilité a été restaurée après une période de sevrage de huit semaines. Aucun effet tératogène du gemfibrozil n'a été observé chez le rat ou le lapin. L'administration de doses représentant 1 fois et 3 fois la dose humaine (sur la base de la surface corporelle) à des lapines pendant l'organogenèse a induit une diminution dose-dépendante de la taille de la portée. L'administration de 0,6 et 2 fois la dose humaine (sur la base de la surface corporelle) de gemfibrozil à des rates du 15e jour de gestation jusqu'au sevrage a provoqué des diminutions dose-dépendantes du poids à la naissance et l'absence de croissance des petits pendant l'allaitement. Une toxicité maternelle a été observée dans les deux espèces et la pertinence clinique de la diminution de la taille de la portée chez le lapin et du poids des petits chez le rat est incertaine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932606351 (1982, RCP rév 05.05.17).

Prix : 10,88 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

LISVY voie cutanée

éthinylestradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

LITHIAGEL voie orale

alumine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Urologie, Néphrologie / Insuffisance rénale

LITHIODERM 8 % gel

lithium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel : Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Gluconate de lithium	2,4 g

(soit en lithium élément : 82,44 mg/tube)

Excipients : carbomère (carbopol 980), glycérol, hydroxyde de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement topique de la dermite séborrhéique du visage de l'adulte immunocompétent.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 applications par jour, 1 le matin et 1 le soir pendant 2 mois.

Appliquer le gel sur l'ensemble du visage en couche mince sur une peau propre et sèche, en massant légèrement jusqu'à pénétration du produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas administrer de traitement concomitant par lithium par voie orale et/ou topique.

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence de données cliniques avec le lithium utilisé par voie locale, et bien que les doses appliquées soient faibles, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas administrer ce médicament au cours du premier trimestre de la grossesse.

En effet, l'administration de lithium aux doses utilisées en psychiatrie est à l'origine d'un effet malformatif touchant essentiellement le cœur.

ALLAITEMENT : L'utilisation de ce médicament est possible au cours de l'allaitement ; cependant, Lithioderm gel ne doit pas être appliqué sur les seins.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lithioderm gel est généralement bien toléré. A l'application, de rares cas de sensation de brûlure ou de majoration de l'érythème ont été rapportés, le plus souvent transitoires.

En raison de la présence de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Les mécanismes d'action du lithium dans le traitement de la dermite séborrhéique sont incomplètement connus. Les données *in vitro* montrent que le lithium présente :

- Une action antifongique sur Malassezia furfur, qui serait liée à l'inhibition par le lithium de la production d'acides gras libres à partir des phospholipides membranaires.
- Une activité anti-inflammatoire, d'une part, en diminuant la production des leucotriènes et des prostaglandines par blocage des acides gras libres, notamment l'acide arachidonique, et, d'autre part, en augmentant la production de l'interleukine 10 et en diminuant l'expression des Toll Like Récepteurs TLR2 et TLR4 kératinocytaires par la voie de l'immunité innée cutanée.
  Toutefois, il n'est pas clairement démontré que les modifications métaboliques observées (augmentation de L'IL 10 et diminution des TLR2 et TLR4) soient corrélées à un effet thérapeutique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les mesures du passage systémique *in vivo* ainsi que sur un modèle *in vitro* suggèrent une résorption généralement faible du lithium après application cutanée de Lithioderm gel 8 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935952417 (2002, RCP rév 06.06.11).

Prix : 8,95 € (tube de 30 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LABCATAL

7, rue Roger-Salengro. CS 30045

92541 Montrouge cdx

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21

E-mail : contact@labcatal.com

Site web : www.labcatal.com

LITHIUM OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

LIVIAL ®

tibolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2,5 mg (blanc) : Boîte de 28, sous plaquette.

COMPOSITION	*p cp*
Tibolone (DCI)	2,50 mg

Excipients : amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, palmitate d'ascorbyle, lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an.

L'expérience du traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

Pour toutes les femmes, la décision de prescrire de la tibolone doit être basée sur l'évaluation complète des risques individuels de la patiente et, particulièrement chez celles de plus de 60 ans, des risques d'accident vasculaire cérébral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est de 1 comprimé chaque jour.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La tibolone ayant des propriétés progestatives, il est inutile d'associer un progestatif à la tibolone.

Début du traitement par Livial :

En cas de ménopause naturelle, les femmes devront commencer le traitement par Livial au moins 12 mois après leurs derniers saignements naturels. En cas de ménopause chirurgicale, le traitement par Livial pourra commencer immédiatement.

Tout saignement vaginal irrégulier ou imprévu, que ce soit sous THS ou sans THS, nécessite une exploration afin d'exclure toute pathologie maligne avant de débuter un traitement par Livial (cf Contre-indications).

Relais d'un THS séquentiel ou combiné continu :

En cas de relais d'un THS séquentiel, le traitement par Livial devra commencer le jour suivant la fin du cycle précédent.

En cas de relais d'un THS combiné continu, le traitement pourra commencer à n'importe quelle période.

Oubli de comprimé :

En cas d'oubli de comprimé, le comprimé oublié pourra être pris immédiatement si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Dans le cas contraire, la dose oubliée ne sera pas reprise et la prochaine dose devra être prise au moment habituel. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et saignements.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés devront être avalés avec de l'eau ou une autre boisson, de préférence au même moment chaque jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein : la tibolone a augmenté le risque de récidive de cancer du sein dans une étude contrôlée *versus* placebo.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire).
- Troubles thrombophiliques connus (tels que déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, le traitement par tibolone ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le traitement par tibolone peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque dans cette population pourrait être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Livial 2,5 mg comprimé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1^er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

- Deux études observationnelles, la Million Women Study (MWS) et une étude basée sur la base de données anglaise General Practice Research Database (GRPD), ont montré que les femmes traitées par la tibolone en pratique courante avaient un risque augmenté de diagnostic de cancer de l'endomètre. Dans ces études, le risque augmentait avec la durée d'utilisation.
- Deux études randomisées et contrôlées (LIFT et THEBES) présentent des résultats contradictoires sur ce sujet, seule l'étude LIFT montrant un risque augmenté de cancer de l'endomètre (cf Effets indésirables).
- La tibolone augmente l'épaisseur de l'endomètre, mesurée par échographie endovaginale.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement (cf Pharmacodynamie). Les femmes doivent être informées de la nécessité de rapporter à leur médecin tout saignement ou spotting persistant après 6 mois de traitement, débutant après cette période ou continuant après l'arrêt du traitement. Des explorations gynécologiques doivent être réalisées, pouvant aller jusqu'à une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Les résultats contradictoires des études cliniques ne permettent pas de conclure sur le risque de cancer du sein associé à la tibolone. Cependant, la Million Women Study (MWS) a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein liée à l'utilisation de 2,5 mg de tibolone. Ce risque apparaissait après quelques années d'utilisation et augmentait avec la durée de traitement. Il diminuait dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans) : cf Effets indésirables. Ces résultats n'ont pas pu être confirmés à partir de la base de données GRPD.

Cancer ovarien :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans qui suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Dans l'étude Million Women Study, il a été démontré que le risque relatif de cancer ovarien associé à l'utilisation de tibolone était similaire au risque associé à l'utilisation d'autres types de THS.

Accidents thromboemboliques veineux :

- Le THS à base d'estrogènes seuls ou estroprogestatif est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Ce type d'événement survient plutôt au cours de la 1^re année de traitement (cf Effets indésirables). Dans une étude épidémiologique utilisant la base de données GRPD, le risque d'accidents thromboemboliques veineux associé à la tibolone était inférieur au risque associé aux autres THS, mais seule une faible proportion de femmes était sous tibolone et une faible augmentation du risque par rapport aux non-utilisatrices ne peut pas être exclue.
- Les patientes présentant des troubles thrombophiliques ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque d'accidents thromboemboliques veineux généralement reconnus incluent : l'utilisation d'estrogènes, l'âge, une intervention chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, une obésité (IMC > 30 kg/m^2), la grossesse/le post-partum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans la survenue des accidents thromboemboliques veineux.
- Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du THS 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents d'accident thromboembolique veineux mais ayant un membre de la famille proche avec des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine III, en protéine S ou protéine C, ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par un THS estroprogestatif ou un THS à base d'estrogènes seuls. Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté au cours de l'utilisation d'un THS estroprogestatif. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation d'un THS estroprogestatif est très faible chez les femmes en bonne santé dont la ménopause est récente, mais augmente avec l'âge. Une étude épidémiologique utilisant la base de données GRPD n'a pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes ménopausées traitées par la tibolone.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

La tibolone augmente le risque d'accident vasculaire ischémique dès la première année de traitement (cf Effets indésirables). Comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant la tibolone augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Un traitement par Livial entraîne une diminution marquée dose-dépendante du taux de cholestérol-HDL (de - 16,7 % avec une dose de 1,25 mg à - 21,8 % avec une dose de 2,5 mg après 2 ans de traitement). Les taux de triglycérides totaux et de lipoprotéine(a) étaient également réduits. La diminution des taux de cholestérol total et de VLDL-C n'est pas dose-dépendante. Les taux de LDL-C restent inchangés. Les implications cliniques de ces résultats ne sont pas encore connues.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée ; elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radioimmunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
- D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu estroprogestatif ou à base d'estrogènes seuls après 65 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Étant donné que la tibolone peut augmenter l'activité fibrinolytique sanguine, un accroissement de l'effet des anticoagulants peut survenir. Cet effet a été rapporté en association avec la warfarine. Une surveillance clinique, un contrôle plus fréquent de l'INR, et éventuellement une adaptation de la posologie de la warfarine et des autres anticoagulants antivitamine K sont nécessaires, surtout en début et fin de traitement par la tibolone.

Les données concernant les interactions pharmacocinétiques avec la tibolone sont limitées. Une étude *in vivo* a montré qu'un traitement simultané par la tibolone affecte modérément la pharmacocinétique du midazolam, substrat du cytochrome P450 3A4. Sur cette base, des interactions avec d'autres substrats du CYP3A4 peuvent être attendus.

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les barbituriques, la carbamazépine, les hydantoïnes et la rifampicine peuvent augmenter le métabolisme de la tibolone et ainsi modifier son effet thérapeutique.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des estrogènes et des progestatifs via le CYP3A4. Cliniquement, une augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des changements du profil des saignements.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Livial n'a pas d'indication dans la grossesse et l'allaitement.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (cf Sécurité préclinique). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la tibolone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Une virilisation de la petite fille a été décrite pour certains progestatifs androgénomimétiques. Ce risque a été observé pour des posologies élevées (dose totale reçue supérieure à 500 mg de dérivés norstéroïdiens) administrées à partir de 8 semaines d'aménorrhée.

En conséquence, en cas de survenue accidentelle d'une grossesse en cours de traitement, une surveillance prénatale, orientée sur les organes génitaux externes, est recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Livial n'est pas connu pour avoir des effets sur la concentration ni sur la vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cette rubrique décrit les effets indésirables qui ont été enregistrés dans 21 études *versus* placebo (incluant l'étude LIFT), incluant 4079 femmes traitées par de la tibolone à doses thérapeutiques (1,25 mg ou 2,5 mg) et 3476 par un placebo. La durée du traitement était comprise entre 2 mois et 4,5 ans. Les effets indésirables survenus statistiquement plus fréquemment sous tibolone que sous placebo figurent dans le tableau ci-dessous.

Fréquences : fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000).

Tableau 1 : Effets indésirables de Livial

	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux		Œdème**	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales basses	Gène abdominale**	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Augmentation de la pilosité	Acné	Prurit**
Affections des organes de reproduction et du sein	Perte vaginale, perte génitale, hémorragie vaginale, hémorragie postménopausique, épaississement endométrial, prurit génital, candidose vaginale, vulvovaginites, douleur pelvienne, dysplasie cervicale, tension au niveau des seins	Infection fongique, mycose vaginale, inconfort au niveau des seins, douleur au niveau des mamelons	
Investigations	Prise de poids, frottis vaginal anormal*		

* La plupart des anomalies sont de nature bénigne. Les pathologies cervicales (carcinome du col) n'ont pas été augmentées dans le groupe tibolone comparé au groupe placebo.

** Ces effets indésirables ont été identifiés par la surveillance post-marketing. La fréquence a été estimée à partir des études cliniques.

Depuis la commercialisation, d'autres effets indésirables ont été observés tels que vertiges, céphalées, migraines, trouble de la vision, rash, dermatose séborrhéique, dépression, effets sur le système musculosquelettique tels qu'arthralgie ou myalgie, tests de la fonction hépatique anormaux.

Cancer du sein :

Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Tableau 2 : Étude « Million Women Study » (MWS) - estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans(1)	Risque relatif(2)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogènes seuls			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Associations estroprogestatives			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
Tibolone			
50 - 65	9 - 12	1,3	3 (0 - 6)

(1) Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

(2) Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il augmente avec la durée du traitement.

Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 chez les femmes ayant un utérus et n'utilisant pas de THS.

Deux études observationnelles, la Million Women Study (MWS) et la General Practice Research Database (GRPD), ont montré que les femmes traitées par la tibolone en pratique courante avaient un risque augmenté de diagnostic de cancer de l'endomètre (MWS : RR = 1,78, IC 95 % : 1,4-2,3 ; GRPD : RR = 1,5, IC 95 % : 1,0-2,3). Dans ces études, le risque augmentait avec la durée d'utilisation. Deux études randomisées et contrôlées (LIFT et THEBES) présentent des résultats contradictoires sur ce sujet, seule l'étude LIFT montrant un risque augmenté de cancer de l'endomètre (aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été diagnostiqué dans le groupe placebo [n = 1773] *versus* 4 cas dans le groupe tibolone [n = 1746]). Cela correspond à un diagnostic de 0,8 cas de cancer de l'endomètre supplémentaire pour 1000 femmes utilisant Livial par an dans cette étude (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D'autres effets indésirables ont été rapportés en association avec l'utilisation de traitements à base d'estrogènes ou d'estrogènes-progestatifs.

Cancer ovarien :
L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR = 1,43, IC 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.
Dans l'étude Million Women Study, la prise de tibolone pendant cinq ans a provoqué 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident thromboembolique veineux :
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats de l'étude WHI sont présentés :

Tableau 3 : Étude WHI - risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
*Estrogènes seuls par voie orale **			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	4 (- 3 - 10)
Association estroprogestative orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Étude chez les femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il n'existe pas de données suggérant que le risque d'infarctus du myocarde associé à la tibolone soit différent du risque associé à d'autres THS.

Accident vasculaire cérébral :
- Une étude randomisée contrôlée de 2,9 ans a estimé que le risque d'accident vasculaire cérébral était multiplié par 2,2 chez les femmes (âge moyen 68 ans) du groupe tibolone 1,25 mg (28/2249) comparées aux femmes du groupe placebo (13/2257). La majorité (80 %) des accidents vasculaires cérébraux était ischémique.
- Le risque spontané d'accident vasculaire cérébral est fortement âge-dépendant. Ainsi, l'incidence sur une période de 5 années est estimée à 3 cas pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 cas pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans.
- Chez les femmes utilisant la tibolone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires serait environ de 4 cas pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et de 13 cas pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans.
- Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement par estrogènes seuls ou association estroprogestative :
  - affections biliaires ;
  - troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
  - probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
La toxicité aiguë de la tibolone chez l'animal est très faible. La survenue de symptômes toxiques n'est donc pas attendue, même si plusieurs comprimés ont été pris simultanément. Dans le cas d'un surdosage aigu, des nausées, vomissements et saignements génitaux chez la femme peuvent survenir. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si nécessaire, un traitement symptomatique peut être administré.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres estrogènes (code ATC : G03CX01).
La tibolone est un progestatif norstéroïde avec des métabolites actifs estrogéniques et androgéniques.
Après une administration orale, la tibolone est rapidement métabolisée en 3 composants qui contribuent aux effets pharmacodynamiques de Livial. Deux de ces métabolites (3 αOH-tibolone et 3 βOH-tibolone) ont une activité estrogénique, un 3ᵉ (Δ-4 isomère de la tibolone) a une activité progestative et androgénique.
Information sur les études cliniques :
Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
Effets sur l'endomètre et sur les profils de saignements :
- Il a été rapporté des cas d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre chez des patientes traitées par la tibolone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Une aménorrhée a été rapportée chez 88 % des femmes utilisant la tibolone dosée à 2,5 mg après 12 mois de traitement. La survenue de saignements et/ou de spottings a été rapportée chez 32,6 % des femmes durant les 3 premiers mois de traitement, et chez 11,6 % des femmes après 11 à 12 mois d'utilisation.

Les femmes doivent être informées de la nécessité de rapporter à leur médecin tout saignement ou spotting persistant après 6 mois de traitement, débutant après cette période ou continuant après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration orale, la tibolone est rapidement et largement absorbée. Du fait de son métabolisme rapide, les concentrations plasmatiques de la tibolone sont très faibles. Les concentrations plasmatiques de l'isomère Δ-4 de la tibolone sont aussi très faibles.
Les pics plasmatiques des métabolites 3 αOH et 3 βOH sont atteints après 1 à 1,5 heure. Leur demi-vie d'élimination est approximativement de 5 à 10 heures et il n'y a pas d'accumulation.
L'excrétion de la tibolone se fait principalement sous la forme de métabolites polaires et très polaires. Une petite quantité du composant administré est excrétée dans l'urine, mais la majeure partie est éliminée par la bile et les fèces.
La consommation de nourriture n'affecte pas la biodisponibilité de la tibolone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études de toxicologie de la reproduction ont mis en évidence un effet tératogène chez le lapin.
Les autres données précliniques (études pharmacologiques et études toxicologiques-toxicité répétée-génotoxicité-carcinogénicité) n'ont révélé aucun risque potentiel en particulier.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935435866 (2000, RCP rév 02.06.16).
Mis sur le marché en 2000.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

LOBAMINE CYSTÉINE ®
méthionine, cystéine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (blanc opaque) : Boîtes de 60 et de 120, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p gélule*
DL-méthionine .... 350 mg
Cystéine (DCI) chlorhydrate anhydre .... 150 mg
Excipients : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enveloppe :* gélatine, dioxyde de titane. *Calibrage :* n° 0 (pour une gélule de 520 mg).

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint de l'alopécie androgénique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
4 à 6 gélules par jour, en 2 à 3 prises, de préférence au cours des repas.
Durée de traitement : 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la DL-méthionine ou au chlorhydrate de cystéine anhydre, ou à l'un des autres composants de Lobamine Cystéine gélule.
- Acidose métabolique.
- Homocystinurie (troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Lobamine Cystéine peut aggraver l'état d'une encéphalopathie hépatique déjà installée chez les insuffisants hépatiques.
- Lobamine Cystéine doit être utilisée avec prudence chez les insuffisants hépatiques et rénaux.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, en l'absence de données cliniquement exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les événements indésirables rapportés depuis la commercialisation du produit sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Nausées, diarrhées, douleurs abdominales

Ces effets sont, dans la majorité des cas, modérés et transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Un surdosage éventuel pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables (nausées, vomissements et irritabilité) ; dans ce cas, administrer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiséborrhéique (code ATC : D11AX ; D : dermatologie).
Apport de 2 acides aminés soufrés : méthionine et cystéine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930626160 (1975/95, RCP rév 20.01.17) 60 gél.
3400936462403 (2004, RCP rév 20.01.17) 120 gél.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologique DUCRAY.
Exploitant :

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

LOCACID voie cutanée
trétinoïne

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

LOCALONE ®
triamcinolone acétonide, acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lotion : Flacon (verre) de 122 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*
Triamcinolone (DCI) acétonide .... 20 mg
Acide salicylique .... 100 mg
Excipients : mélange de trideceth-9 et PEG 5-octanoate, diéthanolamine de l'acide undécylénique, chlorure de lauryl pyridinium, solution de copolymère d'acétate de vinyle dans l'acide crotonique à 40 % (neutralisé par addition de 2-amino-2-méthyl propanol), parfum, éthanol à 96 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des dermatoses corticosensibles à composante kératosique ou squameuse siégeant plus particulièrement au niveau du cuir chevelu, dans les régions pileuses et les plis.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
1 ou 2 applications par jour de la valeur d'un compte-gouttes (2,5 ml) sur les lésions à traiter, suivies d'un léger massage jusqu'à totale absorption.
Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Ne pas avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires même si elles comportent une composante inflammatoire.
- Lésions ulcérées.
- Acné et rosacée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- En cas d'utilisation prolongée ou lors d'application sur de grandes surfaces ou sous occlusion, l'apparition d'effets systémiques d'une corticothérapie générale ne doit pas être écartée, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.
- Cette lotion est à éviter dans le traitement des dermites fessières du jeune enfant.
- Cette lotion n'est pas destinée à l'usage ophtalmique, ni à l'application sur les muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Une surinfection bactérienne ou mycosique impose préalablement ou conjointement un traitement anti-infectieux local ou général.
- Une attention particulière doit être apportée aux dermatoses siégeant au visage où le risque d'apparition d'effets indésirables est plus important.
- Ne pas employer sur les dermatoses suintantes et érosives en raison des sensations de brûlures et de cuisson possibles du fait de la présence d'alcool éthylique dans l'excipient.

DC INTERACTIONS
Aux doses recommandées, le triamcinolone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données cliniques sur un grand nombre de grossesses exposées par voie systémique aux corticoïdes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformations, bien que les études chez l'animal par voie systémique aient mis en évidence un effet tératogène. Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé avec l'acide salicylique. La toxicité fœtale rapportée avec les AINS n'est pas attendue avec Localone, compte tenu de très faibles concentrations systémiques dans les conditions normales d'utilisation.
L'utilisation de Localone en cours de grossesse est envisageable dans le strict respect des conditions d'utilisation : application sur une surface cutanée < 10 % de la surface corporelle, durée de traitement limitée à 4 semaines...
La mère peut présenter un allongement du temps de saignement, ainsi que le nouveau-né, en cas de traitement jusqu'à l'accouchement.

ALLAITEMENT :
Les corticoïdes et l'acide salicylique passent dans le lait. Compte tenu de l'utilisation par voie topique, Localone peut être administré au cours de l'allaitement. Ne pas appliquer sur les seins.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés au cours d'une corticothérapie locale sont répertoriés ci-dessous par système organe classe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Irritation, sècheresse, folliculites, éruptions acnéiformes, hypertrichose, dépigmentation

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Cependant, en cas d'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux, le risque d'exacerbation des effets indésirables et la possibilité d'effets systémiques ne doivent pas être écartés.
En cas de surdosage systémique, un traitement symptomatique approprié est indiqué.

PP PHARMACODYNAMIE
Corticoïde : actif sur certains processus inflammatoires et l'effet prurigineux qui leur est lié.
Acide salicylique : kératolytique.
Corticoïde d'activité modérée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption dans les conditions normales d'utilisation n'entraîne pas de perturbation sensible des constantes biologiques.
Cependant, lors d'application prolongée du produit ou lors de son application sur de grandes surfaces, la possibilité d'effets systémiques ne doit pas être écartée, le passage systémique étant apprécié par le retentissement sur la cortisolémie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932398942 (1980, RCP rév 02.10.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Pierre Fabre Médicament.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

LOCAPRED ®
désonide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème à 0,1 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p 100 g*
Désonide .... 0,10 g
Excipients : stéarate de polyoxyéthylène glycol 600 (mono et diesters), stéarate de polyoxyéthylène glycol 300, paraffine liquide légère, glycérides polyglycosylés saturés, alcool cétylique, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle, acide sorbique, gallate de propyle, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol, alcool cétylique, acide sorbique et parahydroxybenzoate de méthyle.

DC INDICATIONS
1. **Indications privilégiées** où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :
   - eczéma de contact,
   - dermatite atopique.
2. **Indications** où la corticothérapie locale est l'un des **traitements habituels** :
   - dermite de stase,
   - psoriasis en relais, dans les plis ou chez l'enfant,
   - dermite séborrhéique **à l'exception du visage**.
3. **Indications de circonstance pour une durée brève :**
   - piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.
Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.
Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est conseillé d'appliquer de petites quantités de produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Dermatite péri-orale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- ***Utilisation sur le visage :***
  L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte ou modérée expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- ***Augmentation de l'absorption systémique de corticoïdes topiques :***
  En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.
  Des applications répétées et/ou prolongées de ce produit peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde.
- ***Infections et infestations :***
  En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose cortico-sensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique. Il est néanmoins possible, dans certains cas seulement, d'utiliser une association corticoïde + traitement spécifique.
- ***Intolérance locale :***
  Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu immédiatement et la cause doit en être recherchée.
- ***Troubles oculaires :***
  Des applications répétées et/ou prolongées de ce produit peuvent entraîner une hypertonie oculaire chez certains patients. Chez les patients sans glaucome ni cataracte connu, un contrôle ophtalmologique est nécessaire en cas d'utilisation prolongée sur les paupières.
  Chez les patients à risque de glaucome, l'hypertonie réactionnelle est un peu plus fréquente et une application de corticoïdes topiques doit être faite sous contrôle ophtalmologique en cas d'utilisation de plus d'une semaine.
- ***Effet rebond :***
  Un effet rebond peut être observé lors d'un arrêt brusque après un traitement de longue durée. Ceci peut être évité par un sevrage progressif.
- A utiliser avec une précaution particulière chez le patient souffrant de psoriasis puisque les corticoïdes topiques peuvent être dangereux pour un grand nombre de raisons en cas de psoriasis. Parmi celles-ci on note la récurrence de la maladie en raison du développement d'une tolérance, le risque de psoriasis pustuleux généralisé et une toxicité générale en raison d'une perturbation de la peau.

Population pédiatrique :
Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité modérée. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
Excipients :
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'acide sorbique. Ces deux excipients peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma). Ce médicament contient également du propylèneglycol qui peut induire des irritations de la peau et du parahydroxybenzoate de méthyle qui peut provoquer des réactions allergiques (parfois retardées).

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Aux doses recommandées, le désonide pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du désonide chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation de Locapred n'est pas conseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de désonide dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Locapred ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet du désonide sur la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Locapred n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Tout comme avec d'autres corticoïdes topiques, l'utilisation prolongée de grandes quantités ou un traitement d'une grande surface peut entraîner une suppression surrénale. Cet effet est plus susceptible de survenir chez les nourrissons et les enfants et en cas d'utilisation de pansements occlusifs.
L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité modérée peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau suivant présente les effets indésirables par classe de système d'organes MedDRA.
La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Infections secondaires, folliculite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité et réaction allergique de contact à un excipient
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (syndrome de Cushing, retard de croissance)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Atrophie cutanée, fragilité cutanée, télangiectasies, ecchymoses, vergetures, dermatite péri-orale, dermatite acnéiforme, éruption pustuleuse, dépigmentation, dermatite de contact, aggravation de rosacée, escarres, ulcères de jambe, urticaire, hypertrichose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Retard de cicatrisation des plaies atones

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Possibilité d'effets systémiques incluant la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, un syndrome de Cushing et un retard de croissance et de développement chez l'enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'acide sorbique. Ces deux excipients peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma). Ce médicament contient également du propylèneglycol qui peut induire des irritations de la peau et du parahydroxybenzoate de méthyl qui peut provoquer des réactions allergiques (parfois retardées).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque de surdosage aigu est peu probable. Cependant en cas d'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux, le risque d'exacerbation des effets indésirables et la possibilité d'effets systémiques ne doivent pas être écartés.
En cas de surdosage systémique, des signes d'hypercorticisme peuvent apparaître et le traitement doit être arrêté progressivement. Un traitement symptomatique approprié est indiqué. Cependant, à cause du risque de suppression surrénale aiguë, ceci doit être fait sous surveillance médicale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Dermocorticoïde (D : dermatologie), code ATC : D07AB08.
Mécanisme d'action :
Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.
Effets pharmacodynamiques :
Le désonide à 0,1 % est un corticostéroïde cutané.
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
Locapred est d'activité modérée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Comme pour de nombreux corticostéroïdes topiques avec un long recul clinique, le désonide a montré des effets indésirables systémiques, particulièrement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (atrophie adrénocorticale légère, déplétion de la rate...). Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la sécurité pharmacologique, le potentiel carcinogène ni l'impact sur la fertilité.
Des études de tolérance locale ont été réalisées sur l'animal pour évaluer la tolérance de la crème.
Le désonide formulé en crème a été considéré très légèrement irritant pour l'œil et non irritant pour la peau du lapin. Chez le cochon d'inde, le désonide formulé en crème a été considéré faiblement sensibilisant pour la peau, non phototoxique et non photosensibilisant.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400931927969 (1995, RCP rév 06.06.17).
Prix : 1,73 € (tube de 15 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

LOCATOP ®
désonide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème à 0,1 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*
Désonide (DCI) .... 30 mg
Excipients : vaseline, paraffine liquide, alcool cétylstéarylique et éther cétostéarylique de macrogol 1000 (Émulgade 1000 NI), gallate de propyle, édétate de sodium, acide sorbique*, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS
Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :
- Eczéma de contact.
- Dermatite atopique.
- Lichénification.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :
- Dermite de stase.
- Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues).
- Lichen.
- Prurigo non parasitaire.
- Lichen scléro-atrophique génital.
- Granulome annulaire.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Pustuloses amicrobiennes palmo-plantaires.
- Dermite séborrhéique à l'exception du visage.
- Traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.

Indications de circonstance pour une durée brève :
- Piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être limité à deux applications par jour suivies d'un léger massage. Une augmentation trop importante du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Le traitement de grande surface nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.
Pour une utilisation rationnelle, il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler avec un gant en plastique jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des produits contenus dans la préparation.
- Infections bactériennes, virales, fongiques primitives ou parasitaires même si elles comportent une composante inflammatoire.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes forts (classes I et II). Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique. Il est néanmoins possible, dans certains cas seulement, d'utiliser une association corticoïde + traitement spécifique.
Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
En cas d'application palpébrale, la durée du traitement doit être limitée. Une application prolongée expose en effet à des risques de ptosis (par atteinte musculaire du releveur de la paupière), de glaucome, d'effet rebond.

Ce médicament contient de l'acide sorbique ou l'un de ses sels et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

DC INTERACTIONS

Aux doses recommandées, le désonide pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est à éviter chez les patientes recevant un traitement par les corticoïdes per os car ils sont excrétés dans le lait maternel.

Par voie locale, le passage transdermique des corticoïdes, et donc le retentissement métabolique chez le nouveau-né, sera fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation prolongée peut entraîner atrophie cutanée, télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, fragilité cutanée.

Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien créer ou aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ont été rapportées : éruptions acnéiformes ou pustuleuses, hypertrichose, dépigmentation.

Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux, le risque d'exacerbation des effets indésirables et la possibilité d'effets systémiques ne doit pas être écartée. En cas de surdosage systémique, des signes d'hypercorticisme peuvent apparaître et le traitement doit être arrêté progressivement. Un traitement symptomatique approprié est indiqué. Cependant, à cause du risque de suppression surrénale aiguë, ceci doit être fait sous surveillance médicale.

PP PHARMACODYNAMIE

Glucocorticoïde topique à activité forte (classe II selon les tests de vasoconstriction cutanée). Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933851248 (1995, RCP rév 29.04.16).

Prix : 2,07 € (tube de 30 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

Pharmacovigilance :

Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

LOCERYLPRO ®

amorolfine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Vernis à ongles médicamenteux à 5 % (liquide incolore à presque incolore) : Flacon de 2,5 ml, avec rajout d'accessoires (30 limes, 30 lingettes nettoyantes, 30 spatules).

COMPOSITION *p flacon*

Amorolfine (DCI) .... 125 mg

(sous forme de chlorhydrate : 5,574 g/100 ml)

Excipients : copolymère d'ammonio-méthacrylate de type A (Eudragit RL100), triacétine, acétate de butyle, acétate d'éthyle, éthanol absolu.

DC INDICATIONS

Traitement des onychomycoses sous-unguéales distales et latérales modérées, causées par des dermatophytes, des levures ou des moisissures, ne touchant pas plus de deux ongles chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Appliquer Locerylpro sur les ongles atteints, à la posologie d'une fois par semaine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour appliquer le vernis, suivre attentivement les recommandations suivantes :

- Avant la première application de Locerylpro, faire une toilette soigneuse des ongles. Éliminer toute trace de vernis résiduel avec un dissolvant, limer à l'aide d'une lime la surface de l'ongle (en particulier la zone atteinte), aussi complètement que possible. Prendre la précaution de ne pas limer la peau péri-unguéale.
- Nettoyer la surface de l'ongle et la dégraisser au moyen d'une des lingettes nettoyantes fournies.
- Appliquer le vernis à l'aide d'une des spatules réutilisables sur la totalité de l'ongle atteint. Nettoyer la spatule réutilisable entre chaque passage d'un ongle à l'autre avec une des lingettes nettoyantes fournies, afin d'éviter la contamination du vernis. Ne pas essuyer la spatule sur le bord du flacon.
- Il est important de bien nettoyer la spatule à l'aide d'une des lingettes nettoyantes fournies après chaque application avant de la réutiliser pour un autre ongle afin d'éviter la contamination du vernis.
- S'il a été déposé du vernis sur l'extérieur du bouchon lors de la manipulation, il est important de le nettoyer à l'aide d'une des lingettes nettoyantes fournies afin d'éviter d'appliquer ce vernis sur la peau.
- Reboucher hermétiquement le flacon.

Répéter l'ensemble des opérations ci-dessus pour chaque ongle atteint.

Après chaque utilisation de Locerylpro, il est important de se laver les mains. Cependant lors des applications sur les ongles des mains, il est nécessaire d'attendre le séchage complet du vernis avant.

Le traitement doit être conduit sans interruption jusqu'à régénération complète de l'ongle.

La durée de traitement est en général de 6 mois pour les ongles des mains et 9 mois pour les ongles des pieds (elle dépend essentiellement de l'intensité, de la localisation de l'infection et de la hauteur de l'atteinte de l'ongle).

Après 3 mois d'utilisation, en absence d'amélioration, un médecin doit être consulté.

Instructions particulières :

- Ne pas réutiliser les limes à ongles pour des ongles sains.
- Avant chaque nouvelle application, éliminer le vernis résiduel, limer, si nécessaire, les ongles atteints et dans tous les cas, les nettoyer à l'aide d'une des lingettes nettoyantes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Éviter tout contact de Locerylpro avec les yeux, les oreilles ou les muqueuses.

Le traitement devra être déterminé par un médecin dans les cas suivants : patients atteints de troubles circulatoires périphériques, diabète, maladies du système immunitaire ainsi que ceux présentant une dystrophie de l'ongle ou des ongles gravement endommagés (plus des deux tiers de la plaque unguéale est atteint). Dans ces cas, un traitement systémique devrait être envisagé.

Les patients devraient demander un conseil médical avant de commencer le traitement, s'ils présentent des antécédents de blessure, d'affections cutanées comme le psoriasis ou d'autre affection cutanée chronique, d'œdème, de trouble de la respiration (syndrome des ongles jaunes), de douleur au niveau de l'ongle, d'ongles déformés/endommagés ou d'autres symptômes.

Ne pas utiliser de vernis à ongle cosmétique ni des faux ongles durant l'utilisation de Locerylpro. Si des solvants organiques sont manipulés, des gants imperméables doivent être portés, sinon le vernis sera dissous.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En l'absence de données, l'utilisation de Locerylpro n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'amorolfine chez la femme enceinte et allaitante. Seulement un faible nombre de grossesse exposée à l'amorolfine topique a été rapporté après la mise sur le marché, ainsi le risque potentiel est inconnu.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à fortes doses orales (cf Sécurité préclinique).

On ne sait pas si l'amorolfine est excrétée dans le lait maternel.

Locerylpro ne doit pas être utilisé durant la grossesse et l'allaitement, sauf en cas de réelle nécessité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions au produit sont rares.

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000)	Anomalie des ongles, décoloration des ongles, ongles cassants (onychoclasie), ongles fragiles (onychorrhexie)
	Très rare (< 1/10 000)	Sensation de brûlure cutanée
	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)	Érythème, prurit, dermite de contact, urticaire, phlyctène

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun signe systémique de surdosage n'est attendu après application topique de Locerylpro.

En cas d'ingestion accidentelle, les mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antifongiques à usage topique (code ATC : D01AE16).

Locerylpro est un antimycosique topique. Le principe actif, l'amorolfine, dérivé de la morpholine, appartient à une nouvelle classe chimique d'antimycosiques. Son effet fongistatique et fongicide est fondé sur une altération de la membrane cellulaire fongique dirigée principalement sur la biosynthèse des stérols.

La teneur en ergostérol est réduite. Une accumulation de stérols atypiques conduit à des modifications morphologiques des membranes et organites cellulaires qui provoquent la mort de la cellule fongique.

L'amorolfine possède un large spectre antimycosique. Elle est très efficace contre les agents habituels ou occasionnels d'onychomycoses :

- les levures : *Candida albicans* et autres espèces de *Candida* ;
- les dermatophytes : *Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale* et *Trichophyton mentagrophytes,* autres espèces de *Trichophyton, Epidermophyton floccosum, Microsporum ;*
- les moisissures : *Scopulariopsis ;*
- les dématiées (champignons noirs) : *Hendersonula, Alternaria, Cladosporium ;*
- les espèces peu sensibles : *Aspergillus, Fusarium, Mucorales.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'amorolfine, sous forme de vernis unguéal, pénètre et diffuse à travers la tablette de l'ongle et est en mesure d'éradiquer les champignons peu accessibles du lit unguéal.

L'absorption générale du principe actif est négligeable, la concentration plasmatique restant inférieure au seuil de sensibilité, même après un an d'utilisation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études par voie orale ont été réalisées chez le rat et le chien, jusqu'à 60 mg/kg/jour pour une durée de 13 semaines et jusqu'à 40 mg/kg/jour pour une durée de 26 semaines. Des lésions cutanées de type kératose et dermatite, des hyperkératoses de la membrane muqueuse et de la transition entre la peau et la membrane muqueuse ont été observées.

Des études de toxicologie sur la reproduction réalisées sur des animaux de laboratoire ont donné des preuves de tératogénicité, d'embryotoxicité et de fœtotoxicité mais ces effets ont été observés à une exposition excédant de loin l'exposition humaine ; ce qui indique qu'aucun risque n'est attendu pour les femmes enceintes. Le potentiel génotoxique de l'amorolfine a été évalué *in vitro* et *in vivo.* Aucun potentiel génotoxique n'a été observé.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée.

L'administration topique d'amorolfine sous forme de vernis à ongles à l'animal a montré une toxicité cutanée sous conditions occlusives. L'amorolfine sous forme de vernis à ongles n'a pas induit de sensibilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur.

Après 1re ouverture : 6 mois de conservation.

Reboucher hermétiquement le flacon après l'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939717678 (2009, RCP rév 25.08.16).

Non remb Séc soc.

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza. La Défense 4

20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx

Tél : 01 58 86 45 45

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 08 20 20 45 46

LOCOÏD ®

hydrocortisone 17-butyrate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,1 % : Tube de 30 g.

Crème épaisse pour application locale à 0,1 % : Tube de 30 g.

Émulsion fluide pour application locale à 0,1 % : Flacon de 30 g.

Lotion à 0,1 % : Flacon de 30 ml.

Pommade à 0,1 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Crème : *p tube*

Hydrocortisone (DCI) 17-butyrate micronisée .... 30 mg

Excipients : alcool cétostéarylique, éther cétostéarylique de macrogol 25, paraffine liquide légère, vaseline, parahydroxybenzoate de propyle, parahydroxybenzoate de butyle, acide citrique anhydre, citrate de sodium anhydre, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : alcool cétostéarylique, parahydroxybenzoates.

Crème épaisse : *p tube*

Hydrocortisone (DCI) 17-butyrate .... 30 mg

Excipients : alcool cétostéarylique, cétostéaryléther de macrogol, paraffine liquide, vaseline, parahydroxybenzoate de propyle, alcool benzylique, acide citrique anhydre, citrate de sodium anhydre, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : alcool cétostéarylique, parahydroxybenzoate de propyle.

Émulsion fluide : *p flacon*

Hydrocortisone (DCI) 17-butyrate .... 30 mg

Excipients : macrogol 100 monocéthyléther, alcool cétylstéarique, vaseline, paraffine solide, huile de bourrache, butylhydroxytoluène (E 321), propylèneglycol, citrate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate de propyle, parahydroxybenzoate de butyle, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : propylèneglycol, hydroxytoluène butylé (E321), parahydroxybenzoates.

Lotion : *p flacon*

Hydrocortisone (DCI) 17-butyrate micronisée .... 30 mg

Excipients : glycérol, povidone, acide citrique, citrate de sodium, alcool isopropylique, eau purifiée.

Pommade : *p tube*

Hydrocortisone (DCI) 17-butyrate micronisée .... 30 mg

Excipient : mélange de polyéthylène et d'huile de paraffine.

DC INDICATIONS

- Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement : eczéma de contact, dermatite atopique, lichénification.
- Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels : dermite de stase, psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues), lichen, prurigo non parasitaire, dyshidrose, lichen scléro-atrophique génital, granulome annulaire, lupus érythémateux discoïde, pustuloses amicrobiennes palmoplantaires, dermite séborrhéique à l'exception du visage, traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.
- Indications de circonstance pour une durée brève : piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.
- La forme crème est plus particulièrement adaptée aux dermatoses érosives aiguës suintantes.
- La forme crème épaisse est plus particulièrement adaptée aux dermatoses chroniques sèches squameuses.
- La forme émulsion est plus particulièrement adaptée au traitement des dermatoses localisées aux régions pileuses ou à forte sudation.
- La forme lotion est plus particulièrement adaptée aux dermatoses du cuir chevelu.
- La forme pommade est plus particulièrement adaptée aux dermatoses chroniques sèches lichénifiées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- 2 applications par jour.
  Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
- Le traitement des grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes ou de flacons utilisés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour une utilisation rationnelle, il est conseillé :

- d'appliquer le produit en touches espacées,
- puis de l'étaler avec un gant en plastique,
- jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif.

Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et (ou) par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires même si elles comportent une composante inflammatoire.
- Lésions ulcérées.
- Acné et rosacée.
- Dermatite péri-orale (crème, crème épaisse et émulsion fluide).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes forts (classes I et II). Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Ne pas appliquer sur les paupières en raison des risques de glaucome.

Crème et crème épaisse :

Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Émulsion fluide :

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient de l'hydroxytoluène butylé (E 321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Compte tenu de l'usage local de ce produit : aux doses recommandées, l'hydrocortisone pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de ce dermocorticoïde peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sur un grand nombre de grossesses exposées par voie systémique aux corticoïdes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformation, bien que les études effectuées chez l'animal par voie systémique aient mis en évidence un effet tératogène.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait maternel après administration par voie systémique. Compte tenu de l'utilisation par voie topique, ce médicament peut être utilisé en cas d'allaitement. Ne pas appliquer sur les seins en période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Un usage prolongé peut entraîner atrophie cutanée, télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, fragilité cutanée.
- Au niveau du visage, les corticoïdes peuvent créer ou aggraver une rosacée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Contre-indications).
- Peuvent être observés : un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ont été rapportés : éruptions acnéiformes ou pustuleuses, hypertrichose, dépigmentation, dermatite péri-orale (rare) (crème, crème épaisse et émulsion fluide), eczéma de contact (fréquence indéterminée) et urticaire (fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Cependant, en cas d'utilisation excessive ou prolongée des corticoïdes locaux, risque d'exacerbation des effets indésirables, et la possibilité d'effets systémiques ne doit pas être écartée.

En cas de surdosage systémique, un traitement symptomatique approprié est indiqué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Dermocorticoïde à activité forte (classe II selon les tests de vasoconstriction cutanée) ; code ATC : D07AB02.

Mécanisme d'action :

Actif sur certains processus inflammatoires (hypersensibilité de contact...) et l'effet prurigineux qui leur est lié, vasoconstricteur, inhibiteur de la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Emulsion fluide :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Crème et crème épaisse : 3 ans.
- Émulsion fluide : 18 mois.
- Lotion : 2 ans.
- Pommade : 4 ans.

Crème et crème épaisse : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

Émulsion fluide, lotion, pommade : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Crème, crème épaisse et émulsion fluide :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Lotion et pommade :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932189694 (1978, RCP rév 07.10.16) crème.
3400932785179 (1985, RCP rév 07.10.16) crème épaisse.
3400933684914 (1993, RCP rév 07.10.16) émuls fluide.
3400932189465 (1978, RCP rév 07.10.16) lotion.
3400932190294 (1978, RCP rév 07.10.16) pommade.

Prix : 2,44 € (crème).
2,44 € (crème épaisse).
2,44 € (émulsion fluide).
2,44 € (lotion).
2,44 € (pommade).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : LEO Pharma A/S, 55 Industriparken, 2750 Ballerup, Danemark.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

LODALES voie orale
simvastatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Prévention cardiovasculaire
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Hypolipémiants

LODINE ® 200 mg, 300 mg comprimé
étodolac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (rouge brique) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 300 mg (saumon) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p cp*
Étodolac (DCI)		200 mg
	ou	300 mg

Excipients :

Cp à 200 mg : lactose hydraté, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, povidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry red (hypromellose [Méthocel E 3 et E 5], oxyde de fer rouge, oxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80), Opadry clear (hypromellose [Méthocel E 5], macrogol 400, polyéthylène 6000).

Cp à 300 mg : lactose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry orange (hypromellose E 3 et E 5, oxydes de fer rouge et jaune, oxyde de titane, macrogol 400, macrogol 6000), Opadry clear (hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'étodolac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées chez l'adulte aux :

Comprimés à 200 mg et 300 mg :

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës :

- des arthroses (coxarthrose, gonarthrose) ;
- des rhumatismes abarticulaires (périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites) ;
- des lomboradiculalgies sévères.

Comprimé à 200 mg :

Traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comprimé à 200 mg :

- Posologie moyenne : 400 mg/jour, soit un comprimé le matin et un comprimé le soir.
  La posologie peut être adaptée chez certains malades en fonction du caractère aigu ou chronique de l'affection, et portée par exemple à 200 mg ou 600 mg/jour.
- Posologie usuelle du traitement d'attaque de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (épaule douloureuse aiguë,tendinite, bursite), lombalgies, radiculalgies sévères : 600 mg/jour en 3 prises, matin, midi et soir de préférence au milieu des repas.

Comprimé à 300 mg :

1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, soit 600 mg par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler entiers, sans être croqués, avec un verre d'eau, de préférence au milieu des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfants de moins de 15 ans.

RELATIVES :

- Anticoagulants oraux, autres AINS (y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte), héparine, lithium, méthotrexate à partir de 20 mg/semaine, pémétrexed : cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Lodine comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous : Effets gastro-intestinaux, et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration d'étodolac peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Lodine comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'étodolac.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'étodolac qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables)

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Lodine comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début du traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement

concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'étodolac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'étodolac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses ⩽ 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif,
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lodine, comprimé pelliculé, a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines.

En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il devra être tenu compte de la possible survenue de céphalées, de légères sensations de vertige et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :

- Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, méléna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
- Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions d'hypersensibilité :

- Respiratoires : possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Réactions cutanées :

- Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.
- Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.
- Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Modifications biologiques :

- Hépatiques : élévation transitoire et minime des transaminases sériques.

Effets sur le système nerveux central :

- Des céphalées, de légères sensations de vertige et de fatigue ont été rapportées.

Effets rénaux :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera institué.

PP PHARMACODYNAMIE

L'étodolac est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des acides pyrano-indole-1-acétiques, ensemble des dérivés de l'acide arylcarboxylique.

- Activité anti-inflammatoire, activité antalgique, activité antipyrétique.
- Activité inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines.
- Activité inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'étodolac est rapidement absorbé par voie orale : le pic sérique est atteint environ 1 heure après administration d'un comprimé à 200 mg ou à 300 mg. La biodisponibilité est élevée (voisine de 100 %).

La prise d'étodolac au cours des repas n'affecte pas la quantité de médicament absorbée mais retarde l'apparition du pic plasmatique.

L'étodolac est fortement lié aux protéines plasmatiques (supérieur ou égal à 99 %). Le volume de distribution est de 0,4 l/kg. La demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures. Dans le plasma, l'étodolac se trouve essentiellement sous forme non conjuguée et de glucuronide.

L'étodolac est principalement éliminé par voie urinaire (75 %), sous forme hydroxylée et glucuroconjuguée, et par voie fécale (25 %).

Les paramètres pharmacocinétiques de biodisponibilité et la demi-vie d'élimination sont identiques chez le sujet jeune et chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

L'insuffisance rénale semble peu modifier la pharmacocinétique de l'étodolac.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimé à 200 mg : ce médicament doit être conservé à température ambiante (entre 10 °C et 25 °C).

Comprimé à 300 mg : pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932852048 (1986, RCP rév 18.09.12) 200 mg.
3400933480400 (1992, RCP rév 18.09.12) 300 mg.

Prix : 5,98 € (30 comprimés à 200 mg).
5,66 € (20 comprimés à 300 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

LODOZ ®

bisoprolol, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg/6,25 mg (rond, biconvexe, avec un cœur en relief sur une face, et le chiffre « 2,5 » en relief sur l'autre ; jaune) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 5 mg/6,25 mg (rond, biconvexe, avec un cœur en relief sur une face, et le chiffre « 5 » en relief sur l'autre ; rose pastel) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 10 mg/6,25 mg (rond, biconvexe, avec un cœur en relief sur une face, et le chiffre « 10 » en relief sur l'autre ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Bisoprolol (DCI) fumarate	2,5 mg
ou	5 mg
ou	10 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	6,25 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium ; silice colloïdale anhydre (cp 5 mg et 10 mg) ; amidon de maïs prégélatinisé, crospovidone (cp 2,5 mg). *Pelliculage :* hypromellose, polysorbate 80, macrogol 400, dioxyde de titane E 171 ; oxyde de fer jaune E 172 (cp 2,5 mg et cp 5 mg) ; oxyde de fer rouge E 172 (cp 5 mg).

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Pour adapter individuellement la posologie, Lodoz est disponible aux dosages suivants :

- Lodoz 2,5 mg/6,25 mg, comprimés pelliculés,
- Lodoz 5 mg/6,25 mg, comprimés pelliculés,
- Lodoz 10 mg/6,25 mg, comprimés pelliculés.

La posologie initiale est de 1 comprimé à 2,5 mg de bisoprolol/6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour.

En cas de réponse insuffisante au traitement, la posologie sera augmentée à 1 comprimé à 5 mg de bisoprolol/6,25 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour. En cas d'efficacité insuffisante de cette dernière dose, la posologie pourra être augmentée à 1 comprimé à 10 mg de bisoprolol/6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour.

S'il est nécessaire d'interrompre le traitement, une interruption progressive du traitement au bisoprolol est recommandée, un retrait soudain du bisoprolol peut en effet entraîner une grave détérioration de l'état du patient, en particulier chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée ou d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min).

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'expérience avec Lodoz dans la population pédiatrique est limitée, de ce fait, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Lodoz doit être pris le matin, et peut être pris avec de la nourriture. Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS

Lodoz est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au bisoprolol, à l'hydrochlorothiazide, aux autres thiazides, aux sulfonamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Choc cardiogénique.
- Bloc auriculoventriculaire du 2e ou 3e degré.
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie symptomatique.
- Asthme sévère, ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères.
- Troubles artériels périphériques occlusifs et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Acidose métabolique.
- Hypokaliémie persistante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Liées au bisoprolol :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les patients atteints d'une maladie des artères coronaires (angine de poitrine) ; l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Lodoz doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale.

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration de diurétiques doit être immédiatement interrompue.

Ce traitement ne doit pas être pris pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un agent pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées au bisoprolol :

Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives :

Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères d'asthme ou de broncho-pneumopathies chroniques obstructives en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement. Un traitement broncho-dilatateur concomitant est conseillé chez les patients symptomatiques. Une augmentation de la résistance aérienne peut parfois se produire chez les patients atteints d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive, et il peut donc être nécessaire d'augmenter la dose de bêta-2 stimulants.

Insuffisance cardiaque :

Chez l'insuffisant cardiaque compensé et en cas de

nécessité, le bisoprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :
Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal :
Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 sélectif est possible, dans leurs formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles occlusifs artériels périphériques :
Chez les patients souffrant de troubles occlusifs artériels périphériques (TOAP) ou du syndrome de Raynaud, les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant bêta-1 sélectif.

Phéochromocytome :
Chez les patients présentant un phéochromocytome, Lodoz ne doit pas être administré avant le traitement alphabloquant.
La pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est normalement nécessaire. Cependant, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance accrue (voir paragraphe : Équilibre hydroélectrolytique).

Sujet diabétique :
Prévenir le malade des risques hypoglycémiques possibles et renforcer, en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, le bisoprolol ne doit être prescrit qu'en cas de réelle nécessité.

Réactions allergiques :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier lors de l'utilisation de produits de contraste iodés (cf Interactions) ou au cours de traitements d'immunothérapie spécifique (désensibilisation), le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction anaphylactique et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :
Chez les patients sous anesthésie générale, les bêtabloquants réduisent l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'induction de l'anesthésie et l'intubation, et la période postopératoire. Il est actuellement recommandé de maintenir le traitement bêtabloquant pendant la période périopératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement bêtabloquant en raison des interactions potentielles avec d'autres médicaments, entraînant des bradyarythmies, une atténuation de la tachycardie réflexe et une diminution de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l'arrêt du traitement par bêtabloquant est jugé nécessaire avant l'intervention chirurgicale, l'arrêt doit être progressif et finalisé environ 48 heures avant l'anesthésie.

Thyrotoxicose :
Les bêtabloquants peuvent masquer les signes cardiovasculaires de l'hyperthyroïdie.

Jeûne strict :
Lodoz doit être utilisé avec précaution chez les patients observant un jeûne strict.

Association avec le vérapamil, le diltiazem ou le bépridil :
Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement (cf Interactions).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Équilibre hydroélectrolytique :
Au cours d'un traitement de longue durée par Lodoz, un contrôle périodique des électrolytes sériques (particulièrement le potassium, le sodium, le calcium), de la créatinine et de l'urée, des lipides sériques (cholestérol et triglycérides), de l'acide urique ainsi que de la glycémie est recommandé.
L'administration continue sur une longue durée de l'hydrochlorothiazide peut induire des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie et une hyponatrémie, ainsi qu'une hypomagnésémie, une hypochlorémie, et une hypercalcémie.

Natrémie :
Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves.
La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques.

Kaliémie :
La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés.
Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/L) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.
Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.
Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Association avec le lithium :
Cette association doit être évitée du fait de la présence d'un diurétique (cf Interactions).

Glycémie :
Un contrôle de la glycémie chez les diabétiques est important, en particulier en présence d'hypokaliémie.

Acide urique :
Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

Fonction rénale et diurétiques :
Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie < 25 mg/L, soit 220 µmol/L pour un adulte).
La créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft-Gault par exemple :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/L).
Cette formule permet de calculer la Clcr (clairance de la créatinine) pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les sujets de sexe féminin en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.
Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale, mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Associations antihypertensives :
Il est conseillé de réduire la posologie en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.

Photosensibilité :
Des réactions de photosensibilité peuvent se produire avec les diurétiques thiazidiques dans de rares cas (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité se produit au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du traitement est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et apparaissent généralement dans les heures voire les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d'urgence doit être envisagé. Un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Lithium : Lodoz peut augmenter l'effet cardiotoxique et neurotoxique du lithium par une diminution de l'excrétion du lithium.
- Antagonistes calciques de type vérapamil ou de type diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculoventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire.
- Antihypertenseurs d'action centrale : diminution de la fréquence et du débit cardiaque, et de la vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque d'« hypertension rebond ».

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antagonistes calciques de type dihydropyridine : une majoration du risque d'hypotension et le risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peuvent être exclus.
- Autres antihypertenseurs, ou autres médicaments pouvant induire une hypotension : le risque d'hypotension peut être majoré.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale). Lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'IEC, soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC.
- Antiarythmiques de classe I : l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotropique négatif augmenté.
- Antiarythmiques de classe III : l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être majoré.
- Médicaments antiarythmiques susceptibles de donner des torsades de pointes : l'hypokaliémie peut favoriser la survenue de torsades de pointes.
- Médicaments non antiarythmiques susceptibles de donner des torsades de pointes : l'hypokaliémie peut favoriser la survenue de torsades de pointes.
- Médicaments parasympathomimétiques : le temps de conduction auriculoventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être augmentés.
- Bêtabloquants d'usage topique (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes) : les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.
- Insuline et hypoglycémiants oraux : majoration de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des bêta-adrénorécepteurs est susceptible de masquer les signes d'hypoglycémie.
- Anesthésiques : diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension.
- Digitaliques : augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire, diminution de la fréquence cardiaque. Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie se développe pendant le traitement avec Lodoz, le myocarde peut présenter une sensibilité accrue aux glycosides cardiaques, conduisant à une augmentation des effets et des effets indésirables des glycosides.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée. Chez les patients développant une hypovolémie, l'association avec les AINS peut provoquer une insuffisance rénale aiguë.
- Médicaments β-sympathomimétiques : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.
- Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs α- et β-adrénergiques : l'association avec le bisoprolol peut conduire à une hypertension. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.
- Médicaments éliminant le potassium : une augmentation des pertes en potassium peut se produire.
- Méthyldopa : des cas isolés d'hémolyse due à la formation d'anticorps de l'hydrochlorothiazide ont été décrits.
- Médicaments hypo-uricémiants : l'effet de ces médicaments peut être diminué en association avec Lodoz.
- Cholestyramine, colestipol : ils réduisent l'absorption de l'hydrochlorothiazide, composant de Lodoz.

A prendre en compte :

- Méfloquine : majoration du risque de bradycardie.
- Corticostéroïdes : réduction de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Lodoz est déconseillé pendant la grossesse.

Lié au bisoprolol :
Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple, hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer les bêta-1 sélectifs.

Lié à l'hydrochlorothiazide :
L'expérience sur l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse est limitée, particulièrement pendant le 1er trimestre. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2e et le 3e trimestre de grossesse peut compromettre la perfusion fœtoplacentaire et peut entraîner des effets sur fœtus ou des effets néonataux, tels que la jaunisse, une perturbation de l'équilibre électrolytique, et une thrombocytopénie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie du fait du risque de diminution du volume du plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique dans l'évolution de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le cas d'hypertension essentielle chez la femme enceinte, excepté dans de rares situations dans lesquelles aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :
Lodoz est déconseillé pendant l'allaitement. L'hydrochlorothiazide peut inhiber la production de lait maternel.

FERTILITÉ :
On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de Lodoz 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg et 10 mg/6,25 mg sur la fertilité chez l'être humain.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Selon la réaction du patient au traitement avec Lodoz, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être diminuée. Ceci doit être particulièrement pris en compte en début de traitement et en association avec l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste des effets indésirables :
Les événements indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : Leucopénie, thrombocytopénie.
- Très rare : Agranulocytose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : Perte de l'appétit, hyperglycémie, hyperuricémie, troubles de l'équilibre hydroélectrolytique (en particulier hypokaliémie et hyponatrémie, également hypomagnésémie et hypochlorémie, ainsi qu'hypercalcémie).
- Très rare : Alcalose métabolique.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : Dépression, troubles du sommeil.
- Rare : Cauchemars, hallucinations.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : Sensations vertigineuses*, céphalées*.

Affections oculaires :
- Rare : Sécheresse lacrymale (à prendre en compte chez les patients portant des lentilles), troubles de la vision.
- Très rare : Conjonctivite.
- Fréquence inconnue : Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : Troubles de l'audition.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : Bradycardie, troubles de la conduction auriculoventriculaire, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante.

Affections vasculaires :
- Fréquent : Sensation de froid ou d'engourdissement des extrémités.
- Peu fréquent : Hypotension orthostatique.
- Rare : Syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : Bronchospasme chez les patients ayant de l'asthme ou des antécédents de troubles obstructifs des voies aériennes.
- Rare : Rhinite allergique.
- Fréquence inconnue : maladie pulmonaire interstitielle.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, constipation.
- Peu fréquent : Douleurs abdominales.
- Très rare : Pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : Hépatite, jaunisse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que prurit, flush, rash, photosensibilisation, purpura, urticaire.
- Très rare : Alopécie, lupus érythémateux cutané. Les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme, des réactions anaphylactiques, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : Faiblesse musculaire, crampes.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : Impuissance.

Troubles généraux :
- Fréquent : Fatigue*.
- Peu fréquent : Asthénie.
- Très rare : Douleurs thoraciques.

Investigations :
- Peu fréquent : Augmentation des amylases, augmentation réversible de la créatinine sérique et de l'urée, augmentation des triglycérides et du cholestérol, glycosurie.
- Rare : Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).

* Ces symptômes apparaissent surtout en début du traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent la plupart du temps en une à deux semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes les plus courants d'un surdosage d'un bêtabloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'hypoglycémie. On observe de larges variations interindividuelles de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients présentant une insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles.

Le tableau clinique en cas de surdosage aigu ou chronique d'hydrochlorothiazide est caractérisé par l'importance de la perte hydroélectrolytique.

Les signes les plus fréquents sont les sensations vertigineuses, les nausées, la somnolence, l'hypovolémie, l'hypotension, l'hypokaliémie.

Généralement, en cas de surdosage, l'arrêt de Lodoz et un traitement de soutien et symptomatique sont recommandés.

- Bradycardie : administrer de l'atropine en intraveineuse. Si la réaction est inadéquate, de l'isoprénaline ou un autre agent ayant des propriétés chronotropes positives peut être donné avec prudence. Dans certains cas, l'insertion d'un stimulateur cardiaque transveineux peut être nécessaire.
- Hypotension : un remplissage vasculaire et des substances vasopressives doivent être administrés en intraveineuse.
- Bloc auriculoventriculaire (du 2e ou du 3e degré) : les patients doivent être surveillés et traités avec une perfusion d'isoprénaline ou l'insertion d'un stimulateur cardiaque intraveineux.
- Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administrer des diurétiques, des agents inotropes, des agents vasodilatateurs en IV.
- Bronchospasme : administrer un traitement bronchodilatateur tel que l'isoprénaline, des substances sympathomimétiques bêta-2 et/ou de l'aminophylline.
- Hypoglycémie : administrer du glucose en IV.
- Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est difficilement dialysable. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association d'un bêtabloquant (β-1 sélectif) et d'un diurétique thiazidique (code ATC : C07BB07).

Les essais cliniques ont démontré l'effet additif des effets antihypertenseurs des deux principes actifs de l'association ; l'efficacité de la dose la plus faible, 2,5 mg/6,25 mg, dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée, a été démontrée.

Les effets pharmacodynamiques tels que l'hypokaliémie (hydrochlorothiazide) et la bradycardie, l'asthénie et les céphalées (bisoprolol) sont dose-dépendants.

L'association des deux principes actifs au quart ou à la moitié des doses utilisées en monothérapie (2,5 mg/6,25 mg) vise à réduire ces effets.

Le bisoprolol est un inhibiteur adrénergique puissant et β-1 sélectif, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque et ne possédant pas d'effets stabilisants de membrane significatifs.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs β-1, le mode d'action du bisoprolol dans l'hypertension est mal connu, mais il a été montré que ce produit diminue nettement le taux de rénine plasmatique et ralentit la fréquence cardiaque.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui possède une action antihypertensive. Son effet diurétique est dû à une inhibition du transport actif du Na^+ des tubules rénaux vers le sang, empêchant la réabsorption du Na^+.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liée au bisoprolol :

- Absorption : le T_{max} varie de 1 à 4 heures. La biodisponibilité est élevée (88 %), avec un très faible effet de premier passage hépatique, et n'est pas modifiée par la prise alimentaire. La cinétique est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 40 mg.
- Distribution : le bisoprolol est lié à 30 % aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est élevé (environ 3 L/kg).
- Métabolisme : le bisoprolol est métabolisé pour 40 % dans le foie. Les métabolites formés sont inactifs.
- Élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique est de 11 heures.
- Les clairances rénale et hépatique sont à peu près équivalentes et la moitié de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines, ainsi que les métabolites. La clairance totale est d'environ 15 L/h.

Liée à l'hydrochlorothiazide :

- Absorption : la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie, selon les sujets, entre 60 et 80 %. Le T_{max} varie entre 1,5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.
- Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %.
- Élimination : l'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, et il est excrété presque en totalité sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures.
- Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés avec, en outre, une augmentation de la concentration plasmatique maximale (C_{max}).
- Il existe un passage dans le placenta et le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide ne se sont pas révélés nocifs chez l'homme au cours des tests standards de toxicité précliniques (toxicité à long terme, pouvoir mutagène, génotoxique ou cancérigène). Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol administré à des doses élevées au cours des études chez l'animal a présenté des effets toxiques chez la mère (diminution de la prise alimentaire et du gain pondéral), et chez l'embryon et/ou le fœtus (augmentation du nombre d'avortements tardifs, réduction du poids à la naissance de la descendance, retard dans le développement physique jusqu'à la fin de la lactation). Cependant, le bisoprolol ainsi que l'hydrochlorothiazide n'ont montré aucun effet tératogène. Il n'a été observé aucune aggravation de la toxicité lorsque les deux principes actifs ont été administrés simultanément.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938696325 (1998) 30 cp à 2,5 mg/6,25 mg.
3400938696615 (1998) 90 cp à 2,5 mg/6,25 mg.
3400938696844 (1998) 30 cp à 5 mg/6,25 mg.
3400938697155 (1998) 90 cp à 5 mg/6,25 mg.
3400938697384 (1998) 30 cp à 10 mg/6,25 mg.
3400938697674 (1998) 90 cp à 10 mg/6,25 mg.

RCP révisés le 19.05.17.

Prix : 5,27 € (30 cp, tous dosages).
14,86 € (90 cp, tous dosages).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,27 € (30 cp, tous dosages), 14,86 € (90 cp, tous dosages). Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

LOGIFLOX ®

loméfloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 400 mg (blanc) : Étui de 3, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p cp*
Loméfloxacine (DCI)	400 mg

(sous forme de chlorhydrate : 441,6 mg/cp)

Excipients : carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, stéarate de macrogol 40. *Pelliculage :* macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Logiflox 400 mg comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la loméfloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Adulte :

Cystites aiguës simples non compliquées de la femme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Femme adulte :

400 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg, en une prise quotidienne, de préférence le soir.

Durée de traitement : 3 jours.

Population pédiatrique :

Logiflox 400 mg comprimé pelliculé sécable est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou entre les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfants ou adolescents en période de croissance (en raison du risque d'arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations).
- Patients ayant une hypersensibilité à la loméfloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (cf Composition).
- Patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- En cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections urinaires :

L'expérience du traitement des infections urinaires hautes compliquées par la loméfloxacine est limitée chez les patients bactériémiques.

La résistance de Escherichia coli aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de Escherichia coli aux fluoroquinolones.

Photosensibilité :

La loméfloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la loméfloxacine doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par la loméfloxacine et également pendant 3 jours après l'arrêt de celui-ci (cf Effets indésirables).

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, ont été rapportées avec des quinolones. Elles peuvent survenir dès la première prise et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des manifestations allergiques ont été rapportées avec Logiflox (cf Effets indésirables). Si de tels symptômes se produisent avec Logiflox, le traitement doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculosquelettique :

Les tendinites, rarement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Ces tendinopathies, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par les fluoroquinolones. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou ceux exerçant une activité sportive intense. L'apparition de signes de tendinite demande un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes, et un avis en milieu spécialisé (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Système nerveux central :

La loméfloxacine doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions (cf Effets indésirables).

Troubles cardiaques :

D'autres substances de la classe des fluoroquinolones ont été associées à des cas d'allongement de l'intervalle QT.

Infections secondaires :

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de la loméfloxacine, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible, en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les pseudomonas.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) :

Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec des quinolones. Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec la loméfloxacine, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Interactions avec les tests de laboratoire :

L'activité de la loméfloxacine sur Mycobacterium tuberculosis peut être de nature à négativer la recherche de BK, en particulier au cours de la tuberculose pulmonaire ou ostéo-articulaire.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Fer : diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacine. Prendre les sels de fer à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacine. Prendre les sels de zinc à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures si possible).
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la loméfloxacine et après son arrêt.
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacine. Prendre le sucralfate à distance de la loméfloxacine (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Mycophénolate mofétil : diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la loméfloxacine pendant la grossesse. En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait n'a pas été évalué. L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurosensorielles (cf Effets indésirables), il convient d'avertir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines de ce risque potentiel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations digestives : gastralgies, nausées, vomissements et diarrhée.
- Manifestations cutanées : photosensibilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), érythème, prurit.
- Atteintes de l'appareil locomoteur : tendinite et rupture du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures et devenir bilatérales, myalgies, arthralgies (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations neurologiques : convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), confusion, céphalées, vertiges, paresthésies.
- Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke, choc de type anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez le volontaire sain, la dose de 1200 mg par jour a été bien tolérée.

En cas de surdosage, il n'existe pas de traitement spécifique. Le traitement est symptomatique (lavage gastrique, réhydratation...).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone (code ATC : J01MA07).

La loméfloxacine est un antibiotique de synthèse, appartenant à la famille des quinolones, au groupe des fluoroquinolones.

Mode d'action :

En inhibant l'ADN-gyrase bactérienne, la loméfloxacine bloque la synthèse de l'ADN. La loméfloxacine est bactéricide.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

Recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) :

S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la loméfloxacine :

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : staphylococcus méticilline-sensible.
- Aérobies à Gram − : Morganella morganii, Proteus vulgaris.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram − : acinetobacter (essentiellement Acinetobacter baumannii)*, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, klebsiella, Proteus mirabilis, providencia*, Pseudomonas aeruginosa*, serratia.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram + : enterococcus spp, staphylococcus méticilline-résistant* (1), streptococcus.

* La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La loméfloxacine, par voie orale, est rapidement et presque totalement absorbée (biodisponibilité absolue supérieure à 98 %).

Après administration orale unique de 400 mg, le pic sérique est atteint en 1 heure à 1 heure et demie et se situe en moyenne entre 2,5 et 3,5 µg/ml.

Les repas ralentissent légèrement l'absorption de la loméfloxacine. L'absence d'impact, notamment sur les Cmax, n'est pas établie.

L'administration des sels d'aluminium et/ou de magnésium diminue fortement (50 %) la biodisponibilité et à un degré moindre le sucralfate (25 %).

Distribution :

Après administration orale, la loméfloxacine diffuse largement dans l'organisme et pénètre en particulier dans la salive, les sécrétions bronchiques, la muqueuse bronchique, la prostate et le liquide prostatique, le liquide interstitiel, les larmes, les érythrocytes et les macrophages, l'urine, la sueur, le sperme.

Le volume apparent de distribution est de 1,5 à 2 l/kg.

Le faible taux de liaison aux protéines plasmatiques de la loméfloxacine, d'environ 10 %, est insuffisant pour provoquer une interaction médicamenteuse cliniquement significative.

L'état d'équilibre est atteint en 48 heures lors des traitements à prise journalière unique. Chez le sujet à fonction rénale normale, il n'y a pas d'accumulation.

Vingt-quatre heures après une prise unique de 200, 400 ou 800 mg de loméfloxacine, les concentrations sériques sont en moyenne, respectivement de 0,10, 0,24 et 0,61 mg/l.

Élimination :

La loméfloxacine est peu métabolisée (10 %).

Environ 65 % de la dose journalière par voie orale sont excrétés dans l'urine des patients à fonction rénale normale sous forme inchangée, et environ 10 % dans les fèces.

4 heures après l'administration de 400 mg de loméfloxacine, les concentrations urinaires sont supérieures à 400 mg/l et restent supérieures à 35 mg/l pendant au moins 24 heures. L'excrétion urinaire de la loméfloxacine est pratiquement complète après 72 heures.

La clairance rénale est de 200 ml/min ; elle est indépendante de la dose. L'élimination urinaire s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Chez le sujet âgé, la cinétique de la loméfloxacine n'est pas significativement modifiée tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min.

Chez l'insuffisant hépatique, les paramètres cinétiques de la loméfloxacine ne sont pas modifiés, compte tenu de sa faible métabolisation hépatique.

Chez l'insuffisant rénal, compte tenu de l'élimination rénale de la loméfloxacine, il existe une corrélation entre son élimination et l'état de la fonction rénale : sa demi-vie d'élimination est augmentée.

La loméfloxacine est peu dialysable (3 % en 4 heures).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933459758 (1994, RCP rév 29.05.13).

Prix : 12,13 € (3 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

LOGIMAX ®

félodipine, métoprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 5 mg/47,5 mg (rose) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Félodipine (DCI),
dans une matrice gélifiée* .... 5 mg
Métoprolol (DCI) succinate,
en microgranule** .... 47,50 mg

Excipients : silice hydratée, hypromellose 6 cP, macrogol 6000, dioxyde de titane, oxydes de fer jaune (E 172) et rouge (E 172), paraffine spéciale.

* Hypromellose 50 cP, 10 000 cP, silicate d'aluminium, lactose anhydre, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40), gallate de propyle, hydroxypropylcellulose LF, stéaryl fumarate de sodium.

** Éthylcellulose 10 cP, hydroxypropylcellulose.

DC INDICATIONS

Traitement de deuxième intention de l'hypertension artérielle, lorsque la monothérapie n'est pas efficace.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Administrer un comprimé par jour. Le comprimé doit être pris le matin et avalé entier avec de l'eau.

Il ne doit pas être broyé ou croqué. Plus rarement, si le contrôle tensionnel est insuffisant, la posologie pourra être augmentée à 2 comprimés par jour.

La dose de 1 comprimé par jour ne doit en aucun cas être dépassée chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant hépatique.

CTJ : 0,55 à 1,17 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (formes sévères).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au métoprolol ou aux dihydropyridines.
- Antécédents de réaction anaphylactique.
- Infarctus du myocarde en phase aiguë.
- Angor instable.
- Floctafénine et sultopride (cf Interactions).
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

- Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le bépridil, le diltiazem, le vérapamil et le dantrolène (en perfusion), ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement.
- Insuffisance hépatique sévère et sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration).
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
- En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Arrêt du traitement :

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif.

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :

Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.

Insuffisance cardiaque : Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement, et en cas de nécessité, le métoprolol sera administré à de très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie : Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculoventriculaire du premier degré : Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal : Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant cardiosélectif est possible, dans les formes mineures, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles circulatoires périphériques : Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé : Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisant hépatique :

En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/minute au repos).

Cirrhose : la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter par diminution de la clairance.

Sujet diabétique : Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :

Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :

- chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées ;
- le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose : Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la présence de métoprolol :

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe I, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, et des anticholinestérasiques.

Contre-indiquées :

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Bépridil, diltiazem et vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillance cardiaque (synergie d'effets avec le vérapamil). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone, propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
  Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques.)
  En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.
  Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.
  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (voie IV) : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).
  Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de classe I a (quinidiniques, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, véralipride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Surveillance clinique et ECG.
- Paroxétine : risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine.
  Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive du bêtabloquant.
  Prendre les topiques gastro-intestinaux et les antiacides à distance du bêtabloquant (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).
- Dipyridamole (IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

Liées à la présence de félodipine :

Déconseillée (par mesure de prudence) :

- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Itraconazole, kétoconazole : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Liées à l'association :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
  Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

- Dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine) : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique, antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur ; risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Données concernant la félodipine :
  Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes et fœtotoxiques de la félodipine.
  En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la félodipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
- Données concernant le métoprolol :
  Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
  En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
  Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.
  Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).
- Pour l'association :
  En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

La félodipine ainsi que les bêtabloquants sont excrétés dans le lait.

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêtabloquants. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de vertiges ou de sensation de fatigue pouvant se produire occasionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés observés au cours des essais cliniques ont été les suivants :

- céphalées,
- œdème des chevilles,
- flush,
- étourdissements,
- nausées,
- fatigue.

La plupart de ces effets peuvent s'expliquer par les propriétés vasodilatatrices de la félodipine.

Effets dus à la félodipine :

Chez les coronariens, comme avec d'autres substances vasoactives, la félodipine peut entraîner des douleurs dans la région thoracique (éventuellement des douleurs angineuses). Elles surviennent 15 à 20 minutes après la prise médicamenteuse. Elles demeurent extrêmement rares et imposent l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables rencontrés avec la félodipine sont généralement de type vasodilatateur (dilatation des artérioles). La plupart de ces réactions sont dose-dépendantes et s'observent au début du traitement ou après une augmentation des doses. Lorsque ces réactions se produisent, elles sont d'ordinaire transitoires et s'atténuent au cours du temps.

Comme avec les autres dihydropyridines, une légère hyperplasie gingivale a été décrite chez les patients présentant une gingivite/parodontite importante. Cette hyperplasie peut être évitée ou guérie par une hygiène buccodentaire rigoureuse.

Les effets suivants ont été observés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché :

- Système nerveux central : fatigue, étourdissements, céphalées. Des cas isolés de paresthésie ont été observés.
- Système cardiovasculaire : œdème des chevilles dose-dépendant (résultant d'une vasodilatation précapillaire), flush. Rarement : tachycardie, palpitations.
- Peau : réactions cutanées à type d'éruption et prurit, cas isolés de réactions de photosensibilité.
- Tractus gastro-intestinal : cas isolés de nausées.
- Foie : très rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques, cas isolés d'hépatites.
- Appareil locomoteur : cas isolés d'arthralgies.
- Autres : cas isolés de réactions d'hypersensibilité, tels que urticaire, œdème de Quincke. Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques.

Effets dus au métoprolol :

- Système nerveux central : occasionnellement, fatigue, étourdissements, céphalées. Rarement, paresthésies, crampes musculaires.
- Système cardiovasculaire : occasionnellement, bradycardie, troubles posturaux (parfois avec syncope). Rarement, phénomène de Raynaud, œdème, douleurs précordiales, chute tensionnelle, insuffisance cardiaque. Des cas isolés de troubles de la conduction et de gangrène chez des patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères ont été observés.
- Psychiatrie : rarement, dépression, réduction de la vivacité mentale, somnolence ou insomnie, cauchemars. Des cas isolés de troubles de la personnalité ont été observés.
- Tractus gastro-intestinal : occasionnellement, nausées et vomissements, douleurs abdominales. Rarement, diarrhée ou constipation. Cas isolés de sécheresse de la bouche.
- Foie : beaucoup plus rarement, élévation des enzymes hépatiques et hépatites.
- Peau : rarement, rash cutané (sous forme d'urticaire, de lésions psoriasiformes et de dystrophies cutanées). Cas isolés de photosensibilité, d'hypersudation et de chute de cheveux.
- Système respiratoire : occasionnellement, dyspnée d'effort. Rarement, bronchospasme, également chez les patients sans antécédent de bronchopathie obstructive. Cas isolés de rhinite.
- Organes sensoriels : cas isolés de troubles visuels, de xérophtalmie et/ou d'irritation oculaire, de conjonctivite, d'acouphènes.
- Métabolisme : cas isolés de prise de poids, hypoglycémie.
- Système hématopoïétique : cas isolés de thrombocytopénie.
- Autres : impuissance, refroidissement des extrémités, aggravation d'une claudication intermittente existante.
- Exceptionnellement : fibrose rétropéritonéale, maladie de La Peyronie, arthralgies.
- En raison de la présence d'huile de ricin, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).
- Au plan biologique, on a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques, à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié au métoprolol :

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus,
- de glucagon à la dose de 1 mg en bolus lent, suivi si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure,
- puis, si nécessaire :
  - soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg ; l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg,
  - soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquant :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquants et autres antihypertenseurs/métoprolol et autres antihypertenseurs (code ATC : C07FB02 ; C : système cardiovasculaire).

Les effets de la félodipine, antagoniste calcique sélectif (réduction des résistances périphériques) s'additionnent avec ceux du métoprolol, antagoniste sélectif des récepteurs bêta-1 (réduction du débit cardiaque).

Félodipine :

La félodipine est un inhibiteur calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe, à très faibles concentrations, par une action au niveau du canal calcique lent, la pénétration intracellulaire du calcium de la cellule musculaire lisse.

Par ce mécanisme, elle joue un rôle électrophysiologique et mécanique (inhibition du couplage excitation-contraction) aboutissant à une diminution du tonus artériel. Cette diminution des résistances artériolaires provoque une vasodilatation et entraîne la baisse de la pression artérielle.

Cette vasodilatation artériolaire s'accompagne :

- d'une augmentation de la compliance artérielle et du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire d'une augmentation des débits locorégionaux (coronaire, rénal, cérébral),
- d'une action légèrement diurétique et natriurétique à court terme,
- d'une absence de rétention hydrosodée à long terme.

Contrairement à ce qui est observé en administration aiguë, le traitement chronique n'entraîne pas d'accélération de la fréquence cardiaque.

Métoprolol :

Le métoprolol est un antagoniste cardiosélectif des récepteurs bêta-adrénergiques. Il agit sur les récepteurs bêta-1 cardiaques à des doses plus faibles que celles nécessaires pour affecter les récepteurs bêta-2 essentiellement situés dans les vaisseaux périphériques et les bronches.

Le métoprolol n'a pas d'effet stabilisateur de membrane et ne présente pas de fonction agoniste partiel.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Félodipine :

- La biodisponibilité de la félodipine LP est d'environ 15 % chez l'homme et est indépendante de la dose. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 % ; elle est liée essentiellement à la fraction albumine.
- Élimination et métabolisme :
  La demi-vie d'élimination de la félodipine est de 25 heures. Il n'y a pas d'accumulation significative pendant un traitement au long cours.
  La félodipine est fortement métabolisée par le foie et tous les métabolites identifiés sont inactifs. Environ 70 % de la dose sont éliminés sous forme de métabolites urinaires ; la fraction restante est éliminée dans les fèces. Moins de 0,5 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine.

Métoprolol :

- La biodisponibilité du métoprolol est d'environ 50 %.
- La demi-vie d'élimination est de 3 à 5 heures. Le métoprolol est métabolisé par le foie en trois métabolites dont aucun n'a d'effet pharmacologique.
- Environ 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale.

L'association félodipine/métoprolol ne modifie pas la pharmacocinétique de chacun des composants.

La prise de nourriture n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques ou hémodynamiques.

Avec la forme LP, la phase d'absorption est prolongée, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques stables de félodipine et de métoprolol pendant 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937144094 (1994, RCP rév 07.01.13) 30 cp.
3400937144216 (1994, RCP rév 07.01.13) 90 cp.

Prix : 17,57 € (30 comprimés).
49,63 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

LOGIRÈNE®

furosémide, amiloride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc, légèrement jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Furosémide (DCI)	40 mg
Amiloride (DCI) chlorhydrate	5 mg

(sous forme hydratée : 5,68 mg/cp)

Excipients : lactose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carboxyméthyl amidon sodique, talc, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Œdème de l'insuffisance cardiaque.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En moyenne, 1 comprimé par jour, le matin.

Si nécessaire, 2 comprimés par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Relatives au furosémide :

Avant l'administration de Logirène, il faudra veiller à éliminer la possibilité :

- d'une encéphalopathie hépatique ;
- d'une hypovolémie ou d'une déshydratation ;
- d'un obstacle sur les voies urinaires en cas d'oligurie ;
- d'une allergie aux sulfamides.

Relatives à l'amiloride :

- Hyperkaliémie : L'amiloride ne doit pas être utilisé lorsque la kaliémie est élevée (kaliémie supérieure à 5,5 mmol/l).
- Autre thérapeutique antikaliurétique et apport de sels de potassium : L'administration d'autres agents antikaliurétiques ou de suppléments de potassium est contre-indiquée.
- Insuffisance rénale : Anuries, insuffisances rénales aiguës, néphropathies progressives sévères et néphropathies diabétiques.
  On ne peut administrer d'amiloride aux malades dont la créatininémie est supérieure à 125 mmol/l (soit 15 mg/l) ou dont le taux d'urée sanguine totale dépasse 10 mmol/l (soit 0,60 g/l) qu'avec une grande prudence et en faisant des contrôles fréquents du taux des électrolytes et de l'urée sanguine, car il faut éviter l'hyperkaliémie.
- Autres diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Équilibre hydroélectrolytique :

- Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence, sous surveillance hydroélectrolytique stricte compte tenu d'un risque d'encéphalopathie hépatique. Si nécessaire l'interruption du traitement devra être immédiate.
- Chez les sujets cirrhotiques, dénutris, anorexiques ou chez les sujets traités par les digitaliques, les antiarythmiques du type quinidine, les corticoïdes ou les laxatifs, il est indispensable de surveiller la natrémie et la fonction rénale.

Hyperkaliémie :

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf Interactions).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :

- diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans)
- association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.

Fonction rénale :

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crise de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Comme pour tout traitement diurétique, une surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique (natrémie, kaliémie) est indiquée en début de traitement.
- Hypersensibilité antérieure connue au produit.
- Éviter chez l'enfant.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : amiloride, canrénoate de potassium, triamtérène : hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Déconseillées :

- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie) : sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acétylsalicylique (acide) :
  Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique, si nécessaire.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE : Chez la femme enceinte, l'administration de Logirène, comme celle des autres diurétiques, ne se justifie pas car elle peut entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT : Le furosémide passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé lors du traitement par Logirène.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Des perturbations hydroélectrolytiques peuvent être observées : déshydratation, hyperazotémie, hyponatrémie, hypovolémie, hypotension orthostatique. Ces troubles justifient l'arrêt du traitement ou la diminution de la posologie.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quelques rares cas de réactions cutanées, parfois bulleuses, de douleurs lombaires, de leucopénies et thrombopénies, ont été signalés.
- Troubles gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements, douleurs ou ballonnements abdominaux, constipation et diarrhées.
- Manifestations en rapport avec la diurèse (exceptionnelles), sécheresse de la bouche et soif, paresthésies, vertiges, faiblesse générale, fatigabilité, crampes musculaires et hypotension orthostatique.

DC **SURDOSAGE**

En cas d'hypovolémie, seul traitement : compensation des pertes.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Code ATC : C03EB01.

Le furosémide est un salidiurétique qui agit à tous les niveaux du néphron et plus particulièrement au niveau de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et du sodium. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Il n'altère pas la filtration glomérulaire. Il entraîne une diurèse rapide, intense, et brève. Cette action croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

L'amiloride est un salidiurétique à action modérée, ayant un rôle d'épargne potassique. Son rôle essentiel est l'épargne de potassium chez les malades soumis à un traitement diurétique au long cours, qui pourraient présenter des pertes potassiques excessives.

Logirène, association de furosémide et d'amiloride, permet d'obtenir une diurèse rapide, prolongée et riche en sodium, avec un effet d'épargne potassique qui se traduit par une stabilité des kaliémies, et évite la supplémentation potassique. Les taux sanguins de magnésium ne sont pas diminués. D'autre part, les paramètres pharmacocinétiques des différents constituants ne sont pas modifiés.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

- Furosémide :
  Après administration orale, le furosémide est absorbé rapidement. La concentration plasmatique maximale (Cmax) apparaît au bout d'une heure et demie. L'effet diurétique est apparent dès la 1re heure et dure 6 à 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (95 à 97 %). La fixation protéique est diminuée chez l'insuffisant hépatique. Le furosémide est éliminé non métabolisé par le rein (sécrétion tubulaire proximale : 60 %) et par voie digestive (40 %).
  L'élimination digestive (biliaire) est accrue en cas d'insuffisance rénale sévère. Il n'y a pas, de ce fait, d'accumulation du produit. Le furosémide passe la barrière fœtoplacentaire. Il passe faiblement dans le lait maternel.
- Amiloride :
  Après administration orale, le Cmax apparaît au bout de 3 heures. La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures. La moitié de la dose est retrouvée inchangée dans les urines.
  Chez l'animal, l'amiloride traverse la barrière placentaire ; on le retrouve dans le lait maternel.

L'association de furosémide et d'amiloride ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de chacun des constituants.

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION**

A l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932975785 (1987, RCP rév 25.11.08).

Mis sur le marché en 1989.

Prix : 5,42 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LABORATOIRE X.O

170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud

Tél : 01 85 74 20 13

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

LOMEXIN® capsule molle vaginale

fenticonazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle vaginale à 600 mg (blanc ivoire) : Boîtes de 1 et de 2, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p capsule*

Fenticonazole (DCI) nitrate .... 600 mg

(soit en fenticonazole : 527,1 mg/caps)

Excipients : paraffine liquide, paraffine liquide légère, lécithine de soja. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171), parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), lécithine de soja.

DC **INDICATIONS**

Candidoses génitales (vulvovaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Une capsule à 600 mg, au coucher, en administration unique. La capsule doit être introduite profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.

En cas de mycose récidivante ou rebelle, l'administration peut être renouvelée au bout de trois jours.

Le traitement du partenaire (prépuce et gland) se discutera en fonction de chaque cas.

Conseils pratiques :

- Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales...) et, dans la mesure du possible, de la suppression de facteurs favorisants.
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux capsules vaginales un lait ou une crème antifongique appliqué(e) localement.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés).
- Utilisation de préservatifs ou de diaphragmes en latex.
- En raison de la présence de lécithine de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

- En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du champignon.
  Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida, reconnu pathogène, associé.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient de la lécithine de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candidoses) : cf Posologie/Mode d'administration (Conseils pratiques).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Préservatifs et diaphragmes en latex : risque de rupture du préservatif ou du diaphragme.

Déconseillées :

- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une fœtotoxicité (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la muqueuse vaginale est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est a priori négligeable.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Rarement : manifestations d'intolérance locale : sensations de brûlures ou d'exacerbation du prurit, disparaissant généralement avec la poursuite du traitement.
- Possibilité d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Le nitrate de fenticonazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.

- L'activité antifongique a été démontrée *in vitro* et s'exerce sur les agents responsables de mycoses cutanéomuqueuses :
  - dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum),
  - candida et autres levures.

  Une activité inhibitrice de la sécrétion de protéinases acides par Candida albicans a été également mise en évidence *in vitro*, mais elle n'est pas confirmée *in vivo* en l'absence d'étude.
  In vivo : éradication des mycoses vaginales à candida chez la souris après 5 jours de traitement.
- L'activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* vis-à-vis des bactéries Gram +.
  Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs, au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Les études de pharmacocinétique ont montré qu'il n'y avait pas d'absorption transcutanée, que ce soit chez la femme ou chez l'animal, et que l'absorption vaginale était très faible.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées conduites par voie orale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées par voie orale n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogénicité, mais une embryofœtotoxicité chez le rat à partir de 40 mg/kg et chez le lapin à toutes les doses testées.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933783488 (1994, RCP rév 09.12.15) 1 caps.
3400936909335 (2005, RCP rév 09.12.15) 2 caps.

Prix : 3,29 € (1 capsule molle vaginale).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Boîte de 2 capsules : Non remb Séc soc.

Licence Recordati.

EFFIK

Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier

92366 Meudon-la-Forêt cedex

Tél : 01 41 28 20 20

Site web : www.effik.fr

LOMEXIN® crème

fenticonazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 2 % : Tubes de 15 g et de 30 g.

COMPOSITION

	p tube de 15 g	p tube de 30 g
Fenticonazole (DCI) nitrate	300 mg	600 mg

(soit en fenticonazole : 1,757 g/100 g)

Excipients : propylèneglycol, lanoline hydrogénée, huile d'amande, esters polyglycoliques d'acides gras (Xalifin 15), alcool cétylique, monostéarate de glycérol, édétate de sodium (E 385), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : lanoline, alcool cétylique, propylèneglycol.

DC **INDICATIONS**

Candidoses :

Les candidoses rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à Candida albicans.

Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- Traitement des intertrigos, en particulier génitocruraux, anaux et périanaux, perlèche.
  Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
- Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

Dermatophyties :

- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils.

Pityriasis versicolor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le produit doit être appliqué après une toilette soigneuse et séchage des lésions à traiter. Après application, masser doucement et régulièrement.

En général, une application par jour est suffisante. En fonction de la sévérité de l'infection, 2 applications par jour peuvent s'avérer nécessaires.

La durée du traitement est fonction du type de micro-organisme et du siège de la mycose ; à titre indicatif :

Candidoses :

- intertrigos : 2 à 3 semaines,
- onyxis et périonyxis : 2 mois.

Dermatophyties :

- dermatophyties de la peau glabre et intertrigos des grands plis : 2 à 4 semaines,
- intertrigos des orteils : 3 à 6 semaines.

Pityriasis versicolor : 2 à 4 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance ou sensibilisation aux dérivés imidazolés (ou aux excipients : lanoline hydrogénée, propylèneglycol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication de candida).
- Éviter le contact avec les yeux.
- Ce médicament contient de la lanoline et de l'alcool cétylique, et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une fœtotoxicité (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables des malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la peau est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est à priori négligeable.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- L'apparition d'effets systémiques est peu probable en raison du faible taux de résorption du fenticonazole au niveau de la peau saine. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
- Localement, rares manifestations d'intolérance, sensation de brûlure, parfois de prurit, érythème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antifongique local, imizadolé (D : dermatologie), code ATC : D01AC12.

Antifongique de synthèse à large spectre appartenant à la classe des imidazolés.

Le nitrate de fenticonazole est actif sur :

- les dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum) ;
- les levures (candida, Malassezia furfur) ;
- les bacilles et cocci Gram + (streptocoques, staphylocoques)...

Une action inhibitrice de la sécrétion de protéinases acides par Candida albicans a également été mise en évidence in vitro, mais elle n'est pas confirmée in vivo en l'absence d'étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application cutanée, le passage systémique est de l'ordre de 0,5 % (taux plasmatiques < 2 ng/ml : limite de détection ; élimination dans les urines et les fèces < 0,5 % de la dose).

Le passage transcutané peut être augmenté en cas de peau lésée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées conduites par voie orale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées par voie orale n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogènicité mais une embryofœtotoxicité chez le rat à partir de 40 mg/kg et chez le lapin à toutes les doses testées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933383084 (1991, RCP rév 06.03.17) 15 g.
3400938676334 (2008, RCP rév 06.03.17) 30 g.

Prix : 2,41 € (tube de 15 g).

Tube de 15 g : Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Tube de 30 g : Non remb Séc soc.

Licence Recordati.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

LOMUDAL®
solution pour nébulisation
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour nébulisation à 20 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 48.

COMPOSITION	*p ampoule*
Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium	20 mg

Excipient : eau distillée.

DC INDICATIONS

- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger.
  L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP comprise entre 20 et 30 %.
  La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

$$\frac{\text{(DEP du soir − DEP du matin)}}{\frac{1}{2}\text{ (DEP du soir + DEP du matin)}}$$

  ou sur une semaine.
- Prévention de l'asthme d'effort.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie habituelle est de 4 ampoules par jour réparties en 4 séances d'aérosolthérapie.

En cas de déstabilisation de l'asthme ou de contrôle insuffisant des symptômes, un traitement par corticoïde inhalé doit être rapidement envisagé.

Une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 12 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Cette solution de cromoglicate doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Ne pas injecter. Ne pas avaler.

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Un volume de remplissage de 2 à 4 ml convient pour la plupart des nébuliseurs. La suspension de Lomudal est prête à l'emploi. Si une dilution est nécessaire, elle se fera dans du sérum physiologique stérile.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 l/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de plusieurs jours.

Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée ; un traitement par corticoïde inhalé devra être rapidement envisagé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées au cromoglicate est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation du cromoglicate ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : Il n'y a pas de données disponibles sur le passage du cromoglicate dans le lait maternel. Toutefois, en raison d'une résorption très partielle au niveau de la muqueuse respiratoire, d'une part, et d'une absorption digestive négligeable, d'autre part, et compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lomudal, solution pour nébulisation, n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de survenue de réactions allergiques à type d'éruption cutanée ou de prurit.
- Rarement ont été rapportés des cas de dysurie isolée.
- A long terme ont été signalés des cas d'infiltrats pulmonaires associés à une hyperéosinophilie pouvant être également attribués à la maladie asthmatique elle-même.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Le cromoglicate de sodium par voie inhalée exerce une action locale au niveau de la muqueuse bronchique. Son mécanisme d'action reste mal élucidé. Il est classiquement décrit comme un inhibiteur de la dégranulation du mastocyte, prévenant la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie. Il n'a pas d'effet direct vis-à-vis de ces médiateurs au niveau de leurs récepteurs.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après inhalation, le produit n'est pratiquement pas résorbé. Il est principalement éliminé par l'appareil mucociliaire puis dégluti. Une faible partie de la dose initiale est retrouvée dans les urines, la majeure partie étant éliminée par les fèces (dont la moitié dans les 5 premières heures). Cette fraction provient non seulement de la déglutition mais aussi de l'élimination biliaire. Par voie orale, l'absorption est lente et très limitée (0,5 %).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Conserver à l'abri de la lumière et à température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932411931 (1980, RCP rév 18.10.10).

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LOMUSOL® 4 %
cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml (environ 115 pulvérisations), avec valve doseuse.

COMPOSITION	*p flacon*
Cromoglicate de sodium	0,6 g

(soit en acide cromoglicique (DCI) : 3,66 g/100 ml)

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement de la rhinite allergique saisonnière et apériodique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant : 1 pulvérisation dans chaque narine 2 à 4 fois par jour.

La durée du traitement sera fonction de la durée d'exposition à l'allergène.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie au cromoglicate ou à l'un des autres constituants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : Les études chez l'animal n'ont pas révélé d'effet embryotoxique ou tératogène. Chez la femme enceinte, jusqu'à ce jour, aucun effet malformatif particulier n'a été retenu. Néanmoins l'absence d'étude épidémiologique interdisant toute conclusion sur le retentissement de la prise de ce médicament en cours de grossesse, il est déconseillé de l'utiliser durant les 3 premiers mois de la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lomudal 4 %, solution pour pulvérisation nasale, n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium.

Une brève irritation nasale peut survenir en début de traitement après pulvérisation. Les symptômes sont habituellement transitoires.

Rarement peut apparaître un épistaxis.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun accident de surdosage n'a été décrit avec le cromoglicate de sodium.

En cas de suspicion d'un surdosage, un traitement symptomatique et une surveillance médicale s'imposent.

PP PHARMACODYNAMIE

Le cromoglicate de sodium exerce une action locale directe au niveau des muqueuses (bronchique, pituitaire, conjonctivale, digestive). Il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie par stabilisation de la membrane du mastocyte au niveau de laquelle il inhibe la pénétration intracellulaire de Ca^{++}, cet ion étant indispensable à la dégranulation mastocytaire. Cette propriété représente un modèle d'effet antiallergique et explique directement l'effet protecteur du produit dans les affections à composante allergique (allergies réaginiques en particulier).

Le cromoglicate de sodium n'a pas d'effet compétitif au niveau des récepteurs périphériques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le cromoglicate de sodium n'est pas métabolisé. L'étude de l'élimination urinaire du produit marqué au C_{14} montre une absorption par la muqueuse pituitaire faible (de l'ordre de 2 à 5 %). La majeure partie est déglutie, l'absorption par la voie digestive étant lente et très limitée (environ 0,5 %).

La partie absorbée est éliminée, comme après administration intraveineuse, sous forme inchangée à parts sensiblement égales par voies biliaire et urinaire.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Avant toute utilisation, ôter le capuchon en tirant vers le haut. Le pulvérisateur est prêt à l'emploi.
- Lors de la première utilisation, maintenir le flacon à la verticale et presser le pulvérisateur deux ou trois fois afin d'amorcer la pompe.
- Après s'être mouché, en maintenant le flacon verticalement, introduire l'embout nasal dans l'une des narines et boucher l'autre avec le doigt. Exercer une

brève pression sur le pulvérisateur et inspirer par le nez puis expirer lentement par la bouche.
- Renouveler la même opération dans l'autre narine.
- Essuyer l'embout nasal puis replacer le capuchon afin d'éviter une pulvérisation accidentelle.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933753733 (1994, RCP rév 21.02.11).
Prix : 5,68 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LONOTEN ®

minoxidil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 5 mg* (rond, blanc, avec « U » imprimé de part et d'autre de la barre de cassure sur une face et, « 5 » sur l'autre face) *:* Boîtes de 40, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé sécable à 10 mg* (rond, blanc, avec sur une face « U » imprimé d'un côté de la barre de cassure et « 137 » de l'autre et, « 10 » sur l'autre face) *:* Boîtes de 40, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Minoxidil (DCI) .... 5 mg
ou 10 mg

Excipients (communs) : lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Les indications thérapeutiques sont limitées à :
Hypertension artérielle sévère après échec d'une thérapeutique antihypertensive associant au moins deux antihypertenseurs dont un diurétique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement antihypertenseur par diurétique et bêtabloquant doit être ajusté avant l'association de Lonoten. Lorsqu'un autre sympatholytique est prescrit, la posologie initiale de Lonoten doit être réduite.

Adulte et enfant de plus de 12 ans :
La posologie initiale recommandée est de 5 mg par jour. Si nécessaire, la posologie peut ensuite être augmentée jusqu'à 20 mg, puis à 40 mg par jour (en une ou deux prises). L'augmentation de la posologie par palier de 5 mg à 10 mg par jour doit se faire progressivement à intervalle d'au moins trois jours. Si la posologie de 50 mg a été atteinte, la posologie peut être augmentée de 25 mg de Lonoten par jour sans dépasser 100 mg par jour.
Si la diminution souhaitée de la pression diastolique excède 30 mmHg, la posologie devra être fractionnée en deux prises par jour afin de maintenir des variations de pression artérielle aussi faibles que possible.

Enfant de 12 ans ou moins :
L'utilisation de Lonoten est strictement limitée chez les enfants présentant une hypertension sévère avec atteinte d'organes cibles lorsque les autres traitements ont échoué. Les données sur l'utilisation de Lonoten chez les enfants, et particulièrement chez les enfants en bas âge, sont très limitées. Actuellement, les recommandations posologiques ne peuvent être utilisées qu'à titre indicatif pour le traitement. Celles-ci reposent sur la publication de quelques rapports de cas et d'études incluant un petit nombre d'enfants. Selon ces rapports, le traitement sera initié avec 0,2 mg/kg/jour, en dose unique ou fractionnée. Une augmentation de la posologie par palier de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour à un intervalle d'au moins 3 jours devra être réalisée avec prudence. La dose efficace est comprise entre 0,25 à 1,0 mg/kg/jour. La posologie maximale est de 50 mg/jour.
Le traitement par Lonoten doit être institué chez les enfants sous surveillance médicale spécialisée rigoureuse.

Patients insuffisants rénaux ou dialysés :
Une diminution des doses peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou dialysés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients insuffisants hépatiques :
Un ajustement de dose doit être considéré chez les patients insuffisants hépatiques. Le traitement sera initié une fois par jour à dose faible puis augmentée jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir l'effet thérapeutique recherché. Cf Pharmacocinétique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypertension artérielle pulmonaire secondaire à un rétrécissement mitral.
- Infarctus du myocarde récent.
- Phéochromocytome : stimulation de la sécrétion de catécholamines de la tumeur du fait de son action antihypertensive.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Lonoten ne doit pas être prescrit en première intention.
- Lonoten ne se substitue pas aux traitements antérieurs : il est prescrit en association (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
- Le traitement par Lonoten doit être institué sous surveillance médicale spécialisée rigoureuse.
- Rétention hydrosodée : administré seul, Lonoten est souvent à l'origine d'une rétention hydrosodée importante provoquant des symptômes tels qu'un œdème, et une détérioration clinique chez certains patients insuffisants cardiaques. Un traitement diurétique, isolé ou associé à un régime sans sel strict, est donc nécessaire chez les patients recevant du minoxidil. L'échec de ces mesures peut nécessiter l'arrêt temporaire de Lonoten. Une hémodilution peut survenir, conduisant à une diminution provisoire de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire (d'approximativement 7 % initialement, revenant aux valeurs préthérapeutiques, après 28 semaines au maximum). Le poids du patient et l'équilibre hydroélectrolytique doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes de rétention hydrique.
- Insuffisance rénale :
  Le médicament doit être administré en veillant particulièrement à maintenir l'équilibre hydroélectrolytique chez les patients présentant une insuffisance rénale mais non dialysés.
  Une diminution des doses peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou dialysés (cf Posologie/Mode d'administration).
- Infarctus du myocarde : les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ne doivent être traités par Lonoten qu'une fois la stabilisation de l'état post-infarctus établie.
- Tachycardie : Lonoten est un vasodilatateur et peut induire une tachycardie réflexe et, potentiellement, une angine de poitrine chez les patients à risque. L'association d'un bêtabloquant ou d'un autre inhibiteur du système nerveux sympathique est recommandée pour diminuer, ou éviter, ces modifications.
- Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade : bien qu'il n'y ait pas de preuve de relation de cause à effet, de nombreux cas de péricardite lors d'un traitement par minoxidil ont été rapportés.
  Un épanchement péricardique, parfois avec tamponnade, a été rapporté chez 3 à 5 % des malades traités non dialysés. Dans de nombreux cas, l'épanchement péricardique a été associé à d'autres étiologies potentielles ; cependant, chez certains patients, les causes potentielles n'ont pas été retrouvées. Les sujets traités par Lonoten seront surveillés étroitement pour détecter tout signe d'épanchement péricardique. Une péricardiocentèse sous échographie ou une intervention chirurgicale peuvent se révéler nécessaires. Si l'épanchement persiste, l'arrêt du traitement doit être envisagé en tenant compte des autres moyens disponibles de contrôle de l'hypertension et de l'état clinique du patient.
- De rares cas de thrombopénie et de leucopénie ont été rapportés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Lonoten n'est pas recommandé pour le traitement de l'hypertension artérielle modérée ou limite.
- Observance du traitement diurétique : une rétention hydrosodée supérieure à 1 kg –1,5 kg de poids peut diminuer l'efficacité de Lonoten. Ainsi, les sujets traités doivent-ils être correctement informés de l'importance d'une bonne observance du traitement diurétique et du régime désodé ainsi que de la surveillance régulière de leur poids.
- Hypertrichose : les sujets traités doivent être pleinement informés qu'un allongement, un épaississement et une accentuation de pigmentation du duvet (hypertrichose non associée à des anomalies endocriniennes) sont habituels chez la plupart des sujets traités par Lonoten. Elle débute habituellement sur le visage 3 à 6 semaines après la mise en route du traitement, peut régresser légèrement lors d'un traitement prolongé. Cependant, moins de 10 % des patients ont très peu toléré ou n'ont pas toléré cette hypertrichose. En général, l'hypertrichose disparaît spontanément et l'état préthérapeutique peut être obtenu 1 à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Modification de l'onde T sur l'ECG : précocement après la mise en route d'un traitement par Lonoten, environ 60 % des sujets présentent des modifications d'axe et d'amplitude de l'onde T sur l'ECG. Si elles sont importantes, elles peuvent déborder sur le segment ST, mais celui-ci n'est pas modifié par lui-même, et il n'existe pas d'ischémie myocardique. Ces modifications asymptomatiques peuvent être spontanément réversibles lors du traitement au long cours. Les valeurs ECG reviennent à l'état préthérapeutique à l'arrêt de Lonoten.
- Arrêt du traitement : lors d'un arrêt du traitement, il n'existe habituellement pas de phénomène de rebond hypertensif bien que, exceptionnellement, certains cas soient rapportés ; par contre, on observe, comme avec tout autre traitement antihypertenseur, un retour des chiffres de pression artérielle au niveau préalable à l'introduction de Lonoten au sein de la thérapeutique antihypertensive.
- Population pédiatrique : chez les enfants, une administration appropriée et personnalisée de Lonoten, de bêtabloquants et de diurétiques est obligatoire. Elle doit être réalisée en milieu hospitalier sous surveillance médicale spécialisée rigoureuse. Une attention particulière doit avoir lieu lors d'insuffisance rénale. L'apparition d'œdèmes périphériques ou de tout autre signe d'insuffisance cardiaque congestive doit être attentivement surveillée. La fonction rénale, le poids corporel et la diurèse doivent être surveillés.

Un suivi régulier est nécessaire pendant le traitement par Lonoten.
Avant de débuter le traitement, les parents et le personnel médical doivent être prévenus de l'apparition possible d'hypertrichose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Associations recommandées :
- Diurétiques : Lonoten doit être associé à une dose de diurétique suffisante pour maintenir l'équilibre hydrosodé.
- Inhibiteurs du système nerveux sympathique : un agent bloquant du système nerveux sympathique sera prescrit en association avec Lonoten afin de limiter une accélération de la fréquence cardiaque.
  Le composé de choix sera un bêtabloquant à une dose équivalente chez l'adulte à 80-160 mg par jour de propranolol. En cas de contre-indications aux bêtabloquants, on pourra prescrire de l'α-méthyldopa ou de la clonidine, en débutant l'administration au moins 24 heures avant celle de Lonoten.

Déconseillées :
- Médicaments sympatholytiques tels que la guanéthidine : Lonoten ne doit pas être associé à la guanéthidine ni, d'une façon générale, à tous les autres antihypertenseurs vasodilatateurs (risque d'hypotension sévère et/ou d'hypotension orthostatique). Si possible, l'administration de guanéthidine doit être arrêtée bien avant d'initier le traitement par minoxidil. Si cela s'avère impossible, il convient de mettre en route le traitement par minoxidil à l'hôpital et de surveiller de très près le patient pour détecter des signes d'hypotension orthostatique.

A prendre en compte :
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : risque de manifestation d'hypotension orthostatique.
- Corticoïdes et tétracosactide, phénylbutazone et pyrazolés : rétention hydrosodée.
- Indométacine et, par extrapolation, autres AINS : risque de réduction de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation du minoxidil chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Lonoten n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Une hypertrichose chez le nouveau-né a été rapportée à la suite d'une exposition au minoxidil au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Il a été démontré l'excrétion du minoxidil dans le lait maternel.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Lonoten en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données sur la fécondité après utilisation du minoxidil chez l'homme ou la femme.
Une diminution dose-dépendante du taux de conception a été observée lors d'une étude de fertilité réalisée avec des rats mâles et femelles. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude était supérieure à 1 mg/kg par jour chez les rats traités.
Un effet tératogène a été démontré chez le rat à des doses supérieures à 80 mg/kg/jour.
L'administration orale de minoxidil a été associée avec certitude à une résorption fœtale accrue chez les lapins à des doses associées à une toxicité maternelle.
Aucun effet tératogène n'a été démontré chez le lapin.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets du minoxidil sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
L'aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être influencée par la réponse individuelle au traitement, en particulier en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention hydrique, œdèmes
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie, péricardite
Fréquent	Épanchement péricardique, tamponnade cardiaque
Fréquence indéterminée	Angine de poitrine
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épanchement pleural
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hypertrichose, modification de la couleur des poils
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, rash
Fréquence indéterminée	Necrolyse épidermique toxique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Sensibilité mammaire
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique associé ou non à une prise de poids
Investigations	
Très fréquent	Électrocardiogramme anormal
Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie

Effets indésirables pouvant être aggravés sous Lonoten :
- œdème périphérique associé ou non à une prise de poids ;
- accélération de la fréquence cardiaque ;
- hypertrichose ;
- baisse temporaire du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ;
- élévation temporaire de la créatininémie et de l'azotémie.

Effets rarement observés : hypotension orthostatique en rapport avec une prise antérieure ou simultanée de guanéthidine.
Pour les effets indésirables suivants : rétention hydrosodée, tachycardie, péricardite, épanchement péricardique et tamponnade cardiaque, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Un suivi postcommercialisation a montré, à partir d'une étude spécifique, que sur 50 patients prenant Lonoten par voie orale, un seul cas d'épanchement péricardique a été mis en évidence chez une patiente de 2 ans avec des antécédents d'insuffisance rénale et de dialyse péritonéale, qui s'est résolu après traitement.
De plus, l'estimation du nombre total de cas exposés (basée sur seulement 9 mois de données) est d'environ 17 000 patients-année sans utilisation significative chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La survenue d'une hypotension artérielle excessive est le plus souvent en rapport avec un effet sympatholytique résiduel (effet guanéthidinique ou α-adrénolytique).
Le traitement conseillé est la perfusion IV de solution isotonique de chlorure de sodium.
Les médicaments sympathomimétiques tels que la noradrénaline (norépinéphrine) ou l'adrénaline (épinéphrine) doivent être évités en raison de leur effet cardiostimulant excessif.
La phényléphinéphrine, l'angiotensine II et la vasopressine, qui antagonisent l'effet de Lonoten, ne doivent être utilisés qu'en cas de perfusion insuffisante évidente d'un organe vital.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur, médicament agissant sur le muscle lisse artériolaire (code ATC : C02DC01).
Lonoten est un médicament d'action prolongée, efficace par voie orale, qui diminue les composantes systolique et diastolique de l'hypertension artérielle. La réduction de la pression artérielle résulte d'une relaxation sélective des fibres musculaires lisses des artérioles périphériques.
Le métabolite actif du minoxidil active le canal K^+ sensible à l'ATP (K^+_{ATP}), entraînant un efflux de K^+, une hyperpolarisation et un relâchement des muscles lisses.
Lonoten est particulièrement indiqué comme traitement de l'hypertension artérielle sévère après échec d'une thérapeutique antihypertensive associant au moins

deux antihypertenseurs, car cette maladie se caractérise par des résistances artériolaires périphériques élevées. Les réflexes sympathiques médiés par les barorécepteurs augmentent de façon secondaire la fréquence et la contractilité cardiaque, augmentant ainsi le débit cardiaque. En outre, l'activité rénine plasmatique est augmentée par la stimulation du système nerveux sympathique, qui se traduit par une augmentation de la concentration de l'angiotensine II entraînant par la suite une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. De cette façon, l'excrétion rénale de sodium est réduite et le volume extracellulaire augmenté.

La pression artérielle pulmonaire peut parfois augmenter après l'administration de minoxidil seul, mais elle diminue par utilisation du traitement concomitant recommandé (bêtabloquant plus diurétique).

On n'observe pas d'hypotension orthostatique sous traitement par Lonoten seul et celui-ci est sans effet sur la pression artérielle des sujets normotendus. Lonoten peut être administré chez les sujets en hémodialyse.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, une hypertension sévère nécessitant une thérapie polymédicamenteuse est rare ; en conséquence, l'utilisation pédiatrique de Lonoten a été limitée au cours de la phase de développement et demeure ainsi dans la littérature. Les données disponibles chez les enfants de moins de 10 ans sont très limitées ; elles incluent environ 40 patients dont 8 âgés de moins d'un an.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de minoxidil chez l'homme, au moins 90 % est absorbé au niveau gastro-intestinal, de façon rapide et extensive (environ 90 % de la dose administrée). Il est détecté dans les 30 minutes au niveau plasmatique. Le pic plasmatique est obtenu 60 minutes après l'administration. Il n'existe pas de corrélation entre les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique. Cette absence de relation pourrait être expliquée par l'existence d'un compartiment tissulaire profond, par exemple vasculaire, comme l'ont montré les études autohistoradiographiques chez l'animal.

Distribution :

Liaison aux protéines : le minoxidil ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Passage dans le liquide céphalorachidien : le minoxidil ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

Il ne semble pas s'accumuler dans les tissus.

Une étude a montré que le médicament passe dans le lait maternel.

Biotransformation :

Au moins 90 % de la dose administrée de Lonoten est métabolisée au niveau du foie. Le principal métabolite chez l'homme est le minoxidil O-glucuronide. Certains métabolites polaires sont également produits. Les métabolites connus ont un effet antihypertenseur plus faible que la substance active elle-même.

Demi-vie biologique et élimination :

Chez l'homme, les concentrations plasmatiques de minoxidil diminuent selon une demi-vie d'approximativement 4 heures. Cependant, la durée d'action est de plusieurs jours.

L'état d'équilibre est obtenu en trois jours en moyenne. Le minoxidil et ses métabolites sont dialysables.

Le minoxidil est essentiellement éliminé par voie urinaire. Sa clairance rénale correspond au taux de filtration glomérulaire. Aucune modification substantielle du taux de filtration glomérulaire, ni du débit plasmatique rénal n'ont pu être détectés sous minoxidil.

Population pédiatrique :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible concernant le minoxidil dans la population pédiatrique.

Patients insuffisants hépatiques :

La pharmacocinétique du minoxidil n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Dans une étude pharmacocinétique conduite chez des patients avec une cirrhose modérée, l'administration de 5 mg de minoxidil a été réalisée chez 8 patients présentant une cirrhose modérée confirmée par biopsie et chez 8 sujets sains. Le taux constant d'élimination du minoxidil a diminué significativement d'environ 21 % chez les patients cirrhotiques. Bien que statistiquement non significatif, l'ASC a augmenté d'environ 50 % chez les patients cirrhotiques par rapport aux sujets sains. Une adaptation de la posologie chez ces patients doit être considérée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études non cliniques au sein d'une variété d'espèces, le minoxidil induit plusieurs types de lésions cardiaques, y compris les lésions nécrotiques et hémorragiques du myocarde et des muscles papillaires, ainsi qu'une hypertrophie cardiaque et une dilatation. Ces changements ne se produisent que dans un contexte d'hypotension profonde et de tachycardie et reflètent le stress hémodynamique et/ou hypoxique plutôt qu'une cytotoxicité directe.

Cancérogénicité :

Dans les études de cancérogénicité chez le rat et la souris, considérés comme étant les plus pertinents pour le minoxidil administré par voie orale, aucun potentiel carcinogène n'a été identifié chez les rats, alors que les tumeurs observées chez les souris étaient considérées d'importance secondaire. Une étude de cancérogénicité cutanée chez la souris a montré une augmentation de l'incidence de tumeurs médiée par les hormones, qui a été jugée non pertinente chez l'homme.

Mutagénicité :

Le minoxidil ne s'est révélé mutagène dans aucun des nombreux tests destinés à tester le pouvoir mutagène.

Toxicité au niveau des fonctions de la reproduction :

Une diminution dose-dépendante du taux de conception a été observée lors d'une étude de fertilité réalisée avec des rats mâles et femelles, à des doses correspondant à une à cinq fois la dose maximale utilisée chez l'homme pour traiter l'hypertension.

Tératogénicité :

Dans une étude sur la fertilité réalisée chez les rats mâles et femelles, il a été montré une diminution dose-dépendante du taux de conception. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude était supérieure à 1 mg/kg par jour chez les rats traités.

Un effet tératogène a été démontré chez le rat à des doses supérieures à 80 mg/kg/jour.

L'administration orale de minoxidil a été associée avec certitude à une résorption fœtale accrue chez les lapins à des doses associées à une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été démontré chez le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932683062 (1983, RCP rév 30.01.17) 40 cp 5 mg.
3400932682812 (1983, RCP rév 30.01.17) 40 cp 10 mg.

Mis sur le marché en 1984.

Prix : 6,98 € (40 comprimés à 5 mg).
13,08 € (40 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

LONSURF ®

trifluridine, tipiracil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 15 mg/6,14 mg (blanc, biconvexe, rond, diamètre de 7,1 mm, épaisseur de 2,7 mm ; portant, à l'encre grise, les inscriptions « 15 » sur une face, et « 102 » et « 15 mg » sur l'autre face) *et à 20 mg/8,19 mg* (rouge pâle, biconvexe, rond, diamètre de 7,6 mm, épaisseur de 3,2 mm ; portant, à l'encre grise, les inscriptions « 20 » sur une face, et « 102 » et « 20 mg » sur l'autre face) *:* Boîtes de 20 et de 60, sous plaquettes thermoformées, avec un agent déshydratant (oxyde de calcium).

COMPOSITION

	p comprimé 15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg
Trifluridine	15 mg	20 mg
Tipiracil chlorhydrate (exprimé en tipiracil)	6,14 mg	8,19 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, amidon prégélatinisé (de maïs), acide stéarique. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol (8000), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) (cp à 20 mg/8,19 mg), stéarate de magnésium. *Encre d'impression :* gomme-laque, oxyde fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), laque aluminique d'indigotine (carmin d'indigo, E132), cire de carnauba, talc.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (90,735 mg par cp à 15 mg/6,14 mg ; 120,980 mg par cp à 20 mg/8,19 mg).

DC INDICATIONS

Lonsurf est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) :

- précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Lonsurf doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est 35 mg/m²/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice thérapeutique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose à prendre lors de chaque administration doit être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) (voir Tableau 1). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose.

Le patient ne doit pas compenser les doses oubliées ou non prises.

Tableau 1 : Calcul de la dose initiale en fonction de la surface corporelle (SC)

Dose initiale	SC (m²)	Dose par administration en mg (2 x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2 x par jour) 15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	Dose journalière totale (mg)
35 mg/m²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	⩾ 2,30	80	0	4	160

Ajustements posologiques recommandés :

Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles du patient.

Un maximum de 3 réductions de doses est autorisé, sans descendre sous la dose minimale de 20 mg/m² 2 fois par jour. La dose ne doit ensuite pas être ré-augmentée si elle avait précédemment été réduite.

En cas de toxicités hématologiques et/ou non hématologiques, les patients doivent respecter les critères d'interruption et de reprise du traitement, ainsi que les modalités de réduction des doses administrées, mentionnés dans le Tableau 2, le Tableau 3 et le Tableau 4.

Tableau 2 : Critères d'interruption et de reprise du traitement en cas de toxicité hématologique liée à la myélosuppression

Paramètre	Critère d'interruption	Critère de reprise[a]
Neutrophiles	< 0,5 x 10⁹/l	⩾ 1,5 x 10⁹/l
Plaquettes	< 50 x 10⁹/l	⩾ 75 x 10⁹/l

a) Critères de reprise du traitement appliqués pour l'initiation du cycle de traitement suivant, et ce pour tous les patients, indépendamment du fait que les critères d'interruption aient été atteints.

Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables hématologiques ou non hématologiques

Effet indésirable	Adaptation posologique recommandée
- Neutropénie fébrile - Neutropénie de grade 4 (< 0,5 x 10⁹/l) ou thrombocytopénie (< 25 x 10⁹/l) de grade 4 (selon la terminologie NCI CTCAE *) nécessitant de différer l'initiation du cycle suivant de plus d'1 semaine - Effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 (selon la terminologie NCI CTCAE *), à l'exception des nausées et/ou vomissements de grade 3 contrôlés par un traitement antiémétique ou des diarrhées contrôlées par un médicament anti diarrhéique	- Interrompre l'administration du traitement jusqu'à résolution de la toxicité à un niveau grade 1 ou au niveau *baseline* relevé avant traitement - Lors de la reprise du traitement, réduire la dose par administration de 5 mg/m² par rapport au dosage précédent (Tableau 4) - Il est possible de réduire la dose par administration jusqu'à un minimum de 20 mg/m², 2 fois par jour - Ne pas ré-augmenter la dose quand celle-ci a précédemment été réduite

* Terminologie usuelle de classification des événements indésirables.

Tableau 4 : Calcul de la dose par administration en fonction de la surface corporelle (SC) lors des diminutions de dose

Dose après réduction	SC (m²)	Dose par administration en mg (2 x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2 x par jour) 15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	Dose journalière totale (mg)
Diminution de dose de niveau 1 : diminution de 35 mg/m² à 30 mg/m² par administration					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 – 1,69	50	2	1	100
	1,70 – 1,94	55	1	2	110
	1,95 – 2,09	60	0	3	120
	2,10 – 2,28	65	3	1	130
	⩾ 2,29	70	2	2	140
Diminution de dose de niveau 2 : diminution de 30 mg/m² à 25 mg/m² par administration					
25 mg/m²	< 1,10	25[a]	2[a]	1[a]	50[a]
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	⩾ 2,30	60	0	3	120
Diminution de dose de niveau 3 : diminution de 25 mg/m² à 20 mg/m² par administration					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25[a]	2[a]	1[a]	50[a]
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	⩾ 2,35	50	2	1	100

a) Pour une dose journalière totale de 50 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé de Lonsurf 20 mg/8,19 mg le matin et 2 comprimés de Lonsurf 15 mg/6,14 mg le soir.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

- Insuffisance rénale légère (60 ⩽ clairance de la créatinine [CLcr] ⩽ 89 ml/min) ou modérée (30 ⩽ [CLcr] ⩽ 59 ml/min) :
  Aucune modification de la posologie initiale n'est recommandée pour les patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale sévère ([CLcr] < 30 ml/min) ou stade terminal d'une pathologie rénale :
  En l'absence de données disponibles, Lonsurf n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients en stade terminal d'une pathologie rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

- Insuffisance hépatique légère :
  Aucune modification de la posologie initiale n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère :
  L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avant le traitement (sur la base des données très limitées). De ce fait, l'administration de Lonsurf n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon les critères des groupes C et D du National Cancer Institute [NCI] définis par la bilirubine totale > 1,5 x LSN) avant le début du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Sujets âgés :

Aucune modification de la posologie initiale n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans ou plus (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Lonsurf dans la population pédiatrique pour l'indication cancer colorectal métastatique (CCRm).

Particularités ethniques :

Aucune modification de la posologie d'initiation n'est nécessaire du fait de l'origine ethnique des patients (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Les données concernant l'utilisation de Lonsurf chez les patients noirs/Afro-Américains sont limitées mais il n'existe aucune raison, au niveau biologique, de suspecter une différence de réponse dans ce sous-groupe de patients par rapport à la population générale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myélosuppression :

Lonsurf a entraîné une augmentation de l'incidence des cytopénies notamment anémies, neutropénies, leucopénies et thrombocytopénies.

Un hémogramme complet (numération formule sanguine) doit être réalisé préalablement à l'initiation du traitement, puis autant de fois que nécessaire pour permettre de contrôler la tolérance au traitement ; et au minimum avant chaque initiation d'un nouveau cycle de traitement.

Le traitement par Lonsurf ne doit pas être instauré si la numération absolue de neutrophiles est inférieure à 1,5 x 10⁹/l, si la numération plaquettaire est inférieure à 75 x 10⁹/l, ou encore si le patient présente un effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 lié aux précédentes thérapies, important sur le plan clinique et non résolu.

Des cas d'infections graves ont été rapportés lors du traitement par Lonsurf (cf Effets indésirables). La majo-

rité d'entre eux a été rapportée dans un contexte de myélosuppression. De ce fait, l'état du patient doit être étroitement surveillé et des mesures appropriées, telles que l'administration d'antibiotiques et de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), doivent être mises en place si l'état clinique du patient le nécessite. Dans l'étude RECOURSE, 9,4 % des patients inclus dans le groupe Lonsurf ont reçu du G-CSF principalement à titre curatif.

Toxicité gastro-intestinale :

Lonsurf a entraîné une augmentation de l'incidence des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées.

Les patients présentant des nausées, des vomissements, des diarrhées et d'autres troubles gastro-intestinaux doivent être suivis attentivement et des anti-émétiques, des antidiarrhéiques et d'autres mesures telles que des mesures de réhydratation hydro-électrolytique peuvent être administrés s'ils sont cliniquement indiqués.

Une modification posologique (report de l'administration du traitement et/ou diminution de la dose administrée) doit être envisagée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Lonsurf n'est pas recommandé chez des patients insuffisants rénaux sévères (patients ayant une clairance de la créatinine [CLcr] < 30 ml/min) ou en stade terminal d'une pathologie rénale (patients pour lesquels des dialyses sont nécessaires) du fait que Lonsurf n'ait pas fait l'objet d'études chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (30 ⩽ [CLcr] ⩽ 59 ml/min), l'incidence des événements indésirables de grade ⩾ à 3, des événements indésirables graves, des reports de cycle de traitement et des réductions des doses administrées a été plus élevée (la différence était d'au moins 5 %) que chez les patients ayant une fonction rénale normale ([CLcr] ⩾ 90 ml/min) ou une insuffisance rénale légère (60 ⩽ [CLcr] ⩽ 89 ml/min). De plus, une exposition plus importante à la trifluridine et au tipiracil a été observée pour les patients avec une insuffisance rénale modérée comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (cf Pharmacocinétique). Les patients ayant une insuffisance rénale modérée doivent être plus fréquemment surveillés sur le plan hématologique.

Insuffisance hépatique :

L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avant le traitement (sur la base des données très limitées). De ce fait, Lonsurf n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon les critères des groupes C et D du National Cancer Institute [NCI] définis par la bilirubine totale > 1,5 x LSN) avant le début du traitement (cf Pharmacocinétique).

Protéinurie :

La surveillance de la protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive est recommandée avant l'instauration et au cours du traitement (cf Effets indésirables).

Intolérance au lactose :

Les comprimés de Lonsurf contiennent du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit aux patients atteints de galactosémie congénitale, aux patients ayant un déficit en lactase de Lapp (intolérants au lactose) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Lors de la réalisation des études menées *in vitro*, la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl] uracile (FTY) n'ont pas inhibé l'activité des isoformes humaines du cytochrome P450 (CYP). Une évaluation *in vitro* indique que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY n'ont eu aucun effet inducteur sur les isoformes humaines du CYP (cf Pharmacocinétique).

Des études *in vitro* ont montré que la trifluridine est un substrat vis-à-vis des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. De ce fait, la prudence est requise lors de l'utilisation des médicaments interagissant avec ces transporteurs. Le chlorhydrate de tipiracil étant un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1, la concentration plasmatique pourrait par conséquent être augmentée si Lonsurf était administré en association avec des inhibiteurs de l'OCT2 ou du MATE1.

La prudence est requise lors de l'utilisation de médicaments qui sont substrats vis-à-vis de la thymidine kinase humaine, comme par exemple la zidovudine. Ces médicaments, s'ils sont utilisés de façon concomitante avec Lonsurf, peuvent entrer en compétition avec la trifluridine lors de leur réaction d'activation par phosphorylation *via* la thymidine kinase. Par conséquent, lors de l'utilisation concomitante de médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase humaine, il faut surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral et envisager une alternative thérapeutique antivirale en ayant recours à des médicaments qui ne sont pas substrats de la thymidine kinase humaine, comme la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir (cf Pharmacodynamie).

On ignore si Lonsurf peut réduire l'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux. De ce fait, les patientes ayant recours à une contraception hormonale doivent également recourir à une méthode de contraception mécanique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION MASCULINE ET FÉMININE :

Compte tenu des données disponibles chez l'animal, la trifluridine est susceptible de provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement par Lonsurf et lors des 6 mois suivant la fin du traitement. Ainsi, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. L'effet de Lonsurf en termes de réduction d'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux n'étant actuellement pas connu, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent également avoir recours à une méthode contraceptive mécanique.

Les patients masculins ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation de Lonsurf chez la femme enceinte. Du fait de son mécanisme d'action, la trifluridine est susceptible de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Lonsurf ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec Lonsurf.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la trifluridine, du chlorhydrate de tipiracil, et/ou de leurs métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Lonsurf.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant l'effet de Lonsurf sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de Lonsurf sur la fertilité, aussi bien chez les mâles que chez les femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lonsurf a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des symptômes tels que fatigue, sensations vertigineuses ou malaises peuvent survenir au cours du traitement (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant Lonsurf sont la myélosuppression et la toxicité gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (⩾ 30 %) chez les patients recevant Lonsurf sont les neutropénies (54 % [35 % ⩾ Grade 3]), les nausées (39 % [1 % ⩾ Grade 3]), la fatigue (35 % [4 % ⩾ Grade 3]), l'anémie (32 % [13 % ⩾ Grade 3]) et les leucopénies (31 % [12 % ⩾ Grade 3]).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de dose, le report ou l'interruption d'une administration sont la neutropénie, l'altération de l'état général, l'anémie, la neutropénie fébrile, la fatigue, la diarrhée et la dyspnée.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables observés sur 533 patients atteints de cancer colorectal métastatique traités par Lonsurf dans le cadre d'une étude clinique de phase III contrôlée *versus* placebo (RECOURSE) à la dose initiale de 35 mg/m² par administration sont présentés dans le tableau 5. Ils sont présentés par classes de systèmes d'organes (SOC - *System Organ Class*) et la terminologie MedDRA (Dictionnaire médical des affaires réglementaires liées aux médicaments) appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction, ses symptômes, ainsi que les pathologies liées.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique et traités par Lonsurf au cours de l'étude clinique de Phase III (RECOURSE)

***System Organ Class* (MedDRA)**[(a)]	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies respiratoires basses, infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Choc septique[(b)], entérite infectieuse, infection pulmonaire, infection des voies biliaires, grippe, infection urinaire, infection gingivale, zona, intertrigo inter-orteils (pied d'athlète), candidose, infection bactérienne, infection
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Peu fréquent	Douleur cancéreuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile, lymphopénie, monocytose
Peu fréquent	Pancytopénie, granulocytopénie, monocytopénie, érythropénie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hypoalbuminémie
Peu fréquent	Déshydratation, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypernatrémie, hyponatrémie, hypocalcémie, goutte
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie, neuropathie périphérique, étourdissement, céphalées
Peu fréquent	Neurotoxicité, dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, syncope, paresthésie, sensation de brûlure, léthargie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Baisse de l'acuité visuelle, vision floue, diplopie, cataracte, conjonctivite, sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, inconfort auditif
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Angine de poitrine, arythmie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffée congestive
Peu fréquent	Embolie, hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, rhinorrhée, dysphonie, douleur oropharyngée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, nausées, vomissements
Fréquent	Douleur abdominale, constipation, stomatite, affections buccales
Peu fréquent	Entérocolite hémorragique, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, ascite, iléus, subiléus, colite, gastrite, reflux gastrique, œsophagite, perturbations de la vidange gastrique, distension abdominale, inflammation anale, ulcération de la bouche, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, proctalgie, polype buccal, saignement gingival, glossite, maladies parodontales, troubles dentaires « Haut-le-cœur », flatulences, mauvaise haleine
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie
Peu fréquent	Hépatotoxicité, dilatation biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire[(c)], rash, alopécie, prurit, sécheresse cutanée
Peu fréquent	Exfoliation cutanée, urticaire, réactions de photosensibilité, érythème, acné, hyperhidrose, cloques, onychopathies
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Gonflement des articulations, arthralgie, douleurs osseuses, myalgie, douleurs musculosquelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, douleurs des extrémités, sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Peu fréquent	Insuffisance rénale, cystite non infectieuse, troubles mictionnels, hématurie, leucocyturie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Fièvre, œdème, inflammation des muqueuses, malaise
Peu fréquent	Altération de l'état général, douleur, sensation de variation de la température corporelle, xérose
Investigations	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, perte de poids
Peu fréquent	Élévation de la créatininémie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG, élévation de l'INR, augmentation du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), élévation de l'urémie, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine, diminution des protéines totales, élévation de la protéine C réactive, diminution de l'hématocrite

a) Différents termes MedDRA considérés comme cliniquement similaires ont été regroupés en un seul terme.

b) Des cas de décès ont été rapportés.

c) Syndrome main-pied.

Population âgée :

Les patients de 65 ans et plus traités par Lonsurf ont présenté une incidence plus élevée des évènements suivants comparativement aux patients de moins de 65 ans : neutropénie de Grade 3 ou 4 (48 % *vs* 30 %), anémie de Grade 3 (26 % *vs* 12 %), leucopénie de Grade 3 ou 4 (26 % *vs* 18 %) et thrombocytopénie de Grade 3 ou 4 (9 % *vs* 2 %).

Infections :

Dans l'étude de phase III (RECOURSE), des infections liées au traitement sont plus fréquemment survenues chez les patients traités par Lonsurf (5,6 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (1,9 %).

Protéinurie :

Dans l'étude RECOURSE, la survenue d'une protéinurie liée au traitement a été plus fréquente dans le groupe de patients traités par Lonsurf (2,8 %) comparativement au taux relevé chez ceux ayant reçu le placebo (1,5 %). En termes de sévérité, il s'agissait pour tous ces cas de protéinuries de Grade 1 ou 2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Radiothérapie :

Dans l'étude RECOURSE, l'incidence de survenue des effets indésirables hématologiques et liés à la myélosuppression a été légèrement plus importante chez les patients ayant préalablement été traités par radiothérapie (54,6 %), comparativement à celle constatée chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue (49,2 %). Il convient de remarquer que l'incidence de survenue de neutropénies fébriles était plus importante chez les patients traités par Lonsurf et préalablement traités par radiothérapie que chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue.

Expérience post-commercialisation chez des patients atteints de cancers colorectaux avancés inopérables ou récurrents :

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients traités par Lonsurf au Japon.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose de Lonsurf la plus élevée ayant été administrée au cours des essais cliniques était de 180 mg/m² par jour.

Les effets indésirables rapportés et liés à un surdosage correspondaient au profil de sécurité connu.

La principale complication prévisible lors d'un surdosage est la myélosuppression.

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage au Lonsurf.

La prise en charge médicale du surdosage doit comporter les mesures thérapeutiques habituelles et un accompagnement médical pour corriger les manifestations cliniques et prévenir leurs éventuelles complications.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anti métabolites. Code ATC : L01BC59.

Mécanisme d'action :

Lonsurf est composé d'un antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil, dans un rapport molaire 1:0,5 (rapport pondéral de 1:0,471).

Suite à son entrée dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase, puis métabolisée au sein de la cellule en un substrat de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et ensuite directement incorporée dans l'ADN, interférant ainsi avec les fonctions de l'ADN, de façon à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses.

Toutefois, la trifluridine est rapidement dégradée par la TPase et facilement métabolisée par un effet de premier passage après administration orale. C'est pourquoi elle est associée au chlorhydrate de tipiracil, inhibiteur de la TPase.

Dans les études non cliniques, l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil a fait preuve d'une activité antitumorale à la fois sur des lignées cellulaires de cancer colorectal sensibles au 5-fluorouracile (5-FU) et

sur des lignées cellulaires de cancer colorectal résistantes au 5-FU.
L'activité cytotoxique de l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil observée à l'égard de plusieurs xénogreffes de tumeurs humaines était fortement corrélée à la quantité de trifluridine incorporée dans l'ADN, ce qui a confirmé que le mécanisme d'action principal consistait en l'intégration de la trifluridine dans l'ADN cellulaire.

Effets pharmacodynamiques :
Dans une étude menée en ouvert auprès de patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, Lonsurf n'a eu aucun effet cliniquement significatif en termes d'allongement de l'intervalle QT/QTc par rapport au placebo.

Efficacité et sécurité cliniques :
L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf ont été évaluées dans une étude de phase III (RECOURSE), internationale, randomisée, menée en double insu et contrôlée *versus* placebo, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant déjà été traités précédemment. Le critère primaire d'efficacité était la survie globale (SG), et les critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse globale (TRG), et le taux de contrôle de la maladie (TCM).
Au total, 800 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir Lonsurf (N = 534) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS) ou le placebo (N = 266) associé aux MSS. La posologie suivie reposait sur le calcul de dose en fonction de la surface corporelle (SC), avec une dose initiale égale à 35 mg/m²/dose administrée. Au cours des 2 premières semaines, le traitement étudié était administré par voie orale sur les 5 premiers jours, à raison de 2 administrations par jour, le matin et le soir après les repas. Puis, ces 5 jours de traitement étaient suivis de 2 jours sans traitement. S'en suivaient ensuite 14 jours sans traitement. Ce cycle de traitement était répété toutes les 4 semaines. Le traitement était maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (cf Posologie/Mode d'administration).
Sur la population des 800 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 61 % des patients étaient des hommes, 58 % étaient caucasiens, 35 % étaient de type asiatique/oriental et 1 % des patients étaient de type noir/Afro-Américain ; par ailleurs, tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). La localisation première de la maladie était le côlon (62 %) ou le rectum (38 %). A l'inclusion, le gène KRAS était de type sauvage (49 % des patients) ou avait subi une mutation (51 % des patients). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement conduites pour traiter la maladie métastatique était égal à 3. Tous les patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan. Hormis 1 patient, tous avaient préalablement reçu du bevacizumab ; et excepté 2, tous les patients atteints de tumeurs avec gène KRAS de type sauvage avaient reçu du panitumumab ou du cétuximab. Après randomisation, les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques de la maladie et les caractéristiques démographiques.
Une analyse de la SG de l'essai réalisée comme prévu sur 72 % (N = 574) des évènements, a démontré un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif sur la SG pour le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (hazard ratio (HR) = 0,68 ; intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) [0,58 ; 0,81] ; p < 0,0001). Par ailleurs, la SG médiane était de 7,1 mois dans le groupe Lonsurf + MSS *versus* 5,3 mois dans le groupe placebo + MSS avec un taux de survie, à 1 an de 26,6 % *versus* 17,6 %. La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant le traitement Lonsurf + MSS (HR = 0,48 ; IC 95 % [0,41 ; 0,57] ; p < 0,0001) - (voir tableau 6, figure 1 et figure 2).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité issus de l'essai clinique de Phase III (RECOURSE)

	Lonsurf + MSS (N = 534)	Placebo + MSS (N = 266)
Survie Globale		
Nombre de décès, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
SG médiane (mois)[(a)] [IC 95 %][(b)]	7,1 [6,5 ; 7,8]	5,3 [4,6 ; 6,0]
Hazard ratio [IC 95 %]	0,68 [0,58 ; 0,81]	
P-Value[(c)]	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	
Survie Sans Progression		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
SSP médiane (mois)[(a)] [IC 95 %][(b)]	2,0 [1,9 ; 2,1]	1,7 [1,7 ; 1,8]
Hazard ratio [IC 95 %]	0,48 [0,41 ; 0,57]	
P-Value[(c)]	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	

a) Estimations Kaplan-Meier.
b) Méthodologie de Brookmeyer et Crowley.
c) Test du log-rank stratifié (strates : statut du gène KRAS, temps écoulé depuis le diagnostic de la 1re métastase, et région).

Figure 1 - Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier)

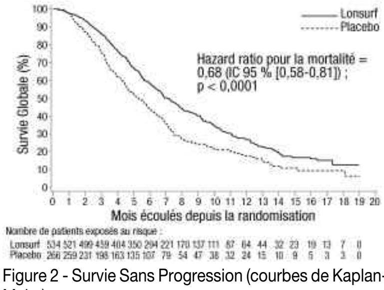

Figure 2 - Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier)

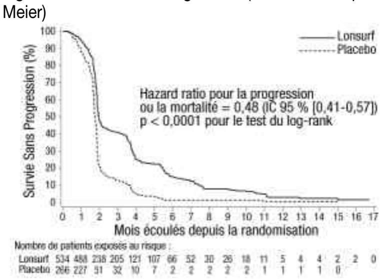

Une analyse de la SG actualisée, réalisée sur 89 % (N = 712) des événements, a confirmé le bénéfice cliniquement et statistiquement significatif sur la SG dans le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (HR = 0,69 ; IC à 95 % [0,59 ; 0,81] ; p < 0,0001), avec une SG médiane de 7,2 mois *versus* 5,2 mois et des taux de survie à 1 an de 27,1 % *versus* 16,6 %, respectivement dans les groupes Lonsurf + MSS et placebo + MSS.
L'effet bénéfique de Lonsurf sur les critères de SG et de SSP par rapport au placebo a été observé de façon constante dans tous les sous-groupes pertinents prédéfinis c'est-à-dire quels que soient l'origine ethnique, la région géographique, l'âge (< à 65 ans ou ⩾ à 65 ans), le sexe, le score sur l'échelle de performance ECOG, le statut du gène KRAS, le délai entre le diagnostic et l'apparition de la première métastase, le nombre de sites métastatiques et la localisation de la tumeur primaire. Ce bénéfice sur la survie est maintenu après ajustement prenant en compte tous les facteurs pronostiques significatifs, notamment le délai entre le diagnostic et l'apparition de la première métastase, le score sur l'échelle de performance ECOG et le nombre de sites métastatiques (HR = 0,69 ; IC 95 % [0,58 ; 0,81]).
Soixante et un pour cent (61 %, N = 485) des patients randomisés avaient préalablement été traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le cadre de leur dernier traitement avant la randomisation. Parmi eux, 455 (94 %) étaient alors réfractaires à la fluoropyrimidine à ce moment. Pour ces patients, le bénéfice sur la SG avec Lonsurf a été maintenu (HR = 0,75 ; IC 95 % [0,59 ; 0,94]).
Dix-huit pour cent (18 %, N = 144) des patients randomisés avaient reçu un traitement par régorafénib avant la randomisation. Pour ces patients, le bénéfice en termes de SG a été maintenu avec Lonsurf (HR = 0,69, IC 95 % [0,45 ; 1,05]). L'effet bénéfique a également été maintenu chez les patients n'ayant jamais reçu de régorafénib (HR = 0,69 ; IC 95 % [0,57 ; 0,83]).
Le TCM (réponse complète, ou réponse partielle, ou stabilisation de la maladie) était significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (44 % *versus* 16 %, p < 0,0001).
Le traitement par Lonsurf + MSS a entraîné une prolongation statistiquement significative de la durée de maintien à un score inférieur à 2 sur l'échelle de performance ECOG comparativement au groupe placebo + MSS. La durée médiane de passage à un score supérieur ou égal à 2 dans le groupe Lonsurf et dans le groupe placebo était respectivement de 5,7 mois et 4,0 mois, avec un hazard ratio de 0,66 (IC 95 % [0,56 ; 0,78]), p < 0,0001.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lonsurf dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Sujets âgés :
Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de Lonsurf chez les patients âgés de 75 à 84 ans (N = 60). Il n'y avait aucun patient âgé de 85 ans ou de plus de 85 ans dans l'étude RECOURSE ni dans l'étude de phase II menée au Japon. L'efficacité de Lonsurf sur la SG était similaire chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de 65 ans et plus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de Lonsurf avec de la trifluridine marquée au carbone 14 ([^{14}C]-trifluridine), au moins 57 % de la dose de trifluridine administrée ont été absorbés et seulement 3 % sont excrétés dans les selles. Après administration orale de Lonsurf avec du chlorhydrate de tipiracil marqué au carbone 14 ([^{14}C]-chlorhydrate de tipiracil), au moins 27 % de la dose de chlorhydrate de tipiracil administrée ont été absorbés et 50 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les selles, ce qui suggère que l'absorption gastro-intestinale du chlorhydrate de tipiracil est modérée. Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m²) chez des patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens nécessaires pour atteindre les pics de concentration plasmatique (t_{max}) de trifluridine et de chlorhydrate de tipiracil étaient respectivement d'environ 2 et 3 heures.
Dans les analyses pharmacocinétiques, après l'administration de doses répétées de Lonsurf (selon un cycle de 28 jours répété toutes les 4 semaines prévoyant l'administration d'une dose de 35 mg/m², 2 fois/jour sur les 5 premiers jours de chacune des 2 premières semaines, suivis de 2 jours sans traitement, puis 14 jours sans traitement), l'aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration mesurable (AUC_{0-last}) de trifluridine a été environ 3 fois plus élevée après administration de doses répétées (Jour 12 du cycle 1) qu'après administration d'une dose unique (1er jour du cycle 1). De même, le pic de concentration plasmatique (Cmax) de trifluridine a été environ 2 fois plus élevé.
Cependant, il n'y a pas d'accumulation de chlorhydrate de tipiracil ni de trifluridine lors de l'administration de cycles successifs (Jour 12 des cycles 2 et 3) de Lonsurf.
Après administration de doses répétées de Lonsurf, à raison de 35 mg/m² deux fois par jour, chez des patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens nécessaires pour atteindre les pics de concentration plasmatique (t_{max}) de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil étaient respectivement d'environ 2 heures et 3 heures.

Rôle du chlorhydrate de tipiracil :
Une administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m²/dose) multiplie par 37 l'AUC_{0-last} moyen de la trifluridine et multiplie par 22 son Cmax, avec une variabilité réduite, comparativement aux chiffres observés lorsque la trifluridine est administrée seule (35 mg/m²/dose).

Effet de la prise alimentaire :
Après administration d'une dose unique de 35 mg/m² de Lonsurf à 14 patients porteurs de tumeurs solides ayant préalablement pris un repas standardisé riche en calories et en matières grasses, l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC) de la trifluridine n'a pas été modifiée. Cependant les valeurs du C_{max} de la trifluridine, du C_{max} du chlorhydrate de tipiracil et de l'AUC du chlorhydrate de tipiracil étaient diminuées d'environ 40 % par rapport aux valeurs observées suite à l'administration du médicament à jeun. Lors des essais cliniques, Lonsurf a été administré dans l'heure qui suivait la fin des repas du matin et du soir (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :
La fraction de trifluridine liée aux protéines plasmatiques humaines dépasse 96 % et la trifluridine se lie principalement à l'albumine sérique. La fraction de chlorhydrate de tipiracil liée aux protéines plasmatiques est inférieure à 8 %. Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m²) chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution apparent (Vd/F) était égal à 21 l pour la trifluridine et à 333 l pour le chlorhydrate de tipiracil.

Biotransformation :
La trifluridine est principalement métabolisée en FTY, un composé inactif, par la TPase. La trifluridine absorbée est métabolisée et excrétée dans les urines sous forme de FTY et d'isomères de trifluridine-glucuronide. D'autres métabolites mineurs, le 5-carboxyuracil et le 5-carboxy-2'-désoxyuridine ont également été détectés, mais à des taux faibles ou à l'état de traces dans le plasma et les urines.
Le chlorhydrate de tipiracil n'est pas métabolisé en présence de fraction intracellulaire S9 issue de foie humain ni lors de la mise en présence d'hépatocytes humains cryoconservés. Le chlorhydrate de tipiracil et le 6-hydroxyméthyluracile sont systématiquement les composé et métabolite majoritairement détectés dans le plasma, les urines et les selles.

Élimination :
Après l'administration de doses répétées de Lonsurf à la posologie recommandée, les délais moyens nécessaires pour que la concentration plasmatique de trifluridine diminue de moitié pendant la phase d'élimination ($t_{1/2}$) étaient égaux à 1,4 heure au Jour 1 du cycle 1, et à 2,1 heures au Jour 12 du cycle 1. Pour le chlorhydrate de tipiracil, les $t_{1/2}$ moyens s'élevaient à 2,1 heures au Jour 1 du cycle 1 et à 2,4 heures au Jour 12 du cycle 1.
Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m²) chez des patients porteurs de tumeurs solides à un stade avancé, la clairance plasmatique après administration orale (CL/F) était égale à 10,5 l/h pour la trifluridine et à 109 l/h pour le chlorhydrate de tipiracil. Après une administration orale unique de Lonsurf contenant de la [^{14}C]-trifluridine, l'excrétion totale cumulée du marqueur radioactif s'élevait à 60 % de la dose administrée. La majorité de la fraction de produit marqué récupérée dans les urines (55 % de la dose) avait été éliminée sous 24 heures. La fraction excrétée dans les selles ainsi que la fraction excrétée *via* l'air expiré représentaient toutes deux moins de 3 % de la dose administrée. Après administration orale unique de Lonsurf avec du [^{14}C]-chlorhydrate de tipiracil, la part de composé radio-marqué excrété s'élevait à 77 % de la dose initialement administrée dont 27 % dans les urines et 50 % dans les selles.

Linéarité/non-linéarité :
Dans une étude de recherche de dose (15 à 35 mg/m² 2 fois/jour), l'AUC de la trifluridine calculée entre les temps t_0 et le temps correspondant à 10h après l'administration (AUC_{0-10}) tendait à augmenter de façon plus importante que ce qui était susceptiblement attendu du fait de l'augmentation de la dose elle-même. Cependant, la clairance plasmatique après administration orale (CL/F) et le volume de distribution apparent (Vd/F) de la trifluridine étaient globalement constants sur un intervalle de doses allant de 20 à 35 mg/m². Comme pour les autres paramètres concernant la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil, ces données semblent être proportionnelles à la dose.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :
Age, sexe et différence ethnique :
Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et les différences ethniques n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la trifluridine ou du chlorhydrate de tipiracil.

Insuffisance rénale :
Parmi les 533 patients de l'étude de RECOURSE qui ont reçu un traitement par Lonsurf, 306 (57 %) patients avaient une fonction rénale normale (CLcr ⩾ 90 ml/min), 178 (33 %) avaient une insuffisance rénale légère (60 ⩽ CLcr ⩽ 89 ml/min), et 47 (9 %) avaient une insuffisance rénale modérée (30 ⩽ Clcr ⩽ 59 ml/min). Les données étaient manquantes pour 2 patients. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas été inclus dans l'étude.
Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au Lonsurf chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (60 ⩽ CLcr ⩽ 89 ml/min) était similaire à l'exposition observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (CLc ⩾ 90 ml/min). Une exposition plus élevée de Lonsurf a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (30 ⩽ Clcr ⩽ 59 ml/min).
La CLcr estimée était une covariable significative pour la valeur de la CL/F de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil dans les deux modèles finalement établis. Les rapports relatifs moyens des AUC observées chez les patients ayant une insuffisance légère (n = 38) et modérée (n = 16), et des AUC observées chez les patients ayant une fonction rénale normale (n = 84) étaient respectivement de 1,31 et 1,43 pour la trifluridine, et respectivement de 1,34 et 1,65 pour le chlorhydrate de tipiracil.
La pharmacocinétique du chlorhydrate de tipiracil et de la trifluridine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou chez les patients au stade terminal d'une pathologie rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :
Selon une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de la fonction hépatique dont les phosphatases alcalines (PAL 36-2322 U/l), l'aspartate aminotransférase (ASAT 11-197 U/l), l'alanine aminotransférase (ALAT 5-182 U/l) et la bilirubine totale (0,17-3,20 mg/dl) n'étaient pas des covariables significatives pour les paramètres pharmacocinétiques de la trifluridine ou du chlorhydrate de tipiracil. L'albumine sérique a été identifiée comme facteur affectant la clairance de la trifluridine selon une corrélation négative. Pour les valeurs faibles de l'albumine allant de 2,2 à 3,5 g/dl, les valeurs correspondantes de clairance plasmatique de la trifluridine variaient de 4,2 à 3,1 L/h.
Dans une étude dédiée, la pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil a été évaluée chez des patients atteints de cancer présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement critères groupe B et C du National Cancer Institute [NCI]) et chez des patients ayant une fonction hépatique normale. Sur la base de données limitées et avec une variabilité considérable, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la pharmacocinétique chez les patients présentant une fonction hépatique normale par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune corrélation n'a été observée pour la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil entre les paramètres de la pharmacocinétique et l'ASAT et/ou la bilirubine totale du sang. Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) et le taux d'accumulation de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil ont été similaires chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et chez ceux ayant une fonction hépatique normale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (cf Posologie/Mode d'administration).

Gastrectomie :
L'influence de la gastrectomie sur les paramètres pharmacocinétiques n'a pas pu être étudiée dans l'analyse de pharmacocinétique de population du fait du faible nombre de patients ayant subi une gastrectomie (1 % de la population étudiée totale).

Études d'interactions in vitro :
La trifluridine est un substrat de la TPase, mais n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 (CYP). Le chlorhydrate de tipiracil n'est ni métabolisé en présence de fraction intracellulaire S9 issue de foie humain, ni lors de la mise en présence d'hépatocytes humains cryoconservés.
Lors de la réalisation des études menées *in vitro,* la

trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl] uracile (ou FTY, un métabolite inactif de la trifluridine) n'ont pas inhibé l'activité des isoformes humaines du cytochrome P450 testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5). Une évaluation *in vitro* indique que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY ne sont pas à l'origine d'un effet inducteur de l'activité des isoformes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 du cytochrome P450 humain. Ainsi, aucune interaction médicameuteuse liée à des mécanismes d'induction ou d'inhibition du CYP n'est à craindre du fait de l'administration de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil.
L'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur des transporteurs d'absorption et d'efflux humains a été testé en conditions *in vitro* (l'effet de la trifluridine a été testé vis-à-vis des transporteurs MDR1, OATP1B1, OATP1B3 et BCRP ; celui du chlorhydrate de tipiracil a été testé vis-à-vis des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MDR1 et BCRP). Excepté pour les transporteurs OCT2 et MATE1, ni la trifluridine, ni le chlorhydrate de tipiracil n'ont eu d'effet inhibiteur ou de substrat vis-à-vis des transporteurs testés. Un effet inhibiteur du chlorhydrate de tipiracil vis-à-vis des transporteurs OCT2 et MATE1 a été constaté en condition *in vitro*, mais à des concentrations sensiblement plus élevées que la Cmax du plasma humain à l'état stable. Ainsi, une interaction avec d'autres médicaments liée à l'inhibition de l'un de ces deux transporteurs OCT2 et MATE1 par le chlorhydrate de tipiracil est peu probable lors du traitement par Lonsurf aux doses recommandées. Le transport du chlorhydrate de tipiracil par OCT2 et MATE1 pourrait cependant être affecté si Lonsurf était administré de façon concomitante à des inhibiteurs des transporteurs OCT2 et MATE1.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :
L'efficacité et la sécurité de Lonsurf ont été comparées entre deux groupes de patients soumis à des expositions différentes, en termes d'AUC de la trifluridine : le groupe à forte exposition était défini comme soumis à une exposition à la trifluridine correspondant à une valeur d'AUC supérieure à la médiane relevée dans la population totale et le groupe à faible exposition était défini comme soumis à une exposition à la trifluridine correspondant à une valeur d'AUC de la trifluridine inférieure ou égale à la valeur médiane relevée dans la population totale. Les résultats sur le critère de la SG sont apparus plus favorables dans le groupe soumis à une forte exposition : SG médiane égale à 9,3 mois *versus* 8,1 mois pour le groupe soumis à une faible exposition. Les résultats ont cependant été meilleurs, et ce tout au long de la période de suivi, pour les deux groupes exposés à la trifluridine comparativement aux résultats relevés dans le groupe placebo. L'incidence des neutropénies de Grade $\geq$ 3 était plus importante au sein du groupe de patients fortement exposés à la trifluridine (47,8 %) comparativement au groupe de patients faiblement exposés (30,4 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité à doses répétées :
L'évaluation toxicologique de l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil a été réalisée chez des rats, des chiens et des singes. Les systèmes lymphatique et hématopoïétique ainsi que le tractus gastro-intestinal ont été identifiés comme étant des organes cibles. Tous les effets, notamment leucopénie, anémie, hypoplasie de la moelle osseuse, modifications atrophiques dans les tissus lymphatiques et hématopoïétiques ainsi que toxicité au niveau du tractus gastro-intestinal ont été réversibles dans les 9 semaines après l'arrêt du traitement.
Blanchiment, fracture et malocclusion ont été observés sur les dents de rats traités avec l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil. Un effet sur la croissance des dents ne peut pas être exclu chez l'Homme, mais cet effet n'a pas été retrouvé chez les jeunes singes adultes, et peut donc être spécifique aux rongeurs.

Carcinogenèse et mutagenèse :
Aucune étude à long terme n'a évalué le potentiel carcinogène de l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil chez les animaux. La trifluridine s'est révélée génotoxique lors d'un test de mutation réverse effectué chez les bactéries, lors d'un test d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères en culture, et lors d'un test sur micronoyaux de cellules de souris. Par conséquent, Lonsurf doit être considéré comme potentiellement cancérigène.

Diminution de la fertilité :
Les résultats obtenus chez l'animal n'ont pas montré d'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur la fertilité des rats mâles et femelles. Chez les rats femelles, une augmentation du nombre de corps jaunes et du nombre d'embryons implantés a été observée à des doses élevées, mais la fertilité des femelles n'a pas été affectée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Il a été mis en évidence, lors de tests menés sur des rates gravides, que Lonsurf pouvait être à l'origine d'une létalité embryo-fœtale et d'une toxicité fœtale lorsqu'il était administré à des niveaux inférieurs à l'exposition utilisée en clinique. Aucune étude péri/postnatale de toxicité sur le développement n'a été effectuée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Se laver les mains après manipulation des comprimés.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/16/1096/001 ; 3400930057773 (2016, RCP rév 14.08.17) 20 cp 15 mg/6,14 mg.
EU /1/16/1096/003 ; 3400930057797 (2016, RCP rév 14.08.17) 60 cp 15 mg/6,14 mg.
EU /1/16/1096/004 ; 3400930057803 (2016, RCP rév 14.08.17) 20 cp 20 mg/8,19 mg.
EU /1/16/1096/006 ; 3400930057827 (2016, RCP rév 14.08.17) 60 cp 20 mg/8,19 mg.
Prix : 573,72 € (20 cp 15 mg/6,14 mg).
1645,15 € (60 cp 15 mg/6,14 mg).
752,29 € (20 cp 20 mg/8,19 mg).
2151,47 € (60 cp 20 mg/8,19 mg).
Remb Séc soc à 100 % et agréé Collect dans l'indication : « Traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1 ».

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

LOPÉRAMIDE-LYOC ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 2 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquettes suremballées.

COMPOSITION — *p lyophilisat*

Lopéramide (DCI) chlorhydrate .... 2 mg
Excipients : polysorbate 60, gomme xanthane, hydrogénophosphate de sodium, aspartam, dextran 70, arôme framboise poudre (IFF/23 D 287), lactose monohydraté. *Composition de l'arôme framboise poudre* (IFF/23 D 287) : acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle, limonène, aldéhyde benzoïque, acétate de benzyle, bêta-ionone, vanilline, propylèneglycol, maltodextrine, gomme végétale, sorbitol.
Excipients à effet notoire : maltodextrine (glucose), sorbitol, lactose, aspartam.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.
Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire.
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
Le lyophilisat oral doit être placé sur la langue. Il va se dissoudre et doit être avalé avec la salive. Aucune prise de liquide n'est nécessaire.
Diarrhée aiguë :
La posologie initiale est de 2 lyophilisats oraux par jour. Après chaque selle non moulée, un lyophilisat oral supplémentaire sera administré, sans dépasser 8 lyophilisats oraux par 24 heures.
Diarrhée chronique :
1 à 3 lyophilisats oraux par jour.
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance hépatique :
Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au lopéramide ou à l'un des constituants.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

En traitement de première intention :
- Poussées aiguës de rectocolite hémorragique (risque de colectasie).
- En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante (dysenterie aiguë).
- Chez les patients souffrant d'entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella, Shigella* ou *Campylobacter.*
- Chez les patients souffrant de colite pseudomembraneuse associée à l'administration d'antibiotiques à large spectre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Lorsqu'une étiologie sous-jacente peut être déterminée, un traitement spécifique doit être administré, le cas échéant.
Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, le traitement par lopéramide devra être arrêté et les patients doivent être invités à consulter leur médecin.
La nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le lopéramide ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et fièvre importante.
- Le lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhées survenant au cours d'un traitement antibiotique à large spectre. En effet, on doit craindre alors une colite pseudomembraneuse avec toxi-infection. Dans ce cas, tout traitement entraînant une stase fécale doit être évité.
- En règle générale, le lopéramide ne doit pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être évitée et son administration doit être interrompue en cas d'apparition de constipation ou de distension abdominale.
- Les patients sidéens traités par chlorhydrate de lopéramide en cas de diarrhée doivent cesser le traitement dès l'apparition des premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation avec risque accru de mégacôlon toxique ont été rapportés chez des patients sidéens atteints de colite infectieuse à agents pathogènes viraux et bactériens, et traités par le chlorhydrate de lopéramide.
- Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. L'insuffisant hépatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière concernant l'apparition des signes de toxicité du système nerveux central (SNC).
- Si l'utilisation du lopéramide s'avère nécessaire chez les patients souffrant d'affections inflammatoires du tube digestif incluant le côlon, elle doit être envisagée avec précaution en raison du risque de mégacôlon toxique.
- Le patient devra être informé de la nécessité de :
  - **se réhydrater** par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
  - **s'alimenter** le temps de la diarrhée en excluant certains apports, et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés, et en privilégiant les viandes grillées, le riz.

Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose) et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Des données non cliniques ont indiqué que le lopéramide est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) avec la quinidine, ou le ritonavir, qui sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide de 2 à 3 fois la normale. On ignore dans quelle mesure cette interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P est cliniquement significative lorsque le lopéramide est utilisé aux doses recommandées.
La coadministration de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide de 3 à 4 fois la normale. Au cours de la même étude, un inhibiteur du CYP2C8, le gemfibrozil, a doublé les concentrations plasmatiques de lopéramide. La combinaison itraconazole et gemfibrozil a augmenté les concentrations plasmatiques maximales de lopéramide de 4 fois la normale et l'exposition plasmatique totale de 13 fois la normale. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central (SNC) mesurables par des tests psychomoteurs (par ex. la somnolence subjective et le test de substitution chiffre-symbole).
L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, a donné lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide de 5 fois la normale. Cette augmentation n'est pas liée à un renforcement des effets pharmacodynamiques tels que mesurés par pupillométrie.
L'administration concomitante de desmopressine orale a augmenté de 3 fois la concentration plasmatique de la desmopressine, probablement à cause du ralentissement de la motilité gastro-intestinale.
Il est attendu que les médicaments ayant les mêmes propriétés pharmacologiques peuvent potentialiser l'effet du lopéramide, et que les médicaments accélérant le transit gastro-intestinal peuvent diminuer son effet.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, en particulier pendant le premier trimestre.
En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
De faibles quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé pendant l'allaitement.
En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament provoque parfois de la fatigue, une somnolence discrète et transitoire ou des vertiges.
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de certaines machines, sur les risques éventuels attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 3076 adultes et enfants âgés de plus de 12 ans qui ont participé à 31 études cliniques contrôlées et non contrôlées, lors desquelles le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de diarrhées. Parmi celles-ci, 26 études portaient sur la diarrhée aiguë (N = 2755), et 5 autres sur la diarrhée chronique (N = 321).
Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (avec une incidence $\geq$ 1 %) dans les essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë étaient : constipation (2,7 %), flatulences (1,7 %), maux de tête (1,2 %) et nausée (1,1 %).
Lors des essais cliniques dans la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (avec une incidence $\geq$ 1 %) étaient : flatulences (2,8 %), constipation (2,2 %), nausée (1,2 %) et vertiges (1,2 %).
Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par système organe et par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents ($\geq$ 1/10), fréquents ($\geq$ 1/100 ; < 1/10), peu fréquents ($\geq$ 1/1000 ; < 1/100), rares ($\geq$ 1/10 000 ; < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).
Fréquence des effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours d'essais cliniques chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 12 ans

Classes de systèmes d'organes	Indication	
	Diarrhée aiguë (N = 2755)	Diarrhée chronique (N = 321)
Affections du système nerveux :		
Céphalées	Fréquent	Peu fréquent
Vertiges	Peu fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales :		
Constipation, nausées, flatulences	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales, inconfort abdominal, bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent
Douleur abdominale haute, vomissements	Peu fréquent	
Dyspepsie		Peu fréquent
Distension abdominale	Rare	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :		
Éruption cutanée	Peu fréquent	

Effets indésirables issus des données post-commercialisation :
L'analyse des données de sécurité collectées depuis la commercialisation du lopéramide n'a pas identifié de profils de tolérance différents en fonction des indications (chronique ou aiguë) ou en fonction de l'âge (adultes, enfants). Les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation du chlorhydrate de lopéramide sont listés ci-dessous par système organe-classe et d'après la classification MedDRA :
Affections du système immunitaire :
Réactions d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde.
Affections du système nerveux :
Somnolence, perte de connaissance, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination.
Affections oculaires :
Myosis.

Affections gastro-intestinales :
Iléus (y compris iléus paralytique), mégacôlon (y compris mégacôlon toxique), glossodynie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Éruption bulleuse (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), œdème de Quincke, urticaire, démangeaisons.
Affections du rein et des voies urinaires :
Rétention urinaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fatigue.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.
Procédure d'urgence, antidote :
La naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action de la spécialité étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéique (code ATC : A07DA03 ; A : appareil digestif et métabolisme).
- Antidiarrhéique analogue structurel des opiacés.
- Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologique et parasitologique des selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique.
Les concentrations plasmatiques sont faibles (2 ng/ml après l'administration d'environ 8 mg de lopéramide par jour).
Chez l'homme, le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures.
Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie et sa demi-vie d'élimination est de 10 à 15 heures.
Son élimination se fait essentiellement dans les fèces.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Après ouverture du sachet : Conserver à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935147394 (1997, RCP rév 08.03.17).
Prix : 1,25 € (10 lyophilisats oraux).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

LOPRESSOR® 100 mg
LOPRESSOR® LP 200 mg
comprimés
métoprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lopressor 100 mg :
Comprimé pelliculé sécable à 100 mg (blanc, rond, légèrement biconvexe, sécable [portant une barre de cassure sur un côté] et marqué d'un « CG » sur une face et d'un « I/P » sur l'autre face) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.
Lopressor LP 200 mg :
Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 200 mg (jaune pâle, de 17 x 6 x 5 mm, en forme de capsule, biconvexe, sécable [portant une barre de cassure sur les 2 faces], marqué d'un « CG/CG » sur une face et d'un « CDC/CDC » sur l'autre face) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

Lopressor 100 mg : *p cp*
Métoprolol (DCI) tartrate .... 100 mg
Excipients : Noyau : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique. *Pelliculage :* hydroxypropylméthylcellulose, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, talc, dioxyde de titane.
Excipient à effet notoire : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée.

Lopressor LP 200 mg : *p cp*
Métoprolol (DCI) tartrate .... 200 mg
Excipients : Noyau : silice colloïdale purifiée, cellulose microcristalline granulométrie 50 µ, hydrogénophosphate de calcium $2H_20$, copolymérisat d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose 60HG 4000 CP, palmitostéarate glycérique. *Pelliculage :* hydroxypropylméthylcellulose 60HG 4CP, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, talc, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Lopressor 100 mg :
- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité).
- Traitement de la tachyarythmie cardiaque : incluant arythmies supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires).
- Manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque.

Lopressor LP 200 mg :
- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Traitement de fond de la migraine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Lopressor doit toujours être pris de manière constante par rapport aux repas. Si votre médecin vous a demandé de prendre Lopressor avant le petit déjeuner, vous devez continuer à le prendre au même moment durant toute la durée du traitement.
Lopressor 100 mg :
Hypertension artérielle :
1 à 2 comprimés par jour en 1 ou 2 prises (soit 100 à 200 mg), seul ou associé. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle ; elle pourra être diminuée à 50 mg par jour ou augmentée.
Prophylaxie des crises d'angor d'effort :
Le traitement est initié avec ½ comprimé ou 1 comprimé par jour en 1 à 2 prises (soit 50 à 100 mg par jour), posologie éventuellement augmentée à intervalles hebdomadaires en fonction de la réponse clinique.
Traitement au long cours après infarctus du myocarde :
1 à 2 comprimés par jour (soit 100 à 200 mg) en 2 ou 3 prises.
Tachyarythmie cardiaque :
En général, 1 à 2 comprimés par jour (soit 100 à 200 mg) en 2 ou 3 prises.
Une posologie de ½ comprimé par jour (soit 50 mg) pourra être utilisée.
Éréthisme cardiaque :
½ à 1 comprimé par jour.
Lopressor LP 200 mg :
La posologie usuelle est de 200 mg par jour, administrés en 1 prise (1 comprimé à 200 mg le matin) ou 2 prises (1 comprimé à 100 mg matin et soir).
Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort :
1 comprimé LP à 200 mg le matin, seul ou associé. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle ou clinique.
Traitement de fond de la migraine :
La dose usuelle est de 1 comprimé LP à 200 mg par jour ; chez certains patients, ½ comprimé peut suffire.
Populations spéciales :
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Lopressor chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique de Lopressor n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux.
Insuffisance hépatique :
Les niveaux sanguins de Lopressor sont susceptibles d'augmenter de manière substantielle chez les insuffisants hépatiques. De plus, Lopressor doit être initié à faible dose avec une titration de la dose graduelle selon la réponse clinique.
Sujets âgés (plus de 65 ans) :
Aucune adaptation posologique de Lopressor n'est nécessaire chez les sujets âgés, mais le traitement doit être pris avec prudence du fait d'une augmentation de la probabilité d'effets indésirables.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés sont à avaler sans les croquer, avec un verre d'eau, pendant ou juste après les repas, la prise alimentaire augmentant la biodisponibilité du métoprolol.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Antécédent de réaction anaphylactique.

Ce médicament est généralement déconseillé :
- En association avec le diltiazem, le vérapamil et le fingolimod (cf Interactions).
- Ainsi qu'au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Lopressor 100 mg : ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Arrêt du traitement : Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
  Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.
  En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.
- Insuffisance cardiaque : Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le métoprolol sera administré à très faibles doses, progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.
- Bradycardie : Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Infarctus du myocarde : Chez les patients avec un infarctus du myocarde, si une hypotension significative apparaît, le traitement par Lopressor doit être interrompu, et le statut hémodynamique du patient et la mesure de l'ischémie myocardique soigneusement évalués. Une surveillance hémodynamique intensive peut être nécessaire et des modalités de traitement appropriées doivent être mises en place. Si l'hypotension est associée à une bradycardie ou un bloc auriculoventriculaire significatif, le traitement doit être réajusté pour les rétablir.
- Angor de Prinzmetal : Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
- Troubles circulatoires périphériques : Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
- Phéochromocytome : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. Chez les patients ayant, ou suspectés d'avoir, un phéochromocytome, Lopressor doit toujours être prescrit en association avec un alphabloquant et seulement après l'initiation de l'alphabloquant (cf Interactions).
- Sujet âgé : Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Insuffisant hépatique :
  En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).
  L'insuffisance hépatique peut augmenter la biodisponibilité du métoprolol par diminution de la clairance, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques.
- Sujet diabétique : Prévenir le patient et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale :
  Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. Un traitement chronique par bêtabloquant ne doit pas être interrompu de manière systématique avant un acte chirurgical majeur. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Dans certains cas, le traitement par bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
- Thyrotoxicose : Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
- Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Interactions : Les inhibiteurs des canaux calciques du type vérapamil (phénylalkylamine) ne doivent pas être administrés par voie IV aux patients recevant Lopressor car il existe un risque d'arrêt cardiaque dans cette situation (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc.
Déconseillées :
- Diltiazem : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Abiratérone : chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'abiratérone.
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Bupropion, avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par le bupropion.
- Cinacalcet : augmentation des concentrations plasmatiques de métroprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métroprolol pendant le traitement par cinacalcet.
- Darifénacine : augmentation des concentrations plasmatiques du métroprolol, avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par darifénacine.
- Duloxétine : augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la duloxétine et après son arrêt.
- Insuline, glinides, gliptines et sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne, avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Paroxétine, avec le métoprolol utilisé dans les indications sauf insuffisance cardiaque : risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine. Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Terbinafine : chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptibles de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole IV : avec le dipyridamole IV, majoration de l'effet antihypertenseur.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Phénobarbital (et, par extrapolation, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais embryotoxique et fœtotoxique (cf Sécurité préclinique).
En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais, le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.
Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.
En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique).
La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêtabloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

FERTILITÉ :

Des effets indésirables réversibles sur la spermatogenèse, débutant à des doses de 3,5 mg/kg ont été observés chez le rat, bien que d'autres études n'aient montré aucun effet du tartrate de métoprolol sur les performances reproductives des rats mâles. La pertinence de ces effets en clinique n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vertiges, fatigue ou troubles visuels peuvent survenir durant le traitement avec Lopressor (cf Effets indésirables), et affecter la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de Lopressor sont : asthénie, fatigue, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables observés après l'administration de Lopressor dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.
Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, fatigue
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertige, céphalée
Rare	Paresthésie, altération du niveau de conscience
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Crampe musculaire
Très rare	Arthralgie, arthrite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation, vomissement
Rare	Bouche sèche
Très rare	Dysgueusie, fibrose rétropéritonéale
Affections hépatobiliaires	
Rare	Augmentation des enzymes hépatiques
Très rare	Hépatite
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, sévère le cas échéant, hypotension orthostatique (parfois avec syncope), palpitations
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, précordialgies, choc cardiogénique chez les patients présentant un infarctus du myocarde *
Rare	Ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), arythmie cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Froideur des extrémités
Peu fréquent	Œdème
Rare	Syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante
Très rare	Gangrène chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères, accident vasculaire cérébral (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, somnolence, insomnie, cauchemar
Rare	Nervosité, anxiété
Très rare	Amnésie/atteinte de la mémoire, confusion, hallucination, trouble de la personnalité
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Impuissance
Très rare	Maladie de La Peyronie, dysfonctionnement érectile, trouble de la libido
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées incluant des éruptions maculopapuleuses et vésiculaires, urticaire, prurit, eczéma, psoriasis, éruption lichénoïde, hyperhidrose
Rare	Alopécie
Très rare	Exacerbation d'un psoriasis, réaction de photosensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée d'effort
Peu fréquent	Bronchospasme (possible aussi chez les patients sans antécédents de maladie pulmonaire obstructive) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Rhinite
Affections oculaires	
Rare	Défauts visuels (exemple vision floue), sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Acouphènes, troubles de l'audition (à des doses plus élevées que les doses recommandées, hypoacousie, surdité)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie, prise de poids
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement

* La fréquence plus élevée de 0,4 % par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46 000 patients présentant un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3 % dans le groupe métoprolol et de 1,9 % dans le groupe placebo dans le sous-groupe des patients présentant un indice de risque de choc faible.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation après autorisation de mise sur le marché : état confusionnel, une augmentation des triglycérides sanguins et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces déclarations étant issues d'une population de taille incertaine et étant sujette à des facteurs de perturbation, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une hypotension, une insuffisance cardiaque, une bradycardie et une bradyarythmie, des troubles de la conduction cardiaque et un bronchospasme.
L'ingestion concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques aggrave les signes et symptômes. Les premières manifestations de surdosage apparaissent entre 20 minutes et 2 heures après l'ingestion de Lopressor.
Les effets d'un surdosage massif peuvent perdurer plusieurs jours, malgré la diminution des concentrations plasmatiques.

Conduite à tenir :

Les soins doivent être dispensés dans un établissement permettant une prise en charge, une surveillance et un encadrement approprié.
Si nécessaire, un lavage gastrique et/ou du charbon actif peuvent être administrés.
De l'atropine, des stimulants adrénergiques ou un pacemaker peuvent être utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.
L'hypotension, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'arrêt cardiaque doivent être traités avec une expansion volémique convenable, un bolus de glucagon (si nécessaire, suivi d'une perfusion de glucagon), une administration intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, des agonistes des récepteurs $\alpha 1$ si présence d'une vasodilatation. Une administration intraveineuse de $Ca2^{+}$ peut également être considérée.
Le bronchospasme peut généralement être traité par des bronchodilatateurs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquants sélectifs (code ATC : C07AB02).
Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- une activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- un effet antiarythmique,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Le métoprolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12e heure.
Le métoprolol diminue le risque de récidive d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Administré par voie orale, le métoprolol est rapidement absorbé ; la biodisponibilité est comprise entre 40 et 50 % et augmente avec la prise alimentaire. L'effet de premier passage hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 1 à 2 heures environ.

Distribution :

Le volume de distribution est de 5,5 L/kg.
Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (Vss) chez les métaboliseurs rapides (4,84 L/kg) est relativement plus élevé que chez les métaboliseurs lents (2,83 L/kg).
Le métoprolol passe la barrière hémato-encéphalique.

- Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
- Demi-vie d'élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique du métoprolol est comprise entre 2,5 et 5 heures.

Le métoprolol n'est pas un substrat significatif de la glycoprotéine P, ce qui indique que la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du métoprolol est majoritairement due au métabolisme du CYP2D6.

Biotransformation :

Le métoprolol est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Environ 10 % du métoprolol est transformé au niveau hépatique en un métabolite, l'alpha-hydroxy-métoprolol. Celui-ci est 10 fois moins actif que la molécule-mère.

Élimination :

Le métoprolol est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites (95 %).
La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures. Chez les métaboliseurs lents, elle peut être de 7 à 9 heures. Après administration orale de 100 mg de métoprolol, la clairance moyenne était respectivement de 31, 168 et 367 L/h chez les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs ultra-rapides.

Proportionnalité de dose :

Le métoprolol montre un métabolisme présystémique saturable conduisant à une augmentation non proportionnelle lors de l'augmentation des doses. Cependant, une pharmacocinétique des doses plus proportionnelle est attendue avec les formes à libération prolongée.

Effet de la nourriture :

La nourriture augmente le taux d'absorption du métoprolol conduisant à une concentration plasmatique maximale légèrement plus élevée dans un temps plus court. Cependant, cela n'impacte pas significativement la clairance ou le moment où le pic de concentration maximale est observé (Tmax).
Afin de minimiser les variations d'effet chez un individu, il est recommandé de prendre le Lopressor de manière régulière par rapport aux repas : si le médecin demande au patient de prendre Lopressor soit avant le petit déjeuner soit pendant le petit déjeuner, alors le patient doit continuer à prendre Lopressor au même moment durant toute la durée du traitement.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du métoprolol n'est pas impactée chez les patients avec une insuffisance rénale. Cependant, il y a une possibilité d'accumulation de l'un de ses métabolites les moins actifs chez les patients avec une clairance à la créatinine inférieure à 5 mL/min et cette

accumulation ne devrait pas influencer les propriétés bêtabloquantes du métoprolol. Les patients avec une insuffisance rénale peuvent être habituellement traités avec des doses normales.

Insuffisance hépatique :

Puisque le principe actif est d'abord éliminé par le métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique peut impacter la pharmacocinétique du métoprolol. La demi-vie d'élimination du métoprolol est considérablement prolongée (jusqu'à 7,2 h), selon la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Il peut être nécessaire de réduire la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé :

Chez les sujets âgés, la concentration plasmatique du métabolite du métoprolol peut être légèrement augmentée, dû à la fois à une baisse de l'élimination du métabolite et à une diminution du flux sanguin hépatique. Cependant, cette augmentation n'est pas cliniquement ou thérapeutiquement significative. Le métoprolol ne s'accumule pas lors de l'administration de doses répétées. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés.

Grossesse :

Le métoprolol passe dans le placenta. Le rapport moyen des concentrations sang du cordon/sang maternel de métoprolol est égal à 1.

Allaitement :

Le métoprolol est excrété dans le lait maternel ; le rapport moyen des concentrations lait maternel/sang maternel est de 3,7.

Anastomose porto-cave :

Des patients avec une anastomose porto-cave ont une clairance systémique lors d'une administration intraveineuse d'approximativement 0,3 L/min et des valeurs d'aire sous la courbe (AUC) jusqu'à six fois plus élevées que celles des sujets sains.

Hyperthyroïdisme :

L'hyperthyroïdisme peut augmenter la clairance présystémique du métoprolol.

Différences ethniques :

Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous contrôle génétique avec une contribution importante du polymorphisme du cytochrome P450 isoforme 2D6. Il y a une différence ethnique marquée dans la prévalence du phénotype de métaboliseur lent. Approximativement 7 % des caucasiens et moins de 1 % des orientaux sont des métaboliseurs lents. Les métaboliseurs lents du CYP2D6 montrent des concentrations plasmatiques en métoprolol plusieurs fois supérieures par rapport aux métaboliseurs rapides ayant une activité CYP2D6 normale.

Différences liées au sexe :

Il n'y a pas de preuve significative suggérant une possible différence au niveau de l'élimination entre les populations mâle et femelle. Aucune adaptation posologique spécifique (liée au sexe) n'est utile pour le métoprolol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité sur la reproduction :

Les études de toxicité sur la reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'ont pas indiqué de potentiel tératogène pour le tartrate de métoprolol. Une embryotoxicité et/ou une fœtotoxicité chez les rats et les lapins ont été mises en évidence, à partir des doses de 50 mg/kg chez le rat et 25 mg/kg chez le lapin, par les augmentations des pertes au stade embryonnaire avant implantation utérine, les diminutions des nombres de fœtus viables par lapine et/ou les diminutions au niveau de la survie néonatale. Des doses élevées ont été associées à une certaine toxicité maternelle et à un retard de croissance de la progéniture *in utero,* qui s'est traduit par une réduction du poids à la naissance. Le tartrate de métoprolol a été associé à des effets indésirables réversibles sur la spermatogenèse, débutant à des doses de 3,5 mg/kg chez le rat, bien que d'autres études n'aient montré aucun effet du tartrate de métoprolol sur les performances reproductives des rats mâles.

Toxicité après administration répétée :

La toxicité du tartrate de métoprolol, après administration répétée, a été étudiée chez les rats et les chiens. La dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) par voie orale chez les rats et les chiens correspond à des niveaux de doses qui sont d'environ 1,25 à 6,25 fois plus élevées que la dose orale maximale recommandée (8 mg/kg), respectivement, et de 2,5 à 12,5 fois plus élevées que la dose orale d'entretien (4 mg/kg) de tartrate de métoprolol.

Mutagénicité :

Le tartrate de métoprolol était dénué de potentiel mutagène ou génotoxique dans le test du système cellulaire bactérien (Ames) et dans les essais impliquant des cellules somatiques ou germinales de souris mâles.

Cancérogénicité :

Le tartrate de métoprolol ne s'est pas révélé cancérogène chez les souris et les rats après administration orale de doses allant jusqu'à 800 mg/kg pendant 21 à 24 mois.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932250479 (1979, RCP rév 06.01.17) 30 cp 100 mg.
3400937393553 (2006, RCP rév 06.01.17) 90 cp 100 mg.
3400932303731 (1979, RCP rév 06.01.17) 30 cp LP 200 mg.
3400937393614 (2006, RCP rév 06.01.17) 90 cp LP 200 mg.

Prix : 1,90 € (30 comprimés 100 mg).
4,84 € (90 comprimés 100 mg).
6,67 € (30 comprimés LP 200 mg).
18,87 € (90 comprimés LP 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,90 € (30 cp 100 mg), 4,84 € (90 cp 100 mg).

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

LORAMYC ®
miconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé buccogingival muco-adhésif à 50 mg (avec une face bombée et une face plate gravée « L » ; blanc à légèrement jaune) : Flacon de 14, avec bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Miconazole (DCI) .... 50 mg

Excipients : hypromellose 2208, concentré de protéines de lait, amidon de maïs, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, talc.

DC INDICATIONS

Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie gingivale.

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

Application d'un comprimé buccal muco-adhésif une fois par jour, pendant 7 à 14 jours en fonction de la réponse clinique. Il est préférable d'appliquer le comprimé le matin, après le brossage des dents, le flux salivaire étant moins important la nuit. Loramyc peut être administré avec les aliments et les boissons.

En cas de guérison clinique (c'est-à-dire la disparition complète des signes et des symptômes de la maladie) après 7 jours de traitement, la prise de Loramyc peut être interrompue.

Lorsque les lésions de la candidose oropharyngée sont étendues ou confluentes, le traitement doit être poursuivi jusqu'à guérison clinique ou jusqu'à 14 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Loramyc doit être appliqué sur la gencive supérieure, juste au-dessus de l'incisive :

- Une fois le comprimé sorti du flacon, il doit être utilisé immédiatement. Il est à noter que le comprimé a une face bombée et une face plate.
- La face bombée du comprimé doit être appliquée sur la gencive supérieure au-dessus d'une incisive. Maintenir le comprimé en place pendant 30 secondes en appliquant une légère pression du doigt à l'extérieur de la lèvre supérieure.
- Si le comprimé ne colle pas, il doit être repositionné.
- Si le comprimé tombe mais n'est pas avalé dans les 6 premières heures, il doit être remplacé immédiatement.
- Si Loramyc est avalé accidentellement, il est recommandé de boire un verre d'eau. S'il est avalé dans les 6 premières heures après son application, le comprimé ne doit être remplacé qu'une seule fois.
- A chaque nouvelle application de Loramyc, le comprimé doit être appliqué sur le côté opposé de la gencive supérieure par rapport à l'application précédente.

Personne âgée :

Loramyc peut être administré aux personnes âgées.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Hypersensibilité au lait ou produits dérivés.
- Insuffisance hépatique.
- En association avec les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiants, le cisapride, le pimozide et les alcaloïdes de l'ergot : ergotamine, dihydroergotamine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association de Loramyc avec l'halofantrine est déconseillée (cf Interactions).

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Une irritation locale a rarement été observée après l'application de Loramyc.

Des réactions sévères d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie et un angiœdème, ont été rapportées pendant le traitement avec les formes à base de miconazole. Si une réaction suggérant une hypersensibilité ou une irritation se produit, le traitement doit être arrêté.

Loramyc devant être appliqué sur la gencive supérieure, juste au-dessus de l'incisive :

- Toutes les situations qui pourraient perturber l'adhésion du comprimé doivent être évitées telles que toucher ou appuyer à l'endroit où le comprimé est placé. Mâcher du chewing-gum doit également être évité.
- Le comprimé ne doit pas être sucé, mâché ou avalé.
- Si le brossage des dents est effectué au cours de la journée, il convient de prendre soin de ne pas toucher le comprimé et de se rincer la bouche avec précaution.
- Si la bouche devient sèche, humidifier la gencive avant d'appliquer le comprimé buccogingival muco-adhésif.
- Si le comprimé tombe ou est avalé accidentellement dans les 6 premières heures, il doit être remplacé immédiatement.
- Une ingestion accidentelle de Loramyc peut survenir. Si Loramyc est avalé accidentellement, il est recommandé de boire un verre d'eau.

Le taux de guérison clinique est moins élevé chez les patients ayant des candidoses oropharyngées étendues ou confluentes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le miconazole est un inhibiteur des cytochromes CYP2C9 et CYP3A4. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Loramyc.

Bien que l'absorption systémique de Loramyc ait été insuffisamment évaluée, l'administration de médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont métabolisés par le CYP2C9 et le CYP3A4 est contre-indiquée du fait d'une exposition accrue (cf Contre-indications).

Contre-indiquées :

- Anticoagulants oraux : hémorragies imprévisibles, éventuellement graves.
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Alcaloïdes de l'ergot (ergotamine et dihydroergotamine) : risque d'ergotisme avec nécrose des extrémités.
- Sulfamides hypoglycémiants : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Déconseillées :

- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne. Surveillance clinique étroite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation du miconazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais d'autres effets sur la reproduction ont été observés (cf Sécurité préclinique). Le risque chez l'Homme est inconnu. Le miconazole ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du miconazole dans le lait maternel. En conséquence, la prudence s'impose en cas de prescription chez la femme en cours d'allaitement.

En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration du miconazole à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe pas d'étude permettant de déterminer si Loramyc altère ou non la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Néanmoins, le miconazole est reconnu comme n'ayant pas d'effet sur l'état de veille ou la capacité à conduire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité de Loramyc a été évaluée chez 462 patients inclus dans trois études cliniques (462 patients dont 315 patients infectés par le VIH et 147 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie) et par l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables graves le plus fréquemment observés incluaient des troubles gastro-intestinaux.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements, bouche sèche, gêne dans la bouche, douleurs gingivales.
- Peu fréquent : glossodynie, prurit gingival, ulcération buccale.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : maux de tête, dysgueusie, agueusie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit, éruption cutanée.
- Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée.
  Compte-tenu d'un faible passage systémique du miconazole lors de l'administration de Loramyc, la survenue d'effets indésirables non dose-dépendants décrits avec certains dérivés azolés tels que des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ne peut être exclue.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : irritation au niveau du site d'application, fatigue, douleurs.

Infections et infestations :

- Peu fréquent : infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Peu fréquent : anorexie.

Troubles vasculaires :

- Peu fréquent : bouffées de chaleur.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage accidentel, des vomissements et des diarrhées peuvent survenir.

Traitement :

Il n'existe aucun antidote connu du miconazole. Le surdosage doit être traité symptomatiquement.

En cas d'ingestion accidentelle de grande quantité de Loramyc, une méthode adaptée de lavage gastrique peut être utilisée si nécessaire.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Loramyc.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux pour traitement oral local (code ATC : A01AB09).

Mécanisme d'action :

Le miconazole exerce son activité antifongique en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol dans la membrane cellulaire de l'organisme pathogène. A faible concentration, il interagit avec le cytochrome P450 fongique, ce qui entraîne une inhibition de la 14-α-déméthylation, une étape de la biosynthèse de l'ergostérol. La déplétion en ergostérol et l'accumulation concomitante en lanostérol conduisent à des altérations d'un certain nombre de fonctions membranaires. Le miconazole présente un effet fongistatique par l'inhibition de la synthèse de stérol membranaire et un effet fongicide par altération de la fonction de barrière de la membrane fongique.

Microbiologie :

Le miconazole possède un large spectre d'activité antifongique. Il est actif sur les espèces de *Candida,* y compris *Candida albicans,* et aussi les espèces non albicans telles que *Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis* et *Candida pseudotropicalis.*

Le miconazole possède également une activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif (y compris *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* et *Erysipelothrix insidiosa).*

Les espèces de candida le plus fréquemment rencontrées dans les candidoses buccales *(Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei* et *Candida tropicalis)* sont sensibles au miconazole.

Dans la plupart des études récentes, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de miconazole varie de 0,03 à 1 µg/ml pour *Candida albicans* et de 0,03 à 4 µg/ml pour *Candida* non *albicans,* dont *Candida glabrata* et *Candida krusei* qui sont intrinsèquement résistants au fluconazole.

Dans les essais cliniques chez les patients VIH positifs, *Candida albicans* est l'espèce la plus répandue (87,5 %). Chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou, parmi les 321 isolats identifiés à l'inclusion *Candida albicans* représente 62,6 % des isolats et *Candida* non *albicans* 37,4 % [dont *Candida tropicalis* (30,8 %), *Candida krusei* (22,5 %), et *Candida glabrata* (10,8 %)].

La CMI90 de miconazole pour les isolats cliniques de *Candida (Candida albicans* 87,5 %, *Candida tropicalis* 8 % et *Candida parapsilosis* 2,1 %) mesurée au cours d'un essai clinique chez 577 patients VIH positifs, était de 0,25 µg/ml avant le traitement. Après 14 jours de traitement, aucune résistance au miconazole n'a été détectée.

Résistance aux médicaments :

Une résistance clinique aux agents triazolés utilisés par voie systémique peut se produire dans les espèces de *Candida.* La résistance est déterminée par des mécanismes multiples, principalement des modifications en acides aminés et/ou dans la régulation de l'enzyme cible et de pompes à efflux. Plusieurs mécanismes coexistent

fréquemment dans le même isolat. La résistance croisée parmi les azolés n'est pas complète, même au sein de la sous-classe des triazolés. La résistance croisée est fonction d'un certain nombre de facteurs, notamment les espèces évaluées, l'histoire clinique, le composé azolé choisi comme comparateur et le type de test de sensibilité qui est effectué.
Les concentrations critiques de résistance, corrélant l'activité *in vitro* avec l'efficacité clinique, n'ont pas été établies pour le miconazole.
Aucune résistance primaire des espèces de *Candida* vis-à-vis du miconazole, un azolé appartenant à la classe des imidazolés, n'a été décrite dans la littérature, et la résistance acquise au miconazole a rarement été décrite, même chez les patients traités à plusieurs reprises. Dans des expériences *in vitro* avec 150 isolats cliniques récents, l'exposition répétée au miconazole n'induit pas de résistance parmi les espèces de candida sensibles ou résistantes aux triazolés.
Toutefois, une augmentation significative de la CMI du miconazole a été observée chez 2 souches sur 6 de *Candida* même si les CMIs sont restées inférieures à 0,5 µg/ml.
Par conséquent, l'émergence de souches résistantes au miconazole ne doit pas être exclue après une exposition répétée à des traitements antifongiques.

Expérience clinique :

Dans une étude randomisée, comparative, en aveugle pour l'investigateur, menée chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant été traités par radiothérapie (tous les patients avaient une mucite, une inflammation buccale ou un érythème et 96 % avaient un flux salivaire réduit), le taux de réponse au jour 14 et le taux de rechute au jour 60 chez les patients ayant une réponse clinique complète (aucune lésion orale) étaient :

	Loramyc 50 mg	Gel de miconazole
Population ITT :	*N=141*	*N=141*
Taux de réponse clinique complète	52,48 %	45,39 %
- différence entre les bras de traitement (IC 95 %)	+ 7,09 (− 19,0 ; 4,8)	
Taux de rechute au jour 60 (IC 95 %)	21,62 % (13,79 ; 32,31)	17,19 % (9,92 ; 28,27)
Population PP :	*N=107*	*N=106*
Taux de réponse clinique complète	53,27 %	51,89 %
- différence entre les bras de traitement (IC 95 %)	+ 1,38 (− 15,1 ; 12,3)	
Taux de rechute au jour 60 (IC 95 %)	24,56 % (15,26 ; 37,17)	14,55 % (7,62 ; 26,22)

Dans une étude comparative, randomisée, en double aveugle, menée chez des patients VIH positifs, le taux de guérison clinique (aucun signe et aucun symptôme de candidose oropharyngée) après un traitement de 14 jours (entre le jour 17 et le jour 22) et le taux de rechute au jour 35 étaient les suivants :

	Loramyc 50 mg	Pastilles de clotrimazole 10 mg
Population ITT :	*N=290*	*N=287*
Taux de guérison clinique	60,7 %	65,2 %
- différence entre les bras de traitement (IC 95 %)	− 4,5 (− 12,4 ; 3,4)	
Taux de rechute au jour 35 (IC 95 %)	27,9 % (21,3 ; 35,2)	28,1 % (21,8 ; 35,2)
Population PP :	*N=240*	*N=236*
Taux de guérison clinique	68,3 %	74,2 %
- différence entre les bras de traitement (IC 95 %)	− 5,9 (− 14,0 ; 2,2)	
Taux de rechute au jour 35 (IC 95 %)	26,9 % (20,2 ; 34,4)	27,6 % (21,1 ; 34,9)

Dans une étude ouverte, non comparative, incluant 25 patients VIH positifs traités avec Loramyc, le taux de réponse au jour 14 était de 84 % (IC 95 % : 63,9 ; 95,5) et le taux de rechute au jour 45 était de 38,5 % (IC 95 : 13,8 ; 68,4) chez les patients ayant une guérison clinique (aucun signe, aucun symptôme de candidose oropharyngée).
Les patients VIH positifs inclus dans les études cliniques étaient très immunodéprimés. Plus de 50 % avaient un taux de $CD_4^+ < 250/mm^3$, et 5 % avaient un taux de $CD_4^+ < 50/mm^3$, la charge virale était élevée (117 000 copies/ml).
Globalement, dans les essais cliniques, 94,3 % des comprimés de Loramyc adhèrent à la gencive pendant plus de 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité orale du miconazole est faible (25-30 %) car le miconazole est peu absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. La plus grande partie du miconazole absorbé est métabolisée par le foie. Une proportion inférieure à 1 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine.
En cas d'insuffisance rénale, la pharmacocinétique du miconazole n'est pas altérée de façon significative. Il n'y a pas de métabolites actifs et la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 20 heures.
Une administration unique de Loramyc contenant 50 mg de miconazole à des sujets sains conduit à une concentration salivaire maximale moyenne de 15 µg/ml, atteinte 7 heures après l'administration du comprimé avec une aire sous la courbe (AUC_{0-24h}) de 55,23 µg.h/ml.
Après l'application d'un seul comprimé de Loramyc 50 mg, les concentrations salivaires de miconazole supérieures à 1 µg/ml (limite supérieure de la valeur de la CMI pour les souches de *Candida albicans)* ont été atteintes en 1 heure et ont duré en moyenne 13 heures.
Les concentrations plasmatiques du miconazole étaient indétectables car inférieures à la limite de quantification (0,4 µg/ml) chez la majorité des sujets sains confirmant la faible absorption du miconazole à travers les muqueuses buccales et dans le tractus gastro-intestinal après déglutition de la salive.
Après 7 jours de traitement chez les patients, les concentrations plasmatiques de miconazole étaient indétectables (limite de quantification : 0,2 ng/ml) chez 21,5 % des patients et étaient négligeables (inférieures à 10 ng/ml) chez plus de 90 % des patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité par administration unique et répétée et les études de développement pré et postnatal, des effets toxiques n'ont été observés chez l'animal (souris, rat, lapin, chien) qu'à des doses supérieures (environ de 30 à > 900 fois) à la posologie maximale recommandée chez l'Homme (0,7 mg/kg).
Des effets embryotoxiques mais non tératogènes du miconazole ont été observés dans les études de reproduction.
La batterie standard de tests de génotoxicité (Ames, aberration chromosomique, micronucleus) n'a pas révélé de potentiel génotoxique.
Les études de tolérance locale (sur poche jugale de hamster et test de sensibilisation de LLNA chez la souris) n'ont pas révélé de toxicité particulière.
Aucune étude de cancérogenèse n'a été conduite avec le miconazole.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937723640 (2006, RCP rév 10.08.16).
Prix : 69,33 € (14 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Onxeo, 49, boulevard du Général-Martial-Valin, 75015 Paris.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

LOVAPHARM voie orale

éthinylestradiol, lévonorgestrel

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

LOVENOX ®

énoxaparine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC, IV, voie extracorporelle dans le circuit de dialyse, à 2000 UI (20 mg)/0,2 ml et à 4000 UI (40 mg)/0,4 ml : Seringues préremplies avec système de sécurité, boîtes de 2 et de 6.
Solution injectable SC, IV, voie extracorporelle dans le circuit de dialyse, à 6000 UI (60 mg)/0,6 ml et à 8000 UI (80 mg)/0,8 ml : Seringues préremplies avec système de sécurité, boîtes de 2 et de 10.
Solution injectable SC, IV, voie extracorporelle dans le circuit de dialyse, à 10 000 UI (100 mg)/1 ml : Seringues préremplies avec système de sécurité, boîte de 10.
Solution injectable SC, IV, voie extracorporelle dans le circuit de dialyse, à 30 000 UI (300 mg)/3 ml : Flacon multidose, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solutions injectables en seringues préremplies :

Par seringue préremplie	2000 UI (20 mg)/ 0,2 ml	4000 UI (40 mg)/ 0,4 ml	6000 UI (60 mg)/ 0,6 ml	8000 UI (80 mg)/ 0,8 ml	10 000 UI (100 mg)/ 1 ml
Énoxaparine sodique *	2000 UI anti-Xa	4000 UI anti-Xa	6000 UI anti-Xa	8000 UI anti-Xa	10 000 UI anti-Xa
Soit	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg

Excipient : eau pour préparations injectables.

Solutions injectables en flacon multidose :

Par flacon de 3 ml	
Énoxaparine sodique *	30 000 UI anti-Xa
Soit	300 mg

Excipients : alcool benzylique, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : alcool benzylique (45 mg).
* L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

DC INDICATIONS

Lovenox est indiqué chez l'adulte dans :
- Le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronaire aigu :
  - Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
  - Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé :

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.
- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
  - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
  - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë :

La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex : mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP :

L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (cf « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique Posologie/Mode d'administration).

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse :

La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.
Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).
Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronaire aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu :

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
  L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.
- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
  - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, cf paragraphe « Patients âgés ».
  - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Lovenox 30 000 UI (300 mg)/3 ml solution injectable contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être administré chez les nourrissons et les nouveau-nés prématurés (cf Contre-indications).

Patients âgés :

Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (cf ci-dessous « Insuffisance rénale » et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC toutes les 12 heures (maximum de 7 500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, cf ci-dessous le paragraphe « Insuffisance rénale » et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Insuffisance hépatique :

Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- *Insuffisance rénale sévère :*
  En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min)

Indication	Schéma posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- *Insuffisance rénale modérée et légère :*
  Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration :

Lovenox ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC.

- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.
- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation d'ampoules ou de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

Technique d'injection SC :

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Ne pas frotter le site d'injection après administration.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les Instructions dans la rubrique Modalités manipulation/élimination).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu) :

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.

Pour l'injection IV, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution saline ou de solution de glucose avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution saline normale (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau.

- Bolus initial de 3 000 UI (30 mg) :
  Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, expulser le volume en excès pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue.
  La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.
- Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).

- *Seringues préremplies :*
  Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution saline normale [0,9 %] soit du glucose à 5 % dans de l'eau) de la façon suivante : Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.
- *Flacon multidose :*
  Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation. Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml

Poids	Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)	Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml	
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injection dans une ligne artérielle :

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux :

- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les antivitamines K (AVK) :*
  Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
  Etant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
  Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.
- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD) :*
  Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
  Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire :

Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- *Aux doses utilisées pour la prophylaxie :*
  Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
  Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  L'instauration d'un traitement pré-opératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.
- *Aux doses utilisées pour le traitement :*
  Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (cf également Contre-indications).
  Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 mg/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.

Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.

De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Un antécédent de thrombopénie induite par héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, telle qu'un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrisme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Flacon multidose : Hypersensibilité à l'alcool benzylique.
- Flacon multidose : En raison de la présence d'alcool benzylique (cf Composition), la présentation d'énoxaparine sodique en flacon multidose ne doit pas être administrée aux nourrissons ou aux nouveau-nés prématurés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours) :

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (cf Contre-indications). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non hépariniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire :

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5e et le 21e jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.

Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.

Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.

En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.

En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie :

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.

L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (cf Interactions).

Tests biologiques :

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes.

A des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et, par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire :

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (cf également Contre-indications).

Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridurauх implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (cf Pharmacocinétique). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un

effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (cf Posologie/Mode d'administration).
Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée :
Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée :
Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection IV/SC d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë :
L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques :
Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valve mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques :
L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés :
Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourraient être envisagées (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (cf Posologie/Mode d'administration), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique :
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (cf Pharmacocinétique).

Patients de faible poids :
Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Patients obèses :
Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie :
Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (cf Effets indésirables), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (cf Interactions). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Traçabilité :
Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des HBPM, il est recommandé aux professionnels de santé de consigner le nom commercial et le numéro de lot du produit administré dans le dossier médical du patient.

Alcool benzylique (flacon multidose) :
L'administration d'un médicament contenant de l'alcool benzylique comme conservateur chez des nouveau-nés a été associée à un « syndrome de suffocation » d'issue fatale (cf Contre-indications). L'alcool benzylique peut également causer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
- Médicaments modifiant l'hémostase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire.
  Ces médicaments incluent :
  - les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
  - les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (cf Posologie/Mode d'administration).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :
- Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :
  - les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose anti-agrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronaire aigu, en raison du risque de saignement ;
  - le Dextran 40 ;
  - les glucocorticoïdes systémiques.
- Médicaments augmentant le taux de potassium :
  Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (cf Sécurité préclinique). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.
L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.
Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Flacon multidose :
L'alcool benzylique peut traverser le placenta, il est recommandé d'utiliser une présentation qui ne contienne pas d'alcool benzylique.

Allaitement :
Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible.
L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Lovenox peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité :
Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la thrombose veineuse profonde chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.
Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.
Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Liste récapitulative des effets indésirables :
Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose.
- Rare : éosinophilie*.
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réaction allergique.
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête*.

Affections vasculaires :
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale).
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*.
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème.
- Peu fréquent : dermatite bulleuse.
- Rare : alopécie*.
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux). Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses :
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction).
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection.

Investigations :
- Rare : hyperkaliémie* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Hémorragies :
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ⩾ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Classe de systèmes d'organes	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence	Effets indésirables
Prophylaxie en chirurgie	
Très fréquent	Hémorragie[a]
Rare	Hémorragie rétropéritonéale
Prophylaxie médicale	
Fréquent	Hémorragie[a]
Traitement des TVP, avec ou sans EP	
Très fréquent	Hémorragie[a]
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale
Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	
Fréquent	Hémorragie[a]
Rare	Hémorragie rétropéritonéale
Traitement du STEMI aigu	
Fréquent	Hémorragie[a]
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

a) tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.

Thrombopénie et thrombocytose :

Classe de systèmes d'organes	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence	Effets indésirables
Prophylaxie en chirurgie	
Très fréquent	Thrombocytose[b]
Fréquent	Thrombopénie

Prophylaxie médicale	
Peu fréquent	Thrombopénie
Traitement des TVP, avec ou sans EP	
Très fréquent	Thrombocytose[(b)]
Fréquent	Thrombocytopénie
Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	
Peu fréquent	Thrombopénie
Traitement du STEMI aigu	
Fréquent	Thrombocytose[(b)], thrombopénie
Très rare	Thrombopénie immuno-allergique

b) Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (cf Posologie/Mode d'administration).

Flacon multidose :

L'administration d'un médicament contenant de l'alcool benzylique comme conservateur chez des nouveau-nés a été associée à un « syndrome de suffocation » d'issue fatale (cf Contre-indications).

L'alcool benzylique peut également causer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Le surdosage accidentel après administration IV, extracorporelle ou SC d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge :

Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection IV lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des **8 dernières heures**.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée **plus de 8 heures** avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antithrombotique, groupe de l'héparine ; code ATC : B01AB05.

Effets pharmacodynamiques :

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance médicamenteuse est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.

Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.

Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique :

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie :

Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue.

Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Enoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	Placebo SC une fois par jour n (%)
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
- Total de TVP (%)	6 (6,6)[(a)]	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)[(b)]	7 (8,8)

a) valeur p par rapport au placebo = 0,008.

b) chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537.

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p = < 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique :

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] SC) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25[e] et le 31[e] jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement, ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite :

Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ⩽ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ⩾ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).

Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Enoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour n (%)	Enoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	Placebo n (%)
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5) *	43 (14,9)
- TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
- TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique.

* valeur p par rapport au placebo = 0,0002.

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.

La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire :

Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Enoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Enoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4) *	9 (2,9) *	12 (4,1)
- TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
- TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP).

* Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :

- Enoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (– 3,0 à 3,5).
- Enoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (– 4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST :

Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection IV d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection SC étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST :

Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie IV pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).

4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie SC a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent (p < 0,001).

Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée (p < 0,001).

L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.

Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, p = 0,27).

Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible (p < 0,0001) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.

L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée (p < 0,0001) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).

L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique :

Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4 000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses

de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques générales :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration SC unique et répétée, et après une administration IV unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption :

La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection SC, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.

Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration SC unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2^{e} jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration SC de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.

La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration SC est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection SC et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution :

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation :

L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Elimination :

L'énoxaparine sodique est un médicament à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) pendant 6 heures.

L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.

La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières :

Patients âgés :

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.

Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hémodialyse :

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids :

Après l'administration répétée d'une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses SC.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie SC pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j SC et IV pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de fœtotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses SC allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

DP INCOMPATIBILITÉS

Injection par voie SC :

Ne pas mélanger avec d'autres produits.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :

L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution saline normale (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau (cf Posologie/Mode d'administration).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Seringues préremplies :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Flacon multidose :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Après première utilisation, à conserver à une température inférieure à 25 °C au maximum 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions d'utilisation : seringue préremplie :

Mode d'emploi des seringues sécurisées/technique de l'injection sous-cutanée :

Lovenox est une solution injectable en seringue préremplie équipée d'un système de sécurité automatique destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection. Les instructions pour son utilisation sont présentées ci-dessous ainsi que dans la notice.

Une utilisation appropriée des seringues est nécessaire pour réduire le risque de douleur et d'apparition d'ecchymoses au niveau du site d'injection. Veiller à respecter les instructions d'utilisation.

Afin d'éviter les piqûres accidentelles après injection, les seringues préremplies sont équipées d'un système de sécurité automatique.

- *Préparation du site d'injection :*

  Avant de procéder à l'injection, lavez-vous les mains et séchez-les. Nettoyer (sans frotter) avec un tampon imbibé d'alcool la zone choisie pour réaliser l'injection. Choisissez une zone différente de l'abdomen pour chaque injection.

- *Retirer le bouchon de protection de l'aiguille.*

L'apparition d'une goutte à l'extrémité de l'aiguille est possible. Dans ce cas, éliminer la goutte avant injection en tapotant sur le corps de la seringue (aiguille vers le bas).

- Lovenox 2000 UI et 4000 UI :

  La seringue préremplie est prête pour une utilisation immédiate ; ne pas purger la seringue avant injection.

- Lovenox 6000 UI, 8000 UI et 10 000 UI :

  Ajuster (si nécessaire) la dose à injecter : **la quantité de produit à injecter doit être ajustée en fonction du poids du patient ; aussi, le volume excédentaire doit être éliminé avant injection en orientant la seringue vers le bas (afin de garder la bulle d'air dans la seringue). Si ce volume excédentaire n'est pas éliminé, le système de sécurité ne pourra pas se déclencher en fin d'injection. Lorsqu'il n'y a pas de volume excédentaire, ne pas purger la seringue avant injection.**

- *Procéder à l'injection :*

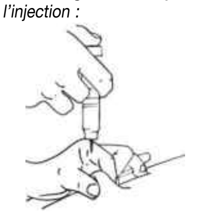

L'injection doit être réalisée, de préférence sur un patient allongé, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, tantôt à droite, tantôt à gauche. L'aiguille doit être introduite **perpendiculairement** et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. **Le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection**.

Le système de sécurité s'active dans la continuité du geste **lorsque le piston arrive en butée**, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient. Il est nécessaire d'appuyer à fond sur le piston pour déclencher le système de sécurité.

Remarque : le système de sécurité ne peut être activé que lorsque la seringue est entièrement vide.

- Jeter immédiatement la seringue dans le container prévu à cet effet.

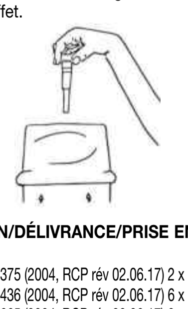

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936468375 (2004, RCP rév 02.06.17) 2 x 2000 UI/0,2 ml.
3400936468436 (2004, RCP rév 02.06.17) 6 x 2000 UI/0,2 ml.
3400936468665 (2004, RCP rév 02.06.17) 2 x 4000 UI/0,4 ml.
3400936468726 (2004, RCP rév 02.06.17) 6 x 4000 UI/0,4 ml.
3400936469037 (2004, RCP rév 02.06.17) 2 x 6000 UI/0,6 ml.
3400936469266 (2004, RCP rév 02.06.17) 10 x 6000 UI/0,6 ml.
3400936469327 (2004, RCP rév 02.06.17) 2 x 8000 UI/0,8 ml.
3400936469495 (2004, RCP rév 02.06.17) 10 x 8000 UI/0,8 ml.
3400936468955 (2004, RCP rév 02.06.17) 10 x 10 000 UI/1 ml.
3400956107087 (1998, RCP rév 02.06.17) 1 x 30 000 UI/3 ml.

Prix : 6,30 € (2 x 2000 UI (20 mg)/0,2 ml).
19,92 € (6 x 2000 UI (20 mg)/0,2 ml).
13,12 € (2 x 4000 UI (40 mg)/0,4 ml).
39,04 € (6 x 4000 UI (40 mg)/0,4 ml).
15,20 € (2 x 6000 UI (60 mg)/0,6 ml).
71,78 € (10 x 6000 UI (60 mg)/0,6 ml).
17,06 € (2 x 8000 UI (80 mg)/0,8 ml).
79,95 € (10 x 8000 UI (80 mg)/0,8 ml).
98,66 € (10 x 10 000 UI (100 mg)/1 ml).

Remb Séc soc à 65 %, sauf dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST. Collect.

Modèle hospitalier (solution à 30 000 UI (300 mg)/3 ml) : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LOXAPAC ®

loxapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg (blanc), *à 50 mg* (bleu), *ou à 100 mg* (bleu) *:* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées prédécoupées.

Solution buvable à 25 mg/ml : Flacon de 30 ml, avec pipette.

Modèle hospitalier : Flacon de 60 ml, avec pipette.

Solution injectable à 50 mg/2 ml IM : Ampoules de 2 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Loxapine*	25 mg
ou	50 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : hydrogénophosphate de calcium anhydre (cp 25 mg) ou hydrogénophosphate de calcium (cp 50 mg et 100 mg), amidon de maïs gélifiable, amidon de maïs, méthylcellulose, stéarate de magnésium, acide stéarique. *Pelliculage :* cp 25 mg : Opadry Y-1-7000 blanc (hypromellose, dioxyde de titane, macrogols), macrogol 400 ; cp 50 mg : Opadry Y-1-6510 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, laque d'indigotine), macrogol 400 ; cp 100 mg : Opadry Y-1-6510 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, indigotine), macrogol 400.

* sous forme de succinate : 34 mg/cp 25 mg ; 68 mg/cp 50 mg ; 136 mg/cp 100 mg.

Solution buvable :	*p goutte*	*p ml*
Loxapine	1 mg	25 mg

Excipients : propylèneglycol, acide chlorhydrique, eau distillée.

Excipient à effet notoire : propylèneglycol.

Solution injectable :	*p ampoule*
Loxapine	50 mg

Excipients : polysorbate 80, propylèneglycol, acide chlorhydrique 20 % v/v, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Comprimés et solution buvable :

Loxapac est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des :

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Solution injectable :

Loxapac est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des :

- États d'agitation, d'agressivité, et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie minimum efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Voie orale :

La posologie est ajustée en fonction de la maladie, généralement entre 75 et 200 mg par jour. Elle pourra s'élever à 600 mg par jour dans certains cas, mais le plus souvent ne dépassera pas 200 mg par jour.

Voie IM :

La posologie est de 50 à 300 mg par jour, répartis en 2 ou 3 injections.

Sujets âgés :

Les doses seront diminuées de moitié.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale :

Administration par voie orale en une seule prise le soir ou fractionnée au cours de la journée.

Solution injectable :

Ce médicament doit uniquement être utilisé en injection intramusculaire et ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Il doit être administré uniquement par un professionnel de santé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la loxapine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Comas ou états graves causés par l'alcool ou certains médicaments barbituriques.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'études.
- En association avec : les agonistes dopaminergiques, sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride,

pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, apomorphine) en dehors du cas du patient parkinsonien (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Solution buvable :

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

Population pédiatrique :

Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets de moins de 15 ans.

Mises en garde spéciales :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas rapportés comme SMN ont également été notifiés sous loxapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN ou une hyperthermie inexpliquée, non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques, y compris la loxapine, doivent être arrêtés.

Précautions d'emploi :

- L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant le traitement.
- La loxapine doit être utilisée avec précaution chez :
  - le sujet âgé, en raison d'une plus grande sensibilité à la sédation et à l'hypotension orthostatique ;
  - les sujets atteints de certaines affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques et électrophysiologiques ;
  - les sujets atteints d'affections hépatiques et/ou rénales, en raison du risque de surdosage ;
  - les épileptiques, voire chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène ;
  - les sujets parkinsoniens ;
  - les sujets atteints de glaucome et les malades susceptibles de présenter une rétention urinaire, du fait des propriétés anticholinergiques de la loxapine.
- Dans les traitements prolongés, une toxicité oculaire ne peut être exclue ; on doit rester attentif à l'apparition de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.
- Lors de l'utilisation de loxapine par voie IM en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (dont benzodiazépines), une surveillance accrue doit être apportée aux fonctions cardiaque et respiratoire.

DC INTERACTIONS

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Associations contre-indiquées :

- Agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, apomorphine) en dehors du cas du patient parkinsonien : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
  En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.

Associations déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Agonistes dopaminergiques, sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, apomorphine) chez le patient parkinsonien : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

Associations à prendre en compte :

- Antihypertenseurs (tous) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres (baclofène, pizotifène, thalidomide) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants, dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, métoprolol, bisoprolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Les données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

En conséquence, en raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de loxapine est envisageable au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. Si le traitement est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, la surveillance du nouveau-né tiendra compte du profil d'effets indésirables de la molécule. En effet, bien qu'aucun cas n'ait été décrit, le nouveau-né pourrait, en théorie, présenter notamment des signes atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale), des signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations) et une sédation (cf Effets indésirables).

ALLAITEMENT :

L'innocuité durant l'allaitement n'a pas été établie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Système nerveux central :

- Sédation.
- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...).
- Syndrome extrapyramidal, cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.
- Dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées. Les antiparkinsoniens sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
- Syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Convulsions.

Troubles végétatifs :

- Hypotension orthostatique, rares cas de modification du rythme cardiaque.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.

Troubles endocriniens et métaboliques :

- Impuissance, frigidité.
- Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Prise de poids, ou perte de poids.

Autres troubles observés :

- Asthénie, réactions allergiques.
- Dans les traitements prolongés, possibilité de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.
- Exceptionnellement : agranulocytose, leucopénie, thrombopénie.
- Anomalies du bilan hépatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de signe spécifique du surdosage à la loxapine.

Aucun antidote spécifique connu.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotique (code ATC : N05AH01).

Mécanisme d'action :

La loxapine est le chef de file de la famille des dibenzo-oxazépines.

Grâce à ses propriétés antipsychotiques, elle réduit les hallucinations et les délires, améliorant la cohérence de la pensée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La loxapine est rapidement absorbée. Le pic plasmatique est atteint environ 1 h 30 après la prise du produit. Après résorption digestive, il existe, lors du premier passage, un captage hépatique qui la transforme rapidement pour les ⅔ en métabolites hydroxylés en 7 et 8 possédant les mêmes propriétés, ainsi qu'en déméthyl-loxapine, elle-même hydroxylée en 7 et 8. Sa demi-vie biologique est de l'ordre de 8 heures et son élimination se fait à 70 % par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites conjugués.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimé à 100 mg :

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Solution buvable :

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution injectable :

Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Solution injectable IM : Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5143-5-8 du code de la Santé publique (médicament pouvant être administré directement par les médecins n'exerçant pas dans un établissement de santé public privé s'ils interviennent en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure médicale mobile ou de rapatriement sanitaire).

AMM 3400932227709 (RCP rév 03.11.15) cp 25 mg.
3400933435745 (RCP rév 03.11.15) cp 50 mg.
3400933984281 (RCP rév 03.11.15) cp 100 mg.
3400958491191 (RCP rév 03.11.15) cp 25 mg (plaq prédécoupée).
3400958491603 (RCP rév 03.11.15) cp 50 mg (plaq prédécoupée).
3400958486111 (RCP rév 03.11.15) cp 100 mg (plaq prédécoupée).
3400932334209 (RCP rév 26.06.17) sol buv, fl 30 ml.
3400936953918 (RCP rév 26.06.17) sol buv, fl 60 ml.
3400956330980 (RCP rév 02.06.17) sol inj.

Prix : 5,13 € (30 comprimés à 25 mg).
10,83 € (30 comprimés à 50 mg).
19,87 € (30 comprimés à 100 mg).
4,06 € (flacon de 30 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Solution injectable IM : Collect.

Modèles hospitaliers (comprimés en plaquettes prédécoupées et solution buvable) : Collect.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

LOXEN ® 20 mg

nicardipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 20 mg (jaune) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nicardipine chlorhydrate .... 20 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs déshydraté, hydroxypropylcellulose, carmellose calcique, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Un comprimé (20 mg) trois fois par jour à prendre avant les repas (matin, midi et soir).

En fonction des chiffres tensionnels, la posologie quotidienne peut être portée à 90 mg (4 comprimés 1/2) par jour également en trois prises.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la nicardipine.
- Infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois, angor instable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Tenir compte de la présence de lactose, en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

> Le traitement par la nicardipine à courte durée d'action (dosage 20 mg) est susceptible d'induire une chute marquée de la pression artérielle et une tachycardie réflexe, qui peuvent entraîner des complications cardiovasculaires (telles qu'ischémie myocardiaque).

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Dantrolène (avec le dantrolène administré en perfusion) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de la nicardipine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immuno-dépresseur, par inhibition de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.
- Itraconazole, kétoconazole : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la nicardipine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de la nicardipine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine), antihypertenseurs alpha-bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquant). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine) : majoration du risque d'hypotension orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nicardipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la nicardipine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La nicardipine passe dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés sont généralement bénins et peuvent nécessiter occasionnellement un ajustement de la dose ou plus rarement un arrêt du traitement. La plupart sont la conséquence de l'effet vasodilatateur de la nicardipine.

Les plus fréquents sont :

- œdèmes des membres inférieurs,
- céphalées,
- bouffées vasomotrices,
- palpitations,
- sensations vertigineuses.

Plus rarement, on observe :
- tachycardie,
- BAV,
- hypotension pouvant être symptomatique, syncope,
- nausées et vomissements,
- thrombopénies,
- atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale.
Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène buccodentaire soignée.

Très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques, cas isolés d'hépatites.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La nicardipine n'est pas dialysable. Il convient de veiller au maintien du rythme et du débit cardiaques. Une hypotension importante peut être combattue par perfusion IV de tout moyen d'expansion volémique.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires. Code ATC : C08CA04 (système cardiovasculaire).

La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques lents, appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle bloque à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium, principalement au niveau des canaux voltage-dépendants. Son action s'exerce de façon prépondérante sur le muscle lisse vasculaire.

Administrée par voie générale, la nicardipine est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle. En cas d'hypotension artérielle excessive, une augmentation de la fréquence cardiaque et des arythmies ventriculaires peuvent être observées.

Le débit cardiaque, du fait de la diminution de la post-charge, s'accroît de manière importante et durable. L'action vasodilatatrice de la nicardipine s'exerce également au niveau des vaisseaux coronaires et cérébraux. Chez l'homme, l'action vasodilatatrice porte aussi bien en administration aiguë qu'en chronique sur les petits et gros troncs artériels, augmentant le débit et améliorant la compliance artérielle.

Les résistances vasculaires rénales sont diminuées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, la nicardipine est rapidement et complètement absorbée. La nicardipine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est faible. La métabolisation est intense. Aucun des 15 métabolites identifiés ne paraît participer à l'activité du produit. La nicardipine et ses métabolites sont éliminés de façon égale par voies urinaire et biliaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932781737 (1985, RCP rév 27.10.09) 30 cp 20 mg.
3400932782048 (1985, RCP rév 27.10.09) 90 cp 20 mg.

Prix : 3,77 € (30 comprimés à 20 mg).
11,38 € (90 comprimés à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

LOXEN® LP 50 mg
nicardipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 50 mg : Boîtes de 60 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Nicardipine chlorhydrate .... 50 mg

Excipients : talc, polyoxyéthylèneglycol 400, polyoxyéthylèneglycol 6000, copolymère d'esters d'acide acrylique et d'acide méthacrylique faiblement salifié par des groupes ammonium quaternaire (Eudragit RL 100), polysorbate 80, méthylhydroxypropylcellulose, copolymère faiblement anionique d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (Eudragit 100), microgranules neutres de saccharose et d'amidon de maïs.

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Loxen LP 50 mg est composé de microgranules à libération prolongée immédiate (12,5 mg de chlorhydrate de nicardipine) et de microgranules à libération prolongée lente (37,5 mg). Cette forme permet de maintenir une efficacité antihypertensive sur 12 heures, autorisant l'administration biquotidienne. La posologie est donc d'une gélule, matin et soir avant les repas, à prendre en entier, avec de l'eau.

Loxen LP 50 mg peut être prescrit :
- en monothérapie ;
- substitué à un autre antihypertenseur ;
- associé aux autres antihypertenseurs, dans ce cas, prendre en compte une majoration de l'action sur la pression artérielle de chacun des médicaments associés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Loxen LP 50 mg, gélule à libération prolongée chez les nouveau-nés de faible poids de naissance, les nouveau-nés, les nourrissons allaités, les nourrissons et les enfants n'ont pas été établies.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Sténose aortique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Insuffisance hépatique :

La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Pression artérielle :

Il est recommandé de prendre les précautions nécessaires pour éviter une chute excessive de la pression artérielle.

Association avec des bêta-bloquants :

Des précautions sont nécessaires lors de l'administration de la nicardipine en association avec un bêtabloquant chez les patients présentant une diminution de la fonction cardiaque.

Maladie cardiovasculaire ischémique :

Le traitement par des dihydropyridines à courte durée d'action peut être associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires ischémiques.

Insuffisance cardiaque :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Œdème pulmonaire aigu lors de la grossesse :

La nicardipine doit être administrée avec précaution chez les femmes enceintes, des cas d'œdèmes pulmonaires aigus ayant été rapportés durant la grossesse. Les femmes enceintes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition éventuelle d'un œdème pulmonaire aigu. En cas de survenue d'un œdème pulmonaire aigu, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par la nicardipine et d'instaurer un traitement approprié.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Dantrolène (avec le dantrolène administré en perfusion) : Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de la nicardipine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunodépresseur, par inhibition de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et, si nécessaire, adaptation de la posologie de l'immunosuppresseur et/ou de nicardipine pendant le traitement et après l'arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (bocéprévir, cimétidine, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) : majoration des effets indésirables de la nicardipine, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de la nicardipine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine), antihypertenseurs alpha-bloquants (doxazosine, prazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Digoxine : des études pharmacocinétiques ont montré que la nicardipine augmente les taux plasmatiques de digoxine. Les taux de digoxine doivent être surveillés lors de l'initiation d'un traitement concomitant par la nicardipine.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais une diminution du gain de poids à la naissance et une inhibition de la croissance pondérale post-natale ont été rapportées (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nicardipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Des cas d'œdèmes aigus du poumon ont été rapportés lors de l'utilisation de la nicardipine comme agent tocolytique pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables), en particulier lors de grossesses multiples (gémellaires et plus), et en cas d'administration intraveineuse et/ou d'utilisation concomitante de bêta-2 agonistes.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la nicardipine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La nicardipine passe dans le lait maternel. En conséquence, la nicardipine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Loxen n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés sont généralement bénins et peuvent nécessiter occasionnellement un ajustement de la dose ou plus rarement un arrêt du traitement. La plupart sont la conséquence de l'effet vasodilatateur de la nicardipine.

Les effets indésirables suivants considérés comme listés ont été observés au cours des études cliniques et/ou après commercialisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Rare	Syncope
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Rare	Tachycardie, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Rare	Hypotension pouvant être symptomatique
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique, sensation de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Rare	Atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, hyperplasie gingivale *, gingivite *, nausées, vomissements
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Anomalies de la fonction hépatique (cas isolés d'hépatites)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Érythème, rash, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdèmes périphériques
Fréquence indéterminée	Asthénie
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation des enzymes hépatiques

* Ces atteintes gingivales sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène buccodentaire soignée.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Des cas d'œdèmes pulmonaires ont également été rapportés à une fréquence indéterminée, en particulier suite à l'utilisation de la nicardipine comme agent tocolytique pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La nicardipine n'est pas dialysable. Il convient de veiller au maintien du rythme et du débit cardiaques.

Un surdosage avec le chlorhydrate de nicardipine peut potentiellement entraîner une hypotension marquée et doit être traité de manière adéquate.

Une hypotension importante peut être combattue par perfusion IV de tout moyen d'expansion volémique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires, code ATC : C08CA04.

Mécanisme d'action :

La nicardipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium (inhibiteur des canaux calciques lents ou antagoniste des ions calcium), appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle bloque à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium, principalement au niveau des canaux voltage-dépendants des muscles lisses vasculaires et cardiaques. Son action s'exerce de façon prépondérante sur le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles du muscle cardiaque et du muscle vasculaire lisse dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires dans ces cellules au travers de canaux ioniques spécifiques.

Effets pharmacodynamiques :

Administrée par voie générale, la nicardipine est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle. La fréquence cardiaque est transitoirement augmentée. En cas d'hypotension artérielle excessive, une augmentation de la fréquence cardiaque et des arythmies ventriculaires peuvent être observées.

Le débit cardiaque, du fait de la diminution de la post-charge, s'accroît de manière importante et durable. L'action vasodilatatrice de la nicardipine s'exerce également au niveau des vaisseaux coronaires et cérébraux. Chez l'Homme, l'action vasodilatatrice porte aussi bien en administration aiguë qu'en chronique sur les petits et gros troncs artériels, augmentant le débit et améliorant la compliance artérielle.

Les résistances vasculaires rénales sont diminuées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration par voie orale des gélules à libération prolongée, la nicardipine est rapidement et complètement absorbée. Des concentrations plasmatiques sont détectables dès 20 minutes après l'administration et atteignent leurs valeurs maximales sous forme d'un large pic généralement entre une à quatre heures après l'administration.

Distribution :

La nicardipine est fortement liée aux protéines plasmatiques, sur une large gamme de concentrations, avec une affinité préférentielle pour les alpha-glycoprotéines et les lipoprotéines. Ce pourcentage n'est pas modifié dans les états pathologiques s'accompagnant d'une modification des concentrations en protéines. Le

volume de distribution du produit à l'état d'équilibre est de 1,2 l/kg.

Biotransformation :

La nicardipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Des études chez l'Homme en dose unique, ou en administrations répétées 3 fois par jour pendant 3 jours, ont montré que moins de 0,03 % de nicardipine inchangée est retrouvée dans l'urine après administration orale ou intraveineuse. Le métabolite prédominant dans l'urine humaine est le glucuronide de la forme hydroxy, formé par clivage oxydatif du groupe N-méthylbenzyle et l'oxydation du cycle pyridine.

Élimination :

Après administration orale d'une dose de nicardipine radioactive en solution, 60 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 35 % a été retrouvée dans les fèces. La majorité de la dose (> 90 %) a été retrouvée dans les 48 heures suivants l'administration.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de la nicardipine administrée par voie orale sous la forme de gélule à libération prolongée de 45 mg a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse (clairance de la créatinine < 10 ml/min), d'insuffisance rénale sévère/modérée (clairance de la créatinine 10-50 ml/min) et chez des patients ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min. A l'état d'équilibre, la Cmax et l'AUC étaient significativement supérieures et la clairance significativement inférieure chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère/modérée par rapport aux sujets avec une clairance de la créatinine > 50 ml/min. Il n'y avait pas de différence significative des principaux paramètres pharmacocinétiques entre atteinte sévère de la fonction rénale et fonction rénale normale. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec d'autres formes orales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, il a été montré que la nicardipine passe dans le lait des femelles allaitantes. Des études chez l'animal ont rapporté l'excrétion du produit dans le lait maternel.

Lors d'études chez l'animal avec administration à forte dose en phase terminale de grossesse, il a été rapporté une augmentation des morts fœtales, des troubles de la délivrance, une diminution du poids à la naissance et une suppression de la croissance pondérale post-natale. Cependant, il n'a pas été rapporté de toxicité pour la reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932955107 (1987, RCP rév 26.09.17) 60 gél LP 50 mg.
3400937196482 (1987, RCP rév 26.09.17) 180 gél LP 50 mg.

Prix : 12,61 € (60 gélules LP à 50 mg).
35,63 € (180 gélules LP à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

LOXEN ® 10 mg/10 ml solution injectable

nicardipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules de 10 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Nicardipine (DCI) chlorhydrate .... 10 mg

Excipients : sorbitol, acide chlorhydrique concentré 0,1 N, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC INDICATIONS

La nicardipine par voie intraveineuse Loxen (IV) est indiquée dans l'urgence hypertensive menaçant le pronostic vital, en particulier en cas de :

- Hypertension artérielle maligne/encéphalopathie hypertensive.
- Dissection aortique, quand le traitement par des bêtabloquants à courte durée d'action n'est pas approprié, ou en association avec un bêtabloquant quand le blocage des récepteurs bêta seul n'est pas efficace.
- Pré-éclampsie sévère, quand d'autres agents antihypertenseurs administrés par voie intraveineuse ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.

La nicardipine est également indiquée dans le traitement de l'hypertension post-opératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'effet antihypertenseur dépend de la dose administrée. La posologie pour atteindre la pression artérielle recherchée peut varier en fonction de la pression artérielle cible, la réponse du patient, et l'âge ou l'état général du patient.

A moins que l'administration ne soit faite par un cathéter veineux central, diluer le produit à une concentration de 0,1 à 0,2 mg/mL avant utilisation (cf Incompatibilités pour les informations concernant les solutions incompatibles).

Adultes :

Dose initiale :

Le traitement doit commencer par une administration continue de nicardipine à la vitesse de 3-5 mg/h pendant 15 minutes. La vitesse peut être augmentée par palier de 0,5 ou 1 mg toutes les 15 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 15 mg/h.

Dose d'entretien :

Quand la pression cible est atteinte, la dose doit être réduite progressivement, jusqu'à généralement entre 2 et 4 mg/h, afin de maintenir l'efficacité thérapeutique.

Transition vers un agent antihypertenseur oral :

Stopper l'administration de nicardipine ou baisser la dose en même temps qu'un traitement oral approprié est instauré. Au cours de l'initiation du traitement antihypertenseur oral, prendre en compte le temps de latence avant l'apparition de l'effet du traitement oral. Poursuivre la surveillance de la pression artérielle jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.

Le relais peut également être pris par un traitement par administration par voie orale de comprimés de nicardipine 20 mg, à la posologie de 60 mg/jour en 3 doses quotidiennes, ou de gélules à libération prolongée de nicardipine 50 mg, à la posologie de 100 mg/jour en 2 prises quotidiennes.

Patients âgés :

Les études cliniques sur la nicardipine n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux sujets plus jeunes.

Les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets de la nicardipine en raison d'une altération de la fonction rénale et/ou hépatique. Il est recommandé d'utiliser une perfusion continue de nicardipine en commençant à la dose de 1 à 5 mg/h, en fonction de la pression artérielle et de l'état clinique. Après 30 minutes, en fonction de l'effet observé, la vitesse peut être augmentée ou diminuée par paliers de 0,5 mg/h. La vitesse ne doit pas dépasser 15 mg/h.

Grossesse :

Il est recommandé d'utiliser une perfusion continue de nicardipine débutant à la dose de 1 à 5 mg/h en fonction de la pression artérielle et de l'état clinique. Après 30 minutes, en fonction de l'effet observé, la vitesse peut être diminuée ou augmentée par palier de 0,5 mg/h. Dans le traitement de la pré-éclampsie, les doses supérieures à 4 mg/h ne sont généralement pas dépassées. La vitesse maximale ne doit pas dépasser 15 mg/h (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement, Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. La nicardipine étant métabolisée par le foie, il est recommandé d'utiliser le schéma posologique préconisé pour les patients âgés chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une diminution du flux sanguin hépatique.

Insuffisance rénale :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. Chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée, il a été observé une clairance systémique significativement plus basse et une aire sous la courbe plus élevée (AUC). Il est donc recommandé d'utiliser le schéma posologique préconisé pour les patients âgés chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la nicardipine chez les nouveau-nés de faible poids de naissance, les nouveau-nés, les nourrissons allaités, les nourrissons et les enfants n'ont pas été établies.

La nicardipine doit être utilisée uniquement en cas d'hypertension menaçant le pronostic vital en soins intensifs pédiatriques ou dans des contextes post-opératoires.

Dose initiale : En cas d'urgence, une dose initiale de 0,5 à 5 µg/kg/min est recommandée.

Dose d'entretien : La dose d'entretien recommandée est de 1 à 4 µg/kg/min.

La nicardipine doit être utilisée avec précautions chez les enfants atteints d'insuffisance rénale. Dans ce cas, la plus faible posologie efficace doit être administrée.

MODE D'ADMINISTRATION :

La nicardipine doit être administrée uniquement en perfusion intraveineuse continue.

La nicardipine doit être administrée uniquement par des spécialistes dans un environnement médical bien contrôlé, tel que les hôpitaux et unités de soins intensifs, avec une surveillance continue de la pression artérielle.

La vitesse d'administration doit être précisément contrôlée à l'aide d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées au minimum toutes les 5 minutes pendant la perfusion, puis jusqu'à stabilisation des signes vitaux et au moins pendant 12 heures après la fin de l'administration de nicardipine.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Sténose aortique sévère.
- Hypertension compensatoire, en cas de shunt artério-veineux ou de coarctation de l'aorte.
- Angor instable.
- Dans les 8 jours après un infarctus du myocarde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il est recommandé d'administrer la nicardipine avec précaution pour éviter une chute excessive de la pression artérielle. En effet, des réductions pharmacologiques rapides de la pression artérielle peuvent entraîner une hypotension systémique et une tachycardie réflexe. Si l'un de ces deux effets apparaît sous nicardipine, il peut être nécessaire de diminuer la dose de moitié ou d'arrêter la perfusion.

Une administration par bolus ou une administration intraveineuse non contrôlée par l'utilisation d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique n'est pas recommandée et peut augmenter le risque d'hypotension sévère, en particulier chez les sujets âgés, les enfants, les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique et pendant la grossesse.

Insuffisance cardiaque :

La nicardipine doit être utilisée avec précautions chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'œdème pulmonaire, en particulier chez les patients avec traitement bêtabloquant concomitant, en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Maladie cardiovasculaire ischémique :

La nicardipine est contre-indiquée dans l'angor instable et dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde (cf Contre-indications).

La nicardipine doit être utilisée avec précautions chez les patients pour lesquels une ischémie coronarienne est suspectée. Occasionnellement, des patients ont développé une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la sévérité de l'angor à l'initiation ou lors d'augmentation des doses de nicardipine, ou au cours du traitement.

Grossesse :

En raison du risque d'hypotension maternelle sévère et d'hypoxie fœtale potentiellement fatale, la diminution de la pression artérielle doit être progressive et toujours étroitement surveillée.

En raison du risque potentiel d'œdème pulmonaire ou d'une diminution excessive de la pression artérielle, des précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante de sulfate de magnésium.

Des cas d'œdèmes pulmonaires aigus ayant été rapportés durant la grossesse, la nicardipine doit être administrée avec précaution chez les femmes enceintes, et celles-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition éventuelle d'un œdème pulmonaire aigu. En cas de survenue d'un œdème pulmonaire aigu, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par la nicardipine et d'instaurer un traitement approprié.

Patients avec des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou d'insuffisance hépatique :

Il a été rapporté de rares cas d'anomalies de la fonction hépatique possiblement associées à l'administration de nicardipine. Les groupes potentiellement à risque correspondent aux patients ayant des antécédents de dysfonction hépatique ou ceux présentant une insuffisance hépatique à l'initiation du traitement par la nicardipine. La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Patients atteints d'hypertension portale :

Il a été rapporté que des doses élevées de nicardipine administrée par voie intraveineuse peuvent aggraver l'hypertension portale et l'index de circulation collatérale porto-systémique chez les patients cirrhotiques.

Patients avec hypertension intracrânienne préexistante :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un risque d'augmentation de la pression intracrânienne. La pression intracrânienne doit être surveillée pour permettre le calcul de la pression de perfusion cérébrale.

Patients présentant un accident vasculaire cérébral :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un infarctus cérébral aigu.

L'épisode d'hypertension qui accompagne souvent un accident vasculaire cérébral n'est pas une indication pour un traitement antihypertenseur d'urgence. L'utilisation de médicaments antihypertenseurs n'est pas recommandée en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, sauf si l'accès hypertensif empêche l'administration d'un traitement adéquat (par ex. thrombolytique) ou en cas d'autres atteintes organiques potentiellement fatales à court terme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Association avec des bêtabloquants :

Des précautions sont nécessaires lors de l'administration de la nicardipine en association avec un bêtabloquant chez des patients présentant une diminution de la fonction cardiaque. Dans de tels cas, la posologie du bêtabloquant doit être ajustée en fonction de la situation clinique individuelle (cf Interactions).

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site de perfusion peuvent survenir, en particulier lors d'administrations prolongées et dans les veines périphériques. Il est conseillé de changer de site de perfusion en cas de suspicion d'une irritation au niveau du site d'injection. L'utilisation d'une voie veineuse centrale ou d'une solution plus diluée peut réduire le risque de survenue de réaction au niveau du site d'injection.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la nicardipine en IV n'ont pas été testées au cours d'essais cliniques contrôlés chez les nourrissons ou les enfants, il est donc nécessaire de prendre des précautions particulières dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipient :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

Dantrolène :

Avec le dantrolène administré par perfusion :

Dans des études chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observées lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Idélalisib :

Majoration des effets indésirables de la nicardipine, à type d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par l'idélalisib et après son arrêt.

Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) :

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, par inhibition de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.

Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 :

La nicardipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante d'agents inducteurs du CYP3A4 (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone et rifampicine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de nicardipine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.

L'administration simultanée d'agents inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (tels que cimétidine, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) peut augmenter la concentration plasmatique de nicardipine.

Majoration des effets indésirables de la nicardipine, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé. L'administration simultanée d'inhibiteurs des canaux calciques et d'itraconazole a montré un risque accru d'effets indésirables, particulièrement d'œdèmes dus à une baisse du métabolisme hépatique de l'inhibiteur des canaux calciques.

Surveillance clinique et adaptation posologique de la nicardipine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique puissant du CYP3A4 et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

Effet antihypertenseur additif potentiel :

Les médicaments susceptibles de potentialiser l'effet antihypertenseur de la nicardipine lors de l'administration concomitante, avec un risque d'hypotension orthostatique majoré, incluent le baclofène, les alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine), les antihypertenseurs alphabloquants (doxazosine, prazosine, urapidil), les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les opioïdes et l'amifostine.

Dérivés nitrés et apparentés :

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

Anesthésiques par inhalation :

L'administration simultanée de nicardipine et d'anesthésiques par inhalation pourrait induire un effet hypotenseur additif ou synergique, ainsi qu'une inhibition par les anesthésiques de l'augmentation baroréflexe de la fréquence cardiaque associée aux vasodilatateurs périphériques. Des données cliniques limitées suggèrent que l'effet des anesthésiques inhalés (par ex. isoflurane, sévoflurane et enflurane) sur la nicardipine paraît modéré.

Augmentation de l'effet inotrope négatif :

La nicardipine peut augmenter l'effet inotrope négatif des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) et entraîner une hypotension, une défaillance cardiaque chez les patients

présentant une insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
La nicardipine peut augmenter l'effet inotrope négatif des bêtabloquants (sauf esmolol) et entraîner une hypotension, une défaillance cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
Magnésium :
En raison du risque potentiel d'œdème pulmonaire ou d'une diminution excessive de la pression artérielle, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante de sulfate de magnésium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Digoxine :
Des études pharmacocinétiques ont montré que la nicardipine augmente les taux plasmatiques de digoxine. Les taux de digoxine doivent être surveillés lors de l'initiation d'un traitement concomitant par nicardipine.
Diminution de l'effet antihypertenseur :
La nicardipine en association avec les corticostéroïdes intraveineux (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) et le tétracosactide (excepté l'hydrocortisone utilisée comme traitement de substitution dans la maladie d'Addison) peut entraîner une réduction de l'effet antihypertenseur.
Inhibiteurs neuromusculaires compétitifs :
Des données limitées suggèrent que la nicardipine, comme d'autres inhibiteurs des canaux calciques, augmente le bloc neuromusculaire probablement en agissant sur la région post-synaptique. L'utilisation concomitante de nicardipine pourrait réduire la dose de vécuronium à perfuser. L'antagonisation du bloc neuromusculaire par la néostigmine ne semble pas affectée par la perfusion de nicardipine. Aucune surveillance supplémentaire n'est nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. La nicardipine ne devrait être utilisée que si le bénéfice est supérieur au risque car une réduction du poids de naissances chez les nouveau-nés a été rapportée en association avec des inhibiteurs des canaux calciques. Des données pharmacocinétiques limitées ont montré que la nicardipine IV ne s'accumule pas ; le passage de la barrière placentaire est faible.
En pratique clinique, l'utilisation de nicardipine pendant les deux premiers trimestres dans un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet tératogène ni fœtotoxique particulier.
L'utilisation de nicardipine pour traiter une pré-éclampsie sévère pendant le troisième trimestre de grossesse pourrait potentiellement produire un effet tocolytique qui pourrait potentiellement interférer avec l'induction spontanée du travail.
Des œdèmes pulmonaires aigus ont été observés lors de l'utilisation de nicardipine comme tocolytique pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables), particulièrement en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), par voie intraveineuse et/ou avec utilisation concomitante de bêta-2-agonistes. La nicardipine ne doit pas être utilisée en cas de grossesse multiple ni chez des femmes enceintes dont l'état cardiovasculaire est compromis, à moins qu'il n'y ait aucune autre alternative acceptable.
ALLAITEMENT :
La nicardipine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des réactions au médicament, variables d'un individu à l'autre, peuvent altérer la capacité de conduire des véhicules ou l'utilisation des machines. Plus particulièrement au début ou en cas de modification du traitement ainsi qu'en association à l'alcool. Des précautions devront être prises car les effets hypotenseurs de ce médicament peuvent provoquer des sensations vertigineuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La majorité des effets indésirables de la nicardipine sont la conséquence de ses effets vasodilatateurs. Les effets les plus fréquents sont des céphalées, des vertiges, des œdèmes périphériques, des palpitations et des bouffées congestives.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les réactions indésirables énumérées ci-dessous ont été observées pendant des études cliniques et/ou après commercialisation et sont basées sur des données issues d'essais cliniques et classifiées par classe de système d'organe MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Œdèmes des membres inférieurs, palpitations ; hypotension, tachycardie
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, angine de poitrine
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Bouffées congestives et rougeur de la face (flushing)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire *
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements
Fréquence indéterminée	Iléus paralytique
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Érythème, rash cutané
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Phlébite
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation des enzymes hépatiques

* Des cas ont également été signalés lors de l'utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Un surdosage avec le chlorhydrate de nicardipine peut potentiellement entraîner les symptômes suivants : hypotension marquée, bradycardie, palpitations, bouffées congestives, somnolence, collapsus, œdèmes périphériques, confusion, troubles de l'élocution et hyperglycémie.
Chez l'animal, le surdosage a également entraîné des anomalies réversibles de la fonction hépatique, des nécroses hépatiques focales sporadiques et un bloc progressif de la conduction auriculoventriculaire.
Prise en charge :
En cas de surdosage, il est recommandé de prendre les mesures de routine, notamment une surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire.
En plus des mesures générales, les solutions intraveineuses de calcium et les vasopresseurs sont cliniquement indiqués pour les patients exprimant les effets du bloc de l'entrée calcique. L'hypotension grave peut être traitée par une perfusion intraveineuse d'une solution de remplissage et la position allongée avec élévation des jambes.
La nicardipine n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires (code ATC : C08CA04 ; système cardiovasculaire).
Mécanisme d'action :
La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques lents de deuxième génération, appartenant au groupe des phényl-dihydropyridines. La nicardipine a une sélectivité plus élevée pour les canaux calciques de type L du muscle lisse vasculaire que pour les cardiomyocytes. Elle inhibe à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium. Son action s'exerce de façon prépondérante au niveau de la musculature lisse artérielle. Ceci se reflète par des changements relativement importants et rapides de la pression artérielle, avec des changements inotropes minimes de la fonction cardiaque (effet baroréflexe).
Effets pharmacodynamiques :
Administrée par voie générale, la nicardipine est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle. La fréquence cardiaque est transitoirement augmentée ; le débit cardiaque, du fait de la diminution de la post-charge, s'accroît de manière importante et durable. Chez l'Homme, l'action vasodilatatrice porte aussi bien en administration aiguë qu'en chronique sur les petits et gros troncs artériels, augmentant le débit et améliorant la compliance artérielle. La résistance vasculaire rénale est diminuée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
La nicardipine est fortement liée aux protéines plasmatiques, sur une large gamme de concentrations.
Biotransformation :
La nicardipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Des études chez l'Homme en dose unique, ou en administrations répétées 3 fois par jour pendant 3 jours, ont montré que moins de 0,03 % de nicardipine inchangée est retrouvée dans l'urine après administration orale ou intraveineuse. Le métabolite prédominant dans l'urine humaine est le glucuronide de la forme hydroxy, formé par clivage oxydatif du groupe N-méthylbenzyle et l'oxydation du cycle pyridine.
Élimination :
Dans les 96 heures après administration simultanée d'une dose intraveineuse de nicardipine marquée et d'une dose orale de 30 mg toutes les 8 heures, 49 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 43 % dans les fèces. Aucun des produits administrés n'a été retrouvé dans l'urine sous forme de nicardipine inchangée. Le profil d'élimination du médicament après une dose intraveineuse comporte trois phases, avec des demi-vies correspondantes : alpha 6,4 min, bêta 1,5 heure, gamma 7,9 heures.
Insuffisance rénale :
La pharmacocinétique de la nicardipine administrée par voie intraveineuse a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse (clairance de la créatinine < 10 mL/min), d'insuffisance rénale sévère/modérée (clairance de la créatinine 10-50 mL/min) et chez les patients avec une clairance de la créatinine > 50 mL/min. A l'état d'équilibre, la Cmax et l'AUC étaient significativement supérieures et la clairance significativement inférieure chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère/modérée par rapport aux sujets avec clairance de la créatinine > 50 mL/min. Il n'y avait pas de différence significative des principaux paramètres pharmacocinétiques entre atteinte sévère de la fonction rénale et fonction rénale normale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, il a été montré que la nicardipine passe dans le lait des femelles allaitantes. Des études chez l'animal ont rapporté l'excrétion du produit dans le lait maternel. Lors d'études chez l'animal avec administration à forte dose en phase terminale de grossesse, il a été rapporté une augmentation des morts fœtales, des troubles de la délivrance, une diminution du poids à la naissance et une suppression de la croissance pondérale post-natale. Cependant, il n'a pas été rapporté de toxicité pour la reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

- Précipitation avec les produits présentant en solution un pH supérieur à 6 (par exemple : solution bicarbonatée, soluté de Ringer, diazépam, furosémide, méthohexital sodique, thiopental).
- Risque d'absorption de la nicardipine sur les matériaux plastiques des dispositifs de perfusion en présence de solutions salines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la Santé publique.
AMM 3400933110772 (1988, RCP rév 05.05.17).
Non remb Séc soc. Collect.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

Les adresses des centres de pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

L-THYROXINE SERB ®

lévothyroxine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 150 µg/ml : Flacon compte-gouttes de 15 ml.
1 goutte = 5 µg de L-thyroxine.
1 flacon de 15 ml = 450 gouttes.
Solution injectable à 0,2 mg/ml (IM ou IV) : Ampoules de 1 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

Solution buvable :	*p goutte*
Lévothyroxine sodique (DCI)	5 µg

Excipients : alcool éthylique à 95 % v/v, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylèneglycol.
Excipients à effet notoire : 1 ml de solution contient 203 mg d'alcool et 0,50 mg d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée.

Solution injectable :	*p ampoule*
Lévothyroxine sodique (DCI)	200 µg

Excipients : hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Solution buvable et solution injectable :
- Toutes les hypothyroïdies d'origine haute ou basse, qu'elles soient complètes ou incomplètes.
- Toutes les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH.

Solution injectable :
- Coma myxœdémateux.
- Hypothyroïdiens ne pouvant déglutir.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Solution injectable :
La voie injectable (IM ou IV) ne sera utilisée qu'en cas d'impossibilité d'administration per os.
Solution buvable et solution injectable :
Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle.
Avant le traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages radio-immunologiques de T3, T4, TSH ou, à défaut, un dosage d'iodémie hormonale.
L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement par lévothyroxine doit être poursuivi indéfiniment.
Chez l'adulte :
Solution buvable et solution injectable :
Dans les hypothyroïdies biologiquement majeures, une hormonothérapie substitutive complète requiert en moyenne, chez l'adulte, 100 à 150 µg :
- en une seule prise quotidienne, le matin à jeun (solution buvable) ;
- en une seule administration par jour (solution injectable).

Coût du traitement journalier à la phase d'entretien : 0,165 à 0,25 € (sol buv).
Cette posologie sera établie progressivement et avec prudence : débuter par 25 µg par jour puis augmenter la dose journalière de 25 µg par palier d'une semaine environ.
Une fois la posologie établie en plateau depuis suffisamment longtemps, faire un nouveau contrôle biologique.
Vérifier par les dosages de T3 et T4 qu'il n'y a pas de surdosage et contrôler que la TSH, dans les hypothyroïdies d'origine basse, est normalisée.
Solution injectable :
Coma myxœdémateux : la posologie est en moyenne de 100 µg par jour chez l'adulte, habituellement en intraveineuse directe. Certains préconisent une dose initiale de charge de 500 µg le premier jour ; une perfusion intraveineuse lente, dans 250 ml de sérum physiologique, est recommandée.
Population pédiatrique :
- La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 µg par m^2 de surface corporelle.
- Chez les nouveau-nés et les nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale, où la substitution rapide est importante, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 µg par kg de poids corporel par jour pendant les 3 premiers mois. Par la suite, la dose doit être ajustée individuellement en fonction des résultats cliniques et biologiques (hormones thyroïdiennes et TSH).
- Chez les enfants atteints d'hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 12,5 à 50 µg par jour. La dose doit être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques et biologiques (hormones thyroïdiennes et TSH), jusqu'à ce que la dose de substitution complète soit atteinte.

CTJ : 0,02 à 0,083 € (en moyenne pour un enfant) ; 0,0165 à 0,0248 € (en moyenne pour un nouveau-né, par kg de poids corporel).
MODE D'ADMINISTRATION :
Solution buvable :
La dose journalière totale doit être prise le matin à jeun, au moins une demi-heure avant le premier repas de la journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hyperthyroïdies.
- Cardiopathies décompensées.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

RELATIVES :

- Insuffisance coronaire.
- Troubles du rythme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association. De faibles doses sont sans action et des doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes).
- L'activité et les éventuels signes d'intolérance n'apparaissent qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à 1 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Prudence en cas de :
  - hypertension artérielle,
  - insuffisance corticosurrénalienne,
  - état anorexique avec dénutrition,
  - tuberculose,
  - diabète : l'utilisation de ce médicament peut modifier l'équilibre glycémique du diabétique et donc nécessiter une augmentation de la posologie des médicaments hypoglycémiants.
- En cas d'antécédents cardiovasculaires, il est nécessaire de pratiquer une surveillance électrocardiographique.
- Chez les malades atteints de troubles coronariens ou de troubles du rythme, l'association du médicament avec une thérapeutique adéquate est conseillée et, dans ce cas, la surveillance des malades doit être particulièrement attentive.

Solution buvable :

- Ce médicament contient de l'alcool : le titre alcoolique de la solution buvable est de 24,2 % v/v, soit 203 mg d'alcool par ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Potentialise l'action des antivitamines K.
- Réduit l'action des hypoglycémiants.
- Potentialisation mutuelle avec les antidépresseurs tricycliques.
- La cholestyramine réduit l'action des hormones thyroïdiennes.
- Les inducteurs enzymatiques (phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) créent un risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens par augmentation du catabolisme de la T3 et de la T4.

  D'où précaution d'emploi :

  Surveillance des taux sériques de T3 et de T4 et adaptation au besoin de la posologie de la lévothyroxine pendant le traitement par les inducteurs enzymatiques et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Solution buvable :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

Solution injectable :

Ne pas modifier les doses au cours de la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aggravation de toute cardiopathie (angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme...).
- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire interrompre quelques jours le traitement qui sera repris à doses plus faibles.
- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Solution buvable et solution injectable :

Il se manifeste chez l'adulte par une thyrotoxicose. En cas de crise thyrotoxique, réduire considérablement les doses ou suspendre le traitement pendant quelques jours, pour le reprendre ensuite avec des doses plus faibles.

Solution buvable :

Chez l'enfant, outre la thyrotoxicose, un surdosage prolongé peut entraîner une avance de la maturation osseuse et même, durant les premiers mois de la vie, une craniosynostose prématurée.

Traitement :

Sédatifs, bêtabloquants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormones thyroïdiennes (H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues).

La L-thyroxine augmente la consommation tissulaire d'oxygène, le métabolisme de base, le rythme cardiaque.

Elle joue un rôle capital chez le jeune enfant dans le développement staturopondéral et la maturation cérébrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie de la L-thyroxine est de 6 à 7 jours.

La L-thyroxine ne passe pas la barrière placentaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Solution injectable :

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture :

Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400938112658 (1974/82, RCP rév 21.07.15) sol buv.
3400938047561 (1974/82, RCP rév 21.07.15) sol inj.

Prix : 3,72 € (solution buvable, flacon de 15 ml).

Solution buvable : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Solution injectable : Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

LUCENTIS ®
ranibizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 10 mg/ml (aqueuse, stérile, limpide ; incolore à jaune pâle) : Boîte de 1 flacon de 0,23 ml + kit d'injection contenant 1 aiguille-filtre contondante (18 G x 1½ '', 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), 1 aiguille pour injection (30 G x ½ '', 0,3 mm x 13 mm) et 1 seringue de 1 ml, avec un repère à 0,05 ml.

Solution injectable à 10 mg/ml (aqueuse, stérile, limpide ; incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie de 0,165 ml de solution stérile dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston en caoutchouc bromobutyl et d'un capuchon de la seringue consistant en un capuchon blanc, rigide, scellé, inviolable avec une extrémité en caoutchouc bromobutyl grise incluant un adaptateur Luer Lock. La seringue préremplie comprend la tige du piston et la collerette et est conditionnée dans un emballage scellé. Boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Ranibizumab * (DCI) .... 10 mg

Excipients (communs) : α, α-tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

Flacon : chaque flacon de 0,23 ml contient 2,3 mg de ranibizumab. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab.

Seringue préremplie : une seringue préremplie contient 0,165 ml, ce qui correspond à 1,65 mg de ranibizumab. Le volume extractible d'une seringue préremplie est de 0,1 ml. Ceci offre une quantité suffisante pour délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab.

* Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Lucentis est indiqué chez les adultes dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC).
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année (cf Pharmacodynamie).

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR :

Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (cf Pharmacodynamie). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF :

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de la vertéporfine.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Lucentis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle due à une NVC sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le flacon et la seringue préremplie sont à usage unique et réservés à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

Pour toute information concernant la préparation de Lucentis, cf Modalités manipulation/élimination.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Solution injectable en flacon :

Le volume contenu dans le flacon (0,23 ml) étant plus important que la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

Solution injectable en seringue préremplie :

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

Chaque seringue préremplie ne doit être utilisée que pour traiter un seul œil.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.
- Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.
- Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions liées aux injections intravitréennes :

Les injections intravitréennes, y compris celles de Lucentis, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhegmatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (cf Effets indésirables). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Lucentis. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Élévations de la pression intraoculaire :

Des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis. Des élévations prolongées de la PIO ont également été observées (cf Effets indésirables). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière (cf Effets indésirables).

Traitement bilatéral :

Les données limitées sur l'utilisation de Lucentis en traitement bilatéral (y compris des injections le même jour) ne suggèrent pas une augmentation du risque d'événements indésirables systémiques par rapport à un traitement unilatéral.

Immunogénicité :

Avec Lucentis, il existe un risque d'immunogénicité. Compte tenu du risque potentiel d'exposition systémique accrue chez les sujets ayant un OMD, une augmentation du risque de développer une hypersensibilité ne peut être exclue dans cette population de patients. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent également être informés de la nécessité de signaler cette aggravation dans la mesure où elle peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires.

Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) :

Lucentis ne doit pas être administré simultanément à d'autres traitements anti-VEGF systémiques ou oculaires.

Interruption du traitement par Lucentis :

Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire ⩾ 30 mm Hg ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien :

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement par un agent anti-VEGF de la DMLA néovasculaire et potentiellement des autres formes de NVC incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par le ranibizumab chez des patients présentant ces facteurs

de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Décollement rhegmatogène de la rétine ou trous maculaires :

Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhegmatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.

Populations chez lesquelles les données sont limitées :

Les données concernant le traitement de patients présentant un OMD dû au diabète de type 1 sont limitées. Lucentis n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients présentant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par Lucentis chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 % et présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque de données doit être pris en considération par le médecin au moment de traiter ces patients.

Il n'y a pas de données suffisantes permettant de conclure à un effet de Lucentis chez les patients présentant une OVR associée à une ischémie ayant entraîné une perte irréversible de la vision.

Chez les patients présentant une MF, les données sont limitées concernant l'effet de Lucentis chez les patients en échec de traitement par la thérapie photodynamique par la vertéporfine (vPDT). De plus, bien qu'un effet conséquent ait été observé chez les patients présentant des lésions rétrofovéolaires ou juxtafovéolaires, les données sont insuffisantes pour conclure à un effet de Lucentis chez les patients présentant une MF avec des lésions extrafovéolaires.

Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne :

Des événements systémiques dont des hémorragies non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les données concernant la sécurité du traitement chez les patients atteints d'OMD, chez les patients atteints d'œdème maculaire dû à l'OVR et chez les patients atteints de NVC secondaire à une MF et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire sont limitées. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée. Pour l'utilisation de Lucentis dans la DMLA néovasculaire et dans la MF en association à la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine, cf Pharmacodynamie

Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et Lucentis dans l'OMD et dans l'OBVR, cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie.

Dans les études cliniques portant sur le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD, l'évolution de l'acuité visuelle ou de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) chez les patients traités par Lucentis n'était pas impactée par un traitement concomitant par thiazolidinediones.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ranibizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou fœtal (cf Sécurité préclinique). L'exposition systémique au ranibizumab est attendue comme très faible après une administration oculaire, mais, compte tenu de son mécanisme d'action, le ranibizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryo-fœtotoxique. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes traitées par le ranibizumab qui envisagent une grossesse, il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la dernière administration de ranibizumab.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Lucentis est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Lucentis.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le traitement peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (cf Effets indésirables). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de Lucentis sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires le plus fréquemment rapportés après l'injection de Lucentis sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiniennes, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires le plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhino-pharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétiniennes et des cataractes traumatiques iatrogènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables observés après l'administration de Lucentis dans les études cliniques sont résumés dans la liste ci-dessous.

Liste des effets indésirables :*

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :
- Très fréquent : rhinopharyngite.
- Fréquent : infections des voies urinaires**.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : hypersensibilité.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : anxiété.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Affections oculaires :
- Très fréquent : hyalite, décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, sécrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire.
- Fréquent : dégénérescence rétinienne, affection de la rétine, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse de l'acuité visuelle, hémorragie vitréenne, affection vitréenne, uvéite, iritis, iridocyclite, cataracte, cataracte sous-capsulaire, opacification de la capsule postérieure, kératite ponctuée, abrasion de la cornée, effet Tyndall dans la chambre antérieure, vision trouble, hémorragie au point d'injection, hémorragie oculaire, conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale.
- Peu fréquent : cécité, endophtalmie, hypopyon, hyphéma, kératopathie, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, œdème cornéen, stries cornéennes, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : arthralgie.

Investigations :
- Très fréquent : augmentation de la pression intraoculaire.

* Les effets indésirables ont été définis comme des événements (survenant chez au moins 0,5 % des patients) survenus à une incidence plus élevée (d'au moins 2 %) chez les patients traités par Lucentis 0,5 mg comparativement à ceux recevant le traitement contrôlé (injection simulée ou PDT par la vertéporfine).

** Observé uniquement dans la population OMD.

Effets indésirables liés à la classe :

Au cours des études de phase III dans la DMLA néovasculaire, la fréquence globale des hémorragies non-oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les patients traités par ranibizumab. Cependant, il n'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'évènements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'évènements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais cliniques menés avec Lucentis chez les patients atteints de DMLA, de NVC, d'OMD et d'OVR et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage accidentels ont été rapportés au cours des essais cliniques dans la DMLA néovasculaire et après la mise sur le marché. Les effets indésirables associés à ces cas étaient une augmentation de la pression intraoculaire, une cécité temporaire, une baisse de l'acuité visuelle, un œdème cornéen, des douleurs cornéennes et des douleurs oculaires. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée si nécessaire par l'ophtalmologiste présent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation, Code ATC : S01LA04.

Mécanisme d'action :

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ et $VEGF_{165}$), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la myopie forte et des NVC ou à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique soit à un œdème maculaire secondaire à l'OVR.

Efficacité et sécurité cliniques :

Traitement de la DMLA néovasculaire :

Dans la DMLA néovasculaire, la tolérance et l'efficacité cliniques de Lucentis ont été évaluées dans trois études randomisées d'une durée de 24 mois, en double insu, contrôlées, comparativement à une injection simulée ou un traitement actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1323 patients (879 traités par un traitement actif et 444 par injection simulée) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude FVF2598g (MARINA), 716 patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens visibles minoritaires (« minimally classic ») ou occultes purs ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir des injections mensuelles de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou des injections simulées.

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), 423 patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens (NVC) à prédominance visible ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir des injections mensuelles de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou une PDT par vertéporfine (lors de l'injection initiale puis tous les 3 mois si l'angiographie à la fluorescéine montrait la persistance ou la réapparition d'une diffusion vasculaire).

Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 1 et dans la figure 1.

Tableau 1 : Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude dans l'étude FVF2598g (MARINA) et FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Mesure du résultat	Mois	Injection simulée (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	PDT par la vertéporfine (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) [(a)] (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Mois 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Gain ⩾ 15 lettres d'acuité visuelle (%) [(a)]	Mois 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Mois 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres)[ET] [(a)]	Mois 12	− 10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	− 9,5 (16,4)	+ 11,3 (14,6)
	Mois 24	− 14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)	− 9,8 (17,6)	+ 10,7 (16,5)

a) p < 0,01.

Figure 1 : Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), par rapport à l'acuité visuelle initiale

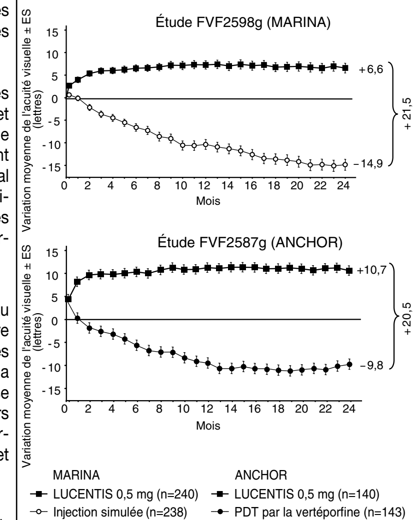

Les résultats des deux études montrent que la poursuite du traitement par le ranibizumab peut également présenter un bénéfice chez les patients ayant perdu ⩾ 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours de la première année de traitement.

Des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction visuelle rapportés par les patients ont été observés à la fois dans l'étude MARINA et l'étude ANCHOR avec le ranibizumab par rapport au groupe contrôle après évaluation par le NEI VFQ-25.

Dans l'étude FVF3192g (PIER), 184 patients présentant toutes formes de DMLA néovasculaire ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir des injections de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou des injections simulées une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. A partir du mois 14 de l'étude, les patients recevant des injections simulées avaient la possibilité de recevoir Lucentis, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par Lucentis dans l'étude PIER ont reçu en moyenne 10 traitements.

Après une augmentation initiale (suivant l'administration de doses mensuelles), l'acuité visuelle des patients a diminué en moyenne avec des administrations trimestrielles, pour revenir à la valeur initiale au mois 12 et cet effet a été conservé à 24 mois chez la plupart des patients traités par le ranibizumab (82 %). Des données limitées recueillies chez des patients du groupe injection simulée traités par Lucentis par la suite suggèrent qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle.

Les données de deux études (MONT BLANC, BPD952A2308 et DENALI, BPD952A2309) conduites après l'autorisation de mise sur le marché ont confirmé l'efficacité de Lucentis mais n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association avec Lucentis comparativement à l'administration de Lucentis en monothérapie.

Traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF :

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot F2301 (RADIANCE), contrôlée, en double insu. Dans cette étude 277 patients ont été randomisés selon un ratio 2:2:1 dans l'un des bras suivants :

- Groupe I (ranibizumab 0,5 mg, avec un schéma de retraitement basé sur un critère de « stabilisation » défini comme une stabilisation de la MAVC par rapport aux deux évaluations mensuelles précédentes).
- Groupe II (ranibizumab 0,5 mg, avec un schéma de retraitement basé sur un critère « d'activité de la maladie » défini par un trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une diffusion secondaire à des lésions liées à une NVC évalué par tomographie à cohérence optique et/ou angiographie à la fluorescéine).
- Groupe III (vPDT - les patients étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du 3ème mois).

Dans le groupe II, qui correspond à la posologie recommandée (cf Posologie/Mode d'administration), 50,9 % des patients ont nécessité 1 ou 2 injections, 34,5 % ont nécessité 3 à 5 injections et 14,7 % ont nécessité 6 à 12 injections au cours des 12 mois de l'étude. 62,9 % des patients du groupe II n'ont pas nécessité d'injections au cours du second semestre de l'étude.

Les principaux résultats de l'étude RADIANCE sont résumés dans le tableau 2 et dans la figure 2.

Tableau 2 : Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)

	Groupe I Ranibizumab 0,5 mg « stabilisation de la vision » (n = 105)	Groupe II Ranibizumab 0,5 mg « activité de la maladie » (n = 116)	Groupe III vPDT[b] (n = 55)
Mois 3			
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 3 par rapport aux valeurs initiales[a] (lettres)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Pourcentage de patients ayant gagné : ⩾ 15 lettres, ou ayant atteint ⩾ 84 lettres de la MAVC	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Mois 12			
Nombre d'injections jusqu'au mois 12 :			
- Moyenne	4,6	3,5	N/A
- Médiane	4,0	2,5	N/A
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (lettres)	+ 12,8	+ 12,5	N/A
Pourcentage de patients ayant gagné : ⩾ 15 lettres, ou ayant atteint ⩾ 84 lettres de la MAVC	53,3 %	51,7 %	N/A

a) $p < 0,00001$ comparaison avec le groupe contrôle vPDT.
b) Groupe contrôle jusqu'au mois 3. Les patients randomisés dans le groupe vPDT étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du mois 3 (dans le groupe III, 38 patients ont reçu du ranibizumab à partir du mois 3).

Figure 2 : Variation moyenne de la MAVC au cours du temps jusqu'à 12 mois (RADIANCE)

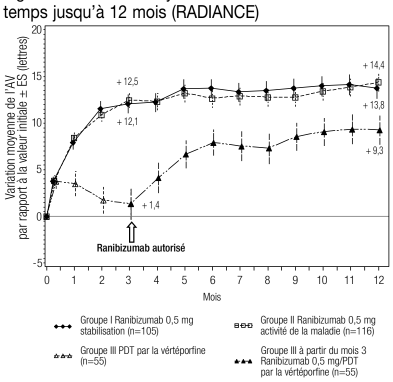

L'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine.

Dans les bras recevant le traitement par ranibizumab, des bénéfices rapportés par le patient ont été observés par rapport au bras vPDT (valeur de $p < 0,05$) en termes d'amélioration du score composite et de plusieurs sous-échelles (vision générale, vision de près, santé mentale et dépendance) du NEI VFQ-25.

Traitement de la baisse visuelle due à une NVC (autre que secondaire à une MF et à la DMLA néovasculaire) :

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot G2301 (MINERVA), contrôlée versus une injection simulée, en double insu. Dans cette étude 178 patients adultes ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir :

- du ranibizumab 0,5 mg à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques (c'est-à-dire altération de l'acuité visuelle, présence de fluide intra/sous-rétinien, hémorragie ou diffusion) ;
- une injection simulée à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie.

Au mois 2, tous les patients recevaient en ouvert du ranibizumab si besoin.

Les principaux résultats de l'étude MINERVA sont résumés dans le Tableau 3 et dans la Figure 3. Une amélioration de la vision a été observée et elle était accompagnée d'une réduction de l'épaisseur maculaire centrale sur les 12 mois.

Le nombre moyen d'injections sur les 12 mois était de 5,8 dans le bras ranibizumab versus 5,4 chez les patients du bras injection simulée qui pouvaient recevoir du ranibizumab à partir du mois 2. Dans le bras injection simulée, 7 patients sur 59 n'ont pas reçu de traitement par ranibizumab dans l'œil étudié au cours des 12 mois.

Tableau 3 : Résultats au mois 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Injection simulée (n = 59)
Variation moyenne de la MAVC au mois 2[a] par rapport aux valeurs initiales	9,5 lettres	− 0,4 lettres
Patients ayant gagné ⩾ 15 lettres par rapport à la valeur initiale ou ayant atteint 84 lettres au mois 2	31,4 %	12,3 %
Patients n'ayant pas perdu > 15 lettres par rapport à la valeur initiale au mois 2	99,2 %	94,7 %
Réduction de l'EMC[b] au mois 2[a] par rapport à la valeur initiale	77 µm	− 9,8 µm

a) Test unilatéral $p < 0,001$ comparaison avec une injection simulée.
b) EMC - épaisseur maculaire centrale.

Figure 3 : Variation moyenne de la MAVC par rapport aux valeurs initiales au cours du temps jusqu'à 12 mois (MINERVA)

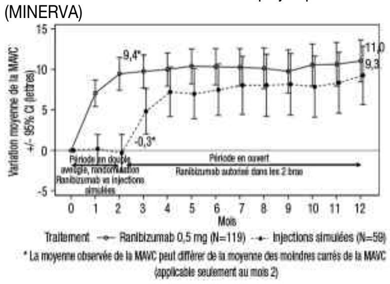

L'effet du traitement a été retrouvé à la fois sur l'ensemble des patients de l'essai et dans les sous-groupes classés selon l'étiologie initiale lors de la comparaison du ranibizumab et de l'injection simulée au mois 2 :

Tableau 4 : Effet du traitement sur l'ensemble des patients de l'essai et dans les sous-groupes classés selon l'étiologie initiale

Totalité des patients et selon les étiologies initiales	Effet du traitement par rapport à l'injection simulée [lettres]	Nombre de patients [n] (traitement + injection simulée)
Totalité des patients	9,9	178
Stries angioïdes	14,6	27
Choriorétinopathie post-inflammatoire	6,5	28
Choriorétinopathie séreuse centrale	5,0	23
Choriorétinopathie idiopathique	11,4	63
Etiologies diverses[a]	10,6	37

a) Comprend différentes étiologies rares non incluses dans les autres sous-groupes.

Dans l'étude pivotale G2301 (MINERVA), cinq adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle secondaire à une NVC ont reçu un traitement par ranibizumab 0,5 mg en ouvert à l'initiation puis un schéma thérapeutique individualisé comme pour les adultes. La MAVC s'est améliorée chez l'ensemble des cinq patients au mois 12 par rapport à la valeur initiale, allant de 5 à 38 lettres (la moyenne étant de 16,6 lettres). L'amélioration de la vision était accompagnée d'une stabilisation ou d'une réduction de l'épaisseur maculaire centrale au cours des 12 mois. Le nombre moyen d'injections de ranibizumab au cours des 12 mois dans l'œil étudié était de 3 (allant de 2 à 5). Au total, le traitement par le ranibizumab a été bien toléré.

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD :

L'efficacité et la tolérance de Lucentis ont été évaluées au cours de trois études randomisées, contrôlées et d'une durée d'au moins 12 mois. Au total, 868 patients (708 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude de phase II D2201 (RESOLVE), 151 patients ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (6 mg/ml, n = 51,10 mg/ml, n = 51) ou des injections simulées (n = 49). Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 était de + 7,8 (± 7,72) lettres dans les groupes de patients traités par ranibizumab (n = 102) comparativement à − 0,1 (± 9,77) lettres chez les patients recevant une injection simulée. Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC au mois 12 était de 10,3 (± 9,1) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab comparativement à − 1,4 (± 14,2) lettres chez les patients recevant une injection simulée (différence entre les traitements, $p < 0,0001$).

Dans l'étude de phase III D2301 (RESTORE), 345 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie et une photocoagulation au laser simulée, un traitement combiné par ranibizumab 0,5 mg et une photocoagulation au laser ou une injection simulée et une photocoagulation au laser. 240 patients, qui avaient précédemment terminé l'étude RESTORE à 12 mois, ont été inclus dans l'étude d'extension de 24 mois multicentrique en ouvert (RESTORE Extension). Les patients ont été traités par le ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (PRN) dans le même œil que celui sélectionné dans l'étude principale (D2301 RESTORE).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5 (RESTORE Extension) et la figure 4 (RESTORE).

Figure 4 : Variation moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps dans l'étude D2301 (RESTORE)

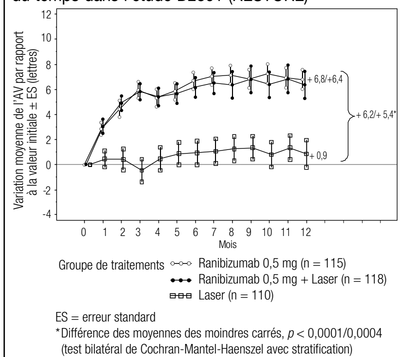

ES = erreur standard
*Différence des moyennes des moindres carrés, $p < 0,0001/0,0004$ (test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification)

L'effet à 12 mois a été retrouvé dans la plupart des sous-groupes. Cependant, les patients présentant une MAVC au début de l'étude > 73 lettres et un œdème maculaire avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure à 300 µm n'ont pas semblé tirer de bénéfice du traitement par le ranibizumab comparativement à la photocoagulation au laser.

Tableau 5 : Résultats à 12 mois dans l'étude D2301 (RESTORE) et à 36 mois dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension)

Résultats au mois 12 exprimés par rapport aux valeurs initiales dans l'étude D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 115)	Ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser (n = 118)	Photocoagulation au laser (n = 110)
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12[a] (± ET)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Variation moyenne de la MAVC au mois 12 (± ET)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Gain ⩾ 15 lettres ou MAVC ⩾ 84 lettres au mois 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Nombre moyen d'injections (mois 0 à 11)	7,0	6,8	7,3 (simulées)
Résultats au mois 36 dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) exprimés par rapport aux valeurs initiales de l'étude D2301 (RESTORE)	**Traités préalablement par ranibizumab 0,5 mg (n = 83)**	**Traités préalablement par ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser (n = 83)**	**Traités préalablement par photocoagulation au laser (n = 74)**
Variation moyenne de la MAVC au mois 24 (ET)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Variation moyenne de la MAVC au mois 36 (ET)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Gain ⩾ 15 lettres ou MAVC ⩾ 84 lettres au mois 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Nombre moyen d'injections (mois 12 à 35) *	6,8	6,0	6,5

a) $p < 0,0001$ pour les comparaisons des bras ranibizumab *vs* bras photocoagulation au laser.
n dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) est le nombre de patients avec une valeur au début de l'étude D2301 (RESTORE) (mois 0) et à la visite du mois 36.
* La proportion de patients qui n'a pas requis de traitement par ranibizumab lors de la phase d'extension était respectivement de 19 %, 25 % et 20 % dans le groupe préalablement traité par le ranibizumab, le groupe préalablement traité par le ranibizumab + laser et le groupe préalablement traité par laser.

Des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction visuelle rapportés par les patients ont été observés avec le traitement par ranibizumab (avec ou sans laser) par rapport au groupe contrôle après évaluation par le NEI VFQ-25. Pour les autres sous-échelles de ce questionnaire, aucune différence entre les traitements n'a pu être établie .

Le profil de sécurité à long terme du ranibizumab observé dans l'étude d'extension de 24 mois est en accord avec le profil de sécurité connu de Lucentis.

Dans l'étude de phase IIIb D2304 (RETAIN), 372 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir :

- du ranibizumab 0,5 mg avec une photocoagulation au laser concomitante selon un protocole « treat-and-extend » (TE),
- du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie selon un protocole TE,
- du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie selon un protocole PRN.

Dans tous les groupes, le ranibizumab a été administré mensuellement jusqu'à ce que la MAVC soit stable lors d'au moins trois évaluations mensuelles consécutives. Dans le protocole TE, le ranibizumab était administré à des intervalles de 2 - 3 mois. Dans tous les groupes, le traitement mensuel était réinstauré après une diminution de la MAVC due à la progression de l'OMD et poursuivi jusqu'à ce qu'une stabilisation de la MAVC soit de nouveau atteinte.

Le nombre de visites de traitement prévues après les 3 doses initiales, était respectivement de 13 et de 20 pour le protocole TE et le protocole PRN. Avec les deux protocoles TE, plus de 70 % des patients ont pu maintenir leur MAVC avec une fréquence moyenne de visite ⩾ 2 mois.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats de l'étude D2304 (RETAIN)

Résultat exprimé par rapport aux valeurs initiales	Ranibizumab 0,5 mg TE + laser (n = 117)	Ranibizumab 0,5 mg TE seul (n = 125)	Ranibizumab 0,5 mg PRN (n = 117)
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 (ET)	5,9 (5,5)[a]	6,1 (5,7)[a]	6,2 (6,0)
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 24 (ET)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Variation de la MAVC au mois 24 (ET)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Gain ⩾ 15 lettres ou MAVC ⩾ 84 lettres au mois 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Nombre moyen d'injections (mois 0 à 23)	12,4	12,8	10,7

a) $p < 0,0001$ pour l'évaluation de la non-infériorité du PRN.

Dans les études dans l'OMD, l'amélioration de la MAVC était accompagnée d'une réduction de la valeur moyenne de l'ECR au cours du temps dans tous les groupes de traitement.

Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR :

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRAVO et CRUISE, études randomisées, contrôlées, en double insu, ayant inclus respectivement des patients présentant une OBVR (n = 397) et une OVCR (n = 392). Dans les deux études, les patients ont reçu soit des injections de 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab, soit des injections simulées. Après 6 mois, les patients du groupe témoin ayant reçu des injections simulées ont été traités par du ranibizumab 0,5 mg.

Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans le tableau 7 et dans les figures 5 et 6.

Tableau 7 : Résultats à 6 et 12 mois (BRAVO et CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Injections simulées/ Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Injections simulées/ Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Variation moyenne de l'acuité visuelle à 6 mois[a] (lettres) [ET] (critère principal)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variation moyenne de la MAVC à 12 mois (lettres) [ET]	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Gain ⩾ 15 lettres d'acuité visuelle à 6 mois[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Gain ⩾ 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pourcentage de patients ayant reçu le traitement de secours laser au cours des 12 mois	61,4	34,4	NA	NA

a) $p < 0,0001$ pour les deux études.

Figure 5 : Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et 12 mois (BRAVO)

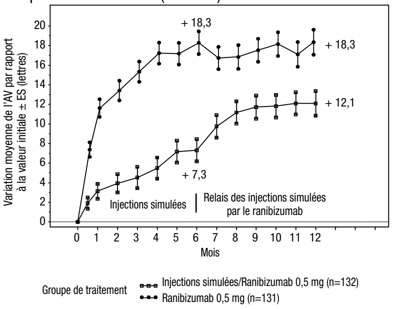

Figure 6 : Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et à 12 mois (CRUISE)

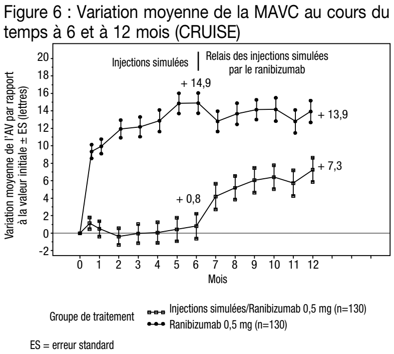

Dans les deux études, l'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction continue et significative de l'œdème maculaire, objectivée par la mesure de l'épaisseur rétinienne centrale.

Patients présentant une OVCR (étude CRUISE et étude d'extension HORIZON) : les patients traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois et qui ont par la suite reçu du ranibizumab n'ont pas atteint un gain d'acuité visuelle au mois 24 (~ 6 lettres) comparable à celui des patients ayant été traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~ 12 lettres).

Des bénéfices statistiquement significatifs rapportés par des patients relatifs aux activités liées à la vision de près et à la vision de loin mesurées à l'aide de la sous-échelle du questionnaire NEI VFQ-25 ont été observés avec le traitement par ranibizumab.

La sécurité et l'efficacité cliniques à long terme (24 mois) de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRIGHTER (OBVR) et CRYSTAL (OVCR). Dans les deux études, les patients ont reçu une dose de ranibizumab 0,5 mg selon un protocole PRN, basé sur des critères de stabilisation individualisés. BRIGHTER était une étude randomisée, contrôlée, à trois bras de traitement, évaluant le ranibizumab 0,5 mg administré en monothérapie ou associé à une photocoagulation laser adjuvante, en comparaison à la photocoagulation au laser utilisée en monothérapie. Après 6 mois, les patients du groupe traités par laser pouvaient recevoir du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie. CRYSTAL était une étude à un seul bras de traitement évaluant le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie.

Les principaux résultats des études BRIGHTER et CRYSTAL sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats à 6 et 24 mois (BRIGHTER et CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N = 180	Lucentis 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Lucentis 0,5 mg N = 356
Variation moyenne de la MAVC au mois 6[a] (lettres) [ET]	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variation moyenne de la MAVC au mois 24[b] (lettres) [ET]	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Gain ⩾ 15 lettres de la MAVC au mois 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Nombre moyen d'injections (ET) [mois 0 à 23]	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

a) p < 0,0001 pour les comparaisons dans l'étude BRIGHTER au mois 6 : Lucentis 0,5 mg *vs* Laser et Lucentis 0,5 mg + Laser *vs* Laser.

b) p < 0,0001 pour l'hypothèse nulle dans l'étude CRYSTAL selon laquelle la variation moyenne 24 mois après l'injection initiale est égale à zéro.

* Le démarrage du traitement par ranibizumab 0,5 mg était permis à partir du mois 6 (24 patients ont été traités par laser uniquement).

Dans l'étude BRIGHTER, le ranibizumab 0,5 mg associé à une photocoagulation laser adjuvante a démontré une non-infériorité par rapport au ranibizumab en monothérapie jusqu'au mois 24 par rapport à l'état initial (IC 95 % : -2,8 ; 1,4).

Dans les deux études, une diminution rapide et statistiquement significative de l'épaisseur centrale de la rétine a été observée au mois 1 par rapport à l'état initial. Cet effet s'est maintenu jusqu'au mois 24.

L'effet du traitement par le ranibizumab était similaire indépendamment de la présence d'une ischémie rétinienne. Dans l'étude BRIGHTER, les patients présentant une ischémie rétinienne (N = 46) ou ne présentant pas d'ischémie rétinienne (N = 133) et traités par ranibizumab en monothérapie ont obtenu une variation moyenne de respectivement +15,3 et +15,6 lettres au mois 24. Dans l'étude CRYSTAL, les patients présentant une ischémie rétinienne (N = 53) ou ne présentant pas d'ischémie rétinienne (N = 300) et traités par ranibizumab en monothérapie ont obtenu une variation moyenne de respectivement +15,0 et +11,5 lettres.

Dans les deux études BRIGHTER et CRYSTAL, l'effet sur l'amélioration de la fonction visuelle a été observé chez tous les patients traités par ranibizumab 0,5 mg en monothérapie indépendamment de l'ancienneté de leur maladie. Chez les patients présentant une ancienneté de leur maladie inférieure à 3 mois, une amélioration de l'acuité visuelle de 13,3 et 10,0 lettres a été observée au mois 1 ; et de 17,7 et 13,2 lettres au mois 24, pour les études BRIGHTER et CRYSTAL respectivement. Le gain correspondant en acuité visuelle chez les patients présentant une ancienneté de leur maladie supérieure ou égale à 12 mois a été de 8,6 et 8,4 lettres respectivement dans chaque étude. L'initiation du traitement au moment du diagnostic doit être envisagée.

Le profil de sécurité à long terme du ranibizumab observé dans les études sur 24 mois concorde avec le profil de sécurité connu de Lucentis.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du ranibizumab n'ont pas encore été établies dans ce groupe de patients.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lucentis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la DMLA néovasculaire, de la baisse visuelle due à l'OMD, de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR et de la baisse visuelle due à une NVC (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles, les concentrations maximales (Cmax) étant généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF (11-27 ng/ml, évaluée par un essai de prolifération cellulaire *in vitro).* La Cmax a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil. Les concentrations sériques mesurées chez un nombre limité de patients atteints d'OMD montrent qu'une exposition systémique légèrement supérieure à celle observée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ne peut être exclue. Les concentrations sériques mesurées chez les patients atteints d'OVR ont été similaires ou légèrement supérieures à celles observées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population et de la disparition du ranibizumab du sérum chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités à la dose de 0,5 mg, la demi-vie d'élimination vitréenne moyenne du ranibizumab est d'environ 9 jours. Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis 0,5 mg/œil, la Cmax sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/ml et la Cmin comprise entre 0,07 et 0,49 ng/ml. Les concentrations sériques de ranibizumab devraient être environ 90 000 fois plus faibles que les concentrations vitréennes de ranibizumab.

Patients insuffisants rénaux :

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de DMLA néovasculaire, 68 % des patients (136/200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 ml/min], 20 % modérée [30-50 ml/min] et 1,5 % sévère [< 30 ml/min]). Chez les patients atteints d'OVR, 48,2 % (253/525) présentaient une insuffisance rénale (36,4 % légère, 9,5 % modérée et 2,3 % sévère). La clairance systémique a été légèrement plus faible, mais cette différence n'a pas été cliniquement significative.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des singes cynomolgus à des doses comprises entre 0,25 mg/œil et 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.

Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec un pic 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré, qui ont également eu tendance à être dose-dépendants et qui ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'étude de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitréenne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui peut être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation sévère. Une élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.

Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération.

Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens anti-ranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.

Aucune donnée de carcinogénicité ou de mutagénicité n'est disponible.

Chez le singe, l'administration intravitréenne de ranibizumab à des femelles gestantes, ayant conduit à une exposition systémique maximale de 0,9 à 7 fois l'exposition observée en clinique, n'a pas induit de toxicité sur le développement, ni de tératogénicité, et n'a pas eu d'effet sur le poids ou la structure du placenta, bien qu'en raison de son effet pharmacologique, le ranibizumab puisse être considéré comme potentiellement tératogène et embryo-fœtotoxique.

L'absence d'effets induits par le ranibizumab sur le développement embryonnaire et fœtal est probablement due à l'incapacité du fragment Fab à traverser le placenta. Un cas avec des concentrations sériques élevées de ranibizumab chez la mère et la présence de ranibizumab dans le sérum fœtal a toutefois été décrit, ce qui semble indiquer que les anticorps anti-ranibizumab (contenant la région Fc) ont agi comme une protéine de transport pour le ranibizumab, en diminuant ainsi son élimination du sérum maternel et en permettant son transfert placentaire. Étant donné que les études de développement embryofœtal ont été menées chez des femelles gestantes saines et que des états pathologiques (tels que le diabète) peuvent modifier la perméabilité du placenta pour le fragment Fab, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Solution injectable en flacon + kit d'injection :

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à température ambiante (25 °C) pendant une durée maximale de 24 heures.

Solution injectable en seringue préremplie :

Conserver la seringue préremplie dans son emballage fermé dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, l'emballage scellé pourra être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C jusqu'à 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution injectable en flacon :

Le flacon, l'aiguille pour injection, l'aiguille-filtre et la seringue sont seulement à usage unique. Une réutilisation peut conduire à une infection ou à une autre maladie/blessure. Tous les composants sont stériles. Tout composant dont l'emballage présente des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage du composant reste intact.

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne, respecter les instructions suivantes :

- Avant de prélever le contenu du flacon, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée.
- Fixer l'aiguille-filtre de 5 µm (18 G x 1½ '', 1,2 mm x 40 mm, fournie dans la boîte) sur la seringue de 1 ml (fournie dans la boîte) en utilisant une technique aseptique. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon.
- Prélever la totalité du liquide en maintenant le flacon en position droite, légèrement inclinée pour faciliter le prélèvement complet.
- Lors du prélèvement, veiller à tirer suffisamment sur la tige du piston pour vider complètement l'aiguille-filtre.
- Laisser la pointe de l'aiguille-filtre dans le flacon et séparer la seringue de l'aiguille-filtre. L'aiguille-filtre doit être jetée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
- Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille pour injection (30 G x ½ '', 0,3 mm x 13 mm, fournie dans la boîte) sur la seringue.
- Retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille pour injection sans séparer l'aiguille de la seringue.
  Note : Tenir l'aiguille pour injection par le raccord lors du retrait du capuchon.
- Expulser avec précaution l'air en même temps que l'excédent de solution et ajuster la dose au repère 0,05 ml sur la seringue. La seringue est prête pour l'injection.
  Note : Ne pas essuyer l'aiguille pour injection. Ne pas tirer à nouveau sur le piston.

Après l'injection, ne pas remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jeter la seringue utilisée avec l'aiguille dans un container pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.

Solution injectable en seringue préremplie :

La seringue préremplie est seulement à usage unique. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est endommagé. La stérilité de la seringue préremplie ne peut être garantie que si l'emballage reste scellé. Ne pas utiliser la seringue préremplie si la solution a changé de couleur, est trouble ou contient des particules.

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille stérile pour injection de 30 G x ½" doit être utilisée.

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne, veuillez respecter les instructions d'utilisation :

Introduction :

Lire attentivement les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie. La seringue préremplie est seulement à usage unique. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser le produit si l'emballage est endommagé. L'ouverture de l'emballage scellé et toutes les étapes ultérieures doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie.

Note : le volume doit être ajusté au repère correspondant à la dose de 0,05 ml.

Description de la seringue préremplie :

Figure 1

Préparation :

- 1. S'assurer que la boîte contient une seringue préremplie stérile dans un emballage scellé.
- 2. Décoller le film protecteur de l'emballage contenant la seringue et, de manière aseptique, retirer la seringue avec précaution.

Vérifier la seringue :

- 3. Vérifier que :
  - le capuchon de la seringue n'est pas détaché de l'extrémité Luer Lock,
  - la seringue n'est pas endommagée,
  - la solution est limpide, incolore à jaune pâle et ne contient pas de particules.
- 4. Si l'un des points ci-dessus n'est pas correct, jeter la seringue préremplie et en utiliser une nouvelle.

Retirer le capuchon de la seringue :

- 5. Casser (ne pas tourner ou tordre) le capuchon de la seringue (voir Figure 2).
- 6. Jeter le capuchon de la seringue (voir Figure 3).

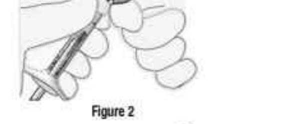

Figure 2

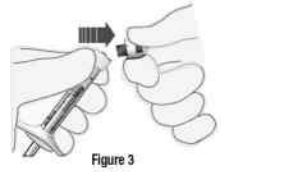

Figure 3

Attacher l'aiguille :

- 7. Fixer solidement une aiguille stérile pour injection de 30G x ½" sur la seringue en la vissant fermement sur l'extrémité Luer Lock (voir Figure 4).
- 8. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe de l'aiguille (voir Figure 5).

Note : ne jamais essuyer l'aiguille.

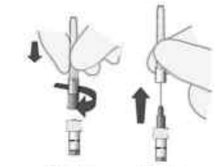

Figure 4 Figure 5

Chasser les bulles d'air :

- 9. Tenir la seringue en position verticale.
- 10. Si des bulles d'air sont présentes, tapoter doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface (voir Figure 6).

Figure 6

Ajuster la dose :

- 11. Tenir la seringue à la hauteur des yeux et pousser délicatement le piston jusqu'à aligner **le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc** avec le trait de dose (voir Figure 7). Ceci permettra d'expulser l'air et l'excès de solution et d'ajuster la dose au repère 0.05 ml.

Note : la tige du piston n'est pas attachée à la butée en caoutchouc afin d'éviter que de l'air ne soit aspiré dans la seringue.

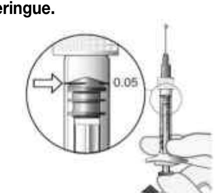

Figure 7

Injecter :

La procédure d'injection doit être réalisée dans des conditions d'asepsie.

- 12. L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire.
- 13. Injecter lentement jusqu'à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 ml.
- 14. Un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.
- 15. Après l'injection, ne pas remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jeter la seringue utilisée avec l'aiguille dans un container pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM EU 1/06/374/001 ; CIP 3400937810159 (2007, RCP rév 14.11.16) 1 flacon + kit d'injection.
EU 1/06/374/003 ; CIP 3400927671197 (2014, RCP rév 14.11.16) 1 seringue préremplie.

Prix : 738,40 € (1 flacon + kit d'injection).
738,40 € (1 seringue préremplie).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 100 % chez l'adulte dans les indications suivantes :

- Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.
- Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF).

Collect.

Non Remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) » si elle est secondaire à toute autre cause qu'une myopie forte (demande d'admission à l'étude).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

LUDEAL ® Gé

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 0,15 mg/0,03 mg (blanc) : Boîtes de 1 ou de 3 plaquettes de 21 comprimés.

COMPOSITION	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,15 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,03 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, amidon de maïs, lactose monohydraté, carmellose sodique, povidone K 30, macrogol 6000, copovidone, dioxyde de titane (E 171), carbonate de calcium, saccharose.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Ludéal Gé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Ludéal Gé en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

CTJ : 0,07 € (1 plaquette) ; 0,06 € (3 plaquettes).

Début de traitement par Ludéal Gé 0,15 mg/0,03 mg, comprimé enrobé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné [CHC], anneau vaginal ou dispositif transdermique [patch]) :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Ludéal Gé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le *post-partum* immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple : un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.
  1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
  2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus : Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TEVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
  - prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
  - intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) ;
  - affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) ;
  - prédisposition connue, héréditaire ou acquise à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ;
  - antécédents de migraines avec signes neurologiques focaux ;
  - risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (par exemple tumeurs des organes génitaux ou du sein).
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.
- Ludéal Gé est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (cf Interactions).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous la pertinence d'un traitement par Ludéal Gé doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Ludéal Gé doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel (incluant Ludéal Gé), sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Ludéal Gé doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Ludéal Gé, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus**.

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du levonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2.3 à 3.6

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

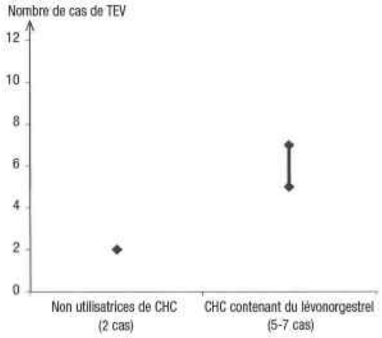

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez les utilisatrices d'un CHC dans d'autres vaisseaux sanguins p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Ludéal Gé est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Ludéal Gé n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complication thrombo-embolique artérielle ou d'accident cérébro-vasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Ludéal Gé est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications) :

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Ludéal Gé et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de **cancer du col de l'utérus** chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de **cancer du sein** chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)**, et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :

Chez les femmes présentant un angioœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/diabète :

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :

La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Ludéal Gé, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Ludéal Gé comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :

- **Millepertuis** : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- **Dasabuvir** : augmentation de l'hépatotoxicité.
- **Ombitasvir + paritaprévir** : augmentation de l'hépatotoxicité.

Déconseillées :

- **Inducteurs enzymatiques** : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; efavirenz ; névirapine : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- **Lamotrigine** (voir aussi ci-dessous Associations nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- **Modafinil** : risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- **Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir** (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, et tipranavir) : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- **Topiramate** : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- **Vémurafénib** : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- **Pérampanel** : pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- **Ulipristal** : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- **Bosentan** : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- **Griséofulvine** : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- **Lamotrigine** : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- **Rufinamide** : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- **Elvitégravir** : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- **Aprépitant** : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- **Bocéprévir** : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- **Télaprévir** : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

A prendre en compte :

- **Étoricoxib** : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ludéal Gé n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Ludéal Gé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux.

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thrombo-emboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de système organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA07).

Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique.

Indice de Pearl : 0,1 pour cent années femmes.

L'efficacité contraceptive de Ludéal Gé résulte de trois actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :

L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.

Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.

La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.

L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés est formée, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.

Lévonorgestrel :

Le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est totalement biodisponible.

Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteint en 30 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A, suivie d'une glucuronidation. Environ 60 % du lévonorgestrel sont excrétés dans les urines, contre 40 % dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935673169 (2001, RCP rév 16.03.17) 1 plaq.
3400935673220 (2001, RCP rév 16.03.17) 3 plaq.

Prix : 1,47 € (boîte de 1 plaquette).
3,79 € (boîte de 3 plaquettes).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 € (1 plaquette), 3,79 € (3 plaquettes). Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

LUDIOMIL ® 25 mg et 75 mg comprimé

maprotiline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg (beige rosé) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé pelliculé à 75 mg (rouge brunâtre, rond, légèrement convexe, aux bords biseautés, avec l'impression « F/S » et une barre de cassure sur une face du comprimé) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées de 14.

COMPOSITION

Comprimé à 25 mg : *p cp*
Maprotiline (DCI) chlorhydrate .... 25 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, phosphate neutre de calcium, acide stéarique. *Pelliculage :* hypromellose, polysorbate 80, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune.

Excipient à effet notoire : lactose.

Comprimé à 75 mg : *p cp*
Maprotiline (DCI) chlorhydrate .... 75 mg

Excipients : lactose monohydraté, phosphate tricalcique, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, acide stéarique, stéarate de magnésium, hypromellose, polysorbate 80, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser les dosages adaptés de comprimés (25 ou 75 mg), en fonction de la dose journalière prescrite.

DÉPRESSION :

Posologie :

La posologie recommandée est comprise entre 75 et 150 mg par jour.

La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg (en 1 à 3 prises par jour).

Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces. Une adaptation individuelle est alors possible si nécessaire par augmentation progressive des doses dans la fourchette des doses recommandées (75 à 150 mg par jour). Les doses quotidiennes supérieures à 150 mg sont déconseillées.

Mode d'administration :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

La prise la plus importante peut être donnée le soir pour faciliter le sommeil.

Durée de traitement :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

Arrêt du traitement :

Un arrêt brutal ou une réduction brutale des doses doivent être évités du fait de la survenue possible de symptômes de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Populations à risque :

Sujet âgé :

Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (cf Pharmacocinétique).

L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).

Insuffisants hépatiques et rénaux :

Il convient de diminuer la posologie (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Ludiomil doit être administré avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée mais ne doit pas être administré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Ludiomil doit être administré avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée mais ne doit pas être administré chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Enfants et adolescents :

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans). L'utilisation de la maprotiline est de ce fait déconseillée chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être** prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la maprotiline ou à l'un des excipients, possibilité de sensibilité croisée aux antidépresseurs tricycliques.
- Trouble convulsif ou seuil épileptogène bas (par ex. en cas d'atteinte cérébrale d'étiologies diverses, d'alcoolisme).
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Infarctus du myocarde récent, troubles de la conduction cardiaque y compris syndrome du QT long congénital.
- Intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques ou aux psychotropes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

En cas de virage maniaque franc, le traitement par la maprotiline sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :

L'utilisation de la maprotiline est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires.

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient. Ludiomil doit être prescrit à la plus faible dose compatible avec la bonne prise en charge du patient, afin de réduire le risque de surdosage.

Antiarythmiques :

Les antiarythmiques sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6, comme la quinidine et la propafénone, et ne doivent pas être utilisés en association avec Ludiomil. Les effets anticholinergiques de la quinidine peuvent produire une synergie dose-dépendante avec Ludiomil.

Convulsions :

Les antidépresseurs comme la maprotiline sont connus pour abaisser le seuil épileptogène et favoriser la survenue de convulsions notamment chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, en cas d'administration concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène (cf Interactions : la liste des substances concernées), lors de l'interruption brutale d'un traitement concomitant par benzodiazépines, en cas d'électroconvulsivothérapie ou lors du dépassement de la posologie recommandée de Ludiomil. Dans tous ces cas, il est prudent de renforcer la surveillance clinique ou électrique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement. Bien que le lien de causalité n'ait pas été établi, le risque de convulsions peut être réduit par l'utilisation d'une faible posologie initiale, le maintien de la posologie initiale pendant 2 semaines puis l'augmentation progressive par petits paliers, le maintien de la dose d'entretien au niveau efficace minimal, l'ajustement prudent ou le fait d'éviter un traitement concomitant avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène (par ex. phénothiazines, rispéridone) ou la réduction rapide des benzodiazépines.

Affections cardiaques et vasculaires :

La maprotiline doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'affections cardiovasculaires telle que : cardiopathie ischémique, arythmie, insuffisance cardiaque et/ou cardiomyopathie.

Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial et de contrôler régulièrement la pression artérielle chez les patients âgés ou sensibles à l'hypotension orthostatique.

Autres effets psychiatriques :

Chez certains patients prédisposés ou ayant des antécédents, des troubles psychiatriques peuvent être observés au cours du traitement par antidépresseurs tricycliques : une augmentation paradoxale de l'anxiété (plus prononcée les premiers jours de traitement et persistant généralement les 2 premières semaines), une activation de la psychose chez des patients schizophrènes, des épisodes hypomaniaques ou maniaques chez des patients souffrant de troubles bipolaires. Il pourra être nécessaire de réduire la posologie de Ludiomil ou d'arrêter le traitement et d'administrer un agent antipsychotique.

L'utilisation concomitante de neuroleptiques (par ex. phénothiazines, rispéridone) peut entraîner l'augmentation des taux de maprotiline plasmatiques, la réduction du seuil épileptogène et des convulsions (cf Interactions).

Les patients prenant Ludiomil doivent être avertis que leur réponse à l'alcool est susceptible de s'accentuer.

Numération de globules blancs :

Quelques rares cas d'agranulocytoses ont été rapportés chez des patients sous Ludiomil. Une surveillance régulière de la numération formule sanguine ainsi que des symptômes évocateurs (fièvre, maux de gorge...) est recommandée, en particulier au cours des premiers mois de traitement.

Anesthésie :

Avant toute anesthésie générale ou locale, l'anesthésiste doit être informé que le patient est sous traitement par Ludiomil.

Groupes particuliers de patients et traitement au long cours :

Il convient d'être prudent chez les patients présentant une constipation chronique, la maprotiline pouvant favoriser un iléus paralytique, notamment chez les patients âgés ou alités. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de constipation.

Une augmentation des caries dentaires a été signalée chez des patients traités au long cours par antidépresseurs. Des contrôles dentaires réguliers sont donc recommandés.

Une diminution de la sécrétion lacrymale et l'accumulation de sécrétions mucoïdes dues aux propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques, peuvent entraîner des lésions de l'épithélium cornéen chez les porteurs de lentilles de contact.

Ce médicament est déconseillé en association avec la clonidine et la guanfacine, les sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine administrées par voie parentérale) (cf Interactions).

La prudence est recommandée chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie et en cas de prise concomitante d'antithyroïdiens. En effet, une intensification des effets cardiaques indésirables peut survenir.

En ce qui concerne son association à une surdose mortelle, il a été rapporté que Ludiomil est comparable à d'autres antidépresseurs.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La maprotiline doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits,
- dans les insuffisances hépatique et rénale, en raison du risque de surdosage (cf Pharmacocinétique).

Arrêt du traitement :

L'arrêt brutal du traitement ou la réduction brutale de la dose doivent être évités en raison des effets indésirables possibles. Si la décision est prise d'arrêter le traitement, celui-ci doit être diminué très progressivement, aussi rapidement que possible, mais en tenant compte du fait que l'arrêt brutal peut être associé à certains symptômes (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ; cf Effets indésirables : Symptômes de sevrage.

DC INTERACTIONS

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alphabloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Clonidine et guanfacine (décrit pour la désipramine et l'imipramine) : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- Sympathomimétiques alpha et bêta (voies IM et IV) (adrénaline, dopamine, noradrénaline, norépinéphrine) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline) : augmentation des concentrations plasmatiques de la maprotiline avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables. Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.
- Adrénaline (voie buccodentaire ou sous-cutanée) : troubles du rythme ventriculaires graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple, moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure, chez l'adulte.

Associations à prendre en compte :

- Médicaments abaissant la pression artérielle : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêtabloquant dans l'insuffisance cardiaque : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncope.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.
- Baclofène : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, les résultats des données semblent exclure un risque malformatif particulier des antidépresseurs imipraminiques, mais pour la maprotiline, les données sont limitées. Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :

- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnée, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de la maprotiline est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

La maprotiline est excrétée dans le lait. La dose estimée reçue par l'enfant et les effets chez le nouveau-né allaité ne sont pas connus. En conséquence, le traitement est à éviter pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Pas de recommandations particulières.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients prenant Ludiomil doivent être avertis qu'une vision floue, des étourdissements, une somnolence et d'autres symptômes du système nerveux central (cf Effets indésirables) peuvent survenir, auxquels cas les patients ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines ou entreprendre d'autres activités potentiellement dangereuses. Les patients doivent également être avertis que la consommation d'alcool ou d'autres médicaments est susceptible de renforcer ces effets.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables découle des propriétés pharmacologiques anticholinergiques, adrénolytiques et centrales de la maprotiline (cf Pharmacodynamie). Les patients âgés sont particulièrement sensibles à ces effets.

Il peut être difficile de distinguer certains effets indésirables de certains symptômes de la dépression tels que fatigue, troubles du sommeil, agitation, anxiété, constipation ou sécheresse de la bouche.

Certains effets sont liés à la nature même de la maladie dépressive : levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ; inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ; réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ; manifestations paroxystiques d'angoisse.

Les effets indésirables sont classés par catégorie de fréquence, les plus fréquents d'abord, en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Très rare	Leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, thrombopénie
Affections endocriniennes	
- Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Très fréquent	Augmentation de l'appétit, prise de poids anormale
- Très rare	Hyponatrémie. Ces cas sont généralement dus à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
Affections psychiatriques	
- Fréquent	Nervosité, anxiété, agitation
- Fréquence indéterminée	Manie, hypomanie, troubles de la libido, agressivité, troubles du sommeil, insomnie, cauchemars, délire, confusion, hallucinations (en particulier chez les patients âgés), trouble psychotique, dépersonnalisation, idées et comportements suicidaires *
Affections du système nerveux	
- Très fréquent	Sédation, somnolence, sensations vertigineuses, tremblements
- Rare	Convulsions
- Fréquence indéterminée	Céphalées, myoclonies, troubles de la mémoire, troubles de la concentration, paresthésies, dysarthrie, akathisie, ataxie, dyskinésie, coordination anormale, syncope, dysgueusie.
Affections oculaires	
- Fréquent	Vision floue, troubles de l'accommodation
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
- Fréquence indéterminée	Acouphènes
Affections cardiaques	
- Fréquent	Tachycardie sinusale, palpitations
- Fréquence indéterminée	Troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées)
Affections vasculaires	
- Fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées congestives
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Très rare	Pneumopathie interstitielle, bronchospasme, alvéolite allergique avec ou sans éosinophilie, obstruction nasale

Affections gastro-intestinales	
- Très fréquent - Fréquent - Fréquence indéterminée	Sécheresse de la bouche, constipation Nausées, vomissements Stomatite, caries dentaires
Affections hépatobiliaires	
- Très rare	Hépatite cytolytique ou cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Fréquent - Très rare - Fréquence indéterminée	Éruption cutanée morbiliforme ou maculopapuleuse avec ou sans prurit, hyperhidrose, prurit Vascularite cutanée, alopécie, syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë, érythème polymorphe, purpura Réaction de photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires	
- Fréquent - Très rare	Troubles de la miction Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Très rare - Fréquence indéterminée	Hypertrophie mammaire (gynécomastie), galactorrhée Problèmes d'érection, dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Fréquent - Fréquence indéterminée	Bouffées de chaleur Fatigue, pyrexie, œdème
Explorations	
- Fréquent - Fréquence indéterminée	Tests de la fonction hépatique anormaux Électrocardiogramme anormal, augmentation de la tension artérielle, électroencéphalogramme anormal, allongement de l'espace QT de l'électrocardiogramme

* Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par maprotiline ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il a été signalé que les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques pouvaient produire des arythmies cardiaques. Une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointe ont été signalées à de rares occasions chez des patients traités par Ludiomil ; certains de ces cas se sont avérés mortels.

Symptômes de sevrage :

L'arrêt du traitement par la maprotiline, particulièrement quand il est brutal, peut entraîner des symptômes de sevrage. Ont été notamment observés : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, troubles du sommeil, anxiété, nervosité, céphalées, malaises. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de maprotiline lorsque le traitement n'est plus nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fractures :

Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans ou plus ont montré un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme qui en est à l'origine demeure inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La toxicité aiguë de la maprotiline est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques. En raison de sa structure tétracyclique, cette molécule n'est pas détectée par les méthodes usuelles de recherche des tricycliques.

Signes et symptômes :

En cas de surdosage volontaire ou accidentel impliquant des doses de l'ordre de 10 mg/kg chez l'adulte, 5 mg/kg chez l'enfant, on peut observer des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement des troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi que l'apparition ou le renforcement de symptômes anticholinergiques, un état confusionnel, des convulsions ou un coma (parfois retardé).

Prise en charge et traitement :

Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de limiter l'absorption par l'administration de charbon activé (administration pouvant être répétée en raison du cycle entéro-hépatique) voire par un lavage gastrique, si le patient est intubé.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance neurologique (coma souvent peu profond, mouvements anormaux, agitation, convulsions parfois précoces...), hémodynamique et électrocardiographique, pouvant être prolongée sur plusieurs jours en fonction de la persistance de signes de gravité (coma, convulsions, élargissement du QRS à l'ECG, troubles du rythme ventriculaire, hypotension artérielle voire collapsus, complications respiratoires) et/ou de signe d'imprégnation (pouvant se limiter à des troubles anticholinergiques dont l'un des plus constants est la tachycardie sinusale).

Il n'existe aucun antidote spécifique. Les convulsions seront traitées par administration de benzodiazépines. L'élargissement du QRS > 0,12 seconde nécessite l'administration de bicarbonate de sodium molaire avec une surveillance attentive de la kaliémie. L'administration de flumazénil (antidote des intoxications par benzodiazépines fréquemment associées) ou de physostigmine est déconseillée en raison du risque de convulsions. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale sont inefficaces.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine (code ATC : N06AA21).

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline dont la transmission synaptique est facilitée. L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables. Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité de la maprotiline est très variable d'un sujet à l'autre (de 45 à 95 % environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique éventuellement important, la biodisponibilité de la maprotiline peut ainsi être réduite après administration par voie orale d'environ 50 % au maximum par rapport à l'administration parentérale.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 8 à 24 heures après l'administration.

Distribution :

Le volume de distribution est élevé, en moyenne de 25 l/kg. La clairance totale plasmatique de la maprotiline, calculée après administration intraveineuse, est de 1,1 l/min.

La maprotiline traverse la barrière hémato-encéphalique ainsi que le placenta et passe dans le lait maternel.

Liaison aux protéines plasmatiques :

La liaison aux protéines est importante et proche de 90 %.

Métabolisme :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques après captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique :

- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min),
- le très faible pourcentage de composés actifs retrouvés dans les urines.

Le métabolisme hépatique de la maprotiline concerne plus de 95 % de la dose administrée.

Le principal métabolite de la maprotiline est la desméthylmaprotiline, composé actif, à la suite d'une réaction catalysée principalement par le CYP2D6 et accessoirement par le CYP1A2. Les concentrations plasmatiques de desméthylmaprotiline restent toujours inférieures à celles de la maprotiline. La suite du schéma métabolique de la maprotiline et de la desméthylmaprotiline s'opère par conjugaison avec l'acide glucuronique, formant des métabolites hydrosolubles éliminés dans les urines ou la bile.

Élimination :

Seulement 2 % de la dose administrée de maprotiline s'éliminent sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie plasmatique de la maprotiline est d'environ 45 heures. Également, 1 % de la dose est éliminé sous forme de desméthylmaprotiline.

La majorité des produits éliminés sont des glycuroconjugués des métabolites primaires (75 %), les deux tiers étant éliminés par voie urinaire et environ un tiers par les fèces.

Relation concentration/activité :

Pour la maprotiline, la fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 180 et 400 ng/ml. En pratique courante, le dosage plasmatique de la maprotiline n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique.

Toutefois, on distingue 2 groupes de malades pour lesquels le monitoring des concentrations plasmatiques peut être souhaitable :

- les patients à risque : sujet âgé, pathologie cardiaque, hépatique, rénale, enfant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- les patients résistant au traitement ou chez lesquels les effets indésirables sont marqués ou encore polymédiqués (cf Interactions).

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre et de la demi-vie. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisants hépatiques et rénaux : il convient de diminuer la posologie de la maprotiline.

Linéarité/Non-linéarité :

Bien que les concentrations varient significativement d'une personne à l'autre, des taux stables de maprotiline sont directement proportionnels à la dose utilisée.

Insuffisance hépatique :

Étant donné que le médicament est principalement éliminé par métabolisation, un impact significatif sur la clairance du médicament est normalement attendu chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique). La maprotiline est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Sensibilité ethnique :

Bien que l'impact de la sensibilité ethnique sur la pharmacocinétique de la maprotiline n'ait pas été étudié de façon approfondie, la métabolisation de la maprotiline est régie par des facteurs génétiques, qui entraînent suivant les cas une métabolisation faible ou importante du médicament.

Métaboliseurs lents ou ultrarapides concernant le CYP2D6 :

Chez les personnes ayant un phénotype de métaboliseur lent pour le CYP2D6 (5 à 10 % de la population caucasienne), l'exposition à la maprotiline est normalement 270 % plus élevée environ que chez les personnes ayant un phénotype de métaboliseur rapide, ce qui renforce et prolonge l'effet pharmacologique chez ces patients.

En dépit de l'absence de rapports concernant la pharmacocinétique de la maprotiline et de la desméthylmaprotiline chez les personnes ayant un phénotype de métaboliseur ultrarapide, on considère que la métabolisation de la maprotiline et de la desméthylmaprotiline est accélérée chez ce type de patients. L'effet de Ludiomil est probablement réduit chez ces personnes et un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques conventionnelles de toxicité aiguë et chronique, génotoxicité, cancérogenèse, tératogenèse et toxicité sur la reproduction conduites avec la maprotiline n'ont révélé aucun risque potentiel pour l'homme. La maprotiline est un puissant irritant cutané. Les effets observés au cours des études précliniques l'ont été à des doses suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme pour être non pertinents au plan clinique.

A l'exception des effets irritants cutanés de la maprotiline, les effets indésirables survenus au cours des études précliniques n'ont été observés qu'aux fortes doses. Ils ont été attribués à l'activité pharmacologique de la maprotiline.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931402336 (1973/94, RCP rév 28.08.17) cp 25 mg.
3400932229130 (1977, RCP rév 22.05.17) cp 75 mg.

Mis sur le marché en 1974 (comprimé à 25 mg) et en 1979 (comprimé à 75 mg).

Prix : 4,59 € (50 comprimés à 25 mg).
8,15 € (28 comprimés à 75 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Amdipharm Ltd, Temple Chambers, 3 Burlington Road, Dublin 4, Irlande.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

LUMALIA voie orale

cyprotérone, éthinylestradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

LUMIGAN®

bimatoprost

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,1 mg/ml et à 0,3 mg/ml (incolore) : Flacons de 3 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p ml
Bimatoprost	0,1 mg
ou	0,3 mg

Excipients (communs) : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée.

Excipient à effet notoire (chlorure de benzalkonium) : 0,2 mg/ml (collyre à 0,1 mg/ml) ; 0,05 mg/ml (collyre à 0,3 mg/ml).

DC INDICATIONS

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil, ou les yeux, atteint(s), une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Lumigan chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale :

Lumigan n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique bénigne ou des taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, aucun effet délétère sur la fonction hépatique n'a été observé avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost sur 24 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations de chacun d'entre eux.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Lumigan 0,1 mg/ml et Lumigan 0,3 mg/ml sont contre-indiqués chez les patients ayant présenté précédemment des effets indésirables suspectés d'être liés au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Oculaires :

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que Lumigan est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a pu être observé chez les patients traités par Lumigan. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement permanente. La modification de la pigmentation est due à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à un nombre accru de mélanocytes. Les effets à long terme de l'augmentation de la pigmentation de l'iris ne sont pas connus. Les modifications de la couleur de l'iris observées avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent ne pas être visibles avant plusieurs mois ou plusieurs années. Habituellement, la pigmentation brune autour des pupilles s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'iris, et la totalité ou une partie de l'iris prend une couleur brunâtre. Le traitement paraît ne pas affecter les nævi et les éphélides de l'iris. L'incidence de l'hyperpigmentation de l'iris après 12 mois de traitement par un collyre contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost était de 0,5 %. Avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost, l'incidence qui était de 1,5 % à 12 mois (cf Effets indésirables, tableau 2) n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. On a constaté que la pigmentation des tissus périorbitaux était réversible chez certains patients.

Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment (≥ 1/1000 à < 1/100) après traitement par le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. En conséquence, Lumigan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire (par exemple : patients aphaques, pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure).

De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. Lumigan doit être utilisé avec précaution par les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes (par exemple Herpes simplex) ou d'uvéite/iritis.

Lumigan n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, un glaucome néovasculaire et inflammatoire, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit.

Cutanées :

Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution Lumigan avec la peau. Il est donc important d'appliquer Lumigan selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau.

Respiratoires :

Lumigan n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire. Bien que les données disponibles chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de BPCO soient limitées, des cas d'exacerbation de l'asthme, de la dyspnée et de la BPCO, ainsi que la survenue de crises d'asthme, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La fréquence de ces symptômes est indéterminée. Les patients atteints de BPCO, asthmatiques ou dont la fonction respiratoire est

altérée en raison d'autres affections doivent être traités avec précaution.

Cardiovasculaires :

Lumigan n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Il y a eu un nombre limité de rapports spontanés de cas de bradycardie ou d'hypotension lors de l'utilisation du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. Lumigan doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse.

Informations complémentaires :

Dans des études portant sur le bimatoprost 0,3 mg/ml chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost (c'est-à-dire à plus d'une dose par jour) peut diminuer l'effet de réduction de la pression intraoculaire (cf Interactions). Les patients chez qui Lumigan est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent de ce fait être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire.

Lumigan 0,1 mg/ml et Lumigan 0,3 mg/ml contiennent un conservateur, le chlorure de benzalkonium (200 ppm pour Lumigan 0,1 mg/ml et 50 ppm pour Lumigan 0,3 mg/ml), qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration.

Le chlorure de benzalkonium, communément utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, peut être à l'origine de kératites ponctuées superficielles et/ou d'une kératopathie ulcérative toxique.

Comme Lumigan 0,1 mg/m contient 200 ppm de chlorure de benzalkonium (quatre fois la concentration du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost), il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne et/ou chez les patients prenant plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium. En outre, une surveillance est nécessaire lors d'une utilisation prolongée chez ces patients.

Comme Lumigan 0,3 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium, une surveillance est nécessaire pour un traitement répété ou prolongé chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne.

Des kératites bactériennes associées à l'utilisation de conditionnements multidoses de produits ophtalmiques topiques ont été signalées. Ces conditionnements avaient été accidentellement contaminés par les patients, qui, dans la plupart des cas, présentaient une pathologie oculaire sous-jacente. Chez les patients qui présentent une atteinte de la surface épithéliale oculaire, le risque de développer une kératite bactérienne est plus élevé.

Les patients doivent recevoir des instructions afin d'éviter que l'embout du flacon n'entre en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes, pour éviter une lésion de l'œil ou une contamination de la solution.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune interaction n'est attendue chez l'homme, car les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/ml) après administration par voie ophtalmique du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. Le bimatoprost est transformé par différentes voies métaboliques, mais aucun effet sur les enzymes impliqués dans le métabolisme hépatique n'a été observé dans les études précliniques.

Dans les études cliniques, le collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost a été utilisé simultanément avec plusieurs bêtabloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions.

En dehors des bêtabloquants à usage local, l'association de Lumigan avec d'autres agents antiglaucomateux n'a pas été étudiée dans le traitement du glaucome.

L'effet de réduction de la pression intraoculaire exercé par les analogues des prostaglandines (par exemple Lumigan) risque d'être moindre s'ils sont utilisés avec d'autres analogues des prostaglandines chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées (cf Sécurité préclinique).

Lumigan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Des essais sur des animaux ont mis en évidence un passage du bimatoprost dans le lait. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Lumigan doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets du bimatoprost sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lumigan a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lumigan 0,1 mg/ml :

Dans l'étude clinique de phase III menée sur 12 mois, environ 38 % des patients traités par Lumigan 0,1 mg/ml ont eu des effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperhémie conjonctivale survenant chez 29 % des patients ; la plupart du temps, l'hyperhémie était minime à légère et de nature non inflammatoire. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques sur Lumigan 0,1 mg/ml collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave.

Les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; de fréquence indéterminée (qui ne peut pas être évaluée sur la base des données disponibles) sont classés dans le tableau 1 conformément aux classes de systèmes organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Classe de systèmes organes Fréquence/Effet indésirable	
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale
Fréquent	Kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière
Peu fréquent	Asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière
Indéterminée	Pigmentation palpébrale, œdème maculaire, modifications périorbitaires et palpébrales y compris approfondissement du sillon palpébral, sécheresse oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Indéterminée	Asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Hyperpigmentation de la peau, hypertrichose
Peu fréquent	Sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Irritation du site d'instillation
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réaction d'hypersensibilité incluant des signes et des symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique

Dans les études cliniques, plus de 1800 patients ont été traités par Lumigan 0,3 mg/ml. En regroupant les données des études cliniques de phase III de Lumigan 0,3 mg/ml en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient :

- croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans,
- hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans,
- prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la 1re année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans, et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année.

D'autres effets indésirables rapportés avec Lumigan 0,3 mg/ml sont présentés dans le tableau 2. Ce tableau comprend aussi des effets indésirables survenus avec les deux formulations mais avec des fréquences différentes. La plupart de ces effets sont oculaires, légers à modérés, et aucun n'a été grave ; pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2

Classe de systèmes organes Fréquence/Effet indésirable	
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations de vertige
Affections oculaires	
Très fréquent	Prurit oculaire, croissance des cils
Fréquent	Érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils
Peu fréquent	Hémorragie rétinienne, uvéite, œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Hirsutisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Lumigan 0,3 mg/ml :

Dans les études cliniques, plus de 1800 patients ont été traités par Lumigan 0,3 mg/ml, collyre en solution. En regroupant les données des études cliniques de phase III de Lumigan 0,3 mg/ml, collyre en solution en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient : croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans, hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans, et prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans, et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques avec Lumigan 0,3 mg/ml collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère à modérée et aucun n'était grave.

Les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) et de fréquence indéterminée (qui ne peut pas être évaluée sur la base des données disponibles) sont classés dans le tableau ci-dessous, conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes Fréquence/Effet indésirable	
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations de vertige
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale, prurit oculaire, croissance des cils
Fréquent	Kératite ponctuée superficielle, érosion de la cornée, brûlure oculaire, irritation oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils, érythème de la paupière, prurit de la paupière
Peu fréquent	Hémorragie rétinienne, uvéite, œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire, œdème de la paupière
Indéterminée	Modifications périorbitaires et palpébrales y compris approfondissement du sillon palpébral
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Indéterminée	Asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Pigmentation de la peau périoculaire
Peu fréquent	Hirsutisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réaction d'hypersensibilité incluant des signes et des symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate :

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté : ces incidents ont peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place.

Si Lumigan est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité.

Cette dose, exprimée en mg/m^2, est :

- Au moins 210 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de Lumigan 0,1 mg/ml, collyre en solution, par un enfant de 10 kg.
- Au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de Lumigan 0,3 mg/ml, collyre en solution, par un enfant de 10 kg.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : produits ophtalmiques, analogues à la prostaglandine (code ATC : S01EE03).

Mécanisme d'action :

Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'Homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le *trabeculum* et en améliorant l'écoulement uvéoscléral. La réduction de la pression intraoculaire commence environ 4 heures après la première administration et l'effet maximum est obtenu en 8 à 12 heures environ. L'action persiste pendant au moins 24 heures.

Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée.

- Lumigan 0,1 mg/ml, collyre :
  Dans l'étude pivot de 12 mois menée avec Lumigan 0,1 mg/ml en collyre chez l'adulte, les valeurs moyennes de la PIO diurne, mesurées à chaque visite pendant les 12 mois, n'ont pas varié de plus de 1,1 mm Hg au cours de la journée et n'ont jamais dépassé 17,7 mm Hg.
  Lumigan 0,1 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 200 ppm.
- Lumigan 0,3 mg/ml, collyre :
  Lors des 12 mois de traitement en monothérapie par Lumigan 0,3 mg/ml, chez des adultes, *versus* timolol, le matin (à 8 h) la variation moyenne de la pression intraoculaire par rapport à la valeur à l'inclusion était comprise entre − 7,9 et − 8,8 mm Hg. Lors de chaque visite, les valeurs moyennes de la PIO diurne sur les 12 mois de la période de suivi n'ont pas varié de plus de 1,3 mm Hg tout au long de la journée et n'ont jamais dépassé 18,0 mm Hg.
  Lors d'une étude clinique sur 6 mois avec Lumigan 0,3 mg/ml, *versus* latanoprost, la baisse moyenne de la PIO matinale (allant de − 7,6 à − 8,2 mm Hg pour le bimatoprost *versus* − 6,0 à − 7,2 mm Hg pour le latanoprost) était statistiquement supérieure à toutes les visites de l'étude. L'hyperhémie conjonctivale, la croissance des cils et le prurit oculaire étaient statistiquement plus fréquents avec le bimatoprost qu'avec le latanoprost ; cependant, le taux d'arrêt de traitement dû à ces événements indésirables était très bas et sans différence statistiquement significative.
  Comparativement au traitement par bêtabloquant seul, le traitement associant Lumigan 0,3 mg/ml, au

bêtabloquant réduit de − 6,5 à − 8,1 mm Hg la pression intraoculaire moyenne du matin (8 h).

Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation de Lumigan chez les patients présentant un glaucome pseudo-exfoliatif et un glaucome pigmentaire à angle ouvert, ainsi que chez les patients présentant un glaucome chronique à angle fermé ayant subi une iridotomie. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle dans les études cliniques.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Lumigan chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine *in vitro.* Après administration par voie ophtalmique chez l'adulte, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible et aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après administration pendant deux semaines d'une goutte par jour de bimatoprost 0,3 mg/ml dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après la dernière instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1 h 30 environ. Les valeurs moyennes de la Cmax et de l'$ASC_{0-24\,h}$ (aire sous courbe) étaient comparables au 7e jour et au 14e jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng x h/ml) indiquant qu'une concentration stable de bimatoprost est atteinte au bout de la première semaine de traitement.

Distribution :

Le bimatoprost diffuse modérément vers le compartiment extravasculaire. Chez l'homme, le volume de distribution systémique à l'état d'équilibre est de 0,67 l/kg. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines circulantes (environ 88 %).

Biotransformation :

Au niveau plasmatique, le bimatoprost est faiblement métabolisé. La forme inchangée représente l'entité circulante majoritaire après administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N-déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites.

Élimination :

Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Jusqu'à 67 % d'une dose administrée en intraveineuse à des volontaires adultes sains sont éliminés dans l'urine et 25 % sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg.

Caractéristiques chez les sujets âgés :

Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour de collyre en solution contenant du bimatoprost à 0,3 mg/ml, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans ($ASC_{0-24\,h}$: 0,0634 ng x h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune ($ASC_{0-24\,h}$: 0,0218 ng x h/ml). Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible dans les deux groupes et donc sans conséquence clinique. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et chez les patients jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets observés chez l'animal à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme n'ont que peu de signification clinique.

Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations $\geqslant$ 0,3 mg/ml, pendant un an, a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une proéminence des culs-de-sac supérieurs ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris est dû à une grande stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme à l'origine de ces effets périoculaires est inconnu.

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cancérogène dans les études *in vitro* et *in vivo.*

Le bimatoprost n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats pour des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois supérieures à l'exposition humaine). Dans des études portant sur le développement de l'embryon et du fœtus, chez des souris et des rats gravides, on a observé des avortements, mais pas d'effets sur le développement, à des doses au moins 860 ou 1700 fois supérieures respectivement aux doses administrées chez l'Homme. Ces doses représentaient respectivement, chez la souris et chez la rate, une exposition systémique au moins 33 ou 97 fois supérieure à l'exposition chez l'homme. Dans des études périnatales ou postnatales chez les rats, la toxicité maternelle a entraîné une diminution du temps de gestation, une mort fœtale et une diminution du poids chez les petits de femelles ayant reçu une dose $\geqslant$ 0,3 mg/kg/jour (au moins 41 fois supérieure à l'exposition humaine). Les fonctions neurocomportementales des petits n'ont pas été affectées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précaution particulière de conservation.

Après la première ouverture : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/205/003 ; 3400935985293 (2010, RCP rév 14.01.16) 0,1 mg/ml.
EU /1/02/205/001 ; 3400935922021 (2002, RCP rév 14.01.16) 0,3 mg/ml.

Prix : 15,47 € (1 flacon de 3 ml de collyre à 0,1 mg/ml).
15,47 € (1 flacon de 3 ml de collyre à 0,3 mg/ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS
12, place de la Défense. 92400 Courbevoie
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01

LUMIRELAX® 500 mg comprimé

méthocarbamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (blanc) : Boîte de 20, sous plaquette.

COMPOSITION *p cp*

Méthocarbamol (DCI) .... 500 mg

Excipients : amidon de pomme de terre, gomme arabique, acide alginique, stéarate de magnésium, monostéarate de glycérol (Precirol).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

2 comprimés, deux ou trois fois par jour.

Population pédiatrique :

Médicament réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

MODE D'ADMINISTRATION :

Prendre les comprimés, de préférence au début des repas, avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au méthocarbamol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Myasthénie.
- Antécédents de crises convulsives.

Ce médicament ne doit généralement pas être associé à l'alcool (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Personne âgée et insuffisant rénal :

Le méthocarbamol étant éliminé par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de son administration chez la personne âgée et l'insuffisant rénal.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du SNC : certains antidépresseurs, antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du méthocarbamol lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, en l'absence de données cliniques et animales, l'utilisation du méthocarbamol est déconseillée pendant la grossesse.

Toutefois, la découverte d'une grossesse sous méthocarbamol n'en justifie pas l'interruption.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données cliniques, l'utilisation du méthocarbamol est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention sera attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence et de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La prise de méthocarbamol peut provoquer :

- une somnolence, surtout à doses élevées ;
- rarement : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), fièvre, conjonctivite avec congestion nasale ;
- exceptionnellement : vertiges, nausées, céphalées, anorexie, vision trouble.

Le méthocarbamol peut être responsable de la modification de la couleur des urines (brun-noir ou verte).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par : nausées, somnolence, vision trouble, hypotension, convulsions et coma. Une somnolence excessive peut être évocatrice d'un surdosage éventuel en méthocarbamol.

En cas de surdosage, surveiller les signes vitaux et appliquer les traitements correctifs en milieux spécialisés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant (code ATC : M03BA).

Mécanisme d'action : Myorelaxant d'action centrale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400930632192 (1969/96, RCP rév 01.06.16).

Non remb Séc soc.

Laboratoires JUVISE PHARMACEUTICALS
149, bd Stalingrad. 69100 Villeurbanne
Tél : 04 26 29 40 00. Fax : 04 26 29 40 10

LUMIRELAX® 10 % crème

méthocarbamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 10 % : Tube de 80 g.

COMPOSITION *p tube*

Méthocarbamol .... 8 g

Excipients : palmitostéarate de propylèneglycol émulsionnable (Cétasal), glycérides polyglycolysés saturés (Labrafil M 2130 CS), paraffine liquide légère, acide sorbique, huile essentielle de lavande gamma 1130, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.

Applications locales 2 à 5 fois par jour en exerçant un léger massage.

Se laver les mains après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue à l'un des composants.
- Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, une lésion infectée ou une plaie, ni sous pansement occlusif.
- Enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou non (en raison de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :

- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.

Ce médicament contient de l'acide sorbique ou l'un de ses sels et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Précautions d'emploi :

En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.
- Possibilité de réaction cutanée érythémateuse normale au point d'application.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
  - possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

DC SURDOSAGE

L'application de trop fortes doses risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : A visée antalgique (M : système locomoteur).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934161612 (1996, RCP rév 29.12.14).

Non remb Séc soc.

Laboratoires JUVISE PHARMACEUTICALS
149, bd Stalingrad. 69100 Villeurbanne
Tél : 04 26 29 40 00. Fax : 04 26 29 40 10

LUMIREM voie orale

magnétite N-(2-aminoéthyl)-3-aminopropyl silylée

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Produits de diagnostic / Produits de contraste

LUMITENS voie orale

xipamide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Urologie, Néphrologie / Diurétiques

LUTÉNYL® 5 mg comprimé

nomégestrol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 10, sous emballage.

COMPOSITION *p cp*

Nomégestrol (DCI) acétate .... 5 mg

Excipients : lactose, cellulose, palmitostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Chez la femme avant la ménopause : troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :

- les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ;
- les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes ;
- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques.

Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie quotidienne est généralement de 5 mg, soit un comprimé par jour.

Chez la femme avant la ménopause, le traitement habituel est de 10 jours par cycle, du 16e au 25e jour inclus.

Chez la femme en ménopause, les modalités du traitement dépendent des modalités de l'estrogénothérapie substitutive. Dans les schémas séquentiels, le progestatif est prescrit 12 à 14 jours par mois.

Toutefois, la posologie, y compris la durée du traitement, peut être modifiée en fonction de la nature de l'indication et de la réponse de la patiente.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques veineux documentés (phlébite, embolie pulmonaire).
- Altérations graves de la fonction hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hypersensibilité à l'acétate de nomégestrol ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.
- Dans certaines indications, telles que les hémorragies utérines, les aménorrhées, la dysménorrhée, il est indispensable d'entreprendre au préalable un bilan étiologique afin de s'assurer du caractère fonctionnel des troubles avant de commencer le traitement.
- Avant le début du traitement, il convient de s'assurer, par un examen clinique éventuellement complété par des investigations complémentaires, de l'absence de cancer du sein et de l'utérus (col, endomètre).
- Il convient d'interrompre l'administration du produit au cas où surviendraient des troubles oculaires (diplopie, baisse de l'acuité visuelle, lésions vasculaires de la rétine), des signes cliniques d'accidents thromboemboliques, artériels ou veineux, ou des céphalées importantes et inhabituelles.
- Il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes ayant présenté ou présentant une pathologie cardiovasculaire, une hypertension artérielle non stabilisée, un diabète ou une porphyrie.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; barbituriques, griséofulvine ; rifabutine ; rifampicine. Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Ce produit n'a pas d'indication pendant la grossesse. Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des progestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).

ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Modification des règles, aménorrhée, saignements intercurrents.

Aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Exceptionnellement :

- Manifestations cutanées allergiques et fièvre.
- Troubles visuels.
- Accidents thromboemboliques veineux.

Ainsi que :

- Prise de poids, insomnie, pilosité, troubles gastro-intestinaux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Progestatifs (G : hormones sexuelles et système génito-urinaire).

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs (code ATC : G03DB04).

- Compense l'insuffisance en progestérone.
  L'affinité de Lutényl pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.
- Dépourvu d'activités androgénique, anabolisante, estrogénique, cortico-surrénalienne, anti-inflammatoire ; n'interfère ni avec le métabolisme des glucides, ni avec celui de l'eau et des électrolytes ; n'affecte pas la clairance de la BSP.
- Administré du 5ᵉ au 25ᵉ jour à la dose habituelle de 5 mg par jour, Lutényl supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'étude pharmacocinétique, réalisée après administration d'une prise unique, indique que :

- l'absorption digestive est rapide, le pic plasmatique se situe à la 2ᵉ heure ;
- la demi-vie est de l'ordre de 40 heures ;
- l'acétate de nomégestrol se lie fortement (96,8 ± 0,8 %), comme la progestérone (97,2 à 97,6 %), aux albumines du plasma. Il ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG ;
- les métabolites principaux sont, comme pour les autres dérivés de la progestérone, des dérivés hydroxydés ; ils sont partiellement conjugués (glucurono et sulfoconjugués) ; leur élimination est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.

Après administration quotidienne d'un comprimé dosé à 5 mg, les résultats n'ont pas mis en évidence d'accumulation de l'acétate de nomégestrol.

La bonne biodisponibilité de Lutényl après administration orale, sa demi-vie longue justifient une prise quotidienne unique.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932661121 (1983, RCP rév 15.09.16).

Prix : 3,47 € (10 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

LUTÉNYL ® 3,75 mg comprimé

nomégestrol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (rond ; gravé ; blanc) : Boîte de 14, sous plaquette.

COMPOSITION *p cp*

Nomégestrol (DCI) acétate .... 3,75 mg

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, palmitostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre, crospovidone.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC **INDICATIONS**

En association à un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Voie orale.

La posologie habituelle est de 1 comprimé de Lutényl 3,75 mg par jour, 12 à 14 jours par mois.

Toutefois les modalités de traitement y compris la durée doivent être individuellement adaptées en fonction des symptômes cliniques, de la posologie de l'estrogène associé et de la réponse au traitement.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et de saignements.

Pour débuter et poursuivre un traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent de thrombo-embolie veineuse ou thrombo-embolie en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Affections thrombophiliques connues (telles que déficits en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pathologie thrombo-embolique active ou récente (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves concernant les risques associés au THS dans le traitement des symptômes de la ménopause prématurée sont limitées. Cependant, au vu du faible niveau de risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable pour ces femmes que pour les femmes plus âgées.

Examen médicaux et suivi :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), une analyse complète des antécédents personnels et familiaux doit être réalisée. L'examen clinique et gynécologique complet (mammaire et pelvien) doit être réalisé à la lumière de ces informations et en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (cf paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Affections nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Lutényl 3,75 mg comprimé associé à un estrogène, en particulier :

- Leiomyome (fibrome utérin), ou endométriose.
- Antécédent ou présence de facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : premier degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraines ou céphalées sévères.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- nouvelle apparition de céphalée de type migraineux ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :

- Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (cf Effets indésirables). L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est de 2 à 12 fois supérieure au risque constaté chez les non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose en œstrogènes (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/par cycle de 28 jours ou un traitement continu combiné par œstrogènes et progestatifs chez les femmes non hystérectomisées, prévient les risques excessifs liés à un THS par œstrogènes seuls.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Globalement, les preuves suggèrent un risque accru de cancer du sein chez les femmes traitées par des traitements combinés œstrogènes - progestatifs ainsi que possiblement chez les femmes qui suivent un THS par œstrogènes seuls, selon la durée du THS.

Traitement combiné œstrogènes-progestatifs :

- L'étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, s'accordent pour indiquer un risque accru de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par THS combiné œstrogènes-progestatifs. Ce risque devient visible après environ 3 ans (cf Effets indésirables).

Traitement par œstrogènes seuls :

- L'étude WHI n'a pas détecté d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées par THS à œstrogènes seuls. Les études d'observation ont principalement démontré une légère augmentation du risque de présenter un cancer du sein diagnostiqué, mais qui reste considérablement plus basse que l'augmentation constatée chez les patientes traitées par associations œstrogènes-progestatifs (cf Effets indésirables).

Le risque supplémentaire devient apparent après plusieurs années d'utilisation, mais revient au même niveau qu'au début du traitement quelques années après l'arrêt du traitement (cinq ans au maximum).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Thrombo-embolie veineuse :

- Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3-3 de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV) à savoir (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement que plus tard (cf Effets indésirables).
- Les patientes avec des anomalies thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV, et un THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (cf Contre-indications).
- Il est généralement reconnu que le risque : de TEV est augmenté par les facteurs suivants : utilisation d'œstrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/période post partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Comme chez tous les patients postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV suite à une intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée prévue suite à une intervention chirurgicale non urgente, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura retrouvé entièrement sa mobilité.
- Un dépistage peut être proposé aux femmes qui n'ont pas d'antécédents personnels de TEV, mais dont un parent au premier degré a eu des antécédents de TEV à un jeune âge, après conseils attentifs sur les limites du dépistage (il ne permet d'identifier qu'une partie des anomalies thrombophiliques).
  Si une anomalie thrombophilique différente de celle constatée chez les membres de la famille est identifiée ou si l'anomalie est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.
- Il convient d'effectuer une analyse très attentive du rapport bénéfices/risques pour l'utilisation d'un THS chez les femmes qui suivent déjà un traitement par anticoagulants.
- Si une TEV se développe après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Il faut informer les patientes du fait qu'elles doivent immédiatement contacter leur médecin si elles s'aperçoivent de symptômes thromboemboliques potentiels (par exemple gonflement douloureux de la jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne (MC) :

- Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde cardiovasculaire chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante qui reçoivent un THS combiné œstrogènes/progestatifs ou par œstrogènes seuls.

Traitement combiné œstrogènes-progestatifs :

Le risque relatif d'une MC augmente légèrement au cours d'un THS combiné œstrogènes-progestatifs. Comme le risque absolu de base de développer une MC est fortement lié à l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC dus à l'utilisation d'œstrogènes + progestatifs est très bas chez les femmes saines proches de la ménopause, mais il augmentera tout de même avec l'âge.

Œstrogènes seuls :

Les données des études randomisées contrôlées contre placebo n'indiquent pas de risque accru de MC chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées par œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique :

Les traitements combinés par œstrogènes et progestatifs et les traitements par œstrogènes seuls sont associés à une multiplication par 1,5 du risque d'AVC ischémique. L'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause n'influent pas sur le risque relatif. Cependant, comme à la base, le risque d'AVC est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes traitées par THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Cancer ovarien :

Le cancer de l'ovaire est bien plus rare que le cancer du sein. L'utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) de produits de THS avec œstrogènes seuls chez des femmes hystérectomisées a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien (cf Effets indésirables). Plusieurs études y compris l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif peut générer un risque similaire ou légèrement inférieur (cf Effets indésirables).

Autres affections :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
  Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de Lutényl 3,75 mg comprimé.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif par œstrogènes ou autres.
  De rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique de triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe des preuves d'un risque accru de démence chez les femmes qui débutent un THS continu combiné ou par œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P_{450}, comme les anticonvulsivants (phéno-

barbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des progestatifs.
Une augmentation du métabolisme du progestatif peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
Inducteurs enzymatiques :
Diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.
La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Lutényl 3,75 mg associé à un estrogène impose l'arrêt immédiat du traitement.
En clinique, les données sur un nombre limité de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable de l'acétate de nomégestrol sur les fœtus.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde aux doses thérapeutiques d'estrogènes associés aux progestatifs.
ALLAITEMENT :
Lutényl 3,75 mg est déconseillé au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques de phase III avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol associé à 1,5 mg d'estradiol, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (⩾ 10 %) ont été des mastodynies et des spottings et des saignements intercurrents. Ces effets sont habituellement ceux observés lors des traitements hormonaux de la ménopause.
Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études de phase III à des fréquences inférieures à 10 %.
Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquents (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponible).

Systèmes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Peu fréquent	Tumeur bénigne du sein, aggravation de fibromes utérins
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysménorrhée, ménorragies, troubles menstruelles, leucorrhées
Peu fréquent	Polype utérin, endométriose, candidose vaginale, augmentation du volume mammaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, gonflement abdominal, nausées
Peu fréquent	Vomissements, constipation, diarrhée
Nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Migraine, vertiges
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires, douleurs dans les membres
Peu fréquent	Arthralgie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, dépression
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite, hypertension artérielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème périphérique, asthénie, augmentation de l'appétit
Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash cutané, prurit, alopécie
Affections hépato-biliaire	
Peu fréquent	Tests hépatiques anormaux

Cancer du sein :
Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque de cancer du sein est 2 fois plus élevé chez une femme traitée par une association estrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.
L'augmentation du risque chez les femmes utilisant des estrogènes seuls est sensiblement inférieure à celui observé chez les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif.
Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Les résultats de la plus grande étude épidémiologique (MWS) et de la plus grande étude randomisée versus placebo (WHI) sont présentés ci-dessous :
Etude MWS – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans d'utilisation d'une association œstrogène/progestatif

Tranche d'âge (années)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans	Risque relatif (RR) et IC 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes utilisatrices de THS sur une période de plus de 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Association estrogène/progestatif			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Risque relatif global : le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation. Remarque : comme l'incidence du cancer du sein diffère selon les pays d'Europe, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change également proportionnellement.			

Etude WHI – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes par rapport au groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes traitées par THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (CEE : estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	−4 (−6-0)*3
Association estrogène/progestatif (CEE + MPA)			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0-9)

Lorsque l'analyse a été limitée aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas de risque accru apparent au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.
Cancer de l'endomètre :
Femmes ménopausées non hystérectomisées :
Chez les femmes non-hystérectomisées n'utilisant pas de THS, le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre est de 5 pour 1000.
Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS composé uniquement d'estrogènes n'est pas recommandée car le risque de survenue du cancer de l'endomètre est augmenté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Selon les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans. Ce risque varie en fonction de la durée d'utilisation des œstrogènes et de la dose d'œstrogène.
L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir l'augmentation de ce risque.
Dans l'étude WHS, le risque de survenue de cancer de l'endomètre n'est pas augmenté chez les femmes lors de l'utilisation séquentielle ou combinée d'un THS pendant 5 ans (risque relatif à 1.0 (0.8-1.2)).
Cancer de l'ovaire :
L'utilisation sur le long terme d'un THS (estrogène seul ou en association à un progestatif) a été associé à une légère augmentation du risque de survenue de cancer de l'ovaire. L'étude MWS montre que l'utilisation d'un THS pendant 5 ans, entraîne la survenue d'1 cas supplémentaire de cancer de l'ovaire chez une femme sur 2500.
Maladie thrombo-embolique veineuse :
Le risque de développer une maladie thrombo-embolique veineuse telle que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire est 1,3 à 3 fois plus élevé chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. La survenue d'un tel évènement est plus probable dans la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Résultat de l'étude WHI – Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge	Incidence pour 1000 femmes par rapport au groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogène seul par voie orale (étude chez des femmes non-hystérectomisées)			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (−3-10)
Association estrogène-progestatif par voie orale			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral :
Le risque de survenue d'une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS associant estrogène et progestatif, au-delà de l'âge de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le risque relatif de survenue d'un AVC est 1,5 fois plus élevé lors de l'utilisation d'œstrogènes seuls ou en association à un progestatif. Le risque d'accident vasculaire hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation d'un THS.
Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ou de la durée d'utilisation. Cependant, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Résultat des études WHI – Risque supplémentaire d'accident ischémique cérébral sur 5 ans d'utilisation (pas de différenciation faite entre les accidents vasculaires ischémiques et hémorragiques)

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes par rapport au groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de traitement associant estrogènes et progestatifs :
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;
- probable démence après l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs, Code ATC : G03DB04.
L'acétate de nomégestrol est un progestatif de synthèse dérivé de la 19-norprogestérone. Dépourvu d'activité androgénique et estrogénique, l'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.
Comme les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre, les estrogènes seuls majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.
La sécurité endométriale de Lutényl 3,75 mg a été étudiée en association à 1,5 mg d'estradiol par voie orale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'association de 17-β estradiol et d'acétate de nomégestrol ne modifie pas de façon cliniquement significative la biodisponibilité de l'un ou de l'autre des principes actifs pris isolément.
L'absorption de l'acétate de nomégestrol est rapide avec un T_{max} observé d'environ 2 heures.
Sa demi-vie est de l'ordre de 40 heures.
La biodisponibilité absolue est de 63 %.
L'acétate de nomégestrol se lie fortement (96,8 ± 0,8 %), comme la progestérone (97,2 à 97,6 %), aux albumines du plasma. Il ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG.
Les métabolites principaux sont, comme pour les autres dérivés de la progestérone, des dérivés hydroxylés ; ils sont partiellement conjugués (glucurono et sulfoconjugués) ; leur élimination est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.
Après administration quotidienne d'un comprimé dosé à 3,75 mg, il n'a pas été mis en évidence d'accumulation de l'acétate de nomégestrol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études chez l'animal avec l'acétate de nomégestrol ont mis en évidence des effets gestagènes attendus.
L'acétate de nomégestrol n'est ni génotoxique, ni tératogène.
Il n'existe pas de donnée complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936557246 (2004, RCP rév 09.12.16).
Prix : 5,05 € (14 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

LUTÉRAN ®

chlormadinone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg : Boîte de 12, sous plaquette.
Comprimé à 5 mg : Boîte de 10, sous plaquette.

COMPOSITION

	p cp
Chlormadinone acétate	10 mg
ou	5 mg

Excipients : Amidon de pomme de terre, lactose monohydraté, povidone K30, saccharose, polysorbate 80, stéarate de magnésium, talc.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 10 mg par jour en 1 ou 2 prises, du 16e au 25e jour du cycle inclus.
  Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.
  Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16e au 25e jour.
- Endométriose (traitement continu) : 10 mg par jour.
  Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.
- Dysménorrhée : 10 mg par jour en 1 ou 2 prises, du 16e au 25e jour du cycle inclus.
  Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Accidents thromboemboliques en évolution.
- Altérations graves de la fonction hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.
- Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.
- Bien que des risques thromboemboliques et métaboliques n'aient jamais été signalés avec Lutéran, ils ne peuvent être totalement écartés.
  La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :
  - troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine ;
  - accidents thromboemboliques ;
  - céphalées importantes.
- En cas d'antécédents ou de facteurs de risque thromboemboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement avant d'avoir vérifié le diagnostic.
- En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose.
- En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.

- Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.
- Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, efavirenz, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
Compte tenu de l'absence d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier décrit à ce jour avec ce médicament sur un nombre limité de grossesses, des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible, voire inexistant, de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse. Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Modification des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.
- Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.
- Cas isolés d'atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement (possibilité d'ictère cholestatique et de prurit).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatif, (code ATC : G03DB06 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :
- action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle ;
- comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-estrogène ;
- administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action antigonadotrope modérée ;
- l'acétate de chlormadinone, administré du 5e au 25e jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet antigonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes ;
- absence d'effet androgénique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétate de chlormadinone est bien absorbé par voie orale. L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique indique que le taux plasmatique maximal est atteint entre 2 et 3 heures. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 36 heures.
Les données de la pharmacocinétique réalisée chez la femme par voie injectable prouvent l'existence d'un cycle entérohépatique.
L'incubation in vitro d'acétate de chlormadinone et de microsomes hépatiques humains conduit à la formation d'un métabolite principal 3-β-hydroxylé.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Luteran 10 mg : 2 ans.
- Luteran 5 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933943301 (1995, RCP rév 07.07.17) cp 10 mg.
3400930633205 (1965/96, RCP rév 13.10.17) cp 5 mg.
Prix : 2,04 € (boîte de 12 comprimés à 10 mg).
1,50 € (boîte de 10 comprimés à 5 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,04 € (boîte de 12 comprimés à 10 mg) ; 1,50 € (boîte de 10 comprimés à 5 mg). Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LUVERIS ®

lutropine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (pastille lyophilisée blanche) *et solvant* (solution limpide incolore) *pour solution injectable SC à 75 UI :* Flacon de poudre + flacon de 1 ml de solvant, boîtes de 1 et de 3.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Lutropine alfa * (DCI) ou hormone lutéinisante humaine recombinante (r-hLH)	75 UI

* Produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) génétiquement modifiées.
Excipients : saccharose, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, polysorbate 20, acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), L-méthionine, azote.
Solvant : eau ppi.
Le pH de la solution reconstituée est de 7,5 à 8,5.

DC INDICATIONS

Luveris, en association avec une préparation à base d'hormone folliculostimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en hormone lutéinisante (LH) et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tout traitement par Luveris doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

POSOLOGIE :

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par Luveris en association avec la FSH est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotropine humaine (hCG).
Luveris devra être administré en injections quotidiennes, en même temps que la FSH. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.
Luveris devra être administré en même temps que la follitropine alfa.
Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa (soit un flacon de Luveris) par jour, avec 75 à 150 UI de FSH.
Des essais cliniques ont montré que Luveris augmentait la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa.
Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 à 14 jours et par paliers de 37,5 UI à 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.
Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 µg de r-hCG ou 5000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de Luveris et de FSH. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.
Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.
Un soutien de phase lutéale peut être envisagé, étant donné que le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.
Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une dose de FSH inférieure à celle du cycle abandonné.

Populations particulières :
- Population âgée : il n'y a pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Luveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de Luveris chez les patientes âgées n'ont pas été établies.
- Insuffisances rénale et hépatique : la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Luveris chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.
- Population pédiatrique : il n'y a pas d'utilisation justifiée de Luveris dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Luveris s'administre par voie sous-cutanée. La première injection de Luveris doit être effectuée sous surveillance médicale directe. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'emploi avec le solvant fourni. L'autoadministration de ce médicament ne doit être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeur hypothalamique ou hypophysaire.
- Hypertrophie ou kystes de l'ovaire, non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue.
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Luveris ne doit pas être utilisé quand il existe des circonstances rendant une grossesse normale impossible, par exemple :
- insuffisance ovarienne primitive ;
- malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse ;
- fibromes utérins incompatibles avec une grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant d'entreprendre le traitement, un bilan de la stérilité du couple est nécessaire ainsi que la recherche d'éventuelles contre-indications à une grossesse. De plus, les patientes devront subir des examens portant sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.
Porphyrie :
Chez les patientes atteintes de porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie, l'utilisation de Luveris peut augmenter le risque d'une crise aiguë. Une aggravation ou une première apparition de la maladie peut nécessiter l'arrêt du traitement.
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :
L'hypertrophie des ovaires à un certain degré est un effet attendu suite à une stimulation ovarienne contrôlée. Celle-ci s'observe plus fréquemment chez les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans aucun traitement.
Par rapport à une hypertrophie des ovaires non compliquée, le SHO est une complication qui peut se manifester avec des degrés de sévérité croissants. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration sérique élevée de stéroïdes sexuels, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner une accumulation de liquide dans les cavités péritonéale, pleurale, et plus rarement péricardique.
Un SHO d'intensité légère peut inclure des douleurs abdominales, une gêne abdominale ainsi qu'un ballonnement ou une hypertrophie des ovaires. Un SHO d'intensité modérée peut en outre s'accompagner de nausées, de vomissements, de la présence à l'échographie d'une ascite ou d'une hypertrophie marquée des ovaires.
Un SHO sévère inclut de plus des symptômes tels que : une hypertrophie sévère des ovaires, une prise de poids, une dyspnée ou une oligurie. Le bilan clinique peut mettre en évidence des signes cliniques tels qu'une hypovolémie, une hémoconcentration, des déséquilibres électrolytiques, une ascite, un épanchement pleural ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Très rarement, un SHO sévère peut s'accompagner de complications comme une torsion des ovaires ou des accidents thromboemboliques, telles qu'une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde.
Les facteurs de risque de développement du SHO sont indépendamment le jeune âge, la maigreur, le syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, des taux sériques d'estradiol absolus élevés ou en augmentation rapide, ainsi que des antécédents de SHO, un grand nombre de follicules ovariens en développement et un grand nombre d'ovocytes récupérés lors de cycles d'assistance médicale à la procréation (AMP).
Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Luveris et pour la FSH peuvent permettre de réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne. Il est recommandé de surveiller les cycles de stimulation par examen échographique ainsi que par le dosage de l'estradiol afin d'identifier précocement les facteurs de risque.
Certains résultats laissent supposer que l'hCG joue un rôle clé dans le déclenchement d'un SHO et que sa sévérité pourrait être plus élevée et sa durée plus longue en cas de grossesse. Par conséquent, en cas d'hyperstimulation ovarienne, il est recommandé de ne pas administrer l'hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser une contraception de type barrière pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (en 24 heures) ou sur une période de plusieurs jours et devenir médicalement grave ; aussi les patientes devront être suivies pendant au moins 2 semaines après l'administration d'hCG.
En général, un SHO d'intensité légère ou modérée disparaît spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines en cours, d'hospitaliser la patiente et de débuter un traitement approprié.
Torsion de l'ovaire :
Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Il est possible de limiter les dommages à l'ovaire causés par une réduction de l'apport sanguin, par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.
Grossesse multiple :
Comparée à une conception naturelle, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est augmentée chez les patientes recevant un traitement inducteur de l'ovulation. La majorité des grossesses multiples sont gémellaires. Une grossesse multiple, spécialement celle de haut rang, entraîne un risque élevé de complications pour la mère et les nouveau-nés.
Afin de réduire le risque de grossesse multiple de haut rang, il est recommandé de surveiller attentivement la réponse ovarienne.
Chez les patientes ayant recours à une assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons implantés dans l'utérus, à leur qualité ainsi qu'à l'âge de la patiente.
Fausse couche :
Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes traitées dans le cadre d'une stimulation de la croissance folliculaire par induction de l'ovulation que dans le cas d'une conception naturelle.
Grossesse ectopique :
Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont exposées à un risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue par conception spontanée ou au moyen d'un traitement stimulant la fertilité. La prévalence des grossesses ectopiques après AMP est supérieure à celle de la population générale.
Malformations congénitales :
La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. Ceci pourrait être dû à des facteurs parentaux (par exemple : âge de la mère, génétique), aux procédures d'AMP et aux grossesses multiples.
Accidents thromboemboliques :
Chez les femmes souffrant ou ayant récemment souffert d'une maladie thromboembolique ou chez les femmes exposées aux facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, tels que les antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m²), le traitement par gonadotrophines pourrait augmenter le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, il est nécessaire de déterminer si les bénéfices de l'administration de gonadotrophines sont supérieurs ou non aux risques éventuels. Il faut toutefois noter que la grossesse elle-même, ainsi que le SHO, sont également associés à un risque accru d'accidents thromboemboliques.
Tumeurs de l'appareil génital :
Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez des femmes ayant eu recours à plusieurs traitements contre l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si le traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée.
Luveris ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la follitropine alfa. Des études ont montré que l'administration simultanée de ces deux médicaments ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des substances actives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'indication pour l'utilisation de Luveris pendant la grossesse.
Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des gonadotrophines sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement et le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de Luveris n'a été observé lors des études chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour pouvoir exclure un effet tératogène de Luveris.

ALLAITEMENT :

Luveris n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Luveris est indiqué pour la stimulation du développement folliculaire en association avec la FSH (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Luveris n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Luveris est utilisé pour stimuler le développement folliculaire en association avec la follitropine alfa. Dans ce contexte, il est difficile d'attribuer des effets indésirables à l'une des substances en particulier.
Lors d'un essai clinique, des réactions au site d'injection,

d'intensité légère et modérée (ecchymoses, douleur, rougeur, prurit ou tuméfaction) ont été rapportées respectivement dans 7,4 % et 0,9 % des injections. Aucune réaction d'intensité sévère au site d'injection n'a été rapportée. Moins de 6 % des patientes traitées par Luveris ont présenté un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Aucun SHO grave n'a été rapporté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans de rares cas, une torsion des annexes (complication de l'hypertrophie des ovaires) et un hémopéritoine ont été associés au traitement par gonadotrophine ménopausique humaine. Bien que ces effets indésirables n'aient pas été observés, il est possible qu'ils puissent survenir également avec Luveris.

Une grossesse ectopique peut également survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire.

Liste des effets indésirables :

Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés ci-après pour déterminer la fréquence des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration de Luveris :

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris les réactions et chocs anaphylactiques.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête.

Affections vasculaires :
- Très rare : accident thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : SHO d'intensité légère ou modérée (y compris la symptomatologie associée), kyste ovarien, douleurs mammaires, douleurs pelviennes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : réaction au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, gonflement et/ou irritation au site d'injection).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage avec Luveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO, comme décrit à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Des doses uniques allant jusqu'à 40 000 UI de lutropine alfa ont été administrées à des femmes volontaires saines sans effets indésirables graves et avec une bonne tolérance.

Prise en charge :

Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines (code ATC : G03GA07).

La lutropine alfa est une hormone lutéinisante humaine recombinante (r-hLH), une glycoprotéine composée de 2 sous-unités α et β liées de façon non covalente.

L'hormone lutéinisante (LH) se fixe aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire et aux cellules de Leydig du testicule, par l'intermédiaire d'un récepteur commun avec la choriogonadotropine humaine (hCG). Ce récepteur commun LH/CG appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G ; en particulier, il comporte un large domaine extracellulaire. In vitro, l'affinité de liaison de la hLH recombinante pour le récepteur LH/CG des cellules de Leydig tumorales (MA-10) est intermédiaire entre celle de l'hCG et celle de la LH hypophysaire humaine, mais du même ordre de grandeur.

Au niveau ovarien, pendant la phase folliculaire, la LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules thécales ; ces androgènes servent de substrat à l'aromatase, enzyme des cellules de la granulosa, pour la production d'estradiol, nécessaire au développement folliculaire induit par la FSH. En milieu de cycle, le pic de LH déclenche la formation du corps jaune et l'ovulation. Après l'ovulation, la LH stimule la production de progestérone dans le corps jaune, en augmentant la transformation du cholestérol en prégnénolone.

Dans le cadre de la stimulation du développement folliculaire chez les femmes anovulatoires présentant un déficit en LH et en FSH, l'administration de lutropine alfa a essentiellement pour effet d'augmenter la sécrétion d'estradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH.

Au cours des essais cliniques, les patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l (mesuré dans un seul laboratoire). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations interlaboratoires pour le dosage de la LH.

Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la lutropine alfa a été étudiée chez des femmes volontaires présentant une désensibilisation hypophysaire, à des doses allant de 75 UI à 40 000 UI. Le profil pharmacocinétique de la lutropine alfa est analogue à celui de la LH extraite des urines humaines.

Absorption :

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 60 %.

Distribution :

Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 10 à 14 litres. Le temps de résidence moyen est d'environ 5 heures.

La pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de Luveris et l'accumulation de la lutropine alfa est minime. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa en cas d'administration simultanée des deux produits.

Élimination :

Après administration sous-cutanée de Luveris, la lutropine alfa s'élimine avec une demi-vie terminale d'environ 10 à 12 heures. Après administration sous-cutanée, la demi-vie terminale est légèrement allongée. La clairance totale est d'environ 2 litres par heure et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La lutropine alfa a déclenché (ceci était prévisible de par la nature protéique hétérologue de cette hormone) une réponse immunitaire chez les animaux de laboratoire, après une période qui a réduit les taux plasmatiques mesurables de LH mais n'a pas empêché totalement son action biologique. Aucun signe de toxicité lié au développement des anticorps anti-lutropine alfa n'a été observé.

L'administration répétée de lutropine alfa à des rates et lapines gravides, à des doses égales et supérieures à 10 UI/kg/jour, a induit des perturbations de la reproduction, notamment une résorption des fœtus et une diminution de la prise de poids des mères. Toutefois, aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé chez ces deux modèles animaux.

D'autres études ont démontré l'absence de mutagénicité de la lutropine alfa.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être administré mélangé dans une même injection avec d'autres médicaments, à l'exception de la follitropine alfa.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour une utilisation immédiate et à usage unique après ouverture et reconstitution.

La poudre doit être reconstituée avec le solvant, avant utilisation, en remuant doucement.

La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Luveris peut être mélangé avec la follitropine alfa et coadministré en une seule injection. Dans ce cas, Luveris doit d'abord être reconstitué, puis utilisé pour reconstituer la poudre de follitropine alfa.

Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, 1 flacon de Luveris peut être reconstitué avec 1 ou 2 ampoule(s)/flacon(s) de follitropine alfa (37,5 UI, 75 UI ou 150 UI) dans 1 ml de solvant.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament sous surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.

AMM EU /1/00/155/004 ; CIP 3400935496430 (RCP rév 18.03.14) 1 fl pdre + 1 fl solv.
EU /1/00/155/005 ; CIP 3400935496669 (RCP rév 18.03.14) 3 fl pdre + 3 fl solv.

Prix : 50,11 € (1 flacon poudre + 1 flacon solvant).
143,37 € (3 flacons poudre + 3 flacons solvant).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

LYNPARZA ®
olaparib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (opaque, blanche, de taille 0, portant la mention « OLAPARIB 50 mg » et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire) : Boîte de 448 (4 flacons de 112, avec fermeture de sécurité enfant).

COMPOSITION
p gélule

Olaparib (DCI) .... 50 mg

Excipients : Contenu de la gélule : macrogol-32 glycérides lauriques. *Enveloppe de la gélule :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), gomme gellane (E418), acétate de potassium. *Encre d'impression :* laque, oxyde de fer noir (E172).

DC INDICATIONS

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (germinale ou somatique) du gène de prédisposition au cancer du sein *(BRCA)* avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée (cf Pharmacodynamie).

Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène *BRCA* d'origine somatique (cf Pharmacodynamie).

Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène *BRCA* doit être effectué conformément aux réglementations locales.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg.

Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un retraitement par Lynparza après une nouvelle rechute (cf Pharmacodynamie).

Oubli d'une dose :

Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu.

Adaptations de la dose lors d'effets indésirables :

Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (cf Effets indésirables).

La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg).

Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée.

Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A :

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée d'olaparib est de 150 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 300 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A, ou 200 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 400 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Patientes âgées :

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus.

Insuffisance rénale :

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 300 mg deux fois par jour (équivalant à une dose totale quotidienne de 600 mg par jour) (cf Pharmacocinétique).

Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min).

Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min) du fait de l'absence de données chez ces patientes. Lynparza peut être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patientes, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement.

Insuffisance hépatique :

Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (classification de Child-Pugh A) sans ajustement de dose (cf Pharmacocinétique). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez ces patientes.

Patientes non caucasiennes :

Les données cliniques disponibles chez les patientes non caucasiennes sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (cf Pharmacocinétique).

Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4 :

Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescentes n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Lynparza est utilisé par voie orale.

Compte tenu de l'effet de la nourriture sur l'absorption de l'olaparib, les patientes doivent prendre Lynparza au moins une heure après la prise de nourriture et s'abstenir de manger pendant de préférence au moins les deux heures suivantes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement pendant le traitement et un mois après la dernière prise (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toxicité hématologique :

Une toxicité hématologique a été rapportée chez des patientes traitées par de l'olaparib incluant des diagnostics cliniques et/ou des résultats biologiques d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopénie et de lymphopénie généralement légère ou modérée (grade 1 ou 2 évalué selon les Critères de Terminologies Standards pour les Événements Indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events)). Les patientes ne doivent pas débuter le traitement par Lynparza tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anticancéreuse antérieure n'est pas résolue (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être compris dans l'intervalle des valeurs normales ou être de grade CTCAE 1). La détermination initiale de la numération formule sanguine complète, suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis de façon périodique ensuite afin de rechercher des modifications cliniquement significatives de ces paramètres au cours du traitement.

Si une patiente développe une toxicité hématologique sévère ou un besoin répété de transfusions sanguines, le traitement par Lynparza doit être interrompu et des examens hématologiques appropriés doivent être initiés. Si les paramètres sanguins restent cliniquement anormaux après 4 semaines d'interruption du traitement par Lynparza, il est recommandé de pratiquer un myélogramme et/ou une analyse cytogénétique du sang.

Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde :

Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM) ont été rapportés chez un petit nombre de patientes, qui avaient reçu Lynparza seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux ; la majorité des cas ont été fatals. La durée du traitement par l'olaparib chez les patientes qui ont développé un SMD/LAM variait de moins de 6 mois à plus de 2 ans. Les cas étaient typiques de SMD secondaire/LAM liée à la thérapie anticancéreuse. Toutes les patientes présentaient des facteurs potentiels favorisant le développement de SMD/LAM ; la majorité des cas étaient des patientes porteuses de mutation *gBRCA* et certaines de ces patientes avaient des antécédents de cancer antérieur ou de dysplasie de la moelle osseuse. Toutes ces patientes avaient reçu auparavant une chimiothérapie à base de sels de platine et beaucoup avait également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et de la radiothérapie. Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant le traitement par Lynparza, il est recommandé que la patiente soit traitée de façon appropriée. Si un traitement anticancéreux supplémentaire est recommandé, Lynparza doit être interrompu et ne doit pas être donné en association avec un autre traitement anticancéreux.

Pneumopathie :

Des cas de pneumopathie ont été rapportés chez un petit nombre de patientes recevant l'olaparib, et certains de ces cas ont eu une évolution fatale. Les cas rapportés de pneumopathie ne présentaient pas de profil clinique cohérent et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou de mise

en évidence d'une anomalie radiologique, le traitement par Lynparza doit être interrompu et des examens doivent rapidement être initiés. Si la pneumopathie est confirmée, le traitement par Lynparza doit être arrêté et la patiente traitée de manière appropriée.

Toxicité embryofœtale :
En raison de son mécanisme d'action (inhibition de PARP), l'olaparib pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Des études non cliniques chez le rat ont montré que l'olaparib induit des effets indésirables sur la survie embryofœtale et des malformations fœtales majeures lors d'expositions à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'Homme de 400 mg deux fois par jour.

Grossesse/contraception :
Lynparza ne doit être pris ni pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace pendant toute la durée de leur traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Interactions :
L'administration concomitante d'olaparib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (cf Interactions). Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la dose d'olaparib doit être réduite (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
L'administration concomitante d'olaparib avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (cf Interactions). Si une patiente recevant déjà l'olaparib nécessite un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A, le prescripteur doit prendre en compte que l'efficacité de l'olaparib peut être considérablement réduite (cf Interactions).
Si une patiente recevant déjà l'olaparib nécessite un traitement par un inhibiteur de la P-gp, une surveillance étroite des effets indésirables liés à l'olaparib et une prise en charge de ces effets par une réduction de dose est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :
Les études cliniques d'olaparib en association avec d'autres médicaments anticancéreux, y compris les agents endommageant l'ADN, indiquent une potentialisation et une prolongation de la toxicité myélosuppressive. La dose recommandée de Lynparza en monothérapie n'est pas adaptée pour une association avec d'autres médicaments anticancéreux.
L'association de l'olaparib avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée. Par conséquent, la prudence est de mise si ces médicaments sont coadministrés avec l'olaparib et les patientes doivent être étroitement surveillées.

Interactions pharmacocinétiques :
Effet des autres médicaments sur l'olaparib :
Les CYP3A4/5 sont les isoenzymes principalement responsables de la clairance métabolique de l'olaparib. L'étude clinique évaluant l'impact de la rifampicine, un inducteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib diminuait la C_{max} moyenne de l'olaparib de 71 % (rapport des C_{max} : 0,29 ; IC 90 % : 0,24 - 0,33) et l'ASC moyenne de 87 % (rapport des ASC : 0,13 ; IC 90 % : 0,11 - 0,16).
Par conséquent, les inducteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple phénytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, phénobarbital et millepertuis) ne sont pas recommandés avec l'olaparib car il est possible que l'efficacité de l'olaparib puisse être considérablement réduite. L'amplitude de l'effet des inducteurs modérés à puissants (par exemple l'efavirenz, la rifabutine) sur l'exposition de l'olaparib n'a pas été établie, par conséquent, la co-administration de l'olaparib avec ces médicaments n'est également pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une étude clinique évaluant l'impact de l'itraconazole, un inhibiteur connu du CYP3A a montré que la co-administration avec l'olaparib augmentait de 1,42 fois la C_{max} moyenne de l'olaparib (IC 90 % : 1,33 - 1,52) et l'ASC moyenne de 2,70 fois (IC 90 % : 2,44 - 2,97). Par conséquent, les inhibiteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple itraconazole, télithromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir et télaprévir) ou les inhibiteurs modérés (par exemple érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil) ne sont pas recommandés avec l'olaparib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doivent être co-administrés, la dose d'olaparib devra être réduite. La réduction de dose recommandée d'olaparib est de 150 mg pris deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 300 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A ou 200 mg pris deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 400 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est également recommandé de ne pas consommer de jus de pamplemousse lors d'un traitement par l'olaparib.
In vitro, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp et par conséquent, les inhibiteurs de la P-gp peuvent augmenter l'exposition à l'olaparib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de l'olaparib sur les autres médicaments :
L'olaparib inhibe le CYP3A4 *in vitro* et pourrait inhiber faiblement le CYP3A *in vivo*. Par conséquent, une attention particulière est requise lorsque des substrats sensibles du CYP3A4 ou les substrats à marge thérapeutique étroite (par exemple simvastatine, cisapride, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus et quétiapine) sont utilisés avec l'olaparib. Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patients recevant des substrats du CYP3A avec une marge thérapeutique étroite de façon concomitante avec l'olaparib.
L'induction du CYP1A2, 2B6 et 3A4 a été montrée *in vitro*, avec le CYP2B6 comme étant le plus susceptible d'être induit de façon cliniquement significative. Le potentiel d'induction des CYP2C9, CYP2C19 et de la P-gp par l'olaparib ne peut également pas être exclu. Par conséquent, l'olaparib peut réduire l'exposition des substrats de ces enzymes du métabolisme et de ce transporteur de protéines en cas de co-administration. L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite en cas de co-administration avec l'olaparib (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement).
In vitro, l'olaparib inhibe le transporteur d'efflux P-gp (CI50 = 76 µM). Par conséquent, il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse causer des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec des substrats de la P-gp (par exemple simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine et colchicine). Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patients recevant ces médicaments de façon concomitante.
In vitro, il a été montré que l'olaparib est un inhibiteur de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K. Il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition des substrats de l'OATP1B1 (par exemple, bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OTC1 (par exemple, metformine), de l'OTC2 (par exemple, la créatinine sérique), de l'OAT3 (par exemple furosémide et méthotrexate), du MATE1 (par exemple metformine) et du MATE2K (par exemple metformine). En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer ne doivent pas devenir enceintes au cours du traitement par Lynparza et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes pré-ménopausées avant traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza. Comme il ne peut être exclu que l'olaparib puisse réduire l'exposition aux substrats du CYP3A à travers l'induction de l'enzyme, l'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite si co-administrés avec l'olaparib. Par conséquent, l'ajout d'une méthode contraceptive non hormonale et des tests de grossesse réguliers doivent être envisagés pendant le traitement (cf Interactions).

GROSSESSE :
Les études effectuées chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction dont un effet tératogène grave et des effets sur la survie embryofœtale chez le rat à une dose d'exposition maternelle systémique plus faible que la dose thérapeutique utilisée chez l'Homme (cf Sécurité préclinique).
Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'olaparib chez les femmes enceintes, cependant, sur la base du mécanisme d'action de l'olaparib, Lynparza ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace au cours du traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza. (Voir paragraphe précédent : « Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes » pour plus d'information sur l'utilisation des méthodes de contrôle des naissances et les tests de grossesse.)

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas d'études chez l'animal sur l'excrétion de l'olaparib dans le lait maternel. L'excrétion de l'olaparib ou ses métabolites dans le lait humain n'est pas connue. Lynparza est contre-indiqué pendant l'allaitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise, compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données cliniques concernant la fertilité. Dans les études animales, aucun effet sur la conception n'a été observé mais il existe des effets indésirables sur la survie embryofœtale (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pendant le traitement par Lynparza, une asthénie, une fatigue et des sensations vertigineuses ont été rapportées et les patientes qui présentent ces symptômes doivent être prudentes lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Le traitement par l'olaparib en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant de l'olaparib en monothérapie (⩾ 10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une anémie, une neutropénie, une lymphopénie, une augmentation du volume corpusculaire moyen et une augmentation de la créatinine.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie. Leur fréquence est présentée selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) des fréquences puis listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et termes préférés. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Cette partie inclut uniquement les données provenant d'études terminées pour lesquelles l'exposition des patientes est connue.

Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables

	Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables tous grades CTC	Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus
Affections du système immunitaire	*Fréquent :* Éruption cutanée[a] *Peu fréquent :* Hypersensibilité[a], dermatite[a]	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Très fréquent :* Diminution de l'appétit	*Peu fréquent :* Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	*Très fréquent :* Céphalées, sensation vertigineuse, dysgueusie	*Peu fréquent :* Sensation vertigineuse, céphalées
Affections gastro-intestinales	*Très fréquent :* Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie *Fréquent :* Douleur abdominale haute, stomatite	*Fréquent :* Nausées, vomissements, diarrhée *Peu fréquent :* Douleur abdominale haute, stomatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Très fréquent :* Fatigue (y compris asthénie)	*Fréquent :* Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	*Très fréquent :* Anémie (diminution de l'hémoglobine)[b][c], neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)[b][c], lymphopénie (diminution des lymphocytes)[b][c], augmentation de la créatininémie[b][e], augmentation du volume corpusculaire moyen[b][d] *Fréquent :* Thrombocytopénie (diminution des plaquettes)[b][c]	*Très fréquent :* Anémie (diminution de l'hémoglobine)[b][c], lymphopénie (diminution des lymphocytes)[b][c] *Fréquent :* Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)[b][c], thrombocytopénie (diminution des plaquettes)[b][c] *Peu fréquent :* Augmentation de la créatininémie[b][e]

a) Éruption cutanée inclut les termes préférés suivants : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation, érythème généralisé.
Hypersensibilité inclut les termes préférés d'hypersensibilité et d'hypersensibilité médicamenteuse. Dermatite inclut les termes préférés de dermatite, dermatite allergique et dermatite exfoliante.

b) Représente l'incidence des résultats biologiques et non des événements indésirables rapportés.

c) Les diminutions étaient de grade CTCAE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes.

d) Augmentation du volume corpusculaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale). Les niveaux semblaient revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient pas avoir de conséquences cliniques.

e) Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, ont montré une augmentation médiane jusqu'à 23 % (en pourcentage par rapport à la valeur initiale), restant constante avec le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. Au départ, les évènements indésirables de grade CTC 0 concernaient 90 % des patientes et ceux de grade CTC 1 concernaient 10 %.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les toxicités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées lors d'un traitement par l'olaparib et sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), intermittentes et peuvent être prises en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement concomitant (par exemple un traitement antiémétique). Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise.
L'anémie et les autres toxicités hématologiques sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTC 3 et plus ont été rapportés. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourrait nécessiter une interruption ou une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire.

Population pédiatrique :
Aucune étude n'a été menée chez les patientes pédiatriques.

Autres populations spéciales :
Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ⩾ 75 ans) et les patientes non caucasiennes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par Lynparza et les symptômes du surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures d'accompagnement général et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX46).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Lynparza est un puissant inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP-1, PARP-2 et PARP-3) et il a été montré qu'il inhibait la croissance de certaines lignées de cellules tumorales *in vitro* et la croissance tumorale *in vivo* soit en monothérapie, soit en association avec des chimiothérapies de référence.
Les PARP sont nécessaires à la réparation efficace des cassures simple brin de l'ADN ; un aspect important de la réparation induite par la PARP est qu'après la modification de la chromatine, la PARP s'automodifie et se dissocie de l'ADN pour faciliter l'accès aux enzymes nécessaires à la réparation par excision de base (BER). Quand Lynparza est lié au site actif de la PARP associé à l'ADN, il empêche la dissociation de la PARP et la piège sur l'ADN, bloquant ainsi le processus de réparation. Dans les cellules en réplication, cela conduit à des cassures double brin de l'ADN (CDBs) quand les fourches de réplication rencontrent l'adduit PARP-ADN. Dans les cellules normales, la réparation par recombinaison homologue (HRR) qui requiert des gènes *BRCA*-1 et 2 fonctionnels, est efficace pour réparer ces cassures double brin de l'ADN. En l'absence de gènes *BRCA*-1 et *BRCA*-2 fonctionnels, ces cassures double brin de l'ADN ne peuvent pas être réparées par recombinaison homologue. A la place de cela, des voies alternatives et sujettes à l'erreur sont activées, comme la jonction des extrémités non homologues (NHEJ : Non-Homologous End Joining) conduisant à une augmentation de l'instabilité génomique. Après un certain nombre de cycles de réplication, l'instabilité génomique peut atteindre des niveaux trop importants et entraîner la mort des cellules cancéreuses, étant donné que les cellules cancéreuses ont une quantité élevée d'ADN endommagé par rapport aux cellules normales.
Sur des modèles *in vivo* ayant un déficit du gène *BRCA,* l'olaparib donné après un traitement par platine a entraîné un retard dans la progression tumorale et une augmentation de la survie globale en comparaison au traitement par platine seul.

Détection de la mutation du gène BRCA :
Les patientes sont éligibles au traitement par Lynparza si elles ont une mutation délétère suspectée ou confirmée du gène *BRCA* (c'est-à-dire une mutation qui perturbe le fonctionnement normal du gène) soit dans la lignée germinale, soit dans la tumeur (détectée au moyen d'un test validé approprié).

Efficacité clinique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'olaparib en traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, y compris des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (platinum-sensitive relapsed ou PSR), après au moins deux lignes de chimiothérapie contenant du platine, ont été étudiées dans le cadre d'un essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo (étude 19). L'étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par l'olaparib administré jusqu'à la progression de la maladie *versus* l'absence de traitement d'entretien chez 265 patientes atteintes d'un cancer séreux de l'ovaire PSR (136 olaparib et 129 placebo) en réponse (RC [réponse complète] ou RP [réponse partielle]) confirmée par RECIST et/ou critère

CA-125 comme défini par le Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIG) (au moins 50 % de réduction des taux de CA-125 par rapport au dernier échantillon prétraitement confirmé 28 jours plus tard) suite à deux lignes de platine ou plus. Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.0. Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG (survie globale), le TCM (taux de contrôle de la maladie) défini comme RC/RP + SD (maladie stabilisée) confirmé, le critère de qualité de vie liée à la santé HRQoL (Health related quality of life) et les symptômes liés à la maladie. Des analyses exploratoires du temps jusqu'au premier traitement suivant ou au décès (TFST) et du temps jusqu'au second traitement ou jusqu'au décès (TSST - une approximation de la SSP2) ont également été réalisées.

Seules les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine (PSR) avec une maladie dont la sensibilité au platine était intermédiaire (intervalle libre de 6 à 12 mois) et les patientes avec une maladie sensible au platine (intervalle libre > 12 mois) en réponse suite à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine ont été incluses dans l'étude. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu auparavant de traitement par l'olaparib ou autre traitement par inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu précédemment un traitement par bevacizumab, sauf dans le cadre de la ligne administrée immédiatement avant la randomisation. Un retraitement avec l'olaparib n'était pas autorisé après progression sous olaparib.

Les patientes ont été randomisées dans l'étude avec une médiane de 40 jours après avoir terminé leur dernière chimiothérapie à base de platine. Elles ont reçu en moyenne 3 traitements antérieurs de chimiothérapie (intervalle 2 à 11) et 2,6 traitements antérieurs de chimiothérapie contenant du platine (intervalle 2 à 8).

Les patientes du groupe olaparib ont eu une durée de traitement plus longue que celles du groupe placebo. Un total de 54 (39,7 %) patientes ont reçu le traitement pendant > 12 mois dans le groupe olaparib contre 14 (10,9 %) patientes dans le groupe placebo.

L'étude a atteint son objectif principal, à savoir une amélioration statistiquement significative de la SSP avec le traitement d'entretien en monothérapie par l'olaparib en comparaison au placebo dans la population générale (HR 0,35 ; IC à 95 % 0,25-0,49 ; p < 0,00001) ; de plus, une analyse en sous-groupes programmée au préalable en fonction du statut de mutation du gène *BRCA* a identifié les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA* (n =136 ; 51,3 %) comme le sous-groupe tirant le bénéfice maximal du traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie.

Les patientes avec mutation du gène *BRCA* (n = 136) ont obtenu une amélioration statistiquement significative de la SSP, TFST et TSST. L'amélioration de la SSP médiane a été de 6,9 mois pour les patientes traitées par l'olaparib *versus* placebo (HR 0,18 ; IC à 95 % 0,10-0,31 ; *p* < 0,00001 ; médiane 11,2 mois *versus* 4,3 mois). L'évaluation par l'investigateur de la survie sans progression (SSP) était conforme à l'analyse en aveugle par un centre radiologique indépendant. Le temps entre la randomisation et le début du premier traitement suivant ou le décès (TFST) a été plus long de 9,4 mois chez les patientes traitées par l'olaparib (HR 0,33 ; IC à 95 % 0,22-0,50 ; *p* < 0,00001 ; médiane de 15,6 mois *versus* 6,2 mois). Le temps entre la randomisation et le début du second traitement suivant ou le décès (TSST) a été plus long de 8,6 mois pour les patientes traitées par l'olaparib (HR 0,44 ; IC à 95 % 0,29-0,67 ; *p* = 0,00013 ; médiane de 23,8 mois *versus* 15,2 mois). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la survie globale (HR 0,73 ; IC à 95 % 0,45-1,17 ; *p* = 0,19 ; médiane 34,9 mois *versus* 31,9 mois). Au sein de la population mutée pour le gène *BRCA,* le taux de contrôle de la maladie à 24 semaines était de 57 % et 24 % pour les patientes des groupes olaparib et placebo respectivement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'olaparib et le placebo concernant les symptômes déclarés par les patientes ou la qualité de vie liée à la santé HRQoL mesurée par les taux d'amélioration ou d'aggravation du FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), de l'indice de résultat de l'essai (Trial Outcome Index : TOI) et de l'évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer de l'ovaire (FACT-O total).

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude 19 pour les patientes avec mutation du gène *BRCA* sont présentés dans le tableau 2 et les figures 1 et 2.

Tableau 2 : Résumé des principaux résultats d'efficacité pour les patientes sensibles au platine avec mutation *BRCA* en rechute d'un cancer de l'ovaire (étude 19)

SSP	*N (événements/patientes) (%)*	*SSP médiane (mois)*	*HR*[a]	*IC à 95 %*	*Valeur de p*
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	26/74 (35 %)	11,2	0,18	0,10 -0,31	< 0,00001
Placebo	46/62 (74 %)	4,3			
TSST - une approximation de la SSP2	*N*	*TSST médiane (mois)*	*HR*[a]	*IC à 95 %*	*Valeur de p*
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	42/74 (57 %)	23,8	0,44	0,29 -0,67	0,00013
Placebo	49/62 (74 %)	15,2			
SG intermédiaire (maturité 52 %)	*N*	*SG médiane (mois)*	*HR*[a]	*IC à 95 %*	*Valeur de p*
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	37/74 (50 %)	34,9	0,73	0,45 -1,17	0,19
Placebo[b]	34/62 (55 %)	31,9			

a) HR = Hazard Ratio. Une valeur < 1 est en faveur de l'olaparib. L'analyse a été réalisée au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec comme facteurs le traitement, le temps jusqu'à progression de la maladie avec l'avant-dernier traitement par platine, la réponse objective au dernier traitement par platine et l'origine juive.

b) Environ un quart des patientes sous placebo du sous-groupe avec mutation de *BRCA* (14/62 ; 22,6 %) ont reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de PARP.

N : Nombre d'événements/nombre de patientes randomisées ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; IC : intervalle de confiance ; TSST : Temps entre la randomisation et le début du second traitement suivant ou du décès.

Figure 1 - Étude 19 : courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes avec mutation de *BRCA* (maturité 53 % - évaluation de l'investigateur)

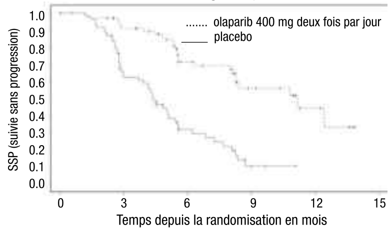

mois	0	3	6	9	12	15
n-olaparib	74	59	34	15	5	0
n-placebo	62	35	13	2	0	0

n-olaparib : nombre de patientes à risque-olaparib
n-placebo : nombre de patientes à risque-placebo

Figure 2 - Étude 19 : courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patientes avec mutation de *BRCA* (maturité 52 %)

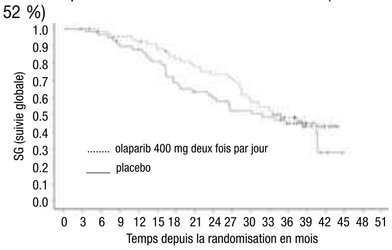

mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n-olaparib	74	71	69	67	65	62	56	53	50	48	39	36	26	12	7	0	0	0
n-placebo	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	21	10	4	0	0	0

n-olaparib : nombre de patientes à risque-olaparib
n-placebo : nombre de patientes à risque-placebo

Dans l'étude 19, 18 patientes ont été identifiées avec une tumeur présentant une mutation somatique *BRCA* (une mutation dans la tumeur mais sauvage dans la lignée germinale). Les données limitées pour ces patientes avec une tumeur présentant une mutation somatique du gène *BRCA (sBRCA)* montrent que moins d'événements « progression » ou « décès » ont été rapportés pour les patientes sous olaparib en comparaison au placebo (tableau 3).

Tableau 3 : Résumé de la survie sans progression et de la survie globale : population mutée *sBRCA* dans l'étude 19

	N événements/patientes (%)
SSP	
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	3/8 (38 %)
Placebo	6/10 (60 %)
SG	
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	4/8 (50 %)
Placebo	6/10 (60 %)

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lynparza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du cancer de l'ovaire (sauf pour les rhabdomyosarcomes et les tumeurs germinales) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique d'olaparib à la dose de 400 mg deux fois par jour en gélules est caractérisée par une clairance plasmatique apparente de ~ 8,6 l/h, un volume de distribution apparent de ~ 167 l et une demi-vie terminale de 11,9 heures.

Absorption :

Après administration orale d'olaparib sous forme de gélules, l'absorption est rapide, les concentrations plasmatiques maximales étant typiquement atteintes au bout de 1 à 3 heures. En cas d'administration répétée, il n'y a pas d'accumulation marquée, l'état d'équilibre étant atteint en ~ 3 à 4 jours.

La coadministration avec de la nourriture ralentit le taux (tmax retardé de 2 heures) et augmente marginalement l'étendue de l'absorption de l'olaparib (ASC augmentée d'approximativement 20 %). Par conséquent il est recommandé que les patientes prennent Lynparza au moins une heure après une prise de nourriture et s'abstiennent de manger pendant de préférence au moins les deux heures suivantes (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

La liaison *in vitro* de l'olaparib aux protéines aux concentrations plasmatiques atteintes après l'administration de 400 mg deux fois par jour est de ~ 82 %.

L'olaparib est modérément lié à l'ASH (Albumine Sérique Humaine) d'une manière non saturable (approximativement 55 %) et est faiblement lié (approximativement 35 %) à l'AAG (alpha-1 glycoprotéine acide).

Biotransformation :

In vitro, le CYP3A4 s'est révélé être l'enzyme principalement responsable du métabolisme de l'olaparib (cf Interactions).

Après administration orale de ^{14}C-olaparib à des femmes, l'olaparib inchangé a représenté la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma (70 %) et a été le composant majeur retrouvé à la fois dans l'urine et dans les fèces (respectivement 15 % et 6 % de la dose). Le métabolisme de l'olaparib est important. La majeure partie du métabolisme a été attribuée à des réactions d'oxydation, un certain nombre des composants produits subissant par la suite une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison. Jusqu'à 20, 37 et 20 métabolites ont été détectés respectivement dans le plasma, l'urine et les fèces, la majorité d'entre eux représentant < 1 % de la substance dosée. Un groupe hydroxy cyclopropyle à cycle ouvert et deux métabolites mono-oxygénés (chacun ~ 10 %) ont été les principaux composants circulants, l'un des métabolites mono-oxygénés étant également le métabolite majeur dans les excreta (6 % et 5 % de la radioactivité respectivement urinaire et fécale).

In vitro, l'olaparib produit une légère, voire aucune inhibition des CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 et il n'est pas attendu d'inhibition dépendante du temps cliniquement significative d'une de ces enzymes P450.

Les données *in vitro* ont également montré que l'olaparib n'est pas un substrat de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2 et n'est pas un inhibiteur de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

Élimination :

Sur une période de recueil de 7 jours après l'administration d'une dose unique de ^{14}C-olaparib, ~ 86 % de la radioactivité administrée ont été récupérés : ~ 44 % dans l'urine et ~ 42 % dans les fèces. La majeure partie a été excrétée sous forme de métabolites.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min), l'ASC a augmenté de 24 % et la C_{max} de 15 % par comparaison aux patientes ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement de dose de Lynparza n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère.

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), l'ASC a augmenté de 44 % et la C_{max} de 26 % par comparaison aux patientes ayant une fonction rénale normale. Un ajustement de dose de Lynparza est recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (cf Posologie/Mode d'administration).

Aucune donnée n'est disponible chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique :

Chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (classification de Child-Pugh A), l'ASC est augmentée de 15 % et la C_{max} de 13 % comparativement aux patientes ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement de dose de Lynparza n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'existe pas de données chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Personnes âgées :

Les données sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans et plus. Une analyse de la population à partir des données disponibles n'a pas mis en évidence de relation entre les concentrations plasmatiques d'olaparib et l'âge des patientes.

Poids :

Il n'y a pas de données chez les patientes obèses (IMC > 30 kg/m^2) ou les patientes en insuffisance pondérale (IMC < 18 kg/m^2). Une analyse de population à partir des données disponibles n'a pas montré que le poids de la patiente influe sur les concentrations plasmatiques d'olaparib.

Origine ethnique :

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'olaparib puisque l'expérience clinique est prédominante chez les Caucasiennes (94 % des patientes incluses dans l'analyse de la population étaient caucasiennes). Dans les données limitées disponibles, il n'y a pas de différence ethnique prononcée dans la pharmacocinétique de l'olaparib entre les patientes japonaises et caucasiennes.

Population pédiatrique :

Aucune étude de pharmacocinétique avec l'olaparib n'a été menée chez les patients pédiatriques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Génotoxicité :

L'olaparib n'a montré aucun potentiel mutagène, mais s'est montré clastogène dans des cellules de mammifère *in vitro.* Lors d'administration orale chez des rats, l'olaparib a induit la formation de micronoyaux au niveau de la moelle osseuse. Cette clastogénicité est cohérente avec la pharmacologie connue de l'olaparib et elle indique l'existence d'un potentiel génotoxique chez l'être humain.

Toxicité de doses répétées :

Dans les études de toxicité de doses répétées d'une durée maximale de 6 mois conduites chez les rats et les chiens, des doses orales quotidiennes d'olaparib ont été bien tolérées. L'organe cible majeur de la toxicité dans les deux espèces a été la moelle osseuse, avec des modifications associées à des paramètres hématologiques périphériques. Ces événements sont survenus à des expositions inférieures à celles observées en clinique et ont été en grande partie réversibles dans un délai de 4 semaines après l'arrêt du traitement. Des études utilisant des cellules médullaires humaines ont également montré qu'une exposition directe à l'olaparib peut induire une toxicité sur les cellules médullaires lors de tests *ex vivo.*

Toxicologie sur la reproduction :

Dans une étude de fertilité menée chez des rats femelles traitées jusqu'à l'implantation, bien qu'un allongement du cycle ait été observé chez certains animaux, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées. Il a néanmoins été observé une légère réduction de la survie embryofœtale.

Dans les études de développement embryofœtal chez le rat, et à des doses n'induisant pas de toxicité maternelle significative, l'olaparib a réduit la survie embryofœtale, diminué le poids des fœtus et entraîné des anomalies du développement fœtal, y compris des malformations majeures au niveau des yeux (par exemple anophtalmie, microphtalmie), une malformation des vertèbres/côtes et des anomalies viscérales et squelettiques.

Carcinogénicité :

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'olaparib.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/14/959/001 ; 3400930003992 (2014, RCP rév 20.07.17).

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Agréé aux collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte.

Non remboursable à la date du 25.09.17 (demande d'admission à l'étude).

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

LYRICA ® gélules

prégabaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 25 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 25 » sur la partie inférieure ; gélule blanche) : Boîtes de 56 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 50 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 50 » sur la partie inférieure, marquée d'une bande noire ; gélule blanche) : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 75 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 75 » sur la partie inférieure ; gélule blanc et orange) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 100 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 100 » sur la partie inférieure ; gélule orange) : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 150 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 150 » sur la partie

inférieure ; gélule blanche) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 200 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 200 » sur la partie inférieure ; gélule orange clair) : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 300 mg (portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 300 » sur la partie inférieure ; gélule blanc et orange) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîtes de 100 x 1, sous plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p gélule*

Prégabaline (DCI) .... 25 mg
ou 50 mg
ou 75 mg
ou 100 mg
ou 150 mg
ou 200 mg
ou 300 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, talc. *Enveloppe :* gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172) (gél à 75 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg). *Encre d'impression :* gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol, hydroxyde de potassium.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (35 mg/gél à 25 mg ; 70 mg/gél à 50 mg ; 8,25 mg/gél à 75 mg ; 11 mg/gél à 100 mg ; 16,5 mg/gél à 150 mg ; 22 mg/gél à 200 mg ; 33 mg/gél à 300 mg).

DC INDICATIONS

Douleurs neuropathiques :

Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

Épilepsie :

Lyrica est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Trouble anxieux généralisé :

Lyrica est indiqué dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises.

Douleurs neuropathiques :

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Épilepsie :

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Trouble anxieux généralisé :

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement.

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par la prégabaline :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine quelle que soit l'indication (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique), chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL_{cr}), comme indiqué dans le tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{(1{,}23 \times [140 - \hat{a}ge] \times poids)}{(cr\acute{e}atinine\ s\acute{e}rique)}$$

(x 0,85 pour les femmes).

Avec l'âge en années, le poids en kg et la créatinine sérique en µmol/l.

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (cf tableau 1).

Tableau 1 : adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
⩾ 60	150	600	BID ou TID
⩾ 30 - < 60	75	300	BID ou TID
⩾ 15 - < 30	25-50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Dose unique **

TID = trois doses séparées.

BID = deux doses séparées.

* La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise.

** La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Sujet âgé :

En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Lyrica peut être pris au moment ou en dehors des repas.

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients diabétiques :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients diabétiques ayant présenté une augmentation de poids sous prégabaline.

Réactions d'hypersensibilité :

Des notifications de réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème de Quincke tels qu'un gonflement du visage, un gonflement péri-oral ou des voies aériennes supérieures, impose l'arrêt immédiat de la prégabaline.

Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale :

Le traitement par prégabaline a été associé à des étourdissements et de la somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Après la mise sur le marché, les notifications suivantes ont été rapportées : perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale. Il doit donc être conseillé aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels du médicament.

Effets sur la vision :

Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Dans les études cliniques comportant des examens ophtalmologiques, l'incidence de la baisse de l'acuité visuelle et des modifications du champ visuel était supérieure chez les patients du groupe prégabaline par rapport au groupe placebo ; l'incidence des anomalies du fond d'œil était plus élevée sous placebo (cf Pharmacodynamie).

Au cours de l'expérience postcommercialisation ont également été rapportés des effets indésirables visuels qui incluaient une perte de la vue, une vision trouble ou d'autres modifications de l'acuité visuelle, la plupart desquels étant à caractère transitoire. L'arrêt de la prégabaline peut entraîner la disparition de cette symptomatologie visuelle ou son amélioration.

Insuffisance rénale :

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés et une interruption du traitement a montré une réversibilité de cet effet indésirable dans certains cas.

Suppression des médicaments antiépileptiques concomitants :

Il n'existe pas de données suffisantes permettant une suppression des médicaments antiépileptiques concomitants dans le but d'instaurer une monothérapie, lorsque le contrôle des crises est atteint avec la prégabaline en association.

Symptômes de sevrage :

Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les événements suivants ont été rapportés : insomnie, céphalée, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.

Les convulsions, incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal, peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline.

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

Insuffisance cardiaque congestive :

Des notifications d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées après commercialisation chez certains patients traités par la prégabaline. Ces effets sont observés essentiellement pendant le traitement par la prégabaline pour une indication de douleurs neuropathiques chez les patients âgés dont la fonction cardiovasculaire est altérée. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Cet effet indésirable peut disparaître à l'arrêt de la prégabaline.

Traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière :

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le système nerveux central et de la somnolence en particulier, a été accrue. Ceci peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (par exemple les antispastiques) nécessaires pour ce type d'affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.

Idées et comportements suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la prégabaline.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur :

Des notifications d'effets indésirables liés à un ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur (p.ex. obstruction intestinale, iléus paralytique, constipation) ont été rapportées après commercialisation lorsque la prégabaline était administrée en association avec des médicaments pouvant entraîner une constipation tels que les analgésiques opioïdes. Lorsque la prégabaline est utilisée en association à des opioïdes, des mesures de prévention de la constipation doivent être envisagées (en particulier chez les femmes et les personnes âgées).

Mésusage, abus médicamenteux ou dépendance :

Des cas de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline doivent être surveillés chez ces patients (développement de tolérance, augmentation de dose, comportement de recherche de médicament ont été rapportés).

Encéphalopathie :

Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez les patients présentant des antécédents qui peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie.

Intolérance au lactose :

Lyrica contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Étant donné que la prégabaline est essentiellement éliminée sous forme inchangée dans les urines, qu'elle n'est que très faiblement métabolisée chez l'homme (moins de 2 % de la dose sont retrouvés dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas le métabolisme des médicaments *in vitro* et qu'elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, celle-ci est peu susceptible d'induire ou de subir des interactions pharmacocinétiques.

Études in vivo et analyse pharmacocinétique de population :

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études *in vivo* entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylestradiol :

L'administration concomitante de prégabaline avec les contraceptifs oraux tels que la noréthistérone et/ou l'éthinylestradiol n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre de ces substances.

Médicaments affectant le système nerveux central :

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en administration concomitante avec l'oxycodone, le lorazépam ou l'éthanol n'ont pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la fonction respiratoire. Au cours de l'expérience postcommercialisation, des notifications d'insuffisance respiratoire et de coma ont été rapportées chez des patients sous prégabaline et autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC). L'effet de la prégabaline semble s'additionner à celui de l'oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale.

Interactions et sujet âgé :

Aucune étude pharmacodynamique spécifique d'interaction n'a été conduite chez les sujets âgés volontaires. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER, CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Le risque encouru chez l'homme étant inconnu, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Lyrica ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus).

ALLAITEMENT :

La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique). L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu. La décision soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec la prégabaline doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de la prégabaline sur la fertilité chez la femme.

Lors d'un essai clinique évaluant l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, les sujets hommes sains ont été exposés à une dose de 600 mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.

Une étude de fertilité chez des rats femelles a montré des effets délétères sur la reproduction. Des études de fertilité chez des rats mâles ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica peut induire des étourdissements et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il est donc conseillé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ni d'entreprendre d'autres activités potentiellement dangereuses, avant d'avoir évalué l'impact éventuel de ce médicament sur leur capacité à effectuer ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12 % pour les patients recevant la prégabaline et de 5 % pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence.

Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les effets indésirables cités peuvent aussi être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants.

Dans le traitement des douleurs neuropathiques cen-

trales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le SNC et de la somnolence en particulier, a été accrue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique.

Tableau 2 : Effets indésirables de la prégabaline

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations :	
- Fréquent	Nasopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire :	
- Peu fréquent - Rare	*Hypersensibilité* *Œdème de Quincke, réaction allergique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
- Fréquent - Peu fréquent	Augmentation de l'appétit Anorexie, hypoglycémie
Affections psychiatriques :	
- Fréquent	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido
- Peu fréquent	Hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, *agression*, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
- Rare	Désinhibition
Affections du système nerveux :	
- Très fréquent	Étourdissements, somnolence, céphalées
- Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie
- Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, *perte de connaissance*, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, *altération de la fonction mentale*, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, *malaise*
- Rare	*Convulsions*, parosmie, hypokinésie, dysgraphie
Affections oculaires :	
- Fréquent	Vision trouble, diplopie
- Peu fréquent	Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux
- Rare	*Perte de la vue, kératite*, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
- Fréquent - Peu fréquent	Vertiges Hyperacousie
Affections cardiaques :	
- Peu fréquent	Tachycardie, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, *insuffisance cardiaque congestive*
- Rare	*Allongement de l'intervalle QT*, tachycardie sinusale, arythmie sinusale
Affections vasculaires :	
- Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale
- Rare	*Œdème pulmonaire*, sensation de constriction du pharynx
Affections gastro-intestinales :	
- Fréquent	Vomissements, *nausées*, constipation, *diarrhée*, flatulences, distension abdominale, bouche sèche
- Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
- Rare	Ascite, pancréatite, *gonflement de la langue*, dysphagie
Affections hépatobiliaires :	
- Peu fréquent - Rare - Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques* Ictère Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Peu fréquent	Éruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, *prurit*
- Rare	*Syndrome de Stevens-Johnson*, sueurs froides
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
- Fréquent	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux
- Peu fréquent	Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire
- Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires :	
- Peu fréquent - Rare	Incontinence urinaire, dysurie Insuffisance rénale, oligurie, *rétention urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein :	
- Fréquent - Peu fréquent	Troubles de l'érection Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire
- Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, *gynécomastie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Fréquent	Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue
- Peu fréquent	Œdème généralisé, *œdème de la face*, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie
Investigations :	
- Fréquent - Peu fréquent	Prise de poids Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids
- Rare	Diminution de la numération des globules blancs

* Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours de la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité. Des crises convulsives ont également été rapportées.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX16).

La substance active, prégabaline, est un analogue [(S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque] de l'acide gamma-aminobutyrique.

Mécanisme d'action :

La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine α2-δ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique :

Douleurs neuropathiques :

- L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dans des essais sur la neuropathie diabétique, la névralgie post-zostérienne et la lésion de la moelle épinière. L'efficacité n'a pas été étudiée dans d'autres modèles de douleur neuropathique.
- La prégabaline a été étudiée au cours de 10 essais cliniques contrôlés à raison de 2 prises par jour (BID) pendant 13 semaines au maximum et de 3 prises par jour (TID) pendant 8 semaines au maximum. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
- Dans des essais cliniques allant jusqu'à 12 semaines sur les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, une diminution de la douleur a été observée dès la première semaine et s'est maintenue tout au long de la période de traitement.
- Dans les essais cliniques contrôlés portant sur les douleurs neuropathiques périphériques, 35 % des patients traités par la prégabaline et 18 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur. Pour les patients n'ayant pas présenté de somnolence, cette amélioration a été observée chez 33 % des patients traités par la prégabaline et chez 18 % des patients sous placebo. Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de réponse étaient de 48 % sous prégabaline et de 16 % sous placebo.
- Dans l'essai clinique contrôlé portant sur les douleurs neuropathiques centrales, 22 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur.

Épilepsie :

- Traitement en association :
  La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie BID ou TID. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
  Une diminution de la fréquence des crises a été observée dès la première semaine.
- Population pédiatrique :
  L'efficacité et la sécurité d'emploi de la prégabaline n'ont pas été établies dans le traitement en association de l'épilepsie chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans et chez les adolescents. Les événements indésirables observés lors d'une étude pharmacocinétique et de tolérance qui incluait des patients âgés de 3 mois à 16 ans (n = 65) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte. Les résultats d'une étude de sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an menée auprès de 54 patients pédiatriques épileptiques âgés de 3 mois à 16 ans montrent que les événements indésirables de fièvre et d'infections des voies aériennes supérieures étaient observés plus fréquemment que dans les études chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique).
- Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués) :
  La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie BID. La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

Trouble anxieux généralisé :

- La prégabaline a été étudiée au cours de 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, d'une étude de 8 semaines chez des sujets âgés, et d'une étude de prévention des rechutes à long terme comportant une phase de prévention en double aveugle d'une durée de 6 mois.
- Un soulagement des symptômes du TAG, évalué par l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) a été observé dès la première semaine.
- Dans les essais cliniques contrôlés (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52 % des patients traités par la prégabaline et 38 % des patients recevant un placebo ont présenté une amélioration d'au moins 50 % du score total HAM-A entre le début et la fin de l'étude.
- Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Des examens ophtalmologiques (y compris mesure de l'acuité visuelle, champ visuel standard et examen du fond d'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3600 patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, 6,5 % de ceux traités par la prégabaline et 4,8 % de ceux traités par le placebo ont présenté une baisse d'acuité visuelle. Des modifications du champ visuel ont été mises en évidence chez 12,4 % des patients sous prégabaline et 11,7 % des patients recevant le placebo. Des anomalies du fond d'œil ont été observées dans 1,7 % des cas au sein du groupe prégabaline et 2,1 % dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont similaires chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques recevant des médicaments antiépileptiques ainsi que chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

Absorption :

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant $\geqslant$ 90 % et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la Cmax d'environ 25 à 30 % et un retard du Tmax d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution :

Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez les rates et est présente dans le lait des rates allaitantes. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été mise en évidence.

Élimination :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (cf infra : Insuffisance rénale).

L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

Linéarité/Non-linéarité :

La prégabaline présente une pharmacocinétique linéaire aux doses journalières recommandées. La variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée avec la prégabaline est faible (< 20%). La pharmacocinétique de la prégabaline administrée à dose multiple est extrapolable à partir de celle obtenue lorsqu'elle est administrée à dose unique. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer des contrôles de routine des concentrations plasmatiques de prégabaline.

Sexe :

Les essais cliniques montrent que les concentrations plasmatiques de prégabaline ne sont pas cliniquement différentes entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale :

La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabaline est éliminée du plasma par hémodialyse (après une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de la prégabaline sont réduites d'environ 50 %). Étant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les insuffisants hépatiques. Étant donné que la prégabaline ne subit pas de métabolisme important et qu'elle est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier significativement les concentrations plasmatiques de prégabaline.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de la prégabaline a été évaluée chez des patients pédiatriques épileptiques (tranches d'âge : de 1 à 23 mois, de 2 à 6 ans, de 7 à 11 ans et de 12 à 16 ans) à des niveaux de dose de 2,5, 5, 10 et 15 mg/kg/jour dans une étude pharmacocinétique et de tolérance.

Après administration orale de prégabaline chez des patients pédiatriques à jeun, le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique était en général similaire dans toutes les tranches d'âge. Ce pic était atteint entre 0,5 et 2 heures après administration de la dose.

Les paramètres de Cmax et d'ASC de la prégabaline augmentaient de manière linéaire par rapport à l'augmentation de la dose dans chaque tranche d'âge. L'ASC était inférieure de 30 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une plus forte clairance ajustée sur le poids corporel, de 43 % chez ces patients par comparaison aux patients dont le poids était $\geqslant$ 30 kg.

La demi-vie terminale de la prégabaline était en moyenne de 3 à 4 heures environ chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge de 6 ans et de 4 à 6 heures à partir de l'âge de 7 ans.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, que le poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline et que ces corrélations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes.

La pharmacocinétique de la prégabaline n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 3 mois (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Sujets âgés :

La clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les

patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

Mères allaitantes :

La pharmacocinétique a été évaluée chez 10 femmes allaitantes recevant 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures (300 mg par jour), et cela au moins 12 semaines après l'accouchement. L'allaitement n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. A l'état d'équilibre, la prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations moyennes égales à environ 76 % des concentrations plasmatiques maternelles. La quantité ingérée par le nourrisson *via* le lait maternel (en supposant une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j) d'une mère recevant 300 mg/j ou la dose maximale de 600 mg/j a été estimée respectivement à 0,31 ou 0,62 mg/kg/j. Ces quantités correspondent à environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale rapportée au poids (mg/kg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ⩾ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Une toxicité fœtale chez le rat et le lapin est uniquement apparue lors d'expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme. Dans les études de toxicité pré et postnatales, la prégabaline a induit une toxicité de la descendance chez le rat lors d'expositions > 2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

Les effets indésirables observés sur la fertilité chez les rats mâles et femelles n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables observés sur l'appareil reproducteur mâle et sur les spermatozoïdes ont été réversibles et n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques, ou étaient associés à un processus dégénératif spontané de l'organe reproducteur mâle chez le rat. Ces effets sont donc considérés comme ayant peu ou pas de pertinence clinique.

La prégabaline n'est pas génotoxique comme le montrent les résultats d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

Chez le rat jeune, les données de toxicité n'étaient pas qualitativement différentes de celles observées chez le rat adulte. Les rats jeunes sont cependant plus sensibles. Aux doses thérapeutiques, des signes cliniques évidents d'hyperactivité du SNC et de bruxisme ainsi que des modifications de la croissance (suppression transitoire de la prise de poids) ont été observés. Des effets sur le cycle œstral ont été observés à des doses correspondant à 5 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme. Une diminution de la réponse acoustique a été observée chez les rats jeunes 1 à 2 semaines après exposition à des doses 2 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. 9 semaines après exposition, cet effet n'était plus observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/04/279/003 ; CIP 3400936512702 (56 gél à 25 mg).
EU /1/04/279/004 ; CIP 3400936513532 (84 gél à 25 mg).
EU /1/04/279/005 ; CIP 3400956581412 (100 x 1 gél à 25 mg).
EU /1/04/279/009 ; CIP 3400936512870 (84 gél à 50 mg).
EU /1/04/279/010 ; CIP 3400956581580 (100 x 1 gél à 50 mg).
EU /1/04/279/012 ; CIP 3400936512931 (56 gél à 75 mg).
EU /1/04/279/013 ; CIP 3400956581641 (100 x 1 gél à 75 mg).
EU /1/04/279/015 ; CIP 3400936513013 (84 gél à 100 mg).
EU /1/04/279/016 ; CIP 3400956581702 (100 x 1 gél à 100 mg).
EU /1/04/279/018 ; CIP 3400936513181 (56 gél à 150 mg).
EU /1/04/279/019 ; CIP 3400956581870 (100 x 1 gél à 150 mg).
EU /1/04/279/021 ; CIP 3400936513242 (84 gél à 200 mg).
EU /1/04/279/022 ; CIP 3400956581931 (100 x 1 gél à 200 mg).
EU /1/04/279/024 ; CIP 3400936513303 (56 gél à 300 mg).
EU /1/04/279/025 ; CIP 3400956582013 (100 x 1 gél à 300 mg).

RCP révisés le 06.07.17.

Prix : 11,27 € (56 gélules à 25 mg).
17,15 € (84 gélules à 25 mg).
28,92 € (84 gélules à 50 mg).
26,71 € (56 gélules à 75 mg).
39,04 € (84 gélules à 100 mg).
26,71 € (56 gélules à 150 mg).
39,04 € (84 gélules à 200 mg).
26,71 € (56 gélules à 300 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Non remb Séc soc dans l'indication « Trouble anxieux généralisé chez l'adulte ».

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

LYRICA ® solution buvable

prégabaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 20 mg/ml (liquide, limpide, incolore) : Flacon de 473 ml, avec seringue graduée de 5 ml et adaptateur à pression pour bouteille (PIBA), boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Prégabaline (DCI) .... 20 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), phosphate dihydrogéné de sodium anhydre, phosphate de disodium anhydre (E339), sucralose (E955), arôme artificiel de fraise (contient de petites quantités d'éthanol [alcool]), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle E218 (1,3 mg/ml) ; parahydroxybenzoate de propyle E216 (0,163 mg/ml).

DC INDICATIONS

Douleurs neuropathiques :

Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

Épilepsie :

Lyrica est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Trouble anxieux généralisé :

Lyrica est indiqué dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie varie de 150 à 600 mg (7,5 à 30 ml) par jour, en deux ou en trois prises.

Douleurs neuropathiques :

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg (7,5 ml) par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg (15 ml) par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg (30 ml) par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Épilepsie :

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg (7,5 ml) par jour administrée en deux ou trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg (15 ml) par jour après une semaine. La dose maximale de 600 mg (30 ml) par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Trouble anxieux généralisé :

La posologie varie de 150 à 600 mg (7,5 à 30 ml) par jour, en deux ou trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement.

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg (7,5 ml) par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg (15 ml) par jour après une semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg (22,5 ml) par jour. La dose maximale de 600 mg (30 ml) par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par la prégabaline :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'une semaine quelle que soit l'indication (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique), chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{(1{,}23 \times [140 - âge] \times poids)}{(créatinine\ sérique)}$$

(x 0,85 pour les femmes).

Avec l'âge en années, le poids en kg et la créatinine sérique en µmol/l.

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (cf Tableau 1).

Tableau 1 : adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
⩾ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	BID ou TID
⩾ 30 - < 60	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	BID ou TID
⩾ 15 - < 30	25 - 50 (1,25 - 2,5 ml)	150 (7,5 ml)	Une fois par jour ou BID
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	Dose unique **

TID = trois doses séparées.

BID = deux doses séparées.

* La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise.

** La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12 - 17 ans) n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Sujet âgé :

En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Lyrica peut être pris au moment ou en dehors des repas.

Lyrica est destiné à la voie orale uniquement.

Une seringue graduée destinée à la voie orale et un adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) sont fournis avec le produit. Cf rubrique Modalités manipulation/élimination pour des informations sur le mode d'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients diabétiques :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients diabétiques ayant présenté une augmentation de poids sous prégabaline.

Réactions d'hypersensibilité :

Des notifications de réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème de Quincke tels qu'un gonflement du visage, un gonflement péri-oral ou des voies aériennes supérieures, impose l'arrêt immédiat de la prégabaline.

Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale :

Le traitement par la prégabaline a été associé à des étourdissements et à de la somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Après la mise sur le marché, les notifications suivantes ont été rapportées : perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale. Il doit donc être conseillé aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels du médicament.

Effets sur la vision :

Dans les essais cliniques contrôlés, les patients traités par de la prégabaline et ayant présenté une vision trouble représentent une proportion plus importante que celle des patients sous placebo. Ces effets sur la vision ont disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Dans les études cliniques comportant des examens ophtalmologiques, l'incidence de la baisse de l'acuité visuelle et des modifications du champ visuel était supérieure chez les patients du groupe prégabaline par rapport au groupe placebo ; l'incidence des anomalies du fond d'œil était plus élevée sous placebo (cf Pharmacodynamie).

Au cours de l'expérience postcommercialisation, ont également été rapportés des effets indésirables visuels qui incluaient une perte de la vue, une vision trouble ou d'autres modifications de l'acuité visuelle, la plupart étant à caractère transitoire. L'arrêt de la prégabaline peut entraîner la disparition de cette symptomatologie visuelle ou son amélioration.

Insuffisance rénale :

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés et une interruption du traitement a montré une réversibilité de cet effet indésirable dans certains cas.

Suppression des médicaments antiépileptiques concomitants :

Il n'existe pas de données suffisantes permettant une suppression des médicaments antiépileptiques concomitants dans le but d'instaurer une monothérapie par la prégabaline, lorsque le contrôle des crises est atteint avec la prégabaline en association.

Symptômes de sevrage :

Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les événements suivants ont été rapportés : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement. Les convulsions incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline.

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

Insuffisance cardiaque congestive :

Des notifications d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées après commercialisation chez certains patients traités par la prégabaline. Ces effets sont observés essentiellement pendant le traitement par la prégabaline pour une indication de douleurs neuropathiques chez les patients âgés dont la fonction cardiovasculaire est altérée. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Cet effet indésirable peut disparaître à l'arrêt de la prégabaline.

Traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière :

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le système nerveux central et la somnolence en particulier, a été accrue. Ceci peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (par exemple les antispastiques) nécessaires pour ce type d'affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.

Idées et comportement suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la prégabaline.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur :

Des notifications d'effets indésirables liés à un ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur (par ex obstruction intestinale, iléus paralytique, constipation) ont été rapportées après commercialisation lorsque la prégabaline était administrée en association avec des médicaments pouvant entraîner une constipation tels que les analgésiques opioïdes. Lorsque la prégabaline est utilisée en association à des opioïdes, des mesures de prévention de la constipation doivent être envisagées (en particulier chez les femmes et les personnes âgées).

Mésusage, abus médicamenteux ou dépendance :

Des cas de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline doivent être surveillés chez ces patients (développement de tolérance, augmentation de dose, comportement de recherche de médicament ont été rapportés).

Encéphalopathie :

Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez les patients présentant des antécédents qui peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie.

Excipients pouvant causer des réactions allergiques :

Lyrica solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Étant donné que la prégabaline est essentiellement éliminée sous forme inchangée dans les urines, qu'elle n'est que très faiblement métabolisée chez l'homme (moins de 2 % de la dose sont retrouvés dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas le métabolisme des médicaments *in vitro* et qu'elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, celle-ci est peu susceptible d'induire ou de subir des interactions pharmacocinétiques.

Études in vivo et analyses pharmacocinétiques de population :
Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études *in vivo* entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylœstradiol :
L'administration concomitante de prégabaline avec les contraceptifs oraux tels que la noréthistérone et/ou l'éthinylœstradiol n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre de ces substances.

Médicaments affectant le système nerveux central :
La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en administration concomitante avec l'oxycodone, le lorazépam ou l'éthanol n'ont pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la fonction respiratoire. Au cours de l'expérience post-commercialisation, des notifications d'insuffisance respiratoire et de coma ont été rapportées chez des patients sous prégabaline et autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC). L'effet de la prégabaline semble s'additionner à celui de l'oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale.

Interactions et population âgée :
Aucune étude pharmacodynamique spécifique d'interaction n'a été conduite chez les sujets âgés volontaires. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER, CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Le risque encouru chez l'homme étant inconnu, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.
Lyrica ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus).

ALLAITEMENT :
La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique). L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu. La décision soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec la prégabaline doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de la prégabaline sur la fertilité chez la femme.
Lors d'un essai clinique évaluant l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, les sujets hommes sains ont été exposés à une dose de 600 mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.
Une étude de fertilité chez des rats femelles a montré des effets délétères sur la reproduction. Des études de fertilité chez des rats mâles ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica peut induire des étourdissements et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il est donc conseillé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ni d'entreprendre d'autres activités potentiellement dangereuses, avant d'avoir évalué l'impact éventuel de ce médicament sur leur capacité à effectuer ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12 % pour les patients recevant la prégabaline et de 5 % pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence.
Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
Les effets indésirables cités peuvent aussi être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants.
Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le SNC et de la somnolence en particulier, a été accrue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique.

Tableau 2 : Effets indésirables de la prégabaline

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations :	
- Fréquent	Nasopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire :	
- Peu fréquent	*Hypersensibilité*
- Rare	*Œdème de Quincke, réaction allergique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
- Fréquent	Augmentation de l'appétit
- Peu fréquent	Anorexie, hypoglycémie
Affections psychiatriques :	
- Fréquent	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido
- Peu fréquent	Hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, *agression,* humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
- Rare	Désinhibition
Affections du système nerveux :	
- Très fréquent	Étourdissements, somnolence, céphalées
- Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie
- Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, *perte de connaissance,* hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, *altération de la fonction mentale,* trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, *malaise*
- Rare	*Convulsions,* parosmie, hypokinésie, dysgraphie
Affections oculaires :	
- Fréquent	Vision trouble, diplopie
- Peu fréquent	Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux
- Rare	*Perte de la vue, kératite,* oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
- Fréquent	Vertiges
- Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques :	
- Peu fréquent	Tachycardie, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, *insuffisance cardiaque congestive*
- Rare	*Allongement de l'intervalle QT,* tachycardie sinusale, arythmie sinusale
Affections vasculaires :	
- Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflements, sécheresse nasale
- Rare	*Œdème pulmonaire,* sensation de constriction du pharynx
Affections gastro-intestinales :	
- Fréquent	Vomissements, *nausées,* constipation, *diarrhée,* flatulences, distension abdominale, bouche sèche
- Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
- Rare	Ascite, pancréatite, *gonflement de la langue,* dysphagie
Affections hépatobiliaires :	
- Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques*
- Rare	Ictère
- Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Peu fréquent	Éruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, *prurit*
- Rare	*Syndrome de Stevens-Johnson,* sueurs froides
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
- Fréquent	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux
- Peu fréquent	Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire
- Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires :	
- Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
- Rare	Insuffisance rénale, oligurie, *rétention urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein :	
- Fréquent	Troubles de l'érection
- Peu fréquent	Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire
- Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, *gynécomastie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Fréquent	Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue
- Peu fréquent	Œdème généralisé, *œdème de la face,* oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie
Investigations :	
- Fréquent	Prise de poids
- Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids
- Rare	Diminution de la numération des globules blancs

* Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Après interruption d'un traitement à court ou à long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.
Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

Population pédiatrique :
Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte (voir rubriques Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours de la commercialisation, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité. Des crises convulsives ont également été rapportées.
Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.
Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX16).
La substance active, prégabaline, est un analogue [(S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque] de l'acide gamma-aminobutyrique.

Mécanisme d'action :
La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha 2$-δ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique :
Douleurs neuropathiques :
- L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dans des études sur la neuropathie diabétique, la névralgie post-zostérienne et la lésion de la moelle épinière. L'efficacité n'a pas été étudiée dans d'autres modèles de douleurs neuropathiques.
- La prégabaline a été étudiée au cours de 10 études cliniques contrôlées à raison de 2 prises par jour (BID) pendant 13 semaines au maximum et de 3 prises par jour (TID) pendant 8 semaines au maximum. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
- Dans des essais cliniques allant jusqu'à 12 semaines sur les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, une diminution de la douleur a été observée dès la première semaine et s'est maintenue tout au long de la période de traitement.
- Dans les essais cliniques contrôlés portant sur les douleurs neuropathiques périphériques, 35 % des patients traités par prégabaline et 18 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur. Pour les patients n'ayant pas présenté de somnolence, cette amélioration a été observée chez 33 % des patients traités par prégabaline et chez 18 % des patients sous placebo. Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de réponse étaient de 48 % sous prégabaline et de 16 % sous placebo.
- Dans l'essai clinique contrôlé portant sur les douleurs neuropathiques centrales, 22 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur.

Épilepsie :
- Traitement en association :
  La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie BID ou TID. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
  Une diminution de la fréquence des crises a été observée dès la première semaine.
- Population pédiatrique :
  L'efficacité et la sécurité d'emploi de la prégabaline n'ont pas été établies dans le traitement en association de l'épilepsie chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans et chez les adolescents. Les événements indésirables observés lors d'une étude pharmacocinétique et de tolérance qui incluait des patients âgés de 3 mois à 16 ans (n = 65) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte. Les résultats d'une étude de sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an menée auprès de 54 patients pédiatriques épileptiques âgés de 3 mois à 16 ans montrent que les événements indésirables de fièvre et d'infections des voies aériennes supérieures étaient observés plus fréquemment que dans les études chez l'adulte (voir rubriques Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables et Pharmacocinétique).
- Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués) :
  La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie BID. La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et la lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

Trouble anxieux généralisé :
- La prégabaline a été étudiée au cours de 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, d'une étude de 8 semaines chez des sujets âgés, et d'une étude de prévention des rechutes à long terme comportant une phase de prévention en double aveugle d'une durée de 6 mois.
- Un soulagement des symptômes du TAG, évalué par l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) a été observé dès la première semaine.
- Dans les essais cliniques contrôlés (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52 % des patients traités par prégabaline et 38 % des patients recevant un placebo ont présenté une amélioration d'au moins 50 % du score total HAM-A entre le début et la fin de l'étude.
- Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Des examens ophtalmologiques (y compris mesure de l'acuité visuelle, champ visuel standard et examen du fond d'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3600 patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, 6,5 % de ceux traités par la prégabaline et 4,8 % de ceux traités par le placebo ont présenté une baisse d'acuité visuelle. Des modifications du champ visuel ont été mises en évidence chez 12,4 % des patients sous prégabaline et 11,7 % des patients recevant le placebo. Des anomalies du fond d'œil ont été observées dans 1,7 % des cas au sein du groupe prégabaline et 2,1 % dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont similaires chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques recevant des

médicaments antiépileptiques ainsi que chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

Absorption :

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant ⩾ 90 % et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{max} d'environ 25 à 30 % et un retard du T_{max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution :

Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez les rates et est présente dans le lait des rates allaitantes. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été mise en évidence.

Élimination :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir Pharmacocinétique : Insuffisance rénale).
L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

Linéarité/non-linéarité :

La prégabaline présente une pharmacocinétique linéaire aux doses journalières recommandées. La variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée avec la prégabaline est faible (< 20%). La pharmacocinétique de la prégabaline administrée à dose multiple est extrapolable à partir de celle obtenue lorsqu'elle est administrée à dose unique. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer des contrôles de routine des concentrations plasmatiques de prégabaline.

Sexe :

Les essais cliniques montrent que les concentrations plasmatiques de prégabaline ne sont pas cliniquement différentes entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale :

La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabaline est éliminée du plasma par hémodialyse (après une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de la prégabaline sont réduites d'environ 50 %). Étant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les insuffisants hépatiques. Étant donné que la prégabaline ne subit pas de métabolisme important et qu'elle est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier significativement les concentrations plasmatiques de prégabaline.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de la prégabaline a été évaluée chez des patients pédiatriques épileptiques (tranches d'âge : de 1 à 23 mois, de 2 à 6 ans, de 7 à 11 ans et de 12 à 16 ans) à des niveaux de dose de 2,5, 5, 10 et 15 mg/kg/jour dans une étude pharmacocinétique et de tolérance.
Après administration orale de prégabaline chez des patients pédiatriques à jeun, le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique était en général similaire dans toutes les tranches d'âge. Ce pic était atteint entre 0,5 et 2 heures après administration de la dose.
Les paramètres de C_{max} et d'ASC de la prégabaline augmentaient de manière linéaire par rapport à l'augmentation de la dose dans chaque tranche d'âge. L'ASC était inférieure de 30 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une plus forte clairance ajustée sur le poids corporel, de 43 %, chez ces patients par comparaison aux patients dont le poids était ⩾ 30 kg.
La demi-vie terminale de la prégabaline était en moyenne de 3 à 4 heures environ chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge de 6 ans et de 4 à 6 heures à partir de l'âge de 7 ans.
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, que le poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline et que ces corrélations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes.
La pharmacocinétique de la prégabaline n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 3 mois (voir rubriques Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables et Pharmacodynamie).

Sujets âgés :

La clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 1).

Mères allaitantes :

La pharmacocinétique a été évaluée chez 10 femmes allaitantes recevant 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures (300 mg par jour), et cela au moins 12 semaines après l'accouchement. L'allaitement n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. A l'état d'équilibre, la prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations moyennes égales à environ 76 % des concentrations plasmatiques maternelles. La quantité ingérée par le nourrisson *via* le lait maternel (en supposant une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j) d'une mère recevant 300 mg/j ou la dose maximale de 600 mg/j a été estimée respectivement à 0,31 ou 0,62 mg/kg/j. Ces quantités correspondent à environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale rapportée au poids (mg/kg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels un hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ⩾ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.
La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Une toxicité fœtale chez le rat et le lapin est uniquement apparue lors d'expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme. Dans les études de toxicité pré et postnatales, la prégabaline a induit une toxicité de la descendance chez le rat lors d'expositions > 2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.
Les effets indésirables observés sur la fertilité chez les rats mâles et femelles n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables observés sur l'appareil reproducteur mâle et sur les spermatozoïdes ont été réversibles et n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques, ou étaient associés à un processus dégénératif spontané de l'organe reproducteur mâle chez le rat. Ces effets sont donc considérés comme ayant peu ou pas de pertinence clinique.
La prégabaline n'est pas génotoxique comme le montrent les résultats d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.
Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.
Chez le rat jeune, les données de toxicité n'étaient pas qualitativement différentes de celles observées chez le rat adulte. Les rats jeunes sont cependant plus sensibles. Aux doses thérapeutiques, des signes cliniques évidents d'hyperactivité du SNC et de bruxisme ainsi que des modifications de la croissance (suppression transitoire de la prise de poids) ont été observés. Des effets sur le cycle œstral ont été observés à des doses correspondant à 5 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme. Une diminution de la réponse acoustique a été observée chez les rats jeunes 1 à 2 semaines après exposition à des doses 2 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. 9 semaines après exposition, cet effet n'était plus observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Méthode d'administration :

1. Ouvrir le flacon et, lors de la 1re utilisation, insérer l'adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) sur le goulot (figures 1 et 2).
2. Insérer la seringue dans le PIBA et prélever le volume nécessaire à partir du flacon renversé (figures 3 et 4).
3. Retirer la seringue remplie du flacon en position verticale (figures 5 et 6).
4. Vider le contenu de la seringue directement dans la bouche (figure 7). Répéter les étapes 2 à 4 pour obtenir la dose nécessaire (tableau 3).
5. Rincer la seringue et replacer le bouchon sur le flacon, en laissant le PIBA en place dans le goulot du flacon (figures 8 et 9).

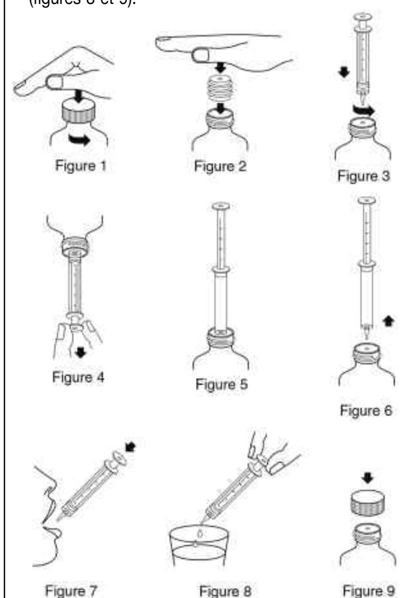

Tableau 3 : Prélèvements à la seringue pour délivrer la dose prescrite de Lyrica

Dose de Lyrica (mg)	Volume total de solution (ml)	1er prélèvement de la seringue (ml)	2e prélèvement de la seringue (ml)	3e prélèvement de la seringue (ml)
25	1,25	1,25	Non nécessaire	Non nécessaire
50	2,5	2,5	Non nécessaire	Non nécessaire
75	3,75	3,75	Non nécessaire	Non nécessaire
100	5	5	Non nécessaire	Non nécessaire
150	7,5	5	2,5	Non nécessaire
200	10	5	5	Non nécessaire
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/04/279/044 ; CIP 3400941701474 (2010, RCP rév 06.07.17).
Prix : 46,20 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc dans l'indication « Trouble anxieux généralisé chez l'adulte ».
Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

LYSANXIA®
prazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes à 15 mg/ml : Flacon de 20 ml (600 gouttes), avec compte-gouttes.

COMPOSITION *p 20 gouttes*

Prazépam (DCI) .... 10 mg
Excipients : propylèneglycol, éthyldiéthylèneglycol (éther monoéthylique du diéthylèneglycol, purifié par rectification), saccharine sodique, polysorbate 80, menthol, anéthole, bleu patenté V.
1 ml = 30 gouttes = 15 mg de prazépam.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation du prazépam n'est pas recommandée chez l'enfant.

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

- Chez l'adulte : en pratique courante, 10 à 30 mg par jour répartis en plusieurs prises au cours de la journée, soit 20 à 60 gouttes par jour.
- Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Durée du traitement :

- Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait **pas excéder 8 à 12 semaines** pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risques d'accidents neurologiques à type de convulsions, en particulier chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement prescrites.

Tolérance pharmacologique :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.
Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Ceci n'est pas attendu avec le prazépam en raison de sa longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire. Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;

- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation du prazépam n'est pas recommandée chez l'enfant.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène ; thalidomide ; pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de prazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de prazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par prazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT : L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
- Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
  - troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
  - dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
  - sensations ébrieuses, céphalées, ataxie ;
  - confusion, baisse de vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension ;
  - modifications de la libido.
- Effets indésirables cutanés : éruptions cutanées, prurigineuses ou non.
- Effets indésirables généraux : hypotonie musculaire, asthénie.
- Effets indésirables oculaires : diplopie.

En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques, et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissements sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques (code ATC : N05BA11 ; N : système nerveux central).

Le prazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Le prazépam est entièrement métabolisé en desméthyldiazépam lors du premier passage hépatique, avec un pic sérique atteint en 4 à 6 heures.

Le volume de distribution du desméthyldiazépam est de l'ordre de 1 l/kg.

La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du prazépam varie de 30 à 150 heures (en moyenne 65 h). L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 10 à 15 jours.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique, ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (1 à 3 %) de prazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Les métabolites principaux du prazépam sont des dérivés hydroxylés ; le 3-OH-prazépam est également actif mais ce métabolite est éliminé beaucoup plus rapidement que la molécule mère et son effet pharmacologique est négligeable. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Population à risque :

Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400933116866 (1988, RCP rév 09.08.17).

Prix : 1,93 € (flacon de 20 ml de solution buvable).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE

14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76

E-mail : contact.fr@alfasigma.com

Site web : www.alfasigma.fr

LYSO-6®

lysozyme, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sublingual (blanc) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Lysozyme chlorhydrate	20 mg
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipients : éthylvanilline, hypromellose, saccharine sodique, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des affections limitées de la muqueuse buccale et de l'oropharynx, y compris les aphtes.

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Les comprimés sont à laisser fondre lentement sous la langue.

Les prises doivent être espacées d'au moins 1 heure.

6 à 8 comprimés, à répartir régulièrement dans la journée.

En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, il est nécessaire de prendre un avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (dont le lysozyme ou allergie à l'œuf).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'apparition d'autres symptômes (maux de gorge importants, céphalées, nausées, vomissements...) ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.

Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée.

Une consommation abusive de pyridoxine peut être responsable d'une neuropathie sensorielle qui survient lors de l'utilisation à fortes doses de pyridoxine (> 200 mg/j) pendant une longue période (plusieurs mois, voire années). Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
- Pyridoxine : En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier.
- Lysozyme : Il n'y a pas d'étude de tératogenèse chez l'animal. Les données cliniques sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage du lysozyme dans le lait maternel et en raison des quantités élevées de pyridoxine présentes dans Lyso-6, ce traitement est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet susceptible d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu avec ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, prurit, photosensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage aigu avec Lyso-6, aucune conséquence clinique n'est attendue.

En cas de prise de fortes doses de pyridoxine (> 200 mg/j) pendant une longue période (plusieurs mois, voire années), risque de neuropathie sensorielle, réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique local (R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932811694 (1997, RCP rév 19.11.15).

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT

Division PIERRE FABRE ORAL CARE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt

Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

LYSOCLINE voie orale

métacycline chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Cyclines

LYSODREN ®

mitotane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (biconvexe, avec une barre de cassure, sécable d'un côté et portant la marque « BL » sur « L1 » de l'autre côté ; blanc) : Flacon de 100.

COMPOSITION *p cp*

Mitotane (DCI) .... 500 mg
Excipients : amidon de maïs, cellulose microcristalline (E 460), macrogol 3350, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien évolué (non opérable, métastatique ou récidivant) [CCS].
L'efficacité de Lysodren sur le carcinome corticosurrénalien non fonctionnel n'est pas établie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et suivi par un spécialiste expérimenté.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, la dose initiale est de 2 à 3 g de Lysodren par jour, et doit être augmentée progressivement (par exemple toutes les 2 semaines) jusqu'à ce que la concentration plasmatique de mitotane atteigne l'index thérapeutique de 14 à 20 mg/l.
S'il faut contrôler de façon urgente les symptômes d'un syndrome de Cushing, il peut être nécessaire d'initier le traitement à des doses de 4 à 6 g par jour et d'augmenter la dose journalière plus rapidement (par exemple toutes les semaines). Il n'est généralement pas recommandé de commencer le traitement à des doses supérieures à 6 g par jour.
Ajustement posologique, surveillance et arrêt de traitement :
L'ajustement posologique est destiné à atteindre un index thérapeutique (correspondant à des concentrations plasmatiques de mitotane comprises entre 14 et 20 mg/l), qui assure une utilisation optimale de Lysodren avec une sécurité d'emploi acceptable. En effet, la toxicité neurologique a été associée à des concentrations supérieures à 20 mg/l, seuil qui ne doit par conséquent pas être atteint. Certaines données suggèrent que des concentrations plasmatiques de mitotane supérieures à 14 mg/l pourraient améliorer l'efficacité (cf Pharmacodynamie). Des concentrations plasmatiques de mitotane supérieures à 20 mg/l peuvent être associées à des effets indésirables graves et n'offrent pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être régulièrement contrôlées pour ajuster la posologie de Lysodren et éviter d'atteindre les niveaux toxiques. Pour plus d'informations sur ce dosage sanguin, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (voir en fin de monographie).
La posologie doit être ajustée individuellement en fonction des concentrations plasmatiques de mitotane et de la tolérance clinique de façon à ce que les concentrations plasmatiques de mitotane atteignent l'index thérapeutique de 14 à 20 mg/l. La concentration plasmatique cible est habituellement atteinte au bout d'une période de 3 à 5 mois.
Il est recommandé d'effectuer des dosages plasmatiques de mitotane après chaque ajustement posologique et à intervalles rapprochés (par exemple, tous les 15 jours) jusqu'à ce que la dose d'entretien optimale soit établie. Il est conseillé d'effectuer une surveillance plus fréquente (par exemple, chaque semaine) lorsque la dose initiale était élevée. Lors des ajustements posologiques, il est nécessaire de tenir compte du fait que les modifications de dose n'entraînent pas de changement immédiat des concentrations plasmatiques de mitotane (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En outre, compte tenu de l'accumulation tissulaire, il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations plasmatiques de mitotane (par exemple une fois par mois), lorsque la dose d'entretien a été atteinte.
Une surveillance régulière (par exemple tous les 2 mois) des concentrations plasmatiques de mitotane est également nécessaire en cas d'interruption du traitement. Celui-ci peut être repris lorsque les concentrations plasmatiques de mitotane sont comprises entre 14 et 20 mg/l. Compte tenu de la demi-vie prolongée du mitotane, des concentrations plasmatiques significatives peuvent persister plusieurs semaines après l'interruption du traitement.
En cas d'effet indésirable grave, en particulier neurologique, on peut être amené à interrompre temporairement le traitement par le mitotane. Si l'effet indésirable est de moindre intensité, la dose doit être réduite de façon à atteindre la dose maximale tolérée.
Le traitement par Lysodren doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bénéfice clinique. En l'absence de bénéfice clinique au bout de 3 mois à la dose optimale, le traitement doit être définitivement interrompu.

Populations particulières :

- Population pédiatrique :
  L'expérience chez l'enfant est limitée.
  La dose de mitotane utilisable en pédiatrie n'est pas clairement définie, mais elle paraît équivalente à celle utilisée chez l'adulte après correction selon la surface corporelle.
  Le traitement doit être initié à la dose de 1,5 à 3,5 g/m²/jour afin d'atteindre 4 g/m²/jour. Les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées de la même façon que chez l'adulte en étant particulièrement vigilant lorsque celles-ci atteignent le niveau de 10 mg/l car une augmentation rapide des taux plasmatiques peut être alors observée.
  La dose peut être réduite au bout de 2 à 3 mois selon les concentrations plasmatiques de mitotane ou en cas d'intolérance sévère.
- Atteinte hépatique :
  Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez des patients présentant une atteinte hépatique, de sorte que les données sont insuffisantes pour faire des recommandations de dose chez ces patients. Le mitotane étant métabolisé principalement par le foie, on peut s'attendre à ce que la concentration plasmatique du mitotane soit augmentée en cas d'insuffisance hépatique. Il n'est pas recommandé d'utiliser le mitotane en cas d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique de légère à modérée, la prudence est recommandée et une surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée. Le suivi de la concentration plasmatique du mitotane est particulièrement recommandé chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteinte rénale :
  Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez des patients présentant une atteinte rénale, de sorte qu'il n'est pas possible de faire des recommandations de dose chez ces patients. Il n'est pas recommandé d'utiliser le mitotane en cas d'insuffisance rénale sévère, et la prudence est de mise en cas d'atteinte rénale minime ou modérée. Le suivi de la concentration plasmatique du mitotane est particulièrement recommandé chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients âgés (⩾ 65 ans) :
  Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez les patients âgés de sorte qu'il n'est pas possible de faire des recommandations de posologie chez ces patients. La prudence est recommandée et des mesures fréquentes de la concentration plasmatique du mitotane sont particulièrement recommandées chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

La dose journalière totale doit être répartie en deux ou trois prises en fonction du patient. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau au cours de repas riches en graisses (cf Interactions). On doit prévenir les patients de ne pas utiliser de comprimés abîmés. Le personnel soignant doit être prévenu de porter des gants jetables pour manipuler les comprimés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Spironolactone (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Avant d'instaurer le traitement : la résection chirurgicale du tissu tumoral et des grandes lésions métastatiques doit être la plus large possible avant d'instaurer le traitement par mitotane afin de limiter le risque d'infarctus ou d'hémorragie tumorale en cas d'effet cytotoxique rapide du mitotane.
- Risque d'insuffisance surrénale : Tous les patients avec une tumeur non fonctionnelle et 75 % des patients avec une tumeur fonctionnelle vont présenter des signes d'insuffisance surrénale. Par conséquent, un traitement substitutif en glucocorticoïdes peut s'avérer nécessaire chez ces patients. Dans la mesure où le mitotane augmente les concentrations plasmatiques des protéines de liaison des stéroïdes, il est nécessaire de mesurer le cortisol libre et la corticotrophine (ACTH) pour un ajustement optimal des doses substitutives de glucocorticoïdes (cf Effets indésirables).
- Choc, traumatisme sévère, infection : le mitotane doit être temporairement interrompu au cours d'un état de choc, après un traumatisme ou au cours d'une infection grave car son action principale est la suppression de la secrétion surrénalienne. En conséquence, il faut administrer un traitement substitutif en glucocorticoïdes car la reprise de la secrétion surrénalienne peut ne pas être immédiate. En raison du risque accru d'insuffisance surrénale aiguë, il faut expliquer au patient qu'il doit contacter immédiatement son médecin en cas de traumatisme, d'infection, ou de toute autre maladie intercurrente. Les patients doivent porter sur eux la carte patient Lysodren fournie avec la notice, indiquant qu'ils sont susceptibles de présenter une insuffisance surrénale et qu'en cas d'urgence, des mesures adaptées doivent être prises.
- Suivi des concentrations plasmatiques de mitotane : les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du mitotane, en particulier dans les cas où l'administration de doses initiales élevées est considérée comme nécessaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose pour atteindre l'index thérapeutique situé entre 14 et 20 mg/l et éviter des effets indésirables spécifiques (cf Posologie/Mode d'administration). Pour plus d'informations sur ce dosage sanguin, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (voir en fin de monographie).
- Atteinte hépatique ou rénale : il n'y a pas assez de données pour recommander l'emploi du mitotane chez les patients présentant une atteinte hépatique ou rénale sévère. Chez les patients ayant une atteinte hépatique ou rénale légère à modérée, l'administration de mitotane doit être effectuée avec précaution et la surveillance des concentrations plasmatiques de mitotane est particulièrement recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
  Une hépatotoxicité a été observée chez les patients traités par mitotane. Des cas de lésion du foie (hépatocellulaire, cholestatique et combinée) et d'hépatite auto-immune ont été observés. Des tests de la fonction hépatique (taux d'alanine transaminase [ALT], d'aspartate transaminase [AST] et de bilirubine) doivent être réalisés périodiquement, particulièrement au cours des premiers mois de traitement ou quand il est nécessaire d'augmenter la dose.
- Accumulation tissulaire du mitotane : le tissu adipeux peut agir comme un réservoir de mitotane, prolongeant sa demi-vie et pouvant conduire à une accumulation du mitotane. Par conséquent, malgré une posologie constante, les concentrations de mitotane peuvent augmenter. La surveillance régulière (par exemple tous les 2 mois) des concentrations plasmatiques de mitotane est donc nécessaire après l'interruption du traitement car un relargage prolongé du mitotane est possible. La prudence et une étroite surveillance des concentrations plasmatiques de mitotane sont fortement recommandées pour le traitement des patients en surpoids.
- Atteintes du système nerveux central : l'administration prolongée et continue de fortes doses de mitotane peut conduire à des lésions cérébrales réversibles avec atteinte fonctionnelle. Il faut rechercher régulièrement des troubles du comportement et des troubles neurologiques particulièrement lorsque les concentrations plasmatiques du mitotane dépassent 20 mg/l (cf Effets indésirables).
- Affections hématologiques et du système lymphatique : toutes les lignées sanguines peuvent être affectées par un traitement par mitotane. Des leucopénies (y compris des neutropénies), des anémies et des thrombocytopénies ont fréquemment été rapportées pendant un traitement par mitotane (cf Effets indésirables). La numération des globules rouges, des globules blancs et le taux de plaquettes doivent être surveillés pendant un traitement par mitotane.
- Temps de saignement : il a été observé un allongement du temps de saignement chez des patients traités par le mitotane, ce qui doit être pris en compte en cas de geste chirurgical (cf Effets indésirables).
- Anticoagulants de type warfarine et coumarine : quand le mitotane est administré à des patients sous anticoagulants coumariniques, un suivi rapproché des patients est nécessaire pour adapter les doses d'anticoagulants (cf Interactions).
- Substances métabolisées par le cytochrome P_{450} et en particulier par le cytochrome 3A4 : le mitotane est un inducteur enzymatique et doit donc être utilisé avec prudence en cas de prise simultanée de médicaments influencés par le métabolisme hépatique (cf Interactions).
- Femmes en âge de procréer : les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement par le mitotane (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femmes non ménopausées : une incidence plus élevée de macrokystes ovariens a été observée dans cette population. Des cas isolés de kystes compliqués ont été signalés (torsion annexielle et rupture de kyste hémorragique). Une amélioration après l'interruption du mitotane a été observée. Les femmes doivent immédiatement demander conseil à un médecin si elles présentent des symptômes gynécologiques tels que des saignements ou des douleurs pelviennes.
- Enfants et adolescents : chez ces patients, on peut observer un retard neuropsychique lors du traitement par le mitotane. Il faut vérifier la fonction thyroïdienne pour dépister une éventuelle atteinte thyroïdienne liée au traitement par le mitotane.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Spironolactone : le mitotane ne doit pas être administré en même temps que la spironolactone dans la mesure où ce principe actif peut bloquer l'action du mitotane (cf Contre-indications).
- Anticoagulants de type warfarine et coumarine : le mitotane accélère le métabolisme de la warfarine par induction enzymatique microsomiale hépatique, conduisant à une augmentation des doses efficaces de warfarine. En conséquence, un suivi étroit des patients est nécessaire pour adapter les doses d'anticoagulants coumariniques lors de l'administration simultanée de mitotane.
- Substances métabolisées via le cytochrome P_{450} : le mitotane a un effet inducteur sur le système enzymatique du cytochrome P_{450}. Les concentrations plasmatiques des substances métabolisées via le cytochrome P_{450} peuvent donc être modifiées. En l'absence d'information sur les isoenzymes du cytochrome P_{450} spécifiquement impliquées, la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit de façon simultanée des substances métabolisées par cette voie, telles que, entre autres, les anticonvulsivants, la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Il a été notamment démontré que le mitotane a un effet inducteur sur le cytochrome 3A4. En conséquence, les concentrations plasmatiques des substances métabolisées via le cytochrome 3A4 peuvent être modifiées. Il faut être prudent lors de la coprescription de substances actives métabolisées par cette voie, parmi lesquelles, entre autres, le sunitinib et le midazolam.
- Médicaments actifs sur le système nerveux central : à concentration élevée, le mitotane peut entraîner des effets indésirables neurologiques (cf Effets indésirables). Bien qu'on ne dispose pas d'information spécifique sur les interactions pharmacodynamiques au niveau du système nerveux central, la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit de façon simultanée des produits ayant un effet dépresseur central.
- Protéines de liaison des hormones : le mitotane augmente la concentration plasmatique des protéines de liaison des hormones (comme la Sex Hormone-Binding Globulin [SHBG] et la Corticosteroid-Binding Globulin [CBG]). Cela doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats des dosages hormonaux et pourrait entraîner une gynécomastie.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Aliments riches en graisses : les données obtenues avec diverses formulations de mitotane suggèrent que l'absorption du mitotane est accrue par l'administration simultanée de nourriture riche en graisses (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données obtenues à partir d'un nombre limité de grossesses révèlent des anomalies des glandes surrénales chez le fœtus après exposition au mitotane. Il n'y a pas eu d'études de reproduction chez l'animal avec le mitotane. Des études animales avec des substances similaires ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (cf Sécurité préclinique). Lysodren ne doit être administré chez une femme enceinte que s'il est réellement nécessaire et que le bénéfice attendu dépasse les risques potentiels chez le fœtus.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et après l'interruption du traitement tant que des concentrations plasmatiques de mitotane sont détectables. Il faut prendre en compte l'élimination prolongée de mitotane après l'interruption de Lysodren.

ALLAITEMENT :

Le mitotane étant lipophile, il est vraisemblablement excrété dans le lait. L'allaitement est contre-indiqué lors du traitement par le mitotane (cf Contre-indications) et après l'interruption du traitement tant que des concentrations plasmatiques de mitotane sont détectables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lysodren a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients ambulatoires doivent être mis en garde de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données de sécurité sont issues de la littérature (études rétrospectives principalement). Au moins un effet indésirable a été rapporté chez plus de 80 % des patients traités par mitotane. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par système/organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classification par systèmes/organes	
Fréquence	Effets indésirables
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides plasmatiques
Fréquence indéterminée	Baisse de l'uricémie, diminution de l'androstènedione sanguine (chez les femmes), diminution de la testostérone sanguine (chez les femmes), augmentation de la globuline liée aux hormones sexuelles, diminution de la testostérone libre sanguine (chez les hommes)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, allongement du temps de saignement
Fréquent	Anémie, thrombopénie

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Ataxie, paresthésie, vertiges, somnolence
Fréquent	Altération mentale, polynévrite, troubles de la motricité, sensations vertigineuses, céphalées
Fréquence indéterminée	Troubles de l'équilibre
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Maculopathie, toxicité rétinienne, diplopie, opacité du cristallin, altération de la vue, vision floue
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Inflammation muqueuse, vomissements, diarrhée, nausée, inconfort épigastrique
Fréquence indéterminée	Hypersialorrhée, dysgueusie, dyspepsie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Cystite hémorragique, hématurie, protéinurie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myasthénie
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Insuffisance surrénale
Fréquence indéterminée	Dysthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Fréquence indéterminée	Hypo-uricémie
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Mycoses opportunistes
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquence indéterminée	Fièvre, douleurs diffuses
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite auto-immune
Fréquence indéterminée	Lésions hépatiques (hépatocellulaires/cholestatiques/mixtes)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Gynécomastie
Fréquence indéterminée	Macrokystes ovariens
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Confusion

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les anomalies gastro-intestinales sont le plus fréquemment rapportées (10 à 100 % des patients) et sont réversibles avec la diminution de la dose. Certains effets (anorexie) peuvent traduire une atteinte neurologique centrale débutante.
Les effets indésirables neurologiques surviennent chez environ 40 % des patients. D'autres effets neurologiques centraux ont été rapportés dans la littérature comme des troubles de la mémoire, une agressivité, un syndrome vestibulaire central, une dysarthrie, un syndrome de Parkinson. Les effets indésirables graves semblent liés à la dose cumulée de mitotane et risquent d'apparaître quand la concentration plasmatique de mitotane est de 20 mg/l ou plus. A des doses élevées et après une utilisation prolongée, une atteinte du système nerveux central peut apparaître. Les effets indésirables neurologiques sont réversibles à l'arrêt du traitement et avec la diminution des concentrations plasmatiques de mitotane (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des éruptions cutanées ont été rapportées chez 5 à 25 % des patients et ne semblent pas liées à la dose.
Une leucopénie a été rapportée chez 8 à 12 % des patients. Il est fréquent (90 % des cas) d'observer un allongement du temps de saignement : bien que le mécanisme soit inconnu et que la relation avec le mitotane ou la maladie sous-jacente soit incertaine, il faut en tenir compte lorsqu'un acte chirurgical est prévu.
Les enzymes hépatiques (gamma-GT, aminotransférase, phosphatases alcalines) sont fréquemment augmentées. Une hépatite auto-immune a été rapportée chez 7 % des patients sans autre information sur le mécanisme. Le taux des enzymes hépatiques se normalise quand les doses de mitotane sont diminuées. Un cas d'hépatite cholestatique a été notifié. Par conséquent, l'éventualité de lésions hépatiques induites par le mitotane ne peut pas être exclue.
Femmes non ménopausées :
Des macrokystes ovariens bénins (accompagnés de symptômes tels que des douleurs pelviennes et des saignements) ont été décrits.
Population pédiatrique :
Un retard neuropsychique peut s'observer au cours du traitement par le mitotane. Dans ces cas, il faut explorer la fonction thyroïdienne pour rechercher une éventuelle atteinte thyroïdienne liée au traitement par le mitotane. Une hypothyroïdie et un retard de croissance peuvent être observés.
Un cas d'encéphalopathie a été observé chez un patient pédiatrique cinq mois après l'initiation du traitement ; ce cas a été considéré comme étant associé à un taux plasmatique élevé de mitotane à 34,5 mg/l. Six mois plus tard, les taux plasmatiques en mitotane étaient indétectables et le patient s'est cliniquement rétabli.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en mitotane peut entraîner une atteinte neurologique centrale surtout si la concentration plasmatique de mitotane est supérieure à 20 mg/l. Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage par le mitotane. Il faut suivre attentivement le patient en sachant que les atteintes sont réversibles mais que le retour à la normale peut prendre des semaines étant donnée la longue demi-vie et le caractère lipophile du mitotane. Les autres effets doivent être traités symptomatiquement. En raison de son caractère lipophile, le mitotane n'est probablement pas dialysable. Il est recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles des concentrations plasmatiques de mitotane (par exemple deux fois par mois) chez les patients présentant un risque de surdosage (par exemple en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, chez les patients obèses ou ayant présenté une récente perte de poids).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX23).
Mécanisme d'action :
Le mitotane est un agent cytotoxique surrénalien, bien qu'il puisse, apparemment, également inhiber la surrénale sans destruction cellulaire apparente. Son mécanisme d'action biochimique est inconnu. Les données disponibles suggèrent que le mitotane modifie le métabolisme périphérique des stéroïdes en bloquant directement la sécrétion du cortex surrénalien. L'administration de mitotane modifie le métabolisme extrasurrénalien chez l'homme, conduisant à une baisse des 17-hydroxy corticostéroïdes mesurables, même sans diminution des corticostéroïdes plasmatiques. Le mitotane semble accroître la formation de 6-bêta-hydroxyl cholestérol.
Efficacité clinique :
Le mitotane n'a pas été étudié dans le cadre d'un programme de développement clinique. Les données cliniques disponibles proviennent en grande partie de données publiées obtenues chez des patients ayant un carcinome corticosurrénalien inopérable ou métastasé. En termes de survie globale, quatre études ont conclu que le mitotane n'augmente pas le taux de survie, tandis que cinq autres ont rapporté une augmentation de la survie. Parmi ces dernières, trois ont montré une augmentation de la survie seulement chez les patients dont la concentration plasmatique de mitotane était supérieure à 14 mg/l.
Les taux plasmatiques du mitotane et les relations possibles avec son efficacité ont été étudiés dans l'essai FIRM ACT, une étude multicentrique prospective randomisée, contrôlée, de type ouvert, avec groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité de l'étoposide, de la doxorubicine et du cisplatine plus mitotane (EDP/M) à celle de la streptozotocine plus mitotane (Sz/M) en tant que traitement de première intention chez 304 patients. L'analyse des patients qui ont atteint des taux de mitotane $\geqslant$ 14 mg/l au moins une fois en 6 mois par rapport aux patients dont les taux de mitotane étaient < 14 mg/l semble indiquer que les patients avec des taux plasmatiques de mitotane $\geqslant$ 14 mg/l pourraient présenter une amélioration du taux de contrôle de la maladie (62,9 % *versus* 33,5 % ; p < 0,0001). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car l'examen des effets du mitotane n'était pas le principal critère d'efficacité de l'étude.
De plus, le mitotane induit une insuffisance surrénale fonctionnelle qui conduit à la disparition du syndrome de Cushing chez les patients atteints d'un carcinome corticosurrénalien secrétant et qui nécessite une hormonothérapie substitutive.
Population pédiatrique :
Les données cliniques proviennent essentiellement d'une étude clinique prospective (n = 24 patients) chez des enfants et des adolescents âgés lors du diagnostic de 5 mois à 16 ans (âge médian : 4 ans) atteints d'une tumeur primaire non opérable, d'une récidive tumorale ou d'un cancer métastasé ; la plupart de ces enfants (75 %) présentaient des symptômes endocriniens.
Le mitotane était donné seul, ou en association avec une chimiothérapie avec des agents divers. Globalement, la durée de survie sans récidive était de 7 mois (2 à 16 mois). Une récidive était observée chez 40 % des enfants ; le taux de survie à 5 ans était de 49 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Au cours d'une étude chez 8 patients atteints de carcinome corticosurrénalien traités par 2 à 3 g de mitotane par jour, il a été observé une corrélation hautement significative entre la concentration plasmatique de mitotane et la dose totale de mitotane. La concentration plasmatique de mitotane recherchée (14 mg/l) était atteinte chez tous les patients en 3 à 5 mois et la dose totale cumulée de mitotane était comprise entre 283 et 387 g (valeur médiane : 363 g). Le seuil de 20 mg/l était atteint pour des quantités cumulées de mitotane d'environ 500 g. Dans une autre étude, 3 patients atteints de carcinome corticosurrénalien ont reçu Lysodren selon un protocole précis permettant l'introduction rapide d'une dose élevée si le produit était bien supporté : 3 g (en 3 prises) au jour 1, 4,5 g au jour 2, 6 g au jour 3, 7,5 g au jour 4 et 9 g au jour 5. Cette dose de Lysodren était maintenue ou diminuée en fonction des effets indésirables et du mitotane plasmatique. Il existait une corrélation linéaire positive entre la dose cumulée de Lysodren et les concentrations plasmatiques de mitotane. Chez deux des 3 patients, des valeurs plasmatiques de plus de 14 mg/l ont été atteintes en 15 jours et chez un d'entre eux, des niveaux supérieurs à 20 mg/l ont été atteints en 30 jours environ. En outre, dans les deux études, chez certains patients, les concentrations plasmatiques de mitotane ont continué à s'élever malgré le maintien ou la baisse de la dose journalière de mitotane.
Distribution :
Les données d'autopsie de patients indiquent que le mitotane est retrouvé dans la plupart des tissus de l'organisme, le tissu adipeux étant le site principal d'accumulation.
Biotransformation :
Des études du métabolisme du mitotane faites chez l'homme indiquent que l'acide correspondant, 1,1-(o,p'-dichlorodiphényl) acide acétique (o,p'-DDA), est le métabolite circulant principal, avec des quantités plus faibles de l'analogue 1,1-(o,p'-dichlorodiphényl)-2,2 dichloroéthène (o,p'-DDE) du mitotane. Il n'a pas été retrouvé de mitotane non métabolisé dans la bile ou les urines ; dans celles-ci prédomine l'o,p'-DDA ainsi que plusieurs métabolites hydroxylés.
Pour l'induction avec le cytochrome P_{450}, cf Interactions.
Élimination :
Après administration intraveineuse, 25 % de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans les 24 heures. A l'arrêt du traitement, le mitotane est lentement relargué des sites de stockage graisseux, expliquant une demi-vie terminale de 18 à 159 jours.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques concernant la toxicité générale du mitotane sont limitées. Il n'a pas été fait d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction avec le mitotane. Toutefois, le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) et les analogues biphénylés polychlorés sont connus pour avoir des effets délétères sur la fertilité, la grossesse et le développement, et on peut s'attendre à ce que le mitotane ait aussi ces effets. Le potentiel génotoxique et carcinogénétique du mitotane n'a pas été étudié.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Conserver dans le flacon d'origine.
Après ouverture : 1 an.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament ne doit être manipulé que par le (la) patient(e) et le personnel soignant, et, en aucun cas, par une femme enceinte. Le personnel soignant doit porter des gants jetables pour manipuler les comprimés.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie, en cancérologie, en pédiatrie ou en médecine interne.
AMM EU /1/04/273/001 ; CIP 3400956579402 (RCP rév 25.04.16).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9259509 (comprimé) : 5,400 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Laboratoire HRA Pharma, 15, rue Béranger, 75003 Paris, France.

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

LYSOPAÏNE ® MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE SANS SUCRE
Solution pour pulvérisation buccale

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation buccale édulcorée au sucralose (claire et presque incolore) : Flacon de 20 ml muni d'une pompe doseuse et d'un adaptateur pour la gorge.

COMPOSITION	*p pulv*	*p ml*
Chlorhydrate d'ambroxol	2,5 mg	17,86 mg

Excipients : acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, polysorbate 20, sucralose, arôme rafraîchissant (contient du propylène glycol), arôme menthol-eucalyptus (contient du propylène glycol), éthanol et eau purifiée.
Excipients à effet notoire : éthanol (alcool) (moins de 100 mg/dose, soit par 4 pulvérisations), propylène glycol (très petites quantités).

DC INDICATIONS

Soulagement des maux de gorge aigus chez les adultes et enfants de plus de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 dose de 10 mg (4 pulvérisations) à pulvériser dans le fond de la gorge jusqu'à 6 fois par jour.
Ne pas utiliser LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE pendant plus de 3 jours. Si les symptômes persistent ou en cas de fièvre élevée, le patient doit consulter un médecin.
Population pédiatrique :
Ne pas administrer LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE chez l'enfant de moins de 12 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mode d'administration :
Voie buccale.
Avant sa première utilisation, la pompe doit être actionnée 5 fois afin de libérer du produit.
Si le spray n'a pas été utilisé depuis longtemps, la pompe devra être actionnée une fois avant l'administration du produit.
Pour pulvériser, le flacon doit être utilisé en position verticale avec l'embout orienté vers l'arrière de la gorge tout en poussant complètement vers le bas, la tête de la pompe.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active (ambroxol) ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE peut être utilisé pendant maximum 3 jours. Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 3 jours ou si le patient a une fièvre élevée, un médecin doit être consulté.
Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration d'ambroxol ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par ambroxol doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.
Des cas de dyspnée peuvent être observés dans le cadre de maladies sous-jacentes (exemple : gonflement de la gorge). Des réactions allergiques locales (cf Effets indésirables : œdème de Quincke) peuvent aussi être à l'origine de dyspnée.
Les propriétés d'anesthésie locale de l'ambroxol peuvent contribuer à altérer la perception au niveau du pharynx (cf Effets indésirables : hypoesthésie orale et pharyngée).
LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE n'est pas adapté pour le traitement d'ulcérations buccales. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé.
En présence d'une insuffisance rénale ou d'une hépatopathie sévère, LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE ne peut être utilisé qu'après consultation médicale. Comme pour tous les médicaments à métabolisme hépatique et élimination rénale, une accumulation des métabolites de l'ambroxol produits dans le foie peut survenir en cas d'insuffisance rénale sévère.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool) inférieures à 100 mg par dose (4 pulvérisations).
Ce médicament contient du propylène glycol qui peut entraîner une irritation de la muqueuse buccale.
Population pédiatrique :
LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction défavorable cliniquement pertinente avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Le chlorhydrate d'ambroxol traverse la barrière placentaire. Les études précliniques n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects au cours de la

grossesse, du développement embryonnaire et fœtal, de l'accouchement ou du développement post-natal.
L'expérience clinique importante au-delà de la 28ème semaine de grossesse, n'a révélé aucun effet nocif sur le fœtus. Néanmoins, les précautions habituelles concernant l'utilisation de médicaments au cours de la grossesse doivent être respectées. En particulier au cours du premier trimestre, l'utilisation de LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE n'est pas recommandée.

Allaitement :
Le chlorhydrate d'ambroxol est excrété dans le lait maternel. Bien qu'aucun effet néfaste chez les nourrissons allaités n'est attendu, LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE n'est pas recommandé durant l'allaitement.

Fertilité :
Les études précliniques n'indiquent aucun effet nocif direct ni indirect sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Au regard des données post-commercialisation, il n'y a aucune preuve d'un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Estimation des fréquences d'après la base de données des essais cliniques :
Très fréquent : $\geqslant$ 1/10.
Fréquent : $\geqslant$ 1/100 et < 1/10.
Peu fréquent : $\geqslant$ 1/1000 et < 1/100.
Rare : $\geqslant$ 1/10 000 et < 1/1000.
Très rare : < 1/10 000.
Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Cet effet indésirable a été observé lors de la surveillance post-commercialisation.
Avec 95 % de certitude, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à Peu fréquent (3/1226), mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car l'effet indésirable n'a pas eu lieu dans une base de données d'essai clinique de 1226 patients.

Affections du système immunitaire :
Rare : réactions d'hypersensibilité.
Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rare : éruption cutanée, urticaire.
Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).
Comme cela se produit généralement avec les allergies, la sévérité des réactions d'allergie peut augmenter si le patient est à nouveau exposé à la même substance (cf Contre-indications).

Affections du système nerveux :
Fréquent : dysgueusie (exemple : modification du goût).

Affections gastro-intestinales et affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquent : hypoesthésie de la bouche et du pharynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), nausées.
Peu fréquent : douleur de la partie supérieure de l'abdomen, dyspepsie, sécheresse buccale.
Rare : diarrhée, gorge sèche.
Fréquence indéterminée : vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté chez l'homme jusqu'à ce jour. Au vu des rapports concernant des surdosages accidentels et/ou des erreurs dans la prise des médicaments, les symptômes observés correspondent aux effets secondaires connus de LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE aux doses recommandées et peuvent nécessiter un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : traitement local de la gorge/préparation à action locale (anesthésiques locaux). Code ATC : R02AD05.
Un effet anesthésique local du chlorhydrate d'ambroxol a été observé dans le modèle de l'œil de lapin et résulte très probablement des propriétés de blocage des canaux sodiques. *In vitro*, il a été montré que le chlorhydrate d'ambroxol bloque les canaux sodiques des neurones clonés, hyperpolarisés, et voltage-dépendants. Cette liaison est réversible et concentration-dépendante.
Cette propriété est en accord avec le soulagement des douleurs observé quand l'ambroxol est inhalé dans d'autres maladies des voies respiratoires supérieures.
LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE exerce une action locale au niveau de la muqueuse oro-pharyngée.
Des études cliniques ont confirmé l'effet sur la douleur de pastilles à base d'ambroxol (contenant 20 mg de chlorhydrate d'ambroxol) chez des patients souffrant de maux de gorge secondaires à une pharyngite virale aiguë.
Les études cliniques, à l'exception d'une seule, ont montré un délai d'action dans les 20 minutes au plus tard. La durée de l'effet sera d'au moins trois heures.
Une seule dose (4 pulvérisations) de LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE a également démontré une réduction cliniquement significative dans la douleur associée à un mal de gorge pendant au moins 3 heures, avec un premier effet observé après 15 minutes.
In vitro, le chlorhydrate d'ambroxol semble exercer un effet anti-inflammatoire. Il a été observé *in vitro* que le chlorhydrate d'ambroxol réduisait de manière significative la libération de cytokines des cellules sanguines mononucléées et polynucléées, mais également des cellules mononucléées et polynucléées tissulaires.
Au cours des études cliniques, les pastilles à base d'ambroxol (contenant 20 mg de chlorhydrate d'ambroxol) ont montré une réduction significative de la rougeur en cas de mal de gorge.
LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE 17,86 mg/ml SANS SUCRE a également montré une réduction significative de la rougeur du pharynx par rapport au placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption de toutes les formes orales immédiates du chlorhydrate d'ambroxol est rapide et complète et elle présente une linéarité de dose aux doses thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 heure à 2,5 heures après administration orale de la formulation à libération immédiate et après une médiane de 6,5 heures pour la formulation à libération lente.
La biodisponibilité absolue après la prise d'un comprimé de 30 mg a été de 79 %.
La gélule à libération lente a présenté une disponibilité relative de 95 % (normalisée en fonction de la dose) comparativement à une dose quotidienne de 60 mg (30 mg deux fois par jour) administrée sous forme de comprimés à libération immédiate.
En raison de l'absorption supplémentaire par la muqueuse orale, l'administration de pastilles entraîne une augmentation d'environ 25 % (intervalle de confiance à 90 % = 116-134 %) de l'exposition totale comparativement au sirop.
L'augmentation de l'exposition n'a pas d'effet négatif sur la pharmacodynamie du chlorhydrate d'ambroxol dans l'indication proposée.

Distribution :
La distribution du chlorhydrate d'ambroxol du sang vers les tissus est rapide et prononcée ; la concentration maximale de substance active se retrouve dans les poumons. Le volume de distribution après administration orale a été estimé à 552 L. Aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques a été d'environ 90 %.

Biotransformation et élimination :
Environ 30 % d'une dose administrée par voie orale sont éliminés par métabolisme de premier passage.
Le chlorhydrate d'ambroxol est principalement métabolisé dans le foie par glucuronidation et clivage en acide dibromo-anthranilique (environ 10 % de la dose) en plus de quelques métabolites mineurs. Les études réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le CYP3A4 est responsable de la métabolisation du chlorhydrate d'ambroxol en acide dibromo-anthranilique.
Dans les 3 jours suivant l'administration par voie orale, on retrouve environ 6 % de la dose sous forme libre et environ 26 % de la dose sous forme conjuguée dans l'urine.
Le chlorhydrate d'ambroxol est éliminé avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 10 heures. La clairance totale est de l'ordre de 660 mL/minute, la clairance rénale correspondant à environ 83 % de la clairance totale.

Pharmacocinétique dans les populations spécifiques :
Chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique, l'élimination du chlorhydrate d'ambroxol est réduite, ce qui produit des concentrations plasmatiques supérieures d'environ 1,3 à 2 fois.
Etant donné la marge thérapeutique élevée du chlorhydrate d'ambroxol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Autres :
L'âge et le sexe n'affectent pas la pharmacocinétique du chlorhydrate d'ambroxol de manière cliniquement pertinente ; il n'est donc pas nécessaire d'adapter les schémas posologiques.
La nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité du chlorhydrate d'ambroxol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 27 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Avant sa première utilisation, la pompe doit être actionnée 5 fois afin de libérer du produit.
Si le spray n'a pas été utilisé depuis longtemps, la pompe devra être actionnée une fois avant l'administration du produit.
Pour pulvériser, le flacon doit être utilisé en position verticale avec l'embout orienté vers l'arrière de la gorge tout en poussant complètement vers le bas, la tête de la pompe.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930011089 (2016).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LYSOPAÏNE® MAUX DE GORGE AMBROXOL SANS SUCRE pastille

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lysopaïne maux de gorge ambroxol Cassis Sans Sucre :
Pastille à 20 mg, édulcorée au sorbitol et au sucralose (ronde ; comportant deux faces plates à bords biseautés ; blanche) : Boîte de 18, sous plaquettes.
Lysopaïne maux de gorge ambroxol Citron Sans Sucre :
Pastille à 20 mg, édulcorée au sorbitol et au sucralose (ronde ; comportant deux faces plates à bords biseautés ; blanche) : Boîte de 18, sous plaquettes thermoformées.
Lysopaïne maux de gorge ambroxol Menthe Sans Sucre :
Pastille à 20 mg, édulcorée au sorbitol et à la saccharine sodique (ronde ; comportant deux faces plates à bords biseautés ; blanche) : Boîte de 18, sous plaquettes.

COMPOSITION
	p pastille
Ambroxol (DCI) chlorhydrate	20 mg

Excipients :
Pastille Cassis Sans Sucre : arôme cassis, arôme menthe, sorbitol, sucralose, macrogol 6000, talc.
Pastille Citron Sans Sucre : arôme citron (contenant du saccharose), arôme Frescofort, sorbitol (E420), sucralose, macrogol 6000, talc.
Pastille Menthe Sans Sucre : arôme menthe poivrée (gomme arabique, huile de menthe poivrée de Chine, maltodextrine, lactose monohydraté), sorbitol, saccharine sodique, macrogol 6000, talc.
Excipients à effet notoire :
Teneur en sorbitol (E420) : 1,381 g/pastille Cassis Sans Sucre ; 1,37 g/pastille Citron Sans Sucre, 1,37 g/pastille Menthe Sans Sucre.
Teneur en saccharose : 6,3 mg/pastille Citron Sans Sucre.
Teneur en lactose monohydraté : moins de 1 mg/pastille Menthe Sans Sucre.

DC INDICATIONS
Soulagement des maux de gorge aigus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes et enfants de plus de 12 ans :
Jusqu'à 6 pastilles à sucer par jour ; et au maximum une pastille par prise.
Ne pas utiliser Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre pendant plus de 3 jours. Si les symptômes persistent ou en cas de fièvre, le patient doit consulter un médecin.
Population pédiatrique :
Ne pas administrer Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre chez l'enfant de moins de 12 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie buccale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active (ambroxol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Les pastilles de Lysopaïne maux de gorge ambroxol Sans Sucre contenant des quantités significatives de sorbitol ne doivent pas être administrées en cas d'intolérance au fructose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Lysopaïne maux de gorge ambroxol peut être utilisé pendant une durée maximale de 3 jours. En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, un médecin doit être consulté.
- Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration d'ambroxol ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par ambroxol doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.
- Des cas de dyspnée peuvent être observés dans le cadre de maladies sous-jacentes (exemple : troubles de la déglutition). Des réactions allergiques locales (cf Effets indésirables : œdème de Quincke) peuvent aussi être à l'origine de dyspnée.
- Les propriétés d'anesthésie locale de l'ambroxol peuvent contribuer à altérer la perception au niveau du pharynx (cf Effets indésirables : hypoesthésie orale et pharyngée).
- Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre n'est pas adapté pour le traitement d'ulcérations buccales. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé.
- En présence d'une insuffisance rénale ou d'une hépatopathie sévère, Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre ne peut être utilisé qu'après consultation médicale. Comme pour tous les médicaments à métabolisme hépatique et élimination rénale, une accumulation des métabolites de l'ambroxol produits dans le foie peut survenir en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Une pastille de Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Menthe Sans Sucre contient moins de 1 mg de lactose. Cette quantité ne devrait pas entraîner de problèmes chez les patients intolérants au lactose. Néanmoins, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- La dose maximale recommandée de Lysopaïne maux de gorge ambroxol Cassis Sans Sucre contient 8,3 g de sorbitol (1,381 g par pastille).
  La dose maximale recommandée de Lysopaïne maux de gorge ambroxol Citron Sans Sucre contient 8,2 g de sorbitol (1,37 g par pastille) et 37,8 mg de saccharose (6,3 mg par pastille).
  La dose maximale recommandée de Lysopaïne maux de gorge ambroxol Menthe Sans Sucre contient 8,2 g de sorbitol (1,37 g par pastille).
  Les patients présentant une intolérance au fructose, une maladie héréditaire rare, ne doivent pas prendre de Lysopaïne maux de gorge ambroxol Sans Sucre.

Population pédiatrique :
Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS
Aucune interaction défavorable cliniquement pertinente avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Le chlorhydrate d'ambroxol traverse la barrière placentaire. Les études menées sur l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects au cours du déroulement de la grossesse, du développement embryonnaire et fœtal, de l'accouchement ou du développement postnatal.
L'expérience clinique exhaustive au-delà de la 28e semaine de grossesse n'a révélé aucun effet nocif sur le fœtus au cours de la grossesse. Néanmoins, les précautions habituelles concernant l'utilisation de médicaments au cours de la grossesse doivent être respectées. En particulier au cours du premier trimestre, l'utilisation de Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre n'est pas recommandée.
ALLAITEMENT :
Le chlorhydrate d'ambroxol est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre n'est pas recommandé durant l'allaitement, même si aucun effet défavorable ne devrait être attendu chez les nourrissons allaités.
FÉCONDITÉ :
Les études réalisées chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ni indirect sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
On ne dispose d'aucune preuve d'un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Estimation des fréquences d'après la base de données des essais cliniques :
Très fréquent : $\geqslant$ 1/10 ; fréquent : $\geqslant$ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : $\geqslant$ 1/1000 et < 1/100 ; rare : $\geqslant$ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles, dans la mesure où aucun effet indésirable n'a été observé au cours des essais cliniques menés avec Lysopaïne maux de gorge ambroxol Cassis et Menthe 20 mg Sans Sucre, mais uniquement sous forme d'observations au cours de la surveillance post-commercialisation. Lysopaïne maux de gorge ambroxol Citron 20 mg Sans Sucre : Avec 95 % de certitude, la catégorie de fréquence indéterminée n'est pas supérieure à Peu fréquent (3/1226), mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car l'effet indésirable n'a pas eu lieu dans une base de données d'essai clinique de 1226 patients.
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : éruption cutanée, urticaire.

- Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Comme cela se produit généralement avec les allergies, la sévérité des réactions d'hypersensibilité peut augmenter si le patient est à nouveau exposé à la même substance (cf Contre-indications).

Troubles du système nerveux :

- Fréquent : dysgueusie (modification du goût).

Affections gastro-intestinales et affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : hypoesthésie de la bouche et du pharynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), nausées.
- Peu fréquent : diarrhée, douleur de la partie supérieure de l'abdomen, dyspepsie, sécheresse buccale.
- Rare : gorge sèche (Lysopaïne maux de gorge ambroxol Citron 20 mg Sans Sucre).
- Fréquence indéterminée : vomissements (Lysopaïne maux de gorge ambroxol Citron), vomissements, gorge sèche (Lysopaïne maux de gorge ambroxol Cassis et Menthe 20 mg Sans Sucre).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté chez l'homme jusqu'à ce jour. Au vu des rapports concernant des surdosages accidentels et/ou des erreurs dans la prise des médicaments, les symptômes observés correspondent aux effets secondaires connus de Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre aux doses recommandées et ils peuvent nécessiter un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Traitement local de la gorge/préparation à action locale (anesthésiques locaux) ; code ATC : R02AD.

Un effet anesthésique local du chlorhydrate d'ambroxol a été observé dans le modèle de l'œil de lapin et résulte très probablement des propriétés de blocage des canaux sodiques. *In vitro*, il a été montré que le chlorhydrate d'ambroxol bloque les canaux sodiques des neurones clonés, hyperpolarisés et voltage-dépendants. Cette liaison est réversible et concentration-dépendante.

Cette propriété est en accord avec le soulagement rapide des douleurs observé quand l'ambroxol est inhalé dans d'autres maladies des voies respiratoires supérieures.

Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre exerce une action locale au niveau de la muqueuse oropharyngée.

Des études cliniques ont confirmé l'effet sur la douleur de Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre chez des patients (de plus de 17 ans) souffrant de maux de gorge secondaires à une pharyngite virale aiguë.

Lysopaïne maux de gorge ambroxol Citron Sans Sucre : Les études cliniques, à l'exception d'une seule, ont montré une action pouvant apparaître dans un délai maximum de 20 minutes. Cet effet durera au moins trois heures.

Lysopaïne maux de gorge ambroxol Cassis Sans Sucre et Menthe Sans Sucre : Les études cliniques, à l'exception d'une seule, ont montré un délai d'action rapide avec une durée de l'effet d'au moins trois heures.

In vitro, le chlorhydrate d'ambroxol semble exercer un effet anti-inflammatoire. Il a été observé *in vitro* que le chlorhydrate d'ambroxol réduisait de manière significative la libération de cytokines des cellules sanguines mononucléées et polynucléées, mais également des cellules mononucléées et polynucléées tissulaires.

Au cours des études cliniques, Lysopaïne maux de gorge ambroxol 20 mg Sans Sucre a entraîné une réduction significative de la rougeur en cas de mal de gorge.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de toutes les formes orales non retard du chlorhydrate d'ambroxol est rapide et complète et elle présente une linéarité de dose dans la plage thérapeutique. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 heure à 2,5 heures après administration orale de la formulation à libération immédiate et après une médiane de 6,5 heures pour la formulation à libération lente.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 30 mg s'est avérée être de 79 %.

La gélule à libération lente a présenté une disponibilité relative de 95 % (normalisée en fonction de la dose) comparativement à une dose quotidienne de 60 mg (30 mg deux fois par jour) administrée sous forme de comprimés à libération immédiate.

En raison de l'absorption supplémentaire par la muqueuse buccale, l'administration de pastilles entraîne une augmentation d'environ 25 % (intervalle de confiance à 90 % = 116-134 %) de l'exposition totale comparativement au sirop.

L'augmentation de l'exposition n'a pas d'effet négatif sur la pharmacodynamique du chlorhydrate d'ambroxol dans l'indication proposée.

Distribution :

La distribution du chlorhydrate d'ambroxol du sang vers les tissus est rapide et prononcée ; la concentration maximale de substance active se retrouve dans les poumons. Le volume de distribution après administration orale a été estimé à 552 l. Dans la plage thérapeutique, la liaison aux protéines plasmatiques s'est avérée être d'environ 90 %.

Métabolisme et élimination :

Environ 30 % d'une dose administrée par voie orale sont éliminés par métabolisme de premier passage.

Le chlorhydrate d'ambroxol est principalement métabolisé dans le foie par glucuronidation et clivage en acide dibromo-anthranilique (environ 10 % de la dose) en plus de quelques métabolites mineurs. Les études réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le CYP3A4 est responsable de la métabolisation du chlorhydrate d'ambroxol en acide dibromo-anthranilique.

Dans les 3 jours suivant l'administration par voie orale, on retrouve environ 6 % de la dose sous forme libre et environ 26 % de la dose sous forme conjuguée dans l'urine.

Le chlorhydrate d'ambroxol est éliminé avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 10 heures. La clairance totale est de l'ordre de 660 ml/minute, la clairance rénale correspondant à environ 83 % de la clairance totale.

Pharmacocinétique dans les populations spécifiques :

Chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique, l'élimination du chlorhydrate d'ambroxol est réduite, ce qui produit des concentrations plasmatiques 1,3 à 2 fois supérieures environ.

Étant donné la marge thérapeutique élevée du chlorhydrate d'ambroxol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Autres :

L'âge et le sexe n'affectent pas la pharmacocinétique du chlorhydrate d'ambroxol de manière cliniquement pertinente ; il n'est donc pas nécessaire d'adapter les schémas posologiques.

La nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité du chlorhydrate d'ambroxol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne révèlent aucun danger pour l'Homme. Ces données sont basées sur des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur les fonctions de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939259161 (2003, RCP rév 03.03.17) 18 pastilles Cassis Sans Sucre.
3400922286358 (2013, RCP rév 03.11.16) 18 pastilles Citron Sans Sucre.
3400949983728 (2012, RCP rév 24.04.17) 18 pastilles Menthe Sans Sucre.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

LYSOPAÏNE® MAUX DE GORGE CÉTYLPYRIDINIUM LYSOZYME SANS SUCRE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme sans sucre :

Comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine (blanc) : Tube(s) de 18, boîte unitaire ou de 2.

Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme fraise sans sucre :

Comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine : Tubes de 18 (sans dessicant), boîte de 2.

Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme miel citron sans sucre :

Comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine : Tubes de 18 (sans dessicant), boîte de 2.

COMPOSITION	*p cp*
Cétylpyridinium chlorure (DCI)	1,5 mg
Lysozyme chlorhydrate	20 mg

Excipients : saccharine, stéarate de magnésium, sorbitol ; arôme menthe [huile essentielle de menthe poivrée, gomme arabique] (cp sans sucre), arômes fraise et cooling (cp fraise sans sucre), arômes miel et citron (cp miel citron sans sucre).

Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans comme traitement local d'appoint du mal de gorge peu intense, sans fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En moyenne, 3 à 6 comprimés à sucer par jour, à laisser fondre dans la bouche et à répartir régulièrement dans la journée.

Respecter un délai minimal de 2 heures entre chaque prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Antécédents d'allergie à l'un des composants du médicament (dont allergie au lysozyme ou allergie à l'œuf).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.
- En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal avec l'une ou l'autre substance.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament.

Les précautions habituelles relatives à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse doivent être observées et l'utilisation de Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme sans sucre est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données disponibles sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation de Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme sans sucre est déconseillée chez les femmes qui allaitent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas de réactions d'allergie ont été rapportés avec des spécialités contenant du lysozyme.

Les effets indésirables sont classés par système classe-organe et fréquence selon la convention suivante : fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Affection du système immunitaire :

Fréquence inconnue : réaction allergique incluant œdème allergique, éruptions cutanées, urticaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données cliniques lors d'un surdosage sont insuffisantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Activité à visée antibactérienne vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* dans les conditions suivantes : température de 35 °C et temps de contact de 15 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études non cliniques conventionnelles de sécurité n'ont pas été effectuées, mais il n'y a pas d'information au plan préclinique qui puisse être pertinente vis-à-vis de la sécurité au-delà des données déjà fournies dans d'autres rubriques de la monographie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Comprimés sans sucre : A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

Comprimés fraise et miel citron sans sucre : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939035017 (2008, RCP rév 30.07.15) 18 cp sans sucre.
3400939035765 (2008, RCP rév 30.07.15) 2 x 18 cp sans sucre.
3400928026439 (2008, RCP rév 26.01.15) 2 x 18 cp fraise sans sucre.
3400928026729 (2008, RCP rév 26.01.15) 2 x 18 cp miel citron sans sucre.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

LYTOS®

clodronate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 520 mg (blanc, oblong avec une barre de sécabilité sur les deux faces, imprimé "E9" sur une face) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Clodronate de sodium anhydre	520 mg

(sous forme tétrahydratée : 649,73 mg/cp)

Excipients (communs) : talc, amidon de maïs, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon de maïs modifié, hypromellose, copolymère d'acrylates/métacrylates neutre (Eudragit E 308), macrogol 10 000, lactose monohydraté, dioxyde de titane, polysorbate 80 et citrate de sodium dihydraté.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté ; sodium (3,6 mmol par comprimé pelliculé).

DC INDICATIONS

- Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable.

Dans les cas d'hypercalcémie, le traitement doit être associé à une réhydratation optimale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adulte :

La posologie recommandée est de 2 comprimés pelliculés/jour (soit 1040 mg de clodronate disodique).

En cas de besoin, elle peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés pelliculés/jour (soit 2080 mg). La dose quotidienne totale peut être prise en une seule fois, par exemple au coucher au moins 2 heures après le dîner ou au réveil à jeun, 1 heure avant le petit déjeuner. Le cas échéant, elle peut être administrée en deux prises fractionnées, afin d'améliorer la tolérance digestive.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min.), la posologie doit être réduite de moitié (c'est-à-dire 1 comprimé pelliculé/jour en règle générale).

La durée du traitement est fonction de l'évolution de la maladie. Le traitement par le clodronate disodique est habituellement un traitement à long terme.

CTJ : 3,77 à 15,09 €

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Les comprimés de Lytos 520 mg, comprimé pelliculé doivent être pris à distance des repas. Ils doivent être avalés avec une grande quantité de liquide à faible teneur en calcium et en aucun cas avec du lait (voir les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

Le clodronate disodique est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition,
- insuffisance rénale sévère,
- allaitement.

Le clodronate disodique est généralement déconseillé en cas de grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur, du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de fatigue, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.

Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates doit être envisagé chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être signalée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Ostéonécrose du conduit auditif externe :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéoné-

crose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Précautions d'emploi :

Général :

- Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant la période de traitement.
- La fonction rénale doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par Lytos 520 mg, comprimé pelliculé. L'élimination du clodronate étant essentiellement rénale, l'administration sera modifiée voire interrompue en cas d'altération grave de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
- La calcémie doit être régulièrement surveillée lors du traitement oral par le clodronate disodique. En cas d'hypocalcémie, réduire la posologie en fonction des besoins. Dans le traitement de l'hyperostéolyse d'origine maligne, le traitement par Lytos ne doit pas remettre en cause l'instauration d'un traitement spécifique.
- Ne pas administrer avec des aliments à forte teneur en calcium, par exemple lait et produits laitiers (cf Interactions).

Excipients :

- Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient 3,6 mmol (ou 83,4 mg) de sodium par comprimé pelliculé. Cet apport en sodium est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Sels de calcium (voie orale),
- Sels de fer (voie orale),
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium) :

Diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.

Prendre ces produits à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène à doses élevées, avec des altérations osseuses touchant le squelette et les dents.

Lorsqu'il est administré pendant toute la gestation, ce médicament est à l'origine de troubles de la minéralisation osseuse, touchant principalement les os longs et se traduisant par des déformations angulaires. Le plus souvent, ces anomalies s'observent à des doses élevées et sont réversibles après la mise bas. Cet effet est vraisemblablement à mettre au compte du mécanisme d'action de la molécule, par chélation du calcium.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du clodronate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du clodronate est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est **contre-indiqué**.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lytos 520 mg, comprimé pelliculé n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des symptômes digestifs, tels que nausées et diarrhées, peuvent se produire en particulier en début de traitement et à fortes doses.
- Altération de la fonction rénale dans des cas isolés.
- Des réactions allergiques (cutanées en particulier) ont été rapportées dans des cas isolés.
- Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) de fréquence très rare.
- Un cas de bronchoconstriction a été rapporté dans la littérature chez un patient présentant un asthme à l'aspirine.
- 4 cas de leucémies ont été rapportés sur les 663 premiers malades traités jusqu'en 1981.
  Depuis aucun cas n'a été rapporté, malgré les études sur plusieurs centaines de malades. La relation de causalité n'a pas été établie, justifiant ainsi jusqu'à plus ample information, la restriction de prescription dans les affections néoplasiques.

Examens biologiques :

Une hypocalcémie peut apparaître au cours du traitement, des modifications réversibles des paramètres suivants ont été observées : diminution de la phosphatémie et augmentation des taux sériques des phosphatases alcalines, de la LDH et des transaminases.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe à l'heure actuelle, aucune donnée sur un éventuel surdosage aigu par le clodronate disodique. Il faut cependant s'attendre à des nausées et des vomissements, dans ce cas le traitement consiste à prendre des mesures symptomatiques.

Théoriquement, l'ingestion d'une quantité importante de clodronate disodique devrait entraîner une hypocalcémie, en raison de son action complexante des ions calcium. Le traitement consisterait alors à corriger cette hypocalcémie en cas de manifestations cliniques par l'administration d'aliments à forte teneur en calcium (lait par exemple) ou, dans les cas sévères, par l'injection intraveineuse de gluconate de calcium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : BISPHOSPHONATES, code ATC : M05BA02 (M : muscle et squelette).

Les bisphosphonates sont des analogues structurels du pyrophosphate inorganique mais sont résistants à la dégradation enzymatique et chimique. Les bisphosphonates se lient au calcium avec une haute affinité et par conséquent, sont sélectivement adsorbés sur les surfaces minérales osseuses. Au cours du processus naturel de remodelage osseux, ils sont incorporés par les ostéoclastes qui résorbent l'os et ce couplage entraîne finalement une diminution de la dégradation osseuse. Il existe deux groupes de bisphosphonates selon leur structure chimique et leur mécanisme d'action moléculaire : les bisphosphonates non aminés et les biphosphonates aminés.

Le clodronate disodique est un bisphosphonate non aminé. Il remplace un groupe phosphate fonctionnel ce qui conduit à la formation d'analogues non hydrolysables de l'adénosine triphosphate (ATP) dans les ostéoclastes. Ce processus, en réduisant l'apport énergétique aux ostéoclastes, diminue leur activité. Cela peut également déclencher l'apoptose des ostéoclastes. À l'opposé, les biphosphonates aminés agissent par l'intermédiaire d'une inhibition sélective de certaines enzymes de la modification post-traductionnelle des protéines. Cela entraîne l'apoptose des cellules ostéoclastiques.

A des concentrations entraînant une inhibition de l'ostéolyse, le clodronate disodique n'a aucun effet sur la minéralisation normale de l'os.

Dans les états hypercalcémiques, le clodronate réduit les taux sériques élevés et chez les patients normocalcémiques, l'action anti-ostéolytique du clodronate disodique est démontrée par une diminution de l'excrétion urinaire du calcium et de l'hydroxyproline.

L'administration quotidienne de ce produit réduit la formation de nouvelles lésions ostéolytiques et ralentit l'extension des lésions osseuses existantes.

Chez les malades présentant des métastases osseuses, des lésions osseuses en rapport avec un myélome, le clodronate ralentit le développement des lésions squelettiques existantes. Le clodronate induit également une diminution des phénomènes algiques liés à l'hyperostéolyse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comme tous les bisphosphonates, le clodronate disodique est faiblement absorbé par l'intestin après administration orale (1 - 3%). Environ 70 % de la quantité absorbée sont excrétés par voie rénale et la plus grande partie restante se fixe sur l'os. En raison de sa haute affinité pour les composants minéraux du tissu osseux, le clodronate disodique agit sélectivement sur l'os.

Il ne subit pas de métabolisation et est éliminé dans les urines, sous forme inchangée.

La mesure des concentrations sériques d'acide clodronique pendant une durée suffisamment longue révèle l'existence de plusieurs demi-vies, correspondant à un mode multicompartimental. On observe 3 demi-vies, de respectivement 1 heure, 5 à 6 et 10 à 16 heures. La demi-vie calculée à partir des données urinaires est d'environ 10 heures. Les valeurs des demi-vies et les observations à long terme suggèrent l'absence de risque d'accumulation du produit après administration aux doses quotidiennes recommandées. Il n'est donc pas nécessaire d'utiliser une dose de charge, l'ingestion orale des doses quotidiennes recommandées suffit pour que le traitement soit efficace.

Chez des patients présentant des métastases osseuses et une insuffisance rénale, les clairances systémique et rénale du clodronate disodique dépendent de l'état de la fonction rénale. Il y a lieu de réduire la posologie de moitié lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min.

La demi-vie du clodronate disodique dans le tissu osseux dépend du taux de renouvellement de ce dernier. Lors de la résorption osseuse, la libération du clodronate lié à l'os induit des concentrations agissant localement au site de l'ostéolyse, ayant donc une action inhibitrice directe sur les ostéoclastes et les autres cellules de la résorption osseuse.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

Chez la souris, la DL50 est supérieure à 2000 mg/kg par voie orale et de l'ordre de 240 mg/kg par voie intraveineuse.

Le rat est plus sensible (DL50 = 1700 mg/kg par voie orale et 65 mg/kg par voie intraveineuse).

Toxicité sub-chronique et chronique :

Après 4 semaines d'administration par voie intraveineuse, les doses de 45 mg/kg chez le chien et de 80 mg/kg chez le rat se sont situées dans les limites admises de tolérance.

Par voie orale, la tolérance est restée dans les limites admises après un traitement de :

- 40 mg/kg/j, pendant 9 mois chez le chien
- 250 mg/kg/j, jusqu'à 52 semaines chez le rat
- 300 mg/kg/j, pendant 12 mois chez le mini-porc

A des doses plus élevées, ont été observées des modifications de la muqueuse et de la sous-muqueuse gastro-intestinales, des enzymes hépatiques, de l'urée (à forte dose I.V.).

Cancérogenèse et Mutagénicité :

Des études de cancérogenèse ont été conduites chez le rat et la souris à des doses ayant induit une légère toxicité et des modifications intenses de la structure de l'os (ex. des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour chez le rat et 400 mg/kg/jour chez la souris).

Ces études n'ont révélé aucun potentiel cancérogène du clodronate.

Le clodronate disodique n'a fait preuve d'aucun potentiel mutagène au cours des nombreux tests in vitro et in vivo réalisés.

Toxicité de la reproduction :

Une étude publiée consacrée au potentiel tératogène de fortes doses intrapéritonéales de clodronate disodique chez la souris a mis en évidence une incidence accrue d'anomalies fœtales externes.

Les différentes études de toxicité sur la reproduction n'ont révélé aucune anomalie péri- ou post-natale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans

A conserver à une température ne dépassant pas 25ºC.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une grande quantité de liquide à faible teneur en calcium, et en aucun cas avec du lait.

Lors de la prise de Lytos 520 mg, comprimé pelliculé, tenir compte des interactions possibles avec des produits contenant du fer, du calcium ou du magnésium (anti acides par exemple, cf Interactions).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934042416 (1996, RCP rév 24.02.17).

Prix : 113,20 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Riemser Pharma GMBH, an der Wiek 7, 17493 Greiswald-Insel Riems, Allemagne.

KEOCYT

Immeuble Cap Sud

106, av Marx-Dormoy. 92120 Montrouge

Tél : 01 42 31 07 10. Fax : 01 42 31 23 79

M

MAALOX ® MAUX D'ESTOMAC HYDROXYDE D'ALUMINIUM/ HYDROXYDE DE MAGNÉSIUM

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer à 400 mg/400 mg : Boîtes de 40 et de 60, sous plaquettes.
Comprimé à croquer sans sucre à 400 mg/400 mg, édulcoré à la saccharine sodique, au sorbitol et au maltitol : Boîtes de 40 et de 60, sous plaquettes.
Comprimé à croquer sans sucre Fruits rouges à 400 mg/ 400 mg, édulcoré à la saccharine sodique, au sorbitol et au maltitol : Boîte de 40, sous plaquettes.
Suspension buvable Fruits rouges (blanche à légèrement jaune) *à 460 mg/400 mg :* Sachets de 4,3 ml, boîte de 20.
Suspension buvable à 525 mg/600 mg : Flacon de 250 ml, boîte unitaire ; sachets de 15 ml, boîte de 30.

COMPOSITION

Comprimé à croquer :	*p cp*
Aluminium hydroxyde	400 mg
Magnésium hydroxyde	400 mg

Excipients : mannitol, sucre glace (amylacé à 3 %), sorbitol (E420), saccharine sodique, arôme de menthe en poudre (limonène, menthone, isomenthone, acétate de menthyle, néomenthone, menthol), stéarate de magnésium, saccharose.
Excipients à effet notoire : un comprimé contient 125 mg de sorbitol (E420) et 59,2 mg de saccharose.

Comprimé à croquer sans sucre :	*p cp*
Aluminium hydroxyde	400 mg
(soit en oxyde d'aluminium : 200 mg/cp)	
Magnésium hydroxyde	400 mg

Excipients : sorbitol liquide (non cristallisable [E420]), maltitol, glycérol à 85 %, saccharine sodique, arôme citron (gomme arabique [E414], extrait aromatique [huile de citron et citral naturel], butylhydroxyanisol [E320], eau purifiée), talc, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire :
Un comprimé à croquer sans sucre contient 109,9 mg de sorbitol (E420) et 632,62 mg de maltitol.

Comprimé à croquer sans sucre Fruits rouges :	*p cp*
Aluminium hydroxyde	400 mg
(soit en oxyde d'aluminium : 200 mg/cp)	
Magnésium hydroxyde	400 mg

Excipients : sorbitol liquide (non cristallisable [E420]), maltitol, glycérol à 85 %, saccharine sodique, arôme fruits rouges, talc, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire :
Un comprimé à croquer sans sucre Fruits rouges contient 109,9 mg de sorbitol (E420) et 596,6 mg de maltitol.

Suspension buvable Fruits rouges à 460 mg/400 mg :	*p sachet*
Aluminium hydroxyde	460 mg
(soit en oxyde d'aluminium : 230 mg/sachet)	
Magnésium hydroxyde	400 mg

Excipients : sirop de saccharose à 64 %, sorbitol liquide (non cristallisable [E420]), gomme xanthane, gomme guar, chlorure de sodium, arôme fruits rouges (maltodextrine, gomme arabique [E414], glycéryl triacétate [E1518], maltol).
Excipients à effet notoire : un sachet contient 3,15 g de saccharose et 0,14 g de sorbitol (E420).

Suspension buvable à 525 mg/600 mg en flacon :	*p c à s*
Aluminium hydroxyde	525 mg
Magnésium hydroxyde	600 mg

Excipients : acide chlorhydrique à 10 %, acide citrique monohydraté, huile essentielle de menthe poivrée, mannitol, bromure de domiphène, saccharine sodique, sorbitol liquide (non cristallisable) (E420), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : 100 ml de suspension contiennent 1,00 g de sorbitol (E420).

Suspension buvable à 525 mg/600 mg en sachet :	*p sachet*
Aluminium hydroxyde	525 mg
Magnésium hydroxyde	600 mg

Excipients : acide chlorhydrique concentré, acide citrique monohydraté, huile essentielle de menthe poivrée, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), saccharine sodique, sorbitol liquide (non cristallisable [E420]), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : un sachet contient 7,50 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216), 15,00 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 150,01 mg de sorbitol (E420).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans dans les brûlures d'estomac et remontées acides.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
La durée de traitement ne devra pas dépasser 10 jours sans avis médical.

POSOLOGIE :

Comprimé :
- 1 à 2 comprimés à sucer ou à croquer au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides.
- Nombre maximal de prises par jour : 6 prises.
- Ne pas dépasser 12 comprimés par jour.

Suspension buvable à 460 mg/400 mg en sachet :
- 1 à 2 sachets par prise au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides.
- Nombre maximal de prises par jour : 6 prises.
- Ne pas dépasser 12 sachets par jour.

Malaxer soigneusement le sachet avant ouverture.
Absorber la suspension telle quelle, sans la diluer.

Suspension buvable à 525 mg/600 mg :
- Flacon : 1 cuillère à soupe au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides, sans dépasser 6 cuillères à soupe par jour.
- Sachet : 1 sachet au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides, sans dépasser 6 sachets par jour.
  Malaxer soigneusement le sachet avant ouverture.
  Absorber la suspension telle quelle, sans la diluer.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère, en raison de la présence de magnésium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :
- perte de poids ;
- difficultés à avaler ou gêne abdominale persistante ;
- troubles de la digestion apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment ;
- insuffisance rénale.

Comprimé à croquer :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Comprimé à croquer sans sucre :
Ce médicament contient du sorbitol et du maltitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Suspension buvable à 460 mg/400 mg :
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
Ce médicament contient 3,15 g de saccharose par sachet dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Suspension buvable à 525 mg/600 mg :
- Flacon : ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Sachet : ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
  Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

L'hydroxyde d'aluminium peut provoquer une constipation. Il peut également déclencher ou aggraver une obstruction intestinale chez les personnes à risques (en insuffisance rénale ou âgées). Un surdosage en sels de magnésium peut être à l'origine d'un ralentissement du péristaltisme intestinal.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'absorption intestinale d'hydroxyde d'aluminium est faible dans les conditions normales d'utilisation (cf Pharmacocinétique). Une utilisation prolongée et/ou à doses excessives ainsi qu'une utilisation aux doses recommandées dans un contexte de régime pauvre en phosphore peuvent entraîner une déplétion phosphorée associée à une augmentation de la résorption osseuse et une hypercalciurie pouvant être à l'origine d'une ostéomalacie. L'hydroxyde d'aluminium se lie au phosphate au niveau du tractus gastro-intestinal pour former des complexes insolubles, réduisant ainsi l'absorption du phosphore. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes à risque de déplétion phosphorée ou en cas de traitement prolongé. Un avis médical est alors recommandé.
- Chez les insuffisants rénaux et les dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en sels d'aluminium et de magnésium pouvant être augmentée dans le plasma. Une exposition prolongée à des fortes doses peut entraîner un risque d'encéphalopathie, de démence, d'anémie microcytaire ou d'aggravation de l'ostéomalacie induite par la dialyse.
- L'hydroxyde d'aluminium peut être dangereux chez les patients hémodialysés atteints de porphyrie.
- Chez les insuffisants rénaux, l'association avec les citrates peut entraîner une augmentation du taux plasmatique d'aluminium (cf Interactions).
- En cas de persistance des troubles au-delà de 10 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
- L'utilisation prolongée d'antiacides chez les insuffisants rénaux doit être évitée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.
Nécessitant des précautions d'emploi :
On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments.
Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec : acide acétylsalicylique ; antisécrétoires antihistaminiques H_2 ; aténolol ; biphosphonates ; catiorésine sulfosodique (réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal et d'obstruction intestinale) ; cefpodoxime ; chloroquine ; citrates (risque de facilitation du passage systémique de l'aluminium, notamment en cas de fonction rénale altérée) ; cyclines ; digitaliques ; elvitégravir (diminution de près de la moitié des concentrations d'elvitégravir en cas d'absorption simultanée) ; éthambutol ; féxofénadine ; fer (sels) ; fluor ; fluoroquinolones ; glucocorticoïdes sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif (décrit pour la prednisolone et la déxaméthasone) ; hormones thyroïdiennes ; indométacine ; isoniazide ; kétoconazole (diminution de l'absorption digestive du kétoconazole par élévation du pH gastrique) ; lansoprazole ; lincosamides ; métoprolol ; neuroleptiques phénothiaziniques ; pénicillamine ; phosphore (apports) ; propranolol ; rosuvastatine ; sulpiride ; ulipristal (risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Tenir compte de la présence d'ions aluminium ou magnésium susceptibles de retentir sur le transit :
- les sels d'hydroxyde de magnésium peuvent provoquer une diarrhée ;
- les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse.

Éviter les prises prolongées et à fortes doses de ce médicament.

ALLAITEMENT :
Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'est disponible. Néanmoins, du fait du passage systémique limité des hydroxydes d'aluminium et de magnésium, l'allaitement peut être poursuivi lors de ce traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organe. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Fréquence inconnue : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, érythème, urticaire et réaction/choc anaphylactique.

Affections métaboliques et nutritionnelles :
- Fréquence inconnue :
  - Hypermagnésémie : des cas d'hypermagnésémie ont été rapportés dont la fréquence est inconnue. Ces cas ont été principalement rapportés chez le patient en insuffisance rénale ; l'hypermagnésémie peut être dans ce cadre due à une accumulation du magnésium par diminution de son excrétion rénale.
  - Hyperaluminémie : des cas d'hyperaluminémie ont été rapportés dont la fréquence est inconnue. Ces cas ont été principalement rapportés chez le patient en insuffisance rénale, et/ou âgé. Ce risque est augmenté par la prise orale concomitante d'acide citrique, citrate de sodium ou citrate de calcium.
  - Hypophosphatémie : en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses, ou même lors d'une utilisation normale chez des patients suivant un régime pauvre en phosphore pouvant provoquer une augmentation de la résorption osseuse et une fuite urinaire de calcium et un risque d'ostéomalacie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence inconnue : troubles du transit (diarrhée ou constipation) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en magnésium par voie orale n'entraîne pas, en général, de réactions toxiques en cas de fonctionnement normal du rein. L'intoxication par le magnésium peut, toutefois, se développer en cas d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets toxiques dépendent du taux sanguin en magnésium et les signes sont les suivants :
- diminution de la tension artérielle,
- nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale,
- somnolence, diminution des réflexes, fatigabilité musculaire, paralysie neuromusculaire,
- bradycardie, anomalies de l'ECG,
- hypoventilation,
- dans les cas les plus sévères, une paralysie respiratoire, un coma, une insuffisance rénale ou un arrêt cardiaque peuvent survenir,
- syndrome anurique.

Ce médicament, utilisé à fortes doses, peut déclencher ou aggraver une obstruction intestinale et un iléus chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'aluminium et le magnésium sont éliminés par voie urinaire.
Le traitement d'un surdosage aigu consiste en une réhydratation et une diurèse forcée.
Traitement du surdosage en magnésium : Les effets de l'hypermagnésémie peuvent être antagonisés par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.
En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiacide, code ATC : A02AD01 (A : appareil digestif et métabolisme).
- Protecteur de la muqueuse œsogastroduodénale.
- Transparent aux rayons X.

Comprimé à croquer et comprimé à croquer sans sucre :
Étude *in vitro* d'une dose unitaire selon la méthode Vatier : la capacité totale antiacide (titration à pH 1) est de 14,71 mmoles d'ions H^+.
Suspension buvable à 460 mg/400 mg :
La capacité antiacide est de 20 mEq d'ions H^+ par sachet (étude *in vitro* d'une dose unitaire selon la méthode Rosset-Rice).
Suspension buvable 525 mg/600 mg (flacon et sachet) :
Étude *in vitro* d'une dose unitaire selon la méthode Vatier : la capacité totale antiacide (titration à pH 1) est de 44,9 mmol d'ions H^+.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les hydroxydes de magnésium et d'aluminium sont considérés comme des antiacides locaux, non systémiques, dont l'absorption est négligeable dans les conditions normales d'utilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Suspension buvable Fruits rouges en sachets à 460 mg/400 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Suspension buvable à 525 mg/600 mg (flacon et sachet) :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après première ouverture du flacon : le médicament ne doit pas être conservé au-delà de 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935382207 (1971/88, RCP rév 30.08.17) 40 cp.
3400921897050 (1971/88, RCP rév 30.08.17) 60 cp.
3400935382375 (1998, RCP rév 13.10.17) 40 cp sans sucre.
3400921791501 (1998, RCP rév 13.10.17) 60 cp sans sucre.
3400949851683 (2011, RCP rév 13.10.17) 40 cp sans sucre Fruits rouges.
3400921737271 (2011, RCP rév 30.11.15) 20 sach Fruits rouges à 460 mg/400 mg.
3400935382955 (1971, RCP rév 13.10.17) flacon à 525 mg/600 mg.
3400935621351 (1990, RCP rév 13.10.17) sach à 525 mg/600 mg.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

MAALOX® REFLUX ALGINATE DE SODIUM/ BICARBONATE DE SODIUM MENTHE 500 mg/267 mg SANS SUCRE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable édulcorée à la saccharine sodique (blanchâtre, visqueuse) : Sachets de 10 ml, boîte de 12.

COMPOSITION	*p sachet*
Alginate de sodium	500 mg
Bicarbonate de sodium	267 mg

Excipients : carbonate de calcium, carbomère (974P), saccharine sodique, huile essentielle de menthe poivrée, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E218), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E216), eau purifiée. *Excipients à effet notoire :* sodium (6 mmol ou 138 mg/sach), parahydroxybenzoate de méthyle E218 (40 mg/sach), parahydroxybenzoate de propyle E216 (6 mg/sach).

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien tels que régurgitations acides, pyrosis et digestion difficile (liée au reflux), comme, par exemple, après les repas ou au cours de la grossesse, ou lors d'une œsophagite.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

1 sachet 3 fois par jour après les 3 principaux repas et éventuellement le soir au coucher.

Cette posologie peut être doublée en cas de reflux ou d'inflammation œsophagienne sévères.

Personnes âgées :

Aucune adaptation de dose n'est requise pour cette population.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité connue ou suspectée aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'efficacité peut être réduite chez les patients ayant une faible acidité gastrique.

En cas d'absence d'amélioration des symptômes au bout de sept jours, il convient de reconsidérer la situation clinique.

Le traitement des enfants en dessous de 12 ans n'est généralement pas recommandé, sauf sur avis médical.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 6 mmol (ou 138 mg) de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

En raison de la présence de carbonate de calcium qui agit comme un antiacide, un délai de deux heures doit être envisagé entre la prise de ce médicament et l'administration d'autres médicaments, en particulier les antihistaminiques H_2, les tétracyclines, la digoxine, les fluoroquinolones, les sels de fer, le kétoconazole, les neuroleptiques, la thyroxine, la pénicillamine, les bêtabloquants (aténolol, métoprolol, propranolol), les glucocorticoïdes, la chloroquine et les diphosphonates.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de ce médicament. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :

Ce médicament peut être prescrit pendant l'allaitement, si besoin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au carbonate de calcium :

- constipation éventuelle, qui est exceptionnelle grâce à la présence d'alginate ;
- en usage prolongé, survenue possible d'hypercalcémie avec risque de néphrolithiase et d'insuffisance rénale.

Des manifestations allergiques telles qu'urticaire, bronchospasme, réactions anaphylactique ou anaphylactoïde ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. Le patient peut présenter une distension abdominale.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien (RGO) ; code ATC : A02BX.

Les caractéristiques physicochimiques de la suspension Maalox Reflux alginate de sodium/bicarbonate de sodium menthe, formée au contact du liquide gastrique acide, lui confèrent les 3 propriétés suivantes :

- sa légèreté lui permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne ;
- sa viscosité et sa cohérence forment une barrière physique qui s'oppose au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux sévère, la suspension régurgite en premier dans l'œsophage et s'interpose entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant ;
- son pH alcalin se substitue au pH acide du liquide de reflux. La pH-métrie gastrique montre que l'administration de Maalox Reflux alginate de sodium/bicarbonate de sodium menthe augmente le pH de 2 unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

Son efficacité pharmacologique est confirmée par des études de pH-métrie œsophagienne qui montrent que ce médicament réduit de façon significative le pourcentage de temps global passé à pH acide dans l'œsophage (pH < 4), ainsi que le nombre et la durée moyenne des épisodes de reflux.

L'efficacité de Maalox Reflux alginate de sodium/bicarbonate de sodium menthe sur les symptômes de reflux a été notamment établie chez des patients ayant eu une œsophagite de grade I ou II préalablement cicatrisée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Maalox Reflux alginate de sodium/bicarbonate de sodium menthe se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginates), de pH proche de la neutralité.

Ce gel persiste durablement (2 à 4 heures) à la partie supérieure de l'estomac et s'évacue au fur et à mesure de la vidange gastrique. Il ne modifie pas le transit. Les alginates (polysaccharides non absorbables) sont complètement éliminés par voie digestive.

L'action de ce médicament est mécanique et ne dépend pas de son absorption systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, un retard dans la calcification du squelette fœtal et des anomalies de l'ossification ont été décrits après administration de carbonate de calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400928022295 (2014), 12 sachets.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

MABCAMPATH voie parentérale

alemtuzumab

n'est plus commercialisé à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

MACUGEN voie parentérale

pégaptanib

n'est plus commercialisé à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Ophtalmologie / Affections rétiniennes

MADÉCASSOL® crème 1 %

hydrocotyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 1 % : Tubes de 10 g et de 25 g.

COMPOSITION	*p tube de 10 g*	*de 25 g*
Hydrocotyle* (extrait sec reconstitué, titré à 40 % d'asiaticoside et 60 % d'acides madécassique et asiatique)	100 mg	250 mg

Excipients : palmitostéarate d'éthylèneglycol (mono et diesters), propylèneglycol, paraffine liquide, huiles essentielles de lavande et de géranium, eau purifiée.

* Centella asiatica.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des ulcérations cutanées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer en moyenne 1 à 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Lésions surinfectées.
- Enfant ayant des antécédents de convulsions fébriles ou non (en raison de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Forme non adaptée à l'usage ophtalmique.
- Éviter l'utilisation de ce médicament sur des lésions qui ont tendance à macérer.

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :

- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ;
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions cutanées de sensibilisation.

En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et **en cas de non-respect des doses préconisées** :

- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Protecteur cutané (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930640937 (1958/96 rév 14.08.15) crème 10 g.
3400932905188 (1986/96 rév 14.08.15) crème 25 g.

Non remb Séc soc.

Collect (tube de 10 g).

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)

33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard

Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31

Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34

Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

MAG 2® SANS SUCRE 122 mg solution buvable

pidolate de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable édulcorée à la saccharine sodique : Ampoule autocassable de 10 ml, boîte de 30.

COMPOSITION	*p ampoule*
Pidolate de magnésium	1,5 g
(soit en magnésium-élément : 122 mg)	

Excipients : Benzoate de sodium (E 211), sorbate de potassium (E 202), saccharine sodique, acide citrique anhydre, arôme orange IFF 32K182*, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : 10 ml de solution contiennent 7,7 mg de benzoate de sodium (E 211), de l'éthanol, du sulfite, du jaune orangé (E 110).

* Contenant notamment : éthanol, sulfite, jaune orangé (E 110), benzoate de sodium.

DC INDICATIONS

Ce médicament contient du magnésium.

L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :

- nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil ;
- manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain) ;
- crampes musculaires, fourmillements.

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes.

En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, le traitement sera réévalué.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Diluer les ampoules dans un demi-verre d'eau.

Chez l'adulte : 3 à 4 ampoules par jour, à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas.

Chez l'enfant et le nourrisson de plus de 12 kg (environ 2 ans) : 10 à 30 mg/kg/jour (0,4 à 1,2 mmol/kg/j), soit 1 à 3 ampoules par jour, à répartir en 1 à 3 prises pendant les repas.

La durée habituelle de traitement ne doit pas être prolongée au-delà d'un mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Hypersensibilité au pidolate de magnésium ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le dosage n'est pas adapté pour le nourrisson de moins de 12 kg (environ 2 ans).

Ce médicament contient 7,7 mg de benzoate de sodium pour 10 ml. Le benzoate de sodium en déplaçant la bilirubine de l'albumine peut provoquer une augmentation de la bilirubinémie et augmenter l'ictère néonatal pouvant s'aggraver en ictère nucléaire (accumulation de bilirubine non-conjuguée dans le tissu cérébral du nouveau-né).

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique du magnésium. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation du magnésium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Diarrhée.
- Douleurs abdominales.
- Réactions de type allergique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de prise massive, risque de syndrome anurique. Traitement : réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : supplément minéral (code ATC : A12CC08).

Au plan physiologique :

Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.

Au plan clinique, une magnésémie sérique :

- comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée ;
- inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :

- primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- secondaire par :
  - insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies),
  - exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après absorption de pidolate de magnésium, la concentration maximale est atteinte en 60 à 90 minutes.

Cette absorption, maximale au niveau du duodénum, ne dépasse pas 50 %.

L'excrétion de magnésium est urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936382237 (2004, RCP rév 16.09.15).

Non remb Séc soc.

COOPER

Coopération Pharmaceutique Française

Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx

Tél : 01 64 87 20 00

MAGINJECTABLE®

pidolate de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 0,8 % : Ampoules de 10 ml, boîte de 12.

COMPOSITION *p ampoule*

Pidolate de magnésium* .... 1 g
(soit en magnésium-élément : 81,4 mg ou 3,37 mmol/amp)
Excipient : eau pour préparations injectables.
Osmolarité totale : 925,6 mOsm/l.

* Pyrrolidone carboxylate de magnésium.

DC INDICATIONS

Apport en magnésium lors de la nutrition parentérale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte : 6 à 8 mmol (150 à 200 mg) par jour selon les besoins, soit 2 à 3 ampoules par jour.
Enfant et nourrisson de plus de 8 kg (soit environ 8 mois) : 0,30 à 0,40 mmol/kg/jour (7 à 10 mg/kg/jour).

MODE D'ADMINISTRATION :

- Injection intraveineuse lente ou intramusculaire.
- Perfusion veineuse, diluée dans une solution glucosée ou saline.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Hypersensibilité au pidolate de magnésium ou aux glutamates (substances apparentées).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Solution hypertonique à injecter lentement.
- Les premières administrations intraveineuses sont à réaliser en milieu hospitalier.
- Vitesse de perfusion recommandée : 1 mmol/min soit 24 mg/min (2 à 3 ml/min) sans dépasser 6 mmol/min soit 150 mg/min.
- Surveillance de la pression artérielle lors de l'injection intraveineuse et de la perfusion continue.
- Surveillance de la magnésémie : interrompre le traitement dès sa normalisation.
- Réduire la posologie chez l'insuffisant rénal avec une surveillance accrue de la fonction rénale, de la pression artérielle et de la magnésémie.
- A administrer de préférence en position allongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, l'utilisation du magnésium au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence l'utilisation du magnésium ne peut être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, éviter d'allaiter pendant le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Douleur au point d'injection, vasodilatation avec sensation de chaleur, goût métallique.
- Hypermagnésémie potentiellement létale en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'injection trop rapide.
- Réactions de type allergiques.

DC SURDOSAGE

Les premiers signes d'une hypermagnésémie sont une inhibition des réflexes rotuliens, une impression de chaleur, une somnolence, des troubles du langage parlé, une paralysie musculaire avec difficultés respiratoires, et, au maximum, arrêt respiratoire et cardiaque.
Traitement :
- réhydratation, diurèse forcée ;
- injection IV de 1 g de gluconate de calcium ;
- hémodialyse ou dialyse péritonéale en cas d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : supplément minéral (code ATC : A12CC08).
Au plan physiologique :
Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.
Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.
Au plan clinique :
Une magnésémie sérique comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée.
Une magnésémie sérique inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.
La carence magnésienne peut être :
- primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique),
- secondaire par : insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive) ; malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies) ; exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'excrétion est principalement urinaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931520122 (1973/97, RCP rév 16.09.10).
Prix : 3,18 € (12 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

COOPER
Coopération Pharmaceutique Française
Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx
Tél : 01 64 87 20 00

MAGNÉ B6® 48 mg/5 mg comprimé enrobé

magnésium, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 48 mg/5 mg (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Lactate de magnésium dihydraté .... 470 mg
Pyridoxine (DCI) ou vitamine B6, chlorhydrate .... 5 mg
Excipients : saccharose, kaolin lourd, gomme arabique, carboxypolyméthylène (Carbopol 934), talc, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, poudre de cire de carnauba.
1 comprimé contient 48 mg de Mg (1,97 mmol).

DC INDICATIONS

Carences magnésiennes avérées, isolées ou associées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
- Chez l'adulte : 6 à 8 comprimés par jour.
- Chez l'enfant : 10 à 30 mg/kg/jour (soit 0,4 à 1,2 mmol/kg/j), soit, chez l'enfant de plus de 6 ans (environ 20 kg), 4 à 6 comprimés par jour.

Le traitement sera interrompu dès normalisation de la magnésémie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas et à avaler tels quels avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas de carence sévère, le traitement doit être commencé par la voie veineuse. Il en est de même en cas de malabsorption.
En cas de carence calcique associée, il est recommandé de procéder d'abord, dans la plupart des cas, à la réplétion magnésienne avant la calcithérapie.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase/isomaltase.
Une consommation abusive de pyridoxine peut-être responsable d'une neuropathie sensorielle qui survient lors de l'utilisation à fortes doses de pyridoxine (> 200 mg/j) pendant une longue période (plusieurs mois voire années). Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'insuffisance rénale modérée, des précautions sont à prendre, afin d'éviter le risque relatif à une hypermagnésémie.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. Il existe des formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant de moins de 6 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Sels de phosphate ou de calcium : ces produits inhibent l'absorption intestinale du magnésium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de magnésium peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme. En effet, bien que les données animales soient insuffisantes, les données cliniques limitées sont rassurantes.

ALLAITEMENT :

Le magnésium ou la vitamine B6 pris individuellement est compatible avec l'allaitement.
Peu de données état disponibles sur la dose maximum journalière recommandée de vitamine B6, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 20 mg/jour de vitamine B6 chez les femmes allaitant.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :
- Diarrhées.
- Douleurs abdominales.
- Réactions cutanées.
- Réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage de magnésium par voie orale n'entraîne pas, en général, de réactions toxiques en cas de fonctionnement normal du rein. L'intoxication au magnésium peut, toutefois, se développer en cas d'insuffisance rénale.
Les effets toxiques dépendent du taux sanguin en magnésium et les signes sont les suivants :
- diminution de la tension artérielle,
- nausées, vomissements,
- dépression du système nerveux central, diminution des réflexes,
- anomalies de l'ECG,
- début de dépression respiratoire, coma, arrêt cardiaque et paralysie respiratoire,
- syndrome anurique.

Traitement : réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : suppléments minéraux (code ATC : A12 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Au plan physiologique :
Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.
Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.
Au plan clinique :
Une magnésémie sérique :
- comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l), indique une carence magnésienne modérée ;
- inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l), indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :
- primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- secondaire par :
  - insuffisance des apports (dénutrition sévère, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies),
  - exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive des sels de magnésium obéit, entre autre, à un mécanisme passif à propos duquel la solubilité du sel est déterminante. L'absorption digestive des sels de magnésium ne dépasse pas 50 %. L'excrétion est principalement urinaire.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931250098 (1970/97, RCP rév 06.10.10).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MAGNEGITA voie parentérale

acide gadopentétique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Produits de diagnostic / Produits de contraste

MAGNÉSIUM GRIMBERG

Voir :
SPASMAG®

MAGNÉSIUM OLIGOSOL

Voir :
OLIGOSOL

MAGNÉSPASMYL®

magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 47,4 mg (blanc) : Boîte de 50.
Granulés à 1,9 % (blanc) : Boîte de 100 g (soit 40 cuillères-mesure).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Magnésium .... 47,4 mg
(sous forme de lactate dihydraté : 465,4 mg/cp)
Excipients : Noyau : saccharose, cellulose microcristalline, silice colloïdale hydratée, povidone K 25, crospovidone, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* copolymère d'acide méthacrylique, macrogol 6000.
1 comprimé correspond à 1,9 mmol de Mg^{++}.

Granulés : *p c mes*
Magnésium .... 47,4 mg
(sous forme de lactate dihydraté : 500 mg/c mes)
Excipients : saccharose (2 g/c mes), arôme framboise (contient de l'éthanol).
1 cuillère-mesure contient 2,5 g de granulés correspondant à 1,9 mmol de Mg^{++}.

DC INDICATIONS

Carences magnésiennes avérées, isolées ou associées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
- Adulte : 6 à 10 comprimés par jour à répartir en plusieurs prises.
- Enfant : 10 à 30 mg/kg/j (0,4 à 1,2 mmol/kg/j), soit chez l'enfant de plus de 6 ans (environ 20 kg), 4 à 8 comprimés par jour à répartir en plusieurs prises.

Le traitement sera interrompu dès normalisation de la magnésémie.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau.
Granulés :
- Adulte : les granulés sont à croquer ou à diluer dans un verre d'eau.
  6 à 10 cuillères-mesure par jour à répartir en plusieurs prises.
- Enfant et nourrisson : les granulés sont à diluer dans un verre d'eau. 10 à 30 mg/kg/j (0,4 à 1,2 mmol/kg/j), soit 1 à 8 cuillères-mesure par jour à répartir en plusieurs prises.

Le traitement sera interrompu dès normalisation de la magnésémie.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

RELATIVES :
- Quinidiniques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas de carence calcique associée, traiter le déficit en magnésium avant le déficit calcique.
En cas de carence sévère et de malabsorption, commencer le traitement par voie IV.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Granulés :
Dans le cas d'un régime hypoglucidique ou de diabète, tenir compte dans la ration journalière de la quantité de saccharose (cf Composition).
Comprimé :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Quinidiniques : augmentation des taux plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique du magnésium.
En conséquence, l'utilisation du magnésium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Diarrhée.
- Douleurs abdominales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de prise massive, risque de syndrome anurique.
Traitement : Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Supplément minéral (A : appareil digestif et métabolisme).

Au plan physiologique :

Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.

Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.

Au plan clinique :

Une magnésémie sérique comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée.

Une magnésémie sérique inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :

- Primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique).
- Secondaire par insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive), malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies), exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930644089 (1969/96, RCP rév 04.02.98) 50 cp.
3400930643839 (1969/96) 100 g granulés.

Non remb Séc soc.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

MAGNÉVIE B6®

magnésium, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg/10 mg : Boîtes de 60 et de 120, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Magnésium citrate anhydre exprimé en magnésium	100 mg
Pyridoxine (DCI) ou vitamine B_6, chlorhydrate	10 mg

Excipients : Noyau : lactose anhydre, macrogol 6000, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171), talc.

DC **INDICATIONS**

Ce médicament contient du magnésium.

L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :

- Nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil.
- Manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain).
- Crampes musculaires, fourmillements.

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes. En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

- Chez l'adulte : 3 à 4 comprimés par jour, à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas.
- Chez l'enfant de 12 à 15 ans : 2 à 4 comprimés par jour, à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas.

La durée habituelle de traitement est de 1 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Une consommation abusive de pyridoxine peut être responsable d'une neuropathie sensorielle qui survient lors de l'utilisation à fortes doses de pyridoxine (> 200 mg/jour) pendant une longue période (plusieurs mois, voire années). Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Il existe des formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant de moins de 12 ans.

En cas d'insuffisance rénale modérée, des précautions sont à prendre, afin d'éviter le risque relatif à une hypermagnésémie.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Sels de phosphate ou de calcium : ces produits inhibent l'absorption intestinale du magnésium.

A prendre en compte :

- Tétracyclines orales : les prises de tétracyclines orales et de magnésium doivent être espacées d'au moins 2 heures, en raison de la diminution de l'absorption digestive des cyclines.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

L'utilisation de magnésium peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme. En effet, bien que les données animales soient insuffisantes, les données cliniques limitées sont rassurantes.

ALLAITEMENT :

Le magnésium ou la vitamine B_6 pris individuellement est compatible avec l'allaitement.

Peu de données étant disponibles sur la dose maximale journalière recommandée de vitamine B_6, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 20 mg/jour de vitamine B_6 chez les femmes allaitant.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- diarrhées ;
- douleurs abdominales ;
- réactions cutanées ;
- réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Le surdosage de magnésium par voie orale n'entraîne pas, en général, de réactions toxiques en cas de fonctionnement normal du rein. L'intoxication au magnésium peut, toutefois, se développer en cas d'insuffisance rénale.

Les effets toxiques dépendent du taux sanguin en magnésium et les signes sont les suivants :

- diminution de la tension artérielle,
- nausées, vomissements,
- dépression du système nerveux central, diminution des réflexes,
- anomalies de l'ECG,
- début de dépression respiratoire, coma, arrêt cardiaque et paralysie respiratoire,
- syndrome anurique.

Traitement : réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : suppléments minéraux (code ATC : A12 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Au plan physiologique :

Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.

Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.

Au plan clinique :

Une magnésémie sérique :

- comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l), indique une carence magnésienne modérée ;
- inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l), indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :

- primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- secondaire par :
  - insuffisance des apports (dénutrition sévère, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies),
  - exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'absorption digestive des sels de magnésium obéit, entre autres, à un mécanisme passif à propos duquel la solubilité du sel est déterminante. L'absorption digestive des sels de magnésium ne dépasse pas 50 %.

L'excrétion est principalement urinaire.

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION**

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936326866 (2004, RCP rév 05.07.11) 60 cp.
3400949890545 (2010, RCP rév 05.07.11) 120 cp.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MALARONE

atovaquone, proguanil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg/100 mg : Boîte de 12, sous plaquette, avec sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 62,5 mg/25 mg enfants (rond ; biconvexe ; rose) : Boîte de 12, sous plaquette, avec sécurité enfant.

COMPOSITION

Comprimé à 250 mg/100 mg :	*p cp*
Atovaquone (DCI)	250 mg
Proguanil (DCI) chlorhydrate	100 mg
Comprimé à 62,5 mg/25 mg :	*p cp*
Atovaquone (DCI)	62,5 mg
Proguanil (DCI) chlorhydrate	25 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, poloxamère 188. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000.

DC **INDICATIONS**

- Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*.
- Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Traitement curatif de l'accès palustre à Plasmodium falciparum :

Chez les sujets de 11 kg et plus de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation Malarone 250 mg/100 mg plus fortement dosée.

Chez les enfants de moins de 11 kg de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation Malarone 62,5 mg/25 mg plus faiblement dosée.

Malarone 250 mg/100 mg :

- Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) : 4 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle.
- Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel :
  - de 31 à 40 kg : 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle ;
  - de 21 à 30 kg : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle ;
  - de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle.

La sécurité et l'efficacité de Malarone comprimés d'atovaquone 250 mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg n'ont pas été établies en traitement du paludisme chez les enfants pesant moins de 11 kg.

Malarone 62,5 mg/25 mg :

- Enfants de 9 kg à moins de 11 kg de poids corporel : 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle.
- Enfants de 5 à 8 kg de poids corporel : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle.

La sécurité et l'efficacité de Malarone comprimés d'atovaquone 62,5 mg/chlorhydrate de proguanil 25 mg dans le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 kg.

Prophylaxie du paludisme à Plasmodium falciparum :

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

- Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) : 1 comprimé de Malarone 250 mg/100 mg par jour à heure fixe, ou 4 comprimés de Malarone 62,5 mg/25 mg par jour à heure fixe, en une prise unique.

La sécurité et l'efficacité de Malarone comprimés d'atovaquone 250 mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg n'ont pas été établies en traitement prophylactique du paludisme chez les patients pesant moins de 40 kg.

La présentation Malarone 250 mg/100 mg comprimé pelliculé plus fortement dosée est mieux adaptée aux sujets de plus de 40 kg et aux enfants de plus de 12 ans. Chez les sujets de moins de 40 kg, il convient d'utiliser la présentation Malarone 62,5 mg/25 mg plus faiblement dosée.

- Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel :
  - Sujets de 31 à 40 kg : 3 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.
  - Sujets de 21 à 30 kg : 2 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.
  - Sujets de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour à heure fixe.

La sécurité et l'efficacité de Malarone comprimés d'atovaquone 62,5 mg/chlorhydrate de proguanil 25 mg dans le traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 11 kg.

Sujet âgé :

Il n'y a pas lieu de prévoir de précaution particulière ou d'ajustement de la posologie chez les sujets âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. L'absence d'étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ne permet néanmoins pas de déterminer l'efficacité et la tolérance dans ces cas (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement prophylactique par Malarone est contre-indiqué (cf Contre-indications). Pour traiter un accès palustre à *Plasmodium falciparum* en cas d'insuffisance rénale sévère, il convient, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement curatif alternatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés devront être administrés à la même heure chaque jour avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise de Malarone, une nouvelle dose doit être administrée.

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route, les comprimés devront être écrasés avant administration.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour l'utilisation en traitement prophylactique du paludisme.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Le bénéfice de ce médicament n'est pas établi dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées telles que hyperparasitémie, œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.
- En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise d'atovaquone/proguanil, une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite ; néanmoins, les essais cliniques étudiant l'atovaquone/proguanil en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie chez les sujets dont les troubles digestifs ne les ont pas conduits à abandonner l'étude. En pratique, il doit être fortement recommandé aux patients d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées importantes ou des vomissements, il est préférable, d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par atovaquone/proguanil est néanmoins instauré, l'état clinique et la parasitémie devront être étroitement surveillés.
- Occasionnellement, des réactions allergiques sévères notamment des œdèmes de Quincke et des chocs anaphylactiques ont été rapportées chez des patients prenant atovaquone/proguanil (cf Effets indésirables). En cas de survenue de réactions allergiques graves, Malarone devra être arrêté immédiatement et un traitement approprié devra être initié.
- La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à *Plasmodium falciparum* après un traitement initial bien conduit par atovaquone/proguanil, de même qu'un échec de la chimioprophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du *Plasmodium* et imposent le recours à un autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès.
- Atovaquone/proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de *Plasmodium vivax*. La survenue d'une reviviscence est arrivée généralement lors de paludisme à *Plasmodium vivax* traité par atovaquone/proguanil en monothérapie. Les voyageurs ayant une exposition importante à *Plasmodium vivax* ou à *Plasmodium ovale*, et ceux qui développent un paludisme suite à l'exposition à l'un de ces parasites auront besoin d'un traitement supplémentaire avec un médicament agissant activement contre les formes hypnozoïtes intrahépatiques. La chimioprophylaxie par atovaquone/proguanil ne prévient pas la survenue d'un accès de reviviscence à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*.
- L'expérimentation *in vivo* chez l'homme suggère une activité d'atovaquone/proguanil sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium falciparum*. Ces données permettent de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique dès le 7[e] jour après avoir quitté la zone d'endémie. Il conviendra néanmoins, devant l'apparition de symptômes tels que fièvre, frissons, céphalée, troubles digestifs, douleurs abdominales, myalgies dans les jours ou semaines suivants, d'évoquer la possibilité d'une recrudescence à *Plasmodium falciparum* avant tout.
- La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.
- Efavirenz : diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique. Inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir. Diminution, éventuellement très importante, des concentrations plasmatiques de l'atovaquone par augmentation de son métabolisme.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.
- Métoclopramide, tétracycline : diminution significative des taux plasmatiques d'atovaquone. Si ces traitements sont associés, l'état clinique du patient et la parasitémie devront être étroitement surveillés.

A prendre en compte :

- Rifabutine : diminution modérée des concentrations plasmatiques d'atovaquone.
- Indinavir : l'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir a entraîné une diminution significative de l'ordre de 23 % (IC 90 % : 8-35 %) de la concentration plasmatique minimale et de 9 % de l'AUC (IC 90 % : 1-18 %) de l'indinavir. Il convient de rester vigilant sur le risque d'inefficacité de l'indinavir.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour avec chacun des principes actifs pris isolément. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque.

L'utilisation d'atovaquone/proguanil pendant la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Le proguanil agit en tant qu'inhibiteur de la dihydrofolate réductase des parasites. Il n'existe pas de données cliniques indiquant que la supplémentation en folate diminue l'efficacité du médicament. Chez les femmes en âge de procréer recevant des suppléments en folate pour prévenir les malformations du tube neural, ces suppléments devront être poursuivis durant le traitement par atovaquone/proguanil.

ALLAITEMENT :

Chez la femme, l'excrétion de l'atovaquone dans le lait n'est pas connue mais de faibles quantités de proguanil y sont retrouvées. L'allaitement est donc déconseillé pendant le traitement (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des sensations vertigineuses ont été rapportées. Les patients doivent être avertis que s'ils sont affectés, ils ne doivent pas conduire, ni faire fonctionner des machines ou participer à des activités qui pourraient les mettre eux-mêmes en danger ou mettre en danger d'autres personnes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Malarone 62,5 mg/25 mg :

Au cours d'essais cliniques avec Malarone 62,5 mg/25 mg enfants en traitement prophylactique du paludisme, 357 enfants et adolescents de 11 à 40 kg ont reçu ce médicament. La plupart d'entre eux résidaient dans des zones endémiques et ont pris Malarone 62,5 mg/25 mg enfants pendant environ 12 semaines. Les autres ont voyagé en zone d'endémie et la plupart ont pris Malarone 62,5 mg/25 mg enfants pendant 2 à 4 semaines.

Des études en ouvert évaluant le traitement des enfants dont le poids était compris entre ⩾ 5 kg et < 11 kg ont montré que le profil de sécurité était similaire à celui des enfants pesant de 11 kg à 40 kg, et des adultes.

Malarone 250 mg/100 mg et 62,5 mg/25 mg :

Il y a peu de données de sécurité à long terme chez l'enfant. En particulier, les effets à long terme d'atovaquone/proguanil sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques avec atovaquone/proguanil dans le traitement du paludisme ont été des douleurs abdominales, des céphalées, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la toux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques avec atovaquone/proguanil dans la prophylaxie du paludisme, ont été des céphalées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

Le tableau ci-après résume les effets indésirables rapportés avec une relation causale suspectée (au moins possible) avec le traitement par atovaquone/proguanil, issus des études cliniques et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les effets indésirables sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et fréquence indéterminée (effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables de chacun des composants de l'association atovaquone/proguanil pris individuellement peuvent être attendus avec Malarone. Aux doses utilisées pour le traitement et la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables de Malarone sont généralement d'intensité légère et de durée limitée. Il n'y a aucune évidence de toxicité additionnelle suite à la coadministration de l'atovaquone et du proguanil.

Les événements indésirables rapportés sont résumés comme suit :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, neutropénie(1)
Fréquence indéterminée(2)	Pancytopénie avec notamment anémie mégaloblastique chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère(3)
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions allergiques
Fréquence indéterminée(2)	Œdème de Quincke(3), choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), vascularite(3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyponatrémie(1), Anorexie
Peu fréquent	Hyperamylasémie(1)
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux, dépression
Peu fréquent	Anxiété
Rare	Hallucinations(4)
Fréquence indéterminée(2)	Attaque de panique, pleurs, cauchemars
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Insomnies, sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée(2)	Crises convulsives
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée(2)	Tachycardie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées(1), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Stomatite
Fréquence indéterminée(2)	Intolérance gastrique(3), ulcérations buccales(3)
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques(1)
Fréquence indéterminée(2)	Hépatite souvent associée à des manifestations d'hypersensibilité(3) (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie), cholestase(3)
Affections de la peau et du tissu sous - cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit
Peu fréquent	Chute des cheveux(3), urticaire
Fréquence indéterminée(2)	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de DRESS(5), érythème polymorphe, vésicules, décollement cutané, réactions de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux

(1) Fréquence issue de la spécialité atovaquone. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présenté des complications liées à une infection avancée par le VIH. Ces événements n'ont pas été observés ou ont été observés à une fréquence plus faible lors des essais cliniques avec l'atovaquone/proguanil.

(2) Observé lors de la notification spontanée post-commercialisation ; la fréquence est donc indéterminée.

(3) Observé avec le proguanil.

(4) Fréquence calculée sur les données des essais cliniques d'atovaquone/proguanil.

(5) Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) ont été exceptionnellement rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience est insuffisante pour prédire les conséquences d'un surdosage en atovaquone/proguanil ou pour suggérer une prise en charge spécifique. Toutefois, dans les cas rapportés de surdosage à l'atovaquone, les effets observés étaient similaires aux effets indésirables connus de ce médicament.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement approprié doit être initié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique (code ATC : P01BB51).

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil exercent une action inhibitrice à 2 niveaux différents de la synthèse des pyrimidines et entraînent ainsi une inhibition de la réplication de l'acide désoxyribonucléique du *Plasmodium*.

L'atovaquone inhibe le transport des électrons au niveau du complexe du cytochrome bc1 des mitochondries du parasite et diminue le potentiel de membrane de la mitochondrie. Le chlorhydrate de proguanil agit principalement par l'intermédiaire de son métabolite hépatique, le cycloguanil, inhibiteur de la dihydrofolate réductase. L'inhibition de la dihydrofolate réductase perturbe la synthèse de la désoxythymidilate freinant le métabolisme des folates. Le proguanil possède également un mécanisme d'action indépendant du métabolisme du cycloguanil. Le proguanil seul peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour diminuer le potentiel de membrane de la mitochondrie du parasite. Ces mécanismes d'action entraînent une synergie schizonticide de l'association proguanil/atovaquone.

En présence de *Plasmodium vivax*, le traitement des accès palustres par Malarone n'a pas permis de prévenir une recrudescence de la parasitémie témoignant de l'absence d'activité de Malarone sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de *Plasmodium vivax*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée.

Absorption :

L'atovaquone est une molécule très lipophile. Elle est faiblement soluble dans l'eau.

Sa biodisponibilité est faible. Lorsqu'elle est mesurée après absorption de nourriture, elle est de l'ordre de 21 % (IC 90 % : 17 % - 27 %). Elle est améliorée par la prise associée d'un repas riche en graisse. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) mesurées dans ces conditions est en moyenne de 2 à 3 fois plus importante et la Cmax est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun.

La biodisponibilité du chlorhydrate de proguanil n'est pas influencée par la prise alimentaire. La concentration maximale (Cmax) est obtenue en 3 à 4 heures.

Distribution :

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). *In vitro*, elle ne déplace pas d'autres molécules fortement liées (quinine, phénytoïne) de leurs sites de liaison. La probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse *in vivo* liée à ce mécanisme est donc faible.

Le volume de distribution (Vd/F) de l'atovaquone est de 8,8 l/kg.

La fixation protéique du proguanil est de 75 %. Son volume de distribution apparent (Vd/F) est de l'ordre de 25 l/kg chez l'adulte et de 20 à 79 l/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 5 kg. Sa concentration intra-érythrocytaire est environ 5 fois supérieure à sa concentration plasmatique. Par contre, les concentrations de cycloguanil dans le sang et le plasma sont équivalentes.

Il n'y a pas de modification de la fixation protéique de l'atovaquone et du proguanil après administration simultanée des 2 principes actifs.

Biotransformation :

Aucun métabolisme de l'atovaquone n'a été mis en évidence.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé au niveau hépatique par les CYP450 3A et 2C19 en cycloguanil et 4-chlorophénylbiguanide. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme du proguanil lié au phénotype du cytochrome CYP2C19.

Élimination :

L'atovaquone est essentiellement éliminée par voies hépatique et biliaire. L'élimination urinaire est négligeable. La demi-vie d'élimination de l'atovaquone est d'environ 2 à 3 jours chez l'adulte et d'environ 1 à 2 jours chez l'enfant.

Après administration par voie orale, la clairance de l'atovaquone observée dans les études réalisées chez l'adulte et l'enfant pesant plus de 40 kg est de 0,05 à 0,16 l/h/kg. La valeur de la clairance est d'environ 0,06 à 0,21 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg, et de 0,21 à 0,25 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé : moins de 40 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites du proguanil, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiguanide, sont également éliminés dans les urines. Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures chez l'adulte et l'enfant. Après administration par voie orale, la clairance du proguanil chez l'adulte pesant de 80 à 41 kg est respectivement de 0,85 à 1,6 l/h/kg. La clairance a été retrouvée à environ 1,01 à 2,2 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg, et de 1,5 à 2,7 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Enfant :

La cinétique n'a pas été établie chez les enfants caucasiens. Au vu des résultats des études déterminant les paramètres cinétiques chez l'enfant, qui ont retrouvé des différences significatives entre les enfants d'ethnie asiatique et ceux d'origine africaine, des différences d'exposition systémiques en fonction de l'ethnie d'origine ne peuvent être exclues aux doses préconisées.

Sujet âgé :

Il n'a été mis en évidence de différence cliniquement significative de l'absorption chez les sujets âgés. La biodisponibilité du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune alors que la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée, mais ces variations n'entraînent pas de retentissement cliniquement significatif conduisant à une adaptation de la posologie.

Insuffisant rénal :

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale.

Chez l'adulte, la concentration maximale et l'aire sous la courbe des concentrations d'atovaquone mesurées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère sont diminuées respectivement de 64 et 54 %. Chez ces sujets, les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil étaient augmentées ($t_{1/2}$ = 39 h ; $t_{1/2}$ = 37 h respectivement). Ces résultats suggèrent un risque d'accumulation lors de l'administration réitérée chez des sujets dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Insuffisant hépatique :

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance hépatique.

Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'a pas été mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone par rapport aux sujets sains. Chez ces patients, l'aire sous la courbe des concentrations de proguanil était augmentée de 85 % sans modification de la demi-vie d'élimination, mais les concentrations maximales et l'aire sous la courbe des concentrations de cycloguanil étaient diminuées de 65 à 68 %. Il n'existe pas de données disponibles en cas d'insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité après administrations réitérées :

Les résultats des études de toxicité après administrations réitérées de doses d'atovaquone (⩽ 100 mg/kg/jour) et de chlorhydrate de proguanil (⩽ 40 mg/kg/jour) pris séparément ou en association ont montré une toxicité réversible attribuable uniquement au proguanil. Aucune toxicité additionnelle attribuable à l'atovaquone seule ou à l'association des deux produits n'a été observée. La dose sans effet toxique pour l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil est respectivement de 50 et 20 mg/kg/jour chez le chien après 30 jours de traitement.

Potentiel mutagène :

Ni l'atovaquone, ni le proguanil utilisés seuls n'ont montré d'activité mutagène sur une large série de tests. Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec l'association atovaquone/proguanil.

Potentiel carcinogène :

Les études menées chez la souris avec l'atovaquone administrée seule ont révélé une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires. Ces observations n'ont pas été retrouvées chez le rat. Les résultats de ces études n'ont pas été considérés comme prédictifs d'un risque pour l'homme. Aucune étude spécifique de cancérogenèse du proguanil, administré seul ou en association avec l'atovaquone, n'est disponible.

Études de reproduction :

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil allant jusqu'à respectivement 50 et 20 mg/kg/jour chez le rat, ou jusqu'à 100 et 40 mg/kg/jour chez le lapin. Chez la lapine recevant de l'atovaquone seule à des doses ⩽ 1200 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires et une diminution de la taille et du poids des fœtus ont été observées. Ces effets semblent dus à une toxicité secondaire de l'atovaquone chez les lapines gravides.

Allaitement :

Chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait atteignent 30 % des concentrations plasmatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Comprimé à 62,5 mg/25 mg : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934429804 (1997, RCP rév 24.05.16) 250 mg/100 mg.
3400936226470 (2003, RCP rév 24.05.16) 62,5 mg/25 mg.
Non remb Séc soc. Collect.
Remb Séc soc à 65 % dans le traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non-résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise. Prix : 26,02 € (12 comprimés à 250 mg/100 mg).

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

MALOCIDE ®
pyriméthamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 50 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Pyriméthamine .... 50 mg
Excipients : amidon de blé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : amidon de blé.

DC INDICATIONS
Traitement de la toxoplasmose grave.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
La pyriméthamine doit toujours être administrée en association avec un autre antiprotozoaire. Une vigilance particulière est à apporter à la posologie de chacun de ces médicaments prescrits en association.
La posologie usuelle est de 50 mg par jour soit 1 comprimé par jour.
Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 100 mg par jour, soit deux comprimés par jour.
Chez l'immuno-déprimé :
Traitement d'attaque :
- le 1er jour : 100 mg, soit 2 comprimés ;
- puis les jours suivants : 1 comprimé pendant 6 semaines.
Traitement d'entretien : 1 comprimé tous les 2 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué :
- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants ;
- en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère ;
- chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
Ce médicament est généralement déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Une administration de folinate de calcium doit être faite simultanément (à raison de 25 mg, 3 fois par semaine) pour prévenir un déficit en acide folinique sous l'action de la pyriméthamine à fortes doses quotidiennes.
Une numération sanguine doit être effectuée 2 fois par semaine pendant tout le traitement.
Éviter, dans la mesure du possible, l'administration simultanée de médicaments inhibant le métabolisme de l'acide folique (à l'exception de l'autre antiprotozoaire associé dans le traitement).
Au cours du traitement, des troubles digestifs tels qu'une perte d'appétit, des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, peuvent être des signes inauguraux d'un surdosage. En cas de suspicion de surdosage, il convient de vérifier la posologie et surveiller le patient (cf Surdosage). Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 100 mg par jour, soit deux comprimés par jour.
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive de la pyriméthamine en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la pyriméthamine à distance de la didanosine (plus de 2 heures, si possible).
- Triméthoprime (seul ou associé) : anémie mégaloblastique, plus particulièrement à fortes doses des deux substances (déficit en acide folique par l'association de deux 2-4 diaminopyrimidines). Contrôles réguliers de l'hémogramme et association d'un traitement par l'acide folinique (injections IM régulières).
- Zidovudine : augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase. Contrôle plus fréquent de l'hémogramme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la pyriméthamine.
Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pyriméthamine lorsqu'elle est administrée au cours de la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Cet argument ne constitue pas l'indication systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et une surveillance prénatale orientée.
Par contre, aux 2e et 3e trimestres, le traitement ne doit jamais être différé dans la mesure où il existe un risque de transmission, par le placenta, de la maladie au fœtus.
ALLAITEMENT :
La pyriméthamine passant dans le lait maternel, par prudence, éviter l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Anorexie, crampes abdominales, vomissements, ataxie, tremblements, crises convulsives.
A fortes doses : thrombopénie, granulopénie et anémie mégaloblastique due à un déficit en acide folinique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des crises convulsives et des troubles de la conscience ont été observés rapidement (de 30 minutes à quelques heures) après un surdosage aigu ou subaigu en pyriméthamine, parfois suivis d'une dépression respiratoire et d'un collapsus cardiovasculaire. Une évolution fatale peut survenir. D'autres symptômes tels que des troubles digestifs (vomissements, anorexie, douleurs abdominales), parfois inauguraux, ainsi qu'une ataxie, des tremblements, une hyperthermie, une tachycardie et une tachypnée ont été décrits. Des effets indésirables hématologiques tels que neutropénie, thrombopénie pouvant induire des saignements digestifs, anémie mégaloblastique, pancytopénie peuvent être observés, principalement suite à un surdosage chronique. Une surveillance hématologique est nécessaire pendant plusieurs semaines après un surdosage au vu de la longue demi-vie d'élimination de la molécule.
Le traitement du surdosage repose, en plus d'un traitement symptomatique approprié, sur l'administration :
- de charbon activé dans l'heure qui suit l'ingestion et en l'absence de convulsions ou autres contre-indications ;
- d'acide folinique (et non acide folique), antidote de la pyriméthamine. Il doit être administré dans l'idéal dans les 2 premières heures suivant l'ingestion et la voie IV est à préférer en cas d'administration concomitante de charbon activé.

PP PHARMACODYNAMIE
Antiprotozoaire (P : parasitologie).
La pyriméthamine inhibe le métabolisme de l'acide folique, ce qui détruit les tachyzoïtes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration orale, la demi-vie plasmatique est d'environ 4 jours. Le médicament est métabolisé en partie dans le foie et finalement excrété dans les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930645789 (1952/97, RCP rév 13.10.17).
Prix : 12,66 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MANGANÈSE OLIGOSOL
Voir :
OLIGOSOL

MANGANÈSE-COBALT OLIGOSOL
Voir :
OLIGOSOL

MANGANÈSE-CUIVRE OLIGOSOL
Voir :
OLIGOSOL

MANGANÈSE-CUIVRE-COBALT OLIGOSOL
Voir :
OLIGOSOL

MANTADIX ®
amantadine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule à 100 mg : Flacon de 50.

COMPOSITION *p capsule*
Amantadine (DCI) chlorhydrate .... 100 mg
Excipients : huile de colza, lécithine de soja, mélange de cire.

DC INDICATIONS
- Maladie de Parkinson.
- Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.
- Prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A.
Son utilisation est préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal, supposé ou prouvé à Myxovirus influenzae A.
En particulier :
- dans des collectivités et établissements de long séjour ;
- chez les adultes à haut risque, notamment les sujets âgés, insuffisants respiratoires ou cardiaques ;
- chez les enfants à risques : insuffisants cardiaques, immunodéprimés ou atteints d'asthme sévère ou de mucoviscidose.
Il s'agit d'un complément à la vaccination devant être prescrit de 8 à 10 jours en prophylaxie de contact familial, de 4 à 6 semaines en prophylaxie institutionnelle. Au décours d'une vaccination, l'amantadine peut être poursuivie de 2 à 3 semaines.
En traitement, l'emploi de l'amantadine doit être envisagé, en particulier chez les patients à haut risque, dans les 24 à 48 heures d'apparition des premiers symptômes lorsqu'il existe une certitude ou une présomption d'activité d'un virus A dans une collectivité. Le traitement est habituellement poursuivi pendant 24 à 48 heures après la disparition des symptômes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Dans la maladie de Parkinson :
- Monothérapie :
La posologie habituelle est de 100 mg deux fois par jour lorsque Mantadix est prescrit seul.
Chez les patients pour lesquels l'amélioration clinique serait jugée insuffisante, il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 400 mg/jour en répartissant les prises dans la journée ; ces patients feront l'objet d'une surveillance médicale étroite.
Il n'est pas rare d'observer un déclin secondaire de l'amélioration clinique ; dans ce cas, le fait d'augmenter la posologie à 300 mg/jour peut apporter une nouvelle amélioration clinique. On peut également arrêter Mantadix pendant quelques semaines et la reprise du traitement peut être suivie chez certains patients d'une nouvelle amélioration.
- Mantadix en association avec les antiparkinsoniens :
Un traitement initial comportant l'association Mantadix et lévodopa permet une amélioration rapide du patient ; Mantadix sera maintenu à 100 ou 200 mg/jour tandis que la posologie de lévodopa sera augmentée progressivement.
Mantadix ajouté à une dose stable de lévodopa apporte un bénéfice supplémentaire en atténuant les fluctuations d'effets qui apparaissent parfois avec la dopathérapie seule.
Chez les patients pour qui la dose de lévodopa doit être diminuée en raison d'effets indésirables, une amélioration peut être obtenue par l'association de Mantadix.
Chez les patients présentant des pathologies sérieuses associées ou recevant de fortes doses d'autres médicaments antiparkinsoniens, il est recommandé de débuter le traitement avec une dose de 100 mg. Après 1 à 2 semaines à la dose de 100 mg/jour, la posologie peut être augmentée à 100 mg deux fois par jour si nécessaire.
Dans les complications extrapyramidales postneuroleptiques :
La posologie habituelle est de 100 mg deux fois par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 100 mg trois fois par jour.
Dans la prophylaxie et le traitement de la grippe à virus A :
- Adulte : habituellement 200 mg/24 h en 1 ou 2 prises.
- Sujet âgé de plus de 65 ans : 100 mg/24 h.
- Enfant : 5 mg/kg/jour en 1 à 2 prises sans excéder 150 mg/j.
- Insuffisant rénal : l'insuffisant rénal traité par l'amantadine réclame une surveillance toute particulière et un ajustement des posologies, car la demi-vie est prolongée en rapport avec l'altération de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine ml/min/1,73 m²	Estimation de la demi-vie	Posologie
100	11 h	100 mg en 2 fois/j
80	14 h	100 mg en 2 fois/j
60	19 h	200 mg/100 mg/j en alternance
50	23 h	100 mg/j
40	29 h	100 mg/j
30	40 h	200 mg 2 fois/semaine
20	66 h	100 mg 3 fois/semaine
10	7,4 j	200 mg/100 mg en alternance tous les 7 jours
Hémodialysé	8,3 j	200 mg/100 mg en alternance tous les 7 jours

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue aux médicaments de la classe de l'adamantane ou à l'un des constituants.
- Chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 1 an en l'absence de données de tolérance et d'efficacité dans cette classe d'âge.
- Grossesse en l'absence de données chez la femme enceinte.
- En association avec les neuroleptiques antiémétiques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite :
- les patients présentant des antécédents d'épilepsie, d'états confusionnels, d'hallucinations, ou ayant un état psychonévrotique grave non contrôlé par un traitement ;
- les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'œdèmes périphériques ;
- les patients ayant des antécédents d'eczéma cutané.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement dans la maladie de Parkinson.
- Un fléchissement de l'activité antiparkinsonienne peut s'observer après plusieurs mois de traitement, survenant de façon progressive ou très rapidement ; il est généralement rebelle à toute augmentation de posologie.
- La dose d'amantadine doit être ajustée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque congestive, des œdèmes périphériques ou une hypotension orthostatique.
Étant donné que l'amantadine n'est pas métabolisée et qu'elle est pratiquement éliminée uniquement par le rein, il y a risque d'accumulation en cas d'atteinte rénale grave.
À titre indicatif, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration) :
- 100 mg par jour en une prise pour une clairance de 50 ml/min,
- 100 mg tous les 2 jours pour une clairance de 20 ml/min.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
Déconseillées :
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin » des neuroleptiques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'expérimentation animale a mis en évidence un effet toxique dans une espèce animale ; cet effet n'a pas été retrouvé dans d'autres espèces.
Dans l'espèce humaine, le risque n'est pas connu. En conséquence, par prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.
ALLAITEMENT :
L'amantadine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Risque d'insomnie et de nervosité pour les conducteurs.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Quelques effets secondaires, tous réversibles, peuvent amener à arrêter la thérapeutique.
- Les effets le plus fréquemment rencontrés sont : vertiges, insomnies, nervosité.
- Plus rarement : dépression, anxiété, hallucinations, confusion, nausées, anorexie, sécheresse de la bouche et constipation, ataxie, hypotension orthostatique, céphalées. Les *livedo reticularis* et œdèmes périphériques ne s'observent que dans les traitements prolongés. Ils ne s'accompagnent pas de troubles rénaux ou cardiovasculaires. Liés à une vasoconstriction de l'artériole et de la veinule de la peau, ils cèdent au repos, au port de bandes élastiques.
- Exceptionnellement : psychose, rétention urinaire, dyspnée, fatigue, rash cutané, vomissements, faiblesse, difficulté à articuler, troubles de la vue, convulsions, leucopénie, neutropénie, eczéma, crises oculogyres.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, il est conseillé de pratiquer un lavage gastrique ou de provoquer des vomissements et de mettre en route une surveillance et un traitement symptomatique.

Le patient doit être mis en observation pour surveiller l'apparition éventuelle de signes d'hyperactivité, de convulsions, de troubles du rythme cardiaque ou d'une hypotension.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Néanmoins, l'administration lente par voie intraveineuse de physostigmine à la dose de 1 à 2 mg à 1 à 2 heures d'intervalle chez l'adulte et à la dose de 0,5 mg chez l'enfant à 5 ou 10 minutes d'intervalle, avec une posologie maximale de 2 mg/heure, a été décrite comme efficace sur les signes d'intoxication du système nerveux central induits par l'amantadine.

L'acidification des urines augmente l'élimination de l'amantadine.

PP PHARMACODYNAMIE

Action antiparkinsonienne :

L'action rapide de Mantadix se manifeste dans les 48 premières heures de traitement. L'efficacité porte sur la triade caractéristique de la maladie de Parkinson, mais c'est surtout l'akinésie qui est améliorée. Dans les complications extrapyramidales dues aux neuroleptiques, Mantadix est aussi efficace que les anticholinergiques de synthèse.

L'amantadine est utile comme traitement de première intention dans les formes débutantes et légères, et chez les malades qui ne tolèrent pas les doses optimales de lévodopa en raison d'effets indésirables ; chez ces malades, l'amantadine en appoint peut permettre une meilleure maîtrise du syndrome parkinsonien.

Le bénéfice thérapeutique final observé avec l'amantadine est moindre que celui observé avec la lévodopa.

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont imputés à la déplétion en dopamine des corps striés du cerveau. L'amantadine agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum.

Action antivirale :

Agent antiviral administré par voie orale, l'amantadine est efficace sur les virus influenzae de type A.

Son mode d'action reste encore incomplètement connu. L'amantadine préviendrait et/ou ralentirait la libération de l'acide nucléique dans la cellule hôte, réduisant la formation de nouvelles particules virales, évitant ainsi l'infection de nouvelles cellules. Cette activité antivirale n'interfère pas avec les fonctions cellulaires normales ni avec le développement de l'immunité que confèrent les vaccins à virus inactivés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'amantadine est absorbée presque totalement. Après administration orale d'une dose unique de 100 mg, le pic plasmatique est atteint en 4 heures. Le produit n'est pratiquement pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie apparente d'élimination plasmatique chez le sujet sain est en moyenne de 15 heures.

La demi-vie s'allonge chez les sujets âgés, pouvant doubler (en moyenne 28 heures).

Dans l'insuffisance rénale, on observe un allongement de la demi-vie proportionnel à l'aggravation de l'insuffisance rénale atteignant une demi-vie de 70 heures pour une clairance de la créatinine de 20 ml/min et de 7 jours dans l'insuffisance rénale terminale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931533719 (1972/89, RCP rév 06.07.16).

Prix : 4,43 € (50 capsules).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Exploitant : Eurodep Pharma, 10, rue Antoine de Saint-Exupéry, 77290 Mitry Mory.

LABORATOIRE X.O

170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud

Tél : 01 85 74 20 13

MARCAINE voie parentérale

bupivacaïne

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Anesthésie, Réanimation / Anesthésie locorégionale : péridurale

MARCAINE ADRENALINE voie parentérale

adrénaline, bupivacaïne

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Anesthésie, Réanimation / Anesthésie locorégionale : infiltration

MATRIFEN ® Gé

fentanyl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 12 µg/h (rectangulaire, transparent, pourvu d'un film protecteur, portant le nom de marque et le dosage imprimés à l'aide d'une encre colorée marron : Boîte de 5, sous sachets.

Dispositif transdermique à 25 µg/h (rectangulaire, transparent, pourvu d'un film protecteur, portant le nom de marque et le dosage imprimés à l'aide d'une encre colorée rouge : Boîte de 5, sous sachets.

Dispositif transdermique à 50 µg/h (rectangulaire, transparent, pourvu d'un film protecteur, portant le nom de marque et le dosage imprimés à l'aide d'une encre colorée verte : Boîte de 5, sous sachets.

Dispositif transdermique à 75 µg/h (rectangulaire, transparent, pourvu d'un film protecteur, portant le nom de marque et le dosage imprimés à l'aide d'une encre colorée bleu clair : Boîte de 5, sous sachets.

Dispositif transdermique à 100 µg/h (rectangulaire, transparent, pourvu d'un film protecteur, portant le nom de marque et le dosage imprimés à l'aide d'une encre colorée grise : Boîte de 5, sous sachets.

COMPOSITION *p dispositif*

Fentanyl .... 1,38 mg[(1)]
ou 2,75 mg[(2)]
ou 5,50 mg[(3)]
ou 8,25 mg[(4)]
ou 11 mg[(5)]

(1) Un dispositif transdermique de 4,2 cm^2 diffuse 12 microgrammes/heure de fentanyl.

(2) Un dispositif transdermique de 8,4 cm^2 diffuse 25 microgrammes/heure de fentanyl.

(3) Un dispositif transdermique de 16,8 cm^2 diffuse 50 microgrammes/heure de fentanyl.

(4) Un dispositif transdermique de 25,2 cm^2 diffuse 75 microgrammes/heure de fentanyl.

(5) Un dispositif transdermique de 33,6 cm^2 diffuse 100 microgrammes/heure de fentanyl.

Excipients (communs) : dipropylène glycol, hydroxypropyl cellulose, diméticone, adhésif siliconé (amino-résistant), acétate d'éthyle vinyle (EVA, membrane libératrice), film polyéthylène téréphthalate (PET, film externe), film polyester recouvert de fluoropolymère (film protecteur), encre d'impression.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte :

Matrifen est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes.

Chez l'enfant :

Traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant un traitement par opioïdes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose de Matrifen est à ajuster individuellement selon l'état du patient et doit être évaluée à intervalles réguliers après l'application. La dose efficace minimale doit être utilisée. Les patchs sont destinés à délivrer approximativement 12, 25, 50, 75 et 100 microgrammes de fentanyl par heure dans la circulation systémique, ce qui représente respectivement environ 0,3 ; 0,6 ; 1,2 ; 1,8 et 2,4 mg de fentanyl par jour.

Détermination de la posologie initiale :

Le choix de la dose initiale optimale de Matrifen doit être basé sur le traitement opioïde actuel du patient. Il est recommandé que Matrifen soit utilisé chez les patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes. D'autres facteurs sont à prendre en compte, tels que l'état général actuel et l'état de santé du patient, incluant la corpulence, l'âge, le degré de sévérité de la maladie ainsi que le degré de tolérance aux opioïdes.

Chez l'adulte :

Patients tolérants aux opioïdes :

Pour remplacer un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par Matrifen chez les patients tolérants aux opioïdes, se référer à la conversion des doses équi-analgésiques ci-dessous. Si nécessaire, la posologie peut par la suite être augmentée ou diminuée par paliers de 12 ou 25 microgrammes/heure afin d'atteindre la posologie minimale optimale de Matrifen en tenant compte de la réponse au traitement et des besoins en analgésiques supplémentaires.

Patients naïfs d'opioïdes :

En général, la voie transdermique n'est pas recommandée chez les patients naïfs d'opioïdes. D'autres voies d'administration (orale, parentérale) doivent être envisagées. Afin d'éviter un surdosage, il est recommandé que les patients naïfs d'opioïdes reçoivent de faibles doses d'opioïdes à libération immédiate (tels que la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le tramadol et la codéine) à ajuster jusqu'à atteindre une dose analgésique équivalente à une dose de Matrifen de 12 ou 25 microgrammes/heure. Après quoi les patients peuvent changer de traitement pour Matrifen.

Dans le cas où il n'est pas possible de débuter par des opioïdes par voie orale et où Matrifen représente la seule option de traitement appropriée chez les patients naïfs d'opioïdes, seule l'utilisation de la dose initiale la plus faible (12 microgrammes/heure) est envisageable. Dans ce cas, le patient doit être étroitement surveillé. Il existe un risque d'hypoventilation grave ou potentiellement fatal même si la plus faible dose de Matrifen est utilisée pour l'initiation du traitement chez les patients naïfs d'opioïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

Conversion des doses équi-analgésiques :

Chez les patients actuellement traités par des analgésiques opioïdes, la dose initiale de Matrifen doit être fonction de la dose journalière du précédent opioïde. Pour calculer la dose initiale optimale de Matrifen, il convient de suivre les étapes ci-dessous.

1. Calculer la dose par 24 heures (mg/jour) de l'opioïde actuellement administré.
2. Convertir la quantité ainsi obtenue en dose équi-analgésique de morphine orale par 24 heures à l'aide des facteurs de multiplication du tableau 1 pour la voie d'administration appropriée.
3. Afin d'obtenir le dosage de Matrifen correspondant à la dose équi-analgésique calculée de morphine par 24 heures, utiliser les tableaux 2 ou 3 de conversion des doses comme suit :
   a) le tableau 2 est destiné aux patients adultes nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stables (le rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique est d'environ 150:1) ;
   b) le tableau 3 est destiné aux patients adultes dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (le rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique est d'environ 100:1).

Tableau 1 : Tableau de conversion – Facteurs de multiplication pour la conversion de la dose journalière des opioïdes précédents en dose équi-analgésique de morphine orale par 24 heures

(mg/jour de l'opioïde précédent x Facteur = dose équi-analgésique de morphine orale par 24 heures)

Opioïde précédent	Voie d'administration	Facteur de multiplication
Morphine	orale	1[(a)]
	parentérale	3
Buprénorphine	sublinguale	75
	parentérale	100
Codéine	orale	0,15
	parentérale	0,23[(b)]
Diamorphine	orale	0,5
	parentérale	6[(b)]
Fentanyl	orale	-
	parentérale	300
Hydromorphone	orale	4
	parentérale	20[(b)]
Kétobémidone	orale	1
	parentérale	3
Lévorphanol	orale	7,5
	parentérale	15[(b)]
Méthadone	orale	1,5
	parentérale	3[(b)]
Oxycodone	orale	1,5
	parentérale	3
Oxymorphone	rectale	3
	parentérale	30[(b)]
Péthidine	orale	-
	parentérale	0,4[(b)]
Tapentadol	orale	0,4
	parentérale	-
Tramadol	orale	0,25
	parentérale	0,3

a) La puissance de la morphine par voie orale/IM est basée sur l'expérience clinique chez les patients présentant une douleur chronique.

b) Basé sur des études à dose unique dans lesquelles une dose en IM de chaque substance active listée a été comparée à la morphine pour établir la puissance relative. Les doses orales sont celles recommandées lors du passage d'une voie parentérale à une voie orale.

Tableau 2 : Dose initiale recommandée de Matrifen en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stables : rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique d'environ 150:1)[(1)]

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de Matrifen (µg/h)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

(1) Dans les études cliniques, ces intervalles de doses orales de morphine étaient utilisés comme base pour la conversion en Matrifen.

Tableau 3 : Dose initiale recommandée de Matrifen en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré : rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique d'environ 100:1)

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de Matrifen (µg/h)
⩽ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de Matrifen ne peut être réalisée avant 24 heures de pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant la pose du premier patch.

Par conséquent, le traitement analgésique précédent doit être progressivement arrêté après l'administration de la première dose, jusqu'à ce que l'efficacité analgésique de Matrifen soit atteinte.

Ajustement de la dose et traitement d'entretien :

Le patch de Matrifen doit être remplacé toutes les 72 heures.

La dose doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation moyenne quotidienne d'analgésiques supplémentaires jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. Normalement, les adaptations posologiques doivent être effectuées par paliers de 12 ou de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires (morphine orale 45 ou 90 mg/jour équivalent à Matrifen 12 ou 25 microgrammes/heure) et de l'intensité de la douleur du patient. Après une augmentation de la dose, il peut s'écouler jusqu'à 6 jours pour que le patient atteigne l'équilibre à la nouvelle dose. Par conséquent, après une augmentation de la dose, les patients doivent porter le patch à la dose augmentée pendant deux périodes de 72 heures avant d'effectuer une autre augmentation de dose.

Il est possible d'utiliser plus d'un patch de Matrifen pour des doses supérieures à 100 microgrammes/heure.

Les patients peuvent avoir périodiquement besoin de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique. Certains patients peuvent avoir besoin de méthodes d'administration d'opioïdes supplémentaires ou différentes quand la dose de Matrifen dépasse 300 microgrammes/heure.

Uniquement lors de la première application, si l'effet analgésique est insuffisant, le patch de Matrifen peut être remplacé au bout de 48 heures par un patch de la même dose, ou la dose peut être augmentée après 72 heures.

Si le patch doit être remplacé (notamment si le patch se décolle) avant les 72 heures, un patch du même dosage doit être appliqué sur une zone différente de la peau. Une telle situation peut entraîner une augmentation des concentrations sériques (cf Pharmacocinétique) et le patient doit être étroitement surveillé.

Arrêt de Matrifen :

S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par Matrifen, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif, en commençant par une dose faible puis en augmentant progressivement les doses. En effet, les concentrations de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch de Matrifen. Il faut au moins 20 heures pour que les concentrations sériques de fentanyl diminuent de 50 %. En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (cf Effets indésirables).

Les symptômes de sevrage des opioïdes sont possibles chez certains patients après une conversion ou une adaptation de dose.

Les tableaux 1, 2 et 3 doivent seulement être utilisés pour le passage d'autres opioïdes à Matrifen et non pour le passage de Matrifen à d'autres traitements afin d'éviter de surestimer la nouvelle dose analgésique et d'entraîner un risque de surdosage.

Populations particulières :

Patients âgés :

Les patients âgés doivent être étroitement surveillés et la dose doit être ajustée individuellement en fonction de l'état du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Chez les patients âgés naïfs d'opioïdes, le traitement doit seulement être envisagé lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques. Dans ces cas, seul Matrifen 12 microgrammes/heure doit être utilisé pour initier le traitement.

Insuffisance rénale et hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, une surveillance étroite est nécessaire et la dose doit être ajustée individuellement en fonction de l'état du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Chez les patients naïfs d'opioïdes atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit seulement être envisagé lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques. Dans ces cas, seul Matrifen 12 microgrammes/heure doit être utilisé pour initier le traitement.

Population pédiatrique :

Enfants âgés de 16 ans et plus :

Se reporter à la posologie chez l'adulte.

Enfants âgés de 2 à 16 ans :

Matrifen doit être administré uniquement aux enfants (âgés de 2 à 16 ans) tolérants aux opioïdes recevant déjà une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Pour calculer la dose de Matrifen à administrer chez les enfants à partir d'opioïdes par voie orale ou parentérale, se référer à la conversion des doses équianalgésiques (Tableau 1) et à la dose de Matrifen recommandée en fonction de la dose journalière de morphine orale (Tableau 4).

Tableau 4 : Dose de Matrifen recommandée chez les enfants[1] en fonction de la dose journalière de morphine orale[2]

Dose de morphine orale par 24 heures (mg/jour)	Dosage de Matrifen (µg/h)
30-44	12
45-134	25

(1) La conversion à des dosages de Matrifen supérieurs à 25 microgrammes/heure est la même pour les enfants et les adultes (voir Tableau 2).

(2) Dans les études cliniques, ces intervalles de dose journalière de morphine orale ont été utilisés comme base de conversion à Matrifen.

Dans deux études pédiatriques, la dose nécessaire de fentanyl par voie transdermique a été calculée de façon prudente : 30 mg à 44 mg de morphine orale par jour ou une dose équivalente d'opioïde ont été remplacés par un dispositif transdermique de fentanyl 12 microgrammes/heure. Cette table de conversion chez l'enfant ne s'applique qu'au passage de la morphine orale (ou son équivalent) à un dispositif transdermique de fentanyl. La table de conversion ne doit pas être utilisée pour le passage d'un traitement par du fentanyl transdermique à d'autres opioïdes en raison du risque de surdosage.

L'effet analgésique de la première dose de Matrifen ne sera pas optimal pendant les 24 premières heures. C'est pourquoi il est recommandé de poursuivre à doses régulières les analgésiques antérieurement utilisés pendant les 12 heures suivant le remplacement par Matrifen. Pendant les 12 heures suivantes, ces analgésiques pourront être utilisés en fonction du besoin clinique.

Une surveillance des effets indésirables du patient, pouvant inclure une hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48 heures après l'initiation du traitement par Matrifen ou après une augmentation de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants de moins de 2 ans :

Matrifen ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Ajustement de la dose et traitement d'entretien chez les enfants :

Le patch de Matrifen doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose doit être ajustée au cas par cas jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. La posologie ne doit pas être augmentée par paliers de moins de 72 heures. En cas d'effet analgésique insuffisant de Matrifen, il peut être nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de morphine ou d'un autre opioïde à courte durée d'action. En fonction des besoins analgésiques supplémentaires et de l'état douloureux de l'enfant, il peut être nécessaire d'augmenter la dose. Les adaptations posologiques doivent être réalisées par paliers de 12 microgrammes/heure.

MODE D'ADMINISTRATION :

Matrifen est à usage transdermique.

Matrifen doit être appliqué sur une peau non irritée et non irradiée, sur une partie plane du haut du corps ou sur la partie supérieure du bras.

Chez les jeunes enfants, la partie supérieure du dos est l'emplacement privilégié afin d'éviter que l'enfant retire le patch.

Les poils sur le site d'application doivent être coupés (et non rasés) avant l'application (une région glabre de la peau est préférable). Si le site d'application de Matrifen nécessite un nettoyage préalable à l'application du patch, il convient de le faire avec de l'eau propre. Les savons, huiles, lotions ou tout autre agent susceptible d'irriter la peau ou d'en altérer ses caractéristiques ne doivent pas être utilisés. La peau doit être parfaitement sèche avant d'appliquer le patch. Les patchs doivent être examinés avec attention avant utilisation. Tout patch découpé ou endommagé de quelque façon que ce soit ne doit pas être utilisé.

Matrifen doit être appliqué immédiatement après avoir extrait le patch de l'emballage scellé. Pour enlever le patch de son sachet protecteur, repérer l'encoche pré-découpée (indiquée par une flèche sur l'emballage du patch) située au bord du scellage. Plier le sachet au niveau de l'encoche puis déchirer soigneusement le sachet. Puis ouvrir le sachet sur deux côtés en le dépliant comme un livre. La pellicule protectrice du patch est découpée. Plier le patch au centre et retirer séparément chaque moitié de la pellicule. Éviter de toucher le côté adhésif du patch. Appliquer le patch sur la peau en appuyant légèrement avec la paume de la main pendant environ 30 secondes. S'assurer que les bordures du patch adhèrent correctement. Se laver ensuite les mains à l'eau propre.

Matrifen peut être porté pendant 72 heures consécutives. Après le retrait du précédent patch transdermique le nouveau patch doit être appliqué à un endroit différent. Attendre plusieurs jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même zone de la peau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Douleur aiguë ou post-opératoire puisqu'il n'y a aucune possibilité de titration de la dose lors d'une utilisation de courte durée et qu'une hypoventilation grave ou potentiellement fatale pourrait en résulter.
- Dépression respiratoire sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients ayant présenté des évènements indésirables graves doivent être surveillés pendant au moins 24 heures après le retrait de Matrifen ou plus, si les symptômes cliniques l'imposent du fait de la diminution progressive des concentrations sériques de fentanyl qui, 20 à 27 heures plus tard, sont réduites d'environ 50 %.

Les patients et leur personnel soignant doivent être informés que Matrifen contient une quantité de substance active pouvant être fatale, notamment chez l'enfant. En conséquence, ils doivent conserver tous les patchs hors de la vue et de la portée des enfants, avant et après utilisation.

Patients naïfs d'opioïdes et intolérants aux opioïdes :

L'utilisation de Matrifen en initiation d'un traitement opioïde chez le patient naïf d'opioïdes a été associée à de très rares cas de dépression respiratoire importante et/ou fatale, particulièrement chez les patients présentant une douleur d'origine non cancéreuse. Le risque d'une hypoventilation grave ou fatale existe même si la plus faible dose de Matrifen est utilisée en initiation du traitement chez les patients naïfs d'opioïdes, particulièrement chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. La tendance à développer une tolérance varie de façon importante selon les individus. Il est recommandé d'utiliser Matrifen chez des patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes (cf Posologie/Mode d'administration).

Dépression respiratoire :

Certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire significative avec Matrifen ; les patients doivent être surveillés à la recherche de cet effet. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du patch de Matrifen. L'incidence de la dépression respiratoire augmente avec l'augmentation de la dose de Matrifen (cf Surdosage). Les dépresseurs du système nerveux central peuvent accroître la dépression respiratoire (cf Interactions).

Maladie pulmonaire chronique :

Matrifen peut entraîner des effets indésirables plus sévères chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique obstructive ou autre. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer l'activité respiratoire et augmenter la résistance des voies aériennes.

Dépendance médicamenteuse et risque d'abus :

Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opioïdes.

Tout comme avec les autres agonistes opioïdes, l'utilisation du fentanyl peut être détournée. Un abus ou un mésusage intentionnel de Matrifen peut entraîner un surdosage et/ou un décès. Les patients ayant des antécédents de dépendance/d'alcoolisme sont plus à risque de développer une dépendance et un abus au traitement opioïde. Les patients à risque accru d'abus aux opioïdes peuvent toujours être traités de façon appropriée par les formulations d'opioïdes à libération modifiée ; cependant, ces patients nécessiteront une surveillance pour détecter des signes de mésusage, d'abus, ou d'addiction.

Troubles du Système Nerveux Central incluant l'augmentation de la pression intracrânienne :

Matrifen doit être utilisé avec prudence chez les patients qui peuvent être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO_2, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, une altération de la conscience ou les patients dans le coma. Matrifen doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des tumeurs cérébrales.

Maladies cardiaques :

Le fentanyl peut induire une bradycardie et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des bradyarythmies.

Hypotension :

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients présentant une hypovolémie sévère. Une hypotension et/ou une hypovolémie symptomatique sous-jacente doivent être corrigées avant l'initiation d'un traitement par fentanyl sous forme de patch transdermique.

Insuffisance hépatique :

Le fentanyl est métabolisé en métabolites inactifs dans le foie, l'insuffisance hépatique peut retarder son élimination. Les patients présentant une insuffisance hépatique qui reçoivent Matrifen doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl et la dose de Matrifen doit être réduite si nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Bien qu'il ne soit pas attendu que l'insuffisance rénale modifie l'élimination du fentanyl de façon cliniquement significative, la prudence est recommandée car la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été évaluée chez cette population de patients (cf Pharmacocinétique). Les patients présentant une insuffisance rénale qui reçoivent Matrifen doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl et la dose de Matrifen doit être réduite si nécessaire. Des restrictions supplémentaires s'appliquent aux patients naïfs d'opioïdes présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Fièvre/Exposition à la chaleur extérieure :

Les concentrations du fentanyl peuvent augmenter si la température cutanée augmente (cf Pharmacocinétique). En conséquence, les patients fébriles doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables des opioïdes et la dose de Matrifen doit être adaptée si nécessaire. Il est possible que la libération du fentanyl à partir du dispositif soit augmentée par la température pouvant possiblement entraîner un surdosage et un décès.

Tous les patients doivent être informés d'éviter d'exposer le site d'application de Matrifen à des sources de chaleur extérieures telles que : coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffée, lampes solaires ou lampes bronzantes, bains de soleil, bouillotes, bains chauds prolongés, saunas et bains chauds à remous.

Syndrome sérotoninergique :

La prudence est conseillée lorsque Matrifen est co-administré avec des médicaments affectant les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital peut survenir lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques telles que les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN), et avec les substances actives altérant le métabolisme de la sérotonine (incluant les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase [IMAO]). Cela peut se produire à la posologie recommandée.

Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (par exemple : agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par exemple : tachycardie, pression artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple : hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple : nausées, vomissement, diarrhée).

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, le traitement par Matrifen doit être arrêté.

Interactions avec d'autres médicaments :

Inhibiteurs du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante de Matrifen avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et les effets indésirables, et provoquer une dépression respiratoire grave. Par conséquent, l'utilisation concomitante de Matrifen avec des inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que les bénéfices soient supérieurs au risque accru d'effets indésirables. En général, un patient doit attendre 2 jours après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4 avant d'appliquer le premier patch de Matrifen. Cependant, la durée de l'inhibition varie et pour certains inhibiteurs du CYP3A4 avec une longue demi-vie d'élimination, tels que l'amiodarone, ou pour les inhibiteurs temps-dépendants tels que l'érythromycine, l'idélalisib, la nicardipine et le ritonavir, il peut être nécessaire d'attendre plus longtemps. Par conséquent, il est nécessaire de consulter l'information produit de l'inhibiteur du CYP3A4 concernant la demi-vie de la substance active et la durée de l'effet inhibiteur avant d'appliquer le premier patch de Matrifen. Un patient traité par Matrifen doit attendre au moins 1 semaine après le retrait du dernier patch avant d'initier un traitement par un inhibiteur du CYP3A4. Si l'utilisation concomitante de Matrifen avec un inhibiteur du CYP3A4 ne peut être évitée, il est conseillé de surveiller attentivement l'apparition des signes ou symptômes d'une augmentation ou d'une prolongation des effets thérapeutiques et des effets indésirables du fentanyl (notamment une dépression respiratoire), et si nécessaire la dose de Matrifen doit être réduite ou le traitement interrompu (cf Interactions).

Exposition accidentelle par transfert du patch :

Un transfert accidentel du patch de fentanyl sur la peau d'une tierce personne non traitée (plus particulièrement un enfant) au cours du sommeil, ou lors de contacts physiques rapprochés avec une personne traitée peut entraîner un surdosage en opioïde chez cette personne non traitée. Les patients doivent être informés qu'en cas d'exposition accidentelle, il est nécessaire de retirer immédiatement le patch transféré de la peau de la personne non traitée (cf Surdosage).

Utilisation chez les personnes âgées :

Les résultats des études menées après l'administration intraveineuse du fentanyl suggèrent que la clairance du produit peut être réduite et sa demi-vie prolongée chez les personnes âgées. En outre, les patients âgés risquent d'être plus sensibles à la substance active que les patients plus jeunes. Les patients âgés qui reçoivent Matrifen doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl et la dose de Matrifen doit être réduite, si nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Tractus gastro-intestinal :

Les opioïdes augmentent le tonus et diminuent les contractions propulsives des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. L'augmentation du temps du transit gastro-intestinal qui en résulte peut être responsable de l'effet de constipation du fentanyl. Les patients doivent être informés des mesures permettant de prévenir la constipation et un traitement laxatif prophylactique doit être envisagé. La plus grande prudence s'impose chez les patients souffrant de constipation chronique. Si un iléus paralytique est présent ou suspecté, le traitement par Matrifen doit être arrêté.

Patients présentant une myasthénie grave :

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques peuvent survenir. La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant une myasthénie grave.

Utilisation concomitante d'un mélange d'agonistes/antagonistes des opioïdes :

L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée (cf aussi Interactions).

Population pédiatrique :

Matrifen ne doit pas être administré chez les enfants naïfs de traitement opioïde (cf Posologie/Mode d'administration). Il existe un risque d'hypoventilation grave ou potentiellement fatale quelle que soit la dose de Matrifen dispositif transdermique administrée.

Matrifen n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. Matrifen doit être administré uniquement aux enfants de 2 ans ou plus tolérants aux opioïdes (cf Posologie/Mode d'administration).

Afin de prévenir une ingestion accidentelle par l'enfant, choisir avec prudence le site d'application de Matrifen (cf Posologie/Mode d'administration, Modalités manipulation/élimination) et vérifier attentivement la bonne adhésion du patch.

DC INTERACTIONS

Interactions liées à la pharmacodynamique :

Médicaments à action centrale et alcool :

L'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central (incluant opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, anti-histaminiques sédatifs et boissons alcoolisées) et des relaxants musculo-squelettiques peut induire des effets dépresseurs supplémentaires. Une hypoventilation, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès peuvent survenir. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'un de ces médicaments avec Matrifen nécessite des soins particuliers et une observation du patient.

Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase :

L'utilisation de Matrifen n'est pas recommandée chez les patients nécessitant une administration concomitante d'un IMAO. Des interactions sévères et imprévisibles avec les IMAO, comportant une potentialisation des effets opiacés ou des effets sérotoninergiques, ont été rapportées. Ainsi, Matrifen ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO.

Médicaments sérotoninergiques :

La co-administration de fentanyl avec un médicament sérotoninergique, tel qu'un ISRS, IRSN ou un IMAO peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Utilisation concomitante d'un mélange d'agonistes/antagonistes des opioïdes :

L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée. Ces derniers présentent une forte affinité pour les récepteurs aux opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible. Par conséquent, ils antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire des symptômes de sevrage chez les patients dépendants des opioïdes (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions liées à la pharmacocinétique :

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Le fentanyl, substance active ayant une clairance élevée, est rapidement et largement métabolisé, essentiellement par le CYP3A4.

L'utilisation concomitante de Matrifen avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables et provoquer une dépression respiratoire grave. Il est attendu que l'interaction avec les inhibiteurs puissants

du CYP3A4 soit supérieure à l'interaction avec les inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4. Des cas de dépression respiratoire grave après co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4 avec du fentanyl transdermique ont été rapportés, incluant un cas mortel après une co-administration avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. L'utilisation concomitante de Matrifen avec des inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le patient soit étroitement surveillé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des exemples de substances actives pouvant augmenter les concentrations de fentanyl incluent : amiodarone, cimétidine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, ritonavir, vérapamil et voriconazole (cette liste n'est pas exhaustive). Après la co-administration d'inhibiteurs faibles, modérés ou sévères du CYP3A4 avec du fentanyl par voie intraveineuse administré sur une courte durée, les diminutions de la clairance du fentanyl étaient généralement ⩽ 25 %. Cependant, avec le ritonavir (inhibiteur puissant du CYP3A4), la clairance du fentanyl a diminué en moyenne de 67 %. L'importance des interactions des inhibiteurs du CYP3A4 en cas d'administration à long terme du fentanyl transdermique est inconnue, mais elle peut être supérieure à celle d'une administration intraveineuse de courte durée.

Inducteurs du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante du fentanyl transdermique avec des inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du fentanyl et une diminution de l'effet thérapeutique. La prudence est conseillée lors d'une utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de Matrifen. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de Matrifen ou de changer pour une autre substance active analgésique. Une diminution de la dose de fentanyl et une surveillance particulière sont nécessaires en prévision de l'arrêt du traitement concomitant par un inducteur du CYP3A4. Les effets de l'inducteur diminuent progressivement et peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables, et provoquer une dépression respiratoire grave. Une surveillance étroite doit être maintenue jusqu'à ce que les effets du médicament soient stabilisés. Parmi les exemples de substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du fentanyl : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et rifampicine (cette liste n'est pas exhaustive).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Matrifen chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas bien connu, bien qu'il a été constaté que le fentanyl utilisé en tant qu'anesthésique par voie intraveineuse franchit la barrière placentaire chez les femmes enceintes. Un syndrome de sevrage néonatal a été rapporté chez des nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement prolongé par Matrifen durant la grossesse. Matrifen ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

L'utilisation du Matrifen pendant l'accouchement n'est pas recommandée car il ne doit pas être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë ou post-opératoire (cf Contre-indications). De plus, comme le fentanyl franchit la barrière placentaire, l'utilisation de Matrifen pendant l'accouchement pourrait provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation/dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement par Matrifen et pendant au moins 72 heures après le retrait du patch.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du fentanyl sur la fertilité. Des études chez le rat ont révélé une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Matrifen peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite et l'utilisation des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité d'emploi des patchs de fentanyl transdermique a été évaluée chez 1565 sujets adultes et 289 enfants ayant participé à 11 études cliniques (1 en double-aveugle, contrôlée versus placebo ; 7 en ouvert, contrôlées par un médicament actif ; 3 en ouvert, non contrôlées) relatives au traitement de la douleur chronique d'origine cancéreuse ou non cancéreuse. Ces sujets ont reçu au moins une dose de fentanyl transdermique et ont permis de fournir des données de sécurité. Sur la base des données de sécurité combinées à partir de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence ⩾ 10 %) étaient : nausées (35,7 %), vomissements (23,2 %), constipation (23,1 %), somnolence (15,0 %), sensations vertigineuses (13,1 %) et céphalées (11,8 %).

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation par des patchs de fentanyl transdermique à partir de ces études cliniques, incluant les effets indésirables mentionnés ci-dessus et ceux signalés après la commercialisation sont présentés dans le tableau 5.

Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles). Les effets indésirables sont listés par classe de système organe suivant un ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients adultes et enfants

Classe de système organe	
Catégorie de fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, dépression, anxiété, confusion, hallucination
Peu fréquent	Agitation, désorientation, humeur euphorique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, sensations vertigineuses, maux de tête
Fréquent	Tremblement, paresthésie
Peu fréquent	Hypoesthésie, convulsion (incluant les convulsions cloniques et le grand mal convulsif), amnésie, diminution du niveau de conscience, perte de conscience
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Rare	Myosis
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations, tachycardie
Peu fréquent	Bradycardie, cyanose
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Dépression respiratoire, détresse respiratoire
Rare	Apnée, hypoventilation
Fréquence indéterminée	Bradypnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, constipation
Fréquent	Diarrhées, bouche sèche, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie
Peu fréquent	Ileus
Rare	Sub-ileus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, prurit, rash, érythème
Peu fréquent	Eczéma, dermatite allergique, troubles de la peau, dermatite, dermatite de contact
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Contractures musculaires
Peu fréquent	Contractions fasciculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile, dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, œdème périphérique, asthénie, malaise, sensation de froid
Peu fréquent	Réaction au site d'application, syndrome grippal, sensation de modification de la température corporelle, hypersensibilité au site d'application, syndrome de sevrage de drogue ou de médicament, pyrexie *
Rare	Dermatite au site d'application, eczéma au site d'application

* La fréquence assignée (peu fréquent) est fonction des analyses de fréquence incluant seulement les sujets adultes et enfants des études cliniques présentant une douleur d'origine non cancéreuse.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi des patchs de fentanyl transdermique a été évaluée chez 289 enfants (< 18 ans) ayant participé à 3 études cliniques relatives au traitement de la douleur chronique ou continue d'origine cancéreuse ou non cancéreuse. Ces sujets ont reçu au moins une dose de fentanyl transdermique et ont permis de fournir des données de sécurité (cf Pharmacodynamie).

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents traités par des patchs de fentanyl transdermique était similaire à celui observé chez les adultes. Chez l'enfant, il n'a pas été identifié de risque supérieur à celui attendu lors de l'utilisation des opioïdes dans le traitement des douleurs associées à une maladie grave et il ne semble pas qu'il y ait de risque pédiatrique spécifique associé à l'utilisation des patchs de fentanyl transdermique chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans dès lors qu'il est utilisé selon les recommandations définies.

Sur la base des données de sécurité combinées à partir de ces 3 essais cliniques chez les enfants, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence ⩾ 10 %) étaient : vomissements (33,9 %), nausées (23,5 %), céphalées (16,3 %), constipation (13,5 %), diarrhées (12,8 %), et prurit (12,8 %).

L'usage répété de patchs de fentanyl transdermique peut conduire à l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique et psychique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Après le relais d'autres analgésiques opioïdes par des patchs de fentanyl transdermique ou après l'arrêt brutal du traitement, certains patients peuvent présenter des symptômes de sevrage aux opioïdes (tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons) (cf Posologie/Mode d'administration).

Il y a eu de très rares cas de syndrome de sevrage néonatal chez des nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement prolongé par des patchs de fentanyl transdermique durant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés avec le fentanyl administré de façon concomitante avec des médicaments sérotoninergiques puissants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Les manifestations d'un surdosage en fentanyl consistent en une accentuation de ses effets pharmacologiques, l'effet le plus grave étant la dépression respiratoire.

Traitement :

Pour la prise en charge de la dépression respiratoire, les mesures immédiates à prendre comprennent le retrait du patch de Matrifen et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes tel que la naloxone.

La dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. L'intervalle entre les doses d'antagoniste par voie IV doit être soigneusement choisi en raison de la possibilité de re-narcotisation après le retrait du patch ; une administration répétée ou une perfusion continue de naloxone peuvent être nécessaires. La neutralisation de l'effet narcotique peut provoquer l'apparition d'une douleur aiguë et une libération de catécholamines.

Si la situation clinique le justifie, la perméabilité des voies respiratoires doit être assurée et maintenue, éventuellement à l'aide d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale, de l'oxygène doit être administré et si besoin, la ventilation doit être assistée ou contrôlée. Une température corporelle adéquate et un apport hydrique doivent être maintenus.

En cas de survenue d'une hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et l'état doit être géré par l'administration appropriée de liquides par voie parentérale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, Opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03.

Mécanisme d'action :

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs aux opioïdes µ. Ses principaux effets thérapeutiques sont une analgésie et une sédation.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi des patchs de fentanyl transdermique a été évaluée au cours de 3 études en ouvert chez 289 enfants âgés de 2 ans à 17 ans inclus, présentant des douleurs chroniques, parmi lesquels 80 enfants étaient âgés de 2 à 6 ans inclus. Sur les 289 patients inclus dans ces 3 études, 110 ont débuté un traitement par des patchs de fentanyl transdermique à la dose de 12 microgrammes/heure. Sur ces 110 patients, 23 (20,9 %) avaient précédemment reçu une dose équivalente à < 30 mg de morphine orale par jour, 66 (60,0 %) avaient reçu une dose équivalente à 30 à 44 mg de morphine orale par jour et 12 (10,9 %) avaient reçu une dose équivalente à au moins 45 mg de morphine orale par jour (données non disponibles pour 9 [8,2 %] sujets). Des doses d'initiation de 25 microgrammes/heure et plus ont été utilisées chez les 179 sujets restants dont 174 (97,2 %) qui ont reçu des doses d'opioïdes équivalentes à au moins 45 mg de morphine orale par jour. Parmi les 5 patients restants ayant reçu une dose d'initiation d'au moins 25 microgrammes/heure avec des doses d'opioïdes précédentes équivalentes à < 45 mg de morphine orale par jour, 1 (0,6 %) avait précédemment reçu une dose équivalente à < 30 mg de morphine orale par jour et 4 (2,2 %) avaient reçu une dose équivalente à 30 à 44 mg de morphine orale par jour (cf Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les patchs de fentanyl transdermique permettent une libération systémique continue de fentanyl pendant l'application de 72 heures. Après l'application des patchs, le fentanyl est absorbé par la peau située sous le dispositif et un dépôt de fentanyl se concentre dans les couches supérieures de la peau. Le fentanyl devient ensuite accessible à la circulation systémique. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante. Le gradient de concentration qui existe entre le dispositif et la concentration la plus basse dans la peau entraîne la libération du médicament. La biodisponibilité moyenne du fentanyl après l'application du patch transdermique est de 92 %.

Après la première application des patchs, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement et atteignent généralement un plateau au bout de 12 à 24 heures, après quoi elles restent relativement stables pendant le reste des 72 heures d'application. La concentration sérique d'équilibre est atteinte avant la fin de la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille. Du fait de l'accumulation, les valeurs de l'ASC et de la Cmax entre deux doses sont, à l'équilibre, environ 40 % plus élevées qu'après une application unique. Les patients atteignent et maintiennent une concentration sérique d'équilibre qui est déterminée par les variations individuelles de la perméabilité de la peau et la clairance corporelle du fentanyl. Une importante variabilité inter-individuelle dans les concentrations plasmatiques a été observée.

Un modèle pharmacocinétique a indiqué que les concentrations sériques de fentanyl pouvaient augmenter de 14 % (intervalle de 0 à 26 %) si un nouveau patch était appliqué après un délai de 24 heures plutôt qu'après le délai d'application recommandé de 72 heures.

Une augmentation de la température cutanée peut accroître l'absorption du fentanyl appliqué par voie transdermique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'élévation de la température cutanée par l'application d'un coussin chauffant réglé à basse température sur le patch de Matrifen pendant les 10 premières heures lors d'une application unique a multiplié la valeur moyenne de l'ASC du fentanyl par 2,2 et a augmenté de 61 % la concentration moyenne à la fin de l'exposition à la chaleur.

Distribution :

Le fentanyl est rapidement distribué dans divers tissus et organes comme l'indique l'important volume de distribution (3 à 10 L/kg après administration intraveineuse chez des patients). Le fentanyl s'accumule dans le muscle squelettique et les graisses et est lentement libéré dans le sang.

Dans une étude chez des patients atteints d'un cancer et traités par du fentanyl transdermique, le taux moyen de liaison aux protéines plasmatiques était de 95 % (intervalle de 77 à 100 %). Le fentanyl traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Le fentanyl traverse également le placenta et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation :

Le fentanyl est une substance active avec une clairance élevée et est rapidement et largement métabolisé, principalement par le CYP3A4, dans le foie. Le métabolite principal, le norfentanyl, et les autres métabolites sont inactifs. Le fentanyl délivré par voie transdermique ne semble pas être métabolisé au niveau de la peau. Cette observation a été établie par un test sur des kératinocytes humains et par des études cliniques dans lesquelles 92 % de la dose libérée par le dispositif l'était sous forme de fentanyl inchangé, retrouvé dans la circulation systémique.

Élimination :

Après une application du patch pendant 72 heures, la demi-vie moyenne du fentanyl varie de 20 à 27 heures. En raison de l'absorption continue du fentanyl à partir du dépôt cutané après le retrait du patch, la demi-vie du fentanyl après administration transdermique est d'environ 2 à 3 fois plus longue qu'après administration intraveineuse.

Après administration intraveineuse, la clairance totale moyenne du fentanyl dans les études varie généralement entre 34 et 66 L/h.

Dans les 72 heures suivant une administration intraveineuse de fentanyl, environ 75 % de la dose est excrété dans les urines et environ 9 % de la dose est retrouvé dans les selles. L'excrétion a principalement lieu sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % de la dose excrété sous la forme active inchangée.

Linéarité/non-linéarité :

Les concentrations sériques de fentanyl atteintes sont proportionnelles à la taille du patch de fentanyl transdermique. La pharmacocinétique du fentanyl transdermique n'est pas modifiée par des applications répétées.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Il existe une importante variabilité inter-individuelle dans la pharmacocinétique du fentanyl, dans les relations entre les concentrations de fentanyl, les effets thérapeutiques et les effets indésirables, et dans la tolérance aux opioïdes. La concentration minimale efficace du fentanyl dépend de l'intensité de la douleur et de l'utilisation antérieure de traitement opioïde. La concentration minimale efficace et la concentration toxique augmentent avec la tolérance. Il n'est donc pas possible d'établir un intervalle de concentration thérapeutique optimale en fentanyl. L'adaptation de la dose individuelle en fentanyl doit se baser sur la réponse du patient et le niveau de tolérance. Après l'application du premier patch et après une augmentation de la dose, un délai de 12 à 24 heures doit être pris en compte.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Les données des études avec le fentanyl administré par voie intraveineuse suggèrent que la clairance peut être réduite et la demi-vie prolongée chez les personnes âgées. En outre, les patients âgés risquent d'être plus sensibles au médicament que les patients plus jeunes. Dans une étude conduite avec des patchs de fentanyl transdermique chez des sujets âgés sains, la pharmacocinétique du fentanyl ne différait pas de façon significative de celle observée chez les sujets jeunes sains bien que le pic des concentrations sériques tendait à être inférieur et que les valeurs moyennes de demi-vie étaient augmentées jusqu'à environ 34 heures. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et la dose de Matrifen doit être réduite si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl devrait être limité car l'excrétion urinaire du fentanyl sous forme inchangée est inférieure à 10 % et il n'existe pas de métabolites actifs connus éliminés par le rein. Cependant, comme l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été évalué, la prudence est de rigueur (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et la dose des patchs de fentanyl transdermique doit être réduite si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des données chez des patients cirrhotiques et des données de simulation chez des patients présentant différents grades d'insuffisance hépatique traités par du fentanyl transdermique indiquent que les concentrations de fentanyl peuvent être augmentées et que la clairance du fentanyl peut être diminuée en comparaison avec les sujets présentant une fonction hépatique normale. Les simulations indiquent que l'ASC à l'équilibre des patients atteints d'une insuffisance hépatique de grade B selon le score de Child-Pugh (score de Child-Pugh = 8) serait 1,36 fois plus importante que chez des patients présentant une fonction hépatique normale (grade A ; score de Child-Pugh = 5,5). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique de grade C (score de Child-Pugh = 12,5), les résultats indiquent que la concentration du fentanyl s'accumule à chaque administration, conduisant chez ces patients à une ASC à l'équilibre 3,72 fois plus grande.

Population pédiatrique :

Les concentrations de fentanyl ont été mesurées chez plus de 250 enfants âgés de 2 à 17 ans ayant reçu du fentanyl par voie transdermique à une dose allant de 12,5 à 300 microgrammes/heure. La clairance ajustée au poids corporel (L/h/kg) s'avère être plus élevée d'environ 80 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, et d'environ 25 % chez les enfants de 6 à 10 ans, comparativement à celle observée chez les enfants de 11 à 16 ans dont la clairance devrait être similaire à celle des adultes. Ces résultats ont été pris en compte pour déterminer les recommandations posologiques chez les enfants (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité standards sur la reproduction et le développement ont été conduites avec le fentanyl administré par voie parentérale. Dans une étude chez le rat, le fentanyl n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le mâle. Des études chez les rats femelles ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire.

Les effets sur l'embryon étaient dus à la toxicité maternelle et non aux effets directs de la substance sur le développement embryonnaire. Il n'a pas été noté d'effet tératogène dans les études effectuées chez deux espèces (rat et lapin). Dans une étude sur le développement pré- et post-natal, le taux de survie de la progéniture a été significativement réduit aux doses qui entraînaient une légère diminution du poids des mères. Cet effet pourrait être dû soit à une modification des soins maternels, soit à un effet direct du fentanyl sur les petits. Il n'a pas été observé d'effets sur le développement somatique et sur le comportement de la progéniture.

Les tests de mutagénicité sur bactéries et chez les rongeurs ont donné des résultats négatifs. In vitro, le fentanyl a induit des effets mutagènes dans des cellules de mammifères comparables à ceux des autres analgésiques opioïdes. Un risque mutagène en cas d'utilisation à des doses thérapeutiques semble peu probable puisque ces effets ne sont apparus qu'à des concentrations élevées.

Une étude de cancérogenèse (injections sous-cutanées quotidiennes de chlorhydrate de fentanyl hydrochloride pendant deux ans chez des rats Sprague Dawley) n'a donné aucun résultat indiquant un potentiel oncogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Pour éviter toute interférence avec les propriétés adhésives de Matrifen, aucune crème, huile, lotion ou poudre ne doit être appliquée sur la surface de la peau où le patch de Matrifen est appliqué.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour l'élimination :

Les patchs usagés doivent être pliés de telle façon que la face adhésive du patch soit repliée sur elle-même et ils doivent ensuite être éliminés en toute sécurité. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Se laver les mains à l'eau après application et retrait du patch.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.

Délivrance fractionnée de 14 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

AMM 3400938650488 (2008) 5 disp 12 µg/h.
3400938651089 (2008) 5 disp 25 µg/h.
3400938651720 (2008) 5 disp 50 µg/h.
3400938652321 (2008) 5 disp 75 µg/h.
3400938652840 (2008) 5 disp 100 µg/h.

RCP révisés le 12.07.17.

Prix : 11,53 € (5 dispositifs à 12 µg/h).
16,64 € (5 dispositifs à 25 µg/h).
29,57 € (5 dispositifs à 50 µg/h).
39,82 € (5 dispositifs à 75 µg/h).
48,08 € (5 dispositifs à 100 µg/h).

Remb Séc soc à 65 % dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques, en cas de douleurs stables.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 11,53 € (5 dispositifs à 12 µg/h), 16,64 € (5 dispositifs à 25 µg/h), 29,57 € (5 dispositifs à 50 µg/h), 39,82 € (5 dispositifs à 75 µg/h) et 48,08 € (5 dispositifs à 100 µg/h).

Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux

Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00

Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :

08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

MAVENCLAD ®

cladribine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg (blancs ; ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre ; portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face) : Boîte de 1, 4 et 6 sous plaquettes conditionnées dans un emballage extérieur de sécurité enfant.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Cladribine	10 mg

Excipient : hydroxypropylbétadex (2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine), sorbitol, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : sorbitol (64 mg/cp).

DC INDICATIONS

Mavenclad est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Mavenclad doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

POSOLOGIE :

La dose cumulée recommandée de Mavenclad est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé[s]) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4 (cf Pharmacodynamie). La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée.

Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement :

Le nombre de lymphocytes doit être :

- normal avant l'instauration du traitement par Mavenclad lors de l'année 1 ;
- d'au moins 800 cellules/mm^3 avant le second cycle de traitement de l'année 2.

Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir Mavenclad.

Répartition de la dose :

La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1 : Dose de Mavenclad par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement

Tranche de poids (en kg)	Dose en mg (nombre de cp de 10 mg) par semaine de traitement	
	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes journées. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément.

Tableau 2 : Répartition des comprimés de 10 mg de Mavenclad sur les jours de la semaine

Nbre total de cp/semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement.

Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours.

Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale :

Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de Mavenclad pendant les quelques jours de traitement (cf Interactions).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (cf Pharmacocinétique).

La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, Mavenclad est contre-indiqué chez ces patients (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable (cf Pharmacocinétique), en l'absence de données, l'utilisation de Mavenclad n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6).

Patients âgés :

Les études cliniques sur cladribine par voie orale dans la SEP n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans ; par conséquent, on ne sait pas si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

En cas d'utilisation de Mavenclad chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Mavenclad chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Mavenclad doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longuement que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée.

Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Infection chronique active (tuberculose ou hépatite).
- Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur (cf Interactions).
- Affection maligne évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (cf Pharmacocinétique).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance hématologique :

Le mécanisme d'action de cladribine entraîne une réduction du nombre de lymphocytes. Cet effet sur le nombre de lymphocytes est dose dépendant. Des réductions du nombre de polynucléaires neutrophiles, du nombre de globules rouges, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine ou de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales ont également été observées lors des études cliniques, bien que ces paramètres soient généralement restés dans les limites de la normale.

On peut s'attendre à des effets indésirables hématologiques additionnels si cladribine est administrée avant ou simultanément à d'autres substances ayant un effet sur le bilan hématologique (cf Interactions).

Le nombre de lymphocytes doit être mesuré :

- avant l'instauration du traitement par Mavenclad lors de l'année 1 ;
- avant l'instauration du traitement par Mavenclad lors de l'année 2 ;
- 2 et 6 mois après le début du traitement au cours de chaque année de traitement. Si le nombre de lymphocytes est inférieur à 500 cellules/mm^3, il convient de procéder à un suivi attentif de la numération jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes augmente à nouveau.

Pour les décisions thérapeutiques à prendre en fonction du nombre de lymphocytes du patient, voir la rubrique Posologie/Mode d'administration et la sous-rubrique « Infections » ci-dessous.

Infections :

Cladribine peut affaiblir les défenses immunitaires de l'organisme et peut augmenter le risque d'infection. Il convient d'exclure la présence d'une infection par le VIH, d'une tuberculose active et d'une hépatite active avant d'instaurer le traitement par cladribine (cf Contre-indications).

Les infections latentes, notamment la tuberculose ou l'hépatite, peuvent être activées. Par conséquent, un dépistage des infections latentes, en particulier de la tuberculose et des hépatites B et C, doit être effectué avant d'instaurer le traitement lors de l'année 1 et de l'année 2. L'instauration du traitement par Mavenclad doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit correctement traitée.

Chez les patients présentant une infection aiguë, un report du traitement par cladribine doit également être envisagé jusqu'à ce que l'infection ait été totalement contrôlée.

Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients qui n'ont jamais été exposés au virus varicelle-zona. En l'absence d'anticorps, il est recommandé de vacciner les patients avant d'instaurer le traitement par cladribine. L'instauration du traitement

par Mavenclad doit être reportée de 4 à 6 semaines, le temps que la vaccination soit pleinement efficace.

L'incidence du zona a été accrue chez les patients sous cladribine. Si le nombre de lymphocytes chute en dessous de 200 cellules/mm^3, une prophylaxie anti-herpétique conforme aux pratiques locales habituelles devra être envisagée pendant la durée de la lymphopénie de grade 4 (cf Effets indésirables).

Les patients dont le nombre de lymphocytes est inférieur à 500 cellules/mm^3 doivent être surveillés attentivement quant à la présence d'éventuels signes et symptômes évocateurs d'une infection, en particulier du zona. Si des signes et symptômes de ce type apparaissent, un traitement anti-infectieux doit être instauré selon les indications cliniques. L'interruption ou le report du traitement par Mavenclad peuvent être envisagés jusqu'à la résolution de l'infection.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec la cladribine administrée par voie parentérale chez des patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes avec un schéma thérapeutique différent.

D'après la base de données des études cliniques concernant la cladribine dans la SEP (1 976 patients, 8 650 patient-années), aucun cas de LEMP n'a été signalé. Cependant, il convient de procéder à la réalisation d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) avant d'instaurer le traitement par Mavenclad (en général dans les 3 mois).

Affections malignes :

Dans les études cliniques, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine que chez les patients ayant reçu un placebo (cf Effets indésirables).

L'utilisation de Mavenclad est contre-indiquée chez les patients atteints de SEP et présentant une affection maligne évolutive (cf Contre-indications). Une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant l'instauration d'un traitement par Mavenclad chez des patients ayant des antécédents d'affection maligne. Il convient de conseiller aux patients traités par Mavenclad de respecter les recommandations de dépistage des cancers.

Contraception :

Avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 et de l'année 2, les femmes en âge de procréer et les hommes susceptibles de procréer doivent être informés qu'il existe un risque grave pour le fœtus et qu'il est nécessaire d'utiliser une contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise (cf Interactions).

Les patients de sexe masculin doivent prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur partenaire pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise.

Transfusions sanguines :

Chez les patients devant recevoir des transfusions sanguines, il est recommandé d'irradier les produits sanguins avant l'administration afin d'éviter toute réaction du greffon contre l'hôte liée à la transfusion. Il est conseillé de consulter un hématologue.

Passage d'un autre traitement à cladribine et inversement :

Chez les patients ayant été précédemment traités par des médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, le mécanisme d'action et la durée des effets de ces autres médicaments doivent être pris en compte avant d'instaurer le traitement par Mavenclad (cf Posologie/Mode d'administration).

L'éventualité d'un effet additif sur le système immunitaire doit également être prise en compte lorsque des médicaments de ce type sont utilisés après le traitement par Mavenclad (cf Interactions).

Si Mavenclad est instauré après un autre traitement médicamenteux contre la SEP, une IRM de référence doit être réalisée (voir la sous-rubrique « Infections » ci-dessus).

Insuffisance hépatique :

Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable (cf Pharmacocinétique), en l'absence de données, l'utilisation de Mavenclad n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6) (cf Posologie/Mode d'administration).

Intolérance au fructose :

Mavenclad contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Mavenclad contient de l'hydroxypropylbétadex, qui est susceptible de former des complexes avec d'autres médicaments, ce qui peut conduire à une augmentation de la biodisponibilité de ces produits (en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments à faible solubilité ; cf Pharmacocinétique). Par conséquent, il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de Mavenclad pendant les quelques jours de traitement par cladribine.

Médicaments immunosuppresseurs :

L'instauration d'un traitement par cladribine est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés, notamment les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur par le méthotrexate, le cyclophosphamide, la ciclosporine ou l'azathioprine, par exemple, ou en cas d'utilisation chronique de corticoïdes, en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire (cf Contre-indications).

L'administration d'un traitement aigu de courte durée par des corticoïdes à usage systémique est permise pendant le traitement par cladribine.

Autres traitements de fond :

L'utilisation concomitante de Mavenclad avec l'interféron bêta induit un risque accru de lymphopénie. La sécurité et l'efficacité de Mavenclad en association avec d'autres traitements de fond de la SEP n'ont pas été établies. Un traitement concomitant n'est pas recommandé.

Médicaments hématotoxiques :

En raison de la baisse du nombre de lymphocytes induit par cladribine, on ne peut pas exclure la possibilité d'effets indésirables hématologiques additifs lors de l'administration préalable ou concomitante de cladribine et d'autres substances modifiant le bilan hématologique (par exemple, la carbamazépine). Dans ce cas, une étroite surveillance des paramètres hématologiques est recommandée.

Vaccins vivants ou vivants atténués :

Le traitement par Mavenclad ne doit pas être instauré dans les 4 à 6 semaines suivant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués en raison du risque d'infection active due aux vaccins. L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués doit être évitée pendant et après le traitement par cladribine tant que la numération leucocytaire du patient n'est pas revenue dans les limites de la normale.

Inhibiteurs puissants des transporteurs ENT1, CNT3 et BCRP :

Au niveau de l'absorption de cladribine, la seule voie d'interaction concevable et cliniquement pertinente semble être celle de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP ou ABCG2). L'inhibition de la BCRP dans le tractus gastro-intestinal pourrait augmenter la biodisponibilité orale de cladribine et l'exposition systémique à cette substance. L'eltrombopag fait partie des inhibiteurs connus de la BCRP susceptibles de modifier la pharmacocinétique des substrats de la BCRP à hauteur de 20 % *in vivo.*

Les études *in vitro* indiquent que cladribine est un substrat des protéines de transport « équilibrantes » (ENT1) et « concentrantes » (CNT3) des nucléosides. Par conséquent, la biodisponibilité, la distribution intracellulaire et l'élimination rénale de cladribine peuvent en théorie être altérées par les puissants inhibiteurs des transporteurs ENT1 et CNT3 tels que le dilazep, la nifédipine, la nimodipine, le cilostazol, le sulindac ou la réserpine. Cependant, il est difficile de prévoir le résultat final en termes de modification potentielle de l'exposition à cladribine.

Bien que la pertinence clinique de ces interactions ne soit pas connue, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs des transporteurs ENT1, CNT3 ou BCRP pendant les 4 à 5 jours de traitement par cladribine. Si cela n'est pas possible, la sélection d'autres médicaments dotés de propriétés inhibitrices nulles ou minimes sur les transporteurs ENT1, CNT3 ou BCRP devra être envisagée. Si cela est également impossible, il sera recommandé de réduire au minimum requis la dose des médicaments contenant ces composés, d'espacer les administrations et de surveiller étroitement l'état du patient.

Inducteurs puissants des transporteurs BCRP et P-gp :

Les effets des inducteurs puissants des transporteurs d'efflux BCRP et glycoprotéine P (P-gp) sur la biodisponibilité et l'élimination de cladribine n'ont pas été formellement étudiés. La possible diminution de l'exposition à la cladribine doit être prise en compte en cas d'administration concomitante de puissants inducteurs des transporteurs BCRP (corticoïdes, par exemple) ou P-gp (rifampicine, millepertuis, par exemple).

Contraceptifs hormonaux :

A l'heure actuelle, on ignore si la cladribine réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, les femmes ayant recours à un contraceptif hormonal doivent utiliser en complément une méthode de contraception mécanique durant le traitement par cladribine et pendant au moins 4 semaines après la dernière prise lors de chaque année de traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES PATIENTS DE SEXE MASCULIN ET FÉMININ :

Avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 comme de l'année 2, les femmes en âge de procréer et les hommes susceptibles de procréer doivent être informés qu'il existe un risque grave pour le fœtus et qu'il est nécessaire d'utiliser une contraception efficace. Chez les femmes en âge de procréer, toute grossesse doit être exclue avant d'instaurer le traitement par Mavenclad lors de l'année 1 et de l'année 2, et doit être évitée au moyen d'une contraception efficace qui doit être utilisée pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise. Les femmes ayant recours à un contraceptif hormonal doivent utiliser en complément une méthode de contraception mécanique durant le traitement par cladribine et pendant au moins 4 semaines après la dernière prise de chaque cycle de traitement (cf Interactions). Les femmes débutant une grossesse sous Mavenclad doivent arrêter le traitement.

La cladribine interférant avec la synthèse de l'ADN, des effets indésirables sur la gamétogenèse humaine pourraient se produire (cf Sécurité préclinique). Les patients de sexe masculin doivent, par conséquent, prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur conjointe pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise.

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles avec d'autres substances inhibant la synthèse de l'ADN, cladribine pourrait provoquer des malformations congénitales graves chez l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Mavenclad est contre-indiqué chez la femme enceinte (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si cladribine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Mavenclad et pendant 1 semaine après la dernière prise (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Chez la souris, aucun effet sur la fertilité ou sur les fonctions de reproduction de la progéniture n'a été observé. Cependant, des effets sur les testicules ont été observés chez la souris et chez le singe (cf Sécurité préclinique).

La cladribine interférant avec la synthèse de l'ADN, des effets indésirables sur la gamétogenèse humaine pourraient se produire. Les patients de sexe masculin doivent donc prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur conjointe durant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise (voir ci-dessus).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mavenclad n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique qui ont été signalés chez les patients atteints de SEP ayant reçu cladribine à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg sur 2 ans au cours des études cliniques ont été la lymphopénie et le zona. L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm^3 ou < 200 cellules/mm^3) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients.

Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :

- Fréquent : herpès buccal, zona touchant un dermatome.
- Très rare : tuberculose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : lymphopénie.
- Fréquent : baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : éruption cutanée, alopécie.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Lymphopénie :

Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois.

Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées (cf Posologie/Mode d'administration).

Affections malignes :

Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdosage de cladribine orale est limitée. La lymphopénie est connue pour être dose-dépendante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et cf Effets indésirables).

Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques avec une attention toute particulière chez les patients ayant été exposés à un surdosage de cladribine. On ne connaît aucun antidote spécifique au surdosage en cladribine. Le traitement consistera à surveiller étroitement le patient et à prendre les mesures de traitement symptomatique appropriées. Il pourra être nécessaire d'envisager l'arrêt de Mavenclad. En raison de la distribution intracellulaire et tissulaire rapide et importante du médicament, il est peu probable que l'hémodialyse permette d'obtenir une élimination significative de cladribine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la purine, (Code ATC : L01BB04).

Mécanisme d'action :

Cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. La substitution chlorée au sein du noyau purique protège la cladribine contre la dégradation par l'adénosine désaminase, ce qui augmente le temps de séjour intracellulaire de la prodrogue cladribine. La phosphorylation ultérieure de cladribine en sa forme active triphosphatée, la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP), se produit efficacement dans les lymphocytes du fait de leur teneur élevée en désoxycytidine kinase (DCK) et relativement faible en 5'-nucléotidase (5'-NTase). Une proportion élevée de la DCK par rapport à la 5'-NTase favorise l'accumulation de Cd-ATP, rendant les lymphocytes particulièrement sensibles à la mort cellulaire. La proportion de DCK par rapport à la 5'-NTase étant plus faible dans les autres cellules dérivées de la moelle osseuse, elles sont moins affectées que les lymphocytes. La DCK est l'enzyme limitant le taux de conversion de la prodrogue cladribine en sa forme active triphosphatée, entraînant une déplétion sélective des lymphocytes T et B mitotiques et non mitotiques.

La Cd-ATP exerce une action directe et indirecte sur la synthèse de l'ADN et la fonction mitochondriale, et il s'agit là du mécanisme d'action à l'origine de l'induction de l'apoptose. Dans les cellules mitotiques, la Cd-ATP perturbe la synthèse de l'ADN en inhibant la ribonucléotide réductase et en faisant concurrence à la désoxyadénosine triphosphate pour être incorporée dans l'ADN par les ADN polymérases. Dans les cellules non-mitotiques, cladribine provoque des cassures monobrins de l'ADN, une consommation rapide du nicotinamide adénine dinucléotide, une déplétion de l'ATP et la mort cellulaire. Certains éléments indiquent que cladribine peut également provoquer directement une apoptose dépendante et indépendante des caspases *via* la libération de cytochrome c et de facteur inducteur d'apoptose dans le cytosol des cellules non-mitotiques.

La physiopathologie de la SEP fait intervenir une succession complexe d'événements au sein de laquelle différents types de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et B autoréactifs, jouent un rôle clé. Le mécanisme par lequel cladribine exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son effet prépondérant sur les lymphocytes B et T vienne interrompre la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle central dans la SEP.

Les variations des niveaux d'expression de la DCK et des 5'-NTases selon les sous-types de cellules immunitaires pourraient expliquer les différences de sensibilité des cellules immunitaires à cladribine. En raison de ces niveaux d'expression, les cellules du système immunitaire inné sont moins affectées que les cellules du système immunitaire acquis.

Effets pharmacodynamiques :

Il a été montré que cladribine exerce des effets durables en ciblant préférentiellement les lymphocytes et les processus auto-immuns impliqués dans la physiopathologie de la SEP.

Dans les différentes études, le plus fort pourcentage de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm^3 ou < 200 cellules/mm^3) a

été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année, montrant ainsi un décalage entre les concentrations plasmatiques de cladribine et l'effet hématologique maximal.

Au cours des différentes études cliniques, les données recueillies à la dose cumulée proposée de 3,5 mg/kg de poids corporel ont montré une amélioration progressive des numérations médianes lymphocytaires avec un retour à la normale à la semaine 84 après la première prise de cladribine (environ 30 semaines après la dernière prise de cladribine). Les numérations lymphocytaires étaient revenues à la normale chez plus de 75 % des patients à la semaine 144 après la première prise de cladribine (environ 90 semaines après la dernière prise de cladribine).

Le traitement oral par cladribine conduit à des réductions rapides des lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants. La réduction des lymphocytes T CD8+ est moins marquée et leur numération se normalise plus rapidement que celle des lymphocytes T CD4+, ce qui conduit à une diminution temporaire du ratio entre CD4 et CD8. Cladribine réduit les lymphocytes B CD19+ et les cellules NK CD16+/CD56+, le retour à la normale de leur numération étant également plus rapide que celui des lymphocytes T CD4+.

Efficacité et sécurité cliniques :

SEP récurrente-rémittente :

L'efficacité et la sécurité de cladribine orale ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (CLARITY) menée chez 1 326 patients atteints de SEP récurrente-rémittente. L'étude avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité de cladribine par comparaison au placebo en termes de diminution du taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation primaire), de ralentissement de la progression du handicap et de réduction des lésions actives mesurées à l'IRM.

Les patients ont reçu soit le placebo (n = 437) soit une dose cumulée de 3,5 mg/kg (n = 433) ou de 5,25 mg/kg de poids corporel (n = 456) de cladribine pendant les 96 semaines (2 ans) de la période d'étude avec 2 cycles de traitement. Les patients randomisés dans le groupe traité par une dose cumulée de 3,5 mg/kg ont reçu un premier cycle de traitement les semaines 1 et 5 de la première année et un deuxième cycle de traitement les semaines 1 et 5 de la deuxième année. Les patients randomisés dans le groupe traité par une dose cumulée de 5,25 mg/kg ont reçu un traitement supplémentaire les semaines 9 et 13 de la première année. La majorité des patients du groupe placebo (87,0 %) et des groupes cladribine à 3,5 mg/kg (91,9 %) et à 5,25 mg/kg (89,0 %) ont terminé la période de 96 semaines de l'étude.

Les patients devaient avoir eu au moins 1 poussée au cours des 12 mois précédents. Dans la population globale de l'étude, l'âge médian était de 39 ans (intervalle : 18 à 65 ans) et le sexe-ratio femmes/hommes était de 2 femmes pour 1 homme. La durée moyenne de la SEP avant l'inclusion dans l'étude était de 8,7 ans et le niveau médian de handicap neurologique initial mesurée sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke dans l'ensemble des groupes de traitement était de 3,0 (intervalle : 0 à 6,0). Plus des deux tiers des patients de l'étude n'avaient jamais reçu de traitement de fond *(DMDs, disease-modifying drugs)* de la SEP. Les autres avaient été traités précédemment par interféron bêta-1a, interféron bêta-1b, acétate de glatiramère ou natalizumab.

Chez les patients atteints de SEP récurrente-rémittente ayant reçu 3,5 mg/kg de cladribine, une réduction significative du taux annualisé de poussées, une augmentation significative du pourcentage de patients sans poussée sur 96 semaines, du pourcentage de patients sans progression du handicap sur 96 semaines et du délai avant progression du score EDSS confirmé à 3 mois a été observée par comparaison au placebo (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Résultats cliniques observés dans l'étude CLARITY (96 semaines)

Paramètre	Placebo (n = 437)	Dose cumulée de cladribine	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Taux annualisé de poussée (IC à 95 %)	0,33 (0,29 ; 0,38)	0,14 * (0,12 ; 0,17)	0,15 * (0,12 ; 0,17)
Réduction relative (cladribine *vs* placebo)	–	57,6 %	54,5 %
Proportion de patients sans poussée sur 96 sem.	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Délai avant progression du score EDSS confirmé à 3 mois, 10^e centile (mois)	10,8	13,6	13,6
Hazard ratio (IC à 95 %)	–	0,67 * (0,48 ; 0,93)	0,69* (0,49 ; 0,96)

* $p < 0,001$ par comparaison avec le placebo

Par ailleurs, l'effet de la cladribine à la dose de 3,5 mg/kg a été supérieur à celui du placebo, et ce de manière statistiquement significative, sur le nombre et la réduction relative des lésions Gd+ en T1, des lésions actives en T2 et des lésions combinées uniques mises en évidence par l'IRM cérébrale sur l'ensemble des 96 semaines de l'étude. Par comparaison au groupe placebo, les patients traités par cladribine ont présenté une réduction relative de 86 % du nombre moyen de lésions Gd+ en T1 (le nombre moyen ajusté pour le groupe cladribine à 3,5 mg/kg et le groupe placebo était respectivement de 0,12 et 0,91), une réduction relative de 73 % du nombre moyen de lésions actives en T2 (le nombre moyen ajusté pour le groupe cladribine à 3,5 mg/kg et le groupe placebo était respectivement de 0,38 et 1,43) et une réduction relative de 74 % du nombre moyen de lésions uniques combinées par patient par scanner (le nombre moyen ajusté pour le groupe cladribine à 3,5 mg/kg et le groupe placebo était respectivement de 0,43 et 1,72) ($p < 0,001$ pour l'ensemble des 3 critères d'évaluation IRM).

L'analyse post hoc du délai avant progression du score EDSS confirmée à 6 mois a montré une réduction de 47 % du risque de progression du handicap dans le groupe cladribine à 3,5 mg/kg par comparaison au placebo (*Hazard ratio* = 0,53 ; IC à 95 % : 0,36 - 0,79 ; $p < 0,05$) ; le 10^e centile a été atteint au bout de 245 jours dans le groupe placebo et n'a pas été atteint pendant la période de l'étude dans le groupe cladribine à 3,5 mg/kg.

Comme montré dans le tableau 3 ci-dessus, des doses cumulées supérieures n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire significatif sur le plan clinique, mais ont été associées à une incidence plus importante des lymphopénies de grade ⩾ 3 (44,9 % dans le groupe traité à 5,25 mg/kg contre 25,6 % dans le groupe traité à 3,5 mg/kg).

Les patients ayant terminé l'étude CLARITY pouvaient être recrutés dans l'étude d'extension CLARITY. Au cours de cette étude d'extension, 806 patients ont reçu soit le placebo, soit une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine (selon un calendrier similaire à celui utilisé dans l'étude CLARITY) sur une période d'étude de 96 semaines. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance, les critères d'évaluation de l'efficacité étant exploratoires.

La taille de l'effet en ce qui concerne la réduction de la fréquence des poussées et le ralentissement de la progression du handicap chez les patients ayant reçu la dose de 3,5 mg/kg sur 2 ans a été maintenue au cours des années 3 et 4 (cf Posologie/Mode d'administration).

Efficacité dans les formes très actives de la SEP-RR :

Des analyses post hoc de l'efficacité ont été réalisées chez un sous-groupe de patients présentant une maladie très active et traités par cladribine orale à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg. Les patients évalués comprenaient :

- ceux ayant présenté 1 poussée au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins 1 lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond ;
- ceux ayant présenté 2 poussées ou plus au cours de l'année précédente, qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

L'analyse des données de l'étude CLARITY a mis en évidence un effet constant du traitement sur les poussées, le taux annualisé de poussées ayant été compris entre 0,16 et 0,18 dans les groupes cladribine et entre 0,47 et 0,50 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Par rapport à la population générale, un effet plus important sur le délai avant la progression du handicap confirmé à 6 mois a été observé, cladribine ayant réduit le risque de progression du handicap de 82 % (*Hazard ratio* = 0,18 ; IC à 95 % : 0,07 ; 0,47). Pour le placebo, le 10^e centile pour la progression du handicap a été atteint au bout de 16 à 23 semaines, tandis qu'il n'a pas du tout été atteint pendant la durée de l'étude dans les groupes traités par cladribine.

SEP progressive secondaire avec poussées :

Une étude complémentaire menée chez des patients traités par cladribine en plus d'interféron bêta *versus* placebo + interféron bêta incluait également un nombre limité de patients atteints d'une SEP progressive secondaire (26 patients). Chez ces patients, le traitement par cladribine 3,5 mg/kg a entraîné une réduction du taux annualisé de poussées par rapport au placebo (0,03 *versus* 0,30, rapport de risque : 0,11, p < 0,05). Il n'y avait aucune différence dans le taux annualisé de poussées entre les patients atteints d'une SEP récurrente-rémittente et les patients atteints d'une SEP progressive secondaire avec poussées. Un effet sur la progression du handicap n'a pu être démontré dans aucun sous-groupe.

Les patients atteints d'une SEP progressive secondaire étaient exclus de l'étude CLARITY. Néanmoins, une analyse post hoc d'une cohorte mixte incluant des patients de l'étude CLARITY et de l'étude ONWARD, ayant un score EDSS ⩾ 3 comme identificateur d'une SEP progressive secondaire, a mis en évidence une réduction du taux annualisé de poussées comparable à celle des patients dont le score EDSS était inférieur à 3.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Mavenclad dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de la sclérose en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Cladribine est une prodrogue qui doit être phosphorylée au niveau intracellulaire pour devenir biologiquement active. Les propriétés pharmacocinétiques de cladribine ont été étudiées après administration orale et intraveineuse chez des patients atteints de SEP et des patients atteints de tumeurs malignes, ainsi que dans des systèmes *in vitro*.

Absorption :

Après administration orale, cladribine est rapidement absorbée. L'administration de 10 mg de cladribine a abouti à une C_{max} moyenne de cladribine comprise entre 22 et 29 ng/mL et à une ASC moyenne correspondante comprise entre 80 et 101 ng·h/mL (moyennes arithmétiques issues de différentes études).

Lorsque cladribine orale a été administrée à jeun, le T_{max} médian a été de 0,5 h (intervalle : 0,5 à 1,5 h). Lorsqu'elle a été administrée avec un repas à forte teneur lipidique, l'absorption de cladribine a été retardée (T_{max} médian : 1,5 h ; intervalle : 1 à 3 h) et la C_{max} a été réduite de 29 % (sur la base de la moyenne géométrique), tandis que l'ASC est demeurée inchangée. La biodisponibilité de cladribine orale à 10 mg a été d'environ 40 %.

Distribution :

Le volume de distribution est important, ce qui indique une distribution tissulaire et une absorption intracellulaire importantes. Les études ont montré que le volume de distribution moyen de cladribine était compris entre 480 et 490 L. Le taux de liaison de cladribine avec les protéines plasmatiques est de 20 % et est indépendant de la concentration plasmatique.

La distribution de cladribine à travers les membranes biologiques est facilitée par diverses protéines de transport, notamment ENT1, CNT3 et BCRP.

Les études *in vitro* indiquent que l'efflux de cladribine n'est lié à la P-gp que de façon minime. Aucune interaction cliniquement pertinente avec les inhibiteurs de la P-gp n'est attendue. Les conséquences potentielles de l'induction de la P-gp sur la biodisponibilité de cladribine n'ont pas été formellement étudiées.

Les études *in vitro* ont montré que l'absorption de cladribine dans les hépatocytes humains par l'intermédiaire des transporteurs était négligeable.

Cladribine peut franchir la barrière hémato-encéphalique. Une petite étude menée chez des patients atteints de cancer a montré un ratio entre concentrations dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma d'environ 0,25.

Cladribine et/ou ses métabolites phosphorylés font l'objet d'une accumulation et d'une rétention importantes dans les lymphocytes humains. *In vitro*, des ratios entre accumulation intracellulaire et extracellulaire d'environ 30 à 40 ont été constatés 1 heure seulement après l'exposition à cladribine.

Biotransformation :

Le métabolisme de cladribine a été étudié chez des patients atteints de SEP après administration d'un comprimé unique de 10 mg et d'une dose intraveineuse unique de 3 mg. Dans les deux cas, administration orale et intraveineuse, la substance mère, cladribine, a été le principal composant retrouvé dans le plasma et l'urine.

Le métabolite 2-chloroadénine a été un métabolite mineur dans le plasma comme dans l'urine, représentant seulement une valeur ⩽ à 3 % de la concentration plasmatique de la substance mère après administration orale. Les autres métabolites n'ont été retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma et l'urine.

Dans les systèmes hépatiques *in vitro*, un métabolisme négligeable de cladribine a été observé (la cladribine sous forme inchangée ayant représenté au moins 90 %).

Cladribine n'est pas un substrat important des enzymes du cytochrome P450 et ne présente aucun potentiel significatif d'inhibition des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. L'inhibition de ces enzymes ou des variants liés à un polymorphisme génétique (CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19, par exemple) ne devrait pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur les propriétés pharmacocinétiques de cladribine ou sur l'exposition à cette substance. Cladribine n'a aucun effet inducteur qui soit notable sur le plan clinique sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4.

Une fois entrée dans les cellules cibles, cladribine est phosphorylée en cladribine monophosphate (Cd-AMP) par la DCK (mais également par la désoxyguanosine kinase dans les mitochondries). La Cd-AMP est à nouveau phosphorylée pour donner cladribine diphosphate (Cd-ADP) et triphosphate (Cd-ATP). La déphosphorylation et la désactivation de la Cd-AMP sont catalysées par la 5'-NTase cytoplasmique. Lors d'une étude sur les propriétés pharmacocinétiques intracellulaires de la Cd-AMP et de la Cd-ATP chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, le taux de Cd-ATP a été équivalent à approximativement la moitié du taux de Cd-AMP.

La demi-vie intracellulaire de la Cd-AMP a été de 15 h. La demi-vie intracellulaire de la Cd-ATP a été de 10 h.

Élimination :

D'après les données groupées de pharmacocinétique de population issues de diverses études, les valeurs médianes d'élimination ont été de 22,2 L/h pour la clairance rénale et de 23,4 L/h pour la clairance non rénale. La clairance rénale a dépassé le taux de filtration glomérulaire, ce qui indique une sécrétion tubulaire rénale active de cladribine.

La part non rénale de l'élimination de cladribine (environ 50 %) est constituée d'un métabolisme hépatique négligeable et d'une distribution intracellulaire très importante avec un piégeage de la forme active de cladribine (Cd-ATP) à l'intérieur du compartiment intracellulaire ciblé (c.-à-d. des lymphocytes), suivie de l'élimination de la Cd-ATP intracellulaire conformément au cycle biologique et aux voies d'élimination de ces cellules.

La demi-vie terminale estimée chez un patient type, d'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, est d'environ 1 jour. Toutefois, cela ne conduit pas à une accumulation du médicament après une administration quotidienne unique car cette demi-vie ne représente qu'une petite portion de l'ASC.

Rapport à la dose et à la durée du traitement :

Après administration orale de cladribine dans un intervalle de doses allant de 3 à 20 mg, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de façon proportionnelle à la dose, ce qui semble indiquer que l'absorption n'est pas affectée par des limitations de taux ou de volume des processus d'élimination jusqu'à une dose orale de 20 mg.

Aucune accumulation significative de la concentration plasmatique de cladribine n'a été observée après administration répétée. Rien n'indique que les propriétés pharmacocinétiques de cladribine soient susceptibles de changer en fonction du temps après administration répétée.

Populations particulières :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de cladribine chez les patients âgés ou chez les patients pédiatriques atteints de SEP, ni chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Une analyse cinétique de population n'a fait apparaître aucun effet de l'âge (intervalle : 18 à 65 ans) ou du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de cladribine.

Insuffisance rénale :

Il a été montré que la clairance rénale de cladribine dépend de la clairance de la créatinine. D'après une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus des patients présentant une fonction rénale normale et des patients atteints d'insuffisance rénale légère, une réduction modérée de la clairance totale devrait se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CL_{cr} = 60 mL/min), avec pour conséquence une augmentation de 25 % de l'exposition.

Insuffisance hépatique :

Le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine est considéré comme négligeable.

Interactions pharmacocinétiques :

Une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des patients atteints de SEP a montré que la biodisponibilité de cladribine orale à 10 mg n'était pas modifiée par l'administration concomitante de pantoprazole.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'évaluation pharmacologique et toxicologique non clinique de la sécurité de cladribine chez les modèles animaux appropriés pour évaluer la sécurité de cladribine n'a pas donné lieu à des observations significatives en dehors de ce qui était attendu d'après le mécanisme d'action pharmacologique de cladribine. Les organes cibles primaires identifiés dans les études de toxicologie à doses répétées par voie parentérale (intraveineuse et sous-cutanée) d'une durée allant jusqu'à 1 an, menées chez les souris et les singes, concernaient le système lymphoïde et le système hématopoïétique. Les autres organes cibles après une administration plus longue (14 cycles) de cladribine par voie sous-cutanée chez les singes étaient les reins (caryomégalie des cellules épithéliales tubulaires), les glandes surrénales (atrophie du cortex et réduction de la vacuolisation), le tractus gastro-intestinal (atrophie de la muqueuse) et les testicules. Les effets sur les reins ont été également observés chez les souris.

Mutagénicité :

La cladribine est incorporée dans les brins d'ADN et inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN. La cladribine n'a pas induit de mutation de gènes dans des cellules bactériennes ou des cellules de mammifères, mais s'est avérée clastogène, provoquant des lésions chromosomiques dans des cellules de mammifères *in vitro*, à une concentration qui était 17 fois supérieure à la C_{max} clinique attendue. *In vivo*, une clastogénicité chez les souris a été décelée à 10 mg/kg, qui était la plus faible dose testée.

Cancérogénicité :

Le potentiel cancérogène de cladribine a été évalué dans le cadre d'une étude à long terme, sur 22 mois, avec administration sous-cutanée chez la souris et d'une étude à court terme, sur 26 semaines, par voie orale chez la souris transgénique.

- Lors de l'étude de cancérogenèse à long terme chez la souris, la plus haute dose utilisée était de 10 mg/kg, laquelle s'est montrée génotoxique dans le test du micronoyau (ce qui équivaut à environ 16 fois l'exposition clinique attendue, d'après l'ASC, chez les patients prenant la dose quotidienne maximale de 20 mg de cladribine). Aucune augmentation de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs ou des autres types de tumeur (à l'exception des tumeurs de la glande de Harder, principalement des adénomes) n'a été observée chez la souris. Les tumeurs de la glande de Harder ne sont pas considérées comme significatives sur le plan clinique dans la mesure où l'être humain ne possède pas de structure anatomique comparable.
- Lors de l'étude de cancérogenèse à court terme chez la souris Tg rasH2, aucune augmentation liée à

cladribine de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs ou des autres types de tumeurs n'a été observée aux doses testées allant jusqu'à 30 mg/kg par jour (ce qui équivaut à environ 25 fois l'exposition clinique attendue, d'après l'ASC, chez les patients prenant la dose quotidienne maximale de 20 mg de cladribine).

La cladribine a également été évaluée lors d'une étude d'une année chez le singe, en administration sous-cutanée. Aucune augmentation de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs et aucune tumeur n'ont été observées lors de cette étude.

En dépit du caractère potentiellement génotoxique de la cladribine, les données à long terme obtenues chez la souris et le singe n'ont pas mis en évidence une augmentation significative du risque de cancérogénicité chez l'Homme.

Toxicité pour la reproduction :

Si aucun effet sur la fertilité des femelles, les fonctions de reproduction ou les performances générales de la progéniture n'a été observé, cladribine s'est toutefois montrée embryolétale lorsqu'elle a été administrée à des souris gravides et le composé a été tératogène chez la souris (y compris après traitement des mâles uniquement) et le lapin. Les effets embryolétaux et tératogènes observés sont cohérents avec les mécanismes pharmacologiques de cladribine. Lors d'une étude sur la fertilité des souris mâles, des malformations fœtales avec une agénésie de portions d'une ou plusieurs appendice(s) de l'extrémité distale de l'humérus et/ou du fémur ont été observées. L'incidence des anomalies fœtales constatées chez les souris de cette étude était du même ordre que l'incidence spontanée de l'amélie et de la phocomélie chez cette souche de souris. Cependant, étant donné la génotoxicité de cladribine, des effets reliés aux mâles et liés à l'altération génétique potentielle des spermatozoïdes en cours de différenciation ne peuvent être exclus.

Cladribine n'a pas affecté la fertilité des souris mâles, mais les effets testiculaires observés ont été une réduction de la masse des testicules et une augmentation du nombre de spermatozoïdes dépourvus de motilité. Une dégénérescence testiculaire et une réduction réversible du nombre de spermatozoïdes présentant une motilité progressive rapide ont également été observées chez le singe. Au niveau histologique, la dégénérescence testiculaire n'a été observée que chez un singe mâle lors d'une étude de toxicologie sur 1 an avec administration sous-cutanée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/17/1212/001 ; CIP 3400930111796 (2017) Bte/1.
EU /1/17/1212/002 ; CIP 3400930111819 (2017) Bte/4.
EU /1/17/1212/004 ; CIP 3400930111833 (2017) Bte/6.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 10.10.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, Londres E14 9TP, Royaume-Uni.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

MAVIRET ®

glécaprévir, pibrentasvir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg/40 mg (rose, de forme oblongue, biconvexe, de 18,8 mm x 10,0 mm de dimensions, portant la mention « NXT » gravée sur une face) : Boîte de 84 (4 x 21), sous plaquette PVC.

COMPOSITION

p cp

Glécaprévir .... 100 mg
Pibrentasvir .... 40 mg

Excipients : Copovidone (Type K 28), vitamine E (tocophérol) succinate de polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, monocaprylate de propylèneglycol (Type II), croscarmellose sodique, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* Hypromellose 2910 (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane, macrogol 3350, oxyde de fer rouge (E172).

Excipient à effet notoire : lactose (7,48 mg/cp), sous forme de lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Maviret est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de hépatite C (VHC) chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Maviret doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique).

Les durées du traitement par Maviret recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) sont indiquées dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
Tous les génotypes du VHC	8 semaines	12 semaines

Tableau 2 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients en échec thérapeutique lors d'un traitement préalable par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir, ou par sofosbuvir + ribavirine

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4 - 6	8 semaines	12 semaines
G 3	16 semaines	16 semaines

Pour les patients en échec thérapeutique suite à un traitement par inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou de la NS5A, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Oubli de doses :

En cas d'oubli d'une dose de Maviret, la dose prescrite peut être prise dans les 18 heures suivant l'heure à laquelle elle aurait dû être prise. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Maviret, la dose oubliée **ne doit pas être prise** et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double. Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise de Maviret, une dose supplémentaire doit être prise. Si des vomissements surviennent plus de 3 heures après la prise de Maviret, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire.

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, et Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit son stade, y compris les patients dialysés (cf Pharmacodynamie, et Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Maviret n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Patients transplantés hépatiques :

Maviret peut être utilisé pendant une durée minimale de 12 semaines chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une durée de traitement de 16 semaines doit être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3 et préalablement traités par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine.

Patients co-infectés par le VIH-1 :

Respecter les recommandations posologiques figurant dans les Tableaux 1 et 2. Pour les recommandations posologiques relatives aux antiviraux anti-VIH, cf Interactions.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler les comprimés entiers avec de la nourriture, sans mâcher, écraser ou casser les comprimés car cela pourrait modifier la biodisponibilité des composants (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, et Pharmacocinétique).
- Co-administration avec les produits contenant de l'atazanavir, avec l'atorvastatine, la simvastatine, le dabigatran étexilate, les médicaments contenant de l'éthinylestradiol, les inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A (ex. : rifampicine, carbamazépine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], phénobarbital, phénytoïne et primidone) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactivation du virus de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés pendant ou après un traitement par des agents antiviraux à action directe. Un dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les patients co-infectés par le VHB et le VHC sont exposés à un risque de réactivation du VHB et doivent par conséquent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Patients transplantés hépatiques :

La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les patients transplantés hépatiques n'ont pas encore été établies. La décision de traitement par Maviret au sein de cette population, à la posologie recommandée (cf Posologie/Mode d'administration), doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour chaque patient.

Insuffisance hépatique :

Maviret n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, et Pharmacocinétique).

Patients en échec thérapeutique suite à un traitement par inhibiteur de la NS5A et/ou de la protéase NS3/4A :

Des patients infectés par le VHC de génotype 1 (et un nombre très limité de patients infectés par le VHC de génotype 4) en échec thérapeutique après des traitements pouvant conférer une résistance au glécaprévir/pibrentasvir ont été étudiés dans l'étude MAGELLAN-1 (rubrique Pharmacodynamie). Le risque d'échec était, comme prévu, plus élevé pour les patients exposés à ces deux classes. Il n'a pas été établi d'algorithme de résistance prédictif du risque d'échec en fonction de la résistance à l'inclusion. L'accumulation d'une résistance aux deux classes a été un constat général chez les patients en échec thérapeutique après un retraitement par le glécaprévir/pibrentasvir dans l'étude MAGELLAN-1. Aucune donnée de retraitement n'est disponible pour les patients infectés par le VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6. Maviret n'est pas recommandé pour le retraitement des patients préalablement traités par un inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou par un inhibiteur de la NS5A.

Interactions médicamenteuses :

L'administration concomitante avec certains médicaments n'est pas recommandée comme détaillé à la rubrique Interactions.

Lactose :

Maviret contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Effets potentiels de Maviret sur d'autres médicaments :

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et du polypeptide de transport des anions organiques (OATP) 1B1/3. L'administration concomitante de Maviret est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de la P-gp (ex : dabigatran étexilate, digoxine), de la BCRP (ex : rosuvastatine) ou de l'OATP1B1/3 (ex : atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine). Voir le Tableau 3 pour les recommandations spécifiques relatives aux interactions avec les substrats sensibles de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1/3. Pour les autres substrats de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1/3, un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont de faibles inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A et de l'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 *in vivo*. Aucune augmentation cliniquement pertinente de l'exposition n'a été observée pour des substrats sensibles du CYP3A (midazolam, félodipine) ou de l'UGT1A1 (raltégravir) en cas d'administration concomitante avec Maviret.

Le glécaprévir et le pibrentasvir inhibent la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*.

Aucune inhibition significative du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, de l'UGT1A6, de l'UGT1A9, de l'UGT1A4, de l'UGT2B7, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1, de l'OAT3, de MATE1 ou de MATE2K n'est attendue.

Patients traités par des anti-vitamine K :

La fonction hépatique pouvant être modifiée lors d'un traitement par Maviret, une surveillance étroite du Rapport International Normalisé (*International Normalised Ratio*, INR) est recommandée.

Effets potentiels d'autres médicaments sur Maviret :

Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp/CYP3A :

Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A (ex : rifampicine, carbamazépine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], phénobarbital, phénytoïne et primidone) pourraient réduire significativement les concentrations plasmatiques du glécaprévir ou du pibrentasvir et entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret, ou une perte de réponse virologique. La co-administration de ces médicaments avec Maviret est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La co-administration de Maviret avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp/CYP3A pourrait diminuer les concentrations plasmatiques du glécaprévir et du pibrentasvir (ex : oxcarbazépine, eslicarbazépine, lumacaftor, crizotinib). La co-administration d'inducteurs modérés n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats de la P-gp et/ou de la BCRP (transporteurs d'efflux). Le glécaprévir est également un substrat des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1/3. La co-administration de Maviret et de médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP (ex : ciclosporine, cobicistat, dronédarone, itraconazole, kétoconazole, ritonavir) peut ralentir l'élimination du glécaprévir et du pibrentasvir et par conséquent augmenter l'exposition plasmatique des antiviraux. Les médicaments inhibant l'OATP1B1/3 (ex : elvitégravir, ciclosporine, darunavir, lopinavir) augmentent les concentrations systémiques de glécaprévir.

Interactions médicamenteuses avérées et potentielles :

Le Tableau 3 présente, par le rapport des moyennes des moindres carrés (intervalle de confiance à 90 %), l'effet sur la concentration de Maviret et de certains médicaments concomitants fréquents. Le sens de la flèche indique le sens de variation des expositions (C_{max}, ASC et C_{min}) au glécaprévir, au pibrentasvir et au médicament co-administré : ↑ = *augmentation (supérieure à 25 %)*, ↓ = *diminution (de plus de 20 %)*, ↔ = *aucune variation* (diminution inférieure ou égale à 20 %, ou augmentation inférieure ou égale à 25 %). Cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 3 : Interactions entre Maviret et d'autres médicaments

Médicaments par aires thérapeutiques/mécanisme d'interaction possible	Effet sur les concentrations des médicaments	C_{max}	ASC	C_{min}
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II				
Losartan 50 mg dose unique	↑ losartan	2,51 (2,00 - 3,15)	1,56 (1,28 - 1,89)	–
	↑ acide carboxylique du losartan	2,18 (1,88 - 2,53)	1,14 (1,04 - 1,25)	–
Commentaires cliniques : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.				
Valsartan 80 mg dose unique (Inhibition de l'OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17 - 1,58)	1,31 (1,16 - 1,49)	–
Commentaires cliniques : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.				
ANTIARYTHMIQUES				
Digoxine 0,5 mg dose unique (Inhibition de la P-gp)	↑ digoxine	1,72 (1,45 - 2,04)	1,48 (1,40 - 1,57)	–
Commentaires cliniques : la prudence et une surveillance des concentrations thérapeutiques de la digoxine sont recommandées.				
ANTICOAGULANTS				
Dabigatran étexilate 150 mg dose unique (Inhibition de la P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72 - 2,44)	2,38 (2,11 - 2,70)	–
Commentaires cliniques : l'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).				
ANTICONVULSIVANTS				
Carbamazépine 200 mg deux fois par jour (Induction de la P-gp/CYP3A)	↓ glécaprévir	0,33 (0,27 - 0,41)	0,34 (0,28 - 0,40)	–
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42 - 0,59)	0,49 (0,43 - 0,55)	–
Phénytoïne, phénobarbital, primidone	Non étudié. Attendu : ↓ glécaprévir et ↓ pibrentasvir			
Commentaires cliniques : l'utilisation concomitante peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret et est contre-indiquée (voir cf Contre-indications).				
ANTIMYCOBACTÉRIENS				
Rifampicine 600 mg dose unique (Inhibition de l'OATP1B1/3)	↑ glécaprévir	6,52 (5,06 - 8,41)	8,55 (7,01 - 10,4)	–
	↔ pibrentasvir	↔	↔	–
Rifampicine 600 mg une fois par jour (Induction de la P-gp/BCRP/CYP3A)[(a)]	↓ glécaprévir	0,14 (0,11 - 0,19)	0,12 (0,09 - 0,15)	–
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14 - 0,20)	0,13 (0,11 - 0,15)	–
Commentaires cliniques : l'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).				

PRODUITS CONTENANT DE L'ÉTHINYLESTRADIOL				
Ethinylestradiol (EE)/ Norgestimate 35 µg/250 µg une fois par jour	↑EE	1,31 (1,24 - 1,38)	1,28 (1,23 - 1,32)	1,38 (1,25 - 1,52)
	↑ orelgestromine	↔	1,44 (1,34 - 1,54)	1,45 (1,33 - 1,58)
	↑norgestrel	1,54 (1,34 - 1,76)	1,63 (1,50 - 1,76)	1,75 (1,62 - 1,89)
EE/ Lévonorgestrel 20 µg/100 µg une fois par jour	↑EE	1,30 (1,18 - 1,44)	1,40 (1,33 - 1,48)	1,56 (1,41 - 1,72)
	↑norgestrel	1,37 (1,23 - 1,52)	1,68 (1,57 - 1,80)	1,77 (1,58 - 1,98)
Commentaires cliniques : l'administration concomitante de Maviret avec des produits contenant de l'éthinylestradiol est contre-indiquée en raison du risque d'élévation du taux d'ALAT (cf Contre-indications). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire avec le lévonorgestrel, la noréthistérone ou le norgestimate utilisés comme contraceptifs progestatifs.				
PRODUITS A BASE DE PLANTES				
Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (Induction de la P-gp/CYP3A)	Non étudié. Attendu : ↓ glécaprévir et ↓ pibrentasvir			
Commentaires cliniques : l'utilisation concomitante peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret et elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).				
ANTIVIRAUX ANTI-VIH				
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg une fois par jour[b]	↑glécaprévir	⩾ 4,06 (3,15 - 5,23)	⩾ 6,53 (5,24 - 8,14)	⩾ 14,3 (9,85 - 20,7)
	↑pibrentasvir	⩾ 1,29 (1,15 - 1,45)	⩾ 1,64 (1,48 - 1,82)	⩾ 2,29 (1,95 - 2,68)
Commentaires cliniques : l'administration concomitante avec l'atazanavir est contre-indiquée en raison du risque d'élévation du taux d'ALAT (cf Contre-indications).				
Darunavir + ritonavir 800/100 mg une fois par jour	↑glécaprévir	3,09 (2,26 - 4,20)	4,97 (3,62 - 6,84)	8,24 (4,40 - 15,4)
	↔pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25 - 2,21)
Commentaires cliniques : l'administration concomitante avec le darunavir n'est pas recommandée.				
Efavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil 600/200/300 mg une fois par jour	↑ténofovir	↔	1,29 (1,23 - 1,35)	1,38 (1,31 - 1,46)
	L'effet de l'éfavirenz/l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sur le glécaprévir et le pibrentasvir n'a pas été directement quantifié dans le cadre de cette étude, mais l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir était significativement inférieure par rapport aux témoins historiques.			
Commentaires cliniques : l'utilisation concomitante d'éfavirenz peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret et n'est donc pas recommandée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec le fumarate de ténofovir disoproxil.				
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide (Inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP par le cobicistat, inhibition de l'OATP par l'elvitégravir)	↔ténofovir	↔	↔	↔
	↑glécaprévir	2,50 (2,08 - 3,00)	3,05 (2,55 - 3,64)	4,58 (3,15 - 6,65)
	↑pibrentasvir	↔	1,57 (1,39 - 1,76)	1,89 (1,63 - 2,19)
Commentaires cliniques : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.				
Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg une fois par jour	↑glécaprévir	2,55 (1,84 - 3,52)	4,38 (3,02 - 6,36)	18,6 (10,4 - 33,5)
	↑pibrentasvir	1,40 (1,17 - 1,67)	2,46 (2,07 - 2,92)	5,24 (4,18 - 6,58)
Commentaires cliniques : l'administration concomitante n'est pas recommandée.				
Raltégravir 400 mg deux fois par jour (Inhibition de l'UGT1A1)	↑raltégravir	1,34 (0,89 - 1,98)	1,47 (1,15 - 1,87)	2,64 (1,42 - 4,91)
Commentaires cliniques : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.				
ANTIVIRAUX ANTI-VHC				
Sofosbuvir 400 mg dose unique (Inhibition de la P-gp/BCRP)	↑sofosbuvir	1,66 (1,23 - 2,22)	2,25 (1,86 - 2,72)	–
	↑GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67 - 2,04)
	↔glécaprévir	↔	↔	↔
	↔pibrentasvir	↔	↔	↔
Commentaires cliniques : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.				
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE				
Atorvastatine 10 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de la BCRP, du CYP3A)	↑atorvastatine	22,0 (16,4 - 29,5)	8,28 (6,06 - 11,3)	–
Simvastatine 5 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de la BCRP)	↑simvastatine	1,99 (1,60 - 2,48)	2,32 (1,93 - 2,79)	–
	↑simvastatine acide	10,7 (7,88 - 14,6)	4,48 (3,11 - 6,46)	–
Commentaires cliniques : l'administration concomitante avec l'atorvastatine et la simvastatine est contre-indiquée (cf Contre-indications).				
Lovastatine 10 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de la BCRP)	↑lovastatine	↔	1,70 (1,40 - 2,06)	–
	↑lovastatine acide	5,73 (4,65 - 7,07)	4,10 (3,45 - 4,87)	–
Commentaires cliniques : l'administration concomitante n'est pas recommandée. En cas d'utilisation de la lovastatine, la dose ne doit pas dépasser 20 mg/jour et un surveillance adaptée doit être mise en place.				
Pravastatine 10 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3)	↑pravastatine	2,23 (1,87 - 2,65)	2,30 (1,91 - 2,76)	–
Rosuvastatine 5 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, BCRP)	↑rosuvastatine	5,62 (4,80 - 6,59)	2,15 (1,88 - 2,46)	–
Commentaires cliniques : la prudence est recommandée. La dose de pravastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour et la dose de rovusastatine ne doit pas dépasser 5 mg par jour.				
Fluvastatine, Pitavastatine	Non étudié. Attendu : ↑ fluvastatine et ↑ pitavastatine			
Commentaires cliniques : les interactions avec la fluvastatine et la pitavastatine sont probables et la prudence est recommandée pendant le traitement en association. Une faible dose de statine est recommandée au début du traitement par AAD.				
IMMUNOSUPPRESSEURS				
Ciclosporine 100 mg dose unique	↑glécaprévir[c]	1,30 (0,95 - 1,78)	1,37 (1,13 - 1,66)	1,34 (1,12 - 1,60)
	↑pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15 - 1,37)
Ciclosporine 400 mg dose unique	↑glécaprévir	4,51 (3,63 - 6,05)	5,08 (4,11 - 6,29)	–
	↑pibrentasvir	↔	1,93 (1,78 - 2,09)	–
Commentaires cliniques : l'utilisation de Maviret n'est pas recommandée chez les patients nécessitant des doses stables de ciclosporine > 100 mg par jour. Si le traitement en association est inévitable, son utilisation peut être envisagée, si le bénéfice l'emporte sur le risque, avec une surveillance clinique étroite.				
Tacrolimus 1 mg dose unique (Inhibition du CYP3A4 et de la P-gp)	↑tacrolimus	1,50 (1,24 - 1,82)	1,45 (1,24 - 1,70)	–
	↔glécaprévir	↔	↔	↔
	↔pibrentasvir	↔	↔	↔
Commentaires cliniques : l'association de Maviret avec le tacrolimus doit être utilisée avec prudence. Une augmentation de l'exposition au tacrolimus est attendue. Par conséquent, un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est recommandé et un ajustement de la posologie de tacrolimus doit être fait en conséquence.				
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS				
Oméprazole 20 mg une fois par jour (Augmentation du pH gastrique)	↓glécaprévir	0,78 (0,60 - 1,00)	0,71 (0,58 - 0,86)	–
	↔pibrentasvir	↔	↔	–
Oméprazole 40 mg une fois par jour (1 heure avant le petit-déjeuner)	↓glécaprévir	0,36 (0,21 - 0,59)	0,49 (0,35 - 0,68)	–
	↔pibrentasvir	↔	↔	–
Oméprazole 40 mg une fois par jour (le soir en dehors des repas)	↓glécaprévir	0,54 (0,44 - 0,65)	0,51 (0,45 - 0,59)	–
	↔pibrentasvir	↔	↔	–
Commentaires cliniques : l'administration concomitante de Maviret avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour peut induire une réduction de l'effet thérapeutique et n'est pas recommandée.				
ANTI-VITAMINE K				
Anti-vitamine K	Non étudié.			
Commentaires cliniques : une surveillance étroite de l'INR est recommandée avec tous les anti-vitamine K en raison des modifications de la fonction hépatique qui peuvent survenir lors du traitement par Maviret.				

AAD = antiviral à action directe.

a) Effet de la rifampicine sur le glécaprévir et le pibrentasvir 24 heures après la dernière administration de rifampicine.

b) Effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de glécaprévir et de pibrentasvir.

c) Les patients transplantés infectés par le VHC recevant une dose de ciclosporine inférieure ou égale à 100 mg par jour avaient des concentrations de glécaprévir 4 fois plus élevées que les patients ne recevant pas de ciclosporine.

Des études supplémentaires d'interaction médicamenteuse ont été conduites avec les médicaments suivants et elles n'ont montré aucune interaction cliniquement significative avec Maviret : abacavir, amlodipine, buprénorphine, caféine, dextrométhorphane, dolutégravir, emtricitabine, félodipine, lamivudine, lamotrigine, méthadone, midazolam, naloxone, noréthistérone ou autres contraceptifs à base de progestatif seul, rilpivirine, ténofovir alafénamide et tolbutamide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données ou les données disponibles sont limitées (moins de 300 cas de grossesse) concernant l'utilisation du glécaprévir ou du pibrentasvir chez la femme enceinte.

Les études menées chez le rat/la souris avec le glécaprévir ou le pibrentasvir n'indiquent pas d'effet délétère direct ou indirect en matière de toxicité sur la reproduction. Une toxicité maternelle associée à la perte embryofœtale a été observée chez le lapin avec le glécaprévir, ce qui a empêché l'évaluation du glécaprévir aux doses cliniques dans cette espèce (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, l'utilisation de Maviret n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement :

On ignore si le glécaprévir ou le pibrentasvir sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du glécaprévir et du pibrentasvir dans le lait (pour plus de détails cf Sécurité préclinique). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision doit être prise entre interrompre l'allaitement ou interrompre/éviter le traitement par Maviret en évaluant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité :

Il n'existe pas de données quant à l'effet du glécaprévir et/ou du pibrentasvir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du glécaprévir ou du pibrentasvir sur la fertilité à des niveaux d'exposition supérieurs aux expositions chez l'Homme à la dose recommandée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Maviret n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'évaluation de sécurité d'emploi de Maviret repose sur des études de phase 2 et 3 portant sur environ 2 300 patients traités pendant 8, 12 ou 16 semaines et présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose). Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence ⩾ 10 %) étaient des céphalées et de la fatigue. Moins de 0,1 % des patients traités par Maviret ont présenté des effets indésirables graves (accident ischémique transitoire). La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement par Maviret en raison d'effets indésirables était de 0,1 %. Le type et la sévérité des effets indésirables survenus chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques étaient globalement comparables.

Tableau de synthèse des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Maviret. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence d'un effet est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés sous Maviret

Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	diarrhées, nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie

Description de certains effets indésirables :

Effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux sous dialyse :

La sécurité d'emploi de Maviret chez les patients ayant une maladie rénale chronique (stade 4 ou 5, y compris patients dialysés) et présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) a été évaluée chez 104 patients (EXPEDITION-4). Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient un prurit (17 %) et de la fatigue (12 %).

Augmentation de la bilirubine sérique :

Une augmentation de la bilirubine totale correspondant à au moins 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été constatée chez 1,3 % des patients en lien avec l'inhibition du métabolisme et des transporteurs de la bilirubine médiée par le glécaprévir. Ces augmentations de la bilirubine étaient asymptomatiques, temporaires et se produisaient généralement en début de traitement. Ces élévations de la bilirubine étaient principalement indirectes et n'étaient pas associées à une élévation du taux d'ALAT. Une hyperbilirubinémie directe a été rapportée chez 0,3 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La plus forte dose documentée administrée à des volontaires sains est de 1 200 mg une fois par jour pendant 7 jours pour le glécaprévir et de 600 mg une fois par jour pendant 10 jours pour le pibrentasvir. Des élévations asymptomatiques du taux d'ALAT sérique (> 5 x LSN) ont été observées chez 1 volontaire sain sur 70 après administration de doses répétées de glécaprévir (700 mg ou 800 mg) une fois par jour pendant ⩾ 7 jours. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour déceler tout signe ou symptôme de toxicité (cf Effets indésirables). Un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer significativement le glécaprévir et le pibrentasvir.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe, (code ATC : non encore attribué).

Mécanisme d'action :

Maviret est une association à dose fixe de deux antiviraux à action directe pangénotypique, le glécaprévir (inhibiteur de la protéase NS3/4A) et le pibrentasvir (inhibiteur de la NS5A), qui ciblent plusieurs étapes du cycle de vie du VHC.

Glécaprévir :

Le glécaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentielle à la réplication virale.

Pibrentasvir :

Le pibrentasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC qui est essentielle à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des virions. Le mécanisme d'action du pibrentasvir a été caractérisé d'après la cartographie de l'activité antivirale en culture cellulaire et de la résistance aux médicaments.

Activité antivirale :

Les CE_{50} du glécaprévir et du pibrentasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS3 ou de NS5A provenant de souches biologiques sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Activité du glécaprévir et du pibrentasvir contre des lignées cellulaires de réplicons des génotypes 1 à 6 du VHC

Sous-type de VHC	CE_{50} du glécaprévir, nM	CE_{50} du pibrentasvir, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = Non disponible

L'activité *in vitro* du glécaprévir a également été étudiée au cours d'une analyse biochimique, avec des IC_{50} basses similaires quel que soit le génotype.

Les CE_{50} du glécaprévir et du pibrentasvir contre les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS3 ou de NS5A provenant d'isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Activité du glécaprévir et du pibrentasvir contre des réplicons transitoires porteurs de la NS3 ou de la NS5A du VHC de génotype 1 à 6 provenant d'isolats cliniques

Sous-type de VHC	Glécaprévir		Pibrentasvir	
	Nb d'isolats cliniques	CE_{50} médiane, nM (intervalle)	Nb d'isolats cliniques	CE_{50} médiane, nM (intervalle)
1a	11	0,08 (0,05 - 0,12)	11	0,0009 (0,0006 - 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 - 0,68)	8	0,0027 (0,0014 - 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 - 1,9)	6	0,0009 (0,0005 - 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 - 3,2)	11	0,0013 (0,0011 - 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 - 3,8)	14	0,0007 (0,0005 - 0,0017)

4a	6	0,41 (0,31 - 0,55)	8	0,0005 (0,0003 - 0,0013)
4b	ND	ND	3	0,0012 (0,0005 - 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 - 0,25)	7	0,0014 (0,0010 - 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	ND	ND	3	0,0007 (0,0006 - 0,0010)
6e	ND	ND	1	0,0008
6p	ND	ND	1	0,0005

ND = Non disponible

Résistance :

En culture cellulaire :

Le phénotype des protéines NS3 ou NS5A porteuses de substitutions d'acides aminés sélectionnées en culture cellulaire ou importantes pour la classe d'inhibiteurs a été caractérisé dans des réplicons.

Les substitutions importantes pour la classe des inhibiteurs de la protéase du VHC en position 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du glécaprévir. Les substitutions d'acides aminés en position 168 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur le génotype 2, tandis que certaines substitutions en position 168 ont réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur pouvant aller jusqu'à 55 (génotypes 1, 3, 4) voire > 100 (génotype 6). Certaines substitutions en position 156 ont réduit la sensibilité au glécaprévir (génotypes 1 à 4) d'un facteur > 100. Les substitutions d'acides aminés en position 80 n'ont pas réduit la sensibilité au glécaprévir sauf la substitution Q80R dans le génotype 3a, qui a réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur de 21.

Les substitutions uniques importantes pour la classe des inhibiteurs de la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 dans la protéine NS5A dans les génotypes 1 à 6 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Spécifiquement dans le génotype 3a, les substitutions A30K ou Y93H n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions dans les génotypes 1a et 3a (y compris A30K + Y93H dans le génotype 3a) ont entraîné des réductions de la sensibilité au pibrentasvir.

Dans les études cliniques :

– Études chez les patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron (pegIFN), ribavirine (RBV) et/ou sofosbuvir avec ou sans cirrhose :

Dans les études cliniques de phase 2 et 3, vingt-deux des quelques 2 300 patients traités par Maviret pendant 8, 12 ou 16 semaines ont présenté un échec virologique (2 infectés par le VHC de génotype 1, 2 par le génotype 2, 18 par le génotype 3).

Parmi les 2 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique, l'un était porteur de substitutions apparues sous traitement de type A156V dans la NS3 et Q30R/L31M/H58D dans la NS5A, et l'autre de substitutions Q30R/H58D dans la NS5A (tandis que Y93N était présente à l'inclusion et après traitement).

Parmi les 2 patients infectés par le VHC de génotype 2, aucune substitution apparue sous traitement n'a été observée dans la NS3 ou la NS5A (le polymorphisme M31 dans la NS5A était présent à l'inclusion et après traitement chez les 2 patients).

Parmi les 18 patients infectés par le VHC de génotype 3 traités par Maviret pendant 8, 12 ou 16 semaines et ayant présenté un échec virologique, des substitutions apparues sous traitement de type Y56H/N, Q80K/R, A156G, ou Q168L/R ont été observées dans la NS3 chez 11 patients. A166S ou Q168R étaient présentes à l'inclusion et après traitement chez 5 patients. Des substitutions apparues sous traitement de type M28G, A30G/K, L31F, P58T, ou Y93H ont été observées dans la NS5A chez 16 patients, et A30K (n = 9) ou Y93H (n = 5) étaient présentes chez 13 patients à l'inclusion et après traitement.

– Études chez les patients avec ou sans cirrhose compensée préalablement traités par inhibiteurs de la protéase NS3/4 et/ou de la NS5A :

Dix patients sur les 113 traités par Maviret dans l'étude MAGELLAN-1 pendant 12 ou 16 semaines ont présenté un échec virologique.

Parmi les 10 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique, des substitutions apparues sous traitement de type V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ou D168A/T dans la NS3 ont été observées chez 7 patients. Cinq sur ces 10 patients présentaient des combinaisons de V36M, Y56H, R155K/T ou D168A/E dans la NS3 à l'inclusion et après traitement. L'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique avaient une ou plusieurs substitutions de type L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, délétion P32, H58C/D ou Y93H dans la NS5A à l'inclusion, et d'autres substitutions apparues sous traitement de type M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ou Y93H ont été observées dans la NS5A chez 7 d'entre eux au moment de l'échec virologique.

Effet des polymorphismes d'acides aminés du VHC présents à l'inclusion sur la réponse au traitement :

Une analyse poolée de patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu Maviret lors d'études cliniques de phase 2 et 3 a été menée afin d'étudier le lien entre la présence de polymorphismes à l'inclusion et le résultat du traitement et de décrire les substitutions observées au moment de l'échec virologique. Les polymorphismes d'acides aminés présents à l'inclusion relatifs à une séquence de référence spécifique d'un sous-type aux positions 155, 156 et 168 dans la NS3 et 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans la NS5A ont été évalués par séquençage à haut débit (NGS) en utilisant un seuil de détection de 15 %. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS3 ont été détectés chez 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) et 2,9 % (1/34) des patients infectés respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS5A ont été détectés chez 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) et 54,1 % (20/37) des patients infectés respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

– Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 : les polymorphismes présents à l'inclusion dans les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 n'ont pas eu d'impact sur le résultat du traitement.

– Génotype 3 : chez les patients ayant reçu le traitement à la dose recommandée (n = 309), les polymorphismes de la NS5A (Y93H inclus) ou de la NS3 présents à l'inclusion n'ont pas eu d'impact pertinent sur le résultat du traitement. Tous les patients (15/15) porteurs d'Y93H et 75 % (15/20) des porteurs d'A30K dans la NS5A à l'inclusion ont obtenu une RVS12. La prévalence globale d'A30K et d'Y93H à l'inclusion était de 6,5 % et de 4,9 %, respectivement. La capacité à évaluer l'impact des polymorphismes de la NS5A à l'inclusion était limitée chez les patients naïfs de traitement atteints de cirrhose et chez les patients préalablement traités en raison de la faible prévalence d'A30K (1,6 %, 2/128) ou d'Y93H (3,9 %, 5/128).

Résistance croisée :

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des substitutions d'acides aminés associées à la résistance dans la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93, qui confèrent une résistance à l'ombitasvir, au daclatasvir, au lédipasvir, à l'elbasvir ou au velpatasvir n'ont pas affecté la sensibilité au pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions de la NS5A à ces positions ont montré des réductions de la sensibilité au pibrentasvir. Le glécaprévir a été pleinement actif en présence de substitutions associées à la résistance dans la NS5A, tandis que le pibrentasvir a été pleinement actif en présence de substitutions associées à la résistance dans la NS3. Le glécaprévir et le pibrentasvir ont tous deux été pleinement actifs en présence de substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de NS5B.

Efficacité et sécurité clinique :

Le Tableau 7 résume les études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Tableau 7 : Études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Génotype (G)	Étude clinique	Résumé du plan de l'étude
Patients NT ou PT sans cirrhose		
G1	ENDURANCE-1*	Maviret pendant 8 sem (n = 351) ou 12 sem (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 8 sem (n = 34)
G2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) ou placebo (n = 100) pendant 12 sem
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 sem (n = 199) ou 12 sem (n = 25)
G3	ENDURANCE-3	Maviret pendant 8 sem (n = 157) ou 12 sem (n = 233) Sofosbuvi + daclatasvir pendant 12 sem (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 sem (NT uniquement, n = 29) ou 12 sem (n = 76) ou 16 sem (PT uniquement, n = 22)
G4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret pendant 12 sem (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 12 sem (n = 32)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 sem (n = 58)
Patients NT ou PT avec cirrhose		
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret pendant 12 sem (n = 146)
G3	SURVEYOR-2	Maviret pendant 12 sem (NT uniquement, n = 64), ou 16 sem (PT uniquement, n = 51)
Patients atteints de MRC de stade 4 ou 5 avec ou sans cirrhose		
G1 - 6	EXPEDITION-4	Maviret pendant 12 sem (n = 104)
Patients PT par inhibiteur de la NS5A et/ou IP avec ou sans cirrhose		
G1, 4	MAGELLAN-1	Maviret pendant 12 sem (n = 66) ou 16 sem (n = 47)

NT = naïfs de traitement ; PT = préalablement traités (incluant par peg-IFN (ou IFN) et/ou RBV et/ou sofosbuvir) ; IP = inhibiteur de protéase ; MRC = maladie rénale chronique.

* Inclut 33 patients co-infectés par le VIH-1.

Les taux sériques d'ARN du VHC étaient mesurés au cours des études cliniques par le test Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/ml (sauf pour SURVEYOR-1 et SURVEYOR-2, où le test utilisé était le test Roche COBAS TaqMan d'amplification en chaîne par polymérase en temps réel après transcription inverse (RT-PCR), version 2.0, avec une LIQ de 25 UI/ml). La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal de jugement dans toutes les études pour déterminer le niveau de guérison de l'infection au VHC.

Études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose :

L'âge médian des 2 256 patients présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir était de 54 ans (intervalle : 19 - 88) ; 72,7 % étaient naïfs de traitement, 27,3 % avaient été préalablement traités par une association de sofosbuvir, ribavirine et/ou peg-interféron ; 38,9 % étaient infectés par le VHC de génotype 1 ; 21,1 % par le VHC de génotype 2 ; 28,5 % par le VHC de génotype 3 ; 7,9 % par le VHC de génotype 4 ; 3,5 % par le VHC de génotype 5 ou 6 ; 13,9 % étaient âgés de ⩾ 65 ans ; 54,8 % étaient de sexe masculin ; 5,5 % étaient noirs ; 12,5 % étaient cirrhotiques ; 4,6 % avaient une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale ; 20,3 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m^2 ; le taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion était de 6,2 log_{10} UI/ml.

Tableau 8 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement ou préalablement traités(1) par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée (données poolées des études ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, et EXPEDITION-1 et -4)

	Génotype 1(2)	Génotype 2	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
RVS12 chez les patients sans cirrhose					
8 sem	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Résultat pour les patients sans cirrhose sans RVS12					
EV sous traitement	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Rechute(3)	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Autre(4)	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
RVS12 chez les patients avec cirrhose					
12 sem	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Résultat pour les patients avec cirrhose sans RVS12					
EV sous traitement	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Rechute(3)	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Autre(4)	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

EV = échec virologique.

(1) Le pourcentage de patients préalablement traités par PRS est de 35 %, 14 %, 23 %, 0 % et 18 % pour le génotype 1, 2, 4, 5 et 6, respectivement. Aucun des patients infectés par un VHC G5 n'était PT-PRS, et 3 patients infectés par un VHC G6 étaient PT-PRS.

(2) Inclut 15 patients co-infectés par le VIH-1 (traités pendant 8 semaines).

(3) La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC ⩾ LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

(4) Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans l'étude EXPEDITION-4, 97,8 % (91/93) ont obtenu une RVS12 sans échec virologique.

Patients infectés par le VHC de génotype 3 :

L'efficacité de Maviret chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 3, naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir, a été démontrée dans le cadre des études cliniques ENDURANCE-3 (patients naïfs de traitement sans cirrhose) et SURVEYOR-2 Partie 3 (patients avec ou sans cirrhose et/ou préalablement traités).

L'étude ENDURANCE-3 était une étude ouverte partiellement randomisée, avec contrôle actif portant sur des patients naïfs de traitement. Les patients étaient randomisés (2 : 1) pour recevoir soit Maviret pendant 12 semaines, soit l'association sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines ; l'étude a par la suite inclus un troisième bras (non randomisé) de traitement par Maviret pendant 8 semaines. L'étude SURVEYOR-2 Partie 3 était une étude menée en ouvert chez des patients non cirrhotiques préalablement traités qui étaient randomisés pour recevoir un traitement de 12 ou 16 semaines ; l'étude évaluait en outre l'efficacité de Maviret chez des patients présentant une cirrhose compensée infectés par le VHC de génotype 3 dans deux bras de traitement spécifiques pendant une durée de 12 semaines (patients naïfs de traitement uniquement) ou 16 semaines (patients préalablement traités uniquement). Parmi les patients préalablement traités, 46 % (42/91) étaient en échec thérapeutique après un traitement antérieur à base de sofosbuvir.

Tableau 9 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 naïfs de traitement sans cirrhose (ENDURANCE-3)

Maviret 8 semaines N = 157	Maviret 12 semaines N = 233	SOF + DCV pendant 12 semaines N = 115
RVS		
94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
–	Différence entre les traitements -1,2 % Intervalle de confiance à 95 % (-5,6 % à 3,1 %)	
Différence entre les traitements -0,4 % Intervalle de confiance à 97,5 % (-5,4 % à 4,6 %)		–
Résultat pour les patients sans RVS12		
EV sous traitement		
0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Rechute(1)		
3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Autre(2)		
1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

(1) La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC ⩾ LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

(2) Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Dans une étude poolée de patients naïfs de traitement sans cirrhose (incluant des données de phase 2 et 3) ou la RVS12 a été évaluée selon la présence de A30K à l'inclusion, un taux numérique de RVS12 plus bas a été obtenu chez les patients avec A30K traités pendant 8 semaines par rapport à ceux traités pendant 12 semaines [78 % (14/18) vs 93 % (13/14)].

Tableau 10 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 avec ou sans cirrhose ayant reçu le traitement pendant la durée recommandée (SURVEYOR-2 Partie 3)

Naïfs de traitement avec cirrhose	Préalablement traités avec ou sans cirrhose
Maviret 12 semaines (N = 40)	Maviret 16 semaines (N = 69)
RVS	
97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Résultat pour les patients sans RVS12	
EV sous traitement	
0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Rechute(1)	
0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Autre(2)	
2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
RVS en fonction du statut cirrhotique	
Sans cirrhose	
NA	95,5 % (21/22)
Avec cirrhose	
97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

(1) La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC ⩾ LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement

(2) Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 3 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans EXPEDITION-4, 100 % (11/11) ont obtenu une RVS12.

Chez les patients naïfs de traitement ou ceux préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,4 % (1 102/1 131) ont obtenu une RVS12 globale (dont 97,5 % (274/281) de patients avec cirrhose compensée), tandis que 0,3 % (3/1 131) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,0 % (11/1 111) une rechute après le traitement.

Patients âgés :

Les études cliniques sur Maviret ont inclus 328 patients âgés de 65 ans et plus (13,8 % du nombre total de patients). Les taux de réponse observés chez les patients ⩾ 65 ans sont similaires à ceux des patients < 65 ans, dans tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec glécaprévir/pibrentasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique de 3 ans à moins de 18 ans dans le traitement de l'hépatite C chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de Maviret sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Propriétés pharmacocinétiques des composants de Maviret chez des sujets sains

	Glécaprévir	Pibrentasvir
Absorption		
T_{max} (h)[(a)]	5,0	5,0
Effet de l'alimentation (par rapport au jeûne)[(b)]	↑83 - 163 %	↑40 - 53 %
Distribution		
% de liaison aux protéines plasmatiques humaines	97,5	> 99,9
Rapport sang/plasma	0,57	0,62
Biotransformation		
Métabolisme	secondaire	aucun
Élimination		
Principale voie d'élimination	Excrétion biliaire	Excrétion biliaire
$t_{1/2}$ (h) à l'état d'équilibre	6 - 9	23 - 29
% de la dose excrété dans les urines[(c)]	0,7	0
% de la dose excrété dans les fèces[(c)]	92,1[(d)]	96,6
Transport		
Substrat de transporteur	P-gp, BCRP et OATP1B1/3	P-gp et BCRP non exclue

a) T_{max} médian suite à l'administration de doses uniques de glécaprévir et de pibrentasvir chez des sujets sains.

b) Exposition systémique moyenne avec des repas à teneur lipidique modérée ou élevée.

c) Administration d'une dose unique de [^{14}C]glécaprévir ou de [^{14}C]pibrentasvir dans des études d'équilibre de masse.

d) Les métabolites oxydatifs ou leurs sous-produits représentaient 26 % de la dose radioactive. Aucun métabolite du glécaprévir n'a été observé dans le plasma.

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique non cirrhotiques, après 3 jours de traitement en monothérapie soit par le glécaprévir 300 mg par jour (N = 6) soit par le pibrentasvir 120 mg par jour (N = 8) seuls, la moyenne géométrique des valeurs d'ASC_{24} était de 13 600 ng·h/ml pour le glécaprévir et de 459 ng·h/ml pour le pibrentasvir. L'estimation des paramètres pharmacocinétiques à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population présente une incertitude inhérente à la non-linéarité de la dose et à l'interaction croisée entre le glécaprévir et le pibrentasvir. Sur la base de modèles pharmacocinétiques de population pour Maviret chez les patients atteints d'hépatite C chronique, les valeurs d'ASC_{24} à l'état d'équilibre pour le glécaprévir et le pibrentasvir étaient respectivement de 4 800 ng·h/ml et 1 430 ng·h/ml chez les patients non cirrhotiques (N = 1 804) et respectivement de 10 500 ng·h/ml et 1 530 ng·h/ml chez les patients cirrhotiques (N = 280). Par rapport aux sujets sains (N = 230), les estimations de population des valeurs d'$ASC_{24,Eq}$ étaient similaires (différence de 10 %) pour le glécaprévir et plus basses de 34 % pour le pibrentasvir chez les patients infectés par le VHC non cirrhotiques.

Linéarité/non-linéarité :

L'ASC du glécaprévir a augmenté de façon plus importante que proportionnellement à la dose (une dose de 1 200 mg une fois par jour a entraîné une exposition 60 fois supérieure à celle obtenue avec la dose de 200 mg une fois par jour), ce qui pourrait être lié à la saturation des transporteurs d'influx et d'efflux.

L'ASC du pibrentasvir a augmenté de façon plus importante que proportionnellement à la dose jusqu'à 120 mg (augmentation de l'exposition de plus de 10 fois à 120 mg une fois par jour par rapport à 30 mg une fois par jour), mais présentait une pharmacocinétique linéaire aux doses ⩾ 120 mg. L'augmentation non linéaire de l'exposition à une dose < 120 mg pourrait être liée à la saturation des transporteurs d'efflux.

La biodisponibilité du pibrentasvir lorsqu'il était administré concomitamment au glécaprévir est 3 fois supérieure à celle du pibrentasvir seul. Le glécaprévir est affecté à moindre mesure par l'administration concomitante de pibrentasvir.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Race/origine ethnique :

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise en fonction de la race ou de l'origine ethnique du patient.

Sexe/poids :

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise en fonction du sexe ou du poids corporel.

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise chez les patients âgés. L'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez les patients infectés par le VHC a montré que dans la tranche d'âge analysée (18 à 88 ans), l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.

Insuffisance rénale :

L'ASC du glécaprévir et du pibrentasvir était augmentée de ⩽ 56 % chez les patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale non dialysés par rapport aux sujets sains présentant une fonction rénale normale. L'ASC du glécaprévir et du pibrentasvir était similaire avec et sans dialyse (⩽ 18 % de différence) chez les patients non infectés par le VHC dépendants de la dialyse. Dans l'analyse pharmacocinétique de population regroupant des patients infectés par le VHC, une augmentation de 86 % de l'ASC pour le glécaprévir et de 54 % pour le pibrentasvir a été observée chez les patients ayant une maladie rénale terminale, dialysés ou non, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Des augmentations plus importantes peuvent être attendues si l'on prend en compte la concentration de produit non lié.

Dans l'ensemble, les variations de l'exposition de Maviret chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale qu'ils soient dialysés ou non n'étaient pas cliniquement significatives.

Insuffisance hépatique :

A la dose clinique, par rapport aux patients non infectés par le VHC présentant une fonction hépatique normale, l'ASC du glécaprévir était augmentée de 33 % chez les patients Child-Pugh A, augmentée de 100 % chez les patients Child-Pugh B, et multipliée par 11 chez les patients Child-Pugh C. L'ASC du pibrentasvir était similaire chez les patients Child-Pugh A, augmentée de 26 % chez les patients Child-Pugh B, et augmentée de 114 % chez les patients Child-Pugh C. Des augmentations plus importantes peuvent être attendues si l'on prend en compte la concentration de produit non lié.

L'analyse pharmacocinétique de population a démontré que, suite à l'administration de Maviret chez des patients infectés par le VHC présentant une cirrhose compensée, l'exposition du glécaprévir était multipliée par 2 environ alors que l'exposition au pibrentasvir était similaire à celle observée chez les patients infectés par le VHC non cirrhotiques. Le mécanisme des différences d'exposition au glécaprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique entre les patients cirrhotiques et les patients non cirrhotiques n'est pas connu.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le glécaprévir et le pibrentasvir n'ont pas eu d'effet génotoxique lors d'une série de tests réalisés *in vitro* ou *in vivo*, comprenant des tests de mutation génique sur bactéries, d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains du sang périphérique et des tests *in vivo* du micronoyau chez le rongeur. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le glécaprévir et le pibrentasvir.

Aucun effet sur l'accouplement, la fertilité féminine ou masculine, ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez les rongeurs jusqu'à la dose maximale testée. Les expositions systémiques (ASC) au glécaprévir et au pibrentasvir étaient environ 63 et 102 fois supérieures, respectivement, par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

Lors des études de reproduction chez l'animal, aucun effet délétère sur le développement n'a été observé lorsque les composants de Maviret étaient administrés séparément au cours de l'organogenèse à des niveaux d'exposition jusqu'à 53 fois supérieurs (rats ; glécaprévir) ou 51 et 1,5 fois supérieurs (souris et lapins, respectivement ; pibrentasvir) aux niveaux d'exposition observés chez l'homme avec la dose de Maviret recommandée. L'apparition d'une toxicité maternelle (anorexie, poids plus faible et gain de poids corporel plus faible) avec une toxicité embryofœtale (augmentation des pertes post-implantation et du nombre de résorptions et diminution du poids fœtal moyen), a empêché l'évaluation du glécaprévir chez le lapin aux niveaux d'exposition clinique. Aucun des deux composants n'a eu d'effet sur le développement péri-/post-natal des rongeurs dans des études au cours desquelles les niveaux d'exposition systémique (ASC) maternelle au glécaprévir et au pibrentasvir étaient respectivement environ 47 fois et 74 fois plus élevés que ceux observés chez l'homme à la dose recommandée. Le glécaprévir inchangé était le principal composant observé dans le lait de rates, sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient. Le pibrentasvir était le seul composant observé dans le lait de rates sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

AMM EU /1/17/1213/001 ; 3400930108765 (2017).

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 9.11.2017 (demandes d'admission en cours).

AbbVie

10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx

Tél : 01 45 60 13 00

Info médic/Pharmacovigilance :

Tél : 01 45 60 24 74 ou

0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

MAXALT ®

rizatriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (en forme de gélule ; marqué « MSD » sur une face et « 266 » sur l'autre ; rose pâle) : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 10 mg (en forme de gélule ; marqué « Maxalt » sur une face et « MSD 267 » sur l'autre ; rose pâle) : Boîtes de 6 et de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Rizatriptan (DCI) .... 5 mg
ou 10 mg

(sous forme de benzoate : 7,265 mg/cp à 5 mg ; 14,53 mg/cp à 10 mg)

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E 460 a), amidon prégélatinisé, oxyde de fer rouge (E 172), stéarate de magnésium (E 572).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (30,25 mg/cp à 5 mg ; 60,50 mg/cp à 10 mg).

DC INDICATIONS

Traitement de la phase céphalalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Maxalt ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

Adultes âgés de 18 ans et plus :

La dose recommandée est de 10 mg.

Répétition de la prise :

Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.

- En cas de récidive de la céphalée dans les 24 heures : si la céphalée réapparaît après soulagement de la crise initiale, une dose supplémentaire peut être prise. Les doses limites précisées ci-dessus doivent être respectées.
- En cas d'absence de réponse : lorsque la dose initiale est inefficace, l'efficacité d'une seconde dose pour le traitement de la même crise n'a pas été évaluée au cours d'essais contrôlés. Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise pour la même crise.

Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au traitement au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures.

Certains patients doivent recevoir une dose plus faible (5 mg) de Maxalt, en particulier les groupes de patients suivants :

- Patients sous propranolol : l'administration de rizatriptan doit être espacée d'au moins 2 heures de celle du propranolol (cf également Interactions).
- Patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.
- Patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) :

La sécurité et l'efficacité de Maxalt chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées :

La sécurité et l'efficacité du rizatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été systématiquement évaluées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide.

Alimentation :

L'absorption du rizatriptan est retardée d'une heure environ lorsqu'il est administré avec des aliments. Par conséquent, le début de l'effet peut être retardé lorsque le rizatriptan est pris avec des aliments (cf aussi Pharmacocinétique : Absorption).

Maxalt est disponible également sous une autre forme en lyophilisat oral.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au rizatriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation au cours des deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement avec un IMAO (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance rénale sévère.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, ou hypertension légère non contrôlée.
- Maladie coronarienne avérée, incluant cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde, ou ischémie silencieuse documentée), signes et symptômes de cardiopathie ischémique, angor de Prinzmetal.
- Maladie vasculaire périphérique.
- Utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), ou d'autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$ (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Maxalt ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels un diagnostic certain de migraine a été établi. Maxalt ne doit pas être administré aux patients ayant une migraine basilaire ou hémiplégique.

Maxalt ne doit pas être utilisé pour traiter des céphalées « atypiques », c'est-à-dire celles qui pourraient être associées à des pathologies potentiellement graves (par exemple AVC, rupture d'anévrisme) pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire pourrait être dangereuse.

Le rizatriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires et des explorations appropriées devront être réalisées.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$, le rizatriptan ne doit pas être administré, sans une évaluation préalable, aux patients chez lesquels une maladie cardiovasculaire asymptomatique est possible ou aux patients ayant un risque de maladie coronarienne (par exemple les patients ayant une hypertension artérielle, les diabétiques, les fumeurs ou les utilisateurs de thérapies de substitution à base de nicotine, les hommes âgés de plus de 40 ans, les femmes ménopausées, les patients ayant un bloc de branche, et ceux ayant des antécédents familiaux importants de maladie coronarienne).

Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_1$. Maxalt ne doit pas être administré chez les patients ayant une maladie coronarienne avérée (cf Contre-indications).

Les agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$ ont été associés à des vasospasmes des artères coronaires. Dans de rares cas, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$, dont Maxalt (cf Effets indésirables).

Ne pas associer d'autres agonistes $5\text{-}HT_{1B/1D}$ (par exemple le sumatriptan) à Maxalt (cf Interactions).

Il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise de rizatriptan avant de prendre des médicaments du type de l'ergotamine (par exemple ergotamine, dihydroergotamine ou méthysergide). 24 heures au moins doivent s'écouler après la prise d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de prendre du rizatriptan. Bien que des effets vasospastiques additifs n'aient pas été observés lors d'une étude de pharmacologie clinique chez 16 sujets masculins volontaires sains recevant du rizatriptan par voie orale et de l'ergotamine par voie parentérale, de tels effets additifs sont théoriquement possibles (cf Contre-indications).

Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors d'un traitement associant triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs). Ces réactions peuvent être sévères. Si un traitement associant le rizatriptan et un ISRS/IRSN s'avère cliniquement nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans (agonistes $5\text{-}HT_{1B/1D}$) à des préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum).*

Des cas d'angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue ou du pharynx) peuvent être observés, comme avec les autres triptans, chez les patients traités par rizatriptan. En cas d'œdème de la langue ou du pharynx, le patient doit être mis sous surveillance médicale jusqu'à la disparition des symptômes. Le traitement doit être immédiatement arrêté et remplacé par un produit d'une autre classe thérapeutique.

La quantité de lactose monohydraté dans chaque comprimé est de 30,25 mg dans le comprimé à 5 mg et de 60,50 mg dans le comprimé à 10 mg. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré chez des patients prenant des substrats du CYP2D6 (cf Interactions).

Céphalée par abus médicamenteux (CAM) :

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Ergotamine, dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$: en raison d'un effet additif, l'utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), ou d'autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$ (par exemple : sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) augmente le risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle. Cette association est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase : le rizatriptan est principalement métabolisé par la monoamine oxydase de sous-type A (MAO-A). Les concentrations plasmatiques de rizatriptan et de son métabolite actif, le N-monodesméthyl, ont été augmentées par l'administration concomitante d'un inhibiteur sélectif réversible de la monoamine oxydase-A. Des effets similaires ou plus importants sont attendus avec des inhibiteurs non sélectifs réversibles (par exemple linézolide) et irréversibles de la MAO. En raison du risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle, l'administration de Maxalt à des patients prenant des IMAO est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Bêtabloquants : les concentrations plasmatiques de rizatriptan peuvent être augmentées par l'administration concomitante de propranolol. Cette augmentation est due le plus probablement à une interaction métabolique de premier passage entre les deux médicaments, car la MAO-A joue un rôle à la fois dans le métabolisme du rizatriptan et du propranolol. Cette interaction entraîne une augmentation moyenne des aires sous la courbe (ASC) et de la Cmax de 70 à 80 %. Chez les patients recevant du propranolol, il faut utiliser une dose de 5 mg de Maxalt (cf Posologie/Mode d'administration).
  Dans une étude d'interaction médicamenteuse, le nadolol et le métoprolol n'ont pas modifié les concentrations plasmatiques du rizatriptan.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), et syndrome sérotoninergique : des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et de triptans ont été décrits (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des études *in vitro* montrent que le rizatriptan inhibe le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Les données cliniques d'interaction ne sont pas disponibles. La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré à des patients prenant des substrats du CYP2D6.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Les effets sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études chez l'animal n'ont fait apparaître que des effets minimes sur la fertilité à des concentrations plasmatiques excédant de loin les concentrations thérapeutiques (plus de 500 fois).

GROSSESSE :

La sécurité du rizatriptan n'a pas été établie en cas d'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effets délétères à des niveaux de doses excédant les niveaux de doses thérapeutiques en ce qui concerne le développement de l'embryon ou du fœtus, ou pendant la gestation, la mise bas et le développement postnatal.

Les données des études de reproduction et de développement chez l'animal n'étant pas toujours prédictives de l'effet chez l'homme, Maxalt ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est vraiment nécessaire.

ALLAITEMENT :

Des études chez le rat indiquent qu'une quantité de rizatriptan très importante est excrétée dans le lait. Des diminutions du poids des petits, très faibles et transitoires, avant sevrage ont été observées uniquement à des niveaux d'exposition maternelle nettement supérieurs à l'exposition maximale chez l'Homme. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

Par conséquent, la prudence est de rigueur en cas d'administration du rizatriptan à des femmes qui allaitent. L'exposition du nourrisson doit être minimisée en évitant d'allaiter pendant 24 heures après le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La migraine ou le traitement par Maxalt peut entraîner une somnolence chez certains patients. Des étourdissements ont également été rapportés chez certains patients recevant Maxalt. Les patients doivent, par conséquent, apprécier leur aptitude à réaliser des tâches complexes lors des crises de migraine et après l'administration de Maxalt.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Maxalt (en comprimé et lyophilisat) a été évalué chez plus de 8630 patients adultes au cours d'études cliniques contrôlées dont la durée pouvait atteindre un an. Les effets secondaires les plus fréquents dans les études cliniques ont été : étourdissements, somnolence, et asthénie/fatigue.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et/ou après mise sur le marché : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie/réaction anaphylactoïde.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : insomnie.
- Peu fréquent : désorientation, nervosité.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : étourdissements, somnolence, paresthésies, céphalées, hypoesthésie, diminution de l'acuité mentale.
- Peu fréquent : ataxie, vertige, dysgueusie/sensation de mauvais goût, tremblement, syncope.
- Fréquence indéterminée : convulsions, syndrome sérotoninergique.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : vision trouble.

Affections cardiaques :
- Fréquent : palpitations.
- Peu fréquent : arythmie, anomalies de l'électrocardiogramme, tachycardie.
- Rare : accident vasculaire cérébral (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne), bradycardie.
- Fréquence indéterminée : ischémie myocardique ou infarctus du myocarde (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne).

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypertension artérielle, bouffées de chaleur.
- Fréquence indéterminée : ischémie vasculaire périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : gêne pharyngée.
- Peu fréquent : dyspnée.
- Rare : respiration sibilante.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausée, sécheresse de la bouche, vomissements, diarrhée, dyspepsie.
- Peu fréquent : soif.
- Fréquence indéterminée : colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : prurit, urticaire, angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue, du pharynx) [pour angio-œdème, cf aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi], rash, sueurs.
- Fréquence indéterminée : épidermolyse nécrosante toxique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : sensation de pesanteur localisée, douleur dans le cou, raideur.
- Peu fréquent : oppression localisée, faiblesse musculaire, douleur de la face, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fatigue, douleur abdominale ou thoracique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le rizatriptan à la dose de 40 mg (administré soit en une prise unique soit en deux prises avec un intervalle de 2 heures entre les prises) a été généralement bien toléré chez plus de 300 patients adultes ; les étourdissements et la somnolence ont été les événements indésirables les plus fréquents ayant une relation de cause à effet avec le médicament.

Dans une étude de pharmacologie clinique au cours de laquelle 12 sujets adultes ont reçu du rizatriptan à des doses cumulées de 80 mg (administrées sur une période de 4 heures), 2 sujets ont présenté une syncope et/ou une bradycardie. Un sujet, une femme âgée de 29 ans, a présenté des vomissements, une bradycardie, et des étourdissements ayant commencé 3 heures après avoir reçu 80 mg de rizatriptan au total (administré sur une période de 2 heures). Un bloc auriculoventriculaire du 3^e^ degré, ayant répondu à l'atropine, a été observé une heure après l'apparition des autres symptômes. Le second sujet, un homme âgé de 25 ans, a présenté un étourdissement transitoire, une syncope, une incontinence, et une pause systolique de 5 secondes (au monitoring ECG) immédiatement après une ponction veineuse douloureuse. La ponction veineuse avait été effectuée 2 heures après que le sujet eut reçu un total de 80 mg de rizatriptan (administré sur une période de 4 heures).

De plus, d'après la pharmacologie du rizatriptan, une hypertension artérielle ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après surdosage. Une épuration gastro-intestinale (par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé) doit être envisagée lorsque l'on suspecte un surdosage à Maxalt. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être poursuivie pendant au moins 12 heures, même si l'on n'observe pas de signes cliniques.

Les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques de rizatriptan sont inconnus.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments antimigraineux/agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine $5\text{-}HT_1$ (code ATC : N02CC04).

Mécanisme d'action :

Agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine ($5\text{-}HT_{1B/1D}$).

Le rizatriptan se lie sélectivement avec une grande affinité aux récepteurs $5\text{-}HT_{1B}$ et $5\text{-}HT_{1D}$ et a peu ou pas d'effet ni d'activité pharmacologique sur les récepteurs $5\text{-}HT_2$, $5\text{-}HT_3$, sur les récepteurs $alpha_1$, $alpha_2$ ou bêta-adrénergiques, sur les récepteurs D_1 et D_2 dopaminergiques, histaminergiques H_1, muscariniques ou benzodiazépiniques.

L'activité thérapeutique du rizatriptan sur la migraine peut être attribuée à ses effets agonistes au niveau des récepteurs $5\text{-}HT_{1B}$ et $5\text{-}HT_{1D}$ des vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux dont on suppose qu'ils se dilatent lors d'une crise de migraine et sur les voies nerveuses sensitives trigéminées les innervant. L'activation de ces récepteurs $5\text{-}HT_{1B}$ et $5\text{-}HT_{1D}$ peut entraîner la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens responsables de la douleur et l'inhibition de la libération de neuropeptides ; cette inhibition entraîne une diminution de l'inflammation dans les tissus sensibles et de la transmission du signal de la douleur au niveau central par la voie trigéminée.

Effets pharmacodynamiques :

Adultes :

L'efficacité des comprimés de Maxalt dans le traitement des crises de migraine a été établie dans quatre études multicentriques contrôlées contre placebo qui ont inclus plus de 2000 patients ayant reçu 5 ou 10 mg de Maxalt pendant une durée allant jusqu'à un an. La céphalée a été soulagée à partir de 30 minutes suivant la prise, et les taux de réponse (c'est-à-dire passage d'une douleur modérée ou sévère à une douleur absente ou légère) 2 heures après le traitement ont été de 67 à 77 % avec le comprimé à 10 mg, de 60 à 63 % avec le comprimé à 5 mg, et de 23 à 40 % avec le placebo. Bien que les patients n'ayant pas répondu au traitement initial avec Maxalt n'aient pas reçu de deuxième dose pour la même crise, ils étaient néanmoins susceptibles de répondre au traitement lors d'une crise ultérieure. Maxalt a diminué l'incapacité fonctionnelle et a soulagé les nausées, la photophobie et la phonophobie associées aux crises de migraine.

Maxalt reste efficace dans les crises de migraine survenant pendant la période des règles, c'est-à-dire 3 jours avant ou après le début des règles.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Maxalt comprimés dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la migraine. Cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :

L'efficacité de Maxaltlyo, lyophilisat oral chez des patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo en groupes parallèles (n = 570). La population de patients devait avoir des antécédents de non-réponse au traitement par AINS ou paracétamol. Les patients ayant des céphalées qualifiées de migraines recevaient initialement le placebo ou le rizatriptan dans les 30 minutes suivant l'apparition des symptômes. Les patients inclus dans le bras placebo qui, après 15 minutes, n'avaient pas répondu étaient alors traités par du placebo ou du rizatriptan pour une crise de migraine. En utilisant une posologie basée sur le poids, les patients de 20 kg à < 40 kg recevaient une dose de 5 mg de rizatriptan, et ceux de plus de 40 kg recevaient une dose de 10 mg de rizatriptan.

Dans cette étude portant sur une population enrichie, une différence de 9 % entre le traitement actif et le placebo a été observée sur le critère principal d'efficacité, de disparition de la douleur (diminution de la douleur de modérée ou sévère à aucune douleur) 2 heures après le traitement (31 % sous rizatriptan contre 22 % sous placebo [p = 0,025]). Aucune différence significative n'a été trouvée sur le critère secondaire d'efficacité, soulagement de la douleur (diminution de la douleur modérée ou sévère en douleur légère ou aucune douleur).

Enfants (âgés de 6 à 11 ans) :

L'efficacité de Maxaltlyo, lyophilisat oral a également été évaluée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans, dans le même essai clinique en phase aiguë, contrôlé contre placebo (n = 200). Le pourcentage de patients n'ayant plus de douleur 2 heures après le traitement n'a pas été significativement différent chez les patients qui ont reçu du Maxaltlyo, lyophilisat oral 5 et 10 mg, comparé à ceux qui ont reçu du placebo (39,8 % contre 30,4 %, p = 0,269).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le rizatriptan est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité moyenne du comprimé par voie orale est d'environ 40 à 45 %, et les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) sont atteintes en 1 à 1,5 heure environ (Tmax). L'administration par voie orale de comprimés avec un petit déjeuner riche en graisses n'a pas eu d'effet sur le niveau d'absorption du rizatriptan, mais l'absorption a été retardée d'environ une heure.

Alimentation : l'effet de l'alimentation sur l'absorption du rizatriptan lyophilisat oral n'a pas été étudié. Pour les comprimés de rizatriptan, le Tmax est retardé d'environ 1 heure quand les comprimés sont administrés après administration de nourriture. Un retard supérieur dans le délai d'absorption est possible quand le lyophilisat oral est administré après les repas (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le rizatriptan est peu lié (14 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 140 litres chez l'homme, et de 110 litres chez la femme.

Biotransformation :

Le métabolisme du rizatriptan se fait principalement par désamination oxydative par la monoamine oxydase-A (MAO-A) en un métabolite indole acide acétique, qui n'est pas pharmacologiquement actif. Le N-monodéméthyl-rizatriptan, un métabolite ayant une activité similaire à celle de la molécule mère au niveau des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$, est formé à un degré mineur mais ne contribue pas significativement à l'activité pharmacodynamique du rizatriptan. Les concentrations plasmatiques de N-monodéméthyl-rizatriptan atteignent 14 % environ de celles de la molécule mère, et le N-monodéméthyl-rizatriptan est éliminé à un taux similaire. D'autres métabolites mineurs incluent le N-oxyde, le composé 6-hydroxy, et le conjugué sulfate du métabolite 6-hydroxy. Aucun de ces métabolites mineurs n'est pharmacologiquement actif. Après administration orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, le rizatriptan représente environ 17 % de la radioactivité plasmatique circulante.

Élimination :

Après administration intraveineuse, l'aire sous la courbe (ASC) augmente proportionnellement chez les hommes et presque proportionnellement chez les femmes avec des doses allant de 10 à 60 µg/kg. Après administration orale, l'ASC augmente presque proportionnellement avec des doses allant de 2,5 mg à 10 mg. La demi-vie plasmatique du rizatriptan chez les hommes et les femmes est en moyenne de 2 à 3 heures. La clairance plasmatique du rizatriptan est en moyenne d'environ 1000 à 1500 ml/min chez l'homme et d'environ 900 à 1100 ml/min chez la femme ; environ 20 à 30 % de celle-ci est une clairance rénale. Après administration d'une dose orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, environ 80 % de la radioactivité est excrétée dans les urines, et environ 10 % de la dose est excrétée dans les fèces. Ceci indique que les métabolites sont excrétés principalement par les reins.

Environ 14 % d'une dose orale est excrétée dans les urines sous forme de rizatriptan inchangé, ce qui est cohérent avec un effet de premier passage, alors que 51 % est excrétée sous forme de métabolite indole acide acétique. Pas plus de 1 % est excrétée dans les urines sous forme de métabolite actif N-monodéméthyl. Aucune accumulation médicamenteuse ne survient dans le plasma d'un jour sur l'autre si le rizatriptan est administré selon le schéma posologique maximal.

Caractéristiques des patients :

- Patients ayant une crise de migraine : une crise de migraine n'affecte pas la pharmacocinétique du rizatriptan.
- Sexe : l'ASC du rizatriptan (10 mg par voie orale) a été de 25 % environ plus basse chez les hommes que chez les femmes, la Cmax a été de 11 % plus basse, et le Tmax est survenu environ au même moment. Cette différence pharmacocinétique apparente n'avait pas de signification clinique.
- Personnes âgées : les concentrations plasmatiques du rizatriptan observées chez les sujets âgés (de 65 à 77 ans) ont été similaires à celles observées chez des adultes jeunes.
- Population pédiatrique : une étude pharmacocinétique du rizatriptan (avec la présentation lyophilisat oral) a été conduite chez des patients migraineux âgés de 6 à 17 ans. Les expositions moyennes après l'administration d'une dose unique de 5 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant entre 20 et 39 kg ou 10 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant plus de 40 kg, ont été respectivement 15 % inférieures et 17 % supérieures comparées à celle observée après l'administration

d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan sous forme de lyophilisat oral chez l'adulte. La pertinence clinique de ces différences n'est pas établie.
- Insuffisance hépatique (score de Child-Pugh 5-6) : après administration orale chez des patients ayant une insuffisance hépatique due à une cirrhose alcoolique d'intensité légère, les concentrations plasmatiques du rizatriptan ont été similaires à celles observées chez des hommes et des femmes jeunes. Une augmentation significative de l'ASC (50 %) et de la Cmax (25 %) a été observée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7). La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez des patients ayant un score de Child-Pugh > 7 (insuffisance hépatique sévère).
- Insuffisance rénale : chez des patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 10 à 60 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan n'a pas été significativement différente de celle des sujets sains. Chez des patients hémodialysés (clairance de la créatinine < 10 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan a été supérieure d'environ 44 % à celle des patients ayant une fonction rénale normale. La concentration plasmatique maximale du rizatriptan chez des patients ayant une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré, a été similaire à celle des sujets sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et le développement, de pharmacologie de sécurité, de pharmacocinétique et du métabolisme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934793226 (1998, RCP rév 18.07.14) 12 cp à 5 mg.
3400934793684 (1998, RCP rév 18.07.14) 12 cp à 10 mg.
3400934793516 (1998, RCP rév 18.07.14) 6 cp à 10 mg.
Prix : 17,32 € (12 comprimés à 5 mg).
17,32 € (12 comprimés à 10 mg).
13,27 € (6 comprimés à 10 mg).
Boîte de 6 comprimés à 10 mg : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 17,32 € (12 comprimés à 5 mg), 17,32 € (12 comprimés à 10 mg). Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

MAXALTLYO ®

rizatriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 5 mg (rond, avec un triangle modifié sur une face, aromatisé à la menthe poivrée ; blanc à blanc crème) : Boîte de 2, sous plaquettes thermoformées, en sachet unitaire.
Lyophilisat oral à 10 mg (rond, avec un carré modifié sur une face, aromatisé à la menthe poivrée ; blanc à blanc crème) : Boîtes de 6 et de 12, sous plaquettes thermoformées, en sachet unitaire.

COMPOSITION

	p lyophilisat
Rizatriptan (DCI)	5 mg
ou	10 mg

(sous forme de benzoate : 7,265 mg/lyophilisat à 5 mg 14,53 mg/lyophilisat à 10 mg)
Excipients (communs) : gélatine, mannitol (E421), glycine, aspartam (E951), arôme menthe poivrée (huile de menthe poivrée, maltodextrine, dextrine).
Excipient à effet notoire : aspartam (E951) (1,88 mg/ lyophilisat oral à 5 mg ; 3,75 mg/lyophilisat oral à 10 mg).

DC INDICATIONS

Traitement de la phase céphalalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Maxaltlyo ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.
Adultes âgés de 18 ans et plus :
La dose recommandée est de 10 mg.
Répétition de la prise :
Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.
- En cas de récidive de la céphalée dans les 24 heures : si la céphalée réapparaît après soulagement de la crise initiale, une dose supplémentaire peut être prise. Les doses limites précisées ci-dessus doivent être respectées.
- En cas d'absence de réponse : lorsque la dose initiale est inefficace, l'efficacité d'une seconde dose pour le traitement de la même crise n'a pas été évaluée au cours d'essais contrôlés. Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise pour la même crise.

Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au traitement au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures.
Certains patients doivent recevoir une dose plus faible (5 mg) de Maxaltlyo, en particulier les groupes de patients suivants :
- Patients sous propranolol : l'administration de rizatriptan doit être espacée d'au moins 2 heures de celle du propranolol (cf Interactions).
- Patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.
- Patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.
Population pédiatrique :
Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) :
La sécurité et l'efficacité de Maxaltlyo chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.
Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
Personnes âgées :
La sécurité et l'efficacité du rizatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été systématiquement évaluées.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il n'est pas nécessaire de prendre Maxaltlyo avec du liquide.
Le lyophilisat oral est conditionné dans une plaquette thermoformée à l'intérieur d'un sachet en aluminium. Les patients doivent être informés de ne sortir le blister du sachet en aluminium que juste avant la prise. Le blister doit être alors ouvert avec des mains sèches et le lyophilisat oral doit être placé sur la langue afin qu'il se dissolve et qu'il soit avalé avec la salive.
Maxaltlyo est également disponible en comprimé.
Le lyophilisat oral peut être utilisé dans les situations où il n'y a pas de boisson disponible, ou pour éviter les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner la prise de comprimés avec du liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au rizatriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation au cours des deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement avec un IMAO (cf Interactions).
- Maxaltlyo est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ou insuffisance rénale sévère.
- Maxaltlyo est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, ou hypertension légère non contrôlée.
- Maladie coronarienne avérée, incluant cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde, ou ischémie silencieuse documentée), signes et symptômes de cardiopathie ischémique ou angor de Prinzmetal.
- Maladie vasculaire périphérique.
- Utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), ou d'autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$ (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Maxaltlyo ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels un diagnostic certain de migraine a été établi. Maxaltlyo ne doit pas être administré aux patients ayant une migraine basilaire ou hémiplégique.
Maxaltlyo ne doit pas être utilisé pour traiter des céphalées « atypiques », c'est-à-dire celles qui pourraient être associées à des pathologies potentiellement graves (par exemple AVC, rupture d'anévrisme) pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire pourrait être dangereuse.
Le rizatriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires et des explorations appropriées devront être réalisées.
Comme avec les autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$, le rizatriptan ne doit pas être administré, sans une évaluation préalable, aux patients chez lesquels une maladie cardiovasculaire asymptomatique est possible ou aux patients ayant un risque de maladie coronarienne (par exemple, les patients ayant une hypertension artérielle, les diabétiques, les fumeurs ou les utilisateurs de thérapies de substitution à base de nicotine, les hommes âgés de plus de 40 ans, les femmes ménopausées, les patients ayant un bloc de branche, et ceux ayant des antécédents familiaux importants de maladie coronarienne). Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_1$. Maxaltlyo ne doit pas être administré chez les patients ayant une maladie coronarienne avérée (cf Contre-indications).
Les agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$ ont été associés à des vasospasmes des artères coronaires. Dans de rares cas, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$, dont Maxaltlyo (cf Effets indésirables).
Ne pas associer d'autres agonistes $5\text{-}HT_{1B/1D}$ (par exemple le sumatriptan) à Maxaltlyo (cf Interactions).
Il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise de rizatriptan avant de prendre des médicaments du type de l'ergotamine (par exemple ergotamine, dihydroergotamine ou méthysergide). 24 heures au moins doivent s'écouler après la prise d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de prendre du rizatriptan. Bien que des effets vasospastiques additifs n'aient pas été observés lors d'une étude de pharmacologie clinique chez 16 sujets masculins volontaires sains recevant du rizatriptan par voie orale et de l'ergotamine par voie parentérale, de tels effets additifs sont théoriquement possibles (cf Contre-indications).
Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors d'un traitement associant triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs). Ces réactions peuvent être sévères. Si un traitement associant le rizatriptan et un ISRS/IRSN s'avère cliniquement nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).
La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans (agonistes $5\text{-}HT_{1B/1D}$) à des préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum).*
Des cas d'angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue ou du pharynx) peuvent être observés, comme avec les autres triptans, chez les patients traités par rizatriptan. En cas d'œdème de la langue ou du pharynx, le patient doit être mis sous surveillance médicale jusqu'à la disparition des symptômes. Le traitement doit être immédiatement arrêté et remplacé par un produit d'une autre classe thérapeutique.
Phénylcétonurie : les patients phénylcétonuriques doivent être informés que la phénylalanine peut être nocive. Maxaltlyo contient de l'aspartam (qui contient de la phénylalanine). Chaque lyophilisat oral de 5 mg contient 1,88 mg d'aspartam et chaque lyophilisat oral de 10 mg contient 3,75 mg d'aspartam.
La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré chez des patients prenant des substrats du CYP2D6 (cf Interactions).
Céphalée par abus médicamenteux (CAM) :
L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Ergotamine, dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$: en raison d'un effet additif, l'utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), ou d'autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$ (par exemple : sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) augmente le risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle. Cette association est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase : le rizatriptan est principalement métabolisé par la monoamine oxydase de sous-type A (MAO-A). Les concentrations plasmatiques de rizatriptan et de son métabolite actif, le N-monodesméthyl, ont été augmentées par l'administration concomitante d'un inhibiteur sélectif réversible de la monoamine oxydase-A. Des effets similaires ou plus importants sont attendus avec des inhibiteurs non sélectifs réversibles (par exemple linézolide) et irréversibles de la MAO. En raison du risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle, l'administration de Maxaltlyo à des patients prenant des IMAO est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Bêtabloquants : les concentrations plasmatiques de rizatriptan peuvent être augmentées par l'administration concomitante de propranolol. Cette augmentation est due le plus probablement à une interaction métabolique de premier passage entre les deux médicaments, car la MAO-A joue un rôle à la fois dans le métabolisme du rizatriptan et du propranolol. Cette interaction entraîne une augmentation moyenne des aires sous la courbe (ASC) et de la Cmax de 70 à 80 %. Chez les patients recevant du propranolol, il faut utiliser une dose de 5 mg de Maxaltlyo (cf Posologie/Mode d'administration).
  Dans une étude d'interaction médicamenteuse, le nadolol et le métoprolol n'ont pas modifié les concentrations plasmatiques du rizatriptan.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et syndrome sérotoninergique : des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et de triptans ont été décrits (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des études *in vitro* montrent que le rizatriptan inhibe le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Les données cliniques d'interaction ne sont pas disponibles. La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré à des patients prenant des substrats du CYP2D6.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
Les effets sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études chez l'animal n'ont fait apparaître que des effets minimes sur la fertilité à des concentrations plasmatiques excédant de loin les concentrations thérapeutiques (plus de 500 fois).
GROSSESSE :
La sécurité du rizatriptan n'a pas été établie en cas d'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effets délétères à des niveaux de doses excédant les niveaux de doses thérapeutiques en ce qui concerne le développement de l'embryon ou du fœtus, ou pendant la gestation, la mise bas et le développement postnatal.
Les données des études de reproduction et de développement chez l'animal n'étant pas toujours prédictives de l'effet chez l'homme, Maxaltlyo ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est vraiment nécessaire.
ALLAITEMENT :
Des études chez le rat indiquent qu'une quantité de rizatriptan très importante est excrétée dans le lait. Des diminutions du poids des petits, très faibles et transitoires, avant sevrage ont été observées uniquement à des niveaux d'exposition maternelle nettement supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme. Il n'existe pas de données chez l'Homme.
Par conséquent, la prudence est de rigueur en cas d'administration du rizatriptan à des femmes qui allaitent.
L'exposition du nourrisson doit être minimisée en évitant d'allaiter pendant 24 heures après le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La migraine ou le traitement par Maxaltlyo peut entraîner une somnolence chez certains patients. Des étourdissements ont également été rapportés chez certains patients recevant Maxaltlyo. Les patients doivent, par conséquent, apprécier leur aptitude à réaliser des tâches complexes lors des crises de migraine et après l'administration de Maxaltlyo.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Maxalt (en comprimé et lyophilisat) a été évalué chez plus de 8630 patients adultes au cours d'études cliniques contrôlées dont la durée pouvait atteindre un an. Les effets secondaires les plus fréquents dans les études cliniques ont été : étourdissements, somnolence, et asthénie/fatigue.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et/ou après mise sur le marché : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare ($\leqslant$ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie/réaction anaphylactoïde.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : insomnie.
- Peu fréquent : désorientation, nervosité.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : étourdissements, somnolence, paresthésies, céphalées, hypoesthésie, diminution de l'acuité mentale.
- Peu fréquent : ataxie, vertige, dysgueusie/sensation de mauvais goût, tremblement, syncope.
- Fréquence indéterminée : convulsions, syndrome sérotoninergique.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : vision trouble.

Affections cardiaques :
- Fréquent : palpitations.
- Peu fréquent : arythmie, anomalies de l'électrocardiogramme, tachycardie.
- Rare : accident vasculaire cérébral (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne), bradycardie.
- Fréquence indéterminée : ischémie myocardique ou infarctus du myocarde (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne).

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypertension artérielle, bouffées de chaleur.
- Fréquence indéterminée : ischémie vasculaire périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : gêne pharyngée.
- Peu fréquent : dyspnée.
- Rare : respiration sibilante.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausée, sécheresse de la bouche, vomissements, diarrhée, dyspepsie.
- Peu fréquent : soif.
- Fréquence indéterminée : colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : prurit, urticaire, angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue, du pharynx) [pour angio-œdème, cf aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi], rash, sueurs.
- Fréquence indéterminée : épidermolyse nécrosante toxique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : sensation de pesanteur localisée, douleur dans le cou, raideur.
- Peu fréquent : oppression localisée, faiblesse musculaire, douleur de la face, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fatigue, douleur abdominale ou thoracique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le rizatriptan à la dose de 40 mg (administré soit en une prise unique soit en deux prises avec un intervalle de 2 heures entre les prises) a été généralement bien toléré chez plus de 300 patients adultes ; les étourdissements et la somnolence ont été les événements indésirables les plus fréquents ayant une relation de cause à effet avec le médicament.
Dans une étude de pharmacologie clinique au cours de laquelle 12 sujets adultes ont reçu du rizatriptan à des doses cumulées de 80 mg (administrées sur une période de 4 heures), 2 sujets ont présenté une syncope et/ou une bradycardie.
Un sujet, une femme âgée de 29 ans, a présenté des vomissements, une bradycardie, et des étourdissements ayant commencé 3 heures après avoir reçu 80 mg de rizatriptan au total (administré sur une période de 2 heures). Un bloc auriculoventriculaire du 3^e^ degré, ayant répondu à l'atropine, a été observé une heure après l'apparition des autres symptômes. Le second sujet, un homme âgé de 25 ans, a présenté un étourdissement transitoire, une syncope, une incontinence, et une pause systolique de 5 secondes (au monitoring ECG) immédiatement après une ponction veineuse douloureuse. La ponction veineuse avait été effectuée 2 heures après que le sujet eut reçu un total de 80 mg de rizatriptan (administré sur une période de 4 heures).
De plus, d'après la pharmacologie du rizatriptan, une hypertension artérielle ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après surdosage. Une épuration gastro-intestinale (par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé) doit être envisagée lorsque l'on suspecte un surdosage à Maxaltlyo. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être poursuivie pendant au moins 12 heures, même si l'on n'observe pas de signes cliniques.
Les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques de rizatriptan sont inconnus.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments antimigraineux/agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine 5-HT$_1$ (code ATC : N02CC04).
Mécanisme d'action :
Agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine (5-HT$_{1B/1D}$).
Le rizatriptan se lie sélectivement avec une grande affinité aux récepteurs 5-HT$_{1B}$ et 5-HT$_{1D}$ et a peu ou pas d'effet ni d'activité pharmacologique sur les récepteurs 5-HT$_2$, 5-HT$_3$, sur les récepteurs alpha-1, alpha-2 ou bêta-adrénergiques, sur les récepteurs D$_1$ et D$_2$ dopaminergiques, histaminergiques H$_1$, muscariniques ou benzodiazépiniques.
L'activité thérapeutique du rizatriptan sur la migraine peut être attribuée à ses effets agonistes au niveau des récepteurs 5-HT$_{1B}$ et 5-HT$_{1D}$ des vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux dont on suppose qu'ils se dilatent lors d'une crise de migraine et sur les voies nerveuses sensitives trigéminées les innervant. L'activation de ces récepteurs 5-HT$_{1B}$ et 5-HT$_{1D}$ peut entraîner la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens responsables de la douleur et l'inhibition de la libération de neuropeptides ; cette inhibition entraîne une diminution de l'inflammation dans les tissus sensibles et de la transmission du signal de la douleur au niveau central par la voie trigéminée.
Effets pharmacodynamiques :
Adultes :
L'efficacité de Maxaltlyo dans le traitement des crises de migraine a été établie dans deux études multicentriques, randomisées, contrôlées contre placebo dont le plan était similaire à celui des études réalisées avec les comprimés de Maxalt.
Dans une étude (n = 311), 2 heures après la prise, le pourcentage de patients soulagés dans le groupe de patients traités par Maxaltlyo a été approximativement de 66 % pour le rizatriptan 5 mg et 10 mg, comparé à 47 % dans le groupe de patients sous placebo.
Dans une étude plus large (n = 547), 2 heures après la prise, le pourcentage de patients soulagés a été de 59 %, dans le groupe de patients traités par Maxaltlyo dosé à 5 mg, et de 74 % dans le groupe de patients traités par Maxaltlyo dosé à 10 mg, comparé à 28 % dans le groupe placebo. Maxaltlyo a soulagé également l'incapacité fonctionnelle, les nausées, la photophobie et la phonophobie associées aux crises de migraine. Un effet significatif sur le soulagement de la douleur a été observé dès 30 minutes après la prise dans une des deux études cliniques à la dose de 10 mg (cf Pharmacocinétique).
Sur la base d'études réalisées avec le comprimé, le rizatriptan reste efficace dans les crises de migraine survenant pendant la période des règles, c'est-à-dire 3 jours avant ou après le début des règles.
Population pédiatrique :
Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :
L'efficacité de Maxaltlyo, lyophilisat oral chez des patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, *versus* placebo en groupes parallèles, (n = 570). La population de patients devait avoir des antécédents de non-réponse au traitement par AINS ou paracétamol. Les patients ayant des céphalées qualifiées de migraines recevaient initialement le placebo ou le rizatriptan dans les 30 minutes suivant l'apparition des symptômes. Les patients inclus dans le bras placebo qui après 15 minutes n'avaient pas répondu étaient alors traités par du placebo ou du rizatriptan pour une crise de migraine. En utilisant une posologie basée sur le poids, les patients de 20 kg à < 40 kg recevaient une dose de 5 mg de rizatriptan, et ceux de plus de 40 kg recevaient une dose de 10 mg de rizatriptan.
Dans cette étude portant sur une population enrichie, une différence de 9 % entre le traitement actif et le placebo a été observée sur le critère principal d'efficacité, de disparition de la douleur (diminution de la douleur de modérée ou sévère à aucune douleur) 2 heures après le traitement (31 % sous rizatriptan contre 22 % sous placebo [p = 0,025]). Aucune différence significative n'a été trouvée sur le critère secondaire d'efficacité, soulagement de la douleur (diminution de la douleur modérée ou sévère en douleur légère ou aucune douleur).
Enfants (âgés de 6 à 11 ans) :
L'efficacité de Maxaltlyo, lyophilisat oral a également été évaluée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans, dans le même essai clinique en phase aiguë, contrôlé contre placebo (n = 200). Le pourcentage de patients n'ayant plus de douleurs 2 heures après le traitement n'a pas été significativement différent chez les patients qui ont reçu Maxaltlyo, lyophilisat oral à 5 et 10 mg, comparé à ceux qui ont reçu du placebo (39,8 % contre 30,4 %, p = 0,269).
Maxaltlyo permet aux patients migraineux de traiter les crises de migraine sans l'absorption de liquides. Ceci permet aux patients de prendre le traitement plus tôt, par exemple quand les liquides ne sont pas disponibles, et pour éviter une éventuelle aggravation des symptômes gastro-intestinaux en avalant les liquides.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le rizatriptan est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité moyenne du lyophilisat oral est d'environ 40-45 %, et les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) sont atteintes en 1,58 heure environ (Tmax). La concentration plasmatique maximale après administration de rizatriptan sous forme de lyophilisat oral est retardée de 30-60 minutes par rapport au comprimé.
Alimentation : L'effet de l'alimentation sur l'absorption du rizatriptan lyophilisat oral n'a pas été étudié. Pour les comprimés de rizatriptan, le Tmax est retardé d'environ 1 heure quand les comprimés sont administrés après administration de nourriture. Un retard supérieur dans le délai d'absorption est possible quand le lyophilisat oral est administré après les repas.
Distribution :
Le rizatriptan est peu lié (14 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 140 litres chez l'homme, et de 110 litres chez la femme.
Biotransformation :
Le métabolisme du rizatriptan se fait principalement par désamination oxydative par la monoamine oxydase-A (MAO-A) en un métabolite indole acide acétique, qui n'est pas pharmacologiquement actif. Le N-monodesméthyl-rizatriptan, un métabolite ayant une activité similaire à celle de la molécule mère au niveau des récepteurs 5-HT$_{1B/1D}$, est formé à un degré mineur mais ne contribue pas significativement à l'activité pharmacodynamique du rizatriptan. Les concentrations plasmatiques de N-monodesméthyl-rizatriptan atteignent 14 % environ de celles de la molécule mère, et le N-monodesméthyl-rizatriptan est éliminé à un taux similaire. D'autres métabolites mineurs incluent le N-oxyde, le composé 6-hydroxy, et le conjugué sulfate du métabolite 6-hydroxy. Aucun de ces métabolites mineurs n'est pharmacologiquement actif.
Après administration orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, le rizatriptan représente environ 17 % de la radioactivité plasmatique circulante.
Élimination :
Après administration intraveineuse, l'aire sous la courbe (ASC) augmente proportionnellement chez les hommes et presque proportionnellement chez les femmes avec des doses allant de 10 à 60 µg/kg. Après administration orale, l'ASC augmente presque proportionnellement avec des doses allant de 2,5 mg à 10 mg. La demi-vie plasmatique du rizatriptan chez les hommes et les femmes est en moyenne de 2 à 3 heures. La clairance plasmatique du rizatriptan est en moyenne d'environ 1000 à 1500 ml/min chez l'homme et d'environ 900 à 1100 ml/min chez la femme ; environ 20 à 30 % de celle-ci est une clairance rénale. Après administration d'une dose orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, environ 80 % de la radioactivité est excrétée dans les urines, et environ 10 % de la dose est excrétée dans les fèces. Ceci indique que les métabolites sont excrétés principalement par les reins.
Environ 14 % d'une dose orale est excrétée dans les urines sous forme de rizatriptan inchangé, ce qui est cohérent avec un effet de premier passage, alors que 51 % est excrétée sous forme de métabolite indole acide acétique. Pas plus de 1 % est excrétée dans les urines sous forme de métabolite actif N-monodesméthyl.
Aucune accumulation médicamenteuse ne survient dans le plasma d'un jour sur l'autre si le rizatriptan est administré selon le schéma posologique maximal.
Caractéristiques des patients :
Les données suivantes sont basées sur des études avec la formulation orale en comprimé.
- Patients ayant une crise de migraine : une crise de migraine n'affecte pas la pharmacocinétique du rizatriptan.
- Sexe : l'ASC du rizatriptan (10 mg par voie orale) a été de 25 % environ plus basse chez les hommes que chez les femmes, la Cmax a été de 11 % plus basse, et le Tmax est survenu environ au même moment. Cette différence pharmacocinétique apparente n'avait pas de signification clinique.
- Personnes âgées : les concentrations plasmatiques du rizatriptan observées chez les sujets âgés (de 65 à 77 ans) ont été similaires à celles observées chez des adultes jeunes.
- Population pédiatrique : une étude pharmacocinétique du rizatriptan (avec la présentation lyophilisat oral) a été conduite chez des patients migraineux âgés de 6 à 17 ans. Les expositions moyennes après l'administration d'une dose unique de 5 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant entre 20 et 39 kg ou 10 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant plus de 40 kg, ont été respectivement 15 % inférieures et 17 % supérieures comparées à celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan sous forme de lyophilisat oral chez l'adulte. La pertinence clinique de ces différences n'est pas établie.
- Insuffisance hépatique (score de Child-Pugh 5-6) : après administration orale chez des patients ayant une insuffisance hépatique due à une cirrhose alcoolique d'intensité légère, les concentrations plasmatiques du rizatriptan ont été similaires à celles observées chez des hommes et des femmes jeunes. Une augmentation significative de l'ASC (50 %) et de la Cmax (25 %) a été observée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7). La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez des patients ayant un score de Child-Pugh > 7 (insuffisance hépatique sévère).
- Insuffisance rénale : chez des patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 10 à 60 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan n'a pas été significativement différente de celle des sujets sains. Chez des patients hémodialysés (clairance de la créatinine < 10 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan a été supérieure d'environ 44 % à celle des patients ayant une fonction rénale normale. La concentration plasmatique maximale du rizatriptan chez des patients ayant une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré, a été similaire à celle des sujets sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et le développement, de pharmacologie de sécurité, de pharmacocinétique et du métabolisme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934793745 (1998, RCP rév 18.07.14) 2 lyoph 5 mg.
3400934794346 (1998, RCP rév 18.07.14) 6 lyoph 10 mg.
3400934794407 (1998, RCP rév 18.07.14) 12 lyoph 10 mg.

Prix : 4,17 € (2 lyophilisats à 5 mg).
8,41 € (6 lyophilisats à 10 mg).
17,32 € (12 lyophilisats à 10 mg).
Boîte de 2 lyophilisats à 5 mg : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,41 € (6 lyophilisats à 10 mg), 17,32 € (12 lyophilisats à 10 mg). Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

MAXIDEX ®
dexaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,1 % : Flacon compte-gouttes de 3 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Dexaméthasone (DCI) .... 3 mg
Excipients : hydrogénophosphate de sodium anhydre, polysorbate 80, édétate de sodium, chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, méthylhydroxypropylcellulose, acide citrique, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

- Uvéites.
- Sclérites.
- Épisclérites.
- Conjonctivites allergiques.
- Kératites interstitielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
Agiter le flacon avant l'emploi.
1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur toutes les heures en début de traitement dans les affections aiguës sévères ; 3 à 6 fois par jour dans les autres cas pendant 7 jours en moyenne.
Un traitement plus long peut être prescrit, sous surveillance ophtalmique stricte.
Population pédiatrique :
Ce produit ne doit pas être utilisé chez le nourrisson.
MODE D'ADMINISTRATION :
En instillation oculaire.
Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
En cas d'utilisation de plusieurs produits topiques ophtalmiques, les administrations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Kératites dues à herpès simplex.
- Maladies fongiques des structures oculaires.
- Infections mycobactériennes oculaires ou infections oculaires parasitaires non traitées.
- Infection de la cornée ou de la conjonctive due au virus de la vaccine, de la varicelle, ou à d'autres virus.
- Infections bactériennes aiguës non traitées.
- Antécédents glaucomateux personnels ou familiaux.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation prolongée de corticoïdes ophtalmiques topiques peut provoquer une hypertension oculaire et/ou un glaucome, avec des lésions du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et des anomalies du champ visuel, et la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. Chez les patients recevant un traitement prolongé par des corticoïdes topiques ophtalmiques, la pression intraoculaire doit être contrôlée régulièrement et fréquemment. Ceci est particulièrement important chez l'enfant car le risque d'hypertension intraoculaire induite par des corticoïdes est plus important et apparaît plus précocement que chez l'adulte.
Le risque d'hypertension oculaire et/ou de formation d'une cataracte induite par la prise de corticoïdes est accru chez les patients prédisposés (ex : les sujets diabétiques).
Les corticoïdes topiques ophtalmiques peuvent ralentir la cicatrisation de la cornée. Les AINS topiques sont également susceptibles de ralentir ou de retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS et de stéroïdes topiques peut potentialiser les problèmes de cicatrisation.
Dans les pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclérotique, des perforations ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes topiques.
Des instillations répétées et/ou de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du principe actif.
Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.
Les corticoïdes peuvent diminuer la résistance aux infections bactériennes, virales, fongiques ou parasi-

taires, contribuer à leur apparition, et masquer les signes cliniques d'une infection.
Une surinfection fongique doit être envisagée chez les patients présentant une ulcération persistante de la cornée. En cas d'infection fongique avérée, la corticothérapie doit être interrompue.
Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une inflammation oculaire. Maxidex contient du chlorure de benzalkonium qui peut provoquer une irritation des yeux et peut teinter les lentilles de contact souples. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Cependant, si le professionnel de santé considère que le port de lentilles de contact est approprié, les patients doivent être informés d'enlever les lentilles de contact avant l'application de Maxidex et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le collyre ne doit pas être employé en injection péri- ou intraoculaire.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
Troubles visuels :
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone, ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la dexaméthasone chez la femme enceinte. L'utilisation prolongée ou répétée de corticoïdes pendant la grossesse a été associée à un risque accru de retard de croissance intra-utérine. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticoïdes pendant leur grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler tout signe d'hypoadrénalisme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Maxidex collyre n'est pas recommandé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de la dexaméthasone sur la fertilité. Il y a peu de données cliniques évaluant l'effet de la dexaméthasone sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Maxidex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Néanmoins, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir et affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant après instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Dans les essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent a été la gêne oculaire.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'essais cliniques ou pendant le suivi post-commercialisation de Maxidex. Ils sont présentés selon la convention suivante en matière de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Dysgueusie
Fréquence indéterminée	Vertiges, céphalées
Affections oculaires	
Fréquent	Gêne oculaire
Peu fréquent	Kératite, conjonctivite, sécheresse oculaire, coloration de la cornée, photophobie, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), prurit oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, larmoiement accru, sensation anormale dans l'œil, formation de croûtes sur le bord des paupières, irritation oculaire, hyperémie oculaire
Fréquence indéterminée	Glaucome, kératite ulcéreuse, augmentation de la pression intraoculaire, diminution de l'acuité visuelle, érosion de la cornée, ptosis de la paupière, douleur oculaire, mydriase

Description des effets indésirables sélectionnés :
L'utilisation prolongée de corticoïdes ophtalmiques topiques peut provoquer une augmentation de la pression oculaire et/ou un glaucome, avec lésion du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle, une altération du champ visuel, la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure et un retard à la cicatrisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison de la présence de corticoïde, dans des pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère, il existe un risque plus élevé de perforation, en particulier après des traitements de longue durée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le développement d'infection secondaire a été signalé après l'utilisation des associations contenant des corticoïdes et des antibiotiques. Les infections fongiques de la cornée sont particulièrement enclines à se développer avec des traitements aux corticoïdes de longue durée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun effet toxique n'est attendu après un surdosage topique oculaire du produit ou dans l'éventualité d'une ingestion accidentelle du contenu du flacon.
Un surdosage topique oculaire de Maxidex peut être rincé avec de l'eau tiède.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, corticoïdes, non associés (code ATC : S01BA01).
La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture du flacon : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930652473 (1992, RCP rév 04.08.17).
Prix : 1,02 € (flacon de 3 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

MAXIDROL ® collyre
dexaméthasone, néomycine, polymyxine B

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre : Flacon compte-gouttes de 3 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Dexaméthasone	3 mg
Néomycine sulfate	10 500 UI
Polymyxine B sulfate	18 000 UI

Excipients : méthylhydroxypropylcellulose, chlorure de sodium, polysorbate 20 (Tween 20), acide chlorhydrique dilué (ajustement du pH) et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS
Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique ;
- des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur :
- Toutes les heures en début de traitement dans les affections aiguës sévères, 3 à 6 fois par jour dans les autres cas pendant 7 jours en moyenne.
- Un traitement plus long peut être prescrit sous surveillance ophtalmique stricte.

Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale.
En instillation oculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Kératites dues à Herpes simplex.
- Vaccine, varicelle, et autres infections virales de la cornée ou de la conjonctive.
- Maladies fongiques des structures oculaires ou infections oculaires parasitaires non traitées.
- Infections oculaires mycobactériennes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Utilisation par voie ophtalmique uniquement.
Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.
Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon est lâche, il doit être retiré avant d'utiliser le produit.
Une sensibilité aux aminosides comme la néomycine, administrés par voie topique, peut survenir chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier, allant d'effets locaux jusqu'à des réactions généralisées, telles que érythème, démangeaisons, urticaire, rash cutané, anaphylaxie, réactions anaphylactiques, ou réactions bulleuses. Si une hypersensibilité se développe pendant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être interrompu.
De plus, l'utilisation topique de néomycine peut provoquer une sensibilisation cutanée.
Une hypersensibilité croisée à d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que les patients devenus sensibles à la néomycine topique puissent également être sensibles à d'autres aminosides topiques et/ou systémiques doit être envisagée.
Des effets indésirables graves, y compris de neurotoxicité, d'ototoxicité et de néphrotoxicité sont survenus chez des patients recevant de la néomycine par voie systémique ou appliquée par voie topique sur des plaies ouvertes ou sur une peau endommagée. Des réactions néphrotoxiques et neurotoxiques sont également survenues avec de la polymyxine B par voie systémique. Bien que ces effets n'ont pas été rapportés après une utilisation topique oculaire de ce produit, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'aminosides systémiques ou d'un traitement par polymyxine B.
Un usage prolongé de corticoïdes ophtalmiques peut entraîner une hypertension oculaire et/ou un glaucome avec lésion du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et une altération du champ visuel, et la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. Chez les patients recevant un traitement prolongé par corticoïdes ophtalmiques, la pression intraoculaire devra être vérifiée régulièrement et fréquemment. Ceci est particulièrement important chez les enfants, puisque le risque d'hypertension oculaire induite par les corticoïdes peut être supérieur chez l'enfant et peut se produire plus tôt que chez les adultes.
Le risque d'augmentation cortico-induite de la pression intra-oculaire et/ou de la formation d'une cataracte est majoré chez les patients prédisposés (par exemple, chez les diabétiques).
Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.
Les corticoïdes peuvent diminuer la résistance aux infections bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales, contribuer à leur apparition, et masquer les signes cliniques d'une infection.
L'éventualité d'une infection fongique doit être envisagée chez des patients présentant une ulcération cornéenne persistante. En cas d'infection fongique, le traitement aux corticoïdes doit être interrompu.
Comme avec d'autres agents anti-infectieux, l'utilisation prolongée d'antibiotiques tels que la néomycine et la polymyxine peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, dont les champignons. En cas de surinfection, cesser l'utilisation et mettre en place un traitement de remplacement.
Troubles visuels :
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Les corticoïdes topiques ophtalmiques peuvent ralentir la cicatrisation des plaies cornéennes. Les AINS topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la guérison. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation (cf Interactions).
Dans les pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère, des perforations ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes topiques.
Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une inflammation ou d'une infection oculaire. Maxidrol collyre contient du chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation oculaire et qui est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Cependant, si le professionnel de santé considère l'utilisation des lentilles de contact approprié, les patients doivent être informés d'enlever les lentilles de contact avant l'application de Maxidrol collyre et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
Population pédiatrique :
L'usage de ce médicament doit être évité chez le nourrisson.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite avec Madrixol collyre.
Si un autre collyre ou une pommade ophtalmique est utilisé, il est recommandé d'attendre au moins 5 minutes entre chaque médicament. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.
L'utilisation concomitante de corticoïdes topiques et d'AINS topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation cornéenne.
Chez les patients traités par du ritonavir, les concentrations plasmatiques de dexaméthasone peuvent être augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone, ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticoïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticoïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a peu ou pas de données suffisantes sur l'utilisation de la dexaméthasone, du sulfate de néomycine ou du sulfate de polymyxine B chez la femme enceinte.
Les antibiotiques aminosides, tels que la néomycine, traversent le placenta après administration intraveineuse chez la femme enceinte. L'exposition systémique non-clinique et clinique aux aminosides a montré qu'ils induisaient une ototoxicité et une néphrotoxicité. À dose faible administrée par cette voie topique, il n'est pas attendu d'otoxicité ou de néphrotoxicité par la néomycine dues à l'exposition *in utero.* Dans un modèle de rat avec administration orale de néomycine jusqu'à 25 mg/kg jusqu'à deux fois par jour, aucune toxicité maternelle, fœtotoxicité ou tératogénicité n'a été observée. L'utilisation prolongée ou répétée de corticoïdes durant la grossesse a été associée avec un risque augmenté de retard de croissance intra-utérine. Les nouveau-nés de mères ayant reçu des doses substantielles de corticoïdes durant la grossesse doivent être attentivement surveillés pour des signes d'hypoadrénalisme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction après une administration systémique et oculaire de dexaméthasone (cf Sécurité préclinique). Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité de la polymyxine B chez les femelles gestantes.
Maxidrol collyre n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
On ignore si la dexaméthasone, le sulfate de néomycine ou le sulfate de polymyxine B sont excrétés dans le lait maternel à la suite d'une administration topique oculaire. Les aminosides sont excrétés dans le lait maternel humain après une administration systémique. Il n'y a pas de données disponibles sur le passage de la dexaméthasone et de la polymyxine B dans le lait maternel. Cependant, il est probable que les concentrations de dexaméthasone, de néomycine et de polymyxine B ne soient pas détectables dans le lait maternel et ne soient pas capables de produire des effets

cliniques chez le nouveau-né après un usage approprié de ce produit topique chez la mère.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant les effets de la néomycine et de la polymyxine B sur la fertilité masculine ou féminine. Il existe des données cliniques limitées sur l'évaluation de l'effet de la dexaméthasone sur la fertilité masculine ou féminine. La dexaméthasone n'a pas induit d'effet indésirable sur la fertilité chez un modèle de rat gonadotrophine chorionique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Maxidrol collyre a un effet nul ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Cependant, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste tabulée des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant les essais cliniques avec Maxidrol, collyre et sont classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (⩾ 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Termes préférés MedDRA (v.18.0)
Affections oculaires	Peu fréquent : kératite, augmentation de la pression intraoculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire

Liste tabulée des effets indésirables rapportés après commercialisation :

Des effets indésirables additionnels ont été identifiés à partir de la surveillance post-commercialisation et sont listés dans le tableau suivant. Les fréquences ne peuvent être estimées à partir des données disponibles. Dans chaque classe système organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Termes préférés MedDRA (v.18.0)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Maux de tête
Affections oculaires	Kératite ulcérative, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), photophobie, mydriase, ptosis de la paupière, douleur oculaire, gonflement des yeux, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperémie oculaire, larmoiement
Affections cutanées et sous-cutanées	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Un surdosage oculaire de Maxidrol collyre peut être rincé avec de l'eau tiède.
En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique additionnel n'est attendu lors d'un surdosage oculaire aigu avec ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu du flacon.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association corticoïde/anti-infectieux par voie locale (code ATC : S01CA01).
La dexaméthasone base est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La polymyxine est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.

Mécanisme d'action :

Dexaméthasone :

Le mécanisme exact de l'action anti-inflammatoire de la dexaméthasone n'est pas connu. Elle inhibe les cytokines inflammatoires et produit des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

Polymyxine B :

Lipopeptide cyclique qui pénètre la barrière cellulaire des bacilles à Gram – pour déstabiliser la membrane cytoplasmique. La polymyxine B est généralement moins active contre les bactéries à Gram +.

Néomycine :

Antibiotique aminoside qui exerce principalement son effet sur les cellules bactériennes en inhibant l'assemblage et la synthèse des polypeptides au niveau du ribosome.

Mécanisme de résistance :

La résistance des bactéries à la polymyxine B est d'origine chromosomique et est peu fréquente. Une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique semble jouer un rôle dans cette résistance.
La résistance à la néomycine s'effectue par plusieurs mécanismes différents incluant (1) des altérations de la sous-unité ribosomale dans la bactérie cellulaire ; (2) une interférence avec le transport de la néomycine dans la cellule, et (3) une inactivation par un ensemble d'enzymes d'adénylation, de phosphorylation et d'acétylation. L'information génétique pour la production d'enzymes inactivantes peut être portée sur le chromosome bactérien ou sur des plasmides.

Spectre d'activité antibactérienne :

Polymyxine B :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia* (0 - 30 %).

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.*
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

Néomycine :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus méti-S.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter,* essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50 - 75 %), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter* (20 - 25 %), *Citrobacter freundii* , *Citrobacter koseri* (?), *Enterobacter aerogenes* (10 - 20 %), *Enterobacter cloacae* (15 - 25 %), *Escherichia coli* (25 - 35 %), *Haemophilus influenzae* (10 - 15 %), *Klebsiella* (10 - 20 %), *Morganella morganii* (20 - 50 %), *Proteus mirabilis* (?), *Proteus vulgaris* (?), *Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

Données pharmacodynamiques :

La dexaméthasone est l'un des plus puissants corticostéroïdes ayant une puissance anti-inflammatoire relative meilleure que la prednisolone ou l'hydrocortisone.
Rapport PK/PD : Un rapport pharmacodynamie/pharmacocinétique après une administration oculaire topique n'a pas été établi.

Études cliniques :

Il n'y a pas eu d'études cliniques récemment conduites avec Maxidrol, collyre.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Maxidrol, collyre n'ont pas été étudiées chez les enfants. Pour les informations concernant la posologie, les précautions et les avertissements pour les sujets pédiatriques, voir Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi, respectivement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Dexaméthasone : Après l'instillation topique dans le sac conjonctival, les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone sont absorbés dans l'humeur aqueuse et une absorption systémique peut se produire. Cependant, étant donné que le dosage de corticostéroïdes ophtalmiques topiques est inférieur à celui des médicaments administrés par voie systémique, il n'y a aucune preuve clinique d'absorption systémique. La biodisponibilité orale de la dexaméthasone variait de 70 à 80 % chez les patients et sujets normaux.
Néomycine : Des études chez le lapin suggèrent que la néomycine est lentement absorbée dans l'humeur aqueuse après administration topique. L'absorption augmente si la cornée est abrasée. L'absorption orale de la néomycine était faible avec une moyenne de 2,5 %.
Polymyxine B : Il est suggéré que la polymyxine B n'est pas absorbée du sac conjonctival. La polymyxine B administrée par voie systémique ne se distribue pas dans l'humeur aqueuse de l'œil, même en présence d'une inflammation. L'absorption systémique était indétectable après administration oculaire. La polymyxine B n'est pas absorbée par voie orale et est généralement administrée par voie topique ou intraveineuse.

Distribution :

Dexaméthasone : Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration intraveineuse de dexaméthasone était de 0,58 L/kg. *In vitro*, aucun changement dans la liaison aux protéines plasmatiques humaines n'a été observé avec des concentrations de dexaméthasone de 0,04 à 4 µg/mL, avec une liaison moyenne aux protéines plasmatiques de 77,4 %.
Néomycine : Le volume de distribution de la néomycine est de 0,25 L/kg avec une faible liaison aux protéines plasmatiques de 20 %.
Polymyxine B : La polymyxine B a un faible volume de distribution (0,07 - 0,2 L/kg) chez les patients sévèrement atteints. La polymyxine B est modérément liée aux protéines plasmatiques chez les sujets normaux (56 %) ; toutefois, ce pourcentage augmente jusqu'à 90 % chez les patients sévèrement atteints ; où la protéine plasmatique à laquelle se lie la polymyxine B, α1-glycoprotéine, peut augmenter jusqu'à cinq fois dans le sérum sanguin en raison du stress.

Biotransformation :

Dexaméthasone : Après administration orale, 60 % de la dose est récupérée sous forme de 6β-hydroxydexaméthasone et 5-10 % est récupérée en tant que métabolite supplémentaire, la 6β-hydroxy-20-dihydrodexaméthasone.
Néomycine : un métabolisme négligeable se produit avec la néomycine.
Polymyxine B : non connue.

Élimination :

Dexaméthasone : Après administration intraveineuse, la clairance systémique était de 0,125 L/h/kg. La demi-vie a été signalée de 3-4 heures mais s'est avérée être légèrement plus longue chez les mâles. Cette différence observée n'a pas été attribuée à des changements dans la clairance systémique mais à des différences dans le volume de distribution et le poids corporel. Après administration systémique, 2,6 % du médicament de départ a été récupéré inchangé dans l'urine.
Néomycine : La néomycine absorbée par voie systémique est principalement excrétée de manière inchangée dans les selles (97 %) et l'urine (1 %).
Polymyxine B : La clairance totale de la polymyxine B est de 0,27-0,81 mL/min/kg chez les patients sévèrement atteints (par exemple lors de septicémie), avec moins de 1 % d'une dose intraveineuse récupérée dans l'urine comme médicament inchangé, suggérant une voie d'élimination non rénale, et produit une longue demi-vie dans le plasma. La polymyxine B ne semble pas être un substrat ou un inhibiteur des principaux cytochromes P450.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme par exposition topique à la dexaméthasone, la néomycine ou la polymyxine B sur la base d'études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de carcinogénicité. Dans les études non cliniques de reproduction et de développement avec la dexaméthasone, des effets n'ont été observés qu'avec des expositions considérées comme suffisamment supérieures à la dose oculaire humaine maximale, indiquant peu de pertinence par rapport à l'utilisation clinique de courte durée et à faible dose de ce traitement.
Il existe peu ou pas de données disponibles concernant la sécurité de la néomycine et de la polymyxine B dans les études non cliniques de reproduction et de développement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas réfrigérer.
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930652534 (1976/95, RCP rév 07.08.17).
Prix : 1,69 € (flacon 3 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

MAXIDROL ®
pommade ophtalmique

dexaméthasone, néomycine, polymyxine B

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade ophtalmique : Tube de 3,5 g.

COMPOSITION	*p tube*
Dexaméthasone (DCI)	3,5 mg
Néomycine (DCI) sulfate	12 250 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	21 000 UI

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), lanoline (graisse de laine), vaseline.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), lanoline (graisse de laine).

DC INDICATIONS

Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes :

- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique ;
- des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 à 2 applications par jour.
Appliquer une quantité équivalente à un grain de blé de pommade dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil malade, ou des yeux malades, et éventuellement sur le bord de la paupière.
Pour ce faire, tirer la paupière vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer la pommade entre la paupière et le globe oculaire.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.
En application oculaire.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'extrémité du tube.
Reboucher le tube de pommade après utilisation.
Durée du traitement : en moyenne 7 jours.
Un traitement plus long peut être prescrit sous surveillance ophtalmologique stricte.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Kératite dues à Herpes simplex.
- Vaccine, varicelle, et autres infections virales de la cornée ou de la conjonctive.
- Maladies fongiques des structures oculaires, ou infections oculaires parasitaires non traitées.
- Infections oculaires mycobactériennes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Utilisation par voie ophtalmique uniquement
Ne pas avaler.
Une sensibilité aux aminosides comme la néomycine, administrés par voie topique, peut survenir chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier, allant d'effets locaux jusqu'à des réactions généralisées, telles que érythème, démangeaisons, urticaire, rash cutané, anaphylaxie, réactions anaphylactiques, ou réactions bulleuses. Si une hypersensibilité se développe pendant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être interrompu.
De plus, l'utilisation topique de néomycine peut provoquer une sensibilisation cutanée.
Une hypersensibilité croisée à d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que les patients devenus sensibles à la néomycine topique puissent également

être sensibles à d'autres aminosides topiques et/ou systémiques doit être envisagée.
Des effets indésirables graves, y compris de neurotoxicité, d'ototoxicité et de néphrotoxicité sont survenus chez des patients recevant de la néomycine par voie systémique ou appliquée par voie topique sur des plaies ouvertes ou sur une peau endommagée. Des réactions néphrotoxiques et neurotoxiques sont également survenues avec de la polymyxine B par voie systémique.
Bien que ces effets n'aient pas été rapportés après une utilisation topique oculaire de ce produit, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'aminosides systémiques ou d'un traitement par polymyxine B.
Un usage prolongé de corticoïdes ophtalmiques peut entraîner une hypertension oculaire et/ou un glaucome avec lésion du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et une altération du champ visuel, et la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. Chez les patients recevant un traitement prolongé par corticoïdes ophtalmiques, la pression intraoculaire devra être vérifiée régulièrement et fréquemment. Ceci est particulièrement important chez les enfants, puisque le risque d'hypertension oculaire induite par les corticoïdes peut être supérieur chez l'enfant et peut se produire plus tôt que chez les adultes.
Le risque d'élévation de la pression intra-oculaire induite par les corticoïdes et/ou la formation de la cataracte est augmenté chez des patients prédisposés (patients diabétiques par exemple).
Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.
Les corticoïdes peuvent diminuer la résistance aux infections bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales, contribuer à leur apparition, et masquer les signes cliniques d'une infection.
L'éventualité d'une infection fongique doit être envisagée chez les patients présentant une ulcération cornéenne persistante. En cas d'infection fongique, le traitement aux corticoïdes doit être interrompu.
Comme avec d'autres agents anti-infectieux, l'utilisation prolongée d'antibiotiques tels que la néomycine et la polymyxine peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, dont les champignons. En cas de surinfection, cesser l'utilisation et mettre en place un traitement de remplacement.

Troubles visuels :
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Les corticoïdes ophtalmiques topiques peuvent ralentir la cicatrisation de la cornée. Les AINS topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la guérison. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes lors de la guérison (cf Interactions).
Dans les pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère, des perforations ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes topiques.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), telles qu'une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
Ce médicament contient de la lanoline et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Le port de lentilles doit être évité durant le traitement en raison du risque d'adsorption du corticoïde (la dexaméthasone). Par ailleurs, en cas d'inflammation/d'infection de l'œil, le port de lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Population pédiatrique :
L'usage de ce médicament doit être évité chez le nourrisson.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Si une autre pommade ophtalmique ou un collyre est utilisé, il est recommandé d'attendre au moins 5 minutes entre chaque médicament. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.
L'utilisation concomitante de corticoïdes topiques et d'AINS topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation de la cornée.
Chez les patients traités par du ritonavir, les concentrations plasmatiques de dexaméthasone peuvent être augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone, ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticoïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticoïdes.
Bien que la quantité de dexaméthasone passant dans la circulation systémique soit faible après application oculaire, il convient de tenir compte des interactions observées avec la dexaméthasone par voie générale.

Associations déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes.
  Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.
  Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif.
  Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
  Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.
  Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).
  Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement.
  Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.
  Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.
  Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Praziquantel : diminution possible des concentrations plasmatiques de praziquantel.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
  Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à une forme collyre, le passage systémique à partir d'une forme pommade est vraisemblablement très faible.
La présence de néomycine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et en cas d'allaitement.

GROSSESSE :
Il n'y a peu ou pas de données suffisantes sur l'utilisation de la dexaméthasone, du sulfate de néomycine ou du sulfate de polymyxine B chez la femme enceinte. Les antibiotiques aminosides, tels que la néomycine, traversent le placenta après administration intraveineuse chez la femme enceinte. L'exposition systémique non-clinique et clinique aux aminosides a montré qu'ils induisaient une ototoxicité et une néphrotoxicité. À dose faible administrée par cette voie topique, il n'est pas attendu d'otoxicité ou de nephrotoxicité par la néomycine dues à l'exposition *in utero*. Dans un modèle de rat avec administration orale de néomycine jusqu'à 25 mg/kg jusqu'à deux fois par jour, aucune toxicité maternelle, fœtotoxicité ou tératogénicité n'a été observée. L'utilisation prolongée ou répétée de corticoïdes durant la grossesse a été associée avec un risque augmenté de retard de croissance intra-utérine. Les nouveau-nés nés de mères ayant reçu des doses substantielles de corticoïdes durant la grossesse doivent être attentivement surveillés pour des signes d'hypoadrénalisme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction après une administration systémique et oculaire de dexaméthasone (cf Sécurité préclinique). Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité de la polymyxine B chez les femelles gestantes.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ignore si la dexaméthasone, le sulfate de néomycine ou le sulfate de polymyxine B sont excrétés dans le lait maternel à la suite d'une administration topique oculaire. Les aminosides sont excrétés dans le lait maternel humain après une administration systémique. Il n'y a pas de données disponibles sur le passage de la dexaméthasone et de la polymyxine B dans le lait maternel. Cependant, il est probable que les concentrations de dexaméthasone, de néomycine et de polymyxine B ne soient pas détectables dans le lait maternel et ne soient pas capables de produire des effets cliniques chez le nouveau-né après un usage approprié de ce produit topique chez la mère.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.
Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques de la néomycine et de l'immaturité digestive du nouveau-né, la prescription de ce médicament n'est pas recommandée en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets de la néomycine et de la polymyxine B sur la fertilité masculine ou féminine. Il existe des données cliniques limitées sur l'évaluation de l'effet de la dexaméthasone sur la fertilité masculine ou féminine. La dexaméthasone n'a pas induit d'effet indésirable sur la fertilité chez un modèle de rat gonadotrophine chorionique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Maxidrol, pommade ophtalmique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Cependant, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant après utilisation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste tabulée des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant les essais cliniques avec Maxidrol, pommade ophtalmique et sont classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Termes préférés MedDRA (v.18.0)
Affections oculaires	Peu fréquent : kératite, augmentation de la pression intraoculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire

Liste tabulée des effets indésirables rapportés après commercialisation :
Des effets indésirables additionnels ont été identifiés à partir de la surveillance post-commercialisation et sont listés dans le tableau suivant. Les fréquences ne peuvent être estimées à partir des données disponibles. Dans chaque classe système organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Termes préférés MedDRA (v.18.0)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Maux de tête
Affections oculaires	Kératite ulcérative, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), photophobie, mydriase, ptosis de la paupière, douleur oculaire, gonflement des yeux, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperémie oculaire, larmoiement
Affections cutanées et sous-cutanées	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Un surdosage oculaire de Maxidrol peut être rincé avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile.
En raison des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique additionnel n'est attendu lors d'un surdosage oculaire aigu avec ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu du tube.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïde et anti-infectieux en association (code ATC : S01CA01).
La dexaméthasone base est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La polymyxine est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.

Mécanisme d'action :
Dexaméthasone :
Le mécanisme exact de l'action anti-inflammatoire de la dexaméthasone n'est pas connu. Elle inhibe les cytokines inflammatoires et produit des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.
Polymyxine B :
Lipopeptide cyclique qui pénètre la barrière cellulaire des bacilles à Gram négatif pour déstabiliser la membrane cytoplasmique. La polymyxine B est généralement moins active contre les bactéries à Gram positif.
Néomycine :
Antibiotique aminoside qui exerce principalement son effet sur les cellules bactériennes en inhibant l'assemblage et la synthèse des polypeptides au niveau du ribosome.

Mécanisme de résistance :
La résistance des bactéries à la polymyxine B est d'origine chromosomique et est peu fréquente. Une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique semble jouer un rôle dans cette résistance.
La résistance à la néomycine s'effectue par plusieurs mécanismes différents incluant (1) des altérations de la sous-unité ribosomale dans la bactérie cellulaire ; (2) une interférence avec le transport de la néomycine dans la cellule, et (3) une inactivation par un ensemble d'enzymes d'adénylation, de phosphorylation et d'acétylation. L'information génétique pour la production d'enzymes inactivantes peut être portée sur le chromosome bactérien ou sur des plasmides.

Spectre d'activité anti-bactérienne :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur

la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Enterobacter coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia* (0 - 30 %).

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.*
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

Néomycine :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter,* essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50 - 75 %), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20 - 25 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (?), *Enterobacter cloacae* (10 - 20 %), *Escherichia coli* (15 - 25 %), *Haemophilus influenzae* (25 - 35 %), *Klebsiella* (10 - 15 %), *Morganella morganii* (10 - 20 %), *Proteus mirabilis* (20 - 50 %), *Proteus vulgaris* (?),*Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

Données pharmacodynamiques :

La dexaméthasone est l'un des plus puissants corticostéroïdes ayant une puissance anti-inflammatoire relative meilleure que la prednisolone ou l'hydrocortisone.

Rapport PK/PD : Un rapport pharmacodynamie/pharmacocinétique après une administration oculaire topique n'a pas été établi.

Études cliniques :

Il n'y a pas eu d'études cliniques récemment conduites avec Maxidrol, pommade ophtalmique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Dexaméthasone : Après l'instillation topique dans le sac conjonctival, les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone sont absorbés dans l'humeur aqueuse et une absorption systémique peut se produire. Cependant, étant donné que le dosage de corticostéroïdes ophtalmiques topiques est inférieur à celui des médicaments administrés par voie systémique, il n'y a aucune preuve clinique d'absorption systémique. La biodisponibilité orale de la dexaméthasone variait de 70 à 80 % chez les patients et sujets normaux.

Néomycine : Des études chez le lapin suggèrent que la néomycine est lentement absorbée dans l'humeur aqueuse après administration topique. L'absorption augmente si la cornée est abrasée. L'absorption orale de la néomycine était faible avec une moyenne de 2,5 %.

Polymyxine B : Il est suggéré que la polymyxine B n'est pas absorbée du sac conjonctival. La polymyxine B administrée par voie systémique ne se distribue pas dans l'humeur aqueuse de l'œil, même en présence d'une inflammation. L'absorption systémique était indétectable après administration oculaire. La polymyxine B n'est pas absorbée par voie orale et est généralement administrée par voie topique ou intraveineuse.

Distribution :

Dexaméthasone : Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration intraveineuse de dexaméthasone était de 0,58 L/kg. *In vitro*, aucun changement dans la liaison aux protéines plasmatiques humaines n'a été observé avec des concentrations de dexaméthasone de 0,04 à 4 µg/mL, avec une liaison moyenne aux protéines plasmatiques de 77,4 %.

Néomycine : Le volume de distribution de la néomycine est de 0,25 L/kg avec une faible liaison aux protéines plasmatiques de 20 %.

Polymyxine B : La polymixine B a un faible volume de distribution (0,07 - 0,2 L/kg) chez les patients sévèrement atteints. La polymyxine B est modérément liée aux protéines plasmatiques chez les sujets normaux (56 %) ; toutefois, ce pourcentage augmente jusqu'à 90 % chez les patients sévèrement atteints ; où la protéine plasmatique à laquelle se lie la polymyxine B, a1-glycoprotéine, peut augmenter jusqu'à cinq fois dans le sérum sanguin en raison du stress.

Biotransformation :

Dexaméthasone : Après administration orale, 60 % de la dose est récupérée sous forme de 6β-hydroxydexaméthasone et 5-10 % est récupérée en tant que métabolite supplémentaire, la 6β-hydroxy-20-dihydrodexaméthasone.

Néomycine : Un métabolisme négligeable se produit avec la néomycine.

Polymyxine B : non connue.

Élimination :

Dexaméthasone : Après administration intraveineuse, la clairance systémique était de 0,125 L/h/kg. La demi-vie a été signalée de 3-4 heures mais s'est avérée être légèrement plus longue chez les mâles. Cette différence observée n'a pas été attribuée à des changements dans la clairance systémique mais à des différences dans le volume de distribution et le poids corporel. Après administration systémique, 2,6 % du médicament de départ a été récupéré inchangé dans l'urine

Néomycine : La néomycine absorbée par voie systémique est principalement excrétée de manière inchangée dans les selles (97 %) et l'urine (1 %).

Polymyxine B : La clairance totale de la polymyxine B est de 0,27-0,81 mL/min/kg chez les patients sévèrement atteints (par exemple lors de septicémie), avec moins de 1 % d'une dose intraveineuse récupérée dans l'urine comme médicament inchangé, suggérant une voie d'élimination non rénale, et produit une longue demi-vie dans le plasma. La polymyxine B ne semble pas être un substrat ou un inhibiteur des principaux cytochromes P450.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme par exposition topique à la dexaméthasone, la néomycine ou la polymyxine B sur la base d'études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de carcinogénicité. Dans les études non cliniques de reproduction et de développement avec la dexaméthasone, des effets n'ont été observés qu'avec des expositions considérées comme suffisamment supérieures à la dose oculaire humaine maximale, indiquant peu de pertinence par rapport à l'utilisation clinique de courte durée et à faible dose de ce traitement.

Il existe peu ou pas de données disponibles concernant la sécurité de la néomycine et de la polymyxine B dans les études non cliniques de reproduction et de développement.

Dexaméthasone :

Il a été démontré que la dexaméthasone est négative pour le test d'Ames, mais positive dans l'essai d'aberration chromosomique *in vitro* avec des lymphocytes périphériques humains et l'essai de micronoyau *in vivo* chez la souris.

Des études à long terme n'ont pas été conduites pour évaluer le potentiel cancérogène de la dexaméthasone. Chez des souris, il a été démontré que les corticostéroïdes produisent des résorptions fœtales, la palatoschisis et des altérations du développement neurologique qui conduisent finalement à des anomalies comportementales complexes.

Le profil de toxicité systémique de la dexaméthasone est bien établi et une exposition systémique peut être associée aux effets de déséquilibre du métabolisme des glucocorticoïdes.

Néomycine :

Le sulfate de néomycine ne s'est pas montré génotoxique dans des tests *in vitro* et *in vivo.* Une étude de cancérogénèse de 2 ans chez le rat n'a pas montré d'augmentation de l'incidence des tumeurs. Dans une étude de promotion de cancérogénicité chez le rat, il a été observé que le sulfate de néomycine stimule le développement des tumeurs du côlon initiées par l'azoxyméthane à des doses largement supérieures à l'exposition systémique possible avec des formulations ophtalmiques topiques.

Des études animales de reprotoxicité n'ont pas été conduites avec le sulfate de néomycine.

La néomycine est généralement associée à une hypersensibilité retardée. De nombreuses formulations de néomycine contiennent un corticostéroïde qui peut masquer l'hypersensibilité. Il a été montré dans des études non cliniques et cliniques que l'exposition systémique à des aminoglycosides induit une ototoxicité et une néphrotoxicité.

Polymyxine B :

La polymyxine B ne s'est pas montrée génotoxique dans des tests *in vitro.* Des études à long terme chez des animaux pour évaluer le potentiel cancérogène n'ont pas été conduites avec le sulfate de polymyxine B.

Des études animales de reprotoxicité n'ont pas été conduites avec le sulfate de polymyxine B.

Il a été montré dans des études non cliniques et cliniques que l'exposition systémique au sulfate de polymyxine B induit une neurotoxicité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931983569 (1976/97, RCP rév 04.08.17).

Prix : 1,34 € (tube de 3,5 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

MAXILASE MAUX DE GORGE ALPHA-AMYLASE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 3000 U CEIP (orange pâle) : Boîtes de 15 et de 30, sous plaquettes thermoformées.

Sirop à 200 U CEIP/ml : Flacons de 125 ml et de 200 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Alpha-amylase	3000 U CEIP*

* Soit 2143 U Ph Eur.

Excipients : Noyau : carmellose calcique, povidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, lactoglobuline lactose. *Enrobage :* gomme laque décirée blanchie, gomme arabique, saccharose, talc, dioxyde de titane (E 171), jaune orangé S (E 110), cire d'abeille blanche.

Teneur en saccharose : 186,86 mg/cp.

Teneur en lactose : 122 mg/cp.

Teneur en jaune orangé S : 0,022 mg/cp.

Sirop :	*p c à c*	*p c à s*
Alpha-amylase ..	1000 U CEIP**	3000 U CEIP**

** Soit 14 286 U Ph Eur par 100 ml.

Excipients : solution de saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), acide citrique monohydraté, jaune orangé S (E 110), glycérol, huile essentielle soluble de mandarine S 164, eau potable.

Teneur en saccharose : 3,2 g/c à c et 9,6 g/c à s.

Teneur en jaune orangé S : 0,075 mg/c à c et 0,225 mg/c à s.

Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle sodé : 4,70 mg/c à c et 14,1 mg/c à s.

Teneur en parahydroxybenzoate de propyle sodé : 1,5 mg/c à c et 4,5 mg/c à s.

Une unité CEIP correspond à la quantité d'enzyme en mg qui catalyse l'hydrolyse de 1 mg d'amidon en 10 secondes dans les conditions du dosage.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx.

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :

Réservé à l'adulte.

La forme sirop est plus adaptée à l'enfant.

1 comprimé 3 fois par jour au cours des repas.

Avaler les comprimés, sans les croquer, avec un verre d'eau.

En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

Sirop :

Voie orale.

- Adulte : 1 cuillère à soupe (15 ml), 3 fois par jour.
- Enfant de plus de 3 ans (plus de 15 kg) : 2 cuillères à café (10 ml), 3 fois par jour.
- Nourrisson et enfant de 6 mois à 3 ans (7 kg à 15 kg) : 1 cuillère à café (5 ml), 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'alpha-amylase ou à l'un des composants (notamment les parabens pour le sirop).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ces médicaments contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ces médicaments contiennent un agent colorant azoïque (jaune orangé S [E 110]) et peuvent provoquer des réactions allergiques.
- Comprimé :

  Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Sirop :

  Ce médicament contient 3,2 g de saccharose par c à c (5 ml) et 9,6 g de saccharose par c à s (15 ml) dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

  Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'apparition d'autres symptômes (maux de gorge importants, céphalées, nausées, vomissements...) ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée (au-delà de 5 jours pour le comprimé) sans avis médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage de l'alpha-amylase dans le lait maternel, l'utilisation de Maxilase est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sirop :

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- En raison de la présence d'alpha-amylase, rares réactions d'allure allergique, généralement cutanées, en particulier urticaire et œdème de Quincke.
- Possibilité de survenue de bronchospasme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Enzyme à visée anti-inflammatoire (R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939933849 (2010, RCP rév 15.11.10) 15 cp.
3400934778896 (1998, RCP rév 15.11.10) 30 cp.
3400930652992 (1968/91, RCP rév 24.02.16) fl de 125 ml.
3400934348686 (1968/91, RCP rév 24.02.16) fl de 200 ml.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MECIR ® LP 0,4 mg
tamsulosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 0,4 mg (rond ; environ 9 mm de diamètre ; biconvexe ; marqué du code « 04 » ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Tamsulosine (DCI) chlorhydrate	0,4 mg

(soit en tamsulosine : 0,367 mg/cp)

Excipients : macrogol 8000, macrogol 7 000 000 (sous forme de mélange : macrogol 7 000 000, butylhydroxytoluène [E 321], silice colloïdale anhydre), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* OPADRY jaune 03F22733 (hypromellose, macrogol 8000, oxyde de fer jaune [E 172]).

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Un comprimé pelliculé à 0,4 mg par jour.
Mecir LP 0,4 mg peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.
Le comprimé pelliculé doit être avalé avec un verre d'eau sans être croqué ni mâché afin de ne pas interférer avec la libération prolongée du principe actif.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de tamsulosine ou à l'un des composants.
- Antécédents d'angiœdème avec la tamsulosine.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh qui implique la présence simultanée et d'expression marquée d'au moins quatre des cinq signes suivants : encéphalopathie, ascite, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, allongement du temps de prothrombine ; elle indique un risque opératoire élevé lors du traitement chirurgical de l'hypertension portale).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'antécédent de syncope mictionnelle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Mecir LP 0,4 mg ne doit pas être remplacé par d'autres médicaments à base de chlorhydrate de tamsulosine, à l'exception des spécialités figurant dans le même groupe, au répertoire des groupes génériques.
Avant de débuter un traitement par Mecir, un examen du patient devra être réalisé afin d'exclure d'autres causes à l'origine des mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal ainsi que, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant l'instauration du traitement et, ensuite, à intervalles réguliers.
Risque d'hypotension orthostatique :
Chez certains sujets, une hypotension peut apparaître en orthostatisme. Elle peut conduire très rarement à une syncope. En cas de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs), le malade devra être allongé jusqu'à leur disparition complète.
Ces phénomènes, en général transitoires surviennent en début de traitement et n'empêchent pas sa poursuite. Le patient devra être clairement informé de leur survenue.
Angiœdèmes :
Un œdème de la peau ou des muqueuses a été très rarement signalé. Dans ce cas, ce médicament doit être immédiatement arrêté et le patient traité et surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. La prescription de tamsulosine ne doit pas être reprise chez ces patients.
Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) :
Le « syndrome de l'iris flasque peropératoire » (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par le chlorhydrate de tamsulosine.
Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.
Interrompre le chlorhydrate de tamsulosine 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.
L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée.
Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte ou du glaucome sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.
Interactions :
Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
Il convient d'être prudent en cas d'administration de chlorhydrate de tamsulosine en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (cf Interactions).
Autres :
Il est possible qu'un reste de comprimé soit observé dans les selles.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La prudence s'impose chez les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères. Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs en conséquence.
- Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire peut être poursuivi ; mais, en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la tamsulosine devra être interrompu.
- Chez l'insuffisant rénal chronique, l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie de la tamsulosine chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.
- En revanche, la prudence s'impose chez l'insuffisant rénal sévère (clairance créatinine < 10 ml/min) car ces patients n'ont pas été étudiés.
- Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, il convient de plus particulièrement prendre en compte la survenue d'une hypotension orthostatique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des études d'interactions ont été menées uniquement chez les adultes.
Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec de l'aténolol, ou de l'énalapril ou de la théophylline.
La prise concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de tamsulosine, la prise de furosémide diminue cette concentration, cependant les concentrations restent dans la fenêtre posologique, aucune adaptation n'est nécessaire.
Lors des tests *in vitro*, ni le diazépam, ou le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine, ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain.
De même, la tamsulosine ne modifie pas la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.
Cependant, le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter l'élimination de la tamsulosine.
L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2.8 et 2.2 respectivement. Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec précaution en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1.3 et 1.6 respectivement, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.
L'administration concomitante avec d'autres alpha-1-bloquants peut entraîner des effets hypotenseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Mecir n'est pas indiqué chez la femme.
L'innocuité du chlorhydrate de tamsulosine au cours de la grossesse et le passage du chlorhydrate de tamsulosine dans le lait maternel ne sont pas connus.
FÉCONDITÉ :
Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine.
Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une diminution ou une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines en raison du risque d'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement par la tamsulosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare, y compris les cas isolés (< 1/10 000) ; non déterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables observés sont repris dans le tableau suivant :

Classification MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements (1,3 %)
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Syncope
Affections oculaires	
Non déterminé	Vision trouble*, troubles de la vision*
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Rhinites, congestions nasales
Non déterminé	Épistaxis*
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement
Non déterminé	Sécheresse buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire
Rare	Angiœdème
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson
Non déterminé	Érythème polymorphe*, dermatite exfoliative*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculat
Très rare	Priapisme
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie

* Observé après commercialisation.
Expérience après commercialisation :
Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ou du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine (cf également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
En plus des événements indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces événements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.
Dans ce cas, mettre le patient en position déclive afin de restaurer la pression artérielle et normaliser le rythme cardiaque et, éventuellement, mettre en place une surveillance des paramètres cardiovasculaires et rénaux avec restauration de la volémie et utilisation de sympathomimétiques.
En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon activé et par un laxatif osmotique tel que le sulfate de sodium.
Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte tenu de la liaison pratiquement totale de la tamsulosine aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Alphabloquants/Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (code ATC : G04CA02 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Mécanisme d'action :
La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques postsynaptiques sélectif des sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1D}. Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.
Effets pharmacodynamiques :
La tamsulosine augmente le débit urinaire et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.
Les effets de Mecir LP 0,4 mg sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme.
Les α1-bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques. Au cours des essais cliniques avec la tamsulosine, il n'a pas été rapporté de diminution de la pression artérielle cliniquement significative.
Population pédiatrique :
Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg], et forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur » pression détrusorienne de fuite » (PDF) à une valeur < 40 cm d'eau, lors de deux évaluations effectuées le même jour. Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détrusorienne de fuite par rapport au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydro-urétère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La tamsulosine est administrée sous forme de comprimés à libération prolongée de type gel matriciel (OCAS). La forme OCAS permet une libération prolongée de la tamsulosine et une exposition suffisante sur 24 h avec de légères fluctuations.
Le chlorhydrate de tamsulosine administré sous forme de comprimés à libération prolongée est absorbé dans l'intestin. On estime qu'à jeun 57 % environ de la dose administrée est absorbée.
La vitesse et le taux d'absorption du chlorhydrate de tamsulosine administré sous forme de comprimés à libération prolongée ne sont pas affectés par la prise d'un repas pauvre en graisses. Le taux d'absorption est augmenté de 64 % et 149 % (respectivement pour l'ASC et la Cmax) par la prise d'un repas riche en graisses par rapport aux valeurs à jeun.
La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire.
Après administration d'une dose unique de Mecir LP 0,4 mg à jeun, le pic plasmatique est atteint en moyenne 6 heures après la prise.
Après administrations réitérées, à l'état d'équilibre plasmatique qui est atteint le 4e jour, la concentration plasmatique maximale est atteinte respectivement entre 4 et 6 heures, à jeun ou après un repas. Les concentrations plasmatiques aux pics atteignent 6 ng/ml à la première prise et jusqu'à 11 ng/ml à l'état d'équilibre.
A jeun, et après un repas, la concentration minimale de la forme prolongée de tamsulosine représente 40 % de la concentration plasmatique maximale.
Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques atteintes que ce soit après prise unique ou prises répétées.
Distribution :
Chez l'homme, le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution (environ 0,2 L/kg).
Biotransformation :
L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible ; la molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie.
Chez le rat, pratiquement aucune induction des enzymes hépatiques microsomales liée à la tamsulosine n'a été observée.
Les résultats *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec l'intervention possible mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 responsables du métabolisme des médicaments pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Aucun des métabolites formés ne montre une activité pharmacologique supérieure à celle de la tamsulosine inchangée.
Élimination :
Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines.
Environ 4 à 6 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée.
Après administration d'une dose unique de 0,4 mg de tamsulosine sous forme de comprimé pelliculé et à l'équilibre, une demi-vie d'élimination respectivement de 19 heures et 15 heures a été mesurée.
Populations particulières :
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine > 10 ml/min) et l'insuffisant hépatique (classe A et B de Child-Pugh), il existe une augmentation modérée des taux sanguins de chlorhydrate de tamsulosine qui ne justifie pas d'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose chez ce type de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité aiguë permettent d'évaluer une DL 50 *per os* d'environ 700 mg/kg chez le rat et 1100 mg/kg chez la souris.
Les principaux risques d'intoxication sont de nature neurovégétative :
- Les doses sans effet toxique chez le rat sont de :
  - 70 mg/kg/jour pour 3 mois de traitement,
  - 5 mg/kg/jour pour 12 mois de traitement.
- Les systèmes et organes cibles sont de 3 ordres :
  - effets proprement pharmacologiques,
  - effets sur la sphère génitale,
  - effets fonctionnels hépatiques.

Les essais de génotoxicité se sont révélés négatifs. Les fonctions de reproduction ne sont pas altérées. Les études de cancérogenèse montrent une hyperplasie des glandes mammaires en rapport avec l'hyperprolactinémie provoquée par le chlorhydrate de tamsulosine chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936962552 (2005, RCP rév 19.12.14).
Prix : 6,97 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

MÉDIATENSYL ®
urapidil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 30 mg (corps : jaune foncé, transparent ; coiffe : blanc, opaque) *ou à 60 mg* (corps : bleu clair, transparent ; coiffe : blanc, opaque) : Flacons de 30, avec dessicant (silicagel).

COMPOSITION	*p gélule*
Urapidil (DCI)	30 mg
ou	60 mg

Excipients (communs) : copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle [1:2] (Eudragit S 12,5 %), microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs, dextrine blanche), talc, acide fumarique, hypromellose, éthylcellulose, phtalate d'hypromellose, acide stéarique, phtalate de diéthyle. *Enveloppe de la gélule à 30 mg :* gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104). *Calibrage :* n° 4. *Enveloppe de la gélule à 60 mg :* gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte en monothérapie, la posologie préconisée est de 120 mg par jour en 2 prises. Cette posologie doit être adaptée à la réponse thérapeutique sans toutefois dépasser 180 mg par jour en 2 prises. Chez certains malades, la posologie de 60 mg par jour en 2 prises est suffisante.

Populations particulières :

Chez le sujet âgé en monothérapie, la posologie préconisée est de 60 mg par jour en 2 prises (la forme dosée à 30 mg est mieux adaptée). En cas d'inefficacité, elle peut être portée à 120 mg par jour en 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :

La prise d'aliments n'affecte pas l'activité thérapeutique.
Il n'a pas été mis en évidence d'effet exagéré de première dose et il n'y a pas eu d'effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement.
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie dans les traitements prolongés du fait de l'absence de tachyphylaxie.
L'association avec d'autres médicaments antihypertenseurs est possible, en particulier les diurétiques et les bêtabloquants.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Une surveillance particulière devra être faite chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine mécanique, c'est-à-dire : sténose aortique ou mitrale, embolie pulmonaire, ou perturbation de la fonction cardiaque liée à une pathologie péricardique.
- Chez les patients en hypovolémie (diarrhées, vomissements) et/ou déplétés en sodium, les doses initiales seront faibles, puis adaptées à l'évolution clinique et biologique (risque de majoration de l'action antihypertensive de l'urapidil).
- Chez le sujet âgé : cf Posologie/Mode d'administration.
- Chez l'insuffisant rénal, il n'y a pas de précaution à prendre.
- En cas d'atteinte sévère de la fonction hépatique, il est recommandé de diminuer les doses, en particulier pour un traitement de longue durée.
- En cas d'anesthésie générale pour intervention majeure ou lors d'anesthésie pratiquée avec des agents potentiellement hypotenseurs, l'urapidil peut entraîner un certain degré d'hypotension qui devra être corrigé par une expansion volémique.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Population pédiatrique :

En l'absence de données disponibles, ne pas utiliser chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter progressivement les doses si besoin.

A prendre en compte :

- Amifostine : majoration de l'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs sauf alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est préférable, par mesure de prudence, de ne pas utiliser Mediatensyl au cours de la grossesse. En effet, bien que les données animales soient rassurantes, les données cliniques sont insuffisantes.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par urapidil.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La réponse au traitement peut varier d'un patient à l'autre. L'urapidil peut altérer la conduite des véhicules ou l'utilisation des machines, notamment en début de traitement, en cas de modification du traitement et en cas de prise d'alcool associée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles cardiovasculaires :
  - Peu fréquent : palpitations, tachycardie.
  - Très rare : hypotension orthostatique.
- Troubles digestifs :
  - Fréquent : nausées.
  - Rare : gastralgies, sécheresse buccale, vomissements, diarrhée.
- Troubles cutanés :
  - Très rare : réaction cutanée de type allergique telle que prurit, érythème et éruption cutanée.
  - Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire.
- Modifications des paramètres biologiques :
  Très rare : élévation réversible des enzymes hépatiques, thrombopénies.
- Trouble de l'état général et réaction au site d'application :
  Rare : asthénie.
- Troubles du système nerveux central :
  Fréquent : vertiges, céphalées.
- Troubles psychiatriques :
  Rare : troubles du sommeil, agitation.
- Troubles génito-urinaires :
  Très rare : aggravation d'une incontinence urinaire, miction impérieuse, trouble de l'éjaculation, impuissance ou priapisme.
- Troubles de la fonction respiratoire, troubles thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les manifestations cliniques sont de type circulatoire et neurologique :

- Système circulatoire : vertiges, hypotension orthostatique, collapsus.
- Système nerveux central : fatigue, diminution de la vitesse de réaction.

Conduite à tenir :

Allonger le patient et instaurer un traitement classique de l'hypotension artérielle (remplissage vasculaire, catécholamines si nécessaire).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur, adrénolytique à action périphérique/Alphabloquant (code ATC : C02CA06).
Vasodilatateur agissant par l'intermédiaire du blocage des récepteurs α_1-adrénergiques périphériques postsynaptiques et par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs α_1-adrénergiques et une stimulation des récepteurs 5HT1A sérotoninergiques. Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent rapidement par une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus, en position debout, au repos et à l'effort sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est secondaire à la réduction des résistances périphériques totales (par exemple au niveau rénal où le débit augmente) sans modification du débit cardiaque.
Lorsqu'il y a augmentation des résistances pulmonaires, pour une même dose d'urapidil, la baisse de ces résistances est supérieure à celle des résistances périphériques totales.
Aucune potentialisation d'un bronchospasme n'a été constatée. Les sécrétions de rénine et d'aldostérone ne sont pas augmentées. Il n'a pas été observé d'effet de première dose, ni de tachyphylaxie, ni de phénomène de rebond.
Au cours des études, l'urapidil n'a pas modifié l'équilibre hydroélectrolytique, le métabolisme des lipides, la tolérance aux hydrates de carbone, les fonctions hépatiques et rénales et/ou les constantes hématologiques.
L'urapidil n'a pas d'effet délétère sur les paramètres lipidiques et certaines études mettent en évidence chez les patients hypertendus et hypercholestérolémiques une tendance à l'abaissement du taux sanguin de cholestérol total et des triglycérides. La signification clinique de ces modifications n'est pas établie.
Chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire avec insuffisance respiratoire chronique (hypoxie et hypercapnie) et hypertension artérielle pulmonaire secondaire, plusieurs études ont montré que l'urapidil avait une action de vasodilatation sur la circulation pulmonaire ; il n'existe aucun effet nocif sur la fonction ventilatoire, la bronchoréactivité et les échanges gazeux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, le taux sérique maximal est atteint après 4 à 6 heures. La biodisponibilité absolue est de 72 %. La demi-vie d'élimination sérique est de 4,7 heures en moyenne. L'urapidil est métabolisé essentiellement au niveau hépatique en trois métabolites, dont le principal chez l'homme est le dérivé parahydroxylé (M1), qui est inactif.
30 à 50 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines ainsi que 10 à 15 % du produit mère inchangé. Le reste est éliminé dans les fèces.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 1 an.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936093393 (1988, RCP rév 05.09.17) 30 mg.
3400936093515 (1988, RCP rév 05.09.17) 60 mg.
Prix : 4,78 € (30 gélules à 30 mg).
9,98 € (30 gélules à 60 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

MEDIKINET
gélules à libération modifiée
méthylphénidate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération modifiée à 5 mg (corps opaque blanc et tête opaque blanche contenant des granulés blancs et bleus), *à 10 mg* (corps opaque blanc et tête opaque mauve contenant des granulés blancs et bleus), *à 20 mg* (corps et tête opaques mauves contenant des granulés blancs et bleus), *à 30 mg* (corps opaque gris clair et tête violette foncée contenant des granulés blancs et bleus) *et à 40 mg* (corps opaque gris et tête opaque violette foncée contenant des granulés blancs et bleus) : Boîtes de 28, sous plaquettes transparentes thermoscellées.

COMPOSITION		*p gélule*
Méthylphénidate (DCI) chlorhydrate		5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg
	ou	30 mg
	ou	40 mg

(équivalent en méthylphénidate à : 4,35 mg/gél à 5 mg ; 8,65 mg/gél à 10 mg ; 17,30 mg/gél à 20 mg ; 25,95 mg/gél à 30 mg ; 34,60 mg/gél à 40 mg)
Excipients : Contenu : sphère de sucre (saccharose, amidon de maïs), copolymère d'acide métacrylique/éthylacrylate (1:1), talc, triéthyl citrate, alcool polyvinylique, macrogol 3350, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, laurylsulfate de sodium, siméticone, silice colloïdale anhydre, méthylcellulose, acide sorbique, laque aluminique de carmin d'indigo (E 132). *Enveloppe :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), laurylsulfate de sodium, eau purifiée ; érythrosine (E 127), bleu patenté V (E 131) (gél à 10 mg, 20 mg) ; oxyde de fer noir (E 172), laque aluminique de carmin d'indigo (E 132) (gél à 30 mg, 40 mg).
Excipient à effet notoire : saccharose (63,57 mg-72,71 mg/gél à 5 mg ; 127,14 mg-145,42 mg/gél à 10 mg ; 114,65 mg-131,13 mg/gél à 20 mg ; 69,60 mg-79,61 mg/gél à 30 mg ; 92,80 mg-106,14 mg/gél à 40 mg).

DC INDICATIONS

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) :
Medikinet est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.
Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se baser sur une anamnèse complète et une évaluation du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.
L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations médicales et spécialisées d'ordre psychologique, éducatif et social.
Habituellement, une prise en charge thérapeutique globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux et vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques d'attention de courte durée, une facilité à être distrait, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.
Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit reposer sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.
Une prise en charge éducative appropriée est essentielle et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate doit toujours être utilisé de cette façon dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement doit être instauré sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement :

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés, présents et passés, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Surveillance continue :

La croissance et l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés en continu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois.
- La taille, le poids et l'appétit doivent être relevés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doit être suivie à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Adaptation posologique :

Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie au début du traitement par chlorhydrate de méthylphénidate. Cette adaptation posologique est habituellement réalisée avec du méthylphénidate à libération immédiate, administré en plusieurs prises. La posologie initiale recommandée est de 5 mg une ou deux fois par jour (par ex. au petit déjeuner et au déjeuner) et sera augmentée si nécessaire par palier de 5 à 10 mg par semaine en fonction de la tolérance et de l'efficacité observées. Medikinet 10 mg administré une fois par jour peut être utilisé à la place du chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate de 5 mg deux fois par jour dès le début du traitement lorsque le médecin traitant estime que la posologie est appropriée dès le départ et que l'administration deux fois par jour de traitement est impraticable.
Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale.

Medikinet doit être administré le matin pendant ou après le petit déjeuner afin d'obtenir une action suffisamment longue et éviter les pics de concentrations plasmatiques élevées. Le chlorhydrate de méthylphénidate est absorbé beaucoup plus rapidement lorsque Medikinet est pris à jeun. En cas d'administration à jeun, il est possible que la libération du méthylphénidate ne soit pas suffisamment prolongée. En conséquence, Medikinet ne doit pas être administré sans nourriture.

Medikinet est constitué d'un composant à libération immédiate (50 % de la dose) et d'un composant à libération modifiée (50 % de la dose). Ainsi, Medikinet 10 mg libère de manière immédiate une dose de 5 mg et de manière prolongée une dose de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate. La fraction libérée de manière modifiée de chaque dose est prévue pour maintenir une réponse thérapeutique pendant toute l'après-midi sans qu'il soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée. Cette fraction est prévue pour atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à une journée d'école plutôt qu'à une journée entière (cf Pharmacocinétique). Par exemple, 20 mg de Medikinet est destiné à remplacer la prise de 10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate au petit déjeuner et au déjeuner.

Patients utilisant actuellement du chlorhydrate de méthylphénidate :

Les patients stabilisés avec une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate peuvent passer à Medikinet à la dose quotidienne équivalente.

Medikinet ne doit pas être administré trop tard durant la matinée car il peut entraîner une incapacité à trouver le sommeil.

Cependant, si les effets du médicament s'estompent trop rapidement dans la soirée, des troubles du comportement peuvent survenir. L'administration d'une faible dose de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate en comprimé en fin de journée peut aider à résoudre ce problème. Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec un traitement avec deux comprimés de méthylphénidate.

Il faudra peser soigneusement les avantages et les inconvénients d'une faible dose administrée en fin de journée avec une éventuelle difficulté à trouver le sommeil. Le traitement ne devra pas être continué avec Medikinet gélule à libération modifiée si une dose supplémentaire de méthylphénidate comprimés est nécessaire, sauf si l'on sait que ce même schéma posologique était nécessaire avec le traitement par comprimés à libération immédiate à des doses équivalentes administrées au petit déjeuner/déjeuner.

Le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale doit être utilisé.

Pour les posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament et d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles.

La posologie maximale du chlorhydrate de méthylphénidate est de 60 mg par jour.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui choisit d'utiliser le méthylphénidate pendant une période prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, doit réévaluer périodiquement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir lorsque le traitement est arrêté soit temporairement soit définitivement.

Diminution de posologie ou arrêt du traitement :

En l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement posologique approprié sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie doit être réduite ou le traitement doit être arrêté.

Adultes :

L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Sujets âgés :

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Enfants de moins de 6 ans :

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Medikinet doit être administré le matin pendant ou après le petit déjeuner.

Les gélules peuvent être avalées entières avec l'aide d'une boisson. Une autre solution consiste à ouvrir les gélules, à saupoudrer leur contenu sur une petite quantité (une cuillère à soupe) de compote de pommes ou de yaourt et de prendre le tout immédiatement, sans en conserver pour une utilisation ultérieure. Il est nécessaire de boire un peu de liquide, par exemple de l'eau après avoir pris le médicament saupoudré sur de la compote ou du yaourt. La gélule ou son contenu ne doit pas être écrasé ou mastiqué.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Glaucome.
- Phéochromocytome.
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (cf Interactions).
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose.
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale/troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles sévères de l'humeur, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou borderline.
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère [de type I] (mal contrôlé).
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, cardiomyopathies, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.
- Antécédents d'acidité gastrique marquée avec une valeur de pH supérieure à 5,5, traitement par antagonistes des récepteurs H2 ou traitement antiacide.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit se baser sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge (6-18 ans).

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) doivent être surveillés attentivement conformément aux recommandations décrites dans les rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent (de manière non limitative) : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui choisit d'utiliser le méthylphénidate pendant une période prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, doit réévaluer périodiquement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir lorsque le traitement est arrêté soit temporairement soit définitivement.

Utilisation chez l'adulte :

L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Utilisation chez le sujet âgé :

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans :

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

État cardiovasculaire :

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé doivent être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou antécédents familiaux d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé doit ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste doit être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques exceptionnelles, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg par rapport à des sujets témoins. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente. Cf en rubrique Contre-indications les affections dans lesquelles le traitement par méthylphénidate est contre-indiqué.

L'état cardiovasculaire doit être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au minimum tous les 6 mois.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains troubles cardiovasculaires préexistants sauf en cas d'obtention de l'avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (cf Contre-indications).

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères :

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Mésusage et événements cardiovasculaires :

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

Troubles vasculaires cérébraux :

Cf en rubrique Contre-indications pour les affections cérébrovasculaires pour lesquelles un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (tels qu'antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) doivent être surveillés à chaque visite après l'instauration du traitement à la recherche de signes et symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, reposant sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce.

Le diagnostic doit donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

Le traitement par méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.

Priapisme :

Des érections prolongées et douloureuses ont été signalées avec des produits à base de méthylphénidate, principalement en association avec une modification du schéma du traitement par méthylphénidate. Les patients qui développent des érections anormalement prolongées ou fréquentes et douloureuses doivent immédiatement demander conseil à un médecin.

Troubles psychiatriques :

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque ajustement de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants :

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques :

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Agressivité ou comportement hostile :

Un traitement par psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Les patients traités par méthylphénidate doivent être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement posologique puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin doit évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant des changements de leur comportement en considérant qu'une adaptation posologique en augmentant ou diminuant les doses peut être appropriée. L'arrêt du traitement peut être envisagé.

Tendances suicidaires :

Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement d'un TDAH doivent être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente doit être prise en considération et un rôle éventuel du traitement par méthylphénidate doit être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente peut être nécessaire et il convient alors d'envisager l'arrêt éventuel du traitement par méthylphénidate.

Tics :

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette doivent être réalisés chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation des tics doit être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate. La surveillance doit être effectuée à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Anxiété, agitation ou tension psychique :

Le méthylphénidate est associé à une aggravation des symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension psychique doit être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement doit être réalisée chez les patients à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Formes de trouble bipolaire :

Lors de l'utilisation du méthylphénidate pour traiter un TDAH, une attention particulière doit être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la précipitation éventuelle d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients.

Avant d'instaurer un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés doivent être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage doit inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Une surveillance étroite et continue est essentielle chez ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et rubrique Posologie/Mode d'administration). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Croissance :

Un ralentissement staturopondéral modéré a été rapporté en cas de traitement prolongé par méthylphénidate chez l'enfant.

Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont actuellement inconnus et font l'objet d'études en cours.

La croissance doit être surveillée au cours du traitement par méthylphénidate : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois en tenant à jour une courbe de croissance. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids ou de taille attendues.

Convulsions :

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil de convulsion chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies antérieures de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de nouvelles convulsions, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté.

Abus, mésusage et usage détourné :

Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.
Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier en réponse à une utilisation abusive par voie parentérale.
L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances, antérieur ou actuel, par le patient doivent être pris en compte avant de décider d'instaurer un cycle de traitement pour un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses, effectuée à l'initiative personnelle des patients.
Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée et il convient alors d'envisager un traitement par un médicament non psychostimulant.

Sevrage :
Une surveillance attentive du patient est indispensable à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peut alors être démasquée. Certains patients peuvent par conséquent nécessiter un suivi prolongé.
Une surveillance attentive du patient est nécessaire au cours d'un sevrage pour utilisation abusive, en raison du risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

Choix de la formulation du méthylphénidate :
Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate doit être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas et dépendra de la durée de l'effet souhaitée.

Contrôle antidopage :
Ce médicament contient du méthylphénidate qui peut donner des résultats faussement positifs lors des analyses biologiques recherchant la présence d'amphétamines, notamment avec les immuno-essais.
Les athlètes doivent être conscients du fait que ce médicament peut provoquer un résultat positif aux contrôles antidopage.

Insuffisance rénale ou hépatique :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Effets hématologiques :
La sécurité du traitement à long terme par méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement doit être envisagé en cas de leucopénie, thrombopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Excipients (intolérance au saccharose) :
Ce produit contient du saccharose, les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Interactions pharmacocinétiques :
L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association du méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments ayant une faible marge thérapeutique.
Le méthylphénidate n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 de façon cliniquement significative.
Une influence significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate n'est pas attendue avec les inducteurs ou les inhibiteurs du cytochrome P450. Inversement, les isomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.
Des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont toutefois été rapportés. A l'instauration ou à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments associés et d'établir leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas de la coumarine, les temps de coagulation).
Interactions pharmacodynamiques :
- Antihypertenseurs :
  Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.
- Utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle :
  La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi : Affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales).
  En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la MAO (cf Contre-indications).
- Utilisation avec l'alcool :
  L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.
- Utilisation d'anesthésiques halogénés :
  Il existe un risque de poussée hypertensive brutale peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne doit pas être administré le jour de l'intervention.
- Utilisation en association avec des agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine) :
  Des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine. La tolérance du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2 adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.
- Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques :
  La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Comme le méthylphénidate agit principalement en augmentant les concentrations extracellulaires de dopamine, il peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la l-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec des antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).
  Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit se baser sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.
Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre de déclarations spontanées.
Les études chez l'animal n'ont mis en évidence une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction qu'à doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique).
L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si un avis clinique indique qu'un traitement différé représente un plus grand risque pour la grossesse.

ALLAITEMENT :
Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel d'une mère traitée par méthylphénidate.
Il a été rapporté un cas dans lequel un nourrisson a présenté une perte de poids (non spécifiée) pendant la période d'exposition au méthylphénidate mais qui a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement par méthylphénidate chez la mère. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.
Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir de traiter/d'interrompre le traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue. Medikinet peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et être avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) observés au cours des essais cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Medikinet ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Medikinet était différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.
Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Infections et infestations :
- Fréquent : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : anémie, leucopénie, thrombopénie, purpura thrombopénique.
- Fréquence inconnue : pancytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatives, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition* :
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*.

Affections psychiatriques* :
- Très fréquent : insomnie, nervosité.
- Fréquent : anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal.
- Peu fréquent : troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, impatience, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil.
- Rare : manie*, désorientation, trouble de la libido.
- Très rare : tentative de suicide (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs, idées fixes.
- Fréquence inconnue : délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée.
  Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : états vertigineux, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence.
- Peu fréquent : sédation, tremblements.
- Très rare : convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible.
  Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas rapportés étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).
- Fréquence inconnue : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : diplopie, vision floue.
- Rare : difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel.

Affections cardiaques* :
- Fréquent : arythmie, palpitations, tachycardie.
- Peu fréquent : douleur thoracique.
- Rare : angine de poitrine.
- Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde.
- Fréquence inconnue : tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles.

Affections vasculaires* :
- Fréquent : hypertension.
- Très rare : artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux, douleur pharyngolaryngée.
- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale, diarrhée, nausées, gêne gastrique et vomissements ; ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. Sécheresse buccale.
- Peu fréquent : constipation.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques.
- Très rare : fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : alopécie, prurit, rash, urticaire.
- Peu fréquent : œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatives.
- Rare : hyperhidrose, éruption maculaire, érythème.
- Très rare : érythème polymorphe, dermatite exfoliative, érythème pigmenté fixe.
- Fréquence inconnue : peau sèche.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie, secousses musculaires.
- Très rare : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : hématurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gynécomastie.
- Fréquence inconnue : dysfonctionnement érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie, retard de croissance lors d'un traitement prolongé chez l'enfant*.
- Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue.
- Très rare : mort subite d'origine cardiaque*.
- Fréquence inconnue : gêne thoracique, hyperthermie.

Investigations :
- Fréquent : modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*.
- Peu fréquent : souffle cardiaque*, augmentations des enzymes hépatiques.
- Très rare : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale.

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors du traitement des patients présentant un surdosage, il est nécessaire de prendre en compte la libération modifiée de méthylphénidate de Medikinet gélule pour libération modifiée.

Signes et symptômes :
Une intoxication aiguë, principalement due à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, peut entraîner vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, hypersudation, réactions vasomotrices, céphalées, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Traitement :
Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Medikinet gélule pour libération modifiée.
Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures symptomatiques appropriées.
Le patient doit être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante.
Si les signes et symptômes ne sont pas trop graves et que le patient est conscient, on peut évacuer le contenu gastrique en induisant des vomissements ou à l'aide d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions (le cas échéant) et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de désintoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, il convient d'administrer une dose de benzodiazépine à une dose adaptée avec précautions, avant de procéder au lavage gastrique.
Des soins intensifs doivent être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.
L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie dans le cas d'un surdosage du chlorhydrate de méthylphénidate.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, psychostimulants, agents utilisés dans le TDAH et nootropes, sympathomimétiques à action centrale (code ATC : N06BA04).
Mécanisme d'action : Medikinet est un stimulant léger du SNC ayant des effets mentaux plus importants que les effets moteurs. Son mode d'action chez l'homme n'est pas entièrement connu mais on pense que ses effets seraient dus à une stimulation corticale, et probablement à une stimulation de la substance réticulée du tronc cérébral.
Le mécanisme par lequel Medikinet exerce ses effets comportementaux et mentaux chez l'enfant n'est pas clairement établi et il n'existe pas non plus de donnée concluante indiquant comment ces effets sont liés à l'état du système nerveux central. Medikinet bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et augmenterait la libération de ces mono-amines dans l'espace extraneuronal. Medikinet est un mélange racémique des isomères d- et isomères l-threo- du méthylphénidate. L'isomère d- est pharmacologiquement plus actif que l'isomère l-.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Medikinet présente un profil plasmatique comportant deux phases de libération du principe actif avec une pente initiale ascendante abrupte similaire à celle obtenue avec un comprimé à libération immédiate de chlorhydrate de méthylphénidate, puis une seconde augmentation environ trois heures plus tard. Ces deux phases sont alors suivies d'une diminution progressive.
Quand le médicament est pris par des adultes le matin après le petit déjeuner, la fraction à libération immédiate de la gélule se dissout rapidement et entraîne un pic initial de concentration plasmatique. Après passage dans l'estomac et l'intestin grêle, la fraction à libération modifiée de la gélule libère son chlorhydrate de méthylphénidate. Ceci entraîne l'apparition d'une phase en plateau de 3 à 4 heures au cours de laquelle les concentrations ne descendent pas en dessous de 75 % du pic de concentration plasmatique. La quantité de chlorhydrate de méthylphénidate absorbée avec une administration une fois par jour est comparable à celle

absorbée avec des formulations classiques à libération immédiate administrées deux fois par jour.
Medikinet combine les avantages d'une action rapide et de l'apparition d'une phase en plateau sur une période prolongée.
Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été mesurés après l'administration d'une dose quotidienne unique de 20 mg de Medikinet après le petit déjeuner : Cmax = 6,4 ng/ml, Tmax = 2,75 h, ASCinf = 48,9 ng.h.ml-1 et $t_{½}$ = 3,2 h.
L'aire sous la courbe temps-concentration (ASC) ainsi que le pic de concentration plasmatique sont proportionnels à la dose.

Effets de l'alimentation :

La prise du médicament avec des aliments riches en graisses retarde son absorption (Tmax) d'environ 1,5 h. La biodisponibilité de Medikinet ne présente pas de différence s'il est pris avec un petit déjeuner à teneur calorique normale ou élevée. Les courbes des concentrations plasmatiques présentent une exposition similaire en ce qui concerne la vitesse et l'importance de l'absorption.
Il est nécessaire de prendre Medikinet pendant ou après le petit déjeuner. La prise d'aliments exerce en effet une influence qui se traduit par une action différée importante et conséquente. La prise du médicament avec des aliments est donc justifiée. Une recommandation concernant le type d'aliment n'est en revanche pas nécessaire. L'administration sans aliment entraîne un risque de décharge massive de la dose.

Administration avec saupoudrage du contenu de la gélule :

La Cmax, le Tmax et l'ASC obtenus lorsque le contenu de la gélule de Medikinet est saupoudré sur un aliment sont similaires (bioéquivalents) à ceux obtenus avec la gélule intacte. Medikinet peut par conséquent être administré soit sous forme de gélule intacte soit après ouverture de la gélule et saupoudrage de son contenu sur de la compote de pomme ou d'autres aliments de même consistance qui sont ensuite immédiatement avalés sans être mastiqués.

Âge :

La pharmacocinétique de Medikinet n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Biodisponibilité systémique :

Étant donné l'important métabolisme de premier passage, la biodisponibilité systémique représente environ 30 % (11-51 %) de la dose.

Distribution :

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le méthylphénidate et ses métabolites sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (10-33 %). Le volume de distribution après une administration intraveineuse unique est de 2,2 L/kg (2,65 ± 1,1 L/kg pour le d-méthylphénidate et 1,8 ± 0,9 L/kg pour le l-méthylphénidate).

Élimination :

Le méthylphénidate est éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne d'environ 2 heures. La clairance moyenne après une administration intraveineuse unique est de 0,565 L/h/kg (0,40 ± 0,12 L/h/kg pour le d-méthylphénidate et 0,73 ± 0,28 L/h/kg pour le l-méthylphénidate). Après administration orale, approximativement 78 à 97 % de la dose sont excrétés en 48 à 96 h dans les urines et 1 à 3 % dans les selles sous forme de métabolites. Seule une faible quantité (< 1 %) de méthylphénidate sous forme inchangée se retrouve dans les urines. La majeure partie d'une dose administrée par voie intraveineuse (89 %) est éliminée dans les urines en 16 heures, probablement sous forme d'acide ritalinique quelle que soit la valeur du pH.
Il n'existe apparemment aucune différence de pharmacocinétique du méthylphénidate entre des enfants atteints de troubles hyperkinétiques/TDAH et des volontaires sains adultes. Les propriétés pharmacocinétiques du méthylphénidate n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans ni chez le sujet de plus de 65 ans. L'élimination rénale de l'acide ritalinique peut diminuer en cas d'insuffisance rénale.
La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'acide alpha-phényl-2-pipéridine acétique (APPA : 60-86 %).

Caractéristiques chez les patients :

Il n'existe pas de différence de pharmacocinétique du méthylphénidate entre l'enfant hyperactif et le volontaire sain adulte.
Les données sur l'élimination chez des patients ayant une fonction rénale normale suggèrent que l'excrétion rénale du méthylphénidate inchangé sera très peu diminuée en cas d'insuffisance rénale. En revanche, l'excrétion rénale de l'APPA peut être diminuée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogénicité :

Les études de carcinogénicité réalisée chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques malignes uniquement chez les souris mâles. La signification de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.
Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose thérapeutique humaine.

Grossesse - développement embryonnaire et fœtal :

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à des doses toxiques pour la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Prescription sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999).
Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.
AMM 3400949478545 (2011, RCP rév 27.04.17) 5 mg.
3400949481385 (2011, RCP rév 27.04.17) 10 mg.
3400949481507 (2011, RCP rév 27.04.17) 20 mg.
3400949481736 (2011, RCP rév 27.04.17) 30 mg.
3400949482108 (2011, RCP rév 27.04.17) 40 mg.
Prix : 10,81 € (28 gélules à 5 mg).
14,66 € (28 gélules à 10 mg).
22,19 € (28 gélules à 20 mg).
28,41 € (28 gélules à 30 mg).
35,88 € (28 gélules à 40 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Kuhloweg 37, D-58638 Iserlohn, Allemagne

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

MÉDIVEINE ®

diosmine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 300 mg (beige) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé sécable à 600 mg (beige) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Diosmine (DCF) .... 300 mg
ou 600 mg
Excipients (communs) : silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), gomme arabique, lactose monohydraté, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus.
- Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
Insuffisance veineuse :
2 comprimés à 300 mg par jour (1 à midi et 1 le soir au moment des repas), ou 1 comprimé à 600 mg par jour (le matin avant le petit déjeuner).
Crise hémorroïdaire :
4 à 6 comprimés à 300 mg par jour, ou 2 à 3 comprimés à 600 mg par jour, au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
Hypersensibilité à l'un des constituants.
RELATIVES :
Pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Crise hémorroïdaire :
L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.
Le traitement doit être de courte durée.
Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
Lactose : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la diosmine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques cas de troubles digestifs entraînant rarement l'arrêt du traitement.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté ; cependant, un surdosage éventuel pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasculoprotecteur, médicament agissant sur les capillaires (code ATC : C05CA03 ; C : système cardiovasculaire).
Veinotonique et vasculoprotecteur entraînant une vasoconstriction, une augmentation de la résistance des vaisseaux et une diminution de leur perméabilité.
Différentes études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont été conduites pour démontrer ces propriétés.
Chez l'animal :
- Propriétés veinotoniques : augmentation de la pression veineuse chez le chien anesthésié, observée par voie IV.
- Propriétés vasculoprotectrices :
  - action sur la perméabilité capillaire, action anti-œdémateuse et anti-inflammatoire chez le rat ;
  - action sur la déformabilité des hématies mesurée par le temps de filtration érythrocytaire ;
  - augmentation de la résistance capillaire chez le rat et le cobaye carencés en facteur vitaminique P ;
  - diminution du temps de saignement chez le cobaye carencé en facteur vitaminique P ;
  - diminution de la perméabilité capillaire, induite par le chloroforme, par l'histamine ou par la hyaluronidase.

Chez l'homme :
- Propriétés veinotoniques démontrées en pharmacologie clinique :
  - augmentation de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la sérotonine sur les veines superficielles de la main ou sur une saphène isolée ;
  - augmentation du tonus veineux, mise en évidence par la mesure de la capacitance veineuse à l'aide de la pléthysmographie par jauge de contrainte ; diminution du volume de la stase veineuse ;
  - l'effet veinoconstricteur est en relation avec la dose administrée ;
  - abaissement de la pression veineuse moyenne aussi bien au niveau du système superficiel que profond, mis en évidence par un essai en double insu contre placebo sous contrôle Doppler ;
  - augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique dans l'hypotension orthostatique post-opératoire ;
  - activité dans les suites de saphénectomie.
- Propriétés vasculoprotectrices : augmentation de la résistance capillaire, effet relié à la dose administrée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'étude pharmacocinétique de la diosmine marquée au carbone 14 montre chez l'animal :
- une absorption rapide dès la 2e heure suivant l'administration, la concentration maximale étant atteinte à la 5e heure ;
- une distribution de faible intensité, à l'exception des reins, du foie, des poumons et tout particulièrement des veines cave et saphènes où les taux de radioactivité retrouvés sont toujours supérieurs à ceux des autres tissus examinés.
  Cette fixation préférentielle de la diosmine et/ou de ses métabolites au niveau vasculaire s'accroît jusqu'à la 9e heure et persiste durant les 96 heures suivantes ;
- une élimination essentiellement urinaire (79 %) mais également fécale (11 %) et biliaire (2,4 %), avec mise en évidence d'un cycle entérohépatique.

Ces résultats indiquent ainsi que la diosmine est bien résorbée après son administration par voie orale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé à 300 mg : A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.
Comprimé à 600 mg : Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933479510 (1992, RCP rév 29.02.12) 30 cp à 300 mg.
3400933479688 (1996, RCP rév 29.02.12) 60 cp à 300 mg.
3400935111326 (1999, RCP rév 07.02.00) cp à 600 mg.
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

MÉDROL ® 100 mg

méthylprednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Méthylprednisolone (DCI) .... 100 mg
Excipients : carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, méthylcellulose, laque aluminique d'indigotine.

DC INDICATIONS

- Maladie de Horton, lupus, vascularites.
- Affections neurologiques :
  - œdèmes cérébraux dans le cadre de tumeurs cérébrales, en pré-opératoires pendant 2 à 3 jours ;
  - toxoplasmose cérébrale en début de traitement ;
  - lymphomes cérébraux en durée limitée en cas de réponse ou en traitement prolongé en l'absence de réponse.
- Affections néoplasiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

0,8 mg de méthylprednisolone est équivalent à 1 mg de prednisone ou de prednisolone.
Maladie de Horton, lupus, vascularites : 7,5 à 15 mg/kg/j, soit 500 à 1 000 mg/j (5 à 10 comprimés par jour).
Neurologie : Œdème cérébral : 200 à 1 000 mg/j (2 à 10 comprimés par jour).
Néoplasie : 300 à 1 000 mg/j suivant les protocoles de chimiothérapie (3 à 10 comprimés par jour).
La durée du traitement à cette posologie est limitée à 3 jours (sauf pour les lymphomes cérébraux).
Il existe également des présentations à 4 mg, 16 mg ou 32 mg pouvant être adaptées aux autres posologies ou à la suite de ce traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes : (il n'existe toutefois aucunes contre-indications absolues pour une corticothérapie d'indication vitale).
- Tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (cf Interactions) non contrôlé par un traitement spécifique.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'ulcère gastro-duodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique, au besoin fibroscopique.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important : tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir une recherche coprologique et un traitement éradicateur systémique contrôlé avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride, l'acide acétylsalicylique (pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou un vaccin vivant atténué (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté. Une rétention hydrosodée est habituelle, entraînant parfois une élévation de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 mg de prednisone chez l'adulte, et modéré dans les traitements au long cours avec des doses faibles.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.

- Il est utile de conseiller un régime riche en calcium et vitamine D.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- En cas de traitement par corticoïdes au long cours, le patient sera surveillé sur le plan clinique et biologique à la recherche d'éventuelles complications.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas une contre-indication. Le traitement pouvant entraîner un déséquilibre, il convient de réévaluer la prise en charge.
- Avertir les patients pour qu'ils évitent le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Arrêt du traitement :

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable.

Lors du sevrage (sauf pour les cures courtes de moins de 10 jours), l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

A la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Déconseillées :

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux, avec les glucocorticoïdes utilisés par voie générale et rectale : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide, décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou le charbon à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre, bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : Excrétés dans le lait maternel, les corticoïdes sont à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois :

- Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée avec parfois hypertension artérielle, voire insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène ; inertie de la sécrétion d'ACTH ; atrophie corticosurrénalienne, parfois définitive ; intolérance au glucose, réversible ; révélation d'un diabète latent ; arrêt de la croissance chez l'enfant ; irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques :
  Myopathie précédant une amyotrophie (lentement réversible), ostéonécrose aseptique des têtes fémorales, ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux.
  Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux ; ulcération du grêle ; perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné ; purpura ; ecchymose ; hypertrichose ; retard de cicatrisation.
- Troubles neuro-psychiques :
  - fréquemment : surexcitation avec euphorie et insomnie ;
  - rarement : accès d'allure maniaque ; états confusionnels ou confuso-oniriques ; possibilité de convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme clinique n'est associé à un surdosage aigu avec Medrol. La méthylprednisolone est dialysable. Après intoxication chronique, la survenue d'un déficit surrénalien peut être prévenue par la diminution progressive des doses. Dans ce cas, le patient peut nécessiter une surveillance et une thérapeutique adaptée durant un éventuel épisode de stress.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïde, usage systémique (H : hormones non sexuelles).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic sérique obtenu après ingestion de 100 mg est de 630 ng/ml.

Il est atteint en moyenne après 2 heures.

La demi-vie est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.

L'élimination est à la fois urinaire (30 % de la dose administrée) et biliaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400937232425 (1996, RCP rév 20.02.17).

Mis sur le marché en 1998.

Prix : 38,76 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans les affections néoplasiques. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

MÉDROL ® 16 mg

méthylprednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 16 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Méthylprednisolone (DCI)	16 mg

Excipients : lactose, saccharose, paraffine liquide, stéarate de calcium, amidon de maïs.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Affections ou maladies :

Collagénoses, connectivites :

- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :

- Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :

- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :

- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :

- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :

- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :

- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :

- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :

- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

Les comprimés seront avalés avec un peu d'eau au cours du repas.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Médrol 16 mg est plus particulièrement adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes.

En traitement d'entretien, il existe des dosages plus appropriés.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

Adulte :

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

Traitement d'attaque :

0,3 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,35 à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 1 à 4 comprimés par jour chez un adulte de 60 kg.

Au cours des maladies inflammatoires graves :

La posologie varie de 0,6 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,75 à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 2 à 4 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

Enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique) :

La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.

Traitement d'attaque :

0,4 à 1,6 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,5 à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : ½ à 2 comprimés par jour chez un enfant de 25 kg.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïdes et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes, et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

En général :

Le traitement à la dose d'attaque doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire. Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique, de préférence le matin au cours du repas.

Arrêt du traitement :
Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.
Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.
Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.
Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg/jour.
Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas, à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.
Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie usuelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications), non contrôlé par un traitement spécifique.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important.
  Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride, l'acide acétylsalicylique (pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique [⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour]) ou un vaccin vivant atténué : cf Interactions.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments hypokaliémiants :
L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).
Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Anticoagulants oraux, avec les glucocorticoïdes utilisés par voie générale et rectale : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide, décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou le charbon à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique, à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.
Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.
En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.
ALLAITEMENT : En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques :
  Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
  Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : érythème, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Glucocorticoïde, usage systémique (H : hormones non sexuelles).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone, sont utilisés principalement pour leurs effets anti-inflammatoires ; à fortes doses, ils diminuent la réponse immunitaire ; leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 2 heures.
La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.
Le métabolisme est hépatique.
L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933189846 (1989, RCP rév 20.02.17) 20 cp 16 mg.
3400955682028 (1991, RCP rév 20.02.17) 100 cp 16 mg.
Mis sur le marché en 1990.
Prix : 4,67 € (20 comprimés à 16 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

MÉDROL ® 4 mg
méthylprednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 4 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : boîte de 100.

COMPOSITION *p cp*

Méthylprednisolone (DCI) .... 4 mg
Excipients : lactose monohydraté, saccharose, stéarate de calcium, amidon de maïs anhydre, amidon de maïs.

DC INDICATIONS

Affections ou maladies :
Collagénoses, connectivites :
- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :
- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :
- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :
- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :
- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :
- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :
- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :
- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :
- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :
- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :
- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :
- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

Les comprimés seront avalés avec un peu d'eau au cours du repas.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

Médrol 4 mg est particulièrement adapté aux traitements ne nécessitant que de faibles doses.

Adulte :

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

Traitement d'attaque :

0,3 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,35 à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 4 à 14 comprimés par jour chez un adulte de 60 kg.

Au cours des maladies inflammatoires graves :

La posologie varie de 0,6 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,75 à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 9 à 14 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

Traitement d'entretien :

4 à 12 mg/jour de méthylprednisolone, soit 1 à 3 comprimés par jour.

Enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique) :

La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.

Traitement d'attaque :

0,4 à 1,6 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,5 à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 2,5 à 10 comprimés par jour pour un enfant de 25 kg.

Traitement d'entretien :

0,2 à 0,4 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 1 à 2,5 comprimés pour un enfant de 25 kg.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïdes et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes, et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

En général :

Le traitement à la dose d'attaque doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire. Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique, de préférence le matin au cours du repas.

Arrêt du traitement :

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.

Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg/jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas, à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.

Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications), non contrôlé par un traitement spécifique.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important.
  Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride, l'acide acétylsalicylique (pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique [⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour]) ou un vaccin vivant atténué : cf Interactions.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :
- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
  Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.
  La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie. la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et, éventuellement, ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT : En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques :
  Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
  Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : érythème, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme clinique n'est associé à un surdosage aigu avec Medrol. La méthylprednisolone est dialysable. Après intoxication chronique, la survenue d'un déficit surrénalien peut être prévenue par la diminution progressive des doses. Dans ce cas, le patient peut nécessiter une surveillance et une thérapeutique adaptée durant un éventuel épisode de stress.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïde, usage systémique (H : hormones non sexuelles).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 2 heures.

La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.

Le métabolisme est hépatique.

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930655955 (1991, RCP rév 20.02.17) 30 cp 4 mg.
3400955394655 (1991, RCP rév 20.02.17) 100 cp 4 mg.

Mis sur le marché en 1959.

Prix : 2,33 € (30 comprimés à 4 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

MEFOXIN voie parentérale

céfoxitine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

MÉGAMYLASE ®

alfa-amylase

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 3000 U CEIP : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.
Sirop à 200 U CEIP/ml : Flacons de 125 ml et de 250 ml, avec gobelet doseur gradué à 5 ml, 10 ml et 15 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Alfa-amylase .... 3000 U CEIP[(1)]
Excipients : stéarate de magnésium, sorbitol, gomme laque, copolymère de méthacrylate de butyle de (2-diméthylaminoéthyl) métacrylate et méthyl métacrylate 1:2:1 (Eudragit E 100), talc, gélatine, saccharose, gomme arabique, dioxyde de titane, jaune orangé S (E110), cire de carnauba.
Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E110), saccharose, sorbitol.
(1) Soit 2142,9 U Ph Eur/cp.

Sirop : *p 1 ml*
Alfa-amylase .... 200 U CEIP[(2)]
Excipients : saccharose, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), huile essentielle de mandarine, acide citrique monohydraté, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217).
Une cuillère à café contient 2,8 g de saccharose. Une cuillère à soupe contient 8,4 g de saccharose.
(2) Soit 142,86 U Ph Eur/ml.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx.
NB : Devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :
Réservé à l'adulte.
La forme sirop est plus adaptée à l'enfant.
Posologie :
1 comprimé 3 fois par jour au cours des repas.
Mode d'administration :
Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un verre d'eau.
En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Sirop :
Posologie :
- Adulte : 15 ml, 3 fois par jour, mesuré à l'aide d'une cuillère à soupe ou d'un gobelet doseur.
- Enfant de plus de 3 ans (plus de 15 kg) : 10 ml, 3 fois par jour, mesuré à l'aide de 2 cuillères à café ou d'un gobelet doseur.
- Nourrisson et enfant de 6 mois à 3 ans (7 à 15 kg) : 5 ml, 3 fois par jour, mesuré à l'aide d'une cuillère à café ou d'un gobelet doseur.

En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Mode d'administration :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'alfa-amylase ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Comprimé :
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.
Sirop :
Ce médicament contient 2,8 g de saccharose par cuillère à café (5 ml) et 8,4 g de saccharose par cuillère à soupe (15 ml), dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'apparition d'autres symptômes (maux de gorge importants, céphalées, nausées, vomissements...) ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée, au-delà de 5 jours, sans avis médical.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage de l'alfa-amylase dans le lait maternel, l'utilisation de Mégamylase est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mégamylase n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence d'alfa-amylase, de rares réactions d'allure allergique peuvent apparaître, généralement cutanées, en particulier urticaire et/ou œdème de Quincke.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : enzymes à visée anti-inflammatoire ; code ATC : R02A.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Sirop :
Durée de conservation : 24 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Comprimé :
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935003706 (1999, RCP rév 31.12.15) cp.
3400935003874 (1999, RCP rév 10.05.16) fl 125 ml.
3400935003935 (1999, RCP rév 10.05.16) fl 250 ml.
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

MEKINIST ®

tramétinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,5 mg (jaune, oblong, biconvexe, d'environ 4,8 x 8,9 mm, gravé « GS » sur une face et « TFC » sur l'autre face) : Flacon de 30, muni d'un bouchon sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à 2 mg (rose, rond, biconvexe, d'environ 7,5 mm de diamètre, gravé « GS » sur une face et « HMJ » sur l'autre face) : Flacon de 30, muni d'un bouchon sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Tramétinib (DCI) diméthylsulfoxyde
exprimé en tramétinib .... 0,5 mg
ou 2 mg
Excipients (communs) : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), hypromellose (E464), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b), laurylsulfate de sodium, dioxyde de silice colloïdale (E551).
Pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol, polysorbate 80 (E433) [cp 2 mg], oxydes de fer jaune (E172) [cp 0,5 mg] et rouge (E172) [cp 2 mg].

DC INDICATIONS

Mélanome :
Le tramétinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Le tramétinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF (cf Pharmacodynamie).
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :
Le tramétinib est indiqué en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par tramétinib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.
Avant de prendre du tramétinib, les patients doivent avoir la confirmation, par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.
POSOLOGIE :
La dose recommandée de tramétinib, utilisée en monothérapie ou en association au dabrafénib, est de 2 mg une fois par jour. La dose recommandée de dabrafénib, quand il est utilisé en association au tramétinib, est de 150 mg deux fois par jour.
Durée du traitement :
Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
Omission d'une dose :
Si une dose de tramétinib est oubliée, elle ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante.
Si une dose de dabrafénib est omise, lorsque le tramétinib est donné en association au dabrafénib, la dose de dabrafénib ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.
Adaptations posologiques :
La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, un arrêt du traitement, ou une interruption temporaire du traitement (voir tableaux 1 et 2).
Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir le RCP du dabrafénib pour plus d'informations).
Tableau 1 : Recommandations relatives à la réduction des doses

Paliers de dose	Posologie du tramétinib Utilisé en monothérapie ou en association au dabrafénib	Posologie du dabrafénib * Uniquement lorsqu'il est utilisé en association au tramétinib
Dose initiale	2 mg 1 fois par jour	150 mg 2 fois par jour
1re réduction de dose	1,5 mg 1 fois par jour	100 mg 2 fois par jour
2e réduction de dose	1 mg 1 fois par jour	75 mg 2 fois par jour
3e réduction de dose (seulement pour l'association)	1 mg 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour

L'adaptation de posologie du tramétinib en dessous de 1 mg 1 fois par jour, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association au dabrafénib, n'est pas recommandée. L'adaptation de posologie du dabrafénib en dessous de 50 mg 2 fois par jour, lorsqu'il est utilisé en association au tramétinib, n'est pas recommandée.
* Pour les instructions sur la posologie du traitement par dabrafénib en monothérapie, veuillez vous référer au RCP du dabrafénib, Posologie et Méthode d'administration.
Tableau 2 : Schéma d'adaptation posologique en fonction du grade de tout évènement indésirable (EI)

Grade (CTC-AE) *	Recommandations de modifications de posologie du tramétinib Utilisé en monothérapie ou en association au dabrafénib
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier

* L'intensité des événements indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les évènements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0).
Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une réaugmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose. La posologie du tramétinib ne doit pas excéder 2 mg une fois par jour.
Si des toxicités liées au traitement surviennent au cours de l'utilisation du tramétinib en association au dabrafénib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements sont détaillées ci-dessous pour la pyrexie, l'uvéite, les tumeurs malignes non cutanées RAS mutées (toxicités principalement liées au dabrafénib), la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP), et les atteintes pulmonaires interstitielles/pneumopathies (toxicités principalement liées au tramétinib).

Exceptions concernant les modifications de posologie (lorsque la réduction de dose s'applique uniquement pour un des deux traitements) spécifiques à certains effets indésirables :
Pyrexie :
Lorsque le tramétinib est utilisé en association au dabrafénib et que la température corporelle du patient est ⩾ 38,5 °C, veuillez vous référer au RCP du dabrafénib (rubrique Posologie/Mode d'administration) pour l'adaptation de posologie du dabrafénib. Aucune adaptation posologique du tramétinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafénib.
Uvéite :
Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'uvéite tant que des traitements locaux efficaces peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas aux traitements oculaires locaux, le dabrafénib doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'inflammation oculaire et le dabrafénib doit être réintroduit à une dose réduite d'un palier. Aucune adaptation de la posologie du tramétinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafénib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tumeurs malignes non cutanées RAS mutées :
Évaluez les bénéfices et les risques avant de continuer le traitement par dabrafénib chez les patients présentant une tumeur non cutanée associée à une mutation RAS. Aucune adaptation posologique du tramétinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafénib.
Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/dysfonction ventriculaire gauche :
Le traitement par tramétinib doit être interrompu chez les patients présentant une diminution absolue > 10 % et asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune adaptation posologique du dabrafénib n'est requise lorsque le tramétinib est pris en association au dabrafénib. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche se rétablit, le traitement par tramétinib peut être repris mais à une dose réduite d'un palier et sous surveillance clinique étroite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le traitement par le tramétinib doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4 ou une réduction cliniquement significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui ne s'est pas rétablie dans un délai de 4 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Occlusion de la veine rétinienne et décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine :
Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par tramétinib, une évaluation ophtalmologique doit être rapidement réalisée. Le traitement par tramétinib, qu'il soit pris en monothérapie ou en association au dabrafénib, doit être arrêté définitivement si une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée durant le traitement. Aucune adaptation posologique du dabrafénib n'est requise lorsque le tramétinib est pris en association au dabrafénib. Si un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (décollement de la rétine) est diagnostiqué durant le traitement, suivre les modifications de posologie du tramétinib indiquées dans le tableau 3 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau 3 : Recommandations d'adaptation posologique du tramétinib en cas de décollement de la rétine

Décollement de la rétine grade 1	Poursuivre le traitement avec une évaluation mensuelle de la rétine jusqu'à résolution du décollement. Si le décollement de la rétine s'aggrave, suivre les instructions ci-dessous et suspendre le traitement par tramétinib jusqu'à 3 semaines.
Décollement de la rétine grade 2-3	Suspendre le traitement par tramétinib jusqu'à 3 semaines.
Décollement de la rétine grade 2-3 revenant à la normale ou grade 1 en 3 semaines	Reprendre le traitement par tramétinib à une posologie plus faible (réduction de 0,5 mg) ou arrêter le traitement par tramétinib chez les patients prenant du tramétinib 1 mg une fois par jour.
Décollement de la rétine grade 2-3 sans retour à la normale ou grade 1 en 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par tramétinib.

Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie :
Le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes ou signes pulmonaires ou une progression de symptômes ou signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par tramétinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de pneumopathie ou atteinte pulmonaire interstitielle associée au traitement. Aucune adaptation de posologie du dabrafénib n'est requise lorsque le tramétinib est pris en association au dabrafénib en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie.

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique). L'absence de données concernant le trametinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ne permet pas d'établir de recommandations d'adaptation de posologie. Le trametinib, lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au dabrafénib, doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique). L'absence de données cliniques concernant le trametinib chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère ne permet pas d'établir de recommandations d'adaptation de posologie. Le trametinib, lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au dabrafénib, doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
Patients non caucasiens :
La sécurité et l'efficacité du trametinib n'ont pas été établies chez les patients non caucasiens. Aucune donnée n'est disponible.
Sujets âgés :
Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Des ajustements de doses plus fréquents (voir tableaux 1 et 2 ci-dessus) peuvent être nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf Effets indésirables).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du trametinib n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Aucune donnée n'est disponible. Des études réalisées chez de jeunes animaux ont mis en évidence des effets indésirables du trametinib qui n'ont pas été observés chez les animaux adultes (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Le trametinib doit être avalé avec un grand verre d'eau. Les comprimés de trametinib ne doivent être ni mâchés ni écrasés. Le trametinib doit être pris sans nourriture, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.
Il est recommandé de prendre la dose de trametinib approximativement à la même heure chaque jour. Lorsque trametinib et dabrafénib sont pris en association, la dose quotidienne de trametinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafénib.
Si le patient vomit après avoir pris son traitement par trametinib, le patient ne doit pas reprendre sa dose mais attendre la prochaine prise prévue.
Pour les informations concernant la méthode d'administration du dabrafénib pris en association au trametinib, veuillez vous référer au RCP du dabrafénib.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lorsque le trametinib est administré en association au dabrafénib, le RCP du dabrafénib doit être consulté avant l'initiation du traitement. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib pour plus d'informations sur les mises en gardes et précautions d'emploi du dabrafénib.
Détection du BRAF V600 :
L'efficacité et la sécurité du trametinib n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un mélanome non porteur d'une mutation BRAF V600.
Trametinib en monothérapie comparé à un inhibiteur de BRAF :
Le trametinib en monothérapie n'a pas été comparé à un inhibiteur de BRAF dans une étude clinique chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. D'après des comparaisons indirectes entre études, les données de survie globale et de survie sans progression semblent indiquer une efficacité similaire entre le trametinib et les inhibiteurs de BRAF ; toutefois, chez les patients traités par trametinib, des taux de réponse globale inférieurs ont été rapportés par rapport aux patients traités par des inhibiteurs de BRAF.
Trametinib en association au dabrafénib chez les patients atteints de mélanome ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF :
Les données chez les patients traités par l'association du trametinib au dabrafénib ayant progressé sous un premier traitement par inhibiteur de BRAF sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de l'association est moindre chez ces patients (cf Pharmacodynamie). D'autres options doivent donc être envisagées avant d'initier le traitement par l'association chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF. La séquence des traitements après progression sous un inhibiteur de BRAF n'a pas été établie.
Trametinib en association au dabrafénib chez les patients présentant des métastases cérébrales :
La tolérance et l'efficacité de l'association de trametinib et de dabrafénib n'ont pas été évaluées chez les patients avec un mélanome BRAF V600 muté présentant des métastases cérébrales.
Nouvelles tumeurs malignes :
De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque le trametinib est utilisé en association au dabrafénib.
Carcinome épidermoïde cutané (CEC) :
Des cas de CEC (incluant des cas de kératoacanthome) ont été rapportés chez les patients traités par trametinib en association au dabrafénib. Les cas de carcinome épidermoïde peuvent être pris en charge par une exérèse chirurgicale et ne nécessitent pas de modification du traitement. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib (rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Nouveau mélanome primitif :
De nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés chez les patients recevant du trametinib en association au dabrafénib. Les cas de nouveaux mélanomes primitifs peuvent être pris en charge par une exérèse chirurgicale et ne nécessitent pas de modification du traitement. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib (rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tumeurs malignes non cutanées :
Sur la base de son mécanisme d'action, le dabrafénib pourrait majorer le risque de tumeurs malignes non cutanées en présence de mutations RAS. Lorsque le trametinib est utilisé en association au dabrafénib, veuillez vous référer au RCP du dabrafénib (rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). Lorsqu'il est pris en association au dabrafénib, aucune adaptation posologique du trametinib n'est nécessaire pour des cancers ayant une mutation RAS.
Hémorragie :
Des évènements hémorragiques, incluant des évènements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients traités par trametinib en monothérapie et en association au dabrafénib (cf Effets indésirables). Le risque potentiel de ces évènements chez les patients présentant des métastases cérébrales non stabilisées et/ou symptomatiques ou un taux de plaquettes bas (< 75 000) n'a pas pu être établi, cette catégorie de patients ayant été exclue des études cliniques. Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction du tableau clinique.
Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche/dysfonction ventriculaire gauche :
Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés lors du traitement par trametinib, en monothérapie ou en association au dabrafénib (cf Effets indésirables). Dans les essais cliniques, le délai médian de survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque, ou d'une diminution de la FEVG était entre 2 et 5 mois.
Le trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche. Les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, de stade II, III ou IV selon la classification NYHA, ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les 6 derniers mois, une arythmie non contrôlée cliniquement significative et une hypertension artérielle non contrôlée ont été exclus des essais cliniques ; la sécurité d'emploi dans cette population n'est donc pas connue. Chez tous les patients, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration du traitement, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant les adaptations posologiques).
Chez les patients traités par trametinib en association au dabrafénib, des cas de dysfonctionnements aigus, sévères du ventricule gauche dus à une myocardite ont été rapportés occasionnellement. Une récupération complète a été observée à l'arrêt du traitement. Les médecins doivent être vigilants quant à la possibilité de survenue d'une myocardite chez les patients qui développent pour la première fois ou aggravent des signes ou symptômes cardiaques.
Pyrexie :
Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec le trametinib en monothérapie et en association au dabrafénib (cf Effets indésirables). L'incidence et la sévérité de la pyrexie ont été majorées avec le traitement en association (voir le RCP du dabrafénib, rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients recevant du trametinib en association au dabrafénib, la pyrexie peut être associée à des frissons sévères, une déshydratation, et une hypotension qui, dans certains cas, peut conduire à une insuffisance rénale aiguë.
Lorsque le trametinib est utilisé en association au dabrafénib et que la température corporelle du patient est ⩾ 38,5 °C, référez-vous au RCP du dabrafénib (rubrique Posologie/Mode d'administration) pour la modification de la posologie du dabrafénib. Aucune adaptation de la posologie du trametinib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au dabrafénib.
Hypertension artérielle :
Des augmentations de la pression artérielle liées au trametinib, en monothérapie et en association au dabrafénib, ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle (cf Effets indésirables). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement par trametinib, et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire.
Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie :
Dans un essai de phase III, 2,4 % (5/211) des patients traités par trametinib en monothérapie ont développé une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie ; les 5 patients ont nécessité une hospitalisation. Le délai médian de survenue d'une atteinte pulmonaire interstitielle ou d'une pneumopathie a été de 160 jours (entre 60 et 172 jours). Dans les études MEK115306 et MEK116513, < 1 % (2/209) et 1 % (4/350), respectivement, des patients traités par l'association de trametinib et dabrafénib ont développé une pneumopathie ou une atteinte pulmonaire (cf Effets indésirables).
Le traitement par trametinib doit être suspendu chez les patients avec suspicion d'atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie, incluant des patients présentant de nouveaux signes et symptômes pulmonaires ou une progression de signes et symptômes préexistants, incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le trametinib doit être arrêté définitivement chez les patients ayant un diagnostic avéré d'atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie associée au traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Si le trametinib est utilisé en association au dabrafénib, le traitement par dabrafénib peut être poursuivi à la même dose.
Troubles visuels :
Des troubles, associés à des perturbations visuelles, tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou une occlusion de la veine rétinienne, peuvent survenir lors du traitement par trametinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Des symptômes tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle et d'autres troubles visuels ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le trametinib (cf Effets indésirables). Au cours des essais cliniques, des cas d'uvéite et d'iridocyclite ont aussi été signalés chez des patients traités par trametinib en association au dabrafénib.
Le trametinib n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne. La sécurité d'emploi du trametinib n'a pas été établie chez des patients ayant des facteurs prédisposant à l'occlusion de la veine rétinienne, incluant un glaucome non contrôlé ou une hypertension oculaire, une hypertension artérielle non contrôlée, un diabète non contrôlé ou des antécédents de syndromes d'hyperviscosité ou hypercoagulabilité.
Un patient chez lequel survient un trouble de la vue, tel qu'une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par trametinib devra être soumis rapidement à une évaluation ophtalmologique. Si un décollement de la rétine est diagnostiqué, les recommandations d'adaptation de posologie du tableau 3 doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration) ; si une uvéite est diagnostiquée, veuillez vous référer au RCP du dabrafénib, rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Chez les patients pour lesquels une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée, le traitement par trametinib doit être arrêté définitivement. En cas de survenue d'une occlusion de la veine rétinienne ou d'un décollement de la rétine, aucune adaptation posologique du dabrafénib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au trametinib. En cas de survenue d'une uvéite, aucune adaptation posologique du trametinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au dabrafénib.
Éruption cutanée :
Des éruptions cutanées ont été observées chez environ 60 % des patients au cours des études avec le trametinib en monothérapie et chez environ 25 % des patients au cours des études MEK115306 et MEK116513 avec le trametinib associé au dabrafénib (cf Effets indésirables). Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement.
Rhabdomyolyse :
Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par trametinib en monothérapie ou en association au dabrafénib (cf Effets indésirables). Dans certains cas, les patients ont pu poursuivre leur traitement par trametinib. Les cas les plus sévères ont nécessité une hospitalisation, une interruption ou l'arrêt définitif du traitement par trametinib ou de l'association trametinib et dabrafénib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée.
Insuffisance rénale :
Au cours des essais cliniques, des insuffisances rénales ont été signalées chez les patients traités par l'association trametinib et dabrafénib. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib (rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pancréatite :
Au cours des essais cliniques, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par trametinib en association au dabrafénib. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib (rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Évènements hépatiques :
Des évènements hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le trametinib en monothérapie et en association au dabrafénib (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients traités par trametinib, en monothérapie ou en association au dabrafénib, toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique.
Insuffisance hépatique :
Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituant les principales voies d'élimination du trametinib, le trametinib doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Thrombose veineuse profonde (TVP)/Embolie pulmonaire (EP) :
Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde peut survenir lorsque le trametinib est administré en monothérapie ou en association au dabrafénib. Si les patients développent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, ou un gonflement des bras ou des jambes, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Les traitements par trametinib et dabrafénib doivent être arrêtés définitivement en cas d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.
Affections gastro-intestinales :
Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients prenant du trametinib en monothérapie et en association au dabrafénib (cf Effets indésirables). Le traitement par trametinib en monothérapie ou en association au dabrafénib doit être administré avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque de perforation gastro-intestinale, notamment des antécédents de diverticulite, des métastases du tube digestif et en cas de prise concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale.

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur le trametinib :
Le trametinib étant principalement métabolisé par une désacétylation induite par des enzymes hydrolytiques (par exemple les carboxylestérases), ses caractéristiques pharmacocinétiques sont peu susceptibles d'être modifiées par d'autres agents via des interactions métaboliques (cf Pharmacocinétique). Des interactions entre médicaments médiées par ces enzymes hydrolytiques ne peuvent être exclues et pourraient avoir un impact sur l'exposition au trametinib.
Le trametinib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Comme il ne peut être exclu qu'une forte inhibition de la P-gp hépatique puisse résulter en une augmentation de l'exposition au trametinib, une attention particulière est recommandée lorsque le trametinib est administré en association à d'autres médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple vérapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).
Effets du trametinib sur d'autres médicaments :
Sur la base des données *in vitro* et *in vivo*, le trametinib est peu susceptible de modifier significativement les caractéristiques pharmacocinétiques d'autres médicaments via les enzymes ou les transporteurs du CYP (cf Pharmacocinétique). Le trametinib peut entraîner une inhibition transitoire des substrats du BCRP (par exemple : pitavastatine) au niveau intestinal, qui peut toutefois être minimisée par une répartition appropriée des prises (respect d'un intervalle de 2 heures) de ces médicaments et du trametinib.
Association au dabrafénib :
Lorsque le trametinib est utilisé en association au dabrafénib, veuillez consulter les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions du RCP du dabrafénib concernant les interactions.
Effet de l'alimentation sur le trametinib :
Les patients doivent prendre le trametinib, en monothérapie ou en association au dabrafénib, au moins une heure avant ou deux heures après un repas en raison de l'effet de la nourriture sur l'absorption du trametinib (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'importance d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long de leur traitement par trametinib, et durant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement.
L'effet du trametinib sur l'action des contraceptifs hormonaux n'est à ce jour pas connu. Afin d'éviter toute grossesse, les patientes sous contraceptifs hormonaux doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode supplémentaire, voire une autre méthode de contraception tout au long de leur traitement et pendant 4 mois après l'arrêt du trametinib.
L'utilisation en association avec le dabrafénib pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale, une méthode alternative de contraception, telle qu'une méthode de type barrière, doit être utilisée lorsque le trametinib est utilisé en association au dabrafénib. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib pour plus d'informations.
GROSSESSE :
Le trametinib n'a pas fait l'objet d'études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le trametinib ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent. Si le trametinib est utilisé pendant la grossesse ou si une grossesse survient pendant le traitement par trametinib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
Le passage du trametinib dans le lait maternel n'est pas connu. Dans la mesure où de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision d'inter-

rompre soit l'allaitement, soit le traitement par tramétinib devra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain avec le tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib. Chez les animaux, aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée mais des effets indésirables ont été observés au niveau des organes reproducteurs féminins (cf Sécurité préclinique). Le tramétinib peut avoir un effet délétère sur la fertilité chez l'homme comme chez la femme.

Pour les hommes traités par tramétinib en association au dabrafénib :

Des effets sur la spermatogenèse ont été observés chez les animaux traités par dabrafénib. Les patients de sexe masculin traités par tramétinib en association au dabrafénib doivent être informés du risque potentiel d'altération de la spermatogenèse, qui peut être irréversible. Pour plus d'informations, veuillez vous référer au RCP du dabrafénib.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tramétinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du tramétinib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement, à des aptitudes motrices et cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue, de sensations vertigineuses ou de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité du tramétinib en monothérapie a été étudié chez 329 patients présentant un mélanome non résécable ou métastatique avec une mutation BRAF V600 et ayant reçu du tramétinib 2 mg, une fois par jour. Parmi ces patients, 211 ont été traités par tramétinib pour un mélanome avec mutation BRAF V600 dans l'étude de phase III MEK114267 (METRIC), randomisée, ouverte en monothérapie (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 20 %) pour le tramétinib ont été : éruption cutanée, diarrhée, fatigue, œdème périphérique, nausées et dermatite acnéiforme.

Le profil de sécurité du tramétinib en association au dabrafénib a été évalué chez 641 patients dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, ayant une mutation BRAF V600 et présentant un mélanome non résécable ou métastatique ou un CBNPC avancé, ayant reçu du tramétinib 2 mg, une fois par jour et du dabrafénib 150 mg, deux fois par jour. Parmi ces patients, 559 ont été traités par l'association pour un mélanome avec une mutation BRAF V600 dans deux études randomisées de phase III, MEK115306 (COMBI-d) et MEK116513 (COMBI-v) et 82 ont été traités par l'association pour un CBNPC avec une mutation BRAF V600 dans une étude de phase II BRF113928 non randomisée, à cohortes multiples (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 20 %) pour le tramétinib en association au dabrafénib ont été : pyrexie, nausées, diarrhée, fatigue, frissons, céphalée, vomissement, arthralgie, hypertension, éruption cutanée et toux.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100, rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les catégories ont été assignées en se basant sur les fréquences absolues observées dans les essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le tramétinib en monothérapie (n = 329)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Folliculite, périonyxis, cellulite, éruption pustuleuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Déshydratation
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, œdème périorbitaire, perte de l'acuité visuelle
Peu fréquent	Choriorétinopathie, œdème papillaire, décollement de la rétine, occlusion veineuse rétinienne
Affections cardiaques	
Fréquent	Dysfonction ventriculaire gauche, diminution de la FEVG, bradycardie
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension, hémorragie[b]
Fréquent	Lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Pneumopathie interstitielle
Peu fréquent	Atteinte pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, sécheresse buccale
Fréquent	Stomatite
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale, colite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopécie
Fréquent	Érythème, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, lésions cutanées, gerçures cutanées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Fréquent	Œdème facial, inflammation des muqueuses, asthénie
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des ASAT
Fréquent	Augmentation des ALAT, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)

a) Peut être accompagnée de symptômes tels que fièvre, éruption cutanée, augmentation des transaminases du foie et troubles visuels.

b) Évènements incluant notamment : épistaxis, hématochézie, saignement des gencives, hématurie et hémorragie rectale, hémorroïdale, gastrique, vaginale, conjonctivale, intracrânienne et post-partum.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le tramétinib en association au dabrafénib (n = 641)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection urinaire, rhinopharyngite
Fréquent	Cellulite, folliculite, paronychie, éruption pustuleuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané[a], papillome[b], kératose séborrhéique
Peu fréquent	Nouveau mélanome primitif, acrochordon (excroissance bénigne cutanée)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité[c]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, trouble de l'acuité visuelle
Peu fréquent	Choriorétinopathie, uvéite, décollement de la rétine, œdème périorbitaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Fraction d'éjection diminuée
Peu fréquent	Bradycardie
Fréquence indéterminée	Myocardite
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension, hémorragie[d]
Fréquent	Hypotension, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Fréquent	Dyspnée, pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausée, vomissement
Fréquent	Sécheresse buccale, stomatite
Peu fréquent	Pancréatite, perforation gastro-intestinale, colite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Sécheresse cutanée, prurit, éruption cutanée, érythème
Fréquent	Dermatite acnéiforme, kératose actinique, sueur nocturne, hyperkératose, alopécie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, lésion cutanée, hyperhidrose, panniculite, gerçures, réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale
Peu fréquent	Néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, asthénie, œdème périphérique, pyrexie
Fréquent	Inflammation des muqueuses, syndrome pseudo-grippal, œdème du visage
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des ALAT, augmentation des ASAT
Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des gamma-GT, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)

a) Carcinome épidermoïde cutané : CEC, CEC de la peau, CEC *in situ* (maladie de Bowen) et kératoacanthome.

b) Papillome, papillome de la peau.

c) Inclut l'hypersensibilité médicamenteuse.

d) Hémorragies à différents sites incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d'issue fatale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Description de certains effets indésirables :

Nouvelles tumeurs malignes :

De nouvelles tumeurs malignes, cutanées et non cutanées, peuvent survenir lorsque le tramétinib est utilisé en association au dabrafénib. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib.

Hémorragie :

Des évènements hémorragiques incluant des évènements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale sont survenus chez les patients traités par tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. La majorité des saignements était d'intensité légère. Des hémorragies intracrâniennes d'issue fatale sont survenues dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le tramétinib en association au dabrafénib chez 1 % (8/641) des patients. Le délai médian de la première apparition d'évènements hémorragiques avec l'association du tramétinib au dabrafénib était de 94 jours au cours des études de phase III dans le mélanome et de 75 jours au cours de l'étude dans le CBNPC chez les patients ayant précédemment reçu des traitements anticancéreux.

Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction du tableau clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Diminution de la FEVG/Dysfonction ventriculaire gauche :

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez des patients traités par tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib. Dans les essais cliniques, le délai médian d'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque ou d'une diminution de la FEVG a été d'environ 2 à 5 mois. Lors de l'association du tramétinib au dabrafénib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, une diminution de la FEVG, le plus souvent asymptomatique et réversible, a été rapportée chez 8 % (54/641) des patients. Les patients présentant une FEVG inférieure à la valeur de la limite inférieure de la normale de l'établissement n'ont pas été inclus dans les essais cliniques avec le tramétinib. Le tramétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter la fonction ventriculaire gauche (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pyrexie :

La survenue d'une pyrexie a été rapportée au cours des essais cliniques avec le tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Cependant, l'incidence et la sévérité de la pyrexie étaient majorées avec l'association. Veuillez vous référer aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables du RCP du dabrafénib.

Évènements hépatiques :

Des évènements hépatiques ont été rapportés au cours des essais cliniques avec le tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Parmi les évènements hépatiques, l'augmentation des ALAT et l'augmentation des ASAT ont été les événements hépatiques les plus fréquents et la majorité était de grade 1 ou 2. Pour le tramétinib en monothérapie, plus de 90 % de ces évènements hépatiques sont survenus dans les 6 premiers mois de traitements. Les évènements hépatiques ont été détectés dans les essais cliniques par une surveillance biologique toutes les 4 semaines. Il est recommandé pour les patients recevant du tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib de réaliser une surveillance de la fonction hépatique toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois. La surveillance hépatique peut être poursuivie au-delà en cas d'indication clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hypertension artérielle :

Des augmentations de la pression artérielle associées au tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle. La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement par tramétinib, et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Atteinte pulmonaire interstitielle/Pneumopathie :

Les patients traités par tramétinib seul ou en association au dabrafénib sont susceptibles de développer une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie. Le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une pneumopathie ou une atteinte pulmonaire interstitielle est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes pulmonaires ou une progression de signes ou symptômes préexistants tels qu'une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par tramétinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de pneumopathie ou d'atteinte pulmonaire interstitielle associée au traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles visuels :

Des troubles, associés à des perturbations visuelles, tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou une occlusion veineuse rétinienne, ont été observés lors du traitement par tramétinib. Des symptômes tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle et d'autres troubles visuels ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le tramétinib (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Éruption cutanée :

Une éruption cutanée a été observée chez environ 60 % des patients traités par la monothérapie et chez environ 25 % des patients dans les études avec l'association du tramétinib au dabrafénib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rhabdomyolyse :

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par tramétinib seul ou en association au dabrafénib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pancréatite :

Des cas de pancréatites ont été rapportés avec le dabrafénib en association au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib.

Insuffisance rénale :

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec le dabrafénib en association au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Dans les essais cliniques de phase III réalisés avec le tramétinib chez des patients présentant un mélanome non résécable ou métastatique (n = 211), 49 patients (23 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 9 patients (4 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. La proportion de patients développant des évènements indésirables s'est révélée similaire entre les sujets âgés de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus, y compris en ce qui concerne les évènements indésirables graves. Les patients âgés de 65 ans ou plus étaient plus susceptibles de présenter des évènements indésirables conduisant à la réduction de la dose, l'interruption du traitement ou à l'arrêt définitif du médicament par rapport aux patients de moins de 65 ans.

Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité recevant le tramétinib en association au dabrafénib (n = 641), 180 patients (28 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, 50 patients (8 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. La proportion de patients ayant présenté des EI était similaire chez ceux âgés de moins de 65 ans comparée à ceux âgés de 65 ans ou plus dans toutes les études. Les patients âgés de 65 ans ou plus étaient plus susceptibles de présenter des effets indésirables graves et des effets indésirables non graves conduisant à un arrêt définitif du traitement, une diminution et une interruption de la dose que ceux âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique). Le tramétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique). Le tramétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Dans les essais cliniques réalisés avec le tramétinib en monothérapie, un cas de surdosage accidentel a été rapporté : une dose unique de tramétinib de 4 mg. Aucun effet indésirable n'a été rapporté suite à ce surdosage. Au cours des essais cliniques sur l'association de tramétinib au dabrafénib, un surdosage (4 mg) a été rapporté chez 11 patients ; aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage par tramétinib. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et faire l'objet d'une surveillance appropriée le cas échéant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE25).

Mécanisme d'action :

Le tramétinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le tramétinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK. Le tramétinib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600 et a démontré des effets anti-tumoraux dans les modèles animaux porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600.

Association au dabrafénib :

Le dabrafénib est un inhibiteur des RAF kinases. Les mutations oncogéniques BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK. Ainsi, tramétinib et dabrafénib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation. L'association de tramétinib au dabrafénib a montré une activité anti-tumorale *in vitro* sur les lignées cellulaires de mélanome BRAF V600 mutées et retarde l'apparition de résistance *in vivo* des xénogreffes de mélanome BRAF V600 mutées.

Détermination du statut mutationnel BRAF :

Avant le début du traitement par tramétinib ou par l'association au dabrafénib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

Dans les essais cliniques, un test de recherche de la mutation BRAF V600 effectué de façon centralisée était réalisé sur l'échantillon tumoral le plus récent. Le test réalisé sur la tumeur primitive ou sur une métastase était un test de réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR) validé, développé par Response Genetics Inc. Ce test a été spécialement conçu pour différencier les mutations V600E et V600K. Seuls les sujets ayant des tumeurs avec mutations BRAF V600E ou V600K étaient éligibles pour participer à l'étude.

Par la suite, tous les prélèvements des patients ont été retestés à l'aide du test validé et marqué CE bioMérieux (bMX) THxID BRAF. Le test THxID BRAF est une PCR spécifique de l'allèle réalisée sur l'ADN extrait d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine (FFPE). Le test a été conçu pour détecter les mutations V600E et V600K du gène BRAF avec une sensibilité élevée (jusqu'à 5 % de séquences V600E et V600K sur un substrat de séquences de type sauvage à partir d'ADN issu de tissu FFPE).

Les études précliniques et cliniques utilisant des analyses rétrospectives de séquençages bidirectionnels de Sanger ont montré que le test détectait également les mutations moins fréquentes BRAF V600D et V600E/K601E, avec une sensibilité plus faible. Parmi les échantillons disponibles à partir des essais précliniques et cliniques (n = 876) pour lesquels une mutation a été détectée par le test THxID BRAF et qui ont été analysés secondairement par séquençage par la méthode de référence, la spécificité du test était de 94 %.

Effets pharmacodynamiques :

Le tramétinib a inhibé la phosphorylation de ERK dans les lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF et dans les modèles de xénogreffe de mélanome.

Chez les patients atteints d'un mélanome porteur des mutations BRAF et NRAS, l'administration de tramétinib a montré des modifications dose-dépendantes des biomarqueurs tumoraux dont une inhibition de ERK phosphorylée, une inhibition de Ki67 (un marqueur de prolifération cellulaire) et une augmentation de p27 (un marqueur de l'apoptose). Les concentrations moyennes de tramétinib observées à la suite d'une administration de doses répétées de 2 mg une fois par jour ont dépassé la concentration-cible préclinique lors des dosages effectués sur une période de 24h, permettant une inhibition durable de la voie MEK.

Efficacité et sécurité cliniques :

Mélanome :

Dans les études cliniques, seuls les patients atteints d'un mélanome cutané ont été inclus. L'efficacité chez des patients atteints d'un mélanome uvéal ou muqueux n'a pas été étudiée.

Tramétinib en association au dabrafénib :

Traitement des patients naïfs :

L'efficacité et la sécurité de la dose recommandée de tramétinib (2 mg 1 fois par jour) en association au dabrafénib (150 mg 2 fois par jour) pour le traitement des patients adultes présentant un mélanome BRAF V600 muté non résécable ou métastatique ont été étudiées au cours de deux études de phase III et une étude de support de phase I/II.

- MEK115306 (COMBI-d) :

MEK115306 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant l'association dabrafénib et tramétinib avec le dabrafénib et placebo en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un mélanome cutané non résécable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600E/K. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) étant un critère secondaire. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure [ULN] *versus* ⩽ ULN) et en fonction du type de mutation de BRAF (V600E *versus* V600K).

Un total de 423 patients a été randomisé 1:1 dans le bras associant le dabrafénib au tramétinib (N = 211) ou dans le bras dabrafénib (N = 212). La majorité des sujets étaient des hommes (53 %) de type caucasien (> 99 %), avec un âge médian de 56 ans (dont 28 % ⩾ 65 ans). La majorité des sujets avaient une maladie M1c de stade IV (67 %). La plupart des sujets avaient à l'inclusion un taux de LDH ⩽ ULN (65 %), un indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72 %), et une maladie viscérale (73 %). La majorité des sujets avaient une mutation BRAF V600E (85 %). Les sujets présentant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'essai.

Concernant l'analyse de la survie globale finale (12 janvier 2015), une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée pour les patients du bras avec l'association par rapport aux patients du bras avec dabrafénib en monothérapie (figure 1). Les estimations de survie globale à 1 an (74 %) et à 2 ans (51 %) pour le bras association étaient supérieures à celles du dabrafénib en monothérapie (68 % et 42 % respectivement).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale pour l'étude MEK115306 (population en intention de traiter)

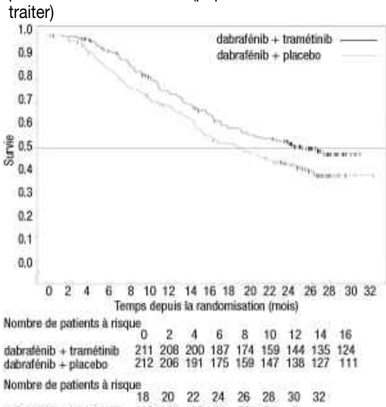

	dabrafénib + tramétinib (N = 211)	dabrafénib + placebo (N = 212)
Survie globale 12 janvier 2015		
Nombre d'évènements (%)	99 (47 %)	123 (58 %)
Survie globale médiane (mois)	25,1	18,7
Hazard ratio arrondi (95 % IC)	0,71 (0,55 ; 0,92)	
Valeur de p stratifiée du test logarithmique par rangs	0,011	

Des améliorations statistiquement significatives ont été observées pour le critère d'évaluation principal de la survie sans progression (PFS) et pour le critère secondaire du taux de réponse globale (ORR). Une durée de réponse (DoR) plus longue est également observée (tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude MEK115306 (COMBI-d)

Critère d'évaluation	dabrafénib + tramétinib (N = 211)	dabrafénib + placebo (N = 212)	dabrafénib + tramétinib (N = 211)	dabrafénib + placebo (N = 212)
Dates de cut-off	26 août 2013		12 janvier 2015	
PFS[a]				
Progression de la maladie ou décès, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS médiane (mois) (95 % IC)	9,3 (7,7 ; 11,1)	8,8 (5,9 ; 10,9)	11,0 (8,0 ; 13,9)	8,8 (5,9 ; 9,3)
Hazard ratio (95 % IC)	0,75 (0,57 ; 0,99)		0,67 (0,53 ; 0,84)	
Valeur de p	0,035		< 0,001	
ORR[b] (95 % IC)	67 (59,9 ; 73,0)	51 (44,5 ; 58,4)	69 (61,8 ; 74,8)	53 (46,3 ; 60,2)
Différence d'ORR (95 % IC)	15[e] (5,9 ; 24,5)		15[e] (6,0 ; 24,5)	
Valeur de p	0,0015		0,0014	
DoR[c] (mois) Médiane (95 % IC)	9,2[d] (7,4 ; NR)	10,2[d] (7,5 ; NR)	12,9 (9,4 ; 19,5)	10,6 (9,1 ; 13,8)

a) Survie sans progression (évaluée par les investigateurs).

b) Taux de réponse globale = réponse complète + réponse partielle.

c) Durée de la réponse.

d) A la date du rapport, la majorité des réponses (⩾ 59 %) évaluées par les investigateurs se poursuivaient.

e) Différence entre les taux de réponse globale calculée sur la base du résultat des ORR non arrondis.

NR = non atteint.

- MEK116513 (COMBI-v) :

L'étude MEK116513 est une étude avec 2 bras, randomisée, en ouvert, de phase III, comparant l'association dabrafénib et tramétinib au vémurafénib en monothérapie dans le mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) étant un critère secondaire. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure [ULN] *versus* ⩽ ULN) et du type de mutation de BRAF (V600E *versus* V600K).

Un total de 704 patients a été randomisé 1:1 dans le groupe de l'association ou du vémurafénib. La majorité des sujets étaient des hommes (55 %) de type caucasien (> 96 %), avec un âge médian de 55 ans (dont 24 % ⩾ 65 ans). La majorité des sujets avaient une maladie M1c de stade IV (61 % globalement). La plupart des sujets avaient, à l'inclusion, un taux de LDH ⩽ ULN (67 %), un indice de performance ECOG de 0 (70 %), et une maladie viscérale (78 %). Globalement, la localisation de la maladie concernait < 3 sites chez 54 % des patients à l'inclusion. La majorité des sujets étaient atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600E (89 %). Les sujets présentant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'essai.

Concernant l'analyse de la survie globale mise à jour (13 mars 2015), une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée pour les patients du bras avec l'association par rapport au bras avec le vémurafénib en monothérapie (figure 2). L'estimation de la survie globale à 12 mois était de 72 % pour l'association et de 65 % pour le vémurafénib.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier d'analyse de la survie globale mise à jour pour l'étude MEK116513

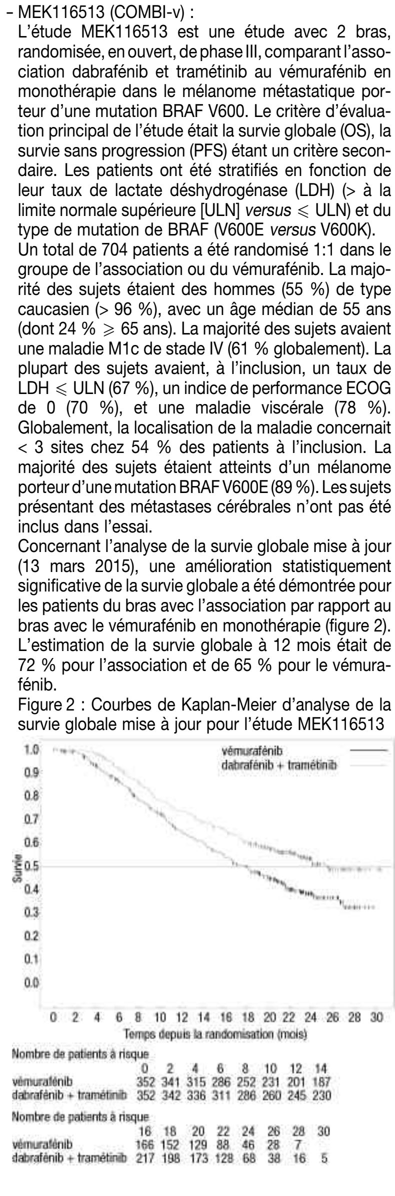

	dabrafénib + tramétinib (N = 352)	vémurafénib (N = 352)
Survie globale 13 mars 2015		
Nombre d'évènements (%)	155 (44 %)	195 (55 %)
Survie globale médiane (mois)	25,6	18,0
Hazard ratio arrondi (95 % IC)	0,66 (0,53 ; 0,81)	
Valeur de p stratifiée du test logarithmique par rangs	< 0,001	

Des améliorations statistiquement significatives des critères secondaires d'évaluation de la survie sans progression et du taux de réponse globale ont été observées. Une durée de réponse (DoR) plus longue a également été rapportée (tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude MEK116513 (COMBI-v)

Critère d'évaluation	dabrafénib + tramétinib (N = 352)	vémurafénib (N = 352)
PFS		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	166 (47)	217 (62)
PFS médiane (mois) (95 % IC)	11,4 (9,9 ; 14,9)	7,3 (5,8 ; 7,8)
Hazard ratio (95 % IC)	0,56 (0,46 ; 0,69)	
Valeur de p	< 0,001	
ORR (95 % IC)	226 (64) (59,1 ; 69,4)	180 (51) (46,1 ; 56,8)
Différence d'ORR (95 % IC)	13 (5,7 ; 20,2)	
Valeur de p	0,0005	
DoR (mois) Médiane (95 % IC)	13,8 (11,0 ; NR)	7,5 (7,3 ; 9,3)

Traitement préalable par un inhibiteur de BRAF :

Les données chez les patients traités par l'association de tramétinib avec du dabrafénib ayant progressé sous un premier inhibiteur de BRAF sont limitées.

La partie B de l'étude BRF113220 incluait une cohorte de 26 patients qui avaient progressé sous un inhibiteur de BRAF. Tramétinib 2 mg 1 fois par jour et dabrafénib 150 mg 2 fois par jour en association ont montré une activité clinique limitée chez les patients ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'évaluation des investigateurs a confirmé un taux de réponse de 15 % (95 % IC : 4,4 ; 34,9) et une PFS médiane de 3,6 mois (95 % IC : 1,9 ; 5,2). Des résultats similaires ont été observés chez les 45 patients qui sont passés (cross-over) du dabrafénib en monothérapie au tramétinib 2 mg 1 fois par jour et dabrafénib 150 mg 2 fois par jour en association dans la partie C de l'étude. Chez ces patients, un taux de réponse confirmé de 13 % (95 % IC : 5,0 ; 27,0) a été observé avec une PFS médiane de 3,6 mois (95 % IC : 2,4).

Tramétinib en monothérapie :

Patients naïfs de traitement :

L'efficacité et la sécurité du tramétinib ont été évaluées chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF (V600E et V600K) dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (MEK114267 [METRIC]). La détermination du statut de la mutation BRAF V600 était nécessaire chez les patients.

Les patients (N = 322) qui n'avaient jamais reçu de traitement antérieur ou qui avaient pu bénéficier antérieurement d'une ligne de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (population en intention de traiter) ont été randomisés selon une répartition 2:1 afin de recevoir soit 2 mg de tramétinib une fois par jour, soit une chimiothérapie (1000 mg/m^2 de dacarbazine toutes les 3 semaines ou 175 mg/m^2 de paclitaxel toutes les 3 semaines). Le traitement a été poursuivi pour l'ensemble des patients jusqu'à progression de la maladie, jusqu'au décès ou jusqu'à leur sortie de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude consistait à évaluer l'efficacité du tramétinib par rapport à la chimiothérapie au regard de la PFS (survie sans progression) chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600E/K, à un stade avancé ou métastatique et sans antécédent de métastases cérébrales (N = 273), correspondant à la population évaluable pour le critère principal d'efficacité. Les critères d'évaluation secondaires étaient la PFS (survie sans progression) dans la population en intention de traiter (ITT) ainsi que l'OS (la survie globale), l'ORR (taux de réponse global), et la DoR (durée de la réponse) au sein de la population évaluable pour le critère principal d'efficacité et dans la population ITT. Les patients inclus dans le bras chimiothérapie ont été autorisés à passer dans le bras tramétinib en cas de progression de leur maladie, confirmée par une expertise indépendante. Parmi les patients dont la progression de la maladie au sein du bras chimiothérapie a été confirmée, 51 au total (47 %) ont effectué un cross-over vers le bras tramétinib.

Dans la population évaluable pour le critère principal d'efficacité et dans la population ITT, les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les différents groupes de traitement. Dans la population ITT, 54 % des patients étaient de sexe masculin et tous étaient

caucasiens. L'âge médian était de 54 ans (22 % ⩾ 65 ans) ; l'ensemble des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 3 % présentaient des antécédents de métastases cérébrales. La plupart des patients (87 %) de la population ITT avaient une mutation BRAF V600E et 12 % une mutation BRAF V600K. La majorité des patients (66 %) n'avait jamais reçu de chimiothérapie pour le traitement de leur cancer avancé ou métastatique.

Les résultats d'efficacité issus de la population évaluable pour le critère principal d'efficacité étaient similaires à ceux de la population ITT ; par conséquent, seules les données d'efficacité de la population ITT sont présentées dans le tableau 8. Les courbes de Kaplan-Meier concernant l'OS (survie globale) évaluées par les investigateurs (analyse post-hoc du 20 mai 2013) sont présentées figure 3.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité basée sur l'évaluation des investigateurs (population ITT)

Critère d'évaluation	Tramétinib	Chimiothérapie[a]
Survie sans progression (PFS)	(N = 214)	(N = 108)
Médiane de la PFS (mois) (IC 95 %)	4,8 (4,3 ; 4,9)	1,5 (1,4 ; 2,7)
Hazard ratio (IC 95 %) Valeur du P	0,45 (0,33 ; 0,63) < 0,0001	
Taux de réponse globale (%)	22	8

ITT (Intent To Treat) = intention de traiter. PFS (Progression-free survival) = survie sans progression. IC = intervalle de confiance.

a) Chimiothérapie incluant les patients traités par 1000 mg/m² de dacarbazine toutes les 3 semaines ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines.

Les résultats de PFS étaient similaires dans le sous-groupe de patients atteints d'un mélanome porteur de la mutation V600K (HR = 0,50 ; [IC 95 % : 0,18 ; 1,35], p = 0,0788).

Une analyse supplémentaire de l'OS (survie globale) a été conduite sur la base des données recueillies jusqu'au 20 mai 2013, voir tableau 9. Au mois d'octobre 2011, 47 % des sujets avaient bénéficié du cross-over, comparé à 65 % des sujets au mois de mai 2013.

Tableau 9 : Données de survie issues des analyses primaires et post-hoc

Dates de cut-off	26 octobre 2011		20 mai 2013	
Traitement	Chimiothérapie (n = 108)	Tramétinib (n = 214)	Chimiothérapie (n = 108)	Tramétinib (n = 214)
Nombre de décès (%)	29 (27)	35 (16)	67 (62)	137 (64)
Médiane de survie globale en mois (IC 95 %)	NA	NA	11,3 (7,2 ; 14,8)	15,6 (14,0 ; 17,4)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,54 (0,32 ; 0,92)		0,78 (0,57 ; 1,06)	
Pourcentage de survie à 12 mois (IC 95 %)	NA	NA	50 (39 ; 59)	61 (54 ; 67)

NA = non atteint.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale (OS - analyse ad hoc du 20 mai 2013)

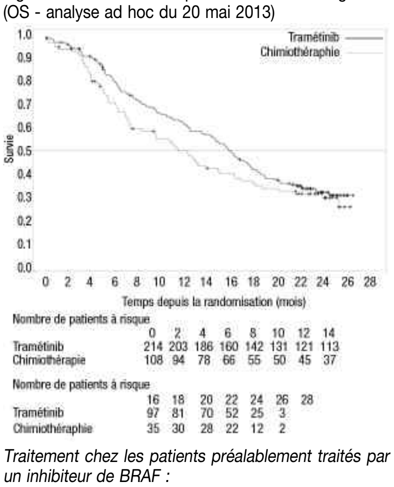

Traitement chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF :

Dans une étude clinique de phase II, à un seul bras, visant à évaluer le taux de réponse objective, la sécurité et les paramètres pharmacocinétiques du tramétinib administré à la dose de 2 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, V600K ou V600D (MEK113583), deux cohortes séparées ont été incluses : cohorte A, patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF, que ce soit avec ou sans autre traitement antérieur ; cohorte B, patients préalablement traités par chimiothérapie ou immunothérapie, sans traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF.

Dans la cohorte A de cette étude, le tramétinib n'a montré aucune activité clinique chez les patients ayant progressé lors d'un traitement antérieur par inhibiteur de BRAF.

Cancer bronchique non à petites cellules :
Étude BRF113928 :

L'efficacité et la sécurité du tramétinib en association au dabrafénib ont été évaluées au cours d'une étude clinique de phase II, à 3 cohortes, multicentrique, non randomisée et ouverte, conduite dans une population de patients atteints d'un CBNPC de stade IV avec une mutation BRAF V600E. Le critère principal était le taux de réponse globale (TRG - « ORR overall response rate ») selon le « Response Evaluation Criteria In Solid Tumors » (RECIST 1.1) évalué par les investigateurs. Les critères secondaires incluaient la durée de réponse (DR - « DoR duration of response »), la survie sans progression (SSP - « PFS progression free survival »), la survie globale (SG - « OS overall survival »), la sécurité et la pharmacocinétique de la population. Le TRG, la DR et la SSP étaient également évalués par un comité de revue indépendant (CRI) pour l'analyse de la sensibilité.

Les cohortes étaient recrutées de manière séquentielle :

- Cohorte A : Monothérapie (dabrafénib 150 mg deux fois par jour), 84 patients recrutés. 78 patients avaient préalablement reçu un traitement systémique pour leur cancer métastatique.
- Cohorte B : Traitement en association (dabrafénib 150 mg deux fois par jour et tramétinib 2 mg une fois par jour), 59 patients recrutés parmi lesquels 57 avaient reçu au préalable 1 à 3 lignes de traitements systémiques pour leur cancer métastatique et 2 étaient naïfs de tout traitement. Ces derniers ont été inclus dans l'analyse de la cohorte C.
- Cohorte C : Traitement en association (dabrafénib 150 mg deux fois par jour et tramétinib 2 mg une fois par jour), 34 patients. Tous les patients ont reçu le traitement étudié comme première ligne de traitement pour leur cancer métastatique.

Parmi les 93 patients au total qui ont été traités dans les cohortes B et C par l'association dabrafénib et tramétinib, la plupart étaient caucasiens (> 90 %), le nombre de femmes et d'hommes était similaire (54 % *versus* 46 %), l'âge médian était de 64 ans chez les patients traités en deuxième ligne ou plus et de 68 ans chez les patients traités en première ligne. La plupart des patients (94 %) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 26 (28 %) n'avaient jamais fumé. La majorité des patients présentaient une histologie non épidermoïde. Dans la population prétraitée, 38 patients (67 %) avaient reçu une seule ligne de traitement systémique anticancéreux pour leur cancer métastatique.

Pour le critère principal TRG évalué par les investigateurs, le TRG était de 61,1 % (IC à 95 %, 43,5 % ; 76,9 %) dans la population traitée en première ligne et de 66,7 % (IC à 95 %, 52,9 % ; 78,6 %) dans la population prétraitée. Ces résultats ont atteint la significativité statistique permettant de rejeter l'hypothèse nulle correspondant à un TRG inférieur ou égal à 30 % pour le traitement par le dabrafénib en association au tramétinib dans la population de patients atteints de CBNPC. Les résultats du TRG évalués par le CRI étaient concordants avec l'évaluation faite par les investigateurs. La réponse était durable avec une DR médiane de 9,8 mois (IC à 95 %, 6,9 ; 16,0) évaluée par les investigateurs dans la population prétraitée. Chez 68 % des patients traités en première ligne, la maladie n'avait pas progressé après 9 mois. La DR médiane et la SSP pour l'association en première ligne n'étaient pas encore matures (tableau 10).

Tableau 10 : Résumé de l'efficacité dans les cohortes correspondant au traitement en association sur la base de l'analyse par les investigateurs et par la revue radiologique indépendante

Critère d'évaluation	Analyse	Association en 1re ligne N = 36(1)	Association en 2e ligne ou plus N = 57(1)
Réponse globale confirmée n (%) (IC à 95 %)	Par les investigateurs	22 (61,1 %) (43,5 ; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9 ; 78,6)
	Par le CRI	22 (61,1 %) (43,5 ; 76,9)	36 (63,2 %) (49,3 ; 75,6)
DR médiane Mois (IC à 95 %)	Par les investigateurs	NE(2) (8,3 ; NE)	9,8 (6,9 ; 16,0)
	Par le CRI	NE (6,9 ; NE)	12,6 (5,8 ; NE)
SSP médiane Mois (IC à 95 %)	Par les investigateurs	-(3)	10,2 (6,9 ; 16,7)
	Par le CRI	-(3)	8,6 (5,2 ; 16,8)
SG médiane Mois (IC à 95 %)	-	24,6 (11,7 ; NE)(4)	18,2 (14,3 ; NE)

(1) Date de cut-off : 8 août 2016.
(2) NE : Non Estimable.
(3) SSP médiane actuellement non estimable.
(4) Le taux d'évènements pour le calcul de la SG était de 28 % et par conséquent la valeur de la médiane reste à définir.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tramétinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le mélanome et les néoplasies malignes (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le tramétinib est absorbé par voie orale, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 1,5 heure après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne d'un comprimé unique de tramétinib 2 mg est de 72 % par rapport à une microdose intraveineuse (IV). L'exposition au tramétinib (Cmax et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose pour des doses répétées. Suite à l'administration de 2 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la Cmax, à l'état d'équilibre, l'ASC$_{(0-\tau)}$ et la concentration pré-dose (Cτ) étaient respectivement de 22,2 ng/ml, 370 ng x h/ml et 12,1 ng/ml avec un faible rapport vallée/pic (1,8). La variabilité inter-sujets à l'état d'équilibre était faible (< 28 %).

Lors d'administrations répétées quotidiennes, le tramétinib s'accumule avec un rapport moyen d'accumulation de 6,0 pour des doses de 2 mg une fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au jour 15.

L'administration d'une dose unique de tramétinib avec un repas riche en graisses et en calories a réduit sa biodisponibilité (Cmax et ASC diminuées respectivement de 70 % et 10 %) par rapport à un état à jeun (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Distribution :

Le tramétinib se lie à 97,4 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution du tramétinib à l'état d'équilibre après administration d'une microdose intraveineuse de 5 µg est d'environ 1200 l.

Biotransformation :

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le tramétinib était principalement métabolisé par désacétylation seule ou en association avec une mono-oxygénation. Le métabolite désacétylé était ensuite métabolisé par glucuronidation. L'oxydation par CYP3A4 est considérée comme une voie mineure de métabolisation. La désacétylation est réalisée par les carboxylestérases 1b, 1c et 2, avec la participation potentielle d'autres enzymes hydrolytiques.

Suite à l'administration d'une dose unique et de doses répétées, le tramétinib en tant que composé parent est le principal composé circulant dans le plasma.

Élimination :

La demi-vie terminale après administration d'une dose unique est de 127 heures (5,3 jours). La clairance plasmatique IV du tramétinib est de 3,21 l/h.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de tramétinib radiomarqué en solution, la quantité totale de la dose retrouvée était faible (< 50 %) d'après les prélèvements effectués sur une période de 10 jours, du fait d'une longue demi-vie d'élimination. Les substances liées au médicament étaient majoritairement excrétées dans les fèces (> 80 % de la radioactivité retrouvée) et dans une moindre mesure dans l'urine (⩽ 19 %). Moins de 0,1 % de la dose excrétée a été retrouvée en tant que composé parent dans les urines.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Une analyse pharmacocinétique de population indique que des taux de bilirubine et/ou d'ASAT légèrement élevés (selon la classification du National Cancer Institute [NCI]) n'ont pas d'effet significatif sur la clairance orale du tramétinib. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire étant les principales voies d'élimination du tramétinib, l'administration du tramétinib doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tramétinib du fait de la faible élimination rénale du tramétinib. La pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisée par une analyse pharmacocinétique de population, chez 223 patients qui présentaient une insuffisance rénale légère et 35 patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée inclus dans les essais cliniques avec le tramétinib. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet sur l'exposition au tramétinib (< 6 %). Aucune donnée n'est disponible chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets âgés :

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (les âges étant compris entre 19 et 92 ans), l'âge n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du tramétinib. Les données chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées (cf Effets indésirables).

Race :

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel de la race sur les paramètres pharmacocinétiques du tramétinib dans la mesure où l'expérience clinique est limitée aux patients caucasiens.

Population pédiatrique :

Aucune étude pharmacocinétique du tramétinib n'a été menée chez des patients pédiatriques.

Poids corporel et sexe :

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe et le poids ont une influence sur la clairance orale du tramétinib. Bien que l'on puisse anticiper une exposition supérieure chez les sujets féminins de petite taille par rapport aux patients masculins plus forts, il est peu probable que ces différences soient cliniquement pertinentes et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Interactions médicamenteuses :

- Effets du tramétinib sur les enzymes métabolisant et transportant les médicaments :
  Les données *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'il est peu probable que le tramétinib affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments. Sur la base d'études *in vitro*, le tramétinib n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 et CYP3A4. *In vitro*, le tramétinib s'est avéré être un inhibiteur de CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, un inducteur de CYP3A4 et un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp et BCRP. Cependant, sur la base de la faible dose et de la faible exposition systémique clinique par rapport à la puissance des valeurs inhibitrices et inductrices *in vitro*, le tramétinib n'est pas considéré comme un inhibiteur ou inducteur *in vivo* de ces enzymes ou transporteurs, bien qu'une inhibition transitoire des substrats des BCRP puisse survenir au niveau intestinal (cf Interactions).
- Effets des autres médicaments sur le tramétinib :
  Les données *in vivo* et *in vitro* suggèrent qu'il est peu probable que la pharmacocinétique du tramétinib soit affectée par d'autres médicaments. Le tramétinib n'est pas un substrat des enzymes CYP, ni des transporteurs BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, et MATE1. Le tramétinib est un substrat de BSEP et du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Bien qu'il soit peu probable que l'exposition au tramétinib soit affectée par l'inhibition de BSEP, une augmentation des taux de tramétinib secondaire à une puissante inhibition du P-gp hépatique ne peut être exclue (cf Interactions).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le tramétinib. Le tramétinib n'était pas mutagène dans les tests évaluant les mutations sur des bactéries, les aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères en culture et dans un test conduit sur des micronoyaux dans la moelle osseuse chez des rats.

Le tramétinib peut affecter la fertilité chez les femmes. Dans les études à doses répétées, une augmentation des follicules et une diminution des corps jaunes ovariens a été observée chez les rats femelles à des expositions inférieures à l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC.

De plus, il a été observé chez de jeunes rats sous tramétinib une diminution du poids ovarien, un léger retard des caractéristiques de maturité sexuelle chez la femelle (ouverture vaginale et augmentation de l'incidence de bourgeons terminaux proéminents dans la glande mammaire) et une légère hypertrophie de la surface de l'épithélium de l'utérus. Tous ces effets étaient réversibles suite à une période d'arrêt du traitement et attribuables à la pharmacologie. Cependant, dans les études de toxicité chez le rat et le chien conduites sur 13 semaines au maximum, aucun effet du traitement n'a été observé sur les tissus reproductifs des mâles.

Dans les études de développement embryofœtal chez les rats et les lapins, le tramétinib a entraîné une toxicité maternelle et sur le développement embryonnaire. Chez les rats, une diminution du poids du fœtus et une augmentation des pertes post-implantatoires ont été observées à des expositions inférieures ou légèrement supérieures aux expositions cliniques, d'après l'ASC. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez des lapines, une diminution du poids fœtal, une augmentation des avortements, une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète et de malformations du squelette ont été observées à des expositions inférieures aux expositions cliniques, d'après l'ASC.

Dans les études à doses répétées, les effets après exposition au tramétinib sont principalement retrouvés au niveau de la peau, du tractus gastro-intestinal, du système hématologique, des os et du foie. La plupart des cas sont réversibles après disparition du médicament. Chez les rats, une nécrose hépatocellulaire et des élévations des transaminases ont été vues après 8 semaines à des expositions ⩾ 0,062 mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC).

Chez la souris, un ralentissement cardiaque, une diminution du poids du cœur et de la fonction du ventricule gauche ont été observés sans histopathologie cardiaque après 3 semaines à des doses ⩾ 0,25 mg/kg/jour de tramétinib (environ 3 fois l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC). Chez les rats adultes, une minéralisation de différents organes a été associée à une augmentation de la phosphorémie et a été étroitement liée à une nécrose du cœur, du foie et des reins, une hémorragie pulmonaire à des expositions comparables à l'exposition clinique humaine. Chez le rat, une hypertrophie osseuse et une augmentation du renouvellement osseux ont été observées ; cependant cette hypertrophie osseuse n'est probablement pas cliniquement pertinente chez les adultes humains. Chez le rat et le chien recevant du tramétinib à des doses égales ou inférieures aux doses cliniques, une nécrose de la moelle osseuse, une atrophie lymphoïde du thymus et dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) et une nécrose lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus ont été observées, pouvant affecter

la fonction immunitaire. Chez les jeunes rats, une augmentation du poids du cœur sans histopathologie a été observée à une dose de 0,35 mg/kg/jour (environ deux fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC).

Le tramétinib s'est révélé phototoxique lors d'un test *in vitro* 3T3 NRU (Neutral Red Uptake) réalisé sur fibroblastes de souris à des concentrations significativement supérieures aux expositions cliniques (Cl_{50} de 2,92 µg/mL, ⩾ 130 fois l'exposition clinique estimée sur la base de la Cmax), suggérant que le risque de phototoxicité chez les patients prenant du tramétinib est faible.

Association au dabrafénib :

Au cours d'une étude chez le chien, dans laquelle tramétinib et dabrafénib ont été administrés en association pendant 4 semaines, des signes de toxicités gastro-intestinales et une diminution de la cellularité lymphoïde du thymus ont été observés à une exposition plus faible que chez les chiens recevant le tramétinib seul. Les autres toxicités étaient similaires à celles observées dans les études comparables en monothérapie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

Après ouverture :

Durée de conservation : 30 jours.

Après ouverture, le flacon peut être conservé 30 jours à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/14/931/002 ; CIP 3400927944352 (2014, RCP rév 18.10.17) 30 cp à 0,5 mg.
EU /1/14/931/006 ; CIP 3400927944703 (2014, RCP rév 18.10.17) 30 cp à 2 mg.

Prix : 1498,83 € (30 comprimés à 0,5 mg).
5643,29 € (30 comprimés à 2 mg).

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans l'indication : « en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ».

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans les indications : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » et « en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 », à la date du 30.10.17.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

MÉLADININE ®

méthoxsalène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Tube de 30.

Solution à 0,1 % (faible) et à 0,75 % (forte) pour application locale : Flacons de 24 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Méthoxsalène	10 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, talc, saccharose, gomme arabique, stéarate de magnésium.

Solution à 0,1 % (faible) :	*p flacon*
Méthoxsalène	24 mg

Excipients : macrogol 300, glycérol, alcool.

Solution à 0,75 % (forte) :	*p flacon*
Méthoxsalène	180 mg

Excipients : acétone, propylèneglycol, alcool.

DC INDICATIONS

Dans le cadre de la photochimiothérapie (comprimé, solution faible à 0,1 % et solution forte à 0,75 % après utilisation préalable de la solution faible à 0,1 %) : psoriasis, vitiligo, mycosis fongoïde, lymphomes T cutanés, lichen plan, pelade décalvante, photodermatoses, mastocytose cutanée, dermatite atopique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :

Patient :
- jusqu'à 30 kg : 1 comprimé/séance ;
- 31 à 50 kg : 2 comprimés/séance ;
- 51 à 65 kg : 3 comprimés/séance ;
- 66 à 80 kg : 4 comprimés/séance ;
- 81 à 90 kg : 5 comprimés/séance ;
- au-dessus de 90 kg : 6 comprimés/séance.

L'administration de Méladinine doit être suivie, 2 à 3 heures plus tard, d'une exposition au soleil ou d'une irradiation UVA.

- Exposition au soleil (souvent préconisée dans le traitement du vitiligo) : elle doit être progressive, 10 à 15 minutes d'exposition en début de traitement.
  Le temps d'exposition peut être étendu à 30 minutes, voire 1 heure, si l'érythème lié au traitement n'est pas excessif.

> *Attention :* les réactions érythémateuses sont observées 48 heures après l'exposition. L'augmentation des durées d'exposition ne peut donc se faire avec le minimum de risque que tous les deux jours.

- Irradiation UVA (photochimiothérapie, puvathérapie) : elle nécessite un équipement spécial avec des lampes émettant des UVA entre 320 et 380 nm, avec un pic à 365 nm, et n'émettant pratiquement pas d'UVB.

Les modalités du traitement (durée, rythme des séances) dépendent de l'intensité des lampes et du phototype.

Phototypes	Doses d'UVA (joules/cm²)	
	traitement initial	progression
I. Brûle toujours, ne bronze jamais	0,5	0,5
II. Brûle toujours, bronze légèrement	1	0,5
III. Brûle parfois, bronze toujours	1,5	0,5/1
IV. Ne brûle jamais, bronze toujours	2	1
V. Sujets pigmentés (asiatiques, africains du nord)	2,5	1
VI. Noirs	3	1/1,5

La durée d'exposition peut également être déterminée par la DPM (dose phototoxique minimale).

Le rythme des séances est, selon les indications, de 2 à 4 par semaine.

La durée d'exposition établie selon le phototype ou selon le résultat de la DPM est augmentée à chaque séance, selon la tolérance du malade et l'évolution de la maladie.

Ne pas dépasser la dose maximum d'UVA par séance, qui va de 10 joules/cm² pour le type I jusqu'à 20 joules/cm² pour le type VI.

Habituellement, le nombre de séances pour obtenir un blanchiment satisfaisant d'un psoriasis est de 15 à 25.

Le mycosis fongoïde nécessite un plus grand nombre de séances.

Le traitement d'entretien (de une fois par semaine à une fois par mois) est conduit avec la même dose que celle utilisée à la dernière séance.

Les modalités peuvent être différentes pour les mauvais répondeurs au traitement classique.

Celui-ci peut être adapté en fonction de la cinétique individuelle.

Solution pour application locale :

> La solution de Méladinine forte à 0,75 % ne doit s'utiliser que de façon rarissime et uniquement après utilisation au préalable de la solution faible à 0,1 %.

Le traitement par applications locales de Méladinine en solution doit être réservé aux lésions localisées et limitées, et faciles à protéger de toute surexposition au soleil. Commencer toujours par la solution faible à 0,1 % (que l'on peut si nécessaire encore diluer avec de l'alcool à 60° pour réduire la concentration à la moitié ou au quart). Le traitement doit être conduit avec la plus grande prudence pour éviter tout risque de brûlure. Appliquer la solution avec un tampon de coton monté et en prenant soin de rester à distance des bords des plaques, afin d'éviter d'entraîner une hyperpigmentation périphérique inesthétique.

- Irradiation par exposition au soleil :
  Elles sont réalisées en fin d'après-midi. Compte tenu du fait que l'érythème ne survient que 48 heures après une exposition, les séances seront plutôt faites toutes les 48 heures au début.
  Les temps d'exposition doivent être rigoureusement respectés et très progressivement augmentés :
  - 1re semaine : un quart de minute,
  - 2e semaine : une demi-minute,
  - 3e semaine : 1 minute,
  - 4e semaine : 1,5 à 2 minutes.

  Le temps d'exposition ne doit être augmenté que si l'érythème n'a pas été trop violent 48 heures après la dernière séance.
  En cas d'excellente tolérance (peau très pigmentée), la solution forte peut être utilisée après 3 à 4 semaines en revenant à des temps d'exposition de un quart de minute. La durée d'exposition sera de nouveau progressivement augmentée.
- Irradiation par UVA (puvathérapie) :
  L'exposition aux lampes à UVA, une heure après l'application de la solution, doit être progressive à partir d'une dose de 0,25 à 0,50 joule/cm² à la première séance. La progression d'une séance à l'autre est de 0,25 joule/cm².
  En cas d'érythème excessif ou de prurit, le traitement doit être interrompu momentanément ; il sera repris avec une dose ne dépassant pas la moitié de la dose précédente.
- Balnéopuvathérapie :
  Elle associe un bain contenant du méthoxsalène et des irradiations UVA.
  Le bain est préparé en diluant un flacon de Méladinine solution forte à 0,75 % dans 80 à 100 litres d'eau, pour obtenir ainsi une concentration de 1,8 mg à 2,2 mg de méthoxsalène par litre (soit 2 flacons pour une baignoire d'adulte de 150 à 160 litres).
  Le bain, d'une durée de 15 minutes, est suivi d'une irradiation pratiquée immédiatement après séchage (sans frottement mais par tamponnement).
  Les doses d'UVA préconisées sont moins élevées. Pour la première séance, la dose est de 0,20 joule/cm² ; elle est progressivement augmentée de 0,02 à 0,05 joule/cm² à chaque séance pour atteindre un maximum d'environ 1 joule/cm².
  Après chaque séance, les mêmes précautions doivent être prises pour éviter tout risque de surexposition aux rayons solaires.

A la fin de chaque séance d'irradiations (soleil ou UVA) : Les zones traitées doivent être rigoureusement rincées et protégées contre toute surexposition aux rayons du soleil par le port de vêtements, gants, foulard, etc. et pour les parties découvertes qui ne peuvent être protégées, par l'application d'une crème écran total antisolaire, et cela au moins pendant les 24 heures qui suivent chaque séance.

DC CONTRE-INDICATIONS

Dues à Méladinine :

Comprimé et solutions pour application locale :
- Utilisation à des fins cosmétiques, pour le bronzage.
- Affections cutanées aggravées par le soleil (lupus érythémateux, porphyries).

Comprimé :
- Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.
- Insuffisance hépatique ou rénale.

Dues à la puvathérapie :
- Cataracte.
- Antécédent de cancer cutané.
- Traitement antérieur par des agents arsenicaux, des radiations ionisantes.
- Enfant.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Risque de brûlure : Méladinine ne doit pas être utilisé à des fins cosmétiques, en particulier pour le bronzage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Toute exposition au soleil après prise orale ou traitement local par Méladinine entraîne un risque important de brûlures.
- Respecter rigoureusement la progressivité des durées d'exposition aux UV (soleil ou lampe) et éviter, après chaque séance, toute exposition supplémentaire au soleil en se couvrant et en utilisant, pour les parties découvertes, une crème écran total antisolaire, cela afin d'écarter tout risque de brûlure (ces précautions doivent être plus rigoureuses encore en cas de traitement local).
- Conseiller le port de lunettes noires efficaces contre les UVA pendant les séances et durant les 8 à 10 heures et parfois même les 24 heures qui suivent.
- Chez les jeunes femmes, conseiller un moyen contraceptif pendant la durée du traitement.
- Tenir compte des risques potentiels à long terme de la photochimiothérapie : vieillissement cutané, modifications pigmentaires, risque d'induction d'épithéliomes spinocellulaires, risque cataractogène, qui imposent une stricte surveillance du malade.

DC INTERACTIONS

Éviter l'emploi concomitant de médicaments pouvant avoir des propriétés photosensibilisantes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Comprimé :

Le méthoxsalène n'est pas tératogène chez l'animal. Dans l'espèce humaine, les données cliniques sur de petits effectifs ne montrent pas d'effet malformatif spécifique. Néanmoins, l'insuffisance des données justifie d'éviter le traitement pendant la grossesse.

Solutions à 0,1 % à 0,75 % :

Le traitement est déconseillé pendant la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, le méthoxsalène n'a pas d'effet négatif reconnu sur la vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comprimé et solutions pour application locale :

Des cas de brûlures graves ont été rapportés.

Effets liés au surdosage en UVA : prurit, érythème post-puvathérapie, réactions photo-allergiques, phénomène de Koebner, induction de pemphigoïdes bulleuses, de lupus érythémateux.

Comprimé :

Effets propres au méthoxsalène : gastralgies, inconfort abdominal, nausées (que l'on peut atténuer en prenant les comprimés avec des aliments, du lait en particulier).

DC SURDOSAGE

Des cas de brûlures graves ont été rapportés en cas de surdosage. Le méthoxsalène est un produit photosensibilisant sans action s'il n'y a pas d'exposition aux UV. En cas de surdosage, il convient donc d'éviter toute exposition aux UV. A cet effet, il faut protéger le patient en l'isolant dans une pièce noire sans lumière extérieure, volets fermés (pour éviter les UV) pendant toute la durée d'action du produit, soit un minimum de 12 h à partir de l'heure présumée de la prise et préférentiellement 24 h, soit jusqu'à élimination du produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : photosensibilisant (D : dermatologie).

Le méthoxsalène (ou 8-méthoxypsoralène) possède un pouvoir photodynamisant qui sensibilise la peau à l'action des rayons ultraviolets solaires ou artificiels. Son spectre d'action se situe entre 320 et 380 nm, le maximum d'efficacité étant obtenu avec 365 nm.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comprimé :

L'administration du méthoxsalène par voie orale entraîne une photosensibilisation cutanée qui est maximale entre 2 et 4 heures et disparaît au bout de 6 à 8 heures.

90 % du produit sont éliminés en 12 heures, dans les urines, sous forme de dérivés hydroxylés ou glycuroconjugués.

Il existe de grandes variations individuelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930656617 (1953/95, RCP rév 12.07.11) cp.
3400930656785 (1956/95, RCP rév 12.07.11) sol faible.
3400930656846 (1953/95, RCP rév 12.07.11) sol forte.

Prix : 3,01 € (30 comprimés).
2,59 € (solution faible).
3,05 € (solution forte).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : CLS Pharma.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

MELAXIB ® pâte orale en sachet

lactulose, paraffine, vaseline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pâte orale (finement granuleuse, opaque et compacte, brillante, jaune à jaune-orange) : Sachets de 10 g, boîte de 6.

COMPOSITION	*p sachet*
Lactulose	3,50 g
Paraffine liquide	4,29 g
Vaseline	2,14 g

Excipients : aspartam (E951), cholestérol, acide lactique, huile de bixine, huile essentielle de mandarine, huile essentielle de citron, huile essentielle d'orange douce.

Excipient à effet notoire : aspartam (E951).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

La posologie journalière recommandée est de 1 sachet en une prise unique le soir.

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque sujet en fonction de la réponse clinique.

La durée du traitement est limitée à 8 jours.

Si une diarrhée se manifeste, il faut diminuer la posologie. Si la diarrhée persiste, le traitement par Melaxib doit être interrompu.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le médicament ne doit pas être pris en position allongée ou juste avant d'aller se coucher (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), mégacôlon toxique, occlusion gastro-intestinale ou syndromes subocclusifs, perforation ou risque de perforation digestive, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une utilisation prolongée (plus de 8 jours) dans le cadre du traitement de la constipation est déconseillée sans avis médical.

En l'absence de résultats cliniques dans la population pédiatrique, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- Enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons.
- Conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Ce médicament peut être prescrit aux diabétiques car il ne contient pas de glucose.

En raison de la présence d'aspartam, l'utilisation de ce médicament doit être évitée chez des patients présentant un risque de phénylcétonurie.

L'utilisation prolongée d'huile de paraffine est susceptible de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

Puisque la diarrhée induite par le lactulose peut entraîner un déséquilibre électrolytique, il est recommandé d'utiliser ce médicament avec précaution chez les patients susceptibles de développer des troubles électrolytiques (comme par exemple, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, ou les patients sous traitement diurétique concomitant).

L'administration d'huile de paraffine, chez les personnes en position allongée ou ayant des difficultés de déglutition, doit se faire avec prudence en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie huileuse.

DC INTERACTIONS

En raison de la paraffine contenue dans ce médicament, l'emploi prolongé de celui-ci peut diminuer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Au vu des données disponibles et pour des raisons de sécurité, il est préférable d'éviter l'utilisation de Melaxib au cours de la grossesse.

Lors de l'administration d'huile de paraffine, l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) peut diminuer chez la mère, constituant ainsi un risque potentiel de saignement chez le nouveau-né.

Lactulose : alors que seules quelques données cliniques ont été publiées, l'utilisation très large du lactulose s'est révélée rassurante au cours de la grossesse. Les études conduites chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène.

Huile de paraffine : on ne dispose d'aucune donnée clinique ni animale.

ALLAITEMENT :

En raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les substances actives du médicament ne sont pas absorbées par le tractus intestinal. L'allaitement est donc possible lorsque la mère prend ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Ballonnements, selles semi-liquides. Ces effets indésirables peuvent survenir en début de traitement mais ils cessent généralement après adaptation de la posologie.
- Rares cas de prurit, douleurs anales, perte de poids modérée.
- L'huile de paraffine expose au risque de suintement anal et parfois d'irritation péri-anale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : diarrhée.

Traitement : arrêt du traitement ou diminution de la posologie. Une perte liquidienne importante due à une diarrhée ou à des vomissements peut nécessiter la correction du déséquilibre électrolytique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : laxatifs osmotiques (lactulose, associations ; code ATC : A06AD61).

Mécanisme d'action :

Ce médicament est un laxatif qui agit selon deux mécanismes différents :
- Le lactulose augmente l'hydratation et le volume du contenu du côlon par effet osmotique.
- L'huile de paraffine est un laxatif à action mécanique, qui agit en lubrifiant le contenu du côlon et en ramollissant les fèces.

Son action se manifeste au cours des 6 à 8 heures suivant l'administration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lactulose, disaccharide de synthèse, traverse les parties hautes du tube digestif de manière inchangée et sans être absorbé. Lorsqu'il atteint le côlon, il est transformé sous l'effet de la flore saccharolytique locale, en acides organiques (lactique et acétique), qui sont éliminés dans les selles.

L'huile de paraffine n'est pas absorbée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale de Melaxib chez le rat, pendant 28 jours, à des doses correspondant à dix fois la dose quotidienne maximale pouvant être administrée à l'homme, aucun symptôme ni aucune anomalie des organes principaux n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922245546 (2012, RCP rév 22.06.17).
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

MELAXOSE ® pâte orale en pot

lactulose, paraffine, vaseline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pâte orale (brillante ; opaque et compacte ; finement granuleuse ; jaune à jaune-orange) :
Pots de 150 g et de 200 g.
Pots de 150 g et de 200 g avec cuillère-mesure de 5 ml (graduée à 2,5 ml et 5 ml).

COMPOSITION	*p c à c ou c mes*
Lactulose	1,75 g
Huile de paraffine spéciale solidifiée	3,2 g

(soit en vaseline : 1,0725 g/c à c ou c mes, et en paraffine liquide [Primol 352] : 2,1455 g/c à c ou c mes)
Excipients : aspartam (E951), cholestérol, acide lactique, huile de bixine, huile essentielle de mandarine, huile essentielle de citron, huile essentielle d'orange douce.
Excipient à effet notoire : aspartam (E951).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
Une cuillère-mesure (5 ml) de ce médicament (cuillère à café) = 1,75 g de lactulose, 2,15 g de paraffine liquide et 1,07 g de vaseline.

Constipation :

La posologie journalière recommandée est de 1 à 3 cuillères-mesure (cuillères à café), en une prise unique, de préférence le soir.

Le médicament ne doit pas être pris en position allongée ou juste avant d'aller se coucher (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque sujet en fonction de la réponse clinique.

Traitement d'attaque : 2 à 3 cuillères-mesure (cuillères à café) par jour, de préférence le soir.

Traitement d'entretien : 1 à 3 cuillères-mesure (cuillères à café) par jour, de préférence le soir.

Si une diarrhée se manifeste, diminuer la posologie. Si la diarrhée persiste, le traitement par Melaxose doit être interrompu.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), mégacôlon toxique, occlusion gastro-intestinale ou syndromes subocclusifs, perforation ou risque de perforation digestive, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une utilisation prolongée de ce médicament sans surveillance médicale est déconseillée.

En l'absence de résultats cliniques dans la population pédiatrique, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Ce médicament peut être prescrit aux diabétiques car il ne contient pas de glucose.

L'utilisation prolongée d'huile de paraffine est susceptible de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

L'administration d'huile de paraffine chez les personnes allongées ou ayant des difficultés de déglutition doit se faire avec prudence en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie huileuse.

Puisque la diarrhée induite par le lactulose peut entraîner un déséquilibre électrolytique, il est recommandé d'utiliser ce médicament avec précaution chez les patients susceptibles de développer des troubles électrolytiques (comme, par exemple, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, ou les patients sous traitement diurétique concomitant).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse avec l'huile de paraffine disponible chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'huile de paraffine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

La diminution d'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est à prendre en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Ballonnements, selles semi-liquides. Ces phénomènes peuvent survenir en début de traitement mais ils cessent généralement après adaptation de la posologie.
- Rares cas de prurit, de douleurs anales et de perte de poids modérée.
- L'utilisation d'huile de paraffine expose au risque de suintement anal et parfois d'irritation périanale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptôme : Diarrhée.

Traitement : Arrêt du traitement ou réduction de la posologie. Correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne importante.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (lactulose, associations). Code ATC : A06AD61.

Ce médicament est un laxatif qui agit selon deux mécanismes différents :
- Le lactulose augmente l'hydratation et le volume du contenu du côlon par effet osmotique.
- L'huile de paraffine est un laxatif à action mécanique, qui agit en lubrifiant le contenu du côlon et en ramollissant les fèces.

Son action se manifeste au cours des 6 à 8 heures suivant l'administration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lactulose, disaccharide de synthèse, traverse sans modification et sans résorption les parties hautes du tube digestif. Au niveau du côlon, sous l'effet de la flore saccharolytique locale, il est transformé en acides organiques (lactique et acétique), qui sont éliminés dans les selles.

L'huile de paraffine n'est pas absorbée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Durée de conservation après 1re ouverture : 4 semaines.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933917227 (1995, RCP rév 26.02.15) 150 g.
3400926692100 (2012, RCP rév 26.02.15) 150 g + c mes.
3400933917395 (1995, RCP rév 26.02.15) 200 g.
3400926692278 (2012, RCP rév 26.02.15) 200 g + c mes.

Prix : 4,04 € (pot de 150 g, avec ou sans c mes).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Pot de 200 g : Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

MÉLIANE ®

gestodène, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes-calendrier thermoformées de 21.

COMPOSITION	*p cp*
Gestodène (DCI)	0,075 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,020 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium, saccharose, polyvidone, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, cire de lignite.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Méliane doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Méliane en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prendre régulièrement et sans oubli un comprimé par jour au même moment de la journée (éventuellement avec un peu d'eau) pendant 21 jours consécutifs suivis d'un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Modalités d'instauration du traitement par Méliane :

Absence de contraception hormonale le mois précédent :
Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.

Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou système transdermique [patch]) :
Prendre de préférence le 1er comprimé de Méliane le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1er comprimé de Méliane de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :
Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Méliane devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
Il est possible de débuter Méliane immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est débuté plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse. La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre la prise du COC normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :
  - L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours ;
  - Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne.
- Semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.
  Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours.
  Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est

nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
- Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

Schéma 1 :
Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

Schéma 2 :
Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.
Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :
La survenue de troubles digestifs, tels que vomissements ou diarrhée, dans les 3-4 heures suivant la prise peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption d'hormones et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur quelques jours, il est alors nécessaire de suivre les recommandations préconisées en cas d'oubli de plus de 12 heures. Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée.

Informations complémentaires concernant les populations particulières :
Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Méliane est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'affections hépatiques sévères (cf Contre-indications).
Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Méliane n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.
En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse, présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle, présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire, présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère ;
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple, des organes génitaux ou des seins).
- Saignements vaginaux d'origine non identifiée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Méliane est contre-indiqué en association avec le millepertuis (cf Interactions).

L'utilisation concomitante de Méliane et de médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et le dasabuvir est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Méliane doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Méliane doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Méliane, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Méliane, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.
Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

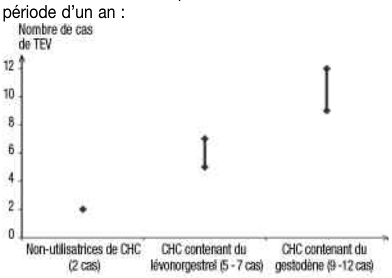

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.
(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Méliane est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement, dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Méliane n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :
Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Méliane est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).
Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement, dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).
Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :
Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et le *Papillomavirus* humain (HPV).
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée.
Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.
Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale combinée, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.
Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes

du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés.
Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.
L'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs oraux plus faiblement dosés.

Autres pathologies :
Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.
Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.
La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception orale combinée doit faire interrompre celle-ci.
Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs oraux combinés, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux combinés jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.
La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux.
Les contraceptifs oraux combinés peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception orale combinée faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol).
Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception orale combinée.
Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux combinés.
Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux combinés doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Augmentations des ALAT :
Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications et Interactions).

Consultation/examen médical :
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Méliane, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Méliane comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (sida) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :
L'efficacité d'un COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :
Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux combinés, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

NB : Le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.
Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.
La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.
Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Associations contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Inhibiteurs de protéases (ombitasvir, paritaprévir et dasabuvir) : augmentation de l'hépatotoxicité. L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, et Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Méliane doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Méliane peut être réutilisée 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Associations déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants [phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine], rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide) : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Association nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser de préférence un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol ou une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Lorsqu'ils sont coadministrés avec les contraceptifs estroprogestatifs, beaucoup de **médicaments utilisés dans le traitement des infections à VIH (sida) ou HCV (hépatite C)** (de type inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'estrogène ou du progestatif. Ces changements peuvent avoir une incidence clinique dans certains cas. Se référer au RCP de chaque spécialité indiquée dans le traitement du VIH ou VHC (inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) pour des recommandations spécifiques.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Associations à prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib. Il a été montré que, prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol, des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.
- Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) : les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (p. ex. : itraconazole, voriconazole, fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. : clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations de l'estrogène, du progestatif ou des deux. Cependant la portée clinique de ces observations n'est pas connue.

Effets des contraceptifs oraux combinés sur les autres médicaments :
Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certains autres médicaments. Leurs concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent ainsi augmenter (p. ex. : ciclosporine) ou diminuer (p. ex. : lamotrigine). Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation légère (p. ex. : théophylline) ou modérée (p. ex. : tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques.

Examens biologiques :
L'utilisation d'associations estroprogestatives peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la *corticosteroid-binding globulin* (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Méliane n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.
De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.
Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Méliane (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :
Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10 %) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les saignements/spottings.
Fréquences : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue.
Autres effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (p. ex. : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affection du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Pancréatite
Fréquence inconnue	Colite ischémique
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Lithiase biliaire, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rash, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème multiforme
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique et urémique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleurs et tensions mammaires, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs sont également décrits à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi (fréquence inconnue) :

Tumeurs :

- La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un contraceptif oral estroprogestatif reste inconnue.

Autres affections :

- Survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles la responsabilité des contraceptifs oraux estroprogestatifs n'a pu être établie : herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose, épilepsie, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.
- Survenue ou aggravation des symptômes d'angiœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.
- Perturbations de la fonction hépatique.

Interactions :

Des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Méliane. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragie de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA10).

Estroprogestatif combiné minidosé monophasique.

Indice de Pearl corrigé : 0,07 (19 095 cycles).

Le taux d'échec peut augmenter en cas de prise incorrecte ou d'oubli de comprimés.

L'efficacité contraceptive de Méliane résulte de trois actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par inhibition de l'ovulation,
- au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes,
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :

- Rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal.
- Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures.
- Par effet de premier passage, la biodisponibilité est environ de 45 %.
- L'éthinylestradiol est lié à l'albumine et augmente la capacité de liaison de la SHBG.
- La demi-vie d'élimination est d'environ 28 heures.
- L'éthinylestradiol est d'abord métabolisé par hydroxylation aromatique, puis méthylé et hydroxylé en métabolites libres, glucuro ou sulfoconjugués.
- Les dérivés conjugués subissent un cycle entérohépatique.
- 40 % environ des métabolites sont éliminés dans l'urine, 60 % environ par les fèces.
- In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, de même qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Gestodène :

- Rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal.
- Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures.
- Il n'existe pas d'effet de premier passage et la biodisponibilité est complète.
- Le gestodène est très lié à la SHBG.
- La demi-vie d'élimination est d'environ 18 heures.
- Le noyau A est réduit, puis glucuroconjugué.
- 50 % environ du gestodène est éliminé dans l'urine, 33 % environ par les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association.

Les études de toxicité aiguë n'indiquent pas de risque particulier en cas d'ingestion accidentelle d'une forte dose de contraceptif.

Les études en administration réitérée ne montrent pas de risque particulier chez l'humain. Les études de toxicité à long terme n'indiquent pas de potentiel tumorigène. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les études d'embryotoxicité et de tératogénicité, et des fonctions de reproduction ne montrent pas de risques particuliers. En cas d'usage correct des œstroprogestatifs, il est cependant impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de prise intempestive en début de grossesse.

Les études de mutagenèse in vitro et in vivo n'ont pas montré de potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A tenir hors de la portée des enfants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933921828 (1995, RCP rév 27.09.17) 1 plaq.
3400933921996 (1995, RCP rév 27.09.17) 3 plaq.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

MELODIA ®

gestodène, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 60 µg/15 µg (24 comprimés actifs ronds, à face convexe ; jaune pâle) + *comprimé pelliculé placebo* (4 comprimés ronds, à face convexe ; blancs) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 28.

COMPOSITION	*p cp jaune pâle*
Gestodène (DCI)	60 µg
Éthinylestradiol (DCI)	15 µg

Excipients :

Comprimé jaune pâle (actif) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polacriline potassique, Opadry jaune YS-1-6386-G (hypromellose, dioxyde de titane E 171, oxydes de fer jaune et rouge E 172), macrogol 1450, cire E (cire de montanglycol).

Comprimé blanc (placebo) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polacriline potassique, Opadry blanc Y-5-18024-A (hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane E 171, macrogol 400), macrogol 1500, cire E (cire de montanglycol).

Les comprimés pelliculés blancs ne contiennent pas de principes actifs (comprimés placebo).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prendre régulièrement, et sans oubli, 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 28 jours consécutifs (1 comprimé jaune pâle actif les 24 premiers jours, 1 comprimé blanc placebo les 4 jours suivants), sans arrêt entre deux plaquettes.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé actif et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :
  Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif oral estroprogestatif :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection.
  Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le *post partum* immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement.
  Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli portant sur les comprimés jaune pâle et particulièrement si l'oubli porte sur les premiers comprimés de la plaquette.

- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une autre méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides, etc.) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé actif et les comprimés placebo de la plaquette en cours doivent être jetés. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la prise des comprimés placebo de la seconde plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spottings ou des saignements intercurrents.

Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation à la fin de la seconde plaquette, le risque de grossesse doit être écarté avant de poursuivre le traitement.

L'oubli d'un ou de plusieurs comprimés blancs est sans conséquence, à condition que l'intervalle entre le dernier comprimé jaune pâle de la plaquette en cours et le premier comprimé jaune pâle de la plaquette suivante ne dépasse pas quatre jours.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption des hormones du contraceptif oral estroprogestatif. Dans de tels cas, la conduite à tenir est celle préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides, etc.) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante.

Population pédiatrique :

Les données actuellement disponibles pour une utilisation chez les patientes âgées de moins de 18 ans sont limitées.

Sujets âgés :

Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :

Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'affections hépatiques sévères. Cf Contre-indications.

Patientes atteintes d'insuffisance rénale :

Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie coronarienne.
- Valvulopathie.
- Troubles du rythme thrombogènes.
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p.ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p.ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p.ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p.ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Tumeur maligne connue ou suspectée du sein.
- Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur estrogénodépendante connue ou suspectée.
- Adénome ou carcinome hépatique, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (cf ci-dessous).

On estime[(1)] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[(2)] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période *post partum*.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

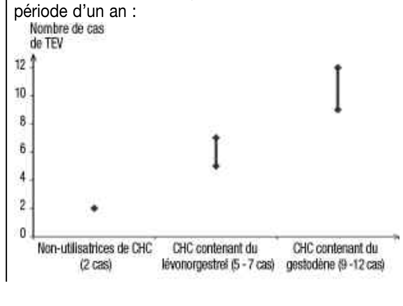

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p.ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé n'a pas été interrompu à l'avance
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c-à-d avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p.ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p ex).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p.ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c-à-d avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers gynécologiques :

Une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs.

L'augmentation du risque ne semble pas dépendante de la durée d'utilisation. L'influence de facteurs de risque tels que la nulliparité et les antécédents familiaux de cancer du sein n'est pas établie. Cette augmentation est transitoire et disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation.

La surveillance clinique plus régulière des femmes sous contraceptif estroprogestatif, permettant un diagnostic plus précoce, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués.

L'apparition de cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs actuelles ou récentes est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein durant la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes n'en ayant jamais utilisé.

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long cours. Cependant, la cause précise de ces pathologies n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) pourraient être impliqués dans ces observations.

Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques éventuels.

Par ailleurs, la contraception estroprogestative diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

Tumeurs hépatiques/Maladies du foie :

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique) et, dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

L'apparition ou l'aggravation d'une cholestase lors de grossesse ou de prise de contraceptifs estroprogestatifs oraux a été rapportée ; toutefois, l'association avec les contraceptifs estroprogestatifs n'est pas prouvée.

Des troubles hépatiques et hépatobiliaires ont été rapportés avec l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs. En cas de modification de façon aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement contraceptif sera nécessaire jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.

Céphalées :

La survenue ou l'exacerbation de migraine ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères nécessitent un arrêt immédiat du contraceptif estroprogestatif et une recherche de la cause.

Hypertension artérielle :

Bien que rare, une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs. Chez les patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle ou ayant une hypertension artérielle liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode contraceptive devra être utilisée. En cas d'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs oraux chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et le contraceptif sera arrêté en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

Autres :
- Une attention particulière devra être portée aux femmes présentant :
  - une affection métabolique, telle que diabète non compliqué,
  - une hyperlipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie). Les femmes traitées pour hyperlipidémie doivent être étroitement surveillées si elles choisissent d'utiliser un contraceptif oral estroprogestatif. Chez une faible proportion de patientes, une hypertriglycéridémie persistante peut survenir.
- Chez des patientes présentant une hypertriglycéridémie, les préparations contenant des estrogènes peuvent être associées avec de rares mais importantes élévations du taux des triglycérides pouvant être responsables de pancréatites.
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille^2 $\geqslant$ 30 kg/m^2).
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome).
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée.
- Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes avec des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec la grossesse ou l'usage de contraceptifs oraux estroprogestatifs : épilepsie, migraine, otosclérose, asthme, antécédents vasculaires familiaux, varices, herpes gestationis, calculs biliaires, lupus érythémateux disséminé, troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques, dépression, hypertension artérielle, chorée, syndrome hémolytique et urémique.
- Les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angiœdème, en particulier chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.
- Lors des essais cliniques, une aménorrhée non liée à une grossesse a été observée dans 7 % des cycles (soit chez 24 % des femmes pendant toute la durée des essais cliniques) et 3,6 % des femmes ont eu des cycles aménorrhéiques consécutifs. Lors des essais cliniques, seulement 1 % des femmes ont arrêté le traitement en raison de l'aménorrhée.

  En cas d'aménorrhée, si Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé a été pris selon les recommandations, il n'y aura pas lieu d'interrompre le traitement ou de pratiquer un test de grossesse. Si Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé n'a pas été pris selon les recommandations ou si l'aménorrhée survient après une longue période de cycles réguliers, il faudra s'assurer de l'absence de grossesse.

  Certaines femmes pourraient avoir une aménorrhée post-thérapeutique (pouvant être associée à une anovulation) ou une oligo-aménorrhée, en particulier lorsque ce type de symptomatologie était préexistant. Elles cèdent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.

  Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir avec tous les contraceptifs oraux estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ trois cycles.

  Si ces saignements persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales doivent être envisagées, et des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. D'autres mesures diagnostiques peuvent inclure un curetage.
- Des cas de dépression sous contraceptif oral estroprogestatif ont été rapportés. Les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs ayant des antécédents de dépression doivent être étroitement surveillées.
- En cas de mélasme/chloasma apparu lors d'une grossesse ou sous contraceptifs oraux estroprogestatifs, il est recommandé d'éviter les expositions solaires pour réduire l'exacerbation de la maladie.
- Les diarrhées et/ou vomissements peuvent diminuer l'absorption des contraceptifs oraux estroprogestatifs (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose. Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions entre l'éthinylestradiol ou le gestodène et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires d'éthinylestradiol ou du gestodène. La diminution des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif oral.

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine, éventuellement millepertuis : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive non hormonale.

  Lorsqu'ils sont coadministrés avec des contraceptifs oraux estroprogestatifs, beaucoup de médicaments utilisés dans le traitement des infections à VIH (SIDA) ou VHC (hépatite C) (de type inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) peuvent augmenter ou diminuer les concen-

trations plasmatiques de l'estrogène ou du progestatif. Ces changements peuvent avoir une incidence clinique dans certains cas.

Se référer au RCP de chaque spécialité indiquée dans le traitement du VIH ou VHC (inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) pour des recommandations spécifiques.

- Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (ex : itraconazole, voriconazole, fluconazole), les macrolides (ex : clarithromycine, érythromycine), le vérapamil, le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux. La pertinence clinique de ces interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
- Étoricoxib : il a été montré que, des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol, augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol. Cependant la portée clinique de cette observation n'est pas connue.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil.
- Flunarizine : risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.
- La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux estroprogestatifs.

Effets de Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé sur les autres médicaments :

Les contraceptifs oraux peuvent influer sur le métabolisme de certains autres médicaments dont les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent en conséquence augmenter (par ex. ciclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (par ex. théophylline) ou modérée (par ex. tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques.

La prise concomitante d'autres médicaments doit être connue et leurs RCP consultés afin d'identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse.

Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgéniques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents (comme celui présenté dans cette spécialité), nettement moins, voire pas du tout, androgéniques.

En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estroprogestatifs n'en justifie pas l'interruption.

L'augmentation du risque de TEV en période *post partum* doit être prise en compte lors de la reprise de Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Lors des essais cliniques, une aménorrhée a été observée chez 15 % des patientes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables le plus fréquemment (> 10 %) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les saignements intermenstruels/spottings.

D'autres effets indésirables ont été rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs (fréquent [⩾ 1 % et < 10 %], peu fréquent [⩾ 0,1 % et < 1 %], rare [⩾ 0,01 % et < 0,1 %], très rare [< 0,01 %]) :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, réactions sévères avec troubles circulatoires et respiratoires
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur, incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Très rare	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne
Affections vasculaires	
Rare	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Lithiase biliaire, cholestase *, troubles hépatiques et hépatobiliaires (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, *chloasma* (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème multiforme
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleur et tension mammaires, augmentation du volume mammaire, sécrétion mammaire, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles, ectropion
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème
Investigations	
Fréquent	Modification du poids (augmentation ou diminution)
Peu fréquent	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie

* Les contraceptifs oraux estroprogestatifs peuvent aggraver les lithiases biliaires et cholestases existantes.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en contraceptif oral chez l'adulte et l'enfant peuvent être des nausées, vomissements, tension mammaire, étourdissements, douleurs abdominales, une somnolence/fatigue ; une hémorragie de privation peut survenir chez les femmes et les petites filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA10 ; système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estroprogestatif combiné monophasique.

Indice de Pearl non corrigé : 0,24 (21 521 cycles).

L'efficacité contraceptive de Melodia 60 µg/15 µg, comprimé pelliculé résulte de trois actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :

Absorption :

Administré par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Après administration de 15 µg, le pic plasmatique de 30 pg/ml est atteint en 1 à 1,5 heure. L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage hépatique important, avec d'importantes variations interindividuelles. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

Distribution :

Le volume apparent de distribution d'éthinylestradiol est de 15 l/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de SHBG et de CBG. Lors du traitement avec 15 µg d'éthinylestradiol, la concentration plasmatique de SHBG passe de 86 à environ 200 nmol/l.

Biotransformation :

L'éthinylestradiol est complètement métabolisé (la clairance plasmatique des métabolites est d'environ 10 ml/min/kg). Les métabolites sont excrétés dans les urines (40 %) et dans les fèces (60 %).

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, de même qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de l'éthinylestradiol est d'environ 15 heures. Seule une faible fraction d'éthinylestradiol est excrétée sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés au niveau urinaire et biliaire avec un ratio de 4/6.

Conditions d'équilibre :

L'équilibre est atteint pendant la deuxième moitié du traitement et il existe une accumulation des concentrations sériques d'éthinylestradiol par un facteur de 1,4 à 2,1.

Gestodène :

Absorption :

Administré par voie orale, le gestodène est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Après une prise orale unique de 60 µg, le pic plasmatique de 2 ng/ml est atteint en environ 1 heure. Les concentrations plasmatiques sont fortement dépendantes des concentrations de SHBG.

Distribution :

Le volume apparent de distribution est de 1,4 l/kg après une prise unique de 60 µg. Le gestodène est lié pour 30 % à l'albumine plasmatique, et pour 50 à 70 % à la SHBG.

Biotransformation :

Le gestodène est complètement métabolisé. La clairance métabolique est d'environ 0,8 ml/min/kg après une dose unique de 60 µg. Les métabolites non actifs sont excrétés dans les urines (60 %) et dans les fèces (40 %).

Élimination :

La demi-vie d'élimination apparente est d'environ 13 heures. Elle est prolongée à 20 heures lorsque le gestodène est administré de façon concomitante avec de l'éthinylestradiol.

Conditions d'équilibre :

Après l'administration répétée de l'association gestodène/éthinylestradiol, les concentrations plasmatiques sont augmentées d'un facteur 2 à 4.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association.

Les études de toxicité aiguë chez l'animal n'indiquent aucun risque de manifestations secondaires aiguës du fait d'un surdosage accidentel.

Les études de tolérance générale, avec administration répétée, n'ont mis en évidence aucun effet révélateur d'un risque inattendu pour l'être humain.

Les études de carcinogenèse, menées au long cours et à doses itératives, n'indiquent aucun pouvoir cancérigène ; cependant, il importe de rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir le développement de certains tissus en tumeurs hormonodépendantes.

Les études de tératogenèse n'indiquent aucun risque particulier en cas d'usage correct des estroprogestatifs ; il est cependant impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de prise inopinée en début de grossesse.

Les études de mutagenèse ne révèlent aucun potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 34 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935157799 (1999, RCP rév 03.07.17) 1 plaq.
3400935157850 (1999, RCP rév 20.02.17) 3 plaq.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

MENAELLE voie orale

progestérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Progestatifs
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

MENCEVAX voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

MENINGITEC voie parentérale

Neisseria meningitidis* gpe C, oligoside, protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphteriae

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

MENJUGATE

vaccin conjugué méningococcique groupe C

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (blanche, opalescente) *à 10 µg* : seringue préremplie de 0,6 ml de vaccin, avec protège-embout, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose**

Oligoside de *Neisseria meningitidis* groupe C (souche C11)** .... 10 µg

Excipients : histidine, chlorure de sodium, eau ppi.

* 0,5 ml de vaccin.

** Conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphteriae* (12,5-25,0 µg) et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,3 à 0,4 mg Al^{3+}).

DC INDICATIONS

Immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C.

L'utilisation de Menjugate doit suivre les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Primovaccination :

- Nourrissons de 2 mois à 12 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, doivent être administrées avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses. (cf Interactions sur l'administration de Menjugate avec d'autres vaccins).
- Enfants âgés de plus de 1 an : une dose unique de 0,5 ml.

La sécurité et l'efficacité de Menjugate chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Doses de rappel :

Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination effectuée chez les nourrissons de moins de 12 mois. La date d'administration de cette dose doit être conforme aux recommandations officielles disponibles. Les informations concernant les réponses obtenues après les doses de rappel et relatives à la coadministration avec d'autres vaccins pédiatriques sont décrites respectivement aux rubriques Pharmacodynamie et Interactions.

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique (c'est-à-dire les sujets âgés de 12 mois ou plus lors de la première immunisation) n'a pas encore été établie (cf Pharmacodynamie).

Adolescents et adultes :

Menjugate doit être administré en une injection unique de 0,5 ml.

Personnes âgées :

Il n'y a aucune donnée chez les adultes âgés de 65 ans et plus (cf Pharmacodynamie).

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de différents vaccins méningococciques du groupe C conjugués pour la primovaccination ou la dose de rappel. Dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pour tout le schéma vaccinal.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin (0,5 ml) doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons, et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

- Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.
- Menjugate ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue. En cas d'administration simultanée de plusieurs vaccins, des sites d'injection séparés doivent être utilisés (cf Interactions).

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin mentionnés à la rubrique Composition, y compris l'anatoxine diphtérique (CRM197), ou réaction ayant mis en jeu le pronostic vital après une précédente administration d'un vaccin contenant des composants similaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant l'injection de tout vaccin, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions nécessaires pour la prévention des réactions allergiques ou toute autre réaction. Comme pour tous les vaccins injectables, il est indispensable de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Des réactions anxieuses, y compris des réactions vasovagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions de stress peuvent survenir à l'occasion de l'acte de vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Menjugate ne protège pas contre les infections méningococciques dues à d'autres sérogroupes de *Neisseria meningitidis.* Une protection totale vis-à-vis des infections méningococciques du sérogroupe C ne peut pas être garantie.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin dans le contrôle d'une épidémie.

Chez les sujets immunodéprimés, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse en anticorps protecteurs appropriée. Menjugate n'a pas été évalué spécifiquement chez les sujets immunodéprimés. Les sujets présentant une infection à VIH, un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique peuvent développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques C conjugués ; cependant, le degré de protection qui serait acquis est inconnu.

Bien que des syndromes méningés, tels que la douleur/raideur de la nuque ou photophobie, aient été signalés, il n'existe pas de données prouvant que le vaccin provoque une méningite à méningocoque C. Par conséquent, la vigilance clinique quant à la possibilité d'une méningite concomitante doit être maintenue.

Les vaccins conjugués contenant la protéine *Cross Reacting Material* (CRM 197) de *Corynebacterium diphteriae* ne doivent pas être considérés comme des agents immunisants contre la diphtérie. L'immunisation avec ce vaccin ne doit pas se substituer à la vaccination habituelle contre la diphtérie.

Toute infection aiguë ou maladie fébrile nécessite de reporter l'administration de Menjugate, à moins que, selon l'avis médical, ce retard n'entraîne des risques plus importants. Une infection mineure ou une affection pyrétique mineure n'est généralement pas une raison suffisante pour différer la vaccination.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Menjugate ne doit en aucun cas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Menjugate n'a pas été évalué chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué chez les sujets à risque d'hémorragie après une injection intramusculaire.

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de ce vaccin chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Sujets allergiques au latex : bien qu'aucune trace de latex de caoutchouc naturel ne soit détectée dans le capuchon de la seringue, la sécurité d'utilisation de Menjugate chez les sujets allergiques au latex n'a pas été établie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Menjugate ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Si plus de deux vaccins doivent être administrés au même moment, ils doivent être injectés dans des sites d'injection distincts, de préférence dans un bras ou une jambe différents.

L'administration de Menjugate en même temps (mais, pour des vaccins injectables, dans des sites d'injection séparés) que les vaccins suivants dans le cadre d'études cliniques n'a pas diminué la réponse immunitaire vis-à-vis de ces autres antigènes :

- Vaccin poliomyélitique inactivé [IPV] et vaccin poliomyélitique oral [OPV].
- Vaccin diphtérique [D] et tétanique [T] seul ou en combinaison avec la coqueluche à germes entiers [wP] ou acellulaire [aP].
- Vaccin conjugué d'*Haemophilus Influenzae* type B [Hib].
- Vaccin de l'hépatite B [HBV] administré seul ou en même temps que le vaccin combiné contenant D, T, Hib, IPV et aP.
- Vaccin combiné rougeole, oreillons et rubéole.
- Vaccin pneumonococcique conjugué 7-valent (Prevenar). L'effet de l'administration concomitante de Menjugate avec le vaccin pneumonococcique conjugué 7-valent (Prevenar) et un vaccin hexavalent [DTaP-HBV-IPV-Hib] sur les réponses immunitaires a été évalué chez les nourrissons vaccinés à des âges médians d'approximativement 2, 4,5 et 6,5 mois. L'éventuelle interférence immunitaire n'a pas été évaluée selon d'autres schémas de primovaccination.

Des variations mineures des moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT) ont été cependant observées d'une étude à l'autre ; toutefois, la signification clinique de ces observations n'a pas été établie.

Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de conjugués méningococciques du groupe C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans IPV), antigène de surface de l'hépatite B ou antigènes Hib conjugués, a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides (ASB) plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux coadministrations avec des vaccins coquelucheux à germes entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte.

Les études conduites chez le lapin à différents stades de la gestation n'ont pas montré de risques pour le fœtus à la suite de l'administration de Menjugate. Néanmoins, devant la gravité de la maladie méningococcique C, la grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination quand le risque d'exposition est clairement défini.

ALLAITEMENT :

Il n'existe aucune donnée disponible sur la tolérance du vaccin durant l'allaitement. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant de décider de vacciner ou non durant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Une perturbation de la fertilité n'a pas été étudiée chez l'être humain ni chez l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Des sensations vertigineuses ont été très rarement rapportées après vaccination. Ceci peut affecter temporairement l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste tabulée des réactions indésirables :

Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques :

Les effets indésirables rapportés dans toutes les classes d'âge sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables ont été recueillis le jour de la vaccination et les jours suivants, pendant au moins 3 jours et jusqu'à 6 jours.

La majorité des réactions étaient transitoires et résolutives au cours de la période de suivi.

Dans tous les groupes d'âge, les réactions au site d'injection (incluant rougeur, œdème, sensibilité et douleur) étaient très fréquentes (de 1 cas sur 3 chez les grands enfants à 1 cas sur 10 chez les enfants d'âge préscolaire). Toutefois, ces réactions n'avaient généralement pas de signification clinique. Les rougeurs ou œdème d'au moins 3 cm ainsi que la sensibilité pouvant gêner le mouvement pendant plus de 48 heures étaient peu fréquents quand ils ont été étudiés.

Une fièvre d'au moins 38 °C est fréquente (de 1 cas sur 20 chez les nourrissons et les jeunes enfants à 1 cas sur 10 chez les enfants d'âge préscolaire) mais elle ne dépasse généralement pas 39,1 °C, en particulier dans les classes d'âge supérieures.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les pleurs et les vomissements (jeunes enfants) étaient fréquemment rapportés après vaccination. Irritabilité, somnolence, troubles du sommeil, anorexie, diarrhée et vomissement (nourrissons) étaient très fréquents après vaccination. La relation entre ces symptômes et Menjugate ou d'autres vaccins administrés simultanément, en particulier DTCoq, n'a pas été démontrée.

Les effets indésirables très fréquemment rapportés comprennent des myalgies et des arthralgies chez les adultes. La somnolence était fréquemment rapportée chez les plus jeunes enfants. Des céphalées ont été très fréquemment rapportées chez les enfants en école secondaire et fréquemment rapportées chez les enfants en école primaire.

Effets indésirables rapportés dans toutes les classes d'âge :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : réactions au site d'injection (rougeur, œdème et sensibilité/douleur).
- Fréquent : fièvre $\geqslant$ 38,0 °C.

Autres réactions rapportées chez les nourrissons (première année de vie) et les jeunes enfants (deuxième année de vie) :

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : diarrhée et anorexie, vomissement (nourrissons).
- Fréquent : vomissements (jeunes enfants).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : irritabilité, somnolence et troubles du sommeil.
- Fréquent : pleurs.

Autres réactions rapportées chez les enfants plus âgés et les adultes :

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées (adultes).

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très fréquent : myalgies et arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : malaises, céphalées (enfants en école secondaire).
- Fréquent : céphalées (enfants en école primaire).

La sécurité de la présentation sous forme liquide de Menjugate a été comparée à celle de la présentation de Menjugate sous forme de poudre dans une étude clinique randomisée portant sur 989 enfants âgés de 12 mois à 2 ans. Le profil de sécurité des deux présentations de Menjugate était comparable.

Effets indésirables rapportés après commercialisation (toutes tranches d'âge confondues) :

Les réactions les plus fréquemment rapportées après commercialisation comprennent sensation de vertige, fièvre, céphalées, nausées, vomissements et syncope.

Les fréquences rapportées ci-dessous sont basées sur les taux de notifications spontanées pour ce vaccin et d'autres vaccins méningococciques du groupe C conjugués et ont été calculées à partir du nombre de notifications et du nombre de doses distribuées à titre de dénominateur.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : lymphadénopathie, anaphylaxie, y compris choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité, parmi lesquelles bronchospasme, œdème facial et angio-œdème.

Affections du système nerveux :

- Très rare : sensation vertigineuse, convulsions incluant convulsions fébriles, syncope, hypoesthésie et paresthésie, hypotonie.
  De très rares cas de crises convulsives ont été rapportés suite à la vaccination par Menjugate ; les patients ont généralement récupéré rapidement. Certaines des crises convulsives rapportées pouvaient être des syncopes. Le taux de crises convulsives rapportées se situait en dessous du taux de référence de l'épilepsie chez l'enfant. Chez les nourrissons, les crises convulsives étaient généralement associées à de la fièvre et étaient vraisemblablement des convulsions fébriles.
  De très rares cas de troubles visuels et de photophobies ont été rapportés suite à une vaccination avec un vaccin méningococcique du groupe C conjugué, habituellement associés à d'autres symptômes neurologiques tels que céphalées et vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Affections gastro-intestinales :

- Très rare : nausées, vomissements et diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rare : éruptions cutanées, urticaire, prurit, purpura, érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très rare : myalgies et arthralgies.

La rechute d'un syndrome néphrotique a été rapportée en association avec des vaccins méningococciques du groupe C conjugués.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Étant donné que chaque injection est une dose unique de 0,5 ml, un surdosage est peu probable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques (code ATC : J07AH).

Immunogénicité :

Aucun essai prospectif d'efficacité n'a été réalisé.

L'activité bactéricide sérique (SBA) mentionnée dans le texte ci-après a utilisé, comme source du complément, du sérum humain. Ces résultats ne sont pas directement comparables aux résultats des anticorps utilisant du sérum de lapin comme source de complément.

Des données sont disponibles sur l'utilisation après primovaccination à deux doses issues d'un essai clinique avec la présentation sous forme de poudre qui a comparé un schéma de vaccination de 2, 3 et 4 mois à un schéma de vaccination de 2 et 4 mois chez 241 nourrissons. Un mois après la primovaccination, presque tous les sujets avaient développé des titres hSBA $\geqslant$ 1:8 (de 100 % et de 98 % dans les groupes respectifs). A 28 jours après une dose de rappel de vaccin MenC non conjugué à 12 mois d'âge, tous les 50 sujets ayant reçu trois doses et 54/56 (96 %) sensibilisés avec deux doses ont développé des titres hSBA $\geqslant$ 1:8.

Par rapport aux vaccins méningococciques polyosidiques non conjugués actuellement utilisés dans les études cliniques, la réponse immunitaire induite par la présentation de Menjugate sous forme de poudre s'est révélée plus élevée chez les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents, et comparable chez les adultes (voir tableau). De plus, contrairement aux vaccins polyosidiques non conjugués, Menjugate induit une mémoire immunitaire après vaccination bien que la durée de protection n'ait pas été établie.

Il n'existe aucune donnée chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Comparaison du pourcentage de sujets avec des titres d'anticorps bactéricides antiméningococciques C $\geqslant$ 1:8 (complément humain) à 1 mois suivant l'immunisation par Menjugate ou par un vaccin méningococcique polyosidique non conjugué actuellement enregistré (par groupe d'âge) :

1-2 ans		3-5 ans	
Menjugate n = 237	MenPS(1) n = 153	Menjugate n = 80	MenPS(1) n = 80
SBA % $\geqslant$ 1:8 (95 % CI) complément humain			
78 % (72-83)	19 % (13-26)	79 % (68-87)	28 % (18-39)

11-17 ans		18-64 ans	
Menjugate n = 90	MenPS(2) n = 90	Menjugate n = 136	MenPS(2) n = 130
SBA % $\geqslant$ 1:8 (95 % CI) complément humain			
84 % (75-91)	68 % (57-77)	90 % (84-95)	88 % (82-93)

MenPS : vaccin méningococcique polyosidique non conjugué enregistré.

(1) Sérogroupes A, C, W-135 et Y, contenant 50 µg de sérogroupe C par dose.

(2) Sérogroupes A et C, contenant 50 µg de sérogroupe C par dose.

Dans une étude clinique randomisée portant sur 989 enfants âgés de 12 mois à 2 ans, l'immunogénicité de la présentation de Menjugate sous forme liquide a été comparée à celle de la présentation de Menjugate sous forme de poudre produite avec des substances actives issues de deux sites différents de fabrication. Pour la présentation de Menjugate sous forme liquide, les moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT) étaient de 4,69 (4,01-5,49) ; pour la présentation de Menjugate sous forme de poudre, les MGT étaient de 5,6 (4,79-6,54) et de 6,34 (5,4-7,45). La réponse en anticorps induite par les deux présentations de Menjugate était comparable. Ceci a été démontré par l'IC 95 % bilatéral, les ratios MGT du groupe de vaccin correspondant étant compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini (0,5-2,0) 28 jours après la vaccination. Au même moment, la proportion de sujets ayant développé des titres hSBA $\geqslant$ 1:8 était de 60 % (54-65) pour la présentation sous forme liquide et de 63 % (57-69) et 70 % (64-76) pour la présentation sous forme de poudre. Ces résultats correspondaient au taux observé chez les jeunes enfants lors des études poolées antérieures (63 %, IC 60-67) menées avec la présentation sous forme de poudre.

Il n'existe pas de données pour les enfants âgés de 2 à 12 mois avec la présentation sous forme liquide.

Aucune étude pharmacodynamique n'a été effectuée avec Menjugate étant donné qu'il s'agit d'un vaccin.

Surveillance après commercialisation suivant une campagne de vaccination au Royaume-Uni :

Dans le programme de vaccination généralisée au Royaume-Uni (utilisant trois vaccins méningococciques de sérogroupe C conjugués en proportions variables) couvrant la période depuis fin 1999 jusqu'à mars 2004, les estimations de l'efficacité du vaccin ont démontré la nécessité d'une dose de rappel à la suite de la primovaccination (schéma à 3 doses administrées à 2, 3 et 4 mois) effectuée chez le nourrisson de moins de 12 mois. Au cours de l'année suivant la fin de la primovaccination, l'efficacité du vaccin dans la cohorte de nourrissons a été estimée à 93 % (IC 95 % : 67,99). Cependant, plus d'un an après la fin de la primovacci-

nation, une baisse de la protection a été clairement mise en évidence.

Jusqu'à 2007, les estimations globales de l'efficacité dans les groupes d'âge de 1 à 18 ans ayant reçu une dose unique de vaccin méningococcique du groupe C conjugué durant le programme de vaccination initial de rattrapage au Royaume-Uni sont tombées entre 83 et 100 %. Les données ne révèlent aucune chute significative de l'efficacité dans ces groupes d'âge, que la vaccination ait eu lieu depuis moins de 1 an ou depuis un an ou plus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée avec Menjugate.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction (études embryofœtales) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter doucement la seringue contenant le vaccin avant l'administration. Enlever le protège-embout de la seringue et y attacher une aiguille appropriée. Le vaccin doit être inspecté visuellement afin de détecter toute trace de particules ou de décoloration avant l'administration. S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'administrer le vaccin. En cas de présence de particules étrangères et/ou de changement de l'aspect physique, jeter le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930017609 (2015).

Prix : 22,45 € (seringue préremplie de 0,6 ml, bte unitaire).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : GSK Vaccines S.R.L, Via Fiorentina 1, 53100 Sienne, Italie.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

MENJUGATEKIT voie parentérale

Neisseria meningitidis* gpe C, oligoside, protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphteriae

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

MENOPUR ®

ménotropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable (IM et SC) à 75 UI : Flacons de poudre + ampoules de solvant de 1 ml, boîte de 5.

Poudre et solvant pour solution injectable (SC) à 600 UI : Flacon de poudre + seringue préremplie de 1 ml de solvant + 1 aiguille pour la reconstitution + 9 compresses imbibées d'alcool + 9 seringues pour injection munies d'aiguilles et graduées en unités FSH/LH, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon de 75 UI*	*de 600 UI*
Ménotropine ou gonadotrophine post-ménopausique humaine (hMG) exprimée en :		
- Activité folliculo-stimulante (FSH)	75 UI	600 UI
- Activité lutéinisante (LH)*	75 UI	600 UI

(avec une activité spécifique in vivo ⩾ 2000 UI de FSH et 2000 UI de LH par mg de protéine)

Excipients :

Poudre pour solution injectable à 75 UI : lactose monohydraté, polysorbate 20.

Poudre pour solution injectable à 600 UI : lactose monohydraté, polysorbate 20, phosphate disodique heptahydraté, acide phosphorique (concentré).

Solvant pour solution injectable à 75 UI : chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué, eau pour préparations injectables.

Solvant pour solution injectable à 600 UI : métacrésol, eau pour préparations injectables.

* L'activité lutéinisante LH de la ménotropine, produit d'extraction urinaire, provient essentiellement de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG) naturellement présente dans les urines post-ménopausales.

DC INDICATIONS

Menopur est indiqué dans le traitement de l'infertilité dans les situations cliniques suivantes :

Chez la femme :

- Anovulation, y compris le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Stimulation du développement folliculaire chez les femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope.
- Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) [par exemple, fécondation in vitro avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert intratubaire de gamètes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)].

Chez l'homme :

- En association avec l'hCG, traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse, en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tout traitement par Menopur doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

POSOLOGIE :

Menopur 75 UI : les posologies décrites ci-dessous sont identiques pour la voie sous-cutanée (SC) ou la voie intramusculaire (IM).

Il existe de grandes variations inter-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie sera donc ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne attendue.

Menopur peut être administré seul ou en association avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH. Les recommandations sur la posologie et la durée de traitement peuvent varier en fonction du protocole de traitement choisi.

Posologie chez la femme :

- **Patientes anovulatoires (y compris le Syndrome des ovaires polykystiques) :**

  L'objectif du traitement par Menopur est de développer un seul follicule de De Graaf à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

  Le traitement par Menopur doit commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel.

  La dose initiale recommandée de Menopur est de 75 à 150 UI par jour et celle-ci doit être maintenue pendant au moins sept jours. La dose suivante doit être adaptée à la réponse individuelle de chaque patiente, basée sur la surveillance clinique (y compris l'échographie ovarienne seule ou en association avec la mesure des concentrations d'estradiol). L'adaptation de la dose ne doit pas être faite plus fréquemment que tous les 7 jours.

  Il est recommandé d'augmenter la dose par palier de 37,5 UI sans dépasser 75 UI. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 225 UI.

  En l'absence de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être arrêté, et la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que celle du cycle arrêté.

  Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Menopur. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.

  Si une réponse excessive est obtenue avec Menopur, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; la patiente devra utiliser une méthode barrière de contraception ou ne pas avoir de rapport sexuel jusqu'au début du cycle menstruel suivant.

- **Patientes entreprenant une stimulation ovarienne contrôlée en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple dans le cadre des programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) :**

  Dans un protocole de désensibilisation avec un agoniste de la GnRH, on commence le traitement par Menopur environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste.

  Dans un protocole de désensibilisation avec un antagoniste de la GnRH, on commence le traitement par Menopur à J2 ou J3 du cycle menstruel.

  La dose initiale recommandée de Menopur est de 150-225 UI par jour, pendant au moins les 5 premiers jours du traitement.

  La dose suivante doit être adaptée à la réponse individuelle de chaque patiente, basée sur la surveillance clinique (y compris l'échographie ovarienne seule ou en association avec la mesure des concentrations d'estradiol), et ne doit pas dépasser 150 UI à chaque ajustement. La posologie quotidienne maximum ne doit pas dépasser 450 UI par jour ; dans la plupart des cas, on ne recommande pas de traiter au-delà de 20 jours.

  Quand un nombre satisfaisant de follicules a atteint la taille adéquate, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée pour induire la maturation folliculaire finale, en vue de la ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes. Une surveillance étroite des patientes doit être mise en place pendant au moins 2 semaines après l'administration d'hCG.

  Si une réponse excessive est obtenue avec Menopur, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; la patiente devra utiliser une méthode barrière de contraception ou ne pas avoir de rapport sexuel jusqu'au début du cycle menstruel suivant.

Posologie chez l'homme :

En général, 75 UI à 150 UI, 2 à 3 fois par semaine pendant 90 jours, associées à l'injection de gonadotrophine chorionique (hCG).

Populations particulières :

Insuffisance rénale ou hépatique : les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

Population pédiatrique : il n'y a pas d'utilisation justifiée de Menopur dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Menopur 75 UI :

Menopur 75 UI doit être administré par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) après reconstitution avec le solvant fourni.

La solution à injecter doit être administrée immédiatement après la reconstitution.

Afin d'éviter l'injection d'un volume trop important, on peut dissoudre jusqu'à 3 flacons de poudre de Menopur 75 UI dans 1 mL de solvant.

Une agitation vigoureuse est déconseillée. La solution obtenue doit être limpide. Après reconstitution, tout contenu de flacon qui présenterait un trouble ou des particules sera jeté.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Menopur 600 UI :

Voie sous-cutanée.

Après mise en solution de la poudre dans le solvant fourni, la solution est destinée à des injections répétées et peut être conservée jusqu'à 28 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

Une agitation vigoureuse est déconseillée. La solution obtenue doit être limpide. Après reconstitution, tout contenu de flacon qui présenterait un trouble ou des particules sera jeté.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Chez la femme :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires.
- Hémorragies génitales d'étiologie inconnue.
- Kystes ovariens ou hypertrophie des ovaires non dus à un syndrome des ovaires polykystiques.

Menopur ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne peut être obtenue :

- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformation des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

Chez l'homme :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs testiculaires.
- Stérilité d'origine mécanique.
- Tumeurs hypothalamo-hypophysaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Menopur est une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisée que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.

Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé. Ce traitement nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou en association avec le dosage des taux plasmatiques d'œstradiol. Il existe de grandes variations interindividuelles dans la réponse à l'administration de Menopur, certains patients pouvant présenter une réponse faible. En fonction de l'objectif du traitement, la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

L'auto-injection de Menopur ne devra être réalisée que par des patientes motivées, entraînées et pouvant disposer de conseils avisés. Au préalable, il faudra lui montrer la technique d'injection sous -cutanée, indiquer les zones d'injection possibles, montrer comment on prépare la solution à injecter. La première injection de Menopur doit être réalisée sous contrôle médical strict.

Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie, et les tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.

Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, pour le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP, peuvent présenter une hypertrophie des ovaires ou développer une hyperstimulation ovarienne. Le risque de développer de tels événements sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de Menopur, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé. Pour une interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires, le médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :

Le SHO est un effet distinct de l'hypertrophie ovarienne attendue lors de la stimulation ovarienne contrôlée.

Le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, un taux plasmatique élevé de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et plus rarement, péricardique.

La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie marquée des ovaires, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémoconcentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax, détresse respiratoire aiguë et évènements thromboemboliques.

Une réponse ovarienne excessive au traitement par gonadotrophines donne rarement lieu à un SHO sauf si l'hCG est administrée pour déclencher l'ovulation. Par conséquent, en cas d'apparition de signes d'hyperstimulation ovarienne, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller à la patiente de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser une méthode barrière de contraception pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Le respect de la dose recommandée de Menopur et du schéma thérapeutique, et une surveillance attentive des cycles de stimulation permet de limiter au maximum le risque d'hyperstimulation ovarienne et les grossesses multiples (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.

La sévérité et la durée du SHO peuvent être accrues par la survenue d'une grossesse. Le SHO survient le plus souvent après que le traitement hormonal ait été arrêté, et la sévérité maximale est atteinte après environ 7 à 10 jours. En général, le SHO régresse spontanément avec l'arrivée des règles.

En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débuter un traitement spécifique.

Le SHO est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

Grossesse multiple :

La grossesse multiple, et plus spécifiquement celle de haut rang, est associée à un risque de complications médicales pour la mère et pour les bébés. Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation. La majorité de ces grossesses multiples est gémellaire.

Afin de limiter le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.

Chez les patientes traitées par des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente.

Les patientes devront être informées des risques éventuels de grossesse multiple avant le début du traitement.

Fausse couche :

Les taux de fausse couche spontanée sont plus élevés chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire que ceux rencontrés dans la population générale.

Grossesse ectopique :

Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou suite à un traitement pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après FIV est de 2 % à 5 % (comparé à 1 % à 1,5 % dans la population générale).

Tumeur de l'appareil génital :

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente le risque de survenue de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Malformation congénitale :

L'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée après utilisation des techniques de reproduction assistée qu'après conception spontanée. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et aux grossesses multiples.

Accidents thromboemboliques :

Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel > 30 kg/m^2) ou une thrombophilie

connue, peuvent présenter un risque augmenté d'évènements thromboemboliques veineux ou artériel, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même entraîne également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée chez l'Homme avec Menopur.

Malgré l'absence d'expérience clinique, l'utilisation simultanée de Menopur et de citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire. Lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire, une dose plus élevée de Menopur peut être nécessaire afin d'obtenir une réponse ovarienne adéquate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Menopur est indiqué en cas d'infertilité (cf Indications).

GROSSESSE :

Menopur n'a pas d'indication pendant la grossesse.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la ménotropine chez la femme enceinte. Aucune étude chez l'animal n'a été effectuée pour évaluer les effets de Menopur pendant la grossesse (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Menopur n'a pas d'indication pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, Menopur n'est pas susceptible d'avoir une influence sur la capacité des patients à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées dans les essais cliniques menés avec Menopur sont : syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), céphalées, douleur abdominale, distension abdominale et douleur au site d'injection. Aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté avec une fréquence supérieure à 5 %.

Le tableau ci-dessous présente les principaux effets indésirables rapportés chez les femmes traitées avec Menopur dans le cadre d'essais cliniques, par classes de systèmes d'organes et fréquence. De plus, les effets indésirables rapportés lors de la commercialisation sont mentionnés avec une fréquence indéterminée.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles de la vue[(a)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, distensions abdominales, nausées
Peu fréquent	Vomissements, gêne abdominale, diarrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection[(b)]
Peu fréquent	Fatigue
Fréquence indéterminée	Fièvre, malaise
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité[(c)]
Investigations	
Fréquence indéterminée	Prise de poids
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Douleurs musculo-squelettiques[(d)]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Vertiges
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	SHO[(e)], douleurs pelviennes[(f)]
Peu fréquent	Kyste ovarien, douleurs mammaires[(g)]
Fréquence indéterminée	Torsion ovarienne[(e)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Acné, rash cutané
Fréquence indéterminée	Prurit, urticaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Accident thromboembolique[(e)]

a) Des cas individuels d'amaurose temporaire, de diplopie, de mydriase, de scotome, de photopsie, de corps flottants vitreux, de vision trouble ou de déficience visuelle ont été rapportés comme troubles de la vue après autorisation du médicament.

b) Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées sont la douleur au point d'injection.

c) De rares cas de réactions allergiques localisées ou généralisées, y compris des réactions anaphylactiques (et symptomatologie associée) ont été rapportés.

d) Les douleurs musculo-squelettiques incluent : arthralgie, maux de dos, douleur dans la nuque et douleurs dans les extrémités.

e) Des symptômes gastro-intestinaux en rapport avec le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) ont été rapportés lors des essais cliniques avec Menopur : distension ou sensation d'inconfort abdominal, nausées, vomissements, diarrhées. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type d'ascite et accumulation de liquide pelvien, d'épanchement pleural, de dyspnée, d'oligurie, d'évènements thromboemboliques et de torsion ovarienne.

f) Les douleurs pelviennes incluent des douleurs ovariennes et des douleurs des annexes de l'utérus.

g) Les troubles mammaires incluent douleurs et tensions mammaires, sensibilité des seins, douleur du mamelon et gonflement des seins.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage ne sont pas connus, néanmoins il existe un risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Gonadotrophines ménopausiques (code ATC : G03GA02 : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), une hormone naturellement présente dans l'urine post-ménopausique, est présente dans Menopur et est le principal contributeur de l'activité LH.

La ménotropine, qui associe les activités FSH et LH, induit la croissance et la maturation du follicule ovarien, ainsi que la production d'hormones stéroïdiennes par les gonades, chez les **femmes** qui n'ont pas d'insuffisance ovarienne primaire. La FSH est le principal acteur du recrutement et de la croissance folliculaire pendant la phase folliculaire précoce, alors que la LH est importante pour la stéroïdogenèse ovarienne et est impliquée dans les événements physiologiques menant au développement d'un follicule pré-ovulatoire dominant. La croissance folliculaire peut être stimulée par la FSH en l'absence de LH, mais les follicules en résultant se développent anormalement et sont associés à de faibles taux d'œstradiol et à une incapacité à lutéiniser suite à un stimulus ovulatoire normal.

En ligne avec l'activité de la LH qui induit la stéroïdogenèse, les taux d'œstradiol associés au traitement avec Menopur sont plus élevés qu'avec les FSH recombinantes dans les cycles de FIV/ICSI. Ce point doit être pris en compte dans le suivi de la réponse des patientes basé sur les taux d'œstradiol. La différence dans les taux d'œstradiol ne se retrouve pas dans les protocoles d'induction de l'ovulation « low dose » chez les patientes anovulatoires.

Chez l'homme : ce traitement induit la spermatogenèse en cas de déficit en gonadotrophine FSH.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique de la FSH présente dans Menopur a été documenté.

Après 7 jours d'administration répétée de 150 UI de Menopur chez des femmes volontaires saines ayant au préalable suivi un protocole de désensibilisation hypophysaire, les concentrations maximales Cmax en FSH plasmatique (corrigées par rapport aux valeurs de base) étaient de 8,9 ± 3,5 UI/L et de 8,5 ± 3,2 UI/L (moyenne ± écart type) respectivement pour l'administration par voie SC et IM. Les concentrations maximales de FSH ont été atteintes dans les 7 heures pour les deux voies d'administration.

Après une administration répétée, FSH a été éliminée avec une demi-vie (T 1/2) de 30 ± 11 heures et de 27 ± 9 heures (moyenne ± écart type) respectivement pour l'administration SC et IM.

Bien que la concentration spécifique de LH en fonction du temps montre une augmentation de la concentration de LH après l'administration de Menopur, les données disponibles étaient insuffisantes pour être soumises à une analyse pharmacocinétique.

La ménotropine est principalement excrétée par les reins.

La pharmacocinétique de Menopur chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'Homme, autres que ceux déjà connus et issus de la large expérience clinique.

Il n'existe pas d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction pour évaluer les effets de Menopur pendant la grossesse ou après l'accouchement puisque Menopur n'est pas indiqué au cours de ces périodes. Menopur est composé d'hormones d'origine naturelle, il ne devrait pas être génotoxique.

Aucune étude de carcinogenèse n'a été conduite puisque le produit est indiqué pour un traitement à court terme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Menopur 600 UI : en l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Menopur 75 UI :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : La solution doit être utilisée immédiatement.

Menopur 600 UI :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine.

Après reconstitution : Le produit peut être conservé pendant une période maximale de 28 jours, à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Menopur 75 UI :

Chaque flacon de Menopur 75 UI est à usage unique.

Menopur 75 UI doit, avant utilisation, être reconstitué avec le solvant fourni dans la boîte Menopur 75 UI.

La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Toute solution reconstituée non utilisée immédiatement doit être jetée.

Préalablement à la préparation de la solution à injecter, les recommandations suivantes doivent être soigneusement respectées :

- Préparer une surface de travail propre et se laver les mains.
- Placer sur la surface propre les accessoires suivants non fournis dans la boîte Menopur 75 UI et qui doivent être aussi propres que possible : tampons imbibés d'alcool, une seringue standard de 1 ml, une grande aiguille (type 22 G) pour la préparation de la solution, une aiguille fine (type 27 G) pour l'injection sous-cutanée. Tous ces accessoires sont à usage unique.
- En fonction de la dose prescrite, extraire de la boîte Menopur 75 UI le nombre de flacons de poudre et de solvant nécessaire.

Reconstitution de la solution à injecter :

- Prendre l'ampoule de solvant et tapoter doucement le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans l'embout. Casser l'extrémité de l'ampoule au niveau du col en exerçant une pression au niveau du point bleu (zone de verre spécialement traité pour faciliter la cassure).
- Introduire la grande aiguille, après l'avoir fixée sur la seringue, jusqu'au fond de l'ampoule et prélever 1 ml de solvant.
- Reposer précautionneusement la seringue sur la surface de travail, en veillant à ne pas toucher l'aiguille.
- Enlever le capuchon protecteur du flacon de poudre Menopur 75 UI et désinfecter la surface en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.
- Prendre la seringue et piquer la grande aiguille à travers le bouchon de caoutchouc du flacon de poudre. Injecter lentement le contenu de la seringue contre la paroi du flacon : ne pas injecter directement sur la poudre.
- Tourner doucement le flacon, sans enlever la seringue, jusqu'à complète dissolution de la poudre : une agitation vigoureuse est déconseillée.
- Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue.

La solution obtenue doit être limpide. Après reconstitution, tout contenu de flacon qui présenterait un trouble ou des particules sera jeté.

On peut reconstituer 3 flacons de poudre avec 1 ml de solvant. Dans ce cas, désinfecter le bouchon du nouveau flacon de poudre comme décrit précédemment, puis prélever l'intégralité du premier flacon dans la seringue et le réinjecter lentement dans le nouveau flacon de poudre. L'opération peut être réalisée autant de fois que nécessaire, sans dépasser la reconstitution de 3 flacons de poudre dans 1 ml de solvant.

Menopur 600 UI :

Menopur 600 UI doit, avant utilisation, être reconstitué avec le solvant en seringue préremplie fourni dans la boîte.

Préalablement à la préparation de la solution à injecter, les recommandations suivantes doivent être scrupuleusement respectées :

- Préparer une surface de travail propre et se laver les mains.
- Placer tous les accessoires au même endroit, sur la surface propre.

Enlever le capuchon protecteur du flacon de poudre Menopur 600 UI et désinfecter la surface en caoutchouc avec une compresse imbibée d'alcool.

Fixer l'aiguille de reconstitution à la seringue de solvant préremplie puis piquer à travers le bouchon du flacon de poudre. Injecter lentement la totalité du solvant ; ne pas injecter directement sur la poudre. Enlever la seringue et l'aiguille de reconstitution.

La dissolution de la poudre doit être rapide et la solution formée doit être limpide ; dans le cas contraire, tourner doucement le flacon jusqu'à ce que la solution devienne limpide ; une agitation vigoureuse est déconseillée.

Les seringues destinées à l'administration du produit sont graduées en unités FSH/LH, graduations allant de 37,5 à 600 UI ; elles sont fournies dans le conditionnement de Menopur 600 UI.

Prélever à l'aide de l'une de ces seringues la quantité requise de solution reconstituée, selon la posologie prescrite, et l'injecter immédiatement ; chaque ml de solution reconstituée contient 600 UI de FSH et 600 UI de LH. Les seringues destinées à l'administration sont à usage unique.

Chaque flacon de Menopur 600 UI reconstitué doit être destiné à un seul patient.

La solution reconstituée ne doit pas être injectée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie.

AMM 3400935681614 (1999, RCP rév 04.05.17) sol inj à 75 UI.
3400927390920 (2013, RCP rév 04.05.17) sol inj à 600 UI.

Mis sur le marché en 2002 (sol inj à 75 UI) et en 2014 (sol inj à 600 UI).

Prix : 108,36 € (flacon + solvant sol inj à 75 UI).
163,00 € (flacon + solvant sol inj à 600 UI).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

FERRING SAS

7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly

Tél : 01 49 08 67 60

MENVEO

vaccin méningococcique des groupes A, C, W135 et Y conjugué

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (agglomérat blanc à blanc cassé) *et solution* (limpide, incolore) *pour solution injectable :* Flacon de poudre + flacon de solution, boîte unitaire*.

* Le contenu des deux différents flacons (poudre MenA et solution MenCWY) doit être mélangé avant la vaccination, pour obtenir une dose de 0,5 ml.

COMPOSITION *p dose* (0,5 ml)*

Initialement contenu dans la poudre :

Oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe A .... 10 µg

(conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* : 16,7-33,3 µg/dose)

Initialement contenu dans la solution :

Oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe C .... 5 µg

(conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* : 7,1-12,5 µg/dose)

Oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe W135 .... 5 µg

(conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* : 3,3-8,3 µg/dose)

Oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe Y .... 5 µg

(conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* : 5,6-10 µg/dose)

Excipients :

Poudre : saccharose, phosphate monopotassique.

Solution : phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, eau ppi.

* De vaccin reconstitué.

DC INDICATIONS

Menveo est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.

L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Enfants (âgés de plus de 2 ans), adolescents et adultes :

Menveo doit être administré en une dose unique (0,5 ml).

Afin d'assurer un taux optimal d'anticorps dirigés contre tous les sérogroupes vaccinaux, la primovaccination par Menveo doit être terminée un mois avant tout risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y. Des anticorps bactéricides (hSBA ⩾ 1:8) ont été observés chez au moins 64 % des sujets une semaine après la vaccination (cf Pharmacodynamie pour les données d'immunogénicité par sérogroupe).

Coût de l'injection : 51,54 €.

Personnes âgées :

Il existe peu de données chez les sujets âgés de 56 à 65 ans et il n'existe pas de données chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Vaccination de rappel :

Les données de persistance des anticorps à long terme après la vaccination par Menveo sont disponibles pour une durée de 5 ans après la vaccination (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Menveo peut être administré en dose de rappel chez des sujets ayant précédemment reçu une primovaccination par Menveo, un autre vaccin méningococcique

conjugué ou un vaccin polysaccharidique méningococcique non conjugué. La nécessité d'une dose de rappel et sa date d'administration chez des sujets précédemment vaccinés par Menveo doivent être définies en fonction des recommandations nationales.

Population pédiatrique (âgée de moins de 2 ans) : La sécurité et l'efficacité de Menveo chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Menveo est administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Des sites d'injections distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés en même temps.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à l'anatoxine diphtérique (CRM_{197}), ou une réaction ayant menacé le pronostic vital après une injection d'un vaccin contenant des composants semblables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Comme pour les autres vaccins, l'administration de Menveo doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Avant l'injection de tout vaccin, la personne responsable de l'injection doit prendre toutes les précautions nécessaires pour la prévention d'une réaction allergique ou toute autre réaction, notamment en évaluant de manière approfondie les antécédents médicaux et l'état de santé actuel. Comme pour tous les vaccins injectables, il est indispensable de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
- Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncopes), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (cf Effets indésirables). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.
- Menveo ne doit, en aucun cas, être administré par voie intraveineuse.
- Menveo ne protège pas contre les infections causées par tout autre sérogroupe de *Neisseria meningitidis* non présent dans le vaccin.
- Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (cf Pharmacodynamie).
- Les études avec Menveo ont montré une décroissance des titres d'anticorps bactéricides sériques contre le sérogroupe A lorsque du complément humain est utilisé lors du dosage (hSBA) : cf Pharmacodynamie. La pertinence clinique de la décroissance des titres d'anticorps hSBA du sérogroupe A est inconnue. Si un sujet est considéré comme particulièrement à risque d'exposition au sérogroupe A (Men A) et a reçu une dose de Menveo plus d'un an avant environ, l'administration d'une dose de rappel peut être envisagée.
- Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin en prophylaxie post-exposition.
- Chez les sujets immunodéprimés, la vaccination pourrait ne pas entraîner une réponse en anticorps protecteurs suffisante. Bien que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne soit pas une contre-indication, Menveo n'a pas été évalué spécifiquement chez les personnes immunodéprimées. Les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient ne pas développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques conjugués des sérogroupes A, C, W135 et Y.
- Menveo n'a pas été évalué chez les personnes ayant une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulant, en raison du risque d'hématome. Le rapport risque/bénéfice pour les personnes à risque d'hématome à la suite d'une injection intramusculaire doit être évalué par les professionnels de santé.

DC INTERACTIONS

- Menveo peut être donné en même temps que les vaccins suivants : vaccin monovalent et vaccin combiné de l'hépatite A et de l'hépatite B, fièvre jaune, fièvre typhoïde (vaccin polyosidique Vi), encéphalite japonaise et rage.
- Chez l'adolescent (âgé de 11 à 18 ans), deux études ont évalué la coadministration de Menveo avec le vaccin tétanique, diphtérique et coquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap) seul ou avec le vaccin Tdap et le vaccin quadrivalent papillomavirus humain (types 6, 11, 16 et 18), recombinant (HPV). Ces deux études soutiennent la coadministration des vaccins.
- Aucune augmentation de la réactogénicité ou modification du profil de sécurité des vaccins n'a été observée. L'administration simultanée de Menveo avec les vaccins diphtérique, tétanique ou l'HPV n'a pas réduit la réponse immunitaire des vaccins.
- L'administration de Menveo un mois après le Tdap a montré des réponses immunitaires vis-à-vis du sérogroupe W135 plus basses, de manière statistiquement significative. Comme il n'y avait pas d'impact direct sur le pourcentage de sujets séroprotégés, les conséquences cliniques ne sont actuellement pas connues.
- Une légère diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de deux des trois antigènes de *B. pertussis* a été observée. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Après la vaccination, plus de 97 % des sujets avaient des titres en anticorps détectables vis-à-vis des trois antigènes pertussiques.
- Les données de sécurité et d'immunogénicité de coadministration de Menveo avec d'autres vaccins pour enfants ne sont pas disponibles pour les enfants âgés de 2 à 10 ans.
- L'administration simultanée de Menveo avec d'autres vaccins que ceux énoncés ci-dessus n'a pas été étudiée. Les vaccinations simultanées doivent toujours être administrées en des sites d'injection séparés et de préférence dans les deux bras. Il est nécessaire de contrôler si les réactions indésirables sont intensifiées par la coadministration.

  La réponse immunologique peut être diminuée chez les personnes sous traitement immunosuppressif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les données cliniques sur la grossesse sont insuffisantes.

Dans des études non cliniques, Menveo n'a pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Considérant la gravité des maladies méningococciques invasives dues aux sérogroupes A, C, W135 et Y de *Neisseria meningitidis*, une grossesse ne devrait pas empêcher la vaccination lorsque le risque d'exposition est clairement établi.

Bien que les données cliniques sur l'administration de Menveo durant l'allaitement soient insuffisantes, il est improbable que les anticorps sécrétés dans le lait maternel soient délétères pour le nourrisson allaité. Par conséquent, Menveo peut être utilisé durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire ou utiliser des machines n'a été effectuée. Des sensations vertigineuses ont très rarement été rapportées après vaccination. Ceci peut temporairement affecter les capacités à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissant. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Réactions indésirables provenant des essais cliniques :

Enfants âgés de 2 à 10 ans :

Au total, 3464 enfants âgés entre 2 et 10 ans ont été exposés à Menveo au cours d'études cliniques achevées. La caractérisation du profil de sécurité de Menveo chez les enfants âgés de 2 à 10 ans repose sur les données de quatre essais cliniques durant lesquels 3181 sujets ont reçu Menveo.

Les réactions indésirables le plus fréquemment observées durant les essais cliniques persistaient généralement pendant un à deux jours et n'étaient pas graves. Ces réactions indésirables ont été :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : trouble alimentaire.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : somnolence, céphalée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissement, diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : myalgies, arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : irritabilité, malaise, douleur au site d'injection, érythème au site d'injection (⩽ 50 mm), induration au site d'injection (⩽ 50 mm).
- Fréquent : érythème au site d'injection (> 50 mm), induration au site d'injection (> 50 mm), frissons, fièvre ⩾ 38 °C.
- Peu fréquent : prurit au site d'injection.

Sujets âgés de 11 à 65 ans :

La caractérisation du profil de sécurité de Menveo chez les adolescents et les adultes repose sur les données de cinq essais cliniques randomisés, contrôlés, incluant 6401 sujets (âgés de 11 à 65 ans) qui ont reçu Menveo. Parmi les personnes qui ont reçu Menveo, 58,9 %, 16,4 %, 21,3 % et 3,4 % appartenaient respectivement aux groupes d'âge de 11 à 18 ans, de 19 à 34 ans, de 25 à 55 ans et de 56 à 65 ans. Les deux premières études de sécurité étaient randomisées, contrôlées contre produit de référence, qui incluaient respectivement des sujets âgés de 11 à 55 ans (N = 2663) et de 19 à 65 ans (N = 1606).

L'incidence et la gravité de toute réaction locale, systémique ou autres réactions étaient généralement semblables dans le groupe Menveo dans toutes les études et dans les groupes d'adolescents ou d'adultes. Le profil de réactogénicité et les taux d'événements indésirables parmi les sujets âgés de 56 à 65 ans qui ont reçu Menveo (N = 216) étaient semblables à ceux observés dans le groupe de sujets âgés de 11 à 55 ans.

Les réactions indésirables locales et systémiques le plus fréquemment observées dans les essais cliniques étaient une douleur au site d'injection et des céphalées.

La liste suivante présente les réactions indésirables rapportées dans trois études cliniques pivots et dans deux études cliniques complémentaires, par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés durant les essais cliniques ont duré généralement un ou deux jours et n'ont pas été graves.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : sensation vertigineuse.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : myalgies.
- Fréquent : arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur au site d'injection, érythème au site d'injection (⩽ 50 mm), induration au site d'injection (⩽ 50 mm), malaise.
- Fréquent : érythème au site d'injection (> 50 mm), induration au site d'injection (> 50 mm), fièvre ⩾ 38 °C, frissons.
- Peu fréquent : prurit au site d'injection.

Dans le groupe des adolescents, la sécurité et la tolérance du vaccin étaient meilleures par rapport au Tdap et ne changeaient pas de façon substantielle lors de l'administration concomitante ou séquentielle des vaccins.

Surveillance après commercialisation (toutes tranches d'âges) :

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : hypersensibilité, y compris anaphylaxie.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : convulsion tonique, convulsion fébrile, syncope.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : vertige.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : cellulite au site d'injection, gonflement au site d'injection, y compris gonflement étendu du membre vacciné.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques (code ATC : J07AH08).

Immunogénicité :

L'efficacité de Menveo a été extrapolée en mesurant la production d'anticorps anticapsulaire spécifiques de sérogroupes avec activité bactéricide. L'activité bactéricide du sérum (SBA) a été mesurée en utilisant le sérum humain comme source de complément exogène (hSBA). Le hSBA a été considéré comme le marqueur de protection contre les infections à méningocoques.

L'immunogénicité a été évaluée dans des essais cliniques contrôlés contre produit de référence, randomisés, multicentriques qui ont inclus des enfants (âgés de 2 à 10 ans), des adolescents (âgés de 11 à 18 ans), des adultes (âgés de 19 à 55 ans) et des personnes plus âgées (56-65 ans).

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans :

Dans l'étude pivot V59P20, l'immunogénicité de Menveo a été comparée au vaccin méningococcique quadrivalent, conjugué à l'anatoxine diphtérique (ACWY-D) ; 1170 enfants ont été vaccinés avec Menveo et 1161 ont reçu le vaccin comparateur selon les populations per protocol. Dans deux études complémentaires V59P8 et V59P10, l'immunogénicité de Menveo a été comparée au vaccin ACWY-PS (ACWY-polyosidique).

Dans l'étude pivot V59P20, randomisée, menée en simple insu du vaccin administré, dans laquelle les participants ont été stratifiés par âge (2 à 5 ans et 6 à 10 ans), l'immunogénicité d'une dose unique de Menveo un mois après la vaccination a été comparée à une dose unique de ACWY-D. Les résultats d'immunogénicité un mois après la vaccination par Menveo chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans sont résumés ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 : Réponses en anticorps bactéricides sériques un mois après la vaccination avec Menveo chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans

Séro-groupe	2-5 ans		6-10 ans	
	hSBA ⩾ 1:8 (95 % IC)	MGT d'hSBA (95 % IC)	hSBA ⩾ 1:8 (95 % IC)	MGT d'hSBA (95 % IC)
A	N = 606 72 % (68-75)	N = 606 26 (22-30)	N = 551 77 % (74-81)	N = 551 35 (29-42)
C	N = 607 68 % (64-72)	N = 607 18 (15-20)	N = 554 77 % (73-80)	N = 554 36 (29-45)
W135	N = 594 90 % (87-92)	N = 594 43 (38-50)	N = 542 91 % (88-93)	N = 542 61 (52-72)
Y	N = 593 76 % (72-79)	N = 593 24 (20-28)	N = 545 79 % (76-83)	N = 545 34 (28-41)

Dans une autre étude randomisée, menée en simple insu du vaccin administré, aux États-Unis (V59P8), des enfants ont été immunisés avec une dose unique de Menveo (N = 284) ou de ACWY-PS (N = 285). Chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, ainsi que chez les enfants de chaque sous-population (2-5 ans et 6-10 ans), les réponses immunitaires, mesurées par le pourcentage de sujets avec séroréponse hSBA ⩾ 1:8 et les moyennes géométriques des titres (MGTs), étaient non seulement non inférieures au vaccin comparateur ACWY-PS, mais aussi statistiquement plus élevées que celles du vaccin comparateur, pour tous les sérogroupes et pour toutes les mesures d'immunisation à 1 mois après la vaccination. Un an après la vaccination, Menveo continuait à être statistiquement supérieur à ACWY-PS pour les sérogroupes A, W135 et Y, mesuré par le pourcentage de sujets avec un hSBA ⩾ 1:8 et les MGTs. Menveo était non inférieur sur ces critères d'évaluation pour le sérogroupe C (tableau 2). La pertinence clinique des réponses immunitaires post-vaccination plus élevées est inconnue.

Tableau 2 : Immunogénicité d'une dose de Menveo ou ACWY-PS chez des sujets âgés de 2 à 10 ans, mesurée un mois et douze mois après la vaccination

1 mois après la vaccination				
Séro-groupe	hSBA ⩾ 1:8 (95 % IC)		MGT d'hSBA (95 % IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N = 280 79 % (74-84)	N = 281 37 % (31-43)	N = 280 36 (30-44)	N = 281 6,31 (5,21-7,64)
C	N = 281 73 % (68-78)	N = 283 54 % (48-60)	N = 281 26 (21-34)	N = 283 15 (12-20)
W135	N = 279 92 % (88-95)	N = 282 66 % (60-71)	N = 279 60 (50-71)	N = 282 14 (12-17)
Y	N = 280 88 % (83-91)	N = 282 53 % (47-59)	N = 280 54 (44-66)	N = 282 11 (9,29-14)

12 mois après la vaccination				
Séro-groupe	hSBA ⩾ 1:8 (95 % IC)		MGT d'hSBA (95 % IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N = 253 23 % (18-29)	N = 238 13 % (9-18)	N = 253 3,88 (3,39-4,44)	N = 238 3 (2,61-3,44)
C	N = 252 53 % (47-59)	N = 240 44 % (38-51)	N = 252 11 (8,64-13)	N = 240 9,02 (7,23-11)
W135	N = 249 90 % (86-94)	N = 237 45 % (38-51)	N = 249 42 (35-50)	N = 237 7,57 (6,33-9,07)
Y	N = 250 77 % (71-82)	N = 239 32 % (26-38)	N = 250 27 (22-33)	N = 239 5,29 (4,34-6,45)

Dans une étude randomisée, menée en simple insu du vaccin administré (V59P10) conduite en Argentine, des enfants ont été immunisés avec une dose unique de Menveo (N = 949) ou avec ACWY-PS (N = 551). L'immunogénicité a été évaluée dans un sous-groupe de 150 sujets pour chaque groupe de vaccin. La réponse immunitaire observée chez les enfants âgés de 2 à 10 ans était très semblable à celle observée dans l'étude V59P8 présentée ci-dessus ; la réponse immunitaire à Menveo, 1 mois après vaccination, mesurée par le pourcentage de sujets avec séroréponse, hSBA ⩾ 1:8 et MGTs, était non inférieure à celle d'ACWY-PS.

Une étude randomisée, menée en simple insu du vaccin administré, a été réalisée chez des enfants âgés de 12 à 59 mois en Finlande et en Pologne (V59P7). La population per protocole comprenait un total de 199 sujets âgés de 2 à 5 ans dans le groupe Menveo et 81 sujets âgés de 3 à 5 ans dans le groupe ACWY-PS.

Un mois après la première vaccination, le pourcentage de sujets avec hSBA ⩾ 1:8 était plus élevé dans le

groupe Menveo par rapport au groupe ACWY-PS pour les quatre sérogroupes A, C, W135 et Y (respectivement 63 % *vs* 39 %, 46 % *vs* 39 %, 78 % *vs* 59 %, et 65 % *vs* 57 %).

Au cours de l'étude V59_57 randomisée et menée aux États-Unis, l'immunogénicité de 2 doses de Menveo a été comparée à celle d'une dose de Menveo chez des enfants dans deux tranches d'âges différentes, entre 2 et 5 ans et entre 6 et 10 ans (N = 715).

A l'inclusion, la proportion de sujets dans les deux tranches d'âges qui présentaient un hSBA ≥ 1:8 se situait entre 1 % et 5 % pour le sérogroupe A, entre 13 % et 28 % pour le sérogroupe C, entre 42 % et 64 % pour le sérogroupe W135 et entre 6 % et 19 % pour le sérogroupe Y. Un mois après la vaccination, cette proportion dans chaque groupe de traitement (2 doses comparé à une dose) et dans les deux tranches d'âges était : de 90 % à 95 % comparé à 76 % à 80 % pour le sérogroupe A, de 98 % à 99 % comparé à 76 % à 87 % pour le sérogroupe C, 99 % comparé à 93 % à 96 % pour le sérogroupe W135 et 96 % comparé à 65 % à 69 % pour le sérogroupe Y. Un mois après la vaccination, la moyenne géométrique des titres (MGT) était plus élevée dans le groupe ayant reçu 2 doses que dans celui en ayant reçu une seule, pour les deux tranches d'âges, la différence étant toutefois moins prononcée chez les sujets les plus âgés.

Un an après la vaccination, la proportion de sujets qui présentaient un hSBA ≥ 1:8 était moins élevée que celle observée un mois après la vaccination, pour les deux groupes de traitement (sérogroupe A : 30 % pour le groupe ayant reçu 2 doses et de 11 % à 20 % pour celui ayant reçu une seule dose ; sérogroupe C : de 61 % à 81 % comparé à 41 % à 55 % ; sérogroupe W135 : de 92 % à 94 % comparé à 90 % à 91 % ; sérogroupe Y : de 67 % à 75 % comparé à 57 % à 65 %). Les différences de MGT de l'hSBA entre les deux groupes de traitement après un an de vaccination étaient moins élevées que celles observées un mois après la vaccination.

Le bénéfice clinique de la vaccination à 2 doses chez les enfants âgés de 2 à 10 ans reste inconnu.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse à la dose de rappel chez les enfants de 2 à 10 ans :

La persistance des anticorps à 5 ans après une primovaccination a été évaluée au cours de l'étude V59P20E1, qui était une extension de l'étude V59P20. Une persistance des anticorps a été observée contre les sérogroupes C, W135 et Y ; le pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8 était de 32 % et 56 % contre le sérogroupe C chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans, respectivement, de 74 % et 80 % contre le sérogroupe W135 et de 48 % et 53 % contre le sérogroupe Y. Les MGT étaient respectivement de 6,5 et 12 pour le sérogroupe C, de 19 et 26 pour le sérogroupe W135 et de 8,13 et 10 pour le sérogroupe Y. Pour le sérogroupe A, 14 % et 22 % des sujets de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans, respectivement, avaient un hSBA ≥ 1:8 (MGT 2,95 et 3,73).

Les enfants ont également reçu une dose de rappel de Menveo 5 ans après la dose unique de primovaccination. Tous les sujets des deux groupes d'âge avaient un hSBA ≥ 1:8 pour tous les sérogroupes, et les titres des anticorps étaient nettement plus élevés que ceux observés après la primovaccination (tableau 3).

Tableau 3 : Persistance des réponses immunitaires 5 ans après la primovaccination par Menveo et réponses immunitaires 1 mois après la dose de rappel chez des sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans au moment de la primovaccination

2-5 ans				
Sérogroupe	Persistance à 5 ans		1 mois après la dose de rappel	
	hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)	MGT d'hSBA (95 % IC)	hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)	MGT d'hSBA (95 % IC)
A	N = 96 14 % (7-22)	N = 96 2,95 (2,42-3,61)	N = 95 100 % (96-100)	N = 95 361 (299-436)
C	N = 96 32 % (23-43)	N = 96 6,5 (4,75-8,9)	N = 94 100 % (96-100)	N = 94 498 (406-610)
W135	N = 96 74 % (64-82)	N = 96 19 (14-25)	N = 95 100 % (96-100)	N = 95 1534 (1255-1873)
Y	N = 96 48 % (38-58)	N = 96 8,13 (6,11-11)	N = 94 100 % (96-100)	N = 94 1693 (1360-2107)

6-10 ans				
Sérogroupe	Persistance à 5 ans		1 mois après la dose de rappel	
	hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)	MGT d'hSBA (95 % IC)	hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)	MGT d'hSBA (95 % IC)
A	N = 64 22 % (13-34)	N = 64 3,73 (2,74-5,06)	N = 60 100 % (94-100)	N = 60 350 (265-463)
C	N = 64 56 % (43-69)	N = 64 12 (7,72-19)	N = 60 100 % (94-100)	N = 60 712 (490-1036)
W135	N = 64 80 % (68-89)	N = 64 26 (18-38)	N = 60 100 % (94-100)	N = 60 1556 (1083-2237)
Y	N = 64 53 % (40-66)	N = 64 10 (6,51-16)	N = 59 100 % (94-100)	N = 59 1442 (1050-1979)

Immunogénicité chez les sujets âgés de 11 ans et plus :

Dans l'étude pivot (V59P13), des adolescents et des adultes ont reçu une dose de Menveo (N = 2649) ou de vaccin comparateur ACWY-D (N = 875). Les sérums ont été prélevés avant la vaccination et 1 mois après.

Dans une autre étude (V59P6) conduite chez 524 adolescents, l'immunogénicité de Menveo a été comparée à celle d'ACWY-PS.

Immunogénicité chez les adolescents :

Dans le groupe âgé de 11 à 18 ans de l'étude pivot V59P13, l'immunogénicité d'une dose unique de Menveo 1 mois après la vaccination a été comparée à celle du vaccin comparateur ACWY-D. Les résultats d'immunogénicité 1 mois après Menveo sont résumés ci-dessous dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après la vaccination avec Menveo chez les sujets âgés de 11 à 18 ans

Sérogroupe	N	MGT (95 % IC)	hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)
A	1075	29 (24-35)	75 % (73-78)
C	1396	50 (39-65)	85 % (83-87)
W135	1024	87 (74-102)	96 % (95-97)
Y	1036	51 (42-61)	88 % (85-90)

Dans le sous-groupe de sujets âgés de 11 à 18 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un hSBA ≥ 1:8 après une dose de Menveo était : sérogroupe A 75 % (780/1039) ; sérogroupe C 80 % (735/923) ; sérogroupe W135 94 % (570/609) ; sérogroupe Y 81 % (510/630).

Dans l'étude de non-infériorité V59P6, l'immunogénicité a été évaluée chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans qui ont été randomisés pour recevoir Menveo ou ACWY-PS. Fondée sur la réponse immunitaire, la proportion atteignant un hSBA ≥ 1:8, et la moyenne géométrique des titres (MGT), la non-infériorité de Menveo par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée pour les quatre sérogroupes (A, C, W135 et Y).

Tableau 5 : Immunogénicité d'une dose de Menveo ou d'ACWY-PS chez les adolescents, mesurée 1 mois après la vaccination

Sérogroupe	Titres d'hSBA ≥ 1:8		MGT d'hSBA	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N = 140 81 % (74-87)	N = 149 41 % (33-49)	N = 140 33 (25-44)	N = 149 7,31 (5,64-9,47)
C	N = 140 84 % (77-90)	N = 147 61 % (53-69)	N = 140 59 (39-89)	N = 147 28 (19-41)
W135	N = 138 91 % (84-95)	N = 141 84 % (77-89)	N = 138 48 (37-62)	N = 141 28 (22-36)
Y	N = 139 95 % (90-98)	N = 147 82 % (75-88)	N = 139 92 (68-124)	N = 147 35 (27-47)

Un an après la vaccination, chez ces mêmes sujets, comparés au vaccin ACWY-PS, une proportion plus élevée de sujets vaccinés avec Menveo avaient un hSBA ≥ 1:8 pour les sérogroupes C, W135 et Y, avec des niveaux comparables pour le sérogroupe A. Des données identiques étaient observées pour les comparaisons des MGT d'hSBA.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse à la dose de rappel chez des adolescents :

Dans l'étude V59P13E1, la persistance des réponses immunitaires contre les sérogroupes A, C, W135 et Y a été évaluée à 21 mois, 3 ans et 5 ans après la primovaccination chez des sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination.

Le pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8 est resté constant contre les sérogroupes C, W135, et Y entre 21 mois et 5 ans après la vaccination dans le groupe Menveo et a légèrement diminué au fil du temps contre le sérogroupe A (tableau 6). Cinq ans après la primovaccination, le pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8 était significativement plus élevé dans le groupe Menveo par rapport aux témoins non vaccinés contre les quatre sérogroupes.

Tableau 6 : Persistance des réponses immunitaires environ 21 mois, 3 ans et 5 ans après la vaccination par Menveo (sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination)

Sérogroupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8	MGT d'hSBA
		Menveo	Menveo
A		N = 100	N = 100
	21 mois	45 (35-55)	6,57 (4,77-9,05)
	3 ans	38 (28-48)	5,63 (3,97-7,99)
	5 ans	35 (26-45)	4,43 (3,13-6,26)
C		N = 100	N = 100
	21 mois	61 (51-71)	11 (8,12-15)
	3 ans	68 (58-77)	16 (11-25)
	5 ans	64 (54-73)	14 (8,83-24)
W135		N = 99	N = 99
	21 mois	86 (77-92)	18 (14-25)
	3 ans	85 (76-91)	31 (21-46)
	5 ans	85 (76-91)	32 (21-47)
Y		N = 100	N = 100
	21 mois	71 (61-80)	14 (10-19)
	3 ans	69 (59-78)	14 (9,68-20)
	5 ans	67 (57-76)	13 (8,8-20)

Une dose de rappel de Menveo a été administrée 3 ans après la primovaccination par Menveo ou ACWY-D. Les deux groupes ont présenté une réponse solide à la dose de rappel de Menveo un mois après la vaccination (100 % des sujets avaient un hSBA ≥ 1:8 dans tous les sérogroupes) qui a généralement persisté 2 ans après la dose de rappel pour les sérogroupes C, W135 et Y (87 % à 100 % des sujets avaient un hSBA ≥ 1:8 dans tous les sérogroupes). Une légère baisse du pourcentage des sujets ayant un hSBA ≥ 1:8 contre le sérogroupe A a été observée, même s'il était toujours élevé (77 % à 79 %).

Les MGT ont diminué au fil du temps comme attendu mais sont restés 2 à 8 fois plus élevés que les valeurs antérieures à la dose de rappel (tableau 8).

Dans l'étude V59P6E1, un an après la vaccination, le pourcentage de sujets vaccinés par Menveo ayant un hSBA ≥ 1:8 est resté significativement plus élevé que celui des sujets vaccinés par ACWY-PS pour les sérogroupes C, W135 et Y, et était similaire entre les deux groupes d'étude pour le sérogroupe A. Les MGT d'hSBA pour les sérogroupes W135 et Y étaient plus élevés dans le groupe Menveo. Dans les 5 années suivant la vaccination, le pourcentage de sujets vaccinés par Menveo ayant un hSBA ≥ 1:8 est resté significativement plus élevé que celui des sujets vaccinés par ACWY-PS pour les sérogroupes C et Y. Des MGT d'hSBA plus élevés ont été observés pour les sérogroupes W135 et Y (tableau 7).

Tableau 7 : Persistance des réponses immunitaires environ 12 mois et 5 ans après la vaccination par Menveo et ACWY-PS (sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination)

Sérogroupe	Période	*Pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8*		
		Menveo	ACWY-PS	Valeur P Menveo *vs* ACWY-PS
A		N = 50	N = 50	
	12 mois	41 % (27, 56)	43 % (28, 59)	0,73
	5 ans	30 % (18, 45)	44 % (30, 59)	0,15
C		N = 50	N = 50	
	12 mois	82 % (68, 91)	52 % (37, 68)	< 0,001
	5 ans	76 % (62, 87)	62 % (47, 75)	0,042
W135		N = 50	N = 50	
	12 mois	92 % (80, 98)	52 % (37, 68)	< 0,001
	5 ans	72 % (58, 84)	56 % (41, 70)	0,093
Y		N = 50	N = 50	
	12 mois	78 % (63, 88)	50 % (35, 65)	0,001
	5 ans	76 % (62, 87)	50 % (36, 64)	0,002

Sérogroupe	Période	*MGT d'hSBA*		
		Menveo	ACWY-PS	Valeur P Menveo *vs* ACWY-PS
A		N = 50	N = 50	
	12 mois	5,19 (3,34-8,09)	6,19 (3,96-9,66)	0,54
	5 ans	5,38 (3,29-8,78)	7,75 (4,83-12)	0,24
C		N = 50	N = 50	
	12 mois	29 (15, 57)	17 (8,55-33)	0,22
	5 ans	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0,92
W135		N = 50	N = 50	
	12 mois	41 (26, 64)	10 (6,41-16)	< 0,001
	5 ans	30 (18, 52)	13 (7,65-22)	0,012
Y		N = 50	N = 50	
	12 mois	34 (20, 57)	9,28 (5,5-16)	< 0,001
	5 ans	30 (18, 49)	8,25 (5,03-14)	< 0,001

Une dose de rappel de Menveo a été administrée 5 ans après la primovaccination par Menveo ou ACWY-PS. Sept jours après la dose de rappel, 98 % à 100 % des sujets précédemment vaccinés par Menveo et 73 % à 84 % des sujets précédemment vaccinés par ACWY-PS ont obtenu un hSBA ≥ 1:8 contre les sérogroupes A, C, W135 et Y. Un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8 était respectivement de 98 % à 100 % et de 84 % à 96 %.

Une augmentation significative des MGT d'hSBA contre les quatre sérogroupes a également été observée 7 et 28 jours après la dose de rappel (tableau 8).

Tableau 8 : Réponse à la dose de rappel : réponses en anticorps bactéricides à la dose de rappel de Menveo administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination par Menveo ou ACWY-PS chez des sujets âgés de 11 à 17 ans

Sérogroupe	Période	*Pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8*		
		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N = 42	N = 49	N = 49
	Avant rappel	21 % (10, 37)	29 % (17, 43)	43 % (29, 58)
	7 jours	–	100 % (93, 100)	73 % (59, 85)
	28 jours	100 % (92, 100)	98 % (89, 100)	94 % (83, 99)
	2 ans	79 % (63, 90)	–	–
C		N = 42	N = 49	N = 49
	Avant rappel	55 % (39, 70)	78 % (63, 88)	61 % (46, 75)
	7 jours	–	100 % (93, 100)	78 % (63, 88)
	28 jours	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)
	2 ans	95 % (84-99)	–	–
W135		N = 41	N = 49	N = 49
	Avant rappel	88 % (74, 96)	73 % (59, 85)	55 % (40, 69)
	7 jours	–	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)
	28 jours	100 % (91, 100)	100 % (93, 100)	92 % (80, 98)
	2 ans	100 % (91, 100)	–	–
Y		N = 42	N = 49	N = 49
	Avant rappel	74 % (58, 86)	78 % (63, 88)	51 % (36, 66)
	7 jours	–	98 % (89, 100)	76 % (61, 87)
	28 jours	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	96 % (86, 100)
	2 ans	95 % (84, 99)	–	–

Sérogroupe	Période	*MGT d'hSBA*		
		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N = 42	N = 49	N = 49
	Avant rappel	2,69 (1,68-4,31)	5,16 (3,46-7,7)	7,31 (4,94-11)
	7 jours	–	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 jours	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 ans	22 (12, 41)	–	–
C		N = 42	N = 49	N = 49
	Avant rappel	16 (8,66-31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 jours	–	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 jours	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 ans	124 (62-250)	–	–
W135		N = 41	N = 49	N = 49
	Avant rappel	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02-19)
	7 jours	–	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 jours	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 ans	93 (58, 148)	–	–
Y		N = 42	N = 49	N = 49
	Avant rappel	14 (8,15-26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91-12)
	7 jours	–	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 jours	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 ans	55 (30, 101)	–	–

Immunogénicité chez les adultes :

Dans l'étude pivot d'immunogénicité, V59P13, les réponses immunitaires Menveo ont été mesurées chez les adultes âgés de 19 à 55 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 9. Dans le sous-groupe de sujets âgés de 19 à 55 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un hSBA ⩾ 1:8 après une dose de Menveo était : sérogroupe A 67 % (582/875) ; sérogroupe C 71 % (401/563) ; sérogroupe W135 82 % (131/160) ; sérogroupe Y 66 % (173/263).

Tableau 9 : Réponses en anticorps bactéricides sériques humain (hSBA) 1 mois après la vaccination avec Menveo chez les sujets âgés de 19 à 55 ans

Sérogroupe	N	MGT (95 % IC)	hSBA % ⩾ 1:8 (95 % IC)
A	963	31 (27-36)	69 (66-72)
C	902	50 (43-59)	80 (77-83)
W135	484	111 (93-132)	94 (91-96)
Y	503	44 (37-52)	79 (76-83)

L'initiation de la réponse immunitaire après la primovaccination par Menveo chez des sujets sains âgés de 18 à 22 ans a été évaluée dans l'étude V59P6E1. Sept jours après la vaccination, 64 % des sujets ont obtenu un hSBA ⩾ 1:8 contre le sérogroupe A et 88 % à 90 % des sujets présentaient des anticorps bactéricides contre les sérogroupes C, W135 et Y. Un mois après la vaccination, 92 % à 98 % des sujets présentaient un hSBA ⩾ 1:8 contre les sérogroupes A, C, W135 et Y. Une réponse immunitaire robuste mesurée par les MGT d'hSBA contre tous les sérogroupes a également été observée au bout de 7 jours (MGT 34 à 70) et de 28 jours (MGT 79 à 127) après une seule dose de vaccin.

Immunogénicité chez les personnes âgées :

L'immunogénicité de Menveo comparée à celle de ACWY-PS a été évaluée chez des sujets âgés de 56 à 65 ans dans l'étude V95P17. La proportion de sujets ayant un hSBA ⩾ 1:8 n'était pas inférieure à celle d'ACWY-PS pour les quatre sérogroupes et statistiquement supérieure pour les sérogroupes A et Y (tableau 10).

Tableau 10 : Immunogénicité de Menveo et d'ACWY-PS 1 mois après la vaccination, chez les sujets âgés de 56 à 65 ans

Sérogroupe	Menveo hSBA ⩾ 1:8 (95 % IC)	ACWY-PS hSBA ⩾ 1:8 (95 % IC)
A	N = 83 87 % (78-93)	N = 41 63 % (47-78)
C	N = 84 90 % (82-96)	N = 41 83 % (68-93)
W135	N = 82 94 % (86-98)	N = 39 95 % (83-99)
Y	N = 84 88 % (79-94)	N = 41 68 % (52-82)

Données disponibles chez les enfants âgés de 2 à 23 mois :

L'immunogénicité de Menveo chez les enfants âgés de 2 à 23 mois a été évaluée dans plusieurs études. Bien qu'un pourcentage élevé de sujets ait obtenu des titres hSBA supérieurs à 1:8 après 4 doses de Menveo et un pourcentage moindre dans des études avec 2 doses ou une dose unique, Menveo n'a été comparé à un autre vaccin méningococcique que dans une seule étude pivot laquelle n'a pas montré de réponse au moins équivalente à celle d'un vaccin monovalent conjugué de sérogroupe C (après l'administration d'une dose unique à l'âge de 12 mois). Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour établir l'efficacité de Menveo chez les enfants de moins de 2 ans. Voir la rubrique Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez les animaux de laboratoire, aucune réaction indésirable n'a été observée chez les lapines vaccinées ou sur leur descendance jusqu'à 29 jours post-partum.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les lapines qui ont reçu Menveo avant l'accouplement et durant la grossesse.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physicochimique après reconstitution a été démontrée jusqu'à 8 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Menveo doit être préparé pour l'administration en reconstituant la poudre (en flacon) avec la solution (en flacon).

Le contenu des deux différents flacons (poudre MenA et solution MenCWY) doit être mélangé avant la vaccination, pour obtenir une dose de 0,5 ml.

Les composants de ce vaccin doivent être inspectés visuellement avant et après la reconstitution.

Au moyen d'une seringue et d'une aiguille appropriée (21G, 40 mm de long ou 21G, 1½ pouce de long), prélever tout le contenu du flacon contenant la solution et l'injecter dans le flacon contenant la poudre pour reconstituer le composant conjugué MenA.

Retourner et agiter vigoureusement le flacon puis prélever 0,5 ml de produit reconstitué. Veuillez noter qu'il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon après le prélèvement de la dose.

Après reconstitution, le vaccin est une solution transparente, incolore à jaune clair, sans particules étrangères visibles. Dans le cas où des particules étrangères et/ou un changement de l'aspect physique seraient observés, jeter le vaccin.

Avant l'injection, changer l'aiguille en la remplaçant par une aiguille appropriée à l'injection. S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'injecter le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/10/614/003 ; CIP 3400921702903 (RCP rév 02.03.16).

Prix : 50,52 € (fl de poudre + fl de solution, bte unitaire).

Remb Séc soc à 65 % uniquement dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :

- sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
- sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : GSK Vaccines s.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Sienne, Italie.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

MEPRONIZINE voie orale

acéprométazine, méprobamate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Hypnotiques

MERCALM ®

dimenhydrinate, caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable (blanc) : Boîte de 15.

COMPOSITION

	p cp
Dimenhydrinate	50 mg
Caféine	10 mg

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs modifié, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 15 m Pa.s, lactose monohydraté, macrogol 4000, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000.

DC INDICATIONS

Prévention et traitement du mal des transports.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

POSOLOGIE :

Posologie usuelle :

Adulte et enfant de plus de 15 ans : 1 à 2 comprimés par prise, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Enfant de 6 à 15 ans : ½ à 1 comprimé par prise, sans dépasser 3 comprimés par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler avec un peu d'eau les comprimés une demi-heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 3 prises par jour.

Chez l'enfant, afin de faciliter la prise, il est possible d'écraser le demi ou le comprimé dans un verre d'eau sucrée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Enfants de moins de 6 ans en raison de la présence de caféine.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'allaitement et en association avec l'énoxacine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient de la caféine (10 mg par comprimé) pouvant entraîner une excitation, une insomnie et des palpitations, notamment chez l'enfant (cf Effets indésirables). Éviter l'association avec certains aliments qui contiennent également de la caféine (boisson à base de cola, café, thé, chocolat).

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la caféine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Par prudence, ne pas utiliser ce médicament en cas d'asthme bronchique.

Le dimenhydrinate doit être utilisé avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ; une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- dans les insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est fortement déconseillée.

En raison de la possibilité de survenue d'insomnie liée à la caféine, il est préférable d'éviter la prise de ce médicament après 16 heures.

Le risque d'abus et de pharmacodépendance est faible. Toutefois, des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives et/ou chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance. La survenue de signes ou symptômes évoquant un usage abusif du dimenhydrinate doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Énoxacine : augmentation importante des taux de caféine dans l'organisme pouvant entraîner excitation et hallucinations (diminution du catabolisme hépatique de la caféine).

Liées à la présence de dimenhydrinate :

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques, anxiolytiques autres que benzodiazépines, hypnotiques, neuroleptiques, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

Liée à la présence de caféine :

A prendre en compte :

- Ciprofloxacine, norfloxacine : augmentation importante des taux de caféine dans l'organisme (diminution du catabolisme hépatique de la caféine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement est due à la présence de dimenhydrinate.

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1^er^ trimestre) :

- Chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du dimenhydrinate.
- Dans l'espèce humaine, le risque malformatif des antihistaminiques H_1 est inégalement évalué.

Aspect fœtotoxique (2^e^ et 3^e^ trimestres) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique, ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

En conséquence, le risque tératogène, s'il existe, semble faible. Il est nécessaire de réévaluer soigneusement l'indication pendant la grossesse et, si possible, d'essayer de limiter la durée de prescription.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT : L'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement (le dimenhydrinate passe dans le lait maternel).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques du dimenhydrinate sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie).

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement,
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, rétention urinaire, tarissement de la sécrétion lactée,
- hypotension orthostatique,
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé,
- incoordination motrice, tremblements,
- confusion mentale, hallucinations,
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Très rares cas de symptômes extrapyramidaux chez l'enfant.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie,
- thrombocytopénie,
- anémie hémolytique.

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, purpura, urticaire éventuellement géante,
- œdème, plus rarement œdème de Quincke,
- choc anaphylactique.

Liées à la présence de caféine : possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives et/ou chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de dépendance.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage en dimenhydrinate :

- Convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant).
- Troubles de la conscience, coma.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antinaupathique (N : système nerveux central).

Dimenhydrinate : antihistaminique H_1, à structure éthanolamine, qui se caractérise par :

- un important effet sédatif aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques, mis à profit dans la prévention et le traitement du mal des transports,
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les bronches, l'intestin, et les vaisseaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique avec le dimenhydrinate font défaut.

Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :

- la biodisponibilité est généralement moyenne ;
- le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;
- la demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne ;
- la liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Variation physiopathologique : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Données de pharmacocinétique concernant la caféine : la caféine est rapidement et complètement absorbée. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte entre quelques minutes et 1 heure après l'ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934214813 (1996/97, RCP rév 19.10.15).
Non remb Séc soc.

MELISANA PHARMA

1, rue du Pont. 03270 St-Yorre
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06

0 806 09 10 33 Service & appel gratuits

MERCILON ®

désogestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION *p cp*

Désogestrel	0,15 mg
Éthinylestradiol	0,02 mg

Excipients : amidon de pomme de terre, povidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, DL α-tocophérol, lactose monohydraté.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Contraception orale.
La décision de prescrire Mercilon doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Mercilon en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour au même moment de la journée (éventuellement avec un peu d'eau). Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Mercilon n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.
Modalités d'instauration du traitement par Mercilon, comprimé :
- *Absence de contraception hormonale le mois précédent :*
  Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- *Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou système transdermique [patch]) :*
  Prendre de préférence le 1er comprimé de Mercilon le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés ou de prise de comprimés placebo. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1er comprimé de Mercilon de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- *Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :*
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Mercilon devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.
- *Après une interruption de grossesse du premier trimestre :*
  Il est possible de débuter Mercilon immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- *Après un accouchement ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre :*
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est débuté plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :
L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse. La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.
Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre la prise du COC normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure normale de la prise, l'efficacité contraceptive peut être réduite. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :
1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :
- Semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.
  Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de l'intervalle habituel sans prise de comprimé.
- Semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
  - Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.
    Schéma 1 :
    Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.
    Schéma 2 :
    Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.
    Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :
En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète et des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.
Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés).
Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.
En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Mercilon est contre-indiqué en association avec le millepertuis (cf Interactions).
Mercilon est contre-indiqué lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Mercilon doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Mercilon doit être discutée entre le médecin et la patiente.
Troubles circulatoires :
Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Mercilon, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Mercilon, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime(1) que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6(2) chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

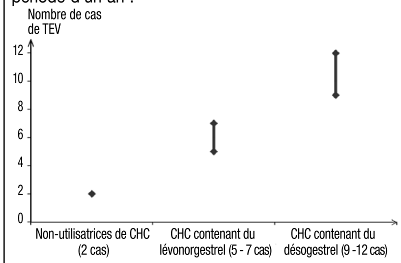

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Mercilon est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement, dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).
Tableau : Facteurs de risque de TEV :

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Mercilon n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Mercilon est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement, dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA :

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *Papillomavirus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception estroprogestative. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception estroprogestative.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception estroprogestative, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs estroprogestatifs plus faiblement dosés.

Augmentation des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Autres pathologies :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception estroprogestative.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception estroprogestative : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception estroprogestative doit faire interrompre celle-ci.

Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs estroprogestatifs, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs estroprogestatifs jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs estroprogestatifs.

Les contraceptifs estroprogestatifs peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception estroprogestative faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception estroprogestative.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs estroprogestatifs.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs estroprogestatifs doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Mercilon, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Mercilon comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de Mercilon peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de traitements qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

Note : les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Mercilon :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments ou les produits à base de plantes inducteurs des enzymes microsomales, **spécifiquement les enzymes du cytochrome P450 (CYP)**, pouvant conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et entraîner des saignements irréguliers et/ou des échecs contraceptifs.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée au bout de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments ou produits à base de plantes inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en complément de Mercilon. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale et non affectée par des médicaments inducteurs enzymatiques est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance de Mercilon (induction enzymatique), par exemple :

La phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. éfavirenz, névirapine), et potentiellement aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, la griséofulvine, le modafinil, le vémurafénib, le pérampanel, le rufinamide ainsi que les produits contenant du millepertuis.

Substances ayant des effets variables sur la clairance de Mercilon :

Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (ex. bocéprévir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, ou des estrogènes. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Par conséquent, les informations et les recommandations concernant les médicaments prescrits contre VIH/VHC en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance de Mercilon (inhibition enzymatique) :

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 puissants (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des estrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel.

L'administration d'étoricoxib à des doses de 60 mg à 120 mg par jour a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lors d'une prise concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Effets de Mercilon sur d'autres médicaments :

Les contraceptifs hormonaux COC peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. En conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (ex. ciclosporine) soit diminuer (ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 conduisant à une augmentation faible (par exemple la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Mercilon doivent passer à une méthode de contraception alternative (i.e., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Mercilon peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Examens biologiques :

L'utilisation d'associations estroprogestatives peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Mercilon n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de Mercilon, la prise de Mercilon doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.
Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Mercilon (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mercilon n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables possiblement liés ayant été rapportés chez les utilisatrices de Mercilon ou de CHC en général sont listés dans le tableau ci-dessous[1].
Fréquences : fréquent (> 1/100) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (< 1/1000).

Classe des systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections vasculaires	
Rare	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Rétention d'eau
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive, changement d'humeur
Peu fréquent	Diminution de la libido
Rare	Augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, urticaire
Rare	Érythème noueux, érythème polymorphe
Affections des organes génitaux et du sein	
Fréquent	Mastodynie, tensions mammaires
Peu fréquent	Augmentation du volume des seins
Rare	Écoulement vaginal, écoulement mammaire
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Rare	Perte de poids

(1) les termes MedDRA (version 11.0) les plus appropriés pour décrire certaines réactions ont été repris. Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais devront être aussi pris en compte.

Un certain nombre des effets indésirables ayant été rapporté chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :
- hypertension artérielle,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique,
- chloasma,
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une CHC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique,
- survenue ou aggravation des symptômes d'angiœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.

Interactions :
Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Mercilon. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA09).
L'effet contraceptif des COC est basé sur l'interaction de divers facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de la glaire cervicale.
Mercilon est un contraceptif estroprogestatif combiné monophasique contenant 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de désogestrel.
L'indice de Pearl de Mercilon (nombre de grossesse pour 100 années/femmes) étudié sur 25 970 cycles est de 0,05.

Population pédiatrique :
Aucune donnée clinique concernant l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez les adolescentes de moins de 18 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.
  In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.
- La demi-vie du désogestrel est comprise entre 21 et 42,5 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'Homme lorsque les COC sont utilisés comme recommandé. Ceci est basé sur des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel carcinogénique et de tératogénicité. Cependant, il faut garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus hormonodépendants et de tumeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933052089 (1988, RCP rév 25.09.17) 1 plaquette.
3400933052140 (1988, RCP rév 25.09.17) 3 plaquettes.
Mis sur le marché en 1990.
Non remb Séc soc. Non agréé collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

MERCRYL® solution pour application cutanée

benzalkonium chlorure, chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacon de 125 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Benzalkonium chlorure (DCI)	0,625 g
(sous forme de solution : 0,985 g/100 ml)	
Chlorhexidine (DCI) digluconate	0,250 g
(sous forme de solution : 1,065 g/100 ml)	

Excipients : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Antisepsie ou nettoyage des petites plaies superficielles.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La solution s'utilise pure ou diluée 1 ou 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours.
Utilisation pure : en application sur la peau.
Utilisation diluée au 1/10 : en application sur les muqueuses. La solution diluée doit être préparée extemporanément et ne doit pas être conservée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique) ou au chlorure de benzalkonium (de la famille des ammoniums quaternaires).
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique, ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médico-chirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Usage externe.
Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.
Enlevez tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées au Mercryl, toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.
Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'emploi simultané ou successif d'antiseptiques anioniques est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

Ne pas appliquer la solution sur les seins pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'eczéma de contact (en raison de la présence de chlorure de benzalkonium).
- Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (code ATC : D08AC52 ; D : dermatologie).
Association de chlorure de benzalkonium, ammonium quaternaire, et de digluconate de chlorhexidine, dérivé cationique des biguanides.
Antiseptique bactéricide à large spectre, actif in vitro sur les germes Gram +, Gram −, ainsi que sur Candida albicans.
Activité rapide à partir d'un temps de contact de 1 minute.
La perte d'activité en présence de protéines et d'exsudat est faible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption cutanée quasiment nulle pour la chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935456809 (2000, RCP rév 01.07.15).
Non remb Séc soc : prix libre. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

MERCRYL® solution moussante

benzalkonium chlorure, chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacons de 300 ml et de 1 l.

COMPOSITION	*p flacon de 300 ml*	*de 1 l*
Benzalkonium chlorure (DCI)	1,5 g	5 g
(sous forme de solution : 0,985 g/100 ml)		
Chlorhexidine (DCI) digluconate	0,6 g	2 g
(sous forme de solution : 1,065 g/100 ml)		

Excipients : cocobétaïne, copolymère d'éthylène oxyde et de propylène oxyde, hydroxyéthylcellulose, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Nettoyage et traitement d'appoint des affections cutanéomuqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La solution s'utilise pure ou diluée, 1 ou 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours.
Utilisation pure : En application sur la peau.
Utilisation diluée au 1/10 : En application sur les muqueuses. La solution diluée doit être préparée extemporanément et ne doit pas être conservée.
L'application sera toujours suivie d'un rinçage soigneux.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique) ou au chlorure de benzalkonium (de la famille des ammoniums quaternaires).
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique, ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médicochirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Usage externe.
Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.
Enlevez tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées au Mercryl solution moussante toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.
Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'emploi simultané ou successif d'antiseptiques anioniques est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ne pas appliquer la solution sur les seins pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Sensation de sécheresse de la peau et des muqueuses qui est atténuée par un rinçage soigneux.
- Légères irritations cutanées au début des applications.
- Possibilité d'eczéma de contact.
- Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'application de trop fortes doses risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.
En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiseptique (D : dermatologie).
Association de chlorure de benzalkonium, d'ammonium quaternaire et de digluconate de chlorhexidine, dérivé cationique des biguanides.
Antiseptique bactéricide à large spectre, actif *in vitro* sur les germes Gram +, Gram −, ainsi que sur *Candida albicans.*
Activité rapide à partir d'un temps de contact de 1 minute.
La perte d'activité en présence de protéines et d'exsudat est faible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption cutanée quasiment nulle pour la chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium.

DP INCOMPATIBILITÉS

Incompatible avec les composés anioniques.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

La solution diluée est à préparer extemporanément et ne doit pas être conservée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935356291 (1998, RCP rév 01.07.15) fl 300 ml.
3400935356352 (1998, RCP rév 01.07.15) fl 1 l.
Non remb Séc soc : prix libre. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

MERCRYLSPRAY ®

benzalkonium chlorure, chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacon pressurisé de 50 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Benzalkonium chlorure (DCI) .... 250 mg
(sous forme de solution : 0,985 g/100 ml)
Chlorhexidine (DCI) digluconate .... 100 mg
(sous forme de solution : 1,065 g/100 ml)
Excipients : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée. *Gaz pulseur :* azote.

DC **INDICATIONS**

Antisepsie ou nettoyage des petites plaies superficielles.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Pulvériser la solution, sur la zone à traiter, 1 à 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique) ou au chlorure de benzalkonium (de la famille des ammoniums quaternaires).
- Ne pas appliquer dans les yeux, les oreilles.
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif, en particulier en cas de perforation tympanique, ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médico-chirurgical.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Usage externe.
Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.
Enlevez tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées au Mercrylspray, toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'emploi simultané ou successif d'antiseptiques anioniques est à éviter.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

ALLAITEMENT :
Ne pas appliquer la solution sur les seins pendant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Possibilité d'eczéma de contact (en raison de la présence de chlorure de benzalkonium).
- Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antiseptique (D : dermatologie).
Association de chlorure de benzalkonium, ammonium quaternaire, et de digluconate de chlorhexidine, dérivé cationique des biguanides.
Antiseptique bactéricide à large spectre, actif in vitro sur les germes Gram +, Gram –, ainsi que sur Candida albicans.
Activité rapide à partir d'un temps de contact de 1 minute.
La perte d'activité en présence de protéines et d'exsudat est faible.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption cutanée quasiment nulle pour la chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Récipient sous pression : à protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer ni brûler, même après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935456748 (2000, RCP rév 01.07.15).
Non remb Séc soc : prix libre. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

MERONEM ®

méropénème

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à jaune pâle) *pour solution injectable ou pour perfusion (IV) à 1 g :* Flacons de poudre, boîte de 10.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*
Méropénème trihydraté
exprimé en méropénème .... 1 g
Excipient : carbonate de sodium anhydre.
Excipients à effet notoire : carbonate de sodium (208 mg/flacon équivalent approximativement à 4 mEq de sodium [environ 90 mg]).

DC **INDICATIONS**

Meronem 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué chez l'adulte et l'enfant de 3 mois ou plus dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
- Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique.
- Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose.
- Infections des voies urinaires compliquées.
- Infections intra-abdominales compliquées.
- Infections intra- et post-partum.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Méningites bactériennes aiguës.

Meronem peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.
Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Des recommandations générales sur les doses à administrer sont mentionnées dans les tableaux ci-dessous.
La dose de méropénème à administrer et la durée du traitement doivent tenir compte du type et de la sévérité de l'infection à traiter, ainsi que de la réponse clinique.
Des doses allant jusqu'à 2 g trois fois par jour chez l'adulte et l'adolescent, de même que des doses allant jusqu'à 40 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant, peuvent être particulièrement adaptées au traitement de certains types d'infections comme les infections dues à des espèces bactériennes moins sensibles (ex : *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp) ou des infections très sévères.
Pour le traitement de patients avec une insuffisance rénale, le choix de la dose à administrer nécessite des considérations additionnelles (voir ci-dessous).

Adulte et adolescent :

Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	500 mg ou 1 g
Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose	2 g
Infections des voies urinaires compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra- et post-partum	500 mg ou 1 g
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg ou 1 g
Méningites bactériennes aiguës	2 g
Traitement des patients neutropéniques fébriles	1 g

Le méropénème est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (cf Incompatibilités, Modalités de conservation, Modalités manipulation/élimination).
Il est également possible d'administrer des doses allant jusqu'à 1 g sous forme de bolus intraveineux en 5 minutes environ. On dispose de données limitées en termes de sécurité d'emploi sur l'administration sous forme d'injection en bolus intraveineux d'une dose de 2 g chez l'adulte.

Insuffisance rénale :
La dose à administrer doit être ajustée chez l'adulte et l'adolescent lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 51 ml/min, comme mentionné ci-dessous. Lorsque la dose unitaire est de 2 g, les données disponibles pour soutenir ces ajustements posologiques, sont limitées.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose (établie à partir d'une fourchette de doses unitaires de 500 mg, 1 g ou 2 g ; voir tableau ci-dessus)	Fréquence
26-50	1 dose unitaire	toutes les 12 heures
10-25	moitié d'une dose unitaire	toutes les 12 heures
< 10	moitié d'une dose unitaire	toutes les 24 heures

Le méropénème est éliminé par hémodialyse et hémofiltration. La dose requise doit être administrée après la fin de la séance d'hémodialyse.
Il n'y a pas de recommandation posologique pour les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Posologie chez les patients âgés :
Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez le patient âgé dont la fonction rénale est normale ou dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique :
Enfants de moins de 3 mois :
La sécurité d'emploi et l'efficacité du méropénème n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 mois, et aucun schéma posologique optimal n'a été établi. Cependant, des données pharmacocinétiques limitées suggèrent que le schéma de 20 mg/kg toutes les 8 heures peut être approprié (cf Pharmacocinétique).
Enfants de 3 mois à 11 ans et pesant jusqu'à 50 kg :
Les doses recommandées sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	10 ou 20 mg/kg
Infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose	40 mg/kg
Infections des voies urinaires compliquées	10 ou 20 mg/kg
Infections intra-abdominales compliquées	10 ou 20 mg/kg
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	10 ou 20 mg/kg
Méningites bactériennes aiguës	40 mg/kg
Traitement des patients neutropéniques fébriles	20 mg/kg

Enfants pesant plus de 50 kg :
Administrer la posologie recommandée pour l'adulte.
Aucune expérience n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le méropénème est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (cf Incompatibilités, Modalités de conservation, Modalités manipulation/élimination). Il est également possible d'administrer des doses de méropénème allant jusqu'à 20 mg/kg sous forme de bolus intraveineux en 5 minutes environ. On dispose de données limitées en termes de sécurité d'emploi sur l'administration sous forme d'injection en bolus intraveineux d'une dose de 40 mg/kg chez l'enfant.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à tout autre agent antibactérien du groupe des carbapénèmes.
- Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêtalactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le choix du méropénème pour traiter un patient doit répondre à la nécessité d'utiliser un carbapénème, en prenant en compte des critères comme la sévérité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres agents antibactériens disponibles, et le risque de sélectionner une bactérie résistante aux carbapénèmes.

Résistance des Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter spp. :
La résistance aux pénèmes des *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de ces bactéries aux pénèmes.

Réactions d'hypersensibilité :
Comme avec tous les antibiotiques de la famille des bêtalactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Les patients présentant un antécédent d'hypersensibilité aux antibiotiques du groupe des carbapénèmes, pénicillines ou autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines, peuvent aussi être hypersensibles au méropénème. Avant de débuter un traitement par le méropénème, un interrogatoire attentif doit rechercher des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines.
En cas de réaction allergique grave, le traitement doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.

Colites associées aux antibiotiques :
Des colites pseudomembraneuses et des colites associées aux antibiotiques ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris le méropénème, et la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, ce diagnostic doit être envisagé chez des patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de méropénème (cf Effets indésirables).
L'arrêt du traitement avec le méropénème et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Des médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Crises convulsives :
Des crises convulsives ont été peu fréquemment rapportées lors du traitement par les carbapénèmes, y compris le méropénème (cf Effets indésirables).

Surveillance de la fonction hépatique :
Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction hépatique lors du traitement par le méropénème en raison du risque de toxicité hépatique (dysfonctionnement hépatique avec cholestase et cytolyse) (cf Effets indésirables).
Utilisation chez les patients présentant une pathologie hépatique : chez les patients ayant des troubles hépatiques préexistants, il convient de surveiller leur fonction hépatique pendant le traitement par le méropénème. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) :
Le test de Coombs direct ou indirect peut donner un résultat positif pendant le traitement avec le méropénème.

Utilisation concomitante d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide :
L'utilisation concomitante de méropénème et d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide est déconseillée (cf Interactions).

Teneur en sodium :
Meronem 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion contient du sodium.
Ce médicament contient environ 4 mEq de sodium par dose de 1 g, ce qui doit être pris en compte chez des patients suivant un régime hyposodé strict.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec d'autres substances que le probénécide. Le probénécide entre en compétition avec le méropénème au niveau de la sécrétion tubulaire et inhibe de ce fait l'excrétion rénale du méropénème, ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique du méropénème. Une attention particulière est requise si le probénécide est coadministré avec le méropénème.
L'effet potentiel du méropénème sur la liaison aux protéines plasmatiques ou sur le métabolisme d'autres médicaments n'a pas été étudié. Toutefois, cette liaison est suffisamment faible pour qu'aucune interaction ne soit attendue avec d'autres composés en rapport avec ce mécanisme.
Des diminutions de taux sanguins d'acide valproïque ont été rapportées au cours d'une coadministration avec des carbapénèmes, aboutissant à une diminution de 60-100 % des taux d'acide valproïque en environ deux jours. En raison de la survenue rapide et de l'importance de cette diminution, l'association d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide aux carbapénèmes n'est pas gérable en pratique clinique et par conséquent, la coadministration doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anticoagulants oraux :
L'administration simultanée d'antibiotiques et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière.
Une augmentation de l'activité d'anticoagulants oraux telle la warfarine a été mise en évidence chez un grand nombre de patients recevant concomitamment des antibiotiques. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui

rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (International Normalised Ratio) difficile à évaluer. Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée d'un antibiotique et d'un anticoagulant oral.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas ou peu de données concernant l'utilisation de méropénème chez les femmes enceintes.

Des études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la toxicité de reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de méropénème pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il a été rapporté que des petites quantités de méropénème passent dans le lait maternel. Le méropénème ne doit pas être utilisé chez les femmes allaitantes sauf si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le bébé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est disponible. Cependant, lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines, il doit être pris en considération que des céphalées, des paresthésies et des convulsions ont été rapportées sous méropénème.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Chez 4872 patients ayant eu 5026 expositions au méropénème, les effets indésirables liés au méropénème les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (2,3 %), des éruptions cutanées (1,4 %), des nausées/vomissements (1,4 %) et une inflammation au site d'injection (1,1 %). Concernant les tests de laboratoire, les effets indésirables liés au méropénème les plus fréquemment rapportés sont la thrombocytose (1,6 %) et l'augmentation des enzymes hépatiques (1,5-4,3 %).

Liste tabulée des effets indésirables :

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés par système organe-classe et fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (de ⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (de ⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Événement
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose orale et vaginale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombocytémie
Peu fréquent	Éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Œdème de Quincke, anaphylaxie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Paresthésies
Rare	Convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Colite associée aux antibiotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des concentrations sériques de transaminases, de phosphatases alcalines, de déshydrogénase lactique
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, prurit
Peu fréquent	Urticaire, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Inflammation, douleur
Peu fréquent	Thrombophlébite, douleur au site d'injection

Population pédiatrique :

Meronem est approuvé chez les enfants de plus de 3 mois. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables chez les enfants au vu des données limitées disponibles. Tous les cas rapportés étaient compatibles avec des événements observés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage relatif est possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale si la posologie n'est pas ajustée comme décrit dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Une expérience limitée depuis la commercialisation indique que si des effets indésirables surviennent à la suite d'un surdosage, ils concordent avec le profil d'effets indésirables décrit à la rubrique Effets indésirables, sont généralement d'intensité légère et disparaissent à l'arrêt du traitement ou lors d'une diminution de dose. Des traitements symptomatiques doivent être envisagés.

Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, l'élimination rénale sera rapide.

L'hémodialyse supprimera le méropénème et son métabolite.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, carbapénèmes, code ATC : J01DH02.

Mécanisme d'action :

Le méropénème exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des bactéries à Gram positif et à Gram négatif après fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) :

Comme pour les autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines, le temps durant lequel les concentrations du méropénème dépasse la CMI (T > CMI) est le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité. Dans les modèles précliniques, le méropénème a montré une activité lorsque les concentrations plasmatiques étaient supérieures à la CMI du méropénème sur les bactéries concernées pour approximativement 40 % de l'intervalle d'administration. Cet objectif n'a pas été démontré cliniquement.

Mécanisme de résistance :

La résistance bactérienne au méropénème peut résulter : (1) d'une diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (en raison d'une diminution de la production de porines) ; (2) d'une diminution de l'affinité pour les PLP cibles ; (3) d'une augmentation de l'expression des composants de la pompe à efflux ; et (4) d'une production de bêtalactamases qui peuvent hydrolyser les carbapénèmes.

Des foyers localisés d'infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés dans l'Union Européenne.

Il n'existe pas de résistance croisée entre le méropénème et les antibiotiques de la famille des quinolones, aminosides, macrolides et tétracyclines. Cependant, certaines bactéries peuvent présenter une résistance à plus d'une classe d'antibactériens lorsque le mécanisme impliqué inclut une imperméabilité et/ou une ou plusieurs pompes à efflux.

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le méropénème (2013-02-11, v 3.1)

Organisme	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	⩽ 2	> 8
Pseudomonas spp	⩽ 2	> 8
Acinetobacter spp	⩽ 2	> 8
Streptococcus, groupes A, B, C, et G	cf note[6]	cf note[6]
Streptococcus pneumoniae[1]	⩽ 2	> 2
Streptococci groupe *Viridans*[2]	⩽ 2	> 2
Enterococcus spp	--*	--*
Staphylococcus spp	cf note[3]	cf note[3]
Haemophilus influenzae[1][2] et *Moraxella catarrhalis*[2]	⩽ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2][4]	⩽ 0,25	> 0,25
Anaérobies à Gram positif excepté *Clostridium difficile*	⩽ 2	> 8
Anaérobies à Gram négatif	⩽ 2	> 8
Listeria monocytogenes	⩽ 0,25	> 0,25
Concentrations critiques non liées à l'espèce[5]	⩽ 2	> 8

(1) Les concentrations critiques de méropénème pour *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* en cas de méningite sont de 0,25 mg/l (Sensible) et 1 mg/l (Résistant).

(2) Les isolats ayant des valeurs de CMI supérieures à la concentration critique sensible sont très rares ou n'ont pas été signalés à ce jour. Les tests d'identification et de sensibilité à l'antimicrobien sur ces isolats doivent être répétés et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. En l'absence de réponse clinique pour les isolats confirmés ayant des valeurs de CMI supérieures à la concentration critique résistante actuelle, ces isolats doivent être considérés résistants.

(3) La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est déduite de leur sensibilité à la cefoxitine.

(4) Les concentrations critiques s'appliquent uniquement à la méningite.

(5) Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes des distributions des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont basées sur les doses suivantes : les concentrations critiques établies par l'EUCAST s'appliquent au méropénème administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes à la dose de 1 g 3 fois par jour, dose considérée comme la plus faible. L'administration de 2 g 3 fois par jour a été prise en considération pour des infections sévères et dans la détermination des concentrations critiques I/R.

(6) La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline.

*-- : Test de sensibilité non recommandé car l'espèce n'est pas une cible de ce médicament.

Des isolats peuvent être rapportés comme R sans test préalable.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

La liste suivante listant les pathogènes a été établie à partir de l'expérience clinique et des recommandations thérapeutiques.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis*[a], *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méticilline)[b], *Staphylococcus* spp (souches sensibles à la méticilline) y compris *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae* (groupe B), groupe de *Streptococcus milleri* (*S. anginosus, S. constellatus* et *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (groupe A).
- Aérobies à Gram négatif : *Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens.*
- Anaérobies à Gram positif : *Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, Peptostreptococcus* spp (incluant *P. micros, P. anaerobius, P. magnus*).
- Anaérobies à Gram négatif : *Bacteroides caccae*, groupe des *Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Prevotella disiens.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecium*[a][c].
- Aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.*

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram négatif : *Stenotrophomonas maltophilia, Legionella* spp.
- Autres micro-organismes : *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae.*

a) Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire.

b) Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants au méropénème.

c) Taux de résistance ⩾ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE.

Morve et mélioïdose :

L'utilisation du méropénème chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in vitro* pour *B. mallei* et *B. pseudomallei* et sur des données limitées chez l'homme. Les médecins traitants devront se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la morve et de la mélioïdose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 1 heure ; le volume moyen de distribution est d'environ 0,25 l/kg (11-27 l) et la clairance moyenne est de 287 ml/min à 250 mg, diminuant à 205 ml/min à 2 g. Des doses de 500, 1000 et 2000 mg perfusées en 30 minutes donnent des valeurs de Cmax moyennes d'environ 23, 49 et 115 µg/ml respectivement ; les valeurs d'ASC correspondantes ont été de 39,3 ; 62,3 et 153 µg x h/ml. Après perfusion pendant 5 minutes, les valeurs de Cmax sont de 52 et 112 µg/ml après administration de doses de 500 et 1000 mg, respectivement. Lorsque plusieurs doses sont administrées à 8 heures d'intervalle à des sujets dont la fonction rénale est normale, il n'y a pas d'accumulation du méropénème.

Une étude portant sur 12 patients auxquels ont été administrés 1000 mg de méropénème toutes les 8 heures après une intervention chirurgicale pour infections intra-abdominales a montré que la Cmax et la demi-vie étaient comparables à celles observées chez les sujets normaux, mais que le volume de distribution était plus important (27 l).

Distribution :

La liaison moyenne du méropénème aux protéines plasmatiques a été d'environ 2 % et était indépendante de la concentration. Après administration rapide (5 minutes ou moins), la pharmacocinétique est biexponentielle mais ceci est moins net après une perfusion de 30 minutes. Il a été montré que le méropénème pénètre bien dans plusieurs liquides et tissus de l'organisme, notamment les poumons, les sécrétions bronchiques, la bile, le liquide céphalorachidien, les tissus gynécologiques, la peau, les fascia, les muscles et les exsudats péritonéaux.

Biotransformation :

Le méropénème est métabolisé par hydrolyse du noyau bêtalactame générant un métabolite inactif sur le plan microbiologique. *In vitro*, le méropénème est moins sensible à l'hydrolyse par la déshydropeptidase-I (DHP-I) humaine comparé à l'imipénème et il n'est donc pas nécessaire de coadministrer un inhibiteur de la DHP-I.

Élimination :

Le méropénème est principalement excrété sous forme inchangée par les reins ; environ 70 % (50-75 %) de la dose est excrétée sous forme inchangée en 12 heures. Vingt huit pour cent (28 %) supplémentaires ont été retrouvés sous la forme du métabolite microbiologiquement inactif. L'élimination fécale représente seulement environ 2 % de la dose. La clairance rénale mesurée et l'effet du probénécide montrent que le méropénème subit une filtration et une sécrétion tubulaire.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale aboutit à une élévation de l'ASC plasmatique et un allongement de la demi-vie du méropénème. L'ASC augmente de 2,4 chez les patients avec une insuffisance modérée (ClCr 33-74 ml/min), de 5 chez les patients avec une insuffisance sévère (ClCr 4-23 ml/min) et de 10 chez les patients sous hémodialyse (ClCr < 2 ml/min) comparativement aux sujets sains (ClCr > 80 ml/min). L'ASC du métabolite à noyau ouvert microbiologiquement inactif a aussi été considérablement augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Le méropénème est éliminé par hémodialyse avec une clairance durant la séance d'hémodialyse d'environ 4 fois supérieure à celle des patients anuriques.

Insuffisance hépatique :

Une étude chez des patients présentant une cirrhose alcoolique ne montre aucun effet de la pathologie hépatique sur la pharmacocinétique du méropénème après administration de doses répétées.

Patients adultes :

A fonction rénale équivalente, les études de pharmacocinétique réalisées chez des patients n'ont montré aucune différence pharmacocinétique significative par rapport aux sujets sains. Un modèle de population développé à partir des données obtenues chez 79 patients atteints d'infection intra-abdominale ou de pneumonie a montré une dépendance du volume central vis-à-vis du poids et de la clairance vis-à-vis de la clairance de la créatinine et de l'âge.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique, chez les nourrissons et les enfants atteints d'infection, à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg, a montré des valeurs de Cmax proches de celles observées chez les adultes après administration de doses de 500, 1000 et 2000 mg respectivement. La comparaison a montré une pharmacocinétique cohérente entre les doses et les demi-vies similaires à celles observées chez les adultes, chez tous les enfants sauf les sujets les plus jeunes (< 6 mois : $t_{1/2}$ = 1,6 heure). Les valeurs moyennes de clairance du méropénème ont été de 5,8 ml/min/kg (6-12 ans), 6,2 ml/min/kg (2-5 ans), 5,3 ml/min/kg (6-23 mois) et 4,3 ml/min/kg (2-5 mois). Environ 60 % de la dose est excrété dans l'urine en 12 heures, sous forme de méropénème et 12 % est excrété sous forme du métabolite. Les concentrations de méropénème dans le LCR d'enfants atteints de méningite correspondent à environ 20 % des concentrations plasmatiques, mais on observe une variabilité interindividuelle significative.

La pharmacocinétique du méropénème chez les nouveau-nés nécessitant un traitement anti-infectieux a mis en évidence une clairance plus élevée chez les nouveau-nés plus âgés ou d'un âge gestationnel plus élevé, avec une demi-vie moyenne globale de 2,9 heures. Une simulation de Monte Carlo basée sur un modèle

de pharmacocinétique de population a montré qu'un schéma de doses de 20 mg/kg toutes les 8 heures entraînait un T > CMI de 60 % pour *P. aeruginosa* chez 95 % des nouveau-nés prématurés et chez 91 % des nouveau-nés à terme.

Sujets âgés :

Les études de pharmacocinétique réalisées chez des sujets âgés en bonne santé (65-80 ans) ont montré une diminution de la clairance plasmatique corrélée à une diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge et une diminution moins importante de la clairance non rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La DL_{50} du méropénème en IV chez les rongeurs est supérieure à 2000 mg/kg.

Les études réalisées sur l'animal montrent que les reins tolèrent bien le méropénème. Des études réalisées chez la souris et chez le chien montrent des lésions des tubules rénaux aux doses de 2000 mg/kg et plus après une administration unique, et chez les singes à une dose de 500 mg/kg dans une étude de 7 jours.

Le méropénème est généralement bien toléré par le système nerveux central. Des effets ont été observés dans des études de toxicité aiguë chez les rongeurs à des doses supérieures à 1000 mg/kg.

Au cours d'études de doses répétées de 6 mois, les effets observés sont mineurs, incluant une diminution des paramètres érythrocytaires chez les chiens.

Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence dans les tests conventionnels de génotoxicité, les études de reprotoxicité n'ont montré aucun effet sur la reproduction ou le développement du fœtus (tératogénicité) chez les rats jusqu'à une dose de 750 mg/kg et chez les singes jusqu'à 360 mg/kg.

Des études de toxicité juvénile ont montré un profil de tolérance similaire à celui des études conduites chez l'adulte. La formulation intraveineuse du méropénème est bien tolérée chez l'animal.

Le métabolite du méropénème a montré le même profil de toxicité que celui de la molécule mère au cours des études menées sur l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après reconstitution :

- Administration d'injection intraveineuse par bolus :
  Une solution pour une injection par bolus est préparée en diluant le médicament dans de l'eau pour préparation injectable pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml.
  La stabilité physicochimique de la solution reconstituée pour une injection par bolus a été démontrée pendant 3 heures à température ne dépassant pas 25° C ou 12 heures au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).
  Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.
  En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.
- Administration par perfusion intraveineuse :
  Une solution pour perfusion est préparée en diluant le médicament dans soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion, soit une solution de glucose à 5 % (dextrose) pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 1 à 20 mg /ml.
  La stabilité physicochimique de la solution pour perfusion reconstituée en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion a été démontrée pendant 3 heures à température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).
  Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.
  En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.
  La solution reconstituée de ce médicament dans une solution de glucose à 5 % (dextrose) doit être utilisée immédiatement.

Les solutions reconstituées ne doivent pas être congelées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Injection :

Le méropénème pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau pour préparation injectable.

Perfusion :

Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être directement reconstitués avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou des solutions de glucose à 5 % (dextrose) pour perfusion.

Chaque flacon est à usage unique.

Utiliser des techniques aseptiques standard pour la préparation et l'administration de la solution.

Agiter la solution avant emploi.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400938783063 (1997, RCP rév 22.06.17).

Prix : 233,05 € (10 flacons).

Remb Séc soc à 65 % dans la seule indication « Traitement des infections bronchopulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose ».

Agréé aux collectivités chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois pour les indications : infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose, épisodes fébriles chez les patients neutropéniques dont l'origine bactérienne est suspectée ; et chez l'adulte pour les indications : pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, infections intra-abdominales compliquées.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

MESTACINE voie orale

minocycline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Infectiologie, Parasitologie / Cyclines

MESTINON ® LP

bromure de pyridostigmine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 180 mg (rond, de couleur gris jaune et moucheté, avec une barre de cassure) : Boîte de 50, sous plaquette.

COMPOSITION	*p cp*
Bromure de pyridostigmine	180 mg

Excipients : cire de carnauba, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, phosphate de calcium, zéine.

DC INDICATIONS

Myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La dose et la fréquence quotidienne des prises dépendant de la sévérité de la maladie et de la réponse du patient au traitement, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels de chaque patient.

La dose habituellement utilisée est de 1 à 2 comprimés par jour.

Pour assurer une couverture thérapeutique sur l'ensemble du nycthémère, les comprimés de MESTINON LP 180 mg peuvent être associés à la prise de comprimés de MESTINON 60 mg.

Population pédiatrique :

MESTINON LP 180 mg n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 15 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme.
- Maladie de Parkinson.
- Obstruction mécanique des voies digestives et urinaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une prudence extrême est requise en cas d'administration de MESTINON chez des patients présentant des maladies obstructives respiratoires telles qu'un asthme bronchique et des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

A utiliser avec précaution en cas de :

- bronchite spasmodique ;
- insuffisance cardiaque, d'arythmies telles que bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire (les patients âgés pouvant être plus susceptibles aux dysrythmies que les sujets jeunes) ;
- occlusion récente d'une artère coronaire ;
- hypotension ;
- vagotonie ;
- ulcère gastro-duodénal ;
- épilepsie ou parkinsonisme ;
- hyperthyroïdisme.

En cas d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire la posologie dans les cas sévères.

Il est important de tenir compte de la possibilité de survenue d'une « crise cholinergique » due à un surdosage de bromure de pyridostigmine, et de la distinguer de la « crise myasthénique » liée à une exacerbation de la maladie. Ces deux crises se caractérisent par une grande faiblesse musculaire mais sont traitées de manière différente (voir rubrique « Surdosage »). En raison du diagnostic différentiel parfois difficile entre une crise myasthénique et un surdosage en bromure de pyridostigmine, en cas de doute, le malade doit être transféré en centre spécialisé.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

+ Fingolimod :

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales.

Surveillance clinique et ECG pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque :

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte :

+ Médicaments atropiniques (imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H1...) :

Outre la possible diminution de l'effet thérapeutique des médicaments atropiniques, l'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasympathomimétique avec symptomatologie de type « crise cholinergique », pouvant se manifester notamment par des convulsions.

+ Autres médicaments anticholinestérasiques (donnés dans la maladie d'Alzheimer) :

Risque d'addition des effets indésirables de type cholinergique, notamment digestifs.

+ Pilocarpine :

Risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs et risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

+ Suxaméthonium :

Risque d'allongement du bloc moteur, majoré en cas de déficit partiel en pseudocholinestérase.

+ Autres bradycardisants :

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Chez l'animal, les résultats des études ne sont pas concluants.

Dans l'espèce humaine, on ne dispose d'aucune étude épidémiologique. Cependant, à ce jour, aucune malformation particulière n'a été notée sur les séries de femmes traitées en cours de grossesse.

Allaitement :

Le passage dans le lait n'est pas connu.

Fertilité :

Aucun effet de MESTINON LP n'a pu être démontré sur la fertilité des animaux mâles et femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le myosis et les troubles d'accommodation potentiellement dus au bromure de pyridostigmine ou à un traitement inadéquat de la myasthénie peuvent affecter l'acuité visuelle et par conséquent les capacités de réaction lors de la conduite ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets muscariniques : crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, augmentation des sécrétions bronchiques, péristaltiques et lacrymales, bradycardie, myosis.

Effets nicotiniques : crampes musculaires, fasciculations, soubresauts musculaires et faiblesse musculaire.

Ces effets indésirables disparaissent en général en diminuant la posologie.

Dans les cas les plus sévères, il est possible d'injecter par voie sous cutanée ou intramusculaire du sulfate d'atropine.

Les effets indésirables sont classés par système organe comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), inconnue (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été observés :

Affections oculaires :

Fréquence inconnue : myosis, augmentation de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation.

Affections cardiaques :

Fréquence inconnue : arythmie (incluant bradycardie, tachycardie, blocs auriculo-ventriculaires), syncope et hypotension (voir rubrique « Surdosage »).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquence inconnue : augmentation de la sécrétion bronchique, bronchospasmes.

Affections gastro-intestinales :

Fréquence inconnue : nausées, vomissement, diarrhée, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme, augmentation de la salivation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : rash (disparaissant habituellement peu après l'arrêt du traitement).

Fréquence inconnue : hyperhidrose.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquence inconnue : augmentation de la faiblesse musculaire, fasciculation, tremblement et crampes musculaires ou hypotonie musculaire (voir rubrique « Surdosage »).

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquence inconnue : incontinence urinaire.

Ces symptômes pouvant révéler une crise cholinergique, le médecin devra en être tenu informé immédiatement afin de clarifier le diagnostic (voir rubrique « Surdosage »).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptomatologie : sueurs, nausées, vomissements, hypersalivation, bradycardie, réactions syncopales, myosis, crampes abdominales, fasciculations et soubresauts musculaires, diarrhée, augmentation du péristaltisme, augmentation des sécrétions bronchiques, hyperhidrose.

Dans les cas particulièrement sévères, il peut se produire une importante fatigabilité musculaire qui, touchant les muscles respiratoires, peut déclencher une apnée et entraîner une anoxie cérébrale.

Une hypotension pouvant aller jusqu'à un collapsus cardio-vasculaire, une bradyarythmie, ou même un arrêt cardiaque peuvent survenir.

Les effets sur le système nerveux central peuvent inclure une agitation, confusion, dysarthrie, nervosité, irritation, des hallucinations visuelles.

Une ventilation artificielle doit être mise en place si la respiration est sévèrement déprimée. Le sulfate d'atropine à la dose de 1 à 2 mg par voie intraveineuse est un antidote aux effets muscariniques. Les doses peuvent être répétées toutes les 5 à 30 minutes si besoin.

Le diagnostic de crise cholinergique par surdosage en bromure de pyridostigmine nécessite l'arrêt immédiat de tout médicament anticholinestérasique et l'utilisation du sulfate d'atropine. Une assistance respiratoire peut être nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antimyasthénique, code ATC : N07AA02.

Parasympathomimétique, inhibiteur des cholinestérases, la pyridostigmine prolonge et augmente les effets muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine.

Elle augmente l'intensité et le rythme des contractions des fibres musculaires lisses (action péristaltigène). Elle améliore (au cours de la myasthénie) la force des contractions des muscles striés (action anti-myasthénique) en favorisant la transmission de l'influx nerveux.

Le délai d'action de la pyridostigmine est d'environ 2 heures et sa durée d'action de 6 à 8 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, la pyridostigmine est faiblement absorbée.

Elle est métabolisée en dérivés inactifs dont l'élimination se fait principalement par voie rénale.

La demi-vie plasmatique est d'environ 4 à 6 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930017586 (2015, RCP rév 20.07.17).

Prix : 115,20 € (50 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

MÉTALYSE ®

ténectéplase

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IV à 10 000 U : Flacon de poudre (blanche à blanchâtre) de 20 ml + seringue préremplie de 10 ml de solvant, avec adaptateur stérile et aiguille stérile à usage unique.

La préparation reconstituée est une solution claire, allant de l'incolore au jaune pâle.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Ténectéplase (DCI)*	10 000 U** (50 mg)

Excipients : L-arginine, acide phosphorique, polysorbate 20.

Solvant : eau ppi.

1 ml de solution reconstituée contient 1000 unités (5 mg) de ténectéplase.

* Le ténectéplase est un activateur fibrino-spécifique du plasminogène produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois.

** L'activité du ténectéplase est exprimée en unités (U) par rapport à une substance de référence spécifique du ténectéplase. Ces unités ne sont pas comparables aux unités utilisées pour les autres thrombolytiques.

DC INDICATIONS

Métalyse est un traitement thrombolytique indiqué chez l'adulte en cas de suspicion d'infarctus du myocarde avec, soit persistance d'un sus-décalage du segment ST, soit un bloc de branche gauche récent, dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes d'infarctus aigu du myocarde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Métalyse doit être utilisé par des médecins familiarisés avec l'utilisation des traitements thrombolytiques et ayant à leur disposition les moyens de surveillance adéquats.

Le traitement par Métalyse doit être instauré le plus tôt possible après le début des symptômes.

La dose de Métalyse est à ajuster en fonction du poids corporel et ne peut excéder 10 000 unités (50 mg de ténectéplase). Le volume nécessaire à l'administration de la dose correcte peut être calculé au moyen du tableau ci-dessous :

Poids corporel du patient en kg (P)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)	Volume de la solution reconstituée (ml)
P < 60	6000	30	6
60 ⩽ P < 70	7000	35	7
70 ⩽ P < 80	8000	40	8
80 ⩽ P < 90	9000	45	9
P ⩾ 90	10 000	50	10
Pour une explication détaillée : cf Modalités manipulation/élimination			

Sujets âgés (⩾ 75 ans) :

Métalyse doit être administré avec précaution chez les sujets âgés (⩾ 75 ans) en raison d'un risque hémorragique plus élevé (voir l'information sur les hémorragies en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi et sur l'étude STREAM en rubrique Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Métalyse chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

La dose requise doit être administrée sous forme d'un bolus intraveineux unique, en 10 secondes environ.

Métalyse peut être administré par une tubulure veineuse préexistante si celle-ci est utilisée pour l'administration d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Métalyse est incompatible avec les solutés glucosés.

Aucun autre médicament ne doit être mélangé à la solution injectable.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

TRAITEMENTS ASSOCIÉS :

En association aux antiagrégants plaquettaires et aux anticoagulants, le traitement antithrombotique doit être administré conformément aux recommandations thérapeutiques validées actuelles pour la prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Pour l'intervention coronarienne, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

L'héparine non fractionnée et l'énoxaparine ont été utilisées comme traitement antithrombotique en association à Métalyse dans des études cliniques.

L'administration d'acide acétylsalicylique doit être instaurée dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivie à vie, sauf indication contraire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Métalyse ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des constituants (c'est-à-dire au ténectéplase ou à l'un des excipients) ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication présent à l'état de traces). Si le traitement par Métalyse est néanmoins considéré comme nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

En outre, le traitement thrombolytique étant associé à un risque accru de saignement, Métalyse est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Accidents hémorragiques significatifs, actuels ou au cours des 6 derniers mois.
- Traitement par des anticoagulants oraux à dose efficace, par exemple warfarine sodique (INR > 1,3) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, sous-rubrique « Hémorragies »).
- Tout antécédent de lésion du système nerveux central (par exemple : néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne).
- Diathèse hémorragique connue.
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Intervention chirurgicale majeure, biopsie d'un organe parenchymateux ou traumatisme significatif au cours des 2 derniers mois (y compris tout traumatisme associé à l'infarctus du myocarde en cours).
- Traumatisme crânien récent.
- Réanimation cardiopulmonaire prolongée (> 2 minutes) au cours des 15 derniers jours.
- Péricardite aiguë ou endocardite bactérienne subaiguë.
- Pancréatite aiguë.
- Altération significative de la fonction hépatique, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive.
- Ulcère gastroduodénal évolutif.
- Anévrisme artériel ou malformation artérielle ou veineuse connue.
- Néoplasie associée à une majoration du risque hémorragique.
- Tout antécédent connu d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'accident vasculaire cérébral d'origine inconnue.
- Antécédent connu d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois.
- Démence.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Intervention coronarienne :

Si une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire est planifiée conformément aux recommandations thérapeutiques applicables en vigueur, le ténectéplase ne doit pas être administré (cf Pharmacodynamie, étude ASSENT-4).

Les patients ne pouvant subir une ICP primaire dans l'heure suivant le premier contact médical conformément aux recommandations thérapeutiques et recevant du ténectéplase comme traitement de recanalisation coronaire primaire doivent être transférés sans délai dans un centre de cardiologie interventionnelle afin qu'une angiographie soit faite et que l'intervention coronarienne additionnelle soit réalisée dans les temps : dans les 6 à 24 heures, ou plus tôt si indiqué d'un point de vue médical (cf Pharmacodynamie, « étude STREAM »).

Hémorragies :

Les hémorragies sont les complications les plus fréquentes associées à l'utilisation du ténectéplase.

L'héparinothérapie associée peut contribuer à la survenue d'hémorragies. Le traitement par le ténectéplase entraîne une lyse de la fibrine et peut conduire à des saignements au niveau des sites de prélèvement sanguin récents. En conséquence, une surveillance étroite de tous les sites de saignement potentiels est nécessaire en cas de traitement thrombolytique (y compris au niveau des sites d'insertion de cathéters, sites de ponction veineuse ou artérielle, sites de dénudation ou d'insertion d'une aiguille). L'utilisation de cathéters rigides, les injections intramusculaires et toute manipulation du patient non essentielle doivent être évitées lors du traitement par le ténectéplase.

Des hémorragies ont été observées, le plus souvent au site d'injection et, de façon occasionnelle, des hémorragies urogénitales ou des gingivorragies.

En cas d'hémorragie sévère, en particulier cérébrale, l'héparinothérapie concomitante doit être immédiatement interrompue. Il y a lieu d'envisager l'administration de protamine si de l'héparine a été administrée dans les 4 heures précédant le début de l'hémorragie. Chez les quelques patients ne répondant pas à ces mesures conservatives, une transfusion de produits sanguins peut être indiquée. La transfusion de cryoprécipités, de plasma frais congelé ou de plaquettes doit être envisagée, en surveillant les paramètres cliniques et biologiques après chaque administration.

Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipités est de 1 g/l.

Les antifibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique.

Les risques liés à l'utilisation du ténectéplase peuvent être accrus dans les situations suivantes et nécessitent une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque :

- Pression artérielle systolique > 160 mm Hg.
- Maladie cérébrovasculaire.
- Hémorragie digestive ou urogénitale récente (au cours des 10 derniers jours).
- Forte suspicion de thrombus du cœur gauche, par exemple sténose mitrale avec fibrillation auriculaire.
- Toute injection intramusculaire récente connue (dans les 48 heures précédentes).
- Patient âgé de plus de 75 ans.
- Poids corporel inférieur à 60 kg.
- Patients recevant un anticoagulant par voie orale : l'utilisation de Métalyse peut être envisagée lorsque la dose ou le délai depuis la dernière prise du traitement anticoagulant rend peu probable un effet résiduel et si le(s) test(s) approprié(s) de l'activité anticoagulante du/des produit(s) concerné(s) ne montre(nt) pas d'activité cliniquement significative sur le système de la coagulation [par exemple un INR ⩽ 1,3 pour les antagonistes de la vitamine K ou, pour les autres anticoagulants oraux, un résultat aux test(s) approprié(s) ne dépassant pas la limite supérieure à la normale].

Arythmies :

La thrombolyse peut entraîner des arythmies liées à la reperfusion coronaire. En cas de traitement par le ténectéplase, il est recommandé de disposer de moyens thérapeutiques antiarythmiques pour le traitement des bradycardies et/ou des tachyarythmies ventriculaires (pace-maker, défibrillateur).

Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa :

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa augmente le risque hémorragique.

Hypersensibilité/réadministration :

Aucune formation prolongée d'anticorps dirigés contre le ténectéplase n'a été observée après traitement. Néanmoins, il n'existe pas de données systématiques sur la réadministration du ténectéplase. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration de ténectéplase à des personnes présentant une hypersensibilité connue (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication).

En cas de réaction anaphylactoïde, l'injection doit être immédiatement interrompue et le traitement approprié doit être instauré. Dans tous les cas, le ténectéplase ne doit pas être réadministré avant d'avoir mesuré les facteurs hématologiques tels que le fibrinogène, le plasminogène ou l'alpha-2-antiplasmine.

Population pédiatrique :

Métalyse n'est pas recommandé chez l'enfant (en dessous de 18 ans) compte tenu du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude formelle d'interaction entre le ténectéplase et les médicaments habituellement administrés chez les patients atteints d'infarctus du myocarde n'a été menée. Toutefois, l'analyse des données recueillies chez plus de 12 000 patients traités au cours des phases I, II et III n'a révélé aucune interaction cliniquement notable lors de l'administration du ténectéplase avec les produits habituellement utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Les produits agissant sur la coagulation ou ceux modifiant les fonctions plaquettaires (par exemple la ticlopidine, le clopidogrel ou les HBPM) sont susceptibles d'accroître le risque hémorragique en cas d'administration avant, pendant ou après un traitement par le ténectéplase.

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa augmente le risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il y a peu de données disponibles sur l'utilisation de Métalyse chez la femme enceinte.

Les résultats des études non cliniques menées avec le ténectéplase ont mis en évidence la survenue d'hémorragie pouvant conduire à une mortalité maternelle en raison de l'activité pharmacologique connue du principe actif et, dans quelques cas, à un avortement et une résorption du fœtus (ces effets ont seulement été observés lors de l'administration de doses réitérées). Le ténectéplase n'est pas considéré comme étant tératogène (cf Sécurité préclinique).

En cas d'infarctus du myocarde survenant pendant la grossesse, les bénéfices du traitement doivent être évalués au regard des risques potentiels encourus.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage du ténectéplase dans le lait maternel. L'allaitement maternel doit être évité au cours des 24 premières heures suivant le traitement thrombolytique.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique ou étude non clinique sur la fertilité n'est disponible avec le ténectéplase (Métalyse).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les hémorragies sont des effets indésirables très fréquemment associés à l'utilisation du ténectéplase. Elles sont principalement superficielles et situées au point d'injection. Des ecchymoses ont été fréquemment observées ; elles ne nécessitent habituellement aucun traitement particulier. Des cas de décès et de handicap permanent ont été rapportés chez des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (notamment des hémorragies intracrâniennes) et d'autres épisodes hémorragiques graves.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes :

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions anaphylactoïdes (y compris éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé).

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : hémorragies intracrâniennes (telles que hémorragie cérébrale, hématome cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral, hématome intracrânien, hémorragie sous-arachnoïdienne), incluant les symptômes associés tels que somnolence, aphasie, hémiparésie, convulsions.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : hémorragie oculaire.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : arythmies de reperfusion (telles que : asystole, rythme idioventriculaire accéléré, arythmie, extrasystoles, fibrillation auriculaire, bloc auriculoventriculaire [du 1er degré jusqu'au bloc complet], bradycardie, tachycardie, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire) se produisant selon une relation chronologique proche avec le traitement par ténectéplase. Les arythmies de reperfusion peuvent entraîner un arrêt cardiaque, menacer le pronostic vital et nécessiter l'utilisation de traitements antiarythmiques classiques.
- Rare : hémorragie péricardique.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : hémorragies.
- Rare : embolie (embolisation thrombotique).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : épistaxis.
- Rare : hémorragie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : hémorragie gastro-intestinale (telle que hémorragie gastrique, hémorragie ulcéreuse gastrique, hémorragie rectale, hématémèse, méléna, hémorragie buccale).
- Peu fréquent : hémorragie rétropéritonéale (telle qu'hématome rétropéritonéal).
- Fréquence indéterminée : nausées, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : ecchymoses.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : hémorragie génito-urinaire (telle que hématurie, hémorragie des voies urinaires).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : hémorragie au site d'injection, hémorragie aux points de ponction.

Investigations :
- Rare : diminution de la pression artérielle.
- Fréquence indéterminée : augmentation de la température corporelle.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Fréquence indéterminée : embolie graisseuse pouvant avoir des conséquences sur les organes concernés.

Comme avec les autres agents thrombolytiques, les événements suivants ont été rapportés suite à l'infarctus du myocarde et/ou au traitement thrombolytique :

- Très fréquemment (⩾ 1/10) : hypotension, troubles de la fréquence et du rythme cardiaque, angor.
- Fréquemment (⩾ 1/100, < 1/10) : récidive d'ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, choc cardiogénique, péricardite, œdème pulmonaire.
- Peu fréquemment (⩾ 1/1000, < 1/100) : arrêt cardiaque, insuffisance de la valve mitrale, effusion péricardique, thrombose veineuse, tamponnade cardiaque, rupture myocardique.
- Rarement (⩾ 1/10 000, < 1/1000) : embolie pulmonaire.

Ces effets cardiovasculaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital et entraîner le décès.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le risque d'hémorragie peut être accru. En cas de survenue d'une hémorragie sévère et prolongée, un traitement substitutif (plasma, plaquettes) peut être envisagé. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques (code ATC : B01AD11).

Mécanisme d'action :

Le ténectéplase est une protéine recombinante fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il dérive du t-PA endogène par des modifications intervenues au niveau de trois sites de sa structure protéique. Il se fixe sur le composant fibrineux du thrombus (caillot sanguin) et transforme sélectivement le plasminogène lié au thrombus en plasmine, laquelle dégrade la matrice fibrineuse du thrombus. Par rapport au t-PA endogène, le ténectéplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène (PAI-1).

Effets pharmacodynamiques :

Après l'administration de ténectéplase, une augmentation dose-dépendante de la consommation d'alpha-2-antiplasmine (inhibiteur soluble de la plasmine) a été observée, se traduisant par une augmentation du taux de synthèse systémique de la plasmine. Cette manifestation traduit logiquement l'effet attendu après activation du plasminogène. Au cours des études comparatives, des diminutions de moins de 15 % du taux de fibrinogène et de moins de 25 % du taux de plasminogène ont été observées chez les sujets traités à la dose maximale de ténectéplase (10 000 U correspondant à 50 mg), alors que les sujets traités par l'altéplase présentaient des baisses de près de 50 % des taux de fibrinogène et de plasminogène. Aucune formation cliniquement notable d'anticorps n'a été détectée à 30 jours.

Efficacité et sécurité cliniques :

Les données relatives aux taux de perméabilité, collectées au cours des essais angiographiques de phases I et II, suggèrent que l'efficacité du ténectéplase administré sous la forme d'un bolus intraveineux unique pour dissoudre les thrombi artériels liés à l'infarctus du myocarde est dose-dépendante.

ASSENT-2 :

Au cours d'une étude de mortalité à large échelle sur près de 17 000 patients (ASSENT-2), le ténectéplase a montré une efficacité clinique équivalente à l'altéplase

en termes de réduction de la mortalité (6,2 % pour les deux traitements à 30 jours ; la limite supérieure de l'IC 95 % pour le risque relatif est : 1,124). L'incidence des saignements autres que d'origine intracrânienne a été significativement plus faible dans le groupe ténectéplase (26,4 % contre 28,9 %, p = 0,0003). Cette différence s'est traduite par une baisse significative du nombre de patients transfusés (4,3 % contre 5,5 %, p = 0,0002). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,93 % pour le groupe ténectéplase et de 0,94 % pour le groupe altéplase.

Les données de perméabilité coronaire et des données cliniques restreintes ont montré que des patients présentant un infarctus du myocarde aigu ont été traités avec succès plus de 6 heures après le début des symptômes.

ASSENT-4 :

L'étude ASSENT-4 PCI, effectuée chez 4000 patients présentant un infarctus du myocarde massif, avait pour objectif de montrer si un prétraitement par ténectéplase associé à un bolus unique d'héparine non fractionnée pouvant atteindre 4000 UI, administré avant la réalisation d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire programmée dans un délai de 60 à 180 minutes, permettait d'obtenir de meilleurs résultats que l'ICP primaire seule.

L'essai a été arrêté prématurément, après la randomisation de 1667 patients, en raison d'un taux de mortalité numériquement plus élevé dans le groupe ICP + ténectéplase. L'incidence des événements constitutifs du critère principal d'évaluation, un critère composite comprenant le décès ou un choc cardiogénique ou une insuffisance cardiaque congestive dans un délai de 90 jours, a été significativement plus élevée dans le groupe recevant le traitement exploratoire, à savoir ténectéplase suivi immédiatement d'une ICP classique : 18,6 % (151/810) contre 13,4 % (110/819) dans le groupe ICP seule, p = 0,0045. Cette différence significative entre les groupes, pour le critère principal d'évaluation à 90 jours, était déjà présente en intrahospitalier et à 30 jours.

Tous les événements constitutifs du critère d'évaluation clinique composite étaient numériquement favorables au protocole ICP seul : décès 6,7 % versus 4,9 %, p = 0,14 ; choc cardiogénique 6,3 % versus 4,8 %, p = 0,19 ; insuffisance cardiaque congestive 12,0 % versus 9,2 %, p = 0,06.

Les critères secondaires (récidive d'infarctus et nouvelle revascularisation du vaisseau concerné) étaient significativement augmentés dans le groupe prétraité par ténectéplase : récidive d'infarctus 6,1 % versus 3,7 %, p = 0,0279 ; nouvelle revascularisation du vaisseau cible 6,6 % versus 3,4 %, p = 0,0041.

Les événements indésirables suivants étaient plus fréquents en cas d'administration de ténectéplase avant l'ICP : hémorragie intracrânienne 1 % versus 0 %, p = 0,0037 ; accident vasculaire cérébral 1,8 % versus 0 %, p < 0,0001 ; saignements majeurs 5,6 % versus 4,4 %, p = 0,3118 ; saignements mineurs 25,3 % versus 19,0 %, p = 0,0021 ; transfusions sanguines 6,2 % versus 4,2 %, p = 0,0873 ; occlusion aiguë d'un vaisseau 1,9 % versus 0,1 %, p = 0,0001.

Étude STREAM :

L'étude STREAM a été conçue pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une stratégie pharmaco-invasive versus une stratégie d'ICP primaire standard dans les 3 heures suivant la survenue des symptômes chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec susdécalage du segment ST et ne pouvant subir une ICP primaire dans l'heure suivant le premier contact médical.

La stratégie pharmaco-invasive consistait en un traitement fibrinolytique précoce avec ténectéplase en bolus associé à un traitement antiagrégant plaquettaire et un traitement anticoagulant suivi par une angiographie dans les 6 à 24 heures ou une intervention coronarienne de sauvetage.

La population de l'étude comprenait 1892 patients randomisés par IVRS (Interactive Voice Response System). Le critère primaire d'évaluation, un critère composite comprenant le décès ou un choc cardiogénique ou une insuffisance cardiaque congestive ou un ré-infarctus survenant dans les 30 jours, a été atteint chez 12,4 % (116/939) des patients du bras pharmaco-invasif versus 14,3 % (135/943) des patients du bras ICP primaire (risque relatif de 0,86 [0,68 à 1,09]).

Chaque composant du critère primaire composite d'évaluation de la stratégie pharmaco-invasive par rapport à l'ICP primaire a été observé respectivement avec les fréquences suivantes :

	Stratégie pharmaco-invasive (n=944)	ICP Primaire (n=948)	*p*
Critère composite : décès, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque congestive, ré-infarctus	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
- Mortalité toutes causes confondues	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
- Choc cardiogénique	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
- Insuffisance cardiaque congestive	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
- Ré-infarctus	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Mortalité cardiaque	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

L'incidence observée des hémorragies majeures et mineures autres qu'intracrâniennes a été similaire dans les deux groupes :

	Stratégie pharmaco-invasive (n=944)	ICP Primaire (n=948)	*p*
Hémorragie majeure non intracrânienne	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Hémorragie mineure non intracrânienne	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Incidence des accidents vasculaires cérébraux totaux et hémorragies intracrâniennes :

	Stratégie pharmaco-invasive (n=944)	ICP Primaire (n=948)	*p*
Accident vasculaire cérébral total (tout type)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03 *
- Hémorragie intracrânienne	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04 **
- Hémorragie intracrânienne après l'amendement au protocole diminuant la dose de moitié chez les patients ⩾ 75 ans	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* Les incidences dans les deux groupes sont celles attendues chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST traités par fibrinolytiques ou ICP primaire (comme observé dans les études antérieures).

** L'incidence dans le groupe pharmaco-invasif est telle qu'attendue pour la fibrinolyse avec le ténectéplase (comme observé dans des études antérieures).

Après une réduction de dose de ténectéplase de moitié chez les patients ⩾ 75 ans, aucune hémorragie intracrânienne n'a été observée (0 sur 97 patients) (IC à 95 % : 0,0 à 3,7) versus 8,1 % (3 sur 37 patients) (IC à 95 % : 1,7 à 21,9) avant la réduction de dose. Les limites de l'intervalle de confiance des incidences observées avant et après la réduction de dose se chevauchent.

Chez les patients ⩾ 75 ans, l'incidence observée du critère primaire composite d'efficacité pour la stratégie pharmaco-invasive et l'ICP primaire a été la suivante : avant la réduction de dose 11/37 (29,7 %) (IC à 95 % : 15,9 à 47,0) versus 10/32 (31,3 %) (IC à 95 % : 16,1 à 50,0) ; après réduction de dose : 25/97 (25,8 %) (IC à 95 % : 17,4 à 35,7) versus 25/88 (24,8 %) (IC à 95 % : 19,3 à 39,0). Dans les deux groupes, les limites de l'intervalle de confiance des incidences observées avant et après la réduction de dose se chevauchent.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

Le ténectéplase est une protéine recombinante, administrée par voie intraveineuse, qui active le plasminogène.

Après l'administration d'un bolus intraveineux de 30 mg de ténectéplase chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu, la concentration plasmatique estimée de ténectéplase était initialement de 6,45 ± 3,60 µg/ml (moyenne ± écart-type). La phase de distribution représentait 31 % ± 22 % à 69 % ± 15 % (moyenne ± écart-type) de l'aire sous la courbe totale après administration de doses allant de 5 à 50 mg.

Des études menées chez le rat avec le ténectéplase radiomarqué ont permis d'obtenir des données sur sa distribution tissulaire. Le foie est l'organe principal de distribution du ténectéplase. La liaison du ténectéplase aux protéines plasmatiques chez l'homme n'a pas été étudiée. Le temps de présence moyen dans le corps était d'environ 1 h et le volume de distribution moyen (± écart-type) à l'état d'équilibre variait de 6,3 ± 2 L à 15 ± 7 L.

Biotransformation :

Le ténectéplase est éliminé de la circulation après liaison à des récepteurs hépatiques spécifiques, et catabolisé en peptides de petite taille. Sa liaison aux récepteurs hépatiques est toutefois plus faible que celle du t-PA endogène, ce qui entraîne une demi-vie plus longue.

Élimination :

Après un bolus intraveineux unique de ténectéplase chez des patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la clairance plasmatique de l'antigène du ténectéplase suit un profil biphasique. Dans la fourchette des doses thérapeutiques, la clairance du ténectéplase n'est pas dose-dépendante. La demi-vie initiale, dominante, est de 24 min ± 5,5 (moyenne ± écart-type), ce qui correspond à 5 fois la valeur de la demi-vie du t-PA endogène. La demi-vie terminale est de 129 min ± 87 et la clairance plasmatique de 119 ml/min ± 49.

La clairance du ténectéplase augmente de façon modérée avec l'accroissement pondéral et diminue légèrement avec l'âge. Elle est en général plus faible chez la femme que chez l'homme, mais cette différence peut s'expliquer par un poids corporel généralement plus faible chez la femme.

Linéarité/non-linéarité :

L'analyse de la linéarité de la dose en fonction de l'aire sous la courbe a suggéré que le ténectéplase présentait une pharmacocinétique non linéaire dans l'intervalle de doses étudié, soit 5 à 50 mg.

Insuffisance rénale et hépatique :

Étant donné que le ténectéplase est éliminé par voie hépatique, il n'est pas attendu qu'une atteinte rénale ait une incidence sur sa pharmacocinétique. Ceci est également appuyé par les données chez l'animal. Cependant, l'effet d'une atteinte rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du ténectéplase chez l'homme n'a pas été spécifiquement étudié. En conséquence, il n'existe pas de recommandation particulière pour l'adaptation de la dose de ténectéplase chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration intraveineuse de doses uniques chez le rat, le lapin et le chien n'a entraîné que des altérations dose-dépendantes et réversibles des paramètres de la coagulation, avec hémorragies locales au site d'injection. Celles-ci ont été considérées comme des conséquences des effets pharmacodynamiques du ténectéplase. Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont confirmé ces résultats, mais la formation d'anticorps dirigés contre le ténectéplase, protéine modifiée d'origine humaine, responsables de réactions anaphylactiques, a limité la durée de ces études à deux semaines.

Les données de pharmacotoxicologie chez le singe cynomolgus ont mis en évidence des réductions de la pression artérielle suivies de modifications des tracés ECG, mais ces effets ont été observés après des doses considérablement supérieures à celles utilisées en clinique.

Compte tenu de l'indication et de l'administration unique de ténectéplase prévue chez l'homme, les études de toxicité sur la reproduction se sont limitées à une espèce sensible, le lapin. Le ténectéplase a induit des avortements au cours de la période embryonnaire intermédiaire. Lorsque le ténectéplase était administré au cours de la période embryonnaire intermédiaire ou tardive, des saignements vaginaux ont été observés chez les mères le jour suivant la première administration. Des décès ont été observés 1 à 2 jours plus tard. Aucune donnée sur la période fœtale n'est disponible.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à un quelconque potentiel mutagène ou carcinogène avec cette classe de protéines recombinantes, aussi les études de génotoxicité et de carcinogénicité ne sont pas nécessaires. L'administration intraveineuse, intra-artérielle ou paraveineuse de la formulation finale de ténectéplase n'a été associée à aucune irritation locale vasculaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Métalyse est incompatible avec les solutés glucosés pour perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Dans le conditionnement commercialisé : 2 ans.

Après reconstitution : dans les conditions d'utilisation, les études ont montré que la solution reconstituée reste stable sur le plan physicochimique pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et pendant 8 heures à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après sa reconstitution. En cas d'utilisation non immédiate, le délai effectif avant utilisation et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur ; ils ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 2-8 °C.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Métalyse doit être reconstitué en ajoutant le volume total d'eau pour préparations injectables de la seringue préremplie à la poudre lyophilisée contenue dans le flacon.

Déterminer la dose de Métalyse adaptée au poids du patient à traiter :

Poids corporel du patient en kg (P)	Volume de la solution reconstituée (ml)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)
P < 60	6	6000	30
60 ⩽ P < 70	7	7000	35
70 ⩽ P < 80	8	8000	40
80 ⩽ P < 90	9	9000	45
P ⩾ 90	10	10 000	50

- Vérifier que le bouchon du flacon est intact.
- Enlever l'opercule de type flip-off du flacon.
- Enlever le bouchon de la seringue, puis la visser immédiatement sur l'adaptateur. Enfoncer la pointe de l'adaptateur après l'avoir positionnée au centre du bouchon du flacon.
- Injecter l'eau pour préparations injectables de la seringue dans le flacon en appuyant doucement sur le piston pour éviter la formation de mousse.
- Reconstituer la solution en agitant doucement avec un mouvement circulaire.
- La solution reconstituée doit être incolore à jaune pâle et limpide. Vérifier l'absence de particules en suspension avant d'injecter la solution.
- Juste avant l'administration, retourner le flacon en laissant la seringue en place ; la seringue se trouve maintenant sous le flacon.
- Prélever dans la seringue le volume approprié de solution reconstituée de Métalyse, en fonction du poids du patient.
- Détacher la seringue de l'adaptateur.
- Administrer Métalyse par voie intraveineuse en 10 secondes environ. Ne pas administrer à l'aide d'une tubulure contenant une solution de glucose.
- Détruire toute solution non utilisée.

La solution peut également être reconstituée au moyen de l'aiguille fournie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la Santé publique.

AMM EU /1/00/169/006 ; CIP 3400956492602 (2001, RCP rév 25.09.14).

Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13

Info médic et pharmacovigilance :

12, rue André-Huet. 51100 Reims

Info médic : Tél : 03 26 50 45 33

Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

MÉTÉOXANE ®

siméticone, phloroglucinol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (blanche) : Boîtes de 30 et de 60.

COMPOSITION *p gélule*

Siméticone .... 125 mg

Phloroglucinol hydraté .... 80 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre (Aerosil 200 et 380), talc, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, anhydride sulfureux, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avaler avec un peu d'eau 2 gélules 3 fois par jour, avant les repas ou au moment des douleurs.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent de réaction allergique ou intolérance au phloroglucinol, à la siméticone ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association de phloroglucinol avec des antalgiques majeurs tels que la morphine ou ses dérivés doit être évitée en raison de leur effet spasmogène.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales n'ont rapporté aucun effet embryotoxique ou tératogène avec le phloroglucinol.

Cependant, en l'absence de données cliniques humaines, il convient par prudence d'éviter l'administration du phloroglucinol pendant les 3 premiers mois de la grossesse.

La siméticone est utilisable sans risque durant la grossesse.

Compte tenu de ces données, éviter l'administration de ce médicament pendant les 3 premiers mois de la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence d'étude, il convient d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiflatulent associé à un antispasmodique non atropinique (A : appareil digestif et métabolisme).

La siméticone crée un film protecteur et exerce un effet antiflatulent.

Le phloroglucinol exerce une action antispasmodique.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939240121 (2009, RCP rév 24.08.17) 30 gél.
3400930669334 (1996, RCP rév 24.08.17) 60 gél.

Prix : 3,14 € (60 gélules).

Remb Séc soc à 15 %.

Boîte de 30 gélules : Non remb Séc soc.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

METHERGIN voie orale

méthylergométrine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Ocytociques

MÉTHERGIN ®
0,2 mg/1 ml solution injectable

méthylergométrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Ampoule de 1 ml, boîte de 3.
Modèle hospitalier : Boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Méthylergométrine (DCI) maléate .... 0,2 mg
(soit en méthylergométrine : 0,15 mg/amp)

Excipients : acide maléique, chlorure de sodium, eau ppi, anhydride carbonique.

Excipient à effet notoire : chlorure de sodium (sodium).

DC **INDICATIONS**

En obstétrique :

Prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale : hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage ; subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant.

En cardiologie :

L'utilisation par voie intraveineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du test au Méthergin en milieu cardiologique spécialisé (cf Pharmacodynamie).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

En obstétrique :

Voie intramusculaire exclusive (cf Contre-indications).

La posologie est de 1 ampoule de 1 ml (0,2 mg).

En cas de césarienne : la posologie est de 1 ampoule de 1 ml (à 0,2 mg), après extraction de l'enfant.

En cardiologie :

Voie intraveineuse exclusive.

Le test au Méthergin utilise des protocoles standardisés.

La dose unitaire usuelle varie de 0,05 à 0,40 mg.

La dose doit être administrée lentement sur une durée d'au moins 60 secondes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Méthergin doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Méthergin est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active (la méthylergométrine) ou à d'autres dérivés de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- en cas d'état infectieux sévère ;
- en association à la clarithromycine, à l'érythromycine, à la télithromycine, à l'itraconazole, au kétoconazole, au posaconazole, au voriconazole, aux inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, au nelfinavir, au sulprostone, au bocéprévir, au cobicistat et au télaprévir (cf Interactions) ;
- en association aux triptans (cf Interactions).

En obstétrique, Méthergin est contre-indiqué :

- par voie intraveineuse et par voie intramyométriale ;
- pendant la grossesse et au cours du travail (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- en cas de prééclampsie ou d'éclampsie ;
- dans les hémorragies après interruption de grossesse obtenue par méthode médicale (avec ou sans geste chirurgical), en l'absence de données sur l'association ;
- en cas d'hypertension artérielle sévère ;
- en cas d'affections vasculaires oblitérantes (y compris l'insuffisance coronaire).

En cardiologie, le test au Méthergin pratiqué par voie IV est contre-indiqué :

- en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- en cas de lésions coronaires sévères (lésion du tronc commun de la coronaire gauche, lésions tritronculaires sévères) ;
- en cas de lésions coronaires instables (phase aiguë d'un infarctus du myocarde : 7 premiers jours, angor instable : dernière crise < 7 jours, aspect coronarographique évocateur de thrombose).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Recommandations générales concernant l'administration :

L'administration doit se faire sous contrôle tensionnel strict.

En obstétrique :

- la prise en charge médicamenteuse lors de la délivrance doit se faire sous surveillance obstétricale ;
- lors d'une présentation anormale, de l'épaule par exemple, Méthergin ne doit pas être administré avant le dégagement complet de l'enfant, et, en cas de grossesse multiple, avant le dégagement du dernier enfant.

En cardiologie :

- l'administration intraveineuse doit être faite lentement et ne doit pas durer moins de 60 secondes ;
- l'administration par voie intra ou périartérielle doit être évitée ;
- la surveillance clinique et électrique prolongée est recommandée en cas de test positif.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Hypertension artérielle et insuffisance rénale ou hépatique :

Méthergin doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'hypertension artérielle légère ou modérée (une hypertension artérielle sévère constitue une contre-indication ; cf Contre-indications).

Coronaropathie/facteurs de risque vasculaire :

Les patients souffrant d'une maladie coronarienne ou présentant des facteurs de risque vasculaire (tabagisme, obésité, diabète, taux élevé de cholestérol) sont plus susceptibles de développer une ischémie ou un infarctus du myocarde liés aux vasospasmes induits par la méthylergométrine (cf Effets indésirables).

Autres :

Méthergin doit être utilisé avec précaution en cas d'association avec l'ocytocine et les prostaglandines, en raison d'une potentialisation possible du pouvoir utérotonique de Méthergin.

Les anesthésiques généraux par inhalation diminuent le pouvoir utérotonique de Méthergin.

Des administrations accidentelles chez le nouveau-né ont été rapportées. Dans ces cas de surdosage accidentel, des symptômes tels qu'une détresse respiratoire, une cyanose, une oligurie ont été observés. Des cas d'encéphalopathie associés à des symptômes tels qu'irritabilité et léthargie ainsi que des convulsions ont également été rapportés. Le traitement doit être symptomatique ; pour les cas les plus graves, une assistance respiratoire et cardiovasculaire a été nécessaire. L'issue peut être fatale en l'absence de traitement approprié (cf Surdosage).

Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

En cardiologie (cf Pharmacodynamie).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) pour une dose maximale journalière de 2 ampoules de 1 ml, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La méthylergométrine (alcaloïde de l'ergot de seigle) est un substrat du cytochrome CYP3A4.

Contre-indiquées :

- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Nelfinavir : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Bocéprévir, télaprévir : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Cobicistat : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Triptans : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire. Respecter un délai de 6 à 24 heures, selon le triptan, entre la prise de celui-ci et celle de l'alcaloïde ergoté .
- Sulprostone : risque de vasoconstriction coronaire pouvant être fatale.

Déconseillées :

- Crizotinib : risque de majoration de la toxicité de la méthylergométrine par diminution de son métabolisme et/ou augmentation de sa biodisponibilité par le crizotinib.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) et sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méthylergométrine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En raison de ses effets ocytociques et vasoconstricteurs, ce médicament est contre-indiqué :

- au cours de la grossesse ;
- au cours du travail, et jusqu'au dégagement de l'épaule postérieure dans les présentations céphaliques ;
- dans les présentations du siège et autres présentations anormales, jusqu'au dégagement complet de l'enfant ;
- en cas de grossesse multiple, avant la naissance du dernier enfant ;
- en cas de toxémie gravidique (pré-éclampsie, éclampsie).

ALLAITEMENT :

La méthylergométrine passe dans le lait maternel mais la dose que reçoit l'enfant via le lait est faible (cf Pharmacodynamie). L'allaitement est possible aux doses préconisées, et pendant une durée de traitement n'excédant pas trois jours (la méthylergométrine peut inhiber la lactation). Le médicament sera pris juste après une tétée. Des effets indésirables ont été rapportés chez des nouveau-nés et nourrissons allaités par une mère traitée par Méthergin, notamment tachycardie, vomissements, diarrhée, agitation, réversibles dans la plupart des cas à l'arrêt du traitement. En cas d'apparition de symptômes, le traitement devra alors être interrompu.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Le maléate de méthylergométrine peut être à l'origine de vertiges et de convulsions. Aussi des précautions sont à prendre lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables sont rapportés dans le tableau 1, classés selon la classification MedDRA par système organe (puis par ordre de fréquence décroissante). Chaque effet indésirable est classé par fréquence selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classes de systèmes d'organes standards MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
Affections du système nerveux central	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, convulsions
Très rare	Hallucinations, confusion mentale, coma
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Douleur thoracique
Rare	Bradycardie, tachycardie, palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, spasme coronaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Vasoconstriction, vasospasme, spasme artériel
Très rare	Thrombophlébite, accident vasculaire cérébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, vomissements
Très rare	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions cutanées
Peu fréquent	Hyperhydrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Spasmes musculaires
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquent	Douleurs abdominales (causées par les contractions utérines)

Autres effets indésirables issus de la littérature et de notifications spontanées postérieures à la commercialisation (fréquence inconnue) :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de Méthergin, sous la forme de notifications spontanées ou de cas rapportés dans la littérature. Ces effets ayant été signalés spontanément au sein de la population générale (dont la taille n'est pas mesurable), il n'est pas possible d'en évaluer correctement la fréquence qui est donc considérée comme étant « inconnue ». Les effets indésirables sont rapportés selon la classification MedDRA par système-organe.

Affections du système nerveux :

Paresthésie.

Affections cardiaques :

Fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, angine de poitrine, bloc auriculoventriculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Symptômes :

Les signes d'intoxication sont essentiellement : nausées, vomissements, engourdissement, hypertension ou hypotension, vasoconstriction des extrémités (fourmillements, douleur), dépression respiratoire, convulsions, coma.

Traitement :

Un traitement symptomatique doit être entrepris sous surveillance étroite des fonctions cardiovasculaire et respiratoire. Des benzodiazépines peuvent être utilisées si une sédation est requise. Dans les cas d'artériospasme sévère, des vasodilatateurs puissants doivent être administrés en milieu spécialisé.

Erreurs médicamenteuses (expositions accidentelles chez le nouveau-né) :

Des administrations accidentelles chez le nouveau-né ont été rapportées. Dans ces cas de surdosage accidentel, des symptômes tels qu'une détresse respiratoire, une cyanose, une oligurie ont été observés. Des cas d'encéphalopathie associés à des symptômes tels qu'irritabilité et léthargie ainsi que des convulsions ont également été rapportés. Le traitement doit être symptomatique ; pour les cas les plus graves, une assistance respiratoire et cardiovasculaire a été nécessaire. Des cas d'issue fatale ont été rapportés en l'absence de traitement approprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Ocytocique (code ATC : G02AB01 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Mécanisme d'action :

La méthylergométrine, dérivé semi-synthétique de l'ergométrine, possède essentiellement une activité utérotonique puissante.

Le maximum de l'action utérotonique est atteint 2 à 5 minutes après injection intramusculaire. Cette action dure de 4 à 6 heures.

La méthylergométrine agit directement sur le muscle lisse de l'utérus et augmente le tonus de base, la fréquence et l'amplitude des contractions. Comparés aux autres alcaloïdes de l'ergot de seigle, ses effets sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux central sont moins prononcés.

Pharmacodynamie :

L'activité utérotonique puissante et sélective de la méthylergométrine résulte de son schéma d'action spécifique comme agoniste et antagoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et alpha-adrénergiques.

La méthylergométrine possède également une activité vasoconstrictrice artérielle liée à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques et/ou alpha-adrénergiques.

Cette propriété n'intervient qu'à des doses supérieures aux doses utérotoniques et permet la réalisation du test au Méthergin en milieu cardiologique spécialisé dans le but de :

- dépister une vasomotricité coronaire anormale ;
- surveiller un angor spastique connu ;
- évaluer l'efficacité d'un traitement antispastique.

La pratique du test au Méthergin est réservée aux structures disposant d'une salle de coronarographie et de cardiologie interventionnelle, où la pratique de l'angioplastie est habituelle et rapidement réalisable.

Le test ne sera jamais répété quand, lors du premier déclenchement, le spasme n'aura pas été levé par administration d'un dérivé nitré ou d'un antagoniste calcique type dihydropyridine.

Les complications graves du test au Méthergin (infarctus du myocarde et troubles du rythme sévères) sont exceptionnelles si les contre-indications absolues du test sont respectées (cf Contre-indications).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'action de Méthergin se manifeste 2 à 5 minutes après une injection intramusculaire ; elle se maintient pendant 4 à 6 heures.

Absorption :

Des études réalisées chez des femmes volontaires saines à jeun ont montré que, après injection intramusculaire de 0,2 mg, la Cmax est de 5918 pg/ml ± 1952 et le Tmax de 0,41 heure ± 0,21.

Après injection intramusculaire, la quantité absorbée est d'environ 25 % supérieure à celle obtenue après administration orale.

Distribution :
Après administration intraveineuse, la distribution de la méthylergométrine vers les tissus est très rapide (en moins de 2 à 3 minutes). Le volume de distribution apparent chez des femmes volontaires saines est de 56,1 litres ± 17,0. Le passage à travers la barrière céphalorachidienne n'est pas connu.
Biotransformation :
La méthylergométrine est fortement métabolisée par le foie. Les études *in vitro* ont montré que les deux principales voies métaboliques sont la N-déméthylation et l'hydroxylation du noyau aromatique.
Élimination :
Chez des femmes volontaires saines, après administration orale, la clairance plasmatique est de 14,4 l/h ± 4,5 et la demi-vie moyenne d'élimination de 3,29 heures ± 1,31.
La méthylergométrine est rapidement éliminée. Sa demi-vie est de 0,5 à 2 heures. La principale voie d'élimination est la voie biliaire.
La méthylergométrine est également excrétée dans le lait maternel. Le rapport entre la concentration dans le lait et la concentration plasmatique est de 0,18 ± 0,03 une heure après l'administration orale de 250 µg de méthylergométrine. La demi-vie de la méthylergométrine dans le lait est de 2 ,3 ± 0,3 h.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration unique par voie IV, les DL_{50} chez la souris, le rat, le lapin et le cobaye ont été respectivement de 85, 23, 2 et 45 mg/kg.
Les effets chroniques, mutagènes, cancérigènes ou sur le développement embryo-fœtal de Méthergin n'ont pas été déterminés.
Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour déterminer la toxicité de la méthylergométrine sur la fertilité et la reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930669624 (1952/95, RCP rév 28.01.16) 3 amp.
3400956219711 (1952/95, RCP rév 28.01.16) 10 amp.
Prix : 1,40 € (3 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %.
Modèle hospitalier : Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

MÉTHOTREXATE BELLON®
comprimé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2,5 mg : Flacon de 20.

COMPOSITION

	p cp
Méthotrexate (DCI)	2,5 mg

Excipients : amidon de blé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.
- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Psoriasis de l'adulte :
  - rhumatisme psoriasique,
  - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
  - érythrodermie psoriasique,
  - psoriasis pustuleux généralisé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où Méthotrexate Bellon doit être administré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Voie orale.

POSOLOGIE :
Leucémies aiguës lymphoblastiques :
La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine.
Les posologies sont variables selon les protocoles ; elles doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique.
Ce produit est le plus souvent utilisé en association.
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte :
La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg, soit 3 à 6 comprimés par semaine, en prise unique.
L'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3ᵉ mois de traitement, sans dépasser 25 mg par semaine.
Arthropathie idiopathique juvénile :
La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m² par semaine en une prise unique.
Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m² par semaine.
Psoriasis de l'adulte :
La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en prise unique.
L'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3ᵉ mois de traitement, sans dépasser 30 mg par semaine.
Supplémentation en acide folique :
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.
Une supplémentation en acide folique, à une dose ⩾ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).
Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.
Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B_{12}, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B_{12}.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteinte hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec : le vaccin antiamarile ; le probénécide ; le triméthoprime ; l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g/j) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g/j) lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine ; la phénylbutazone.
- Insuffisance respiratoire chronique.
- Allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients.
- En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate (cf Posologie/Mode d'administration). Il existe un risque de toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (cf Surdosage) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où Méthotrexate Bellon doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.
- Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise sous traitement.
- Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il importe donc avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.
- Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives.
- En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Ce médicament est tératogène.

- Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Avant la mise en route du traitement, il est recommandé d'effectuer un bilan biologique initial :
  - hématologique : NFS, plaquettes ;
  - rénal : créatinine (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft) ;
  - hépatique : ALAT, PAL, albumine, bilirubine et les sérologies des hépatites B et C.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.
La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et, lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.
La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récidive de la toxicité.
Dans le traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique, il est indispensable, avant chaque administration de méthotrexate, de vérifier la NFS et le taux de plaquettes, ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.
Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthropathie idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :
- de l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance hebdomadaire pendant les trois premiers mois, puis mensuelle ;
- de l'état rénal (créatinine), de l'état hépatique (ALAT, albumine, bilirubine) : surveillance mensuelle.

Lorsqu'il existe un risque de fibrose hépatique (notamment chez les sujets traités pour un psoriasis), la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement par méthotrexate doit être évaluée en fonction des avancées scientifiques actuelles. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients avec facteurs de risques, tels que consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, diabète, obésité et exposition significative à des médicaments ou agents chimiques hépatotoxiques.
En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale.
Chez les patients avec maladies inflammatoires (rhumatisme inflammatoire...), et ayant reçu des corticoïdes sur de longues périodes, le méthotrexate peut être considéré comme un facteur de risque d'ostéopathie et de fractures.
Supplémentation en acide folique :
Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.
Une supplémentation en acide folique, à une dose ⩾ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).
Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.
Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B_{12}, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B_{12}.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Communes à tous les cytotoxiques :
Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamine K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Communes à tous les néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.
(Aciclovir, acide amidotrizoïque, acide clodronique, acide ioxaglique, acide ioxitalamique, adéfovir, amikacine, amphotéricine b, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, colistine, dibékacine, foscarnet, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromide, ioversol, isépamicine, kanamycine, méthotrexate, nétilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectimomycine, streptomycine, streptozocine, tacrolimus, ténofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir, vancomycine.)
A prendre en compte :
- Autres médicaments néphrotoxiques : risque de majoration de la néphrotoxicité.

Spécifiques au méthotrexate :
Contre-indiquées :
- Probénécide : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.
- Triméthoprime : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).
- Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Phénylbutazone toutes formes y compris locales : quelle que soit la dose de méthotrexate. Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Déconseillées :
- Kétoprofène (méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Autres AINS (méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pénicillines : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.
- Ciprofloxacine : augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.
- Acitrétine : risque de majoration de l'hépatotoxicité du methotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Sulfamides antibactériens : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
- Acide acétylsalicylique utilisé à doses antiagrégantes plaquettaires (méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- AINS (autres que acide acétylsalicylique ; méthotrexate utilisé à faibles doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Ciclosporine : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie ; diminution réciproque des clairances des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et muta-

gène. En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits. Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse. Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité.
Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un faible passage du méthotrexate dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Toxicité hématopoïétique : elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire, entraînant une thrombopénie, une leuconeutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopénie. Il est donc indispensable de contrôler la numération-formule sanguine et le taux des plaquettes pour surveiller le traitement.
  De rares cas de leucémie aiguë, précédés ou non d'un état préleucémique, ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topo-isomérase II.
  De rares cas de lymphomes ont été rapportés.
- Toxicité rénale : elle se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).
- Toxicité hépatique : elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses, ou lors d'irradiation hépatique.
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.
- Toxicité cutanéomuqueuse : éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues.
  De rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularite ont été rapportés.
  Des réactions bulleuses sévères telles qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, et une nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) ont été rapportées.
- Manifestations allergiques : exceptionnellement, réactions allergiques : urticaires, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.
- Toxicité pulmonaire : pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie : en effet, s'il s'agit d'une pneumopathie immunoallergique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.
- Manifestations toxiques générales sévères : l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses, mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.
- Neurotoxicité : aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes.
  Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles, mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).
- Infections : comme pour tous les autres produits immunosuppresseurs, le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes.
- Autres : hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes, ostéopathies telles que douleurs osseuses, ostéoporose et fractures de fatigue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire (cf Posologie/Mode d'administration).
- En cas de suspicion d'effets secondaires susmentionnés, ou de retard à l'élimination hydrique, de modification du pH urinaire liée à l'administration de doses élevées de méthotrexate, il convient d'adresser le patient à une unité de soins cancérologiques spécialisée.
- Le méthotrexate n'est pas dialysable.
- Le traitement consiste en l'hyperhydratation alcaline et l'administration de folinate de calcium (et non d'acide folique), antidote spécifique du méthotrexate. Il sera administré aussi longtemps que le demandera la méthotrexatémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Antinéoplasique (code ATC : L01BA01).
Le méthotrexate (antinéoplasique cytostatique) appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.
Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.
Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.
Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate-synthétase.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale chez l'adulte, le produit est rapidement absorbé ; le pic sérique est obtenu en 1 heure. Pour les faibles doses (0,1 mg/kg), l'absorption est presque complète ; elle est faible pour des doses plus importantes.
Chez l'enfant, l'absorption est également dose-dépendante. Elle diminue avec la dose et est quasi complète pour les doses utilisées dans l'arthropathie idiopathique juvénile.
Distribution :
Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de l'ordre de 2 heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %. Chez l'enfant, elle est très variable (de 0,7 à 5,8 heures) et semble augmenter avec la posologie.
Une certaine quantité pénètre dans les cellules : cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif. Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.
Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hématoméningée.
Métabolisme :
Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés. Lors de l'utilisation du méthotrexate à hautes doses, il a été mis en évidence un métabolite circulant du méthotrexate, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de faibles doses de méthotrexate, de l'ordre de 20 à 50 mg/m². Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique ; cependant, il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de méthotrexate. L'autre métabolite est l'acide 2,4 diamino-10 méthylptéroïque ou DAMPA.
Chez l'enfant, le métabolisme semble plus intense que chez l'adulte.
Élimination :
L'élimination est principalement rénale.
Quand il est donné en 1 prise par jour, entre 55 et 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures, 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.
Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.
Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de produit, même après une seule administration.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

- Pouvoir mutagène :
  Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfice/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.
- Cancérogenèse :
  On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérigène de certains antimétabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogenèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions.
- Pouvoir tératogène :
  Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez les femmes en âge de procréer.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930670682 (1962/97, RCP rév 13.01.12).
Prix : 4,27 € (20 comprimés à 2,5 mg).
Remb Séc soc à 100 %.
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MÉTHOTREXATE BIODIM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 5 mg/2 ml et à 25 mg/1 ml : Ampoules, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Solution injectable à 5 mg/2 ml :	*p amp de 2 ml*
Méthotrexate (DCI)	5 mg
Solution injectable à 25 mg/1 ml :	*p amp de 1 ml*
Méthotrexate (DCI)	25 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Oncologie :
- Choriocarcinome placentaire.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des bronches à petites cellules.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement :
- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

Rhumatologie :
- Formes sévères, actives, de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.
- Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.

Dermatologie :
- Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Oncologie :
Voies intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire :
- Doses conventionnelles :
  - Choriocarcinome placentaire : de 15 à 30 mg/m²/jour pendant 3 jours la première semaine. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance.
  - Autres tumeurs solides : 30 à 50 mg/m² ; les intervalles entre les cures varient de 1 semaine à 1 mois. Le méthotrexate est le plus souvent utilisé en association.
  - Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement de maintenance à la dose de 15 à 50 mg/m². La fréquence d'administration est fonction du type de leucémie et du protocole choisi.
- Hautes doses :
  L'administration du méthotrexate à haute dose se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Le dosage du méthotrexate sanguin peut être utile pour conduire cette thérapeutique.
  - Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : le méthotrexate est principalement utilisé au cours du traitement de consolidation et de prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central, à la dose de 3 g/m²/jour, pouvant aller jusqu'à 8 g/m².
  - Ostéosarcome : administration en préopératoire de cures hebdomadaires en perfusion de 8 à 12 g/m². En cas de bonne réponse, il est pratiqué 6 cycles en postopératoire.
  - Lymphome malin non hodgkinien : le méthotrexate est principalement utilisé à forte dose de 1 à 3 g/m².

Voie intrarachidienne :
Prévention et traitement des localisations méningées : habituellement 10 mg/m², sans dépasser 15 mg au total. Solution injectable à 5 mg/2 ml : ne pas administrer plus d'une ampoule (2 mL).
Voie intra-artérielle :
Elle est réservée à certaines variétés de tumeurs, notamment en fonction de leur localisation anatomique. Dose usuelle : 25 à 50 mg par 24 heures, en dilution dans 1000 à 1500 ml de solution glucosée isotonique.
Rhumatologie :
Voie intramusculaire ou sous-cutanée :
- Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte :
  La posologie recommandée varie de 7,5 à 25 mg par semaine. L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/semaine durant 4 à 6 semaines.
  En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 25 mg/semaine.
- Arthrite idiopathique juvénile :
  La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m²/semaine. Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m²/semaine.

Dermatologie :
Voie intramusculaire ou sous-cutanée :
- Posologie destinée aux patients atteints de psoriasis vulgaire ou de rhumatisme psoriasique :
  Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le traitement pour détecter d'éventuelles réactions indésirables idiosyncrasiques. La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate, à administrer une fois par semaine par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La posologie doit être augmentée progressivement, mais ne devra généralement pas dépasser 25 mg de méthotrexate par semaine. La réponse au traitement peut généralement être attendue après 2 à 6 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

MODE D'ADMINISTRATION :
En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

MODALITÉS DE MANIPULATION :
La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement, et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.
Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 nº 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Maladie rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteinte hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec : vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) ou anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g/jour) lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, phénylbutazone.
- Allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients.
- Les préparations et diluants du méthotrexate contenant des conservateurs ne doivent pas être utilisés pour un traitement par voie intrathécale ou à forte dose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Oncologie :
- Ne pas administrer d'acide folinique ou folique de façon concomitante.
- Toute toxicité sévère après administration de méthotrexate, notamment en coprescription avec le cisplatine, doit conduire à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament lors des cures suivantes.
- Comme les autres cytotoxiques, le méthotrexate peut induire un « syndrome de lyse tumorale » chez les patients présentant des tumeurs à croissance rapide. Des mesures thérapeutiques appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.
- Le méthotrexate administré conjointement à une radiothérapie peut accroître le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.
- Le méthotrexate s'élimine lentement du troisième secteur (épanchements pleuraux, ascites), ce qui entraîne un allongement de la demi-vie terminale et un risque de toxicité systémique augmenté. Chez les patients présentant un troisième secteur important, il est préférable d'évacuer le liquide avant le traitement et de surveiller plus étroitement les taux plasmatiques de méthotrexate.

Dermatologie et rhumatologie :
- Le méthotrexate utilisé de manière prolongée et à faible dose peut être responsable de toxicité hépatique chronique à type de fibrose ou de cirrhose. Lors de l'utilisation du méthotrexate à haute dose, une augmentation brutale des enzymes hépatiques peut survenir, généralement transitoire et asymptomatique, sans conséquence à long terme, ni facteur de gravité.
- Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise au traitement. Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate peut survenir de façon aiguë tout au long du traitement et même à faibles doses. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées (radiographie pulmonaire au minimum), pouvant conduire à l'arrêt du traitement si nécessaire.
- Avant la mise en route d'un traitement par méthotrexate, il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax, afin d'exclure une pathologie évolutive et de rechercher une infection latente ou une séquelle de tuberculose.
- De par ses propriétés immunosuppressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à Pneumocystis carinii. Il importe, avant sa mise en route, d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.
- Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une diarrhée ou d'une stomatite ulcérative impose l'arrêt du traitement.
- Lorsque cela est possible, les sites où il y a des plaques de psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Ce médicament est tératogène.

- Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant toute administration de méthotrexate. Le méthotrexate entraîne une embryotoxicité, des avortements et des anomalies fœtales chez l'être humain. Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration, avec pour risque une réduction de la fertilité. Ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement. Les hommes et les femmes doivent adopter un moyen efficace de contraception au cours du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes. Les risques d'effets sur la reproduction doivent faire l'objet de discussions avec les patientes en âge de procréer, et leurs partenaires doivent recevoir des conseils appropriés (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Une surveillance régulière des patients sous méthotrexate est nécessaire. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration. Les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté. La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récidive de la toxicité. En cas de toxicité au cours d'une cure, les doses d'acide folinique doivent être augmentées et l'hyperhydratation alcaline intensifiée.
- L'association de méthotrexate intrathécal à du méthotrexate par voie systémique à fortes doses augmente la durée d'exposition systémique, la concentration intrathécale et la toxicité neurologique. La dose maximale à ne pas dépasser par voie intrathécale est de 15 mg (cf Posologie/Mode d'administration).
- Dans les indications d'oncologie, il est indispensable, avant chaque administration de méthotrexate, de vérifier la numération de la formule sanguine et le taux de plaquettes, ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de pratiquer des dosages plasmatiques du méthotrexate afin d'en ajuster la posologie et le rythme d'administration. Ces modalités thérapeutiques sont réservées aux services hospitaliers.
- En cas d'aplasie médullaire, la dose sera adaptée selon que la cause est une toxicité ou un envahissement tumoral.
- L'administration codifiée d'acide folinique est conseillée 6 à 24 heures après l'administration du méthotrexate à doses moyennes et hautes pour réduire les effets toxiques.
- L'administration de doses intermédiaires de méthotrexate (> 100 mg/m^2 et < à 1 g/m^2) nécessite au minimum une hydratation alcaline orale. L'adjonction d'acide folinique 6 à 24 heures après le méthotrexate est conseillée pour réduire les effets toxiques.
- L'administration de hautes doses de méthotrexate (à partir de 1 g/m^2 et au-delà) se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Dans ces conditions, le dosage plasmatique du méthotrexate est nécessaire.
- Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément. Dans le cas contraire, un traitement cytotoxique approprié doit être institué.
- Surveillance clinique et biologique en oncologie :
  Des radiodermites et des coups de soleil peuvent être réactivés par la prise de méthotrexate. Un suivi régulier des patients traités par méthotrexate doit être réalisé afin de détecter rapidement des effets indésirables.
  Avant le début du traitement, une numération formule sanguine avec numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, une évaluation de la fonction rénale (estimation de la clairance de la créatinine) et une radiographie de thorax doivent être effectués.
  Afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, une hydratation adéquate et une alcalinisation des urines sont recommandées. La clairance de la créatinine doit être évaluée avant et pendant le traitement. Des dosages plasmatiques de méthotrexate doivent être réalisés à intervalles réguliers.
- Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthrite idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :
  - de l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, puis trimestrielle ;
  - de l'état rénal (urée, créatininémie), de l'état hépatique (transaminases, albumine, bilirubine, phosphatases alcalines et gamma-GT) : surveillance mensuelle pendant les 3 premiers mois puis trimestrielle (cf ci-dessous « Toxicité hépatique »).
- Toxicité gastro-intestinale :
  En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à guérison.
- Toxicité hématologique :
  Lors du traitement de pathologies néoplasiques, le méthotrexate doit être poursuivi seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque d'aplasie médullaire sévère.
- Toxicité hépatique :
  Il convient d'accorder une attention particulière à l'apparition d'une toxicité hépatique (fibrose, cirrhose) après une administration prolongée de méthotrexate. Le traitement ne peut pas être instauré ou doit être arrêté en cas de présence ou d'apparition d'une quelconque anomalie de la fonction hépatique. Ces anomalies doivent se corriger en deux semaines avant que le médecin puisse décider de reprendre ou non le traitement. Aucun argument ne plaide en faveur de la réalisation d'une biopsie hépatique pour suivre la toxicité hépatique (fibrose, cirrhose) après une administration prolongée de méthotrexate dans les indications rhumatologiques. En ce qui concerne les patients atteints de psoriasis, l'intérêt d'une biopsie hépatique avant et au cours du traitement doit être évalué conformément aux connaissances scientifiques les plus récentes. L'évaluation doit distinguer les patients ne comptant pas de facteurs de risque de ceux qui en présentent, tels qu'antécédents de consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents de maladie hépatique, antécédents familiaux de maladie hépatique héréditaire, diabète sucré, obésité et antécédents d'exposition importante à des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques.
  Contrôle de la concentration sérique des enzymes hépatiques : des augmentations temporaires du taux des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été signalées chez des patients à une fréquence de 13 à 20 %. En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il faut envisager une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement.
  Après administration de fortes doses de méthotrexate, une augmentation brutale des enzymes hépatiques a été observée. Celle-ci est généralement transitoire et ne préjuge pas d'une atteinte hépatique ultérieure.
  Du fait de ses effets potentiellement toxiques sur le foie, l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques ne peut être entreprise au cours d'un traitement par méthotrexate que si elle est absolument nécessaire, et la consommation d'alcool doit être évitée ou fortement réduite (cf Interactions). Un suivi plus étroit des enzymes hépatiques doit être effectué pour les patients qui prennent simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (par exemple léflunomide). Il en est de même en cas d'administration concomitante de médicaments hématotoxiques (par exemple léflunomide).
- États infectieux et immunologiques :
  Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours chez les patients présentant des syndromes d'immunodéficience avérés ou révélés par des tests biologiques.
- Vaccination :
  La vaccination par des vaccins vivants est généralement déconseillée. Des cas de dissémination après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés. Chez des enfants traités pour une leucémie lymphoblastique aiguë, la réponse vaccinale peut être variable.
- Toxicité neurologique :
  Après administration intraveineuse de méthotrexate à haute dose, une neurotoxicité peut être observée, sous deux formes : une leucoencéphalopathie chronique (parésie, démence) et un syndrome neurologique aigu transitoire (parésie, aphasie, trouble du comportement, convulsion). La toxicité neurologique peut se manifester de manière aiguë, précocement après le traitement ou à long terme, sous la forme d'une détérioration neurologique et cognitive. Des troubles de la vision peuvent être associés. Dans certains cas, une radiothérapie crânienne était associée au méthotrexate. Les symptômes ne régressent pas obligatoirement après l'arrêt du traitement.
  L'administration intrathécale de méthotrexate peut être à l'origine d'une toxicité neurologique se présentant sous la forme de trois tableaux cliniques : une arachnoïdite chimique aiguë (céphalées, douleurs dorsales, raideur de la nuque, fièvre, vomissements), une myélopathie subaiguë (paraparésie/paraplégie), et une leucoencéphalopathie chronique (confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, crises convulsives, coma). Les signes de neurotoxicité doivent être surveillés après administration intrathécale de méthotrexate. Cette toxicité du système nerveux central peut être progressive, voire fatale. L'utilisation combinée de radiothérapie crânienne et de méthotrexate intrathécal augmente le risque de survenue de leucoencéphalopathie.
- Toxicité pulmonaire :
  Des signes pulmonaires tels qu'une toux, pouvant être sèche, de la fièvre, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax, ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse et faire l'objet d'une interruption du traitement et d'investigations appropriées. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une infection (incluant les pneumonies) doit être éliminée.
- Toxicité cutanée :
  Des réactions cutanées sévères parfois fatales ont été rapportées dans les jours qui suivent l'administration orale, intramusculaire, intraveineuse, intrathécale ou sous-cutanée.
- Utilisation en gériatrie :
  Chez les personnes âgées, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions communes à tous les cytotoxiques :
- Anticoagulants oraux (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tioclomarol, warfarine) : en raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile (vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytostatique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions spécifiques au méthotrexate :

Contre-indiquées :
- Probénécide : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide).
- Triméthoprime : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).
- Acide acétylsalicylique, utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou inflammatoires pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (par diminution de sa clairance rénale).
- Phénylbutazone, quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

Déconseillées :
- Kétoprofène : avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Autres AINS : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg par semaine.
- Pénicillines : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.
- Ciprofloxacine : augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.
- Acitrétine : risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate ; si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons, avec le méthotrexate aux doses supérieures à 20 mg par semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Sulfamides antibactériens : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations de méthotrexate. Adaptation posologique, si nécessaire, pendant l'association et après son arrêt.
- Acide acétylsalicylique :
  - pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires (de 50 mg à 375 mg par jour) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
  - pour des doses de méthotrexate inférieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Autres AINS : méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures à 20 mg par semaine) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Ciclosporine : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie (diminution réciproque des clairances des deux médicaments). Dosage des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique, si nécessaire, pendant l'association et après son arrêt.
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons, avec le méthotrexate aux doses inférieures à 20 mg par semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.
- Autres médicaments néphrotoxiques, avec le méthotrexate à fortes doses : l'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène.

En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits.

Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse. Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité. Une contraception fiable doit être instaurée et maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Étant donné que le méthotrexate est excrété dans le lait maternel dans des concentrations présentant des risques pour l'enfant, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant l'administration du médicament.

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets mentionnés dans la rubrique Effets indésirables, tels que somnolence et fatigue, peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence et la sévérité des effets indésirables aigus sont généralement liées à la dose et à la fréquence d'administration.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, figurent des stomatites ulcéreuses, des leucopénies, des nausées et des douleurs abdominales. Des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de

la fièvre, des étourdissements et une diminution de la résistance aux infections sont d'autres effets indésirables fréquemment signalés.

Les autres effets ou événements indésirables rapportés avec le méthotrexate sont listés ci-après par système organe.

La fréquence est définie comme : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % et < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 % et < 1 %), rare (⩾ 0,01 % et < 0,1 %), et très rare (< 0,01 %).

Néoplasies :
- Peu fréquent : lymphome pouvant être réversible à l'arrêt du traitement.
- Très rare : syndrome de lyse tumorale.

Système sanguin et lymphatique :
- Peu fréquent : anémie, inhibition de l'hématopoïèse, thrombocytopénie.
- Très rare : aplasie médullaire.
- Fréquence indéterminée : adénopathies et syndromes lymphoprolifératifs (parfois réversibles), pancytopénie, neutropénie.

Troubles du système immunitaire :
- Très rare : réactions anaphylactoïdes.

Troubles psychiatriques :
- Rare : troubles de l'humeur, troubles cognitifs transitoires.

Troubles du système nerveux :
- Peu fréquent : convulsions, encéphalopathie/leucoencéphalopathie, céphalées, hémiparésie.
- Rare : somnolence, parésie, troubles de la parole et du langage, incluant dysarthrie et aphasie.

Troubles oculaires :
- Rare : vision floue, troubles de la vision, généralement associés à des signes de neurotoxicité.
- Très rare : conjonctivite, perte de la vue transitoire.

Troubles cardiaques :
- Rare : hypotension.
- Très rare : épanchement péricardique, péricardite.

Troubles vasculaires :
- Rare : événements thromboemboliques (incluant thrombophlébite, thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rétinienne).
- Très rare : vascularite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Peu fréquent : pneumopathies interstitielles parfois fatales.
- Très rare : bronchopneumopathie chronique obstructive.

Troubles gastro-intestinaux :
- Peu fréquent : anorexie, diarrhée, stomatite, vomissements.
- Rare : entérite, ulcération et saignements gastro-intestinaux, gingivite, méléna.
- Très rare : hématémèse.

Troubles hépatobiliaires :
- Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.
- Rare : hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Peu fréquent : alopécie, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
- Rare : acné, ecchymoses, érythème polymorphe, rash érythémateux, nodulose, photosensibilité, modification de la pigmentation, prurit, ulcération cutanée, urticaire, érythème acral.
- Très rare : furonculose, télangiectasies.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :
- Rare : arthralgie/myalgie, ostéoporose, fracture de fatigue.

Troubles rénaux et urinaires :
- Peu fréquent : néphropathie sévère, insuffisance rénale.
- Rare : dysurie.
- Très rare : urémie, cystite, hématurie.

Troubles des organes de la reproduction et des seins :
- Rare : troubles menstruels.
- Très rare : diminution de l'ovogenèse/spermatogenèse, impuissance, stérilité, perte de la libido, oligospermie transitoire, pertes vaginales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Depuis sa commercialisation, des surdosages au méthotrexate (volontaires ou non) ont été rapportés après administration parentérale ou intrathécale.

Symptômes du surdosage :
Après surdosage par administration intrathécale, le patient peut rester asymptomatique ou non. En cas de symptômes, les plus fréquemment observés sont neurologiques avec des céphalées, nausées, et vomissements, crises épileptiques ou convulsions, et encéphalopathie toxique aiguë. Des décès ont été également rapportés.

Traitement du surdosage :
La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration de folinate de calcium, le plus tôt possible. En effet, l'efficacité du folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir > 7.

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

Un surdosage accidentel par voie intrathécale peut nécessiter des soins intensifs, comprenant l'administration de doses élevées de folinate de calcium par voie générale, une diurèse alcaline, de rapides drainages du liquide céphalorachidien et une perfusion ventriculolimbique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique: Antinéoplasique (code ATC : L01BA01) ; antimétabolites, analogues de l'acide folique (L : antinéoplasique et immunomodulateur).

Antinéoplasique cytostatique du groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse d'ADN.

Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse d'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Quand il est administré en IV, IM, SC, le pic sérique est atteint en 30 minutes.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %.

Une certaine quantité pénètre dans les cellules : cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif.

Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur, l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.

Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.

Lors de l'utilisation du méthotrexate à hautes doses, il a été mis en évidence un métabolite circulant du méthotrexate, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de doses faibles de méthotrexate, de l'ordre de 20 à 50 mg/m^2. Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique ; cependant, il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de méthotrexate. L'autre métabolite est l'acide 2,4 diamino-10-méthylptéroïque ou DAMPA.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hématoméningée.

L'élimination est principalement rénale.

Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 et 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures, 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.

Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de méthotrexate, même après une seule administration.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pouvoir mutagène :
Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir une balance bénéfice/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

Cancérogenèse :
On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérigène de certains antimétabolites, qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogenèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions.

Pouvoir tératogène :
Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez les femmes en âge de procréer.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant dilution :
Durée de conservation solution injectable à 5 mg/2 ml : 2 ans.
Durée de conservation solution injectable à 25 mg/1ml : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.
Après dilution : A utiliser extemporanément.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931501251 (1972/99, RCP rév 06.04.17) 5 mg/2 ml.
3400931602187 (1973/99, RCP rév 06.04.17) 25 mg/1 ml.

Prix : 2,50 € (solution injectable à 5 mg/2 ml).
7,94 € (solution injectable à 25 mg/1 ml).

Remb séc Soc à 100 %. Collect.

Laboratoire BIODIM
84, rue de Grenelle. 75007 Paris
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com

METHYL-GAG voie parentérale

mitoguazone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

METOJECT ® seringues

méthotrexate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide, jaune foncé) : Seringue préremplie de 7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,2 ml ; 15 mg/0,3 ml ; 20 mg/0,4 ml ou 25 mg/0,5 ml, avec aiguille d'injection SC fixée + tampon alcoolisé, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Méthotrexate (DCI) disodique* exprimé en méthotrexate	7,5 mg/0,15 ml
ou	10 mg/0,2 ml
ou	15 mg/0,3 ml
ou	20 mg/0,4 ml
ou	25 mg/0,5 ml

Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau ppi.
1 ml de solution contient 50 mg de méthotrexate.
* Formé *in situ* lors de la fabrication du produit fini.

DC INDICATIONS

Metoject est indiqué dans le traitement :
- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active de l'adulte ;
- des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non-réponse aux traitements conventionnels, et du rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Metoject ne peut être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Metoject s'injecte une fois par semaine.

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde :
La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, à administrer par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la posologie initiale peut être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

Patient atteint de psoriasis vulgaire ou de rhumatisme psoriasique :
Il est recommandé d'administrer une quantité test de 5 à 10 mg par voie parentérale, une semaine avant le traitement, pour détecter d'éventuelles réactions indésirables idiosyncrasiques. La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate à administrer, une fois par semaine, par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. La posologie doit être augmentée progressivement, mais ne devra généralement pas dépasser 25 mg de méthotrexate par semaine. La réponse au traitement peut généralement être attendue après 2 à 6 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

Insuffisance rénale :
Metoject doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	
> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	Metoject ne doit pas être utilisé

Insuffisance hépatique :
Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de précaution, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté antérieurement une maladie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool. Si la bilirubine est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), le méthotrexate est contre-indiqué.

Patient âgé :
Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés, du fait de l'altération des fonctions hépatique et rénale et de la diminution des réserves d'acide folique, liées au vieillissement.

Enfant de moins de 16 ans atteint d'une forme polyarticulaire d'arthrite idiopathique juvénile :
La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/m^2 de surface corporelle par semaine. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie hebdomadaire peut être portée jusqu'à 20 mg/m^2 de surface corporelle par semaine. Du fait des données limitées concernant l'injection sous-cutanée et intraveineuse chez les enfants, l'utilisation dans l'arthrite idiopathique juvénile est limitée à l'injection intramusculaire.

Durée et mode d'administration :
Metoject solution injectable peut être administré par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée.
La durée globale du traitement sera déterminée par le médecin.

Remarque :
En cas de passage d'une administration orale à la voie parentérale, une réduction de la posologie peut être requise du fait de la variabilité de la biodisponibilité du méthotrexate après administration orale.
Une supplémentation en acide folique peut être envisagée selon les recommandations thérapeutiques actuelles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Metoject est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Alcoolisme.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min ; cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante.
- Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH.
- Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée.
- Grossesse, allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être clairement informés que la thérapie doit être administrée une fois par semaine et non tous les jours.

Les patients soumis au traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin de détecter et d'évaluer les éventuels effets toxiques ou réactions indésirables dans un délai minimum. Le méthotrexate ne doit donc être administré que par ou sous la surveillance de médecins dont les connaissances et l'expérience incluent l'utilisation des traitements antimétaboliques. Étant donné le risque de réactions toxiques sévères, voire fatales, le patient doit être parfaitement informé par le médecin des risques qu'il encourt et des mesures de sécurité recommandées.

Examens et mesures de sécurité recommandés :
Avant d'instaurer ou de réinstituer un traitement par méthotrexate après une période de repos :
Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et le nombre de plaquettes, enzymes hépatiques, bilirubine, albumine sérique, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, exclure une tuberculose et une hépatite.

Au cours du traitement (au moins une fois par mois au cours des six premiers mois, puis tous les trois mois) :
Une augmentation de la fréquence du suivi doit également être envisagée en cas d'augmentation de la posologie.
- Examen de la bouche et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses.
- Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et de plaquettes. La suppression hématopoïétique que provoque le méthotrexate peut survenir soudainement et lors de l'utilisation de posologies habituellement sûres. Toute chute importante du nombre de globules blancs ou de plaquettes impose le retrait immédiat du médicament et un traitement symptomatique adéquat. Il faut conseiller aux patients de signaler tous les signes et symptômes évocateurs d'une infection. Les patients

soumis à une administration simultanée de médicaments hématotoxiques (par exemple léflunomide) doivent être suivis étroitement sur le plan de la numération de globules blancs et de plaquettes.
- Tests de la fonction hépatique : il convient d'accorder une attention particulière à l'apparition d'une toxicité hépatique. Le traitement ne peut pas être instauré ou doit être arrêté en cas de présence ou d'apparition d'une quelconque anomalie des tests de la fonction hépatique ou de la biopsie hépatique. Ces anomalies doivent se corriger en deux semaines avant que le médecin puisse décider de reprendre ou non le traitement. Aucun argument ne plaide en faveur de la réalisation d'une biopsie hépatique pour suivre la toxicité hépatique dans les indications rhumatologiques. En ce qui concerne les patients atteints de psoriasis, l'intérêt d'une biopsie hépatique avant et au cours du traitement doit être évalué conformément aux connaissances scientifiques les plus récentes. L'évaluation doit distinguer les patients ne comptant pas de facteurs de risque de ceux qui en présentent, tels que antécédents de consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents de maladie hépatique, antécédents familiaux de maladie hépatique héréditaire, diabète sucré, obésité et antécédents d'exposition importante à des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques.
  Contrôle de la concentration sérique des enzymes hépatiques : des augmentations temporaires du taux des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été signalées chez des patients à une fréquence de 13 à 20 %. En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il faut envisager une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement.
  Du fait de ses effets potentiellement toxiques sur le foie, l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques ne peut être entreprise au cours d'un traitement par méthotrexate que si elle est absolument nécessaire, et la consommation d'alcool doit être évitée ou fortement réduite (cf Interactions). Un suivi plus étroit des enzymes hépatiques doit être effectué pour les patients qui prennent simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (par exemple léflunomide). Il en est de même en cas d'administration concomitante de médicaments hématotoxiques (par exemple léflunomide).
- La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires.
  Étant donné que le méthotrexate s'élimine principalement par voie rénale, une élévation des concentrations sériques peut être attendue en cas d'insuffisance rénale, ceci pouvant entraîner des effets indésirables sévères.
  Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez le sujet âgé), la surveillance doit être plus fréquente. Ceci particulièrement lors de l'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, entraînent des altérations rénales (par exemple les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou sont susceptibles d'altérer l'hématopoïèse. La déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.
- Évaluation du système respiratoire : il convient de rechercher attentivement d'éventuels symptômes d'altération de la fonction pulmonaire et de tester celle-ci si nécessaire. Toute affection pulmonaire exige un diagnostic rapide et l'arrêt du méthotrexate. L'apparition de symptômes pulmonaires (particulièrement une toux sèche et non productive) ou d'une pneumonie non spécifique au cours d'un traitement par méthotrexate peut révéler la présence d'une lésion potentiellement dangereuse et exige l'interruption du traitement et une investigation approfondie. Bien que le tableau clinique puisse être variable, la maladie pulmonaire induite par le méthotrexate se manifeste par de la fièvre, de la toux, une dyspnée, une hypoxémie et la présence d'un infiltrat à la radiographie thoracique ; il faut exclure une infection. Cette lésion peut survenir à tous les dosages.
- Du fait de ses effets sur le système immunitaire, le méthotrexate peut entraver la réponse aux vaccinations et affecter les résultats des tests immunologiques. Une attention particulière est également requise en présence des infections chroniques non évolutives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C), car il faut en craindre une éventuelle activation. Il convient d'éviter toute vaccination concomitante à l'aide de vaccins vivants.

Des lymphomes malins peuvent apparaître chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate, auquel cas le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome exige l'instauration d'une thérapie cytotoxique.

Il convient de confirmer l'absence de grossesse avant toute administration de Metoject. Le méthotrexate entraîne une embryotoxicité, des avortements et des anomalies fœtales chez l'être humain. Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'oogenèse pendant sa période d'administration, avec pour risque une réduction de la fertilité. Ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement. Les hommes et les femmes doivent adopter un moyen efficace de contraception au cours du traitement et pendant au moins les six mois suivants. Les risques d'effets sur la reproduction doivent faire l'objet de discussions avec les patientes en âge de procréer, et leurs partenaires doivent recevoir des conseils appropriés (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions spécifiques au méthotrexate :

Médicaments néphrotoxiques : l'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

Contre-indiquées :
- Probénécide : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide).
- Triméthoprime : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).
- Acide acétylsalicylique, utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (par diminution de sa clairance rénale).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone, quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

Déconseillées :
- Acitrétine : risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
  - Avec le kétoprofène et le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
  - Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine.

  Risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate).
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons, avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination (pour des doses inférieures à 20 mg par semaine, association à prendre en compte).
- Ciprofloxacine : augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.
- Pénicillines : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Sulfamides antibactériens : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
- Acide acétylsalicylique :
  - Pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
  - Pour des doses de méthotrexate inférieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Autres AINS (méthotrexate utilisé à faibles doses : inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Ciclosporine : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie (diminution réciproque des clairances des deux médicaments). Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons, avec le méthotrexate à des doses inférieures à 20 mg par semaine.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile (vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, une interaction est possible avec les AVK et la chimiothérapie. Effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Metoject est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Dans les études effectuées chez l'animal, le méthotrexate a montré une toxicité sur la reproduction, particulièrement au cours du premier trimestre (cf Sécurité préclinique). Le méthotrexate s'est révélé tératogène chez l'être humain ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été notifiés. L'exposition d'un nombre limité de femmes enceintes (42) a entraîné une augmentation de l'incidence (1 : 14) des malformations (crâniennes, cardiovasculaires et des extrémités). Des grossesses normales ont été signalées lorsque le méthotrexate a été arrêté avant la conception. La grossesse au cours d'une thérapie par méthotrexate est par conséquent formellement contre-indiquée. En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement, une information médicale sur les risques d'effets indésirables du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Il est donc indispensable que les patients d'âge sexuel mature (femmes et hommes) respectent une contraception efficace pendant le traitement par Metoject, puis pendant au moins 6 mois après arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Étant donné que le méthotrexate est excrété dans le lait maternel dans des concentrations présentant des risques pour l'enfant, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant l'administration du médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir au cours du traitement. Metoject exerce une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus caractéristiques consistent en une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux.

Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000), et très rare (< 1/10 000).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit.
- Fréquent : ulcères oraux, diarrhées.
- Peu fréquent : pharyngite, entérite, vomissements.
- Rare : ulcères gastro-intestinaux.
- Très rare : hématémèse, saignements abondants.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : exanthème, érythème, prurit.
- Peu fréquent : photosensibilisation, chute de cheveux, augmentation des nodosités rhumatismales, zona, vasculite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.
- Rare : accentuation de la pigmentation.
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécroépidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell), accentuation de la pigmentation des ongles, panaris aigu.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : réactions allergiques, choc anaphylactique, vasculite allergique, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, problèmes de cicatrisation, épanchement pleural, épanchement péricardique, tamponnade péricardique, hypogammaglobulinémie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, fatigue, somnolence.
- Peu fréquent : étourdissements, confusion, dépression.
- Très rare : troubles de la vision, douleurs, asthénie musculaire ou paresthésies des extrémités, altération du sens du goût (goût métallique), convulsions, méningisme, paralysie.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : élévation des transaminases.
- Peu fréquent : cirrhose, fibrose et dégénérescence graisseuse du foie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : alvéolite/pneumonie interstitielle. Les symptômes indiquant une lésion pulmonaire potentiellement sévère (pneumonie interstitielle) sont : une toux sèche et non productive, un essoufflement et de la fièvre.
- Rare : fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii,* essoufflement et asthme bronchique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie, anémie, thrombopénie.
- Peu fréquent : pancytopénie.
- Très rare : agranulocytose, accès sévères de dépression médullaire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : inflammation et ulcération de la vessie, insuffisance rénale, troubles de la miction.
- Rare : insuffisance rénale, oligurie, anurie, troubles électrolytiques.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : inflammation et ulcération du vagin.
- Très rare : perte de libido, impuissance, oligospermie, dérèglement des menstruations, pertes vaginales.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : arthralgies, myalgies, ostéoporose.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Très rare : des cas isolés de lymphome ont été notifiés, lesquels ont régressé dans un certain nombre de cas à l'arrêt du traitement par méthotrexate. Une étude récente n'a pas pu établir si le traitement par méthotrexate augmentait l'incidence des lymphomes.

Le tableau et le degré de gravité des effets indésirables dépendent des doses utilisées et de la fréquence d'administration. Toutefois, étant donné que des effets indésirables sévères peuvent déjà survenir à faibles doses, il est indispensable que les patients soient suivis régulièrement et fréquemment par un médecin.

Lorsque le méthotrexate est injecté par voie intramusculaire, des effets indésirables locaux (sensation de cuisson) ou une lésion (formation d'abcès stérile, destruction du tissu graisseux) peuvent survenir au point d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :

La toxicité du méthotrexate affecte principalement le système hématopoïétique.

Mesures thérapeutiques à appliquer en cas de surdosage :

Le folinate de calcium est l'antidote spécifique à utiliser pour neutraliser les effets toxiques indésirables du méthotrexate.

En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose de méthotrexate responsable doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure, et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que les taux sériques de méthotrexate descendent en dessous de 10^{-7} mol/l.

En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation urinaire peuvent être nécessaires pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne se sont avérées capables d'améliorer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été notifiée en cas d'hémodialyse immédiate et intermittente à l'aide d'un dialyseur à flux élevé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'acide folique ; autres immunosuppresseurs (code ATC : L01BA01).

Médicament antirhumatismal destiné au traitement des maladies inflammatoires rhumatismales chroniques et des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique.

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui appartient à la classe des agents cytotoxiques connus sous le nom d'antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe donc la synthèse de l'ADN. Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite chronique est due à un effet anti-inflammatoire ou immunodépresseur. On ignore également à quel point une augmentation (sous l'effet du méthotrexate) de la concentration extracellulaire en adénosine des sites enflammés contribue à ces effets.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines sériques. Au moment de la distribution dans les tissus de l'organisme, des concentrations élevées du médicament sous la forme de polyglutamates sont observées, en particulier dans le foie, les reins et la rate, et peuvent

persister pendant des semaines ou des mois. Quand il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimes. La demi-vie terminale est de 6 à 7 heures en moyenne, mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut être allongée jusqu'à 4 fois sa valeur normale chez les patients qui possèdent un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite).
Environ 10 % de la dose de méthotrexate administrée est métabolisée dans le foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.
L'excrétion s'opère principalement sous forme inchangée et principalement par le rein, par filtration glomérulaire et sécrétion active dans le tubule proximal.
Environ 5 à 20 % du méthotrexate et 1 à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par voie biliaire. Il existe un important cycle entérohépatique.
En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est fortement retardée. L'altération de l'élimination sous l'effet d'une insuffisance hépatique n'est pas connue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études menées chez l'animal montrent que le méthotrexate diminue la fertilité et qu'il est embryo- et fœtotoxique, ainsi que tératogène. Le méthotrexate est mutagène *in vivo* et *in vitro*. Les études de carcinogénicité menées sur des rongeurs ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des tumeurs.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le mode d'utilisation et d'élimination doit être semblable à celui des autres préparations cytotoxiques et respecter les règlements locaux. Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer Metoject.
Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, la région touchée doit être immédiatement et abondamment rincée à l'eau.
Réservé à un usage unique.
Toute quantité de solution non utilisée doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400926888688 (2013, RCP rév 29.02.16) 7,5 mg/0,15 ml.
3400926889050 (2013, RCP rév 29.02.16) 10 mg/0,2 ml.
3400926774974 (2012, RCP rév 29.02.16) 15 mg/0,3 ml.
3400926889401 (2013, RCP rév 29.02.16) 20 mg/0,4 ml.
3400926889920 (2013, RCP rév 29.02.16) 25 mg/0,5 ml.
Prix : 16,37 € (seringue de 7,5 mg/0,15 ml).
17,56 € (seringue de 10 mg/0,2 ml).
20,29 € (seringue de 15 mg/0,3 ml).
22,65 € (seringue de 20 mg/0,4 ml).
26,49 € (seringue de 25 mg/0,5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : MEDAC, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Allemagne.

MEDAC SAS
23, rue Pierre-Gilles-de-Gennes. 69007 Lyon
Tél Info médic : 04 37 66 14 70
Fax : 04 37 66 28 78
Site web : www.medac.fr

METOJECT ® stylos

méthotrexate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide, brun-jaune) : à 7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5 mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml, 27,5 mg/0,55 ml ou 30 mg/0,60 ml : stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée + tampon imbibé d'alcool, permettant une auto-administration du produit, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Méthotrexate * (DCI)		7,5 mg/0,15 ml
	ou	10 mg/0,20 ml
	ou	12,5 mg/0,25 ml
	ou	15 mg/0,30 ml
	ou	17,5 mg/0,35 ml
	ou	20 mg/0,40 ml
	ou	22,5 mg/0,45 ml
	ou	25 mg/0,50 ml
	ou	27,5 mg/0,55 ml
	ou	30 mg/0,60 ml

Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau ppi.
Excipients à effet notoire : sodium.
* 1 ml de solution contient 50 mg de méthotrexate.

DC INDICATIONS

Metoject, solution injectable en stylo prérempli est indiqué dans le traitement :
- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte ;
- des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- des formes sévères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes, et des formes sévères de l'arthrite psoriasique chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Metoject, solution injectable en stylo prérempli ne doit être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. Une éducation thérapeutique du patient visant à l'informer de la technique d'injection particulière de ce produit est indispensable. Il convient de procéder à la première injection par Metoject, solution injectable en stylo prérempli sous contrôle médical. Metoject, solution injectable en stylo prérempli est injecté **une fois par semaine**.
Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration **hebdomadaire** de Metoject, solution injectable en stylo prérempli. Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'injection à respecter chaque semaine.
L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement par méthotrexate (cf Pharmacocinétique, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte :
La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose initiale pourra être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée après 4 à 8 semaines de traitement environ. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.
Traitement des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans :
La dose recommandée est de 10 à 15 mg/m^2 de surface corporelle (SC) **une fois par semaine**. Dans les cas réfractaires, la posologie hebdomadaire pourrait être augmentée jusqu'à 20 mg/m^2 de surface corporelle **une fois par semaine**. Toutefois, une surveillance plus fréquente serait alors recommandée.
Compte tenu des données limitées concernant l'administration intraveineuse chez l'enfant et l'adolescent, l'administration parentérale doit être limitée à la voie sous-cutanée.
Les patients atteints d'AJI doivent toujours être adressés à un rhumatologue spécialisé dans le traitement des patients pédiatriques.
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique :
Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le début du traitement pour détecter des effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée dans les 2 à 6 semaines environ suivant le début du traitement. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.
Dose hebdomadaire maximale :
La dose doit être augmentée selon les besoins, mais en général, elle ne doit pas excéder la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg.
Patients insuffisants rénaux :
Metoject, solution injectable en stylo prérempli doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	Ne pas utiliser Metoject, solution injectable en stylo prérempli

Cf Contre-indications.
Patients insuffisants hépatiques :
Le méthotrexate doit être administré avec une grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, en particulier d'origine éthylique. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients ayant un taux de bilirubine > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).
Pour la liste complète des contre-indications, cf Contre-indications.
Patients âgés :
Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique plus faibles chez ces patients.
Patients présentant un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite) :
La demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers, il peut être nécessaire de diminuer la posologie voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement (cf Pharmacocinétique, Mises en garde/Précautions d'emploi).
DURÉE DU TRAITEMENT ET MODE D'ADMINISTRATION :
Ce médicament est à usage unique exclusivement.
Metoject, solution injectable en stylo prérempli peut uniquement être administré par voie sous-cutanée.
La durée globale du traitement doit être déterminée par le médecin.
Des instructions concernant l'utilisation de Metoject, solution injectable en stylo prérempli sont disponibles dans la rubrique Modalités manipulation/élimination. Notons que l'intégralité du contenu doit être utilisée lors de chaque administration.
Remarque : en cas de passage de la voie orale à une administration parentérale, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du fait de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale.
Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

DC CONTRE-INDICATIONS

Metoject, solution injectable en stylo prérempli est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles sévères de la fonction hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Alcoolisme.
- Troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère.
- Infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience.
- Ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée.
- Grossesse, allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Administration concomitante de vaccins vivants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré **une fois par semaine** et non chaque jour.
Les patients sous traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée visant à détecter et évaluer le plus tôt possible d'éventuels signes de toxicité ou effets indésirables. Par conséquent, un traitement par méthotrexate doit uniquement être instauré et supervisé par un médecin connaissant bien les traitements par antimétabolites et ayant l'expérience de leur utilisation. Étant donné le risque de réactions toxiques sévères voire fatales, le patient doit être pleinement informé par le médecin des risques encourus et des mesures de sécurité recommandées.
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit chez cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
Examens et mesures de sécurité recommandés :
Avant l'instauration ou la réintroduction du traitement par le méthotrexate après une période de repos :
Numération formule sanguine et plaquettes (NFS), enzymes hépatiques, bilirubine, albuminémie, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, des examens doivent être pratiqués pour exclure la présence d'une tuberculose ou d'une hépatite.
Pendant le traitement (au moins une fois par mois pendant les six premiers mois, puis tous les trois mois) :
Une surveillance plus fréquente doit également être envisagée en cas d'augmentation de la posologie.
- Examen de la bouche et de la gorge visant à détecter des **modifications des muqueuses**.
- **Numération formule sanguine** comprenant la numération différentielle et de plaquettes. L'inhibition de l'hématopoïèse causée par le méthotrexate peut survenir subitement et à des doses habituellement sûres. Toute chute sévère du taux de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et la mise en place d'un traitement symptomatique approprié. Les patients doivent être incités à signaler tous les signes ou symptômes évocateurs d'une infection. La numération formule sanguine et les plaquettes doivent être surveillées étroitement chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments hématotoxiques (léflunomide par exemple).
- **Tests de la fonction hépatique :** il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique. Le traitement ne doit pas être instauré en cas d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou de la biopsie hépatique ou doit être interrompu si de telles anomalies se développent pendant le traitement. Ces anomalies doivent être corrigées dans les deux semaines ; le traitement pourra ensuite être repris à l'appréciation du médecin. Il n'existe pas d'arguments étayant l'utilisation des biopsies hépatiques pour surveiller l'hépatotoxicité dans les indications rhumatologiques.
  Dans le traitement du psoriasis, la nécessité d'une biopsie hépatique avant et pendant le traitement est controversée. D'autres études sont nécessaires afin d'établir si des dosages sériés des paramètres hépatiques ou du propeptide du collagène de type III sont suffisants pour détecter une hépatotoxicité. L'évaluation doit être effectuée au cas par cas, en distinguant les patients ayant ou non des facteurs de risque tels qu'antécédents d'alcoolisme, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents d'hépatopathie, antécédents familiaux de maladie hépatique héréditaire, diabète, obésité et antécédents d'exposition significative à des médicaments ou produits chimiques hépatotoxiques et administration de méthotrexate au long cours ou à des doses cumulées de 1,5 g ou plus.
  Contrôle des taux sériques d'enzymes hépatiques : des élévations transitoires des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été observées à une fréquence de 13 % à 20 %. En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager une réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.
  Étant donné les effets hépatotoxiques potentiels du méthotrexate, d'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être coadministrés qu'en cas de nécessité absolue et la consommation d'alcool doit être évitée ou fortement réduite (cf Interactions). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques s'impose chez les patients recevant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (léflunomide par exemple). Les mêmes précautions doivent être prises en cas de coadministration de médicaments hématotoxiques (léflunomide par exemple).
- La **fonction rénale** doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses d'urine (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
  Le méthotrexate étant éliminé essentiellement par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas de troubles de la fonction rénale. La surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont la fonction rénale peut être altérée (par exemple chez les sujets âgés). Cette précaution s'impose en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui provoquent une atteinte rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple) ou qui sont susceptibles de diminuer l'hématopoïèse. La déshydratation peut également majorer la toxicité du méthotrexate.
- Évaluation de l'**appareil respiratoire** : il convient de surveiller l'apparition des symptômes d'une insuffisance respiratoire et, si nécessaire, de pratiquer des tests de la fonction pulmonaire. Une affection pulmonaire doit être diagnostiquée rapidement et impose l'arrêt du méthotrexate. L'apparition de symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou d'une pneumopathie non spécifique pendant le traitement par le méthotrexate peut être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse et impose l'interruption du traitement et des investigations approfondies. Il existe un risque de pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une éosinophilie sanguine, et des cas fatals ont été rapportés. Bien que le tableau clinique soit variable, les symptômes typiques de la pneumopathie induite par le méthotrexate sont une fièvre, une toux, une dyspnée, une hypoxémie et la présence d'un infiltrat à la radiographie thoracique ; la présence d'une infection doit être exclue. Cette lésion peut survenir à tous les dosages.
- En raison de ses effets sur le **système immunitaire**, le méthotrexate peut diminuer la réponse aux vaccinations et modifier les résultats des tests immunologiques. Les patients présentant des infections chroniques inactives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C) doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison du risque d'activation de l'infection. L'administration de vaccins vivants est contre-indiquée pendant le traitement par le méthotrexate.

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant le méthotrexate à faible dose ; dans ce cas, le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome impose l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique.
De rares cas de pancytopénie mégaloblastique aiguë ont été rapportés lors de l'administration concomitante

d'antagonistes de l'acide folique tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole.
Les dermatites radio-induites et les érythèmes solaires peuvent réapparaître pendant le traitement par le méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'administration concomitante de méthotrexate pendant la PUVA-thérapie.
L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, ou, dans certains cas, d'arrêter le traitement par le méthotrexate. Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par le méthotrexate (cf Pharmacocinétique).
Des diarrhées et une stomatite ulcérative peuvent être des effets toxiques et imposent l'interruption du traitement en raison du risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale.
Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.
Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes sévères résistantes et invalidantes qui ne répondent pas suffisamment aux autres formes de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
L'absence de grossesse doit être confirmée avant l'administration de Metoject, solution injectable en stylo prérempli. Le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'être humain. Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration, ce qui peut entraîner une diminution de la fertilité. Ces effets semblent être réversibles à l'arrêt du traitement. Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les six mois suivants au moins. Les risques possibles d'effets sur la reproduction doivent être expliqués aux patients aptes à procréer et leurs partenaires doivent être conseillés de façon appropriée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Alcool, médicaments hépatotoxiques, médicaments hématotoxiques :
Le risque d'effets hépatotoxiques du méthotrexate est majoré en cas de consommation régulière d'alcool ou d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une surveillance particulière s'impose chez les patients recevant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (léflunomide par exemple). Les mêmes précautions doivent être prises en cas de coadministration de médicaments hématotoxiques (léflunomide, azathioprine, rétinoïdes, sulfasalazine par exemple). L'incidence de pancytopénie et l'hépatotoxicité peuvent être augmentées en cas d'association du léflunomide avec le méthotrexate.
Le risque d'hépatotoxicité est majoré en cas d'administration concomitante de méthotrexate et de rétinoïdes tels que l'acitrétine ou l'étrétinate.

Antibiotiques oraux :
Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.

Antibiotiques :
Les antibiotiques de type pénicillines, glycopeptides, sulfamides, ciprofloxacine et céfalotine peuvent dans certains cas diminuer la clairance du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques du méthotrexate et une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques :
Le méthotrexate se lie aux protéines plasmatiques et il peut être déplacé par les autres médicaments liés aux protéines tels que les salicylés, les hypoglycémiants, les diurétiques, les sulfamides, les diphénylhydantoïnes, les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide p-aminobenzoïque et les anti-inflammatoires acides, ce qui peut entraîner une toxicité accrue en cas d'administration concomitante.

Probénécide, acides organiques faibles, pyrazolés et anti-inflammatoires non stéroïdiens :
Le probénécide, les acides organiques faibles tels que les diurétiques de l'anse et les pyrazolés (phénylbutazone) peuvent diminuer l'élimination du méthotrexate et des concentrations sériques plus élevées sont susceptibles de majorer la toxicité hématologique. La toxicité peut également être augmentée en cas d'association de méthotrexate à faible dose et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylés.

Médicaments ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse :
Il convient de veiller au risque d'altération sévère de l'hématopoïèse en cas de traitement par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine).

Médicaments entraînant une carence en acide folique :
L'administration concomitante de produits qui induisent une carence en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut majorer la toxicité du méthotrexate. Une prudence particulière est donc recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

Produits contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique :
Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.

Autres antirhumatismaux :
En général, il n'est pas attendu d'augmentation des effets toxiques du méthotrexate lorsque Metoject, solution injectable en stylo prérempli est coadministré avec d'autres agents antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine).

Sulfasalazine :
Bien que l'association de méthotrexate et de sulfasalazine puisse potentialiser l'efficacité du méthotrexate et par conséquent augmenter les effets indésirables dus à l'inhibition de la synthèse d'acide folique par la sulfasalazine, ces effets indésirables n'ont été observés que dans de rares cas isolés au cours de plusieurs études.

Mercaptopurine :
Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de méthotrexate et de mercaptopurine.

Inhibiteurs de la pompe à protons :
L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : la coadministration de méthotrexate et d'oméprazole a retardé l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole a inhibé l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate et des myalgies et des tremblements ont été observés chez un sujet.

Théophylline :
Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline ; les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Boissons contenant de la caféine ou de la théophylline :
La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par le méthotrexate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement.
Chez les femmes en âge de procréer, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avec certitude par les moyens appropriés, par exemple un test de grossesse, avant l'instauration du traitement.

GROSSESSE :
Metoject, solution injectable en stylo prérempli est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le méthotrexate est tératogène chez l'homme ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés. L'utilisation du méthotrexate au cours d'un nombre limité de grossesses (42) a entraîné une incidence accrue (1/14) de malformations (crâniennes, cardiovasculaires et des extrémités). Des grossesses normales ont été décrites lorsque le méthotrexate est arrêté avant la conception. Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par le méthotrexate. En cas de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée et conseillée sur le risque d'effets indésirables du méthotrexate pour l'enfant. Par conséquent, les patients en âge de procréer (femmes et hommes) doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Metoject, solution injectable en stylo prérempli et pendant au moins 6 mois suivant son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions indésirables graves pour le nourrisson allaité, le méthotrexate est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications). L'allaitement doit par conséquent être interrompu avant et pendant le traitement.

FERTILITÉ :
Le méthotrexate pouvant être génotoxique, il est recommandé que toutes les femmes qui envisagent une grossesse consultent un centre de conseil génétique, avant l'instauration du traitement si possible, et les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant de débuter le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement. Metoject, solution injectable en stylo prérempli peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus significatifs sont une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux.
Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Très rare : des cas isolés de lymphomes, ayant régressé dans un certain nombre de cas après l'arrêt du traitement par le méthotrexate, ont été rapportés. Une étude récente n'a pas permis d'établir si le traitement par le méthotrexate augmentait l'incidence de lymphomes.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie, anémie, thrombopénie.
- Peu fréquent : pancytopénie.
- Très rare : agranulocytose, aplasie médullaire d'évolution sévère.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : apparition du diabète.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, fatigue, somnolence.
- Peu fréquent : étourdissements, confusion, dépression.
- Très rare : troubles de la vision, algies, asthénie musculaire ou paresthésies des extrémités, dysgueusie (goût métallique), convulsions, méningisme, paralysie.

Affections oculaires :
- Rare : troubles visuels, qui peuvent être associés à la neuropathie optique.
- Très rare : rétinopathie.

Affections cardiaques :
- Rare : péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique.

Affections vasculaires :
- Rare : hypotension, accidents thromboemboliques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant une atteinte pulmonaire potentiellement sévère (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.
- Rare : fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, essoufflement et asthme bronchique, épanchement pleural.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit.
- Fréquent : ulcérations buccales, diarrhées.
- Peu fréquent : pharyngite, entérite, vomissements.
- Rare : ulcères gastro-intestinaux.
- Très rare : hématémèse, hémorragies abondantes, colectasie.

Affections hépatobiliaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Très fréquent : élévation des transaminases.
- Peu fréquent : cirrhose, fibrose et stéatose hépatique, hypoalbuminémie.
- Rare : hépatite aiguë.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : exanthème, érythème, prurit.
- Peu fréquent : photosensibilisation, alopécie, augmentation des nodosités rhumatismales, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.
- Rare : hyperpigmentation, acné, ecchymoses.
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécroépidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell), hyperpigmentation des ongles, panaris aigu, furonculose, télangiectasies.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : arthralgies, myalgies, ostéoporose.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : inflammation et ulcération de la vessie, diminution de la fonction rénale, troubles de la miction.
- Rare : insuffisance rénale, oligurie, anurie, déséquilibres électrolytiques.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : inflammation et ulcération vaginales.
- Très rare : diminution de la libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, aménorrhées, pertes vaginales.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique, fièvre, conjonctivite, infection, sepsis, difficultés de cicatrisation, hypogammaglobulinémie.

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Cependant, des effets indésirables sévères pouvant même survenir à faibles doses, une surveillance régulière et fréquente des patients s'avère indispensable.
L'administration sous-cutanée du méthotrexate est bien tolérée localement. Seules des réactions cutanées locales bénignes (telles que sensations de cuisson, érythème, œdème, décoloration, prurit, démangeaisons sévères et douleurs) régressant pendant le traitement ont été observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage :
La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement le système hématopoïétique.

Conduite à tenir en cas de surdosage :
Le folinate de calcium est l'antidote spécifique pour neutraliser les effets toxiques du méthotrexate.
En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose de méthotrexate reçue par le patient doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure, et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que la concentration sérique de méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} mol/l.
En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation des urines peuvent être nécessaires pour empêcher la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour améliorer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été observée en cas d'hémodialyse immédiate intermittente à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'acide folique (code ATC : L01BA01).
Médicament antirhumatismal destiné au traitement des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques et des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique.
Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui appartient à la classe d'agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN. Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, de l'arthrite psoriasique et de la polyarthrite chronique est due à un effet anti-inflammatoire ou immunodépresseur et dans quelle mesure l'augmentation induite par le méthotrexate de la concentration d'adénosine extracellulaire dans les sites inflammatoires contribue à ces effets.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le méthotrexate est absorbé au niveau des voies gastro-intestinales. En cas d'administration à faibles doses (doses de 7,5 mg/m² à 80 mg/m² de surface corporelle), la biodisponibilité moyenne est d'environ 70 %, mais des variations interindividuelles et intra-individuelles importantes sont possibles (de 25 à 100 %). Le pic de concentration sérique est atteint en 1 à 2 heures.
La biodisponibilité est comparable et proche des 100 % en cas d'administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire.

Distribution :
La liaison du méthotrexate aux protéines sériques est d'environ 50 %. Après distribution dans les tissus corporels, des concentrations élevées sous forme de polyglutamates sont observées notamment dans le foie, les reins et la rate et elles peuvent persister pendant des semaines, voire des mois. Lorsqu'il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimes. La demi-vie terminale est de 6 à 7 heures en moyenne, avec des variations considérables (3 à 17 heures). La demi-vie du méthotrexate peut être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite).

Biotransformation :
Environ 10 % de la dose de méthotrexate administrée sont métabolisés dans le foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.

Élimination :
Le méthotrexate est éliminé essentiellement sous forme inchangée, par voie rénale principalement, par filtration glomérulaire et sécrétion active dans les tubules proximaux.
Environ 5 % à 20 % du méthotrexate et 1 % à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par voie biliaire.
La circulation entérohépatique est importante.
L'élimination est fortement retardée en cas de troubles de la fonction rénale. Les effets d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination ne sont pas connus.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études menées chez l'animal montrent que le méthotrexate diminue la fertilité et qu'il est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène. Le méthotrexate est mutagène *in vivo* et *in vitro*. Des études conventionnelles de cancérogenèse n'ayant pas été menées et du fait du manque d'uniformité des études de toxicologie en

administration répétée chez le rongeur, le méthotrexate est considéré comme non classifiable en termes de carcinogénicité chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les procédures pour la manipulation et l'élimination doivent respecter les exigences et réglementations locales. Les femmes enceintes appartenant au personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer Metoject, solution injectable en stylo prérempli.
Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, la région affectée doit être rincée immédiatement et abondamment à l'eau.
A usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Instructions concernant l'utilisation du produit :
Les zones les plus appropriées pour l'injection du produit sont :
- le haut des cuisses,
- le ventre, à distance du nombril.

1. Désinfecter la zone prévue pour l'injection (ex : avec le tampon imbibé d'alcool disponible dans la boîte).
2. Ôter le capuchon du stylo en tirant d'un coup sec dans l'axe du stylo.
3. Former un pli cutané entre le pouce et l'index sur la zone choisie pour l'injection.
4. Maintenir le pli pendant toute la durée de l'injection et ne relâcher la peau qu'une fois l'injection terminée et le stylo retiré.
5. Introduire Metoject, solution injectable en stylo prérempli d'un geste rapide et ferme selon un angle de 90 degrés afin de déverrouiller le bouton poussoir. Appuyer ensuite sur le bouton poussoir (un déclic indique le début de l'injection).
6. Ne pas retirer Metoject, solution injectable en stylo prérempli avant d'avoir terminé l'injection, afin de garantir que la totalité du produit a bien été injectée. La durée de l'injection peut atteindre les 5 secondes.
7. Retirer Metoject, solution injectable en stylo prérempli, toujours en maintenant le stylo selon un angle de 90 degrés par rapport à la surface cutanée.
8. L'embout de sécurité se remet en place autour de l'aiguille et se verrouille automatiquement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930020197 (2015) 7,5 mg/0,15 ml.
3400930020258 (2015) 10 mg/0,20 ml.
3400930020296 (2015) 12,5 mg/0,25 ml.
3400930020326 (2015) 15 mg/0,30 ml.
3400930020364 (2015) 17,5 mg/0,35 ml.
3400930020395 (2015) 20 mg/0,40 ml.
3400930020432 (2015) 22,5 mg/0,45 ml.
3400930020463 (2015) 25 mg/0,50 ml.
3400930020494 (2015) 27,5 mg/0,55 ml.
3400930020524 (2015) 30 mg/0,60 ml.
RCP révisés le 09.02.16.
Prix : 16,37 € (Metoject 7,5 mg/0,15 ml).
17,56 € (Metoject 10 mg/0,20 ml).
17,56 € (Metoject 12,5 mg/0,25 ml).
20,29 € (Metoject 15 mg/0,30 ml).
20,29 € (Metoject 17,5 mg/0,35 ml).
22,65 € (Metoject 20 mg/0,40 ml).
22,65 € (Metoject 22,5 mg/0,45 ml).
26,49 € (Metoject 25 mg/0,50 ml).
26,49 € (Metoject 27,5 mg/0,55 ml).
26,49 € (Metoject 30 mg/0,60 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : MEDAC, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Allemagne.

MEDAC SAS
23, rue Pierre-Gilles-de-Gennes. 69007 Lyon
Tél Info médic : 04 37 66 14 70
Fax : 04 37 66 28 78
Site web : www.medac.fr

MÉTOPIRONE ®

métyrapone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule à 250 mg (oblongue ; marquée HRA à l'encre rouge ; blanche à blanc jaunâtre) : Flacon de 50.

COMPOSITION *p capsule*

Métyrapone (DCI) .... 250 mg
Excipients : glycérol à 85 %, macrogol 400, macrogol 4000, eau purifiée. *Enveloppe de la capsule :* parahydroxybenzoate d'éthyle sodé et parahydroxybenzoate de propyle sodé, éthylvanilline, glycérol à 85 %, paraméthoxyacétophénone, dioxyde de titane, gélatine. *Encre d'impression :* carmin (E 120), chlorure d'aluminium hexahydraté, hydroxyde de sodium, hypromellose.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé.

DC INDICATIONS

Indication diagnostique :
Exploration de la sécrétion de corticotrophine (ACTH) pour le diagnostic étiologique des syndromes de Cushing et des insuffisances corticotropes.
Indication thérapeutique :
Traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utilisation diagnostique :
Pour le diagnostic étiologique de l'hypercorticisme dans le syndrome de Cushing et le diagnostic positif d'insuffisance corticotrope.
Test à la métyrapone :
- Test rapide avec une seule dose pour diagnostiquer une carence latente en ACTH (praticable en ambulatoire mais moins fiable que le test multidose) : il consiste à doser dans le plasma le 11 désoxycortisol et/ou l'ACTH après l'administration d'une seule dose. 1 à 2 g (maximum 3 g) de métyrapone (30 mg/kg ; également chez l'enfant) sont administrés vers minuit avec du yaourt ou du lait pour diminuer le risque de survenue de nausées et vomissements. Le prélèvement sanguin sera réalisé pour les dosages le lendemain matin entre 7 h 30 et 8 heures. Le plasma doit être mis au congélateur le plus rapidement possible. On donne ensuite une dose prophylactique de 50 mg d'acétate de cortisone.
- Test multidose :
  Pour le diagnostic de carence latente en ACTH ou pour le diagnostic étiologique de l'hypercorticisme dans le syndrome de Cushing (en milieu hospitalier seulement) : les stéroïdes éliminés sont mesurés dans les urines. On dose tout d'abord les valeurs de base pour les 24 heures qui précèdent le test à la métyrapone. Puis on administre 500 à 750 mg de métyrapone toutes les 4 heures pendant 24 heures, soit au total 3 à 4,5 g.
  Chez l'enfant, le dosage recommandé est de 15 mg/kg, avec une dose minimum de 250 mg toutes les 4 heures pendant 24 heures.
  Il est recommandé d'avaler les capsules avec du lait ou après les repas pour diminuer le risque de survenue de nausées et vomissements. Il faut s'attendre à ce que l'effet de la métyrapone sur les valeurs des stéroïdes urinaires atteigne son maximum dans les 24 heures suivantes.

Utilisation thérapeutique :
Syndrome de Cushing : la posologie doit être adaptée individuellement. La dose nécessaire à la normalisation des concentrations de cortisol libre urinaire et/ou du cortisol plasmatique se situe entre 250 mg et 6 g par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance corticosurrénalienne manifeste.
- Hypersensibilité à la métyrapone ou à l'un des excipients.
- Grossesse.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Utilisation diagnostique :
Avant d'effectuer le test à la métyrapone, on doit interrompre l'administration de médicaments qui influent sur l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales (cf Interactions).
Le test doit être pratiqué en milieu hospitalier et sous surveillance étroite en cas de suspicion d'insuffisance surrénale.
Les patients suspects d'insuffisance corticosurrénale, chez lesquels une surveillance stricte par l'entourage ne saurait être garantie, devraient pour raison de sécurité être hospitalisés pour la nuit.
La métyrapone peut induire une insuffisance surrénalienne aiguë chez les patients atteints d'insuffisance surrénalienne ou d'insuffisance hypophysaire globale.
Remarques particulières :
L'effet de la métyrapone est souvent retardé chez les cirrhotiques en raison du ralentissement de la dégradation du cortisol qu'entraînent les lésions hépatiques. En cas d'hypothyroïdie, la hausse des concentrations plasmatiques des stéroïdes et de l'ACTH après test à la métyrapone peut être retardée ou atténuée par rapport à la réponse observée chez les sujets témoins euthyroïdiens.
Utilisation thérapeutique :
Un traitement à long terme avec la métyrapone peut entraîner une hypertension artérielle due à une sécrétion excessive de désoxycorticostérone.
Lors d'un traitement par la métyrapone, les patients souffrant d'un syndrome de Cushing (par sécrétion ectopique d'ACTH) sont à risque pour les infections opportunistes telles qu'une pneumopathie à Pneumocystis jiroveci. Un traitement prophylactique approprié doit être envisagé chez ces patients.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé, et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Interactions connues :
Les anticonvulsivants (par exemple : phénytoïne, barbituriques), les psychotropes (par exemple : amitriptyline, chlorpromazine, alprazolam), certains traitements hormonaux, notamment les estroprogestatifs, les corticostéroïdes, les antithyroïdiens et la cyproheptadine peuvent modifier les résultats du test à la métyrapone.
Association nécessitant des précautions d'emploi :
Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) : risque de faux négatifs du test à la métyrapone, dû à une diminution de ses concentrations plasmatiques, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Dans ce cas, il est recommandé de doubler la posologie de la métyrapone.
Interactions potentielles :
La métyrapone peut augmenter la toxicité du paracétamol (acétaminophène) chez l'homme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
On ne dispose d'aucune étude chez la femme enceinte mais le passage fœtoplacentaire de la métyrapone est démontré chez le rat et le lapin.
Utilisation diagnostique :
Le test à la métyrapone est contre-indiqué chez la femme enceinte car il existe d'autres explorations présentant un niveau de risque acceptable au cours de la grossesse.
Utilisation thérapeutique :
L'utilisation thérapeutique de la métyrapone au cours de la grossesse est contre-indiquée, car il n'est pas exclu que la métyrapone bloque la synthèse des stéroïdes fœtoplacentaires. Chez l'animal, aucune étude de reproduction spécifique pour évaluer la tératogénicité et l'impact sur le développement postnatal n'a été menée avec la métyrapone (cf Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
L'allaitement est contre-indiqué lors d'un traitement par la métyrapone car elle passe dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de vertiges et de somnolence liés à l'emploi de métyrapone.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes organes et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Affections endocriniennes	
Rare	Insuffisance corticosurrénalienne
Affections du système nerveux	
Inconnu	Sensations vertigineuses, sédation, céphalées
Affections vasculaires	
Inconnu	Hypertension artérielle, hypotension artérielle
Affections gastro-intestinales	
Inconnu	Nausées, vomissements, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Hirsutisme, aggravation de l'acné
Inconnu	Alopécie, dermatite allergique

DC SURDOSAGE

Sur le plan clinique, un surdosage de métyrapone se traduit principalement par des symptômes gastro-intestinaux et des signes d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë (avec nausées, vomissements, douleurs abdominales).
Résultats biologiques : hyponatrémie, hypochlorémie, hyperkaliémie, hypoglycémie.
En cas d'intoxication, outre les mesures générales, il convient de donner de fortes doses de glucocorticoïdes, de compenser les déséquilibres hydroélectrolytiques et d'administrer du glucose.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Exploration de la fonction hypophysaire (code ATC : V04CD01).
La métyrapone inhibe de façon réversible la biosynthèse du cortisol, de la corticostérone et de l'aldostérone dans la corticosurrénale en bloquant l'hydroxylation enzymatique en 11-bêta du noyau stéroïde.
La suppression du rétrocontrôle inhibiteur du cortisol sur l'hypophyse a pour conséquence l'augmentation de la libération de corticotrophine (ACTH) dans le plasma.
L'inhibition prolongée de la biosynthèse de cortisol et de la corticostérone est marquée par une augmentation de leurs précurseurs immédiats : 11-désoxycortisol et désoxycorticostérone, qui sont de faibles inhibiteurs de la sécrétion d'ACTH.
On observe donc une augmentation de la concentration plasmatique de ces précurseurs ainsi qu'une augmentation de la concentration urinaire de leurs métabolites : les 17-hydroxycorticostéroïdes et 17-cétostéroïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après prise orale, la métyrapone, substance active de Métopirone, est rapidement absorbée et éliminée du plasma.
Absorption :
Dans la plupart des cas, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 heure après administration.
Distribution :
Les concentrations plasmatiques maximales sont en moyenne de 3,7 µg/ml après la prise de 750 mg et, 4 heures après l'administration, les concentrations sont de l'ordre de 0,5 µg/ml.
Biotransformation :
Le métyrapol, forme réduite de la métyrapone, constitue le principal métabolite actif. Le rapport métyrapone/métyrapol dans le plasma est de 1/1,5, 8 heures après une prise orale unique.
Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique de la métyrapone est de 20-26 minutes. Après une dose totale de 4,5 g de métyrapone (750 mg toutes les 4 heures), l'élimination urinaire, dans les 72 heures suivant la première prise, a atteint 5,3 % de la dose en moyenne, sous forme de métyrapone (9,2 % libre, 90,8 % glycuroconjuguée) et 38,5 % de la dose sous forme de métyrapol (8,1 % libre, 91,9 % glycuroconjugué).
Cinétique dans des situations cliniques particulières :
On ne dispose actuellement d'aucune donnée pharmacocinétique concernant l'utilisation de la métyrapone chez les patients atteints d'anomalies des fonctions hépatique ou rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques de Métopirone (métyrapone) n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des études de toxicité (dose unique, dose répétée). Chez l'animal, aucune étude de reproduction spécifique pour évaluer la tératogénicité et l'impact sur le développement postnatal n'a été menée avec la métyrapone. La métyrapone n'a pas montré de propriété mutagénique avec ou sans activation métabolique chez trois souches de bactéries. A ce jour, aucune étude préclinique n'a été menée pour étudier le potentiel carcinogène de la métyrapone. Les effets de la métyrapone observés au cours des études précliniques l'ont été pour des doses bien supérieures à celles qui pourraient être administrées à l'homme, et sont donc peu transposables dans le cadre d'une utilisation clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400956003488 (1996, RCP rév 26.03.13).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD9166914 (capsule) : 4,50 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com

METVIXIA ®

aminolévulinate de méthyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 168 mg/g (entre crème et jaune pâle) : Tube de 2 g.

COMPOSITION *p tube*

Aminolévulinate de méthyle chlorhydrate
exprimé en aminolévulinate de méthyle .... 336 mg
Excipients : monostéarate de glycérol autoémulsifiant, alcool cétostéarylique, stéarate de polyoxyl 40, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), édétate disodique, glycérol, vaseline blanche, cholestérol, myristate d'isopropyle, huile d'arachide, huile d'amande raffinée, alcool oléique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Metvixia est indiqué chez les adultes.
- Traitement des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.
- Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie.
- Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes (y compris les sujets âgés) :
Kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires superficiels et maladie de Bowen traités par lumière rouge :
- Traitement des kératoses actiniques : une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et une seconde séance peut être effectuée en cas de réponse incomplète.
- Traitement des carcinomes basocellulaires superficiels : une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, en cas de besoin, un traitement de deux séances à une semaine d'intervalle l'une de l'autre doit être répété.
- Traitement de la Maladie de Bowen : deux séances de thérapie photodynamique consécutives espacées

d'une semaine doivent être effectuées. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, si nécessaire, deux séances supplémentaires espacées d'une semaine peuvent être effectuées. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance.

Kératoses actiniques traitées par lumière du jour :

Le traitement par lumière du jour peut être utilisé pour traiter les kératoses actiniques de sévérité légère à modérée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et un second traitement est recommandé en cas de réponse incomplète.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Metvixia chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires superficiels et maladie de Bowen traités par lumière rouge :

Avant d'appliquer Metvixia crème, il convient de préparer la surface des lésions afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse.

A l'aide d'une spatule, appliquer une couche de Metvixia crème (d'environ 1 mm d'épaisseur) sur un rayon de 5 à 10 mm de peau saine autour de la lésion. Recouvrir la zone traitée d'un pansement occlusif pendant 3 heures. Retirer le pansement et nettoyer la zone avec une solution saline, puis exposer immédiatement la lésion à un spectre continu de lumière rouge de 570 à 670 nm pour une dose totale de lumière de 75 J/cm^2 à la surface de la lésion. Il est possible d'utiliser une lumière rouge présentant un spectre plus étroit (et une dose totale de lumière de 37 J/cm^2) mais activant les porphyrines accumulées de la même façon. L'intensité de la lumière sur la surface de la lésion ne doit pas dépasser 200 mW/cm^2.

Utiliser impérativement des lampes portant le marquage CE, équipées des filtres et/ou des miroirs réfléchissants nécessaires pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Il est essentiel de s'assurer que la dose de lumière administrée est celle qui convient. La dose de lumière est déterminée par plusieurs facteurs, notamment la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau et le temps d'exposition. Ces facteurs varient en fonction du type de lampe employé et celle-ci doit être utilisée conformément au manuel de l'utilisateur. La dose de lumière fournie sera contrôlée si un détecteur adapté est disponible.

Le patient et l'opérateur doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source de lumière.

Pendant l'exposition, le patient et l'opérateur doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe.

La peau saine non traitée environnant la lésion n'a pas besoin d'être protégée pendant l'exposition.

Kératoses actiniques traitées par lumière du jour :

Le traitement par Metvixia associé à la lumière du jour peut être utilisé si les conditions de température permettent de rester facilement à l'extérieur pendant 2 heures. Si le temps est pluvieux, ou est susceptible de le devenir, le traitement par lumière du jour ne doit pas être utilisé.

Avant la préparation de la lésion, une crème solaire doit être appliquée sur toutes les zones exposées au soleil, y compris les zones à traiter. L'écran solaire utilisé doit avoir une protection adéquate (SPF30 ou supérieure) et ne doit pas contenir des filtres physiques/minéraux (par exemple dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer...). En effet ces derniers inhibent l'absorption de la lumière visible, ce qui peut influer sur l'efficacité du traitement. Seuls les écrans solaires contenant des filtres chimiques/organiques doivent être utilisés avec ce traitement par lumière du jour.

Une fois que la crème solaire est sèche et avant d'appliquer Metvixia, il convient de préparer la surface des lésions afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse. Un pansement occlusif n'est pas nécessaire. Après l'application de Metvixia, les patients doivent aller à l'extérieur au plus tard 30 minutes après l'application. Ceci afin d'éviter l'accumulation excessive de protoporphyrine IX qui conduirait à une plus forte douleur durant l'exposition à la lumière. Afin de réduire la douleur et d'assurer une efficacité maximale, le patient doit donc s'exposer à l'extérieur à la lumière du jour pendant 2 heures en continu et éviter d'aller à l'intérieur. En période d'ensoleillement, le patient peut ressentir un inconfort en plein soleil, il peut donc s'abriter à l'ombre. Après la période d'exposition de 2 heures, Metvixia doit être éliminé par lavage.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (incluant l'huile d'arachide) mentionnés à la rubrique Composition.
- Carcinome basocellulaire sclérodermiforme.
- Carcinome basocellulaire nodulaire.
- Carcinomes intraépithéliaux muqueux (Bowen muqueux).
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par Metvixia ne doit être administré que par un médecin, une infirmière ou un autre professionnel de santé formé à l'utilisation d'un traitement photodynamique.

Metvixia n'est pas recommandé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Metvixia ne doit pas être utilisé pour soigner les kératoses actiniques épaisses (hyperkératosiques). Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Metvixia crème dans le traitement de lésions pigmentées ou de forte infiltration ou de lésions au niveau des parties génitales. Il n'existe pas de données dans le traitement de lésions de la maladie de Bowen supérieures à 40 mm. Il n'existe pas de données dans le traitement de lésions de la maladie de Bowen chez des patients transplantés sous immunosuppresseurs ou présentant des antécédents d'exposition à l'arsenic.

L'aminolévulinate de méthyle peut provoquer une sensibilisation cutanée entraînant un angiœdème, un eczéma de contact ou une dermatite allergique de contact au site d'application. Le traitement par aminolévulinate de méthyle doit être arrêté définitivement en cas d'angiœdème.

Parmi les excipients, l'alcool cétostéarylique et l'huile d'arachide peuvent, dans quelques cas rares, provoquer des réactions cutanées locales (par exemple un eczéma de contact) ; le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle (E 218, E 216) provoquent parfois des réactions allergiques (susceptibles d'être retardées).

Tout traitement aux UV devra être interrompu avant le début du traitement. Par précaution générale, l'exposition au soleil des sites de lésion traités et de la zone de peau environnante sera évitée pendant quelques jours après le traitement.

Le contact direct de Metvixia crème avec les yeux devra être évité. Metvixia ne doit pas être appliquée sur les paupières et les muqueuses.

La douleur pendant l'illumination par lumière rouge peut induire une augmentation de la pression artérielle. Il est donc recommandé de mesurer la pression artérielle chez tous les patients avant le traitement par lumière rouge. En cas de douleurs sévères durant le traitement par lumière rouge, la pression artérielle doit être vérifiée. En cas d'hypertension sévère, l'illumination par la lumière rouge doit être interrompue, en plus des mesures symptomatiques appropriées.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec l'aminolévulinate de méthyle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Pour l'aminolévulinate de méthyle, il n'existe aucune donnée clinique concernant la femme enceinte. Aucune étude de toxicité reproductive n'a été menée chez l'animal. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Metvixia n'est pas recommandé pendant la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

La quantité d'aminolévulinate de méthyle excrétée dans le lait maternel suite à l'administration topique de Metvixia crème est inconnue. En l'absence de données cliniques, l'allaitement devra être interrompu pendant 48 heures après l'application de Metvixia crème.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires superficiels et maladie de Bowen traités par Metvixia associé à la lumière rouge :

Résumé du profil de sécurité :

Entre 60 % et 80 % des patients ont manifesté une réaction locale sur le site du traitement imputable aux effets toxiques de la thérapie photodynamique (phototoxicité) ou à la préparation de la lésion.

Pendant l'exposition à la lumière ou juste après, les sensations de douleurs et de brûlures cutanées sont les réactions locales les plus fréquemment rapportées généralement réversibles dans les 24 heures après la photothérapie. La sévérité des symptômes est généralement d'intensité faible à modérée, mais en de rares cas, il arrive qu'elle nécessite l'arrêt prématuré de la photothérapie.

Les signes cliniques fréquents de phototoxicité sont des érythèmes, de l'œdème et la formation de croûtes. Dans la majorité des cas, ceux-ci sont d'intensité faible à modérée et peuvent persister pendant une à deux semaines, parfois plus longtemps. Dans deux cas, ces signes ont persisté pendant plus d'un an.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données de tolérance ci-dessous sont issues des études cliniques (voir tableau 1).

Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques sur 932 patients traités par Metvixia associé à la lumière rouge et depuis la mise sur le marché.

Tableau 1 : Effets indésirables

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésie, céphalée
Affections oculaires	
Peu fréquent	Gonflement oculaire, douleur oculaire
Fréquence indéterminée	Œdème des paupières
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hémorragie due à une plaie
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Douleur de la peau, croûte, érythème, sensation de brûlure de la peau
Fréquent	Ulcère cutané, gonflement cutané, hémorragie cutanée, prurit, exfoliation cutanée, vésicule cutanée, infection cutanée, œdème cutané
Peu fréquent	Urticaire, rash, irritation cutanée, réaction de photosensibilité, hypopigmentation cutanée, hyperpigmentation cutanée, érythème calorique, gêne cutanée
Fréquence indéterminée	Eczéma, dermatite de contact, angiœdème, œdème de la face, gonflement du visage, éruption pustuleuse au site d'application
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Suppuration au site d'application, sensation de chaleur
Peu fréquent	Fatigue, malaise

En cas d'utilisations répétées, la fréquence et l'intensité des réactions phototoxiques locales n'augmentent pas. La plupart des réactions d'eczéma et de dermatite allergique de contact étaient localisées au site du traitement et n'étaient pas sévères. Rarement l'érythème et le gonflement ont été diffus.

Kératoses actiniques traitées par Metvixia associé à la lumière du jour :

Aucun nouvel effet indésirable local n'a été rapporté dans les 2 études cliniques de phase III réalisées avec Metvixia associé à la lumière du jour par rapport aux effets indésirables locaux déjà connus avec Metvixia associé à la lumière rouge. Le traitement de Metvixia associé à la lumière du jour était très peu douloureux par rapport à celui de Metvixia associé à la lumière rouge (cf Pharmacodynamie).

Dans les 2 études de phase III incluant un total de 231 patients, les effets indésirables locaux liés au traitement étaient rapportés moins fréquemment pour les hémifaces traitées par Metvixia associé à la lumière du jour comparativement aux hémifaces traitées par Metvixia associé à la lumière rouge (45,0 % et 60,1 % des sujets, respectivement).

En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

En raison de la présence de parahydroxybenzoate, risque d'eczéma de contact exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La sévérité des réactions phototoxiques locales, comme les érythèmes, les douleurs et la sensation de brûlure, peut s'accroître en cas d'application prolongée et/ou de très forte intensité de la lumière rouge.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique (code ATC : L01XD03).

Mécanisme d'action :

Kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires superficiels et maladie de Bowen traités par Metvixia associé à la lumière rouge :

Après application topique de l'aminolévulinate de méthyle, les porphyrines s'accumulent au niveau des lésions cutanées traitées, de façon intracellulaire. Les porphyrines intracellulaires (y compris de type PpIX) sont photoactives, avec des composants fluorescents ; sous l'action de la lumière et en présence d'oxygène, de l'oxygène singulet se forme, ce qui risque d'endommager les compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. L'activation par la lumière des porphyrines accumulées entraîne une réaction photochimique et, par conséquent, une phototoxicité pour les cellules cibles exposées à la lumière.

Kératoses actiniques traitées par Metvixia associé à la lumière du jour :

Après application topique de l'aminolévulinate de méthyle, les porphyrines s'accumulent au niveau des lésions cutanées traitées, de façon intracellulaire. Les porphyrines intracellulaires (y compris de type PpIX) sont photoactives, avec des composants fluorescents ; sous l'action de la lumière et en présence d'oxygène, de l'oxygène singulet se forme, ce qui risque d'endommager les compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. Quand Metvixia est utilisé avec la lumière du jour, la porphyrine PpIX est produite en continu et activée à l'intérieur des cellules cibles durant les 2 heures d'exposition à la lumière du jour créant un effet microphototoxique constant.

La lumière du jour peut ne pas être suffisante pour le traitement de Metvixia associé à la lumière du jour au cours des mois d'hiver dans certaines zones de l'Europe. Par contre cette photothérapie Metvixia associée à la lumière du jour peut être mise en œuvre :

- tout au long de l'année en Europe du sud,
- de février à octobre en Europe centrale,
- de mars à octobre en Europe du nord.

Efficacité et sécurité clinique :

Kératoses actiniques traitées par Metvixia associé à la lumière du jour :

L'efficacité et la sécurité de la thérapie photodynamique associant Metvixia et la lumière du jour ont été comparées à la thérapie photodynamique conventionnelle par Metvixia dans deux essais cliniques randomisés, avec l'investigateur en aveugle, essais en intra-individuel menés en Australie et en Europe, ayant inclus un total de 231 patients. Les patients ont été traités sur un côté du visage ou du cuir chevelu par Metvixia associé à la lumière du jour et sur le côté opposé par Metvixia associé à la lumière rouge.

Les résultats de ces deux essais de phase III ont démontré que le traitement par Metvixia associé à la lumière du jour est similaire (non inférieur) au traitement par Metvixia associé à la lumière rouge pour le traitement de lésions de kératose actinique (différence en % du nombre de lésions traitées par côté entre l'inclusion et à 12 semaines après une séance) et est nettement moins douloureux.

Dans l'étude australienne, la différence en % du nombre de lésions légères traitées par rapport à l'inclusion était de 89,2 % *vs* 92,8 % pour Metvixia associé à la lumière du jour *vs* Metvixia associé à la lumière rouge respectivement (IC 95 % de la moyenne des différences de traitement : [−6,8 ; −0,3], population *per protocole*). Dans l'étude européenne, la différence en % du nombre total de lésions traitées (légères à modérées) par rapport à l'inclusion était de 70,1 % *vs* 73,6 % pour Metvixia associé à la lumière du jour *vs* Metvixia associé à la lumière rouge respectivement (IC 95 % de la moyenne des différences de traitement : [−9,5 ; 2,4], population *per protocole*).

Metvixia associé à la lumière du jour était très peu douloureux par rapport à Metvixia associé à la lumière rouge, avec un score de douleur (sur une échelle de 11 points allant de 0 à 10) de 0,8 *vs* 5,7 (p < 0,001) dans l'étude australienne et 0,7 contre 4,4 (p < 0,001) dans l'étude européenne.

Dans les deux études, l'efficacité a été démontrée que le temps ait été ensoleillé ou nuageux.

Le maintien du taux de réponse des lésions évalué dans l'étude australienne, était élevé pour les patients des deux traitements à la semaine 24 (96 % pour Metvixia associé à la lumière du jour et 96,6 % pour Metvixia associé à la lumière rouge).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

On a étudié l'absorption dermique in vitro de l'aminolévulinate de méthyle radiomarqué appliqué à la peau humaine. Après 24 heures, l'absorption cumulée moyenne au travers de la peau humaine a été de 0,26 % de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9 % de la dose s'est formé. Il n'a été réalisé aucune étude correspondante sur des peaux humaines présentant des dommages similaires à des lésions de kératoses actiniques, avec en outre une surface rugosifiée ou absence de couche cornée.

Chez l'être humain, on a démontré que l'accumulation des porphyrines était plus importante dans les lésions que dans une peau saine en cas de traitement avec Metvixia crème. Après application de la crème puis, 3 heures plus tard, exposition à une lumière non cohérente d'une longueur d'onde de 570 à 670 nm, pour une dose totale de lumière de 75 J/cm^2, un blanchissage optique complet a été observé avec des niveaux de porphyrines équivalents aux valeurs observées avant traitement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée pour l'aminolévulinate de méthyle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 15 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après 1re ouverture : A conserver au maximum 28 jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937719858 (2006, RCP rév 27.01.17).

Prix : 204,03 € (tube de 2 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Dans l'indication des kératoses, remboursable dans le traitement des kératoses actiniques multiples (non hyperkératosiques et non pigmentées) du visage et du cuir chevelu, réparties sur une surface cutanée étendue, en échec des autres traitements.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

MICARDIS ®
telmisartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 20 mg (rond, gravé « 50H » sur une face et du logo du laboratoire sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées de 7.
Comprimé à 40 mg ou à 80 mg (ovale, gravé « 51H » [cp à 40 mg] et « 52H » [cp à 80 mg] sur une face et du logo du laboratoire sur l'autre face ; blanc) : Boîtes de 30 x 1 et de 90 x 1, sous plaquettes thermoformées de 10, prédécoupées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Telmisartan (DCI)		20 mg
	ou	40 mg
	ou	80 mg

Excipients (communs) : povidone (K 25), méglumine, hydroxyde de sodium, sorbitol (E 420), stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire :
Sorbitol (E 420) : 84 mg/cp à 20 mg ; 169 mg/cp à 40 mg ; 338 mg/cp à 80 mg.

DC INDICATIONS

Hypertension :
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
Prévention cardiovasculaire :
Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :
- une maladie cardiovasculaire athérothrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou
- un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Traitement de l'hypertension essentielle :
La dose habituellement efficace est de 40 mg par jour en une prise. Chez certains patients, une posologie quotidienne de 20 mg peut toutefois être suffisante. Dans les cas où la pression artérielle n'est pas contrôlée à la posologie usuelle, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 80 mg en une prise par jour. Le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique tels que l'hydrochlorothiazide avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est généralement atteint entre la 4^{e} et la 8^{e} semaine suivant l'initiation du traitement (cf Pharmacodynamie).
Prévention cardiovasculaire :
La dose recommandée est de 80 mg par jour en une prise. L'efficacité de doses inférieures à 80 mg de telmisartan n'est pas connue dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire.
Lors de l'initiation d'un traitement par telmisartan dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire, une surveillance étroite de la pression artérielle est recommandée, et un ajustement des traitements diminuant la pression artérielle peut éventuellement être nécessaire.
Populations particulières :
Insuffisants rénaux :
L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, une dose initiale plus faible de 20 mg est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.
Insuffisants hépatiques :
Micardis est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients âgés :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Micardis chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés de telmisartan sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.
Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament : Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.

L'association de Micardis à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^{2}) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Insuffisance hépatique :
Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Micardis ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients. Micardis doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.
Hypertension rénovasculaire :
En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.
Insuffisance rénale et transplantation rénale :
En cas d'administration de Micardis à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Micardis chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.
Hypovolémie :
Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de Micardis, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de Micardis. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par Micardis.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :
Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système comme le telmisartan a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Effets indésirables).
Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.
Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :
Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients atteints de sténose mitrale ou aortique, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.
Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques :
Chez ces patients, une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.
Hyperkaliémie :
L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie.
Chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents, une hyperkaliémie peut être fatale.
Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.
Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :
- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans).
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Chez les patients à risque, un contrôle étroit du potassium sérique est recommandé (cf Interactions).
Sorbitol :
Ce médicament contient du sorbitol (E 420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Micardis.
Différences ethniques :
De même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II semblent présenter une moindre efficacité antihypertensive dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus avec un taux de rénine bas dans la population noire par rapport aux autres populations.
Autres précautions :
Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Digoxine : lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.
Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le telmisartan peut entraîner une hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le risque peut augmenter en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant aussi entraîner une hyperkaliémie (sels de régime contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et triméthoprime).
L'apparition d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les associations médicamenteuses mentionnées ci-dessus augmentent le risque. Le risque est particulièrement élevé pour les associations avec les diurétiques d'épargne potassique et lors d'association avec les sels de régime contenant du potassium. L'association avec les IEC ou les AINS, par exemple, présente un risque moins important si les précautions d'utilisation sont strictement suivies.
Déconseillées :
- Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association ne peut être évitée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
  Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.
  Dans une étude, la coadministration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC_{0-24} et de la Cmax du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
- Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) : un traitement antérieur par des diurétiques à forte dose comme le furosémide (diurétique de l'anse) et l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement avec du telmisartan.

A prendre en compte :
- Autres agents antihypertenseurs : l'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.
  Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
  Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.
- Corticostéroïdes (voie systémique) : réduction de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Micardis chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.
L'exposition aux ARA II au cours des 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité

chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT : Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Micardis au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

FÉCONDITÉ :

Dans des études précliniques, aucun effet de Micardis n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents anti-hypertenseurs tels que Micardis.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angio-œdèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4 % vs 43,9 %) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications après la mise sur le marché. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :
- Peu fréquent : infection urinaire incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite.
- Rare : sepsis[1], y compris d'évolution fatale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie.
- Rare : éosinophilie, thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réaction anaphylactique, hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hyperkaliémie.
- Rare : hypoglycémie (chez les patients diabétiques).

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : insomnie, dépression.
- Rare : anxiété.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : syncope.
- Rare : somnolence.

Affections oculaires :
- Rare : troubles de la vision.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : vertiges.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : bradycardie.
- Rare : tachycardie.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension[2], hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée, toux.
- Très rare : pneumopathie interstitielle[3].

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements.
- Rare : sécheresse buccale, gêne gastrique, dysgueusie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique[4].

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, hyperhidrose, rash.
- Rare : angio-œdème (d'évolution fatale possible), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie.
- Rare : arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalie au site d'administration :
- Peu fréquent : douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse).
- Rare : syndrome pseudogrippal.

Investigations :
- Peu fréquent : élévation du taux de créatinine sanguine.
- Rare : baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

Description des effets indésirables sélectionnés :

(1) Sepsis :

Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (cf Pharmacodynamie).

(2) Hypotension :

Cet effet indésirable a été rapporté comme fréquent chez les patients dont la pression artérielle était contrôlée et qui étaient traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des traitements standards.

(3) Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

(4) Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique :

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées.

Symptômes : Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Traitement : Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (code ATC : C09CA07).

Mécanisme d'action :

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures et reste mesurable 48 heures après la prise.

Efficacité et sécurité d'emploi :

Traitement de l'hypertension essentielle :

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue de 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme.

Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Prévention cardiovasculaire :

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25 620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC 97,5 % [0,93 ; 1,10], p [non-infériorité] = 0,0019 par rapport à la borne de non-infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal : 0,99 (IC 97,5 % [0,90 ; 1,08], p [non-infériorité] = 0,0004, correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les même critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée : 15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC 95 % [0,81 ; 1,05], p = 0,22). Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal : 0,87 (IC 95 % [0,76 ; 1,00], p = 0,048). Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio : 1,03, IC 95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angio-œdèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43 ; IC 95 % [1,00 ; 2,06]) ; l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07 ; IC 95 % [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés : ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Micardis chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients hypertendus, pour la plupart en surpoids (poids ≥ 20 kg et ≤ 120 kg, poids moyen 74,6 kg) et âgés de 6 à moins de 18 ans, après la prise de 1 mg/kg (n = 29 patients traités) ou 2 mg/kg (n = 31 patients traités) de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. La présence d'une hypertension secondaire n'a pas été étudiée à l'inclusion. Chez certains de ces patients, les doses administrées étaient supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose journalière équivalente à 160 mg testée chez les adultes. Après ajustement sur l'âge, les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAS moyenne (objectif primaire) étaient de – 14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, – 9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg, et – 6,0 (2,4) mmHg dans le groupe placebo. Les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAD ajustée étaient respectivement de – 8,4 (1,5) mmHg, – 4,5 (1,6) mmHg, et – 3,5 (2,1) mmHg. Le changement était dose-dépendant. Les données de sécurité obtenues chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans lors de cette étude semblaient généralement proches de celles observées chez les adultes. La sécurité du traitement par le telmisartan à long terme n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents.

L'augmentation des éosinophiles rapportée chez ces patients n'a pas été enregistrée chez les adultes. Son importance et sa pertinence clinique sont inconnues.

Ces données cliniques ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité du telmisartan dans la population pédiatrique hypertendue.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la

prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) varie d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité/non linéarité :

Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La Cmax et, dans une moindre mesure, l'ASC augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution :

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha 1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 500 litres.

Biotransformation :

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

Élimination :

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (Cmax) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins de 1 % de la dose. La clairance plasmatique totale (Cltot) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de deux doses de telmisartan a été évaluée comme objectif secondaire chez des patients hypertendus (n = 57) âgés de 6 à moins de 18 ans après la prise de 1 mg/kg ou 2 mg/kg de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. Les objectifs pharmacocinétiques incluaient la détermination de l'état d'équilibre du telmisartan chez les enfants et les adolescents, et l'étude des différences liées à l'âge. Bien que l'étude soit d'un effectif insuffisant pour une évaluation significative de la pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 12 ans, les résultats sont généralement cohérents avec ceux obtenus chez les adultes et confirment la non-linéarité du telmisartan, particulièrement pour la Cmax.

Genre :

Des différences de concentrations plasmatiques ont été observées, les valeurs de la Cmax et de l'ASC étant augmentées approximativement d'un facteur 3 et d'un facteur 2 respectivement chez la femme par rapport à l'homme.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques de sécurité, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses utilisées en clinique ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinémie) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral.

Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence clinique significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié ; cependant, à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études in vitro, et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans (comprimés à 40 mg et à 80 mg) ; 3 ans (comprimés à 20 mg).

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de température pour sa conservation. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/090/010 ; CIP 3400935263698 (RCP rév 04.09.14) 28 cp à 20 mg.
EU /1/98/090/017 ; CIP 3400937776110 (RCP rév 04.09.14) 30 x 1 cp à 40 mg.
EU /1/98/090/019 ; CIP 3400937776288 (RCP rév 04.09.14) 90 x 1 cp à 40 mg.
EU /1/98/090/018 ; CIP 3400937776349 (RCP rév 04.09.14) 30 x 1 cp à 80 mg.
EU /1/98/090/020 ; CIP 3400937776400 (RCP rév 04.09.14) 90 x 1 cp à 80 mg.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 40 mg).
18,91 € (90 comprimés à 40 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg).

Comprimés à 40 mg et à 80 mg : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remb Séc soc dans les indications de prévention cardiovasculaire.

Comprimés à 20 mg : Non remb Séc soc et non agréé Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

MICARDISPLUS ®

telmisartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 40 mg/12,5 mg (ovale ; de 5,2 mm ; gravé du logo du laboratoire et du code « H4 » ; bicouche rouge et blanc) : Boîtes de 30 x 1 et de 90 x 1, sous plaquettes de 10, pour délivrance à l'unité.

Comprimé à 80 mg/12,5 mg (ovale ; de 6,2 mm ; gravé du logo du laboratoire et du code « H8 » ; bicouche rouge et blanc) : Boîtes de 30 x 1 et de 90 x 1, sous plaquettes de 10, pour délivrance à l'unité.

Comprimé à 80 mg/25 mg (ovale ; de 6,2 mm ; gravé du logo du laboratoire et du code « H9 » ; bicouche jaune et blanc) : Boîtes de 30 x 1 et de 90 x 1, sous plaquettes de 10, pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg :	*p cp*
Telmisartan (DCI)	40 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
MicardisPlus 80 mg/12,5 mg :	*p cp*
Telmisartan (DCI)	80 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
MicardisPlus 80 mg/25 mg :	*p cp*
Telmisartan (DCI)	80 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	25 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, méglumine, cellulose microcristalline, povidone (K 25), oxyde de fer rouge E 172 (cp à 40 mg/12,5 mg et cp à 80 mg/12,5 mg), oxyde de fer jaune E 172 (cp à 80 mg/25 mg), hydroxyde de sodium, carboxyméthylamidon sodique (type A), sorbitol (E 420).

Teneur en lactose monohydraté : 112 mg/cp à 40 mg/12,5 mg et à 80 mg/12,5 mg ; 99 mg/cp à 80 mg/25 mg. Teneur en sorbitol : 169 mg/cp à 40 mg/12,5 mg ; 338 mg/cp à 80 mg/12,5 mg et à 80 mg/25 mg.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, MicardisPlus 80 mg/12,5 mg :
  L'association à doses fixes MicardisPlus (40 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide et 80 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie.
- MicardisPlus 80 mg/25 mg :
  L'association à doses fixes MicardisPlus (80 mg de telmisartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) ou chez des adultes antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

MicardisPlus doit être utilisé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée, en fonction de la situation clinique.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Micardis 40 mg.
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Micardis 80 mg.
- MicardisPlus 80 mg/25 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par MicardisPlus 80 mg/12,5 mg ou chez des patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

Insuffisants rénaux :

Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder un comprimé de MicardisPlus 40 mg/12,5 mg en une prise. MicardisPlus n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de MicardisPlus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de MicardisPlus sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

MicardisPlus doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à toute autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Cholestase et obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.

L'association de MicardisPlus à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Insuffisance hépatique :

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, MicardisPlus ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients.

MicardisPlus doit être administré avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive. Chez de tels patients, une modification, même mineure, de l'équilibre hydrique ou électrolytique peut déclencher un coma hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de MicardisPlus chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hypertension rénovasculaire :

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

MicardisPlus ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de MicardisPlus chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de MicardisPlus chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

Hypovolémie :

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de MicardisPlus.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie ou, plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Effets indésirables).

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de MicardisPlus n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Effets métaboliques et endocriniens :

Les traitements par dérivés thiazidiques peuvent diminuer la tolérance au glucose, alors que chez les patients diabétiques sous telmisartan et traités par insuline ou antidiabétiques une hypoglycémie peut survenir. Par conséquent, une surveillance de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut s'avérer nécessaire lorsque cela est indiqué. Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans MicardisPlus, aucun effet ou seuls des effets mineurs ont été rapportés. Chez certains patients, le traitement par dérivés thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre électrolytique :

Comme pour tous les patients traités par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Tous les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydrique ou électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une asthénie, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et

des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements (cf Effets indésirables).

- Hypokaliémie : bien que le traitement par diurétiques thiazidiques puisse entraîner une hypokaliémie, celle-ci peut être limitée par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) : cf Interactions.
- Hyperkaliémie : inversement, l'activité antagoniste du telmisartan sur les récepteurs AT1 de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous MicardisPlus, une insuffisance rénale et/ou cardiaque et un diabète sucré constituent des facteurs de risque de survenue d'une hyperkaliémie. La prudence est de rigueur en cas d'association de MicardisPlus à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (cf Interactions).
- Hyponatrémie et alcalose hypochlorémique : aucune donnée n'indique que MicardisPlus puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Les hypochlorémies sont en général mineures et ne nécessitent pas de traitement spécifique.
- Hypercalcémie : les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie significative peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
- Hypomagnésémie : les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie (cf Interactions).

Sorbitol et lactose monohydraté :

Ce médicament contient du lactose monohydraté et du sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose et/ou présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'insuffisance en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Différences ethniques :

Comme tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'efficacité antihypertensive du telmisartan est apparemment moins importante dans la population noire que dans les autres populations. Cette différence pourrait être liée à une plus forte prévalence d'hypertendus avec taux bas de rénine dans cette population.

Autres précautions :

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Précautions d'ordre général :

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme, mais également chez des patients sans ce type d'antécédents.

Des exacerbations ou activations de lupus érythémateux systémiques ont été rapportées lors de traitements par dérivés thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité survient au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et apparaissent généralement dans les heures voire les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre le traitement par l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d'urgence doit être envisagé. Un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont MicardisPlus). L'administration concomitante de lithium et de MicardisPlus est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée lors de l'utilisation concomitante.
- Médicaments associés à une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple : autres diurétiques hypokaliémiants, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique, acide salicylique et ses dérivés) : en cas d'administration concomitante de l'un de ces produits avec l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance de la kaliémie est recommandée car ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques, sels de régime contenant du potassium, ciclosporine ou autres médicaments tels que l'héparine sodique) : en cas d'association de ces médicaments à un traitement par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée. L'expérience de l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine montre que leur association avec les médicaments précités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et, par conséquent, est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie : une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de MicardisPlus à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes :
  - Antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
  - Antiarythmiques de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
  - Certains antipsychotiques (par exemple : thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
  - Autres produits (par exemple : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).
- Glycosides digitaliques : une hypokaliémie induite par les thiazidiques ou une hypomagnésémie peuvent favoriser la survenue d'arythmie induite par les digitaliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Digoxine : lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.
- Autres agents antihypertenseurs : le telmisartan peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

  Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Antidiabétiques (oraux et insuline) : un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Metformine : la metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Cholestyramine et résines chélatrices : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX2 et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer les effets diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques ainsi que l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

  Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

  Dans une étude, la coadministration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
- Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) : l'effet des amines vasopressives peut être diminué.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : l'effet des myorelaxants non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.
- Médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (par exemple probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : l'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide et sulfinpyrazone. L'administration de dérivés thiazidiques peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- Sels de calcium : les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en diminuant son excrétion. En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la posologie du traitement adaptée en fonction de la calcémie.
- Bêtabloquants et diazoxide : l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.
- Agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène) : ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastro-intestinale et le taux de vidange gastrique.
- Amantadine : les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.
- Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate) : les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppressifs.
- Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de MicardisPlus chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez la femme enceinte sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de MicardisPlus au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à fortes doses, provoquant une diurèse intense, peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de MicardisPlus pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si MicardisPlus est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

FERTILITÉ :

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

MicardisPlus peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent occasionnellement survenir lors de la prise de MicardisPlus.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sensation vertigineuse. Des angiœdèmes graves peuvent survenir à une fréquence rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000).

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg et MicardisPlus 80 mg/12,5 mg : l'incidence globale des effets indésirables rapportés avec MicardisPlus a été comparable à celle observée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1471 patients traités par l'association telmisartan-hydrochlorothiazide (835) ou par le telmisartan seul (636).

MicardisPlus 80 mg/25 mg : l'incidence globale des effets indésirables rapportés avec MicardisPlus 80 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec MicardisPlus 80 mg/12,5 mg.

Aucune relation linéaire n'a été mise en évidence entre la dose et le taux de survenue des effets indésirables, aucune relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables survenus plus fréquemment ($p \leqslant 0,05$) au cours du développement clinique chez les patients traités par telmisartan-hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo sont présentés ci-dessous selon la classification système-organe-classe. Les effets indésirables déjà observés pour chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par MicardisPlus, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Rare	Bronchites, pharyngites, sinusites
Affections du système immunitaire	
Rare	Exacerbation ou activation du lupus érythémateux disséminé(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypokaliémie
Rare	Hyperuricémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété
Rare	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Syncopes, paresthésies
Rare	Insomnies, troubles du sommeil
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision, vision floue
Atteintes de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, arythmie

Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhée, sécheresse buccale, flatulences
Rare	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, vomissements, gastrite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique[(2)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Angiœdème (d'évolution fatale possible), érythème, prurit, rash, hyperhidrose, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales, spasmes musculaires, myalgies
Rare	Arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques
Rare	Syndrome pseudo-grippal, douleurs
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de l'uricémie
Rare	Élévation du taux de créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), élévation des enzymes hépatiques

(1) Basé sur les études après commercialisation.
(2) Pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement :
Les effets indésirables rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement peuvent potentiellement survenir au cours de traitements par MicardisPlus, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques.

Telmisartan :
Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par le telmisartan ou le placebo.
L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec le telmisartan (41,4 %) a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9 %). Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques menés chez des patients traités avec du telmisartan pour une hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections hautes de l'appareil respiratoire, infections urinaires incluant des cystites
Rare	Sepsis y compris d'évolution fatale[(3)]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Rare	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Affections du système nerveux	
Rare	Somnolence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Très rare	Pneumopathie interstitielle[(3)]
Affections gatro-intestinales	
Rare	Troubles gastriques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Eczéma, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Arthrose, douleur tendineuse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale (dont insuffisance rénale aiguë)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Investigations	
Rare	Baisse du taux d'hémoglobine

(3) Pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

Hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide peut induire ou aggraver une hypovolémie pouvant entraîner un déséquilibre électrolytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables suivants, dont la fréquence est indéterminée, ont été rapportés lors de traitements par l'hydrochlorothiazide seul :

Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Sialadénite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie (parfois avec purpura)
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Affections du système endocrinien	
Fréquence indéterminée	Diabète sucré insuffisamment contrôlé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypomagnésémie
Rare	Hypercalcémie
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Fréquence indéterminée	Anorexie, perte d'appétit, déséquilibre électrolytique, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypovolémie
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Agitation
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée
Fréquence indéterminée	Etourdissements
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Xanthopsie, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite nécrosante
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Fréquence indéterminée	Pancréatite, troubles gastriques
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Ictère hépatique, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Réaction de type lupus érythémateux, réactions de photosensibilité, vascularite cutanée, syndrome de Lyell, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale, glycosurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation des triglycérides

Description des effets indésirables sélectionnés :
Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique :
La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché du telmisartan sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.
Sepsis :
Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (cf Pharmacodynamie).
Pneumopathie interstitielle :
Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations disponibles concernant le surdosage en telmisartan dans l'espèce humaine sont limitées. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.
Symptômes :
Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, des vomissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.
Un surdosage en hydrochlorothiazide induit une déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et une hypovolémie résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer des troubles du rythme dus à la prise conjointe d'un digitalique ou de certains anti-arythmiques.
Traitement :
Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques (code ATC : C09DA07).
MicardisPlus est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, MicardisPlus entraîne une réduction efficace et progressive de la pression artérielle dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Mécanisme d'action :
Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, efficace par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.
Une dose de 80 mg de telmisartan administrée à des volontaires sains inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.
L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, entraînant une augmentation de l'élimination urinaire du potassium et du bicarbonate et une diminution du potassium sérique. L'association avec le telmisartan tend à s'opposer à la perte potassique associée au traitement diurétique, vraisemblablement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet diurétique apparaît dans les 2 heures suivant l'administration de l'hydrochlorothiazide et l'effet maximal est observé au bout de 4 heures environ. L'effet persiste environ 6 à 12 heures.

Efficacité et sécurité cliniques :
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle :
Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.
Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme.
Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).
Lors d'un essai clinique contrôlé mené en double insu (évaluation de l'efficacité) chez 687 patients n'ayant pas répondu à l'association 80 mg/12,5 mg, MicardisPlus 80 mg/25 mg a exercé une diminution supplémentaire de 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) de la pression artérielle par rapport à la poursuite du traitement par MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale). Un essai de suivi avec l'association 80 mg/25 mg a montré un effet hypotenseur supplémentaire (résultant en une diminution globale de 11,5/9,9 mm Hg de la PAS et de la PAD).
L'analyse regroupée de deux études cliniques similaires de 8 semaines, menées en double insu et contrôlées contre placebo, comparativement à l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (évaluation de l'efficacité chez 2121 patients) a montré un effet hypotenseur significativement supérieur de 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) en faveur de l'association telmisartan-hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale).
En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.
Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
Prévention cardiovasculaire :
ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25 620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.
Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.
Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC97, 5 % [0,93 ; 1,10], p (non-infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non-infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.
Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97, 5 % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.
TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les même critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été

trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC95 % [0,81 ; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC95 % [0,76 ; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angiœdèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43 ; IC 95 % [1,00 ; 2,06]) ; l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 % ; RR 2,07 ; IC 95 % [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés : ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires lors des traitements à long terme par l'hydrochlorothiazide.

Les effets de l'association à doses fixes telmisartan-hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MicardisPlus dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'hypertension artérielle (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et du telmisartan ne modifie pas la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des principes actifs chez le sujet sain.

Absorption :

Telmisartan :

Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de telmisartan sont atteintes 30 minutes à 1 heure 30 après la prise. La biodisponibilité absolue du telmisartan pour les doses de 40 et 160 mg est respectivement de 42 et 58 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg et d'environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas. Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.

Hydrochlorothiazide :

Après administration orale de MicardisPlus, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée, est d'environ 60 %.

Distribution :

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha 1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique l'existence d'une distribution tissulaire.

L'hydrochlorothiazide est lié à 68 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est compris entre 0,83 et 1,14 l/kg.

Biotransformation :

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison et forme un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan radiomarqué, le glucuronide représente environ 11 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas au métabolisme du telmisartan.

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme.

Élimination :

Telmisartan : après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est éliminée par voie urinaire. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1500 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à 20 heures.

L'hydrochlorothiazide est excrété presque totalement sous forme inchangée par voie urinaire. Près de 60 % de la dose orale sont éliminés au cours des premières 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250 à 300 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination de l'hydrochlorothiazide est de 10 à 15 heures.

Linéarité/non-linéarité :

Telmisartan : La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire aux doses comprises entre 20 et 160 mg avec une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) pour des doses croissantes. L'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Patients âgés :

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.

Sexe :

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune modification significative sur la réduction de la pression artérielle ou l'incidence des hypotensions orthostatiques n'a été mise en évidence chez la femme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez la femme, une tendance à des concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide plus élevées que chez l'homme a également été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale :

L'excrétion rénale n'intervient pas dans la clairance du telmisartan. D'après l'expérience limitée de l'utilisation du telmisartan chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, valeur moyenne 50 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est réduit. Au cours d'une étude réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine moyenne de 90 ml/min, la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide était augmentée. Chez les patients anuriques fonctionnels, la demi-vie d'élimination est d'environ 34 heures.

Insuffisance hépatique :

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique complémentaire n'a été réalisée avec l'association à dose fixe 80 mg/25 mg.

Au cours des études précliniques de sécurité réalisées avec l'association telmisartan-hydrochlorothiazide chez le rat et le chien normotendus, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques n'ont pas montré d'effets autres que ceux déjà observés avec les principes actifs pris individuellement. Les résultats des études de toxicologie n'ont pas d'implication en thérapeutique humaine.

Les études précliniques déjà réalisées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II ont mis en évidence les anomalies toxicologiques suivantes : diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (augmentation du taux plasmatique d'urée et de créatinine), augmentation de l'activité rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique. Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou limitées par un apport sodé oral et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié ; cependant, à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tel qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence pour le telmisartan lors des études in vitro et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris. Les études menées avec l'hydrochlorothiazide ont mis en évidence des effets génotoxiques et carcinogènes équivoques dans certains modèles expérimentaux. Toutefois, l'expérience importante de l'utilisation de ce principe actif chez l'homme n'a pas mis en évidence une quelconque augmentation de l'incidence des néoplasies chez les patients traités.

Pour les données concernant le potentiel fœtotoxique de l'association telmisartan-hydrochlorothiazide : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de température pour sa conservation. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

MicardisPlus doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration.

Occasionnellement, on a pu observer un décollement de la pellicule externe des plaquettes entre les alvéoles. Aucune précaution particulière n'est nécessaire dans un tel cas.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/213/013 ; CIP 3400937776578 (30 x 1 cp à 40 mg/12,5 mg).
EU /1/02/213/014 ; CIP 3400937776639 (90 x 1 cp à 40 mg/12,5 mg).
EU /1/02/213/015 ; CIP 3400937776868 (30 x 1 cp à 80 mg/12,5 mg).
EU /1/02/213/016 ; CIP 3400937776929 (90 x 1 cp à 80 mg/12,5 mg).
EU /1/02/213/020 ; CIP 3400938527032 (30 x 1 cp à 80 mg/25 mg).
EU /1/02/213/022 ; CIP 3400938527322 (90 x 1 cp à 80 mg/25 mg).

RCP révisés le 06.04.17.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 40 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 40 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg/25 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

MICROLAX ® SORBITOL, CITRATE et LAURILSULFOACÉTATE DE SODIUM
solution rectale

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution rectale : Récipients unidoses de 6,45 g avec canules, boîtes de 4 et de 12.

Modèle hospitalier : Boîte de 50.

COMPOSITION *p unidose*

Sorbitol à 70 % cristallisable	4,465 g
Citrate de sodium	0,450 g
Laurilsulfoacétate de sodium à 70 %	0,0645 g

Excipients : acide sorbique, glycérol, eau purifiée.
6,45 g = 5 ml de solution rectale.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation occasionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

1 récipient unidose par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Casser l'embout.
- Introduire la canule dans le rectum et vider par pression tout le contenu du tube, retirer la canule sans relâcher la pression sur le tube.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Obstruction intestinale et douleurs abdominales d'étiologie inconnue.
- Traitement concomitant avec de la catiorésine sulfo calcique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Une utilisation prolongée est déconseillée.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en association avec la catiorésine sulfo sodique (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il est recommandé d'éviter l'emploi de ce médicament dans le cas de poussées hémorroïdaires, de fissures anales ou de recto-colite hémorragique.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Catiorésine sulfo calcique (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

Associations déconseillées :

- Catiorésine sulfo sodique (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En clinique, l'utilisation du sorbitol sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour.

Il n'existe pas d'étude d'exposition appropriée au cours de la grossesse. Aucun effet sur la grossesse n'est attendu car l'exposition systémique au produit est probablement limitée.

Il n'existe aucune donnée permettant de savoir si le sorbitol, le citrate de sodium et le laurilsulfoacétate de sodium sont excrétés dans le lait maternel.

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu car l'exposition systémique au produit est probablement limitée.

En conséquence, et compte tenu de l'absence de résorption du sorbitol, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse et en cas d'allaitement que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant décrit les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation post-marketing avec le sorbitol, le citrate de sodium et le laurilsulfoacétate de sodium. La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (telles qu'urticaires)
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales[a], inconfort anorectal, selles liquides

a) Inclut les gênes abdominales, les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors de l'utilisation post-marketing ou dans la littérature scientifique. Cependant, un usage prolongé peut donner lieu à des sensations de brûlures anales et, exceptionnellement, à des rectites congestives.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Lavement, code ATC : A06AG11 (A : appareil digestif et métabolisme).

Mécanisme d'action :
Le citrate de sodium a un effet émollient sur les matières fécales dures lié à sa pénétration dans le bol fécal et au relargage d'eau. Le laurilsulfoacétate de sodium améliore les capacités de mouillage et de pénétration de la solution, et le sorbitol augmente l'effet de relargage d'eau du citrate de sodium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Délai d'action : 5 à 20 minutes.
L'absorption systémique, la distribution et le métabolisme des substances actives sont probablement limités et elles sont éliminées dans les selles.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Le médicament a révélé une toxicité négligeable chez les chiens en cas d'administration clinique répétée par voie rectale. D'après les études de doses répétées et de carcinogénicité, les substances actives administrées par voie orale ont présenté généralement une toxicité négligeable. Aucun résultat important sur le plan de la toxicité ne présentait de pertinence clinique quant à la voie d'administration ou la posologie de ce médicament. Aucune des substances actives n'a indiqué une quelconque génotoxicité in vitro ou in vivo suggérant une potentialité génotoxique ou carcinogène, ni n'a soulevé d'inquiétude en matière de reprotoxicité ou de développement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934968754 (1995, RCP rév 08.08.17) 4 unidoses.
3400934968815 (1995, RCP rév 08.08.17) 12 unidoses.
3400956207244 (1995, RCP rév 08.08.17) 50 unidoses.
4 et 12 unidoses : Non remb Séc soc. Collect.
Modèle hospitalier (50 unidoses) : Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

MICROLAX ® BÉBÉ SORBITOL, CITRATE et LAURILSULFOACÉTATE DE SODIUM

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution rectale : Récipients unidoses de 3,87 g, avec canules, boîte de 4.

COMPOSITION *p unidose*

Sorbitol à 70 % cristallisable	2,679 g
Citrate de sodium	0,2700 g
Laurilsulfoacétate de sodium à 70 %	0,0387 g

Excipients : acide sorbique, glycérol, eau purifiée.
3,87 g = 3 ml de solution rectale.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale.
- Préparation aux examens endoscopiques du rectum.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Traitement symptomatique de la constipation : 1 récipient unidose par jour.
- Préparation aux examens endoscopiques du rectum : 1 récipient unidose administré 5 à 20 minutes avant l'heure choisie pour la selle.

MODE D'ADMINISTRATION :
Casser l'embout.
Introduire la canule dans le rectum et vider par pression tout le contenu du tube, retirer la canule sans relâcher la pression sur le tube.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Obstruction intestinale et douleurs abdominales d'étiologie inconnue.
- Traitement concomitant avec de la catiorésine sulfo calcique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Une utilisation prolongée est déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant, la prescription de laxatif doit être exceptionnelle (risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération).
Ce médicament ne doit pas être utilisé en association avec la catiorésine sulfo sodique (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est recommandé d'éviter l'emploi de ce médicament dans le cas de poussées hémorroïdaires, de fissures anales ou de recto-colite hémorragique.

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :
- Catiorésine sulfo calcique (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale

Associations déconseillées :
- Catiorésine sulfo sodique (voie orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Microlax Bébé n'est pas destiné à l'adulte.
Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants :
- En clinique, l'utilisation du sorbitol sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour.
- Il n'existe pas d'étude d'exposition appropriée au cours de la grossesse.
- Aucun effet sur la grossesse n'est attendu car l'exposition systémique au produit est probablement limitée.
- Il n'existe aucune donnée permettant de savoir si le sorbitol, le citrate de sodium et le laurilsulfoacétate de sodium sont excrétés dans le lait maternel.
- Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu car l'exposition systémique au produit est probablement limitée.

En conséquence, et compte tenu de l'absence de résorption du sorbitol, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse et en cas d'allaitement que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Le tableau suivant décrit les effets indésirables qui ont été rapportés lors de l'utilisation post-marketing avec le sorbitol, le citrate de sodium et le laurilsulfoacétate de sodium. La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (telles qu'urticaires)
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales[a], inconfort anorectal, selles liquides

a) Inclut les gênes abdominales, les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors de l'utilisation post-marketing ou dans la littérature scientifique. Cependant, un usage prolongé peut donner lieu à des sensations de brûlures anales, et exceptionnellement à des rectites congestives.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Lavement, code ATC : A06AG11 (A : appareil digestif et métabolisme).
Mécanisme d'action :
Le citrate de sodium a un effet émollient sur les matières fécales dures lié à sa pénétration dans le bol fécal et au relargage d'eau. Le laurilsulfoacétate de sodium améliore les capacités de mouillage et de pénétration de la solution, et le sorbitol augmente l'effet de relargage d'eau du citrate de sodium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Délai d'action : 5 à 20 minutes.
L'absorption systémique, la distribution et le métabolisme des substances actives sont probablement limités et elles sont éliminées dans les selles.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Le médicament a révélé une toxicité négligeable chez les chiens en cas d'administration clinique répétée par voie rectale. D'après les études de doses répétées et de carcinogénicité, les substances actives administrées par voie orale ont présenté généralement une toxicité négligeable. Aucun résultat important sur le plan de la toxicité ne présentait de pertinence clinique quant à la voie d'administration ou la posologie de ce médicament. Aucune des substances actives n'a indiqué une quelconque génotoxicité in vitro ou in vivo suggérant une potentialité génotoxique ou carcinogène, ni n'a soulevé d'inquiétude en matière de reprotoxicité ou de développement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935445452 (1977, RCP rév 08.08.17).
Non remb Séc soc. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

MICROPAKINE ® LP

acide valproïque sel de sodium, acide valproïque

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granulés à libération prolongée à 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg : Sachets-dose, boîtes de 30.

COMPOSITION

Granulés à 100 mg :	*p sachet*
Acide valproïque sel de sodium*	66,66 mg
Acide valproïque*	29,03 mg

* Correspondant à 100 mg de valproate de sodium par sachet.

Granulés à 250 mg :	*p sachet*
Acide valproïque sel de sodium*	166,76 mg
Acide valproïque*	72,61 mg

* Correspondant à 250 mg de valproate de sodium par sachet.

Granulés à 500 mg :	*p sachet*
Acide valproïque sel de sodium*	333,3 mg
Acide valproïque*	145,14 mg

* Correspondant à 500 mg de valproate de sodium par sachet.

Granulés à 750 mg :	*p sachet*
Acide valproïque sel de sodium*	500,06 mg
Acide valproïque*	217,75 mg

* Correspondant à 750 mg de valproate de sodium par sachet.

Granulés à 1000 mg :	*p sachet*
Acide valproïque sel de sodium*	666,6 mg
Acide valproïque*	290,27 mg

* Correspondant à 1000 mg de valproate de sodium par sachet.

Excipients (communs) : paraffine solide, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale hydratée.
Teneur en sodium : 9,5 mg/sach-dose à 100 mg ; 23,5 mg/sach-dose à 250 mg ; 47 mg/sach-dose à 500 mg ; 70,5 mg/sach-dose à 750 mg ; 94 mg/sach-dose à 1000 mg.

DC INDICATIONS
Chez l'adulte :
Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant :
Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant :
- Prévention de la récidive de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :
Le traitement par Micropakine LP doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie.
Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. Micropakine LP doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.
La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.
Micropakine LP est une forme pharmaceutique adaptée particulièrement à l'enfant (quand il est capable d'avaler des aliments mous) et à l'adulte ayant des problèmes de déglutition.
Micropakine LP est une formulation à libération prolongée de Dépakine qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nycthémère.
Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

POSOLOGIE :
La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10 à 15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale (cf Mise en route du traitement).
La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.
- Chez le nourrisson et enfant : La posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.
- Chez l'adulte : La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.
- Chez la personne âgée : La posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large variabilité de la sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.
Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les granulés à 100 mg sont réservés au nourrisson et à l'enfant.
Les granulés à 1000 mg sont réservés à l'adolescent et à l'adulte.
La dose quotidienne est à administrer en 1 ou 2 prises de préférence au cours du repas.
L'administration en une prise unique est possible dans le cas d'épilepsie bien équilibrée.
Micropakine LP doit être administré en saupoudrant sur un aliment mou ou une boisson, froid ou à température ambiante (yaourt, jus d'orange, compote...).
Micropakine LP ne doit pas être administré avec des aliments chauds ou boissons chaudes (soupe, café, thé...).
Micropakine LP ne doit pas être administré dans un biberon car les granulés peuvent boucher la tétine.
Lorsque Micropakine LP est pris avec des liquides, des granulés pouvant rester collés, il est recommandé de rincer le verre avec un peu d'eau et de la boire.
Dans tous les cas, le mélange doit être avalé immédiatement et ne pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.
Compte tenu du procédé à libération prolongée et de la nature des excipients de la formule, la matrice inerte des granulés n'est pas absorbée par le tube digestif ; elle est éliminée dans les selles, les principes actifs ayant été préalablement libérés.

MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT :
- Chez les patients pour lesquels un contrôle adapté a été obtenu avec les formes à libération immédiate ou prolongée de Dépakine, en cas de substitution par Micropakine LP, la dose journalière doit être maintenue.
- S'il s'agit d'un malade déjà en traitement et recevant d'autres antiépileptiques, introduire progressivement Micropakine LP pour atteindre la dose optimale en deux semaines environ, puis réduire éventuellement les thérapeutiques associées en fonction du contrôle obtenu.
- S'il s'agit d'un malade ne recevant pas d'autres antiépileptiques, l'augmentation de la posologie s'effectue de préférence par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours de façon à atteindre la dose optimale en une semaine environ.
- En cas de nécessité, l'association d'autres antiépileptiques doit être réalisée de manière progressive (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Patients ayant des troubles connus du cycle de l'urée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Association au millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :
Micropakine LP ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque

de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par Micropakine LP, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de Micropakine LP pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :

- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Chez les femmes envisageant une grossesse, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Convulsions aggravées :

Comme avec les autres antiépileptiques, la prise de valproate peut être suivie, au lieu d'une amélioration, d'une aggravation réversible de la fréquence et de la sévérité des convulsions (incluant l'état de mal épileptique) ou de l'apparition de nouveaux types de convulsions chez le patient. En cas de convulsions aggravées, il doit être recommandé au patient de consulter immédiatement son médecin (cf Effets indésirables).

Ces convulsions sont à distinguer de celles qui peuvent survenir lors d'une interaction pharmacocinétique (cf Interactions), d'une toxicité (hépatopathie ou encéphalopathie - cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ou d'un surdosage.

Ce médicament se transformant dans l'organisme en acide valproïque, il convient de ne pas l'associer à d'autres médicaments subissant cette même transformation afin d'éviter un surdosage en acide valproïque (par exemple : divalproate, valpromide).

Hépatopathies :

Conditions de survenue :

Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.

Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère, et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et/ou une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique, sont les plus exposés à ce risque. Au-delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge.

Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2e et la 12e semaine et, généralement, au cours de polythérapie antiépileptique.

Signes évocateurs :

Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération, notamment chez les patients à risque (cf Conditions de survenue), 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère :

- d'une part, des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparitions soudaines tels qu'asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales ;
- d'autre part, une réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

Il est recommandé d'informer le patient, ou sa famille s'il s'agit d'un enfant, que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.

Détection :

Pendant les 6 premiers mois du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.

Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases - cf Précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que, par prudence et s'ils sont coprescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).

Pancréatite :

Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement, les jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque.

Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique.

Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.

En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG).

Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène POLG, par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophthalmoplégie ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (cf Contre-indications).

Interactions médicamenteuses :

La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine et aux pénems (cf Interactions).

Excipient :

Ce médicament contient du sodium : 9,5 mg par sachet-dose à 100 mg, 23,5 mg par sachet-dose à 250 mg, 47 mg par sachet-dose à 500 mg, 70,5 mg par sachet-dose à 750 mg, 94 mg par sachet-dose à 1000 mg. En tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (cf Contre-indications) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (cf Mises en garde).
- Il est à souligner que, comme avec la plupart des antiépileptiques, on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

  Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.
- Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (cf Mises en garde).
- Un examen hématologique (NFS incluant plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (cf Effets indésirables).
- Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés compte tenu du risque d'hépatotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et du risque hémorragique.
- Chez l'insuffisant rénal, il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence.
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients (cf Contre-indications).
- Chez les enfants présentant des antécédents hépato-digestifs inexpliqués (anorexie, vomissements, accès de cytolyse), accès de léthargie ou coma, retard mental ou en cas d'antécédents familiaux de décès néonatals ou dans l'enfance, des explorations métaboliques et notamment une ammoniémie à jeun et postprandiale doivent être effectuées avant tout traitement par le valproate.
- Bien que ce médicament soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé devra être pesée en fonction du rapport bénéfice/risque.
- A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.
- Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyl-transférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.
- La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par Micropakine LP.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

- Lamotrigine : risque majoré des réactions cutanées graves (syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.
- Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acétazolamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Aztréonam : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants.
- Felbamate : augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt.
- Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Propofol : possible augmentation des concentrations sanguines de propofol. Une réduction de la dose de propofol est à envisager en cas d'association avec le valproate.
- Rifampicine : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Rufinamide : possible augmentation des concentrations de rufinamide, notamment chez l'enfant de moins de 30 kg. Chez l'enfant de moins de 30 kg : ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/j après la période de titration.
- Topiramate : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Zidovudine : risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque. Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.
- Zonisamide : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie. Surveillance clinique et biologique régulière.

A prendre en compte :

- Nimodipine (voie orale et, par extrapolation, voie injectable) : risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations plasmatiques (diminution de son métabolisme par l'acide valproïque).

Autres formes d'interactions :

- Contraceptifs oraux : en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale.
- Lithium : Micropakine n'a pas d'effet sur la lithémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Micropakine LP ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse :

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales :

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux :

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate peuvent être plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Micropakine LP ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :

- le traitement par valproate doit être réévalué,
- toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse,
- une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonicocloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves, voire mortelles, pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate ;
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né :

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (cf Effets indésirables).

La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par Micropakine LP doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (cf Effets indésirables). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Effets indésirables). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence, particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association à d'autres médicaments pouvant majorer la somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent (⩾ 10 %) ; fréquent (⩾ 1 % - < 10 %) ; peu fréquent (⩾ 0,1 % - < 1 %) ; rare (⩾ 0,01 % - < 0,1 %) ; très rare (< 0,01 %) ; indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections congénitales, familiales et génétiques :

- Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie, thrombopénie.
  Des cas de thrombopénie dose-dépendante, généralement de découverte systématique et sans retentissement clinique, ont été décrits.
  En cas de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, la seule diminution de posologie de ce médicament permet le plus souvent la régression de cette thrombopénie.
- Peu fréquent : leucopénie, pancytopénie.
- Rare : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

Investigations :

- Fréquent : prises de poids*.
- Rare : diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux (tels que allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activée, allongement du temps de thrombine, augmentation de l'INR) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement), déficit en vitamine B_8 (biotine)/déficit en biotinidase.

* Les prises de poids étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : tremblements.
- Fréquent : troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsions*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses.
- Peu fréquent : coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie, convulsions aggravées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel), réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

* Des cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : pertes d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : épanchement pleural.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, troubles gingivaux (principalement hyperplasie gingivale), stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées qui peuvent survenir chez certains patients en début de traitement, mais qui cèdent en général au bout de quelques jours sans interruption du traitement.
- Peu fréquent : pancréatite dont l'évolution peut être fatale et qui nécessite un arrêt précoce du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : insuffisance rénale.
- Rare : énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, troubles de l'ongle et du lit de l'ongle.
- Peu fréquent : angio-œdème, réactions cutanées, troubles capillaires (tels que texture anormale des cheveux, changements de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux).
- Rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Affections endocriniennes :

- Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénie (hirsutisme, virilisme, acné, alopécie de type androgénique, et/ou augmentation du taux d'hormones androgènes).
- Rare : hypothyroïdie (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : hyponatrémie.
- Rare : hyperammoniémie* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), obésité.

* Une hyperammoniémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques peut être observée, surtout en cas de polythérapie, et ne doit pas faire interrompre le traitement. Toutefois, des cas d'hyperammoniémie avec symptômes neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma) ont aussi été rapportés, nécessitant alors des investigations complémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Rare : syndrome myélodysplasique.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hémorragie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et ci-dessus).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : hépatopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquent : irrégularités menstruelles.
- Peu fréquent : aménorrhées.
- Rare : impact sur la spermatogenèse (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), ovaires polykystiques.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours par Micropakine LP. Le mode d'action de Micropakine LP sur le métabolisme osseux n'est pas connu.
- Rare : lupus érythémateux aigu disséminé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections psychiatriques :

- Fréquent : état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*.
- Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*.

* Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardiovasculaire.

Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits.

Les mesures à entreprendre en milieu hospitalier sont : évacuation gastrique si indiquée, maintien d'une diurèse efficace, surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, on pratiquera éventuellement une épuration extrarénale.

Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant, quelques décès ont été rapportés.

La présence de sodium dans les formulations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique (code ATC : N03AG01).

Le valproate exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central.

Ces propriétés anticonvulsivantes s'exercent contre des types très variés de crises convulsives chez l'animal et d'épilepsies chez l'homme.

Les études expérimentales et cliniques du valproate suggèrent deux types d'action anticonvulsivante.

Le premier est un effet pharmacologique direct en relation avec les concentrations en valproate du plasma et du cerveau.

Le second est apparemment indirect et vraisemblablement en relation avec des métabolites du valproate persistant dans le cerveau, ou avec des modifications des neurotransmetteurs ou avec des effets membranaires directs. L'hypothèse la plus généralement admise est l'hypothèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont le taux augmente après administration de valproate.

Le valproate diminue la durée des phases intermédiaires de sommeil avec une augmentation concomitante de sommeil lent.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les différentes études pharmacocinétiques effectuées pour le valproate ont montré que :

- La biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100 %.
- Le volume de distribution est limité essentiellement au sang et aux liquides extracellulaires à échange rapide. Le valproate diffuse dans le LCR et dans le cerveau. Les concentrations de valproate dans le LCR sont proches de celles de la fraction plasmatique libre.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec une large fourchette comprise entre 40 et 100 mg/l. Si des taux plasmatiques supérieurs s'avèrent nécessaires, les bénéfices attendus doivent être pesés par rapport au risque de survenue d'effets indésirables, en particulier dose-dépendants. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie.
- La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours.
- La fixation protéique du valproate est très importante. Elle est dose-dépendante et saturable.
- L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire après métabolisation par glucuroconjugaison et bêta-oxydation.
- La molécule de valproate est dialysable, mais l'hémodialyse ne touche que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %).
- Le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P_{450} : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les œstroprogestatifs et les antivitamines K.

Comparativement aux formes à libération immédiate de valproate, Micropakine LP se caractérise, à dose équivalente, par :

- Une absorption prolongée.
- Une biodisponibilité similaire.
- Une concentration plasmatique maximale atteinte environ 7 heures après la prise.
- Des concentrations maximales (C_{max}) plasmatiques totales et libres moins élevées (C_{max} abaissées de 25 % environ mais relativement stables en plateau, entre la 4e et la 14e heure) ; cet écrêtement des pics permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nycthémère : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié.
- Une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise de nourriture.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

AMM 3400936551152 (2004, RCP rév 21.07.17) 100 mg.
3400936551213 (2004, RCP rév 21.07.17) 250 mg.
3400936551381 (2004, RCP rév 21.07.17) 500 mg.
3400936551442 (2004, RCP rév 21.07.17) 750 mg.
3400936551732 (2004, RCP rév 21.07.17) 1000 mg.

Prix : 2,95 € (30 sachets à 100 mg).
7,76 € (30 sachets à 250 mg).
16,01 € (30 sachets à 500 mg).
24,27 € (30 sachets à 750 mg).
32,24 € (30 sachets à 1000 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MICROPAQUE ®

sulfate de baryum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable ou rectale : Flacons (PE, opaques) de 150 ml et de 500 ml, fermés par un bouchon à vis (PE). Modèle hospitalier : Flacon de 2 litres.

COMPOSITION *p 100 ml*

Sulfate de baryum .... 100 g

Excipients : sorbate de potassium (E 202), citrate de sodium dihydraté, saccharine sodique (E 954), gomme xanthane (E 415), carmellose sodique (E 466), parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), arôme vanille-caramel (dont glucose, saccharose, propylène glycol), acide sulfurique, eau purifiée.

Teneur en sodium : 1,76 g/500 ml de suspension.

Teneur en potassium : 170 mg/500 ml de suspension.

Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle sodé : 0,45 g/500 ml de suspension.

Teneur en parahydroxybenzoate de propyle sodé : 0,25 g/500 ml de suspension.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

- exploration radiologique conventionnelle de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum et du côlon en double contraste ou en réplétion ;
- transit du grêle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Estomac (réplétion) :

Diluer 150 ml de produit avec 300 ml d'eau (concentration p/v = 33 %).

Intestin grêle :

Diluer 500 ml de produit avec 750 ml d'eau (concentration p/v = 40 %).

Lavement baryté :

- en double contraste :
  500 ml de produit pur (concentration p/v = 100 %) ;
- en réplétion :
  - 500 ml de produit dilué avec 1 litre d'eau (concentration p/v = 33 %) ;
  - ou 500 ml de produit dilué avec 1,5 litre d'eau (concentration p/v = 25 %).

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients. Toutefois, une attention particulière doit être portée aux contre-indications et mises en garde listées ci-dessous.

Population pédiatrique :

Pour les nourrissons et les enfants, le médecin adaptera la dose en fonction de l'âge et du poids de l'enfant et en tenant compte des particularités du diagnostic radiologique pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Agiter le flacon avant emploi puis laisser reposer jusqu'à disparition des bulles d'air.

L'examen sera réalisé :

- à jeun en cas d'exploration digestive haute,
- après lavement évacuateur administré la veille et régime sans résidu 3 jours avant l'examen, en cas d'exploration digestive basse.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Perforation ou occlusion intestinale avérée ou suspectée, y compris sténose du pylore.
- Péritonite ou fistule suspectée dans le tube digestif.
- Plaies récentes ou érosions de l'œsophage ou du tube digestif ou hémorragie gastro-intestinale.
- Ischémie de la paroi intestinale.
- Entérocolite nécrosante.
- Mégacôlon ou mégacôlon toxique.
- Lâchage de suture postopératoire. Le sulfate de baryum ne doit pas être administré immédiatement avant, et jusqu'à sept jours après une intervention chirurgicale gastro-intestinale, y compris en cas de résection endoscopique, de polypectomie à l'anse, ou de biopsie à chaud du côlon. Le médicament ne doit pas être utilisé si des fuites postopératoires sont prévisibles. Ne pas utiliser le produit en cours de radiothérapie du cou, du thorax (si utilisation orale) ou de l'abdomen et jusqu'à quatre semaines après la radiothérapie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas injecter par voie parentérale.

Des effets indésirables graves associés à l'administration de produits à base de sulfate de baryum ont été rapportés : inhalation, intravasation, perforation, anaphylaxie pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire à une issue fatale. Ces effets indésirables sont souvent liés à la technique d'administration du produit, à la pathologie sous-jacente et/ou à l'hypersensibilité des patients.

Le produit doit être administré sous surveillance médicale. Les effets indésirables potentiellement graves doivent être détectés, évalués et diagnostiqués rapidement afin de permettre la mise en place d'un traitement efficace. Le personnel des services d'imagerie doit être formé et à même de gérer le diagnostic et le traitement des réactions d'hypersensibilité. Des mesures médicales spécifiques d'urgence doivent être prises en cas d'inhalation, d'intravasation ou de perforation (soins intensifs, chirurgie).

Pour prévenir les effets indésirables graves, il convient d'empêcher le passage du sulfate de baryum dans les régions parentérales telles que les tissus, l'espace intravasculaire ou les cavités corporelles, ainsi que les voies respiratoires.

Population pédiatrique :

L'indication doit être soigneusement pesée chez les jeunes enfants souffrant de défaillance multiviscérale, particulièrement au niveau du système cardiovasculaire, car l'examen et la préparation peuvent être stressants.

Sujets âgés :

L'indication doit être soigneusement pesée chez les patients âgés souffrant de défaillance multiviscérale, particulièrement au niveau du système cardiovasculaire, car l'examen et la préparation peuvent être stressants. L'examen du côlon en double contraste est parfois difficilement supporté chez les sujets âgés ou pléthoriques difficilement mobilisables.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Perforation :

Compte tenu du risque accru de perforation, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients souffrant d'atrésie de l'œsophage ou de sténose sévère (spécifiquement en aval de l'estomac), ainsi que chez les patients souffrant d'affections et de pathologies impliquant un risque accru de perforation tels qu'un carcinome intestinal, une maladie inflammatoire de l'intestin, une diverticulose, une diverticulite et une parasitose.

En cas d'atrésie de l'œsophage, l'opacification de la poche doit être évitée autant que possible. Si elle est pratiquée, la plus petite quantité possible de produit de contraste doit être administrée puis réaspirée.

Des fuites de baryum dans le rétropéritoine ou dans le médiastin peuvent se manifester par quelques symptômes immédiats mais un choc endotoxique retardé, qui se révèle fréquemment fatal, peut survenir 12 heures plus tard.

En cas de perforation intestinale, le passage du sulfate de baryum dans la cavité abdominale peut être à l'origine d'abcès, d'inflammations, de péritonites, de granulomes et d'adhérences dont l'évolution peut être fatale et qui nécessitent un recours à la chirurgie.

Inhalation :

Si le produit est utilisé oralement, il convient de surveiller particulièrement les patients souffrant de troubles respiratoires et de troubles de la déglutition tels que la dysphagie, ainsi que de troubles de la vigilance, car il existe un risque d'inhalation.

Les vomissements après l'administration orale de sulfate de baryum peuvent provoquer une pneumonie d'inhalation.

Le baryum ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents de fausse-route alimentaire. Si l'utilisation du baryum est absolument nécessaire chez ces patients, une prudence particulière s'impose. Dans le cas de passage dans le larynx, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue.

Population pédiatrique :

Chez les patients hautement prédisposés à l'inhalation (nouveau-nés) la procédure doit débuter par une faible dose orale.

L'inhalation dans l'arbre trachéobronchique peut survenir lors de l'administration de suspension buvable de sulfate de baryum en bouteille à des nourrissons et lors de l'administration de quantités importantes par cathéter. Chez les nourrissons, l'inhalation peut entraîner un arrêt cardiorespiratoire avec issue fatale. L'inhalation de petites quantités peut occasionner une inflammation des voies respiratoires et une pneumopathie.

Sujets âgés :

Chez les patients hautement prédisposés à l'inhalation (sujets âgés et ayant subi un AVC), la procédure doit débuter par une faible dose orale.

Surcharge liquidienne :

Une surcharge liquidienne due à l'absorption de l'eau contenue dans les suspensions de sulfate de baryum a été rapportée. Les enfants et les patients insuffisants rénaux ainsi que les enfants atteints de la maladie de Hirschsprung sont plus exposés à une intoxication par l'eau.

Population pédiatrique :

Chez les enfants atteints de la maladie de Hirschsprung, il est préférable de ne pas remplir entièrement le côlon, mais d'utiliser uniquement le volume de liquide requis pour le diagnostic.

Intravasation :

Le sulfate de baryum peut traverser la paroi intestinale et pénétrer dans le drainage veineux du côlon, permettant ainsi à une embolie barytée d'atteindre le système circulatoire. L'introduction et le positionnement du matériel servant à l'administration du produit de contraste doivent se faire de façon soigneuse et correcte, en limitant l'usage du cathéter à ballonnet, afin d'éviter des lésions de la paroi.

L'intravasation est très rare mais peut avoir des complications fatales : embolie systémique et pulmonaire, coagulation intravasculaire disséminée, septicémie et hypotension artérielle sévère persistante. Cette complication est plus fréquente chez les patients âgés dont les parois rectale et vaginale sont plus fines, ainsi que chez les patients souffrant d'affections colorectales chez qui la pression intraluminale est plus forte que la résistance de la paroi du côlon en cas de colite, de diverticulite et d'occlusion intestinale. Cette complication a également été observée en raison du positionnement accidentel d'un cathéter rectal dans le vagin. Il convient donc de vérifier le positionnement correct du cathéter rectal avant le début du lavement.

Ce diagnostic est à prendre en compte pour tous les patients qui s'évanouissent pendant ou après l'administration de baryum et pour les patients souffrant de malaises dans les premières heures suivant l'examen. Il peut être confirmé par un examen radiologique sans produit de contraste. Un scanner peut permettre de détecter la dissémination du sulfate de baryum.

Fécalome baryté :

Une prudence d'utilisation s'impose en cas de constipation préexistante, de troubles de la vidange gastrique, sténose colique, diverticulose et atonie du côlon, en raison du risque de fécalome baryté, notamment chez les personnes âgées.

Le sulfate de baryum peut être retenu dans des diverticules coliques où il peut entretenir ou intensifier des infections.

Les fécalomes barytés se développent à partir de baryum compacté dans les fèces. Ils sont souvent asymptomatiques mais peuvent provoquer douleurs abdominales, appendicite, occlusion ou perforation intestinale.

Le sulfate de baryum peut provoquer ou aggraver une constipation préexistante.

Pour prévenir une constipation sévère et la formation de fécalome baryté, on s'assurera du bon état d'hydratation préalable et on favorisera la mobilisation après l'examen. L'utilisation de laxatifs est à envisager (particulièrement en cas de constipation). Les patients présentant une constipation avant l'examen doivent faire l'objet d'un contrôle particulier, en raison du risque de fécalome.

Sujets âgés :

Le risque de développement de fécalomes barytés est plus élevé chez les patients âgés atteints de troubles de la motricité intestinale, d'iléus, de déséquilibre électrolytique, de déshydratation, ou dont l'alimentation est carencée en fibres. Pour éviter que la paroi intestinale soit endommagée, il convient d'extraire les fécalomes barytés.

Autres complications possibles :

L'administration du sulfate de baryum peut provoquer des réactions vasovagales, des épisodes de syncope, de l'arythmie et d'autres complications cardiovasculaires. Ces réactions sont en général imprévisibles et sont mieux prises en charge si le patient reste en observation 10 à 30 minutes après l'examen.

Excipients :

Ce médicament contient du glucose et du saccharose dans l'arôme vanille-caramel. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 1,76 g de sodium pour 500 ml de suspension. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient 170 mg de potassium pour 500 ml de suspension. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Le sulfate de baryum étant utilisé seul en tant qu'agent de contraste et n'étant pas absorbé, aucune interaction médicamenteuse n'est à prévoir. Cependant, l'administration simultanée d'autres médicaments n'est pas recommandée, car l'adsorption par le sulfate de baryum pourrait en réduire les effets. La prudence s'impose lorsque le sulfate de baryum est administré de manière concomitante avec d'autres médicaments à index thérapeutique étroit.

L'élimination lente de la baryte amène la présence de résidus opaques qui peuvent être gênants pour d'autres radiographies comme une urographie ou un examen tomodensitométrique dans les jours qui suivent.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sulfate de baryum chez la femme enceinte. Par ailleurs, en règle générale, toute exploration radiologique digestive doit être évitée chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT : Aucune raison théorique ne fait suspecter le passage dans le lait. Micropaque peut être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du sulfate de baryum ne sont pas de nature à avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Micropaque sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	En cas d'intravasation : coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Occlusion intestinale, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, fécalome, distension abdominale, constipation, nausée, flatulence ; en cas de perforation intestinale : péritonite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie d'inhalation, fibrose pulmonaire
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Présyncope
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Urticaire, rash généralisé

Le parahydroxybenzoate de méthyle sodé et le parahydroxybenzoate de propyle sodé peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées.

Les produits de contraste contenant du sulfate de baryum peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité d'intensité variable. Très rares, ces réactions peuvent toutefois apparaître dès la première administration. L'administration du produit doit alors être interrompue immédiatement et un traitement spécifique doit être mis en place.

Dans de très rares cas, l'administration de sulfate de baryum peut provoquer la formation de fécalomes barytés.

En cas de perforation intestinale, le passage du sulfate de baryum dans la cavité abdominale est à l'origine d'abcès, d'inflammations, de péritonite, granulomes et adhérences dont l'évolution peut être fatale et qui nécessitent un recours à la chirurgie.

En cas de passage extraluminal du sulfate de baryum, d'exceptionnels cas d'intravasation s'accompagnant d'une diffusion systémique de sulfate de baryum, potentiellement fatals, peuvent survenir. L'intravasation du sulfate de baryum peut être responsable d'embolies veineuses profondes, choc, détresse respiratoire et coagulation intravasculaire disséminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De rares cas de surdosage ont été rapportés lors de l'ingestion de sulfate de baryum. Les cas sont en général asymptomatiques. Cependant, quelques cas de douleur abdominale ont été rapportés.

Le surdosage par voie orale implique un risque de constipation avec, dans certains cas extrêmes, la formation de fécalomes barytés. Le traitement est constitué de lavements évacuateurs et/ou de laxatifs salins.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste baryté (code ATC : V08BA01).

Le sulfate de baryum est utilisé comme opacifiant radiologique du tube digestif.

Les contrastes naturels sont suffisants pour explorer radiologiquement le squelette ou les poumons. Les examens des autres organes doivent mettre en jeu des contrastes artificiels obtenus par l'utilisation de solution ou suspension d'éléments de masse atomique élevée, comme le baryum, il s'agit alors de contraste positif, ou par des gaz pour le contraste négatif, les deux pouvant être associés dans la technique du double contraste, par exemple.

Le baryum de masse atomique 137 a la propriété d'accroître fortement l'absorption des rayons X. Utilisé indifféremment par voie orale ou rectale, il tapisse le tube digestif dont il va permettre la localisation précise sur les images radiologiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sulfate de baryum, pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques, n'est pas absorbé au niveau du tractus digestif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique ou répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à l'abri du gel.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter le flacon avant emploi.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930674994 (1975/97, RCP rév 09.03.15) 150 ml.
3400930675076 (1975/97, RCP rév 09.03.15) 500 ml.
3400955002109 (1975/97, RCP rév 09.03.15) 2 l.

Collect (150 ml, 500 ml).

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

MICROPAQUE COLON voie rectale

baryum

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Produits de diagnostic / Produits de contraste

MICROPAQUE SCANNER ®

sulfate de baryum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à diluer : Flacon de 500 ml contenant 150 ml de suspension.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Sulfate de baryum	5 g

Excipients : sorbitol (E420), gomme xanthane (E415), acide citrique (E330), citrate de sodium (E331), émulsion de diméthicone à 30 % (p/p), saccharine sodique (E954), arôme abricot, eau purifiée. *Conservateurs :* sorbate de potassium (E202), parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219).

Excipients à effet notoire : sorbitol E420 (3,33 g/100 ml), citrate de sodium E331 (0,50 g/100 ml), sorbate de potassium E202 (0,14 g/100 ml), parahydroxybenzoate de méthyle sodé E219 (0,14 g/100 ml), saccharine sodique E954 (0,03 g/100 ml).

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Opacification du tube digestif dans les explorations scanographiques.

Dans les cas de contre-indication aux produits iodés, Micropaque Scanner peut être utilisé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Examens abdominopelviens :
  1000 ml de suspension diluée.
- Examens de l'étage sus-mésocolique, pancréas :
  500 ml de suspension diluée.

Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients. Toutefois, une attention particulière doit être portée aux contre-indications et mises en garde listées ci-dessous.
Population pédiatrique :
Pour les nourrissons et les enfants, le médecin adaptera la dose en fonction de l'âge et du poids de l'enfant et en tenant compte des particularités du diagnostic radiologique pédiatrique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale ou, éventuellement, rectale.
Préparation de la suspension prête à l'emploi :
A 150 ml de suspension, ajouter 350 ml d'eau, agiter soigneusement pendant 30 secondes. On obtient 500 ml de suspension prête à l'emploi contenant 1,5 % en sulfate de baryum.
Examens abdominopelviens :
- environ 60 minutes avant l'heure prévue pour l'examen, le patient absorbera une première fraction de 250 ml de suspension barytée diluée, puis environ 45 minutes et 30 minutes avant l'examen, 2 autres fractions de 250 ml ;
- juste avant l'examen, le patient absorbera les 250 ml restants. Soit un volume total de 1000 ml de suspension diluée.

Examens de l'étage sus-mésocolique, pancréas :
- environ 30 minutes avant l'heure prévue pour l'examen, le patient absorbera 250 ml de suspension diluée ;
- en début d'examen, 250 autres ml devront être absorbés par le patient. Soit un volume total de 500 ml de suspension diluée.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Perforation ou occlusion intestinale avérée ou suspectée, y compris sténose du pylore.
- Péritonite ou fistule suspectée dans le tube digestif.
- Plaies récentes ou érosions de l'œsophage ou du tube digestif, ou hémorragie gastro-intestinale.
- Ischémie de la paroi intestinale.
- Entérocolite nécrosante.
- Mégacôlon ou mégacôlon toxique.
- Lâchage de suture postopératoire.
  Le sulfate de baryum ne doit pas être administré immédiatement avant, et jusqu'à sept jours après, une intervention chirurgicale gastro-intestinale, y compris en cas de résection endoscopique, de polypectomie à l'anse, ou de biopsie à chaud du côlon. Le médicament ne doit pas être utilisé si des fuites postopératoires sont prévisibles. Ne pas utiliser le produit en cours de radiothérapie du cou, du thorax (si utilisation orale) ou de l'abdomen et jusqu'à quatre semaines après la radiothérapie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Ne pas injecter par voie parentérale.
- Des effets indésirables graves associés à l'administration de produits à base de sulfate de baryum ont été rapportés : inhalation, intravasation, perforation, anaphylaxie pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire à une issue fatale. Ces effets indésirables sont souvent liés à la technique d'administration du produit, à la pathologie sous-jacente et/ou à l'hypersensibilité des patients.
- Le produit doit être administré sous surveillance médicale. Les effets indésirables potentiellement graves doivent être détectés, évalués et diagnostiqués rapidement afin de permettre la mise en place d'un traitement efficace. Le personnel des services d'imagerie doit être formé et à même de gérer le diagnostic et le traitement des réactions d'hypersensibilité. Des mesures médicales spécifiques d'urgence doivent être prises en cas d'inhalation, d'intravasation ou de perforation (soins intensifs, chirurgie).
- Pour prévenir les effets indésirables graves, il convient d'empêcher le passage du sulfate de baryum dans les régions parentérales telles que les tissus, l'espace intravasculaire ou les cavités corporelles, ainsi que les voies respiratoires.

Population pédiatrique :
L'indication doit être soigneusement pesée chez les jeunes enfants souffrant de défaillance multiviscérale, particulièrement au niveau du système cardiovasculaire, car l'examen et la préparation peuvent être stressants.
Sujets âgés :
L'indication doit être soigneusement pesée chez les patients âgés souffrant de défaillance multiviscérale, particulièrement au niveau du système cardiovasculaire, car l'examen et la préparation peuvent être stressants.
L'examen du côlon en double contraste est parfois difficilement supporté chez ces sujets âgés ou pléthoriques difficilement mobilisables.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Perforation :
Compte tenu du risque accru de perforation, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients souffrant d'atrésie de l'œsophage ou de sténose sévère (spécifiquement en aval de l'estomac), ainsi que chez les patients souffrant d'affections et de pathologies impliquant un risque accru de perforation tels qu'un carcinome intestinal, une maladie inflammatoire de l'intestin, une diverticulose, une diverticulite et une parasitose.
En cas d'atrésie de l'œsophage, l'opacification de la poche doit être évitée autant que possible. Si elle est pratiquée, la plus petite quantité possible de produit de contraste doit être administrée puis réaspirée.
Des fuites de baryum dans le rétropéritoine ou dans le médiastin peuvent se manifester par quelques symptômes immédiats mais un choc endotoxique retardé, qui se révèle fréquemment fatal, peut survenir 12 heures plus tard.
En cas de perforation intestinale, le passage du sulfate de baryum dans la cavité abdominale peut être à l'origine d'abcès, d'inflammations, de péritonites, de granulomes et d'adhérences dont l'évolution peut être fatale et qui nécessitent un recours à la chirurgie.
Inhalation :
Si le produit est utilisé oralement, il convient de surveiller particulièrement les patients souffrant de troubles respiratoires et de troubles de la déglutition tels que la dysphagie, ainsi que de troubles de la vigilance, car il existe un risque d'inhalation.
Les vomissements après l'administration orale de sulfate de baryum peuvent provoquer une pneumonie d'inhalation.
Le baryum ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents de fausse route alimentaire. Si l'utilisation du baryum est absolument nécessaire chez ces patients, une prudence particulière s'impose. Dans le cas de passage dans le larynx, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue.
Population pédiatrique :
Chez les patients hautement prédisposés à l'inhalation (nouveau-nés) la procédure doit débuter par une faible dose orale.
L'inhalation dans l'arbre trachéobronchique peut survenir lors de l'administration de suspension buvable de sulfate de baryum en bouteille à des nourrissons et lors de l'administration de quantités importantes par cathéter.
Chez les nourrissons, l'inhalation peut entraîner un arrêt cardiorespiratoire avec issue fatale. L'inhalation de petites quantités peut occasionner une inflammation des voies respiratoires et une pneumopathie.
Sujets âgés :
Chez les patients hautement prédisposés à l'inhalation (sujets âgés et ayant subi un AVC), la procédure doit débuter par une faible dose orale.
Surcharge liquidienne :
Une surcharge liquidienne due à l'absorption de l'eau contenue dans les suspensions de sulfate de baryum a été rapportée.
Les enfants et les patients insuffisants rénaux ainsi que les enfants atteints de la maladie de Hirschsprung sont plus exposés à une intoxication par l'eau.
Population pédiatrique :
Chez les enfants atteints de la maladie de Hirschsprung, il est préférable de ne pas remplir entièrement le côlon, mais d'utiliser uniquement le volume de liquide requis pour le diagnostic.
Intravasation :
Le sulfate de baryum peut traverser la paroi intestinale et pénétrer dans le drainage veineux du côlon, permettant ainsi à une embolie barytée d'atteindre le système circulatoire. L'introduction et le positionnement du matériel servant à l'administration du produit de contraste doivent se faire de façon soigneuse et correcte, en limitant l'usage du cathéter à ballonnet, afin d'éviter des lésions de la paroi.
L'intravasation est très rare mais peut avoir des complications fatales : embolie systémique et pulmonaire, coagulation intravasculaire disséminée, septicémie et hypotension artérielle sévère persistante. Cette complication est plus fréquente chez les patients âgés dont les parois rectale et vaginale sont plus fines ainsi que chez les patients souffrant d'affections colorectales, chez qui la pression intraluminale est plus forte que la résistance de la paroi du côlon en cas de colite, de diverticulite et d'occlusion intestinale. Cette complication a également été observée en raison du positionnement accidentel d'un cathéter rectal dans le vagin. Il convient donc de vérifier le positionnement correct du cathéter rectal avant le début du lavement.
Ce diagnostic est à prendre en compte pour tous les patients qui s'évanouissent pendant ou après l'administration de baryum et pour les patients souffrant de malaises dans les premières heures suivant l'examen. Il peut être confirmé par un examen radiologique sans produit de contraste. Un scanner peut permettre de détecter la dissémination du sulfate de baryum.
Fécalome baryté :
Une prudence d'utilisation s'impose en cas de constipation préexistante, de troubles de la vidange gastrique, sténose colique, diverticulose et atonie du côlon, en raison du risque de fécalome baryté, notamment chez les personnes âgées.
Le sulfate de baryum peut être retenu dans des diverticules coliques où il peut entretenir ou intensifier des infections.
Les fécalomes barytés se développent à partir de baryum compacté dans les fèces. Ils sont souvent asymptomatiques mais peuvent provoquer douleurs abdominales, appendicite, occlusion ou perforation intestinale.
Le sulfate de baryum peut provoquer ou aggraver une constipation préexistante.
Pour prévenir une constipation sévère et la formation de fécalome baryté, on s'assurera du bon état d'hydratation préalable et on favorisera la mobilisation après l'examen. L'utilisation de laxatifs est à envisager (particulièrement en cas de constipation). Les patients présentant une constipation avant l'examen doivent faire l'objet d'un contrôle particulier, en raison du risque de fécalome.
Sujets âgés :
Le risque de développement de fécalomes barytés est plus élevé chez les patients âgés atteints de troubles de la motricité intestinale, d'ileus, de déséquilibre électrolytique, de déshydratation ou dont l'alimentation est carencée en fibres. Pour éviter que la paroi intestinale soit endommagée, il convient d'extraire les fécalomes barytés.
Autres complications possibles :
L'administration du sulfate de baryum peut provoquer des réactions vasovagales, des épisodes de syncope, de l'arythmie et d'autres complications cardiovasculaires. Ces réactions sont en général imprévisibles et sont mieux prises en charge si le patient reste en observation 10 à 30 minutes après l'examen.
Excipients :
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient 1,76 g de sodium pour 500 ml de suspension. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient 170 mg de potassium pour 500 ml de suspension. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.
Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
Le sulfate de baryum étant utilisé seul en tant qu'agent de contraste et n'étant pas absorbé, aucune interaction médicamenteuse n'est à prévoir. Cependant, l'administration simultanée d'autres médicaments n'est pas recommandée, car l'adsorption par le sulfate de baryum pourrait en réduire les effets. La prudence s'impose lorsque le sulfate de baryum est administré de manière concomitante avec d'autres médicaments à index thérapeutique étroit.
L'élimination lente de la baryte amène la présence de résidus opaques qui peuvent être gênants pour d'autres radiographies comme une urographie ou un examen tomodensitométrique dans les jours qui suivent.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sulfate de baryum chez la femme enceinte.
Par ailleurs, en règle générale, toute exploration radiologique digestive doit être évitée chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
Aucune raison théorique ne fait suspecter le passage dans le lait. Micropaque Scanner peut être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du sulfate de baryum ne sont pas de nature à avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables liés à l'utilisation de Micropaque Scanner sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe/classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence indéterminée	En cas d'intravasation : coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence indéterminée	Occlusion intestinale, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, fécalome, distension abdominale, constipation, nausée, flatulence ; en cas de perforation intestinale : péritonite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence indéterminée	Pneumopathie d'inhalation, fibrose pulmonaire
Affections du système nerveux :	
Fréquence indéterminée	Présyncope
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence indéterminée	Urticaire, rash généralisé

Le parahydroxybenzoate de méthyle sodé peut provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées.
Les produits de contraste contenant du sulfate de baryum peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité d'intensité variable. Très rares, ces réactions peuvent toutefois apparaître dès la première administration. L'administration du produit doit alors être interrompue immédiatement et un traitement spécifique doit être mis en place.
Dans de très rares cas, l'administration de sulfate de baryum peut provoquer la formation de fécalomes barytés.
En cas de perforation intestinale, le passage du sulfate de baryum dans la cavité abdominale est à l'origine d'abcès, d'inflammations, de péritonite, granulomes et adhérences dont l'évolution peut être fatale et qui nécessitent un recours à la chirurgie.
En cas de passage extraluminal du sulfate de baryum, d'exceptionnels cas d'intravasation s'accompagnant d'une diffusion systémique de sulfate de baryum, potentiellement fatals, peuvent survenir. L'intravasation du sulfate de baryum peut être responsable d'embolies veineuses profondes, choc, détresse respiratoire et coagulation intravasculaire disséminée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
De rares cas de surdosage ont été rapportés lors de l'ingestion du sulfate de baryum. Les cas sont en général asymptomatiques. Cependant, quelques cas de douleur abdominale ont été rapportés.
Le surdosage par voie orale implique un risque de constipation avec, dans certains cas extrêmes, la formation de fécalomes barytés. Le traitement est constitué de lavements évacuateurs et/ou de laxatifs salins.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste baryté (code ATC : V08BA01).
Le sulfate de baryum est utilisé comme opacifiant radiologique du tube digestif.
Les contrastes naturels sont suffisants pour explorer radiologiquement le squelette ou les poumons. Les examens des autres organes doivent mettre en jeu des contrastes artificiels obtenus par l'utilisation de solution ou suspension d'éléments de masse atomique élevée, comme le baryum, il s'agit alors de contraste positif, ou par des gaz pour le contraste négatif, les deux pouvant être associés dans la technique du double contraste, par exemple.
Le baryum de masse atomique 137 a la propriété d'accroître fortement l'absorption des rayons X. Utilisé indifféremment par voie orale ou rectale, il tapisse le tube digestif dont il va permettre la localisation précise sur les images radiologiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le sulfate de baryum, pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques, n'est pas absorbé au niveau du tractus digestif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique ou répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
La suspension diluée prête à l'emploi devra être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933053901 (1987, RCP rév 09.03.15).
Prix : 4,05 € (flacon de 500 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

MICROVAL ®
lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 28.

COMPOSITION *p cp*
Lévonorgestrel .... 0,03 mg
Excipients : stéarate de magnésium, lactose, talc, amidon de maïs, povidone K25. *Enrobage :* talc, saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, povidone K90, cire blanche, cire de carnauba.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS
Contraception orale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 comprimé par jour tous les jours sans interruption, à heure fixe, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures. L'heure de la prise doit être choisie par la patiente, en évitant de préférence l'heure du coucher qui peut majorer la durée d'un éventuel retard de prise par oubli.

Le 1er comprimé doit être pris le 1er jour des règles. Le 1er comprimé de la plaquette suivante doit être pris obligatoirement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Relais d'un contraceptif progestatif oral :

Les femmes déjà traitées auparavant par un contraceptif progestatif faiblement dosé peuvent commencer le traitement n'importe quel jour, sans période d'interruption entre les comprimés.

Relais d'une autre méthode progestative (injection, implant) :

Le relais d'un implant se fait le jour du retrait de l'implant, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 48 premières heures de traitement.

Relais d'un contraceptif estroprogestatif oral :

De préférence, prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du traitement précédent.

Après un accouchement :

Le traitement peut être débuté avant le retour des règles. Si le traitement est débuté plus tard que le 21e jour après l'accouchement, utiliser une contraception locale complémentaire pendant la 1re semaine (cf Grossesse/Allaitement).

Après une interruption de grossesse du 1er trimestre :

Il est recommandé de débuter le traitement immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthode contraceptive complémentaire.

Oubli d'un comprimé :

En cas d'oubli de plus de 3 heures, il existe un risque de grossesse :

- prendre le comprimé oublié le plus tôt possible ;
- poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle ;
- utiliser simultanément pendant 7 jours une autre méthode contraceptive (préservatif, spermicides...).

En cas d'oubli de moins de 3 heures, prendre le comprimé oublié le plus tôt possible et poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Après un oubli, un test diagnostique de grossesse devra être réalisé devant un retard, une absence ou une modification des règles.

La survenue de vomissements après la prise d'un comprimé peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 3 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hépatite et antécédents récents d'hépatite.
- Insuffisance hépatique.
- Cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein.
- Cancer de l'endomètre.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec le millepertuis (cf Interactions).
- Adénome ou carcinome hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Accidents thromboemboliques veineux évolutifs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Mode de contraception à éviter en cas de dystrophie ovarienne, mastopathie bénigne, mastodynie.
- D'après certains auteurs, la prise d'un progestatif à faibles doses à titre contraceptif serait associée à une fréquence plus élevée de grossesses extra-utérines. La prudence est conseillée pendant le traitement par un progestatif chez les femmes présentant des antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine.
- Les données disponibles concernant les contraceptifs progestatifs oraux et une éventuelle association à une augmentation du risque de tumeur intraépithéliale du col ou de cancer du col invasif sont insuffisantes pour évaluer ce risque.
- Chez les femmes présentant une porphyrie, la possibilité d'exacerbation de cette pathologie sous contraceptifs progestatifs doit faire évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque d'une prescription de Microval.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Les contraceptifs progestatifs oraux peuvent diminuer les concentrations sériques de certaines protéines porteuses, telles que la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et la globuline liant la thyroxine (TBG).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Il est nécessaire d'effectuer un recueil des antécédents personnels et familiaux, un bilan clinique initial et une surveillance périodique en cours de traitement avec, plus particulièrement, examen des seins et de l'utérus, et frottis vaginaux.
- Des cas isolés d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux ont été rapportés alors que des contraceptifs progestatifs étaient utilisés. La possibilité de thrombose doit être prise en considération.
- Sous contraceptifs oraux progestatifs, les études n'ont pas montré de modification des besoins en insuline chez les patientes diabétiques. Les symptômes évoquant un déséquilibre glycémique devront toutefois être surveillés.
- Les contrôles biologiques qui ont été effectués n'ont pas permis de retrouver d'anomalies significatives (glycémie, lipides totaux, triglycérides, cholestérol, transaminases...).
- En cas d'aménorrhée prolongée (2 cycles ou plus), il faut éliminer toute suspicion de grossesse. Si le diagnostic de grossesse est établi, la prise des comprimés doit être suspendue immédiatement.
- En cas d'antécédents d'ictère cholestatique de la grossesse ou de prurit gravidique, les patientes sous Microval doivent être étroitement surveillées car l'administration de Microval peut entraîner une récidive de l'ictère ou du prurit : dans ce cas, son administration doit être suspendue.
- Lorsqu'il existe un ictère chronique héréditaire (maladies de Dubin-Johnson ou de Rotor), l'ictère peut être accentué par le médicament.
- Les femmes présentant une altération de la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées lors de l'utilisation de contraceptifs progestatifs oraux.
- Des saignements intermenstruels ou irréguliers peuvent survenir chez les patientes sous contraceptifs progestatifs oraux.
- Si le traitement n'a pas été pris selon les recommandations et qu'il n'y a pas de saignements de privation ou bien que les saignements de privation ne surviennent pas au cours de 2 cycles consécutifs, on devra vérifier que la patiente n'est pas enceinte.
- A l'arrêt des contraceptifs oraux, aucun retard significatif n'a été observé pour le retour à une ovulation et une fertilité normale.

Les patientes doivent être informées que les contraceptifs progestatifs ne protègent pas contre les infections HIV et autres MST.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Millepertuis (voie orale) [inducteur enzymatique] : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Associations déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine, antirétroviraux (éfavirenz, névirapine, nelfinavir, ritonavir, lopinavir), la dabrafénib, l'enzalutamide, l'eslicarbazépine) : diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
  Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.
  Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.
  Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Pérampanel, pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.
  Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif.
  Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.
  Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique.
  Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Aprépitant : diminution des concentrations du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.
  Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir.
  Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques menées sur les contraceptifs hormonaux permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.

Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).

ALLAITEMENT :

Le lévonorgestrel passe en faible quantité dans le lait maternel. Cependant, Microval peut être utilisé en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Système génito-urinaire : Aménorrhée, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, spotting, modification du flux menstruel, douleur, tension et gonflement des seins, grossesse extra-utérine, retard de l'atrésie folliculaire (kyste ovarien).

Métabolisme : Troubles du métabolisme glucidique, modification de l'appétit (augmentation ou diminution).

Système nerveux central et psychiatrie : Modification de l'humeur, dépression, diminution de la libido, maux de tête parfois sévères, vertiges, nervosité.

Système vasculaire : Cas isolés d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels.

Système gastro-intestinal : Douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées.

Peau et tissus : Acné, alopécie, hirsutisme, chloasma/mélasme (pouvant persister), rash et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements et une somnolence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptifs hormonaux à usage systémique : Progestatifs (code ATC : G03AC03 ; système génito-urinaire et hormones sexuelles).

- Contraception progestative, microdosée continue.
- Indice de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femmes) : environ 1.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Hydroxylé au niveau du foie, le produit est éliminé sous forme de glucuroconjugués.

Demi-vie du médicament : entre 25 et 55 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de conditions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932200672 (1978, RCP rév 12.05.17) 1 plaquette.
3400932200733 (1978, RCP rév 12.05.17) 3 plaquettes.

Prix : 1,14 € (1 plaquette).
2,83 € (3 plaquettes).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

MIFEGYNE ®

mifépristone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 mg (jaune pâle, cylindrique, biconvexe, ayant un diamètre de 11 mm, portant la marque « 167 B » sur une face) : Boîte de 3 x 1, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Mifépristone (DCI) .... 200 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre (E 551), amidon de maïs, povidone (E 1201), stéarate de magnésium (E 572), cellulose microcristalline (E 460).

DC INDICATIONS

Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration d'un anti-progestérone comme la mifépristone ou d'un analogue des prostaglandines doivent respecter la législation en vigueur.

- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive : en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63e jour d'aménorrhée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre.
- Préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales (au-delà du premier trimestre).
- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero* : lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive :

Le mode d'administration est le suivant :

- Jusqu'à 49 jours d'aménorrhée :
  La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale, ou 1 mg de géméprost par voie vaginale.
- De 50 à 63 jours d'aménorrhée :
  La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale.
  En variante, on peut également utiliser 200 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 200 mg) par voie orale, suivis 36 à 48 heures plus tard, de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale (cf Pharmacodynamie).
  Pour plus d'informations concernant la posologie du misoprostol ou du géméprost, il convient de se référer aux Résumés des Caractéristiques des Produits correspondants.

Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre : La mifépristone est prise en une seule dose de 200 mg (1 comprimé) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard (mais pas au-delà) d'une interruption chirurgicale de grossesse.

Préparation à l'action des analogues des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales :

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration prévue d'une prostaglandine qui pourra être répétée aussi souvent qu'elle sera indiquée.

Induction du travail lors de mort fœtale in utero :

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, par jour, pendant deux jours consécutifs.

En l'absence de début du travail dans les 72 heures après la première prise de mifépristone, l'induction du travail sera réalisée selon les techniques habituellement utilisées.

Des vomissements moins de 45 minutes après l'administration peuvent entraîner une diminution de l'efficacité de la mifépristone : la prise orale d'une nouvelle dose de 600 mg (par exemple trois comprimés de 200 mg chacun) de mifépristone est recommandée dans ce cas.

Population pédiatrique :

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la mifépristone chez les adolescentes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de mifépristone sont destinés exclusivement à une administration orale et aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

Dans toutes les indications :

- Insuffisance surrénale chronique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme sévère, non contrôlé par le traitement.
- Porphyrie héréditaire.

Dans l'interruption médicamenteuse de grossesse évolutive :

- Grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement.
- Grossesse de plus de 63 jours d'aménorrhée.
- Suspicion de grossesse extra-utérine.
- Contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

Lors de la préparation du col utérin à l'interruption chirurgicale de grossesse :

- Grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement.
- Grossesse de 84 jours d'aménorrhée et plus.
- Suspicion de grossesse extra-utérine.

Dans la préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales (au-delà du premier trimestre) :

- Contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de ses propriétés abortives, la mifépristone ne doit jamais être utilisée chez une femme enceinte qui souhaite mener sa grossesse à terme.

L'âge gestationnel doit être déterminé à partir de l'inter-

rogatoire et de l'examen clinique de la patiente. Une échographie de l'utérus est toujours recommandée.

En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de mifépristone est déconseillée chez les patientes souffrant de :
– malnutrition,
– insuffisance hépatique,
– insuffisance rénale.

Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive :
Cette méthode requiert une participation active de la femme, qui doit être informée des contraintes de la méthode :
– nécessité de la prise associée d'un analogue de prostaglandine lors d'une 2e consultation dans un délai de 36 à 48 heures après l'administration de ce médicament,
– nécessité d'une consultation de suivi (3e consultation) dans un délai de 14 à 21 jours après la prise de mifépristone afin de vérifier que l'expulsion a été complète,
– possibilité d'un échec de la méthode qui impliquerait une interruption de grossesse par une autre méthode.
Si la grossesse est survenue en présence d'un dispositif intra-utérin *in situ*, ce dispositif doit être retiré avant l'administration de mifépristone.
Risques inhérents à la méthode :
– Échecs :
Le risque non négligeable d'échecs de la méthode, de l'ordre de 1,3 à 7,5 % des cas, rend obligatoire la visite de contrôle destinée à vérifier si l'expulsion a été complète.
Dans de rares cas d'expulsion incomplète, une intervention chirurgicale peut être nécessaire.
L'efficacité de la méthode diminue avec la parité et par conséquent avec l'âge de la femme.
– Métrorragies :
La patiente doit être informée de la survenue de métrorragies prolongées, parfois abondantes, jusqu'à 12 jours après la prise de mifépristone. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont nullement une preuve d'expulsion complète.
Les métrorragies peuvent avoir lieu très rapidement après la prise de misoprostol, et quelques fois plus tard :
- Dans 60 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 4 heures suivant la prise de misoprostol.
- Dans les 40 % de cas restants, l'expulsion a lieu dans les 24 à 72 heures suivant la prise de misoprostol.
Dans de rares cas (environ 3 %), l'expulsion peut survenir avant l'administration de l'analogue de prostaglandine. Cela ne dispense pas la patiente de se présenter à la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.
On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre médical prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été confirmée. Il lui sera indiqué précisément qui contacter et où se rendre en cas de problèmes, notamment en cas de métrorragies très abondantes. C'est le cas de saignements qui durent plus de 12 jours et/ou qui sont plus abondants que le flux menstruel normal.

Une visite de contrôle doit avoir lieu durant la période de 14 à 21 jours faisant suite à la prise de la mifépristone, pour vérifier par un moyen adéquat (examen clinique avec dosage de β-hCG ou échographie) qu'une expulsion complète a eu lieu et que les métrorragies ont cessé. En cas de saignement persistant (même léger) au-delà de la visite de contrôle, il faudra vérifier que celui-ci a cessé après quelques jours.
En cas de doute sur la persistance de la grossesse, une échographie peut s'avérer nécessaire.

La persistance d'un saignement à ce stade peut évoquer une rétention, ou une grossesse extra-utérine passée non diagnostiquée, et doit conduire à un traitement approprié.
En raison de métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de troubles hémostatiques associés à une hypocoagulabilité ou une anémie. La décision de recourir à une interruption de grossesse médicamenteuse ou chirurgicale sera prise en accord avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase et du degré de l'anémie.
Si une grossesse évolutive est diagnostiquée après la visite de contrôle, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera proposée à la patiente.
– Infection :
Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (comme *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*) ont été rapportés après l'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée avec 200 mg de mifépristone suivie par l'administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol.
Les cliniciens doivent être avertis de cette complication fatale potentielle.

Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse :
Afin d'obtenir une efficacité thérapeutique totale, la prescription de Mifegyne doit être suivie 36 à 48 heures plus tard, et non au-delà, de la procédure chirurgicale d'une interruption de grossesse.
Risques inhérents à la méthode :
– Métrorragies :
La patiente sera informée de la possibilité de métrorragies parfois abondantes suivant la prise de Mifegyne. Elle sera avertie de la possibilité d'expulsion survenant avant l'acte chirurgical. Elle sera également informée du lieu où elle doit se rendre afin de vérifier l'expulsion ou en cas d'urgence.
Dans la mesure où des métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique surviennent dans environ 1 % des cas, la prudence est de rigueur chez les patientes présentant des troubles hémostatiques, une hypocoagulabilité ou une anémie sévère.
– Autres risques : ils sont ceux de toute intervention chirurgicale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Dans tous les cas :
– En cas de suspicion d'insuffisance surrénale aiguë, l'administration de dexaméthasone est recommandée. 1 mg de dexaméthasone peut neutraliser l'action d'une dose de 400 mg de mifépristone.
– En raison de l'activité anti-glucocorticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'un traitement chronique par les corticostéroïdes, y compris les corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme, peut être diminuée pendant 3 à 4 jours après la prise de Mifegyne. Un ajustement thérapeutique est recommandé.
Allo-immunisation Rhésus :
L'interruption médicamenteuse de grossesse nécessite la détermination du Rhésus, donc la prévention de l'allo-immunisation Rhésus, et d'une façon générale, nécessite les mesures qui sont habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.
Initiation de la contraception après l'interruption médicamenteuse de grossesse :
Durant les essais cliniques, de nouvelles grossesses ont débuté entre l'expulsion de l'embryon et la reprise des règles. Par conséquent, il est recommandé d'initier immédiatement une méthode de contraception dès que l'interruption médicamenteuse de grossesse a été médicalement confirmée.
Autres :
Les précautions d'emploi relatives aux analogues des prostaglandines doivent également être respectées.
Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive :
– Des accidents cardiovasculaires rares mais graves (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés après l'administration intravaginale et intramusculaire d'une dose élevée d'un analogue de prostaglandines. L'administration de misoprostol par voie orale pourrait également constituer un facteur de risque potentiel d'évènements cardiovasculaires aigus. Pour cette raison, les femmes présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (par exemple âgées de plus de 35 ans avec tabagisme chronique, hyperlipidémie, diabète) ou des affections cardiovasculaires établies doivent être traitées avec précaution.
Utilisation séquentielle de Mifegyne - prostaglandine, quelle que soit l'indication :
Les précautions d'emploi relatives aux prostaglandines utilisées doivent être respectées.
Conditions d'administration des prostaglandines :
Pendant la prise du médicament et pendant les trois heures qui suivent l'administration, la patiente doit être sous surveillance au centre prescripteur afin de déceler les effets éventuellement aigus de l'administration de prostaglandines. Le centre de traitement doit être équipé d'installations médicales appropriées.
Lorsqu'elles quittent le centre de traitement, toutes les femmes doivent disposer de médicaments, si nécessaire, et être complètement informées des signes et symptômes éventuels qu'elles sont susceptibles de présenter et elles doivent avoir un accès direct au centre de traitement par téléphone ou accès local.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sur la base du métabolisme de ce médicament par le CYP3A4, il est possible que le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et le jus de pamplemousse inhibent son métabolisme (en augmentant les taux sériques de mifépristone). En outre, la rifampicine, la dexaméthasone, le millepertuis et certains anti-convulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peuvent induire le métabolisme de la mifépristone (en diminuant les taux sériques de la mifépristone).
Sur la base des données d'inhibition *in vitro*, l'administration concomitante de mifépristone peut entraîner une augmentation des taux sériques des médicaments substrats de CYP3A4. Compte tenu de la lente élimination de la mifépristone de l'organisme, cette interaction peut être observée pendant une durée prolongée après son administration. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsque la mifépristone est administrée avec des médicaments qui sont des substrats de CYP3A4 et ont un intervalle thérapeutique étroit, y compris certains agents utilisés au cours d'une anesthésie générale.
L'efficacité de la méthode peut théoriquement être diminuée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique) du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines.
Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'a pas d'influence négative sur les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale ou sur la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal (cf Sécurité préclinique), le pouvoir abortif de la mifépristone ne permet pas d'évaluer convenablement un éventuel effet tératogène de la molécule.
Aux doses subabortives, des malformations ont été observées chez le lapin mais non chez le rat, la souris ou le singe.
En clinique, de rares cas de malformations des extrémités des membres inférieurs (notamment pied-bot) ont été rapportés suite à l'administration de mifépristone seule ou associée à des prostaglandines. L'un des mécanismes possibles pourrait être le syndrome des brides amniotiques. Cependant, les données sont insuffisantes pour apprécier un éventuel effet malformatif de cette substance active.
En conséquence :
– Les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– Si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable), et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée.
– Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie prénatale portant une attention particulière aux membres, doit être mis en place dans un centre spécialisé.

ALLAITEMENT :
La mifépristone est éliminée dans le lait maternel en petites quantités. En conséquence, il est recommandé d'éviter la prise de mifépristone pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
La mifépristone n'a pas d'effet sur la fécondité. La femme peut débuter une nouvelle grossesse dès que l'interruption de la grossesse a été réalisée. Il est important d'informer la patiente de la nécessité d'initier une méthode de contraception dès que l'interruption de grossesse a été confirmée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée concernant les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est disponible. Un effet indésirable de type étourdissements peut survenir. Il convient donc de tenir compte de la possibilité de survenue de cet effet indésirable en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont classées comme indiqué ci-dessous : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Infections et infestations :
– Fréquent : infection consécutive à l'interruption de grossesse. Des infections suspectées ou confirmées (endométrite, affection pelvienne inflammatoire) ont été rapportées chez moins de 5 % des femmes.
– Très rare : de très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections du système nerveux :
– Rare : céphalées.
Affections vasculaires :
– Peu fréquent : hypotension (0,25 %).
Affections gastro-intestinales :
– Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhées (ces effets gastro-intestinaux liés à la prise de prostaglandines sont fréquemment rapportés).
– Fréquent : crampes abdominales, légères à modérées.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
– Peu fréquent : hypersensibilité : rashs cutanés (0,2 %).
– Rare : des cas isolés d'urticaire, d'érythrodermie, d'érythème noueux, de nécrolyse épidermique toxique ont également été rapportés.
– Très rare : angiœdèmes.
Affections des organes de reproduction et du sein :
– Très fréquent : contractions utérines ou crampes très fréquentes (10 à 45 %) dans les heures suivant la prise de prostaglandines.
– Fréquent : des métrorragies importantes surviennent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage hémostatique jusqu'à 1,4 % des cas.
– Rare : dans l'interruption de grossesse du 2e trimestre ou l'induction du travail en cas de mort fœtale au 3e trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines. Celles-ci sont survenues en particulier chez des femmes multipares ou ayant subi une césarienne.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
– Rare : malaises, manifestations vagales (bouffées de chaleur, vertiges, frissons), fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
En cas d'absorption massive accidentelle, des signes d'insuffisance surrénale pourraient apparaître. Toute notion d'intoxication aiguë impose donc un traitement approprié avec notamment l'administration de dexaméthasone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction reproductrice/anti-progestatifs (code ATC : G03XB01).
La mifépristone est un stéroïde synthétique à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.
A des doses de 3 à 10 mg/kg par voie orale, elle inhibe l'action de la progestérone endogène ou exogène chez différentes espèces animales (rat, souris, lapin et singe). Cette action se manifeste par une interruption de la gestation chez le rongeur.
Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin. Des données cliniques ont démontré que la mifépristone facilite la dilatation cervicale mais on ne dispose pas de résultats à long terme indiquant que cet effet permet de réduire le taux de complications observées précocement ou tardivement dans le cadre du processus de dilatation.
Dans l'interruption de grossesse du premier trimestre, l'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue de prostaglandine permet d'obtenir un taux de succès dans 95 % des cas et d'accélérer l'expulsion ovulaire.
Dans les essais cliniques, les résultats varient légèrement en fonction de la prostaglandine utilisée et de la date de l'administration.
Le taux de succès atteint 95 % lorsque l'on administre en combinaison, 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol par voie orale, pour les grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum, et, dans le cas de géméprost administré par voie vaginale, ce taux atteint 98 % pour des grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum et 95 % pour des grossesses de 63 jours d'aménorrhée au maximum.
Les taux d'échec varient selon les études cliniques et le type de prostaglandines utilisé. La survenue d'échec est de l'ordre de 1,3 à 7,5 % avec l'utilisation séquentielle de Mifegyne - analogue de prostaglandine :
– 0 à 1,5 % de grossesses évolutives ;
– 1,3 à 4,6 % de grossesses arrêtées, mais incomplètement expulsées ;
– 0 à 1,4 % de curetage hémostatique.
Dans le cas de grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, des études comparatives entre 200 mg et 600 mg de mifépristone associée à 400 µg de misoprostol par voie orale n'ont pas pu exclure un risque légèrement supérieur de poursuite des grossesses avec la dose de 200 mg.
Dans le cas de grossesses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée, des études comparatives entre 200 mg et 600 mg de mifépristone associée à 1 mg de géméprost par voie vaginale ont suggéré que 200 mg de mifépristone pouvaient être aussi efficaces que 600 mg de mifépristone.
– Les taux d'interruption de grossesse complètes avec 200 mg et 600 mg étaient de 93,8 % et de 94,3 %, respectivement, chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée (n = 777, OMS 1993) et de 92,4 % et 91,7 %, respectivement, chez les femmes de 57 à 63 jours d'aménorrhée (n = 896, OMS 2001).
– Les taux de poursuite de grossesse avec 200 mg et 600 mg étaient de 0,5 % et 0,3 % respectivement chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée, et de 1,3 % et 1,6 %, respectivement, chez les femmes de 57 à 63 jours d'aménorrhée.
L'association de mifépristone à des analogues de prostaglandines autres que misoprostol et géméprost n'a pas fait l'objet d'études.
Au cours des interruptions de grossesse pour raisons médicales au-delà du premier trimestre, la mifépristone administrée à une dose de 600 mg, 36 à 48 heures avant la première administration de prostaglandine, permet de réduire le délai entre l'induction par la prostaglandine et l'expulsion, et de diminuer la dose de prostaglandine nécessaire.
Lorsqu'elle est utilisée pour induire le travail dans le cas d'un fœtus mort *in utero*, la mifépristone induit à

elle seule l'expulsion dans environ 60 % des cas dans les 72 heures suivant la première prise du médicament. Dans ce cas, l'administration de prostaglandines ou ocytociques n'est pas nécessaire.
La mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes. Chez l'animal, à des doses de 10 à 25 mg/kg, elle inhibe l'action de la dexaméthasone. Chez l'être humain, l'action anti-glucocorticoïde se manifeste à une dose supérieure ou égale à 4,5 mg/kg par une élévation compensatoire de l'ACTH et du cortisol. La bioactivité des glucocorticoïdes (GBA) peut être diminuée pendant plusieurs jours après une administration unique de 200 mg de mifépristone dans le cadre de l'interruption de grossesse. Les implications cliniques de cet effet ne sont pas élucidées, toutefois, vomissements et nausées peuvent être accrus chez les femmes sensibles à cet effet.
La mifépristone a une faible action anti-androgène qui n'apparaît chez l'animal que lors d'administration prolongée de doses très élevées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg, la mifépristone est rapidement absorbée. La concentration maximale de 1,98 mg/l est atteinte après environ 1 h 30 (moyenne de 10 sujets).
Après l'administration de faibles doses de mifépristone (20 mg) par voie orale, la biodisponibilité absolue est de 69 %.
Distribution :
Dans le plasma, la mifépristone est liée à 98 % aux protéines plasmatiques : albumine et essentiellement alpha-1-glycoprotéine acide (AAG), la fixation étant saturable. En raison de cette fixation particulière, le volume de distribution et la clairance plasmatique de la mifépristone sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique d'AAG.
Biotransformation :
La N-déméthylation et l'hydroxylation terminale de la chaîne 17-propynyle sont les voies métaboliques principales du métabolisme hépatique oxydatif.
Élimination :
La cinétique est non linéaire. Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures. La technique de mesure par radiorécepteur a permis d'évaluer la demi-vie terminale à 90 heures, incluant tous les métabolites de mifépristone se liant aux récepteurs de la progestérone.
Les métabolites de la mifépristone sont principalement excrétés dans les fèces. Après administration d'une dose radiomarquée de 600 mg, 10 % de la radioactivité totale sont éliminés dans l'urine et 90 % dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours d'études toxicologiques réalisées chez le rat et le singe pendant une durée maximale de 6 mois, la mifépristone a entraîné les effets liés à son activité anti-hormonale (anti-progestérone, anti-glucocorticoïdes et anti-androgène).
Dans les études de toxicologie de la reproduction, la mifépristone agit comme un abortif puissant. Aucun effet tératogène de la mifépristone n'a été observé chez les rats et souris ayant survécu à l'exposition du produit pendant le développement fœtal. Chez les lapins survivants, des malformations fœtales ont néanmoins été observées (cavité crânienne, cerveau et moelle épinière). L'effet était dépendant de la dose. Chez le singe, l'effet abortif de la mifépristone ne permet pas d'obtenir suffisamment de nouveau-nés pour conclure. Chez le rat et le singe, aucun signe de tératogénicité n'a été observé dans les embryons post-implantés exposés *in vitro* à la mifépristone

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Hors établissements de santé : médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités conformément à l'article L. 2212-1 du code de la santé publique.
AMM 3400936513471 (2004, RCP rév 30.06.17).
Prise en charge dans le cadre du forfait afférent à l'IVG par mode médicamenteux selon l'arrêté du 08.03.16 (74,04 €).
Collect.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

MIFLASONE ®
béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation en gélule à 100 µg, à 200 µg et à 400 µg : Boîtes de 60, sous plaquettes, avec inhalateur.

COMPOSITION	*p gélule*
Béclométasone dipropionate	100 µg
ou	200 µg
ou	400 µg

(soit en béclométasone : 78,5 µg/gél 100 µg, 157 µg/gél 200 µg, 314 µg/gél 400 µg)
Excipients (communs) : lactose monohydraté (pouvant contenir des traces de protéines de lait). *Composition de l'enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171). *Composition de l'encre noire d'impression :* laque (E904), alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol (E1520), solution d'ammoniaque concentrée (E527), oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium (E525), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : lactose (pouvant contenir des traces de protéines de lait).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.
* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.
Remarque :
Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols-doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement.
La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.
- **Dans l'asthme persistant léger à modéré la dose initiale préconisée se situe entre :**
  - chez l'adulte : 400 et 1000 microgrammes par jour à répartir en deux prises par jour,
  - chez l'enfant : 200 et 500 microgrammes par jour à répartir en deux prises par jour.
- **Dans l'asthme persistant sévère la dose initiale préconisée est :**
  - chez l'adulte : 2000 microgrammes par jour,
  - chez l'enfant : 1000 microgrammes par jour.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l'état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée.
La dose totale quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2000 microgrammes/jour chez l'adulte et 1000 microgrammes/jour chez l'enfant.
En cas d'asthme instable, la dose quotidienne pourra être administrée en 3 à 4 prises en fonction de l'état clinique du patient.
En cas d'utilisation d'une autre spécialité à base de béclométasone par voie inhalée, la posologie devra être réajustée individuellement.
Population pédiatrique :
Il n'a pas été réalisé d'étude clinique chez l'enfant avec Miflasone. La possibilité d'utilisation de l'inhalateur Aerolizer dépend de la capacité de l'enfant à utiliser correctement ce dispositif. Ce dispositif n'est pas adapté pour l'administration aux enfants de moins de 6 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Inhalation par distributeur avec embout buccal.
Les gélules ne doivent pas être avalées.
Leur contenu doit être administré par voie inhalée uniquement avec le dispositif d'inhalation Aerolizer fourni à cet effet dans la boîte.
Pour une utilisation correcte, les patients doivent être formés à l'utilisation correcte de l'inhalateur en suivant les recommandations de la notice. Il est souhaitable que le médecin s'assure par lui-même du bon usage de l'appareil par le patient.
Mode d'emploi :
1. Retirer le capuchon de protection.
2. Ouvrir le logement destiné à placer la gélule en tenant fermement le socle et faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.
3. Avec des doigts bien secs, placer la gélule dans le logement prévu à cet effet (ne pas introduire la gélule dans l'embout buccal).
   Important : sortir la gélule de son emballage au dernier moment.
4. Refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale jusqu'au déclic.
5. Pour libérer la poudre de la gélule, appuyer à fond sur les 2 boutons poussoirs latéraux en même temps en maintenant l'inhalateur en position verticale, puis relâcher. Cette opération a pour but de percer la gélule à ses extrémités afin que la poudre puisse être libérée lors de l'inspiration au travers de l'embout buccal. Il peut en résulter la formation de petits fragments de gélule composés de gélatine non nocive.
6. Expirer à fond à l'extérieur du dispositif.
7. Placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres, maintenir la tête droite, inspirer rapidement et profondément par la bouche.
   NB : un léger vrombissement continu doit être entendu lorsque la gélule tournoie dans son logement. Si ce n'est pas le cas, vérifier que la gélule est bien en place.
8. Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration aussi longtemps que possible puis, respirer normalement. Ouvrir l'inhalateur pour vérifier qu'il ne reste plus de poudre dans la gélule. S'il reste de la poudre, renouveler l'inhalation.
9. Après utilisation, sortir la gélule vide de son logement, replacer l'embout buccal et remettre le capuchon de protection.

Afin de limiter le risque de candidose oropharyngée, il doit être recommandé aux patients de bien se rincer la bouche à l'eau après chaque inhalation du produit, en recrachant l'eau de rinçage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Entretien du dispositif d'inhalation :
Nettoyer l'embout buccal et le logement de la gélule avec un linge sec afin d'enlever tout résidu de poudre. Ne jamais laver l'inhalateur à l'eau.
Erreur d'administration :
Des cas de patients ayant avalé par erreur des gélules de Miflasone au lieu de les placer dans le dispositif d'inhalation Aerolizer ont été rapportés. Dans la majorité des cas, ces ingestions n'ont pas entraîné d'effets indésirables. En cas d'inefficacité du traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas les gélules au lieu d'en inhaler le contenu à l'aide de l'inhalateur prévu à cet effet.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.
Si, en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.
Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, il faut craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de l'asthme et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.
Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
La prudence est requise en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
Risque de pneumonie : une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.
La corticothérapie inhalée peut entraîner une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (voir également rubrique Posologie/Mode d'administration).
Une dysphonie peut apparaître. Elle est réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction des doses et/ou après mise au repos de la voix (voir rubrique Effets indésirables).
Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme peut survenir se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. Le traitement par Miflasone devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques.
La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets avec la voie inhalée est beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, ecchymoses, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose.
Les patients ayant nécessité de fortes doses de corticostéroïdes en urgence ou ayant reçu une corticothérapie inhalée au long cours aux posologies maximales recommandées, peuvent développer une insuffisance surrénalienne. Ces patients sont susceptibles de présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lors de situation de stress sévère. Les signes d'une insuffisance surrénale aiguë peuvent être non spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie. Une corticothérapie de supplémentation devra être envisagée dans les situations susceptibles de déclencher un stress ou en cas de chirurgie programmée.
L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) qui peut persister pendant une période prolongée après l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.
Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet corticoïde systémique est diminué ce qui peut entraîner la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (telles que des douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance glucocorticostéroïde doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants apparaissent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.
Ce médicament contient du lactose. Le lactose est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). De plus, le lactose peut contenir des traces de protéines de lait pouvant déclencher des réactions allergiques chez les patients allergiques aux protéines de lait (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée au long cours doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis.
Sportif :
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

+ Inhibiteurs du CYP3A :
Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu

probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (exemple : ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation concomitante de ces produits.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation a mis en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces (cf Sécurité préclinique).

Cependant, chez l'Homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néo-natale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin et en recherchant la dose minimale efficace, quel qu'en soit le terme.

La dose efficace la plus faible de dipropionate de béclométasone nécessaire pour maintenir un contrôle adéquat de l'asthme devrait être utilisée.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes passent dans le lait maternel.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du béclométasone sur la fertilité chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La béclométasone par voie inhalée n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants sont issus de notifications spontanées et de cas rapportés dans la littérature, après commercialisation de Miflasone.

Infections et infestations :

Candidose oropharyngée.

Troubles psychiatriques :

Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Gêne oropharyngée, dysphonie, raucité de la voix.

Bronchospasme.

Troubles oculaires :

Cataracte, glaucome (très rare).

Vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Ecchymoses, amincissements cutanés.

Troubles musculo-squelettiques :

Diminution de la densité osseuse, contractures musculaires.

Troubles endocriniens.

Altération des paramètres biologiques de la fonction surrénalienne :

Inhibition des fonctions surrénaliennes.

Hypercorticisme, syndrome de Cushing.

Troubles du système immunitaires :

Réactions d'hypersensibilité (rash cutané, prurit, urticaire, angiœdème).

Il existe un risque de pneumonie avec les glucocorticoïdes inhalés chez les patients atteints de BPCO (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Compte tenu du risque de ralentissement de croissance dans la population pédiatrique, la croissance des enfants et des adolescents doit être surveillée régulièrement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi.).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

L'effet toxique attendu après inhalation de doses élevées de béclométasone au long cours est la dépression de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne.

Un surdosage aigu en béclométasone même à doses excessives ne devrait pas avoir d'impact clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie inhalée, antiasthmatique (code ATC : R03BA01).

Mécanisme d'action :

Le dipropionate de béclométasone (DPB) est un glucocorticoïde. Administré par voie inhalée, il exerce une action anti-inflammatoire locale. L'effet thérapeutique du dipropionate de béclométasone inhalé est principalement dû au 17-monopropionate de béclométasone (17-MPB), et notamment à la fraction retenue au niveau pulmonaire.

Les corticoïdes inhalés (CI) exercent leurs effets anti-inflammatoires en se liant aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après inhalation de la poudre, une partie de la dose de DPB est déglutie et l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets.

Ces deux fractions contribuent à l'exposition systémique. Le DPB est presque complètement hydrolysé en 17-monopropionate de béclométasone (17-MPB) qui passe dans la circulation systémique. Environ 70 % du DPB dégluti subit un métabolisme pré-systémique. La relation entre l'augmentation de la dose administrée par voie inhalée et l'exposition systémique est quasi-linéaire. Les pics de concentration plasmatique de DPB et de 17-MBP sont observés respectivement dans les 5 min et dans les 1 à 3 heures après l'administration.

Distribution :

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution à l'état d'équilibre du DPB et du 17-MPB sont respectivement de 20 L et 424 L. La liaison aux protéines plasmatiques est de 87 % pour le DPB. Sa valeur n'est pas connue chez l'Homme pour le 17-MPB.

Biotransformation :

Le DPB est très majoritairement hydrolysé par des estérases et des enzymes de la famille des CYP3A telles que CYP3A4 et CYP3A5. Le DPB peut être totalement hydrolysé en 17- et 21-MPB dans l'intestin, les cellules épithéliales, le sang ou le foie. Le 17- et le 21-MPB peuvent aussi être hydrolysés en béclométasone ou métabolisés par oxydo-réductions en dérivés inactifs non identifiés.

Élimination :

Les demi-vies d'élimination plasmatique du DPB et du 17-MPB sont respectivement de 30 min et 2,7 h après administration intraveineuse. L'excrétion rénale du DBP et de ses métabolites est négligeable, l'excrétion dans les selles étant la principale voie d'élimination.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Fertilité :

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité des souris mâles et femelles à des doses inhalées allant jusqu'à 464 milligrammes de dipropionate de béclométasone par kilogramme (mg/kg), soit 11 600 fois la dose maximale recommandée en pratique clinique, qui est de 40 microgrammes de dipropionate de béclométasone par kilogramme (µg/kg).

Toxicité sur la reproduction :

Le dipropionate de béclométasone s'est montré tératogène chez la Souris à des doses de 0,058 mg/kg en cas d'administration par voie inhalée et de 0,1 mg/kg en cas d'administration par voie sous-cutanée, et chez le Lapin aux doses de 0,025 mg/kg. Ces doses sont proches de la dose maximale recommandée par voie inhalée en pratique clinique, soit 40 µg/kg.

Le dipropionate de béclométasone ne s'est pas montré tératogène chez le Rat ; comme dans d'autres espèces, un retard de développement a été observé à partir de la dose de 1,6 mg/kg.

Les effets tératogènes des glucocorticoïdes chez l'animal sont connus, mais on considère que ces effets sont réduits lorsque les corticoïdes sont administrés par voie inhalée et correctement utilisés (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le dipropionate de béclométasone a été à l'origine de retards de croissance dans des portées d'animaux, lorsqu'il a été administré au cours des périodes prénatale ou postnatale ou avant le sevrage. Ces effets se sont corrigés après le sevrage.

Mutagénicité :

De nombreux tests menés *in vitro* et *in vivo* n'ont pas permis de révéler d'activité mutagène ou génotoxique du dipropionate de béclométasone.

Carcinogénicité :

Aucune preuve de carcinogénicité n'a été identifiée chez le Rat après 95 semaines de traitement par le dipropionate de béclométasone à des doses allant jusqu'à 2,4 mg/kg/jour en associant les voies d'administration inhalée et orale. La dose de 2,4 mg/kg/jour chez le Rat est équivalente à une dose de 17,85 mg/m^2, soit 12,8 fois la dose maximale recommandée chez l'adulte (1,39 mg/m^2), en considérant une exposition systémique maximale après inhalation de la dose de dipropionate de béclométasone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934845536 (1993, RCP rév 09.05.17) 100 µg.
3400934845826 (1993, RCP rév 09.05.17) 200 µg.
3400935659552 (2001, RCP rév 09.05.17) 400 µg.

Prix : 2,12 € (60 gélules à 100 µg).
4,67 € (60 gélules à 200 µg).
10,97 € (60 gélules à 400 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS, 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.

Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

MIFLONIL ®

budésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation en gélule à 200 µg et à 400 µg : Boîtes de 60, sous plaquettes, avec inhalateur.

COMPOSITION	*p gélule*
Budésonide (DCI)	200 µg
ou	400 µg

Excipients : lactose monohydraté (pouvant contenir des traces de protéines de lait). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane ; oxyde de fer noir, rouge cochenille A (gél 400 µg). *Encre d'impression :* laque (E904), alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol (E1520), solution d'ammoniaque concentrée (E527), oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium (E525), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : lactose (pouvant contenir des traces de protéines de lait).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.

Miflonil existe en gélules dosées à 200 µg et 400 µg.

A titre indicatif :

Dans l'asthme persistant léger à modéré la dose préconisée se situe entre :

- Chez l'adulte : 400 à 800 µg par jour.
- Chez l'enfant à partir de 6 ans : 400 µg par jour.

(L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.)

(L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)

Dans l'asthme persistant sévère la dose préconisée se situe entre :

- Chez l'adulte : 800 et 1600 µg par jour.
- Chez l'enfant à partir de 6 ans : 400 et 800 µg par jour.

(L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)

* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

$$\frac{\text{(DEP du soir − DEP du matin)}}{\text{½ (DEP du soir + DEP du matin)}}$$

ou sur une semaine.

En cas d'utilisation d'une autre spécialité à base de budésonide par voie inhalée, la posologie devra être réajustée individuellement.

Fréquence d'administration :

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose quotidienne pourra être répartie en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l'état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, chez les patients présentant un asthme léger à modéré la dose quotidienne pourra être administrée en une prise par jour. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être ré-augmentés.

Le traitement d'un asthme léger peut être initié à la dose de 200 microgrammes en 1 prise par jour.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La possibilité d'utilisation de l'inhalateur Aerolizer dépend de la capacité de l'enfant à utiliser correctement ce dispositif. Ce dispositif n'est pas adapté pour l'administration aux enfants de moins de 6 ans.

Insuffisance rénale :

Il n'existe aucune étude clinique réalisée chez des patients insuffisants rénaux avec Miflonil. Néanmoins, compte tenu de la pharmacocinétique du budésonide administré par voie inhalée, il n'y a pas lieu de prévoir un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Il n'existe aucune étude clinique réalisée chez des patients insuffisants hépatiques avec Miflonil. Néanmoins, le budésonide étant majoritairement éliminé par métabolisme hépatique, la prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique sévère. Il est peu probable que l'exposition systémique soit significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Les gélules ne doivent pas être avalées.

Leur contenu doit être administré par voie inhalée uniquement avec le dispositif d'inhalation Aerolizer fourni à cet effet dans la boîte.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil distributeur (Aerolizer) par le patient.

Mode d'emploi :

1. Retirer le capuchon de protection.
2. Ouvrir le logement destiné à placer la gélule en tenant fermement le socle et en faisant pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.
3. Avec des doigts bien secs, placer la gélule dans le logement prévu à cet effet (ne pas introduire la gélule dans l'embout buccal).
   Important : sortir la gélule de son emballage au dernier moment.
4. Refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale jusqu'au déclic.
5. Pour libérer la poudre de la gélule, appuyer à fond sur les 2 boutons poussoirs latéraux en même temps en maintenant l'inhalateur en position verticale, puis relâcher. Cette opération a pour but de percer la gélule à ses extrémités afin que la poudre puisse être libérée lors de l'inspiration au travers de l'embout buccal. Il peut en résulter la formation de petits fragments de gélule composés de gélatine non nocive.
6. Expirer à fond à l'extérieur du dispositif.
7. Placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres, maintenir la tête droite, inspirer rapidement et profondément par la bouche.
   NB : un léger vrombissement continu doit être entendu lorsque la gélule tournoie dans son logement. Si ce n'est pas le cas, vérifier que la gélule est bien en place.
8. Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration aussi longtemps que possible, puis respirer normalement. Ouvrir l'inhalateur pour vérifier qu'il ne reste plus de poudre dans la gélule ; s'il reste de la poudre, renouveler l'inhalation.
9. Après utilisation, sortir la gélule vide de son logement, replacer l'embout buccal et remettre le capuchon de protection.

Entretien :

Nettoyer l'embout buccal et le logement de la gélule avec un linge sec afin d'enlever tout résidu de poudre. Ne jamais laver l'inhalateur à l'eau.

Afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée et/ou d'irritation pharyngée, il est recommandé de bien se rincer la bouche à l'eau après chaque inhalation, en recrachant l'eau de rinçage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Erreur d'administration : des cas de patients ayant avalé par erreur des gélules de Miflonil au lieu de les placer dans le dispositif d'inhalation Aerolizer ont été rapportés. Dans la majorité des cas, ces ingestions n'ont pas entraîné d'effets indésirables. En cas d'inefficacité du traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas les gélules au lieu d'en inhaler le contenu à l'aide de l'inhalateur prévu à cet effet.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement

obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du broncho-dilatateur bêta-2 mimétique.
Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en broncho-dilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, il faut craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de l'asthme et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra prévenir le patient de la nécessité dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.
Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
La prudence est requise en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
Risque de pneumonie : Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.
La corticothérapie inhalée peut entraîner une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (cf également Posologie/Mode d'administration).
Une dysphonie peut apparaître. Elle est réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction des doses et/ou après mise au repos de la voix (cf Effets indésirables).
Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme peut survenir se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. Le traitement par Miflonil devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques.
La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets avec la voie inhalée est beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, ecchymoses, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse au cours d'études cliniques à long terme effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 µg/j (dose nominale) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet à des doses plus élevées.
Les patients ayant nécessité de fortes doses de corticostéroïdes en urgence ou ayant reçu une corticothérapie inhalée au long cours aux posologies maximales recommandées, peuvent développer une insuffisance surrénalienne. Ces patients sont susceptibles de présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lors de situation de stress sévère. Les signes d'une insuffisance surrénale aiguë peuvent être non spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie. Une corticothérapie de supplémentation devra être envisagée dans les situations susceptibles de déclencher un stress ou en cas de chirurgie programmée.
L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) qui peut persister pendant une période prolongée après l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.
Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet corticoïde systémique est diminué ce qui peut entraîner la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (tels que douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance glucocorticostéroïde doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants apparaissent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.
En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination des corticoïdes est réduite et en conséquence expose les patients à des concentrations systémiques plus élevées et une augmentation du risque d'effets systémiques. La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique.
Ce médicament contient du lactose. Le lactose est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). De plus, le lactose peut contenir des traces de protéines de lait pouvant déclencher des réactions allergiques chez les patients allergiques aux protéines de lait (cf Contre-indications, Composition).

Population pédiatrique :
Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparaît habituellement pendant la 1ère année de traitement. Des études à long terme en pratique clinique suggèrent que les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé atteignent en moyenne leur taille adulte prédite. Toutefois, dans une étude clinique à long terme menée en double aveugle, dans laquelle la dose administrée de budésonide inhalé n'était généralement pas ajustée à la dose minimale efficace, les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé ont atteint une taille adulte en moyenne de 1,2 cm de moins que ceux randomisés sous placebo. La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis.

Sportif :
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
+ Cobicistat :
L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, incluant les spécialités contenant du cobicistat, est susceptible d'augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. L'association doit être évitée à moins que le bénéfice soit supérieur au risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes. Dans ce cas ces patients devront être surveillés pour ces effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.
Associations à prendre en compte :
+ Itraconazole, kétoconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir :
En cas d'utilisation prolongée de Miflonil, augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique ou par inhibition enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Les données disponibles sur un grand nombre de grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (cf Sécurité préclinique). Toutefois ces observations ne semblent pas pertinentes chez la femme enceinte aux doses thérapeutiques.
Il est important pour le fœtus et la mère de maintenir un traitement adéquat de l'asthme pendant la grossesse.
Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin et en recherchant la dose minimale efficace, quel qu'en soit le terme.
La dose efficace la plus faible de budésonide nécessaire pour maintenir un contrôle adéquat de l'asthme devrait être utilisée.
Allaitement :
Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, une étude de pharmacocinétique a montré qu'après administration de budésonide inhalé aux doses de 200 ou 400 µg deux fois par jour, l'exposition systémique au budésonide chez les enfants allaités était négligeable. A doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité.
Le budésonide peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.
Fertilité :
Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le budésonide par voie inhalée n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables imputables au budésonide par voie inhalée sont listés ci-après par classe-organe (MEDRA) et sont présentés par ordre décroissant de fréquence (convention CIOMS III suivante) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Classe organe	
Fréquence	Evènements indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oropharyngée(1)
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que : rash cutané, prurit, urticaire, dermatite de contact, angiœdème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	
Rare	Inhibition des fonctions surrénaliennes, hypercorticisme, syndrome de Cushing, retard de croissance(2)
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Cataracte, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminé	Glaucome
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, dépression
Rare	Impatiences, nervosité, agitation, troubles du comportement (principalement chez les enfants), troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, agressivité
Troubles du système nerveux	
Peu fréquent	Tremblements
Troubles respiratoires, ORL, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Toux, raucité de la voix, irritation pharyngée
Rare	Bronchospasme, dysphonie
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Rare	Ecchymoses
Indéterminé	Hématomes sous-cutanés, amincissement cutané
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Contractures musculaires
Rare	Diminution de la densité minérale osseuse, raréfaction du tissu osseux

(1) Cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié. Il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises et peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
(2) **Population pédiatrique :**
Compte tenu du risque de ralentissement de croissance dans la population pédiatrique, la croissance des enfants et des adolescents doit être surveillée régulièrement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets possibles :
Occasionnellement, des signes et symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir lors de l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés probablement en fonction de la dose et du temps d'exposition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il existe un risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.
Un surdosage aigu en budésonide même à doses excessives ne devrait pas avoir d'impact clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde, code ATC : R03BA02.
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Le budésonide est un glucocorticoïde. Administré par voie inhalée, il exerce une action locale anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique.
Comme d'autres glucocorticoïdes inhalés, le budésonide exerce ses effets pharmacologiques en interagissant avec les récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes.
Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide par voie inhalée sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1600 microgrammes/24 heures.
Des études chez des volontaires sains avec le budésonide ont montré des effets dose-dépendants sur le plasma et le cortisol urinaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets.
Le pic de concentration plasmatique de budésonide est atteint 30 minutes après l'inhalation. La biodisponibilité absolue est de 73 % après correction pour la dose déposée dans l'oropharynx. En raison du métabolisme de premier passage hépatique, seulement 10 % à 13 % de la fraction déglutie de la dose inhalée sont retrouvées dans la circulation sanguine.
Aux doses thérapeutiques, la concentration plasmatique maximale et le profil de l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement avec la dose.
Distribution :
La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 % pour des concentrations de 1 à 100 nmol/l. Le budésonide est largement retrouvé dans les tissus, le volume de distribution du budésonide est d'environ 3 litres/kg de poids corporel.
Biotransformation :
Le budésonide n'est pas métabolisé au niveau des poumons.
Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90 %) avec transformation en métabolites de très faible activité glucocorticoïde (6-bêta-hydroxybudésonide et 16-alpha-hydroxyprednisolone).
Ces métabolites sont excrétés dans les urines, inchangés ou après conjugaison.
Le budésonide est principalement métabolisé par le CYP3A4 et peut être affecté par les inhibiteurs ou inducteurs de cette enzyme (cf Interactions).
Élimination :
Chez des volontaires ayant inhalé du budésonide radiomarqué, environ 32 % de la dose libérée a été retrouvée dans les urines et 15 % dans les selles. Après inhalation, la 16-alpha-hydroxyprednisolone, mais pas le budésonide, a été détectée dans les urines.
La clairance plasmatique est élevée (84 litres/heure) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2,8 à 5 heures.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
Miflonil n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique. Néanmoins, des données issues de l'expérience avec d'autres médicaments inhalés contenant du budésonide ont mis en évidence une clairance plasmatique du budésonide d'environ 0,5 L/min chez les enfants de 4 à 6 ans asthmatiques, environ 50 % plus élevée que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est environ de 2,3 heures chez l'enfant asthmatique. Elle est approximativement la même chez l'adulte sain.
Patients âgés (65 ans et plus) :
Miflonil n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Néanmoins, les quelques données disponibles n'évoquent pas de différence significative entre la pharmacocinétique du budésonide chez le sujet âgé et chez l'adulte plus jeune.
Insuffisance hépatique :
Miflonil n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques. Néanmoins, la biodisponibilité systémique du budésonide administré par voie orale a été retrouvée 2,5 fois plus élevée chez des patients ayant une cirrhose hépatique comparés aux sujets sains. Il est probable que l'exposition systémique du budésonide administré par voie orale ne soit pas significativement augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.
Insuffisance rénale :
Miflonil n'a pas été étudiée chez les insuffisants rénaux. Néanmoins, il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale. Cependant, les métabolites du budésonide étant

excrétés dans les urines, une augmentation du risque d'événements indésirables dus à l'accumulation de métabolites ne peut être exclue en cas d'insuffisance rénale sévère.

Interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 :

Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP P450 3A4. Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, cobicistat et inhibiteurs des protéases).

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient augmentées que d'un facteur 3, traduisant une interaction pharmacocinétique moindre lorsque les produits sont administrés à distance. Des données limitées avec le budésonide administrés à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques de budésonide (en moyenne d'un facteur 4) lors de l'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (en une dose unique de 1000 µg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal la toxicité du budésonide est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il a été montré que le budésonide administré par voie orale augmentait l'incidence de tumeurs hépatiques chez le rat mâle à des doses de 25 microgrammes/kg/jour. Ces effets ont également été observés lors d'une étude de suivi au long cours réalisés avec d'autres corticoïdes (prednisolone et triamcinolone acétonide) ; ils sont donc considérés comme étant des effets de classe liés à l'administration de corticoïdes.

Fonctions de reproduction :

Comme d'autres glucocorticoïdes, le budésonide administré par voie sous-cutanée a eu des effets tératogènes et fœtotoxiques (réduction de la viabilité des nouveau-nés) chez le rat. Une fœtotoxicité a également été notée chez le lapin (ralentissement de la croissance et mort fœtale observée à des doses maternelles toxiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Afin de s'assurer de l'administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé doit :

- montrer au patient comment utiliser l'inhalateur,
- avertir le patient que les gélules sont uniquement destinées à être inhalées et qu'elles ne doivent pas être avalées,
- avertir le patient que les gélules doivent être utilisées uniquement avec l'inhalateur Aerolizer fourni à cet effet.

Des instructions détaillées pour l'utilisation de l'Aerolizer sont fournies dans la notice.

Il est important que le patient soit informé que la gélatine de la gélule peut se fragmenter en petits morceaux qui peuvent atteindre la bouche ou la gorge après inhalation. Ce risque peut être réduit en ne perçant la gélule qu'une seule fois. La gélule est composée de gélatine comestible, non nocive.

Les gélules doivent être enlevées de la plaquette juste avant utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935856043 (2002, RCP rév 18.04.17) 60 gél 200 µg.
3400935856333 (2002, RCP rév 18.04.17) 60 gél 400 µg.

Prix : 7,52 € (60 gélules à 200 µg).
15,54 € (60 gélules à 400 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

MIGPRIV®

acétylsalicylate de lysine, métoclopramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable (blanche) : Sachets, boîte de 6.

COMPOSITION *p sachet*

Acétylsalicylate de lysine .... 1620 mg
(soit en acide acétylsalicylique : 900 mg/sachet)
Métoclopramide (DCI) .... 10 mg
(sous forme de chlorhydrate de métoclopramide monohydraté : 10,5 mg/sachet)

Excipients : glycine, aspartam. *Arôme :* citron (huile essentielle de citron, maltodextrine).

DC INDICATIONS

Réservé à l'adulte.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés (nausées, vomissements).

Migpriv ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

Prendre 1 sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise.

Renouveler une fois, si nécessaire, à condition de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre les deux prises.

En raison de la teneur en principes actifs de l'association, ne pas dépasser 3 sachets par 24 heures.

Sujet âgé :

Ne pas dépasser 2 sachets par 24 heures. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique :

Il est recommandé de réduire la posologie (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Verser le contenu du sachet dans un verre d'eau ; une dissolution totale est obtenue rapidement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, au métoclopramide ou à l'un des excipients.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

Liées à l'aspirine :

- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risques hémorragiques.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Méthotrexate à des doses > 20 mg par semaine, anticoagulants oraux (cf Interactions).

Liées au métoclopramide :

- Enfant de moins de 18 ans.
- Situation où la stimulation gastro-intestinale présente un danger (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive).
- Antécédents de dyskinésies tardives aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Phéochromocytome connu ou suspecté, des accidents hypertensifs graves ayant été observés.
- Épilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa et les médicaments dopaminergiques (cf Interactions).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome-b5 réductase.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

Liées à l'aspirine :

En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.

En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.

L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical strict.

Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (exemple : extraction dentaire).

L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :

- antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragies digestives ou de gastrite ;
- insuffisance rénale ou hépatique ;
- asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
- métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Interactions).

Liées au métoclopramide :

Le métoclopramide est un antagoniste de la dopamine. Il peut entraîner des effets indésirables neurologiques à type de syndrome extrapyramidal, en particulier chez le jeune adulte et/ou lorsque la posologie maximale est dépassée. Il est donc recommandé de respecter la posologie et l'intervalle entre les prises (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement, entre 1 à 3 heures après la dernière prise. Elles peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter le traitement. Ces effets sont, en général, complètement réversibles à l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques).

Un intervalle d'au moins 6 heures doit être respecté entre chaque prise (cf Posologie/Mode d'administration), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles en particulier chez le sujet âgé. Le risque de dyskinésie tardive augmente avec la durée d'exposition et la dose cumulative administrée. En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté (cf Effets indésirables).

Un syndrome malin des neuroleptiques ayant été exceptionnellement décrit, la survenue d'une hyperthermie inexpliquée ou associée à d'autres symptômes du syndrome malin (pâleur, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire), d'une élévation des CPK ou de troubles végétatifs doit faire arrêter immédiatement le traitement.

Des cas de méthémoglobinémies, pouvant être dus à un déficit en NADH-cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et des mesures appropriées doivent être prises (telles que le traitement par le bleu de méthylène).

Des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'aspirine :

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique, le cilostazol, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le prasugrel, le ticagrelor, le tirofiban et la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques...). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Contre-indiquées :

- Anticoagulants oraux, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Déconseillées :

- Anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ou pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Clopidogrel (en dehors des indications validées par cette association dans les syndromes coronariens aigus) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée [clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min]) : Risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).
- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Uricosuriques : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.
- Anagrélide : majoration des événements hémorragiques.
- Vaccin contre la varicelle : l'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.
- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g/j, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et par conséquent, entraîner une augmentation initiale transitoire d'hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être contrôlés.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus) : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.
- Diurétiques, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine avec des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Métamizole : risque de réduction des effets de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante.
- Acétazolamide : augmentation du risque d'acidose métabolique. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.
- Alcool : la prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :

- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (doses préventives) : l'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaire et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide valproïque : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque libre et total par diminution de la liaison aux protéines de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque.
- Ténofovir : risque majoré d'insuffisance rénale.

Liées au métoclopramide :

Contre-indiquées :

- Dopaminergiques : antagonisme réciproque entre l'agoniste dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- Lévodopa : antagonisme réciproque entre la lévodopa et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :

En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.

- Autres médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Prilocaïne : risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La présence d'aspirine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse.

Liée à l'aspirine :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement, du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

L'acide acétylsalicylique et le métoclopramide passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée sur les risques de somnolence, d'étourdissements, de dyskinésie et de dystonie qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool et également par la prise de médicaments dépresseurs du SNC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires suivants ont été observés avec l'association aspirine et métoclopramide : acouphènes, asthénie, étourdissements, vertiges, raideurs musculaires, myalgies, somnolence, palpitations, diarrhées, ulcères digestifs, gastralgies, augmentation de la durée des règles.

Compte tenu de la présence des deux principes actifs, les effets secondaires liés à chacun d'eux peuvent, en principe, être observés.

Effets indésirables pouvant survenir avec l'aspirine :

Affections du système nerveux :

- céphalées, vertiges ;
- sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Affections hématologiques :

- Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
- Hémorragies intracrâniennes pouvant être fatales, en particulier chez les sujets âgés.
- Thrombopénie, pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- Douleurs abdominales.
- Hémorragies digestives patentes (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.
- Œsophagites, colites, ulcères ou perforations gastro-intestinales.
- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Œdème pulmonaire non cardiogénique.

Affections du système immunitaire :

- Réactions anaphylactiques.
- Asthme.
- Œdème de Quincke.

Affections hépatobiliaires :

- Atteinte du foie, principalement hépatocellulaire.
- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Urticaire.
- Réactions cutanées.
- Erythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Insuffisance rénale.

Affections vasculaires :

- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections cardiaques :

- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections des organes reproducteurs et du sein :

- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

Effets indésirables pouvant survenir avec le métoclopramide :

Affections du système nerveux :

- Symptômes extrapyramidaux précoces : risque de survenue majoré chez l'enfant, l'adulte jeune et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique. Il s'agit de dystonies et de dyskinésies aiguës pouvant se manifester par des mouvements anormaux de la tête et du cou (spasmes faciaux, trismus, crises oculogyres, révulsion oculaire, protrusion de la langue, difficultés de déglutition, dysarthrie, torticolis), une hypertonie généralisée, voire un opisthotonos (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome parkinsonien, tremblements, akathisie.
- Dyskinésies tardives : au cours du traitement prolongé, en particulier chez le sujet âgé ; il s'agit le plus souvent de dyskinésies buccofaciales. Les extrémités et le tronc semblent être intéressés dans une moindre mesure. Les mouvements peuvent être de type choréo-athétosique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Somnolence, vertiges, plus rarement céphalées, insomnies.
- Convulsions, en particulier chez les patients épileptiques ou présentant d'autres facteurs favorisants et/ou lors de surdosage.
- Exceptionnellement, un syndrome malin des neuroleptiques.

Affections psychiatriques :

- Hallucinations, confusion.
- Cas isolés de dépression.
- Idées suicidaires.

Affections gastro-intestinales :

- Diarrhée, gaz intestinaux.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- De très rares cas de méthémoglobinémies pouvant être dus à un déficit en NADH-cytochrome-b5 réductase ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- De très rares cas de sulfhémoglobinémies ont été rapportés, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate.

Affections endocriniennes :

- Hyperprolactinémie parfois symptomatique (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Affections du système immunitaire :

- Réactions allergiques incluant un choc anaphylactique.

Troubles généraux :

- Lassitude.
- Asthénie.

Affections cardiaques et affections vasculaires :

- Des cas d'hypotension ont pu être observés.
- Des cas de bradycardie, de bloc sino-auriculaire ont été rapportés, en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.
- Cas d'arrêts cardiaques, en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.
- Cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.
- Cas de torsades de pointes.
- Crise hypertensive chez les patients avec ou sans phéochromocytome (cf Contre-indications).
- Augmentation transitoire de la pression artérielle - fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Compte tenu de la posologie préconisée, un surdosage est improbable, même chez le sujet âgé.

Cependant, en cas d'intoxication, les réactions toxiques sont principalement attribuables à l'aspirine.

Lié à l'acide acétylsalicylique :

Symptômes cliniques :

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acidobasique.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables). Cet effet indésirable peut être fatal en cas de surdosage.

- Symptômes : détresse respiratoire avec notamment dyspnée, tachycardie.
- Conduite d'urgence :
  - Hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé.
  - Traitement approprié tel que ventilation en décubitus ventral avec pression expiratoire positive, hémodialyse et inhalation de monoxyde d'azote.

Lié au métoclopramide :

Symptômes cliniques :

- Aucune létalité n'a été observée avec absorption massive accidentelle de métoclopramide ou dans un but de suicide.
- Des symptômes extrapyramidaux, somnolence, troubles de conscience, confusion, hallucinations, convulsions, voire un arrêt cardiorespiratoire, peuvent survenir.

Conduite d'urgence :

- En cas de symptômes extrapyramidaux liés au non à un surdosage, la thérapeutique est uniquement symptomatique (benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques). On pourra renouveler leur administration afin de prévenir la récurrence des symptômes.
- Un traitement et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.
- En cas de méthémoglobinémie, le bleu de méthylène à la dose de 1 mg/kg a été efficace en perfusion lente.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique :

- Antalgique périphérique (code ATC : N02BA01).
- Stimulant de la motricité intestinale (code ATC : A03FA01).

Les propriétés pharmacologiques de ce produit sont celles des deux principes actifs, en particulier antalgique et antiémétique :

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2.

Le métoclopramide est un antiémétique et un modificateur du comportement digestif appartenant à la classe des neuroleptiques. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques (antagoniste de la dopamine).

Pendant la crise migraineuse, le délai d'atteinte des sites d'absorption de l'aspirine est souvent allongé par réduction de la motilité gastro-intestinale. En restaurant la motilité, le métoclopramide favorise l'absorption de l'aspirine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Acétylsalicylate de lysine :

L'acétylsalicylate de lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal.

Absorption :

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 30 à 40 minutes. La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution :

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %). La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique.

Métabolisme-excrétion :

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

Métoclopramide :

Absorption :

Le métoclopramide est rapidement absorbé du tractus digestif. Per os, le pic plasmatique est atteint en moyenne 40 minutes après l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales pour des

doses de 10 et 20 mg sont de 32 et 70 µg/l. La biodisponibilité de la voie orale est généralement de 80 % ; toutefois, il existe une variabilité inter-individuelle liée à un effet de premier passage hépatique de 20 %.
Distribution :
Le métoclopramide est rapidement et largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques (30 %). Il passe à travers le placenta et dans le lait.
Métabolisme :
Le métoclopramide est très peu métabolisé chez l'homme.
Excrétion :
Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée (50 % de la dose administrée). La demi-vie d'élimination plasmatique est de 5 à 6 heures. La clairance totale est de 0,4 à 0,7 l/min. L'insuffisance rénale ou hépatique augmente la demi-vie d'élimination plasmatique et diminue la clairance du métoclopramide.
Insuffisance rénale :
La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10 à 50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 ml/minute).
Insuffisance hépatique :
Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.
Association :
L'acétylsalicylate de lysine et le métoclopramide administrés en solution orale sont rapidement absorbés.
Chez le sujet non migraineux, les concentrations plasmatiques des salicylates totaux, d'acide acétylsalicylique et de métoclopramide ne sont pas différentes de celles observées après administration séparée des principes actifs.
Chez les sujets migraineux, la crise de migraine entraîne une forte baisse (50 %) du pic plasmatique et de la biodisponibilité de l'aspirine administrée seule. L'association de métoclopramide et d'aspirine en solution entraîne un rétablissement des concentrations plasmatiques et de la biodisponibilité de l'aspirine.
La demi-vie d'élimination des salicylates et du métoclopramide n'est pas modifiée chez le sujet migraineux recevant l'association des 2 produits, par rapport au sujet normal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Potentiel mutagène et cancérogène.
L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées in vitro et in vivo dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.
Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 1 an.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933689766 (1993, RCP rév 19.10.16).
Prix : 6,76 € (6 sachets).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MIKELAN voie orale
cartéolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

MILDAC® 600 mg
millepertuis

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.),
extrait sec méthanolique (80 % v/v) de .... 612 mg
Excipients : acide ascorbique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, oxyde de fer (E 172), hypromellose, acide stéarique, stéarate de magnésium, saccharine sodique, silice précipitée, dioxyde de titane (E 171), vanilline.
Rapport drogue/extrait natif : 3-7:1, correspondant à :
- 0,1 à 0,3 % d'hypéricines totales exprimées en hypéricine,
- minimum 6 % de flavonoïdes (correspondant à minimum 1,5 % de rutine),
- maximum 6 % d'hyperforine.

DC INDICATIONS
Mildac 600 mg, comprimé enrobé est indiqué chez les adultes et les personnes âgées.
Mildac 600 mg, comprimé enrobé est un médicament à base de plantes utilisé traditionnellement pour le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et aux personnes âgées.
1 comprimé par jour, de préférence le matin.
Les premiers effets surviennent dans les 4 premières semaines de traitement. Si les symptômes persistent au cours du traitement par ce médicament, un avis médical est nécessaire.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Mildac 600 mg, comprimé enrobé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec : les anticonvulsivants métabolisés ; les antivitamines K ; la digoxine ; les contraceptifs estroprogestatifs et progestatifs ; les immunosuppresseurs ; les inhibiteurs de protéases ; les inhibiteurs des tyrosines kinases ; l'irinotécan ; la théophylline (et, par extrapolation, l'aminophylline) ; le vérapamil.

(Cf Interactions.)

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Durant le traitement avec ce médicament, les expositions prolongées aux radiations UV doivent être évitées.
En l'absence de données disponibles dans cette population, l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est déconseillée.
La prise de millepertuis est déconseillée en association avec la carbamazépine, l'acétate de cyprotérone, la dronédarone, l'ivabradine, la télithromycine, la simvastatine ou l'ulipristal (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Associations contre-indiquées :
- Anticonvulsivants métabolisés (acide valproïque, éthosuximide, felbamate, fosphénytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, pérampanel, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rétigabine, tiagabine, topiramate, valpromide, zonisamide) : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.
- Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tioclomarol, warfarine) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (évènement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Cobicistat : risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Estroprogestatifs contraceptifs (diénogest, estradiol, éthinylestradiol) : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Daclatasvir : risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Dasabuvir : risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par le millepertuis.
- Digoxine : diminution de la digoxinémie, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (rejet de greffe).
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) : diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (baisse de l'efficacité antirétrovirale). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de l'inhibiteur de protéases avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés (axitinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafénib, sunitinib, vandétanib) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Irinotécan : diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan avec risque d'échec du traitement cytotoxique.
- Isavuconazole : diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Itraconazole : risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Lédipasvir : risque de diminution importante des concentrations plasmatiques du lédipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Lurasidone : diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Oxycodone : diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par le millepertuis. Adaptation éventuelle de la posologie de l'oxycodone.
- Progestatifs contraceptifs (cyprotérone, désogestrel, diénogest, étonogestrel, lévonorgestrel, lynestrénol, médroxyprogestérone, noréthistérone, norgestriénone) : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique de millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Rilpivirine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Télaprévir : risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Ticagrélor : risque de diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrélor par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis, avec diminution de son effet thérapeutique.
- Vérapamil : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Vismodégib : risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodégib.
- Voriconazole : réduction importante des concentrations de voriconazole, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

Associations déconseillées :
- Bédaquiline : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Carbamazépine : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.
- Cyprotérone : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Dolutégravir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Éribuline : risque de diminution des concentrations plasmatiques d'éribuline par le millepertuis.
- Idélalisib : risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Lomitapide : risque de diminution des concentrations plasmatiques du lomitapide.
- Macitentan : risque de diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Maraviroc : risque de diminution des concentrations plasmatiques de maraviroc pouvant conduire à une perte de la réponse virologique.
- Quétiapine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.
- Siméprévir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Simvastatine : diminution de l'efficacité de l'hypocholestérolémiant par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Sofosbuvir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par le millepertuis.
- Télithromycine : diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par le millepertuis.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- IMAO irréversibles (iproniazide, nialamide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- IMAO-A réversibles (bleu de méthylène, linézolide, moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Linézolide : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt du millepertuis.

* Syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

Associations à prendre en compte :
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (dexlansoprazole, ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) : risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Midazolam : risque de diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par le millepertuis. En cas de chirurgie programmée, de possibles interactions avec les anesthésiques locaux ou généraux doivent être recherchées. Si besoin, le médicament à base de millepertuis sera interrompu. Les patients prenant d'autres médicaments sur prescription doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre du millepertuis.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de millepertuis est déconseillée au cours de la grossesse et pendant l'allaitement. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes ou ne permettent pas de conclure.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Mildac 600 mg, comprimé enrobé n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques, asthénie et agitation. La fréquence est inconnue.
- Chez les personnes à la peau claire, des réactions cutanées de type rougeurs ressemblant à des coups de soleil sont possibles lorsque la prise des préparations de millepertuis est suivie d'une exposition à la lumière du soleil.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur (code ATC : N06AX).
Mécanisme d'action :
L'extrait sec de millepertuis inhibe la capture synaptosomique des neurotransmetteurs noradrénaline, sérotonine et dopamine. Un traitement subchronique provoque une régulation négative des récepteurs béta-adrénergiques ; ce qui entraîne des changements de comportements dans différents modèles animaux d'effet antidépresseur (comme par exemple le test de la nage forcée) de façon similaire aux antidépresseurs de synthèse. Les N-apthodianthrones (hypéricine, pseudohypéricine), les dérivés de la phloroglucine (hyperforine) et les flavonoïdes contribueraient à l'activité.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Selon l'état actuel des connaissances, l'extrait total, dont la composition est complexe, est considéré comme un principe actif. Les extraits de millepertuis contenant une multitude de substances phytochimiques, on peut considérer l'hypéricine comme marqueur pour l'étude de la pharmacocinétique de l'extrait.

Absorption, distribution et élimination :

L'absorption de l'hypéricine est retardée et débute environ deux heures après l'administration. La demi-vie d'élimination de l'hypéricine est d'environ 20 heures, et la durée moyenne d'exposition d'environ 30 heures. Les niveaux maximum d'hyperforine sont atteints en environ 3-4 heures après administration ; il n'a pas été détecté d'accumulation. L'hyperforine et les flavonoïdes peuvent traverser la barrière hémato-cérébrale. L'hyperforine induit l'activité des enzymes métaboliques CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 et de la glycoprotéine P de façon dose-dépendante via l'activation du système PXR. Ainsi, l'élimination d'autres médicaments peut s'en trouver accélérée, avec, comme résultante, des baisses de concentrations plasmatiques.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les tests de la toxicité aiguë et chronique n'ont montré aucun symptôme de toxicité.

Les résultats positifs faibles d'un extrait alcoolique dans le test d'Ames (en utilisant la souche TA98 et TA100 de Salmonella typhimurium, avec ou sans activation S9) pourraient être assignés à la quercétine et sont sans rapport avec la sécurité humaine. Aucun signe mutagène ne pourrait être détecté dans de nouveaux systèmes in vitro et in vivo de test.

Les données concernant la toxicité reproductrice sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure. Les études concernant le potentiel génotoxique ne sont pas publiées.

Phototoxicité :

L'augmentation d'une sensibilité cutanée à l'exposition au rayonnement UV a été observée après l'administration par os d'une dose journalière de 1800 mg d'un extrait pendant 15 jours et la durée d'exposition minimale pour obtenir la pigmentation a été significativement réduite. Dans la posologie recommandée, aucun signe de phototoxicité n'a été rapporté.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938724332 (2008, RCP rév 12.10.16).
Non remb Séc soc.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, boulevard Winston-Churchill
21070 Dijon Cedex
Tél : 03 80 78 74 00

MILLEPERTUIS PILEJE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîte de 45, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.)
extrait sec de sommité fleurie de .... 300 mg

Excipients : maltodextrine, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, acide ascorbique, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale anhydre, acide citrique, lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose, acide stéarique, dioxyde de titane (E171), ponceau 4R (E124).

Excipients à effet notoire : lactose, ponceau 4R (E124).

Solvant d'extraction : éthanol à 60 % m/m.

Rapport drogue/extrait : 4-6:1.

DC **INDICATIONS**

Médicament à base de plante pour le traitement à court terme des symptômes dépressifs légers.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte (à partir de 18 ans).

Voie orale.

La posologie est de 1 comprimé 2 à 3 fois par jour à prendre avec un grand verre d'eau à répartir dans la journée. La prise doit être effectuée de préférence aux mêmes heures.

L'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Durée du traitement :

La durée du traitement maximale est de 6 semaines. Les premiers effets surviennent dans les 4 premières semaines de traitement. Si les symptômes persistent, un avis médical est nécessaire.

Instructions spéciales pour la posologie :

La posologie mentionnée ci-dessus peut également être appliquée aux patients âgés.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité au millepertuis ou à l'un des excipients contenus dans Millepertuis Pileje.
- En association avec les anticonvulsivants métabolisés, les antivitamines K, les contraceptifs estroprogestatifs et progestatifs, la digoxine, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs des tyrosine-kinases, les inhibiteurs de protéases, l'irinotécan, le télaprévir, la théophylline (et, par extrapolation, l'aminophylline), le vérapamil (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Un avis médical est nécessaire avant de débuter le traitement pour les patients en cours de traitement par d'autres médicaments.

Un avis médical est nécessaire en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes cliniques ou en cas d'apparition d'idées suicidaires.

L'utilisation du millepertuis est déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme, et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Durant le traitement avec ce médicament, les expositions prolongées aux radiations UV doivent être évitées. Par ailleurs, bien que les extraits de millepertuis soient utilisés depuis de nombreuses années, il n'existe aucune étude clinique ayant inclus des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Par conséquent, Millepertuis Pileje doit être utilisé avec prudence chez ces patients et uniquement sous contrôle médical.

En l'absence de données dans cette population, l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est déconseillée.

Ce médicament contient un colorant azoïque (ponceau 4R [E124] et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions pharmacocinétiques connues avec le millepertuis résultent d'une induction de certaines isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) et de l'expression de la P-glycoprotéine (protéine de transport), impliquées dans le métabolisme de certains médicaments. L'induction enzymatique peut persister pendant 1 semaine après l'arrêt de la prise de millepertuis.

Contre-indiquées :

- Anticonvulsivants métabolisés (acide valproïque, éthosuximide, felbamate, fosphénytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rétigabine, tiagabine, topiramate, valpromide, zonisamide) : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.
- Antivitamines K : diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Contraceptifs (estroprogestatifs, progestatifs) : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse). Cette diminution des concentrations plasmatiques peut également entraîner une augmentation des métrorragies rendant plus difficile le contrôle des grossesses (risque de grossesse non désirée). Chez la femme, en cas d'administration concomitante avec des contraceptifs oraux, d'autres moyens de contraception doivent être utilisés.
- Digoxine : diminution de la digoxinémie, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse de l'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (rejet de greffe).
- Inhibiteurs de protéases (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) : diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (baisse de l'efficacité de l'antirétroviral). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de l'inhibiteur de protéase avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Inhibiteurs des tyrosine-kinases (dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine-kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Irinotécan : diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan avec risque d'échec du traitement cytotoxique.
- Télaprévir : risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.
- Vérapamil : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

Déconseillées :

- Amitriptyline : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'amitriptyline.
- Benzodiazépines : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des benzodiazépines.
- Carbamazépine : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.
- Cyprotérone : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Fexofénadine : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la fexofénadine.
- Finastéride : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du finastéride.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
- Méthadone : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la méthadone.
- Simvastatine : diminution de l'efficacité de l'hypocholestérolémiant par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.
- Télithromycine : diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par le millepertuis.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- IMAO-A sélectifs, y compris linézolide et bleu de méthylène (moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), buspirone ou triptans : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt du millepertuis.

A prendre en compte :

- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis.
- Midazolam : risque de diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par le millepertuis. En cas de chirurgie programmée, de possibles interactions avec les anesthésiques locaux ou généraux doivent être recherchées. Si besoin, le médicament à base de millepertuis sera interrompu.

Les patients prenant d'autres médicaments sur prescription doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre du millepertuis.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation du millepertuis est déconseillée au cours de la grossesse quelqu'en soit le terme et chez la femme susceptible de devenir enceinte n'utilisant pas de mesure contraceptive. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes ou ne permettent pas de conclure.

Certains composants du millepertuis sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la contraception orale par induction enzymatique hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Aucune étude bien conduite n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des troubles gastro-intestinaux, des réactions cutanées de type allergique et une fatigue peuvent survenir. Leur fréquence n'est pas connue.

Chez les personnes à peau claire, des réactions cutanées de type rougeurs ressemblant à des coups de soleil sont possibles lorsque la prise des préparations de millepertuis est suivie d'une exposition à la lumière du soleil.

En raison de la présence de ponceau 4R (E124), risque de réactions allergiques.

En cas de survenue d'autres effets indésirables que ceux mentionnés ci-dessus, prendre avis auprès d'un médecin ou d'un pharmacien.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

La prise d'une quantité d'extrait sec allant jusqu'à 4,5 g par jour pendant 2 semaines et une prise additionnelle de 15 g juste avant une hospitalisation ont entraîné des convulsions et une confusion.

En cas de surdosage massif, il faut s'attendre à une sensibilité accrue à la lumière solaire. Par conséquent, une exposition de la peau au soleil ou à toute autre source de rayonnement UV (solarium) devra être évitée pendant une à deux semaines.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs (code ATC : N06AX).

L'extrait sec de millepertuis inhibe la recapture synaptosomique des neurotransmetteurs noradrénaline, sérotonine et dopamine.

Un traitement subchronique provoque une régulation négative des récepteurs β-adrénergiques, ce qui entraîne des changements de comportements dans différents modèles animaux d'effet antidépresseur (comme par exemple le test de la nage forcée) de façon similaire aux antidépresseurs de synthèse.

Les N-aphtodianthrones (hypéricine, pseudohypéricine), les dérivés de la phloroglucine (hyperforine) et les flavonoïdes contribueraient à l'activité.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'absorption de l'hypéricine est retardée et débute environ deux heures après l'administration. La demi-vie d'élimination de l'hypéricine est d'environ 20 heures, et la durée moyenne d'exposition d'environ 30 heures. Les niveaux maximum d'hyperforine sont atteints en environ 3-4 heures après administration ; il n'a pas été détecté d'accumulation. L'hyperforine et les flavonoïdes peuvent traverser la barrière hématocérébrale.

L'hyperforine induit l'activité des enzymes métaboliques CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 et de la glycoprotéine P de façon dose-dépendante via l'activation du système PXR. Ainsi, l'élimination d'autres médicaments peut s'en trouver accélérée, avec des baisses résultantes de concentrations plasmatiques.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les études de toxicité aiguë et à doses répétées n'ont pas mis en évidence d'effet toxique.

Les résultats faiblement positifs d'un extrait éthanolique dans le test de Ames (*Salmonella typhimurium* TA 98 et TA 100, avec et sans activation métabolique) peuvent être attribués à la présence de quercétine et ne sont pas pertinents pour la tolérance chez l'homme.

Aucun signe de mutagénicité n'a été détecté, aussi bien dans les tests *in vitro* que dans les tests *in vivo*.

Les résultats des études de toxicité de la reproduction publiées dans la littérature ne suffisent pas à garantir l'innocuité sur les fonctions de la reproduction.

Aucune étude de carcinogenèse n'a été publiée.

Phototoxicité :

L'augmentation d'une sensibilité cutanée à l'exposition au rayonnement UV a été observée après l'administration *per os* d'une dose journalière de 1800 mg d'un extrait pendant 15 jours et la durée d'exposition minimale pour obtenir la pigmentation a été significativement réduite. Dans la posologie recommandée aucun signe de phototoxicité n'a été rapporté.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936530560 (2005, RCP rév 29.02.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje.fr

MILTEX voie cutanée
miltéfosine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
• Dermatologie / Antinéoplasiques

MIMPARA® comprimés
cinacalcet

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 30 mg (ovale, de couleur vert clair, environ 9,7 mm de long et 6,0 mm de large, marqué « AMG » sur une face et « 30 » sur l'autre face), *à 60 mg* (ovale, de couleur vert clair, environ 12,2 mm de long et 7,6 mm de large, marqué « AMG » sur une face et « 60 » sur l'autre face) *et à 90 mg* (ovale, de couleur vert clair, environ 13,9 mm de long et 8,7 mm de large, marqué « AMG » sur une face et « 90 » sur l'autre face) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées de 14.

COMPOSITION *p cp*

Cinacalcet chlorhydrate
exprimé en cinacalcet .... 30 mg
ou 60 mg
ou 90 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* amidon prégélatinisé (maïs), cellulose microcristalline, povidone, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* cire de carnauba, Opadry II vert (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétate de glycérol, bleu FD&C (E132), oxyde de fer jaune (E172)), Opadry clair (hypromellose, macrogol).
Excipients à effet notoire : lactose (2,74 mg/cp à 30 mg ; 5,47 mg/cp à 60 mg ; 8,21 mg/cp à 90 mg).

DC INDICATIONS

Hyperparathyroïdie secondaire :
- Adultes :
  Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients adultes dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).
- Population pédiatrique :
  Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (cf Pharmacodynamie).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire chez les adultes :
Diminution de l'hypercalcémie chez les patients adultes présentant :
- un cancer de la parathyroïde ;
- une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur), mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Hyperparathyroïdie secondaire :
Adultes et sujets âgés (> 65 ans) :
La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de Mimpara doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour, afin d'atteindre, chez les patients dialysés, un taux cible de parathormone (PTH) mesuré par dosage de la PTH intacte (PTHi) compris entre 150-300 pg/mL (15,9-31,8 pmol/L). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après l'administration de Mimpara. Les recommandations thérapeutiques en vigueur doivent être suivies.
Le taux de PTH doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Le taux de PTH doit être surveillé tous les 1 à 3 mois environ au cours de la période d'entretien. Le taux de PTH peut être mesuré en utilisant soit la PTH intacte (PTHi) soit la PTH bio-intacte (PTHbi), le traitement par Mimpara ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.
Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique :
Avant l'administration de la première dose de Mimpara, la calcémie corrigée doit être mesurée et surveillée et doit être supérieure ou égale à la limite inférieure des valeurs normales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les valeurs seuils normales pour la calcémie peuvent différer selon la méthode utilisée par le laboratoire local.
Au cours de la période d'adaptation posologique, la calcémie doit être fréquemment surveillée, notamment dans la semaine qui suit le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie devra être mesurée environ une fois par mois. Si le taux de calcium sérique corrigé devient inférieur à 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou en présence de symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Chélateurs du phosphate à base de calcium, analogues de la vitamine D et/ou ajustement de la concentration en calcium du dialysat peuvent être utilisés pour corriger la calcémie selon l'évaluation clinique.
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou symptômes persistants d'une hypocalcémie en dépit d'une tentative d'augmentation du calcium sérique	Diminution de la dose ou arrêt de l'administration de Mimpara.
⩽ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou symptômes persistants d'une hypocalcémie et la vitamine D ne peut pas être augmentée	Arrêt de l'administration de Mimpara jusqu'à ce que le taux de calcium sérique atteigne 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) et/ou que les symptômes d'une hypocalcémie aient été résolus. Le traitement doit être réinitialisé en utilisant la dose la plus faible de Mimpara.

Population pédiatrique :
La calcémie corrigée doit être à la limite supérieure ou au-dessus de la valeur normale spécifique de l'âge avant l'administration de la première dose de Mimpara, et doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les valeurs seuils normales pour la calcémie peuvent différer selon la méthode utilisée par le laboratoire local et l'âge de l'enfant/patient.
La dose initiale recommandée pour les enfants âgés de ⩾ 3 ans à < 18 ans est ⩽ 0,20 mg/kg une fois par jour en fonction du poids sec du patient (voir tableau 1).
La dose peut être augmentée afin d'obtenir le taux cible de PTHi souhaité. La dose doit être augmentée de manière séquentielle avec les paliers de doses disponibles (voir tableau 1) en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 2,5 mg/kg/jour, sans dépasser une dose totale quotidienne de 180 mg.

Tableau 1 : Dose journalière de Mimpara dans la population pédiatrique

Poids sec du patient (kg)	Dose d'initiation (mg)	Paliers de doses séquentielles disponibles (mg)
10 à < 12,5	1	1 ; 2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 et 15
⩾ 12,5 à < 25	2,5	2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 ; 15 et 30
⩾ 25 à < 36	5	5 ; 10 ; 15 ; 30 et 60
⩾ 36 à < 50		5 ; 10 ; 15 ; 30 ; 60 et 90
⩾ 50 à < 75	10	10 ; 15 ; 30 ; 60 ; 90 et 120
⩾ 75	15	15 ; 30 ; 60 ; 90 ; 120 et 180

Adaptation posologique en fonction du taux de PTH :
Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après la prise de Mimpara et le taux de PTHi doit être mesuré 1 à 4 semaines après l'instauration du traitement ou après chaque adaptation posologique de Mimpara.
L'adaptation posologique en fonction du taux de PTHi est décrite ci-dessous :
- Si PTHi < 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et ⩾ 100 pg/mL (10,6 pmol/L), baisser la dose de Mimpara à la dose immédiatement inférieure.
- Si PTHi < 100 pg/mL (10,6 pmol/L), arrêter le traitement par Mimpara, reprendre Mimpara à la dose immédiatement inférieure une fois la PTHi > 150 pg/mL (15,9 pmol/L). Si le traitement par Mimpara a été arrêté pendant plus de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale recommandée.

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique :
La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit l'instauration du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique.
Une fois la dose d'entretien établie, il est recommandé de mesurer la calcémie de façon hebdomadaire. Le taux de calcium sérique chez les patients en pédiatrie doit être maintenu dans les valeurs normales. Si le taux de calcium sérique devient inférieur aux valeurs normales et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, des adaptations posologiques appropriées doivent être effectuées comme décrites dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Adaptation posologique dans la population pédiatrique âgée de ⩾ 3 à < 18 ans

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations posologiques
La calcémie corrigée est inférieure ou égale à la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge ou si des symptômes d'une hypocalcémie apparaissent quelle que soit la calcémie.	Arrêter le traitement par Mimpara. * Administrer des suppléments calciques, des chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou des analogues de la vitamine D selon l'évaluation clinique.
La calcémie totale corrigée est supérieure à la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge, et les symptômes d'hypocalcémie ont été résolus	Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure à celle précédemment utilisée. Si le traitement par Mimpara a été arrêté pendant plus de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale recommandée. Si le patient recevait la dose la plus faible (1 mg/jour) avant l'arrêt, reprendre le traitement à cette même dose (1 mg/jour).

* Si le traitement a été arrêté, la calcémie corrigée devra être mesurée dans les 5 à 7 jours.

La sécurité et l'efficacité de Mimpara chez les enfants âgés de moins de 3 ans pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire n'ont pas été établies. Des données insuffisantes sont disponibles.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire :
Adultes et sujets âgés (> 65 ans) :
La dose initiale recommandée de Mimpara chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de Mimpara doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, en utilisant des paliers de doses de 30 mg deux fois par jour, 60 mg deux fois par jour, 90 mg deux fois par jour et 90 mg trois ou quatre fois par jour, en fonction des besoins thérapeutiques pour atteindre une calcémie inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale. La dose maximale utilisée au cours des essais cliniques a été de 90 mg quatre fois par jour.
La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien a été établie, la calcémie doit être mesurée tous les 2 à 3 mois. Lorsque la dose maximale a été atteinte, la calcémie doit être surveillée à intervalles réguliers ; si une réponse clinique objectivée par une réduction significative de la calcémie n'est pas obtenue de façon durable, l'arrêt du traitement par Mimpara doit être envisagé (cf Pharmacodynamie).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Mimpara chez l'enfant pour le traitement du cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. Mimpara doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou modérée. Une surveillance étroite doit être effectuée lors de la phase d'adaptation posologique et pendant la phase d'entretien du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés, ou fractionnés.
Il est recommandé de prendre Mimpara avec de la nourriture ou peu de temps après un repas, les études cliniques ayant montré que la biodisponibilité du cinacalcet augmente avec la prise de nourriture (cf Pharmacocinétique).
Mimpara est également disponible sous forme de granulés pour l'usage pédiatrique. Un enfant qui nécessite une dose plus faible que 30 mg, ou qui n'est pas capable d'avaler des comprimés devra prendre Mimpara en granulés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Calcémie :
Des évènements associés à une hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients adultes et en pédiatrie traités par Mimpara. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. La diminution de la calcémie peut également allonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire secondaire à l'hypocalcémie. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire ont été signalés chez des patients traités par cinacalcet (cf Effets indésirables). Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que les patients ayant un antécédent de syndrome du QT long congénital ou les patients traités par des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT.
Le cinacalcet diminuant la calcémie, les patients doivent être surveillés étroitement afin d'éviter l'apparition d'une hypocalcémie (cf Posologie/Mode d'administration). La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit l'initiation de Mimpara et après chaque adaptation posologique.
Adultes :
Un traitement par Mimpara ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie (corrigée pour l'albumine) est en dessous de la limite inférieure de la normale.
Chez les patients IRC dialysés traités par Mimpara, environ 30 % des patients ont présenté au moins une valeur de calcémie inférieure à 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).
Population pédiatrique :
Mimpara ne doit être instauré que pour le traitement de l'HPT secondaire chez les enfants ⩾ 3 ans dialysés chroniques atteints d'IRCT, chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence, et dont la calcémie est à la limite supérieure ou au-dessus de la valeur normale pour l'âge.
Surveiller étroitement les calcémies (cf Posologie/Mode d'administration) et l'observance du patient pendant son traitement avec cinacalcet. Ne pas instaurer de traitement avec cinacalcet ou augmenter la dose si une non-observance est suspectée.
Avant d'instaurer cinacalcet et pendant le traitement, prendre en compte les bénéfices et les risques du traitement et la capacité du patient à respecter les recommandations pour surveiller et gérer le risque d'hypocalcémie.
Informer les patients en pédiatrie et/ou les aidants/soignants sur les symptômes d'hypocalcémie et sur l'importance d'adhérer aux instructions de surveillance de la calcémie, de la posologie et du mode d'administration.
Patients IRC non dialysés :
Le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients IRC non dialysés. Les études cliniques ont montré que les patients adultes IRC non dialysés traités par cinacalcet avaient un risque plus élevé d'hypocalcémie (calcémie < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]) en comparaison avec les patients IRC dialysés traités par cinacalcet. Ceci peut être dû à des calcémies initiales plus basses et/ou à une fonction rénale résiduelle.
Crises convulsives :
Des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients traités avec Mimpara (cf Effets indésirables). Le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie. Par conséquent, le taux de calcium sérique doit être étroitement surveillé chez les patients recevant Mimpara, en particulier chez les patients avec des antécédents de troubles convulsifs.
Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque :
Des cas d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients avec altération de la fonction cardiaque. Chez ces patients le lien de causalité avec le cinacalcet n'a pas pu être totalement exclu et peut être dû à des baisses de calcémie (cf Effets indésirables).
Administration concomitante avec d'autres médicaments :
Mimpara doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie. Une surveillance étroite de la calcémie est nécessaire (cf Interactions).
L'ételcalcétide ne doit pas être administré chez les patients traités par Mimpara. Une administration concomitante est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère.
Précautions générales :
Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de réduction chronique du taux de PTHi 1,5 fois environ en dessous de la limite supérieure de la normale. Si le taux de PTH diminue en dessous de l'intervalle cible recommandé chez des patients traités par Mimpara, la dose de Mimpara et/ou des analogues de la vitamine D doit être réduite ou le traitement interrompu.
Taux de testostérone :
Chez les patients IRCT, le taux de testostérone est souvent inférieur aux valeurs normales. Au cours d'une étude chez des patients adultes IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par Mimpara et de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré de diminution additionnelle des concentrations de testostérone libre et totale, sur une période de 3 ans chez les patients traités par Mimpara. L'importance clinique de ces diminutions du taux sérique de testostérone n'est pas connue.
Insuffisance hépatique :
En raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh), Mimpara doit être utilisé avec précaution chez ces patients et son administration doit faire l'objet d'une surveillance étroite (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Lactose :
Ce médicament doit être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

Médicaments connus pour diminuer la calcémie :
L'administration concomitante de Mimpara avec d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie peut entraîner un risque accru d'hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'ételcalcétide ne doit pas être administré chez les patients traités par Mimpara (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effet des autres médicaments sur le cinacalcet :
- Le cinacalcet est en partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante biquotidienne de 200 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant

du CYP3A4, a entraîné une augmentation des taux de cinacalcet d'un facteur 2 environ. Lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, télithromycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du Mimpara pourra s'avérer nécessaire.

- Les données des études *in vitro* ont montré que le cinacalcet est en partie métabolisé par le CYP1A2. Le tabagisme est inducteur du CYP1A2 ; la clairance du cinacalcet était 36 à 38 % plus élevée dans le groupe fumeurs en comparaison avec le groupe non-fumeurs. L'effet des inhibiteurs du CYP1A2 (ex. fluvoxamine, ciprofloxacine) sur les taux sériques du cinacalcet n'a pas été étudié. Une adaptation posologique peut être nécessaire si un patient commence ou arrête de fumer ou si un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 est débuté ou arrêté.
- Carbonate de calcium : l'administration concomitante de carbonate de calcium (dose unique de 1 500 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.
- Sévélamer : l'administration concomitante de sévélamer (2 400 mg trois fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.
- Pantoprazole : l'administration concomitante de pantoprazole (80 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.

Effet du cinacalcet sur les autres médicaments :

- Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) : le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6. Des adaptations posologiques des traitements concomitants peuvent être nécessaires si Mimpara est administré avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafénone, métoprolol, désipramine, nortriptyline, clomipramine).
- Désipramine : l'administration concomitante de 90 mg de cinacalcet une fois par jour avec 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique principalement métabolisé par le CYP2D6, a augmenté significativement de 3,6 fois (IC 90 % : 3,0 ; 4,4) l'exposition à la désipramine chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.
- Dextrométhorphane : des prises répétées de 50 mg de cinacalcet ont augmenté d'un facteur 11 l'ASC de 30 mg de dextrométhorphane (principalement métabolisé par le CYP2D6) chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.
- Warfarine : des prises orales répétées de cinacalcet n'ont pas modifié la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine (mesurée par le temps de prothrombine et le dosage du facteur VII de coagulation).
  L'absence d'effet du cinacalcet sur la pharmacocinétique des formes R(-) et S(-) de warfarine ainsi que l'absence d'auto-induction chez les patients ayant pris des doses répétées indiquent que le cinacalcet n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2C9 chez l'homme.
- Midazolam : l'administration concomitante de cinacalcet (90 mg) avec du midazolam (2 mg), un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 administré par voie orale, n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam. Ces données suggèrent que le cinacalcet n'affecterait pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP3A5, tels que certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du cinacalcet chez la femme enceinte. Les études animales n'ont montré aucun effet délétère sur la gestation, la parturition ou le développement post-natal. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée lors des études menées chez la rate ou chez la lapine gravide à l'exception, chez le rat, d'une diminution du poids corporel fœtal pour des doses ayant entraîné une toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Mimpara ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du cinacalcet dans le lait maternel. Le cinacalcet est excrété dans le lait des rates allaitantes avec un rapport lait/plasma élevé. Une évaluation attentive du bénéfice/risque devra être conduite afin de décider soit de l'arrêt de l'allaitement, soit de l'arrêt du traitement par Mimpara.

FERTILITÉ :

Il n'y a aucune donnée relative à l'effet du cinacalcet sur la fertilité. Les études animales n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des sensations vertigineuses et des convulsions, pouvant avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportées chez des patients traités avec Mimpara (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a) Résumé du profil de sécurité :

Hyperparathyroïdie secondaire, carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire :

Sur la base des données disponibles issues des patients traités par cinacalcet au cours des études contrôlées versus placebo et des études à un seul bras, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées et des vomissements. Les nausées et les vomissements étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des nausées et des vomissements.

b) Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet au cours des études cliniques contrôlées versus placebo et des études à un seul bras, établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité, sont décrits ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques contrôlées et du suivi après commercialisation :

Classification MedDRA par système organe	
Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent *	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Fréquent	Convulsions(1), sensations vertigineuses, paresthésies, maux de tête
Affections cardiaques	
Fréquence non connue *	Aggravation de l'insuffisance cardiaque(1), allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie(1)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Infection respiratoire haute, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, douleurs épigastriques, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies, spasmes musculaires, douleurs dorsales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Hypocalcémie(1), hyperkaliémie, diminution du taux de testostérone(1)

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
* Cf Rubrique C.

c) Description de certains effets indésirables :

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ont été identifiées lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation. Les fréquences des termes préférés incluant angio-œdème et urticaire ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque :

Des cas isolés d'hypotension artérielle et/ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chez des patients traités par cinacalcet ayant une altération de la fonction cardiaque ont été signalés au cours du suivi après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaires à une hypocalcémie :

Des allongements de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires secondaires à une hypocalcémie ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

d) Population pédiatrique :

La sécurité de Mimpara pour le traitement de l'HPT secondaire chez les patients en pédiatrie dialysés atteints d'une IRCT a été évaluée dans deux études randomisées contrôlées et dans une étude à bras unique (cf Pharmacodynamie). Parmi tous les patients en pédiatrie exposés au cinacalcet dans les études cliniques, un total de 19 patients (24,1 % ; 64,5 sur 100 patients-années) ont eu au moins un événement indésirable d'hypocalcémie. Le décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère a été rapporté au cours d'un essai clinique pédiatrique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mimpara doit être utilisé chez les patients en pédiatrie uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses allant jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées à des patients adultes dialysés sans événement indésirable. Une dose journalière de 3,9 mg/kg a été administrée lors d'un essai clinique à un patient en pédiatrie dialysé, suivie par des maux d'estomac légers, des nausées et des vomissements.

Un surdosage en Mimpara peut entraîner une hypocalcémie. En cas de surdosage, les signes et symptômes d'une hypocalcémie devront être recherchés. Le traitement doit être symptomatique et adjuvant. Le cinacalcet étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, Code ATC : H05BX01.

Mécanisme d'action :

Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.

La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du cinacalcet.

A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises.

Hyperparathyroïdie secondaire :

Adultes :

Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients dialysés atteints d'IRCT et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n = 1 136). Les caractéristiques démographiques initiales étaient représentatives d'une population de patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. Les concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3 essais étaient de 733 pg/mL (77,8 pmol/L) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/mL (72,4 pmol/L) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90 % des patients recevaient des chélateurs du phosphate. Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi ⩽ 250 pg/mL (⩽ 26,5 pmol/L)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ⩾ 30 % des taux de PTHi a été obtenue quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14 % pour le produit sérique Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8 % pour la phosphorémie.

Les réductions de la PTHi et du produit Ca x P ont été maintenues pendant une période allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le cinacalcet a entraîné une diminution des taux de PTHi, du Ca x P, de calcium et de phosphore, indépendamment du taux initial de PTHi, du Ca x P, de la modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), de la durée de la dialyse et de l'administration ou non d'analogues de la vitamine D.

Les réductions des taux de PTH ont été associées à une diminution non significative des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines osseuses, N-télopeptides, remodelage osseux, fibrose osseuse). Les analyses post-hoc des données poolées issues d'études cliniques d'une durée de 6 et 12 mois ont montré que les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier des fractures osseuses et des parathyroïdectomies ont été inférieures dans le groupe cinacalcet par rapport au groupe placebo.

Les études cliniques chez des patients IRC non dialysés présentant une HPT secondaire ont montré que le cinacalcet entraîne une diminution des taux de PTH similaire à celle observée chez les patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire. Cependant l'efficacité, la sécurité, la dose cible et les objectifs du traitement n'ont pas été établis chez les patients insuffisants rénaux chroniques en prédialyse. Ces études montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à une fonction rénale résiduelle.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Low CardioVascular Events) est une étude clinique randomisée, en double aveugle, évaluant le cinacalcet versus placebo dans la réduction du risque de mortalité et de survenue d'évènements cardiovasculaires chez 3 883 patients insuffisants rénaux dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une réduction du risque de mortalité toute cause ou de survenue d'évènements cardiovasculaires incluant l'infarctus du myocarde, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque ou un évènement vasculaire périphérique (RR 0,93 ; IC 95 % : 0,85 ; 1,02 ; p = 0,112). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné est de 0,88 ; IC 95 % : 0,79 ; 0,97.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité du cinacalcet pour le traitement de l'HPT secondaire chez les patients en pédiatrie dialysés atteints d'une IRCT ont été évaluées dans deux études randomisées contrôlées et une étude à bras unique.

L'étude 1 était une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, dans laquelle 43 patients âgés de 6 à < 18 ans ont été randomisés pour recevoir soit le cinacalcet (n = 22) soit le placebo (n = 21). L'étude débutait par une période de titration de la dose d'une durée de 24 semaines suivie d'une période d'évaluation de l'efficacité (PEE) d'une durée de 6 semaines et d'une période d'extension en ouvert d'une durée de 30 semaines. L'âge moyen à l'inclusion était de 13 ans (intervalle : 6 à 18 ans). La majorité des patients (91 %) recevait des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTHi étaient de 757,1 (440,1) pg/mL pour le groupe cinacalcet et de 795,8 (537,9) pg/mL pour le groupe placebo. Les concentrations moyennes (ET) de calcémie totale corrigée étaient à l'inclusion de 9,9 (0,5) mg/dL pour le groupe cinacalcet et 9,9 (0,6) mg/dL pour le groupe placebo. La valeur moyenne de la dose journalière maximale de cinacalcet était de 1,0 mg/kg/jour.

Le pourcentage de patients atteignant le critère principal d'évaluation (diminution de PTHi sérique moyenne ⩾ 30 % par rapport aux valeurs initiales, au cours de la PEE ; semaines 25 à 30) était de 55 % dans le groupe cinacalcet et 19,0 % dans le groupe placebo (p = 0,02). Les taux moyens de calcium sérique pendant la PEE étaient dans les valeurs normales pour le groupe cinacalcet. Cette étude a été arrêtée de façon anticipée suite au décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère dans le groupe cinacalcet (cf Effets indésirables).

L'étude 2 était une étude en ouvert dans laquelle 55 patients âgés de 6 à < 18 ans (moyenne de 13 ans) ont été randomisés pour recevoir soit le cinacalcet en complément des traitements de référence (n = 27) ou traitements de référence seuls (n = 28). La majorité des patients (75 %) prenait des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTHi étaient de 946 (635) pg/mL pour le groupe cinacalcet + traitements de référence et 1 228 (732) pg/mL pour le groupe traitements de référence. Les concentrations moyennes (ET) de calcémie totale corrigée étaient à l'inclusion de 9,8 (0,6) mg/dL pour le groupe cinacalcet + traitements de référence et 9,8 (0,6) mg/dL pour le groupe traitements de référence. Vingt-cinq patients ont reçu au moins une dose de cinacalcet et la dose moyenne maximale journalière de cinacalcet a été de 0,55 mg/kg/jour. L'étude n'a pas atteint son critère principal d'évaluation (diminution de PTHi sérique moyenne ⩾ 30 % par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE ; semaines 17 à 20). La diminution de PTHi sérique moyenne ⩾ 30 % par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE a été atteinte par 22 % des patients dans le groupe cinacalcet + traitements de référence et 32 % des patients dans le groupe traitements de référence.

L'étude 3 était une étude de sécurité de 26 semaines, en ouvert, à bras unique, chez les patients âgés de 8 mois à < 6 ans (âge moyen 3 ans). Les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT corrigé étaient exclus de l'étude. Le poids sec moyen à l'inclusion était de 12 kg. La dose initiale de cinacalcet était de 0,20 mg/kg. La majorité des patients (89 %) utilisaient des analogues de la vitamine D à l'inclusion.

Dix-sept patients ont reçu au moins une dose de cinacalcet dont 11 patients ayant complété au moins 12 semaines de traitement. Aucun patient âgé de 2-5 ans n'a présenté de calcémie corrigée < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L). Les concentrations de PTHi étaient réduites de ⩾ 30 % chez 71 % des patients (12 sur 17) dans l'étude.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire :

Dans une étude, 46 patients adultes (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire et une hypercalcémie sévère en échec ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant aller jusqu'à

3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ⩾ 1 mg/dL (⩾ 0,25 mmol/L). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dL à 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L à 3,1 mmol/L), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dL à 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L à 2,6 mmol/L). Dix-huit (18) des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ⩾ 1 mg/dL (⩾ 0,25 mmol/L).

Une étude contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 semaines, a été conduite chez 67 patients adultes présentant une HPT primaire correspondant aux critères d'une parathyroïdectomie basés sur la calcémie totale corrigée (> 11,3 mg/dL (2,82 mmol/L) et ⩽ 12,5 mg/dL (3,12 mmol/L)), mais n'ayant pu subir cette parathyroïdectomie. La dose initiale de cinacalcet était de 30 mg deux fois par jour et la posologie était adaptée afin de maintenir une calcémie totale corrigée dans les taux cibles. Le pourcentage de patients ayant atteint une calcémie totale corrigée moyenne ⩽ 10,3 mg/dL (2,57 mmol/L) et une diminution ⩾ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) par rapport à la calcémie totale corrigée de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8 % versus 0 % et 84,8 % versus 5,9 % respectivement).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte environ 2 à 6 heures après administration orale de Mimpara. A partir de comparaisons entre études, la biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun a été évaluée à environ 20 à 25 %. L'administration de Mimpara associée à la prise de nourriture entraîne une augmentation de la biodisponibilité du cinacalcet d'environ 50 à 80 %. Les augmentations de la concentration plasmatique de cinacalcet sont comparables, quelle que soit la teneur du repas en graisses.

A des doses supérieures à 200 mg, l'absorption est saturée probablement à cause d'une mauvaise solubilité.

Distribution :

Le volume de distribution est élevé (environ 1 000 litres), ce qui indique une distribution importante. Le cinacalcet est lié à environ 97 % aux protéines plasmatiques et est très peu distribué dans les globules rouges.

Après l'absorption, les concentrations de cinacalcet diminuent selon un mode biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ 6 heures et une demi-vie terminale de 30 à 40 heures. Les taux de cinacalcet atteignent un état d'équilibre en 7 jours, avec une accumulation minimale. La pharmacocinétique du cinacalcet n'est pas modifiée au cours du temps.

Biotransformation :

Le cinacalcet est métabolisé par plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 et le CYP1A2 principalement (le rôle du CYP1A2 n'a pas été défini cliniquement). Les principaux métabolites circulants sont inactifs.

Les données issues des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques usuelles, le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6 mais n'est pas un inhibiteur des autres cytochromes dont le CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 ni un inducteur des CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination :

Après l'administration d'une dose de 75 mg de cinacalcet radiomarqué chez des volontaires sains, cinacalcet a été rapidement métabolisé principalement par oxydation suivie d'une conjugaison. L'excrétion rénale des métabolites a été la principale voie d'élimination de la radioactivité. Environ 80 % de la dose a été retrouvé dans les urines et 15 % dans les selles.

Linéarité/non-linéarité :

L'aire sous la courbe (AUC) et la C_{max} du cinacalcet augmentent de façon sensiblement linéaire pour des doses quotidiennes uniques allant de 30 à 180 mg.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Peu de temps après la prise, la PTH commence à diminuer jusqu'à un nadir atteint environ 2 à 6 heures après l'administration de la dose, qui correspond à la C_{max} du cinacalcet. Ensuite, comme le taux de cinacalcet commence à diminuer, le taux de PTH augmente pendant une durée allant jusqu'à 12 heures après la prise, puis la suppression de la PTH reste approximativement constante jusqu'à la fin de la période d'administration du traitement de une dose par jour. Le taux de PTH dans les essais cliniques Mimpara a été mesuré à la fin de la période d'administration du traitement.

Sujets âgés :

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cinacalcet en fonction de l'âge n'a été observée.

Insuffisance rénale :

Le profil pharmacocinétique du cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable à celui retrouvé chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique :

Le profil pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été particulièrement modifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'AUC moyenne du cinacalcet a été environ 2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et environ 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport à celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne du cinacalcet est augmentée jusqu'à 33 % chez les patients insuffisants hépatiques modérés et jusqu'à 70 % chez les patients insuffisants hépatiques sévères. La liaison aux protéines plasmatiques du cinacalcet n'est pas altérée par une insuffisance hépatique. Les doses étant établies pour chaque patient en fonction des paramètres de sécurité et d'efficacité, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sexe :

La clairance du cinacalcet peut être diminuée chez la femme comparée à celle observée chez l'homme. Les doses étant établies pour chaque patient, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du cinacalcet a été étudiée en pédiatrie chez des patients dialysés âgés de 3 à 17 ans atteints d'IRCT. Pour une dose quotidienne unique et pour des doses quotidiennes répétées orales de cinacalcet, les concentrations sériques de cinacalcet (valeurs de C_{max} et AUC après normalisation par dose et poids) étaient similaires à celles observées chez les patients adultes.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée pour évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Cette analyse n'a pas montré d'impact significatif de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la surface corporelle et du poids corporel sur la pharmacocinétique du cinacalcet.

Fumeurs :

Chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs, probablement en raison de l'induction du métabolisme par le CYP1A2. Si un patient commence ou arrête de fumer, les taux sériques du cinacalcet peuvent être modifiés et des adaptations posologiques peuvent être nécessaires.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le lapin, le cinacalcet n'a pas été tératogène après administration d'une dose calculée en fonction de l'AUC et correspondant à 0,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire (180 mg par jour). Chez le rat, la dose non tératogène, calculée en fonction de l'AUC, a été de 4,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles et les femelles exposés à des doses correspondant à 4 fois la dose maximale humaine (180 mg/j) (pour le nombre limité de patients recevant des doses cliniques maximales de 360 mg/j, la marge de sécurité devrait être d'environ la moitié de celles décrites ci-dessus).

Chez la rate gravide, une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée aux doses les plus fortes. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus a été observée à des doses ayant entraîné une hypocalcémie sévère chez les mères. Il a été mis en évidence que le cinacalcet traverse la barrière placentaire chez le lapin.

Le cinacalcet n'a pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicologie ont montré une faible marge de sécurité en raison d'hypocalcémies limitant les doses administrées dans les modèles animaux. Au cours des études de toxicologie et de carcinogénicité à doses répétées menées chez le rongeur, il a été observé des cataractes et des opacités du cristallin ; cependant, ces observations n'ont pas été retrouvées lors d'études animales chez le chien ou le singe ou lors d'essais cliniques chez l'homme au cours desquels la formation de cataracte a été surveillée. Chez le rongeur, il est connu que l'apparition de cataracte résulte de l'hypocalcémie.

Au cours d'études *in vitro*, les valeurs CI_{50} observées pour le transporteur de la sérotonine et les canaux K_{ATP} ont été respectivement 7 et 12 fois supérieures à celles obtenues dans les mêmes conditions pour la valeur CE_{50} du récepteur sensible au calcium. La signification clinique de ces observations n'est pas connue, cependant, la possibilité que le cinacalcet agisse sur ces 2 paramètres ne peut être totalement exclue.

Dans les études de toxicité chez les chiens juvéniles, il a été observé des tremblements secondaires à la diminution du calcium sérique, des vomissements, une diminution et un gain du poids corporel, une diminution de la masse de globules rouges, de légères baisses des paramètres de densitométrie osseuse, un élargissement réversible des plaques de croissance des os longs et des changements lymphoïdes histologiques (restreints à la cavité thoracique et attribué aux vomissements chroniques). Tous ces effets ont été observés à une exposition systémique, sur la base de l'AUC, approximativement équivalente à l'exposition de patients à la dose maximale pour le traitement de l'HPT secondaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/04/292/002 ; CIP 3400936515543 (RCP rév 28.08.17) 30 mg.
EU /1/04/292/006 ; CIP 3400936516083 (RCP rév 28.08.17) 60 mg.
EU /1/04/292/010 ; CIP 3400936516434 (RCP rév 28.08.17) 90 mg.

Prix : 194,89 € (28 comprimés à 30 mg).
353,59 € (28 comprimés à 60 mg).
526,66 € (28 comprimés à 90 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 17.10.17 dans l'indication : hyperparathyroïdie secondaire dans la population pédiatrique (demande d'admission à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe BV, Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas.

Exploitant :

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

MINESSE ®

gestodène, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 60 µg/15 µg (24 comprimés actifs, ronds à faces convexes, gravés « 60 » sur l'une et « 15 » sur l'autre ; jaune pâle ; 4 comprimés placebo, ronds à faces convexes ; blancs) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 28.

COMPOSITION	*p cp jaune*
Gestodène (DCI)	60 µg
Éthinylestradiol (DCI)	15 µg

Excipients :

Comprimé jaune pâle (actif) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polacriline potassique, Aquapolish P jaune [hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), macrogol 1500].

Excipient à effet notoire : lactose.

Comprimé blanc (placebo) : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium, Aquapolish P blanc [hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, macrogol 1500].

Les comprimés pelliculés blancs ne contiennent pas de substances actives (comprimés placebo).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Minesse doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Minesse en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 28 jours consécutifs (1 comprimé jaune pâle actif les 24 premiers jours, 1 comprimé blanc placebo les 4 jours suivants), sans arrêt entre deux plaquettes.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé actif et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par Minesse :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif oral estroprogestatif : Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Minesse devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection.
  Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Minesse immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli portant sur les comprimés jaune pâle et particulièrement si l'oubli porte sur les premiers comprimés de la plaquette.

- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une autre méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides, etc.) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé actif et les comprimés placebo de la plaquette en cours doivent être jetés. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la prise des comprimés placebo de la seconde plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spottings ou des saignements.

Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation à la fin de la seconde plaquette, le risque de grossesse doit être écarté avant de poursuivre le traitement.

L'oubli d'un ou de plusieurs comprimés blancs est sans conséquence, à condition que l'intervalle entre le dernier comprimé jaune pâle de la plaquette en cours et le premier comprimé jaune pâle de la plaquette suivante ne dépasse pas quatre jours.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption d'hormones et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides, etc.) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées chez des sujets âgés de 18 ans et plus.

Les données actuellement disponibles pour une utilisation chez les patientes âgées de moins de 18 ans sont limitées.

Patients âgés :

Minesse n'est pas indiqué après la ménopause.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Minesse est contre-indiqué chez les femmes présentant des affections hépatiques sévères. Voir également la rubrique Contre-indications.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Minesse n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p ex thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p ex infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p ex angine de poitrine).

- Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p ex accident ischémique transitoire [AIT]).
- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
- Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires ;
  - hypertension artérielle sévère ;
  - dyslipoprotéinémie sévère.

– Tumeur maligne connue ou suspectée du sein.
– Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur estrogénodépendante connue ou suspectée.
– Adénome ou carcinome hépatique, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.
– Hémorragies génitales non diagnostiquées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Minesse doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Minesse doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Minesse, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Minesse, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (cf ci-dessous).

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

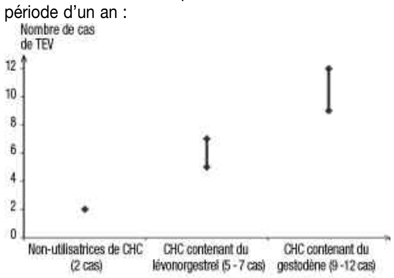

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p ex les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Minesse est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Minesse n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c-à-d avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p ex « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p ex).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p ex accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Minesse est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c-à-d avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers gynécologiques :

Une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs.

L'augmentation du risque ne semble pas dépendante de la durée d'utilisation. L'influence de facteurs de risque tels que la nulliparité et les antécédents familiaux de cancer du sein n'est pas établie. Cette augmentation est transitoire et disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation.

La surveillance clinique plus régulière des femmes sous contraceptif estroprogestatif, permettant un diagnostic plus précoce, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués.

L'apparition de cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs actuelles ou récentes est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein durant la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes n'en ayant jamais utilisé.

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long cours. Cependant, la cause précise de ces pathologies n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme le *papillomavirus* humain (HPV) pourraient être impliqués dans ces observations.

Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques éventuels.

Par ailleurs, la contraception estroprogestative diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

Tumeurs hépatiques/maladies du foie :

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique) et, dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

L'apparition ou l'aggravation d'une cholestase lors de grossesse ou de prise de contraceptifs estroprogestatifs oraux a été rapportée ; toutefois l'association avec les contraceptifs estroprogestatifs n'est pas prouvée.

Des troubles hépatiques et hépatobiliaires ont été rapportés avec l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs. En cas de modification de façon aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement contraceptif sera nécessaire jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.

Céphalées :

La survenue ou l'exacerbation de migraine ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères, nécessitent un arrêt immédiat du traitement et une recherche de la cause.

Hypertension :

Bien que rare, une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs.

Chez les patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle ou ayant une hypertension artérielle liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode contraceptive devra être utilisée. En cas d'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs oraux chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et le contraceptif sera arrêté en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

Autres :

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Minesse, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde. Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Minesse comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

- Une attention particulière devra être portée aux femmes présentant :
  - une affection métabolique, telle que diabète non compliqué ;
  - une hyperlipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie). Les femmes sous contraceptifs estroprogestatifs et ayant été traitées pour hyperlipidémie doivent être étroitement surveillées. Chez une faible proportion de patientes, une hypertriglycéridémie persistante peut survenir.
- Chez des patientes présentant une hypertriglycéridémie, les préparations contenant des estrogènes peuvent être associées avec de rares mais importantes élévations du taux des triglycérides pouvant être responsables de pancréatites.
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille^2 $\geqslant$ 30).
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome).
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée.
- Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes avec des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec

la grossesse ou l'usage de contraceptifs : épilepsie, migraine, otosclérose, asthme, antécédents vasculaires familiaux, varices, *herpes gestationis*, calculs biliaires, lupus érythémateux disséminé, troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques, dépression, hypertension artérielle, chorée, syndrome hémolytique et urémique.
- Les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angiœdème, en particulier chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.
- Lors des essais cliniques, une aménorrhée non liée à une grossesse a été observée dans 7 % des cycles (soit chez 24 % des femmes pendant toute la durée des essais cliniques) et 3,6 % des femmes ont eu des cycles aménorrhéiques consécutifs. Lors des essais cliniques, seulement 1 % des femmes ont arrêté le traitement en raison de l'aménorrhée.
  En cas d'aménorrhée, si Minesse a été pris selon les recommandations, il n'y aura pas lieu d'interrompre le traitement ou de pratiquer un test de grossesse. Si Minesse n'a pas été pris selon les recommandations ou si l'aménorrhée survient après une longue période de cycles réguliers, il faudra s'assurer de l'absence de grossesse.
  Certaines femmes pourraient avoir une aménorrhée post-thérapeutique (pouvant être associée à une anovulation) ou une oligo-aménorrhée, en particulier lorsque ce type de symptomatologie était préexistant. Elles cèdent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.
  Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir avec tous les contraceptifs oraux estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ trois cycles.
  Si ces saignements persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales doivent être envisagées, et des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. D'autres mesures diagnostiques peuvent inclure un curetage.
- Des cas de dépression sous contraceptif oral estroprogestatif ont été rapportés. Les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs ayant des antécédents de dépression, doivent être étroitement surveillées.
- En cas de mélasme/chloasma apparu lors d'une grossesse ou sous contraceptifs oraux estroprogestatifs, il est recommandé d'éviter les expositions solaires pour réduire l'exacerbation de la maladie.
- Les diarrhées et/ou vomissements peuvent diminuer l'absorption des contraceptifs oraux estroprogestatifs (cf Posologie/Mode d'administration).

Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Les interactions entre l'éthinylestradiol ou le gestodène et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires d'éthinylestradiol ou de gestodène. La diminution des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif oral.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine, éventuellement millepertuis.
  Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive non hormonale.
  Lorsqu'ils sont coadministrés avec des contraceptifs oraux estroprogestatifs, beaucoup de médicaments utilisés dans le traitement des infections à VIH (SIDA) ou VHC (hépatite C) (de type inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'estrogène ou du progestatif. Ces changements peuvent avoir une incidence clinique dans certains cas.
  Se référer au RCP de chaque spécialité indiquée dans le traitement du VIH ou VHC (inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) pour des recommandations spécifiques.
- Des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 tels que les antimycosiques azolés (par exemple l'itraconazole, le voriconazole, le fluconazole), les macrolides (par exemple la clarithromycine, l'érythromycine), le vérapamil, le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.
  La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
- Étoricoxib : des doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois respectivement quand la prise se fait de façon concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil.
- Flunarizine : risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.
- La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux estroprogestatifs.

La prise concomitante d'autres médicaments doit être connue afin d'identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Effets des CHC sur d'autres médicaments :
Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certains médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par exemple la ciclosporine) soit diminuer (par exemple la lamotrigine).
Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance du substrat du CYP1A2 conduisant à une augmentation faible (par exemple la théophylline) ou modérée (par exemple la tizanidine) de leur concentration plasmatique.
L'information produit des médicaments concomitants doit être consultée pour identifier des interactions potentielles.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
Minesse est indiqué pour la prévention de la grossesse. Après l'arrêt du traitement, les femmes peuvent manifester une aménorrhée post-traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

GROSSESSE :
Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse.
Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgéniques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents (comme celui présenté dans cette spécialité) nettement moins, voire pas du tout, androgéniques.
En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estroprogestatifs n'en justifie pas l'interruption.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Minesse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'impact de Minesse sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. On ne s'attend pas à ce que Minesse affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des cas de sensations vertigineuses ont été signalés. Les patientes doivent faire preuve de prudence aussi longtemps qu'elles ne sont pas certaines que Minesse n'affecte pas leurs aptitudes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :
Une augmentation du risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :
Pour les effets indésirables graves, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Lors des essais cliniques, une aménorrhée a été observée chez 15 % des patientes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10 %) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées, incluant les migraines, une douleur abdominale, une douleur et une sensibilité mammaire.
D'autres effets indésirables ont été rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestation	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome hépatocellulaire et tumeurs hépatiques bénignes (par exemple hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec de très rares cas d'angiœdème, réactions sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires et urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquence indéterminée	Diminution de la tolérance au glucose
Affections psychiatriques	
Fréquent	Altération de l'humeur, incluant dépression, nervosité, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissement
Fréquence indéterminée	Névrite optique, aggravation d'une chorée
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Intolérance aux lentilles de contact
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Aggravation de veines variqueuses
Rare	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées, ballonnement
Rare	Pancréatite
Fréquence indéterminée	Colite ischémique, possible aggravation d'une maladie inflammatoire intestinale, crampes abdominales
Affections hépatobiliaires	
Rare	Troubles hépatiques et hépatobiliaires (par ex. hépatite, fonction hépatique anormale), lithiase biliaire(1), maladie de la vésicule biliaire(2)
Fréquence indéterminée	Ictère cholestatique, cholestase(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, rash, alopécie
Peu fréquent	Chloasma avec risque de persistance, hirsutisme
Fréquence indéterminée	Érythème multiforme, érythème noueux
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Syndrome hémolytique et urémique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Saignement intermenstruel, spotting, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles, ectropion
Peu fréquent	Sécrétion mammaire, gonflement des seins
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquence indéterminée	Exacerbation d'une porphyrie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème
Investigations	
Fréquent	Augmentation du poids, diminution du poids
Peu fréquent	Augmentation de la pression sanguine, augmentation des taux des lipides

(1) Les contraceptifs oraux estroprogestatifs peuvent aggraver les lithiases biliaires et cholestases existantes.
(2) Les contraceptifs oraux estroprogestatifs peuvent aggraver une maladie de la vésicule biliaire ou peuvent accélérer la progression de cette maladie chez des femmes auparavant asymptomatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en contraceptif oral chez l'adulte et l'enfant peuvent être des nausées, des vomissements, des tensions mammaires, des étourdissements, des douleurs abdominales, une somnolence/fatigue ; une hémorragie de privation peut survenir chez les femmes et les petites filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA10 ; système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Estroprogestatif combiné monophasique.
Indice de Pearl non corrigé : 0,24 (21 521 cycles).
L'efficacité contraceptive de Minesse résulte de trois actions complémentaires :
- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire, par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :

Absorption :
Administré par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé.
Après administration de 15 µg, le pic plasmatique de 30 pg/ml est atteint en 1 à 1,5 heure. L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage hépatique important, avec d'importantes variations interindividuelles. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

Distribution :
Le volume apparent de distribution d'éthinylestradiol est de 15 l/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de SHBG et de CBG. Lors du traitement avec 15 µg d'éthinylestradiol, la concentration plasmatique de SHBG passe de 86 à environ 200 nmol/l.

Biotransformation :
L'éthinylestradiol est complètement métabolisé (la clairance plasmatique des métabolites est d'environ 10 ml/min/kg). Les métabolites sont excrétés dans les urines (40 %) et dans les fèces (60 %). *In vitro*, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur irréversible du CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Élimination :
La demi-vie d'élimination de l'éthinylestradiol est d'environ 15 heures. Seule une faible fraction d'éthinylestradiol est excrétée sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés au niveau urinaire et biliaire avec un ratio de 4/6.

Conditions d'équilibre :
L'équilibre est atteint pendant la deuxième moitié du traitement et il existe une accumulation des concentrations sériques d'éthinylestradiol par un facteur de 1,4 à 2,1.

Gestodène :

Absorption :
Administré par voie orale, le gestodène est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Après une prise orale unique de 60 µg, le pic plasmatique de 2 ng/ml est atteint en environ 1 heure. Les concentrations plasmatiques sont fortement dépendantes des concentrations de SHBG.

Distribution :
Le volume apparent de distribution est de 1,4 l/kg après une prise unique de 60 µg. Le gestodène est lié pour 30 % à l'albumine plasmatique, et pour 50 à 70 % à la SHBG.

Biotransformation :
Le gestodène est complètement métabolisé. La clairance métabolique est d'environ 0,8 ml/min/kg après une dose unique de 60 µg. Les métabolites non actifs sont excrétés dans les urines (60 %) et dans les fèces (40 %).

Élimination :
La demi-vie d'élimination apparente est d'environ 13 heures. Elle est prolongée à 20 heures lorsque le gestodène est administré de façon concomitante avec de l'éthinylestradiol.

Conditions d'équilibre :
Après l'administration répétée de l'association gestodène/éthinylestradiol, les concentrations plasmatiques sont augmentées d'un facteur 2 à 4.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association.
Les études de toxicité aiguë chez l'animal n'indiquent aucun risque de manifestations secondaires aiguës du fait d'un surdosage accidentel.
Les études de tolérance générale, avec administration répétée, n'ont mis en évidence aucun effet révélateur d'un risque inattendu pour l'homme.
Les études de carcinogenèse, menées au long cours et à doses itératives, n'indiquent aucun pouvoir cancérigène ; cependant il importe de rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir le développement de certains tissus en tumeurs hormonodépendantes.
Les études de tératogenèse n'indiquent aucun risque particulier en cas d'usage correct des estroprogestatifs ; il est cependant impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de prise inopinée en début de grossesse.
Les études de mutagenèse ne révèlent aucun potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 34 mois.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935157560 (1999, RCP rév 09.11.16) 1 plaquette.
3400935157621 (1999, RCP rév 09.11.16) 3 plaquettes.
Non remb Séc soc.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

MINIDRIL ®

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,15 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,03 mg

Excipients : povidone K25, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, amidon de maïs, talc. *Enrobage :* saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, povidone K90, cire d'abeille blanche, cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.
La décision de prescrire Minidril doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Minidril en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.
Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

MODE D'ADMINISTRATION :

Début de traitement par Minidril, comprimé enrobé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent : Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné (CHC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)) :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés.
  Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Minidril, comprimé enrobé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Minidril, comprimé enrobé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :
La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.
  Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.
  1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
  2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux :
En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) ;
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) ;
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ;
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ;
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;
- Saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- Minidril est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Minidril doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Minidril doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Minidril et thrombose :

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Minidril doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Minidril, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

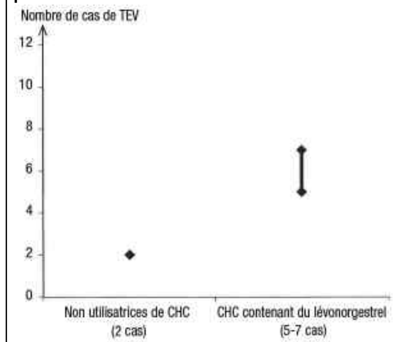

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Minidril est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Minidril n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau ci-dessous). Minidril est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Minidril et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de **cancer du col de l'utérus** chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de **cancer du sein** chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)**, et dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/diabète :

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :
- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par MINIDRIL, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Minidril comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Dasabuvir : augmentation de l'hépatotoxicité.
- Ombitasvir/Paritaprévir : augmentation de l'hépatotoxicité.

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbazépine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, et tipranavir. Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement estroprogestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- Aprépitant : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Télaprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

A prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Minidril n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de

Minidril (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux.

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de système organes	
Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thrombo-embolie veineuse et thrombo-embolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03AA07. (Système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Estroprogestatif combiné minidosé, monophasique.

Indice de Pearl : 0,1 pour 100 années-femmes.

L'efficacité contraceptive de Minidril résulte de trois actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :

L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.

Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.

La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.

L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.

Lévonorgestrel :

Le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est totalement biodisponible.

Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteint en 30 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A, suivie d'une glucuronidation. Environ 60 % du lévonorgestrel sont excrétés dans les urines, contre 40 % dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931823902 (1974/97, RCP rév 29.08.17) 1 plaq.
3400931824091 (1974/97, RCP rév 29.08.17) 3 plaq.

Prix : 1,47 € (1 plaquette).
3,79 € (3 plaquettes).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 € (1 plaquette), 3,79 € (3 plaquettes). Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

MINIPRESS ®
prazosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 1 mg ou à 5 mg (blanc) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Prazosine (DCI) chlorhydrate
exprimé en prazosine .... 1 mg
ou 5 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, cellulose microcristalline, phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium.

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance ventriculaire gauche congestive.
  Remarques :
  L'efficacité de la prazosine dans l'insuffisance ventriculaire gauche de l'infarctus du myocarde récent n'est pas démontrée.
  L'insuffisance ventriculaire gauche légère ou moyenne isolée n'est pas une indication du produit.
- Traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud (primitifs ou secondaires).
- Traitement symptomatique de certaines manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne prostatique, notamment les pollakiuries en rapport avec un résidu postmictionnel et la dysurie :
  - Dans les cas où la chirurgie doit être différée. Toutefois, ce traitement ne devra pas retarder le diagnostic d'un obstacle prostatique relevant d'un traitement chirurgical.
  - Au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et ce d'autant plus que le patient est plus âgé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est fonction de l'indication.

La tolérance sera meilleure si le traitement est institué à faible dose.

Pendant la première semaine, la posologie sera ajustée en fonction de la tolérance individuelle du malade. La posologie sera augmentée progressivement jusqu'à obtention de la dose efficace.

Hypertension artérielle :

La prazosine peut être utilisée seule ou en association avec un diurétique et/ou d'autres médicaments antihypertenseurs.

Le traitement de l'hypertension artérielle sera commencé avec les comprimés à 1 mg.

La première dose de 0,5 mg sera administrée le soir au coucher. L'augmentation de la posologie en fonction de la réponse clinique doit être réalisée par paliers, tous les deux ou trois jours, sous surveillance médicale attentive.

Le schéma de traitement ci-dessus est habituellement utilisé en milieu hospitalier et permet l'augmentation la plus rapide de la posologie.

L'expérience pratique en traitement ambulatoire permet de préconiser le schéma décrit ci-après. Il est plus facilement accepté par le malade et favorise donc une meilleure observance de la phase initiale du traitement.

- Phase d'initiation : commencer le traitement avec le comprimé sécable à 1 mg à raison de :

	le matin	le soir au coucher
1er jour 0,5 mg		½ cp (0,5 mg)
1re semaine (du 2e au 7e j) 1 mg	½ cp (0,5 mg)	½ cp (0,5 mg)
2e semaine 2 mg	1 cp (1 mg)	1 cp (1 mg)
3e semaine 3 mg	1 ½ cp (1,5 mg)	1 ½ cp (1,5 mg)

- Poursuite de la thérapeutique :
  Revoir le malade. La décision d'une nouvelle augmentation de la posologie et des modalités de cette augmentation seront fonction des résultats obtenus.
  La poursuite du traitement se fera, selon les cas, soit avec des comprimés à 1 mg, soit avec les comprimés à 5 mg.
  Poursuivre si besoin l'augmentation de la posologie jusqu'à 20 mg maximum, par paliers, à raison de 2 à 2,5 mg supplémentaires par semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.
  - Prazosine employée seule : la dose journalière efficace se situe entre 2 et 20 mg, le plus souvent de 3 à 7,5 mg en deux prises. La dose journalière peut également être administrée en trois prises.
  - En cas d'association avec d'autres antihypertenseurs ou hypotenseurs : il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire les posologies en conséquence.

Insuffisance ventriculaire gauche congestive :

Généralement en complément du traitement digitalo-diurétique.

La posologie sera augmentée progressivement jusqu'à détermination de la dose efficace. La posologie journalière doit être administrée en 3 ou 4 prises.

- Début de traitement :
  La première dose de 0,5 mg sera administrée le soir au coucher, suivie d'une augmentation progressive de la posologie de 0,5 à 4 mg par jour.
  Chez les malades alités, le traitement pourra être commencé à la dose de 0,5 mg, 3 à 4 fois par jour.
  La posologie est augmentée en fonction de la réponse clinique du patient avec un contrôle soigneux des signes et symptômes cardiopulmonaires ou en fonction des études hémodynamiques. L'augmentation de la posologie doit se faire par paliers. Elle peut être réalisée tous les 2 ou 3 jours chez les patients sous surveillance médicale attentive ; chez les patients sévèrement atteints, en état de décompensation, la posologie utile peut être atteinte en 1 ou 2 jours, de préférence sous contrôle hémodynamique.
- Posologie d'entretien habituelle : 4 à 20 mg par jour, le plus souvent 15 à 20 mg par jour.

Phénomènes de Raynaud :

- Le traitement sera commencé avec les comprimés à 1 mg : 0,5 mg le premier soir au coucher, puis 0,5 mg matin et soir pendant une semaine, puis 1 mg matin et soir jusqu'à la consultation suivante (1 mois environ après le début du traitement).
- Poursuite de la thérapeutique : posologie habituelle : 2 à 4 mg.

Chez l'insuffisant rénal, la fonction rénale n'est pas modifiée.

Cependant, on observe une augmentation de la biodisponibilité de la prazosine. Certains de ces patients répondent à de faibles doses de prazosine, il est donc recommandé de commencer le traitement avec 0,5 mg/jour et d'augmenter la posologie très progressivement.

Manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne prostatique :

- La posologie initiale est de 0,5 mg 2 fois par jour (soit ½ comprimé à 1 mg matin et soir).
- Cette posologie sera progressivement augmentée sans dépasser 2 mg 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité connue aux quinazolines.
- Œdème pulmonaire lié à une sténose aortique ou mitrale.
- Insuffisance cardiaque droite liée à une embolie pulmonaire ou à un épanchement péricardique.
- Insuffisance cardiaque à débit élevé.
- Ne pas prescrire la prazosine chez l'enfant de moins de 12 ans, les conditions d'emploi chez l'enfant n'ayant pas encore été définies.

RELATIVES :

- Femme enceinte : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Risque d'hypotension orthostatique :

- Dans le traitement de l'hypertension artérielle :
  Certains patients (un très faible pourcentage), notamment ceux qui reçoivent un traitement diurétique ou vasodilatateur, présentent une susceptibilité particulière au produit et répondent de façon très intense à la dose initiale de prazosine ou à l'occasion d'augmentation trop rapide des posologies. Des pertes de connaissance brutales, parfois prolongées, pouvant être en rapport avec une hypotension orthostatique ont été observées. Cet effet indésirable apparaît dans les 30 à 90 minutes suivant la dose initiale et est précédé de symptômes prémonitoires (vertiges, fatigue, sueurs). Il y a lieu en cas d'apparition de vertiges de prendre la position couchée. Ces manifestations cessent alors rapidement. Ce phénomène est transitoire.
  Cette réponse excessive paraît être en relation avec la dose administrée et non avec la gravité de l'hypertension. L'expérience clinique à ce jour montre que ces incidents sont réduits en fréquence et en intensité si la posologie recommandée est observée, en début de traitement. Le malade devra être précisément informé de la possibilité de survenue de ces incidents. La posologie sera clairement expliquée.
- Dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud : la prazosine diminuant les résistances vasculaires périphériques, on surveillera la pression artérielle en début de traitement et éventuellement au cours des augmentations posologiques. Une prudence particulière devra être observée chez les patients traités par des médications connues pour leur action hypotensive.
- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : Lorsque la prazosine est administrée à des patients recevant un traitement diurétique et/ou vasodilatateur, la diminution de la pression de remplissage du ventricule gauche qui en résulte peut être associée à une diminution marquée du débit cardiaque et de la pression artérielle. Une dose initiale faible de prazosine et l'augmentation progressive de la posologie sous surveillance médicale attentive sont recommandées.

Chez certains patients, essentiellement au cours du traitement de l'insuffisance ventriculaire gauche, une diminution de l'efficacité de la prazosine a été observée après plusieurs mois de traitement :

- Dans ce cas, on observe généralement une augmentation pondérale et des œdèmes périphériques indiquant une rétention hydrique. La relation de cause à effet avec le traitement par la prazosine n'a pas été établie, étant donné qu'une aggravation spontanée peut survenir chez ces patients sévèrement atteints.
- Comme pour tous les malades atteints d'insuffisance ventriculaire gauche congestive, un ajustement soigneux de la posologie du diurétique en fonction de

l'état clinique est donc nécessaire afin d'éviter une rétention liquidienne excessive et la réapparition des symptômes qui en résultent. Dans ce cas, il semblerait que les diurétiques ayant une activité antialdostérone soient les mieux adaptés.
- Chez les patients pour lesquels la diminution de l'efficacité clinique ne s'accompagne pas de rétention liquidienne, une augmentation de la posologie de prazosine permet généralement de retrouver l'efficacité clinique.
- Il semble prudent de conseiller au malade insuffisant cardiaque d'éviter une reprise trop intense de l'activité physique lorsque les signes fonctionnels diminuent.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase (par exemple sildénafil, tadalafil, vardénafil) et de Minipress comprimé sécable peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, le patient devra être stabilisé par le traitement alphabloquant avant de débuter l'administration d'inhibiteurs de la 5- phosphodiestérase.

Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par la tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres alpha-1-bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Étant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments alpha-1-bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Minipress ne sera pas prescrit isolément chez les coronariens : le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire sera poursuivi ou instauré. L'efficacité de la prazosine dans l'insuffisance cardiaque congestive de l'infarctus du myocarde récent n'est pas démontrée.

Des résultats faussement positifs peuvent survenir dans les tests de dépistage des phéochromocytomes (acide vanilmandélique : VMA, et méthoxyhydroxyphénylglycol : MHPG) chez les patients traités par la prazosine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antagonistes du calcium : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. Surveillance clinique. Recherche d'hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament alpha-1-bloquant (en particulier en début de traitement par celui-ci).
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase (exemple : sildénafil, tadalafil, vardénafil), cf Mises en garde/Précautions d'emploi. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase et de Minipress comprimé sécable peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :
- Antidépresseurs imipraminiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la prazosine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la prazosine est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas d'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

ALLAITEMENT : L'innocuité de ce médicament en période d'allaitement n'a pas été établie. Il est préférable de ne pas l'utiliser en période d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de malaise ou de sensation de vertiges (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent survenir et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive :
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise, sueurs.
- Affections cardiaques : hypotension orthostatique avec, parfois, perte de connaissance au début du traitement de l'hypertension artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), risque d'aggravation d'un syndrome angineux chez les malades non soumis à une thérapeutique protectrice complémentaire, hypotension, syncope, bradycardie, tachycardie, palpitations, syndrome de rétention sodée avec apparition d'œdème et prise pondérale, essentiellement chez certains malades insuffisants cardiaques, rougeurs de la face.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée de type allergique, telle que prurit, urticaire.
- Affections du système nerveux : céphalées, acouphènes, somnolence, insomnie, troubles visuels, paresthésies.
- Affections gastro-intestinales : nausées, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche.
- Affections de la sphère ORL et ophtalmiques : épistaxis, hyperhémie conjonctivale, larmoiement, congestion nasale.
- Affections du rein et des voies urinaires : priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire.
- Affections des organes de la reproduction et du sein : impuissance, gynécomastie.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : arthralgie.
- Investigations : réaction positive aux anticorps antinucléaires.

DC SURDOSAGE

Le malade sera allongé et un traitement classique de l'hypotension sera institué (remplissage vasculaire, vasopresseurs). La fonction rénale sera surveillée. Du fait de sa fixation protéique, la prazosine est difficilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasodilatateurs périphériques alpha-bloquants (C02CA01 : système cardiovasculaire).

La prazosine est un dérivé chimique de la quinazoline, premier produit d'une nouvelle série d'antihypertenseurs. Il est actif par voie orale.

La prazosine détermine une réduction des résistances totales périphériques mais le mécanisme exact d'action n'est pas encore parfaitement connu. Les études de pharmacologie réalisées chez l'animal semblent indiquer que l'effet vasodilatateur du chlorhydrate de prazosine est principalement lié à un blocage des récepteurs alpha-1-post-synaptiques et se situe pour la plus large part au niveau des artérioles et des veinules.

Des études hémodynamiques ont été réalisées chez l'homme hypertendu, après administration unique ou au cours d'un traitement à long terme. Les résultats de ces études confirment que l'effet thérapeutique habituel est une chute de la pression artérielle sans modification significative du débit cardiaque, du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire.

La plupart des études montrent qu'un traitement au long cours a peu d'effet sur l'activité rénine plasmatique.

En clinique, l'effet antihypertenseur paraît être la résultante directe de la vasodilatation périphérique. On observe une baisse tensionnelle en orthostatisme comme en décubitus. L'effet sur la pression diastolique est plus prononcé. L'interruption brusque du traitement n'entraîne pas de rebond de la tension artérielle.

Les études hémodynamiques effectuées chez les patients en état d'insuffisance ventriculaire gauche, après administration unique ainsi que lors d'administration au long cours, montrent, aussi bien au repos qu'à l'effort, que l'effet thérapeutique est dû à une réduction de la précharge et de la postcharge, ainsi qu'à une augmentation de l'index et du débit cardiaques sans augmentation de la consommation d'oxygène myocardique. Cette action, démontrée par des études de pléthysmographie chez l'homme, résulte d'un effet vasodilatateur équilibré portant sur les vaisseaux de résistance (artérioles) et sur les vaisseaux de capacitance (veinules).

Par son action vasodilatatrice, la prazosine accroît la perfusion des tissus affectés par les phénomènes de Raynaud, en améliore les signes et les symptômes et réduit le nombre et la durée des accès paroxystiques.

A l'inverse de ce qui est observé avec d'autres vasodilatateurs, l'activité de la prazosine ne s'accompagne pas de tachycardie réflexe.

L'activité pharmacologique apparaît une demi-heure après l'administration et peut se prolonger environ 12 heures.

Le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ne sont pas modifiés au cours d'une administration à long terme : on peut donc utiliser la prazosine en cas d'insuffisance rénale.

Certaines études cliniques montrent que la prazosine diminue le taux de cholestérol LDL + VLDL et ne modifie pas ou augmente le taux de cholestérol HDL. La prazosine est donc susceptible d'exercer un effet favorable sur le rapport athérogène cholestérol HDL/cholestérol LDL + cholestérol VLDL.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, les taux plasmatiques chez l'homme normal et hypertendu atteignent leur maximum en 1 à 2 heures, avec une demi-vie plasmatique d'une durée de 2 à 3 heures. En cas d'insuffisance ventriculaire gauche, le maximum est atteint en 2 heures et demie et la demi-vie plasmatique est de 4 à 7 heures.

Le taux de liaison de la prazosine aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Les études chez l'animal montrent que la prazosine est fortement métabolisée par déméthylation et conjugaison et est excrétée principalement par la bile et les fèces. Les études effectuées chez l'homme semblent indiquer un métabolisme et une excrétion similaires.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932247059 (1981, RCP rév 19.02.10) 30 cp 1 mg.
3400932247110 (1981, RCP rév 19.02.10) 30 cp 5 mg.
Non remb Séc soc.

LAPHAL INDUSTRIES
Avenue de Provence. 13190 Allauch
Tél : 04 91 10 77 00. Fax : 04 91 10 77 55

MINIRIN voie orale
desmopressine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Endocrinologie / Hormones antidiurétiques
- Urologie, Néphrologie / Enurésie

MINIRIN ® formes endonasales
desmopressine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Minirin 0,1 mg/mL :

Solution pour administration endonasale à 0,1 mg/mL : Flacon de 2,5 mL, avec 2 cathéters gradués (Rhinyle ®).

Minirin Spray :

Solution endonasale à 10 µg/dose : Flacon pulvérisateur (spray) de 2,5 mL (25 doses), avec pompe doseuse et embout nasal.

COMPOSITION

Minirin 0,1 mg/mL :

Solution endonasale à 0,1 mg/mL :	*p 0,05 mL*	*p mL*
Desmopressine acétate trihydraté	5 µg	0,1 mg

Excipients : Chlorure de sodium, chlorobutanol, acide chlorhydrique, eau purifiée.

Minirin Spray :

Solution endonasale à 10 µg/dose :	*p dose*	*p mL*
Desmopressine acétate trihydraté	10 µg	0,1 mg

Excipients : Chlorure de sodium, acide citrique, phosphate disodique, chlorure de benzalkonium, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS
- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Étude du pouvoir de concentration du rein.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Administration endonasale.
- Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL :
  La quantité minimale délivrée par la solution endonasale est de 0,05 mL correspondant à une dose de 5 microgrammes.
- Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose :
  La quantité minimale délivrée par le spray est de 0,1 ml correspondant à une dose de 10 µg, il convient donc, pour toute posologie inférieure, d'utiliser Minirin 0,1 mg/ml, solution pour administration endonasale.

POSOLOGIE :

La posologie sera déterminée individuellement pour chaque patient en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance au traitement (effets indésirables).

Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :

La posologie doit être ajustée individuellement.

Les posologies usuelles sont :
- chez le nourrisson (Minirin 0,1 mg/mL uniquement) : 0,5 à 1 µg, soit 0,05 à 0,1 mL avec une solution diluée au 1/10e ;
- chez l'enfant (Minirin 0,1 mg/mL et Minirin Spray) : 5 à 10 µg, soit 0,05 mL à 0,1 mL, 1 à 2 fois par jour ;
- chez l'adulte (Minirin 0,1 mg/mL et Minirin Spray) : 10 à 20 µg, soit 0,1 à 0,2 mL ou 1 à 2 pulvérisations (spray), 1 à 2 fois par jour.
  Dans certains cas de déficits partiels, une dose de 5 µg peut être suffisante. Dans ces cas, il convient d'utiliser Minirin solution pour administration endonasale à 0,1 mg/mL.

Le matin et, si nécessaire, au moment du coucher.

L'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Étude du pouvoir de concentration du rein :
- 10 µg, soit 0,1 mL ou 1 pulvérisation (de spray), si le poids est inférieur à 10 kg,
- 20 µg, soit 0,2 mL ou 2 pulvérisations (de spray), si le poids est compris entre 10 kg et 30 kg,
- 30 µg, soit 0,3 mL ou 3 pulvérisations (de spray), si le poids est compris entre 30 kg et 50 kg,
- 40 µg, soit 0,4 mL ou 4 pulvérisations (de spray), si le poids est supérieur à 50 kg.

Chez le nouveau-né, la posologie peut être inférieure à 10 µg.

L'apport de liquide doit être limité pendant les 12 premières heures suivant l'administration du médicament. Il doit notamment être réduit de 50 % chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients présentant des troubles cardiaques ou une hypertension artérielle.

MODE D'ADMINISTRATION :

Un traitement par la desmopressine nécessite une adaptation des apports de liquides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En effet, la desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une intoxication par l'eau et/ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères) ou de signes biologiques (hyponatrémie et hypo-osmolalité), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique doit être plus stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé de plus de 65 ans :

La desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie initiale doit être réduite si nécessaire.

Enfant de moins de 2 ans :

L'administration de desmopressine doit être prudente et progressive en raison d'une susceptibilité particulière vis-à-vis de la desmopressine.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque.
- État pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min).
- Hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 mL/kg/24 h).
- Patients dans l'incapacité d'utiliser le dispositif : troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En conséquence, lors de toute prescription, il convient :
- de débuter le traitement à la posologie la plus faible recommandée ;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie ;
- de respecter l'adaptation des apports de liquides ;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

La desmopressine administrée par voie nasale n'est pas indiquée dans le traitement de l'énurésie nocturne, ni dans celui de la nycturie.

Initiation du traitement :

Chez les très jeunes enfants (moins de 2 ans), même à de très faibles doses, l'administration doit être prudente et progressive en raison d'une susceptibilité particulière vis-à-vis de la desmopressine, qui peut être liée à une immaturité enzymatique (endopeptidases hépatiques et tissulaires).

La desmopressine doit être administrée avec prudence chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Les enfants, les sujets âgés et les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie.

A forte dose, la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie.

Minirin 0,1 mg/mL et Minirin Spray doivent être administrés avec prudence et leur posologie initiale doit être réduite si nécessaire chez les sujets âgés et les patients présentant des troubles cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle) ainsi que chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne.

En cas d'insuffisance corticotrope ou thyroïdienne, celle-ci doit être corrigée avant le début du traitement et pendant toute sa durée, afin d'éviter la survenue d'une intoxication par l'eau.

L'absorption peut être variable chez des patients présentant une muqueuse nasale œdématiée ou d'autres anomalies de la muqueuse nasale ; dans ces situations lorsque l'indication du traitement par desmopressine est posée, préférer la forme orale.

Suivi du traitement :

1 - Hyponatrémie/Intoxication par l'eau :

Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures entre chaque prise.

Un traitement par la desmopressine sans adaptation parallèle de la prise liquidienne peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, avec ou sans survenue de symptômes d'alarme tels que céphalées, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, état confusionnel, voire convulsions. Les patients et, le cas échéant, leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.

En cas d'apparition de ces symptômes, le traitement doit être diminué, voire arrêté quelques heures (suppression d'une prise), et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie.

Un suivi du poids du patient peut s'avérer nécessaire dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de la posologie. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.

L'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Le traitement par desmopressine doit être ajusté avec une surveillance stricte lors d'affections aiguës intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique

et/ou électrolytique telles que : épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ex : antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiants, et les AINS). Chez ces patients, la restriction hydrique devra être particulièrement respectée et une surveillance de la natrémie (ionogramme sanguin) sera instaurée (cf Interactions).

Des hyponatrémies sévères sont survenues avec les formes nasales de desmopressine utilisées dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale pitressosensible (données post-marketing).

Pour l'étude du pouvoir de concentration du rein, il est recommandé de contrôler étroitement le poids et les apports liquidiens des sujets soumis à l'étude, surtout chez les enfants de moins de 2 ans. L'épreuve doit être réalisée en milieu hospitalier et sous surveillance stricte pour les enfants et les nourrissons.

2 - Par ailleurs :

- Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL :
  Dans de très rares cas, des réactions allergiques dues à une hypersensibilité au conservateur, le chlorobutanol, peuvent avoir lieu. Dans ce cas, il convient d'utiliser une préparation de desmopressine par voie orale.
- Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose :
  En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme et une gêne respiratoire. Dans ce cas, il convient d'utiliser une préparation de desmopressine par voie orale.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

Traitements diurétiques : action antagoniste et majoration du risque d'hyponatrémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Les médicaments connus pour induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ex : antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiants et les AINS) peuvent majorer l'effet anti-diurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une interaction de la desmopressine avec les médicaments agissant sur le métabolisme hépatique est peu probable car les études réalisées *in vitro* avec des microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit pas de métabolisation significative dans le foie. Néanmoins, aucune étude *in vivo* formelle n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles et des indications thérapeutiques, l'utilisation de la desmopressine est envisageable avec précaution en cours de grossesse. En effet, les données animales sont rassurantes et en clinique, l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucune malformation ou fœtotoxicité particulière à ce jour.

Les études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'effets cliniquement significatifs sur les parents et leur descendance. Il n'a pas été observé de passage transplacentaire de la desmopressine à dose thérapeutique dans les études *in vitro* sur les tissus placentaires humains.

ALLAITEMENT :

La desmopressine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la desmopressine chez l'enfant est très peu probable.

Les quantités de desmopressine retrouvées dans le lait maternel de femmes recevant des doses élevées de desmopressine (300 µg par voie nasale) sont très inférieures à celles pouvant avoir un effet sur la diurèse. En conséquence, l'allaitement est vraisemblablement dénué de risque pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Minirin n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le traitement sans adaptation concomitante de l'ingestion de liquide, peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, il faut y penser devant la survenue de symptômes d'alarme (céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, crampes musculaires, sensations vertigineuses, état confusionnel, diminution de la conscience, évanouissements et, dans les cas sévères, convulsions voire un coma).

Les cas d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie surviennent le plus souvent en début de traitement, lors d'une augmentation de la posologie, ou lors d'un changement de la voie d'administration.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été majoritairement non graves : congestions nasales (27 %), températures corporelles élevées (15 %), rhinites (12 %). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient des céphalées (9 %), des infections des voies respiratoires supérieures (9 %), des gastro-entérites (7 %) et des douleurs abdominales (5 %).

Des données après commercialisation de Minirin ont rapporté de rares cas de perturbations émotionnelles chez l'enfant, des cas isolés de réactions cutanées allergiques et des réactions allergiques générales plus sévères.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle rapportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme nasale chez les enfants et les adultes et sur l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés dans la colonne « fréquence indéterminée ».

Très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, ⩽ 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, ⩽ 1/100) ; rare (> 1/10 000, ⩽ 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être calculée à partir des données disponibles).

MedDRA Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et nutritionnels	
Peu fréquent	Hyponatrémie
Indéterminée	Déshydratation***
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, labilité émotionnelle**, cauchemars**, nervosité**, agressivité**
Indéterminée	État confusionnel*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées*
Indéterminée	Convulsions*, coma*, sensation vertigineuse*, somnolence
Affections vasculaires	
Indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et mediastinales	
Très fréquent	Congestion nasale, rhinite
Fréquent	Epistaxis, infection des voies respiratoires supérieures**
Indéterminée	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Gastro-entérite, nausées*, douleurs abdominales*
Peu fréquent	Vomissements*
Indéterminée	Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Prurit, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Indéterminée	Spasmes musculaires*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée	Fatigue*, œdèmes périphériques*, douleur dans la poitrine, frissons
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la température corporelle**
Indéterminée	Prise de poids*

* Rapporté en relation avec une hyponatrémie.

** Rapporté chez l'enfant et l'adolescent.

*** Rapporté lors du traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, une hyponatrémie est susceptible de survenir en cas de modifications des activités quotidiennes pouvant affecter la prise de liquide ou la transpiration. Une attention particulière doit être apportée aux mises en garde spéciales et précautions d'emploi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres populations :

Les enfants, les sujets âgés et les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage augmente le risque d'hémodilution et d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie. Les symptômes d'alerte sont une augmentation rapide du poids du patient, une tachycardie, des céphalées, des nausées, des vomissements et, dans les cas sévères, des convulsions voire un coma.

En cas de surdosage, les recommandations générales suivantes doivent s'appliquer : diminution de la posologie de desmopressine, restriction des apports hydriques jusqu'à normalisation de la natrémie. Un traitement symptomatique peut être prescrit si nécessaire.

En cas de surdosage important avec risque majeur d'intoxication par l'eau, des mesures spécifiques s'imposent, en milieu hospitalier, avec surveillance clinique et biologique stricte.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormone antidiurétique (code ATC : H01BA02).

La desmopressine est un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine.

Dans la molécule de desmopressine, l'hémicystéine en position 1 est désaminée et la L-arginine est remplacée par la D-arginine. Par rapport à l'hormone naturelle, la desmopressine se caractérise par une activité antidiurétique augmentée et prolongée, alors que son activité vasopressive est très réduite.

La desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V_2 de la vasopressine, situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein.

Les modifications de structure ont également entraîné un allongement important de la très courte demi-vie de la vasopressine, avec pour conséquence le fait que la desmopressine peut n'être administrée que 1 ou 2 fois par jour, la durée d'action d'une prise oscillant le plus souvent entre 10 et 18 heures.

En effet, la réduction de la diurèse est manifeste 15 à 30 minutes après la prise.

- Elle est maximale au bout de 2 à 3 heures et dure en moyenne 10 à 12 heures (extrêmes : 6-24) [Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL].
- Elle est maximale au bout de 5 heures et dure en moyenne 11 à 12 heures [Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose].

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Absorption : la biodisponibilité de la desmopressine par la voie endonasale est d'environ 10 %.
- Distribution : après une pulvérisation endonasale de 0,2 mL, la desmopressine est détectée dans le plasma dès la 15e minute, sa concentration maximale est obtenue au bout de 40 à 50 minutes (Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL) ou au bout d'environ 1 heure (Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose).
- Élimination : la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures (Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL) ou d'environ 4 heures (Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

- Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL : à conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.
- Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C en position verticale.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Minirin solution endonasale à 0,1 mg/mL :

1. Tirez sur la languette puis enlevez le capuchon de protection du flacon.
2. Cassez l'extrémité supérieure de l'embout compte-gouttes et conservez-la.
3. Prenez le tube et fixez l'extrémité portant une flèche sur l'embout compte-gouttes du flacon. Orientez l'autre extrémité du tube vers le haut, en le courbant légèrement avec la main. Inclinez ensuite la tête du flacon vers le bas et pressez l'embout compte-gouttes du flacon afin de remplir le tube jusqu'à la graduation désirée. La graduation non numérotée entre l'extrémité du tube et la graduation 0,05 ml correspond à environ 0,025 ml.
4. Positionnez le flacon à l'horizontale. Saisissez le tube entre le pouce et l'index, avec l'autre main, à environ un centimètre de l'embout compte-gouttes puis détachez le tube du flacon, tout en conservant l'emplacement de vos doigts sur le tube. Afin d'éviter la formation de bulles, maintenez une pression constante sur l'embout compte-gouttes jusqu'au moment de la séparation du flacon et du tube.
5. Introduire l'extrémité du tube portant une flèche dans le nez jusqu'à ce que le bout des doigts touche la narine.
6. Placez l'autre extrémité du tube dans la bouche. Retenez votre respiration. Renversez la tête en arrière, puis soufflez fortement et brièvement dans le tube, par la bouche, de façon à ce que la solution atteigne la cavité nasale, sans passer dans la gorge.

Après usage, fermez l'embout compte-gouttes et remettez le capuchon. Nettoyez le tube à l'eau et faites-le sécher.

Si le tube s'avère difficile à remplir, on peut utiliser une seringue à insuline pour prélever la dose voulue et l'injecter dans le tube.

Minirin Spray solution endonasale à 10 µg/dose :

En cas de rhinite, il est nécessaire de se moucher avant toute pulvérisation de spray, pour éviter une perte de produit.

1. Enlever le capuchon protecteur.
2. Contrôler que l'extrémité du tube à l'intérieur du flacon plonge dans le liquide.
3. Amorcer la pompe avec 4 ou 5 pressions lors de la première utilisation ou lorsque la pompe n'a pas été utilisée pendant plus de 24 heures.
4. Dès qu'elle est amorcée, la pompe délivre une quantité de 10 µg, chaque fois qu'une pression est exercée.
5. Incliner légèrement la tête en arrière, insérer l'embout nasal dans la narine et presser une fois.
6. Si une dose supérieure à 10 µg est nécessaire, exercer une pression alternativement dans chaque narine.
7. Replacer le capuchon protecteur après chaque emploi et conserver le flacon en position verticale.

En cas de doute sur la dose administrée, le spray ne doit plus être utilisé avant la prochaine dose prévue.

Chez l'enfant, l'administration doit être réalisée sous la surveillance d'un adulte.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932331994 (1980, RCP rév 17.07.17) Minirin 0,1 mg/mL sol endonasale.
3400933055042 (1988, RCP rév 13.07.17) Minirin Spray sol endonasale.

Mis sur le marché en 1982 (Minirin 0,1 mg/mL) et en 1989 (Minirin Spray).

Prix : 18,72 € (Minirin 0,1 mg/mL, flacon de 2,5 mL).
21,41 € (Minirin Spray, flacon de 2,5 mL).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Fabricant : Ferring GmbH, Kiel (Allemagne).

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

MINIRIN® 4 µg/ml solution injectable
desmopressine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 4 µg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ml*

Desmopressine (DCI) acétate trihydraté ... 4 µg

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique 1 N, eau ppi.

DC INDICATIONS

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible en particulier lorsque l'administration par voie nasale est malaisée ou impossible (diabètes insipides post-neurochirurgicaux ou post-traumatiques).
- Traitement correcteur et préventif des accidents hémorragiques observés dans les affections suivantes :
  - hémophilie A modérée et atténuée (taux de facteur VIII supérieur à 5 %),
  - maladie de Willebrand en dehors des formes sévères ou de type IIB,
  - allongement inexpliqué du temps de saignement en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique,
  - complications des traitements antiagrégants plaquettaires.
- Étude du pouvoir de concentration du rein.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement du diabète insipide :

Minirin solution injectable est administré par voie intraveineuse directe, éventuellement sous-cutanée ou intramusculaire, à raison d'une ou deux injections journalières.

La posologie journalière doit être adaptée à chaque patient ; elle varie généralement :

- chez l'adulte : de 1 à 4 µg (0,25 à 1 ml),
- chez l'enfant de plus d'un an : de 0,4 à 1 µg (0,10 à 0,25 ml),
- chez l'enfant de moins d'un an : de 0,2 à 0,4 µg (0,05 à 0,10 ml).

En cas de diabète insipide contrôlé par Minirin en intranasal, la dose de Minirin solution injectable, d'efficacité comparable, est égale à un dixième environ de celle administrée par voie intranasale.

Traitement des accidents hémorragiques :

Minirin solution injectable doit être administré en perfusion intraveineuse lente (15 à 30 minutes), la dose totale devant être diluée dans 50 à 100 ml de sérum physiologique. La posologie est de 0,3 à 0,4 µg/kg de poids corporel ; elle doit être réduite à 0,2 µg/kg chez le sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires. En cas de traitement préventif, l'administration doit avoir lieu immédiatement avant l'acte chirurgical.

Si une augmentation suffisante du facteur VIII est observée après la première perfusion de Minirin solution injectable, les administrations peuvent être répétées toutes les 12 heures tant que la prophylaxie est jugée nécessaire, sous réserve de contrôles répétés du taux du facteur VIII.

Test du pouvoir de concentration du rein :

Minirin solution injectable peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Les doses préconisées sont de :

- 0,2 µg si le poids est inférieur à 10 kg,
- 0,5 µg si le poids est entre 10 et 20 kg,
- 1 µg si le poids est entre 20 et 30 kg,
- 2 µg si le poids est entre 30 et 50 kg,
- 4 µg si le poids est supérieur à 50 kg.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux constituants de la préparation.
- Maladie de Willebrand de type II B (en raison du risque de thrombocytopénie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Préparation pour administration parentérale seulement.
- Quelle que soit l'indication, en raison du risque de rétention hydrique, un bilan rigoureux des entrées et des sorties hydriques doit être réalisé ainsi qu'une surveillance régulière du poids et de la natrémie.
- Dans le traitement des accidents hémorragiques : en raison de la variabilité des réponses individuelles, effectuer, 1 ou 2 semaines avant l'intervention chirurgicale, un test d'efficacité permettant de vérifier la correction du temps de saignement et pour l'hémophilie, l'élévation du facteur VIII.
- Un délai de 48 heures sera à respecter avant de répéter éventuellement l'étude du pouvoir de concentration du rein.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Minirin solution injectable doit être administré avec prudence et sa posologie doit être réduite chez les sujets âgés et les patients présentant des troubles cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle).

- En cas d'insuffisance corticotrope :
  Celle-ci doit être corrigée avant le début du traitement et pendant toute sa durée, afin d'éviter la survenue d'une « intoxication par l'eau » avec hyponatrémie.
- Dans le traitement des accidents hémorragiques :
  Le taux plasmatique du facteur VIII:c doit être contrôlé au cours du traitement par Minirin solution injectable, et si possible dans la maladie de Willebrand celui du facteur VIII:Ag ainsi que le temps de saignement.
- Dans l'étude du pouvoir de concentration du rein :
  Cette épreuve peut être conduite en ambulatoire sauf chez les patients suspects de potomanie et chez les enfants de moins de 2 ans, pour qui elle doit être effectuée en milieu hospitalier.
  Les apports liquidiens doivent être contrôlés le jour de l'épreuve :
  - chez les enfants de moins de 2 ans, ils doivent être modulés en fonction de l'importance prévue d'un éventuel trouble de la concentration,
  - chez les insuffisants cardiaques, ils doivent être diminués de 50 %.

  Le poids doit être contrôlé toutes les 3 heures pendant 24 heures chez les enfants de moins de 2 ans et pendant 12 heures chez les cardiaques décompensés. En cas de prise de poids supérieure à 2,5 % du poids initial, il convient de supprimer tout apport liquidien.

DC INTERACTIONS

Bien que l'activité vasopressive de Minirin soit extrêmement faible, comparée à son activité antidiurétique, il faut cependant en tenir compte lorsque celui-ci est administré en association à d'autres thérapeutiques à activité vasopressive.

L'activité antidiurétique de Minirin peut être modifiée en présence :

- de clofibrate, de chlorpropamide, d'indométacine (potentialisation de l'activité antidiurétique) ;
- de glibenclamide (diminution de l'activité antidiurétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérience clinique chez la femme enceinte n'est pas suffisante pour permettre de conseiller son utilisation pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses élevées et en l'absence de restriction hydrique concomitante, des céphalées transitoires ou des crampes abdominales sont parfois rapportées ; ces symptômes disparaissent avec la réduction de la posologie.

Lorsque les doses élevées utilisées en hématologie sont administrées en perfusion lente, les seuls effets parfois observés sont une diminution légère et transitoire de la pression artérielle diastolique s'accompagnant d'un flush de la face et d'une tachycardie réactionnelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Risque d'hémodilution et d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie traduisant un surdosage.
- En cas de surdosage, réduire la posologie ou la fréquence d'administration et, si nécessaire, arrêter le traitement selon l'intensité des effets indésirables.
- Aucun antidote de Minirin n'est connu.
- En cas de rétention hydrique importante, un salidiurétique tel que le furosémide peut induire une diurèse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormone antidiurétique (code ATC : H01BA02).

Par rapport à l'hormone naturelle, la desmopressine se caractérise par une activité antidiurétique augmentée et prolongée, alors que son activité vasopressive est réduite. Après injection d'une dose de 1 à 4 µg par voie intraveineuse, la réponse antidiurétique est précoce (15 - 30 minutes) et dure de 5 à 20 heures selon la dose.

A dose plus élevée (0,3 à 0,4 µg/kg de poids corporel), la desmopressine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du facteur VIII et du facteur Willebrand d'environ trois à quatre fois leur taux de base, ainsi qu'une libération de l'activateur tissulaire du plasminogène.

Une diminution progressive de la quantité du facteur VIII libérée est mise en évidence lors de la répétition des doses toutes les 12 à 24 heures ; la réponse initiale est reproductible si l'on respecte un intervalle de 2 à 3 jours entre les injections.

Une diminution du temps de saignement est observée chez certains patients présentant des troubles de l'hémostase primaire.

A la dose de 0,4 µg/kg, la desmopressine exerce un effet vasodilatateur systémique avec flush facial, diminution transitoire de la pression artérielle diastolique et tachycardie réactionnelle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une injection de 2 à 40 µg par voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination plasmatique de la desmopressine est comprise en moyenne entre 55 et 210 minutes selon les études.

Comme la vasopressine, elle est principalement métabolisée dans le foie et les reins, mais à une vitesse beaucoup plus lente que celle-ci. 40 % de la dose injectée de desmopressine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines au cours des 6 premières heures suivant son administration.

Une étude comparative de l'administration de la desmopressine par voie sous-cutanée et intraveineuse a montré la bioéquivalence des deux voies.

Le pic de concentration par voie sous-cutanée est atteint en 1 heure.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas conserver la solution après ouverture de l'ampoule.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933091521 (1988, RCP rév 28.05.14).

Mis sur le marché en 1990.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9137551 (ampoule) : 8,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Fabricant : Ferring GmbH, Kiel, Allemagne.

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

MINIRINMELT® lyophilisat oral

desmopressine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 60 µg (rond ; portant l'empreinte d'une goutte sur une face ; blanc) *:* Boîtes de 30 et de 100, sous plaquettes thermoformées de 10.

Lyophilisat oral à 120 µg (rond ; portant l'empreinte de deux gouttes sur une face ; blanc) *:* Boîtes de 30 et de 100, sous plaquettes thermoformées de 10.

Lyophilisat oral à 240 µg (rond ; portant l'empreinte de trois gouttes sur une face ; blanc) *:* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION	*p lyophilisat*
Desmopressine	60 µg
ou	120 µg
ou	240 µg

Excipients (communs) : gélatine, mannitol, acide citrique anhydre.

DC INDICATIONS

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte après élimination d'une pathologie organique sous-jacente. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois.
- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie sublinguale.

La posologie sera déterminée individuellement pour chaque patient en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance au traitement (effets indésirables).

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

L'administration par voie orale d'une dose de 60, 120 et 240 µg de Minirinmelt correspond respectivement à 0,1, 0,2 et 0,4 mg de Minirin comprimé.

Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :

La posologie initiale est de 60 µg 3 fois par jour par voie sublinguale ; elle peut varier en fonction de l'âge. Elle sera ensuite ajustée en fonction de la diurèse du patient. La posologie varie en moyenne entre 120 µg et 720 µg par jour. La posologie optimale se situe, pour la majorité des patients, entre 180 µg et 360 µg par jour (généralement en 3 prises par jour, parfois 2).

Énurésie nocturne isolée :

Minirinmelt est contre-indiqué dans l'indication énurésie nocturne chez les enfants âgés de moins de 6 ans. La posologie initiale est de 120 µg par jour en 1 prise le soir. En cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée par paliers de 60 µg, jusqu'à 240 µg par jour, en fonction de la réponse au traitement, en respectant un intervalle au minimum de 1 semaine entre chaque palier d'adaptation posologique. Dans des cas exceptionnels, une posologie de 360 µg par jour peut s'avérer nécessaire.

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir. Après 3 mois de traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique, le traitement sera interrompu et l'énurésie réévaluée au moins une semaine après l'arrêt du traitement.

Dans certains cas, un traitement par la desmopressine peut à nouveau être envisagé, il convient alors de respecter les mêmes règles d'initiation et d'arrêt du traitement (adaptation posologique, surveillance, durée) que lors de l'instauration initiale du traitement.

La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois (cf Indications).

Nycturie associée à une polyurie nocturne :

Minirinmelt est contre-indiqué dans l'indication nycturie avec polyurie nocturne chez les sujets âgés de plus de 65 ans (cf Contre-indications). La polyurie nocturne se définit comme une production d'urine nocturne excédant la capacité vésicale fonctionnelle ou excédant le tiers de la production d'urine des 24 heures. La posologie initiale est de 60 µg par jour ; en cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée à 120 µg par jour, puis à 240 µg par jour, en respectant un intervalle d'une semaine entre chaque augmentation de posologie (palier hebdomadaire).

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir au coucher. Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement.

Dans les indications énurésie nocturne isolée et nycturie associée à une polyurie nocturne, si l'effet clinique souhaité n'est pas obtenu dans les 4 semaines suivant la détermination de la dose minimale efficace, le traitement doit être interrompu.

MODE D'ADMINISTRATION :

Minirinmelt se place sous la langue où il va se dissoudre sans apport d'eau.

Un traitement par desmopressine nécessite une restriction hydrique. Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une « rétention hydrique » ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque.
- État pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min).
- Hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24 h).
- Patients dans l'incapacité de respecter la restriction hydrique : troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique.
- Nycturie : sujets âgés de 65 ans et plus (en raison d'un risque accru d'hyponatrémie au-delà de 65 ans).
- Énurésie nocturne : enfants de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En conséquence, lors de toute prescription, quelle que soit l'indication, il convient :

- de débuter le traitement à la posologie la plus faible recommandée ;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie (sans dépasser la posologie maximale recommandée) ;
- de respecter la restriction hydrique ;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

Avant l'initiation du traitement :

Avant l'initiation d'un traitement par la desmopressine dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, toute anomalie organique vésico-sphinctérienne doit être éliminée.

La desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie doit être réduite si nécessaire chez les sujets âgés et les patients présentant des troubles cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle) ainsi que chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne.

A forte dose, notamment dans le cas du diabète insipide, la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie.

En cas d'insuffisance corticotrope ou thyroïdienne, celle-ci doit être corrigée avant le début du traitement et pendant toute sa durée, afin d'éviter la survenue d'une intoxication par l'eau.

La prise en charge thérapeutique de l'énurésie nocturne de l'enfant commence en règle générale par des mesures d'ordre hygiéno-diététique. En cas d'échec de ces mesures, un traitement par desmopressine peut être proposé en complément.

Chez les enfants atteints d'énurésie nocturne isolée, il est recommandé de demander au patient de noter avant le début du traitement la fréquence des mictions et les heures de prise de boissons pendant 48 heures, et le nombre de nuits mouillées pendant 7 jours.

Chez les patients atteints de nycturie, un calendrier mictionnel évaluant la fréquence et le volume des mictions doit être réalisé pour diagnostiquer une polyurie nocturne pendant au minimum 2 jours avant le début du traitement.

Suivi du traitement :

1. Hyponatrémie/Intoxication par l'eau :
   Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine. Les patients et le cas échéant leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.
   Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.
   Un suivi du poids du patient est recommandé dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de dose. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.
   Un traitement par desmopressine sans diminution parallèle de la prise liquidienne peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, avec ou sans survenue de symptômes d'alarme tels que céphalées, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, état confusionnel, voire convulsions.
   En cas d'apparition de ces symptômes, dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement doit être interrompu et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte.
   Les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie.
   Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ex : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, AINS). Chez ces patients, la restriction hydrique devra être particulièrement respectée et une surveillance de la natrémie (ionogramme sanguin) sera instaurée (cf Interactions).
2. Par ailleurs :
   Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement par desmopressine doit être interrompu lors d'affections intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique telles que : épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

Les traitements diurétiques (action antagoniste et majoration du risque d'hyponatrémie).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Les médicaments connus pour induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ex : antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiants et les AINS) peuvent majorer l'effet antidiurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un traitement concomitant avec le lopéramide peut entraîner une multiplication par trois de la concentration en desmopressine dans le plasma et une majoration du

risque de rétention hydrique et d'hyponatrémie. Bien que des études n'aient pas été menées, des médicaments ralentissant le transit intestinal pourraient avoir le même effet.

Il est peu probable que la desmopressine présente une interaction avec les médicaments agissant sur le métabolisme hépatique car les études réalisées *in vitro* avec des microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit aucune métabolisation significative dans le foie. Néanmoins, aucune étude *in vivo* formelle n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données disponibles et des indications thérapeutiques, l'utilisation de la desmopressine est envisageable avec précaution en cours de grossesse. En effet, les données animales sont rassurantes et en clinique l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Aucune étude évaluant l'impact de la desmopressine sur la fertilité n'a été réalisée. Il n'a pas été observé de passage transplacentaire de la desmopressine à dose thérapeutique dans les études *in vitro* sur les tissus placentaires humains.

ALLAITEMENT :

La desmopressine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la desmopressine chez l'enfant est très peu probable. En conséquence, l'allaitement est vraisemblablement dénué de risque pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Minirinmelt n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le traitement sans réduction concomitante de l'ingestion de liquide, peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie. Il faut y penser devant la survenue de symptômes d'alarme : céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, sensation vertigineuses et vertige, état confusionnel, perte de mémoire, évanouissement, chutes et, dans les cas sévères, convulsions voire coma. Chez les adultes le risque d'hyponatrémie augmente avec la posologie et le risque est plus fréquent chez les femmes. Chez l'enfant une hyponatrémie est susceptible de survenir en cas de modifications des activités quotidiennes pouvant affecter la prise de liquide ou la transpiration.

Diabète insipide et énurésie nocturne isolée :

Les cas d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie surviennent le plus souvent en début de traitement, lors d'une augmentation de la posologie, ou lors d'un changement de la voie d'administration dans l'indication diabète insipide.

Nycturie :

Les effets indésirables de la desmopressine ont été décrits chez des patients, incluant la population âgée de 65 ans et plus, traités pour nycturie au cours d'essais cliniques. Au total, environ 35 % des patients ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'adaptation posologique. La majorité des cas d'hyponatrémie cliniquement significative (natrémie < 130 mmol/L) est survenue chez des patients âgés de 65 ans ou plus (cf Contre-indications). L'hyponatrémie est apparue soit précocement après l'initiation du traitement, soit lors d'une augmentation de posologie. Les effets indésirables autres que l'hyponatrémie sont essentiellement mineurs. Pendant la période de traitement à long terme, 24 % des patients ont présenté des effets indésirables.

Chez l'adulte :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement était les céphalées (12 %). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient l'hyponatrémie (6 %), les sensations vertigineuses (3 %), l'hypertension (2 %) et les troubles gastro-intestinaux (nausées (4 %), vomissements (1 %), douleurs abdominales (3 %), diarrhée (2 %) et constipation (1 %)). Les effets indésirables peu fréquemment rapportés sont des modifications du rythme du sommeil/niveau de conscience comme des insomnies (0,96 %), une somnolence (0,4 %) ou une asthénie (0,06 %). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'adulte dans le traitement de la Nycturie (N = 1557) et l'expérience post-commercialisation toutes indications confondues. Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés en tant que « fréquence indéterminée ».

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et nutritionnels	
Fréquent	Hyponatrémie[1]
Fréquence indéterminée	Déshydratation[2], hypernatrémie[2]
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	État confusionnel[1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[1]
Fréquent	Sensation vertigineuse[1]
Peu fréquent	Somnolence, paresthésie
Fréquence indéterminée	Convulsions[1], asthénie[2], coma[1]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges[1]
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées[1], douleurs abdominales[1], diarrhée, constipation, vomissements[1]
Peu fréquent	Dyspepsie, flatulences, ballonnements, distension abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Sudation, prurit, rash, urticaire
Rare	Dermatite allergique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Trouble urétral et de la vessie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème, fatigue
Peu fréquent	Évanouissement[1], douleur dans la poitrine, maladie de type grippal
Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids[1], augmentation des enzymes hépatiques, hypokaliémie

(1) L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, évanouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères, de convulsions voire d'un coma.

(2) Uniquement dans l'indication de diabète insipide.

Chez l'enfant et l'adolescent :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le traitement était les céphalées (1 %). Les effets indésirables les moins fréquemment rapportés étaient des perturbations émotionnelles (labilité émotionnelle (0,1 %), agressivité (0,1 %), anxiété (0,05 %), troubles de l'humeur (0,05 %), cauchemars (0,05 %)) généralement réversible à l'arrêt du traitement et des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale (0,65 %), nausées (0,35 %), vomissements (0,2 %) et diarrhées (0,15 %)). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement de l'énurésie nocturne (N = 1923). Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés en tant que « fréquence indéterminée »

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et nutritionnels	
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie[1]
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Labilité émotionnelle[2], agressivité[3]
Rare	Anxiété, cauchemars[1], troubles de l'humeur[4]
Fréquence indéterminée	Comportement anormal, troubles émotionnels, dépression, hallucinations, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées[1]
Rare	Somnolence
Fréquence indéterminée	Troubles attentionnels, hyperactivité, convulsions[1]
Affections vasculaires	
Rare	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales[1], nausées[1], vomissements[1], diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Dermatite allergique, rash, sudation, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Trouble urétral et de la vessie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème périphérique, fatigue
Rare	Irritabilité

(1) L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, évanouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères, de convulsions voire d'un coma.

(2) Rapporté après commercialisation chez l'enfant et chez l'adolescent (< 18 ans).

(3) Rapporté après commercialisation quasi exclusivement chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans).

(4) Rapporté après commercialisation essentiellement chez l'enfant (< 12 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage augmente le risque d'hémodilution et d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie. Les symptômes d'alerte sont une augmentation rapide du poids du patient, une tachycardie, des céphalées, des nausées, vomissements et, dans les cas sévères, convulsions voire coma.

En cas de surdosage dans le cadre du traitement du diabète insipide, la posologie doit être diminuée.

En cas de surdosage dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, les recommandations générales suivantes doivent s'appliquer : interruption du traitement par la desmopressine, restriction des apports hydriques jusqu'à normalisation de la natrémie.

Un traitement symptomatique peut être prescrit si nécessaire.

En cas de surdosage important avec risque majeur d'intoxication par l'eau, des mesures spécifiques s'imposent, en milieu hospitalier, avec surveillance clinique et biologique stricte.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormone antidiurétique (code ATC : H01BA02).

La desmopressine est un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine.

Dans la molécule de desmopressine, l'hémicystéine en position 1 est désaminée et la L-arginine est remplacée par la D-arginine. Par rapport à l'hormone naturelle, la desmopressine se caractérise par une activité antidiurétique augmentée et prolongée, alors que son activité vasopressive est très réduite. La desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein.

L'administration par voie orale d'une dose de 0,1 à 0,2 mg de Minirin comprimé (correspondant à 60 µg et 120 µg de Minirinmelt) provoque un effet antidiurétique qui se prolonge environ 8 heures avec d'importantes variations inter-individuelles.

Nycturie : les résultats poolés d'études cliniques contrôlées, randomisées, chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans et plus, traités pour nycturie, par la desmopressine (Minirin comprimé) à une dose individualisée comprise entre 0,1 mg et 0,4 mg (correspondant à 60 µg et 240 µg de Minirinmelt) par jour pendant 3 semaines, montrent une réduction d'au moins 50 % du nombre moyen de mictions nocturnes chez 39 % des patients versus 5 % chez les patients sous placebo (p < 0,0001).

En raison d'effets indésirables, 8 % des 448 patients sous desmopressine ont interrompu leur traitement pendant la phase d'adaptation posologique, et 2 % des 295 patients pendant la période de double aveugle (0,63 % sous desmopressine et 1,45 % sous placebo).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration de 200, 400 et 800 µg, la concentration plasmatique maximale (Cmax) est respectivement de 14, 30 et 65 pg/ml. Elle est atteinte entre 0,5 et 2 heures (Tmax).

La biodisponibilité absolue de la desmopressine (Minirinmelt) par voie sublinguale est en moyenne de 0,25 % (0,21 % - 0,31 %).

Tableau d'équivalence entre Minirin comprimé et Minirinmelt lyophilisat oral :

Minirin cp	Minirinmelt lyoph oral	Minirin cp	Minirinmelt lyoph oral
Acétate de desmopressine	Desmopressine base	Desmopressine base	Acétate de desmopressine
0,1 mg	60 µg	89 µg	≃ 67 µg *
0,2 mg	120 µg	178 µg	≃ 135 µg *
0,4 mg	240 µg	356 µg	≃ 270 µg *

* Calculés à des fins comparatives.

Le volume de distribution de la desmopressine après administration intraveineuse est de 33 l (0,41 l/kg).

La desmopressine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie moyenne d'élimination est de 2,8 heures (CV = 24 %).

Après une administration par voie intraveineuse, 45 % de la quantité de desmopressine doit être retrouvée dans les urines sous 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936931046 (2005, RCP rév 24.07.17) 30 lyoph à 60 µg.
3400936931107 (2005, RCP rév 24.07.17) 100 lyoph à 60 µg.
3400936931336 (2005, RCP rév 24.07.17) 30 lyoph à 120 µg.
3400936931565 (2005, RCP rév 24.07.17) 100 lyoph à 120 µg.
3400936931794 (2005, RCP rév 24.07.17) 30 lyoph à 240 µg.

Prix : 24,28 € (30 lyophilisats à 60 µg).
75,45 € (100 lyophilisats à 60 µg).
46,66 € (30 lyophilisats à 120 µg).
147,42 € (100 lyophilisats à 120 µg).
89,84 € (30 lyophilisats à 240 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « Nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, associée à une polyurie nocturne ».

Fabricant : Ferring GmbH, Kiel (Allemagne).

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

MINI-SINTROM ®

Voir :

SINTROM, MINI-SINTROM ®

MINOLIS voie orale

minocycline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Cyclines

MINOXIDIL BAILLEUL ® 5 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée : Flacons de 60 ml, avec pompe et applicateur, coffret de 3.

COMPOSITION *p ml*

Minoxidil (DCI) .... 50 mg

Excipients : propylèneglycol, éthanol à 96 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué en cas de chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) chez le sujet de sexe masculin.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Voie cutanée.

Appliquer 2 fois par jour une dose de 1 ml sur le cuir chevelu en prenant pour point de départ le centre de la zone à traiter. Cette dose doit être respectée quelle que soit l'étendue de la zone concernée.

La dose journalière totale ne doit pas dépasser 2 ml.

Étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter.

Après application de la solution, se laver soigneusement les mains.

Ne pas appliquer le produit sur une autre partie du corps.

Appliquer sur des cheveux et un cuir chevelu parfaitement secs.

Un traitement d'une durée de 2 mois à raison de 2 applications par jour peut être nécessaire avant que soit mise en évidence une stimulation de la pousse des cheveux. Le début et le degré de la réponse varient en fonction des sujets.
Ne pas arrêter les applications au risque de revenir à l'état antérieur après un délai de 3 ou 4 mois.
Le mode d'application varie en fonction du système de délivrance utilisé avec le flacon.
Pulvérisateur :
Ce système est adapté à l'application sur des surfaces étendues.
- Retirer le capot du flacon.
- Diriger la pompe vers le centre de la surface à traiter, l'actionner une fois et étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération 6 fois pour appliquer une dose de 1 ml (soit 7 pulvérisations au total). Éviter d'inhaler le produit.
- Replacer le capot sur le flacon après utilisation.

Pulvérisateur muni d'un applicateur :
Ce système est adapté à l'application sur de faibles surfaces ou sous les cheveux.
- Retirer le capot du flacon.
- Retirer l'élément supérieur de la pompe. Adapter l'applicateur et appuyer fermement.
- Diriger la pompe vers le centre de la surface à traiter, l'actionner une fois et étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération 6 fois pour appliquer une dose de 1 ml (soit 7 pulvérisations au total). Éviter d'inhaler le produit.
- Replacer le capot sur le flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue au minoxidil ou à l'un des excipients.
- Maladies du cuir chevelu.
- Mauvaise tolérance à la forme à 2 % quelle que soit la symptomatologie.
- Ce médicament est contre-indiqué chez la femme.
- Chez les sujets âgés de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Chez les sujets présentant une dermatose du cuir chevelu, une absorption percutanée accrue du minoxidil est possible (cf Contre-indications).
Bien que la survenue d'effets systémiques, liés au minoxidil, n'ait pas été observée lors de l'utilisation de la solution, la possibilité d'apparition de tels effets ne peut être exclue. Il convient, par mesure de prudence, de surveiller régulièrement l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs d'effets systémiques, tels que diminution de la pression artérielle, tachycardie, signes de rétention hydrosodée.
L'étude des antécédents et un examen physique devront être faits avant la prescription. Les sujets ayant des antécédents cardiaques ou une cardiopathie devront être plus particulièrement avertis des effets indésirables potentiels, et informés de la possibilité de survenue de tachycardie, rétention hydrosodée ou prise de poids, ou autres effets systémiques, pour lesquels ils devront rester attentifs.
La surveillance doit se faire en début de traitement puis de façon régulière. En cas d'apparition d'effets systémiques ou de réactions dermatologiques sévères, le traitement devra être interrompu.
Ne pas appliquer de minoxidil :
- en cas de chute des cheveux brutale, de chute des cheveux consécutive à une maladie ou à un traitement médicamenteux ;
- sur une autre partie du corps.

Le risque d'hypertrichose à distance justifie de ne pas utiliser cette spécialité chez les femmes.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Au contact de l'œil, la solution (contenant notamment de l'éthanol) peut provoquer une sensation de brûlure et une irritation. En cas de contact avec les surfaces sensibles (œil, peau irritée, muqueuses), rincer abondamment à l'eau courante.
L'ingestion accidentelle est susceptible d'entraîner des effets indésirables sévères (cf Surdosage).
Ne pas laisser le produit à la portée des enfants.
Quelques patients ont constaté une modification de la couleur et/ou de la texture de leurs cheveux.
L'exposition solaire est déconseillée en cas d'application de ce produit.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Bien que non cliniquement prouvé, on ne peut exclure le risque d'apparition d'une hypotension orthostatique chez des patients traités par ailleurs par des vasodilatateurs périphériques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Chez l'animal, les études réalisées sur le minoxidil n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
Ce médicament est contre-indiqué chez la femme.
ALLAITEMENT :
Administré par voie générale, le minoxidil passe dans le lait maternel.
Ce médicament est contre-indiqué chez la femme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment lors des essais cliniques consistent en des réactions cutanées mineures. L'effet le plus souvent rapporté a été une irritation locale avec, en particulier : desquamations, érythème, dermite, peau sèche, hypertrichose (à distance), sensation de brûlure, prurit et acné.
- Des troubles respiratoires (dyspnée) ont également été rapportés.
- Plus rarement, d'autres réactions ont été décrites :
  - allergie (sensibilité, rhinite, éruption, érythème généralisé, œdème de la face),
  - vertiges,
  - picotements,
  - céphalées,
  - faiblesse,
  - névrite,
  - œdème,
  - altération du goût,
  - infection de l'oreille (en particulier otite externe),
  - troubles de la vision,
  - irritation oculaire,
  - troubles cardiovasculaires (palpitations, rythme cardiaque accéléré, douleur thoracique).
- De rares cas d'hypotension ont également été rapportés.
- Enfin, il a été rapporté quelques cas d'alopécie, cheveux irréguliers, hépatite, lithiase rénale.

Il faut noter cependant que ces événements médicaux, en particulier ceux qui ont été le plus rarement rapportés, l'ont été sans que l'on puisse établir formellement l'imputabilité au traitement.
Liés aux excipients :
- En raison de la présence d'éthanol, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.
- En raison de la présence de propylèneglycol, risque d'eczéma de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'ingestion accidentelle peut provoquer les effets systémiques dus à l'action vasodilatatrice du minoxidil (5 ml de solution contiennent 250 mg de minoxidil, soit 2,5 fois la dose maximale utilisée pour une administration par voie orale chez l'adulte traité pour hypertension artérielle). Les signes et symptômes d'un surdosage éventuel seraient d'ordre cardiovasculaire, avec baisse de la pression artérielle, tachycardie et rétention hydrosodée. Une rétention hydrosodée peut être traitée par une thérapeutique diurétique appropriée, une tachycardie et un angor par un agent bêtabloqueur ou un autre inhibiteur du système nerveux sympathique. Une hypotension symptomatique pourrait être traitée par administration intraveineuse de solution isotonique de chlorure de sodium. Il convient d'éviter l'utilisation de sympathomimétiques, telles la noradrénaline et l'adrénaline, en raison d'une trop grande stimulation cardiaque.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autre préparation dermatologique (code ATC : D11AX01).
Appliqué par voie topique, le minoxidil stimule la croissance des kératinocytes *in vitro* et *in vivo* et la pousse des cheveux chez certains sujets présentant une alopécie androgénétique. L'apparition de ce phénomène a lieu après environ 2 mois d'utilisation du produit et varie en fonction des sujets. A l'arrêt du traitement, la repousse cesse et un retour à l'état initial est prévisible sous 3 ou 4 mois. Le mécanisme précis d'action n'est pas connu.
L'application topique de minoxidil au cours des essais cliniques contrôlés chez des patients normotendus ou hypertendus non traités n'a pas donné lieu à l'observation de manifestations systémiques liées à une absorption du minoxidil.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le minoxidil, lorsqu'il est appliqué par voie topique, n'est que faiblement absorbé : une quantité moyenne de 1,7 % (pour des valeurs allant de 0,3 à 4,5 %) de la dose appliquée parvient à la circulation générale.
A titre de comparaison, lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de comprimés (dans le traitement de certaines hypertensions), le minoxidil est pratiquement complètement résorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Une dose de 1 ml de solution correspondant à une application sur la peau de 50 mg de minoxidil résulterait donc en une absorption d'environ 0,85 mg de minoxidil.
L'influence sur l'absorption de minoxidil d'affections dermiques concomitantes n'a pas été déterminée.
Les taux sériques de minoxidil consécutifs à une administration topique sont dépendants du taux d'absorption percutanée. Après arrêt de l'application topique, environ 95 % du minoxidil absorbé est éliminé en 4 jours. La biotransformation du minoxidil absorbé après application topique n'est pas entièrement connue.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Produit inflammable.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936891371 (2005, RCP rév 26.06.14).
Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

MINOXIDIL BAILLEUL® 2 %

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour application cutanée : Flacons de 60 ml, avec pompe et applicateur, coffrets de 1 et de 3.

COMPOSITION	*p ml*
Minoxidil (DCI)	20 mg

Excipients : propylèneglycol, éthanol à 96 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Ce médicament est indiqué en cas de chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme. Il favorise la pousse des cheveux et stabilise le phénomène de chute.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Application cutanée.
Réservé à l'adulte.
Appliquer 2 fois par jour une dose de 1 ml sur le cuir chevelu en prenant pour point de départ le centre de la zone à traiter. Cette dose doit être respectée quelle que soit l'étendue de la zone concernée.
La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 ml. Étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter (cf Mode d'application en fonction du système de délivrance).
Avant et après application de la solution, se laver soigneusement les mains.
Appliquer sur des cheveux et un cuir chevelu parfaitement secs.
Mode d'application en fonction du système de délivrance utilisé avec le flacon :
Pulvérisateur :
Ce système est adapté à l'application sur des surfaces étendues.
- Retirer le capot du flacon.
- Diriger la pompe vers le centre de la surface à traiter, l'actionner une fois et étendre le produit avec le bout des doigts de façon à couvrir l'ensemble de la zone à traiter. Répéter l'opération 6 fois pour appliquer une dose de 1 ml. Éviter d'inhaler le produit.
- Replacer le capot sur le flacon après utilisation.

Pulvérisateur muni d'un applicateur :
Ce système est adapté à l'application sur de faibles surfaces ou sous les cheveux.
- Retirer le capot du flacon.
- Retirer l'élément supérieur de la pompe. Adapter l'applicateur et appuyer fermement.
- Opérer ensuite selon le procédé décrit pour le pulvérisateur.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au minoxidil ou à l'un des autres composants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Avant d'utiliser le minoxidil topique, le sujet devra s'assurer que son cuir chevelu est normal et sain.
Une absorption percutanée accrue du minoxidil, pouvant provoquer des effets systémiques, est possible en cas de :
- dermatose ou lésion du cuir chevelu,
- d'application concomitante d'acide rétinoïque, d'anthraline ou de tout autre topique irritant,
- d'augmentation de la dose appliquée et/ou augmentation de la fréquence des applications : il est impératif de respecter la posologie et le mode d'administration.

De même, bien que l'utilisation extensive du minoxidil solution n'ait pas révélé d'effets systémiques, on ne peut exclure qu'une absorption plus importante liée à une variabilité individuelle ou une sensibilité inhabituelle puisse provoquer des effets systémiques. Les patients devront en être avertis.
En cas de survenue d'effets systémiques (baisse de la pression artérielle, tachycardie, signes de rétention hydrosodée, douleur thoracique) ou de réactions dermatologiques sévères, le traitement doit être interrompu.
Chez les sujets ayant des antécédents cardiaques, le bénéfice du traitement doit être pesé. Ils devront être plus particulièrement avertis des effets indésirables potentiels afin d'interrompre le traitement dès l'apparition de l'un d'eux et d'avertir un médecin.
Ne pas appliquer de minoxidil :
- en cas de chute des cheveux brutale, de chute des cheveux consécutive à une maladie ou à un traitement médicamenteux,
- sur une autre partie du corps.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'ingestion accidentelle est susceptible d'entraîner des effets indésirables sévères (cf Surdosage).
En cas de contact accidentel avec l'œil, une peau lésée, une muqueuse, la solution (contenant de l'alcool éthylique) peut provoquer une sensation de brûlure et une irritation : rincer abondamment avec de l'eau courante.
L'exposition solaire est déconseillée en cas d'application de minoxidil.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du minoxidil lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le minoxidil pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Administré par voie générale, le minoxidil passe dans le lait maternel ; en conséquence le médicament doit être évité chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- En raison de la présence d'éthanol, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.
- En raison de la présence de propylèneglycol, risque d'eczéma de contact.
- Le plus souvent, réactions cutanées mineures : irritation locale avec, en particulier, desquamations, érythème, dermite, peau sèche, hypertrichose (à distance), sensation de brûlure et de prurit.
- Plus rarement : allergie (sensibilité, rhinite, éruption, érythème généralisé, œdème de la face), vertiges, picotements, céphalées, faiblesse, névrite, œdème, altération du goût, infection de l'oreille (en particulier otite externe), troubles de la vision, irritation oculaire.
- Enfin, il a pu être rapporté quelques cas d'alopécie, de cheveux irréguliers, de douleur thoracique, de modification de la pression artérielle et du pouls.
- Il est possible que surviennent des anomalies biologiques hépatiques.

Il faut noter cependant que ces événements médicaux, en particulier ceux qui ont été le plus rarement rapportés, l'ont été sans que l'on puisse établir formellement l'imputabilité au traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets systémiques dus à l'action vasodilatatrice du minoxidil (5 ml de solution contiennent 100 mg de minoxidil, soit la dose maximale utilisée pour une administration par voie orale chez l'adulte traité pour hypertension artérielle).
Les signes et symptômes d'un surdosage éventuel seraient d'ordre cardiovasculaire, avec baisse de la pression artérielle, tachycardie et rétention hydrosodée. Une rétention hydrosodée peut être traitée par une thérapeutique diurétique appropriée, une tachycardie et un angor par un agent bêtabloqueur ou un autre inhibiteur du système nerveux sympathique. Une hypotension symptomatique pourrait être traitée par administration intraveineuse de soluté isotonique de chlorure de sodium. Il convient d'éviter l'utilisation de sympathomimétiques telles la noradrénaline et l'adrénaline en raison d'une trop grande stimulation cardiaque.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments dermatologiques (code ATC : D11AX01).
L'efficacité et la tolérance chez les sujets âgés de moins de 18 ans et de plus de 65 ans n'ont pas été étudiées.
Appliqué par voie topique, le minoxidil stimule la croissance des kératinocytes in vitro et in vivo et la pousse des cheveux chez certains sujets présentant une alopécie androgénétique. L'apparition de ce phénomène a lieu après environ 4 mois (ou davantage) d'utilisation du produit et varie en fonction des sujets.
A l'arrêt du traitement, la repousse cesse et un retour à l'état initial est prévisible sous 3 ou 4 mois. Le mécanisme précis d'action n'est pas connu. L'application topique de minoxidil au cours des essais cliniques contrôlés chez des patients normotendus ou hypertendus n'a pas donné lieu à l'observation de manifestations systémiques liées à une absorption du minoxidil.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le minoxidil, lorsqu'il est appliqué par voie topique, n'est que faiblement absorbé : une quantité moyenne de 1,4 % (pour des valeurs allant de 0,3 à 4,5 %) de la dose appliquée parvient à la circulation générale. Ainsi pour une dose de 1 ml de solution à 2 % (soit une

application sur la peau de 20 mg de minoxidil), la quantité de minoxidil absorbée correspond à environ 0,28 mg.
A titre de comparaison, lorsqu'il est administré par voie orale (dans le traitement de certaines hypertensions), le minoxidil est pratiquement complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Il a été montré par ailleurs que la plus petite dose de minoxidil administrée par voie IV induisant des effets hémodynamiques cliniquement significatifs chez des patients ayant une hypertension légère à modérée est de 6,86 mg.
Les résultats des études pharmacocinétiques indiquent que les trois facteurs principaux qui augmentent l'absorption du minoxidil topique sont les suivants :
- augmentation quantitative de la dose appliquée,
- augmentation de la fréquence des applications,
- diminution de la fonction barrière de la couche cornée de l'épiderme.

Cette augmentation est rapidement limitée par un effet de saturation.
L'absorption du minoxidil après application topique n'est pas modifiée en fonction du sexe, après une exposition aux UV, en cas d'application simultanée d'un produit hydratant, sous occlusion (port d'une prothèse capillaire), avec l'effet de l'évaporation du solvant (sèche-cheveux) ou en fonction de la surface d'application.
Les taux sériques de minoxidil consécutifs à une administration topique sont dépendants du taux d'absorption percutanée. Après arrêt de l'application topique, environ 95 % du minoxidil absorbé sont éliminés en 4 jours.
La biotransformation du minoxidil absorbé après application topique n'est pas entièrement connue.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Produit inflammable.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927926143 (2004, RCP rév 17.07.14) 1 fl.
3400936359864 (2004, RCP rév 21.03.06) 3 fl.
Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

MINULET ®

gestodène, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîte de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION	*p cp*
Gestodène (DCI) microfin	0,075 mg
Éthinylestradiol (DCI) microfin	0,030 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, polyvidone K25, calcium édétate de sodium, stéarate de magnésium, saccharose, polyvidone K90, polyéthylèneglycol 6000, carbonate de calcium, talc, cire E (estérification partielle d'un monoacide aliphatique saturé extrait de la cire de lignite naturelle [acide montanique ou nonacosanoïque $C_{28}H_{57}$ COOH] avec de l'éthylèneglycol).

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.
La décision de prescrire Minulet doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Minulet en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) ; cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.
Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.
Début de traitement par Minulet :
- Absence de contraception hormonale le mois précédent :
  Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique [patch]) :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Minulet devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Minulet immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :
1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :
- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple : un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.
  1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
  2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.
En cas de troubles gastro-intestinaux :
En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.
- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus : Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (par exemple tumeurs des organes génitaux ou du sein).
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de Minulet.

Minulet est contre-indiqué en association (cf Interactions) :
- avec le millepertuis ;
- avec les médicaments contenant de l'ombitasvir, du paritaprévir et du dasabuvir.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Minulet doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Minulet doit être discutée entre le médecin et la patiente.
Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas.
Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Minulet, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Minulet, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime(1) que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6(2) chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.
(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

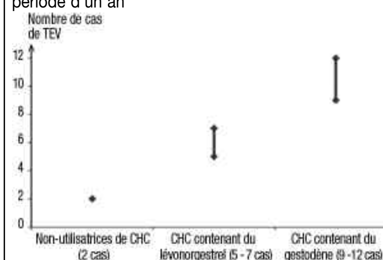

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.
Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Minulet est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).
Tableau - Facteurs de risque de TEV :

Facteur de risque	*Commentaire*
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Minulet n'a pas été interrompu à l'avance
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC

Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (par exemple « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, par exemple).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (par exemple accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Minulet est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau - Facteurs de risque de TEA :

Facteur de risque	*Commentaire*
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Minulet et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de **cancer du col de l'utérus** chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de **cancer du sein** chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale)** et, dans de plus rares cas encore, des **tumeurs malignes du foie** ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/Diabète :

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :

- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Minulet, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Minulet comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'un CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :

- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Ombitasvir + paritaprévir et dasabuvir : augmentation de l'hépatotoxicité.

Déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbazépine : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir) : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel $\geqslant$ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif. Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre

méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

- Aprépitant : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- Télaprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

A prendre en compte :

- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Minulet n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Minulet (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description des effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycérdémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe ; code ATC : G03AA10 (système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estroprogestatif combiné minidosé monophasique.

Indice de Pearl : 0,06 pour 100 années-femmes (20 000 cycles).

L'efficacité contraceptive de Minulet résulte de trois actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :

L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.

Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.

Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.

La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.

L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.

Gestodène :

Le gestodène est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il ne subit pas d'effet de premier passage hépatique. Il est totalement biodisponible.

Au niveau plasmatique, le gestodène se lie à la SHBG (sex hormone binding globuline).

Après administration orale, le pic plasmatique du gestodène est atteint en 1 à 2 heures. La demi-vie d'élimination est d'environ 18 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A suivi par une glucuronidation. Environ 50 % du gestodène sont excrétés dans les urines, contre environ 33 % dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933051310 (1988, RCP rév 30.11.16).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Holding France.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

MIOREL® Gé gélule

thiocolchicoside

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 4 mg : Boîtes de 12 et de 24, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*

Thiocolchicoside (DCI) .... 4 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée et maximale est de 8 mg toutes les 12 heures (soit 16 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 7 jours consécutifs.

Des doses supérieures aux doses recommandées ou l'utilisation à long terme doivent être évitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Miorel ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler les gélules avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active, à la colchicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque du thiocolchicoside et de renforcer la surveillance clinique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec le thiocolchicoside depuis sa commercialisation. Des cas graves (des hépatites fulminantes) ont été rapportés chez les patients prenant concomitamment des AINS ou du paracétamol. Les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin si des signes et symptômes d'atteintes hépatiques se développent (cf Effets indésirables).

Les études précliniques ont montré que l'un des métabolites du thiocolchicoside (SL59.0955) induit de l'aneuploïdie (soit un nombre anormal de chromosomes dans les cellules après division cellulaire) à des concentrations proches de celles observées chez l'homme exposé à des doses de 8 mg deux fois par jour par voie orale (cf Sécurité préclinique). L'aneuploïdie est considérée comme un facteur de risque de tératogenèse, d'embryo/fœtotoxicité, d'avortement spontané, et d'altération de la fertilité chez l'homme ainsi qu'un facteur de risque potentiel de cancer. Par mesure de précaution, l'utilisation du produit à des doses supérieures à la dose recommandée ou l'utilisation à long terme doit être évitée (cf Posologie/Mode d'administration).

Les patients doivent être soigneusement informés du risque potentiel d'une éventuelle grossesse et des mesures de contraception efficaces à suivre.

En cas de diarrhée, réduire la posologie. Éventuellement, ingérer les gélules avec un pansement gastrique.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du thiocolchicoside chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, les risques potentiels pour l'embryon et le fœtus ne sont pas connus.

Les études chez l'animal ont montré des effets tératogènes (cf Sécurité préclinique).

Miorel est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Compte tenu du passage du thiocolchicoside dans le lait maternel, son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Dans une étude de toxicité chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg, correspondant à des niveaux de dose n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de doses, ce qui est un facteur de risque d'altération de la fertilité chez l'homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence d'altérations psychomotrices liées au thiocolchicoside. Cependant, quelques cas de somnolence ont été rapportés, il doit en être tenu compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité type urticaire.
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité type œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : réactions cutanées type prurit, érythème, éruptions maculopapuleuses et exceptionnellement éruptions vésiculobulleuses.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), gastralgies.
- Peu fréquent : nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- Fréquent : somnolence.
- Fréquence indéterminée : convulsions ou récidive de crise chez les patients épileptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Des signes digestifs à type de diarrhée ou de vomissement sont possibles.

Traitement :

En cas de surdosage, une surveillance médicale et un traitement symptomatique sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant (code ATC : M03BX05 ; M : muscle et squelette).

Analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, le thiocolchicoside se comporte pharmacologiquement comme un myorelaxant, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Il supprime ou atténue considérablement la contracture d'origine centrale : dans l'hypertonie spastique, il diminue la résistance passive du muscle à l'étirement et réduit ou efface la contracture résiduelle. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux : elle a été mise en évidence notamment sur l'utérus.

Par contre, le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant : c'est en effet par l'intermédiaire du système nerveux central et non par une paralysie de la plaque motrice qu'il agit. Le mode d'action pharmacologique du thiocolchicoside est partiellement élucidé : de récents travaux (2003 et 2007) ont montré que l'activité myorelaxante résulterait d'une action agoniste

sur les récepteurs glycinergiques situés principalement au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière. Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.
Le thiocolchicoside est sans influence sur le système cardiovasculaire.
Enfin, le thiocolchicoside agit également comme un antagoniste des récepteurs de type $GABA_A$ (principalement situés au niveau du cortex cérébral), cette action pharmacologique étant connue pour avoir des propriétés convulsivantes ou proconvulsivantes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le thiocolchicoside n'est pas détecté dans le plasma. Seuls deux métabolites sont observés : le métabolite pharmacologiquement actif SL18.0740 et le métabolite inactif SL59.0955.
Pour ces deux métabolites, les concentrations plasmatiques maximales surviennent 1 heure après administration de thiocolchicoside. Après une dose orale unique de 8 mg de thiocolchicoside, les C_{max} et AUC du SL18.0740 sont respectivement d'environ 60 ng/mL et 130 ng.h/mL. Pour SL59.0955, ces valeurs sont beaucoup plus faibles : C_{max} d'environ 13 ng/mL et AUC allant de 15,5 ng.h/mL (AUC calculée jusqu'à 3 h) à 39,7 ng.h/mL (AUC jusqu'à 24 h).
Biotransformation :
Après administration orale, le thiocolchicoside est d'abord métabolisé en aglycone 3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955. Cette étape se produit principalement par métabolisme intestinal expliquant l'absence de thiocolchicoside inchangé circulant par cette voie d'administration.
SL59.0955 est ensuite glucuroconjugué en SL18.0740 qui possède une activité pharmacologique équipotente à celle du thiocolchicoside, et contribue donc à l'activité pharmacologique après administration orale de thiocolchicoside. SL59.0955 est également déméthylé en didéméthyl-thiocolchicine.
Élimination :
Après administration orale de thiocolchicoside radiomarqué, la radioactivité totale est principalement excrétée dans les fèces (79 %) alors que l'excrétion urinaire ne représente que 20 %. Le thiocolchicoside inchangé n'est pas excrété dans l'urine ni dans les fèces. SL18.0740 et SL59.0955 sont retrouvés dans l'urine et les fèces alors que le didéméthyl-thiocolchicine n'est retrouvé que dans les fèces.
Après administration orale de thiocolchicoside, le métabolite SL18.0740 est éliminé avec un $t_{1/2}$ apparent allant de 3,2 à 7 heures, et le métabolite SL59.0955 à un $t_{1/2}$ d'environ 0,8 h.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique du thiocolchicoside a été évalué *in vitro*, et *in vivo* après administration parentérale et orale.
Le thiocolchicoside est bien toléré après administration orale répétée jusqu'à 6 mois chez le rat et le primate non humain, et ce, à des doses inférieures ou égales à 2 mg/kg/jour chez le rat et 2,5 mg/kg/jour chez le primate non humain, ainsi qu'après administration intramusculaire répétée pendant 4 semaines chez le primate à des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg/jour.
A fortes doses, après administration unique par voie orale, le thiocolchicoside provoque des vomissements chez le chien, des diarrhées chez le rat et des convulsions chez les rongeurs et les non-rongeurs.
Après administration répétée, le thiocolchicoside a provoqué des troubles gastro-intestinaux (entérite, vomissements) par voie orale et des vomissements par voie IM.
Le thiocolchicoside lui-même n'induit pas de mutation génique sur bactéries (test d'Ames), d'aberration chromosomique *in vitro* (test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains) ni d'aberration chromosomique *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris après administration par voie intrapéritonéale).
Le principal métabolite glucuroconjugué SL18.0740 n'induit pas de mutation génique sur bactéries (test d'Ames) ; il provoque cependant des aberrations chromosomiques *in vitro* (test du micronoyau *in vitro* sur lymphocyte humain) et des aberrations chromosomiques *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris après administration orale). Les micronoyaux résultaient principalement d'une perte de chromosome (présence de centromère dans les micronoyaux révélée par une coloration FISH spécifique du centromère), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène de SL18.0740 a été observé à des concentrations (dans le test *in vitro*) et à des expositions plasmatiques (dans le test *in vivo*) plus élevées (plus de 10 fois sur la base de l'AUC) que celles observées dans le plasma humain à doses thérapeutiques.
Le métabolite aglycone (3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955), formé principalement après administration orale, induit des aberrations chromosomiques *in vitro* (test du micronoyau *in vitro* sur lymphocyte humain) et des aberrations chromosomiques *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de rat après administration orale). Les micronoyaux résultaient principalement d'une perte de chromosome (présence de centromère dans les micronoyaux révélée par une coloration FISH ou CREST spécifique du centromère), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène de SL59.0955 a été observé à des concentrations (dans le test *in vitro*) et à des expositions (dans le test *in vivo*) proches de celles observées dans le plasma humain à des doses thérapeutiques de 8 mg deux fois par jour par voie orale. L'effet aneugène dans les cellules en division peut aboutir à des cellules aneuploïdes. L'aneuploïdie est une modification du nombre de chromosomes et une perte d'hétérozygotie, qui est reconnue comme un facteur de risque de tératogenèse, d'embryotoxicité/d'avortement spontané et d'altération de la fertilité masculine, en cas d'effet sur les cellules germinales et **comme facteur de risque potentiel de cancer** en cas d'effet sur les cellules somatiques. La présence du métabolite aglycone (3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955) après administration intramusculaire n'ayant jamais été évaluée, sa formation en utilisant cette voie d'administration ne peut donc être exclue.
Chez le rat, une dose orale de 12 mg/kg/j de thiocolchicoside a entraîné des malformations majeures ainsi qu'une fœtotoxicité (retard de croissance, mort embryonnaire, altération du taux de distribution par sexe). La dose sans effet toxique était de 3 mg/kg/jour.
Chez le lapin, le thiocolchicoside a montré une toxicité maternelle à partir de 24 mg/kg/jour. En outre, des anomalies mineures ont été observées (côtes surnuméraires, retard d'ossification).
Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, soit à des doses n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de dose, ce qui est reconnu comme un facteur de risque d'altération de la fertilité humaine.
Le potentiel cancérogène n'a pas été évalué.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933398743 (1991, RCP rév 12.01.17) 12 gél.
3400933398804 (1991, RCP rév 12.01.17) 24 gél.
Prix : 2,44 € (12 gélules).
4,81 € (24 gélules).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

MIOREL ® solution injectable
thiocolchicoside

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 4 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

	p ampoule
Thiocolchicoside (DCI)	4 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée et maximale est de 4 mg toutes les 12 heures (soit 8 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 5 jours consécutifs.
Des doses supérieures aux doses recommandées ou l'utilisation à long terme doivent être évitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Miorel ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité (cf Sécurité préclinique).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intramusculaire uniquement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à la colchicine.
- Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à la voie intramusculaire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions, le thiocolchicoside pouvant favoriser la survenue de crises convulsives il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice-risque du thiocolchicoside et de renforcer la surveillance clinique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
Des cas d'atteintes hépatiques (par exemple hépatites cytolytiques ou cholestatiques) ont été rapportés avec le thiocolchicoside depuis sa commercialisation. Des cas graves (des hépatites fulminantes) ont été rapportés chez les patients prenant concomitamment des AINS ou du paracétamol. Les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin si des signes et symptômes d'atteintes hépatiques se développent (cf Effets indésirables).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas associer dans la même seringue le thiocolchicoside avec d'autres produits.
- Des cas de malaise de type vagal ont été observés ; par conséquent, éviter les conditions prédisposantes et surveiller une dizaine de minutes après l'injection (cf Effets indésirables).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Les études précliniques ont montré que l'un des métabolites du thiocolchicoside (SL59.0955) induit de l'aneuploïdie (soit un nombre anormal de chromosomes dans les cellules après division cellulaire) à des concentrations proches de celles observées chez l'homme exposé à des doses de 8 mg deux fois par jour par voie orale (cf Sécurité préclinique). L'aneuploïdie est considérée comme un facteur de risque de tératogenèse, d'embryo/fœtotoxicité, d'avortement spontané, et d'altération de la fertilité chez l'homme ainsi qu'un facteur de risque potentiel de cancer. Par mesure de précaution, l'utilisation du produit à des doses supérieures à la dose recommandée ou l'utilisation à long terme doit être évitée (cf Posologie/Mode d'administration).
Les patients doivent être soigneusement informés du risque potentiel d'une éventuelle grossesse et des mesures de contraception efficaces à suivre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du thiocolchicoside chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, les risques potentiels pour l'embryon et le fœtus ne sont pas connus.
Les études chez l'animal ont montré des effets tératogènes (cf Sécurité préclinique).
Miorel est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Contre-indications).
ALLAITEMENT :
Compte tenu du passage du thiocolchicoside dans le lait maternel, son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).
FERTILITÉ :
Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg, correspondant à des niveaux de dose n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de dose, ce qui est un facteur de risque d'altération de la fertilité chez l'homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence d'altérations psychomotrices liées au thiocolchicoside.
Cependant, fréquemment une somnolence peut survenir, il doit en être tenu compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Réactions d'hypersensibilité :
- Rare : réactions d'hypersensibilité type urticaire.
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité type œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques.

Réactions cutanées :
- Peu fréquent : réactions cutanées allergiques type prurit, érythème, éruptions maculopapuleuses, éruptions vésiculobulleuses.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquent : diarrhées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), gastralgies.
- Peu fréquent : nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : :
- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques (par exemple hépatite cytolytique ou cholestatique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles neuro-psychiques :
- Fréquent : somnolence.
- Rare : excitation ou obnubilation passagère.
- Fréquence indéterminée : convulsions ou récidive de crise chez les patients épileptiques, malaise de type vagal rapporté quasi exclusivement dans les minutes qui suivent une administration IM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : MYORELAXANT, code ATC : M03BX05 (M : Muscle et Squelette).
Analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, le thiocolchicoside se comporte pharmacologiquement comme un myorelaxant, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Il supprime ou atténue considérablement la contracture d'origine centrale : dans l'hypertonie spastique, il diminue la résistance passive du muscle à l'étirement et réduit ou efface la contracture résiduelle. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux : elle a été mise en évidence notamment sur l'utérus.
Par contre, le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant : c'est en effet par l'intermédiaire du système nerveux central et non par une paralysie de la plaque motrice qu'il agit. Des travaux (1980) ont mis en évidence une affinité sélective de type agoniste du thiocolchicoside pour les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ainsi que des propriétés agonistes glycinergiques. Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.
Le thiocolchicoside est sans influence sur le système cardiovasculaire.
Enfin, le thiocolchicoside agit également comme un antagoniste des récepteurs de type $GABA_A$ (principalement situés au niveau du cortex cérébral), cette action pharmacologique étant connue pour avoir des propriétés convulsivantes ou proconvulsivante.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration intramusculaire (IM), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de thiocolchicoside survient en 30 min et atteint des valeurs de 113 ng/mL après une dose de 4 mg, et de 175 ng/mL après une dose de 8 mg. Les valeurs correspondantes de l'AUC (surface sous la courbe) sont respectivement de 283 et 417 ng.h/mL.
Le métabolite pharmacologiquement actif SL18.0740 est également observé à des concentrations plus faibles avec une C_{max} de 11,7 ng/mL survenant 5 h après administration de thiocolchicoside et une AUC de 83 ng.h/mL.
Il n'existe pas de données concernant le métabolite inactif SL59.0955.
Distribution :
Le volume de distribution apparent du thiocolchicoside est estimé à environ 42,7 L après une administration IM de 8 mg. Il n'existe pas de données sur les deux métabolites.
Élimination :
Après administration IM, la demi-vie apparente d'élimination ($t_{1/2}$) du thiocolchicoside est de 1,5 h et sa clairance plasmatique de 19,2 L/h.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique du thiocolchicoside a été évalué *in vitro*, et *in vivo* après administration parentérale et orale.
Le thiocolchicoside est bien toléré après administration orale répétée jusqu'à 6 mois chez le rat et le primate non humain, et ce, à des doses inférieures ou égales à 2 mg/kg/jour chez le rat et 2,5 mg/kg/jour chez le primate non humain, ainsi qu'après administration intramusculaire répétée pendant 4 semaines chez le primate à des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg/jour.
A fortes doses, après administration unique par voie orale, le thiocolchicoside provoque des vomissements chez le chien, des diarrhées chez le rat et des convulsions chez les rongeurs et les non-rongeurs.
Après administration répétée, le thiocolchicoside a provoqué des troubles gastro-intestinaux (entérite, vomissements) par voie orale et des vomissements par voie IM.
Le thiocolchicoside lui-même n'induit pas de mutation génique sur bactéries (test d'Ames), d'aberration chromosomique *in vitro* (test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains) ni d'aberration chromosomique *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris après administration par voie intrapéritonéale).
Le principal métabolite glucuroconjugué SL18.0740 n'induit pas de mutation génique sur bactéries (test d'Ames) ; il provoque cependant des aberrations chromosomiques *in vitro* (test du micronoyau *in vitro* sur lymphocyte humain) et des aberrations chromosomiques *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris après administration orale). Les micronoyaux résultaient principalement d'une perte de chromosome (présence de centromère dans les micronoyaux révélée par une coloration FISH spécifique du centromère), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène de SL18.0740 a été observé à des concentrations (dans le test *in vitro*) et à des expositions plasmatiques (dans le test *in vivo*) plus élevées (plus de

10 fois sur la base de l'AUC) que celles observées dans le plasma humain à doses thérapeutiques.
Le métabolite aglycone (3-déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955), formé principalement après administration orale, induit des aberrations chromosomiques *in vitro* (test du micronoyau *in vitro* sur lymphocyte humain) et des aberrations chromosomiques *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de rat après administration orale). Les micronoyaux résultaient principalement d'une perte de chromosome (présence de centromère dans les micronoyaux révélée par une coloration FISH ou CREST spécifique du centromère), suggérant des propriétés aneugènes. L'effet aneugène de SL59.0955 a été observé à des concentrations (dans le test *in vitro*) et à des expositions (dans le test *in vivo*) proches de celles observées dans le plasma humain à des doses thérapeutiques de 8 mg deux fois par jour par voie orale. L'effet aneugène dans les cellules en division peut aboutir à des cellules aneuploïdes. L'aneuploïdie est une modification du nombre de chromosomes et une perte d'hétérozygotie, qui est reconnue comme un facteur de risque de tératogenèse, d'embryotoxicité/d'avortement spontané et d'altération de la fertilité masculine, en cas d'effet sur les cellules germinales et **comme facteur de risque potentiel de cancer** en cas d'effet sur les cellules somatiques. La présence du métabolite aglycone (3 déméthyl-thiocolchicine ou SL59.0955) après administration intramusculaire n'ayant jamais été évaluée, sa formation en utilisant cette voie d'administration ne peut donc être exclue.
Chez le rat, une dose orale de 12 mg/kg/jour de thiocolchicoside a entraîné des malformations majeures ainsi qu'une fœtotoxicité (retard de croissance, mort embryonnaire, altération du taux de distribution par sexe). La dose sans effet toxique était de 3 mg/kg/jour. Chez le lapin, le thiocolchicoside a montré une toxicité maternelle à partir de 24 mg/kg/jour. En outre, des anomalies mineures ont été observées (côtes surnuméraires, retard d'ossification).
Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour, soit à des doses n'induisant aucun effet clinique. Le thiocolchicoside et ses métabolites exercent une activité aneugène à différents niveaux de dose, ce qui est reconnu comme un facteur de risque d'altération de la fertilité humaine.
Le potentiel cancérogène n'a pas été évalué.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936909564 (1991, RCP rév 12.01.17).
Non remb Séc soc.

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

MIOSTAT ®
carbachol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 100 µg/ml pour voie intra-oculaire (limpide, incolore) *:* Flacons de 1,5 ml, boîte de 12.

COMPOSITION	p 1 ml	p flacon
Carbachol (DCI)	100 µg	150 µg

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de potassium (E508), chlorure de calcium dihydraté (E509), chlorure de magnésium hexahydraté (E511), acétate de sodium trihydraté (E262), citrate de sodium (E311), hydroxyde de sodium (E524) et/ou acide chlorhydrique (E507) (ajustement du pH), eau ppi.
pH : 6,5 à 7,5.

DC INDICATIONS
Miostat est indiqué pour l'obtention rapide et complète d'un myosis en rapport avec une chirurgie intra-oculaire. Un myosis maximal est généralement obtenu dans les quelques minutes suivant l'application.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intra-oculaire seulement.
Sortir de manière aseptique le flacon du blister en enlevant le papier pelable et déposer le flacon sur un plateau stérile. Aspirer le contenu dans une seringue sèche et stérile et remplacer l'aiguille par une canule non traumatisante avant l'administration intra-oculaire. Jeter la solution non utilisée.
POSOLOGIE :
Injecter doucement jusqu'à 0,5 ml de Miostat (50 microgrammes de carbachol) dans la chambre antérieure. L'efficacité de Miostat a été démontrée jusqu'à 24 heures suivant la chirurgie.
Chez certains patients, un myosis efficace a été observé avec seulement 5 microgrammes de carbachol.
Utilisation chez les sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.
Patients pédiatriques :
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant, compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.
Insuffisants rénaux et hépatiques :
Aucune étude évaluant les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'élimination du carbachol n'a été conduite. L'exposition systémique au carbachol à la suite d'une instillation intra-oculaire étant présumée minime chez l'homme, aucun ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique n'est jugé nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Le carbachol intra-oculaire 100 microgrammes/ml doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë, un asthme bronchique, un ulcère de l'estomac, une hyperthyroïdie, un spasme gastro-intestinal, une obstruction des voies urinaires et une maladie de Parkinson.
- Chez les patients ayant des antécédents d'iritis/uvéite.
- L'utilisation de Miostat peut augmenter l'inflammation intra-oculaire induite par la chirurgie (hyperhémie de l'iris).
- En cas d'hypotonie, éviter une diminution supplémentaire de la pression intra-oculaire.
- Le bouchon du flacon contient du caoutchouc naturel (latex) pouvant entraîner des réactions allergiques graves.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Dans les conditions appropriées, les agonistes cholinergiques peuvent prolonger l'efficacité de dépolarisation des myorelaxants, réduire l'efficacité de stabilisation des myorelaxants et prolonger l'effet chronotrope négatif des glucosides cardiotoniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Compte tenu de l'administration unique d'une dose faible administrée dans l'œil, le risque potentiel est jugé faible. Miostat ne devra être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel apporté à la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le carbachol est excrété dans le lait maternel. Le carbachol ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement, à moins que le bénéfice potentiel attendu justifie le risque potentiel encouru.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'administration oculaire du carbachol sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Miostat a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Le myosis peut entraîner une vision floue et une difficulté d'adaptation à l'obscurité. En cas de vision transitoirement floue après une chirurgie au cours de laquelle Miostat a été utilisé, le patient devra attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables ci-dessous sont classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à ⩽ 1/100), rare (> 1/10 000 à ⩽ 1/1000), ou très rare (⩽ 1/10 000) ou indéterminés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été rapportés au cours des essais cliniques et par des notifications spontanées depuis la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Maux de tête
Affections oculaires	
Peu fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire
Rare	Décollement de rétine, dégénération cornéenne (kératopathie bulleuse), uvéite, iritis, opacification cornéenne, œdème de la cornée
Fréquence indéterminée	Déficience visuelle, inflammation de la chambre antérieure, effet prolongé du produit (myosis), douleur oculaire, hyperémie oculaire, inflammation oculaire et vision floue
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Gêne épigastrique, vomissement et nausée

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les effets indésirables suivants ont été observés suite à un traitement myotique topique :

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Affections oculaires	
Fréquent	Spasme du muscle ciliaire, hyperémie ciliaire, hyperémie conjonctivale, photophobie, vision floue
Peu fréquent	Changements vasculaires dans l'iris (vasodilatation)
Rare	Décollement de rétine
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Rougeur
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleur abdominale, gêne épigastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hyperhidrose
Affections des reins et des voies urinaires	
Peu fréquent	Miction impérieuse

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, le carbachol peut provoquer les symptômes systémiques des inhibiteurs de cholinestérase : maux de tête, salivation, syncope, bradycardie, hypotension, défaillance cardiaque, crampes abdominales, vomissements, asthme et diarrhées. En cas d'intoxication grave, du sulfate d'atropine (1 à 2 mg) devra être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, afin de contrôler les actions muscariniques. Le traitement peut être répété toutes les 2 à 4 heures si nécessaire. Les convulsions peuvent être contrôlées avec un barbiturique d'action rapide.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques ; parasympathomimétiques (code ATC : S01EB02).
Le carbachol est un agent parasympathomimétique, qui induit un myosis par une action cholinergique sur les terminaisons du neurone moteur du sphincter irien. Les agents cholinergiques puissants produisent une constriction de l'iris et du corps ciliaire conduisant à une diminution de la pression intra-oculaire. Les études cliniques réalisées dans le cadre de la chirurgie de la cataracte servent de modèle pour démontrer l'efficacité du médicament dans d'autres interventions de chirurgie intra-oculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chez l'homme, les taux plasmatiques de carbachol suite à son administration intra-oculaire n'ont pas été étudiés, mais des données de pharmacocinétique provenant d'études sur l'animal sont disponibles. Ces études ont montré que le carbachol injecté par voie intraveineuse est éliminé rapidement du plasma. Chez l'animal, l'excrétion est principalement urinaire. Après administration intraveineuse, le carbachol est métabolisé en choline dans le plasma.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les effets pharmacologiques attendus d'un myotique ont été notés au cours d'études effectuées chez le lapin où Miostat a été injecté directement dans le corps vitré ou dans la chambre antérieure dans des conditions opératoires simulées. Une fréquence accrue d'iritis a été observée, mais aucune toxicité oculaire ni rétinienne significative n'a été notée. Une vasodilatation transitoire de l'iris, imputable aux propriétés cholinergiques de Miostat, a été notée mais sans augmentation des signes inflammatoires de l'humeur aqueuse.
Aucune étude sur la toxicité reproductive ou sur le potentiel carcinogène ou mutagène n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après la première ouverture du flacon :
La solution doit être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Miostat est destiné à l'usage unique seulement. Miostat ne contient pas de conservateur et toute solution restante doit être jetée. Seules les solutions transparentes exemptes de particules doivent être utilisées. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956681228 (2005 rév 10.02.15).
Collect.

Laboratoires ALCON
4, rue Henri-Sainte-Claire-Deville
92563 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 47 10 47 10. Fax : 01 47 10 47 12
Info médic et matériovigilance : Fax : 01 47 10 27 70

MIRCERA ®
méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 30 µg, à 50 µg, à 75 µg, à 100 µg, à 120 µg, à 150 µg, à 200 µg et à 250 µg (transparente et incolore à jaune pâle) : Seringues préremplies de 0,3 ml de solution, avec aiguilles de 27 G½, boîtes unitaires.
Solution injectable à 360 µg (transparente et incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie de 0,6 ml de solution, avec aiguille de 27 G½, boîte unitaire.

COMPOSITION		p seringue	p ml
Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta * (DCI)		30 µg	100 µg
	ou	50 µg	167 µg
	ou	75 µg	250 µg
	ou	100 µg	333 µg
	ou	120 µg	400 µg
	ou	150 µg	500 µg
	ou	200 µg	667 µg
	ou	250 µg	833 µg
	ou	360 µg	600 µg

Excipients (communs) : phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E 421), méthionine, poloxamère 188, eau ppi.
Le dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta sans prendre en compte la glycosylation.
L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, cf Pharmacodynamie.
* Conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

DC INDICATIONS
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Mircera doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.
POSOLOGIE :
Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte :
Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. Mircera doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.
En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.
Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose efficace la plus faible approuvée de Mircera est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie, tout en maintenant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).
La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de Mircera chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une réponse

faible du taux d'hémoglobine à Mircera, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) :

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25 % par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25 % peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines, dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l), peuvent recevoir Mircera une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE :

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, Mircera peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de Mircera est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbépoétine alfa ou d'époétine précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débuter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbépoétine alfa ou l'époétine.

Tableau 1 : Doses initiales de Mircera

Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbépoétine alfa (µg/semaine)	Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'époétine (UI/semaine)	Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de Mircera (µg/une fois par mois)
< 40	< 8000	120
40-80	8000-16 000	200
> 80	> 16 000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25 %.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose sont recommandées chez ces patients.

Interruption du traitement :

Le traitement par Mircera est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

Omission d'une dose :

Si une dose de Mircera est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par Mircera doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

Patients insuffisants hépatiques :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Population âgée :

Lors des études cliniques, 24 % des patients traités par Mircera étaient âgés de 65 à 74 ans et 20 % de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique :

Mircera n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Mircera doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents. Pour plus d'instructions sur l'administration de ce médicament, se reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique Composition).
- Hypertension artérielle non contrôlée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La tolérance et l'efficacité d'un traitement par Mircera dans d'autres indications, notamment l'anémie des patients atteints de cancer, n'a pas été établie.
- La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de Mircera chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées élevées d'époétines peuvent être associées à un risque accru de mortalité, d'évènements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
- Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 µg/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.
- L'absence de réponse au traitement par Mircera doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B_{12} diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopénie et à des anticorps antiérythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de Mircera doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.
- Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps antiérythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont Mircera. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par Mircera ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (cf Effets indésirables).
- Érythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps antiérythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.
- Surveillance de la pression artérielle : comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par Mircera. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients avant, à l'initiation et durant le traitement par Mircera. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de Mircera doit être réduite ou le traitement suspendu (cf Posologie/Mode d'administration).
- Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine (cf Effets indésirables). Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Mircera doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation de Mircera, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'ASE chez ce patient.
- Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves, dont des thromboses, ou d'événements vasculaires cérébraux graves, dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC), a été observé lorsque l'administration des ASE visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) : cf Effets indésirables.
  Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.
- La tolérance et l'efficacité de Mircera n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à 500 x 10^9/l. Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.
- Effets sur la croissance tumorale : Mircera, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexpliquée de la mortalité a été observée.
- Un usage détourné de Mircera chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.
- Traçabilité de Mircera : afin d'améliorer la traçabilité des ASE, le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par Mircera.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Mircera chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (cf Sécurité préclinique). Mircera ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Mircera est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par Mircera doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de Mircera pour la mère.

FÉCONDITÉ :

Aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mircera n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par Mircera et 1103 par un autre ASE. Environ 6 % des patients traités par Mircera sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 2 sont listés par système organe-classe MedDRA et fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables attribués à Mircera chez des patients atteints d'une IRC, les effets indésirables observés après commercialisation sont marqués (*)

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie*, érythroblastopénie*
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Rare	Bouffée de chaleur
Fréquence indéterminée	Thrombose*, embolie pulmonaire*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruption maculopapuleuse
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire

Description d'effets indésirables particuliers :

Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue. Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à 100 x 10^9/l a été observé chez 7 % des patients traités par Mircera et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétine alfa ou la darbépoétine alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux. Comme avec les autres ASE, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants antiérythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par Mircera doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La marge thérapeutique de Mircera est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par Mircera doit être interrompu temporairement (cf Posologie/Mode d'administration). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques (code ATC : B03XA03).

Mécanisme d'action :

Mircera stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Le méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta, substance active de Mircera, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

Effets pharmacodynamiques :

Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Efficacité et tolérance cliniques :

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe Mircera à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe Mircera et de 29 jours dans le groupe comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbépoétine alfa ou l'époétine à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de

l'inclusion ou substitution par Mircera afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe Mircera étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.
Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine ⩽ 11 g/dl, les patients recevaient soit un traitement par darbépoétine alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dl, soit un placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).
Des analyses *post-hoc* poolées d'études cliniques réalisées avec les ASE ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, chez des patients diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation des risques estimés de mortalité toutes causes, d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été observée en association à des doses cumulées d'ASE plus importantes, indépendamment du statut diabétique ou dialysé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.
La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études, quatre étaient en double aveugle contrôlées *versus* placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées *versus* placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.
Une analyse des données-patients a également été menée sur plus de 13 900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC 95 % : 1,00-1,12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC 95 % : 0,97-1,11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.
Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (cf Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.
Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta ont été observées 95 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta après administration sous-cutanée a été de 54 %. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.
Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta après administration sous-cutanée a été de 62 % et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.
Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta est de 134 heures.
Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.
Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.
Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans les tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires). Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration de Mircera par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas + 30 °C durant une période unique de 1 mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.
Ne pas agiter.
Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne et aux médecins exerçant dans des services de dialyse à domicile.
AMM EU /1/07/400/017 ; CIP 3400939037257 (2008) 30 µg.
EU /1/07/400/008 ; CIP 3400938151459 (50 µg).
EU /1/07/400/009 ; CIP 3400938151510 (75 µg).
EU /1/07/400/010 ; CIP 3400938151749 (100 µg).
EU /1/07/400/020 ; CIP 3400939038087 (2008) 120 µg.
EU /1/07/400/011 ; CIP 3400938151800 (150 µg).
EU /1/07/400/012 ; CIP 3400938152050 (200 µg).
EU /1/07/400/013 ; CIP 3400938152111 (250 µg).
EU /1/07/400/021 ; CIP 3400939038148 (2008) 360 µg.
RCP révisés le 22.09.17.
Prix : 55,29 € (1 seringue préremplie à 30 µg).
89,85 € (1 seringue préremplie à 50 µg).
133,05 € (1 seringue préremplie à 75 µg).
176,23 € (1 seringue préremplie à 100 µg).
210,10 € (1 seringue préremplie à 120 µg).
260,80 € (1 seringue préremplie à 150 µg).
345,30 € (1 seringue préremplie à 200 µg).
429,80 € (1 seringue préremplie à 250 µg).
610,31 € (1 seringue préremplie à 360 µg).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9324649 (seringue à 30 µg) : 51,75 €.
UCD 9313918 (seringue à 50 µg) : 86,253 €.
UCD 9313924 (seringue à 75 µg) : 129,383 €.
UCD 9313870 (seringue à 100 µg) : 172,506 €.
UCD 9324632 (seringue à 120 µg) : 207,007 €.
UCD 9313887 (seringue à 150 µg) : 258,759 €.
UCD 9313893 (seringue à 200 µg) : 345,011 €.
UCD 9313901 (seringue à 250 µg) : 431,265 €.
UCD 9324655 (seringue à 360 µg) : 621,021 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

MIRENA ®

lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif intra-utérin à 52 mg (20 µg/24 h) : Blister (PET/PE).

COMPOSITION *p dispositif*

Lévonorgestrel (DCI) .... 52 mg
Composition : manchon : polydiméthylsiloxane (Élastomère), silice colloïdale anhydre ; *corps en T :* polyéthylène, sulfate de baryum ; *fil de retrait :* polyéthylène, oxyde de fer.

DC INDICATIONS

- Contraception intra-utérine.
- Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Mirena doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans.
Population pédiatrique :
Mirena n'a pas d'indication avant l'apparition des premières règles (ménarche).
Sujets âgés :
Mirena n'a pas d'indication chez la femme de plus de 65 ans.
Insuffisance hépatique :
Mirena est contre-indiqué chez la femme atteinte d'affection hépatique aiguë ou de tumeur hépatique (cf Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Mirena n'a pas été étudié chez la femme atteinte d'insuffisance rénale.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé que l'insertion de Mirena soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de Mirena et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion de Mirena.
- L'insertion du DIU est plus facile pendant les règles. Mirena doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle.
- La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après un avortement du premier trimestre.
- Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.
- L'étui de Mirena contient une carte destinée à la patiente. Le professionnel de santé qui a inséré Mirena pourra y inscrire le numéro de lot de Mirena, la date d'insertion, le nom du professionnel de santé qui a effectué l'insertion, la date de changement/retrait prévisible, ainsi que la date de la prochaine visite de suivi.
- Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais que la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince spécifique ; une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut alors parfois être nécessaire.
- Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau DIU peut être inséré lors de la même consultation.
- Le DIU doit être retiré pendant les 7 premiers jours des règles, s'il persiste un cycle menstruel. Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel dans la semaine qui précède, la sécurité contraceptive n'est assurée que si un nouveau DIU est inséré immédiatement après le retrait. Si la femme souhaite changer de méthode contraceptive, il faudra utiliser une contraception mécanique pendant au moins 7 jours avant la date prévue du retrait et la poursuivre jusqu'à ce que la nouvelle contraception soit efficace.
- Après le retrait de Mirena, il convient de s'assurer que le DIU est intact. Lors de retraits difficiles, des cas isolés ont été rapportés où le cylindre contenant l'hormone avait glissé sur les bras latéraux, les cachant ainsi à la vue du professionnel de santé. Cette situation ne nécessite pas d'autre intervention dès que l'intégrité du DIU retiré a été vérifiée. Les extrémités arrondies des bras latéraux empêchent généralement le cylindre de se détacher complètement des bras.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Grossesse suspectée ou avérée.
- Maladie inflammatoire pelvienne, en cours ou récurrente.
- Infection génitale basse (cervicite, vaginite...).
- Endométrite du post-partum.
- Dysplasie cervicale.
- Antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois.
- État médical associé à une sensibilité accrue aux infections.
- Hémorragie génitale anormale sans diagnostic.
- Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine.
- Affection maligne du col ou du corps utérin.
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple cancer du sein.
- Affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Mirena est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant l'insertion. Il est recommandé que l'insertion de Mirena soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de Mirena et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion de Mirena. L'insertion doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Se reporter à la notice de pose présente dans l'emballage et respecter strictement les recommandations d'insertion.
L'indication de Mirena devra être discutée, éventuellement après consultation spécialisée, dans les circonstances suivantes : migraine, hypertension artérielle, antécédent de pathologie artérielle sévère (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde).
Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé :
- en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire ;
- en cas de survenue ou de récidive :
  - de céphalée exceptionnellement sévère,
  - d'ictère,
  - d'augmentation importante de la pression artérielle,
  - de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur sensible aux progestatifs, y compris cancer du sein,
  - de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde,
  - d'une infection génitale haute,
  - d'événement thromboembolique veineux aigu.

Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de Mirena par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.
Mirena n'est pas recommandé chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et, de ce fait, exposées à une endocardite infectieuse.
Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial ; se reporter à la section Examen médical/consultation ci-dessous.
Le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et la glycémie doit être surveillée chez les utilisatrices de Mirena atteintes de diabète.
Mirena n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares.
Dans l'indication ménorragies :
- Un bilan initial sera pratiqué afin de diagnostiquer une éventuelle anémie ferriprive associée. Un apport en fer peut s'avérer nécessaire afin de compenser cette anémie.
- Avant la mise en place de Mirena, un examen gynécologique et une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois.
- La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : autres traitements médicaux, résection endométriale ou hystérectomie.

Examen médical/consultation :
Avant l'insertion, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques (y compris les signes et symptômes de ces risques tels que décrits dans la notice) et des effets indésirables de Mirena. Un examen gynécologique complet comportant au minimum un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse doit être

éliminée (notamment par un test de grossesse), ainsi que toute éventualité d'IST (infection sexuellement transmissible). Les infections génitales devront être correctement traitées.
La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine devront être déterminées. Le positionnement fundique de Mirena est particulièrement important afin d'assurer une exposition uniforme de l'endomètre au progestatif, d'éviter l'expulsion du DIU et d'assurer son efficacité maximale. De ce fait, les instructions d'insertion devront être suivies soigneusement.
L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; l'insertion peut également entraîner une syncope (réaction vasovagale) ou une crise convulsive chez les patientes épileptiques.
Un suivi régulier de la patiente sera instauré : examen clinique pour inspection des fils et, si nécessaire, échographie pelvienne 4 à 6 semaines après l'insertion, puis une fois par an, voire plus souvent si nécessaire.
Mirena ne doit pas être utilisé en tant que contraception postcoïtale.
Si des saignements irréguliers surviennent lors d'un traitement prolongé, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises.
Mirena ayant un effet sur le volume des règles, une augmentation du flux menstruel peut être le signe d'une expulsion.

Oligo/aménorrhée :
Une oligoménorrhée ou une aménorrhée ont été rapportées chez respectivement 57 % et 16 % des utilisatrices après un an d'utilisation. Si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant les règles précédentes, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée et écartée. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.

Infections pelviennes :
Le tube inserteur permet d'éviter la contamination bactérienne de Mirena lors de l'insertion et l'inserteur a été conçu afin de minimiser le risque d'infections. Chez les utilisatrices de DIU au cuivre, la fréquence des infections pelviennes est maximale le premier mois suivant l'insertion et diminue ensuite.
L'un des facteurs de risques connu d'infection pelvienne est la multiplicité des partenaires sexuels. L'infection pelvienne peut avoir des conséquences graves qui peuvent retentir sur la fertilité et augmenter le risque de grossesses ectopiques.
Une infection sévère ou une septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion du DIU, comme cela peut également être le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales. Ce type d'événement est extrêmement rare.
Mirena doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une maladie inflammatoire pelvienne évolutive ou récidivante, ou en cas d'infection aiguë sévère ne répondant pas au traitement en quelques jours.
Des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes mineurs évocateurs d'une infection.

Expulsions :
L'expulsion partielle ou complète du dispositif intra-utérin peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut aussi toutefois passer totalement inaperçue et conduire à une perte de l'effet contraceptif.
En cas d'expulsion partielle, l'efficacité du dispositif peut être diminuée.
Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé lors de la même consultation.
Il convient d'expliquer à la patiente comment contrôler la présence des fils de Mirena.

Perforations :
Dans certains cas, le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre ; l'efficacité de Mirena peut alors être diminuée. Cet incident survient le plus souvent lors de l'insertion, mais il se peut qu'il ne soit décelé que plus tard.
Si l'insertion a été difficile ou particulièrement douloureuse, ou que des douleurs persistent après 30 minutes de repos ou apparaissent à distance de l'insertion, il faudra s'assurer du bon positionnement de Mirena dans la cavité utérine, notamment par échographie, un examen clinique seul (avec vérification des fils de retrait) pouvant ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle.
En cas de perforation, le DIU doit être retiré. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.
Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1-1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1-1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte Mirena et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7-1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte DIU au cuivre.
L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.
Tableau 1 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pares)

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion
Insertion ⩽ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions)	1,7 (IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insertions)	0,7 (IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41 910 insertions)

Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé.
L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Examen médical/consultation » et elles peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.
Une perforation utérine peut être diagnostiquée lors de la mise en évidence d'une grossesse ou lors d'un accouchement.

Grossesses extra-utérines :
Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de GEU (grossesse extra-utérine).
Il faut envisager l'éventualité d'une GEU en présence d'une douleur abdominale basse, et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'absence de règles, ou en cas de métrorragie chez une patiente aménorrhéique.
Le risque absolu de grossesse extra-utérine chez les utilisatrices de Mirena est faible car la probabilité d'une grossesse est réduite par rapport aux femmes n'utilisant aucune contraception.
Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative, avec une période d'observation d'un an, le taux de grossesse extra-utérine observé avec Mirena a été de 0,02 %. Lors des essais cliniques, la fréquence absolue de grossesses extra-utérines chez les utilisatrices de Mirena a été d'environ 0,1 % par an, comparé à 0,3-0,5 % par an chez les femmes n'utilisant pas de contraception.
Cependant, si une femme développe une grossesse avec Mirena *in situ*, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté.

Absence de fils :
Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être exclue. Cependant, les fils peuvent être remontés dans l'utérus ou le canal cervical et réapparaître lors des règles suivantes. Une fois la présence d'une grossesse exclue, les fils peuvent généralement être localisés en explorant délicatement à l'aide d'un instrument approprié. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif. En cas d'échec de l'échographie ou en cas d'impossibilité d'y recourir, Mirena peut être localisé grâce aux rayons X. Dans le cas où Mirena devrait être retiré, il peut être ôté à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut alors parfois être nécessaire.

Follicules de grande taille :
L'effet contraceptif du dispositif étant principalement dû à son effet local, des cycles ovulatoires avec rupture des follicules sont généralement observés chez les femmes en âge de procréer. L'atrésie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogenèse peut se poursuivre.
Les follicules de grande taille ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. Des cas de kystes ovariens ont été rapportés comme effet indésirable chez environ 7 % des utilisatrices. La plupart des follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, les kystes ovariens disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

Cancer du sein :
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré une légère augmentation du risque (risque relatif = 1,24) de diagnostic d'un cancer du sein chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné (COC).
L'augmentation de ce risque disparaît dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de cas diagnostiqués de cancer du sein chez les femmes utilisant actuellement un COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein.
Le risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes utilisant un contraceptif uniquement progestatif est potentiellement similaire à celui associé aux COCs.
Cependant, pour les contraceptifs uniquement progestatifs, les preuves sont basées sur des populations plus petites et sont donc moins concluantes qu'avec les COCs.

DC INTERACTIONS

Le métabolisme des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs d'enzymes métaboliques, comme les enzymes du cytochrome P450. Il s'agit notamment des anticonvulsivants (par exemple le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine), et des anti-infectieux (par exemple la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz).
L'influence de ces médicaments sur l'efficacité contraceptive de Mirena n'est pas connue, mais on ne peut penser qu'elle n'a pas d'impact majeur étant donné le mécanisme d'action local du système.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de Mirena est contre-indiquée lorsqu'une grossesse est suspectée ou avérée.

Risque lié au DIU :
En cas de grossesse sous Mirena et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue.
En cas de grossesse intra-utérine débutant sous Mirena, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. Le retrait de Mirena ou l'exploration de l'utérus peuvent provoquer un avortement. Si le dispositif ne peut pas être retiré délicatement, une interruption de grossesse peut être envisagée. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée du risque de naissance prématurée du bébé et de ses conséquences pour l'enfant. Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. La patiente doit recevoir pour instruction de signaler tous les symptômes évocateurs de complications gestationnelles, tels que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

Risque lié au lévonorgestrel :
Des risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin) ont été décrits avec des progestatifs.
En raison de l'administration intra-utérine et de l'exposition locale au lévonorgestrel, le risque possible d'un effet virilisant du fœtus féminin doit être pris en considération. Deux cas de fusion des grandes lèvres ont été observés chez des enfants pour lesquels Mirena a été posé après le début de la grossesse, sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi.
Étant donnée la forte efficacité contraceptive du système, l'expérience clinique concernant l'issue de grossesses sous traitement par Mirena est limitée. Les femmes doivent être informées qu'à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre des anomalies congénitales et l'utilisation de Mirena lorsqu'une grossesse a été menée à terme avec le maintien en place de Mirena.

ALLAITEMENT :
La dose et les concentrations sanguines quotidiennes de lévonorgestrel sont plus faibles avec Mirena qu'avec n'importe quel autre contraceptif hormonal, bien que la présence de lévonorgestrel ait été mise en évidence dans le lait maternel.
Une dose de lévonorgestrel d'environ 0,1 % passe dans le lait maternel.
Aucun effet délétère sur la croissance et le développement du nourrisson n'a été rapporté après l'insertion de Mirena 6 semaines après l'accouchement.
Les méthodes uniquement progestatives ne semblent pas avoir d'impact sur la quantité ni sur la qualité du lait maternel. Par conséquent, Mirena peut être utilisé en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :
L'utilisation de Mirena n'altère pas le retour à la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mirena n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des femmes connaissent des changements de leur cycle menstruel après l'insertion de Mirena. Pendant les 90 premiers jours après l'insertion de Mirena, des saignements prolongés et des saignements irréguliers apparaissent respectivement chez 22 % et 67 % des utilisatrices ; ces taux diminuent pour atteindre 3 % et 19 %, respectivement, à la fin de la première année. En parallèle, une aménorrhée et une oligoménorrhée apparaissent respectivement dans 0 % et 11 % des cas au cours des 90 premiers jours, augmentant respectivement à 16 % et 57 % à la fin de la première année d'utilisation.
Les fréquences des effets indésirables rapportés pour Mirena sont reprises dans le tableau ci-dessous. Les fréquences y sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et fréquence non déterminée.
Ce tableau décrit les effets indésirables par classe de système-organe selon la classification MedDRA. Les fréquences correspondent aux incidences brutes observées au cours des essais cliniques incluant 5091 femmes et 12 101 années-femmes.
Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction, ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Classification système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquence non déterminée	Cancer du sein ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Infections et infestations	
Fréquence non déterminée	Septicémie (y compris septicémie à streptocoques du groupe A) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Affections du système immunitaire	
Fréquence non déterminée	Hypersensibilité, y compris rash, urticaire et œdème de Quincke
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive/dépression, nervosité, baisse de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales/pelviennes, distension abdominale
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, hirsutisme
Peu fréquent	Alopécie, chloasma, hyperpigmentation de la peau, prurit, eczéma
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Modification des saignements, y compris augmentation ou diminution des règles, spotting, oligoménorrhée et aménorrhée, vulvovaginite, leucorrhée
Fréquent	Kystes ovariens, dysménorrhée, douleur mammaire, expulsion du DIU (complète ou partielle)
Peu fréquent	Infection pelvienne, endométrite, cervicite, modification bénigne du frottis
Rare	Perforation utérine *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Fréquence non déterminée	Augmentation de la pression artérielle

* Cette fréquence est basée sur des essais cliniques qui n'ont pas inclus de femmes qui allaitaient. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU, la fréquence de perforation était « peu fréquente » chez les femmes qui allaitaient ou qui ont bénéficié d'une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Si une femme développe une grossesse avec Mirena *in situ*, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté.
- Les fils de retrait peuvent être ressentis par le partenaire lors des rapports sexuels.
- Les effets indésirables suivants ont été rapportés en lien avec l'insertion ou le retrait de Mirena : douleurs, saignements, réaction vasovagale avec vertiges ou syncope. La pose ou le retrait de Mirena peut provoquer également une crise convulsive chez les patientes épileptiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif, code ATC : G02BA03.

Mécanisme d'action :
Le lévonorgestrel est un progestatif utilisé sous diverses formes : en association dans les contraceptifs oraux combinés, seul dans les contraceptifs minidosés ainsi que dans les thérapies substitutives hormonales ou les implants. Le lévonorgestrel peut également être administré directement dans la cavité utérine, à partir d'un DIU. Ceci entraîne la libération d'une faible quantité journalière de lévonorgestrel directement au niveau de l'endomètre.
Le mécanisme d'action de Mirena est différent de celui des DIU classiques au cuivre. Il repose principalement sur les modifications suivantes :
- épaississement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes ;

– effet local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.
L'ovulation peut être inhibée chez certaines femmes.
Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité contraceptive de Mirena a été étudiée dans des études cliniques majeures réalisées chez 3330 femmes. Le taux d'échec (indice de Pearl) à 1 an était de 0,2 pour 100 années-femmes et le taux d'échec cumulatif était d'environ 0,7 % à 5 ans. Le taux d'échec prend aussi en compte les grossesses par expulsions ou perforations non décelées. Une efficacité contraceptive similaire a été observée lors d'une étude post-marketing incluant plus de 17000 femmes sous Mirena (âge moyen : 40 ans). Mirena ne nécessitant pas une prise journalière, les taux de grossesse en « utilisation habituelle » sont semblables à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés (« utilisation parfaite »).
L'utilisation de Mirena n'altère pas le retour à la fertilité. Environ 80 % des femmes qui désirent une grossesse sont enceintes dans les 12 mois qui suivent le retrait du DIU.
Mirena peut entraîner une diminution du volume des règles.
Chez les femmes souffrant de ménorragies, les saignements menstruels diminuent de 62-94 % au bout de 3 mois d'utilisation et de 71-95 % au bout de 6 mois d'utilisation. Chez ces patientes, suite à la réduction des saignements, on note une augmentation du taux d'hémoglobine sanguine.
La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Mirena libère le lévonorgestrel localement au niveau de la cavité utérine. Le taux de libération *in vivo* a été estimé en moyenne à 20 µg/24 h pendant la première année suivant l'insertion du dispositif. Ce taux de libération diminue graduellement au cours du temps. Il est en moyenne de 10 µg/24 h à la cinquième année.
Absorption :
Le lévonorgestrel est détectable dans le plasma une heure après l'insertion du dispositif Mirena. Toutefois, le passage systémique est faible. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ deux semaines suivant l'insertion. En raison de la baisse progressive du taux de libération du lévonorgestrel, la concentration plasmatique moyenne diminue de 206 pg/ml (25^e au 75^e percentiles : 151 à 264 pg/ml) à 6 mois, à 194 pg/ml (146 à 266 pg/ml) à 12 mois, et à 131 pg/ml (113 à 161 pg/ml) à 5 ans chez les femmes en âge de procréer et de poids supérieur à 55 kg.
Distribution :
Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel est fortement lié aux protéines circulantes, principalement la SHBG, mais aussi à l'albumine. La fraction libre circulante est d'environ 1 à 2 %. Le volume de distribution est d'environ 106 l.
Élimination :
La clairance plasmatique totale du lévonorgestrel est d'environ 1,0 ml/min/kg. Le lévonorgestrel est excrété principalement sous forme de métabolites à part égale par voie rénale et fécale. Seules des traces de lévonorgestrel sont excrétées sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est estimée par voie orale à environ 43 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques de pharmacologie, toxicité par administration unique ou répétée, génotoxicité, cancérogénicité et de toxicité sur les fonctions de reproduction conduites avec le lévonorgestrel n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé chez le lapin suite à l'administration intra-utérine de lévonorgestrel. L'évaluation de la sécurité des composants élastomères du réservoir d'hormones, du matériel en polyéthylène, et de la combinaison de substances élastomères et de lévonorgestrel n'a pas mis en évidence de bio-incompatibilités ou de potentiel génotoxique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour avec Mirena.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.
Pour les instructions particulières relatives à sa mise en place, se reporter à la notice à l'intérieur du conditionnement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933929282 (1995, RCP rév 27.09.17).
Prix : 110,85 € (1 dispositif).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

MIRVASO ®
brimonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 3 mg/g (aqueux, opaque, de couleur blanche à jaune clair) : Tube de 30 g muni d'une fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p g*

Brimonidine .... 3,3 mg
(sous forme de tartrate de brimonidine : 5 mg/g)
Excipients : carbomère, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), phénoxyéthanol, glycérol, dioxyde de titane, propylèneglycol, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle E218 (1 mg/g), propylèneglycol (55 mg/g).

DC INDICATIONS

Mirvaso est indiqué dans le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Une application par 24 heures, au moment qui convient le mieux pour le patient. La durée d'utilisation est fonction de la persistance de l'érythème facial.
La dose quotidienne maximale recommandée est de 1 g de gel au total, divisé en 5 petits pois.
Populations particulières :
- Personnes âgées :
  Les données d'utilisation de Mirvaso sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir aussi Effets indésirables).
- Population pédiatrique :
  La sécurité et l'efficacité de Mirvaso chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
  Mirvaso est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'un important risque d'effet systémique (cf Contre-indications). Des risques liés à l'absorption systémique de la brimonidine ont aussi été identifiés chez les enfants âgés de 2 à 12 ans (cf Surdosage). Mirvaso ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de 2 à 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
Uniquement voie cutanée.
Application cutanée d'une quantité de gel équivalente à un pois à répartir sur chacune des cinq zones du visage : front, menton, nez et joues.
Mirvaso doit être appliqué délicatement et uniformément en fine couche sur l'ensemble du visage en évitant les yeux, les paupières, la bouche et la muqueuse nasale. Mirvaso ne doit être appliqué que sur le visage.
Se laver les mains immédiatement après l'application du médicament.
Mirvaso peut être utilisé avec d'autres médicaments pour application locale destinés au traitement des lésions inflammatoires associées à la rosacée et avec des produits cosmétiques. Ces produits ne doivent pas être appliqués immédiatement avant l'application quotidienne de Mirvaso ; ils doivent être appliqués seulement après absorption de Mirvaso par la peau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants âgés de moins de 2 ans.
- Patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (par exemple la sélégiline ou la moclobémide) ou par un antidépresseur tricyclique (comme l'imipramine) ou tétracyclique (comme la maprotiline, la miansérine ou la mirtazapine) affectant la transmission noradrénergique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mirvaso ne doit pas être appliqué sur une peau irritée ou sur des plaies ouvertes. En cas d'irritation sévère ou d'allergie de contact, le patient devra interrompre le traitement par le médicament.
Érythème et flush (bouffée congestive) :
- L'effet du gel topique Mirvaso commence à se dissiper quelques heures après l'application. Chez certains patients, l'érythème et les flushs (bouffées congestives) peuvent réapparaître de façon plus sévère qu'au départ. La plupart des cas ont été observés pendant les 2 premières semaines de traitement (cf Effets indésirables).
- Les flushs (bouffées congestives) apparaissent entre 30 minutes et plusieurs heures après l'application du gel topique Mirvaso (cf Effets indésirables).
- Dans la plupart de ces cas, l'érythème et les flushs (bouffées congestives) disparaissent après l'arrêt du gel topique Mirvaso.
- En cas d'aggravation de l'érythème, le gel topique Mirvaso doit être arrêté. Des mesures symptomatiques, telles que l'application de froid, des AINS et des antihistaminiques, peuvent contribuer à soulager les symptômes.
- Les réapparitions d'érythème aggravés et de flush (bouffée congestive) ont été rapportées après une réadministration de gel topique Mirvaso. Dans ce cas, avant de reprendre le traitement, il convient de tester l'application sur une petite zone du visage pendant au moins un jour avant de reprendre l'application sur tout le visage.
- Il est important d'informer le patient de ne pas dépasser la dose et la fréquence d'application recommandées : une fois par jour en fine couche.

Mirvaso ne doit pas être appliqué près des yeux.
Mirvaso n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal ou hépatique.
La tolérance de dose quotidienne élevée ou d'application quotidienne répétée n'ayant pas été évaluée, toute augmentation de la quantité et/ou de la fréquence d'application quotidienne doit être évitée.
L'utilisation concomitante avec d'autres agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques systémiques peut potentialiser les effets indésirables de cette classe de médicament chez les patients atteints des pathologies suivantes :
- maladie cardiovasculaire sévère, instable ou non contrôlée ;
- dépression, insuffisance circulatoire cérébrale ou coronarienne, phénomène de Raynaud, hypotension orthostatique, thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger), sclérodermie, syndrome de Sjögren.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) pouvant provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et du propylèneglycol pouvant induire une irritation cutanée.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Mirvaso est contre-indiqué chez les patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou par un antidépresseur tricyclique ou tétracyclique affectant la transmission noradrénergique (cf Contre-indications).
La possibilité d'un effet additif ou une potentialisation doit être envisagée avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques).
Aucune donnée n'est disponible sur les taux de catécholamines circulantes après administration de Mirvaso. Toutefois, la prudence est recommandée chez les patients prenant des substances susceptibles d'affecter le métabolisme et la recapture des amines circulantes, comme la chlorpromazine, le méthylphénidate et la réserpine.
La prudence est conseillée à l'instauration (ou à la modification de la posologie) d'une substance systémique concomitante (quelle que soit sa forme pharmaceutique) susceptible d'interagir avec les agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques ou d'interférer avec leur activité, soit les agonistes ou les antagonistes des récepteurs adrénergiques (par exemple isoprénaline, prazosine).
Chez certains patients, la brimonidine peut provoquer une baisse de la pression artérielle sans retentissement clinique. L'utilisation concomitante de la brimonidine avec des médicaments comme les antihypertenseurs et/ou les glucosides cardiotoniques doit être faite avec précaution.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la brimonidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Mirvaso pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la brimonidine et ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu. Mirvaso ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les études animales menées avec la brimonidine n'ont mis en évidence aucun risque particulier sur la reproduction ou le développement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mirvaso n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques sont érythème, prurit, rougissement et sensations de brûlure cutanée, qui ont affecté de 1,2 à 3,3 % des patients. Ces réactions sont généralement d'intensité légère à modérée, et ne nécessitent habituellement pas l'interruption du traitement.
Aucune différence significative des profils de sécurité n'a été observée entre les sujets de 18 à 65 ans et les sujets de 65 ans et plus. Des cas d'érythème aggravé, de flush (bouffée congestive) et de sensations de brûlure cutanée ont été signalés depuis la commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données de tolérance ci-dessous sont issues des études cliniques (voir Tableau 1).

Tableau 1 - Effets indésirables

Fréquence	Effets indésirables
Classe de systèmes d'organes	
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalée, paresthésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Œdème palpébral
Affections vasculaires	
Fréquent	Flush (bouffée congestive), pâleur au site d'application *
Rare	Hypotension *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Érythème, prurit, sensation de brûlure de la peau
Peu fréquent	Acné, dermite allergique de contact, dermite de contact, dermatite, sécheresse cutanée, douleur de la peau, gêne cutanée, éruption papuleuse, rosacée, irritation cutanée, chaleur au niveau de la peau, gonflement du visage *, urticaire *
Rare	Angiœdème *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Sensation de chaleur, sensation de froid au niveau des mains et des jambes

* Effets indésirables signalés depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas rapportés de surdosage par voie orale avec d'autres agonistes des récepteurs alpha-2 ont été associés aux signes cliniques suivants : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions.
La prise en charge d'un surdosage par voie orale repose sur des mesures symptomatiques et d'accompagnement. La perméabilité des voies aériennes supérieures doit être maintenue.
Aucun cas de surdosage après application cutanée n'a été signalé au cours du développement clinique de Mirvaso.
Population pédiatrique :
Des effets indésirables graves ont été rapportés après ingestion accidentelle de Mirvaso par deux jeunes enfants d'un patient inclus dans une étude clinique. Les enfants ont présenté des signes cliniques compatibles avec des cas de surdosage par voie orale avec des agonistes des récepteurs alpha-2 précédemment signalés chez des jeunes enfants. Un rétablissement complet en 24 heures a été rapporté chez ces 2 enfants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, autres dermatologiques (code ATC : D11AX21).
Mécanisme d'action :
La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques hautement sélectif. La brimonidine est 1000 fois plus sélective pour les récepteurs alpha-2-adrénergiques que pour les récepteurs alpha-1-adrénergiques.
Effets pharmacodynamiques :
L'application cutanée sur le visage d'un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques hautement sélectif réduit l'érythème par une vasoconstriction cutanée directe.
Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité de Mirvaso dans le traitement de l'érythème facial modéré à sévère associé à la rosacée a été démontrée dans deux essais cliniques de même méthodologie randomisés, en aveugle, *versus* le véhicule de Mirvaso. L'érythème modéré à sévère a été défini par le grade 3 ou plus selon les 2 échelles suivantes : évaluation de l'érythème par le clinicien (EEC) et auto-évaluation par le patient (AEP). Ces essais ont été menés chez 553 sujets randomisés, âgés d'au moins 18 ans traités une fois par jour pendant 4 semaines par Mirvaso ou par son véhicule. Parmi ces sujets, 539 ont complété les 29 jours de traitement. Leurs données disponibles ont été incluses dans l'analyse de l'efficacité au jour 29. La majorité de ces sujets était de phototype clair, et âgée de 18 à 65 ans.
Le critère principal d'évaluation était un score composite de succès thérapeutique : le nombre de sujets présentant au jour 29 une réduction de 2 points des 2 scores EEC et AEP.

Les résultats de ces deux études cliniques ont démontré que l'application de Mirvaso une fois par jour pendant 29 jours était significativement plus efficace (p < 0,001) que le véhicule en termes de réduction de l'érythème facial associé à la rosacée (critère d'évaluation principal, voir tableau 2). Dans le sous-groupe de patients présentant un érythème sévère au jour 1 (grade 4 d'EEC ou d'AEP) et représentant 26 % des sujets randomisés, ces résultats étaient similaires et statistiquement significatifs pour les deux études poolées (p = 0,003) (voir tableau 3). De plus, une supériorité statistique a été démontrée pour Mirvaso par rapport au véhicule (p < 0,001) chez l'ensemble des sujets en termes de rapidité d'apparition d'un effet cliniquement significatif (score composite de 1 point pour le succès thérapeutique pour l'EEC et l'AEP) 30 minutes après la première application au jour 1 (critère d'évaluation secondaire 27,9 % vs 6,9 % dans l'étude 1 ; 28,4 % vs 4,8 % dans l'étude 2), et en termes d'obtention d'un effet cliniquement significatif (score composite de 1 point pour l'EEC et l'AEP) au jour 29 (critère d'évaluation tertiaire, voir tableau 4).

EEC et AEP étaient définis comme suivants :

EEC, évaluation de l'érythème par le clinicien : 0 = peau blanchie sans signes d'érythème ; 1 = peau quasiment blanchie, rougeur minime ; 2 = érythème léger, présence d'une rougeur ; 3 = érythème modéré + rougeur marquée et 4 = érythème sévère + rougeur très prononcée.

AEP, auto-évaluation par le patient : 0 = absence de rougeur ; 1 = rougeur très légère ; 2 = rougeur légère ; 3 = rougeur modérée et 4 = rougeur sévère.

Tableau 2 : Pourcentage de sujets présentant une réduction de 2 points des 2 scores EEC et AEP

Succès thérapeutique au jour 29	Étude 1		Étude 2	
	Mirvaso gel (n = 127)	Véhicule gel (n = 128)	Mirvaso gel (n = 142)	Véhicule gel (n = 142)
3 heures après l'application	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 heures après l'application	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 heures après l'application	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 heures après l'application	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
Valeur de p au jour 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Tableau 3 : Pourcentage de sujets avec un érythème sévère au jour 1 (EEC ou AEP grade 4) présentant une réduction de 2 points des 2 scores EEC et AEP

Succès thérapeutique au jour 29	Étude 1 + Étude 2	
	Mirvaso gel (n = 79)	Véhicule gel (n = 63)
3 heures après application	22,8 %	9,5 %
6 heures après application	26,6 %	7,9 %
9 heures après application	20,3 %	11,1 %
12 heures après application	21,5 %	4,8 %
Valeur de p au jour 29	0,003	-

Tableau 4 : Pourcentage de sujets présentant une réduction de 1 point des 2 scores EEC et AEP

Succès thérapeutique au jour 29	Étude 1		Étude 2	
	Mirvaso gel (n = 127)	Véhicule gel (n = 128)	Mirvaso gel (n = 142)	Véhicule gel (n = 142)
3 heures après l'application	70,9 %	32,8 %	71,1 %	40,1 %
6 heures après l'application	69,3 %	32,0 %	64,8 %	43,0 %
9 heures après l'application	63,8 %	29,7 %	66,9 %	39,4 %
12 heures après l'application	56,7 %	30,5 %	53,5 %	40,1 %
Valeur de p au jour 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Aucune tendance significative sur le plan clinique n'a été observée en termes de tachyphylaxie et d'effet rebond (aggravation de l'érythème initial à l'arrêt du traitement) lors de l'utilisation de Mirvaso pendant 29 jours.

Les résultats d'une étude à long terme en ouvert chez 449 patients, traitement en continu jusqu'à un an, ont confirmé que l'utilisation chronique de Mirvaso présente un intérêt en termes d'efficacité et de sécurité. Les diminutions quotidiennes de l'érythème durant le premier mois d'utilisation (mesurées avec les échelles EEC et AEP) ont été similaires à celles observées dans les essais cliniques contrôlés. Ces diminutions ont été atteintes jusqu'à 12 mois sans perte apparente d'effet dans le temps. Toutes les fréquences des effets indésirables de cette étude sont présentées dans le tableau 1 ci-dessus (cf Effets indésirables), les fréquences les plus élevées apparaissaient dans les 29 premiers jours d'utilisation. La fréquence d'aucun effet indésirable n'a augmenté avec le temps, et il n'y avait aucune preuve d'augmentation du risque d'apparition d'effet indésirable spécifique avec l'utilisation à long terme de Mirvaso.

L'utilisation concomitante de Mirvaso avec d'autres médicaments pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée n'a pas été évaluée systématiquement. Cependant, dans l'étude à long terme en ouvert décrite ci-dessus, l'efficacité et la sécurité de Mirvaso n'ont pas été modifiées par l'utilisation concomitante de cosmétiques ou d'autres médicaments traitant les lésions inflammatoires associées à la rosacée (par exemple métronidazole topique, acide azélaïque topique, tétracyclines orales dont la doxycycline à faible dose) dans la sous-population concernée (131/449 patients de l'étude ont utilisé en association un traitement contre la rosacée).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Mirvaso dans le traitement de la rosacée dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage dans la population pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de la brimonidine de Mirvaso a été évaluée lors d'une étude clinique menée chez 24 sujets adultes présentant un érythème facial associé à une rosacée. Un collyre à 0,2 % de brimonidine a été administré dans l'œil pendant un seul jour à tous les sujets recrutés, puis Mirvaso a été appliqué une fois par jour sur la peau pendant 29 jours (comparaison intra-individuelle de l'exposition systémique). Au jour 1 de l'étude, tous les sujets ont reçu une goutte du collyre à 0,2 % dans chaque œil, toutes les 8 heures sur une période de 24 heures (3 doses au total).

Après des applications répétées de Mirvaso sur la peau du visage, aucune accumulation du médicament n'a été mise en évidence dans le plasma tout au long de la période de traitement : les moyennes (± écart type) les plus élevées de la concentration plasmatique maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24 heures ($ASC_{0\text{-}24\,h}$) étaient de 46 pg/ml ± 62 et 417 pg.h.ml^{-1} ± 264, respectivement. Ces valeurs sont significativement plus basses (2 fois) que celles observées après un jour d'administration ophtalmique d'un collyre à 0,2 % de brimonidine.

Distribution :

La liaison de la brimonidine aux protéines n'a pas été étudiée.

Biotransformation :

La brimonidine est largement métabolisée par le foie.

Élimination :

La brimonidine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/13/904/006 ; CIP 3400928027788 (RCP rév 11.11.16).

Non remb Séc soc.

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza. La Défense 4

20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx

Tél : 01 58 86 45 45

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 08 20 20 45 46

MisoOne ®

misoprostol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 400 µg (blanc, rond, plat, mesurant 11 mm de diamètre et 4,4 mm d'épaisseur, portant la mention « M400 » gravée sur une face) : Boîtes de 1 sous plaquette thermoformée (OPA-aluminium-PVC/aluminium) et de 16 sous plaquette thermoformée (OPA-aluminium-PVC/aluminium ou PVC/PCTFE/aluminium), en dose unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Misoprostol .... 400 µg

Excipients : cellulose microcristalline, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique (type A), huile de ricin hydrogénée.

DC INDICATIONS

> Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de la mifépristone et du misoprostol doivent respecter la législation en vigueur.

Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49e jour d'aménorrhée (cf Posologie/Mode d'administration).

Le misoprostol est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le misoprostol est pris en une seule dose de 400 µg par voie orale 36 à 48 heures après la prise d'une seule dose de 600 mg de mifépristone par voie orale. Les informations concernant la posologie de la mifépristone figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la mifépristone.

La survenue de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise peut entraîner une diminution de l'efficacité du misoprostol. Dans ce cas, la prise par voie orale d'un nouveau comprimé de misoprostol 400 µg est recommandée.

Population pédiatrique :

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation du misoprostol chez les adolescentes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de misoprostol sont destinés **exclusivement à une administration orale** et aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au misoprostol ou à d'autres prostaglandines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse non confirmée par échographie ou par des tests biologiques.
- Suspicion de grossesse extra-utérine.
- Contre-indication à la mifépristone.
- Grossesse de plus de 49 jours d'aménorrhée.

Étant donné que le misoprostol s'utilise en association avec la mifépristone, il convient de se référer également aux contre-indications de la mifépristone.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> En l'absence d'études spécifiques, l'association en administration séquentielle de la mifépristone et du misoprostol est déconseillée chez les patientes souffrant de :
> - malnutrition,
> - insuffisance hépatique,
> - insuffisance rénale.

MISES EN GARDE :

En raison de ses propriétés abortives, le misoprostol ne doit jamais être utilisé chez une femme en cours de grossesse et désirant mener cette grossesse à terme.

L'âge gestationnel doit être déterminé à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique de la patiente. Une échographie de l'utérus est toujours recommandée.

> Le misoprostol **doit être administré** par voie orale exclusivement :
> - à une dose ne dépassant pas 400 µg ;
> - suite à la prise préalable de 600 mg de mifépristone ;
> - dans l'intervalle de 36 à 48 heures après la prise de mifépristone.
>
> L'utilisation de protocoles différents de celui mentionné dans ce RCP augmente **tous** les risques liés à la méthode.

Cette méthode nécessite une participation active de la femme qui doit être informée de ce qu'implique la méthode :

- nécessité d'associer le traitement avec la mifépristone qui doit être administrée 36-48 heures avant l'administration de ce produit ;
- nécessité de se présenter à une visite de contrôle 14 à 21 jours après la prise de mifépristone afin de vérifier que l'expulsion a été complète ;
- possibilité d'échec de la méthode, conduisant à une deuxième procédure d'interruption de grossesse.

En raison des effets aigus du misoprostol, les femmes doivent être informées des signes et symptômes qu'elles sont susceptibles d'observer et devront avoir un accès direct au centre médical prescripteur par téléphone ou sur site.

En cas de grossesse survenue en présence d'un dispositif intra-utérin, celui-ci sera retiré avant l'administration de mifépristone/misoprostol.

Risques liés à la méthode :

L'efficacité de l'interruption médicamenteuse de grossesse diminue :

- quand le protocole indiqué dans le RCP n'est pas scrupuleusement suivi ;
- avec la parité.

Échecs :

Un risque non négligeable de grossesse évolutive existe pour 1 % des cas d'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée jusqu'au 49e jour d'aménorrhée avec une administration par voie orale. Ce risque rend la visite de contrôle obligatoire, afin de vérifier qu'une expulsion complète a eu lieu.

Dans les rares cas d'expulsion incomplète, une intervention par méthode chirurgicale pourra être nécessaire.

Saignement :

La patiente devra être informée de la survenue de saignements prolongés (en moyenne 12 jours environ ou plus après la prise de mifépristone) parfois abondants. Les saignements surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne constituent nullement une preuve d'expulsion complète.

Les saignements peuvent apparaître très rapidement après la prise du misoprostol, et quelquefois plus tard :

- dans 60 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 4 heures suivant la prise du misoprostol ;
- dans 40 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 24 à 72 heures suivant la prise du misoprostol.

Dans de rares cas, l'expulsion peut se produire avant l'administration du misoprostol (environ 3 % des cas). Cela ne dispense pas la patiente de se présenter à la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre médical prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été confirmée. Il lui sera indiqué précisément qui contacter et où se rendre en cas de problèmes, notamment en cas de saignements très abondants, c'est-à-dire saignements qui durent plus de 12 jours et/ou qui sont plus abondants que le flux menstruel normal.

> Une visite de contrôle doit avoir lieu durant la période de 14 à 21 jours faisant suite à la prise de la mifépristone, pour vérifier par un moyen adéquat (examen clinique avec dosage de β-hCG ou échographie) qu'une expulsion complète a eu lieu et que les saignements ont cessé. En cas de saignement persistant (même léger) au-delà de la visite de contrôle, il faudra vérifier que celui-ci a cessé après quelques jours.

La persistance d'un saignement à ce stade peut évoquer une rétention ovulaire ou une grossesse extra-utérine non diagnostiquée, et doit conduire à un traitement approprié.

En raison de saignements abondants nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, les patientes présentant des **troubles de l'hémostase** avec hypocoagulabilité, ou avec **anémie**, doivent être particulièrement surveillées. La décision d'avoir recours à la méthode médicale ou chirurgicale doit être prise conjointement avec des médecins spécialistes, en fonction du type de trouble hémostatique ou du degré d'anémie.

Si une grossesse évolutive est diagnostiquée après la visite de contrôle, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera proposée à la patiente.

Infection :

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (*Clostridium sordellii et perfringens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus* groupe A) ont été rapportés après une interruption de grossesse médicamenteuse réalisée avec administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale.

Les cliniciens doivent être avertis de cette complication potentiellement fatale.

Tératogénicité :

Les patientes qui décident de poursuivre leur grossesse après traitement doivent être informées du risque de tératogénicité. Ce risque est inhérent à l'objectif du protocole combinant la mifépristone et le misoprostol et est augmenté quand les protocoles utilisés diffèrent de celui mentionné à la rubrique Posologie/Mode d'administration. L'exposition du fœtus au misoprostol ou à la mifépristone augmente le risque d'apparition d'un syndrome de Moebius et/ou d'une maladie des brides amniotiques. Une deuxième procédure d'interruption de grossesse est à envisager. En cas de poursuite de la grossesse, la patiente devra faire l'objet d'un suivi attentif par échographie dans des centres spécialisés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Risque cardiovasculaire :

Des accidents cardiovasculaires rares, mais graves (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés suite à une administration intravaginale et intramusculaire de doses élevées d'analogues de la prostaglandine, dont le misoprostol. Pour cette raison, les femmes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (par exemple âgées de plus de 35 ans avec tabagisme chronique, hyperlipidémie, diabète) ou atteintes d'une maladie cardiovasculaire avérée doivent être traitées avec prudence.

Allo-immunisation rhésus :

L'interruption médicamenteuse de grossesse nécessite la détermination du rhésus, donc la prévention de l'allo-immunisation rhésus et, d'une façon générale, nécessite les mesures qui sont habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.

Initiation de la contraception après l'interruption médicamenteuse de grossesse :

Durant les essais cliniques, de nouvelles grossesses ont débuté entre l'expulsion de l'embryon et la reprise des règles. Par conséquent, il est recommandé d'initier immédiatement une méthode de contraception dès que l'interruption médicamenteuse de grossesse a été médicalement confirmée.

Autres précautions :

Les précautions d'emploi relatives à la mifépristone doivent être respectées.

DC INTERACTIONS

Le misoprostol est essentiellement métabolisé par le système d'oxydation des acides gras et n'a pas présenté d'effet nocif sur le système enzymatique hépatique microsomal MFO (Mixed Function Oxidase) [P450].

L'efficacité du misoprostol peut théoriquement être diminuée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique), du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines. Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante

d'AINS le jour de l'administration du misoprostol n'a pas d'influence négative sur les effets de la mifépristone ou du misoprostol sur la maturation cervicale ou sur la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.
Les antiacides peuvent diminuer la biodisponibilité du misoprostol.
Les antiacides contenant du magnésium peuvent aggraver les diarrhées causées par le misoprostol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'administration durant la grossesse a été associée à des malformations graves chez l'enfant dans le cas de grossesses évolutives exposées à la mifépristone et au misoprostol ou au misoprostol seulement. L'exposition prénatale au misoprostol a été associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale, avec ou sans atteinte des membres) et à la maladie des brides amniotiques (difformités/amputations des membres, en particulier, pied bot, acheirie, oligodactylie, fente labiopalatine).
Les femmes qui envisagent une interruption médicamenteuse de grossesse doivent recevoir des informations et conseils précis concernant les risques pour leur fœtus en cas d'échec et si une deuxième procédure d'interruption de grossesse n'est pas souhaitée.
En conséquence :
- les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable), et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée ;
- si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie prénatale portant une attention particulière aux membres, doit être mis en place dans un centre spécialisé.

ALLAITEMENT :
La mifépristone est un composé lipophile qui est susceptible d'être éliminé dans le lait maternel. Toutefois, aucune donnée n'est disponible. Le misoprostol pouvant également être éliminé dans le lait maternel, les femmes doivent éviter d'allaiter durant le traitement par mifépristone et misoprostol.

FERTILITÉ :
Le misoprostol n'a pas d'effet sur la fécondité. La femme peut débuter une nouvelle grossesse dès que l'interruption de grossesse a été réalisée. Il est important d'informer la patiente de la nécessité d'initier une méthode de contraception dès que l'interruption de grossesse a été confirmée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules n'a été réalisée. Un effet indésirable de type étourdissements peut survenir. Il convient donc de tenir compte de la possibilité de cet effet indésirable pour la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du misoprostol sont généralement la conséquence de son action pharmacologique et de sa biodisponibilité. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont les affections gastro-intestinales, par exemple les nausées, les vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales.
Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont classées comme indiqué ci-après : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Fréquent : infection consécutive à l'interruption de grossesse. Des infections suspectées ou confirmées (endométrite, affection pelvienne inflammatoire) ont été rapportées chez moins de 5 % des femmes.
- Très rare : de très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par *Clostridium sordellii* ou *perfringens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus* groupe A), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : anaphylaxie, hypersensibilité.

Affections du système nerveux :
- Rare : céphalées.

Affections vasculaires :
- Rare : de rares mais graves accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés, essentiellement suite à une administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhées (ces effets gastro-intestinaux liés à l'utilisation des prostaglandines sont fréquemment rapportés).
- Fréquent : crampes abdominales, légères ou modérées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : hypersensibilité : rashs cutanés peu fréquents (0,2 %).
- Rare : des cas isolés d'urticaire, d'érythrodermie, d'érythème noueux, de nécrolyse épidermique toxique ont également été rapportés.
- Très rare : œdème de Quincke.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquence indéterminée : dorsalgie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très fréquent : contractions utérines ou douleurs très fréquentes (10 à 45 %) dans les heures suivant la prise du misoprostol.
- Fréquent : des saignements importants surviennent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage hémostatique jusqu'à 1,4 % des cas.

Affections congénitales, familiales et génétiques :
- Rare : mort fœtale, malformations congénitales.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : malaise, symptômes vagaux (bouffées de chaleur, étourdissements, frissons), fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique et des soins médicaux appropriés. Un cas d'hémorragie gastro-intestinale avec insuffisance rénale, rhabdomyolyse aiguë, hémorragie utérine ayant conduit à une issue fatale, a été rapporté après la prise d'une dose massive de 12 mg de misoprostol.
Symptômes liés à un surdosage en misoprostol : sédation, tremblements, convulsions, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhées, fièvre, hémorragie, spasme des artères coronaires, hypotension, et bradycardie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments gynécologiques, ocytociques-prostaglandines, code ATC : G02AD06.
Le misoprostol (un analogue synthétique de la prostaglandine E1) est utilisé en association avec la mifépristone pour l'interruption de grossesse jusqu'au 49e jour d'aménorrhée.
Dans ce cas d'interruption précoce de grossesse, l'association mifépristone-misoprostol permet d'obtenir un taux de succès de 95 % environ et accélère l'expulsion du conceptus. Ce taux de succès d'environ 95 % est obtenu quand 600 mg de mifépristone sont associés à 400 µg de misoprostol par voie orale jusqu'au 49e jour d'aménorrhée.
Aux doses recommandées, le misoprostol provoque des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion des débris intra-utérins. Aux doses recommandées, le misoprostol ne devrait pas produire d'effets indésirables cardiaques, hépatiques ou rénaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le misoprostol est rapidement absorbé après administration orale ; les concentrations plasmatiques du métabolite actif (le misoprostol acide) atteignent un pic après environ 30 minutes. La demi-vie plasmatique du misoprostol acide est de 20-40 minutes.

Distribution :
Le misoprostol acide libre se lie dans une proportion inférieure à 90 % aux protéines plasmatiques. Le misoprostol est métabolisé par les systèmes d'oxydation des acides gras, présents dans plusieurs organes du corps humain.

Élimination :
Après administration orale de 3H-misoprostol, environ 73 % de la radioactivité est excrétée dans les urines et environ 15 % dans les selles. Approximativement 56 % de la radioactivité totale est éliminée en 8 heures dans les urines.
L'administration du misoprostol avec de la nourriture ne change pas la biodisponibilité du misoprostol acide, mais réduit le pic de concentration plasmatique car l'absorption est plus lente.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques standard de pharmacologie, de toxicologie à dose réitérée, de génotoxicité, et de potentiel cancérigène, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.
A des doses élevées répétées chez le rat et le lapin, le misoprostol a été fœtotoxique et embryotoxique. Aucun potentiel tératogène n'a été observé.
Après administration de doses uniques et de doses répétées dans des études chez le chien, le rat et la souris, en utilisant des multiples de la dose humaine, les résultats toxicologiques étaient en accord avec les effets pharmacologiques connus des prostaglandines de type E, avec comme principaux symptômes les diarrhées, les vomissements, la mydriase, les tremblements et l'hyperpyrexie.
L'administration intra-utérine, mais pas l'administration intragastrique, de misoprostol chez le rat a significativement aggravé la mortalité résultant d'une infection utérine par *Clostridium sordellii*, et a diminué la clairance bactérienne *in vivo*.
Le misoprostol s'est avéré altérer l'homéostasie du calcium dans des cellules Neuro-2a et contribuer à une fonction cellulaire anormale *in vitro*. Les déséquilibres de l'homéostasie du calcium peuvent potentiellement affecter le développement neuronal aux stades initiaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des plaquettes thermoformées (OPA-aluminium-PVC/aluminium) : 2 ans.
Durée de conservation des plaquettes thermoformées (PVC/PCTFE/aluminium) : 1 an.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Tout comprimé conservé hors de la plaquette thermoformée ou n'ayant pas été utilisé immédiatement doit être jeté.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout comprimé conservé hors de la plaquette thermoformée ou n'ayant pas été utilisé immédiatement doit être jeté.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Hors établissements de santé : médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités conformément à l'article L. 2212-1 du code de la Santé publique.
AMM 3400927426681 (2013, RCP rév 14.09.17) 1 cp (OPA-aluminium-PVC/aluminium).
3400958496684 (2013, RCP rév 14.09.17) 16 cp (OPA-aluminium-PVC/aluminium).
3400958496455 (2013, RCP rév 14.09.17) 16 cp (PVC/PCTFE/aluminium).
Collect.
Titulaire de l'AMM : Exelgyn, 216, bd Saint-Germain, 75007 Paris.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

MISSILOR voie orale

métronidazole, spiramycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Macrolides et apparentés

MITOSYL® irritations

huile de foie de poisson, oxyde de zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade :
Tubes de 20 g, boîte de 2.
Tube de 65 g, boîte unitaire.
Tubes de 150 g, boîtes de 1 et de 2.
Tubes de 150 g (x 2) + 1 tube de 20 g, étui de 3.

COMPOSITION

	p tube de 20 g	65 g	150 g
Huile de foie de poisson ..	4 g	13 g	30 g
Oxyde de zinc	5,4 g	17,55 g	40,5 g

Excipients : huile essentielle de géranium, salicylate de méthyle, butylhydroxyanisole, vaseline, lanoline (ou graisse de laine), eau purifiée.
Teneur en vitamine A : 12 000 UI pour 100 g.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué en cas d'irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Irritation de la peau : En application plusieurs fois par jour, en massant légèrement sur la zone irritée.
Érythème fessier du nourrisson : En application 1 à 3 fois par jour sur la zone irritée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants, notamment aux salicylés, à la graisse de laine (ou lanoline) ou aux autres constituants de la pommade.
- Dermatoses suintantes.
- Dermatoses surinfectées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament n'est pas un traitement préventif de l'érythème fessier du nourrisson.
Les effets systémiques (risque d'hypervitaminose) sont d'autant plus à craindre que le topique est appliqué de façon répétée, sur une grande surface, sous occlusion ou en couche épaisse, sur une peau profondément lésée (notamment brûlée), sur une muqueuse, une peau de prématuré et chez le nourrisson et l'enfant en bas âge en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion spontané dû aux plis et aux couches au niveau du siège.
Ce médicament contient de la lanoline (ou graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient du butylhydroxyanisole et peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

La vitamine A étant oxydable, ne pas utiliser cette pommade avec ou après un antiseptique aux propriétés oxydantes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Par voie cutanée :
Le passage systémique de la vitamine A à partir de cette forme topique est négligeable.
Il n'existe pas actuellement de grossesses exposées en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet de la vitamine A administrée par voie cutanée.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, en évitant de prendre simultanément un autre médicament à base de vitamine A.

ALLAITEMENT :
Ne pas appliquer sur les seins pendant l'allaitement en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque d'allergie à l'un des composants nécessitant l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Émollients et protecteurs (D : médicaments dermatologiques).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400941688027 (2011, RCP rév 22.12.14) 2 x 20 g.
3400935062376 (1945/97, RCP rév 22.12.14) 65 g.
3400935062666 (1945/97, RCP rév 22.12.14) 150 g.
3400936367159 (1945/97, RCP rév 22.12.14) 2 x 150 g.
3400949938773 (1945/97, RCP rév 22.12.14) 2 x 150 g + 1 x 20 g.
Non remb Séc soc. Collect (tube de 65 g).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MIVACRON®

chlorure de mivacurium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV et pour perfusion à 10 mg/5 ml ou à 20 mg/10 ml : Ampoules de 5 ml ou 10 ml, boîtes de 5.

COMPOSITION

	p ampoule de 5 ml	*de 10 ml*
Mivacurium	10 mg	20 mg

(sous forme de mivacurium chlorure [DCI] : 10,7 mg/amp de 5 ml ; 21,4 mg/amp de 10 ml)
Excipients (communs) : acide chlorhydrique concentré, eau ppi.

DC INDICATIONS

Le mivacurium est un curarisant non dépolarisant, très sélectif, de courte durée d'action et ayant une activité rapidement réversible.
Le mivacurium est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation artificielle chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 2 mois et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comme avec tous les curares, la surveillance instrumentale de la curarisation (stimulateur de nerf) lors de l'utilisation du mivacurium est recommandée afin d'ajuster individuellement les besoins.

Chez l'adulte :
Mivacron est administré par voie intraveineuse.
Chez les adultes, la dose moyenne nécessaire pour produire 95 % de suppression (DE_{95}) de T1 (simple twitch ou première composante d'une réponse au train-de-quatre du muscle adducteur du pouce après stimulation électrique supramaximale du nerf cubital) est de 0,07 mg/kg (entre 0,06 et 0,09).

Les posologies recommandées pour l'intubation trachéale sont les suivantes :
- Une dose de 0,2 mg/kg, administrée sur une durée de 30 secondes, procure de bonnes, voire d'excellentes, conditions d'intubation trachéale en 2 à 2,5 minutes.
- Une dose de 0,25 mg/kg, administrée en dose fractionnée (0,15 mg/kg suivi 30 secondes plus tard par 0,1 mg/kg), procure de bonnes, voire d'excellentes, conditions d'intubation trachéale en 1,5 à 2,0 minutes après l'administration de la première dose.

Chez les adultes sains, la dose recommandée est de 0,07 à 0,25 mg/kg en bolus. La durée du blocage neuromusculaire (curarisation) dépend de la dose administrée. Les doses de 0,07 ; 0,15 ; 0,20 et 0,25 mg/kg procurent un bloc cliniquement efficace sur des durées d'environ 13, 16, 20 et 23 minutes, respectivement.

Les doses inférieures ou égales à 0,15 mg/kg peuvent être administrées sur une durée de 5 à 15 secondes. Les doses plus élevées doivent être administrées sur une durée d'au moins 30 secondes afin de minimiser le risque de survenue d'effets cardiovasculaires.

La curarisation peut être prolongée par des doses d'entretien de mivacurium. Des doses de 0,1 mg/kg administrées au cours d'une anesthésie aux morphiniques procurent environ 15 minutes de curarisation supplémentaire. Plusieurs doses d'entretien peuvent être successivement administrées sans que l'on observe d'effet curarisant cumulatif. Cependant, le délai entre deux injections doit être ajusté en fonction du monitorage neuromusculaire.

L'action curarisante du mivacurium est potentialisée par l'isoflurane ou l'enflurane. Lorsque l'anesthésie avec ces produits est stabilisée, il est recommandé de réduire la dose initiale d'environ 25 %. L'halothane semble avoir un effet potentialisateur minime sur le mivacurium et il n'est probablement pas nécessaire de réduire les doses de mivacurium.

Une fois la décurarisation commencée, celle-ci est en règle générale achevée de façon complète en 15 minutes environ et le délai de décurarisation est indépendant de la dose de mivacurium administrée.

La décurarisation sera monitorée à l'aide d'un stimulateur de nerf.

Utilisation en perfusion intraveineuse chez l'adulte :

Mivacron est compatible avec les liquides de perfusion suivants (concentration à 0,5 mg/ml : dilution au ¼) :
- solution de chlorure de sodium (0,9 % poids/volume) ;
- solution de glucose (5 % poids/volume) ;
- solution glucosée (4 % poids/volume) sodique (0,18 % poids/volume) ;
- liquide de Ringer, Pharmacopée américaine (USP).

Mivacron, une fois dilué, est stable chimiquement et physiquement pendant au moins 48 heures à la température de 30 °C. Mivacron ne contenant aucun conservateur antimicrobien, la dilution doit être effectuée immédiatement avant l'utilisation et l'administration doit commencer dès que possible. Toute solution restante doit être éliminée.

La solution de Mivacron est acide et compatible avec le fentanyl, l'alfentanil, le sufentanil, le dropéridol et le midazolam.

Mivacron ne doit pas être mélangé dans la même seringue ou administré simultanément avec la même aiguille que le thiopental ou tout autre produit alcalin.

Lorsque d'autres agents anesthésiques sont administrés au travers de la même aiguille ou canule et que la compatibilité n'a pas été démontrée, un rinçage entre chaque produit avec du sérum physiologique est recommandé.

Après administration du bolus initial, la curarisation peut être prolongée en administrant le mivacurium en perfusion intraveineuse. Dès l'observation des premiers signes de décurarisation, observés grâce au monitorage instrumental, une perfusion peut être débutée avec un débit de 8 à 10 µg/kg/min (0,5 à 0,6 mg/kg/h). Le débit de perfusion doit être ajusté en fonction du monitorage neuromusculaire. Comme les doses nécessaires à l'obtention d'un niveau donné de curarisation sont très variables d'un patient à l'autre, l'utilisation d'un stimulateur périphérique de nerf est recommandée pour éviter au mieux le risque de surdosage ou l'inconvénient d'un sous-dosage.

L'ajustement du débit de perfusion doit être fait par paliers d'environ 1 µg/kg/min (0,06 mg/kg/h).

En général, un débit de perfusion donné doit être maintenu pendant au moins 3 minutes avant d'en changer. Un débit de perfusion de 6 à 7 µg/kg/min permet un bloc neuromusculaire d'environ 89 à 99 % au cours d'une anesthésie aux morphiniques.

Au cours d'une anesthésie à l'isoflurane et à l'enflurane, lorsque l'anesthésie est stabilisée, il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion jusqu'à 40 %. Avec l'halothane, les réductions sont plus faibles.

D'après une étude, le débit de perfusion du mivacurium doit être réduit jusqu'à 50 % avec le sévoflurane.

La réversibilité de la curarisation induite par le mivacurium est indépendante de la durée de la perfusion et les délais de décurarisation sont comparables à ceux observés après administration du produit en bolus.

Chez l'adulte, le mivacurium injectable 2 mg/ml peut être utilisé en perfusion sans être dilué.

Utilisation en perfusion intraveineuse chez l'enfant de 7 mois à 12 ans :

Le blocage neuromusculaire par mivacurium est potentialisé par les agents inhalés.

Chez l'enfant, les études de curarisation ont toutes été faites sous anesthésie à l'halothane.

Chez l'enfant de 7 mois à 12 ans, le mivacurium possède une DE_{95} plus élevée (approximativement 0,1 mg/kg), un délai d'action plus rapide, une durée d'action plus courte et une réversibilité plus rapide que chez l'adulte. La dose initiale recommandée est de 0,1 à 0,2 mg/kg administrée en 5 à 15 secondes.

Une dose de 0,2 mg/kg administrée au cours d'une anesthésie stabilisée à l'halothane ou aux morphiniques procure une curarisation pendant environ 9 minutes.

La dose recommandée pour intuber dans de bonnes conditions est de 0,2 mg/kg. La curarisation est maximale 2 minutes environ après l'administration, c'est-à-dire 0,5 à 1 minute plus vite que chez l'adulte.

L'administration de doses d'entretien doit se faire plus fréquemment que chez l'adulte. Une dose d'entretien de 0,1 mg/kg procure une curarisation profonde pendant 6 à 9 minutes supplémentaires.

Le débit de perfusion nécessaire chez l'enfant est généralement plus élevé que chez l'adulte. Au cours d'une anesthésie à l'halothane, le débit de perfusion nécessaire pour maintenir un bloc neuromusculaire entre 89 et 99 %, chez l'enfant âgé de 7 à 23 mois, est en moyenne de 11 µg/kg/min (0,7 mg/kg/h).

Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, le débit de perfusion est en moyenne de 13 à 14 µg/kg/min (0,8 mg/kg/h) au cours d'une anesthésie à l'halothane ou aux morphiniques.

Une fois un début de récupération obtenu, celle-ci est complète en approximativement 10 minutes.

D'après une étude, le débit de perfusion du mivacurium doit être réduit jusqu'à 70 % avec le sévoflurane chez les enfants âgés de 2 à 12 ans.

Chez le nourrisson de 2 à 6 mois :

Chez le nourrisson, les études de curarisation ont toutes été faites sous anesthésie à l'halothane.

La DE_{95} est identique à celle de l'adulte (0,07 mg/kg).

Chez le nourrisson de 2 à 6 mois, le mivacurium possède un délai d'action plus rapide, une durée d'action plus courte et une réversibilité plus rapide que chez l'adulte.

Chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois, la dose recommandée est de 0,1 à 0,15 mg/kg administrée en bolus sur une durée de 5 à 15 secondes. Une dose de 0,15 mg/kg administrée au cours d'une anesthésie stable à l'halothane procure une curarisation profonde pendant 9 minutes environ. La dose recommandée pour intuber dans de bonnes conditions est de 0,15 mg/kg. La curarisation est maximale 1,4 minute environ après l'administration.

L'administration de doses d'entretien doit se faire plus fréquemment que chez l'adulte.

Une dose d'entretien de 0,1 mg/kg au cours d'une anesthésie à l'halothane procure une curarisation profonde pendant 7 minutes supplémentaires.

Le débit de perfusion nécessaire chez le nourrisson est généralement plus élevé que chez l'adulte.

Au cours d'une anesthésie à l'halothane, le débit de perfusion nécessaire pour maintenir un bloc neuromusculaire entre 89 et 99 % est en moyenne de 11 µg/kg/min (de 4 à 24 µg/kg/min), soit 0,7 mg/kg/h.

Une fois la décurarisation commencée, elle est complète en 10 minutes environ.

Chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 2 mois :

La sécurité et l'efficacité du mivacurium chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 2 mois n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Chez le sujet âgé :

Le mivacurium administré en bolus a une durée d'action et un délai de réversibilité plus longs de 20 à 30 % que chez l'adulte, à doses égales. Les sujets âgés peuvent nécessiter un débit de perfusion moindre que chez l'adulte ou encore l'administration de bolus d'entretien plus faibles et moins fréquents.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale :

Une dose de 0,15 mg/kg de chlorure de mivacurium est recommandée pour faciliter l'intubation trachéale.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale, la durée de curarisation cliniquement efficace induite par cette dose est environ 1,5 fois plus longue que chez les patients à fonction rénale normale avec la même dose.

En conséquence, la dose administrée doit être ajustée en fonction de la réponse individuelle de chaque patient.

Un bloc neuromusculaire prolongé et intensifié peut également survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë ou chronique en raison d'un taux réduit de cholinestérases plasmatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique :

Une dose de 0,15 mg/kg de mivacurium est recommandée pour faciliter l'intubation trachéale. Chez les malades ayant une insuffisance hépatique terminale, la durée de curarisation cliniquement efficace induite par cette dose est environ 3 fois plus longue que chez les patients à fonction hépatique normale. Cette prolongation de curarisation est due à une réduction notable de l'activité des cholinestérases plasmatiques (pseudocholinestérases) chez ces patients.

En conséquence, la dose administrée doit être ajustée en fonction de la réponse individuelle de chaque patient.

Chez les sujets présentant une pathologie cardiovasculaire sévère :

La dose initiale de mivacurium doit être administrée lentement en 60 secondes. L'injection lente de mivacurium chez des sujets subissant un remplacement valvulaire ou un pontage coronarien n'a pas eu d'effets hémodynamiques significatifs.

Chez les patients ayant une activité cholinestérase plasmatique (pseudocholinestérasique) réduite d'au moins 20 % :

Le mivacurium est métabolisé par les pseudocholinestérases plasmatiques. L'activité de ces cholinestérases plasmatiques est diminuée chez les patients ayant une anomalie génétique des cholinestérases plasmatiques (patients hétérozygotes ou homozygotes pour un gène atypique des cholinestérases plasmatiques), dans diverses conditions pathologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et lors de l'administration concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

On peut observer une curarisation prolongée après administration de mivacurium chez les patients avec une activité cholinestérase plasmatique réduite. Des réductions modérées de cette activité (dans les 20 % de la limite basse de la normale) ne sont pas associées à des effets cliniquement significatifs sur la durée de curarisation (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi pour les informations concernant les patients homozygotes et hétérozygotes).

Chez le patient obèse (pesant 30 % de plus que son poids idéal) :

La dose initiale de mivacurium doit être calculée en fonction du poids idéal et non du poids réel.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au mivacurium.
- Patients ayant des antécédents de curarisation prolongée avec un curare métabolisé par les cholinestérases plasmatiques, ou ayant un déficit homozygote connu en cholinestérases plasmatiques.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé dans le cas suivant :
- Association avec la toxine botulique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le mivacurium ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

Le mivacurium doit être utilisé sous contrôle du niveau de curarisation (aussi bien chez les nourrissons que chez les enfants et les adultes).

L'utilisation chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 2 mois n'est pas recommandée en raison de données limitées (cf Posologie/Mode d'administration).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Des réactions anaphylactiques aux curares en général ont été décrites (parfois sévères, telles que choc, arrêt cardiaque). Bien que ces phénomènes ne se produisent que très rarement avec le mivacurium, des précautions doivent toujours être prises pour pallier la survenue éventuelle de ces réactions.
  Il convient de prendre des précautions particulières dans les cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, car un taux élevé de réactions allergiques croisées (supérieur à 50 %) entre les curares a été rapporté.
- Antagonisme du bloc neuromusculaire :
  Comme les doses nécessaires à l'obtention d'un niveau donné de curarisation sont très variables d'un patient à l'autre, l'utilisation d'un stimulateur périphérique de nerf est fortement recommandée, avant et jusqu'à complète réversibilité du bloc neuromusculaire, pour éviter au mieux le risque de surdosage ou l'inconvénient d'un nouveau sous-dosage.
  Comme avec tous les curares, une récupération spontanée doit être observée avant l'administration d'anticholinestérasiques (néostigmine).
  En cas d'apnée prolongée, il faut maintenir la ventilation assistée jusqu'à réapparition spontanée d'une respiration et d'une activité musculaire efficace.
  Le mivacurium est hydrolysé par les pseudocholinestérases ou butyrylcholinestérases, et le seul anticholinestérasique injectable d'action rapide disponible en France est la néostigmine, qui est un inhibiteur partiel des pseudocholinestérases.
  Dans tous les cas, un monitorage précis de la curarisation, et donc de la décurarisation, est indispensable ainsi que le maintien d'une ventilation assistée jusqu'à réapparition spontanée d'une respiration et d'une activité musculaire efficaces.
  Le mivacurium doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de myasthénie ou d'autres maladies neuromusculaires et chez les patients cachexiques, en raison de la possibilité d'augmentation de la sensibilité aux curares. Le mivacurium doit également être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents familiaux de curarisation prolongée avec un curare métabolisé par les cholinestérases plasmatiques.
  Le mivacurium doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des anomalies acido-basiques sévères ou anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie) qui peuvent augmenter ou réduire la sensibilité au mivacurium.
  Chez les patients ayant une diminution de l'activité des cholinestérases plasmatiques, il est possible d'observer une prolongation et une intensification du bloc neuromusculaire dans les états suivants ou conditions biologiques ou cliniques pathologiques suivantes :
  - en cas de modification physiologique comme la grossesse ou la période puerpérale (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
  - en cas d'anomalies génétiques identifiées des cholinestérases plasmatiques (cf ci-dessous et Contre-indications) ;
  - en cas de tétanos sévère généralisé, de tuberculose ou d'autres infections sévères ou chroniques ;
  - lors de maladie chronique débilitante, de tumeurs malignes, d'anémie chronique ou de malnutrition ;
  - en cas de myxœdème ou de collagénose ;
  - en cas de pathologie cardiaque décompensée ;
  - en cas d'ulcère gastrique ;
  - chez les brûlés (voir ci-dessous) ;
  - en cas d'insuffisance hépatique au stade terminal (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - en cas d'insuffisance rénale aiguë, chronique ou au stade terminal (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - en cas de cause iatrogène : après un échange plasmatique, une plasmaphérèse, une circulation extracorporelle, ou après l'administration concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

En effet, le mivacurium est métabolisé par les cholinestérases plasmatiques (pseudocholinestérases), cf Posologie/Mode d'administration.

Chez les patients porteurs d'une anomalie génétique des cholinestérases plasmatiques :

Comme avec la succinylcholine, les patients homozygotes ayant un déficit en cholinestérase plasmatique (1/2500 patients environ) sont extrêmement sensibles aux effets curarisants de Mivacron (cf Contre-indications).

Chez 3 patients homozygotes adultes, une faible dose de mivacurium de 0,03 mg/kg (correspondant approximativement à DE_{10-20} chez les patients non porteurs d'anomalie génétique des cholinestérases plasmatiques) a conduit à un bloc neuromusculaire complet de 26 à 128 min.

La décurarisation complète spontanée peut ne survenir qu'au bout de 12 heures.

Chez les patients hétérozygotes ayant un déficit en cholinestérases plasmatiques, la durée de curarisation cliniquement efficace induite par une dose de mivacurium de 0,15 mg/kg est plus longue d'environ 10 minutes que chez les patients ayant une activité des cholinestérases plasmatiques normale.

Le bloc neuromusculaire chez ces patients a été antagonisé avec des doses conventionnelles de néostigmine dès le démarrage de la récupération spontanée.

On peut observer, au cours de l'administration de mivacurium, une libération d'histamine. Le mivacurium doit être utilisé avec précaution chez les sujets atopiques ou sensibles aux effets de l'histamine comme, par exemple, chez l'asthmatique. Dans ce cas, l'administration se fait en plus de 60 secondes. Chez les sujets sensibles à une diminution de pression artérielle (hypovolémiques), le mivacurium doit être administré lentement en 60 secondes.

Chez l'adulte, des doses supérieures ou égales à 0,2 mg/kg (supérieures ou égales à 3 x DE_{95}) ont été associées à des libérations d'histamine quand elles sont administrées par injection de bolus rapides. La libération d'histamine semble liée à la fois à la dose et à la vitesse d'administration. Une administration plus lente d'une dose de 0,2 mg/kg ou d'une dose de 0,25 mg/kg fractionnée diminue les effets cardiovasculaires (cf Posologie/Mode d'administration).

Au cours des études cliniques, la tolérance cardiovasculaire n'a pas été remise en cause chez les enfants ayant reçu une dose de 0,2 mg/kg par injection en bolus rapide.

Aux doses recommandées, le mivacurium n'a pas d'effet significatif sur le système vagal ni d'effet ganglioplégique. Il n'a donc pas d'effet clinique significatif sur le rythme cardiaque et ne devrait pas antagoniser la bradycardie induite par la plupart des anesthésiques ou par la stimulation vagale au cours de l'acte chirurgical.

Chez les patients insuffisants hépatiques graves et chez les patients traités par certains médicaments (cf Interactions), la sensibilité au bloc neuromusculaire induit par le mivacurium est augmentée.

Chez les brûlés, une résistance aux curares non dépolarisants peut apparaître et des doses plus importantes peuvent être nécessaires. Cependant, ces patients peuvent également avoir une activité cholinestérase plasmatique réduite, qui nécessite une diminution des doses.

En conséquence, il convient d'administrer à ces patients une dose test initiale de 0,015 à 0,020 mg/kg de mivacurium qui sera suivie d'une dose adaptée en fonction des données du monitorage du bloc avec un stimulateur de nerf périphérique.

Des essais réalisés chez des porcs sensibles à l'hyperthermie maligne rapportent que le mivacurium ne déclenche pas ce syndrome. Le mivacurium n'a pas été étudié chez des patients susceptibles d'hyperthermie maligne.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation au long cours de mivacurium chez des patients sous ventilation assistée en unité de soins intensifs.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certaines substances peuvent modifier l'intensité et/ou la durée de l'effet des curares non dépolarisants.

L'association de Mivacron avec d'autres curares non dépolarisants peut entraîner un bloc neuromusculaire plus important que celui attendu lors de l'administration

d'une dose totale équipotente de mivacurium. L'effet synergique est variable selon le(s) curare(s) associé(s) : voir ci-dessus.
L'administration de suxaméthonium, destinée à prolonger les effets des curares non dépolarisants, peut provoquer un bloc complexe, impossible à antagoniser par les anticholinestérasiques.
Le mivacurium a été administré en toute sécurité après intubation trachéale facilitée par le suxaméthonium. La preuve de réversibilité spontanée au suxaméthonium doit être observée avant l'administration de mivacurium.
Les médicaments susceptibles de potentialiser l'action des curares non dépolarisants sont :
- les anesthésiques volatils tels que isoflurane, desflurane, sévoflurane ou halothane,
- la kétamine,
- les anesthésiques locaux,
- les antibiotiques (dont les aminosides, les polymyxines, les tétracyclines les lincosanides),
- les antiarythmiques (dont le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, le procaïnamide et la quinidine),
- les diurétiques (dont le furosémide et probablement les thiazidiques, le mannitol et l'acétazolamide),
- les sels de magnésium et de lithium,
- les ganglioplégiques,
- le dantrolène.

Les médicaments susceptibles de diminuer l'activité des cholinestérases plasmatiques peuvent également prolonger la durée d'action du mivacurium. Ces médicaments incluent : les antimitotiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'iodure d'écothiopate, le pancuronium, les organophosphates, les anticholinestérasiques, certaines hormones, le bambutérol et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
Rarement, certaines substances peuvent aggraver ou révéler une myasthénie latente, voire déclencher un syndrome myasthénique, provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité au mivacurium.
Ces substances comprennent divers antibiotiques, des bêtabloquants (propranolol, oxprénolol), des antiarythmiques (quinidine), des médicaments utilisés en rhumatologie (chloroquine, D-pénicillamine), la chlorpromazine, les corticostéroïdes, la phénytoïne et le lithium.
En principe, un monitoring maintenu jusqu'à complète décurarisation permet de pallier toute interaction. Toutefois, une recurarisation non prévue pourrait survenir, dans le cas d'une couverture antibiotique postopératoire avec un aminoside, par exemple.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Premier trimestre :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au mivacurium est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation du mivacurium ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Fin de grossesse :
La fin de grossesse doit être considérée, d'un point de vue anesthésique, comme un « estomac plein » exposant au syndrome de Mendelson (pneumopathie acide par inhalation du suc gastrique).
Dans ces conditions, l'intubation doit être rapide et il importe de privilégier un curare à délai d'action bref (inférieur à 1 minute).
Le relais peut ensuite être pris par un curare à action plus lente.
Le passage transplacentaire des curares est faible et le risque de curarisation néonatale est exceptionnel.
Le taux de cholinestérases plasmatiques diminue pendant la grossesse. Le mivacurium a été utilisé pour maintenir le bloc neuromusculaire pendant la césarienne, mais en raison de la diminution du taux de cholinestérases plasmatiques, un ajustement du débit de perfusion s'est avéré nécessaire.
Une nouvelle réduction du débit de perfusion peut également s'avérer nécessaire au cours de la césarienne chez les patientes prétraitées avec le sulfate de magnésium en raison des effets de potentialisation du magnésium.

ALLAITEMENT :
En l'absence de donnée, en cas d'administration de curare, l'allaitement doit être suspendu.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de donnée sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cette précaution n'est pas pertinente, compte tenu de l'utilisation du mivacurium en association à d'autres agents anesthésiques. Ainsi, les précautions habituelles concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après une anesthésie générale doivent toujours s'appliquer.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).
Affections du système immunitaire :
- Très rare : réaction anaphylactique.
  Très rarement, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques sévères telles que choc ou arrêt cardiaque ont été rapportées chez des patients ayant reçu Mivacron en association avec un ou plusieurs agents anesthésiques.
  Des précautions doivent toujours être prises pour pallier la survenue éventuelle de ces réactions.
  Il convient de prendre des précautions particulières dans les cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, une réactivité allergique croisée pouvant se produire avec ces agents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie transitoire*.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : rougeur cutanée*.
- Peu fréquent : hypotension*.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : bronchospasme*.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : érythème*, urticaire*.

* Les myorelaxants peuvent induire une libération d'histamine, à la fois au niveau local et systémique.

Des effets indésirables liés à la libération d'histamine (rougeurs cutanées, érythème, urticaire, hypotension, tachycardie transitoire et bronchospasme) ont été rapportés.
Ces effets indésirables liés à la dose sont plus fréquents pour des doses initiales supérieures ou égales à 0,2 mg/kg administrées rapidement.
L'administration lente en 30 à 60 secondes ou en dose fractionnée sur la même durée permet d'éviter ou de diminuer ces effets indésirables.
Des cas de curarisation prolongée jusqu'à 12 heures ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le profil de sécurité chez l'enfant est similaire à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :
- Paralysie musculaire prolongée et ses conséquences sont les principaux signes de surdosage.
- Effets indésirables d'ordre hémodynamique : hypotension artérielle.

Conduite à tenir :
Il n'existe pas d'antidote du mivacurium.
Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire artificielle jusqu'à l'obtention d'une respiration spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par le mivacurium.
La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques associés à l'atropine, dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.
Une assistance cardiovasculaire peut être éventuellement nécessaire avec utilisation de solutions de remplissage et de médicaments vasoconstricteurs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Relaxants musculaires à action périphérique, autres ammoniums quaternaires (code ATC : M03AC10).
Le mivacurium est un agent curarisant de courte durée d'action, d'environ 15 minutes, exerçant ses effets pharmacologiques par blocage non dépolarisant de la jonction neuromusculaire.
Le profil de réversion du mivacurium est très rapide et il ne s'accumule pas après administration répétée de doses d'entretien en l'absence de déficit en cholinestérases (pseudocholinestérases) plasmatiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection IV d'une dose curarisante, l'action du mivacurium est brève. La durée du bloc neuromusculaire induit est principalement dépendante de l'hydrolyse du produit par les pseudocholinestérases plasmatiques et secondairement par les estérases hépatiques. L'élimination des produits d'hydrolyse se fait principalement par voies biliaire et rénale.
Chez le sujet sain, le volume de distribution est faible et varie entre 0,065 et 0,15 l/kg. La clairance plasmatique totale est d'environ 40 à 70 ml/min/kg et la demi-vie d'élimination est d'environ 2 minutes.
Chez l'insuffisant hépatique terminal, la clairance plasmatique moyenne est plus faible (33,3 ml/min/kg) et la demi-vie d'élimination allongée (4,35 minutes), du fait de la diminution de l'activité des pseudocholinestérases plasmatiques mais il n'y a pas de variation du volume de distribution.
Chez l'insuffisant rénal terminal, la clairance plasmatique totale (76,6 ml/min/kg), le volume de distribution (0,15 l/kg) et la demi-vie d'élimination (1,8 min) ne sont pas significativement différents des paramètres retrouvés chez l'adulte sain.
Chez le sujet âgé, la clairance plasmatique (47 ml/min/kg), le volume de distribution (0,07 l/kg), la demi-vie d'élimination (1,7 min) ne sont pas significativement différents de ceux du sujet sain.
Chez le nourrisson de 2 à 6 mois et l'enfant de 7 mois à 12 ans, les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux obtenus chez l'adulte jeune.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.
Après ouverture/reconstitution/dilution : cf Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les ampoules sont munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) et doivent être cassées selon les instructions suivantes :
- Maintenir avec la main la partie inférieure de l'ampoule, comme indiqué sur la figure 1.
- Saisir la partie supérieure de l'ampoule avec l'autre main, le pouce posé sur le point coloré, et exercer une pression, comme indiqué sur la figure 2.

Figure 1 Figure 2

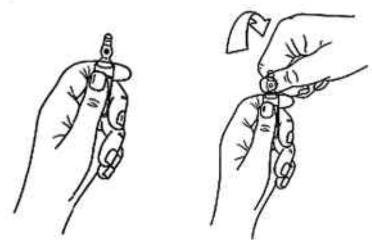

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956511624 (1994, RCP rév 11.08.17) 10 mg/5 ml.
3400957723514 (1994, RCP rév 11.08.17) 20 mg/10 ml.
Mis sur le marché en 2010 (amp 10 ml) et en 2004 (amp 5 ml).
Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

MIXTARD ®

Voir :

INSULINES NOVO NORDISK BIOGÉNÉTIQUES HUMAINES

MIZOLLEN ®

mizolastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération modifiée à 10 mg (oblong avec une ligne médiane sur une face et la gravure « MZI 10 » sur l'autre face ; blanc) : Boîtes de 15 et de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Mizolastine (DCI)	10 mg

Excipients : Noyau : huile de ricin hydrogénée, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, acide tartrique, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), propylène glycol.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), de la rhinoconjonctivite allergique perannuelle et de l'urticaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Adulte, y compris le sujet âgé, et enfant de plus de 12 ans : La dose quotidienne recommandée est de 1 comprimé à 10 mg.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Traitement concomitant par des antibiotiques macrolides ou des antifongiques systémiques de type imidazolés.
- Traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de classe I et III.
- Altérations significatives des fonctions hépatiques.
- Cardiopathie cliniquement significative ou antécédents de troubles du rythme symptomatiques.
- Patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie.
- Bradycardie cliniquement significative.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La mizolastine a un faible potentiel d'allongement de l'intervalle QT : il n'a été observé que dans quelques cas. Le degré de l'allongement est modeste et n'a pas été associé avec des troubles du rythme cardiaque.
Le sujet âgé peut être particulièrement sensible aux effets sédatifs de la mizolastine et à ses effets potentiels sur la repolarisation cardiaque.
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Bien que la biodisponibilité de la mizolastine soit élevée et que sa principale voie métabolique se fasse par glucuronoconjugaison, le kétoconazole et l'érythromycine administrés par voie systémique augmentent modérément la concentration plasmatique de la mizolastine : leur association à la mizolastine est donc contre-indiquée. L'association à d'autres inhibiteurs ou substrats puissants de l'oxydation hépatique (cytochrome P_{450} 3A4) à la mizolastine ne doit être envisagée qu'avec prudence. Ces substances comprennent la cimétidine, la ciclosporine, la nifédipine.
- Alcool : les études réalisées avec la mizolastine n'ont montré aucune potentialisation causée par l'alcool de la sédation ni de l'altération des performances.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La sécurité d'emploi de la mizolastine chez la femme enceinte n'est pas établie. L'évaluation des études expérimentales menées chez l'animal ne montre pas d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation et le développement péri- et post-natal. Néanmoins, par mesure de précaution, l'administration de mizolastine doit être évitée pendant la grossesse, particulièrement au cours du 1er trimestre.

ALLAITEMENT :
La mizolastine est excrétée dans le lait maternel, son utilisation n'est donc pas recommandée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La plupart des patients traités par la mizolastine peuvent conduire un véhicule ou effectuer des tâches nécessitant de la concentration. Cependant, afin d'identifier les sujets sensibles pouvant réagir de façon inhabituelle à un médicament, il est conseillé de vérifier la réponse individuelle avant de conduire un véhicule ou d'accomplir des tâches complexes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquents : diarrhée, douleurs abdominales (incluant les dyspepsies), sécheresse buccale, nausées.

Troubles du système nerveux central et troubles psychiatriques :
- Fréquents : somnolence souvent transitoire, céphalées, vertiges.
- Peu fréquents : anxiété et dépression.

Troubles hépatiques :
- Peu fréquents : élévation des enzymes hépatiques.

Troubles hématologiques :
- Très rares : neutropénie.

Troubles généraux :
- Fréquents : asthénie souvent transitoire, augmentation de l'appétit accompagnée d'une prise de poids.
- Très rares : réactions allergiques (réaction anaphylactique, angiœdème, éruption cutanée généralisée, urticaire, prurit et hypotension).

Troubles cardiovasculaires :
- Peu fréquents : hypotension, tachycardie, palpitations.
- Très rares : malaise vagal pouvant aller jusqu'à la syncope.

Troubles musculosquelettiques :
- Peu fréquents : arthralgies et myalgies.

Des cas de bronchospasme et d'aggravation d'un asthme ont été rapportés mais, en raison de l'incidence élevée de l'asthme dans la population traitée, la relation de causalité reste incertaine.
Au cours du traitement avec certains antihistaminiques, il a été observé un allongement de l'intervalle QT, augmentant le risque d'arythmie cardiaque grave chez des sujets à risque.
Des variations mineures de la glycémie, du ionogramme ont rarement été observées. La pertinence clinique de ces modifications reste incertaine chez des patients par ailleurs en bonne santé. Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance périodique (en particulier en cas de diabète, patients à risque de déséquilibre électrolytique ou de troubles du rythme cardiaque).
En raison de la présence d'huile de ricin : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, une surveillance symptomatique générale avec monitorage cardiaque incluant intervalle QT et rythme cardiaque pendant au moins 24 heures

est recommandée en même temps que les mesures habituelles destinées à éliminer tout produit non résorbé. Des études menées chez des insuffisants rénaux suggèrent que l'hémodialyse n'augmente pas la clairance de la mizolastine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique (code ATC : R06AX25).

La mizolastine possède des propriétés anti-allergiques et antihistaminiques dues à un blocage spécifique et sélectif des récepteurs périphériques H_1 à l'histamine. Il a également été démontré que la mizolastine inhibe la libération d'histamine par les mastocytes (à 0,3 mg/kg per os) et la migration des neutrophiles (à 3 mg/kg per os) chez des modèles animaux de réactions allergiques.

Chez l'homme, des études de la réaction érythémato-papuleuse induite par l'histamine montrent que la mizolastine 10 mg est un antihistaminique rapide, puissant (inhibition de 80 % à 4 heures) et d'action prolongée (24 heures). Aucune tachyphylaxie n'a été observée après traitements prolongés.

Les études précliniques et cliniques n'ont révélé aucun effet anticholinergique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption de la mizolastine est rapide après une administration orale. La concentration plasmatique maximale apparaît après un délai médian de 1,5 heure. La biodisponibilité est de 65 % et la cinétique est linéaire. La demi-vie moyenne d'élimination est de 13 heures, avec une liaison de 98,4 % aux protéines plasmatiques. L'insuffisance hépatique ralentit l'absorption de la mizolastine et prolonge la phase de distribution, ce qui résulte en une augmentation modérée de la SSC (50 %).

La principale voie métabolique est la glucuronoconjugaison de la molécule mère. Le système enzymatique du cytochrome P_{450} 3A4 est impliqué dans l'une des autres voies métaboliques, avec formation des métabolites hydroxylés de la mizolastine. Aucun des métabolites identifiés ne contribue à l'activité pharmacologique de la mizolastine.

L'augmentation des taux plasmatiques de la mizolastine, observée en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou d'érythromycine par voie systémique, a atteint des valeurs équivalentes à celles obtenues après une dose de 15 à 20 mg de mizolastine seule.

Lors d'études menées chez des volontaires sains, aucune interaction cliniquement significative n'a été constatée avec la nourriture, la warfarine, la digoxine, la théophylline, le lorazépam ou le diltiazem.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études pharmacologiques chez plusieurs espèces ont montré un effet sur la repolarisation cardiaque à des doses 10 à 20 fois supérieures à la dose thérapeutique. Chez le chien vigile, il a été montré qu'il existe une interaction pharmacologique, se traduisant sur l'ECG, entre le kétoconazole et la mizolastine à 70 fois la dose thérapeutique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés dont la couleur est modifiée ne doivent pas être utilisés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936397774 (1997, RCP rév 03.01.14) 15 cp.
3400936398085 (1997, RCP rév 03.01.14) 30 cp.

Prix : 4,15 € (15 comprimés).
8,65 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Therabel Pharmaceuticals Limited, 1A Shelbourne House, Shelbourne Road, Ballsbridge, Dublin 4, Ireland.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

M-M-RvaxPro ®

vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (agglomérat jaune pâle, compact et cristallin) *et solvant* (liquide clair et incolore) *pour suspension injectable en seringue préremplie :* Flacon de poudre (1 dose de vaccin) + seringue préremplie de 0,5 ml de solvant, avec 2 aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose de 0,5 ml**
Virus vivants atténués de :	
- rougeole[(1)] souche Edmonston Enders	⩾ 1000 $DICC_{50}$**
- oreillons[(1)] souche Jeryl Lynn® (niveau B)	⩾ 12 500 $DICC_{50}$**
- rubéole[(2)] souche Wistar RA 27/3	⩾ 1000 $DICC_{50}$**

Excipients : sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, milieu minimum essentiel Eagle (MEM), L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Solvant : eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sorbitol (14,5 mg/dose), Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA).

Ce vaccin contient des traces de néomycine. Cf Contre-indications.

(1) Produit sur cellules d'embryon de poulet.

(2) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

* Après reconstitution.

** Dose infectant 50 % des cultures cellulaires.

DC INDICATIONS

M-M-RvaxPro est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois (cf Posologie/Mode d'administration).

M-M-RvaxPro peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Pour une utilisation lors d'épidémies de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non encore vaccinés au préalable qui sont en contact de femmes enceintes « réceptives », et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole, cf Pharmacodynamie.

M-M-RvaxPro doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Sujet âgé de 12 mois et plus :

Les sujets âgés de 12 mois et plus doivent recevoir une dose à une date donnée. Une seconde dose peut être administrée au moins 4 semaines après la première dose conformément aux recommandations officielles. La seconde dose est destinée aux sujets n'ayant pas répondu à la première dose, quelle qu'en soit la cause.

Nourrisson âgé de 9 à 12 mois :

Des données d'immunogénicité et de tolérance ont montré que M-M-RvaxPro peut être administré aux nourrissons âgés entre 9 et 12 mois, selon les recommandations officielles ou lorsqu'une protection précoce est considérée comme nécessaire (par exemple, garde en collectivités, situations épidémiques, ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole). Ces nourrissons doivent être revaccinés entre 12 et 15 mois. La nécessité d'une dose additionnelle, avec un vaccin contenant la valence rougeole doit être envisagée conformément aux recommandations officielles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Nourrisson âgé de moins de 9 mois :

Il n'existe pas actuellement de données d'efficacité et de tolérance relatives à l'administration de M-M-RvaxPro pour des enfants de moins de 9 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire (IM) ou par voie sous-cutanée (SC).

Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse chez les enfants plus jeunes et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de ce médicament, et pour les instructions de reconstitution de ce médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité au vaccin rougeole, oreillons, rubéole, ou à l'un des excipients, y compris la néomycine (cf Composition, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- La vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile (fièvre > 38,5 °C).
- Tuberculose active non traitée. Il n'a pas été observé d'aggravation de la maladie chez des enfants sous traitement anti-tuberculeux lorsqu'ils sont vaccinés par le vaccin vivant contre la rougeole. Aucune étude n'a été rapportée à ce jour concernant l'effet des vaccins rougeoleux sur des enfants tuberculeux non traités.
- Dyscrasies sanguines (troubles de la crase), leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique.
- Traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). M-M-RvaxPro n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou par voie locale (par exemple pour la prophylaxie dans l'asthme ou en traitement substitutif).
- Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA, ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4+ < 25 %; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ < 20 %; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie et de décès ont été rapportés comme conséquences directes d'une infection disséminée du virus rougeoleux vaccinal.
- Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement dans les rares cas où une réaction anaphylactique surviendrait après l'administration du vaccin (cf Effets indésirables). Les adultes et les adolescents ayant des antécédents allergiques sont des sujets potentiellement à risque de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Il est recommandé de surveiller l'apparition précoce de signes évoquant de telles réactions chez toutes les personnes considérées à risque suivant la vaccination.

Le vaccin vivant contre la rougeole et le vaccin vivant contre les oreillons étant produits sur cellules d'embryons de poulets, les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou d'autres réactions immédiates (urticaire, gonflement de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension ou état de choc par exemple) suite à l'ingestion d'œuf peuvent être exposés à un risque accru de réactions d'hypersensibilité immédiate. Dans de tels cas, le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination.

M-M-RvaxPro doit être administré avec prudence aux sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions ou des antécédents de lésion cérébrale. Le médecin doit être attentif à toute élévation de température qui pourrait survenir après vaccination (cf Effets indésirables).

Les nourrissons âgés de 9 à 12 mois vaccinés avec un vaccin contenant la valence rougeole lors d'épidémies de rougeole ou pour d'autres raisons peuvent ne pas répondre au vaccin en raison de la présence d'anticorps circulants d'origine maternelle et/ou de l'immaturité de leur système immunitaire (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Ce vaccin contient 14,5 mg de sorbitol comme excipient. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce vaccin.

Thrombocytopénie :

Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire.

Les sujets présentant une thrombocytopénie peuvent développer une thrombocytopénie plus sévère suite à la vaccination. De plus, les sujets ayant eu une thrombocytopénie suite à l'administration d'une première dose de M-M-RvaxPro (ou d'un de ses composants) peuvent développer une thrombocytopénie avec des doses supplémentaires. Le statut sérologique peut être évalué afin de déterminer si des doses supplémentaires de vaccin sont nécessaires ou non. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination avec M-M-RvaxPro dans de tels cas (cf Effets indésirables).

Autres :

La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (par exemple sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique, déficits en complément).

Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (cf Contre-indications) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents ; par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la rougeole, les oreillons ou la rubéole en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de rougeole, oreillons et rubéole.

La vaccination avec M-M-RvaxPro ne peut pas protéger tous les sujets vaccinés.

Transmission :

De faibles quantités du virus vivant atténué de la rubéole sont excrétées par le nez ou la gorge, 7 à 28 jours après la vaccination chez la majorité des sujets vaccinés « réceptifs ». La transmission de ce virus à des personnes « réceptives » en contact avec des sujets vaccinés n'a pas été formellement démontrée. En conséquence, la transmission par contact proche, bien que reconnue en théorie comme possible, n'est pas considérée comme un risque significatif. Cependant, la transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel a été documentée sans que la maladie ne se manifeste (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Aucun cas de transmission du virus rougeoleux de la souche Edmonston Enders plus atténuée ou du virus des oreillons de la souche Jeryl Lynn® de sujets vaccinés à des sujets « réceptifs » n'a été rapporté.

Interférence avec des analyses biologiques :

Cf Interactions.

DC INTERACTIONS

Immunoglobulines :

Ne pas administrer d'immunoglobulines (Ig) de façon concomitante avec M-M-RvaxPro.

L'administration concomitante d'immunoglobulines avec M-M-RvaxPro peut interférer avec la réponse immunitaire attendue. La vaccination doit être différée d'au moins 3 mois après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines sériques humaines.

L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole, y compris les préparations d'immunoglobulines, doit être évitée dans le mois qui suit l'administration d'une dose de M-M-RvaxPro, à moins que cela ne soit considéré comme indispensable.

Analyses biologiques :

Il a été observé que les vaccins vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole administrés individuellement peuvent conduire à une baisse temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Aussi, si un test tuberculinique doit être pratiqué, il doit être fait soit à une date quelconque avant la vaccination, soit simultanément, soit 4 à 6 semaines au moins après vaccination avec M-M-RvaxPro.

Utilisation avec d'autres vaccins :

Actuellement, aucune étude spécifique n'a été réalisée sur l'administration concomitante de M-M-RvaxPro et d'autres vaccins. Cependant, puisqu'il a été montré que M-M-RvaxPro avait un profil de tolérance et d'immunogénicité similaire à celui de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc., l'expérience acquise avec ce vaccin peut être prise en compte.

Des données cliniques publiées soutiennent l'administration concomitante de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. avec d'autres vaccins de l'enfance, incluant DTPCa (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire), ou DTPCe (diphtérie, tétanos, coqueluche à germes entiers), IPV (ou OPV), HIB *(Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV *(Haemophilus influenzae* type b et le vaccin de l'hépatite B), et VAR (varicelle).

M-M-RvaxPro doit être administré en des sites d'injection différents ou un mois avant ou après l'administration d'autres vaccins à virus vivant.

Sur la base d'études cliniques réalisées avec un vaccin quadrivalent contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, et avec la précédente formulation du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc, M-M-RvaxPro peut être administré simultanément (mais en un site d'injection différent) avec Prevenar et/ou un vaccin hépatite A. Dans ces études cliniques, il a été démontré que les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées et que le profil de tolérance des vaccins administrés était similaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec M-M-RvaxPro.

Aucune étude n'a été conduite avec M-M-RvaxPro chez la femme enceinte. On ne sait pas si le vaccin peut avoir un effet néfaste sur le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte ni s'il peut avoir un effet sur la fertilité.

Toutefois, aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole.

Même si un risque théorique ne peut pas être exclu, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé chez plus de 3500 femmes réceptives, qui étaient sans le savoir en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole. Par conséquent, la vaccination par inadvertance de femmes enceintes n'ayant pas connaissance de leur grossesse, avec les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

ALLAITEMENT :

Des études ont montré que les femmes qui allaitent et qui sont vaccinées avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole peuvent excréter le virus dans le lait et le transmettre à leur enfant. Aucun enfant dont la sérologie montrait une infection par la rubéole n'a présenté de maladie symptomatique. On ne sait pas si le virus vaccinal de la rougeole ou des oreillons est excrété dans le lait maternel. Aussi, une attention particulière est recommandée quand M-M-RvaxPro est administré à une femme qui allaite.

FÉCONDITÉ :

M-M-RvaxPro n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est attendu que M-M-RvaxPro n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Au cours des essais cliniques, M-M-RvaxPro a été administré à 1965 enfants (cf Pharmacodynamie), et le profil de tolérance générale était comparable à celui de

la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. Au cours d'un essai clinique, 752 enfants ont reçu M-M-RvaxPro soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée. Le profil de tolérance général du vaccin administré par l'une ou l'autre des deux voies d'administration était comparable, bien que les réactions aux sites d'injection aient été moins fréquentes dans le groupe IM (15,8 %) par rapport au groupe SC (25,8 %).

Tous les effets indésirables ont été évalués chez 1940 enfants. Parmi ces enfants, les effets indésirables liés au vaccin, résumés dans la liste tabulée ci-dessous, ont été observés chez des sujets suite à la vaccination avec M-M-RvaxPro (excluant les rapports isolés avec une fréquence < 0,2 %).

Comparée à la première dose, une seconde dose de M-M-RvaxPro n'est pas associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes cliniques, y compris les symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité.

De plus, d'autres effets indésirables rapportés après la commercialisation de M-M-RvaxPro et/ou au cours d'essais cliniques et suite à la commercialisation des précédentes formulations des vaccins monovalents ou combinés contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqués par Merck & Co., Inc., sont disponibles et sont résumés ci-dessous sans notion de causalité ou de fréquence. La fréquence de ces événements indésirables est qualifiée de « indéterminée » quand elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles. Ces données ont été collectées sur la base de plus de 400 millions de doses distribuées à travers le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'utilisation de M-M-RvaxPro sont : fièvre (38,5 °C ou plus), réactions au site d'injection incluant douleur, gonflement et érythème.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence utilisant la convention suivante :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations :	
Rhinopharyngite, infection respiratoire haute ou infection virale	Peu fréquent
Méningite aseptique *, rougeole atypique, épididymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, panencéphalite subaiguë sclérosante *	Fréquence indéterminée
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :	
Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
Troubles du système immunitaire :	
Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés tels qu'œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique	Fréquence indéterminée
Troubles psychiatriques :	
Irritabilité	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux :	
Convulsions apyrétiques ou crises convulsives, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite *, encéphalopathie *, convulsion fébrile (chez les enfants), syndrome de Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse à inclusion (cf Contre-indications), paralysie oculaire, névrite optique, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, névrite rétrobulbaire, syncope	Fréquence indéterminée
Troubles oculaires :	
Conjonctivite, rétinite	Fréquence indéterminée
Troubles de l'oreille et du conduit auditif :	
Surdité de perception	Fréquence indéterminée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	
Rhinorrhée	Peu fréquent
Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie (cf Contre-indications), mal de gorge	Fréquence indéterminée
Troubles gastro-intestinaux :	
Diarrhées ou vomissements	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :	
Éruption morbilliforme ou autre éruption	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Panniculite, prurit, purpura, induration cutanée, syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :	
Arthrite * et/ou arthralgie * (habituellement transitoire et rarement chronique), myalgie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration :	
Fièvre (38,5 °C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et œdème au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose au site d'injection	Fréquent
Éruption au site d'injection	Peu fréquent
Réactions au site d'injection (brûlure et/ou sensation de piqûre de courte durée), malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection, tuméfaction et érythème au site d'injection	Fréquence indéterminée
Troubles vasculaires :	
Vascularite	Fréquence indéterminée

* Voir, ci-dessous, paragraphe : Description des effets indésirables sélectionnés.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Méningite aseptique :

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés suite à la vaccination rougeole, oreillons et rubéole. Bien qu'une relation de causalité entre d'autres souches vaccinales oreillons et la méningite aseptique ait été démontrée, il n'y a aucune preuve d'un lien entre la souche vaccinale oreillons Jeryl Lynn® et la méningite aseptique.

Encéphalite et encéphalopathie :

Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie inflammatoire et de décès comme une conséquence directe d'une infection disséminée par le virus de la rougeole contenu dans le vaccin ont été rapportés (cf Contre-indications) ; des cas d'infection disséminée par le virus vaccinal des oreillons et de la rubéole ont également été rapportés.

Panencéphalite subaiguë sclérosante :

Il n'existe pas de preuve que le vaccin contre la rougeole puisse induire une PESS. Des cas de PESS ont été rapportés chez des enfants qui n'avaient pas d'antécédents d'infection par la rougeole sauvage mais avaient reçu le vaccin contre la rougeole. Parmi ces cas, certains seraient la conséquence de rougeoles non diagnostiquées durant la première année de vie ou éventuellement de la vaccination rougeoleuse. Les résultats d'une étude cas-contrôle rétrospective conduite par les Centres de contrôle et de prévention des maladies aux États-Unis suggèrent que l'effet global du vaccin contre la rougeole a été de protéger contre la PESS en prévenant la rougeole et le risque inhérent de PESS.

Arthralgies et/ou arthrite :

Arthralgies et/ou arthrite (habituellement transitoire et rarement chronique) et polynévrite sont les caractéristiques d'une rubéole à virus sauvage et peuvent varier en fréquence et en gravité selon l'âge et le sexe. Elles sont plus importantes chez les femmes adultes, et moins importantes chez les enfants prépubères. Chez les enfants, après vaccination, les réactions touchant les articulations sont généralement peu fréquentes (0 à 3 %) et de courte durée. Chez les femmes, l'incidence de l'arthrite et de l'arthralgie est généralement plus élevée que celle constatée chez les enfants (12 à 20 %), et les réactions tendent à être plus marquées et de plus longue durée. Les symptômes peuvent persister quelques mois, voire, dans de rares cas, quelques années. Chez les adolescentes, l'incidence des réactions semble être intermédiaire entre ce qui est constaté chez les enfants et ce qui est constaté chez les femmes adultes. Même chez les femmes plus âgées (35 à 45 ans), ces réactions sont généralement bien tolérées et interfèrent rarement sur les activités normales.

Arthrite chronique :

L'arthrite chronique a été associée à la rubéole à virus sauvage et a été reliée à la persistance du virus et/ou d'un antigène viral isolé à partir des tissus corporels. Les sujets vaccinés ont rarement développé des symptômes articulaires chroniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration d'une dose supérieure à celle recommandée de M-M-RvaxPro a été rarement rapportée et le profil des effets indésirables était comparable à celui observé avec la dose recommandée de M-M-RvaxPro.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin viral (code ATC : J07BD52).

Évaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique :

Une étude comparative sur 1279 sujets recevant M-M-RvaxPro ou la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. (produit avec de l'albumine humaine sérique) a montré que l'immunogénicité et le profil de tolérance étaient comparables entre les 2 produits.

Des études cliniques sur 284 enfants séronégatifs vis-à-vis des trois virus et âgés de 11 mois à 7 ans ont démontré que la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. est hautement immunogène et généralement bien tolérée. Dans ces études, une seule injection du vaccin a induit la formation d'anticorps anti-hémagglutinine rougeoleux chez 95 % des sujets réceptifs, d'anticorps neutralisants le virus des oreillons chez 96 % des sujets réceptifs et d'anticorps anti-hémagglutinine rubéoleux chez 99 % des sujets « réceptifs ».

Évaluation de l'immunogénicité chez les enfants âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose :

Une étude clinique a été conduite avec un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par Merck & Co., Inc, administré avec un schéma en 2 doses, les doses étant données à 3 mois d'intervalle chez 1620 sujets en bonne santé âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose. Le profil de tolérance après la 1re et 2e dose était généralement comparable pour toutes les cohortes d'âge.

Dans l'analyse complète des résultats (sujets vaccinés indépendamment de leur titre de base d'anticorps), des taux de séroprotection élevés > 99 % ont été mis en évidence pour les oreillons, et la rubéole après l'administration de la deuxième dose, indépendamment de l'âge du vacciné à la première dose. Après 2 doses, les taux de séroprotection contre la rougeole étaient de 98,1 % quand la première dose était administrée à 11 mois et de 98,9 % lorsqu'elle l'était à 12 mois (objectif de l'étude de non infériorité atteint). Après 2 doses, les taux de séroprotection contre la rougeole étaient de 94,6 % quand la première dose était administrée à 9 mois et de 98,9 % lorsqu'elle l'était à 12 mois (objectif de l'étude de non infériorité non atteint).

Les taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole pour l'analyse complète des résultats sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole 6 semaines après la 1re dose et 6 semaines après la deuxième dose d'un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par Merck & Co., Inc. Analyse complète des résultats.

Valence (niveau de séroprotection)	Taux de séroprotection [IC 95 %]		
	1re dose à 9 mois, 2e dose à 12 mois. N = 527	1re dose à 11 mois, 2e dose à 14 mois. N = 480	1re dose à 12 mois, 2e dose à 15 mois. N = 466
Rougeole (titre ⩾ 255 mUI/ml)	*Après 1re dose*		
	72,3 % [68,2 ; 76,1]	87,6 % [84,2 ; 90,4]	90,6 % [87,6 ; 93,1]
	Après 2e dose		
	94,6 % [92,3 ; 96,4]	98,1 % [96,4 ; 99,1]	98,9 % [97,5 ; 99,6]
Oreillons (titre ⩾ 10 units d'Ac ELISA/ml)	*Après 1re dose*		
	96,4 % [94,4 ; 97,8]	98,7 % [97,3 ; 99,5]	98,5 % [96,9 ; 99,4]
	Après 2e dose		
	99,2 % [98,0 ; 99,8]	99,6 % [98,5 ; 99,9]	99,3 % [98,1 ; 99,9]
Rubéole (titre ⩾ 10 UI/ml)	*Après 1re dose*		
	97,3 % [95,5 ; 98,5]	98,7 % [97,3 ; 99,5]	97,8 % [96,0 ; 98,9]
	Après 2e dose		
	99,4 % [98,3 ; 99,9]	99,4 % [98,1 ; 99,9]	99,6 % [98,4 ; 99,9]

Les moyennes géométriques des titres (MGTs) après la 2e dose contre les oreillons et la rubéole étaient comparables entre toutes les classes d'âge, tandis que les MGTs contre la rougeole étaient inférieures chez les sujets qui ont reçu la première dose à l'âge de 9 mois comparativement aux sujets qui ont reçu la première dose à l'âge de 11 ou 12 mois.

Une étude comparative chez 752 sujets recevant M-M-RvaxPro soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée a montré une immunogénicité comparable entre les deux voies d'administration.

L'efficacité des composants de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. a été établie dans une série d'essais contrôlés en double aveugle, qui ont démontré un haut degré d'efficacité protectrice. Ces études ont également établi que la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole correspondait à la protection conférée contre ces maladies.

Vaccination après exposition :

La vaccination des personnes exposées à la souche sauvage de la rougeole peut conférer une protection si le vaccin est administré dans les 72 heures après l'exposition. Toutefois, si le vaccin est administré quelques jours avant l'exposition, une protection substantielle peut être apportée. Il n'y a pas de preuve concluante que la vaccination de sujets récemment exposés à la souche sauvage des oreillons ou de la rubéole induise une protection.

Efficacité terrain :

Plus de 400 millions de doses de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. ont été distribués dans le monde (de 1978 à 2003). L'utilisation répandue d'un schéma de vaccination à deux doses aux États-Unis et dans des pays tels que la Finlande et la Suède a conduit à une réduction de plus de 99 % de l'incidence de chacune des trois maladies ciblées.

Adolescentes et femmes, non enceintes :

La vaccination avec le vaccin contenant le virus vivant atténué de la rubéole des adolescentes non enceintes et des femmes non enceintes en âge de procréer « réceptives » est indiquée si certaines précautions sont prises (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement). La vaccination des femmes post-pubères « réceptives » confère une protection individuelle contre une possible infection par le virus de la rubéole pendant la grossesse, prévenant ainsi d'une infection du fœtus et des anomalies congénitales associées.

Les enfants âgés de plus de 9 mois non vaccinés au préalable en contact avec des femmes enceintes « réceptives » doivent recevoir un vaccin contenant le virus atténué vivant de la rubéole (tel que M-M-RvaxPro ou un vaccin monovalent contre la rubéole) afin de réduire le risque d'exposition de la femme enceinte.

Sujets probablement « réceptifs » aux oreillons et à la rubéole :

Il est préférable d'administrer M-M-RvaxPro aux sujets probablement « réceptifs » aux oreillons ou à la rubéole. Les individus nécessitant une vaccination contre la rougeole peuvent recevoir M-M-RvaxPro, quel que soit leur statut immunitaire concernant les oreillons et la rubéole si un vaccin monovalent contre la rougeole n'est pas immédiatement disponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques n'ont pas été conduites avec ce vaccin.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : Le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures quand le vaccin est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour reconstituer le vaccin, utiliser le solvant fourni. Le solvant est un liquide clair et incolore. Avant d'être mélangé avec le solvant, la poudre est un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Une fois complètement reconstitué, le vaccin est un liquide jaune clair.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stérile pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un sujet à un autre.

Instructions pour la reconstitution :

Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de mélanger complètement.

Le vaccin reconstitué ne doit pas être utilisé si une particule étrangère est notée ou si l'aspect du solvant, de la poudre ou du vaccin diffère de ce qui est décrit ci-dessus.

Prélever dans le flacon la totalité du vaccin reconstitué dans la même seringue, et injecter la totalité du volume.

Si deux aiguilles sont fournies : utiliser une aiguille pour reconstituer le vaccin et l'autre pour l'administrer à la personne à vacciner.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/06/337/011 ; CIP 3400937328210 (RCP rév 18.05.17).

Prix : 13,65 € (1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie + 2 aiguilles).

Remb Séc soc à 65 % * dans les indications suivantes :

- la vaccination des personnes nées depuis 1980 ; il est recommandé que ces personnes aient reçu au total deux doses de vaccin trivalent (rougeole, rubéole, oreillons) suivant le schéma d'administration défini dans le calendrier vaccinal en vigueur ;
- la vaccination des femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole, pour qui la vaccination contre la rubéole est recommandée, doivent recevoir une dose de vaccin trivalent (rougeole, rubéole, oreillons) au lieu d'un vaccin rubéoleux simple ;
- la vaccination des personnes nées avant 1980 en situation de cas groupés de rougeole, sans antécédent connu de rougeole ; ces personnes devraient compléter leur vaccination jusqu'à obtenir en tout deux doses de vaccin trivalent.

* Prise en charge à 100 % par l'assurance maladie pour les enfants de 1 à 17 ans révolus.

Collect.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

MOBIC ® comprimé

méloxicam

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé * à 7,5 mg* (de forme ronde, avec le logo de la compagnie sur une face et le code 59D/59D sur l'autre face ; jaune pâle) *ou comprimé sécable ** à 15 mg* (de forme ronde, avec le logo de la compagnie sur une face et le code 77C/77C sur l'autre face ; jaune pâle) : Boîtes de 14, sous plaquettes.

* La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

** Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Méloxicam	7,5 mg
ou	15 mg

Excipients (communs) : citrate de sodium, lactose, cellulose microcristalline, povidone K25, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (22,3 mg/cp à 7,5 mg ; 19,0 mg/cp à 15 mg).

INDICATIONS

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.
- Traitement symptomatique au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose quotidienne doit être prise en une seule fois.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient doivent être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

- Poussées aiguës d'arthrose :
  7,5 mg/jour (1 comprimé à 7,5 mg ou ½ comprimé à 15 mg).
  En cas de besoin, en l'absence d'amélioration, la posologie peut être augmentée à 15 mg/jour (2 comprimés à 7,5 mg ou 1 comprimé à 15 mg).
- Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante : 15 mg/jour (2 comprimés à 7,5 mg ou 1 comprimé à 15 mg) ; cf aussi paragraphe « Populations particulières ».
  En fonction de l'effet thérapeutique, la dose pourra être réduite à 7,5 mg/jour (1 comprimé à 7,5 mg ou ½ comprimé à 15 mg).

Ne pas dépasser la posologie de 15 mg/jour.

Populations particulières :

Sujets âgés et patients présentant un risque accru d'effets indésirables (cf Pharmacocinétique) :
En traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 7,5 mg/jour. Chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables, le traitement devra débuter à la posologie de 7,5 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique) :
Chez l'insuffisant rénal hémodialysé, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg/jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min) (pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère non dialysée, cf Contre-indications).
Insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique) :
Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
Mobic ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans (cf Contre-indications).
Ce médicament existe sous d'autres formes et dosages, qui peuvent être plus appropriés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Mobic comprimé est pris avec de l'eau ou un autre liquide, au cours d'un repas.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 3ᵉ trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans.
- Hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que d'autres AINS, aspirine. Mobic ne doit pas être administré aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke ou d'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif ou récent, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère non dialysée.
- Hémorragies gastro-intestinales, antécédents d'hémorragies cérébrales ou de toute autre nature.
- Insuffisance cardiaque sévère.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée du traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
En cas d'effet thérapeutique insuffisant, il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, ni associer le traitement à un autre AINS, en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé.
L'utilisation concomitante du méloxicam avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
L'utilisation du méloxicam n'est pas appropriée pour le traitement des douleurs aiguës.
En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué.
En cas d'antécédents d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcères peptiques, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récidives.

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Chez les patients recevant des traitements susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets âgés, les anticoagulants tels que la warfarine, les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou l'aspirine donnée à des doses ⩾ 500 mg par prise ou ⩾ 3 g par jour, l'association avec le méloxicam n'est pas recommandée (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant du méloxicam, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Une surveillance clinique de la pression artérielle chez les patients à risque est recommandée au cours du traitement par le méloxicam, et plus particulièrement au moment de l'initiation du traitement.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS, y compris le méloxicam (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le méloxicam.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le méloxicam qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées lors de l'utilisation du méloxicam. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la maladie, et les réactions cutanées doivent être surveillées étroitement. Le risque d'apparition de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell est le plus élevé pendant les premières semaines de traitement. Si les symptômes ou signes de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell (par exemple éruption cutanée évolutive, souvent associée à des cloques ou des lésions des muqueuses) sont présents, le traitement par méloxicam doit être arrêté. Le diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect permettent d'obtenir de meilleurs résultats dans la prise en charge du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell. L'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell lors de l'utilisation du méloxicam, le méloxicam ne doit jamais être réintroduit chez ce patient.

Paramètres des fonctions hépatiques et rénales :

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux de transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes. Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire, en raison de leur action inhibitrice sur l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Une surveillance étroite de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée lors de l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation de la dose chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- patient âgé ;
- traitements concomitants par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II (sartans), diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie (quelle qu'en soit la cause) ;
- insuffisance cardiaque congestive ;
- insuffisance rénale ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ⩾ 10).

Dans de rares cas, les AINS peuvent entraîner une néphrite interstitielle, une glomérulonéphrite, une nécrose médullaire rénale ou un syndrome néphrotique.
La dose de méloxicam ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients ayant une insuffisance rénale à un stade terminal et qui sont hémodialysés. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (c'est-à-dire chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 25 ml/min).

Rétention sodique, potassique et hydrique :

Une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques peuvent survenir avec l'utilisation d'AINS. De plus, une diminution de l'effet antihypertenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (cf Interactions). En conséquence, des œdèmes, une insuffisance cardiaque ou une hypertension peuvent survenir ou être aggravés chez les patients prédisposés. Une surveillance clinique est donc nécessaire pour les patients à risque (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Hyperkaliémie :

Une hyperkaliémie peut être favorisée en cas de diabète ou lors de traitement concomitant par des médicaments connus pour leur effet hyperkaliémiant (cf Interactions).
Une surveillance régulière des taux de potassium est recommandée dans ces cas.

Association au pémétrexed :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée recevant un traitement par le pémétrexed, le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (cf Interactions).

Autres mises en garde et précautions :

- Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis, qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, chez qui les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées.
- Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration).
- Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.
- Le méloxicam peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Mobic comprimé contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas être traités par ce médicament.

INTERACTIONS

Risques liés à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs associés.
Ce risque est accru lorsque les médicaments mentionnés ci-dessus sont administrés en association avec le méloxicam.

Interactions pharmacodynamiques :

- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine : l'administration concomitante de méloxicam avec d'autres AINS ou l'aspirine donnée à des doses ⩾ 500 mg par prise ou ⩾ 3 g par jour n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Corticoïdes (par exemple les glucocorticoïdes) : l'utilisation concomitante avec les corticoïdes nécessite de la prudence en raison de l'augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Anticoagulants ou héparine : risque considérablement accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale. Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants ou d'héparine administrée chez le sujet âgé ou à doses curatives n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Dans les autres cas (par exemple à doses préventives), la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru. Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée.
- Thrombolytiques et antiagrégants plaquettaires : risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres agents antihypertenseurs (y compris les bêtabloquants) : comme dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur).
- Inhibiteurs de la calcineurine (par exemple ciclosporine, tacrolimus) : les AINS peuvent accroître la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine par le biais d'effets dépendant des prostaglandines rénales. En cas d'association, la fonction rénale doit être surveillée, en particulier chez le sujet âgé.
- Déférasirox : l'administration concomitante de méloxicam et de déférasirox peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. La prudence est recommandée lors de l'association de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques (effet du méloxicam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments) :

- Lithium : les AINS augmentent la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée. Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithiémie est nécessaire lors de l'initiation, au cours et à l'arrêt du traitement par le méloxicam.
- Méthotrexate : les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Ce risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses plus faibles de métho-

trexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale.

En cas d'association, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale sont nécessaires. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque de toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate.

Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir plus haut) (cf Effets indésirables).

- Pémétrexed : lors de l'utilisation concomitante de méloxicam avec le pémétrexed chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine allant de 45 à 79 ml/min), le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration du pémétrexed. Si l'administration concomitante du méloxicam et du pémétrexed est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier en raison du risque de myélosuppression et d'effets indésirables gastro-intestinaux. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min), l'administration concomitante de méloxicam et de pémétrexed n'est pas recommandée.

  Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min), des doses de 15 mg de méloxicam peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables dus au pémétrexed. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de doses de 15 mg de méloxicam avec le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min).

Interactions pharmacocinétiques (effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du méloxicam) :

- Cholestyramine : la cholestyramine accélère l'élimination du méloxicam en stoppant la circulation entéro-hépatique. Cet effet entraîne une augmentation de la clairance du méloxicam de 50 % et une diminution de la demi-vie à 13 heures ± 3. Cette interaction présente une significativité clinique.
- Aucune interaction pharmacocinétique directe, présentant une significativité clinique, n'a été détectée avec les antiacides, la cimétidine ou la digoxine.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformation cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du méloxicam est à éviter au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse.

En cas d'utilisation du méloxicam chez une femme souhaitant concevoir, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose et la durée du traitement doivent être maintenues aussi faibles que possible.

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) et à une altération de la fonction rénale pouvant progresser vers une insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- la mère et l'enfant, à la fin de la grossesse, à une augmentation du temps de saignement, un effet anti-agrégant pouvant survenir même à très faible dose, et à une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

En conséquence, le méloxicam est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Bien qu'aucune donnée spécifique ne soit disponible pour le méloxicam, les AINS sont connus pour passer dans le lait maternel. L'administration du méloxicam n'est donc pas recommandée en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :

Le méloxicam, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée.

Cependant, compte tenu de son profil pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, il est peu probable que le méloxicam affecte l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de survenue de troubles de la vision notamment une vision floue, d'étourdissements, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description générale :

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, melæna, hématémèse, stomatite ulcérative, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Des effets indésirables cutanés sévères : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les fréquences des événements rapportés ci-dessous sont basées sur les taux de survenue des effets indésirables observés au cours de 27 essais cliniques, avec une durée de traitement d'au moins 14 jours. Les données sont issues d'essais cliniques réalisés sur 15 197 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à 1 an.

Les effets indésirables mis en évidence lors de notifications spontanées après la mise sur le marché du produit sont également mentionnés.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste des effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : anémie.
- Rare : anomalies de la numération de la formule sanguine (incluant numération différentielle des globules blancs), leucopénie, thrombopénie.

De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés (voir ci-dessous Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes).

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : réactions allergiques autres que réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Affections psychiatriques :

- Rare : humeur altérée, cauchemars.
- Fréquence indéterminée : état confusionnel, désorientation.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : étourdissements, somnolence.

Affections oculaires :

- Rare : troubles de la vue, notamment vision floue, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : vertiges.
- Rare : acouphène.

Affections cardiaques :

- Rare : palpitations.

Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec un traitement par les AINS.

Affections vasculaires :

- Peu fréquent : pression artérielle augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), flush.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : asthme chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à d'autres AINS.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulences, diarrhées.
- Peu fréquent : hémorragies gastro-intestinales occultes ou macroscopiques, stomatite, gastrite, éructation.
- Rare : colite, ulcères gastroduodénaux, œsophagites.
- Très rare : perforation gastro-intestinale.
- Fréquence indéterminée : pancréatite.

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales peuvent parfois être sévères et potentiellement fatales, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : anomalies de la fonction hépatique (par exemple augmentation des transaminases ou de la bilirubine).
- Très rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : angiœdème, prurit, éruption cutanée.
- Rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, urticaire.
- Très rare : dermatose bulleuse, érythème polymorphe.
- Fréquence indéterminée : réaction de photosensibilité.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions), anomalies des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique et/ou de l'urée sérique).
- Très rare : insuffisance rénale aiguë en particulier chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections générales et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : œdème, y compris œdème des membres inférieurs.

Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes :

De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés chez des patients traités par méloxicam et d'autres médicaments potentiellement myélotoxiques (cf Interactions).

Effets indésirables non observés à ce jour avec le médicament, mais généralement connus pour être liés à l'administration d'autres produits de la même classe :

Lésions rénales organiques entraînant une insuffisance rénale aiguë : de très rares cas de néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aiguë, syndrome néphrotique, et nécrose des papilles rénales ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage aigu aux AINS, les symptômes sont limités à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, généralement réversibles avec un traitement adapté. Des hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir. Un surdosage sévère peut conduire à une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une atteinte hépatique, une détresse respiratoire, un coma, des convulsions, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées au cours de traitements par AINS et peuvent survenir en cas de surdosage.

Traitement :

En cas de surdosage aux AINS, un traitement symptomatique adapté doit être instauré. Lors d'un essai clinique, une accélération de l'élimination du méloxicam a été mise en évidence suite à l'administration par voie orale de cholestyramine (4 g, 3 fois par jour).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, oxicam (code ATC : M01AC06).

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

L'activité anti-inflammatoire du méloxicam a été démontrée dans des modèles classiques d'inflammation. Comme avec les autres AINS, son mécanisme d'action précis reste inconnu.

Cependant, il existe au moins un mode d'action commun à tous les AINS, y compris le méloxicam : l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, médiateurs connus de l'inflammation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le méloxicam est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et présente une biodisponibilité absolue d'environ 90 % après administration orale sous forme de gélule. La bioéquivalence a été établie entre les gélules, les comprimés et la suspension buvable.

Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales médianes sont atteintes en 2 heures pour la suspension buvable et en 5 à 6 heures pour les formes orales solides (comprimés et gélules).

Après administration de doses réitérées, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Lors d'une administration quotidienne, les concentrations plasmatiques moyennes varient entre 0,4 à 1,0 µg/ml pour une dose de 7,5 mg et 0,8 à 2,0 µg/ml pour une dose de 15 mg (valeurs des Cmin et Cmax à l'état d'équilibre), avec une amplitude assez faible. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 6 heures pour les formes comprimés, gélules et suspension buvable respectivement. L'absorption du méloxicam après administration orale n'est pas modifiée en cas d'administration au milieu d'un repas ou de façon concomitante avec des antiacides minéraux.

Distribution :

Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99 %). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique. Le volume de distribution est faible, d'environ 11 litres après l'administration IM ou IV, et montre des variations inter-individuelles de l'ordre de 7 à 20 %. Le volume de distribution après l'administration de doses orales multiples de méloxicam (7,5 à 15 mg) est d'environ 16 litres avec des coefficients de variation allant de 11 à 32 %.

Biotransformation :

Le méloxicam est métabolisé de façon intense au niveau hépatique. Quatre métabolites différents, tous pharmacologiquement inactifs, ont été identifiés dans l'urine. Le métabolite principal, le 5'-carboxyméloxicam (correspondant à 60 % de la dose) est formé par oxydation d'un métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxyméthyl méloxicam, qui est également excrété dans une moindre mesure (correspondant à 9 % de la dose). Des études *in vitro* suggèrent que le CYP2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, avec une contribution mineure de l'isoenzyme CYP3A4. L'activité peroxydase est probablement à l'origine des deux autres métabolites, qui correspondent respectivement à 16 et 4 % de la dose administrée.

Élimination :

Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5 % de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces, seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines.

La demi-vie moyenne d'élimination varie entre 13 et 25 heures après l'administration orale, IM et IV. La clairance plasmatique totale est de 7 à 12 ml/min après l'administration de doses uniques, par voie orale, intraveineuse ou rectale.

Linéarité/non-linéarité :

Les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam sont linéaires entre les doses thérapeutiques de 7,5 à 15 mg après administration par voie orale ou intramusculaire.

Populations particulières :

Patients présentant une insuffisance hépatique/rénale :

Une insuffisance hépatique ou rénale à un stade léger à modéré n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ont eu une élimination totale du médicament significativement plus élevée. La liaison aux protéines est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Dans les cas d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam. La dose quotidienne de 7,5 mg ne doit pas être dépassée dans ce cas (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :

Les hommes âgés ont présenté des paramètres pharmacocinétiques moyens similaires à ceux des hommes jeunes. Les femmes âgées ont montré des valeurs d'ASC plus élevées et une demi-vie d'élimination plus longue comparé aux sujets jeunes des deux sexes. La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés est légèrement plus faible que celle observée chez les sujets plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique du méloxicam observé lors des études précliniques est identique à celui des AINS : ulcérations et érosions gastro-intestinales, nécrose des papilles rénales à doses élevées lors de l'administration chronique dans deux espèces animales.

Les études de reproduction par voie orale ont mis en évidence une baisse du nombre des ovulations, une inhibition du taux d'implantation et des effets embryotoxiques (augmentation du taux de résorption) pour des doses maternotoxiques de 1 mg/kg et plus chez le rat. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez le lapin.

Ces doses étaient 5 à 10 fois supérieures à celles utilisées en clinique (7,5-15 mg), sur la base d'une dose exprimée en mg/kg (pour une personne de 75 kg).

Des effets fœtotoxiques à la fin de la gestation, communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été observés. Aucun effet mutagène n'a été observé lors des tests *in vitro* et *in vivo*. Le méloxicam ne s'est montré carcinogène ni chez le rat, ni chez la souris, à des doses nettement supérieures à celles utilisées en clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933960858 (1995, RCP rév 11.08.17) 7,5 mg.
3400933890629 (1995, RCP rév 11.08.17) 15 mg.
Prix : 2,65 € (14 comprimés à 7,5 mg).
5,50 € (14 comprimés à 15 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,12 € (14 cp à 7,5 mg) et 3,91 € (14 cp à 15 mg).
Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

MOBIC ® solution injectable
méloxicam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 15 mg/1,5 ml (jaune à verdâtre) : Ampoules de 1,5 ml, boîte de 3.

COMPOSITION *p ampoule*

Méloxicam* .... 15 mg
Excipients : méglumine, glycofurol, poloxamère 188, chlorure de sodium, glycine, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : une ampoule de 1,5 ml contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg).
* Sous forme d'énolate formé in situ lors de la fabrication.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante, lorsque la voie orale et la voie rectale ne peuvent être utilisées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 ampoule à 15 mg une fois par jour.
Ne pas dépasser la posologie de 15 mg/jour.
Le traitement sera normalement limité à une seule injection pour l'initiation du traitement, avec une durée maximale de 2 à 3 jours dans des cas exceptionnels (par exemple, lorsque la voie orale et la voie rectale ne peuvent être utilisées).
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient doivent être réévaluées périodiquement.
Populations particulières :
Sujets âgés et patients présentant un risque accru d'effets indésirables (cf Pharmacocinétique) :
Chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 7,5 mg/jour. Chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables, le traitement devra débuter à la posologie de 7,5 mg par jour (½ ampoule à 15 mg) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique) :
Chez l'insuffisant rénal hémodialysé, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg/jour (½ ampoule à 15 mg). Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min). (Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère non dialysée, cf Contre-indications).
Insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique) :
Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
Mobic 15 mg/1,5 ml, solution injectable, ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (cf Contre-indications).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intra-musculaire.
Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique dans la partie externe du quadrant supéro-externe de la fesse, profondément et lentement. Lorsqu'elles sont répétées, il est recommandé de changer de côté à chaque injection. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.
En cas de fortes douleurs au moment de l'injection, arrêter celle-ci immédiatement.
En cas de prothèse de hanche, l'injection doit être faite du côté opposé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 3e trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que d'autres AINS, aspirine. Mobic ne doit pas être administré aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke ou d'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif ou récent, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère non dialysée.
- Hémorragies gastro-intestinales, antécédents d'hémorragies cérébrales ou de toute autre nature.
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indications liées à la voie intramusculaire).
- Insuffisance cardiaque sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
En cas d'effet thérapeutique insuffisant, il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, ni associer le traitement à un autre AINS, en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé.
L'utilisation concomitante du méloxicam avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
L'utilisation du méloxicam n'est pas appropriée pour le traitement des douleurs aiguës.
En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué.
En cas d'antécédents d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcères peptiques, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récidives.
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous, et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Chez les patients recevant des traitements susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets âgés, les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou l'aspirine donnée à des doses ⩾ 500 mg par prise ou ⩾ 3 g par jour, l'association avec le méloxicam n'est pas recommandée (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant du méloxicam, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Une surveillance clinique de la pression artérielle chez les patients à risque est recommandée au cours du traitement par le méloxicam, et plus particulièrement au moment de l'initiation du traitement.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS, y compris le méloxicam (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le méloxicam.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le méloxicam qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Réactions cutanées :
Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées lors de l'utilisation du méloxicam. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la maladie, et les réactions cutanées doivent être surveillées étroitement. Le risque d'apparition de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell est le plus élevé pendant les premières semaines de traitement. Si les symptômes ou signes de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell (par exemple éruption cutanée évolutive, souvent associé à des cloques ou des lésions des muqueuses) sont présents, le traitement par méloxicam doit être arrêté. Le diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect permettent d'obtenir de meilleurs résultats dans la prise en charge du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell. L'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell lors de l'utilisation du méloxicam, le méloxicam ne doit jamais être réintroduit chez ce patient.
Paramètres des fonctions hépatiques et rénales :
Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux des transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes. Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire, en raison de leur action inhibitrice sur l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Une surveillance étroite de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée lors de l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation de la dose chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- patient âgé ;
- traitements concomitants par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II (sartans), diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie (quelle qu'en soit la cause) ;
- insuffisance cardiaque congestive ;
- insuffisance rénale ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ⩾ 10).

Dans de rares cas, les AINS peuvent entraîner une néphrite interstitielle, une glomérulonéphrite, une nécrose médullaire rénale ou un syndrome néphrotique.
La dose de méloxicam ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients ayant une insuffisance rénale à un stade terminal et qui sont hémodialysés. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (c'est-à-dire chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 25 ml/min).
Rétention sodique, potassique et hydrique :
Une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques peuvent survenir avec l'utilisation d'AINS. De plus, une diminution de l'effet antihypertenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (cf Interactions). En conséquence, des œdèmes, une insuffisance cardiaque ou une hypertension peuvent survenir ou être aggravés chez les patients prédisposés. Une surveillance clinique est donc nécessaire pour les patients à risque (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Hyperkaliémie :
Une hyperkaliémie peut être favorisée en cas de diabète ou lors de traitement concomitant par des médicaments connus pour leur effet hyperkaliémiant (cf Interactions). Une surveillance régulière des taux de potassium est recommandée dans ces cas.
Association au pémétrexed :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée recevant un traitement par le pémétrexed, le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (cf Interactions).
Autres mises en garde et précautions :
- Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis, qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées.
- Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration).
- Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.
- Comme pour tout AINS administré par voie intramusculaire, des abcès et des nécroses pourraient survenir au niveau du site d'injection.
- Le méloxicam peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 1,5 ml, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme exempt de sodium.

DC INTERACTIONS

Risques liés à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs associés.
Ce risque est accru lorsque les médicaments mentionnés ci-dessus sont administrés en association avec le méloxicam.
Interactions pharmacodynamiques :
- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine : l'administration concomitante de méloxicam avec d'autres AINS ou l'aspirine donnée à doses ⩾ 500 mg par prise ou ⩾ 3 g par jour n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Corticoïdes (par exemple les glucocorticoïdes) : l'utilisation concomitante avec les corticoïdes nécessite de la prudence en raison de l'augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Anticoagulants ou héparine :
  Risque considérablement accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale.
  Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants ou d'héparine administrée chez le sujet âgé ou à doses curatives n'est pas recommandée. En raison de son administration intramusculaire, la solution de méloxicam est contre-indiquée chez les patients traités par anticoagulants (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Dans les autres cas (par exemple à doses préventives), la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru.
- Thrombolytiques et antiagrégants plaquettaires : risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres agents antihypertenseurs (y compris les bêtabloquants) : comme dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur).
- Inhibiteurs de la calcineurine (par exemple ciclosporine, tacrolimus) : les AINS peuvent accroître la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine par le biais d'effets dépendant des prostaglandines réna-

les. En cas d'association, la fonction rénale doit être surveillée, en particulier chez le sujet âgé.
- Déférasirox : l'administration concomitante de méloxicam et de déférasirox peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. La prudence est recommandée lors de l'association de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques (effet du méloxicam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments) :
- Lithium : les AINS augmentent la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithiémie est nécessaire lors de l'initiation, au cours et à l'arrêt du traitement par le méloxicam.
- Méthotrexate : les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Ce risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses plus faibles de méthotrexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale.
  En cas d'association, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale sont nécessaires. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque de toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate.
  Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir plus haut) (cf Effets indésirables).
- Pémétrexed : lors de l'utilisation concomitante de méloxicam avec le pémétrexed chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine allant de 45 à 79 ml/min), le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration du pémétrexed. Si l'administration concomitante du méloxicam et du pémétrexed est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier en raison du risque de myélosuppression et d'effets indésirables gastro-intestinaux. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min), l'administration concomitante de méloxicam et de pémétrexed n'est pas recommandée.
  Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min), des doses de 15 mg de méloxicam peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables dus au pémétrexed. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de doses de 15 mg de méloxicam avec le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ⩾ 80 ml/min).

Interactions pharmacocinétiques (effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du méloxicam) :
- Cholestyramine : la cholestyramine accélère l'élimination du méloxicam en stoppant la circulation entérohépatique. Cet effet entraîne une augmentation de la clairance du méloxicam de 50 % et une diminution de la demi-vie à 13 heures ± 3. Cette interaction présente une significativité clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique directe, présentant une significativité clinique, n'a été détectée avec les antiacides, la cimétidine et la digoxine.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformation cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.
Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.
A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du méloxicam est à éviter au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse. En cas d'utilisation du méloxicam chez une femme souhaitant concevoir, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose et la durée du traitement doivent être maintenues aussi faibles que possible.
Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) et à une altération de la fonction rénale pouvant progresser vers une insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- la mère et l'enfant, à la fin de la grossesse, à une augmentation du temps de saignement, un effet anti-agrégant pouvant survenir même à très faible dose, et à une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

En conséquence, le méloxicam est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Bien qu'aucune donnée spécifique ne soit disponible pour le méloxicam, les AINS sont connus pour passer dans le lait maternel. L'administration du méloxicam n'est donc pas recommandée en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :
Le méloxicam, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée.
Cependant, compte tenu de son profil pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, il est peu probable que le méloxicam affecte l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de survenue de troubles de la vision notamment une vision floue, d'étourdissements, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description générale :
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, melæna, hématémèse, stomatite ulcérative, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Des effets indésirables cutanés sévères : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les fréquences des événements rapportés ci-dessous sont basées sur les taux de survenue des effets indésirables observés au cours de 27 essais cliniques, avec une durée de traitement d'au moins 14 jours. Les données sont issues d'essais cliniques réalisés sur 15 197 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à 1 an.
Les effets indésirables mis en évidence lors de notifications spontanées après la mise sur le marché du produit sont également mentionnés.
Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste des effets indésirables :
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie.
- Rare : anomalies de la numération de la formule sanguine (incluant numération différentielle des globules blancs), leucopénie, thrombopénie.

De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés (voir ci-dessous Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes).

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions allergiques autres que réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.
- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Affections psychiatriques :
- Rare : humeur altérée, cauchemars.
- Fréquence indéterminée : état confusionnel, désorientation.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : étourdissements, somnolence.

Affections oculaires :
- Rare : troubles de la vue, notamment vision floue, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : vertiges.
- Rare : acouphène.

Affections cardiaques :
- Rare : palpitations.

Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec un traitement par les AINS.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : pression artérielle augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), flush.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : asthme chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à d'autres AINS.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulences, diarrhées.
- Peu fréquent : hémorragies gastro-intestinales occultes ou macroscopiques, stomatite, gastrite, éructation.
- Rare : colite, ulcères gastroduodénaux, œsophagites.
- Très rare : perforation gastro-intestinale.
- Fréquence indéterminée : pancréatite.

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales peuvent parfois être sévères et potentiellement fatales, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : anomalies de la fonction hépatique (par exemple augmentation des transaminases ou de la bilirubine).
- Très rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : angiœdème, prurit, éruption cutanée.
- Rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, urticaire.
- Très rare : dermatose bulleuse, érythème polymorphe.
- Fréquence indéterminée : réaction de photosensibilité.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions), anomalies des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique et/ou de l'urée sérique).
- Très rare : insuffisance rénale aiguë en particulier chez les patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : masse au site d'injection, douleur au site d'injection.
- Peu fréquent : œdème, y compris œdème des membres inférieurs.

Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes :
De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés chez des patients traités par méloxicam et d'autres médicaments potentiellement myélotoxiques (cf Interactions).

Effets indésirables non observés à ce jour avec le médicament, mais généralement connus pour être liés à l'administration d'autres produits de la même classe :
Lésions rénales organiques entraînant une insuffisance rénale aiguë : de très rares cas de néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aiguë, syndrome néphrotique, et nécrose des papilles rénales ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En cas de surdosage aigu aux AINS, les symptômes sont limités à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, généralement réversibles avec un traitement adapté. Des hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir. Un surdosage sévère peut conduire à une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une atteinte hépatique, une détresse respiratoire, un coma, des convulsions, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées au cours de traitements par AINS et peuvent survenir en cas de surdosage.

Traitement :
En cas de surdosage aux AINS, un traitement symptomatique adapté doit être instauré. Lors d'un essai clinique, une accélération de l'élimination du méloxicam a été mise en évidence suite à l'administration par voie orale de cholestyramine (4 g, 3 fois par jour).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, oxicam (code ATC : M01AC06).
Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.
L'activité anti-inflammatoire du méloxicam a été démontrée dans des modèles classiques d'inflammation. Comme avec les autres AINS, son mécanisme d'action précis reste inconnu. Cependant, il existe au moins un mode d'action commun à tous les AINS, y compris le méloxicam : l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, médiateurs connus de l'inflammation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le méloxicam est totalement absorbé après injection IM. En comparaison à la voie orale, la biodisponibilité relative est proche de 100 %. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire en cas de passage de la forme injectable à une formulation destinée à la voie orale. Après injection IM d'une dose de 15 mg, la concentration plasmatique maximale de l'ordre de 1,6 à 1,8 µg/ml est atteinte en 1 à 6 heures.

Distribution :
Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99 %). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique. Le volume de distribution est faible, d'environ 11 litres après l'administration IM ou IV, et montre des variations interindividuelles de l'ordre de 7 à 20 %. Le volume de distribution après l'administration de doses orales multiples de méloxicam (7,5 à 15 mg) est d'environ 16 litres avec des coefficients de variation allant de 11 à 32 %.

Biotransformation :
Le méloxicam est métabolisé de façon intense au niveau hépatique. Quatre métabolites différents, tous pharmacologiquement inactifs, ont été identifiés dans l'urine. Le métabolite principal, le 5'-carboxyméloxicam (correspondant à 60 % de la dose) est formé par oxydation d'un métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxyméthylméloxicam, qui est également excrété dans une moindre mesure (correspondant à 9 % de la dose). Des études in vitro suggèrent que le CYP2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, avec une contribution mineure de l'isoenzyme CYP3A4. L'activité peroxydase est probablement à l'origine des deux autres métabolites, qui correspondent respectivement à 16 et 4 % de la dose administrée.

Élimination :
Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5 % de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces, seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines.
La demi-vie moyenne d'élimination varie entre 13 et 25 heures après l'administration orale, IM et IV. La clairance plasmatique totale est de 7 à 12 ml/min après l'administration de doses uniques, par voie orale, intraveineuse ou rectale.

Linéarité/non-linéarité :
Les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam sont linéaires entre les doses thérapeutiques de 7,5 à 15 mg après administration par voie orale ou intramusculaire.

Populations particulières :
Patients présentant une insuffisance hépatique/rénale :
Une insuffisance hépatique, ou rénale à un stade léger à modéré, n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ont eu une élimination totale du médicament significativement plus élevée. La liaison aux protéines est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Dans les cas d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam. La dose quotidienne de 7,5 mg ne doit pas être dépassée dans ce cas (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :
Les hommes âgés ont présenté des paramètres pharmacocinétiques moyens similaires à ceux des hommes jeunes. Les femmes âgées ont montré des valeurs d'ASC plus élevées et une demi-vie d'élimination plus longue comparées aux sujets jeunes des deux sexes. La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés est légèrement plus faible que celle observée chez les sujets plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique du méloxicam observé lors des études précliniques est identique à celui des AINS : ulcérations et érosions gastro-intestinales, nécrose des papilles rénales à doses élevées lors de l'administration chronique dans deux espèces animales.
Les études de reproduction par voie orale ont mis en évidence une baisse du nombre des ovulations, une inhibition du taux d'implantation et des effets embryotoxiques (augmentation du taux de résorption) pour des doses maternotoxiques de 1 mg/kg et plus chez le rat. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et

le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez le lapin.
Ces doses étaient 5 à 10 fois supérieures à celles utilisées en clinique (7,5-15 mg), sur la base d'une dose exprimée en mg/kg (pour une personne de 75 kg). Des effets fœtotoxiques à la fin de la gestation, communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été observés. Aucun effet mutagène n'a été observé lors des tests *in vitro* et *in vivo*. Le méloxicam ne s'est montré carcinogène ni chez le rat, ni chez la souris, à des doses nettement supérieures à celles utilisées en clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Seule une solution limpide et exempte de particules doit être utilisée. La solution est à usage unique. Toute ampoule entamée doit être éliminée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935397454 (2000, RCP rév 11.08.17).
Prix : 2,51 € (3 ampoules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

MOCLAMINE ® 150 mg

moclobémide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 150 mg (jaune pâle) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Moclobémide (DCI) .... 150 mg
Excipients : Noyau : lactose, amidon de maïs, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc, dioxyde de titane, macrogol 6000, éthylcellulose, oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées, c'est-à-dire 300 à 450 mg par jour. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces. La posologie d'entretien est comprise entre 300 et 600 mg par jour.
Dans certains cas, une réduction de la dose journalière jusqu'à 150 mg est possible.
CTJ : 0,516 à 1,032 €.
Durée de traitement :
Le traitement par antidépresseur est symptomatique.
Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.
MODE D'ADMINISTRATION :
La dose totale quotidienne doit être fractionnée en 2 ou 3 prises, en évitant des prises trop tardives dans la journée.
Les comprimés doivent être pris à la fin des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité au moclobémide ou à l'un de ses excipients.
- États confusionnels aigus.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'études.
- Allaitement.
- Péthidine, tramadol, dextrométhorphane, sélégiline, bupropion et les triptans suivants : sumatriptan, rizatriptan, almotriptan, zolmitriptan (cf Interactions).

RELATIVES :
- Antidépresseurs sérotoninergiques, milnacipran, venlafaxine, sibutramine, frovatriptan, naratriptan, élétriptan (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.
En cas de virage maniaque franc, le traitement par moclobémide sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.
Bien qu'aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.
En cas d'insuffisance hépatique, la posologie du moclobémide sera réduite du tiers ou de la moitié (cf Pharmacocinétique).
Une surveillance plus fréquente de la pression artérielle est recommandée chez les patients traités par antihypertenseurs.
Les IMAO sélectifs A ne doivent pas être prescrits en même temps que les IMAO non sélectifs. Un temps de latence de 15 jours entre la fin d'un traitement par un IMAO non sélectif et le début du traitement par moclobémide doit être respecté. A l'inverse, le relais du moclobémide par un IMAO non sélectif peut être entrepris 24 heures après son arrêt.
Lors d'un traitement par moclobémide, une interaction avec des produits alimentaires riches en tyramine est sans conséquence clinique. Un régime restrictif n'est donc pas nécessaire. Il peut être toutefois préférable d'éviter chez les patients hypertendus les excès de produits riches en tyramine (certains fromages ou alcools type chianti, levure de bière, certaines bières).
Compte tenu de l'activité désinhibitrice de ce produit, son emploi dans les psychoses schizophréniques et les psychoses schizo-affectives nécessite une surveillance particulière.
En l'absence de données, les patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'une thyréotoxicose ne devront être mis sous moclobémide qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Sélégiline : risque de poussée hypertensive par perte de sélectivité sur la monoamine oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (fromage, bière...).
- Dextrométhorphane (par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
- Péthidine, tramadol (par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
- Triptans (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques (augmentation importante des concentrations de triptans).
  Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du moclobémide et l'instauration du traitement par des triptans.
- Bupropion : risque de crises hypertensives.

Déconseillées :
- Naratriptan, frovatriptan, élétriptan : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
- Antidépresseurs sérotoninergiques (purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, ou mixtes : clomipramine, imipramine, amitriptyline) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques (milnacipran, venlafaxine) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Sibutramine : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Sympathomimétiques alpha et bêta (dopamine, adrénaline, noradrénaline, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs) : risque d'augmentation de l'action pressive.
  A n'utiliser que sous contrôle médical strict.
- Cimétidine : augmentation des concentrations plasmatiques de moclobémide, par diminution de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique avec adaptation éventuelle de la posologie du moclobémide.
- Millepertuis (inducteur enzymatique), par voie orale : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.
  Surveillance clinique régulière.
- En l'absence de données disponibles à ce jour (études cliniques ou cas rapportés dans la littérature), l'existence d'une interaction entre le moclobémide et les amines sympathomimétiques alpha, notamment vasoconstrictrices, n'a pu être évaluée, contrairement à l'interaction, cliniquement documentée, entre les IMAO non sélectifs et ces produits. Il convient par conséquent d'être prudent en ce qui concerne leur association avec le moclobémide, si celle-ci s'avère nécessaire. En outre, ces médicaments sont délivrés le plus souvent sans ordonnance, et donc éventuellement ignorés du prescripteur ; dans ce cas, prévenir le patient qu'en cas de besoin réel de médicaments de ce type, il importe d'en respecter strictement la posologie (même s'il s'agit d'un vasoconstricteur administré par voie nasale).
- L'existence d'une interaction avec le lithium n'est pas cliniquement documentée à ce jour. En l'absence de données, la prudence est recommandée.

* Syndrome sérotoninergique :
Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.
Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.
Ces symptômes peuvent être d'ordre :
- psychique (agitation, confusion, hypomanie) ;
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, sueurs, hyperthermie, éventuellement coma) ;
- digestif (diarrhée).
Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.
Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes.
Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le moclobémide au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par moclobémide au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule.
ALLAITEMENT : Les données disponibles ont montré le passage du moclobémide dans le lait maternel (5 % de la dose administrée). En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme avec tout psychotrope, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être avertis des risques éventuels attachés à l'emploi de ce type de médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés durant le traitement par moclobémide sont surtout notés durant la première semaine, voire les deux premières semaines, du traitement et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.
Ont été retrouvés des troubles du sommeil, agitation, anxiété, irritabilité, vertiges, nausées, céphalées, paresthésie, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées (rash, prurit, urticaires).
Il a été rarement rapporté une élévation des enzymes hépatiques.
Beaucoup plus rarement et en association : syndrome sérotoninergique (cf supra).
Dans de très rares cas, des états confusionnels ont été observés, qui ont disparu rapidement à l'arrêt du traitement.
Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :
- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par Moclamine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage au moclobémide seul entraîne généralement des effets réversibles et sans gravité sur le SNC et des troubles gastro-intestinaux.
Dans les rares cas rapportés, on a observé : agitation, agressivité et troubles du comportement.
Étant donné la possibilité d'une intoxication associant d'autres psychotropes et pouvant menacer le pronostic vital, une surveillance et un traitement approprié seront effectués en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase A (code ATC : N06AG02).
Le moclobémide est un antidépresseur agissant par inhibition préférentielle et réversible de la monoamine oxydase (MAO) de type A.
Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration des médiateurs mono-aminergiques cérébraux. En effet, par ce mécanisme, le moclobémide diminue le catabolisme de la noradrénaline, de la sérotonine et, à moindre degré, de la dopamine ; l'inhibition de la MAO chez l'homme est pharmacologiquement active pendant 14 à 16 heures et totalement résolutive à 24 heures, dans les conditions habituelles de traitement (3 fois par jour).
L'activité du moclobémide apparaît en clinique au cours de la première semaine de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, l'absorption est rapide et complète. La Cmax obtenue après une dose unique de 150 mg par voie orale est d'environ 1260 ng/ml. Elle est atteinte en une heure.
Le moclobémide subit un effet de premier passage hépatique. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 60 % après prise unique, tandis qu'elle est supérieure à 80 % après prise répétée en raison de la saturation de l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, l'état d'équilibre est atteint environ une semaine après l'instauration du traitement. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre sont de l'ordre de 740 ng/ml et les Cmax de 2240 ng/ml à la dose de 150 mg 3 fois par jour.
Distribution :
Le moclobémide diffuse largement dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est d'environ 1 l/kg. Au niveau plasmatique, le moclobémide se lie faiblement aux protéines circulantes (environ 50 %), essentiellement à l'albumine.
Métabolisme :
Le moclobémide est presque entièrement métabolisé. Il subit un métabolisme principalement oxydatif ; deux métabolites principaux sont retrouvés au niveau du sang : un dérivé lactame, inactif et majoritaire et un métabolite N-oxyde, actif. Le taux circulant de ce dernier métabolite représente environ 20 % du total des dérivés du moclobémide.
Élimination :
La clairance plasmatique est de 20 à 50 l/h. Les métabolites formés sont excrétés essentiellement par voie rénale. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée.
A l'état d'équilibre, la demi-vie observée est de 2 à 4 heures.
Groupes à risque :
- Chez le sujet âgé, les paramètres pharmacocinétiques du moclobémide ne sont pas modifiés par rapport au sujet sain jeune.
- Chez l'insuffisant rénal, les caractéristiques d'élimination ne sont pas modifiées.
- Chez l'insuffisant hépatique, le métabolisme du moclobémide étant diminué, la posologie devra être réduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933324933 (1990, RCP rév 28.08.15).
Prix : 7,74 € (30 comprimés à 150 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

MODAMIDE ®

amiloride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (jaune pâle) : Boîte de 30.

COMPOSITION

p cp

Amiloride chlorhydrate .... 5 mg
(sous forme dihydratée : 5,680 mg)
Excipients : jaune de quinoléine, oxyde de fer rouge, amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium, lactose.
Excipients à effet notoire : lactose, jaune de quinoléine.

DC INDICATIONS

- Œdèmes d'origine cardiaque.
- Ascite et œdèmes des cirrhotiques.
  Modamide est essentiellement indiqué en association avec les thiazidiques ou d'autres diurétiques hypokaliémiants.
- Hypertension artérielle.
  Modamide est utilisé comme thérapeutique adjuvante permettant de prévenir la déplétion potassique chez les malades qui reçoivent des thiazidiques ou d'autres diurétiques antihypertenseurs en traitement prolongé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie, comme celle de tout traitement diurétique, est fonction de l'importance de la chute pondérale recherchée et du taux des électrolytes sériques. Une fois la diurèse déclenchée, le degré de perte de poids le plus satisfaisant est généralement de 0,5 à 1 kg par jour.

Modamide utilisé seul :

La posologie initiale est de 10 mg (en une seule prise ou en deux prises quotidiennes de 5 mg). La posologie peut être augmentée en fonction de l'importance du besoin d'une épargne potassique effective.
La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg. On peut, une fois la diurèse déclenchée, réduire la posologie par paliers de 5 mg jusqu'à la valeur utile la plus faible.

Modamide utilisé en association à un autre traitement diurétique :

- Œdèmes cardiaques :
  Modamide peut être associé à raison de 5 ou 10 mg par jour à d'autres diurétiques employés aux doses habituelles. Si la diurèse n'est pas obtenue avec la dose minimale des deux médicaments, la posologie de chaque produit peut être augmentée progressivement. Celle de Modamide ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Une fois la diurèse déclenchée, on peut tenter de réduire les doses des deux médicaments, la posologie de chacun étant déterminée par la diurèse et la kaliémie.
- Hypertension artérielle :
  Modamide est associé à raison de 5 ou 10 mg par jour à des thiazidiques administrés à des doses habituellement antihypertensives. La posologie peut être adaptée, si besoin est. Il n'est en général pas nécessaire de dépasser la dose quotidienne de 10 mg de Modamide. Il ne faut en aucun cas administrer plus de 20 mg par jour.
- Ascite des cirrhotiques :
  On doit commencer le traitement par de petites doses de Modamide (5 mg) associé à de faibles quantités de tout autre diurétique adéquat. La posologie de chaque médicament peut être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une diurèse efficace.
  La posologie de Modamide ne doit pas dépasser 20 mg par jour. La posologie du traitement d'entretien peut être plus faible que celle requise pour le déclenchement de la diurèse. On peut donc tenter une réduction des doses quotidiennes lorsque le poids du malade s'est stabilisé. Une réduction progressive du poids est particulièrement souhaitable chez les cirrhotiques afin de diminuer le risque d'effets secondaires induits par le traitement diurétique.

Utilisation chez l'enfant :

L'utilisation du chlorhydrate d'amiloride n'a pas été établie chez l'enfant ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser Modamide dans ce groupe de patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Hyperkaliémie : le chlorhydrate d'amiloride ne doit pas être utilisé lorsque la kaliémie est élevée (> 5,5 mmol/l).
- Autres diurétiques hyperkaliémiants et sels de potassium, sauf s'il existe une hypokaliémie (cf Interactions) : l'administration d'autres agents antikaliurétiques ou de suppléments de potassium est contre-indiquée chez les malades traités par le chlorhydrate d'amiloride (une telle association s'accompagne d'ordinaire d'une élévation rapide du taux plasmatique de potassium).
- Insuffisance rénale : on ne peut administrer le médicament aux malades dont la créatininémie est supérieure à 125 mmol/l (soit 15 g/l) ou dont le taux d'urée sanguine totale dépasse 10 mmol/l (soit 0,6 g/l) qu'en faisant des contrôles fréquents du taux des électrolytes et de l'urée sanguine. En cas d'insuffisance rénale, la rétention de potassium est majorée par l'adjonction d'un antikaliurétique et peut évoluer rapidement vers l'hyperkaliémie.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse ou en cas d'allaitement, en cas d'association au lithium, à la ciclosporine ou au tacrolimus, ainsi qu'en cas d'association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux inhibiteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient du lactose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques.

Hyperkaliémie :

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (cf également Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les **principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie** à prendre en considération sont :

- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans).
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le **suivi des patients**, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après ;
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.

Désordres électrolytiques et élévation réversible de l'urée sanguine :

Lorsque Modamide est utilisé avec d'autres diurétiques, il est possible d'observer une hyponatrémie, une hypochlorémie ou une élévation de l'urée sanguine. Ces anomalies sont habituellement associées à une diurèse importante, particulièrement lorsque les diurétiques sont prescrits chez des patients cirrhotiques ascitiques ayant une alcalose métabolique ou les patients ayant des œdèmes résistants. Chez ces patients, les électrolytes sériques et l'urée sanguine doivent donc être régulièrement contrôlés.

Réactions en rapport avec la diurèse chez le cirrhotique :

Des cas d'encéphalopathie hépatique, avec tremblements, confusion et coma, ont été rapportés.
Chez le cirrhotique, un ictère associé à l'affection hépatique sous-jacente s'est aggravé dans quelques cas mais la relation de cause à effet avec le médicament n'est pas certaine.
Comme pour tout nouveau traitement, surveiller les malades pour déceler d'éventuelles réactions hépatiques, d'idiosyncrasie ou une dyscrasie sanguine.

Fonction rénale :

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

Cl_{cr} = (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie

avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en micromol/l.
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

DC INTERACTIONS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Associations contre-indiquées :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Associations déconseillées :

- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie), sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) : hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade : surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses), avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, avec des doses d'IEC < 75 mg en équivalent captopril ou < 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril ; dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le 1[er] mois, puis 1 fois par mois ensuite).
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique si nécessaire.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Associations à prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'amiloride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'amiloride est déconseillé pendant toute la grossesse et ne doit être réservé qu'aux indications pour lesquelles il n'existe aucune alternative thérapeutique.
En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constitue pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'amiloride dans le lait maternel n'est pas connu. Néanmoins, par analogie avec les diurétiques, il ne doit pas être utilisé en période d'allaitement en raison :

- d'une diminution, voire d'une suppression, de la sécrétion lactée ;
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- ***Troubles gastro-intestinaux :***
  Anorexie, nausées, vomissements, douleurs ou ballonnements abdominaux, constipation et diarrhée ont été rapportés.
- ***Manifestations en rapport avec la diurèse :***
  Sécheresse de la bouche et soif, paresthésie, vertiges, faiblesse générale, fatigabilité, crampes musculaires et hypotension orthostatique ont été observés.
  Risque d'hyperkaliémie, d'encéphalopathie, d'hyponatrémie.
- ***Autres effets secondaires :***
  Les effets secondaires suivants ont été observés sous traitement par le chlorhydrate d'amiloride :
  - rash, prurit ;
  - céphalées, douleurs thoraciques ;
  - troubles psychiques tels que confusion, somnolence, troubles visuels transitoires ;
  - toux, dyspnée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme. On ne sait pas si le médicament est dialysable. Les signes et symptômes les plus probables en cas de surdosage sont la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Modamide doit être arrêté et le malade surveillé attentivement. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Un lavage d'estomac devrait être effectué ou des vomissements provoqués. Le traitement est symptomatique.
En cas d'hyperkaliémie, des mesures efficaces doivent être prises afin de la diminuer.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres diurétiques épargneurs potassiques, code ATC : C03DB01.
Modamide est un médicament d'épargne potassique doué d'une activité natriurétique, diurétique et antihypertensive modérée. Ces propriétés peuvent renforcer l'action des thiazidiques ou d'autres agents natriurétiques antihypertenseurs.
Son rôle essentiel est l'épargne de potassium chez les malades soumis à un traitement diurétique, qui pourraient présenter des pertes potassiques excessives, surtout en période de diurèse importante, pendant les traitements au long cours par les thiazidiques ou d'autres diurétiques plus puissants.
Modamide intervient dans le mécanisme qui préside aux échanges sodium/potassium dans le tubule contourné distal du néphron.
On observe une augmentation de l'excrétion ionique du sodium ainsi qu'une diminution de l'excrétion des ions potassium et hydrogène en présence ou en l'absence d'aldostérone, ce qui est évocateur d'une action directe sur le tubule.
Le risque de rétention de potassium et d'hyperkaliémie peut être évité en maintenant la posologie du chlorhydrate d'amiloride au-dessous de 20 mg par jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'action de Modamide commence habituellement deux heures après son administration orale. Son effet sur l'excrétion des électrolytes atteint un maximum entre la 6e et la 10e heure et dure environ 24 heures. Chez la plupart des malades, on constate un résultat thérapeutique dès le 1er jour du traitement : cependant, l'effet maximal n'apparaît parfois qu'après plusieurs jours. Chez l'animal, l'amiloride traverse la barrière placentaire, on le retrouve dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931502081 (1971/1991, RCP rév 03.07.17).
Prix : 2,07 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

MODÉCATE ®

fluphénazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 25 mg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 3.
Solution injectable IM à 125 mg/5 ml : Flacon multidose de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solution injectable à 25 mg/ml :	*p ampoule*
Fluphénazine (DCI) décanoate	25 mg

Excipients : alcool benzylique, huile de sésame.

Solution injectable à 125 mg/5 ml :	*p flacon*
Fluphénazine (DCI) décanoate	125 mg

Excipients : alcool benzylique, huile de sésame.

DC INDICATIONS

Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie injectable intramusculaire profonde (muscle fessier).
Ne pas utiliser par voie intraveineuse.

POSOLOGIE :

On considère généralement qu'un malade stabilisé avec la fluphénazine orale doit recevoir toutes les 3 semaines une injection de Modécate à une dose pouvant varier entre la moitié et la totalité de la dose quotidienne qu'il recevait par voie orale.
Si un malade est stabilisé avec l'œnanthate de fluphénazine, il pourra être traité avec Modécate à dose égale, seul l'intervalle entre les injections étant augmenté d'une semaine en moyenne.
La dose minimale efficace sera toujours recherchée.
Les posologies seront adaptées à chaque cas particulier, deux paramètres entrant en ligne de compte : la dose injectée et l'espacement entre deux injections successives. Ces deux paramètres s'influencent l'un l'autre et varient chacun en fonction de la nature de la psychose, de sa gravité et de son stade évolutif.
La posologie est variable, allant de 25 à 150 mg maximum ; l'intervalle entre les injections est en moyenne de 3 à 4 semaines.
Les doses seront réduites chez les personnes âgées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour toutes les solutions injectables à excipient huileux, il est recommandé d'utiliser des seringues en verre.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à l'un des composants et notamment à la fluphénazine.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Antécédent d'agranulocytose.
- En association avec les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide), la dompéridone, l'hydroxyzine, la pipéraquine, le citalopram et l'escitalopram.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.
- ***Syndrome malin des neuroleptiques :***
  En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- ***Allongement de l'intervalle QT :***
  Les neuroleptiques de la classe des phénothiazines prolongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT.
  Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.
  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

  Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.
- ***Accident vasculaire cérébral :***
  Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- ***Patients âgés déments :***
  Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
  Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).
  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- ***Thromboembolie veineuse :*** des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Modécate et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- La survenue d'un iléus paralytique pouvant être révélée par une distension et des douleurs abdominales impose une prise en charge en urgence.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Interactions).
- Ce médicament contient de l'huile de sésame et peut induire des réactions allergiques sévères.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Il est recommandé de débuter le traitement par Modécate en milieu hospitalier avec des doses faibles et de ne poursuivre le traitement ambulatoire que sous surveillance médicale stricte.
- La surveillance du traitement par fluphénazine doit être renforcée :
  - Chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
  - Chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), ou une éventuelle hypertrophie prostatique.
  - Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits.
  - En cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (cf Effets indésirables). Les patients traités par antipsychotiques, incluant Modécate, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classes Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicament à l'origine d'une hypotension orthostatique :
Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alphabloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Dompéridone, hydroxyzine, pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (antiarythmiques de classe Ia [quinidine, hydroquinidine, disopyramide] et de classe III [amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicament tels que arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, vincamine IV, spiramycine IV, torémifène, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, pipampérone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, rotigotine, ropinirole, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques).
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la fluphénazine.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Modécate) pendant le 3e trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

En conséquence, l'utilisation de la fluphénazine est possible quel que soit le terme de la grossesse et les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie).

Dès les faibles doses :

Troubles neuropsychiques :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.
- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...).
- Syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques ;
  - hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur ;
  - akathisie.
- Dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Troubles endocriniens et métaboliques :

- Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.
- Dysrégulation thermique.
- Prise de poids.
- Hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A doses plus élevées :

Troubles neurovégétatifs :

- Hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de bouche, constipation, voire iléus paralytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.

Rarement et dose-dépendant :

Trouble cardiaque :

Allongement de l'intervalle QT.

Plus rarement et non dose-dépendants :

Troubles cutanés :

- Réactions cutanées allergiques.
- Photosensibilisation.

Troubles hématologiques :

- Agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés.
- Leucopénie.

Troubles ophtalmologiques :

- Dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Autres troubles observés :

- Positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique.
- Possibilité d'ictère cholestatique.
- Syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliqués ont été rapportés chez des patients traités par des neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Grossesse, puerpérium et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) - fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Syndrome parkinsonien gravissime, coma.

Traitement symptomatique, réanimation sous étroite surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient en tenant compte de la longue demi-vie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Antipsychotique neuroleptique, phénothiazine de structure pipérazinique (N : système nerveux).

Les neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

- l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la fluphénazine, ces propriétés antidopaminergiques sont importantes : l'activité antipsychotique et les effets extrapyramidaux sont marqués.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation), adrénolytiques et anticholinergiques très modérées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Après injection intramusculaire, le décanoate de fluphénazine, molécule très lipophile, est stocké dans les cellules graisseuses (compartiment réservoir).
  Sa diffusion vers le compartiment central (plasma), compte tenu de sa lipophilie, est lente.
  Son hydrolyse par les estérases plasmatiques provoque ainsi une libération progressive de la fluphénazine permettant une action prolongée.
- La concentration maximale de fluphénazine bioformée est atteinte environ 48 heures après l'injection intramusculaire.
- Il existe une variabilité interindividuelle importante dans les valeurs des concentrations plasmatiques.
- La fluphénazine est fortement liée aux protéines plasmatiques.
- Son métabolisme est hépatique avec formation d'un métabolite actif.
- La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 7 à 10 jours.
- L'élimination se fait à parts égales dans les urines et les fèces.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable à 125 mg/5 ml en flacon :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'ampoule ou le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931214601 (1971/92, RCP rév 28.09.17) 1 ml.
3400931214540 (1971/92, RCP rév 28.09.17) 5 ml.

Prix : 5,33 € (3 ampoules de 1 ml).
8,27 € (1 flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Marque déposée ER SQUIBB & SON.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

MODIGRAF ®

tacrolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés (blanc) *à 0,2 mg et à 1 mg pour suspension buvable :* Sachets-dose, boîtes de 50.

COMPOSITION	*p sachet-dose*
Tacrolimus (DCI) monohydrate	0,2 mg
ou	1 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, hypromellose (E 464), croscarmellose sodique (E 468).

Excipient à effet notoire : lactose (exprimé en monohydrate) : 94,7 mg/sachet-dose à 0,2 mg ; 473 mg/sachet-dose à 1 mg

DC INDICATIONS

- Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur. Modigraf est une formulation de tacrolimus sous forme de granulés, pour une administration deux fois par jour. Le traitement par Modigraf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires.

POSOLOGIE :

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. Modigraf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période postopératoire initiale. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie de Modigraf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines résiduelles (voir ci-dessous : Surveillance thérapeutique médicamenteuse). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Une surveillance fréquente et attentive des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des 2 premières semaines qui suivent la transplantation afin de s'assurer d'une exposition adéquate à la substance active dans la période post-transplantation immédiate. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'adaptation de posologie, l'état d'équilibre de Modigraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours (voir ci-dessous : Surveillance thérapeutique médicamenteuse et rubrique Pharmacocinétique).

Modigraf ne doit pas être substitué par la forme à libération prolongée (Advagraf) car une différence cliniquement significative en termes de bioéquivalence entre les deux formulations ne peut être exclue. En général, la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate et à libération prolongée contenant du tacrolimus, est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). A la suite de la conversion à toute autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

Prévention du rejet du greffon rénal :

Adulte :

Le traitement par Modigraf par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05-0,10 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Enfants :

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi un protocole de bithérapie à base de tacrolimus. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie.

Prévention du rejet du greffon hépatique :

Adultes :

Le traitement par Modigraf par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en 2 prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation. Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,01-0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Enfants :

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi le tacrolimus en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie.

Prévention du rejet du greffon cardiaque :

Adultes :

Modigraf peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de tacrolimus) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par Modigraf par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) en perfusion continue sur 24 heures.

Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle le tacrolimus par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de tacrolimus comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association avec le mycophénolate mofétil et les corticoïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticoïdes.

Enfants :

Le tacrolimus a été utilisé avec ou sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse.

Après un traitement d'induction par des anticorps, si Modigraf est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie.

Substitution entre les formulations de tacrolimus, Modigraf et Prograf :

Chez les sujets sains, l'exposition systémique au tacrolimus (ASC) pour Modigraf était d'environ 18 % supérieure à celle de Prograf gélules lors de l'administration de doses uniques. On ne dispose pas de données de sécurité sur l'utilisation de Modigraf granulés suite à la substitution temporaire de Prograf ou d'Advagraf chez les patients dans un état critique.

Les patients stables ayant reçu une allogreffe maintenus sous Modigraf granulés, et nécessitant une substitution par Prograf gélules, doivent être convertis sur la base d'une posologie quotidienne totale 1:1 (mg: mg). S'il n'est pas possible de donner la même dose, la posologie quotidienne totale de Prograf doit être arrondie à la quantité supérieure la plus proche possible, la dose la plus importante étant donnée le matin et la dose la plus faible le soir.

De la même façon, pour la substitution de Prograf gélules par Modigraf granulés, la posologie quotidienne totale de Modigraf doit être de préférence égale à la posologie quotidienne totale de Prograf. Si la substitution basée sur des quantités égales n'est pas possible, la posologie

quotidienne totale de Modigraf doit être arrondie à la posologie quotidienne totale inférieure la plus proche possible avec des sachets-dose de 0,2 mg et de 1 mg. La posologie quotidienne totale de Modigraf granulés doit être administrée en 2 doses égales. Si des doses égales ne sont pas possibles, alors la dose la plus importante doit être administrée le matin et la dose la plus faible le soir. Les sachets-dose de Modigraf ne doivent pas être utilisé de manière incomplète.

Par exemple : Une posologie quotidienne totale de Prograf gélules à raison de 1 mg le matin et 0,5 mg le soir pourra être substituée par une administration d'une posologie quotidienne totale de Modigraf de 1,4 mg à raison de 0,8 mg le matin et 0,6 mg le soir.

Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours de la première semaine qui suit la substitution. Des adaptations de posologie doivent être réalisées afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus :

Une surveillance est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée. Le traitement par tacrolimus doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par tacrolimus doit être instauré 12-24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

Traitement du rejet du greffon allogénique :

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité tels que des effets indésirables graves (cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose de Modigraf.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation rénale ou hépatique (adultes et enfants) :

En cas de substitution d'un autre immunosuppresseur par Modigraf 2 fois par jour, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation cardiaque (adultes et enfants) :

Chez les patients adultes convertis à Modigraf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Chez les patients pédiatriques convertis au tacrolimus, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour doit être administrée en 2 doses séparées (par exemple le matin et le soir).

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation d'autres greffons :

Les posologies recommandées en transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale reposent sur des données limitées issues d'études cliniques prospectives avec la formulation Prograf. Prograf a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10-0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique, et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

Surveillance thérapeutique médicamenteuse :

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus.

Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immuno-analyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{12}) et l'exposition systémique (ASC_{0-12}) est similaire entre les 2 formulations Modigraf granulés et Prograf gélules.

Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Les taux sanguins résiduels de tacrolimus doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration de la dernière dose de Modigraf granulés, et juste avant la dose suivante. Une surveillance fréquente des concentrations sanguines résiduelles au cours des 2 premières semaines qui suivent la transplantation est recommandée, suivie par une surveillance régulière pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées au moins 2 fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées lorsque des signes cliniques de toxicité ou de rejet aigu sont observés, suite à la substitution de Modigraf granulés par Prograf gélules, à toute adaptation de posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus (cf Interactions). La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'adaptation de posologie de Modigraf, l'état d'équilibre visé peut n'apparaître qu'après plusieurs jours (cf Pharmacocinétique).

Les données des études cliniques suggèrent que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations sanguines résiduelles du produit. En pratique clinique, les concentrations sanguines résiduelles sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines résiduelles sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

Populations particulières de patients :

Insuffisance hépatique :

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de façon à maintenir les concentrations sanguines résiduelles dans les limites recommandées.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du tacrolimus n'étant pas affectée par la fonction rénale (cf Pharmacocinétique), aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

Ethnie :

En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent nécessiter des doses de tacrolimus supérieures pour atteindre des concentrations sanguines résiduelles similaires.

Sexe :

Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations sanguines résiduelles similaires.

Patients âgés :

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les populations plus âgées.

Enfants :

En général, les doses nécessaires chez l'enfant sont 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles similaires.

MODE D'ADMINISTRATION :

En général, le traitement par tacrolimus est débuté par voie orale. Si nécessaire, le traitement par tacrolimus peut débuter par l'administration de Modigraf granulés en suspension dans l'eau, par sonde nasogastrique.

Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne de Modigraf en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir).

En général, Modigraf granulés doit être pris à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (cf Pharmacocinétique).

La dose nécessaire est calculée à partir du poids du patient, en utilisant le plus petit nombre possible de sachets-dose. 2 ml d'eau (à température ambiante) doivent être utilisés par mg de tacrolimus pour reconstituer la suspension (jusqu'à un maximum de 50 ml, selon le poids du patient) dans une tasse. Les récipients contenant du chlorure de polyvinyle (PVC) ne doivent pas être utilisés (cf Incompatibilités). Les granulés sont ajoutés à l'eau et mélangés. L'utilisation de liquides ou d'ustensiles pour vider les sachets-dose n'est pas recommandée. La suspension peut être prélevée avec une seringue ou avalée directement par le patient. Ensuite la tasse est rincée une fois avec la même quantité d'eau, puis l'eau de rinçage est absorbée par le patient. La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à d'autres macrolides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

On ne dispose pas de données de sécurité sur l'utilisation de Modigraf granulés suite à la substitution temporaire de Prograf ou d'Advagraf chez les patients dans un état critique.

Modigraf ne doit pas être substitué par Advagraf puisqu'une différence cliniquement pertinente entre la biodisponibilité des deux formulations ne peut être exclue. Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate et à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Cela a entraîné des effets indésirables graves, incluant le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pendant la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.

Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (cf Interactions) – particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) – sont associés au tacrolimus, les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus.

Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou d'autres préparations de phytothérapie doivent être évitées lors de la prise de Modigraf en raison du risque d'interaction qui conduit soit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique, soit à une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus et à un risque de toxicité du tacrolimus (cf Interactions).

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants doivent être évités (cf Interactions).

Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (cf Interactions).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Affections gastro-intestinales :

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. La perforation gastro-intestinale étant un événement médicalement important pouvant engager le pronostic vital ou être responsable d'un état grave, un traitement adéquat devra être considéré dès l'apparition de signes ou symptômes suspectés.

Les taux sanguins du tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhées, une surveillance accrue des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.

Affections cardiaques :

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été rarement observées. La plupart de ces cas étaient réversibles, survenant lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus étaient beaucoup plus élevées que les taux maximum recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque, notamment les jeunes enfants et les patients recevant une immunosuppression importante, doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'apparition d'anomalies, une diminution de la posologie de Modigraf ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome du QT long congénital ou d'allongement de l'intervalle QT acquis ou chez les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, provoquer des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (cf Interactions).

Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes :

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'Epstein-Barr-virus (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (cf Effets indésirables). L'utilisation d'immunosuppresseurs en association, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple, basiliximab, daclizumab) augmente le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Il a été rapporté que les patients séronégatifs à l'antigène de la capside virale (VCA) de l'EBV ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Modigraf. Une surveillance étroite avec une PCR-EBV est recommandée pendant le traitement. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (cf Effets indésirables).

Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection.

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Modigraf, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC comptent parmi ces infections. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

Il a été rapporté que des patients traités par tacrolimus ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles de la vision, un examen radiologique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates ont été prises.

Érythroblastopénie acquise :

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B_{19}, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.

Populations particulières :

L'expérience est limitée chez les patients non caucasiens et chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple, retransplantation, présence d'anticorps anti-HLA, PRA).

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipients :

Modigraf granulés contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une alactasie congénitale (déficit en lactase) ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines résiduelles.

Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus, ainsi que l'allongement de l'intervalle QT (avec ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables, lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 ou pouvant agir sur les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus, et d'interrompre la prise ou d'adapter la posologie du tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus :

- Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir) ou les inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines résiduelles était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.
- Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil,

l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole, la néfazodone et des remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera*.
- Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène, troléandomycine. Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus et il doit donc être évité.
- Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus.

Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus :
Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres médicaments connus pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération. Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent des agents procinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium-aluminium.

Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus :
En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus :
- Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne ou le millepertuis (Hypericum perforatum) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus.
- L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus.
- La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments :
Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.
La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine résiduelle de la phénytoïne. Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.
Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données cliniques suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.
Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et du phénazone.

Autres interactions susceptibles de compromettre l'état clinique du patient :
L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, sulfaméthoxazole + triméthoprime, AINS, ganciclovir ou aciclovir). Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.
Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données observées chez l'homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des événements indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines ; incidence de 66 naissances sur 123, soit 53,7 %) ; cependant, les données montrent que la majorité des nouveau-nés ont un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel. Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié (incidence de 8 nouveau-nés sur 111, c'est-à-dire 7,2 %).
Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique). La fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
Les données chez l'homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par tacrolimus.

FERTILITÉ :
La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si le tacrolimus est administré en association avec de l'alcool.
Les effets du tacrolimus (Modigraf) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont : tremblements, atteinte de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

Liste des effets indésirables :
La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :
Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.
Des cas de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Modigraf.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies des globules rouges, leucocytose.
- Peu fréquent : coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement.
- Rare : purpura thrombotique thrombocytopénique, hypoprothrombinémie.
- Fréquence indéterminée : érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :
Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections endocriniennes :
- Rare : hirsutisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie.
- Fréquent : acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie.
- Peu fréquent : déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : insomnies.
- Fréquent : confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars.
- Peu fréquent : troubles psychotiques.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées, tremblements.
- Fréquent : troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, sensations vertigineuses, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture.
- Peu fréquent : encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie.
- Rare : hypertonie.
- Très rare : myasthénie.

Affections oculaires :
- Fréquent : troubles oculaires, vision trouble, photophobie.
- Peu fréquent : cataracte.
- Rare : cécité.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : acouphènes.
- Peu fréquent : hypoacousie.
- Rare : surdité neurosensorielle.
- Très rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :
- Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie.
- Peu fréquent : insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations.
- Rare : épanchements péricardiques.
- Très rare : torsades de pointes.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : hypertension.
- Fréquent : accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique.
- Peu fréquent : thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales.
- Peu fréquent : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme.
- Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhées, nausées.
- Fréquent : signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles.
- Peu fréquent : pancréatite aiguë et chronique, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique.
- Rare : pseudokyste pancréatique, subiléus.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : affections des voies biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère.
- Rare : maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash, prurit, alopécie, acné, hypersudation.
- Peu fréquent : dermatite, photosensibilité.
- Rare : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleurs dans les membres.
- Peu fréquent : troubles articulaires.
- Rare : diminution de la mobilité.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : atteinte de la fonction rénale.
- Fréquent : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles du tractus urinaire, oligurie, affection vésicale et troubles urétraux.
- Peu fréquent : syndrome hémolytique et urémique, anurie.
- Très rare : néphropathie, cystite hémorragique.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : dysménorrhées et saignements utérins.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle.
- Peu fréquent : état pseudo-grippal, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid.
- Rare : chutes, ulcères, oppression thoracique, soif.
- Très rare : accroissement du tissu adipeux.

Investigations :
- Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique.
- Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids.
- Peu fréquent : augmentation de l'amylase, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine.
- Très rare : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Fréquent : dysfonction primaire du greffon.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés avec le tacrolimus, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases.
Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, il convient de maintenir les fonctions vitales et d'assurer un traitement symptomatique.
Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on s'attend à ce que le tacrolimus ne soit pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines résiduelles très élevées, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon actif) peuvent s'avérer efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine (code ATC : L04AD02).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines.
Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée *in vitro* et *in vivo*.
Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron-γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Efficacité clinique et sécurité du tacrolimus administré 2 fois par jour en transplantation d'autres organes de novo :
Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus par voie orale (Prograf gélules) a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de sécurité du tacrolimus par voie orale dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous.

Transplantation pulmonaire :
L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente a porté sur 110 patients randomisés (1:1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, la fréquence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % *versus* 22,6 %), tout comme la fréquence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante ; 2,86 % *versus* 8,57 %). Le taux de survie des patients à un an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine.
Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus *versus* 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite

des adaptations de posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à 1 an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à 2 ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jour ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante *versus* 38,0 % sous ciclosporine (p = 0,025). Significativement plus de patients sous ciclosporine (n = 13) ont du être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine (n = 2 ; p = 0,02).
Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus *versus* 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus *versus* 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % *versus* 45,8 %) et à 1 an (50 % *versus* 33,3 %).
Ces 3 études ont montré des taux de survie similaires. Les fréquences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces 3 études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.
Transplantation pancréatique :
Une étude multicentrique a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus (n = 103) ou dans le groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus per protocol était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 5ᵉ jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6ᵉ mois. La survie à 1 an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % *versus* 74,5 % avec la ciclosporine (p < 0,0005), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les 2 groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement.
Transplantation intestinale :
L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation par voie orale du tacrolimus en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul ; 75 recevant le foie et l'intestin et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, étaient de 75 % à 1 an, de 54 % à 5 ans et de 42 % à 10 ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant 11 ans. On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 ng/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.
Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé.
Modigraf granulés est une forme à libération immédiate de tacrolimus en 2 prises par jour. Suite à l'administration de Modigraf granulés par voie orale, la concentration maximale sanguine de tacrolimus (Cmax) est atteinte en moyenne en environ 2 à 2,5 heures.
L'absorption du tacrolimus est variable. Les résultats d'une étude de bioéquivalence d'administration à dose unique à des volontaires sains adultes ont montré que la biodisponibilité de Modigraf granulés était environ 20 % supérieure à celle de Prograf gélules. La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (établie avec la formulation Prograf gélules) est comprise entre 20 et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 à 43 % chez les patients adultes et de 3 à 77 % chez les enfants transplantés rénaux). La biodisponibilité orale du tacrolimus est réduite lorsqu'il est administré après un repas. La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus et par conséquent le traitement par Modigraf granulés peut débuter par voie orale.
Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée, conduisant à un profil d'absorption relativement plat.
La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone.
Chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale du tacrolimus est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'ASC (27 %) et de la Cmax (50 %) ainsi qu'une augmentation du tmax (173 %) sont observées dans le sang total.
Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant du tacrolimus immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'ASC (2 à 12 %) et de la Cmax (15 à 38 %) et une augmentation du tmax (38 à 80 %) ont été observées sur sang total.
Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations sanguines résiduelles à l'état d'équilibre pour Modigraf. Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines résiduelles permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.
Distribution :
Chez l'homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.
Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la α-1-glycoprotéine acide.
Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations sanguines résiduelles est de 47,6 l en moyenne.
Métabolisme :
Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P_{450} 3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente *in vitro* une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.
Excrétion :
La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne de 2,25 l/h a été observée (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation.
La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures. Chez les patients transplantés hépatiques adultes et pédiatriques, elle a été en moyenne de 11,7 heures et de 12,4 heures respectivement, comparé à 15,6 heures chez les transplantés rénaux adultes. L'augmentation des taux de clairance contribue à une diminution de la demi-vie observée chez les patients transplantés.
Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}C, la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.
Données pédiatriques :
Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (étudiée avec Modigraf granulés) est de 26 % $\pm$ 23 (intervalle individuel chez les enfants transplantés hépatiques de 4 à 80 %).
On ne dispose pas de données sur la biodisponibilité orale de Modigraf dans d'autres indications.
Après administration orale (0,30 mg/kg/jour) à des patients pédiatriques transplantés hépatiques, les concentrations à l'état d'équilibre du tacrolimus ont été atteintes en 3 jours chez la majorité des patients.
Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques ou rénaux, des valeurs de clairance corporelle totale de 2,3 ml/min/kg $\pm$ 1,2 et de 2,1 ml/min/kg $\pm$ 0,6 respectivement ont été observées. Une grande variabilité, liée à l'âge, de la clairance corporelle totale et de la demi-vie a été observée dans des études cliniques pédiatriques limitées, tout particulièrement dans la petite enfance. La demi-vie chez les patients pédiatriques transplantés est en moyenne de 12 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.
Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion rapide/bolus à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certaines espèces animales. Le pic de concentration sanguine atteint avec ces doses était supérieur à 150 ng/ml, ce qui est plus que 6 fois supérieur au pic moyen de concentration observé avec Modigraf en transplantation clinique.
Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées à des doses toxiques. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture.
De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC (polychlorure de vinyle). Le matériel utilisé pour préparer et administrer la suspension par exemple, les verres à boire, les tasses ou les tubulures ne doivent pas contenir de PVC.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Après sa préparation, la suspension doit être administrée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.
AMM EU /1/09/523/001 ; CIP 3400939594828 (RCP rév 25.06.15) 0,2 mg.
EU /1/09/523/002 ; CIP 3400939594996 (RCP rév 25.06.15) 1 mg.
Prix : 68,16 € (50 sachets 0,2 mg).
323,68 € (50 sachets 1 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe BV, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

MODIODAL ®
modafinil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 100 mg (de 13 x 6 mm, de forme oblongue, gravé « 100 » sur une face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes opaques thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Modafinil (DCI) .... 100 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé (maïs), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K29/32, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose anhydre (68 mg/cp).

DC INDICATIONS

Modiodal est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.
La somnolence diurne excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation de la survenue d'endormissements à des moments inappropriés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra être initié par ou sous la supervision d'un praticien expérimenté dans la prise en charge de la maladie (cf Indications).
Le diagnostic de narcolepsie doit être établi conformément à la Classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2 - International Classification of Sleep Disorders).
Un suivi du patient ainsi qu'une réévaluation clinique périodique de la nécessité d'un traitement devront être effectués.
POSOLOGIE :
La dose initiale recommandée est de 200 mg par jour. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin ou en deux prises, une le matin et une à midi, selon l'avis du médecin et selon la réponse du patient.
Des doses allant jusqu'à 400 mg en une ou deux prises fractionnées peuvent être administrées chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose initiale de 200 mg de modafinil.
Utilisation à long terme :
Lorsque le modafinil est prescrit pour une période prolongée, le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilisation à long terme du modafinil chez chaque patient, car son efficacité à long terme (au-delà de 9 semaines) n'a pas été évaluée.
Insuffisance rénale :
Les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
La posologie du modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).
Personnes âgées :
Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation du modafinil chez les patients âgés. Compte tenu d'une possible diminution de clairance et d'une augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans.
Population pédiatrique :
Le modafinil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du risque d'effets indésirables graves et de l'absence de démonstration d'efficacité au cours d'études contrôlées dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypertension modérée à sévère non contrôlée et chez les patients présentant des arythmies cardiaques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diagnostic des troubles du sommeil :
Le modafinil ne doit être utilisé qu'après une évaluation complète de la somnolence excessive du patient et uniquement chez les patients pour lesquels un diagnostic de narcolepsie a été posé conformément aux critères diagnostiques ICSD. Cette évaluation consiste généralement à évaluer les antécédents du patient, à faire pratiquer une polysomnographie en laboratoire ; de plus, les autres causes possibles de l'hypersomnie observée doivent être exclues.
Réactions cutanées graves incluant syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) :
Des cas graves d'éruption cutanée nécessitant une hospitalisation et l'interruption du traitement ont été rapportés avec le modafinil, 1 à 5 semaines après l'instauration du traitement. Des cas isolés ont également été rapportés après un traitement prolongé (3 mois par exemple). Au cours des études cliniques, l'incidence des réactions cutanées incluant des cas graves ayant entraîné l'arrêt du traitement a été d'environ 0,8 % (13 sur 1585) dans la population pédiatrique (sujets âgés de moins de 17 ans). Aucune réaction cutanée grave n'a été rapportée avec le modafinil dans les études cliniques chez l'adulte (0 sur 4264). **Le traitement par le modafinil doit être arrêté dès les premiers signes de réaction cutanée et ne doit pas être réintroduit** (cf Effets indésirables).
Des cas de réactions cutanées graves ou engageant le pronostic vital, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et d'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été rapportés, de façon rare, chez des adultes et des enfants après la mise sur le marché.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du modafinil chez l'enfant n'ont pas été établies au cours d'études cliniques contrôlées ; compte tenu du risque de réactions cutanées graves d'hypersensibilité et d'effets indésirables psychiatriques, l'utilisation du modafinil n'est pas recommandée dans cette population.
Réactions multiviscérales d'hypersensibilité :
Des réactions multiviscérales d'hypersensibilité, incluant au moins un cas fatal rapporté depuis la mise sur le marché, sont survenues en association temporelle étroite avec l'instauration du traitement par le modafinil. Bien que le nombre de cas rapportés soit limité, les réactions multiviscérales d'hypersensibilité peuvent entraîner une hospitalisation ou engager le pronostic vital. Il n'existe pas de facteurs connus permettant de prédire le risque de survenue ou la sévérité de ces réactions d'hypersensibilité associées au modafinil. Les signes et symptômes rapportés ont été variables ; les patients ont présenté, notamment, une fièvre et une éruption accompagnées d'une atteinte d'un autre organe. Les autres manifestations associées incluent : myocardite, hépatite, anomalies des paramètres hépatiques, anomalies hématologiques (par exemple éosinophilie, leucopénie, thrombopénie), prurit et asthénie.
Les réactions multiviscérales d'hypersensibilité étant variables dans leur manifestation, des signes et symptômes touchant d'autres systèmes d'organes, non mentionnés ici, peuvent survenir.
Si une réaction multiviscérale d'hypersensibilité est suspectée, le modafinil doit être interrompu.
Affections psychiatriques :
Il convient de surveiller la survenue éventuelle de troubles psychiatriques de novo ou l'exacerbation de troubles préexistants (cf ci-dessous et Effets indésirables) lors de chaque adaptation posologique puis régulièrement au cours du traitement. Lorsqu'apparaissent chez un patient des symptômes psychiatriques en association avec le traitement par le modafinil, le traitement doit être arrêté définitivement. Il convient de prendre des précautions lors de l'administration de modafinil chez des patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels que psychose, dépres-

sion, manie, anxiété majeure, agitation, insomnies ou toxicomanie (cf ci-dessous).

Anxiété :

L'utilisation du modafinil peut être associée à l'apparition ou à l'aggravation d'une anxiété. Les patients présentant une anxiété majeure doivent être traités par le modafinil uniquement dans un service spécialisé.

Comportement suicidaire :

Un comportement suicidaire (incluant tentatives de suicide et idées suicidaires) a été rapporté chez des patients traités par le modafinil. Il convient de surveiller étroitement l'apparition ou l'aggravation d'un comportement suicidaire chez les patients traités par le modafinil. Si des symptômes de comportement suicidaire associés au modafinil surviennent chez un patient, le traitement doit être arrêté.

Symptômes psychotiques ou maniaques :

L'utilisation du modafinil a été associée à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques (incluant hallucinations, délires, agitation ou manie). L'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques doit être surveillée étroitement chez les patients traités par le modafinil. La survenue de symptômes psychotiques ou maniaques peut nécessiter l'arrêt du modafinil.

Troubles bipolaires :

La prudence s'impose en cas d'administration de modafinil chez des patients présentant un trouble bipolaire en raison du risque de précipitation possible d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients.

Comportement agressif ou hostile :

Le modafinil peut provoquer ou aggraver un comportement agressif ou hostile. Il convient de surveiller étroitement l''apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients traités par le modafinil. En cas de survenue de ces symptômes, l'arrêt du modafinil peut s'avérer nécessaire.

Risques cardiovasculaires :

Il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant l'instauration du traitement par le modafinil. Les patients présentant des anomalies de l'ECG doivent être adressés à un spécialiste pour un bilan complémentaire et la mise en place d'un traitement avant d'envisager de débuter le traitement par modafinil. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées régulièrement chez les patients recevant le modafinil. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'arythmies ou d'hypertension modérée à sévère et ne doit être repris qu'après évaluation et traitement de ces troubles.

Le traitement par le modafinil est déconseillé chez les patients présentant des antécédents d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de cœur pulmonaire ainsi que chez les patients présentant un prolapsus valvulaire mitral et qui ont présenté un prolapsus valvulaire mitral au cours d'un traitement antérieur par des stimulants du SNC. Ce syndrome peut se manifester par des anomalies ischémiques à l'ECG, une douleur thoracique ou des arythmies.

Insomnie :

Le modafinil stimulant l'état de veille, il convient d'être attentif aux signes d'insomnie.

Maintien de l'hygiène du sommeil :

Les patients doivent être informés que le modafinil ne constitue pas un substitut du sommeil et qu'une bonne hygiène du sommeil doit être maintenue. Les mesures garantissant une bonne hygiène du sommeil peuvent inclure une évaluation de la consommation de caféine.

Patientes utilisant des contraceptifs stéroïdiens :

Chez les femmes sexuellement actives en âge de procréer, une contraception doit être instaurée avant le traitement par le modafinil. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens pouvant être diminuée en cas d'association avec le modafinil, l'utilisation de méthodes contraceptives alternatives ou simultanées est recommandée, et ce, pendant deux mois après l'arrêt du modafinil (voir également Interactions pour les interactions potentielles avec les contraceptifs stéroïdiens).

Abus, mésusage, détournement :

Les études ayant montré un risque de dépendance avec le modafinil, la possibilité de dépendance en cas d'utilisation au long cours ne peut donc pas être totalement exclue.

La prudence s'impose en cas d'administration du modafinil chez des patients ayant des antécédents d'alcoolisme, d'abus médicamenteux ou de toxicomanie.

Intolérance au lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le modafinil peut augmenter son propre métabolisme par induction de l'activité du CYP3A4/5, mais l'effet est modeste et il est peu probable qu'il ait des conséquences cliniques significatives.

Antiépileptiques :

Les concentrations plasmatiques du modafinil peuvent être diminuées en cas de coadministration d'inducteurs puissants de l'activité du cytochrome P450, tels que la carbamazépine et le phénobarbital. Du fait d'une possible inhibition du CYP2C19 par le modafinil et de l'inhibition du CYP2C9, la clairance de la phénytoïne peut être diminuée en cas d'administration concomitante avec le modafinil. Les signes de toxicité de la phénytoïne doivent être surveillés et des mesures répétées de la concentration plasmatique de phénytoïne peuvent être appropriées lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le modafinil.

Contraceptifs stéroïdiens :

L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être diminuée en raison de l'induction du CYP3A4/5 par le modafinil. Des méthodes contraceptives alternatives ou simultanées sont recommandées chez les patientes traitées par le modafinil. Pour une contraception efficace, ces méthodes doivent être poursuivies pendant deux mois après l'arrêt du modafinil.

Antidépresseurs :

De nombreux antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont fortement métabolisés par le CYP2D6. Chez les patients présentant un déficit en CYP2D6 (environ 10 % d'une population caucasienne), une voie métabolique normalement accessoire impliquant le CYP2C19 devient plus importante. Le modafinil pouvant inhiber le CYP2C19, des doses plus faibles d'antidépresseurs peuvent être nécessaires chez ces patients.

Anticoagulants :

Du fait de l'inhibition possible du CYP2C9 par le modafinil, la clairance de la warfarine peut être diminuée en cas d'administration concomitante. Le temps de Quick doit être surveillé régulièrement pendant les deux premiers mois de traitement par le modafinil ainsi que lors des modifications de posologie de modafinil.

Autres médicaments :

La clairance des substances métabolisées principalement par le CYP2C19, telles que le diazépam, le propanolol et l'oméprazole, peut être diminuée en cas de coadministration de modafinil, et une réduction de la dose peut être nécessaire. De plus, des études *in vitro* ont montré une induction des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 dans des hépatocytes humains qui, si elle se produit in vivo, pourrait diminuer les concentrations sanguines des médicaments métabolisés par ces enzymes, en diminuant éventuellement leur efficacité thérapeutique. Les résultats d'études cliniques d'interactions semblent indiquer que les effets les plus importants peuvent concerner les substrats du CYP3A4/5 qui subissent une élimination présystémique significative, en particulier par les enzymes CYP3A dans les voies digestives (par exemple la ciclosporine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la buspirone, le triazolam, le midazolam et la plupart des inhibiteurs calciques et des statines). Il a été rapporté une réduction de 50 % de la concentration de ciclosporine chez un patient après l'instauration d'un traitement concomitant par le modafinil.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données concernant l'utilisation du modafinil chez la femme enceinte sont limitées.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le modafinil n'est pas recommandé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Le modafinil pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, des méthodes de contraception supplémentaires doivent être utilisées (cf Interactions).

ALLAITEMENT :

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du modafinil/de métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant une somnolence anormale recevant du modafinil doivent être avertis que leur niveau de veille peut ne pas redevenir normal. Chez les patients présentant une somnolence excessive, y compris les patients prenant du modafinil, il convient de réévaluer périodiquement le niveau de somnolence et, le cas échéant, de recommander aux patients d'éviter de conduire ou d'effectuer d'autres activités potentiellement dangereuses. Des effets indésirables tels que vision trouble ou étourdissements peuvent également avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et/ou après la mise sur le marché de Modiodal. La fréquence des effets indésirables considérés comme ayant au moins une relation possible avec le traitement dans les essais cliniques conduits chez 1561 patients prenant le modafinil sont présentés selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la céphalée, qui touche environ 21 % des patients. Elle est d'intensité légère ou modérée, dose-dépendante, et disparaît en quelques jours.

Infections et infestations :
- Peu fréquent : pharyngite, sinusite.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : éosinophilie, leucopénie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réaction allergique mineure (par exemple symptômes de rhinite allergique).
- Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire. Réactions d'hypersensibilité (caractérisées notamment par : fièvre, éruption cutanée, adénopathies et signes d'atteinte simultanée d'autres organes), réactions anaphylactiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : diminution de l'appétit.
- Peu fréquent : hypercholestérolémie, hyperglycémie, diabète, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : nervosité, insomnie, anxiété, dépression, pensées anormales, confusion, irritabilité.
- Peu fréquent : troubles du sommeil, labilité émotionnelle, diminution de la libido, hostilité, dépersonnalisation, troubles de la personnalité, rêves anormaux, agitation, agressivité, idées suicidaires, hyperactivité psychomotrice.
- Rare : hallucinations, manie, psychose.
- Fréquence indéterminée : délires.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements, somnolence, paresthésies.
- Peu fréquent : dyskinésies, hypertonie, hyperkinésie, amnésie, migraine, tremblements, vertiges, stimulation du SNC, hypoesthésie, absence de coordination, perturbation des mouvements, troubles du langage, dysgueusie.

Affections oculaires :
- Fréquent : vision trouble.
- Peu fréquent : vision anormale, sécheresse oculaire.

Affections cardiaques :
- Fréquent : tachycardie, palpitations.
- Peu fréquent : extrasystoles, arythmies, bradycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquent : vasodilatation.
- Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée, augmentation de la toux, asthme, épistaxis, rhinite.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, nausées, sécheresse buccale, diarrhée, dyspepsie, constipation.
- Peu fréquent : flatulences, reflux, vomissements, dysphagie, glossite, aphtes buccaux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : hypersudation, éruptions cutanées, acné, prurit.
- Fréquence indéterminée : réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : dorsalgies, cervicalgies, myalgies, myasthénie, crampes dans les jambes, arthralgies, contractions musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : urines anormales, fréquence mictionnelle anormale.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : trouble menstruel.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, douleur thoracique.
- Peu fréquent : œdème périphérique, soif.

Investigations :
- Fréquent : anomalies des paramètres hépatiques ; des augmentations dose-dépendantes de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transférase ont été observées.
- Peu fréquent : anomalies de l'ECG, prise de poids, perte de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des décès sont survenus suite à un surdosage en modafinil seul ou en association avec d'autres médicaments.

Les symptômes accompagnant le plus souvent un surdosage avec le modafinil, seul ou en association avec d'autres médicaments, ont été : insomnie, symptômes neurologiques centraux tels qu'agitation, désorientation, confusion, agitation, anxiété, excitation et hallucinations ; troubles digestifs tels que nausées et diarrhée ; et troubles cardiovasculaires tels que tachycardie, bradycardie, hypertension et douleur thoracique.

Conduite à tenir :

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique doivent être envisagés. Une hospitalisation et la surveillance de l'état psychomoteur, un monitorage cardiovasculaire ou une surveillance du patient jusqu'à résolution des symptômes sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, sympathomimétique d'action centrale (code ATC : N06BA07).

Mécanisme d'action :

Le modafinil présente un effet éveillant chez un certain nombre d'espèces animales ainsi que chez l'homme. Les mécanismes précis par lesquels le modafinil exerce un effet éveillant sont inconnus.

Effets pharmacodynamiques :

Dans des modèles non cliniques, le modafinil a peu ou pas d'interaction avec les récepteurs impliqués dans la régulation des états de sommeil et de veille (par exemple adénosine, benzodiazépine, dopamine, GABA, histamine, mélatonine, noradrénaline, orexine et sérotonine). Par ailleurs, le modafinil n'inhibe pas les activités des enzymes suivantes : adénylyl cyclase, catéchol-O-méthyltransférase, acide glutamique décarboxylase MAO-A ou B, monoxyde d'azote synthétase, phosphodiestérases II-VI, ou tyrosine hydroxylase. Le modafinil n'est pas un agoniste direct des récepteurs de la dopamine, mais les données *in vitro* et *in vivo* montrent que le modafinil se lie au transporteur de la dopamine et inhibe la recapture de ce neurotransmetteur. L'effet éveillant du modafinil est inhibé par les antagonistes des récepteurs D1/D2, suggérant ainsi l'existence d'une activité agoniste indirecte.

Le modafinil ne semble pas être un agoniste direct des récepteurs adrénergiques α_1. Cependant, le modafinil se lie au transporteur de la noradrénaline et inhibe sa recapture ; cette interaction est plus faible que celle observée avec le transporteur de la dopamine. L'effet éveillant du modafinil est atténué par la prazosine (alphabloquant) ; en revanche, le modafinil est inactif sur les *vas deferens* répondant aux agonistes des récepteurs adrénergiques.

Dans des modèles non cliniques, des doses éveillantes équivalentes de méthylphénidate et d'amphétamine augmentent l'activation neuronale dans l'ensemble du cerveau ; contrairement aux stimulants psychomoteurs classiques, le modafinil a un effet principalement dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil, de la veille et de la vigilance.

Chez l'homme, le modafinil restaure et/ou améliore le niveau et la durée de l'état de veille et de la vigilance diurne de façon dose-dépendante. L'administration de modafinil provoque des changements électrophysiologiques conduisant à une augmentation de la vigilance et à une amélioration des mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité du modafinil chez les patients atteints du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (AOS) et qui présentent une somnolence diurne excessive malgré un traitement par pression positive continue (PPC) a été étudiée au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés à court terme. Bien que des améliorations statistiquement significatives aient été observées sur la somnolence, l'amplitude de l'effet ainsi que le taux des répondeurs au modafinil, évalués par des mesures objectives, ont été faibles et limités à une petite sous-population des patients traités. En conséquence et compte tenu du profil de sécurité connu du modafinil, les risques sont supérieurs au bénéfice démontré.

Trois études épidémiologiques, toutes conçues selon un modèle observationnel à long terme avec des cohortes de patients pris au début de la maladie (cohortes « incipientes »), ont été menées à l'aide de bases de données administratives afin d'évaluer le risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire lié au modafinil. L'une des trois études a semblé indiquer une augmentation du taux d'incidence des AVC chez les patients traités par le modafinil par comparaison avec les patients non traités par le modafinil. Cependant, les résultats n'ont pas été similaires sur l'ensemble des trois études.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le modafinil est un composé racémique, dont les énantiomères ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination de l'isomère R est le triple de celle de l'isomère S.

Absorption :

Le modafinil est bien absorbé, avec une concentration plasmatique maximale atteinte approximativement 2 à 4 heures après l'administration.

La présence d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité totale du modafinil ; cependant, l'absorption (t_{max}) peut être retardée d'environ une heure lorsqu'il est administré pendant un repas.

Distribution :

Le modafinil est modérément lié aux protéines plasmatiques (environ 60 %), principalement à l'albumine, ce qui indique qu'il existe un faible risque d'interactions avec des médicaments présentant une forte liaison.

Biotransformation :

Le modafinil est métabolisé par le foie. Le principal métabolite (40 à 50 % de la dose), le modafinil acide, n'a aucune activité pharmacologique.

Élimination :

L'excrétion du modafinil et de ses métabolites est principalement rénale, avec une faible proportion éliminée sous forme inchangée (< 10 % de la dose).

La demi-vie d'élimination efficace du modafinil après des doses multiples est d'environ 15 heures.

Linéarité/non-linéarité :

Les propriétés pharmacocinétiques du modafinil sont linéaires et indépendantes du temps. L'exposition systémique augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle compris entre 200 mg et 600 mg.

Insuffisance rénale :

Une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine jusqu'à 20 ml/min) ne modifie pas significativement les propriétés pharmacocinétiques du modafinil administré à la posologie de 200 mg, mais l'exposition au modafinil acide a été augmentée d'un facteur 9. Les données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du modafinil chez des patients atteints d'insuffisance rénale ne sont pas informatives.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une cirrhose, la clairance orale du modafinil a été réduite d'environ 60 %, et la concentration à l'état d'équilibre a doublé par rapport aux valeurs chez des sujets sains. La posologie du modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Sujet âgé :

Les données sont limitées sur l'utilisation du modafinil chez le sujet âgé. Compte tenu du risque de diminution de la clairance et de l'augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé que les patients âgés de plus de 65 ans commencent le traitement à une dose quotidienne de 100 mg.

Population pédiatrique :

Pour les patients âgés de 6 à 7 ans, la demi-vie estimée est d'approximativement 7 heures, et augmente avec l'âge jusqu'à des valeurs approchant celles de l'adulte (approximativement 15 heures). La différence de clairance est partiellement compensée par la taille plus réduite et le poids inférieur des patients plus jeunes résultant en une exposition comparable après l'administration de doses similaires. Des concentrations supérieures de l'un des métabolites circulants, le modafinil sulfone, sont observées chez l'enfant et l'adolescent par rapport à l'adulte.

Par ailleurs, après des administrations répétées de modafinil chez l'enfant et l'adolescent, une réduction dépendante du temps de l'exposition systémique est observée, montrant un plateau après environ 6 semaines. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, les propriétés pharmacocinétiques du modafinil ne sont pas modifiées en poursuivant le traitement pendant un an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie en administration unique et répétée n'ont pas révélé d'action toxique particulière chez l'animal.

Le modafinil n'est pas considéré comme mutagène ou carcinogène.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin ont montré une incidence accrue d'anomalies squelettiques (modifications du nombre de côtes et retard d'ossification), de la mortalité embryonnaire et fœtale (pertes péri-implantations et résorptions) et une certaine augmentation de la mortalité *in utero* (chez le rat seulement), en l'absence de toxicité maternelle, à des expositions cliniquement pertinentes. Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité, ni de signes de potentiel tératogène à des expositions systémiques équivalentes à la dose maximale recommandée en clinique.

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité, d'effet tératogène, ni d'effet sur la viabilité, la croissance ou le développement des petits.

Chez l'animal, les concentrations plasmatiques de modafinil observées dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse, sont inférieures ou similaires aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme. Cela pourrait être lié au phénomène d'auto-induction métabolique. Cependant, en se basant sur la dose thérapeutique, l'exposition observée dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse est supérieure à l'exposition attendue chez l'homme.

Dans l'étude péri-postnatale chez le rat, la concentration de modafinil dans le lait a été environ 11,5 fois plus élevée que dans le plasma.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Renouvellement non restreint.

AMM 3400933464660 (1992, RCP rév 10.06.16).

Mis sur le marché en 1994.

Prix : 55,64 € (30 comprimés).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 55,64 €. Collect.

Titulaire de l'AMM : Teva Pharma BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

MODOPAR ®

lévodopa, bensérazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Modopar 125 dispersible :

Comprimé sécable pour suspension buvable à 100 mg/25 mg (blanc) : Tube en polypropylène ou flacon en verre brun de 60.

Modopar 62,5 :

Gélule à 50 mg/12,5 mg (bleu et gris clair) : Tube en polypropylène ou flacon en verre brun de 60.

Modopar 125 :

Gélule à 100 mg/25 mg (bleu et rose) : Tube en polypropylène ou flacon en verre brun de 60.

Modopar 250 :

Gélule à 200 mg/50 mg (bleu et caramel) : Tube en polypropylène ou flacon en verre brun de 60.

Modopar LP 125 :

Gélule à libération prolongée à 100 mg/25 mg (bleu et vert) : Tube en polypropylène ou flacon en verre brun de 60.

COMPOSITION

Comprimé p susp buv à 100 mg/25 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	100 mg
Bensérazide (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 28,48 mg/cp)

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs modifié, acide citrique, stéarate de magnésium.

Gélule à 50 mg/12,5 mg :	*p gélule*
Lévodopa (DCI)	50 mg
Bensérazide (DCI)	12,5 mg

(sous forme de chlorhydrate : 14,25 mg/gél)

Gélule à 100 mg/25 mg :	*p gélule*
Lévodopa (DCI)	100 mg
Bensérazide (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 28,50 mg/gél)

Gélule à 200 mg/50 mg :	*p gélule*
Lévodopa (DCI)	200 mg
Bensérazide (DCI)	50 mg

(sous forme de chlorhydrate : 57 mg/gél)

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, talc, polyvidone K 90, stéarate de magnésium, mannitol (gél 50 mg/12,5 mg). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132), oxyde de fer (E 172). *Calibrage :* n° 4 (gél 50 mg/12,5 mg) ; n° 2 (gél 100 mg/25 mg) ; n° 1 (gél 200 mg/50 mg).

Gélule LP à 100 mg/25 mg :	*p gélule*
Lévodopa (DCI)	100 mg
Bensérazide (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 28,50 mg/gél)

Excipients : méthylhydroxypropylcellulose (2910/4000 cP et 2910/50 cP), huile de ricin hydrogénée (stérotex K), hydrogénophosphate de calcium anhydre, D-mannitol granulé, talc, polyvidone excipient (K 90), stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171). *Calibrage :* n° 1.

Excipient à effet notoire : huile de ricin (30 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Modopar doit être débuté progressivement, la dose d'entretien sera atteinte par paliers en recherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle.

Traitement initial :

Il est conseillé de débuter le traitement par la dose la plus faible possible.

Au début de la maladie, il est recommandé de commencer le traitement par une gélule de Modopar 62,5, trois à quatre fois par jour. Dès qu'il est établi que le patient tolère bien ce premier dosage, il peut être augmenté lentement et très progressivement, par paliers, en fonction de la réponse clinique du patient. On atteint généralement un effet optimal après plusieurs semaines de traitement, réparti en 3 ou 4 prises quotidiennes.

L'absence de réponse clinique ou une réponse clinique insuffisante (inférieure à 30 % d'amélioration du score moteur de l'UPDRS) doit faire remettre en question le diagnostic et suspecter une autre étiologie qu'une maladie de Parkinson idiopathique.

Traitement d'entretien :

La dose optimale est strictement individuelle. Il ne faut pas augmenter la dose quotidienne si des mouvements anormaux apparaissent (surdosage), on doit même la diminuer légèrement s'ils persistent. Quand ces effets auront disparu ou seront atténués, on pourra à nouveau augmenter les doses si les signes parkinsoniens redeviennent gênants, quitte à suivre une progression plus lente (1 gélule supplémentaire toutes les 2 à 3 semaines).

Lorsque la posologie efficace est atteinte et que le malade est bien équilibré, il est possible de remplacer Modopar 62,5 par Modopar 125, ou Modopar 125 par Modopar 250 en se basant sur l'équivalence de : un comprimé dispersible de Modopar 125 ou une gélule de Modopar 125 pour deux gélules de Modopar 62,5, ou une gélule de Modopar 250 pour deux comprimés dispersibles de Modopar 125 ou deux gélules de Modopar 125. S'il s'avère nécessaire d'augmenter de nouveau les doses journalières, cette augmentation doit se faire mois par mois.

Chez les patients présentant des fluctuations d'efficacité de type fin de dose, ou des mouvements anormaux, il est justifié de fractionner les prises de Modopar au cours de la journée, d'utiliser les différentes formes galéniques (LP, dispersible) ou d'adjoindre un autre antiparkinsonien. Le nombre de prises et leur répartition au cours de la journée doivent être ajustés individuellement pour obtenir un effet optimal.

Observations particulières :

- Chez les sujets âgés, le traitement doit être adapté avec attention.
- Les patients traités par d'autres antiparkinsoniens peuvent recevoir Modopar. Dans ce cas, pendant l'installation du traitement par Modopar et l'apparition de ses effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de réduire la posologie des autres médicaments ou de les supprimer progressivement. A l'inverse, l'introduction d'un autre antiparkinsonien (IMAO B, ICOMT, agoniste dopaminergique), en augmentant l'effet de Modopar, peut amener à baisser la dose de lévodopa.
- Modopar 125 dispersible, sous forme buvable, est utile chez les patients ayant des difficultés pour avaler ou chez les patients qui nécessitent une prise de lévodopa avec un court délai d'action comme lors de l'akinésie matinale, de l'akinésie de l'après-midi, de l'akinésie de fin de dose (« wearing-off ») ou d'une prise mal absorbée (« delayed-on »).
- Modopar LP 125 est destiné aux patients présentant des fluctuations motrices mal contrôlées par la forme à libération conventionnelle et aux patients présentant des fluctuations en rapport avec des variations des taux plasmatiques (par exemple les dyskinésies liées au pic). La substitution de Modopar standard par Modopar LP 125 peut se faire du jour au lendemain, à la même dose. Après 2-3 jours, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne de lévodopa d'environ 30 % ou plus, selon la réponse clinique. Il est possible d'associer à Modopar LP du Modopar standard ou du Modopar dispersible, en particulier lors de la première prise du matin (exemple : à 8 h = Modopar LP 125 + Modopar 62,5). Chez les patients qui prennent des prises rapprochées (toutes les 2 heures), ou qui présentent des dyskinésies, il peut être nécessaire d'espacer les prises de Modopar LP pour éviter une accumulation de la lévodopa plasmatique avec risque de surdosage (mouvements anormaux) dans la deuxième partie de la journée. L'adaptation des doses de Modopar LP doit être lente et prudente avec des intervalles de plusieurs jours entre chaque modification de posologie. En cas d'akinésie nocturne, Modopar LP peut être prescrit au moment du coucher.
- Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris à la dose antérieure, sauf si le malade a été dans l'impossibilité d'absorber les comprimés pendant plus de 4-5 jours, auquel cas le traitement sera repris en augmentant lentement la posologie jusqu'à la dose antérieurement prescrite.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'absorption de Modopar peut être modifiée par la prise des repas. Il est recommandé, autant que possible, de prendre Modopar au moins une demi-heure avant ou 1 heure après le repas.

Comprimé dispersible : il doit être dissous dans ¼ ou ½ verre d'eau (25-50 ml) donnant une suspension blanc laiteuse, sans goût. Celle-ci doit être remuée avant d'être bue, dans la demi-heure qui suit la préparation (celle-ci peut noircir par oxydation).

Gélule, gélule LP : le patient doit impérativement avaler la gélule entière, sans la croquer ou sans l'ouvrir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la lévodopa, au bensérazide ou à l'un des excipients.
- Décompensation endocrinienne (par exemple phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), rénale ou hépatique.
- Affections cardiaques (par exemple accidents cardiaques avec angor, arythmies cardiaques récentes ou sévères et insuffisance cardiaque).
- Maladies psychiatriques avec une composante psychotique.
- Glaucome à angle fermé.
- Patients de moins de 25 ans (le développement du squelette doit être terminé).
- Femmes enceintes ou femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate. Si une grossesse survient chez une femme prenant Modopar, le médicament doit être arrêté (selon les instructions du médecin prescripteur).
- Allaitement.
- Traitement à base de réserpine (cf Interactions).
- Association aux neuroleptiques antiémétiques (cf Interactions).
- Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs. Cependant, l'utilisation d'IMAO-B sélectifs, comme la sélégiline et la rasagiline, ou d'IMAO-A sélectifs, comme le moclobémide, n'est pas contre-indiquée. Toutefois, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B est équivalente à l'action d'un inhibiteur non sélectif de la MAO : cette association ne doit donc pas être administrée avec Modopar (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les sujets sensibles.
- En cas de **glaucome à angle ouvert**, une administration prudente et une surveillance régulière de la pression intraoculaire est recommandée, car la lévodopa peut théoriquement entraîner une augmentation de la pression intraoculaire.
- Administration prudente de Modopar chez des patients ayant des **affections cardiaques** (antécédents de **troubles coronariens**, de troubles du rythme cardiaque ou d'insuffisance cardiaque) (voir également Contre-indications). La fonction cardiaque doit être surveillée avec une attention particulière chez ces patients au début du traitement, puis régulièrement par la suite tout au long du traitement.
- Surveillance étroite nécessaire chez les patients ayant des facteurs de risque (par exemple patients âgés, traitement concomitant par antihypertenseurs ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique) ou des antécédents d'**hypotension orthostatique**, en particulier au début au traitement ou en cas d'augmentation de la dose. L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement (elle est souvent d'origine iatrogène). Des mesures simples doivent être conseillées (par exemple augmentation de l'apport hydro-sodique, port de bas de contention). Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension orthostatique symptomatique.
- Une **diminution de la numération globulaire** a été rapportée lors du traitement par Modopar (par exemple anémie hémolytique, thrombopénie et leucopénie). Dans de rares cas, une agranulocytose et une pancytopénie ont été rapportées sans que la relation de causalité avec Modopar puisse être ni établie ni complètement exclue. Une surveillance de la numération globulaire doit être effectuée de façon périodique pendant le traitement.
- Une **dépression** peut survenir pendant le traitement par Modopar, mais peut également résulter de la maladie sous-jacente (maladie de Parkinson). Tous les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler des modifications de l'état psychique et une dépression avec ou sans idées suicidaires. Par ailleurs, il y a un risque d'aggravation des troubles psychiques. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace.
- Modopar peut induire un **syndrome de dérégulation dopaminergique** résultant d'une utilisation excessive du produit. Un faible nombre de patients souffre de troubles cognitifs et comportementaux qui peuvent être directement attribués à la prise de quantités croissantes de médicament, contre l'avis de leur médecin et à des doses bien supérieures aux doses nécessaires pour traiter leurs troubles moteurs.
- Si une anesthésie générale doit être pratiquée, le traitement normal par Modopar doit être poursuivi aussi longtemps que possible avant l'**intervention chirurgicale**, sauf dans le cas d'une anesthésie à l'halothane. Lors d'une anesthésie générale à l'halothane, l'administration de Modopar doit être arrêtée 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale, car il arrive que les patients sous Modopar présentent des variations de la pression artérielle et/ou des troubles du rythme. L'administration de Modopar peut reprendre après l'intervention chirurgicale, mais la posologie doit être graduellement augmentée jusqu'au niveau préopératoire.
- Le traitement par Modopar ne doit pas être interrompu brutalement. Une telle interruption du traitement peut entraîner l'équivalent d'un « **syndrome malin des neuroleptiques** » (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique, ainsi que des signes additionnels dans les cas sévères, tels que myoglobinurie, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë) qui peut menacer le pronostic vital. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit être placé sous surveillance médicale et, si nécessaire, hospitalisé et un traitement symptomatique rapide et approprié doit être administré. Après évaluation, le traitement par Modopar peut éventuellement être repris.
- Une **somnolence** et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par lévodopa. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec la lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé (cf Conduite/Utilisation de machines).
- **Troubles du contrôle des impulsions :** les patients doivent être surveillés régulièrement pour le développement de troubles compulsifs. Les patients et leurs proches doivent être informés que les symptômes

comportementaux tels qu'un jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une frénésie alimentaire ou une compulsion alimentaire peuvent se produire chez les patients traités par des médicaments dopaminergiques, dont Modopar. Si de tels symptômes se développent, il est recommandé de réexaminer le traitement.
- Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatiques, rénales et cardiovasculaires, ainsi que la numération globulaire, pendant le traitement. Les patients diabétiques doivent être contrôlés plus fréquemment pour la glycémie afin d'adapter en conséquence la posologie du traitement antidiabétique.
- Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un plus grand risque (environ 2 à 6 fois plus élevé) de développer un **mélanome** que la population générale. Il n'a pas été établi si le risque accru observé était lié à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme la lévodopa utilisée pour traiter cette maladie. Il est recommandé aux patients et aux professionnels de santé de vérifier régulièrement l'apparition de mélanomes pendant un traitement par Modopar, quelle que soit l'indication. Idéalement, des examens périodiques de la peau devraient être effectués par des professionnels qualifiés (par exemple un dermatologue).
- Il est nécessaire de différer le début du traitement en cas d'ulcère gastroduodénal en évolution.
- La lévodopa peut modifier les résultats des examens biologiques, notamment les catécholamines, la créatinine, l'acide urique et le glucose. Les résultats du test urinaire de détection des corps cétoniques peuvent être des faux positifs.
- Des faux positifs du test de Coombs peuvent être obtenus chez les patients traités par Modopar.
- Les repas riches en protéines peuvent diminuer l'effet de Modopar.
- Modopar LP 125 : ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide, dompéridone, halopéridol, dropéridol, métopimazine) : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Le métoclopramide augmente la vitesse d'absorption de la lévodopa. La dompéridone peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa par stimulation de la vidange gastrique.
  Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- Réserpine : inhibition des effets de la lévodopa. Les neuroleptiques, les opiacés et les antihypertenseurs à base de réserpine peuvent diminuer l'effet de Modopar.
- IMAO irréversibles : potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral. L'association de la lévodopa avec des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (IDC) rend cette interaction peu probable. Si Modopar doit être administré à des patients recevant des IMAO non sélectifs irréversibles, l'administration de ces IMAO doit être interrompue deux semaines au moins avant le début du traitement par Modopar. Sinon, des effets indésirables pourraient se produire, comme des crises hypertensives (cf Contre-indications).

Déconseillées :

- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'antipsychotiques inhibant les récepteurs dopaminergiques, notamment les antagonistes des récepteurs D2. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens. La lévodopa peut réduire les effets antipsychotiques de ces médicaments.
  Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre la lévodopa et la tétrabénazine.
- Sympathomimétiques : l'administration concomitante de Modopar avec des sympathomimétiques (tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprotérénol ou l'amphétamine, qui stimulent le système nerveux sympathique) n'est pas recommandée. L'association peut augmenter l'effet de l'agent sympathomimétique. Si cette association est nécessaire, la fonction cardiovasculaire doit être étroitement surveillée et la posologie de l'agent sympathomimétique devra peut-être être diminuée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Méthyldopa : augmentation des effets de la lévodopa mais également de ses effets indésirables ; majoration de l'effet antihypertenseur de la méthyldopa. Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa.
- Spiramycine (en cas d'association avec la carbidopa) : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.
- Fer : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Le sulfate ferreux diminue le pic plasmatique et l'aire sous la courbe (ASC) de la lévodopa de 30 à 50 %. Les modifications pharmacocinétiques observées pendant un traitement concomitant avec du sulfate ferreux semblent cliniquement significatives chez certains patients, mais pas tous. Prendre les sels à distance (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- IMAO-B sélectifs et IMAO-A sélectifs : augmentation du risque d'hypotension orthostatique. L'utilisation d'IMAO-B sélectifs, comme la sélégiline et la rasagiline, ou d'IMAO-A sélectifs, comme le moclobémide, n'est pas contre-indiquée chez les patients sous Modopar. Il est recommandé d'adapter la posologie de la lévodopa aux besoins individuels du patient, en termes aussi bien d'efficacité que de tolérance. L'association concomitante d'inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B est équivalente à l'action d'un inhibiteur non sélectif de la MAO : cette association ne doit pas être administrée avec Modopar (cf Contre-indications).
- Baclofène : risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées).
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Autres médicaments antiparkinsoniens : Modopar peut être associé à d'autres médicaments antiparkinsoniens, par exemple les anticholinergiques, l'amantadine, la sélégiline, la bromocriptine et les agonistes dopaminergiques, malgré la possibilité d'intensification des effets thérapeutiques et indésirables du traitement. Il pourra être nécessaire de diminuer la posologie de Modopar ou de l'autre médicament. En cas d'instauration d'un traitement adjuvant par un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), il peut être nécessaire de diminuer la dose de Modopar. Les anticholinergiques ne doivent pas être arrêtés brutalement lorsqu'un traitement par Modopar est instauré car l'effet de la lévodopa n'apparaît qu'après un certain temps. L'administration concomitante de l'anticholinergique trihexyphénidyle et de Modopar à libération immédiate diminue la vitesse mais non l'ampleur de l'absorption de la lévodopa. Le trihexyphénidyle administré simultanément à Modopar formulation LP n'affecte pas la pharmacocinétique de la lévodopa.
- Antihypertenseurs : une hypotension orthostatique symptomatique a été observée lors de l'administration de la lévodopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase à des patients recevant un traitement antihypertenseur. Modopar doit être instauré avec prudence chez les patients recevant un traitement antihypertenseur. La pression artérielle doit être surveillée afin de permettre, si nécessaire, l'adaptation de la posologie de l'un ou l'autre des traitements.
- Antiacides : l'administration concomitante d'antiacides et de Modopar formulation LP réduit de 32 % l'ampleur de l'absorption de la lévodopa.
- Opiacés : inhibition de l'action de Modopar.
- Halothane : anesthésie générale à l'halothane : l'administration de Modopar doit être arrêtée 12 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale, car il arrive que les patients sous Modopar présentent des variations de la pression artérielle et/ou des troubles du rythme. Pour l'anesthésie générale avec d'autres anesthésiques, voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Modopar est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate (cf Contre-indications et Propriétés pharmacologiques).

ALLAITEMENT :

Comme on ne sait pas si le bensérazide passe dans le lait maternel, les femmes qui ont besoin d'un traitement par Modopar ne doivent pas allaiter, car le développement de malformations squelettiques chez les nourrissons ne peut être exclu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses liées à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par lévodopa présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer, eux-mêmes ou d'autres personnes, à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'administration de Modopar :

Les catégories de fréquence sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Syndrome de dérégulation dopaminergique, état confusionnel, dépression, agitation *, anxiété *, insomnie *, cauchemars, hallucinations *, délires *, épisodes psychotiques, désorientation *, jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, frénésie alimentaire, symptômes de troubles de l'alimentation
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Agueusie, dysgueusie, dystonie, dyskinésies (choréiformes et athétosiques), fluctuations de la réponse thérapeutique, phénomène du « freezing », détérioration de fin de dose, phénomène « on-off », somnolence, endormissement soudain
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Arythmies
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements (parfois noirâtres), diarrhées, coloration de la salive, coloration de la langue, coloration des dents, coloration de la muqueuse buccale, constipation, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Élévation des transaminases, élévation des phosphatases alcalines, élévation de la gamma-glutamyltransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Prurit, rash, coloration de la sueur
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Syndrome des jambes sans repos
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Urémie, chromaturie

* Ces événements peuvent survenir en particulier chez les patients âgés et chez les patients avec des antécédents de ce type d'affections.

Troubles du contrôle des impulsions : un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une frénésie alimentaire et une compulsion alimentaire peuvent se produire chez les patients traités par des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, comme Modopar.

Affections du système nerveux : les dyskinésies (par exemple choréiformes ou athétosiques) qui peuvent apparaître aux stades avancés de la maladie sont généralement atténuées ou plus tolérables en réduisant la posologie. Des fluctuations de la réponse thérapeutique peuvent apparaître après un traitement prolongé. Ces fluctuations peuvent être des épisodes de « freezing », une détérioration de fin de dose et un effet « on-off ». Elles sont généralement atténuées ou plus tolérables lorsque la dose quotidienne est fractionnée en prises plus fréquentes au cours de la journée. On peut ensuite essayer d'augmenter la dose par paliers pour améliorer l'efficacité du traitement.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lévodopa. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Affections vasculaires : les hypotensions orthostatiques s'améliorent généralement après diminution de la dose de Modopar.

Affections gastro-intestinales : elles peuvent survenir surtout en début de traitement pendant la période d'ajustement de la posologie, et sont généralement maîtrisées par la prise de nourriture ou d'une boisson avec le traitement et une progression lente des doses. Une coloration des urines peut se produire, généralement en brun-rouge, s'assombrissant à la lumière. D'autres liquides corporels ou tissus, tels que la salive, la langue, les dents ou la muqueuse buccale, peuvent être décolorés ou tachés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les accidents de surdosage connus à la lévodopa sont rares. Les signes et symptômes de surdosage s'apparentent aux effets indésirables de Modopar aux doses thérapeutiques, mais leur intensité peut être plus marquée. Le surdosage peut entraîner : la disparition totale des signes parkinsoniens, des variations tensionnelles, des effets cardiovasculaires (par exemple troubles du rythme cardiaque, tachycardie sinusale), des troubles psychiatriques (par exemple épisode confusionnel et insomnie), des effets gastro-intestinaux (par exemple nausées et vomissements) et des mouvements involontaires anormaux (cf Effets indésirables).

En cas de surdosage de Modopar formulation LP, la survenue des signes et symptômes peut être retardée en raison de l'absorption retardée des substances actives dans l'estomac.

Traitement :

En cas de surdosage : surveillance de la fonction cardiaque et respiratoire et instauration de mesures appropriées selon l'état clinique du patient. En particulier, les patients peuvent nécessiter un traitement symptomatique en cas d'effets cardiovasculaires (par exemple antiarythmiques) ou d'effets sur le système nerveux central (par exemple stimulants respiratoires, neuroleptiques).

Concernant la formulation à libération prolongée, il faut empêcher la poursuite de l'absorption par la méthode la plus adaptée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens dopaminergiques (code ATC : N04BA02).

Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et, par sa transformation en dopamine, vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

Le bensérazide, inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, empêche la lévodopa périphérique d'être métabolisée en dopamine et permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La quantité de dopamine plasmatique étant fortement diminuée, cette efficacité s'accompagne d'une réduction des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension artérielle).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lévodopa est rapidement absorbée au niveau du jéjunum, par un transport actif.

La lévodopa n'est pas absorbée au niveau de l'estomac, qui joue le rôle d'une valve régulatrice délivrant plus ou moins vite la lévodopa dans le jéjunum. La concentration maximale est atteinte une heure après l'ingestion de Modopar standard. La biodisponibilité de la lévodopa est de 98 % (74 % - 112 %).

La prise simultanée d'aliments, les repas riches en protéines ou en certains acides aminés retardent la résorption du produit et diminuent son pic plasmatique. La prise de lévodopa (Modopar standard) après un repas diminue la concentration plasmatique maximale de 30 %.

Les paramètres pharmacocinétiques de Modopar dispersible sont similaires à ceux de la forme standard, avec un temps d'apparition plus court du pic de concentration maximale.

Les concentrations maximales de la forme gélule à libération prolongée sont inférieures de 20 à 30 % par rapport à la forme standard et surviennent 2 à 3 heures après l'ingestion (5 heures après une prise post-prandiale). La demi-vie plasmatique est allongée par rapport à celle de Modopar standard. La biodisponibilité de Modopar LP est de 50 à 70 % de la biodisponibilité de la forme standard.

Distribution :

Seule une faible quantité de la lévodopa ingérée franchit la barrière hémato-encéphalique par un système de transport actif. La lévodopa n'est pas liée aux protéines, son volume de distribution est de 57 litres.

Le bensérazide aux doses thérapeutiques ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Il est retrouvé principalement dans les poumons, l'intestin grêle et le foie.

Métabolisme :

La lévodopa est métabolisée par deux voies principales (décarboxylation en dopamine et O-méthylation en 3-O-méthyldopa) et deux voies mineures (transamination et oxydation).

Les patients traités par Modopar ont des concentrations plasmatiques élevées en lévodopa et en 3-O-méthyldopa, et peu en dopamine. La 3-O-méthyldopa, dont la demi-vie d'élimination est de 15 à 17 h, se maintient en plateau au cours d'un traitement chronique.

Chez les patients recevant un ICOMT, pour une même dose de Modopar, les concentrations plasmatiques de 3-O-méthyldopa sont abaissées alors que les concentrations plasmatiques de lévodopa sont augmentées.

Le bensérazide est rapidement métabolisé (hydroxylation) au niveau intestinal et hépatique.

Élimination :
Associée au bensérazide, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de 1,5 heure.
Elle est légèrement augmentée chez le sujet parkinsonien âgé (+ 25 %).
La clairance de la lévodopa est de 430 l/min. 80 % de la dose de lévodopa sont excrétés par le rein en 24 heures sous forme de métabolites de la dopamine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé pour suspension buvable et gélule LP :
Durée de conservation : 2 ans.
Tubes : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
Gélules :
Durée de conservation : 3 ans.
Tubes en polypropylène : Pas de précautions particulières de conservation.
Flacons en verre brun : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933313128 (1990, RCP rév 04.07.16) cp p susp buv à 100/25 mg, tube en polypropylène.
3400930066669 (2017) cp p susp buv à 100/25 mg, flacon en verre brun.
3400932407620 (1980, RCP rév 21.11.16) gél à 50/12,5 mg, tube en polypropylène.
3400930066546 (2017) gél à 50/12,5 mg, flacon en verre brun.
3400931704294 (1974/88, RCP rév 05.07.16) gél à 100/25 mg, tube en polypropylène.
3400930066560 (2017) gél à 100/25 mg, flacon en verre brun.
3400931704874 (1974/88, RCP rév 05.07.16) gél à 200/50 mg, tube en polypropylène.
3400930066607 (2017) gél à 200/50 mg, flacon en verre brun.
3400932985371 (1987, RCP rév 04.07.16) gél LP à 100/25 mg, tube en polypropylène.
3400930066638 (2017) gél LP à 100/25 mg, flacon en verre brun.
Prix : 7,74 € (1 tube en polypropylène de 60 cp séc p susp buv 100/25 mg).
6,09 € (1 flacon en verre brun de 60 cp séc p susp buv 100/25 mg).
2,97 € (1 tube en polypropylène de 60 gél à 50/12,5 mg).
2,97 € (1 flacon en verre brun de 60 gél à 50/12,5 mg).
5,46 € (1 tube en polypropylène de 60 gél à 100/25 mg).
5,46 € (1 flacon en verre brun de 60 gél à 100/25 mg).
9,85 € (1 tube en polypropylène 60 gél à 200/50 mg).
9,85 € (1 flacon en verre brun 60 gél à 200/50 mg).
8,53 € (1 tube en polypropylène 60 gél LP à 100/25 mg).
6,72 € (1 flacon en verre brun 60 gél LP à 100/25 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

MODUCREN ®

hydrochlorothiazide, amiloride, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (bleu pâle) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Hydrochlorothiazide	25 mg
Amiloride chlorhydrate	2,5 mg
Timolol maléate	10 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon STA-RX 1500, indigotine (E132), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par bêtabloquant ou par diurétique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie recommandée est d'un comprimé par jour en une prise matinale.
En cas de contrôle tensionnel insuffisant, une réévaluation du traitement sera faite.
Enfant :
La tolérance du chlorhydrate d'amiloride n'ayant pas été étudiée chez l'enfant, Moducren n'est pas recommandé en pédiatrie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au timolol :
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Asthme ou bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2nd et 3e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Association à la floctafénine, au sultopride (cf Interactions).

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride :
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Insuffisance rénale modérée à sévère.
- Encéphalopathie hépatique.
- Hyperkaliémie : la spécialité ne doit pas être utilisée lorsque le taux de potassium sérique est élevé, supérieur à 5,5 mmol/litre.
- Association à d'autres diurétiques hyperkaliémiants, aux sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Liées au timolol :

> Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêtabloquant par voie générale, en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride :
Hyperkaliémie :
Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (cf Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans).
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine- aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.
En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.
Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques. En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liées au timolol :
- Arrêt du traitement : le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Insuffisance cardiaque : chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement, le médicament sera administré sous surveillance médicale stricte.
- Bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Phéochromocytome : l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
- Sujet âgé : le traitement sera débuté par une posologie faible. Une surveillance étroite sera effectuée pendant toute la durée du traitement.
- Insuffisances rénale et hépatique (à l'exception de l'insuffisance rénale modérée ou sévère) : elles peuvent nécessiter une surveillance attentive des patients (cf Contre-indications).
- Sujet diabétique : prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale :
  Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine, renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

  La majoration du risque anaphylactique liée à la prise des bêtabloquants devra être prise en compte.
- Thyrotoxicose : les bêtabloquants sont capables de masquer certains signes, en particulier les signes cardiovasculaires.

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride :
Équilibre hydroélectrolytique :
- Natrémie : Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Calcémie : Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :
L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.
Acide urique :
La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique.
Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.
Fonction rénale et diurétiques :
Les diurétiques thiazidiques en particulier ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte ou clairance de la créatinine au dessus de 30 ml/min).
Fonction rénale :
La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
Réactions en rapport avec la diurèse chez le cirrhotique :
Les effets indésirables sont plus fréquents chez les cirrhotiques ascitiques, car ces malades supportent mal les modifications de l'équilibre électrolytique et ont déjà souvent une hypokaliémie par hyperaldostéronisme secondaire. On a signalé occasionnellement l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, avec tremblements, confusion et coma, chez des malades traités par le chlorhydrate d'amiloride seul ou par l'hydrochlorothiazide.
Chez les cirrhotiques, sous chlorhydrate d'amiloride seul, un ictère associé à l'affection hépatique sous-jacente s'est aggravé dans quelques cas, mais la relation de cause à effet avec le médicament n'est pas certaine.

DC INTERACTIONS

Liées au timolol :
Associations contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par des bêtastimulants.)
  En règle générale, ne pas arrêter le traitement par bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem, vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets).
  Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Antiarythmiques (propafénone et médicaments de classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (réduction des mécanismes sympathiques compensateurs).
  Surveillance clinique et ECG.
- Clonidine, bêtabloquants non cardiosélectifs : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement.
  Précaution d'emploi : éviter l'arrêt brutal du traitement. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.
  Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol et le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne, avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne).
  Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, ECG et éventuellement, des taux plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement par bêtabloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêtabloquants des réactions cardiovasculaires de compensation.
  Le traitement par le bêtabloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.
- Tacrine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
  Surveillance clinique régulière.

Associations à prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

- Antagonistes du calcium : dihydropyridines (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants).
  La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Méfloquine : risque de bradycardie (effets bradycardisants additifs).

Liées à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Associations déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine) (pour le sultopride, cf « Associations contre-indiquées » liées au timolol) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).
  Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.
- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.
  Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : antiarythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, brétylium, sotalol : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.
  Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 µmol/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 µmol/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.
  Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte :

- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Liées à l'association :

Associations contre-indiquées :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (amiloride, canrénoate de potassium, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie et la bradycardie sont des facteurs favorisants).

Associations déconseillées (sauf s'il existe une hypokaliémie) :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie) ; sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Ciclosporine : risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, même en l'absence de déplétion hydrosodée, avec hyperkaliémie potentiellement létale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) : hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II :
  1. Risque lié à l'hydrochlorothiazide et à l'amiloride : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).
  2. Risque lié à l'amiloride : avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, avec des doses d'IEC < 75 mg en équivalent captopril ou < 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril. Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique si nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acétylsalicylique (acide) pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

Associations à prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Lié au timolol :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec les bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né et la mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence est le plus souvent sans conséquence clinique, il peut néanmoins survenir une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées.

Lié à l'amiloride :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'amiloride lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

En règle générale, l'administration de diurétiques thiazidiques et apparentés doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des œdèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Par ailleurs dans de rares cas, un ictère fœtal ou néonatal et des thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportés.

Moducren est déconseillé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par Moducren.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'utilisation de ce médicament peut entraîner chez les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines, des risques de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au timolol :

Les effets secondaires les plus fréquents sont généralement bénins : troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées), asthénie, insomnies, cauchemars, voire dépression, syndrome de Raynaud, froideur ou paresthésies des extrémités.

Rarement : impuissance.

Possibilité de :

- Bradycardie sévère, le cas échéant, bloc auriculoventriculaire, hypotension, aggravation d'angor.
- Insuffisance cardiaque.
- Crise d'asthme.
- Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Aggravation d'une claudication intermittente existante.

Ont été signalés avec une faible fréquence : manifestations cutanées incluant urticaire, angiœdème (œdème de Quincke), éruption psoriasiforme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'association d'hydrochlorothiazide et d'amiloride :

- Céphalées, faiblesse musculaire, asthénie, malaises, douleurs thoraciques et lombaires.
- Arythmie, tachycardie, hypotension orthostatique, angor, signes d'intoxication digitalique.
- Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, hémorragies gastro-intestinales, troubles de l'appétit, ballonnement abdominal, soif, hoquet.
- Élévation de la kaliémie (> 5,5 mEq/l), goutte, déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie justifiant la réduction de posologie ou l'arrêt du traitement.
- Rash, prurit, bouffées vasomotrices.
- Douleurs des jambes, crampes musculaires, douleurs articulaires.
- Étourdissements, vertiges, paresthésies, léthargie.
- Insomnie, nervosité, confusion mentale, dépression, somnolence.
- Dyspnée.
- Troubles visuels transitoires, congestion nasale, dysgueusie.
- Impuissance, dysurie, nycturie, incontinence.

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec chacun des composants :

Liés au chlorhydrate d'amiloride :

- Anomalies de la fonction hépatique.
- Activation d'ulcère gastroduodénal probablement préexistant.
- Anorexie, nausées, vomissements, douleurs ou ballonnement abdominaux, constipation et diarrhée.
- Sécheresse de la bouche et soif, paresthésies, vertiges, faiblesse générale, fatigabilité, crampes musculaires et hypotension orthostatique.
- Risque d'hyperkaliémie, d'encéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), d'hyponatrémie, d'anémie aplasique, de neutropénie.
- Rash, prurit.
- Céphalées, douleurs thoraciques.
- Troubles psychiques tels que confusion, somnolence, troubles visuels transitoires.
- Toux, dyspnée.

Liés à l'hydrochlorothiazide :

- Nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, rarement constatés et cédant le plus souvent à une diminution de posologie.
- Possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, syndrome de Lyell (exceptionnel).
- Choc anaphylactique, fièvre.
- Angéite nécrosante.
- Hépatite cholestatique, pancréatite. En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Contre-indications).
- Glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypercalcémie exceptionnelle.
- Peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypersialorrhée, urticaire.
- Syndrome des jambes sans repos.
- Détresse respiratoire, pneumonie.
- Vision trouble transitoire, xanthopsie.
- Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombocytopénies.
- Déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque.
- Hyponatrémie avec hypovolémie, à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique, voire d'un syndrome confusionnel. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
- Augmentation des lipides plasmatiques à forte dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lié au chlorhydrate d'amiloride :

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme. On ne sait pas si le médicament est dialysable. Les signes et les symptômes les plus probables en cas de surdosage sont la déshydratation et le déséquilibre électrolytique.

Moducren doit être arrêté et le malade surveillé attentivement. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique.

En cas d'hyperkaliémie, des mesures efficaces doivent être prises afin de la diminuer.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).

Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, état confusionnel, polyurie ou oligurie, allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée très progressivement.

Lié au timolol :

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus ;
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent suivi, si nécessaire, d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure ;
- puis, si nécessaire :
  soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg ; l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg,
  soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg ;
- hospitalisation en soins intensifs ;
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquants, thiazidiques et autres diurétiques, code ATC : C07DA06.

Médicament antihypertenseur qui associe les principes actifs de l'hydrochlorothiazide (diurétique augmentant l'excrétion du chlore et du sodium), du chlorhydrate d'amiloride (diurétique épargneur du potassium et du magnésium) et du maléate de timolol (bêtabloquant dénué d'effet anesthésique local et n'ayant pas d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Les activités antihypertensives de ces molécules s'additionnent.

Aux doses étudiées, le pouvoir hypotenseur de Moducren s'est révélé supérieur à celui du maléate de timolol seul ainsi qu'à celui d'une association de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide.

L'excrétion de magnésium due à l'association amiloride-hydrochlorothiazide s'est révélée inférieure à celle qui est observée avec les thiazidiques ou les diurétiques de l'anse lorsqu'ils sont utilisés seuls.

L'action de l'hydrochlorothiazide commence en général à se manifester 2 heures après la prise. Son activité diurétique et natriurétique atteint son maximum vers la 4[e] heure. Toutefois, l'activité diurétique de ce médicament ne se maintient à un niveau efficace que pendant à peu près 12 heures. L'effet d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride commence à se manifester 2 heures après la prise et atteint son maximum entre la 6[e] et la 10[e] heure après administration orale.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé (60 à 80 %). La demi-vie d'élimination est de 1,7 heure environ au cours des dix premières heures, ensuite de 5,6 à 14,8 heures. Son élimination se fait essentiellement par voie rénale (70 % dans les 48 heures) sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire ; il passe dans le lait maternel.

Timolol :

Le maléate de timolol est rapidement absorbé après administration orale : son taux plasmatique devient mesurable en moins d'une demi-heure et le reste pendant 12 heures ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une à deux heures.

L'élimination du maléate de timolol et de ses métabolites est essentiellement rénale.

Le maléate de timolol a une demi-vie de 4 à 5 heures. Il est excrété par le rein après métabolisation partielle au niveau hépatique.

Chez la femme, le rapport concentration plasmatique/concentration dans le lait maternel se situe en moyenne autour de 0,8.

Amiloride :

L'amiloride est partiellement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le pic de concentration sérique est atteint en 3 à 4 heures. Il est excrété sous forme inchangée dans les urines. Sa demi-vie est voisine de 6 heures.

La biodisponibilité de chacun des constituants de Moducren est la même que celle de chacun d'eux administré séparément.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932209378 (1978, RCP rév 03.07.17).

Prix : 4,67 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

MODURÉTIC ®

amiloride, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 5 mg/50 mg (losange, imprimé « MSD n° 917 », pêche) : Boîte de 30.

COMPOSITION *p cp*

Amiloride (DCI) chlorhydrate anhydre ...... 5 mg
(sous forme de sel dihydraté : 5,68 mg/cp)
Hydrochlorothiazide (DCI) .... 50 mg

Excipients : laque d'aluminium de jaune orangé S (E 110), amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, lactose, hydrogénophosphate de calcium, gomme guar, stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : lactose et laque aluminique jaune orangé S (E110).

DC **INDICATIONS**

- Œdèmes d'origine cardiaque.
- Hypertension artérielle, en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Ascite et œdèmes des cirrhotiques.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte.

Œdèmes cardiaques :

Le traitement doit être débuté à la posologie de 1 ou 2 comprimés par jour.

Cette posologie peut être augmentée mais ne doit pas dépasser 4 comprimés par jour. La posologie optimale est déterminée en fonction de la réponse diurétique et du taux de potassium sérique. Une fois la diurèse déclenchée, on peut tenter de réduire la posologie en vue d'un traitement d'entretien et administrer le médicament sur un mode discontinu.

Hypertension artérielle :

La posologie habituelle est de ½ comprimé par jour.

Ascite des cirrhotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Le traitement doit être débuté par de petites doses : ½ à 1 comprimé par jour. La posologie peut être augmentée progressivement jusqu'au déclenchement d'une diurèse efficace. La posologie de Modurétic, comprimé sécable ne doit pas dépasser 2 comprimés par jour.

La posologie du traitement d'entretien peut être plus faible que celle nécessaire au déclenchement de la diurèse. On peut donc tenter une réduction des doses quotidiennes lorsque le poids du malade s'est stabilisé. Une progression graduelle de la perte de poids est particulièrement souhaitable chez les cirrhotiques afin de diminuer le risque d'effets secondaires induits par le traitement diurétique.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Hyperkaliémie : la spécialité ne doit pas être utilisée lorsque le taux de potassium sérique est élevé (supérieur à 5,5 mmol/litre).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance rénale aiguë ou chronique.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux sulfamides.
- Association au potassium (sels), aux diurétiques hyperkaliémiants sauf s'il existe une hypokaliémie : cf Interactions.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement), en association avec le lithium, les IEC, les inhibiteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie), la ciclosporine, le tacrolimus, les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Hyperkaliémie :

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf Interactions).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :

- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans).
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique. En cas de survenue d'une telle encéphalopathie, le diurétique doit immédiatement être interrompu.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Équilibre hydroélectrolytique :
  - Natrémie : elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables).
  - Calcémie : les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
  - Glycémie : il importe, chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.
  - Acide urique : chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crises de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée ; la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.
- Fonction rénale et diurétiques :
  Les diurétiques, thiazidiques en particulier, ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 200 µmol/l pour un adulte).
  Chez le sujet âgé, la fonction rénale évaluée par la clairance calculée de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft * par exemple :

$$* \text{ Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

  (avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
  Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
  L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
- Réactions en rapport avec la diurèse chez le cirrhotique :
  Les effets indésirables sont plus fréquents chez les cirrhotiques ascitiques, car ces malades supportent mal les modifications de l'équilibre électrolytique et ont déjà souvent une hypokaliémie par hyperaldostéronisme secondaire. On a signalé occasionnellement l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, avec tremblements, confusion et coma, chez des malades traités par le chlorhydrate d'amiloride seul ou par l'hydrochlorothiazide. Chez les cirrhotiques, sous chlorhydrate d'amiloride seul, un ictère associé à l'affection hépatique sous-jacente s'est aggravé dans quelques cas, mais la relation de cause à effet avec le médicament n'est pas certaine.
- Acidose respiratoire ou métabolique :
  La thérapeutique antikalidiurétique ne doit être instituée qu'avec précaution chez des sujets atteints d'affection cardiorespiratoire grave ou de diabète décompensé, menacés d'acidose respiratoire ou métabolique. Une rupture de l'équilibre acidobasique perturbe le rapport potassium extracellulaire/potassium intracellulaire et l'apparition d'une acidose peut s'accompagner d'une augmentation rapide de la kaliémie.
- Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été observée au cours d'un traitement par thiazidique.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Déconseillées :

- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, vincamine) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ou par un IEC en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, éventuellement, ECG.
- Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : antiarythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, brétylium, sotalol : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

A prendre en compte :

- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

Liées au chlorhydrate d'amiloride :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Potassium (sels de) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Déconseillées :

- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses), dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse) : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite).

Liées à l'association hydrochlorothiazide - chlorhydrate d'amiloride :

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

A prendre en compte :
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal avec l'une ou l'autre substance.

En clinique, il n'existe pas de données avec l'amiloride ; l'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. De rares cas de thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées avec l'hydrochlorothiazide.

En conséquence, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et ne doit être réservé qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec le risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est déconseillé en période d'allaitement en raison :
- d'une diminution, voire d'une suppression, de la sécrétion lactée ;
- d'effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie) ;
- de l'appartenance de l'hydrochlorothiazide aux sulfamides avec risques d'hémolyse (en cas de déficit en G6PD) et d'allergie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'association d'hydrochlorothiazide et de chlorhydrate d'amiloride :

Cette association est en règle générale bien tolérée et des effets indésirables significatifs n'ont pas souvent été rapportés.

Le risque d'hyperkaliémie (K^+ > 5,5 mEq/l) sous cette association est d'environ 1,2 % chez les patients sans insuffisance rénale ou diabète sucré.

Des effets secondaires mineurs attribués au chlorhydrate d'amiloride ont été assez souvent rapportés (~ 20 %) mais la relation de cause à effet avec le médicament est restée incertaine.

Nausées, anorexie, douleurs abdominales, ballonnement abdominal, et rashs cutanés peu graves ont été notifiés et sont probablement dus à l'amiloride.

Les autres effets secondaires rapportés sous cette association sont en règle générale ceux rencontrés lors des augmentations de diurèse, ou des traitements thiazidiques ou ceux relatifs à la maladie sous-jacente ayant justifié le traitement.

Les essais cliniques ne montrent pas que l'association amiloride/hydrochlorothiazide augmente le risque d'effets indésirables par rapport à chaque composant donné isolément.

Sous cette association ont été rapportés :
- choc anaphylactique, céphalées, faiblesse musculaire, fatigue, asthénie, malaises, douleurs thoraciques et lombaires ;
- arythmie, tachycardie, hypotension orthostatique, angor, signes d'intoxication digitalique ;
- anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, hémorragies gastro-intestinales, troubles de l'appétit, ballonnement abdominal, soif, hoquet ;
- élévation de la kaliémie (> 5,5 mmol/l), goutte, déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie justifiant la réduction de posologie ou l'arrêt du traitement ;
- rash, prurit, bouffées vasomotrices ;
- douleurs des jambes, crampes musculaires, douleurs articulaires ;
- étourdissements, vertiges, paresthésies, léthargie ;
- insomnie, nervosité, confusion mentale, dépression, somnolence ;
- dyspnée ;
- troubles visuels transitoires, congestion nasale, dysgueusie ;
- impuissance, dysurie, nycturie, incontinence.

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec chacun des composants de l'association.

Liés au chlorhydrate d'amiloride :
- anomalies de la fonction hépatique,
- activation d'ulcère gastroduodénal probablement préexistant,
- sécheresse de la bouche,
- anémie aplasique, neutropénie,
- un bloc auriculoventriculaire complet est apparu chez un patient déjà atteint d'un bloc incomplet.

Liés à l'hydrochlorothiazide :
- fièvre,
- angéite nécrosante,
- hépatite cholestatique, pancréatite,
- en cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Contre-indications),
- glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie,
- peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypersialorrhée, urticaire,
- syndrome des jambes sans repos,
- détresse respiratoire, pneumonie,
- vision trouble transitoire, xanthopsie,
- agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie.

Que les effets secondaires soient modérés ou graves, il faut réduire la posologie de l'association ou interrompre le traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique et épargneur potassique en association/hydrochlorothiazide et épargneur potassique (code ATC : C03EA01 : système cardiovasculaire).

Cette association comporte deux diurétiques, l'hydrochlorothiazide et l'amiloride.
- Hydrochlorothiazide :
  Salidiurétique qui agit principalement au niveau du segment cortical de dilution.
  Il augmente l'excrétion du sodium, du potassium et du chlore dans des limites approximativement équivalentes et entraîne en même temps une perte de bicarbonate généralement minime. L'hydrochlorothiazide ne modifie pas la pression artérielle normale.
- Chlorhydrate d'amiloride :
  Le chlorhydrate d'amiloride intervient au niveau des échanges sodium/potassium dans le tubule contourné distal du néphron avec augmentation de l'excrétion ionique du sodium et diminution de l'excrétion des ions potassium et hydrogène, en présence ou en l'absence d'aldostérone, ce qui est évocateur d'une action directe sur le tubule.
  Il a été démontré que, grâce au chlorhydrate d'amiloride, Modurétic entraîne une moindre excrétion de magnésium que les diurétiques thiazidiques ou de l'anse utilisés seuls.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'action de Modurétic commence habituellement 2 à 4 heures après son administration. Ses effets diurétiques et natriurétiques atteignent leur maximum vers la 4e heure et son activité peut être décelée pendant environ 24 heures. Néanmoins, l'effet diurétique efficace du médicament ne persiste que pendant à peu près 12 heures. L'effet d'épargne potassique du chlorhydrate d'amiloride se manifeste 2 heures après son administration et atteint son maximum entre la 6e et la 10e heure suivant une prise orale.

L'action efficace du médicament persiste pendant au moins 12 heures tandis qu'une activité antikaliurétique peut être décelée pendant 24 heures.

Chez la femme enceinte, l'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire, on le retrouve aussi dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931492405 (1972/89, RCP rév 24.01.17).

Prix : 2,16 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,16 €. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

MOEX voie orale

moexipril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

MONAZOL ® crème

sertaconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 2 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Sertaconazole (DCI) nitrate	2 g

Excipients : stéarate de polyoxyéthylène et éthylène-glycol (Tefose 63), macrogolglycérides lauriques (Lam2130 CS Labrafil M 2130 CS), isostéarate de glycérol (Peceol isostéarique), paraffine liquide légère, acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local des infections cutanéomuqueuses à *Candida* et dermatophytes :

Candidoses :

En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'une levure (*Candida*...) sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.

Traitement :
- Intertrigos sous-mammaires, génitocruraux, anaux et périanaux.
- Autres intertrigos.
- Perlèche.
- Vulvite, balanite.

Dermatophyties cutanées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Une application par jour, après lavage avec un savon neutre ou alcalin et séchage des lésions.

La crème sera appliquée sur la lésion et en périphérie sur 1 cm. La durée du traitement est de 21 jours dans les indications dermatologiques et de 8 jours dans les indications gynécologiques. Toutefois, le caractère chronique ou récidivant de la mycose, l'espèce pathogène ou le site d'infection pourront nécessiter la poursuite du traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à un antimycosique du groupe des imidazolés ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des *Candida*).
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Compte tenu de son absence de passage systémique, la crème au sertaconazole à 2 % ne doit pas faire craindre la survenue d'interactions médicamenteuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Compte tenu de l'absorption négligeable du produit actif administré par voie locale, l'utilisation de Monazol crème peut être autorisée pendant la grossesse. Néanmoins, ce traitement ne doit être envisagé au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

D'exceptionnelles manifestations d'intolérance locale, modérées et transitoires, à type de prurit ou d'érythème ont été rapportées.

L'absence de passage systémique du sertaconazole lors de l'application de la crème sur la peau saine ou lésée et sur la muqueuse vaginale rend peu probable l'apparition d'effets indésirables plus importants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Le sertaconazole est un antifongique de la classe des imidazolés.

Son spectre d'activité *in vitro* est le suivant :
- Levures du genre *Candida* et *Malassezia furfur*.
- Dermatophytes (*Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton*).
- Bacilles Gram + (Streptocoques, Staphylocoques).

Les mécanismes d'action sont identiques à ceux des autres dérivés de la classe ; ils passent essentiellement par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. L'activité antimycosique a été observée *in vivo* sur des modèles animaux classiques. Le sertaconazole manifeste un effet antibiotique sur les germes Gram +.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques, mesurées après application sur la peau saine ou lésée et sur la muqueuse vaginale, sont toujours inférieures à la limite de quantification par chromatographie liquide haute performance (5 ng/ml).

Aucune radioactivité n'a été détectée dans le plasma après administration de produit marqué sur la peau saine ou lésée ou sur la muqueuse vaginale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à long terme montrent que le sertaconazole a, chez l'animal, une toxicité très faible et qualitativement identique à celle des autres imidazolés antifongiques. La comparaison entre les taux plasmatiques observés pendant ces études et la limite de quantification jamais atteinte dans l'espèce humaine permet de conclure à une très large marge de sécurité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934912405 (1998, RCP rév 30.06.15).

Prix : 2,53 € (tube de 15 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Ferrer Internacional, SA, Gran via Carlos III, 94, 08028 Barcelone, Espagne.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle

92931 Paris-La Défense cdx

Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

MONAZOL ® ovule

sertaconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Ovule à 300 mg : Boîte unitaire, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p ovule*
Sertaconazole (DCI) nitrate	300 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides (Witepsol H19 et Suppocire NA150), silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement local des infections à *Candida* de la muqueuse vaginale.

En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'une levure *(Candida...)* sur la muqueuse vaginale ne peut constituer en soi une indication.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Un ovule le soir au coucher, en administration unique, introduit profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.

En cas de persistance des signes cliniques, un deuxième ovule sera appliqué à 7 jours d'intervalle.

Conseils pratiques :
- toilette génitale externe avec un savon à pH neutre ou alcalin ;
- le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales...) et dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants ;
- pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux ovules gynécologiques une crème antifongique appliquée localement ;
- le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas ;
- le traitement ne sera pas interrompu pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à un antimycosique du groupe des imidazolés ou à l'un des excipients.
- Utilisation de préservatifs ou de diaphragmes en latex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du champignon.
  Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à *Candida,* reconnu pathogène, associé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.

- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candidoses) : cf Posologie/Mode d'administration.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Préservatifs et diaphragmes en latex : risque de rupture du préservatif ou du diaphragme.

Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du sertaconazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, compte tenu de son mode d'administration (dose unique) et de l'absence de passage systémique, l'utilisation du sertaconazole ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur le passage du sertaconazole dans le lait maternel. En raison d'un passage systémique extrêmement faible, l'allaitement est possible.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Rarement :
- Manifestation d'intolérance locale : sensations de brûlures ou d'exacerbation du prurit disparaissant généralement avec la poursuite du traitement.
- Possibilité d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, une utilisation excessive risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antifongique local (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Le sertaconazole est un antifongique de la classe des imidazolés.

Son activité *in vitro* a été démontrée sur les levures du genre *Candida.*

Les mécanismes d'action sont identiques à ceux des autres dérivés de la classe ; ils passent essentiellement par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. L'activité antimycosique a été observée *in vivo* sur des modèles animaux classiques. Le sertaconazole manifeste un effet antibiotique sur les germes Gram +.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Les concentrations plasmatiques, mesurées après application sur la muqueuse vaginale, sont toujours inférieures à la limite de quantification par chromatographie liquide haute performance.

Aucune radioactivité n'a été détectée dans le plasma après administration de produit marqué sur la muqueuse vaginale.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les études de toxicité à long terme montrent que le sertaconazole a, chez l'animal, une toxicité très faible et qualitativement identique à celle des autres imidazolés antifongiques. La comparaison entre les taux plasmatiques observés pendant ces études et la limite de quantification jamais atteinte dans l'espèce humaine permet de conclure à une très large marge de sécurité.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934195211 (1996, RCP rév 06.06.16).

Prix : 2,92 € (1 ovule).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Ferrer Internacional, SA, Gran via Carlos III, 94, 08028 Barcelone, Espagne.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

MONEVA voie orale

éthinylestradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

MONICOR LP voie orale

isosorbide mononitrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

MONOALGIC ® LP (une prise quotidienne)

tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 100 mg, à 200 mg ou à 300 mg (ronds ; blancs) : Boîtes de 15, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	100 mg
ou	200 mg
ou	300 mg

Excipients (communs) : Kollidon SR (povidone et polyvinylacétate), Contramid (phosphate de diamidon hydroxypropylé) E 1442, gomme xanthane, huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

DC **INDICATIONS**

Traitement des douleurs modérées à sévères.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie d'administration : voie orale.

POSOLOGIE :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

La dose antalgique efficace la plus faible doit toujours être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de principe actif ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.

Plusieurs dosages de Monoalgic LP sont disponibles. Le dosage le plus approprié compte tenu de la posologie requise devra être utilisé.

Sauf prescription contraire, ce médicament devra être administré comme suit :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

La dose initiale est de un comprimé LP à 100 mg une fois par jour. La dose habituelle est de un comprimé LP à 200 mg une fois par jour, à prendre de préférence en fin de journée. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la posologie peut être augmentée par paliers de 100 mg, jusqu'à 300 mg ou au maximum 400 mg en une prise par jour.

Ce médicament ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par ce médicament est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Enfants :

Ce médicament ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans.

Patients âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés (jusqu'à un âge de 75 ans), en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, en l'absence de données d'efficacité et de sécurité disponibles, ce traitement n'est pas recommandé.

Insuffisance rénale, dialyse et insuffisance hépatique :

Monoalgic LP n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et/ou hépatique modérée à sévère en l'absence de données d'efficacité et de sécurité disponibles (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés à libération prolongée doivent être pris entiers avec une quantité suffisante d'eau sans être fractionnés ni croqués, indépendamment des repas.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Monoalgic LP est contre-indiqué :
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou les autres psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (cf Interactions) ;
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :
- pendant la grossesse.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Monoalgic LP doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes, pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.

Étant donné la possibilité de survenue d'une dépendance ou d'un syndrome de sevrage, la nécessité de la poursuite du traitement antalgique devra être réévaluée régulièrement.

Une attention particulière devra être portée lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance respiratoire, ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.

L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine est déconseillée (cf Interactions).

La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg de chlorhydrate de tramadol).

Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).

Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tetrahydrocannabinol).

L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol et les fluoroquinolones.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :

+ IMAO irréversibles (iproniazide) :

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par tramadol et d'au moins une semaine entre l'arrêt du traitement par tramadol et le début de l'IMAO.

Associations déconseillées :

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool (boisson ou excipient) :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Carbamazépine :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

+ IMAO réversibles A, y compris linézolide et bleu de méthylène :

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Morphiniques antagonistes partiels :

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Naltrexone :

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium :

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

+ Antivitamine K :

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) :

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène :

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments sédatifs :

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Benzodiazépines et apparentés :

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques :

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ IMAO-B :

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique*.

+ Venlafaxine :

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique*.

+ Bupropion :

Augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.

+ Ondansétron :
Diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

* Syndrome sérotoninergique : diarrhées, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Monoalgic LP ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.
Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :
Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

FERTILITÉ :
Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Monoalgic LP peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.
Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquent : ⩾ 1/10.
Fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10.
Peu fréquent : ⩾ 1/1 000 à < 1/100.
Rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000.
Très rare : < 1/10 000.
Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :
Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Affections psychiatriques :
Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Monoalgic LP différents effets indésirables psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement).
On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).
Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.
Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :
Très fréquent : vertiges.
Fréquent : céphalées, somnolence.
Rare : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.
Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène ou provoquent l'apparition de convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Fréquence indéterminée : perte de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :
Rare : modification de l'appétit.
Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :
Rare : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :
Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
Rare : bradycardie.

Affections vasculaires :
Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Rare : dépression respiratoire, dyspnée.
Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).
L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Affections gastro-intestinales :
Très fréquent : nausées.
Fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
Peu fréquent : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Affections hépato-biliaires :
Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :
Fréquent : hyperhidrose.
Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Rare : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales :
Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
Fréquent : asthénie.

Investigations :
Rare : augmentation de la pression artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Traitement :
Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.
En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.
Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au Monoalgic LP à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques (code ATC : N02AX02).
Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.
Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{6}$ de celle de la morphine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale d'une dose unique de Monoalgic LP, l'absorption est quasi totale (> 90 %).
La biodisponibilité absolue moyenne est approximativement de 70 %, indépendamment de la prise concomitante d'aliments. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. L'effet de premier passage après administration orale est au maximum de 30 %.
Le tramadol présente une forte affinité tissulaire (Vd_{β} = 203 litres ± 40). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.
Après administration unique à jeun d'un comprimé de Monoalgic LP à 200 mg, la concentration plasmatique moyenne (Cmax) de 241 ng/ml ± 62 est atteinte après une durée médiane (tmax) de 6 heures.
Le tramadol traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta. De très faibles quantités du principe actif et de son dérivé O-déméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose administrée).
La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 6 heures, indépendamment de la voie d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur d'environ 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.
Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. Onze métabolites ont été retrouvés à ce jour dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-desméthyltramadol est plus puissant que la molécule mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et similaire à celle du tramadol.
L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6, iso-enzymes responsables de la biotransformation du tramadol, peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif. A ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été révélée.
Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement dans les urines. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de 13,3 heures ± 4,9 (tramadol) et de 18,5 heures ± 9,4 (O-desméthyltramadol) ont été observées avec, dans un cas extrême, des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), la demi-vie d'élimination était respectivement de 11 heures ± 3,2 et de 16,9 heures ± 3 avec, dans un cas extrême, des chiffres correspondants de 19,5 heures et de 43,2 heures.
Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique recommandé.
La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement entre individus. Une concentration sérique de 100 ng/ml à 300 ng/ml est habituellement efficace.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.
Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.
Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.
Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.
Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936787193 (2005, RCP rév 25.04.17) 15 cp 100 mg.
3400936794238 (2005, RCP rév 25.04.17) 15 cp 200 mg.
3400936809178 (2005, RCP rév 25.04.17) 15 cp 300 mg.
3400936787315 (2005, RCP rév 25.04.17) 60 cp 100 mg.
3400936794528 (2005, RCP rév 25.04.17) 60 cp 200 mg.
3400936809468 (2005, RCP rév 25.04.17) 60 cp 300 mg.
Prix : 3,23 € (15 comprimés à 100 mg).
6,22 € (15 comprimés à 200 mg).
8,99 € (15 comprimés à 300 mg).
Remb Séc soc à 65 %.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MONOCRIXO ® LP une prise quotidienne
tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 100 mg (turquoise), *à 150 mg* (turquoise et blanche) *ou à 200 mg* (turquoise et transparente) : Boîtes de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	100 mg
ou	150 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, stéarate de saccharose, hypromellose, talc, polysorbate 80, dispersion de polyacrylate à 30 % (Eudragit NE 30D), siméticone, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* indigotine (E 132), dioxyde de titane (E 171), gélatine.
Teneur en stéarate de saccharose : 7 mg/gél de 100 mg, 10,5 mg/gél de 150 mg, 14 mg/gél de 200 mg.

DC INDICATIONS

Traitement des douleurs modérées à sévères (voir exemples en rubrique Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les gélules de Monocrixo doivent être administrées toutes les 24 heures. Les gélules doivent être avalées entières sans les mâcher.
Comme pour tous les antalgiques, la posologie de tramadol devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse individuelle de chaque patient. La posologie adaptée est celle qui soulage la douleur pendant 24 heures sans avoir d'effet indésirable ou avec des effets indésirables d'un niveau acceptable.
Pour les patients traités auparavant par le tramadol à libération immédiate, leur dose totale quotidienne doit être calculée, et le traitement doit être initié avec la dose de Monocrixo la plus proche. La posologie doit être augmentée lentement afin de diminuer au maximum l'apparition d'effets indésirables transitoires.
Monocrixo ne doit en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). Si, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, un traitement répété ou au long cours par le tramadol est nécessaire, il convient alors de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si possible des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si la poursuite du traitement est vraiment nécessaire.
La dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 400 mg, sauf circonstances cliniques particulières.

Posologie pour les groupes de patients particuliers :
Adulte et enfant de plus de 12 ans : La posologie initiale habituelle est de 1 gélule de 100 ou 200 mg par jour. Si cette posologie n'est pas efficace, elle doit être augmentée jusqu'à ce qu'un soulagement de la douleur soit obtenu.
Personne âgée : Les patients âgés de moins de 75 ans avec une fonction hépatique et rénale normale peuvent recevoir la même dose que les adultes. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la demi-vie du tramadol est augmentée. Pour ces patients, une adaptation posologique peut être requise. Si la posologie est augmentée, l'état du patient doit être étroitement surveillé.
Insuffisant rénal : L'élimination du tramadol peut être retardée. Le tramadol n'est pas recommandé pour des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisant hépatique : Le tramadol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf également Contre-indications). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, le tramadol n'est pas recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Enfant de moins de 12 ans : Non recommandé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients de ce médicament (cf Composition).
- Intoxication aiguë par l'alcool, les médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.
- Patients traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Allaitement, si un traitement au long cours est nécessaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- En cas d'insuffisance respiratoire, le tramadol n'est pas recommandé.
- Le tramadol n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes d'un sevrage de la morphine.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par tramadol et susceptibles de présenter des convulsions ou recevant d'autres traitements qui abaissent le seuil épileptogène, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les analgésiques centraux ou les anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par le tramadol qu'en cas de nécessité absolue. Des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de tramadol dépassent la dose recommandée (400 mg).
- L'utilisation concomitante des agonistes-antagonistes opioïdes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le tramadol devra être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés aux crises d'épilepsie, ou présentant des troubles biliaires, chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients présentant un traumatisme crânien, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles respiratoires d'origine centrale ou des troubles de la fonction respiratoire, ou une élévation de la pression intracrânienne.
- Aux doses thérapeutiques, le tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage. Le tramadol présente un faible potentiel de dépendance. Lors d'une utilisation au long cours, une tolérance et une dépendance psychique et physique peuvent apparaître. Chez les patients présentant une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous stricte surveillance médicale.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage des opiacés, peuvent survenir, tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- Aux doses recommandées, le tramadol est peu susceptible d'induire une dépression respiratoire cliniquement pertinente. La prudence devra cependant être de rigueur en cas d'administration de tramadol aux patients présentant une dépression respiratoire ou une sécrétion bronchique excessive et chez les patients recevant également des dépresseurs du système nerveux central.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- IMAO sélectifs A, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- IMAO sélectifs B : manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent avec des IMAO, un délai de 2 semaines doit être respecté avant la mise en route d'un traitement par le tramadol (cf Contre-indications).

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'effet sur la vigilance peut rendre la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques : risque de diminution de l'effet antalgique et de sa durée dû à la diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.
- Agonistes-antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

A prendre en compte :

- Des cas isolés de syndrome sérotoninergique en rapport avec l'association de tramadol à d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les triptans ont été rapportés. Le syndrome sérotoninergique se manifeste entre autres par les signes suivants : confusion, agitation, fièvre, sueurs, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée. La nécessité d'un traitement médicamenteux dépend de la nature et de la sévérité des symptômes.
- Autres dérivés morphiniques (comprenant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), benzodiazépines et barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (y compris antitussifs et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide et baclofène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de coadministration de tramadol avec des dérivés de la warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- Autres médicaments inhibiteurs des CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'érythromycine : inhibition du métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également du métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.
- Médicaments diminuant le seuil épileptogène, tels que bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques : augmentation du risque de convulsions lors de l'utilisation concomitante du tramadol avec ces médicaments.
  Dans un nombre limité d'études, l'application pré ou postopératoire de l'antagoniste antiémétique 5-HT_3, l'ondansétron, a augmenté le besoin en tramadol chez les patients souffrant de douleur postopératoire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est préférable de ne pas utiliser Monocrixo pendant le premier trimestre de la grossesse. A partir du deuxième trimestre, une utilisation prudente est ponctuellement possible.

Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer l'effet tératogène du tramadol au cours du premier trimestre de la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité due à une toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique).

Comme les autres analgésiques opiacés :

Durant le premier trimestre, l'utilisation chronique du tramadol peut induire, quelle que soit la dose, un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. À la fin de la grossesse, des doses élevées, même pour un traitement de courte durée, peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait. Une administration ponctuelle de tramadol ne nécessite pas en général l'interruption de l'allaitement Si un traitement est nécessaire pendant plusieurs jours, l'allaitement doit être interrompu. En cas d'un traitement au long cours par tramadol, l'allaitement est contre-indiqué (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tramadol peut entraîner une somnolence pouvant être potentialisée par l'alcool et les autres dépresseurs du système nerveux central. Si le patient présente cet effet, il ne doit pas conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au traitement le plus fréquemment rapportés sont les nausées et les vertiges, qui surviennent chez plus de 10 % des patients.

Les effets sont classés comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (entre 1/100 et 1/10) ; peu fréquent (entre 1/1000 et 1/100) ; rare (entre 1/10 000 et1/1000) ; très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés.

Troubles cardiovasculaires :

- Peu fréquent : effet sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- Rare : bradycardie, augmentation de la pression artérielle.

Troubles du système nerveux :

- Très fréquent : vertiges.
- Fréquent : céphalées, somnolence.
- Rare : modifications de l'appétit, paresthésie, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, anomalies de la coordination, syncope.

Si les doses recommandées sont largement dépassées et si d'autres dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions), une dépression respiratoire peut survenir.

Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant avec des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Troubles psychiatriques :

- Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, anxiété et cauchemars. Des réactions psychiques indésirables peuvent survenir après l'administration de Monocrixo, qui varient individuellement en intensité et en nature (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). Il s'agit de troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), de modifications de l'activité (habituellement une diminution, occasionnellement un accroissement) et de modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.

Troubles visuels :

- Rare : flou visuel.

Troubles du système respiratoire :

- Rare : dyspnée.

Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Troubles gastro-intestinaux

- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, constipation, sécheresse de la bouche.
- Peu fréquent : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, ballonnement), diarrhée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : sueurs.
- Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple prurit, éruption cutanée, urticaire).

Troubles musculosquelettiques :

- Rare : faiblesse musculaire.

Troubles du système hépatobiliaire :

- Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Troubles du système rénal et urinaire :

- Rare : troubles mictionnels (difficulté à uriner, dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux :

- Fréquent : fatigue.
- Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angioneurotique) et anaphylaxie, syndromes de sevrage, analogues à ceux survenant lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes rarement observés lors de l'arrêt du traitement par tramadol sont : crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes inhabituels.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Comme pour les autres analgésiques opioïdes, les symptômes typiques du surdosage sont : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, sédation, coma, convulsions et dépression respiratoire.

Des mesures de soutien devront être prises : le traitement d'un surdosage impose le maintien d'une ventilation et de fonctions cardiovasculaires adéquates. En cas de dépression respiratoire, la naloxone peut être utilisée. Le diazépam peut être utilisé en cas de convulsions.

Le tramadol est peu éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration.

En conséquence, l'hémodialyse et l'hémofiltration seules ne sont pas des traitements appropriés de l'intoxication aiguë par le tramadol.

L'évacuation du médicament non absorbé par lavage gastrique est utile, en particulier pour les formes à libération prolongée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésique opioïde (code ATC : N02AX02).

Le tramadol est un antalgique d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité supérieure pour les récepteurs μ. Les autres mécanismes qui contribuent aux effets antalgiques sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a une activité antitussive. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire sont peu marqués. La puissance estimée du tramadol est de 6 à 10 fois inférieure à celle de la morphine.

L'efficacité antalgique de Monocrixo a été démontrée chez des patients souffrant d'arthrose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le tramadol est presque totalement absorbé, et la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. Le tramadol est métabolisé en O-déméthyltramadol, qui possède un effet antalgique chez le rongeur. La demi-vie d'élimination du tramadol est d'environ 6 heures. La demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à 9 h avec les gélules de Monocrixo, compte tenu du temps d'absorption.

Après administration orale de Monocrixo 200 mg à jeun, la concentration plasmatique maximale (Cmax) est de 299,59 ng/ml (240 à 300 ng/ml). Le Tmax médian est de 9,59 heures (9 à 12 heures).

La biodisponibilité de Monocrixo est totale et correspond, à dosage identique, à celle d'une forme orale de 50 mg à libération immédiate.

La pharmacocinétique de Monocrixo n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

En outre, à l'état d'équilibre, une gélule Monocrixo 200 mg a un profil de biodisponibilité qui correspondrait à un produit absorbé immédiatement (gélules à 50 mg de tramadol à libération immédiate). La dispersion des patients participant à l'étude n'a pas été supérieure à celle du groupe de référence.

Distribution :

Le tramadol possède une forte affinité tissulaire avec un volume apparent de distribution de 203 litres ± 40 après administration orale chez des volontaires sains. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre 20 %.

Biotransformation :

Chez l'homme, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation puis conjugaison des produits O-déméthylés par l'acide glucuronique. Seul le O-déméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe de grandes différences quantitatives interindividuelles entre les autres métabolites. Actuellement, 11 métabolites ont été identifiés dans les urines. Chez l'animal, le O-déméthyltramadol est plus actif que la molécule mère d'un facteur 2 à 4. Sa demi-vie T½ β (chez 6 volontaires sains) est de 7,9 heures (5,4 à 9,6 heures), soit approximativement celle du tramadol. L'inhibition d'un ou des deux isoenzyme(s) du cytochrome P_{450}, CYP3A4 et CYP2D6 impliqués dans le métabolisme du tramadol, peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif. Les conséquences cliniques de telles interactions ne sont pas connues.

Élimination :

Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par voie rénale. L'excrétion urinaire représente 90 % de la dose totale radioactive administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement allongée. Chez des patients atteints de cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de 13,3 heures ± 4,9 (tramadol) et de 18,5 heures ± 9,4 (O-déméthyltramadol) ont été observées, avec un cas extrême de 22,3 heures et de 36 heures, respectivement. Chez des patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 5ml/min), les valeurs étaient de 11 heures ± 3,2 et de 16,9 heures ± 3 avec, dans un cas extrême, respectivement 19,5 heures et 43,2 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité :

Le tramadol et son métabolite O-déméthylé possèdent un profil pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques, confirmé par une étude de proportionnalité à dose unique des gélules de 100 mg, 150 mg et 200 mg.

La relation entre la concentration plasmatique et l'effet antalgique est dose-dépendante, mais peut varier considérablement dans des cas particuliers. Une concentration plasmatique de 100 à 300 ng/ml est habituellement efficace.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne montrent aucun risque particulier pour l'homme en se basant sur les études habituelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou les études de cancérogenèse. Les études du tramadol chez le rat et le lapin n'ont pas révélé d'effet tératogène. Cependant, une embryotoxicité a été notée sous forme d'un retard d'ossification. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement de la progéniture n'ont pas été affectés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936247123 (2003, RCP rév 23.04.14) 100 mg.
3400936247642 (2003, RCP rév 23.04.14) 150 mg.
3400936248182 (2003, RCP rév 23.04.14) 200 mg.

Prix : 4,99 € (15 gélules LP 100 mg).
6,86 € (15 gélules LP 150 mg).
8,76 € (15 gélules LP 200 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

MONOFLOCET®

ofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîte de 2, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Ofloxacine (DCI) .... 200 mg
Excipients : amidon de maïs, carmellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, talc.

DC INDICATIONS

Monoflocet 200 mg comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte :

Monoflocet 200 mg comprimé pelliculé est indiqué en traitement monodose des cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Femme adulte :

400 mg en une seule prise, soit 2 comprimés dosés à 200 mg.

Population pédiatrique :

Monoflocet 200 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (cf Contre-indications).

Durée de traitement :

1 jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés peuvent être pris à jeun ou au cours d'un repas.

Ne pas prendre Monoflocet en même temps que des antiacides (cf Interactions).

Il est préférable d'administrer la dose le matin.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à l'ofloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (cf Composition).
- Patients épileptiques.
- Patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones.
- Enfants ou adolescents en période de croissance*.
- Femmes enceintes ou qui allaitent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement)*.

* A partir des données observées en expérimentation animale, un risque d'atteinte du cartilage chez des êtres en croissance ne peut pas être complètement exclu.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections urinaires :

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique d'ofloxacine ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que le taux de résistance de *Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

Le traitement en dose unique n'est pas adapté aux infections urinaires de la femme enceinte (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une corésistance aux fluoroquinolones, dont l'ofloxacine. En conséquence, l'ofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées, à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'ofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

Réactions bulleuses graves :

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves telles que syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell ont été rapportés avec l'ofloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si des réactions surviennent au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie ont été rapportées avec les fluoroquinolones après la première administration. Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent mettre en jeu le pronostic vital même dès la première prise. Dans ces cas, l'ofloxacine doit être interrompue et un traitement adapté (par exemple traitement du choc) doit être mis en place.

Diarrhée associée à Clostridium difficile :

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, survenant pendant ou jusqu'à 10 semaines après un traitement par ofloxacine, peut être le signe d'une colite associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par ofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, l'ofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients prédisposés aux convulsions :

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et déclencher des crises convulsives. L'ofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (cf Contre-indications).

Comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives.

Ces patients peuvent présenter des lésions préexistantes du système nerveux central, et recevoir un traitement concomitant par le fenbufène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables ou des médicaments abaissant le seuil épileptogène comme la théophylline (cf Interactions).

En cas de crises convulsives, le traitement par ofloxacine doit être interrompu.

Tendinites :

Les tendinites, rarement observées avec les quinolones, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Une tendinite et une rupture du tendon, parfois bilatérales, peuvent survenir dans les premières 48 heures suivant le début du traitement par ofloxacine et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après son arrêt. Le risque de tendinite et de rupture du tendon est augmenté chez les patients de plus de 60 ans et chez les patients sous corticoïdes. La dose journalière doit être adaptée chez le sujet âgé en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si l'ofloxacine leur est prescrite.

Tout patient doit consulter son médecin s'il présente des signes de tendinites. Si une tendinite est suspectée, le traitement par ofloxacine doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié (par exemple immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Le risque de survenue d'une arthropathie est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.

Concernant plus spécifiquement l'enfant, si des douleurs articulaires apparaissent au cours du traitement par l'ofloxacine, celui-ci doit être interrompu et l'articulation concernée mise au repos ; un avis spécialisé sera requis.

Patients avec antécédents de troubles psychotiques :

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients prenant des fluoroquinolones, dont l'ofloxacine. Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers des idées suicidaires ou vers des attitudes de mise en danger du patient lui-même incluant des tentatives de suicide, parfois après une seule dose d'ofloxacine (cf Effets indésirables). Dans les situations où un patient développe ces réactions, l'ofloxacine doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être instituées.

L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients aux antécédents de troubles psychotiques ou chez les patients ayant des troubles psychiatriques.

Patients insuffisants hépatiques/avec des altérations graves du foie :

L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique car le traitement peut provoquer des lésions du foie. Des cas d'hépatites fulminantes pouvant conduire à une insuffisance hépatique (y compris à issue fatale) ont été rapportés avec l'ofloxacine. Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, une coloration foncée des urines, un prurit ou un abdomen douloureux à la palpation (cf Effets indésirables).

Patients traités par antivitamine K :

Compte tenu de l'augmentation éventuelle des résultats de tests de coagulation (Temps de Quick/INR) et/ou des saignements chez des patients traités par fluoroquinolone dont l'ofloxacine, en association avec des traitements antivitamine K (par exemple, la warfarine), les tests de coagulation doivent être contrôlés lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante à l'ofloxacine (cf Interactions).

Myasthénie :

Les fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients présentant une myasthénie. Au cours du suivi post-commercialisation, des effets indésirables graves incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire ont été associés à la prise de fluoroquinolones chez des patients souffrant de myasthénie.

L'ofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Prévention de la photosensibilité :

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'ofloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent éviter de s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons ultraviolets artificiels (lampes à bronzer, solarium), durant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement, pour éviter la photosensibilisation.

Infections secondaires :

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'ofloxacine, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas.*

Allongement de l'intervalle QT :

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, y compris l'ofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :
- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) ;
- des manifestations cardiaques (telles qu'une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde ou une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, dans ces populations (cf Posologie/Mode d'administration : chez le patient âgé, cf Interactions, Effets indésirables, Surdosage).

Dysglycémie :

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (cf Effets indésirables).

Neuropathies périphériques :

Des neuropathies périphériques sensitives ou sensitivomotrices, qui peuvent survenir rapidement, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones, dont l'ofloxacine. Le traitement par ofloxacine doit être arrêté si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de minimiser le risque possible d'une évolution irréversible (cf Effets indésirables).

Troubles de la vision :

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :

Les patients ayant un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase latent ou diagnostiqué peuvent être prédisposés à des réactions d'hémolyse s'ils sont traités par quinolones. Par conséquent, si l'ofloxacine doit être utilisée chez ces patients, il convient de surveiller la survenue potentielle d'une hémolyse.

Patients avec des désordres héréditaires rares :

Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant des désordres héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Interférence avec les tests de laboratoire :

La recherche d'opiacés ou de porphyrines dans les urines peut donner des résultats faussement positifs pendant le traitement par ofloxacine. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés ou de porphyrines par des méthodes de détection plus spécifiques.

L'activité de l'ofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* peut être de nature à négativer la recherche de BK, en particulier au cours de tuberculoses pulmonaire ou ostéoarticulaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

Antiacides, sucralfate, cations métalliques :

Des antiacides contenant l'aluminium (dont le sucralfate) et les hydroxydes de magnésium, le phosphate d'aluminium, le zinc, le fer, sont responsables de la réduction de l'absorption des comprimés d'ofloxacine. L'ofloxacine doit être administrée dans un délai approximativement de 2 heures des antiacides.

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables :

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été retrouvée entre l'ofloxacine et la théophylline au cours d'une étude clinique. Cependant une diminution prononcée du seuil épileptogène peut survenir lorsque les quinolones sont administrées simultanément à la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT :

Comme avec d'autres fluoroquinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec prudence chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antivitamines K :

Une augmentation des tests de la coagulation (PT/INR) et/ou des saignements pouvant être sévères ont été rapportés chez les patients traités par ofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple warfarine). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Glibenclamide :

L'ofloxacine peut provoquer une légère augmentation des concentrations sériques de glibenclamide si celui-ci est administré de façon concomitante. Il est par conséquent recommandé que les patients traités simultanément par l'ofloxacine fassent l'objet d'une surveillance particulièrement étroite.

Probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate :

Le probénécide abaisse la clairance totale de l'ofloxacine de 24 % et augmente l'aire sous la courbe de 16 %. Le mécanisme invoqué est une compétition ou une inhibition pour le transport actif dans le cadre de l'excrétion tubulaire rénale.

La prudence est recommandée lorsque l'ofloxacine est administrée simultanément à d'autres médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale (notamment probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate), en particulier en cas de traitement à forte dose.

Strontium :

Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance de l'ofloxacine (plus de deux heures, si possible).

A prendre en compte :
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Mycophénolate mofétil : diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sur la base de données limitées chez l'Homme, l'utilisation des fluoroquinolones au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation des risques de malformations majeures ou d'autres effets indésirables sur l'issue de la grossesse. Les études chez l'animal ont montré des lésions du cartilage articulaire chez les animaux immatures, mais pas d'effet tératogène. Par conséquent, l'ofloxacine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse (cf Contre-indications).

En outre, pour des raisons d'efficacité, les traitements monodoses ne sont pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.

L'ofloxacine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. A cause du risque d'arthropathie et d'autres toxicités graves chez l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec l'ofloxacine (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des réactions (par exemple, sensations vertigineuses/vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et par conséquent constituent un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, conduire un véhicule ou utiliser une machine).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'information ci-dessous est basée sur les données provenant des essais cliniques et sur la longue expérience acquise après la mise sur le marché.

Fréquent ($\geqslant$ 1/100, $<$ 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, $<$ 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, $<$ 1/1000), très rare

(< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections fongiques, résistance bactérienne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anémie, anémie hémolytique, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, insuffisance médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique*, réaction anaphylactoïde*, angio-œdème*
Très rare	Choc anaphylactique*, choc anaphylactoïde*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Anorexie
Fréquence indéterminée	Hypoglycémie chez les patients diabétiques traités par des hypoglycémiants*, hyperglycémie, coma hypoglycémique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Agitation, troubles du sommeil, insomnie
Rare	Troubles psychotiques (par exemple hallucination), anxiété, état confusionnel, cauchemars, dépression
Fréquence indéterminée	Troubles psychotiques et dépression mettant en danger le patient lui-même, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide*, nervosité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Rare	Somnolence, paresthésies, dysgueusie, parosmie
Très rare	Neuropathie sensorielle périphérique*, neuropathie sensitivomotrice périphérique*, convulsions, symptômes extrapyramidaux ou autres troubles de la coordination musculaire
Fréquence indéterminée	Tremblement, dyskinésie, agueusie, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Très rare	Acouphènes, perte de l'audition
Fréquence indéterminée	Difficultés auditives
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Arythmies ventriculaires, torsades de pointes (événements observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé par l'ECG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, rhinopharyngite
Rare	Dyspnée, bronchospasme
Fréquence indéterminée	Pneumonie allergique, dyspnée sévère
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements
Rare	Entérocolites, parfois hémorragiques
Très rare	Colites pseudomembraneuses*
Fréquence indéterminée	Dyspepsie, flatulence, constipation, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatases alcalines), augmentation de la bilirubine sanguine
Très rare	Ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Hépatite pouvant être sévère. Des cas de lésions hépatiques graves, notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortelle, ont été signalés avec l'ofloxacine, principalement chez des patients souffrant d'affections hépatiques sous-jacentes.*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, Rash
Rare	Urticaire, bouffées de chaleur, hyperhidrose, éruption pustuleuse
Très rare	Érythème polymorphe, nécrolyse épidermique bulleuse, réaction de photosensibilisation*, éruption médicamenteuse, purpura vasculaire, vascularite pouvant conduire exceptionnellement à une nécrose cutanée
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption médicamenteuse, syndrome de Lyell, stomatite, dermatite exfoliative
Affections musculosquelettiques et systémiques et affections osseuses	
Rare	Tendinites
Très rare	Arthralgies, myalgies, rupture tendineuse (par exemple, tendon d'Achille) qui peut survenir dans les 48 heures après le début du traitement et peut être bilatérale
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse et/ou myopathie, faiblesse musculaire, déchirure musculaire, rupture musculaire, rupture de ligament, arthrite, possible aggravation de myasthénie*
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Augmentation de la créatinine sérique
Très rare	Insuffisance rénale aiguë
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle aiguë
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquence indéterminée	Crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie
Troubles généraux et conditions liées au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue, fièvre, douleur (incluant douleur du dos, de la poitrine et des extrémités)

* cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant : Arthropathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'analyse du recueil des cas de surdosage chez l'homme montre que le plus souvent il s'agit de patients âgés et que la cause de surdosage est, dans ⅓ des cas, l'absence d'adaptation de la dose à la fonction rénale.

Les signes les plus fréquents observés suite à un surdosage d'ofloxacine sont des symptômes du système nerveux central tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience et des crises convulsives, des allongements de l'intervalle QT, ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions de la muqueuse gastrique.

Des effets sur le SNC incluant état confusionnel, convulsion, hallucination et tremblement ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place.

Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique.

Il est utile de connaître la fonction rénale (créatininémie) pour juger des possibilités d'élimination du produit. Il est recommandé d'éviter un surmenage musculotendineux pendant les jours suivants et de reprendre ensuite progressivement l'activité physique habituelle.

L'hémodialyse, incluant la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire, n'est pas efficace pour éliminer l'ofloxacine. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Un suivi électrocardiographique (ECG) doit être effectué en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

Une surveillance clinique neurologique doit être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone (code ATC : J01MA01).

L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones.

Mode d'action :

Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour l'ofloxacine (2012.01.01, v.2.0)		
Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	⩽ 0,5	> 1
Staphylococcus spp.	⩽ 1	> 1
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,12	> 4
Haemophilus influenzae	⩽ 0,5	> 0,5
Moraxella catarrhalis	⩽ 0,5	> 0,5
Neisseria gonorrhoeae	⩽ 0,12	> 0,25
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	⩽ 0,5	> 1

* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis*(1), Corynébactéries(2), Staphylococcus méticilline-sensible, Streptococcus(2).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Campylobacter, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Legionella, Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Morganella morganii, Neisseria, Pasteurella, Proteus vulgaris, Salmonella, Shigella, Vibrio, Yersinia* dont *Yersinia pestis.*
- Anaérobies : *Mobiluncus, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Chlamydiae*(2), *Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae*(2), *Ureaplasma urealyticum*(2).

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram + : Staphylococcus méticilline-résistant(3) .
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii*)(4), *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Providencia*(4), *Pseudomonas aeruginosa*(4), *Serratia.*

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides.*
- Anaérobies : à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes.*

(1) *Bacillus anthracis* : aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.
(2) Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.
(3) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
(4) La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

Mycobactéries :

L'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum,* moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

Absorption :

Après administration orale d'ofloxacine chez le sujet à jeun, l'absorption est importante et rapide, le pic sérique apparaissant au bout de 1 heure en moyenne.

Distribution :

La concentration sérique maximale, après une prise unique de 400 mg, est de 4,7 à 6,5 µg/ml en moyenne. La demi-vie sérique d'élimination est de 7 heures et est indépendante de la dose. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, environ 10 %.

Élimination :

La biotransformation est très faible (moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines).

L'excrétion est essentiellement urinaire ; après une prise de 400 mg, près de 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée à la 48e heure.

Les concentrations urinaires moyennes observées sont :

- de 0 à 6 heures : 216,7 mg/l ± 32,
- de 24 à 48 heures : 8,3 mg/l ± 0,9,
- de 48 à 72 heures : 1,5 mg/l ± 0,3,
- de 72 à 96 heures : 0,5 mg/l ± 0,05.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933912482 (1995, RCP rév 09.01.17).
Prix : 8,87 € (2 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MONOKÉTO ® Gé

kétotifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,25 mg/ml (claire, incolore à légèrement colorée en jaune) : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 60 (en sachets contenant 2 barrettes de 5 récipients unidoses).

COMPOSITION *p unidose*

Kétotifène (DCI) .... 0,100 mg
(sous forme de fumarate : 0,138 mg/unidose)

Excipients : glycérol, hydroxyde de sodium, eau ppi.

Chaque goutte contient 9,5 µg de fumarate de kétotifène.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes, personnes âgées et enfants à partir de 3 ans : une goutte de Monokéto Gé dans le cul-de-sac conjonctival, deux fois par jour.

Le contenu du récipient unidose est suffisant pour le traitement des deux yeux.

Le collyre est stérile jusqu'à la première ouverture du récipient unidose. Afin d'éviter tout risque de contamination, il convient de ne pas toucher quelque surface que ce soit avec l'embout de l'unidose.

La sécurité et l'efficacité de Monokéto Gé n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au kétotifène ou à l'un des composants du collyre.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, les collyres doivent être instillés à au moins 5 minutes d'intervalle.

L'utilisation du kétotifène par voie orale peut potentialiser les effets des dépresseurs du système nerveux central, des antihistaminiques et de l'alcool. Bien que cela n'ait pas été observé avec Monokéto Gé, la possibilité de telles interactions ne peut être exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

On ne dispose pas de données cliniques pertinentes concernant l'exposition des femmes enceintes au kétotifène en collyre. Des études effectuées chez l'animal utilisant des doses maternotoxiques par voie orale ont montré une augmentation de la mortalité pré et postnatale, mais pas d'effet tératogène. Les taux systémiques observés après instillation oculaire sont très largement inférieurs à ceux observés après administration orale. Néanmoins, la prudence sera de rigueur lorsqu'on prescrira ce médicament aux femmes enceintes.

ALLAITEMENT :

Bien que les études chez l'animal après administration orale montrent un passage dans le lait maternel, il est peu probable que l'administration topique chez l'être humain produise des quantités détectables dans le lait maternel. Monokéto Gé peut être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant un trouble de la vision ou des signes de somnolence doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou de manier des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

A la posologie recommandée, les effets indésirables suivants sont rapportés :

Affections oculaires :

- Fréquent : irritation oculaire, douleur oculaire, kératite ponctuée, érosion ponctuée de l'épithélium cornéen.
- Peu fréquent : vision trouble (durant l'instillation), sécheresse oculaire, irritation des paupières, conjonctivite, photophobie, hémorragie conjonctivale.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : céphalées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : somnolence.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : éruption cutanée, eczéma, urticaire.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : sécheresse buccale.
Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité.

Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise sur le marché : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions allergiques locales (principalement dermatite de contact, gonflement des yeux, irritation et œdème de la paupière), réactions allergiques systémiques incluant gonflement/œdème du visage (parfois associées à une dermatite de contact) et exacerbation d'états allergiques préexistants tels que l'asthme et l'eczéma.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
L'absorption orale du contenu d'une unidose équivaut à 0,1 mg de kétotifène, ce qui correspond à 5 % de la posologie orale quotidienne recommandée pour un enfant de 3 ans. Les résultats cliniques n'ont pas mis en évidence de signe ou symptôme grave après absorption de doses allant jusqu'à 20 mg de kétotifène par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres anti-allergiques (code ATC : S01GX08).
Le kétotifène est un antagoniste des récepteurs H1 à l'histamine. Les études réalisées *in vivo* chez l'animal et les études réalisées *in vitro* suggèrent des mécanismes d'action additionnels telles la stabilisation de la membrane mastocytaire et l'inhibition de l'infiltration, de l'activation et de la dégranulation des éosinophiles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 18 volontaires sains traités avec Monokéto Gé , les taux plasmatiques de kétotifène après instillation oculaire de doses répétées pendant 14 jours, étaient, dans la plupart des cas, au-dessous de la limite quantifiable (20 pg/ml). Après administration orale, le kétotifène est éliminé de manière biphasique, avec une demi-vie initiale de distribution de 3 à 5 heures et une demi-vie d'élimination de 21 heures. Environ 1 % de la substance est éliminée sous forme inchangée dans l'urine en 48 heures, et 60 à 70 % sous forme de métabolites. Le métabolite principal est le glucuronide-N-kétotifène, pratiquement inactif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme lié à l'utilisation du collyre Monokéto Gé .

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du sachet : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture du sachet mais dans le carton d'origine : 3 mois.
Après ouverture du récipient unidose : Le contenu doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les récipients unidoses doivent être jetés après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400922214610 (2012, RCP rév 29.09.16).
Prix : 6,57 € (60 récipients unidoses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

MONOOX ®
ofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 1,5 mg/0,5 ml : Récipients unidoses de 0,5 ml, sous sachet de 5, boîte de 20 unidoses.

COMPOSITION *p unidose*

Ofloxacine (DCI) .... 1,5 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à l'ofloxacine. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie usuelle est de 2 gouttes 4 fois par jour dans l'œil ou les yeux atteints.
Un traitement de plus de 15 jours doit nécessiter un nouvel avis ophtalmologique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique.
En instillation oculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'ofloxacine ou à un autre médicament de la famille des quinolones.
- Hypersensibilité à l'un des excipients de ce collyre.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le collyre ne doit pas être injecté, ni avalé.
- Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intraoculaire.
- Les données sont insuffisantes pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de collyre à base d'ofloxacine à 0,3 % dans le traitement des conjonctivites chez le nouveau-né.
  En l'absence d'évaluation, l'utilisation de collyre à base d'ofloxacine est déconseillée chez les nouveaunés ayant une conjonctivite néonatale due à Neisseria gonorrhoeae ou due à Chlamydia trachomatis. Ceux-ci doivent recevoir un traitement approprié, comme un traitement systémique des infections dues à Neisseria gonorrhoeae ou à Chlamydia trachomatis.
- L'utilisation de ce collyre doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne. Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence de bactéries résistantes.
- Des publications non cliniques et cliniques ont rapporté l'apparition de perforation cornéenne chez des patients atteints d'ulcère ou d'abcès cornéen après traitement antibiotique local à base de fluoroquinolone. Cependant, des facteurs confondants significatifs ont été mis en évidence dans la plupart de ces cas tels que l'âge avancé, la présence de multiples ulcères, des affections oculaires associées (ex. syndrome de l'œil sec), des maladies systémiques inflammatoires (ex. arthrite rhumatoïde), et l'utilisation concomitante de stéroïdes par voie ophtalmique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Par conséquent, il est nécessaire de recommander la prudence par rapport au risque de perforation cornéenne lors du traitement par fluoroquinolone des patients atteints d'ulcère ou d'abcès cornéen.
- Il doit être recommandé au patient de se laver les mains soigneusement avant et après l'instillation, et lors de l'instillation, de ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité de l'unidose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'efficacité d'un collyre peut être perturbée par l'instillation simultanée d'un autre collyre. En cas de traitement concomitant par un deuxième collyre, il convient d'attendre 15 minutes avant son instillation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sur l'utilisation de l'ofloxacine par voie systémique sont encore insuffisantes.
Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Sensation de brûlure ou de picotement local.
Dans une étude de tolérance de 10 sujets pendant 15 jours, aucune hyperhémie conjonctivale transitoire n'a été observée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration locale excessive, laver abondamment avec du sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres anti-infectieux (code ATC : S01AX11).
L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis**, *Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram - : *Acinetobacter*, essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50-75 %), *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (15-25 %), *Enterobacter cloacae* (15-25 %), *Escherichia coli* (0-10 %), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca* (0-11 %), *Klebsiella pneumoniae* (0-25 %), *Legionella*, *Morganella morganii*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Proteus mirabilis* (0-10 %), *Proteus vulgaris*, *Providencia* (45-70 %), *Pseudomonas aeruginosa* (45-85 %), *Salmonella*, *Serratia* (40-45 %), *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia*.
- Anaérobies : *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : corynébactéries, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Autres : *Chlamydiae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus* méti-R**.
- Anaérobies : à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes*.

* *Bacillus anthracis* : aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.
** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries atypiques : L'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium*.
Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'ofloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études effectuées chez l'animal montrent qu'une heure après l'administration d'une goutte de ce collyre, les concentrations du produit sont supérieures aux CMI des principaux germes rencontrés dans les infections oculaires, dans les larmes, la cornée et dans l'humeur aqueuse.
Les études effectuées chez l'homme ont confirmé la cinétique favorable de l'ofloxacine dans l'humeur aqueuse et dans les larmes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Stabilité après ouverture : Après usage, le récipient unidose doit être jeté.
Ne pas utiliser un récipient unidose déjà entamé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400926619121 (2012, RCP rév 01.07.15).
Prix : 2,82 € (20 récipients unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

MONOPROST ®
latanoprost

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 50 µg/ml (légèrement jaune et opalescente) :
Récipients unidoses de 0,2 ml sous sachets de 5, Boîte de 30.
Flacon multidose de 6 ml (au moins 190 gouttes sans conservateur - pour 3 mois de traitement), équipé d'une pompe munie d'un système d'aide à l'utilisation Easygrip et d'un bouchon inviolable, Boîte de 1.

COMPOSITION *p ml*

Latanoprost .... 50 µg
Excipients : hydroxystéarate de macrogolglycérol 40, sorbitol, carbomère 974P, macrogol 4000, édétate disodique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables
Teneur en d'hydroxystéarate de macrogolglycérol 40 (huile de ricin polyoxyl hydrogénée) : 50 mg/ml.
pH : 6,5 - 7,5.
Osmolalité : 250 - 310 mosmol/kg.
Une goutte contient environ 1,5 µg de latanoprost.

DC INDICATIONS

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé) :
La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. L'effet optimal est obtenu quand Monoprost est administré le soir.
La posologie de Monoprost ne doit pas dépasser 1 instillation par jour, en effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la pression intraoculaire.
En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement, par l'instillation suivante.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Monoprost chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique.
Comme pour tout collyre, afin de réduire une possible absorption systémique, une pression du sac lacrymal (occlusion ponctuelle) au niveau du canthus interne, pendant une minute, est recommandée immédiatement après chaque instillation.
Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après.
En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les instillations de chacun des collyres doivent être espacées d'au moins 5 minutes.
Récipients unidoses :
Une unidose contient une quantité suffisante de collyre en solution pour traiter les deux yeux.
Pour usage unique seulement.
Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.
La solution d'un récipient unidose doit être administrée immédiatement après son ouverture dans l'œil ou les yeux atteints. La stérilité ne pouvant être maintenue après l'ouverture du récipient unidose, la solution non utilisée doit être jetée immédiatement après administration.
Les patients doivent être informés :
- d'éviter tout contact entre l'embout de l'unidose et l'œil ou les paupières ;
- d'utiliser le collyre en solution immédiatement après la première ouverture du récipient unidose et de jeter l'unidose après utilisation.

Flacon multidose :
Les patients doivent être informés qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes de l'œil.
Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur. Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions importantes graves de l'œil et une perte de vision.
Les patients doivent être informés comme suit :
Avant la première utilisation :
- Veuillez vérifier que le bouchon d'inviolabilité est intact. Dévissez ensuite fermement le bouchon d'inviolabilité pour ouvrir le flacon.
- Lavez-vous soigneusement les mains et enlevez le bouchon de l'embout du flacon. Appuyez plusieurs fois avec le flacon à l'envers, pour activer le mécanisme de pompe jusqu'à ce que la première goutte apparaisse. Ce processus est à effectuer seulement lors de la toute première utilisation et ne sera pas nécessaire lors des administrations suivantes.

1. Avant chaque utilisation, se laver soigneusement les mains et enlever le bouchon de l'embout du flacon. Évitez tout contact entre l'embout du flacon et les doigts.

2. Placer le pouce sur la languette située en haut du flacon et l'index sur la base du flacon. Ensuite, placer le majeur sur la seconde languette située à la base du flacon. Tenir le flacon à l'envers.
3. Pour l'utiliser, incliner votre tête légèrement vers l'arrière et maintenez le flacon compte-gouttes à la verticale au-dessus de l'œil. Avec l'index de l'autre main, tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas. L'espace créé est appelé le sac conjonctival inférieur. Éviter tout contact entre l'embout du flacon et vos doigts ou vos yeux.
   Afin d'instiller une goutte dans le sac conjonctival inférieur de l'œil (ou des yeux) atteint(s), **appuyer brièvement et fermement** sur le flacon. Grâce au système automatique, une goutte est libérée précisément à chaque pompage.
   Si la goutte ne tombe pas, secouez doucement le flacon afin de libérer la goutte restée sur l'embout. Dans ce cas, répétez l'étape 3.
4. Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 1 minute réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
5. Fermez l'extrémité du flacon avec le bouchon immédiatement après l'utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listé en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le latanoprost est susceptible de modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification permanente de la couleur de l'œil. Le traitement d'un seul œil peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive.
- Ce changement de couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron ou vert-marron.
- Dans les essais cliniques avec le latanoprost, le début de ce changement de couleur des yeux survient en général dans les 8 premiers mois du traitement, rarement lors de la deuxième ou troisième année, et n'a pas été observé après la quatrième année de traitement. Le taux de progression de la pigmentation irienne diminue avec le temps et est stable au bout de 5 ans. Les effets de l'augmentation de la pigmentation au-delà de 5 ans n'ont pas été évalués. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur cinq ans, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris (cf Effets indésirables). La modification de la couleur de l'iris est discrète dans la majorité des cas et souvent, n'est pas observée cliniquement. Chez les patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, l'incidence a été de 7 à 85 %, l'incidence la plus élevée ayant été observée chez les patients ayant l'iris de couleur jaune-marron.
- Chez les patients ayant des yeux bleus de couleur uniforme, aucun changement de couleur n'a été observé et chez les patients ayant des yeux de couleur uniforme gris, verts ou marron, ces changements de couleur ont été rarement observés.
- La modification de la couleur de l'iris est due à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris et non à une augmentation du nombre de mélanocytes.
- Généralement, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie dans les yeux atteints, et l'iris peut devenir, totalement ou partiellement, brun plus foncé. Aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme ni modification pathologique dans les essais cliniques jusqu'à ce jour.
- Ni les nævi, ni les éphélides de l'iris n'ont été affectés par le traitement. Aucune accumulation de pigment dans le trabeculum ou en d'autres points de la chambre antérieure n'a été observée lors des essais cliniques.
- Sur la base de 5 années d'expérience clinique, l'augmentation de la pigmentation irienne n'a entraîné aucune séquelle clinique néfaste et le latanoprost peut être poursuivi en cas de pigmentation irienne. Cependant, les patients devront être suivis régulièrement et si le contexte clinique l'impose, le traitement par le latanoprost pourra être arrêté. L'expérience avec le latanoprost est limitée dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire. Il n'y a pas d'expérience avec le latanoprost dans les glaucomes inflammatoires et néovasculaires, dans des situations d'inflammation oculaire ou dans le glaucome congénital.
- Le latanoprost a peu ou pas d'effet sur la pupille mais il n'a pas été expérimenté dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Il est donc recommandé d'utiliser le latanoprost avec précautions, dans ces conditions, tant que les connaissances ne sont pas plus approfondies.
- Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation avec le latanoprost pendant la période péri-opératoire d'une chirurgie de la cataracte. Le latanoprost doit être utilisé avec précautions chez ces patients.
- Le latanoprost doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique, le latanoprost doit être évité en cas de kératite à herpès simplex active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente associée aux analogues des prostaglandines.
- Des cas d'œdèmes maculaires ont été rapportés (cf Effets indésirables) principalement chez des patients aphaques, chez des patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'un implant en chambre antérieure ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde (tels que les rétinopathies diabétiques et les occlusions veineuses rétiniennes).
- Le latanoprost doit être utilisé avec précautions chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'implant en chambre antérieure ainsi que chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.
- Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'iritis/uvéites, le latanoprost devra être utilisé avec précautions.
- L'expérience avec le latanoprost chez les patients asthmatiques est limitée, toutefois des cas d'aggravation d'asthme et/ou de dyspnée ont été rapportés après commercialisation. Le latanoprost doit être utilisé avec précautions chez les patients asthmatiques jusqu'à ce que l'expérience clinique soit suffisante (voir également Effets indésirables).
- Une modification de la coloration de la peau périorbitaire a été observée, la majorité des cas reportés concernant des patients japonais. A ce jour, l'expérience montre que cette coloration de la peau périorbitaire n'est pas définitive et même, que dans certains cas, elle est réversible alors que le traitement par le latanoprost est poursuivi.
- Le latanoprost peut progressivement modifier les cils et le duvet palpébral de l'œil traité et de ses contours. Ces changements incluent des cils ou un duvet plus longs, plus épais, plus foncés, en nombre plus important et une pousse mal orientée des cils. Les changements au niveau des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Monoprost contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl hydrogénée) et peut provoquer des réactions cutanées. Aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible actuellement pour cet excipient.

DC INTERACTIONS

Aucun résultat conclusif d'interaction du latanoprost avec d'autres médicaments n'est disponible à ce jour. Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données de sécurité concernant l'utilisation de cette spécialité pendant la grossesse. Elle possède des effets pharmacologiques potentiellement dangereux sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né. Par conséquent, Monoprost ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel et par conséquent, Monoprost ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent ou bien, l'allaitement doit être interrompu.

FERTILITÉ :

Aucun effet du latanoprost sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé lors des études chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'effet de ce médicament sur la capacité à conduire n'a été réalisée. Comme avec tout collyre, l'instillation du produit dans l'œil peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Résumé du profil de sécurité :

La majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33 % des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose.

b. Liste résumée des effets indésirables :

Les effets indésirables et leurs fréquences listées ci-dessous sont ceux décrits pour le produit de référence. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Fréquence indéterminée : kératite herpétique.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : céphalées, étourdissement.

Affections oculaires :
- Très fréquent : augmentation de la pigmentation de l'iris, hyperhémie conjonctivale légère ou modérée ; irritation oculaire (sensation de brûlure, grain de sable, démangeaison, picotement et sensation de corps étranger), modifications des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre) (cas majoritairement recensés dans la population japonaise).
- Fréquent : kératites ponctuées superficielles transitoires, le plus souvent asymptomatiques ; blépharite ; douleur oculaire, photophobie.
- Peu fréquent : œdème palpébral ; sécheresse oculaire ; kératite ; vision trouble ; conjonctivite.
- Rare : iritis/uvéite (cas majoritairement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédisposant associés) ; œdème maculaire ; œdème cornéen et ulcérations cornéennes symptomatiques, œdème péri-orbitaire ; cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire ; rangée supplémentaire de cils au niveau de l'ouverture des glandes de Meibomius (distichiasis).
- Très rare : modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un creusement du sillon palpébral.
- Fréquence indéterminée : kyste irien.

Affections cardiaques :
- Très rare : angine de poitrine instable.
- Fréquence indéterminée : palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : asthme, aggravation de l'asthme et dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruptions cutanées.
- Rare : réaction cutanée locale au niveau des paupières ; coloration plus foncée des paupières.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : myalgie ; arthralgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très rare : douleurs thoraciques.

c. Description des effets indésirables sélectionnés :

Aucune information n'a été fournie.

d. Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible avec la formule de Monoprost.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun effet indésirable oculaire n'est connu pour être associé à un surdosage en Monoprost.

En cas d'ingestion accidentelle de Monoprost, les informations suivantes peuvent être utiles :
- un récipient unidose contient 10 µg de latanoprost ;
- un flacon contient 125 µg de latanoprost pour un flacon pour un mois de traitement et 300 µg de latanoprost pour un flacon pour 3 mois de traitement.

Plus de 90 % du principe actif est métabolisé lors du premier passage hépatique. L'injection intraveineuse de latanoprost chez les volontaires sains à la dose de 3 µg/kg a produit des concentrations plasmatiques moyennes 200 fois plus élevées que lors d'un traitement clinique et n'a entraîné l'apparition d'aucun symptôme, mais une dose comprise entre 5,5 et 10 µg/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Chez le singe, le latanoprost a été injecté par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 µg/kg, sans effet notable sur le système cardio-vasculaire.

L'administration intraveineuse de latanoprost chez le singe a été associée à une bronchoconstriction transitoire. Aucune bronchoconstriction n'a toutefois été observée chez des patients présentant un asthme modéré après l'instillation de latanoprost, à une dose égale à 7 fois la dose thérapeutique recommandée pour Monoprost.

En cas de surdosage de Monoprost, le traitement devra être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques ; analogues de prostaglandines (code ATC : S01EE01).

Mécanisme d'action :

Le principe actif, le latanoprost, analogue de la prostaglandine F2α, est un agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaisse la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Des études conduites chez les animaux et chez l'homme indiquent que le latanoprost agit principalement en augmentant l'écoulement par la voie uvéosclérale, même s'il a été rapporté chez l'homme une augmentation de la facilité d'écoulement par les voies usuelles (diminution de la résistance).

Flacon multidose :

Monoprost est un collyre en solution sans conservateur, fourni dans un flacon multidose incluant une pompe.

Effets pharmacodynamiques :

Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute environ 3 à 4 heures après l'administration du latanoprost et l'effet maximum est observé au bout de 8 à 12 heures. La réduction de la pression est maintenue pendant au moins 24 heures.

Des études pivots ont montré l'efficacité du latanoprost en monothérapie. De plus, des études cliniques évaluant l'utilisation du latanoprost en association ont été conduites. Elles comprennent des études montrant que le latanoprost est efficace en association avec les bêta-bloquants (timolol). Des études à court terme (1 ou 2 semaines) suggèrent un effet additif du latanoprost administré en association avec des collyres sympathomimétiques (dipivéphrine), des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale (acétazolamide), et un effet au moins partiellement additif avec des collyres parasympathomimétiques (pilocarpine).

Des essais cliniques ont montré que le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production d'humeur aqueuse. En outre, aucune action sur la barrière hémato-aqueuse n'a été observée.

Chez le singe, l'effet du latanoprost sur la circulation sanguine intraoculaire est nul ou négligeable après administration à la dose thérapeutique. Néanmoins, une hyperhémie conjonctivale ou épisclérale légère à modérée peut être observée lors d'un traitement local.

Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une extraction du cristallin extracapsulaire, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétiniens n'a été mise en évidence par l'angiographie à la fluorescéine.

Un traitement à court terme par le latanoprost n'a pas induit de fuite de la fluorescéine dans le segment postérieur des yeux humains pseudophaques.

Administré aux doses thérapeutiques, le latanoprost n'a été associé à aucun effet pharmacologique significatif sur l'appareil cardiovasculaire ou respiratoire.

Informations d'efficacité et de sécurité issues des études cliniques :

Monoprost a été évalué lors d'une étude de 3 mois, randomisée, investigateur en insu comparant Monoprost sans conservateur avec le produit de référence latanoprost 0,005 % avec conservateur chez 404 patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome. Le critère principal d'efficacité était la variation de la pression intraoculaire entre la valeur de base et celle du jour 84. Au jour 84, la diminution de la pression intraoculaire induite par Monoprost était de - 8,6 mm Hg soit - 36 %. Cette diminution était semblable à celle observée avec le produit de référence à base de latanoprost 0,005 % avec conservateur.

Œil le plus sévèrement atteint (population mITT)	Monoprost	Produit de référence
Valeur de référence (D0) :		
n	189	164
Moyenne ± écart-type	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
D84 :		
n	185	162
Moyenne ± écart-type	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Variation moyenne (D0 - D84) :		
n	185	162
Moyenne ± écart-type	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
[95 % IC]	[- 9,0 ; - 8,3]	[- 9,4 ; - 8,7]
Analyse statistique :		
E (SE)	0.417 ± 0,215	
[95 % IC]	[- 0,006 ; 0,840]	

Cette étude de 3 mois a mis en évidence les effets indésirables suivants observés respectivement avec Monoprost ou avec le produit de référence à base de latanoprost : irritation/brûlure/picotements hors instillation (à J84, 6,8 % pour Monoprost et 12,9 % pour le produit de référence à base de latanoprost) et hyperhémie conjonctivale (à J84, 21,4% pour Monoprost et 29,1 % pour le produit de référence à base de latanoprost). Concernant les effets indésirables systémiques, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le latanoprost (PM 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse en acide de latanoprost.

Absorption :

La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée.

Distribution :

Les études conduites chez l'homme ont montré que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ 2 heures après administration locale. Après application locale chez le singe, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. Seule une quantité infime atteint le segment postérieur.

Les concentrations plasmatiques du latanoprost ont été mesurées au cours d'un essai pilote croisé, randomisé, de 3 mois mené sur 30 patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome. 30 minutes après

l'instillation presque tous les patients présentaient des concentrations plasmatiques en dessous de la limite de quantification (40 pg/ml).

Biotransformation et élimination :

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Sa demi-vie plasmatique chez l'homme est de 17 minutes. Les études animales ont montré une activité faible, voire nulle, des métabolites de l'acide de latanoprost, le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tétranor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité oculaire et systémique du latanoprost a été étudiée chez plusieurs espèces animales. Le latanoprost est généralement bien toléré, avec une marge de sécurité d'au moins 1000 entre la dose thérapeutique administrée et la toxicité systémique. De fortes doses de latanoprost, équivalentes à environ 100 fois la dose thérapeutique/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse à des singes non anesthésiés, ont provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire des animaux, probablement en raison d'une bronchoconstriction de courte durée. Le latanoprost ne présente pas de potentiel sensibilisant dans les études chez l'animal.

Aucun effet toxique n'a été détecté dans l'œil à des doses allant jusqu'à 100 µg/œil/jour chez le lapin ou le singe (la dose thérapeutique est d'environ 1,5 µg/œil/jour). Toutefois, une augmentation de la pigmentation de l'iris a été observée chez le singe.

Le mécanisme conduisant à une augmentation de la pigmentation semble être lié à une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes de l'iris, sans prolifération des mélanocytes. La modification de la couleur de l'iris peut être permanente.

Dans des études de toxicité oculaire chronique, le latanoprost administré à la dose de 6 µg/œil/jour a été associé à une augmentation de la fente palpébrale. Cet effet est réversible chez l'animal et est observé à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Cet effet n'a pas été observé chez l'homme.

Les tests de mutation réverse sur des bactéries, les tests de mutation génique sur des cellules de lymphome de souris, ainsi que le test du micronoyau chez la souris, se sont révélés négatifs avec le latanoprost. Des aberrations chromosomiques ont été observées *in vitro* sur des lymphocytes humains. Des effets similaires ont été notés avec une prostaglandine naturelle, la prostaglandine F2α, ce qui indique un effet de classe.

Des tests de synthèse non programmée d'ADN *in vitro/in vivo* chez le rat ont montré des résultats négatifs. Le latanoprost ne présente donc pas de potentiel génotoxique. Par ailleurs, les études de cancérogenèse chez la souris et le rat ont montré des résultats négatifs.

Les études de carcinogenèse chez la souris et le rat ont également été négatives.

Aucun effet du latanoprost sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé lors des études chez l'animal. Dans une étude d'embryotoxicité chez le rat, aucun effet embryotoxique n'a été montré après administration intraveineuse de latanoprost (aux doses de 5, 50 et 250 µg/kg/jour). Toutefois, le latanoprost a induit des embryons létaux chez le lapin à des doses égales ou supérieures à 5 µg/kg/jour.

La dose de 5 µg/kg/jour (environ 100 fois la dose thérapeutique) a entraîné une toxicité embryofœtale significative, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements, ainsi que par une diminution du poids fœtal. Aucun potentiel tératogène du latanoprost n'a été détecté.

Toxicité oculaire :

L'administration oculaire de Monoprost collyre chez l'animal 2 fois par jour pendant 28 jours n'a pas montré de toxicité locale ou systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation dans le conditionnement extérieur : 2 ans

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Récipients unidoses :

Après la première ouverture du sachet :

Utiliser les récipients unidoses dans les 7 jours suivants.

Après ouverture d'un récipient unidose :

Utiliser immédiatement et le jeter après utilisation.

Flacon multidose :

Après la première ouverture : 3 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400926738266 (2013, RCP rév 20.02.17) 30 récipients unidoses.
3400930083468 (2017) flacon 6 ml.

Prix : 10,72 € (30 unidoses).
30,45 € (1 flacon 6 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

MONOSEPT ®

céthexonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,25 ‰ (0,1 mg/0,4 ml) : Récipients unidoses de 0,4 ml (environ 10 gouttes par unidose), boîte de 30.

COMPOSITION	*p unidose*
Céthexonium (DCF) bromure	0,1 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement antiseptique des affections superficielles de l'œil et de ses annexes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.

En instillation oculaire.

Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant la paupière inférieure légèrement vers le bas et en regardant vers le haut, 3 à 4 fois par jour, pendant 7 jours en moyenne.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie au céthexonium ou autres ammoniums quaternaires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement.
- Le traitement doit être limité à 15 jours : l'utilisation intensive ou prolongée peut être à l'origine d'altérations de l'épithélium conjonctival et/ou cornéen. La prudence s'impose notamment en cas d'anomalies épithéliales.
- Éviter l'utilisation chez les porteurs de lentilles de contact : les ammoniums quaternaires peuvent être adsorbés par les lentilles hydrophiles et être à l'origine de leur intolérance locale.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, espacer de 15 minutes les instillations.
- L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une réutilisation lors des administrations suivantes.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout de l'unidose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Ne pas associer deux antiseptiques.
- En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, espacer de 15 minutes les instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de réaction d'intolérance locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Risque de réaction d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiseptique local (S : organe des sens).

Le céthexonium est un antiseptique appartenant à la classe des ammoniums quaternaires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés mouillantes des ammoniums quaternaires favorisent leur passage à travers la cornée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études toxicologiques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Ne pas conserver après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque récipient unidose contient environ 10 gouttes.

Pour utiliser l'unidose, procéder de la manière suivante :

- lors de la première utilisation, ouvrir l'enveloppe dans laquelle est conditionnée une plaquette d'unidoses ;
- sortir la plaquette de son enveloppe protectrice et en détacher une unidose ;
- pour ouvrir l'unidose, effectuer vigoureusement une rotation complète de la partie plate afin de rompre la soudure ;
- renverser l'unidose, afin d'en faire descendre le contenu vers l'extrémité ouverte ;
- instiller le collyre dans l'œil ou les yeux à traiter en pressant légèrement l'unidose ;
- jeter l'unidose après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936366848 (1996, RCP rév 29.12.15).

Prix : 2,81 € (30 récipients unidoses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

MONO-TILDIEM ® LP

diltiazem

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélules à libération prolongée à 200 mg (rose et gris) *et à 300 mg* (rose et blanc) : Étuis de 28 et de 84, sous plaquettes.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 24 et de 50, sous plaquettes prédécoupées unitaires.

COMPOSITION	*p gélule*
Diltiazem chlorhydrate	200 mg
ou	300 mg

Excipients : cellulose microcristalline (Avicel PH 101), carmellose sodique, copolymères d'esters acryliques et méthacryliques (Eudragit RS 100), éthylcellulose, monoglycérides diacétylés, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir (gél 300 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement préventif des crises d'angor stable.
- Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Angor stable et hypertension artérielle :

Le traitement sera initié par une gélule de Mono-Tildiem LP 200 mg en une seule prise par jour, en particulier chez le patient âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique.

La posologie peut être augmentée à une gélule de Mono-Tildiem LP 300 mg par jour en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillée chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'heure de la prise au cours de la journée est indifférente, mais elle doit rester relativement constante chez un même patient.

La gélule doit être avalée sans être ouverte, ni croquée.

Le diltiazem devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité au diltiazem ou à l'un des excipients.
- Dysfonction sinusale.
- Blocs auriculoventriculaires du 2e et 3e degré non appareillés.
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire.
- Bradycardie sévère (⩽ 40 battements par minute).
- En association avec : le dantrolène en perfusion, le pimozide, la dihydroergotamine, l'ergotamine, la nifédipine, l'ivabradine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le chlorhydrate de diltiazem est généralement déconseillé dans les cas suivants :
  - En association avec l'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche), les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol), les autres bêtabloquants, le fingolimod.
  - Chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration) ou un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré à l'électrocardiogramme (risque de majoration et, exceptionnellement, de bloc complet). En revanche, pas de précaution particulière en cas de bloc de branche isolé.
- Chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être augmentées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi, et d'exercer une surveillance attentive, en particulier de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme, en début de traitement.
- Le diltiazem est susceptible d'entraîner une chute de tension et une bradycardie importante, notamment chez les sujets âgés.
- En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste de la prise du médicament.
- Au cours de l'anesthésie générale, le diltiazem entraîne généralement une baisse modérée de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques, et un léger ralentissement de la fréquence cardiaque. La vasodilatation induite par les anesthésiques pourrait être potentialisée par le diltiazem. Leur dose doit être adaptée à la réponse hémodynamique.
- Le diltiazem peut être utilisé sans danger chez les patients souffrant de troubles respiratoires chroniques.
- Les antagonistes des canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des troubles de l'humeur, notamment la dépression.
- Comme les autres antagonistes des canaux calciques, le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de développer une obstruction intestinale.
- Une augmentation de la glycémie étant possible, une surveillance attentive est nécessaire chez les patients présentant un diabète latent ou avéré.
- Des résidus de gélules pourraient passer dans les selles, sans conséquence clinique.

DC INTERACTIONS

Médicaments antiarythmiques (amiodarone, cibenzoline, diltiazem, disopyramide, dofétilide, dronédarone, flécaïnide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaïne, mexilétine, propafénone, quinidine, sotalol, vérapamil) :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.

L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Associations contre-indiquées :

- Dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ivabradine : l'association avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque supplémentaire de diminution de la fréquence cardiaque du diltiazem avec l'ivabradine (cf Contre-indications).
- Nifédipine : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :

- Bêtabloquants (sauf esmolol) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique en cas de traitement par le diltiazem.
- Amiodarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par l'antagoniste des canaux calciques. Débuter le traitement par l'antagoniste calcique aux posologies minimales recommandées et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Esmolol, en cas de fonction ventriculaire gauche normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Phénytoïne : quand il est co-administré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Produits de contraste utilisés en radiographie : les effets cardiovasculaires des produits de contraste administrés par voie intraveineuse, tels que l'hypotension, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant simultanément le diltiazem et des produits de contraste.
- Ibrutinib : augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de l'antagonisme des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

  Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au diltiazem (1,2 fois). Les patients consommant du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour des effets indésirables sous diltiazem accrus. Le jus de pamplemousse devra être évité si une interaction est suspectée.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antiagrégants plaquettaires : dans une étude pharmacodynamique, il a été montré que le diltiazem inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que la signification clinique de cette observation ne soit pas connue, les effets additifs potentiels doivent être considérés lorsque le diltiazem est utilisé en association avec des antiagrégants plaquettaires.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Cilostazol : inhibition du métabolisme du cilostazol (CYP3A4). Il a été montré que le diltiazem augmente l'exposition au cilostazol et son activité pharmacologique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Ticagrélor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alpha-bloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal (rat, souris, lapin) ont mis en évidence un effet tératogène. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse et également chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Le diltiazem est retrouvé à des concentrations très faibles dans le lait maternel. Toutefois, l'allaitement lors d'un traitement par le diltiazem est à éviter. Si l'utilisation du diltiazem est nécessaire, l'alimentation du nourrisson devra être réalisée par une méthode alternative.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base des effets indésirables rapportés tels que les vertiges (fréquents), les malaises (fréquents), l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques :

- Fréquent : blocs auriculoventriculaires (pouvant être de 1er, 2e ou 3e degré ; possibles blocs de branche), palpitations.
- Peu fréquent : bradycardie.
- Fréquence indéterminée : blocs sino-auriculaires, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole).

Affections vasculaires :

- Les manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices et en particulier œdème des membres inférieurs) sont dose-dépendantes, liées à l'activité pharmacologique du principe actif. Elles surviennent plus volontiers chez le sujet âgé.
- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : vascularites (incluant vascularite leucocytoclastique).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : constipation, dyspepsies, épigastralgie, nausées.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
- Rare : sécheresse buccale.
- Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hyperglycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : érythèmes.
- Rare : urticaires.
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, rash, érythème polymorphe (notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrose épidermique toxique), dermatite exfoliative, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, réactions de photosensibilité (notamment kératose lichénoïde sur les zones de peau exposées au soleil), transpiration, érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : des augmentations isolées, modérées, et en règle générale transitoires, des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH, phosphatase alcaline) ont été observées à la période initiale du traitement.
- Fréquence indéterminée : hépatites cliniques réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : maux de tête, vertiges.
- Fréquence indéterminée : symptômes extrapyramidaux généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : nervosité, insomnie.
- Fréquence indéterminée : changements d'humeur (notamment dépression).

Affections du système de reproduction :

- Fréquence indéterminée : gynécomasties généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : œdèmes des membres inférieurs.
- Fréquent : malaise, asthénie.

Affections du sang et du système lymphatique :

- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive peut comporter une hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, un arrêt cardiaque.

Le traitement, à entreprendre en milieu hospitalier, comprendra : lavage gastrique, diurèse osmotique.

Les troubles de la conduction peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique temporaire.

Les antidotes proposés sont : l'atropine, l'adrénaline, les substances vasopressives, les agents inotropes et chronotropes positifs, le glucagon et le gluconate de calcium en perfusion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste calcique sélectif a effets cardiaques directs/dérivé de benzothiazépine, code ATC : C08DB01 : Système cardiovasculaire.

Le diltiazem freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la quantité de calcium intracellulaire atteignant les protéines contractiles.

Chez l'animal :

- Propriétés antiangineuses :

  Le diltiazem augmente le débit coronaire sans entraîner de phénomène de vol coronarien. Il agit sur les petites artères coronaires, sur les gros troncs et sur les artères collatérales. Cet effet vasodilatateur, qui s'exerce de façon modérée sur les territoires artériels systémiques périphériques, s'observe à des doses qui ne sont pas inotropes négatives.

  Les deux principaux métabolites circulants actifs (le désacétyl diltiazem et le N-monodéméthyl diltiazem) ont une activité pharmacologique, dans l'angine de poitrine, d'environ 10 et 20 % de celle du chlorhydrate de diltiazem.
- Propriétés antihypertensives :

  En réduisant l'entrée du calcium dans les cellules des muscles lisses vasculaires, le diltiazem diminue le tonus artériel et entraîne une vasodilatation, responsable d'une diminution des résistances périphériques. Dans différents modèles animaux d'hypertension, en particulier chez le rat génétiquement hypertendu, le diltiazem réduit la pression artérielle sans tachycardie réflexe. Il ne modifie pas le débit cardiaque et maintient le débit rénal.

  En outre, il inhibe préférentiellement les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline et de l'angiotensine II. Chez le rat hypertendu, le diltiazem augmente la diurèse sans modifier le rapport sodium/potassium urinaire.

  Le diltiazem diminue l'hypertrophie myocardique chez le rat spontanément hypertendu. Le diltiazem réduit le développement de la calcinose artérielle chez le rat.

  Les deux principaux métabolites circulants actifs (le désacétyl diltiazem et le N-monodéméthyl diltiazem) ont une activité pharmacologique, dans l'hypertension, d'environ 50 % de celle du diltiazem.

Chez l'homme :

- Propriétés antiangineuses :

  Le diltiazem augmente le débit coronaire par diminution des résistances.

  Par son action bradycardisante modérée bien mise en évidence sur les fréquences cardiaques supérieures ou égales à 75 battements par minute et la diminution modérée des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail cardiaque.

  Sur le plan électrophysiologique, chez le sujet normal, le diltiazem est modérément bradycardisant, allonge discrètement la conduction intranodale et n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahissien.
- Propriétés antihypertensives :

  Au niveau vasculaire, l'action antagoniste du calcium du diltiazem s'exprime par une vasodilatation artérielle modérée, et améliore la compliance des grosses artères. Cette vasodilatation entraîne, chez l'hypertendu, une baisse de la pression artérielle liée à la baisse des résistances périphériques, sans provoquer de tachycardie réflexe. Au contraire, il existe un effet bradycardisant, plus marqué sur les fréquences cardiaques élevées.

  Les débits sanguins viscéraux, en particulier rénal et coronaire, sont maintenus ou augmentés.

  Un effet natriurétique discret est observé après administration aiguë.

  En traitement prolongé, le diltiazem ne stimule pas le système rénine-angiotensine-aldostérone et n'entraîne pas de rétention hydrosodée, ce dont témoigne l'absence de variation du poids et de modification de la composition hydroélectrolytique du plasma.

  Au niveau cardiaque, le diltiazem exerce un effet vasodilatateur coronarien, et réduit, chez l'hypertendu, l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il ne modifie pas sensiblement le débit cardiaque.

  Il n'a pas été mis en évidence d'effet inotrope négatif sur un myocarde sain. Le diltiazem ralentit modérément la fréquence cardiaque et peut présenter un effet dépresseur sur le nœud sinusal pathologique. Il ralentit la conduction auriculoventriculaire, avec risque de BAV.

  Le diltiazem n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahissien.

  Le diltiazem n'a pas d'influence sur la glycorégulation ni sur le métabolisme lipidique, en particulier, les lipoprotéines plasmatiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- La cinétique du diltiazem est linéaire et non saturable.
- Chez le volontaire sain, en administration orale chronique, le diltiazem est bien absorbé (90 %).
- La formulation LP permet une absorption prolongée du principe actif qui se traduit par des concentrations plasmatiques stables entre 2 et 14 heures, zone dans laquelle se situent les temps d'apparition du pic de concentration maximale.
- La biodisponibilité de la gélule de Mono-Tildiem LP est de 35 % ± 5 en raison de l'effet de premier passage hépatique.
- Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 85 %. Il est fortement métabolisé par le foie.
- On ne retrouve que 0,7 à 5 % de diltiazem inchangé dans les urines.
- Le principal métabolite circulant, le N-monodéméthyl diltiazem, représente environ 35 % de la quantité circulante de diltiazem.
- Mono-Tildiem LP 200 mg : les concentrations observées, après administration de Mono-Tildiem LP 200 mg chez le sujet âgé, sont plus élevées que celles obtenues chez le sujet jeune. Toutefois, elles restent inférieures à celles observées chez le sujet jeune après administration de Mono-Tildiem LP 300 mg.

  Les concentrations plasmatiques observées chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.
- Mono-Tildiem LP 300 mg : les concentrations plasmatiques observées chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.
- La prise alimentaire ne modifie pas significativement la cinétique de Mono-Tildiem LP ; cependant, on observe une tendance vers une absorption plus importante aux premières heures après l'administration lorsque celle-ci a lieu avec le repas.
- Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400955016472 (RCP rév 02.10.17) 24 gél à 200 mg.
3400933572280 (1992, RCP rév 02.10.17) 28 gél à 200 mg.
3400955786085 (1993, RCP rév 02.10.17) 50 gél à 200 mg.
3400937229814 (2005, RCP rév 02.10.17) 84 gél à 200 mg.
3400955016489 (RCP rév 02.10.17) 24 gél à 300 mg.
3400933572112 (1992, RCP rév 02.10.17) 28 gél à 300 mg.
3400955785484 (1993, RCP rév 02.10.17) 50 gél à 300 mg.
3400937229982 (2005, RCP rév 02.10.17) 84 gél à 300 mg.

Prix : 5,19 € (28 gélules à 200 mg).
15,33 € (84 gélules à 200 mg).
5,19 € (28 gélules à 300 mg).
15,33 € (84 gélules à 300 mg).
Modèles hospitaliers (boîtes de 24 et 50 gélules) : Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,19 € (28 gél à 200 mg), 5,19 € (28 gél à 300 mg), 15,33 € (84 gél à 200 mg), 15,33 € (84 gél à 300 mg). Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MONOTRAMAL LP voie orale
tramadol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques opioïdes faibles

MONOZECLAR ®
clarithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à libération modifiée à 500 mg : Boîtes de 5 et de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Clarithromycine .... 500 mg
Excipients : Noyau : hypromellose (100 cP), lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose (15 cP), propylène glycol, oléate de sorbitan, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E 171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104), vanilline.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte, aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Chez l'adulte ayant des fonctions rénale et hépatique normales :
- Angines : 500 mg/j en une prise. La durée de traitement des angines est de 5 jours.
- Exacerbations des bronchites chroniques : 1000 mg/j en une prise. La durée du traitement est de 5 jours.
- Sinusites aiguës : 1000 mg/j en une prise.

Chez l'insuffisant rénal :
Pour des valeurs de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, il peut être recommandé de réduire la posologie de moitié. Dans certains cas, une autre présentation de clarithromycine peut être plus adaptée et doit être alors privilégiée.
Chez l'insuffisant hépatique :
L'emploi de la clarithromycine n'est pas recommandé. Si l'emploi de la clarithromycine est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), il ne semble pas utile de modifier les posologies.
Chez le sujet âgé :
Lorsque la fonction rénale est nettement diminuée, il peut être prudent de réduire la posologie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé de prendre les comprimés au cours d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec :
  - la colchicine ;
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, incluant par exemple la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide : risque d'ergotisme ;
  - le pimozide, la mizolastine : risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes ;
  - la simvastatine, en raison du risque majoré de myopathie, incluant la rhabdomyolyse ;
  - le lomitapide, l'alfuzosine, la dapoxétine, l'avanafil, l'ivabradine, l'éplérénone, la dronédarone, la quétiapine, le ticagrélor, le cisapride, l'astémizole, la terfénadine, la ranolazine.

  (Cf Interactions.)
- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Hypokaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Allongement de l'intervalle QT :
Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, entraînant un risque de développer de l'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés avec un traitement par macrolides, notamment la clarithromycine (cf Effets indésirables). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (notamment torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :
- Patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative.
- Patients avec des troubles électrolytiques tels qu'une hypomagnésémie. La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une hypokaliémie (cf Contre-indications).
- Patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire (cf Contre-indications).
Colite pseudomembraneuse :
Des cas de colites pseudomembraneuses ont été observés avec presque tous les agents antibactériens dont les macrolides, y compris la clarithromycine. Le traitement par antibiotique altère la flore normale du côlon, pouvant conduire à une prolifération de *Clostridium difficile.* La sévérité de ces diarrhées associée à *Clostridium difficile* peut être modérée jusqu'à engager le pronostic vital. Par conséquent, il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement par la clarithromycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés quelle que soit l'indication. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
Réaction d'hypersensibilité :
En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'une réaction anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.
Résistance bactérienne :
Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.
Comme pour d'autres antibiotiques, une utilisation à long terme peut entraîner une augmentation du nombre de bactéries et de champignons résistants. Si une surinfection apparaît, un traitement approprié doit être envisagé.
Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+), et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée :
- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif du fait de l'absence d'étude en prophylaxie.

Associations médicamenteuses :
- Colchicine :
  Des cas d'intoxication par la colchicine parfois mortels ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, notamment chez des sujets âgés, ou chez des patients insuffisants rénaux. Par conséquent, l'administration concomitante de la clarithromycine et la colchicine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP3A4 et risque de rhabdomyolyse :
  Des cas graves de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de manière concomitante de la clarithromycine et des statines. La clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.
  La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec la clarithromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par clarithromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par clarithromycine.
  L'association de la clarithromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.
  L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.
- Anticoagulants oraux :
  Il existe un risque d'hémorragie grave et d'augmentations significatives du rapport normalisé international (INR) et du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine (cf Interactions). L'INR et le taux de prothrombine doivent être surveillés fréquemment lors du traitement concomitant par clarithromycine et anticoagulants oraux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Fonction hépatique :
La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Cependant, une surveillance régulière des tests hépatiques est recommandée si l'administration de l'antibiotique est jugée nécessaire.
Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (cf Effets indésirables). Il se peut que certains des patients concernés aient eu une maladie hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de maladie hépatique, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, l'allongement de la demi-vie et l'augmentation des surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques n'impliquent théoriquement pas de surveillance particulière, compte tenu de la durée courte du traitement (cf Pharmacocinétique : Élimination).
Insuffisance rénale :
Il conviendra d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute). Dans ce cas, l'allongement de la demi-vie impose une réduction de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Inducteurs du CYP3A :
Les médicaments inducteurs du CYP3A (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de la clarithromycine. Ceci peut entraîner des concentrations de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc conduire à une efficacité réduite de ce médicament. De plus, il peut être nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques des inducteurs du CYP3A4, qui peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant à l'inhibiteur du CYP3A4 administré).
L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et en une diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine, avec un risque accru d'uvéite.
Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine :
Les inducteurs puissants du système de métabolisme cytochrome P450 tels que l'efavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine, et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques de la clarithromycine pendant qu'ils augmentent les concentrations de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine (14-OH-clarithromycine), un métabolite qui est aussi actif microbiologiquement. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine sont différentes, l'effet thérapeutique attendu pourrait être altéré en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.
La clarithromycine doit être administrée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent le cytochrome CYP3A4 (cf Interactions).
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
Inhibiteurs du CYP3A4 :
Certains médicaments, notamment la clarithromycine, possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450 3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé. Il y a aussi un risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques à chaque substrat du CYP3A4, souvent avec des conséquences sévères.
Les molécules suivantes ou classes de molécules sont connues ou sont suspectées d'être métabolisées par le même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazole, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (tels que warfarine), antipsychotiques atypiques (tels que quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les molécules agissant selon des mécanismes similaires avec d'autres isoenzymes du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.
Associations contre-indiquées :
(Cf Contre-indications.)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Avanafil : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 avec risque d'hypotension.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dronédarone : augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.
- Éplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).
- Lomitapide : augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.
- Ranolazine : augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ticagrélor : augmentation importante des concentrations de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

Associations déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Bosutinib : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinases par diminution de son métabolisme.
- Bédaquiline : augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur. Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
- Éribuline : augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par la clarithromycine.

- Fésotérodine : augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
- Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.
- Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Midazolam *per os* : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.
- Oxycodone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Quinidine : au cours de la surveillance post-commercialisation, des torsades de pointes ont été rapportées lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine. Un enregistrement ECG doit être réalisé lors de la co-administration de clarithromycine et de quinidine afin de surveiller un allongement de l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de quinidine doivent être mesurées lors d'un traitement par clarithromycine.
- Régorafénib : augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Riociguat : augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Rivaroxaban : augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.
- Siméprévir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Antagonistes des canaux calciques : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Atazanavir : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
  Une diminution de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % en utilisant une formulation de clarithromycine appropriée.
  - Des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être administrées en association avec des inhibiteurs de protéases.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bortézomib : risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib, par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Cabazitaxel : risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont nécessaires.
- Daclatasvir : augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de coadministration avec cet inhibiteur.
- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt. Des patients ont eu des signes cliniques compatibles avec la toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales.
- Docétaxel : risque de majoration de la toxicité du docétaxel par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Fentanyl : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Ivacaftor : augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg un jour sur deux.
- Maraviroc : augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec cet inhibiteur.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Midazolam IV : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.
- Quinine : risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Sufentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par la clarithromycine.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Hypotension, bradyarythmie et acidose lactique ont été observées chez des patients prenant de façon concomitante de la clarithromycine et du vérapamil. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale. La réduction des posologies du sildénafil, tadalafil et vardénafil doit être considérée quand ces médicaments sont administrés en association avec la clarithromycine.
- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Répaglinide : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Ritonavir seul et en association avec des inhibiteurs de protéases : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et de son métabolite actif par diminution de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
  Une diminution de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 %.
  - Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées en association avec le ritonavir.

  Des ajustements posologiques similaires doivent être considérés chez les patients ayant une fonction rénale réduite quand le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéases dont l'atazanavir et le saquinavir.
- Glibenclamide, glimépiride : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés par le CYP3A par diminution de leur métabolisme. Surveillance clinique.
- Sulfamides hypoglycémiants : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Efavirenz : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Itraconazole : la clarithromycine et l'itraconazole sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, conduisant à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients prenant concomitamment de la clarithromycine et de l'itraconazole doivent être surveillés étroitement pour tout signe ou symptôme d'un effet pharmacologique prolongé ou augmenté.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Névirapine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Phénytoïne : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
  Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'apparaissaient pas comme étant métabolisés par le CYP3A (tel que la phénytoïne). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Phénobarbital : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifampicine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifapentine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Saquinavir : la clarithromycine et le saquinavir sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il y a des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles de gélatine, 1200 mg 3 fois par jour) à 12 volontaires sains a entraîné une aire sous la courbe (AUC) à l'état d'équilibre et des valeurs de Cmax pour le saquinavir qui étaient 177 % et 187 % plus importantes que celles observées quand le saquinavir est pris seul. L'aire sous la courbe (AUC) de la clarithromycine et les valeurs de la Cmax étaient approximativement 40 % plus importantes que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire quand les deux médicaments sont administrés concomitamment pendant une période limitée aux posologies et avec les formulations étudiées. Les observations provenant des études d'interactions médicamenteuses utilisant une formulation sous forme de capsule molle de gélatine peuvent ne pas être représentatives des effets observés quand le saquinavir est administré avec des gélules de gélatine. Les observations provenant des études d'interaction réalisées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec un traitement par saquinavir et ritonavir. Quand le saquinavir est co-administré avec le ritonavir, les effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine doivent être considérés.
- Valproate : il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'étaient pas supposés être métabolisés par le CYP3A (tel que le valproate). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments quand ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Zidovudine : l'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut résulter en une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine apparaissant interférer avec l'absorption simultanée de zidovudine par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en échelonnant les doses de clarithromycine et de zidovudine en laissant un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH et prenant de la clarithromycine sous forme de suspension buvable avec la zidovudine ou la didanosine. Cette interaction est peu probable quand la clarithromycine est administrée par injection intraveineuse.

Associations à prendre en compte :

- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Étravirine : dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*, risque de diminution de l'efficacité de la clarithromycine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'étravirine.

- Fluconazole : les concentrations plasmatiques de clarithromycine peuvent être augmentées lors de l'administration concomitante de fluconazole. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Linézolide : risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption.
- Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études menées chez le rongeur souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires). Les données cliniques sont limitées et n'indiquent aucun effet malformatif ni fœtotoxique. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.

ALLAITEMENT :
La clarithromycine passe dans le lait maternel humain en faible quantité. L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine, toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les risques d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A. Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la clarithromycine chez l'adulte comme chez l'enfant sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et les dysgueusies. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu des antibiotiques de la famille des macrolides (voir partie B de la rubrique Effets indésirables).
Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des essais cliniques entre les patients avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

B. Tableau résumé des effets indésirables :
Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la mise sur le marché des différentes formes pharmaceutiques de clarithromycine en comprimés à libération immédiate, en granulés pour suspension buvable, en poudre pour solution injectable, et en comprimés à libération modifiée.
Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement imputables à la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (effets indésirables rapportés après la mise sur le marché avec une fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité lorsque celle-ci a pu être évaluée.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Cellulite[1], candidose, gastro-entérite[2], infection[3], infection vaginale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie[4], thrombocytémie[3], éosinophilie[4]
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire[5]	
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde[1], hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, nervosité[3]
Fréquence indéterminée	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndrome maniaque
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie, céphalées, troubles du goût
Peu fréquent	Perte de conscience[1], dyskinésie[1], étourdissements, somnolence[6], tremblement
Fréquence indéterminée	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, altération de l'audition, acouphènes
Fréquence indéterminée	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont été rapportés à des posologies supérieures ou égales à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arrêt cardiaque[1], fibrillation auriculaire[1], allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme[5], extrasystoles[1], palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes[5], tachycardie ventriculaire[5], fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasodilatation[1]
Fréquence indéterminée	Hémorragie[6]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme[1], épistaxis[2], embolie pulmonaire[1]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée[5], vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Œsophagite[1], reflux gastro-œsophagien[2], gastrite, proctalgie[2], stomatite, glossite, distension abdominale[4], constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration des dents
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques
Peu fréquent	Cholestase[4], hépatite[4], augmentation des ALAT, ASAT, GGT[4]
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique[5], ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, hyperhidrose
Peu fréquent	Dermatite bulleuse[1], prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse[3]
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[5], syndrome de Lyell[5], syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), acné
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires[3], raideur musculosquelettique[1], myalgie[2]
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[2][6], myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie[1], augmentation de l'urémie[1]
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Phlébite au site d'injection[1]
Fréquent	Douleur au site d'injection[1], inflammation au site d'injection[1]
Peu fréquent	Malaise[4], pyrexie[3], asthénie, douleurs thoraciques[4], frissons[4], fatigue[4]
Investigations	
Peu fréquent	Anomalie du rapport albumine/globuline[1], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[4], augmentation de la lacticodéshydrogénase sanguine[4]
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR[6], augmentation du taux de prothrombine[6], coloration anormale de l'urine

(1) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en poudre pour solution injectable.
(2) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée.
(3) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable.
(4) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération immédiate.
(5) Voir partie A.
(6) Voir partie C.

C. Description de certains effets indésirables :
La phlébite, la douleur et l'inflammation des vaisseaux au niveau du site d'injection sont spécifiques à la formulation intraveineuse de clarithromycine.
Dans certains des cas rapportés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été coadministrée avec des médicaments connus pour être impliqués dans des rhabdomyolyses, tels que des statines, des fibrates, la colchicine ou l'allopurinol (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
De rares cas de présence de comprimés pelliculés à libération modifiée de clarithromycine dans les selles ont été rapportés le plus souvent chez des patients avec des problèmes gastro-intestinaux anatomiques (dont iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels associés à un raccourcissement du temps de transit GI. Dans plusieurs cas, les résidus de comprimés ont été retrouvés dans le contexte d'une diarrhée. Chez les patients retrouvant des résidus de comprimés dans les selles sans aucune amélioration de leur état, il est recommandé de passer à une autre formulation de clarithromycine (p.ex. suspension) ou à un autre antibiotique.
Populations particulières : effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir partie D).

D. Autres populations particulières :
Patients immunodéprimés :
Chez les patients atteints du sida et autres patients immunodéprimés traités aux posologies maximales recommandées de clarithromycine sur des périodes de temps prolongées pour des infections mycobactériennes, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables possiblement associés à la clarithromycine des signes sous-jacents de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de pathologies concomitantes.
Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1000 mg et de 2000 mg de clarithromycine ont été les suivants : nausée, vomissement, trouble du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption, flatulence, céphalée, constipation, troubles de l'audition, augmentations de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). D'autres effets indésirables ont été rapportés, mais moins fréquemment : dyspnée, insomnie et sécheresse de la bouche. Les incidences ont été comparables chez les patients traités par 1000 mg et par 2000 mg, mais elles ont généralement été 3 à 4 fois plus élevées chez les patients ayant reçu des doses quotidiennes totales de 4000 mg de clarithromycine.
Chez les patients immunodéprimés, les évaluations des valeurs biologiques ont été faites en analysant les valeurs situées très en dehors des valeurs normales (c'est-à-dire au-delà des limites extrêmement élevées ou extrêmement faibles) pour l'examen concerné. Sur la base de ces critères, environ 2 à 3 % des patients ayant reçu 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour ont présenté des taux anormalement élevés de SGOT et de SGPT et des taux sanguins anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Des pourcentages plus faibles de patients de ces deux groupes posologiques ont également présenté des taux élevés d'urémie. Des incidences légèrement plus élevées de valeurs anormales ont été observées pour tous les paramètres, à l'exception du taux de globules blancs, chez les patients ayant reçu 4000 mg par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir en cas de surdosage : élimination rapide du médicament non absorbé, notamment lavage gastrique, et traitement symptomatique.
Des cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut entraîner la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec un antécédent de trouble bipolaire a ingéré 8 g de clarithromycine et présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie. Comme pour d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.
En cas de surdosage, l'administration de clarithromycine par voie intraveineuse doit être interrompue et toutes les mesures d'accompagnement doivent être mises en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des macrolides (code ATC : J01FA09).
La clarithromycine est un antibiotique antibactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C 14).
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (2011-01-05 [v 1.3])	
Staphylococcus	S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	S ⩽ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	S ⩽ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	S ⩽ 1 mg/l et R > 32 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ⩽ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l

La clarithromycine est utilisée pour éradiquer *Helicobacter pylori* ; la CMI est ⩽ 0,25µg/ml, elle a été établie par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Lactobacillus*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *Streptococcus* B, *Streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Helicobacter pylori* (10 - 20 %), *Legionella*, *Moraxella*, *Neisseria*.
- Anaérobies : *Actinomyces*, *Bacteroides* (30 - 60 %), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* (30 - 40 %), *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Leptospires*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Haemophilus influenzae***, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas*.
- Anaérobies : *fusobacterium*, *leptotrichia*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

La clarithromycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.
* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
** *Haemophilus influenzae* : l'activité de la 14 hydroxy-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés *in vitro* ont suggéré une activité additive de la 14 hydroxy-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
A l'état d'équilibre, après administration répétée pendant 5 jours de 2 comprimés à 500 mg en une prise par jour, les concentrations maximales de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine sont respectivement atteintes en 5 à 8 heures et 6 à 9 heures.
L'administration des comprimés au cours d'un repas favorise leur biodisponibilité.
Distribution :
Les concentrations sériques, les pics de concentration et les aires sous la courbe de la molécule mère et de son métabolite à l'état d'équilibre (vers J5) après prises

répétées, aux doses respectives de 1000 mg/j et de 500 mg /j en 1 prise, sont les suivantes :

Clarithromycine à libération modifiée, 1000 mg/j, une prise :

	Cmax (µg/ml)	Cmin (µg/ml)	Tmax (h)	$ASC_{0-24\,h}$ (µg x h/ml)
Clarithromycine	2,59 ± 0,71	0,76 ± 0,37	7,8 ± 4	42,1 ± 13,2
14-OH-clarithromycine	0,79 ± 0,17	0,42 ± 0,13	8,7 ± 5,2	15,1 ± 3,2

Clarithromycine à libération modifiée, 500 mg/j, une prise :

	Cmax (µg/ml)	Cmin (µg/ml)	Tmax (h)	$ASC_{0-24\,h}$ (µg x h/ml)
Clarithromycine	1,45 ± 0,43	0,31 ± 0,23	5,6 ± 2,1	20,4 ± 8,7
14-OH-clarithromycine	0,58 ± 0,17	0,23 ± 0,13	6,0 ± 2,3	9,5 ± 3,5

Liaison aux protéines :
Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 %, et celui du métabolite actif est de 57 à 48 %, en fonction des concentrations plasmatiques.

Diffusion tissulaire :
Le volume de distribution est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 µg/ml dans les amygdales et environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.
La clarithromycine et son métabolite actif se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire. Les concentrations en clarithromycine ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux, 2 heures après administration de 250 mg de clarithromycine, comprimés à libération immédiate 2 fois par jour pendant 3 jours. Les résultats obtenus, exprimés en µg/ml ou µg/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive saine	Gencive inflammatoire	Os alvéolaire
Clarithromycine	1,68 ± 0,4	2,22 ± 0,93	2,9 ± 0,91	3,65 ± 1,1	2 ± 0,37

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.
Une étude réalisée avec la clarithromycine 500 mg, comprimés à libération modifiée, administrée à la dose de 2 x 500 mg en une prise par jour pendant 5 jours, a montré que les concentrations de la clarithromycine et de son métabolite actif étaient plus élevées dans le film alvéolaire (en moyenne 4 à 25 fois plus élevées) et les macrophages alvéolaires (en moyenne 150 à 250 fois plus élevées) que les concentrations plasmatiques.
La clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 et de 63 %.

Biotransformation :
La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées.

Élimination :
La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein :
- chez l'homme, après une dose unique de 250 mg per os, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines, dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine,
- l'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites,
- l'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée, avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous la courbe et de la quantité de 14-OH-clarithromycine formée. Lorsque la clairance est < 30 ml/min, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine, et multipliée par 4 pour la 14-OH-clarithromycine, avec un risque d'accumulation important.
En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH-clarithromycine est diminuée, ses concentrations résiduelles et ses surfaces sous la courbe réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.
Chez le sujet âgé (> 65 ans), il existe une augmentation des Cmax et des concentrations résiduelles, liée à un allongement de la demi-vie de la clarithromycine (> 7,7 h) et surtout du métabolite 14-hydroxylé (14 h). Les surfaces sous la courbe des concentrations plasmatiques de clarithromycine sont le double de celles observées chez le sujet adulte jeune.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936553392 (2004, RCP rév 04.05.17) 5 cp.
3400936553743 (2004, RCP rév 04.05.17) 10 cp.
Prix : 5,67 € (5 comprimés).
11,39 € (10 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % dans les seules indications thérapeutiques :
- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- exacerbation des bronchites chroniques.

Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

MONURIL ®
fosfomycine trométamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour solution buvable à 3 g : Sachet unitaire.

COMPOSITION *p sachet*

Fosfomycine (DCI) .... 3 g
(sous forme de trométamol : 5,631 g/sachet)
Excipients : saccharine, saccharose. *Arômes :* mandarine, orange.
Excipient à effet notoire : saccharose (2,213 g/sachet).

DC INDICATIONS

Monuril 3 g, granulés pour solution buvable en sachet, est indiqué chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.
Chez la femme adulte et l'adolescente :

Indications	Posologie
Cystites aiguës non compliquées Infections urinaires de la femme enceinte : - Cystites gravidiques - Bactériuries asymptomatiques gravidiques	1 sachet de 3 g en dose unique

MODE D'ADMINISTRATION :
Dissoudre le contenu du sachet de granulés dans un demi-verre d'eau à prendre à distance des repas (à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité :
Le traitement par fosfomycine trométamol n'est pas adapté aux pyélonéphrites, ni aux infections urinaires chez l'homme.
Population pédiatrique :
Les essais cliniques pédiatriques menés avec la fosfomycine trométamol sont limités.
Quelques données sur l'utilisation de la fosfomycine trométamol dans les infections urinaires chez l'enfant sont disponibles, mais aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'adolescente. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la fosfomycine trométamol, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent.
L'utilisation de la fosfomycine trométamol chez l'adolescente dans le traitement des infections urinaires doit suivre les recommandations officielles en vigueur.
Activité microbiologique :
La fosfomycine trométamol est peu active vis-à-vis d'infections suspectées ou documentées à *Staphylococcus saprophyticus* (cf Pharmacodynamie).
Infections persistantes :
En cas d'infections persistantes, un examen approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité incluant des chocs anaphylactiques susceptibles parfois d'engager le pronostic vital peuvent être observées chez des patients traités par fosfomycine (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent, la fosfomycine trométamol ne devra jamais être ré-administrée et un traitement adapté devra être mis en place.
Colites pseudo-membraneuses :
Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés lors de l'utilisation de la plupart des antibiotiques, y compris avec la fosfomycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller de la diarrhée légère jusqu'à des colites fatales engageant le pronostic vital.
Une diarrhée, particulièrement sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par fosfomycine trométamol (y compris plusieurs semaines après l'arrêt du traitement), peut être symptomatique de diarrhée associée à *Clostridium difficile*. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère pendant ou après le traitement avec la fosfomycine trométamol. Si un cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* est évoqué ou confirmé, un traitement approprié doit être instauré sans délai (cf Effets indésirables). Dans ce cas, toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
Excipient à effet notoire :
Ce médicament contient 2,213 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
La prise de nourriture peut ralentir l'absorption de fosfomycine avec pour conséquence de moindres concentrations urinaires ; la substance active fosfomycine doit donc être administrée à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas.
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient, apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit, notamment, des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique sur la reproduction. Il existe de nombreuses données d'efficacité de la fosfomycine utilisée au cours de la grossesse. Cependant, seul un nombre limité de données de sécurité chez la femme enceinte est disponible et n'indique aucun effet malformatif ou fœtotoxique de la fosfomycine.
ALLAITEMENT :
La fosfomycine administrée par voie injectable s'élimine en faible quantité dans le lait maternel. Par conséquent, la fosfomycine trométamol administrée par voie orale en monodose peut être utilisée pendant la période d'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez l'animal. Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent être informés du risque de survenue de vertiges. Ce risque devra être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration d'une dose unique de fosfomycine trométamol concernent le tube digestif, principalement des diarrhées. Ces effets sont habituellement de courte durée et disparaissent spontanément.
Le tableau suivant présente les effets indésirables qui ont été rapportés suite à l'utilisation de fosfomycine trométamol durant les essais cliniques ou après la mise sur le marché.
La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Vulvovaginite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques incluant des chocs anaphylactiques et d'hypersensibilité*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertige
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, vomissements
Fréquence indéterminée	Colite pseudo-membraneuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption, urticaire, prurit
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke*

* Quelques cas de réactions anaphylactiques et d'œdème de Quincke ont été rapportés depuis la commercialisation de la fosfomycine trométamol.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience concernant des cas de surdosage avec la fosfomycine orale est limitée. Cependant, des cas d'hypotonie, somnolence, troubles électrolytiques, thrombocytopénie et hypoprothrombinémie ont été rapportés avec l'utilisation de la fosfomycine parentérale.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. La réhydratation est recommandée afin de favoriser l'élimination urinaire du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens (code ATC : J01XX01).
La fosfomycine est un antibiotique dérivé de l'acide phosphonique. Il exerce un effet bactéricide en détruisant la bactérie par inhibition de la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire (inhibition de la pyruvile transférase).
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
(Recommandations EUCAST [2017.03.10, v. 7.0].)
Enterobacteriaceae : S ⩽ 32 mg/L et R > 32 mg/L.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Classes :
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méticilline-sensible, à l'exception de *Staphylococcus saprophyticus.*
- Aérobies à Gram – : *Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Proteus vulgaris.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis, Staphylococcus* méticilline-résistant*, *Streptococcus* sp.
- Aérobies à Gram – : *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa***, *Serratia* sp.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium* sp, *Enterococcus faecium, Staphylococcus saprophyticus.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* sp, *Morganella morganii.*

Autres :
- *Chlamydia trachomatis.*
- *Mycoplasma* sp.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
** La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

Des acquisitions de résistance en cours de traitement sont possibles, mais ne sont pas croisées avec d'autres antibactériens.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sel de fosfomycine trométamol est bien absorbé après administration orale (50 % environ).
Les concentrations plasmatiques maximales (comprises entre 20 et 30 µg/ml) sont atteintes environ 2 - 2,5 heures après la prise d'une dose de 50 mg/kg. La demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 5 heures chez l'adulte sain.
Monuril est éliminé sous forme active, surtout dans les urines où les concentrations maximales sont atteintes 2 - 4 heures après la prise du médicament et restent efficaces d'un point de vue bactériologique jusqu'à 36 - 48 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité aiguë par voie orale, la fosfomycine a été bien tolérée chez la souris et chez le

rat à 5000 mg/kg, et chez le lapin et le chien à 2000 mg/kg.
Les études à doses répétées par voie orale ont montré que la dose sans effet toxique était comprise entre 100 et 200 mg/kg après 4 semaines de traitement respectivement chez le chien et chez le rat.
Les études de génotoxicité ont montré que la fosfomycine est dénuée de potentiel mutagène.
Les études de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun effet tératogène chez le rat et le lapin, aucun effet délétère sur la fertilité chez le rat, et aucun signe de toxicité lors de l'étude de péri- et postnatalité chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933209230 (1989, RCP rév 07.06.17).
Prix : 5,78 € (sachet).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

MOPRAL ®
oméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule gastrorésistante à 10 mg (corps rose opaque portant la mention « 10 » et tête rose opaque marquée « A/OS ») *contenant des granulés gastrorésistants :* Flacons de 14, de 28 et de 30.
Gélule gastrorésistante à 20 mg (corps rose opaque portant la mention « 20 » et tête marron rouge opaque marquée « A/OM ») *contenant des granulés gastrorésistants :* Flacons de 7, de 14, de 28 et de 30.

COMPOSITION	*p gélule*
Oméprazole (DCI)	10 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : phosphate disodique dihydraté, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, mannitol, acide méthacrylique-copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30 %, cellulose microcristalline, macrogol (polyéthylèneglycol 400), laurilsulfate de sodium. *Enveloppe des gélules :* oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium, encre (contenant de la laque, de l'ammoniaque, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E 172)), silice colloïdale anhydre, paraffine liquide. *Calibrage :* n° 3 (gél 10 mg) ; n° 2 (gél 20 mg).
Excipient à effet notoire : chaque gélule contient : 4 mg de lactose (gél 10 mg) ou 8 mg de lactose (gél 20 mg).

DC INDICATIONS

Adultes :
- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récidives d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récidives d'ulcères gastriques.
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Utilisation pédiatrique :
Enfant à partir de 1 an et ⩾ 10 kg :
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

Enfant de plus de 4 ans et adolescent :
- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H pylori.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
Traitement des ulcères duodénaux :
La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodénal évolutif est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg de Mopral une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Prévention des récidives des ulcères duodénaux :
Pour la prévention des récidives de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *H pylori* ou lorsque l'éradication de *H pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement des ulcères gastriques :
La dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg de Mopral une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Prévention des récidives des ulcères gastriques :
Pour la prévention de la récidive chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de Mopral une fois par jour.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

***Éradication de H pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale :**
Pour l'éradication de *H pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.
- Mopral 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Mopral 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Mopral 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS :
Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement.
CTJ : 0,29 à 0,59 €.

Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque :
Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute), la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour.
CTJ : 0,29 à 0,59 €.

Traitement de l'œsophagite par reflux :
La dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg de Mopral une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux :
Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg de Mopral une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg de Mopral une fois par jour.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La dose recommandée est 20 mg de Mopral par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et, par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg de Mopral par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :
Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg de Mopral. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg de Mopral par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.
CTJ : 0,28 à 3,51 €.

Population pédiatrique :
Chez l'enfant à partir de 1 an et ⩾ 10 kg :
Traitement de l'œsophagite par reflux, traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien :
Les posologies recommandées sont les suivantes :

Age	Poids	Posologie
⩾ 1 an	10 à 20 kg	10 mg une fois par jour La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire CTJ : 0,28 à 0,59 €
⩾ 2 ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire CTJ : 0,29 à 1,17 €

Œsophagite par reflux :
La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.
Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien :
La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées.

Adolescent et enfant de plus de 4 ans :
Traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par H pylori :
Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.
Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.
Les posologies recommandées sont les suivantes :

Poids	Posologie
15 - 30 kg	Association avec deux antibiotiques : Mopral 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine CTJ : 0,56 à 0,59 €
31 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques : Mopral 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine CTJ : 0,58 à 0,61 €
> 40 kg	Association avec deux antibiotiques : Mopral 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine CTJ : 0,58 à 0,61 €

Populations particulières :
Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé de prendre les gélules de Mopral le matin et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées.
Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides :
Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme, par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire.
Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés gastrorésistants ne doivent pas être mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En présence de tout symptôme alarmant (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- L'association concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite (ex : surveillance de la charge virale) est recommandée associée à une augmentation de la dose de l'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.
- L'oméprazole, comme tous les médicaments antisécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12.
- L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
- Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant 1 an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
  Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
- Lupus érythémateux cutané Subaigu (LECS) :
  Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à de très rares cas de LECS. Si des lésions surviennent, en particulier sur les zones de la peau exposées au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de la santé devrait envisager l'arrêt de Mopral. L'apparition d'un LECS après un traitement antérieur avec un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
- Interférence avec les tests de laboratoire :
  L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
- Population pédiatrique :
  Certains enfants atteints d'affections chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme bien que cela ne soit pas recommandé.
- Mopral contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'une déficience en LAPP lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés (cf Pharmacodynamie).
- Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique des autres substances actives :

Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH :

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

- Nelfinavir, atazanavir :
  Les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de coadministration avec l'oméprazole.
  L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
  L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.
  L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.
- Digoxine : un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.
- Clopidogrel : les résultats des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (pour une dose de charge de 300 mg/ suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne. Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres substances actives : l'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie. L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

Substances actives métabolisées par le CYP2C19 :

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19, la métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres antivitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

- Cilostazol : l'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over a augmenté la Cmax et l'ASC pour le cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.
- Phénytoïne : il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne durant les deux premières semaines qui suivent l'initiation d'un traitement par oméprazole. Si un ajustement de dose de phénytoïne est réalisé, une surveillance et des ajustements de doses successifs peuvent être nécessaires jusqu'à la fin du traitement par oméprazole.

Mécanisme inconnu :

Saquinavir : Il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70 % pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus : L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus, si nécessaire.

Méthotrexate :

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut être nécessaire.

Effets des autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole :

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :

Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, des substances actives connues pour inhiber le CYP2C19 ou le CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent conduire à une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation. L'administration concomitante du voriconazole a entraîné plus d'un doublement de l'exposition à l'oméprazole. L'oméprazole à forte dose a été bien toléré, l'ajustement des doses d'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :

Des substances actives connues pour être inductrices du CYP2C19 ou du CYP3A4 ou des deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

FERTILITÉ :

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mopral n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (cf Effets indésirables). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyponatrémie
Indéterminée	Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilité
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres
Rare	Arthralgies, myalgies
Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Malaise, œdème périphérique
Rare	Augmentation de la sudation

Population pédiatrique :

La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même, des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC01).

Mécanisme d'action :

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

Effets pharmacodynamiques :

Tous les effets pharmacodynamiques observés peuvent être expliqués par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion acide.

Effet sur la sécrétion acide gastrique :

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodénal, avec une diminution moyenne de 70 % environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

Une prise orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique ⩾ 3 pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients ayant un ulcère duodénal.

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose-dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie lors du traitement par oméprazole.

Effet sur H pylori :

H pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite atrophique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique.

L'éradication de *H pylori* par l'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastroduodénaux.

Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficaces que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées lors d'une hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

Autres effets liés à l'inhibition acide :

Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients (à la fois des adultes et des enfants) traités au long cours avec l'oméprazole. Les résultats sont considérés comme étant non cliniquement significatifs.

Population pédiatrique :

Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (1 à 16 ans) atteints d'œsophagite sévère par reflux, l'oméprazole à des doses comprises entre 0,7 et 1,4 mg/kg a amélioré le stade de l'œsophagite dans 90 % des cas et a diminué de manière significative les symptômes de reflux. Au cours d'une étude en simple aveugle, des enfants âgés de 0 à 24 mois ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomis-

sements/régurgitation a diminué de 50 % après 8 semaines de traitement, quelle que soit la dose.

Éradication de H pylori chez l'enfant :

Une étude clinique en double aveugle randomisée (étude Héliot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *H pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les symptômes dyspeptiques. Cette étude n'apporte aucune information concernant les enfants de moins de 4 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'oméprazole et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastrorésistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

Distribution :

Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation :

L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxyoméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20 % de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents à celle des sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80 % de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

Linéarité/non-linéarité :

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose-ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone). Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques :

Insuffisance hépatique :

Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de l'oméprazole, incluant la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination, n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Sujets âgés :

Le métabolisme de l'oméprazole est légèrement réduit chez le sujet âgé (75-79 ans).

Population pédiatrique :

Au cours du traitement à la posologie recommandée chez l'enfant à partir de 1 an, les concentrations plasmatiques ont été similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible en raison de la faible capacité à métaboliser l'oméprazole.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H_2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934130045 (1996, RCP rév 22.06.17) 14 gél 10 mg.
3400934130106 (1996, RCP rév 22.06.17) 28 gél 10 mg.
3400934052460 (1996, RCP rév 22.06.17) 30 gél 10 mg.
3400934081095 (1996, RCP rév 22.06.17) 7 gél 20 mg.
3400934081217 (1996, RCP rév 22.06.17) 14 gél 20 mg.
3400934081446 (1996, RCP rév 22.06.17) 28 gél 20 mg.
3400941859014 (1996, RCP rév 22.06.17) 30 gél 20 mg.

Prix : 3,93 € (14 gélules à 10 mg).
8,19 € (28 gélules à 10 mg).
8,81 € (30 gélules à 10 mg).
2,02 € (7 gélules à 20 mg).
4,11 € (14 gélules à 20 mg).
8,57 € (28 gélules à 20 mg).
9,22 € (30 gélules à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %.

Flacons de 7, de 14 et de 28 gélules : Collect.

Flacons de 30 gélules à 10 mg et à 20 mg : Non agréés Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

MOPRAL voie parentérale

oméprazole

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Ulcère gastroduodénal

MOPRALPRO ®

oméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé gastrorésistant à 20 mg (oblong, biconvexe, gravé « 20 mg » sur une face ; rose) : Boîtes de 7 et de 14, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p cp*

Oméprazole .... 20 mg
(sous forme d'oméprazole magnésium : 20,60 mg/cp)

Excipients : monostéarate de glycérol 40-55, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge-brun, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, paraffine, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, hydroxyde de sodium, stéarylfumarate de sodium, sphères de saccharose, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

Excipient à effet notoire : saccharose (19 à 20 mg par comprimé gastrorésistant).

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple, pyrosis, régurgitations acides) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 20 mg par jour.

La durée du traitement est de 14 jours.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes. La majorité des patients obtiennent un soulagement complet des brûlures d'estomac en 7 jours. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal (cf Pharmacocinétique).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre Mopralpro 20 mg (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Il est recommandé de prendre Mopralpro 20 mg avant le repas :

- du matin en cas de symptômes prédominants durant la journée ;
- du soir en cas de symptômes prédominants durant la nuit.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un demi-verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés ou croqués.

Les comprimés peuvent être dispersés à température ambiante dans de l'eau non gazeuse, un jus de fruit ou une compote. Une fois dispersé en microgranules gastrorésistants, le comprimé doit être pris immédiatement (ou dans les 30 minutes) après avoir mélangé délicatement. Les microgranules restants doivent être avalés, sans être croqués, après avoir rajouté un peu d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être dispersés dans du lait ou de l'eau gazeuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ce médicament ne doit pas être administré avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est conseillé au patient de prendre un avis médical en cas de :

- perte non intentionnelle de poids, vomissements persistants, dysphagie, hématémèse, méléna, car la prise d'oméprazole peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, une affection maligne doit être écartée ;
- antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive ;
- traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus ;
- jaunisse ou de maladie hépatique grave ;
- apparition de nouveaux symptômes ou modification récente de symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en automédication en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

L'oméprazole ne doit pas être pris à titre préventif.

L'administration concomitante d'atazanavir avec les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf Interactions). Si la coadministration de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique (par exemple charge virale) est recommandée en association avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir. La dose de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Lors de l'initialisation ou de la fin d'un traitement avec de l'oméprazole, le potentiel d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être pris en compte.

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que Salmonella et Campylobacter (cf Pharmacodynamie).

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Mopralpro. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Excipients :

Ce médicament contient du saccharose (19 à 20 mg par comprimé). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Interférence avec les tests de laboratoire :

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Mopralpro 20 mg doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

DC INTERACTIONS

Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique d'autres principes actifs :

Principes actifs à absorption pH-dépendante :

- Nelfinavir, atazanavir :
  Les taux plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir sont considérablement diminués en cas de coadministration avec l'oméprazole.
  L'administration concomitante de l'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
  La coadministration d'oméprazole (40 mg par jour) a réduit l'exposition moyenne de nelfinavir de 40 % et celle de son métabolite actif de 75-90 %. L'interaction pourrait aussi impliquer l'inhibition du CYP2C19.
  L'administration concomitante de l'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution de l'exposition de l'atazanavir de 75 %. L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a pas été suffisante pour compenser l'impact de l'oméprazole sur l'exposition de l'atazanavir. La coadministration de l'oméprazole (20 mg par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'exposition de l'atazanavir comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.
- Digoxine : Le traitement concomitant d'oméprazole (20 mg par jour) avec la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. La toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Toutefois, une attention particulière doit être portée lorsque l'oméprazole est donné à doses fortes chez des sujets âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.
- Clopidogrel : Dans une étude clinique en crossover, le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) a été administré pendant 5 jours seul ou associé à l'oméprazole (80 mg en même temps que le clopidogrel). L'exposition du métabolite actif du clopidogrel a diminué de 46 % (jour 1) et de 42 % (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) a été diminuée de 47 % (24 heures) et de 30 % (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. Dans une autre étude, il a été montré qu'administrer du clopidogrel et de l'oméprazole à des moments différents n'empêche pas leur interaction qui est vraisemblablement induite par l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données contradictoires sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques.
- Autres principes actifs : L'absorption de posaconazole, erlotinib, kétoconazole et itraconazole est significativement diminuée et ainsi l'efficacité clinique peut être diminuée. Pour le posaconazole et l'erlotinib, l'utilisation concomitante doit être évitée.

Principes actifs métabolisés par le CYP2C19 :

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principale enzyme métabolisant l'oméprazole. Ainsi, le métabolisme de principes actifs concomitants, également métabolisés par le CYP2C19, peut être diminué et l'exposition systémique à ces principes actifs augmentée. C'est le cas par exemple pour la R-warfarine, et d'autres antagonistes de la vitamine K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

- Cilostazol : L'oméprazole, donné à des doses de 40 mg chez des sujets sains dans une étude croisée, a augmenté la Cmax et la surface sous la courbe de 18 % et 26 % respectivement et un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.
- Phénytoïne : La surveillance de la concentration plasmatique de phénytoïne est recommandée pendant les 2 premières semaines après initiation du traitement par l'oméprazole et si un ajustement de la dose de phénytoïne est effectué, une surveillance et un autre ajustement de la dose doivent être réalisés jusqu'à la fin du traitement par l'oméprazole.

Mécanisme inconnu :

- Saquinavir : L'administration concomitante d'oméprazole avec le saquinavir/ritonavir a entraîné une augmentation des taux plasmatiques jusqu'à 70 % pour le saquinavir associé à une bonne tolérance chez les patients VIH-positif.
- Tacrolimus : Il a été rapporté que l'administration concomitante d'oméprazole augmentait les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations sanguines du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée si besoin.

Effets d'autres principes actifs sur la pharmacocinétique de l'oméprazole :

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou CYP3A4 :

L'oméprazole étant métabolisé par le CYP2C19 et par le CYP3A4, les principes actifs connus pour inhiber le CYP2C19 et le CYP3A4 (tels que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent entraîner une augmentation des concentrations sériques d'oméprazole en diminuant le taux de métabolisation de l'oméprazole. Le traitement concomitant de voriconazole a plus que doublé l'exposition de l'oméprazole. Comme de fortes doses d'oméprazole ont été bien tolérées, l'ajustement de dose de l'oméprazole n'est pas nécessaire. Toutefois, un ajustement de dose doit être considéré chez des patients avec insuffisance hépatique grave et si un traitement long terme est envisagé.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou CYP3A4 :
Les principes actifs connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (tels que la rifampicine ou le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'oméprazole en augmentant le taux de métabolisation de l'oméprazole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

ALLAITEMENT :
L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mopralpro 20 mg n'affecte probablement pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Les effets indésirables comme des vertiges et des troubles de la vision peuvent survenir (cf Effets indésirables).
Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents (1 à 10 % des patients) sont céphalées, douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausées et vomissement.
Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été identifiés ou suspectés dans des études cliniques et après commercialisation. Aucun n'a été dose-dépendant. Ils sont classés selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000), très rare (< 1/10 000 incluant des cas isolés), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Fréquent :
- céphalées,
- diarrhée, constipation, flatulences, douleur abdominale, nausées et vomissements,
- polypes des glandes fundiques (bénins).

Peu fréquent :
- insomnies,
- étourdissement, paresthésie, somnolence,
- vertiges,
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques,
- éruption cutanée, dermatite, rash, urticaire,
- malaise, œdème périphérique.

Rare :
- leucopénie, thrombopénie,
- réactions d'hypersensibilité, réaction/choc anaphylactique,
- hyponatrémie,
- agitation, confusion, dépression,
- dysgueusie,
- vision trouble,
- bronchospasme,
- sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale,
- hépatite, ictère,
- alopécie, photosensibilité,
- arthralgie, myalgie,
- néphrite interstitielle,
- sudation augmentée.

Très rare :
- pancytopénie, agranulocytose,
- hypomagnésémie,
- agressivité, hallucinations,
- insuffisance hépatique, encéphalopathie (chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante),
- érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse toxique aiguë,
- faiblesse musculaire,
- gynécomastie.

Fréquence indéterminée :
- colite microscopique,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a peu de données concernant les effets d'un surdosage avec l'oméprazole chez l'humain. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites et des doses orales uniques de 2400 mg d'oméprazole ont été rapportées (120 fois la dose usuelle recommandée). Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. Des cas isolés d'apathie, dépression et confusion ont été décrits. Les symptômes décrits en rapport avec un surdosage d'oméprazole ont été transitoires et aucune issue sévère n'a été rapportée. Le taux d'élimination était inchangé avec des doses augmentées.
En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC01).
Mécanisme d'action :
L'oméprazole, un mélange racémique de 2 énantiomères, réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action hautement sélectif. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale gastrique. Il agit rapidement et permet un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition irréversible à raison d'une fois par jour.
L'oméprazole est une base faible concentrée et convertie sous sa forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales. Là, elle inhibe l'enzyme H^+ K^+ ATPase, la pompe à protons. L'effet sur l'étape finale du processus de formation de l'acide gastrique est dose-dépendant et permet une inhibition hautement efficace de la sécrétion acide basale et stimulée indépendamment du stimulus.
Effets pharmacodynamiques :
Tous les effets pharmacodynamiques observés peuvent être expliqués par l'action de l'oméprazole sur la sécrétion acide.
Effets sur la sécrétion d'acide gastrique :
La prise orale d'oméprazole 1 fois par jour permet une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique durant la journée et la nuit, avec une efficacité maximale obtenue au bout de 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80 % en 24 heures de l'acidité intragastrique est alors obtenue chez les patients atteints d'ulcère duodénal avec une diminution moyenne du pic d'acidité d'environ 70 % après 24 heures, après stimulation à la pentagastrine.
Une dose orale unique sur 24 heures d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique supérieur ou égal à 3 pour une période moyenne de 17 heures chez les patients atteints d'ulcère duodénal.
En conséquence de la réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique, l'oméprazole réduit et normalise, de manière dose-dépendante, l'exposition de l'œsophage à l'acidité gastrique chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien.
L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique en oméprazole et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.
Aucun échappement thérapeutique n'a été observé durant le traitement à l'oméprazole.
Autres effets liés à l'inhibition de l'acidité :
Durant des traitements à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces changements sont une conséquence physiologique de la très forte inhibition de la sécrétion acide, sont bénins et semblent être réversibles.
Toute diminution de l'acidité gastrique, y compris celle due aux inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par des médicaments réduisant l'acidité gastrique peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que Salmonella et Campylobacter.
L'oméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité gastrique, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients ayant des réserves réduites en vitamine B12 ou des facteurs de risque d'absorption réduite lors d'un traitement au long cours.
Efficacité clinique :
Deux études multicentriques comparatives (Allgood 2005) menées chez plus de 3000 patients atteints de pyrosis fréquent, traités en automédication par l'oméprazole magnésium 20 mg à raison de 1 comprimé par jour pendant 14 jours a montré l'absence de pyrosis pendant 24 heures après chaque prise. Ces études étaient en double aveugle, randomisées, en groupes parallèles versus placebo et de méthodologie identique. Les patients sélectionnés devaient avoir au moins 2 épisodes de pyrosis par semaine.
L'efficacité était évaluée après 24 heures, à 14 jours de traitement et sur la période complète des 14 jours de traitement.
Dans le groupe oméprazole magnésium 20 mg, après le premier jour de traitement, la disparition totale du pyrosis pendant 24 heures a été observée chez 49,7 % des patients dans la première étude et 46,8 % dans la seconde étude et plus de 80 % des patients avaient une amélioration de leur symptomatologie en n'ayant plus qu'un pyrosis modéré.
Après 14 jours de traitement, la disparition totale du pyrosis pendant 24 heures a été observée chez 69,7 % des patients dans la première étude et 73,0 % dans la seconde étude.
Sur la période complète des 14 jours de traitement, la disparition totale du pyrosis pendant 24 heures a été observée chez 64,4 % des patients dans la première étude et 67,8 % dans la seconde étude.
L'oméprazole magnésium 20 mg était significativement plus efficace que le placebo pour les pyrosis nocturnes durant les 14 jours de l'étude (p < 0,001).
La supériorité de l'oméprazole versus placebo et anti-H2 a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité versus les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide ont été largement indépendants du stade initial du reflux gastro-œsophagien.
Dans une étude (Venables 1997) comparant oméprazole 20 mg, oméprazole 10 mg (1 fois par jour) et ranitidine (anti-H2) 150 mg (2 fois par jour), le traitement par l'oméprazole montrait une diminution des symptômes significativement plus importante que la ranitidine et ceci indépendamment du dosage, et le dosage à 20 mg par jour était plus efficace que celui à 10 mg après 4 semaines de traitement.
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'oméprazole et l'oméprazole magnésium étant détruits en milieu acide, ils s'administrent par voie orale sous forme de microgranules gastrorésistants en comprimés gastrorésistants.
L'absorption de l'oméprazole est rapide avec un pic plasmatique obtenu approximativement en 1 à 2 heures. L'absorption se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité.
La biodisponibilité absolue d'une dose orale d'oméprazole est d'environ 40 %. Après administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.
Distribution :
Le volume de distribution de l'oméprazole chez les sujets sains est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel.
Le taux de fixation de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.
Métabolisme :
L'oméprazole est entièrement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La partie majoritaire de son métabolisme dépend du CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante dépend du CYP3A4, responsable de la formation de l'oméprazole sulfone.
En raison de la haute affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il y a un potentiel d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. Toutefois, en raison de la faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme des autres substrats du CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.
Environ 3 % de la population caucasienne et 15 à 20 % de la population asiatique sont des métaboliseurs lents du CYP2C19. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après des doses répétées quotidiennes d'oméprazole 20 mg, la surface sous la courbe moyenne était 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets métaboliseurs rapides du CYP2C19. Le pic des concentrations plasmatiques moyennes était aussi 3 à 5 fois plus élevé. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence que les métaboliseurs lents ont un risque plus élevé d'effets indésirables dû à une plus grande exposition à l'oméprazole ; aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Élimination :
La demi-vie plasmatique d'élimination de l'oméprazole est habituellement inférieure à une heure après une dose orale unique ou répétée 1 fois par jour. L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les doses sans tendance à l'accumulation en cas d'administration quotidienne 1 fois par jour.
Environ 80 % d'une dose orale d'oméprazole sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites, les 20 % sont excrétés dans les fèces provenant de la sécrétion biliaire.
La surface sous la courbe augmente avec l'administration répétée. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte d'une relation non linéaire après administration répétée. Cette dépendance au moment et à la dose est due à une diminution du premier passage métabolique et à la clairance systémique probablement causée par l'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (sulfone par exemple).
Il n'a été trouvé aucun métabolite ayant un effet sur la sécrétion acide gastrique.
Populations particulières :
Insuffisants hépatiques :
Le métabolisme de l'oméprazole chez les patients présentant une dysfonction hépatique est défaillant, entraînant une augmentation de la surface sous la courbe. L'oméprazole n'a pas montré de tendance à l'accumulation avec une prise par jour.
Insuffisants rénaux :
La pharmacocinétique de l'oméprazole, la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination sont inchangés chez ces patients.
Sujets âgés :
Le métabolisme de l'oméprazole est quelque peu réduit chez les sujets âgés (de 75 à 79 ans).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des hyperplasies et des cellules carcinoïdes gastriques ECL ont été observées lors des études à long terme chez le rat traité par l'oméprazole. Ces changements sont le résultat d'une hypergastrinémie secondaire à l'inhibition acide. Des résultats similaires ont été trouvés après traitement par anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons et après fundectomie partielle. Ainsi, ces changements ne sont pas dus à un effet direct d'une substance active.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C, dans l'emballage d'origine afin de protéger contre l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937532433 (2010, RCP rév 15.09.17) 7 cp.
3400937532662 (2010, RCP rév 15.09.17) 14 cp.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER ® injectable 10 mg/ml

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ml*

Morphine chlorhydrate .... 10 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.
La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.
Les voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire, nécessitent que :
- la morphine utilisée soit sans conservateur ;
- la solution soit filtrée avant l'injection à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie	Orale	SC	IV	Péridurale	Intrathécale
Dose	1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.
Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :
Voies intraveineuse et sous-cutanée :
- Adulte :
  La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (par titration), à la dose de 1 à 3 mg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient), toutes les 10 min environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continuelle du patient.
  Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures, soit à une analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1 mg suivis d'une période sans injection possible (période réfractaire) d'environ 10 min.
  La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5 mg/h) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de réanimation.
- Enfant :
  La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (par titration). Une dose initiale de 0,025 à 0,1 mg/kg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) est suivie, si besoin, de bolus d'environ 0,025 mg/kg toutes les 5 à 10 min, jusqu'à obtention d'une anal-

gésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continuelle du patient.

Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,02 mg/kg/h sous surveillance en salle de réveil ou en soins intensifs.

L'analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de 6 ans ; les bolus sont de 0,015 à 0,02 mg/kg, suivis d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 10 à 15 min. Il peut y être associé une dose continue de 0,005 à 0,02 mg/kg/h.

En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.

Voie péridurale :

- Adulte : 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 heures.
- Enfant : 0,03 à 0,05 mg/kg, à renouveler si besoin en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

Voie intrathécale :

Adulte : 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 à 24 heures.

Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :

Doses initiales en fonction de la voie d'administration :

Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

- Voie sous-cutanée :

  Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5 mg/kg/j (classiquement 30 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les 4 à 6 heures).

  Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (cf adaptation posologique).
- Voie intraveineuse :

  Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/j (classiquement 20 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.

  Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (cf adaptation posologique).

  Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus autoadministrables, équivalant à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 10 min minimum.
- Voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire :

  Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.

  A titre indicatif :
  - la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en 1 ou 2 injections, est d'environ 1/10 de la posologie parentérale ;
  - la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en 1 ou 2 injections, est 1/100 de la posologie parentérale ;
  - la voie intraventriculaire est exceptionnellement utilisée par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/24 h).

Adaptation posologique :

- Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, présence d'effet indésirable) : il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.
- Augmentation de la posologie :

  Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %.

  Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants.
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie).
- En aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée.
- Épilepsie non contrôlée.
- Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (cf Effets indésirables).
- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

Liées aux voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire :

- Trouble de l'hémostase au moment de la réalisation de l'acte.
- Infections locales cutanées, régionales ou générales, en évolution.
- Hypertension intracrânienne évolutive.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.
- Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.
- La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu, en dehors de son utilisation dans le traitement de la douleur, à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.
- Des antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent toutefois pas la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.
- En fonction de la durée du traitement, de la dose administrée et de l'évolution de la douleur, l'arrêt de la morphine pourra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.

  On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.
- L'utilisation de morphine injectable doit s'accompagner d'une surveillance de l'intensité de la douleur, de la vigilance et de la fonction respiratoire, de manière d'autant plus rapprochée qu'il s'agit d'une douleur aiguë, que l'instauration du traitement est récente et que la voie est centrale. La somnolence constitue un signe d'appel de décompensation respiratoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

- Hypovolémie : en cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.
- Insuffisance rénale : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débuter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.
- Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément : Il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.
- Insuffisant respiratoire non décompensé :

  La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.

  Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.
- Insuffisant hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.
- Sujet âgé et très âgé :

  Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié.

  Une pathologie urétroprostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

  Les coprescriptions de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables.
- Constipation : il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.
- Nourrisson, surtout avant 3 mois : les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.
- Hypertension intracrânienne : en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.
- Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement avec les voies intrathécale et péridurale.
- Sportifs : l'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :

- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :

- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Rifampicine : diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol).
- Antitussifs morphine-like (dextrométorphane, noscapine, pholcodine).
- Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).
- Barbituriques.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la morphine.

En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.

En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

- Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né.
- En cas d'administration répétée sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement.
- En cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la baisse possible de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires, mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation, en revanche, ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire avec, au maximum, apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale ;
- prurit et rougeur ;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies ;
- chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire.

Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Conduite d'urgence :

- Arrêt de la morphine en cours.
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Analgésique opioïde (N : système nerveux central).

Action sur le système nerveux central :

La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.

Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. La triple action de la morphine sur le centre du vomissement, éventuellement sur le centre cochléo-vestibulaire, et sur la vidange gastrique (cf infra) lui confère des propriétés émétisantes variables.

La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse :

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales, et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule ilocæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

La résorption sanguine par voie péridurale (plexus veineux important) est plus rapide que par voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale. Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

Distribution :

Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.

La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.

Métabolisme :

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

Élimination :

La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'élimination fécale est faible (< 10 %).

DP INCOMPATIBILITÉS

Une incompatibilité physicochimique a été documentée entre les solutions de morphine et le 5-fluorouracile (apparition de précipités).

Les solutions de morphine ne doivent pas être mélangées avec des solutions alcalines ou des solutions iodées, l'aminophylline, l'héparine, le sel de chlorothiazide, les sels de méticilline, les sels de nitrofurantoïne.

Il est déconseillé de mélanger les solutions de morphine avec d'autres solutions ou médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

AMM 3400936907553 (2001, RCP rév 13.06.12).

Prix : 8,98 € (10 ampoules de 1 ml).

Remb Séc soc à 65 %.

COOPER

Coopération Pharmaceutique Française

Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx

Tél : 01 64 87 20 00

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

MORPHINE chlorhydrate LAVOISIER ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 10 mg/ml et à 20 mg/ml : Ampoules de 1 ml et de 5 ml, boîtes de 10.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 100.

COMPOSITION

Sol injectable à 10 mg/ml :	*p ampoule de 1 ml*	*de 5 ml*
Morphine chlorhydrate	10 mg	50 mg

Sol injectable à 20 mg/ml :	*p ampoule de 1 ml*	*de 5 ml*
Morphine chlorhydrate	20 mg	100 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique qs pH 3 à 4,5, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.
La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.
Les voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire nécessitent que :
- la morphine utilisée soit sans conservateur,
- la solution soit filtrée avant l'injection à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie orale	SC	IV	péridurale	intrathécale
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.

Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :

Voies intraveineuse et sous-cutanée :
- Adulte :
  La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (« par titration »), à la dose de 1 à 3 mg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) toutes les 10 min environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continuelle du patient.
  Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures, soit à une analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1 mg suivis d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») d'environ 10 minutes.
  La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5 mg/h) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de réanimation.
- Enfant :
  La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (« par titration »). Une dose initiale de 0,025 à 0,1 mg/kg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) est suivie, si besoin, de bolus d'environ 0,025 mg/kg toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continuelle du patient.
  Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,02 mg/kg/h sous surveillance en salle de réveil ou en soins intensifs.
  L'analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de 6 ans ; les bolus sont de 0,015 à 0,02 mg/kg, suivis d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») de 10 à 15 minutes. Il peut y être associé une dose continue de 0,005 à 0,02 mg/kg/h.
  En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.

Voie péridurale :
- Adulte : 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 heures.
- Enfant : 0,03 à 0,05 mg/kg, à renouveler si besoin en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

Voie intrathécale :
Adulte : 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 à 24 heures.

Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :

Doses initiales en fonction de la voie d'administration : Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.
- Voie sous-cutanée :
  Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5 mg/kg/j (classiquement 30 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les 4 à 6 heures).
  Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (cf Adaptation posologique).
- Voie intraveineuse :
  Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/j (classiquement 20 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.
  Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (cf Adaptation posologique).
  Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables, équivalant à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») de 10 minutes minimum.
- Voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire :
  Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.
  A titre indicatif :
  - la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en 1 ou 2 injections, est d'environ 1/10 de la posologie parentérale,
  - la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en 1 ou 2 injections, est 1/100 de la posologie parentérale,
  - la voie intraventriculaire est exceptionnellement utilisée par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/24 h).

Adaptation posologique :

Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, présence d'effet indésirable) :
Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.

Augmentation de la posologie :
Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %.
Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants.
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie).
- En aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée.
- Épilepsie non contrôlée.
- Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (cf Interactions).
- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

Liées aux voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire :
- Trouble de l'hémostase au moment de la réalisation de l'acte.
- Infections locales cutanées, régionales ou générales, en évolution.
- Hypertension intracrânienne évolutive.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.
- Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.
- La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu, en dehors de son utilisation dans le traitement de la douleur, à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.
- Des antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent toutefois pas la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.
- En fonction de la durée du traitement, de la dose administrée et de l'évolution de la douleur, l'arrêt de la morphine pourra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.
- L'utilisation de morphine injectable doit s'accompagner d'une surveillance de l'intensité de la douleur, de la vigilance et de la fonction respiratoire, de manière d'autant plus rapprochée qu'il s'agit d'une douleur aiguë, que l'instauration du traitement est récente et que la voie est centrale. La somnolence constitue un signe d'appel de décompensation respiratoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :
- Hypovolémie : en cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.
- Insuffisance rénale : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débuter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.
- Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément : il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.
- Insuffisant respiratoire non décompensé :
  La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.
  Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.
- Insuffisant hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.
- Sujet âgé et très âgé :
  Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié.
  Une pathologie urétroprostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.
  Les coprescriptions de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique, augmentent la survenue d'effets indésirables.
- Constipation : il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.
- Nourrisson, surtout avant 3 mois : les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.
- Hypertension intracrânienne : en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.
- Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement avec les voies intrathécale et péridurale.
- Sportifs : l'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :
- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Rifampicine : diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol).
- Antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine).
- Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).
- Barbituriques.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet tératogène de la morphine.
En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.
En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né. En cas d'administration répétée sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement.
En cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la baisse possible de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.
On peut également noter :
- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire avec au maximum apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- dysurie et rétention urinaire, en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale ;
- prurit et rougeur ;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies ;
- chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire.
Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Conduite d'urgence :
- Arrêt de la morphine en cours.
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Analgésique opioïde (N : système nerveux central).

Action sur le système nerveux central :
La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation. Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. L'action de la morphine sur le centre du vomissement (via la zone chémoréceptrice, stimulable notamment par la douleur, et le centre cochléovestibulaire) et sur la vidange gastrique (cf infra) lui confère des propriétés émétisantes variables.
La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.
Action sur le muscle lisse :
La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales, et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléocæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Résorption :
La résorption sanguine par voie péridurale (plexus veineux important) est plus rapide que par la voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale. Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée.
La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.
La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.
Distribution :
Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %. La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.
Métabolisme :
La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance mère.
Élimination :
La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).
L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
L'élimination fécale est faible (< 10 %).

DP INCOMPATIBILITÉS
Une incompatibilité physicochimique a été documentée entre les solutions de morphine et le 5-fluorouracile (apparition de précipités).
Les solutions de morphine ne doivent pas être mélangées avec des solutions alcalines ou des solutions iodées, l'aminophylline, l'héparine, le sel de chlorothiazide, les sels de méticilline, les sels de nitrofurantoïne.
Il est déconseillé de mélanger les solutions de morphine avec d'autres solutions ou médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.
A utiliser immédiatement après ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Une légère coloration brune de la solution ne modifie ni la qualité ni l'efficacité du médicament. Prélever le contenu de l'ampoule dans des conditions d'asepsie rigoureuses avec du matériel à usage unique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
AMM 3400934021305 (1997, RCP rév 29.12.15) 10 amp 10 mg x 1 ml.
3400955353263 (1997, RCP rév 29.12.15) 100 amp 10 mg x 1 ml.
3400934291234 (1997, RCP rév 29.12.15) 10 amp 10 mg x 5 ml.
3400956027613 (1997, RCP rév 29.12.15) 100 amp 10 mg x 5 ml.
3400934410932 (1997, RCP rév 29.12.15) 10 amp 20 mg x 1 ml.
3400955353324 (1997, RCP rév 29.12.15) 100 amp 20 mg x 1 ml.
3400934291463 (1997, RCP rév 29.12.15) 10 amp 20 mg x 5 ml.
3400956027842 (1997, RCP rév 29.12.15) 100 amp 20 mg x 5 ml.
Prix : 8,98 € (10 ampoules à 10 mg x 1 ml).
16,03 € (10 ampoules à 10 mg x 5 ml).
9,30 € (10 ampoules à 20 mg x 1 ml).
17,52 € (10 ampoules à 20 mg x 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %.
Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

MORPHINE sulfate LAVOISIER®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 1 mg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.
Solution injectable à 50 mg/ml : Ampoules de 10 ml, boîtes de 1 et de 10.

COMPOSITION

Solution injectable à 1 mg/ml :	*p ampoule*
Morphine sulfate	1 mg
Solution injectable à 50 mg/ml :	*p ampoule*
Morphine sulfate	500 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau ppi.

DC INDICATIONS
Solution injectable à 1 mg/ml :
Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.
Solution injectable à 50 mg/ml :
Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Il est rappelé que 1 mg de sulfate de morphine équivaut à 1 mg de chlorhydrate de morphine.
La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.
La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.
Pour la forme à 1 mg/ml, les voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire nécessitent que :
- la morphine utilisée soit sans conservateur ;
- la solution soit filtrée avant l'injection à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

Du fait de la quantité de morphine contenue dans une ampoule, la forme à 50 mg/ml n'est pas adaptée aux injections péridurale, intrathécale, ou intraventriculaire, ni aux injections uniques par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie orale	SC	IV	Péridurale*	Intrathécale*
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

* Uniquement pour la forme à 1 mg/ml.
L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.
Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :
Voies intraveineuse et sous-cutanée :
- Chez l'adulte :
  La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (par titration), à la dose de 1 à 3 mg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient), toutes les 10 min environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continuelle du patient.
  Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures avec une présentation adaptée, soit à une analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1 mg suivis d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») d'environ 10 minutes.
  La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5 mg/h) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de réanimation.
  Dans ce cas, il convient de diluer la solution de sulfate de morphine 50 mg/ml à la concentration adaptée (1 à 5 mg/ml, le plus souvent 1 mg/ml).
- Chez l'enfant (forme à 1 mg/ml) :
  La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (par titration). Une dose initiale de 0,025 à 0,1 mg/kg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) est suivie, si besoin, de bolus d'environ 0,025 mg/kg toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continuelle du patient.
  Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,02 mg/kg/h sous surveillance en salle de réveil ou en soins intensifs.
  L'analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de 6 ans, les bolus sont de 0,015 à 0,02 mg/kg, suivis d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») de 10 à 15 min. Il peut y être associé une dose continue de 0,005 à 0,02 mg/kg/h.
  En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.

Voie péridurale (forme à 1 mg/ml) :
- Chez l'adulte : 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 heures.
- Chez l'enfant : 0,03 à 0,05 mg/kg, à renouveler si besoin en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

Voie intrathécale (forme à 1 mg/ml) :
- Chez l'adulte : 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 à 24 heures.

Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :
Doses initiales en fonction de la voie d'administration :
Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.
- Voie sous-cutanée :
  Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5 mg/kg/j (classiquement 30 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les 4 à 6 heures).
  Chez les patients recevant auparavant de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (cf Adaptation posologique).
- Voie intraveineuse :
  Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/j (classiquement 20 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.
  Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (cf Adaptation posologique).
  Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables, équivalent à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») de 10 minutes minimum.
- Voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire (forme à 1 mg/ml) :
  Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.
  A titre indicatif :
  - la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en 1 ou 2 injections, est d'environ 1/10 de la posologie parentérale ;
  - la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en 1 ou 2 injections, est 1/100 de la posologie parentérale ;
  - la voie intraventriculaire est exceptionnellement utilisée, par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/24 h).

Adaptation posologique :
Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, présence d'effet indésirable) :
Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.
Augmentation de la posologie :
Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %.
Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants.
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie).
- En aigu, traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée.
- Épilepsie non contrôlée.
- Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (cf Interactions).
- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

Liées aux voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire (forme à 1 mg/ml) :
- Trouble de l'hémostase au moment de la réalisation de l'acte.
- Infections locales cutanées, régionales ou générales, en évolution.
- Hypertension intracrânienne évolutive.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- La forme à 50 mg/ml n'est pas adaptée à l'injection péridurale, intrathécale, intraventriculaire, ni aux injections uniques par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En raison de leur concentration, ces présentations en ampoule de 5 ml et de 10 ml sont destinées à des patients en cours de traitement morphinique et particulièrement adaptées aux techniques d'administration continue chez l'adulte.
- Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.
- Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.
- La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu, en dehors de son utilisation dans le traitement de la douleur, à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.
- Des antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent toutefois pas la prescription de morphine, si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.
- En fonction de la durée du traitement, de la dose administrée et de l'évolution de la douleur, l'arrêt de la morphine pourra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.
- L'utilisation de morphine injectable doit s'accompagner d'une surveillance de l'intensité de la douleur, de la vigilance et de la fonction respiratoire, de manière d'autant plus rapprochée qu'il s'agit d'une douleur aiguë, que l'instauration du traitement est récente et que la voie est centrale. La somnolence constitue un signe d'appel de décompensation respiratoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :
- Hypovolémie : en cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.
- Insuffisance rénale : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débuter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.
- Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément : il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.
- Insuffisant respiratoire non décompensé : la fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation. Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.
- Insuffisant hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.
- Sujet âgé et très âgé :
  Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques, mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié.
  Une pathologie urétro-prostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.
  Les coprescriptions de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique, augmentent la survenue d'effets indésirables.
- Constipation : il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.
- Nourrisson (surtout avant 3 mois) : les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.
- Hypertension intracrânienne : en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.
- Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine principalement avec les voies intrathécale et péridurale.
- Sportifs : l'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les ben-

zodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :

- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :

- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Rifampicine : diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol)
- Antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine).
- Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).
- Barbituriques.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet tératogène de la morphine.
En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour.
Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Des posologies élevées, même en traitement bref, juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.
En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né. En cas d'administrations répétées sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement.
En cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la baisse possible de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.
On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire avec au maximum apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- dysurie et rétention urinaire, en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale ;
- prurit et rougeur ;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhée, myalgies, arthralgies ;
- chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire.
Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Conduite d'urgence :

- Arrêt de la morphine en cours.
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Analgésique opioïde (code ATC : N02AA01 ; N : système nerveux central).

Action sur le système nerveux central :
La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.
Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. L'action de la morphine sur le centre du vomissement, (via la zone chémoréceptrice, stimulable notamment par la douleur et le centre cochléovestibulaire), et sur la vidange gastrique (cf infra) lui confère des propriétés émétisantes variables.
La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse :
La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-cæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :
La résorption sanguine par voie péridurale (plexus veineux important) est plus rapide que par la voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale. Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée.
La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.
La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

Distribution :
Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.
La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.

Métabolisme :
La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance mère.

Élimination :
La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).
L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
L'élimination fécale est faible (< 10 %).

DP INCOMPATIBILITÉS

Il est recommandé d'éviter de mélanger les préparations injectables sans validation par un personnel qualifié.
Une incompatibilité physicochimique a été documentée entre les solutions de morphine et le 5-fluorouracile (apparition de précipités).
Les solutions de morphine ne doivent pas être mélangées avec des solutions alcalines ou des solutions iodées, l'aminophylline, l'héparine, le sel de chlorothiazide, les sels de méticilline, les sels de nitrofurantoïne.
Il est déconseillé de mélanger les solutions de morphine avec d'autres solutions ou médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utiliser immédiatement après ouverture de l'ampoule.
Ne pas conserver une ampoule entamée.

Solution injectable à 50 mg/ml :
La solution est colorée en brun.
Prélever le contenu de l'ampoule dans des conditions d'asepsie rigoureuse avec du matériel à usage unique.
Ouverture de l'ampoule OPC : l'ampoule ne peut être ouverte qu'en cassant la tête de l'ampoule vers l'arrière, le point de couleur vers le haut.
La solution peut être diluée pour perfusion dans une solution isotonique de chlorure de sodium 0,9 % ou de glucose 5 %.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
AMM 3400935620699 (2001, RCP rév 29.12.15) 10 amp 1 mg.
3400935619921 (2001, RCP rév 29.12.15) 1 amp 500 mg.
3400935620170 (2001, RCP rév 29.12.15) 10 amp 500 mg.
Prix : 7,72 € (10 ampoules à 1 mg).
6,01 € (1 ampoule à 500 mg).
60,14 € (10 ampoules à 500 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS
7, rue Pasquier. 75008 Paris
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84
Site web : www.lavoisier.com

MOSIL ® comprimé

midécamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Midécamycine (DCI) diacétate*	400 mg

Excipients : croscarmellose sodique, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique, glycinate d'alumine. *Pelliculage :* hypromellose, éthylcellulose, sébaçate de dibutyle, talc, dioxyde de titane, macrogol 6000, laque jaune orangé S (jaune orangé S - oxyde d'aluminium hydraté).
* Enrobé d'éthylcellulose.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du diacétate de midécamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
  La documentation de l'éradication du streptocoque A par ce médicament est encore limitée.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - sans facteurs de risques,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :
1600 mg par jour en deux prises quotidiennes de préférence au cours du repas ou dans les 30 minutes qui le précèdent, soit habituellement 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir.
Durée de traitement :
Elle est en moyenne de 10 jours.
La durée de traitement des angines est de 10 jours.
Elle peut être diminuée (7 jours) dans les infections sur dent de sagesse.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Allergie au diacétate de midécamycine.
- Insuffisance hépatique.
- Association aux alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle : ergotamine et dihydroergotamine (cf Interactions).
- Association avec le cisapride (cf Interactions).
- Chez la femme qui allaite un enfant traité par cisapride (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé dans les cas suivants :

- Association avec la bromocriptine et la cabergoline (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E 110), et peut provoquer des réactions allergiques.
- Les comprimés de diacétate de midécamycine doivent être administrés au cours des repas ou dans les trente minutes qui les précèdent. En revanche, l'absorption du produit administré sous forme de sirop n'est pas modifiée par la prise d'aliments.
- En cas d'insuffisance hépatique décompensée, l'administration de diacétate de midécamycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie une surveillance clinique et biologique des tests hépatiques et une éventuelle réduction de la posologie.
- L'absence d'élimination rénale du produit permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.
  Chez l'insuffisant rénal chronique, l'expérience est très limitée. Si l'administration de diacétate de midécamycine est nécessaire, elle justifie une surveillance clinique et biologique des tests hépatiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) : en raison d'un ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique du cisapride par le macrolide).
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Déconseillées :

- Bromocriptine, cabergoline (par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine) : augmentation des concentrations plasmatiques de la bromocriptine ou de la cabergoline avec accroissement possible de l'activité antiparkinsonienne ou apparition de signes de surdosage.
- Carbamazépine : du fait de l'augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (diminution de l'élimination hépatique de la carbamazépine). Une surveillance clinique avec contrôle des taux plasmatiques de carbamazépine est souhaitable.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine) : du fait d'un risque hémorragique. Augmentation de l'effet anticoagulant de l'antivitamine K (mécanisme invoqué : diminution du catabolisme hépatique de l'antivitamine K). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par Mosil et 8 jours après son arrêt.
- Ciclosporine : du fait d'une augmentation des taux circulants de ciclosporine et de la créatininémie (mécanisme invoqué : inhibition du catabolisme de la ciclosporine). Diminution des doses de ciclosporine et contrôle strict de la fonction rénale. Dosage des taux circulants de ciclosporine et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de la midécamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données animales et les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes.

ALLAITEMENT :

Le passage de la plupart des macrolides dans le lait maternel est documenté, avec des concentrations dans le lait égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant, les quantités ingérées par le nouveau-né restent faibles au regard des posologies pédiatriques. Le risque majeur consiste en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement (ou le médicament).
En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de macrolides à la

mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont toujours été mineurs et n'ont que rarement exigé l'arrêt du traitement : troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies), manifestations cutanées allergiques.
De rares cas d'hyperéosinophilie, d'élévation des transaminases SGOT et SGPT et des phosphatases alcalines ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Aucun antidote spécifique n'est connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Le diacétate de midécamycine est un antibiotique semi-synthétique appartenant à la famille des macrolides. Ce produit est totalement métabolisé dans l'organisme en donnant rapidement naissance à 3 métabolites principaux (Mb 12, Mb 6, et Mb 9a) responsables de l'activité antibactérienne du produit. Ces 3 métabolites ont tous des activités différentes plus ou moins inférieures à celle du diacétate de midécamycine.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, entérocoques (50 - 70 %), Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70 - 80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30 - 60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30 - 40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, entérobactéries, haemophilus, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium.
- Autres : Mycoplasma hominis.

La midécamycine possède une activité in vitro et in vivo sur Toxoplasma gondii.
* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
L'efficacité antibactérienne des principaux métabolites du diacétate de midécamycine a été également étudiée. Ces études ont montré que les CMI du métabolite Mb12 sont pratiquement égales à celles du diacétate de midécamycine alors que l'efficacité des métabolites Mb6 et Mb9a ne représente respectivement que 45 % et 24 % de celle du Mb 12.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, le diacétate de midécamycine inchangé n'est pas détectable dans le plasma ou les urines. Seuls sont retrouvés les métabolites qui sont responsables de l'activité antibactérienne du produit ainsi que l'ont prouvé les résultats des dosages pratiqués à la fois par méthode microbiologique et par méthode chromatographique.
Chez l'adulte sain :
Absorption :
Celle-ci est rapide, le Tmax de l'activité antibactérienne étant d'environ 1 heure (le Tmax des principaux métabolites, compris entre 15 et 45 minutes pour le Mb 12 et entre 45 minutes et 1 heure pour les métabolites Mb 6 et Mb 9a, confirme la rapidité des processus d'absorption et de métabolisation du produit).
Après prise unique de 800 mg de diacétate de midécamycine, la concentration sérique maximale est d'environ 1,3 µg/ml, que les dosages aient été pratiqués par méthode microbiologique ou par chromatographie.
Après prises répétées toutes les 12 heures pendant 6 à 8 jours, la Cmax s'élève à 1,4 - 1,9 µg/ml. L'étude des concentrations plasmatiques des métabolites montre, en outre, que l'absorption du diacétate de midécamycine administré sous forme de comprimés est significativement diminuée (de moitié environ) lorsque ceux-ci sont absorbés à jeun, en revanche, elle est significativement augmentée lorsque ceux-ci sont absorbés au cours du repas ou dans les trente minutes qui le précèdent.
Distribution :
Les concentrations tissulaires maximales s'élèvent à 1,7 à 2,4 µg/ml dans les sécrétions bronchiques, 2,3 µg/g dans le tissu pulmonaire, 3,9 µg/g dans les amygdales, 1,4 µg/g et 1 µg/g respectivement dans les muqueuses nasale et laryngée.
La diffusion extravasculaire des 3 principaux métabolites a également été vérifiée par dosage CLHP, notamment dans les sécrétions bronchiques et la salive. Ces études ont montré que les taux de Mb 12 et Mb 6 étaient à peu près équivalents aux taux plasmatiques aussi bien après prise unique qu'après prises répétées.
La liaison aux protéines des différents métabolites du diacétate de midécamycine est faible (inférieure à 30 %).
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intra-phagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la midécamycine sur les bactéries intracellulaires.
Élimination :
Le diacétate de midécamycine est très rapidement métabolisé dans l'organisme en de nombreux métabolites, la voie métabolique principale procédant de Mb 1 (indosable dans le sang) à Mb 9a, via Mb 12 puis Mb 6. On ne retrouve pas de produit inchangé dans le sang ou dans les urines.
L'excrétion rénale des 3 principaux métabolites est très faible.
Les valeurs des demi-vies apparentes d'élimination sont d'environ 1 heure pour l'activité antibactérienne totale et, respectivement, 1,3 - 1,7 et 2,2 heures pour chacun des 3 métabolites Mb 12, Mb 6, Mb 9a.
Après prises répétées, les demi-vies apparentes d'élimination augmentent légèrement pour atteindre 1,5 heure, en particulier celle de Mb 6 (2,2 h) dont le facteur d'accumulation est d'environ 2.
Chez le sujet âgé :
Les vitesses d'élimination des 3 principaux métabolites sont diminuées par rapport à celles des adultes jeunes avec augmentation des demi-vies et des aires sous la courbe. Mais ces modifications ne semblent pas suffisantes pour justifier une modification de posologie.
Chez l'insuffisant rénal :
Les études réalisées suggèrent l'absence de modifications pharmacocinétiques significatives.
Chez l'insuffisant hépatique :
L'élimination est retardée (T ½ de Mb 12 à 2,8 h) et il existe une accumulation (SSC x 2 à 3) en particulier de Mb 12 ; le diacétate de midécamycine est contre-indiqué chez ces patients.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933381073 (1991, RCP rév 22.08.05).
Prix : 6,61 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

MOSIL®
poudre pour suspension buvable
midécamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable à 800 mg : Sachets-dose de 4 g, boîte de 20.

COMPOSITION	*p sachet*
Midécamycine (DCI) diacétate	800 mg

Excipients : éthylcellulose, acide citrique monohydraté, phosphate disodique anhydre, saccharine sodique, jaune orangé S (E 110), hypromellose, diméticone, palmitate de sorbitan, monostéarate de glycérol, palmitate de saccharose, mannitol, arôme banane (butyrate d'amyle, butyrate d'isoamyle benzaldéhyde, acétate de benzyle, citral, huile essentielle de girofle, eugénol, géraniol, huile essentielle de géranium, butyrate de géranyle, propionate de géranyle, gomme arabique, cis-Hex-3-en-1-ol, alpha-ionone, acétate d'isoamyle, maltodextrine, méthyl N-méthyl anthranilate, nérol, huile essentielle de petitgrain, alcool phényléthylique, pipéronal/héliotropine, saccharose, vanilline).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du diacétate de midécamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
  La documentation de l'éradication du streptocoque A par ce médicament est encore limitée.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - sans facteurs de risque,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte : 1600 mg par jour en deux prises quotidiennes de préférence au cours du repas ou dans les 30 minutes qui le précèdent, soit habituellement 1 sachet le matin et 1 sachet le soir.
Durée du traitement :
Elle est en moyenne de 10 jours.
La durée du traitement des angines est de 10 jours.
Elle peut être diminuée (7 jours) dans les infections sur dent de sagesse.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Allergie au diacétate de midécamycine.
- Insuffisance hépatique.
- Association aux alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle : ergotamine et dihydroergotamine (cf Interactions).
- Association avec le cisapride (cf Interactions).
- Chez la femme qui allaite un enfant traité par cisapride (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé dans les cas suivants :
- Association avec la bromocriptine et la cabergoline (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les sachets de diacétate de midécamycine doivent être administrés au cours des repas ou dans les 30 minutes qui le précèdent. L'absorption du produit administré sous forme de sirop n'est pas modifiée par la prise d'aliments.
- En cas d'insuffisance hépatique décompensée, l'administration de diacétate de midécamycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie une surveillance clinique et biologique des tests hépatiques et une éventuelle réduction de la posologie.
- L'absence d'élimination rénale du produit permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale. Chez l'insuffisant rénal chronique, l'expérience est très limitée. Si l'administration de diacétate de midécamycine est nécessaire, elle justifie une surveillance clinique et biologique des tests hépatiques.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
Par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine :
- Alcaloïdes, vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique du cisapride).
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Déconseillées :
- Bromocriptine, cabergoline (par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine) : augmentation des concentrations plasmatiques de la bromocriptine ou de la cabergoline avec accroissement possible de l'activité antiparkinsonienne ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine) : risque hémorragique. Augmentation de l'effet anticoagulant de l'antivitamine K par inhibition de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et 8 jours après son arrêt.
- Ciclosporine : augmentation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine et de la créatininémie par inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de la midécamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données animales et les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes.
ALLAITEMENT :
Le passage de la plupart des macrolides dans le lait maternel est documenté, avec des concentrations dans le lait égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant, les quantités ingérées par le nouveau-né restent faibles au regard des posologies pédiatriques. Le risque majeur consiste en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement (ou le médicament).
En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de macrolides à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont toujours été mineurs et n'ont que rarement exigé l'arrêt du traitement : troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies), manifestations cutanées allergiques.
De rares cas d'hyperéosinophilie, d'élévation des transaminases SGOT et SGPT et des phosphatases alcalines ont été rapportés.
En raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques.
En raison de la présence de mannitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Aucun antidote spécifique n'est connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA03).
Le diacétate de midécamycine est un antibiotique semi-synthétique appartenant à la famille des macrolides. Ce produit est totalement métabolisé dans l'organisme en donnant rapidement naissance à 3 métabolites principaux (Mb 12, Mb 6 et Mb 9a), responsables de l'activité antibactérienne du produit.
Ces 3 métabolites ont tous des activités différentes plus ou moins inférieures à celle du diacétate de midécamycine.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, entérocoques (50 - 70 %), Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70 - 80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30 - 60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30 - 40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, entérobactéries, haemophilus, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium.
- Autres : Mycosplasma hominis.

La midécamycine possède une activité in vitro et in vivo sur Toxoplasma gondii.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

L'efficacité antibactérienne des principaux métabolites du diacétate de midécamycine a été également étudiée. Ces études ont montré que les CMI du métabolite Mb 12 sont pratiquement égales à celles du diacétate de midécamycine alors que l'efficacité des métabolites Mb 6 et Mb 9a ne représente respectivement que 45 % et 24 % de celle du Mb 12.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, le diacétate de midécamycine inchangé n'est pas détectable dans le plasma ou les urines. Seuls sont retrouvés les métabolites qui sont responsables de l'activité antibactérienne du produit, ainsi que l'ont prouvé les résultats des dosages pratiqués à la fois par méthode microbiologique et par méthode chromatographique.

Chez l'adulte sain :

Absorption :

Celle-ci est rapide, le Tmax de l'activité antimicrobienne étant d'environ 1 heure (le Tmax des principaux métabolites, compris entre 15 et 45 minutes pour le Mb 12 et entre 45 minutes et 1 heure pour les métabolites Mb 6 et Mb 9a, confirme la rapidité des processus d'absorption et de métabolisation du produit).

Après prise unique de 800 mg de diacétate de midécamycine, la concentration sérique maximale est d'environ 1,3 µg/ml, que les dosages aient été pratiqués par méthode microbiologique ou par chromatographie.

Après prises répétées toutes les 12 heures pendant 6 à 8 jours, la Cmax s'élève à 1,4-1,9 µg/ml. L'étude des concentrations plasmatiques des métabolites montrent, en outre, que :
- l'absorption du diacétate de midécamycine administré sous forme de comprimés est significativement diminuée (de moitié environ) lorsque ceux-ci sont absorbés à jeun ; en revanche, elle est significativement augmentée lorsque ceux-ci sont absorbés au cours du repas ou dans les trente minutes qui le précèdent ;
- en revanche, l'absorption du produit administré sous forme de sirop n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution :

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la midécamycine sur les bactéries intracellulaires.

Les concentrations tissulaires maximales s'élèvent à 1,7 à 2,4 µg/ml dans les sécrétions bronchiques, 2,3 µg/g dans le tissu pulmonaire, 3,9 µg/g dans les amygdales, 1,4 µg/g et 1 µg/g respectivement dans les muqueuses nasales et laryngées.

La diffusion extravasculaire des 3 principaux métabolites a également été vérifiée par dosage CLHP, notamment dans les sécrétions bronchiques et la salive. Ces études ont montré que les taux de Mb 12 et de Mb 6 étaient à peu près équivalents aux taux plasmatiques, aussi bien après prise unique qu'après prises répétées.

La liaison aux protéines des différents métabolites du diacétate de midécamycine est faible (inférieure à 30 %).

Élimination :

Le diacétate de midécamycine est très rapidement métabolisé dans l'organisme en de nombreux métabolites, la voie métabolique principale procédant de Mb 1 (indosable dans le sang) à Mb 9a, via Mb 12 puis Mb 6. On ne retrouve pas de produit inchangé dans le sang et les urines.

L'excrétion rénale des 3 principaux métabolites est très faible.

Les valeurs des demi-vies apparentes d'élimination sont d'environ 1 heure pour l'activité antibactérienne totale et respectivement 1,3 à 1,7 et 2,2 heures pour chacun des 3 métabolites Mb 12, Mb 6 et Mb 9a.

Après prises répétées, les demi-vies apparentes d'élimination augmentent légèrement pour atteindre 1,5 heure, en particulier celle de Mb 6 (2,2 heures) dont le facteur d'accumulation est d'environ 2.

Chez le sujet âgé :

Les vitesses d'élimination des 3 principaux métabolites sont diminuées par rapport à celles des adultes jeunes, avec augmentation des demi-vies et des aires sous la courbe. Mais ces modifications ne semblent pas suffisantes pour justifier une modification de posologie.

Chez l'insuffisant rénal :

Les études réalisées suggèrent l'absence de modifications pharmacocinétiques significatives.

Chez l'insuffisant hépatique :

L'élimination est retardée (T½ de Mb 12 à 2,8 h) et il existe une accumulation (SSC x 2 à 3) en particulier de Mb 12. Le diacétate de midécamycine est contre-indiqué chez ces patients.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935601421 (2000, RCP rév 22.08.05).

Prix : 13,00 € (20 sachets-dose).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE

1, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx

Tél : (00 33) 01 45 60 77 20

MOTILYO voie orale

dompéridone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Nausées et vomissements
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

MOVENTIG ®

naloxégol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 12,5 mg (ovale, 10,5 x 5,5 mm, mauve, gravé « nGL » sur une face et le dosage sur l'autre face) *et à 25 mg* (ovale, 13 x 7 mm, mauve, gravé « nGL » sur une face et le dosage sur l'autre face) : Boîtes de 30, de 90 sous plaquettes non prédécoupées et de 90 sous plaquettes prédécoupées unitaires.

COMPOSITION	*p cp*
Naloxégol oxalate (exprimé en naloxégol)	12,5 mg
ou	25 mg

Excipients : Noyau : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b), gallate de propyle (E310). *Pelliculage :* hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

DC INDICATIONS

Moventig est indiqué pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

Pour la définition de réponse inadéquate au(x) laxatif(s), cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La dose recommandée de Moventig est de 25 mg une fois par jour.

Lors de l'instauration du traitement par le naloxégol, il est recommandé d'arrêter tous les traitements laxatifs d'entretien en cours jusqu'à obtention de l'effet clinique du naloxégol.

Populations particulières :

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge (cf Pharmacocinétique).

Atteinte de la fonction rénale :

La dose initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxégol devrait être arrêté. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (cf Pharmacocinétique).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Atteinte de la fonction hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique). L'utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Inhibiteurs du CYP3A4 :

La dose initiale pour les patients traités par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, diltiazem, vérapamil) est de 12,5 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (cf Interactions).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple alprazolam, atorvastatine) (cf Interactions).

Patients ayant des douleurs cancéreuses :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant des douleurs cancéreuses (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du naloxégol chez les enfants âgés de < 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration :

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Moventig le matin, pour le confort du patient, afin d'éviter d'aller à la selle au milieu de la nuit.

Moventig doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée ou 2 heures après le premier repas de la journée.

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler le comprimé en entier, le comprimé de Moventig peut être écrasé en une poudre et mélangé dans un demi-verre d'eau (120 ml) et bu immédiatement. Le verre doit être rincé avec un autre demi-verre d'eau (120 ml) et le contenu doit être bu. Le mélange peut également être administré via une sonde naso-gastrique (CH8 ou plus). Il est important de rincer la sonde naso-gastrique avec de l'eau après administration du mélange.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité :

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tout autre antagoniste des opioïdes.

Occlusion gastro-intestinale :

Patients avec une occlusion gastro-intestinale (GI) connue ou suspectée ou patients à risque accru de récidive d'occlusion en raison du risque de perforation gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses :
- Patients atteints d'un cancer qui présentent un risque accru de perforation GI, tels que les patients avec :
  - un cancer du tractus gastro-intestinal ou du péritoine,
  - un cancer récidivant ou avancé de l'ovaire,
  - un traitement par inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, clarithromycine, kétoconazole, itraconazole ou télithromycine ; les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, l'indinavir ou le saquinavir ; le jus de pamplemousse lorsqu'il est consommé en grande quantité), cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections s'accompagnant d'un risque élevé de perforation gastro-intestinale :

De rares cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché d'antagonistes des récepteurs mu-opioïdes d'action périphérique chez des patients atteints de pathologies à un stade avancé. Il conviendra d'être prudent lors de l'utilisation du naloxégol chez des patients atteints de toute affection susceptible d'altérer l'intégrité de la paroi gastro-intestinale (par exemple, ulcère gastroduodénal sévère, maladie de Crohn, diverticulite active ou récidivante, tumeurs infiltrantes du tractus gastro-intestinal ou métastases péritonéales). Le profil bénéfice-risque global pour chaque patient doit être pris en compte. Il est conseillé aux patients d'arrêter le traitement par le naloxégol et d'informer rapidement leur médecin s'ils développent des douleurs abdominales graves ou persistantes inhabituelles.

Altérations cliniquement importantes de la barrière hémato-encéphalique :

Le naloxégol est un antagoniste des récepteurs mu-opioïdes d'action périphérique, ayant un passage limité dans le système nerveux central (SNC). L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est importante pour minimiser le passage du naloxégol dans le SNC. Les patients qui présentent des altérations cliniquement importantes de la barrière hémato-encéphalique (par exemple, tumeurs cérébrales primitives, métastases ou autres pathologies inflammatoires au niveau du SNC, sclérose en plaques active, maladie d'Alzheimer à un stade avancé, etc.) n'ont pas été inclus dans les études cliniques et pourraient présenter un risque de passage du naloxégol dans le SNC. Le naloxégol doit être prescrit avec prudence chez ces patients en tenant compte du rapport bénéfice-risque individuel et en surveillant les effets potentiels sur le SNC, tels que les symptômes de sevrage aux opioïdes et/ou l'interférence sur l'effet analgésique des opioïdes. En présence de signes d'une interférence des opioïdes sur l'analgésie ou d'un syndrome de sevrage aux opioïdes, les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter Moventig et contacter leur médecin.

Utilisation concomitante de méthadone :

Les patients traités par la méthadone comme traitement principal pour une pathologie douloureuse dans le cadre des essais cliniques ont présenté une fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux (tels que douleurs abdominales et diarrhée) plus élevée que les patients non traités par la méthadone. Dans quelques cas, des symptômes évocateurs d'un sevrage aux opioïdes sous traitement par le naloxégol 25 mg ont été observés chez les patients traités par la méthadone pour leur pathologie douloureuse. Ceci a été observé dans une proportion plus élevée de patients prenant de la méthadone en comparaison à ceux ne prenant pas de la méthadone. Les patients prenant de la méthadone comme traitement de dépendance aux opioïdes n'ont pas été inclus dans le programme de développement clinique et l'utilisation de naloxégol chez ces patients doit être envisagée avec prudence.

Effets indésirables gastro-intestinaux :

Des cas de douleurs abdominales sévères et de diarrhée ont été observés lors des essais cliniques avec la dose de 25 mg, se produisant généralement peu de temps après l'instauration du traitement. Il a été observé une incidence d'arrêts du traitement plus élevée chez les patients recevant la dose de 25 mg comparativement au placebo en raison d'une diarrhée (0,7 % avec le placebo *versus* 3,1 % avec le naloxégol 25 mg) et de douleurs abdominales (0,2 % *versus* 2,9 % respectivement). Il est conseillé aux patients de signaler rapidement à leur médecin des symptômes sévères, persistants ou s'aggravant.

Une diminution de la dose à 12,5 mg est à envisager chez les patients présentant des événements indésirables gastro-intestinaux graves en fonction de la réponse et de la tolérance de chaque patient.

Syndrome de sevrage aux opioïdes :

Des cas de syndrome de sevrage aux opioïdes ont été signalés dans le programme clinique du naloxégol (DSM-5). Le syndrome de sevrage aux opioïdes est un ensemble d'au moins trois des signes ou symptômes suivants : humeur dysphorique, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, dilatation pupillaire ou piloérection ou transpiration, diarrhée, bâillement, fièvre ou insomnie. Le syndrome de sevrage aux opioïdes se développe généralement dans les minutes à plusieurs jours suivant l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Si un syndrome de sevrage aux opioïdes est suspecté, le patient doit arrêter de prendre Moventig et contacter son médecin.

Patients atteints de maladies cardiovasculaires :

Le naloxégol n'a pas été étudié dans le programme d'essais cliniques chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, une maladie cardiovasculaire (CV) avérée ou chez les patients avec un intervalle QT ⩾ 500 msec. Moventig doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Une étude du QTc menée avec le naloxégol chez des volontaires sains n'a pas indiqué d'allongement de l'intervalle QT.

Inducteurs du CYP3A4 :

Le naloxégol n'est pas recommandé chez les patients traités par des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, millepertuis) (cf Interactions).

Pour plus d'informations concernant l'utilisation concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A4, cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions.

Insuffisance rénale :

La dose initiale pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxégol doit être arrêté. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique sévère :

Le naloxégol n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'utilisation du naloxégol n'est pas recommandée chez ces patients.

Douleurs cancéreuses :

L'expérience clinique de l'utilisation du naloxégol chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses ayant développé une CIO est limitée. Il conviendra donc d'être prudent en cas de prescription de naloxégol chez ces patients (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Interactions avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 :

Interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

Dans une étude croisée non randomisée en ouvert, comportant 3 périodes et 3 traitements dans un ordre défini ayant pour but pour d'évaluer l'effet de doses multiples de kétoconazole sur la pharmacocinétique d'une dose unique de naloxégol, la co-administration de kétoconazole et de naloxégol a conduit à une augmentation de l'ASC de naloxégol de 12,9 fois (IC à 90 % : 11,3-14,6) et une augmentation de 9,6 fois de la C_{max} de naloxégol (IC à 90 % : 8,1-11,3), comparativement au naloxégol administré seul. Par conséquent, l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (cf Contre-indications). Le jus de pamplemousse a été classé comme inhibiteur puissant du CYP3A4 lorsqu'il est consommé en grande

quantité. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante du naloxégol et du jus de pamplemousse. La consommation concomitante du jus de pamplemousse lors d'un traitement par le naloxégol devrait généralement être évitée et envisagée seulement après consultation d'un professionnel de santé (cf Contre-indications).

Interactions avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 :
Dans une étude croisée non randomisée en ouvert, comportant 3 périodes et 3 traitements dans un ordre défini ayant pour but d'évaluer l'effet de doses multiples de diltiazem sur la pharmacocinétique d'une dose unique de naloxégol, la co-administration du diltiazem et de naloxégol a conduit à une augmentation de l'ASC de naloxégol de 3,4 fois (IC à 90 % : 3,2-3,7) et une augmentation de 2,9 fois de la C_{max} du naloxégol (IC à 90 % : 2,6-3,1), comparativement au naloxégol administré seul. Par conséquent, un ajustement de la dose de naloxégol est recommandé en cas de co-administration avec le diltiazem et d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration). La dose initiale pour les patients traités par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 est de 12,5 mg une fois par jour et la dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par des inhibiteurs faibles du CYP3A4.

Interactions avec les inducteurs puissants du CYP3A4 :
Dans une étude croisée non randomisée en ouvert, comportant 3 périodes et 3 traitements à dose unique dans un ordre défini ayant pour but d'évaluer l'effet de doses multiples de rifampicine sur la pharmacocinétique d'une dose unique de naloxégol, la co-administration de la rifampicine et du naloxégol a conduit à une diminution de 89 % de l'ASC de naloxégol (IC à 90 % : 88 %-90 %) et une diminution de 76 % de la C_{max} du naloxégol (IC à 90 % : 69 %-80 %), comparativement au naloxégol administré seul. Par conséquent, Moventig n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des inducteurs puissants du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec les inhibiteurs de la P-gp :
Une étude croisée, monocentrique en double-aveugle, randomisée, en 2 parties, a été menée pour évaluer l'effet de la quinidine sur la pharmacocinétique du naloxégol et l'effet de la co-administration de naloxégol et de quinidine sur le myosis induit par la morphine chez des volontaires sains. La co-administration de la quinidine, inhibiteur de la P-gp, a conduit à une augmentation de 1,4 fois de l'ASC (IC à 90 % : 1,3-1,5) et une augmentation de 2,4 fois de la C_{max} de naloxégol (IC à 90 % : 2,2-2,8). La co-administration de la quinidine et du naloxégol n'a pas d'effet antagoniste sur le myosis induit par la morphine, ce qui suggère que l'inhibition de la P-gp ne change pas de façon significative la capacité du naloxégol à traverser la barrière hémato-encéphalique à des doses thérapeutiques.
Comme les effets des inhibiteurs de la P-gp sur la pharmacocinétique de naloxégol étaient faibles par rapport aux effets inhibiteurs du CYP3A4, les doses recommandées en cas de co-administration de Moventig et de médicaments qui inhibent à la fois la P-gp et le CYP3A4 devraient se baser sur le statut de l'inhibiteur du CYP3A4 - puissant, modéré ou faible (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).

<u>Population pédiatrique :</u>
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

<u>Grossesse :</u>
Il existe des données limitées sur l'utilisation du naloxégol chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez les animaux ont montré une toxicité sur la reproduction lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures à l'exposition thérapeutique (cf Sécurité préclinique).
Il existe un risque théorique de provoquer un sevrage aux opioïdes chez le fœtus en cas d'utilisation d'un antagoniste des récepteurs opioïdes chez la mère recevant un traitement concomitant par un opioïde. L'utilisation du naloxégol pendant la grossesse n'est donc pas recommandée.

<u>Allaitement :</u>
L'excrétion du naloxégol dans le lait maternel est inconnue. Les données toxicologiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion du naloxégol dans le lait (cf Sécurité préclinique).
Aux doses thérapeutiques, la plupart des opioïdes (par exemple, morphine, mépéridine, méthadone) sont excrétés dans le lait maternel en quantités minimales. Il existe un risque théorique que le naloxégol puisse provoquer un sevrage aux opioïdes chez les nouveau-nés allaités par une femme recevant un traitement concomitant par un agoniste des récepteurs opioïdes. L'utilisation chez les femmes qui allaitent n'est donc pas recommandée.

<u>Fertilité :</u>
L'effet du naloxégol sur la fertilité humaine n'a pas été étudié. Le naloxégol n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour (plus de 1 000 fois l'exposition thérapeutique humaine (ASC) à la dose recommandée chez l'Homme de 25 mg/jour).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Moventig n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

<u>Résumé du profil de tolérance :</u>
Dans les données regroupées des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le naloxégol (⩾ 5 %) sont : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, céphalées et flatulences. La majorité des effets indésirables gastro-intestinaux classés comme légers à modérés, est survenue en début de traitement et se sont résolus lors de la poursuite du traitement. Ils ont souvent été signalés comme étant de type crampes abdominales.

<u>Résumé tabulé des effets indésirables :</u>
Les effets indésirables sont classés par fréquence et par Classe de Système d'Organe. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Effets indésirables par Classe de Système d'Organe (SOC) et par fréquence

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Nasopharyngite
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Syndrome de sevrage aux opioïdes
Affections gastro- intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale[(a)], diarrhée
Fréquent	Flatulence, nausée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose

Note : Le choix des EI et leurs fréquences sont basés sur la dose de 25 mg.

a) Regroupe les termes préférés MedDRA suivants : « douleur abdominale », « douleur abdominale haute », « douleur abdominale basse » et « douleur gastro-intestinale ».

<u>Description de certains effets indésirables :</u>
Syndrome de sevrage aux opioïdes :
Le naloxégol aux doses thérapeutiques subit un passage minimal à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez certains patients, toutefois, un ensemble de symptômes a été rapporté, ressemblant au syndrome de sevrage aux opioïdes d'action centrale. La plupart des cas rapportés ont été observés peu de temps après l'administration initiale du médicament et ils ont été d'intensité légère ou modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses de naloxégol allant jusqu'à 1 000 mg ont été administrées à des volontaires sains au cours des études cliniques. Un effet potentiel sur le SNC (inversion du myosis induit par les opioïdes, mesuré par pupillométrie) a été observé chez 1 volontaire dans le groupe 250 mg et chez 1 volontaire dans le groupe 1 000 mg. Dans une étude clinique chez des patients atteints de CIO, une dose quotidienne de 50 mg a été associée à une incidence augmentée d'effets gastro-intestinaux intolérables (principalement douleur abdominale).
Aucun antidote n'est connu pour le naloxégol et la dialyse s'est révélée être inefficace comme moyen d'élimination dans une étude clinique chez des patients ayant une insuffisance rénale.
En cas de surdosage de naloxégol chez un patient sous traitement opioïde, le patient doit être étroitement surveillé afin de rechercher des symptômes éventuels de sevrage aux opioïdes ou d'inversion de l'effet analgésique central. En cas de surdosage connu ou suspecté de naloxégol, un traitement symptomatique doit être instauré ainsi qu'une surveillance des fonctions vitales.

<u>Population pédiatrique :</u>
L'usage du naloxégol dans la population pédiatrique n'a pas été étudié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs, antagonistes du récepteur opioïde périphérique, Code ATC : A06AH03.

<u>Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :</u>
Le naloxégol est un dérivé PEGylé de l'antagoniste du récepteur mu-opioïde : la naloxone. La PEGylation réduit la perméabilité passive du naloxégol et fait également de cette molécule un substrat pour le transporteur glycoprotéine P. Compte-tenu de la faible perméabilité et de l'efflux plus important du naloxégol au travers de la barrière hémato-encéphalique, liés aux propriétés de substrat de la P-gp, la pénétration du naloxégol dans le SNC est minimale.
Les études *in vitro* montrent que le naloxégol est un antagoniste neutre complet au niveau du récepteur mu-opioïde. Le naloxégol agit en se liant aux récepteurs mu-opioïdes dans le tractus GI, ciblant les causes sous-jacentes de la CIO (à savoir, réduction de la motilité GI, hypertonicité et augmentation de l'absorption des liquides résultant du traitement opioïde au long cours).
Le naloxégol fonctionne comme antagoniste du récepteur mu-opioïde d'action périphérique dans le tractus gastro-intestinal, diminuant par ce moyen les effets constipants des opioïdes sans altérer les effets analgésiques des opioïdes sur le système nerveux central.

<u>Efficacité et sécurité clinique :</u>
L'efficacité et la sécurité du naloxégol ont été établies lors de deux études parallèles en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, conduites chez des patients souffrant de douleurs non cancéreuses ayant développé une CIO (études Kodiac 4 et Kodiac 5). Les patients prenant au minimum 30 unités d'équivalent morphine (UEM) d'opioïdes par jour depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion et souffrant d'une CIO auto-rapportée étaient éligibles. La CIO a été confirmée à l'issue d'une période de pré-inclusion de deux semaines et elle a été définie comme < 3 selles spontanées (SS) par semaine en moyenne, avec des symptômes de constipation associés à au moins 25 % des selles. Les patients n'étaient autorisés à utiliser aucun laxatif autre que le laxatif de secours bisacodyl s'ils n'avaient pas eu de selles depuis 72 heures. Une SS a été définie comme une selle évacuée sans prise d'un laxatif de secours au cours des 24 heures précédentes. Les patients avec un score moyen de douleur à l'échelle numérique (EN) supérieur ou égal à 7 n'ont pas été étudiés en raison du risque de confusion sur le résultat d'efficacité du fait de la présence de douleurs non contrôlées. Les patients avec un QTcF > 500 ms lors de la sélection, un antécédent récent d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédant la randomisation, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou toute autre maladie cardiovasculaire CV avérée ont été exclus des études cliniques. Dans une étude approfondie de l'intervalle QT/QTc, telle que définie par la ligne directrice ICH E14, il n'a pas été observé de modifications cliniquement importantes de la fréquence cardiaque et des intervalles RR, QT, PR ou QRS ou de la morphologie de l'onde T. De plus, aucun problème de sécurité et de tolérance n'a été identifié dans cette étude jusqu'à la dose la plus élevée administrée (150 mg). Selon la ligne directrice ICH E14, cela est considéré comme une étude approfondie du QT/QTc définitivement négative.
Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) ont été exclus des études de phase III (études Kodiac 4 et 5). Par conséquent, le naloxégol n'a pas été étudié chez les patients atteints de CIO et présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Les deux études avaient la puissance et la stratification nécessaires pour qu'au moins 50 % des patients randomisés dans chaque bras de traitement satisfassent aux critères initiaux pour être classés comme répondeurs inadéquats aux laxatifs (RIL).

Définition d'une réponse inadéquate au(x) laxatif(s) :
Pour se qualifier en tant que RIL, les patients devaient avoir rapporté, au cours des deux semaines précédant la première visite de l'étude, des symptômes concomitants de CIO d'intensité au moins modérée alors qu'ils avaient été traités par au moins une classe de laxatifs pendant au minimum quatre jours au cours de la période de présélection de l'étude.

<u>Efficacité dans la population de patients ciblée dans la monographie :</u>
Réponse au cours des 12 semaines du groupe RIL :
L'efficacité et la durée de l'effet ont été mesurées dans le cadre du critère principal d'évaluation, à savoir la réponse au cours de la période de traitement de 12 semaines par le naloxégol, la réponse étant définie comme ⩾ 3 SS par semaine et une variation ⩾ 1 SS par semaine par rapport à l'inclusion lors d'au moins 9 des 12 semaines de l'étude et lors de 3 des 4 dernières semaines. Le premier des trois critères secondaires d'évaluation ajustés pour la multiplicité était le taux de répondeurs à 12 semaines dans le sous-groupe RIL.
Il y a eu une différence statistiquement significative du taux de répondeurs dans le sous-groupe RIL avec la dose de 25 mg *versus* placebo dans les études Kodiac 4 (p = 0,002) et Kodiac 5 (p = 0,014). En appliquant la procédure de tests multiples, la significativité statistique a été observée pour le groupe de traitement par 12,5 mg *versus* placebo dans le sous-groupe RIL de l'étude Kodiac 4 (p = 0,028) mais pas dans l'étude Kodiac 5 (p = 0,074). Dans l'étude Kodiac 4, les taux de réponse dans les groupes placebo, 12,5 mg et 25 mg du sous-groupe RIL ont été respectivement de 28,8 %, 42,6 % et 48,7 %, alors que dans l'étude Kodiac 5, les taux de réponse correspondants ont été de 31,4 %, 42,4 % et 46,8 %. Dans les données poolées des études Kodiac 4 et Kodiac 5, les taux de répondeurs dans le sous-groupe RIL ont été de 30,1 % pour le placebo, 42,5 % pour la dose de 12,5 mg et 47,7 % pour la dose de 25 mg, avec un risque relatif (IC à 95 %) pour l'effet du traitement *versus* placebo de 1,410 (1,106-1,797) et 1,584 (1,253-2,001) pour les groupes 12,5 mg et 25 mg respectivement.

Réponse au cours des 12 semaines chez les patients présentant une réponse inadéquate à au moins deux classes de laxatifs :
La réponse au naloxégol au cours des 12 semaines a été évaluée dans le sous-groupe de patients avec une réponse inadéquate à au moins deux classes de laxatifs, soit environ 20 % des patients randomisés. Dans une analyse poolée des études Kodiac 4 et Kodiac 5 (90, 88 et 99 patients dans les groupes placebo, 12,5 mg et 25 mg respectivement), des taux de réponse plus élevés dans cette population ont été observés pour le groupe 25 mg *versus* placebo (p = 0,040). Les taux de répondeurs dans cette population ont été de 30,0 % avec le placebo, 44,3 % avec la dose de 12,5 mg et 44,4 % avec la dose de 25 mg.

Délai d'obtention de la première selle spontanée (SS) :
Le délai d'obtention de la première SS dans le sous-groupe RIL après la prise de la première dose a été plus court avec la dose de 25 mg *versus* placebo dans les études Kodiac 4 (p < 0,001) et Kodiac 5 (p = 0,002). La dose de 12,5 mg dans le sous-groupe RIL a également montré un délai d'obtention de la première SS après la première dose plus court *versus* placebo dans les études Kodiac 4 (p = 0,002) et Kodiac 5 (p < 0,001). Dans l'étude Kodiac 4, le délai médian d'obtention de la première SS après la première dose a été de 43,4 heures, 20,6 heures et 5,4 heures avec le placebo, la dose de 12,5 mg et la dose de 25 mg respectivement. Dans l'étude Kodiac 5, les délais correspondants d'obtention de la première SS après la première dose ont été respectivement de 38,2 heures, 12,8 heures et 18,1 heures.

Nombre moyen de jours par semaine avec au moins une SS :
Il y a eu une augmentation du nombre moyen de jours par semaine avec au moins une SS dans le sous-groupe RIL avec la dose de 25 mg dans les études Kodiac 4 et Kodiac 5 (p < 0,001 dans les deux études) et également avec la dose de 12,5 mg (p = 0,006 dans les deux études).

Amélioration des symptômes de CIO :
La dose de 25 mg dans le sous-groupe RIL a amélioré l'effort de défécation (étude Kodiac 4 p = 0,043, étude Kodiac 5 p < 0,001). La consistance des selles dans le sous-groupe RIL, mesurée au moyen de l'échelle de selles de Bristol, s'est améliorée dans l'étude Kodiac 5 *versus* placebo (p < 0,001) mais pas dans l'étude Kodiac 4 (p = 0,156). La dose de 25 mg dans le sous-groupe RIL a augmenté le nombre moyen de jours par semaine avec au moins 1 selle spontanée complète (SSC) *versus* placebo dans les deux études (étude Kodiac 4 p = 0,002, étude Kodiac 5 p < 0,001).

Critère d'évaluation des répondeurs symptomatiques :
Un « répondeur symptomatique » a été défini comme un patient satisfaisant à la fois aux deux critères définissant un répondeur à 12 semaines et démontrant une amélioration des symptômes pré-spécifiés de CIO et pas de détérioration des symptômes. Dans le sous-groupe RIL, la dose de 25 mg a augmenté les taux de répondeurs symptomatiques dans les deux études *versus* placebo (étude Kodiac 4 p = 0,001, étude Kodiac 5 p = 0,005). Les taux de répondeurs symptomatiques dans le sous-groupe RIL de l'étude Kodiac 4 ont été de 24,6 %, 36,5 % et 45,3 % dans les bras respectivement placebo, 12,5 mg et 25 mg et les taux correspondants de répondeurs symptomatiques dans l'étude Kodiac 5 ont été de 25,6 %, 33,6 % et 42,7 % respectivement.

Questionnaire d'évaluation par les patients des symptômes de constipation (PAC-SYM) :
La dose de 25 mg de naloxégol dans le sous-groupe RIL a entraîné une amélioration (variation par rapport à l'inclusion) du score total d'évaluation par les patients des symptômes de constipation (PAC-SYM) plus importante *versus* placebo dans les deux études à 12 semaines (étude Kodiac 4 p = 0,023, étude Kodiac 5 p = 0,002). La dose de 12,5 mg dans le sous-groupe RIL a également entraîné une amélioration du score PAC-SYM total à la semaine 12 plus importante *versus* placebo dans les deux études (respectivement p = 0,020 et p = 0,001).
La dose de 25 mg de naloxégol en comparaison au placebo, a également entraîné une amélioration (variation par rapport à l'état initial) du score du questionnaire PAC-SYM (relatif au domaine rectal) plus importante *versus* placebo dans les deux études à la semaine 12 (p = 0,004 et p < 0,001, études Kodiac 4 et 5 respectivement) ainsi que du score (relatif au domaine des selles) dans les études Kodiac 4 (p = 0,031) et Kodiac 5 (p < 0,001). Il n'y a pas eu d'impact pertinent sur les symptômes abdominaux dans aucune des deux études (p = 0,256 et p = 0,916, études Kodiac 4 et 5 respectivement).

Interférence potentielle avec l'effet analgésique induit par les opioïdes :
Aucune différence cliniquement pertinente de l'intensité moyenne de la douleur, de la dose quotidienne d'opioïde ou du score de sevrage aux opioïdes n'a été observée entre le naloxégol 12,5 mg, 25 mg et le placebo sur la période d'étude de 12 semaines.
Dans les études de 12 semaines (Kodiac 4 et 5), la fréquence de survenue des évènements indésirables de dorsalgies était de 4,3 % pour le naloxégol 25 mg contre 2,0 % pour le placebo, et la fréquence de survenue des évènements indésirables de douleurs aux extrémités

était de 2,2 % pour le naloxégol 25 mg, contre 0,7 % pour le placebo. Dans une étude de sécurité d'emploi à long terme (Kodiac 8), la fréquence des évènements indésirables rapportés de dorsalgie était de 8,9 % pour le naloxégol 25 mg *versus* 8,8 % dans le cadre d'une utilisation habituelle. Pour les douleurs aux extrémités, le taux pour le naloxégol 25 mg était de 3,5 % contre 3,3 % dans le cadre d'une utilisation habituelle.

Sécurité d'emploi et tolérance sur une période prolongée de 12 semaines :

L'étude Kodiac 7 était une extension de sécurité d'emploi de 12 semaines qui permettait aux patients de l'étude Kodiac 4 de poursuivre le même traitement en aveugle que dans l'étude Kodiac 4 sur une durée supplémentaire de 12 semaines (placebo, naloxégol 12,5 mg ou 25 mg pris quotidiennement).

L'objectif principal était de comparer la sécurité d'emploi et la tolérance entre les trois groupes de traitement sur une durée supplémentaire de 12 semaines (au-delà de celles observées dans l'étude Kodiac 4) en utilisant des statistiques descriptives. Dans cette étude, le naloxégol administré à des doses de 12,5 mg et de 25 mg a été généralement sans danger et bien toléré *versus* placebo dans le traitement des patients souffrant de douleurs non cancéreuses ayant développé une CIO.

Dans tous les groupes de traitement, y compris le placebo, les améliorations des scores relatifs aux différents domaines des questionnaires PAC-SYM observées dans l'étude Kodiac 4 se sont maintenues chez les patients poursuivant le traitement dans le cadre de l'étude Kodiac 7.

Sécurité d'emploi et tolérance à long terme :

L'étude Kodiac 8 était une étude de phase III de 52 semaines, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance du naloxégol *versus* le traitement habituel dans le traitement de la CIO chez des patients souffrant de douleurs non cancéreuses.

L'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme du naloxégol 25 mg et de les comparer au traitement habituel en utilisant des statistiques descriptives.

Les patients éligibles ont été randomisés selon un rapport de 2:1 en vue de recevoir soit le naloxégol 25 mg 1 fois par jour soit le traitement habituel de la CIO pendant 52 semaines. Les patients assignés au groupe de traitement habituel ont suivi le traitement laxatif de la CIO déterminé par l'investigateur selon son meilleur jugement clinique, à l'exception des récepteurs antagonistes mu-opioïdes périphériques.

Sur les 844 patients qui ont été randomisés, 61,1 % ont terminé l'étude (définis comme ayant réalisé la visite de suivi à 2 semaines après la période de traitement de 52 semaines). Au final, 393 et 317 patients ont eu une exposition au naloxégol 25 mg d'au moins 6 mois et 12 mois respectivement dans cette étude, ce qui répondait aux exigences d'exposition pré-spécifiées.

L'exposition à long terme au naloxégol 25 mg, allant jusqu'à 52 semaines, a été généralement sans danger et bien tolérée dans le traitement des patients souffrant de douleurs non cancéreuses ayant développé une CIO. Au cours de la période de traitement de 52 semaines, il n'y a pas eu de différences inattendues importantes en matière de sécurité d'emploi et de tolérance entre le groupe de traitement par le naloxégol 25 mg et le groupe de traitement habituel.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Moventig dans la constipation induite par les opioïdes chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 18 ans, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique (PIP), (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le naloxégol est absorbé rapidement, la concentration maximale (C_{max}) étant atteinte en moins de 2 heures. Chez une majorité de sujets, un pic de concentration plasmatique secondaire de naloxégol a été observé environ 0,4 à 3 heures après le premier pic. Le cycle entéro-hépatique pourrait être une explication puisqu'une excrétion biliaire importante a été observée chez le rat.

Effets de l'alimentation : un repas riche en graisses a augmenté l'importance et la vitesse d'absorption du naloxégol. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) ont augmenté d'environ respectivement 30 % et 45 %.

Le comprimé de naloxégol, lorsqu'il est écrasé et mélangé dans de l'eau, administré par voie orale ou par une sonde naso-gastrique dans l'estomac, présente une biodisponibilité comparable à celle du comprimé entier, avec un t_{max} médian respectivement de 0,75 et 1,50 heures (compris entre 0,23 et 5,02 heures) pour le comprimé écrasé administré par voie orale et pour le comprimé écrasé administré par une sonde naso-gastrique.

Distribution :

Le volume de distribution apparent moyen au cours de la phase terminale (Vz/F) chez les volontaires sains a été compris entre 968 et 2 140 l sur l'ensemble des groupes de dose et l'ensemble des études. Les résultats d'une analyse quantitative par autoradiographie du corps entier (QWBA) chez le rat et l'absence d'antagonisme des effets des opioïdes sur le SNC chez l'Homme à des doses de naloxégol inférieures à 250 mg témoignent d'une distribution minimale du naloxégol dans le SNC. La liaison du naloxégol aux protéines plasmatiques chez l'Homme a été faible et la fraction non liée a été comprise entre 80 % et 100 %.

Biotransformation :

Dans une étude d'équilibre de masse chez l'Homme, 6 métabolites au total ont été identifiés dans le plasma, l'urine et les fèces. Ces métabolites ont représenté plus de 32 % de la dose administrée et ils ont été formés par *N*-déalkylation, O-déméthylation, oxydation et perte partielle de la chaîne de PEG. Aucun des métabolites ne représentait > 10 % des concentrations plasmatiques de la molécule mère ou de la molécule mère totale et des métabolites liés au médicament.

Elimination :

Après l'administration orale de naloxégol radiomarqué, 68 % et 16 % de la dose totale administrée ont été récupérés respectivement dans les fèces et l'urine. La molécule mère naloxégol excrétée dans l'urine a représenté moins de 6 % de la dose totale administrée. Ainsi, l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure pour le naloxégol. Dans les études de pharmacologie clinique, la demi-vie du naloxégol administré à dose thérapeutique a été comprise entre 6 et 11 heures.

Linéarité/non-linéarité :

Sur l'intervalle de doses évalué, la concentration plasmatique maximale et l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose ou quasiment proportionnelle à la dose.

Populations particulières :

Age et sexe :

Il existe un faible effet de l'âge sur la pharmacocinétique du naloxégol (augmentation d'environ 0,7 % de l'ASC pour chaque augmentation d'un an de l'âge). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. Les patients âgés de plus de 65 ans ont été représentés dans les études de phase III. Les études cliniques du naloxégol n'ont pas inclus des nombres de patients âgés de 75 ans ou plus suffisants pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes, toutefois, sur la base du mode d'action de la substance active, il n'y a pas de raisons théoriques d'exiger des ajustements posologiques dans ce groupe d'âge. Concernant les recommandations posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, cf Posologie/Mode d'administration. Il n'y a pas d'effet du sexe sur la pharmacocinétique du naloxégol.

Origine ethnique :

L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du naloxégol est faible (diminution d'environ 20 % de l'ASC du naloxégol lors de la comparaison des autres groupes *versus* les Caucasiens) et par conséquent aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Poids corporel :

L'exposition au naloxégol a augmenté avec le poids, toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été jugées cliniquement pertinentes.

Insuffisance rénale :

La clairance rénale étant une voie mineure d'élimination du naloxégol, l'impact de l'insuffisance rénale, quelle que soit son intensité (à savoir, modérée, sévère et insuffisance rénale terminale), sur la pharmacocinétique du naloxégol a été minimal chez la plupart des sujets. Toutefois, chez 2 des 8 patients (dans les deux groupes d'insuffisance rénale, modérée et sévère, mais pas dans le groupe d'insuffisance rénale terminale), des augmentations de l'exposition au naloxégol jusqu'à 10 fois ont été observées. Chez ces patients, l'insuffisance rénale peut affecter de manière délétère d'autres voies d'élimination (hépatique/métabolisme intestinal des médicaments, etc.), entraînant une augmentation de l'exposition. La dose initiale pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxégol doit être arrêté. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient (cf Posologie/Mode d'administration). L'exposition au naloxégol chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse a été similaire à celle des volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique :

Une diminution inférieure à 20 % de l'ASC et une diminution de 10 % de la C_{max} ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée (classes A et B de Child-Pugh). L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du naloxégol n'a pas été évalué. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du naloxégol n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité et de fertilité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Des études de développement embryo-fœtal ont été conduites chez le rat et le lapin. Une augmentation de l'incidence de variation squelettique bipartite du centre vertébral, potentiellement liée au traitement, et un fœtus avec une anorchidie ont été observés à la dose la plus forte étudiée dans l'étude de développement embryo-fœtal chez le rat. Une malformation squelettique fœtale possiblement liée au traitement, à savoir une fusion des arcs, a été observée à la dose la plus forte étudiée dans l'étude de développement embryo-fœtal chez le lapin, en l'absence de toxicité maternelle.

Dans une étude séparée du développement pré- et post-natal chez le rat, les poids corporels ont été plus faibles chez les jeunes rats mâles après l'administration maternelle d'une dose élevée. Tous ces effets ont été observés uniquement pour des expositions considérées comme suffisamment au-delà de l'exposition humaine maximale indiquant le peu de pertinence pour une utilisation clinique.

Des études de carcinogénicité du naloxégol ont été conduites chez le rat et la souris. Chez le rat mâle, une augmentation dose-dépendante d'adénomes des cellules de Leydig et l'hyperplasie des cellules interstitielles a été observée à des expositions considérées comme suffisamment au-dessus de l'exposition humaine maximale. Les modifications néoplasiques observées sont des effets à médiation hormonale et centrale bien connus chez le rat, qui ne sont pas pertinents pour l'Homme.

Les études chez la rate allaitante ont montré que le naloxégol est excrété dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/14/962/001 ; CIP 3400930004609 (2014, RCP rév 21.04.17) bte de 30 cp à 12,5 mg.
EU /1/14/962/002 ; CIP 3400955001850 (2014, RCP rév 21.04.17) bte de 90 cp à 12,5 mg.
EU /1/14/962/003 ; CIP 3400955001867 (2014, RCP rév 21.04.17) bte de 90 x 1 cp à 12,5 mg.
EU /1/14/962/005 ; CIP 3400930004678 (2014, RCP rév 21.04.17) bte de 30 cp à 25 mg.
EU /1/14/962/006 ; CIP 3400955001904 (2014, RCP rév 21.04.17) bte de 90 cp à 25 mg.
EU /1/14/962/007 ; CIP 3400955001911 (2014, RCP rév 21.04.17) bte de 90 x 1 cp à 25 mg.

Prix : 77,32 € (30 comprimés à 12,5 mg).
77,32 € (30 comprimés à 25 mg).

Collect.

Boîtes de 30 comprimés : Remb Séc soc à 15 %.

Titulaire de l'AMM : Kyowa Kirin Limited, Galabank Business Park, Galashiels, TD1 1QH, Royaume -Uni.

KYOWA KIRIN PHARMA
20-26, boulevard du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine

MOVICOL ® Adulte

FORMES/PRÉSENTATIONS

Movicol sans arôme :

Poudre pour solution buvable (blanche) : Sachets, boîte de 20.

Movicol chocolat :

Poudre pour solution buvable (blanche à brun clair) : Sachets, boîte de 20.

Movicol :

Poudre pour solution buvable (arôme citron) : Sachets, boîte de 20.

COMPOSITION

Movicol sans arôme :	*p sachet*
Macrogol 3350	13,125 g
Bicarbonate de sodium	178,6 mg
Chlorure de potassium	50,2 mg
Chlorure de sodium	350,8 mg

Movicol chocolat :	*p sachet*
Macrogol 3350	13,125 g
Bicarbonate de sodium	178,5 mg
Chlorure de potassium	31,7 mg
Chlorure de sodium	350,7 mg

Excipients : acésulfame potassique (E950), arôme chocolat (maltodextrine (pomme de terre), gomme arabique, huiles et graisses végétales (noix de coco), propylène glycol, alcool benzylique)).

Excipient à effet notoire : alcool benzylique (14,1 mg/sachet).

Movicol :	*p sachet*
Macrogol 3350	13,125 g
Bicarbonate de sodium	178,5 mg
Chlorure de potassium	46,6 mg
Chlorure de sodium	350,7 mg

Excipients : arôme citron (gomme végétale (E414), maltodextrine, huiles essentielles de citron et de limette, citral, acide citrique (E330)), acésulfame potassique (E950).

Excipients à effet notoire : potassium (26,38 mg/sachet), sodium (190 mg/sachet).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte.
- Traitement de l'impaction fécale chez l'adulte. L'impaction fécale est définie comme une accumulation de matières fécales dans le rectum avec absence d'évacuation depuis plusieurs jours.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

1 à 2 sachets par jour à prendre de préférence en une seule prise, le matin. Il est habituellement inutile de dépasser 1 sachet par jour chez le sujet âgé. L'effet de Movicol se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant son administration.

En cas d'impaction fécale, la dose recommandée est de 8 sachets par jour, répartie en 2 prises journalières à raison de 4 sachets dans 500 ml d'eau matin et soir pendant une durée allant de 1 à 3 jours. L'administration sera arrêtée dès l'obtention d'une évacuation satisfaisante des matières fécales accumulées. Des mesures particulières seront mises en place pour minimiser le risque de récidive.

MODE D'ADMINISTRATION :

Chaque sachet doit être mis en solution dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Maladies inflammatoires sévères de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn...).
- Mégacôlon toxique.
- Perforation digestive ou risque de perforation digestive.
- Iléus ou syndrome occlusif.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le liquide contenu dans Movicol après reconstitution avec de l'eau ne remplace pas l'apport hydrique régulier. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.

Si le patient présente des symptômes évoquant des troubles hydro-électrolytiques (notamment, en cas de déshydratation ou de poussées d'insuffisance cardiaque), le traitement par Movicol doit être immédiatement interrompu, un bilan électrolytique doit être effectué et toute anomalie détectée doit être traitée de façon appropriée.

L'absorption d'autres médicaments peut être temporairement diminuée par la réduction de la durée de transit intestinal induite par Movicol (cf Interactions). Les traitements oraux habituels ne doivent pas être pris dans l'heure précédant l'ingestion de Movicol.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ce médicament contient du polyéthylène glycol. De très rares manifestations de type allergique (éruption, urticaire, œdème) ont été décrites avec des spécialités à base de polyéthylène glycol. Des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés. Il n'est donc pas recommandé de prescrire ce médicament à un patient présentant une sensibilité connue au polyéthylène glycol.
- Movicol ne contient aucun sucre ou polyol, il peut être prescrit aux patients diabétiques ou aux sujets soumis à un régime exempt de galactose.
- En cas de régime désodé, tenir compte de la teneur en sodium : chaque sachet contient 190 mg de sodium.
- Ce médicament contient 26,38 mg de potassium par sachet, en tenir compte dans la ration journalière.
- *Movicol chocolat :* Ce médicament contient 14,1 mg d'alcool benzylique par sachet. Il peut provoquer des réactions de type anaphylactoïde.
- L'efficacité et la sécurité de Movicol dans le traitement du fécalome n'ont pas été étudiées.

DC INTERACTIONS

Il est possible que l'absorption d'autres médicaments soit temporairement diminuée au cours d'un traitement par Movicol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas isolés de diminution d'efficacité ont été rapportés pour des traitements pris en même temps que Movicol (par exemple : antiépileptiques). Les traitements oraux habituels ne doivent pas être pris dans l'heure précédant l'ingestion de Movicol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucun effet durant la grossesse n'est attendu puisque l'exposition systémique au macrogol est négligeable. Movicol peut donc être utilisé durant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucun effet n'est attendu chez le nourrisson/l'enfant allaité puisque l'exposition systémique de la mère au macrogol est négligeable. Movicol peut donc être utilisé durant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données sur les effets de Movicol sur la fertilité chez l'Homme. Il n'y avait aucun effet sur la fertilité dans les études chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Movicol n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables ci-dessous sont présentés par ordre de fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Résumé tabulé des effets secondaires :

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité à type de réactions anaphylactiques, dyspnée et réactions cutanées (voir ci-dessous)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Manifestations de type allergiques incluant angiœdème, urticaire, prurit, éruption et érythème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Perturbations électrolytiques, en particulier hyperkaliémie et hypokaliémie
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales*, nausées, vomissements, ballonnements, diarrhées**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique

Description de certains effets indésirables :

* En particulier chez les sujets souffrant de manifestations fonctionnelles intestinales.

** En cas de dose trop importante, apparition de diarrhée cédant en 24 h à 48 h après l'arrêt du traitement. Le traitement peut ensuite être repris à une dose inférieure.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Ce médicament peut entraîner une diarrhée cédant à l'arrêt temporaire du traitement ou à une réduction de la posologie. Des pertes digestives importantes liées à la diarrhée ou aux vomissements peuvent nécessiter une correction des troubles hydro-électrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : laxatif osmotique, code ATC : A06AD65.

Movicol est un laxatif iso-osmotique, mélange de macrogol 3350 et d'électrolytes.

Les macrogols de haut poids moléculaire (3350) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux qui stimulent la motricité colique par l'intermédiaire des récepteurs neuromusculaires situés dans sa paroi. La conséquence est une amélioration du transport des selles ramollies.

Movicol, mélange de macrogol 3350 et d'électrolytes, maintient un flux de liquide iso-osmotique sur toute la longueur du tractus intestinal. Les électrolytes associés au macrogol 3350 sont échangés tout le long de la muqueuse intestinale avec les électrolytes plasmatiques et excrétés dans le liquide fécal sans gain ou perte nets en sodium et potassium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La teneur en électrolytes de la solution reconstituée est telle qu'on peut considérer comme nuls les échanges électrolytes intestin-plasma.

D'autre part, les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 3350 après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques ont montré que le macrogol 3350 n'a pas de potentiel de toxicité systémique significatif sur la base d'études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction.

Il existe des études de toxicité à long terme chez l'animal et de carcinogénèse avec le macrogol 3350.

Les résultats de ces études et d'autres études toxicologiques utilisant des doses élevées de macrogols de haut poids moléculaire administrés par voie orale ont montré la sécurité d'emploi aux doses thérapeutiques recommandées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

- Movicol : A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.
- Movicol sans arôme et Movicol chocolat : Pas de précautions particulières de conservation.

Après reconstitution :

A conserver maximum 6 heures au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C) dans un récipient fermé.

Toute solution non utilisée dans un délai de 6 heures devra être éliminée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949476534 (2010, RCP rév 05.07.17) sans arôme.
3400949476824 (2010, RCP rév 05.07.17) chocolat.
3400934001024 (1995, RCP rév 05.07.17) citron.

Mis sur le marché en 1996 (poudre citron), 2010 (poudres sans arôme et chocolat).

Prix : 3,18 € (20 sachets de poudre sans arôme, chocolat ou citron).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Norgine B.V., Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, Pays-Bas.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

MOVIPREP ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable (blanche à jaunâtre pour le sachet A ; blanche à marron clair pour le sachet B) : Boîte de 2 sacs transparents (soit 1 traitement) contenant chacun un sachet A et un sachet B.

COMPOSITION

Les composants de Moviprep sont contenus dans deux sachets séparés.

Le sachet A contient les substances actives suivantes :

Macrogol 3350	100 g
Sulfate de sodium anhydre	7,5 g
Chlorure de sodium	2,691 g
Chlorure de potassium	1,015 g

Excipients : aspartame (E951), acésulfame potassique (E950), arôme citron (maltodextrine, citral, huile essentielle de citron, huile essentielle de limette, gomme xanthane, vitamine E).

Excipient à effet notoire : chaque sachet A contient 0,233 g d'aspartame (E951).

Le sachet B contient les substances actives suivantes :

Acide ascorbique	4,7 g
Ascorbate de sodium	5,9 g

Après reconstitution :

La concentration en électrolytes, après dissolution des deux sachets dans un litre d'eau, est la suivante :

Sodium	181,6 mmol/L
(dont au plus 56,2 mmol est absorbable)	
Sulfate	52,8 mmol/L
Chlorure	59,8 mmol/L
Potassium	14,2 mmol/L
Ascorbate	29,8 mmol/L

DC INDICATIONS

Moviprep est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes et personnes âgées :

La préparation consiste à boire deux litres de solution de Moviprep. Il est fortement recommandé de boire également, en plus, un litre de liquide clair incluant eau, soupe claire, jus de fruit sans pulpe, boisson non alcoolisée, thé et/ou café sans lait.

Un litre de Moviprep consiste à dissoudre ensemble un sachet A et un sachet B dans de l'eau pour obtenir un litre de solution. Cette solution reconstituée doit être bue sur une période d'une à deux heures. Répéter la même opération pour obtenir un 2ème litre de Moviprep et finir la préparation.

Cette préparation peut être prise soit en deux fois, soit en prise unique et le moment de la prise dépend des conditions de l'examen, avec ou sans anesthésie générale, comme décrit ci-après :

Pour les examens se déroulant sous anesthésie générale :

1. En deux fois : un litre de Moviprep ingéré la veille au soir de l'examen et un litre de Moviprep ingéré tôt dans la matinée le jour de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep et de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins deux heures avant le début de l'examen.
2. En prise unique : deux litres de Moviprep ingérés la veille au soir de l'examen ou deux litres de Moviprep le matin de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep et de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins deux heures avant le début de l'examen.

Pour les examens se déroulant sans anesthésie générale :

1. En deux fois : un litre de Moviprep ingéré la veille au soir de l'examen et un litre de Moviprep ingéré tôt dans la matinée le jour de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep et de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins une heure avant le début de l'examen.
2. En prise unique : deux litres de Moviprep ingérés la veille au soir de l'examen ou deux litres de Moviprep le matin de l'examen. Assurez-vous que la prise de Moviprep soit arrêtée au moins deux heures avant le début de l'examen. Assurez-vous que la prise de tout autre liquide clair soit arrêtée au moins une heure avant le début de l'examen.

Les patients doivent être conseillés sur le moment approprié pour se rendre au centre d'examen.

Aucune nourriture solide ne doit être ingérée à compter du début de la préparation jusqu'à la fin de l'examen.

Population pédiatrique :

Aucune étude n'a été effectuée au sein de la population pédiatrique.

Moviprep n'est donc pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration :

La voie d'administration est orale. Le litre de Moviprep est obtenu en dissolvant dans l'eau un sachet A et un sachet B pour obtenir un litre de solution reconstituée.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser chez les patients ayant des antécédents ou suspicions de :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Occlusion ou perforation gastro-intestinale.
- Troubles de la vidange gastrique (gastroparésie).
- Iléus.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartame).
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (en raison de la présence d'ascorbate).
- Mégacôlon toxique, dans les formes sévères d'inflammation du tractus intestinal, y compris dans la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique.

Ne pas utiliser chez des patients inconscients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La diarrhée est un effet attendu de l'utilisation de Moviprep.

Moviprep doit être administré avec précaution chez les patients fragiles ou ceux présentant des troubles cliniques sévères tels que :

- Troubles de la déglutition ou tendance à l'inhalation ou à la régurgitation.
- Troubles de la vigilance.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Insuffisance cardiaque (NYHA grade III ou IV).
- Patients à risque d'arythmie, par exemple ceux traités pour une maladie cardiovasculaire ou ceux avec une maladie thyroïdienne.
- Déshydratation.
- Poussées sévères de maladie inflammatoire intestinale.

Si le patient présente une déshydratation, celle-ci devra être corrigée avant l'utilisation de Moviprep.

Le liquide contenu dans Moviprep après reconstitution avec de l'eau ne remplace pas un apport hydrique régulier. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.

Les patients présentant des troubles de la vigilance, les patients sujets aux inhalations ou régurgitations doivent être surveillés attentivement durant l'administration, et plus particulièrement encore si celle-ci se fait par sonde naso-gastrique.

L'apparition de symptômes suggérant une arythmie ou des variations hydro-électrolytiques (par exemple : œdème, dyspnée, profonde asthénie, insuffisance cardiaque) doit conduire à vérifier les électrolytes plasmatiques, contrôler l'ECG et traiter toute anomalie éventuelle de façon appropriée.

Pour les patients fragiles et déficients, les patients à l'état de santé précaire, ceux souffrant d'insuffisance rénale sévère, d'arythmie et ceux présentant un risque de déséquilibre électrolytique, le médecin devra envisager un traitement électrolytique avant et après la prise de Moviprep ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale et de l'ECG le cas échéant.

De rares cas d'arythmies graves, y compris la fibrillation auriculaire, associés à l'utilisation de laxatifs osmotiques pour la préparation colique ont été rapportés. Elles surviennent principalement chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque et des troubles électrolytiques sous-jacents.

Si les patients présentent des symptômes tels que ballonnement sévère, distension abdominale, douleur abdominale ou autre réaction rendant la poursuite du traitement difficile, la prise de Moviprep peut être ralentie ou temporairement arrêtée et les patients devront consulter leur médecin.

Ce médicament contient 56,2 mmol de sodium absorbable par litre. A prendre en compte chez les patients qui contrôlent leur apport en sodium.

Ce médicament contient 14,2 mmol de potassium par litre. A prendre en compte chez les patients avec une fonction rénale diminuée ou qui contrôlent leur apport en potassium.

Ce médicament contient de l'aspartame qui est une source de phénylalanine. Peut être nocif chez les patients atteints d'une phénylcétonurie.

DC INTERACTIONS

Les traitements oraux ne doivent pas être pris dans l'heure précédant l'ingestion de Moviprep car ils risquent de ne pas être absorbés en raison de l'évacuation intestinale induite par la préparation. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou à demi-vie courte, l'efficacité peut être particulièrement affectée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Moviprep pendant la grossesse.

Moviprep doit être utilisé uniquement si le médecin considère que c'est essentiel.

Allaitement :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Moviprep pendant l'allaitement.

Moviprep doit être utilisé uniquement si le médecin considère que c'est essentiel.

Fertilité :

Il n'y a pas de données concernant l'effet de Moviprep sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Moviprep n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La diarrhée est un effet attendu de la préparation colique. En raison de la nature de l'examen, des effets indésirables apparaissent chez la majorité des patients durant la procédure de lavage intestinal. Bien que ces effets varient selon les préparations, des nausées, des vomissements, des ballonnements, des douleurs abdominales, une irritation anale et des troubles du sommeil ont fréquemment lieu chez les patients effectuant une préparation intestinale. Une déshydratation peut survenir en cas de diarrhée et/ou vomissements.

Tout comme les autres produits contenant du macrogol, des réactions allergiques incluant les symptômes suivants : rash, urticaire, prurit, dyspnée, œdème de Quincke et anaphylaxie, sont possibles.

Des informations concernant les effets indésirables et provenant des essais cliniques sont disponibles à partir d'une population de 825 patients traités avec Moviprep. De plus, les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation du produit sont inclus.

La fréquence des effets indésirables de Moviprep est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction allergique incluant réaction anaphylactique, dyspnée et réactions cutanées (voir ci-dessous)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Troubles électrolytiques incluant une diminution des taux plasmatiques de bicarbonate, hypercalcémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypokaliémie et hyponatrémie et diminution ou augmentation de la chlorémie Déshydratation
Affections psychiatriques	
Fréquent	Troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, maux de tête
Fréquence indéterminée	Convulsions associées à une hyponatrémie sévère
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Augmentation transitoire de la pression artérielle Arythmie, palpitations
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, distension abdominale, inconfort anal
Fréquent	Vomissements, dyspepsie
Peu fréquent	Dysphagie
Fréquence indéterminée	Flatulence, efforts de vomissements type haut-le-cœur
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Tests anormaux de la fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques de type cutané incluant angiœdème, urticaire, prurit, rash, érythème
Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration	
Très fréquent	Malaise, fièvre
Fréquent	Frissons, sensation de soif, sensation de faim
Peu fréquent	Inconfort

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage important et accidentel avec diarrhée sévère, des mesures conservatrices sont habituellement suffisantes ; des quantités abondantes de liquides, notamment de jus de fruits, devront être données. Dans les rares cas de surdosage entraînant un déséquilibre métabolique sévère, une réhydratation par voie intraveineuse peut être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : laxatif osmotique, code ATC : A06AD.
L'administration orale de solutions électrolytiques de lavage à base de macrogol provoque une diarrhée modérée et entraîne une vidange rapide du contenu colique.
Le macrogol 3350, le sulfate de sodium et les doses élevées d'acide ascorbique exercent une action osmotique intestinale, à l'origine de l'effet laxatif.
Le macrogol 3350 augmente le volume des selles ; ce qui stimule la motricité colique via des processus neuromusculaires.
La conséquence physiologique est une accélération du péristaltisme colique des selles ramollies.
La composition en électrolytes de la solution alliée à la prise complémentaire de liquide clair est là pour éviter des variations cliniques significatives du sodium, du potassium ou de l'eau, et limiter ainsi le risque de déshydratation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le macrogol 3350 reste sous forme inchangée tout au long du trajet intestinal. Il est virtuellement non absorbé. La fraction de macrogol potentiellement absorbable est excrétée dans les urines.
L'acide ascorbique est principalement absorbé au niveau de l'intestin grêle par un mécanisme saturable de transport actif sodium-dépendant. Il existe une relation inverse entre la dose ingérée et le pourcentage de la dose absorbée. Pour des doses orales ingérées de 30 à 180 mg, environ 70 à 85 % de la dose est absorbée. Après ingestion d'une dose d'acide ascorbique allant jusqu'à 12 g, seulement 2 g sont absorbés. Après l'ingestion de doses élevées d'acide ascorbique et dès que les concentrations plasmatiques excèdent 14 mg/litre, ce dernier est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité ont révélé que le macrogol 3350, l'acide ascorbique et le sulfate de sodium n'avaient pas de potentiel significatif de toxicité systémique.
Aucune étude de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été réalisée avec ce produit.
Dans les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec du macrogol 3350 + électrolytes, aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé chez les rats à des niveaux de doses maternelles 14 fois supérieures à la dose maximale recommandée de Moviprep chez l'Homme. Des effets indirects sur le développement embryo-fœtal, tels que la diminution du poids du fœtus et du placenta, diminution de la viabilité du fœtus, allongement des membres inférieurs, hyperflexion des membres et avortement, ont été observés chez le lapin à une dose maternelle 0,7 fois supérieure à la dose maximale recommandée de Moviprep chez l'Homme. Le lapin est une espèce sensible aux effets des substances actives gastro-intestinales. Les études ont été conduites en condition exagérée avec l'administration de doses de volume élevé qui ne sont pas cliniquement pertinentes. Ces résultats pourraient être la conséquence d'un effet indirect du macrogol 3350 + électrolytes liée à un mauvais état général de la mère et ayant comme conséquence une réponse pharmacodynamique exagérée chez le lapin. Il n'y avait aucun signe évocateur d'un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Sachets :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution reconstituée :
Durée de conservation : 24 heures.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C ou au réfrigérateur. Garder la solution dans un conditionnement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
La reconstitution de Moviprep dans l'eau peut prendre 5 minutes. Elle peut être optimisée par addition en premier lieu de la poudre dans le récipient suivie par l'ajout d'eau.
Le patient doit attendre la dissolution complète de la poudre avant de boire la solution.
Après reconstitution dans l'eau, Moviprep peut être utilisé immédiatement ou peut être mis au frais avant utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400937881647 (2007, RCP rév 22.08.17).
Prix : 9,22 € (boîte de 2 sacs).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

MOXYDAR ®
comprimé pour suspension buvable

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pour suspension buvable (de diamètre 20 mm ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Oxyde d'aluminium hydraté	500,0 mg
Hydroxyde de magnésium	500,0 mg
Phosphate d'aluminium hydraté	300,0 mg
Gomme guar enrobée	200,0 mg

(soit en gomme guar : 198,2 mg/cp)
Excipients : cyclamate de sodium, saccharine sodique, stéarate de magnésium, arôme menthe (huiles essentielles de menthe déterpénées et huiles essentielles de menthe atomisées sur support gomme d'acacia), siméticone, oléate de sorbitan, polysorbate 80.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Mettre le comprimé dans un verre d'eau. Après délitement complet du comprimé, agiter la suspension quelques instants puis ingérer la suspension obtenue. Rincer éventuellement le verre avec un peu d'eau et ingérer à nouveau.
Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales :
1 comprimé au moment des crises douloureuses, sans dépasser 4 prises par jour.
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien :
- En période d'attaque : 1 comprimé 1 heure après chacun des 3 repas et 1 supplémentaire en cas de douleur pendant 4 à 6 semaines.
- En traitement d'entretien : 1 comprimé au moment des douleurs.

CTJ : 0,10 à 0,41 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Liée au magnésium : insuffisance rénale sévère.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez les insuffisants rénaux et les dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Un intervalle de 2 heures doit être envisagé entre la prise de ce médicament et l'administration d'autres médicaments, tels que l'acide acétylsalicylique, les antihistaminiques H_2, le lansoprazole, les bisphosphonates, les catiorésines, certains antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosanides), les digitaliques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les neuroleptiques phénothiaziniques, le sulpiride, certains bêtabloquants, la pénicillamine, les ions (fer, phosphore, fluor), le zinc, le strontium, la chloroquine, le dolutégravir, l'elvitégravir, le fexofénadine, le lédipasvir, la rosuvastatine, le tériflunomide, l'ulipristal, l'estramustine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique des hydroxydes d'aluminium ou de magnésium lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse.
Prenant en compte sa faible absorption, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Tenir compte de la présence d'ions aluminium et magnésium susceptibles de retentir sur le transit :
- les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse ;
- les sels de magnésium peuvent provoquer une diarrhée.

Essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Moxydar n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles du transit (diarrhée et constipation).
Liés à l'aluminium : déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée ou de fortes doses.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
De fortes doses d'aluminium peuvent entraîner une augmentation du risque de survenue de déplétion phosphorée, d'une constipation, voire d'occlusion intestinale. Les patients ayant une insuffisance rénale peuvent présenter un risque d'hypermagnésémie.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiacides (code ATC : A02AD01).
Étude *in vitro* (selon la méthode Vatier) :
- capacité totale antiacide (titration à pH 1) : 46,82 mmol d'acide/dose ;
- mécanisme d'action :
  - pouvoir neutralisant (élévation du pH) = 20 %,
  - pouvoir tampon (maintien autour d'un pH fixe) = 80 % à pH 3,0 - 2,0 ;
- capacité théorique de protection :
  - de pH 1 à pH 3 = 31,57 mmol d'acide/dose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les hydroxydes de magnésium et d'aluminium sont considérés comme des antiacides locaux, non systémiques dont l'absorption est négligeable dans les conditions normales d'utilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933111434 (1988, RCP rév 10.08.17).
Prix : 3,10 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

MOXYDAR ®
suspension buvable en sachet

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension buvable : Sachets, boîte de 30.

COMPOSITION	*p sachet*
Oxyde d'aluminium hydraté	500 mg
Phosphate d'aluminium hydraté	300 mg
Hydroxyde de magnésium	500 mg
Gomme guar enrobée	200 mg

(soit en gomme guar : 198,20 mg/sachet)
Excipients : siméticone, oléate de sorbitan, polysorbate 80, bronopol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme menthe (huile essentielle de menthe, menthol, acétate de menthyle, propylèneglycol), eau purifiée.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales :
1 sachet au moment des crises douloureuses, sans dépasser 4 prises par jour.
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien :
- En traitement d'attaque : 1 sachet après chacun des 3 repas et 1 supplémentaire en cas de douleur, pendant 4 à 6 semaines.
- En traitement d'entretien : 1 sachet au moment des douleurs.

CTJ : 0,10 à 0,41 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Liée au magnésium : insuffisance rénale sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les insuffisants rénaux et les dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie).
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance de certains autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec :
- Kayexalate (voie orale) : réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal.
- Antibactériens-antituberculeux (éthambutol, isoniazide) [voie orale] ; antibactériens-cyclines (voie orale) ; antibactériens-fluoroquinolones (voie orale) ; antibactériens-lincosanides (voie orale) ; antihistaminiques H_2 (voie orale) ; aténolol, métoprolol, propranolol (voie orale) ; chloroquine (voie orale) ; diflunisal (voie orale) ; digoxine (voie orale) ; diphosphonates (voie orale) ; fexofénadine ; fluorure de sodium ; glucocorticoïdes (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) [voie orale] ; indométacine (voie orale) ; kétoconazole (voie orale) ; lansoprazole ; neuroleptiques phénothiaziniques (voie orale) ; pénicillamine (voie orale) ; phosphore (apports) ; sels de fer (voie orale) ; thyroxine : risque de diminution de l'absorption digestive des médicaments précités administrés simultanément.

A prendre en compte :
- Salicylés : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique des hydroxydes d'aluminium ou de magnésium lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse.
Prenant en compte sa faible absorption, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Tenir compte de la présence d'ions aluminium et magnésium susceptibles de retentir sur le transit :
- les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse ;
- les sels de magnésium peuvent provoquer une diarrhée.

Essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Troubles du transit (diarrhée et constipation).
- Liés à l'aluminium : déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée ou de fortes doses.
- Liés à la présence de parahydroxybenzoates : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
De fortes doses d'aluminium peuvent entraîner une augmentation du risque de survenue de déplétion phosphorée, d'une constipation, voire d'occlusion intestinale. Les patients ayant une insuffisance rénale peuvent présenter un risque d'hypermagnésémie.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiacide (code ATC : A02AD01 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Étude *in vitro* (selon la méthode Vatier) :
- capacité totale antiacide (titration à pH 1) : 46,82 mmol d'acide/dose ;
- mécanisme d'action :
  - pouvoir neutralisant (élévation du pH) : 20 %,
  - pouvoir tampon (maintien autour d'un pH fixe) : 80 % à pH 3,0 - 2,0 ;
- capacité théorique de protection :
  - de pH 1 à pH 3 : 31,57 mmol d'acide/dose.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934904189 (1998, RCP rév 10.08.17).
Prix : 3,10 € (30 sachets).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

MOZOBIL ®
plérixafor

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC à 20 mg/ml (limpide, incolore à jaune pâle) : Flacon de 1,2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*
Plérixafor .... 24 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, concentré (ajustement du pH), hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium (5 mg/ml ou 0,2 mmol).
pH compris entre 6,0 et 7,5.
Osmolalité de 260 à 320 mOsm/kg.

DC INDICATIONS
Mozobil est indiqué en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients adultes atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Mozobil devra être initié et supervisé par un médecin spécialisé en oncologie et/ou en hématologie. Les procédures de mobilisation et de cytaphérèse devront être réalisées en collaboration avec une structure disposant des compétences nécessaires dans ce domaine et à même d'assurer un suivi adéquat des cellules souches hématopoïétiques.
Un âge supérieur à 60 ans et/ou une chimiothérapie myélosuppressive antérieure et/ou une chimiothérapie intensive antérieure et/ou un taux de cellules souches circulantes inférieur à 20 cellules souches/microlitre, ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation.
POSOLOGIE :
La dose recommandée de plérixafor est de 0,24 mg/kg/jour.
Elle doit être administrée par injection sous-cutanée 6 à 11 heures avant le début de chaque cytaphérèse, après 4 jours de traitement préalable par G-CSF. Lors des essais cliniques, Mozobil a généralement été utilisé pendant 2 à 4 (et jusqu'à 7) jours consécutifs.
Le poids à partir duquel la dose de plérixafor sera calculée devra être déterminé dans la semaine précédant l'administration de la première dose de plérixafor.
Lors des essais cliniques, la dose de plérixafor a été calculée en fonction de la masse corporelle des patients pesant jusqu'à 175 % de la masse corporelle idéale. La dose de plérixafor et le traitement des patients pesant plus de 175 % de la masse corporelle idéale n'ont pas fait l'objet d'études.
La masse corporelle idéale peut être déterminée comme suit :
– chez l'homme (kg) : 50 + 2,3 x ((taille (cm) x 0,394) – 60) ;
– chez la femme (kg) : 45,5 + 2,3 x ((taille (cm) x 0,394) – 60).
La posologie du plérixafor, calculée par rapport au poids, ne doit toutefois pas dépasser 40 mg par jour.
Coprescriptions recommandées :
Lors des essais cliniques pivots de Mozobil, tous les patients ont reçu une dose quotidienne de 10 µg/kg de G-CSF, chaque matin, pendant 4 jours consécutifs avant l'administration de la première dose de plérixafor. L'administration de G-CSF s'est poursuivie le matin avant chaque cytaphérèse.
Populations spécifiques :
Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose de plérixafor devra être réduite d'un tiers, soit de 0,16 mg/kg/jour (cf Pharmacocinétique). Les données cliniques sur cet ajustement posologique sont limitées. Les données cliniques disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 20 ml/min ainsi que chez les patients hémodialysés.
La posologie du plérixafor, calculée par rapport au poids, ne doit toutefois pas dépasser 27 mg/jour si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.
Population pédiatrique :
L'expérience chez les patients pédiatriques est limitée. La tolérance et l'efficacité de Mozobil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.
Patients âgés (> 65 ans) :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés avec une fonction rénale normale. Il est néanmoins recommandé d'ajuster la dose administrée aux patients âgés ayant une clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min (voir Insuffisance rénale ci-dessus). En règle générale, il conviendra de faire preuve de prudence lors de la détermination de la dose à administrer aux patients âgés, en raison de la diminution plus fréquente de la fonction rénale chez les sujets âgés.
MODE D'ADMINISTRATION :
Mozobil s'administre par injection sous-cutanée. Chaque flacon est à usage unique.
Les flacons devront être contrôlés visuellement avant l'administration de la solution ; ils ne devront en aucun cas être utilisés s'ils contiennent des particules ou bien si la solution présente une coloration anormale. Mozobil se présentant sous la forme d'une solution stérile, sans conservateur, il conviendra d'adopter des règles d'asepsie pour prélever la dose par une seringue appropriée, en vue de son administration par voie sous-cutanée (cf Modalités de conservation).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mobilisation de cellules tumorales chez les patients présentant un lymphome ou un myélome multiple :
Lorsque Mozobil est utilisé en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple, des cellules tumorales pourraient être libérées de la moelle osseuse puis prélevées dans le produit de la cytaphérèse. Des résultats ont montré qu'en cas de mobilisation des cellules tumorales, le nombre de cellules tumorales mobilisées n'est pas augmenté lors de l'administration de Mozobil en association avec le G-CSF par rapport à une administration de G-CSF seul.
Mobilisation de cellules tumorales chez les patients leucémiques :
Dans un protocole d'utilisation compassionnelle, Mozobil et G-CSF ont été administrés à des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou de leucémie plasmocytaire. Quelques cas d'augmentation de cellules leucémiques circulantes ont été rapportés. Le plérixafor étant susceptible de mobiliser les cellules leucémiques et de contaminer les produits de cytaphérèse, il n'est pas recommandé pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez les patients leucémiques.
Effets hématologiques :
Hyperleucocytose :
L'administration de Mozobil en association avec le G-CSF augmente le taux de leucocytes circulants ainsi que celui des cellules souches hématopoïétiques circulantes. Une surveillance de la numération des globules blancs devra être effectuée pendant le traitement par Mozobil. La décision du traitement par Mozobil devra être évaluée chez les patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles est > 50 x 10^9/L.
Thrombopénie :
La thrombopénie est une complication connue de la cytaphérèse et a été observée chez des patients traités par Mozobil. Une surveillance de la numération plaquettaire devra être effectuée chez tous les patients recevant Mozobil et lors des cytaphérèses.
Réactions allergiques :
Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de Mozobil a été associée à d'éventuelles réactions systémiques telles qu'urticaire, œdème péri-orbitaire, dyspnée ou hypoxie (cf Effets indésirables). Les symptômes se sont résolus spontanément ou après traitement (par exemple antihistaminiques, corticoïdes, remplissage vasculaire ou oxygène). Des cas de réactions anaphylactiques, y compris de choc anaphylactique, ont été rapportés depuis sa commercialisation à l'échelle mondiale. Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions.
Réactions vasovagales :
Les injections sous-cutanées peuvent provoquer des réactions vasovagales, une hypotension orthostatique et/ou une syncope (cf Effets indésirables). Il conviendra de prendre les précautions nécessaires en raison du risque de survenue de ces réactions.
Effets sur la rate :
Au cours des essais précliniques, une augmentation du poids relatif et absolu de la rate associée à une hématopoïèse extramédullaire a été observée lors de l'administration quotidienne du plérixafor sous-cutané pendant 2 à 4 semaines chez le rat, à des doses 4 fois supérieures aux doses recommandées chez l'homme.
L'effet du plérixafor sur la taille de la rate n'a pas été évalué spécifiquement au cours des essais cliniques. Des cas de splénomégalies et/ou de ruptures spléniques ont été rapportés suite à l'administration de Mozobil en association avec le facteur de croissance G-CSF. Les patients traités par Mozobil et G-CSF présentant une douleur de l'hypocondre gauche et/ou de l'épaule gauche devront faire l'objet d'un examen clinique approprié de la rate.
Sodium :
Mozobil contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, soit un apport négligeable en sodium.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les tests *in vitro* ont montré que le plérixafor n'était pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et n'avait aucun effet inhibiteur ou inducteur sur ces enzymes. Le plérixafor n'a pas agi comme substrat ou inhibiteur de la glycoprotéine P dans une étude *in vitro*.
Lors des essais cliniques chez des patients traités pour lymphomes non hodgkiniens, l'adjonction de rituximab au protocole de mobilisation associant plérixafor et G-CSF n'a eu aucune incidence sur la tolérance des patients ni sur le rendement en cellules CD34+.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du plérixafor chez la femme enceinte. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacodynamique, il se pourrait que le plérixafor soit à l'origine de malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études menées chez l'animal ont montré une tératogénicité (cf Sécurité préclinique). Mozobil ne devra en aucun cas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
L'excrétion du plérixafor dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. En conséquence, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant le traitement par Mozobil.
FERTILITÉ :
Les effets du plérixafor sur la fertilité de l'homme et de la femme sont inconnus (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Mozobil peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients ayant présenté des sensations vertigineuses, une fatigue ou des réactions vasovagales, il conviendra de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de tolérance :
Les données de tolérance relatives à l'administration de Mozobil en association avec le G-CSF chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple sont issues de 2 études de phase III contrôlées par placebo (301 patients) et de 10 études de phase II non contrôlées (242 patients). Pour la plupart, les patients étaient traités avec des doses quotidiennes de plérixafor de 0,24 mg/kg administrées par injection sous-cutanée. Lors de ces études, l'exposition au plérixafor variait de 1 à 7 jours consécutifs (médiane = 2 jours).
Lors des deux études de phase III menées chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien ou de myélome multiple (AMD3100-3101 et AMD3100-3102, respectivement), un total de 301 patients a été traité dans le groupe Mozobil et G-CSF et 292 patients ont été traités dans le groupe placebo et G-CSF. Les patients ont reçu une dose matinale quotidienne de G-CSF de 10 µg/kg pendant 4 jours avant l'administration de leur première dose de plérixafor ou de placebo, ainsi que chaque matin avant la cytaphérèse. Les effets indésirables survenus plus fréquemment dans le groupe G-CSF et Mozobil que dans celui G-CSF et placebo, et observés chez plus de 1 % des patients ayant reçu Mozobil, pendant la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et les cytaphérèses, la chimiothérapie/traitement myéloablatif précédant la transplantation, sont indiqués dans le tableau 1.
Entre la chimiothérapie/traitement myéloablatif précédant la transplantation et la fin de la phase de suivi post-transplantation de 12 mois, aucune différence significative de l'incidence des effets indésirables n'a été observée dans les différents groupes de traitement.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables sont répertoriés par système classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 1 : Effets indésirables survenant plus fréquemment dans le groupe Mozobil que dans le groupe placebo, et considérés comme liés à Mozobil pendant la mobilisation et la cytaphérèse dans le cadre des études de phase III

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Splénomégalies, ruptures spléniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi**)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique* Réaction anaphylactique y compris choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi**)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Rêves anormaux, cauchemars
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales, gêne épigastrique, dyspepsie, météorisme, constipation, flatulences, hypoesthésie buccale, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, douleurs musculosquelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection ou de perfusion
Fréquent	Fatigue, malaise

* La fréquence des réactions allergiques indiquée repose sur les effets indésirables survenus pendant les études d'oncologie (679 patients). Les effets indésirables incluaient un ou plusieurs des symptômes suivants : urticaire (n = 2), œdème péri-orbitaire (n = 2), dyspnée (n = 1) ou hypoxie (n = 1). En règle générale, ces effets indésirables étaient légers ou modérés, et survenaient environ 30 minutes après l'administration de Mozobil.
** Données post-commercialisation.

Lors des études de phase III contrôlées et des études non contrôlées, notamment une étude de phase II sur l'administration de Mozobil en monothérapie pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques, les effets indésirables observés chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple, et ayant reçu Mozobil, sont identiques. Aucune différence significative en termes d'effets indésirables n'a été observée chez ces patients, quels que soient la pathologie, l'âge ou le sexe.
Description de certains effets indésirables :
Infarctus du myocarde :
Lors d'essais cliniques, 7 patients sur 679 ont présenté un infarctus du myocarde après mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par plérixafor et G-CSF. Tous ces événements sont survenus au moins 14 jours après l'administration de la dernière dose de Mozobil. Par ailleurs, deux patientes participant au programme compassionnel ont présenté un infarctus du myocarde suite à la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par plérixafor et G-CSF. L'un de ces événements s'est produit 4 jours après l'administration de la dernière dose de Mozobil. L'absence de lien chronologique chez 8 des 9 patients ayant présenté un infarctus du myocarde ainsi que les facteurs de risque cardiovasculaire qu'ils présentaient ne suggèrent pas que Mozobil soit un facteur de risque indépendant dans la survenue d'infarctus du myocarde chez ces patients recevant également G-CSF.
Hyperleucocytose :
Lors des essais de phase III, un nombre de leucocytes supérieur ou égal à 100 x 10^9/L a été observé un ou plusieurs jours avant la cytaphérèse chez 7 % des patients recevant Mozobil et chez 1 % des patients recevant le placebo. Aucune complication ni aucun signe clinique de leucostase n'ont été observés.
Réactions vasovagales :
Lors d'essais cliniques menés avec Mozobil chez des patients et chez des volontaires sains, des réactions vasovagales (hypotension orthostatique et/ou syncope) suite à l'administration du plérixafor par voie sous-cutanée à des doses ⩽ 0,24 mg/kg ont été rapportées chez moins de 1 % des sujets. Pour la plupart des cas, ces événements se sont produits dans l'heure suivant l'administration de Mozobil.
Affections gastro-intestinales :
Lors d'essais cliniques, menés avec Mozobil chez des patients, quelques rares cas d'affections gastro-intestinales sévères, notamment diarrhées, nausées, vomissements et douleurs abdominales, ont été rapportés.
Paresthésie :
Une paresthésie est communément observée chez les patients traités par transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues.
Lors des essais contrôlés de phase III, l'incidence de la paresthésie était de 20,6 % dans le bras plérixafor et de 21,2 % dans le bras placebo.
Patients âgés :
Lors de 2 essais contrôlés contre placebo, 24 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable d'incidence des effets indésirables n'a été observée dans cette population comparée à celle des patients plus jeunes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Compte tenu des données limitées disponibles pour des doses supé-

rieures à la dose recommandée et jusqu'à 0,48 mg/kg, les affections gastro-intestinales, les réactions vasovagales, l'hypotension orthostatique et/ou les syncopes peuvent être plus fréquentes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunostimulants (code ATC : L03AX16).

Mécanisme d'action :

Le plérixafor, dérivé du bicyclame, est un antagoniste réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4. Il bloque la liaison de son ligand analogue, le facteur dérivé des cellules stromales-1α (SDF-1α), également connu sous le nom de CXCL12. La leucocytose résultant de l'administration du plérixafor et l'élévation du nombre de cellules souches hématopoïétiques circulantes semblent résulter d'une rupture de la liaison entre CXCR4 et son ligand analogue, se traduisant par la présence de cellules à la fois matures et pluripotentes dans la circulation systémique. Les cellules CD34+ mobilisées par le plérixafor sont fonctionnelles et permettent la reconstitution hématopoïétique, et sont caractérisées par leur capacité d'auto-renouvellement à long terme.

Effets pharmacodynamiques :

Lors des études pharmacodynamiques menées chez des volontaires sains, le pic de mobilisation des cellules CD34+ a été observé entre 6 et 9 heures après administration du plérixafor en monothérapie. Lors des études pharmacodynamiques menées chez des volontaires sains recevant plérixafor en association avec G-CSF selon le même schéma d'administration que celui utilisé lors des études menées chez des patients, l'augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique s'est maintenue entre 4 et 18 heures après l'administration du plérixafor, le pic étant atteint entre 10 et 14 heures.

Efficacité et sécurité cliniques :

Lors des deux essais de phase III contrôlés et randomisés, chez les patients présentant un lymphome non hodgkinien ou un myélome multiple, la dose de Mozobil ou de placebo était de 0,24 mg/kg administrée chaque soir précédant la cytaphérèse. Les patients ont reçu une dose matinale quotidienne de G-CSF de 10 µg/kg pendant 4 jours avant l'administration de leur première dose de plérixafor ou de placebo, ainsi que chaque matin avant la cytaphérèse. Les nombres optimum (5 ou 6 x 10^6 cellules/kg) et minimum (2 x 10^6 cellules/kg) de cellules CD34+/kg recueillies en un nombre donné de jours, ainsi que les critères composites principaux d'évaluation incluant la prise de greffe réussie sont présentés dans les tableaux 2 et 4 ; la proportion de patients atteignant le nombre optimum de cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytaphérèse est présenté dans les tableaux 3 et 5.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude AMD3100-3101-Mobilisation de cellules CD34+ chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien

Critère d'évaluation de l'efficacité[b]	Mozobil et G-CSF (n = 150)	Placebo et G-CSF (n = 148)	valeur p[a]
Patients atteignant $\geq$ 5 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 4 jours de cytaphérèse avec prise de greffe réussie	86 (57,3 %)	28 (18,9 %)	< 0,001
Patients atteignant $\geq$ 2 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 4 jours de cytaphérèse avec prise de greffe réussie	126 (84,0 %)	64 (43,2 %)	< 0,001

a) Valeur p calculée par le test Chi[2] de Pearson.

b) D'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu $\geq$ 5 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 4 jours de cytaphérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 89 ; 59,3 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 29 ; 19,6 %), p < 0,001 ; d'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu $\geq$ 2 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 4 jours de cytaphérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 130 ; 86,7 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 70 ; 47,3 %), p < 0,001.

Tableau 3 : Étude AMD3100-3101-Proportion de patients atteints de lymphome non hodgkinien ayant obtenu $\geq$ 5 x 10^6 cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytaphérèse

Jours	Proportion de patients[a] dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 147[b])	Proportion de patients[a] dans le groupe placebo et G-CSF (n = 142[b])
1	27,9 %	4,2 %
2	49,1 %	14,2 %
3	57,7 %	21,6 %
4	65,6 %	24,2 %

a) Pourcentages déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier.

b) n inclut tous les patients ayant eu au moins une cytaphérèse.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude AMD3100-3102-Mobilisation de cellules CD34+ chez les patients atteints de myélome multiple

Critère d'évaluation de l'efficacité[b]	Mozobil et G-CSF (n = 148)	Placebo et G-CSF (n = 154)	valeur p[a]
Patients atteignant $\geq$ 6 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 2 jours de cytaphérèse avec prise de greffe réussie	104 (70,3 %)	53 (34,4 %)	< 0,001

a) Valeur p calculée par le test statistique de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée sur le nombre initial de plaquettes.

b) D'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu $\geq$ 6 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 2 jours de cytaphérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 106 ; 71,6 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 53 ; 34,4 %), p < 0,001 ; d'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu $\geq$ 6 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 4 jours de cytaphérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 112 ; 75,7 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 79 ; 51,3 %), p < 0,001 ; d'un point de vue statistique, un nombre significativement plus élevé de patients a obtenu $\geq$ 2 x 10^6 cellules/kg en $\leq$ 4 jours de cytaphérèse dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 141 ; 95,3 %) que dans le groupe placebo et G-CSF (n = 136 ; 88,3 %), p = 0,031.

Tableau 5 : Étude AMD3100-3102-Proportion de patients atteints de myélome multiple ayant obtenu $\geq$ 6 x 10^6 cellules CD34+/kg en fonction des jours de cytaphérèse

Jours	Proportion de patients[a] dans le groupe Mozobil et G-CSF (n = 144[b])	Proportion de patients[a] dans le groupe placebo et G-CSF (n = 150[b])
1	54,2 %	17,3 %
2	77,9 %	35,3 %
3	86,8 %	48,9 %
4	86,8 %	55,9 %

a) Pourcentages déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier.

b) n inclut tous les patients ayant eu au moins une cytaphérèse.

Protocole de rattrapage :

Lors de l'essai AMD3100-3101, 62 patients (10 dans le groupe Mozobil + G-CSF et 52 dans le groupe de placebo + G-CSF) qui n'étaient pas en mesure de mobiliser un nombre suffisant de cellules CD34+ et qui, par conséquent, ne pouvaient pas être transplantés, ont participé à un protocole de rattrapage en ouvert utilisant Mozobil et G-CSF. Parmi ces patients, 55 % (34 sur 62) ont mobilisé $\geq$ 2 x 10^6 cellules CD34+/kg et ont été transplantés avec succès. Lors de l'essai AMD3100-3102, 7 patients (tous appartenant au groupe placebo + G-CSF) ont participé au protocole de rattrapage. 100 % des patients (7 sur 7) ont mobilisé $\geq$ 2 x 10^6 cellules CD34+/kg et ont été transplantés avec succès.

La quantité de cellules souches hématopoïétiques transplantée a été déterminée par l'investigateur et la totalité des cellules souches hématopoïétiques collectées n'était pas nécessairement transplantée. Lors des essais de phase III, le délai médian de récupération des neutrophiles (10 à 11 jours), le délai médian de récupération des plaquettes (18 à 20 jours) et le maintien de la prise de greffe jusqu'à 12 mois après la transplantation étaient identiques dans les deux groupes Mozobil et placebo.

Les données sur la mobilisation et la prise de greffe issues des études de phase II (plérixafor à la dose de 0,24 mg/kg administré le soir ou le matin précédant la cytaphérèse) chez les patients présentant un lymphome non hodgkinien, une maladie de Hodgkin ou un myélome multiple étaient identiques à celles des études de phase III.

Lors des essais contrôlés par placebo, l'augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique (cellules/µl) a été évaluée dans les 24 heures entre le jour précédant la première cytaphérèse et la première cytaphérèse (tableau 6). Pendant cette période de 24 heures, la première dose de plérixafor 0,24 mg/kg ou de placebo a été administrée 10 à 11 heures avant l'aphérèse.

Tableau 6 : Augmentation du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique suite à l'administration de Mozobil

Étude	Mozobil et G-CSF		Placebo et G-CSF	
	Médiane	Moyenne (DS)	Médiane	Moyenne (DS)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec Mozobil chez les enfants de 0 à 1 an traités par une chimiothérapie myélosuppressive dans le cadre d'une pathologie maligne nécessitant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Mozobil chez les enfants de 1 à 18 ans traités par une chimiothérapie myélosuppressive dans le cadre d'une pathologie maligne nécessitant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor ont été évaluées chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple à la dose de 0,24 mg/kg après traitement préalable par G-CSF (10 µg/kg/jour pendant 4 jours consécutifs).

Absorption :

Le plérixafor est rapidement absorbé après l'injection sous-cutanée, atteignant ses concentrations maximales en 30 à 60 minutes environ (tmax). Lors de l'administration sous-cutanée d'une dose de plérixafor de 0,24 mg/kg aux patients, après 4 jours de traitement préalable par G-CSF, la concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'exposition systémique (AUC_{0-24}) du plérixafor étaient respectivement de 887 $\pm$ 217 ng/ml et de 4337 $\pm$ 922 ng.h/ml.

Distribution :

Le plérixafor se fixe modérément jusqu'à 58 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume apparent de distribution du plérixafor chez l'homme est de 0,3 l/kg, ce qui démontre que le plérixafor est largement confiné dans l'espace extravasculaire, sans y être limité.

Biotransformation :

Le plérixafor n'est pas métabolisé *in vitro* par les microsomes hépatiques humains ni par les hépatocytes humains. Par ailleurs, il ne présente pas d'effet inhibiteur *in vitro* sur les principales enzymes du CYP450 métabolisant les médicaments (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5). Lors des études *in vitro* sur hépatocytes humains, le plérixafor n'a pas eu d'effet inducteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Ces résultats suggèrent que le plérixafor est faiblement impliqué dans les interactions médicamenteuses dépendant du cytochrome P450.

Élimination :

La voie principale d'élimination du plérixafor est urinaire. Après l'administration d'une dose de 0,24 mg/kg chez des volontaires sains avec fonction rénale normale, environ 70 % de la dose a été excrétée inchangée dans les urines au cours des premières 24 heures suivant l'administration. La demi-vie d'élimination (t½) plasmatique est de 3 à 5 heures. Le plérixafor n'a pas agi comme substrat ou inhibiteur de la glycoprotéine P dans une étude *in vitro* sur les modèles cellulaires MDCKII et MDCKII-MDR1.

Populations spécifiques :

Insuffisance rénale :

Après l'administration d'une dose unique de plérixafor de 0,24 mg/kg, la clairance était diminuée chez les sujets présentant des degrés divers d'insuffisance rénale et était corrélée positivement avec la clairance de la créatinine (CrCl). Les valeurs moyennes de l'AUC_{0-24} du plérixafor chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (CrCl 51-80 ml/min), modérée (CrCl 31-50 ml/min) ou sévère (CrCl $\leq$ 30 ml/min) étaient respectivement de 5410, 6780 et 6990 ng.h/ml ; elles étaient donc supérieures aux valeurs d'exposition systémique observées chez les sujets sains à fonction rénale normale (5070 ng.h/ml). L'insuffisance rénale n'a aucun effet sur la Cmax.

Sexe :

Une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor.

Sujets âgés :

Une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques du plérixafor.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques sur les patients pédiatriques sont limitées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les résultats de plusieurs études menées chez le rat et la souris, portant sur l'administration sous-cutanée d'une dose unique de plérixafor, ont montré que le médicament pouvait provoquer des effets neuromusculaires sévères mais transitoires (absence de coordination des mouvements), des effets de type sédatif (hypoactivité), une dyspnée, un décubitus ventral ou latéral, et/ou des spasmes musculaires. D'autres effets du plérixafor ont été observés systématiquement dans des études chez l'animal, lors de l'administration de doses répétées, notamment hyperleucocytose, augmentation de l'excrétion urinaire du calcium et du magnésium chez le rat et le chien, splénomégalie légère chez le rat et diarrhées et tachycardie chez le chien. Des signes anatomopathologiques d'hématopoïèse extramédullaire ont été observés dans le foie et la rate des chiens et/ou des rats. Un ou plusieurs de ces résultats ont souvent été observés à des expositions systémiques de même ordre que celles de l'homme, ou légèrement supérieures.

Un test *in vitro* général sur l'activité des récepteurs a démontré que le plérixafor, à une concentration (5 µg/ml) plusieurs fois supérieure au niveau systémique humain maximum, possède une affinité de liaison modérée ou forte à différents récepteurs essentiellement situés sur des terminaisons nerveuses présynaptiques dans le système nerveux central (SNC) et/ou le système nerveux périphérique (SNP) (récepteurs du canal calcique de type N, du canal potassique SK_{CA}, de l'histamine H_3, de l'acétylcholine muscarinique M_1 et M_2, adrénergique $\alpha 1_B$ et $\alpha 2_C$, du neuropeptide Y/Y_1 et récepteurs NMDA du glutamate liant les polyamines). La pertinence clinique de ces données n'est pas connue.

Des études pharmacologiques de tolérance du plérixafor administré par voie intraveineuse chez le rat ont montré une dépression respiratoire et cardiaque à des expositions systémiques légèrement supérieures à celles observées en clinique humaine. Alors qu'une administration par voie sous-cutanée a montré des effets respiratoires et cardiovasculaires uniquement à des niveaux d'exposition systémiques supérieurs.

SDF-1α et CXCR4 jouent un rôle majeur dans le développement embryofœtal. Chez le rat et le lapin, il a été démontré que le plérixafor entraînait une augmentation des résorptions, une diminution du poids fœtal, un retard de développement squelettique et une augmentation des anomalies fœtales. Les données issues des modèles animaux suggèrent également une modulation de l'hématopoïèse fœtale, une vascularisation et un développement cérébelleux liés à SDF-1α et CXCR4. L'exposition systémique à la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour effet tératogène chez le rat et le lapin est égale ou inférieure à celle observée aux doses thérapeutiques chez les patients. Ce potentiel tératogène est vraisemblablement dû à son mécanisme d'action pharmacodynamique.

Dans des études de distribution chez le rat, des concentrations de plérixafor radiomarqué ont été détectées dans les organes reproducteurs (testicules, ovaires, utérus) deux semaines après l'administration d'une dose unique ou de 7 doses répétées quotidiennes chez le mâle et après 7 doses répétées quotidiennes chez la femelle. La vitesse d'élimination tissulaire était lente.

Les effets potentiels du plérixafor sur la fertilité masculine et féminine, et sur le développement postnatal n'ont pas été évalués dans des études précliniques.

Aucune étude de carcinogénicité du plérixafor n'a été menée. Le plérixafor n'était pas génotoxique sur une batterie suffisante de tests de génotoxicité.

A doses discontinues, le plérixafor a inhibé la croissance tumorale sur des modèles *in vivo* de lymphome non hodgkinien, de glioblastome, de médulloblastome et de leucémie aiguë lymphoblastique. Une augmentation de la croissance du lymphome non hodgkinien a été observée après administration continue de plérixafor pendant 28 jours. Le risque potentiel associé à cet effet devrait être faible étant donné la courte durée du traitement par le plérixafor chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation (flacons non ouverts) : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/09/537/001 ; CIP 3400939715377 (2009, RCP rév 20.07.17).

Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Pays-Bas.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MUCODRILL® 600 mg SANS SUCRE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent édulcoré au sucralose (rond, plat, blanc à jaunâtre) *:* Tube de 10.

COMPOSITION *p 1 cp*

Acétylcystéine .... 600 mg

Excipients : bicarbonate de sodium (E500) (équivalant à 115 mg de sodium), acide citrique (E330), sucralose (E955), arôme orange (gomme arabique (E414), butylhydroxyanisole (E320), acide citrique monohydraté (E330), maltodextrine).

Excipient à effet notoire : bicarbonate de sodium (E500) (équivalant à 115 mg de sodium).

DC INDICATIONS

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose est indiqué chez l'adulte en traitement des troubles de la sécrétion au niveau des voies respiratoires, lorsqu'une diminution de la viscosité des sécrétions bronchiques est nécessaire pour faciliter l'expectoration, en particulier au cours de la bronchite aiguë.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes : 1 comprimé effervescent de 600 mg une fois par jour.

L'acétylcystéine est un traitement symptomatique et ne doit pas être utilisée plus de 8 à 10 jours sans avis médical.

Les patients ayant un réflexe de toux diminué (patients âgés et affaiblis) doivent prendre le comprimé effervescent le matin.

Les comprimés effervescents de MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose seront dissous dans un demi-verre d'eau afin d'obtenir une solution qui doit être avalée sans délai.

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans (cf Contre-indications).

Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant et l'adolescent. Il convient d'utiliser les autres formes et dosages d'acétylcystéine appropriés pour l'enfant et l'adolescent.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité (allergie) connue à l'acétylcystéine ou à l'un des excipients.

Enfants de moins de 2 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Il existe un risque de bronchospasme chez les patients asthmatiques. En cas de survenue de bronchospasme, le traitement doit être arrêté immédiatement.

L'acétylcystéine ne doit pas être administrée avec un traitement antitussif.

La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, notamment en cas d'association avec d'autres médicaments connus pour irriter la muqueuse gastro-intestinale.

Des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été rapportées très rarement lors de l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas rapportés, l'administration concomitante d'au moins un autre médicament suspect, plus probablement la cause du syndrome cutanéo-muqueux, a pu néanmoins être identifié. En cas d'apparition de lésions cutanées ou muqueuses, un avis médical est requis et le traitement doit être interrompu.

Les sécrétions bronchiques peuvent devenir plus fluides et augmenter de volume, en particulier en début de traitement par l'acétylcystéine. Si le patient n'est pas capable d'expectorer efficacement, un drainage postural et une aspiration bronchique doivent être pratiqués.

Les mucolytiques peuvent causer une obstruction des voies respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans en raison des caractéristiques physiologiques des voies respiratoires dans cette tranche d'âge. La capacité à expectorer les mucosités bronchiques peut être limitée. Par conséquent, les mucolytiques ne doivent pas être administrés aux enfants de moins de 2 ans.

La présence d'une légère odeur de soufre n'indique pas une altération du médicament. C'est une caractéristique de la substance active elle-même.

Ce médicament contient 115 mg de sodium sous la forme de carbonate acide de sodium. La prudence est recommandée chez les patients suivant un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

Il est déconseillé de dissoudre MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose avec d'autres médicaments.

L'acétylcystéine ne doit pas être administrée en même temps que des médicaments antitussifs.

L'acétylcystéine peut potentialiser les effets vasodilatateurs des dérivés nitrés. La prudence est recommandée bien que les données existantes n'aient pas apporté la démonstration d'une telle interaction.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les données concernant l'utilisation de l'acétylcystéine chez les femmes enceintes sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'acétylcystéine passe la barrière placentaire. Les données disponibles n'indiquent pas de risque spécifique pour l'enfant. L'utilisation de MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement :

Le passage de l'acétylcystéine dans le lait humain n'est pas connu. Toutefois, à doses thérapeutiques, aucun effet de l'acétylcystéine n'est attendu chez le nourrisson allaité. MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité :

L'expérience non clinique acquise n'a pas révélé d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'a pas été conduit d'étude de l'effet de l'acétylcystéine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés après l'administration d'acétylcystéine par voie orale, classés par système d'organes.

Les fréquences sont classées comme suit : peu fréquent (⩾ 1/1.000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10.000 à < 1/1.000), très rare (< 1/10.000).

Système d'organes	
Fréquence	Effet secondaire
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité*
Très rare	Choc anaphylactique, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes
Troubles du système nerveux	
Peu fréquent	Maux de tête
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Troubles vasculaires	
Très rare	Hémorragies
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Stomatite, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Rare	Dyspepsie
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Sans objet	Œdème de Quincke
Troubles généraux et atteintes au site d'administration	
Peu fréquent	Pyrexie
Investigations	
Peu fréquent	Hypotension

Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée dans plusieurs études. La signification clinique de cette diminution n'a pas été établie.

* Réactions d'hypersensibilité : bronchospasme, dyspnée, prurit, urticaire, éruption cutanée, angiœdème et tachycardie.

L'acétylcystéine peut avoir un effet irritant sur la muqueuse gastrique des patients atteints d'un ulcère gastroduodénal ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage toxique n'a été observé à ce jour avec les formes pharmaceutiques orales de l'acétylcystéine.

Symptômes :

Le surdosage peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée.

Traitement en cas de surdosage :

Traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytiques. Code ATC : R05C B01.

L'acétylcystéine est un mucolytique.

Son action mucolytique se traduit par une diminution de la viscosité des mucosités bronchiques induite par une dépolymérisation avec rupture des ponts disulfures entre les macromolécules du mucus.

De plus, l'acétylcystéine est un précurseur du glutathion. C'est un dérivé de la cystéine, un acide aminé naturel qui entre dans la synthèse du glutathion dans l'organisme humain. L'acétylcystéine pourrait normaliser un état de déplétion en glutathion.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylcystéine est rapidement absorbée après administration orale et distribuée dans tout l'organisme. Les concentrations tissulaires les plus élevées sont atteintes dans le foie, les reins et les poumons. L'acétylcystéine est principalement désacétylée en cystéine au niveau du foie. La majeure partie de cette cystéine est utilisée pour le métabolisme des acides aminés. Par ailleurs, elle forme des composés disulfures réversibles avec des acides aminés et des protéines comportant des groupes sulfhydryles libres. Enfin, elle est largement convertie en sulfate inorganique, qui est éliminé par voie rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité chronique, de génotoxicité, de potentiel cancérogène et de toxicité pour la reproduction n'indiquent pas de risques spécifiques pour l'humain liés à l'acétylcystéine.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'acétylcystéine peut réagir avec le caoutchouc et les métaux (par exemple le fer, le nickel, le cuivre). Il est conseillé d'utiliser un système d'administration en verre et/ou en plastique lors de l'administration par sonde nasogastrique ou naso-intestinale.

Ne pas mélanger l'acétylcystéine avec des antibiotiques avant l'administration, en raison de la possibilité d'une inactivation in vitro des antibiotiques (en particulier des β-lactamines).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 10 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé et déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927826337 (2014, RCP rév 08.02.16).

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

MUCOMYST® poudre pour solution buvable en sachet

acétylcystéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 200 mg : Sachets, boîte de 18.

COMPOSITION *p sachet*

Acétylcystéine .... 200 mg

Excipients : glycine, citrate de sodium desséché, pulvessence de mandarine, arôme orange (contient notamment du saccharose), saccharine sodique, bêtacarotène 1 % CWS (contient notamment du saccharose), saccharose.

Excipients à effet notoire : saccharose (1,29 g/sachet) et sodium (55 mg/sachet).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 7 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

600 mg par jour, répartis en 3 prises, soit 1 sachet 3 fois par jour (matin, midi et vers 16 heures).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Dissoudre la poudre dans un demi-verre d'eau et absorber de préférence avant les principaux repas.

DURÉE DU TRAITEMENT :

La durée d'utilisation est limitée à 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Il existe un risque de sécrétions bronchiques excessives pouvant conduire à l'encombrement bronchique. Mucomyst 200 mg poudre pour solution buvable en sachet est à utiliser avec prudence chez les sujets ayant des antécédents asthmatiques ou de bronchospasmes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 55 mg de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il est possible d'allaiter en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mucomyst 200 mg poudre pour solution buvable en sachet n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées, stomatite). Il est alors conseillé de réduire la dose.
- Possibilité de bronchospasme.
- Possibilité de réactions d'hypersensibilité avec possibilité de choc anaphylactique, angiœdème, rashs cutanés.
- Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées avec les formes injectables d'acétylcystéine.
- Des cas de rhinorrhée, somnolence, moiteur et oppression thoracique ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique, code ATC : R05CB01 (R : système respiratoire).

Mécanisme d'action :

L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg.

La biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés. Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934065187 (1983, RCP rév 31.07.17).

Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

MUCOTHIOL®

diacétylcystéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Flacons de 20, de 24 et de 30.

COMPOSITION *p cp*

N,S-diacétylcystéinate de méthyle .... 200 mg

Excipients : mannitol, carboxyméthylamidon sodique, povidone, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique (Eudragit E 30 D), macrogol 6000, talc.

DC INDICATIONS

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Adulte et enfant de plus de 7 ans : 600 mg par jour répartis en 3 prises, soit 1 comprimé 3 fois par jour. Avaler avec un peu d'eau.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou en cas de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou avec une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcère gastroduodénal.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse. Cependant, à ce jour, aucun effet malformatif particulier n'a été rapporté chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT : En cas d'allaitement, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.
- Possibilité de réactions cutanées allergiques telles que prurit, urticaire, éruption érythémateuse, œdème du visage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique (R : système respiratoire).

Le N,S-diacétylcystéinate de méthyle est un mucomodificateur de type mucolytique. Il exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400941540943 (2011) 20 cp.
3400941541025 (2011) 24 cp.
3400933743567 (1994, RCP rév 11.10.06) 30 cp.

Non remb Séc soc.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

MULTAQ®
dronédarone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (oblong, avec une double vague sur l'une des faces et le numéro « 4142 » gravé sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100 x 1, sous plaquettes thermoformées, pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Dronédarone (DCI) chlorhydrate
exprimé en dronédarone .... 400 mg

Excipients : hypromellose (E 464), amidon de maïs, crospovidone (E 1202), poloxamère 407, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E 572). *Enrobage/polissage :* hypromellose (E 464), macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171), cire de carnauba (E 903).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (41,65 mg/cp).

DC **INDICATIONS**

Multaq est indiqué pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante. En raison de son profil de tolérance (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), Multaq ne doit être prescrit qu'après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques. Multaq ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche, ou aux patients avec un antécédent ou présentant un épisode d'insuffisance cardiaque.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Le traitement par Multaq ne doit être initié et surveillé que sous le contrôle d'un spécialiste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement par Multaq peut être initié en ambulatoire.

Le traitement par antiarythmique de classe I ou III (tels que la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, le disopyramide, le dofétilide, le sotalol, l'amiodarone) doit être arrêté avant l'initiation de Multaq. Il existe des données limitées sur le délai optimal pour le relais de l'amiodarone par Multaq. Il doit être pris en compte que l'amiodarone conserve une longue durée d'action après son arrêt, en raison de sa demi-vie longue. Le relais de l'amiodarone par Multaq ne doit être réalisé que sous le contrôle d'un spécialiste (cf Contre-indications, Pharmacodynamie).

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour chez l'adulte au moment des repas : 1 comprimé le matin, 1 comprimé le soir.

Le jus de pamplemousse ne doit pas être pris lors d'un traitement par Multaq (cf Interactions).

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante sera prise à l'heure habituelle et ne devra pas être doublée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé :

L'efficacité et la tolérance ont été similaires entre les patients âgés ne souffrant pas d'autres pathologies cardiovasculaires et les patients plus jeunes. La prudence est requise chez les patients de 75 ans ou plus, qui souffrent de comorbidités (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Bien que l'exposition plasmatique chez les femmes âgées ait été augmentée dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des sujets sains, un ajustement posologique n'est pas considéré nécessaire (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

En l'absence de données, Multaq est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Multaq est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/min) : cf Contre-indications. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les autres patients présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Il est recommandé d'avaler le comprimé en entier avec un verre d'eau pendant le repas. Le comprimé ne doit pas être coupé en deux.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Blocs auriculoventriculaires des 2^e^ et 3^e^ degrés, bloc de branche complet, bloc distal, dysfonction sinusale, troubles de la conduction auriculaire ou maladie du sinus (à l'exception des patients appareillés avec un stimulateur cardiaque en activité).
- Bradycardie < 50 battements par minute (bpm).
- FA permanente d'une durée ⩾ 6 mois (ou inconnue), et tentatives pour restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées par le praticien.
- Patients présentant des conditions hémodynamiques instables.
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque, ou présence d'une dysfonction systolique du ventricule gauche.
- Patients ayant présenté une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone.
- Utilisation simultanée avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP)3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la télithromycine, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir (cf Interactions).
- Médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, la terfénadine et certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), les antiarythmiques de classe I et III (cf Interactions).
- Intervalle QTc Bazett ⩾ 500 ms.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min).
- Traitement concomitant avec le dabigatran.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Une surveillance étroite et régulière des fonctions cardiaque, hépatique et pulmonaire doit être effectuée au cours du traitement par Multaq (voir ci-dessous). En cas de récidive de fibrillation auriculaire, l'arrêt de la dronédarone doit être envisagé.

Le traitement par Multaq devra être interrompu si un patient développe une des situations pouvant conduire à une contre-indication, telle que mentionnée dans la rubrique Contre-indications. Une surveillance est nécessaire en cas de coadministration avec des médicaments tels que la digoxine et les anticoagulants.

Patients évoluant vers une fibrillation auriculaire permanente au cours du traitement :

Une étude clinique ayant inclus des patients en fibrillation auriculaire permanente (durée ⩾ 6 mois ou inconnue) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative des décès d'origine cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque, dans le groupe recevant de la dronédarone (cf Pharmacodynamie). Il est recommandé de réaliser des ECG périodiquement, au moins tous les 6 mois. En cas d'évolution vers une fibrillation auriculaire permanente, l'arrêt de Multaq doit être envisagé.

Patients ayant une insuffisance cardiaque ou un antécédent d'insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche :

Multaq est contre-indiqué chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables, ou souffrant d'insuffisance cardiaque, ou ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche (cf Contre-indications).

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout symptôme d'insuffisance cardiaque. Des cas spontanés d'insuffisance cardiaque récente ou s'aggravant pendant le traitement avec Multaq ont été rapportés. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque tels qu'une prise de poids, des œdèmes ou une dyspnée croissante. En cas d'apparition d'insuffisance cardiaque, le traitement par Multaq doit être interrompu.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition d'une dysfonction systolique du ventricule gauche. Si une dysfonction systolique du ventricule gauche est détectée, le traitement par Multaq doit être interrompu.

Patients présentant une coronaropathie :

La prudence est nécessaire chez les patients présentant une coronaropathie.

Sujets âgés :

La prudence est requise chez les patients âgés ⩾ 75 ans et souffrant de multiples comorbidités (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Insuffisance hépatique :

Des atteintes hépatocellulaires incluant des insuffisances hépatiques aiguës mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportées chez des patients traités par Multaq au cours du suivi après sa commercialisation. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant le début du traitement par la dronédarone, après 1 semaine et après 1 mois après l'initiation du traitement, puis renouvelés tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 mois et à 12 mois, puis régulièrement par la suite.

Si les ALAT (alanine aminotransférases) sont ⩾ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), les taux doivent être contrôlés dans les 48 à 72 heures. Si ces taux sont confirmés comme étant ⩾ 3 x LSN après contrôle, le traitement par la dronédarone doit être interrompu. Un suivi clinique rapproché des patients et des explorations appropriées doivent être poursuivis jusqu'à normalisation des ALAT. Les patients doivent signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'atteinte hépatique potentielle (tel que survenue d'une douleur abdominale prolongée, anorexie, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, ictère, urines foncées ou démangeaisons).

Conduite à tenir en cas d'augmentation de la créatinine plasmatique :

Une augmentation de la créatinine plasmatique (en moyenne de 10 µmol/l) a été observée chez les sujets sains et les patients traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour. Chez la majorité des patients, cette augmentation apparaît précocement après le début du traitement et atteint un plateau après 7 jours. Il est recommandé de mesurer les valeurs de créatinine plasmatique avant l'initiation et 7 jours après l'initiation de la dronédarone. En cas d'augmentation de la créatininémie, la créatinine plasmatique doit être à nouveau contrôlée 7 jours plus tard. Si aucune nouvelle augmentation de la créatinine plasmatique n'est observée, cette valeur doit être utilisée comme nouvelle valeur de référence, sachant que cette augmentation peut être observée sous dronédarone. En revanche, si la créatinine plasmatique a continué d'augmenter, l'arrêt du traitement et des examens complémentaires doivent être envisagés.

Une augmentation de la créatininémie ne doit pas nécessairement entraîner l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II).

Selon les données de suivi après commercialisation, des augmentations plus importantes de la créatinine plasmatique ont été observées, après l'initiation de la dronédarone. Des cas d'augmentation de l'urée sanguine ont également été rapportés, possiblement dus à une hypoperfusion secondaire au développement d'une insuffisance cardiaque (azotémie pré-rénale). Dans ce cas, la dronédarone doit être arrêtée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement et d'envisager de plus amples investigations si besoin.

Perturbations électrolytiques :

Comme les médicaments antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes chez les patients en hypokaliémie, tout déficit potassique ou magnésique doit être corrigé avant l'initiation et pendant le traitement par la dronédarone.

Allongement de l'intervalle QT :

L'activité pharmacologique de la dronédarone peut entraîner un allongement modéré de l'intervalle QTc Bazett (environ 10 ms), liée à une prolongation de la repolarisation. Ces modifications sont liées à l'effet thérapeutique de la dronédarone et non le reflet d'une toxicité. Un suivi, comprenant un ECG (électrocardiogramme), est recommandé pendant le traitement. Si l'intervalle QTc Bazett est ⩾ 500 ms, la dronédarone doit être arrêtée (cf Contre-indications).

Sur la base de l'expérience clinique, la dronédarone présente un faible effet arythmogène et a démontré une diminution de la mortalité d'origine arythmique dans l'étude ATHENA (cf Pharmacodynamie).

Néanmoins, des effets arythmogènes peuvent apparaître dans des situations particulières telles qu'une administration simultanée de médicaments favorisant une arythmie et/ou des perturbations électrolytiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux :

Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive pourrait être liée à une atteinte pulmonaire, ainsi une surveillance clinique étroite des patients doit être réalisée. Le traitement doit être arrêté si l'atteinte pulmonaire est confirmée.

Interactions (cf Interactions) :

- Digoxine : l'administration concomitante de la dronédarone chez les patients recevant de la digoxine entraîne une augmentation de la digoxinémie plasmatique et accroît ainsi les signes et symptômes liés à une toxicité de la digoxine. Un suivi clinique, électrocardiographique, et biologique est recommandé et la dose de digoxine doit être réduite de moitié. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire est également possible.
- L'administration concomitante de bêta-bloquants ou d'antagonistes calciques ayant un effet ralentisseur sur le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire doit être réalisée avec prudence. Ces médicaments doivent être initiés à faible dose et la titration doit être réalisée uniquement après contrôle ECG. Chez les patients recevant déjà un antagoniste calcique ou un bêtabloquant au moment de l'initiation de la dronédarone, un ECG doit être réalisé, et leur dose doit être ajustée si nécessaire.

Anticoagulation :

Les patients doivent être correctement anticoagulés selon les recommandations cliniques de prise en charge de la FA. L'INR (International Normalized Ratio) doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients sous AVK, conformément à leur Résumé des caractéristiques du produit.

Autres :

Les médicaments puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis sont déconseillés.

Les IMAO pourraient diminuer la clairance du métabolite actif de la dronédarone et doivent être en conséquence utilisés avec précaution.

Les statines doivent être utilisées avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée avec une surveillance de l'apparition de signes cliniques de toxicité musculaire.

Les patients traités par la dronédarone doivent être prévenus que la prise de jus de pamplemousse doit être évitée.

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou un déficit en lactase de Lapp.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La dronédarone est principalement métabolisée par le CYP3A4 (cf Pharmacocinétique). En conséquence, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent potentiellement agir sur la dronédarone. La dronédarone est un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur faible du CYP2D6 et un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp). La dronédarone peut donc potentiellement interagir sur les médicaments substrats des glycoprotéines P, du CYP3A4 ou du CYP2D6. La dronédarone et/ou ses métabolites peuvent également inhiber *in vitro* les familles de protéines de transport d'anions organiques (OAT), de polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et de transporteurs de cations organiques (OCT).

La dronédarone n'est pas un inhibiteur potentiellement significatif des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 and CYP2B6.

Une interaction pharmacodynamique potentielle peut aussi être observée avec les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les digitaliques.

Médicaments induisant des torsades de pointes :

Les médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), la terfénadine et les anti-

arythmiques de classe I et III, sont contre-indiqués en raison du risque arythmogène potentiel (cf Contre-indications). De plus, la coadministration de bêtabloquants ou de digoxine doit être réalisée avec précaution.

Effets d'autres médicaments sur Multaq :

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

L'administration de doses répétées de 200 mg par jour de kétoconazole a entraîné une exposition à la dronédarone augmentée de 17 fois. En conséquence, l'utilisation concomitante du kétoconazole, ainsi que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, le ritonavir, la télithromycine, la clarithromycine ou la néfazodone, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4 :

- Érythromycine : l'érythromycine, un macrolide oral, peut induire des torsades de pointes et, par conséquent, est contre-indiqué (cf Contre-indications). Des doses répétées d'érythromycine (500 mg trois fois par jour pendant 10 jours) ont entraîné une augmentation de 3,8 fois l'exposition à la dronédarone.
- Inhibiteurs calciques :
  Les inhibiteurs calciques, le diltiazem et le vérapamil sont des substrats et/ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4. De plus, en raison de leur propriétés bradycardisantes, le vérapamil et le diltiazem peuvent potentiellement interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. Des doses répétées de diltiazem (240 mg deux fois par jour), de vérapamil (240 mg une fois par jour) et de nifédipine (20 mg deux fois par jour) ont entraîné une augmentation de l'exposition à la dronédarone respectivement de 1,7, 1,4 et 1,2 fois. La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a également augmenté l'exposition aux inhibiteurs calciques (1,4 fois pour le vérapamil et 1,5 fois pour la nisoldipine). Dans les études cliniques, 13 % des patients ont reçu des inhibiteurs calciques en association avec la dronédarone. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'hypotension, de bradycardie et d'insuffisance cardiaque.
  En général, en raison du risque d'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les inhibiteurs calciques avec effets dépresseurs sur le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, tels que le vérapamil et le diltiazem, doivent être utilisés avec prudence en cas d'association avec la dronédarone. Ces traitements doivent être débutés à faible dose et toute augmentation doit être réalisée uniquement après évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous inhibiteurs calciques au moment de l'introduction de la dronédarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de l'inhibiteur calcique doit être adaptée, si besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4 : d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 sont aussi susceptibles d'augmenter l'exposition à la dronédarone.

Inducteurs du CYP3A4 :

La rifampicine (600 mg une fois par jour) diminue l'exposition à la dronédarone de 80 % sans modifications majeures sur son métabolite actif. En conséquence, la coadministration de la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis, est déconseillée car ils diminuent l'exposition à la dronédarone.

Inhibiteurs de la MAO :

Dans une étude *in vitro*, la MAO a été impliquée dans le métabolisme du métabolite actif de la dronédarone. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Effets de Multaq sur d'autres médicaments :

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4 :

- Statines :
  La dronédarone peut augmenter l'exposition aux statines qui sont des substrats du CYP3A4 et/ou de la P-gp.
  La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté respectivement par 4 et 2 fois l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide. On peut s'attendre à ce que la dronédarone augmente également l'exposition à la lovastatine et l'atorvastatine dans la même proportion que la simvastatine. Il a été observé une faible interaction entre la dronédarone et l'atorvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,7 fois l'exposition de l'atorvastatine). Il a été observé une faible interaction entre la dronédarone et les statines transportées par l'OATP, telles que la rosuvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,4 fois l'exposition de la rosuvastatine).
  Dans les essais cliniques, il n'y a pas de signal suggérant un problème de tolérance lors de la coadministration de la dronédarone avec des statines métabolisées par le CYP3A4. Cependant, des cas spontanés de rhabdomyolyse ont été rapportés en association avec une statine (en particulier la simvastatine) et, de ce fait, l'administration concomitante avec les statines doit être réalisée avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée en fonction du Résumé des caractéristiques du produit en vigueur des statines avec une surveillance pour détecter l'apparition éventuelle de signes cliniques de toxicité musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs calciques : l'interaction de la dronédarone avec les inhibiteurs calciques est décrite ci-dessus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Immunosuppresseurs : la dronédarone pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus, évérolimus et ciclosporine). La surveillance de leurs concentrations plasmatiques et un ajustement approprié de leur posologie sont recommandés en cas de coadministration avec la dronédarone.
- Contraceptifs oraux : aucune diminution de l'éthinylestradiol et de lévonorgestrel n'a été observée chez les sujets sains recevant de la dronédarone (800 mg deux fois par jour) et sous contraceptif oral.

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP2D6 (bêtabloquants, antidépresseurs) :

- Bêtabloquants :
  Le sotalol doit être arrêté avant l'initiation de Multaq (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
  La dronédarone peut augmenter l'exposition aux bêtabloquants métabolisés par le CYP2D6. De plus, les bêtabloquants peuvent interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. La dronédarone à la posologie de 800 mg par jour a augmenté l'exposition du métoprolol de 1,6 fois et celle du propranolol de 1,3 fois (soit un niveau bien inférieur à la différence de six fois observée entre les patients métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6). Dans les études cliniques, il a été observé une fréquence des bradycardies plus élevée lors de la coadministration de la dronédarone avec des bêtabloquants.
  En raison de l'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les bêtabloquants doivent être utilisés avec précaution lors de la coadministration avec la dronédarone. Ces médicaments doivent être instaurés à faible dose et une augmentation posologique doit être réalisée seulement après une évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous bêtabloquants au moment de l'initiation de la dronédarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de bêtabloquant doit être ajustée si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidépresseurs : la dronédarone étant un faible inhibiteur du CYP2D6 chez l'homme, une interaction limitée sur les antidépresseurs métabolisés par le CYP2D6 est attendue.

Interaction avec les substrats de la P-gp :

- Digoxine : la dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition à la digoxine de 2,5 fois par inhibition du transporteur gp-P. De plus, les digitaliques peuvent potentiellement interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculoventriculaire est possible. Dans les études cliniques, une élévation des taux de digitaliques et/ou des troubles gastro-intestinaux, indiquant une toxicité des digitaliques ont été observés lors de la coadministration de la dronédarone avec les digitaliques.
  La dose de digoxine doit être diminuée d'environ 50 %, la digoxinémie doit être étroitement surveillée, un suivi clinique et électrocardiographique est recommandé.
- Dabigatran : lors de l'administration de 150 mg de dabigatran étexilate en une prise par jour, en association à 400 mg de dronédarone 2 fois par jour, l'AUC de 0 à 24 heures et la Cmax du dabigatran étaient augmentées de 100 % et 70 %, respectivement. Aucune donnée clinique relative à l'association de ces 2 médicaments chez les patients présentant une fibrillation auriculaire n'est disponible. Cette association est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Interaction avec la warfarine et losartan (substrats du CYP2C9) :

- Warfarine et autres antivitamines K : la dronédarone (600 mg deux fois par jour) a augmenté de 1,2 fois la S-warfarine sans changement sur la R-warfarine avec seulement une augmentation de l'INR d'un facteur 1,07. Cependant, des élévations cliniquement significatives de l'INR (⩾ 5) ont été généralement rapportées au cours de la première semaine de traitement par la dronédarone chez des patients recevant un traitement anticoagulant. En conséquence, l'INR doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients recevant un traitement par antivitamines K conformément à leur RCP (Résumé des caractéristiques du produit).
- Losartan et autres ARAII (inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II) : aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et le losartan et une interaction entre la dronédarone et les autres ARAII n'est pas attendue.

Interaction avec la théophylline (substrat du CYP1A2) :

La dronédarone 400 mg deux fois par jour n'augmente pas la concentration à l'équilibre de la théophylline.

Interaction avec la metformine (substrat de l'OCT1 et de l'OCT2) :

Aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et la metformine, substrat de l'OCT1 et de l'OCT2.

Interaction avec l'oméprazole (substrat du CYP2C19) :

La dronédarone n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'oméprazole, substrat du CYP2C19.

Interaction avec le clopidogrel :

La dronédarone n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du clopidogrel et de son métabolite actif.

Autre information :

Le pantoprazole (40 mg une fois par jour), un médicament augmentant le pH gastrique sans aucun effet sur le cytochrome P450, n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la dronédarone.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4) :

Des doses répétées de 300 ml de jus de pamplemousse trois fois par jour ont augmenté de 3 fois l'exposition à la dronédarone. En conséquence, les patients traités par la dronédarone devront être informés d'éviter de prendre des boissons à base de jus de pamplemousse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la dronédarone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Multaq n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la dronédarone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la dronédarone et de ses métabolites dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Multaq en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité avec dronédarone.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Multaq n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par des effets indésirables tels que la fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

L'évaluation des facteurs intrinsèques tels que le sexe ou l'âge sur l'incidence des événements indésirables tout traitement confondu a montré une interaction avec le sexe (féminin) sur l'incidence des événements indésirables graves ou non.

Dans les études cliniques, les arrêts prématurés dus à un événement indésirable sont apparus chez 11,8 % des patients traités par la dronédarone et chez 7,7 % du groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement avec Multaq ont été les troubles gastro-intestinaux (3,2 % des patients *versus* 1,8 % dans le groupe placebo).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec la dronédarone 400 mg deux fois par jour dans les 5 études ont été diarrhées, nausées et vomissements, fatigue et asthénie.

Tableau des effets indésirables :

Le profil de sécurité de la dronédarone 400 mg deux fois par jour chez les patients avec une fibrillation auriculaire (FA) ou un flutter atrial (FLA) repose sur 5 études contrôlées *versus* placebo, totalisant 6285 patients randomisés (3282 patients ont reçu la dronédarone 400 mg deux fois par jour, et 2875 ont reçu le placebo). La durée moyenne d'exposition au cours de ces études a été de 13 mois. Dans l'étude ATHENA, le suivi maximum a été de 30 mois. Des effets indésirables ont également été identifiés après la mise sur le marché du produit.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes. Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau : Effets indésirables

Système classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques incluant angiœdème
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Dysgueusie
Rare	Agueusie
Affections cardiaques	
Très fréquent	Insuffisance cardiaque congestive (cf ci-dessous)
Fréquent	Bradycardie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Rare	Vascularites, incluant les vascularites leucocytoclasiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires (cf ci-dessous)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Rare	Atteinte hépatocellulaire, incluant insuffisance hépatique aiguë mettant en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash (incluant rash généralisé, maculaire, maculopapulaire), prurit
Peu fréquent	Érythèmes (incluant érythème et rash érythémateux), eczéma, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, dermatite
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la créatininémie *, allongement du QTc Bazett **

* ⩾ 10 %, 5 jours après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

** > 450 ms chez l'homme, > 470 ms chez la femme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables :

Dans les 5 études contrôlées *vs* placebo, une insuffisance cardiaque a été rapportée à des taux comparables dans le groupe dronédarone et dans le groupe placebo (très fréquent, 11,2 % *vs* 10,9 %). Ce taux doit être considéré dans le contexte d'une incidence sous-jacente élevée d'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant de FA. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été également rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Dans les 5 études contrôlées *vs* placebo, des événements pulmonaires ont été rapportés chez 0,6 % des patients dans le groupe dronédarone *versus* 0,8 % des patients dans le groupe placebo. Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée). Un certain nombre de ces patients a été exposé préalablement à l'amiodarone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On ne sait pas si l'élimination de la dronédarone et/ou de ses métabolites peut être obtenue par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

Il n'existe pas d'antidote spécifique disponible. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être instauré en vue de traiter les symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiarythmique de classe III (code ATC : C01BD07).

Mécanisme d'action :

Chez les animaux, la dronédarone prévient la fibrillation auriculaire ou rétablit le rythme sinusal normal selon le modèle utilisé. Elle prévient également la survenue de tachycardie et de fibrillation ventriculaire dans plusieurs modèles animaux. Ces effets découlent certainement de ses propriétés électrophysiologiques appartenant aux quatre classes de Vaughan-Williams. La dronédarone est un inhibiteur multicanal inhibant les courants potassiques (incluant IK [Ach], IKur, IKr, IKs) et prolongeant ainsi le potentiel d'action cardiaque et les périodes réfractaires (classe III). Elle inhibe aussi les courants sodiques (classe Ib) et les courants calciques (classe IV). C'est un antagoniste adrénergique non compétitif (classe II).

Propriétés pharmacodynamiques :

Dans des modèles animaux, la dronédarone réduit la fréquence cardiaque. Elle prolonge la longueur du cycle de Wenckebach et les intervalles AH, PQ, QT ; sans effet marqué ou avec une augmentation faible de l'intervalle QTc, et sans changement sur les intervalles HV et QRS. Elle augmente les périodes réfractaires effectives (PRE) de l'oreillette et du nœud auriculoventriculaire. Les PRE ventriculaires sont légèrement prolongées avec un degré minimal de relation inverse à la fréquence. La dronédarone diminue la pression artérielle

et la contractilité myocardique (dP/dt max) sans modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et réduit la consommation d'oxygène myocardique.
La dronédarone a des propriétés vasodilatatrices au niveau des artères coronaires (liées à l'activation de la voie oxyde nitrique) et des artères périphériques.
La dronédarone montre des effets antiadrénergiques indirects et un antagonisme partiel à la stimulation adrénergique. Sur la pression artérielle, elle réduit la réponse alpha-adrénergique à l'adrénaline et les réponses β1 et β2 à l'isoprénaline.

Efficacité et sécurité clinique :

Réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA :
L'efficacité de la dronédarone dans la réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA a été démontrée chez des patients présentant une FA ou ayant un antécédent de FA et des facteurs de risque supplémentaires dans l'étude internationale ATHENA, multicentrique, randomisée, contrôlée, *versus* placebo en double aveugle.
Les patients devaient avoir au moins un facteur de risque (incluant âge, hypertension, diabète, antécédent d'accident vasculaire cérébral, diamètre de l'oreillette gauche ⩾ 50 mm ou FEVG < 0,40) associé à un épisode de FA/FLA avec retour en rythme sinusal, documenté dans les 6 derniers mois. Les patients ayant reçu de l'amiodarone dans les 4 semaines précédant la randomisation n'ont pas été inclus. Les patients pouvaient être en FA/FLA ou en rythme sinusal après cardioversion spontanée ou suivant n'importe quelle procédure.
4628 patients ont été randomisés et traités pour un maximum de 30 mois (suivi médian : 22 mois) avec soit de la dronédarone 400 mg deux fois par jour (2301 patients) soit un placebo (2327 patients), en plus d'un traitement standard incluant les bêtabloquants (71 %), IEC ou ARA II (69 %), digitaliques (14 %), inhibiteurs calciques (14 %), statines (39 %), anticoagulants oraux (60 %), antiagrégants plaquettaires au long cours (6 %) et/ou diurétiques (54 %).
Le critère primaire d'évaluation de l'étude était le délai avant une première hospitalisation pour des raisons cardiovasculaires ou un décès toute cause.
L'âge des patients était compris entre 23 et 97 ans et 42 % d'entre eux avaient plus de 75 ans. 47 % des patients étaient de sexe féminin et une majorité était caucasienne (89 %).
La majorité présentait une hypertension (86 %) et une cardiopathie structurelle (60 % ; incluant les cardiopathies ischémiques : 30 % ; l'insuffisance cardiaque congestive [ICC] : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %).
25 % étaient en FA à l'inclusion.
La dronédarone a réduit l'incidence de survenue d'une hospitalisation cardiovasculaire ou d'un décès toute cause de 24,2 % (p < 0,0001) comparée au placebo.
La réduction des hospitalisations cardiovasculaires ou des décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques ou les traitements à l'inclusion (IEC ou ARA II, bêtabloquants, digitaliques, statines, inhibiteurs calciques, diurétiques) : cf tableau ci-dessous.
Estimation du risque relatif de première hospitalisation cardiovasculaire ou de décès de toute cause (dronédarone 400 mg deux fois par jour *versus* placebo) avec un intervalle de confiance à 95 % selon les caractéristiques à l'inclusion.

Caractéristiques	N	RR [IC 95 %][(a)]	P[(b)]
Age (années)			
- < 65	873	0,89 [0,71 ; 1,11]	
- ⩾ 65, < 75	1830	0,71 [0,60 ; 0,83]	
- ⩾ 75	1925	0,75 [0,65 ; 0,87]	0,27
Sexe			
- Masculin	2459	0,74 [0,64 ; 0,85]	
- Féminin	2169	0,77 [0,67 ; 0,89]	0,65
Présence d'une FA/FLA			
- Oui	1155	0,74 [0,61 ; 0,91]	
- Non	3473	0,76 [0,68 ; 0,85]	0,85
Cardiopathie structurelle			
- Oui	2732	0,76 [0,67 ; 0,85]	
- Non	1853	0,77 [0,65 ; 0,92]	0,85
FEVG < 35 % ou NYHA ⩾ classe I			
- Oui	1417	0,74 [0,63;0,87]	
- Non	3146	0,77 [0,68 ; 0,87]	0,71
FEVG (%)			
- < 35	179	0,68 [0,44 ; 1,03]	
- ⩾ 35	4365	0,76 [0,69 ; 0,84]	0,58
Bêtabloquants			
- Oui	3269	0,78 [0,69 ; 0,87]	
- Non	1359	0,71 [0,58 ; 0,86]	0,41
IEC ou ARA II			
- Oui	3216	0,74 [0,66 ; 0,83]	
- Non	1412	0,79 [0,66 ; 0,95]	0,59
Digitaliques			
- Oui	629	0,76 [0,59 ; 0,98]	
- Non	3999	0,76 [0,68 ; 0,84]	0,96
Inhibiteurs calciques[(c)]			
- Oui	638	0,63 [0,48 ; 0,82]	
- Non	3990	0,78 [0,70 ; 0,87]	0,15

a) Déterminé par un modèle de régression de Cox.
b) Valeur de p pour l'interaction entre les caractéristiques à l'inclusion et le traitement selon un modèle de régression de Cox.
c) Inhibiteurs calciques avec un effet ralentisseur de la fréquence cardiaque comprenant le diltiazem, le vérapamil et le bépridil.

Des résultats équivalents ont été obtenus sur l'incidence des hospitalisations cardiovasculaires avec une réduction du risque de 25,5 % (p < 0,0001).
Durant l'étude, le nombre de décès toute cause était comparable entre les groupes dronédarone (116/2301) et placebo (139/2327).

Maintien du rythme sinusal :
Dans EURIDIS et ADONIS, au total, 1237 patients ambulatoires présentant un antécédent de FA ou FLA ont été randomisés et traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour (n = 828) ou placebo (n = 409) en plus d'un traitement standard (incluant anticoagulants oraux, bêtabloquants, IEC ou ARA II, antiagrégants plaquettaires au long cours, diurétiques, statines, digitaliques et inhibiteurs calciques). Les patients avaient eu au moins un épisode de FA/FLA documenté par ECG dans les 3 derniers mois, étaient en rythme sinusal pendant au moins 1 heure et ont été suivis pendant 12 mois. Chez des patients qui prenaient de l'amiodarone, un ECG devait être réalisé 4 heures après la première administration pour vérifier la bonne tolérance. Les autres traitements antiarythmiques devaient être arrêtés au moins 5 demi-vies plasmatiques avant la première administration. L'âge des patients était compris entre 20 et 88 ans, la majorité était caucasienne (97 %), de sexe masculin (69 %).
Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (56,8 %) et les cardiopathies structurelles (41,5 %) incluant les cardiopathies ischémiques (21,8 %).
Dans l'analyse poolée des données d'EURIDIS et ADONIS comme dans les études prises individuellement, la dronédarone a systématiquement retardé le délai avant la première récidive de FA/FLA (critère primaire d'évaluation). Par rapport au placebo, la dronédarone a réduit de 25 % (p = 0,00007) le risque de première récidive de FA/FLA pendant la durée de l'étude qui était de 12 mois. Le délai médian entre la randomisation et la première récidive de FA/FLA dans le groupe dronédarone a été de 116 jours, soit 2,2 fois plus long que dans le groupe placebo (53 jours)
L'étude DIONYSOS a comparé l'efficacité et la tolérance de la dronédarone (400 mg deux fois par jour) *versus* amiodarone (600 mg par jour pendant 28 jours, puis 200 mg par jour ensuite) pendant au moins 6 mois. Un total de 504 patients avec une FA documentée a été randomisé, 249 ont reçu de la dronédarone et 255 de l'amiodarone. Les patients inclus étaient âgés de 28 à 90 ans. 49 % des patients avaient plus de 65 ans. L'incidence du critère primaire d'évaluation d'efficacité défini comme la première récidive de FA ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude pour intolérance ou manque d'efficacité à 12 mois était de 75 % dans le groupe dronédarone et de 59 % dans le groupe amiodarone (hazard ratio = 1,59 ; log-rank : p < 0,0001). La fréquence des récidives de FA était respectivement 63,5 % *versus* 42 %. Les récidives de FA (incluant l'absence de cardioversion) étaient plus fréquentes dans le groupe dronédarone, tandis que les arrêts prématurés du traitement à l'étude pour intolérance étaient plus fréquents dans le groupe amiodarone. L'incidence du critère principal d'évaluation de la tolérance défini comme la survenue d'évènements spécifiques thyroïdiens, hépatiques, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires ou gastro-intestinaux ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude suite à n'importe quel événement indésirable a été réduite de 20 % dans le groupe dronédarone par rapport au groupe amiodarone (p = 0,129). Cette réduction est principalement liée à la survenue d'un nombre significativement inférieur d'évènements thyroïdiens et neurologiques, une tendance à moins d'évènements cutanés ou oculaires et moins d'arrêts prématurés du traitement à l'étude, par rapport au groupe amiodarone.
Dans le groupe dronédarone, il a été observé plus d'évènements indésirables gastro-intestinaux, majoritairement des diarrhées (12,9 % *versus* 5,1 %).

Patients avec symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'efforts minimes durant le dernier mois, ou ayant été hospitalisés pour insuffisance cardiaque pendant le mois précédent :
L'étude ANDROMEDA a inclus 627 patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, hospitalisés pour découverte ou aggravation d'une insuffisance cardiaque et qui avaient présenté au moins un épisode d'essoufflement au repos ou lors d'efforts minimes (classe III NYHA ou classe IV NYHA), ou une dyspnée nocturne paroxystique dans le mois précédent l'inclusion. Les patients inclus étaient âgés de 27 à 96 ans. 68 % des patients avaient plus de 65 ans.
L'étude a été arrêtée prématurément en raison de l'observation d'un déséquilibre du nombre de décès dans le groupe dronédarone (n = 25 *versus* 12 [placebo], p = 0,027) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Patients en fibrillation auriculaire permanente :
L'étude PALLAS est une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo qui avait pour objectif d'évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la dose de 400 mg, deux fois par jour, en plus d'un traitement conventionnel, chez des patients en FA permanente et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire additionnels (patients avec une insuffisance cardiaque congestive ~ 69 %, une coronaropathie ~ 41 %, un antécédent d'AVC ou d'AIT ~ 27 %, une FEVG ⩽ 40 % ~ 20,7 % et patients âgés ⩾ 75 ans hypertendus et diabétiques ~ 18 %).
L'étude a été prématurément interrompue après randomisation de 3149 patients (placebo = 1577 ; dronédarone = 1572) en raison d'une augmentation significative de la survenue d'insuffisance cardiaque (placebo = 33 ; dronédarone = 80 ; HR = 2,49 [1,66 - 3,74]), d'AVC (placebo = 8 ; dronédarone = 17 ; HR = 2,14 (0,92 - 4,96]) et de décès d'origine cardiovasculaire (placebo = 6 ; dronédarone = 15 ; HR = 2,53 (0,98 - 6,53]) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, en présence de nourriture, la dronédarone est bien absorbée (au moins 70 %). Cependant, en raison d'un premier passage métabolique présystémique, la biodisponibilité absolue de la dronédarone (prise avec l'alimentation) est de 15 %. Une prise de nourriture concomitante augmente la biodisponibilité de la dronédarone de 2 à 4 fois en moyenne.
Après administration orale en présence de nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de la dronédarone et de son principal métabolite actif circulant (métabolite N-débutylé) sont atteintes en 3 à 6 heures. Après administration répétée de 400 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 4 à 8 jours de traitement et le facteur d'accumulation de la dronédarone varie de 2,6 à 4,5. La concentration maximale (Cmax) moyenne à l'état d'équilibre de la dronédarone se situe entre 84 et 147 ng/ml et l'exposition au métabolite principal N-débutylé est semblable à celle du produit parent. Les paramètres pharmacocinétiques de la dronédarone et de son métabolite N-débutylé s'écartent modérément de la dose-proportionnalité : une augmentation de deux fois la dose correspond approximativement à une augmentation de 2,5 et 3 fois pour la Cmax et l'AUC, respectivement.

Distribution :
La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques de la dronédarone et de son métabolite N-débutylé est respectivement de 99,7 % et 98,5 % et n'est pas saturable. Les deux produits se lient principalement à l'albumine. Après administration intraveineuse (IV) le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) est compris entre 1200 et 1400 l.

Biotransformation :
La dronédarone est fortement métabolisée, principalement par le CYP3A4 (cf Interactions). La voie métabolique principale inclut une N-débutylation formant le principal métabolite actif circulant suivi d'une oxydation et d'une désamination oxydative, formant le métabolite inactif, l'acide propanoïque, suivie d'une oxydation et enfin d'une oxydation directe. Les monoamines oxydases participent partiellement au métabolisme du métabolite actif de la dronédarone (cf Interactions). Le métabolite N-débutylé présente une activité pharmacodynamique mais trois à dix fois moins puissante que celle de la dronédarone. Ce métabolite contribue à l'activité pharmacologique de la dronédarone chez l'homme.

Élimination :
Après administration orale, environ 6 % de la dose marquée est excrétée dans l'urine principalement sous forme de métabolites (aucun produit inchangé n'est excrété dans l'urine) et 84 % sont excrétés dans les fèces principalement sous forme de métabolites. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la dronédarone est comprise entre 130 et 150 l/h. La demi-vie d'élimination finale de la dronédarone est d'environ 25 à 30 heures et celle de son métabolite N-débutylé d'environ 20 à 25 heures. Chez les patients, la dronédarone et son métabolite sont complètement éliminés du plasma au cours des 2 semaines suivant l'arrêt du traitement à 400 mg deux fois par jour.

Populations spécifiques :
La pharmacocinétique de la dronédarone chez des patients ayant une fibrillation auriculaire est cohérente avec celle des sujets sains. Le sexe, l'âge et le poids sont des facteurs qui influencent la pharmacocinétique de la dronédarone. Chacun de ces facteurs a une influence limitée sur la dronédarone.

- Sexe : chez la femme, l'exposition à la dronédarone et à son métabolite N-débutylé est en moyenne 1,3 à 1,9 fois plus élevée que chez l'homme.
- Sujet âgé : sur l'ensemble des sujets inclus dans les études cliniques de la dronédarone, 73 % avaient 65 ans et plus, et 34 % avaient 75 ans et plus. Chez des patients âgés de 65 ans et plus, l'exposition à la dronédarone était plus élevée de 23 % par rapport à celle des patients de moins de 65 ans.
- Insuffisance hépatique : chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'exposition à la dronédarone libre est multipliée par deux. Celle du métabolite actif est diminuée de 47 % (cf Posologie/Mode d'administration). L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué (cf Contre-indications).
- Insuffisance rénale : l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué par une étude spécifique. On ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la dronédarone du fait qu'il n'y a pas d'excrétion urinaire de produit inchangé et que seulement environ 6 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolites (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le test du micronoyau *in vivo* chez la souris et quatre tests *in vitro* ont montré l'absence d'effet génotoxique de la dronédarone.
Dans des études de cancérogenèse par voie orale pendant 2 ans, la plus forte dose de dronédarone administrée pendant 24 mois était de 70 mg/kg/jour chez le rat et de 300 mg/kg/jour chez la souris. On a observé une incidence accrue de tumeurs de la glande mammaire chez la souris femelle, des sarcomes histiocytaires chez la souris et des hémangiomes au niveau des ganglions mésentériques chez le rat, toutes à la dose la plus forte uniquement (correspondant à une exposition 5 à 10 fois supérieure à celle de la dose thérapeutique humaine). Les hémangiomes ne sont pas des lésions précancéreuses et n'évoluent pas en angiosarcomes malins que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Aucune de ces observations n'est considérée pertinente pour l'homme.
Dans les études de toxicité chronique, une phospholipidose légère et réversible (accumulation de macrophages spumeux) a été observée dans des ganglions mésentériques principalement chez le rat. Cet effet est considéré comme spécifique à cette espèce et non pertinent pour l'homme.
A des doses élevées chez le rat, la dronédarone a induit des effets marqués sur le développement embryofœtal comme une augmentation des pertes postimplantatoires, une réduction des poids fœtaux et placentaires ainsi que des malformations externes, viscérales et squelettiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en cardiologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/09/591/003 ; CIP 3400939901671 (2009, RCP rév 22.09.14) 60 cp.
EU /1/09/591/004 ; CIP 3400957644239 (2009, RCP rév 22.09.14) 100 x 1 cp.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.
Titulaire de l'AMM : sanofi-aventis groupe.
Exploitant :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MULTICROM ® flacon

cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 2 % (incolore à légèrement jaune et opalescent) : Flacon de 10 ml avec stilligoutte équipé d'un filtre antimicrobien (polyéthersulfone) et d'un média (PEBD).

COMPOSITION *p 100 ml*

Cromoglicate de sodium .... 2 g
Excipients : sorbitol, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.
POSOLOGIE :
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Adulte et enfant : selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.
L'absence de conservateur autorise l'utilisation de ce collyre lors du port des lentilles de contact. Cependant, le port des lentilles de contact doit être soumis à avis médical chez le sujet allergique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre en solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Le collyre en solution ne doit pas être administré en injection péri ou intra-oculaire.

Ne pas dépasser la posologie recommandée.

En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.

Se laver soigneusement les mains avant de pratiquer l'instillation.

Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières. Refermer le flacon immédiatement après utilisation.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre en solution, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel.

Toutefois, compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de survenue :

- de réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre en solution,
- de gêne visuelle passagère après instillation du collyre en solution.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres antiallergiques, code ATC : S01GX01.

Ce collyre en solution ne contient pas de conservateur. Il est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 micron) afin de protéger le collyre en solution contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.

Le cromoglicate de sodium possède des propriétés anti-allergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsables des réactions anaphylactiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 36 mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture du flacon : 8 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934053290 (1996, RCP rév 25.07.16).

Prix : 6,09 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Laboratoires Thea, 12 rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand cedex 2.

MENARINI FRANCE

1, rue du Jura. BP 40528

94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20

Site web : http://www.menarini.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

MULTIHANCE ®

gadobénate de diméglumine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 0,5 mmol/ml (aqueuse, limpide ; incolore) : Flacons de 10 ml, de 15 ml et de 20 ml.

Solution injectable IV à 0,5 mmol/ml (aqueuse, transparente ; incolore à jaune pâle) : Seringues préremplies de 10 ml, de 15 ml et de 20 ml, boîtes unitaires.

Solution injectable IV à 0,5 mmol/ml (aqueuse, transparente ; incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie de 20 ml avec nécessaire d'administration manuelle (seringue de 20 ml, raccord 3 voies, perforateur, cathéter sécurisé 20G), boîte unitaire.

Solution injectable IV à 0,5 mmol/ml (aqueuse, transparente ; incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie de 20 ml avec nécessaire d'administration automatique (seringue de 115 ml pour injecteur automatique IRM, raccord, perforateur, cathéter sécurisé 20G), boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Acide gadobénique (DCI)

sel de diméglumine .... 529 mg

(soit en acide gadobénique : 334 mg [0,5 mmol]/ml et en méglumine : 195 mg/ml)

Excipient (commun) : eau pour préparations injectables. Les flacons ou seringues de 10 ml, 15 ml et 20 ml contiennent respectivement 5,29 g, 7,935 g et 10,58 g de gadobénate de diméglumine.

Osmolalité à 37 °C : 1,97 Osmol/kg.

Viscosité à 37 °C : 5,3 mPa.s.

pH : 6,9-7,3.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. MultiHance est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM), indiqué dans le cadre de :

Flacons et seringues préremplies :

- IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques lorsqu'un cancer hépatique secondaire ou primitif (carcinome hépatocellulaire) est suspecté ou connu.
- IRM du cerveau et de la moelle épinière où il améliore la détection des lésions et apporte des informations diagnostiques supplémentaires comparativement à une IRM sans produit de contraste.
- IRM du sein, pour la détection des lésions malignes chez les patients pour lesquels un cancer du sein est connu ou suspecté, sur la base des résultats disponibles de mammographie ou d'échographie.

Flacons :

- Angiographie par résonance magnétique (ARM) où il améliore l'exactitude diagnostique pour la détection de la maladie vasculaire sténo-occlusive cliniquement significative lorsqu'une pathologie vasculaire des artères abdominales ou périphériques est suspectée ou connue.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- IRM du foie :
  La dose recommandée chez l'adulte est de 0,05 mmol/kg de poids corporel, soit 0,1 ml/kg de la solution 0,5 M.
- IRM du système nerveux central :
  La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 ml/kg de la solution 0,5 M.
- IRM du sein :
  La dose recommandée chez l'adulte est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 ml/kg de la solution 0,5 M.
- ARM (flacons) :
  La dose recommandée chez l'adulte est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 ml/kg de la solution 0,5 M.

Flacons :

MultiHance doit être introduit dans la seringue immédiatement avant l'injection et ne doit pas être dilué.

Seringues préremplies :

MultiHance doit être utilisé immédiatement après ouverture et ne doit pas être dilué.

Pour utiliser la seringue, l'extrémité filetée de la tige du piston doit être vissée dans le piston dans le sens des aiguilles d'une montre, puis enfoncée de quelques millimètres pour éliminer toute friction entre le piston et le corps de la seringue.

Tout en maintenant la seringue droite (capuchon de la canule vers le haut), retirer aseptiquement le capuchon de la canule de l'extrémité de la seringue et y fixer soit une aiguille jetable, stérile, soit une tubulure 5/6 compatible aux vis Luer en exerçant une poussée rotative.

La seringue toujours en position verticale, appuyer sur le piston pour évacuer l'air jusqu'à ce que le liquide perle à l'extrémité de l'aiguille ou que la tubulure soit complètement remplie.

L'injection doit être réalisée en respectant la procédure d'aspiration habituelle.

Flacons et seringues préremplies :

Tout reliquat éventuel doit être jeté et ne doit pas être utilisé pour d'autres examens IRM.

Pour diminuer le risque d'extravasation de MultiHance dans les tissus mous environnants, il est conseillé de s'assurer du bon positionnement de l'aiguille ou de la canule dans la veine.

Administration :

- Foie, système nerveux central et sein : le produit doit être administré par voie intraveineuse, soit en embol, soit en injection lente (10 ml/min).
- ARM (flacons) : le produit doit être administré par voie intraveineuse d'un embol, soit manuellement, soit à l'aide d'un injecteur automatique.

L'injection doit être suivie d'un embol de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Acquisition des images post-contraste :

Foie	Imagerie dynamique	Immédiatement après l'injection en embol
	Imagerie retardée	Entre 40 et 120 minutes après l'injection (IRM retardée), en fonction du type d'imagerie nécessaire
Cerveau et moelle épinière	Jusqu'à 60 minutes après administration	
Sein	Une acquisition dynamique en séquence pondérée T1 avec une résolution temporelle de 2 minutes ou moins doit être réalisée avant l'injection du produit de contraste et répétée plusieurs fois sur une période de 5 à 8 minutes après l'injection rapide du produit de contraste en embol intraveineux	
ARM (flacons)	Immédiatement après l'administration, avec un délai d'acquisition calculé sur la base d'un embol test ou par la technique de détection automatique d'un embol. Si la détection automatique du contraste en séquence pulsée n'est pas utilisée, alors l'injection d'un embol test de 2 ml de produit au maximum devra être réalisée pour calculer le timing d'acquisition adéquat	

Populations particulières :

- Insuffisants rénaux :
  L'administration de MultiHance doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2) et en période périopératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, paragraphe « Insuffisance rénale »). Si l'administration de MultiHance ne peut être évitée, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel lorsqu'elle est administrée pour une IRM du cerveau et de la moelle épinière, une ARM ou une IRM du sein et la dose ne doit pas excéder 0,05 mmol/kg de poids corporel lorsqu'elle est administrée pour une IRM du foie. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de MultiHance ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins sept jours.
- Insuffisants hépatiques :
  Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car celle-ci a peu d'effet sur la pharmacocinétique de MultiHance.
- Sujets âgés (à partir de 65 ans) :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfants :
  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
  L'utilisation dans l'IRM du système nerveux central n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans.
  L'utilisation dans l'IRM du foie, l'IRM du sein et l'ARM n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

MultiHance est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- ayant des antécédents d'allergie ou d'effets indésirables liés à d'autres chélates de gadolinium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation de produits de contraste diagnostiques doit être réservée aux établissements dont le personnel est formé à la prise en charge des urgences et dans lesquels le matériel de réanimation cardiorespiratoire est rapidement disponible.

Les patients doivent être maintenus sous surveillance étroite durant les 15 minutes suivant l'injection, puisque la majorité des réactions graves surviennent dans cette période. Le patient devra rester dans un environnement médical pendant l'heure suivant l'injection.

Les procédures habituelles de sécurité en imagerie par résonance magnétique doivent être appliquées lors de l'emploi de MultiHance, en particulier l'exclusion de tout patient porteur de matériel ferromagnétique (pacemakers ou clips vasculaires par exemple).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire.

La probabilité de convulsions lors de l'examen peut être plus élevée chez des patients souffrant d'épilepsie ou de lésions au cerveau. La prudence est nécessaire lors de l'examen de ces patients (par exemple : surveillance du patient), et l'équipement et les médicaments nécessaires au traitement rapide de possibles convulsions doivent être disponibles.

Réaction d'hypersensibilité :

Comme avec d'autres chélates de gadolinium, la possibilité d'une réaction, y compris les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves, mortelles, ou fatales impliquant un ou plusieurs systèmes de l'organisme, essentiellement les systèmes respiratoires, cardiovasculaires et/ou cutanéomuqueux, doit toujours être envisagée, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou d'autres maladies allergiques.

Avant l'administration de MultiHance, s'assurer de la disponibilité en personnel formé et médicaments pour traiter des réactions d'hypersensibilité.

Des quantités négligeables d'alcool benzylique (< 0,2 %) peuvent être relarguées par le gadobénate de diméglumine durant son stockage. Néanmoins, MultiHance ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents d'allergie à l'alcool benzylique.

Comme avec les autres chélates de gadolinium, un délai de 7 heures devra être respecté avant toute nouvelle IRM avec produit de contraste afin de permettre l'élimination de MultiHance par l'organisme.

Soyez prudent afin d'éviter une extravasation locale lors de l'administration intraveineuse de MultiHance. Si une extravasation a lieu, évaluer et traiter si nécessaire en cas de réactions locales (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Avant l'administration de MultiHance, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Étant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec MultiHance, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de MultiHance pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas hémodialysés.

Sujets âgés :

L'élimination rénale de gadobénate de diméglumine pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

DC INTERACTIONS

Au cours du développement clinique de MultiHance, aucune étude spécifique d'interaction n'a été menée. Cependant, il n'a pas été rapporté d'interaction entre MultiHance et d'autres médicaments durant les essais cliniques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de gadobénate de diméglumine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (cf Sécurité préclinique). MultiHance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadobénate de diméglumine.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (cf Sécurité préclinique). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de MultiHance.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

MultiHance n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours du développement clinique de MultiHance.

Système classe-organe	Essais cliniques			Surveillance après commercialisation
	Fréquent (⩾ 1/100 - < 1/10)	Peu fréquent (⩾ 1/1000 - < 1/100)	Rare (⩾ 1/10 000 - < 1/1000)	Fréquence indéterminée **
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, réaction d'hypersensibilité	Choc anaphylactique

Manifestations neurologiques	Céphalées	Paresthésies, hypoesthésie, sensations vertigineuses, dysgueusie	Convulsions, syncope, tremblements, parosmie	Perte de conscience
Troubles oculaires			Troubles visuels	Conjonctivite
Troubles cardiaques		Bloc auriculoventriculaire du 1er degré, tachycardie	Ischémie myocardique, bradycardie	Arrêt cardiaque, cyanose
Manifestations vasculaires		Hypertension artérielle, hypotension, bouffées congestives		
Manifestations respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée, laryngo-spasme, sifflements respiratoires, rhinite, toux	Insuffisance respiratoire, œdème laryngé, hypoxie, broncho-spasme, œdème pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Diarrhée, vomissement, douleur abdominale	Incontinence fécale, hypersialorrhée, sécheresse buccale	Œdème de la bouche
Manifestations cutanées et sous-cutanées		Urticaire, éruption cutanée y compris éruption érythémateuse, maculaire, maculopapuleuse et éruption papuleuse, prurit, hypersudation	Œdème de la face	Angiœdème
Manifestations musculaires, ostéoarticulaires et du tissu conjonctif			Myalgies	
Troubles rénaux et manifestations urinaires		Protéinurie		
Manifestations générales et au point d'injection	Réaction au point d'injection : douleur au site d'injection, inflammation, brûlure, chaleur, froid, gêne, érythème, paresthésie et prurit	Douleur thoracique, fièvre, sensation de chaleur	Asthénie, malaise, frissons	Gonflement au point d'injection
Anomalies des examens paracliniques		Anomalies de l'électrocardiogramme *, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation du fer sanguin, augmentation des taux sériques des transaminases, de la gamma glutamyl-transférase, de la lactico-déshydrogénase et de la créatinine	Diminution de l'albumine sanguine, augmentation des phosphatases alcalines	

* Les anomalies de l'électrocardiogramme comprennent l'allongement de l'intervalle QT, le raccourcissement de l'intervalle QT, l'inversion de l'onde T, la prolongation de l'intervalle PR, le complexe QRS prolongé.

** Étant donné que les réactions n'ont pas été observées durant les essais cliniques réalisés sur 4956 patients, la meilleure estimation est que leur fréquence relative est rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Le terme MedDRA (version 16.1) le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction et ses symptômes et affections apparentés.

Les anomalies biologiques ont été essentiellement observées chez des patients présentant une insuffisance hépatique connue ou une maladie métabolique sous-jacente.

Dans la plupart des cas, il s'agissait d'événements non graves, transitoires et qui ont régressé spontanément sans séquelle. Aucune corrélation n'a pu être établie avec l'âge, le sexe ou la dose administrée.

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces réactions se manifestent avec différents degrés de sévérité, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et aux décès, et mettent en jeu un ou plusieurs système(s) du corps, principalement les systèmes respiratoires, cardiovasculaires et/ou cutanéomuqueux.

Chez les patients ayant des antécédents de convulsions, de tumeurs cérébrales ou de métastases, ou d'autres troubles cérébraux, des convulsions ont été rapportées après administration de MultiHance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions au point d'injection, consécutives à une extravasation du produit de contraste, entraînant localement une douleur ou une sensation de brûlure, voire une tuméfaction, un décollement cutané, ou dans de rares cas de tuméfaction locale sévère, une nécrose ont également été rapportées.

Une thrombophlébite locale a également été reportée dans de rares cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec MultiHance chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste à base de gadolinium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Système classe-organe	Effets indésirables	
	Essais cliniques	
	Fréquent (> 1/100 - < 1/10)	Peu fréquent (> 1/1000 - < 1/100)
Manifestations neurologiques		Sensations vertigineuses
Troubles oculaires		Douleurs oculaires, œdème des paupières
Manifestations vasculaires		Bouffées congestives
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	Douleurs abdominales
Manifestations cutanées et sous-cutanées		Éruption cutanée, hypersudation
Manifestations générales et au point d'injection		Douleur thoracique, douleur au site d'injection, fièvre

Les effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques traités par MultiHance au cours des essais cliniques et présentés sous forme de tableaux ci-dessus n'étaient pas graves. Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance postcommercialisation indiquent que le profil de sécurité de MultiHance est similaire chez les enfants et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été constaté. Par conséquent, les signes et les symptômes du surdosage n'ont pas été identifiés. Des doses allant jusqu'à 0,4 mmol/kg ont été administrées chez le volontaire sain sans qu'aucun événement indésirable grave ne soit constaté. Cependant, l'emploi de doses supérieures aux doses recommandées est déconseillé. En cas de surdosage, une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique doivent être mis en place.

MultiHance peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

PP PHARMACODYNAMIE

Produit de contraste paramagnétique (code ATC : V08CA08).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le chélate du gadolinium, gadobénate de diméglumine, raccourcit le temps de relaxation longitudinale (T1) et celui de la relaxation transversale (T2) des protons de l'eau des tissus.

Les relaxivités du gadobénate de diméglumine en solution aqueuse sont r_1 = 4,39 et r_2 = 5,56 $mM^{-1}.s^{-1}$ à 20 MHz.

Lors du passage d'une solution aqueuse à une solution contenant des protéines sériques, la relaxivité du gadobénate de diméglumine s'accentue de façon importante : dans le plasma humain, r_1 et r_2 atteignent des valeurs respectivement égales à 9,7 et 12,5 $mM^{-1}.s^{-1}$.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans l'imagerie hépatique, MultiHance permet de détecter des lésions non visualisées lors de l'examen IRM sans contraste, chez des patients atteints ou suspectés d'être porteurs de carcinome hépatique primitif ou secondaire. La nature des lésions visualisées après rehaussement du contraste avec MultiHance n'a pas été contrôlée par examen anatomopathologique. De plus, lors de l'évaluation de la prise en charge du patient, la mise en évidence des lésions après administration du produit n'a pas toujours conduit à une modification de la prise en charge.

MultiHance entraîne une augmentation importante et durable de l'intensité du signal sur les images T1 pondérées dans le parenchyme hépatique normal. L'augmentation de l'intensité du signal persiste à des niveaux élevés pendant au moins deux heures après l'administration de doses de 0,05 ou de 0,10 mmol/kg.

Le contraste entre les lésions hépatiques focalisées et le parenchyme normal s'observe presque immédiatement après l'injection en embol (dans les 2-3 minutes) sur les images dynamiques T1 pondérées. Ensuite, le contraste tend à diminuer aux temps tardifs, à cause de l'augmentation de l'intensité non spécifique de la lésion.

On estime toutefois que la disparition progressive de MultiHance des lésions, associée à la persistance d'une intensité élevée du signal dans le parenchyme hépatique normal, permet d'obtenir une meilleure visualisation des lésions et un seuil de détection plus bas de la localisation des lésions, durant la période comprise entre 40 et 120 minutes après l'administration de MultiHance.

Les données des études pivots de phase II et III chez des patients atteints d'un cancer du foie montrent que, comparativement à d'autres modalités d'imagerie (par exemple ultrasonographie peropératoire, angioportographie scannérisée (CTAP) ou tomographie numérisée après administration intra-artérielle de produit iodé), les images obtenues avec MultiHance en IRM avaient une sensibilité moyenne de 95 % et une spécificité moyenne de 80 % en ce qui concerne la détection d'un cancer hépatique ou de métastases chez les patients suspects d'en être porteurs.

Dans l'imagerie du SNC, MultiHance accroît le contraste des tissus sains dépourvus de barrière hématoencéphalique, des tumeurs extra-axiales et des régions dont la barrière hématoencéphalique est rompue. Au cours des essais cliniques pivots de phase III réalisés chez l'adulte dans cette indication, et réalisés sur groupes parallèles, les lecteurs (hors site) ont rapporté une amélioration du degré d'information diagnostique de 32 à 69 % pour les images obtenues avec MultiHance, et de 35 à 69 % pour les images obtenues avec le produit actif de comparaison.

Au cours de deux études en intrapatients selon un schéma croisé comparant 0,1 mmol/kg de poids corporel de MultiHance à 0,1 mmol/kg de poids corporel de deux comparateurs actifs (gadopentétate de diméglumine ou gadodiamide), menées chez des patients ayant une pathologie connue ou suspectée du cerveau ou de la moelle épinière nécessitant une IRM du système nerveux central (SNC), MultiHance a produit une amélioration significative (p < 0,001) de l'intensité du signal de la lésion, du rapport contraste-bruit et du rapport lésion-cerveau, ainsi que l'amélioration de la visualisation (p < 0,001) des lésions du SNC sur des images obtenues avec les appareils de 1,5 Tesla, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Critères en termes de visualisation des lésions du SNC	*Amélioration apportée par MultiHance par rapport*	
	au gadopentétate de diméglumine	*au gadodiamide*
	(Étude MH-109, n = 151) Valeur de p	(Étude MH-130, n = 113) Valeur de p
Définition de l'étendue des lésions du SNC	25 à 30 % p < 0,001	24 à 25 % p < 0,001
Visualisation de la morphologie interne des lésions	29 à 34 % p < 0,001	28 à 32 % p < 0,001
Délimitation des contours des lésions intra- et extra-axiales	37 à 44 % p < 0,001	35 à 44 % p < 0,001
Amélioration du contraste des lésions	50 à 66 % p < 0,001	58 à 67 % p < 0,001
Préférence diagnostique globale	50 à 68 % p < 0,001	56 à 68 % p < 0,001

Dans les essais MH-109 et MH-130, l'impact de l'amélioration de la visualisation des lésions du SNC obtenue avec MultiHance, par rapport au gadodiamide ou au gadopentétate de diméglumine, sur la conclusion diagnostique et la prise en charge des patients, n'a pas été étudié.

En IRM du sein chez la femme, MultiHance accroît le contraste entre les tissus néoplasiques du sein et les tissus normaux adjacents, améliorant ainsi la visualisation des tumeurs du sein.

L'étude pivotale de phase III a consisté en une comparaison intra-individuelle croisée (cross-over intrapatient) de 0,1 mmol/kg de poids corporel de MultiHance versus 0,1 mmol/kg de poids corporel d'un comparateur actif (gadopentétate de diméglumine) approuvé chez des patients avec un cancer du sein connu ou suspecté, sur la base des résultats disponibles d'échographie et de mammographie. Les images ont été lues hors site en aveugle par trois lecteurs sans aucun lien avec les sites investigateurs.

La sensibilité pour la détection des lésions bénignes et malignes était comprise entre 91,7 et 94,4 % pour MultiHance et entre 79,9 et 83,3 % pour le comparateur (p < 0,003 pour tous les lecteurs).

Les résultats en termes de spécificité pour la détection des lésions bénignes et malignes n'ont pas été statistiquement significatifs et allaient de 59,7 à 66,7 % pour MultiHance et de 30,6 à 58,3 % pour le comparateur (p < 0,157 pour tous les lecteurs).

Une amélioration statistiquement significative a été observée à la fois pour la sensibilité et la spécificité dans l'analyse menée au plan des régions anatomiques.

ARM (flacons) :

En ARM, MultiHance améliore la qualité des images en augmentant le rapport signal/bruit du sang par la réduction du temps T1 du sang, réduit les artefacts en raccourcissant le temps d'acquisition et élimine les artefacts dus au flux. Dans les études cliniques de phase III en ARM des artères allant du territoire supra-aortique jusqu'à la circulation des pieds, les lecteurs hors-site ont noté avec MultiHance une amélioration de la précision diagnostique allant de 8 à 28 % pour la détection des maladies sténo-occlusives cliniquement significatives (c'est-à-dire sténose de plus de 51 % ou de plus de 60 % selon le territoire vasculaire) comparativement au temps de vol (TOF), sur la base des résultats de l'angiographie conventionnelle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique humaine a été décrite en utilisant un modèle de décroissance biexponentielle.

Les demi-vies apparentes de distribution et d'élimination sont respectivement comprises entre 0,085 et 0,117 heure, et entre 1,17 et 1,68 heure. Le volume total apparent de distribution, compris entre 0,170 et 0,248 l/kg de masse corporelle, indique que le composé se distribue dans le plasma et dans l'espace extracellulaire.

L'ion gadobénate est rapidement éliminé du plasma et excrété essentiellement dans les urines et, dans une moindre mesure, dans la bile.

La clairance plasmatique totale, comprise entre 0,098 et 0,133 l/h.kg de poids corporel, et la clairance rénale, comprise entre 0,082 et 0,104 l/h.kg de masse corporelle, indiquent que le composé est principalement éliminé par filtration glomérulaire. La concentration plasmatique et les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) montrent une relation linéaire statistiquement significative avec la dose administrée. 78 à 94 % de la dose injectée d'ion gadobénate sont excrétés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures qui suivent l'administration intraveineuse. 2 à 4 % de la dose sont éliminés dans les fèces.

La rupture de la barrière hémato-encéphalique ou une vascularisation anormale permettent la pénétration de l'ion gadobénate dans la lésion.

L'analyse pharmacocinétique a porté sur les données de concentration systémique du produit en fonction du temps chez 80 sujets (40 adultes volontaires sains et 40 enfants) âgés de 2 à 47 ans, après administration intraveineuse de gadobénate de diméglumine. La cinétique du gadolinium, jusqu'à l'âge de 2 ans peut être décrite par un modèle bicompartimental avec des coefficients allométriques standards et un effet de covariance de la clairance à la créatinine (reflétant le taux de filtration glomérulaire) sur la clairance du gadolinium. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (rapportées au poids corporel d'un adulte) sont cohérentes avec les valeurs précédemment rapportées pour MultiHance et avec la physiologie sous-jacente de distribution et d'élimination de MultiHance considérée : distribution dans le liquide extracellulaire (environ 15 l chez l'adulte ou 0,21 l/kg) et élimination par filtration glomérulaire (environ 130 ml de plasma par minute chez l'adulte ou 7,8 l/h et 0,11 l/h/kg). La clairance et le volume de distribution diminuent progressivement chez le sujet jeune du fait de la moindre taille corporelle. Cet effet peut être largement pris en compte en normalisant les paramètres pharmacocinétiques en fonction du poids corporel. Sur cette base, la posologie de MultiHance chez l'enfant, en fonction du poids corporel, entraîne une exposition systémique (ASC) et une concentration maximale (Cmax) similaires à celles rapportées pour l'adulte et confirme qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez l'enfant dans la tranche d'âge proposée (2 ans et plus).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène. En effet, les événements observés au cours des études précliniques sont survenus à des doses dépassant beaucoup celles utilisées chez l'homme et ont donc une significativité clinique faible.

Les essais chez l'animal ont montré une faible tolérance locale de MultiHance, surtout en cas d'extravasation accidentelle, avec des réactions locales sévères, à type de nécroses et d'escarres.

La tolérance locale en cas d'administration intra-artérielle accidentelle n'a pas été étudiée ; c'est pourquoi il est particulièrement important de s'assurer que l'aiguille

ou la canule est correctement positionnée dans la veine (cf Posologie/Mode d'administration).

Grossesse et allaitement :

Au cours des études chez la rate, aucun effet délétère sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été observé après administration intraveineuse quotidienne de gadobénate de diméglumine.

Par ailleurs, aucun effet indésirable sur le développement physique et comportemental n'a été observé. Cependant, après administration quotidienne répétée chez la lapine, des cas isolés d'anomalies du squelette ainsi que deux cas de malformations viscérales ont été rapportés.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement :
- après avoir été aspiré dans la seringue (flacons) ;
- après ouverture (seringues préremplies).

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Flacons :

MultiHance ne doit être introduit dans la seringue qu'immédiatement avant emploi et ne doit pas être dilué. Avant emploi, contrôler le produit et s'assurer que le récipient et le système de fermeture n'ont pas été endommagés et que la solution n'est pas colorée et qu'aucune particule n'est visible.

Lorsque MultiHance est administré à l'aide d'un injecteur automatique, les tubulures de connexion vers le patient et les matériels à usage unique doivent être éliminés après l'examen de chaque patient. Les instructions des fabricants des matériels doivent être également respectées.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium administré. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas de dossier patient électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent y être enregistrés.

Pour usage unique seulement.

Tout reliquat doit être jeté.

Seringues préremplies :

Pour usage unique.

Avant utilisation, contrôler le produit et s'assurer que le récipient et le système de fermeture n'ont pas été endommagés et que la solution n'a pas jauni et qu'aucune particule n'est visible.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les seringues doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium administré. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas de dossier patient électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent y être enregistrés.

Tout produit non utilisé ou déchet devra être éliminé conformément aux exigences locales.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934741296 (1998, RCP rév 11.05.16) fl 10 ml.
3400934741357 (1998, RCP rév 11.05.16) fl 15 ml.
3400934741418 (1998, RCP rév 11.05.16) fl 20 ml.
3400938879667 (2008, RCP rév 11.05.16) ser 10 ml.
3400938879728 (2008, RCP rév 11.05.16) ser 15 ml.
3400938879896 (2008, RCP rév 11.05.16) ser 20 ml.
3400930031315 (2008, RCP rév 11.05.16) ser 20 ml + néc admin manuelle.
3400930031339 (2008, RCP rév 11.05.16) ser 20 ml + néc admin automatique.

Prix : 38,58 € (flacon de 10 ml).
55,52 € (flacon de 15 ml).
70,27 € (flacon de 20 ml).
38,58 € (seringue préremplie de 10 ml).
55,52 € (seringue préremplie de 15 ml).
70,27 € (seringue préremplie de 20 ml).
70,27 € (seringue préremplie de 20 ml + nécessaire d'administration manuelle).
70,27 € (seringue préremplie de 20 ml + nécessaire d'administration automatique).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bracco Imaging France.

BRACCO IMAGING FRANCE
7, place Copernic. Courcouronnes
91023 Évry cdx
Tél : 01 60 79 82 76. Fax : 01 60 79 82 52

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

MUPHORAN ®

fotémustine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) : Boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant (4 ml).

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*
Fotémustine (DCI) .... 208 mg

Solvant : éthanol à 80 % v/v (soit éthanol à 96 % v/v et eau pour préparations injectables).

La solution reconstituée représente un volume de 4,16 ml, soit 200 mg de fotémustine dans 4 ml de solution.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 80 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 1,3 g d'alcool pour 100 mg de fotémustine.

DC INDICATIONS

- Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).
- Tumeurs cérébrales malignes primitives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monochimiothérapie :

Le traitement comprend :
- un traitement d'attaque : 3 administrations consécutives à 1 semaine d'intervalle, suivies d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines ;
- un traitement d'entretien : une administration toutes les 3 semaines.

La posologie habituelle est de 100 mg/m^2.

En polychimiothérapie :

La 3^e administration du traitement d'attaque est supprimée. La dose reste de 100 mg/m^2.

Association avec la dacarbazine :

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés lorsque la fotémustine a été associée simultanément, le même jour, à des doses élevées de dacarbazine.

L'administration **simultanée** doit être évitée (cf Interactions).

L'association doit être faite selon le schéma recommandé suivant :

Traitement d'attaque :
- fotémustine 100 mg/m^2/jour aux jours 1 et 8,
- dacarbazine 250 mg/m^2/jour aux jours 15, 16, 17 et 18.

Cinq semaines de repos thérapeutique, puis :

Traitement d'entretien, toutes les 3 semaines :
- fotémustine 100 mg/m^2/jour au jour 1,
- dacarbazine 250 mg/m^2/jour aux jours 2, 3, 4 et 5.

MODE D'ADMINISTRATION :

Préparer la solution extemporanément.

Dissoudre le contenu du flacon de Muphoran avec l'ampoule de 4 ml de soluté alcoolique stérile puis, après calcul de la dose à injecter, diluer la solution dans du soluté glucosé isotonique à 5 % pour l'administration en perfusion intraveineuse.

La solution ainsi préparée doit être utilisée à l'abri de la lumière : par voie intraveineuse en perfusion d'une durée d'une heure.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse, allaitement.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec le vaccin antiamarile (fièvre jaune) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Éviter tout contact cutané, muqueux et toute absorption de la solution reconstituée. Le port d'un masque et de gants de protection est conseillé lors de la préparation de la solution. En cas de projection, laver abondamment à l'eau.

Le matériel contaminé doit être éliminé dans des conditions de sécurité.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Muphoran n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, le rapport bénéfice/risque n'ayant pas été établi dans cette population.

Sujets âgés :

La toxicité de la fotémustine a été comparée chez des patients de plus de 60 ans et de moins de 60 ans. La survenue de thrombopénie (grade III), leucopénie (grade III) et toxicité gastro-intestinale (grade III) était significativement plus fréquente chez les patients de plus de 60 ans.

Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (cf Interactions).

Des cas de leucémies aiguës et de dysplasies de la moelle osseuse ont été rapportés chez les patients traités par nitroso-urées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Il est conseillé de ne pas administrer le produit aux personnes ayant reçu une chimiothérapie depuis moins de 4 semaines (ou 6 semaines en cas de traitement antérieur par nitroso-urée).
- L'administration de Muphoran ne peut être envisagée que lorsque le nombre de plaquettes et/ou de granulocytes est acceptable, respectivement 100 000/mm^3 et 2000/mm^3.

Les numérations des formules sanguines seront effectuées avant chaque nouvelle administration et les doses ajustées en fonction du statut hématologique. Le schéma suivant pourra servir de guide :

Plaquettes (/mm^3)	Granulocytes (/mm^3)	Pourcentage de la dose à administrer
N > 100 000	N > 2000	100 %
N ⩽ 100 000 N > 80 000	2000 ⩾ N > 1500	75 %
	1500 ⩾ N > 1000	50 %
N ⩽ 80 000	N ⩽ 1000	Report du traitement

- Un délai de 8 semaines entre le début du traitement d'attaque et le début du traitement d'entretien est recommandé. Entre deux cycles d'entretien, un délai de 3 semaines est préconisé.
- Le traitement d'entretien ne peut être envisagé que lorsque le nombre de plaquettes et/ou de granulocytes est acceptable, respectivement 100 000/mm^3 et 2000/mm^3.
- Il est conseillé de pratiquer un contrôle des paramètres biologiques hépatiques au cours ou au décours du traitement d'attaque.
- Ce médicament contient 80 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 1,3 g d'alcool pour 100 mg de fotémustine, ce qui équivaut à 32 ml de bière et à 13,3 ml de vin. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Avant de démarrer la perfusion de Muphoran, vérifier que le dispositif de perfusion intraveineux est correctement placé dans la veine afin d'éviter toute extravasation. En cas d'extravasation, arrêter la perfusion, aspirer le volume extravasé dans la mesure du possible et immobiliser le membre en position élevée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :

(cf Contre-indications.)
- Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :

(cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués, sauf antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions spécifiques à la fotémustine :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Dacarbazine : avec la dacarbazine à doses élevées, risque de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte). Ne pas utiliser simultanément, mais respecter un délai d'une semaine entre la dernière administration de fotémustine et le premier jour de la cure de dacarbazine (cf Posologie/Mode d'administration).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données, ou des données limitées, concernant l'utilisation de Muphoran chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Muphoran est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraceptif (cf Contre-indications).

Muphoran doit être administré en association avec une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer. Les hommes devront être informés des mesures contraceptives adéquates à utiliser.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la fotémustine ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque chez le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Muphoran est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Des études de toxicité de doses répétées de fotémustine chez l'animal ont montré que la fertilité était affectée chez les mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, il n'est pas recommandé de conduire immédiatement après une administration de Muphoran.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours des essais cliniques, les principaux effets indésirables ont été d'ordre hématologique, pouvant toucher les 3 lignées. Cette toxicité est retardée et caractérisée par une anémie (14 %) ainsi que par une thrombopénie (40,3 %) et par une leucopénie (46,3 %) dont le nadir survient respectivement 4 à 5 semaines et 5 à 6 semaines après la première administration au cours du traitement d'attaque. Des pancytopénies peuvent survenir.

L'hématotoxicité et la toxicité gastro-intestinale sont plus sévères chez les sujets de plus de 60 ans.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

MedDRA Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombopénie, leucopénie (grade 3-4), anémie (grade 3-4)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Troubles neurologiques transitoires et sans séquelle (troubles de la conscience, paresthésies, agueusie)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements modérés dans les 2 heures qui suivent l'injection
Fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévations modérées, transitoires et réversibles des transaminases, élévations modérées, transitoires et réversibles des phosphatases alcalines, élévations modérées, transitoires et réversibles de la bilirubine
Inconnu	Hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Élévation transitoire de l'urée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Épisode fébrile, phlébite (tuméfaction, douleur, rougeur de la veine) au point d'injection en cas d'extravasation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés en association avec la dacarbazine (cf Interactions). Une toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle a également été rapportée avec la fotémustine.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Les agents antinéoplasiques, et particulièrement les agents alkylants, ont été associés à un risque potentiel de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë. A doses cumulées élevées, de rares cas ont été rapportés avec Muphoran, en association ou non avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surveillance hématologique accrue. Il n'y a pas d'antidote connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, agents alkylants, nitroso-urées (code ATC : L01AD05).

La fotémustine est un agent anticancéreux cytostatique de la famille des nitroso-urées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité antitumorale expérimentale large.

Sa formule chimique comporte un bio-isostère de l'alanine (acide amino-1-éthylphosphonique) qui facilite la pénétration cellulaire et le franchissement de la barrière hémato-encéphalique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, après perfusion intraveineuse, la cinétique d'élimination plasmatique est mono- ou bi-exponentielle avec une demi-vie terminale courte.

La molécule est pratiquement totalement métabolisée.

La fixation aux protéines plasmatiques est faible (25 à 30 %). La fotémustine franchit la barrière hématoméningée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas d'études menées sur la reproduction avec la fotémustine. Les autres molécules de la classe des nitroso-urées se sont avérées être tératogènes et embryotoxiques lors d'études chez l'animal.

Des études de toxicité de doses répétées de fotémustine chez le rat et le chien ont montré que la fertilité était affectée chez les mâles (azoospermie et atrophie testiculaire chez le rat).

La fotémustine présente un caractère mutagène (tests de mutation sur *Salmonella typhimurium* et *E. coli*), ainsi qu'un caractère clastogène (test du micronucleus chez la souris, test *in vitro* sur lymphocyte humain).

La fotémustine présente *in vitro* un effet transformant et initiateur sur deux lignées étudiées (tests sur cellules embryonnaires de hamster syrien et sur cellules BALB/3T3). La fotémustine possède un potentiel cancérogène lié à son potentiel génotoxique et se comporte comme un initiateur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C.

Après reconstitution : La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400933187026 (1989, RCP rév 25.08.17).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400891375800 (flacon) : 501,560 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx

Tél : 01 55 72 60 00

Site web : www.servier.fr

MUPIDERM ® 2 % pommade

mupirocine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p tube*

Mupirocine (DCI) .... 300 mg

Excipients : polyéthylène-glycol 400, polyéthylène-glycol 3350.

DC INDICATIONS

Infections de la peau due à staphylocoque et streptocoque : impétigos et dermatoses impétiginisées :

- en traitement local uniquement dans les formes localisées à petit nombre de lésions ;
- en traitement local d'appoint en association à une antibiothérapie générale adaptée dans les formes les plus étendues.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

Adulte et enfant :

Posologie :

2 à 3 applications par jour après nettoyage de la surface infectée.

Durée du traitement :

Le traitement sera poursuivi pendant 5 à 10 jours à titre indicatif et selon la nature, la gravité de la lésion, et l'efficacité obtenue.

Mode d'administration :

La zone traitée peut être recouverte d'une gaze stérile ou de tout autre pansement occlusif.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à la mupirocine.
- Allergie au polyéthylène-glycol.
- En application sur le sein lors d'infections mammaires, en cas d'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Cette pommade n'est pas destinée à l'usage ophtalmique ou intranasal.

Risque de sélection de bacilles à Gram – *(Pseudomonas).*

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La pommade est inodore, s'enlève à l'eau et ne tache pas.
- En cas d'application sur le visage, éviter tout contact avec les yeux.
- En raison de la présence de polyéthylène-glycol, qui est absorbé en cas de plaie ouverte puis éliminé par voie rénale, la pommade à la mupirocine devra être utilisée avec précaution chez les patients présentant de grandes plaies ou brûlures et souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou modérée.
- La mupirocine ne doit pas être utilisée sur les dermatoses étendues (plus de 20 % de la surface corporelle) ou au long cours dans les dermatoses chroniques infectées en raison du risque potentiel d'émergence de souches résistantes à la mupirocine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ne pas incorporer à cette pommade d'autres substances actives ni la mélanger avec d'autres pommades dermiques, au risque d'une dilution du produit entraînant une diminution de l'activité antibactérienne, d'une altération des caractéristiques de pénétration à travers la peau de cette pommade à la mupirocine, de l'autre produit ou des deux, et d'une perte de stabilité de la pommade.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de mupirocine peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, bien que les données cliniques soient encore insuffisantes à ce jour, les données animales sont rassurantes.

ALLAITEMENT :

Ce médicament peut être utilisé au cours de l'allaitement. Éviter l'application sur les seins.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques rares cas de picotements et de brûlures ont été observés, toujours localisés au site d'application.

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité dues à la mupirocine ou à l'un de ses excipients à type d'éruption, urticaire ou d'œdème de Quincke, ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibiotiques à usage topique (code ATC : D06AX09).

La mupirocine est un antibiotique d'origine naturelle produit par fermentation de *Pseudomonas fluorescens.*

Il possède une structure originale qui ne s'apparente à aucun des agents antibactériens actuellement disponibles en clinique.

Il inhibe la synthèse des protéines bactériennes par liaison réversible et spécifique de l'isoleucyl t-RNA synthétase.

En raison de ce mode d'action original, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques. De plus, les tests *in vitro* ont montré un taux très lent d'émergence de souches résistantes.

La mupirocine, aux concentrations que l'on peut atteindre en usage local, est bactéricide sur les espèces sensibles à cet antibiotique.

Spectre d'activité antibactérienne :

La concentration critique sépare les souches sensibles des souches résistantes : S $\leqslant$ 2 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus*, Streptocoques bêta-hémolytiques.

L'émergence de souches mupirocine-R est possible.

Le risque potentiel d'un impact écologique naso-pharyngé avec sélection de flore, surtout vis-à-vis des bacilles à Gram – dont le *Pseudomonas,* n'a pas été évalué.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale chez l'homme, la mupirocine est très peu absorbée. Après administration orale ou parentérale, la mupirocine est rapidement métabolisée en métabolites sans activité antimicrobienne. En conséquence, elle est réservée exclusivement à l'usage local.

Après application de pommade marquée au carbone 14 sur la peau d'un sujet sain suivie d'une occlusion de 24 heures, on n'observe pas d'absorption systémique mesurable de l'antibiotique, l'activité antimicrobienne persiste dans les couches externes de la peau jusqu'à 48 heures après l'application.

Le métabolite inactif, acide monique produit par contact avec la peau, est détectable jusqu'à une semaine après l'application.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas incorporer à cette pommade d'autres substances actives ni la mélanger avec d'autres pommades dermiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver à température ambiante.

Ne pas conserver tout tube entamé au-delà de la fin du traitement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933046347 (1988, RCP rév 30.06.17).

Prix : 4,18 € (tube de 15 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ALMIRALL SAS

1, bd Victor. 75015 Paris

Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66

E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

MUTESA voie orale

oxyde d'aluminium, oxétacaïne, oxyde de magnésium

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Antiacides et pansements gastro-intestinaux
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

MUXOL ®

ambroxol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 30 mg (blanc) : Boîte de 30.

Solution buvable : Flacon de 180 ml (soit 12 cuillères à soupe).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Ambroxol (DCI) chlorhydrate .... 30 mg

(soit en ambroxol : 27,3 mg/cp)

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon de type A, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable : *p c à s*

Ambroxol (DCI) chlorhydrate .... 45 mg

(soit en ambroxol : 40,95 mg/c à s)

Excipients : glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, arôme banane (acétate de furfuryle, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, acétate de méthyl-3-butényle, acétoïne, butyrate d'amyle, delta-décalactone, eugénol, pipéronal, propionate de benzyle, maltol, vanilline, propylèneglycol), acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : sorbitol, parahydroxybenzoates de propyle et de méthyle.

DC INDICATIONS

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique de l'adulte, notamment au cours des affections bronchiques aiguës et des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

Comprimé :

La posologie moyenne de chlorhydrate d'ambroxol est de 60 à 120 mg par jour en 2 prises, soit 1 à 2 comprimés, 2 fois par jour.

Solution buvable :

1 cuillère à soupe de 15 ml contient 45 mg de chlorhydrate d'ambroxol.

La posologie moyenne de chlorhydrate d'ambroxol est de 90 mg par jour en 2 prises, soit 1 cuillère à soupe, 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association d'un mucomodificateur bronchique avec un antitussif et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de chlorhydrate d'ambroxol ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par chlorhydrate d'ambroxol doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.

Comprimé :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Solution buvable :

Ce médicament ne doit pas être pris par des patients présentant des problèmes rares d'intolérance au fructose.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate d'ambroxol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le chlorhydrate d'ambroxol pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système gastro-intestinal :

Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, gastralgies, cédant rapidement à la diminution de la posologie.

Affections du système immunitaire :

Rare : réactions d'hypersensibilité.

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : éruption cutanée, urticaire.

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Dans ces cas, le traitement devra impérativement être interrompu.

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée (solution buvable) et très rarement (comprimé) : céphalées et vertiges.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytiques.

Code ATC : R05CB06.

L'ambroxol possède des propriétés mucokinétiques et expectorantes.

Il stimule, par son action sur les cellules sécrétrices, la sécrétion bronchique et favorise la production d'un mucus plus mobilisable. Il augmente l'activité ciliaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'ambroxol est bien absorbé par voie orale. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ.

La biodisponibilité est de 70 % environ.

Les valeurs élevées des volumes de distribution témoignent d'une diffusion extravasculaire importante.

La demi-vie d'élimination est en moyenne de 7,5 heures.

L'élimination est essentiellement urinaire, avec deux métabolites principaux excrétés sous forme glycuroconjuguée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933229221 (1990, RCP rév 25.04.16) cp.
3400933024345 (1987, RCP rév 03.11.16) sol buv.

Non remb Séc soc.

BIOCODEX

7, av Gallieni. 94250 Gentilly

Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01

Site web : http://www.biocodex.fr

MYCAMINE ®

micafungine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (compacte ; blanche) *pour solution pour perfusion à 50 mg et 100 mg :* Flacons de 10 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Micafungine (DCI) sodique .... 50 mg
ou 100 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, acide citrique anhydre et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Après reconstitution chaque ml contient respectivement 10 mg (Mycamine 50 mg) et 20 mg (Mycamine 100 mg) de micafungine (sous forme sodique).

DC INDICATIONS

Mycamine est indiqué pour :

- Adulte, adolescent ⩾ 16 ans et personnes âgées :
  - Traitement de la candidose invasive.
  - Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié.
  - Prévention des infections à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/µl) pendant au moins 10 jours.
- Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans :
  - Traitement de la candidose invasive.
  - Prévention des infections à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/µl) pendant au moins 10 jours.

La décision d'utiliser Mycamine doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, Mycamine ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il convient de tenir compte des recommandations officielles/nationales concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

Le traitement par Mycamine doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques.

Les prélèvements destinés à la culture fongique et les autres examens de laboratoire pertinents (y compris l'histopathologie) doivent être réalisés avant le traitement afin d'isoler et d'identifier le ou les agent(s) pathogène(s) en cause. Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens de laboratoire. Cependant, une fois que ces résultats sont disponibles, le traitement antifongique doit être adapté en conséquence.

POSOLOGIE :

La posologie de Mycamine dépend du poids du patient comme indiqué dans les tableaux suivants :

- Utilisation chez l'adulte, l'adolescent ⩾ 16 ans et les personnes âgées :

Indication	Poids corporel > 40 kg	Poids corporel ⩽ 40 kg
Traitement de la candidose invasive	100 mg/jour*	2 mg/kg/jour*
Traitement de la candidose œsophagienne	150 mg/jour	3 mg/kg/jour
Prévention des infections à candida	50 mg/jour	1 mg/kg/jour

* Si la réponse au traitement est insuffisante, par exemple en cas de persistance de cultures positives ou en l'absence d'amélioration du tableau clinique, la posologie peut être augmentée à 200 mg/jour chez les patients dont le poids est > 40 kg ou à 4 mg/kg/jour chez les patients dont le poids est ⩽ 40 kg.

Durée du traitement :

- Candidose invasive : la durée du traitement de l'infection à candida doit être au moins de 14 jours. Le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 1 semaine après obtention de deux hémocultures négatives successives et après résolution des signes cliniques et des symptômes infectieux.
- Candidose œsophagienne : dans le cadre du traitement de la candidose œsophagienne, Mycamine doit être administré pendant au moins 1 semaine après résolution des signes cliniques et des symptômes.
- Prévention des infections à candida : dans un contexte de prévention des infections à candida, Mycamine doit être administré pendant au moins 1 semaine après la résolution de la neutropénie.

- Utilisation chez l'enfant ⩾ à 4 mois et l'adolescent < 16 ans :

Indication	Poids corporel > 40 kg	Poids corporel ⩽ 40 kg
Traitement de la candidose invasive	100 mg/jour*	2 mg/kg/jour*
Prévention des infections à candida	50 mg/jour	1 mg/kg/jour

* Si la réponse au traitement est insuffisante, par exemple, en cas de persistance de cultures positives ou en l'absence d'amélioration clinique, la posologie peut être augmentée à 200 mg/jour chez les patients dont le poids corporel est > 40 kg ou à 4 mg/kg/jour chez les patients dont le poids corporel est ⩽ 40 kg.

- Utilisation chez l'enfant (y compris le nouveau-né) < 4 mois :

Indication	
Traitement de la candidose invasive	4 - 10 mg/kg/jour*
Prévention des infections à candida	2 mg/kg/jour

* Une dose de 4 mg/kg de micafungine chez l'enfant âgé de moins de 4 mois correspond approximativement à l'exposition pharmacocinétique en micafungine atteinte chez l'adulte recevant 100 mg/jour dans le traitement de la candidose invasive. Si une infection du système nerveux central (SNC) est suspectée, une dose plus élevée (par exemple 10 mg/kg) est préconisée du fait de la pénétration dose-dépendante de la micafungine dans le SNC (cf Pharmacocinétique). La tolérance et l'efficacité chez l'enfant (y compris le nouveau-né) âgé de moins de 4 mois pour des doses de 4 et 10 mg/kg dans le traitement de la candidose invasive avec infection du SNC n'ont pas été clairement établies dans des études cliniques contrôlées.

Durée du traitement :

- Candidose invasive : la durée du traitement de l'infection à candida doit être au moins de 14 jours. Le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 1 semaine après obtention de deux hémocultures négatives successives et après résolution des signes cliniques et des symptômes infectieux.
- Prévention des infections à candida : dans un contexte de prévention des infections à candida, Mycamine doit être administré pendant au moins 1 semaine après la résolution de la neutropénie. L'expérience clinique disponible avec Mycamine chez les patients âgés de moins de 2 ans est limitée.

- Sexe/ethnie : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe ou de l'ethnie (cf Pharmacocinétique).
- Patients ayant une atteinte hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère à modérée (cf Pharmacocinétique). Actuellement, les données disponibles concernant l'utilisation de Mycamine chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère sont insuffisantes et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Patients atteints d'insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée en perfusion intraveineuse en 1 heure environ. Des perfusions plus rapides peuvent entraîner une plus grande fréquence des réactions liées à l'histamine.

Pour les instructions concernant la reconstitution : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à une autre échinocandine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets hépatiques :

Le développement de foyers d'altérations hépatocytaires (FHA) et de tumeurs hépatocellulaires après un traitement d'une durée de 3 mois ou plus a été observé chez le rat. Le seuil présumé de développement de tumeurs chez le rat se situe approximativement dans la fourchette de l'exposition clinique. La pertinence de cette donnée lors de l'utilisation thérapeutique chez l'homme ne peut pas être écartée. La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance étroite au cours d'un traitement par micafungine. Afin de réduire les risques de régénération adaptative et de formation potentielle ultérieure de tumeur hépatique, l'interruption précoce du traitement est recommandée en présence d'une élévation importante et persistante des ALAT/ASAT. Le traitement par micafungine doit être conduit après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, en particulier chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique ou des atteintes hépatiques chroniques connues comme pouvant correspondre à un stade précancéreux telles qu'une fibrose hépatique avancée, une cirrhose, une hépatite virale, des hépatopathies néonatales ou des déficits enzymatiques congénitaux ou en cas de traitement concomitant hépatotoxique et/ou génotoxique.

Le traitement par micafungine a été associé à une altération importante de la fonction hépatique (augmentation des ALAT, ASAT ou de la bilirubine totale > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) chez les volontaires sains et chez les patients. Chez certains patients, des cas plus sévères d'atteinte de la fonction hépatique, d'hépatite ou d'insuffisance hépatique parfois mortelles ont été rapportés. Les enfants < 1 an sembleraient plus à risque de développer des lésions hépatiques (cf Effets indésirables).

Réactions anaphylactiques :

Au cours de l'administration de la micafungine, des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, y compris un choc, peuvent survenir. Si ces réactions apparaissent, la perfusion de micafungine doit être interrompue et un traitement approprié doit être administré.

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées exfoliatives, telles que syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été rapportées. Si les patients développent un rash, ils doivent être étroitement surveillés et la micafungine arrêtée en cas de progression des lésions.

Hémolyse :

De rares cas d'hémolyse y compris une hémolyse intravasculaire aiguë ou une anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par micafungine. Les patients qui développent des signes biologiques ou cliniques d'hémolyse lors du traitement par micafungine doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes d'aggravation de ces états pathologiques, et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par micafungine doit être évalué.

Troubles rénaux :

La micafungine peut être à l'origine de troubles rénaux, d'insuffisance rénale et d'anomalies des tests de la fonction rénale. Les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'aggravation de la fonction rénale.

Interactions avec d'autres médicaments :

L'administration concomitante de micafungine et d'amphotéricine B désoxycholate doit être uniquement envisagée si les bénéfices dépassent clairement les risques, en surveillant étroitement la toxicité de l'amphotéricine B désoxycholate (cf Interactions).

La toxicité du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole doit être surveillée chez les patients recevant du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole en association avec Mycamine, et la posologie de ces médicaments doit être réduite si nécessaire (cf Interactions).

Population pédiatrique :

L'incidence de certaines réactions indésirables a été plus importante chez les enfants que chez les adultes (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La micafungine a un faible potentiel d'interactions avec les médicaments métabolisés par les voies du CYP3A.

Des études d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains ont été menées afin d'évaluer le potentiel d'interaction entre la micafungine et le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus, la prednisolone, le sirolimus, la nifédipine, le fluconazole, le ritonavir, la rifampicine, l'itraconazole, le voriconazole et l'amphotéricine B. Dans ces études, aucun signe de modification de la pharmacocinétique de la micafungine n'a été observé. Aucune adaptation de la posologie de micafungine n'est nécessaire lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante. L'exposition (aire sous la courbe : ASC) de l'itraconazole, du sirolimus et de la nifédipine a légèrement augmenté en présence de la micafungine (respectivement 22 %, 21 % et 18 %).

L'administration concomitante de micafungine et d'amphotéricine B désoxycholate a été associée à une augmentation de 30 % de l'exposition à l'amphotéricine B désoxycholate. Comme cela peut avoir un retentissement clinique, cette administration concomitante doit être uniquement envisagée si les bénéfices dépassent clairement les risques, en surveillant étroitement la toxicité de l'amphotéricine B désoxycholate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La toxicité du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole doit être surveillée chez les patients recevant du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole en association avec Mycamine, et la posologie de ces médicaments doit être réduite si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la micafungine chez la femme enceinte. Chez l'animal, la micafungine traverse la barrière placentaire et une toxicité sur la reproduction a été observée (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Mycamine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la micafungine est excrétée dans le lait humain. Les études expérimentales chez l'animal ont montré une excrétion de la micafungine dans le lait maternel. La décision de poursuivre/interrompre l'allaitement ou de poursuivre/interrompre le traitement par Mycamine doit être prise en tenant en compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices d'un traitement par Mycamine pour la mère.

FÉCONDITÉ :

Une toxicité testiculaire a été observée chez l'animal (cf Sécurité préclinique). La micafungine pourrait potentiellement affecter la fertilité masculine chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des réactions indésirables pouvant influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peuvent toutefois se manifester (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le profil de tolérance de la micafungine est fondé sur les données issues de 3028 patients traités par micafungine dans le cadre d'essais cliniques : 2002 patients atteints d'infections à candida (y compris, candidémie, candidose invasive et candidose œsophagienne), 375 patients atteints d'aspergillose invasive (principalement infections réfractaires) et 651 patients en prévention d'infections fongiques systémiques.

Les patients traités par micafungine dans le cadre des essais cliniques représentent une population de patients dans un état critique nécessitant la prise de nombreux médicaments, incluant chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseurs systémiques puissants et antibiotiques à large spectre. Ces patients présentaient de nombreuses pathologies sous-jacentes complexes, telles qu'hémopathies malignes et infections à VIH, ou avaient bénéficié d'une greffe et/ou étaient traités en soins intensifs. Les patients traités en prévention avec de la micafungine avaient bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentaient un risque élevé de développer des infections fongiques.

Au total, des réactions indésirables sont survenues, chez 32,2 % des patients. Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées ont été des nausées (2,8 %), une augmentation des phosphatases alcalines sanguines (2,7 %), des phlébites (2,5 %, principalement chez les patients infectés par le VIH, porteurs de cathéters périphériques), des vomissements (2,5 %) et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (2,3 %). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lorsque les données de tolérance ont été analysées en fonction du sexe ou de l'ethnie.

Liste des effets indésirables :

Dans la liste suivante, les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et selon la terminologie MedDRA. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Fréquence : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : leucopénie, neutropénie, anémie.
- Peu fréquent : pancytopénie, thrombopénie, éosinophilie, hypoalbuminémie.
- Rare : anémie hémolytique, hémolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Indéterminé : coagulation intravasculaire disséminée.

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : réaction anaphylactique/anaphylactoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypersensibilité.

Affections endocriniennes :

- Peu fréquent : hyperhidrose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie.
- Peu fréquent : hyponatrémie, hyperkaliémie, hypophosphatémie, anorexie.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : insomnie, anxiété, confusion.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : somnolence, tremblements, sensation vertigineuse, dysgueusie.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : tachycardie, palpitations, bradycardie.

Affections vasculaires :

- Fréquent : phlébite.
- Peu fréquent : hypotension, hypertension, bouffées congestives.
- Indéterminé : choc.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale.
- Peu fréquent : dyspepsie, constipation.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines (PA), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de la bilirubinémie (y compris hyperbilirubinémie), anomalie des tests hépatiques.
- Peu fréquent : insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation des gamma- GT, ictère, cholestase, hépatomégalie, hépatite.
- Indéterminé : atteintes hépatocellulaires parfois mortelles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : éruption cutanée.
- Peu fréquent : urticaire, prurit, érythème.
- Indéterminé : toxidermie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens- Johnson, syndrome de Lyell (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée sanguine, aggravation de l'insuffisance rénale.
- Indéterminé : atteinte rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : pyrexie, frissons.
- Peu fréquent : thrombose au site d'injection, inflammation au site de perfusion, douleur au site d'injection, œdèmes périphériques.

Investigations :

- Peu fréquent : augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine.

Description de certains effets indésirables :

Symptômes possibles de type allergique :

Des symptômes tels qu'une éruption cutanée et des

frissons ont été rapportés dans les essais cliniques. La majorité d'entre eux étaient d'intensité légère à modérée et n'étaient pas limitant pour le traitement. Des réactions graves (par exemple, 0,2 % de réaction anaphylactoïde, 6/3028) ont été peu fréquemment rapportées lors du traitement par micafungine et seulement chez des patients atteints de pathologies sous-jacentes graves (par exemple, SIDA à un stade avancé, tumeurs malignes) nécessitant de multiples traitements concomitants.

Effets indésirables hépatiques :

L'incidence globale des effets indésirables hépatiques dans les essais cliniques avec la micafungine a été de 8,6 % (260/3028) des patients traités par micafungine. La majorité des effets indésirables hépatiques ont été légers à modérés. Les réactions les plus fréquentes ont été l'augmentation des PA (2,7 %), de l'ASAT (2,3 %), de l'ALAT (2,0 %), de la bilirubinémie (1,6 %) et des anomalies des tests hépatiques (1,5 %). Peu de patients (1,1 % ; 0,4 % de cas graves) ont interrompu le traitement en raison d'événements hépatiques. Des cas d'anomalies graves de la fonction hépatique sont survenus peu fréquemment (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions au site d'injection :

Aucun des effets indésirables au site d'injection n'a limité le traitement.

Population pédiatrique :

L'incidence de certaines réactions indésirables (listées dans la liste ci-après) a été plus élevée chez les enfants que chez les adultes. De plus, les enfants < 1 an ont présenté environ 2 fois plus souvent une augmentation des ALAT, ASAT et PA que les enfants plus âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La raison la plus probable de ces différences a été l'existence de différentes pathologies sous-jacentes par rapport aux adultes ou enfants plus âgés au cours des études cliniques. Au moment de l'inclusion dans l'étude, la proportion d'enfants avec une neutropénie était beaucoup plus importante que celle des patients adultes (40,2 % des enfants et 7 % des adultes respectivement) de même pour l'allogreffe GCSH (29,4 % et 13,4 % respectivement) et les hématopathies malignes (29,1 % et 8,7 % respectivement).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : thrombopénie.

Affections cardiaques :
- Fréquent : tachycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypertension, hypotension.

Affections hépatobiliaires
- Fréquent : hyperbilirubinémie, hépatomégalie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : insuffisance rénale aiguë, augmentation de l'urée sanguine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans le cadre des essais cliniques, des doses quotidiennes répétées allant jusqu'à 8 mg/kg (dose totale maximale de 896 mg) ont été administrées chez des patients adultes sans qu'aucune toxicité dose-limitante n'ait été rapportée. Dans un cas notifié spontanément, une administration de 16 mg/kg/jour à un nouveau-né a été rapportée. Aucune réaction indésirable associée à cette dose élevée n'a été signalée. Aucun cas de surdosage de micafungine n'a été rapporté. En cas de surdosage, des mesures générales doivent être prises et un traitement symptomatique doit être administré. La micafungine est fortement liée aux protéines et n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antimycosiques à usage systémique, autres antimycosiques pour usage systémique (code ATC : J02AX05).

Mode d'action :

La micafungine inhibe de façon non compétitive la synthèse du bêta-(1,3)-D-glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique. Le bêta-(1,3)-D-glucane n'est pas présent dans les cellules des mammifères.

La micafungine a montré une activité fongicide sur la plupart des espèces de *candida* et inhibe de façon importante la croissance active des filaments mycéliens d'*aspergillus*.

Relation PK/PD :

Dans des modèles animaux de candidose, une corrélation a été observée pour la micafungine entre le ratio ASC/CMI et l'efficacité, défini comme le ratio requis pour éviter la croissance fongique progressive. Dans ces modèles, un ratio de ~ 2400 et ~ 1300 a été requis pour *C. albicans* et *C. glabrata,* respectivement. A la posologie thérapeutique recommandée de Mycamine, ces ratios peuvent être atteints pour la distribution de souches sauvages de *candida spp.*

Mécanisme(s) de résistance :

Comme pour tous les agents antimicrobiens, des cas de diminution de la sensibilité et de résistance ont été rapportés et des résistances croisées avec d'autres échinocandines ne peuvent être exclues. Une diminution de la sensibilité aux échinocandines a été associée à des mutations du gène Fks1 codant pour une sous-unité importante de la glucane synthase.

Concentrations critiques établies par EUCAST :

Espèces de *candida*	Valeur critique de sensibilité des CMI (mg/L)	
	⩽ S (sensible)	> R (résistant)
Candida albicans	0,016	0,016
Candida glabrata	0,03	0,03
Candida parapsilosis	0,002	2
Candida tropicalis[(1)]	Preuves insuffisantes	
Candida krusei[(1)]	Preuves insuffisantes	
Candida guilliermondii[(1)]	Preuves insuffisantes	
Autres *candida spp.*	Preuves insuffisantes	

(1) Les CMIs pour *C. tropicalis* sont plus élevées de 1 à 2 niveaux de dilution que pour *C. albicans* et *C. glabrata.* Au cours de l'étude clinique, le taux de succès thérapeutique a été numériquement légèrement inférieur pour *C. tropicalis* que pour *C. albicans* aux deux dosages (100 et 150 mg par jour). Cependant, la différence n'était pas significative et sa correspondance en termes de différence cliniquement pertinente est inconnue.
Les CMIs pour *C. krusei* sont plus élevées de 3 niveaux de dilution approximativement que pour *C. albicans* et, de la même façon, celles pour *C. guilliermondii* sont plus élevées de 8 niveaux de dilution approximativement. De plus, au cours des essais cliniques, seul un petit nombre de cas incluait ces espèces. Les preuves sont donc insuffisantes pour indiquer dans quelle mesure la population de souches sauvages de ces pathogènes peut être considérée sensible à la micafungine.

Informations issues des études cliniques :

Candidémie et candidose invasive :

La micafungine (100 mg/jour ou 2 mg/kg/jour) a été aussi efficace et mieux tolérée que l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg) comme traitement de première intention de la candidémie et de la candidose invasive dans une étude internationale de non-infériorité randomisée, en double aveugle. La micafungine et l'amphotéricine B liposomale ont été administrées pendant une durée médiane de 15 jours (fourchette de 4 à 42 jours chez l'adulte ; 12 à 42 jours chez l'enfant).

La non-infériorité a été prouvée chez les patients adultes et des résultats semblables ont été démontrés pour les sous-groupes de patients pédiatriques (y compris les nouveau-nés et les prématurés). Les résultats d'efficacité étaient concordants, indépendamment de l'espèce de *candida* infectante, du site primaire d'infection et du statut neutropénique (voir tableau). La micafungine a montré une baisse plus faible du pic moyen de la filtration glomérulaire estimée au cours du traitement (p < 0,001) ainsi qu'une plus faible incidence des réactions liées à la perfusion (p = 0,001) que l'amphotéricine B liposomale.

Succès thérapeutique global per protocole, essai sur la candidose invasive

	Micafungine		Amphotéricine B liposomale		Différence en % [IC 95 %]
	N	n (%)	N	n (%)	
Patients adultes					
Succès thérapeutique global	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9 ; 6,1][(1)]
Succès thérapeutique global selon le statut neutropénique : - Neutropénie à l'inclusion	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3 ; 6,7][(2)]
- Pas de neutropénie à l'inclusion	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Patients pédiatriques					
Succès thérapeutique global	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3 ; 11,9][(3)]
< 2 ans	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prématurés	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nouveau-nés (âgés de 0 jours à < 4 semaines)	7	7 (100)	5	4 (80)	
De 2 à 15 ans	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Résultats combinés (adultes et enfants), succès thérapeutique global selon l'espèce de candida					
Candida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Espèces non *albicans*[(4)] : toutes	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
Candida tropicalis	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
Candida parapsilosis	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
Candida glabrata	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
Candida krusei	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

(1) Proportion micafungine moins proportion amphotéricine B liposomale, et intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence du taux de succès global.
(2) Ajusté selon le statut neutropénique ; critère principal.
(3) La taille de la population pédiatrique n'a pas été déterminée pour tester la non-infériorité.
(4) L'efficacité clinique a également été observée (< 5 patients) dans les espèces à *candida* suivantes : *Candida guilliermondii, Candida famata, Candida lusitaniae, Candida utilis, Candida inconspicua* et *Candida dubliniensis.*

Candidose œsophagienne :

518 patients ont reçu au moins une dose du médicament de l'essai dans une étude randomisée, menée en double aveugle ayant comparé la micafungine au fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne en première intention. La durée médiane du traitement a été de 14 jours et la posologie quotidienne médiane était de 150 mg pour la micafungine (N = 260) et de 200 mg pour le fluconazole (N = 258). Un score endoscopique de 0 (guérison endoscopique) à la fin du traitement a été observé chez respectivement 87,7 % (228/260) et 88,0 % (227/258) des patients traités par micafungine et fluconazole (IC à 95 % de la différence [-5,9 % ; 5,3 %]). La limite inférieure de l'IC à 95 % s'est située au-dessus de la marge de non-infériorité de -10 %, prédéfinie, prouvant la non-infériorité. La nature et l'incidence des effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes.

Prévention :

La micafungine a été plus efficace que le fluconazole en prévention des infections fongiques invasives au sein d'une population de patients à haut risque de développer une infection fongique systémique (patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH] dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle). Le succès du traitement préventif a été défini comme l'absence d'infection fongique systémique prouvée, probable ou suspectée, jusqu'à l'arrêt du traitement et l'absence d'infection fongique systémique prouvée ou probable jusqu'à la fin de l'étude. La plupart des patients (97 % ; N = 882) avaient une neutropénie lors de l'inclusion (< 200 neutrophiles/µl). La neutropénie a persisté pendant une durée médiane de 13 jours. La dose quotidienne fixe de micafungine était de 50 mg (1,0 mg/kg) et la dose quotidienne fixe de fluconazole de 400 mg (8 mg/kg). La durée moyenne de traitement a été de 19 jours pour la micafungine et de 18 jours pour le fluconazole pour les adultes (N = 798) et de 23 jours dans les deux groupes d'enfants (N = 84).

Le taux de succès thérapeutique a été statistiquement plus élevé pour la micafungine que pour le fluconazole (survenue d'infections sous traitement de 1,6 % contre 2,4 %). La survenue d'infections sous traitement à *aspergillus* a été observée chez 1 patient traité par micafungine et chez 7 patients traités par le fluconazole et la survenue d'infections sous traitement prouvées ou probables à *candida* a été observée chez respectivement 4 et 2 patients. Les autres survenues d'infections sous traitement ont été causées par *fusarium* (1 et 2 patients, respectivement) et par *zygomycetes* (1 et 0 patient, respectivement). La nature et l'incidence des réactions indésirables ont été semblables dans les 2 groupes de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La micafungine est un médicament administré par voie intraveineuse.

La pharmacocinétique est linéaire pour des posologies quotidiennes comprises entre 12,5 mg et 200 mg et entre 3 mg/kg et 8 mg/kg. Aucune accumulation systémique n'a été mise en évidence après administration répétée et l'état d'équilibre est généralement atteint dans les 4 à 5 jours.

Distribution :

Après administration intraveineuse, les concentrations de micafungine décroissent de façon biexponentielle. Le médicament est rapidement distribué dans les tissus. Dans la circulation systémique, la micafungine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %), principalement à l'albumine. La liaison à l'albumine est indépendante de la concentration de micafungine (10-100 µg/ml).

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VD) a été d'environ 18-19 litres.

Biotransformation :

La micafungine inchangée est le principal composant circulant dans la circulation systémique. La micafungine s'est révélée être métabolisée en plusieurs composés, parmi lesquels M-1 (forme catéchol), M-2 (forme méthoxy de M-1) et M-5 (hydroxylation de la chaîne latérale), qui ont été détectés dans la circulation systémique. L'exposition à ces métabolites est faible et les métabolites ne contribuent pas à l'efficacité globale de la micafungine.

Même si la micafungine est un substrat du CYP3A in vitro, l'hydroxylation par le CYP3A n'est pas une voie majeure pour le métabolisme in vivo de la micafungine.

Élimination et excrétion :

La demi-vie terminale moyenne est d'environ 10-17 heures et reste constante jusqu'à des doses de 8 mg/kg et après administration unique ou répétée. La clairance totale a été de 0,15-0,3 ml/min/kg chez le sujet sain et le patient adulte, et est indépendante de la dose que ce soit après administration unique ou répétée.

Après une dose unique intraveineuse de micafungine marquée au ^{14}C (25 mg) administrée à des volontaires sains, 11,6 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 71,0 % dans les selles pendant 28 jours. Ces données indiquent que l'élimination de la micafungine est principalement extrarénale. Au niveau du plasma, les métabolites M-1 et M-2 n'ont été détectés qu'à l'état de traces et le métabolite M-5, le métabolite le plus abondant, a représenté au total 6,5 % du composant d'origine.

Populations spéciales :

Enfants :

Chez les enfants, les valeurs de l'ASC ont été proportionnelles à la dose pour des doses allant de 0,5 à 4 mg/kg. La clairance a été influencée par le poids, avec des valeurs moyennes de clairance ajustée en fonction du poids 1,35 fois supérieures chez les plus jeunes enfants (âgés de 4 mois à 5 ans) et 1,14 fois supérieures chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les enfants plus âgés (de 12 à 16 ans) ont présenté des valeurs de clairance moyenne similaires à celles déterminées chez les patients adultes. La valeur moyenne de clairance ajustée en fonction du poids chez les enfants âgés de moins de 4 mois est approximativement 2,6 fois supérieure à celle des enfants plus âgés (12 - 16 ans) et 2,3 fois supérieure à celle des adultes.

Les études de bridge PK/PD ont démontré une pénétration dose-dépendante de la micafungine au sein du SNC avec l'ASC minimum de 170 µg x h/L requise pour atteindre une éradication maximale de la charge fongique dans les tissus du SNC. La modélisation pharmacocinétique de population a démontré qu'une dose de 10 mg/kg chez les enfants âgés de moins de 4 mois serait suffisante pour atteindre l'exposition cible dans le traitement des infections à *Candida* du SNC.

Sujet âgé :

Lorsque la micafungine a été administrée en perfusion unique d'une heure de 50 mg, la pharmacocinétique chez le sujet âgé (âgé de 66 à 78 ans) a été similaire à celle des sujets plus jeunes (20 à 24 ans). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Patients ayant une atteinte hépatique :

Dans une étude réalisée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9 ; n = 8), la pharmacocinétique de la micafungine n'a pas été significativement différente de celle du sujet sain (n = 8). Ainsi, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère à modérée. Dans une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh 10-12 ; n = 8), des concentrations plasmatiques de la micafungine plus faibles et des concentrations plasmatiques du métabolite hydroxyde (M-5) plus élevées ont été observées comparativement aux sujets sains (n = 8). Ces données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Patients ayant une atteinte rénale :

Une atteinte rénale sévère (filtration glomérulaire [FG] < 30 ml/min) n'a pas affecté de façon importante la pharmacocinétique de la micafungine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte rénale.

Sexe/Ethnie :

Le sexe ou l'ethnie (caucasienne, noire et orientale) n'a pas influencé de façon importante les paramètres pharmacocinétiques de la micafungine. Aucune adaptation posologique de la micafungine n'est nécessaire en fonction du sexe ou de l'ethnie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le développement de foyers d'altérations hépatocytaires (FHA) et de tumeurs hépatocellulaires chez le rat était dépendant à la fois de la posologie et de la durée du traitement par micafungine. Les FHA observés après un traitement de 13 semaines ou plus ont persisté au-delà de 13 semaines d'arrêt de traitement et ont évolués en tumeurs hépatocellulaires après une période sans traitement correspondant à la durée de l'espérance de vie des rats. Aucune étude de carcinogénicité standard n'a été réalisée mais le développement de FHA a été observé chez les rats femelles jusqu'à 20 mois et 18 mois après l'arrêt d'un traitement de 3 et 6 mois respectivement. Dans les deux études, l'augmentation du nombre/de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée aussi bien après une période d'abstention thérapeutique de 18 et 20 mois dans le groupe recevant la dose élevée de 32 mg/kg/jour que dans le groupe traité par des doses plus faibles (bien que statistiquement non significatif). L'exposition plasmatique au seuil présumé de développement des tumeurs chez le rat (c'est-à-dire la dose à partir de laquelle aucune FHA et tumeurs hépatiques n'ont été détectées) se situait dans la même fourchette que l'exposition clinique. La pertinence du potentiel hépatocarcinogène de la micafungine lors de l'utilisation thérapeutique chez l'homme n'est pas connue.

La toxicologie de la micafungine suite à l'administration intraveineuse répétée chez le rat et/ou le chien a montré des effets indésirables au niveau du foie, des voies urinaires, des hématies et des organes de l'appareil reproducteur masculin. Les niveaux d'exposition pour lesquels ces effets ne se sont pas produits (NOAEL) ont été du même ordre que les niveaux d'expositions en clinique ou inférieurs à ceux-ci. Par conséquent, la survenue de ces effets indésirables peut être attendue lors de l'utilisation clinique de la micafungine chez l'homme.

Dans les tests pharmacologiques de tolérance standard, des effets histaminolibérateurs ainsi que des effets cardiovasculaires de la micafungine ont été mis en évidence et se sont révélés être dépendants de la durée au-dessus des valeurs seuil. L'augmentation de la durée de perfusion, réduisant la concentration plasmatique maximale, s'est révélée réduire ces effets.

Dans les études de toxicité à doses répétées menées chez le rat, les signes d'hépatotoxicité ont consisté en une augmentation des enzymes hépatiques et en des modifications dégénératives des hépatocytes, accompagnées de signes de régénération compensatrice. Chez le chien, les effets hépatiques ont consisté en une augmentation de poids et une hypertrophie centrolobulaire ; aucune modification dégénérative des hépatocytes n'a été observée.

Chez les rats, la vacuolisation de l'épithélium rénal pelvien, ainsi que la vacuolisation et l'épaississement (hyperplasie) de l'épithélium vésical ont été observés dans des études à doses répétées de 26 semaines. Dans une deuxième étude de 26 semaines, l'hyperplasie des cellules de transition dans la vessie est apparue avec une incidence bien plus faible. Ces observations ont montré une réversibilité sur une période de suivi de 18 mois. La durée de l'administration de micafungine dans ces études effectuées chez le rat (6 mois) a été supérieure à la durée habituelle de l'administration de micafungine chez les patients (cf Pharmacodynamie).

La micafungine a hémolysé le sang de lapin in vitro. Chez les rats, des signes d'anémie hémolytique ont été observés après injections répétées de micafungine en bolus. Aucune anémie hémolytique n'a été observée dans les études de doses répétées chez le chien.

Dans des études de reproduction et de développement, une réduction du poids de naissance chez le rat a été observée. Un avortement s'est produit chez le lapin pour des doses de 32 mg/kg/jour. Les rats mâles traités par voie intraveineuse pendant 9 semaines ont montré une vacuolisation des cellules épithéliales du canal épididymaire, une augmentation de poids épididymaire et une diminution du nombre de spermatozoïdes (de 15 %). Cependant ces modifications ne se sont pas produites dans les études de 13 et 26 semaines. Chez les chiens adultes, une atrophie des tubes séminifères avec vacuolisation de l'épithélium séminifère et diminution du sperme dans les épididymes ont été constatées après un traitement prolongé (39 semaines) mais pas après 13 semaines de traitement. Chez les jeunes chiens, un traitement de 39 semaines n'a pas induit de lésions testiculaires ou épididymaires de manière dose-dépendante en fin de traitement, mais aux décours d'une période sans traitement de 13 semaines, une augmentation dose-dépendante de ces lésions a été notée dans les groupes traités en voie de guérison. Aucune altération de la fertilité chez le mâle ou la femelle n'a été observée dans les études évaluant la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat.

La micafungine n'a pas été mutagène ou clastogène lors de son évaluation au cours d'une série de tests standards in vitro et in vivo y compris des études in vitro sur la synthèse non programmée de l'ADN utilisant des hépatocytes de rats.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou perfusé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation (flacon non ouvert) : 3 ans.

Flacon non ouvert : pas de précautions particulières de conservation.

Solution concentrée reconstituée dans le flacon : La stabilité physicochimique a été démontrée jusqu'à 48 heures à 25 °C lorsque le produit est reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou avec une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion.

Solution diluée pour perfusion : La stabilité physicochimique a été démontrée jusqu'à 96 heures à 25 °C et à l'abri de la lumière, lorsque le produit est dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou avec une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion.

Mycamine ne contient aucun conservateur. D'un point de vue microbiologique, les solutions à diluer reconstituées et diluées doivent être utilisées immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Mycamine ne doit pas être mélangé ou perfusé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Mycamine doit être reconstitué et dilué comme suit dans des conditions aseptiques et à température ambiante :

1. Retirer le capuchon en plastique du flacon et désinfecter le bouchon à l'alcool.
2. Dans des conditions aseptiques, prélever 5 ml (d'un flacon/d'une poche de 100 ml) d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou d'une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion, puis les injecter lentement le long de la paroi interne du flacon de Mycamine. Bien que de la mousse se forme, on tâchera dans la mesure du possible d'en limiter la formation. Reconstituer le nombre suffisant de flacons de Mycamine pour obtenir la dose requise en mg (voir tableau ci-après).
3. Faire tourner délicatement le flacon. Ne pas agiter. La poudre va se dissoudre complètement. Utiliser la solution concentrée immédiatement. Le flacon est destiné à un usage unique. Par conséquent, prière de jeter immédiatement toute quantité inutilisée de la solution concentrée.
4. Prélever la totalité de la solution concentrée de chaque flacon et la réinjecter dans le flacon/la poche de perfusion d'origine. Utiliser la solution diluée pour perfusion immédiatement. La stabilité physicochimique a été démontrée jusqu'à 96 heures à 25 °C et à l'abri de la lumière lorsque le produit est dilué comme décrit ci-avant.
5. Retourner délicatement le flacon/la poche de perfusion pour disperser la solution diluée, mais ne pas agiter afin d'éviter toute formation de mousse. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient un précipité.
6. Conserver à l'abri de la lumière le flacon/la poche pour perfusion qui contient la solution diluée pour perfusion dans un sac opaque refermable.

Préparation de la solution pour perfusion :

Dose (mg)	Flacon de Mycamine à utiliser (mg/flacon)	Volume de chlorure de sodium (0,9 %) ou de glucose (5 %) à ajouter par flacon	Volume (concentration) de la poudre reconstituée	Solution pour perfusion standard (qsp 100 ml) Concentration finale
50	1 x 50	5 ml	environ 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	environ 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	environ 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	environ 10 ml	2,0 mg/ml

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant environ 1 heure.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/08/448/001 ; CIP 3400938662726 (RCP rév 29.06.16) 50 mg.
EU /1/08/448/002 ; CIP 3400938662894 (RCP rév 29.06.16) 100 mg.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9314438 (flacon de poudre à 50 mg) : 266,00 €.
UCD 9314421 (flacon de poudre à 100 mg) : 430,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe BV, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

ASTELLAS PHARMA
114, rue Victor-Hugo. 92300 Levallois-Perret
Tél Info médic (n° Vert) : 08 00 00 86 19
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

MYCOHYDRALIN® comprimé vaginal

clotrimazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé vaginal à 200 mg : Boîte de 3, sous plaquette, avec applicateur.

Comprimé vaginal à 500 mg : Boîte de 1, sous plaquette, avec applicateur.

COMPOSITION	*p cp*
Clotrimazole	200 mg
ou	500 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, acide lactique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, cellulose microcristalline, lactate de calcium.

DC INDICATIONS

Traitement local des mycoses vaginales à levures sensibles, notamment à *Candida*.

En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application d'une crème au clotrimazole à 1 % sur les lésions.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimé vaginal à 200 mg :

1 comprimé à placer au fond du vagin 3 soirs consécutifs.

En cas d'échec de cette première cure, une seconde cure identique peut être prescrite.

Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, une consultation médicale est nécessaire.

Comprimé vaginal à 500 mg :

1 comprimé vaginal le soir au coucher, en administration unique, introduit profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.

Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, un deuxième comprimé vaginal peut être administré.

Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, un avis médical doit être sollicité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Utilisation sans applicateur :

Après un lavage complet des mains, introduire profondément le comprimé dans le vagin, de préférence en position allongée. La façon la plus facile de procéder est de vous allonger sur le dos, les genoux repliés et écartés.

Utilisation avec applicateur :

Utiliser l'applicateur pour introduire le comprimé dans le vagin, de préférence le soir au coucher.

1. Sortez l'applicateur de son emballage. Tirez sur le piston (A) jusqu'à la butée. Sortez le comprimé de son blister et enfoncez-le sur 1 cm dans l'applicateur (B) de telle sorte que la partie arrondie du comprimé soit à l'extérieur de l'applicateur.
2. Placez l'applicateur à l'entrée de l'ouverture vaginale puis introduisez-le profondément dans le vagin, de préférence en position allongée. La façon la plus facile de procéder est de s'allonger sur le dos, les genoux repliés et écartés.
3. Maintenez l'applicateur dans cette position puis presser le piston (A) de façon à déposer le comprimé dans le vagin. Retirez délicatement l'applicateur.
4. Après l'emploi, nettoyez soigneusement l'applicateur à l'eau chaude (pas bouillante). Pour cela, retirez complètement la tige (A) de l'applicateur (B), au-delà de la butée.

L'applicateur ne doit pas être jeté dans les toilettes.

Afin de bien se dissoudre au niveau vaginal, le comprimé Mycohydralin nécessite un minimum d'hydratation au niveau local. En cas de sécheresse vaginale, il est possible que le comprimé ne se désagrège pas convenablement. Le comprimé doit être introduit profondément au niveau vaginal, en position couchée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas avaler. Le comprimé doit être placé au fond du vagin.

MISES EN GARDE :

Un avis médical est nécessaire si l'épisode de mycose s'accompagne d'un des symptômes suivants :

- Fièvre, nausée, vomissement.
- Douleurs abdominales basses.
- Douleurs au dos ou aux épaules.
- Sécrétions vaginales accompagnées de mauvaises odeurs.
- Hémorragie vaginale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de candidose, il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du *Candida*).

Les douches vaginales doivent être évitées.

L'utilisation de tampons internes, de spermicides, de préservatifs ou de diaphragmes doit être évitée pendant le traitement avec Mycohydralin (risque de rupture du préservatif ou du diaphragme).

Il est recommandé d'éviter les rapports sexuels en cas de mycose vulvovaginale afin de réduire le risque d'infection du partenaire.

Afin d'éviter une recontamination, le traitement du partenaire sexuel pourrait être envisagé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation concomitante de clotrimazole et de tacrolimus ou de sirolimus peut engendrer une augmentation du niveau plasmatique. Les patients concernés doivent être étroitement surveillés afin de prévenir le risque de surdosage en tacrolimus ou en sirolimus. Si nécessaire, la détermination des niveaux plasmatiques respectifs peut être conduite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données de l'utilisation du clotrimazole chez la femme enceinte sont limitées.

Les études sur les animaux ne montrent pas d'effets nocifs à l'égard de la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du clotrimazole pendant le premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation de l'applicateur est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques chez l'animal ont montré une excrétion du clotrimazole et de ses métabolites dans le lait.

Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement au clotrimazole.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les notifications spontanées recueillies depuis la mise sur le marché du clotrimazole ont permis d'identifier les effets indésirables suivants. Leur fréquence est indéterminée (ne peut être définie sur la base des données disponibles) :

- Réactions immunoallergiques :
  - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, rash, prurit.
  - Affections vasculaires : syncope, hypotension.
  - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée.
- Troubles généraux et anomalie au site d'administration : irritations, brûlures, œdème.
- Affections des organes de reproduction et du sein : hémorragie vaginale, douleurs pelviennes, inconfort.
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés imidazoles, code ATC : G01AF02. G : système génito-urinaire et hormones sexuelles.

Le clotrimazole est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Il est actif sur les dermatophytes, les moisissures, les levures, etc. En fonction de sa concentration au site d'infection, le clotrimazole peut avoir un effet fongistatique ou fongicide. Il agit en inhibant la synthèse de l'ergostérol provoquant des dysfonctionnements structurels et fonctionnels de la membrane cytoplasmique. *In vitro*, l'activité est limitée aux éléments favorisant la prolifération fongique ; les spores sont légèrement sensibles. *In vitro*, le clotrimazole inhibe la multiplication des corynébactéries et des cocci à gram positif (à l'exception des entérocoques), et ce à des concentrations allant de 0,5 à 10 µg de clotrimazole par millilitre de substrat.

En plus de son action antimycotique, le clotrimazole agit aussi sur les microorganismes à gram positif (streptocoques, staphylocoques, *Gardnerella vaginalis*), et sur les bactéries à gram négatif (bactéroïdes).

Il est très rare d'observer des souches résistantes appartenant à des espèces de champignons sensibles. En effet, le développement des résistances secondaires lors d'utilisation thérapeutique n'a été observé que dans des cas isolés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption du clotrimazole par la muqueuse vaginale est très faible. Elle est de l'ordre de 3 à 10 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'étude des données précliniques (toxicité à dose répétée, génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité) ne révèle aucun risque particulier chez l'homme.

Les études effectuées chez l'animal ont démontré l'absence d'effet du médicament sur la fertilité. Cependant, chez l'humain, aucune étude des effets du clotrimazole sur la fertilité n'a été conduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Comprimé vaginal à 200 mg :

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Comprimé vaginal à 500 mg ;

Pas de condition particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949398669 (1982, RCP rév 04.04.17) cp à 200 mg.
3400927965814 (2014, RCP rév 06.04.17) cp à 500 mg.

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bayer Healthcare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

MYCOHYDRALIN® crème

clotrimazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 20 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Clotrimazole (DCI) .... 1 g

Excipients : stéarate de sorbitane, polysorbate 60, palmitate de cétyle, alcool cétostéarylique, octyldodécanol, alcool benzylique, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : alcool cétostéarylique.

DC INDICATIONS

Elles sont limitées aux atteintes vulvaires en cas de mycose vulvovaginale à levures sensibles.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le produit doit être appliqué localement le matin et le soir après toilette et séchage des lésions à traiter.

Durée du traitement : 1 semaine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance ou sensibilisation aux dérivés imidazolés ou à l'un des autres constituants mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Un avis médical est nécessaire si l'épisode de mycose s'accompagne d'un des symptômes suivants :
- Fièvre, nausée, vomissement.
- Douleurs abdominales basses.
- Douleurs au dos ou aux épaules.
- Sécrétions vaginales accompagnées de mauvaises odeurs.
- Hémorragie vaginale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Pour le traitement des candidoses, il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du *Candida*).

Éviter l'application près des yeux.

Ce produit contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

Les douches vaginales doivent être évitées.

L'utilisation de tampons internes, de spermicides, de préservatifs ou de diaphragmes doit être évitée pendant le traitement avec Mycohydralin (risque de rupture du préservatif ou du diaphragme).

Il est recommandé d'éviter les rapports sexuels en cas de mycose vulvovaginale afin de réduire le risque d'infection du partenaire.

Afin d'éviter une recontamination, le traitement du partenaire sexuel doit être envisagé.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données de l'utilisation du clotrimazole chez la femme enceinte sont limitées.

Les études sur les animaux ne montrent pas d'effets nocifs à l'égard de la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du clotrimazole pendant le premier trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques chez l'animal ont montré une excrétion du clotrimazole et de ses métabolites dans le lait.

Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement au clotrimazole.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Du fait du faible taux de résorption du clotrimazole sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systématiques.
  Cependant, sur une peau lésée, une grande surface et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
- Localement, les rares manifestations d'intolérance sont :
  - urticaire, rash, prurit, irritations, brûlures, œdème ;
  - syncope, hypotension, dyspnée ;
  - inconfort au niveau génital.
  Ces manifestations n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement (environ 2,7 % des cas).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : G : système génito-urinaire et hormones sexuelles.

Le clotrimazole est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Il est actif sur les dermatophytes, les moisissures, les levures.

En fonction de sa concentration au site d'infection, le clotrimazole peut avoir un effet fongistatique ou fongicide.

Il agit en inhibant la synthèse de l'ergostérol provoquant des dysfonctionnements structurels et fonctionnels de la membrane cytoplasmique. *In vitro*, l'activité est limitée aux éléments favorisant la prolifération fongique ; les spores sont légèrement sensibles.

En plus de son action antimycotique, le clotrimazole agit sur les micro-organismes à gram positif (streptocoques, staphylocoques, *Gardnerella vaginalis*), et sur les bactéries à gram négatif (bactéroïdes).

Il est très rare d'observer des souches résistantes appartenant à des espèces de champignons sensibles. En effet, le développement des résistances secondaires lors d'utilisation thérapeutique n'a été observé que dans des cas isolés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le clotrimazole sous forme non métabolisée pénètre les différentes couches cellulaires dermiques, avec des concentrations décroissantes de l'épiderme vers le derme profond. Dans la couche kératinisée et le long des follicules pileux, le clotrimazole atteint les concentrations maximales.

Le taux de résorption systématique est indétectable, 0,1 % et 0,5 % environ de la dose appliquée sont retrouvés dans les urines.

Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques (toxicité à dose répétée, génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité) n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Les études effectuées chez l'animal ont démontré l'absence d'effet du médicament sur la fertilité. Cependant, chez l'humain, aucune étude des effets du clotrimazole sur la fertilité n'a été conduite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas d'exigences particulières.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934194788 (1977, RCP rév 28.04.15).

Non remb Séc soc. Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

MYCOSKIN®

ciclopirox olamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 1 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Ciclopirox olamine (DCI) .... 1 g

Excipients : octyldodécanol, paraffine liquide légère, alcool stéarylique, alcool cétylique, alcool myristylique, diéthanolamide d'acides gras de coprah, polysorbate 60, stéarate de sorbitan, alcool benzylique, acide lactique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Dermatoses surinfectées ou non par des bactéries :
  - dermatophytoses à trichophyton ;
  - épidermophyton, microsporum en dehors des teignes ;
  - candidoses cutanées ;
  - pityriasis versicolor.
- Onychomycoses à dermatophytes.
- Dermatite séborrhéique légère à modérée du visage.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Mycoses cutanées : 2 applications quotidiennes pendant 21 jours en moyenne.
- Onychomycoses à dermatophytes : application de Mycoskin 1 %, crème, seul ou en association à un autre traitement pendant plusieurs mois.
- Dermatite séborrhéique légère à modérée du visage :
  - traitement d'attaque (2 à 4 semaines) : 2 applications par jour ;
  - au delà, en traitement d'entretien : 1 application par jour pendant 28 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux.

Candidoses : Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorable à la multiplication de candida).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence d'expérience chez la femme enceinte, l'utilisation du produit n'est pas recommandée au cours de la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés ci-dessous en fonction de l'affection et de leur fréquence.

Les fréquences sont définies comme : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), non connue.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité, nécessitant d'interrompre le traitement.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : une exacerbation transitoire des signes locaux au site d'application tels que sensation de brûlure, érythème, et prurit, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.
- Peu fréquent : vésicules au site d'application nécessitant l'arrêt du traitement.

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence non connue : depuis la commercialisation, des réactions d'eczéma et des dermatites de contact ont été rapportées.

Bien qu'aucun effet systémique n'ait été signalé, cette éventualité est à prendre en compte en cas de traitement prolongé sur une grande surface, sur une peau lésée, une muqueuse ou sous un pansement occlusif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongique à usage topique (code ATC : D01AE14).

La ciclopirox olamine est un antifongique (famille des pyridones) actif *in vitro* sur les :
- candida et levures : CMI 1 à 4 µg/ml,
- dermatophytes (trichophyton et épidermophyton, microsporum) : CMI 1 à 4 µg/ml,
- champignons divers : CMI 0,5 à 8 µg/ml.

Elle possède en outre des propriétés antibactériennes Gram + (staphylocoques, streptocoques) et Gram − (*Escherichia coli*, proteus, pseudomonas).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption percutanée est très faible : 1,1 à 1,6 % de la dose appliquée sont détectés dans les urines. Les concentrations plasmatiques maximales sont infimes (0,2 à 0,3 µg/ml).

Après application cutanée de Mycoskin 1 %, crème, la ciclopirox olamine diffuse dans l'épiderme et les follicules pilosébacés, l'imprégnation des couches superficielles du stratum corneum étant particulièrement importante. Un contact d'une heure et demie permet d'obtenir dans l'épiderme des concentrations de 70 à 579 µg/g. Elles décroissent ensuite progressivement vers le derme pour atteindre 1 µg au moins, à une profondeur de 1800 µm.

La ciclopirox olamine possède la particularité de pénétrer et de traverser la kératine unguéale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400926615277 (2012, RCP rév 20.11.13).

Prix : 2,37 € (1 tube).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

MYCOSTER® 8 %

ciclopirox

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution filmogène pour application locale (incolore et transparente) : Flacon de 3 ml (avec pinceau).

COMPOSITION *p 100 g*

Ciclopirox (DCI) .... 8 g

Excipients : copolymère d'éther méthylvinylique et de monobutylester d'acide maléique, acétate d'éthyle, isopropanol.

DC INDICATIONS

Traitement de première intention des onychomycoses sans atteinte matricielle dues à des dermatophytes et/ou autres champignons sensibles au ciclopirox.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Sauf mention contraire, Mycoster est appliqué en fine couche sur tous les ongles infectés, une fois par jour, de préférence le soir.

Le vernis médicamenteux doit être appliqué sur l'ensemble du plateau unguéal. Bien refermer le flacon après chaque utilisation.

Avant de commencer le traitement, il est recommandé d'ôter les parties libres des ongles malades en utilisant un coupe-ongles, une lime à ongles ou des ciseaux.

Une fois par semaine, pendant toute la durée du traitement, l'utilisation d'une solution dissolvante cosmétique permet d'enlever la couche filmogène à la surface de l'ongle qui pourrait, à la longue, nuire à la pénétration du principe actif. Au même moment, il est recommandé d'ôter les parties libres des ongles malades.

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à guérison clinique et mycologique complète et repousse de l'ongle sain.

Le traitement dure habituellement entre 3 (onychomycose des doigts) et 6 mois (onychomycose des orteils). Toutefois, la durée du traitement ne doit pas excéder 6 mois.

Mycoster est indiqué chez l'adulte.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au ciclopirox ou à l'un des excipients de Mycoster.
- En l'absence de données cliniques, Mycoster n'est pas indiqué chez les enfants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.

Le vernis à ongles Mycoster est réservé à l'usage externe.

Ne pas appliquer de vernis à ongles ordinaire ou d'autres produits cosmétologiques sur les ongles traités.

En cas de sensibilisation, le traitement doit être interrompu et un traitement approprié doit être mis en place.

Comme pour tous les traitements topiques de l'onychomycose, en cas d'atteinte de plusieurs ongles (> 5 ongles), dans le cas où plus des deux tiers de la tablette unguéale est altérée et en cas de facteurs prédisposants, tels que diabète et troubles immunitaires, l'ajout d'un traitement systémique doit être envisagé.

Chez les patients avec des antécédents de diabète insulino-dépendant ou de neuropathie diabétique, le risque de détachement d'un ongle décollé ou infecté par le professionnel de santé ou pendant le nettoyage par le patient doit être pris en compte.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé après administration orale, topique ou sous-cutanée de la ciclopiroxolamine chez l'animal.

Aucun effet du ciclopirox n'est attendu au cours de la grossesse en raison d'une exposition systémique négligeable. Le ciclopirox peut être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison d'une exposition systémique négligeable chez la femme qui allaite, aucun effet sur le nourrisson n'est attendu au cours de l'allaitement.

Le ciclopirox peut être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été mis en évidence dans les études expérimentales après administration par voie orale de ciclopiroxolamine chez le rat.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mycoster n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont classés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe Système d'organe et fréquence (classification MedDRA)	Effet indésirable
Affection de la peau et du tissu sous-cutané Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Dermatite de contact allergique

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ce produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autres antifongiques à usage topique (code ATC : D01AE14).

Le principe actif de Mycoster est le ciclopirox, antifongique de la famille des pyridones.

Le ciclopirox est un agent antimycosique à large spectre ayant une activité contre les dermatophytes *(Trichophytons, Microsporum canis, Epidermophytons)*, les levures *(Candida, Torulopsis, Trichosporum, Geotrichum)*, les moisissures *(Scopulariopsis, Aspergillus)* et les actinomycètes, ainsi que sur quelques bactéries Gram + et Gram −.

Toute espèce fongique n'appartenant pas à un des genres sus-mentionnés devra faire l'objet d'une étude

in vitro permettant de déterminer son degré de sensibilité.
Mycoster est une formulation à 8 pour cent de ciclopirox dans une base laque. Les solvants (acétate d'éthyle et isopropanol) et l'agent filmogène (Gantrez ES-435), une fois appliqués sur l'ongle, s'évaporent et assurent l'adhérence du ciclopirox à l'ongle.
L'activité fongicide du ciclopirox repose sur l'inhibition de l'absorption par les cellules fongiques de certaines substances (ions métalliques, ions phosphates et potassium). Le ciclopirox s'accumule dans la cellule fongique, dans laquelle il se lie irréversiblement à certaines structures comme la membrane cellulaire, les mitochondries, les ribosomes ou les microsomes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sort du médicament a été étudié in situ chez l'homme sain (ongle sain).
Le ciclopirox se distribue dans la tablette unguéale très rapidement :
- des concentrations fongicides sont détectées dès 7 jours d'application quotidienne,
- les concentrations maximales détectées dans la partie distale de l'ongle sont témoins de la saturation de la tablette unguéale ; elles apparaissent entre :
  - le 14e et le 30e jour d'application pour les ongles des doigts,
  - le 30e et le 45e jour d'application pour les ongles des orteils.

En cas d'arrêt thérapeutique, la rémanence du ciclopirox se manifeste par des concentrations actives durant 7 à 14 jours.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë réalisées avec le ciclopirox et/ou la ciclopiroxolamine chez le rat et la souris après administration par voie orale ou sous-cutanée montrent des toxicités similaires et modérées (DL50 entre 1740 mg/kg et 2500 mg/kg). Par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, la toxicité de la ciclopiroxolamine est sensiblement augmentée (DL50 entre 70 mg/kg et 170 mg/kg).
Les études de toxicité chronique et subchronique avec la ciclopiroxolamine n'ont pas révélé d'effets toxiques.
La ciclopiroxolamine administrée par voie orale chez le rat n'induit aucun effet adverse sur la fertilité mâle ou femelle.
Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé après administration orale, topique ou sous-cutanée de la ciclopiroxolamine. Les études ont été conduites chez plusieurs espèces animales, souris, rat, lapin et singe.
La ciclopiroxolamine administrée par voie orale chez le rat femelle n'induit aucun effet adverse péri- ou postnatal, jusqu'au sevrage des petits.
Les études de tolérance locales menées chez le lapin ont montré que le vernis était irritant pour la peau. Il présente par ailleurs un faible potentiel sensibilisant.
Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* réalisées avec le ciclopirox ou la ciclopiroxolamine, leurs sels de calcium et de fer ou un vernis à ongles à 8 % de ciclopirox, sont négatives.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur.
Durée de conservation après ouverture :
Après ouverture, ce médicament doit être conservé maximum 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933418946 (1991, RCP rév 06.04.17).
Prix : 7,14 € (flacon de 3 ml).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 7,14 € (1 flacon de 3 ml). Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

MYCOSTER ® 1 %

ciclopirox olamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 30 g.
Poudre pour application cutanée : Flacon poudreur de 30 g.
Solution pour application cutanée : Flacon de 30 ml (avec vaporisateur).

COMPOSITION

Crème : *p 100 g*
Ciclopirox olamine .... 1 g
Excipients : octyldodécanol, paraffine liquide légère, alcool stéarylique, alcool cétylique, tétradécanol, diéthanolamide d'acides gras de coprah, polysorbate 60, stéarate de sorbitan, acide lactique, eau purifiée. *Conservateur :* alcool benzylique.
Excipients à effet notoire : chaque gramme de crème contient 57,5 mg d'alcool cétylique et 57,5 mg d'alcool stéarylique.

Poudre pour application cutanée : *p 100 g*
Ciclopirox olamine .... 1 g
Excipients : silice colloïdale anhydre, amidon de maïs modifié (Po 4 PH B).

Solution pour application cutanée : *p 100 ml*
Ciclopirox olamine .... 1 g
Excipients : macrogol 400, isopropanol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Crème et solution pour application cutanée :
Dermatoses surinfectées ou non par des bactéries :
- dermatophytoses à trichophyton, épidermophyton, microsporum en dehors des teignes,
- candidoses cutanées,
- *Pityriasis versicolor.*

Onychomycoses à dermatophytes.
Crème :
Dermatite séborrhéique légère à modérée du visage.
Poudre pour application cutanée :
Traitement des intertrigos des orteils à dermatophytes.
Remarque : Cette spécialité n'est pas indiquée pour le traitement des autres plis.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Crème et solution pour application cutanée :
Mycoses cutanées :
2 applications quotidiennes de Mycoster 1 % crème ou solution pendant 21 jours en moyenne.
Onychomycoses à dermatophytes :
Application de Mycoster 1 % crème ou solution, seul ou en association à un autre traitement, pendant plusieurs mois.
Crème :
Dermatite séborrhéique légère à modérée du visage :
- Traitement d'attaque (2 à 4 semaines) : 2 applications de Mycoster 1 % crème par jour,
- Au-delà, en traitement d'entretien : 1 application de Mycoster 1 % crème par jour pendant 28 jours.

Poudre pour application cutanée :
Intertrigos des orteils à dermatophytes : voie cutanée.
1 application par jour de Mycoster 1 % poudre : saupoudrer toute la zone atteinte. La durée du traitement sera en moyenne de 4 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Crème :
Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.
Mycoster 1 % crème ne doit pas être appliqué sur les plaies ouvertes.
Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide qui favorise la multiplication de candida.
Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Solution pour application cutanée :
Ne pas appliquer ce médicament près de la région oculaire.
Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide qui favorise la multiplication de candida.
Poudre pour application cutanée :
Éviter le contact avec les yeux.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses avec évolution connue) sur l'utilisation de la ciclopirox olamine chez la femme enceinte.
Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé après administration orale, topique ou sous cutanée de la ciclopirox olamine chez l'animal (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Mycoster 1 % pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la ciclopirox olamine dans le lait maternel.
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Mycoster 1 % pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été mis en évidence dans les études expérimentales chez le rat après administration orale d'une dose de ciclopirox olamine jusqu'à 5 mg/kg/j.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Crème et solution pour application cutanée :
Résumé du profil de sécurité :
- réaction d'hypersensibilité et vésicules au site d'application nécessitant d'interrompre le traitement,
- exacerbation transitoire des signes locaux au site d'application ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables cliniques sont répertoriés ci-dessous en fonction de l'affection et de leur fréquence. Les fréquences sont définies comme : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100), non connue.

Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité *
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sensation de brûlure
Fréquence non connue	Dermatite de contact, eczéma (solution pour application cutanée)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Exacerbation des signes au site d'application, érythème et prurit au site d'application **
Peu fréquent	Vésicules au site d'application *

* Nécessite l'interruption du traitement.
** Ne nécessite pas l'arrêt du traitement.
Bien qu'aucun effet systémique n'ait été signalé, cette éventualité est à prendre en compte en cas de traitement prolongé sur une grande surface, sur une peau lésée, une muqueuse ou sous un pansement occlusif.
Poudre pour application cutanée :
Les effets indésirables observés depuis la commercialisation sont répertoriés ci-dessous en fonction de l'affection (fréquence non connue) :
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Des allergies au site d'application à type de picotements, irritation, rougeur, prurit ont été rapportés lors de l'utilisation de Mycoster poudre.
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané : Des réactions d'eczéma et des dermatites de contact ont été exceptionnellement rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongique à usage topique (code ATC : D01AE14).
La ciclopirox olamine est un antifongique (famille des pyridones) actif *in vitro* sur les :
- candida et levures : CMI 1 à 4 µg/ml ;
- dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum) : CMI 1 à 4 µg/ml ;
- champignons divers : CMI 0,5 à 8 µg/ml.

Elle possède en outre des propriétés antibactériennes Gram + (staphylocoques, streptocoques) et Gram – (Escherichia coli, proteus, pseudomonas).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption percutanée est très faible : 1,1 à 1,6 % de la dose appliquée est détecté dans les urines. Les concentrations plasmatiques maximales sont infimes, de 0,2 à 0,3 µg/ml (crème et solution).
Après application cutanée, la ciclopirox olamine diffuse dans l'épiderme et les follicules pilosébacés, l'imprégnation des couches superficielles du *stratum corneum* étant particulièrement importante (toutes formes), avec obtention de concentrations antifongiques (poudre).
Un contact d'une heure et demie permet d'obtenir dans l'épiderme des concentrations de 70 à 579 µg/g. Elles décroissent ensuite progressivement vers le derme pour atteindre 1 µg au moins, à une profondeur de 1800 µm (crème et solution).
La ciclopirox olamine possède la particularité de pénétrer et de traverser la kératine unguéale (crème et solution).
Le risque de passage systémique de la ciclopirox olamine est négligeable (poudre).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë réalisées avec le ciclopirox et/ou la ciclopirox olamine chez le rat et la souris après administration par voie orale ou sous cutanée montrent des toxicités similaires et modérées (DL50 entre 1740 mg/kg et 2500 mg/kg).
Les études de toxicité à doses répétées de ciclopirox olamine par voie orale ont montré une bonne tolérance systémique avec une NOAEL de 10 mg/kg/j chez le rat et le chien.
L'ensemble des études de génotoxicité n'a pas montré de potentiel génotoxique de la ciclopirox olamine.
Une activité clastogène « douteuse » a été observée avec le test HPRT/V79 comme montrée par l'augmentation significative de la mutation affectant préférentiellement les petites colonies dans l'essai sur lymphome de souris. La ciclopirox olamine inhibe aussi considérablement l'activité de réparation de l'ADN dans l'essai UDS mais sans aucun effet génotoxique pour ce test. Cependant, l'hypothèse est que l'activité clastogène *in vitro* de la ciclopirox olamine est directement liée à son potentiel de chélation du calcium présent dans le milieu de culture.
Les études de carcinogénicité n'ont pas été réalisées avec la ciclopirox olamine.
La ciclopirox olamine administrée par voie orale chez le rat (jusqu'à 5 mg/kg/j) n'induit aucun effet adverse sur la fertilité mâle ou femelle.
Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé après administration orale, topique ou sous-cutanée de la ciclopirox olamine. Les études ont été conduites chez plusieurs espèces animales : souris, rat, lapin et singe.
La ciclopirox olamine administrée par voie orale chez le rat femelle (jusqu'à 5 mg/kg/j) n'induit aucun effet adverse péri ou postnatal, jusqu'au sevrage des petits.
Les études de tolérance locales menées chez le lapin ont montré que la crème était légèrement irritante pour la peau et les yeux. Le produit n'est pas photo-irritant. Le produit ayant été jugé sensibilisant chez le cobaye (0,1 ml par application), son potentiel photosensibilisant n'a pas pu être évalué. Chez la souris le produit a été jugé non sensibilisant.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre pour application cutanée : La ciclopirox olamine est un chélatant des cations di ou trivalents (fer, calcium, zinc).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Crème :
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après ouverture du tube : ce médicament doit être conservé maximum 3 mois.
Poudre pour application cutanée :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Solution pour application cutanée :
Durée de conservation : 42 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932557462 (1982, RCP rév 13.07.16) crème.
3400934124822 (1996, RCP rév 11.10.13) pdre.
3400933041144 (1977/82, RCP rév 21.03.16) sol.
Prix : 2,64 € (crème, tube de 30 g).
3,58 € (poudre, flacon de 30 g).
3,58 € (solution, flacon de 30 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

MYCOSTER ® 10 mg/g shampooing

ciclopirox

FORMES/PRÉSENTATIONS

Shampoing (solution translucide, presque incolore à légèrement jaune) : Flacon de 60 ml, boîte de 1.

COMPOSITION *p 1 g*

Ciclopirox (DCI) .... 10 mg
Excipients : solution à 27 % de dodécyl-di (oxyéthylène) sulfate de sodium, eau purifiée, acide benzoïque (E210), solution à 33 % de dodécyl-poly (oxyéthylène) - 3 - 2 sulfosuccinate disodique, éther laurique de macrogol, chlorure de sodium, benzoate de sodium (E 211), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : acide benzoïque (E210) et benzoate de sodium (E211).

DC INDICATIONS

Mycoster 10 mg/g, shampooing est indiqué dans le traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pour usage cutané.
Pour le traitement initial des symptômes de la dermite séborrhéique, Mycoster 10 mg/g, shampooing est appliqué sur le cuir chevelu une à deux fois par semaine, selon la sévérité de l'affection, pendant 4 semaines.
Puis, à titre prophylactique, le traitement peut être continué pendant 12 semaines supplémentaires.
Mouiller les cheveux et appliquer le contenu d'un bouchon (environ 5 ml) de Mycoster 10 mg/g, shampooing et faire mousser en massant soigneusement le cuir chevelu. Si la longueur des cheveux dépasse les épaules, utiliser jusqu'à 2 bouchons (environ 10 ml). Laisser agir Mycoster 10 mg/g, shampooing pendant 3 minutes puis rincer abondamment à l'eau.
Le produit n'a pas été étudié chez l'enfant.
L'utilisation de Mycoster 10 mg/g, shampooing de façon continue est limitée à 16 semaines maximum.

DC CONTRE-INDICATIONS

Mycoster 10 mg/g, shampooing ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité connue au ciclopirox, à la ciclopirox-olamine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux lors de l'utilisation de Mycoster 10 mg/g, shampooing. En cas de contact accidentel, les yeux doivent être rincés abondamment à l'eau.
En raison de la présence d'acide benzoïque et de benzoate de sodium, ce médicament peut provoquer une légère irritation de la peau, des yeux et des muqueuses. En cas d'irritation ou sensibilisation après une utilisation prolongée, le médicament doit être arrêté et un autre traitement initié.

DC INTERACTIONS

A ce jour, il n'a pas été rapporté d'interaction entre le ciclopirox et d'autres médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune donnée clinique relative à l'utilisation du ciclopirox chez la femme enceinte n'est disponible. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effets

nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal et la parturition. Cependant, il n'y a pas de données suffisantes concernant les éventuels effets à long terme sur le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, Mycoster 10 mg/g, shampooing ne doit pas être utilisé en cas de grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage du ciclopirox dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, Mycoster 10 mg/g, shampooing ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) : réactions cutanées au point d'application telles que irritation et eczéma, inconfort tel que brûlures et démangeaisons, atteintes capillaires telles que chute légère des cheveux ou légère décoloration, cheveux ternes et emmêlés, cheveux légèrement secs.

Troubles du système immunitaire :

- Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) : une dermatite de contact allergique peut survenir.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée relative à un surdosage par des préparations contenant du ciclopirox n'est disponible. Cependant, il n'est pas attendu d'effets systémiques importants après une utilisation trop fréquente de Mycoster 10 mg/g, shampooing. En cas d'ingestion accidentelle, un traitement approprié doit être entrepris.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antifongique (code ATC : D01AE14 ; autres antifongiques à usage local).

Le ciclopirox est un antifongique N-hydroxypyridone à large spectre avec une action fongicide sur les dermatophytes pathogènes, les moisissures et les levures, y compris *Pityrosporum ovale* qui est considéré comme la principale cause de la dermite séborrhéique.

Les études précliniques ont montré une courbe dose-réponse avec une pente très marquée, indiquant non seulement une activité fongistatique mais également fongicide, un pH-optimum favorable, une longue durée d'action, une faible influence des protéines sur les concentrations inhibitrices, une bonne pénétration dans les couches profondes de l'épiderme ainsi qu'une activité additionnelle antibactérienne sur les bactéries aérobies Gram + et Gram –.

L'impact d'un shampooing médicinal à base de ciclopirox sur la viabilité du *Pityrosporum ovale* a été étudié sur un modèle de peau dorsale excisée de porc, montrant que le shampooing est actif même après de courtes périodes de traitement. Les expériences de pénétration dans les couches cornées de peau dorsale excisée de porc ont montré qu'un court contact d'un shampooing médicinal à base de ciclopirox suffit pour atteindre les concentrations actives en produit même dans les parties profondes de la couche cornée.

Les études *in vivo* ont confirmé l'efficacité du ciclopirox sur des dermatophytoses du cobaye. Le ciclopirox a démontré une efficacité nettement dose-dépendante contre les infections à *Microsporum canis* et *Trichophyton mentagrophytes*.

Un rapide début d'action a été observé.

Le mode d'action est très complexe visant divers processus métaboliques dans la cellule fongique. Contrairement à la plupart des agents antifongiques, le ciclopirox n'affecte pas la biosynthèse des stérols. La base du mécanisme d'action principal au niveau de la cellule fongique est la haute affinité du ciclopirox pour les cations métalliques trivalents tels que Fe^{3+}. La capture de ce cofacteur enzymatique essentiel provoque un effet inhibiteur sur des enzymes telles que les cytochromes, qui sont impliquées au niveau des mitochondries dans le transport des électrons intervenant pour la production d'énergie. De plus, l'activité des catalases et peroxydases, responsables de la dégradation intracellulaire des peroxydes toxiques, est fortement réduite par le principe actif. En conséquence, le ciclopirox altère le métabolisme fongique en affectant les mécanismes de transport, localisés dans la membrane de la cellule fongique. Ce mode d'action particulier du ciclopirox suggère qu'il y a un faible risque de développement de résistance et minimise le risque de résistance croisée avec d'autres agents antimycosiques tels que azolés et allylamines.

Le ciclopirox a des propriétés anti-inflammatoires. Les études *in vitro* ont montré que le ciclopirox inhibe la production des médiateurs de l'inflammation de la cyclo-oxygénase et de la 5-lipoxygénase. Le ciclopirox a également montré *in vivo* un effet anti-inflammatoire chez l'animal, confirmé sur des érythèmes provoqués par des ultra-violets chez des volontaires humains. Cet effet anti-inflammatoire peut favoriser la guérison de certaines infections fongiques cutanées, comme la dermatite séborrhéique.

Un total de 1189 patients atteints de dermatite séborrhéique a été traité pendant 4 semaines au cours de 3 études contrôlées, double aveugle, utilisant les quatre symptômes de la maladie (phase d'état, desquamation, inflammation, démangeaison) comme critères d'évaluation de l'efficacité, combinés à deux autres critères dérivés : « effectivement traités » et « asymptomatiques ». Après utilisation du shampooing, 17,2 % (application une fois par semaine) et 21,3 % (application deux fois par semaine) des patients sont devenus complètement asymptomatiques. Les pourcentages des patients « effectivement traités » ou « asymptomatiques » ont été de 44,2 % (application une fois par semaine) et de 52,5 % (application deux fois par semaine). En complément des résultats présentés ci-dessus pour le traitement d'attaque de la maladie, une étude clinique a montré qu'un traitement d'entretien une fois par semaine conduit à la résurgence de la maladie pour seulement 16 % des patients comparé à 36 % en cas d'utilisation d'un shampooing sans principe actif.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, un total de 737 sujets a été randomisé pour comparer l'efficacité d'une application deux fois par semaine du shampooing à base de ciclopirox 1 % et d'un autre shampooing à base de kétoconazole 2 % en utilisant des critères d'évaluation analogues. Après quatre semaines de traitement, environ 74 % du groupe ciclopirox et 78,7 % du groupe kétoconazole ont répondu (analyse statistique de non-infériorité : population ITT, p = 0,047 ; population per protocole (PP), p = 0,061). Lorsque l'on prend en compte le plus grand nombre de cas plus sévères à l'inclusion dans le groupe ciclopirox 1 %, l'analyse statistique de non-infériorité donne : p = 0,014 (PP) et p = 0,021 (ITT).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lors des 3 essais cliniques de la formulation à 1 %, les concentrations urinaire et sérique en ciclopirox ont été mesurées chez des patients atteints de dermatite séborrhéique du cuir chevelu. Dans la première étude, les patients ont été traités deux fois par semaine pendant 4 semaines. Dans la seconde étude, les patients ont été traités dans des conditions d'usage intensif, par exemple les patients se lavaient les cheveux avec le shampooing à base de ciclopirox tous les jours pendant 29 jours, augmentant le temps de contact de 3 min à 6 min après 15 jours.

Dans un essai de phase III, les taux sérique et urinaire de ciclopirox ont été mesurés après 4 semaines de traitement une ou deux fois par semaine puis après un traitement prophylactique complémentaire de 12 semaines à raison d'une application une fois par semaine ou d'une fois toutes les deux semaines. Après 4 semaines de traitement, des taux sériques ont été détectés chez 21 patients sur 293, avec des taux sériques maximum situés entre 13,2 et 39,0 µg/l. Après 12 autres semaines de traitement prophylactique, des taux de ciclopirox ont été détectés chez 2 patients sur 94 (max. 14,4 µg/l).

Dans les études de toxicité chronique par voie orale, les doses sans effet toxique du ciclopirox et de ses métabolites ont été de 2210-2790 µg/l chez le rat et de 1500-3500 µg/l chez le chien, révélateur d'une haute marge de sécurité.

Lors de la mesure de l'élimination urinaire du ciclopirox, les pics d'excrétion ont été obtenus dans les quatre premières heures suivant l'administration et ont rapidement baissé ensuite. Étant donné que l'élimination du ciclopirox absorbé se fait à plus de 98 % par les reins, l'excrétion urinaire est un paramètre fiable de mesure de la quantité de produit absorbé au cours d'un shampooing. Dans ces études, l'élimination urinaire médiane s'est située entre 0,42 et 1,36 % de la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Sur la base d'études conventionnelles de toxicité en dose répétée, les études précliniques n'ont pas révélé de toxicité jusqu'à la dose orale de 10 mg/kg, ni de génotoxicité et de carcinogénicité. Un index de fertilité réduite a été trouvé chez le rat à la dose de 5 mg/kg de ciclopirox. Aucune embryo/fœtotoxicité ou tératogénicité n'a été observée chez le rat et le lapin. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité péri/postnatale, cependant les éventuels effets à long terme sur la descendance n'ont pas été étudiés.

Dans une étude de tolérance cutanée chez le lapin, Mycoster 10 mg/g, shampooing n'a pas montré d'effet irritant. Dans une étude de tolérance des muqueuses chez le lapin, le shampooing a provoqué une irritation oculaire. Il n'a pas été mené à ce jour d'étude sur le pouvoir irritant après utilisation locale répétée ou sur la sensibilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après première ouverture du flacon : Le shampooing peut être utilisé pendant 8 semaines au maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936864009 (2005, RCP rév 23.03.15) 1 fl.
Prix : 5,10 € (1 flacon de 60 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

MYDRANE®

tropicamide, phényléphrine, lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide, légèrement marron-jaune, pratiquement exempte de particules visibles) : Ampoules stériles de 1 ml en verre (type I) brun contenant 0,6 ml de solution injectable, avec aiguilles-filtre de 5 µm stériles, boîte de 20, sous plaquette blister en papier/PVC.

COMPOSITION	*p 1 ml*
Tropicamide (DCI)	0,2 mg
Phényléphrine (DCI) chlorhydrate	3,1 mg
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate disodique dihydraté, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium (0,59 mg par dose ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une dose de 0,2 ml de solution contient 0,04 mg de tropicamide, 0,62 mg de chlorhydrate de phényléphrine et 2 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

pH : 6,9 - 7,5.

Osmolalité : 290 - 350 mosmol/kg.

DC INDICATIONS

Mydrane est indiqué dans la chirurgie de la cataracte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de l'intervention chirurgicale.

Mydrane est indiqué chez l'adulte uniquement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intracamérulaire. Une ampoule à usage unique par œil.

Mydrane doit être administré par un chirurgien ophtalmologiste.

POSOLOGIE :

Mydrane doit être utilisé uniquement chez les patients ayant présenté une dilatation satisfaisante de la pupille suite à l'administration d'agents mydriatiques topiques lors d'une consultation antérieure.

Adultes :

Injecter lentement par voie intracamérulaire 0,2 ml de Mydrane en une seule injection au début de l'intervention chirurgicale.

Populations particulières :

Sujets âgés :

L'adaptation posologique n'est pas nécessaire.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de Mydrane chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisants rénaux :

Étant donné la faible dose utilisée et la très faible exposition systémique (cf Pharmacocinétique), aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :

Étant donné la faible dose utilisée et la très faible exposition systémique (cf Pharmacocinétique), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intracamérulaire.

La procédure d'administration suivante doit être suivie :

1. Cinq minutes avant de réaliser la procédure antiseptique préopératoire et la première incision, une à deux gouttes de collyre anesthésique doivent être instillées dans l'œil.
2. Au début de l'intervention chirurgicale, 0,2 ml de Mydrane doit être injecté lentement, en une seule injection intracamérulaire, par un chirurgien ophtalmologiste, par l'incision latérale ou principale.

Pour les instructions relatives à la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives (tropicamide, chlorhydrate de phényléphrine et chlorhydrate de lidocaïne) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue aux anesthésiques de type amide.
- Hypersensibilité connue aux dérivés atropiniques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La dose recommandée est de 0,2 ml de Mydrane ; aucune dose supplémentaire ne doit être injectée étant donné qu'aucun effet additionnel significatif n'a été démontré et qu'une augmentation de la perte en cellules endothéliales a été observée.

Aucune toxicité sur l'endothélium cornéen n'a été associée à l'utilisation de Mydrane à la dose recommandée ; néanmoins, en raison de données limitées, ce risque ne peut être exclu.

Il n'existe pas d'expérience clinique avec Mydrane chez :

- les patients présentant un diabète insulino-dépendant ou non contrôlé ;
- les patients présentant une pathologie cornéenne, notamment ceux présentant une atteinte de l'endothélium cornéen ;
- les patients ayant des antécédents d'uvéite ;
- les patients présentant des anomalies de la pupille ou un traumatisme oculaire ;
- les patients à l'iris très sombre ;
- les patients subissant une chirurgie de la cataracte combinée à une greffe de cornée.

Il n'existe aucune expérience avec Mydrane chez les patients à risque de syndrome de l'iris flasque. Chez ce type de patients, une stratégie de dilatation progressive de la pupille à l'aide de collyres mydriatiques peut s'avérer bénéfique.

Il n'existe pas d'expérience clinique avec Mydrane au cours de la chirurgie de la cataracte chez les patients traités par mydriatiques topiques et pour qui la contraction de la pupille (voire un myosis) se produit pendant la chirurgie.

L'utilisation de Mydrane n'est pas recommandée dans la chirurgie de la cataracte combinée à une vitrectomie, en raison des effets vasoconstricteurs de la phényléphrine.

Mydrane n'est pas recommandé chez les sujets présentant une chambre antérieure peu profonde ou des antécédents de glaucome aigu à angle étroit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Après administration de Mydrane, les concentrations systémiques des substances actives étaient indétectables ou très faibles (cf Pharmacocinétique). Étant donné que les effets systémiques de la phényléphrine et de la lidocaïne sont dose-dépendants, il est peu probable que ces effets surviennent lors de l'utilisation de Mydrane. Cependant, dans la mesure où ce risque ne peut être exclu, il est important de noter que :

- La phényléphrine a une activité sympathomimétique qui pourrait affecter les patients présentant une hypertension, des troubles cardiaques, une hyperthyroïdie, une athérosclérose ou des troubles prostatiques, et chez tous les sujets présentant une contre-indication à l'usage systémique d'amines vasopressives.
- La lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie, de myasthénie, de troubles de la conduction cardiaque, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradycardie, de choc sévère, d'insuffisance respiratoire ou d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/minute.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire considéré « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Mydrane.

Dans la mesure où l'exposition systémique attendue est très faible (cf Pharmacocinétique), des interactions systémiques sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de la phényléphrine et du tropicamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur des effets sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

Bien que les études menées chez l'animal n'aient mis en évidence aucun effet délétère pour le fœtus, la lidocaïne traverse la barrière placentaire et ne doit donc pas être administrée au cours de la grossesse.

Bien que l'absorption systémique attendue soit négligeable, une faible exposition systémique ne peut être exclue.

En conséquence, Mydrane ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'excrétion de la phényléphrine ou du tropicamide dans le lait maternel. Comme la phényléphrine est faiblement absorbée oralement, l'absorption éventuelle par le nourrisson peut être estimée négligeable. Cependant, le tropicamide n'est pas recommandé au cours de l'allaitement, car, bien qu'une exposition systémique négligeable soit attendue, les nourrissons peuvent être très sensibles aux anticholinergiques.

De faibles quantités de lidocaïne sont excrétées dans le lait maternel ; une réaction allergique peut donc survenir chez le nourrisson.

En conséquence, Mydrane ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune information n'est disponible sur les effets potentiels de Mydrane sur la fertilité chez l'homme ou la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mydrane a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison de son effet mydriatique. Par conséquent, après

une chirurgie de la cataracte avec une injection de Mydrane, le patient doit être informé de ne pas conduire et/ou utiliser des machines tant que les troubles visuels persistent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables ont été rapportés après l'administration de Mydrane au cours des essais cliniques (cf Pharmacodynamie). La plupart étaient des troubles oculaires d'intensité légère à modérée.

Résumé du profil de sécurité :

La rupture de la capsule postérieure et l'œdème maculaire cystoïde sont des complications bien connues survenant pendant ou après une chirurgie de la cataracte. Elles surviennent peu fréquemment (moins d'un cas pour 100 patients).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les événements indésirables sont classés selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques sont présentés par classe de système d'organes (SOC) dans le tableau suivant et par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections oculaires	Peu fréquent	Kératite, œdème maculaire cystoïde, pression intraoculaire augmentée, rupture de la capsule postérieure, hyperhémie oculaire
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison de l'administration en une seule injection et de la faible absorption systémique attendue, un surdosage de Mydrane est peu probable ; cependant, ce risque ne peut être exclu.

Une ampoule de 0,6 ml de solution contient 0,12 mg de tropicamide, 1,86 mg de chlorhydrate de phényléphrine et 6 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Les symptômes d'un surdosage en phényléphrine par voie ophtalmique sont plus susceptibles de résulter d'une absorption systémique et incluent fatigue extrême, transpiration, vertiges, ralentissement du rythme cardiaque et coma.

En raison de l'apparition rapide et de la courte durée des réactions toxiques sévères à la phényléphrine le traitement est essentiellement symptomatique. Une injection immédiate d'un agent bloquant alpha-adrénergique à action rapide tel que la phentolamine (à la dose de 2 à 5 mg par voie intraveineuse) a été recommandée.

Les symptômes d'un surdosage de tropicamide par voie ophtalmique incluent maux de têtes, accélération du rythme cardiaque, sécheresse de la bouche et de la peau, somnolence inhabituelle et bouffées vasomotrices.

Aucun effet systémique du tropicamide n'est attendu. En cas de surdosage avec des effets locaux tels qu'une mydriase prolongée, il convient d'administrer de la pilocarpine ou de la physostigmine à 0,25 %.

En cas d'absorption excessive de lidocaïne dans la circulation sanguine, les symptômes peuvent inclure des effets sur le SNC (convulsions, perte de connaissance et potentiellement arrêt respiratoire) et des réactions cardiovasculaires (hypotension, dépression myocardique, bradycardie et potentiellement arrêt cardiaque).

La prise en charge de la toxicité systémique par la lidocaïne consiste à faire cesser les convulsions et à assurer une ventilation adéquate avec de l'oxygène, si nécessaire par ventilation (respiration) assistée ou contrôlée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : MYDRIATIQUES ET CYCLOPLÉGIQUES, Tropicamide en association, code ATC : S01FA56.

Mydrane est une solution injectable pour usage intracamérulaire combinant deux agents mydriatiques de synthèse (le tropicamide, un anticholinergique, et la phényléphrine, un alpha-sympathomimétique) et un anesthésique local (le chlorhydrate de lidocaïne).

Mécanisme d'action :

La phényléphrine est un agent sympathomimétique à action directe. Elle provoque une mydriase par la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques du muscle dilatateur de la pupille (la contraction du muscle dilatateur qui en résulte entraîne la dilatation pupillaire). Elle n'induit quasiment aucun effet cycloplégique.

Le tropicamide est un agent parasympatholytique qui agit en se liant aux récepteurs muscariniques M4 des muscles oculomoteurs et en les bloquant. Il empêche le sphincter de l'iris et le muscle ciliaire de répondre à la stimulation cholinergique, entraînant une dilatation de la pupille et une paralysie du muscle ciliaire (cycloplégie). La lidocaïne est un anesthésique local de type amide. Elle agit en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des impulsions nerveuses, stabilisant ainsi la membrane neuronale.

Effets pharmacodynamiques :

Bien que le tropicamide en monothérapie produise à la fois une mydriase et une cycloplégie, un effet mydriatique supplémentaire est obtenu lors de l'utilisation simultanée d'agents sympathomimétiques tels que la phényléphrine. Ce type d'association synergique est communément prescrit afin d'obtenir une dilatation maximale de la pupille en vue de l'extraction du cristallin lors d'une chirurgie de la cataracte.

Au cours d'un essai clinique de phase II, en moyenne à 95 % de la dilatation pupillaire mesurée avant l'injection de substance viscoélastique a été obtenue dans les 30 secondes suivant l'injection unique de 200 µl de Mydrane par voie intracamérulaire. Les mesures de la taille de la pupille observées au cours des essais cliniques de phases II et III sont présentées dans le tableau suivant (patients ayant reçu une injection unique de 200 µl de Mydrane par voie intracamérulaire) :

	Étude de phase II, n = 24		Étude de phase III, n = 181	
	Dans les 30 secondes suivant l'injection de Mydrane	Après injection de Mydrane et injection du viscoélastique	Après injection de Mydrane et injection du viscoélastique	Juste avant injection de l'implant intra-oculaire
Taille de la pupille (mm)				
Moyenne (ET)	**6,7 (0,7)**	**7,7 (0,7)**	**7,8 (0,8)**	**7,9 (0,9)**
Médiane	6,7	7,7	7,8	7,9

Au cours d'un essai de phase III, après injection unique de 200 µl de Mydrane et injection du viscoélastique (juste avant le capsulorhexis), la taille de la pupille était supérieure ou égale à 7 mm chez 86,7 % des patients. Dans ces essais de phases II et III, la mydriase obtenue sous Mydrane s'est avérée stable jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.

La normalisation de la taille de la pupille est connue pour intervenir après 5 à 7 heures.

Efficacité et sécurité clinique :

Efficacité clinique :

Les effets mydriatiques et anesthésiques de Mydrane ont été évalués au cours d'une étude de phase III multicentrique randomisée, ouverte, par rapport à un traitement topique standard (phényléphrine et tropicamide) chez 555 patients subissant une chirurgie de la cataracte et présentant un diamètre de la pupille ⩾ 7 mm après administration d'agents mydriatiques topiques. Un collyre à base de tétracaïne à 1 % était instillé 5 minutes et 1 minute avant le début de l'intervention dans les deux groupes de traitement.

Mydriase :

La non-infériorité de Mydrane par rapport au traitement de référence (tropicamide en collyre à 0,5 % et phényléphrine en collyre à 10 %, à raison d'une goutte de chaque produit instillée 3 fois avant l'intervention chirurgicale) a été démontrée pour les critères d'efficacité primaire et co-primaire dans la population en intention de traiter modifiée [mITT] (voir tableau ci-dessous) :

Population mITT	Mydrane	Traitement de référence	Différence (%) entre les groupes (Mydrane - Référence) [IC à 95 %]
Critère primaire d'efficacité	N = 268	N = 281	
Nombre (%) de patients répondeurs *	265 (98,9)	266 (94,7)	**4,2**
IC à 95 %	[96,8 ; 99,8]	[91,3 ; 97,0]	[– 4,2 ; 12,6]
Critère co-primaire d'efficacité	N = 250	N = 261	
Nombre (%) de patients répondeurs **	246 (98,4)	246 (94,3)	**4,1**
IC à 95 %	[96,0 ; 99,6]	[90,7 ; 96,7]	[– 4,5 ; 12,8]

** Patient répondeur défini comme un patient chez qui le capsulorhexis a été réalisé sans utiliser de traitement mydriatique supplémentaire.*
*** Patient répondeur défini comme un patient chez qui le capsulorhexis a été réalisé sans utiliser de traitement mydriatique supplémentaire et chez qui la taille de la pupille juste avant le capsulorhexis était ⩾ 5,5 mm.*

Au cours de l'essai de phase III, dans le groupe Mydrane (N = 268), 197 patients ont reçu une injection intracamérulaire unique de 200 µl et 71 une injection supplémentaire de 100 µl sans qu'un effet additionnel significatif ait été démontré alors qu'une augmentation de la perte en cellules endothéliales était observée.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse des données des patients ayant reçu une seule injection de 200 µl par voie intracamérulaire, chez qui le capsulorhexis a été réalisé sans utiliser de traitement mydriatique supplémentaire et chez qui la taille de la pupille avant le capsulorhexis était > 6 mm.

	Mydrane 200 µl	Traitement de référence	Différence (%) entre les groupes (Mydrane 200 µl - Référence) [IC à 95 %]
N	N = 181	N = 261	
Nombre (%) de patients sans traitement mydriatique supplémentaire et dont la taille de la pupille juste avant le capsulorhexis est > 6 mm	180 (99,4)	246 (94,3)	**5,2**
IC à 95 %	[97,0 ; 100,0]	[90,7 ; 96,7]	[– 4,3 ; 14,6]

Anesthésie :

Avant injection de l'implant intra-oculaire, le confort du patient s'est révélé supérieur de manière statistiquement significative sous Mydrane (*p* = 0,034), et aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée aux autres temps d'évaluation au cours de l'intervention chirurgicale (avant injection de substance viscoélastique, capsulorhexis et injection de céfuroxime).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune donnée de pharmacocinétique oculaire n'est disponible pour Mydrane.

Après injection de Mydrane par voie intracamérulaire chez 15 patients subissant une chirurgie de la cataracte, les concentrations plasmatiques en principes actifs à 2, 12 et 30 minutes après l'injection ont été comparées à celles obtenues sous traitement topique standard (phényléphrine en collyre à 10 % et tropicamide en collyre à 0,5 %). Concernant le tropicamide, tous les patients du groupe Mydrane se situaient en dessous de la limite de quantification (< 0,1 ng/ml), contrairement aux patients du groupe de référence, qui se situaient tous au-dessus de cette limite. Le taux de phényléphrine (limite de quantification < 0,1 ng/ml) était indétectable chez tous les patients du groupe Mydrane à l'exception de 2 patients (maximum : 0,59 ng/ml). En comparaison, tous les patients du groupe de référence présentaient un taux de phényléphrine supérieur à cette limite (maximum : 1,42 ng/ml). Les concentrations plasmatiques de lidocaïne ont été mesurées chez tous les patients traités par Mydrane, la concentration la plus élevée obtenue étant 1,45 ng/ml (bien inférieure aux valeurs associées à des effets systémiques, entre 1 500 et 5 000 µg/ml).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études menées chez le lapin, la tolérance oculaire (lampe à fente, effet Tyndall, épaisseur de la cornée et densité cellulaire épithéliale, électrorétinographie et histologie) après administration par voie intracamérulaire d'une dose unique de 200 µl de Mydrane avec ou sans rinçage s'est révélée excellente au cours de la période de 7 jours suivant l'administration.

Des signes d'intolérance oculaire n'ont été observés qu'avec les formulations plus concentrées de ces trois substances (à 5 fois ou plus la concentration de Mydrane). A la concentration maximale testée (10 fois plus élevée), des augmentations de l'épaisseur cornéenne et des atteintes oculaires sévères ont été observées chez un animal euthanasié le jour 3.

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité systémique de l'association à dose fixe de phényléphrine, tropicamide et lidocaïne.

Néanmoins, la tolérance ophtalmique de chacune des trois substances étant considérée établie et Mydrane étant administré exclusivement par injection intracamérulaire unique, aucun risque particulier lié à l'utilisation de cette association n'est attendu.

De même, aucune étude n'a été menée sur la pharmacologie de sécurité, la génotoxicité et la toxicité sur la reproduction de chacune des trois substances composant l'association fixe. Chez le rat, l'administration de phényléphrine (12,5 mg/kg par voie sous-cutanée) a entraîné une réduction du flux sanguin dans l'utérus (réduction de 86,8 % en 15 minutes environ), indiquant des effets fœtotoxiques et co-tératogènes. Concernant la lidocaïne, aucun effet tératogène n'a été observé lors des études sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin. Une embryotoxicité et une réduction de la survie post-natale n'ont été mises en évidence qu'à des doses toxiques pour la mère. La lidocaïne n'a également montré aucun potentiel génotoxique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Aucune incompatibilité n'a été rapportée en cas d'utilisation des substances actives de Mydrane avec les produits les plus couramment utilisés dans la chirurgie de la cataracte dans la littérature et au cours des essais cliniques. Un test d'interaction pharmaceutique a permis de confirmer ces données pour les substances viscoélastiques courantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique pour un œil seulement.

Utiliser immédiatement après la première ouverture de l'ampoule.

Avertissement : Ne pas utiliser si la plaquette ou la partie détachable sont détériorées ou endommagées. Procéder à l'ouverture uniquement dans des conditions d'asepsie. Le contenu du blister est garanti stérile.

La solution doit être inspectée visuellement et ne doit être utilisée que si elle est limpide, légèrement marron-jaune et pratiquement exempte de particules visibles.

Mydrane doit être administré exclusivement par injection intracamérulaire par un chirurgien ophtalmologiste dans les conditions d'asepsie recommandées pour une chirurgie de la cataracte.

Respecter les instructions suivantes lors de la préparation du produit en vue d'une injection intracamérulaire :

1. Inspecter la plaquette avant ouverture afin de vérifier son intégrité. Décoller la partie détachable pour ouvrir la plaquette.
2. Ouvrir l'ampoule contenant le médicament. Instructions à suivre pour ouvrir l'ampoule au niveau de l'unique point de cassure (OPC) : Tenir la partie inférieure de l'ampoule avec le pouce pointant sur le point coloré. Saisir la tête de l'ampoule avec l'autre main en positionnant le pouce sur le point coloré et presser pour casser l'ampoule au niveau du point de cassure situé en dessous du point coloré.
3. Assembler l'aiguille-filtre de 5 microns stérile (fournie) sur une seringue stérile. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille-filtre de 5 microns stérile et aspirer au moins 0,2 ml de solution injectable de l'ampoule dans la seringue.
4. Déconnecter l'aiguille de la seringue et assembler la seringue sur une canule appropriée pour la chambre antérieure.
5. Expulser l'air de la seringue avec précaution. Ajuster la dose à 0,2 ml. La seringue est prête pour l'injection.
6. Injecter lentement le volume de 0,2 ml contenu dans la seringue dans la chambre antérieure de l'œil en une seule injection par l'incision latérale ou principale.
7. Après utilisation, éliminer la solution restante de manière appropriée. Ne pas la conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Jeter les aiguilles utilisées dans un conteneur pour objets piquants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM 3400955015390 (2016).

Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

MYDRIASERT ®

tropicamide, phényléphrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Insert ophtalmique (4,3 mm x 2,3 mm ; oblong ; blanc à blanc jaunâtre) : Boîtes de 1 et de 20, sous sachets individuels + pinces stériles jetables.

COMPOSITION *p insert*

Tropicamide (DCI) .... 0,280 mg
Phényléphrine (DCI) chlorhydrate .... 5,40 mg

Excipients : copolymère d'ammonio-méthacrylate (type A), dispersion de polyacrylate à 30 %, dibéhénate de glycérol, éthylcellulose.

DC INDICATIONS

Mydriasert est indiqué dans l'obtention d'une mydriase :
- préopératoire,
- ou à visée diagnostique quand la monothérapie est connue pour être insuffisante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'usage des professionnels de santé.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent. Mydriasert n'est pas recommandé chez ces patients.

POSOLOGIE :

Un insert ophtalmique par œil concerné, au maximum 2 heures avant la chirurgie ou l'examen (cf également Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Découper la languette au niveau du trait repère, ouvrir le sachet et localiser l'insert.

Prendre l'insert à l'aide de la pince stérile jetable aux extrémités arrondies fournie dans le conditionnement, en prenant soin de ne pas l'endommager.

Tirer la paupière inférieure en la pinçant avec le pouce et l'index, et placer l'insert ophtalmique, à l'aide de la pince stérile jetable, dans le cul-de-sac conjonctival inférieur.

Conseils d'utilisation :

Ne pas laisser l'insert ophtalmique plus de deux heures dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Le praticien peut retirer l'insert ophtalmique dès que la mydriase est

jugée suffisante pour l'opération ou l'examen qui sera pratiqué, au plus tard, dans la demi-heure suivante.
En cas d'inconfort, vérifier que l'insert a été placé correctement à la base du cul-de-sac conjonctival.
Manipuler de façon aseptique. Il est recommandé d'éviter les manipulations excessives des paupières.
Attention : Retrait de l'insert :
Avant l'opération ou l'examen, et dès que la mydriase souhaitée a été obtenue, l'insert ophtalmique doit être retiré du cul-de-sac conjonctival inférieur à l'aide soit d'une pince chirurgicale stérile, soit d'une compresse stérile, soit d'une solution stérile d'irrigation ou de lavage, en abaissant la paupière inférieure.
Ne pas réutiliser l'insert. Jeter l'insert immédiatement après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives : chlorhydrate de phényléphrine et tropicamide, ou à l'un des autres constituants.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle : patients souffrant de glaucome à angle fermé (non traité préalablement par iridectomie) et patients présentant un angle étroit, prédisposé au glaucome déclenché par les mydriatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ce médicament entraînant des troubles visuels persistants, il sera conseillé au patient de se faire accompagner à la consultation (cf Effets indésirables).
- Protéger l'œil contre la lumière brillante à la fin de l'intervention/l'examen.
- Une hyperhémie oculaire peut augmenter l'absorption des substances actives contenues dans l'insert.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le déplacement, ou, plus rarement, l'expulsion de l'insert est possible. Dans ce cas, ne pas réutiliser l'insert, en prendre un nouveau (cf Posologie/Mode d'administration).
- Mydriasert ne doit pas être laissé dans le cul-de-sac conjonctival plus de 2 heures. Dans les cas où Mydriasert a été oublié, des réactions indésirables locales ont été observées (cf Effets indésirables).
- Du fait d'une irritation potentielle, peu fréquente, de la conjonctive, une attention particulière devra être accordée chez les patients souffrant de sécheresse oculaire sévère (l'utilisation de Mydriasert chez certains patients peut nécessiter l'addition d'une goutte de solution saline pour améliorer la tolérance).
- Tous les agents mydriatiques sont susceptibles de déclencher une crise de glaucome par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Bien que peu probable avec Mydriasert, du fait du passage systémique négligeable des substances actives, il est cependant rappelé que la phényléphrine a des activités sympathomimétiques qui pourraient affecter les patients atteints d'hypertension, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, d'athérosclérose ou de désordres prostatiques et chez tous les sujets présentant une contre-indication à l'utilisation systémique des amines pressives.
- L'attention des sportifs et athlètes doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient une substance active (phényléphrine) susceptible d'induire une réaction positive aux tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Le port de lentilles de contact hydrophiles souples n'est pas recommandé durant le traitement.
- Après insertion de Mydriasert, et si l'administration d'autres mydriatiques ne peut être évitée, tenir compte des doses contenues dans l'insert, soit environ 1 goutte de solution de phényléphrine à 10 % et environ 1 goutte de solution de tropicamide à 0,5 %.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec Mydriasert.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la phényléphrine et du tropicamide chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).
Bien que le passage systémique attendu soit négligeable, une faible exposition systémique ne peut être exclue.
En conséquence, Mydriasert ne doit pas être utilisé sauf si son utilisation s'avère indispensable.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage de la phényléphrine ou du tropicamide dans le lait maternel. Cependant, la phényléphrine est faiblement absorbée oralement ; par conséquent, une absorption par le nouveau-né devrait être négligeable.
Par ailleurs, les nouveau-nés peuvent être très sensibles aux anticholinergiques et, malgré l'exposition systémique négligeable envisagée, le tropicamide n'est pas recommandé pendant l'allaitement.
En conséquence, Mydriasert ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Mydriasert a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
L'attention des patients sera attirée sur les risques liés aux agents mydriatiques et cycloplégiques, pouvant engendrer des troubles visuels, des vertiges, une somnolence, ou une concentration altérée : l'application de l'insert ophtalmique Mydriasert provoque une mydriase gênante pendant plusieurs heures. En conséquence, après administration, le patient doit être avisé de ne pas conduire et/ou utiliser des machines tant que les troubles visuels persistent et/ou ne pas effectuer d'autres activités à risque.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets transitoires suivants ont été rapportés pendant les études cliniques :
Troubles oculaires :

- Fréquent (> 1/100) : picotements, vision floue, inconfort visuel.
- Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : larmoiement, irritation, mydriase gênante due à la dilatation prolongée de la pupille, photophobie, kératite ponctuée superficielle.
- Rare (< 1/1000) : blépharite, conjonctivite, risque de glaucome à angle fermé, hypertension intraoculaire.

De très rares cas d'ulcère cornéen et d'œdème cornéen ont été observés lorsque l'insert a été oublié.
Bien qu'administrés par voie locale, les agents mydriatiques contenus dans cet insert peuvent causer les effets systémiques suivants, dont il faut tenir compte :

- élévation de la pression sanguine, tachycardie ;
- très rarement, accidents majeurs tels qu'arythmie cardiaque ;
- tremblements, pâleur, céphalées, sécheresse buccale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Bien que peu probable du fait d'une administration unique avec Mydriasert (soit en préopératoire, soit à visée diagnostique), un risque de surdosage peut cependant exister dans le cas ou des instillations supplémentaires de collyres mydriatiques ont lieu.
Les symptômes d'un surdosage avec la phényléphrine incluent une fatigue extrême, des sueurs, des vertiges, un ralentissement cardiaque et le coma.
Les réactions toxiques graves avec la phényléphrine étant d'installation rapide et de faible durée, le traitement est essentiellement symptomatique. Une injection immédiate d'un agent bloquant alpha-adrénergique à action rapide tel que la phentolamine (à la dose de 2 à 5 mg IV) a été recommandée.
Les symptômes d'un surdosage avec le tropicamide par voie ophtalmique incluent des maux de tête, une accélération du rythme cardiaque, une sécheresse de la bouche et de la peau, une somnolence inhabituelle et des rougeurs.
Aucun effet systémique du tropicamide n'est attendu. Si un surdosage avait lieu avec des effets locaux tels qu'une mydriase prolongée, une administration de pilocarpine ou de physostigmine à 0,25 % pourrait être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mydriatique et cycloplégique, tropicamide en association (code ATC : S01FA56 ; S : organes sensoriels).
Mydriasert est un insert ophtalmique combinant deux agents mydriatiques de synthèse (la phényléphrine, alpha sympathomimétique, et le tropicamide, anticholinergique).
Les études cliniques ont montré que le temps nécessaire à l'obtention d'une mydriase stable et suffisante se situe entre 45 et 90 minutes. La mydriase maximale (diamètre pupillaire de 9 mm) est atteinte entre 90 et 120 min.
La mydriase, une fois atteinte, dure au moins 60 minutes. En moyenne, la récupération du réflexe pupillaire a été observée après 90 minutes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration d'un insert pendant 2 heures chez 138 patients dans le cadre d'une chirurgie de la cataracte, les concentrations des substances actives mesurées dans l'humeur aqueuse étaient très faibles : 1,9 µg/ml ± 3,4 pour la phényléphrine et 0,85 µg/ml ± 2,06 pour le tropicamide. Les quantités cumulées de substances actives libérées en 2 heures par l'insert représentent moins de 40 % des doses contenues dans l'insert.
Dans les mêmes conditions, les taux plasmatiques de phényléphrine mesurés pendant 6 heures chez des volontaires sains n'étaient pas détectables (< 0,5 ng/ml).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et des études conventionnelles de reproduction n'ont pas été conduites avec la phényléphrine, le tropicamide ou l'association fixe.
Chez le rat, l'administration de phényléphrine (12,5 mg/kg, sc) a entraîné une diminution du débit sanguin utérin (86,8 % de réduction en 15 minutes environ), montrant ainsi des propriétés fœtotoxiques et cotératogéniques. Une étude de tolérance locale de 14 jours a été réalisée chez le lapin, avec insertion pendant 6 heures par jour. Cette étude a démontré un faible effet irritant sur la conjonctive au site d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A utiliser immédiatement après ouverture du sachet.
Après utilisation : Jeter l'insert immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Découper la languette au niveau du trait repère, ouvrir le sachet et localiser l'insert.
Prendre l'insert à l'aide de la pince stérile jetable aux extrémités arrondies fournie dans le conditionnement, en prenant soin de ne pas l'endommager.
Tirer la paupière inférieure en la pinçant entre le pouce et l'index et placer l'insert ophtalmique, à l'aide de la pince stérile jetable, dans le cul-de-sac conjonctival inférieur.
Usage unique.
Utiliser immédiatement après ouverture du sachet.
Jeter immédiatement après utilisation.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935372840 (2000, RCP rév 16.03.15) 1 insert.
3400935372901 (2000, RCP rév 16.03.15) 20 inserts.
Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

MYDRIATICUM ® flacon

tropicamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,5 % : Flacon de 10 ml, avec compte-gouttes.

COMPOSITION	*p flacon*
Tropicamide (DCI)	50 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

- Mydriase à visée diagnostique.
- Mydriase thérapeutique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 goutte de collyre contient 150 µg de principe actif (tropicamide).

- Examen du fond de l'œil : instiller 1 ou 2 gouttes 15 minutes environ avant l'examen.
- Examen skiascopique sous cycloplégie : instiller 4 à 6 gouttes, à raison d'une goutte toutes les 5 minutes ; il est généralement conseillé de débuter les instillations 45 minutes environ avant l'examen et de les poursuivre pendant environ 30 minutes.
- Dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation : instiller 1 ou 2 gouttes de collyre dans les 15 minutes précédant l'intervention.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Pour éviter l'ingestion, surtout chez l'enfant, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du tropicamide dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue.
- Refermer le flacon après utilisation.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

- En cas d'hypersensibilité au tropicamide, à l'atropine ou ses dérivés, ou à l'un des excipients du collyre (notamment au chlorure de benzalkonium).
- Chez les patients à risque de glaucome par fermeture de l'angle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Avec le collyre, il existe un passage du tropicamide dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du tropicamide dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue (cf Posologie/Mode d'administration).
- Afin de prévenir les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration).
- Le tropicamide est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Glaucome à angle ouvert : le tropicamide en collyre peut être utilisé dans le glaucome chronique après avoir vérifié que l'angle est bien ouvert.
- Le tropicamide en collyre doit être administré avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central, ce médicament pouvant entraîner des troubles du système nerveux central, surtout chez les jeunes enfants.
- Le tropicamide en collyre doit être utilisé avec précaution en cas d'adénome prostatique.
- Ce collyre contient un ammonium quaternaire, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux.
  Éviter le contact avec les lentilles de contact souples.
  Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
  Le chlorure de benzalkonium peut colorer les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.
A prendre en compte :

- Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche etc.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au tropicamide est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation du tropicamide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'instillation de tropicamide en collyre entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables oculaires :

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle (cf Contre-indications).
- Mydriase gênante, troubles de l'accommodation prolongés.
- Irritation locale, picotement, possibilité de réaction allergique.

Liés à l'excipient :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium : risque d'irritation oculaire.
Effets indésirables systémiques :
Le tropicamide en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables sont essentiellement neurologiques et psychiatriques :

- En particulier : agitation, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, confusion.
- Plus rarement, à posologies thérapeutiques : convulsions et hallucinations.
- L'enfant et le sujet âgé ont des réponses variables aux collyres atropiniques.

D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents :

- Rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale.
- Fièvre chez l'enfant, rarement sévère sauf en cas de surdosage.
- Troubles digestifs :
  - constipation, en particulier chez le sujet âgé.
  - chez le nouveau-né prématuré : distension abdominale, iléus, occlusion.

Une grande prudence d'administration est indispensable dans cette population de nouveau-nés prématurés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Deux situations sont possibles :
- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors d'instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Les signes « rougeur de la face, sécheresse de la bouche et mydriase » aident au diagnostic. La gravité est liée aux troubles de régulation thermique, à la toxicité neurologique et psychiatrique : convulsions, délire voire coma.

La prise en charge est symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mydriatiques et cycloplégiques anticholinergiques (code ATC : S01FA06).

Le tropicamide, parasympathicolytique de synthèse, s'apparente à l'atropine par sa structure et par son action.

La mydriase apparaît 10 minutes après l'instillation d'une goutte de collyre, atteint son maximum après 15 minutes, et se maintient pendant environ 1 heure et demie. Elle diminue ensuite graduellement. La pupille reprend son diamètre initial après 5 à 8 heures.

La paralysie passagère de l'accommodation s'établit dans les 20 à 40 minutes qui suivent 4 à 6 instillations d'une goutte de tropicamide 0,5 % à 5 minutes d'intervalle.

Le moment le plus favorable pour déterminer la réfraction se situe donc vers la 30e minute après la dernière instillation, l'accommodation redevenant normale dans les 4 à 5 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Après ouverture du flacon : A utiliser dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930694985 (1960/88, RCP rév 22.12.15).
Prix : 1,80 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

MYDRIATICUM ® unidoses
tropicamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,5 % (2 mg/0,4 ml) : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 1 et de 20.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION	*p unidose*
Tropicamide (DCI)	2 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau ppi.

DC INDICATIONS

Obtention d'une mydriase :
- à but diagnostique : permettant la réalisation des examens du fond d'œil ;
- à but thérapeutique : en particulier, en préopératoire et avant photocoagulation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 goutte de collyre contient 150 µg de principe actif (tropicamide).
- Examen du fond de l'œil : instiller 1 ou 2 gouttes 15 minutes environ avant l'examen.
- Examen skiascopique sous cycloplégie : instiller 4 à 6 gouttes, à raison d'une goutte toutes les 5 minutes ; il est généralement conseillé de débuter les instillations 45 minutes environ avant l'examen et de les poursuivre pendant environ 30 minutes.
- Dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation : instiller 1 ou 2 gouttes de collyre dans les 15 minutes précédant l'intervention.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :
- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Pour éviter l'ingestion, surtout chez l'enfant, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du tropicamide dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue.
- Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas réutiliser une unidose ouverte pour une administration ultérieure.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

- En cas d'hypersensibilité au tropicamide, à l'atropine ou ses dérivés, ou à l'un des excipients du collyre.
- Chez les patients à risque de glaucome par fermeture de l'angle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Avec le collyre, il existe un passage du tropicamide dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du tropicamide dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue (cf Posologie/Mode d'administration).
- Afin de prévenir les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration).
- Le tropicamide est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Glaucome à angle ouvert : le tropicamide en collyre peut être utilisé dans le glaucome chronique après avoir vérifié que l'angle est bien ouvert.
- Le tropicamide en collyre doit être administré avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central, ce médicament pouvant entraîner des troubles du système nerveux central, surtout chez les jeunes enfants.
- Le tropicamide en collyre doit être utilisé avec précaution en cas d'adénome prostatique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.

A prendre en compte :
- Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche etc.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au tropicamide est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation du tropicamide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'instillation de tropicamide en collyre entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables oculaires :
- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle (cf Contre-indications).
- Mydriase gênante, troubles de l'accommodation prolongés.
- Irritation locale, picotement, possibilité de réaction allergique.

Effets indésirables systémiques :

Le tropicamide en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont essentiellement neurologiques et psychiatriques :
- En particulier : agitation, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, confusion.
- Plus rarement, à posologies thérapeutiques : convulsions et hallucinations.
- L'enfant et le sujet âgé ont des réponses variables aux collyres atropiniques.

D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents :
- Rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale.
- Fièvre chez l'enfant, rarement sévère sauf en cas de surdosage.
- Troubles digestifs :
  - constipation, en particulier chez le sujet âgé.
  - chez le nouveau-né prématuré : distension abdominale, iléus, occlusion.

Une grande prudence d'administration est indispensable dans cette population de nouveau-nés prématurés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Deux situations sont possibles :
- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors d'instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Les signes « rougeur de la face, sécheresse de la bouche et mydriase » aident au diagnostic. La gravité est liée aux troubles de régulation thermique, à la toxicité neurologique et psychiatrique : convulsions, délire voire coma.

La prise en charge est symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mydriatiques et cycloplégiques anticholinergiques (code ATC : S01FA06).

Le tropicamide, parasympathicolytique de synthèse, s'apparente à l'atropine par sa structure et par son action.

La mydriase apparaît 10 minutes après l'instillation d'une goutte de collyre, atteint son maximum après 15 minutes, et se maintient pendant environ 1 heure et demie. Elle diminue ensuite graduellement. La pupille reprend son diamètre initial après 5 à 8 heures.

La paralysie passagère de l'accommodation s'établit dans les 20 à 40 minutes qui suivent 4 à 6 instillations d'une goutte de tropicamide 0,5 % à 5 minutes d'intervalle.

Le moment le plus favorable pour déterminer la réfraction se situe donc vers la 30e minute après la dernière instillation, l'accommodation redevenant normale dans les 4 à 5 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après utilisation, jeter l'unidose.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Sortir la plaquette de son enveloppe protectrice, en détacher une unidose.

Pour ouvrir l'unidose, effectuer une rotation complète de la partie supérieure.

Renverser l'unidose et instiller en pressant légèrement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934326165 (1997, RCP rév 22.12.15) 1 unidose.
3400933978839 (1995, RCP rév 22.12.15) 20 unidoses.
3400933979089 (1995, RCP rév 22.12.15) 100 unidoses.
Prix : 1,14 € (1 unidose).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect (20 et 100 unidoses).

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

MYFORTIC ®
acide mycophénolique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 180 mg (portant la lettre « C » sur une face ; rond, à bord biseauté ; vert-jaune) : Boîte de 120, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé gastrorésistant à 360 mg (portant les lettres « CT » sur une face ; ovale ; rouge-orange pâle) : Boîte de 120, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION		*p cp*
Acide mycophénolique (DCI)		180 mg
	ou	360 mg

(sous forme de mycophénolate sodique : 192,4 mg/cp à 180 mg ; 384,8 mg/cp à 360 mg)

Excipients (communs) : amidon de maïs, povidone K 30, crospovidone, lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* phtalate d'hypromellose, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer jaune E 172, indigotine E 132 (cp à 180 mg), oxyde de fer rouge E 172 (cp à 360 mg).

Teneur en lactose anhydre : 45 mg/cp à 180 mg ; 90 mg/cp à 360 mg.

DC INDICATIONS

Myfortic est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La mise en œuvre et le suivi du traitement par Myfortic doivent être effectués par des médecins habilités à prendre en charge des patients transplantés.

La dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1440 mg). Cette dose de mycophénolate sodique correspond, en équivalent d'acide mycophénolique (MPA), à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) de mycophénolate mofétil.

Pour toute information complémentaire concernant la correspondance des doses thérapeutiques du mycophénolate sodique et du mycophénolate mofétil, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.

Chez les patients *de novo,* le traitement par Myfortic doit être débuté dans les 72 heures suivant la transplantation.

Myfortic peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients peuvent choisir l'une ou l'autre option, mais une fois ce choix effectué, les patients doivent s'y conformer (cf Pharmacocinétique).

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastrorésistant, les comprimés de Myfortic ne doivent pas être écrasés.

Dans les situations où il serait nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, éviter l'inhalation de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante. Ceci est lié aux effets tératogènes du mycophénolate.

Population pédiatrique et adolescents :

Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir la tolérance et l'efficacité du produit chez les enfants et les adolescents. Des données de pharmacocinétique limitées sont disponibles chez les enfants transplantés rénaux (cf Pharmacocinétique).

Sujets âgés :

La dose recommandée chez les patients âgés est de 720 mg deux fois par jour.

Insuffisants rénaux :

Chez les patients présentant un retard de reprise de fonction du greffon rénal après la transplantation, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m^2) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et la dose journalière de Myfortic ne doit pas dépasser 1440 mg chez ces patients.

Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les transplantés rénaux présentant une insuffisance hépatique sévère.

Traitement au cours des épisodes de rejet :

Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) ; la modification de la dose ou l'interruption du traitement par Myfortic n'est donc pas nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Myfortic est contre-indiqué :
- Chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique ou au mycophénolate mofétil, ou encore à l'un des excipients (cf Composition).
- Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces.
- En l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez la femme allaitante (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, y compris Myfortic, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf Effets indésirables). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.
- Les patients traités par Myfortic doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou toute autre manifestation de myélosuppression.
- Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic, présentent un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (cf Effets indésirables). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC figurent parmi les infections opportunistes. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent

conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent prendre en compte dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.
- Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients recevant Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Parmi ces cas, le relais d'un dérivé du MPA par un autre immunosuppresseur a permis d'obtenir une normalisation des taux d'IgG sériques. Un dosage du taux d'immunoglobulines sériques doit être effectué chez les patients présentant des infections récurrentes sous Myfortic. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et persistante, une prise en charge appropriée doit être envisagée, en tenant compte des effets cytostatiques potentiels de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.
- Des cas de bronchectasie ont été rapportés chez des patients traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Dans certains cas, le relais d'un dérivé du MPA par un autre immunosuppresseur a permis d'améliorer les symptômes respiratoires. Le risque de bronchectasie peut être lié à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas de pneumopathie interstitielle ont également été rapportés (cf Effets indésirables). Il est recommandé d'examiner les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels qu'une toux et une dyspnée, afin de rechercher des signes de pneumopathie interstitielle sous-jacente.
- Des cas de réactivation d'hépatite B (VHB) ou d'hépatite C (VHC) ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs, dont les dérivés de l'acide mycophénolique (MPA) Myfortic et le mycophénolate mofétil (MMF). Chez les patients infectés, une surveillance des signes cliniques et biologiques d'une réactivation du VHB ou VHC est recommandée.
- Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA (dont le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique) en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel les dérivés du MPA induisent une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement. Toute modification du traitement par Myfortic doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (cf Effets indésirables).
- Chez les patients traités par Myfortic, il convient de surveiller l'apparition d'affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie ou une anémie ; cf Effets indésirables), qui peut être liée au traitement par le MPA lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces facteurs. Les patients traités par Myfortic doivent bénéficier d'une numération de la formule sanguine chaque semaine pendant le 1er mois de traitement, deux fois par mois au cours des 2e et 3e mois et une fois par mois pendant le reste de la 1re année. En cas de survenue d'affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10^3/µl, ou une anémie), il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Myfortic.
- Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par le MPA, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (cf Interactions). La vaccination antigrippale peut être bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination contre la grippe.
- Comme les dérivés du MPA ont été associés à une incidence accrue d'événements indésirables de nature digestive, y compris de rares cas d'ulcération, de perforation ou d'hémorragie digestive, Myfortic doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une pathologie digestive active sévère.
- Il est recommandé de ne pas administrer Myfortic en même temps que l'azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée.
- En raison de leurs profils pharmacocinétiques différents, le mycophénolate sodique et le mycophénolate mofétil ne peuvent pas être interchangés ou substitués indistinctement.
- Myfortic a été administré en association avec la ciclosporine et les corticoïdes. L'expérience de l'utilisation de Myfortic en association avec des traitements d'induction tels que les globulines antilymphocytes T ou le basiliximab est limitée. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Myfortic en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (par exemple le tacrolimus) n'ont pas été étudiées.
- Myfortic contient du lactose. Il doit donc être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.
- L'administration concomitante de Myfortic et des médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, comme la cholestyramine ou le charbon activé, peut entraîner une sous-exposition au MPA et un risque de diminution de l'efficacité.
- Myfortic est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients qui présentent un déficit congénital rare en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tel que le syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller.
- Le traitement par Myfortic ne doit pas être instauré avant de disposer d'un test de grossesse négatif. Une contraception efficace doit être utilisée avant le début du traitement par Myfortic, pendant le traitement, ainsi qu'au cours des 6 semaines suivant son arrêt (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Effets tératogènes :

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45-49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23-27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe.

Les patients hommes et femmes en âge de procréer doivent être avertis des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec Myfortic. Les médecins doivent s'assurer que les patients hommes et femmes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Contraception (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :

Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène de Myfortic, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par Myfortic ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie.

Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. L'utilisation de préservatifs s'applique à tous les hommes, y compris après une vasectomie en raison du risque de passage dans le liquide séminal. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients traités par Myfortic, d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de Myfortic par le partenaire masculin.

Matériel éducationnel :

Afin d'aider les patients à éviter une exposition fœtale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Précautions additionnelles :

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate.

Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions suivantes entre l'acide mycophénolique et d'autres médicaments ont été rapportées :
- Aciclovir et ganciclovir : les effets potentiels de l'administration concomitante de Myfortic et d'aciclovir ou de ganciclovir sur la moelle osseuse n'ont pas été étudiés. Cependant, une augmentation des concentrations plasmatiques du glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) et d'aciclovir/ganciclovir, résultant vraisemblablement d'une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale, est possible lors de l'administration concomitante de Myfortic et de ces médicaments. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, les modifications de la pharmacocinétique du MPAG ne devraient pas avoir de conséquences cliniquement significatives. Par contre, en cas d'insuffisance rénale, une augmentation significative des concentrations de MPAG et d'aciclovir/ganciclovir est possible ; les recommandations posologiques pour l'aciclovir et le ganciclovir doivent être respectées et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Antiacides :
  - Antiacides à base d'hydroxyde de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium : lors de l'administration simultanée de Myfortic et d'une dose unique d'antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, une diminution de 37 % de l'ASC et une diminution de 25 % de la Cmax du MPA ont été observées. Les antiacides à base d'hydroxyde de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium peuvent être administrés de façon intermittente pour le traitement de dyspepsies occasionnelles. En revanche, une utilisation journalière chronique est à éviter en raison du risque de diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique et du risque de réduction de l'efficacité de Myfortic.
  - Inhibiteurs de la pompe à protons : aucune modification de la pharmacocinétique du MPA n'a été observée chez le volontaire sain après l'administration de pantoprazole à une dose de 40 mg deux fois par jour au cours des quatre jours précédant l'administration de Myfortic. Aucune donnée n'est disponible pour des doses élevées d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
- Contraceptifs oraux : les études réalisées avec le mycophénolate mofétil et les contraceptifs oraux n'ont pas montré d'interaction. Compte tenu du profil métabolique du MPA, aucune interaction n'est à attendre entre Myfortic et les contraceptifs oraux.
- Cholestyramine et médicaments fixant les acides biliaires : il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de Myfortic et de médicaments pouvant fixer les acides biliaires, comme la cholestyramine ou le charbon activé, car l'exposition au MPA et l'efficacité de Myfortic pourraient être diminuées.
- Ciclosporine : chez des transplantés rénaux stables, Myfortic à l'état d'équilibre ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciclosporine. Lors de son administration concomitante avec le mycophénolate mofétil, la ciclosporine est connue pour diminuer l'exposition au MPA. Lors de sa coadministration avec Myfortic, la ciclosporine diminue également les concentrations de MPA (d'environ 20 %, par extrapolation à partir de données obtenues avec le mycophénolate mofétil), sans que l'on sache dans quelle proportion exacte, aucune étude d'interaction n'ayant été conduite.Cependant, les études d'efficacité ayant été réalisées en utilisant Myfortic en association à la ciclosporine, cette interaction ne modifie pas la posologie recommandée de Myfortic.
  En l'absence de ciclosporine ou lors d'une interruption ou du relais de la ciclosporine par un autre immunosuppresseur, la dose de Myfortic devra être réévaluée en fonction de la nature de la combinaison immunosuppressive.
- Tacrolimus : la pharmacocinétique de Myfortic à l'état d'équilibre a été étudiée au cours d'un essai croisé, réalisé chez des patients transplantés rénaux stables traités par Néoral et par tacrolimus.
  Une augmentation de 19 % (IC 90 % : – 3, + 47) de l'AUC moyenne du MPA, ainsi qu'une diminution d'environ 30 % (IC 90 % : 16, 42) de l'AUC moyenne du MPAG ont été observées lorsque Myfortic était administré en association avec le tacrolimus comparativement à l'association avec Néoral.
  Parallèlement, la variabilité intrapatient des valeurs d'AUC du MPA a été doublée lors du passage de Néoral au tacrolimus. Les praticiens doivent prendre en compte cette augmentation à la fois de l'AUC du MPA et de la variabilité, et les ajustements de posologie de Myfortic devront être déterminés sur la base des éléments cliniques. Les patients devront faire l'objet d'une surveillance attentive lors de la conversion d'un anticalcineurine à l'autre.
- Vaccins vivants atténués : il convient de ne pas administrer de vaccins vivants aux patients immunodéprimés. La réponse anticorps aux autres vaccins peut être diminuée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Un traitement par Myfortic ne doit pas être instauré avant de disposer d'un test de grossesse négatif.

CONTRACEPTION CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA FEMME :

Myfortic est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces.

Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène de Myfortic, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement par Myfortic, pendant le traitement, et pendant les 6 semaines qui suivent la dernière prise de Myfortic ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie.

Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. L'utilisation de préservatifs s'applique à tous les hommes, y compris après une vasectomie en raison du risque de passage dans le liquide séminal. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant les 90 jours qui suivent la dernière prise de Myfortic par le partenaire masculin.

GROSSESSE :

L'utilisation de Myfortic est contre-indiquée pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse.

Les patients et les patientes en âge de procréer doivent être avertis d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informés et conseillés sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Avant de débuter un traitement par Myfortic, les femmes en âge de procréer doivent disposer d'un test de grossesse négatif afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Deux tests de grossesse, sanguin ou urinaire, avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL sont recommandés ; le deuxième test doit, le cas échéant, être réalisé dans les 8 à 10 jours après le premier et immédiatement avant de débuter Myfortic. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse :
- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil.
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (comparé à 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population générale et approximativement 4 à 5 % des naissances vivantes chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, incluant des cas de malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :
- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe/moyenne anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe.
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire.
- Malformations faciales telles que : fente labiale, fente palatine, micrognatie, hypertélorisme des orbites.
- Anomalies de l'œil (par exemple colobomes).
- Malformations des doigts (par exemple polydactylie, syndactylie).
- Malformations trachéo-œsophagiennes (par exemple atrésie de l'œsophage).
- Malformations du système nerveux telles que *spina bifida*.
- Anomalies rénales.

De plus, les malformations suivantes ont été rapportées de manière isolée :
- Microphtalmie.
- Kyste congénital du plexus choroïde.
- Agénésie du septum pellucidum.
- Agénésie du nerf olfactif.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Des études chez le rat ont montré que le MPA passe dans le lait maternel. Chez l'être humain, l'excrétion du MPA dans le lait maternel n'est pas connue. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves dus au MPA chez l'enfant allaité, Myfortic est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'être humain avec Myfortic pour évaluer ses effets sur la fertilité. Lors d'une étude sur la fertilité du mâle et de la femelle menée chez le rat, aucun effet n'a été observé jusqu'à une dose respectivement de 40 mg/kg et 20 mg/kg (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été conduite quant aux effets de Myfortic sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au vu du mécanisme d'action et des propriétés pharmacodynamiques ainsi que des effets indésirables rapportés, un effet est toutefois peu probable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés :

Tumeurs malignes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, y compris le MPA, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients transplantés rénaux traités par Myfortic jusqu'à 1 an, des syndromes lymphoprolifératifs ou des lymphomes sont survenus chez 2 patients *de novo* (0,9 %) et chez 2 patients en traitement d'entretien (1,3 %). Des cancers de la peau autres que des mélanomes sont survenus chez 0,9 % des patients *de*

novo et chez 1,8 % des patients en traitement d'entretien ; d'autres types de tumeurs malignes sont survenus chez 0,5 % des patients *de novo* et chez 0,6 % des patients en traitement d'entretien.

Infections opportunistes :

Tous les patients transplantés encourent un risque accru de développer des infections opportunistes ; ce risque augmente avec la charge immunosuppressive totale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les infections opportunistes le plus fréquemment observées, chez les transplantés rénaux *de novo* traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux suivis pendant 1 an, ont été les infections à cytomégalovirus (CMV), les candidoses et les infections à herpès simplex virus. Des infections à CMV (sérologie positive, virémie ou maladie déclarée) ont été rapportées chez 21,6 % des transplantés rénaux *de novo* et chez 1,9 % des transplantés rénaux en traitement d'entretien.

Sujets âgés :

Les patients âgés peuvent généralement présenter un risque accru d'effets indésirables liés à l'immunosuppression.

Autres effets indésirables :

Le tableau 1 ci-dessous répertorie les effets indésirables, dont la relation de causalité avec Myfortic est possible ou probable, et qui ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients transplantés rénaux au cours desquels Myfortic a été administré à une dose de 1440 mg pendant 12 mois en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. Ces effets sont listés par classe de systèmes d'organes conformément à la base de données MedDRA.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (< 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections virales, bactériennes et fongiques
Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie
Peu fréquent	Infection des plaies, septicémie*, ostéomyélite*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Papillome cutané*, épithélioma basocellulaire*, sarcome de Kaposi*, syndrome lymphoprolifératif, épithélioma spinocellulaire*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie
Peu fréquent	Lymphopénie*, neutropénie*, lymphadénopathie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypocalcémie, hypokaliémie, hyperuricémie
Fréquent	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent	Anorexie, hyperlipidémie, diabète*, hypercholestérolémie*, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Rêves anormaux*, perceptions délirantes*, insomnie*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite*, vision brouillée*
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Lymphocèle*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, dyspnée
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle, congestion pulmonaire*, sifflement*, œdème pulmonaire*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, nausées, vomissements
Peu fréquent	Sensibilité abdominale, hémorragie digestive, éructation, halitose*, iléus*, ulcération des lèvres*, œsophagite*, subocclusion intestinale*, changement de couleur de la langue*, sécheresse buccale*, reflux gastro-œsophagien*, hyperplasie gingivale*, pancréatite, obstruction du canal de Sténon*, ulcère gastroduodénal*, péritonite*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Tests fonctionnels hépatiques anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, prurit
Peu fréquent	Alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Arthrite*, douleur dorsale*, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Augmentation de la créatininémie
Peu fréquent	Hématurie*, nécrose tubulaire rénale*, sténose urétrale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Peu fréquent	Syndrome pseudogrippal, œdème des membres inférieurs*, douleur, frissons*, soif*, sensation de faiblesse*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Contusion*

* Effet rapporté uniquement chez 1 patient sur 372.

Note : les transplantés rénaux ont été traités par 1440 mg de Myfortic par jour jusqu'à un an. Un profil comparable d'effets indésirables a été observé chez les transplantés rénaux, qu'ils soient *de novo* ou en traitement d'entretien, l'incidence d'effets indésirables ayant toutefois tendance à être plus faible chez les patients en traitement d'entretien.

Des éruptions cutanées et des agranulocytoses ont été identifiées comme effet indésirable après la mise sur le marché.

D'autres effets indésirables sont imputables aux dérivés du MPA et constituent un effet de classe :

Infections et infestations :

Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, y compris méningite, endocardite infectieuse, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Neutropénie, pancytopénie.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été rapportés chez des patients recevant Myfortic en association à d'autres immunosuppresseurs.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Des cas isolés de pneumopathie interstitielle ont été rapportés chez des patients traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchectasie ont également été rapportés lors d'association avec d'autres immunosuppresseurs.

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par des dérivés du MPA. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « left shift ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par Myfortic.

Troubles digestifs :

Colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcère gastrique et duodénal.

Grossesse, puerperium et conditions périnatales :

Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate, surtout au cours du premier trimestre (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections congénitales :

Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage intentionnels ou accidentels ont été rapportés avec Myfortic bien que tous les patients n'aient pas eu d'effets indésirables liés à ce surdosage. Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements reflétaient le profil de tolérance connu pour cette classe (principalement des dyscrasies sanguines, des septicémies...) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

Bien que la dialyse puisse être utilisée pour éliminer le métabolite inactif MPAG, elle ne devrait pas permettre d'éliminer des quantités cliniquement significatives de la fraction active MPA. Cela s'explique en grande partie par la forte liaison du MPA aux protéines plasmatiques, à savoir 97 %.

En interférant avec le cycle entérohépatique suivi par le MPA, les chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine, peuvent réduire l'exposition au MPA.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur (code ATC : L04AA06).

Le MPA est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, l'absorption du mycophénolate sodique est quasiment complète. En accord avec sa forme pharmaceutique gastrorésistante, le temps d'obtention de la concentration maximale de MPA est d'environ 1,5-2 heures.

Environ 10 % des profils pharmacocinétiques réalisés le matin suivant la prise du soir ont montré un allongement de Tmax pouvant aller jusqu'à plusieurs heures, sans répercussion attendue sur l'exposition globale journalière (24 h) au MPA.

Chez des transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, l'absorption digestive du MPA est de 93 % et sa biodisponibilité absolue de 72 %. La pharmacocinétique de Myfortic est proportionnelle à la dose et linéaire sur l'intervalle de doses étudié de 180 à 2160 mg. Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique de 720 mg de Myfortic avec un repas riche en graisses (55 g de graisses, 1000 calories) n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique au MPA (ASC), qui représente le paramètre pharmacocinétique le plus pertinent pour la relation avec l'efficacité du produit. La concentration maximale de MPA (Cmax) a toutefois été réduite de 33 %. De plus, le Tlag et le Tmax ont été retardés en moyenne de 3 à 5 heures, avec plusieurs patients ayant un Tmax > 15 heures. La prise de nourriture peut conduire à un chevauchement de la phase d'absorption d'une prise à l'autre, sans que cet effet n'ait montré de conséquence cliniquement significative.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du MPA est de 50 litres. L'acide mycophénolique et le glucuronide de l'acide mycophénolique sont tous deux fortement liés aux protéines plasmatiques, à hauteur respectivement de 97 % et de 82 %. La concentration de MPA libre peut augmenter en cas de diminution des sites de fixation protéique (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie, utilisation concomitante de médicaments à forte fixation protéique). Cette situation peut faire courir aux patients concernés un risque accru d'effets indésirables liés au MPA.

Biotransformation :

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA, le glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG). Le MPAG est le principal métabolite du MPA et il est dénué d'activité biologique. Chez les transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, environ 28 % de la dose orale de Myfortic sont transformés en MPAG par métabolisme présystémique. La demi-vie du MPAG est plus longue que celle du MPA, environ 16 heures, et sa clairance est de 0,45 l/h.

Élimination :

La demi-vie du MPA est d'environ 12 heures et sa clairance de 8,6 l/h. Bien que des quantités négligeables de MPA (< 1 %) soient retrouvées dans les urines, la majeure partie du MPA est excrétée par voie urinaire sous forme de MPAG. Le MPAG excrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale. Le MPA qui résulte de cette déconjugaison peut ensuite être réabsorbé. Environ 6 à 8 heures après l'administration de Myfortic, un second pic de concentration du MPA peut être observé, ce qui est en accord avec une réabsorption du MPA déconjugué. Il existe une variabilité importante des concentrations résiduelles de MPA liée aux formulations de MPA. On a observé chez 2 % des patients traités par Myfortic des concentrations résiduelles élevées mesurées le matin (Co > 10 µg/ml). Cependant, les ASC 0-12h à l'état d'équilibre qui reflètent l'exposition totale ont montré une variabilité inter-études plus faible que celle des concentrations résiduelles.

Pharmacocinétique chez des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine :

Le tableau 2 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens du MPA après l'administration de Myfortic. Au cours de la période précoce après transplantation, les valeurs moyennes de l'ASC et de la Cmax du MPA ont été d'environ 50 % inférieures à celles mesurées six mois après la transplantation.

Tableau 2

Paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du MPA après administration orale de Myfortic à des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine				
Adulte, administration réitérée, au long cours, 720 mg x 2/jour (Étude ERLB 301) n = 48	Dose	Tmax* (h)	Cmax (µg/ml)	ASC 0-12 (µg x h/ml)
- 14 jours après la transplantation	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
- 3 mois après la transplantation	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
- 6 mois après la transplantation	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Adulte, administration réitérée, au long cours, 720 mg x 2/jour 18 mois après la transplantation (Étude ERLB 302) n = 18	Dose	Tmax* (h)	Cmax (µg/ml)	ASC 0-12 (µg x h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Enfant, dose unique, 450 mg/m² (Étude ERL 0106) n = 16	Dose	Tmax* (h)	Cmax (µg/ml)	ASC 0-∞ (µg x h/ml)
	450 mg/m²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* Valeurs médianes.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du MPA est apparue inchangée sur l'intervalle de fonction rénale allant d'une fonction normale à une fonction nulle. En revanche, l'exposition au MPAG a augmenté avec la diminution de la fonction rénale ; l'exposition au MPAG a été environ 8 fois plus élevée en cas d'anurie. La clairance du MPA comme celle du MPAG n'ont pas été modifiées par hémodialyse. Les concentrations de MPA libre peuvent également augmenter de manière importante en cas d'insuffisance rénale. Cela pourrait s'expliquer par la diminution de la liaison du MPA aux protéines plasmatiques en présence de taux d'urémie élevés.

Insuffisance hépatique :

Chez des volontaires présentant une cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type de l'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir un effet différent.

Population pédiatrique et adolescents :

Les données disponibles sur l'utilisation de Myfortic chez l'enfant et l'adolescent sont limitées. Dans le tableau 2 ci-dessus, les paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du MPA sont présentés pour des enfants transplantés rénaux stables (5 à 16 ans) sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine. Pour une dose de 450 mg/m², l'ASC moyenne du MPA a été comparable à celle mesurée chez les adultes traités par 720 mg de Myfortic. La clairance apparente moyenne du MPA a été d'environ 6,7 l/h/m².

Sexe :

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de Myfortic n'a été observée selon le sexe.

Sujets âgés :

La pharmacocinétique de Myfortic n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. L'exposition au MPA ne semble pas modifiée de manière cliniquement significative par l'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le système hématopoïétique et les organes lymphoïdes ont été les principaux organes affectés dans les études de toxicologie en administration répétée conduites avec le mycophénolate sodique chez le rat et la souris. L'anémie aplasique regénérative a été identifiée comme étant la toxicité dose-limitante chez les rongeurs exposés au MPA. L'analyse des myélogrammes a montré une diminution marquée du nombre de cellules érythroïdes (érythroblastes polychromatiques et normoblastes)

et les effets dose-dépendants suivants : élargissement de la rate et augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique observée à la dose recommandée de 1,44 g/jour de Myfortic chez les transplantés rénaux. Des effets gastro-intestinaux ont été mis en évidence chez le chien pour des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique observés aux doses recommandées.

Le profil de toxicité du mycophénolate sodique chez l'animal correspond aux effets indésirables observés lors des essais cliniques réalisés chez l'homme, ce qui conforte dès lors les données de tolérance obtenues chez les patients (cf Effets indésirables).

Trois tests de génotoxicité (test *in vitro* sur lymphome de souris, test du micronoyau sur cellules de hamster chinois V79, et test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris) ont mis en évidence le potentiel de l'acide mycophénolique à provoquer des aberrations chromosomiques. Ces effets sont à relier au mécanisme d'action pharmacodynamique du MPA, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides dans les cellules sensibles. D'autres tests de mutation génique *in vitro* n'ont démontré aucun potentiel génotoxique.

Le mycophénolate sodique s'est révélé dénué de potentiel tumorigène chez le rat et la souris. La dose la plus forte étudiée au cours des études animales de carcinogénicité a conduit à une exposition systémique environ 0,6 à 5 fois celle observée (ASC ou Cmax) chez des transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 1,44 g/jour.

Le mycophénolate sodique n'a eu aucun effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles pour des doses auxquelles une toxicité générale et une embryotoxicité étaient observées.

Dans une étude de tératogenèse utilisant le mycophénolate sodique chez le rat, des malformations ont été observées dans la descendance dès la dose de 1 mg/kg, notamment une anophtalmie, une exencéphalie et une hernie ombilicale. L'exposition systémique à cette dose représente 0,05 fois l'exposition clinique à la dose de 1,44 g/jour de Myfortic (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Au cours d'une étude de développement pré et postnatale chez le rat, le mycophénolate sodique a provoqué des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles, retard de la séparation préputiale chez les mâles) à la dose testée la plus élevée de 3 mg/kg, qui a également entraîné des malformations.

Le mycophénolate sodique a montré un potentiel phototoxique au cours du test de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastrorésistant, les comprimés de Myfortic ne doivent pas être écrasés (cf Posologie/Mode d'administration).

Des effets tératogènes de l'acide mycophénolique ont été mis en évidence (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Dans les situations où il serait nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, éviter l'inhalation de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière semestrielle. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière semestrielle nécessite le recueil d'un accord de soins ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

AMM 3400936308718 (2003, RCP rév 03.03.16) 180 mg.
3400936309197 (2003, RCP rév 03.03.16) 360 mg.

Prix : 135,94 € (120 comprimés à 180 mg).
266,46 € (120 comprimés à 360 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

MYLERAN ®
busulfan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2 mg (rond, biconvexe, gravé « GXEF3 » sur une face et « M » sur l'autre, blanc) : Flacon de 25.

COMPOSITION *p cp*

Busulfan (DCI) .... 2 mg

Excipients : lactose anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium, Opadry blanc OY-S-7322 (hypromellose, dioxyde de titane, triacétine).

DC INDICATIONS

Traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Leucémie myéloïde chronique :

- Adulte :
  - Traitement d'induction :
    La posologie est de 0,06 mg/kg/jour avec une dose initiale maximale de 4 mg/jour, qui peut être administrée en une seule prise.
    La réponse au traitement par Myleran varie d'un sujet à l'autre. Dans certains cas, l'effet myélotoxique peut être sévère.
    La numération formule sanguine doit être étroitement surveillée : au moins une fois par semaine pendant la phase d'induction.
    Une augmentation de la posologie peut être envisagée seulement si la réponse obtenue après 3 semaines de traitement reste insuffisante.
    Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux de leucocytes totaux soit compris entre 15 et 25 x 10^9/l (généralement après 12 à 20 semaines de traitement).
    Le traitement peut alors être interrompu, le taux de leucocytes totaux pouvant continuer à chuter encore pendant les 2 semaines suivantes.
    Si le traitement est poursuivi après la chute du taux de leucocytes totaux ou si l'on continue à traiter des patients dont le taux de plaquettes est inférieur à 100 x 10^9/l, il existe un risque réel d'aplasie médullaire prolongée, voire irréversible.
  - Traitement d'entretien :
    La rémission de la leucémie peut se maintenir pendant de longues périodes sans que la reprise du traitement soit nécessaire. Des cures de Myleran sont réinstaurées lorsque le nombre de leucocytes atteint 50 x 10^9/l ou lorsque les symptômes réapparaissent.
    Un traitement d'entretien peut être donné en continu, surtout quand la durée des périodes de rémission, en l'absence de traitement, est courte. La posologie usuelle pendant la phase d'entretien est de 0,5 à 2 mg par jour mais dans certains cas, cette posologie peut encore être réduite.
    L'objectif est de maintenir le taux de leucocytes entre 10 et 15 x 10^9/l. Le contrôle de la numération formule sanguine est à effectuer au moins toutes les 4 semaines.
    La posologie d'entretien peut aussi être administrée de façon séquentielle (quelques jours par semaine).
    De plus faibles doses de Myleran doivent être utilisées en cas d'associations à d'autres agents cytotoxiques.
- Enfant :
  La leucémie myéloïde chronique est rare à cet âge. Myleran peut être utilisé pour traiter les formes avec chromosome Philadelphie positif.
  Les formes avec chromosome Philadelphie négatif répondent peu au traitement.

Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques :

- Adulte : la posologie usuelle est de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours (soit une dose totale de 16 mg/kg).
- Enfant de moins de 30 kg : la posologie usuelle est de 480 mg/m^2 en 16 prises de 30 mg/m^2.
  Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 600 mg/m^2 (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué :

- en cas de résistance antérieure de la maladie au busulfan,
- en cas d'antécédent d'hypersensibilité au busulfan,
- en association avec :
  - le vaccin contre la fièvre jaune,
  - la phénytoïne à visée prophylactique (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'itraconazole et les vaccins vivants atténués.

A fortes doses, il est déconseillé en association avec le métronidazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myleran est un cytotoxique particulièrement actif, qui nécessite une stricte surveillance médicale.

Le traitement par Myleran doit être interrompu en cas d'apparition de toxicité pulmonaire.

La prise de Myleran ne doit pas être associée à une radiothérapie, ni lui succéder de façon trop rapprochée. Si une anesthésie est nécessaire chez des patients présentant un risque de toxicité pulmonaire, la concentration en oxygène inspiré doit être aussi faible que possible et une attention particulière aux soins respiratoires doit être portée en postopératoire.

Chez les patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique, il existe souvent une hyperuricémie et/ou une hyperuricosurie. Ces troubles doivent être corrigés avant de débuter le traitement par Myleran. Au cours du traitement par Myleran, l'hyperuricémie et le risque de néphropathie uratique doivent être prévenus par une prophylaxie adéquate comprenant une hydratation suffisante et un traitement par l'allopurinol.

Il est impératif de surveiller attentivement la formule sanguine lors du traitement afin d'éviter la survenue d'une myélosuppression trop importante et le risque d'aplasie médullaire irréversible.

Chez les patients traités par de fortes doses de Myleran, la prévention des convulsions par benzodiazépines doit être systématique.

En cas de traitement concomitant par l'itraconazole par voie systémique, il est conseillé d'interrompre l'itraconazole pendant 4 jours (cf Interactions).

L'administration concomitante de fortes doses de busulfan et de métronidazole est déconseillée. Si elle ne peut être évitée, il conviendra de surveiller les signes de toxicité, notamment muqueux ou hépatique, liés au busulfan (cf Interactions).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :

- Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux), décrit pour busulfan, ifosfamide, étoposide, téniposide : risque de majoration de la neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne.
- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :

- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie), décrit pour busulfan, ifosfamide, étoposide, téniposide : risque de majoration de la neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne.
  Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'anticancéreux.
  De plus, pour le busulfan (proconvulsivant), associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

A prendre en compte :

- Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Liées au busulfan :

Déconseillées :

- Itraconazole : réduction de la clairance du busulfan de 20 %. Interrompre le traitement par itraconazole pendant 4 jours.
- Métronidazole : il a été rapporté que le métronidazole augmente les Cmin du busulfan d'environ 80 % lorsque celui-ci est administré à de fortes doses. Par conséquent, la coadministration du busulfan à fortes doses avec l'itraconazole ou le métronidazole est associée à un risque accru de toxicité du busulfan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Comme lors de tout traitement par un cytotoxique, des précautions adéquates de contraception devront être prises si l'un des partenaires est traité par Myleran.

L'utilisation de Myleran est déconseillée pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre. A chaque fois, il faudra évaluer les bénéfices attendus du traitement pour la mère par rapport aux risques encourus par le fœtus.

Myleran est tératogène chez l'animal (cf Sécurité préclinique) et potentiellement tératogène chez l'homme. Quelques rares cas d'anomalies congénitales non nécessairement attribuables à Myleran ont été observés. Une exposition pendant le 3^e trimestre peut être associée à un retard de croissance intra-utérin.

ALLAITEMENT : Le passage éventuel de Myleran ou de ses métabolites dans le lait maternel est inconnu. L'allaitement est déconseillé chez les mères traitées par Myleran.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

- Fréquent : leucémie aiguë secondaire (cf Sécurité préclinique).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : le principal effet indésirable lors du traitement par Myleran est l'insuffisance médullaire dose-dépendante qui se manifeste notamment par une thrombopénie, une leucopénie, une anémie et, aux plus fortes doses, par une agranulocytose.
- Rare : des aplasies médullaires (parfois irréversibles) ont été rarement rapportées ; elles surviennent souvent après un traitement à long terme aux doses conventionnelles, mais aussi après des doses élevées.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et ulcérations buccales à fortes doses.
- Rare : des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées ont été rarement signalés lors de l'administration de doses conventionnelles. Ces troubles peuvent être atténués en répartissant le traitement en plusieurs prises.

Affections des organes de reproduction et du sein (cf Sécurité préclinique) :

- Très fréquent :
  Chez la femme adulte, pour des doses élevées, une insuffisance ovarienne avec aménorrhée et symptômes ménopausiques peut survenir.
  Chez les jeunes filles et les préadolescentes : pour des doses élevées, une insuffisance ovarienne sévère et persistante peut se produire pouvant empêcher l'apparition de la puberté.
  Chez l'homme, des observations de stérilité, d'azoospermie et d'atrophie testiculaire ont été signalées.
- Peu fréquent : chez la femme adulte, à doses conventionnelles, une insuffisance ovarienne avec aménorrhée et symptômes ménopausiques peut survenir. Dans de rares cas, la fonction ovarienne est redevenue normale malgré la poursuite du traitement.
- Très rare : gynécomastie.

Des expériences chez l'animal ont montré que le busulfan a une toxicité sur la reproduction.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- La toxicité pulmonaire lors de traitement à hautes doses ou à doses conventionnelles se manifeste par une toux non productive et non spécifique, une dyspnée et une hypoxie avec anomalies physiologiques pulmonaires. La toxicité pulmonaire de Myleran peut être aggravée par une radiothérapie ultérieure et/ou par d'autres agents cytotoxiques. La toxicité pulmonaire est de mauvais pronostic en dépit de l'arrêt de Myleran.
- Fréquent :
  Un syndrome de pneumonie idiopathique peut s'observer après utilisation à hautes doses. Il s'agit d'un tableau de pneumonie diffuse non infectieuse qui survient généralement dans les 3 mois après utilisation du busulfan à hautes doses dans la préparation à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique ou autologue.
  Une hémorragie alvéolaire diffuse peut être découverte dans certains cas après lavage bronchoalvéolaire. La radiographie ou le scanner thoracique montre des infiltrats diffus ou focaux non spécifiques. La biopsie montre une pneumonie interstitielle, une atteinte alvéolaire diffuse et parfois une fibrose.
  Une pneumopathie interstitielle peut survenir à doses conventionnelles et après un traitement prolongé de plusieurs années, et se compliquer d'une fibrose pulmonaire. La survenue de cette toxicité pulmonaire est en général insidieuse mais elle peut être parfois aiguë.
  Les caractéristiques histologiques comportent des modifications atypiques de l'épithélium alvéolaire et bronchiolaire, et la présence de cellules géantes avec des noyaux de grande taille, riches en chromatine.
  L'atteinte pulmonaire peut se compliquer de surinfections. Des cas d'ossification et de calcification dystrophique du tissu pulmonaire ont également été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : alopécie à fortes doses. Hyperpigmentation.

- Rare : urticaire, érythème polymorphe, érythème noueux, alopécie, porphyrie cutanée tardive, éruption cutanée, sécheresse et fragilité excessive de la peau, sécheresse buccale et chéilite. Un syndrome de Sjogren's a été signalé.
  La prise d'une forte dose de Myleran juste avant une radiothérapie peut augmenter l'intensité de la radiodermite.

L'hyperpigmentation est l'effet cutané le plus fréquent : elle survient chez 5 à 10 % des patients, en particulier chez les sujets ayant la peau brune. Elle est souvent plus marquée au niveau du cou, du thorax, des mamelons, des plis abdominaux et palmaires. Cette hyperpigmentation peut faire partie d'un tableau clinique pouvant évoquer une insuffisance surrénalienne (cf Troubles généraux et anomalies au site d'administration).

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : après administration de fortes doses de Myleran, en particulier lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques, ont été observés hyperbilirubinémie, ictère, syndrome veino-occlusif hépatique et fibrose sinusoïdale centrolobulaire avec atrophie et nécrose hépatocellulaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Rare : aux doses conventionnelles, Myleran paraît dénué de toxicité hépatique significative ; quelques cas d'ictère cholestatique et d'anomalies du bilan hépatique ont été toutefois signalés. Une analyse rétrospective de rapports d'autopsie de patients traités par de faibles doses de Myleran pendant au moins 2 ans pour une leucémie myéloïde chronique a mis en évidence une fibrose sinusoïdale centrolobulaire.

Affections oculaires :
- Rare : des altérations du cristallin et des cataractes parfois bilatérales ont été observées. Un amincissement de la cornée a été observé chez un patient qui avait reçu une forte dose de Myleran avant une transplantation de moelle osseuse.

Affections du système nerveux :
- Rare : convulsions chez des patients traités par de fortes doses de Myleran (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Des cas de tamponnade cardiaque ont été observés chez des patients thalassémiques ayant reçu du busulfan et du cyclophosphamide dans le cadre d'une préparation à la transplantation médullaire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : cystite hémorragique à fortes doses, en association au cyclophosphamide.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Dysplasie épithéliale étendue.
- Diverses altérations histologiques et cytologiques dont des dysplasies du col utérin, des dysplasies bronchiques et de divers épithéliums. La plupart de ces anomalies sont survenues après un traitement prolongé ; toutefois, des altérations transitoires ont été signalées après un traitement court mais à forte dose.
- Très rare : après traitement prolongé, tableau clinique pouvant évoquer une insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison). Le patient présente une asthénie, une anorexie, une perte de poids, des nausées et vomissements et une hyperpigmentation de la peau, mais il ne présente pas de signes biologiques d'insuffisance surrénalienne, ni d'hyperpigmentation des muqueuses, ni perte des cheveux. Ces symptômes disparaissent parfois à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
La toxicité aiguë de Myleran chez l'homme se manifeste par sa toxicité médullaire dose-limitante (cf Effets indésirables).
L'effet principal d'un surdosage chronique est l'insuffisance médullaire et la pancytopénie.
Si de fortes doses de Myleran sont utilisées lors d'une greffe de moelle osseuse, la toxicité gastro-intestinale devient alors dose-limitante avec stomatite, nausées, vomissements, diarrhées et anorexie.
L'effet principal d'un surdosage chronique est l'insuffisance médullaire et la pancytopénie.
Traitement :
Il n'y a pas d'antidote connu. Un cas de surdosage ayant été traité avec succès par dialyse, il convient d'envisager son utilisation en cas de surdosage. Le traitement sera symptomatique avec transfusion sanguine si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents alkylants, alkylsulfonates (code ATC : L01AB01).
Le busulfan est un agent alkylant. Il semble que sa fixation à l'ADN joue un rôle dans son mode d'action. Des dérivés di-guanyl ont été isolés. Mais la formation de pontages entre les brins n'a pas été clairement démontrée.
La raison de l'effet sélectif du busulfan sur la granulocytopoïèse n'est pas complètement connue.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité orale du busulfan est soumise à une forte variabilité intra-individuelle comprise entre 47 et 103 % (68 % en moyenne) chez l'adulte.
L'aire sous la courbe (AUC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du busulfan sont linéairement dose-dépendantes. Après administration d'une dose unique de 2 mg de busulfan par voie orale, l'AUC et la C_{max} du busulfan étaient respectivement de 125 ± 17 ng.h/ml et de 28 ± 5 ng/ml.
Un Tlag jusqu'à 2 heures entre l'administration du busulfan et sa détection dans le plasma a été rapporté.
Traitement à fortes doses :
Le busulfan était dosé soit par couplage chromatographie gazeuse/chromatographie liquide avec détection par capture d'électrons, soit par chromatographie liquide à haute performance (CLHP).
Après administration orale d'une forte dose de busulfan (1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours), les AUC et C_{max} sont très variables chez les adultes. Elles étaient respectivement de 8260 ng.h/ml (intervalle de 2484 à 21 090) et 1047 ng/ml (intervalle de 295 à 2558) par HPLC, et de 6135 ng.h/ml (intervalle de 3978 à 12 304) et 1980 ng/ml (intervalle de 894 à 3800) par chromatographie gazeuse.
Distribution :
Le busulfan a un volume de distribution de 0,64 ± 0,12 l/kg chez l'adulte.
Administré à fortes doses, le busulfan passe dans le liquide céphalorachidien, le rapport moyen liquide céphalorachidien/plasma étant de 1,3. Le rapport salive/plasma est de 1,1.
La quantité de busulfan liée de façon réversible aux protéines plasmatiques a tantôt été trouvée non significative, tantôt de l'ordre de 55 %. Les pourcentages de liaison irréversible aux cellules sanguines et aux protéines plasmatiques sont respectivement de 47 % et 32 %.
Biotransformation :
Le métabolisme du busulfan implique une réaction avec le glutathion, médiée par la glutathion-S-transférase au niveau du foie.
Chez les patients traités avec de fortes doses de busulfan, les métabolites urinaires retrouvés sont les suivants : 3-hydroxysulpholane, tétrahydrothiophène 1-oxyde et sulpholane.
Élimination :
Le busulfan a une demi-vie d'élimination moyenne comprise entre 2,3 et 2,8 heures. Le busulfan présente une clairance comprise entre 2,4 à 2,6 ml/min/kg chez des sujets adultes. Il a été rapporté que la demi-vie d'élimination du busulfan diminue en doses répétées, suggérant que le busulfan induit potentiellement son propre métabolisme.
Une très faible quantité de busulfan (1 à 2 %) est éliminée sous forme inchangée dans les urines.
Populations spéciales de patients :
La biodisponibilité orale du busulfan est soumise à une forte variabilité intra-individuelle comprise entre 22 et 120 % (80 % en moyenne) chez l'enfant.
A la posologie de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours, la clairance plasmatique est 2 à 4 fois plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. L'administration en fonction de la surface corporelle chez l'enfant a été évaluée et donne des valeurs d'AUC et de C_{max} semblables à celles observées chez l'adulte. L'aire sous la courbe chez les enfants de moins de 15 ans et chez les enfants de moins de 3 ans représente respectivement la moitié et le quart de celle des adultes.
Le volume de distribution du busulfan a été évalué à 1,15 ± 0,52 l/kg chez les enfants.
Lorsque le busulfan est administré à la dose de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours, le rapport liquide céphalorachidien/plasma est de 1,02. Cependant, lorsqu'une dose de 37,5 mg/m^2 toutes les 6 heures pendant 4 jours a été administrée, ce rapport était de 1,39.
Patients obèses :
Il a été démontré que la clairance du busulfan est augmentée en cas d'obésité. L'administration basée sur la surface corporelle ou ajustée au poids corporel idéal devrait être prise en considération chez les patients obèses.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Potentiel mutagène :
In vitro, Myleran est mutagène sur différents tests : bactéries (test Ames), champignons, drosophiles et cultures cellulaires extraites de lymphomes de souris.
In vivo, des études cytogénétiques chez les rongeurs ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques après traitement par Myleran, à la fois sur les cellules germinales et les cellules somatiques.
Diverses aberrations chromosomiques ont été observées chez des sujets traités par Myleran.
Potentiel cancérogène :
Sur la base d'études à court terme, Myleran a été classé comme potentiellement cancérogène. L'Organisation mondiale de la santé a montré qu'il existe un lien entre l'exposition au busulfan et le cancer.
Des dysplasies épithéliales accompagnées d'altérations ressemblant à des lésions précancéreuses ont été observées chez des patients traités au long cours par Myleran. Un certain nombre de tumeurs malignes a été observé chez des patients traités par Myleran.
On pense que Myleran, comme d'autres agents alkylants, provoque des leucémies. Lors d'une étude contrôlée prospective, Myleran a été administré pendant 2 ans en tant qu'adjuvant de la chirurgie du cancer pulmonaire. Un suivi à long terme a montré une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës par rapport au groupe traité par le placebo. L'incidence des tumeurs solides n'a pas été augmentée.
Tératogénicité :
Myleran est tératogène chez le rongeur.
Fertilité :
Des expériences chez l'animal ont montré que Myleran interfère avec la spermatogenèse chez les mâles, et avec la fertilité chez les femelles via une diminution prononcée et irréversible du nombre d'ovocytes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas broyer les comprimés.
Toutes les mesures doivent être prises pour éviter l'effritement des comprimés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400936923171 (1997, RCP rév 01.02.17).
Prix : 68,16 € (flacon de 25).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

MYLEUGYNE ® 1 %

éconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Éconazole (DCI) nitrate .... 1 g
Excipients : palmitostéarate d'éthylèneglycol et polyoxyéthylèneglycols (Tefose 63), macrogolglycérides oléiques (Labrafil M 1944 CS), paraffine liquide légère, acide benzoïque, butylhydroxyanisole E 320, parfum (huiles essentielles de lavandin, d'orange et de mandarine, acétate de linalyle, citronellol, butylhydroxytoluène E 321, dipropylèneglycol), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Candidoses :
Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans.* Cependant, la mise en évidence d'un *Candida* sur la peau ne peut constituer en soi une indication.
Traitement :
- intertrigos, en particulier génitocruraux, anaux et périanaux,
- perlèche,
- vulvite, balanite.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.
Dermatophyties :
Traitement :
- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils,
- sycosis et kérions : un traitement systémique antifongique associé est à discuter.

Traitement d'appoint :
- teignes,
- folliculites à *Trichophyton rubrum.*

Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.
Pityriasis versicolor.
Érythrasma.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Application biquotidienne régulière jusqu'à disparition complète des lésions.
Appliquer la crème sur les régions à traiter avec le bout des doigts, quelques gouttes ayant été déposées dans le creux de la main ou directement sur les lésions. Masser de façon douce jusqu'à pénétration complète.
Les indications préférentielles de la forme crème figurent dans le tableau suivant :

Lésions	Formes conseillées	Durée du traitement
Candidoses		
Mycoses des plis (intertrigo génital, sous-mammaire, interdigital...) :		
- non macérées	crème	1 à 2 semaines, env 1 à 2 tubes
- macérées	poudre	1 à 2 semaines, env 1 à 2 flacons
Mycoses des muqueuses et des semi-muqueuses : vulvite, balanite, anite, candidose du siège	émulsion fluide	8 jours, soit 1 flacon
Mycoses des peaux fragiles : enfants, visage	émulsion fluide	2 à 3 semaines, env 2 à 3 flacons
Mycoses des ongles : onyxis, périonyxis	crème + antifongique per os	1 à 2 mois, env 4 à 8 tubes
Dermatophyties		
Dermatophyties de la peau glabre	crème	2 semaines, soit 2 tubes
Intertrigo génital et crural :		
- non macéré	crème	2 à 3 semaines, env 2 à 3 tubes
- macéré	poudre	2 à 3 semaines, env 2 à 3 flacons
Intertrigo des orteils	poudre	3 semaines soit 4 flacons (dont 1 pour les chaussures et chaussettes)
Mycoses des poils : folliculites, kérions, sycosis	émulsion fluide	4 à 6 semaines, env 2 à 3 flacons ; lésions souvent très limitées
Teignes	crème + antifongique per os	4 à 8 semaines, env 4 à 8 tubes
Pityriasis versicolor	solution	2 semaines, soit 4 flacons
Érythrasma	crème	1 à 2 semaines, soit 1 à 2 tubes

DC CONTRE-INDICATIONS

Notion d'intolérance ou de sensibilisation aux dérivés imidazolés, ou à l'un des constituants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication de *Candida).*
En raison de la présence d'acide benzoïque, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
Ce médicament contient du butylhydroxyanisole E 320 et du butylhydroxytoluène E 321 et peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Du fait du faible taux de résorption de l'éconazole (0,5 % à 2 %) sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques.
  Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
- Localement, les rares manifestations d'intolérance sont des sensations de brûlures, ou parfois prurit et rougeur de la peau : ces manifestations n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement (environ 1,7 % des cas).
- De très rares cas d'eczéma de contact au site d'application ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Dérivé imidazolé, antifongique local (D : dermatologie).
Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.
L'activité antifongique a été démontrée *in vitro* et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :
- dermatophytes (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum),*
- *Candida* et autres levures,
- *Malassezia furfur* (agent de *Pityriasis capitis* et de *Pityriasis versicolor),*
- moisissures et autres champignons.

L'activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* vis-à-vis des bactéries Gram +.
Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).
Activité sur :
- *Corynebacterium minutissimum* (érythrasma),
- actinomycètes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les expériences *in vivo* effectuées chez des volontaires sains (avec ou sans pansement occlusif) ont montré que le nitrate d'éconazole pénétrait les couches cellulaires dermiques les plus profondes. Dans les couches supérieures du derme et dans l'épiderme, le nitrate d'éconazole atteint des concentrations fongicides.
Le nitrate d'éconazole s'accumule en grandes quantités dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir.
Le taux de résorption systémique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée.
Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922274171 (2012).
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

MYLEUGYNE ® LP
éconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Ovule à libération prolongée à 150 mg : Boîtes de 1 ou de 2, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p ovule*

Éconazole nitrate .... 150 mg
Excipients : galactomannane, silice colloïdale anhydre, glycérides hémisynthétiques solides (type WI H15 et WE FS), énantate de stéaryle.

DC INDICATIONS

Traitement local des mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram +.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Dans la majorité des cas : 1 ovule le soir au coucher en administration unique à introduire profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.
- Dans le cas de mycose récidivante ou rebelle supposant des facteurs favorisants : 1 ovule le soir au coucher et 1 ovule le lendemain matin.

Conseils pratiques :
- Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales, éviter de porter des tampons internes pendant le traitement...) et, dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.
- Le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas.
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux ovules gynécologiques un antifongique en applications locales.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (ou sensibilisation de groupe).
- Utilisation de diaphragmes en latex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un *Candida* sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du *Candida*.
- Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida associé reconnu pathogène.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des *Candida) ;* cf Posologie/Mode d'administration : Conseils pratiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Diaphragmes en latex : risque de rupture du diaphragme.

Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation, si besoin, de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par éconazole et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'éconazole est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de l'éconazole par voie vaginale ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
La résorption du nitrate d'éconazole par la muqueuse vaginale est faible ; en conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques sont des réactions au site d'application, tels des sensations de brûlures, d'irritations, prurit et érythème.
De très rares cas de dermatites de contact, et des cas isolés d'éruption érythémateuse ou d'urticaire, ont également été rapportés depuis la commercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique (code ATC : G01AF05 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.
L'activité a été démontrée *in vitro* et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :
- les *Candida* et autres levures (agents des mycoses vaginales),
- les bactéries Gram +, parfois responsables d'une surinfection.

In vitro, les tentatives de sélection de souches de *Candida albicans* résistantes à l'éconazole n'ont pas mis en évidence de résistances acquises ; *in vivo,* ce risque est infime.
Mécanisme d'action :
Différent de celui des antibiotiques, il se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).
Ce dosage est adapté au traitement court.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans l'espèce humaine, l'éconazole est faiblement absorbé après administration vaginale.
Les concentrations maximales d'éconazole et/ou de ses métabolites dans le plasma ou le sérum observées 1 à 2 jours après administration sont approximativement de 65 ng/ml pour un ovule de 150 mg. Pour un ovule de 150 mg, approximativement 5 % de la dose d'éconazole sont absorbés.
Dans la circulation systémique, l'éconazole et/ou ses métabolites sont fortement liés (> 98 %) aux protéines plasmatiques. L'éconazole est fortement métabolisé par oxydation, désamination et/ou O-désalkylation et les métabolites sont éliminés par voies rénale et fécale.
Au contact de la muqueuse vaginale, l'excipient de ce médicament forme un gel bioadhésif, contenant du nitrate d'éconazole. Ce gel adhère à la muqueuse vaginale permettant ainsi de maintenir une concentration efficace en principe actif dans le vagin pendant plusieurs jours.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité subchronique : Le foie a été identifié comme étant l'organe cible. La marge de sécurité associée à cet effet est importante.
Fonctions de la reproduction : Les études réalisées n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité directe, ni de tératogénicité.
Génotoxicité : Les études réalisées suggèrent l'induction d'aneuploïdie et certaines études indiquent un effet mutagène. L'ensemble de ces études indique cependant que les effets génotoxiques sont limités.
Tolérance locale : Les études effectuées n'ont révélé aucune irritation cutanée ou vaginale, aucune phototoxicité ni sensibilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937465274 (2006, RCP rév 20.07.17) 1 ovule.
3400939862439 (2009, RCP rév 20.07.17) 2 ovules.
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

MYNOCINE ®
minocycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Microgranules en gélule à 100 mg : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p gélule*

Minocycline (DCI) .... 100 mg
(sous forme de chlorhydrate : 107,98 mg/cp 100 mg)
Excipients : cellulose microcristalline (Avicel PH 101).
Enveloppe de la gélule : indigotine, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine. *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans :
Infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline (cf Pharmacodynamie) et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Adultes :
200 mg/jour en deux prises au milieu des repas.
CTJ : 1,20 €.
Enfants de plus de 8 ans :
4 mg par kg de poids corporel et par jour, en 2 prises matin et soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de minocycline (cf Effets indésirables) ou allergie aux autres antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des constituants du produit.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale (cf Interactions).
- L'emploi de ce médicament doit être évité au cours du développement dentaire, c'est-à-dire chez la femme enceinte à partir du 4e mois de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents (jaune-gris-brun) et d'hypoplasie de l'émail dentaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ces effets sont plus fréquents lors de traitement au long cours, mais ils ont également été observés après des utilisations courtes et répétées.
- En cas d'insuffisance hépatique et lors de la prise conjointe d'autres médicaments hépatotoxiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (après le 4e mois de grossesse, nourrisson et enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun).
Cet effet est plus fréquent lorsque le produit est utilisé au long cours, mais il a également été observé après des utilisations courtes et répétées du produit. Des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire ont également été signalés.
Les tétracyclines, chez les femmes enceintes à partir du 4e mois de grossesse, ne doivent pas être utilisées à moins que le bénéfice attendu ne soit clairement supérieur au risque.
- En cas d'apparition d'éruption cutanée, de fièvre ou d'adénopathies, il convient d'arrêter le traitement (cf Effets indésirables).
- Des cas de syndrome d'hypersensibilité ont été rapportés avec la minocycline. Le risque de survenue et la sévérité de ces réactions semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V - VI).
- En cas d'élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine, et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement.
- En raison d'un risque de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter une exposition directe au soleil ou aux UV pendant le traitement. Toute exposition doit être interrompue en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En cas de céphalées et troubles de la vision évocateurs d'hypertension intracrânienne bénigne, il convient d'arrêter le traitement (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Utilisation chez les insuffisants rénaux :
Ces patients peuvent accumuler les tétracyclines, ce qui peut entraîner une toxicité hépatique (cf infra Surveillance biologique). L'action anti-anabolisante des tétracyclines peut entraîner une augmentation de l'urée sanguine chez les insuffisants rénaux. La dose de 200 mg ne doit pas être dépassée.
En cas d'insuffisance rénale sévère, ces effets métaboliques peuvent inclure une azotémie, une hyperphosphatémie et une acidose.
Utilisation en gériatrie :
En l'absence de données suffisantes chez la personne de 65 ans et plus, le traitement doit être initié à faibles doses en tenant compte de la fréquence plus importante d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque, et de pathologies ou d'autres traitements concomitants.
Surveillance biologique :
Une surveillance biologique hématologique, hépatique et rénale doit être effectuée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Rétinoïdes : tous les rétinoïdes par voie générale : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet des anticoagulants oraux et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.
- Fer (sels), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la minocycline (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la minocycline (plus de 2 heures, si possible).
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Au cours du 1er trimestre de la grossesse, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la minocycline. En effet, les données obtenues chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène et les données cliniques, même si elles ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, sont en nombre limité.
A partir du 2e trimestre de la grossesse, l'utilisation de la minocycline est déconseillée. En effet, les données animales et cliniques ont mis en évidence une fœtotoxicité portant sur les dents de lait (coloration de la dentine et de l'émail).
ALLAITEMENT : Le chlorhydrate de minocycline est excrété dans le lait maternel. En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs ou des utilisateurs de machines sur les effets secondaires de ce médicament sur le système nerveux central : sensations ébrieuses, étourdissements et vertiges, entre autres, ont été rapportés chez des patients sous chlorhydrate de minocycline. Ces symptômes disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles hématologiques :
- Éosinophilie, neutropénie, thrombopénie et anémie hémolytique ont été observées.
- Des cas isolés d'agranulocytose ont été rapportés.

Troubles cardiaques :
- Des cas de myocardite et péricardite ont été observés.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif :
- Altération de l'audition, acouphènes.

Troubles endocriniens :
- Possibilité d'anomalie de la fonction thyroïdienne.

Trouble gastro-intestinaux :
- Diarrhée, nausées, vomissements, anorexie. Survenue possible de dysphagie, entérocolite, œsophagite, ulcération œsophagienne, glossite, pancréatite et colite pseudomembraneuse.

Troubles généraux :
- Fièvre.

Troubles hépatobiliaires :
- Une augmentation des enzymes hépatiques, ictère, hyperbilirubinémie et hépatite ont été rapportés. Des cas d'insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été observés.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :
- Arthralgie, myalgie, arthrite.

Troubles du système nerveux :
- Étourdissements, vertiges, céphalées, signes d'hypertension intracrânienne bénigne, bombement de la fontanelle.

Troubles rénaux et urinaires :
- Augmentation de l'urée sanguine.
- Des cas de néphrite interstitielle avec insuffisance rénale aiguë ont été rapportés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires et éosinophilie.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Érythème polymorphe, érythème noueux, érythème pigmenté fixe, photosensibilisation, prurit, rash, urticaire, hyperpigmentation, angio-œdème, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, vascularite.
- Des cas isolés d'alopécie ont été rapportés.

Troubles du système immunitaire :
- Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris les chocs) parfois fatales ont été rapportées.

Les syndromes suivants ont été rapportés :
- syndrome d'hypersensibilité consistant en une réaction cutanée (tel que rash ou dermite exfoliative), éosinophilie et une ou plusieurs des manifestations suivantes : hépatite, pneumopathie, néphrite, myocardie, péricardite. Fièvre et lymphadénopathie peuvent être présentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- syndrome lupique consistant en l'apparition d'anticorps antinucléaires ; arthralgie, arthrite, raideur articulaire ou œdème articulaire ; et une ou plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, myalgie, hépatite, érythème, vascularite ;
- pseudo-maladie sérique consistant en la présence de fièvre, urticaire ou rash, arthralgie, arthrite, raideur articulaire ou œdème articulaire. Une éosinophilie peut être présente.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité. Il n'existe pas d'antidote spécifique.
En cas de surdosage, interrompre le traitement, traiter les symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBIOTIQUES ANTIBACTÉRIENS de la famille des tétracyclines, code ATC : J01AA08.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
Recommandations EUCAST (2011-01-05 v 1.3) :
- *Staphylococcus spp :* S ⩽ 0,5 mg/l et R > 1 mg/l.
- *Streptococcus* A, B, C, G : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 1 mg/l.
- *Streptococcus pneumoniae :* S ⩽ 0,5 mg/l et R > 1 mg/l.
- *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis :* S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.
- *Neisseria gonorrhoeae :* S ⩽ 0,5 mg/l et R > 1 mg/l.
- *Neisseria meningitidis :* S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus sp, Staphylococcus* méticilline-sensible.
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méticilline-résistant[(1)(2)].

(1) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.
(2) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, l'absorption de la minocycline est presque totale (95 à 100 %). Elle est peu influencée par la nourriture et le lait, mais elle est diminuée par le fer, le calcium, les gels d'alumine et les pansements gastriques.
Distribution :
Après administration orale de 100 mg, le pic est atteint en moins de 2 heures et la concentration est de 1,5 à 2 µg/ml. A l'équilibre, cette concentration maximale atteint 3,5 à 4 µg/ml.
La demi-vie d'élimination est de 18 heures environ, et la liaison aux protéines plasmatiques comprise entre 70 et 80 %.
La minocycline diffuse très bien dans l'organisme. Les taux sont supérieurs aux CMI des germes responsables des principales infections dans les sécrétions bronchiques, les poumons, la peau, la prostate, la bile, la vésicule biliaire, le foie, les ganglions, l'appareil génital féminin, les amygdales, les muscles, les reins, les urines.
Métabolisme :
Le principal métabolite retrouvé au niveau urinaire est la 9-hydroxyminocycline.
Élimination :
30 à 40 % d'une dose de minocycline sont excrétés par le rein et le restant (60 à 70 %) par les fèces. Dans les urines, la minocycline est excrétée sous forme inchangée (8 à 12 %) et sous forme de métabolites inactifs. Dans les fèces, 20 à 35 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
A conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400934116896 (1996, RCP rév 24.11.16).
Prix : 6,13 € (15 gélules à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LABORATOIRE X.O
170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud
Tél : 01 85 74 20 13

MYOCET ®
doxorubicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion à 50 mg : Flacon de doxorubicine HCl (poudre rouge lyophilisée) + flacon de liposomes pour perfusion (dispersion homogène, opaque blanche à blanchâtre) + flacon de solution tampon (solution incolore transparente), boîte de 2 ensembles de 3 constituants.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Doxorubicine (DCI) chlorhydrate (HCl)*	50 mg

Excipients : lactose.
Solution liposomale : lécithine, cholestérol, acide citrique, hydrate de sodium, eau ppi.
Solution tampon : carbonate de sodium, eau ppi.
1 flacon de liposomes pour perfusion contient au moins 1,9 ml de liposomes.
1 flacon de solution tampon contient au moins 3 ml de solution tampon.
Excipient à effet notoire : le médicament reconstitué contient approximativement 108 mg de sodium pour une dose de 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.
* Sous forme de complexe de citrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes.

DC INDICATIONS

Myocet, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation de Myocet est réservée à des services spécialisés dans l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique ; il ne doit être administré que sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie.

POSOLOGIE :
Lorsque Myocet est administré en association au cyclophosphamide (600 mg/m²), la dose initiale de Myocet recommandée est de 60 à 75 mg/m² toutes les 3 semaines.
Personnes âgées :
La sécurité et l'efficacité de Myocet ont été évaluées chez 61 patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique et âgées de 65 ans et plus. Les données des essais cliniques randomisés contrôlés indiquent que l'efficacité et la tolérance cardiaque de Myocet dans cette population ont été comparables à celles observées chez des patientes de moins de 65 ans.
Patientes présentant une insuffisance hépatique :
Comme le métabolisme et l'excrétion de la doxorubicine ont lieu principalement par voie hépatobiliaire, il convient d'évaluer la fonction hépatobiliaire avant et pendant le traitement par Myocet.
Sur la base des données limitées concernant les patientes présentant des métastases hépatiques, il est recommandé de réduire la dose initiale de Myocet conformément au tableau suivant :

Tests fonctionnels hépatiques	Dose
Bilirubine < LSN et taux ASAT normal	Dose standard de 60 à 75 mg/m²
Bilirubine < LSN et taux ASAT élevé	Envisager diminution de dose de 25 %
Bilirubine > LSN mais < 50 µmol/l	Diminution de dose de 50 %
Bilirubine > 50 µmol/l	Diminution de dose de 75 %

Si possible, Myocet sera évité chez les patientes dont la bilirubine est > 50 µmol/l, la recommandation étant principalement fondée sur des extrapolations.
Pour les réductions posologiques dues à d'autres toxicités, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Patientes présentant une insuffisance rénale :
La doxorubicine est en grande partie métabolisée par le foie et excrétée par la bile. Par conséquent, une modification de la dose n'est pas nécessaire pour les patientes présentant une insuffisance rénale.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Myocet chez les enfants jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Myocet doit être reconstitué puis dilué avant administration. Une concentration finale comprise entre 0,4 et 1,2 mg/ml de doxorubicine HCl est nécessaire. Myocet est administré par perfusion intraveineuse de 1 heure.
Myocet ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée ni injecté en bolus.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dépression médullaire :
Un traitement par Myocet provoque une myélosuppression. Myocet ne doit pas être administré à des personnes présentant un nombre de polynucléaires neutrophiles (PN) inférieur à 1500 PN/µl et/ou une numération plaquettaire inférieure à 100 000/µl avant le prochain cycle. Une surveillance hématologique attentive (portant sur la numération des globules blancs, des plaquettes et de l'hémoglobine) doit être effectuée pendant le traitement par Myocet.
Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative des neutropénies de grade 4 (RR = 0,82, p = 0,005) chez des patients traités par Myocet par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle. Cependant, aucune différence significative n'a été identifiée pour les cas d'anémie, de thrombocytopénie et d'épisodes de neutropénie fébrile.
La toxicité hématologique ainsi que d'autres toxicités peuvent nécessiter une réduction de la dose ou un report de cycle. Les modifications posologiques suivantes sont recommandées pendant le traitement et doivent être observées parallèlement pour Myocet et le cyclophosphamide. La dose qui suit une modification posologique relève de la responsabilité du médecin s'occupant de la patiente.

Toxicité hématologique			
Niveau	PN nadir (cellules/µl)	Numération plaquettaire nadir (cellules/µl)	Modification
1	1500 - 1900	75 000 - 150 000	Aucune
2	1000 - < 1500	50 000 - < 75 000	Aucune
3	500 - 999	25 000 - < 50 000	Attendre un PN ⩾ 1500 et/ou une numération plaquettaire ⩾ 100 000, puis réduire la dose de 25 %
4	< 500	< 25 000	Attendre un PN ⩾ 1500 et/ou une numération plaquettaire ⩾ 100 000, puis réduire la dose de 50 %

En cas de myélotoxicité retardant le traitement pendant plus de 35 jours après la première dose du cycle précédent, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Inflammation de muqueuse		
Niveau	Symptômes	Modification
1	Érythèmes, ulcères indolores ou douleurs légères	Aucune
2	Ulcères, œdèmes ou érythèmes douloureux, mais possibilité de manger	Attendre une semaine et si les symptômes diminuent, garder la posologie à 100 % de la dose
3	Ulcères, œdèmes ou érythèmes douloureux et impossibilité de manger	Attendre une semaine et si les symptômes diminuent, réduire la dose de 25 %
4	Nécessite une assistance parentérale ou entérale	Attendre une semaine et si les symptômes diminuent, réduire la dose de 50 %

Pour les réductions posologiques de Myocet liées à une altération de la fonction hépatique, cf Posologie/Mode d'administration.
Toxicité cardiaque :
La doxorubicine et d'autres anthracyclines peuvent entraîner une toxicité cardiaque. Les risques de toxicité augmentent avec des doses cumulées croissantes de ces médicaments et sont supérieurs chez les sujets ayant des antécédents de cardiomyopathie, d'irradiation médiastinale ou de cardiopathie préexistante.
Les analyses de la cardiotoxicité dans les essais cliniques indiquent une réduction statistiquement significative des événements cardiaques chez les patientes traitées par Myocet, par comparaison avec les patientes traitées par la doxorubicine conventionnelle pour une dose identique en mg. Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative à la fois des cas d'insuffisance cardiaque clinique (RR = 0,20, p = 0,02) et d'insuffisance cardiaque clinique et infraclinique combinées (RR = 0,38, p < 0,0001) chez les patientes traitées par Myocet par rapport à celles traitées par doxorubicine conventionnelle. La réduction du risque de cardiotoxicité a aussi été montrée dans une analyse rétrospective chez des patientes ayant antérieurement reçus une doxorubicine en adjuvant (test du log-rank p = 0,001, Hazard Ratio (ou risque relatif) = 5,42).
Dans une étude de phase III, en association avec le cyclophosphamide (CPA) comparant Myocet (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) à la doxorubicine (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), 6 % et 21 % des patientes ont respectivement développé une réduction significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Dans une étude de phase III comparant Myocet en monothérapie (75 mg/m²) à la doxorubicine en monothérapie (75 mg/m²), 12 % et 27 % des patientes respectivement ont développé une réduction significative de la FEVG. Les chiffres correspondants pour l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), qui a été évaluée avec moins de précision, ont été de 0 % pour Myocet + CPA, de 3 % pour la doxorubicine + CPA et de 2 % pour Myocet contre 8 % pour la doxorubicine. La dose cumulée médiane de Myocet en association au CPA pour l'apparition d'un événement cardiaque est > 1260 mg/m², en comparaison à 480 mg/m² pour la doxorubicine en association au CPA.
Il n'y a pas eu d'essai d'administration de Myocet chez des patientes ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire, par exemple d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois avant le traitement. Une attention particulière doit donc être apportée aux patientes dont la fonction cardiaque est altérée. La fonction cardiaque des patientes traitées par l'association Myocet/trastuzumab doit être correctement surveillée, comme décrit ci-dessous.
La dose totale de Myocet doit également prendre en compte les traitements précédents ou concomitants, tels ceux comprenant des cardiotoxiques, dont les anthracyclines et les anthraquinones.
Avant le début du traitement par Myocet, une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est recommandée, par scintigraphie ventriculaire synchronisée (MUGA) ou par échocardiographie. Ces méthodes doivent également être régulièrement appliquées pendant le traitement par Myocet. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est considérée comme obligatoire avant chaque administration supplémentaire de Myocet, lorsqu'une patiente a dépassé une dose totale cumulée d'anthracyclines de 550 mg/m² ou lorsqu'une cardiomyopathie est soupçonnée. Si la FEVG a sensiblement diminué par rapport à la valeur initiale, par exemple de plus de 20 points jusqu'à une valeur finale > 50 % ou de plus de 10 points jusqu'à une valeur finale < 50 %, les avantages de la poursuite du traitement doivent être soigneusement évalués par rapport au risque de provoquer une lésion cardiaque irréversible. Toutefois, on doit envisager le test le plus probant pour déceler les lésions myocardiques imputables à l'anthracycline, c'est-à-dire une biopsie endomyocardique.
En outre, toutes les patientes recevant Myocet doivent systématiquement faire l'objet d'une surveillance ECG. Des modifications transitoires de l'ECG, comme l'aplatissement des ondes T, la dépression des segments ST et les arythmies bénignes, ne sont pas considérées comme des indications formelles pour l'arrêt du traitement par Myocet. Cependant, la réduction du complexe QRS est considérée comme étant un meilleur indicateur de la toxicité cardiaque.
Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut se produire soudainement et peut également être observée après interruption du traitement.
Affections gastro-intestinales :
Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative des nausées/vomissements de grade ⩾ 3 (RR = 0,65, p = 0,04) et de diarrhées de grade ⩾ 3 (RR = 0,33, p = 0,03) chez les patients traités par Myocet par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle.

Réactions au point d'injection :
Myocet doit être considéré comme un agent irritant et des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation sanguine. Si une extravasation se produit, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. De la glace peut être appliquée sur la zone affectée pendant 30 minutes environ. Par la suite, la perfusion de Myocet doit être réalisée dans une autre veine que celle dans laquelle s'est produite l'extravasation. Il convient de noter que Myocet peut être administré dans une veine centrale ou périphérique. Dans les essais cliniques, il s'est produit neuf cas d'extravasation accidentelle de Myocet, dont aucun n'a été associé à une ulcération, une nécrose ou une lésion cutanée sévère.
Réactions associées à la perfusion :
Lors d'une perfusion rapide, des réactions aiguës ont été observées. Les symptômes signalés comprennent rougeurs, dyspnée, fièvre, œdème facial, céphalées, douleurs lombaires, frissons, oppressions thoraciques et pharyngées et/ou hypotension. Ces phénomènes aigus peuvent être évités grâce à une durée de perfusion de 1 heure.
Autres :
Cf Interactions pour les précautions relatives à l'emploi de Myocet avec d'autres médicaments.
Comme pour d'autres anthracyclines et médicaments à base de doxorubicine, des dermatites radio-induites peuvent se produire dans des zones antérieurement irradiées.
L'efficacité et la sécurité de Myocet dans le traitement adjuvant du cancer du sein n'ont pas été déterminées. L'importance des différences dans la distribution tissulaire entre Myocet et la doxorubicine conventionnelle n'a pas été explicitée en ce qui concerne l'efficacité antitumorale à long terme.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude de compatibilité entre des médicaments spécifiques et Myocet n'a été conduite. Myocet peut présenter une interaction avec des substances connues pour interagir avec la doxorubicine conventionnelle. Les concentrations plasmatiques de la doxorubicine et de son métabolite, le doxorubicinol, peuvent augmenter lorsque la doxorubicine est administrée avec de la ciclosporine, du vérapamil, du paclitaxel ou d'autres agents inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gP). Des interactions avec la doxorubicine ont également été observées avec la streptozocine, le phénobarbital, la phénytoïne et la warfarine. Des études sur l'effet de Myocet avec d'autres substances font également défaut. Toutefois, la doxorubicine est également susceptible de potentialiser la toxicité d'autres agents antinéoplasiques. Un traitement concomitant avec d'autres substances cardiotoxiques ou avec des substances actives sur le plan cardiologique (par exemple, les inhibiteurs calciques) peut augmenter le risque de cardiotoxicité. Un traitement concomitant avec d'autres substances lipidiques ou liposomales ou des émulsions de graisses intraveineuses peut changer le profil pharmacocinétique de Myocet.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Myocet et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
GROSSESSE :
En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes et tératogènes connues de la doxorubicine, Myocet ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité clairement établie.
ALLAITEMENT :
Les femmes prenant Myocet ne doivent pas allaiter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Myocet peut provoquer des étourdissements. Il est conseillé aux patientes souffrant de ces effets d'éviter de conduire et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques, les effets secondaires le plus fréquemment rapportés ont été : nausées/vomissements (73 %), leucopénie (70 %), alopécie (66 %), neutropénie (46 %), asthénie/fatigue (46 %), stomatite/inflammation des muqueuses (42 %), thrombocytopénie (31 %) et anémie (30 %).
Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec Myocet au cours des essais cliniques et depuis sa commercialisation. Les effets secondaires sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe/classe : Effet indésirable	Tous grades	Grades ⩾ 3
Infections et infestations :		
Neutropénie fébrile	Très fréquent	Très fréquent
Infections	Très fréquent	Fréquent
Zona	Peu fréquent	Peu fréquent
Septicémie	Peu fréquent	Peu fréquent
Infection au point d'injection	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique :		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie	Très fréquent	Très fréquent
Anémie	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Très fréquent
Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Peu fréquent
Septicémie neutropénique	Peu fréquent	Peu fréquent
Purpura	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du métabolisme et de la nutrition :		
Anorexie	Très fréquent	Très fréquent
Déshydratation	Fréquent	Très fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Peu fréquent
Hyperglycémie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques :		
Agitation	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux :		
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent
Anomalies de la démarche	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphonie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Somnolence	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques :		
Arythmie	Fréquent	Peu fréquent
Cardiomyopathie	Fréquent	Fréquent
Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent	Fréquent
Épanchement péricardique	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires :		
Bouffées de chaleur	Fréquent	Peu fréquent
Hypotension	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Douleurs thoraciques	Fréquent	Peu fréquent
Dyspnée	Fréquent	Peu fréquent
Épistaxis	Fréquent	Peu fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Pharyngite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Épanchement pleural	Peu fréquent	Peu fréquent
Pneumopathie inflammatoire	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales :		
Nausées/vomissements	Très fréquent	Très fréquent
Stomatite/inflammation des muqueuses	Très fréquent	Fréquent
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
Constipation	Fréquent	Peu fréquent
Œsophagite	Fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastrique	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires :		
Augmentation des transaminases hépatiques	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation des phosphatases alcalines	Peu fréquent	Peu fréquent
Ictère	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de la bilirubine sérique	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :		
Alopécie	Très fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Fréquence indéterminée
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affection des ongles	Fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
Folliculite	Peu fréquent	Peu fréquent
Peau sèche	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses :		
Douleur dorsale	Fréquent	Peu fréquent
Myalgie	Fréquent	Peu fréquent
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires :		
Cystite hémorragique	Peu fréquent	Peu fréquent
Oligurie	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :		
Asthénie/fatigue	Très fréquent	Fréquent
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
Douleur	Très fréquent	Fréquent
Frissons	Très fréquent	Peu fréquent
Étourdissements	Fréquent	Peu fréquent
Céphalées	Fréquent	Peu fréquent
Perte de poids	Fréquent	Peu fréquent
Réaction au point d'injection	Peu fréquent	Peu fréquent
Malaise	Peu fréquent	Fréquence indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage aigu de Myocet peut aggraver les effets indésirables toxiques. Le traitement du surdosage aigu doit viser à traiter symptomatiquement les toxicités attendues et peut inclure une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de leucocytes et un traitement symptomatique de la mucite.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées (code ATC : L01DB01).
Le principe actif de Myocet est la doxorubicine HCl. La doxorubicine peut exercer ses effets anticancéreux et toxiques selon plusieurs mécanismes dont l'inhibition de la topo-isomérase II, l'intercalation avec les polymérases de l'ADN et de l'ARN, la formation de radicaux libres et la fixation sur les membranes. La doxorubicine encapsulée dans des liposomes, en comparaison à la doxorubicine conventionnelle, ne s'est pas montrée plus active dans les lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine *in vitro*. Chez l'animal, la doxorubicine encapsulée dans des liposomes réduit la distribution vers le cœur et la muqueuse gastro-intestinale, en comparaison à la doxorubicine conventionnelle, alors que l'efficacité anticancéreuse a été maintenue dans les tumeurs expérimentales.
Le traitement Myocet (60 mg/m^2) + CPA (600 mg/m^2) a été comparé au traitement basé sur la doxorubicine conventionnelle + CPA (posologie identique) et le traitement Myocet (75 mg/m^2) + CPA (600 mg/m^2) a été comparé au traitement épirubicine + CPA (posologie identique). Dans le cadre d'un troisième essai, Myocet en monothérapie (75 mg/m^2) a été comparée à la doxorubicine conventionnelle en monothérapie (posologie identique). Les résultats relatifs au taux de réponse et à la survie sans progression sont fournis dans le tableau ci-dessous.

Résumé de l'efficacité antitumorale dans les études en associations et en monothérapies

	Myocet/ CPA (60/600 mg/m^2) (n = 142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m^2) (n = 155)	Myocet/ CPA (75/600 mg/m^2) (n = 80)	Épi/CPA (75/600 mg/m^2) (n = 80)	Myocet (75 mg/ m^2) (n = 108)	Dox (75 mg/ m^2) (n = 116)
Réponse tumorale	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Risque relatif(1)	1,01		1,19		1,00	
(IC à 95 %)	(0,78-1,31)		(0,83-1,72)		(0,64-1,56)	
SSP(2) médiane (mois)(3)	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risque relatif(4)	1,03		1,52		0,87	
(IC à 95 %)	(0,80-1,34)		(1,06-2,20)		(0,66-1,16)	

(1) Comparateur pris comme référence.
(2) Survie sans progression.
(3) Critère de jugement secondaire.
(4) Myocet pris comme référence.
Abréviations : Dox = doxorubicine ; Épi = épirubicine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique plasmatique de la doxorubicine totale chez les patientes sous Myocet montre un degré élevé de variabilité entre les patientes. Cependant, dans l'ensemble, les concentrations plasmatiques de doxorubicine totale sont considérablement plus élevées avec Myocet qu'avec la doxorubicine conventionnelle, alors que les données indiquent que les concentrations plasmatiques maximales de doxorubicine libre (non encapsulée par des liposomes) sont plus faibles avec Myocet qu'avec la doxorubicine conventionnelle. Les données pharmacocinétiques disponibles excluent toute conclusion relative à la relation entre les concentrations plasmatiques de la doxorubicine totale/libre et son influence sur l'efficacité/tolérance de Myocet. La clairance de la doxorubicine totale a été de 5,1 l/h ± 4,8 et le volume de distribution à l'état stable (V_d) a été de 56,6 l ± 61,5 alors que pour la doxorubicine conventionnelle, la clairance et le V_d ont été respectivement de 46,7 l/h ± 9,6 et de 1451 l ± 258. Le principal métabolite de la doxorubicine en circulation, le doxorubicinol, est formé par une aldo-céto réductase. Les concentrations maximales de doxorubicinol apparaissent dans le plasma plus tardivement avec Myocet qu'avec la doxorubicine conventionnelle.
La pharmacocinétique de Myocet n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patientes présentant une insuffisance rénale. La doxorubicine est connue pour être éliminée en grande partie par le foie. Il a été montré qu'une réduction posologique de Myocet est appropriée chez les patientes avec une fonction hépatique altérée (cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques).
Il a été démontré que les substances inhibitrices de la glycoprotéine P (P-gP) modifient la biodisponibilité de la doxorubicine et du doxorubicinol (cf également Interactions).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée avec Myocet, mais la doxorubicine est connue pour être mutagène et carcinogène et peut s'avérer toxique pour la reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
La stabilité d'utilisation physique et chimique du produit reconstitué a été démontrée jusqu'à 8 heures à + 25 °C et jusqu'à 5 jours entre + 2 °C et + 8 °C.
D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, et si la préparation a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, les durées et conditions de conservation après la dilution, mais avant l'utilisation, ne doivent pas dépasser 24 heures entre + 2 ° et + 8 °C et relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation de Myocet :
Observer une technique strictement aseptique pendant la manipulation de Myocet car il ne contient aucun conservateur.
Manipuler et préparer Myocet avec précaution. Le port de gants est obligatoire.
Étape 1 - Installation :
Deux méthodes de chauffage peuvent être utilisées au choix : le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block ou le bain-marie.
- Mettre en marche le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block et régler le régulateur à 75 °C-76 °C. Vérifier la température en utilisant le thermomètre sur chaque module du bloc chauffant.
- En cas d'utilisation d'un bain-marie, mettre le bain-marie à chauffer et le laisser se stabiliser à 58 °C (55 °C-60 °C). Vérifier la température en utilisant le thermomètre.
  Noter que, tandis que les dispositifs de contrôle de la température du bloc chauffant et du bain-marie sont réglés à des niveaux différents, la température du contenu du flacon se situe dans la même plage (55 °C-60 °C).
- Sortir du réfrigérateur la boîte des constituants de Myocet.

Étape 2 - Reconstituer la doxorubicine HCl :
- Prélever 20 ml de solution de chlorure de sodium pour injection (0,9 %) [non fourni dans la boîte] et les injecter dans chaque flacon de doxorubicine HCl Myocet prévue pour la préparation.
- Bien secouer en retournant le flacon pour assurer une dissolution complète de la doxorubicine.

Étape 3 - Chauffer au bain-marie ou dans le bloc chauffant :
- Chauffer le flacon de doxorubicine HCl Myocet reconstituée dans le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block, le thermomètre dans le bloc indiquant 75 °C-76 °C, pendant 10 minutes (ne pas dépasser 15 minutes).
- En cas d'utilisation du bain-marie, chauffer le flacon de doxorubicine HCl Myocet, le thermomètre indiquant 55 °C-60 °C, pendant 10 minutes (ne pas dépasser 15 minutes).
- Pendant le chauffage, passer à l'étape 4.

Étape 4 - Ajuster le pH des liposomes :
- Prélever 1,9 ml de solution de liposomes Myocet. L'injecter dans la solution tampon Myocet pour ajuster le pH des liposomes. L'augmentation de la pression peut nécessiter l'utilisation d'une prise d'air.
- Bien secouer.

Étape 5 - Ajouter les liposomes au pH ajusté à la doxorubicine :
- Avec une seringue, prélever tout le liquide contenu dans le flacon de liposomes à pH ajusté.
- Retirer la doxorubicine HCl Myocet reconstituée du bain-marie ou du bloc chauffant. Secouer vigoureusement. Insérer avec précaution un dispositif de prise d'air équipé d'un filtre hydrophobe. Puis injecter immédiatement (dans les 2 minutes) les liposomes à pH ajusté dans le flacon de doxorubicine HCl Myocet reconstituée et chauffée. Retirer le dispositif de prise d'air.
- Secouer vigoureusement.
- Attendre au moins 10 minutes avant utilisation en maintenant le médicament à température ambiante.

Le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block est totalement validé pour utilisation dans l'élaboration de Myocet. Trois modules, comportant chacun deux ouvertures de 43,7 mm, doivent être utilisés. Pour garantir un contrôle correct de la température, l'emploi d'un thermomètre à immersion de 35 mm est recommandé.
La préparation reconstituée de Myocet résultante contient 50 mg de doxorubicine HCl/25 ml de dispersion liposomale (2 mg/ml).
Après reconstitution, le produit fini doit être encore dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (p/v) ou une solution de glucose à 5 % pour injection (p/v), afin d'obtenir un volume final de 40 à 120 ml, de façon à obtenir une concentration finale de 0,4 à 1,2 mg/ml de doxorubicine.

Une fois reconstituée, la dispersion liposomale pour perfusion contenant la doxorubicine encapsulée dans des liposomes doit être homogène, opaque et rouge orangé. Comme pour toutes les solutions parentérales, vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant administration. Ne pas utiliser la préparation si des particules étrangères sont présentes.

Procédure d'élimination correcte :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie ou hématologie, ou oncologie médicale.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/00/141/001 ; CIP 3400956326099 (RCP rév 27.01.15).
Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9233697 (1 ensemble de 3 flacons) : 615,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

MYOLASTAN voie orale
tétrazépam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Myorelaxants

MYOPLEGE voie orale
thiocolchicoside

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Myorelaxants

MYSOLINE®
primidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 250 mg (blanc) : Étui de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Primidone (DCI)	250 mg

Excipients : povidone, carmellose calcique, stéarate de magnésium, acide stéarique, gélatine.

DC INDICATIONS

Adulte et enfant :
En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique :
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie moyenne par 24 heures, à administrer en 2 prises équivalentes :
- Nourrisson et jeune enfant : 1 à 4 comprimés/jour suivant l'âge (jusqu'à 40 mg/kg chez les tout-petits) :
  - moins de 2 ans : 1 à 2 comprimés/jour,
  - de 2 à 5 ans : 2 à 3 comprimés/jour,
  - de 6 à 10 ans : 3 à 4 comprimés/jour.

  Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés avant administration.
- Enfant de plus de 10 ans et adulte : 3 à 6 comprimés/jour (10 à 20 mg/kg chez l'adulte).

CTJ : 0,17 à 1,01 €.
Mise en route du traitement par Mysoline :
- On commencera le traitement par ½ comprimé le soir, en augmentant par demi-comprimé tous les trois jours, jusqu'à 2 comprimés par jour, puis par comprimé entier jusqu'à contrôle des crises ou jusqu'à la dose maximale tolérée.
- Une dose plus importante pourra être donnée aux moments préférentiels des crises (le soir pour les crises nocturnes) ou lors des crises à survenue périodique (menstruelle par exemple).
- La posologie pourra être réduite chez le sujet âgé ou en mauvais état général ou présentant une insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Porphyries.
- Hypersensibilité ou réaction allergique à la primidone, à un des constituants du produit ou au phénobarbital.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- En association avec le millepertuis.
- En association avec le voriconazole.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'arrêt brutal d'un traitement à dose antiépileptique efficace peut entraîner des crises convulsives et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté.
La primidone n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.
Risque suicidaire :
Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la primidone.
Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires.
L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce, indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne la primidone, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mysoline, comme le phénobarbital, est inducteur enzymatique et est ainsi susceptible de réduire l'efficacité de certains médicaments par accélération progressive du métabolisme (cf Interactions).
La prise concomitante de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool, avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, le praziquantel, la télithromycine, l'ifosfamide, est déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.
- Voriconazole : risque de baisse de l'efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la primidone. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Bosentan : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Estrogènes et progestatifs contraceptifs : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique. Utiliser de préférence un autre moyen, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Ifosfamide : risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par la primidone.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques avec risque d'échec du traitement par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Télithromycine : diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide valproïque, valpromide : augmentation des concentrations plasmatiques de primidone, avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la primidone. Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de primidone, dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques.
- Antagonistes des canaux calciques (vérapamil, diltiazem, dihydropyridines) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité par augmentation du métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Antagonistes calciques (nimodipine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité par augmentation du métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, propafénone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité par augmentation du métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Anticoagulants oraux : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral, pendant le traitement par la primidone et 8 jours après son arrêt.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la primidone ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie.
- Doxycycline : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Estrogènes non contraceptifs : diminution de l'efficacité de l'estrogène. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.
- Felbamate : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du felbamate et augmentation des concentrations plasmatiques de la primidone, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénobarbital, avec adaptation de la posologie si besoin.
- Folates : diminution des concentrations plasmatiques de la primidone, par augmentation de son métabolisme, dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de la primidone pendant la supplémentation folique et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), minéralocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunodépresseur par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Inhibiteurs de protéases (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) : risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique et si besoin, dosage de l'itraconazole plasmatique et adaptation éventuelle de la posologie.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Posaconazole : diminution des concentrations et de l'efficacité du posaconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Progestatifs non contraceptifs associés ou non à un estrogène : diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'estrogène ou du progestatif pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.
- Rimonabant : diminution des concentrations plasmatiques du rimonabant par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Stiripentol : augmentation des concentrations plasmatiques avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol. Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de l'anticonvulsivant associé au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Théophylline (base et sels) et aminophylline : diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Une augmentation de la posologie de tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à un anticonvulsivant inducteur enzymatique.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants (métoprolol, propranolol) : diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leurs effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique).
- Benzodiazépines et apparentés, morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Carbamazépine : diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale. Prudence quant à l'interprétation des concentrations plasmatiques.
- Midazolam : risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par l'anticonvulsivant.
- Procarbazine : augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine.
- Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) :

  En cas de traitement antérieur par la primidone et adjonction de phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de la primidone pouvant entraîner des signes toxiques (inhibition du métabolisme par compétition).

  En cas de traitement antérieur par la phénytoïne et adjonction de la primidone, variations imprévisibles :
  - les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont le plus souvent diminuées (augmentation du métabolisme) sans que cette diminution affecte défavorablement l'activité anticonvulsivante. A l'arrêt de la primidone, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne ;
  - quelquefois, les concentrations de phénytoïne peuvent être augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
La primidone ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une

contraception efficace pendant le traitement (cf Interactions).
Si une grossesse est envisagée, le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé.

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :
Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse.
Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves. Une monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques coadministrés et est, en particulier, plus important avec le valproate.

Risques liés à la primidone :
Chez l'animal : l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine (cf Sécurité préclinique).
Dans l'espèce humaine : les données disponibles vont dans le sens d'une augmentation de l'incidence de malformations congénitales, en particulier de fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiovasculaires et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des ongles ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet, mais celle-ci reste à confirmer.
Compte tenu de ces données, la primidone ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Chez les femmes en âge de procréer :
- Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes.
- En cas d'instauration d'un traitement par primidone :
  - on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte ;
  - les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de primidone pendant la grossesse ;
  - les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 45 jours après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique de la primidone, le traitement par Mysoline peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (cf Interactions).

Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :
- Une visite préconceptionnelle est recommandée.
- L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.
- La patiente doit être pleinement informée des risques.
- Si le traitement par primidone devait absolument être maintenu pendant la grossesse :
  - il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace ;
  - l'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées à la primidone en cours de grossesse. Toutefois, compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée avant et pendant la grossesse ;
  - en cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée, orientée sur les malformations décrites ci-dessus, doit être instaurée afin de détecter la survenue de malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Nouveau-né :
Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, métabolite de la primidone, ont pu provoquer :
- parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K_1, 10 à 20 mg/24 heures *per os* chez la mère dans le mois précédant l'accouchement, et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent efficaces ;
- des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion ;
- rarement, un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace).

ALLAITEMENT :

Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison du risque de somnolence, la prudence est de règle chez les conducteurs de véhicules automobiles ou d'engins mécaniques.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En début de traitement, somnolence, vertiges et ataxie peuvent apparaître et tendent à disparaître avec le maintien du traitement et/ou la réduction de la posologie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Anémie mégaloblastique : liée à une carence d'acide folique lors de traitements prolongés. Elle peut être prévenue ou traitée par l'administration d'acide folique ou de vitamine B_{12}.
- Leucopénie.
- Lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire :
- Syndrome d'hypersensibilité : réactions multisystémiques avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Carence en vitamine D : par augmentation du catabolisme de la vitamine D. Une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire en cas de traitement au long cours par Mysoline.
- Anorexie.

Affection psychiatrique :
- Dépendance.

Affections du système nerveux :
- Somnolence.
- Vertiges.
- Ataxie.

Affections gastro-intestinales :
- Nausées.
- Vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Réactions allergiques.
- Éruptions maculopapuleuses, morbilliformes ou scarlatiniformes.
- Très rarement :
  - Dermatite exfoliative.
  - Syndrome de Stevens-Johnson.
  - Syndrome de Lyell.
  - Éruption de type lupus.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Ostéomalacies.
- Diminution de la densité minérale osseuse.
- Ostéopénie.
- Ostéoporose.
- Fractures.

Ces effets ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Mysoline. Le mécanisme par lequel Mysoline affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fatigue.
- Irritabilité.

Investigations :
- Augmentation des γ-GT : liée au caractère inducteur enzymatique de Mysoline. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation modérée des phosphatases alcalines peut être occasionnellement associée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La survenue en cours de traitement, de somnolence, ataxie, état nauséeux, constitue un signe de surdosage et nécessite une réduction de la posologie.
Une cristallurie peut survenir en cas de surdosage et peut être une aide au diagnostic lorsqu'un surdosage à la primidone est suspecté.
Il n'y a pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique.
Selon la sévérité de l'intoxication, le traitement inclura, entre autres, un lavage gastrique, l'administration de charbon actif, l'administration de liquides intraveineux, une diurèse alcaline forcée (pour obtenir une urine à pH 8,0).
Lors de cas très graves, une perfusion (si le patient est en hypotension) ou une hémodialyse sont efficaces.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiépileptiques (code ATC : N03AA03).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, Mysoline est bien absorbé (60 à 80 %) avec un pic de concentration sanguine à la 4e heure. Le passage transcérébral est facile et l'équilibrage avec la concentration sérique est obtenu en 3 à 4 heures.
Environ 15 % de la primidone est métabolisée en phénobarbital, expliquant la possibilité d'augmentation de la somnolence en cas d'association.
L'élimination se fait par voie urinaire, en partie sous forme inchangée, en partie sous forme de phényl-éthyl-malondiamide (métabolite actif).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude effectuée chez la souris femelle pendant la gestation avec des doses allant jusqu'à 150 mg/kg, la primidone est tératogène. Une incidence accrue de malformations, notamment de type fentes palatines, a été observée chez les fœtus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930698259 (1988, RCP rév 18.05.16).
Prix : 8,41 € (50 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

MYTELASE ®

ambénonium chlorure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 10 mg : Flacon de 50.

COMPOSITION

	p cp
Ambénonium chlorure (DCI)	10 mg

Excipients : amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium, lactose, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Myasthénie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

30 à 100 mg par jour, soit 3 à 10 comprimés, répartis en 3 ou 4 prises. A prendre de préférence pendant ou à la fin des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active (l'ambénonium) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée en cas d'asthme, de maladie de Parkinson, d'obstruction mécanique des voies digestives ou urinaires et chez les patients souffrant de bradycardie ou de troubles de la conduction cardiaque ou traité par des médicaments bradycardisants ou bloquants la conduction cardiaque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales ; surveillance clinique et ECG continu pendant les 24h suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes ; surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants) ; surveillance clinique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques, etc...) : risque de bradycardie excessive.
- Anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine) : risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs ; risque de bradycardie excessive.
- Atropiniques (imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H1...) : possible diminution de l'effet thérapeutique de Mytelase. L'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasympathomimétique avec symptomatologie de type « crise cholinergique », pouvant se manifester notamment par des convulsions.
- Pilocarpine : risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs ; risque de bradycardie excessive.
- Suxaméthonium : risque d'allongement du bloc moteur, majoré en cas de déficit partiel en pseudocholinestérase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de l'ambénonium est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données chez l'animal et chez l'homme sont insuffisantes à ce jour.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données de passage de l'ambénonium dans le lait, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par Mytelase.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets muscariniques : crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, augmentation des sécrétions bronchiques et lacrymales, myosis.
- Effets nicotiniques : crampes musculaires, fasciculations et contractions musculaires.
- Exceptionnellement, malaise général avec angoisse et vertiges.
- Affections cardiaques : bradycardie, troubles de la conduction cardiaque.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage en ambénonium chez un patient traité conjointement par des médicaments à action atropinique (imipraminiques, neuroleptiques, antispasmodiques, certains antihistaminiques...), les premiers effets indésirables, de nature muscarinique, peuvent être en théorie masqués par le médicament atropinique, dévoilant alors l'effet nicotinique de l'ambénonium, représenté notamment par une fasciculation et une paralysie musculaire.

Symptomatologie :
Sueurs, troubles digestifs (diarrhées, vomissements), hypersialorrhée, pâleur, pollakiurie, troubles de l'accommodation, myosis, élévation de la pression artérielle, anxiété intense, fasciculation et paralysie musculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, exceptionnellement malaise général et vertiges.

Traitement :
Transporter le malade en milieu hospitalier.
Arrêter temporairement l'administration de Mytelase.
Lavage gastrique précoce.
Sulfate d'atropine : ¼ mg en intraveineux à renouveler éventuellement.
Intubation, assistance respiratoire.
Pralidoxime intraveineux : 10 mg/kg/jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Parasympathomimétique anticholinestérasique (code ATC : N07AA30).
Parasympathomimétique, inhibiteur des cholinestérases, l'ambénonium est doté d'une action antimyasthénique.
Son délai d'action est de 15 à 20 minutes et sa durée d'action de 5 à 6 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930698488 (1958/94, RCP rév 20.12.16).
Prix : 5,09 € (50 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

N

NAABAK® collyre en flacon

acide spaglumique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 4,9 % : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Acide spaglumique* (DCI), sel de sodium ... 4,9 g
Excipients : hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau ppi.

* Acide N-acétyl aspartyl glutamique.

DC INDICATIONS

Traitement des manifestations modérées des conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.

1 goutte, 2 à 6 fois par jour, chez l'adulte et l'enfant.

Instiller la goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant en haut.

Après amélioration de la symptomatologie, le traitement doit être poursuivi pendant toute la période de risque d'allergie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout du flacon.
- Enfant : absence d'étude chez l'enfant de moins de 4 ans.
- Dans les allergies conjonctivales sévères, les collyres antiallergiques à base d'acide N-acétyl aspartyl glutamique peuvent servir de relais au traitement corticoïde initial.
- L'absence de conservateur instillé permet l'utilisation de Naabak lors du port des lentilles souples.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation relativement répandue de l'acide N-acétyl aspartyl glutamique n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de l'acide N-acétyl aspartyl glutamique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : Absence de données sur le passage du principe actif dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des sensations brèves de brûlure ou de picotement peuvent parfois se produire lors de l'instillation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiallergique oculaire (S : organes des sens).

Naabak 4,9 %, collyre en solution est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 micron) afin de protéger le collyre contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.

Dans des études expérimentales chez l'animal, il a été montré que l'acide N-acétyl aspartyl glutamique :

- inhibe la dégranulation des mastocytes de la muqueuse conjonctivale qui sont à l'origine de la libération de médiateurs chimiques de l'inflammation responsables de l'allergie,
- bloque l'activation du complément,
- inhibe la synthèse des leucotriènes (SRS-A) par les cellules sensibilisées ; les mastocytes, les protéines du complément et les leucotriènes jouent un rôle important dans le déclenchement et le déroulement des réactions allergiques et donc, la production des symptômes et signes inflammatoires oculaires.

En application oculaire, l'acide N-acétyl aspartyl glutamique exerce un effet local et prévient ainsi les réactions inflammatoires allergiques oculaires déclenchées par le ou les allergènes (pollen, poussières de maison, etc.).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'étude de pharmacocinétique oculaire a montré la pénétration du collyre dans la conjonctive permettant une concentration élevée du principe actif pendant plusieurs heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après première ouverture : 3 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933563585 (1992, RCP rév 05.04.16).

Prix : 5,68 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

NAABAK®, collyre en récipient unidose

acide spaglumique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 19,6 mg/0,4 ml : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 10 et de 36.

COMPOSITION *p unidose*

Acide spaglumique* (DCI), sel de sodium .... 19,6 mg
Excipients : hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau purifiée.

* Acide N-acétyl aspartyl glutamique.

DC INDICATIONS

Conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est de 2 à 6 instillations par jour chez l'adulte et l'enfant.

Dans les allergies conjonctivales modérées, Naabak réduit l'inflammation allergique et, à moyen terme, protège le patient contre le risque de récidive.

Dans les allergies conjonctivales sévères, il est souvent préférable d'utiliser les corticoïdes, relayés ensuite par le collyre Naabak ; cela permet ainsi d'éviter l'emploi prolongé des corticoïdes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Enfant : Absence d'étude chez l'enfant de moins de 4 ans.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre.

Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des sensations brèves de brûlure ou de picotements peuvent parfois se produire lors de l'instillation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiallergiques (code ATC : S01GX03).

- Naabak inhibe la dégranulation des mastocytes de la muqueuse conjonctivale. Ces mastocytes, très nombreux dans la conjonctive, sont à l'origine de la libération de médiateurs chimiques de l'inflammation responsables des symptômes de l'allergie.
- Naabak bloque l'activation du complément, médiateur qui exerce un rôle d'amplification des phénomènes inflammatoires et d'histamino-libération.
- Naabak inhibe la synthèse des leucotriènes (SRS-A) par les cellules sensibilisées. Les mastocytes, les protéines du complément et les leucotriènes jouent un rôle déterminant dans le déclenchement et le déroulement des réactions allergiques et donc, dans la production des symptômes et signes inflammatoires oculaires.
- Naabak prévient les réactions inflammatoires allergiques oculaires déclenchées par le ou les allergènes (pollen, poussières de maison, etc.). Cette action protectrice doit être maintenue pendant toute la période de risque d'allergie. En conséquence, il est nécessaire de poursuivre les instillations quotidiennement et sans interruption pendant toute cette période afin de prévenir les récidives.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité oculaire :

L'administration oculaire d'une goutte de Naabak 4 fois par jour pendant 6 semaines chez l'animal n'a pas eu d'effet toxique local ou systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver verticalement à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934426780 (1991, RCP rév 03.10.13) 10 unidoses.
3400935651518 (1991, RCP rév 03.10.13) 36 unidoses.

Prix : 4,02 € (36 unidoses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Boîte de 10 unidoses : Non remb Séc soc.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

NAAXIA®

acide spaglumique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 4,9 % : Flacons de 5 ml et de 10 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Acide spaglumique* (DCI), sel de sodium ... 4,9 g
Excipients : chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique ou soude, eau distillée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

* Acide N-acétyl aspartyl glutamique.

DC INDICATIONS

Conjonctivite et blépharoconjonctivite d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 à 6 instillations par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
- Éviter le contact avec les lentilles de contact souples.
- Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Le chlorure de benzalkonium peut jaunir les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre.

Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Sensation de brûlure, de picotements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiallergiques (code ATC : S01GX03).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité oculaire :

L'administration oculaire d'une goutte de Naaxia 4 fois par jour pendant 6 semaines chez l'animal n'a pas eu d'effet toxique local ou systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après première ouverture du flacon : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932670284 (1983, RCP rév 30.11.15) fl 5 ml.
3400932670345 (1983, RCP rév 30.11.15) fl 10 ml.

Prix : 5,47 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Flacon de 5 ml : Non remb Séc soc.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

NABUCOX®

nabumétone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées de 7.

Comprimé dispersible à 1 g : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées de 7.

COMPOSITION *p cp*

Nabumétone (DCI) .... 500 mg
ou 1 g

Excipients :

Nabucox 500 mg : Noyau : glycolate de carboxyméthylamidon sodique, laurylsulfate de sodium, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, propylèneglycol, saccharine sodique. Arôme caramel (acétylméthylcarbinol, anisaldéhyde, alcool p-méthoxybenzylique, benzaldéhyde, alcool benylique, acide butyrique, diacétate de propane 1-2-3-triol, diacétyle, alcool éthylique, furfurol, héliotropine, acide isovalérique, extrait de poudre de cacao, linalol, maltol, méthyl-3 cyclopentane-dione-1-2, acide phénylacétique, alcool phényléthylique, propylèneglycol, triacétate de propane 1-2-3-triol, vanilline, aldéhyde cinnamique, huile de feuille de cannelier).

Nabucox 1 g : croscarmellose sodique, povidone, laurylsulfate de sodium, saccharine sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, arôme sec de menthe (menthol, huile essentielle de menthe poivrée adsorbée sur gomme arabique), arôme sec de vanille (vanilline, dextrine, concentré de jus de prunes).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du principal métabolite de la nabumétone, l'acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA), de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées à :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde ;
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses, notamment coxarthroses et gonarthroses.
- Traitement symptomatique de courte durée de poussées aiguës d'arthroses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La posologie quotidienne est de 1 g (en 1 à 2 prises pour Nabucox 500 mg ou en 1 prise pour Nabucox 1 g) à 2 g (en 2 prises) par jour, en fonction de la réponse clinique.

Ne pas dépasser la posologie de 2 g par jour.

Sujet âgé :

En raison d'une possible augmentation des taux sériques chez ces sujets, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 1 g par jour.

Insuffisant rénal :

En cas de clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min, il est souhaitable d'exercer une surveillance plus attentive et d'adapter la posologie en conséquence.

Par contre, en cas de clairance de la créatinine > 30 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie ; il est néanmoins recommandé de débuter le traitement par la posologie la plus faible et de l'augmenter progressivement en fonction de la réponse individuelle du patient, en surveillant plus particulièrement les sujets âgés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés pelliculés à 500 mg sont à avaler entiers, sans être croqués ni mâchés, avec un peu d'eau.

Les comprimés dispersibles à 1 g sont à dissoudre dans un verre d'eau.

La prise de nabumétone peut avoir lieu indifféremment avec de la nourriture ou à distance d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de nabumétone ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrents (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- En l'absence de données suffisantes, la nabumétone ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans.

RELATIVES :

- Anticoagulants oraux, autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), héparine, lithium, méthotrexate à partir de 20 mg/semaine, pémétrexed : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'utilisation concomitante de Nabucox avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
  L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforation pouvant être fatales. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 1 g par jour (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Nabucox, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour la nabumétone.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par la nabumétone qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Nabucox devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La nabumétone, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de nabumétone avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Méthotrexate (utilisé à des doses > 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate (utilisé à des doses ⩽ 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est conseillé de prévenir les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines de la survenue possible de vertiges en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Effets cardiovasculaires :

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportées : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions cutanées :

Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées. Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura. Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Rénaux :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le système nerveux central :

Possibilité de céphalées, vertiges, troubles du sommeil.

Réactions d'hypersensibilité :

- respiratoires : possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS ;
- générales : possibilité de survenue d'œdème de Quincke.

Effets hématologiques :

La nabumétone est susceptible d'entraîner des anémies, des perturbations de la lignée blanche (leucopénie) et des thrombopénies.

Effets hépatiques :

Des élévations des enzymes hépatiques, le plus souvent transitoires et réversibles ont été observées. Des atteintes hépatiques plus sévères (ictère, hépatites graves ou fatales) ont été très rarement rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

La nabumétone et son métabolite actif (6-MNA) ne sont pas dialysables.

Traitement : lavage gastrique avec traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : système locomoteur).

La nabumétone est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des naphtylalkalones, de l'ensemble des dérivés de l'acide arylcarboxylique.

- Activité anti-inflammatoire.
- Activité antalgique.
- Activité antipyrétique.
- Activité inhibitrice des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La nabumétone est bien résorbée après administration orale.

Sa biodisponibilité est de l'ordre de 80 %. Après absorption, elle subit un effet de premier passage hépatique et se transforme rapidement et quasi totalement en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA), principal métabolite actif, dont la concentration maximale est atteinte en 6 heures en moyenne.

La résorption digestive de la nabumétone n'est influencée ni par la prise de nourriture, ni par celle d'hydroxyde d'aluminium, de salicylés et de paracétamol. Elle est augmentée avec la prise concomitante de lait. Des taux sanguins soutenus du principal métabolite actif, le 6-MNA, ont été observés avec une seule prise quotidienne de 1 g de nabumétone. Le plateau d'équilibre, selon le rythme de prise (1 ou 2 prises) est atteint en 4 à 7 jours.

Distribution :

La demi-vie d'élimination du 6-MNA, principal métabolite actif, se situe entre 20 et 24 heures. Elle n'est en principe pas modifiée chez le sujet âgé ni chez l'insuffisant rénal, même atteint sévèrement (Clcr 9-63 ml/min).

Le 6-MNA se distribue dans le liquide synovial avec une Cmax qui survient environ 4 heures après le pic sérique. Chez l'animal, il passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Le 6-MNA se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %).

Métabolisme :

Après absorption sous forme inchangée, la nabumétone se métabolise rapidement et quasi totalement (effet de premier passage hépatique) en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA), principal métabolite actif ; la molécule mère n'apparaît pas dans le plasma. D'autres métabolites sont également présents mais en quantité minime. Aucun phénomène d'auto-induction ni d'auto-inhibition enzymatique n'a été mis en évidence. Chez l'insuffisant hépatique, le pic plasmatique de 6-MNA est observé plus tardivement.

Excrétion :

L'excrétion des métabolites se fait sous forme conjuguée, principalement par voie urinaire (80 %). Seulement 2 % du métabolite principal, le 6-MNA, sont excrétés sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les anomalies toxicologiques de la nabumétone observées lors des études précliniques sont celles habituellement rencontrées avec les AINS, notamment lésions rénales et intestinales au cours des études chroniques réalisées chez le rat. Chez le singe, aucune lésion rénale n'a été observée après un an d'administration de doses 10 fois supérieures aux doses usuelles recommandées. Les études expérimentales n'ont pas montré de pouvoir mutagène ni carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933271152 (1990, RCP rév 23.05.17) 500 mg.
3400934650185 (1990, RCP rév 23.05.17) 1 g (14 cp).
3400933271732 (1990, RCP rév 23.05.17) 1 g (28 cp).

Prix : 4,79 € (28 comprimés à 500 mg).
4,79 € (14 comprimés à 1 g).
9,46 € (28 comprimés à 1 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

NAEMIS voie orale

estradiol hémihydrate, nomégestrol acétate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estroprogestatifs non contraceptifs
- Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

NAFTILUX® 200

naftidrofuryl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (incolore et rose, contenant des microgranules) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Naftidrofuryl (DCI) oxalate acide .... 200 mg

Excipients : amidon de maïs, gomme laque, povidone K 30, macrogol 4000, saccharose, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Artériopathies des membres inférieurs :

1 gélule, 3 fois par jour, soit 600 mg de naftidrofuryl.

Le traitement par naftidrofuryl possède un effet uniquement symptomatique, permettant une amélioration modérée de la distance de marche dans les 6 mois après l'initiation du traitement. Il n'a d'intérêt qu'en complément des autres thérapeutiques ou mesures recommandées dans les AOMI de stade 2 (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, exercice physique régulier, arrêt du tabac notamment).

La réponse au traitement devra être réévaluée au bout de 6 mois et sa poursuite reconsidérée en l'absence d'amélioration.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les prises seront réparties au cours des repas.

Avaler les gélules sans les croquer ni les ouvrir, toujours avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au naftidrofuryl ou à l'un des composants du médicament.
- Hyperoxalurie connue.
- Antécédents de lithiase rénale calcique récidivante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un dosage des transaminases doit être effectué. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique et en cas d'augmentation, même modérée, des transaminases.

La prise de ce médicament paraît susceptible d'entraîner des modifications de la composition des urines favorisant la formation d'une lithiase rénale oxalocalcique. En effet, la teneur en oxalate pour une gélule dosée à 200 mg est de 38 mg.

Un apport hydrique suffisant est recommandé pendant le traitement pour maintenir une diurèse abondante.

La prise du médicament sans boisson au moment du coucher peut entraîner une œsophagite locale. Il est donc indispensable d'avaler toujours la gélule avec un grand verre d'eau.

Le naftidrofuryl ne constitue pas un traitement de l'hypertension artérielle.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est principalement utilisé chez le sujet âgé pour lequel le risque de grossesse est absent.

En l'absence de données cliniques pertinentes, l'utilisation du naftidrofuryl est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :

- Troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques).
- Chez quelques patients ayant pris le médicament sans boisson au moment du coucher, l'arrêt du transit de la gélule a provoqué une œsophagite locale.
- Des cas d'ulcérations de la muqueuse buccale ont été signalés.

Affections hépatobiliaires :

Des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :

Lithiase rénale oxalocalcique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Éruptions cutanées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'absorption massive, l'intoxication aiguë peut se manifester par des troubles confusionnels, des convulsions.

Conduite à tenir : Lavage gastrique, éventuellement utilisation de charbon activé, surveillance des fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasodilatateur périphérique (code ATC : C04AX21 ; C : système cardiovasculaire).

Le naftidrofuryl possède une activité 5 HT_2 bloquante, s'oppose aux effets vasoconstricteurs chez l'animal et aux effets proagrégants plaquettaires de la sérotonine chez l'animal et chez l'homme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, la concentration plasmatique est maximale au bout de 3 heures et se maintient entre la 3e et la 5e heure.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

Le naftidrofuryl franchit la barrière hématoméningée et vraisemblablement le placenta.

Biotransformation :

Le naftidrofuryl est transformé, principalement par hydrolyse, en différents métabolites inactifs.

Élimination :

Le produit est excrété à 80 % par voie urinaire sous forme de métabolites, en partie conjugués. La demi-vie d'élimination est de 2 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932576562 (1982, RCP rév 13.11.13).

Prix : 3,06 € (20 gélules).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

NALADOR® 500

sulprostone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat pour usage parentéral à 500 µg : Ampoule de 2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ampoule*

Sulprostone (DCI) .... 500 µg

Excipients : polyvidone, chlorhydrate de trométamol.

DC INDICATIONS

- Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale *in utero*.
- Hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par l'ocytocine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Administration sous surveillance médicale constante dans un service spécialisé en gynéco-obstétrique muni d'un équipement de réanimation et de monitorage permettant de traiter sans délai un éventuel accident.

Ne pas injecter en bolus. La perfusion nécessite une étroite surveillance.

Hémorragie du post-partum par atonie utérine :

Le traitement devra être débuté le plus tôt possible après élimination des autres causes d'hémorragie du post-partum et après constatation de l'inefficacité de l'ocytocine.

- Seringue électrique :
  En cas d'utilisation par seringue électrique (ou pompe à perfusion), le contenu d'une ampoule de 500 µg de Nalador doit être dissous dans 50 ml de solution isotonique de chlorure de sodium et perfusé par voie intraveineuse.
  - Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 10 ml/h.
  - Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 50 ml/h.
  - Lorsque l'effet thérapeutique est atteint, la vitesse de perfusion doit être ramenée à un niveau dit d'entretien de 10 ml/h.
- Perfusion intraveineuse :
  En cas d'utilisation par perfusion intraveineuse, le contenu d'une ampoule de 500 µg de Nalador doit être dissous dans 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium.
  - Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 1,7 ml/min.
  - Si l'hémorragie ne cesse pas ou ne diminue pas rapidement, la vitesse de perfusion pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 8,3 ml/min.
  - Lorsque l'effet thérapeutique est atteint, la vitesse de perfusion doit être ramenée à un niveau dit d'entretien de 1,7 ml/min.

Ne pas injecter en bolus.

Mode d'administration	Seringue électrique (ou pompe à perfusion)		Perfusion intraveineuse	
Volume de perfusion	500 µg de Nalador dans 50 ml		500 µg de Nalador dans 500 ml	
Vitesse de perfusion	ml/h	µg/h	ml/min	µg/min
- initiale	10	100	1,7	1,7
- maximale	50	500	8,3	8,3
- entretien	10	100	1,7	1,7

Dose totale maximale : 1500 µg de Nalador par 24 h (3 ampoules).

Si après 30 minutes de perfusion aucune amélioration n'est constatée ou si la situation s'est aggravée, recourir à d'autres moyens thérapeutiques (embolisation, chirurgie).

Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre de la grossesse, expulsion du contenu utérin :

- Seringue électrique :
  En cas d'utilisation par seringue électrique (ou pompe à perfusion), le contenu d'une ampoule de 500 µg de Nalador doit être dissous dans 50 ml de solution isotonique de chlorure de sodium et perfusé par voie intraveineuse.
  - Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 10 ml/h.
  - Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 50 ml/h. Cette dose ne doit en aucun cas être dépassée sous peine d'augmenter l'apparition d'effets indésirables.
- Perfusion intraveineuse :
  En cas d'utilisation par perfusion intraveineuse, le contenu d'une ampoule de 500 µg de Nalador doit être dissous dans 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium.
  - Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 1,7 ml/min.
  - Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 8,3 ml/min. Cette dose ne doit en aucun cas être dépassée sous peine d'augmenter l'apparition d'effets indésirables.

Nalador ne doit pas être administré plus de 10 heures.

Ne pas injecter en bolus.

Mode d'administration	Seringue électrique (ou pompe à perfusion)		Perfusion intraveineuse	
Volume de perfusion	500 µg de Nalador dans 50 ml		500 µg de Nalador dans 500 ml	
Vitesse de perfusion	ml/h	µg/h	ml/min	µg/min
- initiale	10	100	1,7	1,7
- maximale	50	500	8,3	8,3

Dose totale maximale : 1500 µg de Nalador par 24 h (3 ampoules).

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, le schéma posologique pourra être répété 12 à 24 heures après la fin de l'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Utérus cicatriciel.
- Antécédents et affections cardiovasculaires (particulièrement des vaisseaux coronariens) : angine de poitrine, syndrome ou maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère.
- Antécédents thromboemboliques (embolie pulmonaire, phlébite).
- Lésions cardiaques préexistantes (même en l'absence de signes de décompensation).
- Bronchite asthmatiforme aiguë ou antécédents d'asthme sévère, bronchite spastique.
- Troubles graves de la fonction hépatique ou rénale.
- Diabète décompensé.
- Antécédents comitiaux.
- Glaucome.
- Thyréotoxicose.
- Infections gynécologiques aiguës.
- Colite ulcéreuse, ulcère gastrique aigu.
- Thalassémie, drépanocytose.
- Autres pathologies graves.
- Femme en fin de grossesse, si l'enfant est viable, en raison du risque de souffrance fœtale : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- En association avec la méthylergométrine.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

> *Dans l'indication hémorragie du post-partum par atonie utérine :*
> Dans le cas où le risque vital maternel peut être mis en jeu, les contre-indications habituelles deviennent relatives.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Nalador doit être utilisé en perfusion IV exclusivement.
> Ne pas injecter en bolus (l'élévation rapide de la concentration plasmatique peut provoquer une augmentation critique de la pression de la circulation pulmonaire).

L'augmentation des doses n'augmente pas l'efficacité thérapeutique, mais conduit à plus d'effets indésirables. La voie IV permet un meilleur contrôle posologique et présente l'avantage d'une voie veineuse immédiatement accessible.

Éviter une pénétration intra-artérielle (risque d'artérite locale pouvant entraîner une nécrose).

Nalador ne doit pas être administré par injection locale au niveau du col utérin ou du myomètre. En effet, en fonction de la localisation, une injection au niveau du col utérin ou du myomètre peut entraîner une augmentation rapide et non souhaitée de la concentration plasmatique de sulprostone ou former un dépôt, pouvant potentiellement prolonger l'effet du médicament et induire des effets indésirables, en particulier si une perfusion IV de Nalador est associée.

Accidents cardiovasculaires :

- Accidents :
  Quelques cas d'accidents cardiovasculaires graves parfois mortels (infarctus du myocarde, arythmie cardiaque mettant en jeu le pronostic vital, choc et arrêt cardiaque) ont été rapportés. Ils sont liés à la survenue de spasmes des coronaires.
- Conditions de survenue :
  Ces accidents ont le plus souvent été rapportés chez des femmes de plus de 30 ans et/ou fumant plus de

10 cigarettes par jour, après administration de sulprostone à partir de doses de 250 µg.
Ces spasmes sont favorisés par le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac.
- Conduite à tenir :
En cas de suspicion de spasme coronarien (douleur thoracique, troubles du rythme, hypotension artérielle importante, collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance), un ECG doit être effectué immédiatement. En cas de confirmation électrocardiographique du diagnostic de spasme coronarien, il convient d'utiliser, dans les meilleurs délais, des dérivés nitrés ou antagonistes du calcium injectables, ce type d'accidents ne relevant pas d'un traitement antithrombotique.
- Prévention :
Pour réduire la survenue d'accidents cardiovasculaires, il convient de respecter scrupuleusement les contre-indications (cf Contre-indications).

Demander impérativement aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de sulprostone.
Outre le tabagisme et l'âge des patientes : prendre en compte les autres facteurs de risques cardiovasculaires (hyperlipidémie, diabète avec complication vasculaire, hérédité).
Depuis la commercialisation, des cas d'hypertension, occasionnellement associés à des effets cardiovasculaires graves, ont été rapportés avec le sulprostone, en particulier lorsque la vitesse de perfusion initiale n'a pas été respectée (plus de 100 µg/h) ou lorsque la vitesse de perfusion n'a pas été augmentée de manière progressive en cas de réponse insuffisante au traitement.
S'il est nécessaire d'augmenter la vitesse de perfusion en raison de l'effet insuffisant du traitement, l'augmentation doit être réalisée de manière progressive afin d'éviter des complications cardiovasculaires. La résolution de l'hypertension survient généralement dans les 30 minutes qui suivent la réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le sulprostone.
Des bronchoconstrictions peuvent survenir chez des patientes prédisposées. Comme avec les prostaglandines naturelles, des augmentations de la pression de la circulation pulmonaire (pouvant aller jusqu'à un œdème pulmonaire) peuvent survenir.
Un dérèglement transitoire de l'équilibre hydroélectrolytique résultant d'un effet réversible sur la fonction rénale (excrétion des électrolytes) peut survenir.
La sensibilité du myomètre aux prostaglandines augmente pendant la grossesse ; des ruptures utérines ont été rapportées.
Administration sous surveillance médicale constante dans un service spécialisé en gynéco-obstétrique muni d'un équipement de réanimation et de monitorage permettant de traiter sans délai un éventuel accident.
Une bradycardie et/ou des variations de la pression artérielle pouvant survenir, des contrôles adéquats et fréquents des paramètres cardiorespiratoires et circulatoires sont indiqués.
Toujours procéder à une vérification de la vacuité utérine même si l'avortement semble complet.
Dans la mesure où une *hémorragie du post-partum par atonie utérine* peut représenter une menace du pronostic vital, il y a lieu d'évaluer soigneusement, au cas par cas, le rapport bénéfice/risque de l'administration de sulprostone.
Si l'hémorragie utérine ne peut être maîtrisée par ce traitement, d'autres mesures thérapeutiques doivent être prises et le diagnostic éventuellement reconsidéré.
Tout traitement entrepris par Nalador doit s'achever par une interruption de grossesse, en raison d'effets secondaires possibles sur le fœtus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Ne pas utiliser en association avec la méthylergométrine : risque de vasoconstriction coronarienne pouvant être fatale.
- Ne pas utiliser simultanément des antalgiques du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient diminuer l'efficacité du sulprostone et augmenter les effets indésirables.
- Tout comme l'ocytocine, le sulprostone provoque des contractions utérines.
- L'ocytocine ne doit pas être administrée simultanément à Nalador car cela peut entraîner une surstimulation en l'absence de vacuité utérine. Dans l'indication « hémorragie du post-partum par atonie utérine », l'ocytocine puis Nalador peuvent être utilisés successivement.
- L'utilisation de prostaglandines par voie locale, avant ou pendant le traitement par Nalador, n'a pas été étudiée en clinique. L'administration préalable ou concomitante d'une autre prostaglandine avec Nalador n'est pas recommandée. En effet, il existe un possible effet additif des deux médicaments (de magnitude inconnue), avec comme conséquence le risque de survenue d'effets indésirables graves.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans les études animales portant sur le potentiel embryotoxique, des effets embryolétaux et tératogènes ont été observés après administration de doses maternotoxiques.
Par conséquent, une fois le traitement par Nalador entrepris pour l'induction d'un avortement, l'interruption de grossesse doit être vérifiée, en raison d'effets secondaires possibles sur le fœtus.
Toujours procéder à une vérification de la vacuité utérine même si l'avortement semble complet.
Nalador ne doit pas être utilisé pour induire un accouchement normal, le taux de mortalité néonatale augmentant après administration de ce médicament.

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de donnée de passage dans le lait. Compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sulprostone, l'allaitement est possible 2 à 3 heures après la fin de la perfusion.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous répertorie les réactions indésirables selon les classes de systèmes d'organes définies par la base de données MedDRA. Les fréquences indiquées sont basées sur les informations de pharmacovigilance et l'expérience accumulée sur Nalador (les publications, notamment).
Système de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Rare	Somnolences, céphalées
Affections cardiaques	
Rare	Bradycardie
Très rare	Spasmes coronariens, ischémie myocardique
Affections vasculaires	
Fréquent	Baisse de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Œdème pulmonaire, augmentation de la pression artérielle pulmonaire, bronchoconstriction
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Spasmes gastriques (épigastriques et mésogastriques), diarrhées
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Dérèglement transitoire de l'équilibre hydroélectrolytique (excrétion des électrolytes)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Peu fréquent	Rupture utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, augmentation de la température corporelle
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc allergique)

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction et ses synonymes ainsi que les affections liées est utilisé.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
- Bronchoconstriction.
- Bradycardie.
- Diminution de la pression artérielle.
- Ischémie du myocarde.
- Cyanose ou dyspnée (signes possibles d'un début d'œdème pulmonaire).
- Hypertonie de l'utérus.

Conduite à tenir :
Si nécessaire, prise en charge en soins intensifs médicaux lors de la survenue de bronchoconstriction, bradycardie, diminution de la pression artérielle, ou signes d'un début d'œdème pulmonaire.
Bien que les bêta-adrénergiques sympathomimétiques soient généralement le traitement approprié lors de bronchoconstriction, bradycardie et hypertonie de l'utérus, leur utilisation est contrebalancée par le risque potentiel d'œdème pulmonaire chez la femme enceinte. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit donc être effectuée au cas par cas.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : prostaglandines (code ATC : G02AD05 ; système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Le sulprostone, dérivé synthétique de la prostaglandine E_2, agit sélectivement sur l'utérus gravide, tant au niveau du col utérin que du myomètre. Il provoque des contractions utérines qui entraînent l'expulsion du contenu utérin. Au niveau du col, il entraîne une dilatation lente rendant superflue ou facilitant la dilatation mécanique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Après perfusion d'une dose de 100 µg/h pendant 10 heures, la concentration plasmatique maximale obtenue est d'environ 0,3 nmol/l (= 140 ng/l).
Deux heures après arrêt de la perfusion, les concentrations plasmatiques sont généralement inférieures à la limite de détection.
Aux concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques, seulement 20-30 % du sulprostone administré se lient à l'albumine.
Élimination :
Le sulprostone est éliminé exclusivement sous forme de métabolites, pour environ 85 % de la dose par voie rénale, le reste par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité après administration unique ou à doses répétées n'ont pas montré d'effet autre que ceux liés à la pharmacologie du produit, quand Nalador est administré conformément aux instructions.
Dans les études animales portant sur le potentiel embryotoxique, des effets embryolétaux et tératogènes ont été observés après administration de doses maternotoxiques (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'ont pas indiqué de potentiel mutagène.
Le potentiel cancérogène du produit n'a pas été évalué.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans, entre 2 à 8 °C.
Ne pas stocker Nalador à une température supérieure à 8 °C.
Après dilution : Les solutions prêtes à l'emploi doivent être gardées au réfrigérateur (2 à 8 °C) et utilisées dans un délai maximal de 12 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955525202 (1985, RCP rév 22.06.17).
Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

NALCRON voie orale

acide cromoglicique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Allergologie / Cromones

NALGÉSIC ®

fénoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (orangé) *à 300 mg :* Boîte de 16, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Fénoprofène (DCF) .... 300 mg
(sous forme de fénoprofène calcium : 346 mg/cp)
Excipients : Noyau : amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, stéarate de magnésium, acide stéarique, polacriline potassique. *Pelliculage :* hypromellose, Opaspray WD-2445 (dioxyde de titane E 171, propylèneglycol, laque aluminique de jaune orangé S E 110), alcool benzylique, macrogol 8 000.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 15 ans.

POSOLOGIE :
Usuellement, chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans : 1 comprimé à 300 mg 3 à 4 fois par jour.
En cas de douleur aiguë intense, il est possible de prendre une dose initiale de 2 comprimés, soit 600 mg de fénoprofène.

MODE D'ADMINISTRATION :
Absorber les comprimés avec un grand verre d'eau, sans les croquer, au moment d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité avérée au fénoprofène et aux substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Antécédents de néphropathie interstitielle aux AINS.
- A partir du 6e mois de la grossesse : cf Grossesse/Allaitement.

RELATIVES :
- Autres AINS (y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte), anticoagulants oraux, héparine, lithium, méthotrexate à partir de 15 mg/semaine et ticlopidine (cf Interactions).
- Allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En raison de la gravité possible des manifestations gastro-intestinales, notamment chez les malades soumis à un traitement anticoagulant, il convient de surveiller particulièrement l'apparition d'une symptomatologie digestive. En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre le traitement.
- Le fénoprofène doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé. En effet, le fénoprofène pourrait être susceptible de :
  - réduire les défenses naturelles de l'organisme contre les infections,
  - masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.
- Le fénoprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...).
- En cas de modification du bilan hépatique avec élévation des transaminases, des LDH et des phosphatases alcalines, il est recommandé d'arrêter le fénoprofène.
- Sujet âgé : il peut être nécessaire de réduire la posologie chez ces patients.
- En début et en cours de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie. Une réduction posologique peut être envisagée chez ces patients afin d'éviter une accumulation excessive de fénoprofène.
- Des œdèmes périphériques sont parfois observés avec le fénoprofène, notamment chez les patients insuffisants cardiaques ou hypertendus.
- La sécurité d'emploi du fénoprofène n'a pas été établie chez les patients présentant des troubles auditifs, aussi une vigilance accrue est recommandée (tests auditifs) spécialement si le traitement est prolongé.
- Le fénoprofène réduisant l'agrégation plaquettaire, les patients susceptibles d'être affectés par un allongement du temps de saignement devront être étroitement surveillés.
- Au cours des traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'administration simultanée du fénoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Déconseillées :
- Autres AINS (y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif, par synergie additive.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale par les AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite avec, en particulier, temps de saignement et taux de prothrombine.
- Héparines (par voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.
- Lithium (décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, la phénylbutazone, le piroxicam, l'indométacine) : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, par diminution de l'excrétion rénale du lithium. Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de sa clairance rénale.
- Ticlopidine : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite, incluant le temps de saignement.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le malade

déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses, inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de sa clairance rénale, par les anti-inflammatoires en général. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération, même légère, de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.
- Zidovudine : risque de toxicité accrue sur la lignée rouge par action sur les réticulocytes, avec anémie sévère survenant 8 jours après l'introduction de l'AINS. Contrôle de la NFS et du taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement par l'AINS.

A prendre en compte :
- Bêta-bloquants, par extrapolation à partir de l'indométacine : réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés.
- Dispositif intra-utérin : risque controversé de diminution de son efficacité.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Ciclosporine : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsie, troubles du transit, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

Réactions d'hypersensibilité :
- dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème ;
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Effets sur le système nerveux central :

Les plus fréquents sont : céphalées et somnolence ; plus rarement lipothymies, tremblements, confusion et insomnie.

Effets sur le rein :

Néphrite interstitielle avec syndrome néphrotique, précédée par l'apparition d'une fièvre, d'arthralgies, d'un rash cutané, d'une oligurie, une hyperazotémie, pouvant évoluer vers l'anurie.

Un diagnostic précoce avec arrêt du médicament peut permettre une guérison.

Plus fréquemment sont observés : dysurie, cystite, hématurie, œdèmes périphériques.

Autres :
- quelques cas rares de troubles de la vue ont été rapportés,
- hypoacousie, acouphènes,
- palpitations, tachycardie,
- purpura, ecchymoses,
- asthénie,
- dyspnée.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- hématologiques : granulopénie, thrombopénie, anémie aplasique et hémolytique.
- hépatiques : augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines, des LDH.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes d'intoxication :

Dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, étourdissements, céphalées, ataxie, acouphènes, tremblements, somnolence, confusion.

L'hyperthermie, la tachycardie, l'hypotension et l'insuffisance rénale aiguë ne surviennent que très rarement.

Conduite à tenir :

Transfert immédiat en milieu hospitalier et traitement symptomatique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : système locomoteur).

Le fénoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique, ayant une activité antalgique et antipyrétique à faibles doses.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le fénoprofène est rapidement absorbé par le tube digestif ; cette absorption n'est pas affectée par les anti-acides.

Il peut être dosé dans le plasma dès la 15e minute après son administration orale.

Le pic sérique de 50 µg/ml est atteint environ deux heures après la prise de 600 mg de fénoprofène.

Les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose absorbée.

Distribution :

La demi-vie sérique du fénoprofène est d'environ trois heures, mais l'effet antalgique dure 6 à 8 heures.

Le fénoprofène est fortement lié à l'albumine (99 %).

Métabolisme et excrétion :

Près de 90 % de la dose administrée sont métabolisés au niveau hépatique en métabolites inactifs éliminés par le rein.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931981909 (1976 rév 17.07.07).

Prix : 1,42 € (16 cp).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire SCIENCEX
9, rue Nicolas-Charlet. 75015 Paris
Tél : 01 40 65 95 99

NALOREX voie orale

naltrexone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / États de dépendance

NAPROSYNE® comprimés

naproxène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 250 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 500 mg (oblong, blanc) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 1000 mg (oblong, blanc) : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Naproxène (DCI)	250 mg
ou	500 mg
ou	1000 mg

Excipients (communs) : povidone K 90, croscarmellose sodique (type A), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans) :

Comprimés à 250 mg et à 500 mg :
- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique ;
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites ;
  - arthroses ;
  - lombalgies ;
  - radiculalgies ;
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.

Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu.

Comprimé à 1000 mg :

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites ;
- arthroses ;
- lombalgies.

Elles sont limitées chez l'enfant à partir de 25 kg et capable de déglutir (soit environ à partir de 6 ans) :

Comprimé à 250 mg :
- Polyarthrite chronique juvénile.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé :
- Une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- Une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

Adulte :

Comprimés à 250 et 500 mg :
- Traitement d'attaque : 4 comprimés à 250 mg ou 2 comprimés à 500 mg, soit 1000 mg par jour.
- Traitement d'entretien : 2 comprimés à 250 mg ou 1 comprimé à 500 mg, soit 500 mg par jour.

Fréquence d'administration :

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

Comprimé à 1000 mg :

1 comprimé à 1000 mg, soit 1000 mg par jour.

La durée maximale du traitement est limitée à 8 jours.

Enfant à partir de 25 kg et capable de déglutir :

Comprimé à 250 mg :

Polyarthrite chronique juvénile : la posologie moyenne est de 10 mg/kg par jour.

Fréquence d'administration :

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Comprimé à 250 mg : Enfant de moins de 25 kg et ne sachant pas déglutir (soit environ de moins de 6 ans), en raison du caractère inadapté du dosage unitaire.
- Comprimés à 500 et 1000 mg : Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Naprosyne, comprimé, avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Naprosyne, comprimé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par naproxène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Naprosyne, comprimé, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 %) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : cf Interactions.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :
- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :
- ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ;
- les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.
Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux susmentionnés.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogène chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à l'administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence du risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant les 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère et retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Naprosyne, comprimé, ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale ; fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Effets digestifs :
- Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses.
- Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoires : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut-être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées :
- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de pseudoporphyries ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central :
- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence.
- Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Effets rénaux :
- Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques :
- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif :
- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires :
- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

Effets sur le système respiratoire :
- Pneumonies à éosinophiles.

Manifestations hématologiques :
- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie anémies aplasiques et hémolytiques.

Manifestations hépatiques :
- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques : somnolence, vertiges, désorientation, brûlure d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.
Signes biologiques : altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.
Conduite à tenir :
- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène ;
- traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire, antirhumatismal non stéroïdien (code ATC : M01AE02 ; M : muscle et squelette).
Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique, appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité anti-inflammatoire,
- antalgique,
- antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Comprimés à 250 et 500 mg : L'absorption est complète. La concentration plasmatique maximale est d'environ 70 µg/ml pour une dose de 500 mg de naproxène. Elle est atteinte environ 5 heures après administration.
Comprimé à 1000 mg : L'absorption est complète. La concentration plasmatique maximale est d'environ 110 µg/ml pour une dose de 1000 mg de naproxène. Elle est atteinte environ 2 heures après administration.
A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du naproxène n'est pas proportionnelle à la dose ingérée.
Distribution :
La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 %.
Élimination :
L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :
- 70 % sous forme de naproxène.
- 28 % sous une forme déméthylée.

La demi-vie plasmatique est d'environ 15 heures.
Variations physiopathologiques :
Sujet âgé : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931684381 (1974/97, RCP rév 14.11.11) 250 mg.
3400935024176 (1980, RCP rév 10.11.11) 500 mg.
3400933449933 (1991, RCP rév 10.11.11) 1000 mg.
Prix : 1,18 € (10 comprimés à 250 mg).
2,54 € (10 comprimés à 500 mg).
3,19 € (8 comprimés à 1000 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

NAPROSYNE ® 500 mg suppositoire

naproxène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire (blanc) : Boîte de 12.

COMPOSITION	*p suppos*
Naproxène (DCI)	500 mg

Excipients : glycérides semi-synthétiques solides S.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans) :
Au traitement symptomatique au long cours :
- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique ;
- de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

Au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulohumérales, tendinites, bursites ;
- arthroses ;
- lombalgies ;
- radiculalgies ;
- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

A la thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques. Dans les indications suivantes, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu :
- traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologie ;
- dysménorrhées après recherche étiologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adulte :
- Traitement d'attaque : 1000 mg par jour, soit 1 suppositoire le soir en complément des formes orales.
- Traitement d'entretien : 1 suppositoire par jour, soit 500 mg par jour.

Sujet âgé :
- Une surveillance clinique et biologique est recommandée en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- Une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

Durée d'administration :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajouté aux risques de la voie orale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.

Lié à la voie d'administration :
- Antécédents récents de rectites ou de rectorragies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Naprosyne 500 mg suppositoire avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires" ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Naprosyne 500 mg suppositoire, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le naproxène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportés lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Naprosyne 500 mg suppositoire devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 %) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :
- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : cf Interactions.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :
- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :
- ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ;
- les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.

Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogène chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à l'administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence du risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant les 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère et retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Naprosyne 500 mg suppositoire ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale ; fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets digestifs :
- Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses.
- Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.
- Risque de toxicité locale, lié à la voie d'administration, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés. Peuvent survenir des brûlures rectales, des douleurs, un prurit.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoires : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut-être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées :
- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de pseudoporphyries ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central :
- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence.
- Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Effets rénaux :
- Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques :
- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif :
- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires :
- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

Effets sur le système respiratoire :
- Pneumonies à éosinophiles.

Manifestations hématologiques :
- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, anémies aplasiques et hémolytiques.

Manifestations hépatiques :
- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.

DC **SURDOSAGE**

Signes cliniques : somnolence, vertiges, désorientation, brûlure d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

Signes biologiques : altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.

Conduite à tenir :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Traitement symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Anti-inflammatoire, antirhumatismal non stéroïdien (code ATC : M01AE02 ; M : muscle et squelette).

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique, appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité anti-inflammatoire,
- antalgique,
- antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

La biodisponibilité est constante et élevée (95 %).

La concentration plasmatique maximale est de 60,5 µg/ml après administration d'un suppositoire à 500 mg de naproxène. Elle est atteinte entre la 4e et la 6e heure après administration.

A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du naproxène n'est pas proportionnelle à la dose administrée.

L'état d'équilibre est obtenu après les 48 heures de traitement.

Distribution :

La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 %.

La demi-vie plasmatique est d'environ 13 à 14 heures.

La demi-vie dans le liquide synovial est d'environ 23 à 26 heures.

La molécule de naproxène traverse la barrière placentaire. Par ailleurs, bien qu'en faible proportion, on retrouve la molécule dans le lait maternel.

L'acide acétylsalicylique déplaçant le naproxène de ses liaisons aux protéines plasmatiques, il provoque une augmentation de la clairance rénale de cette molécule et la diminution de son taux sérique.

In vitro, il existe des interactions avec des antivitamines K ainsi qu'avec les molécules hydantoïnes, sulfonamide et sulfonylurée, le naproxène pouvant déplacer ces médicaments de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Environ 25 % du produit administré est métabolisé en dérivé déméthylé. Ce métabolite est extrêmement peu actif.

Élimination :

L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :
- 70 % sous forme de naproxène.
- 28 % sous une forme déméthylée.

La demi-vie plasmatique est d'environ 13 à 14 heures.

Chez le sujet âgé : Bien que la concentration plasmatique ne diffère pas de celle du sujet jeune, la proportion de naproxène non liée aux protéines est plus importante et donc l'activité pharmacologique peut en être augmentée : il est recommandé chez ces sujets d'exercer une surveillance particulière en cas de posologies élevées.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932050567 (1979, RCP rév 10.11.11).

Prix : 3,20 € (12 suppositoires).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL

Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan

CS 90001. 92024 Nanterre cdx

Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

NARAMIG
naratriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (biconvexe, en forme de D et gravé « GX CE5 » sur une face ; vert) : Boîtes de 6 et de 12, sous plaquettes, avec sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Naratriptan (DCI) chlorhydrate
exprimé en naratriptan .... 2,5 mg

Excipients : cellulose microcristalline, lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane E 171, triacétine, oxyde de fer jaune E 172, laque aluminique d'indigotine E 132.

Excipient à effet notoire : lactose anhydre (94,07 mg/cp).

DC **INDICATIONS**

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine, avec ou sans aura.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Les comprimés de naratriptan doivent être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse mais ils sont efficaces lorsqu'ils sont pris à un stade ultérieur.

Les comprimés de naratriptan ne doivent pas être utilisés en prophylaxie.

POSOLOGIE :

Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose recommandée de naratriptan est d'un comprimé à 2,5 mg.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre les deux doses.

La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose de naratriptan, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré. Le naratriptan pourra être utilisé pour les crises de migraine suivantes.

Coût de la crise : 2,38 à 4,76 €.

Adolescent (de 12 à 17 ans) :

Dans un essai clinique réalisé chez l'adolescent, une réponse très importante au placebo a été observée. L'efficacité du naratriptan dans cette population n'a pas été démontrée et son utilisation ne peut pas être recommandée.

Enfant (de moins de 12 ans) :

L'utilisation de Naramig chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

La sécurité et l'efficacité du naratriptan chez les personnes de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées. Par conséquent, son utilisation chez cette catégorie de patients ne peut pas être recommandée.

Insuffisant rénal :

La dose maximale journalière chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée est d'un comprimé à 2,5 mg. L'utilisation du naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).

Insuffisant hépatique :

La dose maximale journalière chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée est d'un comprimé à 2,5 mg. L'utilisation du naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de Naramig doivent être avalés entiers avec de l'eau.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.
- Antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien, angor de Prinzmetal, pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min) ou insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C).
- Administration concomitante au naratriptan, d'ergotamine, de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide), de tout autre triptan/agoniste des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine ($5HT_1$).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Le naratriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.
- Le naratriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.
- Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine et des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple AVC ou AIT).
- La sécurité et l'efficacité du naratriptan administré au cours de la phase d'aura, avant le début de la céphalée migraineuse, restent encore à établir.
- Comme avec les autres agonistes des récepteurs $5HT_1$, le naratriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (cf Contre-indications). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes $5HT_1$.
- Après administration, la prise de naratriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de naratriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.
- Le naratriptan contient un composant sulfamide, aussi il existe un risque théorique de réaction d'hypersensibilité chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides.
- La dose recommandée de naratriptan ne doit pas être dépassée.
- Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'un traitement par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs). Si un traitement associant le naratriptan et les ISRS/IRSN s'avère cliniquement nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).
- La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des préparations contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum).*
- L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ce cas, qu'il soit avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.
- Ce médicament contient du lactose anhydre. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC **INTERACTIONS**

Les études cliniques n'ont pas montré d'interaction avec l'alcool ou la nourriture.

Le naratriptan n'a pas inhibé les enzymes de la monoamine-oxydase *in vitro.* De ce fait, *in vivo,* des études d'interaction avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase n'ont pas été réalisées.

Des études *in vitro* ont permis de conclure qu'une large variété d'isoenzymes du cytochrome P450 est impliquée dans le métabolisme limité du naratriptan. C'est pourquoi des interactions médicamenteuses métaboliques significatives impliquant les enzymes spécifiques du cytochrome P450 sont peu probables (cf Pharmacocinétique).

Au cours des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'interactions avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Les contraceptifs oraux diminuent la clairance totale du naratriptan de 30 % et la consommation de tabac augmente la clairance totale de 30 %. Un ajustement des doses n'est pas nécessaire.

Comme 60 % du naratriptan est éliminé au niveau du rein par sécrétion rénale active représentant environ 30 % de la clairance totale, des interactions peuvent être possibles avec d'autres médicaments qui sont aussi sécrétés par le rein. Toutefois, compte tenu du profil de tolérance du naratriptan, l'inhibition de la sécrétion du naratriptan est probablement de faible importance ; inversement, la possibilité pour le naratriptan d'inhiber la sécrétion rénale active d'autres médicaments doit être prise en compte.

Il y a des données limitées sur les interactions avec l'ergotamine, les préparations contenant de l'ergotamine, la dihydroergotamine (DHE) ou le sumatriptan. Le risque accru de vasospasme coronarien est une possibilité théorique lors de la coadministration de ces produits et des agonistes des récepteurs $5HT_1$ (cf Contre-indications).

Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après administration de naratriptan avant de donner un produit à base d'ergotamine ou tout autre triptan/agoniste des récepteurs $5HT_1$. Inversement, un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après administration d'un produit à base d'ergotamine avant de donner du naratriptan.

Des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et des triptans ont été décrits (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études expérimentales animales n'indiquent pas d'effets tératogènes directs. Cependant, des retards d'ossification du fœtus et des effets possibles sur la viabilité de l'embryon ont été observés chez le lapin.

Des données post-commercialisation provenant de registres prospectifs de grossesse ont documenté les issues de grossesse chez moins de 60 femmes exposées au naratriptan. En raison de la petite taille de l'échantillon, aucune conclusion définitive ne peut être établie en ce qui concerne le risque de malformations congénitales après exposition au naratriptan.

L'administration du naratriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Chez la rate allaitante, le naratriptan et/ou ses métabolites apparentés sont excrétés dans le lait. Des effets transitoires sur le développement pré et postnatal de rats nouveau-nés ont été observés uniquement à des niveaux d'exposition maternelle suffisamment supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme. Aucune étude n'a été conduite pour déterminer le taux de passage du naratriptan dans le lait de la femme allaitante. Il est recommandé, afin de minimiser l'exposition du nouveau-né, d'éviter l'allaitement maternel dans les 24 heures après le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Un endormissement peut survenir à la suite d'une migraine ou de son traitement par le naratriptan.

La prudence est recommandée lorsque des tâches nécessitant une certaine habileté doivent être réalisées (par exemple conduite de véhicule ou utilisation de machines).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Certains symptômes rapportés comme événements indésirables peuvent faire partie de la crise de migraine.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : fréquents (> 1/100 ; < 1/10), peu fréquents (> 1/1000 ; < 1/100), rares (> 1/10 000 ; < 1/1000), très rares (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire :
- Rares : réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux :
- Fréquents : sensation de fourmillement, vertiges, endormissement.
- Rare : somnolence.

Affections oculaires :
- Peu fréquents : troubles visuels.

Affections du système cardiaque :
- Peu fréquents : bradycardie, tachycardie, palpitations.
- Très rares : vasospasme des artères coronaires, angine de poitrine, infarctus du myocarde.

Affections du système vasculaire :
- Très rare : ischémie vasculaire périphérique.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquents : nausées, vomissements.
- Rare : colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rares : rash, urticaire, prurit, œdème facial.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquents : sensation de chaleur, de malaise/fatigue.
- Peu fréquents : douleur, sensations de lourdeur, de pression ou oppression (habituellement transitoires, mais peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).

Investigations :
- Peu fréquent : augmentation de la pression artérielle systolique d'environ 5 mmHg et diastolique d'environ 3 mmHg sur une période allant jusqu'à 12 heures après l'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration d'une forte dose de 25 mg de naratriptan chez un sujet en bonne santé de sexe masculin a augmenté sa pression artérielle de 71 mmHg et a abouti à des effets indésirables incluant des étourdissements, tension dans le cou, fatigue et perte de coordination. La pression artérielle est revenue à son niveau initial 8 heures après l'administration sans autre intervention pharmacologique.

On ne connaît pas les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques du naratriptan.

Traitement :

En cas de surdosage avec le naratriptan, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 24 heures et un traitement symptomatique standard doit être administré comme nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs des récepteurs $5HT_1$ (code ATC : N02CC02).

Mécanisme d'action :

Le naratriptan est un agoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine-1 ($5HT_1$) qui sont impliqués dans la vasoconstriction. Le naratriptan a une grande affinité pour les récepteurs humains clonés $5HT_{1B}$ et $5HT_{1D}$; on pense que le récepteur $5HT_{1B}$ chez l'homme correspond au récepteur vasculaire $5HT_1$ impliqué dans la contraction des vaisseaux sanguins intracrâniens. Le naratriptan a peu ou pas d'effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT ($5HT_2$, $5HT_3$, $5HT_4$ et $5HT_7$).

Chez l'animal, le naratriptan est responsable d'une vasoconstriction de la circulation artérielle carotidienne. De plus, des études expérimentales chez l'animal suggèrent que le naratriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions pourraient contribuer à l'action antimigraineuse du naratriptan chez l'homme.

Efficacité clinique :

Dans les études cliniques, l'efficacité débute 1 heure après l'administration et l'efficacité maximale est atteinte en 4 heures. L'efficacité initiale du naratriptan 2,5 mg a été légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg. Cependant, l'efficacité sur 24 heures a été similaire pour les 2 produits et la fréquence des événements indésirables dans les études cliniques a été légèrement inférieure avec le naratriptan 2,5 mg par rapport au sumatriptan 100 mg. Aucune étude comparant le naratriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg n'a été réalisée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le naratriptan est absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales observées à 2-3 heures. Après administration d'un comprimé à 2,5 mg de naratriptan, la Cmax est approximativement de 8,3 ng/ml (IC à 95 % : 6,5 à 10,5 ng/ml) chez la femme et de 5,4 ng/ml (IC à 95 % : 4,7 à 6,1 ng/ml) chez l'homme.

La biodisponibilité orale est de 74 % chez la femme et de 63 % chez l'homme sans différences d'efficacité ni de tolérance lors de l'utilisation clinique. Par conséquent, un ajustement de la dose selon le sexe n'est pas nécessaire.

Distribution :

Le volume de distribution du naratriptan est de 170 l. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (29 %).

Biotransformation :

La clairance moyenne après administration intraveineuse est de 470 ml/min chez l'homme et de 380 ml/min chez la femme. La clairance rénale est identique chez l'homme et la femme (220 ml/min) et est supérieure au taux de filtration glomérulaire suggérant que le naratriptan est sécrété de façon active au niveau des tubules rénaux. Le naratriptan est principalement excrété dans l'urine avec 50 % de la dose retrouvés sous forme inchangée et 30 % retrouvés sous forme de métabolites inactifs. *In vitro*, le naratriptan est métabolisé par une large variété d'isoenzymes du cytochrome P450. Par conséquent, des interactions médicamenteuses métaboliques significatives avec le naratriptan ne sont pas attendues (cf Interactions).

Le naratriptan n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450. L'existence ou non d'un effet inducteur potentiel sur les isoenzymes humains du naratriptan n'est pas connue ; toutefois, il n'a pas été montré qu'il produisait des modifications significatives de l'expression des isoformes hépatiques du cytochrome P450 chez le rat.

Élimination :

La demi-vie d'élimination moyenne (T½) est de 6 heures.

Populations particulières de patients :

- Patient âgé :
  Chez le sujet âgé en bonne santé (n = 12), la clairance est diminuée de 26 % et l'aire sous la courbe (ASC) augmentée de 30 %, comparativement à des sujets jeunes en bonne santé (n = 12) dans la même étude clinique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Sexe :
  L'ASC et la Cmax du naratriptan sont approximativement plus faibles (de 35 %) chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin, probablement du fait de l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux, toutefois sans différence d'efficacité ni de tolérance lors de l'utilisation clinique. Par conséquent, un ajustement de la dose en fonction du sexe n'est pas nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisant rénal :
  L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du naratriptan. Par conséquent, l'exposition au naratriptan peut être augmentée chez les patients ayant une pathologie rénale. Lors d'une étude réalisée chez des patients de sexe masculin et féminin insuffisants rénaux (clairance de la créatinine : 18 à 115 ml/min ; n = 15) appariés avec des sujets sains (n = 8) de même sexe, âge et poids, les patients insuffisants rénaux ont présenté une augmentation d'environ 80 % du T½ et une réduction d'environ 50 % de la clairance (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisant hépatique :
  Le foie joue un rôle moindre dans la clairance du naratriptan administré par voie orale. Lors d'une étude réalisée chez des patients de sexe masculin et féminin insuffisants hépatiques (Child-Pugh grade A ou B, n = 8) appariés avec des sujets sains de même sexe, âge et poids, qui ont reçu du naratriptan par voie orale, les patients insuffisants hépatiques ont présenté une augmentation d'environ 40 % de la T½ et une réduction d'environ 30 % de la clairance (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études de toxicité en administration unique et réitérée, des effets précliniques ont été observés uniquement à des taux d'exposition suffisamment élevés par rapport à l'exposition maximale chez l'homme. Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a pas montré de potentiel génotoxique du naratriptan.

Aucune tumeur dont la découverte serait pertinente pour l'utilisation en clinique n'a été trouvée lors des études de carcinogénicité chez la souris et le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934394232 (1997, RCP rév 07.06.17) 6 cp.
3400934642203 (1997, RCP rév 07.06.17) 12 cp.

Mis sur le marché en 1998 (6 cp) et 2001 (12 cp).

Prix : 8,41 € (6 comprimés).
17,32 € (12 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,41 € (6 cp), 17,32 € (12 cp). Collect (bte de 6 cp).

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

NARCOZEP voie parentérale
flunitrazépam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

NAROPEINE ®
2 mg/ml, 7,5 mg/ml, 10 mg/ml
ropivacaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 2 mg/ml (limpide, incolore) : Ampoules de 10 ml ou de 20 ml et poches de 100 ml ou de 200 ml, boîtes de 5, sous barquettes stériles.

Solution injectable à 7,5 mg/ml et à 10 mg/ml (limpide, incolore) : Ampoules de 10 ml ou de 20 ml, boîtes de 5, sous barquettes stériles.

COMPOSITION

Solution injectable à 2 mg/ml : *p ampoule*

	de 10 ml	*de 20 ml*
Ropivacaïne (DCI) chlorhydrate anhydre	20 mg	40 mg

(sous forme monohydratée : 21,2 mg/amp 10 ml ; 42,4 mg/amp 20 ml)

Teneur en sodium : 1,48 mmol (34 mg)/amp 10 ml ; 2,96 mmol (68 mg)/amp 20 ml.

p poche

	de 100 ml	*de 200 ml*
Ropivacaïne (DCI) chlorhydrate anhydre	200 mg	400 mg

(sous forme monohydratée : 212 mg/poche 100 ml ; 424 mg/poche 200 ml)

Teneur en sodium : 14,8 mmol (340 mg)/poche 100 ml ; 29,6 mmol (680 mg)/poche 200 ml.

Solution injectable à 7,5 mg/ml : *p ampoule*

	de 10 ml	*de 20 ml*
Ropivacaïne (DCI) chlorhydrate anhydre	75 mg	150 mg

(sous forme monohydratée : 79,3 mg/amp 10 ml ; 158,6 mg/amp 20 ml)

Teneur en sodium : 1,3 mmol (29,9 mg)/amp 10 ml ; 2,6 mmol (59,8 mg)/amp 20 ml.

Solution injectable à 10 mg/ml : *p ampoule*

	de 10 ml	*de 20 ml*
Ropivacaïne (DCI) chlorhydrate anhydre	100 mg	200 mg

(sous forme monohydratée : 105,8 mg/amp 10 ml ; 211,6 mg/amp 20 ml)

Teneur en sodium : 1,2 mmol (28 mg)/amp 10 ml ; 2,4 mmol (56 mg)/amp 20 ml.

Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

Solutions injectables à 2 mg/ml (ampoule et poche), à 7,5 mg/ml et à 10 mg/ml (ampoules) :

Anesthésie chirurgicale :
- Bloc péridural en vue d'une intervention chirurgicale, y compris lors des césariennes.
- Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations).
- Bloc périphérique (blocs plexiques et tronculaires).

Traitement de la douleur aiguë :
- Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur postopératoire ou de l'accouchement par voie basse).
- Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltration).

Solution injectable à 2 mg/ml en poche :

Traitement de la douleur aiguë :
- Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire).

Enfant de 0 à 12 ans :

Solution injectable à 2 mg/ml (ampoule et poche) :

Traitement de la douleur aiguë per et postopératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris :
- Bloc péridural caudal.
- Perfusion péridurale continue.

La ropivacaïne à la concentration de 2 mg/ml est adaptée au traitement de la douleur aiguë (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La ropivacaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

En raison de l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'utilisation de la ropivacaïne à 7,5 mg/ml et à 10 mg/ml n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans.

Posologie :

Le tableau suivant donne, à titre indicatif, les posologies administrées pour les blocs le plus couramment utilisés. Il est recommandé d'utiliser la plus petite dose nécessaire pour produire un bloc efficace. L'expérience du médecin et la connaissance de l'état clinique du patient sont importants pour le choix de la dose.

Tableau 1 : Adultes et enfants de plus de 12 ans

Indications	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)	Délai d'installation (min)	Durée (h)
Anesthésie chirurgicale					
Administration péridurale lombaire					
Chirurgie	7,5 10	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Césarienne	7,5	15-20	113-150[(1)]	10-20	3-5
Administration péridurale thoracique					
Établissement d'un bloc pour le traitement de la douleur postopératoire	7,5	5-15 (fonction du niveau d'injection)	38-113	10-20	s o[(2)]
Bloc périphérique[(3)]					
Bloc du plexus brachial	7,5	30-40	225-300[(4)]	10-25	6-10
Infiltration pariétale (ex : petit nerf périphérique et infiltration)					
	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
Traitement de la douleur aiguë					
Administration péridurale lombaire					
Dose initiale en bolus	2	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Réinjection (ex : accouchement par voie basse)	2	10-15 (intervalle mini 30 min)	20-30		
Perfusion continue					
Accouchement	2	6-10 ml/h	12-20 mg/h	s o[(2)]	s o[(2)]
Douleur postopératoire	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	s o[(2)]	s o[(2)]
Administration péridurale thoracique					
Perfusion continue (douleur postopératoire)	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	s o[(2)]	s o[(2)]
Infiltration pariétale (ex : petit nerf périphérique et infiltration)					
	2	1-100	2-200	1-5	2-6
Bloc périphérique nerveux (bloc fémoral ou interscalénique) : sol inj à 2 mg/ml en poche					
Perfusion continue	2	5-10 ml/h	10-20 mg/h	s o[(2)]	s o[(2)]
ou administration intermittente en bolus (douleur postopératoire)	2	10 ml	20 mg	s o[(2)]	s o[(2)]

(1) L'augmentation des doses se fera graduellement ; la dose de départ sera d'environ 100 mg (97,5 mg correspondent à 13 ml de solution, 105 mg à 14 ml) et administrée pendant 3 à 5 minutes. Si nécessaire, on pourra administrer en supplément jusqu'à 50 mg, au total, répartis en deux doses.

(2) s o = sans objet.

(3) Bloc périphérique : la recommandation de dose qui figure ne concerne que le bloc plexique brachial. Les autres blocs périphériques peuvent nécessiter des doses plus faibles. Il n'y a actuellement aucune expérience permettant de donner une recommandation spécifique de dose pour les autres blocs.

(4) La dose pour un bloc périphérique doit être ajustée en fonction du site d'administration et de l'état du patient. Les blocs du plexus brachial intrascalénique et supraclaviculaire peuvent être associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables sérieux indépendamment de l'anesthésique local utilisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les doses indiquées dans ce tableau sont les doses nécessaires à l'obtention d'un bloc satisfaisant. Elles constituent un guide d'utilisation chez l'adulte. Des variations individuelles peuvent survenir sur le délai d'installation et la durée. Les chiffres de la colonne « dose » correspondent aux doses moyennes nécessaires.

Il convient de consulter les références standard disponibles, aussi bien pour les facteurs influençant les techniques spécifiques de bloc que ceux influençant les besoins individuels propres à chaque patient.

L'anesthésie chirurgicale (par exemple par administration péridurale) nécessite en général le recours à des concentrations et à des doses plus élevées. Naropeine 10 mg/ml est recommandé pour l'anesthésie péridurale, pour laquelle un bloc moteur profond est essentiel lors de l'intervention chirurgicale. Des concentrations et des doses plus faibles sont recommandées en analgésie (par exemple administration péridurale pour le traitement des douleurs aiguës).

Mode d'administration :

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, il est conseillé de procéder à l'injection d'une dose-test de 3 à 5 ml de lidocaïne adrénalinée (épinéphrine). Une injection intravasculaire accidentelle peut être reconnue par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachianesthésie.

L'aspiration devra être effectuée avant et pendant l'administration de la dose principale, qui devra être injectée lentement ou à doses croissantes à une vitesse de 25 à 50 mg/min tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal avec lui. Si des symptômes toxiques apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

Dans les blocs péridurauх en vue d'une intervention chirurgicale, des doses uniques allant jusqu'à 250 mg de ropivacaïne ont été utilisées et bien tolérées.

Dans le bloc plexique brachial, une dose unique de 300 mg a été utilisée chez un nombre limité de patients et a été bien tolérée.

Lorsque sont réalisés des blocs prolongés par perfusion péridurale continue ou par administration répétée en bolus, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire un traumatisme nerveux local devront être pris en considération. En chirurgie et lors d'analgésie postopératoire, des doses cumulées allant jusqu'à 675 mg de ropivacaïne, administrées en 24 heures, ont été bien tolérées chez les adultes tout comme l'ont été les perfusions péridurales continues à une vitesse allant jusqu'à 28 mg/heure pendant 72 heures. Sur un nombre limité de patients, des doses plus élevées, jusqu'à 800 mg par jour, ont été administrées avec relativement peu d'effets indésirables.

Dans le traitement des douleurs postopératoires, la technique suivante peut être recommandée : sauf s'il est institué en pré-opératoire, un bloc péridural peut être réalisé par la ropivacaïne à la concentration de 7,5 mg/ml à l'aide d'un cathéter péridural. L'analgésie est maintenue par une perfusion de ropivacaïne à la concentration de 2 mg/ml. Une vitesse de perfusion de 6 à 14 ml (12 à 28 mg) par heure permet une analgésie satisfaisante, avec un bloc moteur de faible intensité et stable dans la plupart des douleurs postopératoires modérées à sévères. En bloc péridural, la durée maximale d'administration est de 3 jours. Cependant, une surveillance étroite de l'effet analgésique devra être mise en place afin de pouvoir retirer le cathéter dès que la diminution de la douleur le permet.

Grâce à cette technique, une réduction significative des besoins en morphiniques a été observée.

Des concentrations supérieures à 7,5 mg/ml n'ont pas été étudiées dans les césariennes.

Solution injectable à 2 mg/ml en poche :

Dans les études cliniques, une perfusion péridurale de Naropeine 2 mg/ml, seule ou mélangée à du fentanyl 1 à 4 µg/ml, a été administrée dans le traitement de la douleur postopératoire dans les 72 heures.

L'association de Naropeine et de fentanyl améliore l'analgésie mais entraîne les effets indésirables des opiacés. L'association de Naropeine et de fentanyl a été étudiée uniquement pour Naropeine 2 mg/ml.

Lorsque les blocs périphériques nerveux sont réalisés aussi bien en perfusion continue qu'en injections répétées, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire localement un traumatisme nerveux doivent être considérés.

Dans les études cliniques, le bloc nerveux fémoral a été établi avec 300 mg de Naropeine 7,5 mg/ml et le bloc interscalénique avec 225 mg de Naropeine 7,5 mg/ml respectivement avant la chirurgie. L'analgésie était maintenue avec Naropeine 2 mg/ml.

Le niveau de perfusion ou d'injections répétées de 10 à 20 mg par heure pendant 48 heures a permis une analgésie adéquate et bien tolérée.

Enfant âgé de 0 à 12 ans inclus (solution injectable à 2 mg/ml, ampoule et poche) :

L'usage de la ropivacaïne chez le prématuré n'a pas été documenté.

Posologie :

Tableau 2 : Enfants de 0 à 12 ans inclus

Traitement de la douleur aiguë en per et postopératoire			
	Concentration mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
Bloc péridural caudal : Injection unique (blocs en dessous de D 12 chez les enfants ayant un poids allant jusqu'à 25 kg)	2	1	2
Perfusion péridurale continue : (chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg)			
De 0 à 6 mois :			
- Dose bolus[a]	2	0,5-1	1-2
- Perfusion jusqu'à 72 h	2	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
De 6 à 12 mois :			
- Dose bolus[a]	2	0,5-1	1-2
- Perfusion jusqu'à 72 h	2	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
De 1 à 12 ans :			
- Dose bolus[b]	2	1	2
- Perfusion jusqu'à 72 h	2	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

a) Les plus faibles doses sont recommandées pour les blocs péridurauх thoraciques alors que les plus fortes doses sont recommandées pour les blocs péridurauх lombaires et caudaux.

b) Recommandé pour les blocs péridurauх lombaires. En pratique, la dose bolus doit être réduite pour l'analgésie péridurale thoracique.

Les doses indiquées dans ce tableau constituent un guide d'utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles peuvent survenir. Une réduction proportionnelle de la dose peut être nécessaire chez les enfants ayant un poids plus élevé que 25 kg et doit reposer sur le poids idéal.

Le volume en injection unique péridurale caudale et le volume des doses bolus péridurales ne doivent pas dépasser 25 ml quel que soit le patient.

Il convient de consulter les références standard disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique comme ceux dépendant du patient.

Mode d'administration :

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Les fonctions vitales du patient devront être étroitement surveillées ; si des symptômes de toxicité apparaissent, l'injection devra être immédiatement arrêtée.

Une injection péridurale caudale unique de ropivacaïne 2 mg/ml produit une analgésie postopératoire adéquate pour la majorité des patients en dessous de D 12 lorsque la dose de 2 mg/kg est administrée dans un volume de 1 ml/kg.

Le volume de l'injection péridurale caudale peut être ajusté en vue d'obtenir une répartition différente du bloc sensoriel, comme recommandé dans les références. Des doses jusqu'à 3 mg/kg de ropivacaïne 3 mg/ml ont été étudiées chez des enfants de plus de 4 ans. Néanmoins, cette concentration est associée à une incidence plus élevée du bloc moteur.

Un fractionnement de la dose d'anesthésique local calculé est recommandé quelle que soit la voie d'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux à liaison amide.
- Contre-indications générales propres à l'anesthésie péridurale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.
- Anesthésie locorégionale intraveineuse.
- Anesthésie paracervicale obstétricale.
- Hypovolémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les techniques d'anesthésie locorégionale devront toujours être réalisées dans des locaux bien équipés, à l'aide d'un personnel compétent. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles.

Les patients devant subir un bloc périphérique (majeur) doivent être dans des conditions optimales et une voie intraveineuse doit être mise en place avant la réalisation du bloc.

Le médecin responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire (cf Posologie/Mode d'administration) et doit être correctement formé et connaître le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications, comme par exemple une injection sous-arachnoïdienne accidentelle qui peut entraîner une rachianesthésie étendue avec apnée et hypotension (cf Effets indésirables, Surdosage). Des cas de convulsions ont été observés, le plus souvent après bloc plexique brachial et bloc péridural. Ceci semble être vraisemblablement le résultat d'une injection intraveineuse accidentelle ou d'une absorption rapide à partir du site d'injection.

Des précautions devront être prises pour éviter de faire des injections dans des zones enflammées.

Cardiovasculaire :

Les patients traités par un médicament antiarythmique de classe III (exemple : amiodarone) doivent être étroitement surveillés et un ECG peut être envisagé car les effets cardiaques peuvent être additifs.

De rares cas d'arrêts cardiaques ont été rapportés lors de l'utilisation de Naropeine en anesthésie « péridurale » ou « bloc nerveux périphérique », en particulier après administration accidentelle intravasculaire chez les patients âgés ou présentant une pathologie cardiaque concomitante. Dans certains cas, la réanimation a été difficile.

En cas d'arrêt cardiaque, une réanimation prolongée peut être nécessaire pour augmenter les chances de succès.

Blocs au niveau de la tête et du cou :

Certaines techniques d'anesthésie locorégionale, telles que l'injection au niveau de la tête et du cou, peuvent entraîner une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé.

Blocs nerveux périphériques majeurs :

Les blocs périphériques majeurs peuvent impliquer une administration d'un volume important d'anesthésique local dans les zones très vascularisées, souvent proches de gros vaisseaux où existe une augmentation du risque d'injection intravasculaire et/ou une absorption systémique rapide pouvant entraîner des concentrations plasmatiques élevées.

Hypersensibilité :

La possibilité d'allergie croisée avec d'autres anesthésiques locaux à liaison amide doit être prise en compte.

Hypovolémie :

Les patients en état d'hypovolémie (quelle que soit l'origine de l'hypovolémie) peuvent développer des hypotensions artérielles soudaines et sévères lors d'anesthésie péridurale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Patients en mauvais état général :

Les patients qui présentent un état général médiocre du fait de leur âge ou d'autres facteurs de risque tels qu'un bloc auriculoventriculaire partiel ou complet, une affection hépatique évoluée ou une insuffisance rénale sévère nécessitent une attention particulière, bien qu'une anesthésie locorégionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

Insuffisants hépatiques et rénaux :

La ropivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère, et les réinjections limitées en raison d'une élimination retardée. Chez l'insuffisant rénal, aucune adaptation posologique n'est en principe nécessaire en administration unique ou en traitement de courte durée. Une acidose et une hypoprotidémie plasmatique, souvent associées à l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

Porphyrie aiguë :

Naropeine peut être porphyrinogénique et ne peut être prescrit aux patients ayant une porphyrie aiguë que lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique plus sûre. Des précautions appropriées (selon les standards, et/ou faisant suite à une consultation d'experts) doivent être prises pour les patients vulnérables.

Chondrolyse :

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez les patients recevant une perfusion post-opératoire intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux, y compris la ropivacaïne. La majorité des cas de chondrolyse rapportés ont concerné l'articulation de l'épaule. La perfusion intra-articulaire continue doit être évitée avec Naropeine, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ayant pas été démontrées.

Excipient à effet notoire :

Naropeine contient au maximum 3,7 mg de sodium par ml, en tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé (cf Composition).

Administration prolongée :

Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités de façon concomitante par des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine (cf Interactions).

Population pédiatrique (solution injectable à 2 mg/ml, ampoule et poche) :

Une attention particulière est recommandée chez le nouveau-né en raison de l'immaturité des voies métaboliques. La plus grande variabilité des concentrations plasmatiques de la ropivacaïne observée dans les essais cliniques chez les nouveau-nés semble indiquer qu'il peut y avoir une augmentation du risque de toxicité systémique dans ce groupe d'âge, notamment lors d'une perfusion péridurale continue.

Les doses recommandées chez les nouveau-nés sont basées sur des données cliniques limitées. Lorsque la ropivacaïne est administrée dans ce groupe d'âge, une surveillance régulière de la toxicité systémique (par exemple : signes de toxicité du SNC, ECG, SpO2) et de neurotoxicité locale (par exemple : augmentation du temps de récupération) est nécessaire ; cette dernière doit être poursuivie même après l'arrêt de la perfusion, l'élimination de la ropivacaïne étant plus lente chez le nouveau-né.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La ropivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux à liaison amide, comme par exemple certains antiarythmiques, tels que la lidocaïne et la mexilétine car les effets systémiques toxiques sont additifs.

L'administration concomitante de ropivacaïne et d'anesthésiques généraux ou de morphiniques peut potentialiser chacun des effets (indésirables) de ces produits.

Des études d'interaction spécifique entre la ropivacaïne et les médicaments antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) n'ont pas été réalisées, mais une attention est conseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le cytochrome P_{450} (CYP1A2) intervient dans la formation de la 3-hydroxy-ropivacaïne, le métabolite principal. In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée jusqu'à 77 % lors de l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome CYP1A2. De ce fait, les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine, lorsqu'ils sont donnés concomitamment au cours d'une administration prolongée de ropivacaïne, peuvent interagir avec la ropivacaïne.

Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée de 15 % lors de l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur sélectif et puissant du cytochrome CYP3A4. Toutefois, une conséquence clinique de l'inhibition de cette isoenzyme est peu probable.

In vitro, la ropivacaïne est un inhibiteur compétitif de cytochrome CYP2D6, mais, aux concentrations thérapeutiques plasmatiques atteintes, elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : En dehors de son administration péridurale en obstétrique, il n'y a pas de données précises sur l'utilisation de la ropivacaïne chez la femme enceinte. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas décelé d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT : Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de la ropivacaïne dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible. Selon la dose administrée, les anesthésiques locaux peuvent exercer une influence mineure sur la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité patente pour le SNC, et peuvent transitoirement altérer la motricité et la vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Généraux :

Le profil des effets indésirables de la ropivacaïne est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide, de longue durée d'action. Les effets indésirables devront être différenciés des effets physiologiques du bloc lui-même ; par exemple, une baisse de la pression artérielle et une bradycardie au cours de l'anesthésie péridurale.

Les fréquences utilisées dans le tableau ci-dessous sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 :

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux central et périphérique	
Fréquent	Paresthésie, vertiges, céphalées
Peu fréquent	Symptômes de toxicité sur le système nerveux central (convulsions, épilepsie de type grand mal, épilepsie, étourdissement, paresthésie péribuccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphènes, troubles visuels, dysarthrie, contractions musculaires, tremblements)[a], hypoesthésie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, tachycardie
Rare	Arrêt cardiaque, arythmie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension[b]
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Syncope
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements[c]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention d'urine
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	
Fréquent	Élévation de température, frissons, douleur dorsale
Peu fréquent	Hypothermie
Rare	Réactions allergiques (réactions anaphylactiques, œdème angioneurotique et urticaire)

a) Ces symptômes apparaissent généralement en raison d'injection intravasculaire accidentelle, d'un surdosage ou d'une absorption rapide (cf Surdosage).

b) L'hypotension est moins fréquente chez les enfants (> 1/100).

c) Les vomissements sont plus fréquents chez les enfants (> 1/10).

Effets indésirables liés à la classe des anesthésiques locaux :

Complications neurologiques :

Une neuropathie et des anomalies médullaires (par exemple syndrome de l'artère spinale antérieure, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval), qui peuvent

aboutir dans de rares cas à des séquelles permanentes, ont été associées à l'anesthésie locorégionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Bloc rachidien total :

Une rachianesthésie totale peut survenir si une dose péridurale est accidentellement administrée en intrathécal.

Toxicité systémique aiguë :

Les réactions systémiques toxiques impliquent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. De telles réactions sont dues à une concentration sanguine élevée de l'anesthésique local qui peut être due à une injection (accidentelle) intravasculaire ou à un surdosage ou une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones très vascularisées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les réactions du système nerveux central sont similaires pour tous les anesthésiques locaux, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois qualitativement et quantitativement.

Toxicité sur le système nerveux central :

Elle correspond à une réaction dose-dépendante, comportant des symptômes et des signes de gravité croissante. On observe initialement des symptômes tels que des troubles de la vue ou de l'audition, un engourdissement péribuccal, des vertiges, des sensations ébrieuses, des fourmillements et des paresthésies. Une dysarthrie, une rigidité musculaire et des secousses musculaires sont des signes plus graves et peuvent précéder le développement de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être interprétés à tort comme un comportement névrotique. Peuvent y succéder une perte de conscience et des crises convulsives tonico-cloniques, dont la durée peut aller de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement lors des convulsions du fait de l'activité musculaire accrue ainsi que des troubles respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas sévères. L'acidose respiratoire et métabolique augmente et aggrave les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La récupération suit la redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central, puis son métabolisme et son excrétion. La récupération peut être rapide, à moins que des quantités importantes de médicament n'aient été injectées.

Toxicité cardiovasculaire :

La toxicité cardiovasculaire correspond à une situation plus grave. Une hypotension artérielle, une bradycardie, une arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent être observés du fait de concentrations systémiques élevées d'anesthésiques locaux. Chez les volontaires, la perfusion intraveineuse de ropivacaïne a donné lieu à une dépression de la conduction et de la contractilité cardiaques.

Les effets cardiovasculaires toxiques sont généralement précédés de signes de toxicité du système nerveux central, sauf si le patient est soumis à une anesthésie générale ou à une sédation majeure par des médicaments tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.

Solution injectable à 2 mg/ml en ampoule et en poche : chez les enfants, les premiers signes de toxicité liés à l'administration d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ils sont parfois incapables de les exprimer verbalement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement de la toxicité aiguë systémique :

Cf Surdosage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des effets toxiques immédiats (quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, il se peut que le pic de concentration plasmatique ne soit pas atteint en une à deux heures en fonction du site d'injection et, de ce fait, les signes de toxicité peuvent être retardés (cf Effets indésirables).

Traitement :

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments et du matériel de réanimation.

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë, l'injection de l'anesthésique local devra être arrêtée immédiatement.

Un traitement sera nécessaire en cas de convulsions. Le traitement a pour objectif de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de maintenir l'hémodynamique.

De l'oxygène doit être administré et une ventilation assistée mise en route si nécessaire. Un anticonvulsivant devra être administré par voie intraveineuse, si les convulsions ne s'arrêtent pas spontanément en 15 à 20 secondes. L'injection intraveineuse de 1 à 3 mg/kg de thiopental interrompra rapidement les convulsions. On peut également utiliser 0,1 mg/kg de diazépam par voie intraveineuse, bien que l'action de ce produit soit plus lente. Le suxaméthonium arrêtera rapidement les convulsions musculaires, mais le patient nécessitera une ventilation assistée et une intubation trachéale.

S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypotension artérielle, bradycardie), 5 à 10 mg d'éphédrine seront injectés par voie intraveineuse et répétés si nécessaire au bout de 2 à 3 minutes. Les doses administrées aux enfants seront proportionnelles à leur âge et à leur poids.

S'il se produit un arrêt circulatoire, une réanimation cardiopulmonaire immédiate doit être instituée. Une oxygénation et une ventilation optimales, le maintien de l'hémodynamique et le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

En cas d'arrêt cardiaque, une réanimation prolongée peut être nécessaire pour augmenter les chances de succès.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local à liaison amide (code ATC : N01BB09 ; N : système nerveux central).

La ropivacaïne est un anesthésique local de type amide de longue durée d'action avec des effets anesthésiques et analgésiques. A des doses élevées, elle induit une anesthésie chirurgicale, alors qu'à des doses plus faibles, elle donne lieu à un bloc sensitif, associé à un bloc moteur limité et stable.

Le mécanisme d'action consiste en une diminution réversible de la perméabilité membranaire des fibres nerveuses aux ions sodium. Ainsi, la vitesse de dépolarisation diminue et le seuil d'excitabilité augmente, induisant un blocage local de l'influx nerveux.

La propriété la plus caractéristique de la ropivacaïne est sa longue durée d'action. Le délai d'installation et la durée d'efficacité de l'anesthésie sont dépendants du site d'administration mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur (par exemple l'adrénaline [épinéphrine]) ; cf Posologie/Mode d'administration. Pour plus de détails concernant le délai et la durée d'action de Naropeine, voir tableau 1 dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Les perfusions intraveineuses de ropivacaïne chez les volontaires sains ont été bien tolérées à des doses faibles avec les symptômes neurologiques attendus à la dose maximale tolérée. L'expérience clinique dont on dispose sur ce médicament montre une bonne marge de sécurité lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La ropivacaïne présente un centre chiral et est développée sous forme d'énantiomère S- (-). Il est liposoluble. Tous ses métabolites ont un effet anesthésique local mais présentent une puissance d'action considérablement plus faible et une durée d'action plus courte que la ropivacaïne.

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. La ropivacaïne présente une pharmacocinétique linéaire et la Cmax plasmatique est proportionnelle à la dose.

La ropivacaïne présente une absorption complète et biphasique à partir de l'espace péridural avec une demi-vie des deux phases de l'ordre de 14 minutes et de 4 heures chez l'adulte. L'absorption lente est le facteur limitant la vitesse d'élimination de la ropivacaïne, d'où la demi-vie d'élimination apparente plus prolongée après administration péridurale qu'après administration intraveineuse.

La ropivacaïne présente également une absorption biphasique à partir de l'espace péridural caudal chez l'enfant (Naropeine 2 mg/ml).

La clairance plasmatique totale moyenne de la ropivacaïne est de l'ordre de 440 ml/min, la clairance rénale est de 1 ml/min, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 47 litres et la demi-vie terminale de 1,8 heure après une administration intraveineuse. Le taux d'extraction hépatique intermédiaire de la ropivacaïne est de l'ordre de 0,4. Le produit est principalement lié à l'α_1-glycoprotéine acide dans le plasma. Le pourcentage de la fraction non liée est de l'ordre de 6 %.

Pendant des perfusions péridurales continues, et des perfusions interscaléniques continues, une élévation des concentrations plasmatiques totales, liée à une élévation postopératoire de l'α_1-glycoprotéine acide, a été observée.

Les variations de concentration de la fraction non liée, c'est-à-dire pharmacologiquement active, ont été bien inférieures à celles des concentrations plasmatiques totales.

Comme la ropivacaïne a un taux d'extraction hépatique intermédiaire à faible, son taux d'élimination devrait dépendre de la concentration plasmatique de la fraction non liée. L'élévation postopératoire de l'alpha 1- glycoprotéine acide diminue la fraction non liée en raison d'une liaison aux protéines augmentée, ce qui diminue la clairance totale et entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques totales, comme cela a été observé dans les études chez l'enfant et chez l'adulte. La clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne reste inchangée, comme illustré par les concentrations stables de la fraction non liée au cours de la perfusion postopératoire. La concentration plasmatique de la fraction non liée est responsable des effets pharmacodynamiques systémiques et de la toxicité.

La ropivacaïne traverse facilement le placenta et l'équilibre des concentrations de la fraction non liée sera rapidement atteint. La liaison aux protéines plasmatiques est plus faible chez le fœtus que chez la mère, donnant des concentrations plasmatiques totales plus faibles chez le fœtus que chez la mère.

La ropivacaïne subit une métabolisation importante, principalement par hydroxylation aromatique. Au total, 86 % de la dose sont excrétés dans les urines après administration intraveineuse, dont seulement 1 % sous forme inchangée. Le métabolite principal est la 3-hydroxy-ropivacaïne dont 37 % sont excrétés dans les urines, principalement sous forme conjuguée. L'excrétion urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaïne, du métabolite N-déalkylé et du métabolite 4-hydroxy-déalkylé représente 1 à 3 % de la quantité excrétée.

La 3-hydroxy-ropivacaïne conjuguée et non conjuguée présente uniquement des concentrations décelables dans le plasma. La 3-hydroxy et la 4-hydroxy-ropivacaïne présentent une activité anesthésique locale inférieure à celle de la ropivacaïne.

Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du métabolite N-déalkylé (PPX) est corrélée de façon significative à la clairance de la créatinine. Une absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée en ASC, et la clairance de la créatinine indique que la clairance totale du PPX comprend une élimination non rénale, en plus de l'excrétion rénale. Certains patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une exposition accrue au PPX résultant d'une faible clairance non rénale. En raison de la réduction de la toxicité dans le SNC du PPX par rapport à la ropivacaïne, les conséquences cliniques sont considérées comme négligeables lors d'un traitement à court terme.

Il n'existe aucun élément faisant penser à une racémisation in vivo de la ropivacaïne.

Naropeine 2 mg/ml : le profil métabolique est comparable chez les patients âgés de plus de 1 an.

Pharmacocinétique chez l'enfant (Naropeine 2 mg/ml) :

La pharmacocinétique de la ropivacaïne chez l'enfant de 0 à 12 ans a été déterminée par une analyse de population poolée sur des données recueillies chez 192 enfants. Jusqu'à maturité de la fonction hépatique, la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne et du métabolite PPX, ainsi que le volume de distribution de la fraction non liée de la ropivacaïne dépendent à la fois du poids corporel et de l'âge ; ensuite ces variables dépendent principalement du poids corporel. La maturation de la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne paraît être complète à l'âge de 3 ans, celle du PPX à l'âge d'un an, et celle du volume de distribution de la ropivacaïne non liée à l'âge de 2 ans. Le volume de distribution du PPX non lié dépend seulement du poids corporel. Comme le PPX a une demi-vie plus longue et une clairance plus faible, il peut s'accumuler au cours de la perfusion péridurale.

La clairance de la ropivacaïne non liée (Clu) pour des âges supérieurs à 6 mois atteint des valeurs dans les limites de celles de l'adulte. Les valeurs de la clairance totale de la ropivacaïne (CL) mentionnées dans le tableau ci-dessous sont celles qui ne sont pas influencées par l'élévation postopératoire de l'alpha 1- glycoprotéine acide.

Tableau 4 - Estimation des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir de l'analyse poolée d'une population pédiatrique :

Age	poids[a] kg	Clu[b] (l/h/kg)	Vu[c] (l/kg)	CL[d] (l/h/kg)	T½[e] (h)	T½ ppx[f] (h)
Nv-né	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mois	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mois	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 an	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ans	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ans	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

a) Poids médian en fonction de l'âge selon les données OMS.

b) Clairance de la ropivacaïne non liée.

c) Volume de distribution de la ropivacaïne non liée.

d) Clairance de la ropivacaïne totale.

e) Demi-vie terminale de la ropivacaïne.

f) Demi-vie terminale de PPX.

La moyenne simulée de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée après un bloc caudal unique a tendance à être plus élevée chez les nouveau-nés et le temps pour atteindre la Cu_{max} (t_{max}) diminue avec l'âge (cf tableau 5). La moyenne simulée de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée à la fin des 72 heures de la perfusion péridurale continue aux doses recommandées montre aussi des taux plus élevés chez les nouveau-nés en comparaison aux nourrissons et aux enfants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 5 - Moyenne simulée et limites observées de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée :

Age	Dose (mg/kg)	Cu_{max}[a] (mg/l)	t_{max}[b] (h)	Cu_{max}[c] (mg/l)
0-1 mois	2	0,0582	2	0,05 - 0,08 (n = 5)
1-6 mois	2	0,0375	1,5	0,02 - 0,09 (n = 18)
6-12 mois	2	0,0283	1	0,01 - 0,05 (n = 9)
1-10 ans	2	0,0221	0,5	0,01 - 0,05 (n = 60)

a) Concentration plasmatique maximale non liée.

b) Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale non liée.

c) Concentration plasmatique maximale non liée observée et « dose-normalisée ».

A 6 mois, valeur-seuil pour l'adaptation de la dose recommandée lors de la perfusion péridurale continue, la clairance de ropivacaïne non liée atteint 34 %, et celle du PPX non lié 71 % de leurs valeurs à maturité. L'exposition systémique est plus élevée chez le nouveau-né, et est aussi un peu plus élevée chez le nourrisson entre 1 et 6 mois, par comparaison à l'enfant plus âgé, ce qui est dû à l'immaturité de la fonction hépatique. Cependant, ceci est partiellement compensé par une dose recommandée 50 % plus faible pour la perfusion continue chez l'enfant de moins de 6 mois.

Des simulations de la somme des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne et PPX, basées sur les paramètres cinétiques et leur variance obtenus dans l'analyse de population, montrent que pour un bloc caudal unique, la dose recommandée doit être multipliée par un facteur 2,7 dans le groupe le plus jeune, et un facteur 7,4 dans le groupe d'âge entre 1 et 10 ans pour que la limite supérieure prédite de l'intervalle de confiance à 90 % atteigne le seuil de toxicité. Les facteurs de multiplication correspondants pour la perfusion péridurale sont respectivement 1,8 et 3,8.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

D'après des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, d'études de toxicité à dose unique et doses répétées, de toxicité de reproduction, de potentiel mutagénique et de tolérance et de toxicité locale, aucun risque pour l'espèce humaine n'a été identifié autre que ceux attendus sur la base des données pharmacologiques de l'utilisation de doses élevées de ropivacaïne (par exemple troubles du système nerveux incluant convulsions et cardiotoxicité).

DP INCOMPATIBILITÉS

Une précipitation peut survenir dans les solutions alcalines en raison de la faible solubilité de la ropivacaïne à pH > 6.

Les compatibilités de Naropeine en poche avec les autres solutions que celles mentionnées au niveau de la rubrique cf Modalités manipulation/élimination n'ont pas été étudiées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Ampoules : 3 ans.
- Poches : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps de stockage et les conditions avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, entre 2 et 8 °C.

Pour les mélanges, cf Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les solutions ne contiennent pas de conservateurs et sont destinées à l'usage unique.

Les ampoules (polypropylène) sont conçues pour s'adapter à la fois sur des seringues Luer Lock ou Luer Fit.

Les poches (Polybag ®) sont conçues de telle sorte qu'elles ne nécessitent pas l'utilisation de tubulure avec prise d'air.

Tout produit non utilisé doit être jeté.

Les ampoules (polypropylène) et les poches ne doivent pas être restérilisées à l'autoclave.

Le conditionnement sous barquette stérile doit être utilisé quand la stérilité extérieure de l'ampoule est nécessaire.

Le médicament devra être inspecté visuellement avant utilisation. La solution ne devra être utilisée que si elle est limpide et pratiquement exempte de particules visibles et si son conditionnement est intact.

Solution injectable à 2 mg/ml en poche :

Les solutions de Naropeine pour perfusion présentées dans des poches (Polybag) en plastique sont chimiquement et physiquement compatibles avec les médicaments suivants :

Concentration de Naropeine : 1-2 mg/ml	
Substances ajoutées	Concentrations *
Citrate de fentanyl	1-10 µg/ml
Citrate de sufentanil	0,4-4 µg/ml
Sulfate de morphine	20-100 µg/ml
Chlorhydrate de clonidine	5-50 µg/ml

* Les fourchettes de concentrations présentées dans ce tableau sont plus larges que celles utilisées en clinique. Les perfusions péridurales de Naropeine/citrate de sufentanil, Naropeine/sulfate de morphine et Naropeine/chlorhydrate de clonidine n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Bien que les mélanges soient chimiquement et physiquement stables pendant 30 jours à une température

de 20 °C à 30 °C, au plan microbiologique, les mélanges doivent être utilisés immédiatement. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les bonnes conditions d'utilisation et le temps de stockage seront sous la responsabilité de l'utilisateur et celui-ci ne devrait pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Médicament soumis à prescription hospitalière (Naropeine en poche à 2 mg/ml).

Réservé à l'usage hospitalier (Naropeine en ampoule à 2 mg/ml, à 7,5 mg/ml et à 10 mg/ml).

AMM 3400955991779 (1996) 2 mg/ml, amp 10 ml.
3400955992202 (1996) 2 mg/ml, amp 20 ml.
3400955994381 (1996) 2 mg/ml, poche 100 ml.
3400956000937 (1996) 2 mg/ml, poche 200 ml.
3400955992721 (1996) 7,5 mg/ml, amp 10 ml.
3400955993261 (1996) 7,5 mg/ml, amp 20 ml.
3400955993612 (1996) 10 mg/ml, amp 10 ml.
3400955994091 (1996) 10 mg/ml, amp 20 ml.

RCP révisés le 24.01.17.

Collect.

Naropeine 2 mg/ml (poches de 100 ml ou 200 ml) : Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

NAROPEINE ® 5 mg/ml
ropivacaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable par voie intrarachidienne à 5 mg/ml (limpide, incolore) *:* Ampoules de 10 ml, boîte de 5, sous barquettes stériles.

COMPOSITION *p ml*

Ropivacaïne (DCI) chlorhydrate anhydre .. 5 mg
(sous forme monohydratée : 5,29 mg/ml)

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.

Une ampoule de 10 ml de solution injectable contient 50 mg de chlorhydrate de ropivacaïne anhydre.

Teneur en sodium : 1,37 mmol (31,5 mg)/ampoule.

DC INDICATIONS

Anesthésie rachidienne (intrathécale) avant intervention chirurgicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La ropivacaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.

POSOLOGIE :

Le tableau suivant donne, à titre indicatif, les posologies administrées pour les blocs rachidiens chez l'adulte. Il est recommandé d'utiliser la plus petite dose nécessaire pour produire un bloc efficace. L'expérience du médecin et la connaissance de l'état clinique du patient sont importantes pour le choix de la dose.

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)	Délai d'installation (min)	Durée (h)
Anesthésie chirurgicale					
Administration rachidienne :					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

Les doses indiquées dans ce tableau sont les doses considérées nécessaires à l'obtention d'un bloc satisfaisant. Elles constituent un guide d'utilisation chez l'adulte. Des variations individuelles peuvent survenir sur le délai d'installation et la durée. Les chiffres de la colonne « Dose » correspondent aux doses moyennes nécessaires.

Il convient de consulter les références standards disponibles, aussi bien pour les facteurs influençant les techniques spécifiques de bloc que ceux influençant les besoins individuels propres à chaque patient.

Enfant < 12 ans :

L'administration rachidienne n'a pas été étudiée chez le nouveau-né, le nourrisson et chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Une injection intravasculaire accidentelle peut être reconnue par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque.

L'aspiration pourra être réalisée avant et pendant l'administration de la dose principale qui devra être injectée lentement à une vitesse de 25-50 mg/min tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal avec lui. Si des symptômes toxiques apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

L'injection intrathécale doit être réalisée après avoir repéré l'espace sous-arachnoïdien et après que du liquide céphalorachidien clair soit apparu au niveau de l'aiguille ou détecté par aspiration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux à liaison amide.
- Contre-indications générales propres à l'anesthésie locorégionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.
- Anesthésie locorégionale intraveineuse.
- Anesthésie paracervicale obstétricale.
- Hypovolémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les techniques d'anesthésie locorégionale devront toujours être réalisées dans des locaux bien équipés, à l'aide d'un personnel compétent. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et à la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles.

Les patients devant subir un bloc périphérique (majeur) doivent être dans des conditions optimales et une voie intraveineuse doit être mise en place avant la réalisation du bloc.

Le médecin responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire (cf Posologie/Mode d'administration) et doit être correctement formé et connaître le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications. Après une administration intrathécale, une toxicité systémique n'est pas attendue en raison de la faible dose administrée.

Une dose importante administrée dans l'espace sous-arachnoïdien peut conduire à un bloc spinal complet (cf Surdosage).

Cardiovasculaire :

Les patients traités par un médicament antiarythmique de classe III (exemple amiodarone) doivent être étroitement surveillés et un ECG peut être envisagé car les effets cardiaques peuvent être additifs.

Hypersensibilité :

La possibilité d'allergie croisée avec d'autres anesthésiques locaux à liaison amide doit être prise en compte (cf Contre-indications).

Hypovolémie :

Les patients en état d'hypovolémie (quelle que soit l'origine de l'hypovolémie) peuvent développer une hypotension artérielle soudaine et sévère lors d'une anesthésie rachidienne, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Patients en mauvais état général :

Les patients présentant un état général médiocre du fait de leur âge ou d'autres facteurs de risque tels qu'un bloc auriculoventriculaire partiel ou complet, une affection hépatique évoluée ou une insuffisance rénale sévère nécessitent une attention particulière, cependant une anesthésie locorégionale est fréquemment indiquée chez ces patients.

Insuffisants hépatiques et rénaux :

La ropivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère, et les réinjections limitées en raison d'une élimination retardée.

Chez l'insuffisant rénal, aucune adaptation posologique n'est en principe nécessaire en administration unique ou en traitement de courte durée.

Une acidose et une hypoprotidémie plasmatique, souvent associées à l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

Porphyrie aiguë :

Naropeine peut être porphyrinogénique et ne peut être prescrit aux patients ayant une porphyrie aiguë que lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique plus sûre. Des précautions appropriées (selon les standards, et/ou faisant suite à une consultation d'experts) doivent être prises pour les patients vulnérables.

Excipient à effet notoire :

Naropeine 5 mg/ml contient au maximum 3,5 mg de sodium par ml : en tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Administration prolongée :

Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités de façon concomitante par des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine (cf Interactions).

Patients pédiatriques :

L'administration rachidienne n'a pas été étudiée chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Naropeine doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux à liaison amide, comme par exemple certains antiarythmiques, tels que la lidocaïne et la mexilétine car les effets systémiques toxiques sont additifs.

L'administration concomitante de Naropeine et d'anesthésiques généraux ou de morphiniques peut potentialiser chacun des effets (indésirables) de ces produits.

Des études d'interactions spécifiques entre la ropivacaïne et les médicaments antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) n'ont pas été réalisées, mais une attention est conseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le cytochrome P450 (CYP1A2) intervient dans la formation de la 3-hydroxyropivacaïne, le métabolite principal. In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée jusqu'à 77 % lors de l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome CYP1A2. De ce fait, les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2, comme la fluvoxamine et l'énoxacine, lorsqu'ils sont donnés concomitamment au cours d'une administration prolongée de ropivacaïne, peuvent interagir avec la ropivacaïne.

Une administration prolongée de Naropeine doit être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée de 15 % lors de l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur sélectif et puissant du cytochrome CYP3A4. Toutefois, une conséquence clinique de l'inhibition de cette isoenzyme est peu probable.

In vitro, la ropivacaïne est un inhibiteur compétitif du cytochrome CYP2D6, mais, aux concentrations thérapeutiques plasmatiques atteintes, elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En dehors de son utilisation en obstétrique, il n'y a pas de données précises sur l'utilisation de la ropivacaïne chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas décelé d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de la ropivacaïne dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Selon la dose administrée, les anesthésiques locaux peuvent exercer une influence mineure sur la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité patente pour le SNC et peuvent transitoirement altérer la motricité et la vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Généraux :

Le profil des effets indésirables de la ropivacaïne est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide, de longue durée d'action.

Les effets indésirables devront être différenciés des effets physiologiques du bloc lui-même, c'est-à-dire une hypotension et une bradycardie au cours de l'anesthésie rachidienne et des effets dus à l'introduction d'une aiguille (par exemple : hématome spinal, céphalées liées à la ponction, méningite et abcès péridural).

Les effets indésirables le plus souvent rapportés - nausées, vomissements et hypotension - sont très fréquents lors de l'anesthésie et de la chirurgie en général et il n'est pas possible de distinguer ceux attribuables à l'état clinique, aux effets attendus du bloc ou à des réactions dues au médicament.

Un bloc spinal complet peut survenir avec tous les anesthésiques locaux, si une dose destinée à une administration péridurale est administrée par inadvertance par voie rachidienne ou si l'on administre une dose trop importante par voie intrathécale.

Les effets indésirables systémiques ou locaux de Naropeine surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'injection intravasculaire accidentelle. Cependant, au vu des faibles doses utilisées pour l'anesthésie rachidienne, des réactions toxiques systémiques sont peu probables.

Les fréquences utilisées dans le tableau ci-dessous sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux central et périphérique	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Paresthésie, vertiges, hypoesthésie
Affections cardiaques	
Très fréquent	Bradycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Syncope
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Rétention d'urine
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	
Fréquent	Douleur dorsale, hypothermie, frissons
Rare	Réactions allergiques (réactions anaphylactiques, œdème angioneurotique et urticaire)

Effets indésirables liés à la classe des anesthésiques locaux :

Complications neurologiques :

Une neuropathie et des anomalies médullaires (par exemple syndrome de l'artère spinale antérieure, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval), qui peuvent aboutir dans de rares cas à des séquelles permanentes, ont été associées à l'anesthésie locorégionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Bloc rachidien total :

Une rachianesthésie totale peut survenir si une dose trop élevée est administrée lors d'une injection intrarachidienne.

Toxicité systémique aiguë :

Les réactions systémiques toxiques impliquent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. De telles réactions sont dues à une concentration sanguine élevée de l'anesthésique local qui peut être due à une injection (accidentelle) intravasculaire ou à un surdosage ou une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones très vascularisées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les réactions du système nerveux central sont similaires pour tous les anesthésiques locaux, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois qualitativement et quantitativement.

Toxicité sur le système nerveux central :

Elle correspond à une réaction dose-dépendante, comportant des symptômes et des signes de sévérité croissante. On observe initialement des symptômes tels que des troubles de la vue ou de l'audition, un engourdissement péribuccal, des vertiges, des sensations ébrieuses, des fourmillements et des paresthésies. Une dysarthrie, une rigidité musculaire et des secousses musculaires sont des signes plus graves et peuvent précéder le développement de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être interprétés à tort comme un comportement névrotique. Peuvent y succéder une perte de conscience et des crises convulsives tonicocloniques, dont la durée peut aller de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement lors des convulsions du fait de l'activité musculaire accrue ainsi que des troubles respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas sévères. L'acidose respiratoire et métabolique augmente et aggrave les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La récupération suit la redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central, puis son métabolisme et son excrétion. La récupération peut être rapide, à moins que des quantités importantes de médicament n'aient été injectées.

Toxicité cardiovasculaire :

La toxicité cardiovasculaire correspond à une situation plus grave. Une hypotension artérielle, une bradycardie, une arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent être observés du fait de concentrations systémiques élevées d'anesthésiques locaux. Chez les volontaires, la perfusion intraveineuse de ropivacaïne a donné lieu à une dépression de la conduction et de la contractilité cardiaques.

Les effets cardiovasculaires toxiques sont généralement précédés de signes de toxicité du système nerveux central, sauf si le patient est soumis à une anesthésie générale ou à une sédation majeure par des médicaments tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.

Traitement de la toxicité aiguë systémique :

Cf Surdosage.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des effets toxiques immédiats (quelques secondes à quelques minutes). Dans le cas d'un surdosage, il se peut que le pic de concentration plasmatique ne soit pas atteint en une à deux heures en fonction du site d'injection et, de ce fait, les signes de toxicité peuvent être retardés (cf Effets indésirables). Après une administration intrathécale, une toxicité systémique ne devrait pas survenir car les doses administrées sont faibles. L'administration dans l'espace sous-arachnoïdien d'une dose importante de ropivacaïne peut conduire à un bloc spinal complet.

Traitement :

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments et du matériel de réanimation.

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë ou de bloc spinal complet, l'injection de l'anesthésique local devra être arrêtée immédiatement.

Un traitement sera nécessaire en cas de convulsions. Le traitement a pour objectif de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de maintenir l'hémodynamique.

De l'oxygène doit être administré et une ventilation assistée mise en route si nécessaire. Un anticonvulsivant devra être administré par voie intraveineuse, si les convulsions ne s'arrêtent pas spontanément en 15 à 20 secondes. L'injection intraveineuse de 1-3 mg/kg de thiopental interrompra rapidement les convulsions. On peut également utiliser 0,1 mg/kg de diazépam par voie intraveineuse, bien que l'action de ce produit soit plus lente. Le suxaméthonium arrêtera rapidement les convulsions musculaires, mais le patient nécessitera une ventilation assistée et une intubation trachéale.

S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypoten-

sion artérielle, bradycardie), 5 à 10 mg d'éphédrine seront injectés par voie intraveineuse et répétés si nécessaire au bout de 2 à 3 minutes.
S'il se produit un arrêt circulatoire, une réanimation cardiopulmonaire immédiate doit être instituée. Une oxygénation et une ventilation optimales, le maintien de l'hémodynamique et le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.
En cas d'arrêt cardiaque une réanimation prolongée peut être nécessaire pour augmenter les chances de succès.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local à liaison amide (code ATC : N01BB09 ; N : système nerveux central).
La ropivacaïne est un anesthésique local de type amide de longue durée d'action avec des effets anesthésiques et analgésiques. A des doses élevées, elle induit une anesthésie chirurgicale, alors qu'à des doses plus faibles, elle donne lieu à un bloc sensitif, associé à un bloc moteur limité et stable.
Le mécanisme d'action consiste en une diminution réversible de la perméabilité membranaire des fibres nerveuses aux ions sodium. Ainsi, la vitesse de dépolarisation diminue et le seuil d'excitabilité augmente, induisant un blocage local de l'influx nerveux.
La propriété la plus caractéristique de la ropivacaïne est sa longue durée d'action. Le délai d'installation et la durée d'efficacité de l'anesthésie sont dépendants du site d'administration et de la dose, mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur, par exemple l'adrénaline (cf Posologie/Mode d'administration).
Les perfusions intraveineuses de ropivacaïne chez les volontaires sains ont été bien tolérées à des doses faibles avec les symptômes neurologiques attendus à la dose maximale tolérée. L'expérience clinique dont on dispose sur ce médicament met en évidence une bonne marge de sécurité lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La ropivacaïne présente un centre chiral et est disponible sous forme d'énantiomère S- (-) pur. Il est liposoluble. Tous ses métabolites ont un effet anesthésique local mais présentent une puissance d'action considérablement plus faible et une durée d'action plus courte que la ropivacaïne.
Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. La ropivacaïne présente une pharmacocinétique linéaire et la Cmax plasmatique est proportionnelle à la dose.
La ropivacaïne présente une absorption complète et biphasique à partir de l'espace péridural, avec une demi-vie des deux phases de l'ordre de 14 minutes et de 4 heures chez l'adulte. La vitesse d'absorption de la ropivacaïne est plus faible que celle de son élimination. Il en résulte une demi-vie d'élimination apparente plus prolongée après administration péridurale qu'après administration intraveineuse.
La clairance plasmatique totale moyenne de la ropivacaïne est de l'ordre de 440 ml/min, la clairance rénale est de 1 ml/min, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 47 litres et la demi-vie terminale est de 1,8 heure après une administration intraveineuse. Le coefficient d'extraction hépatique de la ropivacaïne est de l'ordre de 0,4. La ropivacaïne est principalement liée à l'alpha$_1$-glycoprotéine acide dans le plasma. Le pourcentage de la fraction non liée est de l'ordre de 6 %.
Au cours des perfusions péridurales continues, une élévation des concentrations plasmatiques totales, liée à une élévation postopératoire de l'alpha$_1$-glycoprotéine acide, a été observée.
Les variations de concentration de la fraction non liée, c'est-à-dire pharmacologiquement active, ont été bien inférieures à celles des concentrations plasmatiques totales.
Chez l'enfant âgé de 1 à 12 ans, il a été démontré que la pharmacocinétique de la ropivacaïne après une anesthésie locorégionale est indépendante de l'âge.
Dans ce groupe, la ropivacaïne a une clairance plasmatique totale de l'ordre de 7,5 ml/min/kg, une clairance plasmatique de la fraction non liée de 0,15 l/min/kg, un volume de distribution à l'état d'équilibre de 2,4 l/kg, une fraction non liée de 5 % et une demi-vie de 3 heures.
La ropivacaïne présente une absorption biphasique au niveau de l'espace caudal. La clairance rapportée au poids corporel dans ce groupe est similaire à celle des adultes.
La ropivacaïne traverse facilement le placenta et l'équilibre des concentrations de la fraction non liée sera rapidement atteint. La liaison aux protéines plasmatiques est plus faible chez le fœtus que chez la mère, ce qui conduit à des concentrations plasmatiques totales plus faibles chez le fœtus que chez la mère.
La ropivacaïne subit une métabolisation importante, principalement par hydroxylation aromatique. Au total, 86 % de la dose sont excrétés dans les urines après administration intraveineuse, dont seulement 1 % sous forme inchangée. Le métabolite principal est la 3-hydroxyropivacaïne, dont 37 % sont excrétés dans les urines, principalement sous forme conjuguée. L'excrétion urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaïne, du métabolite N-déalkylé (PPX) et du métabolite 4-hydroxy-déalkylé représente 1 à 3 % de la quantité excrétée. La 3-hydroxy-ropivacaïne conjuguée et non conjuguée présente uniquement des concentrations à peine décelables dans le plasma.
Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du PPX est corrélée de façon significative à la clairance de la créatinine. Une absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée en ASC, et la clairance de la créatinine indique que la clairance totale du PPX comprend une élimination non rénale, en plus de l'excrétion rénale. Certains patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une exposition accrue au PPX résultant d'une faible clairance non rénale. En raison de la réduction de la toxicité dans le SNC du PPX par rapport à la ropivacaïne, les conséquences cliniques sont considérées comme négligeables lors d'un traitement à court terme.
Il n'existe aucun élément faisant penser à une racémisation in vivo de la ropivacaïne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à dose unique et à doses répétées, les études de reproduction, de génotoxicité et de toxicité locale n'ont pas mis en évidence de risque pour l'espèce humaine en dehors de ceux attendus du fait des effets pharmacodynamiques des doses élevées de ropivacaïne (par exemple troubles du système nerveux, incluant convulsions et cardiotoxicité).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être dilué ou mélangé avec d'autres médicaments. Une précipitation peut survenir dans les solutions alcalines en raison de la faible solubilité de la ropivacaïne à pH > 6,0.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C. Ne pas congeler.
Après première ouverture : Ce produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution ne contient pas de conservateurs et est destinée à l'usage unique.
Les ampoules (polypropylène) sont conçues pour s'adapter à la fois sur des seringues Luer Lock ou Luer Fit.
Le produit doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution ne devra être utilisée que si elle est claire, pratiquement sans particules, et si le contenant n'est pas endommagé.
Tout produit non utilisé doit être jeté.
Les ampoules (polypropylène) ne doivent pas être restérilisées à l'autoclave.
Le conditionnement sous barquette stérile doit être utilisé quand la stérilité extérieure de l'ampoule est nécessaire.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956549825 (2004, RCP rév 24.01.17).
Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

NASACORT®
triamcinolone acétonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 55 µg/dose : Flacon pulvérisateur de 15 ml (120 pulvérisations), avec pompe doseuse et embout nasal.

COMPOSITION *p pulv*

Triamcinolone (DCI) acétonide .... 55 µg
Excipients : édétate disodique, glucose anhydre, cellulose microcristalline et carmellose sodique (Avicel CL 611), polysorbate 80, chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique dilué, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
1 pulvérisation de 100 mg délivre 1 dose de 55 µg d'acétonide de triamcinolone.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

- Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans.
- Rhinite allergique perannuelle de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
Traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle :
220 microgrammes par jour, soit 2 pulvérisations dans chaque narine 1 fois par jour le matin.
Elle peut être diminuée à 110 microgrammes par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.
Population pédiatrique :
Enfant de plus de 6 ans :
Traitement de la rhinite allergique saisonnière :
110 microgrammes par jour, soit 1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour le matin.
Chez l'enfant, le traitement continu ne devra pas dépasser 3 mois en l'absence de données suffisantes de tolérance au-delà de cette durée de traitement.
La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie nasale.
- Agiter légèrement le flacon avant emploi.
- Lors du premier usage, la pompe doit être amorcée par 5 pulvérisations. Inutilisée, celle-ci reste correctement amorcée pendant environ 2 semaines. Au-delà, elle peut être réamorcée par 1 seule pulvérisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la triamcinolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par *herpès simplex virus*.
- Enfant de moins de 6 ans, en l'absence de données cliniques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le risque d'effet systémique, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance de l'enfant est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.
Un retard de croissance a été rapporté chez les enfants sous corticothérapie nasale aux doses thérapeutiques dans des études à long terme (1 an de traitement). Il est recommandé une surveillance régulière de la taille des enfants sous corticothérapie nasale prolongée. Si la croissance est ralentie, une diminution de la dose devra être envisagée et l'enfant adressé à un pédiatre. Les effets à long terme d'une diminution de la vitesse de croissance associée aux corticoïdes par voie nasale, incluant l'impact sur la taille adulte finale ne sont pas connus.
Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. Aussi une surveillance étroite est justifiée chez les patients présentant des troubles visuels ou des antécédents d'élévation de la pression intraoculaire, de glaucome et/ou de cataracte.
Des effets systémiques peuvent apparaître, en particulier lors du traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.
L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.
Excipients :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans les cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.
En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
En cas de traitement prolongé, des examens répétés de la muqueuse nasale sont recommandés afin d'évaluer le retentissement éventuel de la corticothérapie sur la muqueuse nasale. Si une atrophie de la muqueuse nasale est constatée, il conviendra d'envisager la diminution des doses de corticoïdes locaux.
En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier et qu'un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
+ Inhibiteurs du CYP3A :
Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.
Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Il peut être justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait de l'acétonide de triamcinolone n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.
Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.
En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets les plus fréquents observés chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans sont :
Troubles du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Troubles oculaires :
- Fréquence indéterminée : vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : cataracte et glaucome.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Fréquent : épistaxis, toux.

Infections et infestations :
- Fréquent : rhinite, pharyngite, syndrome grippal.

Troubles gastro-intestinaux et buccaux :
- Fréquent : dyspepsie, anomalies dentaires.

Les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'utilisation de Nasacort depuis sa mise sur le marché, et dont la fréquence ne peut pas être établie, ont été : irritation ou sensation de brûlure nasale, sécheresse des muqueuses nasales et oropharyngées, irritation pharyngée, congestion nasale, éternuements, dyspnée, altération du goût et de l'odorat, nausées, insomnie, fatigue, baisse du taux de cortisol sanguin, élévation de la pression intraoculaire, prurit, rash et hypersensibilité.
Ont également été décrits des cas d'infections à *Candida albicans* nasales et pharyngées lors du traitement. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté. De rares cas de perforations du septum nasal, d'hypertonie oculaire et d'atrophie de la muqueuse nasale ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale au long cours.
Le risque d'effets systémiques lié à l'acétonide de triamcinolone administré par voie nasale n'est pas exclu. Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique. Le retentissement clinique, notamment à long terme, n'est pas clairement établi. Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
Un retard de croissance a été rapporté chez les enfants et les adolescents sous corticothérapie nasale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il pourrait entraîner une freination hypophysosurré-

nalienne et, s'il se prolongeait, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement, qui doit être progressif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie locale (code ATC : R01AD11 ; R : système respiratoire).
L'acétonide de triamcinolone est un glucocorticoïde. Il exerce une activité anti-inflammatoire locale. C'est un dérivé plus puissant que la triamcinolone, son activité est environ 8 fois plus importante que celle de la prednisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie nasale d'une dose de 220 microgrammes d'acétonide de triamcinolone, le pic plasmatique moyen est d'environ 0,5 ng/ml (entre 0,1 et 1 ng/ml) et survient 1 h 30 après administration.
La concentration plasmatique moyenne du produit est inférieure à 0,06 ng/ml à la 12e heure, et inférieure au seuil de détection de la méthode de dosage à la 24e heure. La demi-vie est de 3 à 3,3 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques, seuls des effets caractéristiques des glucocorticoïdes ont été observés.
Aucun effet mutagène n'a été noté dans les tests *in vitro* (« reverse mutation test » sur salmonelle et « forward mutation test » sur cellules ovariennes de hamster chinois).
Les études chez le rongeur n'ont pas montré d'effet cancérogène lié à l'administration d'acétonide de triamcinolone. Comme d'autres corticostéroïdes, l'acétonide de triamcinolone est tératogène chez l'animal et induit (chez le rat et le lapin) des fentes palatines et/ou des hydrocéphalies internes et des anomalies squelettiques au niveau de la colonne vertébrale. D'autres effets tératogènes tels que des anomalies du système nerveux central et des malformations crâniennes ont été observées chez le singe. L'acétonide de triamcinolone induit une augmentation des résorptions fœtales, de la mortinatalité et une diminution du poids des nouveau-nés et du taux de survie chez le rongeur sans modification du taux de gestation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de condition particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter légèrement le flacon avant emploi.
Lors du premier usage, la pompe doit être amorcée par 5 pulvérisations. Inutilisée, celle-ci reste correctement amorcée pendant environ 2 semaines.
Au-delà, elle peut être réamorcée par 1 seule pulvérisation.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934292293 (1997, RCP rév 07.07.17).
Prix : 8,10 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

NASALIDE voie nasale
flunisolide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Oto-Rhino-Laryngologie / Rhinite allergique : traitements locaux

NASONEX®
mométasone furoate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 50 µg/dose (opaque, de couleur blanche à blanc cassé) *:* Flacon de 120 doses, avec pompe doseuse.

COMPOSITION *p dose*

Mométasone (DCI) furoate monohydraté
exprimé en mométasone furoate .... 50 µg
Excipients : cellulose dispersible (cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique), glycérol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, chlorure de benzalkonium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium : 0,02 mg par dose de ce médicament.

DC INDICATIONS

- Nasonex pulvérisation nasale est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite perannuelle.
- Nasonex pulvérisation nasale est indiqué dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Une fois la pompe amorcée, chaque pulvérisation de Nasonex pulvérisation nasale délivre environ 100 mg de suspension de furoate de mométasone, contenant du furoate de mométasone monohydraté équivalent à 50 microgrammes de furoate de mométasone.

POSOLOGIE :

Rhinite allergique saisonnière ou rhinite perannuelle :
- Adultes (y compris les patients âgés) et enfants à partir de 12 ans : la dose habituellement recommandée est de deux pulvérisations (50 microgrammes/pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 200 microgrammes). Lorsque les symptômes sont contrôlés, une réduction de la dose à une pulvérisation dans chaque narine (soit une dose totale de 100 microgrammes) peut être efficace en traitement d'entretien. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés, la posologie peut être augmentée à une dose journalière maximale de quatre pulvérisations dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 400 microgrammes). Il est recommandé de diminuer la posologie lorsque les symptômes sont contrôlés.
- Enfants âgés de 3 à 11 ans : la dose habituellement recommandée est d'une pulvérisation (50 microgrammes/pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 100 microgrammes).

Chez certains patients présentant une rhinite allergique saisonnière, les premiers effets cliniquement significatifs ont été observés dans les 12 heures suivant la première dose de Nasonex pulvérisation nasale. Néanmoins, le bénéfice complet du traitement peut ne pas être atteint dans les premières 48 heures. Aussi, le patient doit continuer à prendre régulièrement le traitement pour obtenir le bénéfice thérapeutique complet.
Un traitement par Nasonex pulvérisation nasale peut être initié quelques jours avant le début prévisionnel de la saison des pollens chez les patients ayant des antécédents de symptômes modérés à sévères de rhinite allergique saisonnière.

Polypose nasale :
La dose initiale habituellement recommandée pour le traitement de la polypose est de deux pulvérisations (50 microgrammes/pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour (soit une dose journalière totale de 200 microgrammes). Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés après 5 à 6 semaines, la posologie journalière peut être augmentée à deux pulvérisations dans chaque narine, deux fois par jour (soit une dose journalière totale de 400 microgrammes). La dose minimale efficace devra être recherchée. En l'absence d'amélioration des symptômes après 5 à 6 semaines d'administration deux fois par jour, le patient doit être réexaminé et la conduite thérapeutique réévaluée.
Les études d'efficacité et de sécurité de Nasonex pulvérisation nasale dans le traitement de la polypose nasale ont été menées sur une période de quatre mois.

Population pédiatrique :
Rhinite allergique saisonnière ou rhinite perannuelle :
La sécurité et l'efficacité de Nasonex pulvérisation nasale chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies.
Polypose nasale :
La sécurité et l'efficacité de Nasonex pulvérisation nasale chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avant l'administration de la première dose, bien agiter le flacon puis amorcer la pompe par 10 pressions (jusqu'à l'obtention d'une pulvérisation uniforme). Si la pompe n'a pas été utilisée pendant 14 jours ou plus, elle doit être réamorcée par 2 pressions jusqu'à obtention d'une pulvérisation uniforme, avant toute nouvelle utilisation.
Bien agiter le flacon avant chaque utilisation. Le flacon doit être jeté une fois le nombre de pulvérisations mentionné sur le flacon atteint ou dans les 2 mois qui suivent la première utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, le furoate de mométasone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Nasonex pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé en cas d'infection locale non traitée au niveau de la muqueuse nasale, telle que l'herpès simplex.
- En raison de l'action inhibitrice des corticoïdes sur la cicatrisation, les patients ayant récemment subi une chirurgie ou un traumatisme au niveau du nez ne doivent pas utiliser de corticoïde nasal avant la cicatrisation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Immunosuppression :
Nasonex pulvérisation nasale doit être utilisé avec prudence, ou même être évité, chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou latente, ou d'infections non traitées fongiques, bactériennes ou systémiques virales.
Les patients traités par des corticoïdes, potentiellement immunodéprimés, doivent être avertis des risques en cas d'exposition à certaines infections (ex. : varicelle, rougeole) et de l'importance d'obtenir un avis médical si une telle exposition survient.

Effets locaux sur la muqueuse nasale :
Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints de rhinite perannuelle, aucun signe d'atrophie de la muqueuse nasale n'a été mis en évidence après 12 mois de traitement par Nasonex pulvérisation nasale. De plus, le furoate de mométasone a eu tendance à ramener l'aspect de la muqueuse nasale à un état plus proche de l'aspect d'une muqueuse normale. Néanmoins, les patients utilisant Nasonex pulvérisation nasale pendant plusieurs mois, voire davantage, doivent être examinés régulièrement afin de détecter d'éventuelles modifications de la muqueuse nasale. En cas de survenue d'une infection fongique locale nasale ou pharyngée, l'arrêt du traitement par Nasonex pulvérisation nasale ou un traitement approprié peuvent être nécessaires. Une irritation nasopharyngée persistante peut nécessiter l'interruption du traitement par Nasonex pulvérisation nasale.
Il n'est pas recommandé d'utiliser Nasonex en cas de perforation de la cloison nasale (cf Effets indésirables).
Dans les études cliniques, des cas d'épistaxis ont été rapportés avec une incidence supérieure au placebo. L'épistaxis était en général spontanément résolutive et d'intensité légère (cf Effets indésirables).
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, Nasonex pulvérisation nasale peut provoquer une irritation nasale.

Effets systémiques des corticoïdes :
Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes par voie nasale, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose pendant des périodes prolongées. Le risque de survenue de ces effets est bien plus faible qu'avec les corticoïdes par voie orale et peut varier d'un patient à l'autre et en fonction des différentes préparations de corticoïdes. Les effets systémiques potentiels peuvent inclure syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, cataracte, glaucome et plus rarement divers troubles psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez les enfants).
Suite à l'administration de corticoïdes par voie intranasale, des cas d'augmentation de la pression intraoculaire ont été rapportés (cf Effets indésirables).
Les patients qui passent d'une corticothérapie systémique au long cours à un traitement par Nasonex pulvérisation nasale doivent être surveillés avec attention. L'arrêt des corticoïdes systémiques chez ces patients peut entraîner une insuffisance surrénale pendant quelques mois jusqu'à restauration de la fonction de l'axe HHS. Si ces patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénale ou des symptômes liés au sevrage corticoïde (par exemple : douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude et dépression), la corticothérapie systémique doit être reprise malgré le fait que les symptômes nasaux soient soulagés, et d'autres modalités thérapeutiques ainsi que des mesures adaptées doivent être mises en place. Une telle situation peut également démasquer des états allergiques préexistants tels qu'une conjonctivite allergique et de l'eczéma qui étaient jusque-là contrôlés par la corticothérapie systémique.
L'administration de doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne cliniquement significative. Si des doses supérieures à celles recommandées sont utilisées, une supplémentation par corticoïdes systémiques doit être envisagée pendant les périodes de stress ou lors d'une chirurgie élective.

Polypes nasaux :
La sécurité et l'efficacité de Nasonex pulvérisation nasale n'ont pas été étudiées dans le traitement des polypes unilatéraux, des polypes associés à une mucoviscidose ou des polypes obstruant totalement les cavités nasales.
Les polypes unilatéraux dont l'aspect est inhabituel ou irrégulier, en particulier en cas d'ulcération ou de saignement, doivent faire l'objet d'investigations approfondies.

Effet sur la croissance dans la population pédiatrique :
Il est recommandé de suivre régulièrement la croissance des enfants recevant une corticothérapie prolongée par voie nasale. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement doit être réévalué afin de réduire, si possible, la dose de corticoïdes par voie nasale à la dose minimale efficace. De plus, il convient d'adresser le patient à un pédiatre.

Symptômes extra-nasaux :
Bien que l'administration de Nasonex pulvérisation nasale permette de contrôler les symptômes nasaux chez la plupart des patients, un traitement supplémentaire approprié peut permettre de soulager d'autres symptômes, en particulier les symptômes oculaires.

DC INTERACTIONS

(cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant l'utilisation des corticoïdes systémiques.)
Une étude clinique sur les interactions avec la loratadine a été réalisée. Aucune interaction n'a été observée.
Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du furoate de mométasone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Comme les autres corticoïdes par voie nasale, Nasonex pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne justifie le risque éventuel pour la mère, le fœtus ou le nourrisson. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticoïdes pendant la grossesse doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'insuffisance surrénale.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles concernant le passage du furoate de mométasone dans le lait maternel.
Comme avec les autres corticoïdes par voie nasale, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Nasonex pulvérisation nasale en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du furoate de mométasone sur la fertilité. Des études conduites chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais aucun effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Au vu des données issues des études cliniques conduites dans la rhinite allergique, les épistaxis rapportées étaient en général spontanément résolutives et d'intensité légère, et l'incidence des cas était supérieure à celle observée avec le placebo (5 %), mais comparable ou inférieure à celle observée avec les corticoïdes par voie nasale utilisés dans le groupe contrôle (jusqu'à 15 %). L'incidence de tous les autres effets indésirables était comparable à celle observée avec le placebo. Chez les patients traités pour une polypose nasale, l'incidence globale des effets indésirables était similaire à celle observée chez les patients atteints de rhinite allergique.
Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes par voie nasale, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose pendant des périodes prolongées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables liés au traitement (⩾ 1 %) rapportés au cours des études cliniques chez des patients atteints de rhinite allergique ou de polypose nasale et ceux rapportés depuis la commercialisation quel que soit l'indication sont présentés dans le Tableau 1.
Les effets indésirables sont listés selon les principales classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100). La fréquence des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation est considérée comme « indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».
Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement rapportés par classe de systèmes d'organes et par fréquence

Classe de système d'organes MedDra	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite infection des voies respiratoires supérieures**
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme et dyspnée
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Troubles oculaires	
Fréquence indéterminée	Glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, cataractes
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Epistaxis*
Fréquent	Epistaxis, brûlure nasale, irritation nasale, ulcération nasale
Fréquence indéterminée	Perforation de la cloison nasale
Troubles gastro- intestinaux	
Fréquent	Irritation de la gorge*
Fréquence indéterminée	Dysgueusie et troubles de l'odorat

* Rapporté dans le traitement de la polypose nasale avec une posologie de deux prises par jour.
** Rapporté à une fréquence indéterminée dans le traitement de la polypose nasale avec une posologie de deux prises par jour.

Population pédiatrique :
Chez les enfants, l'incidence des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, épistaxis (6 %), céphalées (3 %), irritation nasale (2 %) et éternuements

(2 %) par exemple, était comparable à celle observée avec le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
L'inhalation ou l'administration orale de doses excessives de corticoïdes peut conduire à l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Prise en charge :
Dans la mesure où la biodisponibilité systémique de Nasonex pulvérisation nasale est < 1 %, il est peu probable qu'un surdosage nécessite un traitement autre que la surveillance, suivie de la prise du dosage prescrit approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants et autres préparations nasales à usage topique - corticoïdes, code ATC : R01AD09.

Mécanisme d'action :
Le furoate de mométasone est un glucocorticoïde à usage topique qui exerce un effet anti-inflammatoire local à des doses sans effet systémique.
Il est probable qu'une grande partie du mécanisme des effets antiallergiques et anti-inflammatoires du furoate de mométasone réside dans sa capacité à inhiber la libération des médiateurs des réactions allergiques. Le furoate de mométasone inhibe de façon significative la libération des leucotriènes par les leucocytes extraits de patients allergiques. Sur culture cellulaire *in vitro*, le furoate de mométasone exerce une forte inhibition de la synthèse et de la libération d'IL-1, IL-5, IL-6 et TNFa ; il exerce également une forte inhibition de la production de leucotriènes. De plus, il exerce une inhibition très forte de la production de cytokines Th2, IL-4 et IL-5, par les lymphocytes T CD4+ humains.

Effets pharmacodynamiques :
Dans les études utilisant un test de provocation nasale allergénique, une action anti-inflammatoire de Nasonex pulvérisation nasale a été mise en évidence aux phases précoce et tardive de la réponse allergique. Cette activité a été démontrée par l'observation d'une diminution (par rapport au placebo) de l'activité de l'histamine et des éosinophiles, ainsi qu'une diminution (par rapport à la valeur initiale) des éosinophiles, des neutrophiles et des protéines d'adhésion des cellules épithéliales.
Chez 28 % des patients présentant une rhinite allergique saisonnière, un premier effet clinique significatif a été observé dans les 12 heures suivant la première dose de Nasonex pulvérisation nasale. Le délai médian (50 % des patients) pour obtenir un premier soulagement a été de 35,9 heures.

Population pédiatrique :
Lors d'une étude clinique contrôlée contre placebo chez des patients pédiatriques (n = 49 sujets par groupe), Nasonex pulvérisation nasale a été administré à la dose de 100 microgrammes par jour pendant un an. Il n'a pas été rapporté de ralentissement de la croissance.
Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité de Nasonex pulvérisation nasale dans la population pédiatrique âgée de 3 à 5 ans sont limitées et la posologie adaptée n'a pas pu être établie. Dans une étude portant sur 48 enfants âgés de 3 à 5 ans recevant 50, 100 ou 200 µg/jour de furoate de mométasone par voie intranasale pendant 14 jours, il n'a pas été observé de différence significative par rapport au placebo en terme de variation moyenne du taux de cortisol plasmatique en réponse au test de stimulation par le tétracosactide.
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Nasonex pulvérisation nasale et autres noms de spécialités associés dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le furoate de mométasone administré en pulvérisation nasale aqueuse a une biodisponibilité systémique < 1 % dans le plasma avec une méthode de dosage sensible ayant une limite de quantification basse de 0,25 pg/ml.

Distribution :
Sans objet, dans la mesure où l'absorption de la mométasone administrée par voie nasale est très faible.

biotransformation :
La faible quantité de furoate de mométasone qui peut être avalée et absorbée subit un important effet de premier passage hépatique.

Elimination :
Le furoate de mométasone absorbé est largement métabolisé et ses métabolites sont éliminés dans l'urine et la bile.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun effet toxicologique lié à une exposition spécifique au furoate de mométasone n'a été démontré. Tous les effets observés sont caractéristiques de cette classe de produits et correspondent à une exacerbation des effets pharmacologiques des glucocorticoïdes.
Les études précliniques conduites chez l'animal montrent que le furoate de mométasone est dépourvu d'activité androgénique, anti-androgénique, œstrogénique ou anti-œstrogénique. Cependant, comme les autres glucocorticoïdes, il exerce, sur les modèles animaux, une certaine activité anti-utérotrophique et retarde l'ouverture vaginale lors de l'administration par voie orale de fortes doses de 56 mg/kg/jour et de 280 mg/kg/jour.
Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone a montré *in vitro*, un potentiel clastogène à concentrations élevées. Cependant, il n'est pas attendu d'effet mutagène aux doses thérapeutiques recommandées.
Dans les études sur la fonction de reproduction, l'injection sous-cutanée de furoate de mométasone, à la dose de 15 microgrammes/kg, a entraîné un allongement de la gestation ainsi qu'un travail plus long et difficile avec une réduction de la survie et du poids ou de l'évolution du poids de la progéniture. Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité.
Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Les effets observés ont été l'apparition de hernies ombilicales chez le rat, de fentes palatines chez la souris et d'agénésies de la vésicule biliaire, de hernies ombilicales et de flexions des pattes avant chez les lapins. Il a également été observé une baisse de la prise de poids chez les mères, des effets sur la croissance fœtale (poids fœtal plus faible et/ou retard d'ossification) chez les rats, les lapins et les souris, de même qu'une diminution de la survie de la progéniture chez les souris.
Le potentiel cancérogène du furoate de mométasone inhalé (en flacon pressurisé avec gaz propulseur CFC et agent tensioactif) à des concentrations comprises entre 0,25 et 2,0 microgrammes/l a été étudié pendant 24 mois chez la souris et le rat. Les effets caractéristiques des glucocorticoïdes, incluant l'apparition de plusieurs lésions non néoplasiques, ont été observés. Il n'a pas été possible d'établir de relation dose-réponse statistiquement significative pour aucun des types tumoraux étudiés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A utiliser dans les 2 mois après la première utilisation.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934301261 (1997, RCP rév 02.06.17).
Prix : 5,93 € (120 doses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

NATECAL VITAMINE D_3 ®

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé orodispersible à 600 mg/400 UI (rond, à bords biseautés ; blanc à blanchâtre) : Pilulier de 60, boîte unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Calcium (DCI)	600 mg
(sous forme de carbonate de calcium : 1500 mg/cp)	
Colécalciférol (DCI)	
ou vitamine D_3	400 UI (0,01 mg)

Excipients : maltodextrine, aspartam (E 951)*, hyprolose faiblement substituée (E 463), lactose* monohydraté, acide citrique anhydre (E 330), arôme orange (substances aromatiques naturelles, maltodextrine, dextrine), acide stéarique, DL-α-tocophérol (E 307), huile de soja hydrogénée*, gélatine, saccharose*, amidon de maïs.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitaminocalciques chez les personnes âgées.
- Apport supplémentaire de calcium et vitamine D_3 comme appoint au traitement spécifique de l'ostéoporose chez des patients présentant un risque élevé de carence combinée en calcium et vitamine D ou chez lesquels cette carence a été diagnostiquée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte et personne âgée :
Un comprimé deux fois par jour (par exemple, un comprimé le matin et un comprimé le soir). Une diminution de la dose doit être envisagée en fonction des taux observés dans le cadre de la surveillance du calcium, comme indiqué aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, et Interactions.
Les comprimés peuvent être sucés et ne doivent pas être avalés en entier.
Les comprimés doivent être pris de préférence après le repas.
Femme enceinte :
Un comprimé par jour (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au calcium, au colécalciférol ou à l'un des excipients (en particulier l'huile de soja).
- Calculs rénaux (néphrolithiase, néphrocalcinose).
- Insuffisance rénale sévère et dysfonction rénale.
- Hypercalciurie et hypercalcémie et pathologies et/ou affections entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie (par exemple, myélome, métastases osseuses, hyperparathyroïdie primaire).
- Hypervitaminose D.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les comprimés de Natecal vitamine D_3 ne sont pas indiqués chez l'enfant et l'adolescent.
- En cas de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler les taux de calcium dans le sang et les urines ainsi que la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. La surveillance est particulièrement importante chez les personnes âgées recevant un traitement concomitant par glycosides cardiaques ou diurétiques. En cas d'hypercalcémie ou de signes de dysfonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu. Il est recommandé de réduire la dose ou d'interrompre le traitement momentanément si la calciurie dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- Tenir compte de la dose de vitamine D (400 UI) en cas de prescription d'autres médicaments contenant de la vitamine D ou de compléments alimentaires contenant de la vitamine D.
- L'administration complémentaire de vitamine D ou de calcium doit se faire sous surveillance médicale. Dans ce cas, les taux de calcium dans le plasma et les urines doivent être régulièrement contrôlés.
- Le risque de calculs rénaux augmente lorsque l'apport total de calcium approche les 2000 mg/jour. Par conséquent, l'apport de calcium provenant d'autres sources doit être scrupuleusement surveillé.
- Les résultats d'études cliniques montrent qu'une observance élevée du patient est décisive en terme d'efficacité de la supplémentation.
- Le produit doit être prescrit avec prudence aux patients souffrant de sarcoïdose compte tenu du risque accru de conversion de la vitamine D en son métabolite actif. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le métabolisme de la vitamine D est affecté chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ; s'ils sont traités par colécalciférol, l'effet sur l'homéostasie calcique et phosphatique doit être surveillé. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en compte.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les patients immobilisés, atteints d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.
- Le produit contient de l'aspartam, une source de phénylalanine. Cette dernière peut être dangereuse pour les personnes souffrant de phénylcétonurie.
- Le produit contient de l'huile de soja hydrogénée et est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux arachides ou au soja (cf Contre-indications).
- Le produit contient du lactose. En conséquence, les patients souffrant de troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au lactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Le produit contient du saccharose. En conséquence, les patients souffrant de troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Le produit peut être mauvais pour les dents.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- L'utilisation concomitante de phénytoïne ou de barbituriques peut réduire l'effet de la vitamine D_3 du fait de l'augmentation de son métabolisme.
- En cas d'utilisation concomitante de biphosphonates, de fluorure de sodium ou de fluoroquinolones, il est recommandé de respecter un délai d'au moins 3 heures avant la prise de Natecal vitamine D_3 compte tenu du risque de réduction de l'absorption gastro-intestinale.
- En cas de traitement par diurétiques thiazidiques, qui réduisent l'élimination rénale du calcium, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de calcium dans le plasma.
- L'administration concomitante de glucocorticoïdes peut réduire l'effet de la vitamine D_3.
- Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption des tétracyclines administrées simultanément. C'est pourquoi les produits tétracycliniques doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de calcium.
- L'hypercalcémie peut accroître la toxicité de la digoxine et autres glycosides cardiaques pendant un traitement par calcium et vitamine D. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG) et dosage des taux de calcium dans le sérum.
- L'orlistat, un traitement combiné par résines échangeuses d'ions telles que la cholestyramine ou les laxatifs tels que l'huile de paraffine peuvent réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D_3.
- Les sels de calcium peuvent réduire l'absorption du fer, du zinc et du strontium. Par conséquent, le fer, le zinc ou le strontium doivent être pris 2 heures avant ou après le calcium.
- Les sels de calcium réduisent l'absorption de l'estramustine ou des hormones thyroïdiennes. Il est recommandé d'espacer la prise de Natecal vitamine D_3 et de ces médicaments d'au moins 2 heures.
- L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne doit pas prendre de produits calciques dans les 2 heures qui suivent la consommation d'aliments ayant une forte teneur en acide oxalique et en acide phytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Pendant la grossesse, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D. Des études chez l'animal, réalisées avec des doses élevées de vitamine D, ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.
Chez la femme enceinte, un surdosage en calcium et en colécalciférol doit être évité car une hypercalcémie permanente s'est avérée engendrer des effets indésirables sur le développement du fœtus. Aucune information ne semble indiquer que la vitamine D à doses thérapeutiques est tératogène chez l'homme. Natecal vitamine D_3 peut être utilisé pendant la grossesse en cas de déficit en calcium et en vitamine D.

ALLAITEMENT :
Natecal vitamine D_3 peut être utilisé pendant l'allaitement. Le calcium et la vitamine D_3 passent dans le lait maternel. Ce facteur doit être pris en compte en cas d'administration de vitamine D à l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, un effet est peu probable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont classés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypercalcémie et hypercalciurie.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : constipation, flatulences, nausées, maux d'estomac et diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : prurit, rash et urticaire.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions allergiques (hypersensibilité) graves telles qu'angiœdème ou œdème laryngé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une hypervitaminose et une hypercalcémie. Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent inclure : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydipsie, polyurie, douleurs osseuses, néphrocalcinose, calculs rénaux et dans les cas graves, arythmies cardiaques. Une hypercalcémie extrême peut entraîner un coma et le décès du patient. Des taux de calcium continuellement élevés peuvent entraîner des lésions rénales irréversibles et une calcification des tissus mous.
Traitement :
Le traitement à base de calcium et vitamine D doit être interrompu. Le traitement par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A, vitamine D et glycosides cardiaques doit également être interrompu.
Lavage gastrique chez les patients ayant perdu connaissance. Réhydratation, et selon la gravité, traitement isolé ou combiné par diurétiques de l'anse, biphosphonates, calcitonine et corticostéroïdes. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas graves, un ECG et une TVC doivent être pratiqués.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : calcium, combinaison avec d'autres médicaments (code ATC : A12AX).
La vitamine D corrige un apport insuffisant en vitamine D. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium. La quantité optimale de vitamine D chez les personnes âgées est de 500 à 1000 UI/jour.

Une supplémentation en calcium permet de compenser un apport alimentaire insuffisant en calcium.
La dose quotidienne nécessaire de calcium chez les personnes âgées est de 1500 mg/jour.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbonate de calcium :
Dans l'estomac, le carbonate de calcium libère des ions calciques selon le pH. Le calcium administré sous forme de carbonate de calcium est absorbé à raison de 20 à 30 % et l'absorption se déroule essentiellement dans le duodénum via le transport actif dépendant de la vitamine D, saturable. Le calcium est éliminé dans les urines, les selles et la sueur. L'excrétion du calcium dans les urines dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium.
Vitamine D :
La vitamine D est absorbée dans le petit intestin et se fixe aux globulines alpha spécifiques puis est transportée vers le foie où elle se métabolise en 25-hydroxy-colécalciférol. Une deuxième hydroxylation en 1,25-déhydroxy-colécalciférol a lieu dans les reins. Ce métabolite est responsable de l'augmentation de l'absorption du calcium. La vitamine D non métabolisée est stockée dans des tissus tels que les graisses et les muscles. La vitamine D est éliminée dans les selles et les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

À des doses bien supérieures à l'intervalle thérapeutique humain, une tératogénicité a été observée dans le cadre d'expérimentations animales. Il n'existe aucune autre information de pertinence issue de l'évaluation de l'innocuité, outre celles mentionnées dans les autres rubriques du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939791838 (2009).
Prix : 5,90 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

NATI-K ®

potassium tartrate neutre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 500 mg (rose) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Tartrate neutre de potassium	500 mg

(soit en potassium : 4,26 mmol ou 166 mg/cp)
Excipients : amidon de maïs, talc, saccharose, stéarate de magnésium. *Enrobage :* Opaglos regular NA-7150 (alcool méthylique, gomme laque, povidone, monoglycéride acétylé), talc, stéarate de magnésium, acétate phtalate de cellulose, phtalate de diéthyle, amidon de maïs, gomme arabique, saccharose, carmin, cire d'abeille blanche.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypokaliémie, en particulier médicamenteuse : salidiurétiques, corticoïdes, laxatifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est à déterminer en fonction de la kaliémie avant et pendant le traitement.
Adulte : en moyenne 3 à 6 comprimés (13 à 25 mmol) par jour, administrés en deux ou trois fois à la fin des repas.
En cas d'hypokaliémie franche (< 3,6 mmol/l), commencer par une posologie journalière équivalente à 6 g de tartrate de potassium, soit 52 mmol de potassium.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
Hyperkaliémie ou toute situation pouvant entraîner une hyperkaliémie en particulier :
- insuffisance rénale sévère,
- syndromes addisoniens,
- diabète non contrôlé,
- traitement concomitant par un épargneur de potassium seul ou associé à un salidiurétique (sauf sous contrôle strict de la kaliémie).

RELATIVES :
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf en cas d'hypokaliémie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Contrôle de la kaliémie avant et pendant le traitement.
- Utiliser avec prudence chez le sujet âgé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Diurétiques hyperkaliémiants : amiloride, canrénone, spironolactone, triamtérène (seuls ou associés).
Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants). Il s'agit d'une contre-indication sauf s'il existe une hypokaliémie.

Déconseillées :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : risque d'hyperkaliémie potentiellement létale surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer de sels de potassium à un inhibiteur de l'enzyme de conversion sauf en cas d'hypokaliémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hyperkaliémie (avec risque de mort subite) : celle-ci est à prévenir par le contrôle de la kaliémie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ulcérations gastroduodénales : compte tenu du délitement progressif des comprimés et des doses habituellement prescrites de tartrate de potassium, il n'a pas été décrit d'ulcération digestive avec cette spécialité.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, pratiquer un traitement symptomatique de l'hyperkaliémie en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : supplémentation potassique.
Sur le plan biologique, une hypokaliémie inférieure à 3,6 mEq/l indique une carence en potassium.
Cette carence peut être d'origine :
- digestive : diarrhée, vomissement, laxatif stimulant ;
- rénale : par augmentation de l'excrétion urinaire en cas de maladie tubulaire congénitale ou lors de traitement par salidiurétiques, corticoïdes ou amphotéricine B (IV), par consommation abusive de substances alcalines ou de dérivés de la réglisse ;
- endocrinienne : hyperaldostéronisme primaire (relève d'un traitement étiologique).

Cette carence potassique, quand elle est symptomatique, se traduit par : fatigabilité musculaire, pseudo-paralysies, crampes et modifications de l'ECG : troubles de la repolarisation et hyperexcitabilité ventriculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après absorption orale, la durée de désagrégation est variable d'un sujet à l'autre, et se situe entre 40 et 120 minutes au niveau du jéjunum et surtout de l'iléon. L'excrétion, principalement urinaire, est diminuée en cas d'insuffisance rénale avec possibilité d'hyperkaliémie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930701362 (1965/91, RCP rév 17.06.11).
Prix : 1,63 € (40 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

NATRIXAM ®

indapamide, amlodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération modifiée à 1,5 mg/5 mg (rond, bicouche, de 9 mm de diamètre, avec le logo Servier gravé sur une face ; blanc) *et à 1,5 mg/10 mg* (rond, bicouche, de 9 mm de diamètre, avec le logo Servier gravé sur une face ; rose) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquette.

COMPOSITION	*p cp de* *1,5 mg/5 mg*	*1,5 mg/10 mg*
Indapamide (DCI)	1,5 mg	1,5 mg
Amlodipine (DCI)	5 mg	10 mg

(amlodipine sous forme de bésilate : 6,935 mg/cp à 1,5 mg/5 mg ; 13,87 mg/cp à 1,5 mg/10 mg)
Excipients : Noyau : hypromellose E464, lactose monohydraté, stéarate de magnésium E572, povidone E1201, silice colloïdale anhydre, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline E460, croscarmellose sodique E468, amidon de maïs prégélatinisé. *Pelliculage :* glycérol E422, hypromellose E464, macrogol 6000, stéarate de magnésium E572, dioxyde de titane E171 ; oxyde de fer rouge E172 (cp à 1,5 mg/10 mg).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (104,5 mg/cp).

DC INDICATIONS

Natrixam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Un comprimé par jour en une prise, de préférence le matin. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être croqué.
L'association fixe n'est pas adaptée pour l'initiation du traitement.
Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque substance prise séparément.
Populations spéciales :
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Natrixam n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.
Aucune donnée n'est disponible.
Patients présentant une insuffisance rénale (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.
Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :
Les patients âgés peuvent être traités par Natrixam selon leur fonction rénale.
Patients présentant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.
Les posologies recommandées d'amlodipine ne sont pas établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, donc la dose doit être choisie avec précaution et le traitement doit être instauré à la dose la plus faible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique ou insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.
- Allaitement.
- Hypotension sévère.
- État de choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstacle de la voie d'éjection du ventricule gauche (ex : sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Encéphalopathie hépatique :
En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques apparentés aux thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique. Dans ce cas, en raison de la présence d'indapamide, l'administration de Natrixam doit être immédiatement interrompue.
Photosensibilité :
Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité apparaît durant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Patients présentant une crise hypertensive :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine dans la crise hypertensive n'ont pas été établies.
Équilibre hydroélectrolytique :
- Natrémie :
Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage). Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. Une hyponatrémie associée à une hypovolémie peut être responsable de déshydratations et d'hypotensions orthostatiques. La perte concomitante d'ions chlorures peut mener à une alcalose métabolique compensatoire secondaire : l'incidence et le degré de cet effet sont faibles.
- Kaliémie :
La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque représentées par les sujets âgés, les dénutris et/ou les polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.
Les sujets présentant un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.
Dans tous ces cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de la kaliémie doit être effectué au cours de la 1re semaine qui suit la mise en route du traitement.
La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.
- Calcémie :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :
En raison de la présence d'indapamide, il est important de contrôler la glycémie chez les diabétiques, notamment en présence d'une hypokaliémie.
Patients présentant une insuffisance cardiaque :
Les patients présentant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude long terme contrôlée *versus* placebo chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (des classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo.
Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité.
Fonction rénale :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
L'amlodipine peut être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.
L'effet de l'association Natrixam n'a pas été testé chez l'insuffisant rénal. Dans l'insuffisance rénale, les doses de Natrixam doivent être identiques à celles de chaque substance prise séparément.
Acide urique :
En raison de la présence d'indapamide, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée chez les patients hyperuricémiques.
Fonction hépatique :
La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire sous la courbe) est plus grande chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les recommandations posologiques n'ont pas été établies, par conséquent l'amlodipine devra être instaurée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'instauration du traitement que lors de l'augmentation de la dose.
L'effet de l'association Natrixam n'a pas été testé chez l'insuffisant hépatique. Compte tenu de l'effet de l'indapamide et de l'amlodipine, Natrixam est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et une attention doit être portée aux patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.
Patients âgés :
Les patients âgés peuvent être traités par Natrixam selon leur fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Liées à l'indapamide :
Associations déconseillées :
- **Lithium :**
Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'usage des diurétiques est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie et une adaptation de la posologie sont requises.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- **Médicaments pouvant induire des torsades de pointes :**
  - antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;

Quelques antipsychotiques :
- phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine) ;
- benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride) ;
- butyrophénones (dropéridol, halopéridol) ;

Autres (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV) : augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, en particulier de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur de risque). L'hypokaliémie doit être surveillée et corrigée si nécessaire, avant d'introduire cette association. L'état clinique, les électrolytes plasmatiques et l'ECG sont à surveiller. Utiliser des substances ne présentant pas de risques de torsades de pointes en présence d'une hypokaliémie.

- **AINS (voie générale), incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2, les salicylés à forte dose (⩾ 3 g/jour) :**
Diminution possible de l'effet antihypertenseur de l'indapamide. Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire). Hydrater le patient ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :**
Risque d'hypotension artérielle soudaine et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).
Dans *l'hypertension essentielle*, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'IEC et ensuite réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire,
  - soit administrer des doses initiales faibles de l'IEC et augmenter progressivement.

  Dans *l'insuffisance cardiaque* congestive, commencer par une dose très faible d'IEC éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) au cours des premières semaines du traitement par l'IEC.
- **Autres hypokaliémiants (amphotéricine B [voie IV], gluco et minéralocorticoïdes [voie générale], tétracosactide, laxatifs stimulants) :**
Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique concomitante. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- **Digitaliques :**
L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, adapter le traitement.
- **Baclofène :**
Majoration de l'effet antihypertenseur. Hydrater le patient, surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- **Allopurinol :**
L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Associations à prendre en compte :
- **Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène) :**
Dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un diabète) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- **Metformine :**
Risque majoré de survenue d'une acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'association avec les diurétiques et plus spécialement avec les diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmoles/l) chez la femme.
- **Produits de contraste iodés :**
En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- **Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques :**
Effet antihypertenseur et risque majoré d'hypotension orthostatique (effet additif).
- **Calcium (sels de) :**
Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- **Ciclosporine, tacrolimus :**
Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) :**
Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

Liées à l'amlodipine :
- **Dantrolène (perfusion) :**
Chez l'animal, des cas de fibrillation ventriculaire et de collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
- **Administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse :**
Elle n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.
- **Inhibiteurs du CYP3A4 :**
L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
Le risque d'hypotension est augmenté chez les patients recevant simultanément de la clarithromycine et de l'amlodipine. Une surveillance étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est associée à la clarithromycine.
- **Inducteurs du CYP3A4 :**
Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple la rifampicine, le millepertuis *[Hypericum perforatum]*) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution en association avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.
- **Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments :**
Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.
Dans les études cliniques d'interactions, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.
- **Tacrolimus :**
Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.
- **Ciclosporine :**
Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.
- **Simvastatine :**
La coadministration de doses répétées de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a provoqué une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à l'administration de simvastatine seule. Limiter la posologie de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients prenant de l'amlodipine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association sur la grossesse et l'allaitement :
Natrixam est déconseillé durant la grossesse.
Natrixam est contre-indiqué durant l'allaitement.

GROSSESSE :

Lié à l'indapamide :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques lors du 3e trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel ainsi que le débit sanguin utéro-placentaire. Il peut en résulter une ischémie fœtoplacentaire et un retard de la croissance intra-utérine.
Par ailleurs, de rares cas d'hypoglycémies et de thrombocytopénies chez des nouveau-nés ont été rapportés lors d'expositions proches du terme.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Lié à l'amlodipine :
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.
Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Lié à l'indapamide :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel.
Une hypersensibilité aux dérivés sulfamidés et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
L'indapamide est étroitement lié aux diurétiques thiazidiques ayant été associés lors de l'allaitement, dans la diminution, voire l'arrêt, de la lactation.

Lié à l'amlodipine :
Il n'est pas établi si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel.

FERTILITÉ :

Lié à l'indapamide :
Les études de toxicité sur la reproduction chez les rats, mâles et femelles, n'ont montré aucun effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

Lié à l'amlodipine :
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Natrixam a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :
- L'indapamide ne modifie pas la vigilance mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.
Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.
- L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont l'hypokaliémie, la somnolence, des étourdissements, des céphalées, des troubles de la vision, la diplopie, des palpitations, des bouffées vasomotrices, la dyspnée, des douleurs abdominales, des nausées, la dyspepsie, des perturbations du transit intestinal, la diarrhée, la constipation, des éruptions maculopapuleuses, des œdèmes des chevilles, des spasmes musculaires, des œdèmes, de la fatigue et de l'asthénie.

Liste des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'indapamide et l'amlodipine selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

MedDRA Système-organe		
Effets indésirables	Fréquence	
	Indapamide	Amlodipine
Infections et infestations		
Rhinite	-	Peu fréquent
Affections du système sanguin et lymphatique		
Leucocytopénie	Très rare	Très rare
Thrombocytopénie	Très rare	Très rare
Agranulocytose	Très rare	-
Anémie aplasique	Très rare	-
Anémie hémolytique	Très rare	-
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité	-	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	Fréquent Au cours des études cliniques, une hypokaliémie (kaliémie < 3,4 mmol/l) a été observée chez 10 % des patients, elle était < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	-
Hyperglycémie	-	Très rare
Hypercalcémie	Très rare	-
Hyponatrémie avec hypovolémie*	Indéterminée	-
Affections psychiatriques		
Insomnie	-	Peu fréquent
Humeur modifiée (y compris anxiété)	-	Peu fréquent
Dépression	-	Peu fréquent
État confusionnel	-	Rare
Affections du système nerveux		
Somnolence	-	Fréquent (en particulier en début de traitement)
Étourdissements	-	Fréquent (en particulier en début de traitement)
Céphalées	Rare	Fréquent (en particulier en début de traitement)
Tremblement	-	Peu fréquent
Dysgueusie	-	Peu fréquent
Syncope	Indéterminée	Peu fréquent
Hypoesthésie	-	Peu fréquent
Paresthésie	Rare	Peu fréquent
Hypertonie	-	Très rare
Neuropathie périphérique	-	Très rare
Trouble extrapyramidal (syndromes extrapyramidaux)	-	Inconnu
Possibilité de début d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique	Inconnu (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	-
Affections oculaires		
Troubles de la vision	Inconnu	Fréquent
Diplopie	-	Fréquent
Myopie	Indéterminée	-
Vision trouble	Indéterminée	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Acouphène	-	Peu fréquent
Vertige	Rare	-
Affections cardiaques		
Palpitations	-	Fréquent
Infarctus du myocarde	-	Très rare
Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Peu fréquent
Torsade de pointes (potentiellement fatale)	Indéterminée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et cf Interactions)	-
Affections vasculaires		
Bouffée congestive	-	Fréquent
Hypotension	Très rare	Peu fréquent
Vascularite	-	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	-	Fréquent
Toux	-	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	-	Fréquent
Nausées	Rare	Fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent
Dyspepsie	-	Fréquent
Modification du transit intestinal	-	Fréquent
Bouche sèche	Rare	Peu fréquent
Pancréatite	Très rare	Très rare
Gastrite	-	Très rare
Hypertrophie gingivale	-	Très rare
Diarrhée	-	Fréquent
Constipation	Rare	Peu fréquent
Affections hépato-biliaires		
Hépatite	Indéterminée	Très rare
Ictère	-	Très rare
Fonction hépatique altérée	Très rare	-

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions maculopapuleuses	Fréquent	-
Purpura	Peu fréquent	Peu fréquent
Alopécie	-	Peu fréquent
Altération de la couleur cutanée	-	Peu fréquent
Hyperhidrose	-	Peu fréquent
Prurit	-	Peu fréquent
Rash	-	Peu fréquent
Exanthème	-	Peu fréquent
Angio-œdème	Très rare	Très rare
Urticaire	Très rare	Peu fréquent
Nécrolyse épidermique toxique	Très rare	-
Syndrome de Stevens- Johnson	Très rare	Très rare
Érythème multiforme	-	Très rare
Dermatite exfoliatrice	-	Très rare
Œdème de Quincke	-	Très rare
Photosensibilité	Des cas de réactions de photosensibilités ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare
Affections musculo-squelettiques, et systémiques		
Gonflement des chevilles	-	Fréquent
Arthralgie	-	Peu fréquent
Myalgie	-	Peu fréquent
Contractures musculaires	-	Fréquent
Dorsalgie	-	Peu fréquent
Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé préexistant	Inconnu	-
Affections du rein et des voies urinaires		
Trouble mictionnel	-	Peu fréquent
Nycturie	-	Peu fréquent
Pollakiurie	-	Peu fréquent
Insuffisance rénale	Très rare	-
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysérection	-	Peu fréquent
Gynécomastie	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdèmes	-	Très fréquent
Fatigue	Rare	Fréquent
Douleurs thoraciques	-	Peu fréquent
Asthénie	-	Fréquent
Douleurs	-	Peu fréquent
Malaise	-	Peu fréquent
Investigations		
Augmentation du poids	-	Peu fréquent
Diminution du poids	-	Peu fréquent
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardio-gramme	Indéterminée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	-
Élévation de la glycémie	Indéterminée L'emploi de ces diurétiques sera soigneusement mesuré chez les sujets goutteux ou diabétiques.	-
Élévation de l'uricémie	Indéterminée L'emploi de ces diurétiques sera soigneusement mesuré chez les sujets goutteux ou diabétiques.	-
Élévation des enzymes hépatiques	Inconnu	Très rare**

* Responsable d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorure peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

** Évoquant généralement une cholestase.

Des cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux ont été rapportés avec l'amlodipine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'information concernant le surdosage de Natrixam chez l'homme.

Concernant l'indapamide :

- Symptômes :
  L'indapamide n'a pas montré de toxicité jusqu'à 40 mg soit 27 fois la dose thérapeutique.
  Les signes d'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).
- Traitement :
  Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le/ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

Concernant l'amlodipine :

Chez l'homme, l'expérience en matière de surdosage intentionnel est limitée.

- Symptômes :
  Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et une éventuelle tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées, pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant le décès, ont été rapportées.
- Traitement :
  Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une surélévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.
  Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation.
  Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.
  Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration de 10 mg d'amlodipine a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.
  Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs calciques et diurétiques (code ATC : C08GA02).

Mécanisme d'action :

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Effets pharmacodynamiques :

Les études de phases II et III ont montré, pour l'indapamide en monothérapie, un effet antihypertenseur se prolongeant pendant 24 heures. Il apparaît à des doses auxquelles ses propriétés diurétiques sont faibles.

Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et une diminution des résistances périphériques totales et artériolaires.

L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.

En outre, il a été démontré, à court, moyen et long termes chez l'hypertendu, que l'indapamide :

- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne d'amlodipine permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée et debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

L'amlodipine n'entraîne pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques, ce qui convient à l'utilisation chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Efficacité et sécurité clinique :

L'effet de Natrixam sur la morbidité et la mortalité n'a pas été établi.

Concernant l'amlodipine, une étude randomisée en double aveugle de morbimortalité appelée the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été réalisée pour comparer les effets de nouvelles substances : l'amlodipine 2,5-10 mg/j (inhibiteur calcique) ou du lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l'enzyme de conversion) en traitement de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/j, chez des patients présentant une hypertension artérielle légère à modérée. Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %).

Le critère principal était une composante de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal. L'étude n'a pas montré de différence significative sur le critère principal entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone : RR 0,98 (95 % IC (0,90-1,07) p = 0,65). Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (composant d'un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2 % *vs* 7,7 %, RR 1,38, (95 % IC [1,25-1,52] p < 0,001)). Toutefois, il n'a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (95 % IC [0,89-1,02] p = 0,20).

Population pédiatrique :

Il n'existe pas de donnée disponible concernant l'utilisation de Natrixam chez les enfants.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Natrixam dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique {conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée} (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La coadministration d'indapamide et d'amlodipine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces substances en comparaison à leur prise séparée.

Indapamide :

L'indapamide 1,5 mg est présenté sous une forme galénique à libération modifiée, grâce à un système matriciel avec dispersion du principe actif au sein d'un support qui permet une libération ralentie d'indapamide.

Absorption :

La fraction libérée d'indapamide est rapidement et totalement absorbée par le tractus digestif.

La prise de nourriture augmente légèrement la vitesse d'absorption mais n'a pas d'influence sur la quantité de produit absorbée.

Le pic plasmatique après administration unique est atteint 12 heures environ après la prise. La répétition des prises permet de limiter les variations des concentrations sanguines entre deux prises.

Il existe une variabilité intra-individuelle.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures).

L'état d'équilibre est atteint après 7 jours.

Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

Populations à haut risque :

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

Amlodipine :

L'amlodipine est présentée sous une forme galénique à libération immédiate.

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques :

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliment.

Biotransformation/élimination :

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %.

Utilisation chez les patients âgés :

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ont été conformes aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Natrixam n'a pas été étudié dans des études non cliniques.

Indapamide :

Les plus fortes doses administrées par voie orale chez différentes espèces animales (40 à 8 000 fois la dose thérapeutique) ont montré une exacerbation des propriétés diurétiques de l'indapamide. Les principaux symptômes des études de toxicité aiguë avec l'indapamide administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sont en relation avec l'activité pharmacologique de l'indapamide, c'est-à-dire bradypnée et vasodilatation périphérique.

Les tests de mutagénicité et de carcinogénicité de l'indapamide sont négatifs.

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité chez le rat, la souris et le lapin.

La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Amlodipine :

Reprotoxicité :

Des études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fertilité :

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours, et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme, basée en mg/kg, il a été observé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène :

Les rats et les souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m^2) a été proche de la dose maximale tolérée pour les souris mais pas pour les rats.

Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927597527 (2014, RCP rév 13.07.17) 1,5 mg/5 mg (bte de 30).
3400927597756 (2014, RCP rév 13.07.17) 1,5 mg/5 mg (bte de 90).
3400927598357 (2014, RCP rév 13.07.17) 1,5 mg/10 mg (bte de 30).
3400927598586 (2014, RCP rév 13.07.17) 1,5 mg/10 mg (bte de 90).

Prix : 8,90 € (30 cp à 1,5 mg/5 mg).
25,16 € (90 cp à 1,5 mg/5 mg).
8,90 € (30 cp à 1,5 mg/10 mg).
25,16 € (90 cp à 1,5 mg/10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

NATULAN ®
procarbazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (jaune) : Boîte de 50, sous plaquettes (aluminium/aluminium).

COMPOSITION *p gélule*

Procarbazine (DCI) .... 50 mg
(sous forme de chlorhydrate : 58,3 mg/gélule)
Excipients : mannitol, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

- Lymphome de Hodgkin.
- Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales.
- Tumeurs cérébrales.
- Cancer du poumon à petites cellules.

Natulan est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques.

Chez l'enfant :

Natulan est indiqué dans le traitement du lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2 à 18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- **En monochimiothérapie**, la posologie est progressive : 50 mg le 1er jour, puis augmentation de 50 mg/j pour atteindre une dose quotidienne de 150 à 200 mg/m^2/j.
- Dans l'utilisation courante **en association**, la dose est de 100 à 150 mg/m^2/j pendant 5 à 14 jours.

Population pédiatrique :

La dose par m^2 utilisée dans la plupart des essais publiés était globalement similaire à la dose utilisée chez l'adulte (100 mg/m^2 jusqu'à 14 jours).

La dose doit être ajustée en fonction :
- du protocole de chimiothérapie utilisé ;
- de l'état fonctionnel de la moelle osseuse ;
- des précédents cycles de chimioradiothérapie ;
- de l'effet myélosuppresseur des autres cytostatiques utilisés.

Les posologies de traitement et de maintenance de la procarbazine doivent être déterminées uniquement par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments antinéoplasiques majeurs chez les enfants.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la procarbazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Antécédents d'hypersensibilité à la procarbazine.
- Grossesse.
- Allaitement.
- Leucopénie ou thrombocytopénie sévères.
- Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les recommandations de manipulation et d'utilisation des médicaments antinéoplasiques doivent être suivies.
- Avant de commencer le traitement, il convient de prévenir le patient du risque de stérilité par azoospermie, parfois permanente, lié au nombre de cycles de polychimiothérapie.
  Avant tout traitement, il est souhaitable de proposer une évaluation de la fertilité ainsi qu'un recueil de sperme.
- Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Par conséquent, Natulan ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être prévenues des risques de malformations des nouveau-nés afin d'éviter toute grossesse lors de la prise de Natulan (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement : en l'absence de données sur le passage de la procarbazine dans le lait maternel, ce médicament est contre-indiqué au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Les études chez l'animal ont mis en évidence les effets mutagène et carcinogène. Des cas de leucémies secondaires non lymphoïdes ont été rapportés chez des patients traités par la procarbazine en association avec d'autres chimiothérapies.
- Avant toute administration de procarbazine, il est indispensable de vérifier la numération de la formule sanguine ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique. Une surveillance hématologique est nécessaire 2 fois par semaine.
- Leucopénies et thrombopénies sévères : différer le début ou la reprise du traitement.
  Le traitement doit être interrompu si le nombre des leucocytes est inférieur à 1 000/mm^3 ou les plaquettes inférieures à 50 000/mm^3.
  Le traitement ne sera repris à doses prudentes qu'après amélioration des cytopénies.
- Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, le traitement par la procarbazine devra être initié à l'hôpital. Les fonctions rénale et hépatique doivent être contrôlées au minimum une fois par semaine.
- En cas de survenue de troubles neurologiques, arrêter le traitement.
- Ce médicament est déconseillé avec la prise d'alcool, les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à tous les cytostatiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Spécifiques à la procarbazine :

Déconseillées :
- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie) : éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Autres dépresseurs du système nerveux central (la plupart des antihistaminiques H_1, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques, neuroleptiques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines) : majoration de la dépression centrale pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

A prendre en compte :
- Adrénaline, noradrénaline (sympathomimétiques alpha et bêta, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs) : risque d'augmentation de l'action pressive.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone : augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine par l'inducteur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Natulan est formellement contre-indiqué en cas de grossesse en raison du passage transplacentaire de la procarbazine à des concentrations suffisantes pour induire une fœtotoxicité, avec des risques de malformation, en particulier lors du premier trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Natulan est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- **Effets gastro-intestinaux** (fréquents) : ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux de type anorexie, nausées, vomissements, constipation, diarrhées et stomatites. Malgré leur relative fréquence, ils n'entravent pas habituellement la poursuite du traitement et ont tendance à disparaître progressivement. Des effets plus rares, comme des douleurs abdominales, ont été rapportés.
- **Modifications hématologiques** (fréquentes) : comme tout produit cytostatique, Natulan inhibe l'hématopoïèse. On observe surtout des leucopénies et des thrombocytopénies réversibles à l'arrêt du traitement.
  L'atteinte de la lignée rouge est extrêmement rare. L'apparition de méthémoglobine ou de sulfhémoglobine ne paraît pas devoir être redoutée aux doses habituelles.
  Tendance hémorragique.
  Des risques de syndromes myélodysplasiques (fréquents) et de leucémies secondaires non lymphoïdes ont été rapportés chez les patients traités par procarbazine en association avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie.
  Dépression médullaire (très fréquente).
  Anémie (très rare), pancytopénie (très rare) et anémie hémolytique (très rare).
- **Réactions d'hypersensibilité** (15 à 18 %) : ont été rapportées des manifestations cutanées à type de rash urticarien, maculo-papuleux, accompagnées de prurit et parfois d'arthralgies survenant peu après le début ou la reprise d'un traitement. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
  Nécrose épidermique toxique (très rare).
  Syndrome de Stevens-Johnson (très rare).
  Choc anaphylactoïde (très rare).
- **Effets sur la fertilité :**
  - Chez l'homme : azoospermie (très fréquente) parfois définitive.
  - Chez la femme : troubles du cycle, aménorrhée (très fréquente).
- **Troubles neurologiques** :
  - Effets centraux : somnolence (fréquente), confusion (fréquente), agitation, état dépressif (rare), céphalée, ataxie, hallucination (rare), psychose (rare), trouble du sommeil. Ces effets sont généralement modérés et réversibles à l'arrêt du traitement.
    Augmentation des effets chez les personnes âgées et les patients sous agents psychotropes.
  - Effets périphériques (rares) : neuropathies périphériques (fréquentes), myalgies (rares), paresthésie (fréquente), convulsions (rares).
- **Atteintes pulmonaires** : pneumopathies interstitielles (fréquentes) rapportées uniquement au cours du premier ou du second cycle de traitement associant notamment méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone (chimiothérapie type MOPP).
- **Atteintes hépatiques** : de rares cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés.
- **Autres** :
  - Alopécie (en général minime ; fréquente).
  - Asthénie (fréquente).
  - Atteintes visuelles : de rares cas de perturbations visuelles ont été rapportés.
  - Risque d'infections intercurrentes (fréquentes).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage se traduit par une majoration des effets secondaires tels que : vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, hypotension, tachycardie, tremblements, hallucinations, dépression et convulsions.

Le traitement par Natulan sera impérativement arrêté. Un traitement émétique ou un lavage gastrique ainsi qu'une perfusion sont préconisés. Une numération de la formule sanguine ainsi qu'un contrôle des fonctions hépatiques devront être réalisés au moment de la prise en charge et jusqu'à 2 semaines après le rétablissement du patient. Une prophylaxie contre les infections est conseillée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anticancéreux immunosuppresseur (code ATC : L01XB01).

Cytostatique dérivé de la méthylhydrazine.

La procarbazine a un faible pouvoir inhibiteur de la monoamine oxydase.

Population pédiatrique :

La procarbazine en association avec d'autres agents antitumoraux a été étudiée dans des études non contrôlées chez des enfants atteints de tumeurs cérébrales. Des réponses partielles favorables, des réponses complètes et des taux de survie ont été rapportés. Les données pédiatriques issues d'études cliniques contrôlées et randomisées sont limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La procarbazine, administrée par voie orale, est entièrement absorbée au niveau du tube digestif.

Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 7 minutes, le produit étant rapidement métabolisé par les enzymes érythrocytaires et hépatiques.

Sa distribution est générale et inclut le LCR où sa concentration est en équilibre avec celle du plasma.

Le métabolisme fait appel à une série de quatre réactions (oxydation, isomérisation, hydrolyse puis oxydation) aboutissant à un dérivé inactif : l'acide N-isopropyltéréphtalamique.

L'élimination se fait par voie urinaire, essentiellement sous forme inactive : 55 % de la dose à la 6e heure et 70 % à la 24e heure, et seulement 5 % sous forme inchangée. 10 à 20 % sont éliminés par les poumons.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930008775 (1995, RCP rév 13.04.17).

Prix : 181,03 € (50 gélules).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

NAUTAMINE ®
diphénhydramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (bleu) : Boîte de 20, sous plaquette.

COMPOSITION *p cp*

Diphénhydramine (DCI) di-acéfylline .... 90 mg
Excipients : silice colloïdale hydratée, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, indigotine (E 132), cellulose microcristalline, éthylcellulose.

DC INDICATIONS

Prévention et traitement du mal des transports.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.

Voie orale.

La posologie usuelle est :
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : 1 à 1,5 comprimé à prendre ½ heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 6 comprimés par jour.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans : 1 comprimé à prendre ½ heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 4 comprimés par jour.
- Chez l'enfant entre 2 et 6 ans : ½ comprimé écrasé par prise à prendre ½ heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 4 demi-comprimés écrasés par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Enfant de moins de 2 ans.
- En raison des propriétés anticholinergiques :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle,
  - risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route liés à la forme pharmaceutique, les comprimés devront être préalablement écrasés avant d'être donnés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La diphénhydramine doit être utilisée avec prudence :
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- dans les insuffisances hépatiques et/ou rénales sévères, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est fortement déconseillée (cf Interactions).

Le risque d'abus et de pharmacodépendance est faible. Toutefois, des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives et/ou chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance.

La survenue de signes ou symptômes évoquant un usage abusif de la diphénhydramine doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif prononcé de l'antihistaminique H_1, la diphénhydramine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques [analgésiques et antitussifs], méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :
- Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la diphénhydramine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révé-

lées tératogènes chez l'animal au cours des études bien conduites sur deux espèces.
- En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la diphénhydramine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).
Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, en se limitant, au 3e trimestre, à un usage ponctuel.
Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :
Compte tenu d'un passage réel mais faible de cette classe de produits dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la diphénhydramine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les caractéristiques pharmacologiques de la diphénhydramine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :
Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire, tarissement de la sécrétion lactée ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Effets hématologiques :
- leucopénie, neutropénie ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

Réactions de sensibilisation :
- érythèmes, eczéma, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives et/ou chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de dépendance.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes d'un surdosage en diphénhydramine :
- Convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant).
- Troubles de la conscience, coma.
- Une tachycardie sinusale est très fréquente. Des troubles de la conduction (élargissement du QRS) ou de la repolarisation (allongement du QTc) peuvent entraîner une arythmie sévère (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes) pour des doses généralement supérieures à 1 g.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antinaupathique (code ATC : R06AA02 ; S : système nerveux central).
Diphénhydramine : antihistaminique H_1, à structure éthanolamine, qui se caractérise par :
- un important effet sédatif aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques, mis à profit dans la prévention et le traitement du mal des transports ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les données de pharmacocinétique avec la diphénhydramine font défaut.
Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :
- La biodisponibilité est généralement moyenne.
- Le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines.
- La demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne.
- La liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Variation physiopathologique : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930703083 (1974/97, RCP rév 29.07.16).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

NAVELBINE ® capsule molle
vinorelbine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 20 mg (marquée « N20 », marron clair) *ou à 30 mg* (marquée « N30 », rose) : Boîte unitaire, sous plaquette (PVC/PVDC/aluminium).

COMPOSITION
	p capsule
Vinorelbine (DCI)	20 mg
ou	30 mg

(sous forme de ditartrate : 27,70 mg/caps à 20 mg ; 41,55 mg/caps à 30 mg)
Excipients (communs) : éthanol anhydre, eau purifiée, glycérol, macrogol 400. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol à 85 %, sorbitol/sorbitanes (Anidrisorb 85/70), oxyde de fer jaune E172 (caps 20 mg) ou oxyde de fer rouge E172 (caps 30 mg), dioxyde de titane E171, triglycérides à chaîne moyenne, Phosal 53 MCT (phosphatidylcholine, glycérides, éthanol). *Encre d'impression comestible :* E120, hypromellose, propylèneglycol.
Excipients à effet notoire : éthanol, sorbitol.

DC INDICATIONS
Navelbine orale est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du :
- cancer du poumon non à petites cellules ;
- cancer du sein métastatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
En monothérapie :
Le schéma d'administration recommandé est le suivant :
Trois premières administrations :
Dose de 60 mg/m² de surface corporelle, administrée une fois par semaine.
Administrations suivantes :
Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de Navelbine capsule molle à 80 mg/m² une fois par semaine, à l'exception des patients dont le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm³ ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m².

Nb de neutrophiles lors des 3 premières administrations à 60 mg/m²/semaine	Dose recommandée à partir de la 4e administration (mg/m²/semaine)
> 1000	80
⩾ 500 et < 1000 (1 épisode)	80
⩾ 500 et < 1000 (2 épisodes)	60
< 500	60

Modification de dose :
Pour toute administration prévue à la dose de 80 mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³, il convient de retarder l'administration jusqu'à la normalisation de ce paramètre et de réduire la dose de 80 à 60 mg/m² par semaine pour les 3 administrations suivantes.

Nb de neutrophiles au-delà de la 4e administration à 80 mg/m²/semaine	Dose recommandée lors de l'administration suivante (mg/m²/semaine)
> 1000	80
⩾ 500 et < 1000 (1 épisode)	80
⩾ 500 et < 1000 (2 épisodes)	60
< 500	60

Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80 mg/m² par semaine si le nombre de neutrophiles n'est pas inférieur à 500/mm³ ou plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois dernières administrations réalisées à 60 mg/m², en accord avec le mode d'administration décrit pour les trois premières administrations.
En polychimiothérapie, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés selon le protocole de traitement :
Les résultats des essais cliniques démontrent qu'une dose *per os* de 80 mg/m² correspond à une dose IV de 30 mg/m² et qu'une dose *per os* de 60 mg/m² correspond à une dose IV de 25 mg/m².
Ceci a été la base des protocoles d'association alternant forme IV et orale améliorant le confort du patient.
Pour les protocoles d'association, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés selon le protocole de traitement.

Même pour les patients dont la SC > 2 m², la dose totale ne doit jamais dépasser 120 mg par semaine (posologie à 60 mg/m²) ou 160 mg par semaine (posologie à 80 mg/m²).

Administration :
Navelbine doit être administré uniquement par voie orale.
Navelbine capsule molle doit être avalée avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule.
Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.
Administration chez les personnes âgées :
L'expérience clinique n'a pas permis d'identifier des différences significatives parmi les personnes âgées au regard du taux de réponse bien qu'une sensibilité plus importante chez certains de ces patients ne peut être exclue. L'âge ne modifie pas la pharmacocinétique de la vinorelbine.
Administration chez les enfants :
La tolérance et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été étudiées, par conséquent, l'administration de Navelbine est déconseillée (cf Pharmacodynamie).
Administration chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique :
Navelbine peut être administré à la dose standard de 60 mg/m² par semaine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN, et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quel que soit le niveau d'ALAT et d'ASAT), Navelbine doit être administré à une dose de 50 mg/m²/semaine. L'administration de Navelbine chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée car il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de Navelbine dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Administration chez les patients souffrant d'insuffisance rénale :
L'excrétion rénale étant faible, il n'y a pas de justification pharmacocinétique pour réduire la dose de Navelbine chez des patients insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Instructions pour l'utilisation et la manipulation de Navelbine orale :
(Cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes, ou à tout autre constituant.
- Pathologie affectant l'absorption de manière importante.
- Antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- Taux de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines).
- Taux de plaquettes < 100 000/mm³.
- Patients nécessitant une oxygénothérapie au long cours.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Navelbine capsule molle doit être prescrite seulement par un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie disposant d'équipements de suivi des traitements cytotoxiques.
Si le patient mâche ou suce la capsule par erreur, le liquide contenu est irritant. Procéder au rinçage de la bouche avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.
Si la capsule se trouve fendue ou endommagée, son contenu liquide, qui a des propriétés irritantes, pourrait avoir des effets néfastes en cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux.
Les capsules endommagées ne doivent pas être avalées et doivent être rapportées au pharmacien ou au médecin afin d'être détruites de manière appropriée.
En cas de contact, faire immédiatement un lavage soigneux avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.
En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose. Un traitement symptomatique tel que des antagonistes 5HT3 sétrons (exemple : ondansétrons, granisétrons) peut réduire la fréquence de survenue des vomissements (cf Interactions).
Navelbine capsule molle présente une incidence plus élevée de nausées ou vomissements que la forme injectable. Un traitement prophylactique anti-émétique est recommandé.
Du fait de la présence de sorbitol, les patients avec un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser Navelbine capsule molle.
La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux (hémoglobinémie, numération des leucocytes, des neutrophiles et des plaquettes seront vérifiées le jour de chaque administration du produit).
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
La dose administrée doit être déterminée en fonction du bilan hématologique :
- Si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ et/ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade : cf Posologie/Mode d'administration.
- En ce qui concerne l'augmentation de la dose de 60 à 80 mg/m² par semaine après la troisième administration : cf Posologie/Mode d'administration.
- En ce qui concerne les administrations à la dose de 80 mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³, il faut non seulement retarder l'administration mais également réduire la dose à 60 mg/m² par semaine. Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80 mg/m² par semaine : cf Posologie/Mode d'administration.

Au cours des essais cliniques dans lesquels les traitements ont été débutés à la dose de 80 mg/m², quelques patients ont développé des complications à type de neutropénie excessive, incluant les patients avec un statut de performance faible.
Il est donc recommandé de débuter le traitement à la dose de 60 mg/m², puis d'augmenter celle-ci à 80 mg/m² si la dose initiale est bien tolérée, comme décrit à la rubrique Posologie/Mode d'administration.
En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection, il faut procéder sans tarder à des examens complémentaires.
La prise de ce médicament avec un vaccin vivant atténué est déconseillée (pour le vaccin contre la fièvre jaune, cf Contre-indications).
La prudence est recommandée lorsque Navelbine est utilisé en même temps que des inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome CYP3A4. Ainsi, la prise de ce médicament avec la phénytoïne, la fosphénytoïne, l'itraconazole, le kétoconazole ou le posaconazole est déconseillée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Des précautions particulières sont recommandées chez les patients présentant :
- des antécédents de pathologie cardiaque ischémique (cf Effets indésirables) ;
- un statut de performance faible.

Navelbine capsule molle ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie.
Navelbine capsule molle a été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique aux doses suivantes :
- 60 mg/m²/semaine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN, et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN),
- 50 mg/m²/semaine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quel que soit le niveau d'ALAT ou d'ASAT).

La sécurité et la pharmacocinétique de la vinorelbine n'ont pas été modifiées chez ces patients aux doses testées.
Navelbine capsule molle n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, ainsi son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
L'excrétion rénale étant faible, il n'y a pas de justification pharmacocinétique pour réduire la dose de Navelbine chez des patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Communes à tous les cytotoxiques :
Contre-indiquées :
(Cf Contre-indications.)
- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Vaccins vivants atténués (pour le vaccin contre la fièvre jaune, cf Associations contre-indiquées) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne, ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumo-

rales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.
- Macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine) : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine, l'érythromycine ou la télithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.
- Cobicistat : majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par le cobicistat. Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie de l'antimitotique.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Spécifiques aux vinca-alcaloïdes :

Déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Itraconazole, posaconazole, kétoconazole : majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole, le kétoconazole ou le posaconazole.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inhibiteurs de protéases : majoration de la toxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur de protéase. Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie de l'antimitotique.

A prendre en compte :
- Mitomycine C : risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine et des vinca-alcaloïdes (cf Effets indésirables).
- Les vinca-alcaloïdes étant reconnus comme des substrats de la glycoprotéine P et en l'absence d'études spécifiques, des précautions doivent être exercées lors de l'association de Navelbine avec des modulateurs forts du transport membranaire.

Spécifiques à la vinorelbine :

L'association de Navelbine capsule molle avec d'autres médicaments connus pour leur toxicité médullaire est susceptible d'aggraver les effets indésirables myélosuppresseurs.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique mutuelle lors de l'association de Navelbine avec le cisplatine lors de plusieurs cycles de traitement. Cependant, l'incidence des granulocytopénies a été supérieure lors de l'association de Navelbine avec le cisplatine que lors de l'utilisation de Navelbine en monothérapie.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'association de Navelbine avec plusieurs autres anticancéreux (paclitaxel, docétaxel, capécitabine et cyclophosphamide oral).

Étant donné que le CYP3A4 est principalement impliqué dans le métabolisme de la vinorelbine, l'association avec de puissants inhibiteurs de cette isoenzyme peut augmenter la concentration sanguine de la vinorelbine, et la combinaison avec de puissants inducteurs de cette isoenzyme peut diminuer la concentration sanguine de la vinorelbine.

Les anti-émétiques tels que les antagonistes de la 5-HT3 (exemple : ondansétron, granisétron) n'entraînent pas de modifications de la pharmacocinétique de Navelbine capsule molle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors d'une étude clinique de phase I associant la vinorelbine sous forme intraveineuse et le lapatinib, une augmentation de l'incidence des neutropénies de grade 3/4 a été suggérée. Dans cette étude, la dose recommandée de vinorelbine intraveineuse était de 22,5 mg/m^2 jour 1 et 8 toutes les 3 semaines en association avec 1000 mg de lapatinib administré quotidiennement. Ce type d'association doit donc être administré avec prudence.

Interaction avec les aliments : l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation de la vinorelbine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Dans des études de reproduction conduites chez l'animal, la vinorelbine a été embryotoxique ainsi que tératogène (cf Sécurité préclinique). Sur la base des résultats de ces études chez l'animal et de l'action pharmacologique du médicament, il y a un risque potentiel d'anomalies embryonnaires et fœtales.

Durant la grossesse, Navelbine ne doit pas être utilisé, à moins que le bénéfice individuel attendu dépasse manifestement les risques potentiels. Si la grossesse survient durant le traitement, la patiente doit être informée des risques encourus par l'enfant à naître et soigneusement suivie. La possibilité d'un conseil génétique doit aussi être envisagée.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement, et jusqu'à 3 mois après le traitement.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de Navelbine dans le lait maternel n'est pas connue.

L'excrétion de Navelbine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal.

Un risque durant l'allaitement ne peut être exclu. Par conséquent, l'allaitement doit être arrêté avant de débuter un traitement avec Navelbine (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les hommes traités avec Navelbine doivent être avertis de ne pas concevoir d'enfant durant le traitement, et a minima jusqu'à 3 mois après le traitement.

Avant tout traitement, il est conseillé d'envisager de conserver le sperme à cause du risque d'infertilité irréversible suite au traitement avec la vinorelbine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été effectuée ; mais sur la base de son profil pharmacodynamique, la vinorelbine n'affecte pas ces activités. Cependant, la prudence est nécessaire chez les patients traités avec la vinorelbine au regard des effets indésirables liés à ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence globale des effets indésirables a été déterminée à partir d'études cliniques au cours desquelles 316 patients (132 patients atteints de CPNPC et 184 patientes atteintes de cancer du sein) ont reçu le protocole recommandé de Navelbine capsule molle (trois premières administrations à la dose de 60 mg/m^2/semaine, suivies d'administrations à la dose de 80 mg/m^2/semaine).

Les effets indésirables reportés ont été listés ci-dessous, par système classe-organe et par fréquence. Les effets indésirables additionnels issus de l'expérience post-AMM ont été ajoutés avec la fréquence indéterminée, en accord avec la classification MedDRA.

Les réactions sont définies comme suit en utilisant les grades de sévérité NCI CTC : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (cas rapportés post-AMM).

Les effets indésirables sont décrits selon la classification OMS (grade 1 = G1 ; grade 2 = G2 ; grade 3 = G3 ; grade 4 = G4 ; grade 1-4 = G1-4 ; grade 1-2 = G1-2 ; grade 3-4 = G3-4).

Effets indésirables rapportés avec Navelbine capsule molle :

Expérience pré-AMM :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'aplasie médullaire avec neutropénie, anémie et thrombopénie, ainsi que la toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, diarrhée, stomatites et constipation. Fatigue et fièvre sont aussi reportées de façon fréquente.

Expérience post-AMM :

Navelbine capsule molle est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques comme le cisplatine ou la capécitabine.

Les systèmes classe-organe les plus impactés lors de l'expérience post-AMM sont les affections hématologiques et du système lymphatique, les affections gastro-intestinales, et les troubles généraux et anomalies au site d'administration. Ces informations sont cohérentes avec l'expérience pré-AMM.

Infections et infestations :
- Très fréquent : Infections bactérienne, virale ou fongiques, sans neutropénie, touchant différents systèmes (respiratoire, gastro-intestinal, urinaire...) G1-4 : 12,7 %, G3-4 : 4,4 %.
- Fréquent : Infections bactérienne, virale ou fongiques résultantes d'une dépression médullaire ou d'une affection immunologique (infections associées à une neutropénie) et souvent réversibles avec un traitement approprié. Infections associées à une neutropénie G3-4 : 3,5 %.
- Indéterminé : Neutropénie septique. Septicémie compliquée et parfois fatale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : Dépressions médullaires entraînant surtout des neutropénies G1-4 : 71,5 %, G3 : 21,8 %, G4 : 25,9 %, réversibles et représentant la toxicité dose limitante. Leucopénie G1-4 : 70,6 %, G3 : 24,7 %, G4 : 6 %. Anémie G1-4 : 67,4 %, G3-4 : 3,8 %. Thrombopénie G1-2 : 10,8 %.
- Fréquent : Neutropénie de G4 associée avec une fièvre supérieure à 38 °C, incluant les neutropénies fébriles 2,8 %.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Indéterminé : Hyponatrémie sévère.

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : Insomnie G1-2 : 2,8 %.

Affections du système nerveux central :
- Très fréquent : Troubles neurosensitifs G1-2 : 11,1 %, généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère.
- Fréquent : Troubles neuromoteurs G1-4 : 9,2 %, G3-4 : 1,3 %. Maux de tête G1-4 : 4,1 %, G3-4 : 0,6 %. Vertiges G1-4 : 6 % ; G3-4 : 0,6 %. Altération du goût G1-2 : 3,8 %.
- Peu fréquent : Ataxie G3 : 0,3 %.

Affections oculaires :
- Fréquent : Troubles visuels G1-2 : 1,3 %.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : Insuffisance cardiaque et troubles du rythme cardiaque.
- Indéterminé : Infarctus du myocarde chez des patients présentant des antécédents de troubles cardiaques, ou des facteurs de risque.

Affections vasculaires :
- Fréquent : Hypertension artérielle G1-4 : 2,5 %, G3-4 : 0,3 %. Hypotension G1-4 : 2,2 %, G3-4 : 0,6 %.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : Dyspnées G1-4 : 2,8 %, G3-4 : 0,3 %. Toux G1-2 : 2,8 %.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : Nausées G1-4 : 74,7 %, G3-4 : 7,3 %. Vomissements G1-4 : 54,7 %, G3-4 : 6,3 %, la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement d'appoint (sétrons *per os*). Diarrhées G1-4 : 49,7 %, G3-4 : 5,7 %. Anorexies G1-4 : 38,6 %, G3-4 : 4,1 %. Stomatites G1-4 : 10,4 %, G3-4 : 0,9 %. Douleurs abdominales G1-4 : 14,2 %. Constipations G1-4 : 19 %, G3-4 : 0,9 %. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients ayant des antécédents de constipation et/ou sous traitement concomitant par morphine ou morphino-mimétiques. Troubles gastriques G1-4 : 11,7 %.
- Fréquent : Œsophagites G1-3 : 3,8 %, G3 : 0,3 %. Dysphagies G1-2 : 2,3 %.
- Peu fréquent : Iléus paralytiques G3-4 : 0,9 % (exceptionnellement fatal). Le traitement peut être recommencé dès retour à la normale de la motricité intestinale.
- Indéterminé : Saignement gastro-intestinal.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : Affections hépatiques G1-2 : 1,3 %.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : Une alopécie (G1-2 : 29,4 %) généralement légère peut apparaître.
- Fréquent : Réactions cutanées G1-2 : 5,7 %.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquent : Arthralgies, notamment des douleurs de la mâchoire. Myalgies G1-4 : 7 %, G3-4 : 0,3 %.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : Dysuries G1-2 : 1,6 %. Autres troubles génito-urinaires G1-2 : 1,9 %.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : Fatigue/malaise G1-4 : 36,7 %, G3-4 : 8,5 %. Fièvre G1-4 : 13,0 %, G3-4 : 12,1 %.
- Fréquent : Douleurs, notamment au site tumoral G1-4 : 3,8 %, G3-4 : 0,6 %. Frissons G1-2 : 3,8 %.

Investigations :
- Très fréquent : Pertes de poids G1-4 : 25 %, G3-4 : 0,3 %.
- Fréquent : Prises de poids G1-2 : 1,3 %.

Effets indésirables observés avec Navelbine, concentré pour injection :

Des effets indésirables ont été observés avec Navelbine, concentré pour injection lors de l'utilisation pré- et post-AMM, alors qu'ils n'ont pas été reportés pour Navelbine capsule molle.

Afin de fournir l'information la plus complète, et d'assurer une meilleure sécurité à l'utilisation de Navelbine capsule molle, ces effets sont présentés ci-dessous.

Infections et infestations :
- Peu fréquent : Septicémie (très rarement fatale).

Affections du système immunitaire :
- Indéterminé : Réactions allergiques systémiques telles que des anaphylaxies, des chocs anaphylactiques, ou des réactions de type anaphylactoïde.

Affections endocriniennes :
- Indéterminé : Syndrome de sécrétion inapproprié de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : Bouffées vasomotrices et refroidissement des extrémités.
- Rare : Hypotensions sévères et collapsus.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : Comme avec les autres vinca-alcaloïdes, l'administration de Navelbine a été associée à un bronchospasme.
- Rare : Pneumopathie interstitielle et parfois fatale.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : Pancréatite.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage avec Navelbine capsule molle peut entraîner une hypoplasie médullaire parfois associée à une infection, une fièvre, un iléus paralytique et des troubles hépatiques.

Procédure d'urgence :

Des mesures générales symptomatiques associées à une transfusion sanguine, l'administration de facteurs de croissance et à un traitement antibiotique à large spectre doivent être mis en place si cela est jugé nécessaire par le médecin. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée.

Antidote :

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage avec Navelbine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes (code ATC : L01CA04 ; L : antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Navelbine est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes mais, à la différence des autres vinca-alcaloïdes, la fraction catharantine de la vinorelbine a été structurellement modifiée. Au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au sein de l'appareil des microtubules de la cellule.

Navelbine inhibe la polymérisation de la tubuline. Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Le pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine.

Navelbine bloque la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

La sécurité et l'efficacité de Navelbine dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Des données cliniques issues de deux études de phase II, non contrôlées (simple bras) utilisant la vinorelbine injectable chez 33 et 46 patients pédiatriques atteints de tumeurs solides récurrentes incluant des rhabdomyosarcomes, des sarcomes des tissus mous, des sarcomes d'Ewing, des liposarcomes, des sarcomes synoviaux, des fibrosarcomes, des cancers du système nerveux central, des ostéosarcomes, et des neuroblastomes, à des doses de 30 ou 33,75 mg/m^2 jour 1 et 8 toutes les 3 semaines, ou 1 fois par semaine pendant 6 semaines toutes les 8 semaines n'a pas démontré d'efficacité clinique significative. Le profil de toxicité était similaire à celui reporté pour les patients adultes (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine ont été évalués dans le sang.

Absorption :

Après administration orale, Navelbine est rapidement absorbée et le T_{max} est atteint en 1,5 à 3 heures, avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 130 ng/ml après administration à la dose de 80 mg/m^2.

La biodisponibilité absolue est d'environ 40 % et l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

La vinorelbine orale administrée aux doses de 60 et de 80 mg/m^2 se traduit par une exposition sanguine comparable à celle procurée respectivement par des doses de 25 et de 30 mg/m^2 de la forme intraveineuse.

La variabilité inter-individuelle de l'exposition est équivalente après administration par voie IV et par voie orale.

L'exposition sanguine augmente de manière proportionnelle à la dose pour une dose allant jusqu'à 100 mg/m^2.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13,5 %), en revanche, la vinorelbine est fortement liée aux cellules sanguines, en particulier aux plaquettes (78 %).

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est important, 21,2 l.kg^{-1} en moyenne (intervalle 7,5-39,7 l.kg^{-1}), ce qui témoigne d'une large distribution dans l'organisme.

La pénétration de la vinorelbine dans les tissus pulmonaires semble importante, comme en témoigne le rapport moyen des concentrations tissu/plasma, détecté par biopsie chirurgicale pulmonaire, qui est supérieur à 300.

La vinorelbine n'a pas été détectée dans le système nerveux central.

Métabolisme :

Tous les métabolites de la vinorelbine sont formés par l'isoforme CYP3A4 des cytochromes P450 à l'exception de la 4-O-déacétyl-vinorelbine qui semble être formée par les carboxylestérases. La 4-O-déacétyl-vinorelbine est le seul métabolite actif et le principal métabolite détecté dans le sang.

Aucun sulfo ou glucurono conjugué n'a été détecté.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la vinorelbine est d'environ 40 h. La clairance sanguine est élevée, proche du débit sanguin hépatique, et son taux est de 0,72 l.h^{-1}.kg^{-1} (fourchette : 0,32 à 1,26 l.h^{-1}.kg^{-1}).

L'élimination rénale est faible (< 5 % de la dose administrée) et c'est principalement le produit inchangé qui est retrouvé. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, tant des métabolites que de la vinorelbine inchangée (principal composé retrouvé).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Les effets de l'insuffisance rénale sur l'élimination de la vinorelbine n'ont pas été étudiés. Toutefois, étant donné la faible élimination rénale de la vinorelbine, une réduction des doses n'est pas indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de la vinorelbine par voie orale n'a pas été modifiée après l'administration de la dose de 60 mg/m^2/semaine lors d'insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN, et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN), et de la dose de 50 mg/m^2/semaine lors d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quel que soit le niveau d'ALAT ou d'ASAT). Navelbine capsule molle n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, ainsi son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Une étude de l'administration de vinorelbine *per os* chez des patients âgés (> 70 ans) atteints de CPNPC a démontré que l'âge n'influence pas la pharmacocinétique de la vinorelbine.

Cependant, sachant que les personnes âgées sont fragiles, il est nécessaire d'être prudent lors de l'augmentation des doses de Navelbine (cf Posologie/Mode d'administration).

Relations entre pharmacocinétique et pharmacodynamie :
Une forte corrélation a été mise en évidence entre l'exposition sanguine et la déplétion des leucocytes ou des polymorphonucléaires neutrophiles (PMN).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Potentiel mutagène et carcinogène :
L'interaction de Navelbine avec le fuseau achromatique au cours de la mitose peut entraîner une distribution incorrecte des chromosomes. Dans les études animales, Navelbine administrée par voie intraveineuse a provoqué une aneuploïdie et une polyploïdie. Il est possible que Navelbine puisse également provoquer des effets mutagènes (induction d'une aneuploïdie) chez l'homme. Les études de carcinogénicité dans lesquelles Navelbine a été administrée par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines afin d'éviter les effets toxiques du produit se sont révélées négatives.
Études de la reproduction :
Dans les études animales de reproduction, Navelbine s'est révélée embryofœtolétale et tératogène.
La dose sans effet toxique chez le rat a été de 0,26 mg/kg tous les 3 jours.
Après administration péri ou postnatale chez le rat à une dose de 1,0 mg/kg tous les 3 jours par voie IV, un retard de gain pondéral a été observé dans la descendance jusqu'à la 7e semaine de vie.
Tolérance pharmacologique :
Aucun effet hémodynamique n'a été observé chez des chiens traités à la dose maximale tolérée ; seuls des troubles mineurs de la repolarisation, non significatifs, sont apparus comme avec les autres vinca-alcaloïdes testés. Aucun effet sur le système cardiovasculaire n'a été observé chez des primates traités par des doses répétées de vinorelbine pendant 39 semaines.
Surdosage chez l'animal :
Les symptômes du surdosage chez les animaux testés ont consisté en des pertes de poils, un comportement anormal (prostration, somnolence), des lésions pulmonaires, une perte de poids et divers degrés d'aplasie médullaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Navelbine capsule molle doit être avalée avec de l'eau, sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.
Navelbine capsule molle doit être administrée exclusivement par voie orale.
Pour des raisons de sécurité, toute capsule inutilisée ou endommagée doit être rapportée au prescripteur ou au pharmacien afin d'être détruite conformément à la procédure habituelle en vigueur pour les substances cytotoxiques.
Pour les modalités d'utilisation et de manipulation de Navelbine capsule molle :
Pour ouvrir le conditionnement sécurisé :
- découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir ;
- peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette ;
- appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium.

Pour les précautions d'emploi, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Un livret d'information et de suivi destiné au patient ainsi qu'une trousse sont fournis par le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.
AMM 3400936594845 (2001, RCP rév 21.07.16) 20 mg.
3400936594906 (2001, RCP rév 21.07.16) 30 mg.
Prix : 61,10 € (1 capsule à 20 mg).
89,91 € (1 capsule à 30 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE ONCOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

NAVOBAN voie orale
tropisétron

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Traitements associés

NAVOBAN voie parentérale
tropisétron

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Traitements associés

NAXY voie orale
clarithromycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Macrolides et apparentés

NEBCINE ®
tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 25 mg : Flacon-ampoule de 2,5 ml, boîte unitaire.
Solution injectable à 75 mg : Flacon-ampoule de 1,5 ml, boîte unitaire.
Solution injectable à 100 mg : Flacon-ampoule de 2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*par flacon ampoule*		
	2,5 ml	*1,5 ml*	*2 ml*
Tobramycine	25 mg	75 mg	100 mg

(sous forme de sulfate)
Excipients (communs) : édétate disodique, phénol, métabisulfite de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : sodium, métabisulfite de sodium.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la tobramycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées :
- aux infections à bacilles Gram négatif définis comme sensibles en Pharmacodynamie, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques ;
- l'association de la tobramycine avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles en se basant sur les données bactériologiques, en particulier dans leurs manifestations :
  - rénales, urologiques et génitales,
  - septicémiques et endocarditiques,
  - méningées (en y adjoignant un traitement local),
  - respiratoires,
  - cutanées (staphylococcie cutanée maligne de la face),
  - articulaires.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

> **Attention :** en l'absence de données, l'administration de Nebcine, solution injectable, par voie inhalée n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Posologie :
Chez le sujet normorénal, la tobramycine peut être administrée par voie intramusculaire et par voie intraveineuse.
- *Adultes :* 3 mg/kg/jour en 3 injections également réparties.
- *Enfants :* 3 mg/kg/jour en 3 injections IM également réparties.

Dans les infections mettant en jeu le pronostic vital, on peut administrer jusqu'à 5 mg/kg/jour en trois ou quatre injections également réparties. Cette posologie doit être réduite à 4 mg/kg/jour aussitôt que l'état clinique le permet. Pour prévenir la possibilité de toxicité accrue liée à des taux sériques trop élevés, la posologie ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour, sauf si les taux sanguins sont contrôlés.
- *Nourrissons :* 3 mg/kg/jour en 3 injections IM, sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique.
- *Nouveau-nés (à terme ou prématurés) :* on peut administrer une posologie atteignant jusqu'à 3 à 4 mg/kg/jour en deux injections IV également réparties sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique.

Depuis la mise à disposition des aminosides, il a été montré qu'il était possible, par la même posologie quotidienne, de réduire le nombre d'administrations. Classiquement, le nombre d'injections était de 3 par jour. L'expérience acquise indique qu'en général le nombre d'injections est de 2, voire une seule par jour :
- La dose quotidienne peut être administrée en une injection quotidienne (IM ou perfusion courte) :
  - chez les patients de moins de 65 ans,
  - à fonction rénale normale,
  - lorsque le traitement n'excède pas 10 jours,
  - en l'absence de neutropénie,
  - à l'exclusion des infections à germes Gram positif,
  - pour des infections à germes Gram négatif, à l'exclusion des *Pseudomonas* et des *Serratia*.

  Dans ces circonstances, une efficacité au moins identique et une tolérance parfois meilleure ont été démontrées avec une injection quotidienne par rapport aux modalités classiques (intervalle 8 heures).
- Dans les autres cas, l'administration biquotidienne de la dose usuelle est le plus souvent recommandée, en dehors de l'insuffisance rénale qui implique le maintien des mesures habituelles.

Les dosages plasmatiques sont utiles lorsque le traitement doit dépasser 7 à 10 jours ; une concentration résiduelle inférieure à 2 µg/ml indique que le rythme d'administration choisi est adapté aux capacités d'épuration du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allergie aux antibiotiques de la famille des aminoglycosides.
- Myasthénie.
- Association aux autres antibiotiques de la famille des aminosides (en cas d'administration simultanée).
- Association à l'ataluren.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En l'absence de données, l'utilisation de Nebcine, solution injectable par voie inhalée n'est pas recommandée. De plus la présence de sulfites de sodium peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. (Cf Posologie/Mode d'administration.)
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les sujets porteurs d'anomalie vestibulaire et cochléaire.
- La néphrotoxicité et l'ototoxicité de la tobramycine imposent les précautions d'emploi suivantes :
  1. en cas d'insuffisance rénale n'utiliser la tobramycine qu'en cas de stricte nécessité et adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine. Une surveillance médicale portant sur les fonctions rénale et auditive est nécessaire. Les taux sériques de l'antibiotique seront contrôlés, dans toute la mesure du possible ;
  2. compte tenu de la pharmacocinétique du produit et du mécanisme de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité, éviter les traitements itératifs et/ou prolongés, particulièrement chez les sujets âgés ;
  3. éviter d'associer la tobramycine aux diurétiques très actifs et, en général, à tout produit ototoxique et néphrotoxique (cf Interactions).
- La tobramycine peut potentialiser l'action du curare, des myorelaxants et des anesthésiques généraux (cf Interactions).
- En cas d'intervention chirurgicale informer l'anesthésiste-réanimateur de la prise de ce médicament.
- Ce médicament contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par flacon, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
Éviter de mélanger la tobramycine dans un même flacon ou une même seringue avec un autre médicament, en particulier avec un antibiotique de la famille des bêtalactamines.
Associations contre-indiquées :
+ ***Autres aminosides :***
En cas d'administration simultanée : Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité (l'ototoxicité est cumulative en cas d'administrations successives).
+ ***Ataluren :***
Risque de potentialisation de la toxicité rénale de l'aminoside.
Associations déconseillées :
+ ***Botulique (toxine) :***
Risque d'augmentation des effets de la toxine botulique avec les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme).
Utiliser un autre antibiotique.
+ ***Polymyxine B :***
Addition des effets néphrotoxiques. Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ ***Céfalotine :***
L'augmentation de la néphrotoxicité des aminosides par la céfalotine est discutée.
Surveillance de la fonction rénale.
+ ***Curares :***
Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.
Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.
+ ***Diurétiques de l'anse :***
Augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques de l'aminoside (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique).
Association possible sous contrôle de l'état d'hydratation, des fonctions rénale et cochléo-vestibulaire et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de l'aminoside.
Associations à prendre en compte :
+ ***Autres aminosides :***
En cas d'administrations successives : Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité (l'ototoxicité est cumulative en cas d'administrations successives).
+ ***Autres médicaments néphrotoxiques :***
Risque de majoration de la néphrotoxicité.
+ ***Autres médicaments ototoxiques :***
Majoration de l'ototoxicité.
+ ***Amphotéricine B :***
Avec l'amphotéricine B administrée par voie IV : risque accru de néphrotoxicité.
+ ***Ciclosporine :***
Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule, avec majoration du risque néphrotoxique.
+ ***Organoplatines :***
Addition des effets néphrotoxiques et/ou ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.
+ ***Tacrolimus :***
Augmentation de la créatininémie plus importante que sous tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).
Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse en raison d'un risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité fœtales. Son utilisation sera strictement limitée aux pathologies infectieuses graves. En effet, en clinique quelques cas d'atteinte cochléo-vestibulaire néonatale ont été décrits avec les aminosides, notamment la streptomycine et la kanamycine, et les études animales ont mis en évidence une atteinte cochléaire et rénale.
Dans le cas d'une exposition à ce médicament en cours de grossesse, une évaluation de la fonction auditive (autoémissions) et rénale du nouveau-né est recommandée.
ALLAITEMENT :
Le passage des aminosides dans le lait maternel est documenté, cependant les concentrations retrouvées dans le lait sont faibles, voire négligeables. Le risque majeur consisterait en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref (quelques jours) par ce médicament et si la fonction rénale maternelle est normale. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Dans le cas d'une administration ambulatoire, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines devront se faire avec prudence en raison des possibles effets indésirables de type étourdissements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Néphrotoxicité : ce médicament appartient à la famille des aminosides pour laquelle des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Ils étaient, la plupart du temps, en rapport avec une posologie trop élevée ou des traitements prolongés, des altérations rénales antérieures, des troubles de l'hémodynamique ou des associations à des produits réputés néphrotoxiques.
- Ototoxicité : ce médicament appartient à la famille des aminosides pour laquelle des cas d'atteinte cochléo-vestibulaire ont été signalés. Ils étaient favorisés par une posologie trop élevée, une longue durée du traitement, une insuffisance rénale préexistante ou par des associations à des produits ototoxiques.
- Des réactions allergiques mineures (rash, urticaire) ont été décrites. Ces phénomènes ont cessé à l'arrêt du traitement.
- D'autres effets secondaires ont été rapportés : élévation des transaminases (SGOT, SGPT), de la bilirubine sérique, anémie, granulocytopénie et thrombopénie, fièvre, nausées, vomissements, céphalées et somnolence.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'intervalle thérapeutique de la tobramycine est réduit. En cas d'accumulation (en raison, par exemple, d'une insuffisance rénale), des lésions rénales et des lésions du nerf vestibulo-cochléaire peuvent se produire. Les techniques d'épuration extrarénale sont particulièrement indiquées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.
Traitement en cas de surdosage :
Arrêter le traitement. Il n'existe aucun antidote spécifique. La tobramycine peut être éliminée du sang par

hémodialyse (l'élimination est plus lente et plus irrégulière par dialyse péritonéale).

Traitement des blocages neuromusculaires :

En cas de blocage neuromusculaire (généralement provoqué par des interactions, cf Interactions), l'administration de chlorure de calcium par voie intraveineuse est recommandée, ainsi que le recours à la respiration artificielle si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : J01GB01.

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ⩽ 4 mg/l et R > 8 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram positif : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus* méti-S (0 - 12 %), staphylocoque à coagulase négative méti-S (0 - 20 %).
- Aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter, Acinetobacter baumannii* (0 - 40 %), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (0 - 16 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (0 - 65 %), *Enterobacter cloacae* (0 - 14 %), *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella* (0 - 11 %), *Morganella morganii, Proteus mirabilis* (0 - 12 %), *Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa* (0 - 36 %), *Salmonella, Serratia* (0 - 66 %), *Shigella, Yersinia.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram négatif : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram positif : entérocoques*, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R**, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram négatif : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia cepacia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia*, mycoplasmes, rickettsies.

* Dans certaines indications, la tobramycine peut être utilisée en association, en particulier avec les bêtalactamines (septicémies, endocardites), à l'exception des infections à *Enterococcus faecium.* Toutefois, la synergie est abolie lorsque les espèces impliquées (streptocoques, entérocoques) présentent une résistance acquise de haut niveau à la tobramycine.

** La fréquence de résistance à la méticilline peut atteindre 50 % de l'ensemble des staphylocoques dans certains pays européens et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption - Distribution :

- Concentrations sanguines :
  Après injection intramusculaire, les pics sériques de la tobramycine s'observent entre la 30e et la 60e minute. L'administration intramusculaire d'une dose de 1 mg/kg de poids corporel permet d'obtenir des pics sériques de l'ordre de 4 à 6 µg/ml ; on retrouve des taux mesurables pendant au moins huit heures.
  Après perfusion IV d'une heure, les taux sériques sont similaires à ceux obtenus par voie IM.
  Après injection IV directe d'une dose unique de 1,5 µg/kg, les pics sériques vont de 9,2 à 29,8 µg/ml. Ces taux tombent à moins de 11 µg/ml en quinze minutes.
- La demi-vie sérique chez le sujet normal est de deux heures (méthode microbiologique).
- Diffusion humorale et tissulaire : la tobramycine est présente dans les tissus et les humeurs après administration parentérale. Dans la bile et les selles, les concentrations de tobramycine sont généralement faibles, témoignant ainsi d'une excrétion biliaire négligeable. Dans le liquide céphalorachidien, les taux sont bas après administration parentérale. La tobramycine a également été mise en évidence au niveau des expectorations, du liquide péritonéal et des exsudats d'abcès. L'antibiotique traverse les membranes placentaires.
- Liaison aux protéines plasmatiques : elle est pratiquement inexistante (méthode des ultrafiltrations).

Élimination :

La tobramycine est éliminée sous forme inchangée presque exclusivement par filtration glomérulaire. La clairance rénale est identique à celle de la créatinine endogène.

Chez le malade à fonction rénale normale, on retrouve dans les urines de huit heures jusqu'à 84 % de la dose administrée ; un total de 93 % est retrouvé au bout de 24 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Après ouverture du flacon-ampoule, le produit doit être utilisé immédiatement.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931648543 (1982, RCP rév 11.07.17) 25 mg.
3400931648604 (1982, RCP rév 11.07.17) 75 mg.
3400931648772 (1982, RCP rév 11.07.17) 100 mg.

Prix : 2,81 € (flacon à 25 mg).
3,22 € (flacon à 75 mg).
3,33 € (flacon à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LABORATOIRE X.O
170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud
Tél : 01 85 74 20 13

NEBIDO ®

testostérone undécanoate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 1000 mg/4 ml (huileuse, limpide, de teinte jaunâtre) : Flacon de 6 ml contenant 4 ml de solution, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Testostérone (DCI) undécanoate	250 mg

(soit en testostérone : 157,9 mg/ml)

Excipients : benzoate de benzyle, huile de ricin raffinée.

Excipient à effet notoire : huile de ricin raffinée.

Chaque flacon contient 4 ml de solution injectable soit 1000 mg d'undécanoate de testostérone (correspondant à 631,5 mg de testostérone).

DC INDICATIONS

Traitement substitutif des hypogonadismes masculins, quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Injecter un flacon de Nebido (correspondant à 1000 mg d'undécanoate de testostérone) toutes les 10 à 14 semaines. Des injections à cette fréquence permettent de maintenir des taux de testostérone suffisants et n'entraînent pas d'accumulation.

Début du traitement :

Le taux de testostérone sérique doit être mesuré avant le début du traitement et au cours de la phase d'instauration. En fonction du taux de testostérone sérique et des symptômes cliniques, l'intervalle après la première injection peut être réduit à un minimum de 6 semaines au lieu de l'intervalle recommandé de 10 à 14 semaines pour le traitement d'entretien. Cette dose de charge permettra d'atteindre plus rapidement les concentrations sériques de testostérone suffisantes.

Suivi et individualisation du traitement :

L'intervalle recommandé entre les injections est de 10 à 14 semaines. Un suivi attentif des taux de testostérone sérique est nécessaire au cours du traitement d'entretien. Il est conseillé de mesurer régulièrement le taux de testostérone sérique. Ces mesures doivent être réalisées à la fin de l'intervalle entre deux injections et en tenant compte des signes cliniques. Ces taux sériques doivent se situer dans le tiers inférieur des valeurs normales. Des taux sériques inférieurs à la normale indiquent la nécessité de réduire l'intervalle entre 2 injections. En cas de taux élevés, on peut envisager d'augmenter l'intervalle entre 2 injections.

Populations particulières :

- Population pédiatrique :
  Nebido n'est pas indiqué chez l'enfant ni l'adolescent et n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les garçons de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients âgés :
  Des données limitées ne suggèrent pas la nécessité d'adapter les doses chez les patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique :
  Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation de Nebido est contre-indiquée chez l'homme en cas de tumeur hépatique ou d'antécédents de tumeur hépatique (cf Contre-indications).
- Insuffisance rénale :
  Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire.

Les injections doivent être administrées très lentement (pendant plus de 2 minutes). Nebido doit uniquement être injecté par voie intramusculaire. Il faut prêter attention à injecter Nebido profondément dans le muscle fessier en suivant les précautions d'usage pour les injections intramusculaires. Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter une injection intravasculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Administration).

Le contenu du flacon doit être administré par voie intramusculaire immédiatement après ouverture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Nebido est contre-indiqué chez l'homme en cas de :

- cancer androgénodépendant de la prostate ou des glandes mammaires chez l'homme ;
- présence ou antécédents de tumeurs hépatiques ;
- hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique Composition).

L'utilisation de Nebido est contre-indiquée chez les femmes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation de Nebido n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Le traitement par Nebido ne doit être débuté que si un hypogonadisme (hypo ou hypergonadotrophique) a été confirmé et si les autres étiologies pouvant être à l'origine de la symptomatologie ont été exclues. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie.

Patients âgés :

L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité de Nebido utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.

Examen médical et examens biologiques :

Examen médical :

Avant d'instaurer un traitement par la testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écarter tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être effectuée selon les méthodes usuelles recommandées (toucher rectal et dosage du PSA, antigène spécifique de la prostate), au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux). Les recommandations en vigueur pour le suivi de la tolérance d'un traitement substitutif en testostérone doivent être prises en considération.

Examens biologiques :

Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.

Chez les patients recevant un traitement androgénique au long cours, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématocrite, fonction hépatique et bilan lipidique (cf Effets indésirables).

En raison de la variabilité des résultats d'analyse entre les différents laboratoires, tous les dosages de testostérone doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.

Tumeurs :

Les androgènes pourraient accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Nebido doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.

Des cas de tumeurs hépatiques bénignes et malignes ont été rapportés chez des patients recevant un traitement hormonal comme les androgènes. En cas de douleurs abdominales sévères, d'augmentation de volume du foie, ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez les hommes traités par Nebido, une tumeur hépatique doit être considérée dans le diagnostic différentiel.

Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Insuffisance hépatique et rénale :

Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité et la tolérance de Nebido chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, Nebido doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance cardiaque :

Nebido doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés aux œdèmes, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, car le traitement par des androgènes peut entraîner une rétention hydrosodée. En cas de complications sévères caractérisées par un œdème avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, le traitement doit être interrompu immédiatement (cf Effets indésirables).

La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, Nebido doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension. En règle générale, les restrictions à l'utilisation d'injections intramusculaires chez les patients ayant des anomalies acquises ou héréditaires de la coagulation sanguine doivent être observées.

Autres :

Nebido doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine, leur état pouvant s'aggraver sous traitement.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par androgène et ayant des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement.

Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner de concentrations sériques d'androgènes trop importantes et nécessiter une adaptation posologique.

Une apnée du sommeil préexistante peut s'aggraver sous traitement.

Les athlètes recevant un traitement de substitution à la testostérone pour hypogonadisme masculin primaire ou secondaire doivent être informés que ce médicament contient une substance active susceptible d'entraîner une réaction positive lors de tests antidopage.

Les androgènes ne sont pas recommandés pour développer la masse musculaire des sujets en bonne santé, ni pour augmenter les capacités physiques.

Nebido doit être arrêté définitivement si des symptômes liés à des concentrations sériques d'androgènes trop importantes persistent ou réapparaissent en cours de traitement avec le schéma d'administration recommandé.

Administration :

Comme avec toutes les solutions huileuses, Nebido doit uniquement être injecté par voie intramusculaire et très lentement (pendant plus de 2 minutes). Une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et elles sont réversibles. Le patient doit donc faire l'objet d'une surveillance régulière pendant et immédiatement après chaque injection de Nebido afin de pouvoir reconnaître au plus vite les possibles signes et symptômes d'une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses. Le traitement est généralement symptomatique, par exemple par l'administration d'une oxygénothérapie.

Des cas suspectés de réactions anaphylactiques après l'injection de Nebido ont été rapportés.

Excipients :

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères.

DC INTERACTIONS

Anticoagulants oraux :

La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l'activité des anticoagulants oraux dérivés de la coumarine. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent un suivi attentif, tout particulièrement au début et à l'arrêt du traitement par les androgènes. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR est recommandé.

Autres interactions :

- L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH ou de corticoïdes peut majorer le risque de survenue d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les patients présentant une pathologie cardiaque ou hépatique ou des facteurs de risques d'œdèmes.
- Interactions avec des analyses de laboratoire : les androgènes peuvent diminuer les taux de thyroxin-binding globulin, entraînant une réduction des taux sériques de T4 totale et une augmentation du captage sur résine de la T3 et de la T4. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés, sans manifestation clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse et allaitement :

Nebido n'est pas indiqué chez la femme et ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent (cf Contre-indications).

Fertilité :

Un traitement de substitution à la testostérone peut réduire la spermatogenèse de manière réversible (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nebido n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation d'androgènes, voir aussi Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant un traitement par Nebido sont l'acné et les douleurs au site d'injection.

Une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Des cas suspectés de microembolie graisseuse pulmonaire ont été rapportés rarement dans les études cliniques (entre ⩾ 1 cas/10 000 injections et

< 1 cas/1000 injections) ainsi que dans l'expérience postmarketing (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas suspectés de réactions anaphylactiques après l'injection de Nebido ont été rapportés.
Les androgènes pourraient accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.
Le tableau 1 ci-dessous reporte les effets indésirables rapportés avec Nebido selon la classification par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont basées sur des données d'essais cliniques et sont définies comme fréquentes (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquentes (⩾ 1/1000 à < 1/100) et rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000). Les effets indésirables ont été enregistrés dans 6 études cliniques (N = 422) et un lien de causalité avec Nebido est suspecté.

Tableau des effets indésirables :

Tableau 1 : Effets indésirables chez l'homme classés par fréquence relative, selon la classification MedDRA SOC, sur la base de données poolées issues de 6 essais cliniques, N = 422 (100,0 %), soit N = 302 hommes hypogonadiques traités avec des injections IM de 4 ml et N = 120 avec 3 ml d'undécanoate de testostérone 250 mg/ml

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Polycytémie, augmentation de l'hématocrite*, augmentation de la numération des globules rouges*, augmentation du taux d'hémoglobine*
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, hémoglobine glycosylée augmentée, hypercholestérolémie, triglycérides sanguins augmentés, cholestérol sanguin augmenté
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, désordres émotionnels, insomnie, agitation, agressivité, irritabilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, migraine, tremblements
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Peu fréquent	Troubles cardiovasculaires, hypertension, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchite, sinusite, toux, dyspnée, ronflement, dysphonie
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhée, nausées
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Tests de la fonction hépatique anormaux, aspartate aminotransférase augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Alopécie, érythème, rash(1), prurit, sécheresse de la peau
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, douleur des extrémités, troubles musculaires(2), raideur musculosquelettique, créatine phosphokinase sanguine augmentée
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Débit urinaire diminué, rétention urinaire, troubles des voies urinaires, nocturie, dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Antigène spécifique de la prostate augmenté, examen de la prostate anormal, hyperplasie bénigne de la prostate
Peu fréquent	Néoplasie intra-épithéliale prostatique, induration de la prostate, prostatite, trouble prostatique, modification de la libido, douleurs testiculaires, induration mammaire, douleur mammaire, gynécomastie, estradiol augmenté, testostérone augmentée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Divers types de réactions au site d'injection(3)
Peu fréquent	Fatigue, asthénie, hyperhidrose(4)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses**

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire une certaine réaction indésirable est listé. Les synonymes ou maladies associées ne sont pas listés, mais doivent aussi être pris en compte.

* Cette fréquence a été reliée à l'utilisation de médicaments contenant de la testostérone.

** La fréquence dépend du nombre d'injections.

(1) Rash, incluant rash papuleux.

(2) Troubles musculaires : spasmes musculaires, tension musculaire et myalgie.

(3) Divers types de réactions au site d'injection : douleurs, gêne, prurit, érythème, hématome, irritation, réaction.

(4) Hyperhidrose : hyperhidrose et sueurs nocturnes.

Description de certains effets indésirables :

Une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Des cas suspectés de microembolie graisseuse pulmonaire ont été rapportés rarement dans les études cliniques (entre ⩾ 1 cas/10 000 injections et < 1 cas/1000 injections) ainsi que dans l'expérience postmarketing (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, nervosité, hostilité, apnée du sommeil, diverses réactions cutanées incluant séborrhée, augmentation de la pilosité, fréquence augmentée des érections et dans de très rares cas jaunisse ont été rapportés sous traitement avec des préparations contenant de la testostérone.
Le traitement avec des doses élevées de testostérone interrompt ou réduit de façon fréquente et réversible la spermatogenèse, réduisant ainsi la taille des testicules ; le traitement de substitution à la testostérone de l'hypogonadisme peut dans de rares cas provoquer des érections persistantes et douloureuses (priapisme). L'administration à forte dose ou à long terme de testostérone augmente de façon occasionnelle les cas de rétention d'eau et d'œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune mesure thérapeutique autre que l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose n'est nécessaire après un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes, code ATC : G03BA03.
Ce médicament est un dérivé du 3-oxoandrostène (4).
L'undécanoate de testostérone est un ester d'un androgène naturel, la testostérone. La forme active, la testostérone, est formée par clivage de la chaîne latérale.
La testostérone est le principal androgène chez l'homme. Elle est principalement synthétisée au niveau des testicules et, en faibles quantités, au niveau du cortex surrénalien.
La testostérone est responsable de l'expression des caractères sexuels masculins au cours du développement fœtal, de la petite enfance et de la puberté et du maintien ultérieur du phénotype masculin et des fonctions androgénodépendantes (par exemple la spermatogenèse, les glandes sexuelles accessoires). Elle remplit également d'autres fonctions, par exemple au niveau de la peau, des muscles, du squelette, des reins, du foie, de la moelle osseuse et du système nerveux central.
En fonction de l'organe cible, le spectre d'activité de la testostérone est principalement androgénique (par exemple prostate, vésicules séminales, épididyme) ou anabolisant protidique (muscles, os, hématopoïèse, reins, foie).
Les effets de la testostérone sur certains organes cibles ne se manifestent qu'après conversion au niveau périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs nucléaires des estrogènes des cellules cibles, par exemple, dans l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, l'os et les cellules de Leydig des testicules.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Nebido est une préparation retard d'undécanoate de testostérone administrée par voie intramusculaire et ainsi ne subit pas l'effet de premier passage hépatique. Après injection intramusculaire d'undécanoate de testostérone sous forme de solution huileuse, le composant est progressivement libéré et est presque entièrement clivé par les estérases sériques en testostérone et en acide undécanoïque. Une augmentation des taux sériques de testostérone au-delà des valeurs basales peut s'observer dès le lendemain de l'administration.
État d'équilibre :
Après la première injection intramusculaire de 1000 mg d'undécanoate de testostérone chez des hommes souffrant d'hypogonadisme, des valeurs moyennes de Cmax de 38 nmol/l (11 ng/ml) ont été obtenues après 7 jours. La seconde dose a été administrée six semaines après la première injection et des concentrations maximales en testostérone de l'ordre de 50 nmol/l (15 ng/ml) étaient atteintes. Un intervalle d'administration constant de dix semaines a été maintenu pour les trois injections suivantes et l'état d'équilibre a été atteint entre la 3e et la 5e injection. Les valeurs moyennes de Cmax et de Cmin à l'équilibre ont été d'environ 37 nmol/l (11 ng/ml) et 16 nmol/l (5 ng/ml) respectivement.
La variabilité intra et interindividuelle médiane (coefficient de variation, %) des valeurs de Cmin a été respectivement de 22 % (9-28 %) et de 34 % (25-48 %).
Distribution :
Chez l'homme, environ 98 % de la testostérone circulante dans le sérum se trouve sous forme liée à la SHBG (sex hormone-binding globulin) et à l'albumine. Seule la fraction libre de la testostérone est considérée comme biologiquement active. Après perfusion intraveineuse de testostérone à des hommes âgés, la demi-vie d'élimination de la testostérone était d'environ une heure, avec un volume de distribution apparent de l'ordre de 1,0 l/kg.
Biotransformation :
La testostérone, obtenue par clivage de la liaison ester de l'undécanoate de testostérone, est métabolisée et excrétée de la même manière que la testostérone endogène. L'acide undécanoïque est métabolisé par β-oxydation de la même manière que les autres acides carboxyliques aliphatiques. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone.
Élimination :
La testostérone subit un métabolisme hépatique et extrahépatique important. Après administration de testostérone marquée, environ 90 % de la radioactivité se retrouvent dans les urines sous forme de conjugués d'acide sulfurique et glucuronique et 6 % dans les selles après circulation entérohépatique. Les métabolites urinaires de ce médicament sont notamment l'androstérone et l'étiocholanolone. Après administration intramusculaire de cette formulation retard, la vitesse de libération se caractérise par une demi-vie de 90 jours ± 40.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études toxicologiques n'ont pas révélé d'autres effets que ceux pouvant être expliqués par le profil hormonal de Nebido.
La testostérone s'est révélée non mutagène in vitro selon le modèle des mutations réverses (test d'Ames) ou des cellules ovariennes de hamster. Lors d'études chez l'animal, un lien entre le traitement par les androgènes et certains cancers a été observé. Des données expérimentales chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après traitement par la testostérone.
Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. La signification clinique de cette dernière observation n'est pas connue.
Les études de fertilité chez les rongeurs et les primates ont montré que le traitement par la testostérone est susceptible de diminuer la fertilité par suppression de la spermatogenèse proportionnellement à la dose.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après 1re ouverture : Le médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le flacon est strictement à usage unique. Le contenu d'un flacon doit être injecté par voie intramusculaire immédiatement après son prélèvement dans la seringue.
Après avoir retiré le capuchon en plastique (A), ne pas retirer la bague métallique (B) ni la capsule de sertissage (C).

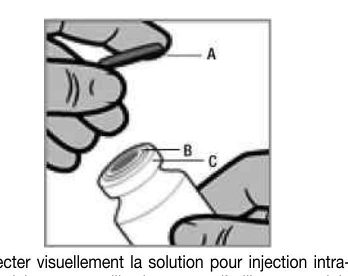

Inspecter visuellement la solution pour injection intramusculaire avant utilisation et ne l'utiliser que si la solution est limpide et exempte de particules.
Ce médicament est strictement à usage unique et tout reste de solution non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie ou en gynécologie.
Renouvellement non restreint.
AMM 3400927713453 (2005, RCP rév 16.12.16).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

NÉBILOX ®
nébivolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé quadrisécable à 5 mg* (rond, blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
* Le comprimé peut être divisé en quarts de taille identique.

COMPOSITION *p cp*

Nébivolol (DCI) chlorhydrate
exprimé en nébivolol* .... 5 mg
Excipients : polysorbate 80, hypromellose, lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (141,75 mg/cp) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi].
* Soit 2,5 mg de SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et 2,5 mg de RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

DC INDICATIONS

Hypertension :
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
Insuffisance cardiaque chronique :
Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
POSOLOGIE :
Hypertension :
La posologie est de 1 comprimé par jour (5 mg), de préférence au même moment de la journée.
L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.
Association à d'autres antihypertenseurs :
Les bêtabloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs. A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association de Nébilox avec 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide.
Insuffisant rénal :
La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour.
Insuffisant hépatique :
L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de Nébilox est contre-indiquée chez ces patients.
Sujet âgé :
Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour. Cependant, du fait de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence s'impose et une surveillance étroite doit être assurée.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Nébilox chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.
Insuffisance cardiaque chronique :
Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être débuté par une phase de titration jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien optimale individuelle.
Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des 6 dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.
Chez les patients recevant un traitement conventionnel incluant diurétiques et/ou digoxine et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les 2 semaines précédant l'initiation du traitement par Nébilox.
La phase initiale de titration doit être réalisée selon le schéma suivant à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance :
- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à,
- 2,5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à,
- 5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à,
- 10 mg une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.
L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier au regard de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de la conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).
La dose maximale recommandée peut ne pas être atteinte chez tous les patients du fait de la survenue d'évènements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement puis réinstaurée conformément au schéma posologique.
Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de

l'insuffisance cardiaque ou de manifestation d'intolérance au traitement, il est recommandé en premier lieu de diminuer la dose de nébivolol, voire d'arrêter le traitement immédiatement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculo-ventriculaire).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le nébivolol est habituellement un traitement au long cours. Le traitement par nébivolol ne doit pas être interrompu brutalement sous peine d'induire une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, la posologie doit être diminuée progressivement, en la divisant de moitié chaque semaine.

Insuffisant rénal :

Chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

En l'absence de données, l'utilisation du nébivolol chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatininémie ⩾ 250 µmol/l) n'est pas recommandée.

Insuffisant hépatique :

Les données étant limitées chez l'insuffisant hépatique, l'utilisation du nébivolol chez ces patients est contre-indiquée.

Sujet âgé :

Chez les sujets âgés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Nébilox chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale

Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.

De plus, comme pour d'autres bêtabloquants, Nébilox est contre-indiqué dans les cas suivants :

- maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire ;
- blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés (non appareillés) ;
- antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique ;
- phéochromocytome non traité ;
- acidose métabolique ;
- bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement) ;
- hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg) ;
- troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde et précautions suivantes sont communes aux bêtabloquants :

- Anesthésie générale :
  La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêtabloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.
- Cardiovasculaires :
  Généralement, les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.
  Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêtabloquant devra être diminué progressivement, c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.
  Les bêtabloquants peuvent induire une bradycardie ; si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50 à 55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.
  Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence :
  - chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître ;
  - chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif ;
  - chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises.

  L'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil et diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I, et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, cf Interactions).
- Métaboliques/endocriniennes :
  Nébilox n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant, une surveillance devra être effectuée chez ces patients, car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations).
  En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.
- Respiratoires :
  Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.
- Autres :
  - L'administration de bêtabloquants mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.
  - Les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.
  - L'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, cf Posologie/Mode d'administration. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, sauf indication formelle (pour plus d'information, cf Posologie/Mode d'administration).
  - En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions suivantes sont communes aux bêtabloquants :

Déconseillées :

- Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flécaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculoventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Il existe un risque accru d'« hypertension rebond » en cas d'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-arythmiques de classe III (amiodarone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire.
- Anesthésiques volatiles halogénés : l'administration concomitante de bêtabloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En règle générale, il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêtabloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par Nébilox.
- Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués.
- Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique) : l'utilisation concomitante de baclofène ou d'amifostine et d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

A prendre en compte :

- Digitaliques : l'utilisation concomitante de digitaliques peut augmenter le temps de conduction auriculoventriculaire. Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction. Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.
- Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : l'utilisation concomitante d'antagonistes calciques peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.
- Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : l'utilisation concomitante d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs peut augmenter l'effet hypotenseur des bêtabloquants (effet additif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : il n'y a pas d'interaction avec l'effet antihypertenseur du nébivolol.
- Agents sympathomimétiques : l'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP 2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'évènements indésirables.

La coadministration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques de nébivolol sans modifier l'effet clinique. La coadministration de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. La coprescription de nébivolol et d'antiacide est possible sous réserve que Nébilox soit administré pendant le repas et l'anti-acide entre les repas.

L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol.

Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif. Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

ALLAITEMENT :

Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Toutefois, l'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel, encore que l'importance soit variable. Aussi, l'allaitement n'est pas recommandé en cas de traitement par nébivolol.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les études pharmacodynamiques ont montré que Nébilox n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, les patients devront prendre en compte l'apparition éventuelle d'étourdissements et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés respectivement dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance cardiaque chronique, compte tenu des différences entre les pathologies.

Hypertension :

Les effets indésirables rapportés, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence (fréquent : 1/100 à 1/10 ; peu fréquent : 1/1000 à 1/100 ; très rare : ⩽ 1/10 000 ; non connu).

Affections du système immunitaire :
- Non connu : œdème angioneurotique, hypersensibilité.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : cauchemars, dépression.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées, étourdissements, paresthésie.
- Très rare : syncope.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : altération de la vision.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire, bloc auriculoventriculaire.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension, (augmentation d'une claudication intermittente).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : bronchospasme.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation, nausées, diarrhée.
- Peu fréquent : dyspepsie, flatulence, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, rash érythémateux.
- Très rare : aggravation d'un psoriasis.
- Non connu : urticaire.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue, œdème.

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêtabloquants : hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Insuffisance cardiaque chronique :

Les données de tolérance chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sont issues d'une étude clinique, contrôlée *versus* placebo ayant inclus 1067 patients dans le groupe nébivolol et 1061 patients dans le groupe placebo. Dans cette étude, 449 patients (42,1 %) du groupe nébivolol et 334 patients (31,5 %) du groupe placebo ont rapporté des effets indésirables dont la relation avec le traitement était au moins possible. Les évènements indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients sous nébivolol étaient la bradycardie et des étourdissements, survenant chacun chez 11 % des patients. Chez les patients sous placebo, la fréquence de ces effets était de 2 % et 7 %, respectivement.

Les évènements indésirables (ayant une relation avec le traitement, au moins possible) considérés comme particulièrement pertinents dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ont été rapportés avec les fréquences suivantes :

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque est survenue chez 5,8 % des patients sous nébivolol et chez 5,2 % des patients sous placebo.
- Une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,1 % des patients sous nébivolol et chez 1,0 % des patients sous placebo.
- Une intolérance au traitement est survenue chez 1,6 % des patients sous nébivolol et chez 0,8 % des patients sous placebo.
- Un bloc auriculoventriculaire du I[er] degré est survenu chez 1,4 % des patients sous nébivolol et 0,9 % des patients sous placebo.
- Des œdèmes des membres inférieurs ont été rapporté chez 1,0 % des patients sous nébivolol et 0,2 % des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur le surdosage par Nébilox.

Symptômes :

Les symptômes de surdosage avec les bêtabloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Traitement :

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs.

La glycémie sera mesurée. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif.

La respiration artificielle peut être nécessaire. La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine.

Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et, si nécessaire, par des catécholamines.

L'effet bêtabloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu.

Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50 à 100 µg/kg.

Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie, si nécessaire, par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/heure. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant sélectif (code ATC : C07AB12).

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

Il combine deux activités pharmacologiques :

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta-1 : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.
- En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.
- Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.
- Au cours d'un traitement aigu ou chronique par le nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta-1, n'a pas été complètement établie.
- Chez les hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach), médiée par le NO, qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.
- Dans une étude de morbi-mortalité, contrôlée versus placebo, réalisée chez 2128 patients âgés $\geqslant$ 70 ans (âge médian 75,2 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne : 36 % $\pm$ 12,3, avec la répartition suivante : FEVG inférieure à 35 % chez 56 % des patients, FEVG comprise entre 35 % et 45 % chez 25 % des patients et FEVG supérieure à 45 % chez 19 % des patients), suivis pendant une durée moyenne de 20 mois, le nébivolol, en addition au traitement conventionnel, a augmenté de façon significative le délai de survenue de décès ou d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires (critère principal d'efficacité) avec une réduction relative du risque de 14 % (réduction absolue : 4,2 %). Cette réduction du risque s'est manifestée 6 mois après l'initiation du traitement et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois). L'efficacité du nébivolol était indépendante de l'âge, du sexe, ou de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de la population de l'étude. Le bénéfice sur la mortalité, toutes causes confondues, n'a pas atteint le seuil de significativité comparativement au placebo (réduction absolue : 2,3 %). Une diminution des morts subites a été observée chez les patients traités par nébivolol (4,1 % versus 6,6 %, réduction relative de 38 %).
- Les données expérimentales obtenues in vitro et in vivo chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.
- Les données expérimentales obtenues in vitro et in vivo chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques le nébivolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.
- Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture ; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés.

Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation avec, de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés.

Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP2D6.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12 % chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne diffèrent entre les deux phénotypes que d'un facteur 1,3 à 1,4.

Du fait des variations interindividuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Une importante formation de métabolites hydroxylés lors du premier passage chez la plupart des métaboliseurs compense les différences en médicament sous forme inchangée entre les deux phénotypes.

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus importante.

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents.

Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose sont excrétés dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, basées sur les études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel carcinogénétique, n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937420730 (2003, RCP rév 11.06.15) 30 cp.
3400937420969 (2003, RCP rév 11.06.15) 90 cp.

Première mise sur le marché en 2004, et en 2007 pour les boîtes de 30 et de 90 comprimés.

Prix : 8,67 € (30 comprimés).
24,51 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

NÉCYRANE ®

ritiométan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pressurisé de 10 ml (environ 50 à 60 pulvérisations).

COMPOSITION	*p flacon*
Ritiométan (DCI) magnésien	194,5 mg

Excipients : citrate de sodium, hydrogénophosphate de sodium dihydraté, polysorbate 80, cinéole (eucalyptol), chlorure de myristalkonium, eau purifiée. *Gaz propulseur :* azote (pression : 7 bars).

Teneur en chlorure de myristalkonium : 10 mg/100 ml.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des infections de la muqueuse rhinopharyngée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

4 à 6 pulvérisations par jour dans chaque narine.

Enfant de plus de 30 mois :

3 pulvérisations par jour dans chaque narine.

NB : Tenir le flacon bien vertical et appuyer d'un coup sec et bref sur le poussoir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Liées à la présence de cinéole :
  - Nourrisson de moins de 30 mois.
  - Enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Cette spécialité contient du cinéole (dérivé terpénique), en tant qu'excipient, qui peut abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque :

- d'accidents à type de convulsions, chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- de pauses respiratoires et de collapsus chez le nourrisson.

Respecter les conseils d'utilisation et les posologies ; en particulier, ne jamais dépasser les doses recommandées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
- L'indication ne justifie pas de traitement prolongé.
- Devant des signes cliniques généraux associés, un traitement par voie générale doit être envisagé.
- Chez l'adulte, en cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
- En raison de la présence de chlorure de myristalkonium (substance apparentée au chlorure de benzalkonium), ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet délétère n'est observé sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'allergie.
- Irritation locale.
- En raison de la présence de cinéole et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - Risque de convulsions chez l'enfant.
  - Possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, risques d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, en raison de la présence de dérivés terpéniques dans le produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation nasale pour usage local (Code ATC : R01AX05 ; R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930705155 (1967/96, RCP rév 10.05.13).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

NEISVAC ®

vaccin méningococcique polyosidique du groupe C (conjugué adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (semi-opaque blanche à blanc cassé) : Seringue préremplie* de 0,5 ml (munie d'un opercule en caoutchouc bromobutyle et d'un bouchon piston en caoutchouc bromobutyle) + 2 aiguilles stériles de tailles différentes à usage unique, boîte unitaire.

* Chaque seringue préremplie est conditionnée dans un blister. L'ouverture du blister scellé est volontaire et permet d'éviter la condensation une fois le vaccin amené à température ambiante préalablement à son administration. Ouvrir le blister en enlevant l'opercule pour retirer la seringue. Ne pas faire passer la seringue à travers le blister. Le conditionnement primaire est sans latex.

COMPOSITION	*p 0,5 ml*
Neisseria meningitidis, groupe C	
(souche C11), polyoside (de-O-acétylaté) ..	10 µg
- conjugué à l'anatoxine tétanique	10-20 µg
- adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté	0,5 mg Al^{3+}

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Neisvac est indiqué pour l'immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C.

L'utilisation de Neisvac doit suivre les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de différents vaccins méningococciques du groupe C conjugués pour la primovaccination ou la dose de rappel. Dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pour tout le schéma vaccinal.

POSOLOGIE :

Primovaccination :

- Nourrissons âgés de 2 mois jusqu'à 4 mois :
  2 doses, de 0,5 ml chacune, doivent être administrées avec un intervalle d'au moins deux mois.
- Nourrissons âgés de plus de 4 mois, enfants plus âgés, adolescents et adultes :
  1 dose unique de 0,5 ml.

Doses de rappel :

Chez les nourrissons primovaccinés entre 2 mois et 12 mois, une dose de rappel doit être administrée vers l'âge de 12-13 mois, en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la dernière injection de Neisvac. La nécessité de doses de rappel chez les sujets âgés de 12 mois ou plus lors de la primovaccination n'a pas encore été établie (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Neisvac s'administre par injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Chez les nourrissons âgés de 12 à 24 mois, le vaccin peut être administré dans le deltoïde ou la face antérolatérale de la cuisse.

Précautions à prendre avant l'utilisation ou l'administration du médicament :

Le vaccin ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Neisvac ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue. Différents sites d'injection doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, y compris l'anatoxine tétanique.
- Comme pour les autres vaccins, l'administration de Neisvac doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un traitement médical approprié ainsi que les dispositions nécessaires doivent être disponibles immédiatement en cas de réaction anaphylactique qui pourrait survenir dans de rares cas. C'est pour cette raison que le sujet doit rester sous surveillance pendant la durée appropriée après vaccination.

Neisvac ne doit en aucun cas être injecté par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée.

Lors de l'utilisation du vaccin chez des personnes ayant des problèmes de coagulation (ex thrombopénie) ou en association avec un traitement anticoagulant, le rapport bénéfice-risque doit être évalué avec précaution en raison du risque de saignement ou d'hématome au niveau du point d'injection.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez les nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin dans le contrôle d'une épidémie.

L'évaluation bénéfice-risque d'une vaccination avec Neisvac dépend de l'incidence de l'infection par les sérogroupes C de *Neisseria meningitidis* dans une population donnée avant introduction d'un programme élargi de vaccination.

La vaccination doit être différée chez des patients présentant des maladies aiguës (avec ou sans fièvre) qui pourraient être aggravées par d'éventuels effets indésirables dus au vaccin ou qui pourraient interférer dans l'interprétation d'éventuels effets indésirables dus au vaccin.

Chez les sujets immunodéprimés (par ex en raison d'une maladie génétique ou d'un traitement immunosupresseur), ce vaccin peut ne pas induire la production d'anticorps protecteurs après vaccination. Par conséquent, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse en anticorps protecteurs chez tous les sujets.

Les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques C conjugués ; cependant, le degré de protection qui serait acquis est inconnu.

Bien que des symptômes de type méningé tels que raideur/douleur de la nuque ou photophobie aient été rapportés, il n'y a aucune preuve que les vaccins méningococciques du groupe C conjugué provoquent une méningite à méningocoque C. Par conséquent, la vigilance clinique quant à la possibilité d'une méningite coïncidente doit être maintenue.

Ce vaccin ne remplace pas l'immunisation classique contre le tétanos.

Neisvac ne protège que contre le groupe C de *Neisseria meningitidis* et ne peut pas prévenir totalement les maladies méningococciques du groupe C. Il ne protège pas contre les autres sérogroupes de *Neisseria meningitidis* ni d'autres micro-organismes responsables de méningite ou de septicémie. En cas d'apparition de pétéchies et/ou de purpura à la suite de la vaccination (cf Effets indésirables), l'étiologie doit être scrupuleusement étudiée. Il faut considérer à la fois les causes infectieuses et non infectieuses.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Neisvac chez les adultes âgés de 65 ans et plus (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

Neisvac ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue. Des sites d'injection séparés doivent être utilisés si plus d'un vaccin est administré.

L'administration de Neisvac en même temps (mais dans des sites d'injection séparés) que des vaccins contenant les antigènes suivants n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la réponse immunologique à ces antigènes lors d'essais cliniques :

- diphtérique et tétanique (DT),
- coquelucheux à germes entiers,
- coquelucheux acellulaires (Ca),

- vaccins *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugués,
- vaccin poliomyélitique inactivé (Polio),
- vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR),
- vaccin pneumococcique conjugué (7-, 10-, et 13-valents).

Des variations mineures des titres d'anticorps (moyenne géométrique des titres) ont été parfois observées entre les administrations concomitantes et séparées ; toutefois la signification clinique de ces observations n'a pas été établie.

L'administration concomitante de Neisvac (schéma à 2 doses adapté aux nourrissons) et DTCa-Polio-VHB-Hib en primovaccination en 3 doses chez les nourrissons n'a pas montré d'interférence cliniquement pertinente dans les réponses à chaque antigène contenu dans le vaccin hexavalent.

Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de vaccins conjugués méningococciques du sérogroupe C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans virus poliomyélitiques inactivés, antigène de surface de l'hépatite B ou antigènes Hib conjugués) a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides (ASB) plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux coadministrations avec des vaccins coquelucheux à germes entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues.

Le taux de réponse immunitaire vis-à-vis de Neisvac, administré un mois après le vaccin tétanique, était de 95,7 % comparé à 100 % lorsque les vaccins étaient administrés simultanément.

La coadministration d'un vaccin oral rotavirus (vaccin RotaTeq), avec Neisvac chez des nourrissons âgés de 3 et 5 mois (habituellement administrée au même moment que le vaccin DTCa-Polio-Hib), suivie d'une troisième dose de vaccin rotavirus, chez les mêmes nourrissons âgés approximativement de 6 mois, a démontré que la réponse immunitaire des deux vaccins n'est pas affectée. Cette coadministration présente un profil de tolérance satisfaisant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données adéquates concernant l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement et le développement postnatal. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Néanmoins, devant la gravité de la maladie méningococcique C, la grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination lorsque le risque d'exposition est clairement défini.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données adéquates concernant l'utilisation de ce vaccin pendant l'allaitement. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant de prendre une décision d'immuniser ou non pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les effets de Neisvac sur la fertilité n'ont pas été établis.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est peu probable que le vaccin affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tableaux résumés du profil de tolérance :

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques :

Les effets indésirables suivants listés ci-dessous ont été identifiés au cours d'études cliniques conduites avec Neisvac chez des nourrissons/jeunes enfants âgés de 2 mois à < 18 mois (n = 1266), chez des enfants âgés de 3,5 ans à < 18 ans (n = 1911) et chez des adultes (n = 130).

La fréquence des effets indésirables rapportés durant ces études cliniques est basée sur l'échelle suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100-< 1/10), peu fréquent (> 1/1000-< 1/100), rare (> 1/10 000-< 1/1000).

Fréquence / Classe système organe (CSO)	Effets indésirables observés lors d'essais cliniques		
	Nourrisson/ Jeune enfant âgé de 2 mois à < 18 mois	Enfant âgé de 3,5 ans à < 18 ans	Adulte
Très fréquent			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	-	-
Affections du système nerveux	Pleurs, sédation/somnolence	Maux de tête	Maux de tête
Affections gastro-intestinales	Vomissement	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritabilité, fatigue*, fièvre, réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème	Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème	Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème
Fréquent			
Infections et infestations	Pharyngite/rhinite	Pharyngite/rhinite	-
Affections psychiatriques	Agitation/nervosité, troubles du sommeil (problèmes d'endormissement)	-	-
Affections du système nerveux	-	Sensations vertigineuses, sédation/somnolence	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Toux	-
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Nausée, douleur abdominale, vomissement, diarrhée	Vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, hyperhidrose	Prurit, ecchymose, dermatite	-
Affections musculosquelettiques et systémiques	-	Douleur dans les extrémités	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Fièvre, malaise, fatigue	Malaise, fièvre
Peu fréquent			
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Lymphadénopathies	Lymphadénopathies
Affections du système immunitaire	-	Réactions d'hypersensibilité, y compris bronchospasme	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	Perte d'appétit	-
Affections psychiatriques	-	Agitation/nervosité	-
Affections du système nerveux	-	Anomalies sensorielles (paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie), syncope, pleurs, convulsions	-
Affections oculaires	-	Œdème de la paupière	-
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Bouffées de chaleur	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Congestion nasale	-
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, dyspepsie	-	-
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	Hyperhidrose, rash	-
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleur dans les extrémités	Raideur musculosquelettique (incluant une raideur au niveau du cou et une raideur articulaire), douleur au niveau du cou, myalgie, arthralgie, douleur au niveau du dos	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique, malaise, frissons	Irritabilité, asthénie, œdème périphérique, frissons	Syndrome pseudogrippal
Rare			
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, y compris bronchospasme	-	-
Affections oculaires	Œdème de la paupière	-	-
Affections vasculaires	Collapsus circulatoire	Collapsus circulatoire	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymose	-	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique (incluant une raideur du cou et une raideur articulaire)	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Syndrome pseudogrippal	-

* Pour les nourrissons et les jeunes enfants, voir Classe système organe « Affections du système nerveux ».

Dans une étude (n = 945) comparant deux schémas de primovaccination à une seule dose (vaccination à l'âge de 4 mois ou à l'âge de 6 mois) avec un schéma de primovaccination à deux doses (vaccinations à l'âge de 2 mois et à l'âge de 4 mois), les réactions locales et systémiques sont survenues à des taux comparables dans les trois groupes étudiés, et étaient principalement d'intensité légère. Deux effets indésirables, qui ne figurent pas dans le tableau des effets indésirables ci-dessus, ont été rapportés dans cette étude : une induration au site d'injection et une dermatite, avec une fréquence globale de 53,0 % et de 0,2 %, respectivement.

Expérience rapportée dans le cadre de la surveillance après commercialisation :

Les effets indésirables suivants décrits dans le tableau ci-dessous ont été rapportés durant l'expérience post-AMM. Les fréquences de ces événements ne sont pas connues car elles ne peuvent pas être estimées à partir de données disponibles.

Classe système organe (CSO)	Type de réaction
Affections hématologiques et du système lymphatique	Purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathies
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, angio-œdème (incluant œdème facial), réactions d'hypersensibilité, y compris bronchospasme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil (incluant problèmes d'endormissement)
Affections du système nerveux	Convulsions fébriles, convulsions, méningisme, épisode d'hypotonie-hyporéactivité, syncope, sensations vertigineuses, anomalies sensorielles (incluant paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie), hypersomnie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Apnée, dyspnée, sifflements, congestion nasale
Troubles gastro-intestinaux	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pétéchies, purpura, urticaire, éruptions cutanées*, érythème.
Affections musculosquelettiques et systémiques	Raideurs musculosquelettiques (incluant des raideurs au niveau du cou et des raideurs articulaires), douleurs au niveau du cou, douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques, asthénie, fatigue, frissons

* Incluant une éruption maculovésiculaire, une éruption vésiculaire, une éruption maculopapulaire, une éruption papulaire, une éruption maculaire, des boutons de chaleur, une éruption érythémateuse, une éruption généralisée, une éruption avec prurit.

Réactions de classe :

Une rechute d'un syndrome néphrotique a été rapportée en association avec les vaccins conjugués méningococciques du groupe C chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec ce vaccin est très improbable, car il est administré dans une seringue en dose unitaire par un professionnel de santé.

Doses multiples : dans une étude clinique conduite chez des nourrissons, 40 sujets ont reçu trois doses de Neisvac à l'âge de 2 mois, 3 mois et 4 mois, et une quatrième dose à l'âge de 12-14 mois. Les quatre doses de vaccin ont toutes été bien tolérées, sans événement indésirable grave associé au vaccin.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : vaccin anti-méningococcique (code ATC : J07AH).

Aucun essai clinique d'efficacité n'a été réalisé.

Le titrage des anticorps sériques bactéricides (IASB) mentionné dans le texte ci-après a utilisé du sérum de lapin comme source de complément et de souche C11.

Immunogénicité chez les nourrissons :

Une étude clinique (n = 786) a évalué la réponse immunitaire d'une dose unique de Neisvac administrée à l'âge de 4 mois ou à l'âge de 6 mois, par rapport à deux doses de Neisvac administrées à l'âge de 2 mois et de 4 mois. Les nourrissons ont tous reçu une dose de rappel à l'âge de 12-13 mois.

	Proportion des sujets avec des titres d'anticorps séroprotecteurs		
Calendrier	Après la primovaccination (IASB ⩾ 8)* IC 90 %	Avant rappel (IASB ⩾ 8)** IC 90 %	Après rappel (IASB ⩾ 128)* IC 90 %
Dose unique à l'âge de 4 mois	99,6 % 98,3-100,0	78,9 % 73,4-82,2	98,9 % 97,1-99,7
Dose unique à l'âge de 6 mois	99,2 % 97,6-99,9	90,7 % 87,2-93,5	99,6 % 98,2-100,0
Deux doses à l'âge de 2 et 4 mois	99,6 % 98,1-100,0	67,8 % 62,5-72,7	99,6 % 98,1-100,0

* Prélèvement sanguin un mois après la vaccination.

** Prélèvement sanguin immédiatement avant la dose de rappel.

Immunogénicité chez les jeunes enfants :

Dans une étude évaluant la réponse immunitaire d'une dose unique de Neisvac, 100 % des jeunes enfants ont présenté un titre IASB d'au moins 1/8.

Immunogénicité chez les enfants entre 3,5 ans et 6 ans :

Dans une étude évaluant la réponse immunitaire d'une dose unique de Neisvac, 98,6 % des enfants ont présenté un titre IASB d'au moins 1/8.

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans et chez les adultes :

Dans une étude évaluant la réponse immunitaire d'une dose unique de Neisvac, 100 % des adolescents ont présenté un titre IASB d'au moins 1/8.

Dans une étude clinique chez des adultes âgés de 18 à 64 ans, 95,6 % des sujets non précédemment vaccinés et 97,1 % des sujets déjà vaccinés avec un vaccin Men C polysosidique ont présenté des titres IASB d'au moins 1/8 après 1 seule dose de Neisvac.

Surveillance après commercialisation suite à une campagne de vaccination au Royaume-Uni :

Dans le programme de vaccination généralisée au Royaume-Uni (utilisant trois vaccins méningococciques de sérogroupe C conjugués en proportions variables) couvrant la période depuis le début de la vaccination fin 1999 jusqu'à mars 2004, les estimations de l'efficacité du vaccin démontraient la nécessité d'une dose de rappel à la suite de la primovaccination (3 doses administrées à 2, 3 et 4 mois). Au cours de l'année suivant la fin de la primovaccination, l'efficacité du vaccin dans la cohorte de nourrissons a été estimée à 93 % (IC 95 % : 67-99). Cependant, plus d'un an après la fin de la primovaccination, une baisse de la protection a été clairement mise en évidence.

Jusqu'en 2007, pour les cohortes âgées de 1 à 18 ans ayant reçu une seule dose du vaccin méningococcique du groupe C conjugué lors du programme initial de vaccination de rattrapage au Royaume-Uni, les estimations globales d'efficacité sur le terrain variaient de 83 % à 100 %. Les données ne montrent pas de baisse significative de l'efficacité sur le terrain pour ces cohortes lorsque l'on compare les périodes post-vaccinales inférieures à un an et supérieures ou égales à un an.

Surveillance après commercialisation suite à une campagne de vaccination aux Pays-Bas :

En septembre 2002, les Pays-Bas ont mis en place une vaccination de routine méningococcique de groupe C chez les nourrissons âgés de 14 mois. De plus, entre

juin et novembre 2002, une campagne de rattrapage a été menée chez les 1 à 18 ans. Cette campagne de rattrapage a couvert près de 3 millions de sujets (94 % de couverture vaccinale). La surveillance épidémiologique des infections à méningocoque C aux Pays-Bas, où Neisvac a été utilisé de façon exclusive dans les programmes de vaccination, a révélé que l'incidence des infections à méningocoque C a nettement diminué.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de pharmacocinétique ne sont pas nécessaires pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de pyrogénicité, de toxicologie en administration unique et répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 42 mois.

A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant la durée de conservation indiquée de 42 mois, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique maximale de 9 mois. Durant cette période, le produit peut être replacé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. S'il est conservé à température ambiante, (jusqu'à 25 °C), la date de début d'utilisation et la date de péremption révisée de 9 mois doivent être indiquées sur l'emballage du produit. La date de péremption révisée pour la conservation à température ambiante ne doit pas dépasser la date de péremption fixée en conformité avec la durée de conservation de 42 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Pendant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant transparent peuvent être observés.
- Le vaccin doit être bien agité avant administration de façon à obtenir une suspension homogène et doit être inspecté afin de détecter la présence de particules étrangères et une décoloration. Ne pas administrer si des particules ou une décoloration sont observées et contacter le laboratoire Pfizer.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- Il est recommandé d'utiliser la plus petite des aiguilles (0,50 x 16 mm) qui peut être incluse dans les conditionnements unitaires pour la vaccination des enfants et d'utiliser la plus grosse des aiguilles (0,60 x 25 mm) pour la vaccination des adultes.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936277397 (2003, RCP rév 13.05.15).

Prix : 22,45 € (1 seringue +2 aiguilles).

Remb à 65 % et Collect dans les seules indications :

- immunisation active des nourrissons dès la première année de vie pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois en conformité avec son AMM ;
- immunisation active des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C selon un schéma vaccinal à une dose ;
- immunisation active des enfants, adolescents et adultes jusqu'à 24 ans révolus pour la prévention des maladies invasives dues à Nesseria meningitidis de sérogroupe C selon un schéma vaccinal à une dose, afin d'obtenir une immunité de groupe.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

NELMAUBERT voie orale
amoxicilline trihydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : pénicillines

NÉO-MERCAZOLE ®
carbimazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg : Tube de 50, en boîte unitaire.
Comprimé à 20 mg : Tube de 30, en boîte unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Carbimazole .... 5 mg
ou 20 mg

Excipients : lactose monohydraté, dextrates, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

L'ingrédient actif du Neo-Mercazole est un agent antithyroïdien dénommé carbimazole. Il est indiqué dans le traitement des hyperthyroïdies chez l'adulte et l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le carbimazole ne doit être administré que si l'hyperthyroïdie a été confirmée par des tests de laboratoire.

Patients âgés :

Aucun schéma posologique particulier n'est requis, mais il convient de bien respecter les contre-indications et les avertissements dans la mesure où le risque de décès suite à une dyscrasie des neutrophiles est plus élevé chez les personnes de 65 ans et plus.

Population pédiatrique :

Pour les enfants et les adolescents (entre 3 et 17 ans) :

La posologie initiale est de 15 mg par jour, à ajuster en fonction de la réponse.

Pour les enfants (de moins de 2 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du carbimazole chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées de manière systématique. Par conséquent, l'utilisation du Neo-Mercazole est déconseillée chez les enfants de moins de 2 ans.

Adultes :

La posologie initiale est comprise entre 20 mg et 60 mg par jour, à répartir en deux ou trois prises. La dose doit être titrée contre la fonction thyroïdienne jusqu'à ce que le patient soit euthyroïdien, et ce, afin de réduire les risques de surtraitement et d'hypothyroïdie secondaire. Les traitements ultérieurs seront ensuite administrés selon l'une des deux façons suivantes.

- Posologie d'entretien : la dose finale est généralement comprise entre 5 mg et 15 mg par jour, en une ou plusieurs prises. Le traitement doit être poursuivi pour au moins six mois et jusqu'à 18 mois. Il est recommandé de procéder à des examens en série de la fonction thyroïdienne et de procéder à la régulation des doses afin de conserver un état euthyroïdien.
- Posologie de blocage-substitution : la posologie est conservée au niveau initial, c'est-à-dire entre 20 mg et 60 mg par jour, et une supplémentation de L-Thyroxine, 50 µg à 150 µg par jour, est administrée de manière concomitante afin de prévenir l'hypothyroïdie. Le traitement devra être poursuivi au moins six mois et jusqu'à 18 mois. Lorsqu'une dose unique de moins de 20 mg est préconisée, le carbimazole doit être pris en comprimés de 5 mg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale uniquement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au carbimazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cancer TSH dépendant de la thyroïde.
- Goitre simple.
- Affections hématologiques graves préexistantes.
- Grave insuffisance hépatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas de dépression médullaire, y compris neutropénie, éosinophilie, leucopénie et agranulocytose ont été rapportés. Des cas de décès liés aux agranulocytoses induites par le carbimazole ont également été rapportés.

De rares cas de pancytopénie/anémie aplasique et de thrombopénie isolée ainsi que de très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Les patients doivent recevoir l'instruction de cesser immédiatement le traitement et de consulter sans délai un médecin dès l'apparition d'un mal de gorge, d'ecchymoses (bleus) ou de saignements, d'ulcères buccaux, de fièvre ou de malaise. Ces patients seront immédiatement soumis à une numération de la formule sanguine, surtout en présence de signes cliniques d'une infection. En cas d'apparition de signes ou de symptômes d'atteinte hépatique (douleur du haut abdomen, anorexie, prurit généralisé), le traitement doit être stoppé et des tests de la fonction hépatique immédiatement pratiqués.

Neo-Mercazole, comprimé doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée. Si une anomalie hépatique est diagnostiquée, le traitement doit être interrompu. La demi-vie pourra être prolongée en raison des troubles hépatiques.

La prise de Neo-Mercazole doit être temporairement interrompue lors de l'administration d'iode radioactif (afin d'éviter une crise thyroïdienne).

Une interruption précoce du médicament augmente la possibilité d'une guérison complète.

Les patients incapables de suivre les recommandations ou qui ne peuvent être surveillés régulièrement ne doivent pas être traités par Neo-Mercazole.

Des contrôles réguliers de l'hémogramme doivent être pratiqués chez les patients confus ou ayant des pertes de mémoire.

Des précautions doivent être prises avec les patients souffrant de goitre intrathoracique, qui pourrait s'aggraver en début de traitement avec Neo-Mercazole. Une obstruction de la trachée peut survenir du fait du goitre intrathoracique.

L'utilisation de Neo-Mercazole chez les femmes non enceintes en âge de procréer doit être évaluée en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patiente (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Il existe un risque d'allergie croisée entre Neo-Mercazole, le métabolite actif, le thiamazole (méthimazole) et le propylthiouracile.

Neo-Mercazole contient du lactose. Les patients souffrant de maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Surveillance de la numération et de la formule sanguine avant le début du traitement et de façon hebdomadaire (risque d'agranulocytose, fréquence de l'ordre de 0,7 %) pendant les 6 premières semaines de traitement.

Des précautions particulières sont recommandées en cas d'administration simultanée de médicaments pouvant induire une agranulocytose.

Dans la mesure où les hormones de la thyroïde peuvent altérer le nombre de facteurs coagulants du sang dépendants de la vitamine K et par conséquent le degré d'inhibition par les anticoagulants oraux, une surveillance étroite de la dose d'anticoagulant est requise. En effet, les patients atteints d'hyperthyroïdie et traités avec le carbimazole deviennent euthyroïdiens. Par ailleurs, une surveillance supplémentaire du PT/INR doit être envisagée, en particulier avant les procédures chirurgicales. Dans de rares cas, l'administration de carbimazole peut entraîner une hypoprothrombinémie et ainsi augmenter le risque d'hémorragie.

DC INTERACTIONS

Peu de données sont disponibles à propos des interactions.

Les études relatives aux interactions n'ont pas été effectuées chez les patients pédiatriques.

Une attention toute particulière doit être portée lors de l'administration concomitante de médicaments susceptibles d'induire une agranulocytose.

Dans la mesure où Neo-Mercazole est un antagoniste de la vitamine K, l'effet des anticoagulants pourrait être accentué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par ailleurs, une surveillance supplémentaire du PT/INR doit être envisagée, en particulier avant les procédures chirurgicales.

Les traitements à base d'iode ou de fortes doses d'iode, administrés précédemment ou en concomitance, inhibent l'effet des thioamides thyréostatiques.

Les taux sériques de théophylline peuvent augmenter et la toxicité se développer si les patients souffrant d'hyperthyroïdie sont traités avec des antithyroïdiens sans réduction de la dose de théophylline.

L'administration concomitante de prednisolone et de carbimazole peut induire une clairance de la prednisolone.

Neo-Mercazole peut inhiber le métabolisme de l'érythromycine, et ainsi réduire la clairance de l'érythromycine.

Les taux sériques digitaliques peuvent augmenter lorsque des patients atteints d'hyperthyroïdie avec une posologie stable de glucosides digitaliques deviennent euthyroïdiens. Une réduction des doses de glucosides digitaliques pourra s'avérer nécessaire.

L'hyperthyroïdie peut entraîner une augmentation de la clairance des bêtabloquants adrénergiques avec un rapport d'extraction élevé. Une réduction des doses des bêta-bloquants pourra s'avérer nécessaire lorsqu'un patient atteint d'hyperthyroïdie devient euthyroïdien.

Les études portant sur les interactions n'ont pas été effectuées chez les patients pédiatriques.

Interactions médicamenteuses avec les tests de laboratoire :

Une hypoprothrombinémie et des saignements peuvent survenir. Dans ce cas, le temps de prothrombine devra être contrôlé lors du traitement avec le médicament, en particulier avant les procédures chirurgicales.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Neo-Mercazole traverse le placenta mais, pourvu que la dose prise par la mère reste dans la plage standard et que sa thyroïde soit surveillée, il n'y a pas de preuves d'anomalies de la thyroïde néonatale. Les études ont montré que l'incidence des malformations congénitales était plus importante chez les enfants issus de mères dont l'hyperthyroïdie n'avait pas été traitée que chez ceux issus de mères traitées par Neo-Mercazole.

Cependant, des cas de malformations congénitales ont été observés suite à la prise de carbimazole ou de son métabolite actif, le méthimazole, lors de la grossesse. Une relation de cause à effet de ces malformations, notamment l'atrésie choanale et l'aplasia cutis congenita (anomalie congénitale du cuir chevelu) dues au passage transplacentaire du Neo-Mercazole et du méthimazole, ne peut être exclue.

Par conséquent, l'utilisation de Neo-Mercazole chez les femmes non enceintes en âge de procréer doit être évaluée en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patiente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de malformations rénales, crâniennes, cardiovasculaires congénitales, d'omphalocèle, de malformations gastro-intestinales, de malformation ombilicale et d'atrésie duodénale ont été rapportés. Par conséquent, Neo-Mercazole ne doit être utilisé lors de la grossesse qu'en cas de contre-indication du propylthiouracile.

Si Neo-Mercazole est administré pendant la grossesse, la dose des comprimés doit correspondre à l'état clinique de la patiente. Il convient d'utiliser la plus petite dose possible, et d'arrêter le traitement trois à quatre semaines avant la date du terme, afin de réduire le risque de complications néonatales.

La posologie de blocage-substitution est à proscrire pendant la grossesse dans la mesure où une infime quantité de thyroxine passe dans le placenta au cours du dernier trimestre.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est contre-indiqué en cas de poursuite du traitement pendant la lactation, en raison du passage de Neo-Mercazole dans le lait maternel.

FERTILITÉ :

Aucune recommandation spécifique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Sauf mention contraire, la fréquence des effets indésirables n'est pas connue.

Toute augmentation du volume du goitre doit, en premier lieu, faire évoquer une hypothyroïdie par surdosage.

Les effets indésirables apparaissent généralement au cours des 8 premières semaines de traitement. Les réactions les plus fréquentes sont nausées, céphalées, arthralgies, troubles gastriques, éruptions cutanées et prurit. Ces réactions sont généralement limitées et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique :

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants semblent similaires à ceux des adultes.

Les effets secondaires des médicaments sont répertoriés suivant les classes de systèmes d'organes MedDRA et sont présentés par fréquence d'apparition, le plus fréquent en premier, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie isolée et anémie aplasique
Très rare	Anémie hémolytique
Fréquence indéterminée	Dépression médullaire, neutropénie, éosinophilie, leucopénie, décès liés à une agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke et réactions d'hypersensibilité généralisées telles que vascularite cutanée, effets hépatiques, pulmonaires et rénaux
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Hypothyroïdies, syndrome auto-immun anti-insuline (avec une forte baisse du taux de glucose dans le sang)
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Céphalée, névrite, polyneuropathie
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Saignement
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées, douleur épigastrique, agueusie, troubles gastriques légers Des cas de pertes de goût ont été observés Tuméfaction des glandes salivaires aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Jaunisse
Fréquence indéterminée	Troubles hépatiques, anomalies des tests de la fonction hépatique, hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Dermatite généralisée
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée, prurit, urticaire, alopécie, réactions d'hypersensibilité : syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Myopathie, myalgie (les taux de créatine phosphokinase doivent être mesurés)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, malaise
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Ecchymoses (bleus)

Les patients doivent recevoir l'instruction de cesser immédiatement le traitement et de consulter sans délai un médecin dès l'apparition d'un mal de gorge, d'ecchymoses (bleus) ou de saignements, d'ulcères buccaux, de fièvre ou de malaise. Ces patients seront immédiatement soumis à une numération de la formule sanguine, surtout en présence de signes cliniques d'une infection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Passage en hypothyroïdie avec élévation de la TSH et augmentation du volume du goitre.

Symptômes :

Une prise unique d'une dose trop élevée de Neo-Mercazole est normalement asymptomatique et ne nécessite pas de traitement spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithyroïdien de synthèse, Dérivés de l'imidazole contenant du soufre, Code ATC : H03BB01.

Mécanisme d'action :

Neo-Mercazole est un thioamide, un pro-médicament qui subit une biotransformation rapide et quasi complète du métabolite actif, le thiamazole, également connu sous le nom de méthimazole. On considère que son mode d'action est l'inhibition de l'organification de l'iodure et le couplage de deux résidus de l'iodothyronine qui, en retour, éliminent la synthèse des hormones de la thyroïde.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le carbimazole est rapidement métabolisé en thiamazole. Les rapports indiquent que les concentrations plasmatiques maximales moyennes du thiamazole sont atteintes une heure après la prise unique de thiamazole. Par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales du thiamazole, la fraction active, surviennent entre une et deux heures après la prise.

Distribution :

Le volume total de distribution du thiamazole est de 0,51 L/kg. Le thiamazole se concentre dans la glande thyroïde. Cette concentration intrathyroïdienne du thiamazole a pour effet de prolonger l'activité du carbimazole. Néanmoins, la demi-vie du thiamazole est plus courte chez les patients atteints d'hyperthyroïdie que lors des contrôles normaux. De ce fait, des doses initiales plus fréquentes sont nécessaires lors de l'hyperactivité de la thyroïde.

Biotransformation :

Le thiamazole se fixe modérément aux protéines plasmatiques.

La demi-vie du carbimazole se situe entre 5,3 heures et 5,4 heures. La demi-vie du plasma peut également être prolongée par une maladie rénale ou hépatique (cf Posologie/Mode d'administration). Le thiamazole passe dans le placenta et se retrouve dans le lait maternel. Le ratio plasma : lait est proche de 1.

Élimination :

Plus de 90 % du carbimazole administré par voie orale est éliminé dans les urines, aussi bien le thiamazole que ses métabolites. Le restant se retrouve dans les fèces. La circulation entéro-hépatique est de l'ordre de 10 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas de données précliniques d'intérêt pour le prescripteur autres que celles figurant dans les autres rubriques du Résumé des caractéristiques du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936111066 (1974/97, RCP rév 04.05.17) 5 mg.
3400936162273 (1988, RCP rév 04.05.17) 20 mg.

Prix : 2,76 € (cp à 5 mg).
3,46 € (cp à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Amdipharm.

CSP

76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

NÉORAL ®
10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule 100 mg/ml solution buvable
ciclosporine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle de gélatine à 10 mg (ovale, portant l'inscription « NVR 10 » imprimée en rouge ; jaune blanc), *à 25 mg* (ovale, portant l'inscription « NVR 25 » imprimée en rouge ; bleu-gris), *à 50 mg* (oblongue, portant l'inscription « NVR 50 » imprimée en rouge ; jaune blanc) *ou à 100 mg* (oblongue, portant l'inscription « NVR 100 » imprimée en rouge ; bleu-gris) : Boîtes de 60, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 100 mg/ml (limpide ; jaune pâle à jaune brunâtre) : Flacon de 50 ml, avec 2 seringues graduées : la seringue de 1 ml est utilisée pour mesurer des volumes inférieurs ou égaux à 1 ml (chaque graduation de 0,05 ml correspond à 5 mg de ciclosporine) ; la seringue graduée de 4 ml est utilisée pour mesurer des volumes de plus de 1 ml jusqu'à 4 ml (chaque graduation de 0,1 ml correspond à 10 mg de ciclosporine).

La formulation de Néoral est un préconcentré pour microémulsion.

COMPOSITION

Capsule :		*p capsule*
Ciclosporine		10 mg
	ou	25 mg
	ou	50 mg
	ou	100 mg

Excipients (communs) : alphatocophérol, éthanol anhydre, propylèneglycol, huile de maïs (mono di et triglycérides), hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin). *Enveloppe de la capsule :* dioxyde de titane E171, glycérol à 85 %, propylèneglycol, gélatine, oxyde de fer noir E172 (capsules à 25 mg et à 100 mg). *Encre d'impression :* acide carminique (E120).

Excipients à effet notoire :

- Éthanol : 10 mg/caps 10 mg ; 25 mg/caps 25 mg ; 50 mg/caps 50 mg ; 100 mg/caps 100 mg.
  Néoral capsules molles contient 11,8 % v/v d'éthanol (9,4 % m/v).
- Propylène glycol : 10 mg/caps 10 mg ; 25 mg/caps 25 mg ; 50 mg/caps 50 mg ; 100 mg/caps 100 mg.
- Hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin) : 40,5 mg/caps 10 mg ; 101,25 mg/caps 25 mg ; 202,5 mg/caps 50 mg ; 405 mg/caps 100 mg.

Solution buvable :	*p 0,05 ml*	*p 0,1 ml*	*p ml*
Ciclosporine	5 mg	10 mg	100 mg

Excipients : alphatocophérol, éthanol anhydre, propylèneglycol, huile de maïs (mono di et triglycérides), hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin).

Excipients à effet notoire :

- Éthanol : 94,70 mg/ml.
  Néoral solution buvable contient 12 % v/v d'éthanol (9,5 % m/v).
- Propylène glycol : 94,70 mg/ml.
- Hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin) : 383,70 mg/ml.

DC INDICATIONS

Indications dans la greffe :

Greffes d'organes solides :

- Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides.
- Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosupresseurs.

Greffes de moelle osseuse :

- Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches.
- Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Indications « hors greffes » :

Uvéite endogène :

- Traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses, menaçant la vision, en cas d'échec du traitement conventionnel ou d'effets indésirables inacceptables de ce traitement.
- Traitement de l'uvéite de Behçet avec accès inflammatoires répétés impliquant la rétine chez des patients ne présentant pas de manifestations neurologiques.

Syndromes néphrotiques :

- Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives telles que des lésions glomérulaires minimes, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse.
- Néoral peut être prescrit pour induire et maintenir une rémission. Il peut également être prescrit pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes, permettant le sevrage des corticoïdes.

Polyarthrite rhumatoïde :

Traitement des formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Psoriasis :

Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace.

Dermatite atopique :

Néoral est indiqué chez les patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les intervalles posologiques pour l'administration orale sont donnés à titre de recommandation uniquement.

La dose quotidienne de Néoral doit être administrée en deux prises distinctes équitablement réparties dans la journée. Il est recommandé d'administrer Néoral de manière régulière selon le moment de la journée et la correspondance avec les repas.

Néoral ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs et/ou des transplantations d'organes ou par des médecins travaillant en étroite collaboration avec ceux-ci.

Indications dans la greffe :

Greffes d'organes solides :

Le traitement par Néoral doit être débuté au cours des 12 heures précédant l'intervention chirurgicale, à une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées. Cette dose quotidienne doit être maintenue pendant 1 à 2 semaines après l'intervention puis doit être progressivement réduite en fonction des taux sanguins selon les protocoles d'immunosuppression en vigueur localement jusqu'à atteindre une dose d'entretien recommandée d'environ 2 à 6 mg/kg administrée en 2 prises séparées.

Lorsque Néoral est administré avec d'autres immunosuppresseurs (par exemple avec des corticoïdes ou dans le cadre d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie), des doses plus faibles peuvent être utilisées (par exemple une dose comprise entre 3 et 6 mg/kg, administrée en 2 prises séparées pour l'initiation du traitement).

Greffes de moelle osseuse :

La dose initiale doit être administrée la veille de la greffe. Dans la plupart des cas, on préférera utiliser Sandimmun solution à diluer pour perfusion. La dose intraveineuse recommandée est comprise entre 3 et 5 mg/kg/jour. La perfusion sera poursuivie à cette dose au cours de la période post-transplantation immédiate allant jusqu'à 2 semaines, avant la conversion à un traitement d'entretien oral par Néoral à des doses quotidiennes d'environ 12,5 mg/kg administrées en 2 prises séparées.

Le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins 3 mois (et de préférence pendant 6 mois) avant que la dose ne soit progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt du traitement 1 an après la greffe.

Si Néoral est utilisé pour l'instauration du traitement, la dose quotidienne recommandée est comprise entre 12,5 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées ; le traitement doit être débuté la veille de la greffe.

L'utilisation de doses plus fortes de Néoral ou d'un traitement intraveineux par Sandimmun peut être nécessaire en cas de troubles digestifs susceptibles de diminuer l'absorption.

Chez certains patients, une réaction du greffon contre l'hôte se manifeste après l'arrêt du traitement par la ciclosporine, mais, en règle générale, elle répond favorablement à la réintroduction du traitement. Dans ces circonstances, une dose de charge orale initiale comprise entre 10 et 12,5 mg/kg doit être administrée, suivie de l'administration quotidienne de la dose orale d'entretien qui s'est précédemment révélée satisfaisante. Des doses faibles de Néoral doivent être utilisées pour traiter une maladie du greffon contre l'hôte chronique légère.

Indications « hors greffes » :

Lorsque Néoral est utilisé dans l'une des indications hors greffes reconnues, les règles suivantes doivent être respectées :

Avant l'instauration du traitement, une évaluation initiale fiable de la fonction rénale doit être déterminée par au moins deux mesures. Une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG estimé) selon la formule MDRD peut être utilisée pour évaluer la fonction rénale chez les adultes et une formule adaptée doit être utilisée pour évaluer le DFG estimé chez les patients pédiatriques. Néoral pouvant altérer la fonction rénale, il est nécessaire d'évaluer fréquemment la fonction rénale. Si le DFG estimé diminue de plus de 25 % par rapport à sa valeur initiale à plus d'une reprise, la dose de Néoral doit être réduite de 25 à 50 %. Si le DFG estimé diminue de plus 35 % par rapport à la valeur initiale, une réduction plus importante de la dose de Néoral doit être envisagée. Ces recommandations s'appliquent même si les valeurs du patient restent dans l'intervalle des valeurs normales du laboratoire. Si la réduction de la dose n'a pas permis d'améliorer le DFG estimé dans un délai d'un mois, le traitement par Néoral doit être arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une surveillance régulière de la pression artérielle est nécessaire.

Une mesure de la bilirubine et des paramètres permettant d'évaluer la fonction hépatique doit être faite avant de débuter le traitement et un suivi régulier en cours de traitement est recommandé. Un dosage des lipides sanguins, du potassium, du magnésium et de l'acide urique est recommandé avant de débuter le traitement et régulièrement au cours du traitement.

Chez les patients non transplantés, une surveillance occasionnelle des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée, notamment si Néoral est donné en association avec des substances qui peuvent interagir avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, ou si une réponse clinique inhabituelle apparaît (par exemple, manque d'efficacité ou augmentation d'une intolérance au traitement comme un dysfonctionnement rénal).

La voie d'administration usuelle est la voie orale. Si la solution à diluer pour perfusion est utilisée, une attention particulière doit être portée au fait d'administrer la dose intraveineuse adéquate correspondant à la dose orale. Une consultation avec un médecin ayant l'expérience de l'utilisation de la ciclosporine est recommandée.

A l'exception des patients traités pour une uvéite endogène menaçant la vision et des enfants traités pour un syndrome néphrotique, la dose quotidienne totale ne doit jamais dépasser 5 mg/kg.

Pour le traitement d'entretien, la dose minimale efficace et bien tolérée doit être déterminée individuellement.

Les patients chez lesquels aucune réponse adéquate n'a été obtenue dans un laps de temps donné (voir les informations spécifiques ci-dessous) ou chez lesquels la dose efficace n'est pas compatible avec les exigences établies en matière de tolérance, le traitement par Néoral doit être arrêté.

Uvéite endogène :

Pour obtenir une rémission, il est recommandé d'administrer initialement 5 mg/kg/jour par voie orale en 2 prises séparées jusqu'à régression des phénomènes inflammatoires de l'uvée et amélioration de l'acuité visuelle. Dans les cas réfractaires, la dose peut être augmentée à 7 mg/kg/jour pendant une durée limitée.

Pour obtenir une rémission initiale ou pour neutraliser des attaques inflammatoires oculaires, si le traitement par Néoral seul ne permet pas de contrôler suffisamment la pathologie, une corticothérapie systémique avec des doses quotidiennes comprises entre 0,2 et 0,6 mg/kg de prednisone ou un traitement équivalent peut être ajoutée. Après 3 mois, la dose de corticoïdes peut être réduite à la dose efficace la plus faible.

Pour le traitement d'entretien, la dose doit être réduite progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. Au cours des phases de rémission, cette dose ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour.

Les causes infectieuses d'uvéite doivent être éliminées avant de pouvoir utiliser un traitement immunosuppresseur.

Syndrome néphrotique :

Pour induire une rémission, la dose quotidienne recommandée est administrée en 2 prises orales séparées.

Si la fonction rénale (exception faite de la protéinurie) est normale, la dose quotidienne recommandée est la suivante :

- adultes : 5 mg/kg,
- enfants : 6 mg/kg.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose initiale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg/jour.

Si l'efficacité de Néoral utilisé seul est insuffisante, l'association de Néoral à de faibles doses de corticoïdes par voie orale est recommandée, en particulier chez les patients corticorésistants.

Selon le type de glomérulopathies, l'amélioration peut prendre entre 3 à 6 mois. Si aucune amélioration n'est observée après cette période, le traitement par Néoral doit être arrêté.

Les doses doivent être ajustées individuellement en fonction de l'efficacité (protéinurie) et de la tolérance, mais elles ne doivent pas dépasser 5 mg/kg/jour chez l'adulte et 6 mg/kg/jour chez l'enfant.

Pour le traitement d'entretien, la dose doit être réduite progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

Polyarthrite rhumatoïde :

Au cours des 6 premières semaines de traitement, la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour par voie orale, administrée en 2 prises séparées. En cas d'efficacité insuffisante, la dose quotidienne peut ensuite être augmentée progressivement en fonction de la tolérance, sans dépasser 5 mg/kg. Pour atteindre une pleine efficacité, jusqu'à 12 semaines de traitement par Néoral peuvent être nécessaires.

Pour le traitement d'entretien, la dose doit être ajustée individuellement en fonction de la tolérance jusqu'à la dose minimale efficace.

Néoral peut être administré en association avec de faibles doses de corticoïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Néoral peut également être associé à de faibles doses hebdomadaires de méthotrexate chez les patients qui ont une réponse insuffisante au méthotrexate seul, en utilisant une dose initiale quotidienne de 2,5 mg/kg de Néoral en 2 prises séparées, avec possibilité d'augmenter la dose en fonction de la tolérance.

Psoriasis :

Le traitement par Néoral ne doit être initié que par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du psoriasis. Compte tenu de la variabilité de cette affection, le traitement doit être adapté individuellement.

Pour induire une rémission, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg/kg/jour par voie orale, administrée en 2 prises séparées. En l'absence d'amélioration après 1 mois, la dose quotidienne peut être augmentée progressivement, sans dépasser 5 mg/kg. Le traitement doit être arrêté chez les patients chez lesquels une diminution suffisante des lésions psoriasiques n'a pu être obtenue dans un délai de 6 semaines à la dose de 5 mg/kg/jour ou chez lesquels la dose efficace n'est pas compatible avec les exigences établies en matière de tolérance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une dose initiale de 5 mg/kg/jour est justifiée chez les patients dont l'état nécessite une amélioration rapide.

Après l'obtention d'une réponse satisfaisante, le traitement par Néoral peut être arrêté et les éventuelles rechutes ultérieures pourront être prises en charge par la réintroduction de Néoral à la dose qui s'est avérée efficace auparavant. Chez certains patients, un traitement d'entretien continu peut être nécessaire.

Pour le traitement d'entretien, les doses doivent être ajustées individuellement jusqu'à la dose minimale efficace, sans dépasser 5 mg/kg/jour.

Dermatite atopique :

Le traitement par Néoral ne doit être initié que par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la dermatite atopique. Compte tenu de la variabilité de cette affection, le traitement doit être adapté individuellement. La dose recommandée est comprise entre 2,5 et 5 mg/kg/jour, administrée en 2 prises orales séparées. Si une dose initiale de 2,5 mg/kg/jour n'a pas permis d'obtenir une réponse satisfaisante dans un délai de 2 semaines, la dose quotidienne pourra être augmentée rapidement jusqu'à une dose maximale de 5 mg/kg. Dans les cas très sévères, une dose initiale de 5 mg/kg/jour devrait permettre un contrôle rapide et adéquat de la maladie. Après l'obtention d'une réponse satisfaisante, la dose doit être réduite progressivement et si possible, le traitement par Néoral doit être arrêté. En cas de rechute ultérieure, celle-ci pourra être prise en charge par un nouveau traitement par Néoral.

Bien qu'un traitement de 8 semaines puisse être suffisant pour obtenir une guérison, un traitement pouvant aller jusqu'à 1 an s'est révélé efficace et bien toléré, à condition que les exigences en matière de surveillance soient suivies.

Conversion de Sandimmun à Néoral :
Les données disponibles indiquent qu'après conversion de Sandimmun à Néoral selon un rapport de 1/1, les concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang total sont comparables. Toutefois chez de nombreux patients, des pics de concentration plus élevés (Cmax) et une exposition augmentée à la substance active (ASC) peuvent être observés. Pour un faible pourcentage de patients, ces changements sont plus marqués et peuvent avoir des conséquences cliniques. De plus, l'absorption de la ciclosporine est sujette à une moindre variabilité avec Néoral qu'avec Sandimmun et la corrélation entre les concentrations résiduelles de ciclosporine et l'exposition (en termes d'ASC) est plus forte avec Néoral qu'avec Sandimmun.
Comme la conversion de Sandimmun à Néoral peut entraîner une augmentation de l'exposition à la ciclosporine, les règles suivantes doivent être observées :
Chez les patients transplantés, le traitement par Néoral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun. Dans un premier temps, la concentration résiduelle de ciclosporine dans le sang total doit être déterminée dans les 4 à 7 jours qui suivent la conversion à Néoral. En outre, des paramètres de tolérance clinique tels que la fonction rénale et la pression artérielle doivent être surveillés au cours des 2 premiers mois qui suivent la conversion. Si les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine dépassent le seuil thérapeutique et/ou si les paramètres de tolérance clinique s'altèrent, la dose devra être ajustée en conséquence.
Chez les patients traités dans des indications hors greffes, le traitement par Néoral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun. La fonction rénale et la pression artérielle doivent être contrôlées deux, quatre et huit semaines après la conversion. Si la pression artérielle dépasse de manière significative la valeur d'avant la conversion ou si le DFG estimé diminue à plus d'une reprise de plus de 25 % au-dessous de la valeur d'avant le traitement par Sandimmun, la dose devra être réduite (voir également « Précautions d'emploi supplémentaires » à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de toxicité inattendue ou d'inefficacité de la ciclosporine, les concentrations sanguines résiduelles devront également être surveillées.
Conversion entre les formulations orales de la ciclosporine :
La conversion d'une formulation orale de ciclosporine à une autre ainsi que le suivi des taux sanguins de ciclosporine doivent être effectués sous la surveillance d'un médecin chez les patients transplantés.
Populations particulières :
Patients insuffisants rénaux :
- Toutes les indications :
  La ciclosporine subit une élimination rénale minime et sa pharmacocinétique n'est pas beaucoup affectée par une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique). Toutefois, compte tenu de son potentiel néphrotoxique (cf Effets indésirables), une surveillance attentive de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Indications « hors greffes » :
  A l'exception des patients traités pour un syndrome néphrotique, les patients présentant une insuffisance rénale ne doivent pas recevoir de ciclosporine (voir la sous-rubrique « Précautions d'emploi supplémentaires dans les indications « hors greffes » à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités pour un syndrome néphrotique et souffrant d'insuffisance rénale, la dose initiale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg/jour.

Patients présentant une insuffisance hépatique :
La ciclosporine est métabolisée de manière importante par le foie. Une augmentation de l'exposition à la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois peut être observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère afin de maintenir les taux sanguins dans l'intervalle cible recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) et il est recommandé de surveiller les taux sanguins de ciclosporine jusqu'à ce que des taux stables aient été atteints.
Population pédiatrique :
Les études cliniques ont inclus des enfants âgés de 1 an et plus. Dans plusieurs études, des enfants ont nécessité et ont toléré des doses de ciclosporine par kg de poids corporel plus fortes que celles utilisées chez les adultes.
L'utilisation de Néoral chez l'enfant dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sujets âgés (65 ans et plus) :
L'expérience avec Néoral est limitée chez le sujet âgé. Lors des essais cliniques avec la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde, les patients âgés de 65 ans et plus ont été plus sujets à développer une hypertension artérielle systolique sous traitement, et à avoir une créatininémie augmentée de ⩾ 50 % par rapport au taux initial après 3 à 4 mois de traitement.
L'ajustement de la dose chez les sujets âgés doit être réalisé avec prudence, en débutant habituellement par la plus faible dose de la fourchette thérapeutique, pour tenir compte de la fréquence plus élevée d'atteintes des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de traitements associés et de l'augmentation de la sensibilité aux infections.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les capsules de Néoral doivent être avalées entières. Néoral solution buvable doit être dilué, de préférence avec du jus d'orange ou de pomme. D'autres boissons, comme des boissons non alcoolisées, peuvent toutefois être utilisées en fonction du goût de chacun. La solution doit être agitée immédiatement avant sa prise. Compte tenu de l'interférence possible avec le système enzymatique dépendant du cytochrome P450, la dilution avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doit être évitée (cf Interactions). La seringue ne doit pas entrer en contact avec le diluant. Si la seringue doit être nettoyée, ne pas la rincer mais essuyer l'extérieur avec un mouchoir en papier sec (cf Modalités manipulation/élimination).
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à des produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis), cf Interactions.
- Association avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux ou de protéines de transport des anions organiques (OATP) et pour lesquels des élévations des concentrations plasmatiques sont associées à des événements graves et/ou menaçant le pronostic vital, par exemple bosentan, dabigatran étexilate et aliskiren (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Surveillance médicale :
Néoral doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs et qui peuvent assurer un suivi adapté, incluant un examen physique complet et régulier, la mesure de la pression artérielle et le contrôle des paramètres de tolérance biologiques. Les patients transplantés recevant ce médicament doivent être pris en charge dans des structures ayant des ressources permettant un suivi médical et biologique adapté. Le médecin en charge du traitement d'entretien doit recevoir toutes les informations concernant le suivi du patient.
Lymphomes et autres cancers :
Comme les autres immunosuppresseurs, la ciclosporine augmente le risque de développer des lymphomes et d'autres cancers, en particulier des cancers cutanés. L'augmentation du risque semble liée au degré et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation de substances spécifiques.
Les protocoles thérapeutiques associant plusieurs immunosuppresseurs (dont la ciclosporine) doivent donc être utilisés avec prudence car ils peuvent conduire à l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs et de tumeurs solides, dont certains ont été rapportés d'issue fatale.
Du fait du risque potentiel de survenue de cancers cutanés, il est fortement déconseillé aux patients traités par Néoral, en particulier ceux traités pour un psoriasis ou une dermatite atopique, de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection et d'être traités de façon concomitante par une irradiation UVB ou une PUVA-thérapie.
Infections :
Comme les autres immunosuppresseurs, la ciclosporine expose les patients au risque de développer diverses infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales, souvent dues à des agents pathogènes opportunistes. L'activation d'infections latentes à polyomavirus qui peuvent entraîner une néphropathie à polyomavirus (PVAN), notamment une néphropathie à virus BK (BKVN), ou une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, a été observée chez des patients traités par la ciclosporine. Ces affections sont souvent liées à une charge totale d'immunosuppression élevée et elles doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des cas graves et/ou d'issue fatale ont été rapportés. Il conviendra d'utiliser des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces, en particulier chez les patients traités au long cours par plusieurs immunosuppresseurs.
Néphrotoxicité :
Une augmentation de la créatinine et de l'urée sériques, complication fréquente et potentiellement grave, peut se produire au cours du traitement par Néoral. Ces modifications fonctionnelles sont dose-dépendantes, initialement réversibles et répondent généralement à une réduction de la dose. Lors de traitements au long cours, des modifications structurelles du rein (fibrose interstitielle par exemple) peuvent apparaître chez certains patients, ce qui, chez les transplantés rénaux, doit être différencié des modifications dues à un rejet chronique. Une surveillance fréquente de la fonction rénale est par conséquent nécessaire selon les recommandations locales dans l'indication concernée (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Hépatotoxicité :
Néoral peut aussi entraîner des augmentations dose-dépendantes et réversibles de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques (cf Effets indésirables). Des cas d'hépatotoxicité et de lésions hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont fait l'objet de rapports sollicités ou de notifications spontanées chez des patients traités par la ciclosporine. La plupart des cas concernaient des patients présentant des comorbidités importantes, des affections sous-jacentes et d'autres facteurs de confusion, tels que des complications infectieuses et la prise de médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques. Dans certains cas, principalement chez des patients transplantés, une issue fatale a été rapportée (cf Effets indésirables). Une surveillance étroite des paramètres d'évaluation de la fonction hépatique est nécessaire et des valeurs anormales peuvent nécessiter une réduction de la dose (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Sujets âgés (65 ans et plus) :
Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée.
Surveillance des taux de ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration) :
Lorsque Néoral est utilisé chez des patients transplantés, la surveillance en routine des concentrations sanguines de ciclosporine constitue une mesure de sécurité importante. Pour surveiller les concentrations de ciclosporine dans le sang total, il est préférable d'utiliser un anticorps monoclonal spécifique (mesure de la substance mère) ; une méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC), qui dose aussi la substance mère, peut également être utilisée. Si l'on utilise le plasma ou le sérum, il faut suivre un protocole standard de séparation (temps et température). Pour la surveillance initiale des patients transplantés hépatiques, afin de s'assurer que la dose administrée permet une immunosuppression adéquate, on doit utiliser l'anticorps monoclonal spécifique seul, ou bien des dosages parallèles utilisant à la fois l'anticorps monoclonal spécifique et l'anticorps monoclonal non spécifique.
Chez les patients non transplantés, une surveillance occasionnelle des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée, notamment si Néoral est donné en association avec des substances qui peuvent interagir avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, ou si une réponse clinique inhabituelle est constatée (par exemple, manque d'efficacité ou augmentation d'une intolérance au traitement comme un dysfonctionnement rénal).
Il convient de rappeler que la concentration de ciclosporine dans le sang, le plasma ou le sérum n'est que l'un des nombreux facteurs contribuant à l'état clinique du patient. Ainsi, ces résultats ne sont que des indicateurs associés aux autres examens cliniques et biologiques pour l'ajustement posologique.
Hypertension artérielle :
Une surveillance régulière de la pression artérielle est nécessaire pendant le traitement par Néoral. Si une hypertension artérielle apparaît, un traitement antihypertenseur adapté doit être instauré. Il est préférable d'administrer un antihypertenseur qui n'interfère pas avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, par exemple l'isradipine (cf Interactions).
Élévation des lipides sanguins :
Il a été rapporté que Néoral induit une élévation légère et réversible des lipides sanguins, il est donc conseillé de doser les lipides avant le traitement puis après le premier mois de traitement. En cas d'élévation des lipides, un régime pauvre en graisses et, si nécessaire, une réduction de la dose doivent être envisagés.
Hyperkaliémie :
La ciclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Il convient de prendre des précautions lorsque la ciclosporine est associée à des épargneurs de potassium (par exemple diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou à des médicaments contenant du potassium, ainsi que chez les patients suivant un régime riche en potassium. Un contrôle de la kaliémie est conseillé dans ces cas.
Hypomagnésémie :
La ciclosporine augmente la clairance du magnésium. Cela peut entraîner une hypomagnésémie symptomatique, notamment dans la période post-transplantation immédiate. Un dosage du magnésium sérique est de ce fait recommandé durant cette période, particulièrement en cas de symptômes et signes neurologiques. Si nécessaire, une supplémentation en magnésium peut être administrée.
Hyperuricémie :
La prudence est requise chez les patients présentant une hyperuricémie.
Vaccins vivants atténués :
Au cours du traitement par la ciclosporine, la vaccination peut être moins efficace. Le recours à des vaccins vivants atténués doit être évité (cf Interactions).
Interactions :
La prudence est requise lors de l'administration concomitante de la ciclosporine avec des médicaments qui augmentent ou diminuent de façon importante les concentrations plasmatiques de ciclosporine, par inhibition ou induction du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (cf Interactions).
Lors de l'initiation d'un traitement par la ciclosporine avec des substances qui augmentent les taux de ciclosporine ou avec des substances présentant une synergie néphrotoxique, la toxicité rénale doit être surveillée (cf Interactions).
Une utilisation concomitante de la ciclosporine et du tacrolimus doit être évitée (cf Interactions).
La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et elle peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs. La prudence est requise lors de l'administration concomitante de tels médicaments et de la ciclosporine ou une utilisation concomitante doit être évitée (cf Interactions). La ciclosporine augmente l'exposition aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines). En cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations figurant dans leurs mentions légales. Le traitement par statines doit être interrompu temporairement ou arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de myopathie ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésions rénales sévères, y compris une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (cf Interactions).
Après administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine, l'ASC de la lercanidipine a triplé et l'ASC de la ciclosporine a augmenté de 21 %. Aussi, l'administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine doit être évitée. L'administration de ciclosporine 3 heures après la lercanidipine n'entraînait pas de changement de l'ASC de la lercanidipine mais l'ASC de la ciclosporine augmentait de 27 %. Cette association doit donc être donnée avec prudence, avec un intervalle d'au moins 3 heures.
Excipients à effet notoire : hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin) :
Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin) et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
Excipients à effet notoire : éthanol :
Ce médicament contient environ 12 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 500 mg par dose, ce qui équivaut à près de 15 ml de bière, 5 ml de vin par dose.
L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Précautions d'emploi supplémentaires dans les indications hors greffe :
Les patients présentant une altération de la fonction rénale (sauf ceux atteints de syndrome néphrotique présentant un degré acceptable d'insuffisance rénale), une hypertension artérielle non contrôlée, des infections non contrôlées ou toute forme de cancer ne doivent pas recevoir de ciclosporine.
Avant d'instaurer un traitement, une évaluation fiable de la fonction rénale doit être établie par au moins deux mesures du DFG estimé. La fonction rénale doit être évaluée de façon régulière au cours du traitement afin de permettre un ajustement des posologies (cf Posologie/Mode d'administration).
Précautions d'emploi supplémentaires dans l'uvéite endogène :
Néoral doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie de Behçet avec atteinte neurologique. L'état neurologique de ces patients doit être attentivement surveillé.
L'expérience relative à l'utilisation de Néoral chez des enfants souffrant d'uvéite endogène est limitée.
Précautions d'emploi supplémentaires dans les syndromes néphrotiques :
Les patients ayant une fonction rénale anormale avant le début du traitement doivent commencer par une dose de 2,5 mg/kg/jour et doivent être surveillés très attentivement.
Chez certains patients, il peut être difficile de déceler un dysfonctionnement rénal induit par Néoral en raison des modifications de la fonction rénale liées au syndrome néphrotique lui-même. Ceci explique pourquoi, dans de rares cas, des altérations structurelles du rein dues à Néoral ont été observées en l'absence d'augmentation de la créatininémie. Une biopsie rénale doit être envisagée chez les patients présentant un syndrome néphrotique corticodépendant à modifications minimes chez lesquels le traitement par Néoral a été administré pendant plus d'un an.
L'apparition de cancers (dont des lymphomes d'Hodgkin) a été occasionnellement rapportée chez des patients présentant un syndrome néphrotique et traités par des immunosuppresseurs (dont la ciclosporine).
Précautions d'emploi supplémentaires dans la polyarthrite rhumatoïde :
Après 6 mois de traitement, la fonction rénale doit être évaluée toutes les 4 à 8 semaines en fonction de l'évolution de la maladie, des traitements concomitants et des maladies associées. Des contrôles plus fréquents sont nécessaires en cas d'augmentation de la dose de Néoral ou en cas d'instauration d'un traitement concomitant par un AINS ou d'augmentation de la dose de ce dernier. L'arrêt du traitement par Néoral pourra égale-

ment s'avérer nécessaire si une hypertension artérielle apparue au cours du traitement ne peut être contrôlée par un traitement adéquat.
Comme avec les autres traitements immunosuppresseurs au long cours, le risque accru de développer un syndrome lymphoprolifératif doit être gardé à l'esprit. Une attention particulière est requise si Néoral est utilisé en association avec le méthotrexate en raison de leurs effets néphrotoxiques synergiques.

Précautions d'emploi supplémentaires dans le psoriasis :
L'arrêt du traitement par Néoral est recommandé si une hypertension artérielle apparue au cours du traitement ne peut être contrôlée par un traitement adéquat.
Les patients âgés ne doivent être traités qu'en cas de forme invalidante de psoriasis et leur fonction rénale doit être surveillée attentivement.
L'expérience relative à l'utilisation de Néoral chez des enfants souffrant de psoriasis est limitée.
L'apparition de cancers (en particulier de cancers cutanés) a été rapportée chez des patients traités par la ciclosporine pour un psoriasis, comme chez les patients sous traitement immunosuppresseur classique. Les lésions cutanées non typiques du psoriasis, mais suspectées d'être cancéreuses ou précancéreuses, doivent être biopsiées avant l'instauration du traitement par Néoral. Les patients présentant des lésions cutanées cancéreuses ou précancéreuses ne doivent être traités par Néoral qu'après le traitement adéquat de ces lésions et uniquement s'il n'existe aucune autre option thérapeutique efficace.
Chez un petit nombre de patients souffrant de psoriasis traités par Néoral, des syndromes lymphoprolifératifs ont été observés. Ils ont répondu à un arrêt rapide du traitement.
Les patients traités par Néoral ne doivent pas recevoir en même temps une irradiation par UVB ou une PUVA-thérapie.

Précautions d'emploi supplémentaires dans la dermatite atopique :
L'arrêt du traitement par Néoral est recommandé si une hypertension artérielle apparue au cours du traitement ne peut être contrôlée par un traitement adéquat.
L'expérience relative à l'utilisation de Néoral chez des enfants souffrant de dermatite atopique est limitée.
Les patients âgés ne doivent être traités qu'en cas de forme invalidante de dermatite atopique et leur fonction rénale doit être surveillée attentivement.
Une lymphadénopathie bénigne est fréquemment associée aux poussées de dermatite atopique, elle disparaît inéluctablement soit spontanément, soit lors de l'amélioration générale de la maladie.
Une lymphadénopathie observée sous traitement par la ciclosporine doit être surveillée régulièrement.
Une lymphadénopathie qui persiste en dépit de l'amélioration de la maladie doit, par mesure de précaution, faire l'objet d'une biopsie pour s'assurer de l'absence de lymphome.
Il est souhaitable d'attendre la guérison d'une infection active à *Herpes simplex* avant l'instauration d'un traitement par Néoral mais son apparition au cours du traitement ne constitue pas obligatoirement une raison d'interrompre Néoral, à moins que l'infection ne soit sévère.
Les infections cutanées à *Staphylococcus aureus* ne sont pas une contre-indication absolue au traitement par Néoral, mais elles devront être contrôlées par des antibiotiques appropriés. L'utilisation d'érythromycine orale, connue pour entraîner une augmentation de la concentration sanguine de la ciclosporine (cf Interactions), devra être évitée. S'il n'existe pas d'alternative, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de la ciclosporine, la fonction rénale et la survenue d'effets indésirables de la ciclosporine.
Les patients traités par Néoral ne doivent pas recevoir en même temps une irradiation par UVB ou une PUVA-thérapie.

Utilisation pédiatrique dans des indications hors greffes :
A l'exception du traitement du syndrome néphrotique, il n'y pas suffisamment d'expérience avec Néoral. Son utilisation chez l'enfant de moins de 16 ans dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Parmi les nombreuses substances rapportées pour interférer avec la ciclosporine, seules celles dont les interactions sont bien établies et considérées comme ayant des implications cliniques sont mentionnées ci-dessous.
Différents agents sont connus pour soit augmenter, soit diminuer les taux de ciclosporine plasmatiques ou dans le sang total, généralement par inhibition ou induction des enzymes impliquées dans le métabolisme de la ciclosporine, en particulier le CYP3A4.
La ciclosporine est également un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments administrés de manière concomitante, lorsque ces médicaments sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs.
Médicaments connus pour réduire ou augmenter la biodisponibilité de la ciclosporine : chez les patients transplantés, une mesure fréquente des taux de ciclosporine et, si nécessaire, un ajustement posologique de la ciclosporine sont requis, en particulier lors de l'introduction ou de l'arrêt du médicament coadministré. Chez les patients non transplantés, la relation entre les concentrations sanguines et les effets cliniques est moins bien établie. Si l'on administre de manière concomitante des médicaments connus pour augmenter les taux de ciclosporine, une évaluation fréquente de la fonction rénale et une surveillance attentive des effets indésirables de la ciclosporine sont peut-être préférables à la mesure des concentrations sanguines.

Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine :
Tous les inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une diminution des taux de ciclosporine. Exemples de médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine :
- Barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, nafcilline, sulfadimidine intraveineuse, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (millepertuis), ticlopidine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan.
- Les produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis) ne doivent pas être utilisés de façon concomitante à Néoral du fait du risque de diminution des taux sanguins de la ciclosporine et donc d'une diminution de l'efficacité (cf Contre-indications).
- La rifampicine active le métabolisme intestinal et hépatique de la ciclosporine. En cas de coadministration, il peut être nécessaire d'augmenter de 3 à 5 fois les doses de ciclosporine.
- L'octréotide diminue l'absorption orale de la ciclosporine et il peut être nécessaire d'augmenter de 50 % la dose de ciclosporine ou de changer pour une forme à administration intraveineuse.

Médicaments qui augmentent les taux de ciclosporine :
Tous les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux de ciclosporine. Exemples :
- Nicardipine, métoclopramide, contraceptifs oraux, méthylprednisolone (forte dose), allopurinol, acide cholique et dérivés, inhibiteurs de protéase, imatinib, colchicine, néfazodone.
- Les macrolides : l'érythromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition à la ciclosporine de 4 à 7 fois, entraînant parfois une néphrotoxicité. Un doublement de l'exposition à la ciclosporine a été rapporté avec la clarithromycine. L'azithromycine augmente le taux de ciclosporine d'environ 20 %.
- Les azolés : kétoconazole, fluconazole, itraconazole et voriconazole peuvent entraîner une augmentation d'au moins 2 fois de l'exposition de la ciclosporine.
- Le vérapamil augmente les concentrations sanguines de la ciclosporine de 2 à 3 fois.
- La coadministration du télaprévir et de la ciclosporine entraîne une augmentation d'environ 4,64 fois de l'exposition à la ciclosporine (ASC pondérée par la dose).
- L'amiodarone augmente de façon importante les concentrations plasmatiques de ciclosporine ainsi que la créatininémie. Cette interaction peut apparaître longtemps après l'arrêt de l'amiodarone du fait de sa très longue demi-vie (environ 50 jours).
- Des augmentations des concentrations sanguines de la ciclosporine d'environ 50 % ont été rapportées avec le danazol.
- Le diltiazem (à des doses de 90 mg/jour) peut entraîner jusqu'à 50 % d'augmentation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine.
- L'imatinib peut entraîner une augmentation de l'exposition à la ciclosporine et de la Cmax d'environ 20 %.

Interactions avec les aliments :
La consommation concomitante de pamplemousse et de jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de la ciclosporine.

Associations augmentant le risque de néphrotoxicité :
La prudence est requise en cas d'utilisation de la ciclosporine avec d'autres substances actives qui présentent une synergie néphrotoxique, telles que : aminosides (dont gentamicine, tobramycine), amphotéricine B, ciprofloxacine, vancomycine, triméthoprime (+ sulfaméthoxazole), dérivés de l'acide fibrique (par exemple, bézafibrate, fénofibrate), AINS (dont diclofénac, naproxène, sulindac), melphalan, antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (par exemple cimétidine, ranitidine), méthotrexate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'administration concomitante d'un médicament pouvant présenter une synergie néphrotoxique, une surveillance étroite de la fonction rénale doit être effectuée. Si une altération significative de la fonction rénale apparaît, la posologie du médicament coadministré doit être réduite ou un traitement alternatif envisagé.
Une utilisation concomitante de la ciclosporine et du tacrolimus doit être évitée du fait du risque de néphrotoxicité et d'interaction pharmacocinétique via le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments :
La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP). L'administration concomitante de médicaments substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P et des OATP avec de la ciclosporine peut augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou des transporteurs.
Des exemples sont listés ci-dessous :
La ciclosporine peut réduire la clairance de la digoxine, de la colchicine, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) et de l'étoposide. Si l'un de ces médicaments est utilisé de façon concomitante à la ciclosporine, une surveillance clinique étroite du patient doit être assurée afin de permettre la détection précoce des manifestations toxiques de ces médicaments, suivie de la réduction de la posologie ou de l'arrêt de ce traitement. En cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations figurant dans leurs mentions légales. Les modifications d'exposition aux statines couramment utilisées lorsqu'elles sont associées à la ciclosporine sont résumées dans le tableau 1. Le traitement par statines doit être interrompu temporairement ou arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de myopathie ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésions rénales sévères, y compris une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse.

Tableau 1. Résumé des modifications d'exposition aux statines couramment utilisées lorsqu'elles sont associées à la ciclosporine

Statines	Dosages disponibles	Facteur multiplicateur d'exposition lors d'une utilisation concomitante avec la ciclosporine
Atorvastatine	10-80 mg	8-10
Simvastatine	10-80 mg	6-8
Fluvastatine	20-80 mg	2-4
Lovastatine	20-40 mg	5-8
Pravastatine	20-80 mg	5-10
Rosuvastatine	5-40 mg	5-10
Pitavastatine	1-4 mg	4-6

Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Après administration concomitante de ciclosporine et d'aliskiren, un substrat de la glycoprotéine P, la Cmax de l'aliskiren a été multipliée par environ 2,5 et l'ASC par environ 5. Le profil pharmacocinétique de la ciclosporine n'a toutefois pas été significativement modifié. L'administration concomitante de ciclosporine et d'aliskiren n'est pas recommandée (cf Contre-indications).
L'administration concomitante de dabigatran étexilate n'est pas recommandée du fait de l'activité inhibitrice de la glycoprotéine P de la ciclosporine (cf Contre-indications).
L'administration concomitante de nifédipine et de ciclosporine peut accroître l'incidence de l'hyperplasie gingivale par rapport à ce qui est observé lorsque la ciclosporine est administrée seule.
On a montré que l'utilisation concomitante de diclofénac et de ciclosporine entraînait une augmentation significative de la biodisponibilité du diclofénac, avec comme conséquence possible une altération réversible de la fonction rénale. L'augmentation de la biodisponibilité du diclofénac est très probablement due à une réduction de son important effet de premier passage. Aucune augmentation de biodisponibilité des AINS à faible effet de premier passage (par exemple acide acétylsalicylique) n'est attendue s'ils sont administrés simultanément à la ciclosporine.
Des élévations de la créatininémie ont été observées dans des études utilisant l'évérolimus ou le sirolimus en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion à dose totale. Cet effet est souvent réversible avec une réduction de la dose de ciclosporine. L'évérolimus et le sirolimus n'ont eu qu'une influence mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine. L'administration concomitante de ciclosporine augmente de manière significative les taux sanguins d'évérolimus et de sirolimus.
La prudence est requise en cas d'utilisation concomitante de médicaments d'épargne potassique (par exemple diurétiques épargneurs de potassium, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou de médicaments contenant du potassium car cela peut entraîner des élévations significatives de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La ciclosporine peut augmenter les concentrations plasmatiques de répaglinide et ainsi augmenter le risque d'hypoglycémie.
Après administration concomitante de bosentan et de ciclosporine chez des volontaires sains, l'exposition au bosentan a été multipliée et l'exposition à la ciclosporine diminuée de 35 %. L'administration concomitante de ciclosporine et de bosentan n'est pas recommandée (voir la sous-rubrique ci-dessus : « Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine » et Contre-indications).
L'exposition à l'ambrisentan a été environ doublée, tandis que l'exposition à la ciclosporine a augmenté de façon marginale (d'environ 10 %) après administration de doses répétées d'ambrisentan et de ciclosporine à des volontaires sains.
Une augmentation significative de l'exposition aux antibiotiques de la famille des anthracyclines (par exemple doxorubicine, mitoxanthrone, daunorubicine) a été observée chez les patients atteints de cancer lors de l'administration concomitante d'antibiotiques de la famille des anthracyclines par voie intraveineuse et de doses très fortes de ciclosporine.
Au cours du traitement par la ciclosporine, la vaccination peut être moins efficace et le recours à des vaccins vivants atténués doit être évité.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction chez le rat et chez le lapin.
L'expérience avec Néoral chez la femme enceinte est limitée. Les femmes enceintes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur après une greffe, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques contenant de la ciclosporine, présentent un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines).
On dispose d'un nombre limité d'observations d'enfants exposés *in utero* à la ciclosporine, suivis jusqu'à l'âge d'environ 7 ans. Chez ces enfants, la fonction rénale et la pression artérielle étaient normales. Toutefois, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez des femmes enceintes. C'est pourquoi Néoral ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque possible pour le fœtus. La teneur en éthanol des formulations de Néoral doit aussi être prise en compte chez la femme enceinte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
La ciclosporine passe dans le lait maternel. La teneur en éthanol des formulations de Néoral doit également être prise en compte chez la femme qui allaite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les mères traitées par Néoral ne doivent pas allaiter en raison du risque potentiel de Néoral de provoquer des effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité. La décision doit être prise soit de s'abstenir d'allaiter, soit de s'abstenir du traitement, en prenant en compte l'importance du traitement pour la mère.

FÉCONDITÉ :
On dispose de données limitées sur l'effet de Néoral sur la fécondité humaine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de Néoral sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :
Les principaux effets indésirables observés dans les essais cliniques, associés à l'administration de la ciclosporine, sont un dysfonctionnement rénal, un tremblement, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une diarrhée, une anorexie, des nausées et des vomissements.
De nombreux effets indésirables associés au traitement par la ciclosporine sont dose-dépendants et sensibles à une réduction de la dose. Dans les différentes indications, le profil global d'effets indésirables est essentiellement le même ; cependant, il y a des différences pour leur incidence et leur sévérité. Les effets indésirables sont plus fréquents et, en général, plus sévères chez les patients transplantés que chez les patients traités pour d'autres indications à cause de la dose initiale plus élevée et de la durée plus longue du traitement requis après transplantation.
Des réactions anaphylactoïdes ont été observées après l'administration intraveineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections et infestations :
Les patients qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections (infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces infections peuvent être généralisées ou localisées. Les infections préexistantes peuvent également s'aggraver et une réactivation d'infections à polyomavirus peut entraîner une néphropathie à polyomavirus (PVAN) ou une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Des cas graves et/ou fatals ont été rapportés.

Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiques (incluant des kystes et des polypes) :
Les patients qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru de développer des lymphomes ou des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres cancers, en particulier de la peau. La fréquence des cancers augmente avec l'intensité et la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Certains cancers peuvent être fatals.

Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés dans les études cliniques :
Les effets indésirables observés dans les études cliniques (tableau 2) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissante. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissante. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est présentée selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000,

< 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Peu fréquent	Thrombopénie, anémie
Rare	Syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique microangiopathique
Fréquence indéterminée*	Microangiopathie thrombotique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperlipidémie
Fréquent	Hyperglycémie, anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblement, céphalées
Fréquent	Convulsions, paresthésies
Peu fréquent	Encéphalopathie incluant syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), signes et symptômes tels que convulsions, confusion, désorientation, diminution de la réactivité, agitation, insomnie, troubles visuels, cécité corticale, coma, parésies et ataxie cérébelleuse
Rare	Polyneuropathie motrice
Très rare	Œdème rétinien incluant œdème papillaire, avec possibilité de troubles visuels secondaires à une hypertension intracrânienne bénigne
Fréquence indéterminée*	Migraine
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension artérielle
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, gêne/douleurs abdominales, diarrhée, hyperplasie gingivale, ulcère gastroduodénal
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée*	Hépatotoxicité et lésions hépatiques incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, dans certains cas d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hirsutisme
Fréquent	Acné, hypertrichose
Peu fréquent	Rash allergique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies, crampes musculaires
Rare	Faiblesse musculaire, myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Dysfonctionnement rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Troubles menstruels, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, fatigue
Peu fréquent	Œdème, prise de poids

* Événements indésirables rapportés après commercialisation et dont la fréquence n'est pas connue en raison de l'absence de dénominateur connu.

Autres effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation :

Des cas d'hépatotoxicité et d'atteintes hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont fait l'objet de rapports sollicités ou de notifications spontanées chez des patients traités par la ciclosporine. La plupart des cas concernaient des patients présentant des comorbidités significatives, des affections sous-jacentes et d'autres facteurs de confusion, tels que des complications infectieuses et la prise de médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques. Dans certains cas, principalement chez des patients transplantés, des issues fatales ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Néphrotoxicité aiguë et chronique :

Les patients traités par inhibiteurs de la calcineurine (ICN), y compris la ciclosporine et les protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru d'atteinte rénale aiguë ou chronique (néphrotoxicité). Des cas associés à l'utilisation de Néoral ont été rapportés dans les études cliniques et après la commercialisation. Des cas de néphrotoxicité aiguë ont rapporté des perturbations ioniques, tels qu'hyperkaliémie, hypomagnésémie et hyperuricémie. Des cas de modifications morphologiques chroniques tels que hyalinose artériolaire, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Des études cliniques ont inclus des enfants à partir de l'âge d'un an en employant la posologie standard de ciclosporine ; le profil de sécurité a été comparable à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La DL_{50} de la ciclosporine administrée par voie orale est de 2329 mg/kg chez la souris, 1480 mg/kg chez le rat et > 1000 mg/kg chez le lapin. La DL_{50} lors de l'administration par voie intraveineuse est de 148 mg/kg chez la souris, 104 mg/kg chez le rat et 46 mg/kg chez le lapin.

Symptômes :

L'expérience en matière de surdosage aigu avec la ciclosporine est limitée. Des doses orales de ciclosporine allant jusqu'à 10 g (environ 150 mg/kg) ont eu des conséquences cliniques relativement mineures, telles que vomissements, somnolence, céphalées, tachycardie et, chez quelques patients, une altération modérément sévère et réversible de la fonction rénale. Toutefois, des symptômes graves d'intoxication ont été rapportés après un surdosage accidentel en ciclosporine par voie parentérale chez des nouveau-nés prématurés.

Traitement :

Dans tous les cas de surdosage, des mesures d'ordre général doivent être suivies et des traitements symptomatiques administrés. Dans les premières heures qui suivent une administration orale, les vomissements provoqués et le lavage gastrique peuvent être utiles. La ciclosporine est peu dialysable et n'est pas bien éliminée par hémoperfusion sur charbon actif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine (code ATC : L04AD01).

La ciclosporine (également connue sous le nom de ciclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. Il s'agit d'un immunosuppresseur puissant, qui, chez l'animal, prolonge la survie des allogreffes de peau, cœur, rein, pancréas, moelle osseuse, intestin grêle ou poumon. Les études suggèrent que la ciclosporine inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire, y compris l'immunité de l'allogreffe, l'hypersensibilité retardée cutanée, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, l'arthrite à l'adjuvant de Freund, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et aussi la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, elle inhibe la production et la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2 (facteur de croissance des lymphocytes T, TCGF). La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G_0 ou G_1 du cycle cellulaire, et inhibe la libération de lymphokines par les lymphocytes T activés lors de la stimulation antigénique.

Les données disponibles suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires.

Des greffes d'organes solides et de moelle osseuse ont été réalisées avec succès chez l'Homme en utilisant la ciclosporine pour prévenir et traiter le rejet et la réaction du greffon contre l'hôte. La ciclosporine a été utilisée avec succès chez des patients transplantés hépatiques, qu'ils soient positifs ou négatifs au virus de l'hépatite C (VHC). Des effets bénéfiques du traitement par la ciclosporine ont également été montrés dans diverses pathologies dont l'origine auto-immune est établie ou suspectée.

Population pédiatrique :

Il a été montré que la ciclosporine est efficace dans le syndrome néphrotique corticodépendant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de Néoral, le pic de concentration sanguine de ciclosporine est obtenu en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue après administration de Néoral est de 20 à 50 %. Une diminution d'environ 13 et 33 % de l'ASC et de la Cmax a été observée lorsque Néoral était administré avec un repas riche en graisse. La relation entre la dose administrée et l'exposition (ASC) de la ciclosporine est linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique. Les variabilités inter et intra-individuelles de l'ASC et de la Cmax sont d'environ 10-20 %. Les capsules molles de Néoral et la solution buvable de Néoral sont bioéquivalentes.

L'administration de Néoral entraîne une Cmax plus élevée de 59 % et une biodisponibilité plus élevée d'environ 29 % par rapport à Sandimmun. Les données disponibles montrent qu'après conversion de Sandimmun capsules molles à Néoral capsules molles selon un rapport de 1/1, les concentrations résiduelles dans le sang total sont comparables, et restent dans l'intervalle thérapeutique souhaité. L'administration de Néoral améliore la linéarité entre la dose et l'exposition (ASC_B) de la ciclosporine. Il procure un profil d'absorption plus constant avec une moindre influence des prises alimentaires concomitantes et du rythme circadien que Sandimmun.

Distribution :

La ciclosporine se distribue largement dans l'espace extravasculaire, avec un volume apparent de distribution moyen de 3,5 l/kg. Dans le sang, la répartition est la suivante : 33-47 % dans le plasma, 4-9 % dans les lymphocytes, 5-12 % dans les granulocytes et 41-58 % dans les hématies. Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux protéines, principalement les lipoprotéines.

Biotransformation :

La ciclosporine est fortement métabolisée en une quinzaine de métabolites. Le métabolisme se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et les principales voies métaboliques relèvent de monohydroxylation, de dihydroxylation et des N-déméthylation à différents endroits de la molécule. Tous les métabolites identifiés jusqu'à présent contiennent la structure peptidique intacte du composant parent ; certains possèdent une faible activité immunosuppressive (jusqu'à un dixième de médicament inchangé).

Élimination :

L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6 % de la dose excrétés dans l'urine après administration orale ; seulement 0,1 % est excrété dans l'urine sous forme de molécule mère inchangée.

Les données disponibles sur la demi-vie d'élimination terminale de la ciclosporine sont très variables selon la méthode de dosage employée et la population cible. La demi-vie d'élimination terminale a varié de 6,3 heures chez des volontaires sains à 20,4 heures chez des patients atteints d'une maladie hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). La demi-vie d'élimination des patients transplantés rénaux était d'environ 11 heures, soit dans l'intervalle de 4 à 25 heures.

Populations particulières :

- Patients insuffisants rénaux :
  Dans une étude conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la clairance systémique représentait les deux tiers environ de la clairance systémique moyenne atteinte chez des patients ayant une fonction rénale normale. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminé par dialyse.
- Patients présentant une insuffisance hépatique :
  Une augmentation de l'exposition de la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude conduite chez des patients atteints de maladie hépatique sévère avec cirrhose prouvée par biopsie, la demi-vie d'élimination terminale a été de 20,4 heures (extrêmes : 10,8 et 48,0 heures) contre 7,4 à 11,0 heures chez des sujets sains.

Population pédiatrique :

Les données de pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques recevant Néoral ou Sandimmun sont très limitées. Chez 15 patients transplantés rénaux âgés de 3 à 16 ans, la clairance de la ciclosporine dans le sang total après administration intraveineuse de Sandimmun était de 10,6 ± 3,7 ml/min/kg (analyse : RIA Cyclo-Trac spécifique). Au cours d'une étude chez 7 patients transplantés rénaux âgés de 2 à 16 ans, la clairance de la ciclosporine était dans l'intervalle 9,8-15,5 ml/min/kg. Chez 9 patients transplantés hépatiques âgés de 0,65 à 6 ans, la clairance était de 9,3 ± 5,4 ml/min/kg (analyse : CLHP). Par rapport aux données chez les patients adultes transplantés, la différence de la biodisponibilité entre Néoral et Sandimmun dans la population pédiatrique est comparable à celle observée chez les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La ciclosporine *per os* n'a pas montré d'effet tératogène ni mutagène lors des tests standard (jusqu'à 17 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin). A des doses toxiques (30 mg/kg/jour chez le rat et 100 mg/kg/jour chez le lapin, *per os*), la ciclosporine s'est avérée embryo et fœtotoxique, comme l'ont indiqué l'augmentation de la mortalité pré et postnatale, la réduction du poids fœtal et les retards de développement du squelette.

Dans deux études publiées, des lapines exposées à la ciclosporine *in utero* (à la dose de 10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée) ont présenté une réduction du nombre de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension systémique et l'installation progressive d'une insuffisance rénale jusqu'à l'âge de 35 semaines. L'incidence des communications interventriculaires a été trouvée augmentée chez les fœtus portés par des rates gravides ayant reçu 12 mg/kg/jour de ciclosporine par voie intraveineuse (soit deux fois la dose intraveineuse recommandée chez l'Homme). Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et on ne connaît pas leur pertinence chez l'Homme. Aucune altération de la fertilité n'a été montrée dans les études chez des rats mâles et femelles.

De nombreux tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menés avec la ciclosporine et ils n'ont pas montré de potentiel mutagénique cliniquement pertinent.

Les études de carcinogénicité ont été conduites chez des rats et souris mâles et femelles. Dans l'étude de 78 semaines chez la souris à des doses de 1, 4 et 16 mg/kg/jour, une tendance statistiquement significative à l'augmentation des lymphomes lymphocytiques a été trouvée chez les femelles et, chez les mâles qui avaient reçu la dose moyenne, l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été significativement supérieure aux valeurs témoins. Dans l'étude de 24 mois chez le rat à des doses de 0,5, 2 et 8 mg/kg/jour, la fréquence d'adénomes langerhansiens a été statistiquement plus élevée chez les animaux traités à la dose faible que chez les témoins. La fréquence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes pancréatiques était indépendante de la dose administrée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Capsules :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à température ambiante ne dépassant pas 25 °C. Une augmentation de la température de conservation jusqu'à 30 °C sur une durée totale de 3 mois maximum n'affecte pas la qualité du produit. Les capsules de Néoral doivent être laissées dans les plaquettes jusqu'à leur utilisation. Lorsque la plaquette est ouverte, une odeur caractéristique se remarque, ceci est normal et ne signifie pas qu'il y a un problème avec la capsule.

Solution buvable :

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C en évitant un stockage en dessous de 20 °C pendant plus d'un mois car Néoral contient des composants huileux d'origine naturelle qui ont tendance à se solidifier à basse température. Un gel peut se former au-dessous de 20 °C, mais la formation de ce gel est réversible jusqu'à des températures de 30 °C. De petites paillettes ou un léger sédiment peuvent persister. Ceux-ci ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité du produit et l'administration au moyen de la pipette reste fiable.

A utiliser dans les 2 mois après ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Capsules :

Pas d'exigences particulières.

Solution buvable :

Néoral solution buvable est livré avec deux seringues graduées. La seringue graduée de 1 ml est utilisée pour mesurer des volumes inférieurs ou égaux à 1 ml (chaque graduation de 0,05 ml correspond à 5 mg de ciclosporine). La seringue graduée de 4 ml est utilisée pour mesurer des volumes de plus de 1 ml jusqu'à 4 ml (chaque graduation de 0,1 ml correspond à 10 mg de ciclosporine).

Utilisation initiale de Néoral, solution buvable :

1. Soulever la capsule plastique au centre de l'anneau métallique d'étanchéité.
2. Arracher complètement l'anneau d'étanchéité.

3. Enlever le bouchon noir et le jeter.
4. Bien enfoncer le tube plongeur à bouchon blanc dans le goulot du flacon.

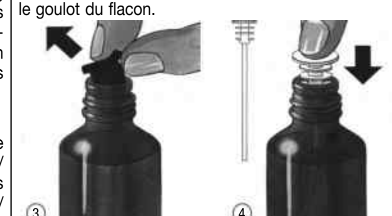

5. Choisir la seringue graduée en fonction de la dose prescrite. Pour un volume inférieur ou égal à 1 ml, utiliser la seringue de 1 ml. Pour un volume supérieur à 1 ml, utiliser la seringue de 4 ml. Insérer l'embout de la seringue dans le bouchon blanc.
6. Aspirer le volume de solution prescrit (positionner la partie inférieure de l'anneau du piston en face de la graduation correspondant au volume prescrit).

7. Éliminer les grosses bulles d'air qui peuvent se former en poussant et tirant le piston à plusieurs reprises avant de retirer la seringue contenant la dose prescrite. La

présence de quelques petites bulles n'a pas d'importance et n'a aucune influence sur la dose.
8. Vider le médicament hors de la seringue dans un petit verre contenant une boisson liquide (à l'exception du jus de pamplemousse). Éviter tout contact entre la seringue et le liquide contenu dans le verre. Le médicament peut être mélangé juste avant la prise. Mélanger et boire immédiatement l'intégralité du mélange. Une fois mélangé, le liquide doit être pris immédiatement après la préparation.

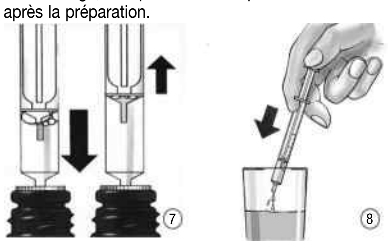

9. Après utilisation, essuyer uniquement l'extérieur de la seringue, exclusivement avec un chiffon sec, avant de la remettre dans l'étui. Laisser le bouchon blanc et le tube plongeur en place dans le flacon. Fermer le flacon avec le bouchon fourni.

Utilisations ultérieures :
Reprendre au point 5.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.
AMM 3400934630774 (1997, RCP rév 27.06.14) caps 10 mg.
3400934630484 (1995, RCP rév 27.06.14) caps 25 mg.
3400934630545 (1995, RCP rév 27.06.14) caps 50 mg.
3400934630606 (1995, RCP rév 27.06.14) caps 100 mg.
3400934633157 (1995, RCP rév 27.06.14) flacon 50 ml.
Mis sur le marché en 1996 (capsules à 25 mg, 50 mg, 100 mg et flacon de 50 ml) et en 1999 (capsules à 10 mg).
Prix : 25,62 € (60 capsules à 10 mg).
60,34 € (60 capsules à 25 mg).
117,20 € (60 capsules à 50 mg).
229,81 € (60 capsules à 100 mg).
192,73 € (flacon de 50 ml).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

NEORECORMON ®
époétine bêta

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC ou IV à 500 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,3 ml + aiguilles 30G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 2000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,3 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 3000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,3 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 4000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,3 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 5000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,3 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 6000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,3 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 10 000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,6 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 20 000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,6 ml + aiguilles 27G½, boîte de 6.
Solution injectable SC ou IV à 30 000 UI (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Seringues préremplies de 0,6 ml + aiguilles 27G½, boîte de 4.
Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîtes unitaires.

COMPOSITION		*p seringue*		*p ml*
		en UI	*en µg*	*en UI*
Époétine bêta * (DCI)		500	4,15	1667
	ou	2000	16,6	6667
	ou	3000	24,9	10 000
	ou	4000	33,2	13 333
	ou	5000	41,5	16 667
	ou	6000	49,8	20 000
	ou	10 000	83	16 667
	ou	20 000	166	33 333
	ou	30 000	250	50 000

Excipients (communs) : urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-leucine, L-isoleucine, L-thréonine, L-acide glutamique, L-phénylalanine, eau ppi.

Excipients à effet notoire : phénylalanine (jusqu'à 0,3 mg/seringue), sodium (moins de 1 mmol/seringue).
* Ou érythropoïétine humaine recombinante, produite par la technique de l'ADN recombinante sur une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS

NeoRecormon est indiqué dans :
- le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant ;
- la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines ;
- le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie ;
- l'augmentation du volume des dons de sang autologues chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques. Le traitement ne doit être administré qu'à des malades présentant une anémie modérée (Hb 10 à 13 g/dl, soit 6,21 à 8,07 mmol/l et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes). Cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'initiation du traitement par NeoRecormon relève de praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques cités ci-dessus. En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

POSOLOGIE :

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant :
Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l).
La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.
En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés via la fistule artérioveineuse en fin de dialyse.
En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.
Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 %. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25 % par rapport à la dose précédemment administrée.
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose efficace la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie, tout en maintenant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).
La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de NeoRecormon chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine au NeoRecormon, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hémoglobine à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hémoglobine doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.
Le traitement par NeoRecormon est divisé en deux phases :
- 1. Phase de correction :
  - Administration sous-cutanée : la posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hémoglobine n'est pas satisfaisante (< 0,25 g/dl par semaine). La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes.
  - Administration intraveineuse : la posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines, la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à 1 mois d'intervalle.

  Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine.
- 2. Phase d'entretien :
  Pour maintenir l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles de 1 ou 2 semaines pour chaque malade (dose d'entretien).
  Dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou en 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les 2 semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de NeoRecormon nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune. Cependant, sachant que l'on ne peut préjuger de la réponse individuelle, il convient de respecter le schéma posologique recommandé.
Le traitement par NeoRecormon est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît nécessaire. Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée de traitement est de 24 semaines.

Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré :
La solution est administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NeoRecormon ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. La durée du traitement recommandée est de 6 semaines.

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux :
NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par exemple taux d'hémoglobine ⩽ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire.
La dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine.
La dose initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculé sur la base d'un poids corporel patient moyen).
En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.
Si, après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose choisie doit être poursuivie. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), un doublement de la dose doit être considéré. Si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu.
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.
La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.
Une fois que l'objectif thérapeutique a été atteint pour le patient, la dose doit être réduite de 25 à 50 % de façon à maintenir l'hémoglobine à ce niveau. Une adaptation posologique appropriée doit être envisagée.
Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50 %. Le traitement par NeoRecormon doit être temporairement interrompu si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement doit être repris à une dose d'environ 25 % inférieure à la dose précédente, après que le taux d'hémoglobine soit devenu inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,3 mmol/l) en 4 semaines, la dose doit être réduite de 25 à 50 %.
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Augmentation du volume des dons de sang autologues :
La solution est administrée soit par voie intraveineuse en 2 minutes environ, soit par voie sous-cutanée.
NeoRecormon est administré 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Lorsque l'hématocrite du malade permet un don de sang (hématocrite ⩾ 33 %), NeoRecormon est administré à la fin du don.
Pendant toute la durée du traitement, l'hématocrite ne doit pas dépasser 48 %.
La posologie doit être établie pour chaque malade par l'équipe médicochirurgicale en fonction de la prévision du nombre d'unités autologues nécessaires et de la réserve globulaire endogène :
1. Le nombre d'unités autologues nécessaires dépend de la perte sanguine anticipée, de l'emploi de méthodes d'épargne sanguine ainsi que de l'état général du malade. Cette quantité correspond à la quantité supposée être suffisante pour éviter les transfusions homologues.
   La quantité requise de sang autologue est exprimée en unités, une unité du nomogramme correspond à 180 ml de globules rouges.
2. La capacité du malade à fournir des dons autologues dépend essentiellement du volume sanguin et de l'hématocrite initial. Ces 2 paramètres déterminent la réserve globulaire endogène qui peut être calculée d'après la formule suivante :
   Réserve globulaire endogène = volume sanguin (ml) x (hématocrite − 33)/100.
   Chez la femme : volume sanguin (ml) = 41 (ml/kg) x poids (kg) + 1200 (ml).
   Chez l'homme : volume sanguin (ml) = 44 (ml/kg) x poids (kg) + 1600 (ml).
   (Poids corporel ⩾ 45 kg.)
   L'indication du traitement par NeoRecormon, et, si celle-ci est posée, les doses unitaires doivent être déterminées en fonction de la quantité nécessaire de sang autologue et de la réserve globulaire endogène à l'aide des graphiques suivants :

Femmes

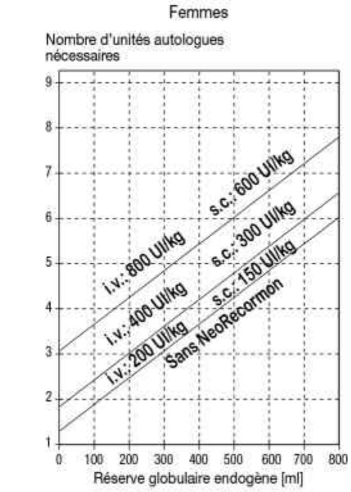

Hommes

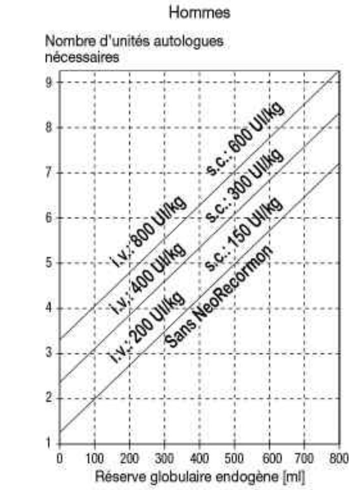

La dose unitaire ainsi déterminée doit être administrée 2 fois par semaine pendant 4 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 1600 UI/kg/semaine pour la voie intraveineuse, et 1200 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée.

MODE D'ADMINISTRATION :

La seringue préremplie de NeoRecormon est prête à l'emploi. Seules les solutions transparentes ou légèrement opalescentes, incolores et pratiquement sans particules visibles à l'œil nu peuvent être injectées.
NeoRecormon en seringue préremplie est un produit stérile, mais sans conservateur, raison pour laquelle on ne doit en aucun cas administrer plusieurs doses à l'aide d'une même seringue. Ce médicament est à usage unique.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.
- Hypertension artérielle mal contrôlée.
- Dans l'indication « Augmentation du volume des dons de sang autologues » : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral durant le mois précédant le traitement, angor instable, patients à risque de thromboses veineuses profondes tels que ceux ayant des antécédents thromboemboliques.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

NeoRecormon doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, d'épilepsie, de thrombocytose et d'insuffisance hépatique chronique. Il est impératif d'éliminer les carences en acide folique et en vitamine B_{12}, car elles diminuent l'efficacité de NeoRecormon.

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de NeoRecormon chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées élevées d'époétines peuvent être associées à un risque accru de mortalité, d'évènements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement, et une supplémentation martiale peut être nécessaire et menée en conformité avec les recommandations thérapeutiques.

Une surcharge aluminique sévère due au traitement de l'insuffisance rénale peut compromettre l'efficacité de NeoRecormon.

L'administration de NeoRecormon chez des malades présentant une néphrosclérose et non encore dialysés doit être évaluée individuellement : en effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée.

Érythroblastopénie :

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants, dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant NeoRecormon. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par NeoRecormon ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (cf Effets indésirables).

Érythroblastopénie chez des patients atteints d'hépatite C :

Une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Surveillance de la pression artérielle :

Une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite, peuvent survenir. Ces augmentations de la pression artérielle peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Si elles ne l'étaient pas, l'arrêt temporaire du traitement par NeoRecormon serait recommandé. Une surveillance régulière de la tension est recommandée, particulièrement en début de traitement, en incluant les périodes entre les séances de dialyse. Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie peuvent survenir et une prise en charge médicale intensive doit être immédiatement instituée. Il convient de repérer d'éventuels signes d'alerte tels qu'une céphalée brutale pseudomigraineuse.

Insuffisance rénale chronique :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une augmentation modérée et dose-dépendante du nombre des plaquettes dans les limites de la normale peut être observée, surtout après l'administration intraveineuse de NeoRecormon. Ce phénomène régresse au cours du traitement. Il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire régulièrement au cours des 8 premières semaines de traitement.

Taux d'hémoglobine :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves ou d'événements vasculaires cérébraux dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Chez les enfants prématurés, il peut y avoir une augmentation modérée des plaquettes, en particulier jusqu'au 12[e]-14[e] jour après la naissance ; de ce fait la numération plaquettaire doit être surveillée régulièrement.

Effets sur la progression tumorale :

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme avec tous les facteurs de croissance, le problème se pose de savoir si les époétines pourraient stimuler la croissance de tumeurs. Lors de plusieurs études cliniques contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez des patients présentant une anémie liée au cancer.

Dans les essais cliniques contrôlés, l'utilisation de NeoRecormon et autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) a montré :

- une réduction du temps jusqu'à progression tumorale chez des patients ayant un cancer avancé de la tête ou du cou traités par radiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l) ;
- une réduction de la survie globale et une augmentation des décès liés à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients présentant un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12 à 14 g/dl (7,5 à 8,7 mmol/l) ;
- une augmentation du risque de décès lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients présentant une pathologie maligne active non traitée par chimiothérapie ou radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués dans cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (cf Pharmacodynamie).

Une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par un traitement. Une surveillance régulière de la pression artérielle est donc recommandée, tout particulièrement en début de traitement chez les patients cancéreux.

Le taux de plaquettes et le niveau d'hémoglobine doivent être également surveillés à intervalles réguliers chez les patients atteints de cancer.

Autres mises en garde et précautions d'emploi :

Chez les patients inclus dans un programme de transfusions autologues, il peut y avoir une augmentation du nombre de plaquettes, le plus souvent dans les limites de la normale. De ce fait, il est recommandé, chez ces patients, de contrôler la numération plaquettaire au moins une fois par semaine. Si l'augmentation des plaquettes est supérieure à 150 x 10^9/l ou si le nombre des plaquettes dépasse la normale supérieure, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu.

Chez les nouveau-nés prématurés, un risque potentiel de rétinopathie lié au traitement par l'érythropoïétine, ne peut être écarté. Par conséquent, la prudence est de rigueur et la décision de traiter un nouveau-né prématuré doit être prise en fonction du bénéfice et du risque potentiels associés à ce traitement et aux alternatives disponibles.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, du fait de l'augmentation de l'hématocrite, une augmentation des doses d'héparine au cours de l'hémodialyse est souvent nécessaire lors du traitement par NeoRecormon. Une héparinisation insuffisante peut entraîner une coagulation dans le circuit.

Une vérification précoce de la fistule et une prophylaxie des thromboses par l'administration d'acide acétylsalicylique par exemple, doivent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec risque de thrombose de la fistule artérioveineuse.

Au cours du traitement par NeoRecormon, la kaliémie et la phosphatémie doivent être surveillées régulièrement. En effet, une augmentation de la kaliémie a été rapportée chez quelques patients urémiques traités par NeoRecormon, bien que l'imputabilité au traitement n'ait pu être établie. En cas d'élévation de la kaliémie ou de kaliémie élevée, l'interruption du traitement par NeoRecormon doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique.

Si NeoRecormon est administré dans le cadre d'un programme de transfusions autologues, il convient de respecter les recommandations officielles relatives aux dons de sang, et en particulier :

- dons réservés aux malades ayant un hématocrite ⩾ 33 % (hémoglobine ⩾ 11 g/dl, soit 6,83 mmol/l) ;
- les sujets de moins de 50 kg doivent faire l'objet d'une attention particulière ;
- le volume de chaque don ne doit pas excéder 12 % du volume sanguin estimé du malade.

Le traitement par NeoRecormon doit être réservé aux malades pour lesquels il est particulièrement important d'éviter le recours aux transfusions homologues en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la transfusion homologue.

Mésusage :

Un usage détourné chez des sujets sains peut amener à une augmentation excessive de l'hématocrite pouvant entraîner des complications du système cardiovasculaire mettant en jeu le pronostic vital.

Excipients :

NeoRecormon en seringue préremplie contient jusqu'à 0,3 mg de phénylalanine par seringue comme excipient. Par conséquent, il faut en tenir compte chez les patients atteints de formes sévères de phénylcétonurie.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité de NeoRecormon :

Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs), le nom de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A ce jour, les essais cliniques n'indiquent aucune interaction de NeoRecormon avec d'autres médicaments.

Les études chez l'animal ont montré que l'époétine bêta ne potentialise pas la toxicité médullaire des médicaments cytostatiques comme l'étoposide, le cisplatine, le cyclophosphamide et le fluorouracile.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

L'époétine bêta ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par l'époétine bêta doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

NeoRecormon n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les résultats d'études cliniques incluant 1725 patients montrent qu'environ 8 % des patients traités par NeoRecormon sont susceptibles de présenter des effets indésirables.

Malades présentant une insuffisance rénale chronique accompagnée d'une anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

L'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par NeoRecormon est une augmentation de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite. Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie tels que céphalées et états confusionnels, signes sensoriels et moteurs tels que des troubles de l'élocution ou de l'équilibre, voire convulsions, peuvent également survenir, chez des malades habituellement normo ou hypotendus.

Une thrombose de la fistule artérioveineuse peut survenir, en particulier chez les malades hypotendus ou dont la fistule présente des complications (sténose ou anévrisme). Dans la majorité des cas, on observe une baisse de la ferritinémie de façon concomitante à l'élévation de l'hématocrite. De plus, une élévation transitoire de la kaliémie et de la phosphatémie a pu être observée dans des cas isolés.

Des cas isolés d'érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés après un traitement par NeoRecormon. Si un cas d'érythroblastopénie est diagnostiqué, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré.

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 1 ci-dessous.

Patients atteints de cancer :

Des céphalées et une hypertension artérielle liées au traitement par époétine bêta et pouvant être contrôlées par traitement médicamenteux sont fréquentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez certains patients, une diminution des paramètres reflétant le statut martial est observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études cliniques, la fréquence d'accidents thromboemboliques était supérieure chez les patients atteints de cancer traités par NeoRecormon comparé au groupe non traité ou placebo. Chez les patients traités par rapport à NeoRecormon, cette incidence est de 7 % par rapport à 4 % dans le groupe contrôle ; ceci n'est accompagné d'aucune augmentation de la mortalité thromboembolique par rapport au groupe contrôle.

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2 ci-dessous.

Malades inclus dans un programme de transfusions autologues :

On a rapporté chez des patients inclus dans un programme de transfusions autologues une fréquence légèrement supérieure d'accidents thromboemboliques. Cependant, aucune relation avec le traitement par NeoRecormon n'a été établie.

Au cours des essais cliniques contrôlés, la carence martiale temporaire était plus prononcée chez les patients traités par NeoRecormon que dans le groupe contrôle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 3 ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA et catégorie de fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare ⩾ (1/10 000 à 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnue (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence).

Tableau 1 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique

Système Organe Classe Fréquence	Effet indésirable
Affections vasculaires	
Fréquente	Hypertension artérielle
Peu fréquente	Crise hypertensive
Affections du système nerveux	
Fréquente	Céphalée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombose de l'abord vasculaire
Très rare	Thrombocytose

Tableau 2 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des patients atteints de cancer

Système Organe Classe Fréquence	Effet indésirable
Affections vasculaires	
Fréquente	Hypertension artérielle
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquente	Événement thromboembolique
Affections du système nerveux	
Fréquente	Céphalée

Tableau 3 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des malades inclus dans un programme de transfusions autologues

Système Organe Classe Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquente (> 1 %, < 10 %)	Hypertension artérielle

Prématurés :

Une diminution de la ferritinémie est très fréquente (> 10 %) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description des effets indésirables sélectionnés

De rares réactions cutanées, liées au traitement par époétine bêta, comme éruption, prurit, urticaire ou réaction au point d'injection, peuvent survenir. De très rares cas (⩽ 1/10 000) de réactions anaphylactoïdes liées au traitement par époétine bêta ont été rapportés. Cependant, aucune augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité n'a été trouvée au cours des essais cliniques contrôlés.

Dans de très rares cas, des symptômes pseudogrippaux liés au traitement par époétine bêta tels que fièvre, frissons, maux de tête, douleur dans les membres, malaise et/ou douleur osseuse ont été rapportés, en particulier en début de traitement. Ces réactions étaient légères à modérées et disparaissaient dans les quelques heures ou jours suivants.

Les données d'un essai clinique conduit avec l'époetine alfa et la darbepoetin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE

La marge thérapeutique de NeoRecormon est très large. Même à des taux sériques très élevés, il n'a pas été observé de manifestations en rapport avec un surdosage.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC : B03XA01).

Mécanisme d'action :

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation des globules rouges à partir de leurs précurseurs spécifiques. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et comme une hormone de différenciation.

La composition en hydrates de carbone et en acides aminés de l'époétine bêta, la substance active de

NeoRecormon, est identique à celle de l'érythropoïétine isolée à partir de l'urine des malades anémiques.

L'efficacité biologique de l'époétine bêta a été démontrée dans divers modèles animaux in vivo (rat normal et urémique, souris polycythémique, chien), après administration intraveineuse et sous-cutanée. Après administration d'époétine bêta, une augmentation du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et des réticulocytes est observée ainsi qu'une augmentation du taux d'incorporation du ^{59}Fe.

In vitro, une augmentation de l'incorporation de ^{3}H-thymidine dans la rate érythronucléée (culture de cellules spléniques de la souris) a été rapportée après incubation avec l'époétine bêta. L'examen des cultures cellulaires de la moelle osseuse humaine a montré que l'époétine bêta stimule particulièrement l'érythropoïèse sans effet sur la leucopoïèse. Des actions cytotoxiques de l'époétine bêta sur la moelle osseuse ou les cellules de la peau humaine n'ont pas été détectées.

Après l'administration d'une dose unique d'époétine bêta, aucun effet sur le comportement ou l'activité locomotrice chez la souris ni sur les fonctions circulatoires ou respiratoires chez le chien n'a été observé.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine ⩽ 11 g/dl, les patients recevaient soit un traitement par darbepoetin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dl soit un placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité de toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour une ischémie du myocarde 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

Des analyses post-hoc poolées d'études cliniques réalisées avec les ASEs ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, chez des patients diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation des risques estimés de mortalité toutes causes, d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été observée en association à des doses cumulées d'ASE plus importantes, indépendamment du statut diabétique ou dialysé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études, quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une méta-analyse incluant les données individuelles de l'ensemble des 12 études cliniques contrôlées conduites avec NeoRecormon chez des patients cancéreux anémiques (n = 2301), a montré un risque relatif estimé pour la survie globale de 1,13 en faveur du groupe contrôle (IC 95 % : 0,87-1,46). Chez les patients ayant une hémoglobine initiale ⩽ 10 g/dl (n = 899), le risque relatif estimé pour la survie était de 0,98 (IC 95 % : 0,68 à 1,40). Une augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques était observée dans la population globale (RR 1,62, IC 95 % : 1,13-2,31).

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13 900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC 95 % : 1,00-1,12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC 95 % : 0,97-1,11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans de très rares cas, des anticorps anti-érythropoïétine neutralisants avec ou sans aplasie de la lignée rouge (PRCA) peuvent survenir au cours du traitement rHuEPO.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains et chez l'insuffisant rénal ont montré que la demi-vie de l'époétine bêta après administration intraveineuse est de 4 à 12 heures et que le volume de distribution est égal à 1 à 2 fois le volume plasmatique. Des résultats comparables ont été trouvés dans les études chez le rat normal ou urémique.

Après administration sous-cutanée d'époétine bêta chez l'insuffisant rénal, l'absorption retardée aboutit à une concentration sérique en plateau, le pic étant observé en moyenne entre 12 et 28 heures. La demi-vie terminale est plus longue par voie sous-cutanée qu'après administration intraveineuse, avec une moyenne entre 13 et 28 heures.

La biodisponibilité de l'époétine bêta par voie sous-cutanée se situe entre 23 et 42 % par rapport à l'administration intraveineuse.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction, les données non cliniques n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme. Une étude de carcinogénicité chez la souris traitée par érythropoïétine homologue n'a montré aucun signe de potentiel prolifératif ou carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, NeoRecormon en seringue préremplie ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour l'usage en ambulatoire, le patient peut conserver le produit en dehors du réfrigérateur et à température ambiante (ne dépassant pas + 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 3 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Se laver les mains.

- Sortir une seringue de l'étui et vérifier que la solution est limpide, sans coloration et pratiquement dépourvue de particules visibles. Retirer l'embout de la seringue.
- Sortir une aiguille de l'étui, la fixer à la seringue et retirer la protection de l'aiguille.
- Chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue à la verticale et en poussant doucement sur le piston. Continuer à pousser sur le piston jusqu'à obtenir dans la seringue la quantité de NeoRecormon à injecter.
- Nettoyer la peau au point d'injection avec un coton imbibé d'alcool. Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index. Tenir le corps de la seringue près de l'aiguille et piquer l'aiguille fermement dans la peau. Injecter NeoRecormon solution. Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile et sèche.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.

AMM EU /1/97/031/025 ; CIP 3400934984662 (500 UI/1 ser).
EU /1/97/031/026 ; CIP 3400934984723 (500 UI/6 ser).
EU /1/97/031/029 ; CIP 3400935002754 (2000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/030 ; CIP 3400935002815 (2000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/031 ; CIP 3400935002983 (3000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/032 ; CIP 3400935003065 (3000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/041 ; CIP 3400935310637 (4000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/042 ; CIP 3400935310866 (4000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/033 ; CIP 3400935003126 (5000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/034 ; CIP 3400935003294 (5000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/043 ; CIP 3400935310927 (6000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/044 ; CIP 3400935311009 (6000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/035 ; CIP 3400935003355 (10 000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/036 ; CIP 3400935003416 (10 000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/037 ; CIP 3400935003584 (20 000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/038 ; CIP 3400935003645 (20 000 UI/6 ser).
EU /1/97/031/045 ; CIP 3400936346567 (30 000 UI/1 ser).
EU /1/97/031/046 ; CIP 3400936346628 (30 000 UI/4 ser).

RCP révisés le 24.07.15.

Prix : 24,08 € (500 UI/6 seringues).
89,14 € (2000 UI/6 seringues).
131,97 € (3000 UI/6 seringues).
174,78 € (4000 UI/6 seringues).
216,80 € (5000 UI/6 seringues).
258,70 € (6000 UI/6 seringues).
426,30 € (10 000 UI/6 seringues).
826,33 € (20 000 UI/6 seringues).
826,33 € (30 000 UI/4 seringues).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers (boîtes de 1 seringue) : Collect.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

NÉOSYNÉPHRINE FAURE ® 10 %

phényléphrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 10 % (limpide, incolore à jaune) *:* Flacon de 5 ml, avec compte-gouttes.
Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 100.

COMPOSITION

Collyre à 10 % :	*p flacon*	*p unidose*
Phényléphrine (DCI) chlorhydrate	500 mg	40 mg

Excipients : acide borique, borax, édétate disodique, eau purifiée. *Conservateur* (flacon de 5 ml) : thiomersal.

DC INDICATIONS

Ce collyre est indiqué pour obtenir :
- une mydriase à visée diagnostique,
- une mydriase thérapeutique,
- une mydriase pré-opératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En moyenne : suivant les cas, 1, 2 ou 3 instillations à 10 minutes d'intervalle afin d'obtenir la dilatation pupillaire désirée.

Flacon : 1 goutte de collyre (45 µl) contient 4,5 mg de principe actif (phényléphrine). Le flacon de 5 ml contient en moyenne 115 gouttes de collyre.

Unidose : 1 goutte de collyre (28,0 µl à 42,8 µl) contient 3,4 mg de principe actif (phényléphrine). L'unidose de 0,4 ml contient en moyenne 11 gouttes de collyre.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :
- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon ou du récipient unidose.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Pour éviter l'ingestion, surtout chez l'enfant, cf Mises en garde/Précautions d'emploi
- Reboucher soigneusement le flacon après utilisation.
- Jeter le récipient unidose après utilisation.

Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymonasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre (notamment au thiomersal pour le collyre en flacon).
- Chez certains sujets âgés avec comorbidités artérioscléroтiques, cardio ou cérébrovasculaires graves.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- IMAO non sélectifs, autres sympathomimétiques indirects, sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale).

RELATIVES :

Sauf avis contraire du médecin :
- 1er trimestre de la grossesse et allaitement.
- IMAO-A sélectifs, linézolide, alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques et vasoconstricteurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Néosynéphrine Faure collyre à 10 % est réservé aux adolescents (de plus de 12 ans) et aux adultes.

- **Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.**
- La phényléphrine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Comme tout collyre ophtalmique, il y a un passage de la phényléphrine dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'adolescent et le sujet âgé. Chez les adolescents (12-18 ans), il conviendra de choisir la concentration de Néosynéphrine la plus adaptée au poids du patient.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymonasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue (cf Posologie).
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie).
- Du fait de l'effet vasoconstricteur de la phényléphrine, la prudence s'impose chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronarienne, de trouble du rythme ou d'infarctus du myocarde récent et en cas de contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.
- En cas d'anesthésie générale, les associations éventuelles, en particulier avec les anesthésiques volatils halogénés, devront être prises en compte. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.
- Les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs. En cas d'iris foncé, il est nécessaire de faire particulièrement attention au risque de surdosage.
- Ne pas injecter.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- En cas d'hypersensibilité à la phényléphrine ou au thiomersal (collyre en flacon), interrompre le traitement.
- En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées), un effet rebond peut survenir.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
- Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient une substance active (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.

Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects, sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, IMAO-A sélectifs, linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données spécifiques par voie oculaire chez la femme enceinte. De manière générale, les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas d'établir, sur des effectifs importants, qu'il existe un effet malformatif de la phényléphrine après exposition (toutes voies confondues) au 1er trimestre de la grossesse.

Cependant, compte tenu de ses puissantes propriétés vasoconstrictives, l'utilisation de phényléphrine par voie oculaire ne doit être envisagée que si nécessaire au cours de la grossesse. En cas d'administration, il est recommandé de suivre les règles précédemment citées pour l'instillation.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant le passage de la phényléphrine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement oculaire par la phényléphrine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'instillation de ce médicament entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables oculaires :
- Mydriase gênante, photophobie.
- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Possibilité d'irritation ou de picotements transitoires.
- Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle, en particulier en raison de la présence de thiomersal (collyre en flacon).

Effets indésirables systémiques :

La phényléphrine en collyre passe dans la circulation

générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'adolescent et le sujet âgé (cf Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi), dont il faut tenir compte :
- Élévation de la pression artérielle, tachycardie.
- Tremblements, pâleur, céphalées.
- Risque d'accidents majeurs tels que : hypertension sévère ; œdème pulmonaire, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme.

Population pédiatrique :
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Œdèmes pulmonaires - Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Deux situations sont possibles :
- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors des instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Des cas d'accidents majeurs ont été rapportés tels que :
- hypertension sévère ;
- œdème pulmonaire aigu ;
- syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde ;
- troubles du rythme ventriculaire ;
- accident vasculaire cérébral ;
- convulsion ;
- coma.

Le délai d'apparition est en général rapide, le traitement est symptomatique.
La prise en charge doit s'effectuer en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Mydriatique, sympathomimétique alpha (code ATC : S01FB01 ; S : organes sensoriels).
Aux concentrations supérieures à 5 %, la phényléphrine est un mydriatique puissant, résistant à l'ouverture de la chambre antérieure, mais de durée d'action limitée et sans effet cycloplégique notable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Conserver pendant 15 jours maximum.

Unidose :
Durée de conservation : 18 mois.
Récipient à usage unique. Jeter immédiatement après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Collyre en flacon et en unidose : Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932172146 (1979, RCP rév 17.03.16) 10 %, fl 5 ml.
3400932314386 (1979, RCP rév 17.03.16) 10 %, 100 unidoses.
Prix : 1,95 € (10 %, flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Unidoses : Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

NÉOSYNÉPHRINE FAURE ® 5 %

phényléphrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 5 % (limpide, incolore à jaune) *:* Flacon de 5 ml, avec compte-gouttes.

COMPOSITION	*p flacon*
Phényléphrine (DCI) chlorhydrate	250 mg

Excipients : acide borique, borax, thiomersal, édétate disodique, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : thiomersal.

DC INDICATIONS

Ce collyre est indiqué pour obtenir :
- une mydriase à visée diagnostique,
- une mydriase thérapeutique,
- une mydriase pré-opératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 goutte de collyre (45 µl) contient 2,25 mg de substance active (phényléphrine). Le flacon de 5 ml contient en moyenne 115 gouttes de collyre.
Adultes :
Une instillation dans l'œil, à renouveler si nécessaire après 15 minutes (voire 20 minutes), sans dépasser trois instillations.
Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Adolescents (12 à 18 ans) :
Si nécessaire, l'instillation sera renouvelée après 15 minutes (voire 20 minutes). La dose maximale ne doit pas dépasser deux instillations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :
- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation*.
- Reboucher soigneusement le flacon après utilisation.

* Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymonasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (notamment au thiomersal).
- Chez certains sujets âgés avec comorbidités artériosclérotique, cardio- ou cérébrovasculaires graves.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En association aux IMAO non sélectifs.
- En association aux autres sympathomimétiques indirects.
- En association aux sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, dans les cas suivants :
- Pendant la grossesse et l'allaitement.
- En association avec les IMAO-A sélectifs.
- En association avec le linézolide.
- En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques et vasoconstricteurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Néosynéphrine Faure 5 %, collyre est réservé aux adolescents (de plus de 12 ans) et aux adultes.

Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Comme tout collyre ophtalmique, il y a un passage de la phényléphrine dans la circulation générale.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymonasales, par la peau et par l'ingestion orale, il convient de procéder aux gestes suivants :
  - essuyer l'excédent de collyre qui s'écoule sur la joue afin d'éviter tout risque d'ingestion (cf Posologie/Mode d'administration),
  - fermer l'œil et comprimer en même temps l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation afin d'occlure les points lacrymaux.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'adolescent et le sujet âgé. Chez l'adolescent (12-18 ans), il conviendra de choisir la concentration de Néosynéphrine la plus adaptée au poids du patient.
- Du fait de l'effet vasoconstricteur de la phényléphrine, la prudence s'impose chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronarienne, de trouble du rythme ou d'infarctus du myocarde récent et en cas de contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration : Posologie). Respecter l'espacement recommandé entre les instillations.
- En cas d'anesthésie générale, les associations éventuelles, en particulier avec les anesthésiques volatils halogénés, devront être prises en compte. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.
- Les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs. En cas d'iris foncé, il est nécessaire de faire particulièrement attention au risque de surdosage.
- Ne pas injecter ; le collyre ne doit pas être administré en injection péri- ou intraoculaire.
- La phényléphrine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement, en particulier en cas d'hypersensibilité au thiomersal.
- En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées), un effet rebond peut survenir.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
- Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient une substance active (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.

Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO-A sélectifs : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données spécifiques par voie oculaire chez la femme enceinte. De manière générale, les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas d'établir, sur des effectifs importants, qu'il existe un effet malformatif de la phényléphrine après exposition (toutes voies confondues) au 1^er^ trimestre de la grossesse.
Cependant, compte tenu de ses puissantes propriétés vasoconstrictives, l'utilisation de phényléphrine par voie oculaire ne doit être envisagée que si nécessaire au cours de la grossesse. En cas d'administration, il est recommandé de suivre les règles précédemment citées pour l'instillation.

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données concernant le passage de la phényléphrine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'instillation de ce médicament entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables oculaires :
- Mydriase gênante, photophobie.
- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Possibilité d'irritation ou de picotements transitoires.
- Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle, en particulier en raison de la présence de thiomersal.

Effets indésirables systémiques :
La phényléphrine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'adolescent et le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi), dont il faut tenir compte :
- Élévation de la pression artérielle, tachycardie.
- Tremblements, pâleur, céphalées.
- Risque d'accidents majeurs tels que :
  - hypertension sévère,
  - œdème pulmonaire, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme.

Population pédiatrique :
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.
- Œdèmes pulmonaires : fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

2 situations sont possibles :
- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors des instillations répétées),
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Des cas d'accidents majeurs ont été rapportés tels que :
- Hypertension sévère.
- Œdème pulmonaire aigu.
- Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde.
- Troubles du rythme ventriculaire.
- Accident vasculaire cérébral.
- Convulsion.
- Coma.

Le délai d'apparition est en général rapide, le traitement est symptomatique.
La prise en charge doit s'effectuer en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Mydriatique, sympathomimétique alpha (code ATC : S01FB01 ; S : organes sensoriels).
Aux concentrations supérieures à 5 %, la phényléphrine est un mydriatique puissant, résistant à l'ouverture de la chambre antérieure, mais de durée d'action limitée et sans effet cycloplégique notable.
La phényléphrine possède les propriétés et les effets indésirables des sympathomimétiques alpha 1.
Elle provoque :
- une mydriase active (en 15 à 60 minutes), qui est l'effet thérapeutique recherché en ophtalmologie ; la durée de la mydriase obtenue est de quelques heures (5 à 7 heures en moyenne) ;
- une vasoconstriction responsable d'une hypertension artérielle et d'une diminution du débit cardiaque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il n'y a pas de données pertinentes publiées concernant la biodisponibilité oculaire de la phényléphrine.
Il est extrêmement difficile de savoir quelle quantité de principe actif arrive à l'œil. Seule une faible proportion du volume d'une goutte atteint la chambre antérieure de l'œil pour une action locale. Le reste est drainé rapidement par le canal lacrymonasal ; ce drainage favorise un passage systémique à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves. On peut estimer que 90 % de la quantité de principe actif qui arrive à l'œil passera dans la circulation générale.
La phényléphrine administrée localement par voie oculaire peut passer dans la circulation générale par trois voies : par les vaisseaux de la conjonctive, par le segment antérieur de l'œil et par les muqueuses nasales et oropharyngées. La phényléphrine passe alors directement dans la circulation sanguine sans subir de premier passage hépatique.
La pénétration oculaire dépend de l'état de la cornée. Lorsque l'épithélium est altéré, la fonction barrière de la cornée et l'activité locale métabolique sont réduites, ce qui peut générer une absorption plus importante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Conserver pendant 15 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932172085 (1979, RCP rév 08.02.16).
Prix : 1,95 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

NÉOSYNÉPHRINE FAURE ® 2,5 %

phényléphrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 2,5 % (limpide ; incolore à jaune) *:* Récipients unidoses de 0,4 ml, conditionnés en sachets, boîtes de 1 et de 20.

COMPOSITION	*p unidose*
Phényléphrine (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipients : acide borique, borax, édétate disodique, eau ppi.

DC INDICATIONS

Ce collyre est indiqué pour obtenir :
- une mydriase à visée diagnostique,
- une mydriase thérapeutique,
- une mydriase préopératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 goutte de collyre (environ 30 µl) contient en moyenne 0,75 mg de substance active (phényléphrine).
L'unidose de 0,4 ml contient en moyenne 13 gouttes de collyre, ce qui correspond à 10 mg de phényléphrine (13 x 0,75 mg).
La phényléphrine est en général utilisée si nécessaire avec un collyre atropinique, le plus souvent le tropicamide, pour obtenir une dilatation optimale.

Adulte :
1 instillation dans l'œil, à renouveler si nécessaire après 15 minutes (voire 20 minutes), sans dépasser 3 instillations.
Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pédiatrie :
Prématuré, nouveau-né (0 à 27 jours) et nourrisson (28 jours à 2 ans) :
1 instillation limitée à 1 seule goutte dans l'œil, sans renouvellement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les prématurés de poids ⩽ 1500 g, les données disponibles sont limitées.

Enfant (2 à 12 ans) :
1 instillation dans l'œil. Il n'est généralement pas nécessaire de renouveler l'application.
Adolescent (12 à 18 ans) :
Si nécessaire, l'instillation sera renouvelée après 15 minutes (voire 20 minutes). La dose maximale ne doit pas dépasser 2 instillations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :
- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation*.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
- Jeter le récipient unidose après utilisation.

* Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymonasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation afin d'occlure les points lacrymaux. Il convient aussi de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent de collyre qui s'écoule sur la joue afin d'éviter tout risque d'ingestion, surtout chez l'enfant (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Chez les nouveau-nés et les nourrissons avec comorbidités cardio- et cérébrovasculaires.
- Chez certains sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves.
- Risque de glaucome par fermeture d'angle.
- En association aux IMAO non sélectifs.
- En association aux autres sympathomimétiques indirects.
- En association aux sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, dans les cas suivants :
- Pendant le premier trimestre de grossesse et en cas d'allaitement.
- En association avec les IMAO-A sélectifs.
- En association avec le linézolide.
- En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques et vasoconstricteurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Comme pour tout collyre, il y a un passage de la phényléphrine dans la circulation générale.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymonasales, par la peau et par l'ingestion orale, il convient de procéder aux gestes suivants :
  - essuyer l'excédent de collyre qui s'écoule sur la joue afin d'éviter tout risque d'ingestion, surtout chez l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration) ;
  - fermer l'œil et comprimer en même temps l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation afin d'occlure les points lacrymaux.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- La phényléphrine collyre doit être administrée avec précaution chez les patients à risques, en particulier cardiovasculaire : HTA, insuffisance coronaire, hyperthyroïdie, troubles du rythme.
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration). Respecter l'espacement recommandé entre les instillations.
- Chez tous les enfants, il convient de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations).

Néonatologie :
Néosynéphrine 2,5 % Faure collyre en solution en récipient unidose doit être administré avec prudence chez les nouveau-nés et les nourrissons anciens prématurés (utilisation dans le cadre de la surveillance de la rétinopathie du prématuré) en raison d'effets hémodynamiques liés à une vasoconstriction puissante. Ces effets peuvent se traduire cliniquement par un malaise, des pauses respiratoires, une hypertension artérielle, des bradycardies profondes et une désaturation. Il convient donc de surveiller étroitement le nouveau-né ou le nourrisson ancien prématuré, par monitoring cardiorespiratoire et contrôle tensionnel durant au moins 30 minutes suivant l'instillation.
De plus :
- Limiter l'administration à 1 seule goutte de collyre par œil lors de chaque instillation (ne pas doubler l'administration sauf si la première goutte n'a absolument pas atteint l'œil).
- Bien essuyer la peau, surtout chez le prématuré, pour éviter le passage cutané et/ou l'ingestion.
- Évaluer soigneusement et prendre en compte les risques supplémentaires liés à une éventuelle comorbidité (notamment cardio et cérébrovasculaires et atteintes du SNC).

- En cas d'anesthésie générale, les associations éventuelles, en particulier avec les anesthésiques volatils halogénés, devront être prises en compte. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.
- Les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs. En cas d'iris foncé, il est nécessaire de faire particulièrement attention au risque de surdosage. En cas de dilatation insuffisante, si l'instillation doit être répétée pour obtenir une mydriase suffisante, attendre au moins 30 minutes avant de répéter l'instillation.
- Ne pas injecter : le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- La phényléphrine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- En cas d'hypersensibilité à la phényléphrine, interrompre le traitement.
- En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées), un effet rebond peut survenir.
- Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient une substance active (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.
Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, IMAO-A sélectifs, linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données spécifiques par voie oculaire chez la femme enceinte. De manière générale, les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas d'établir, sur des effectifs importants, qu'il existe un effet malformatif de la phényléphrine après exposition (toutes voies confondues) au 1er trimestre de la grossesse.
Cependant, compte tenu de ses puissantes propriétés vasoconstrictives, l'utilisation de phényléphrine par voie oculaire ne doit être envisagée que si nécessaire au cours de la grossesse. En cas d'administration, il est recommandé de suivre les règles précédemment citées pour l'instillation.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données concernant le passage de la phényléphrine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement oculaire par phényléphrine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'instillation de ce médicament entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont à déconseiller pendant toute la durée des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Effets indésirables oculaires :
- Mydriase gênante, photophobie.
- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Possibilité d'irritation ou de picotements transitoires.
- Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle.

Effets indésirables systémiques :
La phényléphrine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi), dont il faut tenir compte :
- Élévation de la pression artérielle, tachycardie.
- Chez le prématuré et le nouveau-né : possibilité de malaise, pauses respiratoires, hypertension artérielle, bradycardie, désaturation ; l'effet vasoconstricteur peut entraîner une souffrance mésentérique et potentialise l'effet sur le tube digestif d'un collyre atropinique souvent coadministré.
- Tremblements, pâleur, céphalées.
- Risque d'accidents majeurs tels que : hypertension sévère ; œdème pulmonaire, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme.

Population pédiatrique :
Pâleur périorbitaire chez les patients prématurés : fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Deux situations sont possibles :
- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors des instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Des cas d'accidents majeurs ont été rapportés tels que :
- hypertension sévère ;
- œdème pulmonaire aigu ;
- syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde ;
- troubles du rythme ventriculaire ;
- accident vasculaire cérébral ;
- convulsion ;
- coma.

Le délai d'apparition est en général rapide, le traitement est symptomatique.
La prise en charge doit s'effectuer en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Mydriatique, sympathomimétique alpha (code ATC : S01FB01 ; S : organes sensoriels).
La phényléphrine est un mydriatique puissant, résistant à l'ouverture de la chambre antérieure, mais de durée d'action limitée et sans effet cycloplégique notable.
La phényléphrine possède les propriétés et les effets indésirables des sympathomimétiques alpha 1. Elle provoque :
- une mydriase active (en 15 à 60 minutes), qui est l'effet thérapeutique recherché en ophtalmologie ; la durée de la mydriase obtenue est de quelques heures (5 à 7 heures en moyenne) ;
- une vasoconstriction responsable d'une hypertension artérielle et d'une diminution du débit cardiaque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Il n'y a pas de données pertinentes publiées concernant la biodisponibilité oculaire de la phényléphrine.
Il est extrêmement difficile de savoir quelle quantité de principe actif arrive à l'œil. Seule une faible proportion du volume d'une goutte atteint la chambre antérieure de l'œil pour une action locale. Le reste est drainé rapidement par le canal lacrymonasal ; ce drainage favorise un passage systémique à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves. On peut estimer que 90 % de la quantité de principe actif qui arrive à l'œil passera dans la circulation générale.
La phényléphrine administrée localement par voie oculaire peut passer dans la circulation générale par trois voies : par les vaisseaux de la conjonctive, par le segment antérieur de l'œil et par les muqueuses nasales et oropharyngées. La phényléphrine passe alors directement dans la circulation sanguine sans subir de premier passage hépatique.
Chez le nouveau-né, on considère que le passage de la phényléphrine dans la circulation générale suite à une administration locale est plus important en raison d'un volume lacrymal plus faible, d'un volume plasmatique moins important et d'un système métabolique encore immature.
La pénétration oculaire dépend de l'état de la cornée. Lorsque l'épithélium est altéré, la fonction barrière de la cornée et l'activité locale métabolique sont réduites, ce qui peut générer une absorption plus importante.
Il convient donc d'être prudent en utilisant le collyre à 2,5 % chez le prématuré, le nouveau-né, le nourrisson, les personnes âgées et les patients souffrant de diabète, d'hypertension artérielle, d'hyperthyroïdie, d'artériosclérose généralisée ou d'autres maladies cardiovasculaires, pour lesquels la tension artérielle doit être attentivement contrôlée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Dans l'étude de tolérance oculaire chez le lapin adulte et juvénile, la phényléphrine à 2,5 % en solution ophtalmique, instillée 2 fois à 1 heure d'intervalle, n'induit pas d'effet local ou de signe clinique.
Dans une étude chez le rat, l'administration de phényléphrine seule a provoqué une diminution du débit sanguin utérin (86,8 % de réduction) à la dose de 12,5 mg/kg (s.c.) mais n'a pas induit de malformations viscérale et squelettique jusqu'à 15 mg/kg (s.c.). Toutefois, dans cette même étude, la coadministration de phényléphrine et d'acétazolamide a entraîné une potentialisation des effets tératogènes (ectrodactylie) de l'acétazolamide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Récipient à usage unique. Jeter immédiatement après usage.
Conserver les récipients unidoses dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400927909283 (2014, RCP rév 26.04.16) 1 unidose.
3400927893162 (2014, RCP rév 26.04.16) 20 unidoses.
Non remb Séc soc.
Boîte de 20 unidoses : Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

NERISALIC voie cutanée
acide salicylique, diflucortolone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Dermocorticoïdes
• Dermatologie / Psoriasis

NÉRISONE ®
valérate de diflucortolone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème à 0,1 % : Tube de 30 g.
Pommade à 0,1 % : Tube de 30 g.
Pommade anhydre à 0,1 % (gras) : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Crème :	*p tube*
Diflucortolone (DCI) valérate	30 mg

Excipients : stéarate de macrogol 2000, alcool stéarylique, paraffine liquide, vaseline, édétate disodique, carbomère 934, hydroxyde de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pommade :	*p tube*
Diflucortolone (DCI) valérate	30 mg

Excipients : vaseline, cire d'abeille blanche, paraffine liquide, alcanoates (C12-C18) de polyoxyéthylène glycol 400 (Dehymuls E), eau purifiée.

Pommade anhydre gras :	*p tube*
Diflucortolone (DCI) valérate	30 mg

Excipients : paraffine liquide, vaseline, cire microcristalline, huile de ricin hydrogénée.

DC INDICATIONS
- Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement : eczéma de contact, dermatite atopique, lichénification.
- Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels : dermite de stase (« eczéma variqueux »), psoriasis, lichen, prurigo non parasitaire, dyshidrose, lichen scléroatrophique génital, granulome annulaire, lupus érythémateux discoïde, pustuloses amicrobiennes palmoplantaires, dermite séborrhéique à l'exception du visage, traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.
- Indications de circonstance pour une durée brève : piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

Selon l'état pathologique de la peau, utiliser :
- pommade anhydre : lésions très sèches ;
- pommade : lésions sèches ;
- crème : lésions aiguës suintantes et régions pileuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Les applications sont limitées à 2 par jour.
- Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
- Le traitement des grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour une utilisation rationnelle, il est conseillé :
- d'appliquer le produit en touches espacées,
- puis de l'étaler jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif.
Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé, ou en alternant avec une base sans dermocorticoïde.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Application sur les paupières (risque de glaucome).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite

cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage possible des corticoïdes dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde avec ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Pommade anhydre à 0,1 % (gras) : en raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.

Population pédiatrique :
Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité forte.
Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de tératogenèse animale n'a été effectuée avec les corticoïdes administrés par voie orale. Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale. En conséquence, ces médicaments peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.
Ne pas appliquer sur les seins lors de l'allaitement en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner : atrophie cutanée, télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, fragilité cutanée.
- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite périorale ou aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
- Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatites allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.
- Crème à 0,1 % : en raison de la présence de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
- Pommade anhydre à 0,1 % (gras) : en raison de la présence d'huile de ricin, risque d'eczéma de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Dermocorticoïde (D : dermatologie) ; code ATC : D07AC06.
Mécanisme d'action :
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
Nérisone est d'activité forte.
- Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié.
- Vasoconstricteur.
- Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Crème, pommade et pommade anhydre :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Crème et pommade :
Durée de conservation après 1re ouverture du tube : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932223794 (1978, RCP rév 30.03.17) crème.
3400932223565 (1978, RCP rév 30.03.17) pom.
3400932223626 (1978, RCP rév 04.07.14) pom anhydre.
Prix : 2,38 € (tubes de 30 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

NÉRISONE® C
diflucortolone, chlorquinaldol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème (émulsion « huile dans eau » à 68 % d'eau) : Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Diflucortolone (DCI) valérate	30 mg
Chlorquinaldol (DCI)	300 mg

Excipients : stéarate de macrogol 40, alcool stéarylique, paraffine liquide, vaseline, édétate de sodium, polymère carboxyvinylique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
- Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :
  - eczéma de contact,
  - dermatite atopique,
  - lichénification.
- Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :
  - dermite de stase,
  - psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues),
  - lichen,
  - prurigo non parasitaire,
  - dyshidrose,
  - lichen scléro-atrophique génital,
  - granulome annulaire,
  - lupus érythémateux discoïde,
  - dermite séborrhéique à l'exception du visage,
  - traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde.
- Indications de circonstance pour une durée brève :
  - piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.
Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés. Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des composants contenus dans la préparation.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.
- Application sur les paupières (risque de glaucome).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement cortico-sensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité forte. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose cortico-sensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de tératogenèse animale n'a été effectuée avec les corticoïdes administrés par voie locale.
Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale. En conséquence, ces médicaments peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.
Ne pas appliquer sur les seins lors de l'allaitement en raison du risque d'ingestion du produit par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés au corticoïde :
- L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien aggraver une rosacée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Contre-indications).
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
- Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
- Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatites allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Liés à l'antiseptique :
- Risque d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Association d'un dermocorticoïde d'activité forte et d'un antiseptique (D : dermatologie).
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
La crème Nérisone C contient un corticoïde d'activité forte et un antiseptique, le chlorquinaldol.
La diflucortolone est le principe actif essentiel.
Il est actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié.
Vasoconstricteur.
Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932252831 (1979, RCP rév 04.07.14).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

NESTOSYL voie cutanée
benzocaïne, butoforme, oxyquinol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie de surface : peau ou muqueuse

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

NETDOSE® Gé
borax, acide borique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour lavage ophtalmique : Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION	*p ml*
Borax	12 mg
Acide borique	18 mg

Excipients : chlorure de sodium, concentré d'eau de rose, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie locale.
En lavage oculaire.
1 à 3 lavages oculaires par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les lavages se font de façon directe par jet, en retournant le récipient-unidose et en appuyant légèrement sur celui-ci, en prenant garde de ne pas mettre en contact le récipient-unidose avec la surface de l'œil et en essuyant l'excédent avec une compresse ou du coton hydrophile.
Utiliser le récipient-unidose immédiatement après ouverture et le jeter après usage.
Le récipient-unidose peut être utilisé pour le traitement des deux yeux.
Ne pas réutiliser un récipient-unidose entamé.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde spéciales :
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Ce produit ne contient pas de conservateur. En raison du risque de rapide contamination bactérienne, un récipient-unidose entamé ne doit jamais être réutilisé pour les administrations ultérieures.
Jeter le récipient-unidose immédiatement après utilisation.
Précautions d'emploi :
En cas de traitement concomitant par un collyre, il convient d'attendre 15 minutes avant son instillation.

DC INTERACTIONS
En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent ; espacer de 15 minutes les instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Netdose Gé 12 mg/18 mg/ml a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation de la solution.
Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Rarement irritation oculaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
En cas d'irritation, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique local/Astringent léger à usage ophtalmique.
(S : organe sensoriel).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 36 mois.
Avant ouverture : pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : le récipient unidose doit être utilisé immédiatement.
Ne pas réutiliser un récipient unidose déjà entamé.
Après usage, le récipient unidose doit être jeté.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400941987083 (2011, RCP rév 12.07.17) 20 unidoses.
Prix : 1,73 € (20 unidoses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

NETROMICINE voie parentérale

nétilmicine sulfate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Aminosides et apparentés

NEULASTA ®

pegfilgrastim

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 6 mg (limpide, incolore) : Seringue préremplie* sécurisée de 0,6 ml, à usage unique, avec aiguille, boîte unitaire.

* Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

COMPOSITION *p seringue*

Pegfilgrastim* .... 6 mg

Excipients : acétate de sodium (obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium), sorbitol (E420), polysorbate 20, eau ppi.

La concentration exprimée en protéine pure est de 10 mg/ml. La concentration est de 20 mg/ml lorsque la fraction pégylée (PEG) est prise en compte.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'autres protéines pégylées ou non pégylées de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, cf Pharmacodynamie.

Excipients ayant un effet notoire : sorbitol E 420 (30 mg/seringue) ; sodium (moins de 1 mmol [23 mg]/seringue), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

* Produit sur des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant suivie d'une conjugaison au polyéthylèneglycol (PEG).

DC INDICATIONS

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Neulasta doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie et/ou en hématologie.

POSOLOGIE :

Une dose de 6 mg (en une seringue unique préremplie) de Neulasta est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Neulasta chez les enfants n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont présentées en rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, mais aucune posologie ne peut être recommandée.

Patients insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants rénaux, y compris ceux présentant une maladie rénale à un stade avancé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Neulasta est administré par injection sous-cutanée. L'injection doit être faite dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Pour obtenir les instructions sur la manipulation du médicament avant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un nombre limité de données cliniques suggère que l'effet de pegfilgrastim et de filgrastim sur le temps de récupération d'une neutropénie sévère est comparable chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) *de novo* (cf Pharmacodynamie). Cependant, les effets à long terme de Neulasta n'ont pas été établis dans les leucémies aiguës myéloïdes ; par conséquent Neulasta doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients.

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire peut stimuler la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë myéloïde (LAM) secondaire ; par conséquent, Neulasta ne doit pas être utilisé chez ces patients. Il importe de bien différencier le diagnostic d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique de celui d'une leucémie aiguë myéloïde.

La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été établies chez les patients de moins de 55 ans atteints de LAM *de novo* et présentant une cytogénétique t(15;17).

La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Effets indésirables pulmonaires :

Après administration de G-CSF, des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés (⩾ 1/1000 à < 1/100), en particulier des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie (cf Effets indésirables).

L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans de telles circonstances, Neulasta doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être instauré (cf Effets indésirables).

Glomérulonéphrite :

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire :

Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémoconcentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (cf Effets indésirables).

Splénomégalie et rupture splénique :

Après administration de pegfilgrastim, des cas peu fréquents et généralement asymptomatiques de splénomégalie, ainsi que des cas peu fréquents de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale, ont été observés (cf Effets indésirables). Par conséquent, le volume de la rate doit être surveillé attentivement (par exemple examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez des patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.

Thrombopénie et anémie :

Un traitement par Neulasta seul ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues au maintien d'une chimiothérapie myélosuppressive aux doses et délais prévus. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une précaution particulière doit être prise lors de l'administration d'une chimiothérapie, en monothérapie ou en association, connue pour être responsable de thrombopénies sévères.

Anémie falciforme :

Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (cf Effets indésirables). Par conséquent, Neulasta doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre ce médicament et la survenue d'une splénomégalie ou d'une crise vaso-occlusive.

Hyperleucocytose :

Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à 100 x 10^9/l a été observé chez moins de 1 % des sujets recevant Neulasta. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation de leucocytes est transitoire, spécifiquement observée 24 à 48 heures après l'administration et conforme aux effets pharmacodynamiques de ce médicament. De par les effets cliniques de et le potentiel de leucocytose, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement. Si, après la date prévue du nadir, le nombre de leucocytes dépasse 50 x 10^9/l, ce médicament doit être arrêté immédiatement.

Hypersensibilité :

Une hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, a été observée chez des patients traités par Neulasta, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par Neulasta doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Neulasta à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au pegfilgrastim ou au filgrastim. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié doit être administré et le patient devra être attentivement suivi pendant plusieurs jours.

Immunogénicité :

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps contre le pegfilgrastim sont généralement bas. Les anticorps liants sont présents comme avec tous les produits biologiques ; cependant, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Autre :

La tolérance et l'efficacité de Neulasta pour la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant chez des patients ou des donneurs sains n'ont pas été suffisamment évaluées.

Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) pouvant entraîner des réactions allergiques.

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

En raison de la présence de sorbitol, Neulasta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose.

Neulasta contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 6 mg. Il est donc pratiquement exempt de sodium.

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), le nom commercial du médicament administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

DC INTERACTIONS

Neulasta doit être administré au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique, en raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. Au cours des essais cliniques, Neulasta a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Neulasta et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de Neulasta et du 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosuppresseur.

Les interactions éventuelles avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été spécifiquement étudiées au cours des essais cliniques.

L'interaction potentielle avec le lithium, qui favorise également la libération des neutrophiles, n'a pas été spécifiquement étudiée. Aucun élément ne permet d'affirmer l'existence d'un effet indésirable dû à cette interaction.

La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie entraînant une myélosuppression retardée, par exemple les nitrosourées.

Des études spécifiques d'interactions médicamenteuses ou de métabolisme n'ont pas été réalisées. Cependant, les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Neulasta et d'autres médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données portant sur l'utilisation du pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Neulasta n'est pas recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

Les femmes qui débutent une grossesse au cours du traitement par Neulasta doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de surveillance des grossesses d'Amgen (les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice).

ALLAITEMENT :

Les données concernant l'excrétion de Neulasta et de ses métabolites dans le lait maternel sont insuffisantes ; un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Neulasta doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par Neulasta pour la mère.

Les femmes qui allaitent au cours du traitement par Neulasta doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de surveillance des grossesses d'Amgen (les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice).

FERTILITÉ :

Le pegfilgrastim n'a pas affecté la qualité de reproduction ou la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant des doses hebdomadaires cumulées environ 6 à 9 fois supérieures à la posologie humaine recommandée (basée sur l'aire de la surface corporelle) : cf Sécurité préclinique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Neulasta n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été la douleur osseuse (très fréquent [⩾ 1/10]) et la douleur musculosquelettique (fréquent). La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire, et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.

Des réactions d'hypersensibilité, incluant rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée, érythème, bouffées vasomotrices et hypotension sont apparues au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement par Neulasta (peu fréquent [⩾ 1/1000 à < 1/100]). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie peuvent apparaître chez les patients recevant Neulasta (peu fréquent) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté (⩾ 1/1000 à < 1/100) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi et ci-dessous « Description de certains effets indésirables ».

Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente.

Des cas peu fréquents de rupture splénique dont certaines pouvant être d'issue fatale ont été observés après administration de pegfilgrastim (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Peu fréquemment, ils ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (peu fréquent chez les patients atteints d'anémie falciforme) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée. Dans chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie[1], hyperleucocytose[1]
Peu fréquent	Crises drépanocytaires[2], splénomégalie[2], rupture splénique[2]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation des concentrations d'acide urique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[1]
Affections vasculaires	
Rare	Syndrome de fuite capillaire[1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë[2], effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë)[1][2], vascularite cutanée[1][2]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur osseuse
Fréquent	Douleur musculosquelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, cervicalgie)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'injection[1], douleur thoracique non cardiaque
Peu fréquent	Réaction au site d'injection[2]
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines[1], anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT[1]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Glomérulonéphrite[2]

(1) Voir ci-dessous : « Description de certains effets indésirables ».

(2) Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés chez l'adulte. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 1576 patients ayant reçu Neulasta dans neuf essais cliniques randomisés.

Description de certains effets indésirables :

Des cas peu fréquents de syndrome de Sweet ont été rapportés ; dans certains cas la pathologie maligne hématologique sous-jacente peut être mise en cause.

Des cas peu fréquents de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par Neulasta. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Neulasta n'est pas connu.

Des réactions au site d'injection, incluant érythème au site d'injection (peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100) ainsi que des douleurs au site d'injection (fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10) sont survenues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par Neulasta.

Des cas fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) d'hyperleucocy-

tose (leucocytes > 100 x 10^9/l) ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des augmentations réversibles, légères à modérées, des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes ; des augmentations réversibles, légères à modérées, de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes chez des patients recevant Neulasta à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique.

Des nausées et des céphalées ont été observées très fréquemment chez des patients recevant une chimiothérapie.

Des cas peu fréquents d'anomalies des tests de la fonction hépatique : augmentation des ALAT (alanine aminotransférase) ou des ASAT (aspartate aminotransférase), ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale.

Des cas fréquents de thrombopénie ont été rapportés.

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'expérience chez l'enfant est limitée. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (92 %) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans respectivement (80 % et 67 %) et aux adultes. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la douleur osseuse (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses uniques de 300 µg/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les événements indésirables étaient similaires à ceux des sujets recevant des doses inférieures de pegfilgrastim.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteur de stimulation des colonies (code ATC : L03AA13).

Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor humain (facteur de croissance de la lignée granulocytaire, G-CSF) est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse.

Le pegfilgrastim est une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant (r-metHuG-CSF) attaché à une molécule de polyéthylèneglycol (PEG) de 20 kd. Le pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de filgrastim, par diminution de la clairance rénale. Le pegfilgrastim et le filgrastim présentent un mécanisme d'action identique, entraînant une augmentation marquée, dans les 24 heures, du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes et/ou des lymphocytes. Comme pour le filgrastim, les neutrophiles produits en réponse au pegfilgrastim possèdent des fonctions normales ou activées démontrées par les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines. Le G-CSF peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes, dont celle des cellules malignes, *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Dans deux études pivots randomisées, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque de stade II-IV, traitées par une chimiothérapie myélosuppressive associant doxorubicine et docétaxel, l'administration de pegfilgrastim, à la posologie d'une injection unique une fois par cycle, a entraîné la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile de façon similaire à celle observée après administration quotidienne de filgrastim (avec une durée médiane d'administration de 11 jours). En l'absence de facteurs de croissance, une neutropénie de grade 4 d'une durée moyenne de 5 à 7 jours et une incidence de 30 % à 40 % de la neutropénie fébrile ont été décrites avec ce protocole. Dans une étude (n = 157), avec une dose unique de 6 mg de pegfilgrastim, la durée moyenne de neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,8 jour comparée à 1,6 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,23 jour ; IC à 95 % de – 0,15 à 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13 % pour les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20 % pour les patientes traitées par filgrastim (différence de 7 % ; IC à 95 % de – 19 % à 5 %). Dans une seconde étude (n = 310), avec une dose ajustée au poids du patient (100 µg/kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95 % de – 0,36 à 0,30). Le taux global de neutropénie fébrile a été de 9 % chez les patientes traitées par pegfilgrastim et de 18 % chez celles traitées par filgrastim (différence de 9 % ; IC à 95 % de – 16,8 % à – 1,1 %).

Dans une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'effet de pegfilgrastim sur l'incidence de la neutropénie fébrile a été évalué après administration d'un protocole de chimiothérapie associé à un taux de neutropénie fébrile de 10 à 20 % (docétaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles). 928 patientes ont été randomisées afin de recevoir, soit une dose unique de pegfilgrastim, soit le placebo, environ 24 heures (jour 2) après chaque cycle de chimiothérapie. L'incidence de la neutropénie fébrile a été plus faible chez les patientes du groupe pegfilgrastim comparés à celles du groupe placebo (1 % *versus* 17 %, p < 0,001). L'incidence des hospitalisations et de l'utilisation des anti-infectieux en IV, associées à un diagnostic clinique de neutropénie fébrile, a été plus faible pour le groupe pegfilgrastim comparé au groupe placebo (1 % *versus* 14 %, p < 0,001 ; et 2 % *versus* 10 %, p < 0,001).

Une petite étude (n = 83) randomisée de phase II, en double aveugle, menée chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* et traités par chimiothérapie, a comparé le pegfilgrastim (à la dose unique de 6 mg) au filgrastim, administrés lors de la chimiothérapie d'induction. Le temps médian de récupération d'une neutropénie sévère a été estimé à 22 jours dans les deux groupes traités. L'effet à long terme n'a pas été étudié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 x 10^9) était plus longue chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (8,9 jours) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (6 jours et 3,7 jours, respectivement), et aux adultes. De plus une incidence plus élevée de la neutropénie fébrile a été observée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (75 %), comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (70 % et 33 %, respectivement), et aux adultes (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination de pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique de pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. Le pegfilgrastim semble s'éliminer principalement par la clairance neutrophile-dépendante qui est saturée à des doses plus élevées. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement dès le début de la récupération en polynucléaires neutrophiles : cf figure 1.

Figure 1 : Concentration sérique médiane de pegfilgrastim et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) après une injection unique de 6 mg chez des patients traités par chimiothérapie

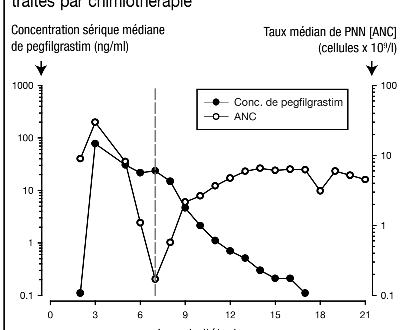

En raison du mécanisme de la clairance neutrophile-dépendante, la pharmacocinétique du pegfilgrastim ne devrait pas être modifiée par une insuffisance rénale ou hépatique. Dans une étude en ouvert après une injection unique (n = 31), l'insuffisance rénale à différents stades, y compris la maladie rénale à un stade avancé, n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim.

Personnes âgées :

Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim ne sont pas modifiés chez les sujets âgés (> 65 ans).

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du pegfilgrastim a été étudiée chez 37 enfants atteints d'un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après la fin d'une chimiothérapie (VAdriaC/IE). Les plus jeunes enfants (0 à 5 ans) ont présenté une exposition moyenne au pegfilgrastim (AUC) (± écart-type) (47,9 µg x h/ml ± 22,5) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (22,0 µg x h/ml ± 13,1 et 29,3 µg x h/ml ± 23,2, respectivement) : cf Pharmacodynamie. A l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'AUC moyenne chez les enfants semble similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stade II-IV et ayant reçu 100 µg/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docétaxel (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données d'études précliniques conventionnelles portant sur la toxicité à doses répétées ont mis en évidence les effets pharmacologiques attendus, tels qu'une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une hématopoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, le pegfilgrastim administré à des doses cumulées correspondant à approximativement 4 fois la dose recommandée chez l'Homme a entraîné chez les lapines gestantes une toxicité embryofœtale (perte embryonnaire), qui n'a pas été observée lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'Homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée précoïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée du pegfilgrastim. Les conséquences de ces observations ne sont pas connues chez l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, particulièrement avec les solutions de chlorure de sodium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Neulasta peut supporter d'être exposé à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une période unique maximale de 72 heures. Si Neulasta est laissé à température ambiante pendant plus de 72 heures, il doit être éliminé.

Ne pas congeler. Une congélation accidentelle pendant une période unique de moins de 24 heures n'affecte pas la stabilité de Neulasta.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant administration, la solution Neulasta doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules. Seule une solution limpide et incolore peut être injectée.

Une agitation excessive peut provoquer la formation d'agrégats de pegfilgrastim rendant la solution biologiquement inactive.

Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant l'injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

AMM EU /1/02/227/004 ; CIP 3400939535166 (RCP rév 26.05.16).

Prix : 979,08 € (1 seringue sécurisée).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS

18-20, quai du Point-du-Jour

92100 Boulogne-Billancourt

Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 09 69 36 33 63

NEULEPTIL ®

propériciazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 10 mg (crème) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé sécable à 25 mg (jaune) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 1 % : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1200 gouttes).

Solution buvable à 4 % : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1200 gouttes).

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Propériciazine (DCI)	10 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane. *Calibrage :* n° 4.

Comprimé :	*p cp*
Propériciazine (DCI)	25 mg

Excipients : amidon de blé, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose.

Solution buvable à 1 % :	*p goutte*
Propériciazine (DCI)	0,25 mg

Excipients : acides tartrique et ascorbique, saccharose, glycérol, alcool, huile essentielle de menthe poivrée, caramel ammoniacal (E 150), eau purifiée.

1 ml de solution correspond à 40 gouttes, soit 10 mg de propériciazine.

Teneur en éthanol : 12 % en v/v, soit 97,3 mg d'éthanol pour 40 gouttes, soit 1 ml de solution, ce qui équivaut à 2,4 ml de bière ou 1 ml de vin pour cette dose.

Teneur en saccharose : 290 mg pour 40 gouttes, soit 1 ml de solution.

Solution buvable à 4 % :	*p goutte*
Propériciazine (DCI)	1 mg

Excipients : acides tartrique et ascorbique, saccharose, glycérol, alcool, huile essentielle de menthe poivrée, caramel (E 150), eau purifiée.

1 ml de solution correspond à 40 gouttes, soit 40 mg de propériciazine.

Teneur en éthanol : 12 % en v/v, soit 96,9 mg d'éthanol pour 40 gouttes, soit 1 ml de solution, ce qui équivaut à 2,4 ml de bière ou 1 ml de vin pour cette dose.

Teneur en saccharose : 250 mg pour 40 gouttes, soit 1 ml de solution.

DC INDICATIONS

Toutes formes :

Adulte :

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Solutions buvables :

Enfant de plus de 3 ans : troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Le comprimé et la gélule sont réservés à l'adulte.

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

La dose quotidienne sera répartie en 2 ou 3 prises.

Adulte :

La posologie est de 30 à 100 mg/jour (soit 120 à 400 gouttes par jour pour la solution buvable à 1 %).

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 200 mg/jour maximum.

Enfant de plus de 3 ans (solutions buvables) :

0,1 à 0,5 mg/kg/jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la propériciazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Association avec les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) (cf Interactions).
- *Comprimé :* chez les personnes présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.
- Syndrome malin des neuroleptiques : en cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

  Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.

  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- Allongement de l'intervalle QT : les neuroleptiques de la classe des phénothiazines prolongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.

  Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute ;
  - hypokaliémie ;
  - allongement congénital de l'intervalle QT ;
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT : cf Contre-indications, Interactions.

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.

- Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- Patients âgés déments :
  Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
  Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).
  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Neuleptil et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- En dehors de situation exceptionnelle, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- La survenue d'un iléus paralytique pouvant être révélée par une distension et des douleurs abdominales impose une prise en charge en urgence.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec la lévodopa et les antiparkinsoniens dopaminergiques (cf Interactions).
- L'absorption d'alcool ainsi que la prise de médicament contenant de l'alcool sont fortement déconseillées pendant la durée du traitement.

Solutions buvables à 1 % et à 4 % :

- Chez l'enfant, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.
- L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.
- Ces médicaments contiennent du saccharose (cf Composition). Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ces médicaments contiennent de l'éthanol (alcool) : cf Composition. L'utilisation de ces médicaments est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Solution buvable à 1 % : Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Tenir compte de la présence de saccharose dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La surveillance du traitement par propériciazine doit être renforcée :
  - Chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
  - Chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux ; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ; une éventuelle hypertrophie prostatique.
  - Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits.
  - En cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.
- Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (cf Effets indésirables).

Les patients traités par antipsychotiques, incluant Neuleptil, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

- Comprimé à 25 mg : Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, sélégiline) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

Précautions d'emploi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique (lithémie) régulière, notamment en début d'association.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.
L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la propériciazine.
Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Neuleptil) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.
En conséquence, l'utilisation de la propériciazine est possible quel que soit le terme de la grossesse et les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
Solution buvable : ce médicament contenant de l'alcool est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dès les faibles doses :
Troubles neurovégétatifs :

- Hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, voire iléus paralytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.

Troubles neuropsychiques :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

A doses plus élevées :
Troubles neuropsychiques :

- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...).
- Dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
- Syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
  - hyperkinétohypertonique, excitomoteur,
  - akathisie.

Troubles endocriniens et métaboliques :

- Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.
- Prise de poids.
- Dysrégulation thermique.
- Hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rarement et dose-dépendant :
Trouble cardiaque : risque d'allongement de l'intervalle QT.

Plus rarement et non dose-dépendants :
Troubles cutanés :

- Réactions cutanées allergiques.
- Photosensibilisation.

Troubles hématologiques :

- Agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés.
- Leucopénie.

Troubles ophtalmologiques :

- Dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Autres troubles observés :

- Positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique.
- De très rares cas d'ictère cholestatique et d'atteintes hépatiques, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte, ont été rapportés.
- Syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de priapisme.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par des neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Grossesse, puerpérium et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal - fréquence indéterminée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Syndrome parkinsonien gravissime, coma.
Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique, code ATC : N05AC01 - (N : système nerveux).

Les antipsychotiques possèdent des propriétés antidopaminergiques qui sont responsables :

- de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la propériciazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est modérée et les effets extrapyramidaux sont modérés.
La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation non négligeable, éventuellement recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

Solutions buvables :
Durée de conservation : 3 ans.

- Solution buvable à 1 % : Conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.
- Solution buvable à 4 % : A conserver à l'abri de la lumière dans le conditionnement d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solutions buvables : Le compte-gouttes ou la seringue doseuse doivent être tenus verticalement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935427182 (2000,RCP rév 30.10.12) gél.
3400931869627 (1972/90,RCP rév 21.09.12) cp.
3400930716960 (1965/94,RCP rév 21.09.12) sol buv 1 %.
3400932725847 (1963/94,RCP rév 31.01.17) sol buv 4 %, 30 ml.
Prix : 6,25 € (50 gélules).
7,45 € (50 comprimés).
2,73 € (flacon de 30 ml à 1 %).
5,94 € (flacon de 30 ml à 4 %).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

NEUPOGEN®

filgrastim

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC, ou à diluer pour perfusion IV ; claire et incolore) *à 30 MU (0,3 mg/mL) :* Flacons de 1 mL, boîte de 5.
Solution injectable (SC, ou à diluer pour perfusion IV ; claire et incolore) *à 30 MU/0,5 mL (0,6 mg/mL) ou à 48 MU/0,5 mL (0,96 mg/mL) :* Seringues préremplies* de 0,5 mL, boîtes unitaires.

* Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) ou du caoutchouc synthétique : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

COMPOSITION	*p flacon (1 mL)*	*p seringue (0,5 mL)*
Filgrastim* (DCI) ...	300 µg (30 MU)**	300 µg (30 MU)**
ou	-	480 µg (48 MU)**

Excipients (communs) : acétate de sodium (obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium), sorbitol (E 420), polysorbate 80, eau ppi.

Excipients à effet notoire :

- sodium (0,0010 à 0,0022 mmol/mL, soit 0,023 à 0,051 mg/mL [fl 30 MU] ; 0,0015 à 0,0023 mmol/mL, soit 0,035 à 0,052 mg/mL [ser 30 MU et 48 MU]) ;
- sorbitol : 50 mg/mL.

* Le filgrastim est un facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes, produit par la technique de l'ADN recombinant sur Escherichia coli (K 12).
** 10 µg de filgrastim = 1 million d'unités (MU) selon les normes définies par Amgen.

DC INDICATIONS

Neupogen est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cyto-

toxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.
L'innocuité et l'efficacité de Neupogen sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.
Neupogen est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.
L'administration à long terme de Neupogen est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leqslant 0{,}5 \times 10^9$/L et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.
Neupogen est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 1×10^9/L) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Neupogen requiert l'avis d'un spécialiste en oncologie médicale ayant des compétences en hématologie et l'expérience de l'utilisation des G-CSFs, et disposant des installations de diagnostic nécessaires. Les procédures de mobilisation et de leucaphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant d'une expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches.

Après chimiothérapie cytotoxique :

Posologie :

La dose recommandée de Neupogen est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour. La première injection de Neupogen doit être effectuée au moins 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 230 µg/m²/j (4 à 8,4 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée.
L'administration quotidienne de Neupogen doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par Neupogen peut aller jusqu'à 14 jours. Après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.
Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 ou 2 jours après le début du traitement par Neupogen. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement par Neupogen jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Mode d'administration :

Neupogen doit être administré de façon quotidienne par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes, la solution de Neupogen étant alors diluée dans une solution de glucose à 5 % (cf Modalités manipulation/élimination). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. Les résultats d'une étude à dose unique montrent que l'administration par voie intraveineuse peut réduire la durée de l'effet de Neupogen. La signification clinique de ces données après administrations multiples n'a pas été clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas.

Après chimiothérapie myéloablative suivie de greffe de moelle osseuse :

Posologie :

La dose initiale recommandée de Neupogen est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour. La première perfusion de Neupogen devra être réalisée au minimum 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et la transfusion de moelle osseuse.
Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de Neupogen devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles comme suit :

Nombre de polynucléaires neutrophiles	Ajustement de la dose de Neupogen
$> 1 \times 10^9$/L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU (5 µg)/kg/jour
puis si le nombre de PNN* $> 1 \times 10^9$/L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par Neupogen
Pendant cette période, si le nombre de PNN* redescend en dessous de 1×10^9/L, la dose de Neupogen devra être réaugmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus.	

* PNN : polynucléaires neutrophiles.

Mode d'administration :

Neupogen doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée en continu sur 24 heures. Neupogen doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (cf Modalités manipulation/élimination).

Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative suivie d'une autogreffe de ces cellules souches progénitrices :

Posologie :

La dose de Neupogen recommandée pour la mobilisation de CSP, utilisé seul, est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour pendant 5 à 7 jours consécutifs. Une ou deux leucaphérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des leucaphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de Neupogen doit être maintenue jusqu'à la dernière leucaphérèse.
Après chimiothérapie myélosuppressive, la dose de Neupogen recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour. La première injection doit être effectuée le jour suivant la fin de la chimiothérapie. L'administration quotidienne de Neupogen doit être poursuivie jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La leucaphérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de polynucléaires neutrophiles est compris entre $0{,}5 \times 10^9$/L et $5{,}0 \times 10^9$/L. Une seule leucaphérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des leucaphérèses supplémentaires.

Mode d'administration :

Neupogen utilisé seul pour la mobilisation de CSP :
Neupogen doit être administré en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en une injection sous-cutanée. En cas de perfusion, Neupogen doit être dilué dans 20 mL de solution de glucose à 5 % (cf Modalités manipulation/élimination).
Neupogen utilisé pour la mobilisation de CSP après chimiothérapie myélosuppressive :
Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices :

Posologie :

La dose recommandée de Neupogen pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 1 MU (10 µg)/kg/jour pendant 4 à 5 jours consécutifs. Les leucaphérèses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4×10^6 cellules CD34+/kg de poids corporel du receveur.

Mode d'administration :

Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS) :

Posologie :

Neutropénie congénitale :
La dose initiale recommandée est de 1,2 MU (12 µg)/kg/jour, en dose unique ou en doses fractionnées.
Neutropénie idiopathique ou cyclique :
La dose initiale recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour, en dose unique ou en doses fractionnées.
Ajustement des doses :
Neupogen doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir les chiffres moyens des neutrophiles au-dessus de $1{,}5 \times 10^9$/L. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace nécessaire à maintenir le taux de neutrophiles doit être recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre $1{,}5 \times 10^9$/L et 10×10^9/L. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97 % des patients répondeurs avaient une réponse complète à des doses $\leqslant$ 24 µg/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de Neupogen à des doses > 24 µg/kg/jour chez des patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) n'a pas été établie.

Mode d'administration :

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique :
Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le VIH :

Posologie :

Correction de la neutropénie :
La dose initiale recommandée de Neupogen est de 0,1 MU (1 µg)/kg/jour, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN $> 2 \times 10^9$/L). Lors des essais cliniques, plus de 90 % des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours.
Chez un nombre restreint de patients (moins de 10 %), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1 MU (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie.
Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles :
Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace pour maintenir le taux de polynucléaires neutrophiles doit être recherchée. Ajustement des doses : il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, 30 MU (300 µg)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à 2×10^9/L. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MU (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN $> 2 \times 10^9$/L, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN $> 2 \times 10^9$/L.

Mode d'administration :

Correction de la neutropénie ou maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles :
Neupogen doit être administré en injection sous-cutanée.

Patients âgés :

Les études cliniques avec Neupogen ont inclus un nombre réduit de patients âgés. En conséquence, aucune étude spécifique n'ayant été réalisée, il n'est pas possible de faire de recommandations concernant la posologie chez ce type de patients.

Patients insuffisants rénaux :

Des études avec Neupogen chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. L'ajustement des doses n'est pas nécessaire dans ces conditions.

Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la neutropénie chronique sévère (NCS) :

65 % des patients inclus dans le programme d'essai dans la neutropénie chronique sévère (NCS) avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement par Neupogen est apparue clairement pour ce groupe qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour neutropénie chronique sévère (NCS).
Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que l'innocuité et l'efficacité de Neupogen sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques.
Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Neupogen ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis.
Neupogen ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère développant une leucémie ou présentant des signes d'une évolution vers une leucémie.
Des cas d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, ont été observés chez des patients traités par Neupogen, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Le traitement par Neupogen doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Neupogen chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim et pegfilgrastim.
Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps antifilgrastim sont généralement bas. Des anticorps liants peuvent être présents comme avec tous médicaments biologiques ; cependant, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Croissance de cellules malignes :

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro.*
L'innocuité et l'efficacité de Neupogen chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies.
Neupogen n'est pas indiqué dans ces pathologies.
Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM).
En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, Neupogen doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire.
L'innocuité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable (t [8 ; 21] ; t [15 ; 17] ; et inv [16]).

Autres précautions :

Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par Neupogen est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.
Après administration de G-CSFs, des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des maladies pulmonaires interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Neupogen doit être arrêté et un traitement approprié doit dès lors être initié.
Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémoconcentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (cf Effets indésirables).
Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim et pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.
Seringue préremplie :
Le capuchon de la seringue préremplie peut contenir du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) pouvant entraîner des réactions allergiques.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer :

Des cas de splénomégalie et rupture splénique ont été observés de façon peu fréquente après l'administration de filgrastim. Des cas de rupture splénique ont été d'issue fatale. Les patients recevant du filgrastim qui se plaignent de douleur au flanc gauche et/ou d'une douleur au sommet de l'épaule devront être évalués pour une augmentation du volume de la rate ou une rupture splénique.
Leucocytose :
Une leucocytose supérieure ou égale à 100×10^9/L a été observée chez moins de 5 % des sujets recevant des posologies de Neupogen supérieures à 0,3 MU (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une leucocytose, il est recommandé de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par Neupogen. Si le nombre de leucocytes dépasse 50×10^9/l après la date attendue du nadir, Neupogen doit être arrêté immédiatement. Néanmoins, en cas d'administration de Neupogen en vue d'une mobilisation de cellules souches, le traitement par Neupogen doit être arrêté, ou la posologie diminuée, si le taux de leucocytes dépasse 70×10^9/L.
Risques associés à la chimiothérapie intensive :
Des précautions particulières doivent être prises pour le traitement des patients avec des doses de chimiothérapie supérieures aux doses recommandées car l'effet bénéfique sur l'évolution tumorale n'a pas été démontré et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (prière de se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée).
Le traitement avec Neupogen n'agit pas en soi sur la thrombopénie ni sur l'anémie dues à la chimiothérapie cytotoxique. Du fait de l'administration de doses plus élevées de chimiothérapie, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopéniante.
Il a été montré que l'utilisation de cellules souches mobilisées par Neupogen a réduit la profondeur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative.
Autres précautions particulières :
Les effets de Neupogen chez les patients ayant une diminution significative des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Neupogen agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ainsi que chez ceux présentant une infiltration tumorale de la moelle osseuse).
Des troubles vasculaires tels qu'une maladie veino-occlusive et des perturbations du volume liquidien ont été occasionnellement rapportés chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'une transplantation.
Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et des décès chez des patients ayant reçu le G-CSF après greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches :

Mobilisation :
Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (Neupogen seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD 34+ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander une méthode idéale. Le choix de la méthode doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.
Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques :
Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des cellules souches

pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD 34+ ⩾ 2 x 10^6/kg) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (Bicnu) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de ces produits, associée à celle de Neupogen, s'est montrée efficace pour la mobilisation de cellules souches. Si une greffe de cellules souches est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés.

Estimation des rendements en cellules souches :

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par Neupogen. Les résultats de la quantification des cellules CD 34+ par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée. Les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence.

L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD 34+ réinjectées et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimal de cellules CD 34+ ⩾ 2 x 10^6/kg est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD 34+ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices :

La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.

La mobilisation des CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses.

L'innocuité et l'efficacité de Neupogen n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Une thrombocytopénie a été observée très fréquemment chez les patients traités par Neupogen. Le taux de plaquettes doit donc être étroitement surveillé.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10^9/L), consécutive à l'administration de filgrastim et aux leucaphérèses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire < 50 x 10^9/L ont été attribués à la procédure de leucaphérèse.

Si plus d'une leucaphérèse est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est < 100 x 10^9/L avant la leucaphérèse ; en général, celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est < 75 x 10^9/L.

La leucaphérèse ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase.

L'administration de Neupogen doit être arrêtée ou la posologie diminuée si le nombre de leucocytes dépasse 70 x 10^9/L.

Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains après administration de G-CSF. La signification de ces modifications est inconnue.

Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de leucaphérèses pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme.

Après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs) chez les donneurs sains (et chez les patients), des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que des cas peu fréquents de rupture splénique ont été observés. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (par exemple examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.

Chez les donneurs sains, des cas de dyspnée ont été fréquemment rapportés et d'autres événements indésirables pulmonaires (hémoptysies, hémorragies pulmonaires, infiltrations pulmonaires et hypoxie) ont été peu fréquemment rapportés. En cas d'événement indésirable pulmonaire suspecté ou avéré, l'arrêt du traitement par Neupogen doit être envisagé, accompagné d'une prise en charge médicale appropriée.

Précautions particulières chez les receveurs de cellules souches allogéniques obtenues après mobilisation par Neupogen :

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru de GvHD, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) :

Numération sanguine :

Une thrombocytopénie a été observée fréquemment chez les patients traités par Neupogen. La numération des plaquettes doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines du traitement par Neupogen. Il faut envisager d'arrêter le traitement de façon intermittente ou de diminuer la dose de Neupogen chez les patients qui développent une thrombocytopénie (i.e. plaquettes régulièrement < 100 000/mm³).

D'autres modifications peuvent apparaître, comme l'anémie et les augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes, nécessitant une surveillance étroite de la numération sanguine.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique :

Avant d'établir un diagnostic de neutropénie chronique sévère, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'aplasie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement. Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de neutropénie congénitale sévère traités avec Neupogen. Ces observations n'ont été faites que dans des cas de neutropénie congénitale. Cependant, SMD ou leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la responsabilité du traitement par Neupogen n'a pas été démontrée dans leur survenue. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale a développé des anomalies (dont la monosomie 7) au cours des évaluations de routine. On ignore encore si le traitement à long terme par Neupogen des patients atteints de neutropénie chronique sévère favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an).

Autres précautions particulières :

Les causes de neutropénie transitoire telles que les infections virales doivent être écartées.

Des cas de splénomégalie ont été observés de façon très fréquente et des cas de rupture splénique ont été observés de façon fréquente après l'administration de filgrastim. Les patients recevant du filgrastim qui se plaignent de douleur au flanc gauche et/ou d'une douleur au sommet de l'épaule devront être évalués pour une augmentation du volume de la rate ou une rupture splénique.

La splénomégalie est un effet direct du traitement par Neupogen. Chez 31 % des patients étudiés, une splénomégalie palpable a été notée. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie, sont apparues de façon précoce lors du traitement par Neupogen et ont évolué vers un plateau. La réduction de dose a permis un ralentissement ou un arrêt de l'évolution de la splénomégalie et, chez 3 % des patients, une splénectomie a été nécessaire. La palpation abdominale est une méthode suffisante pour rechercher une augmentation anormale du volume splénique et doit être pratiquée régulièrement.

Une hématurie a été fréquemment observée et une protéinurie est survenue chez un nombre faible de patients. Des analyses d'urines régulières doivent être réalisées pour surveiller ces effets.

L'innocuité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH :

Des cas de splénomégalie ont été observés fréquemment après l'administration de Neupogen. Les patients recevant du filgrastim qui se plaignent de douleur au flanc gauche et/ou d'une douleur au sommet de l'épaule devront être évalués pour une augmentation du volume de la rate ou une rupture splénique.

Numération sanguine :

La numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines du traitement par Neupogen. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec, dès le début, une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller de façon quotidienne le taux de PNN au cours des 2 ou 3 premiers jours du traitement par Neupogen. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins 2 fois par semaine pendant les 2 premières semaines et puis 1 fois par semaine ou 1 semaine sur 2, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MU (300 µg)/jour de Neupogen, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration par Neupogen.

Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs :

Neupogen ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses plus importantes ou des associations de ces médicaments avec un traitement par Neupogen, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus).

Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes :

Des infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de Neupogen pour le traitement de la neutropénie. Les effets de Neupogen sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

Précautions particulières chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'une anémie falciforme :

Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de Neupogen chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme. Le médecin doit être prudent lors de la prescription de Neupogen chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Chez tous les patients :

Neupogen contient du sorbitol (E 420). Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Flacon 30 MU : Neupogen contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,3 mg/mL, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme essentiellement sans sodium.

Seringue 30 MU : Neupogen contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,6 mg/mL, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme essentiellement sans sodium.

Seringue 48 MU : Neupogen contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,96 mg/mL, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme essentiellement sans sodium.

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), le nom de marque du produit administré doit être clairement enregistré dans le dossier du patient.

DC INTERACTIONS

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de Neupogen et d'une chimiothérapie myélosuppressive n'ont pas été formellement établies. L'utilisation de Neupogen n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par Neupogen et le 5-fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.

Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques.

Sachant que le lithium favorise le relargage des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de Neupogen. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données portant sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction. Chez les lapins soumis à une exposition correspondant à plusieurs multiples de l'exposition clinique, une augmentation de l'incidence des pertes embryonnaires a été observée en présence de toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire de filgrastim chez des femmes enceintes.

Neupogen n'est pas recommandé pendant la grossesse. Les femmes débutant une grossesse au cours du traitement par Neupogen doivent être encouragées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance des Grossesses d'Amgen. Les coordonnées figurent à la fin de la notice.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur le passage du filgrastim/des métabolites dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Neupogen doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Les femmes qui allaitent au cours du traitement par Neupogen doivent être encouragées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance de l'Allaitement d'Amgen. Les coordonnées figurent à la fin de la notice.

FERTILITÉ :

Le filgrastim n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction ou la fertilité des rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A. Résumé du profil de sécurité :

Dans les études cliniques conduites chez les patients atteints de cancer, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été les douleurs musculosquelettiques, légères à modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients.

Une réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) a également été rapportée (voir section ci-dessous).

Lors de la mobilisation de CSP chez les donneurs sains, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs musculosquelettiques. Une leucocytose a été observée chez les donneurs et une thrombopénie a également été observée chez les donneurs à la suite de l'administration de filgrastim et de leucaphérèses. Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont également été rapportés. Certains cas de rupture splénique ont été d'issue fatale.

Chez les patients atteints de NCS, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés attribuables à Neupogen ont été les douleurs osseuses, les douleurs musculosquelettiques générales et la splénomégalie. Des syndromes myélodysplasiques (SMD) ou des leucémies ont été développés chez des patients atteints de neutropénie congénitale traités par Neupogen (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé peu fréquemment (⩾ 1/1000 à < 1/100) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi et section C de la rubrique Effets indésirables.

Dans les études cliniques conduites chez les patients infectés par le VIH, les seuls effets indésirables considérés comme reliés à l'administration de Neupogen ont été les douleurs musculosquelettiques, les douleurs osseuses et les myalgies.

B. Tableau résumé des effets indésirables :

Les données figurant dans les tableaux ci-dessous concernent les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et dans le cadre des notifications spontanées. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les données sont présentées séparément pour les patients atteints de cancer, la mobilisation de CSP chez les donneurs sains, les patients atteints de NCS et les patients infectés par le VIH, reflétant les profils d'effets indésirables différents dans ces populations.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les groupes de fréquence suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Chez les patients atteints de cancer :

Classe de systèmes organes MedDRA/Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Rupture splénique[a], splénomégalie[a] [e], crise drépanocytaire[a]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse[a]
Peu fréquent	Réaction du greffon contre l'hôte[b]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Élévation de l'uricémie, élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, perte d'appétit[a]
Peu fréquent	Pseudogoutte[a]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[a]
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Maladie veino-occlusive[d], modification du volume liquidien, syndrome de fuite capillaire[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Douleurs oropharyngées[a], toux[a], dyspnée
Fréquent	Hémoptysie[e]
Peu fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë[a], insuffisance respiratoire[a], œdème pulmonaire[a], maladie pulmonaire interstitielle[a], infiltrations pulmonaires[a], hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée[a], vomissements[a], constipation[a], nausées[a]
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des gamma-GT, élévation des phosphatases alcalines dans le sang

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash[a], alopécie[a]
Peu fréquent	Syndrome de Sweet, vascularite cutanée[a]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques[c]
Peu fréquent	Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie
Peu fréquent	Anomalie urinaire, glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie[a], fatigue[a], inflammation des muqueuses[a], Douleurs[a]
Fréquent	Douleurs thoraciques[a]

a) Voir section C.
b) Des cas de GvHD et des décès ont été rapportés chez des patients après greffe allogénique de moelle osseuse (voir section C).
c) Inclus douleur osseuse, douleur dorsale, arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, douleur musculosquelettique, douleur thoracique musculosquelettique, douleur au cou.
d) Cas observés après commercialisation chez des patients subissant une greffe de moelle osseuse ou dans la mobilisation de CSP.
e) Cas observés au cours des essais cliniques.

Mobilisation de CSP chez les donneurs sains :

Classe de systèmes organes MedDRA/Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombopénie[a], leucocytose[a]
Fréquent	Splénomégalie[a]
Peu fréquent	Rupture splénique[a], Crise drépanocytaire[a]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang
Peu fréquent	Hyperuricémie (augmentation du taux d'acide urique dans le sang)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire, hémoptysie, infiltration pulmonaire, hypoxie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des phosphatases alcalines dans le sang
Peu fréquent	Élévation de l'aspartate aminotransférase
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire[a]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques[b]
Peu fréquent	Aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Glomérulonéphrite

a) Voir section C.
b) Incluant douleur osseuse, douleur au dos, arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, douleur musculosquelettique de la poitrine, douleur du cou.

Chez les patients atteints de NCS :

Classe de systèmes organes MedDRA/Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Splénomégalie[a], anémie
Fréquent	Rupture splénique[a], thrombopénie[a]
Peu fréquent	Crise drépanocytaire[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperuricémie, diminution de la glycémie, élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang[a]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Hépatomégalie, élévation des phosphatases alcalines dans le sang
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Vascularite cutanée, alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques[b], arthralgie
Fréquent	Ostéoporose
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie, glomérulonéphrite
Peu fréquent	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection

a) Voir section C.
b) Incluant douleur osseuse, douleur au dos, arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, douleur musculosquelettique de la poitrine, douleur du cou.

Chez les patients infectés par le VIH :

Classe de systèmes organes MedDRA/Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Splénomégalie[a]
Peu fréquent	Crise drépanocytaire[a]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques[b]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée *	Glomérulonéphrite

* Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
a) Voir section C.
b) Incluant douleur osseuse, douleur au dos, arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, douleur musculosquelettique de la poitrine, douleur du cou.

C. Description d'effets indésirables sélectionnés :

Des cas de GvHD et des décès chez des patients ayant reçu le G-CSF après greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ces événements sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, traités par de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients atteints de cancer :

Dans les études cliniques randomisées contre placebo, Neupogen n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie. Dans ces études cliniques, les effets indésirables ont été rapportés à la même fréquence chez les patients traités par Neupogen-chimiothérapie et chez ceux traités par placebo-chimiothérapie : nausées et vomissements, alopécie, diarrhée, fatigue, anorexie (diminution d'appétit), inflammation des muqueuses, céphalées, toux, rash, douleurs thoraciques, asthénie, douleurs laryngopharyngées (douleurs oropharyngées), et constipation.

Après commercialisation, des cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités avec Neupogen. Le mécanisme des vascularites chez les patients traités par Neupogen n'est pas connu. Ces cas sont estimés comme peu fréquents d'après les données des études cliniques.

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) ont été rapportés après commercialisation. Ces cas sont estimés comme peu fréquents d'après les données des études cliniques.

Dans les études cliniques et après commercialisation, des cas d'effets indésirables pulmonaires incluant maladie pulmonaire interstitielle, œdème pulmonaire et infiltration pulmonaire ont été rapportés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de splénomégalie et rupture splénique ont été observés de façon peu fréquente après l'administration de filgrastim. Des cas de rupture splénique ont été d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, survenant lors de l'administration initiale ou au cours de la poursuite du traitement, ont été rapportées dans les études cliniques et après commercialisation. En général, ces cas ont été plus fréquents après une administration par voie intraveineuse. Parfois, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Le traitement par Neupogen doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Après commercialisation, des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces cas sont estimés comme peu fréquents d'après les données des études cliniques.

Un syndrome de pseudogoutte a été rapporté chez les patients atteints de cancer et traités par Neupogen. Ces cas sont estimés comme peu fréquents d'après les données des études cliniques.

Mobilisation de CSP chez les donneurs sains :

Après l'administration de filgrastim chez les donneurs sains et chez les patients, des cas fréquents et généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas peu fréquents de rupture splénique ont été observés. Certains cas de rupture splénique ont été d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des événements indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été peu fréquemment observée.

Une leucocytose (leucocytes > 50 x 10^9/L) a été observée chez 41 % des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10^9/L) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux leucaphérèses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients atteints de NCS :

Les effets indésirables observés comprennent la splénomégalie, qui peut être évolutive dans une minorité de cas, une rupture splénique et une thrombopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Parmi les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement par Neupogen qui surviennent chez moins de 2 % des patients atteints de NCS, on note : réaction au site d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, alopécie, ostéoporose et rash.

Lors de l'utilisation au long cours, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2 % des patients atteints de NCS.

Chez les patients infectés par le VIH :

Une splénomégalie a été rapportée comme reliée au Neupogen chez moins de 3 % des patients. Dans tous les cas rapportés, la splénomégalie était légère ou modérée à l'examen clinique et d'évolution favorable ; aucun patient n'a présenté d'hypersplénisme ou n'a subi une splénectomie. Sachant que l'on observe fréquemment une splénomégalie chez les patients infectés par le VIH, et à des degrés divers, chez la plupart des patients atteints du sida, la relation avec le traitement par Neupogen n'est par conséquent pas clairement établie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D. Population pédiatrique :

Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la sécurité et l'efficacité de Neupogen sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques, suggérant l'absence de différence liée à l'âge dans la pharmacocinétique du filgrastim. Le seul effet indésirable systématiquement rapporté a été les douleurs musculosquelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'utilisation de Neupogen chez les enfants.

E. Autres populations particulières :

Population gériatrique :

Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques. L'expérience clinique n'a identifié aucune différence dans les réponses obtenues chez les patients âgés et les patients adultes plus jeunes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation de Neupogen chez les personnes âgées dans d'autres indications approuvées de Neupogen.

En pédiatrie chez les patients atteints de NCS :

Des cas de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ont été rapportés en pédiatrie chez des patients atteints de neutropénie chronique sévère et traités de façon chronique par Neupogen. Les données issues des essais cliniques permettent d'estimer la fréquence de cet effet comme « fréquente ».

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage de Neupogen n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par Neupogen est suivi habituellement d'une chute de 50 % des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Cytokines (code ATC : L03AA02).

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse.

Neupogen, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes dans les 24 heures suivant son administration parentérale.

Chez certains patients atteints de neutropénie chronique sévère, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales. Certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement.

Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées, comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose.

Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50 % en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours.

L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après thérapie myéloablative suivie de greffe de moelle. L'incidence des fièvres et infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle.

L'administration du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie, entraîne un passage de cellules souches progénitrices (CSP) de la moelle vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par leucaphérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée.

L'injection de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire.

Les receveurs de cellules souches allogéniques, obtenues après mobilisation par Neupogen, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide avec, en particulier, un délai plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle allogénique.

Une étude rétrospective européenne évaluant l'utilisation de G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémie aiguë a suggéré une augmentation du risque de GvHD, de décès lié au traitement et de mortalité lorsque le G-CSF était administré. Dans une autre étude rétrospective internationale conduite chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aiguë et chronique, aucun effet sur le risque de GvHD, de décès lié au traitement et de mortalité n'a été observé. Une méta-analyse d'études portant sur des greffes allogéniques, incluant les résultats de neuf essais prospectifs randomisés, de 8 études rétrospectives et d'une étude cas-contrôle, n'a pas démontré d'effet sur le risque de GvHD aiguë, de GvHD chronique ou de mortalité prématurée liée au traitement.

Risque relatif (IC 95 %) de GvHD et de décès liés au traitement suivant administration de G-CSF après greffe de moelle osseuse

	Publication		
	Méta-Analyse (2003)	Étude rétrospective européenne (2004)	Étude rétrospective internationale (2006)
Période de l'étude	1986-2001[a]	1992-2002[b]	1995-2000[b]
N	1198	1789	2110
GvHD aiguë de grade II-IV	1,08 (0,87 ; 1,33)	1,33 (1,08 ; 1,64)	1,11 (0,86 ; 1,42)
GvHD chronique	1,02 (0,82 ; 1,26)	1,29 (1,02 ; 1,61)	1,10 (0,86 ; 1,39)
Décès lié au traitement	0,70 (0,38 ; 1,31)	1,73 (1.30 ; 2,32)	1,26 (0,95 ; 1,67)

a) L'analyse inclut les études impliquant des greffes de moelle durant cette période ; certaines études utilisaient du GM-CSF.
b) L'analyse inclut les patients recevant une greffe de moelle durant cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de cellules souches progénitrices :

Chez les donneurs sains, la dose de 10 µg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4 x 10^6 cellules CD 34+/kg de poids corporel du receveur après deux leucaphérèses.

L'utilisation du filgrastim chez des patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie chronique sévère (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences.

L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le VIH permet de restaurer et de maintenir un taux normal de polynucléaires neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le VIH ayant reçu du

filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale VIH n'a été mise en évidence.
Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 mL/min/kg. La perfusion continue de Neupogen sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 mL/kg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le filgrastim a été testé dans des études de toxicité par administration répétée d'une durée allant jusqu'à 1 an. Elles ont révélé des changements attribuables aux effets pharmacologiques attendus, incluant une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une splénomégalie. Tous ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement.
Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration intraveineuse de filgrastim à des lapins (80 µg/kg/jour) pendant la période d'organogenèse était toxique pour la femelle et a augmenté le nombre d'avortements spontanés et de pertes postimplantatoires. Une diminution de la taille moyenne des portées vivantes et du poids des fœtus a été observée.
Selon les données rapportées pour un autre produit de filgrastim similaire à Neupogen, des résultats comparables ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales ont été observées à 100 µg/kg/jour, une dose toxique pour la femelle correspondant à une exposition systémique d'environ 50-90 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique de 5 µg/kg/jour. Dans cette étude, la dose sans effet adverse pour le développement embryo-fœtal était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond a une exposition systémique environ 3-5 fois supérieure aux expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique.
Chez les rates gestantes, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture de rats ayant reçu du filgrastim pendant les périodes périnatales et de lactation présentait un retard dans la différenciation externe et un retard de croissance (⩾ 20 µg/kg/jour), et le taux de survie était légèrement réduit (100 µg/kg/jour).
Le filgrastim n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

DP INCOMPATIBILITÉS

Neupogen ne doit pas être dilué dans des solutions salines.
Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
A conserver entre 2 °C et 8 °C.
Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Neupogen.
Conserver le flacon ou la seringue dans l'emballage extérieur pour les protéger de la lumière.
Solution diluée :
La stabilité physicochimique de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la responsabilité de l'utilisateur et la durée de conservation ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Si nécessaire, Neupogen peut être dilué dans une solution de glucose à 5 %.
Une dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg)/mL n'est en aucun cas recommandée.
Avant toute utilisation, la solution doit être inspectée visuellement. Seules les solutions claires et sans particules doivent être utilisées.
Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg)/mL, il faut ajouter du sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL.
Exemple : dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg), 0,2 mL de SAH (Ph Eur) à 20 %.
Neupogen ne contient pas de conservateurs. Du fait du risque de contamination microbienne, les flacons et les seringues préremplies de Neupogen sont à usage unique.
Après dilution dans une solution de glucose à 5 %, Neupogen est compatible avec le verre et diverses matières plastiques incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière de 3 mois.
AMM 3400934981180 (1991, RCP rév 16.03.16) 30 MU fl.
3400935395382 (2002, RCP rév 16.03.16) 30 MU ser.
3400935395153 (2002, RCP rév 16.03.16) 48 MU ser.
Prix : 406,91 € (30 MU, 5 flacons).
85,17 € (30 MU, 1 seringue préremplie).
134,25 € (48 MU, 1 seringue préremplie).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

NEUPRO®
rotigotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 2 mg/24 h et à 4 mg/24 h (fin, de type matriciel, de forme carrée avec coins arrondis, constitué de trois couches ; l'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte respectivement l'impression « Neupro 2 mg/24 h », « Neupro 4 mg/24 h ») : Sachets individuels, scellés, décollables, boîtes de 7 et de 30.
Dispositif transdermique à 6 mg/24 h et à 8 mg/24 h (fin, de type matriciel, de forme carrée avec coins arrondis, constitué de trois couches ; l'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte respectivement l'impression « Neupro 6 mg/24 h », « Neupro 8 mg/24 h ») : Sachets individuels, scellés, décollables, boîtes de 30.

COMPOSITION	*p dispositif*
Dispositif à 2 mg/24 h (10 cm²) :	
Rotigotine (DCI)	4,5 mg
Dispositif à 4 mg/24 h (20 cm²) :	
Rotigotine (DCI)	9 mg
Dispositif à 6 mg/24 h (30 cm²) :	
Rotigotine (DCI)	13,5 mg
Dispositif à 8 mg/24 h (40 cm²) :	
Rotigotine (DCI)	18 mg

Excipients (communs) : *Couche de support :* film polyester siliconé, aluminisé, coloré par une couche de pigment (dioxyde de titane [E 171], pigment jaune 95, pigment rouge 166) et imprimé (pigment rouge 144, pigment jaune 95, pigment noir 7). *Matrice auto-adhésive :* copolymère de poly(diméthylsiloxane, triméthylsilyl-silicate), povidone K90, métabisulfite de sodium (E 223), palmitate d'ascorbyle (E 304) et DL-α-tocophérol (E 307). *Couche détachable :* film polyester transparent recouvert de polymère fluoré.

DC INDICATIONS

Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
Neupro est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère (SJSR) chez l'adulte.
Maladie de Parkinson (tous dosages) :
Neupro est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les recommandations en matière de posologie sont exprimées en termes de dose nominale.
Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
Le traitement doit débuter à une dose quotidienne unique de 1 mg/24 h. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée de 1 mg/24 h chaque semaine jusqu'à la dose maximum de 3 mg/24 h. La nécessité de poursuivre le traitement devra être reconsidérée tous les 6 mois.
Maladie de Parkinson (tous dosages) :
- Posologie chez les patients atteints de maladie de Parkinson, au stade précoce :
  Le traitement doit être instauré à une dose quotidienne unique de 2 mg/24 h et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximum de 8 mg/24 h. 4 mg/24 h peut être une dose efficace chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 ou 4 semaines, avec des doses de 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h respectivement. La dose maximum est de 8 mg/24 h.
- Posologie chez les patients atteints de maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations :
  Le traitement doit être instauré à une dose quotidienne unique de 4 mg/24 h et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximum de 16 mg/24 h. 4 mg/24 h ou 6 mg/24 h peuvent être des doses efficaces chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 à 7 semaines, avec des doses de 8 mg/24 h jusqu'à la dose maximum de 16 mg/24 h.

Pour des doses supérieures à 8 mg/24 h, plusieurs dispositifs transdermiques peuvent être utilisés pour parvenir à la dose finale, par exemple on peut atteindre 10 mg/24 h en associant un dispositif transdermique 6 mg/24 h et un dispositif transdermique 4 mg/24 h.
Neupro est appliqué une fois par jour. Le dispositif transdermique doit être appliqué approximativement à la même heure chaque jour. Le dispositif transdermique reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un dispositif neuf, en choisissant un autre site d'application.
Si le patient oublie d'appliquer le dispositif transdermique à l'heure habituelle ou si le dispositif transdermique se décolle, il doit appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de la journée.
Arrêt du traitement :
Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
Neupro doit être arrêté progressivement. La dose quotidienne doit être réduite par paliers de 1 mg/24 h en réduisant de préférence la dose tous les 2 jours jusqu'à l'arrêt total de Neupro (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En suivant cette procédure, aucun effet rebond (aggravation des symptômes au-delà de leur intensité initiale après arrêt du traitement) n'a été constaté.
Maladie de Parkinson (tous dosages) :
Neupro doit être arrêté progressivement. La dose quotidienne doit être réduite par paliers de 2 mg/24 h, avec de préférence une réduction de dose tous les 2 jours, jusqu'à arrêt total de Neupro (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, qui peut entraîner une diminution de la clairance de la rotigotine. La rotigotine n'a pas été étudiée chez ce groupe de patients. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de l'insuffisance hépatique.
Insuffisance rénale :
Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à sévère, y compris pour les patients dialysés. Une accumulation inattendue de rotigotine peut également survenir en cas d'atteinte aiguë de la fonction rénale (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
- Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) : La sécurité et l'efficacité de la rotigotine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie chez l'enfant atteint de SJSR ne peut être faite.
- Maladie de Parkinson (tous dosages) : L'utilisation de Neupro dans la maladie de Parkinson n'est pas appropriée pour la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Neupro est à usage transdermique.
Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau propre, sèche, intacte et saine, sur l'abdomen, la cuisse, la hanche, le flanc, l'épaule ou le bras. Il faut éviter de répéter l'application au même endroit au cours des 14 jours qui suivent. Neupro ne doit pas être appliqué sur une peau rouge, irritée ou lésée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Utilisation et manipulation :
Chaque dispositif transdermique est emballé dans un sachet et doit être appliqué immédiatement après ouverture du sachet. La moitié de la couche détachable doit être retirée et la face adhésive du dispositif transdermique appliquée sur la peau en appuyant fermement. Le dispositif transdermique est ensuite replié et l'autre moitié de la couche détachable retirée. La face adhésive du dispositif transdermique ne doit pas être touchée. Le dispositif transdermique sera maintenu fermement avec la paume de la main pendant 20 à 30 secondes environ pour bien le coller.
Ne pas découper le dispositif transdermique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Imagerie par résonance magnétique ou cardioversion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si un patient souffrant de maladie de Parkinson est équilibré de manière insuffisante par le traitement par la rotigotine, le passage à un autre agoniste de la dopamine peut avoir un effet favorable supplémentaire (cf Pharmacodynamie).
Pour les deux indications :
Examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et cardioversion :
La couche de support de Neupro contient de l'aluminium. Pour éviter toute brûlure cutanée, Neupro doit être retiré si le patient doit subir un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou une cardioversion.
Hypotension orthostatique :
Les agonistes dopaminergiques sont connus pour altérer la régulation systémique de la tension artérielle, provoquant ainsi une hypotension posturale/orthostatique. Ces événements ont également été observés au cours du traitement par la rotigotine, mais leur incidence était similaire à celle constatée chez les patients traités par placebo.
Il est conseillé de surveiller la tension artérielle, tout particulièrement en début de traitement, en raison du risque général d'hypotension orthostatique associé à un traitement dopaminergique.
Syncope :
Dans les essais cliniques avec la rotigotine, des cas de syncope ont été observés, mais à une fréquence similaire à celle constatée chez les patients traités par placebo. Compte tenu du fait que les patients atteints de maladies cardiovasculaires cliniquement significatives ont été exclus de ces études, les patients atteints de maladies cardiovasculaires graves doivent être questionnés sur les symptômes de syncope et présyncope.
Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence :
La rotigotine a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement d'apparition brutale. Des endormissements soudains au cours des activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, ont été rapportés. Le prescripteur doit régulièrement rechercher chez le patient d'éventuels épisodes de somnolence ou assoupissement, car celui-ci peut ne pas identifier ces problèmes s'il n'est pas directement questionné à ce propos. Une réduction de dose ou l'arrêt du traitement doivent être soigneusement envisagés.
Troubles du contrôle des impulsions :
Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et leur entourage doivent être avertis sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.
Syndrome malin des neuroleptiques :
Des symptômes faisant penser à un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal de traitement dopaminergique. Il est par conséquent recommandé de réduire progressivement le traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Pensées et comportements anormaux :
Des troubles de la pensée et du comportement ont été rapportés et peuvent consister en des manifestations variées incluant idées paranoïaques, idées délirantes, hallucinations, confusion, comportement de type psychotique, désorientation, agressivité, agitation et délire.
Complications fibrotiques :
Des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltration pulmonaire, d'épanchement pleural, d'épaississement pleural, de péricardite et de valvulopathie cardiaque ont été rapportés chez certains patients traités par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent disparaître à l'arrêt du traitement, la guérison n'est pas toujours complète.
Bien que l'on pense que ces effets indésirables soient associés à la structure ergoline de ces substances, on ignore si d'autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot peuvent avoir les mêmes effets.
Neuroleptiques :
Les neuroleptiques à visée antiémétique ne doivent pas être administrés aux patients traités par des agonistes dopaminergiques (cf également Interactions).
Suivi ophtalmologique :
Un suivi ophtalmologique est recommandé à intervalles réguliers notamment en cas de survenue d'anomalies de la vision.
Exposition à la chaleur :
Il ne faut pas exposer la zone où se trouve le dispositif transdermique à des sources de chaleur externes (exposition excessive au soleil, coussins chauffants et autres sources de chaleur telles que sauna, bain chaud).
Réactions au site d'application :
Des réactions cutanées peuvent survenir au site d'application, elles sont généralement d'intensité faible à modérée. Il est recommandé de changer chaque jour le site d'application (par exemple en passant du côté droit au côté gauche et du haut du corps au bas de celui-ci). Le même site d'application ne devrait pas être réutilisé dans un délai de 14 jours. En cas de réactions au site d'application, durant plus de quelques jours, ou persistantes, d'augmentation de la sévérité de ces réactions ou si la réaction cutanée s'étend en dehors du site d'application, il convient de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient concerné.
En cas d'éruption cutanée ou d'irritation due au dispositif transdermique, une exposition directe de la zone concernée au soleil devrait être évitée jusqu'à guérison complète car l'exposition peut entraîner des anomalies de coloration de la peau.
En cas de réaction cutanée généralisée (par exemple éruption allergique, y compris éruption érythémateuse, maculaire, papulaire ou prurit) associée à l'utilisation de Neupro, le traitement doit être arrêté.

Œdème périphérique :
Lors des études cliniques effectuées chez des patients atteints de maladie de Parkinson, la fréquence des œdèmes périphériques évaluée à 6 mois à environ 4 % s'est maintenue pendant toute la durée d'observation, et cela jusqu'à 36 mois. Des œdèmes périphériques ont aussi été observés dans les essais cliniques conduits avec des patients atteints du syndrome des jambes sans repos.
Sensibilité au sulfite :
Neupro contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'entraîner des réactions de type allergique y compris symptômes anaphylactiques avec engagement du pronostic vital ou épisodes asthmatiformes moins sévères, chez certaines personnes prédisposées.
Observé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson :
Effets indésirables dopaminergiques :
L'incidence de certains effets indésirables dopaminergiques tels que les hallucinations, les dyskinésies et les œdèmes périphériques est généralement plus importante lors de l'administration en association avec la L-dopa chez les patients souffrant de maladie de Parkinson. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription de rotigotine.
Observé chez les patients atteints du syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
Augmentation :
Un phénomène « d'augmentation » peut se produire chez les patients atteints du syndrome des jambes sans repos. Cette augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire l'après-midi), à une sévérité accrue des symptômes et à une extension des symptômes à d'autres parties du corps. Dans les études cliniques à long terme avec la rotigotine, la majorité des épisodes d'augmentation ont été observés dans les première et deuxième années de traitement. Des doses supérieures à la dose approuvée pour le syndrome des jambes sans repos doivent être évitées car cela peut conduire à des taux plus élevés d'augmentation (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

- La rotigotine étant un agoniste de la dopamine, il est probable que les antagonistes de la dopamine, comme les neuroleptiques (par exemple, phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes) ou le métoclopramide réduisent l'efficacité de Neupro et leur administration concomitante doit être évitée. En raison d'effets additifs potentiels, la prudence est de rigueur chez les patients prenant des médicaments sédatifs ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) (par exemple benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) ou de l'alcool en association avec la rotigotine.
- L'administration concomitante de L-dopa ou de carbidopa et de rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rotigotine et la rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la L-dopa ou de la carbidopa.
- L'administration concomitante de dompéridone et de rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rotigotine.
- L'administration concomitante d'oméprazole (inhibiteur du CYP 2C19) à des doses de 40 mg/jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et sur le métabolisme de la rotigotine chez des volontaires sains.
- Neupro est susceptible de potentialiser les effets indésirables dopaminergiques de la L-dopa et peut provoquer et/ou exacerber une dyskinésie préexistante, comme cela a été décrit pour d'autres agonistes de la dopamine.
- L'administration concomitante de rotigotine (3 mg/24 h) n'a pas affecté la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol, 0,15 mg de lévonorgestrel). Les interactions avec d'autres formes de contraception hormonale n'ont pas été étudiées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER, CONTRACEPTION CHEZ LA FEMME :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par rotigotine.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la rotigotine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat et le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. La rotigotine ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La rotigotine diminue la sécrétion de prolactine chez l'être humain, par conséquent, une inhibition de la lactation est attendue. Les études chez le rat ont montré que la rotigotine et/ou son(ses) métabolite(s) sont excrétés dans le lait maternel. En l'absence de données chez l'humain, l'allaitement doit être arrêté.
FERTILITÉ :
Pour des informations sur les études de fertilité, cf Sécurité préclinique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La rotigotine peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Les patients traités par la rotigotine et qui présentent une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition brutale doivent être avertis qu'ils ne doivent ni conduire, ni se livrer à des activités (telles que l'utilisation de machines) au cours desquelles une baisse de la vigilance pourrait les exposer ou exposer les autres à un risque de dommages importants ou de décès, et cela jusqu'à disparition des accès de ce type et de la somnolence (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
Résumé du profil de tolérance :
L'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, réunissant un total de 748 patients traités par Neupro et 214 patients traités par placebo, a montré qu'au moins un effet indésirable avait été rapporté chez 65,5 % des patients sous Neupro et 33,2 % des patients sous placebo.
En début de traitement, des effets indésirables dopaminergiques tels que nausées et vomissements sont susceptibles d'apparaître. Ces réactions sont généralement d'intensité faible à modérée et ont un caractère transitoire, même en cas de poursuite du traitement.
Les effets indésirables (EI) rapportés chez plus de 10 % des patients traités par Neupro sont : nausées, réactions au site d'application, états asthéniques et céphalées.
Lors des essais où une alternance des sites d'application était pratiquée comme spécifié dans les instructions du Résumé des caractéristiques du produit et de la notice, 34,2 % des 748 patients utilisant Neupro ont présenté des réactions au site d'application. La majorité de ces réactions au site d'application a été d'intensité légère à modérée, s'est limitée aux zones d'application et a entraîné l'arrêt du traitement par Neupro chez 7,2 % de l'ensemble des patients recevant Neupro.
Taux d'arrêt de traitement :
Le taux d'arrêt de traitement a été étudié au cours de 3 études cliniques ayant eu jusqu'à 3 ans de durée. Le pourcentage de patients les ayant arrêtées a été de 25-38 % durant la première année, 10 % la seconde année, et 11 % la troisième année. Une évaluation périodique de l'efficacité doit être réalisée, accompagnée de l'évaluation de la tolérance, incluant le phénomène d'augmentation.
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau suivant présente les effets indésirables observés lors des études poolées réalisées chez des patients atteints de syndrome des jambes sans repos mentionnées ci-dessus. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par groupe de fréquence (nombre de patients susceptibles d'avoir présenté l'effet), selon la catégorie suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes selon MedDra	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité qui pourrait inclure angiœdème, œdème de la langue et œdème des lèvres
Affections psychiatriques	
Fréquent	Attaques de sommeil/endormissement soudain, troubles du désir sexuel[a] (y compris hypersexualité, augmentation de la libido), insomnie, trouble du sommeil, rêves anormaux, trouble du contrôle des impulsions[a][d] (y compris jeu pathologique [jeux de hasard et d'argent], stéréotypie/« punding » [comportement répétitif sans but], hyperphagie/trouble alimentaire[b], achats compulsifs[c])
Peu fréquent	Trouble obsessionnel compulsif, agitation[d]
Rare	Comportement agressif/agression[b], désorientation[d]
Fréquence indéterminée	Syndrome de dysrégulation dopaminergique[c], troubles de la perception[e] (y compris hallucinations, hallucination visuelle, hallucination auditive, illusion), cauchemar[e], paranoïa[e], état confusionnel[e], troubles psychotiques[e], idées délirantes[e], délire[e]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence
Fréquence indéterminée	Sensations vertigineuses[e], troubles de la conscience[e] (y compris syncope, syncope vasovagale, perte de conscience), dyskinésies[e], sensations vertigineuses posturales[e], léthargie[e], convulsions[e]
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision trouble[e], troubles de la vision[e], photopsie[e]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Vertiges[e]
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Palpitations[e], fibrillation auriculaire[e], tachycardie supraventriculaire[e]
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Hypotension[e]
Affection respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Hoquet[e]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, dyspepsie
Fréquence indéterminée	Constipation[e], sécheresse de la bouche[e], douleur abdominale[e]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Fréquence indéterminée	Érythème[e], hyperhidrose[e], prurit généralisé[e], irritation cutanée[e], dermatite de contact[e], rash généralisé[e]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Dysfonctionnement érectile[e]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'application et d'administration[a] (y compris érythème, prurit, irritation, rash, dermatite, vésicules, douleur, eczéma, inflammation, œdème, dépigmentation, papules, exfoliation, urticaire, hypersensibilité), états asthéniques[a] (y compris fatigue, asthénie, malaise)
Fréquent	Irritabilité, œdème périphérique
Investigations	
Fréquence indéterminée	Perte de poids[e], élévation des enzymes hépatiques[e] (y compris ASAT, ALAT, GGT), prise de poids[e], augmentation du rythme cardiaque[e], élévation des CPK[d][e] (Cf Populations particulières)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Chute[e]

a) Terme de haut niveau (MedDRA).
b) Observés dans des études en ouvert.
c) Observés depuis la commercialisation.
d) Observés en 2011 dans les données poolées des études en double aveugle contrôlées *versus* placebo.
e) Observés dans les études réalisées chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Maladie de Parkinson (tous dosages) :
Résumé du profil de tolérance :
L'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés contre placebo, réunissant un total de 1307 patients traités par Neupro et de 607 patients traités par placebo, a montré qu'au moins un effet indésirable a été rapporté chez 72,5 % des patients sous Neupro et 58,0 % des patients sous placebo.
En début de traitement, des effets indésirables dopaminergiques tels que nausées et vomissements sont susceptibles d'apparaître. Ces réactions sont généralement d'intensité faible à modérée et ont un caractère transitoire, même en cas de poursuite du traitement.
Les effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients traités par Neupro sont : nausées, vomissements, réactions au site d'application, somnolence, sensations vertigineuses et céphalées.
Lors des essais où une alternance des sites d'application était pratiquée comme spécifié dans les instructions du Résumé des caractéristiques du produit et de la notice, 35,7 % des 830 patients utilisant Neupro ont présenté des réactions au site d'application. La majorité de ces réactions au site d'application a été d'intensité légère à modérée, s'est limitée aux zones d'application et n'a entraîné l'arrêt du traitement par Neupro que chez 4,3 % de l'ensemble des patients recevant Neupro.
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau suivant présente les effets indésirables observés lors des études poolées réalisées chez des patients atteints de maladie de Parkinson mentionnées ci-dessus. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par groupe de fréquence (nombre de patients susceptibles d'avoir présenté l'effet), selon la catégorie suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes selon MedDra	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité qui pourrait inclure angiœdème, œdème de la langue et œdème des lèvres
Affections psychiatriques	
Fréquent	Troubles de la perception[a] (y compris hallucinations, hallucination visuelle, hallucination auditive, illusion), insomnie, trouble du sommeil, cauchemar, rêves anormaux, trouble du contrôle des impulsions[a][d] (y compris jeu pathologique [jeux de hasard et d'argent], stéréotypie/« punding » [comportement répétitif sans but], hyperphagie/trouble alimentaire[b], achats compulsifs[c])
Peu fréquent	Attaques de sommeil/endormissement soudain, paranoïa, troubles du désir sexuel[a] (y compris hypersexualité, augmentation de la libido), état confusionnel, désorientation[d], agitation[d]
Rare	Troubles psychotiques, trouble obsessionnel compulsif, comportement agressif/agression[b], idées délirantes[d], délire[d]
Fréquence indéterminée	Syndrome de dysrégulation dopaminergique[c]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, sensations vertigineuses, céphalée
Fréquent	Troubles de la conscience[a] (y compris syncope, syncope vasovagale, perte de conscience), dyskinésies, sensations vertigineuses posturales, léthargie
Rare	Convulsion
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble, troubles de la vision, photopsie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Rare	Tachycardie supraventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique, hypertension
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Hoquet
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Constipation, sécheresse buccale, dyspepsie
Peu fréquent	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Érythème, hyperhidrose, prurit
Peu fréquent	Prurit généralisé, irritation cutanée, dermatite de contact
Rare	Rash généralisé
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'application et d'administration[a] (y compris érythème, prurit, irritation, rash, dermatite, vésicules, douleur, eczéma, inflammation, œdème, dépigmentation, papules, exfoliation, urticaire, hypersensibilité)
Fréquent	Œdème périphérique, état asthénique[a] (y compris fatigue, asthénie, malaise)
Rare	Irritabilité
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, GGT), prise de poids, augmentation du rythme cardiaque, élévation des CPK[d] (Cf Populations particulières)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Chute

a) Terme de haut niveau (dictionnaire MedDRA).
b) Observés dans des études en ouvert.
c) Observés depuis la commercialisation.
d) Observés en 2011 dans les données poolées des études en double aveugle contrôlées *versus* placebo.

Dans les deux indications :
Description d'effets indésirables sélectionnés :
- Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence :
  La rotigotine a été associée à une somnolence, y

compris une somnolence excessive pendant la journée et à des accès de sommeil d'apparition brutale. Des cas isolés d'« endormissement brutal » sont survenus pendant la conduite et ont provoqué des accidents de la circulation (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines).

- Troubles du contrôle des impulsions :
  Des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :
Une élévation des créatines phosphokinases (CPK) a été observée avec la rotigotine dans des études cliniques conduites au Japon. Ceci s'est produit chez 3,4 % des patients japonais traités par la rotigotine *versus* 1,9 % des patients sous placebo dans les études en double aveugle dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. La majorité des élévations des CPK observées dans toutes les études cliniques en double aveugle et en ouvert sont régressives et considérées comme de faible sévérité. Le taux de CPK n'a pas été mesuré en routine dans d'autres populations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes les plus probables sont ceux liés au profil pharmacodynamique d'un agoniste de la dopamine, y compris nausées, vomissements, hypotension, mouvements involontaires, hallucinations, confusion, convulsions et autres signes de stimulation dopaminergique centrale.

Prise en charge :
Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage des agonistes de la dopamine. En cas de suspicion de surdosage, le retrait du ou des dispositif(s) transdermique(s) doit être envisagé car la libération du principe actif étant suspendue après retrait, les taux plasmatiques de la rotigotine diminuent rapidement.
Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, y compris de la fréquence cardiaque, du rythme cardiaque et de la tension artérielle.
Le traitement lors de surdosage peut nécessiter des mesures générales de soutien afin de préserver les signes vitaux. La dialyse ne devrait pas avoir d'effet car la rotigotine n'est pas éliminée par dialyse.
Si cela est nécessaire, le traitement par la rotigotine doit être arrêté progressivement afin de prévenir un syndrome malin des neuroleptiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, agonistes de la dopamine (code ATC : N04BC09).
La rotigotine est un agoniste dopaminergique de type non ergoline destiné au traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos.

Mécanisme d'action :
Les effets thérapeutiques de la rotigotine dans la maladie de Parkinson seraient liés à l'activation des récepteurs D_3, D_2 et D_1 au niveau du noyau caudé et du putamen.
Le mécanisme d'action précis grâce auquel la rotigotine exerce ses effets dans le syndrome des jambes sans repos n'est pas connu. La rotigotine exercerait son action principalement via les récepteurs à la dopamine.

Effets pharmacodynamiques :
Considérant l'activité fonctionnelle sur les différents sous-types de récepteurs et leur distribution dans le cerveau, la rotigotine est un agoniste des récepteurs D_2 et D_3 agissant également sur les récepteurs D_1, D_4 et D_5. Sur les récepteurs non dopaminergiques, la rotigotine a montré une action antagoniste des récepteurs alpha2B et agoniste des récepteurs 5HT1A mais aucune activité sur les récepteurs 5HT2B.

Efficacité et sécurité cliniques :
Études cliniques dans le syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
L'efficacité de la rotigotine a été évaluée au cours de cinq études contrôlées *versus* placebo sur plus de 1400 patients souffrant du syndrome des jambes sans repos (SJSR). Son efficacité a été démontrée au cours d'études contrôlées chez des patients traités jusqu'à 29 semaines. L'effet s'est maintenu sur une période de 6 mois.
Les critères principaux d'efficacité ont été les changements par rapport aux valeurs initiales sur l'échelle IRLS (international restless legs syndrome) et de l'item n° 1 de la CGI (gravité de la maladie). Pour les deux critères principaux, des différences statistiquement significatives ont été observées pour les doses de 1 mg/24 h, de 2 mg/24 h et de 3 mg/24 h comparées au placebo. Après un traitement d'entretien de 6 mois chez des patients souffrant de SJSR modéré à sévère, le score IRLS initial a été amélioré de 30,7 à 20,7 dans le groupe placebo et de 30,2 à 13,8 dans le groupe rotigotine. La différence moyenne ajustée a été de - 6,5 points ($IC_{95\,\%}$: - 8,7, - 4,4 ; $p < 0{,}0001$).
Le taux de répondeurs sur l'item n° 1 de la CGI (fortement amélioré, très fortement amélioré) ont été de 43,0 % et 67,5 % respectivement pour le placebo et la rotigotine (différence 24,5 % ; $IC_{95\,\%}$: 14,2 %, 34,8 % ; $p < 0{,}0001$).
Dans une étude contrôlée *versus* placebo d'une durée de 7 semaines, les paramètres polysomnographiques ont été étudiés. La rotigotine a significativement réduit l'indice des mouvements périodiques des membres (PLMI : periodic limb movement index) de 50,9 à 7,7 contre 37,4 à 32,7 dans le groupe placebo ($p < 0{,}0001$).

Augmentation :
Dans deux études d'une durée de 6 mois, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, un phénomène d'augmentation cliniquement significatif a été observé chez 1,5 % des patients traités par rotigotine *versus* 0,5 % des patients sous placebo. Dans deux études en ouvert ayant un suivi complémentaire de 12 mois, le taux a été de 2,9 %. Aucun de ces patients n'a arrêté le traitement en raison du phénomène d'augmentation.
Dans une étude en ouvert d'une durée de 5 ans, une augmentation a été observée chez 11,9 % des patients traités par les doses approuvées dans le syndrome des jambes sans repos (1-3 mg/24 h), et 5,1 % d'entre elles ont été considérées comme cliniquement significatives. Dans cette étude, la majorité des épisodes d'augmentation sont apparus pendant les première et deuxième années de traitement. De plus, dans cette étude, l'utilisation d'une dose élevée de 4 mg/24 h, non approuvée pour le traitement des jambes sans repos, a été responsable du taux plus élevé d'augmentations.

Études cliniques dans la maladie de Parkinson :
L'efficacité de la rotigotine dans le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique a été évaluée dans le cadre d'un programme international de développement du médicament comprenant quatre études pivots en groupes parallèles, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et 3 études portant sur des aspects spécifiques de la maladie de Parkinson.
Deux études pivots (SP512 Part I et SP513 Part I) portant sur l'efficacité de la rotigotine pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique ont été réalisées chez des patients qui ne recevaient aucun traitement concomitant par un agoniste de la dopamine et qui n'avaient jamais reçu de L-dopa ou dont le traitement antérieur par L-dopa avait été ⩽ 6 mois. Le critère principal d'évaluation du résultat a été le score pour la composante Activités de la vie quotidienne (ADL, activities of daily living) [partie II] plus la composante examen moteur (partie III) de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).
L'efficacité a été déterminée par la réponse du patient au traitement en termes de répondeur et par l'amélioration absolue en nombre de points des scores ADL et examen moteur combinés (parties II + III de l'échelle UPDRS).
Dans l'étude en double aveugle SP512 Part I, 177 patients ont reçu de la rotigotine et 96 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue progressivement par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 6 mg/24 h. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois.
A la fin du traitement d'entretien, chez 91 % des sujets du groupe rotigotine, la dose optimale était la dose maximale autorisée, à savoir 6 mg/24 h. Une amélioration de 20 % a été observée chez 48 % des sujets recevant de la rotigotine et chez 19 % des sujets recevant un placebo (différence : 29 % ; $IC_{95\,\%}$: 18 %-39 % ; $p < 0{,}0001$). Avec la rotigotine, l'amélioration moyenne du score UPDRS (parties II + III) a été de - 3,98 points (valeur initiale : 29,9 points), tandis que dans le groupe recevant le placebo, une détérioration de 1,31 points (valeur initiale : 30,0 points) a été observée. La différence était de 5,28 points et était statistiquement significative ($p < 0{,}0001$).
Dans l'étude en double aveugle SP513 Part I, 213 patients ont reçu de la rotigotine, 227 ont reçu du ropinirole et 117 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine a été obtenue par une augmentation hebdomadaire en 4 semaines de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 8 mg/24 h. Parmi les patients du groupe ropinirole, la dose optimale, avec un maximum de 24 mg/jour, a été obtenue en 13 semaines. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois.
A la fin du traitement d'entretien, chez 92 % des sujets du groupe rotigotine, la dose optimale était la dose maximale autorisée, à savoir 8 mg/24 h. Une amélioration de 20 % a été observée chez 52 % des sujets recevant de la rotigotine, 68 % des sujets recevant du ropinirole et 30 % des sujets recevant un placebo (différence rotigotine *versus* placebo : 21,7 % ; $IC_{95\,\%}$: 11,1 %-32,4 % ; différence ropinirole *versus* placebo : 38,4 %, $IC_{95\,\%}$: 28,1 %-48,6 % ; différence ropinirole *versus* rotigotine : 16,6 % ; $IC_{95\,\%}$: 7,6 %-25,7 %).
L'amélioration moyenne du score UPDRS (parties II + III) a été de 6,83 points dans le groupe rotigotine (valeur initiale : 33,2 points), de 10,78 points dans le groupe ropinirole (valeur initiale : 32,2 points) et de 2,33 points dans le groupe placebo (valeur initiale : 31,3 points). Toutes les différences entre traitements actifs et placebo ont été statistiquement significatives. Cette étude n'a pas démontré la non-infériorité de la rotigotine par rapport au ropinirole.
Dans une étude internationale ultérieure en ouvert (SP824), multicentrique, la tolérance du passage en une nuit du ropinirole, pramipexole ou cabergoline au patch transdermique de rotigotine et son effet sur les symptômes ont été étudiés chez des sujets atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique. 116 patients sont passés d'un traitement par voie orale à un traitement par rotigotine jusqu'à 8 mg/24 h. Parmi ces patients, 47 avaient été traités avec le ropinirole jusqu'à 9 mg/jour, 47 avec le pramipexole jusqu'à 2 mg/jour, et 22 avec la cabergoline jusqu'à 3 mg/jour. Le remplacement par la rotigotine a été réalisé avec des ajustements de dose mineurs (en moyenne 2 mg/24 h) nécessaires chez seulement 2 patients précédemment sous ropinirole, 5 patients sous pramipexole et 4 patients sous cabergoline. Des améliorations du score UPDRS (parties I - IV) ont été observées. Le profil de sécurité a été inchangé par rapport à celui observé dans les études précédentes.
Dans une étude randomisée en ouvert (SP825) menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson au stade précoce, 25 patients ont reçu un traitement par rotigotine et 26 un traitement par ropinirole. Dans les deux groupes, les doses de traitement ont été augmentées jusqu'à la dose optimale ou maximale de 8 mg/24 h ou 9 mg/jour, respectivement. Les deux traitements ont montré des améliorations de la composante motrice matinale et du sommeil. Les symptômes moteurs (UPDRS partie III) ont été améliorés de 6,3 points ± 1,3 chez les patients traités par rotigotine, et de 5,9 points ± 1,3 chez les patients traités par ropinirole après 4 semaines d'entretien. Le sommeil (PDSS) a été amélioré de 4,1 points ± 13,8 chez les patients traités par rotigotine, et de 2,5 points ± 13,5 chez les patients traités par ropinirole. Le profil de sécurité était comparable, sauf pour les réactions au niveau du site d'application.
Dans les études SP824 et SP825 conduites depuis l'étude comparative initiale, la rotigotine et le ropinirole à doses équivalentes ont montré une efficacité comparable.
Deux études pivots supplémentaires (SP650DB et SP515) ont été réalisées chez des patients sous traitement concomitant par la lévodopa. Le critère principal d'évaluation du résultat était la réduction du temps « off » (en heures). L'efficacité a été déterminée par la réponse du sujet au traitement en termes de répondeur et d'amélioration absolue du temps « off ».
Dans l'étude en double aveugle SP650DB, 113 patients ont reçu de la rotigotine à une dose maximale de 8 mg/24 h, 109 patients ont reçu de la rotigotine à une dose maximale de 12 mg/24 h et 119 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 4 mg/24 h. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois. A la fin du traitement d'entretien, on a constaté une amélioration d'au moins 30 % chez 57 % et 55 % des sujets traités à la rotigotine aux doses respectives de 8 mg/24 h et 12 mg/24 h et chez 34 % des sujets recevant un placebo (différence : 22 % et 21 % respectivement ; $IC_{95\,\%}$: 10 %-35 % et 8 %-33 % respectivement ; $p < 0{,}001$ pour les deux groupes rotigotine). Avec la rotigotine, les réductions moyennes du temps « off » ont été respectivement de 2,7 et 2,1 heures, tandis que dans le groupe placebo il a été observé une réduction de 0,9 heure. Les différences étaient statistiquement significatives ($p < 0{,}001$ et $p = 0{,}003$ respectivement).
Dans l'étude en double aveugle SP515, 201 patients ont reçu de la rotigotine, 200 patients ont reçu du pramipexole et 100 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine a été obtenue par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 4 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 16 mg/24 h. Les patients du groupe pramipexole ont reçu 0,375 mg la première semaine, 0,75 mg la 2[e] semaine et la dose a ensuite été augmentée de 0,75 mg par semaine jusqu'à la dose optimale, avec un maximum de 4,5 mg/jour. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 4 mois.
A la fin du traitement d'entretien, on a constaté une amélioration d'au moins 30 % chez 60 % des sujets traités par la rotigotine, chez 67 % des sujets traités par pramipexole et chez 35 % des sujets recevant un placebo (différence rotigotine *versus* placebo : 25 %, $IC_{95\,\%}$: 13 %, 36 % ; différence pramipexole *versus* placebo : 32 %, $IC_{95\,\%}$: 21%, 43 % ; différence pramipexole *versus* rotigotine : 7 %, $IC_{95\,\%}$: - 2 %, 17 %). La réduction moyenne du temps « off » a été de 2,5 heures dans le groupe rotigotine, de 2,8 heures dans le groupe pramipexole et de 0,9 heure dans le groupe placebo. Toutes les différences entre traitements actifs et placebo ont été statistiquement significatives.
Une étude internationale supplémentaire (SP889) a été réalisée en double aveugle chez 287 patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce ou avancé et qui présentaient des symptômes moteurs matinaux mal contrôlés. 81,5 % de ces patients recevaient un traitement concomitant par lévodopa. 190 patients ont reçu de la rotigotine, 97 du placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue en 8 semaines par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à la dose maximale de 16 mg/24 h. Cette période a été suivie d'une période d'entretien de 4 semaines. Les co-critères principaux d'évaluation des résultats ont été la composante motrice matinale évaluée par le score de l'échelle UPDRS, partie III (unified Parkinson's disease rating scale) et les troubles du sommeil nocturne mesurés selon l'échelle du sommeil de la maladie de Parkinson modifiée PDSS-2 (Parkinson's disease sleep scale). A la fin de la période d'entretien, le score moyen UPDRS (III) a été amélioré de 7,0 points chez les patients traités par la rotigotine (valeur de base 29,6) et de 3,9 points chez les patients recevant du placebo (valeur de base 32,0). Les améliorations du score moyen PDSS-2 ont été de 5,9 (rotigotine, valeur de base 19,3) et 1,9 points (placebo, valeur de base 20,5). Les différences entre les groupes ont été statistiquement significatives ($p = 0{,}0002$ et $p < 0{,}0001$) pour les deux co-critères principaux d'évaluation.

Adhésion à la peau :
Dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, à 2 bras, en cross-over, chez 52 patients ambulatoires, l'adhésion à la peau de la formulation améliorée du dispositif transdermique « température ambiante » a été comparée à celle de la formulation « conservation au froid », en utilisant le dispositif transdermique de rotigotine dosé à 8 mg/24 h. L'adhésion à la peau a été mesurée sur 2 jours consécutifs de 24 heures d'application du dispositif transdermique. La formulation améliorée « température ambiante » a démontré une meilleure adhésion à la peau que la formulation « conservation au froid » avec > 90 % des dispositifs transdermiques montrant une adhésion suffisante (soit > 70 % de la surface du dispositif transdermique adhérent) par rapport à < 83 %. Une tolérance cutanée comparable a été rapportée pour les deux formulations. La majorité des érythèmes observés ont été d'intensité modérée et non sévère.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après application, la rotigotine est libérée en continu par le dispositif transdermique et absorbée à travers la peau. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 1 à 2 jours d'application de dispositif transdermique et sont maintenues à un niveau stable par une application quotidienne avec port du dispositif transdermique pendant 24 heures. Les concentrations plasmatiques de rotigotine augmentent de manière proportionnelle à la dose pour un intervalle de dosage de 1 mg/24 h à 24 mg/24 h.
Environ 45 % de la substance active contenue dans le dispositif transdermique est libérée dans la peau en 24 heures. La biodisponibilité absolue après application transdermique est d'environ 37 %.
L'alternance des sites d'application du dispositif transdermique peut engendrer des variations du taux plasmatique d'un jour à l'autre. Les différences de biodisponibilité de la rotigotine varient de 2 % (bras par rapport au flanc) à 46 % (épaule par rapport à cuisse). Néanmoins, il n'existe aucune indication d'un impact significatif de ces variations sur le résultat clinique.

Distribution :
La liaison *in vitro* de la rotigotine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 92 %.
Le volume de distribution apparent chez l'être humain est d'environ 84 l/kg.

Biotransformation :
La rotigotine est en grande partie métabolisée. La rotigotine est métabolisée par N-désalkylation, ainsi que par conjugaison directe et secondaire. Les résultats *in vitro* indiquent que différentes isoformes du CYP sont capables de catalyser la N-désalkylation de la rotigotine. Ses principaux métabolites sont des sulfates et des glucuronates conjugués de la substance mère, ainsi que des métabolites N-désalkylés, qui sont biologiquement inactifs.
Les données disponibles sur les métabolites sont incomplètes.

Élimination :
Environ 71 % de la dose de rotigotine est excrétée par voie urinaire et une plus faible proportion, environ 23 %, est excrétée par voie fécale
La clairance de la rotigotine après administration transdermique est de l'ordre de 10 l/min et sa demi-vie d'élimination totale est de 5 à 7 heures. Le profil pharmacocinétique montre une élimination biphasique avec une demi-vie initiale de 2 à 3 heures.
Le dispositif étant administré par voie transdermique, aucun effet des aliments ni des affections gastro-intestinales n'est attendu.

Groupes particuliers de patients :
Comme le traitement par Neupro débute à faible dose et est augmenté progressivement en fonction de la tolérance clinique pour obtenir un effet thérapeutique optimal, aucun ajustement de la dose en fonction du sexe, du poids ou de l'âge n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique et rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'insuffisance rénale légère à sévère, aucune augmentation significative des taux plasmatiques de rotigotine n'a été observée. Neupro n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.
Les concentrations plasmatiques de conjugués de la rotigotine et de ses métabolites désalkylés augmentent en cas d'atteinte de la fonction rénale. Néanmoins, une contribution de ces métabolites aux effets cliniques est peu probable.

Population pédiatrique - Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :

Des données limitées de pharmacocinétique obtenues chez des patients adolescents atteints du syndrome des jambes sans repos (13-17 ans, n = 24) après un traitement avec des doses multiples de 0,5 à 3 mg/24 h ont montré que l'exposition systémique à la rotigotine était similaire à celle observée chez les adultes. Les données d'efficacité et de sécurité sont insuffisantes pour établir un lien entre l'exposition et la réponse au traitement (voir également les informations pédiatriques dans la rubrique Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors d'études de toxicité à doses répétées et à long terme, les principaux effets ont été associés aux effets pharmacodynamiques des agonistes de la dopamine et à la réduction subséquente de la sécrétion de prolactine.

Après une dose unique de rotigotine, la liaison aux tissus contenant de la mélanine (par exemple, les yeux) chez le rat pigmenté et le singe était évidente, mais était lentement éliminée au cours de la période d'observation de 14 jours.

Une dégénérescence rétinienne a été observée à l'examen microscopique par transmission à une dose équivalente à 2,8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en termes de mg/m^2 au cours d'une étude de 3 mois chez des rats albinos. Les effets étaient plus marqués chez les rats femelles. Aucune étude supplémentaire pour évaluer plus en détail cette pathologie spécifique n'a été réalisée. Aucune dégénérescence rétinienne n'a été observée lors de l'évaluation histopathologique de routine des yeux au cours des études toxicologiques chez aucune des espèces testées. La signification de ces observations pour l'être humain n'est pas connue.

Au cours d'une étude de carcinogenèse, des rats mâles ont développé des tumeurs et une hyperplasie des cellules de Leydig. Des tumeurs malignes ont été observées principalement au niveau de l'utérus des femelles ayant reçu des doses moyennes et élevées. Ces altérations sont des effets bien connus des agonistes de la dopamine chez le rat après un traitement à vie et sont considérées comme dépourvues de signification pour l'humain.

Les effets de la rotigotine sur la reproduction ont été étudiés chez le rat, le lapin et la souris. La rotigotine ne s'est pas montrée tératogène chez ces trois espèces, mais elle a été embryotoxique chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère. La rotigotine n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles chez le rat, mais a clairement réduit la fertilité des femelles chez le rat et la souris en raison de ses effets sur les taux de prolactine, qui sont particulièrement marqués chez les rongeurs.

La rotigotine n'a pas induit de mutations génétiques lors du test d'Ames, mais a présenté des effets lors du test *in vitro* du lymphome chez la souris avec activation métabolique et des effets moins prononcés en l'absence d'activation métabolique. Cet effet mutagène pourrait être attribuable à un effet clastogène de la rotigotine. Cet effet n'a pas été confirmé *in vivo* par le test de micronoyau chez la souris et par le test de synthèse non programmée d'ADN chez le rat. Comme cet effet s'est produit plus ou moins parallèlement à une diminution de la croissance relative totale des cellules, il pourrait être lié à un effet cytotoxique du composé. Par conséquent, la signification de ce seul test de mutagénicité positif *in vitro* n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après usage, le dispositif transdermique contient encore de la substance active. Après retrait, le dispositif transdermique usagé doit être plié en deux, le côté adhésif vers l'intérieur, de telle sorte que la matrice ne soit pas exposée, replacé dans le sachet d'origine, puis éliminé. Tout dispositif transdermique usagé ou non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale ou restitué au pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/05/331/001 ; CIP 3400937328500 (2006, RCP rév 28.09.17) 7 disp 2 mg/24 h.
EU /1/05/331/015 ; CIP 3400937720977 (2007, RCP rév 28.09.17) 30 disp 2 mg/24 h.
EU /1/05/331/004 ; CIP 3400937328739 (2006, RCP rév 28.09.17) 7 disp 4 mg/24 h.
EU /1/05/331/021 ; CIP 3400937721110 (2007, RCP rév 28.09.17) 30 disp 4 mg/24 h.
EU /1/05/331/027 ; CIP 3400937721349 (2007, RCP rév 28.09.17) 30 disp 6 mg/24 h.
EU /1/05/331/033 ; CIP 3400937721578 (2007, RCP rév 28.09.17) 30 disp 8 mg/24 h.

Prix : 13,67 € (7 dispositifs à 2 mg/24 h).
56,40 € (30 dispositifs à 2 mg/24 h).
19,81 € (7 dispositifs à 4 mg/24 h).
79,33 € (30 dispositifs à 4 mg/24 h).
102,26 € (30 dispositifs à 6 mg/24 h).
124,84 € (30 dispositifs à 8 mg/24 h).

Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les seules indications :

- traitement en monothérapie (sans lévodopa) des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique ;
- traitement des signes et symptômes du stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet « on-off »).

Titulaire de l'AMM : UCB Pharma SA, allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgique.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

NEUROBLOC ®

toxine botulinique de type B

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 5000 U/ml (solution transparente, incolore à jaune pâle) : Flacons de 0,5 ml, 1 ml et 2 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon*		
	de 0,5 ml	*de 1 ml*	*de 2 ml*
Toxine botulinique de type B*	2500 U	5000 U	10 000 U

Excipients : succinate de disodium, chlorure de sodium, albumine humaine sérique, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

* Produit dans les cellules de Clostridium botulinum de sérotype B (souche du haricot).

DC INDICATIONS

Traitement de la dystonie cervicale (torticolis) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'usage hospitalier.

NeuroBloc doit être administré uniquement par un médecin ayant une bonne connaissance et l'expérience du traitement de la dystonie cervicale et de l'utilisation des toxines botuliniques.

POSOLOGIE :

La dose initiale est de 10 000 U et doit être répartie entre les deux à quatre muscles les plus touchés. Les données issues des études cliniques indiquent que l'efficacité est dose-dépendante, mais ces essais, non prévus pour une telle comparaison, n'ont pas montré de différence significative entre 5000 U et 10 000 U. Par conséquent, une dose initiale de 5000 U peut également être envisagée, mais une dose de 10 000 U pourrait accroître la probabilité d'un bénéfice clinique.

Les injections doivent être renouvelées de façon à maintenir un bon fonctionnement musculaire et à minimiser la douleur. Dans les études cliniques au long cours, la fréquence moyenne des administrations était d'une séance toutes les 12 semaines environ, avec toutefois des variations possibles d'un sujet à l'autre. Pour un certain pourcentage de patients, une amélioration importante par rapport à l'état initial persistait pendant 16 semaines ou plus. La fréquence des administrations doit donc être adaptée en fonction de l'évaluation clinique/la réponse de chaque patient.

Pour les patients présentant une masse musculaire réduite, la dose doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient.

L'activité de ce médicament est exprimée en unités NeuroBloc 5000 U/ml. Ces unités ne sont pas interchangeables avec celles utilisées pour exprimer l'activité des autres préparations à base de toxine botulinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Personnes âgées :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique et rénale :

Aucune étude n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Cependant, les caractéristiques pharmacologiques n'indiquent aucune nécessité d'adaptation de la dose.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de NeuroBloc chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

NeuroBloc n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 0 à 18 ans tant que des données complémentaires ne sont pas disponibles.

MODE D'ADMINISTRATION :

NeuroBloc doit être administré uniquement par injection intramusculaire. Il convient de s'assurer qu'il n'est pas injecté dans un vaisseau sanguin.

La dose initiale de 10 000 U doit être répartie entre les deux à quatre muscles les plus touchés.

Pour permettre la répartition de la dose totale entre plusieurs injections, NeuroBloc peut être dilué dans une solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ; la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Personnes présentant une maladie neuromusculaire connue (exemple : sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie périphérique) ou une maladie de la jonction neuromusculaire connue (exemple : myasthénie ou syndrome de Lambert-Eaton).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

NeuroBloc ne doit être employé qu'en administration intramusculaire.

La sécurité de NeuroBloc utilisé en dehors de l'indication autorisée n'a pas été établie. Cette mise en garde s'applique à l'utilisation chez l'enfant et dans des indications autres que la dystonie cervicale. Les risques, incluant un risque de décès, peuvent être supérieurs aux bénéfices potentiels.

Séroconversion :

Comme avec beaucoup de protéines biologiques ou issues des biotechnologies et utilisées comme agents thérapeutiques, chez certains patients, les administrations répétées de NeuroBloc peuvent être associées à la production d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type B. Les données d'immunogénicité provenant de trois études cliniques de longue durée indiquent qu'environ un tiers des patients fabriquent des anticorps, objectivés par le test de séroneutralisation chez la souris, et fonction de la durée de l'exposition (cf Pharmacodynamie).

Une investigation des conséquences de la séroconversion a montré que la présence des anticorps n'était pas synonyme de perte de réponse clinique et n'avait pas d'impact sur le profil de tolérance global. Cependant, la pertinence clinique de la présence des anticorps détectés par le test de séroneutralisation chez la souris n'a pas été établie.

Faire preuve de prudence chez les patients avec des troubles hémorragiques ou recevant un traitement anticoagulant.

Diffusion de l'effet de la toxine :

Des effets neuromusculaires associés à la propagation de la toxine, à distance du point d'administration, ont été rapportés (cf Effets indésirables). Ces effets sont notamment une dysphagie et des difficultés respiratoires.

Troubles neuromusculaires préexistants :

Les patients traités avec des doses thérapeutiques risquent de ressentir une faiblesse musculaire exagérée.

Les patients présentant des troubles neuromusculaires peuvent être exposés à un risque accru d'effets cliniquement significatifs, dont une dysphagie sévère et une atteinte respiratoire à partir des doses habituelles de NeuroBloc (cf Contre-indications).

Il y a eu des rapports spontanés de dysphagie, de pneumonie par aspiration et/ou de maladie respiratoire fatale, après le traitement par la toxine botulinique de type A/B.

Les enfants (utilisation hors AMM) et les patients présentant des troubles neuromusculaires sous-jacents, y compris des troubles de la déglutition, sont exposés à un risque accru de ces effets indésirables. Chez les patients présentant des troubles neuromusculaires ou des antécédents de dysphagie et d'aspiration pulmonaire, les toxines botuliniques ne doivent être utilisées que dans un cadre expérimental et sous surveillance médicale stricte.

Après un traitement par NeuroBloc, il est conseillé à tous les patients et aidants de consulter un médecin en cas de difficultés à respirer, d'étouffement ou de dysphagie récente ou aggravée.

Des cas de dysphagie ont été rapportés après l'injection en des points autres que la musculature cervicale.

Absence d'interchangeabilité entre les médicaments à base de toxine botulinique :

La dose initiale de 10 000 U (ou 5000 U) s'applique uniquement à NeuroBloc (toxine botulinique de type B). Ces unités sont spécifiques de NeuroBloc et ne s'appliquent pas aux préparations de toxine botulinique de type A. Les recommandations de dose unitaire pour la toxine botulinique de type A sont sensiblement inférieures à celles de NeuroBloc ; l'administration de toxine botulinique de type A à la dose unitaire recommandée pour NeuroBloc peut entraîner une toxicité systémique et des suites cliniques mettant en jeu le pronostic vital.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'effet produit par l'administration concomitante de différents sérotypes de neurotoxines botuliniques est inconnu. Cependant, lors des études cliniques, NeuroBloc a été administré 16 semaines après l'injection d'une toxine botulinique de type A.

L'administration concomitante de NeuroBloc et d'aminosides ou d'agents interférant avec la transmission neuromusculaire (ex : composés curarisants) doit être envisagée avec prudence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études animales de reproduction ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation et le développement embryonnaire ou fœtal. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. NeuroBloc ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la toxine botulinique de type B.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la toxine botulinique de type B est excrétée dans le lait maternel. L'élimination de la toxine botulinique de type B dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise soit d'interrompre/de poursuivre l'allaitement ou le traitement avec NeuroBloc, tout en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune étude de fertilité n'a été menée et on ignore si NeuroBloc peut altérer la capacité de reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de NeuroBloc sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. NeuroBloc peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en cas d'effets indésirables tels que faiblesse musculaire et troubles oculaires (vision trouble, blépharoptose).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés avec un traitement par NeuroBloc ont été sécheresse buccale, dysphagie, dyspepsie et douleur au point d'injection.

Des effets indésirables associés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration ont été rapportés : faiblesse musculaire, dysphagie, dyspnée, pneumonie par aspiration pouvant être fatale dans certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des études cliniques sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et selon un ordre décroissant de fréquence, laquelle est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, ⩽ 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Événements indésirables
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sécheresse buccale, céphalées
Fréquent	Torticolis (aggravation par rapport à l'état initial), dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dysphonie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dysphagie
Fréquent	Dyspepsie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myasthénie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au point d'injection
Fréquent	Douleur cervicale, syndrome pseudogrippal

Comme pour la toxine botulinique de type A, des stimulations électrophysiologiques, sans faiblesse musculaire ni autre anomalie électrophysiologique associées, peuvent se produire dans certains muscles distants.

Expérience après la mise sur le marché :

Des effets indésirables associés à la diffusion de la toxine à distance du point d'administration ont été rapportés : faiblesse musculaire exagérée, dysphagie, dyspnée, pneumonie par aspiration pouvant être fatale dans certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets suivants ont également été rapportés durant l'utilisation après la mise sur le marché : troubles de l'accommodation, ptôse, vomissements, constipation, symptômes pseudogrippaux, asthénie, œdème de Quincke, rash, urticaire et prurit.

Les rapports disponibles indiquent que le médicament a été utilisé dans la population pédiatrique. Les cas sont plus susceptibles d'être graves chez les enfants (40 %) que chez les adultes et les sujets âgés (12 %), peut-être en raison de l'utilisation d'une dose trop élevée pour l'enfant (cf Surdosage).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage (certains accompagnés de signes de toxicité systémique) ont été rapportés. En cas de surdosage, une prise en charge médicale globale doit être mise en place. Des doses allant jusqu'à 15 000 U ont entraîné peu fréquemment une toxicité systémique cliniquement significative chez l'adulte. Si un cas de botulisme est cliniquement suspecté, l'hospitalisation peut s'avérer nécessaire afin de contrôler la fonction respiratoire (début de défaillance respiratoire).

En cas de surdosage ou d'injection dans un muscle compensant normalement la dystonie cervicale, il est concevable que la dystonie s'aggrave. Comme pour les autres toxines botuliniques, une guérison spontanée interviendra après un certain temps.

Utilisation dans la population pédiatrique (hors AMM) : Chez l'enfant, une toxicité systémique cliniquement significative est survenue à des doses recommandées pour le traitement chez l'adulte. Le risque de diffusion de l'effet est plus élevé que chez l'adulte et l'effet est plus souvent sévère, ce qui peut être dû aux doses élevées généralement utilisées dans cette population.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxant d'action périphérique (code ATC : M03AX01).

NeuroBloc est un agent bloquant neuromusculaire. Le mécanisme d'action de NeuroBloc pour bloquer la conduction neuromusculaire comporte trois étapes :

- Fixation extracellulaire de la toxine sur des récepteurs spécifiques situés sur les terminaisons de nerfs moteurs.
- Internalisation et libération de la toxine dans le cytosol des terminaisons nerveuses.
- Inhibition de la libération d'acétylcholine provenant des terminaisons nerveuses à la jonction neuromusculaire.

Injecté directement dans le muscle, NeuroBloc entraîne une paralysie locale qui disparaît progressivement. Le mécanisme entraînant la disparition progressive de la paralysie musculaire reste inconnu, mais il pourrait être lié au cycle de reconstitution intraneuronale de la protéine affectée et/ou au bourgeonnement de la terminaison nerveuse.

Une série d'études cliniques a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de NeuroBloc dans le traitement de la dystonie cervicale. Ces études ont démontré l'efficacité de NeuroBloc aussi bien chez les patients ayant déjà reçu de la toxine botulinique de type A (y compris ceux qui étaient considérés comme résistants cliniquement à la toxine botulinique de type A) que chez ceux qui n'en avaient jamais reçu.

Deux études randomisées de phase III, multicentriques, en double aveugle et contrôlées contre placebo, ont été réalisées chez des patients présentant une dystonie cervicale. Ces deux études ont inclus des patients adultes (⩾ 18 ans) ayant reçu précédemment une toxine botulinique de type A. Dans la première étude, les patients étaient cliniquement résistants à la toxine de type A (A-non répondeurs), ceci étant confirmé par un test Frontalis type A. Dans la seconde étude, les patients continuaient à répondre à la toxine de type A (A-répondeurs).

Dans la première étude, les patients résistants au type A (A-non répondeurs) recevaient après randomisation, soit un placebo, soit 10 000 U de NeuroBloc. Dans la seconde, les patients répondant à la toxine de type A (A-répondeurs) recevaient après randomisation, soit un placebo, soit 5000 U ou 10 000 U de toxine. Le médicament étudié était injecté en une seule occasion dans deux à quatre des muscles suivants : muscle splénius de la tête, muscle sterno-cléïdo-mastoïdien, muscle élévateur de la scapula, muscle trapèze, muscle semi-épineux de la tête et muscle scalène. La dose totale a été répartie entre les muscles sélectionnés, et pour un même muscle en 1 à 5 sites d'injection. 77 sujets ont été enrôlés dans la première étude et 109 dans la seconde. Les évaluations des patients se sont poursuivies sur 16 semaines après injection.

La principale variable d'efficacité pour les deux études était le score total TWSTRS (éventail des scores possibles : 0 à 87) à la semaine 4. Les critères secondaires incluaient les échelles VAS (Visual Analogue Scales) pour l'évaluation globale d'amélioration, par le patient et par le médecin, entre la visite initiale et la semaine 4. Sur ces échelles, des scores de 50 n'indiquent aucune évolution, 0 une forte dégradation et 100 une forte amélioration. Les résultats des comparaisons des variables d'efficacité principale et secondaire sont résumés dans le tableau 1. L'analyse des sous-échelles TWSTRS a révélé des effets significatifs sur la sévérité de la dystonie cervicale, ainsi que sur la douleur et l'invalidité qui lui sont associées.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité des études de phase III avec NeuroBloc

Évaluations	Étude 1 (patients A-non répondeurs)		Étude 2 (patients A-répondeurs)		
	Placebo (n = 38)	10 000 U (n = 39)	Placebo (n = 36)	5000 U (n = 36)	10 000 U (n = 37)
Total TWSTRS					
Moyenne-visite initiale	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Moyenne-semaine 4	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Différence	- 2	- 11,1	- 4,3	- 9,3	- 11,7
Valeur de p *		0,0001		0,0115	0,0004
Évaluation globale par le patient					
Moyenne-semaine 4	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
Valeur de p *		0,0001		0,0010	0,0001
Évaluation globale par le médecin					
Moyenne-semaine 4	47,9	60,6	52	65,3	64,2
Valeur de p *		0,0001		0,0011	0,0038

* Analyse de covariance, tests bilatéraux, $\alpha = 0,05$.

Une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a été conduite afin de comparer l'efficacité de NeuroBloc (10 000 U) à celle de la toxine botulinique de type A (150 U) chez les patients atteints de dystonie cervicale n'ayant jamais reçu de produit à base de toxine botulinique. Le critère principal d'efficacité était le score total TWSTRS et les critères secondaires d'efficacité comprenaient la mesure, par le patient et par l'investigateur, du changement sur une échelle VAS, 4, 8 et 12 semaines après le traitement. L'étude a rempli les critères prédéfinis de non infériorité de NeuroBloc par rapport à la toxine botulinique de type A, en termes de score TWSTRS total moyen 4 semaines après les première et deuxième séances de traitement et en termes de durée de l'effet.

La non-infériorité de NeuroBloc par rapport à la toxine botulinique de type A est en outre étayée par une analyse des patients répondeurs, qui a montré qu'un pourcentage identique de patients présentait une amélioration du score TWSTRS à la semaine 4 de la session 1 (86 % pour NeuroBloc et 85 % pour Botox). Un pourcentage comparable de sujets présentait à la semaine 4 de la session 1 une diminution d'au moins 20 % de leur score TWSTRS par rapport à valeur initiale (51 % pour NeuroBloc et 47 % pour Botox).

D'autres études cliniques et un suivi en ouvert ont montré que des sujets peuvent continuer à répondre à NeuroBloc sur des périodes prolongées, quelques sujets ayant reçu plus de 14 sessions de traitement sur une période de plus de 3,5 ans. Outre une amélioration fonctionnelle démontrée par une diminution du score total TWSTRS, le traitement par NeuroBloc a été associé à une diminution significative des scores VAS de douleur et TWSTRS de douleur à chaque session de traitement aux semaines 4, 8 et 12, par rapport aux valeurs initiales. Dans ces études, la fréquence moyenne des administrations était d'une séance toutes les 12 semaines environ.

L'immunogénicité de NeuroBloc a été évaluée lors de deux études cliniques et d'une étude d'extension en ouvert. Dans ces études, la présence d'anticorps a été recherchée à l'aide du test de séroneutralisation chez la souris.

Les données d'immunogénicité provenant de trois études cliniques de longue durée indiquent qu'environ un tiers des patients fabriquent des anticorps, objectivés par le test de séroneutralisation chez la souris, et fonction de la durée de l'exposition. Ces études ont notamment montré un taux de séroconversion de 19 à 25 % dans les 18 mois suivant l'instauration du traitement, pour atteindre 33 à 44 % environ après un traitement pouvant durer jusqu'à 45 mois. Une investigation des conséquences de la séroconversion a montré que la présence des anticorps n'était pas synonyme de perte de réponse clinique et n'avait pas d'impact sur le profil de tolérance global. Cependant, la pertinence clinique de la présence des anticorps, détectés par le test de séroneutralisation chez la souris, n'a pas été établie.

Le délai d'apparition et le taux de séroconversion ont été comparables entre les patients ayant déjà été exposés à la toxine de type A et ceux qui ne l'avaient pas été et entre les patients résistants à la toxine de type A et les patients A-répondeurs.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intramusculaire, NeuroBloc produit une faiblesse musculaire localisée par énervation chimique. Après une injection intramusculaire de NeuroBloc, des effets indésirables graves, dus peut-être aux effets systémiques de la toxine botulinique de type B, ont été observés dans 12 % des cas de réaction indésirable rapportés au cours de la période postmarketing (y compris les effets indésirables suivants : sécheresse buccale, dysphagie, vision trouble). Toutefois, aucune étude pharmacocinétique ou d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études pharmacologiques à dose unique conduites chez le macaque cynomolgus n'ont mis en évidence aucun effet autre que la paralysie dose-dépendante attendue des muscles intéressés, ainsi qu'une certaine diffusion de la toxine à hautes doses produisant des effets similaires dans les muscles de voisinage non injectés.

Des études de toxicologie intramusculaire à dose unique ont été conduites chez le macaque cynomolgus. Il a été démontré que la dose systémique sans effet observable (DSEO) se situait aux environs de 960 U/kg. La dose létale a été évaluée à 2400 U/kg.

En raison de la nature du produit, aucune étude chez l'animal n'a été réalisée afin d'établir les effets cancérogènes de NeuroBloc. Aucun test standard visant à étudier la mutagénicité de NeuroBloc n'a été réalisé.

L'étude du développement embryonnaire chez le rat et le lapin n'a mis en évidence aucune malformation fœtale, ni aucune altération de la fertilité. Au cours de ces études, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat a été de 1000 U/kg/jour pour les effets observés chez la mère et de 3000 U/kg/jour pour les effets chez le fœtus. Chez le lapin, la DSENO a été de 0,1 U/kg/jour pour les effets observés chez la mère et de 0,3 U/kg/jour pour ceux observés chez le fœtus. Lors des études de fertilité, la DSENO a été de 300 U/kg/jour pour la toxicité générale, à la fois chez les mâles et les femelles, et de 1000 U/kg/jour en termes de fertilité et de performances reproductives.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans, dans l'emballage destiné à la vente.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être sorti du réfrigérateur pour une période unique maximale de 3 mois, à une température ne dépassant pas 25 °C, sans être remis au réfrigérateur. A l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé.

Après dilution : Le médicament doit être utilisé immédiatement (cf Posologie/Mode d'administration, Modalités manipulation/élimination).

D'un point de vue de sécurité microbiologique, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions empêchant le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

NeuroBloc est fourni en flacons à usage unique.

Le médicament est prêt à l'emploi et aucune reconstitution n'est nécessaire. Ne pas agiter.

Pour permettre la répartition de la dose totale entre plusieurs injections, NeuroBloc peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) [cf Posologie/Mode d'administration]. Ces dilutions avec du chlorure de sodium doivent être faites dans une seringue en prélevant la quantité désirée de NeuroBloc dans la seringue dans un premier temps, puis en ajoutant le chlorure de sodium dans la seringue. Dans les expérimentations non cliniques, la solution de NeuroBloc a été diluée jusqu'à 6 fois sans entraîner de modification de l'activité. Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement, car la formulation ne contient pas de conservateur.

Toute solution non utilisée, tout flacon périmé de NeuroBloc et tout le matériel utilisé pour l'administration du médicament doivent être éliminés avec soin comme déchets médicaux à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur. Les flacons doivent être vérifiés visuellement avant utilisation. Si la solution de NeuroBloc n'est pas transparente et incolore à jaune clair, ou si le flacon semble endommagé, le produit ne doit pas être utilisé et doit être éliminé comme déchet médical à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

En cas de renversement accidentel, décontaminer à l'aide d'une solution caustique à 10 % ou d'une solution d'hypochlorite de sodium (désinfectant ménager au chlore - 2 ml (0,5 %)/1 litre d'eau). Porter des gants imperméables et éponger le liquide à l'aide d'un absorbant approprié. Placer la toxine absorbée dans un sac pour stérilisation en autoclave, le fermer hermétiquement et le traiter comme déchet médical à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/00/166/001 ; CIP 3400956212507 (RCP rév 26.02.14) flacon de 0,5 ml.
EU /1/00/166/002 ; CIP 3400956212675 (RCP rév 26.02.14) flacon de 1 ml.
EU /1/00/166/003 ; CIP 3400956212736 (RCP rév 26.02.14) flacon de 2 ml.

Collect.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

NEURONTIN ®
gabapentine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg (de forme elliptique, avec une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé « NT » et « 16 » sur une face ; blanc) *ou à 800 mg* (de forme elliptique, avec une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé « NT » et « 26 » sur une face ; blanc) : Boîtes de 90, sous plaquettes.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

Gélule à 100 mg (en gélatine ; en deux parties portant les mentions « Neurontin 100 mg » et « PD » ; blanche opaque), *à 300 mg* (en gélatine ; en deux parties portant les mentions « Neurontin 300 mg » et « PD » ; jaune opaque) *ou à 400 mg* (en gélatine ; en deux parties portant les mentions « Neurontin 400 mg » et « PD » ; orange opaque), contenant une poudre blanche à blanc cassé : Boîtes de 90, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Gabapentine (DCI)	600 mg
ou	800 mg

Excipients (communs) : poloxamère 407 (oxyde d'éthylène et oxyde de propylène), copovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc YS-1-18111 (talc, hydroxypropylcellulose). *Agent polissant :* cire de Candellila. *Encre d'impression :* encre noire S-1-17823 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir E172, alcool n-butylinique, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, alcool isopropylique) [cp à 600 mg] ; Opacode orange WB NS-78-13026 (eau purifiée, oxyde de fer jaune E172, propylèneglycol, méthanol, hypromellose E464, oxyde de fer rouge E172, alcool isopropylique) [cp à 800 mg].

Gélule :	*p gélule*
Gabapentine (DCI)	100 mg
ou	300 mg
ou	400 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, talc. *Enveloppe des gélules :* gélatine, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, E171 (dioxyde de titane), E172 (oxyde de fer jaune) [gélules à 300 mg et à 400 mg], E172 (oxyde de fer rouge) [gélule à 400 mg]. *Encre d'impression :* contient gomme laque, E171 (dioxyde de titane) et E132 (sel d'aluminium carmin d'indigo).

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydraté) : 14,25 mg/gél à 100 mg ; 42,75 mg/gél à 300 mg ; 57 mg/gél à 400 mg.

DC INDICATIONS

Épilepsie :

Neurontin est indiqué en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (cf Pharmacodynamie).

Neurontin est indiqué en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques :

Neurontin est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Pour toutes les indications, un schéma de titration pour l'instauration du traitement est décrit dans le tableau 1. Il est recommandé pour l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Les instructions posologiques pour les enfants de moins de 12 ans sont fournies dans une sous-rubrique distincte plus loin dans cette rubrique.

Tableau 1 :

Schéma posologique - Titration initiale		
Jour 1	Jour 2	Jour 3
300 mg 1 fois/jour	300 mg 2 fois/jour	300 mg 3 fois/jour

Arrêt de la gabapentine :

Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé, selon les pratiques cliniques actuelles, de le faire progressivement sur au moins une semaine quelle que soit l'indication.

Épilepsie :

L'épilepsie requiert généralement un traitement au long cours. La posologie est déterminée individuellement par le médecin traitant en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

Adulte et adolescent :

Dans les essais cliniques, l'intervalle des doses efficaces se situait entre 900 et 3600 mg/jour. Le traitement peut être instauré par une titration de dose, telle que décrite dans le tableau 1, ou par l'administration de 300 mg trois fois par jour (TID) au Jour 1. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut être appropriée chez certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2400 mg/jour, il est de 2 semaines au total, et pour atteindre 3600 mg/jour, il est de 3 semaines au total. Des posologies allant jusqu'à 4800 mg/jour ont été bien tolérées dans les études cliniques à long terme en ouvert. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximal entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures afin d'éviter la recrudescence des convulsions.

Enfant à partir de 6 ans :

La dose initiale doit être comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour et la dose efficace est atteinte par titration croissante sur une période d'environ trois jours. La dose efficace de gabapentine chez l'enfant à partir de 6 ans est de 25 à 35 mg/kg/jour. Des posologies allant jusqu'à 50 mg/kg/jour ont été bien tolérées dans une étude clinique à long terme. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximum entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures.

Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de gabapentine dans le but d'optimiser le traitement par la gabapentine. Par ailleurs, la gabapentine peut être utilisée en association avec d'autres médicaments antiépileptiques sans crainte d'une éventuelle modification des concentrations plasmatiques de gabapentine ou des concentrations sériques des autres médicaments antiépileptiques.

Douleurs neuropathiques périphériques :

Adulte :

Le traitement peut être instauré par une titration de dose, telle que décrite dans le tableau 1. La dose initiale peut autrement être de 900 mg/jour répartie en trois prises égales. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut être appropriée chez certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine,

pour atteindre 2400 mg/jour, il est de 2 semaines au total, et pour atteindre 3600 mg/jour, il est de 3 semaines au total.

Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées sur des périodes de traitement supérieures à 5 mois dans le cadre d'études cliniques. Si un patient doit être traité pendant plus de 5 mois pour des douleurs neuropathiques périphériques, le médecin traitant devra évaluer l'état clinique du patient et déterminer la nécessité d'un traitement complémentaire.

Instruction pour toutes les indications :

Chez les patients en mauvais état général, c'est-à-dire avec un faible poids corporel, après une transplantation d'organe, etc., la dose doit être titrée plus lentement, par l'utilisation soit de dosages plus faibles, soit d'intervalles plus longs entre les augmentations de la dose.

Personnes âgées (de plus de 65 ans) :

Les patients âgés peuvent nécessiter un ajustement de la posologie en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge (voir tableau 2). Une somnolence, un œdème périphérique et une asthénie peuvent être plus fréquents chez les patients âgés.

Insuffisance rénale :

Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (tel que décrit dans le tableau 2) et/ou chez les patients hémodialysés. La gabapentine 100 mg gélule peut être utilisée pour respecter les recommandations posologiques chez les insuffisants rénaux.

Tableau 2 :

Posologie de gabapentine chez l'adulte selon la fonction rénale	
Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne totale* (mg/jour)
⩾ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
< 15***	150**-300

* La dose quotidienne totale doit être administrée en trois doses séparées. Les posologies réduites concernent les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 79 ml/min).

** A administrer à la dose de 300 mg un jour sur deux.

*** Pour les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min, la dose quotidienne doit être réduite proportionnellement à la clairance de la créatinine (par exemple, les patients ayant une clairance de la créatinine de 7,5 ml/min doivent recevoir la moitié de la dose quotidienne reçue par les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 ml/min).

Utilisation chez les patients hémodialysés :

Pour les patients anuriques hémodialysés qui n'ont jamais été traités par la gabapentine, il est recommandé de commencer par une dose de charge de 300 à 400 mg, puis d'administrer 200 à 300 mg de gabapentine après chaque hémodialyse de 4 heures. Les jours sans dialyse, la gabapentine ne devra pas être administrée.

Pour les insuffisants rénaux hémodialysés, la dose d'entretien de gabapentine doit être basée sur les recommandations posologiques du tableau 2. En plus de la dose d'entretien, une dose supplémentaire de 200 à 300 mg après chaque hémodialyse de 4 heures est recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La gabapentine peut être administrée au moment ou en dehors des repas et doit être avalée entière avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) :

Des réactions d'hypersensibilité systémiques graves et pouvant menacer le pronostic vital telles que l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées chez des patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris la gabapentine (cf Effets indésirables).

Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent apparaître même si l'éruption cutanée n'est pas évidente. Si de tels signes ou symptômes apparaissent, le patient doit être évalué immédiatement. La gabapentine doit être arrêtée si une autre étiologie pour les signes ou symptômes ne peut être établie.

Anaphylaxie :

La gabapentine peut entraîner une anaphylaxie. Les signes et symptômes dans les cas rapportés comprenaient : des difficultés respiratoires, un gonflement des lèvres, de la gorge et de la langue, ainsi qu'une hypotension nécessitant un traitement d'urgence. Si des signes ou symptômes d'anaphylaxie apparaissent, l'arrêt du traitement et le recours à une prise en charge immédiate doivent être indiqués au patient (cf Effets indésirables).

Idées et comportement suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la gabapentine.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

Pancréatite aiguë :

Si un patient développe une pancréatite aiguë sous traitement par la gabapentine, une interruption du traitement par gabapentine doit être envisagée (cf Effets indésirables).

Crises d'épilepsie :

Même si aucune donnée ne montre une recrudescence des crises avec la gabapentine, l'arrêt brutal des anticonvulsivants chez les patients épileptiques peut déclencher un état de mal épileptique (cf Posologie/Mode d'administration).

Comme avec les autres médicaments antiépileptiques, certains patients peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises avec la gabapentine.

Comme avec les autres antiépileptiques, les tentatives d'arrêt des antiépileptiques concomitants dans le traitement des patients réfractaires traités par un ou plusieurs antiépileptiques, en vue d'atteindre la monothérapie sous gabapentine, ont moins de chance de succès.

La gabapentine n'est pas efficace sur les crises généralisées primaires telles que les absences et elle peut aggraver ces crises chez certains patients. Par conséquent, la gabapentine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des crises mixtes, y compris des absences.

Le traitement par gabapentine a été associé à des étourdissements et de la somnolence pouvant augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes). Des cas de confusion, perte de connaissance et altération des facultés mentales ont également été rapportés après la mise sur le marché. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels de leur traitement.

Utilisation concomitante d'opioïdes :

Les patients nécessitant un traitement concomitant par les opioïdes doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de dépression du système nerveux central (SNC), tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire. Il est possible d'observer une augmentation des concentrations de gabapentine chez les patients recevant un traitement concomitant par la gabapentine et la morphine. La dose de gabapentine ou d'opioïdes doit être réduite en conséquence (cf Interactions).

Dépression respiratoire :

La gabapentine a été associée à des cas de dépression respiratoire grave. Les patients dont la fonction respiratoire est altérée, qui sont atteints d'une maladie respiratoire ou neurologique, qui souffrent d'insuffisance rénale, qui utilisent des dépresseurs du SNC de manière concomitante et les personnes âgées peuvent être exposés à un risque plus élevé de souffrir de cet effet indésirable grave. Des ajustements posologiques pourraient s'avérer nécessaires pour ces patients.

Personnes âgées (de plus de 65 ans) :

Aucune étude systématique de la gabapentine n'a été conduite chez les patients à partir de 65 ans. Dans une étude en double aveugle menée chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, il a été observé une somnolence, un œdème périphérique et de l'asthénie avec un pourcentage plus élevé chez les patients à partir de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Outre ces observations, les études cliniques dans ce groupe d'âge n'indiquent pas de profil d'effets indésirables différent de celui observé chez les patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

Les effets d'un traitement par la gabapentine au long cours (de plus de 36 semaines) sur l'apprentissage, l'intelligence et le développement chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été suffisamment étudiés. Les bénéfices d'un traitement prolongé doivent donc être mis en balance avec les risques potentiels d'un tel traitement.

Abus et dépendance :

Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés après commercialisation. Il conviendra d'évaluer attentivement les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments et de les observer afin de déceler d'éventuels signes d'abus de gabapentine, par exemple un comportement toxicophile, une augmentation de la dose, le développement d'une accoutumance.

Examens biologiques :

Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus lors de la détermination semi-quantitative des protéines urinaires totales par bandelette réactive. En cas de résultat positif à l'examen par bandelette réactive, il est donc recommandé de vérifier ce résultat par des méthodes basées sur un principe d'analyse différent, comme la méthode de Biuret, des méthodes turbidimétriques ou de fixation de colorants, ou d'utiliser d'emblée ces méthodes alternatives.

Gélules :

Les gélules de Neurontin contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Des cas de dépression respiratoire et/ou de sédation associés à la prise concomitante de gabapentine et d'opioïdes ont été signalés de manière spontanée et existent également dans la littérature. Dans certains de ces cas, les auteurs considéraient que ces effets apparaissant lors de l'association entre gabapentine et opioïdes étaient particulièrement préoccupants, surtout chez les patients âgés.
- Dans une étude conduite chez des volontaires sains (N = 12), lorsqu'une gélule de morphine à libération prolongée de 60 mg était administrée 2 heures avant une gélule de gabapentine de 600 mg, l'ASC moyenne de la gabapentine était augmentée de 44 % par rapport à celle de la gabapentine administrée sans morphine. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller étroitement les patients ayant besoin d'un traitement concomitant par opioïdes à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire, et la dose de gabapentine ou d'opioïdes doit être réduite en conséquence.
- Aucune interaction n'a été observée entre la gabapentine et le phénobarbital, la phénytoïne, l'acide valproïque ou la carbamazépine.
- Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine à l'état d'équilibre sont similaires chez les sujets sains et chez les patients épileptiques recevant ces agents antiépileptiques.
- L'administration concomitante de gabapentine et de contraceptifs oraux contenant de la noréthindrone et/ou de l'éthinylestradiol ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de chacun de ces produits.
- L'administration concomitante de gabapentine et d'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium peut réduire jusqu'à 24 % la biodisponibilité de la gabapentine. Il est recommandé de prendre la gabapentine au plus tôt deux heures après la prise d'un antiacide.
- L'excrétion rénale de la gabapentine n'est pas modifiée par le probénécide.
- La légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine observée lors de l'administration concomitante de cimétidine ne devrait pas avoir d'impact clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :

Le risque de malformations est augmenté d'un facteur de 2-3 dans la descendance des mères traitées par un médicament antiépileptique. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. La polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque de malformations congénitales plus élevé que le traitement en monothérapie, il est donc important d'utiliser la monothérapie aussi souvent que possible. Des conseils avisés doivent être donnés aux femmes susceptibles de devenir enceintes ou qui sont en âge de procréer et la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. L'arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car il peut conduire à la recrudescence des crises, ce qui pourrait avoir des conséquences graves pour la mère comme pour l'enfant. De rares cas de retard de développement chez les enfants de mères épileptiques ont été observés. Il n'est pas possible de distinguer si le retard de développement est dû à des facteurs génétiques, sociaux, à l'épilepsie de la mère ou au traitement antiépileptique.

Risque lié à la gabapentine :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la gabapentine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. La gabapentine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus. Aucune conclusion certaine ne peut être formulée pour déterminer si l'augmentation du risque de malformations congénitales lors de chacune des grossesses qui ont été rapportées est liée à la gabapentine prise au cours de la grossesse, en raison de l'épilepsie elle-même et de la présence de médicaments antiépileptiques concomitants.

ALLAITEMENT :

La gabapentine passe dans le lait maternel. Étant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine sera administrée avec prudence chez la mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez la mère qui allaite que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

FERTILITÉ :

Il n'y a aucun effet sur la fertilité dans les études menées chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La gabapentine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La gabapentine agit sur le système nerveux central et peut causer une somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes apparentés. Même s'ils n'étaient que d'intensité légère ou modérée, ces effets indésirables pourraient être potentiellement dangereux chez les patients qui conduisent ou utilisent des machines. C'est notamment le cas au début du traitement et après chaque augmentation de la dose.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques menées dans l'épilepsie (en association et en monothérapie) et dans les douleurs neuropathiques ont été regroupés dans une seule liste figurant ci-dessous, par classe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Lorsqu'un effet indésirable était observé à différentes fréquences dans les études cliniques, la fréquence la plus élevée lui était attribuée.

Les effets indésirables rapportés après commercialisation (en italique dans la liste ci-dessous) sont mentionnés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale
Fréquent	Pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Fréquence indéterminée	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions allergiques (par exemple urticaire)
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité (réaction systémique avec une présentation variée qui peut inclure fièvre, éruption cutanée, hépatite, lymphadénopathie, éosinophilie, et parfois d'autres signes et symptômes), anaphylaxie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Hyperglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques)
Rare	Hypoglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques)
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée
Peu fréquent	Agitation
Fréquence indéterminée	Hallucinations
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, étourdissements, ataxie
Fréquent	Convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes
Peu fréquent	Hypokinésie, altération des facultés mentales
Rare	Perte de connaissance
Fréquence indéterminée	Autres mouvements anormaux (par exemple : choréoathétose, dyskinésie, dystonie)
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Fréquence indéterminée	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite
Rare	Dépression respiratoire

Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulences
Fréquence indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopécie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse, myoclonies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Fréquence indéterminée	Hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles sexuels (incluant modification de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, fièvre
Fréquent	Œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
Peu fréquent	Œdème généralisé
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage (principalement anxiété, insomnie, nausées, douleur, sueurs), douleur thoracique. Des morts subites inexpliquées ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation de causalité avec le traitement par la gabapentine
Investigations	
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs, prise de poids
Peu fréquent	Élévations des enzymes hépatiques (SGOT (ASAT), SGPT (ALAT)) et de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Élévation de la créatine phosphokinase dans le sang
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Lésions accidentelles, fracture, abrasion
Peu fréquent	Chute

Des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés au cours des traitements par la gabapentine. La causalité avec la gabapentine n'est pas élucidée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients hémodialysés à cause d'une insuffisance rénale terminale, des cas de myopathie avec élévation de la créatine kinase ont été rapportés.

Des infections respiratoires, des otites moyennes, des convulsions et des bronchites n'ont été rapportées que dans les études cliniques menées chez les enfants. Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, un comportement agressif et des hyperkinésies ont également été rapportés fréquemment.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a pas été observé de toxicité aiguë menaçant le pronostic vital dans les cas de surdosage en gabapentine allant jusqu'à 49 g. Les symptômes de surdosage sont les suivants : étourdissements, vision double, troubles de l'élocution, somnolence, perte de connaissance, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients ont récupéré complètement avec un traitement de soutien. A des doses supérieures, la réduction de l'absorption de la gabapentine au cours du surdosage pourrait limiter l'absorption du médicament et minimiser ainsi la toxicité due au surdosage.

Un surdosage de gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central peut occasionner un coma.

La gabapentine peut être éliminée par hémodialyse, mais l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, l'hémodialyse peut être indiquée.

Il n'a pas été identifié de dose orale létale de gabapentine chez des souris et des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë chez les animaux ont été les suivants : ataxie, difficulté respiratoire, ptosis, hypoactivité ou excitation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antiépileptiques (code ATC : N03AX12).

Mécanisme d'action :

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans un certain nombre de modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède aucune affinité pour les récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$ et n'altère pas le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres récepteurs cérébraux de neurotransmetteurs et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une grande affinité à la sous-unité $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et l'on suppose que la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ pourrait intervenir dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez l'animal. Le criblage sur un large panel ne suggère aucune autre cible médicamenteuse que la sous-unité $\alpha 2\delta$.

Des preuves issues de plusieurs modèles précliniques indiquent qu'il est possible que l'activité pharmacologique de la gabapentine soit médiée par la liaison à $\alpha 2\delta$ grâce à la diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans certaines régions du système nerveux central. C'est peut-être cette activité qui est à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants reste à établir chez l'homme.

La gabapentine s'est également avérée efficace dans plusieurs modèles précliniques animaux de douleur. Dans les modèles animaux, on suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité $\alpha 2\delta$ se traduit par plusieurs actions différentes pouvant être responsables de cette activité analgésique. Les effets analgésiques de la gabapentine se produisent probablement dans la moelle épinière, ainsi que dans les centres supérieurs du cerveau, par le biais d'interactions avec les voies descendantes inhibitrices de la douleur. La pertinence de ces propriétés précliniques sur l'action clinique chez l'homme est inconnue.

Efficacité et sécurité clinique :

Une étude clinique dans le traitement des épilepsies partielles en association à d'autres traitements, chez des enfants âgés de 3 à 12 ans, a montré une différence numérique, mais non statistiquement significative, des taux de répondeurs à 50 % en faveur du groupe gabapentine comparativement au placebo. Des analyses *post-hoc* supplémentaires des taux de répondeurs en fonction de l'âge n'ont pas révélé d'effet statistiquement significatif de l'âge, en tant que variable continue ou dichotomique (tranches d'âge de 3 à 5 ans et de 6 à 12 ans).

Les données de cette analyse *post-hoc* supplémentaire sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Réponse (⩾ 50 % d'amélioration) selon le traitement et l'âge de la population ITTM*			
Classe d'âge	Placebo	Gabapentine	P-Valeur
< 6 ans	4/21 (19 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 à 12 ans	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* La population en intention de traiter modifiée a été définie comme l'ensemble des patients randomisés vers le médicament de l'étude qui disposaient également d'un relevé des crises évaluables sur 28 jours, tant en prétraitement que durant le traitement en double aveugle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une administration orale, les concentrations plasmatiques de la gabapentine atteignent leur pic en 2 à 3 heures. La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine a tendance à diminuer avec l'augmentation de la dose. La biodisponibilité absolue d'une gélule à 300 mg est d'environ 60 %. L'alimentation, y compris une alimentation riche en lipides, n'a aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine.

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine ne sont pas affectés par des administrations réitérées. Bien que les concentrations plasmatiques de gabapentine aient été généralement comprises entre 2 µg/ml et 20 µg/ml lors des études cliniques, de telles concentrations n'ont pas été prédictives de la sécurité ou de l'efficacité. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (CV, %) à l'état d'équilibre de la gabapentine après administration toutes les huit heures

Paramètres pharmacocinétiques	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Moyenne	% CV	Moyenne	% CV	Moyenne	% CV
Cmax (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
Tmax (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t½ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC (0-8) µg x h/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

Cmax : concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre. Tmax : temps au Cmax. t½ : demi-vie d'élimination. ASC (0-8) : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entre 0 à 8 heures après la prise de dose. Ae % : pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 heures après la prise de dose. ND : non disponible.

Distribution :

La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et son volume de distribution est de 57,7 litres. Chez les patients épileptiques, les concentrations de gabapentine dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été voisines de 20 % des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre correspondantes. La gabapentine passe dans le lait maternel des femmes qui allaitent.

Biotransformation :

Aucune donnée ne montre que la gabapentine est métabolisée chez l'homme. La gabapentine n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases à fonction mixte responsables du métabolisme des médicaments.

Élimination :

La gabapentine est éliminée sous forme inchangée uniquement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et est en moyenne de 5 à 7 heures.

Chez les patients âgés et chez les insuffisants rénaux, la clairance plasmatique de la gabapentine est réduite. La constante d'élimination, la clairance plasmatique et la clairance rénale de la gabapentine sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

La gabapentine peut être éliminée du plasma par hémodialyse. Un ajustement posologique est recommandé chez les insuffisants rénaux et chez les hémodialysés (cf Posologie/Mode d'administration).

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine chez l'enfant ont été déterminés chez 50 sujets sains âgés de 1 mois à 12 ans. D'une manière générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine chez les enfants âgés > 5 ans sont similaires à celles des adultes exprimées en mg/kg.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 24 enfants sains âgés de 1 mois à 48 mois, une réduction d'environ 30 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), une réduction de la Cmax et une augmentation de la clairance de la créatinine pondérée par la surface corporelle ont été observées en comparaison avec les données disponibles chez les enfants âgés de plus de 5 ans.

Linéarité/non-linéarité :

La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine diminue avec l'augmentation de la dose, ce qui confère une non-linéarité aux paramètres pharmacocinétiques, y compris des paramètres de biodisponibilité (F), par exemple Ae %, CL/F, Vd/F. La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques n'incluant pas des paramètres F tels que Clr et t½) est mieux décrite par une pharmacocinétique linéaire. Les concentrations plasmatiques de gabapentine à l'état d'équilibre sont prévisibles d'après les données en administration unique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Cancérogenèse :

La gabapentine a été administrée dans l'alimentation à des souris à des doses de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pancréatiques acineuses a été retrouvée uniquement chez les rats mâles à la dose la plus forte. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes chez les rats traités par 2000 mg/kg/jour sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez les sujets traités par 3600 mg/jour. Les tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles sont des tumeurs malignes de faible grade, elles n'ont pas affecté la survie, n'ont pas métastasé ou envahi les tissus adjacents et elles ont été similaires à celles observées chez les témoins concurrents. La pertinence de ces tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles pour le risque cancérogène chez l'humain n'est pas élucidée.

Mutagenèse :

La gabapentine n'a pas montré de potentiel génotoxique. Elle n'a pas été mutagène *in vitro* dans les essais standards utilisant des cellules bactériennes ou de mammifères. La gabapentine n'a pas induit d'aberrations chromosomiques structurelles dans des cellules de mammifères *in vitro* ou *in vivo* et n'a pas induit de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de hamsters.

Altération de la fertilité :

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ 5 fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m² de surface corporelle).

Tératogenèse :

La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence de malformations, par rapport aux témoins, dans la descendance des souris, des rats ou des lapins traités à des doses allant jusqu'à respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg (respectivement 4, 5 ou 8 fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²).

La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des pattes avant et des pattes arrière chez les rongeurs, indiquant un retard de croissance fœtale. Ces effets sont survenus chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse et chez des rates ayant reçu 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses correspondent à environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

Aucun effet n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ ½ de la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²).

Une augmentation de l'incidence d'hydro-uretères et/ou d'hydronéphrose a été observée chez des rats traités par 2000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude périnatale et postnatale. La signification de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses représentent également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales post-implantatoires a été observée à des doses de 60, 300 et 1500 mg/kg/jour administrées au cours de l'organogenèse. Ces doses représentent environ ¼ à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Gélules :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935900258 (1998, RCP rév 09.10.17) cp 600 mg.
3400935900487 (1998, RCP rév 09.10.17) cp 800 mg.
3400933789862 (1994, RCP rév 09.10.17) gél 100 mg.
3400933790172 (1994, RCP rév 09.10.17) gél 300 mg.
3400933801441 (1994, RCP rév 09.10.17) gél 400 mg.

Prix : 37,35 € (90 comprimés à 600 mg).
37,35 € (90 comprimés à 800 mg).
8,22 € (90 gélules à 100 mg).
25,74 € (90 gélules à 300 mg).
30,90 € (90 gélules à 400 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 37,35 € (90 cp à 600 mg) ; 37,35 € (90 cp 800 mg) ; 8,22 € (90 gél 100 mg) ; 25,74 € (90 gél 300 mg) ; 30,90 € (90 gél 400 mg). Collect.

Épilepsie : Comprimés à 600 mg et à 800 mg non remboursables chez l'enfant de 6 à 12 ans.

Douleurs neuropathiques périphériques : Remb Séc soc à 65 % dans les douleurs post-zostériennes de l'adulte ; non remboursable dans les autres douleurs neuropathiques périphériques.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

NEUTRICID®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable : Sachets de 20 ml, boîte de 18.

COMPOSITION	*p sachet*
Oxyde d'aluminium hydraté	500,00 mg
Phosphate d'aluminium	300,00 mg
Hydroxyde de magnésium	500,00 mg
Gomme guar enrobée	200,00 mg

(soit en gomme guar : 198,20 mg/sachet)

Excipients : siméticone, oléate de sorbitan, polysorbate 80, bronopol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme menthe (huile essentielle de menthe, menthol, acétate de menthyle, propylèneglycol), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Voie orale.

Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales :

Un sachet au moment des crises douloureuses sans dépasser 4 prises par jour.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien :

- En période d'attaque : 1 sachet après chacun des 3 repas et 1 supplémentaire en cas de douleur pendant 4 à 6 semaines ;
- En traitement d'entretien : 1 sachet au moment des douleurs.

DC CONTRE-INDICATIONS

Liée au magnésium : insuffisance rénale sévère.

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi :

Chez les insuffisants rénaux et les dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance de certains autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec :

- Kayexalate (voie orale) : réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal.

Risque de diminution de l'absorption digestive des médicaments suivants :

- Antibactériens-antituberculeux (éthambutol, isoniazide (voie orale)).
- Antibactériens-cyclines (voie orale).
- Antibactériens-fluoroquinolones (voie orale).
- Antibactériens-lincosanides (voie orale).
- Antihistaminiques H_2 (voie orale).
- Aténolol, métoprolol, propranolol (voie orale).
- Chloroquine (voie orale).
- Diflunisal (voie orale).
- Digoxine (voie orale).
- Diphosphonates (voie orale).
- Fexofénadine.
- Fluorure de sodium.
- Glucocorticoïdes (voie orale) (décrit pour la prednisolone et dexaméthasone).
- Indométacine (voie orale).
- Kétoconazole (voie orale).
- Lansoprazole.
- Neuroleptiques phénothiaziniques (voie orale).
- Pénicillamine (voie orale).
- Phosphore (apports).
- Sels de fer (voie orale).
- Thyroxine.

Associations à prendre en compte :

+ Salicylés :

Augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique des hydroxydes d'aluminium ou de magnésium lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse.

Prenant en compte sa faible absorption, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Tenir compte de la présence d'ions aluminium et magnésium susceptibles de retentir sur le transit :

- les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse ;
- les sels de magnésium peuvent provoquer une diarrhée.

Essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles du transit (diarrhée et constipation).

Liés à l'aluminium : déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée ou de fortes doses.

Liés à la présence de parahydroxybenzoates : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De fortes doses d'aluminium peuvent entraîner une augmentation du risque de survenue de déplétion phosphorée, d'une constipation voire d'occlusion intestinale. Les patients ayant une insuffisance rénale peuvent présenter un risque d'hypermagnésémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-acide, code ATC : A02AD01.

(A : appareil digestif et métabolisme).

Étude *in vitro* (selon la méthode Vatier) :

- Capacité totale anti-acide (titration à pH 1) = 46,82 mmoles d'acide/dose.
- Mécanisme d'action :
  - pouvoir neutralisant (élévation du pH) = 20 % ;
  - pouvoir tampon (maintien autour d'un pH fixe) = 80 % à pH 3,0-2,0.
- Capacité théorique de protection : de pH 1 à pH 3 = 31,57 mmoles d'acide/dose.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930078587 (2016, RCP rév 10.08.17).

Non remb Séc soc et non agréé Collect.

Laboratoires GRIMBERG

ZA des Boutries, rue Vermont

78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx

0 809 108 155 Service gratuit + prix appel

Fax : 01 34 90 24 19

NEUTROSES ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer (cylindrique ; rose) : Boîte de 42, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Carbonate de calcium	160 mg
Carbonate de magnésium léger	114 mg
Kaolin lourd	30 mg
Trisilicate de magnésium	20 mg

Excipients : saccharose (600 mg/cp), talc, paraffine liquide, huile essentielle de menthe poivrée, azorubine (E 122).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales.

Utilisé dans le météorisme intestinal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte : 2 à 3 comprimés par prise, 9 à 12 comprimés dans la journée, à croquer 2 heures après chacun des repas ou bien au moment des douleurs.

DC CONTRE-INDICATIONS

Magnésium : insuffisance rénale sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Tenir compte de la teneur en saccharose par comprimé dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium) interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément.

Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments (par exemple 2 heures).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Indométacine (AINS) : diminution de l'absorption digestive de l'indométacine, administrée simultanément aux antiacides.
- Phosphore (apports) : diminution de l'absorption digestive du phosphore.
- Dexaméthasone : diminution de l'absorption digestive de la dexaméthasone, administrée simultanément aux antiacides.
- Digitaliques : diminution de l'absorption digestive de la digoxine, administrée simultanément aux antiacides.
- Fer (sels de) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer, administrés simultanément aux antiacides.
- Nitrofurantoïne : diminution de l'absorption digestive de la nitrofurantoïne, administrée simultanément aux antiacides.
- Lincomycine : diminution de l'absorption digestive de la lincomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. Il est recommandé de limiter la dose journalière et, si possible, la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au calcium (64 mg par comprimé) : En usage prolongé, survenue possible d'une hypercalcémie, avec risque d'insuffisance rénale, voire de néphrolithiase.

Liés au magnésium : Risque de diarrhées.

Le caractère alcalin de la préparation justifie une modération d'emploi afin d'éviter un phénomène de rebond sécrétoire.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles du transit peuvent apparaître. Par ailleurs, un usage excessif et prolongé risque d'entraîner la survenue d'une hypercalcémie avec risque d'insuffisance rénale, voire de néphrolithiase.

PP PHARMACODYNAMIE

Étude in vitro d'une dose unitaire selon la méthode Vatier :

Capacité totale antiacide (titration à pH 1). 6 moles d'ions H^+.

Mécanisme d'action :

- pouvoir neutralisant (élévation du pH) : 100 % ;
- pouvoir tampon (maintien autour d'un pH fixe ; exemple : autour de pH 2).

Capacité théorique de protection :

- de pH 1 à pH 2 : 0,7 mmol d'ions H^+ par unité thérapeutique ;
- de pH 1 à pH 3 : 1,8 mmol d'ions H^+ par unité thérapeutique.

Vitesse théorique de libération du pouvoir antiacide : 100 % à 30 minutes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933256883 (1975/90, RCP rév 09.11.11).

Non remb Séc soc : prix libre. GP.

Laboratoires DB PHARMA

1 bis, rue du Cdt-Rivière

94210 La Varenne-St-Hilaire

Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57

Site web : www.db-pharma.com

NEVANAC voie ophtalmique

népafénac

n'est plus commercialisé

à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Ophtalmologie / Cataracte

NEXAVAR ®

sorafénib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (rond ; biconvexe ; marqué de la croix Bayer sur une face et de « 200 » sur l'autre face ; rouge) : Boîte de 112 (4 x 28), sous plaquettes transparentes.

COMPOSITION *p cp*

Sorafénib tosylate exprimé en sorafénib	200 mg

Excipients : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol (3350), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

DC INDICATIONS

Carcinome hépatocellulaire :

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (cf Pharmacodynamie).

Carcinome rénal :

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

Carcinome thyroïdien différencié :

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Nexavar doit être suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

POSOLOGIE :

La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques :

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament.

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ou d'un carcinome rénal (CR) avancé, la posologie de Nexavar sera ramenée à deux comprimés de 200 mg de sorafénib une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome thyroïdien différencié (CTD), la posologie de Nexavar sera ramenée à 600 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg et un comprimé de 200 mg à douze heures d'intervalle). Si une diminution supplémentaire de la dose est nécessaire, la posologie de Nexavar peut être ramenée à 400 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg à douze heures d'intervalle) et, si nécessaire, elle peut être encore réduite à un comprimé de 200 mg une fois par jour. Une fois qu'une amélioration des réactions indésirables non hématologiques a été obtenue, la dose de Nexavar peut être réaugmentée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Nexavar chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans).

Insuffisants rénaux :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse (cf Pharmacocinétique).

Une surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique est recommandée chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale.

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toxicités dermatologiques :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous sorafénib sont les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire) et les éruptions cutanées (rash). Ceux-ci sont habituellement de grade 1 et 2 selon les critères communs de toxicité (CTC) et apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement par sorafénib. La prise en charge des toxicités cutanées peut comprendre des traitements par voie topique permettant de soulager les symptômes, une interruption temporaire du traitement et/ou une modification de la dose de sorafénib ou, dans les cas sévères ou persistants, un arrêt définitif du traitement (cf Effets indésirables).

Hypertension artérielle :

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez des patients traités par sorafénib. En général, cette hypertension était d'intensité légère à modérée, survenait en début de traitement et répondait à un traitement standard par des antihypertenseurs. Il conviendra de surveiller régulièrement la pression artérielle et de la traiter, le cas échéant, conformément aux pratiques médicales habituelles. En cas d'hypertension sévère ou persistante, ou de crise hypertensive malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur, un arrêt définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé (cf Effets indésirables).

Hémorragie :

Une augmentation du risque hémorragique peut survenir suite à l'administration de sorafénib. Si un événement hémorragique nécessite une intervention médicale, un arrêt définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé (cf Effets indésirables).

Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde :

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (cf Pharmacodynamie : étude 1), l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde apparaissant sous traitement a été supérieure dans le groupe sorafénib (4,9 %) comparativement au groupe placebo (0,4 %). Dans l'étude 3 (cf Pharmacodynamie), l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde reliés au traitement a été de 2,7 % dans le groupe sorafénib comparativement à 1,3 % dans le groupe placebo. Les patients ayant une maladie coronarienne instable ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde ont été exclus de ces études. Un arrêt temporaire ou définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé chez les patients développant une ischémie cardiaque et/ou un infarctus du myocarde (cf Effets indésirables).

Allongement du QT :

Il a été montré que le sorafénib allongeait l'espace QT/QTc (cf Pharmacodynamie), ce qui est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. Il convient d'utiliser le sorafénib avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'espace QTc, tels que les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients traités par de fortes doses cumulées d'anthracycline, les patients traités par certains antiarythmiques ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT ainsi que les patients présentant des troubles du bilan électrolytique tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. Lors de l'utilisation du sorafénib chez ces patients, une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et du bilan électrolytique (magnésium, potassium, calcium) doit être envisagée.

Perforation gastro-intestinale :

La perforation gastro-intestinale est un événement peu fréquent qui a été décrit chez moins de 1 % des patients sous sorafénib. Dans certains cas, ces perforations n'étaient pas associées à des tumeurs intra-abdominales décelables. Le traitement par sorafénib doit être interrompu (cf Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Le sorafénib étant essentiellement éliminé par voie hépatique, l'exposition au sorafénib pourrait être augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Administration concomitante de warfarine :
Des saignements peu fréquents ou des élévations de l'INR (International Normalized Ratio) ont été décrits chez certains patients prenant de la warfarine alors qu'ils recevaient un traitement par sorafénib. Les patients prenant simultanément de la warfarine ou de la phenprocoumone doivent être surveillés régulièrement afin de détecter une modification du taux de prothrombine, de l'INR ou l'apparition d'épisodes hémorragiques (cf Interactions, Effets indésirables).

Complications de la cicatrisation des plaies :
Aucune étude spécifique concernant l'effet du sorafénib sur la cicatrisation des plaies n'a été effectuée. Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire du sorafénib est recommandée à titre préventif. Il existe peu de données cliniques concernant le meilleur moment de réinstauration du traitement après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par le sorafénib après une intervention chirurgicale majeure doit reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies.

Sujets âgés :
Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée.

Interactions médicamenteuses :
La prudence est recommandée lors de l'administration du sorafénib avec des substances principalement métabolisées/éliminées par la voie UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) ou la voie UGT1A9 (cf Interactions).
La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (cf Interactions).
L'administration concomitante de néomycine ou d'autres antibiotiques à l'origine de perturbations de la flore gastro-intestinale saprophyte peut conduire à une diminution de la biodisponibilité du sorafénib (cf Interactions). Le risque de diminution des concentrations plasmatiques du sorafénib doit être pris en compte avant de commencer un traitement avec des antibiotiques.
Un taux de mortalité plus élevé a été rapporté chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde pulmonaire traités par sorafénib en association avec une chimiothérapie à base de platine. Ces résultats ont été observés dans deux études randomisées incluant des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules. Le Hazard Ratio pour la survie globale dans le sous-groupe de patients présentant un carcinome épidermoïde pulmonaire était de 1,81 (IC 95 % : 1,19-2,74) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à paclitaxel/carboplatine et de 1,22 (IC 95 % : 0,82-1,80) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à gemcitabine/cisplatine. Aucune cause prédominante de décès n'a été observée ; en revanche une insuffisance respiratoire, des hémorragies et des effets indésirables d'origine infectieuse ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients traités par sorafénib en association avec une chimiothérapie à base de platine.

Mises en garde spécifiques à la maladie :

Cancer thyroïdien différencié (CTD) :
Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé aux médecins d'évaluer soigneusement le pronostic pour chaque patient en prenant en compte la taille maximale des lésions (cf Pharmacodynamie), les symptômes associés à la maladie (cf Pharmacodynamie) et la vitesse de progression.
La prise en charge des réactions indésirables suspectées d'être liées au médicament peut nécessiter une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib. Dans l'étude 5 (cf Pharmacodynamie), 37 % des sujets ont fait l'objet d'une interruption du traitement et 35 % d'une diminution de la posologie dès le cycle 1 du traitement par sorafénib.
Les réactions indésirables n'ont été que partiellement atténuées après diminution de la posologie. Il est donc recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de façon répétée, en tenant compte de l'activité antitumorale et de la tolérance.

Hémorragie dans le cadre du CTD :
En raison du risque potentiel d'hémorragie, les infiltrations trachéennes, bronchiques et œsophagiennes doivent être traitées localement avant d'administrer le sorafénib chez les patients atteints de CTD.

Hypocalcémie dans le cadre du CTD :
Il est recommandé de surveiller étroitement la calcémie chez les patients traités par le sorafénib pour un CTD. Dans les essais cliniques, l'hypocalcémie a été plus fréquente et plus sévère chez les patients atteints d'un CTD, en particulier ceux présentant des antécédents d'hypoparathyroïdie, que chez les patients atteints d'un carcinome rénal ou hépatocellulaire. Des hypocalcémies de grades 3 et 4 sont survenues chez 6,8 % et 3,4 % des patients atteints de CTD traités par le sorafénib (cf Effets indésirables). L'hypocalcémie sévère doit être corrigée afin de prévenir les complications de type allongement de l'intervalle QT ou torsades de pointes (cf paragraphe « Allongement du QT »).

Suppression de la TSH dans le cadre du CTD :
Dans l'étude 5 (cf Pharmacodynamie), des augmentations des taux de TSH au-delà de 0,5 mU/L ont été observées chez des patients traités par le sorafénib. Lors de l'utilisation du sorafénib chez des patients atteints de CTD, il est recommandé de surveiller étroitement le taux de TSH.

Carcinome rénal :
Les patients à haut risque (selon la classification des groupes de pronostic du MSKCC [Memorial Sloan Kettering Cancer Center]) n'ont pas été inclus dans l'étude clinique de phase III dans le carcinome rénal (cf Pharmacodynamie : étude 1) et le rapport bénéfice/risque du traitement n'a donc pas été évalué chez ces patients.

DC INTERACTIONS

Inducteurs enzymatiques :
L'administration de rifampicine pendant 5 jours précédant l'administration d'une dose unique de sorafénib a induit une réduction moyenne de 37 % de l'ASC du sorafénib. D'autres inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glucuroconjugaison (par exemple *Hypericum perforatum*, également connu sous le nom millepertuis, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la dexaméthasone) peuvent également augmenter le métabolisme du sorafénib et ainsi diminuer ses concentrations.

Inhibiteurs du CYP3A4 :
Le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré une fois par jour pendant 7 jours chez des volontaires sains de sexe masculin, n'a pas modifié l'ASC moyenne obtenue après une dose unique de 50 mg de sorafénib. Ces données suggèrent que les interactions pharmacocinétiques cliniques entre le sorafénib et les inhibiteurs du CYP3A4 sont improbables.

Substrats des CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 :
Le sorafénib inhibe *in vitro* les CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 de façon équivalente. Toutefois, des études cliniques de pharmacocinétique ont montré que l'administration concomitante de sorafénib 400 mg deux fois par jour et de cyclophosphamide (un substrat du CYP2B6), ou de paclitaxel (un substrat du CYP2C8), n'a pas conduit à une inhibition cliniquement significative. Ces données suggèrent que le sorafénib administré à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour pourrait ne pas être un inhibiteur *in vivo* du CYP2B6 ou du CYP2C8.
En outre, un traitement concomitant par le sorafénib et la warfarine, un substrat du CYP2C9, n'a pas entraîné de modification des valeurs moyennes de l'INR et du taux de prothrombine par rapport au traitement placebo. Ainsi, on peut donc considérer que le risque d'inhibition du CYP2C9 par le sorafénib est faible. Cependant, il convient de surveiller régulièrement l'INR des patients traités par la warfarine ou la phenprocoumone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Substrats des CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19 :
L'administration concomitante de sorafénib et de midazolam, dextrométhorphane ou d'oméprazole, qui sont respectivement des substrats des cytochromes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, n'a pas modifié l'exposition à ces produits. Ceci indique que le sorafénib n'est ni un inhibiteur ni un inducteur de ces isoenzymes du cytochrome P450. Ainsi les interactions pharmacocinétiques cliniques du sorafénib avec les substrats de ces enzymes sont-elles improbables.

Substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9 :
Le sorafénib inhibe *in vitro* la glucuroconjugaison catalysée par les isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9. La signification clinique de cette observation n'est pas connue (cf ci-dessous et Mises en garde/Précautions d'emploi).

***Études in vitro* de l'induction enzymatique du CYP :**
Les activités du CYP1A2 et du CYP3A4 n'ont pas été modifiées après traitement de cultures d'hépatocytes humains par le sorafénib, indiquant qu'il est improbable que le sorafénib soit un inducteur enzymatique du CYP1A2 et du CYP3A4.

Substrats de la P-gp :
Le sorafénib inhibe *in vitro* la protéine de transport p-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp tels que la digoxine ne peut être exclue lors d'un traitement concomitant avec le sorafénib.

Association avec d'autres agents anticancéreux :
Dans des études cliniques, le sorafénib a été administré avec différents agents anticancéreux à leurs posologies habituelles, notamment gemcitabine, cisplatine, oxaliplatine, paclitaxel, carboplatine, capécitabine, doxorubicine, irinotécan, docétaxel et cyclophosphamide. Le sorafénib n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la gemcitabine, du cisplatine, du carboplatine, de l'oxaliplatine ou du cyclophosphamide.

Paclitaxel/Carboplatine :
- L'administration de paclitaxel (225 mg/m^2) et de carboplatine (ASC = 6) avec le sorafénib (⩽ 400 mg deux fois par jour), avec un arrêt du sorafénib de trois jours autour de l'administration (deux jours avant et le jour de l'administration du paclitaxel/carboplatine) n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats pharmacocinétiques du paclitaxel.
- L'administration concomitante de paclitaxel (225 mg/m^2, une fois toutes les 3 semaines) et de carboplatine (ASC = 6) avec le sorafénib (400 mg, deux fois par jour, sans arrêt du sorafénib) a conduit à une augmentation de l'exposition respectivement de 47 % au sorafénib, de 29 % au paclitaxel et de 50 % au 6-OH paclitaxel. Les résultats pharmacocinétiques du carboplatine n'ont pas été affectés.

Ces données indiquent qu'un ajustement de la dose n'est pas nécessaire lors de l'administration concomitante de paclitaxel et de carboplatine avec le sorafénib lorsque celui-ci est arrêté pendant trois jours (deux jours précédant l'administration du paclitaxel/carboplatine et le jour de l'administration).
La signification clinique de l'augmentation des expositions au sorafénib et au paclitaxel lors de l'administration concomitante de sorafénib sans un arrêt du sorafénib n'est pas connue.

Capécitabine :
L'administration concomitante de capécitabine (750-1050 mg/m^2, deux fois par jour, du 1er au 14^e jour d'un cycle de 21 jours) avec le sorafénib (200 ou 400 mg deux fois par jour, administration continue sans interruption) n'a pas entraîné de changement significatif de l'exposition au sorafénib mais une augmentation de l'exposition de 15-50 % à la capécitabine et de 0-52 % au 5-FU. La signification clinique de ces augmentations faibles à modestes de l'exposition à la capécitabine et au 5-FU lors de l'administration concomitante avec le sorafénib n'est pas connue.

Doxorubicine/Irinotécan :
L'administration concomitante de sorafénib a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC de la doxorubicine. Lors d'une administration simultanée avec l'irinotécan, dont le métabolite actif, le SN-38, est ensuite métabolisé par la voie de l'enzyme UGT1A1, il a été observé une augmentation de 67 à 120 % de l'ASC du SN-38 et une augmentation de 26 à 42 % de l'ASC de l'irinotécan. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Docétaxel :
Le docétaxel (75 ou 100 mg/m^2 administré une fois tous les 21 jours) administré en association avec le sorafénib (200 mg ou 400 mg 2 fois par jours administré du 2^e au 19^e jour d'un cycle de 21 jours avec un arrêt de trois jours autour de l'administration du docétaxel) a induit une augmentation de 36 à 80 % de l'ASC et de 16 à 32 % de la Cmax du docétaxel. La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Association avec d'autres agents :
Néomycine :
L'administration concomitante de néomycine, un agent antimicrobien non systémique utilisé pour éradiquer la flore gastro-intestinale, interfère avec le cycle entérohépatique du sorafénib (cf Pharmacocinétique : Métabolisme et élimination) conduisant à une diminution de l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires sains traités avec la néomycine pendant 5 jours, l'exposition moyenne au sorafénib a été diminuée de 54 %. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés mais dépendront probablement de leur capacité à interférer avec les micro-organismes à activité glucuronidase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du sorafénib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (cf Sécurité préclinique). Chez le rat, il a été montré que le sorafénib et ses métabolites traversaient la barrière placentaire et des effets nocifs peuvent être attendus sur le fœtus. Le sorafénib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, et seulement après avoir attentivement évalué les besoins de la mère et les risques encourus par le fœtus.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données concernant le passage du sorafénib dans le lait maternel humain. Chez l'animal, le sorafénib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Le sorafénib étant susceptible d'avoir des effets nocifs sur la croissance et le développement de l'enfant (cf Sécurité préclinique), les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par le sorafénib.

FERTILITÉ :
Les résultats issus des études réalisées chez l'animal indiquent en outre que le sorafénib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucune donnée ne semble montrer que le sorafénib puisse avoir ce type d'effet.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves les plus importants étaient infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/crise hypertensive.
Les effets indésirables les plus fréquents étaient diarrhée, fatigue, alopécie, infection, syndrome main-pied (correspondant au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA) et rash.
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation de Nexavar sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous par classes de systèmes d'organes (dictionnaire MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Ensemble des effets indésirables rapportés chez des patients au cours des études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation de Nexavar

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations :	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Très fréquent	Lymphopénie
Fréquent	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie
Affections du système immunitaire :	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire), choc anaphylactique
Rare	Œdème de Quincke
Affections endocriniennes :	
Fréquent	Hypothyroïdie
Peu fréquent	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent	Anorexie, hypophosphatémie
Fréquent	Hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Peu fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Neuropathie sensitive périphérique, dysgueusie
Peu fréquent	Leucoencéphalopathie postérieure réversible*
Fréquence indéterminée	Encéphalopathie***
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques :	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive*, ischémie myocardique et infarctus du myocarde*
Rare	Allongement du QT
Affections vasculaires :	
Très fréquent	Hémorragie (y compris gastro-intestinale*, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale*), hypertension artérielle
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Crise hypertensive*
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales :	
Fréquent	Rhinorrhée, dysphonie
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle* (pneumopathie, pneumopathie post-radique, détresse respiratoire aiguë, etc.)
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Diarrhée, nausée, vomissements, constipation
Fréquent	Stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie), dyspepsie, dysphagie, reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Pancréatite, gastrite, perforations gastro-intestinales*
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine et ictère, cholécystite, cholangite
Rare	Hépatite médicamenteuse*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent	Sécheresse cutanée, rash, alopécie, syndrome main-pied**, érythème, prurit
Fréquent	Kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, dermatite exfoliative, acné, desquamation cutanée, hyperkératose
Peu fréquent	Eczéma, érythème polymorphe
Rare	Réactivation de la dermite radio-induite, syndrome de Stevens-Johnson, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Lyell*
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie, spasmes musculaires
Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquent	Insuffisance rénale, protéinurie
Rare	Syndrome néphrotique

Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquent	Dysfonction érectile
Peu fréquent	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent	Fatigue, douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale et céphalée), fièvre
Fréquent	Asthénie, syndrome pseudogrippal, inflammation des muqueuses
Investigations :	
Très fréquent	Perte de poids, élévation de l'amylasémie, élévation de la lipasémie
Fréquent	Élévation transitoire des transaminases
Peu fréquent	Élévation transitoire des phosphatases alcalines, INR anormal, taux de prothrombine anormal

* Effets indésirables fatals ou pouvant menacer le pronostic vital. Ces effets sont « peu fréquents » ou ont une fréquence moindre que « peu fréquent ».

** Le syndrome main-pied correspond au syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire dans MedDRA.

*** Cas ayant été rapportés après la commercialisation.

Informations supplémentaires sur certains effets indésirables :

Insuffisance cardiaque congestive :

Au cours des essais cliniques menés par le laboratoire, l'insuffisance cardiaque congestive a été rapportée comme un effet indésirable chez 1,9 % des patients traités par le sorafénib (N = 2276). Lors de l'étude 11213 (carcinome rénal), des effets indésirables compatibles avec une insuffisance cardiaque congestive ont été observés chez 1,7 % des patients traités par sorafénib et chez 0,7 % des patients du bras placebo. Dans l'étude 100554 (carcinome hépatocellulaire - CHC), 0,99 % des patients traités par sorafénib et 1,1 % des patients du bras placebo ont présenté ces effets indésirables.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :

Au cours des essais cliniques, certains effets indésirables médicamenteux, comme le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopécie, la perte de poids, l'hypertension artérielle, l'hypocalcémie et le kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, se sont produits de façon nettement plus fréquente chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié que chez les patients atteints de carcinome rénal ou hépatocellulaire.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de CHC (étude 3) et de CR (étude 1) :

Des élévations de la lipasémie et de l'amylasémie ont été très fréquemment rapportées. Des élévations de la lipasémie de grade 3 ou 4 selon le CTCAE (critères communs de toxicité) sont survenues chez 11 % et 9 % des patients dans le groupe traité par sorafénib respectivement dans l'étude 1 (carcinome rénal) et l'étude 3 (carcinome hépatocellulaire), contre 7 % et 9 % chez les patients du groupe placebo. Des élévations de l'amylasémie de CTCAE grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 % et 2 % des patients du groupe sorafénib respectivement dans l'étude 1 et l'étude 3, contre 3 % chez les patients de chaque groupe placebo. Des cas de pancréatite clinique ont été rapportés chez 2 des 451 patients traités par sorafénib (CTCAE grade 4) dans l'étude 1, 1 des 297 patients traités par sorafénib dans l'étude 3 (CTCAE grade 2), et chez 1 des 451 patients du groupe placebo (CTCAE grade 2) dans l'étude 1.

Une hypophosphatémie a été très fréquemment observée chez 45 % et 35 % des patients traités par sorafénib contre 12 % et 11 % des patients sous placebo respectivement dans les études 1 et 3. Une hypophosphatémie de CTCAE grade 3 (1 à 2 mg/dl) est survenue dans l'étude 1 chez 13 % des patients traités par sorafénib et chez 3 % des patients du groupe placebo, dans l'étude 3 chez 11 % des patients traités par sorafénib et chez 2 % des patients du groupe placebo. Aucun cas d'hypophosphatémie de CTCAE grade 4 (< 1 mg/dl) n'a été rapporté ni dans le groupe traité par sorafénib ni dans le groupe placebo dans l'étude 1, et 1 cas a été rapporté dans le groupe placebo dans l'étude 3. L'étiologie de l'hypophosphatémie associée au sorafénib est inconnue.

Les anomalies biologiques de CTCAE grade 3 ou 4 survenues chez ⩾ 5 % des patients traités par sorafénib incluaient des lymphopénies et des neutropénies.

Une hypocalcémie a été rapportée contre 12 % et 26,5 % des patients traités par sorafénib contre 7,5 % et 14,8 % des patients sous placebo dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement. La plupart des cas d'hypocalcémie rapportés ont été de faible grade (CTCAE grades 1 et 2). Une hypocalcémie de CTCAE grade 3 (6,0 à 7,0 mg/dL) s'est produite chez 1,1 % et 1,8 % des patients traités par sorafénib et chez 0,2 % et 1,1 % des patients sous placebo, et une hypocalcémie de CTCAE grade 4 (< 6,0 mg/dL) s'est produite chez 1,1 % et 0,4 % des patients traités par sorafénib et chez 0,5 % et 0 % des patients sous placebo dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement. L'étiologie de l'hypocalcémie associée au sorafénib est inconnue.

Dans les études 1 et 3, une diminution du taux de potassium a été observée chez 5,4 % et 9,5 % des patients traités par sorafénib, contre 0,7 % et 5,9 % des patients sous placebo, respectivement. La plupart des cas d'hypokaliémie signalés étaient de faible grade (CTCAE grade 1). Dans ces études, une hypokaliémie de CTCAE grade 3 s'est produite chez 1,1 % et 0,4 % des patients traités par sorafénib et chez 0,2 % et 0,7 % des patients sous placebo. Aucun cas d'hypokaliémie de CTCAE grade 4 n'a été rapporté.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de CTD (étude 5) :

Une hypocalcémie a été rapportée chez 35,7 % des patients traités par sorafénib contre 11,0 % des patients sous placebo. Les cas d'hypocalcémie rapportés étaient majoritairement de faible grade. Une hypocalcémie de CTCAE grade 3 est survenue chez 6,8 % des patients traités par sorafénib contre 1,9 % des patients du groupe placebo, et une hypocalcémie de CTCAE grade 4 chez 3,4 % des patients traités par sorafénib contre 1,0 % des patients du groupe placebo.

Les autres anomalies biologiques cliniquement pertinentes qui ont été observées au cours de l'étude 5 sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Anomalies biologiques apparues sous traitement chez les patients atteints de CTD (étude 5) au cours de la période en double aveugle

Paramètre biologique, (en % des échantillons étudiés)	Sorafénib (N = 207)			Placebo (N = 209)		
	Tous grades *	Grade 3 *	Grade 4 *	Tous grades *	Grade 3 *	Grade 4 *
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombopénie	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropénie	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymphopénie	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypokaliémie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypophosphatémie **	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Affections hépatobiliaires						
Augmentation de la bilirubine	8,7	0	0	4,8	0	0
Élévation de l'ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Élévation de l'ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Investigations						
Élévation de l'amylasémie	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Élévation de la lipasémie	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Version 3.0 des critères communs de toxicité (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events).

** L'étiologie de l'hypophosphatémie associée au sorafénib n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage par sorafénib. La dose la plus élevée de sorafénib ayant été étudiée en clinique est de 800 mg deux fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose ont été principalement des diarrhées et des réactions dermatologiques. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par sorafénib doit être suspendu et il convient d'instaurer un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine-kinase (code ATC : L01XE05).

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase ayant démontré *in vitro* et *in vivo* des propriétés à la fois antiprolifératives et anti-angiogéniques.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Le sorafénib inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagné d'une diminution de l'angiogenèse tumorale. Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β). Les RAF-kinases sont des sérine/thréonine-kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs tyrosine-kinase.

Efficacité clinique :

La tolérance et l'efficacité du sorafénib ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteints de carcinome rénal avancé (CR) et des patients atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD).

Carcinome hépatocellulaire :

L'étude 3 (étude 100554) était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo conduite chez 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables entre le groupe sorafénib et le groupe placebo selon le statut ECOG (statut 0 : 54 % *versus* 54 % ; statut 1 : 38 % *versus* 39 % ; statut 2 : 8 % *versus* 7 %), du stade TNM (stade I : < 1 % *versus* < 1 % ; stade II : 10,4 % *versus* 8,3 % ; stade III : 37,8 % *versus* 43,6 % ; stade IV : 50,8 % *versus* 46,9 %) et du stade BCLC [Barcelona Clinic Liver Cancer] (stade B : 18,1 % *versus* 16,8 % ; stade C : 81,6 % *versus* 83,2 % ; stade D : < 1 % *versus* 0 %).

L'étude a été arrêtée après qu'une analyse intermédiaire prévue de la survie globale a montré que le seuil d'efficacité préspécifié avait été franchi. Cette analyse de la survie globale a en effet mis en évidence un bénéfice statistiquement significatif du sorafénib par rapport au placebo concernant la survie globale (HR : 0,69, p = 0,00058, cf tableau 3).

Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique de score Child-Pugh B sont limitées et un seul patient de score Child-Pugh C a participé à l'étude.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à partir de l'étude 3 (étude 100554) dans le carcinome hépatocellulaire

Paramètre d'efficacité	Sorafénib (N = 299)	Placebo (N = 303)	Valeur de P	HR (95 % CI)
Survie globale (médiane, semaines [IC à 95 %])	46,3 (40,9-57,9)	34,4 (29,4-39,4)	0,00058 *	0,69 (0,55-0,87)
Temps jusqu'à progression (TTP) (médiane, semaines [IC à 95 %]) **	24,0 (18,0-30,0)	12,3 (11,7-17,1)	0,000007	0,58 (0,45-0,74)

IC : intervalle de confiance ; HR : Hazard ratio (sorafénib *versus* placebo).

* Statistiquement significatif car la valeur de p était inférieure au seuil d'arrêt de 0,0077 selon O'Brien Fleming.

** Revue radiologique indépendante.

Une deuxième étude internationale, multicentrique, de phase III, randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude 4, 11849) a évalué le bénéfice clinique du sorafénib chez 226 patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé. Cette étude, menée en Chine, Corée et Taiwan a confirmé les résultats de l'étude 3 concernant le rapport bénéfice/risque favorable du sorafénib (HR [Survie Globale] : 0,68, p = 0,01414). En ce qui concerne les facteurs de stratification préspécifiés (statut ECOG, présence ou absence d'envahissement vasculaire macroscopique et/ou d'extension tumorale extrahépatique) pour les études 3 et 4, le HR a systématiquement été en faveur du sorafénib comparé au placebo. Des analyses exploratoires par sous-groupes ont suggéré un effet du traitement moins prononcé chez les patients présentant à l'inclusion des métastases à distance.

Carcinome rénal :

La tolérance et l'efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome rénal avancé ont été étudiées au cours de deux études cliniques :

L'étude 1 (étude 11213) était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, conduite chez 903 patients. Seuls les patients présentant un carcinome rénal à cellule claire avec un risque faible et intermédiaire selon la classification du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont été inclus. Les critères principaux d'efficacité de l'étude étaient la survie globale et la survie sans progression.

Environ la moitié des patients avait un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients était dans le groupe de pronostic de niveau bas selon la classification du MSKCC.

La survie sans progression a été évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST. L'analyse de la survie sans progression a été conduite après 342 événements observés chez 769 patients. La médiane de la survie sans progression chez les patients randomisés pour recevoir du sorafénib était de 167 jours comparativement à 84 jours dans le groupe placebo (HR = 0,44 ; IC 95 % : 0,35-0,55 ; p < 0,000001). L'âge, le groupe de pronostic MSKCC, l'indice de performance ECOG et le traitement préalable n'ont pas affecté l'importance de l'effet du traitement.

Une analyse intermédiaire (seconde analyse intermédiaire) de la survie globale a été conduite après 367 décès sur 903 patients. La valeur nominale alpha de cette analyse était 0,0094. La médiane de survie était de 19,3 mois dans le groupe sorafénib comparativement à 15,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,77 ; IC 95 % : 0,63-0,95 ; p = 0,015). Au moment de cette analyse, environ 200 patients étaient passés du groupe placebo vers le groupe sorafénib.

L'étude 2 était une étude de phase II d'arrêt randomisé chez des patients atteints de divers cancers métastatiques, y compris le carcinome rénal. Les patients stabilisés sous traitement par sorafénib ont été affectés par randomisation à un traitement par placebo ou à la poursuite du traitement par sorafénib. La survie sans progression chez les patients avec un carcinome rénal était significativement plus longue dans le groupe sorafénib (163 jours) que dans le groupe placebo (41 jours) [p = 0,0001 ; HR = 0,29].

Carcinome thyroïdien différencié (CTD) :

L'étude 5 (étude 14295) était un essai international de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez 417 patients atteints de CTD localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif. La survie sans progression (SSP), évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST, constituait le principal critère d'évaluation de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse tumorale et la durée de réponse. A la suite de la progression de la maladie, les patients étaient autorisés à recevoir du sorafénib en ouvert.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie dans les 14 mois précédant leur inclusion et être atteints d'un CTD réfractaire à l'iode radioactif (IRA). Le CTD réfractaire à l'IRA était défini comme suit : présence d'une lésion sans capture de l'iode sur une scintigraphie à l'IRA, ou patients ayant reçu une dose d'IRA correspondant à une activité cumulée ⩾ 22,2 GBq, ou survenue d'une progression de la maladie après un traitement par IRA dans les 16 mois précédant l'inclusion ou après deux traitements par IRA à 16 mois d'intervalle.

Les caractéristiques démographiques initiales et autres caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Des métastases étaient présentes dans les poumons chez 86 % des patients, dans les ganglions lymphatiques chez 51 % d'entre eux et dans les os chez 27 % d'entre eux. Le niveau médian d'activité cumulée d'iode radioactif reçu avant l'inclusion était d'environ 14,8 GBq. La majorité des cas était des carcinomes papillaires (56,8 %), suivis de carcinomes folliculaires (25,4 %) et de carcinomes peu différenciés (9,6 %).

La durée médiane de survie sans progression (SSP) a été de 10,8 mois dans le groupe sorafénib contre 5,8 mois dans le groupe placebo (HR = 0,587 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,454 ; 0,758 ; *p* unilatéral < 0,0001).

L'effet du sorafénib sur la SSP a été le même, quelle que soit la région géographique, l'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans), le sexe, le sous-type histologique et la présence ou l'absence de métastases osseuses.

Dans une analyse de la survie globale réalisée 9 mois après le gel de base pour l'analyse finale de la SSP, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (HR = 0,884 ; IC à 95 % : 0,633 ; 1,236 ; *p* unilatéral = 0,236). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe sorafénib et était de 36,5 mois dans le groupe placebo. Au total, 157 (75 %) des patients randomisés sous placebo et 61 (30 %) des patients randomisés sous sorafénib ont reçu un traitement en ouvert par sorafénib.

La durée médiane du traitement, au cours de la période en double aveugle, a été de 46 semaines (intervalle : 0,3-135) chez les patients traités par sorafénib et de 28 semaines (intervalle : 1,7-132) chez les patients ayant reçu le placebo.

Aucune réponse complète (RC) selon les critères RECIST n'a été observée. Le taux de réponse global (RC + réponses partielles [RP]) établi après évaluation radiologique indépendante a été plus élevé dans le groupe sorafénib (24 patients, 12,2 %) que dans le groupe placebo (1 patient, 0,5 %) (*p* unilatéral < 0,0001). La durée médiane de réponse a été de 309 jours (IC à 95 % : 226 ; 505 jours) chez les patients traités par sorafénib ayant présenté une RP.

Une analyse de sous-groupe *post hoc* en fonction de la taille tumorale maximale a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo chez les patients dont la taille tumorale maximale était de 1,5 cm ou plus [HR : 0,54 (IC à 95 % : 0,41 ; 0,71)], tandis qu'un effet numériquement plus faible a été décrit chez les patients dont la taille tumorale maximale était inférieure à 1,5 cm [HR : 0,87 (IC à 95 % : 0,40 ; 1,89)].

Une analyse de sous-groupe *post hoc* en fonction de la présence de symptômes avant l'initiation du traitement a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo à la fois chez les patients symptomatiques et asymptomatiques. Le HR de la SSP était de 0,39 (IC à 95 % : 0,21 ; 0,72) chez les patients symptomatiques et de 0,60 (IC à 95 % : 0,45 ; 0,81) chez les patients asymptomatiques.

Allongement du QT :

Dans une étude clinique de pharmacologie, des mesures de l'espace QT/QTc ont été enregistrées chez 31 patients avant (mesures de référence) et après traitement. Après un cycle thérapeutique de 28 jours, au moment de la concentration maximale en sorafénib, l'espace QTcB a été allongé de 4 ± 19 ms et l'espace QTcF de 9 ± 18 ms, par rapport aux mesures de référence (avant traitement). Aucun patient n'a présenté un espace QTcB ou QTcF > 500 ms lors de la surveillance de l'ECG après le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études dans tous les sous-groupes de la population pédia-

trique dans le carcinome rénal ou du bassinet (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein et de la tumeur rhabdoïde du rein), dans le carcinome du foie et le carcinome des voies biliaires intrahépatique (à l'exclusion des hépatoblastomes), et dans le carcinome thyroïdien différencié (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

La biodisponibilité relative moyenne des comprimés de sorafénib est de 38-49 % par rapport à une solution buvable. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Après administration orale, le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en environ 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeun. Au-delà de 400 mg administrés deux fois par jour, les Cmax et ASC moyennes du sorafénib n'augmentaient pas proportionnellement à la dose. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines du sorafénib est de 99,5 %.

Une administration répétée de sorafénib pendant 7 jours a entraîné une accumulation 2,5 à 7 fois plus importante que celle observée lors d'une administration unique. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours, avec un rapport des concentrations moyennes maximales (pic) et minimales (vallée) inférieur à 2.

Les concentrations du sorafénib à l'état d'équilibre après administration de 400 mg deux fois par jour ont été évaluées chez des patients atteints de CTD, CR et CHC. La concentration moyenne la plus élevée a été observée chez les patients atteints de CTD (environ deux fois celle observée chez les patients atteints de CR et de CHC), mais la variabilité a toutefois été importante avec tous les types de tumeurs. La cause de cette concentration plus importante chez les patients atteints de CTD n'est pas connue.

Biotransformation et élimination :

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison assurée par l'UGT1A9. Les formes conjuguées du sorafénib peuvent être scindées au niveau du tractus gastro-intestinal par des bactéries à activité glucuronidase permettant la réabsorption des formes non conjuguées du principe actif. L'administration concomitante de néomycine a montré une interférence avec ce mécanisme, diminuant ainsi la biodisponibilité moyenne du sorafénib de 54 %. Le sorafénib représente environ 70-85 % des analytes circulant dans le plasma à l'état d'équilibre. Huit métabolites du sorafénib ont été identifiés, dont cinq ont été détectés dans le plasma. Le principal métabolite circulant du sorafénib dans le plasma, le pyridine N-oxyde, montre une activité *in vitro* comparable à celle du sorafénib et constitue environ 9-16 % des analytes circulants à l'équilibre.

Après administration orale d'une dose de 100 mg de sorafénib en solution, 96 % de la dose a été éliminée en 14 jours ; 77 % de la dose étant excrétée dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine, indiquant que l'excrétion biliaire du principe actif sous forme inchangée contribuerait à l'élimination du sorafénib.

Pharmacocinétique chez des populations particulières :

Les analyses des données démographiques ne suggèrent pas de relation entre les propriétés pharmacocinétiques et l'âge (jusqu'à 65 ans), le sexe, ou le poids corporel.

Enfants :

Aucune étude n'a été conduite pour déterminer la pharmacocinétique du sorafénib chez l'enfant.

Origine ethnique :

Il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques chez les patients caucasiens et asiatiques.

Insuffisants rénaux :

Dans quatre essais cliniques de phase I, l'exposition au sorafénib, à l'état d'équilibre, était comparable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Dans une étude de pharmacologie clinique (dose unique de 400 mg de sorafénib), aucune relation n'a été observée entre l'exposition au sorafénib et la fonction rénale chez les sujets avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse.

Insuffisants hépatiques :

Chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) et présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B), les expositions étaient comparables et se trouvaient dans la fourchette observée chez des patients sans insuffisance hépatique. Chez des patients non-CHC Child-Pugh A et B, la pharmacocinétique du sorafénib était similaire à celle des volontaires sains. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le sorafénib étant principalement éliminé par le foie, l'exposition pourrait augmenter dans cette population de patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance préclinique du sorafénib a été évalué chez la souris, le rat, le chien et le lapin.

Des études de toxicité à doses répétées ont montré des modifications (dégénérescence et régénérescence) de divers organes pour des expositions inférieures à celles attendues chez l'homme (basé sur des comparaisons d'ASC).

Après administration répétée à de jeunes chiens en période de croissance, des effets sur les os et les dents ont été observés. Pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques, les modifications consistaient en un épaississement irrégulier du cartilage de croissance fémoral, en un déficit cellulaire de la moelle osseuse à proximité du cartilage de croissance altéré, et des altérations de la composition de la dentine. De tels effets n'ont pas été provoqués chez le chien adulte.

Le programme standard d'études de génotoxicité a été réalisé et des résultats positifs ont été obtenus puisqu'une augmentation d'aberrations chromosomiques structurales a été observée lors d'un test *in vitro* évaluant la clastogénicité sur cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) en présence d'une activation métabolique. Le sorafénib n'a pas montré de potentiel génotoxique dans le test d'Ames ou dans le test du micronucleus *in vivo* chez la souris. Un produit intermédiaire du procédé de fabrication, également présent dans la substance active finale (< 0,15 %) s'est révélé mutagène dans les essais *in vitro* sur cellules bactériennes (test d'Ames). De plus, le lot de sorafénib testé au cours des études de génotoxicité incluait 0,34 % de PAPE.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec le sorafénib.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'animal avec le sorafénib pour évaluer l'effet sur la fertilité. On peut toutefois s'attendre à une altération de la fertilité chez le mâle ou la femelle. En effet, des études à doses réitérées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des organes reproducteurs mâles et femelles pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques anticipées (basé sur les ASC). Les modifications caractéristiques étaient des signes de dégénérescence et de retard de développement des testicules, de l'épididyme, de la prostate et des vésicules séminales chez le rat. Chez la femelle du rat, une nécrose centrale du corps jaune et un arrêt du développement folliculaire ont été observés au niveau des ovaires. Chez le chien, on a noté une dégénérescence tubulaire des testicules et une oligospermie.

Le sorafénib s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques. Les effets observés ont été des pertes de poids maternofœtales, un nombre plus élevé d'avortements et de malformations externes et viscérales.

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le tosylate de sorafénib est susceptible de présenter une persistance, une bioaccumulation et une toxicité dans l'environnement. Les informations relatives à l'évaluation du risque environnemental sont disponibles dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR) de ce médicament (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament peut présenter un risque potentiel pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/06/342/001 ; CIP 3400937613729 (RCP rév 06.07.17).

Prix : 2997,92 € (112 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

NEXEN voie orale
nimésulide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques non opioïdes
- Anti-inflammatoires / Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

NEXIUM CONTROL®
ésoméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé gastrorésistant à 20 mg (oblong, biconvexe, gravé « 20 mg » sur une face et « A/EH » sur l'autre face ; rose pâle) : Boîtes de 7 et de 14.

COMPOSITION *p cp*

Ésoméprazole (DCI) magnésium trihydraté
exprimé en ésoméprazole .... 20 mg

Excipients : monostéarate de glycérol (40-55), hyprolose, hypromellose, oxyde de fer rouge-brun (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion à 30 %, cellulose microcristalline, paraffine synthétique, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone (type A), fumarate de stéaryle sodique, sphères de sucre (saccharose), talc, dioxyde de titane (E 171), citrate de triéthyle.

Excipient à effet notoire : saccharose (28 mg/cp).

DC INDICATIONS

Nexium Control est indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 20 mg d'ésoméprazole (un comprimé) par jour.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour obtenir une amélioration des symptômes. La durée du traitement peut aller jusqu'à 2 semaines. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, il doit être conseillé au patient de consulter un médecin.

Populations spécifiques :
- Patients présentant une insuffisance rénale :
  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.
  Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent être traités avec précaution en raison de l'expérience limitée chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
- Patients présentant une insuffisance hépatique :
  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être conseillés par un médecin avant de prendre Nexium Control (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Personnes âgées (⩾ 65 ans) :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.
- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Nexium Control dans la population pédiatrique de moins de 18 ans dans l'indication : « traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) ».

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un demi-verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Par ailleurs, le comprimé peut être délité dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Mélanger la solution jusqu'à ce que le comprimé soit désintégré. La solution avec les granules doit être ingérée immédiatement ou dans les 30 minutes. Le verre doit être rincé avec un demi-verre d'eau et l'eau doit être ingérée. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'ésoméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients (cf Composition).
- L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :
  - perte de poids significative et non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna, et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une malignité doit être exclue car un traitement avec l'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic ;
  - antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive ;
  - traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus ;
  - jaunisse ou maladie hépatique grave ;
  - apparition de nouveaux symptômes ou de modification récente des symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.
- Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement des médicaments non soumis à prescription en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.
- Les patients ne doivent pas prendre Nexium Control comme médicament préventif au long cours.
- Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs) peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à *Salmonella* et *Campylobacter*, et éventuellement à *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés (cf Pharmacodynamie).
- Les patients doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament si une endoscopie ou un test respiratoire à l'urée sont prévus.

Association avec d'autres médicaments :
- L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée, associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir. Une dose de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.
- L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. L'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (cf Interactions).
- Les patients ne doivent pas prendre un autre IPP ou anti-H_2 de manière concomitante.

Saccharose :

Ce médicament contient des sphères de sucre (saccharose). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Interférence avec les tests de laboratoire :

Une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Afin d'éviter cette interférence, le traitement par ésoméprazole doit être momentanément arrêté 5 jours avant le dosage de CgA.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Nexium Control. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction ont été réalisées chez l'adulte uniquement.

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Comme l'ésoméprazole est un énantiomère de l'oméprazole, les interactions rapportées avec l'oméprazole sont à prendre en considération.
- Inhibiteurs de protéases :
  Il a été rapporté une interaction entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases. L'importance clinique et les mécanismes de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique lors d'un traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions possibles qui se font via l'inhibition du CYP2C19.
  Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments a été rapportée lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'administration concomitante de l'oméprazole (40 mg, en une prise par jour) avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques de l'atazanavir (une diminution d'environ 75 % de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg, une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir, en comparaison à l'exposition observée après l'administration d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour, sans oméprazole 20 mg une fois par jour. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg, une fois par jour) a diminué de 36 à 39 % les moyennes de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin du nelfinavir et de 75 à 92 % les moyennes de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8. Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée et l'administration concomitante d'ésoméprazole

et de nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (de 80 à 100 %) a été rapportée lors d'un traitement concomitant avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprénavir (associé au ritonavir).

Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg, une fois par jour, n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

- Méthotrexate : une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par ésoméprazole peut être nécessaire.
- Tacrolimus : une augmentation des concentrations sériques du tacrolimus a été rapportée en cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée si besoin.
- Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH : L'inhibition de l'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique. L'absorption de médicaments pris par voie orale tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer pendant le traitement par l'ésoméprazole et l'absorption de la digoxine peut augmenter pendant le traitement par l'ésoméprazole.

  Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). Une toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant, une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance du traitement par la digoxine doit dès lors être renforcée.
- Médicaments métabolisés par le CYP2C19 : L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principale enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que la warfarine, la phénytoïne, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, le diazépam, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Dans le cas du clopidogrel, prodrogue transformée en son métabolite actif via le CYP2C19, les concentrations plasmatiques du métabolite actif peuvent être diminuées.
- Warfarine : un essai clinique a montré que lors de l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant, depuis la mise sur le marché, quelques cas isolés d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.
- Clopidogrel : les résultats des études chez les sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour en dose d'entretien) et l'ésoméprazole (40 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 14 % en moyenne.

  Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40 % du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans les deux groupes.

  Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction PK/PD en termes de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par précaution, l'utilisation concomitante de l'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
- Phénytoïne : l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.
- Voriconazole : l'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec la Cmax et l'$ASC_τ$ augmentées respectivement de 15 % et 41 %.
- Cilostazol : comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross-over, l'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains a augmenté la Cmax et l'ASC du cilostazol de 18 et 26 % respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 et 69 % respectivement.
- Cisapride : chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a entraîné une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'intervalle QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole.
- Diazépam : une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole a entraîné une diminution de 45 % de la clairance du métabolite du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.

Médicaments sans interaction cliniquement significative :

- Amoxicilline et quinidine : l'ésoméprazole n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline et de la quinidine.
- Naproxène ou rofécoxib : des études à court terme évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène ou du rofécoxib n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole :

- Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :

  L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour), conduit à un doublement de l'exposition (ASC) à l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de plus du double de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'$ASC_τ$ de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.
- Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :

  Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300-1000 résultats de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né avec l'ésoméprazole.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Nexium Control pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'ésoméprazole/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons.

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels sont peu fréquents (cf Effets indésirables). Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhée et nausées font partie des effets indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques (et également lors de l'utilisation après commercialisation). De plus, le profil de sécurité d'emploi est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âge et les populations de patients. Aucun effet indésirable lié à la dose n'a été identifié.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention MedDRA : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Peu fréquent	Œdème périphérique
Rare	Hyponatrémie
Indéterminé	Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie ; une hypomagnésémie peut aussi entraîner une hypokaliémie
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésie, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires :	
Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Rare	Stomatite et candidose gastro-intestinale
Indéterminé	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilité
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
Indéterminé	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Rare	Arthralgie, myalgie
Très rare	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires :	
Très rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Rare	Malaise, augmentation de la sudation

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole ont été bien tolérées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.

L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles de l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02B C05).

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale. Les deux isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action :

L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules sécrétoires de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

Effets pharmacodynamiques :

Après administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'effet survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise pendant 5 jours, le pic moyen d'acide obtenu après stimulation par la pentagastrine diminue de 90 % au 5e jour, 6-7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 heures et 17 heures sur 24 heures chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGO). Les pourcentages de patients dont le pH intragastrique s'est maintenu au-dessus de 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures après une prise de 20 mg d'ésoméprazole sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 %. Avec une dose de 40 mg, les pourcentages correspondants étaient de 97 %, 92 % et 56 %.

En utilisant l'aire sous la courbe comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition a été démontrée.

Au cours du traitement par les antisécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients traités au long cours avec l'ésoméprazole.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs), augmente dans l'estomac le nombre de bactéries que l'on trouve normalement dans le tube digestif. Le traitement par IPPs pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* et éventuellement *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés.

Efficacité clinique :

Il a été démontré que l'ésoméprazole 20 mg traite efficacement les brûlures d'estomac fréquentes chez les sujets recevant une dose par 24 heures pendant 2 semaines. Dans deux études pivots multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, 234 sujets ayant des antécédents récents de brûlures d'estomac fréquentes ont été traités avec 20 mg d'ésoméprazole pendant 4 semaines. Les symptômes associés au reflux acide (tels que les brûlures d'estomac et les régurgitations acides) ont été évalués rétrospectivement sur une période de 24 heures. Dans les deux études, l'ésoméprazole 20 mg a été significativement plus efficace que le placebo sur le critère principal, la résolution complète des brûlures d'estomac définie par l'absence de brûlures d'estomac au cours des 7 jours précédant la visite finale (33,9 %-41,6 % vs 11,9 %-13,7 % pour le placebo, p < 0,001). Le critère secondaire, à savoir la résolution complète des brûlures d'estomac définie comme l'absence de brûlures d'estomac consignées dans le journal du patient pendant 7 jours consécutifs, était statistiquement significatif aussi bien à la semaine 1 (10,0 %-15,2 % vs 0,9 %-2,4 % sous placebo, p = 0,014, p < 0,001) qu'à la semaine 2 (25,2 %-35,7 % vs 3,4 %-9,0 % sous placebo, p < 0,001).

Les autres critères secondaires étaient concordants avec le critère principal, y compris le soulagement des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, le pourcentage de journées de 24 heures sans brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, la sévérité moyenne des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2 et le temps d'obtention de la première résolution et de la résolution durable des brûlures d'estomac sur une période de 24 heures et pendant la nuit, en comparaison avec le placebo. Environ 78 % des sujets recevant 20 mg d'ésoméprazole ont rapporté une première résolution des brûlures d'estomac pendant la première semaine de traitement contre 52 % à 58 % des sujets sous placebo. Le temps d'obtention d'une résolution durable des brûlures d'estomac, définie par 7 journées consécutives sans brûlure d'estomac depuis la première constatation des brûlures d'estomac, était significativement plus court dans le groupe recevant 20 mg d'ésoméprazole (39,7 %-48,7 % au jour 14 vs 11,0 %-20,2 % sous placebo). Le temps médian d'obtention de la première résolution des brûlures d'estomac nocturnes était de 1 jour, cette valeur était statistiquement significative par rapport au placebo dans une étude (p = 0,048) et proche de la signification dans l'autre (p = 0,069). Environ 80 % des nuits étaient sans brûlures d'estomac pendant toutes les périodes et 90 % des nuits étaient sans

brûlures d'estomac la deuxième semaine de chaque essai, contre 72,4 % à 78,3 % pour le placebo. L'évaluation de la résolution des brûlures d'estomac par les investigateurs concordait avec celle des sujets, avec des différences statistiquement significatives entre l'ésoméprazole (34,7 %-41,8 %) et le placebo (8,0 %-11,4 %). Les investigateurs ont également établi que l'ésoméprazole était significativement plus efficace que le placebo pour résoudre les régurgitations acides (58,5 %-63,6 % vs 28,3 %-37,4 % pour le placebo) pendant l'évaluation sur 2 semaines.

Suite à l'évaluation thérapeutique globale des patients à la semaine 2, 78,0 %-80,7 % des patients recevant l'ésoméprazole 20 mg, contre 72,4 %-78,3 % des patients sous placebo, ont déclaré que leur état de santé était amélioré. La majorité d'entre eux ont estimé l'importance de ce changement de Important à Extrêmement important dans la réalisation de leurs activités de la vie quotidienne (79 %-86 % à la semaine 2).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastrorésistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption d'ésoméprazole, bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet antisécrétoire de l'ésoméprazole.

Distribution :

Le volume apparent de distribution à l'équilibre est d'environ 0,22 l/kg chez le sujet sain. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation :

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19 responsable de la formation des métabolites hydroxy- et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'une autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation du sulfone-ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination :

Les paramètres mentionnés ci-dessous reflètent principalement le profil pharmacocinétique chez les individus ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle ou métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'ésoméprazole est totalement éliminé du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour. Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administrée par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Populations spécifiques de patients :

Métaboliseurs lents :

Environ 2,9 ± 1,5 % de la population sont déficients en enzyme fonctionnelle CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 est fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique est augmenté d'environ 60 %.

Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe :

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est d'environ 30 % supérieure chez la femme que chez l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique :

Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de celle de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Personnes âgées (⩾ 65 ans) :

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique : les études de carcinogenèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez le rat lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM EU /1/13/860/001 ; CIP 3400927649837 (2013, RCP rév 23.11.15) 7 cp à 20 mg.
EU /1/13/860/002 ; CIP 3400927650086 (2013, RCP rév 23.11.15) 14 cp à 20 mg.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Consumer Healthcare Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

NEXPLANON ®

étonogestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Implant pour usage sous-cutané à 68 mg (bâtonnet flexible, souple, non biodégradable, radio-opaque, de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre, blanc à blanc cassé) : Boîte de 1 implant préchargé dans l'aiguille d'un applicateur stérile, prêt à l'emploi, jetable, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p implant*

Étonogestrel (DCI) .... 68 mg

Excipients : Noyau : copolymère éthylène/acétate de vinyle (28 % d'acétate de vinyle, 43 mg), sulfate de baryum (15 mg), stéarate de magnésium (0,1 mg). *Enveloppe :* copolymère éthylène/acétate de vinyle (15 % d'acétate de vinyle, 15 mg).

Nexplanon est un implant purement progestatif.

Le taux de libération de l'étonogestrel est approximativement de 60 à 70 µg/jour en 5 à 6 semaines, puis diminue pour atteindre approximativement 35 à 45 µg/jour à la fin de la 1re année, environ 30 à 40 µg/jour à la fin de la 2e année et environ 25 à 30 µg/jour à la fin de la 3e année. La conception de l'applicateur permet une utilisation avec une seule main et facilite une insertion sous-cutanée correcte de l'implant.

DC INDICATIONS

Contraception.

La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 implant, qui peut être laissé en place pendant 3 ans.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Nexplanon n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Toute grossesse doit être exclue avant l'insertion de Nexplanon.

Il est fortement recommandé que Nexplanon soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant été formés à l'utilisation de l'applicateur de Nexplanon et aux techniques d'insertion et de retrait de l'implant Nexplanon et, le cas échéant, qu'une supervision soit demandée lors de l'insertion ou du retrait de l'implant.

Des informations supplémentaires et des instructions plus détaillées concernant l'insertion et le retrait de l'implant seront envoyées gratuitement sur demande (MSD France, tél : 01 80 46 40 40).

Avant d'insérer l'implant, lire et suivre attentivement les instructions pour l'insertion et le retrait de l'implant (cf ci-dessous « Comment insérer Nexplanon » et « Comment retirer Nexplanon »).

Comment utiliser Nexplanon :

Nexplanon est un contraceptif hormonal d'action prolongée. Un seul implant est inséré en sous-cutané et il peut être laissé en place pendant trois ans. Ne pas retirer l'implant plus de trois ans après la date d'insertion. L'utilisatrice doit être informée qu'elle peut demander le retrait de l'implant à n'importe quel moment. Les professionnels de santé habilités à prescrire Nexplanon devront envisager de remplacer l'implant plus tôt chez les femmes en surpoids (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Après le retrait de l'implant, l'insertion immédiate d'un autre implant assurera la continuité de la protection contraceptive. Si le souhait de la femme est de ne pas continuer avec Nexplanon, une autre méthode contraceptive doit lui être conseillée pour éviter une grossesse.

La réussite de l'utilisation et du retrait de Nexplanon repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant réalisée correctement et avec précaution conformément aux instructions.

- Un implant inséré plus profondément qu'en sous-cutané (insertion profonde) peut ne pas être palpable et la localisation et/ou le retrait peuvent être difficiles (cf ci-dessous « Comment retirer Nexplanon » et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Si l'implant n'est pas inséré conformément aux instructions, et pas le jour adapté, ceci peut entraîner une grossesse non désirée (cf ci-dessous « Quand insérer Nexplanon » et « Comment insérer Nexplanon »).

L'implant Nexplanon doit être inséré à la face interne du bras en sous-cutané, juste sous la peau, en évitant le sillon (gouttière) entre le biceps et le triceps où les principaux vaisseaux sanguins et nerfs se trouvent dans le faisceau neurovasculaire, plus en profondeur dans le tissu sous-cutané.

Immédiatement après l'insertion, la présence de l'implant doit être vérifiée par palpation. Si l'implant ne peut pas être palpé ou s'il y a un doute sur sa présence, voir ci-dessous « Comment insérer Nexplanon » : « Si l'implant n'est pas palpable ».

L'étui de Nexplanon contient une Carte Patiente destinée à la patiente mentionnant le numéro de lot de l'implant. Il est demandé au professionnel de santé effectuant l'insertion de noter la date d'insertion, le bras où l'implant est inséré et le jour prévu du retrait sur la Carte Patiente. L'étui comprend également des étiquettes adhésives destinées au dossier médical mentionnant le numéro de lot et la date d'insertion.

Quand insérer Nexplanon :

Important : Exclure toute grossesse avant l'insertion de l'implant.

Le moment choisi pour l'insertion dépend de la situation contraceptive récente de la femme, comme suit :

Absence préalable de contraception hormonale utilisée au cours du mois précédent :

L'implant doit être inséré entre le 1er jour (1er jour des menstruations) et le 5e jour du cycle menstruel, même si la femme saigne toujours.

Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Passage d'une méthode contraceptive hormonale à Nexplanon :

- Relais d'un contraceptif hormonal combiné (ex : contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou patch transdermique) :
  L'implant doit être inséré de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son précédent contraceptif oral combiné ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Au plus tard, l'implant doit être inséré le lendemain de l'intervalle habituel sans comprimé, sans anneau, sans patch ou de la prise de comprimés placebo de son précédent contraceptif hormonal combiné, quand la prochaine prise/insertion/application aurait dû avoir lieu. Toutes les méthodes contraceptives (patch transdermique, anneau vaginal) peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.
  Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.
- Relais d'une méthode purement progestative (ex : pilule progestative, injection, implant ou système intra-utérin [SIU] libérant un progestatif) :
  Comme plusieurs types de méthodes purement progestatives existent, l'insertion de l'implant doit se faire comme suit :
  - Contraceptifs injectables : insérer l'implant le jour prévu pour l'injection suivante.
  - Pilule progestative : la femme peut passer de la pilule purement progestative à Nexplanon n'importe quel jour du mois. L'implant doit être inséré dans les 24 heures suivant la prise du dernier comprimé.
  - Implant/système intra-utérin (SIU) : insérer l'implant le jour du retrait du précédent implant ou du SIU.

  Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Après un avortement ou une fausse couche :

- Premier trimestre : l'implant devra être inséré dans les cinq jours suivant l'avortement ou la fausse couche du premier trimestre.
- Deuxième trimestre : insérer l'implant entre le 21e et le 28e jour suivant l'avortement ou la fausse couche du deuxième trimestre.

Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Post-partum :

- Sans allaitement : l'implant devra être inséré entre le 21e et le 28e jour après l'accouchement. Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'implant est inséré plus de 28 jours après l'accouchement, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.
- Avec allaitement : l'implant devra être inséré après la 4e semaine suivant l'accouchement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). La patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Comment insérer Nexplanon :

La réussite de l'utilisation et du retrait de Nexplanon repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant dans le bras non dominant réalisée correctement et avec précaution conformément aux instructions. Le professionnel de santé ayant effectué l'insertion ainsi que la patiente doivent être capables de palper l'implant sous la peau de la femme après insertion.

L'implant doit être inséré en sous-cutané, juste sous la peau. Un implant inséré plus profondément qu'en sous-cutané (insertion profonde) peut ne pas être palpable et la localisation et/ou le retrait peuvent être difficiles (cf ci-dessous « Comment retirer Nexplanon » et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'implant est inséré profondément, une lésion nerveuse ou vasculaire peut se produire. Des insertions profondes ou incorrectes ont été associées à une paresthésie (due à une lésion nerveuse) et à une migration de l'implant (due à une insertion dans le muscle ou dans le fascia), et, dans de rares cas, à une insertion intravasculaire.

L'insertion de Nexplanon doit être effectuée dans des conditions d'asepsie et uniquement par un professionnel de santé habilité à prescrire Nexplanon et familiarisé avec la technique. L'insertion de l'implant doit être réalisée uniquement avec l'applicateur préchargé.

Il est recommandé que le professionnel de santé effectuant l'insertion soit assis lors de l'intégralité de la procédure d'insertion, ainsi le site d'insertion et le mouvement de l'aiguille juste sous la peau pourront être bien visibles par le côté.

- Demander à la patiente de s'allonger sur le dos sur la table d'examen avec son bras non dominant plié au niveau du coude et tourné vers l'extérieur ; ainsi, soit son poignet est au même niveau que son oreille, soit sa main est placée près de son oreille (figure 1).

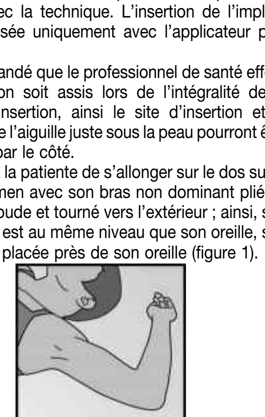

figure 1

- Identifier le site d'insertion, qui se situe à la face interne du bras non dominant, à environ 8 à 10 cm au-dessus de l'épitrochlée, en évitant le sillon (gouttière) entre le biceps et le triceps où les principaux vaisseaux sanguins et nerfs se trouvent dans le faisceau neurovasculaire, plus en profondeur dans le tissu sous-cutané (figures 2a et 2b). L'implant doit

être inséré en sous-cutané, juste sous la peau (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

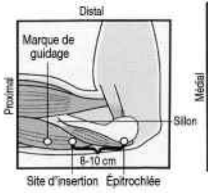

figure 2a

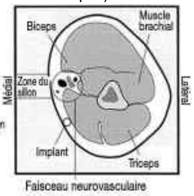

figure 2b

- Faire deux repères avec un marqueur stérile : un premier point, pour repérer l'endroit où l'implant sera inséré, et un second point, quelques centimètres au-dessus du premier repère (figure 2a). Ce second repère servira plus tard de guide pour la direction pendant l'insertion.
- Nettoyer le site d'insertion avec une solution antiseptique.
- Anesthésier la zone d'insertion (par exemple avec un anesthésique en spray ou en injectant 2 ml de lidocaïne à 1 % juste sous la peau, le long du tunnel d'insertion prévu).
- Sortir de son emballage l'applicateur Nexplanon préchargé stérile jetable contenant l'implant. L'applicateur ne doit pas être utilisé s'il y a un doute sur la stérilité.
- Tenir l'applicateur juste au-dessus de l'aiguille au niveau de la zone striée. Retirer le capuchon protecteur transparent de l'aiguille en le faisant glisser horizontalement, dans le sens de la flèche (figure 3). Si le capuchon ne se retire pas facilement, l'applicateur ne doit pas être utilisé. On peut voir l'implant blanc en regardant dans la pointe de l'aiguille. Ne pas toucher la manette coulissante violette avant d'avoir entièrement inséré l'aiguille sous la peau, car l'aiguille se rétracterait et libérerait prématurément l'implant de l'applicateur.
- Avec la main libre, tendre la peau autour du site d'insertion entre le pouce et l'index (figure 4).

figure 3

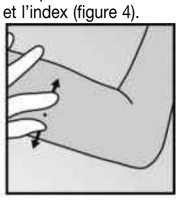

figure 4

- Piquer la peau avec la pointe de l'aiguille légèrement inclinée selon un angle inférieur à 30 ° (figure 5).
- Amener l'applicateur en position horizontale. Tout en soulevant la peau avec la pointe de l'aiguille, introduire l'aiguille sur toute sa longueur. On peut ressentir une légère résistance mais ne pas exercer de force excessive (figure 6). Si l'aiguille n'est pas entièrement insérée, l'implant ne sera pas correctement inséré.

figure 5

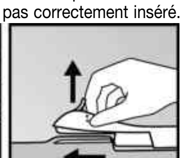

figure 6

- On peut mieux voir le mouvement de l'aiguille et son insertion juste sous la peau lorsque l'on est assis et que l'on regarde l'applicateur de côté et non du dessus. Dans cette position, on peut clairement voir le site d'insertion et le mouvement de l'aiguille juste sous la peau.
- Maintenir l'applicateur dans la même position avec l'aiguille insérée sur toute sa longueur. Si nécessaire, la main libre peut être utilisée pour maintenir l'applicateur dans la même position au cours de la procédure suivante. Déverrouiller la manette coulissante violette en la poussant légèrement vers le bas. Déplacer la manette coulissante complètement en arrière jusqu'à la butée (figure 7). L'implant est maintenant dans sa position sous-cutanée finale et l'aiguille est verrouillée dans le corps de l'applicateur. L'applicateur peut maintenant être retiré. Si l'applicateur n'est pas maintenu dans la même position au cours de la procédure ou si la manette coulissante violette n'est pas complètement tirée en arrière, l'implant ne sera pas correctement inséré.
- Vérifier toujours la présence de l'implant dans le bras de la patiente par palpation immédiatement après l'insertion. En palpant les deux extrémités de l'implant, on doit pouvoir confirmer la présence du bâtonnet de 4 cm (figure 8). Voir ci-dessous « Si l'implant n'est pas palpable ».

figure 7

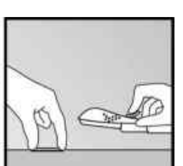

figure 8

- Appliquer un petit pansement adhésif sur le site d'insertion. Demander à la patiente de palper elle-même l'implant.
- Appliquer une compresse stérile avec un bandage compressif pour minimiser le risque d'ecchymose. La patiente peut retirer le bandage compressif au bout de 24 heures et le petit pansement au bout de 3 à 5 jours.
- Compléter la carte Patiente et la remettre à la patiente en lui demandant de la conserver. Compléter également les étiquettes adhésives et les coller dans le dossier médical de la patiente. Si des dossiers médicaux électroniques sont utilisés, les informations figurant sur l'étiquette adhésive doivent être enregistrées.
- L'applicateur est à usage unique et doit être correctement éliminé, conformément aux réglementations nationales d'élimination des déchets biologiques.

Si l'implant n'est pas palpable :

S'il n'est pas possible de palper l'implant ou si l'on doute de sa présence, l'implant peut ne pas avoir été inséré ou il peut avoir été inséré profondément :

- Vérifier l'applicateur. L'aiguille doit être complètement rétractée et seul le bout violet de l'obturateur doit être visible.
- Utiliser d'autres méthodes pour confirmer sa présence. Étant donné la nature radio-opaque de l'implant, les méthodes de localisation adaptées sont la radiographie bidimensionnelle et la tomodensitométrie (TDM). L'échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées. Avant d'effectuer une TDM, une échographie ou une IRM pour localiser l'implant, il est recommandé de contacter MSD France pour connaître les instructions. En cas d'échecs de ces méthodes d'imagerie, il est recommandé de vérifier la présence de l'implant en mesurant le taux d'étonogestrel dans un échantillon de sang de la patiente. Dans ce cas, MSD France communiquera la procédure appropriée.
- Une méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée tant que la présence de l'implant n'est pas confirmée.
- Une fois que l'implant non palpable a été localisé, le retrait est recommandé dès que médicalement approprié (voir ci-dessous « Localisation et retrait d'un implant non palpable » et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comment retirer Nexplanon :

Avant de débuter la procédure de retrait, le professionnel de santé effectuant le retrait doit consulter la Carte Patiente pour localiser l'implant Nexplanon. Vérifier la localisation exacte de l'implant dans le bras par palpation. Voir ci-dessous « Localisation et retrait d'un implant non palpable » si l'implant ne peut pas être palpé.

Procédure de retrait d'un implant palpable :

Le retrait de l'implant doit uniquement être effectué dans des conditions d'asepsie et par un professionnel de santé habilité à prescrire Nexplanon et familiarisé avec la technique de retrait.

- Nettoyer la zone où l'incision sera réalisée et appliquer un antiseptique. Localiser l'implant par palpation et marquer l'extrémité distale (l'extrémité la plus proche du coude), par exemple avec un marqueur stérile (figure 9).
- Anesthésier le bras, par exemple, avec 0,5 à 1 ml de lidocaïne à 1 % au niveau du repère indiquant l'endroit de l'incision (figure 10). Veiller à injecter l'anesthésique local sous l'implant pour qu'il reste près de la surface de la peau.

figure 9

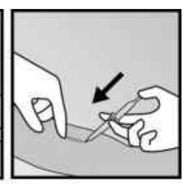

figure 10

- Appuyer sur l'extrémité proximale de l'implant (figure 11) pour l'immobiliser ; un renflement indiquant l'extrémité distale de l'implant peut apparaître. En partant de l'extrémité distale de l'implant, faire une incision longitudinale de 2 mm vers le coude.
- Pousser doucement l'implant vers l'incision jusqu'à ce que l'extrémité soit visible. Saisir l'implant avec une pince (de préférence une pince mosquito courbe) et retirer l'implant (figure 12).

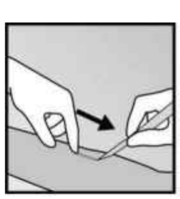

figure 11

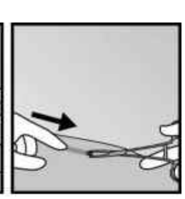

figure 12

- Si l'implant est encapsulé, pratiquer une incision dans la gaine tissulaire et ensuite retirer l'implant avec une pince (figures 13 et 14).

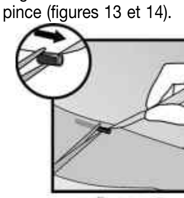

figure 13

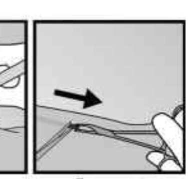

figure 14

- Si l'extrémité de l'implant n'est pas visible au niveau de l'incision, insérer doucement une pince dans l'incision (figure 15). Tourner la pince avec l'autre main (figure 16). Avec une seconde pince, disséquer soigneusement le tissu autour de l'implant et saisir l'implant (figure 17). L'implant peut alors être retiré.

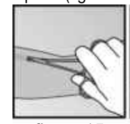

figure 15

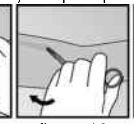

figure 16

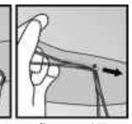

figure 17

- Vérifier que la totalité du bâtonnet, qui mesure 4 cm de long, a été retirée en le mesurant. Des cas d'implants cassés dans le bras des patientes ont été rapportés. Dans certains cas, une difficulté de retrait de l'implant cassé a été signalée. Si un implant incomplet (moins de 4 cm) est retiré, le morceau restant devra être retiré en suivant les instructions de cette section.
- Si la femme souhaite continuer à utiliser Nexplanon, un nouvel implant peut être inséré immédiatement après le retrait du précédent implant en utilisant la même incision (voir « Comment remplacer Nexplanon »).
- Après avoir retiré l'implant, fermer l'incision avec une suture cutanée adhésive et appliquer un pansement adhésif.
- Appliquer une compresse stérile avec un bandage compressif pour minimiser le risque d'ecchymose. La patiente peut retirer le bandage compressif au bout de 24 heures et le petit pansement au bout de 3 à 5 jours.

Localisation et retrait d'un implant non palpable :

Il y a eu des rapports occasionnels de migration de l'implant ; habituellement il s'agit d'un mouvement mineur par rapport à la position initiale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), mais cela peut conduire à un implant non palpable à l'endroit où il avait été placé. Un implant qui a été inséré profondément ou qui a migré peut ne pas être palpable et c'est pourquoi des procédures d'imagerie, telles que décrites ci-dessous, peuvent s'avérer nécessaires pour la localisation.

Un implant non palpable doit toujours être localisé avant d'essayer de le retirer. Étant donné la nature radio-opaque de l'implant, les méthodes adaptées pour la localisation comprennent la radiographie bidimensionnelle et la tomodensitométrie (TDM). L'échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées. Une fois l'implant localisé dans le bras, l'implant doit être retiré selon les instructions de la « Procédure de retrait d'un implant palpable », et l'utilisation du guidage échographique pendant le retrait doit être envisagée.

Si l'implant ne peut pas être trouvé dans le bras après des tentatives exhaustives de localisation, envisager d'appliquer les techniques d'imagerie au niveau du thorax, car des cas extrêmement rares de migration dans le système vasculaire pulmonaire ont été rapportés. Si l'implant est localisé dans le thorax, des interventions chirurgicales ou endovasculaires peuvent être nécessaires pour le retrait ; des professionnels de santé familiarisés avec l'anatomie thoracique doivent être consultés.

Si, à tout moment, ces méthodes d'imagerie échouent à localiser l'implant, la détermination du taux sanguin d'étonogestrel peut être utilisée pour vérifier la présence de l'implant. Contacter MSD France pour plus de conseils.

Le retrait de l'implant ne peut être effectué que dans des conditions d'asepsie par un professionnel de santé familiarisé avec la technique de retrait. Si l'implant a migré dans le bras, le retrait peut nécessiter une intervention chirurgicale mineure avec une incision plus grande ou une intervention chirurgicale en salle d'opération. Le retrait d'implants insérés profondément doit être effectué avec précaution pour éviter toute lésion des structures nerveuses ou vasculaires profondes dans le bras et doit être réalisé par des professionnels de santé familiarisés avec l'anatomie du bras.

Une chirurgie exploratoire sans connaissance de la localisation exacte de l'implant est fortement déconseillée.

Si l'implant ne peut être retiré, contacter MSD France pour plus de conseils.

Comment remplacer Nexplanon :

Un remplacement immédiat peut être réalisé après le retrait du précédent implant et la procédure est semblable à la procédure d'insertion décrite dans la rubrique « Comment insérer Nexplanon ».

Le nouvel implant peut être inséré dans le même bras et par l'incision effectuée pour retirer le précédent implant. Si la même incision est utilisée pour insérer le nouvel implant, anesthésier le site d'insertion en injectant un anesthésique, par exemple 2 ml de lidocaïne à 1 %, juste sous la peau à partir de l'incision de retrait et le long du « canal d'insertion » et suivre les étapes suivantes des instructions d'insertion.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Accident thromboembolique veineux évolutif.
- Tumeurs malignes, connues ou suspectées, sensibles aux stéroïdes sexuels.
- Présence ou antécédent de tumeurs du foie (bénignes ou malignes).
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En présence de l'une des conditions ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la balance bénéfice/risque de l'utilisation d'un progestatif doit être évaluée individuellement et discutée avec la patiente avant qu'elle ne décide d'utiliser Nexplanon. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition d'une de ces conditions, la femme doit contacter un médecin ou le professionnel de santé qui lui a prescrit Nexplanon. Celui-ci doit alors décider de l'arrêt éventuel de l'utilisation de Nexplanon.

Cancer du sein :

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Pendant l'utilisation de contraceptifs oraux (combinés) [CO], le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt de l'utilisation de CO et n'est pas liée à la durée d'utilisation, mais à l'âge de la femme au moment de l'utilisation du CO. Le nombre attendu de cas diagnostiqués pour 10 000 femmes qui utilisent des CO combinés (jusqu'à 10 ans après l'arrêt) comparativement à celles ne les ayant jamais utilisés pendant la même période a été calculé pour les groupes d'âge respectifs comme étant : 4,5/4 (16-19 ans), 17,5/16 (20-24 ans), 48,7/44 (25-29 ans), 110/100 (30-34 ans), 180/160 (35-39 ans) et 260/230 (40-44 ans). Le risque chez les utilisatrices de méthodes contraceptives uniquement progestatives est peut-être du même ordre que celui associé aux CO combinés. Cependant, pour ces méthodes, la preuve est moins concluante. Comparativement au risque de cancer du sein au cours d'une vie, l'augmentation du risque associé aux CO est faible. Les cas de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de CO tendent à être moins avancés que chez les non-utilisatrices de CO. L'augmentation du risque observé chez les utilisatrices de CO peut être liée à un diagnostic plus précoce, aux effets biologiques des CO ou à l'association des deux.

Troubles hépatiques :

En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la femme doit être adressée à un spécialiste pour examen et conseils.

Événements thrombotiques et vasculaires :

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (estrogène + progestatif) à une augmentation de l'incidence d'accidents thromboemboliques veineux (TEV, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et d'accidents thromboemboliques artériels (TEA, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique). La pertinence clinique de ces résultats pour l'étonogestrel (le métabolite actif du désogestrel), utilisé comme contraceptif purement progestatif en l'absence d'un composant estrogénique, n'est pas connue.

Des données épidémiologiques limitées ne suggèrent pas d'augmentation du risque de TEV ou de TEA chez les femmes utilisant l'implant ; cependant, des TEV et des TEA ont été rapportés depuis la commercialisation chez les femmes utilisant des implants à l'étonogestrel. Il est recommandé d'évaluer les facteurs de risque connus pour augmenter le risque de TEV et de TEA. Les femmes ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques doivent être averties de la possibilité d'une récidive. L'implant doit être retiré en cas de thrombose. Le retrait de l'implant doit aussi être considéré en cas d'immobilisation de longue durée liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie.

Pression artérielle élevée :

Si une hypertension artérielle prolongée se développe pendant l'utilisation de Nexplanon, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à une thérapeutique antihypertensive, l'utilisation de Nexplanon doit être arrêtée.

Effet sur le métabolisme des glucides :

L'utilisation de contraceptifs contenant des progestatifs peut avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose. Par conséquent, les femmes diabétiques doivent être attentivement suivies au cours des premiers mois d'utilisation de Nexplanon.

Chloasma :

Un chloasma peut occasionnellement apparaître, notamment chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant des prédispositions au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets au cours de l'utilisation de Nexplanon.

Poids corporel :

L'effet contraceptif de Nexplanon est lié aux concentrations plasmatiques d'étonogestrel, qui sont inverse-

ment proportionnelles au poids corporel, et qui diminuent avec le temps après l'insertion. L'expérience clinique chez les femmes en surpoids au cours de la 3e année d'utilisation est limitée. Il ne peut donc être exclu que l'effet contraceptif chez ces femmes au cours de la 3e année d'utilisation puisse être inférieur à celui observé chez les femmes de poids normal. Les professionnels de santé habilités à prescrire Nexplanon doivent donc envisager de remplacer plus tôt l'implant chez les femmes en surpoids.

Complications d'insertion :

Des cas de migration de l'implant dans le bras depuis le site d'insertion ont été rapportés, pouvant être liés à une insertion profonde (cf Posologie/Mode d'administration : « Comment insérer Nexplanon ») ou à des pressions extérieures (ex : manipulation de l'implant ou sports de contact). Depuis la commercialisation, de rares cas d'implants localisés dans les vaisseaux du bras et dans l'artère pulmonaire ont également été rapportés, pouvant être liés à des insertions profondes ou à une insertion intravasculaire. Dans les cas où l'implant a migré dans le bras depuis le site d'insertion, la localisation de l'implant peut être rendue plus difficile et le retrait peut nécessiter une intervention chirurgicale mineure avec une incision plus large ou une intervention chirurgicale dans une salle d'opération. Dans les cas où l'implant a migré dans l'artère pulmonaire, une intervention endovasculaire ou chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait (cf Posologie/Mode d'administration : « Comment retirer Nexplanon »). Si, à tout moment, l'implant ne peut être palpé, il doit être localisé et le retrait est recommandé dès que médicalement approprié. Si l'implant n'est pas retiré, son effet contraceptif et le risque d'effets indésirables liés au progestatif pourront persister au-delà de la durée désirée par la femme.

Une expulsion peut survenir en particulier si l'implant n'a pas été inséré conformément aux instructions données à la rubrique Posologie/Mode d'administration : « Comment insérer Nexplanon », ou à la suite d'une réaction inflammatoire locale.

Kystes ovariens :

Avec tous les contraceptifs hormonaux faiblement dosés, le développement folliculaire persiste et, occasionnellement, un follicule peut continuer à croître, dépassant la taille qu'il atteindrait au cours d'un cycle normal. En général, ces follicules hypertrophiés disparaissent spontanément. Ils sont souvent asymptomatiques ; dans certains cas, ils sont associés à de légères douleurs abdominales. Ils nécessitent rarement une intervention chirurgicale.

Grossesses extra-utérines :

Avec les pilules uniquement progestatives traditionnelles, la protection vis-à-vis des grossesses extra-utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les CO combinés, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de leur utilisation. Bien que Nexplanon inhibe l'ovulation, une grossesse extra-utérine doit être envisagée au cours d'un diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Autres événements :

Les événements suivants ont été rapportés à la fois lors d'une grossesse et lors de l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais l'imputabilité de ces manifestations à l'utilisation de progestatifs n'a pas été démontrée : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; formation de lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; perte d'audition liée à une otosclérose et angiœdème (héréditaire).

Examen/consultation médical(e) :

Avant l'insertion ou la réinsertion de Nexplanon, un interrogatoire médical complet (incluant les antécédents médicaux familiaux) doit être fait et une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, avec recherche des contre-indications (cf Contre-indications) et des mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est recommandé que la femme revienne pour un contrôle médical trois mois après l'insertion de Nexplanon. Au cours de ce contrôle, le professionnel de santé devra mesurer la pression artérielle et vérifier si la femme a des questions, des plaintes ou si des effets indésirables sont apparus. La fréquence et la nature des examens médicaux réguliers futurs doivent être adaptées à chaque femme, en fonction de l'avis médical.

Les femmes seront informées que Nexplanon ne protège pas du VIH (sida) ni des autres infections sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité avec des traitements concomitants :

L'efficacité de Nexplanon peut être réduite lors de l'utilisation de traitements concomitants qui diminuent la concentration plasmatique de l'étonogestrel (cf Interactions).

Changements du profil de saignement vaginal :

Pendant l'utilisation de Nexplanon, il est probable que les femmes observent des changements de leur profil de saignement vaginal qui seront imprédictibles. Ceux-ci peuvent inclure l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus) et des changements de l'intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. Des aménorrhées ont été rapportées chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d'autres femmes (1 femme sur 5), il a été rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Chez beaucoup de femmes, le profil de saignement observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignement. Une information, des conseils et l'utilisation d'un calendrier des saignements peuvent améliorer l'adhésion de la femme à son profil de saignement. L'évaluation des saignements vaginaux doit être faite au cas par cas et peut inclure un examen visant à éliminer une pathologie gynécologique ou une grossesse.

Implant cassé ou plié in situ

Des cas d'implants cassés ou pliés dans le bras des patientes ont été rapportés. Sur la base des données *in vitro*, lorsque l'implant est cassé ou plié, le taux de diffusion de l'étonogestrel peut être légèrement augmenté. Il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif avec ce changement. Lorsque l'implant est retiré, il est important de l'enlever dans son intégralité (cf Posologie/Mode d'administration : « Comment retirer Nexplanon »).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Note : Les informations concernant les médicaments prescrits en association avec Nexplanon doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Nexplanon :

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut entraîner des hémorragies de privation et/ou un échec de l'effet contraceptif.

Conduite à tenir :

L'induction enzymatique peut être observée après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines.

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques ou des produits à base de plantes doivent être averties que l'efficacité de Nexplanon peut être réduite. Le retrait de l'implant n'est pas nécessaire, mais il est conseillé aux femmes d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci afin d'obtenir une protection maximale.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec les contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs purement progestatifs, y compris Nexplanon) :

Substances augmentant la clairance des contraceptifs hormonaux (diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux par induction enzymatique), par ex :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et traitements anti-VIH/VHC tels que le ritonavir, l'éfavirenz, le bocéprévir, la névirapine et potentiellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des contraceptifs hormonaux :

Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des traitements concomitants HIV/VHC doit être consulté afin d'identifier les interactions potentielles ainsi que toute recommandation s'y rapportant. En cas de doute, les femmes traitées par un inhibiteur de la protéase ou par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Substances diminuant la clairance des contraceptifs hormonaux (inhibiteurs enzymatiques) :

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par ex. fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des progestatifs, y compris l'étonogestrel.

Effets de Nexplanon sur d'autres médicaments :

Les contraceptifs hormonaux peuvent influer sur le métabolisme de certaines autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être soit augmentées (ex : ciclosporine), soit diminuées (ex : lamotrigine).

TESTS BIOLOGIQUES :

Les données obtenues avec les CO combinés ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent influencer les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux sériques de protéines (porteuses), comme la globuline se liant aux corticostéroïdes (corticosteroid binding globulin) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les valeurs normales. Il n'est pas établi si ceci s'applique aussi aux contraceptifs purement progestatifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Nexplanon n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de Nexplanon, l'implant doit être retiré. Les études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent causer une masculinisation des fœtus féminins. De vastes études épidémiologiques n'ont mis en évidence ni d'augmentation du risque de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des CO avant leur grossesse, ni d'effet tératogène lors de l'utilisation de CO par inadvertance au cours de la grossesse. Bien que cela soit probablement le cas pour tous les CO, il n'est pas démontré qu'il en soit de même pour Nexplanon.

Les données de pharmacovigilance de différents médicaments contenant de l'étonogestrel et du désogestrel (l'étonogestrel est un métabolite du désogestrel) n'indiquent pas non plus de risque augmenté.

ALLAITEMENT :

Des données cliniques indiquent que Nexplanon ne modifie pas la production ou la qualité (concentrations en protéines, lactose ou lipides) du lait maternel. Cependant, de faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. En se basant sur une ingestion moyenne quotidienne de lait de 150 ml/kg, la dose moyenne d'étonogestrel reçue par l'enfant est estimée à 27 ng/kg/jour après un mois. Ceci correspond approximativement à 2,2 % de la dose quotidienne maternelle moyenne ajustée au poids et approximativement à 0,2 % de la dose maternelle quotidienne estimée en valeur absolue. Par la suite, la concentration en étonogestrel dans le lait diminue avec le temps pendant la période d'allaitement.

Des données à long terme, limitées, sont disponibles chez 38 enfants, dont les mères ont commencé à utiliser l'implant entre la 4e et la 8e semaine après l'accouchement. Ils ont été allaités pendant une période moyenne de 14 mois et un suivi a été effectué jusqu'à l'âge de 36 mois. L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré aucune différence par rapport aux enfants allaités dont les mères avaient un DIU (n = 33). Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant devront être suivis avec précaution. En se basant sur les données disponibles, Nexplanon peut être utilisé pendant l'allaitement et doit être inséré après la 4e semaine suivant l'accouchement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu du profil pharmacodynamique, Nexplanon n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Pendant l'utilisation de Nexplanon, il est probable que les femmes observent des changements de leur profil de saignement vaginal qui seront imprédictibles. Ceux-ci peuvent inclure l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus) et des changements de l'intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. Des aménorrhées ont été rapportées chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d'autres femmes (1 femme sur 5), il a été rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Occasionnellement, des saignements abondants ont été rapportés. Lors des essais cliniques, les changements du profil de saignement ont été la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement (environ 11 %).

Chez beaucoup de femmes, le profil de saignement observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignement.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et possiblement liés à l'utilisation de Nexplanon ont été listés dans le tableau ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables en terme MedDRA *		
	Très fréquent ⩾ 1/10	Fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100
Infections et infestations	Infection vaginale		Pharyngite, rhinite, infection des voies urinaires
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	
Affections psychiatriques		Instabilité émotionnelle, humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements	Migraine, somnolence
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, nausée, flatulences	Vomissements, constipation, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Hypertrichose, rash, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques			Dorsalgies, arthralgies, myalgies, douleurs musculosquelettiques
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Tensions mammaires, mastodynie, règles irrégulières	Dysménorrhée, kyste ovarien	Pertes vaginales, gêne vulvovaginale, galactorrhée, augmentation du volume des seins, prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'insertion, réaction au site d'insertion, fatigue, symptômes pseudogrippaux, douleur	Pyrexie, œdème
Investigations	Prise de poids	Perte de poids	

* Les termes MedDRA (version 10.1) les plus appropriés pour décrire certaines réactions indésirables ont été repris. Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais doivent aussi être pris en compte.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas. Des cas de séborrhée ont aussi été rapportés. Des réactions anaphylactiques, une urticaire, un angio-œdème, une aggravation d'un angio-œdème et/ou une aggravation d'un œdème angioneurotique héréditaire peuvent survenir. L'insertion et/ou le retrait de l'implant peuvent entraîner des ecchymoses, une légère irritation locale, des douleurs ou des démangeaisons. Une fibrose au site d'insertion peut se produire, une cicatrice peut se former ou un abcès peut se développer. Des paresthésies ou des sensations pseudoparesthésiques peuvent survenir. Une expulsion ou une migration de l'implant, y compris, rarement, dans la paroi thoracique, ont été rapportées. Dans de rares cas, des implants ont été trouvés dans le système vasculaire, y compris l'artère pulmonaire. Dans certains cas d'implants trouvés dans l'artère pulmonaire, une douleur thoracique et/ou une dyspnée ont été rapportées ; d'autres cas ont été rapportés comme asymptomatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si les instructions ne sont pas suivies (cf Posologie/Mode d'administration), des insertions incorrectes, des difficultés de localisation et de retrait de l'implant peuvent se produire. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait de l'implant.

Dans de rare cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les femmes utilisant des contraceptifs (oraux combinés), un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent : des accidents thromboemboliques veineux, des accidents thromboemboliques artériels, des tumeurs hormonodépendantes (ex : tumeurs hépatiques, cancer du sein) et des chloasmas ; plusieurs d'entre eux sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un implant doit toujours être retiré avant d'en insérer un nouveau. Aucune donnée n'est disponible sur un surdosage avec l'étonogestrel. Il n'a pas été rapporté d'effet délétère grave lié à un surdosage avec les contraceptifs en général.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : contraceptif hormonal à usage systémique, progestatifs (code ATC : G03AC08).

Mécanisme d'action :

L'implant Nexplanon est un implant non biodégradable, radio-opaque, contenant de l'étonogestrel destiné à un usage sous-cutané, préchargé dans un applicateur stérile, jetable. L'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel, un progestatif largement utilisé dans les CO. Sa structure est dérivée de la 19-nortestostérone et il se lie avec une haute affinité aux récepteurs de la progestérone dans les organes cibles. L'effet contraceptif de l'étonogestrel est principalement dû à une inhibition de l'ovulation. Il n'a pas été observé d'ovulation durant les deux premières années d'utilisation de l'implant et rarement durant la troisième année. En plus de l'inhibition de l'ovulation, l'étonogestrel entraîne aussi des modifications de la glaire cervicale, qui gênent le passage des spermatozoïdes.

Efficacité et sécurité clinique :

Les essais cliniques ont été conduits chez des femmes entre 18 et 40 ans. Bien qu'aucune comparaison directe n'ait été faite, l'efficacité contraceptive est au moins comparable à celle des CO combinés. Lors des études cliniques, aucune grossesse n'a été observé pour les 35 057 cycles d'exposition ; l'indice de Pearl étudié est de 0,00 (intervalle de confiance à 95 % : 0,00-0,14).

Cependant, il faut savoir qu'en pratique aucune méthode ne peut être considérée comme efficace à 100 %. Ce taux élevé d'efficacité contraceptive est obtenu, entre autres, parce que l'action contraceptive de Nexplanon est indépendante de l'observance d'un traitement par la femme elle-même. L'action contraceptive de l'étonogestrel est réversible, ce qui se manifeste par un retour rapide à un cycle menstruel normal après le retrait de l'implant. Bien que l'étonogestrel inhibe l'ovulation, l'activité ovarienne n'est pas complètement supprimée. Les concentrations moyennes en estradiol restent supérieures au taux observé en phase folliculaire précoce. Dans une étude sur 2 ans, au cours de laquelle la densité minérale osseuse de 44 utilisatrices a été comparée à celle d'un groupe témoin de 29 femmes utilisant un DIU, aucun effet indésirable relatif à la masse osseuse n'a été observé. Aucun effet cliniquement significatif sur le métabolisme des lipides n'a été observé. L'utilisation de contraceptifs contenant un progestatif peut avoir un effet sur la résistance à l'insuline et la tolérance au glucose. Des essais cliniques additionnels ont indiqué que les utilisatrices de Nexplanon auraient souvent des menstruations moins douloureuses (dysménorrhées).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'insertion de l'implant, l'étonogestrel est rapidement absorbé dans la circulation. Les concentrations permettant l'inhibition de l'ovulation sont atteintes en 1 jour. Les concentrations sériques maximales (entre 472 et 1270 pg/ml) sont atteintes en 1 à 13 jours. Le taux de libération de l'implant diminue avec le temps. En conséquence, les concentrations sériques diminuent rapidement au cours des premiers mois. A la fin de la première année, une concentration moyenne d'approximativement 200 pg/ml (entre 150-261 pg/ml) est observée, celle-ci diminue lentement jusqu'à 156 pg/ml (entre 111-202 pg/ml) à la fin de la 3e année. Les variations observées dans les concentrations sériques peuvent être, en partie, attribuées aux différences de poids corporel.

Distribution :

L'étonogestrel est lié à 95,5-99 % aux protéines sériques, principalement à l'albumine et avec une importance moindre à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume central de distribution et le volume total de distribution sont respectivement de 27 l et de 220 l, et ils ne se modifient quasiment pas au cours de l'utilisation de Nexplanon.

Biotransformation :

L'étonogestrel subit une hydroxylation et une réduction. Les métabolites sont conjugués aux sulfates et aux glucuronides. Des études sur l'animal montrent que la circulation entérohépatique ne contribue probablement pas à l'activité progestative de l'étonogestrel.

Élimination :

Après une administration intraveineuse d'étonogestrel, la demi-vie d'élimination moyenne est approximativement de 25 heures et la clairance sérique est approximativement de 7,5 l/heure. La clairance et la demi-vie d'élimination restent constantes pendant la période de traitement. L'excrétion de l'étonogestrel et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou sous forme conjuguée, est urinaire ou fécale (avec un ratio de 1,5/1). Après insertion chez une femme qui allaite, l'étonogestrel est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,44/0,50 au cours des quatre premiers mois. Chez la femme qui allaite, la dose moyenne d'étonogestrel ingérée par l'enfant est d'environ 0,2 % de la dose maternelle quotidienne estimée en valeur absolue (2,2 % lorsque les valeurs sont normalisées par kg de poids corporel). Les concentrations diminuent de façon progressive et statistiquement significative au cours du temps.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales de l'étonogestrel, sans tenir compte de la voie d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Nexplanon ne doit pas être inséré après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.

L'applicateur est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935154439 (1999, RCP rév 19.10.16).

Prix : 104,30 € (1 implant).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

NICOPASS®

nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Nicopass sans sucre Menthe Fraîcheur :

Pastille à sucer à 1,5 mg (carrée ; opaque ; beige), *édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfame potassique :* Boîtes de 12, de 36, de 96 et de 144, sous plaquettes thermoformées de 12.

Pastille à sucer à 2,5 mg (carrée ; opaque ; beige), *édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfame potassique :* Boîtes de 12, de 36 et de 96, sous plaquettes thermoformées de 12.

Nicopass sans sucre Réglisse Menthe :

Pastilles à sucer à 1,5 mg et à 2,5 mg (carrées ; opaques ; marron), *édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfame potassique :* Boîtes de 12, de 36 et de 96, sous plaquettes thermoformées de 12.

Nicopass sans sucre Eucalyptus :

Pastille à sucer à 1,5 mg (carrée ; opaque ; blanche), *édulcorée à l'aspartam et à l'acésulfame potassique :* Boîtes de 12, de 36 et de 96, sous plaquettes thermoformées de 12.

COMPOSITION

Nicopass sans sucre Menthe fraîcheur :	*p pastille*
Nicotine	1,5 mg
ou	2,5 mg

(sous forme de résinate de nicotine : 8,33 mg/pastille à 1,5 mg ; 13,88 mg/pastille à 2,5 mg)

Excipients (communs) : isomalt (E953), hypromellose (E464), aspartam (E951), acésulfame potassique, arôme menthe poivrée, arôme menthe fraîcheur longue durée (arôme naturel de menthe poivrée, cire de carnauba, hypromellose, mono et diglycérides d'acides gras, éthylcellulose, huile de soja partiellement hydrogénée), arôme masquant Permaseal (substances aromatisantes naturelles, maltodextrine, gomme arabique, propylène-glycol), bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951) (1 mg/pastille à 1,5 ou 2,5 mg), isomalt (E953) (2,32 mg/pastille à 1,5 mg ; 2,31 mg/pastille à 2,5 mg), huile de soja (partiellement hydrogénée) contenue dans l'arôme menthe fraîcheur longue durée.

Nicopass sans sucre Réglisse Menthe :	*p pastille*
Nicotine	1,5 mg
ou	2,5 mg

(sous forme de résinate de nicotine : 8,33 mg/pastille à 1,5 mg ; 13,88 mg/pastille à 2,5 mg)

Excipients (communs) : isomalt (E953), hypromellose (E464), aspartam (E951), acésulfame potassique, arôme menthe poivrée, arôme masquant Permaseal (substances aromatisantes naturelles, maltodextrine, gomme arabique, propylène glycol), extrait sec de réglisse déglycyrrhiziné, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre.

Excipients à effet notoire : isomalt (E953) (2,31 g/pastille à 1,5 mg ; 2,30 g/pastille à 2,5 mg), aspartam (E951) (1,00 mg/pastille à 1,5 ou 2,5 mg).

Nicopass sans sucre Eucalyptus :	*p pastille*
Nicotine	1,5 mg

(sous forme de résinate de nicotine : 8,33 mg/pastille)

Excipients : isomalt (E953), hypromellose (E464), aspartam (E951), acésulfame potassique, arôme aux extraits naturels de menthe et d'eucalyptus (trans-anéthole, eucalyptol, L-menthol), arôme masquant Permaseal (substances aromatisantes naturelles, maltodextrine, gomme arabique, propylène glycol), bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre.

Excipients à effet notoire : isomalt (E953) (2,33 g), aspartam (E951) (5,00 mg).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

Le taux de réussite du sevrage tabagique est généralement amélioré s'il est accompagné de conseils et d'un soutien.

Bien que l'arrêt définitif de la consommation de tabac soit préférable, ce médicament peut être utilisé dans :

- les cas où un fumeur s'abstient temporairement de fumer ;
- une stratégie de réduction du tabagisme comme une étape vers l'arrêt définitif.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent (de plus de 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et adolescent de plus de 15 ans.

Nicopass ne doit pas être utilisé chez les fumeurs de moins de 18 ans sans recommandation d'un professionnel de santé.

Les pastilles dosées à 1,5 mg en monothérapie sont adaptées pour les fumeurs faiblement ou modérément dépendants à la nicotine (score au test de Fagerström ⩽ 6). Les pastilles dosées à 2,5 mg sont adaptées pour les fumeurs fortement ou très fortement dépendants à la nicotine (score au test de Fagerström de 7 à 10).

POSOLOGIE :

- Nicopass 1,5 mg : quelle que soit l'indication, ne pas dépasser 30 pastilles par jour.
- Nicopass 2,5 mg : ne pas dépasser 15 pastilles à 2,5 mg par jour.

Arrêt complet du tabac :

Les pastilles dosées à 1,5 mg peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec les dispositifs transdermiques nicotiniques.

En cas d'association, il est conseillé aux patients de prendre un avis médical.

Monothérapie (pastilles à 1,5 mg ou à 2,5 mg) :

Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 2 phases :

- *1re phase :*
  Sucer lentement une pastille chaque fois que l'envie de fumer apparaît.
  Le nombre de pastilles est généralement de 8 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 pastilles à 1,5 mg ou 15 pastilles à 2,5 mg par jour.
  La durée de cette phase est d'environ 3 mois, mais peut varier en fonction de la réponse individuelle.
- *2e phase :*
  Quand l'envie de fumer est complètement surmontée, réduire progressivement le nombre de pastilles par jour.
  Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 à 2 pastilles par jour.

Pastilles à 1,5 mg : il est recommandé de ne pas utiliser les pastilles au-delà de 12 mois.

Pastilles à 2,5 mg : si au-delà de 6 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de consulter un médecin. Sans résultat après 9 mois de traitement, il est recommandé d'envisager une autre stratégie.

En association avec les dispositifs transdermiques à la nicotine (uniquement pour les pastilles dosées à 1,5 mg) :

Les personnes qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer les pastilles Nicopass 1,5 mg avec une forme délivrant de la nicotine tout au long de la journée : les dispositifs transdermiques.

L'association des dispositifs transdermiques avec les substituts nicotiniques par voie orale a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.

- Traitement initial :
  Le traitement devra débuter par un dispositif transdermique adapté au niveau de dépendance qui sera appliqué quotidiennement sur la peau le matin et associé si nécessaire à la pastille. Dans ce cas, sucer lentement une pastille chaque fois que l'envie impérieuse de fumer apparaît, avec un minimum de 4 pastilles à 1,5 mg par jour.
  Généralement, 5 à 6 pastilles à 1,5 mg procurent l'effet adéquat.
  Ne pas utiliser plus de 24 pastilles à 1,5 mg par jour.
  Ce schéma posologique devra être utilisé pendant 6 à 12 semaines, période après laquelle un sevrage progressif des produits de substitution devra être initié.
- Sevrage progressif des produits de substitution :
  Celui-ci devra être effectué de la façon suivante : utiliser des dispositifs transdermiques moins dosés, selon les durées respectives d'utilisation spécifiées pour le dispositif transdermique utilisé, tout en continuant à utiliser si nécessaire le même nombre de pastilles qu'en début de traitement, puis réduire ensuite le nombre de pastilles dosées à 1,5 mg utilisées par jour, jusqu'à un maximum de 12 mois de traitement total.

Abstinence temporaire du tabac :

Sucer lentement une pastille chaque fois que l'envie de fumer apparaît.

Le nombre de pastilles dosées à 1,5 mg est généralement de 8 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 pastilles par jour.

Le nombre de pastilles dosées à 2,5 mg est généralement de 8 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 15 pastilles par jour.

Réduction tabagique :

Dans la mesure du possible, alterner les pastilles à la nicotine et les cigarettes. Sucer lentement une pastille quand l'envie de fumer apparaît, pour rester aussi longtemps que possible sans fumer.

Utiliser chaque jour un nombre suffisant de pastilles sans dépasser 30 pastilles à 1,5 mg ou 15 pastilles à 2,5 mg par jour.

Progressivement, continuer à essayer de diminuer la consommation de cigarettes, si possible jusqu'à l'arrêt complet.

Quand le patient ne fumera plus depuis quelques semaines, réduire progressivement le nombre de pastilles par jour.

Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 à 2 pastilles par jour.

Information devant être également précisée :

Pastilles à 1,5 mg : il est recommandé de ne pas utiliser les pastilles au-delà de 12 mois.

Pastilles à 2,5 mg : la réduction de la consommation du tabac doit conduire progressivement le patient à un arrêt complet du tabac. Cet arrêt doit être tenté le plus tôt possible dans les 6 mois suivant le début du traitement. Si au-delà de 9 mois après le début du traitement la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie buccale.

La pastille doit être placée dans la bouche où elle va se dissoudre progressivement. Elle doit être régulièrement déplacée d'un côté de la bouche à l'autre et sucée lentement, jusqu'à dissolution complète. La structure matricielle de la pastille a été conçue pour assurer sa dissolution en environ 30 minutes, permettant ainsi une libération progressive de la nicotine et donc une absorption lente de celle-ci au niveau de la muqueuse buccale. Par conséquent, elle ne doit pas être croquée ou avalée. Il faut s'abstenir de boire ou de manger lorsque la pastille est dans la bouche.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à la nicotine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.
- Nicopass Menthe Fraîcheur 1,5 mg et 2,5 mg : En raison de la présence d'huile de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'arachide ou au soja.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Dans l'indication « Arrêt complet du tabac », l'utilisation de ce médicament doit s'accompagner d'une interruption totale de la consommation de tabac.
- En raison des effets pharmacologiques de la nicotine, certaines pathologies nécessitent un avis médical ainsi qu'une surveillance médicale :
  - ulcère gastrique ou duodénal en évolution ;
  - insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.
- Pastilles à 1,5 mg : les mises en garde et précautions particulières d'emploi de l'association d'un dispositif transdermique à la nicotine avec des pastilles de Nicopass (1,5 mg) sont celles de chaque traitement utilisé seul.
- Mises en garde particulières liées aux excipients à effet notoire : ces médicaments contiennent de l'isomalt (E953). Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Population pédiatrique :

La nicotine est une substance toxique.

Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants. En effet, la dose thérapeutique destinée à l'adulte pourrait provoquer une intoxication grave voire mortelle chez l'enfant (cf Surdosage).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses liées à la nicotine :

Il n'y a pas de données sur d'éventuelles interactions entre les pastilles contenant de la nicotine et d'autres médicaments.

Interactions liées au sevrage tabagique :

Le sevrage tabagique, avec ou sans substitut nicotinique, peut entrainer, chez les ex-fumeurs, une augmentation de la réponse aux médicaments associés. Les hydrocarbures polycycliques (goudrons), présents dans le tabac, étant des inducteurs enzymatiques forts du cytochrome CYP1A2, les patients dont le traitement par des médicaments métabolisés par cette enzyme étaient stabilisés avant l'arrêt du tabac, peuvent être surexposés à ces médicaments suite à la réduction de l'activité du cytochrome CYP1A2 en l'absence de fumée de tabac. Ainsi, pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, tels que la théophylline, la méthadone, la clozapine et le ropinirole, des conséquences cliniques notables peuvent être observées. Les médecins devraient considérer la réduction graduelle de la dose lors de l'initiation du traitement par les substituts nicotiniques.

Les médicaments suivants peuvent nécessiter un ajustement de dose à l'arrêt du tabagisme :

Une diminution de dose peut être nécessaire à l'arrêt du tabagisme	*Possible mécanisme d'action*
Théophylline, clozapine, ropinirole, méthadone	Induction réduite du CYP1A2
Insuline	Augmentation de l'absorption sous-cutanée de l'insuline

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin. En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique. Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.

Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, d'une mort fœtale *in utero*, d'une prématurité et d'une hypotrophie néonatale. Ces effets semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique durant la grossesse car ils s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3e trimestre.

Si le sevrage tabagique n'est pas obtenu chez les fumeuses enceintes fortement dépendantes, il est recommandé de consulter un professionnel de santé avant l'initiation d'un traitement de substitution nicotinique.

L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psycho-social et les autres dépendances éventuellement associées. Une consulta-

tion spécialisée dans le sevrage tabagique est donc conseillée.
La nicotine libérée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoignent les effets hémodynamiques observés au 3e trimestre (par exemple modifications de la fréquence cardiaque), qui peuvent retentir sur le fœtus proche du terme.
Cependant, le risque encouru pour le fœtus est probablement plus faible que celui lié à la poursuite du tabagisme puisque :
- les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont plus faibles avec un traitement de substitution que celles obtenues avec la nicotine inhalée, et par conséquent, une exposition à la nicotine inférieure ou non supérieure à celle liée à la consommation tabagique ;
- il n'y a pas d'exposition aux hydrocarbures polycycliques ni au monoxyde de carbone.

Par conséquent, au-delà du 6e mois de grossesse, la pastille ne doit être utilisée que sous surveillance médicale chez les fumeuses enceintes n'ayant pas réussi à arrêter de fumer avant le 3e trimestre.

ALLAITEMENT :

Information liée à la présence de nicotine :
La nicotine passe dans le lait maternel en quantité qui pourrait avoir une incidence sur l'enfant, même aux doses thérapeutiques. Les produits de substitution nicotinique, de même que le tabagisme, doivent donc être évités durant l'allaitement.
En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible.
Si l'arrêt du tabac n'est pas obtenu, l'utilisation de la pastille durant l'allaitement ne doit être initiée que sur avis médical.

Information liée à la présence de dérivés terpéniques dans les excipients :
Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament en cas d'allaitement du fait :
- de l'existence de données cinétiques limitées sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

FERTILITÉ :

Chez l'animal, il a été démontré que la nicotine pouvait altérer la fertilité (cf Sécurité préclinique).
Chez l'Homme, le tabagisme diminue la fertilité de l'homme et de la femme, la contribution spécifique de la nicotine dans la survenue de ces effets n'étant pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Nicopass n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les pastilles de nicotine peuvent entraîner des effets indésirables similaires à la nicotine administrée par d'autres modes.
Les effets indésirables sont classées selon leur fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000).

Systèmes de classes organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que l'angiœdème
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Troubles cardiovasculaires	
Peu fréquent	Palpitations
Rare	Fibrillation auriculaire réversible
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Douleur pharyngolaryngée, hoquet
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Maux de gorge, irritation de la bouche (sensation de brûlure et de chatouillement), sécheresse buccale, nausée, vomissement, inconfort digestif, œsophagite, stomatite, flatulence
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Peu fréquent	Érythème, urticaire

Comme avec d'autres substituts nicotiniques, des gastrites peuvent survenir.
Quelques symptômes tels qu'étourdissement, céphalées, et insomnie peuvent être liés au sevrage tabagique. Une augmentation de l'apparition d'aphtes buccaux peut survenir après l'arrêt du tabac.
Pastilles à 1,5 mg : les effets indésirables pouvant apparaître lors de l'utilisation de l'association (dispositif transdermique et pastilles à 1,5 mg) ne diffèrent pas de ceux de chaque traitement seul en termes d'effets indésirables locaux liés aux formes pharmaceutiques. La fréquence de ces effets indésirables est comparable à celle mentionnée dans les RCP de chaque spécialité respective.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage en nicotine peut apparaître si plusieurs pastilles sont sucées en même temps ou si d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine sont utilisés de façon concomitante.
Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.
Suite à un surdosage, l'apparition des symptômes peut être rapide en particulier chez l'enfant.
Les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes et adolescents peuvent entraîner une intoxication sévère pouvant être fatale chez le jeune enfant. En cas de suspicion d'intoxication chez l'enfant, consulter immédiatement un médecin.

Conduite à tenir en cas de surdosage :
L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Surveiller les signes vitaux. Les vomissements sont généralement spontanés. L'administration orale de charbon actif et les lavages gastriques doivent être mis en œuvre dès que possible dans l'heure suivant l'ingestion. Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).
La nicotine, alcaloïde principal des produits dérivés du tabac, substance naturelle agissant sur le système nerveux autonome, est un agoniste des récepteurs nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique. Consommée via le tabac, la nicotine induit une dépendance.
L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.
Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.
Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques dans les pathologies coronariennes stables.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La dissolution complète de la pastille dans la cavité buccale est généralement atteinte en 30 minutes.
La nicotine de ce médicament présenté sous forme de pastille est liée à une résine échangeuse d'ions.
La nicotine est absorbée au niveau de la muqueuse buccale.
Pastilles à 1,5 mg : une concentration maximale d'environ 4,20 ng/ml est atteinte après une seule prise en 50 minutes environ.
Pastilles à 2,5 mg : la concentration maximale est atteinte après une seule prise en 50 minutes environ.

Distribution :
Le volume de distribution après administration IV de nicotine est de 2-3 l/kg et la demi-vie est approximativement de 2 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques n'a a priori pas de retentissement sur les paramètres cinétiques de la nicotine. La nicotine traverse la barrière hémato-encéphalique, le placenta et passe dans le lait maternel.

Biotransformation :
Le métabolisme est principalement hépatique.
Plus de vingt métabolites de la nicotine ont été identifiés, ils sont tous considérés comme moins actifs que la nicotine. Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration atteint des taux 10 fois supérieurs à ceux de la nicotine.
La nicotine est également métabolisée au niveau des reins et des poumons.

Élimination :
La clairance plasmatique moyenne est d'environ 70 litres par heure.
Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (15 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH < 5).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :
L'aggravation de l'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance totale de la nicotine. La clairance de la nicotine a été réduite d'environ 50 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Des taux de nicotine élevés ont été observés chez des patients fumeurs hémodyalisés.

Insuffisance hépatique :
Étant donné que la nicotine est fortement métabolisée et que sa clairance systémique totale est dépendante du flux sanguin hépatique, une influence potentielle de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la nicotine (clairance réduite) doit être anticipée.

Personne âgée :
Une faible diminution de la clairance totale de la nicotine a été constatée chez des sujets âgés sains, ne justifiant cependant pas un ajustement posologique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Le profil de toxicité de la nicotine après administrations répétées chez l'animal apparaît similaire à celui observé chez des fumeurs modérés chroniques.
La nicotine n'est pas mutagène *in vitro* sur bactéries (test d'Ames) et cellules de mammifère bien que des résultats positifs aient été observés à de fortes concentrations et sans activation métabolique.
In vivo, les effets clastogènes de la nicotine ont été démontrés en utilisant plusieurs modèles expérimentaux, mais toujours après administration orale de fortes doses.
Seules des informations limitées sont disponibles sur l'utilisation à long terme de la nicotine chez l'animal afin d'évaluer les risques cancérogènes. La nicotine peut potentialiser des effets cancérogènes et favoriser l'angiogenèse.
La nicotine peut affecter la fertilité des rats mâles et femelles, à des doses relativement basses. Quand elle est administrée pendant le développement embryonnaire, la nicotine induit des résorptions embryonnaires, un retard de croissance du fœtus, et un retard du développement neuronal. De plus, l'exposition pré et post-natale à la nicotine a été associée à plusieurs pathologies chroniques.
Les données expérimentales après application de la pastille contenant de la nicotine sur la muqueuse buccale de hamster ont montré une bonne tolérance locale du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
Nicopass Menthe Fraîcheur 1,5 mg :
AMM 3400936447615 (2004, RCP rév 11.05.17) 12 past.
3400936447844 (2004, RCP rév 11.05.17) 36 past.
3400936498990 (2004, RCP rév 11.05.17) 96 past.
3400922031965 (2004, RCP rév 11.05.17) 144 past.
Nicopass Menthe Fraîcheur 2,5 mg :
AMM 3400938729993 (2009, RCP rév 11.05.17) 12 past.
3400938730135 (2009, RCP rév 11.05.17) 36 past.
3400938730715 (2009, RCP rév 11.05.17) 96 past.
Nicopass Réglisse Menthe 1,5 mg :
AMM 3400936499072 (2004, RCP rév 11.05.17) 12 past.
3400936499362 (2004, RCP rév 11.05.17) 36 past.
3400936499881 (2004, RCP rév 11.05.17) 96 past.
Nicopass Réglisse Menthe 2,5 mg :
AMM 3400938728873 (2009, RCP rév 11.05.17) 12 past.
3400938729016 (2009, RCP rév 11.05.17) 36 past.
3400938729535 (2009, RCP rév 11.05.17) 96 past.
Nicopass Eucalyptus 1,5 mg :
AMM 3400937679725 (2006, RCP rév 11.05.17) 12 past.
3400937679954 (2006, RCP rév 11.05.17) 36 past.
3400937680554 (2006, RCP rév 11.05.17) 96 past.
Boîtes de 12, de 36, de 96 et de 144 :
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

NICOPATCH®
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Dispositif transdermique à 21 mg/24 h (30 cm^2), *à 14 mg/24 h* (20 cm^2) *et à 7 mg/24 h* (10 cm^2) : Boîtes de 7 et de 28.

COMPOSITION

Par dispositif à :	*21 mg**	*14 mg**	*7 mg**
Nicotine	52,5 mg	35 mg	17,5 mg

Excipients (communs) : copolymère de méthacrylates alcalin (Eudragit E 100). *Enveloppe externe :* film polyester aluminisé. *Couche de la matrice :* Duro-Tak 387-2516, Miglyol 812, Eudragit E 100. *Support non tissé :* papier 26 g/m^2. *Couche adhésive :* Duro-Tak 387-2516, Miglyol 812. *Feuille de protection détachable :* film polyester aluminisé siliconé.
* Par 24 heures.

DC INDICATIONS
Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.
Le taux de réussite du sevrage tabagique est généralement amélioré s'il est accompagné de conseils et d'un soutien.
L'arrêt définitif de la consommation de tabac est l'objectif final du traitement.
Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.
Nicopatch ne doit pas être utilisé chez les fumeurs de moins de 18 ans sans recommandation d'un professionnel de santé.

POSOLOGIE :

Nicopatch dispositif transdermique est disponible sous 3 dosages : 7 mg/24h, 14 mg/24 h, 21 mg/24 h.
Le dosage doit être choisi en fonction du degré de dépendance à la nicotine qui sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour ou par le test de Fagerström (test disponible dans la notice).
Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres formes orales de substituts nicotiniques.
En cas d'association, il est conseillé aux patients de prendre l'avis d'un professionnel de santé.

Monothérapie :

	Phase initiale 3 à 4 semaines	Suivi de traitement 3 à 4 semaines	Sevrage thérapeutique 3 à 4 semaines
Score de 5 ou plus au test de Fagerström ou fumeurs de 20 cigarettes ou plus par jour	Nicopatch 21 mg/24 h	Nicopatch 14 mg/24 h ou Nicopatch 21 mg/24 h*	Nicopatch 7 mg/24 h ou Nicopatch 14 mg/24 h puis Nicopatch 7 mg/24 h*
Score inférieur à 5 au test de Fagerström ou fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour	Nicopatch 14 mg/24 h ou augmentation à Nicopatch 21 mg/24 h*	Nicopatch 7 mg/24 h** ou Nicopatch 14 mg/24 h	Arrêt du traitement** ou Nicopatch 7 mg/24 h

* Selon les résultats sur les symptômes de sevrage.
** En cas de résultats satisfaisants.

Le dosage du système transdermique devra être adapté à la réponse individuelle :
- augmentation de la dose ou maintien de la plus forte dose si l'abstinence tabagique n'est pas complète ou si des symptômes de sevrage sont observés,
- diminution en cas de suspicion de surdosage ou de résultats satisfaisants.

La durée du traitement est d'environ 3 mois mais peut varier en fonction de la réponse individuelle. Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament au-delà de 6 mois.

En association avec les formes orales de substituts nicotiniques :
Les personnes qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer, sous surveillance médicale, Nicopatch avec une forme orale de substitut nicotinique afin d'agir plus rapidement sur les symptômes du sevrage.
Traitement initial :
Le traitement devra débuter par Nicopatch 21 mg/24 h, qui sera appliqué quotidiennement sur la peau le matin et retiré puis remplacé le lendemain matin, associé si nécessaire à une forme orale de substitut nicotinique (dont le contenu en nicotine doit être inférieur ou égal à 2 mg). Utiliser une forme orale de substituts nicotiniques à chaque fois que l'envie impérieuse de fumer apparaît. Généralement, 5 à 6 unités de prise procurent l'effet adéquat.
Ne pas utiliser plus de 24 formes orales dosées à 2 mg (ou moins) de nicotine par jour.
Ce schéma posologique devra être utilisé pendant 6 à 12 semaines, période après laquelle un sevrage progressif des produits de substitution devra être initié.

Sevrage progressif des produits de substitution :
Celui-ci devra être effectué de la façon suivante :
- Utiliser les patchs moins dosés, soit 14 mg/24 h pendant 3 à 6 semaines, puis 7 mg/24 h pendant 3 à 6 semaines tout en continuant à utiliser le même nombre de forme orale de substituts nicotiniques qu'en début de traitement.
- Ensuite, réduire le nombre de formes orales utilisées par jour, jusqu'à un maximum sans dépasser une durée totale de traitement de 12 mois.

Période	Dispositif transdermique	Forme orale de substitut nicotinique (contenu en nicotine ⩽ 2 mg)
Traitement initial		
Premières 6-12 semaines	Un patch 21 mg/24 h/jour	Ad libitum (généralement 5-6 unités de prise)
Sevrage progressif		
3-6 semaines suivantes	Un patch 14 mg/24 h/jour	Continuer d'utiliser le nombre nécessaire
3-6 semaines suivantes	Un patch 7 mg/24 h/jour	Continuer d'utiliser le nombre nécessaire
Jusqu'à 12 mois	/	Réduire progressivement le nombre jusqu'à l'arrêt

MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé d'appliquer le dispositif après ouverture sur une surface de peau sèche, sans lésion cutanée, et où la pilosité est rare (omoplate, hanche, face externe du bras...).
Un nouveau système sera appliqué toutes les 24 heures sur un site d'application différent du site précédent.
Le patch doit être plié en deux avec le côté collant vers l'intérieur avant d'être jeté (cf Modalités manipulation/élimination).
Au cours de la manipulation, éviter le contact avec les yeux, le nez, et se laver les mains après application.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Pour garantir les meilleures chances de succès, l'utilisation de ce médicament doit s'accompagner d'un arrêt total de la consommation du tabac.
- En cas d'infarctus récent du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant (y compris angor de Prinzmetal), des arythmies cardiaques sévères, d'hypertension artérielle non contrôlée ou d'accident vasculaire cérébral récent, il convient de toujours recommander d'abord l'arrêt de la consommation de tabac sans aide pharmacologique mais avec un soutien psychologique. En cas d'échec, l'utilisation du dispositif transdermique Nicopatch peut être envisagée ; cependant, les données de sécurité clinique chez ces patients étant limitées, l'initiation du traitement ne devra se faire que sous surveillance médicale stricte.
- En raison des effets pharmacologiques de la nicotine, certaines pathologies nécessitent un avis médical ainsi qu'une surveillance médicale :
  - une hypertension artérielle sévère, un angor stable, maladie cérébrovasculaire, artériopathie périphérique oblitérante, une insuffisance cardiaque ;
  - un diabète, une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome ;
  - insuffisance hépatique et/ou rénale sévère ;
  - ulcère gastrique ou duodénal en évolution.
- La nicotine est une substance toxique.

Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants. En effet, la dose thérapeutique destinée à l'adulte pourrait provoquer une intoxication grave, voire mortelle, chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de réaction cutanée sévère ou persistante, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'utiliser une autre forme pharmaceutique (cf Effets indésirables).
Nicopatch contient de l'aluminium. Par conséquent, le patch doit être retiré avant la réalisation d'une IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Interactions liées au sevrage tabagique :
Le tabac peut, par un processus d'induction enzymatique due aux hydrocarbures aromatiques, diminuer les concentrations sanguines de certains médicaments tels que la théophylline, la clozapine, la méthadone, le ropinirole.
L'arrêt, a fortiori brutal, du tabac, notamment à l'occasion de la prise de ce médicament, peut entraîner une augmentation des concentrations de ces principes actifs liée à la réversibilité de l'effet d'induction enzymatique.
Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, comme la théophylline, l'arrêt du tabac devra s'accompagner, outre l'ajustement posologique, d'une surveillance étroite, clinique, voire biologique, avec information du patient des risques de surdosage.
L'augmentation de l'absorption sous-cutanée de l'insuline qui se produit à l'arrêt du tabac peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline.
Par ses propriétés pharmacologiques spécifiques, cardiovasculaires, neurologiques et endocriniennes, la nicotine peut, tout comme le tabac :
- entraîner une augmentation des concentrations de cortisol et de catécholamines ;
- nécessiter un ajustement posologique de la nifédipine, des bêtabloquants, de l'insuline ;
- réduire les effets des diurétiques ;
- ralentir la vitesse de cicatrisation des ulcères gastriques par les antihistaminiques H_2 ;
- augmenter l'incidence des effets indésirables des estroprogestatifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.
Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3e trimestre.
Si le sevrage tabagique n'est pas obtenu chez les fumeuses enceintes fortement dépendantes, il est recommandé de consulter un professionnel de santé avant l'initiation d'un traitement de substitution nicotinique.
L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psycho-social et les autres dépendances éventuellement associées. Une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique est donc conseillée.
La nicotine libérée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoignent les effets hémodynamiques observés au 3e trimestre (par exemple, modifications de la fréquence cardiaque), qui peuvent retentir sur le fœtus proche du terme.
Cependant, le risque encouru pour le fœtus est probablement plus faible que celui lié à la poursuite du tabagisme puisque :
- les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont plus faibles avec un traitement de substitution que celles obtenues avec la nicotine inhalée, et par conséquent, une exposition à la nicotine inférieure ou non supérieure à celle liée à la consommation tabagique.
- il n'y a pas d'exposition aux hydrocarbures polycycliques ni au monoxyde de carbone.

Par conséquent, au-delà du 6e mois de grossesse, le patch ne doit être utilisé que sous surveillance médicale chez les fumeuses enceintes n'ayant pas réussi à arrêter de fumer avant le 3e trimestre.

ALLAITEMENT :
La nicotine passe dans le lait maternel en quantité qui pourrait avoir une incidence sur l'enfant, même aux doses thérapeutiques. Les produits de substitution nicotinique, de même que le tabagisme, doivent donc être évités durant l'allaitement.
Si l'arrêt du tabac n'est pas obtenu, l'utilisation des formes orales doit être préférée à celle des dispositifs transdermiques. L'utilisation du patch durant l'allaitement ne doit être initiée que sur avis médical.

FERTILITÉ :
Chez l'animal, il a été démontré que la nicotine pouvait altérer la fertilité (cf Sécurité préclinique).
Chez l'Homme, le tabagisme diminue la fertilité de l'homme et de la femme, la contribution spécifique de la nicotine dans la survenue de ces effets n'étant pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'y a aucune preuve de l'existence d'un risque associé au traitement par Nicopatch à la dose recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
En principe, Nicopatch peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux associés à la nicotine délivrée par le tabac.
Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : ⩾ 1/10. Fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10. Moins fréquent : ⩾ 1/1 000 à < 1/100. Rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000. Indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Système de classes organes (classification MedDRA)	
Catégorie de fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réactions allergiques telles qu'urticaire, éruption cutanée et prurit ; angiœdème
*Affections psychiatriques **	
Fréquents	Agitation, anxiété, nervosité, insomnie, rêves anormaux
Moins fréquents	Troubles de l'attention, somnolence, labilité émotionnelle, irritabilité, humeur dépressive, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Fréquent	Etourdissement, céphalée
Indéterminée	Paresthésie **
Affections cardiaques	
Moins fréquents	Palpitations
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Nausée
Moins fréquents	Vomissements
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquents	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très Fréquents	Réaction au site d'application

* Ces symptômes peuvent également être attribués au sevrage tabagique et peuvent être en lien avec une substitution insuffisante de nicotine.
** Les paresthésies peuvent s'étendre au-delà du site d'application du patch. Ces effets sont en grande majorité modérés et régressent spontanément et rapidement après retrait du patch.

Description des effets indésirables :
Les réactions cutanées aux sites d'application sont les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques : elles ont conduit à un arrêt prématuré du traitement par le patch transdermique chez environ 4 % des participants à ces essais cliniques. Ces réactions incluent des sensations de brûlure au site d'application, œdème, érythème, irritation, prurit, éruption cutanée, urticaire et vésicules. La plupart des réactions cutanées se sont résolues dans les 48 heures, mais dans les cas les plus sévères, l'érythème et l'infiltration ont persisté pendant une à trois semaines. Le délai d'apparition des réactions cutanées importantes est de 3 à 8 semaines après le début du traitement
Les effets suivants « infections des voies respiratoires supérieures et toux », rapportés comme effets indésirables peuvent être liés à une bronchite chronique induite par une longue période de tabagisme.
Une augmentation de l'apparition d'aphtes buccaux peut survenir après l'arrêt du tabac. La relation de causalité n'est pas clairement établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Un surdosage avec Nicopatch peut se produire si plusieurs patchs sont appliqués en même temps.
En cas de surdosage, des symptômes semblables à ceux d'une forte consommation de tabac peuvent être observés.
Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.

Population pédiatrique :
Suite à un surdosage, l'évolution des symptômes peut être rapide en particulier chez l'enfant.
Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants.
En cas de suspicion d'intoxication chez l'enfant, consulter immédiatement un médecin.

Conduite à tenir en cas de surdosage :
L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Surveiller les signes vitaux.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).
La nicotine, alcaloïde principal des produits dérivés du tabac, substance naturelle agissant sur le système nerveux autonome, est un agoniste des récepteurs nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique. Consommée via le tabac, la nicotine induit une dépendance.
L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.
Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.
Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après application transdermique, la nicotine est directement absorbée à travers la peau vers la circulation systémique.
L'application unique de Nicopatch chez le fumeur sain, ayant arrêté de fumer, montre que l'absorption s'effectue progressivement et que les premiers taux détectables de nicotine sont retrouvés 1 à 2 heures après l'application. Puis, une élévation progressive des concentrations plasmatiques aboutit à un plateau atteint entre 8 à 10 heures après l'application.
Après retrait du système, les concentrations plasmatiques de nicotine sont plus lentes à décroître que ce que laisserait prévoir la demi-vie plasmatique d'élimination de la nicotine (après administration intraveineuse : 2 heures).
L'existence probable d'un dépôt cutané explique qu'environ 10 % de la nicotine atteignant la circulation sanguine proviennent de la peau après retrait du système. La biodisponibilité absolue du système comparée à la perfusion intraveineuse de nicotine est d'environ 77 %.
Les aires sous la courbe (0-24 heures) augmentent proportionnellement à la dose de nicotine délivrée par les systèmes Nicopatch 7 mg, 14 mg et 21 mg par 24 h. Après application répétée des systèmes de 14 mg/24 h et 21 mg/24 h, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre varient respectivement de 7,1 à 12,0 ng/ml et de 10,3 à 17,7 ng/ml.

Distribution :
Le volume de distribution de la nicotine après administration IV est important, se situant entre 2-3 l/kg et la demi-vie est approximativement de 2 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 5%. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques, n'a a priori pas de retentissement sur les paramètres cinétiques de la nicotine.
La nicotine traverse la barrière hémato-encéphalique, le placenta et se retrouve dans le lait maternel.

Biotransformation :
Le métabolisme est principalement hépatique.
Plus de 20 métabolites de la nicotine ont été identifiés, ils sont tous considérés comme moins actifs que la nicotine. Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration atteint des taux 10 fois supérieurs à ceux de la nicotine.
La nicotine est également métabolisée au niveau des reins et des poumons.

Élimination :
La clairance plasmatique moyenne est d'environ 70 litres par heure.
Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (15% de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45% de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30% en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH < 5).

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
L'aggravation de l'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance totale de la nicotine. La clairance de la nicotine a été réduite d'environ 50% chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Des taux de nicotine élevés ont été observés chez des patients fumeurs hémodialysés.

Insuffisance hépatique :
Etant donné que la nicotine est fortement métabolisée et que sa clairance systémique totale est dépendante du flux sanguin hépatique, une influence potentielle de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la nicotine (clairance réduite) doit être anticipée.

Personne âgée :
Une faible diminution de la clairance totale de la nicotine a été constatée chez des sujets âgés sains ne justifiant cependant pas un ajustement posologique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Certains tests de génotoxicité de la nicotine *in vitro* se sont avérés positifs mais il existe également des résultats négatifs obtenus avec les mêmes modèles. La nicotine présente des résultats négatifs dans les tests *in vivo*.
Des expérimentations chez l'animal ont montré que la nicotine provoque une perte post-implantatoire et diminue la croissance du fœtus.
Les résultats des tests de cancérogenèse n'ont pas fourni de preuve claire d'un effet cancérigène de la nicotine.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Il est recommandé de plier le dispositif transdermique sur lui-même avant de le jeter.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938381009 (2008, RCP révisé le 23.03.17) 28 x 30 cm².
3400938380637 (2008, RCP révisé le 23.03.17) 7 x 30 cm².
3400938380576 (2008, RCP révisé le 20.03.17) 28 x 20 cm².
3400938380286 (2008, RCP révisé le 20.03.17) 7 x 20 cm².
3400938380118 (2008, RCP révisé le 20.03.17) 28 x 10 cm².
3400938379808 (2008, RCP révisé le 20.03.17) 7 x 10 cm².

Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

NICORETTE ® inhaleur 10 mg

nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Cartouche pour inhalation buccale à 10 mg : Boîtes de 6 tampons + 1 dispositif, de 18 tampons + 1 dispositif et de 42 tampons + 1 dispositif.

COMPOSITION *p cartouche*

Nicotine .... 10 mg

Excipients : lévomenthol, tampon poreux (PE-HD).

DC **INDICATIONS**

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

Bien que l'arrêt définitif de la consommation de tabac soit préférable, ce médicament peut être utilisé dans :
- les cas où un fumeur s'abstient temporairement de fumer,
- une stratégie de réduction du tabagisme comme une étape vers l'arrêt définitif.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

La posologie sera adaptée à l'importance de la dépendance à la nicotine du patient qui peut être évaluée au moyen du test de Fagerström.

Utiliser l'inhaleur chaque fois que l'envie de fumer apparaît.

La fréquence des aspirations (plus ou moins répétée) ainsi que leur intensité seront à adapter en fonction des besoins du patient. Si l'envie n'est pas soulagée, augmenter la fréquence et/ou l'ampleur des bouffées.

Par conséquent, la durée d'utilisation d'une cartouche peut varier de 20 minutes en une seule utilisation intensive et continue, et jusqu'à 4 fois 20 minutes si l'utilisation est peu intensive et discontinue.

Chaque cartouche de 10 mg se substitue approximativement à 3-4 cigarettes.

Après ouverture, toute cartouche doit être utilisée dans les 12 heures car la quantité de nicotine diminue dès son ouverture par évaporation.

POSOLOGIE :

Arrêt complet du tabac :

Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les dispositifs transdermiques Nicoretteskin.

En cas d'association, il est conseillé de prendre un avis auprès d'un professionnel de santé.

Monothérapie :

Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 2 phases.

1re phase :

Le nombre de cartouches à utiliser est fonction des besoins du patient. Il est généralement de 6 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 12 cartouches par jour.

La durée de cette phase est d'environ 3 mois, mais peut varier en fonction de la réponse individuelle.

2e phase :

Quand l'envie de fumer est complètement surmontée, réduire progressivement le nombre de cartouches par jour durant 6 à 8 semaines supplémentaires si nécessaire.

Il est recommandé de ne pas utiliser les cartouches au-delà de 12 mois.

En association avec les dispositifs transdermiques Nicoretteskin :

Les fumeurs fortement dépendants qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer Nicorette inhaleur 10 mg, cartouche pour inhalation buccale avec une forme délivrant de la nicotine tout au long de la journée : les dispositifs transdermiques Nicoretteskin. L'association des dispositifs transdermiques avec l'inhaleur Nicorette 10 mg a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.

Les fumeurs doivent suivre les mêmes posologies recommandées pour le dispositif transdermique et pour l'inhaleur qu'en monothérapie. Pour la posologie du dispositif transdermique, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament.

Abstinence temporaire du tabac :

Le nombre de cartouches à utiliser par jour est variable et dépend de la durée et du nombre de situations rencontrées par le patient imposant une abstinence temporaire. Néanmoins, il ne doit pas dépasser 12 cartouches par jour.

Réduction de la consommation du tabac :

Dans la mesure du possible, alterner l'usage de l'inhaleur et les cigarettes.

Utiliser l'inhaleur dès que l'envie de fumer apparaît afin de réduire au maximum la consommation de cigarettes et rester aussi longtemps que possible sans fumer.

Le nombre de cartouches à utiliser par jour est variable et dépend des besoins du patient. Néanmoins il ne doit pas dépasser 12 cartouches par jour.

Si une réduction de la consommation de cigarettes n'a pas été obtenue après 6 semaines de traitement, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé. La réduction de la consommation de tabac doit conduire progressivement le patient à un arrêt complet du tabac. Cet arrêt doit être tenté le plus tôt possible dans les 6 mois suivant le début du traitement. Si au-delà de 9 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.

Il est recommandé de ne pas utiliser les cartouches au-delà de 12 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

1. Sortir le dispositif, aligner les repères situés sur chacune des deux parties du dispositif puis ouvrir.
2. Prélever une cartouche scellée de la plaquette, l'insérer dans le dispositif.
   L'appuyer fermement dans la partie inférieure du dispositif jusqu'à ce que le film protecteur cède.
3. Replacer la partie supérieure du dispositif en alignant à nouveau les repères et appuyer en même temps sur la partie inférieure et la partie supérieure pour ouvrir la cartouche à sa deuxième extrémité.
4. Tourner jusqu'à ce que les deux repères ne soient plus alignés. Le dispositif est alors verrouillé.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

L'inhaleur Nicorette ne doit pas être utilisé par les **non-fumeurs**.

En raison du mode d'administration, un avis médical ainsi qu'une surveillance médicale sont nécessaires en cas d'**affection chronique de la gorge et/ou d'asthme**.

Les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment d'angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertensions instables ou d'accident vasculaire cérébral doivent être encouragés à arrêter de fumer sans traitement de substitution (une aide psychologique par exemple). En cas d'échec, l'inhaleur Nicorette peut être envisagé, cependant, en raison du nombre limité de données sur ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.

Diabète : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.

Réactions allergiques : sensibilité aux œdèmes de Quincke et à l'urticaire.

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :
- **Insuffisance rénale et hépatique :** utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.
- **Phéochromocytome et hyperthyroïdie non contrôlée :** utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.
- **Troubles gastro-intestinaux :** chez les patients souffrant d'œsophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, l'ingestion de nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de remplacement de la nicotine doivent être utilisés avec précaution.

Danger pour les jeunes enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes et adolescents peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les jeunes enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être utilisés inadéquatement, manipulés ou ingérés par des enfants (cf Surdosage).

Si un enfant avale, mâche ou suce une cartouche de nicotine (usagée comme non usagée), il existe un risque d'intoxication chez l'enfant.

Transfert de dépendance : un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.

Arrêt du tabac : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments, et par conséquent une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole.

Les mises en garde et précautions particulières d'emploi de l'association du dispositif transdermique Nicoretteskin avec l'inhaleur Nicorette 10 mg sont celles de chaque traitement utilisé seul (cf le RCP de Nicoretteskin, dispositif transdermique).

DC **INTERACTIONS**

Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de remplacement de la nicotine et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine, à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et également augmenter la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, « Arrêt du tabac »).

Associations à prendre en compte :
- Médicaments à risque lors du sevrage tabagique (clozapine, méthadone, ropinirole, théophylline) : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

1. Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée **à débit continu**, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin. En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.
2. Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse, car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3e trimestre.
   La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent,
- chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine, car l'effet sur la circulation sanguine est dose-dépendant et la nicotine passe au niveau du fœtus et affecte ses mouvements respiratoires et sa circulation ;
- en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le 3e trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée, mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psycho-social et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6e mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présents à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

ALLAITEMENT :

La nicotine passe librement dans le lait maternel dans des quantités pouvant affecter l'enfant même à des doses thérapeutiques. Nicorette inhaleur doit donc être évité pendant l'allaitement. Lorsque le sevrage tabagique a échoué, l'utilisation de Nicorette inhaleur par une femme allaitante fumeuse devra seulement être initiée sur avis médical.

En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible.

En cas d'utilisation, prendre la ou les cartouches pour inhalation juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

FERTILITÉ :

Chez les femmes, le tabagisme retarde les délais de conception, diminue les taux de réussite de fécondation *in vitro*, et augmente significativement le risque d'infertilité.

Chez les hommes, le tabagisme réduit la production de spermatozoïdes, augmente le stress oxydatif, et l'altération de l'ADN. Les spermatozoïdes des fumeurs ont des capacités de fécondation réduite.

La contribution spécifique de la nicotine sur ces effets chez l'être humain n'est pas connue.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Nicorette inhaleur 10 mg n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Effets liés à l'arrêt du tabac :

Les sujets dont les habitudes de consommation de tabac sont modifiées, de quelque façon que ce soit, sont susceptibles de souffrir d'un syndrome de sevrage nicotinique associé, qui comprend un ou plusieurs effets émotionnels ou cognitifs parmi les suivants : dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration, agitation ou impatience. Des effets physiques peuvent également se manifester tels que baisse de la fréquence cardiaque et augmentation de l'appétit ou prise de poids, étourdissements ou vertiges, toux, constipation, ulcération buccale, saignements gingivaux et rhinopharyngite. De plus, le besoin de nicotine associé à l'envie irrésistible de fumer est également reconnu comme étant un symptôme cliniquement significatif.

Effets indésirables :

Les cartouches de nicotine peuvent entraîner des effets indésirables similaires à la nicotine administrée par d'autres modes ; ces effets sont principalement dose-dépendants et apparaissent au début du traitement.

Une irritation de la bouche et de la gorge peut survenir, cependant la plupart des sujets s'y adaptent à l'usage.

Des réactions allergiques (dont des symptômes d'anaphylaxie) surviennent rarement au cours de l'utilisation de Nicorette. Environ 40 % des utilisateurs présentent des réactions locales légères telles que toux et irritation de la bouche et de la gorge.

La sécurité de la nicotine lors d'essais cliniques est basée sur des données issues de méta-analyse fondée sur des essais cliniques randomisés sur le traitement du sevrage tabagique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation avec les formes orales à base de nicotine et sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont présentées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont classés par fréquence établie sur 1) l'incidence lors d'essais cliniques ou lors d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand l'incidence ne peut être estimée la fréquence est dite « indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	
Catégories de fréquence	Terminologie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Vertiges
Fréquent	Dysgueusie
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Paresthésie
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue
Fréquence indéterminée	Larmoiement accru
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Fibrillation atriale réversible

Affections vasculaires	
Peu fréquent	Flush
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme
Très fréquent	Toux
Peu fréquent	Dysphonie
Peu fréquent	Dyspnée
Très fréquent	Hoquets
Fréquent	Irritation de la bouche
Fréquent	Congestion nasale
Peu fréquent	Douleur oropharyngée
Fréquent	Sinusite
Peu fréquent	Éternuements
Très fréquent	Irritation de la gorge
Peu fréquent	Sensation de gorge serrée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Sécheresse buccale
Fréquence indéterminée	Sécheresse de la gorge
Fréquent	Dyspepsie
Rare	Dysphagie
Peu fréquent	Éructation
Fréquent	Flatulence
Fréquence indéterminée	Inconfort gastro-intestinal
Peu fréquent	Glossite
Rare	Hypoesthésie orale
Peu fréquent	Aphte et exfoliations de la muqueuse buccale
Fréquence indéterminée	Douleur des lèvres
Très fréquent	Nausée
Peu fréquent	Paresthésie de la cavité buccale
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Fréquent	Maux d'estomac
Fréquent	Stomatite
Fréquent	Vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angiœdème
Fréquence indéterminée	Érythème
Peu fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Prurit
Peu fréquent	Rash
Peu fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Douleur et gêne thoracique
Peu fréquent	Malaise
Fréquent	Sensation de brûlure

Les effets indésirables pouvant apparaître lors de l'utilisation de l'association (Nicoretteskin dispositif transdermique et Nicorette inhaleur) ne diffèrent de ceux de chaque traitement seul qu'en termes d'effets indésirables locaux liés aux formes pharmaceutiques. La fréquence de ces effets indésirables est comparable à celle mentionnée dans le RCP de chaque spécialité respective.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiniques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.
La toxicité aiguë ou chronique de la nicotine chez l'homme dépend essentiellement du mode et de la voie d'administration. Cette toxicité dépend aussi de la tolérance du patient à la nicotine qui peut être différente entre fumeurs et non-fumeurs. La dose létale minimale de la nicotine serait de 40 à 60 mg chez l'adulte. Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant doit être considérée comme une urgence médicale et traitée immédiatement.
Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.
Conduite à tenir en cas de surdosage :
L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : N07BA01.
L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.
Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.
Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La majorité de la nicotine libérée lors de l'inhalation se dépose sur la muqueuse buccale où elle est absorbée.
La libération de nicotine à partir de cartouche est dépendante de la température et conduit à une augmentation de la quantité disponible d'environ 29 % à 30 °C et de 48 % à 40 °C, par rapport à une utilisation à température ambiante à 20 °C.
A une température de 20 °C, une bouffée de 50 ml contient environ 15 µg de nicotine.
L'absorption de nicotine au niveau de la muqueuse buccale est lente et ne produit pas les pics plasmatiques rapides et élevés observés lors de la consommation d'une cigarette.
Les concentrations plasmatiques de nicotine mesurées à l'état d'équilibre sont de l'ordre de 25 ng/ml lors d'une utilisation de ce dispositif dans les conditions expérimentales suivantes : après des inhalations de 5 secondes répétées toutes les 15 secondes durant 20 minutes par heure et pendant 12 heures à température ambiante.
Dans ces conditions d'utilisation, la quantité de nicotine libérée de la cartouche pendant 20 minutes d'utilisation est estimée à environ 40 % de la quantité contenue dans la cartouche, soit 4 mg de nicotine et dont 50 % sont absorbés, soit 2 mg.
Dans les essais cliniques, les taux plasmatiques de nicotine mesurés chez les patients lors d'une utilisation à volonté étaient compris entre 6 et 8 ng/ml, ce qui correspond à environ 1/3 des concentrations mesurées lors de la consommation de cigarettes chez les mêmes patients.
Distribution :
Le volume de distribution après administration IV de nicotine est de 2-3 l/kg et la demi-vie est approximativement de 2 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques, n'a *a priori* pas de retentissement sur les paramètres cinétiques de la nicotine.
Biotransformation :
Le métabolisme est principalement hépatique.
Plus de vingt métabolites de la nicotine ont été identifiés, ils sont tous considérés comme moins actifs que la nicotine. Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration atteint des taux 10 fois supérieurs à ceux de la nicotine.
La nicotine est également métabolisée au niveau des reins et des poumons.
Élimination :
La clairance plasmatique moyenne est d'environ 70 litres par heure.
Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (15 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH < 5).
La cinétique de la nicotine ne diffère pas chez l'homme ou chez la femme. En cas d'insuffisance rénale sévère, la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être diminuée. Chez les fumeurs sous hémodialyse, des taux de nicotine élevés ont été observés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
La décoloration possible du conditionnement primaire n'a pas d'influence sur la qualité (et donc l'efficacité) du produit.
Après ouverture, toute cartouche doit être utilisée dans les 12 heures car la quantité de nicotine diminue dès son ouverture par évaporation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Sortir le dispositif et l'ouvrir. Prélever une cartouche scellée de la plaquette, l'insérer dans le dispositif et fermer ce dernier. Le réassemblage du dispositif provoque l'ouverture des deux extrémités de la cartouche.
Après utilisation, retirer la cartouche et la jeter hors de la portée des enfants. Conserver le dispositif pour inhalation en vue d'une utilisation ultérieure.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934838903 (1998, RCP rév 16.05.17) 6 tampons.
3400934839153 (1998, RCP rév 16.05.17) 18 tampons.
3400934839214 (1998, RCP rév 16.05.17) 42 tampons.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

NICORETTE ® 2 mg comprimé à sucer
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer (ovale ; avec un « n » imprimé d'un côté, et de l'autre un « 2 » ; blanc à presque blanc) *:* Tubes de 20 et de 80.

COMPOSITION *p cp*

Nicotine .... 2 mg
(sous forme de résinate de nicotine : 10,50 mg/cp)
Excipients : Noyau : mannitol (E421), gomme xanthane, arôme Winterfresh, carbonate de sodium anhydre, sucralose, acésulfame potassique, stéarate de magnésium. *Enveloppe à dissolution immédiate :* hypromellose, arôme Winterfresh, dioxyde de titane (E171), sucralose, sepifilm gloss, acésulfame potassique, polysorbate 80.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique, afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.
Bien que l'arrêt définitif de la consommation de tabac soit préférable, ce médicament peut être utilisé dans :
- les cas où un fumeur s'abstient temporairement de fumer ;
- une stratégie de réduction du tabagisme comme une étape vers l'arrêt définitif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte à partir de 18 ans.
POSOLOGIE :
Enfants et adolescents :
Nicorette 2 mg comprimé à sucer ne doit pas être administré aux sujets de moins de 18 ans sans prescription médicale. Il n'y a pas de données évaluant le traitement par ce médicament chez les sujets de moins de 18 ans.
Adultes et sujets âgés :
Le nombre de comprimés à utiliser dépend de la dépendance à la nicotine qui peut être évaluée au moyen du test de Fagerström.
Le comprimé à sucer dosé à 2 mg est indiqué chez les fumeurs faiblement ou moyennement dépendants à la nicotine, c'est-à-dire fumant leur première cigarette au-delà des 30 minutes qui suivent le réveil.
Arrêt complet du tabac :
Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 3 étapes.

Étape 1 Semaines 1 à 6	*Étape 2 Semaines 7 à 9*	*Étape 1 Semaines 10 à 12*	Pour aider à la poursuite du sevrage après les 12 semaines : 1 à 2 comprimés à sucer par jour seulement en cas de tentations fortes
Phase initiale de traitement	Suivi du traitement	Sevrage tabagique	
1 comprimé à sucer toutes les 1 à 2 heures	1 comprimé à sucer toutes les 2 à 4 heures	1 comprimé à sucer toutes les 4 à 8 heures	

Pendant les semaines 1 à 6, la posologie doit être au moins de 9 comprimés à sucer par jour.
Le nombre de comprimés à sucer ne doit en aucun cas dépasser 15 par jour.
Abstinence temporaire du tabac :
Sucer un comprimé chaque fois que l'envie de fumer apparaît.
Le nombre de comprimés dosés à 2 mg ne doit pas dépasser 15 comprimés par jour.
Réduction tabagique :
Dans la mesure du possible, alterner les comprimés à la nicotine et les cigarettes.
Sucer un comprimé dès que l'envie de fumer apparaît afin de réduire au maximum la consommation de cigarettes et rester aussi longtemps que possible sans fumer.
Le nombre de comprimés à sucer par jour est variable et dépend des besoins du patient.
Néanmoins, il ne doit pas dépasser 15 par jour.
Si une réduction de la consommation de cigarettes n'a pas été obtenue après 6 semaines de traitement, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.
La réduction de la consommation du tabac doit conduire progressivement le patient à un arrêt complet du tabac. Cet arrêt doit être tenté le plus tôt possible dans les 6 mois suivant le début du traitement. Si au-delà de 9 mois après le début du traitement la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.
Il est recommandé de ne pas utiliser les comprimés à sucer au-delà de 6 mois.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé à sucer doit être placé dans la bouche où il va se dissoudre. Il doit régulièrement être déplacé d'un côté de la bouche à l'autre, jusqu'à dissolution complète (environ 20 à 30 minutes).
Le comprimé ne doit pas être mâché ou avalé, car la nicotine libérée progressivement doit être absorbée par la muqueuse buccale.
Il faut s'abstenir de boire ou de manger lorsque le comprimé est dans la bouche.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le comprimé à sucer Nicorette ne doit pas être utilisé par les non-fumeurs.
Les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment d'angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertensions instables ou d'accident vasculaire cérébral doivent être encouragés à arrêter de fumer sans traitement de substitution (une aide psychologique par exemple). En cas d'échec, le comprimé à sucer Nicorette peut être envisagé, cependant, en raison du nombre limité de données sur ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.
Diabète : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.
Réactions allergiques : sensibilité aux œdèmes de Quincke et à l'urticaire.
Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :
- **Insuffisance rénale et hépatique :** utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.
- **Phéochromocytome et hyperthyroïdie non contrôlée :** utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.
- **Troubles gastro-intestinaux :** chez les patients souffrant d'œsophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, l'ingestion de nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de remplacement de la nicotine doivent être utilisés avec précaution.

Danger pour les jeunes enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes et adolescents peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les jeunes enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être utilisés inadéquatement, manipulés ou ingérés par des enfants (cf Surdosage).
Transfert de dépendance : un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.
Arrêt du tabac : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments, et par conséquent une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de remplacement de la nicotine et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et également augmenter la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Arrêt du tabac).

Associations à prendre en compte :

+ Médicaments à risque lors du sevrage tabagique (clozapine, méthadone, ropinirole, théophylline) : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

1. Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée à **débit continu,** et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin. En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.
2. Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse, car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3e trimestre. La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent :

- chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine ;
- en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le 3e trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitements de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psychosocial et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6e mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présent à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

ALLAITEMENT :

La nicotine passe librement dans le lait maternel dans des quantités pouvant affecter l'enfant même à des doses thérapeutiques. Nicorette 2 mg, comprimé à sucer doit donc être évité pendant l'allaitement. Lorsque le sevrage tabagique a échoué, l'utilisation des comprimés à sucer Nicorette par une femme allaitante fumeuse devra seulement être initiée sur avis médical.

En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible. En cas d'utilisation de ce médicament, prendre les comprimés juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

FERTILITÉ :

Chez les femmes, le tabagisme retarde les délais de conception, diminue les taux de réussite de fécondation *in vitro*, et augmente significativement le risque d'infertilité.

Chez les hommes, le tabagisme réduit la production de spermatozoïdes, augmente le stress oxydatif, et l'altération de l'ADN. Les spermatozoïdes des fumeurs ont des capacités de fécondation réduite.

La contribution spécifique de la nicotine sur ces effets chez l'être humain n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nicorette 2 mg, comprimé à sucer n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets liés à l'arrêt du tabac :

Les sujets dont les habitudes de consommation de tabac sont modifiées, de quelque façon que ce soit, sont susceptibles de souffrir d'un syndrome de sevrage nicotinique associé, qui comprend un ou plusieurs effets émotionnels ou cognitifs parmi les suivants : dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration, agitation ou impatience. Des effets physiques peuvent également se manifester : baisse de la fréquence cardiaque et augmentation de l'appétit ou prise de poids, étourdissement ou vertiges, toux, constipation, ulcération buccale, saignements gingivaux et rhinopharyngite. De plus, le besoin de nicotine associé à l'envie irrésistible de fumer est également reconnu comme étant un symptôme cliniquement significatif.

Effets indésirables :

Les comprimés à sucer de nicotine peuvent entraîner des effets indésirables similaires à la nicotine administrée par d'autres modes ; ces effets sont principalement dose-dépendants et apparaissent au début du traitement.

Une irritation de la bouche et de la gorge peut survenir, cependant la plupart des sujets s'y adaptent à l'usage. Des réactions allergiques (dont des symptômes d'anaphylaxie) surviennent rarement au cours de l'utilisation des comprimés à sucer Nicorette.

Quelques symptômes tels qu'étourdissement, céphalées et insomnie peuvent être liés au sevrage tabagique. Une augmentation de l'apparition d'aphtes buccaux peut survenir après l'arrêt du tabac. La relation de causalité n'est pas clairement établie.

Les effets indésirables identifiés durant les essais cliniques et après la commercialisation avec la nicotine forme orale sont listés au sein des systèmes d'organes par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence basée sur 1) Effets indésirables relevés lors d'études cliniques ou d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand la fréquence ne peut être estimée, la catégorie de fréquence est notée « fréquence indéterminée ».

Système Organe Classe	
Catégories de fréquence	Terminologie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue
Fréquence indéterminée	Larmoiement accru
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Fibrillation atriale réversible
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Flush
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme
Peu fréquent	Dysphonie
Peu fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Congestion nasale
Peu fréquent	Douleur oropharyngée
Peu fréquent	Éternuements
Peu fréquent	Serrement de la gorge
Très fréquent	Toux
Très fréquent	Hoquet
Très fréquent	Irritation de la gorge
Fréquent	Irritation de la bouche
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Fréquence indéterminée	Sécheresse de la gorge
Rare	Dysphagie
Peu fréquent	Éructation
Fréquence indéterminée	Inconfort gastro-intestinal
Peu fréquent	Glossite
Rare	Hypoesthésie orale
Peu fréquent	Aphte et exfoliation de la muqueuse buccale
Fréquence indéterminée	Douleur des lèvres
Peu fréquent	Paresthésie de la cavité buccale
Fréquent	Douleur abdominale
Fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent	Dyspepsie
Fréquent	Flatulence
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Hypersécrétion salivaire
Fréquent	Stomatite
Fréquent	Vomissement
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angioœdème
Peu fréquent	Érythème
Peu fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Prurit
Peu fréquent	Rash
Peu fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Fatigue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Douleur et gêne thoracique
Peu fréquent	Malaise
Fréquent	Sensation de brûlure
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Dysgueusie
Fréquent	Paresthésie
Fréquent	Vertige

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiniques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.

La toxicité aiguë ou chronique de la nicotine chez l'homme dépend essentiellement du mode et de la voie d'administration. Cette toxicité dépend aussi de la tolérance du patient à la nicotine qui peut être différente entre fumeurs et non-fumeurs.

La dose létale minimale de la nicotine serait de 40 à 60 mg chez l'adulte.

Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant doit être considérée comme une urgence médicale et traitée immédiatement.

Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaire.

En cas d'ingestion d'une quantité trop importante de nicotine, le charbon activé permet de réduire l'absorption gastro-intestinale de la nicotine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).

L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.

Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.

Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La dissolution complète des comprimés à sucer dans la cavité buccale est généralement atteinte en 20 à 30 minutes.

Toute la nicotine contenue dans les comprimés à sucer devient disponible pour une absorption buccale ou une ingestion (après déglutition).

Une concentration plasmatique maximale d'environ 4,4 ng/ml est atteinte après une seule prise d'un comprimé à sucer de 2 mg.

Les concentrations plasmatiques de nicotine maximales et minimales atteintes à l'état d'équilibre en cas d'administration à intervalles de 1,5 heure sont respectivement de 12,7 et 9,4 ng/ml.

Si le mode d'administration des comprimés à sucer décrit ci-dessus n'est pas respecté (c'est-à-dire si les comprimés à sucer sont mastiqués, maintenus dans la bouche et déglutis ou bien si ils sont mastiqués et immédiatement déglutis), l'absorption est moins rapide et moins élevée, mais une quantité substantielle de nicotine (80 à 93 %) est encore absorbée.

Distribution :

Le volume de distribution après administration IV de nicotine est de 2 à 3 l/kg et la demi-vie est approximativement de 2 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques n'a *a priori* pas de retentissement sur les paramètres cinétiques de la nicotine.

Métabolisme :

Le métabolisme est principalement hépatique.

Plus de 20 métabolites de la nicotine ont été identifiés, ils sont tous considérés comme moins actifs que la nicotine. Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration atteint des taux 10 fois supérieurs à ceux de la nicotine.

La nicotine est également métabolisée au niveau des reins et des poumons.

Élimination :

La clairance plasmatique moyenne est d'environ 70 litres par heure.

Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (15 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH < 5).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données précliniques concernant la sécurité des comprimés à sucer de nicotine.

La toxicité de la nicotine, composant du tabac, est cependant bien documentée. Les symptômes caractéristiques d'une intoxication aiguë sont : pouls faible et irrégulier, gênes respiratoires et convulsions.

Il n'a pas été démontré d'effet génotoxique ou mutagène de la nicotine.

L'effet cancérigène lié au tabagisme est, lui, bien établi et est principalement dû aux produits formés lors de la pyrolyse du tabac. Aucun de ces produits n'apparaît lors de l'administration des comprimés à sucer de nicotine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927609794 (2013, RCP rév 21.08.17) 20 cp en tube.
3400927609855 (2013, RCP rév 21.08.17) 80 cp en tube.

Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

NICORETTE ® MICROTAB 2 mg comprimé sublingual

nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sublingual à 2 mg (rond et plat, aux bords biseautés, gravé « NIC » sur une face et « 2 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nicotine .... 2 mg
(sous forme de nicotine betadex : 17,10 mg/cp)

Excipients : betadex, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes

du sevrage nicotinique, notamment les envies irrésistibles de fumer chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.
Une prise en charge adaptée favorise le taux de succès d'arrêt du tabac.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Enfants et adolescents :
Nicorette Microtab 2 mg, comprimé sublingual, ne doit pas être administré aux sujets de moins de 18 ans sans prescription médicale. Il n'y a pas de données évaluant le traitement par Nicorette Microtab 2 mg, comprimé sublingual, chez les sujets de moins de 18 ans.

Adultes et sujets âgés :
Nicorette Microtab sera placé sous la langue, où il se dissout lentement (environ 30 minutes).
La posologie initiale est individuelle et sera fonction de la dépendance du patient à la nicotine.
Il est recommandé aux fumeurs peu dépendants d'utiliser les comprimés dosés à 2 mg.
Chez les fumeurs très dépendants (cf. Test de Fagerström ou fumant plus de 20 cigarettes par jour) ou ayant déjà échoué dans leur tentative d'arrêt du tabac avec les comprimés dosés à 2 mg, il est recommandé d'utiliser les comprimés dosés à 4 mg.
La posologie initiale est de 1 comprimé toutes les 1 à 2 heures jusqu'à 8 à 12 comprimés par jour.
Deux comprimés de 2 mg peuvent être utilisés en remplacement de celui de 4 mg.
Ne pas dépasser trente comprimés sublinguaux à 2 mg par jour.
La durée du traitement est individuelle, mais est en général d'au moins 2 à 3 mois. Le nombre de comprimés quotidien sera ensuite progressivement réduit. Le traitement sera arrêté quand la posologie est réduite à 1 à 2 comprimés par jour. Les envies irrépressibles à reprendre une cigarette peuvent se manifester à nouveau, de façon irrégulière, conserver les comprimés non utilisés.
Il est recommandé de ne pas utiliser de façon régulière Nicorette Microtab au-delà de 6 mois. Quelques « ex-fumeurs » peuvent cependant nécessiter une durée de traitement plus longue pour éviter une rechute.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la nicotine ou à l'un des composants du comprimé sublingual.
- Infarctus récent du myocarde (dans les trois derniers mois).
- Angor instable ou progressif.
- Angor de Prinzmetal.
- Trouble du rythme cardiaque sévère.
- Accident vasculaire cérébral récent.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Nicorette Microtab 2 mg comprimé sublingual sera utilisé avec précaution en cas de pathologie cardiovasculaire sévère (artériopathie périphérique oblitérante, accident vasculaire cérébral, angor, insuffisance cardiaque décompensée), de vasospasme, d'hypertension artérielle non contrôlée, d'insuffisance hépatique sévère ou modérée, d'insuffisance rénale sévère, d'ulcère gastrique ou duodénal en évolution.
La nicotine issue des traitements substitutifs ainsi que la nicotine inhalée avec la fumée de cigarette provoque la libération de catécholamines par les médullo-surrénales. Aussi, Nicorette Microtab devra être administré avec précaution chez les patients présentant une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome.
L'arrêt du tabac peut nécessiter la diminution des doses d'insuline chez le patient diabétique.

DC INTERACTIONS

Le tabagisme (mais pas la nicotine) peut entraîner l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2. A l'arrêt du tabac, la clairance des substrats de cette enzyme peut être diminuée. Avec les produits dont la marge thérapeutique est faible tels que la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole, il peut ainsi être observé une augmentation des taux plasmatiques pouvant être à l'origine de conséquences cliniques.
Il est possible que les concentrations plasmatiques d'autres produits partiellement métabolisés par le cytochrome CYP1A2, tels qu'imipramine, olanzapine, clomipramine, et fluvoxamine, soient également augmentées lors de l'arrêt du tabac. Néanmoins, il n'existe pas de données évaluant cet effet et son retentissement clinique.
Le tabagisme semble entraîner une augmentation du métabolisme du flécaïnide et de la pentazocine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le tabagisme pendant la grossesse est associé à des risques tels que retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée, ou mort-né, qui semblent, cependant, être en corrélation avec la quantité de cigarettes fumées et la période de grossesse. En effet, ces effets ont été observés quand le tabagisme perdurait au troisième trimestre. L'arrêt du tabac est la seule manière efficace d'améliorer la santé de la mère et celle de l'enfant, et le plus important est de réussir à arrêter de fumer avant le premier trimestre de grossesse. Plus l'abstinence sera précoce et meilleur sera le résultat.
La nicotine passe la barrière placentaire et agit sur le système cardiovasculaire et les mouvements thoraciques du fœtus. Les effets sur le système circulatoire sont dose-dépendants.
Par conséquent, chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac sans traitement de substitution à la nicotine. Cependant, le risque encouru par le fœtus en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse est bien supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique contrôlé dans le cadre d'une prise en charge globale. Par conséquent, en cas de grossesse chez une fumeuse très dépendante, l'utilisation des comprimés sublinguaux ne sera envisagée que sur prescription médicale.

ALLAITEMENT :
La nicotine passe facilement dans le lait maternel. Les taux de nicotine atteints peuvent, même aux doses thérapeutiques, avoir un retentissement chez le nourrisson. Par conséquent, ce traitement doit être évité durant l'allaitement.
Cependant, en cas d'échec de l'arrêt du tabac, les comprimés sublinguaux ne doivent être utilisés chez les femmes qui allaitent que sur avis médical. En cas d'utilisation d'un traitement de substitution nicotinique pendant l'allaitement, les comprimés sublinguaux doivent être pris juste après l'allaitement et pas pendant les deux heures le précédant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nicorette Microtab n'a pas ou peu d'incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Nicorette Microtab peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux observés avec la nicotine administrée par d'autres modes ; ces effets sont dose-dépendants.
La plupart des effets indésirables rapportés apparaissent dans les 3 ou 4 premières semaines après le début du traitement. Dans les premiers jours du traitement, une irritation de la bouche ou de la gorge peuvent apparaître. Dans la majorité des cas, les patients s'habituent rapidement à ces effets après quelques jours.
Quelques symptômes tels qu'étourdissements, céphalées et insomnie peuvent être liés au sevrage tabagique.
Une augmentation de l'apparition d'aphtes buccaux peut survenir après l'arrêt du tabac. La relation de causalité n'est pas clairement établie.
Très fréquents ($\geqslant$ 1/10) ; fréquents ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; moins fréquents ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rares ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Système nerveux central :
- Fréquents : étourdissements, céphalées.

Système gastro-intestinal :
- Fréquents : nausée, inconfort digestif, hoquet.

Système respiratoire :
- Fréquents : toux.

Effets locaux :
- Fréquents : maux de gorge et irritation de la bouche, sécheresse buccale, sensation de brûlure buccale, rhinite.

Système cardiovasculaire :
- Fréquents : palpitations.
- Rares : fibrillation auriculaire réversible.

DC SURDOSAGE

Des symptômes de surdosage à la nicotine peuvent apparaître chez le patient traité préalablement avec de très faibles apports nicotiniques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique.
Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.
Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs adultes lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants.
Conduite à tenir en cas de surdosage : l'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré.
Le charbon activé réduit l'absorption gastro-intestinale de la nicotine.
La dose minimale létale de nicotine administrée par voie orale chez l'homme est de l'ordre de 40 à 60 mg.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine, Code ATC : N07BA01.
L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiment de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation de besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.
Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer en diminuant les symptômes de sevrage.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La quantité de nicotine absorbée à partir d'un comprimé de Nicorette Microtab dépend de la quantité de nicotine libérée dans la cavité buccale et de celle qui est déglutie.
La majeure partie de la nicotine libérée à partir d'un comprimé sublingual est absorbée au niveau de la muqueuse buccale. La biodisponibilité absolue de la nicotine par voie sublinguale est d'environ 50 %. La biodisponibilité de la nicotine déglutie est plus faible, en raison de l'effet de premier passage. L'intensité et la précocité des pics plasmatiques de nicotine observés après avoir fumé ont rarement été retrouvées après administration de Nicorette Microtab.
Les concentrations plasmatiques atteintes à l'état d'équilibre après 10 prises espacées d'une heure d'un comprimé sublingual sont de l'ordre de 10 ng/ml. Après une utilisation *ad libitum*, la concentration plasmatique de nicotine est d'environ 8 ng/ml, ce qui correspond approximativement à la moitié du taux de nicotine observé chez les fumeurs faiblement ou moyennement dépendants.
Il est observé une légère déviation de la linéarité des AUC_{inf} et C_{max} lorsque des doses uniques de 1, 2 ou 3 comprimés sont administrées.
Cette déviation peut s'expliquer par le fait que, lors de l'administration de doses élevées de nicotine, une plus grande fraction est déglutie et subit donc un effet de premier passage.
Le volume de distribution après administration IV de nicotine est de 2 à 3 l/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques n'a a priori pas de retentissement sur les paramètres cinétiques de la nicotine.
Le métabolisme est principalement hépatique. La clairance plasmatique moyenne est d'environ 70 litres par heure et la demi-vie est approximativement de deux heures. La nicotine est également métabolisée au niveau des reins et des poumons. Plus de vingt métabolites de la nicotine ont été identifiés, ils sont tous considérés comme moins actifs que la nicotine.
Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration atteint des taux 10 fois supérieurs à ceux de la nicotine. Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (15 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH < 5).

Insuffisance rénale :
Une augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance totale de la nicotine. La clairance à la nicotine a été réduite d'environ 50 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Des taux de nicotine élevés ont été observés chez des patients fumeurs hémodialysés.

Insuffisance hépatique :
Les paramètres pharmacocinétiques de la nicotine ne sont pas affectés chez les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh : 5) ; ils diminuent de 40 à 50 % chez les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh : 7). Il n'y a pas de données disponibles pour les patients avec un score > 7.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nicotine a été positive dans certains tests de génotoxicité *in vitro*, mais des résultats négatifs ont également été observés avec les mêmes systèmes de tests. La nicotine a été négative dans les tests *in vivo*.
Les études animales ont montré que la nicotine induit des pertes postimplantatoires et ralentit le développement fœtal.
Les résultats des études de carcinogénicité n'ont pas apporté d'arguments probants d'un effet cancérogène de la nicotine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937992398 (1999, RCP rév 08.10.09) 100 cp.
Mis sur le marché en 2008.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

NICORETTE ® GOMMES à mâcher médicamenteuses
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Nicorette :
Gomme à mâcher médicamenteuse à 2 mg, édulcorée au sorbitol : Boîtes de 30, de 105 et de 210, sous plaquettes thermoformées.
Gomme à mâcher médicamenteuse à 4 mg, édulcorée au sorbitol : Boîte de 105, sous plaquettes thermoformées.

Nicorette Fruits :
Gomme à mâcher médicamenteuse enrobée à 2 mg, édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique (carrée ; mesurant 15 x 15 x 6 mm ; blanche à presque blanche) : Boîtes de 30 et de 105, sous plaquettes thermoformées.
Gomme à mâcher médicamenteuse enrobée à 4 mg, édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique (carrée ; mesurant 15 x 15 x 6 mm ; couleur crème) : Boîte de 105, sous plaquettes thermoformées.

Nicorette Menthe Fraîche :
Gomme à mâcher médicamenteuse enrobée à 2 mg, édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique (carrée ; mesurant 15,3 x 15,3 x 6,9 mm ; blanche à presque blanche) : Boîtes de 30, de 105 et de 210, sous plaquettes thermoformées.
Gomme à mâcher médicamenteuse enrobée à 4 mg, édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique (carrée ; mesurant 15,3 x 15,3 x 6,9 mm ; couleur crème) : Boîtes de 30 et de 105, sous plaquettes thermoformées.

Nicorette Menthe Glaciale :
Gomme à mâcher médicamenteuse enrobée à 2 mg, édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique (carrée ; mesurant 15 x 15 x 6 mm ; blanche à presque blanche) : Boîtes de 30, de 105 et de 210, sous plaquettes thermoformées.
Gomme à mâcher médicamenteuse enrobée à 4 mg, édulcorée au xylitol et à l'acésulfame potassique (carrée ; mesurant 15 x 15 x 6 mm ; couleur crème) : Boîtes de 30 et de 105, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Nicorette 2 mg et 4 mg :		*p gomme*
Nicotine		2 mg
	ou	4 mg

(sous forme de catiorésine carboxylate : 10 mg/gomme Nicorette 2 mg et 20 mg/gomme Nicorette 4 mg)
Excipients : carbonate de sodium anhydre, gomme Dreyco[(1)], sorbitol (E420), sorbitol à 70 % cristallisable, arôme Haverstroo (ZD-49284)[(2)], arôme fumeur (84-6422)[(3)], glycérol à 85 % ; bicarbonate de sodium [Nicorette 2 mg] ; jaune de quinoléine [Nicorette 4 mg].
Excipient à effet notoire : sorbitol (E420).

(1) Gomme Dreyco : *substances synthétiques de mastication :* copolymères d'isobutylène et d'isopropène, cire dérivée du pétrole, acétate de polyvinyle, polyéthylène polyisobutylène. *Plastifiants :* esters glycériques de colophane, esters glycériques de colophane polymérisée, huile végétale hydrogénées, monostéarate de glycérol. *Substance insoluble dans l'eau :* carbonate de calcium. *Antioxydant :* butylhydroxytoluène.
(2) Arôme Haverstroo (ZD-49284) : menthol, huile essentielle de menthe poivrée, huile essentielle de menthe crépue, huile essentielle d'eucalyptus.
(3) Arôme fumeur (84-6422) : vanilline, propionate de géranyle, butyrate d'éthyle, butyrate d'amyle, alcool éthylique, pelargonate d'éthyle, œnanthate d'éthyle, eugénol, cinnamate cinnamyle, acétate d'amyle, huile essentielle d'orange, huile essentielle de menthe crépue, acétate d'éthyle.

Nicorette Fruits 2 mg et 4 mg :		*p gomme*
Nicotine		2 mg
	ou	4 mg

(sous forme de résinate)
Excipients : chewing-gum base, xylitol, huile essentielle de menthe poivrée, carbonate de sodium anhydre, acésulfame potassique, lévomenthol, oxyde de magnésium léger ; bicarbonate de sodium [Nicorette Fruits 2 mg] ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) [Nicorette Fruits 4 mg]. *Sub-enrobage :* arôme tutti-frutti[(1)], hypromellose, sucralose, polysorbate 80. *Enrobage :* xylitol, gomme arabique, dioxyde de titane (E171), arôme tutti-frutti[(1)], cire de carnauba ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) [Nicorette Fruits 4 mg].
Excipients à effet notoire : xylitol, sodium.

(1) Arôme tutti-frutti : huile d'orange, butyrate d'éthyl, terp orange, butyrate de butyl et de méthyl, citral butyrate d'amyl.

Nicorette Menthe Fraîche 2 mg et 4 mg :		*p gomme*
Nicotine		2 mg
	ou	4 mg

(sous forme de résinate : 10 mg/gomme Nicorette Menthe Fraîche 2 mg et 20 mg/gomme Nicorette Menthe Fraîche 4 mg)
Excipients : chewing-gum base, xylitol, huile essentielle de menthe poivrée, carbonate de sodium anhydre, acésulfame potassique, lévomenthol, oxyde de magnésium léger ; bicarbonate de sodium [Nicorette Menthe Fraîche 2 mg] ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) [Nicorette Menthe Fraîche 4 mg]. *Enrobage :* xylitol, huile essentielle de menthe poivrée, gomme arabique, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) [Nicorette Menthe Fraîche 4 mg].
Excipients à effet notoire : xylitol, sodium.

Nicorette Menthe Glaciale 2 mg et 4 mg : *p gomme*

Nicotine .... 2 mg
ou 4 mg

(sous forme de résinate)

Excipients : chewing-gum base, xylitol, huile essentielle de menthe poivrée, carbonate de sodium anhydre, acésulfame potassique, lévomenthol, oxyde de magnésium léger ; bicarbonate de sodium [Nicorette Menthe Glaciale 2 mg] ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) [Nicorette Menthe Glaciale 4 mg]. *Sub-enrobage :* arôme winterfresh(1), hypromellose, polysorbate 80. *Enrobage :* xylitol, amidon, arôme winterfresh(1), dioxyde de titane (E171) ; laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) [Nicorette Menthe Glaciale 4 mg].

Excipients à effet notoire : xylitol, sodium.

(1) Arôme winterfresh : huile essentielle de menthe des champs sans terpènes, menthol naturel, huile essentielle de menthe poivrée sans terpènes, eucalyptol naturel, menthone naturel, trans-anéthole, huile de santal.

DC INDICATIONS

Traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

Bien que l'arrêt définitif de la consommation de tabac soit préférable, ce médicament peut être utilisé dans :
- les cas où un fumeur s'abstient temporairement de fumer ;
- une stratégie de réduction du tabagisme comme une étape vers l'arrêt définitif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Le nombre de gommes à utiliser dépend de la dépendance à la nicotine qui peut être évaluée au moyen du test de Fagerström.

Les gommes à mâcher dosées à 2 mg en monothérapie ne sont pas adaptées pour les fumeurs fortement ou très fortement dépendants à la nicotine (score au test de Fagerström de 7 à 10 ou fumant plus de 20 cigarettes par jour).

Les gommes à mâcher dosées à 4 mg sont plus particulièrement adaptées pour les fumeurs fortement ou très fortement dépendants à la nicotine (score au test de Fagerström de 7 à 10 ou fumant plus de 20 cigarettes par jour).

POSOLOGIE :

Arrêt complet du tabac :

Les gommes à mâcher dosées à 2 mg peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec les dispositifs transdermiques Nicoretteskin.

En cas d'association, il est conseillé aux patients de prendre un avis auprès d'un professionnel de santé.

Monothérapie :

Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 2 phases.
- 1re phase :
  Mâcher une gomme chaque fois que l'envie de fumer apparaît.
  Le nombre de gommes à mâcher dosées à 2 mg est généralement de 8 à 12 gommes par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 gommes par jour.
  Le nombre de gommes à mâcher dosées à 4 mg est généralement de 8 à 12 gommes par jour et ne doit en aucun cas dépasser 15 gommes par jour.
  La durée de cette phase est d'environ 3 mois, mais peut varier en fonction de la réponse individuelle.
- 2e phase :
  Quand l'envie de fumer est complètement surmontée, réduire progressivement le nombre de gommes mâchées par jour.
  Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 à 2 gommes par jour.

Il est recommandé de ne pas utiliser les gommes à mâcher au-delà de 12 mois.

En association avec les dispositifs transdermiques Nicoretteskin (gommes à mâcher dosées à 2 mg) :

Les fumeurs fortement dépendants qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer, ou les personnes qui ont échoué en monothérapie, peuvent associer les gommes à mâcher médicamenteuses Nicorette à 2 mg avec une forme délivrant de la nicotine tout au long de la journée : les dispositifs transdermiques Nicoretteskin.

L'association des dispositifs transdermiques avec les gommes à mâcher médicamenteuses Nicorette à 2 mg a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.

Les fumeurs doivent suivre les mêmes posologies recommandées pour le dispositif transdermique et pour les gommes à mâcher médicamenteuses qu'en monothérapie. Pour la posologie du dispositif transdermique, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament.

Abstinence temporaire du tabac :

Mâcher une gomme chaque fois que l'envie de fumer apparaît.

Le nombre de gommes à mâcher dosées à 2 mg est généralement de 8 à 12 gommes par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 gommes par jour.

Le nombre de gommes à mâcher dosées à 4 mg est généralement de 8 à 12 gommes par jour et ne doit en aucun cas dépasser 15 gommes par jour.

Réduction de la consommation de tabac :

Dans la mesure du possible, alterner les gommes à la nicotine et les cigarettes.

Mâcher une gomme dès que l'envie de fumer apparaît afin de réduire au maximum la consommation de cigarettes et rester aussi longtemps que possible sans fumer.

Le nombre de gommes à mâcher par jour est variable et dépend des besoins du patient. Néanmoins, il ne doit pas dépasser 30 gommes dosées à 2 mg par jour ou 15 gommes dosées à 4 mg par jour.

Si une réduction de la consommation de cigarettes n'a pas été obtenue après 6 semaines de traitement, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé. La réduction de la consommation du tabac doit conduire progressivement le patient à un arrêt complet du tabac. Cet arrêt doit être tenté le plus tôt possible dans les 6 mois suivant le début du traitement. Si, au-delà de 9 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.

Il est recommandé de ne pas utiliser les gommes au-delà de 12 mois.

Pour augmenter les chances de succès d'arrêt complet du tabac, il est important d'avoir pour objectif une réduction de plus de 50 % de la consommation durant cette phase de réduction. Les gommes à mâcher Nicorette contribuent à atteindre cet objectif avant un arrêt définitif du tabac.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour être active, la nicotine contenue dans la gomme et libérée par mastication doit être absorbée par la muqueuse buccale.

Si la nicotine est avalée avec la salive, elle est sans effet. Il est donc important de ne pas mâcher la gomme trop vigoureusement.

Ainsi, il convient de mâcher une première fois la gomme, puis de la garder contre la joue environ 10 minutes : la gomme se ramollit et permet à la nicotine de se libérer progressivement, d'être absorbée par la muqueuse buccale, passant ainsi dans la circulation. Puis mâcher très lentement la gomme (environ 20 fois en 20 minutes). La gomme à mâcher doit être gardée en bouche pendant 30 minutes environ. Au-delà de 30 minutes, la gomme à mâcher ne délivrera plus de nicotine.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La gomme Nicorette ne doit pas être utilisée par les non-fumeurs.

Les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertensions instables ou d'accident vasculaire cérébral doivent être encouragés à arrêter de fumer sans traitement de substitution (une aide psychologique par exemple). En cas d'échec, la gomme Nicorette peut être envisagée, cependant, en raison du nombre limité de données sur ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.

Diabète : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.

Réactions allergiques : sensibilité aux œdèmes de Quincke et à l'urticaire.

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :
- Insuffisance rénale et hépatique : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.
- Phéochromocytome et hyperthyroïdie non contrôlée : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.
- Troubles gastro-intestinaux : chez les patients souffrant d'œsophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, l'ingestion de nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de remplacement de la nicotine doivent être utilisés avec précaution.

Danger pour les jeunes enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes et adolescents peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les jeunes enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être utilisés inadéquatement, manipulés ou ingérés par des enfants (cf Surdosage).

Transfert de dépendance : un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.

Arrêt du tabac : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments, et par conséquent une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole.

Nicorette 2 mg et Nicorette 4 mg contiennent du sorbitol : leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Nicorette Fruits, Nicorette Menthe Fraîche, Nicorette Menthe Glaciale, 2 mg et 4 mg :
- Ces médicaments contiennent du **sodium** :
  - 11,4 mg par gomme à 2 mg,
  - 13 mg par gomme à 4 mg.
  A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ces médicaments contiennent du **xylitol** et peuvent provoquer des troubles digestifs et effet laxatif léger.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Les porteurs de prothèses dentaires peuvent éprouver des difficultés à mâcher les gommes : il est recommandé d'arrêter le traitement et d'utiliser une autre forme pharmaceutique.

Les mises en garde et précautions particulières d'emploi de l'association du dispositif transdermique Nicoretteskin avec la gomme à mâcher médicamenteuse Nicorette 2 mg sont celles de chaque traitement utilisé seul (cf le Résumé des Caractéristiques du Produit de Nicoretteskin dispositif transdermique).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de remplacement de la nicotine et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine, à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et également augmenter la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : « Arrêt du tabac »).

Associations à prendre en compte :
- Médicaments à risque lors du sevrage tabagique (clozapine, méthadone, ropinirole, théophylline) : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
- Les études expérimentales effectuées chez plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin.
  En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.
- Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3e trimestre.
  La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent :
- chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine ;
- en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le 3e trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psychosocial et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6e mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présent à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

ALLAITEMENT :

La nicotine passe librement dans le lait maternel dans des quantités qui peuvent affecter l'enfant, même à des doses thérapeutiques. Par conséquent, éviter d'utiliser Nicorette pendant l'allaitement. Lorsque le sevrage tabagique a échoué, l'utilisation des gommes Nicorette par une femme allaitante fumeuse devra seulement être initiée sur avis médical.

En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible. En cas d'utilisation de ce médicament, prendre la ou les gomme(s) à mâcher juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

En raison de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait et de la toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson, l'utilisation d'un autre arôme de gomme à mâcher doit être envisagée.

FERTILITÉ :

Chez les femmes, le tabagisme retarde les délais de conception, diminue les taux de réussite de fécondation *in vitro*, et augmente significativement le risque d'infertilité.

Chez les hommes, le tabagisme réduit la production de spermatozoïdes, augmente le stress oxydatif, et l'altération de l'ADN. Les spermatozoïdes des fumeurs ont des capacités de fécondation réduites.

La contribution spécifique de la nicotine sur ces effets chez l'être humain n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nicorette n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets liés à l'arrêt du tabac :

Les sujets dont les habitudes de consommation de tabac sont modifiées, de quelque façon que ce soit, sont susceptibles de souffrir d'un syndrome de sevrage nicotinique associé, qui comprend un ou plusieurs effets émotionnels ou cognitifs parmi les suivants : dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration, agitation ou impatience. Des effets physiques peuvent également se manifester tels que baisse de la fréquence cardiaque et augmentation de l'appétit ou prise de poids, toux, constipation, ulcération buccale, saignements gingivaux et rhinopharyngite. De plus, le besoin de nicotine associé à l'envie irrésistible de fumer est également reconnu comme étant un symptôme cliniquement significatif.

Effets indésirables :

Les gommes à mâcher de nicotine peuvent entraîner des effets indésirables similaires à la nicotine administrée par d'autres modes ; ces effets sont principalement dose-dépendants et apparaissent généralement au début du traitement.

Une irritation de la bouche et de la gorge peut survenir, cependant la plupart des sujets s'y adaptent à l'usage.

Des réactions allergiques (dont les symptômes d'anaphylaxie) surviennent rarement au cours de l'utilisation de gommes Nicorette.

Les gommes peuvent coller et, dans de rares cas, endommager les prothèses dentaires.

Quelques symptômes tels qu'étourdissement, céphalées et insomnie peuvent être liés au sevrage tabagique.

Une augmentation de l'apparition d'aphtes buccaux peut survenir après l'arrêt du tabac. La relation de causalité n'est pas clairement établie.

En raison de la présence de sorbitol (Nicorette 2 mg et 4 mg) ou de xylitol (Nicorette Fruits, Nicorette Menthe Fraîche et Nicorette Menthe Glaciale, 2 mg et 4 mg), possibilité de troubles digestifs et de diarrhées.

Les effets indésirables pouvant apparaître lors de l'utilisation de l'association (dispositif transdermique Nicoretteskin et gommes à mâcher médicamenteuses 2 mg) ne diffèrent de ceux de chaque traitement seul qu'en termes d'effets indésirables locaux liés aux formes pharmaceutiques. La fréquence de ces effets indésirables est comparable à celle mentionnée dans les RCP de chaque spécialité respective.

Les effets indésirables identifiés lors d'essais cliniques et après la commercialisation avec la nicotine forme orale sont listés au sein des systèmes d'organes par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous selon la convention suivante :

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence basée sur 1) Effets indésirables relevés lors d'études cliniques ou d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand la fréquence ne peut être estimée, la catégorie de fréquence est notée « fréquence indéterminée ».

Système Organe Classe	
Catégories de fréquence	Terminologie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue, larmoiement accru

Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie
Rare	Fibrillation atriale réversible
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Flush, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, hoquet, irritation de la gorge
Fréquent	Irritation de la bouche
Peu fréquent	Bronchospasme, dysphonie, dyspnée, congestion nasale, douleur oropharyngée, éternuements, serrement de la gorge
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, hypersécrétion salivaire, stomatite, vomissement
Peu fréquent	Éructation, glossite, aphte et exfoliation muqueuse buccale, paresthésie de la cavité buccale
Rare	Dysphagie, hypoesthésie orale
Fréquence indéterminée	Sécheresse de la gorge, inconfort gastro-intestinal, douleur des lèvres
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Érythème, hyperhidrose, prurit, rash, urticaire
Fréquence indéterminée	Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Fatigue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de brûlure
Peu fréquent	Asthénie, douleur et gêne thoracique, malaise
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Dysgueusie, paresthésie, vertige

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiniques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.
La toxicité aiguë ou chronique de la nicotine chez l'homme dépend essentiellement du mode et de la voie d'administration. Cette toxicité dépend aussi de la tolérance du patient à la nicotine qui peut être différente entre fumeurs et non-fumeurs.
La dose létale minimale de la nicotine serait de 40 à 60 mg chez l'adulte.
Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant doit être considérée comme une urgence médicale et traitée immédiatement.
Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions
Conduite à tenir en cas de surdosage :
L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré. Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaires.
En cas d'ingestion d'une quantité trop importante de nicotine, le charbon activé permet de réduire l'absorption gastro-intestinale de la nicotine.
Le risque de surdosage suite à l'ingestion de la gomme est très faible, l'absorption étant lente et incomplète en l'absence de mastication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : N07BA01.
L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.
Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.
Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La nicotine de ce médicament, présentée sous forme de gomme à mâcher, est liée à une résine échangeuse d'ions. Les concentrations sanguines de nicotine dépendent de l'intensité et de la durée de la mastication. La nicotine est absorbée au niveau de la muqueuse buccale.
Distribution :
Le volume de distribution après administration IV de nicotine est de 2 à 3 l/kg et la demi-vie est approximativement de 2 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques n'a a priori pas de retentissement sur les paramètres cinétiques de la nicotine.
Biotransformation :
Le métabolisme est principalement hépatique.
Plus de vingt métabolites de la nicotine ont été identifiés, ils sont tous considérés comme moins actifs que la nicotine. Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration atteint des taux 10 fois supérieurs à ceux de la nicotine.
La nicotine est également métabolisée au niveau des reins et des poumons.
Élimination :
La clairance plasmatique moyenne est d'environ 70 litres par heure.
Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (15 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de filtration glomérulaire importante ou d'acidification des urines (pH < 5).

PP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Nicorette 2 mg et 4 mg : 30 mois.
- Nicorette Fruits, Menthe Fraîche, Menthe Glaciale, 2 mg et 4 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Nicorette 2 mg :
AMM 3400937630986 (1985) 30 gommes.
3400937631129 (1985) 105 gommes.
3400937631297 (1985) 210 gommes.
RCP révisé le 16.05.17.
Nicorette 4 mg :
AMM 3400937630757 (1991) 105 gommes.
RCP révisé le 31.03.17.
Nicorette Fruits 2 mg :
AMM 3400937098977 (2005) 30 gommes.
3400937099578 (2005) 105 gommes.
RCP révisé le 21.08.17.
Nicorette Fruits 4 mg :
AMM 3400937100731 (2005) 105 gommes.
RCP révisé le 11.05.17.
Nicorette Menthe Fraîche 2 mg :
AMM 3400936549661 (2004) 30 gommes.
3400937631358 (2004) 105 gommes.
3400937631419 (2004) 210 gommes.
RCP révisé le 16.05.17.
Nicorette Menthe Fraîche 4 mg :
AMM 3400936550490 (2004) 30 gommes.
3400937631587 (2004) 105 gommes.
RCP révisé le 31.03.17.
Nicorette Menthe Glaciale 2 mg :
AMM 3400937096218 (2005) 30 gommes.
3400937096966 (2005) 105 gommes.
3400939003368 (2004) 210 gommes.
RCP révisé le 21.08.17.
Nicorette Menthe Glaciale 4 mg :
AMM 3400937097628 (2005) 30 gommes.
3400937098397 (2005) 105 gommes.
RCP révisé le 31.03.17.
Gommes à mâcher à 2 mg :
Premières mises sur le marché en 1986 (Nicorette 2 mg), 2004 (Nicorette Menthe Fraîche 2 mg), 2006 (Nicorette Fruits 2 mg) et 2009 (Nicorette Menthe Glaciale 2 mg). Boîtes de 210 gommes mises sur le marché en 2006. Boîtes de 30 et 105 gommes (Nicorette 2 mg et Nicorette Menthe Fraîche 2 mg) mises sur le marché en 2007.
Gommes à mâcher à 4 mg :
Premières mises sur le marché en 1993 (Nicorette 4 mg), 2004 (Nicorette Menthe Fraîche 4 mg), 2006 (Nicorette Fruits 4 mg) et 2009 (Nicorette Menthe Glaciale 4 mg). Boîtes de 30 (Nicorette Menthe Fraîche 4 mg) et de 105 gommes (Nicorette 4 mg et Nicorette Menthe Fraîche 4 mg) mises sur le marché en 2007.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

NICORETTESKIN ®

nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 25 mg/16 h* (22,5 cm²) *et à 15 mg/16 h* (13,5 cm²) : Boîtes de 7 et de 28 sachets.
Dispositif transdermique à 10 mg/16 h* (9 cm²) : Boîte de 28 sachets.
* Dispositif semi-transparent, beige, constitué d'une couche externe, d'une couche source de nicotine, d'une couche adhésive et d'une feuille de protection détachable siliconée et aluminisée.

COMPOSITION

Par dispositif à :	*25 mg**	*15 mg**	*10 mg**
Nicotine	39,37 mg	23,62 mg	15,75 mg

Excipients (communs) : triglycérides à chaîne moyenne, copolymère basique de méthacrylate de butyle, pellicule de téréphtalate de polyéthylène (PET). *Matrice acrylate :* solution adhésive de copolymère acrylique, hydroxyde de potassium, croscarmellose sodique, acétylacétonate d'aluminium. *Feuille de protection détachable :* pellicule de téréphthalate de polyéthylène (PET) aluminisée sur 1 face et siliconée sur les 2 faces.
* Par 16 heures.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
POSOLOGIE :
Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les formes orales de substituts nicotiniques telles la gomme Nicorette 2 mg ou l'inhaleur Nicorette 10 mg.
En cas d'association, il est conseillé aux patients de prendre un avis médical.
Les dispositifs transdermiques Nicoretteskin sont disponibles sous trois dosages : 10 mg/16 h, 15 mg/16 h et 25 mg/16 h.
Monothérapie :
Le traitement imite les fluctuations de nicotine durant la journée chez le fumeur, sans administration de nicotine la nuit. L'administration de nicotine la journée par le dispositif transdermique ne provoque pas les troubles du sommeil parfois constatés lors d'une administration de nicotine pendant la nuit.
- Il est recommandé aux fumeurs fortement dépendants (score au test de Fagerström ⩾ 7) de commencer avec le dispositif transdermique 25 mg/16 h. Un dispositif transdermique sera appliqué quotidiennement le matin et retiré le soir, pendant 8 semaines. Une réduction des doses est ensuite initiée. Un dispositif transdermique de 15 mg/16 h est utilisé quotidiennement pendant 2 semaines, puis un dispositif transdermique 10 mg/16 h pendant également 2 semaines.
- Il est recommandé aux fumeurs moyennement dépendants (score au test de Fagerström 5 et 6) de commencer par l'étape 2 avec le dispositif transdermique 15 mg/16 h.
  - Si l'arrêt du tabac est obtenu la première semaine avec le dosage 15 mg/16 h, un dispositif transdermique sera appliqué quotidiennement le matin et retiré le soir, pendant 8 semaines puis un dispositif transdermique de 10 mg/16 h sera appliqué pendant 4 semaines.
  - Si après 1-7 jours d'utilisation du dispositif transdermique 15 mg/16 h, les signes de manque persistent, il est recommandé d'utiliser un dispositif transdermique 25 mg/16 h et de poursuivre le traitement selon le schéma des patients fortement dépendants (cf « fumeurs fortement dépendants »).
- Il est recommandé aux fumeurs faiblement dépendants (score au test de Fagerström 3 et 4) de commencer par l'étape 2 avec le dispositif transdermique 15 mg/16 h appliqué quotidiennement pendant 8 semaines et de poursuivre par un dispositif transdermique 10 mg/16 h appliqué pendant 4 semaines.

Fumeurs fortement dépendants (test de Fagerström ⩾ 7)	
Étape 1	Nicoretteskin 25 mg/16 h : 8 premières semaines
Étape 2	Nicoretteskin 15 mg/16 h : 2 semaines suivantes
Étape 3	Nicoretteskin 10 mg/16 h : 2 dernières semaines
Fumeurs moyennement dépendants (test de Fagerström 5-6)	
Étape 2	Nicoretteskin 15 mg/16 h : 8 premières semaines (NB : si le tabagisme persiste ou s'il y a une forte consommation de formes orales de substituts, se reporter dès la première semaine à l'étape 1 du schéma « Fumeurs fortement dépendants »)
Étape 3	Nicoretteskin 10 mg/16 h : 4 semaines suivantes
Fumeurs faiblement dépendants (test de Fagerström 3-4)	
Étape 2	Nicoretteskin 15 mg/16 h : 8 premières semaines
Étape 3	Nicoretteskin 10 mg/16 h : 4 semaines suivantes

Dans l'étude CEASE, étude multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, réalisée en double aveugle auprès de 3575 fumeurs fumant plus de 14 cigarettes par jour (score moyen au test de Fagerström de 5,6 ± 2,1), il a été démontré un effet dose significatif avec des taux de succès à 1 an de 9,9 % (placebo), 12,7 % (patch 15 mg) et 15,7 % (patch 25 mg) (placebo *vs* 15 mg, p < 0,05 ; 25 mg *vs* 15 mg, p < 0,03 ; 25 mg *vs* placebo, p < 0,001). Le bénéfice d'utilisation de Nicoretteskin 25 mg/16 h, comparé à Nicoretteskin 15 mg/16 h, a été une augmentation de 23 % d'abstinence à 1 an.
L'ensemble du traitement doit durer au moins 3 mois. La durée du traitement peut cependant varier en fonction de la réponse individuelle.
Il est recommandé de ne pas utiliser les dispositifs transdermiques au-delà de 6 mois. Certains « ex-fumeurs » peuvent cependant nécessiter une durée de traitement plus longue afin d'éviter la rechute.
En association avec les gommes à mâcher Nicorette 2 mg ou l'inhaleur Nicorette 10 mg :
Les personnes qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer les dispositifs transdermiques Nicoretteskin avec une forme orale agissant plus rapidement sur les symptômes du sevrage : les gommes à mâcher Nicorette 2 mg ou l'inhaleur Nicorette 10 mg.
L'association des dispositifs transdermiques avec les gommes à mâcher Nicorette 2 mg ou l'inhaleur Nicorette 10 mg a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.
Traitement initial :
Le traitement devra débuter par un dispositif transdermique 25 mg/16 h qui sera appliqué quotidiennement sur la peau le matin et retiré le soir au coucher, associé à Nicorette gomme à mâcher 2 mg ou à Nicorette inhaleur 10 mg.
Pour la gomme, mâcher une gomme chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Généralement, 5-6 gommes de 2 mg procurent l'effet adéquat. Ne pas utiliser plus de 24 gommes par jour.
Pour l'inhaleur, utiliser une cartouche chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Généralement, 4-5 cartouches de 10 mg procurent l'effet adéquat. Ne pas utiliser plus de 12 cartouches par jour.
Cette dose complète devra être utilisée pendant 8 semaines, période après laquelle un sevrage progressif des produits de substitution devra être initié.
Sevrage progressif des produits de substitution :
Celui-ci devra être effectué de la façon suivante :
Utiliser des dispositifs transdermiques moins dosés, soit 15 mg/16 h pendant 2 semaines puis 10 mg/16 h pendant 2 semaines tout en continuant à utiliser le même nombre de gommes à 2 mg ou de cartouches à 10 mg qu'en début de traitement, puis réduire ensuite le nombre de gommes à 2 mg ou de cartouches à 10 mg utilisées par jour, jusqu'à un maximum de 12 mois de traitement total.
Posologie recommandée :

Traitement initial		
Période	Dispositif transdermique	Gomme 2 mg ou Inhaleur 10 mg
8 premières semaines	1 dispositif transdermique 25 mg/16 h par jour	Ad libitum (5-6 gommes/j ou 4-5 cartouches/j en général)
Sevrage progressif		
2 semaines suivantes	1 dispositif transdermique 15 mg/16 h par jour	Continuer à utiliser le nombre de gommes ou cartouches nécessaire
2 semaines suivantes	1 dispositif transdermique 10 mg/16 h par jour	Continuer à utiliser le nombre de gommes ou cartouches nécessaire
Jusqu'à 12 mois	-	Réduire progressivement le nombre de gommes ou cartouches jusqu'à arrêt

MODE D'ADMINISTRATION :
1. Se laver les mains avant d'appliquer le dispositif transdermique.
2. Ouvrir le sachet avec des ciseaux comme indiqué. Appliquer le dispositif transdermique immédiatement après ouverture sur une surface de peau sèche, sans lésion cutanée et où la pilosité est rare (hanche, partie supérieure du bras ou poitrine).
3. Retirer autant que possible une partie de la feuille en aluminium. Éviter le plus possible de toucher la surface collante du dispositif transdermique avec les doigts.
4. Appliquer la partie collante avec les doigts et retirer la partie restante de feuille aluminium.
5. Presser fermement le dispositif transdermique sur la peau avec les doigts.
6. Frotter fermement avec les doigts sur les bords pour que le dispositif transdermique colle correctement.

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une

partie saine de la peau le matin au lever, et retiré le soir au coucher, soit environ 16 heures plus tard.
Le site d'application devra être changé chaque jour en évitant, si possible, de replacer le dispositif transdermique au même endroit pendant quelques jours.
Au cours de la manipulation, éviter le contact avec les yeux, le nez, et se laver les mains après application.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le dispositif Nicoretteskin ne doit pas être utilisé par les non-fumeurs.

Les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment d'angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertensions instables ou d'accident vasculaire cérébral doivent être encouragés à arrêter de fumer sans traitement de substitution (une aide psychologique par exemple). En cas d'échec, le dispositif Nicoretteskin peut être envisagé. Cependant, en raison du nombre limité de données sur ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.

Diabète : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.

Réactions allergiques : sensibilité aux œdèmes de Quincke et à l'urticaire.

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de la santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :

- Insuffisance rénale et hépatique : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.
- Phéochromocytome et hyperthyroïdie non contrôlée : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.
- Troubles gastro-intestinaux : chez les patients souffrant d'œsophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, l'ingestion de nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de remplacement de la nicotine doivent être utilisés avec précaution.

Danger pour les jeunes enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes et adolescents peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les jeunes enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être utilisés inadéquatement, manipulés ou ingérés par des enfants (cf Surdosage).

Transfert de dépendance : un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.

Arrêt du tabac : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments, et par conséquent une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole.

Après utilisation, il est recommandé de plier le dispositif transdermique sur lui-même avant de le jeter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas de réaction cutanée sévère ou persistante, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'utiliser une autre forme pharmaceutique.
- Les mises en garde et précautions d'emploi de l'association du dispositif transdermique Nicoretteskin avec la gomme Nicorette 2 mg ou l'inhaleur Nicorette 10 mg sont celles de chaque traitement utilisé seul (cf le Résumé des caractéristiques des produits de Nicorette 2 mg gomme à mâcher et de Nicorette inhaleur 10 mg).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de remplacement de la nicotine et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine, à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et également augmenter la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Arrêt du tabac).

Associations à prendre en compte :

- Médicaments à risque lors du sevrage tabagique (clozapine, méthadone, ropinirole, théophylline) : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin. En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.
- Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3^{e} trimestre.
- La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent :

- Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine, car l'effet sur la circulation sanguine est dose-dépendant et que la nicotine passe au niveau du fœtus et affecte ses mouvements respiratoires et sa circulation.
- En cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le troisième trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitement de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée, mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psychosocial et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6^{e} mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présent à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

ALLAITEMENT :

La nicotine passe librement dans le lait maternel dans des quantités pouvant affecter l'enfant même à des doses thérapeutiques.

Nicoretteskin doit donc être évité pendant l'allaitement. Lorsque le sevrage tabagique a échoué, l'utilisation des patchs Nicoretteskin, par une femme allaitante fumeuse devra seulement être initiée sur avis médical.

En cas de dépendance tabagique sévère, le recours à l'allaitement artificiel doit être envisagé chaque fois que possible.

Compte tenu de la constance des concentrations avec cette forme de substitution, l'utilisation des formes orales doit être préférée à celle des dispositifs transdermiques.

FERTILITÉ :

Chez les femmes, le tabagisme retarde les délais de conception, diminue les taux de réussite de fécondation *in vitro*, et augmente significativement le risque d'infertilité.

Chez les hommes, le tabagisme réduit la production de spermatozoïdes, augmente le stress oxydatif, et l'altération de l'ADN. Les spermatozoïdes des fumeurs ont des capacités de fécondation réduite.

La contribution spécifique de la nicotine sur ces effets chez l'être humain n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nicoretteskin n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets liés à l'arrêt du tabac :

Les sujets dont les habitudes de consommation de tabac sont modifiées, de quelque façon que ce soit, sont susceptibles de souffrir d'un syndrome de sevrage nicotinique associé, qui comprend un ou plusieurs effets émotionnels ou cognitifs parmi les suivants : dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration, agitation ou impatience. Des effets physiques peuvent également se manifester : baisse de la fréquence cardiaque et augmentation de l'appétit ou prise de poids, étourdissements ou symptômes de présyncope, toux, constipation, ulcération buccale, saignements gingivaux ou rhinopharyngite. De plus, le besoin de nicotine associé à l'envie irrésistible de fumer est également reconnu comme étant un symptôme cliniquement significatif.

Effets indésirables :

Ces effets sont principalement dose-dépendants et apparaissent au début du traitement.

Des réactions allergiques (dont des symptômes d'anaphylaxie) surviennent rarement au cours de l'utilisation des patches transdermiques Nicoretteskin.

Environ 20 % des utilisateurs présentent des réactions cutanées locales légères au cours des premières semaines de traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et sont présentés dans le tableau ci-dessous selon les classes de systèmes d'organe. Les fréquences sont présentées selon la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont classés par fréquence établie sur 1) l'incidence lors d'essais cliniques ou lors d'études épidémiologiques, si disponibles, ou 2) quand l'incidence ne peut être estimée la fréquence est dite « indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	
Catégories de fréquence	Terminologie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie
Très rare	Fibrillation atriale réversible
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Inconfort gastro-intestinal
Fréquent	Nausée, vomissements, troubles digestifs
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, douleur et gêne thoracique, malaise, réactions au site d'application
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Myalgie, fatigue
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angiœdème
Peu fréquent	Hyperhydrose
Fréquent	Erythème, rash, urticaire
Très fréquent	Prurit
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Flush, hypertension
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements
Peu fréquent	Paresthésie *

* Pouvant diffuser au-delà du site d'application. Cet effet est en grande majorité modéré et régresse spontanément et rapidement après retrait du dispositif

Cependant, certains symptômes, notamment des étourdissements, des céphalées et une insomnie peuvent être associés au syndrome du sevrage tabagique. Une augmentation de la fréquence d'aphtes buccaux peut être observée après l'arrêt du tabagisme, mais la relation de causalité n'est pas clairement établie.

Les effets indésirables pouvant apparaître lors de l'utilisation de l'association (dispositif transdermique et gomme ou dispositif transdermique et inhaleur) ne diffèrent de ceux de chaque traitement seul qu'en termes d'effets indésirables locaux liés aux formes pharmaceutiques. La fréquence de ces effets indésirables est comparable à celle mentionnée dans les RCP de chaque spécialité respective.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiniques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.

La toxicité aiguë ou chronique de la nicotine chez l'homme dépend essentiellement du mode et de la voie d'administration.

Cette toxicité dépend aussi de la tolérance du patient à la nicotine qui peut être différente entre fumeurs et non-fumeurs.

La dose létale minimale de la nicotine serait de 40 à 60 mg chez l'adulte.

Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant doit être considérée comme une urgence médicale et traitée immédiatement.

Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, vomissements, hyper salivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré.

Retirer le patch et rincer le site d'application avec de l'eau.

Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises, si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine, code ATC : N07BA01.

L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.

Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.

Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il est exprimé sur tous les dispositifs transdermiques la quantité moyenne de nicotine libérée sur 16 heures.

Pour les doses thérapeutiques comprises entre 10 et 25 mg/16 h, il existe une relation linéaire entre la quantité (dose) de nicotine libérée et sa concentration plasmatique. Le calcul des pics moyens de concentrations plasmatiques (Cmax) donne les valeurs suivantes :

Dose de nicotine (mg/16 heures)	Cmax (ng/ml)
10	10
15	15,5
25	26,5

Les pics de concentrations plasmatiques calculées sont compris dans les mêmes fourchettes de valeurs que celles effectivement mesurées, à savoir 11 ng/ml pour le patch de 10 mg et 25 ng/ml pour celui de 25 mg. L'interpolation donne une valeur de 16 ng/ml pour le patch de 15 mg.

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 9 heures (Tmax) après administration de la dose. Le pic plasmatique est atteint dans l'après-midi ou la soirée lorsque le risque de rechute est le plus élevé.

Les concentrations plasmatiques de nicotine sont proportionnelles aux trois dosages des patchs.

Le volume de distribution de la nicotine est d'environ 2 à 3 l/kg et la demi-vie d'environ 3 heures. La principale voie d'élimination est hépatique et la clairance plasmatique d'environ 70 l/heure. La nicotine est également métabolisée dans le rein et le poumon. On a identifié plus de 20 métabolites de la nicotine, tous cependant considérés comme moins actifs que le composé parent.

La liaison de la nicotine aux protéines plasmatiques étant inférieure à 5 %, les modifications de la liaison de la nicotine causées par la prise éventuelle de médicaments concomitants ou l'altération des protéines plasmatiques due à des états pathologiques n'auront vraisemblablement pas d'effet significatif sur la cinétique de la nicotine.

La cotinine, principal métabolite de la nicotine dans le plasma, a une demi-vie de 15 à 20 heures et des concentrations plasmatiques dix fois supérieures à celles de la nicotine.

Les principaux métabolites urinaires de la nicotine sont la cotinine (12 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (37 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine est éliminée inchangée dans les urines.

L'aggravation de l'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance totale de la nicotine. Une

élévation des concentrations de nicotine a été observée chez les patients fumeurs dialysés.
La pharmacocinétique de la nicotine n'est pas affectée chez les patients atteints de cirrhose avec insuffisance hépatique légère (score de Child égal à 5), mais la clairance de la nicotine diminue chez les patients cirrhotiques avec insuffisance hépatique modérée (score de Child égal à 7).
Une très faible diminution de la clairance totale a été constatée chez des sujets âgés sains, qui ne justifiait cependant pas un ajustement posologique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939651002 (2010) 7 disp 25 mg/16 h.
3400939651231 (2010) 28 disp 25 mg/16 h.
3400939650630 (2010) 7 disp 15 mg/16 h.
3400939650920 (2010) 28 disp 15 mg/16 h.
3400939650579 (2010) 28 disp 10 mg/16 h.
RCP révisés le 13.04.17.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

NICORETTESPRAY ®
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation buccale à 1 mg/dose (limpide à légèrement opalescente ; incolore à jaune clair) : Flacon de 13,2 ml de solution (150 doses) contenu dans 1 distributeur, avec système sécurité enfant, muni d'une pompe pour pulvérisation mécanique avec un actionneur, boîtes de 1 ou de 2.

COMPOSITION	*p pulv (0,07 ml)*	*p ml*
Nicotine	1 mg	13,6 mg

Excipients : propylèneglycol, éthanol anhydre, trométamol, poloxamère 407, glycérol, bicarbonate de sodium, lévomenthol, arôme menthe, arôme rafraîchissant, sucralose, acésulfame potassique, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : éthanol (moins de 100 mg/ pulvérisation).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique chez l'adulte pour soulager les symptômes du sevrage nicotinique que l'on ressent lorsque l'on arrête de fumer, notamment les envies irrésistibles de fumer. L'arrêt définitif du tabac est l'objectif ultime du traitement. Nicorettespray doit de préférence être utilisé en association avec un programme d'accompagnement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Au cours du traitement par Nicorettespray, il faut impérativement s'abstenir de fumer.
Adultes et patients âgés :
Le tableau ci-dessous indique le schéma posologique recommandé pour le pulvérisateur buccal pendant le traitement complet (étape I) et pendant la période d'arrêt progressif du traitement (étape II et étape III). Il est possible de prendre 4 pulvérisations maximum par heure. Ne pas dépasser 2 pulvérisations par prise. Ne pas dépasser 64 pulvérisations (4 pulvérisations par heure, pendant 16 heures) par période de 24 heures.

Étape I : Semaines 1 à 6
Utiliser 1 ou 2 pulvérisation(s) aux moments habituels de consommation de tabac ou en cas d'envie irrésistible de fumer. Si l'envie persiste quelques minutes après une pulvérisation, utiliser une deuxième pulvérisation. Si 2 pulvérisations sont nécessaires, les doses ultérieures peuvent comporter 2 pulvérisations consécutives. La plupart des fumeurs doivent utiliser 1 ou 2 pulvérisation(s) toutes les 30 minutes à 1 heure.
Étape II : Semaines 7 à 9
Commencer à réduire le nombre quotidien de pulvérisations. A la fin de la semaine 9, le nombre moyen de pulvérisations par jour doit être égal à la moitié de celui de l'étape I.
Étape III : Semaines 10 à 12
Continuer à réduire le nombre quotidien de pulvérisations de manière à atteindre un nombre maximal de 4 pulvérisations par jour à la semaine 12. Lorsque les sujets n'utilisent plus que 2 à 4 pulvérisations par jour, ils peuvent arrêter d'utiliser le pulvérisateur buccal.

Exemple : en cas de consommation moyenne de 15 cigarettes par jour, il convient d'utiliser 1 à 2 pulvérisations au moins 15 fois par jour.
Pour s'abstenir de fumer après l'étape III, les sujets peuvent continuer à utiliser le pulvérisateur buccal lorsque l'envie de fumer est intense. En cas de besoin impérieux de fumer, utiliser une pulvérisation, avec une seconde pulvérisation si la première ne produit pas d'effet après quelques minutes. Au cours de cette période, ne pas utiliser plus de quatre pulvérisations par jour.
En général, il est déconseillé d'utiliser le pulvérisateur buccal au-delà de 6 mois. Certains ex-fumeurs doivent utiliser le pulvérisateur buccal pendant plus de six mois afin d'éviter les rechutes. Garder un pulvérisateur buccal en réserve en cas d'envie soudaine et irrépressible de fumer.
Population pédiatrique :
Nicorettespray ne doit pas être administré aux sujets de moins de 18 ans sans avis médical. Aucune donnée n'existe sur le traitement des adolescents de moins de 18 ans avec Nicorettespray.
Mode d'emploi :
Après amorçage de la pompe, ouvrir la bouche et placer l'embout du pulvérisateur aussi près que possible de celle-ci. Appuyer fermement sur la partie supérieure du distributeur pour libérer une dose dans la bouche, en évitant les lèvres. Il est recommandé de ne pas inhaler lors de la pulvérisation afin que le produit n'entre pas dans les voies respiratoires. Pour de meilleurs résultats, éviter de déglutir pendant les quelques secondes qui suivent la pulvérisation.
S'abstenir de manger et de boire lors de la pulvérisation buccale.
Un service de conseils et d'accompagnement améliorera normalement les chances de succès.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la nicotine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 18 ans.
- Personnes n'ayant jamais fumé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Nicorettespray ne doit pas être utilisé par les non-fumeurs.
Les bénéfices de l'arrêt du tabac sont plus importants que les risques associés à l'usage correct du traitement de substitution nicotinique (TSN).
Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite par un professionnel de la santé qualifié pour les patients présentant les pathologies suivantes :
- Maladies cardiovasculaires : les fumeurs dépendants présentant un antécédent récent d'infarctus du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant, notamment d'angor de Prinzmetal, d'arythmies cardiaques sévères, d'accident vasculaire cérébral et/ou souffrant d'hypertension non contrôlée doivent être encouragés à arrêter de fumer par des méthodes non pharmacologiques (un programme d'accompagnement par exemple). En cas d'échec, le pulvérisateur buccal peut être envisagé, cependant, en raison du nombre limité de données relatives à la sécurité d'emploi dans ce groupe de patients, cela ne peut intervenir que sous surveillance médicale étroite.
- Diabète : il est recommandé aux patients souffrant de diabète de surveiller plus étroitement leur glycémie lorsqu'ils arrêtent de fumer et qu'une thérapie de remplacement de la nicotine est mise en place car la libération de catécholamines induite par la réduction des apports de nicotine peut affecter le métabolisme des glucides.
- Réactions allergiques : sensibilité aux œdèmes de Quincke et à l'urticaire.
- Insuffisance rénale et hépatique : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et/ou d'insuffisance rénale sévère car la clairance de la nicotine et de ses métabolites peut être réduite, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.
- Phéochromocytome et hypothyroïdie non contrôlée : utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'hypothyroïdie non contrôlée ou de phéochromocytome car la nicotine provoque la libération de catécholamines.
- Troubles gastro-intestinaux : chez les patients souffrant d'œsophagite ou d'ulcères gastriques ou peptiques, la nicotine peut exacerber les symptômes, et les traitements oraux de substitution nicotinique doivent être utilisés avec précaution.

Population pédiatrique :
- Danger pour les enfants : les doses de nicotine tolérées par les fumeurs peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les enfants. Ne pas laisser les produits contenant de la nicotine à un endroit où ils pourraient être manipulés ou ingérés par des enfants (cf Surdosage).

Transfert de dépendance :
Un transfert de dépendance peut apparaître, mais à la fois moins nocif et plus facile à combattre que la dépendance au tabac.
Arrêt du tabac :
Les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac provoquent le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 1A2 (et éventuellement par le CYP 1A1). L'arrêt du tabac peut provoquer le ralentissement du métabolisme de ces médicaments et, par conséquent, une augmentation de leur concentration dans le sang. Cela peut avoir une importance clinique pour les produits dont la marge thérapeutique est étroite, par exemple la théophylline, la tacrine, la clozapine et le ropinirole.
Les concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés en partie par le CYP 1A2, par exemple l'imipramine, l'olanzapine, la clomipramine et la fluvoxamine, peuvent également augmenter lors de l'arrêt du tabac, mais il y a un manque de données à ce sujet et la signification clinique éventuelle de cet effet pour ces médicaments est inconnue. Les données limitées disponibles indiquent que le métabolisme de la flécaïnide et de la pentazocine pourrait également être induit par la consommation de tabac.
Excipients :
Le pulvérisateur buccal contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par pulvérisation. Ne pas vaporiser le contenu du pulvérisateur buccal dans les yeux.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction cliniquement significative n'a été établie avec certitude entre la thérapie de substitution nicotinique et les autres médicaments. Cependant, la nicotine pourrait augmenter les effets hémodynamiques de l'adénosine, à savoir augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et a également augmenté la réaction douloureuse (douleur thoracique de type angine de poitrine) provoquée par l'administration d'adénosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Arrêt du tabac).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION MASCULINE ET FÉMININE :
Contrairement aux effets néfastes bien connus du tabagisme sur la conception et la grossesse chez l'être humain, les effets de l'usage thérapeutique de la nicotine sont inconnus. Par conséquent, bien qu'à ce jour, aucune recommandation spécifique relative à la nécessité d'une contraception féminine n'ait été jugée nécessaire, la conduite à tenir la plus prudente pour les femmes envisageant une grossesse est à la fois de ne pas fumer et de ne pas utiliser de TSN.
Bien que le tabagisme puisse avoir des effets néfastes sur la fertilité masculine, aucune preuve ne montre la nécessité de mesures de contraception particulières au cours d'un TSN chez l'homme.
GROSSESSE :
Fumer pendant la grossesse entraîne des risques tels que le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement prématuré ou une mortinatalité. L'arrêt du tabac est l'action la plus efficace pour améliorer la santé de la femme enceinte qui fume et de son bébé. Plus l'abstinence est précoce, plus les effets sont bénéfiques.
La nicotine passe dans le fœtus et affecte ses mouvements respiratoires et sa circulation. L'effet sur la circulation est dose-dépendant.
Par conséquent, il est systématiquement recommandé à la femme enceinte qui fume d'arrêter complètement toute consommation de tabac sans thérapie de remplacement de la nicotine. Continuer à fumer pourrait entraîner un risque plus grand pour le fœtus que l'utilisation des produits de remplacement de la nicotine au sein d'un programme d'arrêt du tabac encadré. L'utilisation de Nicorettespray par la femme enceinte ne peut être mise en place qu'après conseil auprès d'un professionnel de la santé.
ALLAITEMENT :
La nicotine passe dans le lait maternel dans des quantités qui peuvent affecter l'enfant, même à des doses thérapeutiques. Par conséquent, éviter d'utiliser Nicorettespray pendant l'allaitement. Si elle ne réussit pas à arrêter de fumer, la femme allaitante peut utiliser Nicorettespray, mais uniquement après avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé. Dans ce cas, prendre le produit juste après la tétée et laisser s'écouler le plus de temps possible (un intervalle de 2 heures est suggéré) entre une pulvérisation buccale et la tétée suivante.
FERTILITÉ :
Fumer augmente le risque d'infertilité chez la femme et chez l'homme.
Les études *in vitro* montrent que la nicotine peut avoir un effet défavorable sur la qualité des spermatozoïdes. Chez les rats, l'altération de la qualité des spermatozoïdes et la réduction de la fertilité ont été démontrées.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nicorettespray n'a aucune influence ou qu'une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets de l'arrêt du tabac :
Différents symptômes sont associés aux modifications des habitudes de consommation de tabac, et ce quels que soient les moyens de sevrage utilisés. Il peut s'agir d'effets émotionnels ou cognitifs tels que dysphorie ou humeur dépressive ; insomnie ; irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; problèmes de concentration ; agitation ou impatience. Il peut également s'agir d'effets physiques tels qu'une baisse de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ; étourdissements ou symptômes de présyncope ; toux ; constipation ; saignements gingivaux ou aphtes ; ou rhinopharyngite. De plus, et cela est cliniquement significatif, le besoin de nicotine peut entraîner des envies irrésistibles de fumer.
Nicorettespray peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux associés à la nicotine prise par d'autres moyens, et ces effets sont principalement dose-dépendants. Des réactions allergiques de type œdème de Quincke, urticaire ou anaphylaxie peuvent apparaître chez les personnes qui y sont sujettes.
Les effets indésirables localisés au niveau de la zone d'administration sont similaires à ceux observés avec les autres formes d'administration orale. Au cours des premiers jours du traitement, une irritation de la bouche et de la gorge peut apparaître, et les hoquets sont particulièrement fréquents. La tolérance est normale lorsque l'utilisation se prolonge.
Les données recueillies quotidiennement sur des sujets ayant participé à des essais cliniques indiquent que, très souvent, les effets indésirables apparaissent durant les 2 à 3 premières semaines du traitement par le pulvérisateur buccal, avant de s'atténuer.
Les effets indésirables associés aux formulations nicotiniques buccales, identifiés dans le cadre des essais cliniques et après la mise sur le marché, sont présentés ci-après. La catégorie de fréquence a été estimée d'après les essais cliniques pour les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché. Très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification par classe organe	
Fréquence	Effets indésirables signalés
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques, notamment œdème de Quincke et anaphylaxie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Dysgueusie, paresthésie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue, larmoiement accru
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Hoquets, irritation de la gorge
Peu fréquent	Bronchospasme, rhinorrhée, dysphonie, dyspnée, congestion nasale, douleurs oropharyngées, éternuements, serrement de gorge
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, diarrhée, dyspepsie, flatulence, hypersécrétion salivaire, stomatite, vomissements
Peu fréquent	Éructation, glossite, saignements des gencives, apparition de bulles et exfoliation au niveau de la muqueuse buccale, paresthésie au niveau de la cavité buccale
Rare	Dysphagie, hypoesthésie au niveau de la cavité buccale, haut-le-cœur
Fréquence indéterminée	Sécheresse de la gorge, gêne gastro-intestinale, douleurs au niveau des lèvres
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hyperhidrose, prurit, rash, urticaire
Fréquence indéterminée	Érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de brûlure, fatigue
Peu fréquent	Asthénie, gêne et douleur thoraciques, malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lorsque le pulvérisateur est utilisé conformément aux instructions, un surdosage en nicotine peut apparaître chez les patients dont les apports nicotiniques étaient préalablement faibles ou qui utilisent de façon concomitante d'autres sources de nicotine.
Les symptômes du surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine et comprennent : nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissements, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées, ces symptômes peuvent s'accompagner d'une

hypotension, d'un pouls faible et irrégulier, d'une gêne respiratoire, d'une prostration, d'un collapsus cardio-vasculaire et de convulsions.
Les doses de nicotine tolérées par les fumeurs adultes lors du traitement peuvent provoquer une intoxication sévère, voire mortelle, chez les enfants. Toute suspicion d'intoxication à la nicotine chez un enfant constitue une urgence médicale qui doit être traitée immédiatement.
Conduite à tenir en cas de surdosage :
L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. En cas d'ingestion d'une quantité excessive de nicotine, le charbon activé réduit l'absorption gastro-intestinale de la nicotine.
Chez l'homme, on estime que la dose orale létale minimale aiguë de nicotine est de 40 à 60 mg.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).
La nicotine est un agoniste des récepteurs de la nicotine dans le système périphérique et nerveux central, et elle a des effets importants sur le SNC et l'appareil circulatoire.
L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage régulier et prolongé entraîne un syndrome caractéristique qui se manifeste par les symptômes du sevrage tabagique, notamment par des envies fortes (besoin impérieux de fumer).
Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer en augmentant leurs taux sanguins de nicotine et en diminuant ces symptômes.
Par rapport à une gomme à mâcher ou à un comprimé à sucer contenant de la nicotine, la nicotine est absorbée plus rapidement lorsqu'elle provient d'un pulvérisateur buccal (cf Pharmacocinétique).
Dans une étude croisée en ouvert portant sur l'envie de fumer après administration d'une dose individuelle chez 200 fumeurs sains, on a observé que, une minute après l'administration, deux pulvérisations de 1 mg réduisaient l'envie de fumer bien plus qu'un comprimé à sucer contenant 4 mg de nicotine, et qu'une différence entre ces deux formulations persistait pendant 10 minutes. Il n'a pas été démontré que les propriétés de la formulation en spray créaient une quelconque différence en termes d'arrêt de la consommation de tabac.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les différences en termes de mode d'administration ont des effets importants sur la vitesse et le taux d'absorption. Les propriétés pharmacocinétiques du pulvérisateur buccal ont été examinées dans 4 études. Ces études portaient sur 141 sujets.
Absorption :
Une concentration maximale de 5,3 ng/ml est atteinte 13 minutes après l'administration d'une dose de 2 mg.
La comparaison de l'AUC au cours des 10 premières minutes qui suivent l'administration indique que la concentration estimée après utilisation du pulvérisateur buccal à une dose de 1 mg et 2 mg dépasse celles estimées après utilisation d'une gomme à mâcher ou d'un comprimé à sucer à la nicotine à une dose de 4 mg (0,48 et 0,64 h.ng/ml *versus* 0,33 et 0,33 h.ng/ml).
Les valeurs estimées de l'AUC indiquent que la biodisponibilité de la nicotine administrée par pulvérisateur buccal est similaire à celle d'une gomme à mâcher ou d'un comprimé à sucer à la nicotine. La valeur mesurée de l'AUC était de 14,0 h.ng/ml pour le pulvérisateur buccal 2 mg, à comparer avec 23,0 h.ng/ml et 26,7 h.ng/ml pour la gomme à mâcher à la nicotine 4 mg et la tablette à la nicotine 4 mg, respectivement.
Les concentrations plasmatiques moyennes de nicotine mesurées à l'état d'équilibre après administration de la dose maximale (à savoir 2 pulvérisations du pulvérisateur buccal 1 mg toutes les 30 minutes) sont de l'ordre de 28,8 ng/ml, à comparer à 23,3 ng/ml pour la gomme à mâcher à la nicotine 4 mg (1 gomme par heure) et 25,5 ng/ml pour le comprimé à sucer à la nicotine 4 mg (1 comprimé à sucer par heure).
Distribution :
Le volume de distribution après administration intraveineuse de nicotine est d'environ 2 à 3 l/kg.
La liaison aux protéines plasmatiques de la nicotine est inférieure à 5 %. Par conséquent, la modification de la fixation de la nicotine aux protéines plasmatiques par interaction médicamenteuse ou par altération des protéines plasmatiques suite à une affection n'a a priori pas d'effets importants sur les paramètres cinétiques de la nicotine.
Métabolisme :
Le métabolisme est principalement hépatique, bien que le rein et le poumon participent également au métabolisme de la nicotine. Plus de 20 métabolites de la nicotine ont été identifiés, tous étant considérés comme étant moins actifs que le composé parent.
Le principal métabolite plasmatique de la nicotine, la cotinine, a une demi-vie de 15 à 20 heures et sa concentration peut être 10 fois supérieure à celle de la nicotine.
Élimination :
La clairance plasmatique moyenne de la nicotine est de 70 l/h et sa demi-vie est de 2 à 3 heures.
Les principaux métabolites excrétés dans les urines sont la cotinine (12 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (37 % de la dose). Environ 10 % de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % en cas de débit élevé et d'acidification des urines (pH < 5).
Linéarité/non-linéarité :
La relation entre l'AUC et la dose d'une part, et la Cmax et la dose d'autre part, est quasiment linéaire, comme on peut l'observer lorsque des doses individuelles de 1, 2, 3 et 4 pulvérisations du pulvérisateur buccal 1 mg sont administrées.
Insuffisance rénale :
La sévérité progressive de l'insuffisance rénale s'accompagne d'une clairance totale réduite de la nicotine. La clairance de la nicotine était en moyenne réduite de 50 % chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale sévère. Des taux supérieurs de nicotine ont été observés chez les fumeurs hémodialysés.
Insuffisance hépatique :
Les propriétés pharmacocinétiques de la nicotine ne sont pas affectées chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5) et sont réduites de 40 à 50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7). Aucune donnée n'est disponible pour les sujets dont le score de Child-Pugh est > 7.
Patients âgés :
Une réduction mineure de la clairance totale de la nicotine, ne nécessitant pas d'adapter la posologie, a été démontrée chez les patients âgés sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de génotoxicité *in vitro* sur la nicotine ont principalement produit des résultats négatifs. Des résultats contradictoires existent dans les essais aux concentrations élevées de nicotine.
Les essais de génotoxicité *in vivo* ont donné des résultats négatifs.
Les expériences sur les animaux indiquent que l'exposition à la nicotine entraîne un poids réduit à la naissance, une diminution de la taille des portées et une baisse du taux de survie de la progéniture.
Les résultats des essais de carcinogenèse ne montrent pas clairement d'effet oncogène de la nicotine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922410500 (2012, RCP rév 13.09.16) 1 flacon + distributeur.
3400922410678 (2012, RCP rév 13.09.16) 2 flacons + distributeur.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

NICOTINELL ® FRUIT EXOTIQUE
gomme à mâcher
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gomme à mâcher médicamenteuse à 2 mg (rectangulaire, blanche) : Boîtes de 96 et de 204, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gomme*

Nicotine .... 2 mg
(sous forme de nicotine-polacriline (1: 4) : 10 mg/gomme)
Excipients : gomme base (contenant du butylhydroxytoluène [E 321]), xylitol, carbonate de calcium (E 170), sorbitol (E 420), mannitol (E 421), carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, arôme naturel de menthe, polacriline, glycérol (E 422), sucralose, lévomenthol, arôme mangue, gélatine, dioxyde de titane (E 171), acésulfame potassique (E 950), cire de carnauba, talc.
Excipients à effet notoire : Sorbitol (100 mg/gomme) ; sodium (11,44 mg/gomme) et butylhydroxytoluène (E 321).
Apport calorique : 1,0 kcal/gomme.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.
Bien que l'arrêt définitif de la consommation de tabac soit préférable, ce médicament peut être utilisé dans une stratégie de réduction du tabagisme comme une étape vers l'arrêt définitif.
Une prise en charge adaptée améliore les chances de succès à l'arrêt du tabac.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et personne âgée :
Les gommes à mâcher dosées à 2 mg ne sont pas recommandées aux fumeurs fortement ou très fortement dépendants de la nicotine.
Le dosage initial sera personnalisé en fonction de la dépendance nicotinique du sujet. Le dosage optimal est décrit dans le tableau ci-après :

Faiblement à moyennement dépendant à la nicotine	Moyennement à fortement dépendant à la nicotine	Fortement à très fortement dépendant à la nicotine
Fumeur < 20 cigarettes/j	Fumeur de 20 à 30 cigarettes/j	Fumeur > 30 cigarettes/j
L'utilisation des gommes à mâcher médicamenteuses à 2 mg est recommandée	En fonction des caractéristiques du fumeur, les gommes à mâcher médicamenteuses à 2 mg et à 4 mg peuvent être utilisées	L'utilisation des gommes à mâcher médicamenteuses à 4 mg est recommandée
Faible dosage accepté		-
-	Fort dosage accepté	

En cas d'apparition d'effets indésirables lors de l'utilisation de gommes à mâcher dosées à 4 mg, utiliser les gommes à mâcher à 2 mg.
Le choix du dosage initial doit être déterminé en fonction des besoins individuels selon la dépendance à la nicotine.
Mâcher une gomme chaque fois que l'envie de fumer apparaît.
La consommation de gommes à mâcher dosées à 2 mg est généralement de 8 à 12 gommes par jour et ne doit en aucun cas dépasser 25 gommes par jour.
Les caractéristiques de cette forme pharmaceutique sont telles que les nicotinémies obtenues peuvent être différentes d'un individu à l'autre. La fréquence d'administration sera modulée en conséquence, en fonction des besoins individuels dans la limite de la posologie maximum.
Arrêt complet du tabac :
La durée du traitement est individuelle. Normalement, ce traitement doit être poursuivi pendant au moins trois mois. Après trois mois, le patient doit progressivement réduire le nombre de gommes par jour jusqu'à l'arrêt complet du traitement. Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 à 2 gommes par jour.
Il est recommandé de ne pas utiliser les gommes à mâcher au-delà de 1 an. Toutefois, certains « ex-fumeurs » peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter les rechutes.
Les conseils d'un professionnel de santé peuvent aider un fumeur dans l'arrêt du tabac.
Réduction de la consommation de tabac :
Dans la mesure du possible, alterner les gommes à la nicotine et les cigarettes.
Mâcher une gomme dès que l'envie de fumer apparaît afin de réduire au maximum la consommation de cigarettes et rester aussi longtemps que possible sans fumer.
Si la réduction de la consommation de cigarettes n'a pas été obtenue après 6 semaines de traitement, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé. La réduction de la consommation du tabac doit conduire progressivement le patient à un arrêt complet du tabac. Cet arrêt doit être tenté le plus tôt possible dans les 6 mois suivant le début du traitement. Si, au-delà de 9 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.
Il est recommandé de ne pas utiliser les gommes à mâcher au-delà de 1 an. Toutefois, certains « ex-fumeurs » peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter les rechutes.
Les conseils d'un professionnel de santé peuvent aider un fumeur dans l'arrêt du tabac.
Mode d'administration :
- Mâcher la gomme jusqu'à ce que le goût devienne fort.
- Placer la gomme entre la gencive et la joue.
- Quand le goût s'estompe, mâcher de nouveau la gomme.
- Alterner mastications et pauses pendant 30 minutes.

La prise de boissons acides telles que café ou soda peut diminuer l'absorption de la nicotine au travers de la muqueuse buccale. Ces boissons doivent être évitées dans les 15 minutes précédant la prise d'une gomme à mâcher.
Enfant et adolescent :
Nicotinell Fruit Exotique 2 mg, gomme à mâcher ne doit pas être administré chez les sujets de moins de 18 ans sans avis médical. Il n'existe pas d'expérience de l'administration de ce médicament chez le sujet de moins de 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Sujets non fumeurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'infarctus récent du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant (y compris angor de Prinzmetal), de trouble sévère du rythme cardiaque, d'hypertension artérielle instable ou d'accident vasculaire cérébral récent, il convient de toujours recommander d'abord un arrêt complet de la consommation de tabac sans traitement de substitution à la nicotine.
En cas d'échec chez ces fumeurs dépendants à la nicotine, l'utilisation des gommes à mâcher Nicotinell Fruit Exotique 2 mg peut être envisagée ; cependant, les données de sécurité clinique chez ces patients étant limitées, l'initiation du traitement ne devra se faire que sous surveillance médicale.
Utiliser les gommes à mâcher Nicotinell avec précaution chez les patients présentant une hypertension artérielle, un angor stable, un trouble vasculaire cérébral, des maladies artérielles périphériques occlusives, une insuffisance cardiaque, un diabète, une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome, ou une insuffisance hépatique ou rénale sévère. Chez ces patients, l'arrêt complet de la consommation de tabac sans traitement de substitution à la nicotine devrait d'abord être recommandé.
La nicotine déglutie peut exacerber les symptômes chez les sujets souffrant d'œsophagite, d'inflammation buccale ou pharyngée, de gastrite ou d'ulcère gastrique.
Les doses de nicotine tolérées chez des adultes fumeurs peuvent provoquer une intoxication grave, voire mortelle, chez le jeune enfant (cf Surdosage).
Les personnes ayant des problèmes avec l'articulation de la mâchoire et les porteurs de prothèses dentaires peuvent éprouver des difficultés à mâcher les gommes. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique de substitut nicotinique.
Mises en garde particulières liées aux excipients :
Ce médicament contient du sorbitol. En conséquence, les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.
Les gommes Nicotinell Fruit Exotique 2 mg contiennent 0,1 g/gomme de sorbitol (E 420), source de fructose à raison de 0,02 g/gomme. L'apport calorique de chaque gomme est de 1,0 kcal/gomme.
Prendre en compte la teneur en sodium par gomme à mâcher (11,44 mg) chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient de l'hydroxytoluène (E 321), ce qui peut provoquer des irritations locales de la muqueuse buccale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Il n'y a pas de données sur d'éventuelles interactions entre les gommes à mâcher contenant de la nicotine et d'autres médicaments.
Sevrage tabagique :
Le tabagisme, mais pas la nicotine, est associé à une augmentation de l'activité de l'enzyme CYP1A2. L'arrêt du tabagisme peut entraîner une diminution de la clairance des substrats de cette enzyme et l'augmentation des taux plasmatiques de certains médicaments, avec des conséquences cliniques notables pour les molécules à faible marge thérapeutique telles que théophylline, tacrine, olanzapine et clozapine.
La concentration plasmatique de principes actifs métabolisés par la CYP1A2, tels que caféine, paracétamol, phénazone, phénylbutazone, pentazocine, lidocaïne, benzodiazépines, warfarine, œstrogènes et vitamine B_{12} peut être augmentée après l'arrêt du tabac. Cependant, les conséquences cliniques de l'augmentation des concentrations de ces principes actifs ne sont pas documentées.
Les autres effets rapportés du tabagisme sont une réduction de l'effet analgésique du propoxyphène, la diminution de l'effet diurétique du furosémide, une diminution de l'effet pharmacologique du propranolol sur la tension artérielle et le rythme cardiaque, une diminution de l'effet anti-ulcéreux des anti-H2.
Le tabac et la nicotine peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines du cortisol et des catécholamines, comme par exemple provoquer une diminution de l'effet de la nifédipine ou des antagonistes adrénergiques et une augmentation de l'effet des agonistes adrénergiques.
L'augmentation de l'absorption sous-cutanée de l'insuline qui se produit à l'arrêt du tabac peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.
Cependant, en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament peut être conseillé.
En effet, le risque encouru par le fœtus est probablement plus faible que celui lié au tabagisme puisque :
- les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont plus faibles que celles obtenues avec la nicotine inhalée,
- il n'y a pas d'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone,
- les chances d'arrêter le tabagisme avant le troisième trimestre sont augmentées.

La poursuite du tabagisme durant le troisième trimestre peut conduire à un retard de croissance intra-utérin, voire une prématurité ou une mort fœtale, en fonction de la quantité quotidienne de tabac.
L'arrêt du tabagisme avec ou sans substitution nicotinique ne doit pas s'envisager de façon isolée, mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale sous contrôle médical.
Au troisième trimestre de la grossesse, la nicotine a des effets hémodynamiques (par exemple modification du rythme cardiaque fœtal) qui peuvent retentir sur le fœtus proche du terme. C'est pourquoi la gomme ne devrait être utilisée après le sixième mois de grossesse

que sous surveillance médicale chez les femmes n'ayant pas réussi à arrêter de fumer avant le troisième trimestre.

ALLAITEMENT :

La nicotine passe dans le lait maternel en quantité qui pourrait retentir sur l'enfant, même à des doses thérapeutiques.

La gomme Nicotinell, de même que le tabagisme, doivent donc être évitée durant l'allaitement.

Si l'arrêt du tabagisme n'est pas obtenu, l'utilisation de la gomme durant l'allaitement ne sera décidée que sur avis médical.

En cas d'utilisation de ce médicament durant l'allaitement, prendre la gomme juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a aucune preuve de risque concernant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, lors du traitement avec les gommes aux doses recommandées. Cependant, il faut prendre en considération le fait que l'arrêt du tabac peut provoquer des modifications du comportement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La nicotine des gommes à mâcher peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux de la nicotine absorbée via le tabagisme du fait des effets pharmacologiques de la nicotine, qui sont dose-dépendants.

Les réactions non dose-dépendantes sont les suivantes : douleur du muscle de la mâchoire, érythème, urticaire, hypersensibilité, œdème de Quincke et réactions anaphylactiques.

La plupart des effets indésirables signalés surviennent pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement.

La nicotine apportée par les gommes peut parfois entraîner une légère irritation de la gorge ainsi qu'une hypersalivation au début du traitement.

La déglutition d'une trop grande quantité de nicotine peut provoquer un hoquet.

Les sujets souffrant de troubles digestifs peuvent présenter au début des signes légers de dyspepsie ou de brûlures gastriques. Les symptômes peuvent être soulagés en mâchant la gomme plus lentement.

Une consommation excessive de nicotine par le biais des gommes médicamenteuses chez des sujets qui n'ont pas l'habitude d'inhaler de la fumée de tabac peut conduire à des nausées, des étourdissements, et des maux de têtes.

Une augmentation de la fréquence des ulcères aphteux peut survenir après l'arrêt du tabagisme.

En cas d'adhésion, les gommes peuvent dans de rares cas provoquer une altération de prothèses ou d'amalgames dentaires.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par ordre de fréquence.

Fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) :

- Troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements.
- Troubles digestifs : hoquet, troubles gastriques tels que nausées, flatulence, vomissements, inconfort digestif, brûlures d'estomac, hypersalivation, irritation de la cavité buccale et de la gorge.
- Troubles musculaires et squelettiques : douleur masticatoire.

Peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100) :

- Troubles cardiovasculaires : palpitations.
- Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : érythème, urticaire.

Rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) :

- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, œdème de Quincke et chocs anaphylactiques.
- Troubles cardiovasculaires : arythmies cardiaques (par exemple fibrillation auriculaire).

Certains symptômes tels qu'étourdissements, céphalées et insomnies peuvent être liés au sevrage tabagique et être dus à l'administration d'une dose insuffisante de nicotine.

Des herpès labiaux peuvent survenir lors de l'arrêt du tabagisme, mais leur relation avec le traitement nicotinique n'est pas établie.

Le patient peut rester dépendant à la nicotine après l'arrêt du tabagisme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des symptômes correspondant à une forte consommation de tabac peuvent être observés.

La dose létale aiguë par voie orale est d'environ 0,5 à 0,75 mg de nicotine par kg de poids, ce qui correspond à 40 à 60 mg chez un adulte.

Des doses, même faibles, de nicotine sont toxiques chez l'enfant et peuvent entraîner des symptômes d'intoxication pouvant être fatals. En cas de suspicion d'intoxication chez l'enfant, consulter immédiatement un médecin.

Un surdosage avec les gommes à base de nicotine ne peut se produire que si plusieurs gommes sont mâchées en même temps. Généralement, la toxicité de la nicotine après ingestion est minimisée par la survenue précoce de nausées et vomissements.

Le risque d'intoxication en avalant la gomme est faible. La libération de la nicotine à partir de la gomme étant lente, la quantité de nicotine absorbée par l'estomac et l'intestin est très faible et, s'il y en avait, elle serait inactivée au niveau hépatique.

Les symptômes de l'intoxication par la nicotine comportent : faiblesse générale, sueurs, hypersalivation, étourdissements, maux de gorge, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles auditifs et visuels, céphalées, tachycardie et arythmie cardiaque, dyspnée, prostration, collapsus cardiovasculaire, coma et convulsions.

Traitement du surdosage :

Le traitement du surdosage doit être immédiat car les symptômes du surdosage peuvent apparaître rapidement. Les vomissements sont habituellement spontanés. L'administration d'une suspension de charbon actif par voie orale et un lavage gastrique devront être réalisés dès que possible et dans l'heure qui suit l'ingestion. Suivre les signes vitaux et entreprendre un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).

La nicotine, alcaloïde principal des produits dérivés du tabac, substance naturelle agissant sur le système nerveux autonome, est un agoniste des récepteurs nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique qui présente des effets prononcés sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Consommée via le tabac, la nicotine crée une dépendance résultant en une sensation de manque et autres symptômes de privation à l'arrêt de l'administration. Ces symptômes de privation incluent : besoin impérieux de fumer, dysphorie, insomnie, irritabilité, frustration ou colère, anxiété, difficultés de concentration, agitation et augmentation de l'appétit ou prise de poids. Les gommes à mâcher remplacent une partie de la nicotine qui aurait été administrée par le tabac et réduisent l'intensité des symptômes de manque et la forte envie de fumer.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Quand la gomme est mâchée, la nicotine est régulièrement libérée dans la bouche et est rapidement absorbée au niveau de la muqueuse buccale. Du fait de la déglutition de la salive contenant de la nicotine, une certaine quantité de nicotine parvient à l'estomac et à l'intestin où elle est inactivée. La concentration plasmatique maximale après administration unique d'une gomme 2 mg est approximativement de 6,4 ng/ml (après 45 minutes) (la nicotinémie moyenne après une cigarette est de 15 à 30 ng/ml).

L'élimination de la nicotine s'effectue essentiellement par métabolisme hépatique. De petites quantités de nicotine sont éliminées sous forme inchangée par voie urinaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures. La nicotine traverse la barrière hémato-encéphalique, le placenta, et est détectable dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nicotine s'est révélée positive dans certains tests de génotoxicité *in vitro* ; cependant, des résultats négatifs ont aussi été obtenus avec ces mêmes tests. La nicotine s'est révélée négative dans les tests *in vivo*.

Des expériences chez l'animal ont montré que la nicotine provoque une perte post-implantatoire et diminue la croissance du fœtus.

Les résultats des tests de cancérogenèse n'ont pas fourni de preuve claire d'un effet cancérogène de la nicotine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'élimination des gommes après utilisation doit être faite avec précaution.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921796063 (2012, RCP rév 21.08.17) 96 gommes.
3400921796124 (2012, RCP rév 21.08.17) 204 gommes.

Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

NICOTINELL® FRUIT
NICOTINELL® MENTHE FRAÎCHEUR
gomme à mâcher sans sucre
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Nicotinell Fruit :

Gomme à mâcher médicamenteuse à 2 mg (rectangulaire ; blanche) : Boîtes de 36, de 96 et de 204, sous plaquettes thermoformées.

Nicotinell Menthe Fraîcheur :

Gomme à mâcher médicamenteuse à 2 mg (rectangulaire ; blanche) : Boîtes de 36, de 96 et de 204, sous plaquettes thermoformées.

Gomme à mâcher médicamenteuse à 4 mg (rectangulaire ; blanche) : Boîtes de 36 et de 96, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gomme*

Nicotine .... 2 mg
ou 4 mg

(sous forme de nicotine-polacriline [1 : 4] : 10 mg/gomme à 2 mg ; 20 mg/gomme à 4 mg)

Excipients (communs) : gomme base (contenant du butylhydroxytoluène [E 321]), carbonate de calcium, sorbitol (E 420), carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, polacriline, glycérol (E 422), lévomenthol, acésulfame potassique, cire de Carnauba, talc, xylitol (E 967), mannitol (E 421), gélatine, dioxyde de titane (E 171), eau purifiée ; saccharine, saccharine sodique (Nicotinell Fruit), sucralose, arôme naturel de menthe, parfum menthe (Nicotinell Menthe Fraîcheur) ; arôme tutti frutti (Nicotinell Fruit).

Teneur en sodium : 11,5 mg/gomme à mâcher.

Teneur en sorbitol (source de fructose) : 0,2 g/gomme (0,04 g fructose/gomme).

Apport calorique : environ 1 kcal/gomme.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

Une prise en charge adaptée améliore les chances de succès à l'arrêt du tabac.

Nicotinell Menthe Fraîcheur 4 mg : ces gommes sont recommandées lorsque sont ressentis des symptômes de manque important.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et personne âgée :

Les patients doivent s'arrêter de fumer complètement durant le traitement avec ce médicament.

Les gommes à mâcher dosées à 2 mg ne sont pas recommandées aux fumeurs fortement ou très fortement dépendants de la nicotine.

Les gommes à mâcher dosées à 4 mg sont recommandées aux fumeurs fortement ou très fortement dépendants de la nicotine et à ceux qui ont échoué lors d'une précédente tentative d'arrêt du tabac à l'aide d'un traitement par substitut nicotinique.

Le dosage initial sera personnalisé en fonction de la dépendance nicotinique du sujet. Le dosage optimal est décrit dans le tableau ci-après :

Faiblement à moyennement dépendant à la nicotine	Moyennement à fortement dépendant à la nicotine	Fortement à très fortement dépendant à la nicotine
Fumeur < 20 cigarettes/j	Fumeur de 20 à 30 cigarettes/j	Fumeur > 30 cigarettes/j
L'utilisation des gommes à mâcher à 2 mg est recommandée	En fonction des caractéristiques du fumeur, les gommes à mâcher à 2 mg et à 4 mg peuvent être utilisées	L'utilisation des gommes à mâcher à 4 mg est recommandée
Faible dosage accepté		-
-	Fort dosage accepté	

En cas d'apparition d'effets indésirables lors de l'utilisation de gommes à mâcher dosées à 4 mg, utiliser les gommes à mâcher à 2 mg.

Le choix du dosage initial doit être déterminé en fonction des besoins individuels selon la dépendance à la nicotine.

Mâcher une gomme chaque fois que l'envie de fumer apparaît.

La consommation de gommes à mâcher est généralement de 8 à 12 gommes par jour et ne doit en aucun cas dépasser 25 gommes à 2 mg par jour ou 15 gommes à 4 mg par jour.

Les caractéristiques de cette forme pharmaceutique sont telles que les nicotinémies obtenues peuvent être différentes d'un individu à l'autre. La fréquence d'administration sera modulée, en conséquence, en fonction des besoins individuels dans la limite de la posologie maximum.

La durée du traitement est individuelle. Normalement, ce traitement doit être poursuivi pendant au moins trois mois. Après trois mois, le patient doit progressivement réduire le nombre de gommes par jour jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 à 2 gommes par jour.

Il est généralement recommandé de ne pas utiliser les gommes à mâcher au-delà de 6 mois. Toutefois, certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter les rechutes. Il est conseillé aux patients ayant utilisé un substitut nicotinique au-delà de 9 mois de demander conseil auprès d'un professionnel de santé. Les conseils d'un professionnel de santé peuvent aider un fumeur dans l'arrêt du tabac.

La prise de boissons acides telles que café ou soda peut diminuer l'absorption de la nicotine au travers de la muqueuse buccale. Ces boissons doivent être évitées dans les 15 minutes précédant la prise d'une gomme à mâcher.

Ce médicament ne contient pas de sucre.

Mode d'administration :

- Mâcher la gomme jusqu'à ce que le goût devienne fort.
- Placer la gomme entre la gencive et la joue.
- Quand le goût s'estompe, mâcher de nouveau la gomme.
- Alterner mastications et pauses pendant 30 minutes.

Enfants et adolescents :

Les gommes à mâcher sans sucre Nicotinell ne doivent pas être administrées chez les sujets de moins de 18 ans sans avis médical. Il n'existe pas d'expérience de l'administration de ce médicament chez le sujet de moins de 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Sujets non fumeurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'infarctus récent du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant (y compris angor de Prinzmetal), de trouble sévère du rythme cardiaque, d'hypertension artérielle instable ou d'accident vasculaire cérébral récent, il convient de toujours recommander d'abord un arrêt complet de la consommation de tabac sans traitement de substitution à la nicotine.

En cas d'échec chez ces fumeurs dépendants à la nicotine, l'utilisation des gommes à mâcher Nicotinell peut être envisagée ; cependant, les données de sécurité clinique chez ces patients étant limitées, l'initiation du traitement ne devra se faire que sous surveillance médicale.

Utiliser les gommes à mâcher Nicotinell avec précaution chez les patients présentant une hypertension artérielle, un angor stable, un trouble vasculaire cérébral, des maladies artérielles périphériques occlusives, une insuffisance cardiaque, un diabète, une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome, ou une insuffisance hépatique ou rénale sévère. Chez ces patients, l'arrêt complet de la consommation de tabac sans traitement de substitution à la nicotine devrait d'abord être recommandé.

La nicotine déglutie peut exacerber les symptômes chez les sujets souffrant d'œsophagite, d'inflammation buccale ou pharyngée, de gastrite ou d'ulcère gastrique.

Les doses de nicotine tolérées chez des adultes fumeurs peuvent provoquer une intoxication grave, voire mortelle, chez le jeune enfant (cf Surdosage).

Les porteurs de prothèses dentaires peuvent éprouver des difficultés à mâcher les gommes : dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique de substitut nicotinique.

Mises en garde liées aux excipients :

Ces médicaments contiennent du sorbitol (E 420). En conséquence, les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ces médicaments.

Ces médicaments contiennent du sodium (cf Composition).

Ces médicaments contiennent de l'hydroxytoluène (E 321), ce qui peut provoquer des irritations locales de la muqueuse buccale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'y a pas de données sur d'éventuelles interactions entre les gommes à mâcher contenant de la nicotine et d'autres médicaments.

Sevrage tabagique :

Le tabagisme, mais pas la nicotine, est associé à une augmentation de l'activité de l'enzyme CYP1A2. L'arrêt du tabagisme peut entraîner une diminution de la clairance des substrats de cette enzyme et l'augmentation des taux plasmatiques de certains médicaments avec des conséquences cliniques notables pour les molécules à faible marge thérapeutique telles que théophylline, tacrine, olanzapine et clozapine.

La concentration plasmatique de principes actifs métabolisés par la CYP1A2 tels que caféine, paracétamol, phénazone, phénylbutazone, pentazocine, lidocaïne, benzodiazépines, warfarine, estrogènes et vitamine B_{12} peut être augmentée. Cependant, les conséquences cliniques de l'augmentation des concentrations de ces principes actifs ne sont pas documentées.

Les autres effets rapportés du tabagisme sont une réduction de l'effet analgésique du propoxyphène, la diminution de l'effet diurétique du furosémide, une diminution de l'effet pharmacologique du propranolol sur la tension artérielle et le rythme cardiaque, une diminution de l'effet anti-ulcéreux des anti-H2.

Le tabac et la nicotine peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines du cortisol et des catécholamines, comme par exemple provoquer une diminution de l'effet de la nifédipine ou des antagonistes adrénergiques et une augmentation de l'effet des agonistes adrénergiques.

L'augmentation de l'absorption sous-cutanée de l'insuline qui se produit à l'arrêt du tabac peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.

Cependant, en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament peut être conseillé. En effet, le risque encouru par le fœtus est probablement plus faible que celui lié au tabagisme puisque :

- les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont plus faibles que celles obtenues avec la nicotine inhalée,
- il n'y a pas d'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone,
- les chances d'arrêter le tabagisme avant le 3e trimestre sont augmentées.

La poursuite du tabagisme durant le 3e trimestre peut conduire à un retard de croissance intra-utérin, voire à une prématurité ou à une mort fœtale, en fonction de la quantité quotidienne de tabac.
L'arrêt du tabagisme avec ou sans substitution nicotinique ne doit pas s'envisager de façon isolée, mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale sous contrôle médical.
Au 3e trimestre de la grossesse, la nicotine a des effets hémodynamiques (par exemple modification du rythme cardiaque fœtal) qui peuvent retentir sur le fœtus proche du terme. C'est pourquoi la gomme ne devrait être utilisée après le 6e mois de grossesse que sous surveillance médicale chez les femmes n'ayant pas réussi à arrêter de fumer avant le 3e trimestre.

ALLAITEMENT :
La nicotine passe dans le lait maternel en quantité qui pourrait retentir sur l'enfant, même à des doses thérapeutiques.
La gomme Nicotinell, de même que le tabagisme, doivent donc être évités durant l'allaitement.
Si l'arrêt du tabagisme n'est pas obtenu, l'utilisation de la gomme durant l'allaitement ne sera décidée que sur avis médical.
En cas d'utilisation de ce médicament durant l'allaitement, prendre la gomme juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'y a aucune preuve de risque concernant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lors du traitement avec la gomme aux doses recommandées. Cependant, il faut prendre en considération le fait que l'arrêt du tabac peut provoquer des modifications du comportement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La nicotine des gommes à mâcher peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux de la nicotine absorbée via le tabagisme du fait des effets pharmacologiques de la nicotine, qui sont dose-dépendants.
Les effets indésirables non dose-dépendants sont : douleur masticatoire, érythème, urticaire, hypersensibilité, œdème de Quincke et chocs anaphylactiques.
La plupart des effets indésirables signalés surviennent pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement.
La nicotine apportée par les gommes peut parfois entraîner une légère irritation de la gorge ainsi qu'une hypersalivation au début du traitement.
La déglutition d'une trop grande quantité de nicotine peut provoquer un hoquet. Les sujets souffrant de troubles digestifs peuvent présenter au début des signes légers de dyspepsie ou de brûlures gastriques. Les symptômes peuvent être soulagés en mâchant la gomme plus lentement.
Une consommation excessive de gommes à mâcher par des sujets qui n'inhalaient pas la fumée du tabac peut provoquer des nausées, des étourdissements et des céphalées.
L'apparition d'ulcération aphteuse peut être plus fréquente lors de l'arrêt du tabagisme.
En cas d'adhésion, les gommes peuvent dans de rares cas provoquer une altération de prothèses ou d'amalgames dentaires.
Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par type d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Troubles du système nerveux :
- Fréquent : Céphalées, étourdissements.

Troubles digestifs :
- Fréquent : Hoquet, troubles gastriques tels que nausées, flatulences, vomissements, inconfort digestif, hypersalivation, stomatite, irritation de la cavité buccale et de la gorge.

Troubles musculaires et squelettiques :
- Fréquent : Douleur masticatoire.

Troubles cardiovasculaires :
- Peu fréquent : Palpitations.
- Rare : Arythmies auriculaires.

Troubles cutanés et sous-cutanés :
- Peu fréquent : Érythème, urticaire.

Troubles du système immunitaire :
- Rare : Hypersensibilité, œdème de Quincke et chocs anaphylactiques.

Certains symptômes tels qu'étourdissements, céphalées et insomnies peuvent être liés au sevrage tabagique et être dus à l'administration d'une dose insuffisante de nicotine.
Des herpès labiaux peuvent survenir lors de l'arrêt du tabagisme, mais leur relation avec le traitement nicotinique n'est pas établie.
Le patient peut rester dépendant à la nicotine après l'arrêt du tabagisme.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, des symptômes correspondant à une forte consommation de tabac peuvent être observés.
La dose létale aiguë par voie orale est d'environ 0,5 à 0,75 mg de nicotine par kg de poids, ce qui correspond à 40 à 60 mg chez un adulte.
Des doses, même faibles, de nicotine sont toxiques chez l'enfant et peuvent entraîner des symptômes d'intoxication pouvant être fatals. En cas de suspicion d'intoxication chez l'enfant, consulter immédiatement un médecin.
Un surdosage avec les gommes à base de nicotine ne peut se produire que si plusieurs gommes sont mâchées en même temps. Généralement, la toxicité de la nicotine après ingestion est minimisée par la survenue précoce de nausées et vomissements.
Le risque d'intoxication en avalant la gomme est faible. La libération de la nicotine à partir de la gomme étant lente, la quantité de nicotine absorbée par l'estomac et l'intestin est très faible et, s'il y en avait, elle serait inactivée au niveau hépatique.
Les symptômes de l'intoxication par la nicotine comportent : faiblesse générale, sueurs, hypersalivation, étourdissements, maux de gorge, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles auditifs et visuels, céphalées, tachycardie et arythmie cardiaque, dyspnée, prostration, collapsus cardiovasculaire, coma et convulsions.
Traitement du surdosage :
Le traitement du surdosage doit être immédiat car les symptômes peuvent apparaître rapidement. Les vomissements sont habituellement spontanés. L'administration d'une suspension de charbon actif par voie orale et un lavage gastrique devront être réalisés dès que possible et dans l'heure qui suit l'ingestion. Suivre les signes vitaux et entreprendre un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).
La nicotine, alcaloïde principal des produits dérivés du tabac, substance naturelle agissant sur le système nerveux autonome, est un agoniste des récepteurs nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique qui présente des effets prononcés sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Consommée via le tabac, la nicotine crée une dépendance résultant en une sensation de manque et autres symptômes de privation à l'arrêt de l'administration. Ces symptômes de privation incluent besoin impérieux de fumer, dysphorie, insomnie, irritabilité, frustration ou colère, anxiété, difficultés de concentration, agitation et augmentation de l'appétit ou prise de poids. Les gommes à mâcher remplacent une partie de la nicotine qui aurait été administrée par le tabac et réduisent l'intensité des symptômes de manque et la forte envie de fumer.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Quand la gomme est mâchée, la nicotine est régulièrement libérée dans la bouche et est rapidement absorbée au niveau de la muqueuse buccale. Du fait de la déglutition de la salive contenant de la nicotine, une certaine quantité de nicotine parvient à l'estomac et à l'intestin où elle est inactivée.
La concentration plasmatique maximale après administration unique d'une gomme à 2 mg est approximativement de 6,4 ng/ml après 45 minutes et, après administration unique d'une gomme à 4 mg, elle est approximativement de 9,3 ng/ml après 60 minutes (la nicotinémie moyenne après une cigarette est de 15 à 30 ng/ml).
L'élimination de la nicotine s'effectue essentiellement par métabolisme hépatique ; de petites quantités de nicotine sont éliminées sous forme inchangée par voie urinaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures.
La nicotine traverse la barrière hématoencéphalique, le placenta, et est détectable dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
La nicotine s'est révélée positive dans certains tests de génotoxicité in vitro ; cependant, des résultats négatifs ont aussi été obtenus avec ces mêmes tests. La nicotine s'est révélée négative dans les tests in vivo.
Des expériences chez l'animal ont montré que la nicotine provoque une perte postimplantatoire et diminue la croissance du fœtus.
Les résultats des tests de cancérogenèse n'ont pas fourni de preuve claire d'un effet cancérogène de la nicotine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
L'élimination des gommes après utilisation doit être faite avec précaution.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936316751 (2003) 36 gommes Fruit 2 mg.
3400936317123 (2003) 96 gommes Fruit 2 mg.
3400939395227 (2009) 204 gommes Fruit 2 mg.
3400936314979 (2003) 36 gommes Menthe Fraîcheur 2 mg.
3400936315341 (2003) 96 gommes Menthe Fraîcheur 2 mg.
3400939395456 (2009) 204 gommes Menthe Fraîcheur 2 mg.
3400936315860 (2003) 36 gommes Menthe Fraîcheur 4 mg.
3400936316232 (2003) 96 gommes Menthe Fraîcheur 4 mg.
RCP révisés le 21.08.17.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

NICOTINELL ® MENTHE
comprimé à sucer
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à sucer à 1 mg (rond, biconvexe ; aromatisé à la menthe ; blanc) : Boîtes de 36, de 96 et de 144, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à sucer à 2 mg (rond, biconvexe ; aromatisé à la menthe ; blanc) : Boîtes de 36, de 96 et de 144, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
p cp
Nicotine .... 1 mg
ou 2 mg
(sous forme de bitartrate dihydraté : 3,072 mg/cp 1 mg ; 6,144 mg/cp 2 mg)
Excipients (communs) : maltitol (E 965), carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, dispersion de polyacrylate à 30 %, gomme xanthane, silice colloïdale anhydre, lévomenthol, huile essentielle de menthe poivrée, aspartam (E 951), stéarate de magnésium.
Teneur en sodium : 9,8 mg/cp ; teneur en aspartam : 0,01 g/cp ; teneur en maltitol : 0,9 g/cp.

DC INDICATIONS
Nicotinell Menthe est indiqué chez l'adulte.
Traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique incluant les symptômes de manque (cf Pharmacodynamie), dans le but de faciliter l'arrêt du tabac ou d'en réduire temporairement la consommation chez les fumeurs motivés à l'arrêt.
Nicotinell Menthe 2 mg, comprimé à sucer est à utiliser chez les sujets ayant de sévères symptômes de sevrage tabagique.
L'arrêt complet du tabac est l'objectif final. Une prise en charge adaptée augmente les chances de succès à l'arrêt du tabac.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer peut être utilisé seul ou en association avec Nicotinell TTS, dispositif transdermique.
Enfants et adolescents (< 18 ans) :
Nicotinell Menthe ne doit pas être administré chez les sujets de moins de 18 ans sans avis médical. Il n'existe pas d'expérience de l'administration de ce médicament chez les adolescents de moins de 18 ans.
Adultes et personnes âgées :
Posologie :
Traitement avec Nicotinell Menthe 1 mg uniquement ou Nicotinell Menthe 2 mg, comprimé à sucer :
Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer est recommandé chez les fumeurs faiblement à moyennement dépendants à la nicotine. Il n'est pas recommandé aux fumeurs fortement ou très fortement dépendants à la nicotine.
Nicotinell Menthe 2 mg, comprimé à sucer est plus particulièrement adapté aux fumeurs fortement ou très fortement dépendants à la nicotine ou ayant déjà échoué dans une tentative d'arrêt du tabac avec substitution nicotinique.
Le dosage initial sera personnalisé en fonction de la dépendance nicotinique du sujet.
Le dosage optimal est décrit dans le tableau ci-après :

Faiblement à moyennement dépendant à la nicotine	Moyennement à fortement dépendant à la nicotine	Fortement à très fortement dépendant à la nicotine
Fumeur < 20 cigarettes/j	Fumeur de 20 à 30 cigarettes/j	Fumeur > 30 cigarettes/j
L'utilisation des comprimés à sucer à 1 mg est recommandée	En fonction des caractéristiques du fumeur, les comprimés à sucer à 1 mg et à 2 mg peuvent être utilisés	L'utilisation des comprimés à sucer à 2 mg est recommandée
Faible dosage accepté		-
-	Fort dosage accepté	

En cas d'apparition d'effets indésirables observés à l'utilisation des comprimés dosés à 2 mg, utiliser les comprimés dosés à 1 mg.
La dose initiale est d'un comprimé toutes les 1 à 2 heures. Sucer un comprimé à chaque fois qu'est ressenti le besoin de fumer.
La consommation usuelle est de 8 à 12 comprimés par jour. Pour l'arrêt du tabac ainsi que pour la réduction, la dose maximale journalière est de 15 comprimés dosés à 2 mg ou 30 comprimés dosés à 1 mg.
Nicotinell Menthe doit être utilisé en priorité pour l'arrêt du tabac.
- Arrêt complet du tabac :
  Les patients doivent s'arrêter de fumer complètement durant le traitement avec Nicotinell Menthe.
  La durée du traitement est individuelle. Normalement, ce traitement doit durer au moins 3 mois. Après 3 mois, le sujet réduit progressivement le nombre de comprimés. Le traitement est arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 ou 2 comprimés par jour. Il est généralement recommandé de ne pas utiliser les comprimés à sucer au-delà de 6 mois. Toutefois, certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter les rechutes.
  Il est conseillé au patient ayant utilisé un substitut nicotinique au-delà de 9 mois de demander conseil auprès d'un professionnel de santé.
  Les conseils d'un professionnel de santé peuvent aider les fumeurs dans l'arrêt du tabac.
- Réduction de la consommation de tabac :
  Nicotinell comprimés doit être utilisé entre des périodes où le sujet fume, dans le but de prolonger les périodes sans fumer, et avec l'intention de réduire au maximum la consommation de cigarettes. Le nombre de cigarettes doit être remplacé au fur et à mesure par Nicotinell comprimés.
  Si une réduction de la consommation de cigarettes d'au moins 50 % par jour n'a pas été obtenue après 6 semaines de traitement, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.
  Une tentative d'arrêt doit être envisagée dès que le fumeur se sent prêt, mais pas plus de 4 mois après l'initiation du traitement. Après cette période, le nombre de comprimés doit être réduit progressivement, par exemple en arrêtant un comprimé tous les 2-5 jours. Si au-delà de 6 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué, il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé. L'usage régulier de Nicotinell comprimés après 6 mois n'est généralement pas recommandé. Certains anciens fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long pour éviter de reprendre la consommation de tabac.
  Le conseil peut améliorer les chances à l'arrêt.

Traitement avec Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer en association avec Nicotinell TTS, dispositif transdermique :
- Arrêt complet du tabac :
  Les personnes qui ont échoué après avoir été traitées avec Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer seul, peuvent l'associer à Nicotinell TTS, dispositif transdermique.
  Il est conseillé d'arrêter complètement de fumer pendant le traitement avec Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer en association avec Nicotinell TTS, dispositif transdermique.
  L'utilisation de Nicotinell TTS, dispositif transdermique en association avec Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer est recommandée pour les fumeurs moyennement à très fortement dépendants à la nicotine (plus de 20 cigarettes par jour). Il est fortement recommandé d'utiliser cette association médicamenteuse avec l'avis et le soutien d'un professionnel de santé.
  La durée totale maximum de traitement est de 9 mois (pour le traitement initial et la réduction de la dose de nicotine).
  Traitement initial en association : Il est conseillé de commencer le traitement avec un timbre de 21 mg/24 heures en association avec Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer. Au moins 4 comprimés (1 mg) par jour doivent être utilisés. Dans la plupart des cas, 5 à 6 comprimés sont suffisants. Ne pas prendre plus de 15 comprimés par jour. En situation normale, le traitement devrait durer 6 à 12 semaines. Par la suite, la dose de nicotine doit être réduite progressivement.
  Le timbre est appliqué sur une zone propre, sèche, non lésée où la pilosité est rare : sur le tronc, la partie supérieure du bras ou les hanches. Il faut appuyer le timbre sur la peau pendant 10 à 20 secondes.
  Afin de minimiser le risque d'irritation locale, il est conseillé d'appliquer Nicotinell TTS, dispositif transdermique sur un site d'application différent du site précédent.
  Il est conseillé de se laver les mains rigoureusement après la manipulation des dispositifs transdermiques afin d'éviter l'irritation des yeux par la nicotine déposée sur les doigts.
- Réduction de la dose de nicotine :
  Ceci peut être fait de 2 façons :
  - Option 1 : Utilisation des timbres à une dose inférieure, c'est-à-dire : Nicotinell TTS 14 mg/24 heures, dispositif transdermique pendant 3 à 6 semaines suivi de Nicotinell TTS 7 mg/24 heures, dispositif transdermique pendant à nouveau 3 à 6 semaines avec la dose initiale de Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer. Par la suite, le nombre de comprimés doit être réduit de façon progressive. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer pendant plus de 6 mois. Cependant certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement pendant plus longtemps afin d'éviter la reprise du tabac mais cela ne doit pas dépasser plus de 9 mois.
  - Option 2 : Utilisation en discontinu des timbres et diminution progressive du nombre de comprimés dosés à 1 mg. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer pendant plus de 6 mois. Cependant, certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement pendant plus longtemps afin d'éviter la reprise du tabac mais ce traitement ne doit pas dépasser plus de 9 mois.

Posologie recommandée :

Période	Timbres	Comprimé à 1 mg
Traitement initial (suivi par l'option 1 ou 2 ci-dessous)		
Premières 6 à 12 semaines	1 timbre 21 mg/24 heures	Quand nécessaire, 5 à 6 comprimés par jour sont recommandés
Réduction de la dose de nicotine - option 1		
Puis les 3 à 6 premières semaines	1 timbre 14 mg/24 heures	Continuer l'utilisation des comprimés lorsque nécessaire
Puis les 3 à 6 semaines suivantes	1 timbre 7 mg/24 heures	Continuer l'utilisation des comprimés lorsque nécessaire
Jusqu'à 9 mois au total	-	Réduire le nombre de comprimés de façon progressive
Réduction de la dose de nicotine - option 2		
Jusqu'à 9 mois au total	-	Continuer à réduire le nombre de comprimés de façon progressive

Conseils d'utilisation :

- Sucer le comprimé jusqu'à ce que le goût devienne fort.
- Placer alors le comprimé entre la gencive et la joue.
- Recommencer à sucer le comprimé lorsque le goût s'est estompé.
- Ce processus sera adapté individuellement et devra être répété jusqu'à dissolution complète du comprimé (environ 30 minutes).

La prise de boissons acides telles que café ou soda peut diminuer l'absorption de la nicotine au travers de la muqueuse buccale. Ces boissons doivent être évitées dans les 15 minutes précédant la prise du comprimé à sucer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la nicotine ou à l'un des excipients.
- Sujets non fumeurs.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'infarctus récent du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant (y compris angor de Prinzmetal), de trouble sévère du rythme cardiaque, d'hypertension artérielle instable ou d'accident vasculaire cérébral récent, il convient de toujours recommander d'abord un arrêt complet de la consommation de tabac sans traitement de substitution à la nicotine.

En cas d'échec chez ces fumeurs, l'utilisation des comprimés à sucer de Nicotinell Menthe doit être envisagée ; cependant, les données de sécurité clinique chez ces patients étant limitées, l'initiation du traitement ne devra se faire que sous surveillance médicale.

Utiliser les comprimés à sucer de Nicotinell Menthe avec précaution chez les patients présentant une hypertension, un angor stable, un trouble vasculaire cérébral, des maladies artérielles périphériques occlusives, une insuffisance cardiaque, du diabète, une hyperthyroïdie, un phéochromocytome, une insuffisance hépatique modérée à sévère, ou une insuffisance rénale sévère.

Chez ces patients, l'arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine, devrait d'abord être recommandé.

La nicotine déglutie peut exacerber les symptômes chez les sujets souffrant d'œsophagite, d'inflammation buccale ou pharyngée, de gastrite ou d'ulcère gastrique.

Les doses de nicotine tolérées chez des adultes fumeurs peuvent provoquer une intoxication grave voire mortelle chez le jeune enfant (cf Surdosage).

Mises en garde particulières liées aux excipients :

Les comprimés à sucer de Nicotinell Menthe contiennent des édulcorants, à savoir de l'aspartam et du maltitol.

Chaque comprimé à sucer de Nicotinell Menthe contient de l'aspartam (E 951), source de phénylalanine en quantité équivalente à 5 mg/prise, ce qui peut être dangereux chez les sujets souffrant de phénylcétonurie.

Nicotinell Menthe comprimé à sucer contient du maltitol (E 965), source de fructose. En conséquence :

- les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament ;
- les patients peuvent observer un léger effet laxatif.

Le pouvoir calorique du maltitol est de 2,3 kcal/g.

Chaque comprimé à sucer de Nicotinell Menthe contient 9,8 mg de sodium.

Concernant les mises en garde et précautions d'emploi pour Nicotinell TTS, dispositif transdermique, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de cette spécialité.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'y a pas de données sur d'éventuelles interactions entre les comprimés à sucer contenant de la nicotine et d'autres médicaments.

Sevrage tabagique :

Le tabagisme, mais pas la nicotine, est associé à une augmentation de l'activité de l'enzyme CYP1A2. L'arrêt du tabagisme peut entraîner une diminution de la clairance des substrats de cette enzyme et l'augmentation des taux plasmatiques de certains médicaments, avec des conséquences cliniques notables pour les molécules à faible marge thérapeutique telles que théophylline, tacrine, olanzapine et clozapine.

La concentration plasmatique de principes actifs métabolisés par la CYP1A2, tels que caféine, paracétamol, phénazone, phénylbutazone, pentazocine, lidocaïne, benzodiazépines, warfarine, œstrogènes et vitamine B_{12} peut être augmentée. Cependant, les conséquences cliniques de l'augmentation des concentrations de ces principes actifs ne sont pas documentées.

Les autres effets rapportés du tabagisme sont une réduction de l'effet analgésique du propoxyphène, la diminution de l'effet diurétique du furosémide, une diminution de l'effet pharmacologique du propranolol sur la tension artérielle et le rythme cardiaque, une diminution de l'effet anti-ulcéreux des anti-H2.

Le tabac et la nicotine peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines du cortisol et des catécholamines comme, par exemple, une diminution de l'effet de la nifédipine ou des antagonistes adrénergiques, et une augmentation de l'effet des agonistes adrénergiques.

L'augmentation de l'absorption sous-cutanée de l'insuline qui se produit à l'arrêt du tabac peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline.

Concernant les interactions pour Nicotinell TTS dispositif transdermique, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de cette spécialité.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.

Cependant, en cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament peut être conseillé. En effet, le risque encouru par le fœtus est probablement plus faible que celui lié au tabagisme puisque :

- les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont plus faibles que celles obtenues avec la nicotine inhalée,
- il n'y a pas d'exposition aux hydrocarbures polycycliques ni à l'oxyde de carbone,
- les chances d'arrêter le tabagisme avant le troisième trimestre sont augmentées.

La poursuite du tabagisme durant le 3e trimestre peut conduire à un retard de croissance intra-utérin, voire une prématurité ou une mort fœtale, en fonction de la quantité quotidienne de tabac consommée.

L'arrêt du tabagisme avec ou sans substitution nicotinique ne doit pas s'envisager de façon isolée, mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale sous contrôle médical.

Au troisième trimestre de la grossesse, la nicotine a des effets hémodynamiques (par exemple modification du rythme cardiaque fœtal) qui peuvent retentir sur le fœtus proche du terme. C'est pourquoi les comprimés à sucer Nicotinell Menthe ne devraient être utilisés après le sixième mois de grossesse que sous surveillance médicale chez les femmes n'ayant pas réussi à arrêter de fumer avant le troisième trimestre.

ALLAITEMENT :

La nicotine passe dans le lait maternel en quantité qui pourrait retentir sur l'enfant, y compris aux doses thérapeutiques.

Les comprimés à sucer Nicotinell Menthe, de même que le tabagisme, doivent donc être évités durant l'allaitement.

Si l'arrêt du tabagisme n'est pas totalement assuré, l'utilisation du comprimé durant l'allaitement ne sera décidée que sur avis médical.

En cas d'utilisation de ce médicament durant l'allaitement, sucer le comprimé de Nicotinell Menthe juste après la tétée et ne pas en prendre pendant les deux heures qui précèdent la tétée suivante.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a aucune preuve de risque concernant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lors du traitement avec les comprimés à sucer aux doses recommandées. Cependant, il faut prendre en considération le fait que l'arrêt du tabac peut provoquer des modifications du comportement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La nicotine des comprimés à sucer peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux de la nicotine absorbée *via* le tabagisme, du fait des effets pharmacologiques de la nicotine qui sont dose-dépendants. Les effets indésirables non dose-dépendants sont : hypersensibilité, œdème de Quincke et chocs anaphylactiques.

La plupart des effets indésirables signalés surviennent pendant les 3 ou 4 premières semaines de traitement.

La nicotine des comprimés à sucer peut parfois provoquer une légère irritation de la gorge et une hypersalivation au début du traitement. La déglutition d'une trop grande quantité de nicotine peut provoquer un hoquet. Les sujets sensibles peuvent présenter au début des signes légers de dyspepsie ou de brûlures gastriques. Ces symptômes peuvent être diminués en suçant le comprimé plus lentement. Une consommation excessive de comprimés par des sujets qui n'inhalaient pas la fumée du tabac peut provoquer des nausées, des étourdissements et des céphalées.

L'apparition d'ulcération aphteuse peut être plus fréquente lors de l'arrêt du tabagisme.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par type d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : étourdissements, céphalées.

Troubles digestifs :
- Fréquent : nausées, flatulence, hoquet, gastrite, bouche sèche, stomatite et œsophagite.

Troubles cardiovasculaires :
- Peu fréquent : palpitations.
- Rare : arythmies auriculaires.

Troubles du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité, œdème de Quincke et chocs anaphylactiques.

Certains symptômes tels qu'étourdissements, céphalées et insomnie peuvent être liés au sevrage tabagique et être dus à l'administration d'une dose insuffisante de nicotine.

Des herpès labiaux peuvent survenir lors de l'arrêt du tabagisme, mais leur relation avec le traitement nicotinique n'est pas établie.

Le patient peut rester dépendant à la nicotine après l'arrêt du tabagisme.

Concernant les effets indésirables pour Nicotinell TTS dispositif transdermique, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de cette spécialité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des symptômes correspondant à une forte consommation de tabac peuvent être observés.

La dose létale aiguë par voie orale est d'environ 0,5 à 0,75 mg de nicotine par kg de poids, ce qui correspond à 40 à 60 mg chez un adulte. Des doses même faibles de nicotine sont toxiques chez l'enfant et peuvent entraîner des symptômes d'intoxication pouvant être fatals. En cas de suspicion d'intoxication chez l'enfant, consulter immédiatement un médecin.

Un surdosage avec les comprimés à sucer Nicotinell Menthe ne peut se produire que si plusieurs comprimés sont sucés en même temps. Généralement, la toxicité de la nicotine après ingestion est minimisée par la survenue précoce de nausées et vomissements consécutifs à une exposition nicotinique excessive.

Les symptômes généraux de l'intoxication par la nicotine comportent : faiblesse générale, sueurs, hypersalivation, maux de gorge, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, troubles auditifs et visuels, céphalées, tachycardie et arythmie cardiaque, dyspnée, prostration, collapsus cardiovasculaire, coma et convulsions.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

Le traitement du surdosage doit être immédiat car les symptômes peuvent apparaître rapidement. Les vomissements sont habituellement spontanés. L'administration d'une suspension de charbon actif par voie orale et un lavage gastrique devront être réalisés dès que possible et dans l'heure qui suit l'ingestion. Suivre les signes vitaux et entreprendre un traitement symptomatique si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA01).

La nicotine, alcaloïde principal des produits dérivés du tabac, substance naturelle agissant sur le système nerveux autonome, est un agoniste des récepteurs nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique qui présente des effets prononcés sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Consommée via le tabac, la nicotine crée une dépendance résultant en une sensation de manque et autres symptômes de privation à l'arrêt de l'administration.

Ces symptômes de privation incluent : besoin impérieux de fumer, dysphorie, insomnie, irritabilité, frustration ou colère, anxiété, difficultés de concentration, agitation, et augmentation de l'appétit ou prise de poids. Les comprimés à sucer remplacent une partie de la nicotine qui aurait été administrée par le tabac et réduisent l'intensité des symptômes de manque et la forte envie de fumer.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La quantité de nicotine absorbée dépend de la quantité libérée et absorbée à travers la muqueuse buccale.

La majeure partie de la nicotine de Nicotinell Menthe comprimé à sucer est absorbée à travers la muqueuse buccale.

Du fait de la déglutition de la salive contenant de la nicotine, une certaine proportion de celle-ci parvient à l'estomac et à l'intestin où elle est inactivée. En raison de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique de la nicotine est faible.

Par conséquent, une concentration systémique élevée et rapide telle qu'elle est obtenue par le tabagisme, est rarement obtenue lors du traitement par Nicotinell Menthe comprimé à sucer.

Distribution :

Le volume de distribution après administration intraveineuse de nicotine est approximativement de (2-) 3 l/kg et la demi-vie plasmatique est de deux heures. La nicotine est métabolisée principalement dans le foie et la clairance plasmatique est d'environ 1,2 l/min ; la nicotine est aussi métabolisée dans les reins et les poumons. La nicotine traverse la barrière hématoencéphalique.

Nicotinell Menthe 1 mg : la concentration plasmatique maximale après administration unique de Nicotinell Menthe 1 mg, comprimé à sucer est d'environ 4 ng par ml ; après administration répétée, cette concentration est voisine de 10,6 ng par ml (la nicotinémie moyenne après une cigarette est de 15-30 ng par ml). Le pic plasmatique est atteint environ 45 minutes après une dose unique et après environ 30 minutes en administration répétée.

Nicotinell Menthe 2 mg : la concentration plasmatique maximale après administration unique de Nicotinell Menthe 2 mg, comprimé à sucer est d'environ 7 ng par ml ; après administration répétée (un comprimé à 2 mg/heure pendant 12 heures), cette concentration est voisine de 22,5 ng par ml (la nicotinémie moyenne après une cigarette est de 15-30 ng par ml). Le pic plasmatique est atteint environ 48 minutes après une dose unique et après environ 30 minutes en administration répétée.

Des études ont démontré une proportionnalité linéaire dose/concentration entre Nicotinell Menthe 1 mg comprimé à sucer et Nicotinell Menthe 2 mg comprimé à sucer, pour la Cmax et l'aire sous la courbe. Le Tmax est similaire pour les deux dosages.

Métabolisme :

Plus de 20 métabolites ont été identifiés, tous probablement moins actifs que la nicotine. Le principal métabolite est la cotinine qui a une demi-vie de 15-20 heures et une concentration plasmatique environ 10 fois supérieure à celle de la nicotine. La liaison aux protéines plasmatiques de la nicotine est inférieure à 5 %. La modification de ce taux de liaison par des traitements médicamenteux ou des pathologies simultanés n'a probablement pas d'effet significatif sur la cinétique de la nicotine.

Élimination :

Les principaux métabolites urinaires sont la cotinine (15 % de la dose) et la trans-3-hydroxycotinine (45 % de la dose).

10 % environ de la nicotine sont excrétés sous forme inchangée. L'excrétion urinaire peut atteindre 30 % en cas d'augmentation de la diurèse ou de pH inférieur à 5.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La nicotine s'est révélée positive dans certains tests de génotoxicité *in vitro* ; cependant, des résultats négatifs ont aussi été obtenus avec ces mêmes tests.

La nicotine s'est révélée négative dans les tests *in vivo*.

Des expériences chez l'animal ont montré que la nicotine provoque une perte postimplantatoire et diminue la croissance du fœtus.

Les résultats des tests de cancérogenèse n'ont pas fourni de preuve claire d'un effet cancérogène de la nicotine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936408982 (2004, RCP rév 21.08.17) 36 cp 1 mg.
3400936409064 (2004, RCP rév 21.08.17) 96 cp 1 mg.
3400938919912 (2008, RCP rév 21.08.17) 144 cp 1 mg.
3400936868489 (2005, RCP rév 21.08.17) 36 cp 2 mg.
3400936868540 (2005, RCP rév 21.08.17) 96 cp 2 mg.
3400938924473 (2008, RCP rév 21.08.17) 144 cp 2 mg.

Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

NICOTINELL TTS ®
dispositif transdermique
nicotine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique (adhésif) à 21 mg/24 h (52,5 mg/30 cm²), 14 mg/24 h (35 mg/20 cm²), 7 mg/24 h (17,5 mg/10 cm²) : Boîtes de 7 et de 28.

COMPOSITION

Nicotinell TTS 30 cm² :	*p dispositif*
S(-) Nicotine libérée	21 mg/24 h
soit en S(-) Nicotine totale contenue	52,5 mg
Nicotinell TTS 20 cm² :	*p dispositif*
S(-) Nicotine libérée	14 mg/24 h
soit en S(-) Nicotine totale contenue	35 mg
Nicotinell TTS 10 cm² :	*p dispositif*
S(-) Nicotine libérée	7 mg/24 h
soit en S(-) Nicotine totale contenue	17,5 mg

Excipients (communs) : copolymère de méthacrylates alcalin (Eudragit E 100). *Enveloppe externe :* film polyester. *Couche de la matrice :* Durotak 387-2516, Miglyol 812, Eudragit E 100. *Support non tissé :* papier 26 g/m². *Couche adhésive :* Durotak 387-2516, Miglyol 812. *Feuille de protection détachable :* film polyester aluminé siliconé.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

POSOLOGIE :

Le degré de dépendance à la nicotine sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour ou par le test de Fagerström.

Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les formes orales de substituts nicotiniques telles que les gommes à mâcher Nicotinell 2 mg ou les comprimés à sucer Nicotinell 1 mg.

En cas d'association, il est conseillé de prendre un avis médical.

Monothérapie :

	Phase initiale 3 à 4 semaines	Suivi de traitement 3 à 4 semaines	Sevrage thérapeutique 3 à 4 semaines
Score ⩾ 5 au test de Fagerström ou fumeurs de 20 cigarettes ou plus par jour	Nicotinell TTS 21 mg/24 h	Nicotinell TTS 14 mg/24 h ou Nicotinell TTS 21 mg/24 h *	Nicotinell TTS 7 mg/24 h ou Nicotinell TTS 14 mg/24 h puis Nicotinell TTS 7 mg/24 h *
Score < 5 au test de Fagerström ou fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour	Nicotinell TTS 14 mg/24 h ou augmentation à Nicotinell TTS 21 mg/24 h *	Nicotinell TTS 14 mg/24 h ou Nicotinell TTS 7 mg/24 h **	Nicotinell TTS 7 mg/24 h ou arrêt du traitement **

* Selon les résultats sur les symptômes de sevrage.

** En cas de résultats satisfaisants.

Le dosage du système transdermique devra être adapté à la réponse individuelle : augmentation de la dose si l'abstinence tabagique n'est pas complète ou si des symptômes de sevrage sont observés, diminution en cas de suspicion de surdosage.

La durée du traitement est d'environ 3 mois mais peut varier en fonction de la réponse individuelle.

Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament au-delà de 6 mois.

En association avec les formes orales (gommes à mâcher Nicotinell 2 mg ou comprimés à sucer Nicotinell 1 mg) :

Les personnes qui, malgré une monothérapie bien conduite, continuent de ressentir des envies irrépressibles de fumer ou les personnes qui ont échoué en monothérapie peuvent associer les dispositifs transdermiques avec une forme orale agissant plus rapidement sur les symptômes du sevrage, comme les gommes à mâcher Nicotinell 2 mg ou les comprimés à sucer Nicotinell 1 mg.

L'association des dispositifs transdermiques avec les formes orales a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus pour chacun des traitements pris séparément.

Traitement initial :

Il est conseillé de commencer le traitement avec un dispositif transdermique de 21 mg/24 h en association avec les gommes à mâcher Nicotinell 2 mg ou les comprimés à sucer Nicotinell 1 mg chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Au moins 4 comprimés (1 mg) ou gommes à mâcher (2 mg) doivent être utilisés. Dans la plupart des cas, 5 à 6 comprimés de 1 mg ou gomme à mâcher de 2 mg sont suffisants. Ne pas prendre plus de 15 comprimés 1 mg ou gommes 2 mg à mâcher par jour.

En situation normale, le traitement devrait durer 6 à 12 semaines. Puis, la dose de nicotine doit être réduite graduellement.

Réduction de la dose de nicotine :

Ceci peut être fait de 2 façons :

- Option 1 : utilisation des dispositifs transdermiques à une dose plus faible, c'est-à-dire : Nicotinell TTS 14 mg/24 h, dispositif transdermique pendant 3 à 6 semaines suivi de Nicotinell TTS 7 mg/24 h, dispositif transdermique pendant à nouveau 3 à 6 semaines en association avec la dose initiale de Nicotinell 1 mg, comprimé à sucer ou de Nicotinell 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse. Puis, le nombre de comprimés ou de gommes doit être réduit de façon progressive. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser Nicotinell 1 mg, comprimé à sucer ou Nicotinell 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse pendant plus de 6 mois. Cependant certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter la reprise du tabac mais cela ne devrait pas dépasser 9 mois.
- Option 2 : arrêt des dispositifs transdermiques et diminution progressive du nombre de comprimés dosé à 1 mg ou de gommes à mâcher dosées à 2 mg. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser Nicotinell 1 mg, comprimé à sucer ou Nicotinell 2 mg, gomme à mâcher médicamenteuse pendant plus de 6 mois. Cependant, certains ex-fumeurs peuvent avoir besoin d'un traitement plus long afin d'éviter la reprise du tabac. Toutefois, ce traitement ne devrait pas dépasser 9 mois.

Posologie recommandée :

Période	Dispositifs transdermiques	Comprimé à sucer 1 mg ou gomme à mâcher 2 mg
Traitement initial (suivi par l'option 1 ou 2 ci-dessous)		
Premières 6 à 12 semaines	1 dispositif 21 mg/24 heures	Si nécessaire, 5 à 6 comprimés ou gommes à mâcher par jour sont recommandés
Réduction de la dose de nicotine - option 1		
3 à 6 premières semaines	1 dispositif 14 mg/24 heures	Continuer l'utilisation des comprimés ou gommes à mâcher si nécessaire
3 à 6 semaines suivantes	1 dispositif 7 mg/24 heures	Continuer l'utilisation des comprimés ou gommes si nécessaire
Jusqu'à 9 mois au total	-	Réduire progressivement le nombre de comprimés ou gommes à mâcher
Réduction de la dose de nicotine - option 2		
Jusqu'à 9 mois au total	-	Continuer à réduire progressivement le nombre de comprimés ou gommes à mâcher

MODE D'ADMINISTRATION :

Il est recommandé d'appliquer le dispositif après ouverture sur une surface de peau sèche, sans lésion cutanée et où la pilosité est rare (tronc, partie supérieure du bras...).

Un nouveau dispositif transdermique sera appliqué toutes les 24 heures sur un site d'application différent du site précédent.

Au cours de la manipulation, éviter le contact avec les yeux, le nez et se laver les mains après application.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Non-fumeur ou fumeur occasionnel.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour garantir les meilleures chances de succès, l'utilisation de ce médicament doit s'accompagner d'un arrêt total de la consommation de tabac.

En cas d'infarctus récent du myocarde, d'angor instable ou s'aggravant (y compris angor de Prinzmetal), d'arythmies cardiaques sévères, d'hypertension artérielle non contrôlée ou d'accident vasculaire cérébral récent, il convient de toujours recommander d'abord l'arrêt de la consommation de tabac sans aide pharmacologique mais avec un soutien psychologique.

En cas d'échec, l'utilisation du dispositif transdermique Nicotinell TTS peut être envisagée ; cependant, les données de sécurité clinique chez ces patients étant limitées, l'initiation du traitement ne devra se faire que sous surveillance médicale stricte.

Nicotinell TTS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :

- une hypertension artérielle sévère, un angor stable, maladie cérébrovasculaire, artériopathie périphérique oblitérante, une insuffisance cardiaque ;
- un diabète, une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome ;
- une insuffisance hépatique ou rénale sévère ;
- un ulcère gastrique.

La nicotine est une substance toxique. Les doses de nicotine tolérées par les adultes fumeurs peuvent provoquer une intoxication grave voire mortelle chez le jeune enfant (cf Surdosage).

Même un système transdermique déjà utilisé peut contenir une quantité résiduelle de nicotine toxique chez l'enfant. Nicotinell TTS doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

Nicotinell TTS, dispositif transdermique doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des affections cutanées (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de réaction cutanée sévère ou persistante, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'utiliser une autre forme pharmaceutique.

Le dispositif transdermique Nicotinell TTS contient de l'aluminium. Par conséquent, il doit être retiré avant un examen par IRM (imagerie par résonance magnétique) afin d'éviter les interférences.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le tabac peut, par un processus d'induction enzymatique due aux hydrocarbures aromatiques, diminuer les concentrations sanguines de certains médicaments tels que la caféine, la théophylline, les antidépresseurs imipraminiques, le flécaïnide, la pentazocine.

L'arrêt, *a fortiori* brutal, du tabac, notamment à l'occasion de la prise de ce médicament, peut entraîner une augmentation des concentrations de ces principes actifs, liée à la réversibilité de l'effet d'induction enzymatique.

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, comme la théophylline, l'arrêt du tabac devra s'accompagner, outre l'ajustement posologique, d'une surveillance étroite, clinique, voire biologique, avec information au patient des risques de surdosage.

Par ses propriétés pharmacologiques spécifiques, cardiovasculaires, neurologiques et endocriniennes, la nicotine peut, tout comme le tabac :

- entraîner une augmentation des concentrations de cortisol et de catécholamines ;
- nécessiter un ajustement posologique de la nifédipine, des bêtabloquants, de l'insuline ;
- réduire les effets des diurétiques ;
- ralentir la vitesse de cicatrisation des ulcères gastriques par les antihistaminiques H_2 ;
- augmenter l'incidence des effets indésirables des estroprogestatifs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Les études expérimentales effectuées dans plusieurs espèces n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique de la nicotine administrée à débit continu, et cela à doses maternotoxiques. Dans les mêmes conditions d'administration, une hypotrophie fœtale s'observe à doses encore plus élevées dans une seule espèce, la souris, mais pas chez le rat ou le lapin. En clinique, des observations en nombre encore limité ne montrent pas de retentissement délétère, maternel ou fœtal, de la nicotine utilisée dans l'indication du sevrage tabagique.
- Le tabagisme chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'une hypotrophie néonatale, qui semblent corrélés à l'importance de l'imprégnation tabagique ainsi qu'à la période de la grossesse, car ces effets s'observent lorsque l'imprégnation tabagique se poursuit pendant le 3[e] trimestre.
- La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus, comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né.

Par conséquent :

- Chez la femme enceinte, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation de tabac, sans traitement de substitution à la nicotine.
- En cas d'échec face à une patiente fortement dépendante, le sevrage tabagique par ce médicament est possible. En effet, le risque encouru pour le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone, et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique.

L'objectif est de parvenir à l'arrêt complet du tabac, voire des traitements de substitution, avant le troisième trimestre de la grossesse. L'arrêt du tabac, avec ou sans traitements de substitution, ne doit pas s'envisager de façon isolée, mais s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale, prenant en compte le contexte psychosocial et les autres dépendances éventuellement associées. Il peut être souhaitable de faire appel à une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.

En cas d'échec partiel ou complet du sevrage, la poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6[e] mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présent à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme.

ALLAITEMENT :

Compte tenu de la constance des concentrations de nicotine avec cette forme de substitution, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En principe, Nicotinell TTS peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux de la nicotine absorbée *via* le tabagisme.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence et par système organe classe selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Système de classification (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction allergique comme urticaire, rash, prurit ; œdème de Quincke
*Affections psychiatriques **	
Fréquent	Agitation, anxiété, nervosité, insomnies, rêves anormaux
Peu fréquent	Troubles de l'attention, somnolence, labilité émotionnelle, irritabilité, dépression et confusion
*Affections du système nerveux **	
Fréquent	Étourdissements, céphalées
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
*Affections gastro-intestinales **	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'application

* Ces effets indésirables peuvent être aussi attribués aux symptômes de manque liés à l'arrêt du tabac et à une administration insuffisante de nicotine.

Description des effets indésirables :

Un essai clinique a montré que les réactions cutanées aux sites d'application sont les effets indésirables les plus fréquents. Ceci a mené à l'arrêt prématuré de Nicotinell TTS, dispositif transdermique chez environ 4 % des participants à l'essai clinique. Ces réactions incluent brûlure au site d'application, œdème, érythème, irritation, prurit, éruption, urticaire et vésicules. La plupart des réactions cutanées se sont résolues en 48 heures, mais dans des cas plus sévères, l'érythème et l'infiltration ont duré de 1 à 3 semaines. L'apparition de réactions cutanées significatives survient généralement entre 3 et 8 semaines après le début du traitement.

Des effets indésirables comme une infection des voies respiratoires supérieures et de la toux peuvent être liés aux bronchites chroniques induites chez des personnes fumant depuis longtemps.

Des aphtes buccaux peuvent se développer en lien avec l'arrêt du tabac, mais tout rapport avec le traitement par nicotine n'est pas établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en nicotine peut apparaître si le patient traité avait au préalable de très faibles apports nicotiniques ou s'il utilise de façon concomitante d'autres traitements pour le sevrage tabagique à base de nicotine.

Symptômes :

Les symptômes de surdosage sont ceux d'une intoxication aiguë à la nicotine incluant nausées, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, sueurs, céphalées, étourdissement, diminution de l'acuité auditive et faiblesse générale. A doses élevées peuvent apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une gêne respiratoire, une prostration, un collapsus cardiovasculaire et des convulsions.

Les doses de nicotine tolérées par les sujets fumeurs lors du traitement peuvent entraîner une intoxication aiguë pouvant être fatale chez les jeunes enfants.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

L'administration de nicotine doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique sera instauré.

Ventilation assistée et oxygénothérapie seront entreprises si nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA).

L'arrêt brutal de la consommation de tabac après un usage journalier et prolongé entraîne un syndrome de sevrage comprenant au moins quatre des symptômes suivants : dysphorie ou humeur dépressive, insomnie, irritabilité, sentiments de frustration ou de colère, anxiété, difficulté de concentration, agitation ou impatience, ralentissement du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit, augmentation du poids. La sensation du besoin impérieux de nicotine est considérée comme un symptôme clinique à part entière du syndrome de sevrage.

Les études cliniques ont montré que les produits de substitution nicotinique peuvent aider les fumeurs à s'abstenir de fumer ou à réduire leur consommation de tabac en diminuant les symptômes de sevrage.

Les effets néfastes de la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients coronariens et/ou des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été clairement démontrés. Des études réalisées chez ces patients ont démontré l'absence d'effet délétère des substituts nicotiniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La nicotine est directement absorbée à travers la peau vers la circulation systémique.

L'application unique de Nicotinell TTS chez le fumeur sain, ayant arrêté de fumer, montre que l'absorption s'effectue progressivement et que les premiers taux détectables de nicotine sont retrouvés 1 à 2 heures après l'application. Puis une élévation progressive des concentrations plasmatiques aboutit à un plateau atteint entre 8 et 10 heures après l'application.

Après retrait du dispositif transdermique, les concentrations plasmatiques de nicotine sont plus lentes à décroître que ce que laisserait prévoir la demi-vie plasmatique d'élimination de la nicotine (après administration intraveineuse : 2 heures).

L'existence probable d'un dépôt cutané explique qu'environ 10 % de la nicotine atteignant la circulation sanguine proviennent de la peau après retrait du dispo-

sitif. La biodisponibilité absolue du dispositif transdermique, comparée à la perfusion intraveineuse de nicotine, est d'environ 77 %.
Les aires sous la courbe (0-24 h) de la nicotinémie augmentent proportionnellement à la dose de nicotine délivrée par les dispositifs transdermiques Nicotinell TTS 7 mg/24 h, 14 mg/24 h et 21 mg/24 h.
Après application répétée des dispositifs de 14 mg/24 h et 21 mg/24 h, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre varient respectivement de 7,1 à 12 ng/ml et de 10,3 à 17,7 ng/ml.
Distribution :
Le volume de distribution de la nicotine est important, se situant entre 1 et 3 l/kg.
La nicotine passe la barrière hémato-encéphalique et dans le placenta.
La liaison de la nicotine aux protéines plasmatiques est négligeable (< 5 %).
Élimination :
Son élimination s'effectue essentiellement par voie hépatique et les principaux métabolites sont la cotinine et la nicotine-1-N-oxyde. L'élimination rénale de la nicotine inchangée est pH dépendante et minimale en cas de pH urinaire alcalin.
La nicotine passe dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C, uniquement dans les sachets fermés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933468453 (1992) TTS 30 cm², bte de 7.
3400933468743 (1992) TTS 30 cm², bte de 28.
3400933467913 (1992) TTS 20 cm², bte de 7.
3400933468392 (1992) TTS 20 cm², bte de 28.
3400933467562 (1992) TTS 10 cm², bte de 7.
3400933467852 (1992) TTS 10 cm², bte de 28.
RCP révisés le 21.08.17.
Mis sur le marché en 1992.
Médicament pris en charge par l'Assurance maladie dans la limite de 150,00 € par personne et par année civile, prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

NIDREL ®
nitrendipine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 10 mg (orangé) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 20 mg (jaune) : Boîtes de 28 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Nitrendipine (DCI)	10 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, lactose (cp 10 mg), oxyde de fer orange (cp 10 mg).

DC INDICATIONS
Traitement de l'hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie recommandée est de 20 mg par jour en une seule prise ; en cas de contrôle insuffisant des chiffres tensionnels, cette dose peut être répartie en deux prises par jour.
Dans certains cas particuliers, notamment chez le sujet âgé et chez l'insuffisant hépatique, il convient de débuter le traitement par 10 mg par jour et, si nécessaire, d'augmenter la posologie à 20 mg par jour, en une ou deux prises.
Dans le cas d'une hypertension artérielle résistante, si une monothérapie s'impose, la dose peut être portée à 40 mg par jour en deux prises.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre indiqué :
- en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants ;
- en cas d'angor instable ou dans les 4 semaines suivant un infarctus du myocarde aigu ;
- chez la femme enceinte ou qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Comme avec d'autres substances vasoactives, un angor peut survenir de façon très rare avec la nitrendipine, en particulier au début du traitement (données issues de la notification spontanée). Les données issues des études cliniques confirment que la survenue de cet angor est rare.
Comprimé à 10 mg : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez les sujets âgés, les sujets porteurs d'une insuffisance hépatique et les sujets déjà traités par des antihypertenseurs, commencer le traitement avec des doses faibles de nitrendipine (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Une surveillance de la pression artérielle est recommandée chez ces patients.
La nitrendipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque non compensée.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Dantrolène, avec le dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole) : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Itraconazole, kétoconazole : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Médicaments abaissant la pression artérielle : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Alphabloquants à visée urologique et antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptibles de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement de substitution) et minéralocorticoïdes (voie générale, y compris rectale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Curarisants : augmentation possible de la durée et de l'intensité d'action des curarisants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FÉCONDITÉ :
Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.
GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes et fœtotoxiques de la nitrendipine.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nitrendipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de la nitrendipine est contre-indiquée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.
ALLAITEMENT :
La nitrendipine est excrétée dans le lait maternel. L'administration de ce médicament est contre-indiquée chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
En raison de réactions individuelles particulières possibles, il convient d'attirer l'attention des conducteurs et utilisateurs de machines en début de traitement ou lors de la prise simultanée d'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Les effets indésirables le plus fréquemment notés sont en rapport avec l'action vasodilatatrice du produit. Il s'agit essentiellement de céphalées, de rougeurs de la face ou de sensation de chaleur, d'hypotension excessive, éventuellement symptomatique. Ces effets indésirables bénins apparaissent le plus généralement durant les premières semaines de traitement et s'atténuent en général lors de sa poursuite.
- Les œdèmes des membres inférieurs parfois observés sont dus à une dilatation des vaisseaux et non pas à une décompensation cardiaque et/ou une atteinte rénale. Ils ne s'accompagnent pas de rétention hydrique, peuvent céder spontanément malgré la poursuite du traitement et disparaissent dans tous les cas, si l'arrêt du traitement s'impose.
- On observe plus rarement des nausées, des étourdissements, de la fatigue, des réactions cutanées (prurit), de la tachycardie ou des palpitations, une hyperplasie gingivale.
- La nitrendipine peut provoquer dans les premiers jours de traitement une augmentation de la natriurèse et de la diurèse.
- Chez les coronariens, comme avec d'autres substances vasoactives, la nitrendipine peut entraîner des douleurs dans la région thoracique (éventuellement des douleurs angineuses). Elles surviennent 15 à 30 minutes après la prise médicamenteuse. Elles demeurent extrêmement rares et imposent l'arrêt du traitement.
- Exceptionnellement :
  - leucopénie, agranulocytose et des augmentations isolées des enzymes hépatiques ;
  - des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
La symptomatologie au cours des surdosages est peu connue. Sur le myocarde, un effet inotrope négatif, un trouble conductif sinusal ou auriculoventriculaire sont potentiellement possibles.
Symptômes : flushs, maux de tête, hypotensions sévères (avec collapsus), tachycardie ou bradycardie.
Traitement :
Les mesures recommandées sont les suivantes : lavage gastrique suivi d'une administration de charbon activé et surveillance en unité de soins intensifs cardiologiques.
En cas d'hypotension sévère, un traitement par dopamine ou noradrénaline est préconisé, en surveillant les éventuelles réactions engendrées par ces produits (notamment survenue de troubles du rythme).
En cas de bradycardie, il est recommandé, comme en cas de surdosage avec d'autres antagonistes calciques, d'administrer de l'atropine ou de l'orciprénaline.
En cas d'inefficacité de ces traitements, l'administration d'une perfusion de gluconate de calcium ou de chlorure de calcium à 10 % peut être efficace.

PP PHARMACODYNAMIE
Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires (C08CA08).
La nitrendipine est un inhibiteur calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe à très faibles concentrations, par une action au niveau du canal calcique lent, la pénétration intracellulaire du calcium de la cellule musculaire lisse.
Par ce mécanisme, elle joue un rôle électrophysiologique et mécanique (inhibition du couplage excitation-contraction) aboutissant à une diminution du tonus artériel. Cette diminution des résistances artériolaires provoque une vasodilatation et entraîne la baisse de la pression artérielle.
Cette vasodilatation artériolaire s'accompagne :
- d'une augmentation de la compliance artérielle et du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire une augmentation, des débits locorégionaux (rénal, cérébral),
- d'une action légèrement diurétique et natriurétique à court terme,
- d'une absence de rétention hydrosodée à long terme.

Contrairement à ce qui est observé en administration aiguë, le traitement chronique n'entraîne pas d'accélération de la fréquence cardiaque.
Syst-Eur, étude européenne menée dans l'hypertension artérielle systolique du sujet âgé de plus de 60 ans en double aveugle versus placebo, a évalué les effets du traitement antihypertenseur chez 4695 patients. Le traitement a débuté par la nitrendipine aux doses antihypertensives et a été associé, si nécessaire (soit dans environ 40 % des cas), à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, voire à un diurétique. Le traitement antihypertenseur améliore significativement la morbidité cardiovasculaire avec une baisse :
- de 44 % (IC à 95 % 14-63) du nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals ;
- de 42 % (IC à 95 % 17-60) des AVC fatals et non fatals ;
- de 26 % (IC à 95 % 3-44) du nombre d'événements cardiaques fatals et non fatals.

Dans la population de l'étude, le traitement pendant 2 ans de 1000 sujets âgés atteints d'HTA systolique prévient pendant cette période, et en moyenne par rapport à une population non traitée, 12 AVC (IC à 95 % 4-19) et 21 événements cardiovasculaires majeurs (IC à 95 % 9-34).
Une réduction significative de la morbi-mortalité (mortalité cardiovasculaire, ensemble des événements cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux) a notamment été confirmée dans le sous-groupe de 547 patients diabétiques de type 2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La résorption de la nitrendipine est pratiquement totale et se fait de façon linéaire.
Elle subit ensuite un important effet de premier passage hépatique réduisant sa biodisponibilité absolue qui se situe entre 5 et 40 % avec une moyenne de 20 %.
La nitrendipine est liée fortement aux protéines plasmatiques : 97 à 99 %.
Elle est distribuée uniformément et rapidement à tout l'organisme.
L'élimination du principe actif se fait pratiquement totalement sous forme de métabolites inactifs. Elle se fait par deux voies principales : voie urinaire (45 % avec moins de 0,1 % de nitrendipine sous forme active) et voie biliaire (55 %).
La demi-vie d'élimination est variable et se situe en moyenne entre 8 et 23 heures.
Il n'y a pas d'accumulation du produit en cas d'administration prolongée.
Ralentissement du métabolisme en cas d'insuffisance hépatique chronique avec augmentation de la biodisponibilité du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données de sécurité préclinique, obtenues sur la base des études de toxicité en administration unique et répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin, la nitrendipine n'a été ni embryotoxique, ni tératogène. Chez le singe, la nitrendipine a provoqué des altérations squelettiques à des doses maternelles toxiques de 100 mg/kg, mais pas à des doses de 30 mg/kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933003692 (1987, RCP rév 13.01.15) 28 cp 10 mg.
3400937147866 (1987, RCP rév 13.01.15) 90 cp 10 mg.
3400933003753 (1987, RCP rév 13.01.15) 28 cp 20 mg.
3400937147927 (1987, RCP rév 13.01.15) 90 cp 20 mg.
Prix : 6,51 € (28 comprimés à 10 mg).
19,83 € (90 comprimés à 10 mg).
11,74 € (28 comprimés à 20 mg).
35,66 € (90 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

NIFLUGEL ®
acide niflumique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel à 2,5 % : Tube de 60 g.

COMPOSITION	*p tube*
Acide niflumique (DCI)	1,5 g

Excipients : di-isopropanolamine, carbomère (Synthalen K), éthanol à 96 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.

Niflugel 2,5 % est indiqué chez les adultes (plus de 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
1 application 3 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après utilisation.

Durée du traitement :

En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, consultez votre médecin.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- A partir du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'asthme à l'acide niflumique ou aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose **l'arrêt immédiat du traitement.**
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- En cas d'utilisation fréquente par un professionnel de santé, le port de gants est recommandé.

L'utilisation concomitante de Niflugel 2,5 % gel avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications)

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique cf Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patient âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Niflugel 2,5 % gel, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladie gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide niflumique.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acide niflumique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement.

Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et des mesures à prendre s'ils se produisent.

Il faut être prudent avec l'utilisation de Niflugel 2,5 % gel chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement, Niflugel 2,5 % gel devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Niflugel 2,5 % gel en cas de varicelle (cf Effets indésirables)

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Effets hépatiques :

Des augmentations asymptomatiques des valeurs des tests de la fonction hépatique et, dans de rares cas, des augmentations des valeurs des tests de la fonction hépatique trois fois supérieures à la limite supérieure de la normale, avec ou sans des effets indésirables graves hépatiques, peuvent survenir chez un pourcentage réduit de patients sous traitement par des AINS.

Les patients prenant Niflugel 2,5 % gel doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs. Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par Niflugel 2,5 % gel doit être interrompu.

Rétention hydro-sodée :

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions)

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'acide niflumique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé. En effet :

- l'acide niflumique pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;
- l'acide niflumique pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation concomitante de Niflugel 2,5 % gel avec d'autres gels topiques n'est pas recommandée.

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosupresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'acide niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale *in utero*.
  Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité).
  Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Niflugel 2,5 % gel ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
  Des données épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses couches, anomalies congénitales, défauts génito-urinaires et gastroschisis.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets indésirables liés à la voie d'administration :

Rares manifestations allergiques cutanées, à type de prurit ou érythème localisé.

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite

de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Affections cardiovasculaires :

Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Réactions d'hypersensibilité :

- Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Générales : de type malaise général avec hypotension, chocs anaphylactiques.

Affections cutanées et des tissus mous :

Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura, angiœdèmes et érythèmes.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Effets sur le système nerveux central :

Sensations vertigineuses, rares.

Effets rénaux :

Insuffisance rénale aiguë, néphrites interstitielles, syndromes néphrotiques exceptionnels.

Effets osseux :

Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.

Modifications biologiques :

Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques et thrombocytopénie.

Autres effets systémiques des AINS :

Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'application de trop fortes doses peut entraîner l'exacerbation des effets indésirables : irritation, érythème, prurit et rash.

En cas de trop grande application cutanée, rincer abondamment à l'eau.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Topiques pour douleurs articulaires et musculaires (M : muscle et squelette ; code ATC : M02AA17).

Mécanisme d'action :

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des acides fénamiques.

Sous forme de gel, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Un passage transcutané de l'acide niflumique, après application cutanée avec massage, est observé. Après application réitérée de 125 mg de gel par jour, des concentrations plasmatiques variant de 20 à 30 ng/ml ont été observées.

Comparée à la gélule, la biodisponibilité relative du gel est d'environ 20 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933186654 (1989, RCP rév 12.04.17).

Prix : 1,97 € (tube de 60 g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

NIFLURIL ® ADULTES 700 mg suppositoire

morniflumate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire adulte : Boîte de 8, sous film thermosoudé.

COMPOSITION	*p suppos*
Morniflumate (DCI)	700 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides type Suppocire BM ®.

DC INDICATIONS

Réservé aux adultes et aux enfants de plus de 12 ans. Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide niflumique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées au :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde,
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës :
  - d'arthroses,
  - des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites.
- Traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique.

  Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

1 suppositoire 2 fois par jour, soit 1400 mg de morniflumate par 24 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie rectale.

DURÉE DU TRAITEMENT :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajouté aux risques par la voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de morniflumate ou de substances d'activité proche, telles que autres AINS, acide acétylsalicylique (aspirine).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Antécédents récents de rectites ou de rectorragies.
- Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation concomitante de Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le morniflumate.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le morniflumate qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement. Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple, des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et les mesures à prendre s'ils se produisent.

Il faut être prudent avec l'utilisation de Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas pendant le premier mois de traitement. Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- Sujets âgés.
- Médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions).
- Hypovolémie, quelle qu'en soit la cause.
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance rénale chronique.
- Syndrome néphrotique.
- Néphropathie lupique.
- Cirrhose hépatique décompensée.

Effets hépatiques :

Des augmentations asymptomatiques des valeurs des tests de la fonction hépatique et, dans de rares cas, des augmentations des valeurs des tests de la fonction hépatique trois fois supérieures à la limite supérieure de la normale, avec ou sans effets indésirables graves hépatiques, peuvent survenir chez un pourcentage réduit de patients sous traitement par des AINS.

Les patients prenant Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs. Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, doit être interrompu.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le morniflumate, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé. En effet :

- le morniflumate pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
- le morniflumate pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de morniflumate avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe, même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Nifluril Adultes 700 mg, suppositoire, ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
  Des données épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses couches, anomalies congénitales, défauts génito-urinaires et gastroschisis.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets liés à la voie d'administration :

Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Affections cardiovasculaires :

Rarement, ont été rapportées : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont aussi été rapportés en association au traitement par AINS.

Réactions d'hypersensibilité :

Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.

Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Générales : de type malaise général avec hypotension, chocs anaphylactiques.

Affections cutanées et des tissus mous :

Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura, angiœdèmes et érythèmes.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet sur le système nerveux central :

Sensations vertigineuses, rares.

Effets rénaux :

Insuffisance rénale aiguë, néphrites interstitielles, syndromes néphrotiques exceptionnels.

Effets osseux :

Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.

Modifications biologiques :

Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques et thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes d'intoxication :

La symptomatologie des intoxications aiguës par l'acide niflumique est habituellement bénigne. Ce sont les signes d'irritation digestive qui sont les plus fréquemment observés. Les autres troubles observés se traduisent par une somnolence (5 % des cas), des céphalées. Chez un sujet qui avait absorbé 7,5 g d'acide niflumique est survenue une glomérulonéphrite aiguë, réversible sans séquelle.

A des taux de toxicité plus élevés, un BUN élevé, des tests de créatinine et de fonction hépatique, une augmentation du temps de prothrombine, une thrombocytopénie, une bradycardie ou une hypotension peuvent survenir. Une somnolence aiguë est souvent associée à une acidose métabolique.

Une toxicité sévère induite par une prise massive est caractérisée par une insuffisance rénale, une acidose métabolique et des symptômes neurologiques dont des attaques, une somnolence évoluant vers le coma et des troubles de la vision et de l'audition. Une hémorragie digestive est rarement associée au surdosage aigu.

Les symptômes légers d'un surdosage d'AINS sont habituellement auto-limitants. Des contrôles de la formule de numération sanguine, des électrolytes sériques, des fonctions hépatiques et rénales et du temps de coagulation sont nécessaires chez les patients présentant les symptômes ou en cas d'ingestion importante connue. Des contrôles de l'acidose métabolique dans les gaz du sang artériels sont effectués chez les patients présentant des symptômes neurologiques ou en cas d'ingestion importante connue. La corrélation entre les taux plasmatiques des AINS et les signes cliniques de toxicité est mauvaise. Si la possibilité d'une ingestion concomitante, ou en association, d'un produit ne peut pas être exclue, les taux plasmatiques du paracétamol, des salicylés et des opioïdes sont contrôlés selon les besoins.

Le traitement des patients présentant des symptômes est principalement un traitement de soutien et comporte l'administration de charbon activé dans l'heure suivant l'ingestion et un traitement liquide pour restaurer l'état hydroélectrique. Pour des toxicités plus avancées, un traitement spécifique aux symptômes, tel le bicarbonate de sodium par voie IV pour une acidose métabolique persistante, d'anticonvulsifs, un soutien respiratoire et cardiovasculaire, d'antiémétiques et d'antiacides est initié selon les besoins individuels des patients.

Conduite à tenir :

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

Charbon activé, pour diminuer l'absorption de l'acide niflumique et ainsi réduire les taux sériques.

Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens (code ATC : M01AX22).

Mécanisme d'action :

Le morniflumate est un anti-inflammatoire non stéroïdien, ester morpholino-éthylique de l'acide niflumique.

Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Résorption par la muqueuse rectale.

Forte variabilité individuelle de la biodisponibilité.

Distribution :

La demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 4 à 6 heures.

Le passage dans le lait maternel est faible, les concentrations d'acide niflumique représentent environ 1 % des concentrations plasmatiques.

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.

Biotransformation :

L'acide niflumique se transforme essentiellement en deux métabolites : l'acide 5-hydroxyniflumique et l'acide 4-hydroxyniflumique. Ces métabolites sont inactifs.

Élimination :

Si la voie dominante d'élimination de l'acide niflumique et de ses métabolites sous forme libre ou glycuro et sulfuroconjuguée est urinaire, l'excrétion fécale intervient également pour une part non négligeable (30 % environ).

Il n'y a pas d'accumulation après administrations répétées.

Variations physiopathologiques :

L'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide niflumique.

La cinétique chez le sujet âgé n'a pas été étudiée, ni la variation des concentrations plasmatiques en fonction des doses administrées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931321330 (1972/96, RCP rév 12.04.17).

Prix : 1,84 € (8 suppositoires).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

NIFLURIL ® ENFANTS 400 mg suppositoire

morniflumate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire sécable enfant : Boîte de 8, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p suppos*

Morniflumate (DCI) .... 400 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides type Suppocire BM ®.

DC INDICATIONS

Réservé à l'enfant à partir de 6 mois.

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide niflumique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées au :
- Traitement symptomatique au long cours de la polyarthrite rhumatoïde juvénile.
- Traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique.
  Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- De 6 à 30 mois : ½ suppositoire, soit 200 mg de morniflumate, 2 fois par jour.
- De 30 mois à 12 ans : 1 suppositoire, soit 400 mg de morniflumate, par 10 kg de poids et par jour sans dépasser 3 suppositoires par jour.

Dans les indications ORL et stomatologiques, le traitement ne doit pas dépasser 4 à 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie rectale.

DURÉE DU TRAITEMENT :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajouté aux risques par la voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de morniflumate ou de substances d'activité proche, telles que autres AINS, acide acétylsalicylique (aspirine).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Antécédents récents de rectites ou de rectorragies.
- Enfant de moins de 6 mois.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-

inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le morniflumate.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le morniflumate qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement. Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple, des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et les mesures à prendre s'ils se produisent.
Il faut être prudent avec l'utilisation de Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants.

Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas pendant le premier mois de traitement. Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- Sujets âgés.
- Médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions).
- Hypovolémie, quelle qu'en soit la cause.
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance rénale chronique.
- Syndrome néphrotique.
- Néphropathie lupique.
- Cirrhose hépatique décompensée.

Effets hépatiques :
Des augmentations asymptomatiques des valeurs des tests de la fonction hépatique et, dans de rares cas, des augmentations des valeurs des tests de la fonction hépatique trois fois supérieures à la limite supérieure de la normale, avec ou sans effets indésirables graves hépatiques, peuvent survenir chez un pourcentage réduit de patients sous traitement par des AINS.
Les patients prenant Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs. Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, doit être interrompu.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le morniflumate, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé. En effet :
- le morniflumate pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
- le morniflumate pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée de morniflumate avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné à l'enfant à partir de 6 mois. Cependant, en cas d'utilisation par une femme en âge de procréer, il faut rappeler les faits suivants :

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe, même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Nifluril Enfants 400 mg, suppositoire sécable, ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
  Des données épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses couches, anomalies congénitales, défauts génito-urinaires et gastroschisis.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets liés à la voie d'administration :
Risque de toxicité locale, d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

Effets gastro-intestinaux :
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Affections cardiovasculaires :
Rarement, ont été rapportées : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont aussi été rapportés en association au traitement par AINS.

Réactions d'hypersensibilité :
Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.
Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Générales : de type malaise général avec hypotension, chocs anaphylactiques.

Affections cutanées et des tissus mous :
Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.
Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura, angiœdèmes et érythèmes.
Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.
Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet sur le système nerveux central :
Sensations vertigineuses, rares.
Effets rénaux :
Insuffisance rénale aiguë, néphrites interstitielles, syndromes néphrotiques exceptionnels.
Effets osseux :
Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.
Modifications biologiques :
Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques et thrombocytopénie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes d'intoxication :
La symptomatologie des intoxications aiguës par l'acide niflumique est habituellement bénigne. Ce sont les signes d'irritation digestive qui sont les plus fréquemment observés. Les autres troubles observés se traduisent par une somnolence (5 % des cas), des céphalées. Chez un sujet qui avait absorbé 7,5 g d'acide niflumique est survenue une glomérulonéphrite aiguë, réversible sans séquelle.
A des taux de toxicité plus élevés, un BUN élevé, des tests de créatinine et de fonction hépatique, une augmentation du temps de prothrombine, une thrombocytopénie, une bradycardie ou une hypotension peuvent survenir. Une somnolence aiguë est souvent associée à une acidose métabolique.
Une toxicité sévère induite par une prise massive est caractérisée par une insuffisance rénale, une acidose métabolique et des symptômes neurologiques dont des attaques, une somnolence évoluant vers le coma et des troubles de la vision et de l'audition. Une hémorragie digestive est rarement associée au surdosage aigu.
Les symptômes légers d'un surdosage d'AINS sont habituellement auto-limitants. Des contrôles de la formule de numération sanguine, des électrolytes sériques, des fonctions hépatiques et rénales et du temps de coagulation sont nécessaires chez les patients présentant les symptômes ou en cas d'ingestion importante connue. Des contrôles de l'acidose métabolique dans les gaz du sang artériels sont effectués chez les patients présentant des symptômes neurologiques ou en cas d'ingestion importante connue. La corrélation entre les taux plasmatiques des AINS et les signes cliniques de toxicité est mauvaise. Si la possibilité d'une ingestion concomitante, ou en association, d'un produit ne peut pas être exclue, les taux plasmatiques du paracétamol, des salicylés et des opioïdes sont contrôlés selon les besoins.
Le traitement des patients présentant des symptômes est principalement un traitement de soutien et comporte l'administration de charbon activé dans l'heure suivant l'ingestion et un traitement liquide pour restaurer l'état hydroélectrique. Pour des toxicités plus avancées, un traitement spécifique aux symptômes, tel le bicarbonate de sodium par voie IV pour une acidose métabolique persistante, d'anticonvulsifs, un soutien respiratoire et cardiovasculaire, d'antiémétiques et d'antiacides est initié selon les besoins individuels des patients.
Conduite à tenir :
Transfert immédiat en milieu hospitalier.
Charbon activé pour diminuer la réabsorption de l'acide niflumique et ainsi en réduire les taux sériques.
Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens (code ATC : M01AX22).
Mécanisme d'action :
Le morniflumate est un anti-inflammatoire non stéroïdien, ester morpholino-éthylique de l'acide niflumique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Résorption par la muqueuse rectale.
Forte variabilité individuelle de la biodisponibilité.
Distribution :
La demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 4 à 6 heures.
Le passage dans le lait maternel est faible, les concentrations d'acide niflumique représentent environ 1 % des concentrations plasmatiques.
La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.
Biotransformation :
L'acide niflumique se transforme essentiellement en deux métabolites : l'acide 5-hydroxyniflumique et l'acide 4-hydroxyniflumique. Ces métabolites sont inactifs.
Élimination :
Si la voie dominante d'élimination de l'acide niflumique et de ses métabolites sous forme libre ou glycuro et sulfuroconjuguée est urinaire, l'excrétion fécale intervient également pour une part non négligeable (30 % environ).
Il n'y a pas d'accumulation après administrations répétées.
Variations physiopathologiques :
L'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide niflumique.
La cinétique chez le sujet âgé n'a pas été étudiée, ni la variation des concentrations plasmatiques en fonction des doses administrées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400931886365 (1975/96, RCP rév 12.04.17).
Prix : 1,61 € (8 suppositoires).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

NIFLURIL ® 250 mg gélule
acide niflumique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (rouge et blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Acide niflumique (DCI)	250 mg

Excipients : talc, amidon de maïs, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, azorubine (E 122), dioxyde de titane (E 171). *Calibrage :* n° 2.
Excipient à effet notoire : azorubine (E 122).

DC INDICATIONS

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.
Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide niflumique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées au :
- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde ;
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës :
  - d'arthroses,
  - des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites.
- Traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique.
  Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Population pédiatrique :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez l'enfant à partir de 12 ans : 2 à 3 gélules par 24 heures, soit 500 à 750 mg d'acide niflumique par 24 heures.
- Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 3 à 4 gélules par 24 heures à répartir dans la journée, soit 750 à 1 000 mg d'acide niflumique par 24 heures. Cette posologie peut être portée à 1 500 mg d'acide niflumique par 24 heures dans les manifestations inflammatoires sévères

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide niflumique ou de substances d'activité proche, telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante de Nifluril 250 mg, gélule avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Nifluril 250 mg, gélule, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide niflumique.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acide niflumique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement. Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple, des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et les mesures à prendre s'ils se produisent.
Il faut être prudent avec l'utilisation de Nifluril 250 mg, gélule, chez les patients subissant un pontage aortocoronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Nifluril 250 mg, gélule, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Nifluril 250 mg, gélule, en cas de varicelle (cf Effets indésirables).
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- Sujets âgés.
- Médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions).
- Hypovolémie, quelle qu'en soit la cause.
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance rénale chronique.
- Syndrome néphrotique.
- Néphropathie lupique.
- Cirrhose hépatique décompensée.

Effets hépatiques :
Des augmentations asymptomatiques des valeurs des tests de la fonction hépatique et, dans de rares cas, des augmentations des valeurs des tests de la fonction hépatique trois fois supérieures à la limite supérieure de la normale, avec ou sans des effets indésirables graves hépatiques, peuvent survenir chez un pourcentage réduit de patients sous traitement par des AINS. Les patients prenant Nifluril 250 mg, gélule, doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs.
Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par Nifluril 250 mg, gélule, doit être interrompu.
Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'acide niflumique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé. En effet :
- l'acide niflumique pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
- l'acide niflumique pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec

des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'acide niflumique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Tenofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe, même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Nifluril 250 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée. Des données épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausses couches, anomalies congénitales, défauts génito-urinaires et gastroschisis.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Affections cardiovasculaires :

Rarement, ont été rapportées : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont aussi été rapportés en association au traitement par AINS.

Réactions d'hypersensibilité :

Possibilité exceptionnelle de photosensibilisation.

Respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Générales : de type malaise général avec hypotension, chocs anaphylactiques.

En raison de la présence d'azorubine (E 122), risque de réactions allergiques.

Affections cutanées et des tissus mous :

Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportés : rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura, angiœdèmes et érythèmes.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet sur le système nerveux central :

Sensations vertigineuses, rares.

Effets rénaux :

Insuffisance rénale aiguë, néphrites interstitielles, syndromes néphrotiques exceptionnels.

Effets osseux :

Il a été décrit quelques cas de fluorose osseuse après des traitements de plusieurs années à fortes doses.

Modifications biologiques :

Exceptionnellement, anomalies des tests hépatiques et thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes d'intoxication :

La symptomatologie des intoxications aiguës par l'acide niflumique est habituellement bénigne. Ce sont les signes d'irritation digestive qui sont le plus fréquemment observés. Les autres troubles observés se traduisent par une somnolence (5 % des cas), des céphalées. Chez un sujet qui avait absorbé 7,5 g d'acide niflumique est survenue une glomérulonéphrite aiguë, réversible sans séquelle.

A des taux de toxicité plus élevés, un BUN élevé, des tests de créatinine et de fonction hépatique, une augmentation du temps de prothrombine, une thrombocytopénie, une bradycardie ou une hypotension peuvent survenir. Une somnolence aigue est souvent associée à une acidose métabolique.

Une toxicité sévère induite par une prise massive est caractérisée par une insuffisance rénale, une acidose métabolique et des symptômes neurologiques dont des attaques, une somnolence évoluant vers le coma et des troubles de la vision et de l'audition. Une hémorragie digestive est rarement associée au surdosage aigu.

Les symptômes légers d'un surdosage d'AINS sont habituellement auto-limitants. Des contrôles de la formule de numération sanguine, des électrolytes sériques, des fonctions hépatiques et rénales et du temps de coagulation sont nécessaires chez les patients présentant les symptômes ou en cas d'ingestion importante connue. Des contrôles de l'acidose métabolique dans les gaz du sang artériels sont effectués chez les patients présentant des symptômes neurologiques ou en cas d'ingestion importante connue. La corrélation entre les taux plasmatiques des AINS et les signes cliniques de toxicité est mauvaise. Si la possibilité d'une ingestion concomitante, ou en association, d'un produit ne peut pas être exclue, les taux plasmatiques du paracétamol, des salicylés et des opioïdes sont contrôlés selon les besoins.

Le traitement des patients présentant des symptômes est principalement un traitement de soutien et comporte l'administration de charbon activé dans l'heure suivant l'ingestion et un traitement liquide pour restaurer l'état hydro-électrique. Pour des toxicités plus avancées, un traitement spécifique aux symptômes, tel le bicarbonate de sodium par voie IV pour une acidose métabolique persistante, d'anticonvulsifs, un soutien respiratoire et cardiovasculaire, d'antiémétiques et d'antiacides est initié selon les besoins individuels des patients.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'acide niflumique et ainsi réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens (code ATC : M01AX02).

Mécanismes d'action :

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, de la famille des fénamates. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide niflumique est rapidement absorbé. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ. La biodisponibilité est légèrement réduite si la prise du médicament a lieu pendant le repas. Son absorption n'est pas modifiée par l'association à un agent anti-acide, seul un retard à l'absorption a été observé avec une baisse significative du C_{max}.

Distribution :

La demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 4 à 6 heures. Le passage dans le lait maternel est faible, les concentrations d'acide niflumique représentent environ 1 % des concentrations plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.

Biotransformation :

L'acide niflumique se transforme essentiellement en deux métabolites : l'acide 5-hydroxyniflumique et l'acide 4-hydroxyniflumique. Ces métabolites sont inactifs.

Élimination :

Si la voie dominante d'élimination de l'acide niflumique et de ses métabolites sous forme libre ou glycuro et sulfuroconjuguée est urinaire, l'excrétion fécale intervient également pour une part non négligeable (30 % environ).

Il n'y a pas d'accumulation après administrations répétées.

Variations physiopathologiques :

L'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide niflumique.

La cinétique chez le sujet âgé n'a pas été étudiée, ni la variation des concentrations plasmatiques en fonction des doses administrées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400930728796 (1966/96, RCP rév 12.04.17) 30 gél.

Prix : 2,03 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UPSA SAS

3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine :

0 800 50 20 45 Service & appel gratuits

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70

Fax : 01 57 61 50 08

E-mail : infomed_upsa@bms.com

NIMBEX ®

bésilate de cisatracurium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable/pour perfusion IV à 2 mg/ml (pratiquement sans particule visible ; incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre) : Ampoules de 2,5 ml, 5 ml ou 10 ml, boîtes de 5.

Solution injectable/pour perfusion IV à 5 mg/ml (pratiquement sans particule visible ; incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre) : Flacon de 30 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solution injectable à 2 mg/ml :

	p ampoule de 2,5 ml	de 5 ml	de 10 ml
Cisatracurium	5 mg	10 mg	20 mg

(sous forme de bésilate : 2,68 mg/ml)

Solution injectable à 5 mg/ml :

	p flacon
Cisatracurium	150 mg

(sous forme de bésilate : 6,7 mg/ml)

Excipients (communs) : solution d'acide bésilique à 32 % qsp pH 3 à 3,8, eau ppi.

DC INDICATIONS

Le cisatracurium est un curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire pour administration intraveineuse.

Nimbex est indiqué au cours des interventions chirurgicales, chez l'adulte et l'enfant âgé de 1 mois et plus. Nimbex est aussi indiqué chez les adultes nécessitant des soins intensifs. Il peut être utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale, ou de la sédation en unité de soins intensifs (USI) pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation assistée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Nimbex ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

Nimbex ne doit pas être mélangé dans la même seringue ou administré simultanément dans le même cathéter que le propofol ou tout autre produit alcalin tel que le thiopental sodique (cf Incompatibilités).

Nimbex ne contient aucun conservateur antimicrobien et est destiné à être utilisé chez un seul patient.

Conseils de surveillance :

Comme avec tous les curares, la surveillance des fonctions neuromusculaires lors de l'utilisation de Nimbex est recommandée afin d'ajuster individuellement les besoins.

Utilisation par injection intraveineuse en bolus :
Adulte :
Intubation trachéale :
La dose de Nimbex recommandée pour l'intubation chez l'adulte est de 0,15 mg/kg de poids corporel. Cette dose procure de bonnes ou d'excellentes conditions d'intubation 120 secondes après l'injection, après induction de l'anesthésie par du propofol.
Des doses plus élevées réduisent le délai d'installation du bloc neuromusculaire.
Le tableau 1 résume les données pharmacodynamiques moyennes obtenues après injection de Nimbex à des doses de 0,1 à 0,4 mg/kg de poids corporel chez des patients adultes sains, au cours d'anesthésies avec des opioïdes (thiopental/fentanyl/midazolam) ou du propofol.
Tableau 1 : Données pharmacodynamiques moyennes suite à l'administration d'un éventail de doses de cisatracurium

Dose de Nimbex (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T_1 * (minutes)	Délai de suppression maximum de T_1 * (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T_1 * (minutes)
0,1	opioïdes	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opioïdes	2,4	2,9	65
0,4	opioïdes	1,5	1,9	91

* T_1 : simple twitch ou première composante d'une réponse au train-de-quatre du muscle adducteur du pouce après stimulation électrique supramaximale du nerf cubital.

L'anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane peut prolonger (jusqu'à 15 %) la durée d'action clinique d'une dose initiale de Nimbex.
Entretien :
Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de Nimbex. Une dose de 0,03 mg/kg de poids corporel, administrée au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou du propofol, procure environ 20 minutes supplémentaires de curarisation cliniquement efficace. L'injection de plusieurs doses d'entretien ne provoque pas d'augmentation progressive de la durée de curarisation.
Récupération spontanée :
Lorsque la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de Nimbex administrée. Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou du propofol, les délais moyens de récupération spontanée de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont d'environ 13 et 30 minutes respectivement.
Antagonisation :
Le bloc neuromusculaire induit par Nimbex est aisément antagonisé avec des doses standard d'anticholinestérasiques. Après administration d'un anticholinestérasique à environ 10 % de récupération de T_1, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération complète (T_4/T_1 supérieur ou égal à 0,7) sont respectivement de 4 et 9 minutes environ.
Enfant :
Intubation trachéale (chez l'enfant âgé de 1 mois à 12 ans) :
Comme chez l'adulte, la dose d'intubation recommandée de Nimbex est de 0,15 mg/kg de poids corporel, administrée en 5 à 10 secondes. Cette dose procure de bonnes à d'excellentes conditions d'intubation 120 secondes après l'injection de Nimbex. Les tableaux 2, 3 et 4 présentent les données pharmacodynamiques pour cette dose.
Nimbex n'a pas été étudié pour l'intubation chez les enfants des classes ASA III-IV. Les données disponibles de l'utilisation de Nimbex chez les enfants âgés de moins de 2 ans subissant une intervention chirurgicale majeure ou prolongée sont limitées.
Chez les enfants âgés de 1 mois à 12 ans, Nimbex a une durée d'action plus courte et un profil de récupération spontanée plus rapide que ceux observés chez l'adulte, dans des conditions anesthésiques similaires. De légères différences dans le profil pharmacodynamique ont été observées entre les enfants âgés de 1 à 11 mois et ceux âgés de 1 à 12 ans ; elles sont résumées dans les tableaux 2 et 3.
Tableau 2 : Enfants âgés de 1 à 11 mois

Dose de Nimbex (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T_1 (minutes)	Délai de suppression maximum de T_1 (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T_1 (minutes)
0,15	halothane	1,4	2	52
0,15	opioïdes	1,4	1,9	47

Tableau 3 : Enfants âgés de 1 à 12 ans

Dose de Nimbex (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T_1 (minutes)	Délai de suppression maximum de T_1 (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T_1 (minutes)
0,15	halothane	2,3	3	43
0,15	opioïdes	2,6	3,6	38

Quand l'utilisation de Nimbex n'est pas requise pour l'intubation :
Une dose inférieure à 0,15 mg/kg peut être utilisée.
Les données pharmacodynamiques correspondant aux doses de 0,08 et 0,1 mg/kg chez les enfants âgés de 2 à 12 ans sont présentées dans le tableau 4.
Tableau 4 : Enfants âgés de 2 à 12 ans

Dose de Nimbex (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T_1 (minutes)	Délai de suppression maximum de T_1 (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T_1 (minutes)
0,08	halothane	1,7	2,5	31
0,1	opioïdes	1,7	2,8	28

L'administration de Nimbex après suxaméthonium n'a pas été étudiée chez l'enfant (cf Interactions).
La durée d'action clinique de Nimbex semble être allongée jusqu'à 20 % par l'halothane. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Nimbex chez les enfants au cours d'anesthésies avec les autres agents anesthésiques halogénés. Néanmoins, l'action curarisante de Nimbex devrait être également potentialisée par ces agents.
Entretien :
- Enfant âgé de 2 à 12 ans : le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de Nimbex. Chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans, une dose de 0,02 mg/kg de poids corporel administrée au cours d'une anesthésie à l'halothane procure environ 9 minutes supplémentaires de curarisation cliniquement efficace. L'injection de plusieurs doses d'entretien ne provoque pas d'augmentation progressive de la durée de curarisation.
- Enfant de moins de 2 ans : les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose d'entretien. Néanmoins, des données très limitées provenant des études cliniques chez l'enfant de moins de 2 ans suggèrent qu'une dose d'entretien de 0,03 mg/kg pourrait prolonger le bloc neuromusculaire d'une durée pouvant aller jusqu'à 25 minutes, lors d'anesthésie aux opioïdes.

Récupération spontanée :
Lorsque la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de Nimbex administrée.
Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou l'halothane, les délais moyens de récupération spontanée de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont respectivement de 11 et 28 minutes.
Antagonisation :
Le bloc neuromusculaire induit par l'administration de Nimbex est aisément antagonisé avec des doses standard d'anticholinestérasiques. Après administration d'un anticholinestérasique à environ 13 % de récupération de T_1, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération complète (T_4/T_1 supérieur ou égal à 0,7) sont respectivement 2 et 5 minutes environ.
Utilisation en perfusion intraveineuse :
Adulte et enfant de 2 à 12 ans :
L'entretien du bloc neuromusculaire peut être obtenu par perfusion continue de Nimbex. Un débit initial de perfusion de 3 µg/kg de poids corporel par minute (0,18 mg/kg/h) est recommandé pour rétablir 89 à 99 % de suppression de T_1 après l'obtention de signes de récupération spontanée.
Après une période initiale de stabilisation du bloc neuromusculaire, un débit de 1 à 2 µg/kg de poids corporel par minute (0,06 à 0,12 mg/kg/h) semble suffisant pour maintenir le bloc neuromusculaire à ce niveau chez la plupart des patients.
Il peut être nécessaire de réduire jusqu'à 40 % le débit de perfusion si Nimbex est administré au cours d'anesthésies à l'isoflurane ou à l'enflurane (cf Interactions).
Le débit de perfusion dépendra de la concentration de cisatracurium dans la solution de perfusion, du degré de bloc neuromusculaire souhaité et du poids du patient. Le tableau 5 fournit des règles d'utilisation de Nimbex non dilué.
Tableau 5 : Débit de perfusion de Nimbex 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion

Poids corporel du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	1	1,5	2	3	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3	4,5	6	9	ml/h

La perfusion continue à débit constant de Nimbex ne provoque pas d'augmentation ou de diminution progressive du temps de curarisation.
Après arrêt de la perfusion de Nimbex, la récupération spontanée du bloc neuromusculaire intervient à une vitesse comparable à celle obtenue après administration d'un bolus unique.
Nouveau-né (âgé de moins de 1 mois) :
L'administration de Nimbex chez le nouveau-né n'est pas recommandée dans la mesure où elle n'a pas été étudiée.
Sujet âgé :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les sujets âgés. Chez ces patients, Nimbex a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez le patient adulte jeune mais, comme pour tous les autres curares, il peut avoir un délai d'action légèrement plus long.
Insuffisant rénal :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. Chez ces patients, Nimbex a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus long.
Insuffisant hépatique :
Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique sévère. Chez ces patients, Nimbex a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction hépatique est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus court.
Sujet atteint d'une pathologie cardiovasculaire :
L'administration en injection rapide de doses de Nimbex par injection en bolus rapide (en 5 à 10 secondes) à des patients adultes ayant une pathologie cardiovasculaire sévère (New York Heart Association Class I-III) et subissant une intervention pour pontage coronarien, n'a pas provoqué d'effets cardiovasculaires cliniquement significatifs aux doses utilisées (allant jusqu'à 0,4 mg/kg, soit 8 fois la DE_{95}). Cependant, les données pour des doses supérieures à 0,3 mg/kg sont limitées dans cette population de patients.
Nimbex n'a pas été étudié chez l'enfant subissant une intervention de chirurgie cardiaque.
Patient en unité de soins intensifs (USI) :
Nimbex peut être administré en bolus et/ou en perfusion chez les adultes en USI.
Un débit de perfusion initial de 3 µg/kg de poids corporel par minute (0,18 mg/kg/h) est recommandé chez l'adulte en USI. Il peut exister d'importantes variations interindividuelles des besoins qui peuvent augmenter ou diminuer en fonction du temps. Au cours des essais cliniques, le débit moyen de perfusion a été de 3 µg/kg par minute (bornes : 0,5 à 10,2 µg/kg/min, 0,03 à 0,6 mg/kg/h). Le tableau 6 fournit des règles d'utilisation pour l'administration de Nimbex 5 mg/ml, solution injectable/pour perfusion.
Le délai médian de récupération spontanée totale après perfusion au long cours (jusqu'à 6 jours) de Nimbex chez les patients en USI a été de 50 minutes environ.
Tableau 6 : Débit de perfusion de Nimbex 5 mg/ml, solution injectable/pour perfusion

Poids corporel du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	1	1,5	2	3	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

Le profil de récupération après perfusion de Nimbex chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion.

DC CONTRE-INDICATIONS

Nimbex est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au cisatracurium, à l'atracurium ou à l'acide benzène sulfonique (acide bésilique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le cisatracurium paralyse les muscles respiratoires tout autant que les autres muscles striés, mais n'a pas d'effet connu sur la conscience ou le seuil nociceptif.
Nimbex ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.
Lors de l'administration de Nimbex une attention particulière sera portée aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de réactions d'hypersensibilité croisée (supérieur à 50 %) entre les curares a été rapporté (cf Contre-indications).
Le cisatracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. Par conséquent, Nimbex n'a aucun effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux agents anesthésiants ou par la stimulation vagale au cours des interventions chirurgicales.
Les patients atteints de myasthénie et d'autres pathologies neuromusculaires ont montré une sensibilité très fortement augmentée aux curares non dépolarisants. Par conséquent, il est recommandé de ne pas dépasser une dose initiale de 0,02 mg/kg de Nimbex chez ces patients.
Les déséquilibres acido-basiques et/ou électrolytiques sévères peuvent augmenter ou diminuer la sensibilité des patients aux curares.
Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Nimbex chez le nouveau-né de moins de 1 mois, en l'absence d'études dans cette population.
Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hyperthermie maligne. Les essais réalisés chez les porcs sensibles à l'hyperthermie maligne indiquent que le cisatracurium ne déclenche pas ce syndrome.
Il n'y a pas eu d'essai du cisatracurium chez les patients devant subir une intervention chirurgicale sous hypothermie induite (25 à 28 °C). Comme pour les autres curares, on peut s'attendre à ce que le débit de perfusion nécessaire pour entretenir un relâchement musculaire adéquat dans ces conditions soit significativement réduit.
Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les brûlés ; cependant, comme pour tous les curares non dépolarisants, si Nimbex doit être administré à ces patients, il faut envisager la possibilité de devoir augmenter la posologie et celle d'une durée d'action plus courte.
Nimbex est une solution hypotonique qui ne doit pas être perfusée dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.
Patients en unité de soins intensifs (USI) :
L'administration de laudanosine, métabolite du cisatracurium et de l'atracurium, à fortes doses chez des animaux de laboratoire, a été accompagnée d'hypotension transitoire et, chez quelques espèces, d'effets à type d'excitation cérébrale. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont survenus pour des concentrations plasmatiques en laudanosine identiques à celles observées chez des patients en USI après perfusion prolongée d'atracurium.
Du fait d'un débit de perfusion recommandé plus faible avec le cisatracurium qu'avec l'atracurium, les concentrations plasmatiques de laudanosine sont trois fois plus faibles après administration de cisatracurium.
Il a été rapporté de rares cas de convulsions chez des patients en unité de soins intensifs qui avaient reçu, entre autres, de l'atracurium. Ces patients présentaient, en général, un ou plusieurs facteurs prédisposant aux convulsions (par exemple : traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalopathie virale, urémie). Une relation de cause à effet n'a pu être établie.

DC INTERACTIONS

Il a été montré que de nombreuses substances influencent l'importance et/ou la durée de l'action des curares non dépolarisants, notamment :
Potentialisation de l'effet curarisant :
- par les agents anesthésiants tels que l'enflurane, l'isoflurane, l'halothane (cf Posologie/Mode d'administration) et la kétamine,
- par d'autres curares non dépolarisants,
- par d'autres médicaments tels que :
  - antibiotiques (dont aminoglycosides, polymyxines, spectinomycine, tétracyclines, lincomycine et clindamycine),
  - antiarythmiques (dont propranolol, inhibiteurs calciques, lidocaïne, procaïnamide et quinidine),
  - diurétiques (dont furosémide et probablement thiazidiques, mannitol et acétazolamide),
  - sels de magnésium et de lithium,
  - ganglioplégiques (trimétaphan, hexaméthonium).

Rarement, certaines substances peuvent aggraver ou révéler une myasthénie grave latente, voire déclencher un syndrome myasthénique, provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité aux curares non dépolarisants. Ces substances comprennent divers antibiotiques, des bêtabloquants (propranolol, oxprénolol), des antiarythmiques (procaïnamide, quinidine), des médicaments utilisés en rhumatologie (chloroquine, D-pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les corticostéroïdes, la phénytoïne et le lithium.
L'administration de suxaméthonium pour prolonger les effets des curares non dépolarisants peut provoquer un bloc prolongé et complexe, difficile à antagoniser avec les anticholinestérasiques.
Diminution de l'effet curarisant :
Une diminution de l'effet est constatée après administration chronique préalable de phénytoïne ou de carbamazépine.
Le traitement par des anticholinestérases utilisés habituellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer comme le donépézil, peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.
Pas d'effet curarisant :
L'administration préalable de suxaméthonium n'a aucun effet sur la durée du bloc neuromusculaire obtenu après des bolus de Nimbex, ou sur l'adaptation du débit de perfusion.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Nimbex chez les femmes enceintes. Les études précliniques concernant les effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement et le développement postnatal sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'Homme est inconnu.
Nimbex ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le cisatracurium ou ses métabolites passent dans le lait maternel.
FERTILITÉ :
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cette précaution n'est pas pertinente compte tenu de l'utilisation de Nimbex. Nimbex sera toujours utilisé en association avec des anesthésiques généraux ; ainsi les précautions habituelles concernant l'exécution de tâches après une anesthésie générale doivent s'appliquer.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données provenant des essais cliniques ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables (de très fréquents à peu fréquents).
La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), et très rare (< 1/10 000).
Données issues des essais cliniques :
Affections cardiaques :
- Fréquent : bradycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension.
- Peu fréquent : rougeur cutanée.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : bronchospasme.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée.

Données post-commercialisation :
Affections du système immunitaire :
- Très rare : réaction anaphylactique.
Des réactions anaphylactiques plus ou moins sévères ont été observées après l'administration d'agents curarisants. Très rarement, ces réactions anaphylactiques sévères ont été rapportées chez des patients ayant reçu Nimbex en association avec un ou plusieurs produits anesthésiques.
Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très rare : myopathie, faiblesse musculaire.
Des cas de faiblesse musculaire et/ou de myopathie ont été rapportés après l'utilisation prolongée de myorelaxants chez des patients avec un état grave en USI. La plupart des patients recevaient de manière concomitante des corticostéroïdes. De tels cas ont été rarement rapportés en association avec Nimbex et une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :
Les principaux signes de surdosage attendus avec Nimbex sont une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences.
Conduite à tenir :
Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire et l'oxygénation artérielle jusqu'à l'observation d'une récupération spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par Nimbex. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Curare, relaxant musculaire (code ATC : M03AC11).
Mécanisme d'action :
Le cisatracurium est un relaxant du muscle strié, non dépolarisant, à durée d'action intermédiaire, de la famille des benzylisoquinolines.
Effets pharmacodynamiques :
Les études cliniques chez l'homme montrent que l'administration de Nimbex n'est pas associée à une libération dose-dépendante d'histamine, même à des doses allant jusqu'à 8 fois la DE_{95}.
Le cisatracurium se lie aux récepteurs cholinergiques sur la plaque motrice pour antagoniser l'action de l'acétylcholine, provoquant un bloc compétitif de la transmission neuromusculaire. Cette action est aisément antagonisée par des anticholinestérasiques tels que la néostigmine ou l'édrophonium.
La DE_{95} du cisatracurium (dose requise pour obtenir une suppression de 95 % de la réponse du muscle adducteur du pouce à la stimulation du nerf cubital) a été estimée à 0,05 mg/kg de poids corporel au cours d'anesthésies avec des opioïdes (thiopental/fentanyl/midazolam).
La DE_{95} du cisatracurium chez l'enfant au cours d'une anesthésie à l'halothane est de 0,04 mg/kg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Biotransformation/élimination :
Le cisatracurium est dégradé dans l'organisme, au pH et à température physiologiques, par la réaction d'Hofmann (processus chimique) pour former de la laudanosine et un métabolite, l'acrylate monoquaternaire. L'acrylate monoquaternaire est hydrolysé par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former un métabolite, l'alcool monoquaternaire. L'élimination du cisatracurium est en majorité indépendante des organes habituels d'élimination, mais le foie et les reins interviennent dans l'élimination de ses métabolites.
Ces métabolites ne possèdent aucune activité curarisante.
Chez l'adulte :
La pharmacocinétique du cisatracurium, en analyse non compartimentale, est indépendante de la dose, dans l'intervalle de doses étudiées (0,1 à 0,2 mg/kg, c'est-à-dire 2 à 4 fois la DE_{95}). L'analyse pharmacocinétique de population confirme et élargit ces résultats jusqu'à 0,4 mg/kg (8 fois la DE_{95}). Les paramètres pharmacocinétiques, après administration de doses de 0,1 et 0,2 mg/kg de cisatracurium à des patients adultes sains opérés, sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Intervalle des valeurs moyennes
Clairance	4,7 à 5,7 (ml/min)/kg
Volume de distribution à l'équilibre	121 à 161 ml/kg
Demi-vie d'élimination	22 à 29 min

Chez le patient âgé :
Il n'y a aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique du cisatracurium entre le patient âgé et l'adulte sain. Le profil de récupération est également inchangé.
Chez l'insuffisant rénal/hépatique :
Il n'y a aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique du cisatracurium entre l'insuffisant rénal, ou hépatique, sévère et l'adulte sain. Leur profil de récupération est également inchangé.
Au cours des perfusions :
La pharmacocinétique du cisatracurium après perfusion de Nimbex est similaire à celle observée après injection en bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de Nimbex est indépendant de la durée de la perfusion et similaire à celui observé après injection en bolus unique.
Chez les patients en unité de soins intensifs (USI) :
La pharmacocinétique du cisatracurium chez les patients en USI sous perfusion prolongée est similaire à celle des adultes sains opérés, sous perfusion, ou après injection en bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de Nimbex chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion.
Les concentrations en métabolites sont plus élevées chez les patients en USI ayant des anomalies des fonctions rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces métabolites n'ont pas d'activité curarisante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :
Des études pertinentes de toxicité aiguë du cisatracurium n'ont pu être réalisées. Pour les symptômes de toxicité, cf Surdosage.
Toxicité subaiguë :
Des études de toxicité après administrations répétées, pendant 3 semaines chez le chien et le singe, n'ont pas montré de signes de toxicité spécifiques au produit.
Mutagénicité :
Le cisatracurium ne s'est pas montré mutagène lors des tests de mutagénicité sur bactéries, *in vitro*, pour des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/plaque.
Lors d'une étude de cytogénétique *in vivo* chez le rat, aucune anomalie chromosomique significative n'a été constatée pour des doses allant jusqu'à 4 mg/kg administrées en sous-cutané.
Le cisatracurium s'est montré mutagène lors d'un test de mutagénicité *in vitro* sur cellules de lymphome de souris, à des concentrations supérieures ou égales à 40 µg/ml.
La pertinence clinique d'une seule réponse positive à un test de mutagénicité pour un produit administré de façon ponctuelle et/ou brève est discutable.
Carcinogénicité :
Aucune étude de carcinogenèse n'a été effectuée.
Toxicologie de la reproduction :
Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité. Les études de reproduction chez le rat n'ont révélé aucun effet indésirable du cisatracurium sur le développement fœtal.
Tolérance locale :
Une étude d'administration en intra-artériel chez le lapin a montré que l'injection de Nimbex est bien tolérée et qu'aucune modification liée au produit n'a été observée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il a été démontré que la dégradation du bésilate de cisatracurium se produit plus rapidement dans du soluté de Ringer lactate avec du glucose à 5 %, et dans du soluté de Ringer lactate, que dans les solutions de perfusion énumérées en Modalités manipulation/élimination.
Ne pas utiliser de soluté de Ringer lactate avec du glucose à 5 % ni du soluté de Ringer lactate comme diluant.
Nimbex n'est stable qu'en solution acide et ne doit donc pas être mélangé dans la même seringue ou la même ligne d'injection avec des solutions alcalines telles que le thiopental sodique.
Nimbex n'est pas compatible avec le kétorolac trométamol, ni l'émulsion injectable de propofol.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver les ampoules ou le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Après dilution :
La stabilité chimique et physique habituelle a été démontrée pendant au moins 24 heures à 5 °C et 25 °C (cf Modalités manipulation/élimination).
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être immédiatement utilisé. S'il n'est pas immédiatement utilisé, les durées et conditions de conservation habituelles avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce produit est à usage unique.
N'utiliser que des solutions limpides et incolores ou très légèrement colorées, jaune à jaune verdâtre. Le produit doit être contrôlé visuellement avant l'utilisation, et si l'aspect visuel a changé ou si le contenant est endommagé, le produit doit être jeté.
La dilution de Nimbex dans des conditionnements en chlorure de polyvinyle ou polypropylène est physiquement et chimiquement stable pendant au moins 24 heures entre 5 °C et 25 °C à des concentrations comprises entre 0,1 et 2 mg/ml dans les solutés de perfusion suivants :
- solution de chlorure de sodium (0,9 % poids/volume),
- solution de glucose (5 % poids/volume),
- solution glucosée (4 % poids/volume) sodique (0,18 % poids/volume),
- solution glucosée (2,5 % poids/volume) sodique (0,45 % poids/volume),

Le produit ne contenant pas de conservateur antimicrobien, la dilution doit être effectuée juste avant l'utilisation ; dans le cas contraire, elle doit être conservée dans les conditions précisées en Modalités de conservation.
Nimbex est compatible avec les produits suivants qui sont utilisés couramment en péri-opératoire (administration continue à travers une tubulure en Y) :
- chlorhydrate d'alfentanil,
- dropéridol,
- citrate de fentanyl,
- chlorhydrate de midazolam,
- citrate de sufentanil.

Lorsque d'autres substances sont administrées dans la même tubulure ou le même cathéter que Nimbex, il est recommandé de rincer chaque substance avec un volume adéquat de solution intraveineuse adaptée, par exemple une solution de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (0,9 % poids/volume).
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Mode d'emploi pour l'ouverture des ampoules :
Les ampoules sont munies d'un système d'ouverture OPC (one point cut) et doivent être cassées selon les instructions suivantes :
- Maintenir avec la main la partie inférieure de l'ampoule.
- Saisir la partie supérieure de l'ampoule avec l'autre main, le pouce posé sur le point coloré, et exercer une pression.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955953401 (1996, RCP rév 13.06.17) 2 mg/ml amp 2,5 ml.
3400955953579 (1996, RCP rév 13.06.17) 2 mg/ml amp 5 ml.
3400955953630 (1996, RCP rév 13.06.17) 2 mg/ml amp 10 ml.
3400955953920 (1996, RCP rév 13.06.17) 5 mg/ml fl 30 ml.
Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

NIMENRIX®

vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W_{135} et Y

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (ou poudre agglomérée, blanche) *et solvant* (transparent et incolore) *pour solution injectable (IM) :* 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 1,25 ml de solvant + 2 aiguilles.

COMPOSITION	*p dose**
Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe A(1)	5 µg
Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe C(1)	5 µg
Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W_{135}(1)	5 µg
Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe Y(1)	5 µg

Excipients : saccharose, trométamol.

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.
* Après reconstitution, pour 1 dose de 0,5 ml.
(1) Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : 44 µg/dose.

DC INDICATIONS

Nimenrix est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W_{135} et Y.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Nimenrix doit être utilisé selon les recommandations officielles disponibles.
Nourrissons de 6 à 12 semaines :
Le schéma vaccinal recommandé comprend trois doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination destinée aux nourrissons comprend deux doses, la première étant administrée à partir de l'âge de 6 semaines en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses. Il est recommandé d'administrer la troisième dose (de rappel) à l'âge de 12 mois (cf Pharmacodynamie).
Enfants à partir de 12 mois, adolescents et adultes :
Une dose de 0,5 ml doit être administrée.
Une deuxième dose de Nimenrix peut être jugée appropriée chez certaines personnes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Enfants ayant antérieurement reçu un vaccin à partir de 12 mois, adolescents et adultes :
Nimenrix peut être administré comme dose de rappel aux personnes ayant précédemment reçu une primovaccination avec un vaccin méningococcique polyosidique conjugué ou non conjugué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
MODE D'ADMINISTRATION :
La vaccination doit être effectuée par injection intramusculaire seulement.
Chez les nourrissons, le site d'injection recommandé est la partie antérolatérale de la cuisse. Chez les personnes à partir de 1 an, le site d'injection recommandé est la partie antérolatérale de la cuisse ou le muscle deltoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Nimenrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.
Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.
Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance, dans le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Maladie intercurrente :
La vaccination par Nimenrix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne, comme un rhume, ne doit pas conduire à un report de la vaccination.
Syncope :
Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs symptômes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.
Thrombocytopénie et troubles de la coagulation :
Nimenrix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir suite à l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.
Immunodéficience :
Une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les patients immunodéprimés. La tolérance et l'immunogénicité n'ont pas été évaluées chez les patients présentant un risque accru d'infection méningococcique dû par exemple à des déficits en fraction terminale du complément et à une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Chez ces personnes, une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue.
Protection contre les infections méningococciques :
Nimenrix protégera uniquement contre *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W_{135} et Y. Le vaccin ne protégera pas contre les autres groupes de *Neisseria meningitidis*.
Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.
Effet des immunisations antérieures avec un vaccin méningococcique polyosidique :
Les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin méningococcique polyosidique non conjugué et vaccinés par Nimenrix 30 à 42 mois plus tard ont eu des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT), mesurées par un test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapin (rSBA), plus faibles que les sujets n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique dans les 10 années précédentes (cf Pharmacodynamie). La pertinence clinique de cette observation est inconnue.
Effet des anticorps antitoxine tétaniques pré-vaccinaux :
La tolérance et l'immunogénicité de Nimenrix ont été évaluées lorsqu'il était administré séquentiellement ou coadministré avec un vaccin contenant les anatoxines diphtériques et tétaniques, la coqueluche acellulaire, le virus poliomyélitique inactivé (type 1, 2 et 3), l'antigène de surface de l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* type b phosphate de polyribosylribitol conjugué à l'anatoxine tétanique (DTCaP-HepB/Hib) durant la seconde année de vie. L'administration de Nimenrix un mois après le vaccin DTCaP-HepB/Hib a conduit à des MGT rSBA contre les groupes A, C et W_{135} plus faibles par rapport à la co-administration (cf Interactions). La pertinence clinique de cette observation est inconnue.
Réponses immunitaires chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 14 mois :
Les enfants en bas âge âgés de 12 à 14 mois présentaient des réponses rSBA similaires aux groupes A, C, W_{135} et Y un mois après une dose de Nimenrix ou un mois après deux doses de Nimenrix administrées à deux mois d'intervalle.
Une dose unique était associée à des titres hSBA (test

d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain) plus faibles aux groupes W_{135} et Y par rapport aux deux doses administrées à deux mois d'intervalle. Des réponses similaires aux groupes A et C ont été observées après une ou deux doses (cf Pharmacodynamie). La pertinence clinique de ces données est inconnue. Si un enfant en bas âge est jugé particulièrement à risque de développer une infection méningococcique invasive suite à l'exposition aux groupes W_{135} et Y, il peut être envisagé d'administrer une deuxième dose de Nimenrix après un intervalle de deux mois. Concernant la décroissance des anticorps dirigés contre les groupes A et C après une première dose de Nimenrix chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, voir Persistance des titres en anticorps sériques bactéricides.

Persistance des titres en anticorps sériques bactéricides :

Suite à l'administration de Nimenrix il y a une décroissance des titres en anticorps sériques bactéricides contre le groupe A quand le test a utilisé du complément humain (hSBA) (cf Pharmacodynamie). La pertinence clinique de la décroissance des titres en anticorps hSBA contre le groupe A est inconnue. Cependant, si un sujet est considéré particulièrement à risque d'exposition au groupe A et a reçu une dose de Nimenrix environ plus d'un an auparavant, l'administration d'une dose de rappel peut être envisagée.

Une diminution des titres en anticorps a été observée au fil du temps pour les groupes A, C, W_{135} et Y. La pertinence clinique de cette décroissance des titres en anticorps est inconnue. Une dose de rappel pourra être envisagée chez les sujets vaccinés en bas âge et restant exposés à un risque élevé de maladies méningococciques dues aux groupes A, C, W_{135} ou Y (cf Pharmacodynamie).

Effet de Nimenrix sur les concentrations en anticorps antitétaniques :

Bien qu'une augmentation des concentrations en anticorps antitoxine tétanique (TT) ait été observée après la vaccination avec Nimenrix, Nimenrix ne se substitue pas à la vaccination antitétanique.

L'administration de Nimenrix de façon concomitante ou 1 mois avant un vaccin contenant de la TT durant la seconde année de vie n'altère pas la réponse à la TT et n'affecte pas significativement la tolérance. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets de plus de 2 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Chez les nourrissons, Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins combinés DTCaP-HepB/Hib et avec le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent.

A partir de 1 an et plus, Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins suivants : vaccins hépatite A (HepA) et hépatite B (HepB), vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin rougeole-oreillon-rubéole-varicelle (ROR V), vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

Durant la seconde année de vie, Nimenrix peut également être coadministré avec les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou *Haemophilus influenzae* de type b (HepB, P ou Hib), tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

Quand cela est possible, Nimenrix et un vaccin contenant de la TT, tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib, doivent être coadministrés ou Nimenrix doit être administré au moins 1 mois avant le vaccin contenant la TT. Un mois après la coadministration avec un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent, des Moyennes Géométriques des Concentrations en anticorps (MGC) et des MGT OPA (activité fonctionnelle opsonisante) plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Il n'y a eu aucun impact de la coadministration sur les réponses immunitaires pour les neuf autres sérotypes pneumococciques.

Si Nimenrix doit être coadministré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Il est possible qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérience d'utilisation de Nimenrix chez la femme enceinte est limitée.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

Nimenrix doit être utilisé durant la grossesse seulement quand cela est clairement nécessaire et que les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Nimenrix est excrété dans le lait maternel.

Nimenrix doit être utilisé durant l'allaitement seulement si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

FÉCONDITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets de Nimenrix sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, certains effets mentionnés dans la rubrique Effets indésirables peuvent affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Nimenrix a été évaluée dans les essais cliniques comme suit :

- Une dose unique a été administrée à 9 621 sujets. Ce total incluait 3 079 enfants en bas âge (12 mois à 23 mois), 909 enfants âgés de 2 à 5 ans, 990 enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 317 adolescents (11 à 17 ans) et 2 326 adultes (de 18 à 55 ans).
- Dans une étude séparée, une dose unique de Nimenrix a été administrée à 274 personnes âgées de 56 ans et plus.
- Dans une étude menée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose, 1 052 sujets ont reçu au moins une dose d'une première série de 2 ou 3 doses de Nimenrix et 1 008 sujets ont reçu une dose de rappel environ à l'âge de 12 mois.

Dans les tranches d'âges 6-12 semaines et 12-14 mois, après l'administration de 2 doses de Nimenrix à 2 mois d'intervalle, les première et seconde doses ont été associées à une réactogénicité locale et systémique similaire.

Le profil des effets indésirables locaux et généraux d'une dose de rappel de Nimenrix après une primovaccination avec Nimenrix ou d'autres vaccins méningococciques polyosidiques conjugués ou non conjugués était similaire au profil des effets indésirables locaux et généraux observé après une primovaccination avec Nimenrix, à l'exception de symptômes gastro-intestinaux (incluant diarrhées, vomissements et nausées), qui étaient très fréquents.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les catégories de fréquence suivantes: très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Le Tableau 1 présente les effets indésirables rapportés au cours des études menées chez les sujets âgés de 6 semaines à 55 ans et lors de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez les sujets âgés de plus de 55 ans ont été similaires à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Irritabilité
Peu fréquent	Insomnie, pleurs
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, céphalées
Peu fréquent	Hypoesthésie, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée**
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgies, douleur aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection et rougeur au site d'injection, fatigue
Fréquent	Hématome au site d'injection*
Peu fréquent	Malaise, induration au site d'injection, prurit au site d'injection, chaleur au site d'injection, anesthésie au site d'injection
Fréquence indéterminée***	Œdème étendu du membre au site d'injection, fréquemment associé à un érythème, impliquant parfois l'articulation adjacente ou un œdème du membre entier vacciné

* Les effets indésirables « nausées » et « hématome au site d'injection » sont survenus à une fréquence définie comme « peu fréquent » chez les nourrissons.

** L'effet indésirable « éruption cutanée » est survenu à la fréquence définie comme « fréquent » chez les nourrissons.

*** El identifié lors de l'expérience post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins antiméningococciques, code ATC : J07AH08.

Mécanisme d'action :

Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre les maladies méningococciques via leur activité bactéricide médiée par le complément. Nimenrix induit la production d'anticorps bactéricides contre les polyosides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W_{135} et Y, mesurés par des tests d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapin (rSBA) ou du complément humain (hSBA).

Immunogénicité chez les nourrissons :

Au cours de l'essai clinique mené chez des nourrissons (MenACWY-TT-083), la première dose a été administrée à l'âge de 6 à 12 semaines, la deuxième dose a été administrée après un intervalle de 2 mois et une troisième dose (de rappel) a été administrée à l'âge de 12 mois environ. Un vaccin DTCaP-HepB/Hib et un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ont été coadministrés. Nimenrix a induit une réponse en anticorps bactéricides contre les quatre groupes de méningocoques. La réponse contre le groupe C était non inférieure à celle induite par les vaccins enregistrés MenC-CRM et MenC-TT en termes de pourcentages avec des titres rSBA ⩾ 8 à un mois après l'administration de la seconde dose. Voir Tableau 2.

Tableau 2 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) et (hSBA**) chez les nourrissons après deux doses administrées à 2 mois d'intervalle et après une dose de rappel à 12 mois (essai MenACWY-TT-083)

rSBA*		
	⩾ 8 (IC 95 %)	*MGT (IC 95 %)*
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 456) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 462)	 97,4 % (95,4 ; 98,6) 99,6 % (98,4 ; 99,9)	 203 (182 ; 227) 1561 (1412 ; 1725)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 456) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 463)	 98,7 % (97,2 ; 99,5) 99,8 % (98,8 ; 100)	 612 (540 ; 693) 1177 (1059 ; 1308)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-CRM - Après la dose 2[(1)] (N = 455) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 446)	 99,6 % (98,4 ; 99,9) 98,4 % (96,8 ; 99,4)	 958 (850 ; 1079) 1051 (920 ; 1202)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-TT - Après la dose 2[(1)] (N = 457) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 459)	 100 % (99,2 ; 100) 100 % (99,2 ; 100)	 1188 (1080 ; 1307) 1960 (1776 ; 2163)
Groupe de méningocoques W		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 455) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 462)	 99,1 % (97,8 ; 99,8) 99,8 % (98,8 ; 100)	 1605 (1383 ; 1862) 2777 (2485 ; 3104)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 456) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 462)	 98,2 % (96,6 ; 99,2) 99,4 % (99,1 ; 99,9)	 483 (419 ; 558) 881 (787 ; 986)
hSBA**		
	⩾ 8 (IC 95 %)	*MGT (IC 95 %)*
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 202) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 214)	 96,5 % (93,0 ; 98,6) 99,5 % (97,4 ; 100)	 157 (131 ; 188) 1007 (836 ; 1214)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 218) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 221)	 98,6 % (96,0 ; 99,7) 99,5 % (97,5 ; 100)	 1308 (1052 ; 1627) 4992 (4086 ; 6100)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-CRM - Après la dose 2[(1)] (N = 202) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 216)	 100 % (98,2 ; 100) 100 % (98,3 ; 100)	 3188 (2646 ; 3841) 5438 (4412 ; 6702)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-TT - Après la dose 2[(1)] (N = 226) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 219)	 100 % (98,4 ; 100) 100 % (98,3 ; 100)	 2626 (2219 ; 3109) 5542 (4765 ; 6446)
Groupe de méningocoques W		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 217) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 218)	 100 % (98,3 ; 100) 100 % (98,3 ; 100)	 753 (644 ; 882) 5123 (4504 ; 5826)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix - Après la dose 2[(1)] (N = 214) - Après la dose de rappel[(1)] (N = 217)	 97,7 % (94,6 ; 99,2) 100 % (98,3 ; 100)	 328 (276 ; 390) 2954 (2498 ; 3493)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

* Test rSBA effectué par les laboratoires de Santé Publique d'Angleterre (PHE) au Royaume-Uni.

** Test hSBA effectué dans les laboratoires GSK.

(1) Echantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination.

Immunogénicité chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 23 mois :

Dans les essais cliniques MenACWY-TT-039 et MenACWY-TT-040, une dose unique de Nimenrix a induit des réponses rSBA contre les 4 groupes de méningocoques, avec une réponse contre le groupe C comparable à celle induite par le vaccin enregistré MenC-CRM en termes de pourcentages avec des titres rSBA ⩾ 8 (Tableau 3).

Tableau 3 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 23 mois

Essai MenACWY-TT-039[(1)]		
	⩾ 8 (IC 95 %)	*MGT (IC 95 %)*
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 354)	99,7 % (98,4 ; 100)	2205 (2008 ; 2422)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 354) - Vaccin MenC-CRM (N = 121)	 99,7 % (98,4 ; 100) 97,5 % (92,9 ; 99,5)	 478 (437 ; 522) 212 (170 ; 265)
Groupe de méningocoques W_{135}		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 354)	100 % (99,0 ; 100)	2682 (2453 ; 2932)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 354)	100 % (99,0 ; 100)	2729 (2473 ; 3013)
Essai MenACWY-TT-040[(2)]		
	⩾ 8 (IC 95 %)	*MGT (IC 95 %)*
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 183)	98,4 % (95,3 ; 99,7)	3170 (2577 ; 3899)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 183) - Vaccin MenC-CRM (N = 114)	 97,3 % (93,7 ; 99,1) 98,2 % (93,8 ; 99,8)	 829 (672 ; 1021) 691 (521 ; 918)
Groupe de méningocoques W_{135}		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 186)	98,4 % (95,4 ; 99,7)	4022 (3269 ; 4949)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 185)	97,3 % (93,8 ; 99,1)	3168 (2522 ; 3979)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes ATP pour l'immunogénicité.

* Testé dans les laboratoires GSK.

(1) Échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination.

(2) Échantillon de sang prélevé entre 30 et 42 jours post vaccination.

Dans l'essai MenACWY-TT-039, l'activité sérique bactéricide a également été mesurée en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA) en critère secondaire (Tableau 4).

Tableau 4 : Réponse en anticorps bactéricides (hSBA*) chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 23 mois

Essai MenACWY-TT-039[(1)] *		
	⩾ 8 (IC 95 %)	*MGT (IC 95 %)*
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 338)	77,2 % (72,4 ; 81,6)	19,0 (16,4 ; 22,1)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 341) - Vaccin MenC-CRM (N = 116)	 98,5 % (96,6 ; 99,5) 81,9 % (73,7 ; 88,4)	 196 (175 ; 219) 40,3 (29,5 ; 55,1)
Groupe de méningocoques W_{135}		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 336)	87,5 % (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2 ; 58,0)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix (N = 329)	79,3 % (74,5 ; 83,6)	30,9 (25,8 ; 37,1)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité.

* Testé dans les laboratoires GSK.

(1) Échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination.

Dans l'essai ACWY-TT-104, la réponse immunitaire après une ou deux doses de Nimenrix administrées à 2 mois d'intervalle a été évaluée un mois après la dernière immunisation. Nimenrix a induit des réponses bactéricides contre les quatre groupes qui étaient similaires en termes de % avec un titre rSBA ⩾ 8 et des MGT après une ou deux doses (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 14 mois

Essai MenACWY-TT-104[(1)]		
	⩾ 8 (IC 95 %)	*MGT (IC 95 %)*
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 180)	 97,8 % (94,4 ; 99,4)	 1437 (1118 ; 1847)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 158) - Après la dose 2 (N = 150)	 96,8 % (92,8 ; 99,0) 98,0 % (94,3 ; 99,6)	 1275 (970 ; 1675) 1176 (922 ; 1501)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 179)	 95,0 % (90,7 ; 97,7)	 452 (346 ; 592)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 157) - Après la dose 2 (N = 150)	 95,5 % (91,0 ; 98,2) 98,7 % (95,3 ; 99,8)	 369 (281 ; 485) 639 (522 ; 783)

Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 180)	95,0 % (90,8 ; 97,7)	2120 (1601 ; 2808)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 158) - Après la dose 2 (N = 150)	94,9 % (90,3 ; 97,8) 100 % (97,6 ; 100)	2030 (1511 ; 2728) 3533 (2914 ; 4283)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 180)	92,8 % (88,0 ; 96,1)	952 (705 ; 1285)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 157) - Après la dose 2 (N = 150)	93,6 % (88,6 ; 96,9) 99,3 % (96,3 ; 100)	933 (692 ; 1258) 1134 (944 ; 1360)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) pour l'immunogénicité.
* Testé dans les laboratoires de Public Health England laboratories.
(1) Échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination.

Dans l'essai MenACWY-TT-104, l'activité sérique bactéricide a également été mesurée avec l'hSBA comme critère d'évaluation secondaire. Nimenrix a induit des réponses bactéricides contre les groupes W135 et Y qui étaient supérieures en termes de % avec un titre hSBA ⩾ 8 après l'administration de deux doses, comparativement à une dose. Des réponses similaires en termes de % avec un titre hSBA ⩾ 8 ont été observées avec les groupes A et C (Tableau 6).

Tableau 6 : Réponse en anticorps bactéricides (hSBA*) chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 14 mois

Essai MenACWY-TT-104[(1)]		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 74)	95,9 % (88,6 ; 99,2)	118 (87 ; 160)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 66) - Après la dose 2 (N = 66)	97,0 % (89,5 ; 99,6) 97,0 % (89,5 ; 99,6)	133 (98 ; 180) 170 (126 ; 230)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 78)	98,7 % (93,1 ; 100)	152 (105 ; 220)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 70) - Après la dose 2 (N = 69)	95,7 % (88,0 ; 99,1) 100 % (94,8 ; 100)	161 (110 ; 236) 1753,3 (1278 ; 2404)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 72)	62,5 % (50,3 ; 73,6)	27 (16 ; 47)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 61) - Après la dose 2 (N = 70)	68,9 % (55,7 ; 80,1) 97,1 % (90,1 ; 99,7)	26 (16 ; 43) 757 (550 ; 1041)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix 1 dose - Après la dose 1 (N = 71)	67,6 % (55,5 ; 78,20)	41 (24 ; 71)
Groupe de vaccin : Nimenrix 2 doses - Après la dose 1 (N = 56) - Après la dose 2 (N = 64)	64,3 % (50,4 ; 76,6) 95,3 % (86,9 ; 99,0)	32 (18 ; 58) 513 (339 ; 775)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) pour l'immunogénicité.
* Testé dans les laboratoires GSK.
(1) Échantillon de sang prélevé entre 21 et 48 jours post vaccination.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par les tests rSBA et hSBA jusqu'à 5 ans chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027 (Tableau 7).

Tableau 7 : Données de persistance à 5 ans chez les enfants en bas âge âgés de 12 à 23 mois au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-032 ; extension de l'étude 027)

rSBA*		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 45) - 5 ans (N = 49)	 64,4 % (48,8 ; 78,1) 73,5 % (58,9 ; 85,1)	 35,1 (19,4 ; 63,4) 37,4 (22,1 ; 63,2)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 45) - 5 ans (N = 49)	 97,8 % (88,2 ; 99,9) 77,6 % (63,4 ; 88,2)	 110 (62,7 ; 192) 48,9 (28,5 ; 84,0)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-CRM ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 10) - 5 ans (N = 11)	 80,0 % (44,4 ; 97,5) 63,6 % (30,8 ; 89,1)	 137 (22,6 ; 832) 26,5 (6,5 ; 107,2)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 45) - 5 ans (N = 49)	 60,0 % (44,3 ; 74,3) 34,7 % (21,7 ; 49,6)	 50,8 (24,0 ; 108) 18,2 (9,3 ; 35,3)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 45) - 5 ans (N = 49)	 62,2 % (46,5 ; 76,2) 42,9 % (28,8 ; 57,8)	 44,9 (22,6 ; 89,3) 20,6 (10,9 ; 39,2)

hSBA**		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 44) - 5 ans (N = 45)	 52,3 % (36,7 ; 67,5) 35,6 % (21,9 ; 51,2)	 8,8 (5,4 ; 14,2) 5,2 (3,4 ; 7,8)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 45) - 5 ans (N = 48)	 97,8 % (88,2 ; 99,9) 91,7 % (80,0 ; 97,7)	 370 (214 ; 640) 216 (124 ; 379)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-CRM ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 10) - 5 ans (N = 11)	 70,0 % (34,8 ; 93,3) 90,9 % (58,7 ; 99,8)	 91,9 (9,8 ; 859) 109 (21,2 ; 557)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 45) - 5 ans (N = 46)	 84,4 % (70,5 ; 93,5) 82,6 % (68,6 ; 92,2)	 76,9 (44,0 ; 134) 59,7 (35,1 ; 101)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 4 ans (N = 41) - 5 ans (N = 45)	 87,8 % (73,8 ; 95,9) 80,0 % (65,4 ; 90,4)	 74,6 (44,5 ; 125) 70,6 (38,7 ; 129)

La persistance de l'immunogénicité a été analysée sur la cohorte ATP à 5 ans. Un biais de sélection principalement lié à la revaccination des sujets ayant des titres rSBA du groupe C < 8 et à leur exclusion au(x) temps d'analyse suivant(s) peut avoir conduit à une surestimation des titres.
* Test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.
** Testé dans les laboratoires GSK.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans :

Dans l'essai MenACWY-TT-081, la non-infériorité de Nimenrix par rapport à un autre vaccin enregistré MenC-CRM a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour le groupe C [94,8 % (IC 95 % : 91,4 ; 97,1) et 95,7 % (IC 95 % : 89,2 ; 98,8) respectivement] ; les MGT ont été inférieures dans le groupe Nimenrix [2795 (IC 95 % : 2393 ; 3263)] *versus* le vaccin MenC-CRM [5292 (IC 95 % : 3815 ; 7340)].

Dans l'essai MenACWY-TT-038, la non-infériorité de Nimenrix par rapport au vaccin enregistré ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour les 4 groupes (A, C, W135 et Y) (Voir Tableau 8).

Tableau 8 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) à Nimenrix et au vaccin ACWY-PS chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, 1 mois après la vaccination (essai MenACWY-TT-038)

	RV (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Nimenrix (N = 594)	89,1 % (86,3 ; 91,5)	6343 (5998 ; 6708)
Vaccin ACWY-PS (N = 192)	64,6 % (57,4 ; 71,3)	2283 (2023 ; 2577)
Groupe de méningocoques C		
Nimenrix (N = 691)	96,1 % (94,4 ; 97,4)	4813 (4342 ; 5335)
Vaccin ACWY-PS (N = 234)	89,7 % (85,1 ; 93,3)	1317 (1043 ; 1663)
Groupe de méningocoques W135		
Nimenrix (N = 691)	97,4 % (95,9 ; 98,4)	11 543 (10 873 ; 12 255)
Vaccin ACWY-PS (N = 236)	82,6 % (77,2 ; 87,2)	2158 (1815 ; 2565)
Groupe de méningocoques Y		
Nimenrix (N = 723)	92,7 % (90,5 ; 94,5)	10 825 (10 233 ; 11 452)
Vaccin ACWY-PS (N = 240)	68,8 % (62,5 ; 74,6)	2613 (2237 ; 3052)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité.
RV : réponse vaccinale définie comme le pourcentage de sujets avec :
– des titres rSBA ⩾ 32 pour les sujets initialement séronégatifs (i.e. titre rSBA prévaccinal < 8) ;
– une multiplication au moins par 4 des titres rSBA entre les périodes pré- et post-vaccinale pour les sujets initialement séropositifs (i.e. titre rSBA pré-vaccinal ⩾ 8).
* Testé dans les laboratoires GSK.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-081 (Tableau 9).

Tableau 9 : Données de persistance à 44 mois chez des enfants âgés de 2 à 10 ans au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-088 ; extension de l'étude 081)

rSBA*		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 193) - 44 mois (N = 189)	 86,5 % (80,9 ; 91,0) 85,7 % (79,9 ; 90,4)	 196 (144 ; 267) 307 (224 ; 423)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 192) - 44 mois (N = 189)	 64,6 % (57,4 ; 71,3) 37,0 % (30,1 ; 44,3)	 34,8 (26,0 ; 46,4) 14,5 (10,9 ; 19,2)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-CRM ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 69) - 44 mois (N = 66)	 76,8 % (65,1 ; 86,1) 45,5 % (33,1 ; 58,2)	 86,5 (47,3 ; 158) 31,0 (16,6 ; 58,0)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 193) - 44 mois (N = 189)	 77,2 % (70,6 ; 82,9) 68,3 % (61,1 ; 74,8)	 214 (149 ; 307) 103 (72,5 ; 148)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 193) - 44 mois (N = 189)	 81,3 % (75,1 ; 86,6) 62,4 % (55,1 ; 69,4)	 227 (165 ; 314) 78,9 (54,6 ; 114)

hSBA**		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 90) - 44 mois (N = 89)	 25,6 % (16,9 ; 35,8) 25,8 % (17,1 ; 36,2)	 4,6 (3,3 ; 6,3) 4,8 (3,4 ; 6,7)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 90) - 44 mois (N = 82)	 95,6 % (89,0 ; 98,8) 76,8 % (66,2 ; 85,4)	 75,9 (53,4 ; 108) 36,4 (23,1 ; 57,2)
Groupe de vaccin : Vaccin MenC-CRM ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 33) - 44 mois (N = 31)	 90,9 % (75,7 ; 98,1) 64,5 % (45,4 ; 80,8)	 82,2 (34,6 ; 196) 38,8 (13,3 ; 113)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 86) - 44 mois (N = 87)	 84,9 % (75,5 ; 91,7) 80,5 % (70,6 ; 88,2)	 69,9 (48,2 ; 101) 64,3 (42,7 ; 96,8)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse : - 32 mois (N = 91) - 44 mois (N = 76)	 81,3 % (71,8 ; 88,7) 82,9 % (72,5 ; 90,6)	 79,2 (52,5 ; 119) 127 (78,0 ; 206)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance, adaptée à chaque temps d'analyse.
* Test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.
** Testé dans les laboratoires GSK.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA 1 an après la vaccination chez des enfants âgés de 6 à 10 ans primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027 (Tableau 10) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 10 : Données à 1 mois post-vaccination et persistance à 1 an (hSBA*) après la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 10 ans

1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-027)		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 105) - ACWY-PS (N = 35)	 80,0 % (71,1 ; 87,2) 25,7 % (12,5 ; 43,3)	 53,4 (37,3 ; 76,2) 4,1 (2,6 ; 6,5)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 101) - ACWY-PS (N = 38)	 89,1 % (81,3 ; 94,4) 39,5 % (24,0 ; 56,6)	 156 (99,3 ; 244) 13,1 (5,4 ; 32,0)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 103) - ACWY-PS (N = 35)	 95,1 % (89,0 ; 98,4) 34,3 % (19,1 ; 52,2)	 133 (99,9 ; 178) 5,8 (3,3 ; 9,9)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 89) - ACWY-PS (N = 32)	 83,1 % (73,7 ; 90,2) 43,8 % (26,4 ; 62,3)	 95,1 (62,4 ; 145) 12,5 (5,6 ; 27,7)
Persistance à 1 an (essai MenACWY-TT-028)		
	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 104) - ACWY-PS (N = 35)	 16,3 % (9,8 ; 24,9) 5,7 % (0,7 ; 19,2)	 3,5 (2,7 ; 4,4) 2,5 (1,9 ; 3,3)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 105) - ACWY-PS (N = 31)	 95,2 % (89,2 ; 98,4) 32,3 % (16,7 ; 51,4)	 129 (95,4 ; 176) 7,7 (3,5 ; 17,3)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 103) - ACWY-PS (N = 31)	 100 % (96,5 ; 100) 12,9 % (3,6 ; 29,8)	 257 (218 ; 302) 3,4 (2,0 ; 5,8)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : - Nimenrix (N = 106) - ACWY-PS (N = 36)	 99,1 % (94,9 ; 100) 33,3 % (18,6 ; 51,0)	 265 (213 ; 330) 9,3 (4,3 ; 19,9)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance.
* Testé dans les laboratoires GSK.

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes ⩾ 18 ans :

Dans 2 essais cliniques réalisés chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans (essai MenACWY-TT-036) et des adultes âgés de 18 à 55 ans (essai MenACWY-TT-035), une dose de Nimenrix ou une dose de vaccin ACWY-PS a été administrée.

La non-infériorité immunologique de Nimenrix par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale telle que définie ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11 : Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) à Nimenrix et au vaccin ACWY-PS chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes ⩾ 18 ans, 1 mois après la vaccination

Essai MenACWY -TT-036 (tranche d'âge : 11-17 ans)		
	RV (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Nimenrix (N = 553)	85,4 % (82,1 ; 88,2)	5928 (5557 ; 6324)
Vaccin ACWY-PS (N = 191)	77,5 % (70,9 ; 83,2)	2947 (2612 ; 3326)
Groupe de méningocoques C		
Nimenrix (N = 642)	97,4 % (95,8 ; 98,5)	13 110 (11 939 ; 14 395)
Vaccin ACWY-PS (N = 211)	96,7 % (93,3 ; 98,7)	8222 (6807 ; 9930)
Groupe de méningocoques W135		
Nimenrix (N = 639)	96,4 % (94,6 ; 97,7)	8247 (7639 ; 8903)
Vaccin ACWY-PS (N = 216)	87,5 % (82,3 ; 91,6)	2633 (2299 ; 3014)
Groupe de méningocoques Y		
Nimenrix (N = 657)	93,8 % (91,6 ; 95,5)	14 086 (13 168 ; 15 069)
Vaccin ACWY-PS (N = 219)	78,5 % (72,5 ; 83,8)	5066 (4463 ; 5751)
Essai MenACWY -TT-035 (tranche d'âge : 18-55 ans)		
	RV (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Nimenrix (N = 743)	80,1 % (77,0 ; 82,9)	3625 (3372 ; 3897)
Vaccin ACWY-PS (N = 252)	69,8 % (63,8 ; 75,4)	2127 (1909 ; 2370)
Groupe de méningocoques C		
Nimenrix (N = 849)	91,5 % (89,4 ; 93,3)	8866 (8011 ; 9812)
Vaccin ACWY-PS (N = 288)	92,0 % (88,3 ; 94,9)	7371 (6297 ; 8628)
Groupe de méningocoques W135		
Nimenrix (N = 860)	90,2 % (88,1 ; 92,1)	5136 (4699 ; 5614)
Vaccin ACWY-PS (N = 283)	85,5 % (80,9 ; 89,4)	2461 (2081 ; 2911)
Groupe de méningocoques Y		
Nimenrix (N = 862)	87,0 % (84,6 ; 89,2)	7711 (7100 ; 8374)
Vaccin ACWY-PS (N = 288)	78,8 % (73,6 ; 83,4)	4314 (3782 ; 4921)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes ATP pour l'immunogénicité.
RV : réponse vaccinale.
* Testé dans les laboratoires GSK.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-036 (Tableau 12).

Tableau 12 : Données de persistance à 5 ans (rSBA*) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans lors de la vaccination

	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Nimenrix ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 449) - 5 ans (N = 236)	 92,9 % (90,1 ; 95,1) 97,5 % (94,5 ; 99,1)	 448 (381 ; 527) 644 (531 ; 781)
Vaccin ACWY-PS ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 150) - 5 ans (N = 86)	 82,7 % (75,6 ; 88,4) 93,0 % (85,4 ; 97,4)	 206 (147 ; 288) 296 (202 ; 433)
Groupe de méningocoques C		
Nimenrix ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 449) - 5 ans (N = 236)	 91,1 % (88,1 ; 93,6) 88,6 % (83,8 ; 92,3)	 371 (309 ; 446) 249 (194 ; 318)
Vaccin ACWY-PS ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 150) - 5 ans (N = 85)	 86,0 % (79,4 ; 91,1) 87,1 % (78,0 ; 93,4)	 390 (262 ; 580) 366 (224 ; 599)
Groupe de méningocoques W135		
Nimenrix ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 449) - 5 ans (N = 236)	 82,0 % (78,1 ; 85,4) 86,0 % (80,9 ; 90,2)	 338 (268 ; 426) 437 (324 ; 588)
Vaccin ACWY-PS ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 150) - 5 ans (N = 86)	 30,0 % (22,8 ; 38,0) 34,9 % (24,9 ; 45,9)	 16,0 (10,9 ; 23,6) 19,7 (11,8 ; 32,9)
Groupe de méningocoques Y		
Nimenrix ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 449) - 5 ans (N = 236)	 93,1 % (90,3 ; 95,3) 96,6 % (93,4 ; 98,5)	 740 (620 ; 884) 1000 (824 ; 1214)
Vaccin ACWY-PS ; temps d'analyse : - 3 ans (N = 150) - 5 ans (N = 86)	 58,0 % (49,7 ; 66,0) 66,3 % (55,3 ; 76,1)	 69,6 (44,6 ; 109) 125 (71,2 ; 219)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance adaptée pour chaque temps d'analyse.
* Test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents et des adultes primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-052 (Tableau 13) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 13 : Données à 1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-052) et persistance à 5 ans (hSBA*) après la vaccination (essai MenACWY-TT-059) chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans

	⩾ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
Groupe de méningocoques A		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse :		
- Mois 1 (N = 356)	82,0 % (77,6 ; 85,9)	58,7 (48,6 ; 70,9)
- Année 1 (N = 350)	29,1 % (24,4 ; 34,2)	5,4 (4,5 ; 6,4)
- Année 5 (N = 141)	48,9 % (40,4 ; 57,5)	8,9 (6,8 ; 11,8)
Groupe de méningocoques C		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse :		
- Mois 1 (N = 359)	96,1 % (93,5 ; 97,9)	532 (424 ; 668)
- Année 1 (N = 336)	94,9 % (92,0 ; 97,0)	172 (142 ; 207)
- Année 5 (N = 140)	92,9 % (87,3 ; 96,5)	94,6 (65,9 ; 136)
Groupe de méningocoques W135		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse :		
- Mois 1 (N = 334)	91,0 % (87,4 ; 93,9)	117 (96,8 ; 141)
- Année 1 (N = 327)	98,5 % (96,5 ; 99,5)	197 (173 ; 225)
- Année 5 (N = 138)	87,0 % (80,2 ; 92,1)	103 (76,3 ; 140)
Groupe de méningocoques Y		
Groupe de vaccin : Nimenrix ; temps d'analyse :		
- Mois 1 (N = 364)	95,1 % (92,3 ; 97,0)	246 (208 ; 291)
- Année 1 (N = 356)	97,8 % (95,6 ; 99,0)	272 (237 ; 311)
- Année 5 (N = 142)	94,4 % (89,2 ; 97,5)	225 (174 ; 290)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance, adaptée à chaque temps d'analyse.
* Testé dans les laboratoires GSK.

Dans une étude séparée (MenACWY-TT-085), une dose unique de Nimenrix a été administrée à 194 adultes libanais âgés de 56 ans et plus (incluant 133 sujets âgés de 56 à 65 ans et 61 sujets âgés de plus 65 ans). Le pourcentage de sujets avec des titres rSBA (mesurés dans les laboratoires GSK) ⩾ 128 avant vaccination allait de 45 % (groupe C) à 62 % (groupe Y). Globalement, un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ⩾ 128 allait de 93 % (groupe C) à 97 % (groupe Y). Dans le sous-groupe des sujets âgés de plus de 65 ans, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ⩾ 128, un mois après la vaccination, allait de 90 % (groupe A) à 97 % (groupe Y).

Réponse à la dose de rappel chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polyosidique conjugué contre Neisseria meningitidis :

L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix chez les sujets primovaccinés avec un vaccin monovalent (MenC-CRM) ou un vaccin quadrivalent méningococcique conjugué (MenACWY-TT) a été étudiée chez les sujets à partir de l'âge de 12 mois ayant reçu une dose de rappel. Des réponses anamnestiques robustes aux antigènes ont été observées lors de la primovaccination.

Réponse à Nimenrix chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polyosidique non conjugué contre Neisseria meningitidis :

Dans l'essai MenACWY-TT-021 réalisé chez des sujets âgés de 4,5 à 34 ans, l'immunogénicité de Nimenrix administré entre 30 et 42 mois après une vaccination par le vaccin ACWY-PS a été comparée à celle de Nimenrix administré à des sujets appariés à l'âge et n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique durant les 10 années précédentes. Une réponse immunitaire (titre rSBA ⩾ 8) a été observée contre tous les groupes (A, C, W_{135}, Y) chez tous les sujets quel que soit leur antécédent de vaccination méningococcique. Les MGT rSBA ont été significativement plus faibles chez les sujets ayant reçu une dose du vaccin ACWY-PS 30 à 42 mois avant Nimenrix, cependant, 100 % des sujets ont atteint des titres rSBA ⩾ 8 pour les 4 groupes de méningocoques (A, C, W_{135}, Y) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Nimenrix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des maladies méningococciques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W_{135} et Y (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance locale, de toxicité aiguë, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction/développement et de fécondité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution :

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement. Bien qu'il ne soit pas recommandé d'attendre, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures à 30 °C après reconstitution. Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 8 heures, ne pas l'administrer.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour la reconstitution du vaccin avec le solvant présenté en seringue préremplie :

Nimenrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie de solvant dans le flacon contenant la poudre.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, se référer à l'illustration ci-dessous. Cependant, la seringue fournie avec Nimenrix peut être légèrement différente (sans le pas de vis) de la seringue décrite dans l'illustration. Dans ce cas, l'aiguille peut être fixée sans visser.

1. En tenant le corps de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

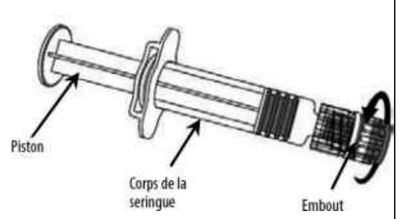

2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage (voir l'illustration).

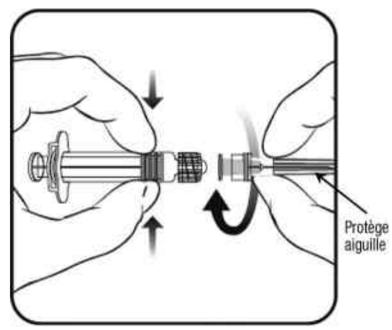

3. Enlever le protège-aiguille, ce qui peut être parfois un peu difficile.
4. Ajouter le solvant à la poudre. Après l'ajout du solvant à la poudre, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.

Le vaccin reconstitué est une solution transparente et incolore.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de toute particule étrangère et/ou tout changement de son aspect physique, avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/12/767/003 ; CIP 3400922253930 (2012, RCP rév 16.02.17).

Prix : 50,52 € (1 flacon + 1 seringue + 2 aiguilles).

Remb Séc soc à 65 % pour la seule indication « immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W_{135} et Y », uniquement dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :
- sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
- sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Exploitant :

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

NIMOTOP ® 30 mg

nimodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 30 mg (jaune) : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nimodipine .... 30 mg

Excipients : amidon de maïs, cellulose microcristalline (Avicel), polyvidone 25, polyvinylpyrrolidone réticulée, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* méthylhydroxypropylcellulose 15 mPa.s, polyéthylèneglycol 4000, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

DC INDICATIONS

Prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'administration de nimodipine doit débuter le plus rapidement possible après le saignement méningé.

La posologie usuelle est de 2 comprimés toutes les 4 heures, soit 360 mg par jour. La durée habituelle de traitement est de 3 semaines.

En cas de survenue d'effets indésirables, il convient de réduire la dose si nécessaire ou d'arrêter le traitement.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de la nimodipine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Sujet âgé, insuffisance hépatique :

Les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables de la nimodipine, comme la diminution de la pression artérielle, peuvent être plus prononcés chez ces patients.

Une forte altération de la fonction hépatique, notamment due à une cirrhose du foie, peut entraîner une augmentation de la biodisponibilité de la nimodipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance métabolique.

Par conséquent, il est recommandé de diminuer la posologie, ou d'envisager d'arrêter le traitement si nécessaire (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide. Le jus de pamplemousse doit être évité (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Pharmacocinétique
- Administration concomitante avec la rifampicine, car l'efficacité de la nimodipine pourrait être réduite significativement (cf Interactions).
- Administration concomitante avec des antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine, car l'efficacité de la nimodipine pourrait être réduite significativement (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Hypotension artérielle :

Un risque de baisse de la tension artérielle est possible lors de l'utilisation de ce médicament. Une vigilance particulière sur le niveau de la tension artérielle systolique s'impose, notamment si celle-ci est inférieure à 100 mm Hg, cette chute tensionnelle pouvant entraîner une baisse de la pression de perfusion cérébrale.

Pression intracrânienne :

Une augmentation majorée de la pression intracrânienne par la nimodipine est théoriquement possible. Ceci justifie une surveillance étroite en cas d'hypertension intracrânienne et *a fortiori* en cas d'œdème cérébral généralisé.

Troubles cardiaques :

Chez les patients souffrant d'angor instable ou au cours des 4 semaines suivant un infarctus du myocarde aigu, le médecin devra évaluer le risque potentiel (par exemple, perfusion réduite de l'artère coronaire ou ischémie myocardique) par rapport au bénéfice (amélioration de la perfusion du cerveau).

Interactions médicamenteuses :

La nimodipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nimodipine (cf Interactions et cf Posologie/Mode d'administration).

Les médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple : les antibiotiques macrolides tels que l'érythromycine, les inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole, les antidépresseurs néfazodone et fluoxétine, la quinupristine et la dalfopristine, la cimétidine, l'acide valproïque) sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques en nimodipine (cf Interactions).

Lors de la co-administration avec ces médicaments (cf Interactions), la pression artérielle doit être surveillée et une réduction de la dose de nimodipine doit être envisagée si nécessaire.

Précautions particulières d'emploi :

Populations à risque :

Affections cardio-vasculaires :

Une surveillance attentive clinique et électrocardiographique devra être réalisée si le médicament est prescrit à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque évoluée ou de troubles de la conduction intracardiaque (cf Effets indésirables).

Sujets âgés, insuffisance hépatique :

(Cf Posologie/Mode d'administration, cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale sévère :

En l'absence de données suffisantes, il est conseillé d'utiliser la nimodipine avec prudence : surveillance clinique renforcée et réduction des doses si nécessaire.

DC INTERACTIONS

La nimodipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, présent dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments qui inhibent ou induisent ce système enzymatique sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nimodipine (cf Posologie/Mode d'administration). Il faut tenir compte de l'importance et de la durée des interactions potentielles lors de la prise concomitante de nimodipine avec les médicaments listés ci-dessous.

Associations contre-indiquées :

+ Rifampicine :

L'expérience acquise avec d'autres antagonistes calciques a montré que la rifampicine augmente le métabolisme de la nimodipine par induction enzymatique. C'est pourquoi l'efficacité de la nimodipine peut être réduite significativement en cas de traitement concomitant par la rifampicine. Par conséquent, l'association de rifampicine et de nimodipine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

+ Médicaments antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine :

Un traitement chronique préalable par des médicaments antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine réduit nettement la biodisponibilité de la nimodipine administrée par voie orale. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec de la nimodipine par voie orale est contre-indiquée.

Association déconseillée :

+ Dantrolène (perfusion) :

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Baclofène :

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Antibiotiques de la classe des macrolides (ex. : érythromycine) :

Aucune étude d'interaction entre la nimodipine et des antibiotiques de la classe des macrolides n'a été réalisée. Il a été établi que certains macrolides inhibent le cytochrome P450 3A4. C'est pourquoi la possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'azithromycine, bien que liée structurellement à la classe des macrolides, n'est pas un inhibiteur du CYP 3A4.

+ Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) :

Aucune étude portant sur les interactions potentielles entre la nimodipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été réalisée. Une inhibition puissante du cytochrome P450 3A4 a été rapportée pour des médicaments de cette classe. C'est pourquoi la possibilité d'une augmentation marquée et cliniquement importante de la concentration plasmatique de nimodipine ne peut être exclue lors de l'administration de ces inhibiteurs de la protéase avec la nimodipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Médicaments antifongiques azolés (notamment itraconazole, kétoconazole) :

Aucune étude formelle d'interaction entre la nimodipine et le kétoconazole n'a été réalisée. Les antifongiques azolés sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4 et diverses interactions ont été rapportées pour d'autres antagonistes calciques de la classe des dihydropyridines. Par conséquent, une augmentation significative de la biodisponibilité systémique de la nimodipine ne peut être exclue lorsqu'elle est administrée avec un antifongique azolé, en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de prise concomitante, il existe un risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine doivent être mises en place pendant le traitement par l'itraconazole ou le kétoconazole et après leur arrêt.

+ Néfazodone :

Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nimodipine et la néfazodone n'a été réalisée. Une inhibition puissante du cytochrome P450 3A4 a été rapportée pour cet antidépresseur. C'est pourquoi une augmentation de la concentration plasmatique de la nimodipine ne peut donc pas être exclue en cas d'administration concomitante de néfazodone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Fluoxétine :
L'administration concomitante à l'équilibre de nimodipine et de l'antidépresseur augmente d'environ 50 % les concentrations plasmatiques de nimodipine. L'exposition à la fluoxétine diminue de façon importante, alors que celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, reste inchangée.
+ Quinupristine/dalfopristine :
Sur la base de l'expérience disponible avec la nifédipine (un autre antagoniste calcique), l'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de nimodipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
+ Cimétidine :
L'administration concomitante de cimétidine (un antagoniste H_2) peut augmenter la concentration plasmatique de nimodipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Associations à prendre en compte :
+ Acide valproïque (et par extrapolation valpromide) : Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations (inhibition du métabolisme de la nimodipine par le valproate).
+ Nortriptyline :
L'administration concomitante de nimodipine et de nortriptyline à l'état d'équilibre entraîne une légère réduction de l'exposition à la nimodipine. La concentration plasmatique de nortriptyline reste inchangée.
+ Médicaments abaissant la pression artérielle : les antihypertenseurs (antagonistes du calcium, bêta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II), les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les alpha-bloquants à visée urologique, amifostine, les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés et apparentés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), l'alpha-méthyldopa :
Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
Cependant, si une association de ce type est inévitable, une surveillance étroite du patient est nécessaire.
+ Zidovudine :
Dans une étude menée sur des singes, l'administration concomitante du médicament anti-VIH zidovudine (injection IV) et de nimodipine (en bolus) a conduit à une augmentation significative de l'AUC de la zidovudine, alors que son volume de distribution et sa clairance ont été significativement abaissés.
+ Corticoïdes :
Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
+ Bêta-bloquants :
Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
+ Jus de pamplemousse :
Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante d'antagonistes calciques de la classe des dihydropyridines et de jus de pamplemousse augmente les concentrations plasmatiques et prolonge l'effet de la nimodipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance. Par conséquent, l'effet antihypertenseur peut être augmenté. Cet effet peut persister au moins jusqu'à 4 jours après la dernière consommation de jus de pamplemousse.
Pendant le traitement par la nimodipine, il faut donc éviter de consommer des pamplemousses/du jus de pamplemousse (cf Posologie/Mode d'administration).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Il n'existe pas d'études appropriées et contrôlées chez la femme enceinte. Compte-tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la nimodipine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Si l'administration de nimodipine doit être envisagée pendant la grossesse, les bénéfices attendus et les risques potentiels doivent être soigneusement évalués au regard de la sévérité du tableau clinique. En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales rassurantes.
Allaitement :
La nimodipine et ses métabolites passant dans le lait maternel dans des concentrations comparables à celles du plasma maternel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.
Fertilité :
Dans quelques cas isolés de fécondation *in vitro*, des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été associées à l'utilisation d'antagonistes calciques. La pertinence de ces observations est inconnue lors de traitements à court terme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être théoriquement altérée par l'apparition possible de sensations vertigineuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec la nimodipine sont résumées dans le tableau ci-dessous. Ces fréquences ont été établies sur la base d'études cliniques évaluant les effets de la nimodipine dans le traitement des déficits neurologiques ischémiques consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale et sont présentées par catégorie de fréquence CIOMS III (études cliniques contrôlées versus placebo : nimodipine N = 703 ; placebo N = 692 ; études non contrôlées : nimodipine N = 2 496 ; état au 31 août 2005). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.
Les fréquences sont définies comme suit :
- très fréquent (⩾ 1/10)
- fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10)
- peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100)
- rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000)
- très rare (< 1/10 000)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	
Affections du système immunitaire	Réaction allergique Eruption cutanée	
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections cardiaques	Tachycardie	Bradycardie
Affections vasculaires	Hypotension Vasodilatation (incluant flush, sudation, bouffées de chaleur)	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Iléus
Affections hépatobiliaires		Augmentation transitoire des enzymes hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines et gamma GT)

Effets sur le système nerveux : vertiges, des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :
- baisse de la pression artérielle,
- tachycardie ou bradycardie,
- douleurs gastro-intestinales et nausées.

Conduite à tenir :
Interrompre immédiatement le traitement par la nimodipine. En l'absence d'antidote connu, évacuation gastrique si nécessaire, administration de charbon activé et, en cas de baisse importante de la pression artérielle, injection IV de dopamine ou de noradrénaline.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur calcique sélectif à effets vasculaires prédominants (C : Système cardio-vasculaire).
La nimodipine est une dihydropyridine possédant, comme tous les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique, une activité « antagoniste du calcium ». Elle inhibe l'entrée du flux calcique au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Cette activité s'exerce préférentiellement au niveau du lit artériel cérébral.
La nimodipine exerce une action spasmolytique et vasodilatatrice au niveau des petites artères cérébrales, qui provoque une augmentation des flux sanguins cérébraux et une plus grande résistance à l'hypoxie. Ceci est particulièrement net lors des spasmes des vaisseaux cérébraux consécutifs à une hémorragie méningée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Par voie orale, la nimodipine est pratiquement complètement absorbée toutefois sa biodisponibilité absolue est faible (5 à 15 %) en raison d'un effet de premier passage hépatique important.
Le principe actif et ses premiers métabolites sont détectés dans le plasma 10 à 15 minutes après ingestion du comprimé.
Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Chez les sujets jeunes, après administration de doses uniques de 30 et 60 mg, les C_{max} atteignent respectivement 16 ± 8 ng/ml et 31 ± 12 ng/ml.
Le taux de liaison de la nimodipine aux protéines plasmatiques est de 97 - 99 %.
La nimodipine est fortement métabolisée essentiellement au niveau hépatique, aboutissant à la formation de produits dénués d'activité pharmacologique.
Les métabolites sont excrétés à 50 % environ par voie rénale et 30 % par voie biliaire.
La demi-vie d'élimination de la nimodipine est comprise entre 1,1 et 1,7 h.
Après administrations répétées, on n'observe pas d'accumulation significative de la nimodipine.
Il existe une variabilité interindividuelle importante de la cinétique.
__Sujets âgés :__ la biodisponibilité peut être multipliée par deux chez les sujets âgés.
__Insuffisant hépatique :__ le métabolisme de la nimodipine est ralenti. La clairance a été observée réduite de moitié en cas de cirrhose hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études par administrations réitérées chez trois espèces n'ont mis en évidence aucun effet délétère chez le rat ni chez le singe ; seul le chien a présenté une augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle à des doses voisines de la dose thérapeutique.
La nimodipine n'est ni embryotoxique, ni tératogène.
Dans une étude conduite chez le rat, une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale et des retards d'apparition de la locomotion et du pelage ont été observés à partir de 10 mg/kg/j. Ces résultats n'ont pas été confirmés lors de deux études ultérieures effectuées sur la même espèce.
Aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence. Deux études de carcinogenèse chez le rat et la souris ont conduit à des résultats négatifs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400936572614 (1987, RCP rév 21.04.17).
Prix : 45,81 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

NIMOTOP ® 10 mg/50 ml
nimodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable pour perfusion à 10 mg/50 ml : Flacon de 50 ml avec 1 tubulure pour perfusion, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Nimodipine .... 10 mg
Excipients : alcool éthylique à 95 % (v/v), polyéthylène glycol 400, citrate de sodium, acide citrique, eau pour préparations injectables.
Excipients à effet notoire : alcool, sodium.

DC INDICATIONS

Traitement des déficits neurologiques ischémiques consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Perfusion intraveineuse continue :
Au début du traitement la posologie recommandée est de 1 mg/h de nimodipine (environ 0,015 mg/kg de poids corporel/h), soit 5 ml/h, pendant 2 heures.
Si ce traitement est bien toléré et particulièrement s'il n'y a pas de baisse significative de la pression artérielle, la dose est augmentée, après 2 heures, à 2 mg/h de nimodipine (environ 0,03 mg/kg de poids corporel/h), soit 10 ml/h.
__Chez les patients qui ont une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg :__
Le traitement doit commencer avec une dose de 0,5 mg/h de nimodipine, soit 2,5 ml/h et la posologie sera ensuite adaptée à la tolérance.
__Chez les sujets âgés et/ou insuffisants hépatiques et/ou les patients de poids inférieur à 70 kg :__
Il convient de commencer le traitement avec une dose de 0,5 mg/h de nimodipine, soit 2,5 ml/h.
Instillation intracisternale :
Au cours de la chirurgie d'exclusion de l'anévrisme, instiller par voie intracisternale une solution de nimodipine diluée, à raison de 1 ml de solution de nimodipine pour 19 ml de solution de Ringer. Cette solution doit être réchauffée à 37 °C avant administration et utilisée immédiatement après préparation.
Populations particulières :
__Population pédiatrique :__
L'efficacité et la tolérance de la nimodipine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.
Mode d'administration :
Nimotop peut être administré par voie centrale ou périphérique. Il doit être obligatoirement administré en perfusion continue à l'aide d'une seringue électrique branchée en « Y ».
Il est recommandé d'administrer 1 l à 1,5 l de soluté de perfusion par jour, en parallèle.
Les solutés de perfusion recommandés ***dans un rapport 1/4 (nimodipine/co-perfusion)***, sont :
- solution de glucose à 5 %,
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %,
- solution de Ringer lactate,
- solution de Ringer lactate avec magnésium,
- dextran 40,
- HAES ® (poly(O-2-hydroxyéthyl))amidon à 6 %.

Le mannitol et l'albumine humaine peuvent être utilisés comme diluant.
La solution Nimotop ne doit jamais être introduite dans les flacons des autres solutés pour perfusion, ni être administrée avec du matériel en PVC.
Il n'a pas été observé de précipitation dans les conditions décrites d'administration ; cependant, si un précipité apparaissait, il y aurait lieu d'arrêter immédiatement l'administration du produit.
Durée du traitement :
L'administration par voie intraveineuse sera entreprise le plus tôt possible dès l'apparition des signes ischémiques. Elle sera poursuivie pendant au moins 5 jours et au plus 15 jours. Il est recommandé de maintenir l'administration par voie I.V. pendant l'anesthésie, la chirurgie, la réalisation d'une angiographie.
Si la chirurgie d'exclusion de l'anévrisme est effectuée sous administration de nimodipine par voie I.V., celle-ci sera poursuivie pendant au moins 4 jours en période postopératoire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la nimodipine ou à l'un des excipients mentionné à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

ATTENTION : LE TITRE ALCOOLIQUE DE CE MÉDICAMENT EST DE 23,7 % V/V, SOIT JUSQU'À 10 g D'ALCOOL POUR 50 ml. Ceci peut être nocif pour les personnes souffrant d'alcoolisme ou d'un trouble du métabolisme de l'alcool et doit être pris en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants et les groupes à haut risque tels que les patients présentant une pathologie hépatique ou souffrant d'épilepsie.
La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments (cf Interactions).

Ce médicament contient 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 50 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict
Mises en garde :
Hypotension artérielle :
Un risque de baisse de la tension artérielle est possible lors de l'utilisation de ce médicament. Une vigilance particulière sur le niveau de la tension artérielle systolique s'impose, notamment si celle-ci est inférieure à 100 mm Hg ; cette chute tensionnelle pouvant entraîner une baisse de la pression de perfusion cérébrale. Il convient dans ce cas de diminuer la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Pression intracrânienne :
Une augmentation majorée de la pression intracrânienne par la nimodipine est théoriquement possible. Ceci justifie une surveillance étroite en cas d'hypertension intracrânienne et *a fortiori* en cas d'œdème cérébral généralisé.
Troubles cardiaques :
Chez les patients souffrant d'angor instable ou au cours des 4 semaines suivant un infarctus du myocarde aigu, le médecin devra évaluer le risque potentiel (par exemple, perfusion réduite de l'artère coronaire ou ischémie myocardique) par rapport au bénéfice (amélioration de la perfusion du cerveau).
Précautions d'emploi :
En cas d'utilisation par voie périphérique, il est conseillé de placer le robinet à 3 voies le plus près possible du point d'injection et de changer le point d'injection tous les 2 jours, afin de diminuer les risques d'intolérance veineuse dus au solvant.
La fonction rénale peut se dégrader en cas d'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple les aminosides, les céphalosporines, le furosémide) et chez les patients ayant déjà une insuffisance rénale (voir ci-dessous). Par conséquent, il importe de surveiller étroitement la fonction rénale et d'envisager l'arrêt du traitement si elle se détériore (cf Interactions).
Populations à risque :
Affections cardiovasculaires :
Une surveillance attentive clinique et électrocardiographique devra être réalisée si le médicament est prescrit à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque évoluée ou de troubles de la conduction intracardiaque (cf Effets indésirables).
Sujet âgé, insuffisance hépatique et/ou patient de poids inférieur à 70 kg (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale sévère :
En l'absence de données suffisantes, il est conseillé d'utiliser la nimodipine avec prudence : surveillance clinique renforcée et réduction des doses si nécessaire.

DC INTERACTIONS

LIÉES À L'ALCOOL (10 g pour 50 ml), l'association de ce médicament est à prendre en compte avec :

Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie) : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations déconseillées :

+ Dantrolène (perfusion) :

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

+ Rifampicine et autres inducteurs enzymatiques :

Diminution des concentrations plasmatiques de la nimodipine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

+ Baclofène :

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Itraconazole, kétoconazole :

Risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole ou le kétoconazole et après leur arrêt.

+ Fluoxétine :

L'administration concomitante à l'équilibre de nimodipine et de l'antidépresseur augmente d'environ 50 % les concentrations plasmatiques de nimodipine. L'exposition à la fluoxétine diminue de façon importante, alors que celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, reste inchangée.

Associations à prendre en compte :

+ Acide valproïque (et par extrapolation valpromide) :

Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations (inhibition du métabolisme de la nimodipine par le valproate).

+ Nortriptyline :

L'administration concomitante de nimodipine et de nortriptyline à l'état d'équilibre entraîne une légère réduction de l'exposition à la nimodipine. La concentration plasmatique de nortriptyline reste inchangée.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle : les antihypertenseurs (antagonistes du calcium, bêtabloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II), les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les alpha-bloquants à visée urologique, amifostine, les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés et apparentés, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), l'alpha-méthyldopa :

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Cependant, si une association de ce type est inévitable, une surveillance étroite du patient est nécessaire.

L'administration intraveineuse simultanée de ß-bloquants peut être à l'origine d'une potentialisation mutuelle de l'action inotrope négative, pouvant conduire à la décompensation d'une insuffisance cardiaque.

+ Médicaments potentiellement néphrotoxiques :

La fonction rénale peut se dégrader en cas d'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple les aminosides, les céphalosporines, le furosémide) et chez les patients ayant déjà une insuffisance rénale. Par conséquent, il importe de surveiller étroitement la fonction rénale et d'envisager l'arrêt du traitement si elle se détériore (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

+ Zidovudine :

Dans une étude menée sur des singes, l'administration concomitante du médicament anti-VIH zidovudine (injection IV) et de nimodipine (en bolus) a conduit à une augmentation significative de l'AUC de la zidovudine, alors que son volume de distribution et sa clairance ont été significativement abaissés.

+ Corticoïdes :

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Bêta-bloquants :

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas d'études appropriées et contrôlées chez la femme enceinte. Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la nimodipine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Si l'administration de nimodipine doit être envisagée pendant la grossesse, les bénéfices attendus et les risques potentiels doivent être soigneusement évalués au regard de la sévérité du tableau clinique. En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales rassurantes.

Allaitement :

La nimodipine et ses métabolites passant dans le lait maternel dans des concentrations comparables à celles du plasma naturel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.

Fertilité :

Dans quelques cas isolés de fécondation *in vitro*, des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été associées à l'utilisation d'antagonistes calciques. La pertinence de ces observations est inconnue lors de traitements à court terme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être théoriquement altérée par l'apparition possible de sensations vertigineuses. Pour la nimodipine en solution pour perfusion, cette influence est négligeable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec la nimodipine sont résumées dans le tableau ci-dessous. Ces fréquences ont été établies sur la base d'études cliniques évaluant les effets de la nimodipine dans le traitement des déficits neurologiques ischémiques consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale et sont présentées par catégorie de fréquence CIOMS III (études cliniques contrôlées versus placebo : nimodipine N = 703 ; placebo N = 692 ; études non contrôlées : nimodipine N = 2 496 ; état au 31 août 2005). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Classes de système d'organes MedDRA	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique ; éruption cutanée
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Bradycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension ; vasodilatation (incluant flush, sudation, bouffées de chaleur)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Rare	Iléus
Affections hépatobiliaires	
Rare	Augmentation transitoire des enzymes hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Réactions au site d'injection et de perfusion (incluant thrombophlébites)

Effets sur le système nerveux : vertiges, des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

- baisse de la pression artérielle ;
- tachycardie ou bradycardie.
- après ingestion du produit, troubles gastro-intestinaux et nausées.

Conduite à tenir :

Interrompre immédiatement le traitement par la nimodipine. En l'absence d'antidote connu, entreprendre un traitement symptomatique. Si le produit a été ingéré, un lavage gastrique associé à l'administration de charbon actif doit être envisagé comme mesure d'urgence. En cas de baisse importante de la pression artérielle, une injection IV de dopamine ou de noradrénaline est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR CALCIQUE SÉLECTIF À EFFETS VASCULAIRES PRÉDOMINANTS (C : Système cardio-vasculaire).

La nimodipine est une dihydropyridine possédant, comme tous les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique, une activité « antagoniste du calcium ». Elle inhibe l'entrée du flux calcique au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Cette activité s'exerce préférentiellement au niveau du lit artériel cérébral.

La nimodipine exerce une action spasmolytique et vasodilatatrice au niveau des petites artères cérébrales, qui provoque une augmentation des flux sanguins cérébraux et une plus grande résistance à l'hypoxie. Ceci est particulièrement net lors des spasmes des vaisseaux cérébraux consécutifs à une hémorragie méningée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La perfusion continue de 0,03 mg/kg/h de solution de nimodipine permet d'atteindre une concentration plasmatique à l'équilibre de 17,6 à 26,6 ng/ml.

Le volume de distribution (Vdss) est de 0,9 à 1,6 l/kg de poids corporel.

Le taux de liaison de la nimodipine aux protéines plasmatiques est de 97-99 %.

La nimodipine est fortement métabolisée essentiellement au niveau hépatique, aboutissant à la formation de produits dénués d'activité pharmacologique.

Les métabolites sont excrétés à 50 % environ par voie rénale et à 30 % par voie biliaire.

La clairance totale de la nimodipine est de 0,6 à 1,9 l/h/kg.

La demi-vie d'élimination de la nimodipine est comprise entre 1,1 et 1,7 h.

Après administrations répétées, on n'observe pas d'accumulation significative de la nimodipine.

Il existe une variabilité interindividuelle importante de la cinétique.

Sujets âgés : la biodisponibilité peut être multipliée par deux chez les sujets âgés.

Insuffisant hépatique : le métabolisme de la nimodipine est ralenti. La clairance a été observée réduite de moitié en cas de cirrhose hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études par administrations réitérées chez trois espèces n'ont mis en évidence aucun effet délétère chez le rat ni chez le singe ; seul le chien a présenté une augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle à des doses voisines de la dose thérapeutique.

La nimodipine n'est ni embryotoxique, ni tératogène.

Dans une étude conduite chez le rat, une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale et des retards d'apparition de la locomotion et du pelage ont été observés à partir de 10 mg/kg/j. Ces résultats n'ont pas été confirmés lors de deux études ultérieures effectuées sur la même espèce.

Aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence. Deux études de carcinogenèse chez le rat et la souris ont conduit à des résultats négatifs.

DP INCOMPATIBILITÉS

En raison de l'adsorption de la nimodipine sur le PVC, seules les tubulures pour perfusion en polyéthylène peuvent être utilisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Conserver à température ambiante à l'abri de la lumière. Le délai entre l'extraction du flacon de son étui et l'administration du produit ne doit pas excéder 48 heures en évitant l'exposition à la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la Santé publique.

AMM 3400956320066 (1988, RCP rév 28.09.17).

Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS

Parc Eurasanté

220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx

Standard : Tél : 03 28 16 34 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54

Site web : www.bayer.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

NISIS®

valsartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 40 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 80 mg* (rond, avec bords biseautés ; portant une barre de cassure sur une face ; gravé « D » et « V » de part et d'autre de cette barre, et « NVR » sur l'autre face ; rouge pâle) *et à 160 mg* (ovaloïde, légèrement convexe ; portant une barre de cassure sur une face ; avec les gravures « DX » et « DX » de part et d'autre de cette barre, et « NVR » sur l'autre face ; orange-gris) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION		*p cp*
Valsartan (DCI)		40 mg
	ou	80 mg
	ou	160 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, oxyde de fer rouge E 172, oxyde de fer jaune E 172 ; oxyde de fer noir E 172 (cp à 160 mg).

DC INDICATIONS

Comprimés à 80 mg et à 160 mg :

Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Comprimés à 40 mg, 80 mg et 160 mg :

Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

Insuffisance cardiaque : Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque symptomatique :

- en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC),
- en cas d'intolérance aux bêtabloquants, comme traitement additionnel à un IEC quand les antagonistes de l'aldostérone ne peuvent pas être utilisés (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimés à 80 mg et à 160 mg :

Hypertension :

La posologie initiale recommandée de Nisis est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg et jusqu'à un maximum de 320 mg.

Nisis peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

CTJ : 0,33 à 0,35 € (cp 80 mg) ; 0,33 à 0,70 € (cp 160 mg).

Comprimés à 40 mg, 80 mg et 160 mg :

Post-infarctus du myocarde récent :

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la posologie sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

CTJ : 0,32 à 0,70 € (cp 40 mg) ; 0,65 à 0,70 € (cp 80 mg) ; 0,33 à 0,70 € (cp 160 mg).

Insuffisance cardiaque :

La posologie initiale recommandée de Nisis est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être administré avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, du valsartan et d'un bêtabloquant

ou d'un antagoniste de l'aldostérone est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de la fonction rénale.
CTJ : 0,64 à 0,70 € (cp 40 mg) ; 0,65 à 0,70 € (cp 80 mg) ; 0,65 à 0,70 € (cp 160 mg).
Informations supplémentaires concernant les populations particulières :
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'utilisation concomitante de Nisis avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Contre-indications).
Diabète :
L'utilisation concomitante de Nisis avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (cf Contre-indications).
Insuffisance hépatique :
La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Nisis est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Nisis n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.
MODE D'ADMINISTRATION :
Nisis peut être pris en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Utilisation concomitante des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), incluant Nisis, ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) avec l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hyperkaliémie :
L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.
Déplétion sodée et/ou volumique :
Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Nisis chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Nisis, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.
Sténose de l'artère rénale :
L'innocuité de Nisis n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.
L'administration à court terme de Nisis à 12 patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan.
Transplantation rénale :
Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Nisis chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.
Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Nisis car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.
Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :
Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).
Altération de la fonction rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Nisis chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). L'utilisation concomitante des ARA II, incluant Nisis, ou des IEC avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Contre-indications, Interactions).
Insuffisance hépatique :
Nisis doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Post-infarctus du myocarde récent :
L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.
La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
L'utilisation de Nisis chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Nisis en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance cardiaque :
L'association de Nisis et d'un IEC, augmente le risque d'effets indésirables, en particulier hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë).
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la triple association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'un bêtabloquant et de Nisis n'a montré aucun bénéfice clinique (cf Pharmacodynamie). Cette association augmente le risque d'effets indésirables et est donc déconseillée. Une triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation d'une telle association ne peut se faire que sous la surveillance étroite d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
La prudence est requise lors de l'initiation d'un traitement chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
L'utilisation de Nisis chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque induit généralement une légère diminution de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique permanente n'est généralement pas nécessaire à condition de suivre les recommandations posologiques (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine aldostérone (par ex. des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Nisis puisse être associée à une détérioration de la fonction rénale.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Antécédent d'angiœdème :
Un angiœdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue a été observé chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angiœdème avec d'autres médicaments dont les IEC. Nisis doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angiœdème et ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA II, IEC, ou l'aliskiren :
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.
Déconseillées :
Lithium :
Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec les IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris Nisis. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement être augmenté.
Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium :
Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.
Nécessitant des précautions d'emploi :
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs :
Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.
Transporteurs :
Les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La coadministration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.
Autres :
Dans les études d'interaction médicamenteuse avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux ARA II au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Nisis au cours de l'allaitement, Nisis est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la race.
Le tableau ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques.
Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000, y compris des rapports isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.
Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ».
Hypertension :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité, y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépatobiliaires	
Fréquence inconnue	Élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence inconnue	Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. La liste ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque :
Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité, y compris maladie sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, diarrhée
Troubles hépatobiliaires	
Fréquence inconnue	Élévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angiœdème, dermatite bulleuse
Fréquence inconnue	Éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage avec le valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardiovasculaire et/ou un état de choc.
Traitement : Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.
En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.
Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II non associés (code ATC : C09CA03).
Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.
Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (p < 0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC (p < 0,05).
Hypertension (Comprimés à 80 mg et à 160 mg) :
L'administration de Nisis à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.
Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.
L'interruption subite du traitement avec Nisis n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.
Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée (p < 0,001) de 42 % (– 24,2 µg/min ; IC 95 % : – 40,4 % à – 19,1 %) pour le valsartan et d'environ 3 % (– 1,7 µg/min ; IC 95 % : – 5,6 % à 14,9 %) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.
L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.
Post-infarctus du myocarde récent :
L'étude Valsartan In Acute myocardial Infarction (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction ventriculaire systolique gauche (se manifestant par une fraction d'éjection ⩽ 40 % à la ventriculographie isotopique ou ⩽ 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.
Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %), et valsartan + captopril (19,3 %). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récidive d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).
Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.
Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan-captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.
Insuffisance cardiaque :
L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m². Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36 %). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de Nisis dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents ionotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation.
Le critère « mortalité toutes causes confondues » a été similaire (p = NS) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblant favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan.
Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients (n = 366) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : -6 % à 58 %) de la mortalité toutes causes confondues sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo).
Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire (p = NS) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %).
Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan.
Autre : double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.
Distribution :
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.
Biotransformation :
Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.
Élimination :
Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2}\alpha$ < 1 h et $t_{1/2}\beta$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.
Chez les patients insuffisants cardiaques : le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la Cmax du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 l/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.
Populations particulières :
Sujets âgés : chez certaines personnes âgées, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique.
Altération de la fonction rénale :
On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Nisis chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.
Insuffisance hépatique :
Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été observée. Nisis n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et

des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.
Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'Homme sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).
Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'Homme sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).
Des doses identiques chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.
On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937905633 (2005, RCP rév 05.04.16) 30 cp 40 mg.
3400937906005 (2005, RCP rév 05.04.16) 90 cp 40 mg.
3400937906463 (2005, RCP rév 02.06.16) 30 cp 80 mg.
3400937906753 (2005, RCP rév 02.06.16) 90 cp 80 mg.
3400937907064 (2005, RCP rév 05.04.16) 30 cp 160 mg.
3400937907354 (2007, RCP rév 05.04.16) 90 cp 160 mg.
Prix : 6,39 € (30 comprimés à 40 mg).
18,91 € (90 comprimés à 40 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg).
6,39 € (30 comprimés à 160 mg).
18,91 € (90 comprimés à 160 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

NISISCO ®

valsartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 80 mg/12,5 mg, à 160 mg/12,5 mg et à 160 mg/25 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Nisisco 80 mg/12,5 mg :	*p cp*
Valsartan (DCI)	80 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
Nisisco 160 mg/12,5 mg :	*p cp*
Valsartan (DCI)	160 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
Nisisco 160 mg/25 mg :	*p cp*
Valsartan (DCI)	160 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	25 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (cp 80 mg/12,5 mg et cp 160 mg/25 mg) et oxyde de fer noir (cp 160 mg/25 mg).

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
Nisisco, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée de Nisisco est 1 comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.
Lorsque cela est cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie, à condition que la séquence de titration recommandée de la dose de chaque composant soit suivie.
La réponse clinique à Nisisco doit être évaluée après le début du traitement et, si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un des composants jusqu'à une posologie maximale de 320 mg/25 mg.
L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.
Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.
CTJ : 0,33 à 0,35 € (cp 80 mg/12,5 mg) ; 0,33 à 0,70 € (cp 160 mg/12,5 mg) ; 0,33 à 0,35 € (cp 160 mg/25 mg).
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] ⩾ 30 ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, Nisisco est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) et les patients présentant une anurie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement de la dose de l'hydrochlorothiazide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En raison de la présence de valsartan, Nisisco est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une cirrhose biliaire et une cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.
Population pédiatrique :
Nisisco n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Nisisco peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- L'association de Nisisco à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Modifications des électrolytes sériques :
- Valsartan :
  L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.
- Hydrochlorothiazide :
  Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.
  L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie.
  Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodée et/ou volumique :
Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique doivent être surveillés chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Nisisco chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par exemple chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Nisisco.
Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone :
Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. L'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou après un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de Nisisco chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.
Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de Nisisco puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. Nisisco ne doit pas être administré chez ces patients.
Sténose de l'artère rénale :
Nisisco ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.
Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Nisisco car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.
Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :
Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie obstructive hypertrophique (CMOH).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est ⩾ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration). Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie, la créatininémie et le taux d'acide urique en cas d'administration de Nisisco chez des patients présentant une insuffisance rénale.
L'utilisation concomitante des ARA II, incluant le valsartan ou des IEC, avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) (cf Contre-indications, Interactions).
Transplantation rénale :
Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Nisisco chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.
Insuffisance hépatique :
Nisisco doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Antécédent d'angiœdème :
Un angiœdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue, a été observé chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angiœdème avec d'autres médicaments dont les IEC. Nisisco doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angiœdème et ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).
Lupus érythémateux :
Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.
Autres troubles métaboliques :
Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.
Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion de calcium urinaire et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.
Photosensibilité :
Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Générales :
La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.
Glaucome aigu à angle fermé :
L'hydrochlorothiazide, une sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncratique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut provoquer une perte de vision permanente.
Le traitement initial est d'interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie à la sulfonamide ou à la pénicilline.
Test antidopage :
Ce médicament contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la fois au valsartan et à l'hydrochlorothiazide :
Déconseillées :
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. La clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazides, le risque de toxicité du lithium peut sans doute être encore augmenté avec Nisisco. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Autres antihypertenseurs : Nisisco peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARA II, bêtabloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs directs de la rénine).
- Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet est incertaine et insuffisante pour exclure leur utilisation.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs : en cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la coadministration de Nisisco et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Liées au valsartan :
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA II, les IEC, ou l'aliskiren :
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Déconseillées :
- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les

taux de potassium : une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.
- Transporteurs : les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La coadministration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.
- Absence d'interaction : dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométacine pourraient interagir avec la composante hydrochlorothiazide de Nisisco (cf infra : Liées à l'hydrochlorothiazide).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments agissant sur la kaliémie : l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'utilisation concomitante des diurétiques kaliurétiques, des corticoïdes, des laxatifs, de l'ACTH, de l'amphotéricine, de la carbénoxolone, de la pénicilline G, de l'acide salicylique et ses dérivés. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe : du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe, en particulier avec des antiarythmiques de classe Ia et de classe III et avec certains antipsychotiques.
- Médicaments agissant sur la natrémie : l'effet hyponatrémique des diurétiques peut être accentué par l'utilisation concomitante des médicaments, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est recommandée si ces médicaments doivent être administrés au long cours.
- Digitaliques : des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sels de calcium et vitamine D : l'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques avec des sels de calcium peut induire une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (par exemple l'hyperparathyroïdie, les maladies cancéreuses ou liées à la vitamine D) par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.
- Antidiabétiques (agents oraux et insuline) : les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Bêtabloquants et diazoxide : le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêtabloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
- Médicaments antigoutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
- Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : les agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, les médicaments prokinétiques, tels que le cisapride, pourraient diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
- Amantadine : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque d'effets indésirables de l'amantadine.
- Résines échangeuses d'ions : l'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, l'échelonnement des prises de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 h avant ou 4 à 6 h après l'administration de résines, pourrait minimiser cette interaction.
- Agents cytotoxiques : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants comme les dérivés du curare.
- Ciclosporine : le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
- Alcool, barbituriques ou narcotiques : l'administration concomitante des diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont un effet hypotenseur (par exemple par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser l'hypotension orthostatique.
- Méthyldopa : des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante de la méthyldopa et de l'hydrochlorothiazide.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées d'un produit de contraste iodé. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Valsartan :

> L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2e et le 3e trimestre de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

ALLAITEMENT :

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de Nisisco pendant l'allaitement est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Nisisco sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation vertigineuse et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et les anomalies biologiques survenant plus fréquemment avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec le placebo et les cas individuels rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe. Des effets indésirables connus pour survenir avec chaque composant administré seul mais qui n'ont pas été observés dans les études cliniques peuvent survenir au cours du traitement par l'association valsartan/hydrochlorothiazide.

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Paresthésies
Très rare	Sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Fréquence indéterminé	Œdème pulmonaire non cardiogénique
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Diarrhées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquence indéterminée	Élévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Informations supplémentaires sur chaque composant :
Les effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de Nisisco également, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques ou dans la période suivant la mise sur le marché.

Tableau 2 : Fréquence des effets secondaires avec le valsartan

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies, y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Élévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3 : Fréquence des effets secondaires avec l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec Nisisco. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, augmentation du taux de lipides dans le sang (principalement à fortes doses)
Fréquent	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation de l'équilibre du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée, sensations vertigineuses, paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire, incluant pneumopathie et œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhée
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre, asthénie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national

de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardiovasculaire et/ou un état de choc. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.

Traitement :

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une supplémentation hydrosodée doit être administrée rapidement.

Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques ; code ATC : C09DA03.

Valsartan/hydrochlorothiazide :

Comprimé à 160 mg/12,5 mg et à 160 mg/25 mg :

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS ⩾ 20 mmHg ou réduction de la PAD ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Comprimé à 80 mg/12,5 mg :

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) et à hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg).

De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (25 %) et l'hydrochlorothiazide 25 mg (27 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 80 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) par rapport au valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) et au valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51 %) qu'avec le valsartan 80 mg (36 %) et le valsartan 160 mg (37 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) et au valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction ⩾ 10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64 %) qu'avec le placebo (29 %) et l'hydrochlorothiazide (41 %).

Tous dosages

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques supplémentaires du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Valsartan :

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT_1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT_1 pourrait stimuler le récepteur AT_2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT_1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT_1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT_1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT_2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC ($p < 0,05$).

L'administration de valsartan à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, la réduction maximale de la pression artérielle avec toute dose est généralement obtenue en 2 à 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec valsartan n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (– 24,2 µg/min ; IC 95 % : – 40,4 à – 19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (– 1,7 µg/min ; IC 95 % : – 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.

L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines.

L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

Autre : double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] et VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide :

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na^+Cl^-, peut-être par compétition pour le site Cl^-, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique. L'angiotensine II étant responsable du lien rénine-aldostérone, la diminution de la kaliémie est moins prononcée en cas de coadministration de valsartan que celle qui est observée avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Valsartan/hydrochlorothiazide :

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30 % en cas de coadministration avec le valsartan. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ne modifie pas significativement la cinétique du valsartan. Cette interaction observée n'a pas d'effet sur l'administration du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, puisque les études cliniques contrôlées ont montré un effet antihypertenseur net, supérieur à celui obtenu avec une des deux substances actives administrées en monothérapie ou avec le placebo.

Valsartan :

Absorption :

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Biotransformation

Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination :

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 h). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Hydrochlorothiazide :

Absorption :

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans l'intervalle thérapeutique. L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussions cliniques. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution :

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 3 fois la concentration plasmatique.

Élimination :

L'hydrochlorothiazide est excrété principalement sous forme inchangée. L'élimination de l'hydrochlorothiazide du plasma se fait avec une demi-vie moyenne de 6 à 15 heures en phase d'élimination terminale. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Chez certaines personnes âgées, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Insuffisance rénale :

A la posologie recommandée de Nisisco, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 70 ml/min.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Nisisco chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il ne peut pas être éliminé par dialyse, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

En cas d'insuffisance rénale, le pic moyen de concentrations plasmatiques et les valeurs de l'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentées et le taux d'excrétion urinaire est réduit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de l'AUC (x 3) de l'hydrochlorothiazide a été observée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, une augmentation de l'AUC (x 8) de l'hydrochlorothiazide a été observée. L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) à modérée (n = 5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (cf Contre-indications). La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée en cas d'hépatopathie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité potentielle de l'association valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le j dans des études durant jusqu'à 6 mois. Il n'a pas été observé de données excluant l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'homme.

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le ouistiti que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le ouistiti, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur une base mg/m^2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg.)

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. Chez le ouistiti, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg.)

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le ouistiti (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artérioles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le ouistiti). Chez le ouistiti, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m^2. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg.)

Les effets mentionnés ci-dessus semblent être dus aux effets pharmacologiques du valsartan à doses élevées (blocage de l'inhibition par l'angiotensine II de la libération de rénine, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et ils surviennent également avec les IEC. Ces données ne semblent pas pertinentes en cas d'administration de doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

Il n'a pas été mené d'études de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interactions entre les deux substances. Cependant, ces études ont été conduites séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une fœtotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937903271 (1997, RCP rév 16.02.16) 30 cp 80 mg/12,5 mg.
3400937903790 (2007, RCP rév 16.02.16) 90 cp 80 mg/12,5 mg.
3400937904162 (2003, RCP rév 16.02.16) 30 cp 160 mg/12,5 mg.
3400937904513 (2007, RCP rév 16.02.16) 90 cp 160 mg/12,5 mg.
3400937904803 (2002, RCP rév 16.02.16) 30 cp 160 mg/25 mg.
3400937905282 (2007, RCP rév 16.02.16) 90 cp 160 mg/25 mg.

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 160 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 160 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 160 mg/25 mg).
18,91 € (90 comprimés à 160 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

NITRIATE voie parentérale
sodium nitroprussiate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque

NITRIDERM TTS ®
5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h
trinitrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h : Boîtes de 30, sous sachets.

COMPOSITION

Nitriderm TTS 5 mg/24 h :

Contenu du réservoir :	*p dispositif*
Trinitrine	25 mg

(sous forme de trinitrine sur lactose : 250 mg/dispositif)

Nitriderm TTS 10 mg/24 h :

Contenu du réservoir :	*p dispositif*
Trinitrine	50 mg

(sous forme de trinitrine sur lactose : 500 mg/dispositif)

Nitriderm TTS 15 mg/24 h :

Contenu du réservoir :	*p dispositif*
Trinitrine	75 mg

(sous forme de trinitrine sur lactose : 750 mg/dispositif)

Excipients (communs) : huile de silicone 360, silice colloïdale (Aérosil 200). *Autres éléments du dispositif transdermique : Membrane extérieure de protection :* polyéthylène téréphtalate couleur chair (couche externe), aluminium, copolymère vinylacétate (couche interne). *Membrane contrôlant la libération :* copolymère d'éthylène vinylacétate. *Couche adhésive :* adhésif siliconé. *Feuille de protection à enlever avant usage :* chlorure de polyvinyle (PVC).

DC INDICATIONS

Traitement préventif de la crise d'angor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

- Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue sur le nycthémère en aménageant un intervalle libre quotidien afin d'éviter le phénomène d'échappement thérapeutique bien établi lorsque les dérivés nitrés sont administrés de façon continue.
- Cet intervalle libre sera choisi dans la période où le patient ne présente pas de crise.
  La durée de l'intervalle libre est d'au moins 8 heures.
  L'horaire des prises du traitement antiangineux associé (β-bloquant et/ou inhibiteur calcique) devra être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant cet intervalle libre.
- Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le phénomène d'échappement est bien établi. Une maîtrise des modalités de prescription respectant un intervalle libre assure aux dérivés nitrés une efficacité thérapeutique reconnue. Les horaires d'application et de retrait du dispositif transdermique doivent figurer clairement sur l'ordonnance.

La réponse aux dérivés nitrés, administrés par voie transdermique, varie d'un patient à l'autre et la dose efficace la plus basse doit être prescrite en début de traitement.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

- Mise en place d'un dispositif par jour, en commençant par le dispositif le moins dosé, 5 mg/24 h par jour, soit 0,2 mg/h.
- En cas d'efficacité insuffisante, la posologie sera augmentée à un dispositif transdermique Nitriderm TTS 10 mg/24 h par jour, soit 0,4 mg/h, puis, si nécessaire, à un dispositif transdermique Nitriderm TTS 15 mg/24 h par jour, soit 0,6 mg/h.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le dispositif doit être collé sur la peau en un endroit sain, sec et propre où la pilosité est rare (paroi latérale du thorax par exemple). Pour une bonne adhésivité, il est utile de bien appliquer le dispositif en pressant une dizaine de secondes avec la paume de la main.

Après la durée d'application prescrite, retirer et jeter le dispositif utilisé, puis prendre soin d'appliquer le nouveau dispositif à un autre endroit. Ne recoller un dispositif au même endroit qu'après plusieurs jours, pour éviter les phénomènes d'irritation locale.

En cas de décollement spontané, il convient de remettre en place un nouveau dispositif (à un autre endroit).

Ne pas couper les dispositifs.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés ou à l'un des autres constituants.
- État de choc, hypotension sévère.
- Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi) : chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.
  En cas de traitement par inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate.
  De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et, si tel est le cas, de s'abstenir de tout traitement nitré.
  D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

RELATIVES :

- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase préhospitalière, ni pendant les premiers jours d'hospitalisation.
- En cas de survenue d'un collapsus ou d'un état de choc, retirer le dispositif (cf Contre-indications).
- Le dispositif, contenant de l'aluminium, doit être enlevé avant d'exercer un champ magnétique sur le corps humain durant des examens tel que l'IRM ou avant de réaliser un choc électrique externe ou un traitement par diathermie.
- En cas de survenue d'une crise d'angor pendant l'intervalle libre (de même qu'en dehors), une réévaluation de la coronaropathie s'impose, et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement par revascularisation).
- Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 : l'association d'un dérivé nitré, quels que soient sa nature ou son mode d'administration, à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Contre-indications, Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La posologie efficace doit être atteinte progressivement en raison du risque d'hypotension artérielle et de céphalées violentes chez certains sujets, à l'exception du cas où la voie transdermique est utilisée en relais d'une forme intraveineuse de dérivés nitrés.
- Il n'est pas logique d'associer la trinitrine avec la molsidomine ou le nicorandil dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

A prendre en compte :

- Médicaments abaissant la pression artérielle (antihypertenseurs, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, alphabloquants à visée urologique, amifostine, baclofène, bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque) : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
- En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la trinitrine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
- En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation de la trinitrine est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris cas isolés.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : céphalées doses-dépendantes, le plus souvent transitoires, ou pouvant nécessiter une diminution de posologie.
- Rare : sensations vertigineuses.

Troubles cardiaques :
- Rare : tachycardie.

Troubles vasculaires :
- Rare : hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rencontrée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes, de bouffées vasomotrices.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : nausées, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : dermatite de contact.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : prurit, érythème, sensation de brûlure, irritation à l'endroit de l'application du dispositif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque de surdosage est très faible. En cas d'application de plusieurs dispositifs, l'apparition d'effets secondaires systémiques est possible : nausées, vomissements, méthémoglobinémie. Ces manifestations peuvent être rapidement traitées par le décollement des dispositifs et une prise en charge spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasodilatateur utilisé en cardiologie (C01DA02).

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :

- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la pré-charge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire chez les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la post-charge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré- et post-charges) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs, la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la post-charge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Ce dispositif permet le passage transdermique à vitesse constante de la trinitrine directement dans la circulation sanguine.
- La concentration plasmatique de la substance active est maintenue constante, tout au long de l'application, malgré la demi-vie très courte de la trinitrine.
  Des concentrations plasmatiques identiques sont atteintes, que le dispositif soit appliqué sur la peau du bras, dans la région du bassin ou sur le thorax.
- En moins de deux heures, l'application de Nitriderm TTS permet d'obtenir une concentration plasmatique en plateau. Après retrait de ce dispositif, la concentration plasmatique s'abaisse rapidement pour devenir négligeable en deux heures. Il n'y a pas d'accumulation même lors d'applications répétées.

- Nitriderm TTS, délivrant la trinitrine par voie transdermique directement dans la circulation sanguine et évitant les variations de l'absorption intestinale et le métabolisme hépatique au premier passage, permet l'utilisation de doses de trinitrine plus faibles pour obtenir des concentrations plasmatiques de trinitrine plus constantes qu'avec les formes classiques.
- La trinitrine est rapidement métabolisée dans le foie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité et de carcinogenèse réalisées chez l'animal ne montrent aucun risque particulier chez l'homme. La trinitrine n'a présenté aucun potentiel tératogène chez le rat. Cependant, les données de tératogénicité pour la seconde espèce (non rongeur) sont manquantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout dispositif, utilisé ou non, doit être tenu hors de portée des enfants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932830336 (1984, RCP rév 25.01.17) 5 mg/24 h.
3400932830565 (1985, RCP rév 25.01.17) 10 mg/24 h.
3400934075124 (1996, RCP rév 25.01.17) 15 mg/24 h.
Mis sur le marché en 1990 (5 mg/24 h ; 10 mg/24 h) et en 1997 (15 mg/24 h).
Prix : 13,24 € (30 dispositifs 5 mg/24 h).
14,46 € (30 dispositifs 10 mg/24 h).
15,68 € (30 dispositifs 15 mg/24 h).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

NITRONALSPRAY voie orale
trinitrine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

NIVAQUINE® 100 mg comprimé
chloroquine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 100 mg (blanc) : Étuis de 20 et de 100, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION *p cp*

Chloroquine sulfate
exprimé en chloroquine .... 100 mg
Excipients : amidon de blé, sucre glace amylacé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, gélatine.
Excipients à effet notoire : amidon de blé (gluten), saccharose.

DC INDICATIONS

En parasitologie :
Traitement curatif et préventif du paludisme.
Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimio-résistances.
En rhumatologie :
Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
En dermatologie :
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 comprimé contient 100 mg de chloroquine base.
Paludisme :
Traitement curatif du paludisme chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg (soit environ 1 an) :
- Adulte de poids supérieur ou égal à 60 kg :
  1er jour : 600 mg (6 comprimés) en 1 prise, puis 300 mg (3 comprimés) 6 heures plus tard ;
  2e et 3e jours : 300 mg (3 comprimés) en 1 prise par jour à heure fixe.
- Adulte et enfant dont le poids est compris entre 10 et 60 kg :
  1er jour : 10 mg/kg en 1 prise, puis 5 mg/kg 6 heures plus tard ;
  2e et 3e jours : 5 mg/kg en une prise par jour.
  Pour l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et mélangés dans un yaourt ou un peu de liquide sucré, pour être administrés.

Une forme sirop est également disponible.
En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, il faut suspecter une résistance du *Plasmodium* à la chloroquine et envisager rapidement un autre traitement antipaludique.
Traitement prophylactique du paludisme chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 kg (soit environ 8 ans) :
Le traitement sera débuté le jour du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.
- Adulte : 100 mg (1 comprimé) par jour.
- Enfant de plus de 30 kg : 1,7 mg/kg par jour.

Autres indications :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.
Traitement du lupus érythémateux discoïde ou subaigu :
Initialement 1 à 2 comprimés par jour (100 à 200 mg/jour) jusqu'à disparition des lésions, pouvant être augmenté à 4 comprimés (400 mg) par jour, en cas de non-réponse après 1 à 2 mois.
La posologie est réduite progressivement après obtention de la rémission à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 400 mg par semaine sur plusieurs années.
Traitement préventif des rechutes de lupus systémique :
Une posologie quotidienne en chloroquine inférieure à 5 mg/kg de poids idéal est en général suffisante.
Traitement préventif des lucites :
2 à 3 comprimés par jour, à débuter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours, soit 200 à 300 mg de chloroquine par jour.
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde :
2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en doses fractionnées (soit 200 à 300 mg de chloroquine).
1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en doses fractionnées (soit 100 à 200 mg de chloroquine).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Afin d'éviter les nausées et vomissements, administrer la chloroquine après les repas.
Afin de prévenir la survenue de troubles du sommeil qui peuvent être liés au traitement, il est préférable d'absorber le comprimé après le repas du matin ou du midi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (la chloroquine), à ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Rétinopathie (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique, ce après avoir mis en balance les bénéfices et les risques éventuels encourus) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- En cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram et la dompéridone en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise de chloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.
Chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive, la prise de chloroquine peut favoriser la survenue d'une atteinte hépatique et ce de façon dose-dépendante (cf Effets indésirables).
Chez les sujets atteints de psoriasis, l'administration de chloroquine peut entraîner une aggravation des lésions.
Rétinopathie :
Des rétinopathies/maculopathies, y compris dégénérescence maculaire ont été rapportées chez les patients traités au long cours par la chloroquine (généralement chez des patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques) (cf Effets indésirables). Ces atteintes liées à l'accumulation de chloroquine dans la rétine peuvent être irréversibles.
L'utilisation concomitante de la chloroquine avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, tels que le tamoxifène, n'est pas recommandée (cf Interactions).
La chloroquine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une rétinopathie sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique (cf Contre-indications).
Afin de dépister les complications rétiniennes liées à l'utilisation de la chloroquine, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé.
Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément.
En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :
- La dose quotidienne prescrite : les doses de chloroquine inférieures à 4 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque.
- La durée du traitement : aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.
- La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

Chez les patients avec une acuité visuelle normale, traités par les doses de chloroquine considérées comme les doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).
Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.
Si une modification visuelle révélatrice d'une rétinopathie/maculopathie survient pendant le traitement, la chloroquine doit être immédiatement arrêtée, le pronostic visuel semblant meilleur lors de l'arrêt précoce de la chloroquine, et le patient doit être mis sous surveillance. Les changements rétiniens (et troubles visuels) peuvent évoluer même après l'arrêt du traitement.
Troubles extrapyramidaux :
Des troubles extrapyramidaux aigus (cf Effets indésirables, Surdosage) ont été rapportés sous chloroquine, disparaissant généralement à l'arrêt du traitement et/ou avec un traitement symptomatique (benzodiazépines et/ou atropiniques). La poursuite du traitement ne doit se faire qu'après évaluation de la balance bénéfice/risque pour le patient et le patient devra être mis sous surveillance.
La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).
Hypoglycémie :
Il a été rapporté des cas d'hypoglycémie sévère sous chloroquine, notamment des cas de perte de connaissance ou des mises en jeu du pronostic vital liées à une hypoglycémie chez des patients traités ou non par antidiabétiques (cf Effets indésirables). Les patients traités par chloroquine doivent être avertis du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes associés. Une surveillance de la glycémie chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice est recommandée et leur traitement devra être rediscuté si nécessaire.
Allongement de l'intervalle QTc :
Il a été montré que la chloroquine entraînait un allongement de l'intervalle QTc chez certains patients.
La chloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et/ou des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que :
- maladie cardiaque, p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde,
- affections pro-arythmiques, p. ex. bradycardie (< 50 bpm),
- antécédents de dysrythmies ventriculaires,
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées,
- traitement concomitant par des agents allongeant l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions),

car le risque d'arythmies ventriculaires pourrait alors être accru, avec parfois une issue fatale.
L'amplitude de l'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec l'augmentation des concentrations du médicament. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée (voir également rubriques Effets indésirables, Surdosage).
Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent au cours du traitement par la chloroquine, le traitement doit être interrompu et un ECG doit être réalisé.
Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, la prudence est recommandée dans ces populations.
Cardiomyopathie et toxicité cardiaque chronique :
Lorsque des troubles de la conduction sont diagnostiqués (bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire), une toxicité chronique de ce médicament doit être envisagée.
Des cas de cardiomyopathie ont été signalés chez des patients traités par la chloroquine, conduisant à une insuffisance cardiaque, avec parfois une issue fatale (cf Effets indésirables, Surdosage). Une surveillance clinique des signes et symptômes de cardiomyopathie est conseillée. Le traitement par chloroquine doit être interrompu si une cardiomyopathie apparaît.
Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand la chloroquine est administrée concomitamment avec des médicaments à base d'agalsidase. Aucune donnée clinique ne confirme les conséquences potentielles de cette inactivation enzymatique.
Précautions particulières d'emploi :
La chloroquine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale (prévoir une adaptation de la posologie).
La chloroquine sera utilisée avec prudence en cas d'épilepsie.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Des cas isolés d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés chez des sujets déficitaires en G6PD recevant de la chloroquine. En conséquence, la chloroquine doit être utilisée avec prudence chez ces patients notamment si ce produit est administré en association avec d'autres médicaments pouvant provoquer une anémie hémolytique. Une surveillance hématologique peut être nécessaire dans ce cas.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
- Citalopram ou escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes ou d'induire un allongement de l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques, l'halofantrine, la luméfantrine, la pentamidine, certains antibiotiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Tamoxifène : l'utilisation concomitante de la chloroquine avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, tels que le tamoxifène, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antidépresseurs tricycliques : la chloroquine doit être utilisée avec prudence en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
- Topiques gastro-intestinaux antiacides et charbon : sels (carbonates, citrates, gluconates, magaldrates, phosphates, sulfates, silicates), oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium. Diminution de l'absorption digestive de la chloroquine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la chloroquine (plus de 2 heures si possible).
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la chloroquine.
- Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :
- Cimétidine : ralentissement de l'élimination de la chloroquine et risque de surdosage.
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : l'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la chloroquine.
En conséquence, la chloroquine peut être prescrite pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La chloroquine est excrétée dans le lait maternel (2,2 à 4,2 pour cent de la dose administrée).
L'allaitement est possible en cas de traitement prophylactique et curatif du paludisme.
Il n'existe pas de données pertinentes évaluant la tolérance chez l'enfant allaité au cours d'un traitement par la chloroquine au long cours.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sera attirée sur le risque de troubles visuels transitoires (vision floue, troubles de l'accommodation) pouvant apparaître lors de traitement par chloroquine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes (incluant angiœdème).

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent: possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements (cédant généralement lors de la poursuite du traitement), diarrhées.

Affections hépatobiliaires :
- Très rare : élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : modifications de la formule sanguine à type de neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.
- Fréquence indéterminée : anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD traités concomitamment avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles psychiatriques :
- Très fréquent : insomnies.
- Fréquent : dépression.
- Rare : agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination.
- Très rare : épisodes psychotiques.
- Fréquence indéterminée : comportement suicidaire.

Troubles du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements.
- Rare : neuropathies à dose élevée (polynévrites).
- Très rare : convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : troubles extrapyramidaux aigus (tels que dystonie, dyskinésie, protrusion de la langue, torticolis) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

Effets oculaires :
- Fréquent : troubles de l'accommodation, vision floue.
- Rare : opacités cornéennes lors de traitement prolongé (régressant à l'arrêt du traitement).
- Fréquence indéterminée : d'exceptionnels cas de rétinopathies liées à l'accumulation de chloroquine et pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, ont été décrits chez des patients recevant un traitement au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de maculopathie et dégénérescence maculaire pouvant être irréversibles ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de la chloroquine.

Atteintes de l'oreille et du labyrinthe :
- Très rare : acouphènes, hypoacousie, surdité.

Effets cutanéo-muqueux :
- Très fréquent : prurit.
- Fréquent : éruption cutanée.
- Rare : troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses), exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement), alopécie.
- Fréquence indéterminée : des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi), des cas de dermite exfoliatrice, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, des cas de photosensibilité ont été exceptionnellement rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Des pneumonies à éosinophiles ont été exceptionnellement rapportées.

Atteintes musculo-squelettiques et systémiques :
- Rare : myopathie à dose élevée.

Affections cardiaques :
- Rare : cardiomyopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage), torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ont été rapportés aux doses thérapeutiques ou lors d'un surdosage en chloroquine. Le risque est majoré si la chloroquine est administrée à doses élevées et l'évolution peut être fatale (cf Surdosage).
  D'exceptionnels cas de cardiomyopathies pouvant mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été décrits après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique.
- Fréquence indéterminée : troubles de la conduction tels que bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dose dangereuse :
- Adulte : à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 20 comprimés en 1 prise).
- Enfant : à partir de 25 mg/kg de chloroquine en 1 prise, soit pour un poids corporel de :
  - Pour un enfant de 10 kg : à partir de 2 comprimés ;
  - Pour un enfant de 20 kg : à partir de 5 comprimés ;
  - Pour un enfant de 30 kg : à partir de 7 comprimés ;
  - Pour un enfant de 40 kg : à partir de 10 comprimés.

La chloroquine est absorbée rapidement. Elle est hautement toxique lors de surdosages, particulièrement chez les enfants.

Symptômes de surdosage en chloroquine :
En cas d'intoxication grave, un élargissement du complexe QRS, des bradycardies, un rythme nodal, un allongement de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire, une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire peuvent survenir. Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG : troubles du rythme et de la conduction, aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS, torsade de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement.
Une hypokaliémie peut survenir, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale consécutive à une insuffisance cardiaque ou respiratoire ou à un trouble du rythme cardiaque.
Des cas de troubles extrapyramidaux ont été également rapportés lors de surdosage en chloroquine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Conduite à tenir :
Toute suspicion d'intoxication par la chloroquine impose l'hospitalisation. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par la chloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage peut être posée. En cas d'intoxication grave (dose supposée ingérée ⩾ 4 g ou hypotension et/ou signes ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé :
- Adrénaline : 0,25 µg/kg/min.
- Intubation, ventilation assistée.
- Diazépam : 2 mg/kg en 30 minutes, puis 2 à 4 mg/kg/24 heures.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination rapide de la chloroquine en cas d'intoxication (la clairance de dialyse représente 15 % de la clairance totale).
L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguinotransfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage à la chloroquine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique (code ATC : P01BA01 ; P : parasitologie).
La chloroquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle exerce une action essentiellement schizontocide sur les formes érythrocytaires des *Plasmodium.*
Il existe des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines en Asie du Sud-Est, au nord de l'Amérique du Sud et en Afrique. Des cas de résistance de paludisme à *Plasmodium vivax* ont été observés chez des sujets traités par chloroquine en Papouasie-Nouvelle-Guinée, ainsi qu'en Indonésie (Irian Jaya), au Myanmar et à Vanuatu.
La chloroquine est inactive sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium.*
A des posologies relativement fortes et prolongées, la chloroquine a une activité dans les maladies du collagène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption est rapide et intense. Les concentrations maximales sont obtenues entre la 2e et la 6e heure suivant l'administration.
La prise de nourriture facilite l'absorption de la chloroquine et augmente sa biodisponibilité.

Distribution :
La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme. Elle se fixe dans les tissus contenant de la mélanine (peau, rétine) et dans les globules rouges. Sa concentration augmente dans les érythrocytes parasités.
La chloroquine se fixe à 50 % aux protéines plasmatiques (albumine, α1-acide glycoprotéine, gamma-globulines).

Biotransformation :
Le métabolite principal est la déséthylchloroquine, dont la concentration maximale est environ 30 pour cent de celle de la chloroquine, qui a sensiblement le même profil de distribution et une fixation tissulaire analogue. Son activité in vitro est semblable à celle de la chloroquine.
La demi-vie d'élimination est de 10 à 30 jours.

Élimination :
L'excrétion est essentiellement urinaire puisque 50 à 60 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines dont environ 70 % sous forme inchangée, 25 % sous forme de déséthylchloroquine, et 5 % sous forme d'autres métabolites. Cette élimination urinaire est très lente.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930731178 (1947/98, RCP rév 02.10.17) 20 cp.
3400930731000 (1947/98, RCP rév 02.10.17) 100 cp.
Prix : 1,97 € (20 comprimés à 100 mg).
4,72 € (100 comprimés à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

NIVAQUINE ® sirop

chloroquine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 25 mg/5 ml : Flacon de 150 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION	*p c mes*
Chloroquine	25 mg

(sous forme de sulfate : 34,05 mg/c mes)
Excipients : acide citrique monohydraté, caramel (E150), extrait sec de café, solution de saccharose, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : saccharose (4,15 g/c mes).

DC INDICATIONS

Traitement curatif et préventif du paludisme.
Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement curatif du paludisme :
- Adulte :
  La forme comprimé, mieux adaptée à la délivrance de la dose adéquate, doit être préférée : 600 mg en 1 prise, puis 300 mg, 6 heures plus tard.
  2e et 3e jours : 300 mg par jour en 1 seule prise.
- Enfant :
  1er jour : 10 mg/kg en 1 prise, puis 5 mg/kg, 6 heures plus tard.
  2e et 3e jours : 5 mg/kg/jour.

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, il faut suspecter une résistance du *Plasmodium* à la chloroquine et envisager rapidement un autre traitement antipaludique.

Traitement prophylactique du paludisme :
Le traitement sera débuté le jour du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.
- Adulte :
  La forme comprimé, mieux adaptée à la délivrance de la dose adéquate, doit être préférée : 100 mg par jour.
- Enfant : 1,7 mg/kg par jour.
  En dessous de 10 kg : 1 cuillère-mesure (25 mg), 1 jour sur 2.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Afin d'éviter les nausées et vomissements, administrer la chloroquine après les repas.
Afin de prévenir la survenue de troubles du sommeil qui peuvent être liés au traitement, il est préférable d'absorber le médicament après le repas du matin ou du midi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active (la chloroquine), à ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Rétinopathie (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique, ce après avoir mis en balance les bénéfices et les risques éventuels encourus) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- En cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram et la dompéridone en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise de chloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.
Chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive, la prise de chloroquine peut favoriser la survenue d'une atteinte hépatique et ce de façon dose-dépendante (cf Effets indésirables).
Chez les sujets atteints de psoriasis, l'administration de chloroquine peut entraîner une aggravation des lésions.

Rétinopathie :
Des rétinopathies/maculopathies, y compris dégénérescence maculaire ont été rapportées chez les patients traités au long cours par la chloroquine (généralement chez des patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques) (cf Effets indésirables). Ces atteintes liées à l'accumulation de chloroquine dans la rétine peuvent être irréversibles.
L'utilisation concomitante de la chloroquine avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, tels que le tamoxifène, n'est pas recommandée (cf Interactions).
La chloroquine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une rétinopathie sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique (cf Contre-indications).
Afin de dépister les complications rétiniennes liées à l'utilisation de la chloroquine, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé.
Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément.
En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :
- La dose quotidienne prescrite : les doses de chloroquine inférieures à 4 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque.
- La durée du traitement : aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.
- La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

Chez les patients avec une acuité visuelle normale, traités par les doses de chloroquine considérées comme les doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).
Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.
Si une modification visuelle révélatrice d'une rétinopathie/maculopathie survient pendant le traitement, la chloroquine doit être immédiatement arrêtée, le pronostic visuel semblant meilleur lors de l'arrêt précoce de la chloroquine, et le patient doit être mis sous surveillance. Les changements rétiniens (et troubles visuels) peuvent évoluer même après l'arrêt du traitement.

Troubles extrapyramidaux :
Des troubles extrapyramidaux aigus (cf Effets indésirables, Surdosage) ont été rapportés sous chloroquine, disparaissant généralement à l'arrêt du traitement et/ou avec un traitement symptomatique (benzodiazépines et/ou atropiniques). La poursuite du traitement ne doit se faire qu'après évaluation de la balance bénéfice/risque pour le patient et le patient devra être mis sous surveillance.
La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

Hypoglycémie :
Il a été rapporté des cas d'hypoglycémie sévère sous chloroquine, notamment des cas de perte de connaissance ou des mises en jeu du pronostic vital liées à une hypoglycémie chez des patients traités ou non par antidiabétiques (cf Effets indésirables). Les patients traités par chloroquine doivent être avertis du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes associés. Une surveillance de la glycémie chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice est recommandée et leur traitement devra être rediscuté si nécessaire.

Allongement de l'intervalle QTc :
Il a été montré que la chloroquine entraînait un allongement de l'intervalle QTc chez certains patients.
La chloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et/ou des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que :
- maladie cardiaque, p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde,
- affections pro-arythmiques, p. ex. bradycardie (< 50 bpm),
- antécédents de dysrythmies ventriculaires,
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées,
- traitement concomitant par des agents allongeant l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions),

car le risque d'arythmies ventriculaires pourrait alors être accru, avec parfois une issue fatale.
L'amplitude de l'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec l'augmentation des concentrations du médicament. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée (voir également rubriques Effets indésirables, Surdosage).
Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent au cours du traitement par la chloroquine, le traitement doit être interrompu et un ECG doit être réalisé.
Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par

conséquent, la prudence est recommandée dans ces populations.

Cardiomyopathie et toxicité cardiaque chronique : Lorsque des troubles de la conduction sont diagnostiqués (bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire), une toxicité chronique de ce médicament doit être envisagée.

Des cas de cardiomyopathie ont été signalés chez des patients traités par la chloroquine, conduisant à une insuffisance cardiaque, avec parfois une issue fatale (cf Effets indésirables, Surdosage). Une surveillance clinique des signes et symptômes de cardiomyopathie est conseillée. Le traitement par chloroquine doit être interrompu si une cardiomyopathie apparaît.

Il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand la chloroquine est administrée concomitamment avec des médicaments à base d'agalsidase. Aucune donnée clinique ne confirme les conséquences potentielles de cette inactivation enzymatique.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Précautions particulières d'emploi :

La chloroquine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale (prévoir une adaptation de la posologie).

La chloroquine sera utilisée avec prudence en cas d'épilepsie.

Ce médicament contient 4,15 g de saccharose par cuillère-mesure, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Des cas isolés d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés chez des sujets déficitaires en G6PD recevant de la chloroquine. En conséquence, la chloroquine doit être utilisée avec prudence chez ces patients notamment si ce produit est administré en association avec d'autres médicaments pouvant provoquer une anémie hémolytique. Une surveillance hématologique peut être nécessaire dans ce cas.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Citalopram ou escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes ou d'induire un allongement de l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques, l'halofantrine, la luméfantrine, la pentamidine, certains antibiotiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Tamoxifène : l'utilisation concomitante de la chloroquine avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, tels que le tamoxifène, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidépresseurs tricycliques : la chloroquine doit être utilisée avec prudence en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
- Topiques gastro-intestinaux antiacides et charbon : sels (carbonates, citrates, gluconates, magaldrates, phosphates, sulfates, silicates), oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium. Diminution de l'absorption digestive de la chloroquine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la chloroquine (plus de 2 heures si possible).
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la chloroquine.
- Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

- Cimétidine : ralentissement de l'élimination de la chloroquine et risque de surdosage.
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : l'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la chloroquine.

En conséquence, la chloroquine peut être prescrite pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La chloroquine est excrétée dans le lait maternel (2,2 à 4,2 pour cent de la dose administrée).

L'allaitement est possible en cas de traitement prophylactique et curatif du paludisme.

Il n'existe pas de données pertinentes évaluant la tolérance chez l'enfant allaité au cours d'un traitement par la chloroquine au long cours.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sera attirée sur le risque de troubles visuels transitoires (vision floue, troubles de l'accommodation) pouvant apparaître lors de traitement par chloroquine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes (incluant angiœdème).

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent: possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements (cédant généralement lors de la poursuite du traitement), diarrhées.

Affections hépatobiliaires :

- Très rare : élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : modifications de la formule sanguine à type de neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.
- Fréquence indéterminée : anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD traités concomitamment avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles psychiatriques :

- Très fréquent : insomnies.
- Fréquent : dépression.
- Rare : agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination.
- Très rare : épisodes psychotiques.
- Fréquence indéterminée : comportement suicidaire.

Troubles du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements.
- Rare : neuropathies à dose élevée (polynévrites).
- Très rare : convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : troubles extrapyramidaux aigus (tels que dystonie, dyskinésie, protrusion de la langue, torticolis) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

Effets oculaires :

- Fréquent : troubles de l'accommodation, vision floue.
- Rare : opacités cornéennes lors de traitement prolongé (régressant à l'arrêt du traitement).
- Fréquence indéterminée : d'exceptionnels cas de rétinopathies liées à l'accumulation de chloroquine et pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, ont été décrits chez des patients recevant un traitement au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de maculopathie et dégénérescence maculaire pouvant être irréversibles ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de la chloroquine.

Atteintes de l'oreille et du labyrinthe :

- Très rare : acouphènes, hypoacousie, surdité.

Effets cutanéo-muqueux :

- Très fréquent : prurit.
- Fréquent : éruption cutanée.
- Rare : troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses), exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement), alopécie.
- Fréquence indéterminée : des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi), des cas de dermite exfoliatrice, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, des cas de photosensibilité ont été exceptionnellement rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Des pneumonies à éosinophiles ont été exceptionnellement rapportées.

Atteintes musculo-squelettiques et systémiques :

- Rare : myopathie à dose élevée.

Affections cardiaques :

- Rare : cardiomyopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquence indéterminée : troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage), torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ont été rapportés aux doses thérapeutiques ou lors d'un surdosage en chloroquine. Le risque est majoré si la chloroquine est administrée à doses élevées et l'évolution peut être fatale (cf Surdosage).
  D'exceptionnels cas de cardiomyopathies pouvant mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été décrits après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique.
- Fréquence indéterminée : troubles de la conduction tels que bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dose dangereuse :

- Adulte : à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 80 cuillères-mesures en 1 prise).
- Enfant : à partir de 25 mg/kg de chloroquine en 1 prise, soit pour un poids corporel de :
  - Pour un enfant de 10 kg : à partir de 10 cuillères-mesures ;
  - Pour un enfant de 20 kg : à partir de 20 cuillères-mesures ;
  - Pour un enfant de 30 kg : à partir de 30 cuillères-mesures ;
  - Pour un enfant de 40 kg : à partir de 40 cuillères-mesures.

La chloroquine est absorbée rapidement. Elle est hautement toxique lors de surdosages, particulièrement chez les enfants.

Symptômes de surdosage en chloroquine :

En cas d'intoxication grave, un élargissement du complexe QRS, des bradycardies, un rythme nodal, un allongement de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire, une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire peuvent survenir. Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG : troubles du rythme et de la conduction, aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS, torsade de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement.

Une hypokaliémie peut survenir, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale consécutive à une insuffisance cardiaque ou respiratoire ou à un trouble du rythme cardiaque.

Des cas de troubles extrapyramidaux ont été également rapportés lors de surdosage en chloroquine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Conduite à tenir :

Toute suspicion d'intoxication par la chloroquine impose l'hospitalisation. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par la chloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage peut être posée. En cas d'intoxication grave (dose supposée ingérée ⩾ 4 g ou hypotension et/ou signes ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé :

- Adrénaline : 0,25 µg/kg/min.
- Intubation, ventilation assistée.
- Diazépam : 2 mg/kg en 30 minutes, puis 2 à 4 mg/kg/24 heures.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination rapide de la chloroquine en cas d'intoxication (la clairance de dialyse représente 15 % de la clairance totale).

L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguinotransfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage à la chloroquine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique (code ATC : P01BA01 ; P : parasitologie).

La chloroquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle exerce une action essentiellement schizontocide sur les formes érythrocytaires des *Plasmodium*.

Il existe des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines en Asie du Sud-Est, au nord de l'Amérique du Sud et en Afrique. Des cas de résistance de paludisme à *Plasmodium vivax* ont été observés chez des sujets traités par chloroquine en Papouasie-Nouvelle-Guinée, ainsi qu'en Indonésie (Irian Jaya), au Myanmar et à Vanuatu.

La chloroquine est inactive sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium*.

A des posologies relativement fortes et prolongées, la chloroquine a une activité dans les maladies du collagène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption est rapide et intense. Les concentrations maximales sont obtenues entre la 2e et la 6e heure suivant l'administration.

La prise de nourriture facilite l'absorption de la chloroquine et augmente sa biodisponibilité.

Distribution :

La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme. Elle se fixe dans les tissus contenant de la mélanine (peau, rétine) et dans les globules rouges. Sa concentration augmente dans les érythrocytes parasités.

La chloroquine se fixe à 50 % aux protéines plasmatiques (albumine, α1-acide glycoprotéine, gamma-globulines).

Biotransformation :

Le métabolite principal est la déséthylchloroquine, dont la concentration maximale est environ 30 pour cent de celle de la chloroquine, qui a sensiblement le même profil de distribution et une fixation tissulaire analogue. Son activité in vitro est semblable à celle de la chloroquine.

La demi-vie d'élimination est de 10 à 30 jours.

Élimination :

L'excrétion est essentiellement urinaire puisque 50 à 60 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines dont environ 70 % sous forme inchangée, 25 % sous forme de déséthylchloroquine, et 5 % sous forme d'autres métabolites. Cette élimination urinaire est très lente.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932544455 (1956/97, RCP rév 02.10.17).

Prix : 8,06 € (flacon de 150 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

NOCERTONE®

oxétorone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

COMPOSITION	*p cp*
Oxétorone (DCI) fumarate	60 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 6 mPa.s, macrogol 6000, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Traitement de fond de la migraine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 2 comprimés par jour.

Dans les cas rebelles, la posologie peut être portée à 3 comprimés par jour sans la dépasser.

Répartir les doses au repas du soir et au coucher.

L'oxétorone, visant à modifier le terrain migraineux, doit être pris quotidiennement pendant plusieurs mois.

L'oxétorone est dépourvu d'effets sur l'accès migraineux constitué et peut être associé avec les autres antimigraineux, notamment ceux utilisés en traitement de la crise.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'hypersensibilité à l'oxétorone ou à l'un des constituants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement du fait de la majoration par l'alcool des effets sédatifs de l'oxétorone (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'oxétorone. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène : ces données ne permettent pas d'anticiper un effet malformatif dans l'espèce humaine.

En l'absence de données d'utilisation chez la femme enceinte, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'oxétorone tout au long de la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de donnée sur le passage dans le lait, le risque n'est pas connu. Compte tenu des effets indésirables potentiels, l'utilisation de l'oxétorone n'est pas recommandée pendant la période d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'attirer l'attention, notamment des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets sur les organes de la reproduction et effets endocriniens :

Exceptionnels cas d'hyperprolactinémie, de galactorrhée et d'hypertrophie mammaire.

Effets sur le système nerveux central :

Ils surviennent surtout à doses élevées : somnolence surtout en début de traitement, manifestations extrapyramidales (hypertonie, dyskinésie, tremblements) de fréquence inconnue.

Effets psychiatriques :

Fréquence inconnue : syndrome dépressif, syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Effets digestifs :

Exceptionnellement : diarrhées profuses cédant à l'arrêt du traitement.

Fréquence inconnue : colites microscopiques (colite lymphocytaire ou colite collagène).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquence inconnue : appétit excessif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptomatologie :

Les symptômes qui pourraient être observés sont ceux d'une intoxication par les neuroleptiques : syndrome parkinsonien très grave, coma.

Ont aussi été rapportés des convulsions et des troubles de la conduction cardiaque.

Conduite à tenir :

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antimigraineux (code ATC : N02CX06).

En pharmacologie, le fumarate d'oxétorone est un antihistaminique H_1 qui possède aussi des propriétés antagonistes de la sérotonine et la dopamine. Il possède également des propriétés antalgiques et antiémétiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale d'une dose unique, l'absorption est rapide, la biodisponibilité est d'environ 10 %, le pic sanguin maximal est atteint en 4 heures. Après une administration répétée, la concentration plasmatique d'équilibre est atteinte après 3 à 4 jours.

La demi-vie d'élimination est d'environ 24 h. La fraction métabolisée, en partie par glucorono et sulfoconjugaison, dépasse 95 %. L'élimination se fait par moitié par voie rénale et par voie intestinale. Après une dose unique, 40 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines et 46 % dans les fèces.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931808534 (1974/94, RCP rév 25.09.13).

Prix : 4,29 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

NOCTAMIDE ®

lormétazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 1 mg : Étui de 14.

Comprimé sécable à 2 mg : Étui de 14.

COMPOSITION	*p comprimé*
Lormétazépam (DCI) micronisé	1 mg
ou	2 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de maïs, povidone K 25, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :

- Insomnie occasionnelle.
- Insomnie transitoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

L'utilisation du lormétazépam chez l'enfant de moins de 18 ans n'est pas recommandée en l'absence de données. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 2 mg par jour ne sera pas dépassée.

- Adulte de moins de 65 ans : la posologie habituelle est de 1 à 2 mg par jour, à prendre immédiatement avant le coucher avec un liquide.
- Sujet âgé ou insuffisant rénal : il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.
- Sujet insuffisant respiratoire chronique ou insuffisant hépatique : chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique légère ou modérée ou une insuffisance hépatique, une réduction de la dose doit être envisagée.

Durée du traitement :

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme lors d'un voyage, par exemple),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit **jamais** être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants de Noctamide, ou à une autre benzodiazépine.
- Insuffisance respiratoire sévère (par exemple bronchopneumopathie chronique obstructive sévère).
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Tolérance pharmacologique :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Chez ces patients, Noctamide doit être utilisé avec une extrême prudence.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner un phénomène de sevrage si le traitement est arrêté brutalement.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension nerveuse, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, hyperacousie, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Il est peu probable que cela survienne avec Noctamide, sa demi-vie étant d'environ 10 heures.

Cependant, l'utilisation de Noctamide après la prise sur une longue durée et/ou à forte dose d'une benzodiazépine avec une demi-vie significativement plus longue peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf Posologie/Mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de 7 à 8 heures environ.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez l'enfant et le sujet âgé ainsi que chez les patients présentant un syndrome cérébral organique. Elles imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés, comme Noctamide, doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation, de fatigue, d'effet myorelaxant (faiblesse musculaire), d'ataxie, et de vertiges, qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Chez ces patients, la posologie doit être réduite (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients atteints d'une ataxie cérébelleuse ou spinale :

Noctamide doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une ataxie cérébelleuse ou spinale.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Il existe peu de données pharmacocinétiques concernant une prise unique de Noctamide chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La clairance plasmatique est réduite chez ces patients et conduit en moyenne à un doublement de la concentration maximale et de l'exposition systémique (AUC). Toutefois, aucune donnée pharmacocinétique issue d'études cliniques n'est disponible concernant une administration réitérée de Noctamide dans cette population de patients.

Il est recommandé de traiter les patients présentant une insuffisance hépatique avec prudence, car les benzodiazépines peuvent accélérer l'apparition d'une encéphalopathie. Chez ces patients, une élévation de l'exposition systémique a été observée. Une réduction de la dose doit donc être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).

Noctamide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Patients présentant une insuffisance rénale sévère :

Noctamide doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

Durée de traitement :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant :

L'utilisation de Noctamide n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

Sujet âgé, insuffisant rénal :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir également ci-dessus : Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisant hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie (voir également ci-dessus : Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs) : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques dont la clozapine ; barbituriques ; autres anxiolytiques/hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; anticonvulsivants ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage, particulièrement chez les personnes âgées.
  Pour la clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Buprénorphine, lorsque celle-ci est utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Bêtabloquants : la prise concomitante de bêtabloquants peut augmenter les effets cliniques du lormétazépam.
- Glycosides cardiotoniques : la prise concomitante de lormétazépam et de glycosides cardiotoniques peut augmenter les concentrations plasmatiques des glycosides cardiotoniques.

Les interactions suivantes ont été décrites pour les benzodiazépines dont l'élimination est similaire à celle du lormétazépam :

- Méthylxanthines : la prise concomitante de méthylxanthines peut réduire l'effet sédatif.
- Médicaments contenant des œstrogènes : la prise concomitante de médicaments contenant des œstrogènes peut réduire les concentrations plasmatiques des benzodiazépines.
- Rifampicine : la prise concomitante de rifampicine peut réduire l'effet sédatif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage

néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de lormétazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de lormétazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par lormétazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

De faibles quantités de lormétazépam sont excrétées dans le lait maternel.

Par conséquent, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence, d'amnésie, d'altération de la concentration et des fonctions musculaires.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. Ce risque est majoré en cas de consommation d'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Au début du traitement, des effets indésirables tels que somnolence pendant la journée, troubles émotionnels, baisse de vigilance, confusion, fatigue, céphalées, étourdissements, faiblesse musculaire, ataxie ou vision double peuvent se produire ; ces effets indésirables disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients recevant Noctamide sont : céphalées, sédation et anxiété.

Les effets indésirables les plus graves sont : angiœdème, suicide ou tentative de suicide, pouvant révéler une dépression préexistante.

Les effets indésirables rapportés sous Noctamide sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe selon la classification MedDRA (MedDRA, version 13.1). Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Les effets indésirables issus des essais cliniques (chez 852 patients ; dose administrée : 0,5 mg à 3 mg de lormétazépam) sont décrits ci-dessous par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) et fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).

Les effets indésirables uniquement identifiés au cours de l'utilisation postmarketing, et pour lesquels une fréquence n'a pas pu être estimée, sont listés sous la fréquence « inconnue » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou associés à l'utilisation (surveillance postmarketing) de Noctamide

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Angiœdème*
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, diminution de la libido
Fréquence inconnue	Suicides (révélation d'une dépression préexistante)*, tentative de suicide (révélation d'une dépression préexistante)*, psychose aiguë**, hallucination**, dépendance**, dépression (révélation d'une dépression préexistante)**, illusion**, syndrome de sevrage (insomnie de rebond)**, agitation**, agressivité**, irritabilité**, nervosité, colère**, cauchemars**, comportement anormal**, troubles émotionnels
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Étourdissements**, sédation, somnolence**, troubles de l'attention, amnésie**, trouble visuel (diplopie), troubles de l'élocution, dysgueusie, bradyphrénie
Fréquence inconnue	État confusionnel, baisse de vigilance, ataxie**, faiblesse musculaire**
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées, douleur abdominale haute, constipation, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Fréquence inconnue	Urticaire, éruption cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Troubles de la miction
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, hyperhidrose
Fréquence inconnue	Fatigue**
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence inconnue	Chute

* Des cas de menace du pronostic vital et/ou mortels ont été signalés.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description de certains effets indésirables :

Dépendance :

L'utilisation de Noctamide et d'autres benzodiazépines peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique, même aux doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.

Un syndrome de sevrage se manifeste par des symptômes tels que anxiété importante, tension, nervosité, confusion, irritabilité, céphalées et douleurs musculaires.

Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hallucinations, paresthésies des membres, troubles sensoriels à la lumière, au bruit et au contact physique, hyperacousie et convulsions.

Pour plus d'informations sur la dépendance/le phénomène de sevrage, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Troubles psychiatriques :

Une insomnie de rebond peut se produire à l'arrêt du traitement.

Réactions psychiatriques et paradoxales :

Des réactions, comme la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, l'illusion, la colère, la survenue de cauchemars, d'hallucinations, de psychoses, un comportement inapproprié et d'autres troubles du comportement, sont connues pour se produire lors de l'utilisation de Noctamide.

Une dépression préexistante peut être révélée par l'utilisation de benzodiazépines, comme Noctamide. Le risque suicidaire peut être augmenté chez de tels patients. Noctamide doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent de dépression (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du système nerveux :

Amnésie :

Noctamide peut induire une amnésie antérograde ; celle-ci peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Comme avec les autres benzodiazépines, le pronostic vital n'est généralement pas menacé lors d'un surdosage par Noctamide.

Dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), le pronostic vital peut être engagé. Il peut survenir une dépression respiratoire, rarement un coma.

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Symptômes :

Les cas bénins se manifestent par des signes de somnolence, fatigue, trouble de la vision, confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

Prise en charge :

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes.

Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs/dérivés de la benzodiazépine (code ATC : N05CD06).

Le lormétazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA, également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption du lormétazépam est moyennement rapide avec un Tmax atteint en 3 heures environ. La biodisponibilité est élevée, de l'ordre de 80 %.

Distribution :

La liaison aux protéines est de 88 %. Le volume de distribution est de 4,5 l/kg.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 heures. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le très faible pourcentage (< 1,5 %) de lormétazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Le métabolite du lormétazépam est le dérivé déméthylé, c'est-à-dire le lorazépam, pharmacologiquement actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère, et qui est éliminé sous forme de dérivé glycuroconjugué, hydrosoluble, dans les urines.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue, et donc la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre et des demi-vies. Il importe de diminuer les doses.
- Insuffisant hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de l'air et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

La durée de prescription de ce médicament ne peut être supérieure à 4 semaines.

AMM 3400934966743 (1987, RCP rév 09.02.17) 14 cp 1 mg.
3400935447005 (1987, RCP rév 09.02.17) 14 cp 2 mg.

Prix : 0,99 € (14 comprimés à 1 mg).
1,36 € (14 comprimés à 2 mg).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

NODEX® ADULTES

dextrométhorphane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop adulte : Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p unidose*

Dextrométhorphane bromhydrate .... 25 mg

Excipients : gomme xanthane, acide citrique, glycérol, sucralose, maltitol liquide, arôme artificiel caramel-menthe (rhum : 18,75 % ; cacao ; alcool éthylique ; eau : 26,35 % ; fenugrec : 5 % ; huile essentielle de menthe ; maltol ; vanilline ; acétylméthylcarbinol ; aldéhyde benzoïque : 1 % ; solvant [propylèneglycol : 52 %]), benzoate de sodium (E211), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : maltitol liquide (7,00 g par unidose), éthanol (0,04 g par unidose).

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte (à partir de 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Une unidose contient 25 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Prendre une seule unidose (soit 25 mg) par prise.

En cas de besoin, renouveler la prise au bout de 4 heures. Ne pas dépasser 4 prises par jour (soit 100 mg).

Sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

La durée du traitement doit être courte (limitée à 5 jours). Le traitement doit être limité aux horaires où survient la toux, sans dépasser les doses préconisées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allergie à l'un des constituants.
- Association avec les antidépresseurs de type IMAO.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Ce médicament contient 0,56 % v/v d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 0,04 g d'alcool par unidose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse pour les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du maltitol liquide (ou sirop de glucose hydrogéné). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
  Valeur calorique : 2,3 kcal/g de sirop de glucose hydrogéné.
- Ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est déconseillée.

Le dextrométhorphane peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphane doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma).
- IMAO sélectifs (moclobémide, toloxatone), par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma).

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; clonidine et apparentés ; baclofène ; thalidomide. Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, les résultats d'une étude épidémiologique menée sur un effectif restreint de femmes ne mettent pas en évidence d'effets malformatifs particuliers du dextrométhorphane. Toutefois, seules des études sur

de plus grands effectifs permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation ponctuelle du dextrométhorphane ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques du dextrométhorphane (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque théorique de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

ALLAITEMENT :

Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né. En cas d'administration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Vertiges, somnolence.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement bronchospasme.

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Clinique :

Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.

Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.

Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.

Traitement :

En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :
- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.

Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.

Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs, sauf associations aux expectorants ; alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).

Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dextrométhorphane est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400949730537 (1988, RCP rév 04.07.16).

Non remb Séc soc. Collect.

Les Laboratoires BROTHIER
41, rue de Neuilly. 92735 Nanterre cdx
Tél : 01 56 38 30 00. Fax : 01 47 25 51 58
Site web : http://www.brothier.com
E-mail : info@brothier.com
Tél (n° Vert) : 08 00 35 51 53

NOLVADEX ®

tamoxifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (gravé « Nolvadex 10 » ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées opaques.

Comprimé enrobé à 20 mg (gravé « Nolvadex 20 » ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées opaques.

COMPOSITION	*p cp*
Tamoxifène (DCI)	10 mg
ou	20 mg

(sous forme de citrate : 15,2 mg/cp à 10 mg ; 30,4 mg/cp à 20 mg)

Excipients :

Comprimé à 10 mg : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane (E171).

Comprimé à 20 mg : lactose, amidon de maïs, gélatine, carboxyméthylcellulose sodique réticulée, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 300, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Traitement du carcinome mammaire :
- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récidives),
- soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Traitement adjuvant : la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises. Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.
- Traitement des formes évoluées : des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison de une ou deux prises par jour.

CTJ : 0,25 à 0,54 €.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Nolvadex n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Grossesse.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre et d'un sarcome utérin (principalement des tumeurs malignes mullériennes mixtes) est augmenté dans la population traitée par tamoxifène, comparativement à une population témoin non traitée, et justifie une surveillance gynécologique attentive (cf Précautions d'emploi).
- La prévention **primaire** du cancer du sein par le tamoxifène (c'est-à-dire l'administration du produit à des femmes non atteintes) ne se justifie pas en l'absence d'efficacité démontrée à ce jour.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
- Dans la littérature, il a été montré que les individus métaboliseurs lents du CYP2D6 ont un taux plasmatique plus faible en endoxifène, un des métabolites actifs les plus importants du tamoxifène (cf Pharmacocinétique).

  Des traitements concomitants qui inhibent le CYP2D6 peuvent conduire à des concentrations réduites du métabolite actif, l'endoxifène. De ce fait les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) doivent être chaque fois que possible évités pendant le traitement par tamoxifène (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Précautions d'emploi :

Chez l'ensemble des patientes traitées :

- Une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant un risque d'accidents thromboemboliques.
- En raison du risque de survenue d'hypertriglycéridémie et de pancréatite, une surveillance attentive est recommandée chez les patientes présentant une hypertriglycéridémie.
- La détermination des taux de récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone dans la tumeur ou dans ses métastases, avant de débuter le traitement, a une valeur pronostique : cf Indications.
- Un examen gynécologique complet, à la recherche d'une anomalie endométriale préexistante, est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle.
- En outre, la patiente sera avertie de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal : des examens approfondis doivent être pratiqués. En effet, un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (hyperplasies, polypes, cancer) a été observé, vraisemblablement lié à l'activité estrogénique du tamoxifène sur l'endomètre (cf Mises en garde, Effets indésirables).
- En cas de reconstruction microchirurgicale mammaire différée, Nolvadex peut augmenter le risque de complications au niveau microvasculaire du lambeau.
- Effectuer une surveillance de la fonction hépatique au cours des traitements de longue durée (supérieure à 2 ans) : cf Sécurité préclinique.

Chez la femme non ménopausée :

- Le tamoxifène, en tant qu'antiestrogène, peut occasionner de fortes élévations des concentrations plasmatiques d'estradiol (1000 à 2000 pg/ml).
- La femme non ménopausée se trouve ainsi exposée :
  - au maintien de sa fertilité, avec un risque de grossesse, théoriquement contre-indiquée en cas de cancer mammaire ;
  - à la survenue de kystes fonctionnels de l'ovaire, de ménométrorragies.

L'apparition de ces effets secondaires peut nécessiter la mise au repos de l'ovaire.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Nolvadex n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.
- Agents cytotoxiques : risque d'augmentation des accidents thromboemboliques.

Une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75 % des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; exemple : paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une coadministration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exemple : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doit être évitée chaque fois que possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En raison d'un effet malformatif du tamoxifène, retrouvé en expérimentation animale, il convient d'éliminer, avant toute prescription et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, la possibilité d'une grossesse.

Assurer une contraception efficace, ne faisant pas appel à un dérivé estrogénique.

ALLAITEMENT :

Le cancer du sein contre-indique l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs ou utilisateurs de machines sur les risques de troubles visuels et de fatigue attachés à l'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Chez l'ensemble des patientes traitées, il peut être observé :

- Un accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polypes, cancer) imposant une exploration rapide et approfondie de toute patiente signalant des métrorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des incidences peu fréquentes des cancers de l'endomètre et des cas rares de sarcomes utérins (principalement des tumeurs malignes mullériennes mixtes) ont été rapportés.
- Accidents cérébraux vasculaires ischémiques et accidents thromboemboliques fréquents, incluant thrombose profonde, complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction en cas de microchirurgie reconstructive retardée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et embolie pulmonaire. Le risque thromboembolique est augmenté en cas d'association aux agents cytotoxiques.
- Des troubles visuels incluant des cataractes fréquentes, des modifications cornéennes rares et/ou des rétinopathies fréquentes, et pour lesquels un suivi ophtalmologique est recommandé.
- Des cas de neuropathies et de névrites optiques ont été rapportés chez des patientes recevant du tamoxifène pouvant se compliquer par une cécité uni ou bilatérale.
- Fréquemment : des paresthésies, des dysesthésies, des dysgueusies et des neuropathies périphériques sensitives.
- Des bouffées de chaleur et un prurit vulvaire en rapport avec l'effet antiestrogène.
- Des phénomènes nauséeux rares cédant au fractionnement de la thérapeutique.
- Des leucorrhées peu importantes.
- Des manifestations cutanées : éruptions cutanées, urticaire. De rares cas de manifestations cutanées sévères, telles que érythème polymorphe, pemphigus bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, vascularites cutanées, ont été décrits.
- Fréquemment, des réactions allergiques dont des angiœdèmes.
- Une alopécie.
- Des céphalées.
- En début de traitement sont possibles mais rares une aggravation transitoire des symptômes du cancer (douleur et/ou augmentation du volume apparent de la tumeur).
- En début de traitement, peu fréquemment, des patientes présentant des métastases osseuses ont développé une hypercalcémie.
- Une leucopénie parfois associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie, exceptionnellement une neutropénie sévère ; rarement des cas d'agranulocytose ont été rapportés.
- Des modifications des enzymes hépatiques et des anomalies hépatiques plus sévères, avec certaines d'évolution fatale, à type de stéatose, cholestase, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose et insuffisance hépatocellulaire.
- Rarement, des douleurs au niveau de la tumeur et très rarement une rétention hydrosodée.
- Des cas fréquents d'hypertriglycéridémie ou de pancréatite ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des pneumopathies interstitielles ont été signalées peu fréquemment.
- Des cas fréquents d'arthralgie ont été rapportés.
- Des crampes des membres inférieurs et des myalgies ont été fréquemment rapportées.
- Rarement, une augmentation du volume de kystes ovariens.
- Rarement, des polypes vaginaux ont été observés.
- Très rarement, des cas de lupus cutané érythémateux ont été observés.
- Très rarement, des cas de porphyrie cutanée tardive ont été observés.
- Des cas de fatigue ont été très fréquemment rapportés.

Chez la femme non ménopausée, certains effets indésirables sont plus spécifiquement rapportés :

- une aménorrhée ou des irrégularités du cycle ;
- une élévation éventuellement importante des taux d'estradiol circulant, associée à des kystes ovariens et/ou des ménométrorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC).

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent (de $\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (de $\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare (de $\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Sauf indication particulière, les fréquences ont été calculées à partir du nombre d'événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, réalisée chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable traitées pendant 5 ans et sauf indication particulière, la fréquence au sein des groupes de traitement de comparaison ou l'existence, selon l'investigateur, d'un lien de causalité avec le médicament à l'étude n'ont pas été prises en compte.

Tableau 1 : Effets indésirables observés avec Nolvadex

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Fibromes utérins
Peu fréquent	Cancer de l'endomètre
Rare	Sarcome utérin (surtout des tumeurs mullériennes mixtes malignes)[a]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
Rare	Neutropénie[a], agranulocytose[a]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Rétention hydrosodée
Peu fréquent	Hypercalcémie (chez les patients avec des métastases osseuses)

Affections du système nerveux	
Fréquent	Événements vasculaires cérébraux ischémiques, céphalées, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, dysesthésies, dysgueusies et neuropathies périphériques sensitives)
Rare	Névrites optiques
Affections oculaires	
Fréquent	Cataractes, rétinopathie
Rare	Modifications cornéennes, neuropathie optique[(a)]
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Événements thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde, complications microvasculaires au niveau du lambeau de reconstruction et embolie pulmonaire)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissement, diarrhée, constipation
Peu fréquent	Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Enzymes hépatiques anormales, stéatose hépatique
Peu fréquent	Cirrhose hépatique
Rare	Hépatite aiguë, cholestase[(a)], insuffisance hépatocellulaire[(a)], nécrose hépatique[(a)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée
Fréquent	Alopécie
Rare	Angiœdème, syndrome de Stevens-Johnson[(a)], vascularite cutanée[(a)], pemphigoïde bulleuse[(a)], érythème multiforme[(a)]
Très rare	Lupus cutané érythémateux[(b)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes des membres inférieurs, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Ménométrorragies, leucorrhées
Fréquent	Prurit vulvaire, épaississement au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)
Rare	Poussée tumorale[(a)], endométriose[(a)], augmentation du volume de kystes ovariens[(a)], polypes vaginaux
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Très rare	Porphyrie cutanée tardive[(b)]
Investigations	
Fréquent	Hypertriglycéridémie

a) Cet effet indésirable n'a pas été rapporté dans le bras tamoxifène (n = 3094) de l'étude ci-dessus, mais il a été rapporté dans d'autres essais ou d'autres sources. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total par exemple 3094). Elle est calculée comme 3/3094 ce qui correspond à la catégorie de fréquence « rare ».

b) Cet événement n'a pas été observé dans d'autres études cliniques majeures. La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation ponctuelle (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total de 13 357 patientes dans les études cliniques majeures). Elle est calculée comme 3/13 357 ce qui correspond à la catégorie de fréquence « très rare ».

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de tamoxifène à des doses plusieurs fois supérieures à la dose recommandée, lors d'études cliniques.

Des manifestations neurologiques (tremblements, hyperréflexie, dysmétrie, vertiges, troubles de la marche, convulsions) ont été observées chez des patients recevant de fortes doses de tamoxifène lors d'études cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiestrogène (code ATC : L02BA01 ; L : Antinéoplasique et immunomodulateur).

Antiestrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs.

Par ailleurs, le tamoxifène possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse postménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

Chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs aux estrogènes positifs ou si ceux-ci sont inconnus, un traitement par le tamoxifène a montré une réduction significative des récidives de la maladie et une amélioration de la survie à 10 ans.

L'effet est significativement supérieur pour un traitement de 5 ans par rapport à des traitements de 1 ou 2 ans. Cette efficacité paraît indépendante de l'âge, du statut ménopausique, de la dose de tamoxifène et d'une éventuelle chimiothérapie additionnelle.

Un essai non contrôlé a été mené sur un groupe de 28 filles âgées de 2 à 10 ans présentant un syndrome de McCune Albright (MAS) et ayant reçu 20 mg de tamoxifène par jour pendant 12 mois. Une réduction de la fréquence des épisodes de saignements vaginaux ainsi qu'une diminution de la progression de la maturation osseuse et de la croissance ont été observées. Deux patientes ont présenté des effets indésirables liés au traitement (augmentation des transaminases et alopécie).

Les effets à long terme du tamoxifène sur l'efficacité et la tolérance n'ont pas été étudiés.

Le statut du polymorphisme CYP2D6 peut être associé à une variabilité de la réponse clinique au tamoxifène. Le statut de métaboliseur lent peut être associé à une réponse réduite. Les conséquences de ces constatations pour le traitement des métaboliseurs lents du CYP2D6 n'ont pas été complètement élucidées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).

Génotype CYP2D6 :

Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients qui sont homozygotes pour les allèles CYP2D6 non fonctionnelles, peuvent présenter une diminution de l'effet du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein. Les études disponibles ont principalement été réalisées chez des femmes ménopausées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le pic de concentration sérique de tamoxifène est atteint en 4 à 7 heures. Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %).

La demi-vie de la molécule mère est de 7 jours et l'équilibre pharmacocinétique des concentrations (plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines de traitement environ.

Le métabolisme se fait par hydroxylation, déméthylation et conjugaison, ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites. Le 4-hydroxytamoxifène est un métabolite actif, à l'activité antiestrogène puissante : son affinité pour les récepteurs de l'estradiol est en effet 100 fois supérieure à celle de la molécule mère.

Le tamoxifène est principalement métabolisé par le CYP3A4 en N-desméthyl-tamoxifène, qui est ensuite métabolisé par le CYP2D6 en un autre métabolite actif, l'endoxifène. Chez les patientes qui n'ont pas l'enzyme CYP2D6, les concentrations d'endoxifène sont inférieures d'approximativement 75 % en comparaison aux patientes ayant une activité CYP2D6 normale. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 réduit les taux d'endoxifène circulant à un niveau similaire.

L'excrétion se fait principalement dans les fèces après un cycle entérohépatique ; à l'arrêt du traitement, le tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines, et cela en raison de sa longue demi-vie.

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée au cours de l'étude clinique ayant inclus 28 filles âgées de 2 à 10 ans présentant le syndrome de McCune Albright (MAS) qui ont reçu 20 mg de tamoxifène une fois par jour pendant 12 mois. Comparativement à une population de femmes adultes ayant un cancer du sein, une baisse de la clairance (âge-dépendante) et une augmentation de l'exposition (Cmax et AUC) (avec des valeurs supérieures à 50 % chez les plus jeunes patientes) ont été observées dans cette population pédiatrique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Selon les espèces animales et les tests employés, le tamoxifène s'est montré irrégulièrement mutagène, carcinogène et tératogène (hépatocarcinome chez le rongeur). Toutefois, en clinique, la responsabilité du tamoxifène dans la survenue de cancers hépatiques n'est pas établie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé à 10 mg : 5 ans.
Durée de conservation du comprimé à 20 mg : 3 ans.
Conserver à une température inférieure à 25 °C et tenir à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932059324 (1976/97, RCP rév 23.12.15) cp 10 mg.
3400932865284 (1986, RCP rév 23.12.15) cp 20 mg.

Prix : 3,77 € (30 comprimés à 10 mg).
8,15 € (30 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

NONAN voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

NOOTROPYL ®
comprimé, solutions buvables
piracétam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 800 mg (blanc, oblong avec une barre de cassure et portant l'inscription « N/N » ; la barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales) : Boîte de 45, sous blister.

Solution buvable à 20 % (limpide, incolore) : Flacon de 125 ml avec seringue graduée en mg de principe actif tous les 0,5 ml jusqu'à 5 ml (1000 mg principe actif).

Solution buvable à 1200 mg (limpide, incolore) : Ampoules bi-pointes de 6 ml, boîte de 30.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Piracétam .... 800 mg
Excipients : Noyau : Silice colloïdale anhydre, macrogol 6000, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique. *Pelliculage :* Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, macrogol 6000.

Solution buvable en flacon : *p ml*
Piracétam .... 200 mg

Solution buvable en ampoule : *p ampoule*
Piracétam .... 1,2 g

Excipients (communs) : Glycérol à 85 %, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), acétate de sodium, arôme caramel 052929/A7 (alcool benzylique, vanilline, acide butyrique, héliotropine, acétoïne, triacétine, acide lactique, extrait de cacao, furfural nat, maltol, alcool d'anisyle, delta-décalactone, furoate de méthyle, 2-3 pentanedione, anisaldéhyde, acide isovalénique, acétone, benzaldéhyde, phénylacétate d'amyle, 2-heptanone, isopentanol, 2-nonanone, 2-undecanone, huile de styrox, p-crésol, indole, alcool phénéthyle, lactate d'éthyle, acétate d'anisyle, p-éthylphénol), arôme abricot 52247/A (acide acétique, triacétine, acide isobutyrique, gamma-décalactone, citrate d'éthyle, acide propionique, malonate d'éthyle, acétate d'éthyle), acide acétique, eau purifiée.

Excipients à effet notoire :
- *Solution buvable en flacon et en ampoule :* Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, glycérol.
- *Solution buvable en flacon :* sodium.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte :

Comprimé, solution buvable en flacon et en ampoule :
- Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit cognitif pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Amélioration symptomatique des vertiges.

Solution buvable en flacon :
- Myoclonies d'origine corticale.

Chez l'enfant de plus de 30 kg (soit à partir d'environ 9 ans) :
- Traitement d'appoint de la dyslexie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les posologies recommandées par indication sont :

Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé et vertiges (comprimé et solution buvable en flacon et en ampoule) :
- *Comprimé :* 1 comprimé à 800 mg matin, midi et soir, soit 3 comprimés par jour.
- *Solution buvable en flacon :* une dose de 800 mg matin, midi et soir, soit 2,4 g par jour.
- *Solution buvable en ampoule :* une ampoule matin et soir, soit 2,4 g par jour.

Traitement des myoclonies d'origine corticale (solution buvable en flacon) :
- Le traitement doit être instauré à la dose quotidienne de 7,2 g et augmenté de 4,8 g, tous les trois à quatre jours jusqu'à un maximum de 24 g, réparti en deux ou trois prises. Dans un premier temps, les traitements concomitants antimyocloniques doivent être maintenus à la même posologie. Puis, en fonction du bénéfice clinique obtenu, la posologie de ces médicaments doit, dans la mesure du possible, être réduite.
  Une fois commencé, le traitement par le piracétam devra être poursuivi tant que la maladie cérébrale initiale persiste. Chez les patients présentant un épisode aigu, une amélioration spontanée peut survenir au cours du temps et il faudra essayer de diminuer ou d'arrêter le traitement médicamenteux tous les six mois. Pour cela, la dose de piracétam devra être réduite de 1,2 g tous les deux jours (tous les trois ou quatre jours dans le cas d'un syndrome de Lance et Adams), afin de prévenir le risque de récidive brutale des myoclonies ou de convulsions de sevrage.

Populations particulières :

Sujet âgé :

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés ayant une altération de la fonction rénale (voir ci-après « Insuffisant rénal »). Pour les traitements de longue durée, une évaluation régulière de la clairance de la créatinine est nécessaire afin de permettre une adaptation posologique, le cas échéant.

Insuffisance rénale :

La dose quotidienne doit être adaptée individuellement et en tenant compte de la fonction rénale. Consulter le tableau suivant et ajuster la dose comme indiqué. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min. La Clcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (mg/dl) selon la formule suivante :

$$CLcr = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \times 0{,}85 \text{ pour les femmes}$$

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie et fréquence
Fonction rénale normale	> 80	dose quotidienne habituelle, répartie en 2 à 4 prises
Insuffisance rénale légère	50 - 79	2/3 de la dose quotidienne habituelle, répartie en 2 ou 3 prises
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	1/3 de la dose quotidienne habituelle, répartie en 2 prises
Insuffisance rénale sévère	< 30	contre-indiqué
Insuffisance rénale terminale	--	contre-indiqué

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints uniquement d'une insuffisance hépatique. L'ajustement de la posologie est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et d'une insuffisance rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-dessus).

Population pédiatrique :
- Traitement de la dyslexie :
  50 mg/kg/jour en 3 prises.
  Solution buvable en flacon : par exemple, pour un enfant de 30 kg, une dose de 500 mg 3 fois par jour.

Chez l'enfant, Nootropyl 20 %, solution buvable en flacon est la forme la mieux adaptée. De plus, le dosage en comprimé (800 mg) ou en ampoule (1200 mg) ne convient pas pour cette posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale, avec ou sans nourriture.

Il est recommandé de prendre la dose journalière en 2 à 4 prises.

Comprimé :

Les comprimés doivent être avalés en entier avec une boisson.

Solution buvable en flacon :

Utiliser la seringue fournie, graduée en mg de principe actif (de 200 mg à 1000 mg).

Elle est graduée tous les 0,5 ml avec un marquage à 200 mg (1 ml), 400 mg (2 ml), 600 mg (3 ml), 800 mg (4 ml) et 1000 mg (5 ml).

Pour les instructions d'utilisation du médicament, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Solution buvable en ampoule :

Diluer la solution dans un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au piracétam, à un dérivé de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale terminale.
- Hémorragie cérébrale.
- Chorée de Huntington (aggravation des symptômes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets sur l'agrégation plaquettaire :

En raison de l'effet du piracétam sur l'agrégation plaquettaire (cf Pharmacodynamie), la prudence est recommandée chez les patients présentant une hémorragie sévère, les patients à risque de saignements notamment en cas d'ulcère gastro-intestinal, les patients ayant des troubles de l'hémostase, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, les patients devant subir une intervention chirurgicale (y compris chirurgie dentaire) et les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, y compris l'acide acétylsalicylique à faible dose.

Insuffisance rénale :

Le piracétam est éliminé par voie rénale et des précautions doivent être prises en cas d'insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, les doses seront diminuées et/ou espacées si la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :
Pour les traitements de longue durée chez les sujets âgés, une évaluation régulière de la clairance de la créatinine est nécessaire pour permettre un ajustement posologique, le cas échéant (cf Posologie/Mode d'administration).

Arrêt de traitement :
Tout arrêt soudain du traitement doit être évité chez les patients atteints de myoclonies, car cela peut provoquer une récidive brutale de celles-ci ou des convulsions de sevrage (cf Posologie/Mode d'administration).

Mises en garde relatives aux excipients :
Comprimé :
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée (soit 2,4 g de piracétam), c'est-à-dire « sans sodium ».
Solution buvable en flacon et en ampoule :
Ce médicament contient :
- des parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ;
- du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhées) ;
- du sodium :
  - *Solution buvable en flacon :* en fonction de la posologie, le taux de sodium est :
    - inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose de 2,4 g de piracétam, c'est-à-dire « sans sodium » ;
    - de 3,5 mmol (environ 80,5 mg) par dose de 24 g de piracétam. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  - *Solution buvable en ampoule :*
    Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée (soit 2,4 g de piracétam), c'est à dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :
Il est attendu que le risque d'interactions médicamenteuses pouvant modifier la pharmacocinétique du piracétam soit faible, car environ 90 % de la dose de piracétam est éliminée dans les urines sous forme inchangée.
In vitro, le piracétam n'inhibe pas les isoformes du cytochrome hépatique humain P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 4A9/11) à des concentrations de 142, 426 et 1422 µg/ml.
A une concentration de 1422 µg/ml, des effets inhibiteurs mineurs ont été observés sur les CYP 2A6 (21 %) et 3A4/5 (11 %). Toutefois, il est probable que les valeurs de Ki nécessaires à l'inhibition de ces deux isoformes CYP soient bien supérieures à 1422 µg/ml. Par conséquent, une interaction métabolique du piracétam avec d'autres médicaments est peu probable.

Hormones thyroïdiennes :
Des effets à type de confusion, irritabilité et troubles du sommeil ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'extraits thyroïdiens (T3 + T4).

Acénocoumarol :
Dans une étude en simple aveugle chez des patients ayant des thromboses veineuses sévères récurrentes, le piracétam (9,6 g/j) n'a pas modifié les doses d'acénocoumarol nécessaires pour atteindre un INR compris entre 2,5 et 3,5. Toutefois, comparé aux effets de l'acénocoumarol seul, l'ajout du piracétam (9,6 g/j) a significativement diminué l'agrégation plaquettaire, la libération de β-thromboglobuline, les taux de fibrinogène et de facteurs de Willebrand (VIII : C ; VIII : vW : Ag ; VIII : vW : RCo) ainsi que la viscosité du sang total et du plasma.

Antiépileptiques :
Le piracétam, administré à la dose quotidienne de 20 g pendant quatre semaines, n'a pas modifié les taux sériques maximal et résiduel des antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, acide valproïque), chez les patients épileptiques qui recevaient des doses stables.

Alcool :
L'administration concomitante d'alcool n'a eu aucun effet sur les taux sériques de piracétam et les taux d'alcool n'ont pas été modifiés par une dose orale de 1,6 g de piracétam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du piracétam chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
Le piracétam traverse la barrière placentaire. Les taux de médicament chez le nouveau-né représentent environ 70 à 90 % des taux maternels. Le piracétam n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité, lorsque le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques potentiels.

ALLAITEMENT :
Le piracétam est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, le piracétam ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement ou l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le piracétam, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Les études effectuées chez l'animal indiquent que le piracétam n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.
Il n'existe pas de données cliniques sur les effets du piracétam sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nootropyl a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les études pharmaco-cliniques ou cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, qui ont fourni des données de tolérance (issues de la Base de données UCB, en juin 1997), ont inclus plus de 3000 sujets ayant reçu du piracétam, sans distinction d'indication, de forme pharmaceutique, de posologie quotidienne ou de population.
Liste des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le tableau ci-après. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1,000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données recueillies depuis la commercialisation sont insuffisantes pour déterminer leur incidence dans la population traitée.

Classes de Systèmes Organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminé	Troubles hémorragiques
Affections du système immunitaire	
Indéterminé	Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquent	Nervosité
Peu fréquent	dépression
Indéterminé	Agitation, anxiété, confusion, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Hyperkinésie
Peu fréquent	Nervosité
Indéterminé	Ataxie, trouble de l'équilibre, épilepsie aggravée, céphalée, insomnie, somnolence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Indéterminé	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Indéterminé	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminé	Œdème angioneurotique, dermatite, prurit, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Le plus important surdosage de piracétam rapporté a été une prise orale de 75 g. Une diarrhée sanglante avec des douleurs abdominales a été observée, mais était plus probablement liée à la dose extrême de sorbitol contenue dans la formulation utilisée.
Aucun évènement indésirable supplémentaire spécifiquement lié au surdosage n'a été rapporté avec le piracétam.
Prise en charge du surdosage :
En cas de surdosage aigu et important, l'estomac peut être vidé par lavage gastrique ou induction de vomissements. Il n'existe aucun antidote spécifique du piracétam. Le traitement d'un surdosage sera symptomatique et peut inclure une hémodialyse. L'efficacité d'extraction par dialyse est de 50 à 60 % pour le piracétam.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres psychostimulants et nootropiques (code ATC : N06BX03).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action sous-tendant les effets thérapeutiques n'est pas connu.
Effets pharmacodynamiques :
Chez l'animal, dans des conditions différentes de l'usage thérapeutique, notamment à des posologies ou concentrations souvent élevées, les effets pharmacologiques suivants ont été observés :
- amélioration des neurotransmissions GABAergiques, cholinergiques et glutamatergiques ;
- facilitation de l'apprentissage et de la vitesse de traitement de l'information intra et inter-hémisphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, la résorption est complète et rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 45 minutes.
Distribution :
La demi-vie plasmatique du piracétam est de 4 à 5 heures. Elle est doublée pour une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min.
Le piracétam traverse la barrière hémato-encéphalique. Il franchit aisément le placenta.
Élimination :
Essentiellement urinaire en 30 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité aiguë chez le rongeur, par voie IV comme par voie orale, est observée pour des doses supérieures à 8 g/kg.
Les études de toxicité par administration répétée chez le chien, par voie orale, n'ont révélé aucun effet délétère à la dose de 10 g/kg/jour.
Les études effectuées chez l'animal indiquent que le piracétam n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé : 4 ans.
Durée de conservation des solutions buvables : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé et solution buvable en ampoule :
Pas d'exigences particulières.
Solution buvable en flacon :
Utiliser la seringue graduée fournie avec le flacon pour mesurer la dose prescrite.
La seringue permet de délivrer une dose de 200 mg à 1000 mg de principe actif.
Placer le flacon sur une surface plane.
- Enlever le bouchon.
- Introduire la seringue graduée dans le flacon.
- En tenant la collerette de la seringue graduée, tirer le piston jusqu'à la graduation correspondant au nombre de milligrammes (mg) ou millilitres (ml) à administrer.
- Retirer la seringue graduée du flacon en la tenant par la collerette.
- Vider le contenu de la seringue dans un peu d'eau en abaissant la bague supérieure et boire immédiatement.
- Reboucher le flacon.
- Rincer la seringue graduée avec un peu d'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932663712 (1983, RCP rév 23.05.17) 45 cp.
3400932095513 (1977, RCP rév 23.05.17) flacon.
3400933144142 (1988, RCP rév 23.05.17) amp.
Prix : 2,60 € (flacon de 125 ml).
Remb Séc soc à 15 % sur la base du TFR : 2,60 € (flacon de 125 ml) dans la seule indication « Myoclonies d'origine corticale ». Collect.
Comprimé et ampoule : Non remb Séc soc.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

NOOTROPYL ® solution injectable
piracétam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide, incolore) *à 3 g/15 ml :* Ampoules de 15 ml, boîte de 4.

COMPOSITION *p ampoule*

Piracétam (DCI) .... 3 g
Excipients : acétate de sodium, acide acétique, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte :
Myoclonies d'origine corticale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Traitement des myoclonies d'origine corticale :
Le traitement doit être instauré à la dose quotidienne de 7,2 g et augmenté de 4,8 g, tous les trois à quatre jours jusqu'à un maximum de 24 g, réparti en deux ou trois prises. Dans un premier temps, les traitements concomitants antimyocloniques doivent être maintenus à la même posologie. Puis, en fonction du bénéfice clinique obtenu, la posologie de ces médicaments doit, dans la mesure du possible, être réduite.
Une fois commencé, le traitement par le piracétam devra être poursuivi tant que la maladie cérébrale initiale persiste. Chez les patients présentant un épisode aigu, une amélioration spontanée peut survenir au cours du temps et il faudra essayer de diminuer ou d'arrêter le traitement médicamenteux tous les six mois. Pour cela, la dose de piracétam devra être réduite de 1,2 g tous les deux jours (tous les trois ou quatre jours dans le cas d'un syndrome de Lance et Adams), afin de prévenir le risque de récidive brutale des myoclonies ou de convulsions de sevrage.

Populations particulières :
Sujet âgé :
Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés ayant une altération de la fonction rénale (voir ci-après « Insuffisant rénal »). Pour les traitements de longue durée, une évaluation régulière de la clairance de la créatinine est nécessaire afin de permettre une adaptation posologique, le cas échéant.
Insuffisance rénale :
La dose quotidienne doit être adaptée individuellement et en tenant compte de la fonction rénale. Consulter le tableau suivant et ajuster la dose comme indiqué. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min. La Clcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (mg/dl) selon la formule suivante :

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \times 0{,}85 \text{ pour les femmes}$$

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie et fréquence
Fonction rénale normale	> 80	dose quotidienne habituelle, répartie en 2 à 4 prises
Insuffisance rénale légère	50 - 79	2/3 de la dose quotidienne habituelle, répartie en 2 ou 3 prises
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	1/3 de la dose quotidienne habituelle, répartie en 2 prises
Insuffisance rénale sévère	< 30	contre-indiqué
Insuffisance rénale terminale	-	contre-indiqué

Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints uniquement d'une insuffisance hépatique. L'ajustement de la posologie est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et d'une insuffisance rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-dessus).

MODE D'ADMINISTRATION :
Lorsqu'une administration parentérale est nécessaire (par exemple, en cas de difficultés de déglutition ou perte de connaissance), le piracétam peut être administré par voie intraveineuse à la même dose journalière recommandée.
- Les ampoules sont administrées par voie intraveineuse sur plusieurs minutes, ou
- la perfusion est administrée en continu à la même dose journalière recommandée sur une période de 24 h.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au piracétam, à un dérivé de la pyrrolidone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale terminale.
- Hémorragie cérébrale.
- Chorée de Huntington (aggravation des symptômes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets sur l'agrégation plaquettaire :
En raison de l'effet du piracétam sur l'agrégation plaquettaire (cf Pharmacodynamie), la prudence est recommandée chez les patients présentant une hémorragie sévère, les patients à risque de saignements comme un ulcère gastro-intestinal, les patients ayant des troubles de l'hémostase, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, les patients devant subir une intervention chirurgicale (y compris chirurgie dentaire) et les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, y compris l'acide acétylsalicylique à faible dose.
Insuffisance rénale :
Le piracétam est éliminé par voie rénale et des précautions doivent être prises en cas d'insuffisance rénale.
En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, les doses seront diminuées et/ou espacées si la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujet âgé :
Pour les traitements de longue durée chez les sujets âgés, une évaluation régulière de la clairance de la créatinine est nécessaire pour permettre un ajustement posologique, le cas échéant (cf Posologie/Mode d'administration).
Arrêt de traitement :
Tout arrêt soudain du traitement doit être évité chez les patients atteints de myoclonies, car cela peut provoquer une récidive brutale de celles-ci ou des convulsions de sevrage (cf Posologie/Mode d'administration).
La survenue d'effets indésirables tels que tachycardie, malaise, augmentation de la pression artérielle, crise d'angor semble liée à la vitesse d'administration. La

survenue de tels signes doit faire réduire, voire arrêter, l'administration du traitement.
Un relais par la forme orale (suspension buvable) doit être obtenu dès que possible en raison des effets indésirables liés à la voie d'administration (réactions locales et phlébites au niveau de la perfusion).
L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive, par exemple diminution par paliers de 1,2 g tous les 2 à 4 jours, afin d'éviter le phénomène de rebond des myoclonies et le risque de convulsions.
Mises en garde relatives aux excipients :
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose de 24 g de piracétam, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :
Il est attendu que le risque d'interactions médicamenteuses pouvant modifier la pharmacocinétique du piracétam soit faible, car environ 90 % de la dose de piracétam est éliminée dans les urines sous forme inchangée.
In vitro, le piracétam n'inhibe pas les isoformes du cytochrome hépatique humain P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 4A9/11) à des concentrations de 142, 426 et 1 422 µg/ml.
A une concentration de 1 422 µg/ml, des effets inhibiteurs mineurs ont été observés sur les CYP 2A6 (21 %) et 3A4/5 (11 %). Toutefois, il est probable que les valeurs de Ki nécessaires à l'inhibition de ces deux isoformes CYP soient bien supérieures à 1 422 µg/ml. Par conséquent, une interaction métabolique du piracétam avec d'autres médicaments est peu probable.
Hormones thyroïdiennes :
Des effets à type de confusion, irritabilité et troubles du sommeil ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'extraits thyroïdiens (T3 + T4).
Acénocoumarol :
Dans une étude en simple aveugle chez des patients ayant des thromboses veineuses sévères récurrentes, le piracétam (9,6 g/j) n'a pas modifié les doses d'acénocoumarol nécessaires pour atteindre un INR compris entre 2,5 et 3,5. Toutefois, comparé aux effets de l'acénocoumarol seul, l'ajout du piracétam (9,6 g/j) a significativement diminué l'agrégation plaquettaire, la libération de β-thromboglobuline, les taux de fibrinogène et de facteurs de Willebrand (VIII : C ; VIII : vW : Ag ; VIII : vW : RCo) ainsi que la viscosité du sang total et du plasma.
Antiépileptiques :
Le piracétam, administré à la dose quotidienne de 20 g pendant quatre semaines, n'a pas modifié les taux sériques maximal et résiduel des antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, acide valproïque) chez les patients épileptiques qui recevaient des doses stables.
Alcool :
L'administration concomitante d'alcool n'a eu aucun effet sur les taux sériques de piracétam et les taux d'alcool n'ont pas été modifiés par une dose orale de 1,6 g de piracétam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du piracétam chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
Le piracétam traverse la barrière placentaire. Les taux de médicament chez le nouveau-né représentent environ 70 à 90 % des taux maternels. Le piracétam n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité, lorsque le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques potentiels.
ALLAITEMENT :
Le piracétam est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, le piracétam ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement ou l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le piracétam, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.
FERTILITÉ :
Les études effectuées chez l'animal indiquent que le piracétam n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.
Il n'existe pas de données cliniques sur les effets du piracétam sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nootropyl a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les études pharmacocliniques ou cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, qui ont fourni des données de tolérance (issues de la Base de données UCB, en juin 1997), ont inclus plus de 3 000 sujets ayant reçu du piracétam, sans distinction d'indication, de forme pharmaceutique, de posologie quotidienne ou de population.
Liste récapitulative des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le tableau ci-après. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données recueillies depuis la commercialisation sont insuffisantes pour déterminer leur incidence dans la population traitée.

Classe de Systèmes Organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Troubles hémorragiques
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquent	Nervosité
Peu fréquent	Dépression
Indéterminée	Agitation, anxiété, confusion, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Hyperkinésie
Peu fréquent	Nervosité
Indéterminée	Ataxie, trouble de l'équilibre, épilepsie aggravée, céphalée, insomnie, somnolence
Affections vasculaires	
Rare	Thrombophlébite, hypotension
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Indéterminée	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Œdème angioneurotique, dermatite, prurit, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Douleur au site d'injection, pyrexie
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Le plus important surdosage de piracétam rapporté a été une prise orale de 75 g. Un cas de diarrhée sanglante avec des douleurs abdominales a été observé, suite à la prise quotidienne de 75 g de piracétam par voie orale, mais était plus probablement dû à la dose extrême de sorbitol contenue dans la formulation utilisée.
Aucun évènement indésirable supplémentaire spécifiquement lié au surdosage n'a été rapporté avec le piracétam.
Prise en charge du surdosage :
En cas de surdosage aigu et important, l'estomac peut être vidé par lavage gastrique ou induction de vomissements. Il n'existe aucun antidote spécifique du piracétam. Le traitement d'un surdosage sera symptomatique et peut inclure une hémodialyse. L'efficacité d'extraction par dialyse est de 50 à 60 % pour le piracétam.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres psychostimulants et nootropiques (code ATC : N06BX03).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action sous-tendant les effets thérapeutiques n'est pas connu.
Effets pharmacodynamiques :
Chez l'animal, dans des conditions différentes de l'usage thérapeutique, notamment à des posologies ou concentrations souvent élevées, les effets pharmacologiques suivants ont été observés :
- Amélioration des neurotransmissions GABAergiques, cholinergiques et glutamatergiques.
- Facilitation de l'apprentissage et de la vitesse de traitement de l'information intra et interhémisphérique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
La demi-vie plasmatique du piracétam est de 4 à 5 heures. Elle est doublée pour une clairance de créatinine inférieure à 60 ml/min.
Le piracétam traverse la barrière hémato-encéphalique. Il franchit aisément le placenta.
Élimination :
Essentiellement urinaire en 30 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité aiguë chez le rongeur, par voie IV comme par voie orale, est observée pour des doses supérieures à 8 g/kg.
Les études de toxicité par administration répétée chez le chien, par voie orale, n'ont révélé aucun effet délétère à la dose de 10 g/kg/jour.
Les études effectuées chez l'animal indiquent que le piracétam n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934647925 (1988, RCP rév 23.05.17).
Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

NOPRON voie orale

niaprazine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Hypnotiques

NORCURON voie parentérale

vécuronium bromure

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

NORDIMET ®

méthotrexate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg et 25 mg (limpide de couleur jaune ayant un pH compris entre 8,0 et 9,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg) : Stylo prérempli avec une seringue de 1 ml contenant 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml, 0,9 ml ou 1 ml de solution injectable, avec aiguille + tampon alcoolisé, boîtes de 4.

COMPOSITION

Méthotrexate		7,5 mg/0,3 ml
	ou	10 mg/0,4 ml
	ou	12,5 mg/0,5 ml
	ou	15 mg/0,6 ml
	ou	17,5 mg/0,7 ml
	ou	20 mg/0,8 ml
	ou	22,5 mg/0,9 ml
	ou	25 mg/ml

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
1 ml de solution contient 25 mg de méthotrexate.

DC INDICATIONS

Nordimet est indiqué dans le traitement de :
- la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes,
- les formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique active et sévère en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- le psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, le traitement par des psoralènes et des ultraviolets A (PUVA) et les rétinoïdes,
- le rhumatisme psoriasique sévère chez les patients adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Nordimet ne doit être prescrit que par un médecin bien informé des diverses propriétés de ce médicament ainsi que de son mode d'action.
Mise en garde importante relative à l'administration du méthotrexate : le méthotrexate pour le traitement des maladies rhumatismales ou des maladies de la peau ne doit être administré **qu'une fois par semaine**.
Une administration incorrecte du méthotrexate peut engendrer des effets indésirables graves, pouvant avoir une issue fatale. Il convient de lire très attentivement ce paragraphe de la monographie.
Lors du passage d'une formulation orale à une formulation sous-cutanée, une réduction de dose peut s'avérer nécessaire en raison de la variabilité de la biodisponibilité du méthotrexate après administration orale.
Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles.
La durée totale du traitement est déterminée par le médecin.
Posologie :
Posologie chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :
La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, administrés par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose initiale peut être augmentée. Une dose hebdomadaire de 25 mg ne doit habituellement pas être dépassée. Néanmoins, des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la dose doit être progressivement réduite à la plus faible dose d'entretien efficace. Les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.
Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate représente un traitement à long terme.
Posologie chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique :
Il est recommandé d'administrer une dose de test de 5 à 10 mg par voie sous-cutanée une semaine avant le début du traitement afin de détecter d'éventuels effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine. La posologie doit être augmentée progressivement mais on ne doit généralement pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 2 à 6 semaines environ. En fonction du tableau clinique et des modifications des paramètres biologiques, la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement sera prise. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la dose doit être progressivement réduite à la plus faible dose d'entretien efficace. Dans quelques cas exceptionnels, une dose supérieure à 25 mg peut être cliniquement justifiée mais sans jamais dépasser une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate, faute de quoi la toxicité augmentera considérablement.
Le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique par le méthotrexate représente un traitement à long terme.
Populations particulières :
Personnes âgées :
Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale, ainsi que de la diminution des réserves de folates liée au vieillissement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Patients atteints d'insuffisance rénale :
Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). La dose doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
⩾ 60	100 %
30 - 59	50 %
< 30	Ne pas utiliser Nordimet

Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de précautions, voire évité, chez les patients présentant ou ayant présenté une maladie hépatique, en particulier si elle est liée à l'alcool. Le méthotrexate est contre-indiqué si les taux de bilirubine sont supérieurs à 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (cf Contre-indications).
Utilisation chez les patients présentant un troisième secteur (épanchements pleuraux, ascite) :
Étant donné que la demi-vie du méthotrexate peut se trouver prolongée jusqu'à 4 fois la durée normale chez les patients qui présentent un *troisième secteur*, une réduction de dose ou, dans certains cas, l'arrêt de l'administration de méthotrexate peuvent s'avérer nécessaires (cf Pharmacocinétique, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Posologie chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans atteints de formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique :
La dose recommandée est de 10 à 15 mg/m² de surface corporelle par semaine. Dans les cas d'efficacité insuffisante, la dose hebdomadaire peut être augmentée jusqu'à 20 mg/m² de surface corporelle par semaine. Néanmoins, une augmentation de la fréquence de suivi est indiquée en cas d'augmentation de la dose. L'administration parentérale est limitée à l'injection par voie sous-cutanée. Les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique doivent toujours être référés à un service de rhumatologie spécialisé dans le traitement des enfants et adolescents.
L'innocuité et l'efficacité de Nordimet chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il n'y a pas de données disponibles.

Mode d'administration :
Les patients doivent être clairement informés que Nordimet ne doit être administré qu'une fois par semaine. Il est conseillé de définir un jour de la semaine comme « jour de l'injection ».
Nordimet s'administre par voie sous-cutanée (cf Modalités manipulation/élimination).
Ce médicament est exclusivement à usage unique. Inspecter visuellement la solution avant usage. Utiliser uniquement si la solution est limpide et exempte de particules.
Éviter tout contact du méthotrexate avec la peau et les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être rincées immédiatement avec une grande quantité d'eau (cf Modalités manipulation/élimination).
Se reporter à la notice pour des instructions sur la manière d'utiliser le stylo prérempli.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère, si la bilirubine sérique est supérieure à 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (cf Posologie/Mode d'administration).
- Abus d'alcool.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombopénie ou anémie importante.
- Immunodéficience.
- Infections aiguës ou chroniques graves telles que tuberculose et infection par le VIH.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale active avérée.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré une fois par semaine et non chaque jour. Une administration incorrecte du méthotrexate peut engendrer des effets indésirables graves, y compris des réactions indésirables potentiellement fatales. Le personnel de santé et les patients doivent recevoir des instructions claires.
Les patients qui reçoivent ce traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin d'identifier et d'évaluer sans retard les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables. Par conséquent, le méthotrexate doit être administré exclusivement par un médecin ou sous la supervision d'un médecin ayant une connaissance et une expérience suffisante de l'utilisation d'un traitement par des antimétabolites.
En raison du risque de réactions toxiques sévères ou même fatales, le patient doit être clairement informé par le médecin des risques (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Il doit être informé de la nécessité de consulter immédiatement son médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire des symptômes d'intoxication (notamment analyses de laboratoire régulières).
Des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire.
Il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez l'Homme, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Il provoque une diminution de la fertilité en affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration ; ces effets semblent être réversibles après l'arrêt du traitement. En outre, le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Par conséquent, les risques potentiels d'effets sur la reproduction doivent être discutés avec les patients de sexe masculin ou féminin en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant les six mois suivant l'arrêt. Étant donné que le traitement par méthotrexate peut provoquer des troubles graves et éventuellement irréversibles de la spermatogenèse, les hommes doivent être informés des possibilités de conservation du sperme avant le début du traitement.
Tout contact de la peau et des muqueuses avec le méthotrexate doit être évité. En cas de contamination, la zone touchée doit être rincée avec une grande quantité d'eau.
Examens et mesures de sécurité recommandés :
Avant l'instauration du traitement ou lors de la reprise du traitement après une période de repos :
Un examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine sérique, une radiographie du thorax et des tests de la fonction rénale sont indispensables. Si cela est cliniquement justifié, il faut exclure une tuberculose et une hépatite.
Au cours du traitement :
Les examens suivants doivent être réalisés une fois par semaine au cours des deux premières semaines puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant ; ensuite, en fonction de la numération leucocytaire et de la stabilité du patient, au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent et au moins tous les trois mois par la suite.
Une augmentation de la fréquence de suivi doit également être envisagée lors d'une augmentation de dose.
Les patients âgés, en particulier, doivent être examinés fréquemment pour détecter les signes précoces de toxicité.
- Examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses.
- Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire. La suppression hématopoïétique induite par le méthotrexate peut survenir soudainement et lors de l'utilisation des doses habituellement sûres. En cas de chute importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes, le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré. Il faut conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme évoquant une infection. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple du léflunomide), la numération sanguine et plaquettaire doivent être étroitement surveillées.
- Tests de la fonction hépatique.
  Une attention toute particulière doit être accordée à l'apparition d'une toxicité hépatique. Le traitement ne doit pas être instauré ou doit être arrêté en présence d'une quelconque anomalie des tests de la fonction hépatique ou des biopsies hépatiques ou si une telle anomalie apparaît au cours du traitement. Ces anomalies doivent se normaliser en deux semaines, avant que le médecin puisse décider de reprendre ou non le traitement.
  Une élévation transitoire des transaminases jusqu'à deux à trois fois la limite supérieure de la normale a été décrite chez des patients à une fréquence de 13 à 20 %. Des anomalies persistantes des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère.
  Les diagnostics enzymatiques ne permettent pas une prédiction fiable du développement d'une hépatotoxicité morphologiquement détectable, c'est-à-dire que même en présence d'un taux de transaminases normal, une fibrose hépatique uniquement identifiable par histologie ou, plus rarement, une cirrhose hépatique peuvent être présentes.
  Aucun argument ne plaide en faveur de la réalisation d'une biopsie hépatique pour suivre la toxicité hépatique dans les indications rhumatologiques. Chez les patients atteints de psoriasis, la nécessité d'une biopsie hépatique avant et pendant le traitement est controversée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si des tests biochimiques hépatiques séquentiels ou le propeptide du collagène de type III peuvent suffire à détecter une hépatotoxicité. Cette évaluation doit faire la distinction entre les patients sans facteurs de risque et ceux qui en présentent, par exemple une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, un diabète, une obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi qu'un traitement prolongé par le méthotrexate ou des doses cumulées de 1,5 g ou plus.
  En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement.
  Étant donné les effets potentiellement hépatotoxiques du méthotrexate, d'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être administrés durant le traitement par méthotrexate qu'en cas de nécessité absolue et la consommation d'alcool doit être évitée ou fortement réduite (cf Interactions). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques est nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (par exemple du léflunomide).
  Une prudence toute particulière est de mise chez les patients atteints de diabète insulinodépendant parce que, dans des cas isolés, une cirrhose hépatique peut se développer sans augmentation intermittente des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.
- La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications). En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Comme le méthotrexate est principalement excrété par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas d'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les patients âgés), un suivi plus étroit est nécessaire. Ceci s'applique en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple AINS) ou sont susceptibles de provoquer des troubles hématopoïétiques. Chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale, l'administration concomitante d'AINS est déconseillée. Une déshydratation peut également potentialiser la toxicité du méthotrexate.
- Évaluation du système respiratoire.
  Il convient d'interroger le patient sur un éventuel dysfonctionnement pulmonaire et procéder si nécessaire à un test de la fonction pulmonaire. Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine, peut se produire, et des décès ont été rapportés. Les symptômes comprennent classiquement de la dyspnée, de la toux (en particulier une toux sèche non productive), une douleur thoracique et de la fièvre, pour lesquels les patients doivent être contrôlés lors de chaque visite de suivi. Les patients doivent être informés du risque de pneumonie et il faut leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou de dyspnée persistantes.
  Le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et un examen approfondi (incluant une radiographie du thorax) doit être pratiqué afin d'exclure une infection ou une tumeur. En cas de suspicion d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, un traitement par des corticostéroïdes doit être instauré et le traitement par méthotrexate ne doit pas être repris.
  Les maladies pulmonaires induites par le méthotrexate ne sont pas toujours totalement réversibles. Les symptômes pulmonaires nécessitent un diagnostic rapide et l'arrêt du traitement par méthotrexate. Des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, telles qu'une pneumonie, peuvent survenir de manière aiguë à tout moment du traitement, ne sont pas toujours totalement réversibles et ont déjà été rapportées avec toutes les doses (y compris une dose aussi faible que 7,5 mg/semaine).
  Au cours d'un traitement par méthotrexate, des infections opportunistes sont susceptibles de se développer, notamment une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, dont l'évolution peut être fatale. Si un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.
  Une prudence toute particulière est requise chez les patients dont la fonction pulmonaire est altérée.
- En raison de ses effets sur le système immunitaire, le méthotrexate peut diminuer la réponse aux vaccinations et affecter les résultats des tests immunologiques. La vaccination concomitante par des vaccins vivants doit être évitée.
  Une prudence toute particulière est de mise en présence d'une infection chronique inactive (par exemple herpes zoster, tuberculose, hépatite B ou C) en raison de la possibilité d'activation.

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose ; dans ce cas, le traitement par méthotrexate doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome exige l'instauration d'une thérapie cytotoxique.
La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est prolongée chez les patients présentant une accumulation pathologique de liquide dans des cavités de l'organisme (« *troisième secteur* »), par exemple ascite ou épanchements pleuraux. Les épanchements pleuraux et ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par méthotrexate.
Des situations susceptibles d'entraîner une déshydratation, telles que des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite, peuvent accroître la toxicité du méthotrexate suite à une élévation de la concentration de la substance active. Dans ce cas, l'administration de méthotrexate doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes.
Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.
Une dermatite radio-induite ou un érythème solaire peuvent réapparaître pendant le traitement par méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'irradiation aux UV et d'administration concomitante de méthotrexate.
Il a été décrit que l'administration concomitante d'antagonistes des folates tels que l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole provoque dans de rares cas une pancytopénie mégaloblastique aiguë.
Des cas d'encéphalopathie et/ou de leucoencéphalopathie ont été signalés chez des patients traités par méthotrexate pour des indications oncologiques et on ne peut pas exclure la survenue de cette pathologie suite à un traitement par méthotrexate pour des indications non oncologiques.
Le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration, ce qui peut entraîner une diminution de la fertilité. Ces effets semblent être réversibles à l'arrêt du traitement. Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant les six mois suivants. Les risques possibles d'effets sur la reproduction doivent être expliqués aux patients en âge de procréer et leurs partenaires doivent bénéficier de conseils appropriés (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). L'absence de grossesse doit être confirmée avant l'administration de Nordimet.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Lors des expériences réalisées chez l'animal, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide salicylique, induisaient une réduction de la sécrétion tubulaire du méthotrexate et, par conséquent, une augmentation de ses effets toxiques. Néanmoins, lors des études cliniques, lorsque des AINS et de l'acide salicylique étaient administrés de manière concomitante à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune augmentation des réactions indésirables n'a été observée. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par ces médicaments peut se poursuivre lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose mais uniquement sous surveillance médicale attentive.
La consommation régulière d'alcool et l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques augmentent la probabilité d'effets hépatotoxiques du méthotrexate.
Les patients qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques (par exemple léflunomide, azathioprine, sulfasalazine et rétinoïdes) au cours d'un traitement au méthotrexate doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter une éventuelle augmentation de la toxicité hépatique. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par méthotrexate.
L'administration d'autres médicaments hématotoxiques (par exemple métamizole) accroît la probabilité d'effets hématotoxiques sévères du méthotrexate.
Il faudra surveiller les interactions pharmacocinétiques entre méthotrexate, médicaments anticonvulsivants (réduction des concentrations sanguines de méthotrexate) et 5-fluoro-uracile (augmentation du t½ du 5-fluoro-uracile).
Les salicylés, la phénylbutazone, la phénytoïne, les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les tétracyclines, les dérivés de l'amidopyrine, les sulfamides et l'acide para-aminobenzoïque déplacent le méthotrexate de sa liaison avec la sérumalbumine et augmentent dès lors sa biodisponibilité (augmentation indirecte de la dose).
Le probénécide et les acides organiques faibles sont également susceptibles de diminuer la sécrétion tubulaire du méthotrexate et donc d'induire une augmentation indirecte de la dose.
Les antibiotiques tels que la pénicilline, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, dans certains cas, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate associée à une toxicité hématologique et gastro-intestinale.
Des antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non résorbables à large spectre peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.
En cas de (pré)traitement par des substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), il faut envisager la possibilité de troubles hématopoïétiques importants.
L'administration concomitante de médicaments qui induisent un déficit en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut accroître la toxicité du méthotrexate. Une prudence toute particulière est également de mise en cas de déficit en acide folique préexistant.
D'autre part, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peut diminuer l'efficacité du méthotrexate.
Il n'est pas attendu de toxicité accrue du méthotrexate lors de son utilisation en association avec d'autres médicaments antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, cyclosporine).
L'association du méthotrexate et de la sulfasalazine peut cependant accroître l'efficacité du méthotrexate suite à l'inhibition par la sulfasalazine de la synthèse d'acide folique et peut dès lors engendrer un risque accru de réactions indésirables ; ces réactions indésirables n'ont été observées que chez quelques patients isolés au cours de plusieurs études.
L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : l'administration concomitante de méthotrexate et d'oméprazole retarde l'élimination rénale du méthotrexate. En association avec le pantoprazole, une inhibition de l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate s'accompagnant de myalgies et de frissons a été observée chez un patient.
Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Par conséquent, les concentrations sanguines de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.
La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par méthotrexate car l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée suite à une interaction potentielle entre méthotrexate et méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.
L'administration concomitante de méthotrexate et de léflunomide est susceptible d'accroître le risque de

pancytopénie. Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de mercaptopurines. Par conséquent, l'association de ces substances peut nécessiter un ajustement de la dose.
En particulier lors d'interventions de chirurgie orthopédique associées à un risque élevé d'infection, une association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence.
Les anesthésiques à base de protoxyde d'azote potentialisent l'effet du méthotrexate sur le métabolisme de l'acide folique et induisent une myélosuppression sévère et imprévisible, ainsi qu'une stomatite. Il est possible d'atténuer cet effet par administration de folinate de calcium.
La colestyramine est susceptible d'augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate par interruption de la circulation entérohépatique. Un ralentissement de la clairance du méthotrexate doit être envisagé en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques. La radiothérapie au cours d'un traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os.
En raison de ses effets potentiels sur le système immunitaire, le méthotrexate est susceptible de fausser les résultats de la vaccination et les résultats d'analyses (procédures immunologiques visant à mesurer la réaction immunitaire). La vaccination concomitante par des vaccins vivants est contre-indiquée lors d'un traitement au méthotrexate (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer/contraception chez les patients de sexe masculin et féminin :
Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate et les patients en âge de procréer (femmes et hommes) doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Grossesse :
Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, tout particulièrement au cours du premier trimestre (cf Sécurité préclinique). Le méthotrexate a un effet tératogène démontré chez l'homme ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés. L'exposition d'un nombre limité de femmes enceintes (42) a entraîné une incidence accrue (1/14) de malformations (crâniennes, cardiovasculaires et des extrémités). Des grossesses normales ont été décrites lorsque le méthotrexate était arrêté avant la conception.
Chez les femmes en âge de procréer, il convient d'exclure avec certitude une grossesse en prenant des mesures appropriées, par exemple un test de grossesse avant le début du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement, une information médicale sur les risques d'effets indésirables du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie.
Allaitement :
Comme le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut s'avérer toxique pour le nourrisson, le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Contre-indications). Si son administration pendant l'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.
Fertilité :
Comme le méthotrexate peut être génotoxique, il est recommandé à toutes les femmes qui envisagent une grossesse de consulter un centre de conseil génétique, si possible avant l'instauration du traitement, et les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nordimet a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des symptômes nerveux centraux tels que fatigue et confusion peuvent survenir pendant le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les réactions indésirables les plus graves du méthotrexate sont une dépression médullaire, une toxicité pulmonaire, une hépatotoxicité, une toxicité rénale, une neurotoxicité, des événements thrombo-emboliques, un choc anaphylactique et un syndrome de Stevens-Johnson.
Les réactions indésirables liées au méthotrexate les plus fréquemment observées (très fréquentes) sont des troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline). Les autres réactions indésirables survenant fréquemment (fréquentes) sont leucopénie, anémie, thrombopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.
Les réactions indésirables les plus importantes sont une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux.

Liste des effets indésirables :
Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de sévérité.
Infections et infestations :
Peu fréquent : Pharyngite.
Rare : Infection (y compris réactivation d'une infection chronique inactive), septicémie, conjonctivite.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
Très rare : Lymphome (voir « description » ci-dessous).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
Fréquent : Leucopénie, anémie, thrombopénie.
Peu fréquent : Pancytopénie.
Très rare : Agranulocytose, accès sévères de dépression médullaire.
Fréquence indéterminée : Hyperéosinophilie.
Affections du système immunitaire :
Rare : Réactions allergiques, choc anaphylactique, hypogammaglobulinémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Peu fréquent : Apparition de diabète.
Affections psychiatriques :
Peu fréquent : Dépression, confusion.
Rare : Altérations de l'humeur.
Affections du système nerveux :
Fréquent : Maux de tête, fatigue, somnolence.
Peu fréquent : Étourdissements.
Très rare : Douleur, asthénie musculaire ou paresthésies des extrémités, altérations du goût (goût métallique), convulsions, méningisme, méningite aseptique aiguë, paralysie.
Fréquence indéterminée : Encéphalopathie/Leucoencéphalopathie.
Affections oculaires :
Rare : Troubles visuels.
Très rare : Altération de la vision, rétinopathie.
Affections cardiaques :
Rare : Péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique.
Affections vasculaires :
Rare : Hypotension, événements thromboemboliques.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquent : Pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant la possibilité de graves lésions pulmonaires (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.
Rare : Fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, essoufflement et asthme bronchique, épanchement pleural.
Fréquence indéterminée : Épistaxis.
Affections gastro-intestinales :
Très fréquent : Stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleur abdominale.
Fréquent : Ulcères buccaux, diarrhée.
Peu fréquent : Ulcères et saignements gastro-intestinaux, entérite, vomissements, pancréatite.
Rare : Gingivite.
Très rare : Hématémèse, hématorrhée, mégacôlon toxique.
Affections hépatobiliaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
Très fréquent : Anomalies des tests fonctionnels hépatiques (élévation d'ALAT, d'ASAT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine).
Peu fréquent : Cirrhose, fibrose et dégénérescence graisseuse du foie, diminution de la sérumalbumine.
Rare : Hépatite aiguë.
Très rare : Insuffisance hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : Exanthème, érythème, prurit.
Peu fréquent : Photosensibilisation, chute des cheveux, augmentation des nodules rhumatismaux, ulcères cutanés, zona, vasculite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.
Rare : Augmentation de la pigmentation, acné, pétéchies, ecchymoses, vasculite allergique.
Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), modifications pigmentaires accrues au niveau des ongles, paronychie aiguë, furonculose, télangiectasie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Peu fréquent : Arthralgies, myalgies, ostéoporose.
Rare : Fractures de stress.
Affections du rein et des voies urinaires :
Peu fréquent : Inflammation et ulcérations de la vessie, insuffisance rénale, troubles de la miction.
Rare : Insuffisance rénale, oligurie, anurie, troubles de l'équilibre électrolytique.
Fréquence indéterminée : Protéinurie.
Affections des organes de reproduction et du sein :
Peu fréquent : Inflammation et ulcérations du vagin.
Très rare : Perte de libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, troubles des menstruations, écoulement vaginal.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Rare : Fièvre, troubles de la cicatrisation des plaies.
Fréquence indéterminée : Asthénie.
Description de certaines réactions indésirables :
Lymphome : des cas isolés de lymphome ont été notifiés, et se sont atténués dans un certain nombre de cas après arrêt du traitement par méthotrexate. Dans une étude récente, il n'a pas été possible d'établir que le traitement par méthotrexate augmente l'incidence des lymphomes.
La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Néanmoins, comme des effets indésirables graves sont susceptibles de survenir même à faible dose, un suivi médical régulier et fréquent des patients est indispensable.
Seules de légères réactions cutanées locales (telles que sensation de brûlure, érythème, gonflement, coloration anormale, prurit, démangeaisons importantes, douleur) ont été observées après administration sous-cutanée et ces réactions diminuaient au cours du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :
La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Les symptômes sont notamment leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie, neutropénie, dépression médullaire, mucosite, stomatite, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales et hémorragies gastro-intestinales. Certains patients ne présentaient aucun signe de surdosage. Des décès par septicémie, choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont été rapportés.
Traitement en cas de surdosage :
Le folinate de calcium est l'antidote spécifique pour neutraliser les effets toxiques du méthotrexate. En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose toxique de méthotrexate reçue par le patient doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que la concentration sérique de méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} mol/l.
En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation des urines peuvent être nécessaires pour empêcher la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour accélérer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été observée lors d'hémodialyse aiguë intermittente à l'aide d'un dialyseur à haut débit.
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique permet de réduire la toxicité du méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, inflammation de la muqueuse buccale, chute des cheveux et élévation des enzymes hépatiques) (cf Interactions). Avant l'administration de produits à base d'acide folique, un contrôle du taux de vitamine B_{12} est recommandé car l'acide folique peut masquer une carence existante en vitamine B_{12}, plus particulièrement chez les adultes de plus de 50 ans.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs, autres immunosuppresseurs. Code ATC : L04AX03.
Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui appartient à la classe d'agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN. Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde est due à un effet anti-inflammatoire ou immunosuppresseur et dans quelle mesure l'augmentation induite par le méthotrexate de la concentration extracellulaire d'adénosine au niveau des sites inflammatoires contribue à ces effets.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le méthotrexate est absorbé au départ du tractus gastro-intestinal. Lorsqu'il est administré à faibles doses (7,5 mg/m^2 à 80 mg/m^2 de surface corporelle), le méthotrexate a une biodisponibilité moyenne d'environ 70 %, mais des variations inter- et intra-individuelles considérables sont possibles (25 à 100 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. Une biodisponibilité similaire a été démontrée après administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire.
Distribution :
Environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines sériques. Lors de la distribution dans les tissus de l'organisme, des concentrations élevées sont atteintes, en particulier au niveau du foie, des reins et de la rate, sous forme de polyglutamates qui peuvent être retenus pendant des semaines ou des mois. Lorsqu'il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimes ; à fortes doses (300 mg/kg de poids corporel), des concentrations comprises entre 4 et 7 µg/ml ont été mesurées dans les liquides organiques. La demi-vie terminale moyenne est de 6 à 7 heures mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut se trouver prolongée jusqu'à 4 fois sa durée normale chez les patients qui présentent un espace supplémentaire (épanchement pleural, ascite).
Biotransformation :
Environ 10 % de la quantité de méthotrexate administrée est métabolisé au niveau du foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.
Élimination :
L'excrétion se déroule principalement par voie rénale, essentiellement sous forme non modifiée, par filtration glomérulaire et sécrétion active au niveau des tubules proximaux. Environ 5 à 20 % du méthotrexate et 1 à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par la bile. On observe un flux sanguin entérohépatique important.
En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est fortement retardée. On ignore si la présence d'une insuffisance hépatique modifie l'élimination.
Le méthotrexate traverse la barrière placentaire chez le rat et le singe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques sous la forme de lésions gastro-intestinales, d'une myélodépression et d'une hépatotoxicité.
Potentiel mutagène et cancérogène :
Des études à long terme chez le rat, la souris et le hamster n'ont fourni aucune évidence d'un éventuel potentiel cancérogène du méthotrexate. Le méthotrexate induit des mutations génétiques et chromosomiques *in vitro* et *in vivo*. Un effet mutagène est suspecté chez l'Homme.
Toxicité sur la reproduction :
Des effets tératogènes ont été identifiés pour quatre espèces (rat, souris, lapin, chat). Chez le singe rhésus, aucune malformation comparable à celles observées chez l'Homme n'est survenue.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur en carton afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le mode de manipulation et d'élimination doit être compatible avec celui des autres préparations cytotoxiques conformément aux exigences locales. Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer le méthotrexate.
Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, la zone touchée doit être rincée immédiatement et abondamment avec de l'eau.
Nordimet est exclusivement à usage unique et tout reste de solution non utilisée doit être éliminé.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/16/1124/009 ; CIP 3400930075005 (2016, RCP rév 16.09.17) 7,5 mg/0,3 ml.
EU /1/16/1124/011 ; CIP 3400930075012 (2016, RCP rév 16.09.17) 10 mg/0,4 ml.
EU /1/16/1124/013 ; CIP 3400930075029 (2016, RCP rév 16.09.17) 12,5 mg/0,5 ml.
EU /1/16/1124/015 ; CIP 3400930075036 (2016, RCP rév 16.09.17) 15 mg/0,6 ml.
EU /1/16/1124/017 ; CIP 3400930075043 (2016, RCP rév 16.09.17) 17,5 mg/0,7 ml.
EU /1/16/1124/019 ; CIP 3400930075067 (2016, RCP rév 16.09.17) 20 mg/0,8 ml.
EU /1/16/1124/021 ; CIP 3400930075074 (2016, RCP rév 16.09.17) 22,5 mg/0,9 ml.
EU /1/16/1124/023 ; CIP 3400930075081 (2016, RCP rév 16.09.17) 25 mg/1 ml.
Prix : 56,55 € (7,5 mg/0,3 ml).
60,28 € (10 mg/0,4 ml).
68,85 € (12,5 mg/0,5 ml).
68,85 € (15 mg/0,6 ml).
76,28 € (17,5 mg/0,7 ml).
76,28 € (20 mg/0,8 ml).
88,38 € (22,5 mg/0,9 ml).
88,38 € (25 mg/1 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Pays-Bas.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

NORDITROPINE ® SIMPLEXX ®
NORDITROPINE NORDIFLEX ®
somatropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Norditropine SimpleXx :

Solution injectable SC à 5 mg/1,5 ml, à 10 mg/1,5 ml et à 15 mg/1,5 ml (incolore et limpide) : Cartouches de 1,5 ml sous blister, boîtes unitaires.

Norditropine Nordiflex :

Solution injectable SC à 5 mg/1,5 ml, à 10 mg/1,5 ml et à 15 mg/1,5 ml (incolore et limpide) : Cartouches de 1,5 ml, scellées dans un stylo injecteur multidose prérempli jetable, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Norditropine SimpleXx :	*p cartouche*
Solution à 5 mg/1,5 ml :	
Somatropine*	5 mg (15 UI)
Solution à 10 mg/1,5 ml :	
Somatropine*	10 mg (30 UI)
Solution à 15 mg/1,5 ml :	
Somatropine*	15 mg (45 UI)

Excipients (communs) : mannitol, histidine, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

1 ml de solution contient 3,3 mg de somatropine (sol inj à 5 mg/1,5 ml), 6,7 mg de somatropine (sol inj à 10 mg/1,5 ml) ou 10 mg de somatropine (sol inj à 15 mg/1,5 ml).

Norditropine Nordiflex :	*p stylo*
Solution à 5 mg/1,5 ml :	
Somatropine*	5 mg (15 UI)
Solution à 10 mg/1,5 ml :	
Somatropine*	10 mg (30 UI)
Solution à 15 mg/1,5 ml :	
Somatropine*	15 mg (45 UI)

Excipients : mannitol, histidine, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

1 ml de solution contient 3,3 mg de somatropine (sol inj à 5 mg/1,5 ml), 6,7 mg de somatropine (sol inj à 10 mg/1,5 ml) ou 10 mg de somatropine (sol inj à 15 mg/1,5 ml).

1 mg de somatropine correspond à 3 UI (unités internationales) de somatropine.

* Obtenue par la technique de l'ADN recombinant sur Escherichia coli.

DC INDICATIONS

Enfants :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance chez les filles présentant une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner).
- Retard de croissance chez les enfants prépubères dû à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < – 2,5 DS et taille parentale ajustée < – 1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à – 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Adultes :

Déficit somatotrope acquis dans l'enfance :

Une fois leur croissance achevée, la capacité sécrétoire en hormone de croissance devra être réévaluée chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance. Aucun test n'est requis chez les patients ayant plus de trois déficits hormonaux hypophysaires, chez les patients ayant un déficit somatotrope sévère dû à une cause génétique définie, dû à des anomalies structurales hypothalamo-hypophysaires, dû à des tumeurs du système nerveux central ou dû à une irradiation intracrânienne à forte dose, ou chez les patients ayant un déficit somatotrope secondaire à une pathologie ou une atteinte hypothalamo-hypophysaire, si le dosage d'IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) est < - 2 DS au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance.

Chez tous les autres patients, un dosage d'IGF-I et un test dynamique de stimulation à l'hormone de croissance sont exigés.

Déficit somatotrope acquis à l'âge adulte :

Déficit somatotrope important dans le cadre d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue, d'une irradiation intracrânienne ou d'une lésion cérébrale traumatique. Le déficit somatotrope devra être associé à un autre axe déficitaire, autre que la prolactine. Le déficit somatotrope devra être mis en évidence lors d'une épreuve dynamique après instauration d'une substitution hormonale adéquate de tout autre déficit hormonal. Chez l'adulte, l'hypoglycémie insulinique est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinique est contre-indiquée, des tests dynamiques alternatifs doivent être utilisés. La combinaison arginine-GHRH est recommandée. Le test à l'arginine ou au glucagon peut aussi être envisagé ; cependant, la valeur diagnostique de ces tests est moins bien établie que celle du test de l'hypoglycémie insulinique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Norditropine devra être prescrit uniquement par des médecins spécialisés dans ces indications thérapeutiques.

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à chaque patient et doit toujours être ajustée en fonction des résultats cliniques et biologiques du traitement.

Posologies généralement recommandées :

Population pédiatrique :

- *Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :*
  0,025 à 0,035 mg/kg/jour ou 0,7 à 1 mg/m^2/jour.
  Si le déficit somatotrope persiste une fois la croissance achevée, le traitement par hormone de croissance devra être maintenu jusqu'au développement somatique complet de l'adulte, incluant la masse maigre et l'accrétion minérale osseuse (pour l'adaptation posologique, voir Déficit en hormone de croissance chez l'adulte).
- *Syndrome de Turner :*
  0,045 à 0,067 mg/kg/jour ou 1,3 à 2,0 mg/m^2/jour.
- *Insuffisance rénale chronique :*
  0,050 mg/kg/jour ou 1,4 mg/m^2/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :*
  0,035 mg/kg/jour ou 1,0 mg/m^2/jour.
  Une dose de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandée jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (cf Pharmacodynamie). Le traitement devra être arrêté après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS.
  Le traitement devra être arrêté si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, soit l'âge osseux > 14 ans (pour les filles), soit > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Population adulte :

- *Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :*
  La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient.
  Chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour réinstaurer le traitement est de 0,2 à 0,5 mg/jour. La dose devra ensuite être adaptée en fonction des concentrations en IGF-I.
  Chez les patients avec un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, il est recommandé de débuter le traitement à une dose faible : 0,1 à 0,3 mg/jour. Il est recommandé d'augmenter la posologie progressivement par intervalles mensuels en fonction des résultats cliniques et des effets secondaires. La détermination du taux sérique d'IGF-I peut guider l'adaptation de la posologie. Les femmes peuvent avoir besoin de doses supérieures par rapport aux hommes, les hommes ayant montré une augmentation de la sensibilité à l'IGF-I avec le temps. Cela signifie qu'il existe un risque de sous-dosage chez les femmes, spécialement celles qui sont sous traitement oral substitutif en œstrogènes, et de surdosage chez les hommes.
  Les doses nécessaires diminuent avec l'âge. La posologie d'entretien varie considérablement d'un patient à l'autre, mais elle dépasse rarement 1,0 mg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

En général, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée tous les soirs.

Il est nécessaire de varier le site d'injection pour prévenir l'apparition de lipoatrophies.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- La somatropine ne doit pas être utilisée s'il existe le moindre élément en faveur d'une activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral doit être terminé avant de commencer le traitement par hormone de croissance. Le traitement devra être interrompu en cas d'élément signifiant une croissance tumorale.
- La somatropine ne devra pas être utilisée pour améliorer la croissance staturale chez des enfants dont les épiphyses sont soudées.
- Les patients présentant un état critique aigu souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne devront pas être traités par la somatropine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique, le traitement par Norditropine devra être suspendu en cas de transplantation rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les enfants traités par la somatropine devront être suivis régulièrement par un médecin spécialisé dans la croissance. Le traitement par la somatropine devra toujours être instauré par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'insuffisance en hormone de croissance. Ceci est également valable pour le suivi des cas de syndrome de Turner, d'insuffisance rénale chronique, et du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Les données sur la taille adulte définitive après traitement par Norditropine ne sont pas disponibles pour les enfants présentant une insuffisance rénale chronique.

La dose journalière maximale recommandée ne devra pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).

La stimulation de la croissance staturale chez les enfants ne peut se faire qu'avant la soudure des épiphyses.

Enfants :

Traitement du déficit en hormone de croissance chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi :

Des cas de mort subite ont été rapportés après l'initiation du traitement par la somatropine chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi, et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou d'infection respiratoire non spécifiée.

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres raisons médicales ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance devront être exclus avant de commencer le traitement.

L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement à proximité du démarrage pubertaire chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement à proximité du démarrage pubertaire.

L'expérience chez les patients présentant un syndrome de Silver-Russell est limitée.

Syndrome de Turner :

Il est recommandé de surveiller la croissance des mains et des pieds chez les patientes présentant un syndrome de Turner et traitées par la somatropine. Si une augmentation de la croissance des mains et des pieds est observée, une diminution de la dose vers la limite inférieure de l'intervalle de doses devra être envisagée.

Les filles présentant un syndrome de Turner présentent généralement un risque accru de développer des otites moyennes, c'est pourquoi un examen otologique est recommandé au moins une fois par an.

Insuffisance rénale chronique :

La posologie chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique est individuelle et doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle au traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Le retard de croissance lié à l'insuffisance rénale devra être clairement établi avant traitement par la somatropine par le suivi de la croissance sous un traitement conservateur optimal de l'insuffisance rénale pendant un an. Le traitement de l'insuffisance rénale devra être maintenu et, si besoin, associé à la dialyse pendant la durée du traitement par la somatropine.

Les patients ayant une insuffisance rénale chronique développent habituellement une dégradation progressive de la fonction rénale liée à l'évolution naturelle de la maladie. Par prudence, lors du traitement par la somatropine, la fonction rénale devra être surveillée pour dépister une dégradation excessive ou une augmentation de la filtration glomérulaire (qui pourrait impliquer une hyperfiltration).

Scoliose :

Une scoliose peut se développer chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être surveillés au cours du traitement. Néanmoins, il n'a pas été démontré que le traitement par la somatropine augmentait l'incidence ou la sévérité de scolioses.

Glycémie et insulinémie :

Chez les enfants présentant un syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (par exemple, antécédents familiaux de diabète, obésité, insulinorésistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale devra être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, la somatropine ne devra pas être administrée.

La somatropine ayant une influence sur le métabolisme glucidique, les patients devront être surveillés afin de détecter une éventuelle intolérance au glucose.

IGF-I :

Chez les enfants présentant un syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'instaurer le traitement et par la suite de le mesurer deux fois par an. Si, sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS par rapport aux normes pour l'âge et le stade pubertaire, la dose devra être diminuée afin d'obtenir un taux d'IGF-I dans les limites de la normale.

Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par la somatropine pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

Adultes :

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie chronique qui doit être traitée comme telle. Cependant, dans le déficit en hormone de croissance chez l'adulte, les données chez les patients âgés de plus de 60 ans et chez les patients traités depuis plus de 5 ans sont encore limitées.

Population générale :

Tumeurs :

Il n'y a aucune preuve en faveur d'une augmentation du risque de nouveaux cancers primitifs chez les enfants ou les adultes traités par la somatropine.

Chez les patients en rémission complète de maladie tumorale bénigne ou maligne, le traitement par la somatropine n'a pas été associé à une augmentation du taux de récidive.

Une légère augmentation globale de tumeurs secondaires a été observée chez les patients traités par hormone de croissance et ayant eu un cancer pendant l'enfance, les tumeurs intracrâniennes étant les plus fréquentes. Le facteur de risque principal pour une tumeur secondaire semble être un traitement préalable par radiothérapie.

Les patients qui ont eu une rémission complète d'une maladie tumorale maligne devront être suivis attentivement après le début de leur traitement par la somatropine afin de détecter une éventuelle récidive du processus tumoral.

Leucémies :

Certains cas de leucémies ont été rapportés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par la somatropine. Cependant, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des leucémies chez les sujets recevant de la somatropine et ne présentant pas de facteurs de prédisposition.

Hypertension intracrânienne bénigne :

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. En cas d'œdème papillaire confirmé, il faudra envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne et le traitement par la somatropine devra être interrompu si nécessaire.

A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision thérapeutique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par la somatropine est ré-instauré, une surveillance attentive afin de rechercher l'apparition de signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

En cas de déficit somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de détecter une éventuelle progression ou récidive d'un processus malin sous-jacent.

Fonction thyroïdienne :

La somatropine augmente la conversion extra-thyroïdienne de T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie débutante. C'est pourquoi la surveillance de la fonction thyroïdienne devra être effectuée chez tous les patients. Chez les patients présentant un hypopituitarisme, le traitement standard substitutif doit être étroitement suivi lors de l'administration du traitement par la somatropine.

Chez les patients présentant une maladie hypophysaire évolutive, une hypothyroïdie peut se développer.

Les patientes présentant un syndrome de Turner présentent un risque accru de développement d'hypothyroïdie primaire lié à des anticorps anti-thyroïdiens. Sachant que l'hypothyroïdie interfère avec la réponse au traitement par la somatropine, les patients devront faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne et devront recevoir des hormones thyroïdiennes en traitement de substitution si nécessaire.

Sensibilité à l'insuline :

La somatropine pouvant diminuer la sensibilité à l'insuline, une intolérance au glucose devra être recherchée chez les patients traités (cf Interactions). Chez les patients diabétiques, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire après initiation d'un traitement à base de somatropine. Les patients présentant un diabète ou une intolérance au glucose devront être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Anticorps :

Comme avec tous les produits contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps antisomatropine. Le potentiel de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur la croissance. La recherche d'anticorps antisomatropine devra être réalisée chez tous les patients ne répondant pas au traitement.

Expérience issue des essais cliniques :

Deux essais cliniques contrôlés versus placebo menés chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients présentant un état critique aigu dû à des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou à une intervention chirurgicale abdominale, à un polytraumatisme accidentel ou à une insuffisance respiratoire aiguë, et qui ont été traités par de fortes doses de somatropine (5,3 à 8 mg/jour). La sécurité relative à la poursuite du traitement par la somatropine chez les patients recevant des doses substitutives dans les indications validées et qui développent un état critique aigu n'a pas été établie. Par conséquent, le bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par la somatropine chez les patients en état critique aigu devra être évalué au regard de ce risque potentiel.

Un essai clinique randomisé, en ouvert, mené chez des patients présentant un syndrome de Turner (dose de 0,045 à 0,090 mg/kg/jour) a montré une tendance de risque dose-dépendant d'otites externes et d'otites moyennes. L'augmentation des infections de l'oreille n'a pas conduit à une augmentation des opérations de l'oreille/insertions de tube de drainage tympanique par rapport au groupe ayant la plus faible dose dans l'essai.

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de glucocorticoïdes inhibe les effets des produits contenant de la somatropine sur la croissance. Chez les patients présentant un déficit en ACTH, le traitement substitutif à base de

glucocorticoïdes devra être soigneusement ajusté afin d'éviter toute inhibition de l'effet de la somatropine.
Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes présentant un déficit en hormone de croissance, l'administration de la somatropine peut augmenter la clairance des composés connus pour être métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée, entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique est inconnue.
L'effet de la somatropine sur la taille définitive peut aussi être influencé par un traitement simultané avec d'autres hormones, comme les gonadotrophines, les stéroïdes anabolisants, les œstrogènes et les hormones thyroïdiennes.
Chez les patients traités par de l'insuline, un ajustement de la dose d'insuline pourra être nécessaire après l'initiation du traitement par la somatropine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour juger de l'effet sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Il n'existe pas de données cliniques chez la femme enceinte.
Par conséquent, les produits contenant de la somatropine ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive.
ALLAITEMENT :
Aucune étude clinique n'a été réalisée avec les produits contenant de la somatropine chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel humain. En conséquence, une attention particulière devra être exercée lorsque des médicaments contenant de la somatropine sont administrés chez les femmes qui allaitent.
FERTILITÉ :
Les études sur la fertilité n'ont pas été réalisées avec Norditropine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Norditropine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le déficit en hormone de croissance est caractérisé par un déficit du volume extracellulaire. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, ce déficit est rectifié. Une rétention hydrique avec des œdèmes périphériques peut survenir, plus particulièrement chez les adultes. Le syndrome du canal carpien est peu fréquent, mais peut apparaître chez les adultes. Ces symptômes sont normalement transitoires, sont dose-dépendants et peuvent nécessiter une diminution temporaire de la dose. Des arthralgies modérées, des douleurs musculaires et des paresthésies peuvent également survenir mais en général, ces symptômes sont autolimitants.
Les effets secondaires chez les enfants sont peu fréquents ou rares.
Selon les expériences sur les essais cliniques :
Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Classes de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Chez l'adulte, diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquent	Chez l'adulte, céphalée et paresthésie
Peu fréquent	Chez l'adulte, syndrome du canal carpien Chez l'enfant, céphalée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Chez l'adulte, prurit
Rare	Chez l'enfant, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Chez l'adulte, arthralgie, rigidité articulaire et myalgie
Peu fréquent	Chez l'adulte, rigidité musculaire
Rare	Chez l'enfant, arthralgie et myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Chez l'adulte, œdème périphérique (voir ci-dessus)
Peu fréquent	Chez l'adulte et l'enfant, douleur au site d'injection Chez l'enfant, réaction au site d'injection
Rare	Chez l'enfant, œdème périphérique

Chez les enfants présentant un syndrome de Turner, une augmentation de la croissance des mains et des pieds a été rapportée pendant le traitement par la somatropine.
Chez des patientes présentant un syndrome de Turner et traitées par de fortes doses de Norditropine, un essai clinique randomisé, en ouvert, a rapporté une tendance à l'augmentation de l'incidence des otites moyennes. Cependant, l'augmentation des infections de l'oreille n'a pas conduit à une augmentation des opérations de l'oreille/insertions de tube de drainage tympanique par rapport au groupe ayant la plus faible dose dans l'essai.
Expérience après mise sur le marché :
En complément des effets indésirables mentionnés ci-dessus, ceux présentés ci-dessous ont été spontanément rapportés et sont globalement considérés comme potentiellement liés au traitement par Norditropine. La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée sur la base des données disponibles :
Tumeurs bénignes et malignes (y compris kystes et polypes) : certains cas de leucémies ont été rapportés chez un faible nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections du système immunitaire : hypersensibilité (cf Contre-indications). Formation d'anticorps dirigés directement contre la somatropine. Le taux de ces anticorps et leur capacité de liaison ont été très faibles et n'ont pas eu de retentissement sur la croissance après l'administration de Norditropine.
Affections endocriniennes : hypothyroïdie. Diminution des taux sériques de thyroxine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections du système nerveux : hypertension intracrânienne bénigne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections musculo-squelettiques et systémiques : épiphysiolyse de la tête fémorale. L'épiphysiolyse de la tête fémorale surviendrait plus fréquemment chez les patients présentant des troubles endocriniens.
Maladie de Legg-Calvé-Perthes : la maladie de Legg-Calvé-Perthes surviendrait plus fréquemment chez les patients de petite taille.
Investigations : augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage aigu peut entraîner initialement une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie.
L'hypoglycémie a été mise en évidence par un examen sanguin, mais sans signes cliniques.
Un surdosage à long terme pourrait entraîner des signes et des symptômes correspondant aux effets connus d'un excès en hormone de croissance humaine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Somatropine et agonistes de la somatropine (code ATC : H01AC01).
Mécanisme d'action :
Norditropine contient de la somatropine, l'hormone de croissance humaine produite par la technique de l'ADN recombinant. Il s'agit d'un peptide anabolisant de 191 acides aminés stabilisés par deux ponts disulfures et sa masse moléculaire est de 22 000 daltons environ.
Les effets principaux de la somatropine sont la stimulation de la croissance osseuse et somatique ainsi qu'un effet métabolique important.
Effets pharmacodynamiques :
Le traitement d'un déficit en hormone de croissance entraîne une normalisation de la composition corporelle avec une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse.
Les actions de la somatropine s'exercent en majorité par le biais de l'IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) qui est produit dans tous les tissus de l'organisme, mais essentiellement par le foie. L'IGF-I se fixe à plus de 90 % aux protéines liantes (IGFBP), la principale d'entre elles étant l'IGFBP-3.
Cette hormone a un effet lipolytique et évite une déperdition protéique, en particulier lors d'un stress.
La somatropine favorise également le renouvellement osseux objectivé par une augmentation des taux plasmatiques des marqueurs biochimiques osseux. Chez l'adulte, la masse osseuse diminue légèrement pendant les premiers mois de traitement à cause d'une résorption osseuse plus importante, cependant la masse osseuse augmente au cours d'un traitement au long cours.
Efficacité et sécurité clinique :
Lors des essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, des doses de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été utilisées jusqu'à atteinte de la taille finale. Pour 56 patients traités en continu et qui ont atteint (ou presque) leur taille finale, la variation moyenne de taille depuis le début du traitement était de + 1,90 DS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après perfusion intraveineuse de Norditropine (33 ng/kg/min pendant 3 heures) chez neuf patients présentant un déficit en hormone de croissance, les résultats ont été les suivants : demi-vie sérique de 21,1 ± 1,7 min, clairance métabolique de 2,33 ± 0,58 ml/kg/min et volume de distribution de 67,6 ± 14,6 ml/kg.
L'injection sous-cutanée de 2,5 mg/m^2 de Norditropine SimpleXx (Norditropine SimpleXx est la cartouche contenant la solution pour injection de Norditropine NordiFlex) à 31 sujets sains (la somatropine endogène étant inhibée par perfusion continue de somatostatine) a donné les résultats suivants : concentration maximale d'hormone de croissance (42 à 46 ng/ml) après environ 4 heures. Puis, le taux d'hormone de croissance a diminué avec une demi-vie d'environ 2,6 heures.
De plus, il a été démontré après injection sous-cutanée chez des sujets sains que les différentes concentrations de Norditropine SimpleXx étaient bioéquivalentes entre elles et avec la Norditropine préalablement utilisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets pharmacologiques généraux sur le système nerveux central (SNC), les systèmes cardiovasculaire et respiratoire après l'administration de Norditropine SimpleXx avec et sans dégradation forcée ont été étudiés chez la souris et le rat ; la fonction rénale a aussi été évaluée. L'effet du produit dégradé n'est pas différent de celui de Norditropine SimpleXx et Norditropine. Les trois préparations ont montré la diminution dose-dépendante attendue du volume urinaire et de la rétention de sodium et des chlorures.
Chez le rat, il a été démontré une pharmacocinétique similaire entre Norditropine SimpleXx et Norditropine. Il a également été montré que Norditropine SimpleXx dégradé est bioéquivalent à Norditropine SimpleXx.
Aucune toxicité ni altération des tissus musculaires n'a été révélée lors des études de toxicité à doses uniques ou répétées, et des études de tolérance locale avec Norditropine SimpleXx et le produit de dégradation.
La toxicité du poloxamère 188 a été testée chez la souris, le rat, le lapin et le chien, et aucune toxicité particulière n'a été détectée.
Le poloxamère 188 a été rapidement absorbé au site d'injection, sans rétention significative de la dose au niveau du site d'injection. Le poloxamère 188 a été excrété principalement par voie urinaire.
Norditropine SimpleXx correspond à la cartouche de solution pour injection de Norditropine NordiFlex.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Avant utilisation : A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
Après première ouverture et en cours d'utilisation :
à conserver au maximum 4 semaines au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Alternativement le médicament peut être conservé au maximum 3 semaines à une température ne dépassant pas 25 °C.
Norditropine NordiFlex : Il est nécessaire de toujours replacer le capuchon sur le stylo prérempli de Norditropine NordiFlex après chaque injection. Toujours utiliser une nouvelle aiguille lors de chaque injection. L'aiguille ne doit pas rester vissée sur le stylo prérempli lorsqu'il n'est pas utilisé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Norditropine SimpleXx ou Norditropine NordiFlex ne doit jamais être agité fortement.
Les patients ne doivent pas oublier de se laver les mains soigneusement avec du savon et de l'eau et/ou un désinfectant avant tout contact avec Norditropine.
Norditropine SimpleXx :
- Norditropine SimpleXx 5 mg/1,5 ml (orange) doit être prescrit pour être utilisé uniquement avec le stylo NordiPen au code couleur correspondant (NordiPen 5 (orange)).
- Norditropine SimpleXx 10 mg/1,5 ml (bleu) doit être prescrit pour être utilisé uniquement avec le stylo NordiPen au code couleur correspondant (NordiPen 10 (bleu)).
- Norditropine SimpleXx 15 mg/1,5 ml (vert) doit être prescrit pour être utilisé uniquement avec le stylo NordiPen au code couleur correspondant (NordiPen 15 (vert)).

Si le stylo NordiPen au code couleur correspondant n'est pas utilisé, cela résultera à un dosage incorrect. Les instructions d'utilisation de Norditropine SimpleXx dans NordiPen sont fournies dans leur emballage respectif. Les patients doivent être informés de lire très attentivement ces instructions.
Ne pas utiliser Norditropine SimpleXx si la solution injectable d'hormone de croissance est trouble ou de couleur anormale.
Norditropine NordiFlex :
Norditropine NordiFlex est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.
Norditropine NordiFlex délivre un maximum de :
- 1,5 mg de somatropine par dose, par paliers de 0,025 mg de somatropine (solution à 5 mg/1,5 ml),
- 3,0 mg de somatropine par dose, par paliers de 0,050 mg de somatropine (solution à 10 mg/1,5 ml),
- 4,5 mg de somatropine par dose, par paliers de 0,075 mg de somatropine (solution à 15 mg/1,5 ml).

Pour garantir un dosage correct et éviter toute injection d'air, vérifier l'écoulement de l'hormone de croissance avant la première injection. N'utilisez pas Norditropine NordiFlex si aucune goutte d'hormone de croissance n'apparaît au bout de l'aiguille. La dose est sélectionnée en tournant le sélecteur de dose, jusqu'à ce que la dose désirée apparaisse dans la fenêtre d'indication de la dose. Si une mauvaise dose est sélectionnée, la dose peut être corrigée en tournant le sélecteur de dose dans le sens inverse. Pour injecter la dose, il faut appuyer sur le bouton-poussoir.
Norditropine NordiFlex ne doit pas être utilisé si la solution injectable d'hormone de croissance est opaque ou colorée. Pour le vérifier, il faut retourner le stylo de haut en bas, une ou deux fois.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques, exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.
AMM 3400935308627 (2000, RCP rév 26.04.17) Norditropine SimpleXx 5 mg/1,5 ml.
3400935308917 (2000, RCP rév 26.04.17) Norditropine SimpleXx 10 mg/1,5 ml.
3400935309396 (2000, RCP rév 26.04.17) Norditropine SimpleXx 15 mg/1,5 ml.
3400936396715 (2004, RCP rév 11.07.17) Norditropine NordiFlex 5 mg/1,5 ml.
3400936396883 (2004, RCP rév 11.07.17) Norditropine NordiFlex 10 mg/1,5 ml.
3400936396944 (2004, RCP rév 11.07.17) Norditropine NordiFlex 15 mg/1,5 ml.
Prix : 157,71 € (Norditropine SimpleXx 5 mg/1,5 ml).
309,07 € (Norditropine SimpleXx 10 mg/1,5 ml).
459,95 € (Norditropine SimpleXx 15 mg/1,5 ml).
157,71 € (Norditropine NordiFlex 5 mg/1,5 ml).
309,07 € (Norditropine NordiFlex 10 mg/1,5 ml).
459,95 € (Norditropine NordiFlex 15 mg/1,5 ml).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 100 % dans toutes les indications. Dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel », remb Séc soc à 100 % pour l'enfant avec une taille actuelle ⩽ – 3 DS.
Collect.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NORLEVO ® 1,5 mg

lévonorgestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 1,5 mg (blanc, rond, biconvexe, avec le code « NL 1.5 » gravé sur une face) : Boîte unitaire, sous plaquette.

COMPOSITION

p cp
Lévonorgestrel (DCI) .... 1,5 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (90,90 mg/cp).

DC INDICATIONS

Contraception d'urgence dans un délai de 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le traitement nécessite la prise **d'un comprimé**. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris **le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé,** et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport.
Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques au cours des 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu), ou de prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 2 comprimés pris ensemble) pour les femmes qui ne peuvent ou ne veulent pas utiliser le DIU-Cu (cf Interactions).
Norlevo peut être pris à n'importe quelle période du cycle.
En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'utilisation de Norlevo ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Norlevo n'est pas justifiée chez les enfants d'âge prépubère dans l'indication de contraception d'urgence.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La contraception d'urgence est une méthode **occasionnelle** ; elle ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière.
Cette méthode ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas, surtout si la date du rapport non protégé est incertaine. En cas de doute (plus de cinq jours de retard de règles ou saignements anormaux à la date prévue des règles, symptômes de grossesse), il est impératif de vérifier l'absence de grossesse par un test de grossesse.

Si la femme a déjà eu un premier rapport sexuel non protégé dans le même cycle qui date de plus de 72 heures, une fécondation liée à ce premier rapport sexuel est possible. Le traitement par Norlevo suivant un deuxième rapport sexuel pourrait être alors inefficace pour prévenir une grossesse.

Des données limitées et non concluantes suggèrent que Norlevo a une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (cf Pharmacodynamie). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quel que soit le poids corporel ou l'IMC de la femme.

En cas de survenue d'une grossesse après la prise de Norlevo, la possibilité d'une grossesse ectopique devra être envisagée. Le risque absolu de grossesse ectopique est faible car Norlevo empêche l'ovulation et la fécondation. La grossesse ectopique peut continuer malgré l'apparition de saignements utérins. En conséquence, Norlevo est déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine).

Norlevo n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique sévère. Les syndromes de malabsorption sévère, par exemple une maladie de Crohn, peuvent diminuer l'efficacité de Norlevo.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés avec la prise de Norlevo. La possibilité d'une survenue d'un événement thromboembolique doit être prise en compte chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboemboliques préexistants, et en particulier des antécédents personnels ou familiaux suggérant une thrombophilie.

Après la prise de Norlevo 1,5 mg, les règles sont habituellement normales en abondance et surviennent en général à la date prévue, mais il existe parfois une avance ou un retard de quelques jours. Il est recommandé de consulter un médecin pour mettre en route ou réadapter une contraception régulière. Dans le cas où les règles ne surviendraient pas à la fin de la plaquette de contraceptif oral suivant la prise de Norlevo, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse.

Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois Norlevo au cours d'un même cycle menstruel en raison du taux élevé d'hormones et de la possibilité de perturbations importantes du cycle menstruel. On conseillera à la femme ayant recours à l'utilisation répétée de la contraception d'urgence de choisir une méthode contraceptive à long terme.

L'utilisation de la contraception d'urgence ne dispense pas des précautions à prendre contre les maladies sexuellement transmissibles.

L'utilisation concomitante de Norlevo et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (cf Interactions).

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

Le métabolisme du lévonorgestrel est accéléré par la prise simultanée d'inducteurs des enzymes hépatiques, principalement les inducteurs enzymatiques CYP3A4. Il a été démontré que l'administration concomitante d'éfavirenz réduit les taux plasmatiques de lévonorgestrel (ASC) d'environ 50 %.

Les médicaments susceptibles d'avoir le même effet de réduction des taux plasmatiques de lévonorgestrel comprennent les barbituriques (y compris primidone), la phénytoïne, la carbamazépine, les médicaments à base de plantes contenant *Hypericum perforatum* (millepertuis), la rifampicine, le ritonavir, la rifabutine et la griséofulvine.

Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines et qui ont besoin d'une contraception d'urgence, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (soit un DIU-Cu) devrait être envisagée. Prendre une double dose de lévonorgestrel (soit 3000 µg dans les 72 heures après le rapport sexuel non protégé) est une option pour les femmes qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser un DIU-Cu, bien que cette combinaison spécifique (double dose de lévonorgestrel lors de l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique) n'ait pas été étudiée.

Les médicaments contenant du lévonorgestrel peuvent augmenter le risque de toxicité de la ciclosporine en raison d'une éventuelle inhibition du métabolisme de la ciclosporine.

L'ulipristal acétate est un modulateur du récepteur de la progestérone qui peut interagir avec l'action progestative du lévonorgestrel. L'utilisation concomitante du lévonorgestrel et de médicaments contenant de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament ne peut interrompre une grossesse en cours.

En cas d'échec de cette contraception avec poursuite de la grossesse, les résultats d'études épidémiologiques indiquent que les progestatifs n'entraînent pas de risque malformatif chez le fœtus.

En cas de prise de lévonorgestrel supérieure à 1,5 mg, on ne connaît pas les conséquences chez l'enfant.

ALLAITEMENT :

Le lévonorgestrel est excrété dans le lait. Il est donc recommandé d'allaiter juste avant de prendre le comprimé de Norlevo et de ne pas allaiter pendant au moins 8 heures après la prise de Norlevo.

FERTILITÉ :

Un retour rapide à la fertilité est probable après la prise de Norlevo en contraception d'urgence ; par conséquent, une contraception hormonale régulière doit être poursuivie ou initiée dès que possible après la prise de Norlevo afin de prévenir la survenue ultérieure d'une grossesse.

L'expérience clinique ne révèle aucun effet sur la fertilité chez les humains après la prise de Norlevo. De même, les études précliniques ne montrent pas d'effet délétère sur la fertilité chez les animaux (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Néanmoins, en cas de fatigue ou de vertige, les femmes ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant indique la fréquence des effets indésirables rapportés après la prise de 1,5 mg de lévonorgestrel au cours des études cliniques*.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (fréquence)	
	Très fréquent (⩾ 1/10)	Fréquent (⩾ 1/100 à 1/10)
Affections du système nerveux	Vertiges, céphalées	
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales	Diarrhées[(1)], vomissements
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes, tension mammaire, retard de règles[(4)], règles abondantes[(2)], métrorragies[(1)]	Dysménorrhée[(3)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue[(1)]	

* Étude 1 (n = 544) : Contraception, 2002, 66, 269-273 ; étude 2 (n = 1359) : Lancet, 2002, 360 : 1803-10 ; étude 3 (n = 1117) : Lancet, 2010 ; 375/555-62 ; étude 4 (n = 840) : Obstetrics and Gynecology, 2006 ; 108 :1089-1097.

(1) Non rapporté dans l'étude 1.
(2) Non rapporté dans l'étude 2.
(3) Non rapporté dans l'étude 1 ou l'étude 2.
(4) Retard de plus de 7 jours.

Ces effets indésirables disparaissent habituellement en 48 heures après la prise de Norlevo. Une tension mammaire, des spottings et des saignements irréguliers sont rapportés chez 30 pour cent des femmes et peuvent se poursuivre jusqu'aux prochaines règles, lesquelles peuvent être retardées.

Des réactions d'hypersensibilité comme un œdème pharyngé/facial et des réactions cutanées ont été rapportées après la prise de Norlevo.

Des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a pas été rapporté d'effet grave après absorption de fortes doses de contraceptifs oraux. Le surdosage peut entraîner des nausées et des hémorragies de privation. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraception d'urgence (code ATC : G03AD01).

Mécanisme d'action :

Le mode d'action principal est de bloquer et/ou de retarder l'ovulation par la suppression du pic de l'hormone lutéinisante (LH). Le lévonorgestrel interfère avec le processus d'ovulation uniquement s'il a été administré avant l'augmentation initiale du taux de LH. Le lévonorgestrel n'a pas d'effet contraceptif d'urgence s'il est administré plus tard au cours du cycle.

Efficacité et sécurité clinique :

Lors des études cliniques, la proportion des grossesses évitées après l'utilisation du lévonorgestrel variait entre 52 % (Glasier, 2010) et 85 % (Von Hertzen, 2002). L'efficacité semble diminuer avec le temps écoulé depuis le rapport sexuel.

Il n'existe que des données limitées et non concluantes quant à l'effet d'un poids corporel élevé/un IMC élevé sur l'efficacité contraceptive. Dans trois études OMS, aucune tendance de baisse de l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation du poids corporel/IMC (Tableau 1), tandis que dans les deux autres études (Creinin *et al.*, 2006 et Glasier *et al.*, 2010), une baisse de l'efficacité contraceptive a été observée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC (Tableau 2). Les deux méta-analyses excluaient la prise plus de 72 heures après le rapport sexuel non protégé (par ex. hors indication de l'étiquette quant à l'usage de lévonorgestrel) et chez les femmes qui avaient encore d'autres rapports sexuels non protégés.

Tableau 1 : Méta-analyse de trois études OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998 et 2002 ; Dada *et al.*, 2010)

IMC (kg/m²)	Insuffisance pondérale 0 - 18,5	Normal 18,5 - 25	Surcharge pondérale 25 - 30	Obèse ⩾ 30
N total	600	3952	1051	256
N de grossesses	11	39	6	3
Taux de grossesses	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Intervalle de confiance	0,92 - 3,26	0,70 - 1,35	0,21 - 1,24	0,24 - 3,39

Tableau 2 : Méta-analyse des études de Creinin *et al.*, 2006 et de Glasier *et al.*, 2010

IMC (kg/m²)	Insuffisance pondérale 0 - 18,5	Normal 18,5 - 25	Surcharge pondérale 25 - 30	Obèse ⩾ 30
N total	64	933	339	212
N de grossesses	1	9	8	11
Taux de grossesses	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Intervalle de confiance	0,04 - 8,40	0,44 - 1,82	1,02 - 4,60	2,62 - 9,09

Aux doses utilisées, le lévonorgestrel n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.

Population pédiatrique :

Une étude observationnelle prospective a démontré que sur 305 traitements avec des comprimés de lévonorgestrel pris dans l'indication de contraception d'urgence, sept femmes sont tombées enceintes résultant en un taux d'échec global de 2,3 %. Le taux d'échec chez les femmes de moins de 18 ans (2,6 % ou 4/153) était comparable au taux d'échec chez les femmes de 18 ans et plus (2,0 % ou 3/152).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de 1,5 mg de lévonorgestrel, la demi-vie plasmatique du médicament est estimée à 43 heures. La concentration maximale de lévonorgestrel (approximativement 40 nmol/L) est atteinte au bout de 3 heures.

Distribution/Biotransformation :

Hydroxylé au niveau du foie, le lévonorgestrel est éliminé sous forme glycuroconjuguée.

Élimination :

La biodisponibilité du lévonorgestrel est voisine de 100 %. Dans le plasma, il est fortement lié à la SHBG. Le lévonorgestrel est éliminé par les reins (60-80 %) et par le foie (40-50 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse ne suggèrent pas d'autres risques dans l'espèce humaine que ceux indiqués dans les autres sections du résumé des caractéristiques produit. Des données chez l'animal ont montré une virilisation des fœtus femelles après administration de lévonorgestrel à hautes doses.

Une étude préclinique conduite chez les souris n'a montré aucun effet délétère sur la fertilité de la descendance de mères ayant reçu du lévonorgestrel pendant la gestation. Les conséquences d'une exposition au lévonorgestrel sur le développement précoce des pré-embryons avant leur implantation ont été étudiées chez la souris. Deux études ont montré que le lévonorgestrel n'avait aucun effet secondaire sur la fertilisation et sur la croissance *in vitro* des pré-embryons.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936413726 (2004, RCP rév 26.06.17).
Prix : 5,01 € (1 comprimé à 1,5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Délivrance à titre anonyme et gratuit aux mineures, selon le décret n° 2002-39 du 9 janvier 2002.

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com

NORMACOL ® LAVEMENT

dihydrogénophosphate et hydrogénophosphate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution rectale adulte : Récipient unidose de 130 ml avec canule.

Solution rectale enfant : Récipient unidose de 60 ml avec canule.

COMPOSITION

	p unidose de 130 ml	p unidose de 60 ml
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté	23,66 g	10,92 g
Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté	10,4 g	4,8 g

Excipients (communs) : gomme de sterculia hydrolysée, acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219), acide sorbique.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué, pour Normacol Lavement Adultes à partir de 15 ans, et pour Normacol Lavement Enfants chez l'enfant à partir de 3 ans, pour :

- La préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde.
- Le traitement symptomatique de la constipation basse notamment par dyschésie rectale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Préparation à des examens endoscopiques ou radiologiques : 1 lavement la veille au soir et 1 le jour de l'examen.

Constipation : 1 lavement cinq à vingt minutes avant le moment choisi pour l'exonération.

Population pédiatrique :

Normacol Lavement Adultes ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Le patient doit être allongé sur le côté gauche avec les deux genoux pliés devant lui, bras au repos. Retirer le capuchon protecteur recouvrant la canule lubrifiée. Introduire doucement la canule dans l'orifice anal. Par pression régulière, appuyer sur le flacon jusqu'à expulsion du liquide. Cesser immédiatement l'administration en cas d'apparition d'une résistance. Ne pas forcer l'introduction car cela peut entraîner des lésions locales. Normacol Lavement est une solution pour usage rectal : ne pas avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 15 ans (Normacol Lavement Adultes).
- Enfants de moins de 3 ans (Normacol Lavement Enfants).
- Désordres hydro-électrolytiques avec rétention sodée.
- Patients présentant une occlusion intestinale.
- Insuffisance rénale sévère.
- Mégacôlon (congénital ou acquis).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Une utilisation prolongée ou répétée est déconseillée.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient de l'acide sorbique ou l'un de ses sels et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Normacol Lavement Adultes et Enfants :

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament dans les cas de poussées hémorroïdaires, de fissures anales, de rectocolite hémorragique.

Le produit doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés ou fragilisés, chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique légère à modérée ou une insuffisance cardiaque ou soumis à un régime désodé strict, car il existe un risque d'hyperphosphatémie, d'hypocalcémie, de déshydratation hypernatrémique et d'acidose.

Les patients doivent être encouragés à maintenir une hydratation adéquate pendant le traitement.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Normacol Lavement Adultes :

Le produit doit être utilisé avec précaution selon les instructions décrites en Posologie/Mode d'administration. Le personnel administrant le lavement doit être averti de cesser immédiatement l'administration en cas d'apparition d'une résistance car l'introduction forcée peut entraîner des lésions locales et voire, même rarement, des perforations rectales.

Normacol Lavement Enfants :

En raison de la survenue de troubles hydro-électrolytiques graves, éventuellement fatals, en cas de surdosage :
- une utilisation prolongée ou répétée est strictement déconseillée ;
- il est impératif de ne pas dépasser les doses prescrites.

Les enfants avec malformation ano-rectale (suites de chirurgie d'imperforation néonatale, atrésie) doivent être particulièrement surveillés.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- *Autres hypokaliémiants :* risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
- *Digitaliques :* hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- *Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :* risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le traitement de la constipation de la grossesse ne doit faire appel aux laxatifs par voie rectale que de façon très ponctuelle. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les lavements phosphates. En effet, les données animales sont absentes mais les données humaines actuellement disponibles sont rassurantes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très rare :
- Troubles hydro-électrolytiques comportant hyperphosphatémie, hypocalcémie, acidose et déshydratation hypernatrémique et se manifestant par des convulsions. Il s'agissait presque toujours de surdosages, chez de jeunes enfants ou présentant une malformation ano-rectale ou une maladie de Hirschsprung, ou chez des patients insuffisants rénaux.

Fréquence indéterminée :
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques ; dyspnée, œdème, urticaire, rash et érythème.

Lorsqu'elles sont administrées par voie rectale, les solutions de phosphates de sodium peuvent causer une irritation locale. Très exceptionnellement, des nécroses du rectum ont été observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement des accidents de surdosage implique une prise en charge en milieu spécialisé, l'élimination des phosphates, des mesures de soutien de l'état général, une correction de l'acidose et des concentrations sériques en électrolytes, en particulier celle du calcium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : laxatifs, code ATC : A06AG20.

Solution hypertonique. Une exonération est généralement obtenue dans les cinq minutes qui suivent l'administration du lavement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les composants de Normacol Lavement ne sont pas absorbés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Normacol Lavement est une solution pour usage rectal : ne pas avaler.

Ôter le protège-canule. Introduire la canule dans l'anus et presser doucement le récipient.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931307372 (1969/95, RCP rév 05.07.17) ad.
3400931307433 (1969/95, RCP rév 05.07.17) enf.

Mis sur le marché en 1972.

Prix : 1,44 € (130 ml).
1,21 € (60 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

NORMISON voie orale

témazépam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Hypnotiques

NOROXINE voie orale

norfloxacine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Urologie, Néphrologie / Infections urinaires

NORSET®

mirtazapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé pelliculé * à 15 mg* (ovale ; biconvexe ; rainuré avec la mention « Organon » sur une face et le code « TZ3 » de chaque côté de la rainure sur l'autre face ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes (PVC/Aluminium) de 10.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Mirtazapine (DCI) .... 15,00 mg

Excipients : amidon de maïs, hyprolose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté : 109 mg/cp.

DC INDICATIONS

Norset est indiqué chez les adultes dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

La dose journalière efficace est habituellement comprise entre 15 et 45 mg ; la dose de départ est de 15 ou 30 mg.

En général, les effets de la mirtazapine commencent à apparaître après 1 à 2 semaines de traitement. Un traitement à posologie adaptée devrait en théorie conduire à une réponse positive en 2 à 4 semaines. Si la réponse est insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à la dose maximale. Si aucune réponse n'est constatée au cours des 2 à 4 semaines suivantes, le traitement devra être arrêté.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois pour assurer la disparition complète des symptômes.

Il est recommandé d'arrêter le traitement par la mirtazapine progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujets âgés :

La dose recommandée est la même que chez l'adulte. Toute augmentation de posologie chez le sujet âgé impose une surveillance particulière pour obtenir une réponse clinique satisfaisante et bien tolérée.

Insuffisance rénale :

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/min). Ceci est à prendre en compte lorsque Norset est prescrit à cette catégorie de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ceci doit être pris en compte lorsque Norset est prescrit à cette catégorie de patients, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, qui n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Norset ne devrait pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car son efficacité n'a pas été démontrée au cours des deux études cliniques à court terme (cf Pharmacodynamie) et pour des raisons de sécurité d'emploi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine étant de 20 à 40 heures, Norset peut être administré en une prise quotidienne unique. Il doit être pris de préférence en une prise unique le soir au coucher. Norset peut également être administré en deux prises (une le matin et une au coucher, la dose la plus importante devant être prise au coucher).

Le comprimé doit être pris par voie orale, avec du liquide, et être avalé sans être mâché.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association de la mirtazapine et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :

L'utilisation de Norset est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement, présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement le début du traitement et lors des changements de dose. Les patients et leur entourage devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Au vu du risque suicidaire, notamment en début de traitement, seule la quantité minimale de comprimés pelliculés de Norset permettant une bonne prise en charge du patient devra être donnée à celui-ci afin de réduire le risque de surdosage.

Aplasie médullaire :

Des cas d'aplasie médullaire, en général de granulocytopénie ou d'agranulocytose, ont été rapportés au cours d'un traitement par Norset. De rares cas d'agranulocytose réversibles ont été rapportés au cours d'études cliniques avec Norset. Depuis la commercialisation de Norset, de très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés, le plus souvent réversibles, mais parfois d'évolution fatale. Les cas ayant entraîné le décès concernaient principalement des patients âgés de plus de 65 ans. Le médecin doit être attentif à l'apparition de symptômes tels que fièvre, maux de gorge, stomatite ou autres signes d'infection ; si de tels symptômes survenaient, le traitement sera arrêté et une numération formule sanguine sera effectuée.

Ictère :

Le traitement devra être arrêté en cas d'apparition d'un ictère.

Cas nécessitant une surveillance :

Une adaptation posologique soigneuse ainsi qu'une surveillance étroite et régulière sont nécessaires chez les patients présentant :
- Une épilepsie ou un syndrome cérébral organique : bien que l'expérience clinique montre que les crises épileptiques sont rares au cours d'un traitement par la mirtazapine, Norset doit être, comme les autres antidépresseurs, introduit avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions. Le traitement devra être arrêté chez tout patient développant des crises épileptiques, ou présentant une augmentation de la fréquence des crises.
- Une insuffisance hépatique : après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine, la clairance de la mirtazapine a diminué d'environ 35 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La concentration plasmatique moyenne de mirtazapine a augmenté d'environ 55 %.
- Une insuffisance rénale : après administration d'une dose orale unique de 15 mg de mirtazapine chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 40 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine ⩽ 10 ml/min), la clairance de la mirtazapine a diminué respectivement d'environ 30 % et 50 %, comparativement aux sujets sains. Les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine ont respectivement augmenté d'environ 55 % et 115 %. Aucune différence significative n'est apparue entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine < 80 ml/min) et le groupe témoin.
- Une pathologie cardiaque, comme des troubles de la conduction, une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde récent : les précautions habituelles doivent être prises et les traitements concomitants administrés avec prudence.
- Une pression artérielle basse.
- Un diabète : chez les patients diabétiques, les antidépresseurs peuvent altérer l'équilibre glycémique. Une adaptation de la posologie d'insuline et/ou d'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est recommandée.

Comme avec les autres antidépresseurs, les situations suivantes doivent être prises en compte :
- Une aggravation des symptômes psychotiques peut survenir en cas d'administration d'antidépresseurs à des patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques ; les pensées paranoïdes peuvent être majorées.
- En cas de traitement de la phase dépressive d'un trouble bipolaire, un passage à une phase maniaque est possible. Les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie doivent être étroitement surveillés. La mirtazapine doit être arrêtée chez tout patient entrant dans une phase maniaque.
- Bien que Norset n'entraîne pas de dépendance, l'expérience depuis la commercialisation montre que l'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut parfois entraîner des symptômes de sevrage. La plupart des réactions de sevrage sont modérées et spontanément réversibles. Parmi les divers symptômes de sevrage rapportés, les plus fréquents sont : étourdissements, agitation, anxiété, céphalées et nausées. Bien que ces symptômes aient été rapportés comme étant des symptômes de sevrage, il est à noter qu'ils peuvent être dus à la pathologie sous-jacente. Comme précisé en Posologie/Mode d'administration, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement par la mirtazapine.
- Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des troubles de la miction tels qu'une hypertrophie prostatique et chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé ou une augmentation de la pression intraoculaire (bien qu'il y ait peu de risque avec Norset du fait de sa très faible activité anticholinergique).
- Akathisie/agitation psychomotrice : l'utilisation d'antidépresseurs a été associée avec le développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation jugée désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Une augmentation de dose peut être préjudiciable chez les patients développant ces symptômes.
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite ont été rapportés depuis la commercialisation de la mirtazapine. La majorité des cas est survenue dans un contexte de surdosage ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc (cf Interactions, Surdosage). La prudence est recommandée lorsque Norset est prescrit chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'en association avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc.

Hyponatrémie :

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été très rarement rapportée avec la mirtazapine. Des précautions doivent être prises chez les patients à risque comme les sujets âgés ou les patients déjà traités par des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

Syndrome sérotoninergique :

Interaction avec des substances à activité sérotoninergique : un syndrome sérotoninergique peut survenir lorsque des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont administrés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (cf Interactions). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome, avec possibilité de fluctuations rapides des constantes vitales, modifications de l'état mental incluant confusion, irritabilité et agitation extrême allant jusqu'au délire et au coma. Une prudence particulière et une surveillance clinique plus étroite est requise lorsque ces substances actives sont associées à la mirtazapine. Si des événements de ce type se produisent, le traitement par la mirtazapine devra être interrompu et un traitement symptomatique initié.

D'après l'expérience depuis la commercialisation, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est très rare chez les patients traités par Norset seul (cf Effets indésirables).

Sujets âgés :

Les sujets âgés sont souvent plus sensibles, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables des antidépresseurs. Au cours des études cliniques avec Norset, les effets indésirables n'ont pas été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés que dans les autres groupes d'âge.

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

- La mirtazapine ne doit pas être administrée en association avec des IMAO, ni dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par IMAO. Inversement, il faut attendre environ deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par mirtazapine et le début d'un traitement par IMAO (cf Contre-indications).
  De plus, comme avec les ISRS, l'administration concomitante d'autres substances sérotoninergiques (L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, bleu de méthylène, ISRS, venlafaxine, lithium et préparations à base de millepertuis – Hypericum perforatum) peut entraîner l'apparition d'effets liés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique : cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est recommandée et une surveillance clinique plus étroite est nécessaire quand ces substances sont associées à la mirtazapine.
- La mirtazapine peut augmenter les propriétés sédatives des benzodiazépines et des autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H_1 et les opiacés). La prudence s'impose lorsque ces médicaments sont prescrits conjointement à la mirtazapine.
- La mirtazapine peut augmenter les effets dépresseurs du SNC de l'alcool. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement par mirtazapine.
- La mirtazapine administrée à raison de 30 mg par jour a entraîné une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine. Étant donné qu'avec des doses plus élevées de mirtazapine un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est recommandé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par la warfarine et la mirtazapine.
- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire (par exemple torsades de pointes) peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QTc (par exemple certains antipsychotiques et antibiotiques).

Interactions pharmacocinétiques :

- La carbamazépine et la phénytoïne, inducteurs du CYP3A4, ont entraîné un quasi-doublement de la clairance de la mirtazapine, ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine de respectivement 60 % et 45 %. Quand la carbamazépine ou tout autre inducteur du métabolisme hépatique (comme la rifampicine) est ajouté au traitement par la mirtazapine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de mirtazapine. Si le traitement par un tel médicament est arrêté, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose de mirtazapine.
- La coadministration de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation du pic de concentration plasmatique et de l'AUC de la mirtazapine de respectivement environ 40 % et 50 %.
- Lorsque la cimétidine (faible inhibiteur du CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4) est administrée avec la mirtazapine, les concentrations plasmatiques moyennes de mirtazapine peuvent être augmentées de plus de 50 %. Des précautions doivent être prises et on peut être amené à réduire la dose lors de l'administration concomitante de mirtazapine avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, les inhibiteurs de protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la cimétidine ou la néfazodone.
- Les études d'interactions n'ont mis en évidence aucun effet pharmacocinétique pertinent sur les traitements associant la mirtazapine à la paroxétine, l'amitriptyline, la rispéridone ou le lithium.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données limitées concernant l'utilisation de la mirtazapine chez la femme enceinte ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène cliniquement significatif ; cependant, une toxicité sur le développement a été observée (cf Sécurité préclinique).

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par mirtazapine, ce risque potentiel ne peut être exclu, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (augmentation des concentrations de sérotonine).

Norset doit être prescrit avec prudence chez la femme enceinte. Si Norset est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant, une surveillance postnatale du nouveau-né est recommandée afin de rechercher de possibles réactions de sevrage.

ALLAITEMENT :

Les études chez l'animal et des données limitées chez l'homme ont montré que la mirtazapine n'était excrétée dans le lait maternel qu'en très faibles quantités. La décision de poursuivre ou non l'allaitement ou le traitement par Norset doit être prise en tenant compte, d'une part du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant, et d'autre part du bénéfice du traitement par Norset pour la mère.

FERTILITÉ :

Des études non cliniques de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Norset a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Norset peut altérer la concentration et la vigilance (en particulier en début de traitement). Les patients devront, le cas échéant, systématiquement éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses qui nécessitent de la vigilance et une bonne concentration, comme conduire un véhicule motorisé ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients dépressifs présentent un certain nombre de symptômes associés à la pathologie elle-même. Par conséquent, il est parfois difficile de distinguer les symptômes qui résultent de la maladie elle-même de ceux causés par le traitement par Norset.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 5 % des patients traités par Norset au cours d'études randomisées versus placebo (cf ci-dessous) sont une somnolence, une sédation, une sécheresse buccale, une prise de poids, une augmentation de l'appétit, un étourdissement et une fatigue.

Tous les essais randomisés versus placebo menés chez des patients (y compris dans des indications autres que l'épisode dépressif majeur) ont évalué les effets indésirables de Norset. La méta-analyse a étudié 20 essais portant sur une durée prévue de traitement allant jusqu'à 12 semaines et incluant 1501 patients (134 années-patients) recevant des doses de mirtazapine allant jusqu'à 60 mg, et 850 patients (79 années-patients) recevant un placebo. Les phases d'extension de ces essais ont été exclues de l'analyse afin d'assurer la comparabilité avec le traitement par placebo.

Le tableau 1 présente l'incidence par catégorie des effets indésirables survenus dans les essais cliniques avec une fréquence statistiquement significativement plus élevée sous Norset que sous placebo, ainsi que les effets indésirables spontanément rapportés. Les fréquences des effets indésirables spontanément rapportés se fondent sur le taux de signalement de ces événements au cours des essais cliniques. La fréquence des effets indésirables spontanément rapportés pour lesquels aucun cas n'a été observé sous mirtazapine au cours des essais cliniques randomisés versus placebo, a été classée comme « indéterminée ».

Fréquence des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables de Norset

Classe anatomique et fonctionnelle/Fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire (granulocytopénie, agranulocytose, anémie arégénérative, thrombocytopénie), éosinophilie
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation de l'appétit(1), prise de poids(1)
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux, confusion, anxiété(2)(5), insomnie(3)(5)
Peu fréquent	Cauchemars(2), accès maniaques, agitation(2), hallucinations, agitation psychomotrice (dont akathisie, hyperkinésie)
Rare	Agressivité
Fréquence indéterminée	Idées suicidaires(6), comportement suicidaire(6)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence,(1)(4) sédation(1)(4), céphalée(2)
Fréquent	Léthargie(1), sensations vertigineuses, tremblements
Peu fréquent	Paresthésies(2), syndrome des jambes sans repos, syncope
Rare	Myoclonies
Fréquence indéterminée	Convulsions (crises), syndrome sérotoninergique, paresthésies orales, dysarthrie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Peu fréquent	Hypotension(2)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse de la bouche
Fréquent	Nausées(3), diarrhée(2), vomissements(2), constipation(1)
Peu fréquent	Hypoesthésie orale
Rare	Pancréatite
Fréquence indéterminée	Œdème de la sphère buccale, augmentation de la salivation
Affections hépatobiliaires	
Rare	Élévation des transaminases sériques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Exanthème(2)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, érythème polymorphe, syndrome de Lyell
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, myalgies, rachialgies(1)
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention d'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique(1), fatigue
Fréquence indéterminée	Somnambulisme, œdème généralisé, œdème localisé
Investigations	
Fréquence indéterminée	Élévation de la créatine-kinase

(1) Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus avec une fréquence statistiquement significative plus élevée au cours du traitement par Norset qu'avec le placebo.

(2) Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus plus fréquemment pendant le traitement par le placebo qu'avec Norset, mais sans différence statistiquement significative.

(3) Au cours des essais cliniques, ces événements sont survenus avec une fréquence statistiquement significative plus élevée au cours du traitement par le placebo qu'avec Norset.

(4) NB : une diminution de dose n'entraîne généralement pas une réduction de la somnolence/sédation, mais peut compromettre l'efficacité antidépressive.

(5) Au cours d'un traitement par antidépresseur en général, une anxiété et une insomnie (qui peuvent être des symptômes de la dépression) peuvent apparaître ou s'aggraver. Cela a par ailleurs été rapporté au cours d'un traitement par mirtazapine.

(6) Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la mirtazapine, ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les analyses de laboratoire effectuées au cours des essais cliniques ont montré des élévations transitoires des transaminases et des gamma-glutamyl-transférases (cependant, aucune augmentation de fréquence statistiquement significative des effets indésirables associés n'a été rapportée sous Norset comparativement au placebo).

Population pédiatrique :

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés au cours des études cliniques chez l'enfant : prise de poids, urticaire et hypertriglycéridémie (cf également Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience actuelle sur le surdosage avec Norset seul indique que les symptômes sont en général légers. Une dépression du système nerveux central, avec désorientation et sédation prolongée, a été rapportée, ainsi qu'une tachycardie et une hyper ou hypotension légère. Cependant, une issue plus sévère (y compris fatale) est possible, à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques, en particulier en cas de polyintoxication. Dans ces cas, un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont également été rapportés.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié et un traitement assurant le maintien des fonctions vitales devront être instaurés. Un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) devra être effectué. L'utilisation de charbon activé ou un lavage gastrique doivent également être envisagés.

Population pédiatrique :

Des mesures appropriées telles que décrites chez l'adulte doivent être entreprises en cas de surdosage chez l'enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs (code ATC : N06AX11).

Mécanisme d'action :

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.

Effets pharmacodynamiques :

La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT_1, les récepteurs 5-HT_2 et 5-HT_3 étant bloqués par la mirtazapine. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S (+) en bloquant les récepteurs α_2 et 5-HT_2 et l'énantiomère R (-) en bloquant les récepteurs 5-HT_3.

Efficacité et sécurité clinique :

L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H_1 de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, a seulement des effets limités (par exemple, hypotension orthostatique) sur le système cardiovasculaire.

L'effet de Norset (mirtazapine) sur l'intervalle QTc a été évalué dans un essai clinique randomisé et contrôlé versus placebo et moxifloxacine, impliquant 54 volontaires sains utilisant une dose normale de 45 mg et une dose supra-thérapeutique de 75 mg. La modélisation linéaire e-max a suggéré que l'allongement des intervalles QTc est resté inférieur au seuil fixé pour un allongement cliniquement significatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez des enfants âgés de 7 à 18 ans présentant un trouble dépressif majeur (n = 259) prenant une dose variable pendant les 4 premières semaines (15-45 mg de mirtazapine) suivie d'une dose fixe (15, 30 ou 45 mg de mirtazapine) pendant 4 autres semaines n'ont pas pu démontrer de différence significative entre la mirtazapine et le placebo sur le critère de jugement principal ni sur aucun des critères de jugement secondaires. Une prise de poids significative (⩾ 7 %) a été observée chez 48,8 % des patients traités par Norset contre 5,7 % dans le bras placebo. Une urticaire (11,8 % vs 6,8 %) et une hypertriglycéridémie (2,9 % vs 0 %) ont également été observées fréquemment.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de Norset, la mirtazapine, substance active, est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité ≃ 50 %), le pic de concentration plasmatique étant atteint en 2 heures environ. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la mirtazapine.

Distribution :

La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %.

Biotransformation :

Les principales voies de biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Les données in vitro provenant de l'étude des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP2D6 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé, tandis que le CYP3A4 est considéré comme responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxydé. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère.

Élimination :

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours.

La demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 20 et 40 heures ; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures, ont parfois été observées et des demi-vies plus brèves ont été constatées chez des hommes jeunes.

La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une prise quotidienne unique. L'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours, après lesquels le produit ne s'accumule plus.

Linéarité/Non-linéarité :

La mirtazapine présente une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette des doses recommandées.

Populations particulières :

La clairance de la mirtazapine peut être diminuée par une insuffisance rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et

des fonctions de reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans des études de toxicité de la reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé. Avec une exposition systémique correspondant à deux fois l'exposition humaine thérapeutique maximale, on a constaté une augmentation des pertes post-implantatoires, une diminution du poids de naissance des petits et une réduction de la survie des petits pendant les trois premiers jours de lactation chez le rat.
La mirtazapine ne s'est pas révélée génotoxique au cours d'une série de tests de mutation génique et de modifications chromosomiques et de l'ADN. Les tumeurs thyroïdiennes observées dans une étude de carcinogénicité chez le rat et les néoplasmes hépatocellulaires observés dans une étude de carcinogénicité chez la souris, sont considérés comme des réponses non génotoxiques, propres à l'espèce et associées à un traitement à long terme par de fortes doses d'inducteurs des enzymes hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934454127 (1997, RCP rév 12.05.17).
Mis sur le marché en 1999.
Prix : 4,23 € (30 comprimés à 15 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

NORVIR ®
ritonavir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (ovale, gravé avec [logo Abbott] et la mention « NK » ; blanc) : Flacon de 30.
Poudre pour suspension buvable à 100 mg (beige/jaune pâle à jaune) : Sachets, boîte de 30 + 1 godet pour mélange + 2 seringues doseuses de 10 ml pour administration orale.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Ritonavir (DCI) .... 100 mg
Excipients : copovidone, laurate de sorbitan, hydrogénophosphate de calcium anhydre, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogols, hyprolose, talc, silice colloïdale anhydre, polysorbate 80.

Poudre pour suspension buvable : *p sach*
Ritonavir (DCI) .... 100 mg
Excipients : copovidone, laurate de sorbitan, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Le ritonavir est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le ritonavir doit être administré par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique :
Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase, le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'autre inhibiteur de protéase doit être consulté. L'utilisation des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 suivants avec le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique a été approuvée aux doses mentionnées ci-dessous.

Adultes :
- Amprénavir 600 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.
- Atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour.
- Fosamprénavir 700 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.
- Lopinavir associé à ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg deux fois par jour ou 800 mg/200 mg une fois par jour.
- Saquinavir 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour chez les patients prétraités avec des antirétroviraux (ARV).
Chez les patients naïfs d'ARV, initiation du traitement par saquinavir 500 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis saquinavir 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.
- Tipranavir 500 mg deux fois par jour avec ritonavir 200 mg deux fois par jour. Tipranavir avec ritonavir ne doit pas être utilisé chez les patients naïfs de traitement.
- Darunavir 600 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour chez les patients prétraités avec des ARV. Darunavir 800 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour peut être utilisé chez certains patients prétraités avec des ARV. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir pour plus d'informations sur l'utilisation en une fois par jour chez les patients prétraités avec des ARV.
- Darunavir 800 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour chez les patients naïfs d'ARV.

Enfants et adolescents :
Le ritonavir est recommandé chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Pour des recommandations posologiques complémentaires, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres inhibiteurs de protéase approuvés pour une coadministration avec le ritonavir.

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Le ritonavir étant métabolisé essentiellement par le foie, il doit être utilisé avec prudence comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale, en fonction de l'inhibiteur de protéase avec lequel il est coadministré. Cependant, comme la clairance rénale du ritonavir est négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients insuffisants rénaux est improbable. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'inhibiteur de protéase coadministré avec le ritonavir pour les informations spécifiques relatives à la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique :
Le ritonavir ne doit pas être administré comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée (cf Contre-indications). En l'absence d'études pharmacocinétiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère stable (classe C de Child-Pugh) sans décompensation, il est recommandé d'être prudent lorsque le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique, du fait de la possible augmentation des concentrations de l'IP coadministré. Les recommandations spécifiques pour l'utilisation du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients avec une insuffisance hépatique dépendent de l'inhibiteur de protéase avec lequel il est coadministré. Se reporter au RCP de l'IP coadministré pour des informations spécifiques relatives à la posologie chez cette population de patients.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral :
Adultes :
La dose recommandée de Norvir comprimé pelliculé est de 600 mg (6 comprimés) deux fois par jour (soit 1200 mg par jour).
La dose recommandée de Norvir poudre pour suspension buvable à 100 mg est de 600 mg (six sachets) deux fois par jour par voie orale, au cours d'un repas.
Une augmentation progressive de la dose de ritonavir pendant la phase initiale de traitement peut aider à améliorer la tolérance. Le traitement doit être initié à 300 mg (soit 3 comprimés ou trois sachets de poudre pour suspension buvable à 100 mg), deux fois par jour pendant trois jours, et augmenté par doses de 100 mg (soit 1 comprimé ou un sachet de poudre pour suspension buvable à 100 mg), deux fois par jour jusqu'à 600 mg deux fois par jour, sur une période ne dépassant pas 14 jours. Les patients ne doivent pas rester à la dose de 300 mg deux fois par jour pendant plus de 3 jours.
Poudre pour suspension buvable :
Se reporter à la rubrique Mode d'administration ci-dessous et à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour des informations sur la préparation des doses.

Enfants (âgés de 2 ans et plus) et adolescents :
La posologie recommandée pour Norvir est de 350 mg/m^2 par voie orale deux fois par jour et ne doit pas dépasser 600 mg deux fois par jour. La dose de Norvir doit être initialement de 250 mg/m^2 puis augmentée à intervalle de 2 à 3 jours de 50 mg/m^2 deux fois par jour.
- Comprimé :
Pour les enfants plus âgés, il est possible de remplacer la solution buvable par les comprimés pour le traitement d'entretien.
Tableau de conversion des doses de solution buvable en doses de comprimés pour les enfants :

Dose de solution buvable	Dose de comprimés
175 mg (2,2 ml) deux fois par jour	200 mg le matin et 200 mg le soir
350 mg (4,4 ml) deux fois par jour	400 mg le matin et 300 mg le soir
437,5 mg (5,5 ml) deux fois par jour	500 mg le matin et 400 mg le soir
525 mg (6,6 ml) deux fois par jour	500 mg le matin et 500 mg le soir

- Poudre pour suspension buvable à 100 mg :

Recommandations posologiques chez l'enfant pour Norvir poudre pour suspension buvable (dose préparée à la concentration de 100 mg/10 ml)[(a)(b)]			
Surface corporelle (m^2)	Dose 2 fois/jour 250 mg/m^2	Dose 2 fois/jour 300 mg/m^2	Dose 2 fois/jour 350 mg/m^2
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

a) En cas de mélange avec 9,4 ml de liquide, la concentration de la suspension est de 10 mg/ml.
b) Dans certains cas, les volumes et/ou doses ont été ajustés pour garantir la dose finale recommandée et le volume à administrer.

La surface corporelle (SC) peut être calculée en utilisant l'équation suivante :

$$SC\ (m^2) = \sqrt{\text{[taille (cm) x poids (kg)/3600]}}.$$

Pour calculer le volume à administrer (en ml de poudre pour suspension buvable à 100 mg) pour les surfaces corporelles intermédiaires qui ne sont pas incluses dans le tableau ci-dessus, la surface corporelle doit être multipliée par un facteur de : 25 pour une dose de 250 mg/m^2, 30 pour une dose de 300 mg/m^2, et 35 pour une dose de 350 mg/m^2.
Se reporter à la rubrique Mode d'administration ci-dessous et à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour des informations sur la préparation des doses.
Norvir n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Populations particulières :
Sujets âgés :
Les données pharmacocinétiques ont montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Il n'existe pas à ce jour de données spécifiques pour cette catégorie de patients, c'est pourquoi aucune recommandation spécifique de posologie ne peut être formulée. La clairance rénale du ritonavir est négligeable ; par conséquent, il n'est pas attendu d'observer une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le ritonavir étant fortement lié aux protéines, il est improbable qu'il soit éliminé en quantité significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.
Insuffisance hépatique :
Le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Les données de pharmacocinétique montrent qu'aucun ajustement posologique ne paraît nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Pharmacocinétique). Le ritonavir ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Norvir chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Norvir comprimé pelliculé à 100 mg est administré par voie orale et doit être pris au cours d'un repas (cf Pharmacocinétique).
Norvir comprimé pelliculé doit être avalé en entier sans être ni mâché, ni coupé, ni broyé.
- Norvir poudre pour suspension buvable à 100 mg est administré par voie orale, versé sur un aliment semi-liquide (compote de pommes ou crème dessert à la vanille) ou mélangé avec du liquide (eau, lait chocolaté ou lait infantile). Pour des informations sur la préparation et l'administration de Norvir poudre pour suspension buvable, cf Modalités manipulation/élimination. Tout mélange autre que ceux recommandés relève de la responsabilité du professionnel de santé ou de l'utilisateur.
Norvir poudre pour suspension buvable doit être pris avec des aliments. Le goût amer de Norvir poudre pour suspension buvable peut être atténué par du beurre de cacahuète, de la pâte à tartiner au chocolat ou du sirop de cassis pris immédiatement après l'administration de la dose.
La dose prescrite de Norvir poudre pour suspension buvable peut être administrée par une sonde d'alimentation après avoir été mélangée avec de l'eau comme détaillé à la rubrique Modalités manipulation/élimination. Suivre les instructions concernant la sonde d'alimentation pour administrer le médicament.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (IP), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase coadministré pour des informations sur les contre-indications.
- Le ritonavir ne doit pas être administré chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée, qu'il soit utilisé à doses thérapeutiques comme agent antirétroviral ou à faibles doses comme potentialisateur pharmacocinétique.
- Les études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le ritonavir est un puissant inhibiteur des biotransformations médiées par les isoformes CYP3A et CYP2D6 du cytochrome P450. Les médicaments ci-dessous sont contre-indiqués avec le ritonavir et, sauf mention contraire, la contre-indication est due au potentiel du ritonavir à inhiber le métabolisme du médicament coadministré, entraînant une exposition accrue à ce dernier et un risque d'effets indésirables cliniquement significatifs.
L'effet modulateur enzymatique du ritonavir peut être dépendant de la dose. Pour certains médicaments, les contre-indications peuvent être plus pertinentes lorsque le ritonavir est utilisé comme agent antirétroviral que comme potentialisateur pharmacocinétique (par ex. rifabutine et voriconazole).

Classe pharmacologique	
Médicaments dans la classe	Motif
Augmentation ou diminution des concentrations du médicament coadministré	
Antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques	
Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension sévère (cf Interactions)
Analgésiques	
Péthidine, piroxicam, propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, piroxicam et propoxyphène et, par conséquent, augmentation du risque de dépression respiratoire grave ou d'anomalies hématologiques, ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits
Anti-angineux	
Ranolazine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (cf Interactions)
Anticancéreux	
Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax. Augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale à l'initiation du traitement et pendant la phase de titration de dose (cf Interactions).
Antiarythmiques	
Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits
Antibiotique	
Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir
Antifongique	
Voriconazole	L'utilisation concomitante de ritonavir (400 mg deux fois par jour et plus) et de voriconazole est contre-indiquée, en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole et d'une possible perte d'efficacité du médicament (cf Interactions)
Antigoutteux	
Colchicine	Possibilité de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Antihistaminiques	
Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies graves dues à ces produits
Antimycobactérien	
Rifabutine	L'utilisation concomitante de ritonavir (500 mg deux fois par jour) administré comme agent antirétroviral et de rifabutine entraîne une augmentation des concentrations sériques de rifabutine et du risque d'effets indésirables, notamment d'uvéite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Pour les recommandations d'utilisation du ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique avec la rifabutine, cf Interactions
Antipsychotiques/Neuroleptiques	
Lurasidone	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (cf Interactions)

Clozapine, pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de la clozapine et du pimozide et, par conséquent, augmentation du risque d'anomalies hématologiques graves ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits
Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant entraîner un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (cf Interactions)
Dérivés de l'ergot de seigle	
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle entraînant un ergotisme aigu, notamment vasospasme et accident ischémique
Stimulants de la motilité digestive	
Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques du cisapride et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies graves dues à ce produit
Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase	
Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine, majorant le risque de myopathies, notamment de rhabdomyolyse (cf Interactions)
Inhibiteurs de la PDE5	
Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Sildénafil	Contre-indiqué quand il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) uniquement. Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et, par conséquent, augmentation du risque d'effets indésirables liés au sildénafil (notamment hypotension et syncope). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions pour l'administration concomitante de sildénafil chez les patients présentant des troubles de l'érection
Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Sédatifs/Hypnotiques	
Clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale et triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale et triazolam, majorant le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire dû à ces produits. (Pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, cf Interactions)
Diminution des concentrations plasmatiques du ritonavir	
Préparation à base de plantes	
Millepertuis	Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique du ritonavir (cf Interactions)

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le ritonavir ne guérit pas de l'infection par le VIH-1 ou du sida. Les patients recevant du ritonavir ou un autre traitement antirétroviral peuvent encore développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH-1.

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase, il est nécessaire de tenir compte des mises en garde spéciales et précautions particulières de l'IP coadministré, et donc de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP concerné.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique :

- Patients présentant des diarrhées chroniques ou un syndrome de malabsorption : une surveillance accrue est recommandée en cas de diarrhée. La fréquence relativement élevée des diarrhées survenant au cours du traitement par ritonavir peut compromettre l'absorption et l'efficacité du ritonavir ou d'autres médicaments associés (du fait de la diminution de l'observance du patient au traitement). Des vomissements sérieux et persistants et/ou des diarrhées, associés à l'utilisation du ritonavir, pourraient avoir un retentissement sur la fonction rénale. Il est conseillé de contrôler la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux.
- Hémophilie : des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.
- Poids corporel et paramètres métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.
- Pancréatite : la pancréatite doit être envisagée si les symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique) évocateurs de pancréatite surviennent. Un patient qui présente ces signes ou symptômes doit être évalué et le traitement par Norvir doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé (cf Effets indésirables).
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii.* Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.
  Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont aussi été rapportées dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.
- Maladie hépatique : le ritonavir ne doit pas être administré aux patients ayant une maladie hépatique décompensée (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients présentant une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux sont exposés à un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement fatals. En cas de traitement antiviral concomitant pour une hépatite B ou C, se reporter au RCP des médicaments concernés.
  Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, ont une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique lors d'association de traitements antirétroviraux et doivent être surveillés selon la prise en charge habituelle. Si la maladie hépatique s'aggrave chez de tels patients, il faut envisager d'interrompre ou de suspendre le traitement.
- Maladie rénale : la clairance rénale du ritonavir étant négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients insuffisants rénaux est improbable (cf Posologie/Mode d'administration).
  Des cas d'insuffisance rénale, d'altération de la fonction rénale, d'élévation de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (incluant un syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil en pratique clinique (cf Effets indésirables).
- Ostéonécrose : l'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.
- Allongement de l'intervalle PR : le ritonavir a causé un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire de 2e ou 3e degré ont été observés, pendant le traitement par le ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). Norvir doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Pharmacodynamie).

Poudre pour suspension buvable à 100 mg :

- Erreurs médicamenteuses :
  Une attention particulière doit être accordée au calcul de la dose de Norvir poudre pour suspension buvable à 100 mg, à la rédaction de la prescription médicale, à l'information donnée lors de la délivrance et aux instructions posologiques afin de minimiser le risque d'erreurs de posologie et de surdosage. Ceci est particulièrement important pour des nourrissons et des jeunes enfants.

Interactions avec d'autres médicaments :

Ritonavir administré comme agent antirétroviral :

Les mises en garde et précautions suivantes doivent être prises en considération lorsque le ritonavir est utilisé à doses thérapeutiques. Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique aux doses de 100 mg et 200 mg, il est peu probable que ces mises en garde et précautions s'appliquent. Lorsqu'il est administré pour potentialiser la pharmacocinétique d'autres IP, il est nécessaire de tenir compte des mises en garde spéciales et précautions relatives à l'IP coadministré, et donc de consulter la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP concerné pour déterminer si les informations ci-dessous s'appliquent.

- Inhibiteurs de la PDE5 : des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de sildénafil ou de tadalafil pour le traitement des troubles de l'érection chez des patients recevant du ritonavir. La coadministration de ritonavir et de ces médicaments entraîne une augmentation importante de leurs concentrations et peut provoquer des effets indésirables liés à ces médicaments tels qu'une hypotension et une érection prolongée (cf Interactions). L'utilisation concomitante d'avanafil ou de vardénafil avec le ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications). Lorsque le sildénafil est prescrit pour l'hypertension artérielle pulmonaire, son utilisation concomitante avec le ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase : le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de la HMG Co-A réductase, est fortement dépendant du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de Norvir et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie, voire de rhabdomyolyse. Lorsque Norvir est administré avec l'atorvastatine, qui est métabolisée à un degré moindre par le CYP3A, la prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées. Alors que l'élimination de la rosuvastatine n'est pas dépendante du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé mais pourrait résulter d'une inhibition du transporteur. En cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses recommandées d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'étant pas dépendant du CYP3A, des interactions avec le ritonavir ne sont pas attendues. Si un traitement par un inhibiteur de la HMG Co-A réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée (cf Interactions).
- Colchicine : des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A comme le ritonavir (cf Contre-indications, Interactions).
- Digoxine : des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de ritonavir chez les patients prenant de la digoxine puisqu'une augmentation des concentrations de digoxine est attendue lors de la coadministration de ritonavir et de digoxine. L'augmentation de la digoxinémie peut s'atténuer au cours du temps (cf Interactions).
  Lorsqu'un traitement par ritonavir est instauré chez des patients prenant déjà de la digoxine, la posologie de digoxine doit être réduite de moitié par rapport à la dose usuelle des patients et une surveillance plus étroite que celle réalisée en pratique courante devra être mise en œuvre pendant plusieurs semaines après le début de la coadministration de la digoxine et du ritonavir.
  Lorsqu'un traitement par digoxine est instauré chez des patients prenant déjà du ritonavir, la digoxine doit être instaurée de façon plus progressive par rapport à la pratique courante. Pendant cette période, la surveillance de la digoxinémie doit être renforcée et accompagnée d'adaptations posologiques, autant que nécessaire, sur la base des résultats cliniques, électrocardiographiques et de la digoxinémie.
- Éthinylestradiol : l'utilisation de méthodes contraceptives de barrières ou d'autres méthodes non hormonales doit être envisagée en cas d'administration de ritonavir à doses thérapeutiques ou à faibles doses, car le ritonavir peut diminuer l'effet des contraceptifs contenant de l'estradiol et modifier le cycle menstruel.
- Glucocorticoïdes : l'utilisation concomitante de ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (cf Interactions).
- Trazodone : des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de ritonavir chez des patients utilisant la trazodone. La trazodone étant un substrat du CYP3A4, une augmentation des concentrations de trazodone est attendue lors de la coadministration de ritonavir. Des effets indésirables tels que des nausées, vertiges, une hypotension et des syncopes ont été observés dans des études d'interaction à dose unique chez des volontaires sains (cf Interactions).
- Rivaroxaban : il n'est pas recommandé d'utiliser le ritonavir chez des patients recevant du rivaroxaban en raison du risque d'augmentation de saignement (cf Interactions).
- Riociguat : l'utilisation concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au riociguat (cf Interactions).
- Vorapaxar : l'utilisation concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au vorapaxar (cf Interactions).
- Bédaquiline : les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéase peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline, ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline. Par conséquent, l'association de la bédaquiline et du ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la coadministration de bédaquiline et de ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (cf Interactions et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la bédaquiline).
- Délamanide : une administration concomitante de délamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A (ritonavir) est susceptible d'augmenter l'exposition au métabolite du délamanide, ce qui a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. Par conséquent, si une administration concomitante de délamanide avec du ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (cf Interactions et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du délamanide).

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique :

Les profils d'interaction des inhibiteurs de la protéase du VIH, administrés en association avec le ritonavir à faible dose, dépendent de l'IP coadministré.

Se reporter à la rubrique Interactions pour une description des mécanismes connus et potentiels qui contribuent au profil d'interactions des IP. Consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP dont la pharmacocinétique est amplifiée par le ritonavir.

- Saquinavir : les doses de ritonavir ne doivent pas être supérieures à 100 mg deux fois par jour. Il a été observé que des doses plus élevées étaient associées à une incidence accrue d'effets indésirables. La coadministration de saquinavir et de ritonavir a entraîné des effets indésirables sévères, essentiellement une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, notamment chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante.
  Saquinavir/ritonavir ne doit pas être coadministré avec la rifampicine, en raison d'un risque d'hépatotoxicité sévère (se traduisant par une augmentation des transaminases hépatiques) lorsque les trois médicaments sont administrés simultanément (cf Interactions).
- Tipranavir : la coadministration de tipranavir et de ritonavir à la dose de 200 mg a été associée à des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, dont certains ont été fatals. Une vigilance particulière est recommandée chez les patients présentant une co-infection chronique par l'hépatite B ou C, en raison du risque accru d'hépatotoxicité.
  Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées, car cela pourrait modifier le profil de sécurité de l'association.
- Fosamprénavir : la coadministration de fosamprénavir et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour n'a pas été évaluée cliniquement. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir pourrait modifier le profil de sécurité de l'association, elle n'est donc pas recommandée.
- Atazanavir : la coadministration d'atazanavir et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg une fois par jour n'a pas été évaluée cliniquement. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir peut modifier le profil de sécurité de l'atazanavir (effets cardiaques, hyperbilirubinémie), elle n'est donc pas recommandée. Dans le cas seulement où l'atazanavir associé au ritonavir est coadministré avec l'efavirenz, une augmentation de la dose de ritonavir à 200 mg une fois par jour peut être envisagée. Dans ce cas, une surveillance clinique étroite se justifie. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'atazanavir.

DC INTERACTIONS

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral :

Le ritonavir présente une forte affinité pour plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP), dans l'ordre décroissant suivant : CYP3A4 > CYP2D6. La coadministration du ritonavir avec un médicament métabolisé essentiellement par le CYP3A peut augmenter les concentrations

plasmatiques du médicament coadministré, ce qui peut augmenter ou prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables. Pour certains médicaments (par exemple l'alprazolam), les effets inhibiteurs du ritonavir sur le CYP3A4 peuvent diminuer au cours du temps. Le ritonavir possède également une forte affinité pour la glycoprotéine P, il peut inhiber ce transporteur. L'effet inhibiteur du ritonavir (avec ou sans autres inhibiteurs de protéase) sur l'activité de la P-gp peut diminuer au cours du temps (par exemple digoxine et fexofénadine, voir le tableau 3 : « Effets du ritonavir sur les médicaments autres que les antirétroviraux administrés de façon concomitante » ci-dessous). Le ritonavir peut induire une glycuronidation et une oxydation par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19 et potentialiser ainsi le métabolisme de certains médicaments métabolisés par ces voies, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition systémique à ces médicaments et réduire ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Des informations importantes concernant les interactions médicamenteuses lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique figurent également dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase coadministré.

Médicaments ayant un effet sur les concentrations de ritonavir :

Les concentrations sériques de ritonavir peuvent être diminuées par l'usage concomitant de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées au ritonavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise de millepertuis doit être arrêtée et, si possible, la charge virale doit être contrôlée. Les concentrations de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. La dose de ritonavir peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur peut persister durant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (cf Contre-indications).

Les concentrations sériques de ritonavir peuvent être modifiées en cas de coadministration de certains médicaments (par exemple delavirdine, efavirenz, phénytoïne et rifampicine). Ces interactions sont décrites dans les tableaux d'interactions médicamenteuses ci-dessous.

Médicaments sur lesquels le ritonavir a un effet :

Les interactions entre le ritonavir et les inhibiteurs de protéase, les agents antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase et les médicaments autres que les antirétroviraux sont répertoriées dans les tableaux ci-dessous.

Interactions médicamenteuses, tableau 1 : ritonavir et inhibiteurs de protéase

Dose du médicament coadministré (mg)	Dose de Norvir (mg)	Médicament évalué	ASC	Cmin
Médicament coadministré : *Amprénavir*				
600/12 h	100/12 h	Amprénavir[1]	↑ 64 %	↑ x 5
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir par inhibition du CYP3A4. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association d'amprénavir 600 mg deux fois par jour et de ritonavir 100 mg deux fois par jour. Norvir solution buvable ne doit pas être coadministré avec l'amprénavir solution buvable chez l'enfant, en raison du risque de toxicité des excipients contenus dans les deux formulations. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP de l'amprénavir.				
Médicament coadministré : *Atazanavir*				
300/24 h	100/24 h	Atazanavir Atazanavir[2]	↑ 86 % ↑ x 2	↑ x 11 ↑ x 3 à 7
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'atazanavir par inhibition du CYP3A4. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association d'atazanavir 300 mg une fois par jour et de ritonavir 100 mg une fois par jour chez des patients non naïfs de traitement antirétroviral. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP de l'atazanavir.				
Médicament coadministré : *Darunavir*				
600 (unique)	100/12 h	Darunavir	↑ x 14	
Le ritonavir augmente les concentrations sériques du darunavir par inhibition du CYP3A. Le darunavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les doses de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois par jour n'ont pas été étudiées avec le darunavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du darunavir.				
Médicament coadministré : *Fosamprénavir*				
700/12 h	100/12 h	Amprénavir	↑ x 2,4	↑ x 11
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir (à partir du fosamprénavir) par inhibition du CYP3A4. Le fosamprénavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association de fosamprénavir 700 mg deux fois par jour et de ritonavir 100 mg deux fois par jour. Les doses de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois par jour n'ont pas été étudiées avec le fosamprénavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du fosamprénavir.				
Médicament coadministré : *Indinavir*				
800/12 h	100/12 h	Indinavir[3] Ritonavir	↑ 178 % ↑ 72 %	ND ND
400/12 h	400/12 h	Indinavir[3] Ritonavir	↔ ↔	↑ x 4 ↔
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'indinavir par inhibition du CYP3A4. Les doses appropriées pour cette association, en termes d'efficacité et de sécurité, n'ont pas été déterminées. Le bénéfice minimal de l'amplification de la pharmacocinétique par le ritonavir est obtenu avec des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour. En cas d'administration concomitante de ritonavir (100 mg deux fois par jour) et d'indinavir (800 mg deux fois par jour), la prudence est recommandée car le risque de néphrolithiase peut être majoré.				
Médicament coadministré : *Nelfinavir*				
1250/12 h	100/12 h	Nelfinavir	↑ 20 à 39 %	ND
750 (unique)	500/12 h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152 % ↔	ND ↔
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de nelfinavir par inhibition du CYP3A4. Les doses appropriées pour cette association, en termes d'efficacité et de sécurité, n'ont pas été déterminées. Le bénéfice minimal de l'amplification de la pharmacocinétique par le ritonavir est obtenu avec des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour.				
Médicament coadministré : *Saquinavir*				
1000/12 h	100/12 h	Saquinavir[4] Ritonavir	↑ x 15 ↔	↑ x 5 ↔
400/12 h	400/12 h	Saquinavir[4] Ritonavir	↑ x 17 ↔	ND ↔
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de saquinavir par inhibition du CYP3A4. Le saquinavir ne doit être administré qu'en association avec le ritonavir. L'association de ritonavir 100 mg deux fois par jour et de saquinavir 1000 mg deux fois par jour permet d'obtenir une exposition systémique au saquinavir sur 24 heures égale ou supérieure à celle obtenue avec le saquinavir 1200 mg trois fois par jour sans ritonavir. Dans une étude évaluant l'interaction de 600 mg de rifampicine administrés une fois par jour et de 1000 mg de saquinavir avec 100 mg de ritonavir administrés deux fois par jour chez des volontaires sains, il a été mis en évidence une toxicité hépatocellulaire sévère avec une augmentation des transaminases de plus de 20 fois par rapport à la limite supérieure de la normale après 1 à 5 jours de coadministration. En raison du risque de toxicité hépatique sévère, l'association saquinavir/ritonavir ne doit pas être coadministrée avec la rifampicine. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du saquinavir.				
Médicament coadministré : *Tipranavir*				
500/12 h	200/12 h	Tipranavir Ritonavir	↑ x 11 ↓ 40 %	↑ x 29 ND
Le ritonavir augmente les concentrations sériques du tipranavir par inhibition du CYP3A. Le tipranavir doit être administré avec du ritonavir à faible dose pour garantir son effet thérapeutique. Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées avec le tipranavir car cela pourrait diminuer l'efficacité de l'association. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du tipranavir.				

ND : Non déterminée.

(1) Sur la base d'une comparaison croisée avec l'amprénavir 1200 mg deux fois par jour en monothérapie.

(2) Sur la base d'une comparaison croisée avec l'atazanavir 400 mg une fois par jour en monothérapie.

(3) Sur la base d'une comparaison croisée avec l'indinavir 800 mg trois fois par jour en monothérapie.

(4) Sur la base d'une comparaison croisée avec le saquinavir 600 mg trois fois par jour en monothérapie.

Interactions médicamenteuses, tableau 2 : ritonavir et antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase

Dose du médicament coadministré (mg)	Dose de Norvir (mg)	Médicament évalué	ASC	Cmin
Médicament coadministré : *Didanosine*				
200/12 h	600/12 h, 2 h +tard	Didanosine	↓ 13 %	↔
Comme il est recommandé de prendre le ritonavir au cours d'un repas et que la didanosine doit être prise à jeun, un intervalle de 2,5 h doit être respecté entre la prise des deux médicaments. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie.				
Médicament coadministré : *Delavirdine*				
400/8 h	600/12 h	Delavirdine[1] Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Par comparaison avec les données historiques, la pharmacocinétique de la delavirdine n'a pas semblé être modifiée par le ritonavir. En cas d'association avec la delavirdine, une réduction des doses de ritonavir peut être envisagée.				
Médicament coadministré : *Efavirenz*				
600/24 h	500/12 h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21 % ↑ 17 %	
Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par exemple vertiges, nausées, paresthésies) et d'anomalies des constantes biologiques (élévation des enzymes hépatiques) a été observée en cas d'administration concomitante d'efavirenz et de ritonavir à doses thérapeutiques.				
Médicament coadministré : *Maraviroc*				
100/12 h	100/12 h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
Le ritonavir augmente les concentrations sériques du maraviroc par inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au RCP du maraviroc.				
Médicament coadministré : *Névirapine*				
200/12 h	600/12 h	Névirapine Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
L'administration concomitante de ritonavir et de névirapine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique de la névirapine ou du ritonavir.				
Médicament coadministré : *Raltégravir*				
400, dose unique	100/12 h	Raltégravir	↓ 16 %	↓ 1 %
L'administration concomitante de ritonavir et de raltégravir conduit à une légère diminution des concentrations de raltégravir.				
Médicament coadministré : *Zidovudine*				
200/8 h	300/6 h	Zidovudine	↓ 25 %	ND
Le ritonavir peut induire la glycuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des concentrations de zidovudine. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie.				

ND : Non déterminée.

(1) Sur la base d'une comparaison en groupes parallèles.

Tableau 3 : Effets du ritonavir sur les médicaments autres que les antirétroviraux administrés de façon concomitante

Médicament coadministré	Dose du médicament coadministré (mg)	Dose de Norvir (mg)	Effet sur le médicament coadministré ASC	Effet sur le médicament coadministré Cmax
Antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques				
Alfuzosine	La coadministration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'alfuzosine, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Dérivés des amphétamines				
Amphétamine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, augmenter les concentrations de l'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante avec des doses thérapeutiques de ritonavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).			
Analgésiques				
Buprénorphine	16/24 h	100/12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprénorphine			↑ 33 %	↑ 108 %
Métabolites glucuronidés			↔	↔
	Les augmentations des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'ont pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux opiacés. L'ajustement posologique de buprénorphine ou de ritonavir peut donc ne pas être nécessaire en cas de coadministration. Lorsque le ritonavir est utilisé en association avec un autre inhibiteur de protéase et la buprénorphine, il est nécessaire de se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase coadministré pour des informations spécifiques relatives à la posologie.			
Péthidine, piroxicam, propoxyphène	La coadministration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de péthidine, de piroxicam et de propoxyphène, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Fentanyl	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut, par conséquent, entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables (dépression respiratoire notamment) est recommandée en cas d'administration concomitante de fentanyl et de ritonavir.			
Méthadone[1]	5, dose unique	500/12 h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, en raison de l'induction d'une glycuronidation. Des adaptations de la posologie doivent être envisagées selon la réponse clinique du patient à la méthadone.			
Morphine	Les concentrations de morphine peuvent être diminuées en raison de l'induction d'une glycuronidation par le ritonavir, administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
Anti-angineux				
Ranolazine	Du fait de l'inhibition des CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine peuvent augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Antiarythmiques				
Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Digoxine	0,5 dose IV unique	300/12 h, 3 j	↑ 86 %	ND
	0,4, dose orale unique	200/12 h, 13 j	↑ 22 %	↔
	Cette interaction peut être due à une modification par le ritonavir, administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, du mécanisme d'efflux de la digoxine médié par la glycoprotéine P. L'augmentation des concentrations de la digoxine observée chez les patients recevant du ritonavir peut diminuer au cours du temps avec le développement de l'induction (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).			
Antiasthmatiques				
Théophylline[1]	3 mg/kg/8 h	500/12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.			
Agents anticancéreux				
Afatinib	20 mg, dose unique	200/12 h/ 1 h avant	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, dose unique	200/12 h/ coadministré	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, dose unique	200/12 h/ 6 h après	↑ 11 %	↑ 5 %
	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la Cmax dépend du moment de l'administration du ritonavir. Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration d'afatinib et de Norvir (se reporter au RCP de l'afatinib). Surveiller les EI liés à l'afatinib.			
Céritinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de céritinib et de Norvir. Se reporter au RCP du céritinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés au céritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une incidence accrue des effets indésirables.			
Vénétoclax	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant une augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration (voir Contre-indications et se reporter au RCP du vénétoclax). Chez les patients ayant terminé la phase de titration et recevant une dose quotidienne stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP de vénétoclax pour les instructions posologiques).			
Anticoagulants				
Rivaroxaban	10, dose unique	600/12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	L'inhibition des CYP3A et P-gp induit une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation de ritonavir n'est pas recommandée chez des patients recevant du rivaroxaban.			

Vorapaxar	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. La coadministration de vorapaxar et de Norvir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP du vorapaxar).			
Warfarine	5, dose unique	400/12 h		
S-warfarine			↑ 9 %	↓ 9 %
R-warfarine			↓ 33 %	↔
	L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des concentrations de R-warfarine, alors qu'il n'est observé qu'un faible effet pharmacocinétique sur la S-warfarine en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. La diminution des concentrations de R-warfarine peut provoquer une réduction de l'anticoagulation, il est donc recommandé de surveiller l'INR (international normalized ratio) en cas d'association de warfarine et de ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
Anticonvulsivants				
Carbamazépine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4, il peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de carbamazépine et de ritonavir.			
Acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuronoconjugaison, il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des antiépileptiques. Une surveillance étroite des concentrations ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. La phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques de ritonavir.			
Antidépresseurs				
Amitriptyline, fluoxétine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et par conséquent augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir à doses thérapeutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).			
Désipramine	100, dose orale unique	500/12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	L'ASC et la Cmax du métabolite 2-hydroxy ont été diminuées respectivement de 15 % et 67 %. Une réduction de la posologie de désipramine est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir à doses thérapeutiques.			
Trazodone	50, dose unique	200/12 h	↑ x 2,4	↑ 34 %
	Une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à la trazodone a été observée en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Si la trazodone est coadministrée avec le ritonavir, l'association doit être utilisée avec prudence, en instaurant le traitement antidépresseur à la posologie la plus faible et en surveillant la réponse clinique ainsi que la tolérance.			
Antigoutteux				
Colchicine	Une augmentation des concentrations de colchicine est attendue en cas de coadministration avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et du ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp) en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Se reporter au RCP de la colchicine.			
Antihistaminiques				
Astémizole, terfénadine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Fexofénadine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique peut modifier le mécanisme d'efflux de la fexofénadine médié par la glycoprotéine P, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine. Ces augmentations peuvent diminuer au cours du temps avec le développement d'une induction.			
Loratadine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de loratadine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de loratadine et de ritonavir.			
Anti-infectieux				
Acide fusidique	Les concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante, cette association est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Rifabutine[1]	150/jour	500/12 h	↑ x 4	↑ x 2,5
Métabolite 25-O-désacétyl rifabutine			↑ x 38	↑ x 16
	En raison de l'augmentation importante de l'ASC de la rifabutine, l'administration concomitante de rifabutine et de ritonavir à doses thérapeutiques est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine peut être indiquée avec certains IP lorsqu'ils sont coadministrés avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Pour des recommandations spécifiques, se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase coadministré. Les recommandations officielles pour le traitement approprié de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en considération.			
Rifampicine	Bien que la rifampicine puisse induire le métabolisme du ritonavir, des données limitées indiquent qu'en cas de coadministration de doses élevées de ritonavir (600 mg deux fois par jour) avec la rifampicine, l'effet inducteur additionnel de la rifampicine (proche de celui du ritonavir) est faible et peut ne pas avoir d'effet clinique pertinent sur les concentrations de ritonavir au cours d'un traitement à forte dose de ritonavir. L'effet du ritonavir sur la rifampicine n'est pas connu.			
Voriconazole	200/12 h	400/12 h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200/12 h	100/12 h	↓ 39 %	↓ 24 %
	L'utilisation concomitante de ritonavir à doses thérapeutiques et de voriconazole est contre-indiquée en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole (cf Contre-indications). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique doit être évitée, sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.			
Atovaquone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques induit une glycuronidation et est donc susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante d'atovaquone et de ritonavir.			
Bédaquiline	Il n'y a pas d'étude d'interaction disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction de la bédaquiline en dose unique et du lopinavir/ritonavir en doses multiples, l'ASC de la bédaquiline a été augmentée de 22 %. Cette augmentation est probablement due au ritonavir et un effet plus prononcé peut être observé lors d'une coadministration prolongée. En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, la coadministration doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, la coadministration de la bédaquiline et du ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP de la bédaquiline).			
Clarithromycine	500/12 h	200/8 h	↑ 77 %	↑ 31 %
Métabolite 14-OH clarithromycine			↓ 100 %	↓ 99 %
	Compte tenu de la grande fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées avec le ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Chez les patients insuffisants rénaux, une réduction de la posologie doit être envisagée : la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 % si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min et de 75 % si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.			
Délamanide	Il n'y a pas d'étude d'interaction disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction du délamanide 100 mg deux fois par jour et du lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours, menée chez des volontaires sains, l'exposition au métabolite du délamanide, le DM-6705, a été augmentée de 30 %. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si une administration concomitante de délamanide avec du ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP du délamanide).			
Érythromycine, itraconazole	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques d'érythromycine et d'itraconazole. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			
Kétoconazole	200/jour	500/12 h	↑ x 3,4	↑ 55 %
	Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. Étant donné l'incidence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la posologie du kétoconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime[2]	800/160, dose unique	500/12 h	↓ 20 %/ ↑ 20 %	↔
	Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la dose de sulfaméthoxazole/triméthoprime en cas d'administration concomitante de ritonavir.			
Antipsychotiques/Neuroleptiques				
Clozapine, pimozide	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Halopéridol, rispéridone, thioridazine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir à doses thérapeutiques.			
Lurasidone	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de lurasidone peuvent augmenter. L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Quétiapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de quétiapine peuvent augmenter. L'administration concomitante de Norvir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine (cf Contre-indications).			
Bêta-2 agonistes (longue durée d'action)				
Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et peut donc entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de salmétérol. Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.			
Inhibiteurs calciques				
Amlodipine, diltiazem, nifédipine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			
Antagonistes de l'endothéline				
Bosentan	La coadministration de bosentan et de ritonavir peut augmenter la concentration maximale (Cmax) du bosentan à l'état d'équilibre et l'aire sous la courbe (ASC).			
Riociguat	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-pg par le ritonavir. La coadministration de riociguat et de Norvir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et se reporter au RCP du riociguat).			
Dérivés de l'ergot de seigle				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Stimulants de la motilité digestive				
Cisapride	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du cisapride, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Inhibiteurs de protéase du VHC				
Siméprévir	200/jour	100/12 h	↑ 7,2 fois	↑ 4,7 fois
	Le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques du siméprévir par inhibition du CYP3A4. Il n'est pas recommandé de coadministrer le ritonavir avec le siméprévir.			
Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase				
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	Les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, sont susceptibles d'avoir des concentrations plasmatiques fortement augmentées lorsqu'ils sont administrés avec le ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et simvastatine pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications). Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant de l'isoforme CYP3A. Alors que l'élimination de la rosuvastatine n'est pas dépendante du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé mais pourrait résulter d'une inhibition du transporteur. En cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses recommandées d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du CYP3A, des interactions avec le ritonavir ne sont donc pas attendues. Si un traitement avec un inhibiteur de la HMG Co-A réductase est indiqué, il est recommandé d'utiliser la pravastatine ou la fluvastatine.			
Contraceptifs hormonaux				
Éthinylestradiol	50 µg, dose unique	500/12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Étant donné les réductions des concentrations de l'éthinylestradiol, des méthodes barrières ou d'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Le ritonavir peut modifier le cycle menstruel et diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).			
Immunosuppresseurs				
Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus ou de l'évérolimus. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			

Inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE5)				
Avanafil	50, dose unique	600/12 h	↑ x 13	↑ x 2,4
	L'utilisation concomitante d'avanafil avec le ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Sildénafil	100, dose unique	500/12 h	↑ x 11	↑ x 4
	L'utilisation concomitante de sildénafil pour le traitement des troubles de l'érection et de ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique doit être envisagée avec prudence ; en aucun cas, les doses de sildénafil ne doivent être supérieures à 25 mg sur 48 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi également). Lorsque le sildénafil est prescrit pour l'hypertension artérielle pulmonaire, son utilisation concomitante avec le ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Tadalafil	20, dose unique	200/12 h	↑ 124 %	↔
	L'utilisation concomitante de tadalafil dans le traitement des troubles de l'érection avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique doit être envisagée avec prudence, à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures, et être accompagnée d'une surveillance renforcée des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lorsque le tadalafil est administré avec le ritonavir chez des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire, se reporter au RCP du tadalafil.			
Vardénafil	5, dose unique	600/12 h	↑ x 49	↑ x 13
	L'utilisation concomitante de vardénafil avec le ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Sédatifs/Hypnotiques				
Clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et parentéral	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du clorazépate, du diazépam, de l'estazolam et du flurazépam, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications). Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4. La coadministration avec Norvir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la coadministration de Norvir avec les benzodiazépines. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, Norvir ne doit pas être coadministré avec le midazolam administré par voie orale (cf Contre-indications), tandis que des précautions doivent être prises en cas de coadministration de Norvir avec le midazolam par voie parentérale. Les données sur l'utilisation concomitante de midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation des taux plasmatiques de midazolam de 3 à 4 fois leur valeur. Si Norvir est coadministré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.			
Triazolam	0,125, dose unique	200, 4 doses	↑ > x 20	↑ 87 %
	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du triazolam, elle est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).			
Péthidine	50, dose orale unique	500/12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Métabolite norpéthidine			↑ 47 %	↑ 87 %
	L'utilisation de péthidine et de ritonavir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui possède à la fois une action analgésique et est un stimulant du système nerveux central. Des concentrations élevées de norpéthidine peuvent augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple convulsions) : cf Contre-indications.			
Alprazolam	1, dose unique	200/12 h, 2 jours	↑ x 2,5	↔
		500/12 h, 10 jours	↓ 12 %	↓ 16 %
	Le métabolisme de l'alprazolam a été inhibé après l'introduction du ritonavir. Après 10 jours d'administration de ritonavir, aucun effet inhibiteur de ce dernier n'a été observé. La prudence est recommandée pendant les premiers jours en cas d'administration concomitante d'alprazolam et de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, avant l'apparition de l'induction du métabolisme de l'alprazolam.			
Buspirone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de buspirone. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de buspirone et de ritonavir.			
Somnifères				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28 %	↑ 22 %
	Le zolpidem et le ritonavir peuvent être coadministrés en surveillant étroitement le risque de majoration de l'effet sédatif.			
Sevrage tabagique				
Bupropion	150	100/12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600/12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
	Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de bupropion. Ces effets suggèrent une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, un effet inhibiteur du ritonavir sur le CYP2B6 a également été démontré *in vitro*, aussi la dose recommandée de bupropion ne devra pas être dépassée. Par contraste avec l'administration à long terme du ritonavir, il n'y a pas eu d'interaction significative avec le bupropion après administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours), suggérant que des réductions des concentrations de bupropion peuvent survenir plusieurs jours après l'instauration de la coadministration du ritonavir.			
Stéroïdes				
Propionate de fluticasone, budésonide, triamcinolone par voies inhalée, nasale ou injectable	Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (une diminution de 86 % des taux de cortisol plasmatique a été observée dans l'étude ci-dessus) ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A, comme le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple la béclométasone) devra être envisagée et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.			
Dexaméthasone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de dexaméthasone. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de dexaméthasone et de ritonavir.			
Prednisolone	20	200/12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite prednisolone a augmenté de 37 et 28 % respectivement après une administration de 4 et 14 jours de ritonavir.			

ND : Non déterminée.

(1) Sur la base d'une comparaison en groupes parallèles.

(2) Le sulfaméthoxazole a été coadministré avec le triméthoprime.

Des événements indésirables cardiaques et neurologiques ont été observés lors de l'administration concomitante de ritonavir et de disopyramide, de mexilétine ou de néfazodone. La possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue.

En plus des interactions décrites ci-dessus, le ritonavir ayant une forte liaison aux protéines, une augmentation des effets thérapeutiques et toxiques est possible du fait du déplacement des liaisons protéiques des médicaments associés.

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique :

Des informations importantes concernant les interactions médicamenteuses lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique figurent également dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase coadministré.

Inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H_2 :

Les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H_2 (oméprazole et ranitidine par exemple) peuvent diminuer les concentrations des inhibiteurs de protéase coadministrés. Pour des informations spécifiques sur les effets de l'administration concomitante d'anti-acides, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase coadministré. Les études d'interactions menées avec des inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir) montrent que l'administration concomitante d'oméprazole ou de ranitidine n'a pas d'effet significatif sur l'efficacité du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique malgré une légère modification de l'exposition (de l'ordre de 6 % à 18 %).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre important (6100 naissances vivantes) de femmes enceintes a été exposé au ritonavir, dont 2800 naissances vivantes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse. Ces données proviennent en grande partie de cas où le ritonavir était utilisé dans un traitement par association, non à des doses thérapeutiques mais à des doses plus faibles comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase. Ces données indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du taux d'anomalies congénitales par comparaison aux taux observés dans les systèmes de surveillance des anomalies congénitales dans la population générale. Les données chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Norvir peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Le ritonavir agit en diminuant l'effet des contraceptifs oraux. Par conséquent, une méthode de contraception alternative, efficace et sûre doit être utilisée pendant le traitement.

ALLAITEMENT :

Des données publiées limitées ont rapporté que le ritonavir passe dans le lait maternel.

Il n'y a pas d'information concernant les effets du ritonavir sur l'enfant allaité, ni sur les effets de ce médicament sur la production de lait. En raison du risque :

1. de transmission du VIH (chez les enfants VIH-négatifs),
2. du développement d'une résistance virale (chez les enfants VIH-positifs),
3. et d'effets indésirables graves chez les enfants allaités,

les femmes infectées par le VIH ne doivent en aucun cas allaiter leurs enfants si elles sont traitées par Norvir.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique de l'effet du ritonavir sur la fertilité humaine n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du ritonavir sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les vertiges sont un effet indésirable connu qui doit être pris en compte pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique :

Les effets indésirables associés à l'utilisation du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique dépendent des inhibiteurs de protéase spécifiques coadministrés. Se reporter au RCP des inhibiteurs de protéase spécifiques coadministrés pour les informations sur les effets indésirables.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral :

Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des essais cliniques et après commercialisation :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du ritonavir seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux sont des effets gastro-intestinaux (dont diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales [hautes et basses]), troubles neurologiques (dont paresthésie et paresthésie buccale) et fatigue/asthénie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants d'intensité modérée à sévère, avec une imputabilité possible ou probable au ritonavir, ont été rapportés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables dont la fréquence est indéterminée ont été identifiés après commercialisation.

Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des essais cliniques et après commercialisation :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution du nombre des leucocytes, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles, augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles, thrombocytopénie
Peu fréquent	Augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité dont urticaire et œdème de la face
Rare	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, goutte, œdème et œdème périphérique, déshydratation (généralement associée à des symptômes gastro-intestinaux)
Peu fréquent	Diabète sucré
Rare	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie, paresthésies buccales et périphériques, céphalées, vertiges, neuropathie périphérique
Fréquent	Insomnies, anxiété, confusion, troubles de l'attention, syncopes, convulsions
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension dont hypotension orthostatique, froideur des extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Pharyngites, douleur oropharyngée, toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales (hautes et basses), nausées, diarrhées (dont diarrhées sévères avec déséquilibre électrolytique), vomissements, dyspepsie
Fréquent	Anorexie, flatulences, ulcération buccale, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite (dont augmentation des ALAT, des ASAT, des γGT), hyperbilirubinémie (incluant un ictère)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Prurit, rash (dont rash érythémateux et rash maculopapulaire)
Fréquent	Acné
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie et douleur dorsale
Fréquent	Myosites, rhabdomyolyses, myalgies, myopathies/augmentation des CPK
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Pollakiurie, altération de la fonction rénale (par exemple, oligurie, élévation de la créatinine)
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue dont asthénie, bouffées vasomotrices, sensations de chaleur
Fréquent	Fièvre, perte de poids
Investigations	
Fréquent	Élévation de l'amylase, baisse des taux de thyroxine (T_4) libre et totale
Peu fréquent	Hyperglycémie, augmentation du taux de magnésium, de phosphatases alcalines

Description de certains effets indésirables :

Une augmentation des transaminases à plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, une hépatite et un ictère sont survenus chez des patients recevant du

ritonavir seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont aussi été rapportées ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des pancréatites, d'évolution fatale dans certains cas, ont été observées chez des patients recevant un traitement par ritonavir, dont certains présentaient une hypertriglycéridémie. Les patients à un stade avancé de l'infection à VIH sont susceptibles de développer une élévation des triglycérides et une pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité de Norvir chez les enfants âgés de 2 ans et plus est similaire à celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'expérience chez l'Homme de surdosage aigu avec le ritonavir est limitée. Au cours d'un essai clinique, un patient a pris 1500 mg/jour de ritonavir pendant deux jours et a présenté des paresthésies, qui ont disparu après diminution de la dose. Un cas d'insuffisance rénale avec hyperéosinophilie a été rapporté.

Les signes de toxicité observés chez les animaux (souris et rats) comprennent une diminution de l'activité, une ataxie, une dyspnée et des tremblements.

Conduite à tenir :

Il n'y a pas d'antidote spécifique du ritonavir. La prise en charge du surdosage est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient. Compte tenu des caractéristiques de solubilité et de la possibilité d'une élimination digestive, le traitement du surdosage pourra comprendre un lavage gastrique et l'administration de charbon activé. Le ritonavir étant largement métabolisé par le foie et fortement lié aux protéines, l'intérêt de la dialyse pour éliminer une quantité substantielle de médicament est improbable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase (code ATC : J05AE03).

Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique :

La potentialisation de la pharmacocinétique par le ritonavir repose sur son action en tant que puissant inhibiteur du métabolisme induit par les CYP3A. Le degré de potentialisation est lié au métabolisme de l'inhibiteur de protéase coadministré et à l'impact de l'inhibiteur de protéase coadministré sur le métabolisme du ritonavir. L'inhibition maximale du métabolisme des inhibiteurs de protéase coadministrés est généralement atteinte avec des doses de ritonavir de 100 mg par jour à 200 mg deux fois par jour et dépend de l'inhibiteur de protéase coadministré. Pour plus d'informations sur les effets du ritonavir sur le métabolisme des inhibiteurs de protéase coadministrés, cf Interactions ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit des IP coadministrés.

Ritonavir administré comme agent antirétroviral :

Le ritonavir est un inhibiteur peptidomimétique des protéases aspartyl du VIH-1 et du VIH-2, actif par voie orale. L'inhibition des protéases du VIH rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique *gag-pol*, ce qui aboutit à la production de particules du VIH morphologiquement immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux. Le ritonavir a une affinité sélective pour la protéase du VIH, et son activité inhibitrice vis-à-vis des protéases aspartyl humaines est très faible.

Le ritonavir (autorisé en 1996) a été le premier inhibiteur de protéase dont l'efficacité a été prouvée au cours d'une étude avec des critères d'évaluation cliniques. Cependant, du fait de ses propriétés inhibitrices du métabolisme, le ritonavir est principalement utilisé en pratique clinique comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets sur l'électrocardiogramme :

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 45 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3e jour. La différence maximale des moyennes (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) du QTcF par rapport au placebo a été de 5,5 (7,6) pour le ritonavir 400 mg deux fois par jour. Au 3e jour, l'exposition au ritonavir a été approximativement 1,5 fois plus élevée que celle observée à l'état d'équilibre avec la dose de 600 mg deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3e jour chez les sujets recevant le ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,0 et 24,0 ms dans les 12 heures post-dose. L'intervalle PR maximal a été de 252 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque de 2e ou 3e degré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Résistance :

Des souches de VIH-1 résistantes au ritonavir ont été sélectionnées *in vitro* et isolées chez des patients traités par ritonavir à doses thérapeutiques.

La diminution de l'activité antirétrovirale du ritonavir est surtout associée aux mutations des protéases V82A/F/T/S et I84V. L'accumulation d'autres mutations dans le gène de la protéase (dont les mutations aux positions 20, 33, 36, 46, 54, 71 et 90) peut aussi contribuer à la résistance au ritonavir.

En général, lorsque les mutations associées à la résistance au ritonavir s'accumulent, la sensibilité aux autres IP peut diminuer du fait des résistances croisées. Le Résumé des Caractéristiques du Produit des autres inhibiteurs de protéase ou les recommandations officielles actualisées doivent être consultés pour les informations spécifiques relatives aux mutations des protéases associées à une diminution de la sensibilité à ces composants.

Données pharmacodynamiques cliniques :

Les effets du ritonavir (seul ou en association avec d'autres agents antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques de l'activité virale tels que le nombre des cellules CD4 et l'ARN viral ont été étudiés dans plusieurs études menées chez des patients infectés par le VIH-1. Les études suivantes sont les plus importantes :

Chez l'adulte :

- Une étude contrôlée du ritonavir réalisée en 1996 chez des patients infectés par le VIH-1, déjà traités avec des analogues nucléosidiques et dont le nombre des cellules CD4 est inférieur ou égal à 100 cellules/µl, a montré une réduction de la mortalité et des événements indicateurs du sida. La diminution moyenne de l'ARN viral après 16 semaines a été de – 0,79 log_{10} (diminution moyenne maximale : 1,29 log_{10}) dans le groupe traité par ritonavir, contre – 0,01 log_{10} pour le groupe témoin. Les nucléosides les plus fréquemment utilisés dans cette étude étaient la zidovudine, la stavudine, la didanosine et la zalcitabine.
- Dans une étude réalisée en 1996 chez des patients dont l'infection par le VIH-1 était moins avancée (CD4 200-500 cellules/µl) et n'ayant pas suivi de traitement antirétroviral préalable, le ritonavir administré seul ou en association avec la zidovudine a réduit la charge virale plasmatique et augmenté le nombre de cellules CD4. La modification du taux moyen de l'ARN viral après 48 semaines fut de – 0,88 log_{10} dans le groupe traité par ritonavir, contre – 0,66 log_{10} pour le groupe traité par l'association ritonavir + zidovudine, et – 0,42 log_{10} pour le groupe traité par zidovudine.

  La poursuite du traitement par le ritonavir doit être évaluée à l'aide de la charge virale du fait de la possibilité d'émergence de résistance (cf Indications).

Chez l'enfant :

- Dans un essai clinique ouvert réalisé en 1998 chez des enfants infectés par le VIH, cliniquement stables, il y a eu une différence significative (p = 0,03) dans les taux détectables d'ARN en faveur d'une trithérapie (ritonavir, zidovudine et lamivudine) après 48 semaines de traitement.
- Dans une étude réalisée en 2003, 50 enfants infectés par le VIH-1, naïfs de traitement par inhibiteur de protéase et lamivudine, âgés de 4 semaines à 2 ans, ont reçu 350 ou 450 mg/m² de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec 160 mg/m² de zidovudine toutes les 8 heures et 4 mg/kg de lamivudine toutes les 12 heures. Dans les analyses en intention de traiter, respectivement 72 % et 36 % des patients ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN HIV-1 de ⩽ 400 copies/ml aux semaines 16 et 104. La réponse a été similaire quels que soient la dose et l'âge des patients.
- Dans une étude réalisée en 2000, 76 enfants âgés de 6 mois à 12 ans infectés par le VIH-1, naïfs de traitement par inhibiteur de protéase et par lamivudine et/ou stavudine, ont reçu 350 ou 450 mg/m² de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec la lamivudine et la stavudine. Dans les analyses en intention de traiter, respectivement 50 % et 57 % des patients dans les groupes aux doses de 350 et 450 mg/m² ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 de ⩽ 400 copies/ml à la semaine 48.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le ritonavir n'ayant pas de formulation parentérale, l'absorption et la biodisponibilité absolue n'ont pas été déterminées. La pharmacocinétique du ritonavir a été observée au cours d'une étude à doses multiples menée chez des adultes volontaires séropositifs pour le VIH non à jeun. En doses multiples, l'accumulation de ritonavir était légèrement inférieure aux prévisions basées sur les résultats obtenus avec une dose unique. Ceci est dû à une augmentation proportionnelle au temps et à la dose de la clairance apparente (Cl/F). Il a été observé que les concentrations minimales de ritonavir diminuaient avec le temps, probablement en raison de l'induction enzymatique, mais semblaient se stabiliser au bout de deux semaines. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (Tmax) est resté constant, environ 4 heures, avec les doses croissantes. L'élimination rénale moyenne a été inférieure à 0,1 l/h et est restée relativement constante pour les différentes doses.

Les paramètres pharmacocinétiques observés avec différents schémas posologiques de ritonavir seul sont présentés dans le tableau ci-dessous. Après administration unique d'un comprimé de 100 mg, les concentrations plasmatiques du ritonavir sont comparables à celles observées avec la capsule molle de 100 mg administrée avec un repas.

	Doses de ritonavir étudiées				
	100 mg 1 fois/j	100 mg 2 fois/j*	200 mg 1 fois/j	200 mg 2 fois/j	600 mg 2 fois/j
Cmax (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
Cmin (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$ASC_{12 ou 24}$ (µg.h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t½ (h)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8	~ 3 à 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

* Valeurs exprimées en moyennes géométriques.

Note : le ritonavir a été dosé après un repas pour tous les groupes étudiés.

Effets de l'alimentation sur l'absorption orale :

- Comprimé :

  La prise d'aliments diminue légèrement la biodisponibilité de Norvir comprimé. L'administration d'une dose unique de 100 mg de Norvir comprimé avec un repas lipidique modéré (857 kcal, 31 % de calories d'origine lipidique) ou avec un repas hyperlipidique (907 kcal, 52 % de calories d'origine lipidique) a été associée à une diminution moyenne de 20-23 % de l'ASC et de la Cmax du ritonavir.
- Poudre pour suspension buvable :

  L'administration d'une dose unique de 100 mg de ritonavir poudre pour suspension buvable avec un repas modérément riche en graisses (617 kcal, 29 % de calories d'origine lipidique) a été associée à une diminution moyenne respectivement de 23 % et 39 % de l'ASCinf et de la Cmax du ritonavir, par rapport à l'administration à jeun. L'administration avec un repas riche en graisses (917 kcal, 60 % de calories d'origine lipidique) a été associée à une diminution moyenne respectivement de 32 % et 49 % de l'ASCinf et de la Cmax du ritonavir, par rapport à l'administration à jeun. Après administration en présence de nourriture, d'une dose unique de 100 mg de poudre pour suspension buvable, l'ASC et la Cmax du ritonavir sont bioéquivalentes à celles d'une dose de 100 mg de solution buvable.

Distribution :

Le volume apparent de distribution (V_B/F) de ritonavir est d'environ 20-40 l après administration d'une dose unique de 600 mg. Environ 98-99 % du ritonavir est lié aux protéines dans le plasma humain et la liaison aux protéines plasmatiques est constante dans l'intervalle des concentrations allant de 1,0 à 100 µg/ml. Le ritonavir se lie à l'alpha 1-glycoprotéine acide (AAG) humaine et à l'albumine sérique humaine (HSA) avec des affinités comparables.

Les études de la distribution tissulaire du ritonavir marqué au carbone 14 (^{14}C) chez les rats ont montré que les plus fortes concentrations de ritonavir se situaient au niveau du foie, des surrénales, du pancréas, des reins et de la thyroïde. Le rapport tissu/plasma d'environ 1 dans les ganglions lymphatiques du rat suggère que le ritonavir diffuse dans les tissus lymphatiques. La pénétration du ritonavir dans le cerveau est minime.

Métabolisme :

Il a été observé que le ritonavir était largement métabolisé par le système cytochrome P450 au niveau hépatique, essentiellement par les isoenzymes de la famille CYP3A et, à un degré moindre, par l'isoforme CYP2D6. Les études animales ainsi que les expérimentations effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le ritonavir était essentiellement soumis à un métabolisme oxydant. Quatre métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le métabolite de l'oxydation de l'isopropylthiazole (M-2) est le métabolite principal, et son activité antivirale est similaire à celle du médicament dont il est issu. Toutefois, l'ASC du métabolite M-2 est égale environ à 3 % de l'ASC de la molécule mère.

De faibles doses de ritonavir ont montré des effets importants sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (et d'autres composants métabolisés par le CYP3A4) et d'autres inhibiteurs de protéase peuvent influencer la pharmacocinétique du ritonavir (cf Interactions).

Élimination :

Les études effectuées chez l'homme avec du ritonavir marqué ont montré que l'élimination du ritonavir se faisait essentiellement par le système hépatobiliaire ; 86 % environ du radiomarquage a été retrouvé dans les selles, une partie étant due au ritonavir non absorbé. Ces études ont démontré que l'élimination rénale n'était pas la voie d'élimination principale du ritonavir. Ceci correspond aux observations des études animales.

Populations particulières :

Aucune différence significative au niveau de l'ASC ou de la Cmax n'a été constatée entre les hommes et les femmes. Les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir n'ont montré aucune corrélation statistiquement significative avec le poids corporel ou la masse maigre corporelle. Chez les patients âgés de 50 à 70 ans, l'exposition plasmatique au ritonavir, administré à la posologie de 100 mg associé au lopinavir, ou à des posologies supérieures en l'absence d'autres inhibiteurs de protéase, est similaire à celle observée chez des adultes plus jeunes.

Patients insuffisants hépatiques :

Le ritonavir a été administré à des doses multiples à des volontaires sains (500 mg deux fois par jour) ainsi qu'à des sujets ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe A et B de Child-Pugh, 400 mg deux fois par jour) : l'exposition au ritonavir après normalisation de la dose n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Patients insuffisants rénaux :

La pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant rénal. Cependant, comme la clairance rénale du ritonavir est négligeable, une modification de la clairance totale est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ritonavir a été évaluée chez des enfants de plus de 2 ans infectés par le VIH recevant des doses allant de 250 mg/m² deux fois par jour à 400 mg/m² deux fois par jour.

Les concentrations de ritonavir obtenues pour des doses de 350 à 400 mg/m² deux fois par jour chez les patients enfants étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m²) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (CL/F/m²) était environ 1,5 à 1,7 fois plus rapide chez les patients enfants de plus de 2 ans que chez les adultes.

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ritonavir a été évaluée chez des enfants de moins de 2 ans infectés par le VIH recevant des doses allant de 350 à 450 mg/m² deux fois par jour. Les concentrations de ritonavir obtenues dans cette étude ont été très variables et légèrement inférieures à celles obtenues chez des adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m²) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (CL/F/m²) diminuait avec l'âge avec des valeurs médianes de 9,0 l/h/m² chez les enfants de moins de 3 mois, 7,8 l/h/m² chez les enfants de 3 à 6 mois et 4,4 l/h/m² chez les enfants de 6 à 24 mois.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité réitérée chez les animaux ont permis d'identifier les principaux organes cibles tels que le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins. Les modifications hépatiques impliquaient des éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires, et étaient accompagnées d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR) et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans toutes les études effectuées sur les rongeurs avec le ritonavir, mais n'ont pas été observées chez le chien. L'analyse ultrastructurale suggère que ces altérations rétiniennes seraient secondaires à une phospholipidose. Cependant, les essais cliniques n'ont révélé aucune altération oculaire induite par le médicament chez l'homme. Toutes les modifications au niveau de la thyroïde sont réversibles dès l'arrêt du traitement. Au cours des études cliniques effectuées chez l'homme, les tests fonctionnels de la thyroïde n'ont révélé aucune altération clinique significative. Les altérations rénales, y compris la dégénérescence tubulaire, l'inflammation chronique et la protéinurie, ont été observées chez les rats et sont attribuables à des maladies spontanées spécifiques à l'espèce. De plus, aucune anomalie rénale significative n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les anomalies au niveau du développement observées chez les rats (embryolétalité, diminution du poids fœtal, retard d'ossification et altérations viscérales dont un retard de descente des testicules) se sont produites principalement à des doses maternotoxiques. Les anomalies de développement observées chez les lapins (embryolétalité, réduction des portées et diminution du poids fœtal) se sont produites à des doses maternotoxiques.

Le ritonavir ne s'est pas avéré mutagène ou clastogène dans la batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (Ames utilisant

Salmonella typhimurium et *Escherichia coli,* test sur le lymphome de la souris, test du micronucleus sur la souris, et aberrations chromosomiques sur cultures de lymphocytes humains).
Des études de cancérogenèse à long terme du ritonavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique à ces espèces mais sont considérées comme étant sans pertinence clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.
Poudre pour suspension buvable :
Durée de conservation : 36 mois.
Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après mélange avec des aliments ou des liquides comme décrit à la rubrique Posologie/Mode d'administration : administrer dans les 2 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé :
Pas d'exigences particulières.
Poudre pour suspension buvable :
Pour des informations sur la préparation et l'administration de Norvir poudre pour suspension buvable, le patient ou le soignant doit se reporter à la notice, rubrique 3.
Administration avec un aliment :
La totalité du contenu de chaque sachet doit être versée sur une petite quantité d'aliment semi-liquide (par exemple compote de pommes ou crème dessert à la vanille).
Tout le mélange doit être administré dans les 2 heures.
Administration avec un liquide :
La totalité du contenu de chaque sachet doit être mise en suspension dans 9,4 ml de liquide (eau, lait chocolaté ou lait infantile) pour obtenir une concentration finale de 10 mg/ml. Le patient ou le soignant doivent suivre les instructions ci-dessous :
- La seringue doseuse pour administration orale et le godet pour mélange doivent être secs avant utilisation.
- Prélever 9,4 ml de liquide à l'aide de la seringue doseuse fournie pour administration orale, éliminer les bulles et transférer le liquide dans le godet pour mélange. Toutes les mesures doivent être effectuées en ml à l'aide de la seringue.
- Verser tout le contenu d'un sachet (100 mg) dans le godet pour mélange.
- Fermer le couvercle et agiter vigoureusement pendant au moins 90 secondes jusqu'à ce que tous les agglomérats soient dissous.
- Laisser le liquide reposer pendant 10 minutes afin de permettre la disparition de la majorité des bulles.
- Utiliser la seringue doseuse fournie pour administration orale pour mesurer et administrer le volume prescrit en ml (cf Posologie/Mode d'administration). Veiller à éliminer les bulles avant l'administration de la dose.
- Une fois la poudre mélangée, la suspension préparée doit être utilisée dans les 2 heures.
- Éliminer toute la suspension restant dans le godet pour mélange.
- La seringue doseuse pour administration orale et le godet pour mélange doivent être nettoyés immédiatement après utilisation avec de l'eau tiède et du produit vaisselle.
- Si la seringue se brise ou devient difficile à utiliser, la seringue doit être jetée et une nouvelle doit être utilisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/96/016/005 ; CIP 3400934407512 (RCP rév 24.08.17) cp.
EU /1/96/016/009 ; CIP 3400930033265 (RCP rév 24.08.17) pdre p susp buv.
Prix : 25,95 € (30 comprimés).
27,51 € (30 sachets + 1 godet + 2 seringues doseuses).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893524107 (comprimé) : 0,653 €.
UCD 3400894152927 (sachet) : 0,690 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

NOTEZINE ®
diéthylcarbamazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 100 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Diéthylcarbamazine (DCI) .... 100 mg
(sous forme de citrate : 196,4 mg/cp)
Excipients : amidon de blé, lactose monohydraté, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement des filarioses à *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, Loa loa, Onchocerca volvulus.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Attention : la posologie est exprimée en diéthylcarbamazine base.
Il convient de ne pas dépasser la dose de 400 mg de diéthylcarbamazine base par jour.
Filarioses lymphatiques (Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori) :
L'administration se fera de préférence en prises fractionnées, après les repas.
Traitement individuel : 3 mg/kg/jour de diéthylcarbamazine base, pendant 12 à 14 jours consécutifs.
La cure pourra éventuellement être renouvelée, si nécessaire, après un délai minimal de 10 jours.
Traitement de masse : une seule prise annuelle de 3 mg/kg de diéthylcarbamazine base en association avec un autre antihelminthique (se référer aux recommandations de l'OMS).
Filariose occulte (poumon éosinophile tropical) :
3 mg/kg/jour de diéthylcarbamazine base pendant 14 à 21 jours ; la cure pourra éventuellement être renouvelée si les symptômes réapparaissent.
Loase (infestation par Loa loa) :
Le traitement sera initié sous surveillance médicale stricte à des doses de diéthylcarbamazine base d'autant plus faibles (3 mg) que la microfilarémie est importante.
Soit, à titre indicatif :
- 1er jour : 1/32 de comprimé (la dilution sera effectuée par un pharmacien) ;
- la dose sera doublée les jours suivants, jusqu'à atteindre au bout d'une semaine la dose journalière efficace de 3 mg/kg de diéthylcarbamazine base, fractionnée en 2 prises par jour.

La dose efficace devra être maintenue pendant 21 jours.
Afin d'atténuer ou de prévenir la survenue de réactions secondaires, une corticothérapie pourra être associée à la diéthylcarbamazine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Onchocercose (infestation par Onchocerca volvulus) :
Afin de limiter la survenue de réactions secondaires à l'effet du traitement (réaction de Mazzotti), le traitement pourra être initié à faibles doses progressivement croissantes.
A titre indicatif :
- 1er jour du traitement : 0,5 mg/kg de diéthylcarbamazine base en une seule prise ;
- en fonction de l'état clinique du patient, la dose pourra être doublée les jours suivants jusqu'à atteindre la dose efficace de 3 mg/kg/jour, fractionnée en 2 prises par jour.

La dose efficace devra être maintenue pendant environ 10 jours.
Afin d'atténuer ou de prévenir la survenue de réactions secondaires, une corticothérapie (0,5 mg/kg en équivalent prednisolone) pourra être associée à la diéthylcarbamazine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Atteinte oculaire grave dans le cadre de l'onchocercose.
- Intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'intensité et la sévérité des effets indésirables après administration de diéthylcarbamazine sont liées à l'importance de la charge sanguine en microfilaires avant traitement. En cas d'infestation par *Loa loa,* le taux de microfilaires présentes dans le sang est le plus souvent élevé, ce qui prédispose les sujets traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables sérieux. Des troubles neurologiques centraux graves, tels que encéphalopathie et coma, ont été décrits, en particulier chez des sujets infestés par *Loa loa* et traités par la diéthylcarbamazine. Ces réactions peuvent être atténuées ou prévenues par l'institution d'une posologie progressive et l'adjonction de corticoïdes.
- Il a été décrit, à la suite de l'administration chez les patients atteints d'onchocercose de médicaments ayant une action microfilaricide rapide, tels que la diéthylcarbamazine, la survenue de réactions cutanées et/ou systémiques de sévérité variable (réaction de Mazzotti) ainsi que des réactions oculaires. Il est probable que ces manifestations soient liées à un processus inflammatoire déclenché à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Ces réactions peuvent être atténuées ou prévenues par l'institution d'une posologie progressive et l'adjonction de corticoïdes.
- Le traitement de masse avec la diéthylcarbamazine n'est pas recommandé dans les pays où l'onchocercose est endémique.
- Aucun élément ne permet de justifier l'utilisation de la diéthylcarbamazine en prophylaxie individuelle de l'infestation par les filaires.
- La diéthylcarbamazine doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions.
- Chez l'insuffisant rénal, l'excrétion urinaire est diminuée et la demi-vie d'élimination est augmentée en fonction du degré d'altération de la fonction rénale. En conséquence, les doses devront être adaptées chez ces patients.
- Chez l'enfant, la diéthylcarbamazine doit toujours être administrée sous surveillance médicale rigoureuse et en doses quotidiennes fractionnées.
- En cas d'affection aiguë concomitante, il est préférable d'attendre le rétablissement du patient pour utiliser la diéthylcarbamazine.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Il n'existe actuellement pas de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la diéthylcarbamazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'étude, l'administration de diéthylcarbamazine est déconseillée durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machine devront être informés du risque de somnolence lié à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont variables en fonction de la parasitose sous-jacente.
Traitement de l'onchocercose :
L'administration de diéthylcarbamazine chez les sujets infestés par *Onchocerca volvulus* peut entraîner, dès la première dose, une réaction inflammatoire secondaire décrite sous le nom de réaction de Mazzotti. Celle-ci est déclenchée à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Son intensité dépend de la dose de médicament et de la charge filarienne.
Habituellement localisées à la peau, elles peuvent s'étendre à l'œil et sont parfois graves et généralisées chez les sujets fortement infestés.
- Réaction cutanée : dans un délai de 1 à 24 heures après l'administration sont observés prurit, éruption urticarienne, œdème qui, selon la distribution des filaires, restent localisés ou s'étendent à l'ensemble du corps. Adénites et lymphangites douloureuses apparaissent. Les patients présentant une dermatite onchocerquienne hyperréactive ou « Sowda » (observée en particulier au Yémen) semblent développer plus fréquemment des réactions cutanées sévères (œdème, aggravation de la dermatite...) après un traitement microfilaricide.
- Réaction oculaire : lorsque des microfilaires sont contenues dans la conjonctive, la cornée ou la chambre antérieure de l'œil, on peut observer un larmoiement, une photophobie, une conjonctivite ou une iridocyclite aiguë. Un œdème au niveau de la cornée et l'élévation de la pression intra-oculaire chez le sujet massivement parasité peuvent exiger un traitement et une surveillance spécialisée. L'utilisation prolongée de diéthylcarbamazine est parfois associée à des altérations inflammatoires puis dégénératives du nerf optique et de la rétine, pouvant entraîner un rétrécissement du champ visuel.
- Réaction générale : hypotension orthostatique, collapsus, détresse respiratoire, vertiges, fièvre, arthralgies, myalgies, et céphalées ont été décrits. Ces manifestations peuvent être intenses et persister plusieurs jours.

Traitement des filarioses lymphatiques et de la loase :
Des réactions secondaires rappelant la réaction de Mazzotti décrite chez l'onchocerquien sont décrites lors du traitement des filarioses lymphatiques, ou de la loase.
L'incidence et la gravité des réactions sont fonction de la microfilarémie et de la dose de diéthylcarbamazine administrée. Fièvre, céphalées, vertiges, anorexie, malaise, urticaire, vomissements et crise d'asthme peuvent apparaître dans un délai de quelques heures après l'administration de la première dose de diéthylcarbamazine. Ces effets régressent en général au plus tard le 5e jour du traitement. Une protéinurie réversible peut également être observée.
Des cas de méningo-encéphalites ont été décrits chez des sujets présentant une microfilarémie massive à *Loa loa.*
Lors du traitement des filarioses lymphatiques, la mort des vers adultes entraîne la formation de nodules palpables dans le tissu sous-cutané et le long du cordon spermatique. Des œdèmes localisés, une inflammation autour des vaisseaux, une lymphangite transitoire et un lymphœdème peuvent apparaître.
Des cas isolés de convulsions ont été décrits chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Nausées, vomissements, céphalées, vertiges, somnolence et, dans les cas graves, convulsions.
Conduite à tenir : Surveillance médicale et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anthelminthique (P : parasitologie).
La diéthylcarbamazine est un dérivé de la pipérazine ayant une action microfilaricide.
La diéthylcarbamazine exerce une action sur les macrofilaires de *Loa loa.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La diéthylcarbamazine est presque complètement résorbée par voie orale et diffuse largement dans les tissus non graisseux. Sa métabolisation est rapide et importante, la fraction résiduelle étant récupérée inchangée dans les urines au cours des 48 heures suivantes.
La demi-vie plasmatique est en général de l'ordre de 6 à 12 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930739105 (1974/97, RCP rév 13.08.14).
Non remb Séc soc.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400890637817 (comprimé) : 1,34 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

NOVATREX ®
méthotrexate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2,5 mg : Boîte de 12, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Méthotrexate (DCI) .... 2,5 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

- Psoriasis de l'adulte :
  - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes) ;
  - érythrodermie psoriasique ;
  - psoriasis pustuleux généralisé.

  Compte tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'utilisation avant l'âge de 50 ans doit être soigneusement pesée.
- Polyarthrite rhumatoïde active.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où Novatrex doit être administré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dermatologie :
7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique.
Rhumatologie :
7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique.
Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines, sans dépasser 25 mg par semaine.
Supplémentation en acide folique :
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose ⩾ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).
Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.
Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B_{12}, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B_{12}.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteinte hépatique sévère, insuffisance hépatocellulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance respiratoire chronique.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec les vaccins vivants atténués, le probénécide, le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone, l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (cf Interactions).
- Syndrome d'immunodéficience acquise.
- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate (cf Posologie/Mode d'administration). Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (cf Surdosage) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où Novatrex doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.
Les patients doivent être informés des bénéfices et des risques potentiels liés à l'utilisation du méthotrexate (y compris des signes et des symptômes précoces de toxicité), de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas d'apparition de ces signes ou symptômes et de la nécessité d'une surveillance étroite, incluant des analyses biologiques périodiques pour contrôler la toxicité du médicament.
Chez les patients fumeurs et/ou atteints de certaines affections bronchopulmonaires, en particulier dilatation des bronches ou fibrose, il est conseillé d'évaluer la fonction respiratoire avant l'instauration du traitement. Dans tous les cas, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée avant de débuter le traitement par méthotrexate.
Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, peut survenir tout au long du traitement et même à de faibles doses. Celle-ci n'est pas toujours complètement réversible. Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde courent le risque de développer un poumon rhumatoïde, souvent associé à une pneumopathie interstitielle. Le méthotrexate peut exacerber cette pathologie pulmonaire sous-jacente. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, dyspnée, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées et, si nécessaire, à l'arrêt du traitement.
En raison de ses propriétés immunodépressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe donc :
- de rechercher un foyer infectieux et, le cas échéant, de l'éradiquer avant la mise en route du traitement,
- d'assurer une surveillance régulière, la survenue d'une infection étant possible tout au long du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une stomatite sévère ou d'ulcérations digestives impose l'arrêt du traitement.

Ce médicament est tératogène.

Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Des cas de dépressions médullaires sévères inattendues (certaines d'issue fatale), d'aplasies médullaires et une toxicité gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS (cf Interactions).
Des cas de fibroses hépatiques et de cirrhoses ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de faibles doses de méthotrexate. Ces complications peuvent ou non être associées à des symptômes cliniques ou des anomalies des tests hépatiques.
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ou d'aggravation d'infection par le virus de l'hépatite C ont été rapportés, parfois d'évolution fatale. Certains cas étant apparus après l'arrêt du méthotrexate.
Chez les patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C, des taux élevés d'anticorps, d'antigènes et une PCR positive (présence d'ADN viral) doivent faire retarder la mise en route du traitement.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Le méthotrexate est déconseillée en association avec la phénytoïne (fosphénytoïne), les pénicillines, l'acitrétine, la ciprofloxacine.
Le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine est déconseillé avec le kétoprofène, avec les autres AINS (sauf phénylbutazone, cf Contre-indications), les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.
La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.
La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récidive de la toxicité.
Une surveillance biologique régulière est nécessaire :
- pour l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle ;
- pour l'état rénal (urée, créatinine), pour l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) : surveillance mensuelle.

Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément et donc ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Dans le cas contraire, un traitement cytotoxique approprié doit être instauré.

Supplémentation en acide folique :
Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.
Une supplémentation en acide folique, à une dose ⩾ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.
Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

Toxicité gastro-intestinale :
En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à complet rétablissement.

Toxicité hématologique :
Le méthotrexate peut induire une cytopénie isolée (anémie, neutropénie ou thrombopénie), voire une pancytopénie ou une aplasie médullaire. Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement hématopoïétique préexistant (cf Interactions). Des séquelles cliniques, telles qu'une fièvre, des infections et une hémorragie dans diverses localisations sont susceptibles de se produire. Le méthotrexate doit être immédiatement arrêté en cas de modification significative de la numération formule sanguine.

Toxicité hépatique :
Le méthotrexate peut induire des hépatites aiguës, parfois précoces, et une fibrose, voire une cirrhose lors de son utilisation prolongée (généralement ⩾ 2 ans). La cirrhose s'observe plus volontiers dans le psoriasis que dans la polyarthrite rhumatoïde.
Parmi les facteurs prédisposant à la cirrhose, on note la dose cumulée totale de méthotrexate (en règle générale > 1,5 g), la prise d'alcool, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Une hépatite chronique de type B ou C pourrait également potentialiser ce risque (à rechercher de principe avant de débuter le traitement).
Bien que la cirrhose puisse se développer en l'absence de perturbation des tests hépatiques, la persistance d'anomalies des tests hépatiques (transaminases notamment) ou l'apparition d'une hypo-albuminémie (< 33g/l) doit remettre en question la poursuite du traitement par le méthotrexate.
La décision devra prendre en compte le rapport bénéfice/risque individuel, en s'aidant si nécessaire d'une ponction-biopsie du foie (PBF).
Une augmentation ponctuelle des transaminases supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale est fréquente et justifie une adaptation posologique.

États infectieux et immunologiques :
Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours. Le méthotrexate est contre-indiqué dans les syndromes d'immunodéficience acquise. Dans les autres cas de déficit immunitaire, le rapport bénéfice/risque du méthotrexate doit être soigneusement évalué avant l'administration.
Des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir. L'éventualité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être évoquée chez un patient présentant des symptômes pulmonaires.

Vaccination :
La vaccination par des vaccins vivants est contre-indiquée. Des cas de disséminations après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés.

Neurologie :
Des cas de leucoencéphalopathie décrits après plusieurs années de traitement, parfois fatals, ont aussi été rapportés chez des patients ayant reçu du méthotrexate par voie orale.
En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une leucoencéphalopathie, il est impératif de suspendre le traitement, et de pratiquer des examens complémentaires (IRM en particulier).

Toxicité pulmonaire :
Des signes pulmonaires tels qu'une toux, pouvant être sèche, de la fièvre, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une affection potentiellement dangereuse nécessitant une hospitalisation. Ce type de symptomatologie doit faire l'objet d'investigations appropriées et si nécessaire d'une interruption du traitement. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une pathologie infectieuse pulmonaire doit être éliminée.

Toxicité rénale :
Le traitement par méthotrexate doit être entrepris avec la plus grande précaution et à des doses réduites chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, car cette affection ralentit l'élimination du méthotrexate.
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'une forte dose de méthotrexate doit, si possible, être évitée et la prudence est de mise chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

Toxicité cutanée :
Des réactions cutanées sévères dont certaines d'issue fatale ont été rapportées dans les jours ayant suivi l'administration du méthotrexate.

Surveillance clinique et biologique :
Les patients sous méthotrexate doivent être régulièrement surveillés afin de détecter rapidement l'apparition d'effets indésirables.
Avant la mise en route du traitement, les examens suivants doivent être effectués : numération formule sanguine et plaquettaire, dosage des enzymes hépatiques, dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou C, évaluation de la fonction rénale et radiographie du thorax.
Une évaluation régulière de la fonction rénale est recommandée en raison de la néphrotoxicité potentielle du méthotrexate et de la nécessité d'ajuster la posologie, voire d'arrêter le traitement par méthotrexate, en cas de dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit liée ou non au méthotrexate.

Tests de la fonction pulmonaire :
Les tests de la fonction pulmonaire peuvent être utiles si une maladie pulmonaire (par ex. une pneumopathie interstitielle) est suspectée, notamment avant la mise en route du traitement.

Dosage du méthotrexate :
Le dosage du taux sérique de méthotrexate peut diminuer significativement la toxicité et la mortalité, car il permet d'adapter la posologie du méthotrexate et de mettre en place des mesures correctrices.
Les patients présentant les affections suivantes sont prédisposés à des taux de méthotrexate élevés ou prolongés et devraient bénéficier d'un contrôle régulier de leur taux : épanchement pleural, ascite, obstruction gastro-intestinale, traitement antérieur par cisplatine, déshydratation, acidurie, troubles de la fonction rénale. Certains patients peuvent présenter une clairance du méthotrexate diminuée en l'absence de ces affections.
Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut ne pas être réversible si un traitement adéquat par acide folinique n'est pas entrepris dans les 42 à 48 heures.
La surveillance des concentrations de méthotrexate varie d'un établissement à l'autre. Elle devrait inclure le dosage du méthotrexate à 24, 48 ou 72 heures et une évaluation de la vitesse de diminution des concentrations de méthotrexate (afin de déterminer la durée du traitement par acide folinique).

Utilisation gériatrique :
Chez les personnes âgées, du fait de l'altération potentielle des fonctions hépatique et rénale et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.
Des cas de toxicité fatale ont été rapportés suite à une prise de méthotrexate quotidienne au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés ou chez des patients atteints de troubles cognitifs ou visuels.

DC INTERACTIONS

Interactions communes à tous les néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs » ou le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :
Contre-indiquées :
(Cf Contre-indications)
- Vaccins vivants atténués (BCG, rotavirus, virus de la fièvre jaune, virus des oreillons, virus rougeoleux, virus rubéoleux, virus varicelle-zona, virus vivant atténué de la grippe) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
- Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamine K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus, temsirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions spécifiques au méthotrexate :
Contre-indiquées :
(Cf Contre-indications)
- Probénécide : augmentation de la toxicité du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.
- Triméthoprime : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).
- Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).
- Phénylbutazone toutes formes y compris locales, quelle que soit la dose de méthotrexate : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
- Kétoprofène : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Autres AINS : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pénicillines : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines).
- Ciprofloxacine : augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.
- Acitrétine : risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Sulfamides antibactériens : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
- Acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : métho-

trexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- AINS (autres qu'acide acétylsalicylique) : méthotrexate utilisé à faibles doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Ciclosporine : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : avec le méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Des troubles de la fertilité, une oligospermie et des troubles menstruels ont été rapportés chez l'humain durant le traitement par méthotrexate et pendant une courte période à l'arrêt de celui-ci.

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène.

En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits.

Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.

Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité.

Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est contre-indiqué en raison du passage du méthotrexate dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets mentionnés dans la rubrique « Effets indésirables » tels que somnolence et fatigue peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence et la sévérité des effets indésirables aigus sont généralement liées à la dose et à la fréquence d'administration.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, figurent des stomatites ulcéreuses, des leucopénies, des nausées et des douleurs abdominales. Des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des étourdissements et une diminution de la résistance aux infections, sont d'autres effets indésirables fréquemment signalés. Les ulcérations de la muqueuse buccale sont généralement les signes les plus précoces de toxicité.

Les autres effets ou événements indésirables rapportés avec le méthotrexate sont listés ci-après par système organe. Les catégories de fréquence sont définies de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Sepsis
Fréquence indéterminée	Infections (incluant septicémie fatale), pneumonie, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, nocardiose, histoplasmose, cryptococcose, zona, hépatite à H. simplex, H. simplex disséminé, infection à cytomégalovirus (incluant la pneumonie à cytomégalovirus), réactivation d'hépatite B, aggravation d'hépatite C
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Lymphome (incluant lymphome réversible)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Macrocytose
Peu fréquent	Insuffisance médullaire, anémie, thrombopénie
Très rare	Aplasie médullaire
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, adénopathies et syndromes lymphoprolifératifs (parfois réversibles), éosinophilie, anémie mégaloblastique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques	
Rare	Troubles de l'humeur, troubles cognitifs transitoires
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertige
Peu fréquent	Leucoencéphalopathie, céphalées
Rare	Somnolence
Fréquence indéterminée	Pression du LCR augmentée, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, sensation vertigineuse
Affections oculaires	
Rare	Vision floue, troubles visuels graves, troubles visuels généralement associés à des signes de neurotoxicité
Très rare	Perte de la vue transitoire, conjonctivite
Affections cardiaques	
Rare	Hypotension
Affections vasculaires	
Rare	Événements thromboemboliques (incluant thrombose cérébrale, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite, thrombose de la veine rétinienne)
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle (certaines d'issue fatale)
Rare	Fibrose pulmonaire
Fréquence indéterminée	Alvéolite, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, vomissements, diarrhée, stomatite
Rare	Ulcération et saignements gastro-intestinaux, méléna, entérite, gingivite
Très rare	Hématémèse
Fréquence indéterminée	Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Fibrose chronique et cirrhose, hépatite aiguë
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, alopécie
Rare	Erythème polymorphe, rash érythémateux, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, photosensibilité, ulcération cutanée, urticaire, acné, ecchymoses, modification de la pigmentation, prurit, nodulose
Très rare	Furonculose, télangiectasies
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), dermatite, pétéchies
Affections musculo-squelettiques, systémiques	
Rare	Arthralgie/myalgie
Fréquence indéterminée	Ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, néphropathie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Trouble urogénital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Nodule
Très rare	Mort subite
Fréquence indéterminée	Fièvre, frissons, malaise, fatigue

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire (prise unique ou fractionnée : cf Posologie/Mode d'administration). Dans certains cas, ces surdosages sont asymptomatiques. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale incluent ceux rapportés aux doses carcinologiques, en particulier des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopénie par aplasie médullaire, une mucite, une stomatite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou un saignement gastro-intestinaux.

Des décès par surdosage ont été rapportés : ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

Traitement recommandé :

Au vu du caractère du surdosage, le patient peut être au besoin pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible de folinate de calcium (et non d'acide folique). En effet, l'efficacité du folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir > 7.

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, Code ATC : L01BA01.

Le méthotrexate appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate réductase, qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques.

Cette étape est nécessaire pour la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidylate synthase.

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antimétabolite et un analogue de l'acide folique. Il pénètre dans les cellules *via* un système de transport actif pour folates réduits. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase. Les dihydrofolates doivent être réduits en tétrahydrofolates par cette enzyme pour pouvoir être utilisés comme vecteurs des groupes monocarbonés dans la biosynthèse de nucléotides puriques et de thymidylates. Par conséquent, le méthotrexate inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire. L'affinité de la dihydrofolate-réductase pour le méthotrexate est beaucoup plus grande que son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique ce qui explique pourquoi même de grandes quantités d'acide folique ne contrent pas les effets du méthotrexate. Le médicament semble également provoquer une augmentation de la désoxyadénosine triphosphate intracellulaire, qui inhiberait la réduction des ribonucléotides et la polynucléotide ligase, une enzyme impliquée dans la synthèse et la réparation de l'ADN.

Les tissus à prolifération active comme les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, la muqueuse buccale et intestinale, la spermatogonie et les cellules vésicales sont en général plus sensibles aux effets du méthotrexate. La prolifération des cellules étant accrue, le méthotrexate pourrait être en mesure de freiner la croissance des tissus malins sans atteinte irréversible des tissus normaux.

Dans le psoriasis, la vitesse de production des cellules épithéliales de la peau est nettement supérieure à celle de la peau normale. Cette différence de vitesse de prolifération constitue la base de l'emploi du méthotrexate pour contrôler le processus psoriasique.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le mécanisme d'action précis du méthotrexate est inconnu. Il est administré en monothérapie en traitement de fond antirhumatismal ou en association à d'autres traitements.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. Une variabilité de l'absorption du méthotrexate a été décelée chez les sujets recevant un traitement par voie orale, du fait de la dénudation épithéliale induite par le médicament, des modifications de la motilité et des altérations de la flore intestinale. Les concentrations sériques maximales pouvant être atteintes après administration orale sont légèrement inférieures à celles observées après injection intramusculaire du médicament ; ces valeurs maximales sont atteintes en 1 à 4 heures après administration orale.

Distribution :

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus corporels, les concentrations les plus élevées se trouvant dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau.

Le méthotrexate diffuse dans les érythrocytes et le liquide synovial.

Le méthotrexate administré par voie orale ne traverse pas la barrière hématocéphalo-rachidienne aux doses thérapeutiques.

De faibles quantités ont été décelées dans la salive et le lait maternel.

Le médicament traverse la barrière placentaire.

Métabolisme :

Le métabolisme représente 10 à 40 % de la dose administrée. Il semble exister un cycle entérohépatique. A faibles doses, le méthotrexate ne semble pas subir de métabolisme significatif. Après administration de doses élevées, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et il est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate par des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites. Le métabolite 7-OH méthotrexate n'a pas été retrouvé aux faibles doses administrées. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ trois à dix heures chez les patients traités par le méthotrexate pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde.

Élimination :

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire due à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis, à des doses comprises entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments tels que des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Il a été fait état d'une excellente corrélation entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

La clairance totale du méthotrexate est en moyenne de 12 l/h, mais les vitesses de la clairance varient grandement et diminuent généralement aux doses élevées. Le retard de clairance du médicament a été identifié comme l'un des principaux facteurs responsables de la toxicité du méthotrexate. Certains ont émis l'hypothèse que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépendait davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration maximale atteinte. Lorsque l'élimination du médicament est plus longue chez un patient en raison d'une fonction rénale altérée, d'un épanchement dans un troisième secteur ou pour d'autres causes, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées pendant de longues périodes.

Effets de l'alimentation :

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale n'est pas réduite par la prise d'aliments et il peut être administré à tout moment, sans tenir compte des repas.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pouvoir mutagène :

La DL_{50} du composé était de 180 mg/kg par voie orale chez le rat. La tolérance du méthotrexate augmentait avec l'âge chez la souris. Les principales cibles après une dose unique étaient le système hémolymphopoïétique et le tractus gastro-intestinal (GI).

Les effets toxiques après administration répétée de méthotrexate ont été évalués chez des souris et des rats. Les principales cibles du méthotrexate chez les animaux susmentionnés étaient le système hémolymphopoïétique, le tractus GI, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. La tolérance de doses chroniques de méthotrexate augmentait avec l'âge chez la souris.

Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfice/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

Cancérogenèse :

On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérigène de certains anti-métabolites qui peut-être associé à une

augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme.
Les études de cancérogenèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions. Bien que des données montrent que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques dans les cellules somatiques animales et les cellules de la moelle osseuse humaines, la signification clinique demeure incertaine.

Pouvoir tératogène :
Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez la femme en âge de procréer.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930067840 (1992, RCP rév 28.04.17) plaquette de 12.
Mis sur le marché en 1996.
Prix : 2,60 € (12 comprimés en plaquette).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

NOVOEIGHT ®
turoctocog alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (ou aggloméré friable de couleur blanche à légèrement jaune) *et solvant pour solution injectable IV* (limpide et incolore) *à 250 UI, à 500 UI, à 1000 UI, à 1500 UI, à 2000 UI et à 3000 UI :* Flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 ml de solvant + 1 adaptateur pour flacon + 1 tige de piston, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Turoctocog alfa * (DCI) .... 250 UI**
ou 500 UI**
ou 1000 UI**
ou 1500 UI**
ou 2000 UI**
ou 3000 UI**

Excipients (communs) : *Poudre :* chlorure de sodium, L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L-méthionine, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Après reconstitution avec 4 ml de solvant, chaque millilitre de solution pour injection contient environ : 62,5 UI/ml (NovoEight 250 UI), 125 UI/ml (NovoEight 500 UI), 250 UI/ml (NovoEight 1000 UI), 375 UI/ml (NovoEight 1500 UI), 500 UI/ml (NovoEight 2000 UI), 750 UI/ml (NovoEight 3000 UI), de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), turoctocog alfa.
Excipient à effet notoire : sodium (0,31 mmol, soit 7 mg, par ml de solution reconstituée).

* Le turoctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain (ADNr)) est une protéine purifiée constituée de 1445 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 166 kDA. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) et préparé sans addition de protéines d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale. Le turoctocog alfa est un facteur VIII de coagulation humain recombinant avec un domaine B tronqué (le domaine B comporte 21 acides aminés identiques à ceux du domaine B du FVIII endogène) sans autres modifications de la séquence d'acides aminés.
** Le titre (UI) est déterminé par dosage chromogénique, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de NovoEight est d'environ 8300 UI/mg de protéine.

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
NovoEight peut être utilisé à tout âge.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.
Patients non préalablement traités :
La sécurité et l'efficacité de NovoEight chez des patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

POSOLOGIE :

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.
Le nombre d'unités de facteur VIII administré s'exprime en Unités internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les produits de facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au taux plasmatique humain normal), soit en Unités internationales (par rapport à un Standard international pour le facteur VIII plasmatique).
Une Unité internationale (UI) d'activité coagulante du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.
Traitement à la demande :
Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une Unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :
Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).
La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque patient en fonction de l'efficacité clinique constatée.
En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité plasmatique indiqué (en % de la normale ou UI/dl) pendant la durée correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour la détermination des posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et en cas de chirurgie :

Tableau 1 : Guide pour la détermination des posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et en cas de chirurgie

Intensité de l'hémorragie/ type d'intervention chirurgicale	Taux de FVIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures)/ durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus	30-60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30-60	Injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité coagulante du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl)

Prophylaxie :
Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A sévère, les doses usuelles recommandées sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.
Surveillance du traitement :
Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence de renouvellement des injections. Dans le cas particulier d'une intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par des tests de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable. Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des taux de récupération *in vivo* et des demi-vies différents.
Chirurgie :
Il n'existe aucune expérience concernant la chirurgie chez les enfants.
Personnes âgées :
Il n'existe aucune expérience chez les patients de plus de 65 ans.
Population pédiatrique :
Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients de moins de 12 ans, des doses de 25 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 25 à 60 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine sont recommandées. Pour les enfants de plus de 12 ans, les doses recommandées sont identiques à celles des adultes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.
La vitesse d'injection recommandée pour NovoEight est de 1 à 2 ml/min. Elle doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :
Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec NovoEight. Le produit contient des traces de protéines de hamster, qui peuvent provoquer des réactions allergiques chez certains patients. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement leur traitement et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, incluant urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.
En cas de choc, le traitement médical standard du choc doit être mis en place.
Inhibiteurs :
L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients présentant une hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines (IgG) dirigées contre l'activité procoagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma par le test de Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII, le risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.
Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui présentaient un antécédent de développement d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs après tout changement de produit.
D'une manière générale, tous les patients traités par des facteurs VIII de coagulation doivent être surveillés attentivement par une observation clinique appropriée et des tests biologiques afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs. Si les taux attendus d'activité plasmatique du facteur VIII ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec une dose appropriée, un test de dépistage de la présence d'inhibiteurs du facteur VIII doit être effectué. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut se révéler inefficace ; dans ce cas, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.
Il est vivement recommandé de noter, pour chaque patient, le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de NovoEight, à des fins de traçabilité entre le patient et le lot du médicament.
Considérations liées à l'excipient :
Après reconstitution, ce médicament contient 0,31 mmol de sodium (7 mg) par ml de solution reconstituée. Cette information doit être prise en compte par les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.
Complications liées au cathéter :
Si un dispositif pour accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au dispositif, incluant infections locales, bactériémie et thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.
Population pédiatrique :
Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec NovoEight.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec NovoEight. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation du facteur VIII lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

NovoEight n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angiœdème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).
L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster, associée à des réactions d'hypersensibilité, a été très rarement observée.
Les patients présentant une hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII. Si de tels inhibiteurs apparaissent, cela se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.
Tableau des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous respecte la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférés).
Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de gravité.
Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables lors des études cliniques

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence *	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie sinusale
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension, lymphœdème
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques **
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Raideur musculosquelettique, arthropathie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection ***
Peu fréquent	Fatigue, bouffées de chaleur, œdèmes périphériques, pyrexie
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Contusion

* Calculée sur la base du nombre total de patients uniques dans toutes les études cliniques (214).
** Les enzymes hépatiques augmentées sont notamment l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, la gamma-glutamyltransférase et la bilirubine.
*** Les réactions au site d'injection incluent l'érythème, l'extravasation et le prurit.

Description de certains effets indésirables :
Au cours de toutes les études cliniques menées avec NovoEight, un total de 30 effets indésirables a été rapporté chez 19 des 214 patients exposés à NovoEight. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les réactions au site d'injection et l'augmentation des enzymes hépatiques. Sur les 30 effets indésirables, 2 ont été rapportés chez 1 des 31 patients de moins de 6 ans, aucun chez les patients âgés de 6 à 18 ans et 28 chez 18 adultes sur 127.
Population pédiatrique :
Dans des études cliniques menées avec 63 enfants âgés de 0 à 12 ans et 24 adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une hémophilie A sévère, aucune différence du profil de sécurité de NovoEight n'a été observée entre les enfants et les adultes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec des facteurs VIII de coagulation recombinants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, facteur VIII de coagulation sanguine (code ATC : B02BD02).

Mécanisme d'action :
NovoEight contient du turoctocog alfa, un facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec un domaine B tronqué. Cette glycoprotéine possède la même structure que le facteur VIII endogène humain activé et les modifications post-traductionnelles sont similaires à celles du FVIII dérivé du plasma. Le site de sulfatation de la tyrosine, présent en position Tyr1680 du FVIII endogène humain, site important pour la liaison du FVIII au facteur von Willebrand, est entièrement sulfaté dans la molécule de turoctocog alfa. Lorsque le FVIII est injecté à un patient hémophile, il se lie au facteur von Willebrand endogène dans la circulation sanguine du patient. Le facteur VIII et le facteur von Willebrand constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe, due à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par des hémorragies multiples au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanées ou à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical. Grâce au traitement substitutif, le taux plasmatique en FVIII est augmenté, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

Efficacité clinique :
Trois études multicentriques ouvertes et non contrôlées ont été menées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de NovoEight dans la prévention et le traitement des hémorragies chez les patients préalablement traités et présentant une hémophilie A sévère (activité FVIII ⩽ 1 %).
Les études portaient sur 213 patients exposés : 150 adultes ou adolescents d'au moins 12 ans sans inhibiteurs (⩾ 150 jours d'exposition) et 63 enfants de moins de 12 ans sans inhibiteurs (⩾ 50 jours d'exposition).
187 patients sur 213 ont également participé à l'étude d'extension de sécurité. La sécurité du traitement par NovoEight, ainsi que l'effet hémostatique et préventif attendu ont été démontrés. Durant une exposition cumulée de plus de 54 000 jours (soit 342 patients-années), aucun inhibiteur du facteur VIII n'a été observé au cours des études cliniques de phase 3a chez les patients préalablement traités. Sur les 1377 hémorragies rapportées chez 177 des 213 patients, 1244 (90,3 %) ont été résolues à l'aide d'une ou deux injections de NovoEight.

Tableau 3 : Consommation de turoctocog alfa et taux de réussite globaux

	Jeunes enfants (0 à < 6 ans)	Enfants plus âgés (6 à < 12 ans)	Adolescents (12 à < 18 ans)	Adultes (⩾ 18 ans)	Total
Nombre de patients	31	32	24	126	213
Dose prophylactique par patient (UI/kg PC)					
Moyenne (ET) Min ; Max	40,1 (8,5) 26,5 ; 57,3	36,6 (9,0) 24,9 ; 57,9	27,0 (7,6) 20,5 ; 46,9	26,9 (6,9) 20,0 ; 50,8	30,3 (9,2) 20,0 ; 57,9
Dose de traitement des épisodes hémorragiques (UI/kg PC)					
Moyenne (ET) Min ; Max	44,4 (17,9) 25,9 ; 193,8	40,0 (10,4) 25,5 ; 65,5	28,2 (10,2) 12,4 ; 76,8	33,8 (11,9) 9,3 ; 104,0	34,5 (12,6) 9,3 ; 193,8
Taux de réussite % *	92,9 %	88,9 %	79,7 %	85,6 %	85,9 %

PC : poids corporel, ET : écart-type.

* La réussite est définie par un classement « Excellent » ou « Bon ».

Au total, 14 interventions chirurgicales ont été réalisées chez 14 patients, dont 13 interventions majeures et 1 intervention mineure. L'hémostase a été obtenue avec succès lors de toutes les interventions et aucun échec thérapeutique n'a été rapporté.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Toutes les études pharmacocinétiques du turoctocog alfa ont été menées avec des patients préalablement traités présentant une hémophilie A sévère (FVIII ⩽ 1 %). L'analyse des échantillons de plasma a été effectuée par test chronométrique en un temps et test chromogénique.
Lors d'une étude internationale menée avec 36 laboratoires, l'activité coagulante du FVIII après administration de NovoEight a été évaluée et comparée à celle d'un FVIII recombinant commercialisé non B-délété. L'étude a montré des résultats comparables et cohérents pour les deux produits et que l'activité plasmatique de NovoEight pouvait être mesurée en toute fiabilité sans avoir recours à un standard spécifique.
Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de NovoEight sont présentés dans le tableau 4 pour le test chronométrique et dans le tableau 5 pour le test chromogénique.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de turoctocog alfa chez des patients présentant une hémophilie A sévère (FVIII ⩽ 1 %), test chronométrique

Paramètre	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans	⩾ 12 ans
	n = 14	n = 14	n = 33
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Récupération corrigée (UI/ml)/(UI/kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
ASC ((UI.h)/ml)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
Cl (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{1/2}$ (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{EE} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
Cmax (UI/ml)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
Temps de résidence moyen (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de turoctocog alfa chez des patients présentant une hémophilie A sévère (FVIII ⩽ 1 %), test chromogénique

Paramètre	0 à < 6 ans	6 à < 12 ans	⩾ 12 ans
	n = 14	n = 14	n = 33
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Récupération corrigée (UI/ml)/(UI/kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
ASC ((UI.h)/ml)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
Cl (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{1/2}$ (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{EE} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
Cmax (UI/ml)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Temps de résidence moyen (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables entre les enfants de moins de 6 ans et ceux âgés de 6 à moins de 12 ans. Quelques différences dans les paramètres pharmacocinétiques de NovoEight ont été observées entre les enfants et les adultes. La clairance plus élevée et la $t_{1/2}$ plus courte observées chez les enfants par rapport aux patients adultes présentant une hémophilie A sont peut-être en partie dues au volume plasmatique plus élevé par kilogramme de poids corporel chez les patients plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Non ouvert :
Durée de conservation : 30 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Pendant la durée de conservation, le produit peut être conservé à température ambiante (⩽ 30 °C) pendant une période unique de 9 mois maximum. Une fois que le produit a été retiré du réfrigérateur, il ne doit plus y être replacé. Indiquer le début de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à température ambiante (⩽ 30 °C).
Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à température ambiante (⩽ 30 °C) ou 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.
Tout produit non utilisé conservé à température ambiante pendant plus de 4 heures doit être éliminé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

NovoEight doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni dans la seringue. Après reconstitution, la solution est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules visibles.
Un kit d'injection (tubulure et aiguille papillon), des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements seront également nécessaires. Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage de NovoEight.
Toujours utiliser une technique aseptique.
Reconstitution :
a) Sortir le flacon, l'adaptateur pour flacon et la seringue préremplie de l'emballage. Laisser la tige du piston dans l'emballage sans la toucher. Amener le flacon et la seringue préremplie à température ambiante. Pour ce faire, tenez-les dans vos mains jusqu'à ce qu'ils vous paraissent aussi chauds que vos mains. Ne pas utiliser une autre méthode pour réchauffer le flacon et la seringue préremplie.
b) Retirer la capsule en plastique du flacon. Si la capsule en plastique est défaite ou manquante, ne pas utiliser le flacon. Essuyer le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon stérile imbibé d'alcool et le laisser sécher quelques secondes à l'air libre avant utilisation.
c) Retirer le papier de protection de l'adaptateur pour flacon. Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, ne pas utiliser l'adaptateur pour flacon. Ne pas retirer l'adaptateur pour flacon de la capsule de protection avec vos doigts.
d) Retourner la capsule de protection et fixer l'adaptateur au flacon. Une fois attaché, ne pas retirer l'adaptateur du flacon.
e) Appuyer légèrement sur la capsule de protection à l'aide de votre pouce et de votre index, comme indiqué sur la notice. Retirer la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.
f) Saisir la tige du piston par l'extrémité large et la visser immédiatement à la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre dans le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir.
g) Retirer le capuchon de la seringue préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède. Ne pas toucher l'extrémité de la seringue sous le capuchon.
h) Visser solidement la seringue préremplie sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à sentir une résistance.
i) Maintenir la seringue préremplie légèrement inclinée avec le flacon dirigé vers le bas. Appuyer sur la tige du piston afin d'injecter la totalité du solvant dans le flacon.
j) Maintenir la tige du piston enfoncée et agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas secouer le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.

Il est recommandé d'utiliser NovoEight immédiatement après reconstitution. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique Modalités de conservation.
Si une dose plus importante est nécessaire, répéter les étapes a) à j) à l'aide de flacons, adaptateurs pour flacon et seringues préremplies supplémentaires.
Administration de la solution reconstituée :
- k) Maintenir la tige du piston entièrement enfoncée. Retourner la seringue avec le flacon. Arrêter d'appuyer sur la tige du piston et la laisser revenir en place toute seule pendant que la seringue se remplit de solution reconstituée. Tirer légèrement la tige du piston vers le bas afin de transférer la solution reconstituée dans la seringue.
  Si vous n'avez besoin que d'une partie du contenu du flacon, utiliser les graduations de la seringue pour mesurer la quantité de solution reconstituée à retirer, conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.
  Tout en maintenant le flacon retourné, tapoter doucement la seringue afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut. Pousser lentement sur la tige du piston jusqu'à l'élimination de toutes les bulles d'air.
- l) Dévisser l'adaptateur du flacon.

NovoEight est maintenant prêt pour l'injection. Rechercher un site d'injection adapté et injecter lentement NovoEight dans la veine en 2 à 5 minutes.
Élimination :
Après injection, éliminer en toute sécurité la solution de NovoEight inutilisée, la seringue avec le kit d'injection, le flacon avec l'adaptateur et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien.
Ne pas les jeter avec les déchets ménagers ordinaires.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière de 6 mois.
Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.
AMM EU /1/13/888/001 ; CIP 3400958573958 (2013, RCP rév 24.03.15) 250 UI.
EU /1/13/888/002 ; CIP 3400958574030 (2013, RCP rév 24.03.15) 500 UI.
EU /1/13/888/003 ; CIP 3400958574269 (2013, RCP rév 24.03.15) 1000 UI.
EU /1/13/888/004 ; CIP 3400958574320 (2013, RCP rév 24.03.15) 1500 UI.
EU /1/13/888/005 ; CIP 3400958574498 (2013, RCP rév 24.03.15) 2000 UI.
EU /1/13/888/006 ; CIP 3400958574559 (2013, RCP rév 24.03.15) 3000 UI.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893971635 NovoEight 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable : 162,000 €.
UCD 3400893971925 NovoEight 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable : 324,000 €.
UCD 3400893971345 NovoEight 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable : 648,000 €.
UCD 3400893971406 NovoEight 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable : 972,000 €.
UCD 3400893971574 NovoEight 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable : 1296,000 €.
UCD 3400893971864 NovoEight 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable : 1944,000 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Novo allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOFEMME ®

estradiol, noréthistérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (12 blancs biconvexes gravés Novo 283, de 6 mm de diamètre + 16 rouges biconvexes gravés Novo 282, de 6 mm de diamètre) : Boîte de 1 distributeur journalier de 28 comprimés.

COMPOSITION

	p comprimé rouge	blanc
Estradiol (DCI) hémihydraté exprimé en estradiol	1 mg	1 mg
Noréthistérone (DCF) acétate ...	–	1 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc ; triacétine (cp blanc) ; oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171) et propylèneglycol (cp rouge).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (37,3 mg/cp rouge ; 36,8 mg/cp blanc).

DC INDICATIONS

- Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Novofemme est un traitement hormonal substitutif (THS) séquentiel continu administré par voie orale. L'estrogène est administré en continu. Le progestatif est administré de façon séquentielle pendant les 12 derniers jours de chaque cycle de 28 jours.
Prendre un comprimé par jour dans l'ordre suivant :
- 1 comprimé rouge (estradiol seul) pendant 16 jours ;
- puis 1 comprimé blanc (associant estradiol et acétate de noréthistérone) pendant les 12 jours suivants.

Après la prise du dernier comprimé blanc, poursuivre le traitement avec le premier comprimé rouge de la plaquette suivante, sans interruption de traitement entre les plaquettes. Des saignements s'apparentant aux règles surviennent habituellement au début d'un nouveau cycle de traitement.
S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement par Novofemme peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, s'il s'agit d'un relais d'un autre THS séquentiel, le traitement doit être commencé le lendemain du dernier jour du traitement précédent.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un passage à un produit combiné plus fortement dosé peut être indiqué si après 3 mois de traitement le soulagement attendu des symptômes est insuffisant.
Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, le comprimé doit être pris le plus tôt possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté. L'oubli d'un comprimé peut augmenter la survenue de métrorragies et de « spottings ».

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées ou antécédent de tumeurs malignes estrogéno-dépendantes (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel ou accident thrombo-embolique artériel en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à la normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données concernant les risques associés à la prise d'un THS lors du traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfices-risques chez ces femmes pourrait être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmière (cf paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris les outils d'imagerie appropriée (mammographie), doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Novofemme, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose.
- Facteurs de risque thrombo-emboliques (cf ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraines ou céphalées (sévères).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (cf ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique.
- Augmentation significative de la pression artérielle.
- Céphalée inhabituelle de type migraine.
- Grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est multiplié par 2 à 12 comparativement aux non-utilisatrices, selon la durée du traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

L'ajout d'un progestatif de manière cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou un traitement combiné continu estroprogestatif chez les femmes non hystérectomisées prévient le risque supplémentaire associé au THS à base d'estrogènes seuls.

Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si ces évènements persistent après les premiers mois de traitement, débutent un certain temps après le début du traitement ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

L'essai randomisé contrôlé versus placebo *Women's Health Initiative Study* (WHI) et les études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné (cf Effets indésirables). L'augmentation du risque devient significative après environ 3 années d'utilisation, mais disparaît en quelques années (au plus 5 ans) après l'arrêt du traitement.

Les THS, particulièrement les traitements estroprogestatifs, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer ovarien :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Thrombo-embolie veineuse :

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes ayant une maladie thrombophilique connue ont un risque majoré de TEV, et les THS peuvent accroître ce risque. Par conséquent l'utilisation d'un THS est contre-indiquée chez ces patientes (cf Contre-indications).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus incluent l'utilisation d'estrogènes, l'âge avancé, une chirurgie lourde, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m^2), la période de grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe pas de consensus concernant le rôle possible des varices dans la TEV.

Comme chez tous les patients en période post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être appliquées pour prévenir une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée doit suivre une chirurgie programmée, l'arrêt provisoire du THS 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de thrombo-embolie veineuse à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après une revue approfondie de ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si une maladie thrombophilique est identifiée, associée à une thrombo-embolie veineuse chez des membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou combinaison de déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes évoquant un événement thrombo-embolique (notamment gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine ou dyspnée).

Maladie coronarienne :

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne ayant reçu un THS estroprogestatif ou à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS estroprogestatif est légèrement augmenté. Le risque absolu de base de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires dus à l'utilisation d'un THS estroprogestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais il augmente avec l'âge.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

Le traitement estroprogestatif et le traitement estrogénique seul sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique pouvant atteindre un facteur de 1,5. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Hypothyroïdie :

Les patientes nécessitant une hormonothérapie thyroïdienne substitutive doivent faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne pendant la prise du THS afin de s'assurer que les taux d'hormones thyroïdiennes restent dans une mesure acceptable.

Angiœdème :

Les estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angiœdème, en particulier chez les femmes ayant un angiœdème héréditaire.

Autres précautions d'emploi :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement estrogénique substitutif ou pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou à base d'estrogènes seuls après 65 ans.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir, le télaprévir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Certaines analyses de laboratoire peuvent être modifiées par les traitements à base d'estrogènes, telles que les tests de tolérance au glucose ou de la fonction thyroïdienne.

Les médicaments qui inhibent les enzymes hépatiques microsomales, comme le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des principes actifs de Novofemme.

L'administration concomitante de ciclosporine et de Novofemme peut entraîner une augmentation des taux sanguins de ciclosporine, de créatinine et des transaminases, suite à la diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Novofemme n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Novofemme impose l'arrêt immédiat du traitement. Les données cliniques sur un nombre limité de grossesses exposées révèlent des effets indésirables de la noréthistérone sur le fœtus. A des doses supérieures à celles habituellement contenues dans les contraceptifs oraux et les THS, des cas de masculinisation de fœtus femelles ont été observés.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

ALLAITEMENT :

Novofemme n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Novofemme n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience clinique :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec une spécialité similaire à Novofemme étaient des tensions mammaires et des céphalées (rapportées chez au moins 10 % des patientes).

Les effets secondaires ci-dessous peuvent également survenir lors d'un traitement estroprogestatif.

Les fréquences sont issues d'essais cliniques conduits avec une spécialité similaire à Novofemme et d'une étude de suivi après commercialisation de Novofemme. Elles sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, ⩽ 1/1000).

Système classe organe	
Fréquence	Effets secondaires
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction allergique
Affections psychiatriques	
Rare	Nervosité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Étourdissement, insomnie, dépression
Peu fréquent	Migraine, troubles de la libido (non spécifiques)
Rare	Vertiges
Affections vasculaires	
Fréquent	Augmentation de la pression artérielle, aggravation d'une hypertension artérielle
Peu fréquent	Thrombose et embolie périphériques
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie, douleur abdominale, flatulence, nausée
Peu fréquent	Vomissement
Rare	Diarrhées, ballonnement
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Maladie de la vésicule biliaire, calculs biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Alopécie
Rare	Acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Tension mammaire
Fréquent	Hémorragie vaginale, fibromes utérins aggravés
Rare	Fibrome utérin
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Expérience après commercialisation :

En plus des événements ci-dessus, les effets indésirables présentés ci-après ont été rapportés spontanément et il est possible qu'ils soient en relation avec le traitement par Novofemme (la fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Tumeurs bénignes et malignes (dont kystes et polypes) : cancer de l'endomètre.
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisées (par exemple réaction/choc anaphylactique).
- Affections psychiatriques : anxiété.
- Affections du système nerveux : accident vasculaire cérébral.
- Affections visuelles : troubles visuels.
- Affections cardiaques : infarctus du myocarde.
- Affections vasculaires : aggravation de l'hypertension artérielle.
- Affections hépatobiliaires : aggravation de lithiase biliaire, réapparition de lithiase biliaire.
- Affections cutanées et sous-cutanées : séborrhée, œdème angioneurotique, hirsutisme.
- Affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvo-vaginal.
- Investigations : perte de poids.

D'autres effets indésirables sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, purpura vasculaire.
- Probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sécheresse oculaire.
- Changements de la composition du film lacrymal.

Risque de cancer du sein :

Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé

versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après :

Étude « Million Women Study » : Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas pour 1000 femmes non-utilisatrices de THS après 5 ans*	Risque relatif**	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tiré de l'incidence de base dans les pays développés.

** Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation.

Note : Puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Études WHI aux Etats-Unis : Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)*
*Estrogènes et progestatif (estrogènes conjugués équins (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (MPA))***			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

** Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'est pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thrombo-embolique veineux :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Études WHI : Risque additionnel d'accident thrombo-embolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
*Estrogènes seuls par voie orale**			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez les femmes hystérectomisées.

Risque de maladie artérielle coronarienne :

Le risque de maladie artérielle coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées : Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Sans distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en estrogènes oraux sont une tension mammaire, des nausées, des vomissements et/ou des métrorragies. Un surdosage en progestatifs peut entraîner une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle (système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G03FB05.

Estradiol : le principe actif, 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

L'acétate de noréthistérone : progestatif de synthèse. Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Le soulagement des symptômes de la ménopause survient au cours des premières semaines de traitement.

Dans une étude après commercialisation, des saignements de privation réguliers d'une durée moyenne de 3-4 jours sont survenus chez 91 % des femmes traitées par Novofemme pendant 6 mois. Ces saignements surviennent habituellement quelques jours après le dernier comprimé de la phase progestative.

Prévention de l'ostéoporose :

Le déficit en estrogène à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et à une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. L'effet protecteur est efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. A l'arrêt du THS, la masse osseuse diminue à une vitesse similaire à celle observée chez les femmes non traitées.

Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association avec un progestatif – principalement chez des femmes en bonne santé – diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

Des études randomisées en double aveugle versus placebo ont montré qu'une dose de 1 mg d'estradiol prévient la déminéralisation osseuse post-ménopausique et augmente la densité minérale osseuse. Après deux ans de traitement avec 1 mg de 17-β estradiol, l'augmentation de la densité minérale osseuse est respectivement de 2,8 %, 1,6 % et 2,5 % au niveau vertébral, au niveau de la tête fémorale et au niveau du trochanter.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'administration orale de 17β-estradiol sous forme micronisée, l'absorption digestive est rapide. Le métabolisme est important en raison de l'effet de premier passage hépatique et du passage au niveau des autres organes entériques. Après administration orale d'une dose unique de 1 mg, un pic de concentration plasmatique d'environ 27 pg/ml (entre 13 et 40 pg/ml), est atteint en 6 heures. L'aire sous la courbe ($ASC_{(0-tz)}$) est de 629 h x pg/ml. La demi-vie du 17β-estradiol est d'environ 25 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1-2 % sont sous forme non liée. Le métabolisme du 17β-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin, mais également dans les organes cibles et il implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, en particulier l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs sulfates et glycuronides d'estrogènes. Les estrogènes sont éliminés avec la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entéro-hépatique), et principalement dans les urines sous forme biologiquement inactive.

Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un métabolisme de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration orale d'une dose unique de 1 mg, un pic de concentration plasmatique d'environ 9 ng/ml (entre 6 et 11 ng/ml) est atteint en 1 heure. L'aire sous la courbe ($ASC_{(0-tz)}$) est de 29 h x pg/ml. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 10 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %). Les principaux métabolites sont les isomères de la 5α-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo- et glucuro-conjugués.

La pharmacocinétique de l'estradiol n'est pas influencée par l'acétate de noréthistérone.

Les propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées n'ont pas été étudiées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées chez l'animal avec l'estradiol et l'acétate de noréthistérone ont montré les effets connus des estrogènes et progestatifs. Des effets embryotoxiques, en particulier des anomalies du développement du tractus urogénital, ont été observés dans les études précliniques de reproduction. Aucun autre effet toxique de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone, autre que les effets connus et déjà cités dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit, n'a été mis en évidence dans des essais effectués chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935847928 (2002, RCP rév 07.03.17).

Prix : 6,68 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NOVO NORDISK

Cœur Défense

100, av du Général-de-Gaulle

92400 Courbevoie

Info médic et pharma :

Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits

Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits

E-mail : infomed@novonordisk.com

Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOMIX ®

insuline asparte biphasique

FORMES/PRÉSENTATIONS

NovoMix 30 Penfill :

Suspension injectable SC à 100 unités/ml (opaque, blanche et aqueuse) : Cartouches* de 3 ml, boîte de 5.

NovoMix 30 FlexPen :

Suspension injectable SC à 100 unités/ml (opaque, blanche et aqueuse) : Cartouches* de 3 ml en stylo multidose prérempli jetable, boîte de 5.

NovoMix 50 FlexPen :

Suspension injectable SC à 100 unités/ml (opaque, blanche et aqueuse) : Cartouches* de 3 ml en stylo multidose prérempli jetable, boîte de 5.

NovoMix 70 FlexPen :

Suspension injectable SC à 100 unités/ml (opaque, blanche et aqueuse) : Cartouches* de 3 ml en stylo multidose prérempli jetable, boîte de 5.

* La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

COMPOSITION *p cartouche ou p stylo*

Insuline asparte* (DCI) .... 300 unités

Excipients (communs) : glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.

1 ml de suspension contient 100 unités (soit 3,5 mg) d'insuline asparte soluble/insuline asparte protamine cristallisée, dans un rapport de 30/70 (NovoMix 30), 50/50 (NovoMix 50) et 70/30 (NovoMix 70).

* L'insuline asparte est produite sur *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

NovoMix 30 :

NovoMix 30 est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans.

NovoMix 50 et NovoMix 70 :

NovoMix 50 et NovoMix 70 sont indiqués dans le traitement du diabète de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales.

La posologie de NovoMix dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

NovoMix 30 :

Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix 30 peut être administré en monothérapie. NovoMix 30 peut être également administré en association à des antidiabétiques oraux si la glycémie des patients est insuffisamment contrôlée par des antidiabétiques oraux seuls.

Pour les patients diabétiques de type 2, la dose initiale de NovoMix 30 recommandée est de 6 unités au petit déjeuner et de 6 unités au dîner (repas du soir). NovoMix 30 peut également être initié en une injection par jour de 12 unités au dîner (repas du soir). Lorsque NovoMix 30 est utilisé en une injection par jour et que la dose atteint 30 unités, il est généralement recommandé de passer à deux injections par jour en répartissant à part égale la dose du petit déjeuner et la dose du dîner (repas du soir). Si des épisodes récurrents d'hypoglycémies apparaissent dans la journée avec deux injections par jour de NovoMix 30, la dose du matin pourra être répartie en une dose le matin et une dose à midi (soit 3 injections par jour).

Il est conseillé de suivre les recommandations de titration suivantes pour l'adaptation des doses :

Glycémie préprandiale		Adaptation de la dose de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	– 2 unités
4,4 - 6,1 mmol/l	80 - 110 mg/dl	0
6,2 - 7,8 mmol/l	111 - 140 mg/dl	+ 2 unités
7,9 - 10 mmol/l	141 - 180 mg/dl	+ 4 unités
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 unités

La glycémie préprandiale la plus basse des trois derniers jours doit être prise en compte. La dose ne doit pas être augmentée s'il y a eu un épisode hypoglycémique lors de ces trois derniers jours.

L'adaptation des doses peut être réalisée une fois par semaine jusqu'à ce que l'objectif d'HbA_{1c} soit atteint.

Les glycémies mesurées avant le repas doivent être utilisées pour adapter la dose précédente.

Chez les patients diabétiques de type 1, les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1 unités/kg/jour. Ces besoins peuvent être couverts en partie ou en totalité par NovoMix 30.

Populations particulières :

- Sujets âgés (⩾ 65 ans) :
  NovoMix 30 peut être utilisé chez les patients âgés ; cependant l'expérience de l'utilisation de NovoMix 30 en association avec les antidiabétiques oraux chez les patients de plus de 75 ans est limitée.
  Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de l'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés.
- Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques :
  Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.
  Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de l'insuline asparte de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique :

NovoMix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. L'expérience clinique avec NovoMix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée (cf Pharmacodynamie).

Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

En remplacement d'autres insulines :

Le remplacement de l'insuline humaine biphasique par NovoMix 30 chez un patient devra débuter avec la même dose et le même schéma d'administration. Il faudra ensuite adapter la dose en fonction des besoins individuels (voir les recommandations de titration pour l'adaptation des doses dans le tableau ci-dessus).

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

NovoMix 50 et NovoMix 70 :

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1 unité/kg/jour. Ces besoins peuvent

être couverts en partie ou en totalité par NovoMix 50 ou NovoMix 70.
Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix 50 ou NovoMix 70 peut être administré seul ou en association avec la metformine lorsque la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine seule.
Populations particulières :
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de l'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés (⩾ 65 ans) et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.
Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de NovoMix 50 et de NovoMix 70 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
En remplacement d'autres insulines :
Le remplacement d'une insuline par NovoMix 50 ou NovoMix 70 peut nécessiter une adaptation de la dose et des horaires d'administration. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
NovoMix est une suspension biphasique d'analogue de l'insuline, l'insuline asparte. La suspension contient de l'insuline asparte à action rapide et à action intermédiaire dans un rapport de 30/70 (NovoMix 30), de 50/50 (NovoMix 50) ou de de 70/30 (NovoMix 70).
NovoMix doit être administré par voie sous-cutanée uniquement.
NovoMix doit être administré par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. Si besoin, les régions fessière ou deltoïde peuvent être utilisées. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. L'influence des différents sites d'injection sur l'absorption de NovoMix n'a pas été étudiée. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.
NovoMix a un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoMix peut être injecté peu après un repas.
Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice.
NovoMix Penfill :
Administration avec un système d'administration d'insuline :
NovoMix Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.
NovoMix FlexPen :
Administration avec FlexPen :
NovoMix FlexPen est un stylo prérempli (avec un code couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par palier de 1 unité.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
NovoMix ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit être évitée. NovoMix ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.
Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.
Hyperglycémie :
Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.
Hypoglycémie :
L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.
Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, NovoMix ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Surdosage).
Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.
Comme NovoMix doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients atteints de maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée.
Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.
Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec sa précédente insuline.
NovoMix 30 :
Par rapport à l'insuline humaine biphasique, NovoMix 30 peut avoir un effet plus important sur la baisse du glucose dans les 6 heures suivant l'injection. Ceci devra être éventuellement compensé, en fonction des patients, par un ajustement de la dose d'insuline et/ou par une prise alimentaire.
Un contrôle glycémique plus rigoureux peut augmenter le risque d'épisodes hypoglycémiques et nécessite donc une attention particulière lors de l'intensification de la posologie, comme décrit dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.
En remplacement d'autres insulines :
En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à NovoMix en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la dose s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.
Réactions au site d'injection :
Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de NovoMix.
Association de NovoMix avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et NovoMix est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.
En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses :
Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre NovoMix et les autres insulines.
Anticorps anti-insuline :
L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyper ou à l'hypoglycémie.

DC INTERACTIONS
Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.
Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.
Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.
Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.
L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.
L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'expérience clinique avec NovoMix pendant la grossesse est limitée.
Les études sur la reproduction animale n'ont pas mis en évidence de différence entre l'insuline asparte et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité ou d'effets tératogènes.
Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement au niveau antérieur à la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'administration de NovoMix pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de NovoMix.
FERTILITÉ :
Les études de reproduction animale n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).
Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doit être évaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoMix sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline asparte.
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique, voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.
Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Peu fréquent : urticaire, rash, éruptions
	Très rare : réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Rare : neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Peu fréquent : anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : lipodystrophie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : œdème, réactions au site d'injection

* Voir « Description de certains effets indésirables ».
Description de certains effets indésirables :
Réactions anaphylactiques :
La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.
Hypoglycémie :
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.
Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine.
Lipodystrophie :
La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions.
Population pédiatrique :
NovoMix 30 :
Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.
NovoMix 50 et NovoMix 70 :
La sécurité et l'efficacité de NovoMix 50 et NovoMix 70 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Autres populations particulières :
Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage.
Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :
- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète ; insulines et analogues pour injection, combinaison d'un analogue à action intermédiaire ou lente et d'un analogue à action rapide (code ATC : A10AD05).
NovoMix 30 est une suspension biphasique de 30 % d'insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 70 % d'insuline asparte protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).
NovoMix 50 est une suspension biphasique de 50 % d'insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 50 % d'insuline asparte protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).
NovoMix 70 est une suspension biphasique de 70 % d'insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 30 % d'insuline asparte protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
L'effet hypoglycémiant de l'insuline asparte est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.
NovoMix 30 :
NovoMix 30 est une insuline biphasique qui contient 30 % d'insuline asparte soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près des repas (de 0 à 10 minutes avant/après le repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (70 %) est constituée d'insuline asparte protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.
Administré par voie sous-cutanée, NovoMix 30 commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximum apparaît 1 à 4 heures

après l'injection. Sa durée d'action peut atteindre 24 heures (figure 1).

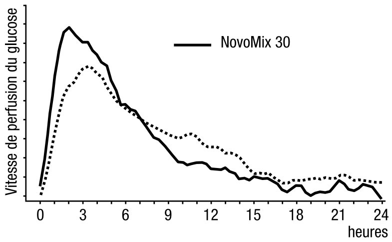

Figure 1 : Profil d'activité de NovoMix 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (•••) chez des sujets sains.

NovoMix 50 :
NovoMix 50 est une insuline biphasique qui contient 50 % d'insuline asparte soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près des repas (de 0 à 10 minutes avant/après le repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (50 %) est constituée d'insuline asparte protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.
NovoMix 70 :
NovoMix 70 est une insuline biphasique qui contient 70 % d'insuline asparte soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près des repas (de 0 à 10 minutes avant/après le repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (30 %) est constituée d'insuline asparte protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.
NovoMix 50 et NovoMix 70 :
Administrés par voie sous-cutanée, NovoMix 50 et NovoMix 70 commencent à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Leur effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection. Leur durée d'action est de 14 à 24 heures (cf figures 2 et 3).

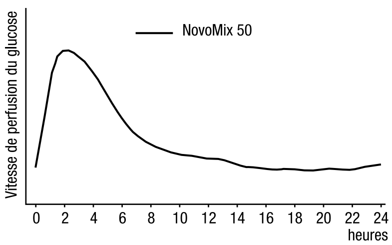

Figure 2 : Profil d'activité de NovoMix 50 chez des sujets sains caucasiens.

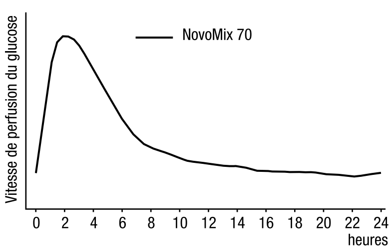

Figure 3 : Profil d'activité de NovoMix 70 chez des sujets sains caucasiens.

En termes molaires, l'insuline asparte est équipotente à l'insuline humaine.
Efficacité et sécurité clinique :
NovoMix 30 :
Lors d'un essai sur 3 mois effectué chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, NovoMix 30 a montré un contrôle de l'hémoglobine glycosylée similaire à celui associé au traitement avec l'insuline humaine biphasique 30. En termes molaires, l'insuline asparte est équipotente à l'insuline humaine. NovoMix 30, administré avant le petit déjeuner et avant le dîner (repas du soir), a permis d'obtenir une glycémie postprandiale plus basse en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30 administrée après les 2 repas (petit déjeuner et dîner).
Une méta-analyse portant sur neuf études menées chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 a montré que la glycémie à jeun était plus élevée chez les patients traités par NovoMix 30 que chez les patients traités par insuline humaine biphasique 30.
Dans une étude, 341 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés entre un traitement par NovoMix 30 seul ou en association avec la metformine, ou un traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Le critère primaire d'efficacité – c'est-à-dire le taux d'HbA1c après 16 semaines de traitement – n'a pas été différent entre les patients traités par NovoMix 30 en association avec la metformine et les patients traités par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Dans cette étude, 57 % des patients avaient une HbA1c de départ supérieure à 9 %. Dans ce groupe de patients, le taux d'HbA1c était significativement plus faible après traitement par NovoMix 30 en association à la metformine qu'après traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant.
Dans une étude, des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux seuls, ont été randomisés entre un traitement par NovoMix 30 deux fois par jour (117 patients) ou un traitement par l'insuline glargine une fois par jour (116 patients). Après 28 semaines de traitement correspondant aux recommandations de doses décrites dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, la réduction moyenne d'HbA1c était de 2,8 % avec NovoMix 30 (moyenne d'HbA1c à l'inclusion = 9,7 %). 66 % et 42 % des patients traités par NovoMix 30 ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % et 6,5 % respectivement, et la moyenne des glycémies à jeun a diminué d'environ 7 mmol/l (de 14,0 mmol/l à l'inclusion à 7,1 mmol/l).
Une méta-analyse réalisée chez des patients diabétiques de type 2 a montré que NovoMix 30, en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30, diminuait le risque global de survenue d'épisodes hypoglycémiques nocturnes ainsi que les hypoglycémies majeures. Le risque global d'épisodes hypoglycémiques diurnes était augmenté chez les patients traités par NovoMix 30.
Population pédiatrique :
NovoMix 30 :
Un essai clinique de 16 semaines comparant le contrôle glycémique postprandial sous NovoMix 30 administré lors des repas versus insuline humaine/insuline humaine biphasique 30 administré lors des repas et insuline NPH au coucher a été réalisé chez 167 patients âgés de 10 ans à 18 ans. Le taux moyen d'HbA1c est resté similaire tout au long de l'étude dans les deux groupes de traitement, et il n'y a pas eu de différence du taux d'hypoglycémie avec NovoMix 30 ou l'insuline humaine biphasique 30.
Dans un essai clinique en double aveugle et en cross-over (12 semaines de chaque traitement), mené sur une population plus restreinte (54 patients) et plus jeune (de 6 à 12 ans), le taux d'épisodes hypoglycémiques et l'augmentation de la glycémie postprandiale étaient significativement plus faibles avec NovoMix 30 par rapport à l'insuline humaine biphasique 30. L' HbA1c finale était significativement plus basse dans le groupe traité par l'insuline humaine biphasique 30 que dans le groupe NovoMix 30.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution et élimination :
La substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique en position B28 de l'insuline asparte réduit la tendance à la formation d'hexamères comme ce qui est observé avec l'insuline humaine soluble.
NovoMix 30 :
L'insuline asparte de la phase soluble de NovoMix 30 représente 30 % de l'insuline totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 70 % restants sont constitués d'insuline asparte protamine cristallisée sous forme de cristaux, dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.
Avec NovoMix 30, la concentration maximale d'insuline sérique est en moyenne supérieure de 50 % à celle observée avec l'insuline humaine biphasique 30. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine biphasique 30. Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 140 pmol/l ± 32 a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,20 unité/kg de poids corporel. La demi-vie moyenne (t ½) de NovoMix 30, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était de 8 à 9 heures environ. Le retour aux concentrations sériques de départ s'est fait en 15 à 18 heures après injection sous-cutanée de la dose. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 95 minutes environ après injection de la dose et des concentrations bien supérieures à zéro ont été mesurées 14 heures au moins après l'administration.
NovoMix 50 :
L'insuline asparte de la phase soluble de NovoMix 50 représente 50 % de l'insuline totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 50 % restants sont constitués d'insuline asparte protamine cristallisée sous forme de cristaux, dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.
Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 445 pmol/l ± 135 a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,30 unité/kg de poids corporel. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 95 minutes environ après injection de la dose.
NovoMix 70 :
L'insuline asparte de la phase soluble de NovoMix 70 représente 70 % de l'insuline totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 30 % restants sont constitués d'insuline asparte protamine cristallisée sous forme de cristaux, dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.
Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 645 pmol/l ± 185 a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,30 unité/kg de poids corporel. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 75 minutes environ après injection de la dose. Chez les patients diabétiques de type 1, une concentration sérique maximale moyenne de 721 pmol/l ± 184 a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,30 unité/kg de poids corporel.
Populations particulières :
Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix 30 n'ont pas été étudiées chez les patients âgés ou chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques. Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix 50 et NovoMix 70 n'ont pas été étudiées chez les enfants, les patients âgés ou chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.
Population pédiatrique :
NovoMix 30 :
Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix 30 n'ont pas été étudiées chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline asparte soluble ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) atteints de diabète de type 1. L'insuline asparte a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un Tmax équivalent à celui de l'adulte. Cependant, une variation de Cmax a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance de l'ajustement individuel des doses d'insuline asparte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Lors des essais in vitro évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont aussi démontré que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur de l'insuline était équivalente à celle de l'insuline humaine.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve :
Le produit peut être conservé pendant 4 semaines au maximum.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la cartouche Penfill dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Conserver le capuchon sur FlexPen, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après avoir sorti NovoMix du réfrigérateur, il est recommandé d'attendre que NovoMix arrive à température ambiante avant de remettre en suspension l'insuline comme précisé dans les instructions concernant la première utilisation.
Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que le liquide remis en suspension n'est pas uniformément blanc, opaque et aqueux. Il est nécessaire de préciser au patient qu'il est important de remettre en suspension NovoMix immédiatement avant de l'utiliser.
NovoMix ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.
Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Les aiguilles, les cartouches et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés.
La cartouche ne doit pas être reremplie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/00/142/004 ; CIP 3400935495259 (RCP rév 15.12.16) NovoMix 30 Penfill.
EU /1/00/142/009 ; CIP 3400935676641 (RCP rév 15.12.16) NovoMix 30 FlexPen.
EU /1/00/142/015 ; CIP 3400937024297 (RCP rév 15.12.16) NovoMix 50 FlexPen.
EU /1/00/142/021 ; CIP 3400937165327 (RCP rév 15.12.16) NovoMix 70 FlexPen.
Prix : 37,59 € (5 cartouches NovoMix 30 Penfill).
39,29 € (5 stylos NovoMix 30 FlexPen).
39,29 € (5 stylos NovoMix 50 FlexPen).
39,29 € (5 stylos NovoMix 70 FlexPen).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.
Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVONORM ®
répaglinide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 0,5 mg (rond ; bombé ; gravé avec le logo de Novo Nordisk, taureau Apis ; blanc) : Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 1 mg (rond ; bombé ; gravé avec le logo de Novo Nordisk, taureau Apis ; jaune) : Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 2 mg (rond ; bombé ; gravé avec le logo de Novo Nordisk, taureau Apis ; couleur pêche) : Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Répaglinide (DCI) .... 0,5 mg
ou 1 mg
ou 2 mg
Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs, potassium polacrilin, povidone (polyvidone), glycérol 85 %, stéarate de magnésium, méglumine, poloxamère. *Colorants :* oxyde de fer jaune E172 (cp à 1 mg), oxyde de fer rouge E172 (cp à 2 mg).

DC INDICATIONS

Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte, lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques adultes de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule.
Le traitement doit être débuté en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le répaglinide doit être administré avant les repas et sa posologie adaptée individuellement afin d'optimiser le contrôle glycémique. En plus de l'autosurveillance de la glycémie et/ou de la glycosurie par le patient, la glycémie du patient doit être contrôlée périodiquement par le médecin afin de déterminer la dose minimale efficace pour le patient. Le taux d'hémoglobine glyquée est aussi un indicateur de contrôle de la réponse du patient au traitement. Des contrôles périodiques sont nécessaires afin de détecter un effet antidiabétique insuffisant à la dose maximale recommandée (échec primaire) et pour détecter une réduction d'efficacité de la réponse hypoglycémiante après une période initiale d'efficacité (échec secondaire).
L'administration à court terme de répaglinide pourra se révéler suffisante en cas de déséquilibre glycémique transitoire chez les patients diabétiques de type 2 qui réagissent habituellement bien au régime alimentaire.
Dose initiale :
La posologie doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.
La dose initiale recommandée est de 0,5 mg.
On attendra 1 ou 2 semaines avant de procéder à l'adaptation éventuelle des doses (selon la réponse glycémique).
Pour les patients précédemment traités par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg.
Dose d'entretien :
La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.
La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.
Populations particulières :
Patients âgés :
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans.
Insuffisance rénale :
Le répaglinide n'est pas affecté en cas d'altération de la fonction rénale (cf Pharmacocinétique).
Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée par les reins et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients.
Insuffisance hépatique :
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Patients débilités ou dénutris :
Chez les patients débilités ou dénutris, la posologie initiale et d'entretien doit être minimale et prudemment adaptée afin d'éviter les hypoglycémies.
Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux :
Les patients prenant d'autres antidiabétiques oraux peuvent être transférés directement au répaglinide. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le répaglinide et les autres antidiabétiques oraux. La dose initiale maximale recommandée chez les patients transférés au répaglinide est de 1 mg, à prendre immédiatement avant les repas principaux.
Le répaglinide peut être prescrit en association avec la metformine lorsque celle-ci, administrée seule, ne suffit pas à assurer une régulation correcte de la glycémie. Dans ce cas, la dose de metformine doit être maintenue et le répaglinide doit être administré simultanément. La

dose initiale de répaglinide est de 0,5 mg, à prendre avant les principaux repas. L'adaptation des doses dépend de la réponse glycémique, comme pour la monothérapie.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du répaglinide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le répaglinide doit être pris avant les principaux repas (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas (c'est-à-dire une administration préprandiale aux 2, 3 ou 4 repas par jour). Les patients qui sautent un repas (ou qui prennent un repas supplémentaire) doivent être informés de supprimer (ou ajouter) une dose correspondant à ce repas.

En cas d'utilisation concomitante avec d'autres principes actifs, se référer aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions pour adapter la posologie.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au répaglinide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Diabète de type 1, peptide C négatif.
- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Utilisation concomitante de gemfibrozil (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Le répaglinide est réservé aux cas où l'hyperglycémie et les symptômes de diabète persistent malgré un régime alimentaire adéquat, de l'exercice physique et une perte de poids.

Lorsqu'un patient stabilisé par un antidiabétique oral quelconque subit un stress de type fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale, une perte du contrôle glycémique peut survenir. Durant ces périodes, il pourra être nécessaire d'interrompre la prise de répaglinide et d'administrer temporairement de l'insuline.

Hypoglycémie :

Le répaglinide peut, comme les autres agents insulinosécrétagogues, induire une hypoglycémie.

Association avec d'autres insulinosécrétagogues :

L'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux finit par s'atténuer avec le temps chez de nombreux patients. Ceci peut être dû à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au médicament. Ce phénomène est appelé échec secondaire, pour le distinguer de l'échec primaire au cours duquel le médicament est inefficace dès sa première utilisation chez un patient donné. Avant de classer un patient en échec secondaire, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et on contrôlera le suivi du régime alimentaire et de l'exercice physique.

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules β. L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulinosécrétagogue n'a pas été évaluée dans les essais cliniques.

Il n'a été réalisé aucun essai évaluant l'association avec d'autres insulinosécrétagogues.

Association avec l'insuline Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou avec les thiazolidinediones :

Des essais en association avec l'insuline NPH ou les thiazolidinediones ont été réalisés. Cependant, le rapport bénéfice risque reste à établir en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

Association avec la metformine :

Le traitement associé avec la metformine augmente le risque d'hypoglycémie.

Syndrome coronarien aigu :

L'utilisation du répaglinide peut être associée à une augmentation de l'incidence du syndrome coronarien aigu (par exemple l'infarctus du myocarde) : cf Effets indésirables, Pharmacodynamie.

Utilisation concomitante d'autres substances :

Le répaglinide doit être utilisé avec précaution ou évité chez des patients prenant des médicaments ayant une action sur le métabolisme du répaglinide (cf Interactions). Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Un certain nombre de médicaments est connu pour interagir avec le métabolisme du répaglinide. Les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le médecin.

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les substances inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide semble être un substrat permettant sa capture active par le foie (via une protéine de transport des anions organiques dénommée OATP1B1). Les substances qui inhibent la protéine de transport OATP1B1 peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du répaglinide, comme cela a été démontré avec la ciclosporine (voir ci-dessous).

Les substances suivantes peuvent accentuer et/ou prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide : gemfibrozil, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, triméthoprime, ciclosporine, déférasirox, clopidogrel, autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), octréotide, alcool et stéroïdes anabolisants.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a multiplié l'aire sous la courbe du répaglinide (ASC) par 8,1 et la Cmax du répaglinide par 2,4. Sa demi-vie a été prolongée de 1,3 à 3,7 heures, ce qui pourrait augmenter et prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide, et la concentration plasmatique du répaglinide à 7 heures a, quant à elle, été multipliée par 28,6 par le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de répaglinide est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration concomitante de triméthoprime (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la Cmax et du t½ du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose subthérapeutique de répaglinide. Comme le profil de sécurité de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprime, l'utilisation concomitante de triméthoprime et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un prétraitement de 7 jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au 7e jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule).

L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la dose du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à 2 semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire. L'effet du kétoconazole, un représentant type des inhibiteurs compétitifs puissants du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du répaglinide a été étudié chez des sujets sains. L'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole et de répaglinide (dose unique de 4 mg) a multiplié par 1,2 l'ASC et la Cmax du répaglinide, le profil glycémique variant de moins de 8 %. L'administration concomitante de 100 mg d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4, chez des volontaires sains a également multiplié l'ASC par 1,4. Aucun effet significatif sur la glycémie n'a été observé chez des volontaires sains. Lors d'une étude d'interaction chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur suicide du CYP3A4, a légèrement augmenté l'ASC du répaglinide de 1,4 fois et sa Cmax de 1,7 fois et l'ASC incrémentielle moyenne de l'insuline sérique a été multipliée par 1,5 et sa concentration maximale par 1,6. Le mécanisme exact de cette interaction n'est pas clair.

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) et de ciclosporine (dose répétée de 100 mg) a multiplié par 2,5 fois l'ASC du répaglinide et par 1,8 fois la Cmax du répaglinide. Bien que cette interaction n'ait pas été établie pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de ciclosporine et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg/kg/jour, pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a conduit à une augmentation de 2,3 fois (90 % IC [2,03-2,63]) de l'exposition systémique au répaglinide (ASC) par rapport au contrôle, de 1,6 fois (90 % IC [1,42- 1,84]) la Cmax du répaglinide et à une faible diminution significative des valeurs de la glycémie. Dans la mesure où cette interaction n'a pas été établie pour des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentifs doivent être réalisés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de clopidogrel (dose de charge de 300 mg), un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté l'exposition du répaglinide ($ASC_{0-\infty}$) de 5,1 fois et une administration continue (dose journalière de 75 mg) a augmenté l'exposition du répaglinide ($ASC_{0-\infty}$) de 3,9 fois. Une faible diminution significative des valeurs glycémiques a été observée. Comme le profil de sécurité du traitement concomitant n'a pas été étudié chez ces patients, l'utilisation concomitante du clopidogrel et du répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'administration concomitante de cimétidine, de nifédipine, d'estrogènes ou de simvastatine, tous substrats du CYP 3A4, avec le répaglinide, n'a pas affecté de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du répaglinide.

Le répaglinide n'a aucun effet clinique significatif sur les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine, de la théophylline ou de la warfarine, administrées à des volontaires sains. Ainsi, aucun ajustement de la posologie de ces substances n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de répaglinide.

Les substances suivantes peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du répaglinide :

Contraceptifs oraux, rifampicine, barbituriques, carbamazépine, thiazidiques, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes et sympathomimétiques.

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide, le patient devra être surveillé avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

Lorsque le répaglinide est administré avec d'autres médicaments excrétés principalement par voie biliaire, comme le répaglinide, une interaction potentielle peut être envisagée.

Population pédiatrique :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide chez la femme enceinte. Le répaglinide doit être évité pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide durant l'allaitement. Le répaglinide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les données issues des études effectuées chez l'animal évaluant les effets sur le développement embryofœtal et la descendance ainsi que l'excrétion dans le lait sont décrites à la rubrique Sécurité préclinique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

NovoNorm n'a aucun effet direct sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines,mais peut entraîner des hypoglycémies.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les fluctuations de la glycémie, par exemple les hypoglycémies. La survenue de tels effets dépend de facteurs individuels, tels que les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice physique et le stress.

Liste tabulée des effets indésirables :

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. La fréquence est définie comme suit : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Fréquence indéterminée	Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique
Affections oculaires	
Très rare	Anomalies de la réfraction*
Affections cardiaques	
Rare	Maladie cardiovasculaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée
Très rare	Vomissements, constipation
Fréquence indéterminée	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*

* Voir rubrique Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Réactions allergiques :

Réactions d'hypersensibilité généralisées (par exemple réaction anaphylactique), ou réactions immunologiques comme des vascularites.

Anomalies de la réfraction :

Les fluctuations de la glycémie sont connues pour causer des troubles de la vision transitoires, au début du traitement en particulier. Ces troubles n'ont été observés que dans quelques rares cas après le début du traitement avec le répaglinide. Lors des essais cliniques, aucun de ces cas n'a jamais imposé l'interruption du traitement par le répaglinide.

Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques :

Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été observés durant le traitement avec le répaglinide. La plupart de ces cas étaient modérés et transitoires et seuls quelques rares patients ont dû cesser le traitement en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques. Dans de très rares cas, une dysfonction sévère hépatique a été rapportée.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité cutanée, de type érythème, démangeaisons, éruptions et urticaire, peuvent survenir. Rien ne permet de suspecter une allergénicité croisée aux sulfamides hypoglycémiants, à cause de leur structure chimique différente.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude, l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique. Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie (vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration intraveineuse de glucose.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines (code ATC : A10BX02).

Mécanisme d'action :

Le répaglinide est un sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules β des îlots pancréatiques.

Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules β sont ainsi dépolarisées, entraînant l'ouverture des canaux calciques. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules β.

Effets pharmacodynamiques :

Chez des patients diabétiques de type 2, la réponse insulinotrope à un repas est survenue 30 minutes après la prise orale d'une dose de répaglinide. Ceci s'est traduit par un effet hypoglycémiant sur toute la durée du repas. La forte concentration d'insuline n'a pas persisté au-delà de la stimulation liée au repas. Les taux plasmatiques de répaglinide ont diminué rapidement et de faibles concentrations plasmatiques de ce médicament ont été relevées 4 heures après l'administration chez les patients diabétiques de type 2.

Efficacité et sécurité clinique :

Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg.

Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas.

Une étude épidémiologique a suggéré une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu chez les patients traités par répaglinide par rapport aux patients traités par sulfamides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement.

La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %).

Aucune différence significative de la pharmacocinétique du répaglinide n'a été mise en évidence quand le répaglinide était administré 0, 15 ou 30 minutes avant un repas ou chez des sujets à jeun.

Dans les essais cliniques, une importante variabilité interindividuelle (60 %) de la concentration plasmatique du répaglinide a été observée. La variabilité intra-individuelle est faible à modérée (35 %) et comme la posologie du répaglinide doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, l'efficacité n'est pas affectée par la variabilité interindividuelle.

Distribution :

La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires). Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

Élimination :

Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du répaglinide est retrouvé dans les fèces.

Groupes de patients particuliers :

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe (± DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, de 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et de 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2.

Après un traitement de 5 jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 20 à 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de 2 fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie (t ½) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène lors des études effectuées chez l'animal. Une embryotoxicité et un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveau-nés ont été observés chez des rates exposées à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/076/005 ; CIP 3400934840272 (RCP rév 26.05.16) 90 cp à 0,5 mg.
EU /1/98/076/023 ; CIP 3400937166447 (RCP rév 26.05.16) 270 cp à 0,5 mg.
EU /1/98/076/012 ; CIP 3400934840333 (RCP rév 26.05.16) 90 cp à 1 mg.
EU /1/98/076/024 ; CIP 3400937166508 (RCP rév 26.05.16) 270 cp à 1 mg.
EU /1/98/076/019 ; CIP 3400934840562 (RCP rév 26.05.16) 90 cp à 2 mg.
EU /1/98/076/022 ; CIP 3400937166676 (RCP rév 26.05.16) 270 cp à 2 mg.

Prix : 12,22 € (90 comprimés à 0,5 mg).
34,51 € (270 comprimés à 0,5 mg).
12,22 € (90 comprimés à 1 mg).
34,51 € (270 comprimés à 1 mg).
12,22 € (90 comprimés à 2 mg).
34,51 € (270 comprimés à 2 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark.

Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : **0 800 80 30 70** Service & appel gratuits
Fax : **0 800 80 30 60** Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVORAPID ®

insuline asparte

FORMES/PRÉSENTATIONS

NovoRapid :

Solution injectable SC à 100 unités/ml (limpide, incolore et aqueuse) : Flacon de 10 ml, obturé par un disque et un opercule de sécurité inviolable.

NovoRapid FlexPen :

Solution injectable SC à 100 unités/ml (limpide, incolore et aqueuse) : Cartouches de 3 ml en stylo injecteur multidose prérempli jetable, boîte de 5.

NovoRapid Penfill :

Solution injectable SC à 100 unités/ml (limpide, incolore et aqueuse) : Cartouches de 3 ml, boîte de 5.

NovoRapid PumpCart :

Solution injectable SC à 100 unités/ml (limpide, incolore et aqueuse) : Cartouches de 1,6 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

NovoRapid :	*p flacon*
Insuline asparte* (DCI)	1000 unités
NovoRapid FlexPen :	*p stylo*
Insuline asparte* (DCI)	300 unités
NovoRapid Penfill :	*p cartouche*
Insuline asparte* (DCI)	300 unités
NovoRapid PumpCart :	*p cartouche*
Insuline asparte* (DCI)	160 unités

Excipients (communs) : glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline asparte, équivalant à 3,5 mg.

* Produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales.

La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe. NovoRapid peut également être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical si besoin.

Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

NovoRapid peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques :

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an et plus, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile, comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

En remplacement d'autres insulines :

Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire. NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10-20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

NovoRapid est un analogue de l'insuline d'action rapide. NovoRapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de NovoRapid reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) :

NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés.

En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline.

Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe (cf Modalités manipulation/élimination). Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion.

Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe.

Voie intraveineuse :

Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical.

Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 %, ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium, restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène.

Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline.

Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice.

NovoRapid flacon :

Administration avec une seringue :

Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. Voir aussi rubrique Incompatibilités.

NovoRapid Penfill :

Administration avec un système d'administration d'insuline :

NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.

NovoRapid FlexPen :

Administration avec FlexPen :

NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli (avec un code-couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

NovoRapid PumpCart :

Administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) :

NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

NovoRapid PumpCart :

Mésusage de NovoRapid PumpCart :

NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump. Il ne doit pas être utilisé avec d'autres dispositifs non conçus pour être utilisés avec NovoRapid PumpCart, car cela pourrait entraîner l'administration d'une dose incorrecte d'insuline et, par conséquent, une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Hyperglycémie :

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique.

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie :

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. En particulier chez les enfants, il conviendra d'ajuster les doses d'insuline (plus particulièrement dans un schéma de type basal-bolus) en fonction de la prise alimentaire, des activités physiques et du taux de sucre dans le sang afin de minimiser le risque d'hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, NovoRapid ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (cf Effets indésirables, Surdosage).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Compte tenu du mécanisme d'action (pharmacodynamie) des analogues de l'insuline à action rapide, un épisode hypoglycémique peut survenir plus rapidement après l'injection de cette insuline qu'après l'injection d'une insuline humaine soluble.

Dans la mesure où NovoRapid doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients présentant des maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Si les patients changent de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec sa précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines :

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à NovoRapid en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection :

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de NovoRapid.

Association de NovoRapid avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et NovoRapid est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si

une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses :

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre NovoRapid et les autres insulines.

Anticorps anti-insuline :

L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

DC INTERACTIONS

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

NovoRapid (insuline asparte) peut être utilisé pendant la grossesse. Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (322 et 27 femmes enceintes exposées) ne montrent pas d'effets délétères de l'insuline asparte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né en comparaison à l'insuline humaine (cf Pharmacodynamie).

Chez la femme enceinte diabétique (diabète de type 1, diabète de type 2 ou diabète gestationnel), il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre, puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'administration de NovoRapid pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de NovoRapid.

FERTILITÉ :

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique, voir le paragraphe Description de certains effets indésirables ci-dessous.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Urticaire, rash, éruptions
Très rare	Réactions anaphylactiques *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie *
Affections du système nerveux	
Rare	Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Lipodystrophie *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réactions au site d'injection, œdème

* Voir le paragraphe Description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables :

Réactions anaphylactiques :

La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement engager le pronostic vital.

Hypoglycémie :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions, et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine.

Lipodystrophie :

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions.

Population pédiatrique :

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Autres populations particulières :

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet ou par administration intraveineuse de glucose par un médecin ou un autre professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra aussi être administré par voie intraveineuse.

Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action rapide. Code ATC : A10AB05.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

L'effet hypoglycémiant de l'insuline asparte est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

NovoRapid possède un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine soluble ; de plus, la glycémie se maintient à des valeurs plus basses dans les quatre heures qui suivent le repas. Après injection sous-cutanée, la durée d'action de NovoRapid est inférieure à celle de l'insuline humaine soluble.

Figure 1 : Glycémie après injection d'une dose unique de NovoRapid immédiatement avant un repas (courbe pleine) ou d'insuline humaine soluble 30 minutes avant un repas (courbe en pointillés) chez des patients diabétiques de type 1

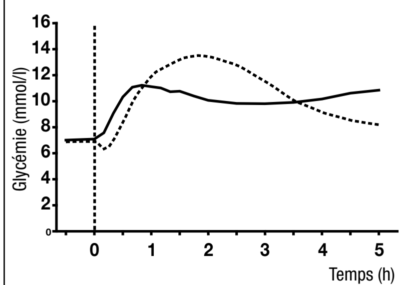

Administré par voie sous-cutanée, NovoRapid commence à agir dans les 10 à 20 minutes après l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après l'injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures.

Efficacité clinique :

Chez des patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que la glycémie postprandiale avec NovoRapid était inférieure à celle obtenue avec l'insuline humaine soluble (Fig. 1). Lors de deux essais à long terme réalisés en ouvert chez des patients diabétiques de type 1 incluant respectivement 1070 et 884 patients, NovoRapid a réduit les concentrations d'hémoglobine glyquée de 0,12 % [IC 95 % : 0,03 ; 0,22] et de 0,15 % [IC 95 ; 0,05 ; 0,26] par rapport à l'insuline humaine ; la significativité clinique limitée de ces résultats n'est pas démontrée.

Chez les patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que le risque d'hypoglycémie nocturne était moins important avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie diurne n'augmente pas de façon significative. En termes molaires, l'insuline asparte est équipotente à l'insuline humaine soluble.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Une étude PK/PD randomisée, en double aveugle, en cross-over, comparant l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été réalisée chez des patients âgés diabétiques de type 2 (19 patients âgés de 65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans). Les différences relatives de propriétés pharmacodynamiques (Vitesse de Perfusion du Glucose$_{max}$, ASC$_{VPG,\ 0\text{-}120\ min}$) entre l'insuline asparte et l'insuline humaine chez les sujets âgés étaient similaires à celles observées chez les patients sains et les patients diabétiques plus jeunes.

Population pédiatrique :

Un essai clinique comparant l'insuline humaine soluble administrée en préprandial à l'insuline asparte administrée en postprandial a été réalisé chez des enfants en bas âge (20 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, dont 4 âgés de moins de 4 ans, étude de 12 semaines) et une étude de PK/PD en dose unique a été réalisée chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans). Le profil pharmacodynamique de l'insuline asparte était similaire chez les enfants et les adultes.

L'efficacité et la sécurité de NovoRapid administré comme insuline bolus en association avec l'insuline détémir ou avec l'insuline dégludec comme insuline basale ont été étudiées pendant 12 mois, dans deux essais cliniques randomisés contrôlés chez des adolescents et des enfants âgés de 1 an à 18 ans (n = 712). Ces essais ont inclus 167 enfants âgés de 1 à 5 ans, 260 enfants âgés de 6 à 11 ans et 285 enfants âgés de 12 à 17 ans. Les améliorations observées de l'HbA$_{1c}$ et des profils de sécurité étaient comparables entre tous les groupes d'âge.

Grossesse :

Un essai clinique comparant la sécurité et l'efficacité de l'insuline asparte *versus* l'insuline humaine dans le traitement du diabète de type 1 chez la femme enceinte (322 femmes enceintes exposées (insuline asparte : 157 ; insuline humaine : 165)) n'a pas montré d'effets délétères de l'insuline asparte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Par ailleurs, un essai clinique comparant l'insuline asparte et l'insuline humaine mené chez 27 femmes présentant un diabète gestationnel (insuline asparte : 14 ; insuline humaine : 13) a montré des profils de sécurité similaires entre les traitements.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution et élimination :

La substitution de l'acide aminé proline par de l'acide aspartique en position B28 réalisée sur NovoRapid réduit la tendance à la formation d'hexamères observée avec l'insuline humaine soluble.

NovoRapid est donc absorbé plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir du tissu sous-cutané. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine soluble. Chez des patients présentant un diabète de type 1, une concentration plasmatique maximale moyenne de 492 ± 256 pmol/l a été observée 40 minutes (écart interquartile : 30-40) après injection sous-cutanée d'une dose de 0,15 unité/kg de poids corporel. Le retour aux concentrations d'insuline de départ s'est fait en 4 à 6 heures environ après l'injection. Une vitesse d'absorption légèrement plus lente a été observée chez les patients présentant un diabète de type 2, se traduisant par une C_{max} inférieure (352 ± 240 pmol/l) et un T_{max} retardé à 60 minutes (écart interquartile : 50-90). La variabilité intra-individuelle du temps d'apparition de la concentration maximale est significativement moins importante pour NovoRapid que pour l'insuline humaine soluble ; par contre, la variabilité intra-individuelle de la C_{max} est plus importante avec NovoRapid.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Les différences relatives de propriétés pharmacocinétiques entre l'insuline asparte et l'insuline humaine soluble chez les patients âgés diabétiques de type 2 (65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans) étaient similaires à celles observées chez les patients sains et les patients diabétiques plus jeunes. Une diminution du taux d'absorption a été observée chez les sujets âgés, induisant un T_{max} retardé (82 minutes (écart interquartile : 60-120)), alors que la C_{max} était similaire à celle observée chez les patients diabétiques de type 2 plus jeunes et légèrement plus basse que chez les patients diabétiques de type 1.

Insuffisance hépatique :

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline asparte a été réalisée chez 24 sujets ayant une fonction hépatique normale à sévèrement altérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le taux d'absorption était diminué et plus variable, induisant un T_{max} retardé de 50 min environ chez les patients ayant une fonction hépatique normale à 85 min environ chez les patients avec des troubles hépatiques modérés à sévères. L'ASC, la C_{max}, et la CL/F étaient similaires chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale :

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline asparte a été réalisée chez 18 sujets ayant une fonction rénale normale à sévèrement altérée. Aucun effet apparent de la clairance de la créatinine sur les valeurs de l'ASC, la C_{max}, la CL/F, et le T_{max} de l'insuline asparte n'a été mis en évidence. Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère à modérée. Les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique :

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de NovoRapid ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) présentant un diabète de type 1. L'insuline asparte a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un T_{max} équivalent à celui de l'adulte.

Cependant, une variation de la C_{max} a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance d'un ajustement individuel de la dose de NovoRapid.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors des essais *in vitro* évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont également montré que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur à l'insuline était identique à celle de l'insuline humaine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Certaines substances mélangées à NovoRapid peuvent entraîner une dégradation de l'insuline asparte. Ce médicament ne doit pas être diluée ou mélangé à d'autres médicaments, excepté avec les liquides de perfusion décrits dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture :

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

NovoRapid flacon/NovoRapid Penfill :

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : Le

produit doit être conservé pendant 4 semaines au maximum. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon/la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
NovoRapid FlexPen :
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : Le produit doit être conservé pendant 4 semaines au maximum. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le capuchon du stylo sur le stylo, à l'abri de la lumière.
NovoRapid PumpCart :
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : NovoRapid PumpCart peut être gardé sur soi en réserve jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C. Par la suite, NovoRapid PumpCart peut être utilisé dans une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump jusqu'à 7 jours à une température ne dépassant pas 37 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide, incolore et aqueuse.
NovoRapid ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.
Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.
NovoRapid peut être utilisé avec une pompe à perfusion d'insuline (PCSI), comme décrit dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Les tubulures, dont le revêtement interne est en polyéthylène ou polyoléfine, ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Les aiguilles, les seringues, les cartouches, les stylos préremplis et le matériel de perfusion ne doivent pas être partagés.
Les cartouches ne doivent pas être reremplies.
En cas d'urgence survenant chez un utilisateur de NovoRapid (hospitalisation ou dysfonctionnement du stylo injecteur d'insuline), NovoRapid peut être prélevé d'une cartouche NovoRapid ou d'un stylo prérempli à l'aide d'une seringue à insuline de 100 U.
NovoRapid PumpCart :
NovoRapid PumpCart est une cartouche préremplie prête à être utilisée directement dans la pompe à perfusion d'insuline. Pour les instructions d'utilisation détaillées, consulter la notice.
Pour garantir l'administration de la dose correcte d'insuline, NovoRapid PumpCart ne doit pas être utilisé dans un stylo injecteur d'insuline.
NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight ou YpsoPump, comme décrit dans la rubrique Posologie/Mode d'administration. Les tubulures, dont le revêtement interne est en polyéthylène ou polyoléfine, ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/99/119/001 ; CIP 3400935259097 (RCP rév 22.06.17) flacon.
EU /1/99/119/009 ; CIP 3400935527400 (RCP rév 22.06.17) stylo FlexPen.
EU /1/99/119/003 ; CIP 3400935259219 (RCP rév 22.06.17) cartouche Penfill.
EU /1/99/119/024 ; CIP 3400927714573 (RCP rév 22.06.17) cartouche PumpCart.
Prix : 18,99 € (flacon de 10 ml).
39,29 € (5 stylos FlexPen).
36,03 € (5 cartouches Penfill).
25,04 € (5 cartouches PumpCart).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 29.09.17 chez les enfants de 1 à 2 ans (demandes à l'étude).
Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.
Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOSEVEN ®
eptacog alfa (activé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisée, blanche) *et solvant* (solution limpide, incolore) *pour solution injectable à 1 mg (50 kUI), à 2 mg (100 kUI), à 5 mg (250 kUI) ou à 8 mg (400 kUI) :* Flacon de poudre + 1 seringue préremplie de solvant + 1 adaptateur pour flacon, avec un filtre à particules intégré, d'un diamètre de pores de 25 micromètres, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Eptacog alfa (activé) * (DCI)	1 mg
ou	2 mg
ou	5 mg
ou	8 mg

(soit respectivement 50, 100, 250 et 400 kUI**/fl)
Excipients (communs) : *Poudre :* chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycylglycine, polysorbate 80, mannitol, saccharose, méthionine, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).
Solvant : histidine, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau ppi.
Après reconstitution, le produit contient 1 mg/ml d'eptacog alfa (activé).
La solution reconstituée a un pH approximatif de 6,0.
* Eptacog alfa (activé) est un facteur de coagulation VIIa recombinant (rFVIIa), ayant une masse moléculaire d'environ 50 000 daltons, produit dans des cellules rénales de hamsters nouveau-nés (cellules BHK) par la technique de l'ADN recombinant.
** 1 kUI correspond à 1000 UI (unités internationales).

DC INDICATIONS

NovoSeven est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants :
- chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 Unités Bethesda (UB) ;
- chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnestique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible ;
- chez les patients ayant une hémophilie acquise ;
- chez les patients ayant un déficit congénital en FVII ;
- chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.
POSOLOGIE :
Hémophilie A ou B avec inhibiteurs ou susceptible de présenter une forte réponse anamnestique :
Dose :
NovoSeven doit être administré dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel.
Après la dose initiale de NovoSeven, d'autres injections peuvent être nécessaires. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée.
Population pédiatrique :
L'expérience clinique actuelle ne permet pas d'établir de différence générale entre le dosage chez les enfants et les adultes, bien que les enfants aient une clairance plus rapide que les adultes. En conséquence, des doses plus importantes de rFVIIa peuvent être nécessaires chez les enfants pour atteindre des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes (cf Pharmacocinétique).
Intervalle entre les doses :
L'intervalle entre les doses est initialement de 2 à 3 heures pour obtenir l'hémostase.
Si la poursuite du traitement est nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être progressivement augmenté, lorsqu'une hémostase efficace est atteinte, à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.
Épisodes hémorragiques mineurs à modérés (y compris traitement à domicile) :
Un traitement précoce a démontré son efficacité dans le traitement des saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux mineurs à modérés. Deux schémas posologiques peuvent être recommandés :
1. Deux à trois injections de 90 µg par kg de poids corporel administrées à 3 heures d'intervalle. Si un traitement supplémentaire est nécessaire, une dose additionnelle de 90 µg par kg de poids corporel peut être administrée.
2. Une injection unique de 270 µg par kg de poids corporel.

La durée du traitement à domicile ne doit pas dépasser 24 heures.
La poursuite du traitement à domicile ne peut être envisagée qu'après la consultation du centre de traitement de l'hémophilie.
Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'administration d'une dose unique de 270 µg par kg de poids corporel chez les patients âgés.
Épisodes hémorragiques graves :
Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel est recommandée et peut être administrée au cours du trajet vers l'hôpital où le patient est traité habituellement. La dose suivante varie en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie. La fréquence des doses initiales sera de toutes les deux heures jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être augmenté à 3 heures pendant 1 à 2 jours. Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.
Un épisode hémorragique majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines mais le traitement peut être poursuivi au-delà si l'état clinique le nécessite.
Procédure invasive/intervention chirurgicale :
Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel devra être administrée immédiatement avant l'intervention. La dose devra être répétée 2 heures plus tard, puis à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24 à 48 heures en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention chirurgicale majeure, le traitement devra être poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle entre les doses pourra ensuite être augmenté jusqu'à 6 à 8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention chirurgicale majeure, les patients peuvent être traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à cicatrisation.
Hémophilie acquise :
Dose et intervalle entre les doses :
NovoSeven doit être administré dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel. Après la dose initiale de NovoSeven, d'autres injections peuvent être réalisées si nécessaire. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée.
L'intervalle entre les doses est initialement de 2 à 3 heures. Lorsque l'hémostase est atteinte, l'intervalle entre les doses peut être augmenté progressivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.
Déficit en facteur VII :
Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses :
La fourchette de doses recommandée chez les adultes et les enfants pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 15 à 30 µg par kg de poids corporel toutes les 4 à 6 heures jusqu'à l'obtention de l'hémostase. La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque individu.
Population pédiatrique :
L'expérience clinique limitée concernant la prophylaxie à long terme a été recueillie dans la population pédiatrique de moins de 12 ans, présentant un phénotype clinique sévère (cf Pharmacodynamie).
La dose et la fréquence des injections pour la prophylaxie doivent être basées sur la réponse clinique et adaptées à chaque individu.
Thrombasthénie de Glanzmann :
Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses :
La dose recommandée pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 90 µg (entre 80 et 120 µg) par kg de poids corporel toutes les 2 heures (1,5 à 2,5 heures). Un minimum de trois doses doit être administré pour garantir une hémostase efficace. L'administration en bolus est recommandée car un manque d'efficacité peut apparaître avec la perfusion continue.
Chez les patients répondeurs, les plaquettes constituent le traitement de première intention de la thrombasthénie de Glanzmann.
MODE D'ADMINISTRATION :
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.
Administrer la solution en bolus intraveineux sur 2 à 5 minutes.
Surveillance du traitement - Analyses biologiques :
Le traitement par NovoSeven ne nécessite pas de surveillance particulière. La sévérité de l'hémorragie et la réponse clinique à l'administration de NovoSeven doivent guider l'adaptation posologique.
Après l'administration de rFVIIa, le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activée (TCA) diminuent mais aucune corrélation n'a été démontrée entre le TQ et le TCA et l'efficacité clinique du rFVIIa.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux protéines de souris, de hamster ou protéines bovines.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans les conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement d'un événement thrombotique ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven.
Ces situations peuvent se voir chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, une blessure par écrasement, une septicémie ou une CIVD. En raison du risque de complications thromboemboliques, il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire, chez les patients atteints d'une maladie hépatique, chez les patients en situation post-opératoire, chez les nouveau-nés, ou chez les patients ayant un risque thromboembolique ou de coagulation intravasculaire disséminée. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement avec NovoSeven devra être mesuré en fonction du risque de survenue de ces complications.
Étant donné que NovoSeven, facteur de coagulation VIIa recombinant, peut contenir des traces d'IgG de souris, d'IgG bovines et d'autres protéines résiduelles de la culture (protéines de hamster et de sérum bovin), les patients traités par le produit peuvent développer avec une faible probabilité une hypersensibilité à ces protéines. Dans de tels cas, un traitement antihistaminique par voie IV devra être discuté.
Si des réactions allergiques ou de type anaphylactique surviennent, l'administration devra être arrêtée immédiatement. En cas de choc, un traitement médical standard devra être instauré. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité. Si de tels symptômes surviennent, le patient devra être informé de la nécessité d'arrêter immédiatement l'utilisation du produit et de contacter son médecin.
En cas d'hémorragies majeures, le produit doit être administré à l'hôpital, de préférence dans un centre spécialisé dans le traitement des hémophiles avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs VIII ou IX ou, en cas d'impossibilité, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.
Si l'hémorragie n'est pas contrôlée, une hospitalisation est indispensable. Les patients/personnes soignantes doivent rapporter dès que possible toutes les utilisations de NovoSeven au médecin ou à l'hôpital assurant le suivi.
Il est nécessaire de contrôler le temps de Quick et l'activité coagulante du facteur VII chez les patients ayant un déficit en facteur VII, avant et après l'administration de NovoSeven. Si l'activité du facteur VIIa n'atteint pas le taux attendu ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée après traitement aux doses recommandées, une formation d'anticorps peut être suspectée et la recherche d'anticorps doit être entreprise. Des cas de thrombose ont été rapportés chez des patients ayant un déficit en facteur VII et recevant du NovoSeven au cours d'une opération chirurgicale mais le risque de thrombose chez les patients ayant un déficit en facteur VII et traités par NovoSeven n'est pas connu (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven et des concentrés de facteurs de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée de concentrés de complexes prothrombiques, activés ou non, doit être évitée.
Il a été rapporté que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention chirurgicale chez les hémophiles, surtout lors de chirurgies orthopédiques et lors d'interventions dans des zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. L'expérience dont on dispose concernant l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique et du rFVIIa est toutefois limitée.
D'après une étude non clinique (cf Sécurité préclinique), il n'est pas recommandé d'associer le rFVIIa au rFXIII. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'interaction entre le rFVIIa et le rFXIII.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NovoSeven durant la grossesse. L'utilisation du rFVIIa au cours d'un nombre limité de grossesses dans les indications approuvées n'a apparemment révélé aucun effet délétère du rFVIIa sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le rFVIIa est excrété dans le lait maternel. Le passage du rFVIIa dans le lait n'a pas été étudié chez les animaux. La décision de poursuivre/d'arrêter l'allaitement ou de poursuivre/d'arrêter le traitement avec NovoSeven doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par NovoSeven chez la femme.
FERTILITÉ :
Les données issues des études non cliniques ainsi que celles recueillies après commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du rFVIIa sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées sont : diminution de la réponse thérapeutique, pyrexie, rash, événements thromboemboliques veineux, prurit et urticaire. Ces réactions sont rapportées comme peu fréquentes (⩾ 1/1000, < 1/100).

Tableau résumé des réactions indésirables :

Le tableau 1 répertorie les réactions indésirables observées lors des essais cliniques et les réactions rapportées spontanément (après commercialisation). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité. Les réactions indésirables rapportées uniquement après commercialisation (c'est-à-dire en dehors des essais cliniques) sont présentées avec une fréquence « indéterminée ».

Les essais cliniques réalisés chez 484 patients (comprenant 4 297 épisodes hémorragiques traités) présentant une hémophilie A ou B, une hémophilie acquise, un déficit en facteur VII ou une thrombasthénie de Glanzmann ont montré que les réactions indésirables sont fréquentes (⩾ 1/100 ; < 1/10). Le nombre total d'épisodes traités dans les essais cliniques étant inférieur à 10 000, la plus faible fréquence possible de réactions indésirables qui peut être attribuée est rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000).

Les réactions indésirables les plus fréquentes sont la pyrexie et le rash (peu fréquent : ⩾ 1/1 000 ; < 1/100). Les réactions indésirables les plus graves sont les événements thromboemboliques.

Les fréquences des réactions indésirables graves et non graves sont listées selon les classes de systèmes d'organes.

Tableau 1 : Réactions indésirables issues des essais cliniques et réactions indésirables spontanément rapportées (post-commercialisation)

Classe de système d'organe MedDRA	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Coagulation intravasculaire disséminée Résultats d'analyses biologiques liés, y compris des taux élevés de D-dimères et des taux diminués d'AT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Coagulopathie
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réponse thérapeutique diminuée *, pyrexie
Rare	Réaction au site d'injection dont douleur au site d'injection
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Investigations	
Rare	Augmentation des produits de dégradation de la fibrine Augmentation de l'alanine aminotransférase, des phosphatases alcalines, de la lactate déshydrogénase et de la prothrombine
Affections du système nerveux	
Rare	Maux de tête
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash (y compris dermatite allergique et rash érythémateux), prurit et urticaire
Fréquence indéterminée	Rougeur, angiœdème
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, thrombose au site IV, embolie pulmonaire, événements thromboemboliques hépatiques y compris thrombose de la veine porte, thrombose veineuse rénale, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et ischémie intestinale)
Rare	Événements thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, occlusion artérielle cérébrale, accident vasculaire cérébral, thrombose artérielle rénale, ischémie périphérique, thrombose artérielle périphérique et ischémie intestinale) Angine de poitrine
Fréquence indéterminée	Thrombus intracardiaque

* Un manque d'efficacité (réponse thérapeutique diminuée) a été rapporté. Il est essentiel que le schéma posologique de NovoSeven soit conforme à la posologie recommandée dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Description de certains effets indésirables :

Formation d'anticorps inhibiteurs :

Après la commercialisation, aucun cas d'apparition d'anticorps inhibiteurs dirigés contre NovoSeven ou le facteur VII n'a été rapporté chez les patients ayant une hémophilie A ou B. Le développement d'anticorps inhibiteurs de NovoSeven a été rapporté dans un registre observationnel après commercialisation de patients ayant un déficit congénital en FVII.

Dans les études cliniques réalisées chez les patients ayant un déficit en facteur VII, la formation d'anticorps dirigés contre NovoSeven et le facteur VII est la seule réaction indésirable rapportée (fréquence : fréquent [⩾ 1/100, < 1/10]). Dans certains cas, les anticorps ont présenté un effet inhibiteur in vitro. Les facteurs de risque présents qui auraient pu contribuer à la formation d'anticorps incluaient : traitement antérieur par plasma humain et/ou par concentré de facteur VII plasmatique, mutation sévère du gène du facteur VII et surdosage de NovoSeven. Une recherche d'anticorps anti-facteur VII devra être réalisée chez les patients ayant un déficit en facteur VII traités par NovoSeven (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Événements thromboemboliques artériels et veineux :

Lorsque NovoSeven est administré chez des patients en dehors des indications approuvées, les événements thromboemboliques artériels sont fréquents (⩾ 1/100, < 1/10). Une augmentation du risque d'événements thromboemboliques artériels (cf tableau : Affections vasculaires) [5,6 % chez les patients traités par NovoSeven versus 3,0 % chez les patients traités avec un placebo] a été mise en évidence dans une méta-analyse de données poolées issues d'études contrôlées versus placebo réalisées en dehors des indications actuellement approuvées dans différentes situations cliniques. Dans chacune de ces études les caractéristiques des patients étaient différentes, donc les profils de risques sous-jacents étaient différents.

La sécurité et l'efficacité de NovoSeven n'ont pas été établies en dehors des indications approuvées, en conséquence NovoSeven ne devra pas être utilisé.

Les événements thromboemboliques peuvent conduire à un arrêt cardiaque.

Autres populations particulières :

Patients présentant une hémophilie acquise :

Les études cliniques réalisées chez 61 patients ayant une hémophilie acquise, comprenant 100 épisodes de traitement, ont montré que certaines réactions indésirables ont été rapportées plus fréquemment (1 % sur la base des épisodes de traitement) : événements thromboemboliques artériels (occlusion artérielle cérébrale, accident vasculaire cérébral), événements thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), angine de poitrine, nausées, pyrexie, rash érythémateux et augmentation des taux des produits de dégradation de la fibrine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les toxicités limitant la dose de NovoSeven n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

Quatre cas de surdosage ont été rapportés chez des patients hémophiles en 16 ans. La seule complication rapportée en rapport avec un surdosage était une légère augmentation transitoire de la pression artérielle chez un patient de 16 ans ayant reçu 24 mg de rFVIIa au lieu de 5,5 mg. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez les patients atteints d'une hémophilie acquise ou d'une thrombasthénie de Glanzmann.

Chez les patients ayant un déficit en facteur VII chez lesquels la dose recommandée est de 15 à 30 µg/kg de rFVIIa, un épisode de surdosage a été associé à un événement thrombotique (accident vasculaire cérébral occipital) chez un homme âgé (> 80 ans) traité avec 10 à 20 fois la dose recommandée. Par ailleurs, l'apparition d'anticorps dirigés contre NovoSeven et le facteur VII a été associée à un surdosage chez un patient atteint d'un déficit en facteur VII.

La posologie ne doit pas être intentionnellement augmentée au-delà des doses recommandées du fait de l'absence d'information sur le risque supplémentaire que cela pourrait entraîner.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Facteurs de coagulation sanguine (code ATC : B02BD08).

Mécanisme d'action :

NovoSeven contient du facteur de coagulation VII activé recombinant. Le mécanisme d'action comprend la liaison du facteur VIIa au facteur tissulaire exposé. Ce complexe va activer le facteur IX en facteur IXa et le facteur X en facteur Xa, qui permet la transformation initiale de faibles quantités de prothrombine en thrombine. La thrombine provoque l'activation des plaquettes et des facteurs V et VIII au niveau du site de la lésion et conduit à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine. Les doses pharmacologiques de NovoSeven activent le facteur X directement à la surface des plaquettes activées situées sur le site de la lésion, indépendamment du facteur tissulaire. Il en résulte une transformation de la prothrombine en quantités importantes de thrombine indépendamment du facteur tissulaire.

Effets pharmacodynamiques :

L'activité pharmacodynamique du facteur VIIa est à l'origine d'une formation locale accrue de facteur Xa, thrombine et fibrine.

Chez les patients souffrant d'affections sous-jacentes les prédisposant à une CIVD, un risque théorique de développement d'une activation systémique du système de coagulation ne peut pas être totalement exclu.

Dans un registre observationnel (F7HAEM-3578) incluant des patients présentant un déficit congénital en FVII, la dose médiane utilisée en prophylaxie long terme des épisodes hémorragiques chez 22 enfants (de moins de 12 ans) présentant un déficit en FVII et un phénotype clinique sévère était de 30 µg/kg (allant de 17 µg/kg à 200 µg/kg ; la dose le plus souvent utilisée était de 30 µg/kg chez 10 patients) avec une fréquence médiane de 3 injections par semaine (allant de 1 à 7 ; la fréquence d'injection le plus souvent rapportée était de 3 fois par semaine chez 13 patients).

Dans le même registre, 3 patients sur les 91 ayant subi une intervention chirurgicale ont présenté des événements thromboemboliques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Sujets sains :

Distribution, élimination et linéarité :

Les propriétés pharmacocinétiques du rFVIIa ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VII, chez 35 sujets sains caucasiens et japonais dans une étude d'escalade de dose. Les sujets ont été stratifiés en fonction du sexe et du groupe ethnique et ont reçu des doses de rFVIIa de 40, 80 et 160 µg par kg de poids corporel (3 doses chacun) et/ou placebo. Les propriétés pharmacocinétiques étaient similaires quels que soient le sexe et le groupe ethnique.

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre allait de 130 à 165 ml/kg, les valeurs moyennes de la clairance allaient de 33,3 à 37,2 ml/h x kg.

La demi-vie moyenne terminale allait de 3,9 à 6,0 heures. Les profils pharmacocinétiques obtenus étaient dose-dépendants.

Hémophilie A et B avec inhibiteurs :

Distribution, élimination et linéarité :

Les propriétés pharmacocinétiques du rFVIIa ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VIIa, chez 12 enfants (2 à 12 ans) et 5 adultes au stade non hémorragique.

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 196 ml/kg chez les enfants versus 159 ml/kg chez les adultes.

La clairance moyenne était approximativement 50 % supérieure chez les enfants par rapport à la clairance chez l'adulte (78 versus 53 ml/h x kg), alors que la demi-vie terminale moyenne était évaluée à 2,3 heures dans les deux groupes. La clairance semble liée à l'âge, en conséquence la clairance chez les jeunes patients peut être augmentée de plus de 50 %.

Le profil dose-dépendant a été démontré chez les enfants pour les doses testées de 90 et 180 µg par kg de poids corporel, en accord avec les résultats antérieurs obtenus pour de plus faibles doses (17,5 à 70 µg/kg de rFVIIa).

Déficit en facteur VII :

Distribution et élimination :

Au niveau cinétique, aucune différence significative entre les doses uniques de 15 et 30 µg par kg de poids corporel du rFVIIa n'a été retrouvée concernant les paramètres indépendants de la dose suivants : volume de distribution à l'équilibre (280 à 290 ml/kg), demi-vie (2,82 à 3,11 h), clairance corporelle totale (70,8 à 79,1 ml/h x kg) et temps de résidence moyen (3,75 à 3,80 h).

La récupération plasmatique moyenne in vivo a été approximativement de 20 %.

Thrombasthénie de Glanzmann :

La pharmacocinétique de NovoSeven chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann n'a pas été étudiée mais devrait être comparable à la pharmacocinétique observée chez les patients ayant une hémophilie A ou B.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Tous les résultats des essais de sécurité préclinique étaient liés à l'effet pharmacologique du rFVIIa.

Dans un modèle cardiovasculaire avancé chez le singe cynomolgus, un effet synergique potentiel d'un traitement associant le rFXIII au rFVIIa a entraîné une amplification des propriétés pharmacologiques (thrombose et décès), en dépit d'une dose moins élevée que celle utilisée lorsque chacun des deux médicaments est administré séparément.

DP INCOMPATIBILITÉS

NovoSeven ne doit pas être mélangé à des liquides de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

La durée de conservation du produit dans l'emballage destiné à la vente est de 3 ans lorsque le produit est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

- Conserver la poudre et le solvant à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Conserver la poudre et le solvant à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Pour les conditions de conservation du produit reconstitué, cf Modalités de conservation.

Après reconstitution :

Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C et pendant 24 heures à 5 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant son utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La solution reconstituée doit être conservée dans le flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le solvant de NovoSeven est fourni dans une seringue préremplie. Les procédures de manipulation sont décrites ci-dessous.

Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie :

Toujours utiliser des techniques respectant les conditions d'asepsie.

Reconstitution :

- Le flacon de poudre de NovoSeven et la seringue préremplie de solvant doivent être à température ambiante au moment de la reconstitution. Retirer la capsule en plastique du flacon. Si la capsule est défaite ou manquante, ne pas utiliser le flacon. Nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon stérile imbibé d'alcool et le laisser sécher quelques secondes avant utilisation. Ne pas toucher le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.
- Retirer le papier de protection de l'adaptateur pour flacon. Ne pas sortir l'adaptateur pour flacon de sa capsule de protection. Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, ne pas utiliser l'adaptateur pour flacon. Retourner la capsule de protection, et placer l'adaptateur pour flacon sur le flacon. Presser légèrement la capsule de protection avec le pouce et l'index. Retirer la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.
- Visser la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre sur le piston à l'intérieur de la seringue préremplie jusqu'à sentir une résistance. Retirer le capuchon de la seringue préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède. Ne pas toucher l'extrémité de la seringue sous le capuchon de la seringue. Si le capuchon de la seringue est défait ou manquant, ne pas utiliser la seringue préremplie.
- Visser fermement la seringue préremplie sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à sentir une résistance. Tenir la seringue préremplie légèrement inclinée avec le flacon placé vers le bas. Appuyer sur la tige du piston pour injecter la totalité du solvant dans le flacon. Maintenir la tige du piston enfoncée et agiter doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas secouer le flacon, car cela entraînerait la formation de mousse.

Si une dose plus importante est nécessaire, répéter la procédure avec des flacons, seringues préremplies et adaptateurs pour flacons supplémentaires.

La solution reconstituée de NovoSeven est incolore et doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle est limpide avant d'être injectée.

Il est recommandé d'utiliser NovoSeven immédiatement après reconstitution. Pour les conditions de stockage du médicament reconstitué, cf Modalités de conservation.

Administration :

- Maintenir la tige du piston complètement enfoncée. Retourner la seringue avec le flacon. Arrêter de pousser la tige du piston et la laisser revenir pendant que la solution reconstituée remplit la seringue. Tirer la tige du piston légèrement vers le bas pour transférer la solution mélangée dans la seringue.
- Tout en maintenant le flacon retourné, tapoter délicatement la seringue pour laisser les bulles d'air remonter à la surface. Pousser la tige du piston lentement jusqu'à ce que toutes les bulles d'air aient disparu. Si toute la dose n'est pas nécessaire, utiliser la graduation sur la seringue pour mesurer la quantité de solution mélangée à retirer.
- Dévisser le flacon de son adaptateur.
- NovoSeven est maintenant prêt pour l'injection. Localiser un site d'injection approprié et injecter lentement NovoSeven dans une veine sur une période de 2 à 5 minutes sans retirer l'aiguille du site d'injection.

Jeter le matériel utilisé. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU /1/96/006/008 ; CIP 3400958384172 (RCP rév 08.12.16) 1 mg pdre + ser solv.
EU /1/96/006/009 ; CIP 3400958384233 (RCP rév 08.12.16) 2 mg pdre + ser solv.
EU /1/96/006/010 ; CIP 3400958384462 (RCP rév 08.12.16) 5 mg pdre + ser solv.
EU /1/96/006/011 ; CIP 3400958384523 (RCP rév 08.12.16) 8 mg pdre + ser solv.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893897324 (pdre 1 mg + ser solv) : 608,00 €.
UCD 3400893897492 (pdre 2 mg + ser solv) : 1216,00 €.
UCD 3400893897553 (pdre 5 mg + ser solv) : 3040,00 €.
UCD 3400893897614 (pdre 8 mg + ser solv) : 4864,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.
Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOXAFIL ®

posaconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 100 mg (oblong, de 17,5 mm de longueur, gravé « 100 » sur une face ; enrobage jaune) : Boîtes de 24 et de 96, en plaquette sous étuis (2 x 12 ou 8 x 12).
Suspension buvable à 40 mg/ml (blanche) : Flacon de 105 ml de suspension, avec fermeture de sécurité enfant et une cuillère-mesure graduée à 2,5 ml et 5 ml.
Solution à diluer pour perfusion (IV) à 300 mg (liquide clair, incolore à jaune) : Flacon de 16,7 ml de solution.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Posaconazole (DCI) .... 100 mg
Excipients : Noyau du comprimé : acéto-succinate d'hypromellose, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose (E463), silice pour usage dentaire, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Enrobage :* alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer jaune (E172).

Suspension buvable : *p ml*
Posaconazole (DCI) .... 40 mg
Excipients : polysorbate 80, siméticone, benzoate de sodium (E211), citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, glycérol, gomme xanthane, glucose liquide, dioxyde de titane (E171), arôme artificiel de cerise contenant de l'alcool benzylique et du propylèneglycol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : glucose (approximativement 1,75 g/5 ml).

Solution à diluer pour perfusion : *p ml*
Posaconazole (DCI) .... 18 mg
Excipients : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD), édétate disodique, acide chlorhydrique [pour ajustement du pH], hydroxyde de sodium [pour ajustement du pH], eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium (462 mg [20 mmol] par flacon).
Chaque flacon contient 300 mg de posaconazole.

DC INDICATIONS

Noxafil comprimés gastrorésistants, Noxafil suspension buvable et Noxafil solution à diluer pour perfusion sont indiqués dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (cf Pharmacodynamie) :
- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B.
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole.
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.

Noxafil suspension buvable est indiqué dans le traitement de l'infection fongique suivante chez l'adulte (cf Pharmacodynamie) :
- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
Noxafil comprimés gastrorésistants, Noxafil suspension buvable et Noxafil solution à diluer pour perfusion sont également indiqués en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :
- Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Non-interchangeabilité entre Noxafil comprimés et Noxafil suspension buvable :
Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences entre ces deux formulations dans les posologies, les modalités de prise vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.
Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques ou des patients à haut risque pour lesquels le posaconazole est indiqué en prophylaxie.

POSOLOGIE :
Noxafil est disponible en suspension buvable de 40 mg/ml, en comprimé gastrorésistant de 100 mg et en solution à diluer pour perfusion à 300 mg.
Un passage à l'administration par voie orale est recommandé dès que l'état médical du patient le permet (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Noxafil comprimé est la formulation privilégiée pour optimiser les concentrations plasmatiques, et fournit généralement des expositions plasmatiques au médicament plus élevées qu'avec Noxafil suspension buvable.
La posologie recommandée est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologie recommandée selon l'indication

Indication	Posologie et durée du traitement (cf Pharmacocinétique)
Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/ Patients avec IFI intolérants au traitement de 1re intention	- Comprimé : Dose de charge de 300 mg (3 cp de 100 mg) 2 fois/j le premier jour, puis 300 mg (3 cp de 100 mg) 1 fois/j les jours suivants. Chaque dose peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. - Suspension buvable : 200 mg (5 ml) 4 fois/j. Chez les patients qui peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel : 400 mg (10 ml) 2 fois/j pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel. - Solution à diluer pour perfusion : Dose de charge de 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.
Prophylaxie des infections fongiques invasives	- Comprimé : Dose de charge de 300 mg (3 cp de 100 mg) 2 fois/j le premier jour, puis 300 mg (3 cp de 100 mg) 1 fois/j les jours suivants. Chaque dose peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. - Suspension buvable : 200 mg (5 ml) 3 fois/j. Chaque dose de Noxafil doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante. - Solution à diluer pour perfusion : Dose de charge de 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants. La durée de traitement doit être déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par Noxafil doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules/mm3.
Candidoses oropharyngées (suspension buvable)	Dose de charge de 200 mg (5 ml) 1 fois/j le premier jour, puis 100 mg (2,5 ml) 1 fois/j pendant 13 jours. Chaque dose de Noxafil doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.

Solution à diluer pour perfusion :
Noxafil doit être administré par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse lente d'environ 90 minutes. Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.
Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ (cf Effets indésirables, Modalités manipulation/élimination).

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Comprimés gastrorésistants et suspension buvable :
Il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale ait un effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée (cf Pharmacocinétique).
Solution à diluer pour perfusion :
Une accumulation du véhicule intraveineux, le SBECD (sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium), est attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min). Les formulations orales de Noxafil doivent être utilisées chez de tels patients, à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation de Noxafil en solution à diluer pour perfusion. Les niveaux de créatinine sérique doivent être surveillés étroitement chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Noxafil chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Il n'y a aucune donnée disponible pour les formes comprimé et solution à diluer pour perfusion.
Comprimés gastrorésistants et suspension buvable : les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
Solution à diluer pour perfusion : elle ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de problèmes de sécurité préclinique (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Comprimés gastrorésistants et suspension buvable :
Voie orale.
- Les comprimés gastrorésistants de Noxafil peuvent être pris avec ou sans aliment (cf Pharmacocinétique). Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasés, mâchés ou coupés.
- La suspension buvable doit être bien agitée avant utilisation.

Solution à diluer pour perfusion :
Noxafil en solution à diluer pour perfusion nécessite une dilution avant l'administration (cf Modalités manipulation/élimination). Noxafil doit être administré par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse (IV) lente d'environ 90 minutes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.
Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ pour réduire le risque de réactions au site d'injection (cf Effets indésirables).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (cf Interactions).
- Administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 (terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine ou quinidine) pouvant induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant l'allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Administration concomitante avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine, lovastatine et atorvastatine) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :
Il n'y a pas de données concernant la sensibilité croisée entre le posaconazole et d'autres antifongiques azolés. Il convient d'être prudent lorsque Noxafil est prescrit à des patients ayant une hypersensibilité aux autres azolés.
Toxicité hépatique :
Des réactions hépatiques (par exemple des élévations d'intensité faible à modérée des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et/ou hépatite clinique) ont été rapportées lors du traitement par posaconazole. Les tests élevés de la fonction hépatique ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement et, dans certains cas, ces tests se sont normalisés sans interruption de celui-ci. Rarement, des réactions hépatiques plus sévères, avec décès du patient ont été rapportées.
Le posaconazole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de l'expérience clinique limitée et de la possibilité que les taux plasmatiques de posaconazole puissent être plus élevés chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Surveillance de la fonction hépatique :
Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole.
L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par Noxafil nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt de Noxafil doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.
Surveillance des patients présentant une insuffisance rénale sévère (solution à diluer pour perfusion) :
Du fait de la variabilité de l'exposition, le développement d'infections fongiques doit être surveillé étroitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Allongement du QTc :
Certains azolés ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc. Noxafil ne doit pas être administré avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc (cf Contre-indications, Interactions). Noxafil doit être administré avec prudence aux patients présentant des conditions pro-arythmogènes telles que :
- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, particulièrement en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- Utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (autres que ceux mentionnés à la rubrique Contre-indications).

Les troubles électrolytiques, particulièrement ceux liés aux taux de potassium, de magnésium ou de calcium, doivent être surveillés et corrigés, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par posaconazole.
Après administration de posaconazole solution à diluer pour perfusion chez des patients, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) moyennes sont 4 fois plus élevées qu'après l'administration de la suspension buvable. Une majoration de l'effet sur l'intervalle QTc ne peut être exclue. Une prudence particulière est recommandée lorsque le posaconazole est administré par voie périphérique, car la durée de perfusion recommandée de 30 minutes peut entraîner une augmentation supplémentaire de la C_{max}.
Interactions médicamenteuses :
Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et doit être utilisé uniquement dans des circonstances particulières au cours d'un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (cf Interactions).
Midazolam et autres benzodiazépines :
Du fait du risque de sédation prolongée et de dépression respiratoire possible, l'administration concomitante de posaconazole et de toute benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue. Une adaptation de la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 doit être envisagée (cf Interactions).
Toxicité avec la vincristine :
L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves, incluant crises d'épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, et iléus paralytique. Réservez les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives (cf Interactions).
Antibactériens de la famille de la rifamycine (rifampicine, rifabutine), certains anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone), efavirenz et cimétidine :
Les concentrations de posaconazole peuvent être significativement diminuées en cas d'association avec ces médicaments, sauf pour la cimétidine qui n'a pas d'impact sur Noxafil comprimé gastrorésistant et Noxafil solution à diluer pour perfusion ; par conséquent, l'utilisation concomitante avec le posaconazole doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (cf Interactions).
Troubles gastro-intestinaux (formes orales) :
Les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux sévères (tels qu'une diarrhée sévère). Les patients présentant une diarrhée sévère ou des vomissements doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition d'infections fongiques.
Concentrations plasmatiques (comprimé gastrorésistant) :
Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole sont généralement plus élevées que celles obtenues avec la suspension buvable de posaconazole. Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients (cf Pharmacocinétique). Les données de sécurité aux

concentrations les plus élevées atteintes avec les comprimés de posaconazole sont pour l'instant limitées.

Exposition plasmatique (solution à diluer pour perfusion) :

Après l'administration de posaconazole sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse, les concentrations plasmatiques sont généralement plus élevées que celles obtenues avec le posaconazole en suspension buvable. Après l'administration de posaconazole, les concentrations plasmatiques du posaconazole peuvent augmenter au cours du temps chez certains patients (cf Pharmacocinétique). Les données de sécurité aux niveaux d'exposition élevés atteints avec le posaconazole en solution à diluer pour perfusion sont actuellement limitées.

Événements thromboemboliques (solution à diluer pour perfusion) :

Les événements thromboemboliques ont été identifiés comme un risque potentiel du posaconazole en solution à diluer pour perfusion mais n'ont pas été observés pendant les études cliniques. Des cas de thrombophlébite ont été observés pendant les essais cliniques. Surveiller étroitement tout signe ou symptôme d'événements thromboemboliques (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).

Excipients :

- Suspension buvable : ce médicament contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 ml de suspension. Les patients présentant une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Solution à diluer pour perfusion : chaque flacon de Noxafil contient 462 mg (20 mmol) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

DC INTERACTIONS

Les informations ci-dessous sont issues des données concernant le posaconazole en suspension buvable ou le début de la formulation du comprimé. Toutes les interactions médicamenteuses avec le posaconazole en suspension buvable, à l'exception de celles ayant un effet sur l'absorption du posaconazole (par modification du pH et de la motilité gastriques) sont considérées comme pertinentes également pour le posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

Effets des autres médicaments sur le posaconazole :

Le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation (enzymes de phase 2) et est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) à l'origine de l'efflux *in vitro*. Par conséquent, les inhibiteurs (par exemple vérapamil, ciclosporine, quinidine, clarithromycine, érythromycine, etc.) ou les inducteurs (par exemple rifampicine, rifabutine, certains anticonvulsivants, etc.) de ces voies d'élimination peuvent respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de posaconazole.

- Rifabutine : la rifabutine (300 mg une fois par jour) a diminué la C_{max} (concentration plasmatique maximale) et l'ASC (aire sous la courbe) du posaconazole jusqu'à 57 % et 51 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine et d'inducteurs similaires (par exemple rifampicine) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. Cf également ci-dessous le paragraphe sur l'effet du posaconazole sur les concentrations plasmatiques de la rifabutine.
- Efavirenz : l'efavirenz (400 mg une fois par jour) a diminué la C_{max} et l'ASC du posaconazole de 45 % et 50 %, respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'efavirenz doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.
- Fosamprénavir : l'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1[er] jour, 200 mg 2 fois par jour le 2[e] jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.
- Phénytoïne : la phénytoïne (200 mg une fois par jour) a diminué la C_{max} et l'ASC du posaconazole de 41 % et 50 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la phénytoïne et d'inducteurs similaires (par exemple carbamazépine, phénobarbital, primidone) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.
- Antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons (comprimé et suspension buvable) :
  - Comprimé :
    Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé lors de l'utilisation concomitante de comprimés de posaconazole avec des antiacides, des antagonistes du récepteur H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons. Aucun ajustement de dose n'est requis pour les comprimés de posaconazole en cas d'utilisation concomitante avec des antiacides, des antagonistes du récepteur H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons.
  - Suspension buvable :
    Les concentrations plasmatiques de posaconazole (C_{max} et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique.
    L'administration concomitante du posaconazole et des antagonistes des récepteurs H2 doit être évitée si possible. De même, l'administration de 400 mg de posaconazole avec l'ésoméprazole (40 mg par jour) a diminué les valeurs moyennes de la C_{max} et l'ASC respectivement de 46 % et 32 %, par rapport à une dose de 400 mg de posaconazole seul. L'administration concomitante de posaconazole avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée si possible.
- Nourriture (suspension buvable) : l'absorption du posaconazole est significativement augmentée par la prise de nourriture (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Effets du posaconazole sur d'autres médicaments :

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'administration concomitante du posaconazole avec les substrats du CYP3A4 peut induire une importante augmentation d'exposition aux substrats du CYP3A4 comme expliqué ci-dessous par les effets du tacrolimus, du sirolimus, de l'atazanavir et du midazolam. La prudence est recommandée pendant l'administration concomitante du posaconazole et des substrats du CYP3A4 par voie intraveineuse, et la posologie du substrat du CYP3A4 peut nécessiter d'être réduite. Si le posaconazole est utilisé simultanément avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques peut être associée à des effets indésirables inacceptables, les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou les effets indésirables doivent être surveillés étroitement et la posologie ajustée si nécessaire.

Formes orales : plusieurs études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains chez qui une exposition plus importante au posaconazole a été observée, en comparaison aux patients ayant reçu la même dose. L'effet du posaconazole sur les substrats du CYP3A4 chez les patients peut être légèrement inférieur à celui observé chez les volontaires sains, et être variable entre les patients eux-mêmes du fait de l'exposition variable au posaconazole parmi les patients. L'effet de l'administration concomitante avec le posaconazole sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 peut également varier chez un même patient à moins, pour la suspension buvable, que le posaconazole ne soit administré d'une manière strictement standardisée avec la nourriture, la nourriture ayant un effet important sur l'exposition au posaconazole (cf Pharmacocinétique).

- Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4) : l'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (cf Contre-indications).
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle : le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine), pouvant entraîner de l'ergotisme. L'administration concomitante de posaconazole et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (par exemple simvastatine, lovastatine, et atorvastatine) : le posaconazole peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4. Le traitement avec ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu pendant le traitement avec le posaconazole car des taux plasmatiques élevés de ces inhibiteurs ont été associés à une rhabdomyolyse (cf Contre-indications).
- Vinca-alcaloïdes : la plupart des vinca-alcaloïdes (par exemple, vincristine et vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à des effets indésirables graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes, ce qui peut entraîner une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves. Par conséquent, réservez les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives.
- Rifabutine : suite à une administration par voie orale, le posaconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC de la rifabutine de 31 % et de 72 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (cf également ci-dessus le paragraphe sur l'effet de la rifabutine sur les concentrations plasmatiques de posaconazole). Si ces médicaments sont administrés simultanément, une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à l'élévation des concentrations de rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée.
- Sirolimus : l'administration de doses répétées de suspension buvable de posaconazole (400 mg 2 fois par jour pendant 16 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sirolimus (2 mg dose unique) en moyenne de 6,7 fois et 8,9 fois (allant de 3,1 à 17,5 fois), respectivement, chez les sujets sains. L'effet du posaconazole sur le sirolimus chez les patients est inconnu, mais peut varier du fait d'une exposition au posaconazole variable selon les patients. L'administration concomitante du posaconazole avec le sirolimus n'est pas recommandée et doit être évitée autant que possible. Si la coadministration est inévitable, alors il est recommandé que la dose de sirolimus soit considérablement réduite au moment de l'initiation du traitement par le posaconazole avec une surveillance très fréquente des concentrations minimales sanguines de sirolimus. Les concentrations de sirolimus doivent être mesurées à l'initiation, pendant la coadministration, et à l'arrêt du traitement par le posaconazole, avec des doses de sirolimus ajustées en conséquence. Il convient de noter que le rapport entre la concentration minimale de sirolimus et l'ASC est modifié lors de l'administration concomitante avec le posaconazole. Par conséquent, les concentrations minimales de sirolimus qui sont comprises dans la marge thérapeutique habituelle peuvent diminuer en dessous des taux thérapeutiques. Aussi, les concentrations minimales qui se situent dans la partie supérieure de la marge thérapeutique habituelle doivent être ciblées et une attention particulière doit être portée aux signes et symptômes cliniques, aux paramètres de laboratoire et aux biopsies des tissus.
- Ciclosporine : chez des transplantés cardiaques aux doses stables de ciclosporine, la suspension buvable de posaconazole, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les concentrations de ciclosporine nécessitant des réductions de doses. Lors d'essais cliniques d'efficacité, des taux de ciclosporine élevés ayant conduit à des effets indésirables graves, dont une néphrotoxicité et un cas mortel de leucoencéphalopathie, ont été rapportés. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients déjà traités par ciclosporine, la dose de ciclosporine doit être réduite (pour exemple, administrer environ trois quarts de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de ciclosporine doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.
- Tacrolimus : le posaconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel) de 121 % et 358 % respectivement. Des interactions cliniquement significatives entraînant l'hospitalisation et/ou l'arrêt du posaconazole ont été rapportées lors des essais cliniques d'efficacité. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients recevant préalablement du tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être diminuée (pour exemple, administrer environ un tiers de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.
- Inhibiteurs de la protéase du VIH : comme les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats du CYP3A4, le posaconazole devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents antirétroviraux. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg 2 fois par jour) avec l'atazanavir (300 mg 1 fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C_{max} et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 2,6 fois et 3,7 fois (allant de 1,2 à 26 fois) respectivement. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg 2 fois par jour) avec l'atazanavir et le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C_{max} et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 1,5 fois et 2,5 fois (allant de 0,9 à 4,1 fois), respectivement. L'ajout du posaconazole au traitement avec l'atazanavir ou avec l'atazanavir plus le ritonavir a été associé à des augmentations des concentrations de bilirubine plasmatique. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux, qui sont des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole.
- Midazolam et autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 : dans une étude chez des volontaires sains, la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour pendant 10 jours) a augmenté l'exposition (ASC) du midazolam par voie intraveineuse (0,05 mg/kg) de 83 %. Dans une autre étude chez les volontaires sains, l'administration de doses répétées de suspension buvable de posaconazole (200 mg 2 fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam par voie intraveineuse (0,4 mg en dose unique) d'une moyenne de 1,3 fois et 4,6 fois (allant de 1,7 à 6,4 fois), respectivement ; la suspension buvable de posaconazole 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours a augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam par voie intraveineuse de 1,6 fois et 6,2 fois (allant de 1,6 à 7,6 fois), respectivement. Les deux doses de posaconazole ont augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam oral (2 mg en dose orale unique) de 2,2 fois et 4,5 fois, respectivement. En outre, la suspension buvable de posaconazole (200 mg ou 400 mg) a prolongé la valeur moyenne de la demi-vie terminale du midazolam passant de 3-4 heures à 8-10 heures approximativement pendant la coadministration.
  En raison du risque de sédation prolongée, il est recommandé des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de canaux calciques métabolisés par le CYP3A4 (par exemple diltiazem, vérapamil, nifédipine, nisoldipine) : une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux inhibiteurs de canaux calciques est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole. Une adaptation posologique des inhibiteurs de canaux calciques peut être nécessaire.
- Digoxine : l'administration d'autres azolés a été associée à une élévation des concentrations de digoxine. Par conséquent, le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine et les concentrations de celle-ci doivent être surveillées au début et à l'arrêt du traitement par le posaconazole.
- Sulfonylurées : les concentrations de glucose ont diminué chez quelques volontaires sains lors de l'administration concomitante du glipizide avec le posaconazole. La surveillance de la glycémie est recommandée chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du posaconazole chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement. Le posaconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu pour la mère est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le posaconazole est excrété dans le lait des rates en lactation (cf Sécurité préclinique). L'excrétion du posaconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par le posaconazole.

FERTILITÉ :

Le posaconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg (3,4 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre chez les patients avec un schéma de 300 mg en comprimés pour Noxafil comprimé ; 1,7 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre avec un schéma de 400 mg deux fois par jour chez les volontaires sains pour Noxafil suspension buvable ; 2,8 fois l'exposition obtenue avec une dose de 300 mg par voie intraveineuse chez l'homme pour Noxafil solution à diluer pour perfusion) ou des rats femelles jusqu'à la dose de 45 mg/kg (2,6 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre chez les patients avec un schéma de 300 mg en comprimés pour Noxafil comprimé ; 2,2 fois avec un schéma de 400 mg deux fois par jour pour Noxafil suspension buvable ; 3,4 fois l'exposition obtenue avec une dose de 300 mg par voie intraveineuse chez les patients pour Noxafil solution à diluer pour perfusion). Il n'existe pas d'expérience clinique évaluant l'impact du posaconazole sur la fertilité chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Étant donné que certains effets indésirables (par exemple vertige, somnolence, etc.) ont été rapportés avec l'utilisation du posaconazole et pourraient affecter les conducteurs/utilisateurs des machines, des précautions doivent être prises.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données de sécurité sont principalement issues des études menées avec la suspension buvable.

La formulation des comprimés et de la solution à diluer pour perfusion a été étudiée uniquement chez des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) et chez des receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou à haut risque de la développer. La durée d'exposition maximale pour le comprimé et la solution à diluer pour perfusion était plus courte que celle pour la suspension buvable. L'exposition plasmatique après administration du comprimé et injection de la solution pour perfusion était plus élevée que celle observée pour la suspension buvable. Une incidence d'effets indésirables plus élevée ne peut être exclue.

Résumé du profil de sécurité :

Posaconazole comprimé :

La sécurité d'emploi du posaconazole comprimé a été évaluée chez 230 patients inclus dans l'étude clinique pivot. Ces patients ont été recrutés pour participer à

une étude non comparative sur la sécurité et la pharmacocinétique des comprimés de posaconazole en prophylaxie antifongique. Les patients étaient immunodéprimés et présentaient des pathologies sous-jacentes telles que cancer hématologique, neutropénie consécutive à une chimiothérapie ou maladie du greffon contre l'hôte, et avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement par posaconazole a été administré pendant une durée médiane de 28 jours. Parmi les patients, 20 ont reçu une dose journalière de 200 mg et 210 une dose journalière de 300 mg (après une administration deux fois par jour le premier jour dans chaque cohorte).

Sécurité du posaconazole en comprimé et en suspension buvable :

La sécurité d'emploi du posaconazole en suspension buvable a été évaluée chez plus de 2400 patients et volontaires sains au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Les effets indésirables graves liés au traitement le plus fréquemment rapportés incluaient nausées, vomissements, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine.

La sécurité d'emploi du posaconazole en comprimé a été évaluée chez 336 patients et volontaires sains au cours des études cliniques. Le profil de sécurité des comprimés était similaire à celui de la suspension buvable.

Sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion :

Dans les études initiales chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de posaconazole en perfusion de 30 minutes par un cathéter veineux périphérique a été associée à une incidence de 12 % de réactions au site d'injection (incidence de thrombophlébites de 4 %). Des doses répétées de posaconazole administrées par un cathéter veineux périphérique ont été associées à une thrombophlébite (incidence de 60 %). Par conséquent, dans les études ultérieures, le posaconazole a été administré par un cathéter veineux central. Si un cathéter veineux central n'était pas facilement disponible, les patients pouvaient recevoir une perfusion unique de 30 minutes par un cathéter veineux périphérique. Une durée de perfusion par voie périphérique supérieure à 30 minutes entraîne une incidence plus élevée de réactions au site de perfusion et de thrombophlébites.

La sécurité du posaconazole en solution à diluer pour perfusion a été évaluée chez 268 patients au cours des essais cliniques. Les patients ont été recrutés pour participer à une étude non comparative sur la sécurité et la pharmacocinétique du posaconazole en solution à diluer pour perfusion en prophylaxie antifongique (Étude 5520). Onze patients ont reçu une dose unique de 200 mg de posaconazole en solution à diluer pour perfusion, 21 patients ont reçu une dose journalière de 200 mg pendant un délai médian de 14 jours, et 237 patients ont reçu une dose journalière de 300 mg pendant un délai médian de 9 jours. Il n'y aucune donnée disponible pour une administration supérieure à 28 jours.

Les données de tolérance chez le sujet âgé sont limitées.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (> 25 %) apparus pendant la phase intraveineuse de l'administration de posaconazole, avec une dose de 300 mg une fois par jour, étaient des diarrhées (32 %).

L'effet indésirable le plus fréquent (> 1 %) conduisant à un arrêt du traitement par posaconazole en solution à diluer pour perfusion à une dose journalière de 300 mg était la LMA (1 %).

Tableau des effets indésirables :

Au sein des classes de systèmes d'organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Tableau 2 : Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence*

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique
Rare	Syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique
Rare	Réaction d'hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Rare	Insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent	Hyperglycémie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil
Rare	Troubles psychotiques, dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie
Peu fréquent	Convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie
Rare	Accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée
Rare	Diplopie, scotome
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Baisse de l'audition
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Syndrome du QT long(1), électrocardiogramme anormal(1), palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie
Rare	Torsades de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension, thrombophlébite(2), vascularite
Rare	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée
Rare	Hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne ano-rectale
Peu fréquent	Pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, œdème de la bouche
Rare	Hémorragie gastro-intestinale, iléus
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentées)
Peu fréquent	Lésion hépatocellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Ulcération buccale, alopécie, dermatite, érythème, pétéchies
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, éruption vésiculaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculosquelettiques, douleur des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
Rare	Acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Troubles menstruels
Rare	Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
Peu fréquent	Œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, intolérance au médicament, sensation de nervosité, douleur au point d'injection(2), phlébite au point d'injection(2), thrombose au point d'injection(2), inflammation des muqueuses
Rare	Œdème de la langue, œdème facial
Investigations	
Peu fréquent	Modification des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale

* Basé sur les effets indésirables observés avec la suspension buvable, les comprimés gastrorésistants et la solution à diluer pour perfusion.

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(2) Uniquement pour la solution à diluer pour perfusion.

Description de certains effets indésirables :

Affections hépatobiliaires :

Depuis la commercialisation, des cas d'atteinte hépatique sévère avec décès du patient ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le posaconazole en comprimé ou en solution à diluer pour perfusion.

Pendant les essais cliniques, les patients qui ont reçu des doses de posaconazole en suspension buvable jusqu'à 1600 mg/jour n'ont pas présenté des effets indésirables différents de ceux rapportés chez les patients recevant des doses plus faibles. Un surdosage accidentel a été observé chez un patient ayant pris 1200 mg de posaconazole en suspension buvable deux fois par jour pendant 3 jours. Aucun effet indésirable n'a été noté par l'investigateur.

Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage au posaconazole. Un traitement symptomatique peut être proposé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés (code ATC : J02AC04).

Mécanisme d'action :

Le posaconazole inhibe l'enzyme lanostérol 14-α-déméthylase (CYP51), qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol.

Microbiologie :

Le posaconazole est actif *in vitro* contre les micro-organismes suivants : les espèces *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ustus*), *Candida species* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida inconspicua*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, et les espèces *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* et *Rhizopus*. Les données microbiologiques suggèrent que le posaconazole est actif contre *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus* ; néanmoins, les données cliniques sont actuellement trop limitées pour évaluer l'efficacité du posaconazole sur ces agents pathogènes.

Résistance :

Des isolats cliniques de sensibilité diminuée au posaconazole ont été identifiés. Le mécanisme principal de résistance est l'acquisition de substitutions au niveau de la protéine cible, CYP51.

Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces d'Aspergillus :

Les valeurs des seuils épidémiologiques pour le posaconazole, qui distinguent la population de type sauvage des isolats ayant une résistance acquise, ont été déterminées selon la méthodologie de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

- *Aspergillus flavus* : 0,5 mg/l ;
- *Aspergillus fumigatus* : 0,25 mg/l ;
- *Aspergillus nidulans* : 0,5 mg/l ;
- *Aspergillus niger* : 0,5 mg/l ;
- *Aspergillus terreus* : 0,25 mg/l.

Les données sont actuellement insuffisantes pour définir les concentrations critiques pour les différentes espèces d'*Aspergillus*. Les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF) ne sont pas équivalentes aux concentrations critiques.

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes pour le posaconazole (sensible [S] ; résistant [R]) :

- *Candida albicans* : S ⩽ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.
- *Candida tropicalis* : S ⩽ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.
- *Candida parapsilosis* : S ⩽ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l.

Les données sont actuellement insuffisantes pour définir les concentrations critiques pour d'autres espèces de *Candida*.

Association avec d'autres médicaments antifongiques :

L'utilisation d'association de traitements antifongiques ne doit diminuer ni l'efficacité du posaconazole ni celle des autres traitements ; cependant, il n'y a actuellement aucune preuve clinique que l'association de traitements ne conduise à un bénéfice supplémentaire.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques :

Une corrélation entre l'exposition totale du médicament divisée par la CMI (ASC/CMI) et les résultats cliniques a été observée. Le rapport critique pour des sujets ayant des infections à *Aspergillus* était d'environ 200. Il est particulièrement important de s'assurer que les taux plasmatiques maximaux soient atteints chez les patients infectés par *Aspergillus* (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique sur les schémas de doses recommandées et les effets de la nourriture sur l'absorption).

Expérience clinique :

Résumé de l'étude de transition menée sur le posaconazole comprimé :

L'étude 5615 est une étude multicentrique non comparative visant à évaluer les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance du posaconazole comprimé. L'étude 5615 a été menée chez une population de patients similaire à celle précédemment étudiée au cours du programme clinique pivot avec le posaconazole suspension buvable. Les données de pharmacocinétique et de sécurité issues de l'étude 5615 ont été intégrées aux données existantes (y compris les données sur l'efficacité) relatives à la suspension buvable.

La population de patients comprenait : 1) des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant récemment reçu une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative, ou 2) des patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention ou du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Deux groupes recevant des doses différentes ont été évalués : 200 mg deux fois par jour le premier jour, puis 200 mg une fois par jour les jours suivants (Partie 1A) et 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants (Partie 1B et Partie 2).

Les séries d'échantillons pour les études pharmacocinétiques ont été prélevées le premier jour et à l'état d'équilibre le 8e jour, pour tous les sujets de la Partie 1 et pour un sous-groupe de la Partie 2. En outre, des échantillons épars pour les études pharmacocinétiques ont été prélevés certains jours pendant l'état d'équilibre avant la dose suivante (Cmin) chez une population plus vaste. Sur la base de la moyenne des concentrations Cmin, une prédiction de la concentration moyenne (Cmoy) a pu être calculée pour 186 sujets du groupe recevant 300 mg. Les analyses de pharmacocinétique menées sur la concentration moyenne (Cmoy) ont montré que pour 81 % des sujets traités à une dose journalière de 300 mg, la prédiction de la concentration moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 500 et 2500 ng/ml. Un sujet (< 1 %) avait une prédiction de Cmoy inférieure à 500 ng/ml et 19 % des sujets avaient une prédiction de Cmoy supérieure à 2500 ng/ml. La prédiction de Cmoy à l'état d'équilibre obtenue pour l'ensemble des sujets était de 1970 ng/ml.

Le tableau 3 présente une comparaison de l'exposition (Cmoy) après administration de posaconazole en comprimé et en suspension buvable à des doses thérapeutiques chez des patients selon une répartition par quartiles. L'exposition après administration de comprimés était en général plus élevée que celle obtenue après administration de suspension buvable, bien que les valeurs se recoupent.

Tableau 3. Analyse par quartile des Cmoy obtenues chez les participants des études pivot sur le posaconazole en comprimé et en suspension buvable

	Posaconazole en comprimé	Posaconazole en suspension buvable		
	Prophylaxie dans la LMA et la GCSH Étude 5615	Prophylaxie dans la GVHD Étude 316	Prophylaxie dans la neutropénie Étude 1899	Traitement de l'aspergillose invasive Étude 0041
	300 mg 1 fois/jour (300 mg 2 fois/jour le 1er jour) *	200 mg 3 fois/jour	200 mg 3 fois/jour	200 mg 4 fois/jour (hospitalisation) puis 400 mg 2 fois/jour
Quartile	Valeurs extrêmes pCmoy (ng/ml)	Valeurs extrêmes Cmoy (ng/ml)		
Q1	442 - 1223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
Q2	1240 - 1710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
Q3	1719 - 2291	915 - 1563	490 - 734	550 - 861
Q4	2304 - 9523	1563 - 3650	734 - 2200	877 - 2010

pCmoy : prédiction de la Cmoy.

Cmoy = concentration moyenne mesurée à l'état d'équilibre.

* 20 patients ont reçu 200 mg 1 fois par jour (200 mg 2 fois par jour le premier jour).

Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole :

Aspergillose invasive :

La suspension buvable de posaconazole, à la dose de 800 mg/jour en doses fractionnées, a été évaluée pour le traitement des aspergilloses invasives chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B (formulations liposomales comprises) ou à l'itraconazole, ou chez les patients intolérants à ces traitements chez des patients traités en dernière ligne (étude 0041). Les résultats cliniques ont été comparés avec ceux d'un groupe contrôle externe issu d'une revue rétrospective de dossiers médicaux. Le groupe contrôle externe a inclus 86 patients traités avec les molécules disponibles (comme ci-dessus) principalement en même temps et sur les mêmes sites que les patients traités par le

posaconazole. La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires au traitement antérieur, à la fois dans le groupe posaconazole (88 %) et dans le groupe contrôle externe (79 %).

Comme indiqué dans le tableau 4, une réponse positive (résolution complète ou partielle) a été observée à la fin du traitement chez 42 % des patients traités par posaconazole, comparé à 26 % dans le groupe externe. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, et donc toute comparaison avec le groupe contrôle externe doit être considérée avec prudence.

Tableau 4 : Efficacité globale de la suspension buvable de posaconazole à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive en comparaison avec le groupe contrôle externe

	Suspension buvable de posaconazole	Groupe contrôle externe
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Succès par espèce		
Toutes espèces confirmées mycologiquement Espèces d'*Aspergillus**	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
Aspergillus fumigatus	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
Aspergillus flavus	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
Aspergillus terreus	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
Aspergillus niger	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

* Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues.

Espèces de Fusarium :

11 patients sur 24 avec une fusariose documentée ou probable ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 124 jours (médiane) et jusqu'à 212 jours. Parmi les 18 patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, 7 patients ont été classés comme répondeurs.

Chromoblastomycose/mycétome :

9 patients sur 11 ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 268 jours (médiane) et jusqu'à 377 jours. 5 de ces patients présentaient une chromoblastomycose due à *Fonsecaea pedrosoi* et 4 un mycétome, principalement dû aux espèces de *Madurella*.

Coccidioïdomycose :

11 patients sur 16 ont été traités avec succès (résolution partielle ou complète à la fin du traitement des signes et symptômes présents à la visite initiale) par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 296 jours (médiane) et jusqu'à 460 jours.

Prophylaxie des infections fongiques invasives (IFIs), études 316 et 1899 :

Deux études randomisées contrôlées en prophylaxie ont été conduites chez des patients à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

L'étude 316 était randomisée, en double aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) *versus* des gélules de fluconazole (400 mg une fois par jour) chez les receveurs allogéniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à 16 semaines après randomisation, incidence évaluée en aveugle par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement (de la première à la dernière prise du médicament étudié + 7 jours). La majorité (377/600 [63 %]) des patients inclus a présenté, au début de l'étude, une GVH aiguë de stade 2 ou 3 ou une GVH chronique (195/600 [32,5 %]). La durée moyenne du traitement était de 80 jours pour le posaconazole et de 77 jours pour le fluconazole.

L'étude 1899 était randomisée, avec investigateur en aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) *versus* la suspension buvable de fluconazole (400 mg une fois par jour) ou la solution buvable d'itraconazole (200 mg deux fois par jour) chez les patients neutropéniques qui recevaient une chimiothérapie cytotoxique pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou les syndromes myélodysplasiques. Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement, incidence évaluée en aveugle, par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à J 100 après randomisation. La pathologie sous-jacente la plus fréquente (435/602 [72 %]) était la LMA, dont le diagnostic était porté pour la première fois. La durée moyenne du traitement était de 29 jours pour le posaconazole et de 25 jours pour le fluconazole/l'itraconazole.

Dans les deux études en prophylaxie, l'aspergillose était l'infection survenue sous prophylaxie la plus fréquente. Voir les tableaux 5 et 6 pour les résultats des deux études. Il y a eu peu d'infections à *Aspergillus* survenues sous prophylaxie chez les patients recevant le posaconazole en prophylaxie par rapport aux patients du groupe contrôle.

Tableau 5 : Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives

Étude	Suspension buvable de posaconazole	Contrôle[a]	Valeur du p
Proportion (%) de patients avec IFIs prouvées/probables			
Pendant la période de traitement *			
1899[b]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316[c]	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Période d'évaluation prédéterminée **			
1899[b]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316[b]	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

Tableau 6 : Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives

Étude	Suspension buvable de posaconazole	Contrôle[a]
Proportion (%) de patients avec aspergillose prouvée/probable		
Pendant la période de traitement *		
1899[b]	2/304 (1)	20/298 (7)
316[c]	3/291 (1)	17/288 (6)
Période d'évaluation prédéterminée **		
1899[b]	4/304 (1)	26/298 (9)
316[b]	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazole ; ITZ = itraconazole ; POS = posaconazole.

a) FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

b) Tous les patients randomisés.

c) Tous les patients traités.

* Dans l'étude 1899, ceci concerne la période depuis la randomisation jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours ; dans l'étude 316, ceci concerne la période depuis la première jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours.

** Dans l'étude 1899, ceci concerne la période depuis la randomisation jusqu'à J 100 après la randomisation ; dans l'étude 316, ceci concerne la période depuis la visite initiale jusqu'à J 111.

Dans l'étude 1899, une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues a été observée en faveur du posaconazole (POS 49/304 [16 %] *versus* FLU/ITZ 67/298 [22 %] p = 0,048). Basée sur la méthode de Kaplan-Meier, la probabilité de survie à J 100 après randomisation était significativement supérieure pour les patients traités par le posaconazole ; ce bénéfice de survie a été démontré en prenant en compte dans l'analyse toutes les causes du décès (p = 0,0354) ou les décès liés aux IFIs (p = 0,0209).

Dans l'étude 316, la mortalité globale était similaire (POS, 25 % ; FLU, 28 %) ; cependant, la proportion des décès liés à l'IFI était significativement inférieure dans le groupe POS (4/301) comparée au groupe FLU (12/299 ; p = 0,0413).

Traitement de la candidose oropharyngée sensible aux azolés (suspension buvable) :

Une étude randomisée contrôlée, avec investigateur en aveugle, a été menée chez des patients infectés par le VIH présentant une candidose oropharyngée sensible aux azolés (chez la plupart des patients, *Candida albicans* avait été isolé à l'inclusion). Le critère principal d'efficacité était le taux de succès clinique (défini comme guérison ou amélioration) après 14 jours de traitement. Des patients ont été traités avec la suspension buvable de posaconazole ou de fluconazole (le posaconazole et le fluconazole ont été administrés aux doses suivantes : 100 mg deux fois par jour le premier jour suivi de 100 mg une fois par jour pendant 13 jours).

Les taux de réponse clinique de cette étude sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous. Cette étude montre que le posaconazole est non inférieur au fluconazole sur les taux de succès clinique à J 14 ainsi que 4 semaines après la fin du traitement.

Tableau 7 : Taux de succès clinique* dans les candidoses oropharyngées :

Critère d'évaluation	Posaconazole	Fluconazole
Taux de succès clinique à J 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Taux de succès clinique 4 semaines après la fin du traitement	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

* Le taux de succès clinique a été défini comme le nombre de cas présentant une réponse clinique (guérison ou amélioration) divisé par le nombre total de cas pris en compte dans l'analyse.

Résumé de l'étude de transition menée sur le posaconazole en solution à diluer pour perfusion :

L'étude 5520 est une étude multicentrique non comparative visant à évaluer les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance du posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

L'étude 5520 a été menée chez 279 patients au total, dont 268 ont reçu au moins une dose de posaconazole en solution à diluer pour perfusion. La cohorte 0 visait à évaluer la tolérabilité d'une dose unique de posaconazole en solution à diluer pour perfusion administrée par un cathéter central. La population des cohortes 1 et 2 incluait des patients présentant une LAM ou un SMD ayant reçu récemment une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative. Deux posologies différentes ont été évaluées dans les cohortes 1 et 2 : 200 mg 2 fois par jour le jour 1, puis 200 mg une fois par jour (cohorte 1) et 300 mg 2 fois par jour le jour 1, puis 300 mg une fois par jour (cohorte 2).

La population de patients de la cohorte 3 comprenait : 1) des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant récemment reçu une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative, ou 2) des patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention ou du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Une population de patients de type similaire a été étudiée précédemment dans un essai contrôlé pivot avec le posaconazole en suspension buvable. Sur la base des résultats de pharmacocinétique et de sécurité des cohortes 1 et 2, tous les patients de la cohorte 3 ont reçu 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants.

L'âge moyen dans la population totale était de 51 ans (intervalle : 18-82 ans), 95 % des patients étaient caucasiens, les patients étaient en majorité non hispaniques ou non latinos (92 %) et 55 % étaient des hommes. Les pathologies primaires lors de l'inclusion dans l'étude étaient une LAM ou un SMD chez 155 patients (65 %) et une GCSH chez 82 patients (35 %). Les séries d'échantillons pour les études pharmacocinétiques ont été prélevées le premier jour et à l'état d'équilibre le 14e jour pour tous les sujets des cohortes 1 et 2, et le 10e jour pour un sous-groupe de patients de la cohorte 3. Cette analyse pharmacocinétique en série a montré que 94 % des sujets traités à une dose journalière de 300 mg ont atteint une concentration moyenne à l'état d'équilibre (C_{moy}) entre 500 et 2 500 ng/mL [C_{moy} était la concentration moyenne de posaconazole à l'état d'équilibre, calculée ainsi : ASC/intervalle posologique (24 heures)]. Cette exposition a été choisie sur la base d'études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques avec le posaconazole en suspension buvable. Une valeur moyenne de la C_{moy} à l'état d'équilibre de 1 500 ng/mL a été atteinte chez les patients ayant reçu la dose de 300 mg une fois par jour.

Population pédiatrique :

Il n'y a aucune expérience pédiatrique avec les comprimés et la solution à diluer pour perfusion de posaconazole.

Seize patients âgés de 8 à 17 ans ont été traités avec 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole dans une étude portant sur les infections fongiques invasives (Étude 0041). Selon les données disponibles sur ces 16 patients pédiatriques, le profil de sécurité d'emploi paraît être similaire au profil de sécurité d'emploi chez les patients ⩾ 18 ans.

Par ailleurs, 12 patients âgés de 13 à 17 ans ont reçu 600 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en prophylaxie des infections fongiques invasives (études 316 et 1899). Le profil de sécurité d'emploi de ces patients d'un âge < 18 ans paraît similaire au profil de sécurité d'emploi observé chez les adultes. Selon les données pharmacocinétiques de 10 de ces patients pédiatriques, le profil pharmacocinétique paraît similaire à celui des patients ⩾ 18 ans.

Dans une étude (Étude 03579) chez 136 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 11 mois à 17 ans, traités avec des doses de suspension buvable de posaconazole allant jusqu'à 18 mg/kg/jour réparties en 3 fois par jour, environ 50 % ont atteint la cible prédéfinie (Cmoy au jour 7 entre 500 ng/mL et 2500 ng/mL) (cf Pharmacocinétique).

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Évaluation de l'électrocardiogramme :

Des ECG multiples collectés sur une période de 12 heures à des intervalles prédéfinis ont été réalisés avant et pendant l'administration de suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour avec des repas riches en graisse) chez 173 volontaires sains, hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans. Aucun changement clinique significatif de l'intervalle moyen QTc (Fridericia) n'a été observé par rapport à la visite initiale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie :

Une corrélation entre l'exposition totale du médicament divisée par la CMI (ASC/CMI) et les résultats cliniques a été observée. Le rapport critique pour les sujets avec des infections à *Aspergillus* était ~ 200. Il est particulièrement important d'essayer de s'assurer que les taux plasmatiques maximaux soient atteints chez les patients infectés par *Aspergillus* (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique pour les schémas de doses recommandés).

Absorption (voies orales) :

Comprimé :

Les comprimés de posaconazole sont absorbés avec un T_{max} médian de 4 à 5 heures et présentent une pharmacocinétique proportionnelle à la dose qui suit l'administration d'une dose unique ou de doses multiples allant jusqu'à 300 mg.

Chez des volontaires sains, après l'administration d'une dose unique de 300 mg de posaconazole comprimé avec un repas riche en graisse, l'$ASC_{0\text{-}72\ heures}$ et la C_{max} étaient supérieures, par rapport à celles suivant une administration à jeun (51 % et 16 % respectivement pour l'$ASC_{0\text{-}72\ heures}$ et la C_{max}).

Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients. La raison de cette relation avec le temps n'est pas complètement comprise.

Suspension buvable :

Le posaconazole est absorbé avec un T_{max} médian de 3 heures (chez les patients alimentés). La pharmacocinétique du posaconazole est linéaire suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples jusqu'à 800 mg lorsque le traitement est administré avec un repas riche en graisse. Il n'a pas été observé d'augmentation supplémentaire de l'exposition à des doses journalières supérieures à 800 mg chez des patients et des volontaires sains. A jeun, l'ASC a augmenté en moindre proportion au-delà de la dose de 200 mg. Chez les volontaires sains à jeun, le fractionnement de la dose journalière totale (800 mg) en 200 mg quatre fois par jour comparé à 400 mg deux fois par jour a montré une augmentation de l'exposition du posaconazole de 2,6 fois.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale chez les volontaires sains (suspension buvable) :

L'absorption de posaconazole est significativement augmentée, avec une C_{max} et une ASC augmentées respectivement d'environ 330 % et 360 %, lorsque le posaconazole 400 mg (une fois par jour) est administré pendant ou immédiatement après un repas riche en graisse (≃ 50 g de graisse) par rapport à l'administration avant un repas. L'ASC du posaconazole est 4 fois supérieure quand il est administré avec un repas riche en graisse (≃ 50 g de graisse) et environ 2,6 fois supérieure quand il est administré avec un repas pauvre en graisse ou avec un complément nutritionnel (14 g de graisse) par rapport à une administration à jeun (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Distribution :

Comprimé :

Après administration du comprimé, le volume apparent de distribution moyen du posaconazole est de 394 l (42 %), variant de 294 à 583 l au cours des études menées chez des volontaires sains.

Suspension buvable :

Le posaconazole est lentement absorbé et lentement éliminé avec un large volume apparent de distribution (1774 l).

Solution à diluer pour perfusion :

Après administration de 300 mg de posaconazole en solution à diluer pour perfusion pendant 90 minutes, la concentration plasmatique maximale moyenne en fin de perfusion était de 3 280 ng/mL (74 % CV [coefficient de variation]). Les paramètres pharmacocinétiques du posaconazole varient proportionnellement à la dose, en dose unique ou en doses répétées dans la fourchette des doses thérapeutiques (200-300 mg). Le posaconazole a un volume de distribution de 261 L, indiquant une distribution extravasculaire.

Toutes formes :

Le posaconazole est fortement lié aux protéines (> 98 %), principalement à l'albumine sérique.

Biotransformation :

Le posaconazole n'a aucun métabolite principal circulant et ses concentrations sont peu susceptibles d'être modifiées par les inhibiteurs des enzymes CYP450. Parmi les métabolites circulants du posaconazole, la majorité est glycuronoconjuguée avec seulement des quantités minimes de métabolites oxydés (CYP450 médiés). La quantité des métabolites excrétés dans les urines et les fèces représente approximativement 17 % de la dose de posaconazole en suspension buvable radiomarquée administrée.

Élimination :

Comprimé :

Après administration des comprimés, le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne (t½) de 29 heures (de 26 à 31 heures) et une clairance apparente moyenne variant de 7,5 à 11 l/h. Après administration de ^{14}C-posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au 6e jour à la dose de 300 mg (1 fois par jour, après deux fois par jour en dose de charge au jour 1).

Suspension buvable :

Le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne (t½) de 35 heures (de 20 à 66 heures). Après administration de ^{14}C-posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). L'état d'équilibre est atteint dans les 7 à 10 jours suivant l'administration en doses multiples.

Solution à diluer pour perfusion :

Le posaconazole, après administration de 300 mg de posaconazole en solution à diluer pour perfusion, est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne (t½) de 27 heures et une clairance moyenne de 7,3 L/h. Après administration de ^{14}C-posaconazole sous forme de suspension buvable, la radioactivité a été principa-

lement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au 6e jour à la dose de 300 mg (1 fois par jour, après deux fois par jour en dose de charge au jour 1).
Après administration d'une dose unique de posaconazole en solution à diluer pour perfusion, les concentrations plasmatiques ont augmenté de manière plus que dose-proportionnelle dans l'éventail de doses 50-200 mg ; par comparaison, des élévations dose-dépendantes ont été observées dans un éventail de doses 200-300 mg.

Pharmacocinétique dans les populations spécifiques :

Enfants (< 18 ans) :

Il n'y a pas d'expérience pédiatrique avec le posaconazole en comprimés et en solution à diluer pour perfusion (cf Posologie/Mode d'administration, Sécurité préclinique).
La pharmacocinétique de la suspension buvable de posaconazole a été évaluée dans la population pédiatrique.
Suite à l'administration de 800 mg par jour de suspension buvable de posaconazole en dose fractionnée pour le traitement des infections fongiques invasives, les concentrations plasmatiques minimales moyennes de 12 patients âgés de 8 à 17 ans (776 ng/mL) étaient similaires aux concentrations de 194 patients âgés de 18 à 64 ans (817 ng/mL). De même, dans les études en prophylaxie, la concentration moyenne de posaconazole (Cmoy) à l'état d'équilibre était comparable parmi dix adolescents (âgés de 13 à 17 ans) à la Cmoy observée chez l'adulte (⩾ 18 ans). Dans une étude chez 136 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 11 mois à 17 ans, traités avec des doses de suspension buvable de posaconazole allant jusqu'à 18 mg/kg/jour réparties en 3 fois par jour, environ 50 % ont atteint la cible prédéfinie (Cmoy au jour 7 entre 500 ng/mL et 2 500 ng/mL). En général, les expositions tendaient à être plus élevées chez les patients les plus âgés (de 7 ans à moins de 18 ans) que chez les patients plus jeunes (de 2 ans à moins de 7 ans).

Sexe :

La pharmacocinétique du posaconazole est comparable chez les hommes et les femmes.

Personnes âgées (⩾ 65 ans) :

- Comprimé et solution à diluer pour perfusion :
  La pharmacocinétique du posaconazole comprimé est comparable chez les sujets jeunes et âgés. Globalement, aucune différence de sécurité d'emploi n'a été observée chez les patients jeunes et les patients âgés ; de ce fait, aucun ajustement de posologie n'est recommandé chez les patients âgés.
- Suspension buvable :
  Une augmentation de la C_{max} (26 %) et de l'ASC (29 %) a été observée chez les sujets âgés (24 sujets ⩾ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (24 sujets âgés de 18 à 45 ans). Cependant, dans les études cliniques d'efficacité, le profil de sécurité d'emploi du posaconazole entre les patients jeunes et les patients âgés était similaire.

Race :

Les données relatives du posaconazole en comprimé et en solution à diluer pour perfusion en fonction des différentes races sont insuffisantes.
Il y a une légère diminution (16 %) de l'ASC et de la C_{max} de la suspension buvable de posaconazole chez les sujets noirs comparativement aux sujets caucasiens. Cependant, le profil de sécurité d'emploi du posaconazole entre sujets noirs et caucasiens était similaire.

Poids :

La modélisation pharmacocinétique avec une formulation orale en comprimé suggère que les patients pesant plus de 120 kg pourraient avoir une exposition moindre au posaconazole. Il est donc suggéré de surveiller étroitement le développement d'une infection fongique chez les patients pesant plus de 120 kg.
Les patients de faible poids (< 60 kg), en particulier ceux recevant du posaconazole après une GCSH (comprimés), sont plus exposés à des concentrations plasmatiques supérieures de posaconazole et devront être étroitement surveillés pour la survenue d'évènements indésirables.

Insuffisance rénale :

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée (n = 18, Clcr ⩾ 20 ml/min/1,73 m^2) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère (n = 6, Clcr < 20 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du posaconazole est fortement variable (> 96 % CV [coefficient de variation]) comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale (< 40 % CV). Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.
Solution à diluer pour perfusion : du fait de la variabilité de l'exposition, le développement d'infections fongiques doit être surveillé étroitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Les mêmes recommandations s'appliquent au posaconazole en comprimés et en solution à diluer pour perfusion ; cependant, aucune étude spécifique n'a été menée avec le posaconazole en comprimés et en solution à diluer pour perfusion.

Insuffisance hépatique :

Après une dose orale unique de 400 mg de suspension buvable de posaconazole chez des patients (6 par groupe) atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), modérée (classe B de la classification de Child-Pugh) ou sévère (classe C de la classification de Child-Pugh), l'ASC moyenne était de 1,3 à 1,6 fois supérieure à l'ASC des sujets du groupe contrôle qui avaient une fonction hépatique normale. Les concentrations de posaconazole libre n'ont pas été déterminées et il ne peut pas être exclu qu'il y ait une plus grande augmentation de l'exposition au posaconazole libre que les 60 % d'augmentation observés dans l'ASC totale. La demi-vie d'élimination (t½) a été prolongée d'environ 27 heures à ≃ 43 heures dans les groupes respectifs. Aucune dose d'ajustement n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère, mais il convient d'être prudent en raison du risque d'exposition plasmatique accrue.
Les mêmes recommandations s'appliquent au posaconazole en comprimés et en solution à diluer pour perfusion ; cependant, aucune étude spécifique n'a été menée avec le posaconazole en comprimés et en solution à diluer pour perfusion.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, des effets liés à l'inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées avec le posaconazole. Des effets suppressifs surrénaux ont été observés dans des études de toxicité chez le rat et le chien à des expositions équivalentes ou supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme.
La phospholipidose neuronale est survenue chez les chiens traités pour une durée ⩾ 3 mois avec des expositions systémiques inférieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme. Ceci n'a pas été observé chez les singes traités pendant une année. Dans les études de neurotoxicité de 12 mois chez le chien et le singe, aucun effet fonctionnel n'a été observé sur le système nerveux, central ou périphérique, aux expositions systémiques supérieures à celles atteintes en thérapeutique.
Dans une étude de 2 ans chez le rat, il a été observé une phospholipidose pulmonaire entraînant une dilatation et une obstruction des alvéoles. Ces résultats ne sont pas nécessairement prédictifs d'un potentiel de modifications fonctionnelles chez l'homme.
Aucun effet sur l'électrocardiogramme, y compris sur les intervalles QT et QTc, n'a été observé dans l'étude pharmacologique de tolérance de doses chez le singe à des concentrations plasmatiques maximales 8,5 fois supérieures aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme (comprimé), à une exposition systémique 4,6 fois supérieure aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme (suspension buvable), à des concentrations plasmatiques maximales 8,9 fois supérieures aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme avec une administration de 300 mg en perfusion intraveineuse (solution à diluer pour perfusion).
L'échocardiographie n'a montré aucun signe de décompensation cardiaque dans l'étude pharmacologique de tolérance chez le rat à une exposition systémique 2,1 fois supérieure (comprimé), 1,4 fois supérieure (suspension buvable), 2,2 fois supérieure (solution à diluer pour perfusion) à celle obtenue en thérapeutique.
Une augmentation de la tension artérielle systolique (jusqu'à 29 mmHg) a été observée chez le rat et le singe à une exposition systémique de 2,1 et 8,5 fois supérieure respectivement (comprimé), 1,4 et 4,6 fois supérieure respectivement (suspension buvable), 2,2 et 8,9 fois supérieure respectivement (solution à diluer pour perfusion) à celles observées aux doses thérapeutiques chez l'homme.
Solution à diluer pour perfusion : un cas de thrombus/embolie pulmonaire non relié à la dose a été observé lors d'une étude de 1 mois en dose répétée chez le singe. La signification clinique de cette observation est indéterminée.
Des études de reproduction et de développement péri et postnatal ont été conduites chez le rat. A des expositions inférieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme, le posaconazole provoque des modifications et des malformations du squelette, une dystocie, une augmentation du temps de gestation, une diminution de la taille moyenne de la portée et de la viabilité postnatale. Chez le lapin, le posaconazole est embryotoxique aux expositions supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques. Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, ces effets sur la reproduction ont été considérés comme liés à un effet du traitement sur la stéroïdogenèse.
Le posaconazole n'est pas génotoxique dans les études *in vitro* et *in vivo*. Les études de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Solution à diluer pour perfusion : dans une étude préclinique avec administration intraveineuse de posaconazole chez de très jeunes chiens (traités à l'âge de 2 à 8 semaines), une augmentation de l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux a été observée chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Aucune différence n'a été constatée dans l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux entre les animaux traités et témoins après la période ultérieure de 5 mois sans traitement. Cette observation n'a pas été associée à des anomalies neurologiques, comportementales ou du développement chez les chiens, et une observation cérébrale similaire n'a pas été constatée lors de l'administration de posaconazole par voie orale chez de jeunes chiens (âgés de 4 jours à 9 mois). La signification clinique de cette observation est indéterminée ; par conséquent, l'utilisation du posaconazole en solution à diluer pour perfusion chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution à diluer pour perfusion :

Noxafil ne doit pas être dilué avec :

Solution de Ringer lactate
Glucose à 5 % avec solution de Ringer lactate
Bicarbonate de sodium 4,2 %

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Suspension buvable :

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.
Ne pas congeler.
Après première ouverture du flacon : 4 semaines.

Solution à diluer pour perfusion :

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
D'un point de vue microbiologique, le produit une fois mélangé doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la solution peut être conservée jusqu'à 24 h en condition réfrigérée de 2 °C à 8 °C. Ce médicament est à usage unique.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Solution à diluer pour perfusion :

Noxafil est à usage unique.
Instructions pour l'administration de Noxafil solution à diluer pour perfusion :
- Amener le flacon réfrigéré de Noxafil à température ambiante.
- Transférer en conditions aseptiques 16,7 mL de posaconazole dans une poche (ou un flacon) pour perfusion intraveineuse contenant un solvant de dilution compatible (voir la liste des solvants de dilution ci-dessous) en utilisant un volume entre 150 mL et 283 mL selon la concentration finale à atteindre (pas moins de 1 mg/mL et pas plus de 2 mg/mL).
- Administrer par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse lente d'environ 90 minutes. Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.
- Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique d'un volume permettant d'atteindre une dilution de 2 mg/mL environ peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ.

Remarque : Dans les études cliniques, des perfusions répétées par voie périphérique administrées dans la même veine ont entraîné des réactions au site d'injection (cf Effets indésirables).
Les médicaments suivants peuvent être administrés en même temps que Noxafil en solution à diluer pour perfusion par la même ligne ou le même cathéter intraveineux :

Sulfate d'amikacine
Caspofungine
Ciprofloxacine
Daptomycine
Chlorhydrate de dobutamine
Famotidine
Filgrastim
Sulfate de gentamycine
Chlorhydrate d'hydromorphone
Lévofloxacine
Lorazépam
Méropénème
Micafungine
Sulfate de morphine
Bitartrate de noradrénaline
Chlorure de potassium
Chlorhydrate de vancomycine

Les médicaments non mentionnés dans le tableau ci-dessus ne doivent pas être administrés en concomitance avec Noxafil en solution à diluer pour perfusion par la même ligne ou le même cathéter intraveineux.
Noxafil en solution à diluer pour perfusion doit être inspecté visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules de matière. La solution de Noxafil varie de l'incolore au jaune pâle. Une variation de couleur de cet ordre n'affecte pas la qualité du produit.
Noxafil ne doit pas être dilué avec :

Solution de Ringer lactate
Glucose à 5 % avec solution de Ringer lactate
Bicarbonate de sodium 4,2 %

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres produits, exceptés ceux mentionnés ci-dessous :
- solution aqueuse de glucose à 5 % ;
- chlorure de sodium à 0,9 % ;
- chlorure de sodium à 0,45 % ;
- glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % ;
- glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % ;
- glucose à 5 % et KCl à 20 mEq.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière (comprimé gastrorésistant et suspension buvable).
Médicament réservé à l'usage hospitalier (solution à diluer pour perfusion).
AMM EU /1/05/320/002 ; CIP 3400927888311 (RCP rév 21.04.17) 24 cp.
EU /1/05/320/003 ; CIP 3400927888489 (RCP rév 21.04.17) 96 cp.
EU /1/05/320/001 ; CIP 3400937023986 (RCP rév 21.04.17) susp buv.
EU /1/05/320/004 ; CIP 3400955000969 (RCP rév 21.04.17) sol à diluer p perf.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9279966 (flacon de susp buv) : 584,200 €.
UCD 9400617 (cp) : 30,508 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 % (flacon de susp buv et cp).
Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

NOYADA®
captopril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable (limpide, incolore) à 5 mg/5 ml :
Flacon de 100 ml avec système de fermeture sécurisé résistant aux enfants + seringues de 1 ml et de 5 ml avec adaptateur et notice destinée aux patients, boîte unitaire.
- Pour une seringue de 1 ml, chaque trait de graduation numéroté correspond à 0,1 ml équivalant à 0,1 mg de captopril. Les graduations intermédiaires correspondent à 0,05 ml de solution soit 0,05 mg de captopril.
- Pour une seringue de 5 ml, chaque trait de graduation numéroté correspond à 1 ml équivalant à 1 mg de captopril. Les graduations intermédiaires correspondent à 0,2 ml de solution soit 0,2 mg de captopril.

Solution buvable (limpide, incolore) à 25 mg/5 ml :
Flacon de 100 ml avec système de fermeture sécurisé résistant aux enfants + seringue de 5 ml avec adaptateur, godet doseur de 30 ml et notice destinée aux patients, boîte unitaire.
- Pour une seringue de 5 ml, chaque trait de graduation numéroté correspond à 1 ml équivalant à 5 mg de captopril. Les graduations intermédiaires correspondent à 0,2 ml, soit 1 mg de captopril.
- Pour le godet doseur de 30 ml, chaque trait de graduation numéroté correspond à 5 ml équivalant à 25 mg de captopril. Les graduations intermédiaires correspondent à 1 ml de solution, soit 5 mg de captopril.

COMPOSITION

	Solution buvable	
	à 5 mg/5 ml	*à 25 mg/5 ml*
Captopril	1 mg/ml	5 mg/ml

Excipients : EDTA disodique, benzoate de sodium (E211), acide citrique (E330), citrate de sodium (E331), hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : sodium (2,3 mmol [ou 53,38 mg] par dose journalière maximum de solution à 5 mg/5 ml ; 0,46 mmol [ou 10,68 mg] par dose journalière maximum de solution à 25 mg/5 ml).

DC INDICATIONS

Noyada est indiqué dans le traitement de :
- L'hypertension artérielle.
- L'insuffisance cardiaque : Noyada en association avec des diurétiques et, le cas échéant, des digitaliques et des bêta-bloquants est indiqué dans le traitement de

l'insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique.
- L'infarctus du myocarde :
  - Traitement de courte durée (4 semaines) : Noyada est indiqué dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.
  - Prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : Noyada est indiqué chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection ⩽ à 40 %).
- La néphropathie diabétique du diabète de type I : Noyada est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulinodépendant (cf Pharmacodynamie).

Noyada peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Noyada est disponible sous deux dosages : 5 mg/5 ml et 25 mg/5 ml.

Pour les posologies les plus faibles qui comprennent des fractions de mg, le dosage 5 mg/5 ml devrait être utilisé.

Pour les posologies les plus élevées, le dosage 25 mg/5 ml est recommandé.

Un guide d'utilisation des dosages de Noyada 5 mg/5 ml et Noyada 25 mg/5 ml est fourni dans le tableau ci-dessous, pour les posologies les plus courantes.

	Posologie	Noyada 5 mg/5 ml	Noyada 25 mg/5 ml
Adultes	6,25 mg	6,25 ml	
	12,5 mg	12,5 ml	
	25 mg		5 ml
	37,5 mg		7,5 ml
	50 mg		10 ml
	75 mg		15 ml
	100 mg		20 ml
	150 mg		30 ml
Population pédiatrique	0,15 mg/kg	0,15 ml/kg	
	0,3 mg/kg	0,3 ml/kg	

Noyada 5 mg/5 ml, solution buvable est fourni avec les dispositifs d'administration suivants :
- Une seringue de 1 ml avec des traits de graduation numérotés correspondant à 0,1 ml (= 0,1 mg de captopril) et des graduations intermédiaires correspondant à 0,05 ml de solution (= 0,05 mg de captopril).
- Une seringue de 5 ml avec des traits de graduation numérotés correspondant à 1 ml (= 1 mg de captopril) et des graduations intermédiaires correspondant à 0,2 ml de solution (= 0,2 mg de captopril).

Noyada 25 mg/5 ml, solution buvable est fourni avec les dispositifs d'administration suivants :
- Une seringue de 5 ml avec des traits de graduation numérotés correspondant à 1 ml (= 5 mg de captopril) et des graduations intermédiaires correspondant à 0,2 ml de solution (= 1 mg de captopril).
- Un godet doseur de 30 ml avec des traits de graduation numérotés correspondant à 5 ml (= 25 mg de captopril) et des graduations intermédiaires correspondant à 1 ml (= 5 mg de captopril).

POSOLOGIE :

La dose doit être adaptée en fonction du profil du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et de sa réponse tensionnelle. La dose maximale journalière recommandée est de 150 mg.

Noyada peut être administré avant, pendant ou après les repas.

Hypertension artérielle :

La dose initiale recommandée est de 25 à 50 mg par jour en 2 prises. La dose peut être augmentée par paliers, en respectant des intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à 100 à 150 mg/jour en 2 prises pour atteindre la pression artérielle cible. Noyada peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment les diurétiques thiazidiques. Un schéma posologique d'une prise par jour peut être approprié en cas d'association avec un antihypertenseur comme les diurétiques thiazidiques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

Chez les patients présentant un système rénine-angiotensine aldostérone très actif (hypovolémie, hypertension rénovasculaire, décompensation cardiaque), il est préférable d'administrer une dose initiale de 6,25 mg ou 12,5 mg une fois par jour. L'instauration de ce traitement doit se faire de préférence sous surveillance médicale rapprochée. Ces doses seront ensuite administrées 2 fois par jour. La posologie pourra être augmentée graduellement jusqu'à 50 mg par jour en 1 ou 2 prises et si nécessaire jusqu'à 100 mg par jour en 1 ou 2 prises.

Insuffisance cardiaque :

Le traitement par captopril devra être initié sous étroite surveillance médicale. La dose initiale habituelle est de 6,25 à 12,5 mg par jour répartis en 2 ou 3 prises. La titration jusqu'à la dose efficace (75 à 150 mg par jour) doit se faire en fonction de la réponse du patient, de son statut clinique et la tolérance, jusqu'à un maximum de 150 mg par jour en 2 prises. La dose doit être augmentée par paliers, en respectant des intervalles d'au moins 2 semaines afin d'évaluer la réponse du patient.

Infarctus du myocarde :
- Traitement de courte durée :

  Le traitement par captopril sera initié en milieu hospitalier le plus tôt possible après le début des signes et/ou symptômes chez des patients hémodynamiquement stables. Une dose test de 6,25 mg est administrée puis 2 heures après une dose de 12,5 mg et 12 heures après une dose de 25 mg. Le lendemain, le captopril sera administré à la dose de 100 mg/jour en 2 prises pendant 4 semaines si la tolérance hémodynamique du patient le permet.

  A la fin de ces 4 semaines de traitement, l'état du patient sera réévalué avant prise de décision thérapeutique pour la phase de post-infarctus du myocarde.
- Traitement chronique :

  Si le traitement par captopril n'a pas été débuté à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde dans les 24 premières heures, il est suggéré de commencer le traitement entre le 3e et le 16e jour de l'infarctus dès que les conditions de mise sous traitement sont réunies (stabilité hémodynamique ; prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).

  La mise en route du traitement, jusqu'à ce que soit atteinte la dose de 75 mg, sera réalisée en milieu hospitalier sous surveillance stricte, notamment tensionnelle.

  La dose initiale doit être faible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement est initié à la dose de 6,25 mg suivi par 12,5 mg 3 fois par jour pendant 2 jours puis de 25 mg 3 fois par jour si la tolérance hémodynamique du patient le permet.

  La dose recommandée pour une cardioprotection efficace dans le traitement au long cours est de 75 mg à 150 mg par jour en deux ou trois prises.

  En cas d'hypotension symptomatique, comme dans l'insuffisance cardiaque, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite pour permettre d'atteindre la dose d'équilibre de captopril. Le cas échéant, la dose de captopril sera adaptée en fonction de la tolérance clinique du patient.

  Le captopril peut être associé aux autres traitements de l'infarctus du myocarde tels que les thrombolytiques, les bêta-bloquants, l'aspirine.

Néphropathie diabétique :

Chez les patients souffrant de néphropathie diabétique du diabète de type I, la posologie quotidienne recommandée de captopril est de 75 à 100 mg, répartis en plusieurs prises. Si une nouvelle diminution de la pression artérielle est souhaitée, un autre traitement antihypertenseur peut être associé.

Insuffisance rénale :

Le captopril étant principalement éliminé par les urines, la dose devra être réduite ou l'intervalle entre les doses devra être augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'association avec un traitement diurétique, il est préférable d'utiliser un diurétique de l'anse (par ex furosémide) plutôt qu'un diurétique thiazidique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

En cas d'insuffisance rénale, les doses journalières suivantes sont recommandées afin d'éviter une accumulation du captopril.

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Doses initiales recommandées (mg)	Doses journalières maximales (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Sujet âgé :

Comme avec les autres antihypertenseurs, il faudrait envisager d'initier le traitement à une dose initiale inférieure (6,25 mg deux fois par jour) chez les sujets âgés qui peuvent présenter une fonction rénale altérée et d'autres dysfonctions organiques (voir ci-dessus et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une titration de la dose devra être faite en fonction de la pression artérielle obtenue et la dose devra être la plus faible possible pour atteindre un contrôle adéquat.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du captopril n'ont pas été entièrement établies. L'utilisation du captopril chez les enfants et les adolescents doit être instaurée sous surveillance médicale étroite. La dose initiale de captopril est d'environ 0,3 mg/kg de poids corporel par jour répartis en 3 prises égales. Chez les patients nécessitant des précautions particulières (enfant présentant une insuffisance rénale, nourrisson prématuré, nouveau-nés et nourrissons car leur fonction rénale est différente de celle des enfants plus âgés et des adultes), la dose initiale doit être seulement de 0,15 mg/kg de poids corporel. Le captopril est généralement administré aux enfants 3 fois par jour, mais les doses et intervalles de doses doivent être adaptés individuellement selon la réponse du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale uniquement.

Substitution de Noyada avec différentes formulations de captopril :

Une fois la titration faite jusqu'à la dose efficace, le traitement par Noyada solution buvable doit être maintenu. En cas de nécessité de substitution par une autre formulation de captopril, une nouvelle titration devra être effectuée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au captopril, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Noyada à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypotension :

De rares cas d'hypotension ont été observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique peut survenir plus particulièrement chez des patients hypertendus en état de déplétion hydrosodée suite à un traitement diurétique important, un régime hyposodé, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse. La déplétion hydrosodée doit être corrigée avant d'administrer un inhibiteur de l'enzyme de conversion et une dose initiale plus faible doit être envisagée.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypotension et il est recommandé d'instaurer le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à une dose initiale plus faible. La prudence est de rigueur en cas d'augmentation de la dose de captopril ou du diurétique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque.

Comme avec tout antihypertenseur, une baisse excessive de la pression artérielle peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale.

Si une hypotension se développe, le patient doit être placé en position allongée. Un remplissage volémique par une solution saline administrée par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire :

Le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale augmente chez les patients avec sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. La perte de la fonction rénale peut survenir même en cas de modification légère de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite avec des posologies faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ⩽ 40 ml/min), la dose initiale de captopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration), puis en fonction de la réponse du patient au traitement. Une surveillance régulière du potassium et de la créatinine relèvent de la pratique médicale habituelle chez ces patients.

Angio-œdème :

Un angio-œdème des extrémités, de la face, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte ou du larynx peut apparaître chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, particulièrement lors des premières semaines du traitement. Cependant, dans de rares cas, un angio-œdème sévère peut survenir après un traitement de longue durée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

En cas de survenue d'un angio-œdème, le traitement doit être interrompu immédiatement. Un angio-œdème affectant la langue, la glotte ou le larynx peut être fatal. Un traitement d'urgence doit être initié. Le patient doit être hospitalisé et gardé sous observation pendant au moins 12 à 24 heures et ne doit pas sortir de l'hôpital avant résolution complète des symptômes.

Il a été rapporté que les patients de couleur noire recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine présentaient une incidence plus élevée d'angio-œdème en comparaison aux patients qui ne sont pas de couleur noire.

Les patients avec antécédent d'angio-œdème non lié à un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent présenter un risque plus élevé d'angio-œdème lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).

Un angio-œdème intestinal a également été très rarement rapporté chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas préalablement d'angio-œdème du visage et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiqué par tomodensitométrie ou échographie abdominales ou au cours de la chirurgie, et les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Un angio-œdème intestinal doit être envisagé lors du diagnostic différentiel chez les patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine présentant une douleur abdominale (cf Effets indésirables).

Toux :

Une toux a été rapportée suite à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non productive et caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante et parfois une issue fatale. On ignore le mécanisme de ce syndrome. Les patients sous traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion présentant un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et recevoir une surveillance médicale appropriée.

Hyperkaliémie :

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le captopril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, et ceux recevant un traitement associé à des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou les patients prenant d'autres médicaments hyperkaliémiants (par exemple, l'héparine). Si l'administration concomitante de ces produits est considérée comme nécessaire, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement.

Lithium :

L'association de lithium et de captopril n'est pas recommandée (cf Interactions).

Rétrécissement aortique et mitral/myocardiopathie hypertrophique obstructive :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un rétrécissement valvulaire ou un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche et évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.

Neutropénie/agranulocytose :

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombopénie et une anémie ont été rapportées chez les patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont le captopril. La neutropénie survient rarement chez les patients à fonction rénale normale et ne présentant pas d'autres facteurs de risque. Le captopril doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients ayant une collagénose, chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur, en cas de traitement par allopurinol ou procaïnimide ou en cas d'association de ces facteurs de risque, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale pré-existante. Certains de ces patients ont présenté des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive.

Si le captopril est administré à ces patients, il est conseillé d'effectuer une numération des globules blancs et de la formule leucocytaire avant le début du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement par captopril et périodiquement par la suite. Pendant le traitement, chaque patient doit recevoir comme consigne de signaler tout signe d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) et une numération de la formule leucocytaire doit être effectuée. Le captopril et tout autre traitement concomitant en cause (cf Interactions) seront interrompus si une neutropénie (granulocytes neutrophiles < 1000/mm³) est détectée ou suspectée.

Chez la plupart des patients, la numération des neutrophiles revient rapidement à la normale après arrêt du captopril.

Protéinurie :

Une protéinurie peut survenir, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale pré-existante ou recevant des doses relativement élevées d'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Une protéinurie totale excédant 1 g par jour a été observée chez environ 0,7 % des patients traités par captopril. La majorité des patients avait une pathologie rénale préexistante ou avait reçu des doses relativement élevées de captopril (plus de 150 mg/jour) ou les deux. Un cinquième des patients protéinuriques ont présenté un syndrome néphrotique. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou totalement régressé en six

mois, que le traitement par captopril ait été poursuivi ou non.
Les patients atteints de protéinurie ont rarement présenté des altérations des paramètres de la fonction rénale, tels que l'urée ou la créatinine. Une estimation de la protéinurie (« test-bandelette » sur les premières urines du matin) doit être effectuée, avant le début du traitement et périodiquement par la suite, chez les patients avec antécédents de pathologie rénale.
Réactions anaphylactoïdes lors d'une désensibilisation :
Des réactions anaphylactoïdes prolongées, menaçant le pronostic vital ont rarement été rapportées chez des patients suivant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère alors qu'ils recevaient un traitement par un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion. Chez les mêmes patients, l'arrêt temporaire de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion a permis d'éviter ces réactions mais celles-ci sont réapparues suite à une reprise involontaire. Par conséquent, une surveillance particulière doit être exercée chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion qui suivent ce type de désensibilisation.
Réactions anaphylactoïdes lors d'une dialyse à haut débit/apharèse des lipoprotéines (LDL) :
Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés avec des membranes de dialyse à haut débit ou soumis à une aphérèse des lipoprotéines de faible densité par absorption sur dextrane sulfate. Chez ces patients, un changement de type de membrane de dialyse ou de classe de médicament doit être envisagé.
Intervention chirurgicale/anesthésie :
Une hypotension peut survenir chez des patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou traités par un agent anesthésique connu pour faire baisser la pression artérielle. En cas d'hypotension celle-ci pourra être corrigée par un remplissage volémique.
Patients diabétiques :
La glycémie fera l'objet d'une surveillance particulière chez les patients diabétiques préalablement traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, notamment pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
Origine ethnique :
Comme observé avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le captopril est apparemment moins actif sur la pression artérielle chez les personnes noires que chez les autres personnes, probablement en raison d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population noire hypertendue.
Grossesse :
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Population pédiatrique :
Nouveau-nés :
La réponse au traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est très variable chez les nouveau-nés, et certains développent une hypotension profonde même à de faibles doses ; le traitement doit être initié à une dose test qui sera augmentée avec précaution. Des effets indésirables comme une apnée, des convulsions, une insuffisance rénale et une hypotension sévère non prévisible sont très fréquents au cours du premier mois de vie, par conséquent il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec précaution, en particulier chez les nouveau-nés prématurés.
Les patients prématurés traités par captopril présentent un risque d'oligurie.
La surveillance de routine des nourrissons traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion doit comprendre des évaluations de la fonction rénale, de la pression artérielle et des mesures de la saturation en oxygène transcutanées.
Enfants plus âgés :
Comme pour les nouveau-nés, les enfants plus âgés peuvent présenter une hypotension sévère après administration de captopril. Une dose test initiale faible doit être administrée au patient en position allongée afin d'éviter une hypotension grave et une tachycardie. Comme chez les adultes, une hyperkaliémie peut survenir en association avec des diurétiques épargneurs de potassium. La surveillance de routine doit inclure des évaluations de la fonction rénale. Les doses doivent être réduites chez les patients présentant une insuffisance rénale.
Une leucopénie a été rapportée chez des enfants présentant une insuffisance rénale et traités par captopril.
Noyada ne contenant pas d'agent de masquage de goût, il y a une possibilité de manque d'observance du patient qu'il est nécessaire de surveiller pour assurer la posologie appropriée.
Noyada est disponible en deux dosages : 5 mg/5 ml et 25 mg/5 ml ; la prudence est de rigueur afin de s'assurer que le bon dosage est donné au patient. Le médecin doit prescrire le dosage le plus approprié en fonction des besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Excipient :
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 2,3 mmol de sodium par dose journalière maximum de solution buvable à 5 mg/5 ml, et 0,46 mmol de sodium par dose journalière maximum de solution buvable à 25 mg/5 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments en potassium :
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments en potassium, ou les sels de régime contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, ils doivent être utilisés avec précaution et avec un contrôle fréquent de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Diurétiques (thiazidiques ou diurétique de l'anse) :
Un traitement préalable avec des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par le captopril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par arrêt du diurétique, par augmentation de la prise sodée ou hydrique et l'initiation d'un traitement par une faible dose de captopril. Cependant, les études spécifiques avec l'hydrochlorotiazide ou le furosémide n'ont pas mis en évidence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.
Autres agents antihypertenseurs :
Le captopril a été administré sans problème avec d'autres antihypertenseurs communément utilisés (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques à longue durée d'action). L'administration concomitante de ces agents peut potentialiser les effets hypotenseurs du captopril. Un traitement concomitant par nitroglycérine et autres dérivés nitrés ou par vasodilatateurs devra être administré avec prudence.
Alpha-bloquants :
L'administration concomitante d'alpha-bloquants peut augmenter les effets antihypertenseurs du captopril et le risque d'hypotension orthostatique.
Traitement de l'infarctus aigu du myocarde :
Le captopril peut être administré en association avec l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), les thrombolytiques, les bêta-bloquants et/ou les dérivés nitrés chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde.
Lithium :
Une augmentation réversible de la lithémie et de la toxicité du lithium a été rapportée lors de l'administration concomitante de lithium et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et amplifier le risque déjà accru avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de toxicité du lithium. L'association de captopril avec le lithium est déconseillée, mais si l'association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de la lithémie doit être effectuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques :
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent augmenter les effets hypotenseurs de certains antidépresseurs tricycliques et des antipsychotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il existe un risque d'hypotension orthostatique.
Allopurinol, procaïnamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs :
L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut augmenter le risque de leucopénie et particulièrement lorsque ce dernier est utilisé à des doses supérieures à celles actuellement recommandées.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
Il a été décrit un effet additif des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'augmentation de la kaliémie, tandis que la fonction rénale peut décroître. En principe, ces effets sont réversibles. De rares cas d'insuffisance rénale aiguë peuvent survenir, particulièrement chez les patients à fonction rénale altérée comme les personnes âgées ou les personnes déshydratées. Une administration chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.
Sympathomimétiques :
Ils peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; les patients doivent être surveillés étroitement.
Antidiabétiques :
Les études pharmacologiques ont montré que les IEC, dont le captopril, peuvent renforcer les effets hypoglycémiants de l'insuline et des antidiabétiques oraux, tels que les sulfonylurées. Si semblable interaction – très rare – survient, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de l'antidiabétique en cas de traitement simultané par IEC.
Examens biologiques :
Le captopril peut conduire à un faux positif lors de la recherche urinaire d'acétone.
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren, est associé à une fréquence plus élevée des effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^er^ trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^er^ trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue.
A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux IEC au cours des 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^e^ trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
Les données limitées de pharmacocinétique montrent des concentrations très faibles dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent pas cliniquement pertinentes, l'administration de Noyada est déconseillée au cours de l'allaitement des enfants prématurés et au cours des premières semaines de vie, en raison du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et du manque d'expérience clinique.
Dans le cas des enfants plus âgés, l'administration de Noyada au cours de l'allaitement peut être envisagée si ce traitement est nécessaire pour la mère et que l'apparition de tout effet indésirable est surveillée chez l'enfant.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine. Aucun effet sur la fertilité n'a été détecté dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme avec les autres antihypertenseurs, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être réduite, au début du traitement, à la modification de la posologie et lors de la prise concomitante d'alcool. Cependant, ceci est fonction de la sensibilité individuelle du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés avec le captopril et présentés ci-dessous sont classés par ordre de fréquence, selon la convention suivante : effets très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) et très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 1. Effets indésirables rapportés avec le captopril au cours des études cliniques et de l'expérience après commercialisation

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Neutropénie/agranulocytose, pancytopénie, particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée, anémie (y compris aplasique et hémolytique), thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies auto-immunes et/ou anticorps antinucléaires positifs
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Anorexie
Très rare	Hyperkaliémie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Troubles du sommeil
Très rare	Confusion, dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Altération du goût, sensations vertigineuses
Rare	Somnolence, céphalées et paresthésie
Très rare	Incidents cérébrovasculaires, y compris accident vasculaire cérébral et syncope
Affections oculaires	
Très rare	Vision trouble
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations
Très rare	Arrêt cardiaque, choc cardiogénique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, syndrome de Raynaud, flush, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux sèche et irritative (non productive) et dyspnée
Très rare	Bronchospasme, rhinite, alvéolite allergique/pneumopathie à éosinophiles
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, irritations gastriques, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale
Rare	Angio-œdème intestinal, stomatite/ulcération aphteuses
Très rare	Glossite, ulcère gastro-duodénal, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Insuffisance hépatique et cholestase (incluant l'ictère), hépatite, éventuellement nécrotique, enzymes hépatiques et bilirubine élevés
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit avec ou sans rash, rash, et alopécie
Peu fréquent	Angio-œdème
Très rare	Urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, photosensibilité, érythrodermie, réactions pemphigoïdes et dermatite exfoliatrice
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Troubles de la fonction rénale dont insuffisance rénale, polyurie, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions
Très rare	Syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur thoracique, fatigue, malaise
Très rare	Fièvre
Investigations	
Très rare	Protéinurie, éosinophilie, hyperkaliémie, hyponatrémie, augmentation de l'urémie, de la créatinine et de la bilirubine sériques, baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des leucocytes, des plaquettes, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation

Population pédiatrique :
Les effets indésirables les plus importants observés dans la population pédiatrique étaient une toux sèche persistante, une hyperkaliémie, un angio-œdème, une diminution du taux de filtration glomérulaire, une hypotension, une neutropénie, une insuffisance hépatique et des troubles de la fonction rénale.
Les réactions le plus fréquemment observées au cours du traitement par captopril étaient maux de tête, tachycardie, vomissements, troubles posturaux, anémie, éruptions cutanées et anorexie.
Des effets indésirables comme une apnée, des convulsions, une insuffisance rénale et une hypotension sévère non prévisible sont très fréquents au cours du premier mois de vie, par conséquent il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec précaution, notamment chez les nouveau-nés prématurés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).
Les patients prématurés traités par captopril présentent un risque d'oligurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage sont une hypotension sévère, choc, stupeur, une bradycardie, un désordre électrolytique et une insuffisance rénale.

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, de préférence en unité de soins intensifs. Les niveaux sériques d'électrolytes et la créatinine doivent être fréquemment surveillés, ainsi que la pression artérielle. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes.

En cas d'ingestion récente, des mesures doivent être prises pour empêcher l'absorption et accélérer l'élimination, par exemple le lavage gastrique, l'administration d'agents adsorbants et de sulfate de sodium dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

En cas d'hypotension, mettre le patient en position adaptée au choc et administrer rapidement un supplément de chlorure de sodium et soluté de remplissage. Un traitement par angiotensine II peut être envisagé.

La bradycardie ou une réaction vagale étendue doivent être traitées par l'administration d'atropine. La pose d'un pacemaker peut être envisagée.

Le captopril est hémodialysable. L'utilisation de membranes de haut flux en polyacrylonitrile est déconseillée.

La naloxone a été utilisée à la fois avec et sans succès pour réduire l'hypotension associée à un surdosage en captopril.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC : C09AA01.

Le captopril est un inhibiteur compétitif hautement spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Le bénéfice des inhibiteurs de l'enzyme de conversion semble résulter essentiellement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone plasmatique. La rénine est une enzyme endogène produite par les reins, et libérée dans la circulation où elle convertit l'angiotensinogène en angiotensine I, un décapeptide relativement inactif.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (une peptidyldipeptidase) convertit l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant, qui provoque une vasoconstriction artérielle et augmente la pression sanguine. Elle est aussi responsable de la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine entraîne la diminution de l'angiotensine II plasmatique. Il en résulte une diminution de l'activité vasopressive et de la sécrétion d'aldostérone. Cette dernière diminution est faible, mais elle peut entraîner une légère augmentation de la kaliémie, associée à une perte de sodium et de liquides.

Lorsque l'angiotensine II n'exerce plus de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine, l'activité de la rénine plasmatique augmente.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine dégrade également la bradykinine, un peptide de type kinine (puissant vasodilatateur), en métabolites inactifs. Par conséquent, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine entraîne l'augmentation du système kallikréine-kinine circulant et local, ce qui contribue à la vasodilatation périphérique par activation du système des prostaglandines. Ce mécanisme, qui est responsable de certains effets secondaires, pourrait jouer un rôle dans l'effet hypotenseur du captopril.

L'activité anti-hypertensive après une prise unique par voie orale de captopril est en général maximale entre 60 et 90 minutes après la prise. La durée d'action est dose-dépendante. La baisse de la pression artérielle peut être progressive, et plusieurs semaines de traitement peuvent être nécessaires pour atteindre un effet thérapeutique optimal. Les effets antihypertenseurs du captopril et des diurétiques thiazidiques sont cumulatifs.

Chez les patients présentant une hypertension, le captopril entraîne une baisse de la tension artérielle en décubitus et en orthostatisme, sans induire la moindre hausse compensatoire du rythme cardiaque, ni de rétention hydrosodée.

Dans les études hémodynamiques, le captopril a provoqué une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. En général, il n'y avait pas de modifications cliniquement pertinentes du débit plasmatique rénal ou du taux de filtration glomérulaire. Pour la plupart des patients, l'activité antihypertensive se manifeste environ 15 à 30 minutes après la prise par voie orale du captopril ; l'effet maximal étant atteint après 60 à 90 minutes. La baisse maximale de la pression artérielle pour une dose définie de captopril était généralement visible après trois à quatre semaines.

A la dose journalière recommandée, l'effet antihypertenseur persiste même pendant un traitement à long terme. L'interruption temporaire du captopril ne provoque pas d'augmentation rapide et excessive de la tension artérielle (effet rebond). Le traitement de l'hypertension par captopril entraîne également une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les études hémodynamiques chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ont indiqué que le captopril provoquait une diminution de la résistance périphérique totale et un effet vasodilatateur veineux. Cela entraîne une diminution de la pré-charge et de la post-charge du cœur (baisse de la pression de remplissage ventriculaire). De plus, des augmentations du débit cardiaque, de l'index cardiaque et de la capacité d'exercice ont été observées au cours du traitement par captopril.

Dans une large étude contrôlée versus placebo chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\leqslant$ 40 %) après infarctus du myocarde, il est apparu que le captopril (initié entre le 3[e] et le 16[e] jour après l'infarctus) a prolongé la survie et a réduit la mortalité cardiovasculaire par une réduction de l'évolution vers l'insuffisance cardiaque symptomatique et réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en comparaison au placebo. Il y avait également une réduction des récidives d'infarctus du myocarde et des revascularisations cardiaques et/ou de la nécessité de traitements complémentaires par diurétiques et/ou digitaliques ou une augmentation de leur dosage en comparaison au placebo.

Une analyse rétrospective a montré que le captopril avait réduit les récidives d'infarctus du myocarde et les revascularisations cardiaques (aucun d'eux n'était des critères de l'étude).

Une autre large étude contrôlée versus placebo chez des patients présentant un infarctus du myocarde a montré que le captopril (administré dans les 24 heures et poursuivi pendant un mois) réduit significativement la mortalité totale après 5 semaines en comparaison au placebo. L'effet bénéfique du captopril sur la mortalité totale restait détectable même après une année. Aucune indication d'un effet négatif lié à la mortalité précoce le premier jour du traitement n'a été découverte.

Les effets cardioprotecteurs du captopril sont observés quel que soit l'âge, le sexe du patient, la localisation de l'infarctus et les traitements associés à l'efficacité démontrée dans le post-infarctus (thrombolytiques, bêtabloquants et aspirine).

Néphropathie associée au diabète de type I :

Un essai multicentrique contrôlé versus placebo en double aveugle a montré que l'administration du captopril chez des patients présentant un diabète insulino-dépendant avec protéinurie, associée ou non à une hypertension artérielle (l'administration simultanée d'autres antihypertenseurs pour contrôler la tension artérielle était autorisée), a entraîné une réduction significative (51 %) du temps de doublement de la créatininémie et une réduction significative (51 %) de l'insuffisance rénale en phase terminale (dialyse ou transplantation rénale) et de la mortalité en comparaison au placebo. Chez les patients atteints de diabète avec microalbuminurie, le traitement par le captopril réduisait l'excrétion d'albumine dans les deux ans.

Les effets du traitement par le captopril sur la préservation de la fonction rénale complètent les bénéfices induits par la baisse de la tension artérielle.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le captopril est actif par voie orale sans nécessiter de biotransformation. L'absorption minimale moyenne est d'environ 75 %. Les pics plasmatiques sont atteints dans les 60-90 minutes. La présence d'aliments dans le tube digestif réduit l'absorption d'environ 30-40 %. Environ 25-30 % de la substance circulante sont liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination apparente du captopril inchangé dans le sang est d'environ 2 heures. Plus de 95 % de la dose absorbée sont éliminés dans les urines en 24 heures ; 40-50 % sont sous forme inchangée et le reste est formé de métabolites disulphides inactifs (captopril disulphide et captopril cysteine disulphide). L'insuffisance rénale peut induire une accumulation. En conséquence, la dose doit être réduite et/ou l'intervalle entre les prises allongé chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Au cours d'une étude de bioéquivalence, croisée, randomisée, à dose unique, le pic plasmatique de captopril après administration orale d'un comprimé de référence à 25 mg (Cmax 268,821 ± 114,5752 ng/ml) a été légèrement plus élevé que celui observé après administration de Noyada 25 mg/5 ml (Cmax 229,796 ± 60,9135 ng/ml).

Les études animales démontrent que le captopril ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

Allaitement :

Après administration d'une dose de 100 mg de captopril administré par voie orale 3 fois par jour, chez 12 femmes, les concentrations maximales de captopril dans le lait étaient de 4,7 µg/L 3,8 heures après la prise. On estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,002 % de la dose quotidienne de captopril de la mère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées chez l'animal pendant l'organogenèse avec le captopril n'ont montré aucun effet tératogène mais le captopril a entraîné une toxicité fœtale dans plusieurs espèces, incluant une mortalité fœtale en fin de grossesse, un retard de croissance et une mortalité post-natale chez le rat.

Le captropil n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour. Les données précliniques basées sur les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie à dose répétée, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène, n'ont pas révélé d'autres risques spécifiques pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Solution buvable à 5 mg/5 ml : 1 an.
- Solution buvable à 25 mg/5 ml : 6 mois.

A utiliser dans les 21 jours suivant la première ouverture. Ne pas mettre au réfrigérateur.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930100547 (2017) sol buv à 5 mg/5 ml.
3400930100554 (2017) sol buv à 25 mg/5 ml.

Pris en charge par les collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité sociale :

Chez l'enfant de moins de 6 ans, ainsi que chez l'enfant et l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans les indications :

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque.
- Néphropathie diabétique du diabète de type I : traitement de la néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulinodépendant.

Chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans l'indication :

- Infarctus du myocarde :
  - Traitement de courte durée (4 semaines) : dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.
  - Prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leqslant$ 40 %).

Demandes d'admission (remboursement Sécurité sociale et agrément aux collectivités) au titre de l'AMM à l'étude.

Titulaire de l'AMM : Martindale Pharmaceuticals Ltd, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Royaume-Uni.

Exploitant :

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

NOZINAN ®

lévomépromazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 25 mg (jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé sécable à 100 mg (jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 40 mg/ml :

Flacon de 30 ml avec compte-gouttes (1200 gouttes, soit 1200 mg de lévomépromazine).

Modèle hospitalier : Flacon de 125 ml avec seringue doseuse pour administration orale (le flacon contient 5 g de lévomépromazine).

Solution injectable IM à 25 mg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Lévomépromazine (DCI)	25 mg
ou	100 mg

(sous forme de maléate acide : 33,8 mg/cp 25 mg ; 135 mg/cp 100 mg)

Excipients (communs) : lactose, amidon de blé, silice hydratée, dextrine blanche, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, polyéthylène 20 000 (PEG 20 000), oxyde de titane, oxyde de fer jaune.

Excipient à effet notoire : lactose, amidon de blé.

Solution buvable :	*p ml*
Lévomépromazine (DCI)	40 mg

(sous forme de chlorhydrate : 44,4 mg/ml)

Excipients : acide ascorbique, acide citrique monohydraté, saccharose, glycérol, alcool, huile essentielle d'orange douce déterpénée, vanilline, caramel (E 150), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose, alcool.

Titre alcoolique : 16 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 130 mg d'alcool par dose de 40 mg de principe actif.

Flacon de 30 ml avec compte-gouttes : 1 goutte contient 1 mg de lévomépromazine.

Flacon de 125 ml avec seringue doseuse : 1 ml de solution correspond à 40 gouttes, soit 40 mg de lévomépromazine.

Solution injectable IM :	*p ampoule*
Lévomépromazine (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 27,78 mg/ampoule)

Excipients : acide ascorbique, sulfite de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

Excipient à effet notoire : sulfite de sodium (E221).

DC INDICATIONS

Comprimés à 25 mg et à 100 mg :

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Solution buvable à 40 mg/ml :

Chez l'adulte :

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

Solution injectable IM à 25 mg/ml :

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement.

Formes comprimé et solution buvable : la dose journalière sera soit prise le soir au coucher, soit répartie en 3 prises au moment des repas.

Comprimés à 25 mg et à 100 mg :

Réservé à l'adulte.

Voie orale.

La posologie est de 25 à 200 mg/jour.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 400 mg/jour maximum.

Solution buvable à 40 mg/ml :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.

A titre d'information :

- Flacon de 30 ml muni d'un compte-gouttes : 1 goutte contient 1 mg de lévomépromazine.
- Flacon de 125 ml avec seringue doseuse : 1 ml correspond à 40 mg de lévomépromazine.

Voie orale.

Chez l'adulte :

La posologie est de 25 à 200 mg/jour.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 400 mg/jour maximum.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

La posologie est de 0,5 à 2 mg/kg/jour.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé.

Solution injectable IM à 25 mg/ml :

Réservé à l'adulte.

Voie injectable intramusculaire.

La posologie quotidienne est de 25 à 200 mg maximum.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la lévomépromazine ou à l'un des autres constituants.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Antécédent d'agranulocytose.

- En association avec :
  - les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) ;
  - le citalopram, l'escitalopram ;
  - l'hydroxyzine ;
  - la pipéraquine ;
  - la dompéridone.
- Comprimés à 25 mg et 100 mg : chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.
- Syndrome malin des neuroleptiques :
  En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- Allongement de l'intervalle QT :
  La lévomépromazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointe, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (cf Effets indésirables). Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

  Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.
- Accident vasculaire cérébral :
  Dans des études cliniques randomisées *versus* placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- Patients âgés déments :
  Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
  Les analyses de 17 études contrôlées *versus* placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).
  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Nozinan et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- La survenue d'un iléus paralytique peut être révélé par une distension et des douleurs abdominales impose une prise en charge en urgence.
- De très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (cf Interactions).
- Comprimés :
  Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
  Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Solution buvable :
  Chez l'enfant, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant. L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.
  En raison de la présence de saccharose, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
  Ce médicament contient 16 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 130 mg d'alcool par dose, ce qui équivaut à 3,2 ml de bière, 1,33 ml de vin pour 40 mg de principe actif. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Solution injectable :
  Ce médicament contient du sulfite et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La surveillance du traitement par la lévomépromazine doit être renforcée :

- chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène ; la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement ;
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (cf Effets indésirables).

Les patients traités par antipsychotiques, incluant Nozinan, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Solution injectable :

Il est conseillé de maintenir le décubitus au moins une heure après l'injection en raison du risque d'hypotension.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, pimozide, pipotiazine, pipampérone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol), autres médicaments tels que : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandetanib, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Sodium (oxybate de) majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique (lithémie) régulière, notamment en début d'association.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants (pour les comprimés et la solution buvable) : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude spécifique chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer l'effet de la lévomépromazine sur la reproduction.

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Dans l'espèce humaine, le risque tératogène de la lévomépromazine n'a pas été évalué. Différentes études épidémiologiques prospectives conduites avec d'autres phénothiazines ont conclu à des résultats contradictoires concernant le risque tératogène.

L'utilisation de lévomépromazine n'est pas recomman-

dée au cours de la grossesse sauf si la situation clinique de la patiente le justifie.

Les neuroleptiques injectables utilisés dans les situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Nozinan) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance.

Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

La solution buvable contenant de l'alcool, elle est déconseillée chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.

ALLAITEMENT :

La lévomépromazine passe dans le lait maternel humain. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données sur la fertilité chez les animaux. La lévomépromazine peut entraîner une hyperprolactinémie et des troubles de la fonction de reproduction (cf Effets indésirables) pouvant avoir un effet sur la fertilité féminine et/ou masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dès les faibles doses :

Troubles neurovégétatifs :
- Hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, voire iléus paralytique, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles neuropsychiques :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

A doses plus élevées :

Troubles neuropsychiques :
- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...).
- Syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
  - hyperkinéto-hypertonique, excitomoteur,
  - akathisie.
- Dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Troubles neurovégétatifs :
- Effets anticholinergiques : de très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles endocriniens et métaboliques :
- Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.
- Dysrégulation thermique.
- Prise de poids.
- Hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rarement et dose-dépendants :

Troubles cardiaques :
- Allongement de l'intervalle QT.
- De très rares cas de torsades de pointe ont été rapportés.

Plus rarement et non dose-dépendants :

Troubles cutanés :
- Réactions cutanées allergiques.
- Photosensibilisation.

Troubles hématologiques :
- Agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés.
- Leucopénie.

Troubles ophtalmologiques :
- Dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Affections hépatobiliaires :
- Augmentation des transaminases, ictère cholestatique, hépatite de type cholestatique, cytolytique et mixte.

Autres troubles observés :
- Positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique.
- Syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de priapisme.
- Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par les neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence inconnue) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Grossesse, puerpérium et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) : fréquence indéterminée.
- Affections du système nerveux : états confusionnels, convulsions : fréquence indéterminée.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) : fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Convulsions, syndrome parkinsonien gravissime, coma. Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT), qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique (code ATC : N05AA02 ; N : système nerveux central).

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques qui sont responsables :
- de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la lévomépromazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est faible ; les effets extrapyramidaux sont très modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Les concentrations sériques maximales sont atteintes en moyenne au bout de 1 à 3 heures après une prise orale, et 30 à 90 minutes après une injection intramusculaire.
- La biodisponibilité est de 50 %.
- La demi-vie de la lévomépromazine est très variable selon les sujets (15 à 80 heures).
- Les métabolites de la lévomépromazine sont des dérivés sulfoxydés et un dérivé déméthylé actif.
- L'élimination est urinaire et fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après première ouverture : Le médicament doit être conservé au maximum 6 mois à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution injectable :

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Solution buvable : le compte-gouttes doit être tenu verticalement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930742815 (1956/90, RCP rév 09.05.17) cp à 25 mg.
3400930742983 (1958/90, RCP rév 09.05.17) cp à 100 mg.
3400930743126 (1958/94, RCP rév 09.05.17) sol buv 30 ml.
3400955044611 (1958/94, RCP rév 09.05.17) sol buv 125 ml.
3400932725786 (1956/88, RCP rév 09.05.17) sol inj 25 mg/ml.

Prix : 3,58 € (20 comprimés à 25 mg).
11,73 € (20 comprimés à 100 mg).
6,43 € (flacon de 30 ml).
1,67 € (5 ampoules injectables).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

NPLATE®

romiplostim

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (de couleur blanche) *et solvant* (liquide clair et incolore) *pour solution injectable (SC) à 250 µg :* Flacon de poudre de 5 ml et seringue préremplie de 0,72 ml de solvant avec 1 adaptateur stérile de flacon + 1 seringue Luer-lock stérile de 1 ml + 1 aiguille sécurisée stérile + 4 compresses alcoolisées, boîte unitaire.

Poudre (de couleur blanche) *et solvant* (liquide clair et incolore) *pour solution injectable (SC) à 500 µg :* Flacon de poudre de 5 ml et seringue préremplie de 1,2 ml de solvant avec 1 adaptateur stérile de flacon + 1 seringue Luer-lock stérile de 1 ml + 1 aiguille sécurisée stérile + 4 compresses alcoolisées, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre : *p flacon*

Romiplostim* (DCI) .... 250 µg
ou 500 µg

Excipients (communs) : mannitol (E421), sucrose, L-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), polysorbate 20.

Solvant : eau ppi.

Poudre à 250 µg : Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 ml de solution contient 250 µg de romiplostim (500 µg/ml). Chaque flacon contient un surremplissage permettant la délivrance de 250 µg de romiplostim.

Poudre à 500 µg : Après reconstitution, un volume injectable de 1 ml de solution contient 500 µg de romiplostim (500 µg/ml). Chaque flacon contient un surremplissage permettant la délivrance de 500 µg de romiplostim.

* Le romiplostim est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules d'*Escherichia coli.*

DC INDICATIONS

Nplate est indiqué chez l'adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.

POSOLOGIE :

Nplate doit être administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Dose initiale :

La dose initiale de romiplostim est de 1 µg/kg de poids corporel.

Calcul de la dose :

Posologie initiale ou dose hebdomadaire suivante : Poids* (kg) x Dose (µg/kg) = Dose individuelle en µg
Volume à administrer : Dose en µg x 1 ml/500 µg = Volume à injecter en ml
Exemple : un patient de 75 kg à la dose initiale de 1 µg/kg de romiplostim - dose individuelle = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg - volume correspondant de solution de Nplate à injecter = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml

* Le poids corporel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose de romiplostim. Les ajustements de posologie sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes et sont effectués par palier de 1 µg/kg (cf tableau ci-après).

Ajustement de dose :

Le poids corporel du patient mesuré à l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose. La dose hebdomadaire de romiplostim doit être augmentée par palier de 1 µg/kg jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquettes $\geq$ 50 x 10^9/l. Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ($\geq$ 50 x 10^9/l pendant au moins 4 semaines à la même dose). Le taux de plaquettes devrait par la suite être évalué mensuellement. La dose maximale hebdomadaire de 10 µg/kg ne devrait pas être dépassée.

L'ajustement de dose se fait de la façon suivante :

Taux de plaquettes (x 10^9/l)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire par palier de 1 µg/kg
> 150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire par palier de 1 µg/kg
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient < 150 x 10^9/l, reprendre le traitement hebdomadaire à la dernière dose diminuée de 1 µg/kg

En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de 50 x 10^9/l après une réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ce cas, si la situation clinique est appropriée et suivant l'avis médical, des taux limites de plaquettes supérieurs peuvent être considérés pour réduire la dose (200 x 10^9/l) et pour interrompre le traitement (400 x 10^9/l).

Une perte de réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim aux posologies recommandées doit inciter à rechercher rapidement les facteurs étiologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Perte de réponse au romiplostim).

Arrêt du traitement :

Le traitement par le romiplostim doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10 µg/kg le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter des hémorragies cliniquement importantes.

Les patients doivent être suivis cliniquement de manière régulière et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin pour chaque patient. De plus, une évaluation relative à une splénectomie devra être réalisée chez les patients non splénectomisés. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés ($\geq$ 65 ans) :

Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients < 65 ans et les patients $\geq$ 65 ans (cf Pharmacodynamie). Ainsi, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient âgé. Il est toutefois recommandé une surveillance particulière chez ces patients en raison du faible nombre d'inclusions dans les essais cliniques effectués jusqu'à présent.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du romiplostim chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Le romiplostim ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh $\geq$ 7), sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque identifié de thrombose de la veine porte chez les patients présentant une thrombopénie, associée à une insuffisance hépatique, traitée par agonistes de la thrombopoïétine [TPO] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si l'utilisation du romiplostim est jugée nécessaire, le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de minimiser le risque de complications thromboemboliques.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé dans cette population. Nplate doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration sous-cutanée.

Après reconstitution de la poudre, Nplate solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Des précautions sont nécessaires lors de la préparation de Nplate pour calculer la dose et le volume d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution. Une attention particulière doit être portée pour s'assurer que le volume approprié de Nplate est prélevé dans le flacon en vue de l'administration par voie sous-cutanée - une seringue avec des graduations de 0,01 ml doit être utilisée.

Les patients qui ont un taux de plaquettes stable $\geq$ 50 x 10^9/l pendant au moins 4 semaines à la même dose peuvent, à la libre appréciation du médecin traitant, s'auto-injecter la solution injectable de Nplate. Les patients éligibles pour l'auto-injection de Nplate doivent être formés à la technique d'auto-injection.

Après les quatre premières semaines d'auto-injection, le patient devra réaliser la reconstitution et l'administration de Nplate en présence d'un professionnel de santé. Seuls les patients qui montrent une aptitude à reconstituer et à s'auto-administrer Nplate seront autorisés à continuer à le faire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux protéines dérivées d'*Escherichia coli.*

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'interruption du traitement :

La thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement par le romiplostim. Le risque de saignement augmente si le traitement par le romiplostim est interrompu alors qu'un traitement par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est en cours. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler toute diminution du taux de plaquettes et être pris en charge médicalement afin d'éviter tout saignement à l'arrêt du traitement par le romiplostim. En cas d'interruption du traitement par le romiplostim, il est recommandé de reprendre le traitement du PTI selon les recommandations usuelles de prise en charge. Une prise en charge médicale supplémentaire peut comprendre l'arrêt des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes.

Augmentation de la réticuline de la moelle osseuse :

L'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse semble être le résultat de la stimulation du récepteur à la TPO entraînant une augmentation du nombre de mégacaryocytes pouvant par la suite induire une production de cytokines. L'augmentation de la réticuline peut être évoquée lors de modifications morphologiques des cellules sanguines périphériques et peut être détectée par une biopsie de la moelle osseuse. Il est donc

recommandé de rechercher les anomalies cytologiques sur frottis sanguin et d'effectuer des numérations de la formule sanguine (NFS) avant et pendant le traitement par le romiplostim. Cf Effets indésirables pour les informations sur l'augmentation de la réticuline dans les essais cliniques avec le romiplostim.
Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur les frottis sanguins, l'administration de romiplostim doit être interrompue, un examen clinique doit être effectué et une biopsie de la moelle osseuse avec une coloration de la réticuline appropriée doit être envisagée. La comparaison avec une précédente biopsie de moelle osseuse, si disponible, doit être effectuée. Si l'efficacité est maintenue et si le frottis de sang périphérique est anormal, le médecin devra évaluer toutes les options cliniques, notamment la réalisation d'une biopsie de moelle osseuse, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par le romiplostim ou l'instauration d'un autre traitement du PTI.

Complications thrombotiques/thromboemboliques :
Un taux de plaquettes supérieur aux valeurs normales expose à un risque de complications thrombotiques/thromboemboliques. L'incidence des événements thrombotiques/thromboemboliques observés dans les études cliniques était de 6,0 % avec le romiplostim et de 3,6 % avec le placebo. Des précautions sont nécessaires en cas d'administration de romiplostim chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thromboembolie incluant, entre autres, des facteurs de risque héréditaires (par exemple Facteur V de Leiden) ou des facteurs de risque acquis (par exemple déficience d'ATIII, syndrome antiphospholipidique), un âge avancé, des patients ayant des périodes prolongées d'immobilisation, des pathologies malignes, des traitements contraceptifs ou hormono-substitutifs, une chirurgie ou un traumatisme, une obésité et un tabagisme. Chez des patients atteints de maladie hépatique chronique traités par le romiplostim, des cas d'événements thromboemboliques, incluant des thromboses de la veine porte, ont été rapportés. Le romiplostim doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Les recommandations d'ajustements de dose doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration).

Erreurs médicamenteuses :
Des erreurs médicamenteuses, incluant des surdosages et des sous-dosages, ont été rapportées chez des patients recevant Nplate ; les recommandations concernant le calcul de la dose et l'ajustement posologique doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration).
Le surdosage peut entraîner une augmentation excessive des taux de plaquettes associée à des complications thrombotiques/thromboemboliques. Si le taux de plaquettes augmente de façon excessive, arrêter Nplate et surveiller le taux de plaquettes. Reprendre le traitement par Nplate en suivant les recommandations de posologie et d'administration. Le sous-dosage peut se traduire par un taux de plaquettes plus bas que prévu et un risque potentiel de saignement. Le taux de plaquettes doit être surveillé chez les patients recevant Nplate (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

Progression des syndromes myélodysplasiques (SMD) existants :
Un rapport bénéfice/risque favorable du romiplostim a été établi uniquement pour le traitement de la thrombopénie associée au PTI chronique et le romiplostim ne doit pas être utilisé dans d'autres situations cliniques associées à une thrombopénie.
Chez les adultes et les patients âgés, le diagnostic de PTI doit avoir été confirmé par l'exclusion d'autres situations cliniques pouvant induire une thrombopénie, en particulier le diagnostic d'un SMD doit être éliminé. La réalisation d'une ponction et d'une biopsie de la moelle osseuse doit normalement avoir été réalisée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans, et ceux présentant des symptômes systémiques ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.
Au cours d'études cliniques évaluant le romiplostim chez des patients présentant un SMD, des cas d'augmentation transitoire des cellules blastiques ont été observés et des cas de progression de SMD en leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été signalés. Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des patients présentant un SMD, le traitement par le romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'un excès du nombre de cas de progression en LAM et d'une augmentation du nombre de cellules blastiques circulantes de plus de 10 % chez les patients recevant du romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM par rapport aux SMD de plus faible risque.
Le romiplostim ne doit pas être utilisé pour le traitement des thrombopénies dues aux SMD ou toute autre cause de thrombopénie autre que le PTI en dehors des essais cliniques.

Perte de réponse thérapeutique au traitement par le romiplostim :
En cas de diminution de la réponse ou d'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées, une recherche des facteurs étiologiques, incluant l'immunogénicité (cf Effets indésirables) et l'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse (cf ci-dessus) doit être effectuée.

Effets du romiplostim sur les globules rouges et les globules blancs :
Des modifications des taux de globules rouges (diminution) et de globules blancs (augmentation) ont été observées dans les études précliniques de toxicologie (chez le rat et le singe) ainsi que chez les patients présentant un PTI. Une anémie et une leucocytose concomitantes peuvent survenir (dans une fenêtre de 4 semaines) chez des patients, indépendamment du fait qu'ils soient splénectomisés ou non, mais ont été observées plus fréquemment chez les patients ayant subi une splénectomie au préalable. La surveillance de ces taux doit être envisagée chez les patients traités par le romiplostim.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions potentielles entre le romiplostim et d'autres médicaments coadministrés résultant de la liaison aux protéines plasmatiques restent inconnues.
Dans les essais cliniques, les médicaments utilisés pour le traitement du PTI en association avec le romiplostim comprenaient les corticoïdes, le danazol et/ou l'azathioprine, des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), et les immunoglobulines anti-D. Le taux de plaquettes doit être surveillé en cas d'association de romiplostim avec un autre médicament du traitement du PTI afin de s'assurer du maintien des taux de plaquettes dans l'intervalle recommandé (cf Posologie/Mode d'administration).
Les corticoïdes, le danazol et l'azathioprine peuvent être arrêtés ou voir leurs posologies diminuées quand ils sont utilisés en association avec le romiplostim (cf Pharmacodynamie). Le taux de plaquettes doit être surveillé en cas de diminution ou d'interruption des autres traitements du PTI, afin d'éviter que le taux de plaquettes ne descende en dessous du taux recommandé (cf Posologie/Mode d'administration).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du romiplostim chez la femme enceinte sont limitées ou inexistantes.
Les études effectuées chez l'animal ont montré que le romiplostim passe la barrière placentaire et augmente le taux de plaquettes chez le fœtus. Des pertes post-implantatoires et une légère augmentation de la mortalité périnatale des nouveau-nés ont également été constatées dans les études menées chez l'animal (cf Sécurité préclinique).
Le romiplostim n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :
On ignore si le romiplostim ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le romiplostim doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nplate n'a qu'une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Dans les essais cliniques, des épisodes transitoires de vertiges, de légers à modérés, ont été ressentis par certains patients.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI et ayant reçu du romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités par le romiplostim était de 91,5 % (248/271). La durée moyenne d'exposition au romiplostim de cette population de patients était de 50 semaines.
Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par Nplate comprennent : une réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'arrêt du traitement, une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse, des complications thrombotiques/thromboemboliques, des erreurs médicamenteuses et une progression du SMD existant en LAM. Les effets indésirables le plus fréquemment observés comprennent des réactions d'hypersensibilité (y compris des cas d'éruption cutanée, d'urticaire et d'angio-œdème) et des céphalées.

Tableau des effets indésirables :
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe de systèmes d'organes MedDRA et chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre d'incidence décroissant.

Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes Fréquences d'apparition/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures
Fréquent	Gastroentérite
Peu fréquent	Grippe, infection localisée, rhinopharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Myélome multiple, myélofibrose
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anomalies de la moelle osseuse *, thrombopénie *, anémie
Peu fréquent	Anémie aplasique, insuffisance médullaire, leucocytose, splénomégalie, thrombocytémie, taux de plaquettes augmenté, taux de plaquettes anormal
Affection du système immunitaire	
Très fréquent	Hypersensibilité **
Fréquent	Angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Intolérance à l'alcool, anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Dépression, rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges, migraine, paresthésie
Peu fréquent	Clonies, dysgueusie, hypoesthésie, hypogueusie, neuropathie périphérique, thrombose du sinus transverse
Affections oculaires	
Peu fréquent	Hémorragie conjonctivale, trouble de l'accommodation, cécité, trouble oculaire, prurit oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, œdème papillaire, troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, fréquence cardiaque augmentée
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffée congestive
Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde, hypotension, embolie périphérique, ischémie périphérique, phlébite, thrombophlébite superficielle, thrombose, érythromélalgie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Embolie pulmonaire *
Peu fréquent	Toux, rhinorrhée, gorge sèche, dyspnée, congestion nasale, respiration douloureuse
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale, constipation, dyspepsie
Peu fréquent	Vomissement, hémorragie rectale, odeur de l'haleine, dysphagie, reflux gastro-œsophagien, hématochésie, hémorragie buccale, gêne de l'estomac, stomatite, dyschromie dentaire
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Thrombose de la veine porte, augmentation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, ecchymoses, rash
Peu fréquent	Alopécie, réaction de photosensibilité, acné, dermatite de contact, sécheresse cutanée, eczéma, érythème, rash avec exfoliation, pousse anormale des cheveux, prurigo, purpura, éruption papuleuse, rash prurigineux, nodule cutané, odeur anormale de la peau, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, myalgies, contractures musculaires, extrémités douloureuses, dorsalgie, douleur osseuse
Peu fréquent	Raideur musculaire, faiblesse musculaire, douleur de l'épaule, contractions musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, œdème périphérique, syndrome pseudogrippal, douleur, asthénie, fièvre, frissons, réaction au site d'injection
Peu fréquent	Hémorragie au site d'injection, douleur thoracique, irritabilité, malaise, œdème du visage, sensation de chaud, sensation de nervosité
Investigations	
Peu fréquent	Pression artérielle augmentée, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, température corporelle augmentée, perte de poids, prise de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Contusion

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
** Réactions d'hypersensibilité, incluant des cas de rash cutané, d'urticaire et d'angio-œdème.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Les effets listés ci-dessous ont été considérés comme reliés au traitement par le romiplostim.

Thrombocytose :
Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par le romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 3 cas de thrombocytose ont été rapportés, n = 271. Aucune conséquence clinique associée à cette élévation du taux de plaquettes n'a été rapportée chez ces 3 patients.

Thrombopénie après arrêt du traitement :
Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par le romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 4 cas de thrombopénie après arrêt du traitement ont été rapportés, n = 271 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Progression des syndromes myélodysplasiques existants (SMD) :
Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des sujets atteints de SMD, le traitement par romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'une augmentation du nombre de cas de progression de SMD en LAM et d'augmentations transitoires du nombre de cellules blastiques chez les patients traités par romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La survie globale était similaire à celle observée pour le placebo.

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse :
Dans les essais cliniques, le romiplostim a été interrompu chez 4 patients sur 271 en raison de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse. La réticuline a été observée sur biopsie de moelle osseuse chez 6 autres patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Immunogénicité :
La production d'anticorps anti-romiplostim a été étudiée au cours des essais cliniques menés chez les patients adultes atteints de PTI.
Bien que 5,8 % et 3,9 % des patients ont présenté des tests positifs au développement d'anticorps se liant respectivement au romiplostim et à la TPO, seuls 2 patients (0,4 %) étaient positifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim ; ces anticorps n'ont pas provoqué de réaction croisée avec la TPO endogène. Les deux patients se sont révélés négatifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim 4 mois après la fin du traitement. L'incidence des anticorps préexistants dirigés contre le romiplostim et la TPO était respectivement de 8 % et de 5,4 %.
Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Si la formation d'anticorps neutralisants est suspectée, contacter le laboratoire Amgen afin que des tests immunologiques puissent être réalisés (voir rubrique 6 dans la notice).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat après une dose unique de 1000 µg/kg ou chez le singe après des doses répétées de romiplostim de 500 µg/kg (respectivement 100 ou 50 fois la dose clinique maximale de 10 µg/kg).
En cas de surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thromboemboliques. Si le taux de plaquettes augmente de façon excessive, arrêter Nplate et surveiller le taux de plaquettes. Reprendre le traitement par Nplate en suivant les recommandations de posologie et d'administration (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques (code ATC : B02BX04).

Mécanisme d'action :
Le romiplostim est une protéine fusionnée avec un Fc-peptide (peptibody) qui active la cascade de transcription intracellulaire via le récepteur à la TPO (connu aussi sous le nom cMpl) pour augmenter la production

de plaquettes. Le peptibody comprend le domaine Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1, dont chaque sous-unité est liée au niveau C-terminal de façon covalente à une chaîne peptidique contenant deux domaines de liaison au récepteur à la TPO.

Le romiplostim n'a pas d'homologie de séquence d'acides aminés avec la TPO endogène. Dans les essais précliniques et cliniques, aucun anticorps anti-romiplostim n'a interagi avec la TPO endogène.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la tolérance du romiplostim ont été évaluées pendant plus de 3 ans en traitement continu. Dans les essais cliniques, l'administration de romiplostim a permis d'obtenir une augmentation dose-dépendante du taux de plaquettes. Le délai pour atteindre l'effet maximal sur le taux de plaquettes est approximativement de 10 à 14 jours indépendamment de la dose. Après une administration unique sous-cutanée de 1 à 10 µg/kg de romiplostim chez des patients présentant un PTI, le pic du taux de plaquettes était 1,3 à 14,9 fois le taux avant instauration du traitement pendant une période de 2 à 3 semaines, et la réponse était variable d'un patient à l'autre. Le taux de plaquettes des patients présentant un PTI et ayant reçu 6 injections hebdomadaires de 1 à 3 µg/kg de romiplostim était compris entre 50 et 450 x 10^9/l pour la majorité des patients. Parmi les 271 patients traités par le romiplostim pour PTI au cours des essais cliniques, 55 (20 %) avaient 65 ans ou plus, et 27 (10 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients plus âgés ou plus jeunes dans les études contrôlées *versus* placebo.

Résultats des études pivots contrôlées versus placebo :

La tolérance et l'efficacité du romiplostim ont été évaluées dans deux études cliniques en double aveugle contrôlées *versus* placebo, chez des patients adultes présentant un PTI, représentatifs de l'intégralité de cette population et ayant reçu au moins un traitement avant l'entrée dans l'étude.

L'étude S1 (212) a évalué des patients non splénectomisés ayant une réponse non satisfaisante ou ayant présenté une intolérance aux précédents traitements. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait d'environ 2 ans et les patients avaient reçu en médiane 3 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 1 à 7). Les traitements antérieurs comprenaient des corticoïdes (90 % des patients), des immunoglobulines (76 %), le rituximab (29 %), les agents cytotoxiques (21 %), le danazol (11 %) et l'azathioprine (5 %). Les patients avaient un taux de plaquettes médian de 19 x 10^9/l à l'entrée dans l'étude.

L'étude S2 (105) a évalué des patients splénectomisés et présentant encore une thrombopénie. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait d'environ 8 ans ; en plus de la splénectomie, les patients avaient reçu en médiane 6 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 3 à 10). Les traitements antérieurs étaient les corticoïdes (98 % des patients), les immunoglobulines (97 %), le rituximab (71 %), les agents cytotoxiques (68 %), le danazol (37 %) et l'azathioprine (24 %). Les patients avaient un taux de plaquettes médian de 14 x 10^9/l à l'entrée dans l'étude.

Les 2 études présentaient la même méthodologie. Les patients (⩾ 18 ans) étaient randomisés selon un ratio de 2:1 de façon à recevoir une dose initiale de romiplostim de 1 µg/kg ou un placebo. Les patients recevaient une injection hebdomadaire sous-cutanée pendant 24 semaines. Les doses étaient ajustées pour maintenir le taux de plaquettes (50 à 200 x 10^9/l). Dans les deux études, l'efficacité était évaluée par l'augmentation de la proportion de patients atteignant une réponse plaquettaire durable. La posologie hebdomadaire moyenne était de 3 µg/kg chez les patients splénectomisés et de 2 µg/kg chez les patients non splénectomisés.

Dans les deux études, une proportion significativement plus importante de patients recevant le romiplostim ont atteint une réponse plaquettaire durable, comparé aux patients recevant le placebo. Dans les études contrôlées *versus* placebo, après les 4 premières semaines de traitement, le romiplostim a permis le maintien des taux de plaquettes ⩾ 50 x 10^9/l chez 50 à 70 % des patients pendant une période de traitement de 6 mois. Dans le groupe placebo, de 0 à 7 % des patients ont eu une réponse plaquettaire pendant les 6 mois de traitement. Un résumé des critères d'efficacité est présenté ci-après.

Résumé des principaux résultats des études contrôlées versus placebo :

	Étude 1 Patients non splénectomisés		Étude 2 Patients splénectomisés		Études 1 et 2 combinées	
	R (n = 41)	P (n = 21)	R (n = 42)	P (n = 21)	R (n = 83)	P (n = 42)
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable[a]						
	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(IC 95 %)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
Valeur p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire globale[b]						
	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(IC 95 %)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nombre moyen de semaines avec réponse plaquettaire[c]						
	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nombre (%) de patients ayant eu recours à un traitement d'urgence[d]						
	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(IC 95 %)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
Valeur p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable à dose stable[e]						
	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(IC 95 %)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
Valeur p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

R = romiplostim ; P = placebo.

a) La réponse plaquettaire durable était définie par un taux de plaquettes hebdomadaire ⩾ 50 x 10^9/l pendant au moins 6 semaines lors des semaines 18 à 25, en l'absence de traitement d'urgence à un quelconque moment de la période de traitement.

b) La réponse plaquettaire globale était définie par une réponse plaquettaire durable ou transitoire. La réponse plaquettaire transitoire était définie par un taux de plaquettes hebdomadaire ⩾ 50 x 10^9/l pendant au moins 4 semaines lors des semaines 2 à 25 mais sans réponse plaquettaire durable. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse hebdomadaire dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.

c) Le nombre de semaines avec une réponse plaquettaire était défini par le nombre de semaines avec un taux de plaquettes ⩾ 50 x 10^9/l pendant les semaines 2 à 25 de l'essai. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.

d) Les traitements d'urgence étaient définis comme tout traitement administré en vue d'augmenter le taux de plaquettes. Les patients ayant eu besoin de traitement d'urgence n'étaient pas pris en compte en ce qui concerne la réponse plaquettaire durable. Les traitements de secours autorisés dans les essais comprenaient des IgIV, des transfusions de plaquettes, des immunoglobulines anti-D, et des corticoïdes.

e) Une dose stable était définie par la dose ± 1 µg/kg maintenue pendant les 8 dernières semaines de traitement.

Résultats des études comparées au traitement de référence chez les patients non splénectomisés :

L'étude S3 (131) était un essai randomisé en ouvert d'une durée de 52 semaines chez des patients ayant reçu un traitement par romiplostim ou un traitement médical de référence. Cette étude évaluait des patients non splénectomisés avec un PTI et un taux de plaquettes < 50 x 10^9/l. Le romiplostim a été administré à 157 patients par injection sous-cutanée (SC) hebdomadaire à une dose initiale de 3 µg/kg puis ajustée tout au long de l'étude dans une limite de 1-10 µg/kg afin de maintenir les taux de plaquettes entre 50 et 200 x 10^9/l. 77 patients ont reçu le traitement de référence selon les pratiques institutionnelles ou les recommandations thérapeutiques.

Le taux d'incidence global de splénectomie chez les patients du groupe romiplostim a été de 8,9 % (14 patients sur 157) comparé à une incidence de 36,4 % (28 patients sur 77) dans le groupe traitement de référence, avec un odds ratio (romiplostim *versus* traitement de référence) de 0,17 (IC 95 % : 0,08 ; 0,35).

L'incidence globale d'échec de traitement chez les patients a été de 11,5 % (18 patients sur 157) dans le groupe romiplostim comparée à 29,9 % (23 patients sur 77) dans le groupe traitement de référence, avec un odds ratio (romiplostim *versus* traitement de référence) de 0,31 (IC 95 % : 0,15 ; 0,61).

Parmi les 157 patients randomisés dans le groupe romiplostim, 3 patients n'ont pas reçu le romiplostim. Parmi les 154 patients ayant reçu le romiplostim, l'exposition médiane totale au romiplostim a été de 52,0 semaines, et est allée de 2 à 53 semaines. La dose hebdomadaire la plus fréquemment utilisée était comprise entre 3 et 5 µg/kg (25^e-75^e percentile respectivement ; médiane 3 µg/kg).

Parmi les 77 patients randomisés dans le groupe traitement de référence, 2 patients n'ont pas reçu de traitement de référence. Parmi les 75 patients qui ont reçu au moins une dose de traitement de référence, l'exposition médiane totale au traitement de référence a été de 51 semaines, et est allée de 0,4 à 52 semaines.

Réduction des traitements concomitants du PTI :

Dans les 2 études contrôlées *versus* placebo en double aveugle, les patients recevant déjà des traitements du PTI selon un schéma posologique constant étaient autorisés à poursuivre ces traitements pendant l'étude (corticoïdes, danazol et/ou azathioprine). Au début de l'étude, 21 patients non splénectomisés et 18 splénectomisés recevaient certains de ces traitements concomitants (principalement des corticoïdes). A la fin de la période de traitement, tous les patients splénectomisés ayant reçu du romiplostim (100 %) ont pu arrêter ou réduire la dose de plus de 25 % de leurs traitements concomitants du PTI, comparativement à 17 % des patients ayant reçu le placebo. 73 % des patients non splénectomisés ayant reçu du romiplostim ont pu arrêter ou réduire la dose de plus de 25 % de leurs traitements concomitants du PTI, par rapport à 50 % des patients ayant reçu le placebo (cf Interactions).

Événements hémorragiques :

Au cours du développement clinique dans le PTI, il a été observé une relation inverse entre les événements hémorragiques et le taux de plaquettes. Tous les événements hémorragiques cliniquement significatifs (⩾ grade 3) sont survenus pour un taux de plaquettes < 30 x 10^9/l. Tous les événements hémorragiques ⩾ grade 2 sont survenus pour un taux de plaquettes < 50 x 10^9/l. Aucune différence statistiquement significative sur l'incidence globale des événements hémorragiques n'a été observée entre les patients recevant Nplate et les patients recevant le placebo.

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo, 9 patients ont présenté des saignements considérés comme graves (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo ; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59 ; IC 95 % = [0,15-2,31]). Des événements hémorragiques de grade 2 ou plus ont été rapportés chez 15 % des patients traités par le romiplostim et 34 % des patients recevant le placebo (Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,35 ; IC 95 % = [0,14-0,85]).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études Nplate dans une ou plusieurs sous-populations pédiatriques dans le traitement de la thrombopénie auto-immune (purpura thrombopénique idiopathique) : cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation en pédiatrie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du romiplostim implique vraisemblablement une voie de signalisation médiée par les récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) présents au niveau des plaquettes et d'autres cellules de la lignée plaquettaire telles que les mégacaryocytes.

Absorption :

Après administration sous-cutanée de 3 à 15 µg/kg de romiplostim, les taux sériques maximaux de romiplostim sont obtenus après 7 à 50 heures (avec une médiane de 14 heures) chez les patients traités pour PTI. Les concentrations sériques varient d'un patient à l'autre et ne sont pas corrélées à la dose administrée. Les taux sériques de romiplostim apparaissent inversement corrélés aux taux de plaquettes.

Distribution :

Le volume de distribution du romiplostim après administration intraveineuse de 0,3 µg/kg, 1,0 µg/kg et 10 µg/kg décroît de façon non linéaire, respectivement de 122 ml/kg, 78,8 ml/kg à 48,2 ml/kg chez le volontaire sain. Cette diminution non linéaire du volume de distribution est cohérente avec la fixation du romiplostim sur les récepteurs cibles (au niveau des mégacaryocytes et des plaquettes), qui peuvent être saturés après administration des plus fortes doses.

Élimination :

La demi-vie d'élimination du romiplostim chez les patients traités pour un PTI est comprise entre 1 et 34 jours (avec une médiane de 3,5 jours). L'élimination sérique du romiplostim est en partie dépendante des récepteurs plaquettaires à la TPO. Il en résulte que, pour une dose donnée, les patients ayant des taux plaquettaires élevés ont des concentrations sériques basses et inversement. Au cours d'un autre essai clinique dans le PTI, aucune accumulation sérique n'a été observée après 6 semaines de traitement par le romiplostim à la dose de 3 µg/kg.

Populations particulières :

La pharmacocinétique du romiplostim n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux ni chez les patients insuffisants hépatiques. Les paramètres pharmacocinétiques du romiplostim ne semblent pas être influencés par l'âge, le poids ou le sexe, de manière cliniquement significative.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité à doses répétées du romiplostim a été étudiée sur 4 semaines chez le rat et jusqu'à 6 mois chez le singe. Les effets observés au cours de ces études étaient liés à l'activité thrombopoïétique du romiplostim et étaient comparables, quelle que soit la durée de l'étude. Des réactions au site d'injection ont été observées, liées à l'administration du romiplostim. Des myélofibroses ont été observées dans la moelle osseuse de rats à toutes les doses testées. Au cours de ces études, les myélofibroses ont régressé chez les animaux en 4 semaines, indiquant une réversibilité de cet effet.

Dans une étude toxicologique d'un mois chez le rat et le singe, une diminution modérée du taux de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine a été observée. Une stimulation de la production de leucocytes a également été constatée comme les taux de neutrophiles, lymphocytes, monocytes et éosinophiles ont modérément augmenté. Dans l'étude la plus longue menée chez le singe, à doses répétées, il n'y a pas eu d'effet sur les lignées érythrocytaire et leucocytaire lors de l'administration du romiplostim pendant 6 mois au cours desquels le schéma d'administration est passé de trois fois par semaine à une fois par semaine. De plus, dans les études pivots de phase III, le romiplostim n'a pas eu d'effet sur les lignées érythrocytaire et leucocytaire par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Du fait de la formation d'anticorps neutralisants chez le rat, une diminution des effets pharmacodynamiques du romiplostim était souvent observée après administration prolongée. Les études de toxicocinétique n'ont pas montré de relation entre les anticorps et les concentrations mesurées. Bien que de fortes doses aient été testées chez l'animal, les marges de sécurité ne peuvent être estimées de façon fiable chez l'homme du fait de différences de sensibilité vis-à-vis de la pharmacodynamie du romiplostim et des effets des anticorps neutralisants.

Cancérogénicité :

Aucune étude spécifique n'a été menée pour étudier le potentiel cancérogène. Le risque cancérogène du romiplostim chez l'homme demeure inconnu.

Toxicité sur la reproduction :

Au cours de toutes les études, la formation d'anticorps neutralisants a été observée ; ceux-ci ont pu inhiber les effets du romiplostim. Les études de développement embryofœtal chez la souris et le rat montrent une réduction du poids maternel chez la souris uniquement. Chez la souris, une augmentation des avortements précoces a été mise en évidence. Une augmentation de la durée de la gestation et une légère augmentation de l'incidence de la mortalité périnatale ont été observées au cours d'une étude de développement pré et postnatal chez le rat. Le romiplostim passe la barrière placentaire chez le rat, et pourrait être transmis de la mère au fœtus et stimuler la production de plaquettes chez le fœtus. Le romiplostim n'a montré aucun effet sur la fertilité chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Peut être temporairement retiré du réfrigérateur sur une période maximale de 24 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

Après reconstitution :

La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et pendant 24 heures à 2 °C - 8 °C, à l'abri de la lumière et conservé dans le flacon d'origine.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Nplate est un médicament stérile sans conservateur destiné seulement à un usage unique. Nplate doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie rigoureuses.

- Nplate 250 µg poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 0,72 ml d'eau pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 0,5 ml. Chaque flacon contient un surremplissage permettant d'assurer l'administration de la dose de 250 µg de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).
- Nplate 500 µg poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 1,2 ml d'eau pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 1 ml. Chaque flacon contient un surremplissage permettant d'assurer l'administration de la dose de 500 µg de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

Contenu du flacon :

Nplate flacon à usage unique	Teneur totale en romiplostim par flacon		Volume d'eau pour préparations injectables		Produit délivré et volume	Concentration finale
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg dans 0,5 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,2 ml	=	500 µg dans 1 ml	500 µg/ml

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière.

1. Retirer le capuchon en plastique du flacon de poudre de Nplate et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide des compresses alcoolisées fournies.
2. Fixer l'adaptateur de flacon au flacon de Nplate en retirant la pellicule protectrice de l'adaptateur de flacon, tout en veillant à le maintenir dans son emballage. Tout en maintenant le flacon posé à plat, enfoncer fermement l'adaptateur au centre du flacon jusqu'à ce qu'il soit bien en place.

Remarque : Afin d'éviter toute contamination du médicament, ne pas toucher la pointe de l'adaptateur ou Luer-lock.

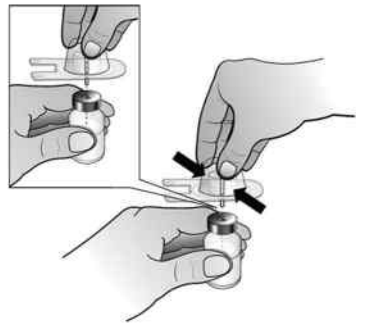

3. Retirer et jeter l'emballage de l'adaptateur de flacon.
4. Fixer le piston à la seringue préremplie d'eau pour préparations injectables en tournant le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir une légère résistance.
5. En tenant la seringue préremplie d'eau pour préparations injectables dans une main, replier l'extrémité de la protection en plastique blanc avec l'autre main. Ceci brisera le scellé de la protection en plastique blanc. Une fois ce scellé brisé, retirer la protection pour séparer le capuchon en plastique gris de l'extrémité en plastique clair de la seringue.

6. En maintenant le flacon posé à plat, fixer la seringue préremplie d'eau pour préparations injectables à l'adaptateur de flacon : Tenir le bord extérieur de l'adaptateur de flacon d'une main et tourner l'embout de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'adaptateur avec l'autre main, jusqu'à sentir une légère résistance.

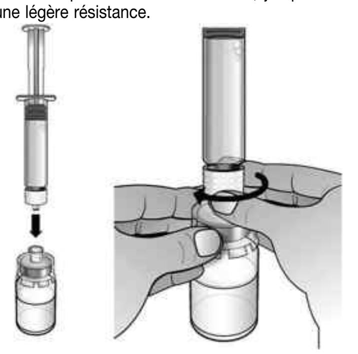

7. Expulser lentement et délicatement l'eau dans le flacon de poudre. L'eau doit couler lentement sur la poudre. Remuer délicatement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre et jusqu'à ce que le liquide soit limpide et incolore.
   Ne pas secouer le flacon.
   Note : D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la seringue ne doit pas être retirée de l'adaptateur de flacon afin de maintenir une intégrité microbiologique.

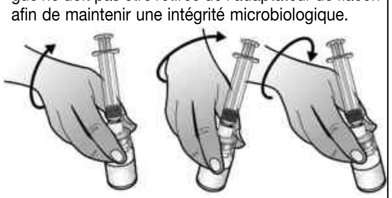

   Remarque : La dissolution complète de la poudre peut prendre jusqu'à 2 minutes.
   Avant de poursuivre : Inspecter visuellement la solution reconstituée pour rechercher des particules et/ou une coloration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore. Elle ne doit pas être administrée si l'on observe des particules et/ou une coloration.
   S'assurer que la poudre est totalement dissoute avant de retirer la seringue.
8. Retirer la seringue préremplie vide de l'adaptateur de flacon.
9. Retirer la seringue de 1 ml de son emballage. Fixer cette seringue de 1 ml à l'adaptateur de flacon de la solution reconstituée en tournant l'embout de la seringue dans l'adaptateur de flacon jusqu'à sentir une légère résistance.
10. Retourner l'ensemble seringue-flacon afin que le flacon de la solution reconstituée se retrouve au-dessus de la seringue. Prélever tout le volume de la solution reconstituée dans la seringue destinée à l'administration.
    S'assurer que le piston reste dans la seringue.

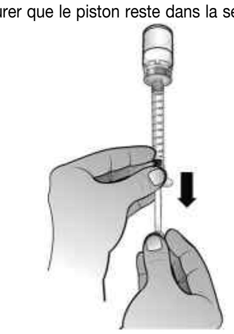

11. S'assurer que le volume de solution dans la seringue d'administration correspond à la dose prescrite pour le patient, en injectant l'excès de solution dans le flacon.
    Remarque : Éliminer toutes les bulles d'air de la seringue afin d'avoir le volume exact de solution dans la seringue.

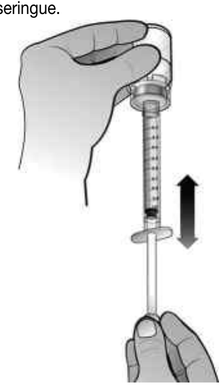

12. Retirer la seringue destinée à l'administration de l'adaptateur de flacon.
    Fixer l'aiguille sécurisée à la seringue destinée à l'administration préalablement remplie en tournant l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'embout Luer-lock.

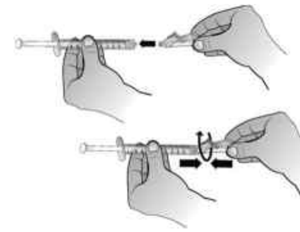

13. Préparer le site d'injection à l'aide d'une compresse alcoolisée. Relever le système de sécurité rose vers la seringue en dégageant l'aiguille.
    Retirer le capuchon de l'aiguille en tenant la seringue d'une main et en tirant soigneusement sur le capuchon, sans le tourner, de l'autre main.

14. Injecter par voie sous-cutanée conformément aux bonnes pratiques en vigueur.
15. Après injection, activer le système de sécurité rose en poussant le cran de sécurité avec la même main jusqu'à entendre un clic et/ou jusqu'à ressentir la fermeture.

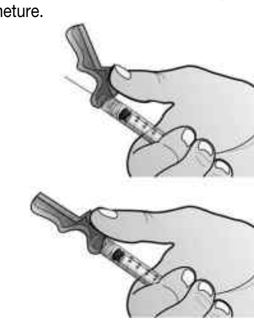

16. Éliminer immédiatement la seringue et l'aiguille dans des conteneurs pour matériel médical usagé prévus à cet effet.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du produit, cf Modalités de conservation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/08/497/005 ; CIP 3400935985583 (RCP rév 21.04.16) 250 µg pdre et solv.
EU /1/08/497/007 ; CIP 3400935996411 (RCP rév 21.04.16) 500 µg pdre et solv.

Prix : 592,26 € (1 flacon à 250 µg + solvant).
1146,50 € (1 flacon à 500 µg + solvant).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

NUBAIN voie parentérale

nalbuphine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antalgiques opioïdes mixtes

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

NUCALA

mépolizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche, lyophilisée) *pour solution injectable SC à 100 mg :* Flacon de poudre, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Mépolizumab * (DCI)	100 mg **

Excipients : saccharose, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, polysorbate 80.

* Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.

** Après reconstitution, chaque ml de solution contient 100 mg de mépolizumab.

DC INDICATIONS

Nucala est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Nucala doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

POSOLOGIE :

Adultes :

La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg, administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Nucala est destiné à un traitement au long cours. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie du patient et du niveau de contrôle des exacerbations.

Populations spécifiques :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Nucala n'ont pas encore été établies chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 18 ans sont très limitées (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique), par conséquent aucune recommandation ne peut être donnée.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale et hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Nucala doit être administré exclusivement par injection sous-cutanée par un professionnel de santé. L'injection peut se faire, soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Avant administration, la solution injectable sera reconstituée à partir de la poudre. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Nucala ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Des événements secondaires liés à l'asthme ou des exacerbations peuvent survenir pendant le traitement. Les patients doivent prendre un avis médical si leur asthme reste non contrôlé ou s'aggrave après l'instauration du traitement.

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par Nucala. Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration :

Des réactions systémiques immédiates et retardées, incluant des réactions d'hypersensibilité (telles que : anaphylaxie, urticaire, angio-œdème, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension), ont été observées à la suite de l'administration de Nucala. Ces réactions apparaissent généralement dans les heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (en général après quelques jours). Ces réactions peuvent apparaître pour la première fois alors que le traitement a été initié depuis longtemps (cf Effets indésirables).

Parasitoses :

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines helminthoses. Les patients présentant une infestation à helminthes doivent être traités avant l'initiation du traitement. En cas d'infestation parasitaire au cours du traitement par Nucala et d'échec au traitement antiparasitaire administré, un arrêt temporaire du traitement par Nucala doit être envisagé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et la fixation aux protéines ne sont pas impliqués dans l'élimination du mépolizumab. Une augmentation des concentrations en cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-6) a montré une action inhibitrice sur la formation des enzymes du CYP450 et des transporteurs de médicaments, liée à une interaction avec leurs récepteurs apparentés au niveau des hépatocytes. Néanmoins, l'augmentation des marqueurs pro-inflammatoires systémiques dans l'asthme sévère est faible et aucune expression des récepteurs alpha IL-5 n'a été mise en évidence au niveau des hépatocytes. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses avec le mépolizumab est considéré comme peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du mépolizumab chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses). Le mépolizumab traverse la barrière placentaire chez les singes. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour le fœtus humain n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Nucala au cours de la grossesse. L'administration de Nucala chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de donnée sur l'excrétion du mépolizumab dans le lait maternel. Toutefois, le mépolizumab a été retrouvé dans le lait de singes femelles cynomolgus à des taux inférieurs à 0,5 % des concentrations plasmatiques.

La décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Nucala, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de donnée concernant la fertilité chez les humains. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable d'un traitement anti-IL-5 sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nucala n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Lors des études cliniques menées chez des sujets atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies.

Tableau des effets indésirables :

Un total de 915 sujets présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles a reçu au moins une dose de mépolizumab, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse, au cours des études cliniques conduites sur 24 à 52 semaines. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des deux études contrôlées contre placebo chez des patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (n = 263).

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection pulmonaire, infection urinaire, pharyngite
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques) *
Rare	Anaphylaxie **
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale haute
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eczéma
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions liées à l'administration (systémiques non allergiques) ***, réactions locales au site d'injection, fièvre

* Des réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportées avec une incidence comparable à celle du placebo. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

** Effet identifié dans le cadre des déclarations spontanées depuis la commercialisation.

*** Les réactions systémiques non-allergiques liées à l'administration les plus fréquemment rapportées ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez < 1 % des sujets ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée.

Description de certains effets indésirables :

Réactions locales au site d'injection :

Dans 2 études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des réactions locales au site d'injection rapportée avec 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été de 8 % et 3 % avec le placebo. Tous les évènements rapportés étaient sans gravité, d'intensité légère à modérée et la majorité d'entre eux s'est résorbée en quelques jours. Les réactions locales au site d'injection sont survenues principalement à l'instauration du traitement et au cours des 3 premières injections ; ces réactions ont été moins fréquemment rapportées au cours des injections suivantes. Les manifestations les plus fréquemment rapportées au cours de ces réactions ont été douleur, érythème, gonflement, démangeaisons et sensation de brûlure.

Population pédiatrique :

Les données issues des études cliniques actuellement disponibles chez les patients pédiatriques sont trop limitées pour caractériser le profil de sécurité du mépolizumab dans cette population (cf Pharmacodynamie). Cependant, la fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables dans la population pédiatrique devraient être similaires à ce qui a été observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant un surdosage en mépolizumab.

Dans un essai clinique, des doses uniques allant jusqu'à 1500 mg ont été administrées par voie intraveineuse à des patients atteints de syndrome hyperéosinophilique sans que soit mis en évidence une toxicité dose-dépendante.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en mépolizumab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et être placé sous surveillance si nécessaire.

Une prise en charge complémentaire sera instaurée si elle est médicalement indiquée ou recommandée par les centres antipoison nationaux, le cas échéant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, autres médicaments systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires (code ATC : R03DX09).

Mécanisme d'action :

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), qui cible l'interleukine-5 (IL-5) humaine avec une affinité et une spécificité élevées. L'IL-5 est la principale cytokine intervenant dans la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles. Le mépolizumab inhibe l'activité biologique de l'IL-5 à une concentration nanomolaire en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé sur la surface cellulaire des éosinophiles. Il inhibe ainsi la voie de signalisation de l'IL-5 et réduit la production et la durée de vie des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques :

Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 100 mg de mépolizumab toutes les 4 semaines pendant 32 semaines, le taux moyen (moyenne géométrique) d'éosinophiles sanguins a été réduit de 290 cellules/µl à l'inclusion à 40 cellules/µl à la semaine 32 (n = 182) ; avec une réduction de 84 % par rapport au placebo. Une réduction du même ordre de grandeur a été observée dans les 4 premières semaines suivant l'instauration du traitement.

Immunogénicité :

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et peptides utilisés en thérapeutique, des anticorps dirigés contre le mépolizumab peuvent apparaître suite au traitement. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, 15 sujets sur 260 (6 %) traités à la dose de 100 mg par voie sous-cutanée ont développé des anticorps antimépolizumab après avoir reçu au moins une dose de mépolizumab. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez un sujet. Les anticorps antimépolizumab n'ont pas eu d'impact notable sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement chez la majorité des patients. Il n'a pas été établi de corrélation entre les taux d'anticorps et la variation du nombre d'éosinophiles circulants.

Efficacité clinique :

L'efficacité du mépolizumab a été évaluée dans la population cible des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles dans 3 études cliniques randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, conduites sur une période allant de 24 à 52 semaines et incluant des patients âgés d'au moins 12 ans. Ces patients présentaient soit un asthme dont les symptômes n'étaient pas contrôlés (au moins deux exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente) par leur traitement standard en cours, incluant au minimum des corticoïdes inhalés (CSI) à fortes doses et un ou plusieurs autre(s) traitement(s) de fond de l'asthme, soit un asthme corticodépendant. Les traitements de fond additionnels comprenaient les bêta$_2$-agonistes de longue durée d'action (LABA), les antileucotriènes, les antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA), la théophylline et les corticoïdes oraux.

Les deux études ayant évalué l'effet du traitement sur les exacerbations, MEA112997 et MEA115588, ont inclus un total de 1192 patients, âgés de 49 ans en moyenne (allant de 12 à 82 ans), dont 60 % de femmes. La proportion de patients recevant des corticoïdes oraux en traitement de fond a été respectivement dans chaque étude de 31 % et 24 %. A l'inclusion, les patients devaient avoir eu au moins 2 épisodes d'exacerbation de l'asthme sévère au cours des 12 derniers mois nécessitant de recourir à un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques et une fonction pulmonaire altérée (VEMS prébronchodilatateur < 80 % chez l'adulte et < 90 % chez l'adolescent). Le nombre moyen d'exacerbations rapportées au cours des 12 derniers mois était de 3,6 et le VEMS prébronchodilatateur moyen à l'inclusion était de 60 %. Les patients ont poursuivi leur traitement habituel de l'asthme tout au long des études.

L'étude ayant évalué la réduction des doses de corticoïdes oraux, MEA115575, a inclus un total de 135 patients, traités quotidiennement par des corticoïdes oraux (de 5 à 35 mg par jour) et des corticoïdes inhalés à fortes doses associés à un autre traitement de fond (55 % de femmes ; âge moyen 50 ans).

Étude de dose-efficacité MEA112997 (DREAM) :

L'étude MEA112997, étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et en groupes parallèles, a été conduite sur 52 semaines chez 616 patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Le mépolizumab était administré par voie intraveineuse aux doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg. Une réduction significative des exacerbations cliniquement significatives de l'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes oraux/systémiques et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences) a été observée par rapport au placebo (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Fréquence des exacerbations cliniquement significatives à la semaine 52 (analyse en intention de traiter)

	Mépolizumab par voie intraveineuse			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Taux annuel d'exacerbations	1,24	1,46	1,15	2,40
Pourcentage de réduction	48 %	39 %	52 %	
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,52 (0,39 ; 0,69)	0,61 (0,46 ; 0,81)	0,48 (0,36 ; 0,64)	
Valeur de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Étude MENSA sur la réduction des exacerbations (MEA115588) :

L'étude MEA115588 était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du mépolizumab en traitement additionnel chez 576 patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles défini par un taux d'éosinophiles dans le sang périphérique supérieur ou égal à 150 cellules/µl à l'instauration du traitement ou supérieur ou égal à 300 cellules/µl au cours des 12 derniers mois.

Les traitements étudiés étaient 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée, 75 mg de mépolizumab par voie intraveineuse ou le placebo, administrés une fois toutes les 4 semaines pendant 32 semaines. Le critère d'évaluation principal était la fréquence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives. Une réduction statistiquement significative de la fréquence des exacerbations cliniquement significatives a été observée dans les deux bras de traitement mépolizumab par comparaison au placebo (p < 0,001). Le tableau 2 présente les résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires dans le groupe traité par le mépolizumab par voie sous-cutanée et dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires à la semaine 32 dans la population en intention de traiter (MEA115588)

	Mépolizumab 100 mg (voie sous-cutanée) n = 194	Placebo n = 191
Critère d'évaluation principal		
Fréquence des exacerbations cliniquement significatives		
Taux annuel d'exacerbations	0,83	1,74
Pourcentage de réduction Ratio des taux (IC à 95 %)	53 % 0,47 (0,35 ; 0,64)	-
Valeur de p	< 0,001	
Critères d'évaluation secondaires		
Fréquence des exacerbations nécessitant des hospitalisations/consultations aux urgences		
Taux annuel d'exacerbations	0,08	0,20
Pourcentage de réduction Ratio des taux (IC à 95 %)	61 % 0,39 (0,18 ; 0,83)	-
Valeur de p	0,015	
Fréquence des exacerbations nécessitant une hospitalisation		
Taux annuel d'exacerbations	0,03	0,10
Pourcentage de réduction Ratio des taux (IC à 95 %)	69 % 0,31 (0,11 ; 0,91)	-
Valeur de p	0,034	
VEMS prébronchodilatateur (ml) à la semaine 32		
Valeur à l'inclusion (écart-type)	1730 (659)	1860 (631)
Changement moyen par rapport à la valeur initiale (écart-type)	183 (31)	86 (31)
Différence (mépolizumab *vs* placebo)	98	
IC à 95 %	(11 ; 184)	
Valeur de p	0,028	
Score du questionnaire respiratoire de Saint-George (SGRQ) à la semaine 32		
Valeur à l'inclusion (écart-type)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Changement moyen du score par rapport à la valeur initiale (écart-type)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Différence (mépolizumab *vs* placebo)	-7,0	
IC à 95 %	(-10,2 ; -3,8)	
Valeur de p	< 0,001	

Réduction du taux d'exacerbations en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion :

Le tableau 3 présente les résultats d'une analyse groupée des deux études évaluant l'effet sur les exacerbations (MEA112997 et MEA115588) en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Le taux d'exacerbations dans le groupe placebo a augmenté avec l'augmentation du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Avec le mépolizumab, la réduction du taux d'exacerbations a été plus importante chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins plus élevé.

Tableau 3 : Analyse groupée du taux d'exacerbations cliniquement significatives en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion chez les patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles

	Mépolizumab 75 mg IV/100 mg SC n = 538	Placebo n = 346
MEA112997 + MEA115588		
< 150 cellules/µl		
n	123	66
Taux annuel d'exacerbations	1,16	1,73
Mépolizumab *vs* placebo Ratio des taux (IC à 95 %)	0,67 (0,46 ; 0,98)	--
150 à < 300 cellules/µl		
n	139	86
Taux annuel d'exacerbations	1,01	1,41
Mépolizumab *vs* placebo Ratio des taux (IC à 95 %)	0,72 (0,47 ; 1,10)	--
300 à < 500 cellules/µl		
n	109	76
Taux annuel d'exacerbations	1,02	1,64
Mépolizumab *vs* placebo Ratio des taux (IC à 95 %)	0,62 (0,41 ; 0,93)	--
⩾ 500 cellules/µl		
n	162	116
Taux annuel d'exacerbations	0,67	2,49
Mépolizumab *vs* placebo Ratio des taux (IC à 95 %)	0,27 (0,19 ; 0,37)	--

Étude sur la réduction des corticoïdes oraux MEA115575 (SIRIUS) :

L'étude MEA115575 a évalué chez des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles l'effet de 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée sur la réduction du besoin de recourir à un traitement de fond par des corticoïdes oraux, tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Les patients présentaient un taux d'éosinophiles sanguins ⩾ 150/µl à l'inclusion ou ⩾ 300/µl dans les 12 mois précédant la sélection. Les patients ont reçu soit un traitement par mépolizumab, soit par placebo, une fois toutes les 4 semaines pendant la période de traitement. Les patients ont poursuivi leur traitement préexistant de l'asthme au cours de l'étude, à l'exception de leur dose de corticoïdes oraux qui était réduite progressivement toutes les 4 semaines pendant la phase de réduction des corticoïdes oraux (semaines 4 à 20) et ceci tant que l'asthme restait contrôlé.

Un total de 135 patients a été inclus (âge moyen 50 ans, 55 % de femmes) dont 48 % avaient reçu une corticothérapie orale pendant au moins 5 ans. La dose moyenne de prednisone (ou équivalent) à l'inclusion était d'environ 13 mg par jour.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux (semaines 20 à 24) atteint tout en maintenant le contrôle de l'asthme selon des catégories de réduction de doses définies (voir le tableau 4). Les catégories ont été prédéfinies par des intervalles de pourcentage de réduction allant de 90-100 % de réduction jusqu'à aucune réduction de la dose de prednisone, à partir de la fin de la phase d'optimisation. La différence entre le mépolizumab et le placebo a été statistiquement significative (p = 0,008).

Tableau 4 : Résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires de l'étude MEA115575

	Population en intention de traiter	
	Mépolizumab 100 mg (voie sous-cutanée) n = 69	Placebo n = 66
Critère d'évaluation principal		
Pourcentage de réduction de la dose des corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (semaines 20 à 24) 90 % à 100 % 75 % à < 90 % 50 % à < 75 % > 0 % à < 50 % Aucune réduction des corticoïdes oraux/ asthme non contrôlé/ arrêt du traitement	 16 (23 %) 12 (17 %) 9 (13 %) 7 (10 %) 25 (36 %)	 7 (11 %) 5 (8 %) 10 (15 %) 7 (11 %) 37 (56 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,39 (1,25 ; 4,56)	
Valeur de p	0,008	
Critères d'évaluation secondaires (semaines 20 à 24)		
Réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux jusqu'à 0 mg/jour	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	1,67 (0,49 ; 5,75)	
Valeur de p	0,414	
Réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux jusqu'à ⩽ 5 mg/jour	37 (54 %)	21 (32 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,45 (1,12 ; 5,37)	
Valeur de p	0,025	
% médian de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (IC à 95 %)	50,0 (20,0 ; 75,0)	0,0 (-20,0 ; 33,3)
Différence médiane (IC à 95 %)	-30,0 (-66,7 ; 0,0)	
Valeur de p	0,007	

Population pédiatrique :

Vingt-cinq adolescents, 13 filles et 12 garçons, dont 9 âgés de 12 à 14 ans et 16 âgés de 15 à 17 ans ont été inclus dans l'étude MEA115588. Parmi les 25 sujets : 9

ont reçu le placebo, 9 ont reçu 75 mg de mépolizumab par voie intraveineuse et 7 ont reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée. Des exacerbations cliniquement significatives ont été rapportées dans les mêmes proportions (3/9) chez les sujets ayant reçu le placebo et le mépolizumab par voie intraveineuse, aucune exacerbation n'a été rapportée parmi ceux ayant reçu le mépolizumab par voie sous-cutanée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée à des patients asthmatiques apparaît linéaire pour des doses comprises entre 12,5 mg et 250 mg.

Absorption :

Après administration sous-cutanée à des sujets sains ou à des patients asthmatiques, le mépolizumab a été absorbé lentement, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) compris entre 4 et 8 jours.

Après une injection unique par voie sous-cutanée soit au niveau de l'abdomen, soit au niveau de la cuisse ou du bras de sujets sains, la biodisponibilité absolue du mépolizumab a été respectivement de 64 %, 71 % et 75 %. Chez les patients asthmatiques, la biodisponibilité absolue du mépolizumab administré par voie sous-cutanée au niveau du bras a été comprise entre 74 % et 80 %. L'administration sous-cutanée de doses répétée toutes les 4 semaines entraîne une accumulation de l'exposition environ deux fois plus élevée à l'état d'équilibre.

Distribution :

Après une injection unique par voie intraveineuse chez des patients asthmatiques, le mépolizumab se répartit dans un volume moyen de distribution compris entre 55 et 85 ml/kg.

Biotransformation :

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé. Il est dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans tout l'organisme et ne se limitant pas au tissu hépatique.

Élimination :

Après une injection unique par voie intraveineuse chez des patients asthmatiques, la clairance (Cl) systémique moyenne a été comprise entre 1,9 et 3,3 ml/jour/kg, avec une demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 20 jours. La demi-vie terminale moyenne après une injection sous-cutanée de mépolizumab a été comprise entre 16 et 22 jours. La clairance systémique estimée du mépolizumab dans l'analyse de pharmacocinétique de population a été de 3,1 ml/jour/kg.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques disponibles dans la population pédiatrique sont limitées (59 sujets ayant une œsophagite à éosinophiles, 19 sujets ayant un asthme sévère). Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab administré par voie intraveineuse ont été évalués au cours d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets âgés de 2 à 17 ans ayant une œsophagite à éosinophiles. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été largement prévisibles au regard de ceux de l'adulte après prise en compte du poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab chez les adolescents ayant un asthme sévère à éosinophiles, inclus dans les études de phase III, avaient le même profil que celui observé chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration).

Populations spécifiques :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients âgés (⩾ 65 ans) dans l'ensemble des études cliniques sont limitées (n = 90). Cependant, l'analyse de pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique du mépolizumab dans la tranche d'âge 12-82 ans.

Insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du mépolizumab n'a été conduite. Au vu des analyses de pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min. Les données disponibles sont limitées pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du mépolizumab n'a été conduite. Le mépolizumab étant dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans tout l'organisme et ne se limitant pas au tissu hépatique, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un retentissement sur l'élimination du mépolizumab.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le mépolizumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été menée.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie après administration répétée chez le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration intraveineuse et sous-cutanée à des singes a été associée à une réduction des taux d'éosinophiles dans le sang périphérique et les poumons, sans effet toxicologique.

Les éosinophiles sont supposés être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines parasitoses. Des études menées chez des souris traitées par des anticorps anti-IL-5 ou génétiquement déficientes en IL-5 ou en éosinophiles n'ont montré aucune difficulté à lutter contre des parasitoses. La pertinence de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Fertilité :

Aucun trouble de la fertilité n'a été observé dans l'étude de toxicité sur la fertilité et sur la reproduction générale menée chez la souris avec un anticorps analogue inhibant l'IL-5 de la souris. Cette étude n'incluait pas d'évaluation sur la portée ni d'évaluation fonctionnelle sur la progéniture.

Grossesse :

Chez le singe, le mépolizumab n'a eu aucun impact sur la grossesse ou sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal (y compris sur la fonction immunitaire) de la progéniture. Aucune recherche de malformations internes ou squelettiques n'a été réalisée. Les données obtenues chez le singe cynomolgus montrent que le mépolizumab a traversé le placenta. Les concentrations en mépolizumab observées dans la progéniture étaient environ 1,2 à 2,4 fois supérieures à celles observées chez les mères pendant plusieurs mois après la mise bas, sans impact délétère sur le système immunitaire de la progéniture.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution :

La stabilité physicochimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 8 heures lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, à moins que les modalités de reconstitution excluent totalement tout risque de contamination microbiologique. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Nucala ne contenant pas de conservateur, la reconstitution doit être réalisée en respectant les règles d'asepsie.

Instructions concernant la reconstitution :

1. **Reconstituer le contenu du flacon avec 1,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables** en utilisant de préférence une seringue graduée de 2 à 3 ml et une aiguille de calibre 21 gauges. Le jet d'eau stérile doit être orienté à la verticale au centre du lyophilisat. Garder le flacon à température ambiante pendant la reconstitution, remuer doucement le flacon en réalisant un mouvement circulaire pendant 10 secondes toutes les 15 secondes jusqu'à dissolution de la poudre.
   Remarque : la solution reconstituée **ne doit pas être secouée** pendant la procédure de reconstitution, car cela risque d'entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. La reconstitution est habituellement terminée dans les 5 minutes qui suivent l'ajout d'eau stérile, mais un temps plus long peut être nécessaire.
2. Si un dispositif mécanique (agitateur) est utilisé pour reconstituer Nucala, la reconstitution peut être obtenue avec une vitesse de rotation de 450 tours/min pendant une durée maximale de 10 minutes. Il est également possible d'appliquer une vitesse de rotation de 1000 tours/min pendant une durée maximale de 5 minutes.
3. Après la reconstitution, une inspection visuelle de Nucala doit être réalisée afin de chercher la présence de particules et de vérifier la limpidité de la solution avant utilisation. La solution reconstituée doit être transparente à opalescente et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans particules visibles. De petites bulles d'air peuvent cependant se former et sont acceptables. Une solution contenant des particules ou ayant un aspect trouble ou laiteux ne doit pas être utilisée.
4. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être :
   - Conservée à l'abri de la lumière.
   - Conservée à une température ne dépassant pas 30 °C, ne pas être congelée.
   - Éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures qui suivent la reconstitution.

Instructions concernant l'administration :

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.
2. Juste avant l'administration, prélever 1 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit.
3. Administrer 1 ml de solution injectable (équivalent à 100 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie.

AMM EU /1/15/1043/001 ; CIP 3400930038352 (2015, RCP rév 16.02.17) 1 flacon.

Prise en charge, en relais de l'ATU nominative, selon les conditions de l'article 48 de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2014 (demandes d'admission au remboursement et à l'agrément aux collectivités à l'étude à la date du 09.03.17).

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irlande.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

NUCTALON ® 2 mg

estazolam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Estazolam (DCI) .... 2 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :
- Insomnie occasionnelle.
- Insomnie transitoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation de l'estazolam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Voie orale.

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 2 mg par jour.

La prise aura lieu immédiatement avant le coucher.

Durée :

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :
- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme lors d'un voyage, par exemple),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Enfant, sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple. Cette présentation n'est pas adaptée à l'utilisation dans ces populations particulières.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Tolérance pharmacologique :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf Posologie/Mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

Durée du traitement :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls, car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant :
Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec l'estazolam.
Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde). Cette présentation n'est pas adaptée à l'utilisation dans ces populations particulières.
Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques ; autres hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide, pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.
Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de l'estazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.
En cas de prescription de l'estazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.
En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par estazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.
ALLAITEMENT : L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.
L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).
Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
Effets indésirables neuropsychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés :
Éruptions cutanées, prurigineuses ou non.
Effets indésirables généraux :
Hypotonie musculaire, asthénie.
Effets indésirables oculaires : Diplopie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).
En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.
Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes.
Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Hypnotiques et sédatifs (code ATC : N05CD ; N : système nerveux central).
L'estazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante.
Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZD1 et BZD2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La résorption de l'estazolam est rapide.
Distribution :
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estazolam est de 17 heures.
Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.
Les benzodiazépines passent la barrière hématoencéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.
Métabolisme et élimination :
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le faible pourcentage d'estazolam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Les métabolites de l'estazolam sont ensuite glycuroconjugués, ce qui aboutit à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.
Benzodiazépine à demi-vie longue :
L'ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration permet de réduire un éventuel surdosage lié à une élévation du plateau des concentrations plasmatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.
AMM 3400932179060 (1977, RCP rév 08.02.17).
Prix : 1,67 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

NUTRIVISC ®
povidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 5 % :
Flacon compte-gouttes de 10 ml, boîte unitaire.
Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 30.

COMPOSITION

Collyre en solution :	*p flacon*
Povidone (DCI)	500 mg

Excipients : acide borique, chlorure de sodium, lactate de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium, hydroxyde de sodium, chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

Collyre en solution en récipient unidose :	*p unidose*
Povidone (DCI)	20 mg

Excipients : acide borique, chlorure de sodium, lactate de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes (y compris les personnes âgées) :
L'embout du flacon ou de l'unidose ne doit pas entrer en contact avec l'œil ou une autre surface, du fait du risque de blessure oculaire et de contamination du collyre.
Flacon :
- Après avoir retiré le capuchon, si la bague de sécurité est trop lâche, la retirer avant utilisation du produit.
- Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte de collyre dans l'œil ou les yeux malades, 4 fois par jour ou selon la prescription en fonction de la gravité des symptômes.
- Reboucher le flacon après utilisation.

Récipient unidose :
- Instiller dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte de collyre dans l'œil ou les yeux malades, 4 fois par jour ou selon la prescription en fonction de la gravité des symptômes.
- Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et la jeter après usage.
- Ne pas réutiliser une unidose entamée.

Le contenu d'une unidose est suffisant pour l'administration dans les 2 yeux.
Population pédiatrique :
En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce collyre n'est pas recommandée chez l'enfant.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique uniquement.
En instillation oculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Usage ophtalmique uniquement.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations. Nutrivisc 5 pour cent doit toujours être appliqué en dernier.
Si l'irritation de l'œil sec persiste ou s'aggrave, le traitement doit être interrompu et le patient doit consulter un médecin ou un ophtalmologiste.
En cas d'apparition de céphalées, de douleur oculaire, de troubles de la vision, d'irritation des yeux, de rougeurs persistantes, ou encore si les symptômes persistent ou s'aggravent, le patient doit arrêter le traitement et consulter un médecin.
Flacon :
Chlorure de Benzalkonium :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.
Éviter le contact avec les lentilles de contact souples.
Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Récipient unidose :
Ce collyre est présenté en récipient unidose (à usage unique) et ne contient pas de conservateur. L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une utilisation ultérieure.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction pertinente d'un point de vue clinique n'a été décrite.
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la povidone chez la femme enceinte. L'exposition systémique après administration oculaire de povidone étant considérée comme négligeable, il n'est donc pas attendu d'effet sur la grossesse. De plus, la povidone est un excipient pharmaceutique qui est pharmacologiquement inerte.
Nutrivisc 5 pour cent peut être utilisé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage éventuel de la povidone dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à la povidone est négligeable. De plus, la povidone est un excipient pharmaceutique qui est pharmacologiquement inerte.
Nutrivisc 5 pour cent peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer l'effet d'une administration oculaire de Nutrivisc 5 pour cent sur la fertilité humaine. La povidone est un excipient pharmaceutique pharmacologiquement inerte. C'est pourquoi, il est peu probable que la povidone contenue dans Nutrivisc 5 pour cent ait un effet sur la fertilité féminine ou masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Nutrivisc 5 pour cent n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Des troubles de la vision temporaires ou tout autre trouble visuel peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Si des troubles de la vision apparaissent à l'application, le patient doit attendre le rétablissement d'une vision normale avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables suivants ont été rapportés à la suite de l'administration de Nutrivisc 5 pour cent. Leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de sévérité.

Classe de systèmes d'organes (Base de données MedDRA des Classes de Systèmes d'Organes)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision trouble, douleur oculaire, démangeaisons oculaires, irritation oculaire, sensation anormale au niveau de l'œil, hyperémie oculaire, sensation transitoire de brûlure ou de paupières collées.
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réactions d'irritation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Du fait des caractéristiques de cette préparation, un surdosage par administration topique de Nutrivisc 5 pour cent est peu probable et peu susceptible d'entraîner une toxicité. De plus, il n'est pas attendu d'effets toxiques en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon ou d'une unidose.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques, code ATC : S01XA20.
Ce produit ne contient pas d'ingrédients pharmacologiquement actifs.
La povidone est un polymère synthétique contenant des chaînes linéaires de 1-vinyl-2-pyrrolidone.
Ce collyre joue le rôle de lubrifiant et de mouillant à la surface de l'œil et supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une pénétration à travers la cornée semble improbable, du fait de la taille relativement grande de la molécule de povidone.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas d'étude de mutagenèse et de tératogenèse de la povidone chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Flacon :
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Après première ouverture du flacon : 4 semaines.
Récipient unidose :
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.
Jeter après usage.
Ne pas conserver après ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Flacon :
Pour une bonne utilisation du collyre, certaines précautions doivent être prises :
- Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- Reboucher le flacon après usage.

Récipient unidose :
L'ouverture de l'unidose se fait par rotation de la partie supérieure.
Pour une bonne utilisation du collyre, certaines précautions doivent être prises :
- Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934499821 (1997, RCP rév 14.09.17) flacon.
3400934239076 (1997, RCP rév 14.09.17) 30 unidoses.
Prix : 2,17 € (flacon de 10 ml).
2,81 € (30 récipients unidoses de 0,4 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

NUTROPINAQ ®
somatropine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC à 10 mg/2 ml (limpide ; incolore) *:* Cartouches* pour utilisation multidose de 2 ml, boîtes de 1 et de 3.
* La cartouche doit être utilisée uniquement avec le stylo injecteur NutropinAq ®Pen.

COMPOSITION	*p cartouche*
Somatropine* (DCI)	10 mg (30 UI)

Excipients : chlorure de sodium, phénol liquéfié, polysorbate 20, citrate de sodium, acide citrique anhydre, eau ppi.
1 ml de solution injectable contient 5 mg de somatropine.
* Hormone de croissance humaine produite dans des cellules de *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS
Population pédiatrique :
- Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance endogène.
- Traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner chez les filles à partir de 2 ans.
- Traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale.

Population adulte :
Traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte. La carence en hormone de croissance doit être confirmée convenablement avant de commencer le traitement.
Chez l'adulte présentant un déficit en hormone de croissance, le diagnostic doit être établi en fonction de l'étiologie :
- Début à l'âge adulte : le déficit en hormone de croissance doit résulter d'une affection hypothalamique ou hypophysaire et doit être associé à au moins un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (sauf la prolactine). Le test de déficit en hormone de croissance ne doit pas être effectué avant l'instauration d'un traitement de substitution adéquat des autres déficits hormonaux.
- Début pendant l'enfance : les patients ayant présenté un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance doivent être réexaminés afin de confirmer ce déficit à l'âge adulte avant d'entreprendre un traitement de substitution par NutropinAq.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le diagnostic doit être établi et le traitement par somatropine doit être initié et suivi par un médecin spécialisé et expérimenté dans ce domaine thérapeutique pour le diagnostic et le suivi des patients.
POSOLOGIE :
La posologie de NutropinAq et le mode d'administration doivent être adaptés à chaque patient.
Population pédiatrique :
Retard de croissance chez l'enfant, lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance :
0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.
Le traitement par la somatropine doit être poursuivi chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la soudure des épiphyses.
Retard de croissance lié au syndrome de Turner :
Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.
Le traitement par la somatropine doit être poursuivi chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la soudure des épiphyses.
Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :
Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.
Le traitement par la somatropine doit être poursuivi chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la soudure des épiphyses, ou jusqu'à la greffe rénale.
Population adulte :
Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :
Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses initiales faibles de 0,15 à 0,3 mg sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes. La dose doit être progressivement adaptée et surveillée par les taux sériques du facteur de croissance (IGF-1). La dose finale dépasse rarement 1,0 mg/jour. En règle générale, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible. Chez les patients âgés ou présentant une surcharge pondérale, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles.
MODE D'ADMINISTRATION :
La solution injectable doit être administrée quotidiennement sous forme d'injection sous-cutanée. Le point d'injection devra varier à chaque fois.
Précaution à prendre avant toute manipulation ou administration du produit :
NutropinAq est une solution multidose. Après sa sortie du réfrigérateur, si la solution est trouble, le contenu ne doit pas être injecté. Agiter doucement sans retourner le flacon. Ne pas secouer vigoureusement afin de ne pas dénaturer la protéine. NutropinAq doit être utilisé uniquement avec le stylo injecteur NutropinAq Pen.
Pour les instructions d'utilisation et de manipulation du médicament : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients indiqués en rubrique Composition.
- La somatropine ne doit pas être utilisée chez les patients dont les épiphyses sont soudées.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.
- L'hormone de croissance ne doit pas être administrée chez les patients présentant un état critique aigu, dû à des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou à une intervention chirurgicale de l'abdomen, à un polytraumatisme accidentel, ou en cas d'insuffisance respiratoire aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La dose journalière maximale recommandée ne doit pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).
Tumeurs :
Lorsqu'un patient a présenté une pathologie cancéreuse, il faut porter une attention particulière à la survenue de signes et de symptômes d'une rechute.
En cas d'antécédents de tumeurs ou de déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne, le patient doit être examiné régulièrement afin de détecter toute progression ou récurrence de la pathologie sous-jacente. Chez les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance et traités par la somatropine, un risque accru d'apparition d'une nouvelle tumeur a été rapporté. Chez les patients dont la tumeur cérébrale initiale a été traitée par radiothérapie, les seconds néoplasmes les plus fréquents étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes.
Syndrome de Prader-Willi :
NutropinAq n'est pas indiqué pour un traitement à long terme des enfants qui ont un déficit de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi isolé, confirmé par un caryotype, sauf en cas d'un déficit en hormone de croissance associé. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés, après le début du traitement par hormone de croissance, chez des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil ou infection respiratoire d'origine non identifiée.
État critique aigu :
Les effets de l'hormone de croissance ont été étudiés au cours de deux essais cliniques contrôlés versus placebo chez 522 patients adultes en état critique à la suite de complications survenues après une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou de l'abdomen, de polytraumatisme accidentel ou souffrant d'une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée (41,9 % versus 19,3 %) chez les patients traités par l'hormone de croissance (doses 5,3 mg à 8 mg/jour) par rapport aux patients auxquels on a administré un placebo.
Dans le cas de patients hospitalisés en unités de soins intensifs présentant un état critique aigu dû à des complications survenues à la suite d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou de l'abdomen, de polytraumatisme accidentel ou d'insuffisance respiratoire aiguë et recevant le traitement substitutif pour des indications approuvées, il n'a pas été établi que la poursuite du traitement par somatropine pouvait se faire sans risque. Par conséquent, il faut évaluer de manière aussi précise que possible le rapport bénéfice-risque quant à la poursuite du traitement.
Insuffisance rénale chronique :
Les patients présentant un déficit en hormone de croissance consécutif à une insuffisance rénale chronique devront être examinés régulièrement pour surveiller les signes de progression d'une ostéodystrophie rénale. Une épiphysiolyse de la hanche ou une nécrose aseptique de la tête fémorale peuvent être observées chez les enfants atteints d'une ostéodystrophie rénale avancée et en cas de déficit en hormone de croissance, sans que l'effet du traitement par la GH sur la survenue de ces troubles ne soit connu. Les médecins et les parents devront donc porter une attention particulière à l'apparition de toute boiterie ou douleur de la hanche ou du genou chez les patients traités par NutropinAq.
Scoliose :
Une scoliose peut progresser chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement. Néanmoins, il n'a pas été démontré que le traitement par hormone de croissance augmentait l'incidence ou la sévérité de la scoliose.
Contrôle glycémique :
La somatropine étant susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'intolérance au glucose. Pour les patients diabétiques, il faut éventuellement adapter la dose d'insuline après la mise en route du traitement par NutropinAq. Les patients ayant un diabète ou une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par somatropine. Le traitement par la somatropine n'est pas indiqué chez les patients diabétiques avec une rétinopathie proliférante active ou une rétinopathie non proliférante sévère.
Hypertension intracrânienne :
Une hypertension intracrânienne accompagnée d'un œdème papillaire, de troubles visuels, de maux de tête, de nausées et/ou de vomissements a été observée chez un petit nombre de patients traités par somatropine. Les symptômes surviennent généralement au cours des huit premières semaines de traitement par NutropinAq. Dans tous les cas observés, les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne ont disparu après diminution de la dose de somatropine ou à l'arrêt du traitement. Un examen du fond de l'œil est recommandé au début du traitement puis à intervalles réguliers.
Hypothyroïdie :
Au cours du traitement par somatropine, une hypothyroïdie peut se développer ; l'hypothyroïdie non traitée étant à son tour susceptible de compromettre la réponse optimale au traitement. Par conséquent, la fonction thyroïdienne des patients doit être contrôlée périodiquement et ils doivent être traités par hormones thyroïdiennes si cela s'avère nécessaire. Des patients souffrant d'une hypothyroïdie sévère doivent être traités de manière adéquate avant le début du traitement par NutropinAq.
Transplantation rénale :
Le traitement par somatropine n'ayant pas fait l'objet d'études suffisantes après transplantation rénale, le traitement par NutropinAq doit être suspendu après cette intervention.
Utilisation de glucocorticoïdes :
Un traitement associé avec des glucocorticoïdes peut inhiber les effets de NutropinAq sur la croissance. Chez les patients ayant un déficit en ACTH, il convient d'adapter attentivement le traitement de substitution par glucocorticoïdes afin d'éviter un effet inhibiteur sur la croissance. L'utilisation de NutropinAq chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique et traités par des glucocorticoïdes n'a pas été évaluée.
Leucémie :
Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients avec un déficit en hormone de croissance et traités par l'hormone de croissance. Un lien de causalité avec le traitement par la somatropine n'a pas été établi.
Pancréatite chez l'enfant :
Les enfants traités par hormone de croissance ont un risque accru de développer une pancréatite par rapport aux adultes traités par la somatropine. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par la somatropine qui ont des douleurs abdominales.
Excipients :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par cartouche. Il est donc considéré « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
Un nombre limité de données publiées indique que le traitement par l'hormone de croissance chez l'homme augmente la clairance de l'antipyrine via le cytochrome P_{450}. Une surveillance est recommandée lorsque la somatropine est associé à des médicaments dont on sait qu'ils sont métabolisés par les enzymes hépatiques CYP_{450} comme les corticostéroïdes, les stéroïdes sexuels, les anticonvulsivants et la cyclosporine.
Le traitement par la somatropine peut révéler la présence jusque-là inconnue d'un hyposurrénalisme (secondaire) central nécessitant un traitement substitutif par glucocorticoïdes. En outre, l'initiation du traitement par la somatropine des patients atteints d'hyposurrénalisme peut nécessiter une augmentation des doses d'entretien ou d'attaque du traitement substitutif par les glucocorticoïdes préalablement instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients diabétiques devant prendre un traitement médicamenteux, la dose d'insuline et/ou de médicament hypoglycémique peut nécessiter un ajustement au début du traitement par la somatropine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données, ou il existe des données limitées, sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Par conséquent, le risque chez l'Homme n'est pas connu.
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
La somatropine n'est pas recommandée au cours de la grossesse et doit être interrompue en cas de grossesse.
Pendant la grossesse, la somatropine maternelle est largement remplacée par l'hormone de croissance placentaire.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée chez l'animal n'est disponible.
Pendant le traitement par NutropinAq, l'allaitement doit être envisagé avec prudence.
FERTILITÉ :
L'effet de NutropinAq sur la fertilité n'a pas été évalué lors d'études conventionnelles sur la fertilité animale (cf Sécurité préclinique) ou d'essais cliniques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
La somatropine n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets secondaires rapportés chez les adultes et les enfants traités par Nutropin, NutropinAq, Nutropin Depot ou Protropine (somatrem) sont présentés dans le tableau ci-dessous, qui est basé sur les essais cliniques réalisés dans toutes les indications thérapeutiques approuvées (642 patients) et sur ceux rapportés après la commercialisation, notamment lors du programme de surveillance (National Cooperative Growth Study [NCGS], 35 344 patients). Des événements indésirables liés au médicament ont été rapportés chez environ 2,5 % des patients de l'étude NCGS.
Les effets secondaires les plus fréquemment observés lors des études cliniques pivots et supportives ont été : hypothyroïdie, intolérance au glucose, céphalée, hypertonie, arthralgie, myalgie, œdème périphérique, œdème, asthénie, réaction au point d'injection et présence d'anticorps spécifiques au médicament.
Les effets secondaires les plus sévères lors des études cliniques pivots et supportives ont été les tumeurs et l'hypertension intracrânienne.
Des tumeurs (malignes ou bénignes) ont été observées lors des études cliniques pivots et supportives ainsi que lors du programme de surveillance après la commercialisation (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). La majorité des tumeurs observées étaient des récidives d'une tumeur antérieure et des nouvelles tumeurs.
Une hypertension intracrânienne a été observée lors du programme de surveillance après la commercialisation. Elle est en général associée à un œdème papillaire, des troubles de la vue, des nausées et/ou des vomissements et les symptômes surviennent habituellement dans les huit semaines suivant le début du traitement par NutropinAq.
NutropinAq réduit la sensibilité à l'insuline. Une intolérance au glucose a été observée lors des études cliniques pivots et supportives, et lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation. Des cas de diabète et d'hyperglycémie ont été signalés lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des réactions au point d'injection telles qu'hémorragie, atrophie, urticaire et prurit ont été observées lors des études cliniques pivots et supportives, et/ou lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation. Ces événements peuvent être évités par une technique d'injection correcte et une alternance des sites d'injection.
Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison des anticorps à l'hormone de croissance était inférieure à 2 mg/l chez les sujets testés ayant reçu NutropinAq, ce

qui n'a pas été associé à un ralentissement de la vitesse de croissance.

Tableau de synthèse des effets secondaires :

Le tableau 1 contient les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) qui ont été observés lors des essais cliniques et du programme de surveillance après la commercialisation. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. D'autres effets secondaires ont été identifiés pendant l'utilisation post-AMM de NutropinAq. Ces effets secondaires étant signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Système Organe Classe	
Effets rapportés dans les études cliniques pivots et supportives (chez 642 patients)	Effets rapportés après la commercialisation
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
- Peu fréquent : Tumeur maligne, tumeur bénigne	- Rare : Récidive de tumeur maligne, naevus mélanocytique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Peu fréquent : Anémie	
Affections endocriniennes	
- Fréquent : Hypothyroïdie	- Rare : Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Fréquent : Intolérance au glucose - Peu fréquent : Hypoglycémie, hyperphosphatémie	- Rare : Diabète sucré, hyperglycémie, hypoglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	
- Peu fréquent : Trouble de la personnalité	- Rare : Comportement anormal, dépression, insomnie
Affection du système nerveux	
- Fréquent : Céphalée, hypertonie - Peu fréquent : Syndrome du canal carpien, somnolence, nystagmus	- Peu fréquent : Céphalée - Rare : Hypertension intracrânienne bénigne, pression intracrânienne augmentée, migraine, syndrome du canal carpien, paresthésie, sensation vertigineuse
Affections oculaires	
- Peu fréquent : Œdème papillaire, diplopie	- Rare : Œdème papillaire, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
- Peu fréquent : Vertige	
Affections cardiaques	
- Peu fréquent : Tachycardie	
Affections vasculaires	
- Peu fréquent : Hypertension	- Rare : Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
	- Rare : Hypertrophie amygdalienne - Peu fréquent : Hypertrophie adénoïdienne
Affections gastro-intestinales	
- Peu fréquent : Douleur abdominale, vomissements, nausée, flatulence	- Rare : Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Peu fréquent : Dermatite exfoliante, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, hirsutisme, lipodystrophie, urticaire	- Rare : Prurit généralisé, urticaire, rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
- Très fréquent chez l'adulte, fréquent chez l'enfant : Arthralgie, myalgie - Peu fréquent : Atrophie musculaire, douleur osseuse	- Peu fréquent : Épiphysiolyse, progression d'une scoliose, arthralgie - Rare : Développement osseux anormal, ostéochondrose, faiblesse musculaire, douleurs des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
- Peu fréquent : Incontinence urinaire, pollakiurie, polyurie, anomalie des urines	
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Peu fréquent : Hémorragie utérine, écoulement génital anormal	- Rare : Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Très fréquent chez l'adulte, fréquent chez l'enfant : Œdème périphérique, œdème - Fréquent : Asthénie, réaction au site d'injection - Peu fréquent : Hémorragie au site d'injection, atrophie au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, hypertrophie	- Peu fréquent : Œdème périphérique, œdème, réaction au site d'injection (irritation, douleur) - Rare : Asthénie, œdème de la face, fatigue, irritabilité, douleur, pyrexie, réaction au site d'injection (hémorragie, hématome, atrophie, urticaire, prurit, gonflement, érythème)
Investigations	
- Fréquent : Présence d'anticorps spécifiques de la somatropine	- Rare : Glycémie augmentée, poids augmenté

Description des effets indésirables sélectionnés :

Tumeurs :

Il existe un risque de néoplasie dû au traitement par hormone de croissance. Le risque sous-jacent varie selon la cause sous-jacente de déficit en hormone de croissance (par ex secondaire à une lésion intracrânienne), les comorbidités associées et le (ou les) traitement(s) reçu(s). Le traitement par NutropinAq ne doit pas être commencé s'il existe des preuves d'activité tumorale. En cas d'antécédents de tumeurs ou de déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne, le patient doit être examiné régulièrement afin de détecter toute progression ou récurrence de la pathologie sous-jacente. Le traitement doit être interrompu en cas de croissance tumorale.

Hypertension intracrânienne :

Dans tous les cas signalés, les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne ont disparu après réduction de la dose de NutropinAq ou arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un fond d'œil est recommandé au début du traitement puis à intervalles réguliers.

Hypothyroïdie :

Une hypothyroïdie peut se développer pendant le traitement par NutropinAq et, non traitée, elle peut entraver la réponse optimale à NutropinAq. Les patients doivent passer régulièrement des examens de la fonction thyroïdienne et être traités par une hormone thyroïdienne le cas échéant. Les patients présentant une hypothyroïdie préexistante doivent être traités avant de commencer le traitement par NutropinAq.

Contrôle glycémique :

NutropinAq pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle intolérance au glucose. Pour les patients diabétiques, il faut éventuellement ajuster la dose d'insuline après la mise en route du traitement par NutropinAq. Les patients diabétiques ou souffrant d'intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par la somatropine.

Réactions au site d'injection :

Les réactions au site d'injection peuvent être évitées par une technique d'injection correcte et une alternance des sites d'injection.

Épiphysiolyse :

Les patients souffrant de troubles endocriniens sont plus exposés au développement d'une épiphysiolyse.

Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques selon l'indication traitée :

Population pédiatrique :

- Enfants ayant un retard de croissance dû à un déficit en GH (n = 236) :
  Fréquent : néoplasie du système nerveux central (2 patients avec une récidive de médulloblastome, 1 patient avec un histiocytome). Cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Filles ayant un retard de croissance associé au syndrome de Turner (n = 108) :
  Fréquent : ménorragie.
- Enfants ayant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique (n = 171) :
  Fréquent : insuffisance rénale, péritonite, ostéonécrose, augmentation de la créatininémie.
  Les enfants présentant une insuffisance rénale chronique traités par NutropinAq sont plus exposés au risque de développer une hypertension intracrânienne. Toutefois, l'incidence est également accrue chez les enfants avec un déficit en hormone de croissance (GHD) organique ou un syndrome de Turner. Le risque est maximal au début du traitement.

Population adulte :

- Adultes ayant un déficit en GH (n = 127) :
  Très fréquent : paresthésie.
  Fréquent : hyperglycémie, hyperlipémie, insomnie, troubles synoviaux, arthrose, faiblesse musculaire, douleurs dorsales, mastodynie, gynécomastie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des surdosages aigus sont susceptibles d'induire une hyperglycémie. Un surdosage à long terme est susceptible d'induire des signes et des symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie qui correspondent aux effets connus d'un excès en hormone de croissance.

Prise en charge :

Le traitement est symptomatique. Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage de somatropine. Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne après un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et analogues (code ATC : H01AC01).

Mécanisme d'action :

La somatropine stimule la vitesse de croissance et augmente la taille adulte des enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance endogène et des enfants atteints d'un retard de croissance dû à un syndrome de Turner ou une IRC. Elle augmente la taille définitive à l'âge adulte. Le traitement par somatropine de l'adulte souffrant d'un déficit en hormone de croissance diminue la masse grasse, augmente la masse maigre ainsi que la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale. Chez ces patients, le traitement par somatropine normalise la concentration sérique des taux d'IGF-1.

Effets pharmacodynamiques :

Des tests précliniques et cliniques *in vitro* et *in vivo* ont montré que, sur le plan thérapeutique, la somatropine était équivalente à l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire.

Les effets induits par l'hormone de croissance humaine comprennent :

- Croissance des tissus :
  - Croissance du squelette : l'hormone de croissance et son médiateur, l'IGF-1, stimulent la croissance du squelette chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance en agissant sur les cartilages de conjugaison des épiphyses des os longs. Cela aboutit à une augmentation quantifiable de la longueur des os jusqu'à la soudure des cartilages de conjugaison à la fin de la puberté.
  - Croissance des cellules : le traitement par somatropine induit une augmentation à la fois du nombre et de la taille des cellules des muscles du squelette.
  - Croissance des organes : l'hormone de croissance accroît la taille des organes internes, y compris des reins, et augmente le nombre de globules rouges.
- Métabolisme protéique : une croissance linéaire est favorisée en partie par la synthèse de protéines stimulée par l'hormone de croissance. Ceci est mis en évidence par la rétention d'azote, comme en témoigne la diminution de l'excrétion urinaire d'azote et du taux sanguin d'urée lors du traitement par hormone de croissance.
- Métabolisme glucidique : les patients dont la sécrétion d'hormone de croissance est insuffisante peuvent parfois présenter une hypoglycémie qui est corrigée par le traitement par somatropine. Le traitement par l'hormone de croissance est susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline et de diminuer la tolérance au glucose.
- Métabolisme des sels minéraux :
  La somatropine induit une rétention de sodium, de potassium et de phosphore. Après traitement par NutropinAq, chez les patients présentant un déficit en hormone de croissance, la concentration sérique du phosphore inorganique augmente, en raison des activités métaboliques liées à la croissance osseuse et de l'augmentation de la réabsorption tubulaire par le rein.
  La somatropine ne modifie pas de manière significative le taux sérique de calcium. Les adultes souffrant d'un déficit en hormone de croissance ont une densité minérale osseuse réduite et, lorsque ce déficit a débuté pendant l'enfance, NutropinAq accroît la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale de manière dose-dépendante.
- Métabolisme du tissu conjonctif : la somatropine stimule la synthèse de sulfates de chondroïtine et celle du collagène, de même que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.
- Composition corporelle : chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance et traités quotidiennement par somatropine à raison de 0,014 mg/kg de poids corporel, on constate une réduction de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre. Quand ces modifications sont associées à l'augmentation de la masse totale en eau et à celle de la masse osseuse, l'effet global du traitement par somatropine est une modification de la composition du corps, cet effet se maintenant quand le traitement est poursuivi.

Efficacité et sécurité cliniques :

- Retard de croissance chez l'enfant :
  Deux études pivotales, non contrôlées, multicentriques, effectuées en ouvert, ont été menées, la première exclusivement sur des patients précédemment non traités (n = 67), et la seconde sur des patients précédemment non traités (n = 63) et sur des enfants précédemment traités par la somatropine (n = 9). La dose pour les deux études était de 0,043 mg/kg/jour, par voie sous-cutanée (SC). Les doses utilisées dans ces études américaines sont conformes au schéma thérapeutique autorisé aux États-Unis.
  Parmi les 139 patients inclus, 128 ont terminé les 12 premiers mois de traitement, avec une durée moyenne de traitement de 3,2 et 4,6 ans, et une exposition totale de 542 années-patients. Dans les deux études, une amélioration significative de la vitesse de croissance a été observée chez les patients naïfs, passant de 4,2 à 10,9 cm/an pour une étude et de 4,8 à 11,2 cm/an pour l'autre étude à 12 mois. La vitesse de croissance a diminué après la première année dans les deux études mais est restée supérieure à celles observées avant le traitement pendant 48 mois maximum (7,1 cm/an). La taille exprimée en écart-type (SDS) a augmenté chaque année, passant de − 3,0 à − 2,7 en début de traitement, à − 1,0 à − 0,8 au Mois 36. L'amélioration de la croissance n'était pas accompagnée d'une augmentation exagérée de l'âge osseux, ce qui aurait pu compromettre le potentiel de croissance future. La taille adulte prédite (TAP) est passée de 157,5-161,0 cm en début de traitement à 161,4-167,4 cm au Mois 12 et 166,2-171,1 cm au Mois 36.
  Des données supportives sont fournies par deux autres études au cours desquelles les patients ont reçu une dose de 0,3 ou 0,6 mg/kg/semaine, en injection quotidienne ou trois fois par semaine, soit 0,029 mg/kg/jour. Les données concernant la croissance et la taille exprimée en écart-type ont été majoritairement similaires à celles observées au cours des études pivots.
  Pour 51 patients qui ont atteint une taille proche de la taille adulte après une durée moyenne de traitement de 6 ans chez les hommes et 5 ans chez les femmes, la moyenne de la taille proche de la taille adulte exprimée en écart-type (SDS) était de − 0,7 chez les hommes et − 1,2 chez les femmes.
  Les concentrations d'IGF-I sont passées de 43 ng/ml au début du traitement à 252 ng/ml à 36 mois, soit environ les concentrations normales attendues chez des enfants de cet âge.
  Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés lors des études pivots ont été : infection, céphalée, otite moyenne, fièvre, pharyngite, rhinite, gastroentérite et vomissement.
- Retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique :
  Deux études pivotales, contrôlées, multicentriques ont été menées sur des patients atteints de déficit en hormone de croissance associé à une insuffisance rénale chronique (IRC). Chaque étude durait deux ans incluant un bras placebo, suivi d'une extension non contrôlée effectuée en ouvert au cours de laquelle l'ensemble des patients ont reçu de la somatropine. La dose était de 0,05 mg/kg/jour SC pour les deux études. Les deux études ont donné des résultats similaires.
  128 patients ont reçu de la somatropine au cours de la phase contrôlée de 24 mois des 2 études, et 139 patients ont été traités par la somatropine au cours des phases d'extension en ouvert. Au total, 171 patients ont été exposés à la somatropine pendant une durée moyenne de 3,5 ou 2,8 années.
  Les deux études ont montré une augmentation statistiquement significative de la vitesse de croissance par rapport au placebo la première année (9,1-10,9 cm/an vs 6,2-6,6 cm/an), suivie d'une légère baisse la deuxième année (7,4-7,9 cm/an vs 5,5-6,6 cm/an). Une augmentation de la taille exprimée en écart-type a également été constatée chez les patients traités par somatropine, de − 2,9 à − 2,7 au début du traitement, à − 1,6 à − 1,4 à 24 mois. L'augmentation de la taille s'est maintenue chez les patients traités pendant 36 ou 48 mois. Un total de 58 % et 65 % des patients traités à la somatropine, dont la taille était en dessous de la normale au début du traitement, avaient atteint une taille normale au Mois 24.
  Les résultats au Mois 60 montrent une amélioration continue, et un plus grand nombre de patients a atteint une taille exprimée en écart-type (SDS) normale. La variation moyenne de la taille exprimée en écart-type (SDS) après 5 ans de traitement était proche de 2 écarts-types. Une augmentation statistiquement significative de la TAP moyenne exprimée en écart-type a été observée, de − 1,6 ou − 1,7 au début du traitement, à − 0,7 ou − 0,9 au Mois 24. Cette augmentation s'est poursuivie chez les patients traités pendant 36 et 48 mois.
  Les concentrations en IGF-I, basses en début d'étude, ont été rétablies dans les valeurs normales avec le traitement par somatropine.
  Les EI les plus fréquents étaient associés à NutropinAq et au placebo et comprenaient : fièvre, infection, vomissements, augmentation de la toux, pharyngite, rhinite et otite moyenne. Une forte incidence d'infections urinaires a été observée.
- Retard de croissance associé au syndrome de Turner :
  Une étude pivotale multicentrique, contrôlée, effectuée en ouvert, a été menée dans le syndrome de Turner. Les patientes ont reçu une dose de 0,125 mg/kg SC trois fois par semaine ou 0,054 mg/kg/jour, les deux schémas thérapeutiques représentant une dose cumulative hebdomadaire d'environ 0,375 mg/kg. Des patientes de moins de 11 ans ont également été randomisées pour recevoir un traitement par estrogène, en fin d'adolescence (15 ans) ou en début d'adolescence (12 ans).
  Un total de 117 patientes ont été traitées par la somatropine ; 36 ont reçu de la somatropine 0,125 mg/kg

trois fois par semaine et 81 patientes ont reçu 0,054 mg/kg chaque jour. La durée moyenne de traitement était de 4,7 ans pour le groupe recevant de la somatropine trois fois par semaine et de 4,6 ans pour le groupe recevant de la somatropine chaque jour.

La vitesse de croissance a significativement augmenté, passant de 3,6-4,1 cm/an au début du traitement à 6,7-8,1 cm/an au Mois 12, 6,7-6,8 cm/an au Mois 24 et 4,5-5,1 cm/an au Mois 48. Cette amélioration s'est accompagnée d'une augmentation significative de la taille exprimée en écart-type, passant de − 0,1 à 0,5 au début de l'étude à 0,0 à 0,7 au Mois 12 et 1,6 à 1,7 au Mois 48. Comparé à des contrôles historiques appariés, un traitement précoce par la somatropine (durée moyenne de 5,6 ans) associé à un traitement substitutif par estrogènes à l'âge de 12 ans a permis d'obtenir une augmentation de la taille adulte de 5,9 cm (n = 26), alors que les filles ayant entamé un traitement par estrogènes à 15 ans (durée moyenne du traitement par somatropine de 6,1 ans) ont obtenu une augmentation moyenne de la taille de 8,3 cm (n = 29). Par conséquent, l'amélioration de la taille adulte la plus importante a été observée chez les patients ayant reçu un traitement par GH précoce et des estrogènes après 14 ans.

Les EI les plus fréquents ont été : syndrome grippal, infection, céphalée, pharyngite, rhinite et otite moyenne. Ces événements étaient attendus chez les enfants et étaient d'intensité faible à modérée.

- Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :
  Deux études multicentriques, contrôlées contre placebo, en double aveugle, ont été menées chez des patients atteints de déficit en hormone de croissance adulte (AGHD), une sur un AGHD avec un début à l'âge adulte (n = 166), et l'autre sur un AGHD avec un début dans l'enfance (n = 64). La dose de somatropine était de 0,0125 mg/kg/jour SC pour les AGHD avec un début à l'âge adulte et 0,0125 ou 0,025 mg/kg/jour pour les AGHD avec un début dans l'enfance.
  Dans les deux études, le traitement par somatropine a montré des modifications significatives par rapport au placebo sur le pourcentage de masse grasse totale (− 6,3 % à − 3,6 % *vs* + 0,2 % à − 0,1 %), le pourcentage de masse grasse du tronc (− 7,6 % à − 4,3 % vs + 0,6 % à 0,0 %) et sur le pourcentage de masse maigre totale (+ 3,6 % à + 6,4 % vs − 0,2 % à + 0,2 %). Ces modifications étaient très significatives après 12 mois de traitement dans les deux études, et après 24 mois de traitement pour l'étude concernant les AGHD ayant débuté dans l'enfance. A 12 mois, la variation de pourcentage était supérieure dans l'étude sur les AGHD ayant débuté pendant l'enfance. Aucune modification significative de la densité minérale osseuse (DMO) n'a été observée chez les patients atteints d'AGHD ayant débuté à l'âge adulte. Toutefois, dans l'étude sur les patients atteints d'AGHD ayant débuté pendant l'enfance, tous les groupes montraient une augmentation de la DMO à 24 mois, bien qu'il n'y ait pas de réponse liée à la dose statistiquement significative pour la DMO totale. La DMO des vertèbres lombaires a significativement augmenté dans les deux groupes traités, et l'augmentation était dose-dépendante.
  Les données supportives provenant d'une étude sur des patients atteints de déficit en hormone de croissance ayant débuté à l'âge adulte étaient dans l'ensemble cohérentes avec celles des études pivots, avec quelques améliorations de la DMO.
  Les EI les plus courants au cours des deux études pivots étaient : céphalée, œdème, arthralgie/arthrose, ténosynovite, paresthésie et réaction allergique/rash. L'incidence de ces EI était également élevée dans les groupes placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Introduction :

Les propriétés pharmacocinétiques de NutropinAq ont été étudiées chez des adultes sains de sexe masculin.

Propriétés générales :

Absorption :

La biodisponibilité absolue de l'hormone de croissance humaine recombinante après administration par voie sous-cutanée est d'environ 80 %.

Distribution :

Des études sur la somatropine pratiquées sur l'animal ont révélé que l'hormone de croissance se retrouvait surtout dans des organes fortement vascularisés, en particulier le foie et les reins. Le volume de distribution de la somatropine à l'état d'équilibre chez l'adulte en bonne santé est d'environ 50 ml/kg de poids corporel, ce qui correspond approximativement au volume sérique.

Biotransformation :

Le foie aussi bien que les reins sont des organes importants pour le catabolisme des protéines et donc pour l'hormone de croissance. Les études pratiquées sur l'animal suggèrent que les reins sont les principaux organes d'élimination. L'hormone de croissance est filtrée au niveau des glomérules puis réabsorbée dans les tubules voisins. Elle est ensuite clivée dans les cellules rénales en acides aminés qui repartent dans la circulation systémique.

Élimination :

Après l'administration d'un bolus par voie sous-cutanée, la demi-vie finale moyenne t ½ de la somatropine est d'environ 2,3 heures. Après administration d'un bolus intraveineux de somatropine, la demi-vie finale moyenne t ½ β ou t ½ γ est d'environ 20 minutes, la clairance moyenne se situe entre 116 et 174 ml/h/kg.

Les données disponibles dans la littérature suggèrent que l'élimination de la somatropine est semblable chez l'adulte et chez l'enfant.

Populations particulières :

Les informations relatives à la pharmacocinétique de la somatropine chez les sujets âgés, la population pédiatrique, les différentes races, en fonction du genre et chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sont incomplètes.

Population pédiatrique :

La littérature disponible suggère que l'élimination de la somatropine est similaire chez les adultes et les enfants.

Sujets âgés :

Les données limitées publiées suggèrent que la clairance plasmique et la concentration plasmique à l'état stable de la somatropine pourraient ne pas différer entre les patients pédiatriques et seniors.

Origine ethnique :

Les valeurs rapportées de demi-vie pour la GH endogène chez des adultes normaux de couleur noire ne sont pas différentes de celles observées chez des adultes normaux de couleur blanche. Aucune donnée concernant les autres origines ethniques n'est disponible.

Déficit en hormone de croissance :

La clairance et la demi-vie finale moyenne t½ de la somatropine chez les adultes et les enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance sont semblables à celles observées chez le sujet sain.

Insuffisance rénale :

Les enfants et adultes souffrant d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance rénale terminale ont tendance à avoir une clairance inférieure à celle des sujets sains. La production d'hormone de croissance endogène est également susceptible d'augmenter chez certaines personnes présentant une insuffisance rénale en phase terminale. Néanmoins, aux doses recommandées, aucune accumulation de somatropine n'a été observée chez les enfants avec une insuffisance rénale chronique ou terminale.

Syndrome de Turner :

Un petit nombre de données publiées concernant l'administration exogène de somatropine suggèrent que les demi-vies d'élimination et d'absorption et le temps de concentration maximum (Tmax) chez les patientes présentant un syndrome de Turner sont semblables à ceux observés à la fois chez les populations normales et chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique sévère, on a observé une réduction de la clairance de la somatropine. Les conséquences cliniques de ce phénomène sont inconnues.

Genre :

Aucune étude de pharmacocinétique par genre n'a été effectuée avec NutropinAq. Selon les données disponibles de la littérature, les propriétés pharmacocinétiques de la somatropine sont similaires chez les hommes et les femmes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration aiguë et répétée ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme.

Potentiel carcinogène :

Aucune étude sur le caractère cancérigène et génotoxique n'a été conduite avec NutropinAq. Les études sur la génotoxicité avec d'autres préparations à base d'hormone de croissance recombinante n'ont pas mis en évidence de mutation génétique lors de tests de mutation génétique inversée bactérienne, de dommage chromosomique sur les lymphocytes humains et les cellules de moelle osseuse de souris, de conversion génique chez la levure ou de synthèse ADN non programmée dans les cellules de carcinome humain. Dans les études évaluant le caractère cancérigène de l'hormone de croissance recombinante chez les rats et les souris, aucune augmentation de l'incidence tumorale n'a été observée.

Toxicité sur les organes de reproduction et le développement :

Aucune étude conventionnelle sur la reproduction n'a été réalisée. La somatropine est connue pour être associée à l'inhibition de la reproduction des rats mâles et femelles à des doses de 3 UI/kg/jour (1 mg/kg/jour) ou plus, avec copulation et taux de conception réduits, des cycles menstruels rallongés ou absents, et à 10 UI/kg/jour (3,3 mg/kg/jour). Après un traitement au long cours chez le singe pendant la grossesse et l'allaitement, de même que sur les nouveau-nés jusqu'à l'adolescence, la maturité sexuelle et la reproduction, on n'a constaté aucun trouble important sur la fécondité, la grossesse, la naissance, l'allaitement ou le développement de la progéniture.

Évaluation du risque environnemental (ERE) :

D'après les indications proposées, l'utilisation de la somatropine ne devrait pas impliquer de risque inacceptable pour l'environnement.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre + 2 °C et + 8 °C. D'un point de vue microbiologique, après ouverture, le produit peut être conservé au maximum pendant 28 jours entre + 2 °C et + 8 °C. NutropinAq peut supporter quotidiennement une courte période de temps (1 heure maximum) en dehors du réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur localement.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

NutropinAq est une solution multidose. Après sa sortie du réfrigérateur, si la solution est trouble, le contenu ne doit pas être injecté. Agiter doucement sans retourner le flacon. Ne pas secouer vigoureusement afin de ne pas dénaturer la protéine.

NutropinAq doit être utilisé uniquement avec le stylo injecteur NutropinAq Pen. Nettoyer le joint d'étanchéité en caoutchouc de NutropinAq avec de l'alcool ou une solution désinfectante afin d'éviter une contamination du contenu par des micro-organismes susceptibles d'être introduits par les insertions répétées de l'aiguille. Il est recommandé que NutropinAq soit administré en utilisant des aiguilles stériles à usage unique.

Le stylo NutropinAq Pen permet l'administration d'une dose minimale de 0,1 mg, jusqu'à une dose maximale de 4,0 mg, par palier de 0,1 mg.

La cartouche qui est en cours d'utilisation ne doit pas être retirée du stylo entre les injections.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

AMM EU /1/00/164/003 ; CIP 3400936406223 (RCP rév 06.05.14) 1 cartouche en verre de 2 ml.
EU /1/00/164/004 ; CIP 3400927419249 (RCP rév 06.05.14) 3 cartouches en verre de 2 ml.

Prix : 309,07 € (1 cartouche).
889,63 € (3 cartouches).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

NUTRYELT®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion IV (claire, limpide et légèrement jaune) *:* Ampoules de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

	Quantités théoriques de matières premières sous forme anhydre	
Nutryelt	p ampoule (µg/10 ml)	p litre (mg)
Gluconate de zinc	69 700	6 970,0
Gluconate de cuivre	2 142,4	214,24
Gluconate de manganèse	445,69	44,569
Fluorure de sodium	2 099,5	209,95
Iodure de potassium	170,06	17,006
Sélénite de sodium	153,32	15,332
Molybdate de sodium	42,93	4,293
Chlorure chromique	30,45	3,045
Gluconate ferreux	7 988,2	798,82

Contenu d'une ampoule de 10 ml :

	Nutryelt	Nutryelt
	Composition molaire (**µmol**/10 ml)	Composition massique (**µg**/10 ml)
Zn	153	10 000
Cu	4,7	300
Mn	1,0	55
F	50	950
I	1,0	130
Se	0,9	70
Mo	0,21	20
Cr	0,19	10
Fe	18	1 000

Densité : 1.0.

pH : 2,6-3,2.

Osmolalité : 60-100 mOsm/kg.

Osmolarité : 60-100 mOsm/l.

Excipients : acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Nutryelt est utilisé dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base ou modérément augmentés en oligoéléments au cours de la nutrition parentérale.

Nutryelt est indiqué chez l'adulte seulement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

La posologie journalière recommandée chez des patients ayant des besoins de base ou modérément augmentés est d'une ampoule (10 ml) de Nutryelt.

En cas de besoins significativement augmentés en oligoéléments (par exemple en cas de brûlures étendues et chez des patients gravement traumatisés présentant un hypercatabolisme important), la posologie journalière peut être de 2 ampoules (20 ml) de Nutryelt et un contrôle du taux plasmatique des oligoéléments est recommandé.

Chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique ou une cholestase légère, la posologie doit être adaptée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Nutryelt est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (cf Contre-indications).

Un produit pédiatrique spécifique doit être utilisé pour la supplémentation en oligoéléments de la population pédiatrique pendant la nutrition parentérale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Nutryelt n'est pas destiné à être administré tel quel. Une dilution est nécessaire pour atteindre l'osmolarité souhaitée. L'osmolarité de la préparation finale permet une administration soit par une veine périphérique, soit uniquement par un cathéter veineux central.

Se référer aux rubriques Incompatibilités et Modalités manipulation/élimination pour les incompatibilités et les instructions d'utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfants et adolescents.
- Cholestase prononcée (taux de bilirubine sérique > 140 µmol/l).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie de Wilson ou hémochromatose.
- Taux sérique élevé de l'un des oligoéléments contenus dans Nutryelt.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La décision d'administrer cette solution doit être prise après un examen attentif des paramètres cliniques et biologiques du patient.

En cas de nutrition artificielle prolongée, les taux sanguins de manganèse doivent être suivis régulièrement ; une diminution de la posologie peut être nécessaire ou la perfusion de Nutryelt doit être arrêtée si les taux de manganèse atteignent des valeurs potentiellement toxiques (se reporter aux valeurs de référence appropriées).

Une attention particulière est nécessaire lors de l'utilisation chez des patients présentant une excrétion biliaire réduite pouvant gêner l'élimination biliaire du manganèse, du cuivre et du zinc et entraîner une accumulation et un surdosage.

Nutryelt doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale, l'excrétion de certains oligoéléments (sélénium, fluor, chrome, molybdène et zinc) pouvant être significativement diminuée.

Chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique ou une cholestase légère, la posologie doit être adaptée.

Chez les patients recevant une nutrition parentérale de moyenne ou longue durée, la fréquence de survenue d'une carence en fer, en zinc et en sélénium est plus importante. Dans ce cas, si nécessaire, la posologie doit être adaptée avec un apport supplémentaire de solutions contenant uniquement ces composants.

Il existe un risque de surcharge en fer chez les patients recevant des transfusions sanguines répétées.

Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Ce risque est accru pour les patients souffrant d'allergies connues, y compris les allergies aux médicaments.

Une carence en chrome entraîne une diminution de la tolérance au glucose, tolérance qui s'améliore après une supplémentation en chrome. Par conséquent, chez les patients diabétiques suivant un traitement par insuline, un surdosage relatif de l'insuline ainsi qu'une hypoglycémie consécutive peuvent se produire.

Des contrôles des niveaux de glucose sanguins sont donc recommandés et un réajustement des doses d'insuline peut s'avérer nécessaire.

Nutryelt doit être administré avec prudence dans les cas d'hyperthyroïdie manifeste ou de sensibilité à l'iode si d'autres médicaments contenant de l'iode (par exemple les antiseptiques iodés) sont administrés de manière concomitante.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium (0,052 mmol de sodium soit 1,2 mg) est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium (0,001 mmol de potassium soit 0,039 mg) est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans potassium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Sels de fer (voie orale) : Lipothymie ou choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la transferrine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données de sécurité lors de l'utilisation de Nutryelt pendant la grossesse ne sont pas disponibles. En conséquence, Nutryelt ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf après attention particulière et en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Des données de sécurité lors de l'utilisation de Nutryelt pendant l'allaitement ne sont pas disponibles. En conséquence, Nutryelt ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, sauf après considération particulière et en cas de nécessité absolue.

FERTILITÉ :

Pas de données disponibles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de solutions d'oligoéléments. Leur fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Terme préférentiel MedDRA
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'administration

Des cas de réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques fatales ont été rapportés chez des patients recevant des produits contenant du fer IV.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Si un surdosage est suspecté, le traitement par Nutryelt doit être arrêté. Un surdosage doit être confirmé par des tests de laboratoire appropriés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Solution d'oligoéléments (code ATC : B05XA31).

Nutryelt est une solution équilibrée composée de neuf oligoéléments essentiels nécessaires à l'équilibre métabolique de l'organisme.

Les oligoéléments proviennent normalement d'un régime alimentaire équilibré mais les besoins sont accrus lors d'apport insuffisant ou de perte anormale, lors d'état d'hypercatabolisme (intervention chirurgicale, traumatisme grave, brûlures) et dans les cas de malabsorption (grêle court ou maladie de Crohn).

La composition de Nutryelt est basée sur les recommandations internationales actuelles concernant les besoins en oligoéléments.

Lors d'une alimentation artificielle, un apport en oligoéléments est nécessaire car une carence de l'un d'entre eux peut entraîner d'importants troubles métaboliques et cliniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les différentes étapes du métabolisme des oligoéléments peuvent être schématisées comme suit :

- Transport sanguin par transporteurs protéiques (albumine [Mn, Cu, Zn, Se], transferrine [Fe, Cr], céruléoplasmine [Cu], sélénométhionine [Se]) ou par transporteurs non protéiques (F, I, Mo).
- Stockage faisant intervenir des protéines spécifiques (ferritine [Fe], hormones thyroïdiennes [I], sélénoprotéines [Se]) ou des protéines non spécifiques (métallothionéines [Cu, Zn, Mn, Mo] ou la fluoroapatite [F]).
- Élimination : les oligoéléments cationiques (Fe, Cu, Mn, Zn) sont éliminés principalement par voie biliaire. Les oligoéléments anioniques (I, F) et certaines formes oxygénées de minéraux (telles que Mo, Se, Cr) ont une élimination essentiellement urinaire.
- Une élimination par les poumons et la peau est possible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les solutions d'oligoéléments pour injection intraveineuse sont des produits connus, utilisés à des fins médicales depuis de nombreuses décennies ; aussi, aucune étude préclinique n'a été spécialement réalisée avec Nutryelt.

DP INCOMPATIBILITÉS

Nutryelt ne doit pas être utilisé comme véhicule pour d'autres médicaments.

Nutryelt, comme toute solution d'oligoéléments, ne doit pas être ajouté directement à des solutions (de supplémentation) contenant du phosphate inorganique.

La dégradation de l'acide ascorbique, dans les mélanges de nutrition parentérale, est accélérée par la présence d'oligoéléments.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après dilution, la stabilité physicochimique de la solution diluée a été démontrée durant 48 h à 25 °C, à l'abri de la lumière. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant utilisation, vérifier que la solution à diluer pour perfusion est homogène, que l'ampoule n'est pas endommagée et exempte de particules.

Nutryelt n'est pas destiné à être administré tel quel. Avant la perfusion, Nutryelt doit être dilué ou incorporé à un mélange en agitant doucement pendant la préparation dans des conditions d'asepsie rigoureuses.

Nutryelt doit être dilué en tenant compte de l'osmolarité finale désirée. Par exemple :

- 10 à 20 ml de Nutryelt peuvent être dilués dans au moins 250 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %.
- 10 à 20 ml de Nutryelt peuvent être dilués dans au moins 250 ml de solution pour perfusion de glucose à 5 %.

Après reconstitution de 20 ml de Nutryelt avec 250 ml de chlorure de sodium 0,9 %, le pH sera de 3,3, ou de 3,3 à 3,4 avec du glucose à 5 %.

Inspecter visuellement la solution reconstituée pour perfusion avant usage. Utiliser uniquement une solution transparente et exempte de particules.

Ne pas conserver les contenants partiellement utilisés et jeter tout le matériel après usage.

Vérifier la compatibilité avec les solutions administrées simultanément via le même cathéter.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930035221 (2014, RCP rév 22.06.17).

Prix : 31,94 € (10 ampoules de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire AGUETTANT

1, rue Alexander-Fleming. 69007 Lyon

Tél : 04 78 61 51 41

NUVARING ®

éthinylestradiol, étonogestrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Système de diffusion vaginal à 15 µg/120 µg/24 h (anneau vaginal souple, transparent, quasiment incolore, dont le diamètre externe est de 54 mm et le diamètre de section de 4 mm) *:* Sachets*, boîtes de 1 anneau ou de 3 anneaux et boîtes de 1 anneau + applicateur ou 3 anneaux + applicateurs.

* Le sachet est étanche et peut être refermé.

Applicateur NuvaRing : Fourni séparément ou inclus dans l'emballage. L'applicateur NuvaRing peut ne pas être disponible dans tous les pays. L'applicateur est un dispositif en plastique, non stérile, fabriqué à partir d'un polymère de polypropylène contenant un additif de réduction de frottement (moins de 5 %). Il est destiné à un usage unique (c'est-à-dire jetable). Chaque applicateur est emballé individuellement. L'applicateur possède un marquage CE, gravé sur le dispositif.

COMPOSITION	*p anneau*
Éthinylestradiol (DCI)	2,7 mg
Étonogestrel (DCI)	11,7 mg

Excipients : copolymère d'éthylène d'acétate de vinyle (28 % d'acétate de vinyle), copolymère d'éthylène d'acétate de vinyle (9 % d'acétate de vinyle), stéarate de magnésium.

Chaque anneau libère en moyenne 15 µg d'éthinylestradiol et 120 µg d'étonogestrel par 24 heures, pendant une période de 3 semaines.

DC INDICATIONS

Contraception.

NuvaRing est destiné aux femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

La décision de prescrire NuvaRing doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à NuvaRing en comparaison aux autres comparatifs hormonaux combinés (CHC) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Afin d'atteindre une efficacité contraceptive optimale, NuvaRing doit être utilisé comme indiqué (voir sections « Comment utiliser NuvaRing » et « Première utilisation de NuvaRing »).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de NuvaRing n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comment utiliser NuvaRing :

La femme peut elle-même mettre en place NuvaRing dans le vagin. Le médecin doit expliquer à la femme comment mettre en place et retirer NuvaRing. Pour l'insertion, la femme devra choisir la position lui paraissant la plus confortable, par exemple debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. NuvaRing doit être pincé et inséré dans le vagin jusqu'à ce qu'aucune gêne ne soit perçue. Une option alternative est d'insérer l'anneau en utilisant l'applicateur Nuvaring qui est fourni séparément ou inclus dans l'emballage. L'applicateur Nuvaring peut ne pas être disponible dans tous les pays. L'effet contraceptif de l'anneau est assuré quelle que soit sa place dans le vagin (voir figures 1 à 4).

Une fois inséré dans le vagin (voir section : « Première utilisation de NuvaRing »), NuvaRing est laissé en place sans interruption pendant 3 semaines. Conseillez aux femmes de s'assurer régulièrement de la présence de NuvaRing dans le vagin (par exemple, avant et après un rapport sexuel).

Si NuvaRing est expulsé accidentellement, la femme doit suivre les instructions de la section « Que faire si l'anneau est temporairement resté en dehors du vagin » (pour plus d'informations, voir aussi Mises en garde/Précautions d'emploi : « Expulsions »). NuvaRing doit être retiré après 3 semaines d'utilisation, le même jour de la semaine que celui où il a été inséré.

Après une période d'une semaine sans anneau, un nouvel anneau est inséré (par exemple si NuvaRing a été inséré un mercredi vers 22 heures, l'anneau doit être retiré également le mercredi vers 22 heures, 3 semaines plus tard. Un nouvel anneau doit être inséré le mercredi suivant). NuvaRing peut être retiré soit en passant l'index sous l'anneau, soit en le saisissant entre l'index et le majeur (voir figure 5).

Une fois utilisé, l'anneau doit être remis dans son sachet (tenu hors de portée des enfants et des animaux de compagnie) et être jeté comme indiqué à la rubrique Modalités de manipulation/Élimination.

L'hémorragie de privation apparaît habituellement 2 à 3 jours après le retrait de NuvaRing et peut ne pas être complètement terminée lors de l'insertion de l'anneau suivant.

Utilisation avec d'autres méthodes barrières féminines vaginales :

NuvaRing peut interférer avec le placement et le positionnement correct de certaines méthodes barrières féminines, tel qu'un diaphragme, une cape cervicale ou un préservatif féminin. Ces méthodes contraceptives ne doivent pas être utilisées comme méthodes de recours avec NuvaRing.

Comment insérer NuvaRing avec les doigts seulement :

Figure 1 : Oter NuvaRing du sachet.

Figure 2 : Pincer l'anneau.

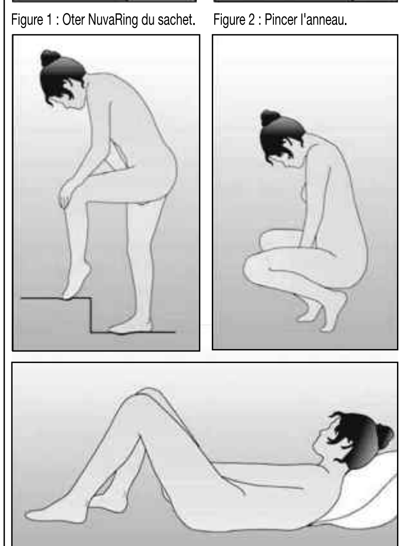

Figure 3 : Choisir une position confortable pour insérer l'anneau.

Figure 4A

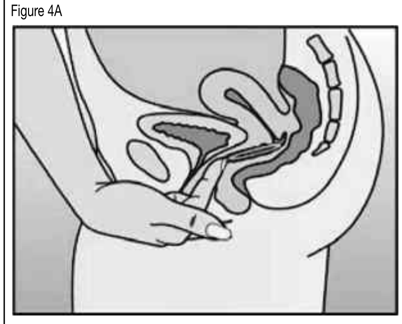

Figure 4B

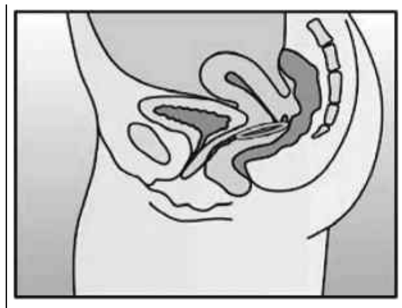

Figure 4C

Insérer l'anneau dans le vagin avec une main (figure 4A), en écartant les lèvres à l'aide de l'autre main si nécessaire. Pousser l'anneau dans le vagin jusqu'à ce qu'aucune gêne ne soit perçue (figure 4B). Laisser l'anneau en place pendant 3 semaines (figure 4C).

Figure 5 : NuvaRing peut être retiré soit en passant l'index dans l'anneau, soit en le saisissant entre l'index et le majeur.

Comment insérer NuvaRing avec l'applicateur :

1 : Préparer :

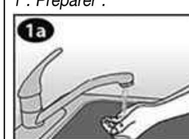

Lavez-vous les mains avant d'ouvrir l'emballage.
Ouvrir seulement immédiatement avant utilisation. Ne pas utiliser si le contenu ou l'emballage est visiblement endommagé.

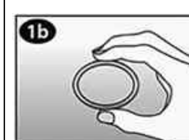

L'applicateur est conçu pour être utilisé exclusivement avec les anneaux NuvaRing, et pas avec d'autres produits.

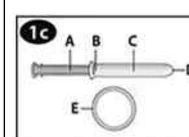

Revoir le schéma de l'applicateur pour vous familiariser avec ses différentes parties.
A. Piston
B. Extrémité renflée
C. Cylindre
D. Ouverture du cylindre
E. NuvaRing

2 : Charger et positionner :

Tirez doucement le piston jusqu'à ce qu'il s'arrête.

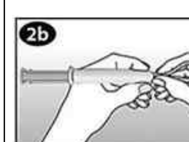

Pincez les côtés opposés de l'anneau et insérez l'anneau dans l'ouverture du cylindre.

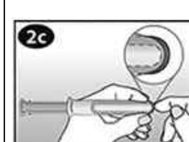

Poussez doucement l'anneau dans le cylindre. La pointe de l'anneau doit rester légèrement hors de l'ouverture du cylindre.

Choisissez la position la plus confortable pour vous afin d'insérer l'anneau, telles que : position allongée sur le dos, accroupie, ou debout avec une jambe relevée.

3 : Insérer et jeter :

Placez votre pouce et le majeur sur l'extrémité renflée.

Introduisez doucement le cylindre dans le vagin jusqu'à ce que vos doigts (sur l'extrémité renflée) touchent votre corps.
Ensuite, utilisez votre index pour pousser doucement le piston entièrement dans le cylindre.
Certaines femmes ont éprouvé une brève et légère sensation de pincement lors de l'utilisation de l'applicateur.

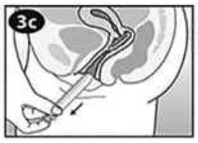

L'anneau est repoussé hors de l'applicateur. Retirez doucement l'applicateur.

Assurez-vous que l'anneau n'est pas resté dans l'applicateur.
Jetez l'applicateur utilisé dans la poubelle.
Ne jetez pas l'applicateur dans les toilettes.
Ne réutilisez pas l'applicateur.

Première utilisation de NuvaRing :

Pas de contraception hormonale préalable au cours du cycle précédent :

NuvaRing doit être inséré le 1er jour du cycle (c'est-à-dire le premier jour des règles). La femme peut également commencer NuvaRing entre le 2e et le 5e jour du cycle, mais dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire au cours des 7 premiers jours de ce premier cycle d'utilisation de NuvaRing.

Relais d'un contraceptif hormonal combiné :

La femme doit insérer NuvaRing au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimé ou sans patch ou, le jour suivant, le dernier comprimé placebo du contraceptif hormonal combiné. Si la méthode précédente a été utilisée correctement et conformément aux recommandations et si une grossesse peut être raisonnablement écartée, le relais par NuvaRing peut également être effectué n'importe quel jour du cycle.

L'intervalle libre de la méthode précédente ne doit jamais excéder la durée recommandée.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, implant ou injection) ou relais d'un système intra-utérin libérant un progestatif (SIU) :

La femme peut commencer NuvaRing n'importe quel jour de la prise d'une pilule microprogestative (dans le cas d'un implant ou d'un SIU, la mise en place de l'anneau se fait le jour du retrait de l'implant ou du SIU, et dans le cas d'une injection, le jour où aurait dû avoir lieu la prochaine injection), mais elle doit, dans tous ces cas, utiliser une méthode contraceptive complémentaire (de type barrière) pendant les 7 premiers jours d'utilisation de NuvaRing.

Après un avortement du premier trimestre :

La femme peut commencer immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire qu'elle utilise une méthode contraceptive complémentaire. Si un passage immédiat à NuvaRing n'est pas souhaitable, la femme devra respecter les recommandations mentionnées au paragraphe « Pas de contraception hormonale préalable au cours du cycle précédent ». En attendant, il faut lui conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement du second trimestre :

Pour les femmes qui allaitent, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Il sera conseillé aux femmes de commencer NuvaRing au cours de la quatrième semaine après l'accouchement ou après l'avortement du second trimestre. Si l'utilisation de NuvaRing a été plus tardive, la femme doit utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 premiers jours d'utilisation de NuvaRing. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, toute grossesse devra être exclue avant de commencer NuvaRing ou bien la femme devra attendre la survenue de ses premières règles normales.

Non-respect des instructions d'utilisation :

L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle peuvent être compromis si la femme ne respecte pas les instructions d'utilisation. Dans ce cas, pour éviter la perte d'efficacité contraceptive, les recommandations suivantes peuvent être données :

- Que faire si la période sans anneau a excédé 7 jours :
  Dès que la femme s'aperçoit de l'oubli, elle doit mettre en place un nouvel anneau. Une méthode contraceptive supplémentaire, comme le préservatif masculin, doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu pendant l'intervalle de temps sans anneau, la possibilité d'une grossesse devra être évoquée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que la durée de l'intervalle sans anneau est plus longue.
- Que faire si l'anneau est temporairement resté en dehors du vagin :
  NuvaRing doit être laissé en place dans le vagin en continu pendant une période de 3 semaines. Si l'anneau est accidentellement expulsé, il doit être rincé à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et être réinséré immédiatement.
  Si NuvaRing est resté en dehors du vagin pendant **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit remettre l'anneau en place dès que possible, au plus tard dans un délai de 3 heures.
  Si NuvaRing est resté en dehors du vagin pendant **plus de 3 heures**, ou en cas de doute sur la durée pendant laquelle l'anneau est resté en dehors du vagin, **lors de la 1re ou de la 2e semaine du cycle**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit remettre l'anneau en place dès qu'elle s'en rend compte et utiliser simultanément une méthode contraceptive supplémentaire, comme le préservatif masculin, pendant les 7 jours suivants. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que la période pendant laquelle NuvaRing est resté en dehors du vagin est longue et proche de l'intervalle habituel sans anneau.
  Si NuvaRing est resté en dehors du vagin pendant **plus de 3 heures**, ou en cas de doute sur la durée pendant laquelle l'anneau est resté en dehors du vagin, **lors de la 3e semaine du cycle**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit jeter cet anneau et choisir l'une des deux options suivantes :
  1. Insérer un nouvel anneau immédiatement.
     Remarque : l'insertion de ce nouvel anneau marquera le début de la période suivante de 3 semaines d'utilisation. La femme peut ne pas avoir les règles correspondant à son précédent cycle. Cependant des spottings ou des saignements peuvent apparaître.
  2. Attendre la survenue des règles et insérer un nouvel anneau au plus tard dans les 7 jours (7 x 24 heures) qui suivent le retrait ou l'expulsion de l'anneau précédent.
     Attention : cette option ne devra être choisie que si l'anneau a été utilisé de façon continue pendant les 7 jours précédents.
  Si NuvaRing est resté hors du vagin pendant une durée inconnue, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Un test de grossesse doit être effectué avant d'insérer un nouvel anneau.
- Que faire en cas d'une utilisation prolongée de l'anneau :
  Si la durée d'utilisation de NuvaRing n'a pas dépassé **4 semaines**, l'efficacité contraceptive est toujours assurée, cependant cette durée d'utilisation n'est pas préconisée. La femme peut respecter l'intervalle d'une semaine sans anneau puis insérer un nouvel anneau. Si NuvaRing est laissé en place pendant **plus de 4 semaines**, l'efficacité contraceptive peut être réduite et une grossesse doit être exclue avant la mise en place d'un nouvel anneau.

Si la femme n'a pas respecté les instructions d'utilisation et n'a pas d'hémorragie de privation durant l'intervalle suivant sans anneau, une grossesse doit être exclue avant la mise en place d'un nouvel anneau.

Comment décaler ou retarder les règles :

De façon exceptionnelle, pour retarder les règles, la femme peut mettre en place un nouvel anneau à la suite du précédent sans respecter la semaine habituelle sans anneau. L'anneau suivant peut alors être utilisé pendant une période de 3 semaines. Des saignements ou des spottings peuvent apparaître. L'utilisation normale de NuvaRing est ensuite reprise après l'intervalle habituel d'une semaine sans anneau.

Pour **décaler** la survenue des règles, on peut conseiller à la femme de raccourcir l'intervalle sans anneau, du nombre de jours qu'elle souhaite. Plus l'intervalle sans anneau sera court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de présenter des saignements et des spottings pendant l'utilisation de l'anneau suivant sera élevé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de NuvaRing, celui-ci doit être immédiatement retiré.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse : présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle : présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire : présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Présence ou antécédents d'affections hépatiques sévères jusqu'à normalisation des paramètres de la fonction hépatique.
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite, surtout si associé à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Diagnostic ou suspicion d'affections malignes hormonodépendantes des organes génitaux ou du sein.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

NuvaRing est contre-indiqué lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par NuvaRing doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de NuvaRing doit être discutée entre le médecin et la patiente.

1. Troubles circulatoires :

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

- Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que NuvaRing, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à NuvaRing, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation.**
  Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC faiblement dosé contenant du lévonorgestrel, environ 6(1) développeront une TEV sur une période d'un an. Des résultats contradictoires ont été obtenus concernant le risque de TEV associé à NuvaRing en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel (avec des estimations du risque relatif allant d'une absence d'augmentation [RR = 0,96] à un risque pratiquement multiplié par 2 [RR = 1,90]). Ceci correspond à environ 6 à 12 cas de TEV par an pour 10 000 femmes utilisant NuvaRing.
  (1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.
- Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
- La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.
  Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

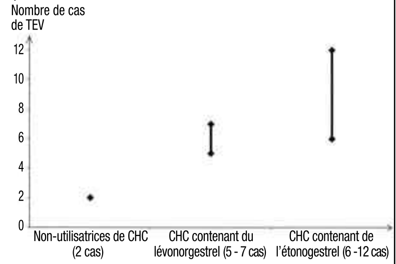

- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose chez les utilisatrices de CHC ont été signalés dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

NuvaRing est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : L'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si NuvaRing n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age.	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). NuvaRing est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les

exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age.	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme.	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle.	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine.	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires.	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

En cas de TEV ou TEA suspectée ou confirmée, l'utilisation des CHC doit être interrompue. Un mode de contraception adéquat doit être initié en raison de la tératogénicité des traitements anticoagulants (coumarines).

2. Tumeurs :
- Certaines études épidémiologiques rapportent que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux est un facteur de risque de développement du cancer du col de l'utérus chez les femmes contaminées par le papillomavirus humain (HPV).
  Cependant, il persiste une controverse sur l'importance de cette conclusion en raison de la présence de facteurs confondants (tels que les différences dans le nombre de partenaires sexuels, ou l'utilisation de méthodes contraceptives mécaniques). Aucune donnée épidémiologique sur le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de NuvaRing n'est disponible (voir section : « Examen médical/consultation »).
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existait un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes prenant régulièrement des COC. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation des cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices récentes et régulières de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cas de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices au long cours tendent à être à un stade moins avancé que ceux des patientes n'ayant jamais utilisé de COC. L'augmentation du risque observé chez les utilisatrices de COC peut être liée à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques des COC ou à l'association des deux.
- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. En conséquence, en cas de douleur épigastrique aiguë, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes utilisant NuvaRing, une tumeur hépatique doit être recherchée.

3. Augmentation des ALAT :
- Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la survenue d'élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs), (cf Contre-indications et Interactions).

4. Autres affections :
- Les femmes ayant une hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux peuvent présenter un risque plus élevé de pancréatite lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux.
- Des cas d'augmentation modérée de la pression artérielle ont été observés chez de nombreuses patientes utilisant des contraceptifs hormonaux ; les augmentations ayant des conséquences cliniques sont cependant rares. L'existence d'une relation certaine de cause à effet entre l'utilisation d'un contraceptif hormonal et une hypertension artérielle clinique n'a pas été établie. Néanmoins, si une hypertension artérielle prolongée et cliniquement significative survient pendant l'utilisation de NuvaRing, la prudence impose alors au médecin de suspendre l'utilisation de l'anneau et de traiter l'hypertension. Dans certains cas, l'utilisation de NuvaRing peut être reprise si des valeurs normales de pression artérielle sont obtenues sous traitement antihypertenseur.
- Les affections suivantes sont apparues ou se sont aggravées en cas de grossesse ou d'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais leur imputabilité n'est pas certaine : ictère et/ou prurit en relation avec une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome urémique et hémolytique, chorée de Sydenham, *Herpes gestationis*, perte de l'audition liée à une otosclérose, angiœdème (héréditaire).
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent imposer l'arrêt de l'utilisation de NuvaRing jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La réapparition d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit lié à une cholestase après une première apparition au cours d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, impose l'arrêt de l'utilisation de l'anneau.
- Chez les diabétiques utilisant une contraception hormonale, il n'existe aucun élément imposant une modification du schéma thérapeutique même si les estrogènes et les progestatifs peuvent avoir un effet sur la sensibilité périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose. Les femmes diabétiques doivent néanmoins être attentivement suivies pendant l'utilisation de NuvaRing, notamment pendant les premiers mois d'utilisation.
- Une apparition ou une aggravation de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique a été rapportée avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais la preuve d'un lien avec leur utilisation n'est pas concluante.
- Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant des prédispositions au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets pendant l'utilisation de NuvaRing.
- Si une femme présente l'une des affections suivantes, il est possible qu'elle ne parvienne pas à placer correctement NuvaRing ou qu'elle perde l'anneau : prolapsus du col utérin, cystocèle et/ou rectocèle, constipation sévère ou chronique.
  Très rarement, il a été rapporté que NuvaRing pouvait être inséré par inadvertance dans l'urètre et arriver dans la vessie. Donc un mauvais positionnement doit être évoqué dans un diagnostic différentiel devant des symptômes de cystite.
- Chez les femmes utilisant NuvaRing, des vaginites peuvent occasionnellement survenir. Il n'existe aucun élément indiquant que l'efficacité de NuvaRing est affectée par le traitement de la vaginite ou que l'utilisation de NuvaRing affecte le traitement de la vaginite (cf Interactions).
- Très rarement, il a été rapporté que l'anneau a pu adhérer à la paroi du vagin, nécessitant l'intervention d'un médecin pour le retrait. Dans certains cas, lorsque le tissu s'était développé sur l'anneau, le retrait a été réalisé en coupant l'anneau sans inciser le tissu vaginal le recouvrant.

Examen médical/consultation :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par NuvaRing, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à NuvaRing comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de NuvaRing peut être réduite en cas de mauvaise observance (cf Posologie/Mode d'administration) ou lors de l'utilisation de traitements médicamenteux concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel (cf Interactions).

Anomalie du contrôle du cycle :

Pendant l'utilisation de NuvaRing, des saignements irréguliers (spottings ou métrorragies) peuvent survenir. Si des saignements irréguliers surviennent alors que les cycles antérieurs étaient réguliers et que NuvaRing a été utilisé conformément aux instructions, des causes non hormonales devront être recherchées et des mesures diagnostiques appropriées devront être prises pour exclure une affection maligne ou une grossesse.

Ces mesures peuvent inclure un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir pendant l'intervalle sans anneau. Si NuvaRing a été utilisé conformément aux instructions décrites à la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Néanmoins, si NuvaRing n'a pas été utilisé conformément à ces instructions avant la première absence des règles, ou si les règles sont absentes 2 fois de suite, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de NuvaRing.

Exposition masculine à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel :

L'importance et l'effet pharmacologique possible de l'exposition des partenaires sexuels masculins à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel par absorption par le pénis n'ont pas été étudiés.

Ruptures d'anneaux :

De très rares cas de rupture d'anneau ont été rapportés durant leur utilisation (cf Interactions). Il est conseillé à la femme de retirer l'anneau rompu et de réinsérer un nouvel anneau dès que possible. Une méthode contraceptive mécanique complémentaire, comme le préservatif masculin, doit être utilisée simultanément pendant les 7 jours suivants. L'éventualité d'une grossesse doit être évoquée et la femme doit contacter son médecin.

Expulsion :

Des expulsions de l'anneau ont été rapportées, par exemple quand l'anneau n'a pas été correctement mis en place, lors du retrait d'un tampon, pendant les rapports sexuels, ou en cas de constipation sévère ou chronique. Une expulsion prolongée de l'anneau peut entraîner un échec contraceptif ou des saignements irréguliers. En conséquence, pour assurer l'efficacité de NuvaRing, il faut conseiller à la femme de vérifier régulièrement la présence de NuvaRing (par exemple, avant et après un rapport sexuel).

Si NuvaRing est accidentellement expulsé et resté en dehors du vagin pendant **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer dès que possible, au plus tard dans les 3 heures.

Si NuvaRing est resté en dehors du vagin pendant **plus de 3 heures**, ou en cas de doute sur la durée pendant laquelle l'anneau est resté en dehors du vagin, l'efficacité contraceptive peut être réduite. Dans ce cas, les instructions de la rubrique Posologie/Mode d'administration « Que faire si l'anneau est temporairement resté en dehors du vagin » doivent être suivies.

DC INTERACTIONS

Interactions avec d'autres médicaments :

Note : les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur NuvaRing :

Les interactions peuvent se produire avec les médicaments et les produits à base de plantes inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut entraîner des saignements irréguliers et/ou des échecs contraceptifs.

Conduite à tenir :

L'induction enzymatique peut être observée après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines.
- *Traitement à court terme* :
  Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques ou produits à base de plantes doivent temporairement utiliser une méthode contraceptive barrière ou une autre méthode de contraception en plus de NuvaRing.
  Note : NuvaRing ne doit pas être utilisé avec un diaphragme, une cape cervicale ou un préservatif féminin.
  La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et jusqu'à 28 jours après son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant va au-delà des 3 semaines du cycle avec l'anneau, l'anneau suivant devra être inséré immédiatement, sans respecter l'intervalle habituel sans anneau.
- *Traitement à long terme :*
  Chez les femmes sous traitement à long terme par des substances actives inductrices des enzymes hépatiques, une autre méthode contraceptive fiable, non hormonale doit être recommandée.

Interactions rapportées dans la littérature :
- *Substances augmentant la clairance des contraceptifs hormonaux combinés* :
  Des interactions peuvent se produire avec des médicaments ou des produits à base de plantes inducteurs enzymatiques microsomiaux, en particulier les enzymes du cytochrome P450 (CYP), ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance, réduisant les concentrations plasmatiques des hormones sexuelles et pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés, y compris NuvaRing. Ces produits incluent phénytoïne, phénobarbital, primidone, bosentan, carbamazépine, rifampicine, et potentiellement aussi oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. éfavirenz), ainsi que les produits contenant du millepertuis.
- *Substances ayant des effets variables sur la clairance des contraceptifs hormonaux combinés* :
  Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. névirapine), et/ou des associations avec des médicaments contre le VHC (ex. bocéprévir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, ou de l'estrogène. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.
- *Substances diminuant la clairance des contraceptifs hormonaux combinés* :
  La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des estrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel.
- D'après les données pharmacocinétiques, il est peu probable que les antimycosiques administrés par voie vaginale ainsi que les spermicides affectent l'efficacité contraceptive et la sécurité d'emploi de NuvaRing. Pendant l'utilisation concomitante d'ovules antimycosiques, le risque de rupture d'anneau peut être légèrement plus élevé (Voir dans Mises en garde/Précautions d'emploi « Ruptures d'anneaux »).
- Les contraceptifs hormonaux peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par ex. ciclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de NuvaRing doivent passer à une méthode de contraception alternative (par exemple, une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. NuvaRing peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Analyses biologiques :

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains paramètres biologiques dont les paramètres biochimiques hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux sériques de protéines porteuses (par exemple la « corticosteroid binding globulin » et la « sex hormone binding globulin »), les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les valeurs normales.

Interactions avec les tampons :

Les données pharmacocinétiques montrent que l'utilisation de tampons n'a aucun effet sur l'absorption systémique des hormones libérées par NuvaRing. Dans de rares cas, NuvaRing peut être expulsé lors du retrait

du tampon (cf Posologie/Mode d'administration : « Que faire si l'anneau est temporairement resté en dehors du vagin »).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

NuvaRing est indiqué pour prévenir les grossesses. Si la femme veut arrêter NuvaRing pour débuter une grossesse, il lui est conseillé d'attendre d'avoir eu un cycle naturel avant d'essayer de concevoir car cela facilitera le calcul de la date de la naissance.

GROSSESSE :

NuvaRing n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient lors de l'utilisation de NuvaRing, l'anneau devra être retiré. De larges études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène chez les femmes ayant utilisé des COC par mégarde au début de la grossesse.

Une étude clinique chez un nombre restreint de femmes a montré que malgré l'administration intravaginale, les concentrations intra-utérines des stéroïdes contraceptifs chez les utilisatrices de NuvaRing sont comparables aux concentrations observées chez les utilisatrices de COC (cf Pharmacocinétique). L'expérience clinique des conséquences des grossesses exposées à NuvaRing n'est pas connue.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de NuvaRing (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les estrogènes peuvent influencer la lactation en diminuant la quantité du lait maternel et en modifiant sa composition. Par conséquent, l'utilisation de NuvaRing n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent passer dans le lait mais il n'existe aucun élément indiquant un effet néfaste sur la santé des nourrissons.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu du profil pharmacodynamique, NuvaRing n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec NuvaRing ont été les céphalées, les infections vaginales et les pertes vaginales, chaque effet ayant été rapporté par 5 à 6 % des femmes.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

D'autres effets indésirables ont également été rapportés chez les femmes utilisant des CHC : ils sont abordés plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les événements indésirables ayant été rapportés avec NuvaRing dans les essais cliniques, les études observationnelles, ou depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous. Les termes MedDRA les plus appropriés pour décrire un type d'effet indésirable ont été retenus.

Tous les événements indésirables sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquences ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence indéterminée[1] (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infections vaginales
Peu fréquent	Cervicite, cystite, infection urinaire
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, baisse de la libido
Peu fréquent	Labilité affective, altération de l'humeur, sautes d'humeur
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, migraines
Peu fréquent	Vertiges, hypoesthésies
Affections oculaires	
Peu fréquent	Trouble de la vue
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Rare	Accident thromboembolique veineux, thromboembolie artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Ballonnement de l'abdomen, diarrhée, vomissements, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Alopécie, eczéma, prurit, rash
Fréquence indéterminée	Chloasma, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur du dos, contractions musculaires, douleur aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, miction urgente, pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Tension mammaire, prurit génital, dysménorrhée, douleurs pelviennes, pertes vaginales
Peu fréquent	Aménorrhée, inconfort mammaire, hypertrophie mammaire, masse mammaire, polype cervical, saignements coïtaux, dyspareunie, ectropion du col, maladie fibrokystique du sein, ménorragie, métrorragie, gêne pelvienne, syndrome prémenstruel, contractions utérines, sensation de brûlure vaginale, odeur vaginale, douleur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale.
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Troubles au niveau du pénis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, irritabilité, malaise, œdème, sensation de corps étranger
Fréquence indéterminée	Excroissance du tissu au niveau du site de l'anneau vaginal
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Lésion, intoxication et complications liées aux procédures	
Fréquent	Gêne liée à l'anneau, expulsion de l'anneau
Peu fréquent	Complication liée au dispositif contraceptif, rupture d'anneau

(1) Les données sont issues de l'expérience post-marketing.

Des tumeurs hormonodépendantes (par exemple tumeurs hépatiques, cancer du sein) ont été rapportées lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus d'informations, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs hormonaux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable grave n'a été observé suite à un surdosage avec les contraceptifs hormonaux. Les symptômes pouvant apparaître dans ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légers saignements vaginaux. Il n'existe aucun antidote ; le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits gynécologiques, contraceptifs intravaginaux, anneau vaginal contenant un progestatif et un estrogène (code ATC : G02BB01).

Mécanisme d'action :

NuvaRing contient de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol. L'étonogestrel est un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone ; il se lie avec une grande affinité aux récepteurs de la progestérone au niveau des organes cibles. L'éthinylestradiol est un estrogène largement utilisé dans les contraceptifs. L'effet contraceptif de NuvaRing repose sur divers mécanismes, le plus important étant l'inhibition de l'ovulation.

Sécurité et efficacité clinique :

Des essais cliniques ont été réalisés à travers le monde (États-Unis, Europe, et Brésil) chez des femmes entre 18 et 40 ans. L'efficacité contraceptive semble au moins comparable à l'efficacité connue des contraceptifs oraux combinés. Le tableau suivant montre les indices de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femme) retrouvés dans les études cliniques avec NuvaRing :

Méthode d'analyse	Indice de Pearl	IC 95 %	Nombre de cycles
ITT[1] (utilisatrices + échecs de la méthode)	0,96	0,64-1,39	37 977
PP[2] (échecs de la méthode)	0,64	0,35-1,07	28 723

(1) Intention de traiter.
(2) Per protocol.

Le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est diminué avec l'utilisation de COC fortement dosés (0,05 mg d'éthinylestradiol). Il reste à déterminer si ceci s'applique aussi à des contraceptifs faiblement dosés comme NuvaRing.

Profil de saignements :

Une vaste étude comparative avec un contraceptif oral contenant 150 µg de lévonorgestrel/30 µg d'éthinylestradiol (n = 512 *vs* n = 518) évaluant le profil des saignements vaginaux sur 13 cycles a montré une faible incidence des spottings ou des saignements irréguliers chez les utilisatrices de NuvaRing (2,0 - 6,4 %). De plus, les hémorragies de privation sont survenues exclusivement pendant l'intervalle sans anneau chez la plupart des utilisatrices (58,8 - 72,8 %).

Effets sur la densité minérale osseuse :

Les effets de NuvaRing (n = 76) sur la densité minérale osseuse (DMO) ont été étudiés chez la femme en comparaison à un dispositif intra-utérin non hormonal (DIU) [n = 31] sur une période de 2 ans. Aucun effet indésirable sur la masse osseuse n'a été observé.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de NuvaRing n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Étonogestrel :

Absorption :

L'absorption au niveau de la muqueuse vaginale de l'étonogestrel libéré par NuvaRing est rapide. Des concentrations sériques maximales d'étonogestrel d'environ 1700 pg/ml sont atteintes environ une semaine après l'insertion. Les concentrations sériques présentent de légères fluctuations et diminuent lentement jusqu'à environ 1600 pg/ml après 1 semaine, 1500 pg/ml après 2 semaines et 1400 pg/ml après 3 semaines d'utilisation. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %, ce qui est supérieur à celle observée après administration par voie orale. Les taux cervicaux et intra-utérins d'étonogestrel ont été mesurés chez un nombre restreint de femmes utilisant NuvaRing ou un contraceptif oral contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,020 mg d'éthinylestradiol. Les taux observés étaient comparables dans les 2 groupes.

Distribution :

L'étonogestrel est lié à l'albumine sérique et à la « sex hormone binding globulin » (SHBG). Le volume de distribution apparent de l'étonogestrel est de 2,3 l/kg.

Biotransformation :

L'étonogestrel est métabolisé par les voies connues du métabolisme des stéroïdes. La clairance sérique apparente est d'environ 3,5 l/heure. Aucune interaction directe n'a été constatée avec l'éthinylestradiol administré de manière concomitante.

Élimination :

Les concentrations sériques d'étonogestrel diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 29 heures. L'étonogestrel et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire et par voie biliaire avec un ratio de 1,7/1. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 6 jours.

Éthinylestradiol :

Absorption :

L'absorption au niveau de la muqueuse vaginale de l'éthinylestradiol libéré par NuvaRing est rapide. Des concentrations sériques maximales d'environ 35 pg/ml sont atteintes 3 jours après l'insertion et diminuent jusqu'à 19 pg/ml après 1 semaine, 18 pg/ml après 2 semaines et 18 pg/ml après 3 semaines d'utilisation. L'exposition systémique mensuelle à l'éthinylestradiol (AUC 0-∞) avec NuvaRing est 10,9 ng x h/ml. La biodisponibilité absolue est d'environ 56 %, ce qui est comparable à l'administration de l'éthinylestradiol par voie orale. Les taux cervicaux et intra-utérins d'éthinylestradiol ont été mesurés chez un nombre restreint de femmes utilisant NuvaRing ou un contraceptif oral contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,020 mg d'éthinylestradiol. Les taux observés étaient comparables dans les 2 groupes.

Distribution :

L'éthinylestradiol est fortement lié à l'albumine sérique, mais de manière non spécifique. Le volume de distribution apparent est d'environ 15 l/kg.

Biotransformation :

L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais il existe une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et sous forme sulfo ou glucuronoconjugués. La clairance apparente est de 35 l/h environ.

Élimination :

Les concentrations sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale se caractérise par une variation individuelle importante de la demi-vie, aboutissant à une médiane de demi-vie d'environ 34 heures. L'éthinylestradiol, sous forme inchangée, n'est pas éliminé ; les métabolites de l'éthinylestradiol sont éliminés par voie urinaire et par voie biliaire avec un ratio de 1,3/1. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 1,5 jour.

Populations spécifiques :

- *Population pédiatrique :* la pharmacocinétique de NuvaRing n'a pas été étudiée chez les adolescentes menstruées en bonne santé de moins de 18 ans.
- *Effet d'une dysfonction rénale :* aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une dysfonction rénale sur la pharmacocinétique de NuvaRing.
- *Effet d'une dysfonction hépatique :* aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique de NuvaRing. Cependant, les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les femmes souffrant d'une dysfonction hépatique.
- *Groupes ethniques :* aucune étude formalisée n'a été réalisée pour étudier la pharmacocinétique de NuvaRing dans les groupes ethniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques avec l'éthinylestradiol et l'étonogestrel issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme, autres que ceux déjà connus.

Évaluation du risque environnemental :

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le 17α-éthinylestradiol et l'étonogestrel peuvent présenter un risque pour les organismes vivant dans les eaux de surface (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 40 mois.

- Avant la délivrance à la patiente : 3 ans.
  À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Au moment de la délivrance à la patiente : le pharmacien inscrit la date de délivrance sur les articles de conditionnement. Le produit ne doit pas être inséré plus de 4 mois après la date de délivrance, mais dans tous les cas avant la date de péremption, la date la plus précoce devant être respectée.
- Après la délivrance à la patiente : 4 mois.
  À conserver à une température en dessous de 30 °C, et dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

NuvaRing :

(Cf Posologie/Mode d'administration).

Le pharmacien doit préciser la date de délivrance sur les articles de conditionnement. Il est recommandé pour la présentation par 3 sachets d'indiquer cette date sur l'étui et sur chaque sachet. NuvaRing ne doit pas être inséré plus de 4 mois après la date de délivrance mais dans tous les cas avant la date de péremption, la date la plus précoce devant être respectée. Après retrait, NuvaRing devra être conservé dans le sachet refermable. NuvaRing devra être jeté avec les déchets domestiques normaux de manière à éviter tout contact accidentel. Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (cf Sécurité préclinique). NuvaRing ne devra pas être jeté dans les toilettes. Les anneaux non utilisés (périmés) doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Applicateur NuvaRing :

L'applicateur NuvaRing ne doit pas être réutilisé ; il est conçu pour un usage unique. Si l'applicateur tombe accidentellement, il doit être lavé avec de l'eau froide à tiède (**pas** d'eau chaude). L'applicateur doit être jeté avec les déchets ménagers traditionnels immédiatement après utilisation. Il ne doit pas être jeté dans les toilettes.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936308138 (2003, RCP rév 11.09.17) 1 anneau.
3400936308367 (2003, RCP rév 11.09.17) 3 anneaux.
3400930102886 (2003, RCP rév 11.09.17) 1 anneau + 1 applicateur.
3400930102893 (2003, RCP rév 11.09.17) 3 anneaux + 3 applicateurs.

Mis sur le marché en avril 2004.

Non remb Séc soc. Non agréé collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

NYOGEL LP voie ophtalmique

timolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiglaucomateux

NYOLOL voie ophtalmique

timolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiglaucomateux

O

OCUFEN®

flurbiprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,12 mg/0,4 ml : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 20 et de 50.

COMPOSITION	*p unidose*
Flurbiprofène (DCI) sodique dihydraté	0,12 mg

Excipients : alcool polyvinylique, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, chlorure de potassium, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabéculoplastie au laser Argon.
- Prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin.
- Inhibition du myosis peropératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Après traitement chirurgical de la cataracte : 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 heures (soit 6 fois par jour) pendant 2 semaines, jusqu'à 5 semaines pour la prévention de l'œdème maculaire cystoïde.

Après trabéculoplastie au laser : 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 heures (soit 6 fois par jour) pendant 1 semaine.

Inhibition du myosis peropératoire : 1 goutte toutes les 30 minutes, 2 heures avant l'opération.

Chez l'enfant : Aucune étude spécifique n'a été réalisée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie oculaire.

Instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en tirant la paupière inférieure légèrement vers le bas et en regardant vers le haut.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne jamais conserver l'unidose après ouverture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre, notamment au flurbiprofène.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de flurbiprofène ou de substances d'activité proche telles que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- Des réactions de sensibilité croisée avec l'acide acétylsalicylique et les autres AINS sont possibles :
  - L'administration de ce collyre peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
  - En cas de réactions d'hypersensibilité à type de démangeaisons et de rougeurs ou de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou, le traitement doit être interrompu.
  - Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- Une infection oculaire aiguë peut être masquée par l'utilisation topique d'agents anti-inflammatoires. Un AINS n'a pas de propriétés antimicrobiennes. Son utilisation avec un/des anti-infectieux au cours d'une infection oculaire doit être faite avec prudence.
- Un AINS peut retarder la cicatrisation cornéenne.
- Un AINS peut provoquer une augmentation de la tendance au saignement des tissus oculaires lors d'une intervention chirurgicale : il est recommandé d'utiliser ce collyre avec précaution chez les patients ayant une tendance connue au saignement ou qui reçoivent d'autres traitements pouvant prolonger le temps de saignement.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, pour éviter la dilution des principes actifs, espacer de 15 minutes les instillations.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout du récipient unidose.
- Jeter l'unidose après utilisation. Ne jamais conserver une unidose après ouverture.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les données cliniques et animales sont insuffisantes pour évaluer un éventuel effet malformatif du flurbiprofène lors d'une administration au cours du premier trimestre de la grossesse.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le flurbiprofène.

Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une sensation de brûlure ou de picotement passagère peut être ressentie lors de l'instillation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (code ATC : S01BC04).

Groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Le flurbiprofène est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le flurbiprofène sodique, administré par voie oculaire chez le lapin, n'est pas métabolisé dans les tissus oculaires. Le métabolisme est inchangé dans l'œil aphaque.

Après application ophtalmique, la quantité de flurbiprofène qui atteint la circulation systémique est d'environ 74 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à température ambiante.

Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933443498 (1991, RCP rév 03.03.16) 20 unidoses.
3400933502614 (1999, RCP rév 03.03.16) 50 unidoses.

Prix : 2,68 € (20 unidoses).
6,68 € (50 unidoses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

HORUS PHARMA

148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ODEFSEY®

emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafénamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg/25 mg/25 mg (en forme de bâtonnet, de couleur grise, de 15 mm x 7 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 255 » sur l'autre face) : Flacon de 30, avec bouchon de sécurité enfant, déshydratant de gel de silice et tampon, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p cp*
Emtricitabine (DCI)	200 mg
Rilpivirine (DCI) chlorhydrate exprimée en rilpivirine	25 mg
Ténofovir (DCI) alafénamide fumarate exprimé en ténofovir alafénamide	25 mg

Excipients : Noyau : croscarmellose sodique, lactose (sous forme monohydratée), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 20, povidone. *Pelliculage :* macrogol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (189,8 mg/cp).

DC INDICATIONS

Odefsey est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ⩽ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg :

Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique).

Si le patient oublie de prendre une dose d'Odefsey et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Odefsey dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement selon son horaire de prise habituel. Si un patient oublie de prendre une dose d'Odefsey et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement reprendre son traitement à la prise suivante selon son horaire de prise habituel.

Si le patient vomit dans les 4 heures suivant la prise d'Odefsey, il doit prendre un autre comprimé avec de la nourriture. Si un patient vomit plus de 4 heures après la prise d'Odefsey, il n'est pas nécessaire qu'il prenne une autre dose d'Odefsey avant l'heure habituelle de la prochaine prise.

Personnes âgées :

Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ⩾ 30 mL/min.

Le traitement par Odefsey ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Odefsey dans cette population (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Le traitement par Odefsey doit être interrompu chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Odefsey doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Odefsey n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation d'Odefsey n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Odefsey chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Odefsey doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Odefsey ne doit pas être administré en association avec les médicaments qui peuvent entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (due à l'induction des enzymes CYP3A du cytochrome P450 ou à l'augmentation du pH gastrique), ce qui pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Odefsey (cf Interactions), notamment les médicaments suivants :
  - Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne.
  - Rifabutine, rifampicine, rifapentine.
  - Oméprazole, ésoméprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole.
  - Dexaméthasone (par voie orale et parentérale), sauf traitement en dose unique.
  - Millepertuis (*Hypericum perforatum*).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise substantiellement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Échec virologique et développement de résistance :

Les données disponibles sont insuffisantes pour justifier l'utilisation d'Odefsey chez des patients ayant présenté un échec lors d'un traitement antérieur par INNTI. Les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Odefsey (cf Pharmacodynamie).

Dans l'analyse d'efficacité groupée des deux études cliniques de phase III menées chez des adultes (C209 [ECHO] et C215 [THRIVE]) jusqu'à 96 semaines, les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 présentaient un risque plus élevé d'échec virologique (17,6 % avec la rilpivirine *versus* 7,6 % avec l'efavirenz) par rapport aux patients avec une charge virale à l'inclusion ⩽ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 (5,9 % avec la rilpivirine *versus* 2,4 % avec l'efavirenz). Le taux d'échec virologique, chez les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine aux semaines 48 et 96 étaient respectivement de 9,5 % et 11,5 %, et de 4,2 % et 5,1 % dans le bras emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + efavirenz. La différence des taux de nouveaux échecs virologiques dans les analyses de la semaine 48 à la semaine 96 entre les bras rilpivirine et efavirenz n'était pas statistiquement significative. Les patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 qui ont présenté un échec virologique ont eu un risque plus élevé d'émergence d'une résistance associée à la classe des INNTI. Les patients en échec virologique ont été plus nombreux sous rilpivirine que sous efavirenz à développer une résistance associée à la lamivudine/l'emtricitabine (cf Pharmacodynamie).

Les résultats obtenus chez des adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) dans l'étude C213 étaient de façon générale en accord avec ces données (pour plus de détails, cf Pharmacodynamie).

Seuls les adolescents susceptibles d'être observants au traitement antirétroviral doivent être traités par rilpivirine, car une mauvaise observance au traitement peut entraîner l'apparition de résistance et la perte d'options thérapeutiques ultérieures.

Risque cardiovasculaire :

A des doses suprathérapeutiques (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) (cf Interactions, Surdosage). La rilpivirine, à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour, n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Odefsey doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

La sécurité et l'efficacité d'Odefsey chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies.

Le ténofovir alafénamide est actif contre le VHB. L'arrêt du traitement par Odefsey chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Odefsey doivent être étroitement surveillés sur le plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement.

Maladie hépatique :

La sécurité et l'efficacité d'Odefsey chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveil-

lance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes :

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Odefsey, une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés à se mouvoir.

Néphrotoxicité :

Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant de l'exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (cf Sécurité préclinique).

Co-administration avec d'autres médicaments :

Certains médicaments ne doivent pas être co-administrés avec Odefsey (cf Contre-indications, Interactions). Odefsey ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux (cf Interactions).

Odefsey ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir alafénamide, de la lamivudine, du ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir dipivoxil (cf Interactions).

Excipients :

Odefsey contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Odefsey est indiqué comme traitement complet d'une infection par le VIH-1 et ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. En conséquence, aucune information n'est fournie dans ce document concernant les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Emtricitabine :

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées aux CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine.

Rilpivirine :

La rilpivirine est essentiellement métabolisée par le CYP3A. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A peuvent donc affecter la clairance de la rilpivirine (cf Pharmacocinétique). La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro* (la concentration inhibitrice à 50 % [CI_{50}] est de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine. De plus, dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec le ténofovir alafénamide, qui est plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, la rilpivirine n'a pas eu d'effet sur les expositions au ténofovir alafénamide lorsqu'elle a été co-administrée, ce qui indique que la rilpivirine n'est pas un inhibiteur de la P-gp *in vivo*.

La rilpivirine est un inhibiteur *in vitro* du transporteur MATE-2K avec une $CI_{50} < 2,7$ nM. Les implications cliniques de cette observation sont actuellement inconnues.

Ténofovir alafénamide :

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments ayant un effet sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide (voir tableau 1). Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide est attendue, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique d'Odefsey et à l'apparition d'une résistance. En cas de co-administration d'Odefsey avec d'autres médicaments qui inhibent l'activité de la P-gp et de la BCRP (p. ex., kétoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporine), une augmentation de l'absorption et de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide est attendue. On ne sait pas si la co-administration de ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (p. ex., fébuxostat) est susceptible d'augmenter l'exposition systémique au ténofovir.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, le ténofovir alafénamide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A4. *In vitro*, le ténofovir alafénamide est un substrat des protéines de transport des anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Utilisation concomitante contre-indiquée :

Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Odefsey en association avec des médicaments inducteurs du CYP3A, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Odefsey (cf Contre-indications) et une résistance éventuelle à la rilpivirine et à la classe des INNTI.

Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine (en raison d'une augmentation du pH gastrique) a été observée lors de la co-administration d'Odefsey avec des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Odefsey (cf Contre-indications) et une résistance éventuelle à la rilpivirine et à la classe des INNTI.

Utilisation concomitante pour laquelle la prudence est recommandée :

Inhibiteurs des enzymes du CYP :

Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Odefsey en association avec des médicaments inhibiteurs de l'activité enzymatique du CYP3A.

Médicaments allongeant l'intervalle QT :

Odefsey doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres interactions :

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait pas si l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs des autres enzymes UGT. *In vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuroconjugaison d'un substrat non spécifique de l'UGT.

Les interactions entre Odefsey ou ses composants individuels et les médicaments co-administrés sont répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement).

Tableau 1 : Interactions entre Odefsey ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, de la C_{max}, de la C_{min}
ANTI-INFECTIEUX	
Antifongiques	
Kétoconazole (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Kétoconazole : ASC : ↓ 24 % C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 49 % C_{min} : ↑ 76 % C_{max} : ↑ 30 % Inhibition du CYP3A Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ C_{max} : ↑ Inhibition de la P-gp Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. Une augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de kétoconazole.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration n'est pas recommandée.	
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de ces antifongiques.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration n'est pas recommandée.	
Antimycobactériens	
Rifampicine/Rilpivirine	Rifampicine : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔ 25-désacétyl-rifampicine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : NA C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 80 % C_{min} : ↓ 89 % C_{max} : ↓ 69 % Induction du CYP3A Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ C_{max} : ↓ Induction de la P-gp Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
Rifapentine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 42 % C_{min} : ↓ 48 % C_{max} : ↓ 31 % Induction du CYP3A Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ C_{max} : ↓ Induction de la P-gp Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
Antibiotiques macrolides	
Clarithromycine Erythromycine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration d'Odefsey avec ces antibiotiques macrolides peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration n'est pas recommandée.	
Agents antiviraux	
Bocéprévir	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration n'est pas recommandée. D'après les données *in vitro*, le bocéprévir est susceptible d'altérer l'activation intracellulaire et l'efficacité antivirale clinique du ténofovir alafénamide.	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Lédipasvir : ASC : ↑ 2 % C_{min} : ↑ 2 % C_{max} : ↑ 1 % Sofosbuvir : ASC : ↑ 5 % C_{max} : ↓ 4 % Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↑ 8 % C_{min} : ↑ 10 % C_{max} : ↑ 8 % Rilpivirine : ASC : ↓ 5 % C_{min} : ↓ 7 % C_{max} : ↓ 3 %
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↑ 3 %
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/Rilpivirine[2]	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Interaction non étudiée. *Attendue :* Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ C_{max} : ↑
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
Sofosbuvir (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 21 % Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Siméprévir : ASC : ↑ 6 % C_{min} : ↓ 4 % C_{max} : ↑ 10 % Rilpivirine : ASC : ↑ 12 % C_{min} : ↑ 25 % C_{max} : ↑ 4 %
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	

GLUCOCORTICOÏDES	
Dexaméthasone (systémique, sauf traitement en dose unique)	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une baisse dose-dépendante significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine est attendue (induction du CYP3A).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/Rilpivirine[(1)]	Oméprazole : ASC : $\downarrow$ 14 % C_{min} : NA C_{max} : $\downarrow$ 14 % Rilpivirine : ASC : $\downarrow$ 40 % C_{min} : $\downarrow$ 33 % C_{max} : $\downarrow$ 40 % Réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Esoméprazole Dexlansoprazole	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine est attendue (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
PRODUITS A BASE DE PLANTES	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration est contre-indiquée.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2	
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[(1)]	Rilpivirine : ASC : $\downarrow$ 9 % C_{min} : NA C_{max} : $\leftrightarrow$
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[(1)]	Rilpivirine : ASC : $\downarrow$ 76 % C_{min} : NA C_{max} : $\downarrow$ 85 % Réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 4 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[(1)]	Rilpivirine : ASC : $\uparrow$ 13 % C_{min} : NA C_{max} : $\uparrow$ 21 %
Cimétidine Nizatidine Ranitidine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Seuls des antagonistes des récepteurs H_2 pouvant être administrés à raison d'une fois par jour doivent être utilisés. La prise des antagonistes des récepteurs H_2 doit se faire selon un schéma posologique bien défini, au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Odefsey.	
ANTIACIDES	
Antiacides (p. ex., hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La prise d'antiacides doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Odefsey.	
CONTRACEPTIFS ORAUX	
Éthinylestradiol (0,035 mg une fois par jour)/Rilpivirine Noréthistérone (1 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Éthinylestradiol : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\uparrow$ 17 % Noréthistérone : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ Rilpivirine : ASC : $\leftrightarrow$* C_{min} : $\leftrightarrow$* C_{max} : $\leftrightarrow$* * Sur la base d'études antérieures.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
Norgestimate 0,180/0,215/0,250 mg 1 x/jour)/Éthinylestradiol (0,025 mg 1 x/jour)/ Emtricitabine/Ténofovir alafénamide (200/25 mg 1 x/jour)	Norelgestromine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ Norgestrel : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ Éthinylestradiol : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES	
Méthadone (60 à 100 mg une fois par jour, posologie personnalisée)/Rilpivirine	R(-) méthadone : ASC : $\downarrow$ 16 % C_{min} : $\downarrow$ 22 % C_{max} : $\downarrow$ 14 % S(+) méthadone : ASC : $\downarrow$ 16 % C_{min} : $\downarrow$ 21 % C_{max} : $\downarrow$ 13 % Rilpivirine : ASC : $\leftrightarrow$* C_{min} : $\leftrightarrow$* C_{max} : $\leftrightarrow$* * Sur la base d'études antérieures.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien à la méthadone chez certains patients.	
ANALGÉSIQUES	
Paracétamol (500 mg, dose unique)Rilpivirine[(1)]	Paracétamol : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : NA C_{max} : $\leftrightarrow$ Rilpivirine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\uparrow$ 26 % C_{max} : $\leftrightarrow$
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
ANTIARYTHMIQUES	
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : NA C_{max} : $\leftrightarrow$
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
ANTICOAGULANTS	
Dabigatran étexilate	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. On ne peut exclure un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran (inhibition de la P-gp intestinale).
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration doit se faire avec prudence.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de ciclosporine.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : La co-administration n'est pas recommandée.	
ANTIDIABÉTIQUES	
Metformine (850 mg, dose unique)/Rilpivirine	Metformine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : NA C_{max} : $\leftrightarrow$
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE	
Atorvastatine (40 mg une fois par jour)/Rilpivirine[(1)]	Atorvastatine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\downarrow$ 15 % C_{max} : $\uparrow$ 35 % Rilpivirine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\downarrow$ 9 %
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)	
Sildénafil (50 mg, dose unique)/Rilpivirine[(1)]	Sildénafil : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : NA C_{max} : $\leftrightarrow$ Rilpivirine : ASC : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
Vardénafil Tadalafil	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Ces médicaments appartiennent à une classe pour laquelle des interactions similaires sont prévisibles.
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
HYPNOTIQUES/SÉDATIFS	
Midazolam (2,5 mg, par voie orale, une fois par jour)/Ténofovir alafénamide Midazolam (1 mg, par voie intraveineuse, une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Midazolam : ASC : $\uparrow$ 12 % C_{min} : NA C_{max} : $\uparrow$ 2 % Midazolam : ASC : $\uparrow$ 8 % C_{min} : NA C_{max} : $\downarrow$ 1 %
Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	

NA = non applicable.

(1) Cette étude d'interactions a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose de rilpivirine recommandée de 25 mg une fois par jour.

(2) Étude menée sur emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil sous la forme d'un comprimé d'association à dose fixe.

Études menées avec d'autres médicaments :

Au vu des études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants d'Odefsey, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsqu'Odefsey est associé aux médicaments suivants : buprénorphine, naloxone, norbuprénorphine et norgestimate/éthinylestradiol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

L'utilisation d'Odefsey doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (cf Interactions).

GROSSESSE :

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée avec Odefsey ou ses composants chez la femme enceinte.

Cependant, un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction avec l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide (cf Sécurité préclinique). Les études effectuées chez l'animal ont montré que le passage transplacentaire de la rilpivirine est limité. On ne sait pas si la rilpivirine traverse la barrière placentaire chez la femme enceinte. Chez le rat et le lapin, aucune tératogénicité n'a été rapportée avec la rilpivirine.

Odefsey ne doit être utilisé lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si la rilpivirine ou le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de chacun des composants d'Odefsey chez les nouveau-nés/nourrissons, par conséquent Odefsey ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leurs nourrissons quelles que soient les circonstances.

FERTILITÉ :

Aucune donnée relative à l'effet d'Odefsey sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine ou du ténofovir alafénamide sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés qu'une fatigue, des vertiges et une somnolence ont été rapportés au cours de traitements avec les composants d'Odefsey (cf Effets indésirables). Ces éléments sont à prendre en compte lorsque l'on évalue la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (11 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %). Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (9 %), des sensations vertigineuses (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %).

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié jusqu'à la semaine 48 dans 2 études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés après avoir changé leur traitement par emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) pour Odefsey (étude GS-US-366-1216) ou leur traitement par efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) pour Odefsey (étude GS-US-366-1160).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phase II et III dans lesquelles 2 396 patients ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, sur les données groupées de 686 patients ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dans les études contrôlées TMC278-C209 et TMC278-C215, de 754 patients ayant reçu Odefsey dans les études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160, et sur les données recueillies avec l'association FTC/RPV/TDF depuis la commercialisation.

Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100) ou rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000).

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs[(1)], diminution du taux d'hémoglobine[(1)], diminution du nombre de plaquettes[(1)]
Peu fréquent	Anémie[(2)]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire[(1)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation du taux de cholestérol total (à jeun)[(1)], augmentation du taux de cholestérol LDL (à jeun)[(1)]
Fréquent	Diminution de l'appétit[(1)], augmentation du taux de triglycérides (à jeun)[(1)]
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie[(1)]
Fréquent	Dépression[(1)], rêves anormaux[(1)(3)], troubles du sommeil[(1)], humeur dépressive[(1)]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[(1)(3)], sensations vertigineuses[(1)(3)]
Fréquent	Somnolence[(1)]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées[(1)(3)], augmentation de l'amylase pancréatique[(1)]
Fréquent	Douleurs abdominales[(1)(3)], vomissements[(1)(3)], augmentation de la lipase[(1)], gêne abdominale[(1)], sécheresse buccale[(1)], flatulences[(3)], diarrhées[(3)]
Peu fréquent	Dyspepsie[(3)]
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT)[(1)]
Fréquent:	Augmentation de la bilirubine[(1)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée[(1)(3)]
Peu fréquent	Réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques[(4)(5)], angiœdème[(2)(6)], prurit[(3)]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies[(3)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue[(1)(3)]

(1) Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec la rilpivirine.

(2) Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études de phase III menées avec emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat ni dans les études de phase III menées avec Odefsey, mais il a été identifié lors des études cliniques ou depuis la commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

(3) Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec emtricitabine + ténofovir alafénamide.

(4) Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil.

(5) Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, de sorte que la catégorie de fréquence a été estimée à l'aide d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil ou à tous ses composants lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 261). Voir rubrique *Description de certains effets indésirables particuliers*.

(6) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

Anomalies biologiques :

Modifications de la créatinine sérique pour les traitements à base de rilpivirine :

Les données groupées des études de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215 chez des patients naïfs de traitement démontrent également que la créatinine sérique a augmenté et que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a diminué au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine. La plupart des cas d'augmentation de la créatinine et de baisse du DFGe sont survenues au cours des quatre premières semaines de traitement. Au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine, des variations moyennes de 0,1 mg/dL (intervalle : -0,3 mg/dL à 0,6 mg/dL) pour la créatinine et -13,3 mL/min/1,73 m^2 (intervalle : -63,7 mL/min/1,73 m^2 à 40,1 mL/min/1,73 m^2) pour le DFGe ont été observées. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée lors de leur entrée dans l'étude, l'augmentation de la créatinine sérique observée était similaire à celle des patients dont la fonction rénale était normale. Ces augmentations ne reflètent pas un changement concret du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Modifications des paramètres lipidiques :

Dans les études menées chez des patients naïfs de traitement recevant les associations emtricitabine + ténofovir alafénamide (FTC + TAF) ou emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (FTC + TDF), administrées dans les deux cas avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, des augmentations par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun, c.-à-d. le cholestérol total, le cholestérol LDL direct et le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport aux valeurs initiales a été plus importante chez les patients ayant reçu FTC + TAF que chez les patients ayant reçu FTC + TDF, ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct et du cholestérol HDL et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL entre l'inclusion et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) chez les patients ayant reçu FTC + TAF et de 0,1 (-0,4 ; 0,6) chez les patients ayant reçu FTC + TDF (p = 0,006 pour la différence entre les groupes de traitement).

Le changement d'un traitement à base de TDF pour Odefsey peut entraîner de légères augmentations des paramètres lipidiques. Dans une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé leur traitement par FTC/RPV/TDF pour Odefsey (étude GS-US-366-1216), des augmentations par rapport aux valeurs initiales ont été observées lors des mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct, du cholestérol HDL et des triglycérides dans le groupe Odefsey, et aucune variation cliniquement significative n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour les valeurs médianes du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL mesurées à jeun entre l'initiation du traitement et la semaine 48. Dans une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé leur traitement par EFV/FTC/TDF pour Odefsey (étude GS-US-366-1160), des diminutions par rapport aux valeurs initiales ont été observées pour les valeurs à jeun du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides dans le groupe Odefsey, aucune variation cliniquement significative n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour les valeurs médianes du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL mesurées à jeun entre l'initiation du traitement et la semaine 48.

Cortisol :

Dans les études groupées de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215 chez des patients naïfs de traitement, il a été observé à la semaine 96 une variation moyenne globale par rapport aux valeurs initiales du taux basal de cortisol de -19,1 (-30,85 ; -7,37) nmol/L dans le bras rilpivirine et de -0,6 (-13,29 ; 12,17) nmol/L dans le bras efavirenz. A la semaine 96, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des taux de cortisol stimulés par l'ACTH était plus faible dans le bras rilpivirine (+18,4 ± 8,6 nmol/L) que dans le bras efavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/L). Dans le bras rilpivirine, les valeurs moyennes du cortisol basal et du cortisol stimulé par l'ACTH à la semaine 96, se situaient dans les normes. Ces variations des paramètres de tolérance surrénaliens n'étaient pas cliniquement significatives. Il n'a pas été noté de signes ou symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement surrénalien ou gonadique chez l'adulte.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportées depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, notamment des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angiœdème, d'élévation des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie.

Population pédiatrique :

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0106) pendant laquelle 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi chez les patients adolescents a été similaire à celui observé chez l'adulte (cf Pharmacodynamie).

L'évaluation de la sécurité d'emploi de la rilpivirine est basée sur les données de la semaine 48 issues d'une étude en ouvert à bras unique (TMC278-C213) incluant 36 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 32 kg. Aucun patient n'a arrêté le traitement par rilpivirine en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison aux effets indésirables observés chez l'adulte. La plupart des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables (tous grades confondus) très fréquents ont été : céphalées, dépression, somnolence et nausées. Aucune anomalie biologique de grade 3 ou 4 pour les taux d'ASAT/d'ALAT ou aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 d'augmentation des transaminases n'ont été rapportés (cf Pharmacodynamie).

Autres populations particulières :

Patients présentant une insuffisance rénale :

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112) dans laquelle 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement (n = 6) ou virologiquement contrôlés (n = 242) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [$DFGe_{CG}$] : 30 à 69 mL/min) ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (cf Pharmacodynamie).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB :

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [E/C/F/TAF]) a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249) jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du TDF pour 69 des 72 patients) à l'association E/C/F/TAF. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1.

Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C ayant reçu la rilpivirine, l'incidence de l'augmentation des enzymes hépatiques a été plus élevée que chez les patients recevant la rilpivirine mais qui n'étaient pas co-infectés. L'exposition pharmacocinétique de la rilpivirine a été comparable chez les patients co-infectés et chez les patients sans co-infection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicités (cf Effets indésirables), et un traitement symptomatique adapté, incluant l'observation de l'état clinique du patient et la surveillance des signes vitaux et de son ECG (intervalle QT), devra au besoin être mis en œuvre. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Odefsey. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine par hémodialyse. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du principe actif.

L'administration de charbon actif peut aussi être utilisée pour faciliter l'élimination du chlorhydrate de rilpivirine non absorbé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances, code ATC : J05AR19.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 de manière compétitive, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'acide désoxyribonucléique (ADN). L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

La rilpivirine est un INNTI de type diarylpyrimidine du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérases cellulaires humaines α, β ni l'ADN polymérase mitochondrial γ.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et une prodrogue du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). En raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le fumarate de ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Activité antivirale in vitro :

Les associations d'emtricitabine, de rilpivirine et de ténofovir alafénamide n'ont pas eu d'effets antagonistes et ont démontré des effets synergiques les uns avec les autres lors de tests en culture cellulaire évaluant l'activité antivirale des associations.

L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire de VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP). Les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE_{50}) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité contre le VIH-2 (valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

La rilpivirine a démontré une activité antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans une lignée cellulaire T présentant une infection aiguë avec une valeur de CE_{50} médiane pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). La rilpivirine a également démontré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires de VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,07 et 1,01 nM (0,03 à 0,37 ng/mL) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de la CE_{50} comprises entre 2,88 et 8,45 nM (1,06 à 3,10 ng/mL) et elle a démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de la CE_{50} comprises entre 2 510 et 10 830 nM (920 à 3 970 ng/mL).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de la CE_{50} du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité contre le VIH-2 (valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance :

Compte tenu de toutes les données disponibles *in vitro* et des données obtenues chez les patients naïfs de traitement, les mutations suivantes de la transcriptase inverse du VIH-1, lorsqu'elles étaient présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'Odefsey : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L et l'association des mutations L100I et de K103N.

Un impact négatif de mutations associées aux INNTI autres que celles énumérées ci-dessus (p. ex., les mutations K103N ou L100I isolées) ne peut être exclu car ceci n'a pas été étudié *in vivo* chez un nombre suffisant de patients.

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Odefsey (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

In vitro :

Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1.

Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents, ainsi que du VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés les plus fréquemment observées qui ont émergé incluaient : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Les isolats de VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide ont exprimé une mutation K65R au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1 a été observée de façon transitoire.

Chez les patients adultes naïfs de traitement :

Dans l'analyse groupée à 144 semaines des patients naïfs de traitement antirétroviral ayant reçu l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (E/C/F/TAF) au cours des études de phase III GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, l'apparition d'une ou plusieurs mutations primaires associées à une résistance a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 des 866 patients (1,4 %) traités par E/C/F/TAF. Parmi ces 12 isolats de VIH-1, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 11) et K65R/N (n = 2) au niveau de la transcriptase inverse et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase.

Dans l'analyse groupée à 96 semaines pour les patients ayant reçu l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) + chlorhydrate de rilpivirine au cours des études cliniques de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215, les isolats de VIH-1 provenant de 43 patients présentaient une substitution d'acides aminés associée à une résistance aux INNTI (n = 39) ou aux INTI (n = 41). Les mutations associées à la résistance aux INNTI les plus fréquentes étaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. La présence de la mutation V90I et de la mutation V189I à l'inclusion n'a pas affecté la réponse. Cinquante-deux pour cent des isolats de VIH-1 pour lesquels une résistance est apparue dans le groupe rilpivirine ont développé des mutations concomitantes de résistance aux INNTI et aux INTI, le plus fréquemment E138K et M184V. Les mutations associées à une résistance aux INTI qui sont apparues chez 3 isolats de patients ou plus étaient : K65R, K70E, M184V/I et K219E.

Jusqu'à la semaine 96, les patients du groupe rilpivirine dont la charge virale initiale était ⩽ 100 000 copies/mL ont été moins nombreux à présenter des substitutions émergentes associées à une résistance et/ou une résistance phénotypique à la rilpivirine (7/288) que les patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL (30/262).

Chez les patients virologiquement contrôlés :

L'apparition d'une résistance (M184M/I) a été observée chez un patient au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés qui ont changé leur traitement à base d'emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil pour E/C/F/TAF sous la forme d'une association à dose fixe (GS-US-292-0109, n = 959).

Aucune mutation associée à une résistance n'a été détectée jusqu'à la semaine 48, chez les patients ayant changé leur traitement par association d'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) ou d'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) pour Odefsey (études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 ; n = 754). Dans l'étude GS-US-366-1216, parmi les patients traités par Odefsey ayant des antécédents de substitution K103N associée à une résistance aux INNTI, 9 patients sur 10 ont maintenu un succès virologique jusqu'à 48 semaines et un patient présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL a arrêté l'étude avant la semaine 48.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB :

Dans une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés co-infectés par une hépatite chronique B, ayant reçu l'association E/C/F/TAF pendant 48 semaines (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse de

résistance. Chez ces 2 patients, aucune substitution d'acide aminé associée à une résistance aux composants de l'association E/C/F/TAF n'a été identifiée dans le VIH-1 ou le VHB.

Résistance croisée :

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine. Sur un panel de 67 souches de laboratoire recombinantes du VIH-1 comprenant sur le gène de la transcriptase inverse une mutation associée à une résistance aux INNTI, les seules mutations associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine étaient K101P et Y181V/I. La mutation K103N isolée n'a pas entraîné de réduction de la sensibilité à la rilpivirine, mais l'association des mutations K103N et L100I a entraîné une réduction d'un facteur 7 de la sensibilité à la rilpivirine. Dans une autre étude, la mutation Y188L a entraîné une réduction de la sensibilité à la rilpivirine d'un facteur 9 pour les isolats cliniques et d'un facteur 6 pour des mutants obtenus par mutagenèse dirigée.

Chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de rilpivirine en association avec FTD/TDF au cours des études de phase 3 (données groupées des études TMC278-C209 et TMC278-C215), la plupart des isolats de VIH-1 chez lesquels une résistance phénotypique à la rilpivirine est apparue ont présenté une résistance croisée à au moins un autre INNTI (28/31).

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée.

Données cliniques :

L'efficacité clinique d'Odefsey a été établie à partir d'études menées avec l'emtricitabine + ténofovir alafénamide administrés avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe E/C/F/TAF, à partir d'études menées sur la rilpivirine administrée avec FTC/TDF comme composants individuels ou sous la forme d'une association à dose fixe FTC/RPV/TDF et à partir d'études menées avec Odefsey.

Traitements à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide :

Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement et virologiquement contrôlés :

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont reçu soit l'association E/C/F/TAF (n = 866) soit l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (E/C/F/TDF) (n = 867) une fois par jour, sous la forme d'une association à dose fixe.

L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18 à 76), 85 % des patients étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : 1,3 à 7,0) et 23 % des patients présentaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm^3 (intervalle : 0 à 1 360) et 13 % des patients présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm^3.

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, l'association E/C/F/TAF s'est avérée statistiquement supérieure (obtention d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à 48 et à 144 semaines sont présentés dans les tableaux 3.

Dans l'étude GS-US-292-0109, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir) ou E/C/F/TDF pour E/C/F/TAF en association à dose fixe ont été évaluées dans une étude randomisée en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) (n = 959 passant à E/C/F/TAF, n = 477 restés sous traitement initial). L'âge moyen des patients était de 41 ans (intervalle : 21 à 77), 89 % étaient de sexe masculin, 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 697 cellules/mm^3 (intervalle : 79 à 1 951).

Dans l'étude GS-US-292-0109, le passage d'un traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil à l'association E/C/F/TAF a été supérieur en termes de maintien d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par rapport au maintien du traitement initial. Les résultats groupés du traitement à 48 semaines sont présentés dans les tableaux 3.

Tableaux 3 : résultats virologiques des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48 et à la semaine 144[a], et de l'étude GS-US-292-0109 à la semaine 48[a]

	Adultes naïfs de traitement dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111[b]			
	Semaine 48		Semaine 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %
- Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[d]	4 %	4 %	5 %	4 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144	4 %	6 %	11 %	16 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou de décès[e]	1 %	2 %	1 %	3 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[f]	2 %	4 %	9 %	11 %
- Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	1 %	<1 %	1 %	1 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84 %	84 %	81 %	76 %
- Différence entre les traitements	0,4 % (IC à 95 % : -3,0 % à 3,8 %)		5,4 % (IC à 95 % : 1,5 % à 9,2 %)	
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent[d]	-	-	-	-
- EFV/FTC/TDF	-	-	-	-
- FTC/TDF plus atazanavir boosté	-	-	-	-
- E/C/F/TDF	-	-	-	-

	Adultes virologiquement contrôlés dans l'étude GS-US-292-0109	
	Semaine 48	
	E/C/F/TAF (n = 959)	Traitement initial (n = 477)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	97 %	93 %
- Différence entre les traitements	4,1 % (IC à 95 % : 1,6 % à 6,7 %, p < 0,001[c])	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[d]	1 %	1 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144	2 %	6 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou de décès[e]	1 %	1 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[f]	1 %	4 %
- Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0 %	<1 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	-	-
- Différence entre les traitements	-	
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent[d]	-	-
- EFV/FTC/TDF	96 %	90 %
- FTC/TDF plus atazanavir boosté	97 %	92 %
- E/C/F/TDF	98 %	97 %

a) La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).

b) Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL à ≤ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/µL, 50 à 199 cellules/µL ou ≥ 200 cellules/µL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).

c) La valeur de p pour le test de supériorité comparant les pourcentages de succès virologique était issue du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le traitement précédent (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir boosté ou E/C/F/TDF).

d) Incluait les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption du traitement.

e) Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou de leur décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la période de la fenêtre, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

f) Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, le taux de succès virologique a été similaire dans l'ensemble des sous-groupes de patients (âge, sexe, ethnie, taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion ou taux de CD4+ à l'inclusion).

L'augmentation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 230 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TAF et de 211 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,024) à la semaine 48, et de 326 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TAF et de 305 cellules/mm^3 chez ceux traités par E/C/F/TDF (p = 0,06) à la semaine 144.

Traitements à base de rilpivirine :

Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement :

L'efficacité de la rilpivirine a été établie sur la base des analyses des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées, menées chez des patients naïfs de traitement (TMC278-C209 et sous-ensemble emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil de l'étude TMC278-C215).

Dans l'analyse groupée des études TMC278-C209 et TMC278-C215, incluant 1 096 patients ayant reçu un traitement à base de FTC/TDF, les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les groupes rilpivirine et efavirenz (EFV). L'âge moyen était de 36 ans, 78 % des patients étaient de sexe masculin, 62 % étaient blancs et 24 % étaient noirs/afro-américains. Le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 5,0 $\log_{10}$ copies/mL et le taux médian de CD4+ était de 255 cellules/mm^3.

La réponse globale et une analyse de sous-ensemble de la réponse virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à 48 semaines et à 96 semaines, ainsi que l'échec virologique selon la charge virale à l'inclusion (données groupées des deux études cliniques de phase 3, TMC278-C209 et TMC278-C215, pour les patients recevant le traitement à base de FTC/TDF), sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : résultats virologiques en fonction du traitement randomisé dans les études TMC278-C209 et TMC278-C215 (données groupées des patients ayant reçu le chlorhydrate de rilpivirine ou l'efavirenz en association avec FTC/TDF) à la semaine 48 (critère principal) et à la semaine 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Semaine 48		Semaine 96	
Réponse globale (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL [TLOVR[a]])[b]	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/mL)				
≤ 100 000	**89,6 % (258/288)**	**84,8 % (217/256)**	**83,7 % (241/288)**	**80,8 % (206/255)**
> 100 000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Absence de réponse				
Échec virologique (tous les patients)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550)[c]	5,1 % (28/546)[d]
En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/mL)				
≤ 100 000	**4,2 % (12/288)**	**2,3 % (6/256)**	**5,9 % (17/288)**	**2,4 % (6/255)**
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Décès	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Interruption en raison de la survenue d'un événement indésirable (EI)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Interruption pour d'autres raisons qu'un EI[e]	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz ; RPV = rilpivirine.

a) Analyse en ITT du délai jusqu'à la perte de la réponse virologique (TLOVR ou *Time to Loss of Virologic Response*).

b) La différence du taux de réponse à la semaine 48 est de 1 % (intervalle de confiance à 95 % : -3 % à 6 %) en utilisant une approximation normale.

c) 17 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et la semaine 96 (6 patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL et 11 patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt du traitement pour raisons autres qu'un EI ».

d) 10 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et la semaine 96 (3 patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL et 7 patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt du traitement pour raisons autres qu'un EI ».

e) Par exemple, perte de suivi, non observance du traitement, retrait du consentement.

Il a été montré que l'association FTC/TDF + chlorhydrate de rilpivirine est non inférieure par rapport à l'association FTC/TDF + efavirenz pour obtenir un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Traitement par Odefsey :

Patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés :

Dans l'étude GS-US-366-1216, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement par FTC/RPV/TDF pour Odefsey ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double aveugle, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. L'âge moyen des patients était de 45 ans (intervalle : 23-72), 90 % étaient des hommes, 75 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 709 cellules/mm^3 (intervalle : 104-2 527).

Dans l'étude GS-US-366-1160, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement par EFV/FTC/TDF pour Odefsey ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double aveugle chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. L'âge moyen des patients était de 48 ans (intervalle : 19-76), 87 % étaient des hommes, 67 % étaient blancs et 27 % étaient noirs. Le taux moyen des CD4+ à l'inclusion était de 700 cellules/mm^3 (intervalle : 140-1 862).

Les résultats des traitements des études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats virologiques des études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 à la semaine 48[a]

	GS-US-366-1216		GS-US-366-1160	
	Odefsey (n = 316)	FTC/RPV/TDF (n = 313)[b]	Odefsey (n = 438)	EFV/FTC/TDF (n = 437)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[c]	94 %	94 %	90 %	92 %
- Différence entre les traitements	-0,3 % (IC à 95 % : -4,2 % à 3,7 %)		-2,0 % (IC à 95 % : -5,9 % à 1,8 %)	
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[c]	1 %	0 %	1 %	1 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48	6 %	6 %	9 %	7 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL	2 %	1 %	3 %	1 %
- Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[d]	4 %	4 %	5 %	5 %
- Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	<1 %	1 %	1 %	1 %

a) La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).

b) Un patient qui n'était pas sous FTC/RPV/TDF avant la sélection a été exclu de l'analyse.

c) Incluait les patients qui avaient ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu leur traitement pour des raisons autres qu'un manque ou une perte d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'arrêt du traitement.

d) Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, un manque ou d'une perte d'efficacité ; par ex., retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

A la semaine 48, le changement pour Odefsey était non inférieur pour le maintien d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par rapport aux patients qui étaient restés sous FTC/RPV/TDF ou sous EFV/FTC/TDF selon les études.

Dans l'étude GS-US-366-1216, la variation moyenne des taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 9 cellules/mm^3 chez les patients ayant changé leur traitement pour Odefsey et de -1 cellule/mm^3 chez ceux qui étaient restés sous FTC/RPV/

TDF. Dans l'étude GS-US-366-1160, la variation moyenne des taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 23 cellules/mm^3 chez les patients ayant changé leur traitement pour Odefsey et de 12 cellules/mm^3 chez ceux qui étaient restés sous EFV/FTC/TDF.

Patients adultes infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée :

Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité de l'association à dose fixe E/C/F/TAF ont été évaluées au cours d'une étude clinique en ouvert incluant 242 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe$_{CG}$: 30 à 69 mL/min).

L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 à 82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de ⩾ 65 ans. Soixante-dix-neuf pour cent des patients étaient de sexe masculin, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Trente-cinq pour cent des patients n'ont pas reçu de traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. A l'inclusion, le DFGe$_{CG}$ médian était de 56 mL/min et 33 % des patients présentaient un DFGe$_{CG}$ compris entre 30 et 49 mL/min. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm^3 (intervalle : 126 à 1 813).

A la semaine 144, 83,1 % (197/237 patients) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'association à dose fixe E/C/F/TAF.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB :

Dans l'étude en ouvert GS-US-292-1249, l'efficacité et la sécurité de l'association E/C/F/TAF ont été évaluées chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et une hépatite chronique B. Soixante-neuf des 72 patients ont reçu précédemment un traitement antirétroviral contenant du TDF. Lors de l'initiation du traitement par l'association E/C/F/TAF, les 72 patients étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avec ou sans suppression de l'ADN du VHB et avaient une fonction hépatique compensée. L'âge moyen était de 50 ans (intervalle : 28-67), 92 % des patients étaient des hommes, 69 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 636 cellules/mm^3 (intervalle : 263-1 498). Quatre-vingt-six pour cent des patients (62/72) avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB < 29 UI/mL) et 42 % (30/72) étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion.

A la semaine 48, un cas de séroconversion à anticorps anti-HBE a eu lieu chez 1/30 (3,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. A la semaine 48, trois cas de séroconversion à anticorps anti-HBs ont eu lieu chez 3/70 (4,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBs à l'inclusion.

A la semaine 48, 92 % des patients (66/72) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'association E/C/F/TAF. La variation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de -2 cellules/mm^3. A la semaine 48, 92 % (66/72 patients) avaient un taux d'ADN du VHB < 29 UI/mL en utilisant une analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec. Sur les 62 patients dont la charge virale du VHB était contrôlée à l'inclusion, 59 sont restés virologiquement contrôlés et pour 3 patients des données étaient manquantes. Sur les 10 patients dont la charge virale du VHB n'était pas contrôlée à l'inclusion (ADN du VHB ⩾ 29 UI/mL), 7 sont devenus virologiquement contrôlés, 2 ont conservé une charge virale détectable et pour 1 patient des données étaient manquantes. La normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) a été obtenue chez 40 % (4/10) des patients ayant un taux d'ALAT supérieur à limite supérieure de la normale (LSN) à l'inclusion.

Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de l'association E/C/F/TAF chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui sont naïfs de traitement.

Modifications de la densité minérale osseuse :

Lors des études menées chez des patients adultes naïfs de traitement, E/C/F/TAF a été associé à de plus faibles réductions de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par analyse d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) de la hanche (variation moyenne : -0,8 % vs -3,4 %, p < 0,001) et du rachis lombaire (variation moyenne : -0,9 % vs -3,0 %, p < 0,001) par rapport à E/C/F/TDF après 144 semaines de traitement. De légères améliorations de la DMO ont été notées 48 semaines après le passage à E/C/F/TAF, en comparaison au maintien du traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil.

Dans les études Odefsey menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des augmentations de la DMO ont été observées à 48 semaines après un changement pour Odefsey, par rapport aux changements minimes observés avec le maintien de l'association FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF, au niveau de la hanche (variation moyenne de 1,0 % pour Odefsey vs -0,2 % pour FTC/RPV/TDF, p < 0,001 ; de 1,3 % pour Odefsey vs -0,1 % pour EFV/FTC/TDF, p < 0,001) et au niveau de la colonne vertébrale (variation moyenne de 1,6 % pour Odefsey vs 0,1 % pour FTC/RPV/TDF, p < 0,001 ; de 1,6 % pour Odefsey vs -0,1 % pour EFV/FTC/TDF, p < 0,001).

Modifications des paramètres de la fonction rénale :

Lors des études menées chez des patients adultes naïfs de traitement, E/C/F/TAF a été associé à un impact plus faible sur les paramètres de la fonction rénale (mesurés par le DFGe$_{CG}$ et le ratio protéinurie/créatininurie après 144 semaines de traitement, et par le ratio albuminurie/créatininurie après 96 semaines de traitement) par comparaison avec E/C/F/TDF. Pendant 144 semaines, aucun sujet n'a cessé de prendre l'association E/C/F/TAF en raison d'événements indésirables rénaux imputables au traitement alors que l'administration d'E/C/F/TDF a dû être interrompue chez 12 patients (p < 0,001). Dans les études menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des diminutions de la protéinurie ont été observées pendant les 48 semaines de traitement (ratio protéinurie/créatininurie et ratio albuminurie/créatininurie) chez les patients recevant Odefsey, par rapport aux changements ou augmentations minimes observés depuis l'inclusion chez les patients restés sous FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF. Cf également Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

Traitement à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide :

Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'association à dose fixe E/C/F/TAF ont été évaluées au cours d'une étude en ouvert menée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'âge moyen des patients était de 15 ans (intervalle : 12 à 17), 56 % étaient de sexe féminin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs. A l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,7 log$_{10}$ copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm^3 (intervalle : 95 à 1 110) et le pourcentage médian de CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 à 45). Globalement, 22 % présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 à l'inclusion > 100 000 copies/mL.

A la semaine 48, 92 % (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, soit un taux similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. Aucune émergence de résistance à l'association E/C/F/TAF n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

Traitement à base de rilpivirine :

La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la rilpivirine à une dose de 25 mg une fois par jour, en association avec deux INTI choisi par l'investigateur, ont été évaluées au cours de l'étude TMC278-C213. Il s'agit d'une étude de phase 2 en ouvert à bras unique menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 32 kg. La durée médiane d'exposition des patients était de 63,5 semaines.

L'âge médian des 36 patients était de 14,5 ans, 55,6 % étaient de sexe féminin, 88,9 % étaient noirs et 11,1 % étaient asiatiques. A l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,8 log$_{10}$ copies/mL et le taux médian de CD4+ était de 414 cellules/mm^3. La proportion de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (TLOVR) était de 72,2 % (26/36). L'association FTC/TDF était l'association d'INTI la plus fréquemment utilisée avec la rilpivirine (24 sujets [66,7 %]).

La proportion de patients répondeurs était plus élevée chez les patients avec une charge virale à l'inclusion ⩽ 100 000 copies/mL (78,6 %, 22/28) que chez les patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL (50,0 %, 4/8). La proportion d'échecs virologiques a été de 22,2 % (8/36).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Odefsey dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'homme (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Odefsey : La comparaison d'un comprimé pelliculé d'Odefsey 200/25/25 mg et d'un comprimé d'association à dose fixe d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (150/150/200/10 mg) a montré une bioéquivalence des expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide après administration d'une dose unique à des sujets sains (n = 82) non à jeun. La comparaison d'Odefsey 200/25/25 mg à un comprimé pelliculé de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) de 25 mg a montré une bioéquivalence de l'exposition à la rilpivirine après administration d'une dose unique à des sujets sains (n = 95) non à jeun.

L'emtricitabine est rapidement et largement absorbée après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 1 à 2 heure(s) après la prise. Après l'administration orale répétée d'emtricitabine chez 20 sujets infectés par le VIH-1, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps (moyenne ± écart-type) sur un intervalle de traitement de 24 heures a été de 10,0 ± 3,1 h.µg/mL. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre 24 heures après la prise a été supérieure ou égale à la valeur moyenne de la CI_{90} *in vitro* de l'activité anti-VIH-1. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine administrée sous forme de gélules de 200 mg est estimée à 93 %. L'exposition systémique à l'emtricitabine n'a pas été modifiée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec de la nourriture.

Après administration orale, la concentration plasmatique maximale de rilpivirine est généralement atteinte en 4 à 5 heures. La biodisponibilité absolue de la rilpivirine est inconnue. L'exposition à la rilpivirine (ASC) a été augmentée d'environ 13 à 72 % lorsque Odefsey a été administré à des adultes sains avec de la nourriture comparativement à l'administration à jeun.

Le ténofovir alafénamide est rapidement et largement absorbé après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 15 à 45 minutes après la prise. L'exposition au ténofovir alafénamide (ASC) a été augmentée d'environ 45 à 53 % lorsque Odefsey a été administré à des adultes sains avec de la nourriture comparativement à l'administration à jeun.

Il est recommandé de prendre Odefsey avec de la nourriture.

Distribution :

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines était inférieure à 4 % et était indépendante de la concentration sur l'intervalle compris entre 0,02 et 200 µg/mL.

La liaison *in vitro* de la rilpivirine aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine, est d'environ 99,7 %.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle compris 0,01 et 25 µg/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation :

La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). L'emtricitabine n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par l'un des principaux isoformes des CYP humains participant à la biotransformation des médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyle transférase (UGT), enzyme responsable de la glucuroconjugaison.

Les expériences *in vitro* indiquent que le chlorhydrate de rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A.

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CSMP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (administrée avec l'emtricitabine, le cobicistat et l'elvitégravir), les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide (administrée avec l'emtricitabine, le cobicistat et l'elvitégravir) aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CSMP) et à des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'efavirenz, un inducteur modéré des enzymes du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination :

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de [^{14}C]-rilpivirine, en moyenne 85 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 6,1 %, dans les urines. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Dans les urines, seules des traces de rilpivirine sous forme inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées.

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines. Le fumarate de ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. Le ténofovir est éliminé par voie rénale à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Age, sexe et origine ethnique :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine, la rilpivirine ou le ténofovir alafénamide.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour étaient comparables à celles des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour. Chez les patients pédiatriques de l'étude C213 (33 à 93 kg), le poids corporel n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rilpivirine, comme cela avait été observé chez les adultes. Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients âgés de moins de 12 ans sont en cours d'étude.

L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat) atteinte chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement (tableau 6).

Tableau 6 : pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs de traitement antirétroviral

	Adolescents			Adultes		
	Emtricitabine + ténofovir alafénamide			Emtricitabine + ténofovir alafénamide		
	FTC[(a)]	TAF[(b)]	TFV[(b)]	FTC[(a)]	TAF[(c)]	TFV[(c)]
ASC_{tau} (ng. h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9)[(b)]	NA	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabine ; TAF = ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir ; NA = non applicable.

Les données sont présentées sous forme de moyenne (% CV).

a) n = 24 adolescents (GS-US-292-0106) ; n = 19 adultes (GS-US-292-0102).

b) n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, analyse pharmacocinétique de population).

c) n = 539 adultes (TAF) ou 841 adultes (TFV) (GS-US-292-0111 et GS-US-292-0104, analyse pharmacocinétique de population).

Insuffisance rénale :

L'emtricitabine est éliminée principalement par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine augmente chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (33,7 µg.h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8 µg.h/mL).

La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale chronique terminale, les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme secondaire au dysfonctionnement rénal. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle puisse être éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (cf Surdosage).

Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée de 15 à < 30 mL/min) au cours des études sur l'elvitégravir boosté par le cobicistat ou sur le ténofovir alafénamide, respectivement.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Le chlorhydrate de rilpivirine est essentiellement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) à 8 patients témoins appariés, et 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) à 8 patients témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine était de 47 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, et de 5 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine non liée, pharmacologiquement active, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne peut être exclue. La rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (cf Posologie/Mode d'administration).

Aucune modification cliniquement pertinente de la phar-

macocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont inférieures à celles observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libres) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine, de la rilpivirine et du ténofovir alafénamide n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le chlorhydrate de rilpivirine, les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, d'élimination du médicament, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les rongeurs, une toxicité hépatique associée à une induction des enzymes hépatiques a été observée. Chez le chien, des effets de type cholestase ont été notés.

Chez la souris et le rat, les études de cancérogénicité effectuées avec la rilpivirine ont révélé un potentiel oncogène pour ces espèces, mais ces études ne semblent pas être pertinentes chez l'homme.

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration d'Odefsey. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration d'Odefsey.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le fumarate de ténofovir disoproxil, des études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/16/1112/001 ; CIP 3400930061558 (2016, RCP rév 06.07.17).

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 26.10.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ODOMZO ®
sonidégib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg (rose opaque, contenant une poudre blanche à presque blanche avec des granulés ; de « taille 00 » (dimensions 23,3 x 8,53 mm) ; portant les inscriptions « NVR » sur la coiffe et « SONIDEGIB 200MG » sur le corps, imprimées en noir) : Boîte de 30, sous plaquettes de doses unitaires (10 x 1).

COMPOSITION *p gélule*

Sonidégib phosphate
exprimé en sonidégib .... 200 mg

Excipients : Contenu de la gélule : crospovidone (type A), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, poloxamer (188), silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171). *Encre d'impression :* oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520), gomme laque. *Excipient à effet notoire :* lactose monohydraté (38,6 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Odomzo est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Odomzo doit être uniquement prescrit par ou sous la surveillance d'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'indication autorisée.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 200 mg de sonidégib par voie orale, une fois par jour, au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant, à la même heure chaque jour.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité non acceptable.

Modifications de posologie en cas d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et d'événements indésirables d'ordre musculaire :

Une interruption temporaire du traitement par Odomzo et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en cas d'élévation de la CPK et d'événements indésirables d'ordre musculaire.

Le tableau 1 résume les recommandations relatives à l'interruption du traitement par Odomzo et/ou à la réduction de la posologie dans la prise en charge des élévations symptomatiques de la CPK et des événements indésirables d'ordre musculaire (tels que myalgie, myopathie et/ou spasme).

Tableau 1 : Modifications de posologie et prise en charge recommandées lors d'élévation symptomatique de la CPK et d'événements indésirables d'ordre musculaire

Sévérité de l'élévation de la CPK	Recommandations relatives aux modifications de posologie * et à la prise en charge
Grade 1 [Élévation de la CPK > LSN - 2,5 x LSN]	- Poursuivre le traitement à la même dose et surveiller le taux de CPK toutes les semaines jusqu'à son retour à sa valeur initiale, puis tous les mois. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition. - Contrôler la fonction rénale (créatinine sérique) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté.
Grade 2 **sans** insuffisance rénale (Cr sérique ⩽ LSN) [Élévation de la CPK > 2,5 x LSN - 5 x LSN]	- Interrompre le traitement et surveiller le taux de CPK toutes les semaines jusqu'à son retour à sa valeur initiale. - Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition. Une fois les symptômes disparus, reprendre le traitement à la même dose qu'antérieurement et mesurer le taux de CPK tous les mois par la suite. - Contrôler la fonction rénale (créatinine sérique) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté. - Si les symptômes réapparaissent, interrompre le traitement jusqu'à leur disparition. Réintroduire sonidégib à la dose de 200 mg tous les deux jours et suivre les mêmes recommandations de surveillance. Si les symptômes persistent malgré la prise du médicament un jour sur deux, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 3 ou 4 **sans** insuffisance rénale (Cr sérique ⩽ LSN) [Grade 3 (élévation de la CPK > 5 x LSN - 10 x LSN)] [Grade 4 (élévation de la CPK > 10 x LSN)]	- Interrompre le traitement et surveiller le taux de CPK toutes les semaines jusqu'à son retour à sa valeur initiale. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition. - Contrôler la fonction rénale (créatinine sérique) régulièrement et s'assurer que le patient est bien hydraté. - Si la fonction rénale n'est **pas altérée** et que le taux de CPK redescend à sa valeur initiale, envisager la reprise du traitement à la dose de 200 mg tous les deux jours. Le taux de CPK doit être mesuré toutes les semaines pendant les 2 mois qui suivent la reprise du traitement par sonidégib, puis tous les mois.
Grade 2, 3 ou 4 **avec** insuffisance rénale (Cr sérique > LSN)	- Si la fonction rénale **est altérée**, interrompre le traitement et s'assurer que le patient est bien hydraté, puis évaluer les autres causes secondaires de l'insuffisance rénale. - Surveiller les taux de CPK et de créatinine sérique toutes les semaines jusqu'au retour à leur valeur initiale. Surveiller l'évolution des symptômes musculaires jusqu'à leur disparition. - Si les taux de CPK et de créatinine sérique retrouvent leurs valeurs initiales, envisager la reprise du traitement à la dose de 200 mg tous les deux jours et mesurer le taux de CPK toutes les semaines pendant 2 mois, puis tous les mois ; sinon, arrêter le traitement définitivement.

* Les recommandations ci-dessus relatives aux modifications de posologie reposent sur les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03, mis au point par le National Cancer Institute (États-Unis). Les critères CTCAE constituent une classification standardisée des effets indésirables utilisée pour l'évaluation des médicaments anticancéreux.

Cr : créatinine ; LSN : limite supérieure de la normale.

Autres modifications de posologie :

La prise en charge d'effets indésirables sévères ou non tolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement (avec ou sans diminution de dose ultérieure) ou son arrêt.

Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il doit être envisagé, après la résolution de l'effet indésirable à un grade ⩽ 1, de reprendre Odomzo à la même dose.

Lorsqu'une diminution de la posologie est nécessaire, la dose doit être diminuée à 200 mg tous les deux jours. Si le même effet indésirable survient après avoir réduit la fréquence de prise à un jour sur deux et ne présente aucune amélioration, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par Odomzo.

En raison de la longue demi-vie de sonidégib, le plein effet d'une interruption de traitement ou d'un ajustement de la posologie sur plusieurs effets indésirables n'est attendu généralement qu'après quelques semaines (cf Pharmacocinétique).

Durée du traitement :

Dans les essais cliniques, le traitement par Odomzo a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 3 semaines ont été autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué régulièrement, la durée optimale de traitement étant variable d'un patient à l'autre.

Populations particulières :

Patients présentant une insuffisance rénale :

Sonidégib n'a pas fait l'objet d'une étude pharmacocinétique spécifique chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Sur la base des données disponibles, l'élimination de sonidégib par les reins est négligeable. Une analyse pharmacocinétique de population a révélé qu'une insuffisance rénale légère ou modérée n'avait pas d'effet significatif sur la clairance apparente (CL/F) de sonidégib, ce qui laisse penser qu'une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique). Aucune donnée d'efficacité ou de sécurité n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients âgés de 65 ans ou plus laissent penser qu'une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Odomzo chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'un carcinome basocellulaire n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Odomzo doit être administré par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Elles ne doivent pas être mâchées ou écrasées. Les gélules ne doivent pas être ouvertes en raison du risque de tératogénicité (cf Sécurité préclinique).

Odomzo doit être pris au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant afin de prévenir l'augmentation du risque d'effets indésirables causée par une exposition plus élevée au sonidégib lorsqu'il est administré avec un repas (cf Pharmacocinétique). En cas de vomissements au cours du traitement, aucune nouvelle prise n'est autorisée avant la prochaine dose prévue.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible, à moins que plus de six heures se soient écoulées depuis l'heure à laquelle elle aurait dû être prise ; dans ce cas, le patient doit attendre et prendre la prochaine dose prévue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Événements indésirables d'ordre musculaire :

Dans l'étude pivot de phase II, des cas de spasmes musculaires, de myalgie, de myopathie et d'élévations de la CPK ont été observés. La majorité des patients traités par Odomzo à raison de 200 mg par jour qui présentaient des élévations de la CPK de grade 2 ou supérieur ont manifesté des symptômes musculaires avant les élévations de la CPK. Chez la plupart des patients, une prise en charge appropriée a entraîné la disparition des symptômes musculaires et des élévations de la CPK.

Tous les patients démarrant un traitement par Odomzo doivent être informés du risque d'événements indésirables d'ordre musculaire, incluant la possibilité d'une rhabdomyolyse. Ils doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée survenant au cours du traitement par Odomzo ou leur persistance après l'arrêt du traitement.

Le taux de CPK doit être contrôlé avant le début du traitement, puis lorsque le contexte clinique le justifie, par exemple en cas de symptômes musculaires. Si une élévation cliniquement importante de la CPK est décelée, la fonction rénale doit être évaluée (cf Posologie/Mode d'administration).

Les recommandations relatives aux modifications de posologie ou à l'arrêt du traitement doivent être respectées (cf Posologie/Mode d'administration). La prise en charge d'une élévation de la CPK de haut grade au moyen de soins de support, et notamment d'une hydratation appropriée, doit être envisagée conformément aux recommandations locales pour la pratique clinique.

L'apparition de tout symptôme musculaire doit être étroitement surveillée chez les patients qui utilisent Odomzo en association avec certains médicaments pouvant augmenter le risque potentiel de toxicité musculaire (par exemple, inhibiteurs du CYP3A4, chloroquine, hydroxychloroquine, fibrates, pénicillamine, zidovudine, niacine et inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) (cf Interactions).

Les patients atteints de troubles neuromusculaires (par exemple, myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, amyotrophie spinale) doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée en raison d'un risque accru de toxicité musculaire.

Mort embryo-fœtale ou anomalies congénitales sévères :

Odomzo peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères lorsqu'il est administré à une femme enceinte. En se basant sur son mécanisme d'action, dans les études menées chez l'animal, il a été montré que sonidégib avait des effets tératogènes et fœtotoxiques. Les femmes traitées par Odomzo ne doivent pas être enceintes ou débuter une grossesse au cours du traitement et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement.

Critères de définition d'une femme en âge d'avoir des enfants :

Le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo définit une femme en âge d'avoir des enfants comme une femme sexuellement mature qui :

- a eu une ou des menstruations au cours des 12 derniers mois ;
- n'a pas subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou qui ne présente pas de ménopause précoce permanente médicalement confirmée ;
- n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine ;
- est en aménorrhée à la suite d'un traitement anticancéreux, dont notamment un traitement par Odomzo.

Conseils :

Pour les femmes en âge d'avoir des enfants :

Odomzo est contre-indiqué chez les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le Programme

de Prévention de la Grossesse d'Odomzo. Une femme en âge d'avoir des enfants doit savoir que :
- Odomzo expose l'enfant à naître à un risque tératogène.
- Elle ne doit pas prendre Odomzo si elle est enceinte ou envisage une grossesse.
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif, réalisé par un professionnel de santé, dans les 7 jours précédant le début du traitement par Odomzo.
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif chaque mois pendant toute la durée du traitement, même en cas d'aménorrhée.
- Elle ne doit pas débuter une grossesse au cours du traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la dernière prise.
- La femme en âge d'avoir des enfants doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces.
- Elle doit utiliser 2 méthodes de contraception recommandées (cf « Contraception » ci-dessous et rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement) pendant toute la durée de son traitement par Odomzo, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence).
- Elle doit informer son professionnel de santé si l'un des événements suivants survient pendant le traitement et au cours des 20 mois qui suivent la dernière prise :
  - elle est enceinte ou pense, pour une raison quelconque, qu'elle pourrait l'être ;
  - elle n'a pas ses règles ;
  - elle cesse de recourir à la contraception, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence) ;
  - elle a besoin de changer de contraception.
- Elle ne doit pas allaiter durant son traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la dernière prise.

Pour les hommes :

Sonidégib peut passer dans le sperme. Pour éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, un patient de sexe masculin doit savoir que :
- Odomzo expose l'enfant à naître à un risque tératogène en cas de rapports sexuels non protégés avec une femme enceinte.
- Il doit toujours utiliser le moyen de contraception recommandé (cf « Contraception » ci-dessous et rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Il devra informer son professionnel de santé si sa partenaire débute une grossesse au cours du traitement par Odomzo ou pendant les 6 mois qui suivent la dernière prise.

Pour les professionnels de santé :

Les professionnels de santé doivent informer les patients de façon à ce qu'ils comprennent et acceptent toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse lors de la prise d'Odomzo.

Contraception :

Femme en âge d'avoir des enfants :

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode hautement efficace et une méthode barrière de contraception, pendant toute la durée de leur traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Hommes :

Les patients de sexe masculin, même ceux ayant subi une vasectomie, doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible) lors de leurs rapports sexuels avec leur partenaire, et ce, pendant toute la durée de leur traitement par Odomzo et pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).

Test de grossesse :

Pour les femmes en âge d'avoir des enfants, un test de grossesse doit être réalisé par un professionnel de santé dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement par Odomzo, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité minimale de 25 mUI/ml selon la disponibilité locale. En cas de grossesse, le traitement ne doit pas être instauré. En cas de grossesse survenant au cours du traitement, la prise d'Odomzo doit être arrêtée immédiatement (cf Sécurité préclinique). Les patientes présentant une aménorrhée durant le traitement par Odomzo doivent continuer à réaliser des tests de grossesses mensuels pendant toute la durée du traitement.

Restrictions de prescription et de délivrance pour les femmes en âge d'avoir des enfants :

La prescription initiale d'Odomzo et sa délivrance doivent avoir lieu dans les 7 jours qui suivent un test de grossesse négatif. Les prescriptions d'Odomzo doivent être limitées à 30 jours de traitement, une nouvelle prescription étant nécessaire pour poursuivre le traitement.

Matériel éducatif :

Afin d'aider les professionnels de santé et les patients à éviter toute exposition embryonnaire et fœtale à Odomzo, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira du matériel éducatif (Programme de Prévention de la Grossesse lors de la prise d'Odomzo) afin de renforcer les mises en garde relatives aux risques potentiels liés à l'utilisation de ce médicament.

Don de sang :

Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas donner leur sang au cours de leur traitement par Odomzo et pendant au moins 20 mois après la fin du traitement.

Don de sperme :

Les patients de sexe masculin ne doivent pas donner leur sperme au cours de leur traitement par Odomzo et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Interactions :

Le traitement concomitant par des inducteurs puissants des CYP (par exemple, rifampicine, carbamazépine ou phenytoïne) doit être évité, car un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de sonidégib ne peut être exclu (cf aussi Interactions).

Carcinome épidermoïde cutané (CEC) :

Les patients atteints d'un CBC avancé présentent un risque accru de développer un CEC. Des cas de CEC ont été rapportés chez des patients atteints d'un CBC avancé traités par Odomzo. Il n'a pas été déterminé si la survenue de CEC était reliée au traitement par Odomzo. Par conséquent, tous les patients traités par Odomzo doivent faire l'objet d'une surveillance systématique et les CEC doivent être traités conformément au traitement de référence.

Précautions supplémentaires :

Les patients doivent être informés de ne jamais donner ce médicament à une autre personne. A la fin du traitement, la gestion par les patients de toute gélule non utilisée doit être réalisée immédiatement conformément à la réglementation en vigueur (par exemple en retournant les gélules à leur pharmacien ou médecin).

Excipients :

Les gélules d'Odomzo contiennent du lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Sonidégib est principalement métabolisé par le CYP3A4, et l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter ou diminuer les concentrations de sonidégib de manière significative.

Agents susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de sonidégib :

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 800 mg de sonidégib et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné une multiplication par 2,25 et 1,49 de l'ASC et de la C_{max} de sonidégib, respectivement, par rapport aux valeurs observées pour sonidégib seul. Une durée plus longue d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple plus de 14 jours) entraînera une modification plus importante de l'exposition au sonidégib d'après une simulation. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est nécessaire, la dose de sonidégib doit être diminuée à 200 mg tous les 2 jours. Les inhibiteurs de CYP3A4 sont, entre autre, ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et néfazodone. L'apparition d'événements indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients recevant l'un de ces agents en association avec sonidégib.

Agents susceptibles de diminuer la concentration plasmatique de sonidégib :

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 800 mg de sonidégib et de rifampicine (600 mg par jour pendant 14 jours), un inducteur puissant du CYP3A, a entraîné une diminution de 72 % et 54 % de l'ASC et de la C_{max} de sonidégib, respectivement, par rapport aux valeurs observées lorsque sonidégib a été administré seul. L'administration concomitante de sonidégib avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue la concentration plasmatique de sonidégib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, dont entre autre carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine et millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée. Si un inducteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé de façon concomitante avec sonidégib, il faudra envisager d'augmenter la dose quotidienne de sonidégib à 400-800 mg. Sur la base des données pharmacocinétiques, cette dose de sonidégib devrait permettre de maintenir l'ASC dans l'intervalle observé sans les inducteurs lorsque le traitement concomitant par les inducteurs ne dure pas plus de 14 jours. Un traitement concomitant de longue durée avec des inducteurs n'est pas recommandé car l'exposition au sonidégib diminuera ce qui pourrait compromettre son efficacité. En cas d'arrêt du traitement par l'inducteur puissant, la dose de sonidégib utilisée avant l'instauration du traitement par l'inducteur puissant doit être rétablie.

Les résultats issus des essais cliniques ont démontré une modification de l'exposition au sonidégib (diminution de 32 % et 38 % de l'ASC et de la C_{max}) après l'administration concomitante d'une dose unique d'Odomzo 200 mg et de 40 mg par jour d'esoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) pendant 6 jours chez des sujets sains. Il n'est pas attendu que cette interaction soit cliniquement significative.

Effets de sonidégib sur d'autres médicaments :

Sonidégib est un inhibiteur compétitif du CYP2B6 et du CYP2C9 *in vitro*, augmentant potentiellement les concentrations des substances métabolisées par ces enzymes. Sonidégib est également un inhibiteur de la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) (IC50 ~ 1,5 µM). Les patients utilisant de façon concomitante des substrats des enzymes CYP2B6 et CYP2C9 ou du transporteur BCRP doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout effet indésirable. Les substrats des enzymes CYP2B6 et CYP2C9 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, warfarine, acénocoumarol, efavirenz, méthadone) ou les substrats du BCRP ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, méthotrexate, mitoxantrone, irinotécan, topotécan) doivent être évités.

Agents susceptibles d'augmenter le risque d'événements d'ordre musculaire :

Du fait de l'accumulation des effets toxiques, les patients traités par Odomzo qui prennent également des médicaments connus pour accroître le risque de toxicité musculaire peuvent être exposés à un risque accru de présenter des événements indésirables d'ordre musculaire. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et des adaptations posologiques doivent être envisagées en cas de symptômes musculaires.

Dans l'essai pivot de phase II, 12 (15,2 %) patients traités par Odomzo 200 mg ont pris des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase de façon concomitante (9 ont pris de la pravastatine et 3 ont pris des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase autres que la pravastatine, dont la rosuvastatine et la simvastatine). Parmi ces patients, 7 (58,3 %) ont présenté des symptômes musculaires allant jusqu'au grade 1 tandis que 43 (64,1 %) patients non traités par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont manifesté des symptômes allant jusqu'au grade 3. Aucun des patients traités par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'a présenté d'élévation de la CPK de grade 3 ou 4, contre 6 (9,0 %) patients non traités par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

Interactions avec les aliments :

La biodisponibilité de sonidégib augmente en présence d'aliments (cf Pharmacocinétique). Odomzo doit être pris au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Compte tenu du risque de mort embryo-fœtale ou d'anomalies congénitales sévères causé par sonidégib, les femmes traitées avec Odomzo ne doivent pas être enceintes ou débuter une grossesse au cours du traitement et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Odomzo est contre-indiqué chez les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse d'Odomzo (cf Contre-indications).

En cas de grossesse ou d'absence de menstruations :

Si la patiente débute une grossesse, n'a pas eu ses menstruations ou suspecte pour quelques raisons que ce soit qu'elle pourrait être enceinte, elle doit prévenir son médecin traitant immédiatement.

Une absence persistante de menstruations pendant le traitement par Odomzo doit être considérée comme une grossesse jusqu'à évaluation et confirmation médicales.

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent être capables de se conformer à des mesures de contraception efficaces. Elles doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode hautement efficace et une méthode barrière de contraception, et ce, pendant toute la durée du traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la dernière dose. Les femmes en âge d'avoir des enfants dont les règles sont irrégulières ou absentes doivent suivre toutes les recommandations relatives aux mesures de contraception efficaces.

Hommes :

Il n'a pas été déterminé si le sonidégib est présent dans le sperme. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant ou donner leur sperme au cours de leur traitement par Odomzo et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement. Afin d'éviter une exposition potentielle du fœtus durant la grossesse, les patients de sexe masculin, même ceux ayant subi une vasectomie, doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide si possible) lors de leurs rapports sexuels avec leur partenaire durant toute la durée du traitement par Odomzo et pendant les 6 mois qui suivent la dernière prise.

Les méthodes hautement efficaces recommandées sont les suivantes :
- Stérilisation tubaire.
- Vasectomie.
- Dispositif intra-utérin (DIU).

Les méthodes barrière de contraception recommandées sont les suivantes :
- Tout préservatif masculin (avec un spermicide si possible).
- Diaphragme (avec spermicide si possible).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de sonidégib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes et fœtotoxiques (cf Sécurité préclinique). Odomzo est contre-indiqué pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si sonidégib est excrété dans le lait maternel. Étant donné le risque d'effets indésirables graves, tel que des anomalies sévères du développement lié au sonidégib chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, les femmes ne doivent pas allaiter au cours de leur traitement par Odomzo et pendant les 20 mois qui suivent la fin du traitement (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Les données provenant d'études chez les rats et les chiens montrent que la fertilité chez le mâle ou la femelle peut être compromise de manière irréversible par la prise d'un traitement avec Odomzo (cf Sécurité préclinique). De plus, des aménorrhées ont été observées dans des essais cliniques chez des femmes en âge d'avoir des enfants (cf Effets indésirables). Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge d'avoir des enfants avant de démarrer le traitement par Odomzo.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Odomzo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'étude pivot de phase II a évalué la tolérance d'Odomzo chez un total de 229 patients adultes atteints d'un CBC localement avancé ou métastatique. Les patients ont été traités par Odomzo à la dose de 200 mg par jour (n = 79) ou à la dose de 800 mg par jour (n = 150). La durée médiane du traitement a été de 11,0 mois pour les patients traités par Odomzo à la dose recommandée de 200 mg (étendue : de 1,3 à 41,3 mois). Un décès est survenu au cours du traitement et un autre dans les 30 jours suivant la prise de la dernière dose chez un patient atteint d'un CBC métastatique et un autre patient atteint d'un CBC localement avancé, tous deux traités par Odomzo 200 mg.

Les effets indésirables les plus fréquents, survenus chez au moins 10 % des patients traités par Odomzo 200 mg ont été les suivants : spasmes musculaires, alopécie, dysgueusie, fatigue, nausées, douleur musculo-squelettique, diarrhée, perte de poids, diminution de l'appétit, myalgie, douleur abdominale, maux de tête, douleur, vomissements et prurit.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents, survenus chez au moins 2 % des patients traités par Odomzo 200 mg ont été les suivants : fatigue, perte de poids et spasmes musculaires.

Parmi les effets indésirables rapportés (tableau 2), la fréquence était plus élevée chez les patients traités par Odomzo 800 mg que chez ceux traités par Odomzo 200 mg, sauf pour les douleurs musculo-squelettiques, la diarrhée, les douleurs abdominales, les maux de tête et le prurit. Ceci était également vrai pour les effets indésirables de grade 3 ou 4, sauf pour la fatigue.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables observés lors de l'étude clinique pivot de phase II (tableau 2) pour la dose recommandée sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 18. Dans chaque classe de systèmes d'organe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables observés dans l'étude pivot de phase II

Classe principale de systèmes d'organe	
Fréquence, tous grades confondus	Termes privilégiés
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie, maux de tête
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale, vomissement
Fréquent	Dyspepsie, constipation, reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit
Fréquent	Rash, pilosité anormale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, myalgie
Fréquent	Myopathie [fatigue musculaire et faiblesse musculaire]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, douleur
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids

* Parmi les 79 patients recevant Odomzo 200 mg, 5 étaient des femmes en âge d'avoir des enfants. Parmi ces femmes, un cas d'aménorrhée a été observé chez 1 patiente (20 %).

Anomalies biologiques cliniquement significatives : Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportées, avec une incidence d'au moins 5 %, survenues chez les patients traités par Odomzo 200 mg ont été les suivantes : augmentation de la lipase et augmentation de la CPK plasmatiques (tableau 3).

Tableau 3 : Anomalies biologiques*

Analyses biologiques	
Fréquence, tous grades confondus	Effets indésirables
Paramètres hématologiques	
Très fréquent	Diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de lymphocytes
Paramètres biochimiques	
Très fréquent	Augmentation de la créatinine sérique, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sérique, augmentation de la glycémie, augmentation de la lipase, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'amylase

* Sur la base du plus mauvais résultat d'analyse observé après le traitement indépendamment de la valeur de référence, selon la classification CTCAE version 4.03.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Événements d'ordre musculaire dont élévation de la CPK :

La toxicité musculaire est l'effet indésirable le plus cliniquement significatif ayant été rapporté chez les patients traités par sonidégib et serait un effet de classe des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog (Hh). Dans l'étude pivot de phase II, les spasmes musculaires ont été les événements indésirables « d'ordre musculaire » les plus fréquents et ont été rapportés chez un nombre de patients moins élevé dans le groupe Odomzo 200 mg (54 %) que dans le groupe Odomzo 800 mg (69 %).

Une augmentation de grade 3 ou 4 de la CPK plasmatique a été rapportée chez 8 % des patients traités par Odomzo 200 mg. La majorité des patients présentant des élévations de la CPK de grade 2 ou supérieur ont développé des symptômes musculaires avant les élévations de la CPK. Chez ces patients, le délai d'apparition médian des augmentations du taux de CPK de grade 2 ou supérieur après le début du traitement par Odomzo était de 12,9 semaines (étendue : de 2 à 39 semaines) et le délai de résolution médian (retour à des valeurs normales ou de grade 1) était de 12 jours (étendue : de 8 à 14 jours).

Un patient traité par Odomzo 200 mg a présenté des symptômes musculaires et des élévations de la CPK supérieures à 10 x LSN nécessitant un remplissage vasculaire en perfusion intraveineuse, contre 6 patients traités par Odomzo 800 mg.

Dans l'étude pivot de phase II, aucun des cas rapportés de rhabdomyolyse n'a été confirmé (définie comme un taux de CPK > 10 fois supérieur au taux initial ou mesuré avant le début du traitement ou > 10 x LSN si aucun taux de référence n'est disponible plus une multiplication par 1,5 de la créatinine sérique par rapport au taux initial ou mesuré avant le début du traitement). Toutefois, un cas signalé chez un patient traité par Odomzo 800 mg dans le cadre d'une autre étude complémentaire a été confirmé.

Aménorrhée :

Dans l'étude pivot de phase II, 2 (14,3 %) des 14 femmes en mesure de procréer ou en âge d'avoir des enfants mais ayant subi une ligature des trompes ont eu une aménorrhée durant leur traitement par Odomzo 200 mg ou 800 mg une fois par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les études d'escalade de dose, Odomzo a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 3 000 mg une fois par jour. En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée afin de déceler tout événement indésirable et recevoir une prise en charge appropriée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX43.

Mécanisme d'action :

Sonidégib est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog biodisponible oralement. Il se lie au récepteur Smoothened (Smo), une molécule analogue aux récepteurs couplés aux protéines G qui régule positivement la voie Hedgehog (Hh), et active finalement et libère les facteurs de transcription GLI (Glioma-Associated Oncogene) qui induisent la transcription des gènes cibles de Hh impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie. Une signalisation aberrante de la voie Hedgehog a été liée à la pathogenèse de plusieurs types de cancer, dont le carcinome basocellulaire (CBC). Sonidégib se liant à la molécule Smo, inhibe la signalisation Hh, ce qui bloque par conséquent la transduction du signal.

Effets pharmacodynamiques :

L'analyse de la relation concentration plasmatique de sonidégib-intervalle QTc a montré que la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'augmentation de l'intervalle QTc à C_{max}, à l'état d'équilibre, était inférieure à 5 ms pour des doses quotidiennes de 800 mg, qui représentent une exposition plasmatique 2,3 fois supérieure par rapport à la dose recommandée de 200 mg. Par conséquent, des doses thérapeutiques d'Odomzo ne devraient pas provoquer d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc. De plus, les concentrations plasmatiques de sonidégib supérieures à celles atteintes avec les doses thérapeutiques n'étaient pas associées à des arythmies ou des torsades de pointes menaçant le pronostic vital.

La réponse tumorale ne dépendait pas de la dose ou de la concentration plasmatique d'Odomzo pour des doses allant de 200 mg à 800 mg.

Efficacité et sécurité cliniques :

Une étude de phase II, randomisée, en double aveugle et portant sur deux paliers de dose (200 mg ou 800 mg une fois par jour) d'Odomzo a été menée chez 230 patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) (n = 194) ou d'un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) (n = 36). Parmi les 230 patients, 16 avaient un diagnostic de syndrome de Gorlin (15 CBCla et 1 CBCm). Les patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) atteints d'un CBCla ou d'un CBCm et non candidats à la radiothérapie, la chirurgie ou d'autres traitements locaux ont été randomisés pour recevoir Odomzo à raison d'une dose quotidienne de 200 mg ou 800 mg jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité non acceptable.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) modifiés chez les patients atteints d'un CBCla et RECIST 1.1 chez les patients atteints d'un CBCm déterminé par revue centralisée. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse, le délai d'obtention de la réponse tumorale et la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST modifiés chez les patients atteints d'un CBCla et RECIST 1.1 chez les patients atteints d'un CBCm déterminé par revue centralisée.

Pour les patients atteints d'un CBCla, la réponse globale composite évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) intégrait les examens IRM, les photographies cliniques numériques et les données histopathologiques, évalués de manière centralisée selon les critères RECIST modifiés. Pour le CBCla, des échantillons multiples ont été prélevés par ponction-biopsie chaque fois qu'une évaluation de la réponse était confuse du fait de la présence d'une ulcération, d'un kyste ou d'une cicatrice/fibrose au niveau de la lésion. La réponse tumorale observée à l'IRM a été évaluée selon les critères RECIST 1.1. La réponse observée sur les photographies cliniques numériques a été évaluée selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) adaptés [réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires (SPD) d'une lésion ; réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions ; progression de la maladie : augmentation d'au moins 25 % de la SPD des lésions]. Pour une réponse composite complète, toutes les modalités utilisées pour l'évaluation devaient démontrer l'absence de tumeur.

Parmi les 230 patients randomisés, 79 ont été affectés au groupe traité par Odomzo 200 mg. Sur ces 79 patients, 66 (83,5 %) étaient atteints d'un CBCla (37 [46,8 %] d'histologie agressive et 29 [36,7 %] d'histologie non agressive) et 13 (16,5 %) étaient atteints d'un CBCm. L'âge médian de l'ensemble des patients traités par Odomzo 200 mg était de 67 ans (59,5 % étaient âgés de plus de 65 ans), 60,8 % étaient des hommes et 89,9 % étaient caucasiens.

La majorité des patients (CBCla 74 %, CBCm 92 %) avait déjà fait l'objet d'autres traitements, dont la chirurgie (CBCla 73 %, CBCm 85 %), la radiothérapie (CBCla 18 %, CBCm 54 %) et des traitements antinéoplasiques (CBCla 23 %, CBCm 23 %).

Le tableau 4 présente les principaux résultats relatifs à l'efficacité selon la revue centralisée et l'évaluation de l'investigateur local.

Tableau 4 : Vue d'ensemble de l'efficacité selon la revue centralisée et l'évaluation de l'investigateur local par population FAS[a]

	Odomzo 200 mg	
	Revue centralisée CBCla (N = 66)	Investigateur local CBCla (N = 66)
Taux de réponse objective, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
- IC à 95 %	(43,3-68,3)	(58,7-81,7)
Meilleure réponse globale, n (%)		
- Réponse complète	3 (4,5)[b]	6 (9,1)
- Réponse partielle	34 (51,5)	41 (62,1)
- Stabilisation de la maladie	23 (34,8)	13 (19,7)
- Progression de la maladie	1 (1,5)	1 (1,5)
- Inconnue	5 (7,6)	5 (7,6)
Délai d'obtention de la réponse tumorale (mois)		
Médiane	4,0	2,5
- IC à 95 %	(3,8-5,6)	(1,9-3,7)
Durée de la réponse		
Nombre d'événements*	11	22
Nombre censuré	26	25
Médiane (mois)	26,1	15,7
- IC à 95 %	(NE)	(12,0-20,2)
Probabilité de survie sans événement (%), (IC à 95 %)		
- 6 mois	86,4 (67,7-94,7)	89,8 (74,8-96,1)
- 9 mois	74,9 (54,4-87,2)	80,7 (63,5-90,4)
- 12 mois	64,9 (42,3-80,4)	71,4 (53,1-83,6)
Survie sans progression		
Nombre d'événements*	16	28
Nombre censuré	50	38
Médiane (mois)	22,1	19,4
- IC à 95 %	(NE)	(16,6-23,6)
Survie sans progression (%), (IC à 95 %)		
- 6 mois	94,8 (84,6-98,3)	94,7 (84,5-98,3)
- 12 mois	82,0 (66,7-90,7)	75,5 (60,7-85,4)

a) La population FAS (Full Analysis Set) inclut tous les patients randomisés (population en intention de traiter).

b) L'utilisation uniquement de résultats histopathologiques négatifs pour définir la RC parmi les patients qui ont eu au moins une RP à partir d'autres modalités (IRM ou photographies) a entraîné un taux de RC de 21,2 %.

* Le terme « événement » désigne une progression de la maladie ou un décès toutes causes confondues.

FAS : Full Analysis Set (échantillon complet d'analyse).

IC : intervalle de confiance.

NE : non estimable.

La figure 1 montre la meilleure évolution de la taille des lésions cibles pour chaque patient atteint d'un CBCla à la dose de 200 mg, selon la revue centralisée.

Figure 1 : Meilleure évolution (en pourcentage), par rapport à la valeur de référence, des lésions cibles des patients atteints d'un CBCla selon la revue centralisée par population FAS

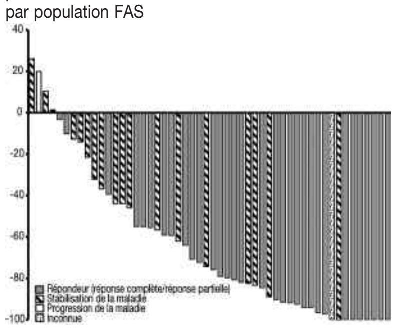

Les résultats de l'auto-évaluation des patients ont été évalués en tant que critère d'évaluation exploratoire à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) et de son module complémentaire spécifique aux cancers de la tête et du cou (H&N35).

Chez la majorité des patients, les symptômes liés à la maladie, le fonctionnement et l'état de santé se sont maintenus et/ou se sont améliorés. Le délai d'apparition d'une détérioration dans les échelles prédéfinies d'auto-évaluation des patients (correspondant à des aggravations de plus de 10 points sans amélioration ultérieure) reflétait essentiellement la survie sans progression estimée.

Dans l'étude pivot, 29,1 % des patients ont dû interrompre l'étude en raison d'évènements indésirables, qui étaient principalement légers ou modérés (cf Effets indésirables).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Odomzo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome basocellulaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Suite à l'administration en dehors d'une prise alimentaire d'une dose unique d'Odomzo (100 mg à 3 000 mg) chez des patients atteints d'un cancer, le temps médian pour atteindre le pic de concentration (T_{max}) était de 2 à 4 heures. Sonidégib a montré des augmentations de l'ASC et de C_{max} proportionnelles à la dose pour des doses allant de 100 mg à 400 mg, mais inférieures aux augmentations proportionnelles pour les doses supérieures à 400 mg. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune modification de la clairance n'a été mise en évidence après une administration répétée et l'accumulation estimée, à l'état d'équilibre, était 19 fois supérieure, quelle que soit la dose. L'état d'équilibre a été atteint environ 4 mois après le début du traitement par sonidégib. La C_{min} moyenne, à l'état d'équilibre, pour 200 mg était de 830 ng/ml (étendue : de 200 à 2 400 ng/ml) chez les patients atteints d'un cancer. Comparées à l'administration à jeun, la C_{max} et l'ASC d'Odomzo 800 mg étaient 7,8 fois et 7,4 fois plus élevées, respectivement, lorsque la dose était administrée avec un repas riche en lipides. Comparées à l'administration à jeun, la C_{max} et l'ASC d'Odomzo 200 mg étaient 2,8 fois et 3,5 fois plus élevées, respectivement, lorsque la dose était administrée avec un repas léger. Comparées à l'administration à jeun, la C_{max} et l'ASC d'Odomzo 200 mg étaient 1,8 fois et 1,6 fois plus élevées, respectivement, lorsqu'un repas modéré a été pris 2 heures avant l'administration. Un repas modéré pris 1 heure après l'administration d'Odomzo 200 mg a montré des expositions semblables comparées à un état de jeûne.

Distribution :

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur 351 patients ayant reçu, par voie orale, des doses d'Odomzo allant de 100 mg à 3 000 mg, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (Vss/F) était de 9 170 litres. A l'état d'équilibre, le taux de sonidégib dans la peau était 6 fois plus élevé que dans le plasma.

Sonidégib était fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (albumine sérique et alpha-1-glycoprotéine acide humaines) *in vitro* (> 97 %), et la liaison n'était pas dépendante de la concentration de 1 ng/ml à 2 500 ng/ml.

Sur la base des données *in vitro*, sonidégib n'est pas un substrat des protéines P-gp, BCRP ou MRP2 (multiresistance protein 2). A des concentrations cliniquement significatives, sonidégib n'est pas un inhibiteur des transporteurs d'efflux apicaux, P-gp ou MRP2, des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3 ni des transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2.

Biotransformation :

Sonidégib est principalement métabolisé par le CYP3A4. Sonidégib sous forme inchangée représentait 36 % de la radioactivité circulante et le principal métabolite circulant (45 % de l'exposition à la molécule mère) identifié dans le plasma est le produit de l'hydrolyse de sonidégib, qui est pharmacologiquement inactif. Tous les métabolites ont été jugés comme étant 4 à 90 fois moins puissants que sonidégib.

Élimination :

Sonidégib et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie hépatique, 93,4 % de la dose administrée se retrouvant dans les fèces et 1,95 % dans les urines. Sonidégib sous forme inchangée dans les fèces représentait 88,7 % de la dose administrée et n'était pas détectable dans les urines. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de sonidégib estimée à partir d'une modélisation pharmacocinétique de population était d'environ 28 jours.

Populations particulières :

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Les propriétés pharmacocinétiques de sonidégib ont été examinées chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh ; n = 8), modérée (classe B de Child-Pugh ; n = 8) ou sévère (classe C de Child-Pugh ; n = 9), ainsi que chez 8 sujets sains ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} de sonidégib après l'administration par voie orale d'une dose unique de 800 mg était inférieure de 20 %, 21 % et 60 % dans les cas d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport à une fonction hépatique normale. L'ASC_{inf} de sonidégib était inférieure de 40 %, 22 % et 8 %, respectivement. L'ASC_{t} était inférieure de 35 % dans les cas d'insuffisance hépatique légère, supérieure de 14 % dans les cas d'insuffisance hépatique modérée et inférieure de 23 % dans les cas d'insuffisance hépatique sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients présentant une insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition systémique au sonidégib n'a pas été étudié. Dans la mesure où sonidégib n'est pas excrété par les reins, aucune modification de l'exposition systémique n'est attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé d'influence significative de la fonction rénale (clairance de la créatinine > 27 ml/min) sur la clairance apparente (CL/F) de sonidégib, ce qui laisse penser qu'une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Effet de l'âge, du poids et du sexe :

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge (intervalle étudié : 20-93 ans ; moyenne : 61 ans), le poids (intervalle étudié : 42-181 kg ; moyenne : 77 kg), le sexe ou la clairance de la créatinine (intervalle étudié : 27,3-290 ml/min ; moyenne : 92,9 ml/min) n'avaient pas d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition systémique au sonidégib.

Effet de l'origine ethnique :
La C_{max} et l'ASC_{inf} de sonidégib chez des sujets sains japonais étaient 1,56 et 1,68 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez des sujets sains occidentaux pour une dose unique de 200 mg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Sonidégib a été évalué chez le rat et le chien.
Toxicologie générale :
La majorité des effets indésirables de sonidégib peuvent être attribués à son mécanisme d'action pharmacologique sur les voies de développement, et les effets chez le rat et le chien sont similaires. La plupart des effets sont apparus à une exposition proche de celle prévue chez l'homme. Ces effets observés à des expositions cliniquement significatives comprennent la fermeture du cartilage de croissance, des effets sur les dents en croissance, des effets sur l'appareil reproducteur masculin et féminin, une atrophie des follicules pileux associée à une alopécie, une toxicité gastro-intestinale associée à une perte de poids et des effets sur les ganglions lymphatiques. A des expositions bien supérieures à l'exposition clinique, un autre organe cible était le rein.
Carcinogenèse et mutagenèse :
Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec sonidégib, mais sonidégib n'a pas eu d'effet génotoxique dans les études conduites *in vitro* et *in vivo*.
Toxicité sur la reproduction et le développement :
Sonidégib s'est avéré être fœtotoxique chez le lapin, comme l'ont démontré des avortements et/ou des résorptions fœtales totales, et tératogène, entraînant des malformations sévères à une exposition très faible. Les effets tératogènes comprenaient des malformations des vertèbres, des extrémités des membres et des doigts, des malformations cranofaciales sévères et d'autres anomalies sévères de la ligne médiane. La fœtotoxicité chez le lapin a également été observée à une exposition maternelle très faible. Une diminution de la fertilité a été constatée à une faible exposition chez les rats femelles. Concernant les rats mâles traités par sonidégib, une exposition environ 2 fois plus élevée que l'exposition clinique n'a pas eu d'impact sur la fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :
- pour tous les patients : la prescription nécessite la signature de l'accord de soins ;
- pour les femmes susceptibles de procréer :
  - la prescription est limitée à 1 mois de traitement ;
  - un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement, puis tous les mois durant le traitement ;
  - la prescription et la délivrance doivent avoir lieu dans les 7 jours qui suivent un test de grossesse négatif.

AMM EU /1/15/1030/002 ; CIP 3400930030721 (2015, RCP rév 31.05.17).
Prix : 4663,13 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Sun Pharmaceutical Industries Europe BV, Polarisavenue 87, 2132JH Hoofddorp, Pays-Bas.
Représentant local :

SUN PHARMACEUTICALS FRANCE
34, rue Jean-Mermoz. 78600 Maisons-Laffitte
Tél : 01 39 62 10 24. Fax : 01 39 62 55 29
Site web : www.sunpharma.com/france

ODRIK®
trandolapril

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 0,5 mg (rouge et jaune) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à 2 mg (rouge) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à 4 mg (bordeaux et rouge) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p gélule*
Trandolapril		0,5 mg
	ou	2 mg
	ou	4 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, lactose (ou lactose monohydraté, gél 4 mg), povidone (ou povidone K25, gél 4 mg), fumarate de stéaryle sodique. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), oxyde de fer jaune (E172), laurilsulfate de sodium ; oxyde de fer noir (E172) (gél 4 mg).
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
- Hypertension artérielle.
- Post-infarctus du myocarde : prévention secondaire après infarctus du myocarde, chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection ⩽ 35 %) avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque, se traduisant par :
  - réduction de la mortalité totale,
  - réduction de l'évolution vers l'insuffisance sévère ou réfractaire.

  Le traitement d'un groupe de 876 patients durant 24 à 50 mois a permis d'éviter le décès de 65 patients (soit 7,4 %), (cf étude TRACE rubrique Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
POSOLOGIE :
Le trandolapril gélules peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise d'aliments ne modifiant pas la biodisponibilité du trandolapril ou de son métabolite actif.
Le trandolapril est administré en une prise quotidienne.
Hypertension artérielle :
- ***En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) :*** la posologie efficace est de 2 mg par jour en une prise unique. En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'à un maximum de 4 mg/24 heures.
  Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).
- ***Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétiques :***
  - soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire,
  - soit administrer des doses initiales de 0,5 mg de trandolapril et les ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue.

  Il est recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du traitement.
- ***Chez les sujets âgés de plus de 65 ans,*** à fonction rénale normale pour l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : l'étude de la pharmacocinétique du trandolapril montre qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- ***Dans l'hypertension rénovasculaire,*** il est recommandé de débuter le traitement à la posologie de 0,5 mg/jour, pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient. La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ***En cas d'insuffisance rénale,*** la posologie de trandolapril est ajustée au degré de cette insuffisance :
  - si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ;
  - si la clairance de la créatinine est comprise entre 10 ml/min et 30 ml/min, la dose initiale est de 0,5 mg/j et la dose maximale ne doit pas excéder 1 mg/j ;
  - si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, la dose initiale et maximale est de 0,5 mg/j.

  Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique. Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse.
- ***Chez l'hypertendu hémodialysé :*** le trandolapril est dialysable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ***En cas d'insuffisance hépatique,*** une posologie initiale faible doit être envisagée puis adaptée en fonction de la réponse thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Suites d'infarctus du myocarde :
Le traitement sera institué 3 à 7 jours après l'infarctus du myocarde dès que les conditions de mise sous traitement seront réunies (stabilité hémodynamique, prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).
La dose initiale doit être faible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement sera initié à la dose de 0,5 mg.
Cette dose sera augmentée le lendemain à 1 mg en prise unique pendant 2 jours, puis progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour en prise unique. En fonction de la tolérance hémodynamique, par exemple en cas d'hypotension symptomatique, cette augmentation posologique peut être temporairement suspendue.
La mise en route du traitement sera réalisée en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte, notamment tensionnelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'hypotension, les traitements hypotenseurs administrés conjointement (par exemple : vasodilatateurs y compris les dérivés nitrés, les diurétiques...) doivent être réévalués et leur posologie réduite si possible.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Odrik chez l'enfant n'ont pas été établies.
Insuffisance cardiaque :
Une hypotension symptomatique a été observée après traitement par les IEC chez les patients hypertendus ayant également une insuffisance cardiaque congestive avec ou sans insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement devra commencer à une dose de 0,5 mg une fois par jour sous surveillance médicale stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Antécédent d'hypersensibilité au trandolapril, à l'un des excipients ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association d'Odrik à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).
- L'association d'Odrik à des médicaments contenant du racécadotril est contre-indiquée en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Hypotension :
De rares cas d'hypotension ont été observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique peut survenir plus particulièrement chez des patients hypertendus en état de déplétion hydrosodée suite à un traitement diurétique important, un régime hyposodé, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse. La déplétion hydrosodée doit être corrigée avant d'administrer un inhibiteur de l'enzyme de conversion et une dose initiale plus faible doit être envisagée. Comme avec tout antihypertenseur, une baisse excessive de la pression artérielle peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale.
Si une hypotension se développe, le patient doit être placé en position allongée. Un remplissage volémique par une solution saline administrée par voie intraveineuse peut être nécessaire.
Sténose aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :
Le trandolapril ne doit pas être utilisé chez les patients avec une sténose aortique ou une obstruction hémodynamique.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min), le traitement est initié par une posologie initiale faible, puis celle-ci est éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique.
Chez ces malades et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, le risque d'hyperkaliémie doit être pris en compte. La pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration).
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque congestive ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique ou après transplantation rénale, il y a un risque d'altération de la fonction rénale. Certains patients hypertendus sans maladie rénale préexistante apparente peuvent avoir des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lors de l'administration concomitante de trandolapril et d'un diurétique. Une protéinurie peut apparaître, notamment chez les patients avec une insuffisance rénale ou prenant des doses relativement élevées d'IEC.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Hypertension rénovasculaire :
Les IEC peuvent être utiles jusqu'à ce qu'un traitement curatif de l'hypertension rénovasculaire soit mis en place ou si ce dernier ne peut pas être instauré. Le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale augmente chez les patients avec sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traitée par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les diurétiques peuvent accroître le risque. L'altération de la fonction rénale peut survenir même en cas de modification légère de la créatinine sérique et même chez des patients avec une sténose artérielle rénale unilatérale.
Chez ces patients, le traitement doit être initié à l'hôpital sous surveillance médicale étroite avec des posologies faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale. Le traitement par diurétique devra être arrêté et la fonction rénale et le potassium sérique devront être contrôlés lors des premières semaines de traitement.
Transplantation rénale :
Il n'y a aucune expérience concernant l'administration de trandolapril chez des patients ayant eu une transplantation rénale récente. Par conséquent, le traitement par trandolapril n'est pas recommandé chez ces patients.
Insuffisance hépatique :
Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.
Rarement, des IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (quelquefois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'IEC et recevoir un suivi médical approprié.
Neutropénie/agranulocytose :
Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient. Chez des patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de complication, la neutropénie survient rarement. Le trandolapril sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide, ou une association de ces facteurs de complication, particulièrement si la fonction rénale pré-existante est altérée. La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui dans certains cas n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le trandolapril est utilisé chez de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.
Hypersensibilité/Angio-œdème :
Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris le trandolapril. Il peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser partir le malade. Lorsque l'œdème se limite à la face et aux lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. Même dans les cas où l'on n'observe qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une mise en observation prolongée car un traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut s'avérer être insuffisant.
L'angio-œdème associé à un œdème de la glotte et/ou du larynx peut être fatal. Des décès ont été très rarement rapportés à la suite d'angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont atteints, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, particulièrement s'ils ont un antécédent de chirurgie des voies aériennes.
Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié, qui peut comporter une injection d'une solution d'adrénaline sous-cutanée au 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), et/ou toutes mesures visant à désobstruer les voies aériennes doivent être mis en œuvre.
Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC que chez les patients non noirs.
Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous traitement par IEC et devront être surveillés. Odrik est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (cf Contre-indications).
De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas il n'y avait pas d'angio-œdème facial au préalable et le taux de C1-estérase était normal. L'angio-œdème a été diagnostiqué lors d'examens tels que scanner abdominal, échographie ou au cours d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale (cf Effets indésirables).
Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus).
Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).

Réactions anaphylactoïdes et autres réactions possibles :

Désensibilisation :

Des réactions anaphylactoïdes (parfois fatales) peuvent survenir chez des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'animal.

Réactions anaphylactoïdes lors d'une aphérèse des LDL :

Des réactions anaphylactoïdes (parfois fatales) ont été observées chez des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL).

Patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes à haut débit (par exemple, AN 69) et traités simultanément par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant le premier mois de traitement par un IEC (cf Interactions).

Toux :

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Intervention chirurgicale/anesthésie :

Une hypotension peut survenir chez des patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou traités par un agent anesthésique. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme le trandolapril.

En cas d'hypotension, celle-ci pourra être corrigée par un remplissage volémique.

Hyperkaliémie :

Des élévations de potassium sérique ont été observées chez quelques patients traités par IEC, y compris le trandolapril, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent une insuffisance rénale, une aggravation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, une insuffisance ventriculaire gauche après infarctus du myocarde, des évènements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium, ou de médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, héparine, co-trimoxazole également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de trandolapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution, et sous contrôle fréquent de la kaliémie (cf Interactions).

Sujet âgé :

La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Enfant :

L'efficacité et la tolérance du trandolapril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Allaitement :

L'administration de trandolapril est déconseillée chez la femme qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Associations médicamenteuses :

Ce médicament est déconseillé en association avec les diurétiques épargneurs de potassium (sauf spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque), les sels de potassium, le lithium, l'estramustine (cf Interactions).

Général :

La diminution de la pression artérielle lors de l'initiation du traitement par trandolapril peut être excessive chez certains patients sous traitement diurétique, en particulier si ce traitement a été initié récemment.

DC INTERACTIONS

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments hyperkaliémiants :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Dans une étude contrôlée versus placebo, en groupe parallèle, chez des patients ayant survécu à un infarctus du myocarde aigu avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche résiduelle (étude TRACE - TRAndolapril Cardiac Evaluation), une hyperkaliémie a été rapportée comme événement indésirable respectivement chez 5 % (0,2 % liés au traitement) et 3 % (sans relation causale) des sujets dans le groupe trandolapril et le groupe placebo. Quatre-vingt sujets (80 %) de cette étude ont reçu des diurétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations contre-indiquées :

- Aliskiren chez le patient diabétique ou insuffisant rénal (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.
- Racécadotril : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème) ; en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.
- Sacubitril : augmentation du risque d'angio-œdème.
- AINS chez le patient insuffisant cardiaque : chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée.

Associations déconseillées :

- Aliskiren : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.
- Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène), sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
  Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
- Potassium (sels de) : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, sauf en cas d'hypokaliémie.
- Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
- Racécadotril : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
- Lithium : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Antidiabétiques : insulines, sulfamides hypoglycémiants (décrit pour le captopril, l'énalapril) : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). Renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Diurétiques hypokaliémiants : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  - Dans l'hypertension artérielle : lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
    - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
    - soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.
  - Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques : commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  - Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Éplérénone : majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.
- Spironolactone, avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses d'IEC < 75 mg en équivalent captopril ou < 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril.
  Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.
  Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte :

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Sels d'or, avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction nitritoïde à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).
- Alcool : l'alcool augmente le risque d'hypotension.
- Gliptines : majoration du risque de survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Allopurinol, procaïnamide, agents immunosuppresseurs ou cytostatiques, corticoïdes : augmentation du risque de leucopénie en cas d'association à un IEC.
- Antiacides : les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité des IEC.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC. Les patients doivent être surveillés.
- Anesthésiques par inhalation : majoration de l'effet hypotenseur de certains anesthésiques par inhalation.
  Aucune interaction cliniquement significative n'a été trouvée entre le trandolaprilate et la cimétidine.
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteurs de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Aucune interaction clinique n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance ventriculaire gauche après infarctus du myocarde lors de l'administration concomitante de trandolapril avec des médicaments thrombotiques, l'aspirine, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les dérivés nitrés, les anticoagulants ou la digoxine.
  Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes à haut débit et traités simultanément par un IEC. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs de cette classe, cette association doit être évitée lors de la prescription d'IEC chez les patients dialysés.
- Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) : les patients prenant un traitement concomitant par co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population particulière :

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
> L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu des propriétés pharmacologiques du trandolapril, aucun effet particulier n'est attendu. Cependant, chez certaines personnes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, notamment en début de traitement, lors d'un changement de traitement pour le trandolapril ou lors de la consommation d'alcool. Par conséquent, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines dans les premières heures suivant la première prise ou après une augmentation de doses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours des études cliniques ou au cours de la surveillance post-commercialisation.

La convention suivante est utilisée pour les fréquences : Très fréquents : ⩾ 1/10, fréquents : ⩾ 1/100 et < 1/10, peu fréquents : ⩾ 1/1000 et < 1/100, rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000, très rares : < 1/10 000. Quand la fréquence n'a pas pu être estimée d'après les données disponibles, elle est classée comme « Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».

Système Classe Organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
Rare	Bronchite, infection des voies urinaires, pharyngite
Fréquence indéterminée	Sinusite *, rhinite *, glossite *

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie, leucopénie, troubles plaquettaires, troubles des cellules sanguines blanches
Fréquence indéterminée	Pancytopénie, agranulocytose, diminution du nombre de plaquettes, anémie hémolytique*
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Anorexie, augmentation de l'appétit, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyponatrémie, hyperuricémie, goutte, anormalités enzymatiques
Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, diminution de la libido
Rare	Dépression, hallucinations, anxiété, agitation, apathie, troubles du sommeil
Fréquence indéterminée	Etat confusionnel*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence
Rare	Accident vasculaire cérébral, syncope, migraine, migraine sans aura, paresthésie, dysgueusie, myoclonies
Fréquence indéterminée	Accident ischémique transitoire, hémorragie cérébrale, trouble de l'équilibre
Affections oculaires	
Rare	Déficience visuelle, blépharite, œdème conjonctival, troubles oculaires
Fréquence indéterminée	Vision trouble*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Rare	Infarctus du myocarde, ischémie myocardique, tachycardie, tachycardie ventriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque, angor
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, arythmie, arrêt cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Rare	Hypotension orthostatique, hypertension, angiopathie, troubles vasculaires périphériques, varices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Inflammation des voies respiratoires hautes, encombrement des voies respiratoires hautes
Rare	Dyspnée, toux productive, inflammation du pharynx, douleur oropharyngée, épistaxis, troubles respiratoires
Fréquence indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, diarrhées, constipation, douleurs gastro-intestinales, troubles gastro-intestinaux
Rare	Vomissements, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, sécheresse buccale, hématémèse, flatulence
Fréquence indéterminée	Iléus, pancréatite, angio-œdème intestinal*
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatite
Très rare	Cholestase
Fréquence indéterminée	Jaunisse, anomalie des tests hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit
Rare	Œdème angioneurotique, psoriasis, eczéma, acné, peau sèche, troubles cutanés, augmentation de la sueur
Très rare	Dermatite
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe*, nécrolyse épidermique toxique, urticaire, alopécie, dermatite psoriasiforme*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires, douleur dorsale, douleurs des extrémités
Rare	Arthralgie, arthrose, douleur osseuse
Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Pollakiurie, polyurie, insuffisance rénale, azotémie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Rare	Malformation artérielle congénitale, ichtyose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, œdème périphérique, malaise, sensations anormales
Rare	Œdème, fatigue
Fréquence indéterminée	Pyréxie
Investigations	
Rare	Hyperbilirubinémie
Très rare	Augmentation de la lipase, des immunoglobulines, de la gamma-glutamyltransférase
Fréquence indéterminée	Diminution du nombre de plaquettes, augmentation de la créatinine sanguine, de l'urémie, de la lactate déshydrogénase, des phosphatases alcalines sanguines, des transaminases (ASAT et ALAT), des enzymes hépatiques, diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, anomalie de l'ECG
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Lésion

* Effets indésirables de classe des IEC.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes d'un surdosage sont une hypotension sévère, un choc, une stupeur, une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale. Après un surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, de préférence dans une unité de soins intensifs. Les électrolytes et la créatinine sériques devront être mesurés fréquemment. Les mesures thérapeutiques dépendent de la sévérité des symptômes. Si l'ingestion est récente, les mesures à prendre visent à éliminer le trandolapril (par exemple vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et de sulfate de sodium).

Si une hypotension symptomatique se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et un traitement par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique devra être instauré le plus rapidement possible. Un traitement par l'angiotensine II doit être envisagé. Une bradycardie ou de graves réactions vaso-vagales doivent être traitées avec de l'atropine. Une thérapie par un stimulateur cardiaque doit être envisagée. On ne sait pas si le trandolaprilate peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Traitement :

Il n'y a pas d'antidote spécifique à un surdosage en trandolapril.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) non associé, code ATC : C09AA10.

Mécanisme de l'action pharmacologique :

Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Le trandolapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1ère heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 3 semaines à 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique (ou apparenté) entraîne une synergie de type additif. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Caractéristiques dans le post-infarctus (étude TRACE) :

Chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et présentant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ⩽ 35 %), en présence ou non de symptômes d'insuffisance cardiaque, le trandolapril réduit :

- la mortalité totale,
- la mortalité cardiovasculaire,
- la mortalité par mort subite,
- l'évolution vers l'insuffisance cardiaque sévère ou réfractaire.

Les effets bénéfiques du trandolapril ont été observés quels que soient l'âge, le sexe, la localisation et la gravité de l'infarctus, ainsi qu'en cas de traitement associé avec les thrombolytiques, l'aspirine, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés, les anticoagulants, les diurétiques ou la digoxine.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé. La quantité absorbée représente 40 à 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution et biotransformation :

Il est hydrolysé en trandolaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

La biodisponibilité absolue du trandolaprilate après une dose de trandolapril est d'environ 13 %. La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentrations plasmatiques du trandolaprilate est atteint en 3 à 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %.

Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion. La majeure partie du trandolaprilate circulant est par ailleurs fixée à l'albumine de façon non saturable.

Chez le volontaire sain, le trandolapril disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie moyenne de moins d'une heure.

Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 15 et 23 heures.

Élimination :

Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66 % dans les fèces.

Environ 9-14 % de la dose de trandolapril administrée est excrétée sous forme de trandolaprilate dans les urines. Une quantité négligeable de trandolapril est excrétée sous forme inchangée dans les urines (< 0,5 %).

La clairance rénale du trandolaprilate varie de 0,15 à 4 litres par heure, en fonction de la dose.

Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.

Groupe de patients spécifiques :

- ***Patient âgé :*** la pharmacocinétique du trandolapril a été étudiée chez les patients âgés (> 65 ans) ayant une créatinine plasmatique ⩽ 150 µmol/l. La concentration plasmatique du trandolapril est augmentée chez les patients hypertendus âgés mais la concentration du trandolaprilate et l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion sont similaires chez les patients hypertendus âgés et jeunes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ***Insuffisance rénale :*** Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et chez les patients hémodialysés, les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont environ 2 fois plus élevées et la clairance rénale est réduite d'environ 85 % par rapport aux sujets à fonction rénale normale. Un ajustement posologique est recommandé chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ***Insuffisance hépatique :*** Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques de trandolapril et de trandolaprilate étaient respectivement 9 fois et 2 fois plus élevées par rapport aux sujets à fonction hépatique normale.
  L'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion n'était pas affectée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité sur la reproduction ont montré des effets sur le développement rénal de la descendance avec une augmentation de l'incidence des dilatations des bassinets du rein ; cela a été observé à des doses de 10 mg/kg/jour et plus, chez le rat mais ces changements n'affectent pas le développement normal de la descendance. Le trandolapril n'est pas mutagène, ni carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Gélules à 0,5 mg : 2 ans.
- Gélules à 2 mg et à 4 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933473136 (1992, RCP rév 14.06.17) 28 gél 0,5 mg.
3400937146227 (2005, RCP rév 14.06.17) 84 gél 0,5 mg.
3400933473365 (1992, RCP rév 14.06.17) 28 gél 2 mg.
3400937152549 (2005, RCP rév 14.06.17) 84 gél 2 mg.
3400936441231 (2004, RCP rév 14.06.17) 28 gél 4 mg.
3400937137461 (2005, RCP rév 14.06.17) 84 gél 4 mg.

Prix : 1,77 € (28 gélules à 0,5 mg).
4,47 € (84 gélules à 0,5 mg).
3,76 € (28 gélules à 2 mg).
10,89 € (84 gélules à 2 mg).
5,91 € (28 gélules à 4 mg).
17,30 € (84 gélules à 4 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,77 € (28 gélules 0,5 mg) ; 4,47 € (84 gélules 0,5 mg) ; 3,76 € (28 gélules 2 mg) ; 10,89 € (84 gélules 2 mg) ; 3,76 € (28 gélules 4 mg) ; 10,89 € (84 gélules 4 mg). Collect.

Boîtes de 84 (tous dosages) : Non remb Séc soc dans l'indication « Prévention secondaire après infarctus du myocarde, chez les patients non stabilisés avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection < 35 %) avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

OESCLIM®

estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 25 µg/24 h, à 37,5 µg/24 h et à 50 µg/24 h : Boîtes de 8, sous sachets.

COMPOSITION

	p dispositif
Oesclim 25 µg/24 h (11 cm²) :	
Estradiol (DCI) hémihydraté	5 mg
Oesclim 37,5 µg/24 h (16,5 cm²) :	
Estradiol (DCI) hémihydraté	7,5 mg
Oesclim 50 µg/24 h (22 cm²) :	
Estradiol (DCI) hémihydraté	10 mg

Excipients (communs) : *Matrice adhésive :* poly(éthylène-acétate de vinyle) ou EVA haute et basse viscosités, éthylcellulose, octyldodécanol, dipropylèneglycol. *Film de protection :* mousse beige [poly(éthylène-acétate de vinyle)].

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Appliquer Oesclim 2 fois par semaine, c'est-à-dire renouveler le dispositif transdermique tous les 3 ou 4 jours.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ainsi, la posologie usuelle recommandée pour débuter le traitement est de un dispositif d'Oesclim 25 µg/24 heures deux fois par semaine.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels :

- si la dose choisie n'a pas corrigé les signes et symptômes de déficit estrogénique, un dosage plus fort doit être administré ;
- l'apparition d'une sensation de tension des seins, de métrorragies, de rétention d'eau ou ballonnements (persistant pendant plus de 6 semaines) ou d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être modifiée.

Oesclim peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- cyclique (discontinu), pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître ;
- continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Oesclim.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- Si Oesclim est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.
- Si Oesclim est administré de façon continue (traitement continu séquentiel), il est recommandé de prendre le progestatif durant au moins 12 jours chaque mois.

Dans les deux cas, des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose connue.

MODE D'ADMINISTRATION :

Oesclim est un dispositif transdermique composé d'une matrice polymérique auto-adhésive contenant du 17 β-estradiol, enduite sur un support mousse rectangulaire à angles arrondis ; la face adhésive est recouverte d'un feuillet de protection transparent.

Une fois le feuillet de protection détaché, Oesclim doit immédiatement être appliqué sur la fesse, le tronc ou le haut du bras ou de la cuisse à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.

La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras.

L'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le dispositif transdermique ne doit pas être exposé directement au soleil.

Oesclim ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer 2 fois de suite au même endroit.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

Dans le cas d'un décollement du dispositif transdermique (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il est recommandé de le replacer sur la peau sèche. Si cela n'est pas possible, utiliser un dispositif transdermique neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial.

En cas d'oubli de remplacement d'Oesclim, un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué dès que possible. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif transdermique conformément au schéma thérapeutique initial. L'oubli de l'application d'un patch peut favoriser la récurrence des symptômes et la survenue de saignements et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées qu'Oesclim n'est pas un contraceptif et ne restaure pas la fertilité.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée et le rapport bénéfice/risque du THS réévalué individuellement. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Oesclim, dispositif transdermique, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- présence de facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Allergie de contact :

Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (cf Effets indésirables).

Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estroprogestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :

L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée d'utilisation du THS.

- Traitement par une association estroprogestative : une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) », et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
- Traitement par des estrogènes seuls : l'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (cf Effets indésirables).
  L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thromboemboliques veineux :

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED), cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.

Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.

- Traitement par une association estroprogestative : le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaire de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.
- Traitement par des estrogènes seuls : les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux :

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'estroprogestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Cancer des ovaires :

Le cancer des ovaires est plus rare que le cancer du sein. L'utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un THS par estrogènes seuls a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer des ovaires (cf Effets indésirables).

Des études, y compris l'étude WHI, ont montré que l'utilisation à long terme de THS combiné peut conduire à un risque similaire, voire légèrement plus faible (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patientes recevant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par estrogènes (cf Interactions).
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radioimmunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Les estrogènes peuvent déclencher ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème, notamment chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire.
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes et progestatifs.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

La prise d'estrogènes peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du méta-

bolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Oesclim n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Oesclim impose l'arrêt immédiat du traitement. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT : Oesclim n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Oesclim n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques et pharmacologiques, les événements indésirables suivants sont survenus chez plus de 10 % des patientes traitées par Oesclim :

- Réaction au site d'application avec une incidence de 32 %, considérée comme sévère par seulement 4 % des patientes, modérée par 19 % et légère (rougeur ou démangeaisons) par 77 %.
- Symptômes d'hyperestrogénie incluant tension mammaire avec une incidence de 22 % (considérée comme légère chez 45 % des patientes, modérée chez 50 % et sévère chez 5 %) et métrorragies avec une incidence de 24,6 %.

Le tableau ci-après mentionne l'incidence de tous les effets indésirables observés pendant les essais cliniques avec Oesclim.

Fréquent (> 1/100 ; ⩽ 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000 ; ⩽ 1/100) ; rare (> 1/10 000 ; ⩽ 1/1000).

Système	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Vaginite, candidose vaginale
Rare	Affection vulvovaginale, vulvovaginite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Peu fréquent	Tumeur bénigne mammaire, tumeur du col utérin, maladie polykystique des seins, tumeur de l'utérus
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperlipémie, hypercholestérolémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Labilité émotionnelle, nervosité, dépression
Rare	Anxiété, irritabilité, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Migraine, somnolence, insomnie, paresthésie
Rare	Hyperkinésie, troubles du sommeil, étourdissements, vertige
Affections oculaires	
Rare	Anomalie visuelle, blépharite
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Varices, vasodilatation
Rare	Phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Laryngite, pharyngite, sinusite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, gonflement abdominal
Peu fréquent	Flatulence, diarrhée
Rare	Vomissements, constipation, augmentation de l'appétit, affections rectales, gastrite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Douleurs biliaires, perturbation du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Prurit
Rare	Éruption, acné, œdème de Quincke, dermatite fongique, mélanose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Dorsalgies
Rare	Arthralgies, myalgies, ténosynovite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Hyperplasie endométriale, leucorrhée, hypertrophie mammaire, dysménorrhée, ménorragie, développement de fibromes utérins
Peu fréquent	Trouble ovarien, douleurs pelviennes
Rare	Trouble de l'endomètre, galactorrhée, abcès mammaire, anomalies du cycle menstruel, hypertrophie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Frissons, syndrome pseudogrippal, douleurs, manque d'efficacité du dispositif
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Risque de cancer du sein :

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Étude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non-utilisatrices de THS sur 5 ans[a]	Risque relatif[b]	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Associations estroprogestatives			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

a) Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

b) Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)[a]
Association estroprogestative (CEE + MPA)[b]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

a) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

b) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 [0,8 - 1,2]).

Risque de cancer de l'ovaire :

L'administration prolongée d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'un THS estroprogestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices est apparu après 5 ans.

Risque d'accident thromboembolique veineux :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci après :

Études WHI - Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale *			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Associations estroprogestatives orales			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :

- Pathologie de la vésicule biliaire.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage sont généralement : sensation de tension mammaire, gonflement abdominopelvien, anxiété, irritabilité. Ces symptômes disparaissent au retrait du dispositif transdermique ou lorsque la dose est réduite.

PP PHARMACODYNAMIE

Estrogènes (code ATC : G03CA03 ; G : Appareil génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estrogène naturel par voie transdermique.

Le principe actif, le 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Le soulagement des symptômes de la ménopause est obtenu dès les premières semaines de traitement pour toutes les doses administrées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La dose moyenne d'estradiol libérée par 24 heures est de 25 µg pour Oesclim 25, de 37,5 µg pour Oesclim 37,5, de 50 µg pour Oesclim 50, de 75 µg pour Oesclim 75 et de 100 µg pour Oesclim 100.

Des concentrations sériques d'estradiol proportionnelles à la quantité administrée sont atteintes dès quatre heures après l'application du dispositif transdermique. 24 heures environ après l'application d'un dispositif transdermique Oesclim 25 µg/24 h, 50 µg/24 h et 100 µg/24 h, les concentrations sériques d'estradiol atteignent des pics moyens respectivement de 36, 59 et 99 pg/ml (coefficient de variation : 50 %).

La décroissance après le pic est lente et 72 heures (3 jours) après l'application d'Oesclim 25 µg/24 h, 50 µg/24 h et 100 µg/24 h, les concentrations sériques d'estradiol sont en moyenne respectivement de 27, de 38 et de 58 pg/ml.

Toutefois, il convient de noter que des variations interindividuelles d'absorption peuvent être observées comme lors de toute administration transcutanée d'estradiol.

Après 3 semaines d'applications répétées, il n'a pas été mis en évidence d'accumulation du produit.

La concentration d'estradiol dans le sérum revient à la valeur de base 8 heures après le retrait du dispositif transdermique.

Le rapport moyen E2/E1 (estradiol/estrone) lors de l'utilisation des dispositifs transdermiques à l'estradiol est celui observé chez la femme avant la ménopause (voisin de 1).

L'estradiol est principalement lié à la SHBG au niveau plasmatique.

L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Les métabolites les plus importants sont l'estrone et ses conjugués (glucuronates, sulfates) ; ils sont beaucoup moins actifs que l'estradiol. La plupart des métabolites sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronates et de sulfates. Les métabolites estrogéniques subissent également un cycle entéro-hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études chez l'animal avec l'estradiol ont mis en évidence les effets estrogéniques attendus. Il n'existe pas de donnée pré clinique complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur.

Au cours d'études de tolérance cutanée chez le lapin, espèce particulièrement sensible, le dispositif transdermique s'est révélé légèrement irritant lors d'applications locales pendant une période variant entre 4 jours et 4 semaines. Aucun pouvoir sensibilisant n'a été observé après les applications locales chez le cobaye.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933811266 (1994, RCP rév 15.01.13) 25 µg/24 h.
3400934466823 (1997, RCP rév 15.01.13) 37,5 µg/24 h.
3400933811846 (1994, RCP rév 15.01.13) 50 µg/24 h.

Prix : 6,25 € (Oesclim 25 µg/24 h).
6,25 € (Oesclim 37,5 µg/24 h).
6,25 € (Oesclim 50 µg/24 h).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

ŒSTRODOSE ®
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application cutanée à 0,06 % : Flacon de 80 g (64 doses), avec pompe doseuse.

COMPOSITION *p dose*

Estradiol (DCI) ou
17-bêta-estradiol, anhydre .... 0,75 mg

Excipients : carbomère (Carbopol 980 NF), trolamine, éthanol à 96 % v/v (exprimé en éthanol anhydre), eau purifiée.

1 pression = 1,25 g de gel.

DC INDICATIONS

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Œstrodose 0,06 % est présenté en flacon avec pompe doseuse.

Chaque pression délivre 1,25 g de gel, soit 0,75 mg d'estradiol.

La posologie moyenne est de 2,5 g de gel par jour, soit 2 pressions, pendant 24 à 28 jours par mois.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La posologie sera éventuellement réadaptée après 2 ou 3 cycles de traitement, en fonction de la symptomatologie clinique, à savoir :

- diminution de la dose en cas de manifestations d'hyperestrogénie, telles que tension mammaire, gonflement abdominopelvien, anxiété, nervosité, agressivité ;
- augmentation de la dose en cas de manifestations d'hypoestrogénie.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Œstrodose 0,06 %.
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté chaque mois, durant au moins les 12 derniers jours du traitement estrogénique, pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif, sauf en cas d'antécédent d'endométriose.
Une hémorragie de privation peut apparaître après chaque période d'interruption de traitement.
En cas d'oubli d'une application, le traitement doit être repris à la posologie prescrite (ne pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée).
L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de spottings et saignements.
CTJ : 0,18 €.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie transdermique.
L'application du gel sera faite par la patiente elle-même sur peau propre, de préférence après la toilette, le matin ou le soir, sur l'abdomen, les cuisses, les bras, la région lombaire,... à l'exception des seins. Le gel ne doit pas être appliqué sur les muqueuses. Le massage est inutile mais il est conseillé de laisser sécher environ 2 minutes avant de mettre un vêtement. Le gel ne tache pas.
Il est conseillé de se laver les mains après l'application du gel.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Œstrodose 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1^er^ degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale :
Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (cf Effets indésirables). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estroprogestatives, ou la tibolone (cf Effets indésirables).
Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E_2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.
Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thromboemboliques veineux :
- Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices.
- Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m^2), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thromboemboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thromboembolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.
  En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose, tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux :
Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5-années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans.
Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans.
L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires :
Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif d'Œstrodose 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radioimmunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.
  Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
  D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
- Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
- Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes.
- L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique ; par conséquent, le métabolisme des estrogènes administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.
- L'augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
- Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.
La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Œstrodose 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse impose l'arrêt immédiat du traitement.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT :
Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés pendant un traitement hormonal substitutif de la ménopause sont rapportés ci-dessous :

	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse, migraine	Aggravation d'une épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance au glucose
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension/douleur mammaire, hypertrophie mammaire, dysménorrhée, ménorragie, métrorragie, leucorrhée, hyperplasie endométriale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Tumeur bénigne du sein, augmentation de taille d'un léiomyome utérin, vaginite/candidose vaginale	Galactorrhée
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Décoloration de la peau, acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Modification du poids (augmentation ou diminution), rétention hydrique avec œdème périphérique	Asthénie	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Affections psychiatriques		Dépression, troubles de l'humeur	Modification de la libido
Affections gastro-intestinales	Nausée, douleur abdominale	Flatulence, vomissement	

Cancer du sein :
Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.
Pour les *estrogènes seuls*, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21-1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21-1,40).
Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.
La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88-2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % :

1,21-1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25-1,68).
Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01-1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.
Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :
La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :
- Sur 1000 non-utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
- Sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
  - Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
    entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation ;
    entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
  - Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
    entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation ;
    entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.
Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices, quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :
- Pour 1000 femmes du groupe placebo : environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait : entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Cancer de l'endomètre :
Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement. Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.
Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.
Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :
- tumeurs estrogénodépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre ;
- maladie thromboembolique veineuse (c a d : thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour des informations complémentaires, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdominopelvien, une irritabilité. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique. Ces signes disparaissent lorsque la dose est réduite.

PP PHARMACODYNAMIE
Estrogènes (code ATC : G03CA03 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Le principe actif, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.
Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.
Information sur les études cliniques :
- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique : le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif (principalement chez des femmes en bonne santé), diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  Des études contrôlées menées avec des formes transdermiques d'estrogènes ont montré que l'effet de prévention de la perte osseuse est variable selon les patientes mais proportionnel à la dose d'estrogènes délivrée. Pour ce gel, à la posologie de 2,5 g de gel par jour 21 jours sur 28, la densité minérale osseuse n'a pas diminué chez environ 89 % des femmes traitées contre 45 % sous placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Environ 10 % de la dose appliquée est absorbé ; une pression correspond à l'absorption de 75 µg d'estradiol.
L'estradiol est transitoirement stocké au niveau de la couche cornée épidermique.
La diffusion systémique s'effectuant à partir du réseau vasculaire dermique est lente.
Le taux plasmatique de 17-β-estradiol obtenu chez les femmes ménopausées avec 2 pressions par jour est en moyenne de 80 pg/ml, avec un rapport estrone/estradiol similaire à celui des femmes en période d'activité génitale.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400933829247 (1990, RCP rév 16.02.17).
Prix : 4,70 € (flacon de 80 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

OESTROGEL voie cutanée
17-bêta-estradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estrogènes
• Gynécologie, Obstétrique / Ménopause

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

OFEV ®
nintédanib

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsules molles à 100 mg (opaque et oblongue, portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 100 » ; pêche) *et à 150 mg* (opaque et oblongue, portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 150 » ; marron) *:* Boîtes de 60, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION	*p capsule*
Nintédanib (DCI) ésilate	
exprimé en nintédanib	100 mg
ou	150 mg

Excipients : Contenu de la capsule : triglycérides à chaîne moyenne, graisse solide, lécithine de soja (E322). *Enveloppe de la capsule* : gélatine, glycérol (85 %), dioxyde de titane (E171), oxydes de fer rouge et jaune (E172). *Encre d'impression* : gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), propylèneglycol (E 1520).
Excipient à effet notoire : lécithine de soja (1,2 mg/capsule à 100 mg ou 1,8 mg/capsule à 150 mg).

DC INDICATIONS
Ofev est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Ofev doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
POSOLOGIE :
La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg 2 fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.
La dose de 100 mg 2 fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg 2 fois par jour.
En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli.
La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.
Adaptation posologique :
En cas d'effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables), en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg 2 fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg 2 fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg 2 fois par jour, le traitement par Ofev doit être arrêté.
En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg 2 fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg 2 fois par jour) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est a priori nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Lors d'une administration unique, moins de 1 % de la quantité de nintédanib est excrétée par les reins (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
Insuffisance hépatique :
Le nintédanib est éliminé essentiellement par excrétion biliaire/fécale (> 90 %). L'exposition systémique est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, Child-Pugh B ; cf Pharmacocinétique). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), la dose recommandée d'Ofev est de 100 mg, deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), il convient de prévoir l'interruption ou l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables. La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une insuffisance hépatique classée Child-Pugh B et C. Le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être ni mâchées ni écrasées.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Troubles gastro-intestinaux :
Diarrhée :
Dans les essais INPULSIS (cf Pharmacodynamie), la diarrhée était l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté, survenant respectivement chez 62,4 % des patients traités par Ofev contre 18,4 % de ceux recevant le placebo (cf Effets indésirables). Dans la majorité des cas, la diarrhée était rapportée d'intensité légère à modérée et apparaissait dans les 3 premiers mois de traitement. La diarrhée a entraîné une réduction de la dose chez 10,7 % des patients et l'arrêt du nintédanib chez 4,4 % des patients dans les essais cliniques.
Des cas graves de diarrhée ayant entraîné une déshydratation et des troubles électrolytiques ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les patients doivent être traités dès l'apparition des premiers signes par une réhydratation adaptée et des anti-diarrhéiques (par exemple : lopéramide) ; l'interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement par Ofev peut être repris à une dose réduite de 100 mg 2 fois par jour ou à la dose maximale recommandée de 150 mg 2 fois par jour. En cas de diarrhée sévère persistante malgré un traitement symptomatique, le traitement par Ofev doit être arrêté.
Nausées et vomissements :
Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables gastro-intestinaux fréquemment rapportés (cf Effets indésirables). Dans la plupart des cas, les nausées et les vomissements ont été rapportés d'intensité légère à modérée. Les nausées ont entraîné l'arrêt du nintédanib chez 2,0 % des patients. Les vomissements ont entraîné l'arrêt du nintédanib chez 0,8 % des patients.
Si les symptômes persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg 2 fois par jour) ou à la dose maximale recommandée (150 mg 2 fois par jour). En cas de symptômes sévères persistants, le traitement par Ofev doit être arrêté.
Fonction hépatique :
La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Par conséquent, le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration). Compte tenu de l'augmentation de l'exposition systémique, le risque de survenue d'événements indésirables peut être augmenté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) doivent être traités par une dose réduite d'Ofev (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
L'administration du nintédanib était associée à une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase [γ-GT]). Les augmentations de transaminases ont été généralement réversibles après réduction de la dose ou arrêt du traitement. L'administration du nintédanib était également associée à des augmentations de la bilirubine et à des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse.
Les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être mesurés avant l'initiation du traitement par Ofev, puis régulièrement (par ex. à chaque visite du patient) ou en fonction de l'état clinique. Les patients de faible poids corporel (< 65 kg), les patients d'origine asiatique et les femmes présentent un risque plus important d'augmentation des enzymes hépatiques.
L'exposition au nintédanib augmentant de manière linéaire avec l'âge des patients, ceci peut également augmenter le risque d'augmentation des enzymes hépatiques (cf Pharmacocinétique). Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant ces facteurs de risque.
En cas d'augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) > 3 x LSN, la dose devra être réduite ou le traitement par Ofev interrompu. Le patient doit être étroitement surveillé. Une fois les transaminases revenues à leur valeur initiale, le traitement par Ofev peut être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg 2 fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg 2 fois par jour qui pourra être augmentée par la suite à la dose maximale recommandée (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'association à des signes cliniques ou à des symptômes d'atteinte hépatique tels qu'un ictère, le traitement par Ofev devra être définitivement arrêté.
Les autres causes possibles de l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques doivent être explorées.
Hémorragie :
L'inhibition du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR) peut être associée à une augmentation du risque hémorragique.
Dans les essais INPULSIS conduits avec Ofev, la fréquence de survenue de saignements était légèrement supérieure dans le groupe de patients traités par Ofev (10,3 %) que dans le groupe recevant le placebo (7,8 %). Les saignements les plus fréquemment rapportés étaient une épistaxis sans gravité. La fréquence de survenue des saignements graves était faible et similaire dans les 2 groupes étudiés (placebo : 1,4 % ; Ofev : 1,3 %).
Les patients présentant un risque connu de saignement, y compris les patients ayant une prédisposition héréditaire aux saignements ou ceux recevant un traitement anticoagulant, n'ont pas été inclus dans les études INPULSIS. Des saignements non graves et graves, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché (notamment chez des patients avec ou sans traitement anticoagulant ou autres médicaments pouvant provoquer des saignements). Par conséquent, le traitement par Ofev ne sera envisagé chez ces patients que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel de saignement. Les saignements rapportés depuis la mise sur le marché concernent, sans s'y limiter, le tractus gastro-intestinal, l'appareil respiratoire, le système nerveux central ; avec une fréquence plus importante pour les saignements du tractus gastro-intestinal.
Événements thromboemboliques artériels :
Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral n'ont pas été inclus dans les essais INPULSIS. Les événements thromboemboliques artériels ont été rares : 0,7 % des patients dans le groupe placebo et 2,5 % des patients dans le groupe traité par nintédanib. Bien que la fréquence de survenue des événements indésirables évoquant une atteinte cardiaque ischémique était du même ordre dans les 2 groupes, un pourcentage plus élevé de patients a présenté un infarctus du myocarde dans le groupe nintédanib (1,6 %) par rapport au groupe placebo (0,5 %). La prudence est requise lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients développant des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.
Événements thromboemboliques veineux :
Dans les essais INPULSIS, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients traités par nintédanib. En raison du méca-

nisme d'action du nintédanib, les patients peuvent présenter un risque plus élevé d'événements thrombo-emboliques.

Perforations gastro-intestinales :

Dans les essais INPULSIS, la fréquence de patients présentant une perforation était très faible dans les deux groupes de traitement : 0 % avec le placebo ; 0,3 % avec Ofev (soit 2 patients). Néanmoins, compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, il existe un risque accru de perforation gastro-intestinale. Des cas de perforations gastro-intestinales, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La prudence est requise lors du traitement de patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale abdominale, chez ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de diverticulose ou chez les patients recevant de façon concomitante des corticostéroïdes ou des AINS. Le traitement par Ofev ne sera débuté qu'après un minimum de 4 semaines après une chirurgie abdominale. En cas de perforation gastro-intestinale, le traitement par nintédanib doit être arrêté définitivement.

Hypertension artérielle :

L'administration d'Ofev peut augmenter la pression artérielle. La pression artérielle systémique doit être mesurée à intervalles réguliers et en fonction de l'état clinique.

Troubles de la cicatrisation des plaies :

Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence de troubles de la cicatrisation des plaies dans les essais INPULSIS. Néanmoins, compte tenu de son mécanisme d'action, le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies. Aucune étude spécifique concernant l'effet du nintédanib sur la cicatrisation des plaies n'est disponible. Par conséquent, l'initiation ou la reprise d'un traitement par Ofev après une intervention chirurgicale ne doit être envisagée que lorsque la cicatrisation des plaies est jugée cliniquement satisfaisante.

Administration concomitante de pirfénidone :

Le traitement concomitant par nintédanib et pirfénidone a été étudié dans une étude en groupes parallèles chez des patients japonais atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. Vingt-quatre d'entre eux ont été traités pendant 28 jours avec 150 mg de nintédanib 2 fois par jour. Chez 13 d'entre eux, le nintédanib a été associé à un traitement chronique par pirfénidone aux doses standard, les 11 autres patients étaient traités par nintédanib seul. En raison de la courte durée de l'exposition concomitante aux 2 produits et du faible nombre de patients inclus, le rapport bénéfice/risque de l'administration concomitante de pirfénidone n'a pas été établi.

Effet sur l'intervalle QT :

Il n'a pas été mis en évidence d'allongement de l'intervalle QT avec nintédanib au cours des essais cliniques (cf Pharmacodynamie). Certains autres inhibiteurs de la tyrosine kinase étant connus pour exercer un effet sur l'intervalle QT, le nintédanib doit être administré avec prudence chez les patients à risque d'allongement du QTc.

Réaction allergique :

Les produits alimentaires à base de soja sont connus pour causer des réactions allergiques qui peuvent être des réactions anaphylactiques sévères chez les personnes allergiques au soja. Le risque de réactions allergiques sévères au soja est augmenté chez les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide.

DC INTERACTIONS

- P-glycoprotéine (P-gp) : le nintédanib est un substrat de la P-gp (cf Pharmacocinétique). Dans une étude spécifique d'interaction médicamenteuse, l'administration concomitante du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la P-gp, a augmenté l'exposition au nintédanib d'un facteur 1,61 pour l'aire sous la courbe (ASC) et 1,83 pour la C_{max}. Dans une étude d'interaction médicamenteuse, l'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur de la P-gp, a conduit à une diminution de l'exposition au nintédanib de 50,3 % pour l'ASC et de 60,3 % pour la C_{max} comparativement à l'administration du nintédanib seul. Par conséquent, la prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple : le kétoconazole, l'érythromycine ou la cyclosporine) en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au nintédanib. Dans ce cas, la tolérance des patients au nintédanib doit être étroitement surveillée. La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption du traitement par nintédanib, une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement par Ofev (cf Posologie/Mode d'administration).

  Les inducteurs puissants de la P-gp (par ex la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition systémique au nintédanib. Il convient d'utiliser une alternative médicamenteuse avec un médicament dénué d'effet inducteur de la P-gp.
- Enzymes du cytochrome (CYP) : le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies des CYP que dans une faible mesure. Le nintédanib et ses métabolites, les dérivés glucuronidés BIBF 1202 et le BIBF 1202, n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes des CYP dans les études précliniques (cf Pharmacocinétique). Le risque d'interactions médicamenteuses par effet sur la voie des CYP est donc considéré comme faible.
- Contraceptifs hormonaux : le risque d'interaction entre le nintédanib et les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudié.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :

Le nintédanib peut avoir des effets délétères sur le fœtus humain (cf Sécurité préclinique). Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée pendant le traitement par Ofev. Il doit leur être recommandé d'utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière prise d'Ofev. En l'absence de données sur une éventuelle interaction entre le nintédanib et les contraceptifs hormonaux et afin d'éviter une grossesse, il conviendra de mettre en place deux méthodes efficaces de contraception dont l'une mécanique.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Ofev chez la femme enceinte, mais les études précliniques effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du nintédanib sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque d'effets délétères sur le fœtus humain n'est pas exclu. Par conséquent, le nintédanib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les patientes susceptibles de procréer devront informer leur médecin ou leur pharmacien si elles débutent une grossesse lors du traitement par Ofev.

Si une grossesse débute en cours de traitement par nintédanib, la patiente doit être informée du risque éventuel encouru par le fœtus. L'arrêt du traitement par Ofev doit être envisagé.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur le passage du nintédanib et de ses métabolites dans le lait maternel humain.

Les études précliniques ont mis en évidence l'excrétion de petites quantités de nintédanib et de ses métabolites (⩽ 0,5 % de la dose administrée) dans le lait des rates allaitantes. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé de ne pas allaiter au cours du traitement par Ofev.

FERTILITÉ :

Les études précliniques conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des mâles traités par nintédanib (cf Sécurité préclinique). Les études de toxicité subchronique et chronique chez le rat n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité des femelles à un niveau d'exposition systémique comparable à celui obtenu à la dose maximale recommandée chez l'homme de 150 mg 2 fois par jour (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ofev a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'avertir les patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines durant le traitement par Ofev.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le nintédanib a été étudié dans des essais cliniques ayant porté sur 1529 patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues des deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, menées chez un total de 1061 patients, ayant comparé le traitement par nintédanib 150 mg 2 fois par jour au placebo pendant 52 semaines (INPULSIS-1 et INPULSIS-2).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintédanib incluent la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

Pour la conduite à tenir en cas de survenue de certains effets indésirables, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableau résumé des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence.

Le tableau 1 ci-dessous résume les fréquences des effets indésirables (EI) rapportés dans les groupes de patients traités par nintédanib (638 patients) dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo d'une durée de 52 semaines ou depuis la commercialisation.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte de poids, baisse d'appétit
Peu fréquent	Déshydratation
Affections vasculaires	
Fréquent	Saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées, douleurs abdominales
Fréquent	Vomissements
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γ-GT)
Peu fréquent	Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, hyperbilirubinémie, augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines

Description de certains effets indésirables :

Diarrhée :

La survenue d'une diarrhée a été rapportée chez 62,4 % des patients traités par nintédanib. L'événement a été considéré d'intensité sévère chez 3,3 % des patients traités par nintédanib. La diarrhée est apparue au cours des 3 premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. La diarrhée a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4,4 % des patients ; pour les autres, un traitement antidiarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Augmentation des enzymes hépatiques :

Des augmentations des enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportées chez 13,6 % des patients traités par nintédanib. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique. Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi et Posologie/Mode d'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique du nintédanib. Un surdosage a été rapporté chez 2 patients ayant reçu un maximum de 600 mg 2 fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 jours au cours des études cliniques en oncologie. Les effets indésirables observés correspondaient au profil de sécurité connu du nintédanib : augmentation des enzymes hépatiques et symptômes gastro-intestinaux. Ces effets indésirables se sont résorbés après arrêt du traitement. Dans les essais INPULSIS, un patient a été exposé accidentellement à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours. Un événement indésirable sans gravité (rhinopharyngite) est survenu et a guéri au cours de la période d'administration de la dose incorrecte, sans apparition d'autres événements signalés. En cas de surdosage, le traitement par nintédanib doit être interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase (code ATC : L01XE31).

Mécanisme d'action :

Le nintédanib est une molécule de faible poids moléculaire exerçant un effet inhibiteur sur des tyrosine kinases : au niveau des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α et β, des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) 1-3 et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1-3. Le nintédanib se fixe de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de ces récepteurs et bloque ainsi la signalisation intracellulaire. En outre, le nintédanib inhibe les kinases Flt-3 (Fms-like tyrosine-protein kinase), Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn) et Src (proto-oncogène tyrosine-protein kinase src).

Effets pharmacodynamiques :

Le nintédanib inhibe l'activation des cascades de signalisation induites par le FGFR et le PDGFR qui joue un rôle important dans la prolifération, la migration et la différenciation des fibroblastes/myofibroblastes pulmonaires, qui sont les cellules caractéristiques de la pathologie de fibrose pulmonaire idiopathique. L'effet de l'inhibition du VEGFR par le nintédanib et son activité antiangiogénique sur le développement de la fibrose pulmonaire idiopathique n'ont pas encore été totalement élucidés. Dans les modèles précliniques de fibrose pulmonaire, le nintédanib a montré une forte activité antifibrotique et anti-inflammatoire. Le nintédanib inhibe la prolifération, la migration et la transformation en myofibroblastes des fibroblastes pulmonaires provenant de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans deux études de phase III de schéma identique, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (INPULSIS-1 [1199.32] et INPULSIS-2 [1199.34]). Les patients qui présentaient une CVF < 50 % de la valeur prédite ou une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, corrigée selon l'hémoglobine) < 30 % de la valeur prédite n'ont pas été inclus dans les essais. Les patients ont été randomisés selon un rapport 3:2 pour recevoir un traitement par Ofev 150 mg ou par placebo 2 fois par jour pendant 52 semaines.

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF). Les critères de jugement secondaires étaient la variation du score total du questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale et le délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Taux annuel de déclin de la CVF :

Le taux annuel de déclin de la CVF (en ml) était significativement diminué chez les patients recevant le nintédanib par rapport aux patients recevant le placebo. L'effet du traitement était concordant entre les deux essais. Voir le tableau 2 pour les résultats individuels et groupés des études.

Tableau 2 : Taux annuel de déclin de la CVF (ml) pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées - Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329
Taux[(1)] (ET) de déclin sur 52 semaines	− 239,9 (18,71)	− 114,7 (15,33)	− 207,3 (19,31)	− 113,6 (15,73)
Comparaison *vs* placebo				
Différence[(1)]		125,3		93,7
IC 95 %		(77,7 ; 172,8)		(44,8 ; 142,7)
Valeur p		< 0,0001		0,0002

	INPULSIS-1 et INPULSIS-2 Données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients analysés	423	638
Taux[(1)] (ET) de déclin sur 52 semaines	− 223,5 (13,45)	− 113,6 (10,98)
Comparaison *vs* placebo		
Différence[(1)]		109,9
IC 95 %		(75,9 ; 144,0)
Valeur p		< 0,0001

(1) Estimé sur la base d'un modèle de régression à coefficient aléatoire. ET : erreur type. IC : intervalle de confiance.

La robustesse de l'effet du nintédanib en termes de réduction du taux annuel de déclin de la CVF a été confirmée dans toutes les analyses de sensibilité prédéfinies. Dans l'analyse primaire, les données manquantes ont été imputées en prenant pour hypothèse un déclin de la CVF après la dernière valeur observée similaire au déclin mesuré chez les autres patients du groupe de traitement correspondant. Dans une analyse de sensibilité ayant imputé les données manquantes à la 52[e] semaine par la valeur du déclin de la CVF mesuré dans le groupe placebo, la différence ajustée du taux annuel de déclin entre le nintédanib et le placebo était de 113,9 ml/an (IC 95 % 69,2 ; 158,5) dans INPULSIS-1 et de 83,3 ml/an (IC 95 % 37,6 ; 129,0) dans INPULSIS-2.

En outre, des effets similaires ont été observés sur d'autres critères d'évaluation liés à la fonction pulmonaire, tels que la variation de la CVF à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale et les analyses en répondeurs en termes de CVF confirmant les effets du nintédanib sur le ralentissement de la progression de la maladie. Voir la figure 1 pour l'évolution dans le temps de la CVF par rapport aux valeurs initiales au cours du temps pour les deux groupes de traitement, à partir des données issues de l'analyse groupée des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2.

Figure 1 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (ml) dans le temps, données groupées des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2

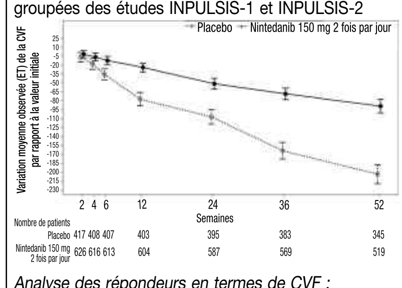

Analyse des répondeurs en termes de CVF :

Dans les deux essais INPULSIS, la proportion de répondeurs en termes de CVF, définis comme les patients présentant un déclin absolu de la CVF (exprimée en %

de la valeur prédite) ne dépassant pas 5 % (seuil indicateur d'un risque accru de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique), était significativement plus élevée dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans des analyses utilisant un seuil plus conservateur de 10 %. Voir le tableau 3 pour les résultats individuels et groupés à partir des deux études.

Tableau 3 : Proportion de répondeurs en termes de CVF à 52 semaines pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées - Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329
Seuil de 5 %				
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF(1)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)
Comparaison *vs* placebo				
Odds ratio		1,85		1,79
IC 95 %		(1,28 ; 2,66)		(1,26 ; 2,55)
Valeur p(2)		0,0010		0,0011
Seuil de 10 %				
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF(1)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)
Comparaison *vs* placebo				
Odds ratio		1,91		1,29
IC 95 %		(1,32 ; 2,79)		(0,89 ; 1,86)
Valeur p(2)		0,0007		0,1833

	INPULSIS-1 et INPULSIS-2 Données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients analysés	423	638
Seuil de 5 %		
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF(1)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparaison *vs* placebo		
Odds ratio		1,84
IC 95 %		(1,43 ; 2,36)
Valeur p(2)		< 0,0001
Seuil de 10 %		
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF(1)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparaison *vs* placebo		
Odds ratio		1,58
IC 95 %		(1,21 ; 2,05)
Valeur p(2)		0,0007

(1) Les patients répondeurs sont ceux qui n'ont pas de déclin absolu supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % de la CVF (exprimé en % de la valeur prédite), selon le seuil, et avec une évaluation de la CVF à 52 semaines.
(2) Basée sur une régression logistique.

Délai jusqu'à progression (⩾ 10 % de déclin absolu de la CVF ou décès) :
Dans les deux essais INPULSIS, le risque de progression de la maladie était réduit de manière statistiquement significative chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo. Dans l'analyse groupée, le risque relatif (hazard ratio) était de 0,60, indiquant une réduction de 40 % du risque de progression de la maladie chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo.

Tableau 4 : Fréquence de patients avec un déclin de la CVF ⩾ 10 % ou patients décédés au cours des 52 semaines et délai jusqu'à progression de la maladie dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées - Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329
Patients avec événements, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)
Comparaison *vs* placebo(1)				
Valeur p(2)		0,0001		0,0054
Hazard ratio(3)		0,53		0,67
IC 95 %		(0,39 ; 0,72)		(0,51 ; 0,89)

	INPULSIS-1 et INPULSIS-2 Données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients à risque	423	638
Patients avec événements, N (%)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparaison *vs* placebo(1)		
Valeur p(2)		< 0,0001
Hazard ratio(3)		0,60
IC 95 %		(0,49 ; 0,74)

(1) A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines ± 7 jours).
(2) Test du log-rank.
(3) Modèle de régression de Cox.

Variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion :
Le score total du questionnaire SGRQ mesurant la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) a été analysé à 52 semaines. Dans l'essai INPULSIS-2, l'augmentation du score SGRQ par rapport à l'inclusion était plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe de patients traités par nintédanib 150 mg 2 fois par jour, ce qui traduit une détérioration du score de qualité de vie moindre dans le groupe nintédanib ; la différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative (– 2,69 ; IC 95 % : – 4,95 ; – 0,43 ; p = 0,0197).
Dans l'essai INPULSIS-1, l'augmentation du score total de SGRQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion était comparable entre les groupes nintédanib et placebo (différence entre les groupes de traitement : – 0,05 ; IC à 95 % : – 2,50 ; 2,40 ; p = 0,9657). Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, la variation moyenne de SGRQ estimée à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion était plus faible dans le groupe nintédanib (3,53) que dans le groupe placebo (4,96), avec une différence entre les groupes de traitement de – 1,43 (IC 95 % : – 3,09 ; 0,23 ; p = 0,0923). D'une manière générale, l'effet du nintédanib sur la qualité de vie liée à la santé telle que mesurée par le score total SGRQ est modeste, indiquant moins d'aggravation qu'avec le placebo.

Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique :
Dans l'essai INPULSIS-2, le risque de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était significativement réduit chez les patients recevant le nintédanib par rapport au placebo. Dans l'essai INPULSIS-1, il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement. Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, un risque numériquement inférieur de survenue de la première exacerbation aiguë a été observé chez les patients recevant le nintédanib par rapport au placebo. Voir le tableau 5 pour les résultats individuels et groupés des deux études.

Tableau 5 : Fréquence de patients présentant au moins une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines et délai de survenue de la première exacerbation évalué à partir des événements rapportés par l'investigateur dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées - Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329
Patients avec événements, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)
Comparaison *vs* placebo(1)				
Valeur p(2)		0,6728		0,0050
Hazard ratio(3)		1,15		0,38
IC 95 %		(0,54 ; 2,42)		(0,19 ; 0,77)

	INPULSIS-1 et INPULSIS-2 Données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients à risque	423	638
Patients avec événements, N (%)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparaison *vs* placebo(1)		
Valeur p(2)		0,0823
Hazard ratio(3)		0,64
IC 95 %		(0,39 ; 1,05)

(1) A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines ± 7 jours).
(2) Test du log-rank.
(3) Modèle de régression de Cox.

Toutes les exacerbations aiguës rapportées par les investigateurs en tant qu'événement indésirable ont été évaluées en aveugle par un comité d'adjudication. Une analyse de sensibilité prédéfinie a été réalisée par ce comité sur le délai de survenue de la première exacerbation aiguë « suspectée » ou « confirmée » de la fibrose pulmonaire idiopathique à partir des données groupées des études. La fréquence de patients présentant au moins 1 exacerbation de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était plus faible dans le groupe nintédanib (1,9 % des patients) que dans le groupe placebo (5,7 % des patients). Le risque relatif (hasard ratio) de survenue des exacerbations estimé à partir des données groupées des 2 essais était de 0,32 (IC à 95 % 0,16 ; 0,65 ; p = 0,0010), traduisant un risque de présenter une première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique inférieur à tout moment, de manière statistiquement significative dans le groupe nintédanib par rapport au groupe placebo.

Analyse de la survie :
Dans l'analyse groupée prédéfinie des données de survie issues des essais INPULSIS, le taux de mortalité globale au cours des 52 semaines était inférieur dans le groupe nintédanib (5,5 %) comparativement au groupe placebo (7,8 %). L'analyse du délai de survenue du décès a conduit à un risque relatif (hazard ratio) de 0,70 (IC à 95 % 0,43 ; 1,12 ; p = 0,1399). Les résultats de tous les critères de jugement liés à la survie (tels que la mortalité pendant le traitement et la mortalité de cause respiratoire) ont montré de la même façon une différence numérique en faveur du nintédanib.

Tableau 6 : Mortalité toutes causes confondues sur 52 semaines dans les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées - Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329
Patients avec événements, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)
Comparaison *vs* placebo(1)				
Valeur p(2)		0,2880		0,2995
Hazard ratio(3)		0,63		0,74
IC 95 %		(0,29 ; 1,36)		(0,40 ; 1,35)

	INPULSIS-1 et INPULSIS-2 Données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg 2 fois par jour
Nombre de patients à risque	423	638
Patients avec événements, N (%)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparaison *vs* placebo(1)		
Valeur p(2)		0,1399
Hazard ratio(3)		0,70
IC 95 %		(0,43 ; 1,12)

(1) A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines + 7 jours de marge).
(2) Test du log-rank.
(3) Modèle de régression de Cox.

Données complémentaires issues de l'essai de phase II (1199.30) avec Ofev 150 mg 2 fois par jour :
Les résultats de cet essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, visant à établir la dose et incluant un groupe nintédanib 150 mg 2 fois par jour concluent également à l'efficacité du nintédanib. Le déclin de la CVF au cours des 52 semaines (critère de jugement principal), était plus faible dans le groupe nintédanib (– 0,060 L/an, N = 84) que dans le groupe placebo (– 0,190 L/an, N = 83). La différence estimée entre les groupes de traitement était de 0,131 L/an (IC 95 % : 0,027 ; 0,235). La différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative (p = 0,0136).
La moyenne estimée de la variation du score total SGRQ à 52 semaines par rapport à la valeur initiale était de 5,46 pour le placebo, indiquant une détérioration de la qualité de vie liée à la santé et de – 0,66 pour le nintédanib, indiquant une stabilité de la qualité de vie liée à la santé. La différence moyenne estimée pour le nintédanib par rapport au placebo était de – 6,12 (IC à 95 % : – 10,57 ; – 1,67 ; p = 0,0071).
Le nombre de patients présentant au moins une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était plus faible dans le groupe nintédanib (2,3 %, N = 86) comparé au groupe placebo (13,8 %, N = 87). Le risque relatif estimé pour le nintédanib par rapport au placebo était de 0,16 (IC 95 % : 0,04 ; 0,71 ; p = 0,0054).

Intervalle QT :
Dans une étude menée chez des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, des mesures de QT/QTc ont été enregistrées et ont montré que l'administration par voie orale d'une dose unique de nintédanib 200 mg et de plusieurs doses de nintédanib 200 mg administrées par voie orale 2 fois par jour pendant 15 jours n'ont pas prolongé l'intervalle QTcF.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ofev dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la fibrose pulmonaire idiopathique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de nintédanib en capsule molle de gélatine entre 0,5 à 8 h après une prise alimentaire, les concentrations plasmatiques maximales de nintédanib ont été atteintes en environ 2 à 4 h. La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg était de 4,69 % (IC 90 % : 3,615 - 6,078) chez des volontaires sains. L'absorption et la biodisponibilité sont réduites par les effets de transporteur et un métabolisme de premier passage important. L'augmentation de l'exposition systémique était proportionnelle à la dose avec les posologies comprises entre 50 et 450 mg 1 fois par jour et entre 150 et 300 mg 2 fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au plus tard après une semaine d'administration.
Après une prise alimentaire, l'exposition au nintédanib était augmentée d'environ 20 % comparée à son administration à jeun (IC : 95,3 - 152,5 %) et l'absorption était retardée (t_{max} médian à jeun : 2,00 h ; alimenté : 3,98 h).

Distribution :
Le nintédanib a une cinétique d'élimination au moins biphasique. Après perfusion intraveineuse, le volume de distribution observé était important (V_{ss} : 1050 l, CV : 45,0 %).
In vitro, la liaison du nintédanib aux protéines plasmatiques humaines était élevée, avec une fraction liée de 97,8 %. L'albumine sérique est considérée comme étant la principale protéine de liaison. Le nintédanib est préférentiellement distribué dans le plasma avec un rapport sang-plasma de 0,869.

Biotransformation :
Le nintédanib est principalement métabolisé par hydrolyse par des estérases conduisant à la formation du métabolite principal porteur d'un radical acide libre BIBF 1202. Le BIBF 1202 subit ensuite une glucuronidation en BIBF 1202 glucuronidé par des enzymes uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) : UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 et UGT 1A10 pour donner le glucuronide BIBF 1202.
Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies du CYP que dans une faible mesure, le CYP 3A4 étant la principale enzyme impliquée. Le principal métabolite CYP-dépendant n'a pas pu être détecté dans le plasma humain dans l'étude clinique ADME. *In vitro*, le métabolisme CYP-dépendant correspond à environ 5 % comparé à environ 25 % pour l'hydrolyse de l'ester. Le nintédanib, le BIBF 1202 et le BIBF 1202 glucuronide n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP dans les études précliniques. Aucune interaction médicamenteuse n'est donc attendue entre le nintédanib et les substrats des CYP, les inhibiteurs des CYP ou les inducteurs des CYP.

Élimination :
La clairance plasmatique totale après une perfusion intraveineuse était élevée (CL : 1390 ml/min ; CV : 28,8 %). L'excrétion urinaire de la substance active inchangée dans un délai de 48 h représentait environ 0,05 % de la dose (CV : 31,5 %) après administration par voie orale et environ 1,4 % de la dose (CV : 24,2 %) après administration intraveineuse ; la clairance rénale était de 20 ml/min (CV : 32,6 %). Après administration orale de nintédanib marqué au carbone 14, la voie principale d'élimination de la radioactivité était l'excrétion fécale/biliaire (93,4 % de la dose ; CV : 2,61 %). La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale était faible (0,649 % de la dose ; CV : 26,3 %). La dose récupérée était considérée comme totale (plus de 90 %) dans les 4 jours suivant l'administration. La demi-vie terminale du nintédanib était comprise entre 10 et 15 h (CV environ 50 %).

Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique du nintédanib peut être considérée comme linéaire (les données en doses uniques peuvent être extrapolées à l'administration en doses multiples). Le facteur d'accumulation lors de l'administration multiple était de 1,04 pour la C_{max} et 1,38 pour l'ASC_{τ}. Les concentrations minimales de nintédanib sont restées stables pendant plus d'un an.

Transport :
Le nintédanib est un substrat de la P-gp. Voir la rubrique Interactions pour le potentiel d'interactions médicamenteuses. Il a été montré que le nintédanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 *in vitro*. Le nintédanib n'est pas non plus un substrat de BCRP. Seul un faible potentiel d'inhibition a été observé *in vitro* sur OCT-1, BCRP, et P-gp, ce qui est considéré comme étant peu pertinent d'un point de vue clinique. Il en est de même pour le nintédanib en tant que substrat de OCT-1.

Analyse de pharmacocinétique de population dans des populations particulières :
Les propriétés pharmacocinétiques du nintédanib étaient similaires chez les volontaires sains, les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique et les patients atteints de cancer. Au vu des résultats issus d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et de cancer bronchique non à petites cellules (N = 1191) et d'autres investigations, l'exposition au nintédanib n'a pas été influencée par le sexe (après

correction en fonction du poids corporel), l'insuffisance rénale légère à modérée (estimée par la clairance de la créatinine), la consommation d'alcool ou le génotype de la P-gp. Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué des effets modérés sur l'exposition au nintédanib en fonction de l'âge, du poids corporel et de l'origine ethnique (voir ci-dessous). Du fait de l'importante variabilité interindividuelle d'exposition observée, les effets modérés observés ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Age :

L'exposition au nintédanib augmente linéairement avec l'âge. L'$ASC_{\tau,ss}$ a diminué de 16 % chez un patient de 45 ans et augmenté de 13 % chez un patient de 76 ans par rapport à un patient de 62 ans. La tranche d'âge couverte par l'analyse allait de 29 à 85 ans ; environ 5 % de la population avaient plus de 75 ans. Selon un modèle d'analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition au nintédanib d'approximativement 20-25 % a été observée chez les patients de 75 ans et plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Aucune étude n'a été effectuée sur des populations pédiatriques.

Poids corporel :

Une corrélation inversement proportionnelle a été observée entre le poids corporel et l'exposition systémique au nintédanib. L'$ASC_{\tau,ss}$ a augmenté de 25 % chez un patient de 50 kg (5e percentile) et diminué de 19 % chez un patient de 100 kg (95e percentile) par rapport à un patient de poids médian de 71,5 kg.

Origine ethnique :

La moyenne d'exposition de la population au nintédanib était supérieure de 33 à 50 % chez les patients chinois, taïwanais et indiens, supérieure de 16 % chez les patients japonais, et inférieure de 16 à 22 % chez les coréens, comparé aux patients caucasiens (après correction par le poids corporel). Les données obtenues chez les patients noirs étaient très limitées mais du même ordre que celles observées chez les patients caucasiens.

Insuffisance hépatique :

Dans une étude dédiée de phase I en dose unique, l'exposition systémique au nintédanib évaluée par la C_{max} et l'ASC a été 2,2 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; C_{max} : IC à 90 % : 1,3 - 3,7 et ASC : 1,2 - 3,8) que chez les volontaires sains. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), l'exposition systémique a été augmentée de 7,6 fois selon la C_{max} (IC à 90 % : 4,4 - 13,2) et 8,7 fois selon l'ASC (IC à 90 % : 5,7 - 13,1) comparativement aux volontaires sains. Les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Traitement concomitant par pirfénidone :

Dans une petite étude en groupes parallèles conduite chez des patients japonais présentant une fibrose pulmonaire idiopathique, 13 patients ont reçu du nintédanib en plus du traitement chronique avec pirfénidone aux doses standard et 11 patients ont reçu du nintédanib seul. Cette étude a mis en évidence une diminution de l'exposition systémique au nintédanib chez les patients traités par l'association comparativement à ceux traités par le nintédanib seul, l'ASC et la C_{max} des concentrations en nintédanib étaient diminuées respectivement de 68,3 % et de 59,2 %. Le nintédanib n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la pirfénidone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicologie générale :

Les études de toxicité après administration en dose unique chez le rat et la souris ont montré un faible potentiel de toxicité aiguë du nintédanib. Lors d'études de toxicologie en administration répétée chez le rat, les effets indésirables (tels que épaississement des plaques épiphysaires, lésions des incisives) étaient principalement liés au mécanisme d'action du nintédanib qui est l'inhibition du VEGFR-2. Ces modifications sont connues pour d'autres inhibiteurs du VEGFR-2 et peuvent être considérées comme des effets liés à cette classe.

Des diarrhées et des vomissements, associés à une réduction de la consommation alimentaire et à une perte de poids corporel, ont été observés lors d'études de toxicité chez d'autres animaux que les rongeurs.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des enzymes hépatiques chez le rat, le chien ou le singe cynomolgus. De légères augmentations des enzymes hépatiques, qui n'étaient pas dues à des effets indésirables graves tels que la diarrhée, n'ont été observées que chez le singe rhésus.

Toxicité sur la reproduction :

Chez le rat, une létalité embryofœtale et des effets tératogènes ont été observés à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition humaine observée à la dose maximale recommandée journalière chez l'être humain de 150 mg 2 fois par jour. Des effets sur le développement du squelette axial et le développement des grosses artères ont également été observés à des niveaux d'exposition infrathérapeutiques.

Chez le lapin, une létalité embryofœtale et des effets tératogènes ont été observés à une exposition environ 3 fois plus élevée que celle observée chez l'humain avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 150 mg 2 fois par jour. Mais des effets équivoques sur le développement embryofœtal du squelette axial et du cœur étaient déjà observés à une exposition inférieure à celle de la dose maximale thérapeutique recommandée de 150 mg 2 fois par jour.

Dans une étude chez le rat, des effets sur le développement pré- et postnatal ont été observés à une exposition inférieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée en thérapeutique humaine de 150 mg 2 fois par jour.

Une étude de fertilité chez les mâles et le développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation conduite chez le rat n'ont pas révélé d'effets sur le système reproducteur et la fertilité des mâles.

Chez le rat, de petites quantités de nintédanib et/ou de ses métabolites marqués par un isotope radioactif ont été excrétés dans le lait (⩽ 0,5 % de la dose administrée).

Les études de carcinogenèse d'une durée de 2 ans sur la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène du nintédanib.

Les études de génotoxicité n'ont indiqué aucun potentiel mutagène de nintédanib.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/14/979/002 ; CIP 3400930006023 (2015, RCP rév 20.07.17) capsule à 100 mg.
EU /1/14/979/004 ; CIP 3400930006047 (2015, RCP rév 20.07.17) capsule à 150 mg.

Prix : 2233,56 € (60 capsules à 100 mg).
2233,56 € (60 capsules à 150 mg).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 30 % et Collect dans la seule indication « traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp ⩾ 50 % et DLco ⩾ 30 % ».

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

OFLOCET ® comprimé
ofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 200 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Ofloxacine (DCI) .... 200 mg

Excipients : Noyau : amidon de maïs, carmellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, talc.

DC INDICATIONS

Oflocet 200 mg comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte :

- Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non ; prostatites sévères.
- Infections de l'appareil génital :
  - urétrites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles et urétrites non gonococciques ;
  - infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles ;
- En traitement de relais des infections ostéoarticulaires ;
- Suppuration bronchique, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse :
  - chez le sujet à risque (éthylique chronique, tabagique, sujet de plus de 65 ans),
  - chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives ;
- Infections ORL :
  - sinusites chroniques ;
  - poussées de surinfection des otites chroniques (quelle que soit leur nature) et des cavités d'évidement ;
  - préparations préopératoires d'otites chroniques ostéitiques ou cholestéatomateuses.
- Infections sévères dues à des bacilles à Gram – et à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations :
  - septicémiques ;
  - respiratoires ;
  - ORL chroniques ;
  - urinaires ;
  - de l'appareil génital ;
  - osseuses et articulaires ;
  - cutanées ;
  - abdominales et hépatobiliaires.

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée, en particulier en cas de suspicion d'échec.

L'emploi d'ofloxacine dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *acinetobacter*, est déconseillé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

400 mg/jour en deux prises (soit un comprimé matin et soir).

Pour le traitement de la suppuration bronchique, la posologie est de 400 mg/jour en une seule prise.

Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 600 ou 800 mg/jour chez des malades de poids élevé, et/ou en cas d'infections sévères, notamment chez l'immunodéprimé, ou en cas d'infection d'origine nosocomiale à germes Gram – multirésistants tels que *pseudomonas*, *acinetobacter* et *serratia*. Pour ces derniers germes ainsi que pour *Staphylococcus aureus*, l'association à un autre antibiotique, adapté au germe causal, est recommandée.

Pour le traitement des infections gynécologiques hautes, la durée du traitement sera de 3 semaines.

Dans les infections urinaires basses de la femme, trois situations sont envisageables :

- cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée : 2 comprimés dosés à 200 mg en une seule prise (cf Monoflocet) ;
- cystites de la femme présentant les facteurs de risque suivants : cystites récidivantes, âge supérieur à 65 ans : le traitement est de 5 jours ;
- dans les autres cas d'infection urinaire basse (stase ou dilatation des voies urinaires par anomalie anatomique ou fonctionnelle, infection sur sonde, immunodépression, diabète, échec d'un traitement antibiotique antérieur), les schémas raccourcis ne s'appliquent pas.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement *per os*, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 800 mg/jour en deux prises. La durée de traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Chez le sujet âgé :

L'âge en lui-même n'impose pas une adaptation posologique de l'ofloxacine. Cependant, il convient d'adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Allongement de l'intervalle QT).

Chez le sujet insuffisant rénal :

Il convient d'adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale en espaçant les doses :

- insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min) : une prise de 200 mg toutes les 24 heures,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 20 ml/min) : une prise de 200 mg toutes les 48 heures ou une prise de 100 mg toutes les 24 heures.

Il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques du principe actif chez les insuffisants rénaux et les hémodialysés.

Chez le sujet insuffisant hépatique (par exemple, cirrhose avec ascite) :

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale journalière de 400 mg d'ofloxacine en raison d'une possible diminution de l'excrétion.

Enfants :

Dans les cas exceptionnels du traitement des infections sévères (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), le schéma posologique utilisable est le suivant : 10 à 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, sans dépasser 400 mg/jour en deux prises.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau.

Les comprimés peuvent être pris à jeun ou au cours d'un repas.

Ne pas prendre Oflocet en même temps que des antiacides (cf Interactions).

Une dose journalière jusqu'à 400 mg d'ofloxacine peut être administrée en 1 prise par jour. Dans ce cas, il est préférable d'administrer la dose le matin.

Au-delà de 400 mg d'ofloxacine par jour, il est impératif de séparer la dose journalière en 2 prises (à environ 12 heures d'intervalle).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à l'ofloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (Composition).
- Patients épileptiques.
- Patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones.
- Enfants ou adolescents en période de croissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)*.
- Femmes enceintes ou qui allaitent*.

* A partir des données observées en expérimentation animale, un risque d'atteinte du cartilage chez des êtres en croissance ne peut pas être complètement exclu.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections dues aux streptocoques et au pneumocoque :

Compte tenu du niveau de sensibilité des streptocoques et du pneumocoque à l'ofloxacine, l'ofloxacine n'est pas le traitement de première intention des infections dues aux streptocoques et au pneumocoque.

Infections urinaires :

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Les Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une corésistance aux fluoroquinolones, dont l'ofloxacine. En conséquence, l'ofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées, à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'ofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

Infections de l'appareil génital :

Les urétrites et cervicites gonococciques et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

L'ofloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à l'ofloxacine peut être exclue.

Pour les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par l'ofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à l'ofloxacine peut être exclue. Il est nécessaire d'associer l'ofloxacine à un antibiotique possédant un spectre d'activité antibactérienne complémentaire, actif sur les streptocoques et les anaérobies (par exemple, association de β-lactamines et d'inhibiteur de β-lactamase, ou association d'un macrolide ou antibiotiques apparentés ou β-lactamines avec un nitro-imidazolé...).

Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Chez l'enfant et l'adolescent :

L'ofloxacine ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance en raison d'une toxicité articulaire : arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations (cf Contre-indications). Toutefois, exceptionnellement, après documentation microbiologique et après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, la prescription d'ofloxacine peut être envisagée chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans (cette barrière d'âge est due à la forme pharmaceutique, considérant que toute prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route) et chez l'adolescent, pour le traitement exceptionnel de certaines infections sévères en échec de traitement conventionnel pour lesquelles les résultats des examens bactériologiques peuvent justifier l'utilisation d'ofloxacine.

Réactions bulleuses graves :

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves telles que syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell ont été rapportés avec l'ofloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si des réactions surviennent au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie ont été rapportées avec les fluoroquinolones après la première administration. Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent mettre en jeu le pronostic vital même dès la première prise. Dans ces cas, l'ofloxacine doit être interrompue et un traitement adapté (par exemple traitement du choc) doit être mis en place.

Diarrhée associée à Clostridium difficile :

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, survenant pendant ou jusqu'à 10 semaines après un traitement par ofloxacine, peut être le signe d'une colite associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse

(cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par ofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, l'ofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients prédisposés aux convulsions :
Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et déclencher des crises convulsives. L'ofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (cf Contre-indications).
Comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives.
Ces patients peuvent présenter des lésions préexistantes du système nerveux central, et recevoir un traitement concomitant par le fenbufène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables ou des médicaments abaissant le seuil épileptogène comme la théophylline (cf Interactions).
En cas de crises convulsives, le traitement par ofloxacine doit être interrompu.

Tendinites :
Les tendinites, rarement observées avec les quinolones, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Une tendinite et une rupture du tendon, parfois bilatérales, peuvent survenir dans les premières 48 heures suivant le début du traitement par ofloxacine et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après son arrêt. Le risque de tendinite et de rupture du tendon est augmenté chez les patients de plus de 60 ans et chez les patients sous corticoïdes. La dose journalière doit être adaptée chez le sujet âgé en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si l'ofloxacine leur est prescrite.
Tout patient doit consulter son médecin s'il présente des signes de tendinites. Si une tendinite est suspectée, le traitement par ofloxacine doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié (par exemple immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Le risque de survenue d'une arthropathie est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.
Concernant plus spécifiquement l'enfant, si des douleurs articulaires apparaissent au cours du traitement par l'ofloxacine, celui-ci doit être interrompu et l'articulation concernée mise au repos ; un avis spécialisé sera requis.

Patients insuffisants rénaux :
Du fait de l'excrétion essentiellement rénale de l'ofloxacine, la posologie doit être adaptée chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients avec antécédents de troubles psychotiques :
Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients prenant des fluoroquinolones dont l'ofloxacine. Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers des idées suicidaires ou vers des attitudes de mise en danger du patient lui-même incluant des tentatives de suicide, parfois après une seule dose d'ofloxacine (cf Effets indésirables). Dans les situations où un patient développe ces réactions, l'ofloxacine doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être instituées.
L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients aux antécédents de troubles psychotiques ou chez les patients ayant des troubles psychiatriques.

Patients insuffisants hépatiques/avec des altérations graves du foie :
L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique car le traitement peut provoquer des lésions du foie. Des cas d'hépatites fulminantes pouvant conduire à une insuffisance hépatique (y compris à issue fatale) ont été rapportés avec l'ofloxacine. Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, une coloration foncée des urines, un prurit ou un abdomen douloureux à la palpation (cf Effets indésirables).

Patients traités par antivitamine K :
Compte tenu de l'augmentation éventuelle des résultats de tests de coagulation (Temps de Quick/INR) et/ou des saignements chez des patients traités par fluoroquinolone dont l'ofloxacine, en association avec des traitements antivitamine K (par exemple, la warfarine), les tests de coagulation doivent être contrôlés lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante à l'ofloxacine (cf Interactions).

Myasthénie :
Les fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients présentant une myasthénie. Au cours du suivi post-commercialisation, des effets indésirables graves incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire ont été associés à la prise de fluoroquinolones chez des patients souffrant de myasthénie.
L'ofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Prévention de la photosensibilité :
Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'ofloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent éviter de s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons ultraviolets artificiels (lampes à bronzer, solarium), durant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement, pour éviter la photosensibilisation.

Infections secondaires :
Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'ofloxacine, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.
Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

Allongement de l'intervalle QT :
La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, y compris l'ofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :
- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) ;
- des manifestations cardiaques (telles qu'une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde ou une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, dans ces populations (cf Posologie/Mode d'administration : Chez le patient âgé, Interactions, Effets indésirables, Surdosage).

Dysglycémie :
Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (cf Effets indésirables).

Neuropathies périphériques :
Des neuropathies périphériques sensitives ou sensitivomotrices, qui peuvent survenir rapidement, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones dont l'ofloxacine. Le traitement par ofloxacine doit être arrêté si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de minimiser le risque possible d'une évolution irréversible (cf Effets indésirables).

Troubles de la vision :
En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
Les patients ayant un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase latent ou diagnostiqué peuvent être prédisposés à des réactions d'hémolyse s'ils sont traités par quinolones. Par conséquent, si l'ofloxacine doit être utilisée chez ces patients, il convient de surveiller la survenue potentielle d'une hémolyse.

Patients avec des désordres héréditaires rares :
Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant des désordres héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Interférence avec les tests de laboratoire :
La recherche d'opiacés ou de porphyrines dans les urines peut donner des résultats faussement positifs pendant le traitement par ofloxacine. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés ou de porphyrines par des méthodes de détection plus spécifiques.
L'activité de l'ofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* peut être de nature à négativer la recherche de BK, en particulier au cours de tuberculoses pulmonaire ou ostéoarticulaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

Antiacides, sucralfate, cations métalliques :
Des antiacides contenant l'aluminium (dont le sucralfate) et les hydroxydes de magnésium, le phosphate d'aluminium, le zinc, le fer, sont responsables de la réduction de l'absorption des comprimés d'ofloxacine. L'ofloxacine doit être administrée dans un délai approximativement de 2 heures des antiacides.

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables :
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été retrouvée entre l'ofloxacine et la théophylline au cours d'une étude clinique. Cependant une diminution prononcée du seuil épileptogène peut survenir lorsque les quinolones sont administrées simultanément à la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT :
Comme avec d'autres fluoroquinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antivitamines K :
Une augmentation des tests de la coagulation (PT/INR) et/ou des saignements pouvant être sévères ont été rapportés chez les patients traités par ofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple warfarine). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Glibenclamide :
L'ofloxacine peut provoquer une légère augmentation des concentrations sériques de glibenclamide si celui-ci est administré de façon concomitante. Il est par conséquent recommandé que les patients traités simultanément par l'ofloxacine fassent l'objet d'une surveillance particulièrement étroite.

Probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate :
Le probénécide abaisse la clairance totale de l'ofloxacine de 24 % et augmente l'aire sous la courbe de 16 %. Le mécanisme invoqué est une compétition ou une inhibition pour le transport actif dans le cadre de l'excrétion tubulaire rénale.
La prudence est recommandée lorsque l'ofloxacine est administrée simultanément à d'autres médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale (notamment probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate), en particulier en cas de traitement à forte dose.

Strontium :
Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance de l'ofloxacine (plus de deux heures, si possible).

A prendre en compte :

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :
Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

Mycophénolate mofétil :
Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sur la base de données limitées chez l'Homme, l'utilisation des fluoroquinolones au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation des risques de malformations majeures ou d'autres effets indésirables sur l'issue de la grossesse. Les études chez l'animal ont montré des lésions du cartilage articulaire chez les animaux immatures, mais pas d'effet tératogène. Par conséquent, l'ofloxacine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse (cf Contre-indications).
Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.
L'ofloxacine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. A cause du risque d'arthropathie et d'autres toxicités graves chez l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec l'ofloxacine (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des réactions (par exemple, sensations vertigineuses/vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et par conséquent constituent un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, conduire un véhicule ou utiliser une machine).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'information ci-dessous est basée sur les données provenant des essais cliniques et sur la longue expérience acquise après la mise sur le marché.
Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections fongiques, résistance bactérienne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anémie, anémie hémolytique, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, insuffisance médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique *, réaction anaphylactoïde *, angio-œdème *
Très rare	Choc anaphylactique *, choc anaphylactoïde *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Anorexie
Fréquence indéterminée	Hypoglycémie chez les patients diabétiques traités par des hypoglycémiants *, hyperglycémie, coma hypoglycémique
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Agitation, troubles du sommeil, insomnie
Rare	Troubles psychotiques (par exemple hallucination), anxiété, état confusionnel, cauchemars, dépression
Fréquence indéterminée	Troubles psychotiques et dépression mettant en danger le patient lui-même, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), nervosité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Rare	Somnolence, paresthésies, dysgueusie, parosmie
Très rare	Neuropathie sensorielle périphérique *, neuropathie sensitivomotrice périphérique *, convulsions, symptômes extrapyramidaux ou autres troubles de la coordination musculaire
Fréquence indéterminée	Tremblement, dyskinésie, agueusie, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Très rare	Acouphènes, perte de l'audition
Fréquence indéterminée	Difficultés auditives
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Arythmies ventriculaires, torsades de pointes (événements observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé par l'ECG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, rhinopharyngite
Rare	Dyspnée, bronchospasme
Fréquence indéterminée	Pneumonie allergique, dyspnée sévère
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements
Rare	Entérocolites, parfois hémorragiques
Très rare	Colites pseudomembraneuses *
Fréquence indéterminée	Dyspepsie, flatulence, constipation, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma- GT et/ou phosphatases alcalines), augmentation de la bilirubine sanguine
Très rare	Ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Hépatite pouvant être sévère. Des cas de lésions hépatiques graves, notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortelle, ont été signalés avec l'ofloxacine, principalement chez des patients souffrant d'affections hépatiques sous-jacentes. *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, Rash
Rare	Urticaire, bouffées de chaleur, hyperhidrose, éruption pustuleuse
Très rare	Érythème polymorphe, nécrolyse épidermique bulleuse, réaction de photosensibilisation *, éruption médicamenteuse, purpura vasculaire, vascularite pouvant conduire exceptionnellement à une nécrose cutanée
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption médicamenteuse, syndrome de Lyell, stomatite, dermatite exfoliative

Affections musculosquelettiques et systémiques et affections osseuses	
Rare	Tendinites
Très rare	Arthralgies, myalgies, rupture tendineuse (par exemple, tendon d'Achille) qui peut survenir dans les 48 heures après le début du traitement et peut être bilatérale
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse et/ou myopathie, faiblesse musculaire, déchirure musculaire, rupture musculaire, rupture de ligament, arthrite, possible aggravation de myasthénie *
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Augmentation de la créatinine sérique
Très rare	Insuffisance rénale aiguë
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle aiguë
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquence indéterminée	Crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie
Troubles généraux et conditions liées au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue, fièvre, douleur (incluant douleur du dos, de la poitrine et des extrémités)

* cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant : Arthropathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'analyse du recueil des cas de surdosage chez l'homme montre que le plus souvent il s'agit de patients âgés et que la cause de surdosage est, dans ⅓ des cas, l'absence d'adaptation de la dose à la fonction rénale.

Les signes les plus fréquents observés suite à un surdosage d'ofloxacine sont des symptômes du système nerveux central tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience et des crises convulsives, des allongements de l'intervalle QT, ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions de la muqueuse gastrique.

Des effets sur le SNC incluant état confusionnel, convulsion, hallucination et tremblement ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place.

Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique.

Il est utile de connaître la fonction rénale (créatininémie) pour juger des possibilités d'élimination du produit. Il est recommandé d'éviter un surmenage musculotendineux pendant les jours suivants et de reprendre ensuite progressivement l'activité physique habituelle. Une fraction de l'ofloxacine peut être éliminée du corps par hémodialyse. La dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire ne sont pas efficaces pour éliminer l'ofloxacine. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Un suivi électrocardiographique (ECG) doit être effectué en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

Une surveillance clinique neurologique doit être effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone (code ATC : J01MA01).

L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille quinolones, du groupe des fluoroquinolones.

Mode d'action :

Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour l'ofloxacine (2012.01.01, v.2.0)

Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	⩽ 0,5	> 1
Staphylococcus spp.	⩽ 1	> 1
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,12	> 4
Haemophilus influenzae	⩽ 0,5	> 0,5
Moraxella catarrhalis	⩽ 0,5	> 0,5
Neisseria gonorrhoeae	⩽ 0,12	> 0,25
Concentrations critiques non liées à l'espèce *	⩽ 0,5	> 1

* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis*[(1)], Corynébactéries[(2)], *Staphylococcus* méticilline-sensible, *Streptococcus*[(2)].
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Morganella morganii*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia* dont *Yersinia pestis*.
- Anaérobies : *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Chlamydiae*[(2)], *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*[(2)], *Ureaplasma urealyticum*[(2)].

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méticilline-résistant[(3)] .
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii*)[(4)], *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*[(4)], *Pseudomonas aeruginosa*[(4)], *Serratia*.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.
- Anaérobies : à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes*.

(1) *Bacillus anthracis* : aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.

(2) Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.

(3) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

(4) La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

Mycobactéries :

L'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

- Absorption :
  Après administration orale d'ofloxacine chez le sujet à jeun, l'absorption est importante et rapide, le pic sérique apparaissant au bout d'une heure en moyenne.
- Distribution :
  La concentration sérique maximale, après une prise unique de 200 mg, est comprise entre 2,5 et 3 µg/ml en moyenne et, après une prise unique de 400 mg, est de 4,7 à 6,5 µg/ml en moyenne.
  La demi-vie sérique d'élimination est de 7 heures, et est indépendante de la dose.
  Après administrations répétées, la concentration sérique n'est pas notablement augmentée (facteur multiplicatif de l'ordre de 1,5), ce qui traduit une faible accumulation plasmatique du produit.
  Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible : environ 10 %.
  Le volume apparent de distribution est élevé : environ 1,5 l/kg.
  L'ofloxacine présente une forte affinité tissulaire, les taux dans les tissus étant supérieurs aux concentrations sériques, notamment au niveau du parenchyme pulmonaire, des glandes salivaires, de la muqueuse oropharyngée, de la peau, du muscle, de l'os, de la prostate, des ganglions, des tissus de la sphère gynécologique, ainsi que dans la salive et le mucus bronchique.
- Élimination :
  La biotransformation est très faible (moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines).
  L'excrétion est essentiellement rénale (80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée).

Chez le sujet âgé :

Après une prise unique de 200 mg ou 400 mg, la demi-vie est allongée sans modification importante de la concentration sérique maximale.

Chez le sujet insuffisant rénal :

La demi-vie est allongée et les clairances totale et rénale sont diminuées en fonction du degré de l'atteinte rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament doit être conservé à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932903238 (1986 rév 09.01.17) 10 cp.
3400955542988 (1986 rév 09.01.17) 50 cp.

Prix : 10,41 € (boîte de 10 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 10,41 €. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

OFLOCET voie parentérale

ofloxacine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Fluoroquinolones

OFLOCET ® solution auriculaire

ofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution auriculaire à 1,5 mg/0,5 ml : Récipients unidoses de 0,5 ml, boîte de 20.

COMPOSITION *p unidose*

Ofloxacine (DCI) .... 1,5 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium qsp pH 6,5, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local des otorrhées purulentes :
- sur aérateur transtympanique,
- sur cavité d'évidement,
- sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instiller chaque matin la totalité du contenu du récipient unidose (soit environ 10 gouttes) dans le conduit auditif de l'oreille atteinte, et renouveler l'opération le soir.

La durée du traitement est habituellement de 7 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.

Instillation auriculaire.

Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille. Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe. Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'ofloxacine ou aux autres quinolones.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales. Interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Au moment de l'emploi, éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts, afin de limiter les risques de contamination.

Cette solution est présentée en récipient à usage unique. Le récipient unidose doit être jeté immédiatement après usage et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation : en effet, ce produit ne contenant pas de conservateur, il existe un risque de rapide contamination bactérienne.

Utiliser un récipient unidose pour chaque oreille si les deux oreilles sont atteintes.

Si au bout de 10 jours les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

En cas de déficit en G6PD, la prise de ce médicament par voie auriculaire est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rares cas d'otalgies et de réactions d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments otologiques, anti-infectieux (code ATC : S02AA).

L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis**, staphylococcus méti-S**.
- Aérobies à Gram - : acinetobacter, essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50-75 %), *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, campylobacter, *Citrobacter freundii* (15-25 %), *Enterobacter cloacae* (15-25 %), *Escherichia coli* (0-10 %), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca* (0-11 %), *Klebsiella pneumoniae* (0-25 %), legionella, *Morganella morganii*, neisseria, pasteurella, *Proteus mirabilis* (0-10 %), *Proteus vulgaris*, providencia (45-70 %), *Pseudomonas aeruginosa*** (45-85 %), salmonella, serratia (40-45 %), shigella, vibrio, yersinia.
- Anaérobies : mobiluncus, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : corynébactéries, streptococcus, *Streptococcus pneumoniae.*
- Autres : chlamydiae, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, staphylococcus méti-R***.
- Anaérobies : à l'exception de mobiluncus et *Propionibacterium acnes.*

* *Bacillus anthracis* : aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.

** Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

*** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries atypiques : l'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium*).

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'ofloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'adulte, les concentrations sériques d'ofloxacine 30 minutes après instillation unique de 10 gouttes de solution dosée à 0,3 % (soit 1,5 mg d'ofloxacine) sont inférieures ou égales à 0,002 µg/ml et après administrations répétées (10 gouttes toutes les 12 heures pendant 7 jours), comprises entre 0,002 et 0,012 µg/ml.

Chez l'enfant, les concentrations sériques d'ofloxacine après instillation unique sont inférieures ou égales à 0,013 µg/ml.

Le passage systémique de cette présentation d'ofloxacine est négligeable ; on constate une bonne diffusion à des concentrations élevées au siège de l'infection.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

Après ouverture : Après usage, le récipient unidose doit être jeté. Ne pas utiliser un récipient unidose déjà entamé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Détacher un récipient unidose de la plaquette.
- Tiédir le récipient unidose au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main.
- Ouvrir ce récipient unidose en effectuant une rotation au niveau du bouchon.
- Renverser le récipient unidose afin de faire descendre son contenu vers les extrémités et instiller la totalité du contenu dans le conduit auditif de l'oreille atteinte.
- Après administration, maintenir la tête penchée sur le côté pendant quelques minutes.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933986353 (1995, RCP rév 14.02.06).

Prix : 4,15 € (20 unidoses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

OGAST ®

lansoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule gastrorésistante à 15 mg (corps bleu et tête orange), *contenant des microgranules gastrorésistants* (blanc à blanc-brunâtre) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Gélule gastrorésistante à 30 mg (corps blanc et tête orange), *contenant des microgranules gastrorésistants* (blanc à blanc-brunâtre) : Boîte de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Lansoprazole	15 mg
ou	30 mg

Excipients (communs) : carbonate de magnésium lourd, microgranules neutres, saccharose, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, hydroxypropylcellulose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1) (dispersion à 30 pour cent), talc, macrogol 8000, dioxyde de titane, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule : tête :* gélatine, dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune ; *corps :* gélatine, dioxyde de titane ; indigotine (gél 15 mg).
Excipient à effet notoire : saccharose (29,9 mg/gél à 15 mg ; 59,8 mg/gél à 30 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Prévention de l'œsophagite par reflux.
- Éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *H. pylori*.
- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS.
- Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (cf Posologie/Mode d'administration) nécessitant un traitement continu par AINS.
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Ogast est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de l'ulcère duodénal :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement sera poursuivi, à la même posologie, pendant 2 semaines supplémentaires.

Traitement de l'ulcère gastrique :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. L'ulcère cicatrise habituellement en 4 semaines, mais chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.

Œsophagite par reflux :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez les patients dont la guérison n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.

Prévention de l'œsophagite par reflux :
15 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 30 mg par jour si nécessaire.

Éradication de Helicobacter pylori :
Le choix du traitement associé approprié doit se faire selon les recommandations locales officielles concernant la résistance bactérienne, la durée de traitement (habituellement de 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours), et l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.
La posologie recommandée est de 30 mg d'Ogast deux fois par jour pendant 7 jours en association avec l'une des combinaisons suivantes :

- 250-500 mg de clarithromycine deux fois par jour + 1 g d'amoxicilline deux fois par jour,
- 250 mg de clarithromycine deux fois par jour + 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour.

Les taux d'éradication de *H. pylori* jusqu'à 90 % sont obtenus lorsque la clarithromycine est associée à Ogast et à l'amoxicilline ou au métronidazole.
Six mois après la réussite du traitement d'éradication, le risque de réinfection est faible et la rechute est par conséquent improbable.
L'utilisation d'une posologie comprenant 30 mg de lansoprazole deux fois par jour, 1 g d'amoxicilline deux fois par jour et 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour a également été étudiée. En utilisant cette association, on a observé des taux d'éradication plus faibles que pour des posologies impliquant la clarithromycine. Elles peuvent être adaptées pour les patients ne pouvant pas prendre de clarithromycine dans le cadre du traitement d'éradication, lorsque les taux locaux de résistance au métronidazole sont faibles.

Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS :
30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez des patients dont la cicatrisation n'est pas complète, le traitement peut être poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires. Chez les patients à risque ou atteints d'ulcères difficiles à cicatriser, une durée de traitement plus longue et/ou une plus forte dose peut être utilisée.

Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (âgés de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS :
15 mg une fois par jour. En cas d'échec du traitement, la posologie de 30 mg une fois par jour doit être utilisée.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La posologie recommandée est de 15 mg ou de 30 mg par jour. Le soulagement des symptômes est obtenu rapidement. Un ajustement individuel de la posologie doit être envisagé. Si les symptômes ne sont pas soulagés dans les 4 semaines avec une posologie quotidienne de 30 mg, des examens complémentaires sont recommandés.

Syndrome de Zollinger-Ellison :
La posologie initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Des posologies journalières jusqu'à 180 mg ont été utilisées. Si la posologie journalière requise dépasse 120 mg, elle devra être divisée et administrée en deux prises.

Patients insuffisants rénaux :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients insuffisants hépatiques :
Les patients atteints de maladies hépatiques sévères ou modérées doivent être maintenus sous surveillance régulière et une réduction de 50 % de la dose journalière est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Sujets âgés :
En raison de la clairance réduite du lansoprazole chez les sujets âgés, un ajustement individuel de la dose peut être nécessaire. Une dose journalière de 30 mg ne doit pas être dépassée chez les sujets âgés, sauf s'il existe des indications cliniques pertinentes.

Population pédiatrique :
En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation d'Ogast n'est pas recommandée chez l'enfant (cf Pharmacocinétique).
Le traitement chez les nourrissons de moins de un an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour un effet optimal, Ogast doit être pris une fois par jour le matin, sauf dans le cas d'une éradication de *H. pylori* pour lequel le traitement doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. Ogast doit être pris au moins 30 minutes avant les repas (cf Pharmacocinétique). Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide.
Pour les patients ayant des difficultés de déglutition, les études et la pratique clinique suggèrent que les gélules peuvent être ouvertes et les microgranules mélangés à une petite quantité d'eau, de jus de pomme ou de tomate, ou saupoudrés dans une petite quantité de nourriture non solide (exemple : yaourt, compote de pomme) pour faciliter l'administration. Les gélules peuvent également être ouvertes et les microgranules mélangés à 40 ml de jus de pomme pour l'administration par sonde nasogastrique (cf Pharmacocinétique). Après préparation de la suspension ou du mélange, le médicament doit être immédiatement administré.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme avec tous les autres traitements anti-ulcéreux, la possibilité de tumeur gastrique maligne doit être écartée lors du traitement de l'ulcère gastrique avec le lansoprazole car ce dernier peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic.
L'administration concomitante du lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, pour lesquels l'absorption dépend du pH gastrique, tels que atazanavir et nelfinavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le lansoprazole, pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12 :
Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.
Le lansoprazole doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Le lansoprazole, comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut augmenter les taux de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Cela peut conduire à une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter*, et *Clostridium difficile*.
Chez les patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux, la possibilité d'infection par *H. pylori* comme facteur étiologique doit être envisagée.
Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques pour le traitement d'éradication de *H. pylori*, alors les conditions d'utilisation de ces antibiotiques doivent également être suivies.
En raison de données de sécurité d'emploi limitées chez les patients sous traitement d'entretien pendant plus d'un an, un suivi régulier du traitement et une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque doivent être régulièrement réalisés chez ces patients.
De très rares cas de colite ont été rapportés chez des patients sous lansoprazole. Par conséquent, dans le cas de diarrhée sévère et/ou persistante, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Le traitement de la prévention d'ulcération peptique des patients nécessitant un traitement continu par AINS doit être limité aux patients à haut risque (exemple : antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, perforation ou ulcère, âge avancé, association médicamenteuse connue pour augmenter la probabilité d'apparition d'événements indésirables des voies digestives hautes [exemple : corticoïdes ou anticoagulants], présence d'un facteur grave de comorbidité ou utilisation prolongée d'AINS aux doses maximales recommandées).
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent modérément augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Ogast. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire :
L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Ogast doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Effets du lansoprazole sur d'autres médicaments :

Médicaments avec absorption pH-dépendante :
Le lansoprazole peut interférer avec l'absorption de médicaments pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale.

- Inhibiteurs de la protéase du VIH : l'administration concomitante du lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, pour lesquels l'absorption est pH-dépendante, tels que atazanavir et nelfinavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Kétoconazole et itraconazole : l'absorption de kétoconazole et d'itraconazole au niveau du tractus gastro-intestinal est augmentée en présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole peut induire des concentrations inférieures au seuil thérapeutique de kétoconazole et d'itraconazole et l'association doit être évitée.
- Digoxine : l'association de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une augmentation de concentration plasmatique de digoxine. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent par conséquent être surveillées et la dose de digoxine ajustée si nécessaire au début et à la fin du traitement par lansoprazole.

Méthotrexate :
L'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate peut augmenter et prolonger les taux sanguins de méthotrexate et/ou ses métabolites pouvant mener à une toxicité du méthotrexate. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, un arrêt temporaire du traitement par le lansoprazole doit être envisagé.

Warfarine :
L'association de 60 mg de lansoprazole et de la warfarine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine ou l'INR. Cependant, quelques cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés lors de l'administration concomitante de warfarine et d'IPP. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. En conséquence, chez les patients traités simultanément par le lansoprazole et la warfarine, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé, particulièrement au début et à l'arrêt d'un traitement concomitant.

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 :
Le lansoprazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prudence est recommandée lors de l'association du lansoprazole avec des médicaments métabolisés par cette enzyme et présentant une faible marge thérapeutique.

- Théophylline : le lansoprazole réduit la concentration plasmatique de la théophylline, ce qui peut diminuer l'effet clinique attendu. Le patient doit être sous surveillance en cas d'administration concomitante de lansoprazole et de théophylline.
- Tacrolimus : l'administration concomitante de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques de tacrolimus (un substrat du CYP3A et de la P-gp). La prise de lansoprazole augmente le taux moyen de tacrolimus jusqu'à 81 %. La surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus est recommandée au début ou à la fin du traitement par lansoprazole.

Médicaments transportés par la glycoprotéine-P :
Une inhibition de la glycoprotéine-P (P-gp) par le lansoprazole a été observée *in vitro*. La pertinence clinique en est inconnue.

Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole :

Médicaments inhibant le CYP2C19 :

- Fluvoxamine : une diminution de la dose peut être envisagée lors de l'association du lansoprazole avec la fluvoxamine, inhibiteur du CYP2C19. Les concentrations plasmatiques du lansoprazole sont augmentées jusqu'à 4 fois la normale.

Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4 :

- Des inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent sensiblement réduire les concentrations plasmatiques du lansoprazole.

Autres :

- Sucralfate/Anti-acides : le sucralfate et les anti-acides peuvent diminuer la biodisponibilité du lansoprazole. Par conséquent, le lansoprazole doit être pris au moins 1 heure après la prise de ces médicaments.

Aucune interaction significative sur le plan clinique entre le lansoprazole et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été démontrée, bien qu'aucune étude d'interaction formelle n'ait été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.
Par conséquent, l'utilisation du lansoprazole n'est pas recommandée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lansoprazole dans le lait.
Une décision doit être prise soit de continuer/interrompre l'allaitement soit de continuer/interrompre le traitement avec lansoprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Aucune donnée concernant l'effet du lansoprazole sur la fertilité humaine n'est disponible. Le lansoprazole n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables, tels qu'étourdissements, vertiges, troubles visuels et somnolence peuvent survenir (cf Effets indésirables). Dans ces conditions, la capacité à réagir peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies comme : fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie, éosinophilie, leucopénie
Rare	Anémie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie

Affections du système immunitaire	
Très rare	Choc anaphylactique
Trouble du métabolisme et de la nutrition	
Indéterminé	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression
Rare	Insomnie, hallucination, confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Rare	Impatiences, vertige, paresthésie, somnolence, tremblements
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence, sécheresse de la bouche ou de la gorge, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare	Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite, perturbations du goût
Très rare	Colite, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation du taux des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, démangeaisons, rash
Rare	Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Indéterminé	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème
Rare	Fièvre, hyperhydrose, angiœdème, anorexie, impuissance
Investigations	
Très rare	Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage par lansoprazole chez l'homme ne sont pas connus (bien que la toxicité aiguë soit vraisemblablement faible) et, par conséquent, aucune conduite à tenir concernant le traitement ne peut être précisée. Cependant, des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole *per os* et jusqu'à 90 mg de lansoprazole par voie intraveineuse ont été administrées au cours des essais cliniques sans entraîner d'effets indésirables significatifs.
Veuillez vous référer à la rubrique Effets indésirables concernant les symptômes éventuels d'un surdosage de lansoprazole.
Dans le cas d'un surdosage suspecté, le patient doit être surveillé. Le lansoprazole n'est pas significativement éliminé par hémodialyse. Si nécessaire, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon ainsi qu'un traitement symptomatique sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC03).
Le lansoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. Il permet d'inhiber le dernier stade de formation de l'acide gastrique en inhibant l'activité de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase au niveau des cellules pariétales de l'estomac. L'inhibition est réversible et dose-dépendante. Ses effets s'exercent à la fois sur les sécrétions d'acide gastrique basale et stimulée. Le lansoprazole se concentre dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide et réagit avec le groupe sulfohydrique de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase entraînant une inhibition de l'activité de l'enzyme.
Effet sur la sécrétion d'acide gastrique :
Le lansoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons des cellules pariétales. Une dose orale unique de lansoprazole inhibe d'environ 80 % la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Après administration quotidienne répétée pendant une période de sept jours, environ 90 % de la sécrétion gastrique est inhibée. Il a un effet semblable sur la sécrétion d'acide gastrique basale. Une administration orale unique de 30 mg réduit la sécrétion basale d'environ 70 % ; les symptômes des patients sont donc améliorés dès la première dose. Après 8 jours d'administration répétée, la réduction est d'environ 85 %. Un soulagement rapide des symptômes est obtenu avec une gélule (30 mg) par jour, et la plupart des patients présentant un ulcère duodénal guérissent en 2 semaines, les patients présentant un ulcère gastrique ou une œsophagite par reflux en 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel les antibiotiques appropriés peuvent être efficaces contre *H. pylori*.
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lansoprazole est un racémique de deux énantiomères actifs qui sont biotransformés en la forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales. Étant donné que le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acidité gastrique, il est administré *per os* sous forme gastrorésistante pour une absorption systémique.
Absorption et distribution :
La biodisponibilité du lansoprazole en dose unique est élevée (80-90 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5 à 2,0 heures. La prise alimentaire ralentit le taux d'absorption du lansoprazole et réduit sa biodisponibilité d'environ 50 %. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %.
Des études ont montré que les microgranules provenant de l'ouverture d'une gélule donnent une aire sous la courbe (ASC) équivalente à la gélule intacte si les microgranules sont mélangés dans une petite quantité de jus d'orange, de jus de pomme ou de jus de tomate, ou mélangés à une cuillère à soupe de compote de pomme ou de poire, ou saupoudrés sur une cuillère à soupe de yaourt, de crème dessert ou de fromage frais. Une ASC équivalente a également été retrouvée pour les microgranules mélangés à du jus de pomme administrés par sonde nasogastrique.
Biotransformation et élimination :
Le lansoprazole est principalement métabolisé par le foie et les métabolites sont excrétés par les voies rénale et biliaire. Le métabolisme du lansoprazole est principalement catalysé par l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue également à son métabolisme. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole est comprise entre 1,0 et 2,0 heures selon les doses unique ou multiples administrées à des sujets sains. Il n'existe pas de preuve d'accumulation après des doses multiples chez des sujets sains. Les dérivés sulfone, sulfite et 5-hydroxyle du lansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites ont une activité antisécrétoire faible ou inexistante.
Une étude avec du lansoprazole marqué au ^{14}C indique qu'environ un tiers de la quantité administrée a été excrétée dans l'urine et deux tiers dans les fèces.
Pharmacocinétique chez les patients âgés :
La clairance du lansoprazole est réduite chez les sujets âgés avec une demi-vie d'élimination augmentée approximativement de 50 % à 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales ne sont pas augmentées chez les personnes âgées.
Pharmacocinétique dans la population pédiatrique :
L'évaluation de la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a montré une exposition similaire à celle des adultes avec des doses de 15 mg pour ceux pesant moins de 30 kg et 30 mg pour ceux au-dessus. L'étude d'une dose de 17 mg/m^2 de surface corporelle ou de 1 mg/kg de poids corporel a montré une exposition comparable du lansoprazole chez les enfants âgés de 2-3 mois à un an comparé aux adultes.
Une plus forte exposition au lansoprazole comparé aux adultes a été signalée chez des enfants de moins de 2-3 mois avec des doses de 1,0 mg/kg et 0,5 mg/kg de poids corporel données en dose unique.
Pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique :
L'exposition au lansoprazole est doublée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère et encore plus forte chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.
Métaboliseurs lents du CYP2C19 :
Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique, et 2 à 6 % de la population, appelée métaboliseurs lents (ML), sont homozygotes pour la mutation allélique du CYP2C19 et présentent donc un déficit en enzyme CYP2C19 fonctionnelle. L'exposition au lansoprazole est multipliée plusieurs fois chez les ML par rapport aux métaboliseurs rapides (MR).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, toxicité sur les fonctions de reproduction ou génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans deux études de carcinogénicité conduites chez le rat, le lansoprazole a engendré des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose et des carcinoïdes cellulaires ECL associés à une hypergastrinémie en rapport avec l'inhibition de la sécrétion acide. Une métaplasie intestinale a également été observée, ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig et des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, une atrophie rétinienne a été observée. Ceci n'a pas été constaté chez le singe, le chien et la souris.
Chez la souris, au cours des études de carcinogénicité, sont apparus des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose, des tumeurs hépatiques et des adénomes du rete testis.
La pertinence clinique de cette découverte n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934548420 (1996, RCP rév 03.08.17) 30 gél 15 mg.
3400934455186 (1997, RCP rév 03.08.17) 28 gél 30 mg.
Prix : 8,81 € (30 gélules à 15 mg).
8,57 € (28 gélules à 30 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

OGASTORO ® 15 mg et 30 mg
lansoprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé orodispersible à 15 mg (blanc à blanc jaunâtre, contenant des microgranules gastrorésistants orange à brun foncé) *et à 30 mg* (blanc à blanc jaunâtre, contenant des microgranules gastrorésistants orange à brun foncé) *:* Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Lansoprazole	15 mg
ou	30 mg

Excipients (communs) : microgranules de lactose monohydraté et de cellulose microcristalline, carbonate de magnésium, L-hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), talc, mannitol (E421), dispersion de copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1 : 1) à 30 %, dispersion de polyacrylate à 30 %, macrogol 8000, monostéarate de glycérol, polysorbate 80, citrate de triéthyle, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge, acide citrique anhydre (E330), cellulose microcristalline, crospovidone, arôme fraise Durarome 860017 TD0590, aspartame (E951), stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : lactose (15 mg/cp à 15 mg ; 30 mg/cp à 30 mg), aspartame (4,5 mg/cp à 15 mg ; 9 mg/cp à 30 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Prévention de l'œsophagite par reflux.
- Éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *H. pylori*.
- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS.
- Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (cf Posologie/Mode d'administration) nécessitant un traitement continu par AINS.
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Ogastoro est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Traitement de l'ulcère duodénal :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Chez des patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement sera poursuivi, à la même posologie, pendant 2 semaines supplémentaires.
Traitement de l'ulcère gastrique :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. L'ulcère cicatrise habituellement en 4 semaines, mais chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.
Œsophagite par reflux :
La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez des patients dont la guérison n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.
Prévention de l'œsophagite par reflux :
15 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 30 mg par jour si nécessaire.
Éradication de Helicobacter pylori :
Le choix du traitement associé approprié se fait selon les recommandations locales officielles concernant la résistance bactérienne, la durée de traitement (habituellement de 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours), et l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.
La posologie recommandée est de 30 mg d'Ogastoro, deux fois par jour pendant 7 jours en association avec l'une des combinaisons suivantes :
- 250-500 mg de clarithromycine deux fois par jour + 1 g d'amoxicilline deux fois par jour.
- 250 mg de clarithromycine deux fois par jour + 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour.

Les taux d'éradication de *H. pylori* jusqu'à 90 % sont obtenus lorsque la clarithromycine est associée à Ogastoro et à l'amoxicilline ou au métronidazole.
Six mois après la réussite du traitement d'éradication, le risque de réinfection est faible et la rechute est par conséquent improbable.
L'utilisation d'une posologie comprenant 30 mg de lansoprazole deux fois par jour, 1 g d'amoxicilline deux fois par jour et 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour a également été étudiée. En utilisant cette association, on a observé des taux d'éradication plus faibles que pour des posologies impliquant la clarithromycine. Elles peuvent être adaptées pour les patients ne pouvant pas prendre de clarithromycine dans le cadre du traitement d'éradication, lorsque les taux locaux de résistance au métronidazole sont faibles.
Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS :
30 mg une fois par jour pendant quatre semaines. Chez des patients dont la cicatrisation n'est pas complète, le traitement peut être poursuivi pendant quatre semaines supplémentaires. Chez les patients à risque ou atteints d'ulcères difficiles à cicatriser, une durée de traitement plus longue et/ou une plus forte dose peut être utilisée.
Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (âgés de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS :
15 mg une fois par jour. En cas d'échec du traitement, la posologie de 30 mg une fois par jour doit être utilisée.
Reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La posologie recommandée est de 15 mg ou de 30 mg par jour. Le soulagement des symptômes est obtenu rapidement. Un ajustement individuel de la posologie doit être envisagé. Si les symptômes ne sont pas soulagés dans les 4 semaines avec une posologie quotidienne de 30 mg, des examens complémentaires sont recommandés.
Syndrome de Zollinger-Ellison :
La posologie initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Des posologies journalières jusqu'à 180 mg ont été utilisées. Si la posologie journalière requise dépasse 120 mg, elle devra être divisée et administrée en deux prises.
Patients insuffisants rénaux :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Patients insuffisants hépatiques :
Les patients atteints de maladies hépatiques sévères ou modérées doivent être maintenus sous surveillance régulière et une réduction de 50 % de la dose journalière est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
En raison de la clairance réduite du lansoprazole chez les sujets âgés, un ajustement individuel de la dose peut être nécessaire. Une dose journalière de 30 mg ne doit pas être dépassée chez les sujets âgés, sauf s'il existe des indications cliniques pertinentes.
Population pédiatrique :
En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation d'Ogastoro n'est pas recommandée chez l'enfant (cf Pharmacocinétique).
Le traitement chez les nourrissons de moins de un an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.
MODE D'ADMINISTRATION :
Pour un effet optimal, Ogastoro doit être pris une fois par jour le matin, sauf dans le cas d'une éradication de *H. pylori*, pour lequel le traitement doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. Ogastoro

doit être pris au moins 30 minutes avant les repas (cf Pharmacocinétique).
Ogastoro a un arôme de fraise et doit être placé sur la langue, puis sucé doucement. Le comprimé se délite rapidement dans la bouche, libérant les microgranules gastrorésistants qui sont avalés avec la salive du patient. Le comprimé peut également être avalé entier avec un verre d'eau.
Les comprimés orodispersibles peuvent être délités dans une petite quantité d'eau et administrés via une sonde nasogastrique ou une seringue orale.

Administration par sonde gastrique* :

- Oter le piston de la seringue (une seringue d'au moins 5 ml pour Ogastoro 15 mg et d'au moins 10 ml pour Ogastoro 30 mg).
- Mettre le comprimé dans le corps de la seringue.
- Remettre le piston sur la seringue.
- Mettre 4 ml (pour Ogastoro 15 mg) ou 10 ml (pour Ogastoro 30 mg) d'eau du robinet dans la seringue.
- Retourner la seringue et faire pénétrer 1 ml d'air supplémentaire.
- Secouer doucement la seringue pendant 10-20 secondes jusqu'à ce que le comprimé soit dissout.
- Raccorder la seringue sur la sonde et vider le contenu de la seringue dans la sonde gastrique.
- Remplir à nouveau la seringue avec 2-5 ml d'eau du robinet puis administrer le contenu dans la sonde.

* Les études ont été réalisées avec une sonde gastrique de 8 French.

Administration orale par une seringue :

- Oter le piston de la seringue (une seringue d'au moins 5 ml pour Ogastoro 15 mg et d'au moins 10 ml pour Ogastoro 30 mg).
- Mettre le comprimé dans le corps de la seringue.
- Remettre le piston sur la seringue.
- Mettre 4 ml (pour Ogastoro 15 mg) ou 10 ml (pour Ogastoro 30 mg) d'eau du robinet dans la seringue.
- Retourner la seringue et faire pénétrer 1 ml d'air supplémentaire.
- Secouer doucement la seringue pendant 10-20 secondes jusqu'à ce que le comprimé soit dissout.
- Le contenu peut être vidé directement dans la bouche.
- Remplir à nouveau la seringue avec 2-5 ml d'eau du robinet afin de rincer la seringue et vider la seringue dans la bouche.
- Répéter si nécessaire l'étape précédente.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison de la présence d'aspartame, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme avec tous les autres traitements anti-ulcéreux, la possibilité de tumeur gastrique maligne doit être écartée lors du traitement de l'ulcère gastrique avec le lansoprazole car ce dernier peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic.
L'administration concomitante du lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, pour lesquels l'absorption dépend du pH gastrique, tels que atazanavir et nelfinavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).
Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le lansoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12 :

Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.
Le lansoprazole doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Le lansoprazole, comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), peut augmenter les taux de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Cela peut conduire à une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter*, et *Clostridium difficile.*
Chez les patients souffrant d'ulcères gastro-duodénaux, la possibilité d'infection par *H. pylori* comme facteur étiologique doit être envisagée.
Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques pour le traitement d'éradication de *H. pylori*, alors les conditions d'utilisation de ces antibiotiques doivent également être suivies.
En raison de données de sécurité d'emploi limitées chez les patients sous traitement d'entretien depuis plus d'un an, un suivi régulier du traitement et une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque doivent être régulièrement réalisés chez ces patients.
De très rares cas de colite ont été rapportés chez des patients sous lansoprazole. Par conséquent, dans le cas de diarrhée sévère et/ou persistante, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Le traitement de la prévention d'ulcération peptique des patients nécessitant un traitement continu par AINS doit être limité aux patients à haut risque (exemple : antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, perforation ou ulcère, âge avancé, association médicamenteuse connue pour augmenter la probabilité d'apparition d'événements indésirables des voies digestives hautes [exemple : corticoïdes ou anticoagulants], présence d'un facteur grave de comorbidité ou utilisation prolongée d'AINS aux doses maximales recommandées).
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent modérément augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Ogastoro. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire :

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Ogastoro doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Effets du lansoprazole sur d'autres médicaments :

Médicaments avec absorption pH-dépendante :

Le lansoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale.

- Inhibiteurs de la protéase du VIH : l'administration concomitante du lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, pour lesquels l'absorption est pH-dépendante, tels que atazanavir et nelfinavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Kétoconazole et itraconazole : l'absorption de kétoconazole et d'itraconazole au niveau du tractus gastro-intestinal est augmentée en présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole peut induire des concentrations inférieures au seuil thérapeutique de kétoconazole et d'itraconazole et l'association doit être évitée.
- Digoxine : l'association de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une augmentation de concentration plasmatique de digoxine. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent par conséquent être surveillées et la dose de digoxine ajustée si nécessaire au début et à la fin du traitement par lansoprazole.

Méthotrexate :

L'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate peut augmenter et prolonger les taux sanguins de méthotrexate et/ou ses métabolites pouvant mener à une toxicité du méthotrexate. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, un arrêt temporaire du traitement par le lansoprazole doit être envisagé.

Warfarine :

L'association de 60 mg de lansoprazole et de la warfarine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine ou l'INR. Cependant, quelques cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés lors de l'administration concomitante de warfarine et d'IPP. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. En conséquence, chez les patients traités simultanément par le lansoprazole et la warfarine, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé, particulièrement au début et à l'arrêt d'un traitement concomitant.

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 :

Le lansoprazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prudence est recommandée lors de l'association du lansoprazole avec des médicaments métabolisés par cette enzyme et présentant une marge thérapeutique étroite.

- Théophylline : le lansoprazole réduit la concentration plasmatique de la théophylline, ce qui peut diminuer l'effet clinique attendu. Le patient doit être sous surveillance en cas d'administration concomitante de lansoprazole et de théophylline.
- Tacrolimus : l'administration concomitante de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques de tacrolimus (un substrat du CYP3A et de la P-gp). La prise de lansoprazole augmente le taux moyen de tacrolimus jusqu'à 81 %. La surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus est recommandée au début ou à la fin du traitement par lansoprazole.

Médicaments transportés par la glycoprotéine-P :

- Une inhibition de la glycoprotéine-P (P-gp) par le lansoprazole a été observée *in vitro*. La pertinence clinique en est inconnue.

Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole :

Médicaments inhibant le CYP2C19 :

- Fluvoxamine : une diminution de la dose peut être envisagée lors de l'association du lansoprazole avec la fluvoxamine, inhibiteur du CYP2C19. Les concentrations plasmatiques du lansoprazole sont augmentées jusqu'à 4 fois la normale.

Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4 :

- Des inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent sensiblement réduire les concentrations plasmatiques du lansoprazole.

Autres :

- Sucralfate/Anti-acides : le sucralfate et les anti-acides peuvent diminuer la biodisponibilité du lansoprazole. Par conséquent, le lansoprazole doit être pris au moins 1 heure après la prise de ces médicaments.

Aucune interaction significative sur le plan clinique entre le lansoprazole et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été démontrée, bien qu'aucune étude d'interaction formelle n'ait été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.
Par conséquent, l'utilisation du lansoprazole n'est pas recommandée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lansoprazole dans le lait.
Une décision doit être prise soit de continuer/interrompre l'allaitement soit de continuer/interrompre le traitement avec lansoprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée concernant l'effet du lansoprazole sur la fertilité humaine n'est disponible. Le lansoprazole n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables, tels qu'étourdissements, vertiges, troubles visuels et somnolence peuvent survenir (cf Effets indésirables). Dans ces conditions, la capacité à réagir peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies comme : fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie, éosinophilie, leucopénie
Rare	Anémie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Choc anaphylactique
Trouble du métabolisme et de la nutrition	
Indéterminé	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression
Rare	Insomnie, hallucination, confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Rare	Impatiences, vertige, paresthésie, somnolence, tremblements
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence, sécheresse de la bouche ou de la gorge, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare	Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite, perturbations du goût
Très rare	Colite, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation du taux des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, démangeaisons, rash
Rare	Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Indéterminé	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème
Rare	Fièvre, hyperhydrose, angiœdème, anorexie, impuissance
Investigations	
Très rare	Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage par lansoprazole chez l'homme ne sont pas connus (bien que la toxicité aiguë soit vraisemblablement faible) et, par conséquent, aucune conduite à tenir concernant le traitement ne peut être précisée. Cependant, des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole *per os* et jusqu'à 90 mg de lansoprazole par voie intraveineuse ont été administrées au cours des essais cliniques sans entraîner d'effets indésirables significatifs.
Veuillez vous référer à la rubrique Effets indésirables concernant les symptômes éventuels d'un surdosage de lansoprazole.
Dans le cas d'un surdosage suspecté, le patient doit être surveillé. Le lansoprazole n'est pas significativement éliminé par hémodialyse. Si nécessaire, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon ainsi qu'un traitement symptomatique sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC03).
Le lansoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. Il permet d'inhiber le dernier stade de formation de l'acide gastrique en inhibant l'activité de la pompe à protons H^+ /K^+ ATPase au niveau des cellules pariétales de l'estomac. L'inhibition est réversible et dose-dépendante. Ses effets s'exercent à la fois sur les sécrétions d'acide gastrique basale et stimulée. Le lansoprazole se concentre dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide et réagit avec le groupe sulfohydrique de la pompe à protons H^+ /K^+ ATPase entraînant une inhibition de l'activité de l'enzyme.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique :

Le lansoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons des cellules pariétales. Une dose orale unique de lansoprazole inhibe d'environ 80 % la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Après administration quotidienne répétée pendant une période de sept jours, environ 90 % de la sécrétion gastrique est inhibée. Il a un effet semblable sur la sécrétion d'acide gastrique basale. Une administration orale unique de 30 mg réduit la sécrétion basale d'environ 70 % ; les symptômes des patients sont donc améliorés dès la première dose. Après 8 jours d'administration répétée, la réduction est d'environ 85 %. Un soulagement rapide

des symptômes est obtenu avec un comprimé orodispersible (30 mg) par jour, et la plupart des patients présentant un ulcère duodénal guérissent en 2 semaines, les patients présentant un ulcère gastrique ou une œsophagite par reflux en 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel les antibiotiques appropriés peuvent être efficaces contre *H. pylori.*

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lansoprazole est un racémique de deux énantiomères actifs qui sont biotransformés en la forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales. Étant donné que le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acidité gastrique, il est administré *per os* sous forme gastrorésistante pour une absorption systémique.

Absorption et distribution :

La biodisponibilité du lansoprazole en dose unique est élevée (80-90 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5 à 2,0 heures. La prise alimentaire ralentit le taux d'absorption du lansoprazole et réduit sa biodisponibilité d'environ 50 %. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Des études ont montré que les comprimés orodispersibles délités dans une petite quantité d'eau et administrés via une seringue directement dans la bouche ou administrés via une sonde nasogastrique ont une aire sous la courbe (ASC) équivalente à celle du mode d'administration habituel.

Biotransformation et élimination :

Le lansoprazole est principalement métabolisé par le foie et les métabolites sont excrétés par les voies rénale et biliaire. Le métabolisme du lansoprazole est principalement catalysé par l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue également à son métabolisme. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole est comprise entre 1,0 et 2,0 heures selon les doses unique ou multiples administrées à des sujets sains. Il n'existe pas de preuve d'accumulation après des doses multiples chez des sujets sains. Les dérivés sulfone, sulfite et 5-hydroxyle du lansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites ont une activité antisécrétoire faible ou inexistante.

Une étude avec du lansoprazole marqué au ^{14}C indique qu'environ un tiers de la quantité administrée a été excrétée dans l'urine et deux tiers dans les fèces.

Pharmacocinétique chez les patients âgés :

La clairance du lansoprazole est réduite chez les sujets âgés avec une demi-vie d'élimination augmentée approximativement de 50 % à 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales ne sont pas augmentées chez les personnes âgées.

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique :

L'évaluation de la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a montré une exposition similaire à celle des adultes avec des doses de 15 mg pour ceux pesant moins de 30 kg et 30 mg pour ceux au-dessus. L'étude d'une dose de 17 mg/m^2 de surface corporelle ou de 1 mg/kg de poids corporel a montré une exposition comparable du lansoprazole chez les enfants âgés de 2-3 mois à un an comparé aux adultes.

Une plus forte exposition au lansoprazole comparé aux adultes a été signalée chez des enfants de moins de 2-3 mois avec des doses de 1,0 mg/kg et 0,5 mg/kg de poids corporel données en dose unique.

Pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique :

L'exposition au lansoprazole est doublée chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère et encore plus forte chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Métaboliseurs lents du CYP2C19 :

Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique, et 2 à 6 % de la population, appelés métaboliseurs lents (ML), sont homozygotes pour la mutation allélique du CYP2C19 et présentent donc un déficit en enzyme CYP2C19 fonctionnelle. L'exposition au lansoprazole est multipliée plusieurs fois chez les ML par rapport aux métaboliseurs rapides (MR).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, toxicité sur les fonctions de reproduction ou génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans deux études de carcinogénicité conduites chez le rat, le lansoprazole a engendré des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose et des carcinoïdes cellulaires ECL associés à une hypergastrinémie en rapport avec l'inhibition de la sécrétion acide. Une métaplasie intestinale a également été observée, ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig et des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, une atrophie rétinienne a été observée. Ceci n'a pas été constaté chez le singe, le chien et la souris.

Chez la souris, au cours des études de carcinogénicité, sont apparus des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose, des tumeurs hépatiques et des adénomes du rete testis.

La pertinence clinique de cette découverte n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400939239521 (2009, RCP rév 12.05.17) 14 cp 15 mg.
3400939239699 (2009, RCP rév 12.05.17) 28 cp 15 mg.
3400939239811 (2009, RCP rév 12.05.17) 14 cp 30 mg.
3400939239989 (2009, RCP rév 12.05.17) 28 cp 30 mg.

Prix : 3,93 € (14 comprimés à 15 mg).
8,19 € (28 comprimés à 15 mg).
4,11 € (14 comprimés à 30 mg).
8,57 € (28 comprimés à 30 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

OKIMUS ®

quinine, aubépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	p cp
Quinine benzoate	80 mg
(soit en quinine anhydre : 60,56 mg/cp)	
Aubépine, extrait sec	60 mg

Excipients : kieselguhr (diatomite lavée), silice hydratée, amidon de maïs, gomme arabique, stéarate de magnésium. *Enrobage :* colophane, gomme laque, talc, saccharose, gomme arabique, dioxyde de titane (E 171), gélatine, cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de la crampe idiopathique nocturne de l'adulte après échec des mesures non pharmacologiques.

La décision de prescrire une spécialité contenant de la quinine doit être prise après un bilan étiologique et être basée sur la fréquence des crampes nocturnes, leur impact sur la qualité de vie ainsi que sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

3 à 4 comprimés maximum par jour, le soir au coucher, soit 180 mg à 240 mg de quinine base par jour.

Les patients doivent être surveillés pendant les premières semaines de traitement en raison des effets indésirables (cf Effets indésirables). Un bénéfice doit s'observer dans les jours suivants le début du traitement. En l'absence de bénéfice après 4 semaines, le traitement par la quinine doit être définitivement interrompu.

Le traitement par la quinine n'est pas un traitement à long terme des crampes idiopathiques nocturnes.

Insuffisance rénale sévère :

Il convient de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité à la quinine ou à l'un des composants.
- Myasthénie.
- Troubles de la conduction intraventriculaire.
- Administration concomitante de quinine ou dérivés, incluant la consommation de boissons contenant de la quinine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> La survenue d'accidents immuno-allergiques à type de thrombopénie, hépatite, allergie, nécessite l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement et l'éviction ultérieure de quinine, notamment des boissons en contenant.

La quinine peut entraîner la survenue d'accidents de type immuno-allergique non prévisibles et pouvant engager le pronostic vital. La quinine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant eu des antécédents d'effets secondaires lors de son administration, sous forme de médicament ou dans les boissons en contenant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Avant d'utiliser la quinine dans le traitement des crampes idiopathiques nocturnes, l'ensemble des risques (cf Effets indésirables) doit être attentivement envisagé en fonction du bénéfice potentiel attendu. Ces risques sont particulièrement présents chez le sujet âgé.

Le traitement par la quinine ne doit être envisagé qu'en cas de crampes très douloureuses et fréquentes, quand les autres causes de crampes ont été écartées et que les mesures non pharmacologiques ont échoué. La quinine ne doit pas être utilisée dans cette indication durant la grossesse.

L'administration de quinine peut conduire à l'apparition de cinchonisme, généralement plus grave en cas de surdosage, mais qui peut également apparaître pour des doses thérapeutiques usuellement utilisées.

Les patients doivent être avertis de ne pas dépasser les doses prescrites, à cause de la possibilité d'effets indésirables graves et irréversibles lors de surdosage.

Tout traitement des crampes idiopathiques nocturnes par la quinine doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes liés au cinchonisme. Ces symptômes incluent vertiges, acouphènes, maux de tête, nausées et vision trouble (cf Effets indésirables, Surdosage).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Durant la grossesse, la quinine doit être réservée au seul traitement des accès palustres.

Ce médicament ne doit pas être prescrit chez la femme enceinte dans l'indication des crampes idiopathiques. Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de quinine pendant la grossesse. Aux doses thérapeutiques, aucun incident n'a été signalé.

ALLAITEMENT : Il est conseillé d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables non dose-dépendants :

- Réactions d'hypersensibilité :
  - dermatologiques : prurit, éruption érythémateuse, purpura, eczéma, photosensibilisation ;
  - générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.
- Réactions hématologiques : thrombopénies, quelques rares cas de microangiopathie thrombotique et d'exceptionnelles pancytopénies.
- Réactions hépatiques : atteintes cholestatiques, cytolytiques ou mixtes ; quelques cas d'hépatites granulomateuses ont également été rapportés.

Effets indésirables dose-dépendants :

Cinchonisme se manifestant par acouphènes, hypoacousie, vertiges, troubles de la vision, céphalées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes les plus fréquents :

- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire.
- Irritation locale au niveau des voies digestives provoquant des nausées, vomissements, douleurs abdominales et de la diarrhée.

L'administration par voie orale de plus de 3 g, en une seule prise, peut déterminer chez l'adulte une intoxication grave, voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives. Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.

Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.

Conduite à tenir :

Évacuation gastrique et lavage d'estomac. Administration de charbon activé.

Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments des désordres musculosquelettiques (M : appareil locomoteur).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La quinine est rapidement et presque complètement absorbée par voie digestive : le pic de concentration plasmatique est obtenu en 1 à 3 heures. Près de 70 % de la quinine plasmatique sont liés aux protéines. La quinine est en majorité métabolisée en métabolite inactif par le foie. La quinine est éliminée dans les urines et disparaît presque totalement en 24 heures après l'arrêt du traitement.

Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936366619 (1953/91, RCP rév 26.01.15).

Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

OLICLINOMEL voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

OLIGOCURE

manganèse, cuivre, or

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 60 ml (24 doses), fermé par un bouchon inviolable, muni d'un godet gradué à 2,5 ml (1 dose) et à 5 ml (2 doses), boîte unitaire.

COMPOSITION	p dose
Manganèse	92,5 µg
(sous forme de gluconate : 30 mg/100 ml)	
Cuivre	105 µg
(sous forme de gluconate : 30 mg/100 ml)	
Or colloïdal	15 µg

Excipients : acide benzoïque, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Adulte : 2 doses par jour, en une prise.

Enfant de 6 à 15 ans : 1 dose par jour.

La solution est à prendre le matin à jeun ou loin des repas.

Garder le contenu de la dose 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

Durée du traitement limitée à 4 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

A visée antiasthénique (A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949409709 (1960/98, RCP rév 18.01.16).

Non remb Séc soc.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

OLIGO-ELEMENTS AGUETTANT voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

OLIGOÉLÉMENTS LES GRANIONS®

Voir :

GRANIONS®

OLIGOSOL

BISMUTH OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Bismuth	35 µg

(sous forme de gluconate : 0,133 mg/amp)
Excipients : glucose* monohydraté, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états infectieux viraux de la sphère ORL, d'états grippaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
2 à 4 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930750629 (1964/98, RCP rév 11.08.11).
Non remb Séc soc.

COBALT OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Cobalt	59 µg

(sous forme de gluconate : 0,450 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours des états migraineux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 3 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930751398 (1957/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

CUIVRE OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Cuivre	725,2 µg

(sous forme de gluconate : 5,179 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états infectieux et viraux, d'états grippaux et au cours d'affections rhumatismales inflammatoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937546799 (1955/98, RCP rév 19.10.11).
Non remb Séc soc.

CUIVRE-OR-ARGENT OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 60 ml (30 doses), avec godet gradué à 2 ml (1 dose) et à 4 ml (2 doses).

COMPOSITION	*p 2 ml (1 dose)*
Cuivre	63 µg
(sous forme de gluconate : 0,450 mg/2 ml)	
Or colloïdal	1,4 µg
Argent	21,36 µg
(sous forme de gluconate : 0,060 mg/2 ml)	

Excipient : eau purifiée.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de la phase de convalescence de maladies infectieuses, d'états asthéniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
Contenu des graduations du godet : 2 ml (1 dose) ou 4 ml (2 doses).
Les doses sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas.

Garder le contenu du godet 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De très rares cas d'argyrie ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Éléments minéraux trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930750797 (1957/98, RCP rév 19.10.11).
Non remb Séc soc.

FLUOR OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Fluor	200 µg

(sous forme de fluorure de sodium : 0,442 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'atteintes ligamentaires mineures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aux doses suprathérapeutiques (supérieures à 1 mg par jour) peuvent apparaître des traces jaunâtres ou brunâtres sur l'émail dentaire.
Une intoxication chronique (fluorose) avec atteintes dentaires et osseuses peut résulter de l'administration prolongée d'une dose quotidienne forte d'ion fluor, en particulier dépassant 10 mg/j chez l'adulte.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : Divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930751459 (1955/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

LITHIUM OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Lithium	279,6 µg

(sous forme de gluconate : 8,14 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adulte (troubles légers du sommeil, irritabilité).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Adulte : 2 à 4 ampoules par jour.
Enfant : 1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le soir au coucher,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le matin à jeun.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La psychose maniaco-dépressive et certains états psychiatriques justifient un traitement par du lithium à des posologies permettant d'obtenir des lithémies de l'ordre de 0,5 à 0,8 mEq/l.
Le lithium sous forme d'oligoélément n'a pas de place dans ce traitement.
L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique l'administration de lithium aux doses utilisées en psychiatrie est à l'origine d'un effet malformatif touchant essentiellement le cœur.
En conséquence, l'utilisation du Lithium Oligosol est déconseillée chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
L'utilisation du Lithium Oligosol est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937546621 (1955/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

MAGNÉSIUM OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Magnésium	104,4 µg
(sous forme de gluconate : 1,781 mg/amp)	

Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états de dystonie neurovégétative et d'états regroupés sous le terme de spasmophilie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 3 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas d'effets indésirables attendus avec ces doses de magnésium pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937546850 (1955/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

MANGANÈSE OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Manganèse	72,8 µg
(sous forme de gluconate : 0,590 mg/amp)	

Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états allergiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930751749 (1955/98, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

MANGANÈSE-COBALT OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Manganèse	72,8 µg
(sous forme de gluconate : 0,590 mg/amp)	
Cobalt	72,6 µg
(sous forme de gluconate : 0,553 mg/amp)	

Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états de dystonie neurovégétative.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Éléments minéraux trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937547390 (1955/98, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

MANGANÈSE-CUIVRE OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Manganèse	72,8 µg
(sous forme de gluconate : 0,590 mg/amp)	
Cuivre	72,6 µg
(sous forme de gluconate : 0,518 mg/amp)	

Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états infectieux ou allergiques de la sphère ORL.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par ces éléments minéraux trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Éléments minéraux trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937547451 (1955/98, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

MANGANÈSE-CUIVRE-COBALT OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Manganèse	72,8 µg
(sous forme de gluconate : 0,590 mg/amp)	
Cuivre	72,6 µg
(sous forme de gluconate : 0,518 mg/amp)	
Cobalt	72,6 µg
(sous forme de gluconate : 0,553 mg/amp)	

Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états asthéniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Éléments minéraux trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930751800 (1955/98, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

PHOSPHORE OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules à deux pointes autocassables de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Phosphore	30,5 µg
(sous forme de dihydrogénophosphate de sodium dodécahydraté : 0,140 mg/amp)	

Excipients : glucose anhydre, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : glucose.

DC INDICATIONS

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états de dystonie neurovégétative et d'états regroupés sous le terme de spasmophilie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930752050 (1956/97, RCP rév 24.08.17).
Non remb Séc soc.

POTASSIUM OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Potassium	40 µg

(sous forme de gluconate : 0,240 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC **INDICATIONS**

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de manifestations musculaires fonctionnelles, de crampes.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 3 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Lorsqu'une supplémentation en potassium est indiquée (hypokaliémie ou risque d'hypokaliémie), le potassium sous forme d'oligoélément n'est pas adapté.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930752111 (1956/98, RCP rév 19.10.11).
Non remb Séc soc.

SÉLÉNIUM OLIGOSOL 100 µg/2 ml

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Sélénium	100 µg

(sous forme de sélénite de sodium anhydre : 0,219 mg/amp)
Excipient : eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
1 ampoule par jour, à prendre le matin à jeun ou 15 minutes avant un repas.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée : garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937547512 (1996, RCP rév 26.09.17).
Non remb Séc soc.

SOUFRE OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Soufre	122 µg

(sous forme de thiosulfate de sodium : 0,300 mg/amp)
Excipient : eau purifiée.

DC **INDICATIONS**

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'affections récidivantes cutanées, rhumatologiques et de la sphère ORL.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937547680 (1956/98, RCP rév 11.08.11).
Non remb Séc soc.

ZINC OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Zinc	67,4 µg

(sous forme de gluconate : 0,470 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC **INDICATIONS**

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'affections cutanées.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
1 à 3 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le traitement par cet élément minéral trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Élément minéral trace.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930752401 (1955/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

ZINC-CUIVRE OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 14.

COMPOSITION	*p ampoule*
Zinc	67,4 µg
(sous forme de gluconate : 0,470 mg/amp)	
Cuivre	72,6 µg

(sous forme de gluconate : 0,518 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC **INDICATIONS**

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de troubles fonctionnels de la puberté chez l'enfant de plus de 12 ans, de la ménopause et au cours du syndrome prémenstruel.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
1 à 3 ampoules par jour, habituellement 2 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le traitement par ces éléments minéraux trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Éléments minéraux trace.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930752579 (1955/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

ZINC-NICKEL-COBALT OLIGOSOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28.

COMPOSITION	*p ampoule*
Zinc	67,4 µg
(sous forme de gluconate : 0,470 mg/amp)	
Nickel	72,6 µg
(sous forme de gluconate : 0,555 mg/amp)	
Cobalt	72,6 µg

(sous forme de gluconate : 0,553 mg/amp)
Excipients : glucose* anhydre, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC **INDICATIONS**

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier en cas de régime amaigrissant.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.
L'administration par voie sublinguale est recommandée.
Réservé à l'adulte.
2 à 3 ampoules par jour.
Les ampoules sont à prendre :
- de préférence le matin à jeun,
- éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher.

Garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des constituants de la solution.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le traitement par ces éléments minéraux trace ne dispense pas d'un traitement spécifique éventuel.
Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En l'absence de données expérimentales et cliniques et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané sous traitement mais ne permettant pas d'établir si ce sont des allergies vraies.
La fréquence de survenue n'est pas déterminable.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Oligothérapie (V : divers).
Éléments minéraux trace.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937547802 (1955/97, RCP rév 18.01.16).
Non remb Séc soc.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

OLUMIANT ®
baricitinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé pelliculé * à 2 mg* (oblong de 9,0 x 7,5 mm, rose pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 2 » sur l'autre) *et à 4 mg* (rond de 8,5 mm, rose moyen, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 4 » sur l'autre) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé est doté d'une zone en creux de chaque côté.

COMPOSITION *p cp*

Baricitinib .... 2 mg
ou 4 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol. *Pelliculage :* oxyde de fer rouge (E172), lécithine (soja) (E322), macrogol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171).

DC INDICATIONS

Olumiant est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Olumiant peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie pour les données sur les différentes associations).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

POSOLOGIE :

La dose recommandée d'Olumiant est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (cf Pharmacodynamie).

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l, un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl. Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

Co-administration avec des inhibiteurs de l'OAT3 :

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour chez les patients traités par des inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (cf Interactions).

Personnes âgées :

L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée ; chez ces patients, une dose initiale de 2 mg est appropriée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Olumiant chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Olumiant doit être pris une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Le baricitinib est associé à une augmentation du taux d'infections par rapport au placebo, notamment des infections des voies respiratoires supérieures (cf Effets indésirables). Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie. Les risques et les bénéfices d'un traitement par Olumiant doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des infections actives, chroniques ou récurrentes (cf Posologie/Mode d'administration). En cas de survenue d'une infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu si le patient ne répond pas à un traitement standard. Le traitement par Olumiant ne doit pas être réinstauré avant guérison de l'infection.

Tuberculose :

Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients avant le début du traitement par Olumiant. Olumiant ne doit pas être administré aux patients ayant une TB active. Un traitement anti-TB doit être envisagé avant l'instauration du traitement par Olumiant chez les patients ayant une TB latente, non traitée auparavant.

Anomalies hématologiques :

Un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l et un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques. Le traitement ne doit pas être instauré, ou doit être temporairement interrompu, chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl observés lors d'analyses réalisées en routine (cf Posologie/Mode d'administration).

Le risque de lymphocytose est augmenté chez les personnes âgées présentant une polyarthrite rhumatoïde. De rares cas de troubles lymphoprolifératifs ont été signalés.

Réactivation virale :

Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par exemple, zona, *Herpes simplex*), ont été rapportées dans les études cliniques (cf Effets indésirables). Le zona a été rapporté plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans et plus ayant déjà été traités à la fois par des DMARDs biologiques et conventionnels. Si un patient développe un zona, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'épisode.

Un dépistage des hépatites virales doit être effectué avant de débuter un traitement par Olumiant, conformément aux recommandations cliniques. Les patients présentant des signes d'hépatites B ou C actives ont été exclus des études cliniques. Les patients, qui présentaient des anticorps contre le virus de l'hépatite C, mais pas d'ARN de ce virus, ont été autorisés à participer. Les patients ayant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface et contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B, sans présence d'antigène de surface du virus de l'hépatite B, ont également été autorisés à participer ; une surveillance étroite par mesure de l'expression de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) doit être mise en place chez ces patients. En cas de détection de l'ADN du VHB, un hépatologue doit être consulté pour déterminer si l'interruption du traitement est justifiée.

Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant la réponse après vaccination par des vaccins vivants ou inactivés chez les patients traités par baricitinib. L'utilisation de vaccins vivants, atténués, n'est pas recommandée pendant ou juste avant le traitement par Olumiant. Il convient de respecter les recommandations thérapeutiques internationales relatives à la vaccination de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde lorsqu'une vaccination contre le virus Varicelle-zona est envisagée avant un traitement par Olumiant.

Paramètres lipidiques :

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez des patients traités par baricitinib par rapport au placebo (cf Effets indésirables). Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines et sont revenus aux taux avant mise sous traitement. Les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 12 semaines après le début du traitement par Olumiant et par la suite, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies. L'impact de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé.

Élévations des transaminases hépatiques :

Des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à un niveau supérieur ou égal à 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques. Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association de baricitinib avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des élévations des transaminases hépatiques par rapport au baricitinib en monothérapie (cf Effets indésirables). Si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Affections malignes :

Le risque d'affections malignes, y compris de lymphome, est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'affections malignes, y compris de lymphome. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au baricitinib. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours.

Thrombo-embolies veineuses :

Des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ont été rapportées chez des patients recevant le baricitinib. Olumiant doit être utilisé avec précaution chez les patients avec des facteurs de risque de TVP/EP, tels qu'un âge élevé, une obésité, un antécédent médical de TVP/EP, ou chez les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale et d'une immobilisation. Si des signes cliniques de TVP/EP apparaissent, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu et une évaluation médicale des patients doit être effectuée rapidement suivie d'une prise en charge thérapeutique appropriée.

Surveillance des paramètres biologiques :

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Analyse en laboratoire	
Action	**Recommandation de surveillance**
Paramètres lipidiques	
Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies.	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	
Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1×10^9 cellules/l, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à 1×10^9 cellules/l.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient
Nombre absolu des lymphocytes	
Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de lymphocytes est inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à $0,5 \times 10^9$ cellules/l.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient
Hémoglobine (Hb)	
Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est inférieur à 8 g/dl, et peut être repris une fois ce taux supérieur à 8 g/dl.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient
Transaminases hépatiques	
Le traitement doit être temporairement interrompu si une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient

Médicaments immunosuppresseurs :

L'association avec des DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) n'est pas recommandée, un risque d'immunosuppression supplémentaire ne pouvant être exclus. Les données relatives à l'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants (tels que l'azathioprine, le tacrolimus, la ciclosporine) sont limitées et ces associations doivent être utilisées avec précaution (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques :

Médicaments immunosuppresseurs :

L'association avec des DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs des JAK n'a pas été étudiée. L'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine, était limitée dans les études cliniques évaluant le baricitinib, et un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Impact potentiel d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du baricitinib :

Transporteurs :

In vitro, le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3, la glycoprotéine-P (Pgp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et la protéine MATE2-K (Multidrug and toxic extrusion protein). Dans une étude de pharmacologie clinique, l'administration de probénécide (un inhibiteur de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition) a donné lieu à une augmentation d'environ 2 fois de l'$AUC_{(0-\infty)}$, sans changement du t_{max} ou de la C_{max} du baricitinib. Par conséquent, la dose de 2 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (cf Posologie/Mode d'administration). Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été réalisée avec des inhibiteurs de l'OAT3 à potentiel d'inhibition plus faible. Le promédicament léflunomide se transforme rapidement en tériflunomide qui est un faible inhibiteur de l'OAT3 et qui peut donc conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib. Étant donné qu'aucune étude d'interaction dédiée n'a été réalisée, l'utilisation concomitante de léflunomide ou de tériflunomide avec le baricitinib doit être faite avec précaution. L'administration concomitante des inhibiteurs d'OAT3 ibuprofène et diclofénac peut conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib, cependant leur potentiel d'inhibition de l'OAT3 est inférieur comparé à celui du probénicide, une interaction cliniquement pertinente n'est donc pas attendue. La co-administration de baricitinib et de ciclosporine (inhibiteur de Pgp/BCRP) ou de méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs, incluant OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 et MRP4) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Enzymes du cytochrome P450 :

In vitro, le baricitinib est un substrat de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) 3A4, bien que moins de 10 % de la dose soit métabolisés par oxydation. Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib et de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du baricitinib. La co-administration de baricitinib et de fluconazole (inhibiteur modéré des CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou de rifampicine (puissant inducteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au baricitinib.

Agents modificateurs du pH gastrique :

L'élévation du pH gastrique par l'oméprazole n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Impact potentiel du baricitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Transporteurs :

In vitro, le baricitinib a inhibé l'OAT1, l'OAT3, les transporteurs de cations organiques (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, les protéines BCRP, MATE1 et MATE2-K. Des changements cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs sont peu probables, à l'exception des substrats de l'OCT1. Il ne peut être exclu que le baricitinib soit un inhibiteur de l'OCT1 cliniquement pertinent, cependant il n'y a actuellement aucun substrat sélectif de l'OCT1 connu avec lequel des interactions cliniquement significatives peuvent être prévues. Dans les études de pharmacologie clinique, aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition n'a été observé lorsque le baricitinib était co-administré avec de la digoxine (substrat de la Pgp) ou du méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs).

Enzymes du cytochrome P450 :

Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib avec des substrats du CYP3A simvastatine, éthinylestradiol ou lévonorgestrel, n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il a été démontré que la voie JAK/STAT est impliquée dans l'adhésion et la polarité cellulaires qui peuvent affecter le développement embryonnaire précoce. On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation du baricitinib chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le baricitinib a été tératogène chez les rats et les lapins. Les études chez l'animal montrent que le baricitinib pourrait avoir un effet indésirable sur le développement osseux *in utero* à des doses plus élevées.

Olumiant est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Olumiant, les parents doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ignore si le baricitinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du baricitinib dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu et Olumiant ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Olumiant en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Les études chez les animaux suggèrent que le traitement par baricitinib pourrait potentiellement diminuer la fertilité des femelles pendant le traitement, mais aucun effet sur la spermatogenèse des mâles n'a été observé (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Olumiant n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par Olumiant en monothérapie ou en association avec des DMARDs conventionnels synthétiques, ont été l'augmentation du LDL-cholestérol (33,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,7 %) et les nausées (2,8 %). Les infections signalées avec Olumiant comprennent le zona.

Liste tabulée des effets indésirables :

Au total, 3 464 patients ont été traités par Olumiant au cours des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui représente 4 214 patients-années d'exposition. Parmi ces patients, 2 166 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été exposés à Olumiant pendant au moins un an. Six études contrôlées *versus* placebo ont été intégrées (997 patients traités par 4 mg une fois par jour et 1 070 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité d'Olumiant en comparaison au placebo jusqu'à 16 semaines après l'instauration du traitement.

Fréquence estimée : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures[(a)]
Fréquent	Zona, *Herpes simplex*[(b)], gastroentérite, infections urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombocytose > 600 x 10^9 cellules/l[(c)]
Peu fréquent	Neutropénie < 1 x 10^9 cellules/l[(c)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie[(c)]
Peu fréquent	Hypertriglycéridémie[(c)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation ALAT ⩾ 3 x LSN[(c)]
Peu fréquent	Élévation ASAT ⩾ 3 x LSN[(c)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Acné
Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids, élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN[(c)]

a) Terme combiné incluant sinusite aiguë, épiglottite, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, angine pharyngée, rhinite, sinusite, angine, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures.

b) Terme combiné incluant eczéma herpétiforme, *Herpes simplex, Herpes simplex* ophtalmique, herpès labial.

c) Inclut les variations biologiques détectées pendant la surveillance réalisée en routine (voir texte ci-dessous).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Nausées :

Pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du méthotrexate avec Olumiant (9,3 %) qu'avec le méthotrexate seul (6,2 %) ou Olumiant seul (4,4 %). Les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement.

Infections :

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, le taux d'incidence de toutes les infections (taux de patients ayant au moins 1 événement pour 100 patients-années d'exposition) a été de 101 avec Olumiant, contre 83 avec le placebo. La plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études comprenant les deux doses, des infections ont été rapportées chez 31,9 %, 28,8 % et 24,1 % des patients jusqu'à 16 semaines dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo respectivement. Les taux de déclaration d'EI liés à une infection pour Olumiant par rapport au placebo ont été : infections des voies respiratoires supérieures (14,7 % *versus* 11,7 %), infections urinaires (3,4 % *versus* 2,7 %), gastroentérite (1,6 % *versus* 0,8 %), *Herpes simplex* (1,8 % *versus* 0,7 %) et zona (1,4 % *versus* 0,4 %). Chez les patients naïfs de tout traitement, jusqu'à 52 semaines, la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures a été plus élevée avec le traitement associant le méthotrexate et Olumiant (26,0 %) qu'avec le méthotrexate seul (22,9 %) ou Olumiant seul (22,0 %). Le taux d'infections graves avec Olumiant (1,1 %) a été similaire à celui observé avec le placebo (1,2 %). Les infections graves les plus fréquentes sous Olumiant ont été le zona et la cellulite. Le taux d'infections graves est resté stable pendant une exposition à long terme. Le taux d'incidence global des infections graves dans le programme d'études cliniques a été de 3,2 pour 100 patients-années.

Élévations des transaminases hépatiques :

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 1,4 % et 0,8 % des patients traités par Olumiant, contre 1,0 % et 0,8 % des patients traités par placebo respectivement. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires.

Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association d'Olumiant avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le méthotrexate, a entraîné une fréquence accrue de ces élévations. Jusqu'à 52 semaines, la fréquence des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN était plus élevée avec l'association de méthotrexate et d'Olumiant (7,5 % et 3,8 %) qu'avec le méthotrexate seul (2,9 % et 0,5 %) ou Olumiant seul (1,9 % et 1,3 %).

Le schéma et l'incidence de l'élévation d'ALAT/ASAT sont restés stables dans le temps, y compris dans l'étude d'extension à long terme.

Élévations des lipides :

Le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Aucun changement du rapport LDL/HDL n'a été observé. Les élévations ont été observées à 12 semaines et sont restées stables par la suite à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme. Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, les taux suivants ont été observés pour Olumiant *versus* placebo :

- Augmentation du cholestérol total ⩾ 5,17 mmol/l : 49,1 % *versus* 15,8 %, respectivement.
- Augmentation du LDL-cholestérol ⩾ 3,36 mmol/l : 33,6 % *versus* 10,3 %, respectivement.
- Augmentation du HDL-cholestérol ⩾ 1,55 mmol/l : 42,7 % *versus* 13,8 %, respectivement.
- Augmentation des triglycérides ⩾ 5,65 mmol/l : 0,4 % *versus* 0,5 %, respectivement.

Dans les études comprenant les deux doses, une relation dose-effet a été observée avec une augmentation du cholestérol total ⩾ 5,17 mmol/l rapportée chez 48,8 %, 34,7 % et 17,8 % des patients jusqu'à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo.

Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines pour revenir aux taux avant mise sous traitement.

Créatine phosphokinase (CPK) :

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations des valeurs de la CPK ont été fréquentes. Des augmentations significatives (> 5 x LSN) ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Olumiant et 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. Une relation dose-effet a été observée entre la dose et les élévations de la CPK ⩾ 5 x LSN rapportées chez 1,5 %, 0,8 % et 0,6 % des patients à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo. La plupart des cas ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été confirmé. Des élévations de la CPK ont été observées à 4 semaines et sont restées stables à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris par la suite pendant l'étude d'extension à long terme.

Neutropénie :

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles en dessous de 1 x 10^9 cellules/l sont survenues chez 0,3 % des patients traités par Olumiant contre 0 % des patients ayant reçu le placebo. Aucune corrélation claire n'a été établie entre les baisses du nombre de polynucléaires neutrophiles et la survenue d'infections graves. En revanche, dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles < 1 x 10^9 cellules/l. Le schéma et l'incidence des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles sont restés stables dans le temps à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Thrombocytose :

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations du nombre de plaquettes au-dessus de 600 x 10^9 cellules/l sont apparues chez 2,0 % des patients traités par Olumiant 4 mg et 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun lien n'a été établi entre l'augmentation du nombre de plaquettes et les effets indésirables de nature thrombotique. Le schéma et l'incidence des augmentations du nombre de plaquettes sont restés stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses uniques jusqu'à 40 mg et des doses multiples jusqu'à 20 mg par jour pendant 10 jours ont été administrées dans le cadre des études cliniques, sans toxicité limitant la dose. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés à des doses plus faibles, et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Les données pharmacocinétiques d'une dose unique de 40 mg, administrée à des volontaires sains, indiquent que plus de 90 % de la dose administrée devrait être éliminée dans les 24 heures. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables. Les patients développant des effets indésirables doivent recevoir un traitement approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur sélectif, code ATC : L04AA37.

Mécanisme d'action :

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK) 1 et JAK2. Dans des tests d'activité d'enzymes isolées, le baricitinib a inhibé l'activité de JAK1, JAK2, de la tyrosine kinase 2 et de JAK3 avec des valeurs de CI_{50} de 5,9, 5,7, 53 et > 400 nM respectivement.

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Dans la voie de signalisation intracellulaire, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et activateurs de transcription (STATs), qui activent l'expression des gènes dans la cellule. Le baricitinib module ces voies de signalisation par inhibition partielle de l'activité enzymatique de JAK1 et de JAK2, réduisant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT.

Effets pharmacodynamiques :

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6 :

L'administration du baricitinib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6 dans le sang total de sujets sains, avec une inhibition maximale qui a été observée 2 heures après l'administration de la dose et est revenue à une valeur proche de celle observée à l'inclusion dans les 24 heures.

Immunoglobulines :

Les valeurs moyennes d'IgG, d'IgM et d'IgA sériques ont diminué dans les 12 semaines suivant le début du traitement par Olumiant et sont restées stables, à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, pendant au moins 104 semaines. Chez la plupart des patients, les modifications des immunoglobulines sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Lymphocytes :

Le nombre absolu moyen de lymphocytes a augmenté dans la semaine suivant l'instauration du traitement par Olumiant, est revenu au même niveau qu'à l'inclusion à la semaine 24, puis est resté stable pendant au moins 104 semaines. Pour la plupart des patients, les modifications du nombre de lymphocytes sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Protéine C-réactive :

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des diminutions de la protéine C-réactive (CRP) sérique ont été observées dès la première semaine de traitement par Olumiant et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement.

Créatinine :

Le baricitinib a induit une augmentation moyenne des taux de créatinine sérique de 3,8 µmol/l après deux semaines de traitement, par rapport au placebo, qui s'est stabilisée par la suite jusqu'à 104 semaines de traitement. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition de la sécrétion de créatinine par le baricitinib dans les tubules rénaux. Par conséquent, les estimations du taux de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique peuvent être légèrement réduites, sans diminution réelle de la fonction rénale ou de survenue d'effets indésirables rénaux.

Efficacité clinique :

L'efficacité et la sécurité d'Olumiant administré une fois par jour ont été évaluées dans 4 études de phase III multicentriques, randomisées, en double-aveugle chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010 (voir Tableau 3). Les patients de plus de 18 ans pouvaient participer à ces études. La présence d'au moins 6 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées était requise à l'inclusion. Tous les patients arrivés au terme de ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme et recevoir jusqu'à 4 ans de traitement.

L'étude clinique RA-BEGIN chez les patients naïfs de méthotrexate fournit des informations supplémentaires dans la population-cible de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres DMARDs (cf Indications).

Tableau 3 : Synthèse des études cliniques

Nom de l'étude (Durée)		
Population (Nombre)	**Bras de traitement**	**Synthèse des principales mesures de résultat**
RA-BEGIN (52 semaines)		
Naïfs de MTX[(1)] (584)	- Olumiant 4 mg 1 x/j - Olumiant 4 mg 1 x/j + MTX - MTX	- Critère principal : ACR20 à la semaine 24 - Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) - Progression radiographique (mTSS) - Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)
RA-BEAM (52 semaines)		
MTX-RI[(2)] (1 305)	- Olumiant 4 mg 1 x/j - Adalimumab 40 mg SC 1 sem./2 - Placebo Tous les patients étaient sous MTX en traitement de fond	- Critère principal : ACR20 à la semaine 12 - Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) - Progression radiographique (mTSS) - Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) - Raideur articulaire matinale
RA-BUILD (24 semaines)		
DMARD conventionnel-RI[(3)] (684)	- Olumiant 4 mg 1 x/j - Olumiant 2 mg 1 x/j - Placebo Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond[(5)], si l'administration du DMARD conventionnel était stable à l'entrée dans l'étude	- Critère principal : ACR20 à la semaine 12 - Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) - Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) - Progression radiographique (mTSS) - Raideur articulaire matinale
RA-BEACON (24 semaines)		
TNF-RI[(4)] (527)	- Olumiant 4 mg 1 x/j - Olumiant 2 mg 1 x/j - Placebo Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond[(5)]	- Critère principal : ACR20 à la semaine 12 - Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) - Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)

Abréviations : 1 x/j = une fois par jour ; 1 sem./2 = une semaine sur 2 ; SC = sous-cutané ; ACR = American College of Rheumatology ; SDAI = Simplified Disease Activity Index (version simplifiée de l'indice d'activité de la maladie) ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (questionnaire d'évaluation de l'état de santé utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde) ; mTSS = Score Total de Sharp modifié.

(1) Patients ayant reçu moins de 3 administrations de méthotrexate (MTX) ; naïfs de traitement par d'autres DMARDs conventionnels ou biologiques.

(2) Patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (± d'autres DMARDs conventionnels) ; naïfs de traitement biologique.

(3) Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD conventionnel ; naïfs de traitement biologique.

(4) Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD biologique ; incluant au moins un inhibiteur du TNF.

(5) Les DMARDs conventionnels concomitants les plus fréquents étaient MTX, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine.

Réponse clinique :

Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant 4 mg une fois par jour ont montré une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 semaines statistiquement significativement plus élevée comparée au placebo, au MTX ou à l'adalimumab (voir tableau 4). Le délai d'apparition de l'efficacité a été court pour toutes les mesures, avec des réponses significativement plus élevées dès la semaine 1. Des taux de réponse persistants et durables ont été observés, avec des réponses ACR20/50/70 qui se sont maintenues pendant au moins 2 ans, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné des améliorations significatives de toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, incluant le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales du patient et du médecin, l'indice HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la CRP, par rapport au placebo ou au MTX en monothérapie. Dans l'étude RA-BEAM, le traitement par Olumiant a entraîné une amélioration significative des évaluations globales du patient et du médecin, de l'indice HAQ-DI, de l'évaluation de la douleur et de la CRP aux semaines 12, 24 et 52 par rapport à l'adalimumab.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo dans lesquelles le MTX n'était pas requis, 501 patients randomisés dans les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg ont reçu du MTX en traitement de fond, et 303 ont reçu un DMARD conventionnel autre que le MTX (environ la moitié avec le MTX et l'autre moitié sans). Les DMARDs concomitants les plus fréquents chez ces patients étaient le MTX (79 % des patients), l'hydroxychloroquine (19 %), le léflunomide (11 %) et la sulfasalazine (9 %). Aucune différence pertinente concernant l'efficacité et la sécurité a été observée dans les sous-groupes définis par type de DMARDs concomitants utilisés en association avec le baricitinib.

Rémission et faible niveau d'activité de la maladie :
La proportion de patients atteignant la rémission, définie par un SDAI ⩽ 3,3 et un CDAI ⩽ 2,8, aux semaines 12 et 24, était statistiquement et significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX (tableau 4).
Dans les 4 études, la proportion de patients atteignant un faible niveau d'activité de la maladie ou la rémission (DAS-28 lié à la vitesse de sédimentation DAS28-VS ou DAS-28 lié au dosage à ultrasensible de la CRP DAS28-CRPus ⩽ 3,2 et DAS28-VS ou DAS28-CRPus < 2,6) aux semaines 12 et 24 était significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX.
Des taux de rémission plus élevés que dans le groupe placebo ont été observés dès la semaine 4. En tenant compte de l'étude d'extension à long terme, les taux de rémission et de faible niveau d'activité de la maladie se sont maintenus pendant au moins 2 ans.

Tableau 4 : Réponse, rémission et capacité fonctionnelle

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients MTX-RI		
Bras de traitement	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2
N	210	159	215	488	487	330
ACR20						
Sem 12	59 %	79 %[3]	77 %[3]	40 %	70 %[3][a]	61 %[3]
Sem 24	62 %	77 %[2]	78 %[3]	37 %	74 %[3][a]	66 %[3]
Sem 52	56 %	73 %[3]	73 %[3]		71 %[b]	62 %
ACR50						
Sem 12	33 %	55 %[3]	60 %[3]	17 %	45 %[3][b]	35 %[3]
Sem 24	43 %	60 %[2]	63 %[3]	19 %	51 %[3]	45 %[3]
Sem 52	38 %	57 %[3]	62 %[3]		56 %[a]	47 %
ACR70						
Sem 12	16 %	31 %[3]	34 %[3]	5 %	19 %[3][a]	13 %[3]
Sem 24	21 %	42 %[3]	40 %[3]	8 %	30 %[3][a]	22 %[3]
Sem 52	25 %	42 %[3]	46 %[3]		37 %	31 %
DAS28-hsCRP ⩽ 3,2						
Sem 12	30 %	47 %[3]	56 %[3]	14 %	44 %[3][b]	35 %[3]
Sem 24	38 %	57 %[3]	60 %[3]	19 %	52 %[3]	48 %[3]
Sem 52	38 %	57 %[3]	63 %[3]		56 %[a]	48 %
DAS28-VS ⩽ 3,2						
Sem 12	15 %	21 %	34 %[3]	7 %	24 %[3]	21 %[3]
Sem 24	23 %	36 %[2]	39 %[3]	10 %	32 %[3]	34 %[3]
Sem 52	27 %	36 %	45 %[3]		39 %	36 %
SDAI ⩽ 3,3						
Sem 12	6 %	14 %[1]	20 %[3]	2 %	8 %[3]	7 %[3]
Sem 24	10 %	22 %[2]	23 %[3]	3 %	16 %[3]	14 %[3]
Sem 52	13 %	25 %[2]	30 %[3]		23 %	18 %
CDAI ⩽ 2,8						
Sem 12	7 %	14 %[1]	19 %[3]	2 %	8 %[3]	7 %[2]
Sem 24	11 %	21 %[2]	22 %[2]	4 %	16 %[3]	12 %[3]
Sem 52	16 %	25 %[1]	28 %[2]		22 %	18 %
HAQ-DI Différence minimale cliniquement importante (diminution du score HAQ-DI ⩾ 0,30)						
Sem 12	60 %	81 %[3]	77 %[3]	46 %	68 %[3]	64 %[3]
Sem 24	66 %	77 %[1]	74 %	37 %	67 %[3][a]	60 %[3]
Sem 52	53 %	65 %[1]	67 %[2]		61 %	55 %

Étude	RA-BUILD Patients DMARD conventionnel-RI			RA-BEACON Patients TNF-RI		
Bras de traitement	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	228	229	227	176	174	177
ACR20						
Sem 12	39 %	66 %[3]	62 %[3]	27 %	49 %[3]	55 %[3]
Sem 24	42 %	61 %[3]	65 %[3]	27 %	45 %[3]	46 %[3]
Sem 52						
ACR50						
Sem 12	13 %	33 %[3]	34 %[3]	8 %	20 %[2]	28 %[3]
Sem 24	21 %	41 %[3]	44 %[3]	13 %	23 %[1]	29 %[3]
Sem 52						
ACR70						
Sem 12	3 %	18 %[3]	18 %[3]	2 %	13 %[3]	11 %[2]
Sem 24	8 %	25 %[3]	24 %[3]	3 %	13 %[3]	17 %[3]
Sem 52						
DAS28-hsCRP ⩽ 3,2						
Sem 12	17 %	36 %[3]	39 %[3]	9 %	24 %[3]	32 %[3]
Sem 24	24 %	46 %[3]	52 %[3]	11 %	20 %[1]	33 %[3]
Sem 52						
DAS28-VS ⩽ 3,2						
Sem 12	7 %	21 %[3]	22 %[3]	4 %	13 %[2]	12 %[2]
Sem 24	10 %	29 %[3]	32 %[3]	7 %	11 %	17 %[2]
Sem 52						
SDAI ⩽ 3,3						
Sem 12	1 %	9 %[3]	9 %[3]	2 %	2 %	5 %
Sem 24	4 %	17 %[3]	15 %[3]	2 %	5 %	9 %[2]
Sem 52						
CDAI ⩽ 2,8						
Sem 12	2 %	10 %[3]	9 %[3]	2 %	3 %	6 %
Sem 24	4 %	15 %[3]	15 %[3]	3 %	5 %	9 %[1]
Sem 52						
HAQ-DI Différence minimale cliniquement importante (diminution du score HAQ-DI ⩾ 0,30)						
Sem 12	44 %	60 %[3]	56 %[2]	35 %	48 %[1]	54 %[3]
Sem 24	37 %	58 %[3]	55 %[3]	24 %	41 %[3]	44 %[3]
Sem 52						

Note : Proportions de répondeurs à chaque repère temporel basées sur ceux initialement randomisés dans le groupe de traitement (N). Les patients ayant arrêté le traitement ou ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non répondeurs par la suite.
Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo ; Sem = semaine.
(1) p ⩽ 0,05 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN).
(2) p ⩽ 0,01 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN).
(3) p ⩽ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN).
a) p ⩽ 0,05 *versus* adalimumab.
b) p ⩽ 0,01 *versus* adalimumab.
c) p ⩽ 0,001 *versus* adalimumab.

Réponse radiographique :
L'effet d'Olumiant sur la progression des lésions structurales articulaires a été évalué radiographiquement dans les études RA-BEGIN, RA-BEAM et RA-BUILD, au moyen du Score Total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, du score d'érosion et du score de rétrécissement de l'espace articulaire.
Le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une inhibition statistiquement significative de la progression des lésions structurales articulaires (tableau 5). Les analyses des scores d'érosions et du rétrécissement de l'espace articulaire étaient cohérentes avec les scores globaux.
La proportion de patients sans progression radiographique (changement mTSS ⩽ 0) a été significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo aux semaines 24 et 52.

Tableau 5 : Modifications radiographiques

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX		
Groupe de traitement	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX
Score Total de Sharp modifié, changement moyen depuis l'inclusion			
Sem 24	0,61	0,39	0,29[1]
Sem 52	1,02	0,80	0,40[2]
Score d'érosion, changement moyen depuis l'inclusion			
Sem 24	0,47	0,33	0,26[1]
Sem 52	0,81	0,55	0,34[2]
Score de pincement de l'interligne articulaire, changement moyen depuis l'inclusion			
Sem 24	0,14	0,06	0,03
Sem 52	0,21	0,25	0,06
Proportion de patients sans progression radiographique[b]			
Sem 24	68 %	76 %	81 %[2]
Sem 52	66 %	69 %	80 %[2]

Étude	RA-BEAM Patients sous MTX-RI			RA-BUILD Patients sous DMARDs conventionnels-RI		
Groupe de traitement	PBO[a]	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Score Total de Sharp modifié, changement moyen depuis l'inclusion						
Sem 24	0,90	0,41[3]	0,33[3]	0,70	0,33[1]	0,15[2]
Sem 52	1,80	0,71[3]	0,60[3]			
Score d'érosion, changement moyen depuis l'inclusion						
Sem 24	0,61	0,29[3]	0,24[3]	0,47	0,30	0,11[2]
Sem 52	1,23	0,51[3]	0,42[3]			
Score de pincement de l'interligne articulaire, changement moyen depuis l'inclusion						
Sem 24	0,29	0,12[2]	0,10[2]	0,23	0,03[1]	0,04[1]
Sem 52	0,58	0,21[3]	0,19[2]			
Proportion de patients sans progression radiographique[b]						
Sem 24	70 %	81 %[3]	83 %[3]	74 %	72 %	80 %
Sem 52	70 %	79 %[2]	81 %[2]			

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo ; Sem = semaine.
a) Données avec le placebo à la semaine 52 issues d'une extrapolation linéaire.
b) Aucune progression = modification mTSS ⩽ 0.
(1) p ⩽ 0,05 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN).
(2) p ⩽ 0,01 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN).
(3) p ⩽ 0,001 *versus* placebo (*versus* MTX pour l'étude RA-BEGIN).

Réponse fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé :
Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la capacité fonctionnelle par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), telle que mesurée par l'indice HAQ-DI, aux semaines 12, 24 et 52. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative (HAQ-DI ⩾ 0,30) était également plus élevée avec Olumiant qu'avec le placebo ou le MTX à la semaine 12 (tableau 4). Des améliorations ont été observées dès la semaine 1 et, dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM, ces améliorations se sont maintenues jusqu'à 52 semaines.
Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la douleur par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100, à 12 semaines. Une diminution statistiquement significative de la douleur a été observée dès la semaine 1, et s'est maintenue jusqu'à 52 semaines dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM.
Dans les études RA-BEAM et RA-BUILD, le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une amélioration significative de la durée moyenne et de la sévérité de la raideur articulaire matinale par rapport au placebo ou à l'adalimumab, évaluée par des relevés électroniques quotidiens des patients sur 12 semaines.
Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant ont rapporté des améliorations de la qualité de vie, mesurée par le score du statut fonctionnel du questionnaire abrégé (Short Form 36) de qualité de vie SF-36 et de la fatigue, mesurée par le score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Olumiant 4 mg versus 2 mg :
Les différences d'efficacité entre les doses de 4 mg et de 2 mg ont été les plus marquées dans la population ayant une réponse inadéquate aux DMARDs biologiques-RI (RA-BEACON), dans laquelle des améliorations statistiquement significatives pour certaines composantes de la réponse ACR telles que le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées dans le groupe Olumiant 4 mg par rapport au groupe placebo à la semaine 24, mais pas dans le groupe Olumiant 2 mg par rapport au groupe placebo. De plus, dans les deux études RA-BEACON et RA-BUILD, le délai d'apparition de l'efficacité a été plus court et l'amplitude de l'effet a été généralement plus importante avec la dose de 4 mg qu'avec celle de 2 mg.
Dans l'étude d'extension à long terme, les patients des études RA-BEAM, RA-BUILD et RA-BEACON ayant atteint un état de faible niveau d'activité de la maladie prolongé ou de rémission (CDAI ⩽ 10) après au moins 15 mois de traitement avec Olumiant 4 mg une fois par jour, ont été de nouveau randomisés selon un rapport 1:1, en double-aveugle, pour continuer à recevoir la dose de 4 mg une fois par jour ou réduire la dose à 2 mg une fois par jour. La majorité des patients a maintenu un état de faible niveau d'activité de la maladie ou sont restés en rémission selon le score CDAI :

- A la semaine 12 : 234/251 (93 %) ont continué la dose de 4 mg et 207/251 (82 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg (p ⩽ 0,001).
- A la semaine 24 : 163/191 (85 %) ont continué la dose de 4 mg et 144/189 (76 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg (p ⩽ 0,05).
- A la semaine 48 : 57/73 (78 %) ont continué la dose de 4 mg et 51/86 (59 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg (p ⩽ 0,05).

La majorité des patients qui n'a pas conservé un état de faible niveau d'activité de la maladie ou ne sont pas restés en rémission après la réduction de la dose ont pu retrouver le contrôle de la maladie après la réinstauration de la dose de 4 mg.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Olumiant dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite idiopathique chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale de baricitinib, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique a été observée dans l'intervalle de la dose thérapeutique. La pharmacocinétique du baricitinib est linéaire dans le temps.

Absorption :
Après administration orale, le baricitinib est rapidement absorbé avec un t_{max} médian d'environ 1 heure (intervalle 0,5-3,0 h) et une biodisponibilité absolue d'environ 79 % (Coefficient de variation CV = 3,94 %). La consommation d'aliments a donné lieu à une diminution de l'exposition pouvant atteindre 14 %, une diminution de la C_{max} pouvant atteindre 18 % et un t_{max} retardé de 0,5 heure. L'administration pendant les repas n'a pas été associée à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition.

Distribution :
Le volume moyen de distribution après une administration par perfusion intraveineuse a été de 76 l, ce qui indique la distribution du baricitinib dans les tissus. Environ 50 % du baricitinib se lie à des protéines plasmatiques.

Biotransformation :
Le métabolisme du baricitinib est médié par le CYP3A4, avec moins de 10 % de la dose identifiée comme ayant subi une biotransformation. Aucun métabolite n'était quantifiable dans le plasma. Dans une étude de pharmacologie clinique, le baricitinib a été principalement excrété sous forme inchangée dans les urines (69 %) et dans les selles (15 %), et seulement 4 métabolites oxydatifs mineurs ont été identifiés (3 dans les urines ; 1 dans les selles), ce qui représente approximativement 5 % et 1 % de la dose, respectivement. *In vitro*, le baricitinib est un substrat du CYP3A4, de l'OAT3, de la Pgp, de la BCRP et de la MATE2-K, et un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 et MATE2-K, mais le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs est peu probable, sauf pour les substrats de l'OCT1 (cf Interactions).

Élimination :
L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active via OAT3, Pgp, BCRP et MATE2-K. Dans une étude de pharmacologie clinique, environ 75 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines, tandis qu'environ 20 % de la dose a été éliminée dans les selles. La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde étaient respectivement de 9,42 l/h (CV = 34,3 %) et de 12,5 h (CV = 27,4 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre étaient respectivement 1,4 et 2,0 fois plus élevées chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez les sujets sains.

Insuffisance rénale :
Il a été démontré que la fonction rénale avait un effet significatif sur l'exposition au baricitinib. Les rapports moyens de l'AUC chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,41 (IC 90 % : 1,15-1,74) et de 2,22 (IC 90 % : 1,81-2,73). Les rapports moyens de la C_{max} chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,16 (IC 90 % : 0,92-1,45) et de 1,46 (IC 90 % : 1,17-1,83). Cf Posologie/Mode d'administration pour les doses recommandées.

Insuffisance hépatique :
Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation du baricitinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées :
Un âge supérieur ou égal à 65 ou 75 ans n'a pas d'effet sur l'exposition au baricitinib (C_{max} et AUC).

Population pédiatrique :
La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du baricitinib n'ont pas encore été établies dans une population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration).

Autres facteurs intrinsèques :
Le poids corporel, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib. Les effets moyens des facteurs intrinsèques sur les paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) sont généralement restés dans la variabilité pharmacocinétique inter-sujet du baricitinib. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire sur la base de ces facteurs liés au patient.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Des diminutions des lymphocytes, des éosinophiles et des basophiles, de même qu'une déplétion lymphoïde dans des organes/tissus du système immunitaire, ont été observées chez des souris, des rats et des chiens. Des infections opportunistes liées à la démodécie (gale) ont été observées chez des chiens à des expositions d'environ 7 fois l'exposition humaine. Des diminutions des paramètres érythrocytaires ont été observées chez des souris, des rats et des chiens à des expositions d'environ 6 à 36 fois l'exposition humaine. Une dégénérescence du cartilage de croissance du sternum a été observée chez certains chiens, à une incidence faible et également chez les animaux de contrôle, mais avec

une relation dose-effet concernant la gravité. La pertinence clinique n'est pas connue à ce jour.
Dans les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat et le lapin, il a été démontré que le baricitinib a réduit la croissance/le poids du fœtus et provoqué des malformations du squelette (à des expositions d'environ 10 et 39 fois l'exposition humaine respectivement). Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été observé à des expositions correspondant à 2 fois l'exposition humaine sur la base de l'AUC.
Dans une étude de fertilité combinée sur des rats mâles/femelles, le baricitinib a diminué les performances d'accouplement globales (diminution des indices de fertilité et de conception). Chez les rats femelles, une diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, une augmentation des pertes avant implantation et/ou d'effets indésirables sur la survie intra-utérine des embryons ont été observées. En l'absence d'effet sur la spermatogenèse (évaluée par histopathologie) ou sur les critères d'évaluation de la semence/du sperme chez les rats mâles, la diminution des performances d'accouplement globales est sans doute due à ces effets sur les femelles.
Le baricitinib a été détecté dans le lait de rats allaitantes. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal, une baisse du poids des petits et une diminution de la survie post-natale ont été observées à des expositions de respectivement 4 et 21 fois l'exposition humaine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie.
AMM EU /1/16/1170/002 ; CIP 3400930087367 (2017, RCP rév 20.07.17) 28 cp à 2 mg.
EU /1/16/1170/010 ; CIP 3400930087398 (2017, RCP rév 20.07.17) 28 cp à 4 mg.
Prix : 735,38 € (28 comprimés à 2 mg).
735,38 € (28 comprimés à 4 mg).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). Olumiant peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. »
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

OMACOR ® 1000 mg
acides oméga-3

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle (oblongue ; en gélatine transparente contenant une huile jaune pâle) : Flacon de 28.

COMPOSITION	*p capsule*
Esters éthyliques 90 d'acides oméga-3	1000 mg

(incluant 840 mg d'acide elcosapentanoïque (EPA, sous forme d'ester éthylique : 460 mg) et d'acide docosahexanoïque (DHA, sous forme d'ester éthylique : 380 mg))
Excipients : Contenu de la capsule molle : Alpha-tocophérol (antioxydant pouvant être mélangé à l'huile de soja). *Enveloppe de la capsule molle :* gélatine, glycérol, eau purifiée, triglycérides à chaînes moyennes, lécithine (soja).
Excipient à effet notoire : huile de soja.

DC INDICATIONS

Post-infarctus du myocarde :
Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
Hypertriglycéridémies :
Hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate :
- Type IV en monothérapie.
- Type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Post-infarctus du myocarde :
1 capsule molle par jour.
Hypertriglycéridémies :
La dose quotidienne initiale recommandée est de 2 capsules molles. En l'absence de réponse adéquate, la dose peut être augmentée à 4 capsules molles par jour. Il est recommandé d'ingérer les capsules molles au moment des repas afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.
Les données cliniques concernant l'utilisation d'Omacor chez l'enfant, chez les patients âgés de plus de 70 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune information sur l'utilisation d'Omacor chez l'enfant et l'adolescent ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'est disponible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, au soja ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'augmentation modérée du temps de saignement (avec la forte posologie à 4 capsules molles) doit conduire à surveiller les patients traités par anticoagulants et à adapter la posologie de ces derniers en cas de besoin (cf Interactions). La prescription de ce médicament ne dispense pas de la surveillance habituelle nécessaire chez ce type de patients.
- Chez les patients présentant un risque hémorragique important (traumatisme sévère, intervention chirurgicale...), tenir compte de l'augmentation du temps de saignement.
- En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'utilisation chez l'enfant est déconseillée.
- Le traitement par Omacor entraîne une chute de production de thromboxane A2. Aucun effet significatif n'a été observé sur les taux des autres facteurs de coagulation. Certaines études réalisées avec les acides gras d'oméga-3 ont mis en évidence un allongement du temps de saignement dont les valeurs n'excédaient pas les valeurs normales et ne conduisaient pas à la survenue d'épisodes de saignement cliniquement significatifs.
- Les données cliniques concernant l'utilisation d'Omacor chez les patients âgés de plus de 70 ans sont limitées.
- Concernant l'utilisation chez les insuffisants rénaux, les informations disponibles sont limitées.
- Chez certains patients, une augmentation légère mais significative des taux d'ASAT et d'ALAT (restant dans les valeurs normales) a été rapportée, mais il n'existe pas de données indiquant que ce risque soit accru chez les patients insuffisants hépatiques.
- Une surveillance hépatique régulière (dosage des ASAT et ALAT) sera effectuée chez les patients présentant des signes d'atteinte hépatique (en particulier à la plus forte dose de 4 capsules molles).
- Omacor n'est pas indiqué dans les hypertriglycéridémies exogènes (hyperchylomicronémies de type I).
- Il n'existe qu'une expérience limitée dans les hypertriglycéridémies endogènes secondaires (en particulier dans le diabète non équilibré).
- Aucune donnée en association avec les fibrates n'est disponible dans le traitement des hypertriglycéridémies.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Anticoagulants oraux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Omacor a été associé à la warfarine sans complications hémorragiques.
Néanmoins, lorsqu'Omacor est associé à la warfarine ou lorsque le traitement par Omacor est retiré de l'association, le taux de prothrombine doit être vérifié.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Omacor chez la femme enceinte. Des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence une toxicité sur la reproduction.
Le risque potentiel en clinique n'est pas connu et, par conséquent, Omacor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion d'Omacor dans le lait chez l'animal et chez la femme. Omacor ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant Omacor ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables sont classées comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hyperglycémie, goutte.
Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : vertiges, dysgueusie, céphalées.
Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : épistaxis.
Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : troubles gastro-intestinaux (incluant distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, éructation, reflux gastro-œsophagien, nausée ou vomissement).
- Peu fréquent : hémorragie gastro-intestinale.
Affections hépatobiliaires :
- Rare : troubles hépatiques (incluant augmentation des transaminases, augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash.
- Rare : urticaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a aucune recommandation particulière. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : triglycérides d'oméga-3 y compris les autres esters et acides (code ATC : C10AX06).
Les acides gras polyinsaturés de la série oméga-3, acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA), sont des acides gras essentiels.
Omacor a un effet sur les lipides sériques, entraînant une baisse du taux de triglycérides secondaire à la baisse des VLDL (lipoprotéines de très faible densité), ainsi que sur l'hémostase et la pression artérielle.
Omacor diminue la synthèse hépatique des triglycérides car l'EPA et le DHA sont de mauvais substrats pour les enzymes de la synthèse des triglycérides et inhibent l'estérification d'autres acides gras.
L'augmentation de la β-oxydation des acides gras dans les peroxysomes hépatiques contribue également à la diminution des triglycérides en réduisant la quantité d'acides gras libres disponibles pour leur synthèse. L'inhibition de cette synthèse conduit à une diminution des VLDL.
Omacor augmente le LDL-cholestérol chez certains patients souffrant d'hypertriglycéridémie. L'augmentation des taux de HDL-cholestérol est modeste, significativement plus faible que celle observée après administration de fibrates, et non constante.
L'effet hypolipémiant à long terme (au-delà de 1 an) n'est pas connu.
Par ailleurs, il n'existe pas de preuve formelle que la diminution des triglycérides réduise le risque coronarien.
Au cours du traitement par Omacor, la production de thromboxane A2 est diminuée et le temps de saignement est légèrement augmenté. Aucun effet significatif sur d'autres facteurs de la coagulation n'a été observé.
Dans l'étude Gissi Prevenzione, 11 324 patients ayant eu un infarctus du myocarde récent (< 3 mois), et recevant un traitement préventif recommandé associé à un régime méditerranéen, ont été randomisés de façon à recevoir Omacor (n = 2836), vitamine E (n = 2830), Omacor + vitamine E (n = 2830), ou pas de traitement (n = 2828).
L'étude Gissi Prevenzione est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, réalisée en Italie. Les résultats observés durant les 3,5 ans de suivi avec Omacor 1 g/jour ont montré une diminution significative du premier critère principal composite incluant la mortalité toutes causes confondues, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels (diminution du risque relatif de 15 % [2-26], p = 0,0226, chez les patients prenant Omacor seul par comparaison au groupe contrôle, et de 10 % [1-18], p = 0,0482, chez les patients prenant Omacor associé ou non à la vitamine E).
Une diminution des composants du second critère principal prédéfini incluant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels a été mise en évidence (diminution du risque relatif de 20 % [5-32], p = 0,0082, chez les patients prenant Omacor seul par comparaison au groupe contrôle, diminution du risque relatif de 11 % [1-20], p = 0,0526, chez les patients prenant Omacor associé ou non avec la vitamine E).
L'analyse secondaire de chacun des composants des critères principaux a montré une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire, sans toutefois montrer de réduction des événements cardiovasculaires non mortels ou des accidents vasculaires cérébraux mortels ou non mortels.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours de l'absorption et après celle-ci, les acides gras de la série oméga-3 sont immédiatement métabolisés selon trois voies principales :
- les acides gras sont d'abord transportés vers le foie où ils sont incorporés à différentes catégories de lipoprotéines, avant d'être envoyés vers les réserves lipidiques périphériques,
- les phospholipides de la membrane cellulaire sont remplacés par les phospholipides des lipoprotéines et les acides gras peuvent alors agir comme des précurseurs pour divers eicosanoïdes,
- la majeure partie est oxydée afin de satisfaire les besoins en énergie.

La concentration en acides gras de la série oméga-3, EPA et DHA, dans les phospholipides plasmatiques correspond à l'EPA et au DHA incorporés au niveau des membranes cellulaires.
Les études de pharmacocinétique animale ont mis en évidence l'hydrolyse complète de l'ester éthylique accompagnée d'une absorption correcte et de l'incorporation de l'EPA et du DHA dans les phospholipides plasmatiques et les esters de cholestérol.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, sur la base des études conventionnelles de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la reproduction, ne révèlent pas de risques particuliers pour l'homme. De plus, les données précliniques relatives à la pharmacologie de sécurité issues de la littérature indiquent qu'il n'y a pas de risque pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935702586 (1995, RCP rév 15.07.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Pronova Biopharma Norge AS, PO BOX 420, 1327 Lysaker. Norvège.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

OMEXEL ® LP
tamsulosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 0,4 mg (rond ; environ 9 mm de diamètre ; biconvexe ; marqué du code « 04 » ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Tamsulosine (DCI) chlorhydrate	0,4 mg

(soit en tamsulosine : 0,367 mg/cp)
Excipients : macrogol 8000, macrogol 7 000 000 (sous forme de mélange : macrogol 7 000 000, butylhydroxytoluène [E 321], silice colloïdale anhydre), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry jaune 03F22733 (hypromellose, macrogol 8000, oxyde de fer jaune [E 172]).

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Un comprimé pelliculé à 0,4 mg par jour.
Omexel LP 0,4 mg peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.
Le comprimé pelliculé doit être avalé avec un verre d'eau sans être croqué ni mâché afin de ne pas interférer avec la libération prolongée du principe actif.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :
- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Hypersensibilité au chlorhydrate de tamsulosine et/ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'angiœdème avec la tamsulosine.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh, qui implique la présence simultanée et d'expression marquée d'au moins quatre des cinq signes suivants : encéphalopathie, ascite, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, allongement du temps de prothrombine ; elle indique un risque opératoire élevé lors du traitement chirurgical de l'hypertension portale).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'antécédent de syncope mictionnelle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Omexel LP 0,4 mg ne doit pas être remplacé par d'autres médicaments à base de chlorhydrate de tamsulosine, à

l'exception des spécialités figurant dans le même groupe, au répertoire des groupes génériques.
Avant de débuter un traitement par Omexel, un examen du patient devra être réalisé afin d'exclure d'autres causes à l'origine des mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal ainsi que, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant l'instauration du traitement et, ensuite, à intervalles réguliers.
Risque d'hypotension orthostatique :
Chez certains sujets, une hypotension peut apparaître en orthostatisme. Elle peut conduire très rarement à une syncope. En cas de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs), le malade devra être allongé jusqu'à leur disparition complète.
Ces phénomènes, en général transitoires, surviennent en début de traitement et n'empêchent pas sa poursuite. Le patient devra être clairement informé de leur survenue.
Angiœdèmes :
Un œdème de la peau ou des muqueuses a été très rarement signalé. Dans ce cas, ce médicament doit être immédiatement arrêté et le patient traité et surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. La prescription de tamsulosine ne doit pas être reprise chez ces patients.
Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) :
Le syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par le chlorhydrate de tamsulosine.
Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.
Interrompre le chlorhydrate de tamsulosine 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.
L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée.
Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte ou du glaucome sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.
Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
Il convient d'être prudent en cas d'administration de chlorhydrate de tamsulosine en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (cf Interactions).
Il est possible qu'un reste de comprimé soit observé dans les selles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La prudence s'impose chez les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères.
  Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs en conséquence.
- Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire peut être poursuivi ; mais, en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la tamsulosine devra être interrompu.
- Chez l'insuffisant rénal chronique, l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie de la tamsulosine chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.
  En revanche, la prudence s'impose chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) car ces patients n'ont pas été étudiés.
- Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, il convient de plus particulièrement prendre en compte la survenue d'une hypotension orthostatique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Des études d'interactions ont été menées uniquement chez les adultes.
- Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec de l'aténolol, ou de l'énalapril ou de la théophylline.
- La prise concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de tamsulosine, la prise de furosémide diminue cette concentration, cependant les concentrations restent dans la fenêtre posologique, aucune adaptation n'est nécessaire.
- Lors des tests *in vitro*, ni le diazépam, ou le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine, ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain.
- De même, la tamsulosine ne modifie pas la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.
- Cependant le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter l'élimination de la tamsulosine.
- L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2.8 et 2.2 respectivement. Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
- Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec précaution en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
- L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1.3 et 1.6 respectivement, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.
- L'administration concomitante avec d'autres α_1-bloquants peut entraîner des effets hypotenseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Omexel n'est pas indiqué chez la femme.
L'innocuité du chlorhydrate de tamsulosine au cours de la grossesse et le passage du chlorhydrate de tamsulosine dans le lait maternel ne sont pas connus.
FÉCONDITÉ :
Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine.
Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une diminution ou une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines en raison du risque d'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement par la tamsulosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; non déterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements (1,3 %)
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Syncope
Affections oculaires	
Non déterminé **	Vision trouble *, troubles de la vision *
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Rhinites, congestions nasales
Non déterminé **	Épistaxis *
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement
Non déterminé **	Sécheresse buccale *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire
Rare	Angiœdème
Très rare, y compris cas isolés	Syndrome de Stevens-Johnson
Non déterminé **	Érythème polymorphe *, dermatite exfoliative *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculation
Très rare, y compris cas isolés	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie

* Observés après commercialisation.
** Ne peut être estimé sur la base des données disponibles.

Expérience après commercialisation :
Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ou du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
En plus des événements indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces évènements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.
Dans ce cas, mettre le patient en position déclive afin de restaurer la pression artérielle et normaliser le rythme cardiaque et, éventuellement, mettre en place une surveillance des paramètres cardiovasculaires et rénaux avec restauration de la volémie et utilisation de sympathomimétiques.
En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon activé et par un laxatif osmotique tel que le sulfate de sodium.
Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte tenu de la liaison pratiquement totale de la tamsulosine aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Alphabloquants/médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (code ATC : G04CA02 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Mécanisme d'action :
La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques postsynaptiques sélectif des sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1D}. Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.
Effets pharmacodynamiques :
La tamsulosine augmente le débit urinaire et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.
Les effets d'Omexel sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme.
Les α1-bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques. Au cours des essais cliniques avec la tamsulosine, il n'a pas été rapporté de diminution de la pression artérielle cliniquement significative.
Population pédiatrique :
Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique. Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg], et forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur « pression détrusorienne de fuite » (PDF) à une valeur < 40 cm d'eau, lors de deux évaluations effectuées le même jour. Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détrusorienne de fuite par rapport au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydro-uretère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes.
Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La tamsulosine est administrée sous forme de comprimés à libération prolongée de type gel matriciel (OCAS). La forme OCAS permet une libération prolongée de la tamsulosine et une exposition suffisante sur 24 h avec de légères fluctuations.
Le chlorhydrate de tamsulosine administré sous forme de comprimés à libération prolongée est absorbé dans l'intestin. On estime qu'à jeun 57 % environ de la dose administrée est absorbée.
La vitesse et le taux d'absorption du chlorhydrate de tamsulosine administré sous forme de comprimés à libération prolongée ne sont pas affectés par la prise d'un repas pauvre en graisses. Le taux d'absorption est augmenté de 64 % et 149 % (respectivement pour l'ASC et la Cmax) par la prise d'un repas riche en graisses par rapport aux valeurs à jeun.
La pharmacocinétique de la tamsulosine est linéaire.
Après administration d'une dose unique d'Omexel LP 0,4 mg à jeun, le pic plasmatique est atteint en moyenne 6 heures après la prise.
Après administrations réitérées, à l'état d'équilibre plasmatique qui est atteint le 4^{e} jour, la concentration plasmatique maximale est atteinte respectivement entre 4 et 6 heures, à jeun ou après un repas. Les concentrations plasmatiques aux pics atteignent 6 ng/ml à la première prise et jusqu'à 11 ng/ml à l'état d'équilibre.
A jeun, et après un repas, la concentration minimale de la forme prolongée de tamsulosine représente 40 % de la concentration plasmatique maximale.
Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques atteintes que ce soit après prise unique ou prises répétées.
Distribution :
Chez l'homme, la tamsulosine est liée à 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est faible (environ 0,2 l/kg).
Biotransformation :
L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible ; la molécule est en grande quantité présente dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie.
Chez le rat, pratiquement aucune induction des enzymes hépatiques microsomales liée à la tamsulosine n'a été observée.
Les résultats *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec l'intervention possible mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 responsables du métabolisme des médicaments pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Aucun des métabolites formés ne montre une activité pharmacologique supérieure à celle de la tamsulosine inchangée.
Élimination :
Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines. Environ 4 à 6 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée.
Après administration d'une dose unique de 0,4 mg de tamsulosine sous forme de comprimé pelliculé et à l'équilibre, une demi-vie d'élimination respectivement de 19 heures et 15 heures a été mesurée.
Populations particulières :
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/min) et l'insuffisant hépatique (classe A et B de Child-Pugh), il existe une augmentation modérée des taux sanguins de chlorhydrate de tamsulosine qui ne justifie pas d'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose chez ce type de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité aiguë permettent d'évaluer une DL50 per os d'environ 700 mg/kg chez le rat et 1100 mg/kg chez la souris.
Les principaux risques d'intoxication sont de nature neurovégétative :

- Les doses sans effet toxique chez le rat sont de : 70 mg/kg/jour pour 3 mois de traitement, 5 mg/kg/jour pour 12 mois de traitement.
- Les systèmes et organes cibles sont de 3 ordres : effets proprement pharmacologiques, effets sur la sphère génitale, effets fonctionnels hépatiques.
- Les essais de génotoxicité se sont révélés négatifs.
- Les fonctions de reproduction ne sont pas altérées.
- Les études de cancérogenèse montrent une hyperplasie des glandes mammaires en rapport avec l'hyperprolactinémie provoquée par le chlorhydrate de tamsulosine chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936962491 (2005, RCP rév 17.06.14).
Prix : 6,97 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

OMEZELIS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (jaune orangé) : Tubes de 40 et de 120.

COMPOSITION

	p cp
Aubépine, extrait sec hydroalcoolique	50 mg
Mélisse, extrait sec hydroalcoolique	45 mg
Lactate de calcium pentahydraté	50 mg
Thiosulfate de magnésium	10 mg

Excipients : povidone K 30, lactose monohydraté, cellulose microcristalline (Avicel PH 101), silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. *Enrobage :* Sepifilm SN, talc, saccharose, gélatine, gomme arabique, jaune orangé S (E 110), Opagloss 6000.

DC INDICATIONS

Traditionnellement utilisé :

- dans les troubles de l'éréthisme cardiaque de l'adulte ayant un cœur sain,

- dans le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte :

Éréthisme cardiaque : 2 comprimés 1 à 3 fois par jour avant les repas.

Troubles mineurs du sommeil : 2 comprimés au dîner, 2 comprimés au coucher.

Chez l'enfant de plus de 6 ans :

Troubles mineurs du sommeil : 1 comprimé au dîner, 1 comprimé au coucher.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E 110), et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité et des troubles digestifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage massif peut se traduire par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation et dans les cas sévères des arythmies cardiaques.

PP PHARMACODYNAMIE

Phytothérapie et éléments minéraux à visée sédative.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934243387 (1993/95, RCP rév 12.03.13) 40 cp.
3400934351358 (1997, RCP rév 12.03.13) 120 cp.

Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

OMIX ®

tamsulosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 0,4 mg (orange et vert) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p gélule*
Tamsulosine (DCI) chlorhydrate	0,4 mg

(soit en tamsulosine : 0,367 mg/gélule)

Excipients : cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique (type C Eudragit L30D 55), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, triacétine, stéarate de calcium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine (E 132), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (E 172). *Encre noire d'impression :* gomme laque, alcool dénaturé, eau purifiée, propylène glycol (E 1520), alcool isopropylique, alcool N-butylique, oxyde de fer noir (E 172). *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 gélule par jour, à heure fixe, de préférence à la fin d'un petit déjeuner consistant (ou à défaut à la fin d'un autre repas).

La gélule doit être avalée avec un verre d'eau sans être croquée ni mâchée.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :

- Antécédents d'hypotension orthostatique.
- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de tamsulosine et/ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'angio-œdème avec la tamsulosine.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh qui implique la présence simultanée et d'expression marquée d'au moins quatre des cinq signes suivants : encéphalopathie, ascite, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, allongement du temps de prothrombine ; elle indique un risque opératoire élevé lors du traitement chirurgical de l'hypertension portale).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'antécédent de syncope mictionnelle.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Avant de débuter un traitement par Omix, un examen du patient devra être réalisé afin d'exclure d'autres causes à l'origine des mêmes symptômes que ceux de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un toucher rectal ainsi que, si nécessaire, un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) devra être réalisé avant l'instauration du traitement et, ensuite, à intervalles réguliers.

Risque d'hypotension orthostatique :

Chez certains sujets, une hypotension peut apparaître en orthostatisme. Elle peut conduire très rarement à une syncope. En cas de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs), le malade devra être allongé jusqu'à leur disparition complète. Ces phénomènes, en général transitoires, surviennent en début de traitement et n'empêchent pas sa poursuite. Le patient devra être clairement informé de leur survenue.

Angio-œdèmes :

Un œdème de la peau ou des muqueuses a été très rarement signalé. Dans ce cas, Omix doit être immédiatement arrêté et le patient traité et surveillé jusqu'à la disparition de l'œdème. La prescription de tamsulosine ne doit pas être reprise chez ces patients.

Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) :

Le « syndrome de l'iris flasque peropératoire » (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par le chlorhydrate de tamsulosine.

Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

Interrompre le chlorhydrate de tamsulosine 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.

L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée. Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens et leur équipe doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte ou du glaucome sont ou ont été traités par tamsulosine afin de s'assurer que des mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.

Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.

Il convient d'être prudent en cas d'administration de chlorhydrate de tamsulosine en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La prudence s'impose chez les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs, et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères.
  Il convient de tenir compte de la potentialisation qui peut en résulter et de réduire la posologie des antihypertenseurs en conséquence.
- Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire peut être poursuivi, mais en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la tamsulosine devra être interrompu.
- Chez l'insuffisant rénal chronique, l'insuffisance rénale entraîne une augmentation modérée des taux sanguins sans qu'une incidence accrue des effets indésirables ait été relevée lors des études cliniques. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie de la tamsulosine chez les sujets dont la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min. En revanche, la prudence s'impose chez l'insuffisant rénal sévère (clairance créatinine < 10 ml/min) car ces patients n'ont pas été étudiés.
- Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, il convient plus particulièrement de prendre en compte la survenue d'une hypotension orthostatique.

DC INTERACTIONS

Des études d'interactions ont été menées uniquement chez les adultes.

- Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec de l'aténolol, ou de l'énalapril ou de la théophylline.
- La prise concomitante de cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de tamsulosine, la prise de furosémide diminue cette concentration, cependant les concentrations restent dans la fenêtre posologique, aucune adaptation n'est nécessaire.
- Lors des tests *in vitro*, ni le diazépam, ou le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide, la simvastatine ou la warfarine, ne modifient la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain.
- De même, la tamsulosine ne modifie pas la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.
- Cependant le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter l'élimination de la tamsulosine.
- L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs forts du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine. L'administration concomitante avec le kétoconazole (connu comme un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,8 et 2,2 respectivement.
  Le chlorhydrate de tamsulosine ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 chez les patients métaboliseurs lents avec un phénotype CYP2D6.
- Le chlorhydrate de tamsulosine doit être utilisé avec précaution en association avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4.
- L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1,3 et 1,6 respectivement, mais ces augmentations ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.
- L'administration concomitante avec d'autres alpha-1-bloquants peut entraîner des effets hypotenseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Omix n'est pas indiqué chez la femme.

L'innocuité du chlorhydrate de tamsulosine au cours de la grossesse et le passage du chlorhydrate de tamsulosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

FÉCONDITÉ :

Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine.

Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une diminution ou une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs d'automobiles et les utilisateurs de machines en raison du risque d'hypotension orthostatique, surtout en début de traitement par la tamsulosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), non déterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables observés sont repris dans le tableau suivant :

Classification MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements (1,3 %)
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Syncope
Affections oculaires	
Non déterminé	Vision trouble *, troubles de la vision *
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Rhinites, congestions nasales
Non déterminé	Épistaxis *
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement
Non déterminé	Sécheresse buccale *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire
Rare	Angiœdème
Très rare, y compris cas isolés	Syndrome de Stevens-Johnson
Non déterminé	Érythème polymorphe *, dermatite exfoliative *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Troubles de l'éjaculation incluant éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculation
Très rare, y compris cas isolés	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie

* Observé après commercialisation.

Expérience après commercialisation :

Au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ou du glaucome, des cas de pupille étroite, connue sous le nom de syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP), ont été associés à la tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En plus des événements indésirables mentionnés ci-dessus, une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces évènements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage pourrait donner lieu à une hypotension systémique.

Dans ce cas, mettre le patient en position déclive, afin de restaurer la pression artérielle et de normaliser le rythme cardiaque, et, éventuellement, mettre en place une surveillance des paramètres cardiovasculaires et rénaux avec restauration de la volémie et utilisation de sympathomimétiques.

En cas de surdosage, la résorption digestive du médicament peut être diminuée par des vomissements provoqués, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon activé et par un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium.

Il semble inutile, par contre, de procéder à la mise sous dialyse, compte tenu de la liaison pratiquement totale de la tamsulosine aux protéines plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Alphabloquants/médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (code ATC : G04CA02).

Mécanisme d'action :

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α_1-adrénergiques post-synaptiques sélectif des sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1D}. Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.

Effets pharmacodynamiques :

La tamsulosine augmente le débit urinaire et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.

Les effets d'Omix sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme.

Les alpha-1 bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques. Au cours des essais cliniques avec la tamsulosine, il n'a pas été rapporté de diminution de la pression artérielle cliniquement significative.

Population pédiatrique :

Une étude en double aveugle, randomisée, de recherche de doses et contrôlée par placebo, a été réalisée chez des enfants porteurs d'une vessie neurologique.

Un total de 161 enfants (âgés de 2 à 16 ans) a été randomisé et traité soit par l'une des 3 posologies de tamsulosine (faible [0,001 à 0,002 mg/kg], moyenne [0,002 à 0,004 mg/kg], et forte [0,004 à 0,008 mg/kg]), soit par un placebo. Le critère principal était le nombre de patients qui ont eu une diminution de leur « pression détrusorienne de fuite « (PDF) à une valeur < 40 cm d'eau, lors de deux évaluations effectuées le même jour.

Les critères secondaires étaient : la valeur et le pourcentage de la variation de la pression détrusorienne de fuite par rapport au début du traitement, l'amélioration ou la stabilisation de l'hydronéphrose et de l'hydrourétère, la variation du volume urinaire mesuré par cathétérisme et le nombre de fois où les protections étaient humides au moment des cathétérismes, comme rapporté par le calendrier colligeant les cathétérismes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe placebo et l'un des 3 groupes de posologie de tamsulosine, que ce soit pour le critère principal ou pour les critères secondaires. Aucune réponse n'a été observée quelle que soit la posologie utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les microgranules contenus dans la gélule de chlorhydrate de tamsulosine libèrent le principe actif de façon progressive et programmée.

Cette propriété permet de maintenir à l'équilibre des taux plasmatiques efficaces pendant tout le nycthémère, autorisant ainsi la prise unique d'une gélule par 24 heures.

Absorption :

Le chlorhydrate de tamsulosine est rapidement et totalement absorbé (99 %) au niveau du tractus intestinal.

La biodisponibilité du chlorhydrate de tamsulosine est diminuée au moment des repas, mais peut être rendue uniforme par la prise régulière à la fin du petit déjeuner.

La pharmacocinétique des microgranules de chlorhydrate de tamsulosine est linéaire.

Après administration d'une dose unique au moment d'un repas standard, le pic plasmatique (Cmax) est atteint 6 heures après la prise.

Après administrations réitérées, l'état d'équilibre plasmatique est atteint au 5e jour et la concentration maximale est supérieure environ de ⅔ à la concentration maximale initiale.

Il existe une importante variation interindividuelle des concentrations plasmatiques atteintes, que ce soit après prise unique ou prises répétées ; les taux sanguins sont généralement inférieurs à 20 ng/ml, ils peuvent cependant parfois dépasser 30 ng/ml.

Distribution :

Chez l'homme, le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation :

L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible ; la molécule est présente en grande quantité dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie.

Chez le rat, pratiquement aucune induction des enzymes hépatiques microsomales liée à la tamsulosine n'a été observée.

Les résultats *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de tamsulosine, avec l'intervention possible mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes CYP3A4 et CYP2D6 responsables du métabolisme des médicaments pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au chlorhydrate de tamsulosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Aucun des métabolites obtenus n'est plus actif ou plus toxique que la molécule initiale.

Élimination :

Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines.

Environ 9 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée.

Chez les patients, après prise unique d'une gélule de tamsulosine au moment d'un repas, d'une part, et à l'état d'équilibre plasmatique, d'autre part, la demi-vie d'élimination est respectivement d'environ 10 et 13 heures.

La demi-vie terminale après prise unique d'une gélule de tamsulosine est en moyenne de 22 heures.

Populations particulières :

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine > 10 ml/min) et l'insuffisant hépatique (classes A et B de Child-Pugh), il existe une augmentation modérée des taux sanguins de chlorhydrate de tamsulosine, qui ne justifie pas d'adaptation de la posologie. Cependant, la prudence s'impose chez ce type de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité aiguë permettent d'évaluer une DL50 per os d'environ 700 mg/kg chez le rat et de 1100 mg/kg chez la souris.

Les principaux risques d'intoxication sont de nature neurovégétative.

Les doses sans effet toxique chez le rat sont de :
- 70 mg/kg/jour pour 3 mois de traitement,
- 5 mg/kg/jour pour 12 mois de traitement.

Les systèmes et organes cibles sont de 3 ordres :
- effets proprement pharmacologiques,
- effets sur la sphère génitale,
- effets fonctionnels hépatiques.

Les essais de génotoxicité se sont révélés négatifs.

Les fonctions de reproduction ne sont pas altérées.

Les études de cancérogenèse montrent une hyperplasie des glandes mammaires en rapport avec l'hyperprolactinémie provoquée par le chlorhydrate de tamsulosine chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933998189 (1995, RCP rév 17.06.14).

Prix : 6,97 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

OMNIPAQUE®
180, 240, 300, 350 mg I/ml
iohexol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Omnipaque 180 :
Solution injectable à 180 mg I/ml :
Flacon de 10 ml (verre).
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 flacons.

Omnipaque 240 :
Solution injectable à 240 mg I/ml :
Flacon de 50 ml, boîte unitaire.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 flacons de 50 ml et 100 ml.

Omnipaque 300 :
Solution injectable à 300 mg I/ml :
Flacons de 10 ml (verre), 50 ml, 100 ml, 150 ml et 200 ml.
Flacons de 100 ml et 150 ml, + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + raccord + cathéter, boîtes unitaires.
Flacons de 100 ml et 150 ml, + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + raccord + cathéter, boîtes unitaires.
Coffret composé d'un flacon de 50 ml + seringue + microperfuseur + raccord + cathéter.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 flacons.

Omnipaque 350 :
Solution injectable à 350 mg I/ml :
Flacons de 20 ml (verre), 50 ml, 100 ml, 150 ml et 200 ml.
Flacons de 100 ml et 150 ml, + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + raccord + cathéter, boîtes unitaires.
Flacons de 100 ml et 150 ml, + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + raccord + cathéter, boîtes unitaires.
Coffret composé d'un flacon de 50 ml + seringue + microperfuseur + raccord + cathéter.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 flacons de 50 ml, 100 ml, 150 ml et 200 ml.

COMPOSITION

Omnipaque 180 :	*p ml*
Iohexol (DCI)	388 mg
Omnipaque 240 :	*p ml*
Iohexol (DCI)	518 mg
Omnipaque 300 :	*p ml*
Iohexol (DCI)	647 mg
Omnipaque 350 :	*p ml*
Iohexol (DCI)	755 mg

Excipients (communs) : trométamol, calcium édétate de sodium (E 385), acide chlorhydrique qsp pH 6,8 à 7,6, eau pour préparations injectables.

Omnipaque 180 :
Teneur en iode : 180 mg/ml.
Viscosité à 20 °C : 3,2 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 2,0 mPa.s.
Osmolalité à 37 °C : 360 mOsm/kg.

Omnipaque 240 :
Teneur en iode : 240 mg/ml.
Viscosité à 20 °C : 5,6 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 3,3 mPa.s.
Osmolalité à 37 °C : 510 mOsm/kg.

Omnipaque 300 :
Teneur en iode : 300 mg/ml.
Viscosité à 20 °C : 11,6 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 6,1 mPa.s.
Osmolalité à 37 °C : 640 mOsm/kg.

Omnipaque 350 :
Teneur en iode : 350 mg/ml.
Viscosité à 20 °C : 23,3 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 10,6 mPa.s.
Osmolalité à 37 °C : 780 mOsm/kg.

DC INDICATIONS

Médicament à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour :

Omnipaque 180 mg I/ml :
- Myélographie lombaire, thoracique.
- Tomodensitométrie en injection lombaire.

Omnipaque 240 mg I/ml :
- Phlébographie.
- Urographie.
- Tomodensitométrie.
- Myélographie lombaire, thoracique, cervicale.
- Tomodensitométrie en injection lombaire.

Omnipaque 300 mg I/ml :
- Urographie.
- Phlébographie.
- Tomodensitométrie.
- Angiocardiographie.
- Angiographie.
- Myélographie cervicale.

Omnipaque 350 mg I/ml :
- Urographie.
- Angiocardiographie.
- Angiographie.
- Tomodensitométrie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose peut varier selon le type d'examen, la technique utilisée, et selon le poids, le débit cardiaque et l'état général du sujet.

La posologie moyenne recommandée est :

Administration intraveineuse :

Indication	Concentration (mg I/ml)	Volume	Observations
Urographie :			
- Adulte	300 ou 350	40-80 ml	80 ml peuvent être dépassés pour des cas précis
- Enfant < 7 kg	240 ou 300	4 ml/kg 3 ml/kg	
- Enfant > 7 kg	240 ou 300	3 ml/kg 2 ml/kg (maxi 40 ml)	
Phlébographie :	240 ou 300	20-100 ml par jambe	Dans les cas où il existe une circulation collatérale très développée ou des varices importantes, le dosage à 300 mg sera préféré
Tomo densitométrie :			
- Adulte	240 ou 300 ou 350	100-250 ml 100-200 ml 100-150 ml	Dose totale habituelle : 30-60 g d'iode
- Enfant	240 ou 300	2-3 ml/kg jusqu'à 40 ml 1-3 ml/kg jusqu'à 40 ml	Dans certains cas, jusqu'à 100 ml peuvent être injectés

Administration intra-artérielle :

Indication	Concentration (mg I/ml)	Volume
Artériographies :		
- Artériographie carotidienne globale	300	5-10 ml/injection
- Aortographie	350	40-60 ml/injection
- Artériographie fémorale	300 ou 350	12-40 ml/injection
- Autres	300	Varie selon le type d'examen
Angiocardiographie : Adulte :		
- Ventricules et racine de l'aorte en injection sélective	350	30-60 ml/injection
- Artériographies coronaires	300 ou 350	4-8 ml/injection
Enfant :	300 ou 350	Varie selon l'âge, le poids et la pathologie (maxi 8 ml/kg)

Administration intrathécale :

Indication	Concentration (mg I/ml)	Volume
Myélographie :		
- Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire)	180 ou 240	10-15 ml 8-12 ml
- Myélographie cervicale (injection lombaire)	240 ou 300	10-12 ml 7-10 ml
- Myélographie cervicale (injection latérocervicale)	240 ou 300	6-10 ml 6-8 ml
- Tomodensitométrie (injection lombaire)	180 ou 240	5-15 ml 4-12 ml
Myélographie pédiatrique :		
- < 2 ans	180	2-6 ml
- 2-6 ans	180	4-8 ml
- > 6 ans	180	6-12 ml

Pour minimiser de possibles réactions indésirables, une dose totale d'iode de 3 g ne doit pas être dépassée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection du produit de contraste iodé (Omnipaque).
- Thyréotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. Quelles que soient la quantité de produit de contraste et la voie d'administration utilisée, des symptômes tels qu'angiœdème, conjonctivite, toux, prurit, rhinite, éternuements et urticaire peuvent indiquer une réaction d'hypersensibilité nécessitant un traitement.

Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

a) L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.

b) L'administration *per os* ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.

c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

MISES EN GARDE :

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :

Hypersensibilité :

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Ces réactions se manifestent habituellement par des symptômes cutanés ou respiratoires mineurs tels que légères difficultés respiratoires, rougeurs de la peau (érythème), urticaire, prurit ou œdème du visage. Les réactions sévères telles qu'angiœdème, œdème sous-glottique, spasme bronchique et choc sont rares. Ces réactions surviennent habituellement dans l'heure qui suit l'administration du produit de contraste.

Dans de rares cas, l'hypersensibilité peut apparaître de façon retardée (après quelques heures ou quelques jours), mais ces cas mettent rarement en jeu le pronostic vital et affectent principalement la peau.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- Toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.
- Action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.
- Allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste Omnipaque (anaphylaxie).
- Réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre, produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi « Dysthyroïdie » ci-dessous) :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produit de contraste iodé que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :

Intolérance au produit de contraste iodé :

Avant l'examen :

Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Il est néanmoins possible qu'ils n'empêchent pas la survenue d'un choc anaphylactique et il est possible qu'ils en masquent les symptômes initiaux.

Les produits de contraste iodés ne doivent être utilisés qu'à condition de pouvoir mettre en œuvre un traitement d'urgence. Ceci implique la disponibilité de l'équipement technique et médical nécessaire, d'une expérience médicale suffisante et d'un personnel compétent. En principe, les mesures nécessaires à un traitement immédiat des réactions graves et le matériel requis pour répondre à une urgence doivent être disponibles. Lorsqu'un état de choc est imminent, l'administration

du produit de contraste doit être immédiatement arrêtée et, si nécessaire, un traitement intraveineux spécifique doit être instauré. Le maintien d'une canule souple ou d'un cathéter à demeure (afin de disposer d'un abord veineux immédiat) est recommandé pendant toute la durée de l'examen radiographique.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours ; cf Effets indésirables).

Hydratation :

Une hydratation suffisante doit être assurée avant et après l'administration du produit de contraste. Si nécessaire, le patient doit être hydraté par voie intraveineuse jusqu'à élimination complète du produit de contraste.

Ceci s'applique en particulier aux patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale, une dysprotéinémie ou une paraprotéinémie, un diabète sucré, une hyperuricémie, ainsi qu'aux nouveau-nés, aux nourrissons, aux tout jeunes enfants, aux patients âgés et aux patients en mauvais état général.

Insuffisance rénale :

Il peut apparaître une insuffisance rénale réversible. Des antécédents de néphropathie, des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste, une insuffisance rénale préexistante, une néphropathie diabétique, un âge supérieur à 60 ans, une déshydratation, une artériosclérose avancée, une insuffisance cardiaque décompensée, de fortes doses de produit de contraste et des injections multiples, une administration directe de produits de contraste dans l'artère rénale, une exposition à d'autres substances néphrotoxiques, une hypertension sévère et chronique, une hyperuricémie et une paraprotéinémie (par ex. plasmocytome, macroglobulinémie), enfants de moins de 1 an, sujets âgés athéromateux sont des facteurs prédisposants.

Les mesures préventives recommandées sont les suivantes :

- Identifier les patients à risque.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant. Si nécessaire, maintenir une voie d'abord veineuse après la procédure et jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé par les reins.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et certains antiviraux [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir], la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide).
- Réduire la dose à son minimum.
- Respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produits de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée.

Patients diabétiques traités par la metformine :

Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur le débit de filtration glomérulaire.

- Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale.
- Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale, du pH plasmatique et recherche des signes d'acidose lactique.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

En raison de la présence d'iodure dans les solutions et de l'iode également libéré par désiodation après l'administration, les produits de contraste iodés influencent la fonction thyroïde. Ceci peut induire une hyperthyroïdie ou même une crise thyréotoxique chez les patients prédisposés. A ce propos, les patients à risque sont ceux présentant une hyperthyroïdie manifeste qui n'a pas encore été diagnostiquée, ceux atteints d'une hyperthyroïdie latente (souvent des patients présentant un goitre nodulaire) et ceux présentant un nodule thyroïdien autonome (souvent des patients âgés, notamment dans les régions présentant un manque d'iode). Si une administration de produits de contraste iodés est programmée chez des patients présentant un risque potentiel, leur fonction thyroïdienne doit être évaluée avant la réalisation de l'examen radiologique et une hyperthyroïdie ou un nodule thyroïdien autonome doit être exclu.

Avant d'administrer un produit de contraste iodé, il convient de s'assurer que le patient ne va pas bénéficier d'une scintigraphie thyroïdienne ou de tests de la fonction thyroïdienne ou encore d'un traitement par iode radioactif, car l'administration de produits de contraste iodés, quelle qu'en soit la voie, perturbe les dosages hormonaux et la fixation de l'iode par la thyroïde ou les métastases d'un cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'excrétion urinaire de l'iode. (Cf aussi Interactions).

A la suite d'une injection de produit de contraste iodé, il existe également un risque d'induction d'une hypothyroïdie. Ce risque d'hypothyroïdie existe également chez les nouveau-nés qui ont reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Les patients atteints de maladies cardiaques sévères, de maladies cardiovasculaires et d'hypertension pulmonaire ont un plus grand risque de variations sévères des paramètres hémodynamiques et électrophysiologiques cardiaques (stimulation et conduction). Ceci est spécialement vrai après une administration intracoronaire, ventriculaire gauche ou ventriculaire droite du produit de contraste (cf également Effets indésirables).

Les patients présentant une insuffisance cardiaque, une coronaropathie sévère, un angor instable, une valvulopathie, des antécédents d'infarctus du myocarde, un pontage coronarien ou une hypertension artérielle pulmonaire sont plus prédisposés aux réactions cardiaques.

Chez les patients âgés et les patients présentant des cardiopathies préexistantes, les réactions accompagnées de signes ischémiques à l'ECG et d'arythmies sont plus fréquentes.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'injection intravasculaire de produits de contraste peut induire un œdème pulmonaire.

Troubles du système nerveux central :

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice) ;
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.
- La prudence est recommandée en cas d'administration intravasculaire chez des patients présentant un infarctus cérébral aigu ou une hémorragie intracrânienne aiguë, ainsi que chez ceux atteints de maladies entraînant une altération de la barrière hémato-encéphalique, et chez des patients présentant un œdème cérébral ou une démyélinisation aiguë. Des tumeurs ou des métastases intracrâniennes et une épilepsie peuvent augmenter la fréquence des crises convulsives après administration d'un produit de contraste. Les symptômes neurologiques provoqués par des métastases, ainsi que les pathologies dégénératives ou inflammatoires, peuvent être aggravés par l'administration de produits de contraste. L'injection intra-artérielle de produits de contraste peut induire un vasospasme responsable d'une ischémie cérébrale. Les patients présentant des maladies cérébrovasculaires symptomatiques, des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de fréquents accidents ischémiques transitoires ont un risque accru de complications neurologiques dus aux produits de contraste après une injection intra-artérielle.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produits de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée (alphabloquants) avant l'examen.

Myasthénie :

L'administration de produits de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produits de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

Drépanocytose :

Lorsqu'ils sont injectés par voie intraveineuse ou intra-artérielle, les produits de contraste peuvent favoriser une falciformation des hématies chez les sujets atteints d'une forme homozygote de drépanocytose.

Autres facteurs de risque :

Chez les patients souffrant de maladies auto-immunes, il a été observé des cas de vascularite grave ou des syndromes du type de celui de Stevens-Johnson.

Les maladies neurologiques ou vasculaires sévères, notamment celles présentes chez les personnes âgées, sont des facteurs de risque de survenue de réactions aux produits de contraste.

Extravasation :

L'extravasation de produits de contraste peut en de rares occasions causer des douleurs locales, œdèmes et érythèmes, qui régressent généralement sans séquelles. Cependant, des inflammations et même des nécroses tissulaires ont été observées. L'élévation et le refroidissement de la région affectée sont recommandés en tant que mesures de routine. La décompression chirurgicale peut être nécessaire en cas de syndrome de compartiment.

Population pédiatrique :

Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez les nourrissons prématurés, chez les nouveau-nés et chez les autres enfants après administration de produits de contraste iodés. Les prématurés sont particulièrement sensibles aux effets de l'iode. Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne des nouveau-nés durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produits de contraste iodés à la mère durant la grossesse. Une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés de faible poids ou les prématurés (cf aussi Fertilité/Grossesse/Allaitement). Particulièrement chez les nourrissons et les petits enfants, une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produits de contraste. Les traitements néphrotoxiques doivent être suspendus. Le débit de filtration glomérulaire moindre, âge-dépendant, chez les nourrissons peut aussi provoquer une excrétion ralentie des produits de contraste.

Les petits nourrissons (< 1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sujets à des troubles électrolytiques et à des altérations hémodynamiques.

Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable :

Spécialités injectables par voie intrathécale :

L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale.

Les malades sous traitement anticonvulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête et le thorax surélevés de 20 ° pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher. Les patients susceptibles d'avoir un seuil épileptogène bas ne doivent pas être laissés seuls pendant les 24 premières heures.

Cathétérisme vasculaire :

Lors de la réalisation de procédures de cathétérisme vasculaire, une attention particulière doit être réservée à la technique angiographique et le cathéter doit être rincé fréquemment (avec une solution d'héparine) de manière à minimiser le risque de thrombose et d'embolie lié à la procédure.

Coagulopathie :

Une angiographie par cathétérisme avec un produit de contraste entraîne un risque d'événements thrombo-emboliques. *In vitro*, les produits de contraste non ioniques ont un plus faible effet anticoagulant que les produits de contraste ioniques. Ceci doit être pris en compte au cours d'un cathétérisme car, en dehors des produits de contraste, de nombreux autres facteurs peuvent également favoriser le développement d'événements thromboemboliques. Ces facteurs sont les suivants : durée de l'examen, nombre d'injections, type de cathéter et de seringue, existence de maladies sous-jacentes et médicaments concomitants. Afin de minimiser le risque de thromboembolie lié à l'examen, il convient de respecter une technique angiographique très rigoureuse et d'irriguer fréquemment les cathéters utilisés (ex : avec une solution d'héparine), en outre, la durée de l'examen devra être aussi courte que possible. La prudence est également recommandée chez les patients présentant une homocystéinurie (risque d'induction d'une thromboembolie).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

- Metformine chez le diabétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale).
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produits de contraste iodés.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 et interférons (voie intraveineuse) : érythème, éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.
- Autres médicaments : l'utilisation concomitante de certains neuroleptiques ou antidépresseurs tricycliques est susceptible de réduire le seuil épileptogène et donc d'augmenter le risque de crises convulsives induites. Les antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produits de contraste.

Autres formes d'interactions :

Des concentrations élevées de produits de contraste iodés dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages *in vitro* de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Embryotoxicité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Fœtotoxicité :

Comme au cours de la grossesse, l'exposition aux rayons X doit être évitée autant que possible, avec ou sans agent de contraste iodé, le bénéfice de l'examen par rayon X devra être envisagé avec précaution.

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. A part l'exposition du fœtus aux radiations, la prise en considération du bénéfice-risque après administration d'un produit de contraste iodé devra également prendre en compte la sensibilité de la thyroïde fœtale à l'iode, car la surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale.

Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produits de contraste iodés à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés.

Mutagénicité et fertilité :

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et postnatal.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste sont faiblement excrétés dans le lait maternel et des quantités minimes sont absorbées par l'intestin. Dans une étude, la quantité de iohexol excrétée dans le lait maternel dans les 24 heures suivant l'administration était de 0,5 % de la dose. La quantité de iohexol ingérée par le bébé dans les premières 24 heures correspond à seulement 0,2 % de la dose pédiatrique.

Une administration ponctuelle de produits de contraste iodés à la mère ne nécessite pas l'interruption de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines pendant l'heure qui suit la dernière administration ou pendant 24 heures en cas d'administration intrathécale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Cependant, une évaluation au cas par cas doit être réalisée si des symptômes persistent après une myélographie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Un effet indésirable est dit : très fréquent si la fréquence est $\geqslant$ 10 %, fréquent si la fréquence est $\geqslant$ 1 % et < 10 %, peu fréquent si la fréquence est $\geqslant$ 0,1 % et < 1 %, rare si la fréquence est $\geqslant$ 0,01 % et < 0,1 %, très rare si la fréquence est < 0,01 %.

Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité (rare) :

Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester indépendamment de la dose et du mode d'administration. Des symptômes modérés peuvent représenter les premiers signes d'une réaction ou d'un choc anaphylactoïde grave. L'administration de produits de contraste doit dans ce cas être arrêtée immédiatement et, si nécessaire, un traitement spécifique administré par la voie d'abord vasculaire. Les réactions d'hypersensibilité cutanées tardives peuvent apparaître jusqu'à plusieurs jours après administration.

Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants :

Cutanéomuqueux :

- Peu fréquent :
  - Immédiates : prurit, érythème, rougeur, urticaire localisé ou étendue, œdème de Quincke.

- Retardées : eczéma, exanthème maculopapuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell.
- Rare : Conjonctivite.
- Fréquence inconnue : Vascularite, nécrose toxique épidermique, dermatite bulleuse, rash avec éosinophilie et symptômes systémiques, psoriasis.

Respiratoires :
- Peu fréquent : Crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, œdème laryngé, spasme laryngé, bronchospasme, signes et symptômes respiratoires sévères, œdème pulmonaire non cardiogénique, arrêt respiratoire.
- Rare : Rhinite.

Cardiovasculaires :
- Peu fréquent : Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque.
- Fréquence inconnue : Arrêt cardiorespiratoire.

Autres manifestations :
- Peu fréquent : Nausées, vomissements, douleurs abdominales.

Autres effets indésirables :

Cardiovasculaires :
- Peu fréquent :
  - Malaise vagal, troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, plus fréquents en cas d'injection intra coronaire.
  - Collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus.
- Rare : Bradycardie.
- Très rare : Hypertension.
- Fréquence inconnue : Spasme des artères coronaires, choc, défaillance cardiaque, cyanose, thrombophlébite, thrombose veineuse.

Neurosensoriels :
- Peu fréquent :
  - Administration systémique : sensation de chaleur, céphalées (pouvant être intenses et prolongées).
  - Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral : agitation, état confusionnel, désorientation, hallucinations, troubles du langage, aphasie, dysarthrie, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires), troubles auditifs, perte auditive transitoire, tremblement, hypoesthésie, paresthésies, parésie/paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence.
- Très rare : Encéphalopathie transitoire, stupeur, accident vasculaire cérébral.
- Fréquence inconnue : Encéphalopathie induite par les produits de contraste (comprenant perte de mémoire transitoire, coma, amnésie rétrograde), anxiété, œdème cérébral.

Neurosensoriels (voie intrathécale) :
- Peu fréquent : Syndrome méningé, probablement dû à une diminution de la pression lombaire, résultant de la fuite de liquide céphalorachidien au point de ponction (un retrait excessif du LCR doit être évité afin de minimiser la diminution de pression) ; douleurs radiculaires, méningite aseptique (dont méningite chimique).
- Rare : Vertiges.
- Très rare : Convulsions, encéphalopathie transitoire, stupeur.
- Fréquence inconnue : Anomalies de l'électroencéphalogramme, état de mal épileptique, syndrome méningé, agitation, photophobie, encéphalopathie transitoire induite par les produits de contraste comprenant perte de mémoire transitoire, coma, stupeur, amnésie rétrograde.

Digestifs :
- Peu fréquent :
  - Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût.
  - Douleurs abdominales et diarrhée surtout liées à l'administration par voie orificielle digestive haute ou basse.
  - Augmentation de l'amylasémie, due à la pression d'injection, et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE.
- Fréquence inconnue : Aggravation d'une pancréatite, pancréatite aiguë.

Respiratoires :
- Fréquent : Modification transitoire de la fréquence respiratoire.
- Peu fréquent : Œdème du poumon.
- Rare : Arrêt respiratoire.
- Fréquence inconnue : Syndrome de détresse respiratoire aiguë, apnée, aspiration, crise d'asthme.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés :
- Rare : Rash, prurit, urticaire.
- Fréquence inconnue : Dermatite bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique, exanthème pustuleux aigu généralisé, rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques, érythème, éruption cutanée, desquamation.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Fréquence inconnue : Faiblesse musculaire, spasme musculosquelettique.

Rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Très rare : Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est très rare.

Thyroïdiens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Fréquence inconnue : Thyrotoxicose, hyperthyroïdie transitoire, hypothyroïdie transitoire.

Troubles sanguins et des vaisseaux :
- Fréquence inconnue : Thrombocytopénie.

Effets locaux :
- Peu fréquent : Hyperhidrose, sensation de froid, réactions vasovagales.
- Rare : Fébrilité.
- Très rare :
  - Douleur et œdème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En administration intra-artérielle, la sensation douloureuse au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées.
  - Thrombophlébite.

Autres manifestations :
- Très rare :
  - Arthralgie, arthrite.
  - Utilisation intrathécale : Douleurs dorsales, cervicales, aux extrémités, spasmes musculaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

[DC] SURDOSAGE

Les données précliniques d'Omnipaque sont en faveur d'une grande marge de sécurité et aucune dose maximale n'a été établie pour l'utilisation intravasculaire de routine. Un surdosage symptomatique est improbable chez les patients dont la fonction rénale est normale à moins que le patient n'ait reçu plus de 2000 mg I/kg de poids corporel sur une courte période. La durée de la procédure est importante pour la tolérance rénale des fortes doses de produits de contraste (t1/2 = 2 heures). Le surdosage accidentel est plus probable dans le cas de procédures angiographiques complexes chez l'enfant, en particulier quand de multiples administrations de produits de contraste avec de fortes concentrations sont pratiquées.

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée. Il n'y a pas d'antidote spécifique.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (code ATC : V08AB02).
(V : divers).
Produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique, monomère, de basse osmolalité.

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

Environ 100 % de la dose injectée par voie intraveineuse de iohexol sont excrétés inchangés à travers les reins dans les 24 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale.
La demi-vie d'élimination est approximativement de 2 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucun métabolite n'a été détecté.
La liaison d'Omnipaque aux protéines est très faible (< 2 %). Elle n'a pas de conséquence clinique et peut, de ce fait, être négligée.

[DP] INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Utiliser une seringue séparée.

[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Omnipaque doit être conservé à une température ne dépassant pas + 30 °C, à l'abri de la lumière et des rayons ionisants.
- Flacons verre de 10 et 20 ml : le produit réchauffé en vue de l'administration peut être conservé 3 mois à une température de + 37 °C.
- Flacons de 50 à 200 ml : le produit réchauffé en vue de l'administration peut être conservé 1 mois à une température de + 37 °C.

[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comme tous les produits à usage parentéral, Omnipaque doit être contrôlé visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur et pour contrôler l'intégrité du conditionnement avant l'emploi. Ce produit doit être transféré dans une seringue juste avant l'emploi. Les flacons sont à usage unique et toute quantité résiduelle doit être rejetée.
Omnipaque peut être réchauffé à la température corporelle avant l'administration.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Omnipaque 180 :
AMM 3400932681051 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl verre 10 ml.
3400957210694 (2008, RCP rév 14.03.17) 10 fl verre 10 ml.
Mis sur le marché en 1986.

Omnipaque 240 :
AMM 3400934600500 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 50 ml.
3400956147298 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 50 ml.
3400956226863 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 100 ml.
Mis sur le marché en 1986.

Omnipaque 300 :
AMM 3400932681570 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl verre 10 ml.
3400955532125 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl verre 10 ml.
3400934600739 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 50 ml.
3400956147410 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 50 ml.
3400933349837 (1990, RCP rév 14.03.17) 1 fl 50 ml + ser + microperf.
3400935318503 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 100 ml.
3400926675530 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 100 ml + ser Nemoto.
3400926675769 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 100 ml + ser Medrad Stellant.
3400956239351 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 100 ml.
3400935318671 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 150 ml.
3400926675820 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 150 ml + ser Nemoto.
3400926675998 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 150 ml + ser Medrad Stellant.
3400956239412 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 150 ml.
3400935318961 (1988, RCP rév 14.03.17) 1 fl 200 ml.
3400956239641 (1988, RCP rév 14.03.17) 10 fl 200 ml.
Mis sur le marché en 1986, 1989 (200 ml), 1991 (50 ml + seringue + microperfuseur) et 2013 (100 ml et 150 ml + ser Nemoto ou Medrad Stellant).

Omnipaque 350 :
AMM 3400932681921 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl verre 20 ml.
3400934601101 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 50 ml.
3400956147649 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 50 ml.
3400933349776 (1990, RCP rév 14.03.17) 1 fl 50 ml + ser + microperf.
3400935318091 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 100 ml.
3400926676599 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 100 ml + ser Nemoto.
3400926676650 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 100 ml + ser Medrad Stellant.
3400956238811 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 100 ml.
3400935318152 (1984, RCP rév 14.03.17) 1 fl 150 ml.
3400926676711 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 150 ml + ser Nemoto.
3400926676889 (2012, RCP rév 14.03.17) 1 fl 150 ml + ser Medrad Stellant.
3400956238989 (1984, RCP rév 14.03.17) 10 fl 150 ml.
3400935318381 (1988, RCP rév 14.03.17) 1 fl 200 ml.
3400956239122 (1988, RCP rév 14.03.17) 10 fl 200 ml.
Mis sur le marché en 1986, 1989 (200 ml), 1991 (50 ml + seringue + microperfuseur) et 2013 (100 ml et 150 ml + ser Nemoto ou Medrad Stellant).

Prix :
Omnipaque 180 :
2,22 € (flacon verre de 10 ml).
Omnipaque 240 :
16,93 € (flacon de 50 ml).
Omnipaque 300 :
3,81 € (flacon verre de 10 ml).
20,56 € (flacon de 50 ml).
20,56 € (flacon de 50 ml + ser + microperf).
38,83 € (flacon de 100 ml).
36,99 € (flacon de 100 ml + ser Nemoto).
36,99 € (flacon de 100 ml + ser Medrad Stellant).
53,75 € (flacon de 150 ml).
53,75 € (flacon de 150 ml + ser Nemoto).
53,75 € (flacon de 150 ml + ser Medrad Stellant).
70,51 € (flacon de 200 ml).
Omnipaque 350 :
9,33 € (flacon verre de 20 ml).
24,06 € (flacon de 50 ml).
24,06 € (flacon de 50 ml + ser + microperf).
44,55 € (flacon de 100 ml).
42,58 € (flacon de 100 ml + ser Nemoto).
42,58 € (flacon de 100 ml + ser Medrad Stellant).
62,14 € (flacon de 150 ml).
62,14 € (flacon de 150 ml + ser Nemoto).
62,14 € (flacon de 150 ml + ser Medrad Stellant).
76,01 € (flacon de 200 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
Titulaire et exploitant de l'AMM :

GE HEALTHCARE SAS
22-24, av de l'Europe
78140 Velizy-Villacoublay
Tél : 01 34 49 54 54

OMNISCAN ®
gadodiamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 0,5 mmol/ml :
Flacons de 10 ml, 15 ml et 20 ml, boîtes unitaires.
Seringue préremplie de 10 ml, boîte unitaire.
Seringues préremplies de 15 ml et 20 ml avec nécessaire d'administration (seringue, raccord, cathéter)*, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers :
Seringues préremplies de 10 ml, 15 ml et 20 ml, boîtes de 10.

* Seringue préremplie (polycyclooléfine) avec une extrémité du piston en caoutchouc styrène-butadiène, 1 seringue Omnifix Luer Lock Solo de 20 ml, 1 prolongateur linéaire 0,5 m LP en PVC et 1 cathéter Introcan Safety 20G.

COMPOSITION

	p ml
Gadodiamide (DCI)	287 mg*

Excipients (communs) : caldiamide sodique, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

* Équivalent à 0,5 mmol.

[DC] INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Imagerie par résonance magnétique nucléaire :
- Pathologies cérébrales et médullaires.
- Pathologies du rachis.
- Autres pathologies du corps entier (dont celles nécessitant une exploration par angiographie).

[DC] POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Injection intraveineuse stricte.
Ne pas utiliser les seringues pour des volumes inférieurs à 5 ml.
La dose recommandée chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson est de 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg).
Dans quelques cas exceptionnels comme la confirmation du caractère unique d'une métastase ou la détection de tumeurs leptoméningées, une deuxième injection de 0,4 ml/kg (0,2 mmol/kg) peut être administrée.
Afin de garantir une injection totale du produit de contraste, l'injection devra être suivie d'un bolus de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 g/L.
L'examen devra être réalisé dans les 45 minutes suivant l'injection. L'amélioration optimale du contraste est généralement observée dans les premières minutes suivant l'administration du produit.
En angiographie, lorsque les résultats de l'examen en cours le rendent nécessaire, il est possible de renouveler le produit de contraste avec un maximum de 3 injections successives d'une dose simple.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :
Omniscan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2) et chez les patients durant la période pré ou postopératoire d'une transplantation hépatique (cf Contre-indications).
Omniscan ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance estimée de la créatinine entre 30 et 59 ml/min/1,73 m^2) à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM.
En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections d'Omniscan ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins et nourrissons âgés de 1 an ou moins :
Omniscan est contre-indiqué chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (cf Contre-indications).
En raison de l'immaturité de la fonction rénale des nourrissons âgés de 1 an ou moins, Omniscan ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel.
Lors d'un examen d'IRM, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose.
En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections d'Omniscan ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Patients âgés (65 ans et plus) :
Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

[DC] CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Contre-indications liées à la technique IRM.
- Omniscan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2), chez les patients durant la période pré ou postopératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

[DC] MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A administrer uniquement par voie intraveineuse.
Veiller à une injection intraveineuse stricte : en cas d'extravasation, on peut observer des réactions d'intolérance locale, nécessitant des soins locaux courants.
Ne pas utiliser en intrathécal.
Quelle que soit la dose injectée, un risque d'hypersensibilité existe.

MISES EN GARDE :
Tous les produits de contraste pour IRM peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques si graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.
Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.
Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Hypersensibilité aux produits de contraste IRM :

Avant l'examen :

- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- Une surveillance médicale.
- Le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :

Avant l'administration d'Omniscan, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection d'Omniscan et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Par conséquent, Omniscan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés (cf Contre-indications).

Le risque de développer une FNS chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min/1,73 m^2) n'est pas connu, par conséquent, Omniscan ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque chez ces patients.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration d'Omniscan pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

Sujets âgés :

L'élimination rénale de gadodiamide pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Nouveau-nés et nourrissons :

Omniscan est contre-indiqué chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines (cf Contre-indications).

En raison de l'immaturité de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge de 1 an, Omniscan ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.

Troubles du système nerveux central :

Chez les patients souffrant d'épilepsie ou présentant des lésions cérébrales, il existe un risque convulsif accru pendant l'examen. Des précautions sont nécessaires pour ces patients, incluant une surveillance du patient. Les équipements et médicaments nécessaires pour une prise en charge rapide doivent être disponibles.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Avec la méthode colorimétrique utilisant l'orthocrysophtaline (OCP), il y a une sous-estimation de la calcémie.

A prendre en compte :

Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de complexe de gadolinium et disposer des moyens de réanimation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de gadodiamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal après des doses élevées et répétées ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Omniscan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie l'utilisation de gadodiamide.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le gadodiamide est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de gadodiamide dans le lait (cf détails en Sécurité préclinique). Un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration d'Omniscan.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Non connu à ce jour.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques sur 459 patients, 6 % des patients ont présenté un effet indésirable lié à l'administration d'Omniscan.

Les effets indésirables liés à l'utilisation d'Omniscan sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés lors de l'administration d'Omniscan depuis sa commercialisation sont : les réactions d'hypersensibilité, les nausées et les vomissements.

Lors des réactions d'hypersensibilité, les effets le plus fréquemment observés sont les effets cutanés, qui peuvent être localisés, étendus ou généralisés. Ces réactions sont le plus souvent de survenue immédiate (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardée (une heure à quelques jours après l'injection), et se présentent alors sous forme de réactions cutanées.

Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive, incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateur d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec Omniscan (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Hémolyse
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, paresthésie, dysgueusie
Fréquence indéterminée	Coma
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée, toux
Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire, bronchospasme, éternuement, œdème pulmonaire, laryngospasme, asthme, congestion nasale, gorge sèche
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée
Rare	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Rare	Urticaire, rash, érythème, hyperhidrose
Fréquence indéterminée	Eczéma, fibrose systémique néphrogénique, plaque cutanée*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Insuffisance rénale aiguë
Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de chaud, sensation de froid
Rare	Douleur au point d'injection, réaction au site de l'injection, extravasation au point d'injection, gêne au niveau du site d'injection, inflammation au point d'injection en cas d'extravasation, œdème de la face
Fréquence indéterminée	Nécrose au point d'injection en cas d'extravasation
Investigations	
Fréquence indéterminée	Fer sérique augmenté, bilirubinémie augmentée, ferritinémie augmentée

* Des cas de plaques cutanées associées au gadolinium avec corps sclérotiques mis en évidence en histologie ont été rapportés avec le gadodiamide chez des patients ne présentant pas par ailleurs de signes ou symptômes de fibrose néphrogénique systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste intraveineux à base de gadolinium. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec Omniscan :

Système organe classe	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Agitation, anxiété, confusion
Affections du système nerveux	Présyncope, syncope, convulsion, parosmie, tremblement
Affections oculaires	Vision trouble, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire, cécité transitoire, douleur oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, douleur auriculaire
Affections cardiaques	Bradycardie, arythmie, palpitations
Affections vasculaires	Hypertension, pâleur, vasodilatation
Affections gastro-intestinales	Hypersécrétion salivaire, bouche sèche, distension abdominale, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermite bulleuse
Affections musculosquelettiques et systémiques	Contractures musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence urinaire, nécrose tubulaire rénale, insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise, douleur thoracique, fièvre, frissons, asthénie, gêne thoracique
Investigations	Prolongation PR de l'électrocardiogramme, épreuve de la fonction hépatique anormale

Effets indésirables chez l'enfant :

La fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables attendus chez les enfants sont les mêmes que chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été rapporté.

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours.

Omniscan peut être éliminé par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste pour imagerie par résonance (code ATC : V08CA03).

(V : divers)

Le gadodiamide est un produit de contraste, paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique.

Le gadodiamide placé dans un champ magnétique diminue les temps de relaxation longitudinaux dans les régions ciblées. Aux doses recommandées, cet effet est particulièrement sensible dans des séquences pondérées par les temps de relaxation T1.

- Osmolalité (mOsm/kg H_2O) à 37 °C : 780.
- Viscosité (mPa.s) à 20 °C : 2,8.
- Viscosité (mPa.s) à 37 °C : 1,9.
- Densité à 20 °C (kg/l) : 1,15.
- Relaxivité molaire :
  - r_1 (mM^{-1} s^{-1}) à 10 MHz et 37 °C : 4,6.
  - r_2 (mM^{-1} s^{-1}) à 10 MHz et 37 °C : 5,1.
- pH : 6,0-7,0.

Le gadodiamide est facilement soluble dans l'eau.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie intraveineuse, le gadodiamide se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel.

Chez les patients à fonction rénale normale, les demi-vies de distribution et d'élimination sont respectivement de 3,6 minutes ± 3, et de 78 minutes ± 15. Le gadodiamide est exclusivement éliminé par le rein, avec une excrétion de 95 à 98 %, 24 heures après injection.

En cas d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min) l'augmentation de la demi-vie d'élimination est, dans une certaine mesure, inversement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire.

La substance est dialysable.

Il n'a pas été mis en évidence de biodégradation du gadodiamide ni de relargage de gadolinium libre *in vivo*.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Omniscan n'a entraîné aucun effet sur la fertilité, les performances de reproduction ou le développement péri ou postnatal du rat ni lors d'études de tératogenèse menées chez le rat et le lapin, à des doses qui n'entraînent pas de toxicité paternelle.

Après l'administration de doses d'Omniscan comprises entre 0,5 et 1,0 mmol/kg/jour à des lapines gravides, doses qui provoquent une toxicité maternelle, des anomalies squelettiques indiquant un retard de croissance des fœtus ont été observées.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Il convient d'utiliser pour les flacons une seringue et une aiguille à part.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacons :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Seringues préremplies :

Durée de conservation :

- Seringues préremplies sans nécessaire d'administration :
  - Zones I et II : 3 ans.
  - Zone III : 2 ans (seringue de 10 ml) ; 30 mois (seringue de 15 ml) ; 3 ans (seringue de 20 ml).
  - Zone IV : 3 ans.
- Seringues préremplies avec nécessaire d'administration : 2 ans.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le contenu d'un flacon ne doit être employé que pour un seul sujet et toute quantité non utilisée doit être jetée. Les seringues préremplies sont à usage unique.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons et les seringues doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933730321 (1994,RCP rév 20.07.16) 1 fl 10 ml.
3400933730499 (1994,RCP rév 20.07.16) 1 fl 15 ml.
3400933730550 (1994,RCP rév 20.07.16) 1 fl 20 ml.
3400938740530 (2008,RCP rév 20.07.16) 1 ser 10 ml.
3400938740769 (2008,RCP rév 20.07.16) 10 ser 10 ml.
3400927694141 (2013,RCP rév 20.07.16) 1 ser 15 ml avec nécessaire.
3400938740998 (2008,RCP rév 20.07.16) 10 ser 15 ml.
3400927694202 (2013, RCP rév 20.07.16) 1 ser 20 ml avec nécessaire.
3400938741131 (2008,RCP rév 20.07.16) 10 ser 20 ml.

Prix : 38,58 € (1 flacon de 10 ml).
55,52 € (1 flacon de 15 ml).
70,27 € (1 flacon de 20 ml).
38,58 € (1 seringue de 10 ml).
55,52 € (1 seringue de 15 ml avec nécessaire).
70,27 € (1 seringue de 20 ml avec nécessaire).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

GE HEALTHCARE SAS
22-24, av de l'Europe
78140 Velizy-Villacoublay
Tél : 01 34 49 54 54

OMNITROPE ®

somatropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) à 5 mg/1,5 ml, à 10 mg/1,5 ml et à 15 mg/1,5 ml (limpide et incolore) : Cartouches de 1,5 ml pour stylo SurePal, boîtes de 1, de 5 et de 10.

COMPOSITION

		p ml	*p cartouche*
Somatropine* (DCI)	...	3,3 mg (10 UI)	5 mg (15 UI)
	ou	6,7 mg (20 UI)	10 mg (30 UI)
	ou	10 mg (30 UI)	15 mg (45 UI)

Excipients :

Solution à 5 mg/1,5 ml : phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique dihydraté, mannitol, poloxamère 188, alcool benzylique, eau pour préparations injectables.

Solution à 10 mg/1,5 ml : phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique dihydraté, glycine, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables.

Solution à 15 mg/1,5 ml : phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique (solution à 5 mg/1,5 ml : 9 mg/ml).

* Produit dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Nourrissons, enfants et adolescents :

- Retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit somatotrope).
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < – 2,5 SDS [score de déviation standard] et taille parentale ajustée < – 1 SDS) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < – 2 déviations standard (DS), n'ayant pas

rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance [VC] < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

Adultes :
- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.
- Déficit acquis à l'âge adulte : patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et présentant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance chez ces patients.
- Déficit acquis dans l'enfance : patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance, d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un taux d'IGF-1 < – 2 déviations standard au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Chez tous les autres patients, un dosage de l'IGF-1 et un test de stimulation par l'hormone de croissance seront nécessaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le diagnostic et le traitement par la somatropine doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant un retard de croissance.

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient.

Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance chez le patient pédiatrique :
En général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées ont été utilisées.

Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet (composition corporelle, masse osseuse, par exemple). Pour le suivi, l'obtention d'un pic normal de masse osseuse définie comme un score T > – 1 (c'est-à-dire standardisé d'après le pic de masse osseuse moyen de l'adulte mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X en tenant compte du sexe et de l'origine ethnique) constitue l'un des objectifs thérapeutiques lors de la période de transition. Pour les recommandations posologiques, voir la rubrique ci-dessous relative aux adultes.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez le patient pédiatrique :
En général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les patients pédiatriques dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.

Retard de croissance dans le syndrome de Turner :
La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :
La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être utilisées si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Retard de croissance chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel :
La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (cf Pharmacodynamie). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison épiphysaires.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques :

Indication	mg/kg de poids corporel	mg/m^2 de surface corporelle
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant	0,025 à 0,035	0,7 à 1,0
Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant	0,035	1,0
Syndrome de Turner	0,045 à 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 à 0,050	1,4
Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel	0,035	1,0

CTJ :
- Déficit en hormone de croissance : 0,59 à 0,94 €/kg.
- Syndrome de Prader-Willi/Enfants et adolescents nés petits pour l'âge gestationnel : 0,82 €/kg.
- Syndrome de Turner/Insuffisance rénale chronique : 1,06 à 1,34 €/kg.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :
Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 à 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Dans les deux cas, l'objectif du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-1, corrigées en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-1 est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-1 dans les limites supérieures de la normale, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets secondaires peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Il est reconnu que, chez certains patients présentant un déficit somatotrope, les taux d'IGF-1 ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique ; dans ce cas, l'augmentation de la dose n'est pas requise. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour.

Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les œstrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient surdosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est possible.

CTJ :
- Initiation du traitement : 3,53 à 8,06 €/kg.
- Réinstauration du traitement : 4,71 à 13,44 €/kg.

Populations particulières :

Personnes âgées :
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1 à 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins propres du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien, chez ces patients, excède rarement 0,5 mg par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
L'injection doit être sous-cutanée et il est nécessaire d'alterner les sites d'injection pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.
- La somatropine ne doit pas être utilisée pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.
- Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par l'hormone de croissance (pour les patients recevant un traitement de substitution, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La dose quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).

Sensibilité à l'insuline :
La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète, un ajustement de la dose d'insuline peut être nécessaire après l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients présentant un diabète, une intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne :
L'hormone de croissance augmente la conversion extra-thyroïdienne de T4 en T3, ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes soient restés dans les normes de référence des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets présentant une hypothyroïdie infraclinique. Par conséquent, la fonction thyroïdienne doit être surveillée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire et recevant un traitement substitutif standard, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral. Parmi les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, un risque accru de développer une seconde tumeur a été signalé chez les patients qui ont été traités par la somatropine après leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes, chez les patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale pour traiter leur première tumeur.

Chez les patients présentant des affections endocriniennes, y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout patient présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne :
En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de dépister un éventuel œdème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et, s'il y a lieu, le traitement par la somatropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance attentive de la survenue des symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Leucémie :
Des cas de leucémie ont été rapportés chez un nombre restreint de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'incidence des leucémies soit augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps :
Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre Omnitrope. Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient présentant un manque de réponse au traitement autrement inexpliqué.

Personnes âgées :
Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action d'Omnitrope et être par conséquent plus sujettes à la survenue d'effets indésirables.

État critique aigu :
Les effets de la somatropine sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans 2 études contrôlées *versus* placebo chez 522 patients adultes en état critique présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 mg ou 8 mg de somatropine par jour comparée aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par de la somatropine.

Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.

Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par de la somatropine doit être mis en balance avec le risque potentiel.

Population pédiatrique :

Pancréatite :
Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par la somatropine présentant des douleurs abdominales.

Syndrome de Prader-Willi :
Chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi, le traitement devra toujours être associé à un régime hypocalorique.

Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (poids/taille dépassant 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients présentant un SPW ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru.

Avant de débuter le traitement par la somatropine chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, une recherche des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil ou d'infection respiratoire, devra être effectuée.

Si lors de la recherche d'obstruction des voies aériennes supérieures, des anomalies sont observées, alors les enfants devront être orientés vers un spécialiste en oto-rhino-laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.

L'apnée du sommeil devra être évaluée avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance par des méthodes reconnues telles que la polysomnographie ou l'oxymétrie durant la nuit, et surveillée si elle est suspectée.

Si, lors du traitement par la somatropine, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (incluant la survenue ou l'aggravation d'un ronflement), le traitement devra être interrompu, et une nouvelle évaluation du système ORL devra être effectuée.

Tous les patients présentant un syndrome de Prader-Willi devront être suivis si une apnée du sommeil est suspectée. Les patients devront être suivis pour les signes d'infections respiratoires, qui devront être diagnostiqués aussi précocement que possible et traités efficacement.

Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance.

Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement.

L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée.

Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel :
Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.

Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, *Acanthosis nigricans*), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-1 avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si, sur des mesures répétées, les taux d'IGF-1 sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-1/IGFBP-3 devra être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté. L'expérience chez les patients présentant un syndrome de Silver Russel est limitée.

Une partie du gain de taille chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

Insuffisance rénale chronique :
Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être inférieure à 50 % par rapport à la normale avant l'initiation du traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré et devra être maintenu pendant la durée du traitement.

Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Il n'existe pas, à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Omnitrope.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml :
En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

DC INTERACTIONS

Un traitement concomitant par les glucocorticoïdes peut inhiber les effets des produits contenant de la somatropine sur l'amélioration de la croissance. Par conséquent, chez les patients recevant des glucocorticoïdes, la croissance doit être étroitement surveillée afin d'évaluer l'impact potentiel du traitement par glucocorticoïde sur la croissance.

Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes,

corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée, entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue.

Se reporter à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi concernant le diabète et les troubles thyroïdiens, et à la rubrique Posologie/Mode d'administration pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (cf Sécurité préclinique). La somatropine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez des femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable. Par conséquent, une attention particulière doit être apportée lorsqu'Omnitrope est administré à des femmes allaitantes.

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets d'Omnitrope sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Omnitrope n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que œdème périphérique, rigidité musculosquelettique, arthralgies, myalgies, paresthésies, sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les patients pédiatriques, de tels effets indésirables ne sont pas fréquents.

Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. Le potentiel de liaison de ces anticorps est demeuré faible, et leur formation ne s'est accompagnée d'aucune manifestation clinique ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableaux récapitulatifs des effets indésirables :

Les tableaux 1 à 6 présentent les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Essais cliniques menés chez des enfants atteints d'un déficit somatotrope :

Tableau 1 : Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Peu fréquent	Leucémie[c]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies*
Fréquence indéterminée	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction au site d'injection[a]
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	
Fréquence indéterminée	Diminution du cortisol sanguin[b]

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

a) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

b) La signification clinique n'est pas connue.

c) Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais cliniques menés chez des enfants atteints du syndrome de Turner :

Tableau 2 : Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à un syndrome de Turner

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie[c]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies*
Fréquence indéterminée	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*, réaction au site d'injection[a]
Investigations	
Fréquence indéterminée	Diminution du cortisol sanguin[b]

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

a) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

b) La signification clinique n'est pas connue.

c) Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais cliniques menés chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique :

Tableau 3 : Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie[c]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthralgies*, myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection[a]
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	
Fréquence indéterminée	Diminution du cortisol sanguin[b]

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

a) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

b) La signification clinique n'est pas connue.

c) Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais cliniques menés chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Tableau 4 : Traitement à long terme des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et présentant un retard de croissance

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie[c]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies*
Fréquence indéterminée	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection[a]
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	
Fréquence indéterminée	Diminution du cortisol sanguin[b]

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

a) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

b) La signification clinique n'est pas connue.

c) Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais cliniques menés chez des enfants atteints du SPW :

Tableau 5 : Traitement à long terme et amélioration de la composition corporelle des enfants présentant un retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie[c]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies*, myalgies*
Fréquence indéterminée	Rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique*
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection[a]
Investigations	
Fréquence indéterminée	Diminution du cortisol sanguin[b]

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

a) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

b) La signification clinique n'est pas connue.

c) Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais cliniques menés chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope :

Tableau 6 : Traitement de substitution chez l'adulte présentant un déficit en hormone de croissance

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diabète de type 2
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies*, syndrome du canal carpien
Fréquence indéterminée	Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgies*
Fréquent	Myalgies*, rigidité musculosquelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème périphérique*
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection[a]
Investigations	
Fréquence indéterminée	Diminution du cortisol sanguin[b]

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

a) Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

b) La signification clinique n'est pas connue.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Diminution des taux de cortisol sérique :

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par Omnitrope.

Syndrome de Prader-Willi :

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie :

Des cas de leucémies (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance traités par somatotropine, et cet effet indésirable a été inclus dans la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, aucun élément ne permet de mettre en évidence un risque accru de leucémie en l'absence de facteurs de prédisposition, tels qu'une radiothérapie du cerveau ou de la tête.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calvé-Perthes :

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes survient plus fréquemment en cas de petite taille. Mais il n'est pas déterminé si ces deux pathologies sont, ou non, plus fréquentes lorsque les enfants sont traités par la somatropine. Le diagnostic doit être envisagé lorsqu'un enfant présente une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables :

D'autres effets indésirables peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, telle qu'une possible hyperglycémie provoquée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, une baisse du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie, puis secondairement à une hyperglycémie.

Un surdosage peut, à long terme, conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones de l'antéhypophyse et analogues (code ATC : H01AC01).

Omnitrope est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Mécanisme d'action :

La somatropine est une hormone métabolique puissante jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. La somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique, et en mobilisant les graisses corporelles. Le tissu adipeux viscéral est très sensible à la somatropine. La somatropine augmente la lipolyse et diminue l'entrée des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme. La

somatropine augmente les concentrations sériques d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) et IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les propriétés suivantes ont été mises en évidence.

Effets pharmacodynamiques :

- Métabolisme lipidique : la somatropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol, et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. En général, l'administration de somatropine chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution des LDL et des apolipoprotéines B sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut aussi être observée.
- Métabolisme glucidique : la somatropine augmente le taux d'insuline, mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. Les enfants ayant un hypopituitarisme ont parfois des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'ils sont à jeun, qui peuvent être corrigés par l'administration de somatropine.
- Métabolisme hydroélectrolytique : le déficit en hormone de croissance s'accompagne d'une diminution des volumes plasmatique et extracellulaire qui augmentent rapidement avec un traitement par la somatropine. La somatropine entraîne une rétention sodée, potassique et phosphorique.
- Métabolisme osseux : la somatropine stimule le renouvellement osseux. Le contenu minéral osseux et la densité osseuse au niveau des sites de charge corporelle augmentent après une administration à long terme de somatropine à des patients ayant un déficit en hormone de croissance et ayant une ostéopénie.
- Capacité physique : la force musculaire et la capacité à l'exercice physique sont améliorées après un traitement à long terme avec la somatropine. La somatropine augmente aussi le débit cardiaque mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Une diminution de la résistance périphérique vasculaire peut contribuer à cet effet.

Efficacité et sécurité clinique :

Lors d'études cliniques sur des enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, les dosages de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été utilisés jusqu'à la taille finale. Pour 56 patients traités en continu et qui ont atteint (ou presque) leur taille finale, la variation moyenne de taille depuis le début du traitement est de + 1,90 DS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité de l'administration sous-cutanée de somatropine est d'environ 80 % chez les sujets sains et les patients déficitaires en hormone de croissance.

- Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains, les valeurs des Cmax et Tmax sont respectivement de 72 ± 28 µg/L et 4,0 ± 2,0 heures.
- Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope provenant d'Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains, les valeurs des Cmax et Tmax sont respectivement de 74 ± 22 µg/L et 3,9 ± 1,2 heures.
- Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope provenant d'Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains, les valeurs des Cmax et Tmax sont respectivement de 52 ± 19 µg/L et 3,7 ± 1,2 heures.

Élimination :

La demi-vie moyenne terminale de la somatropine est d'environ 0,4 heure après administration intraveineuse à des adultes déficitaires en hormone de croissance. Cependant, après administration sous-cutanée d'Omnitrope 5 mg/1,5 ml ou 10 mg/1,5 ml solution injectable, la demi-vie atteint 3 heures ; après administration sous-cutanée d'Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable, la demi-vie atteint 2,76 heures.

Populations particulières :

La biodisponibilité absolue de la somatropine semble être identique chez les patients de sexe masculin et féminin après administration sous-cutanée.

Les données sur la pharmacocinétique de la somatropine en gériatrie, pédiatrie, dans les différentes races et chez les insuffisants rénaux ou cardiaques sont soit manquantes soit incomplètes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études de toxicité subaiguë et de tolérance locale avec Omnitrope n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données précliniques issues d'autres études de toxicité générale, de tolérance locale et des fonctions de reproduction avec la somatropine n'ont pas révélé d'effet cliniquement pertinent.

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sur la mutation génétique et l'induction d'aberrations chromosomiques se sont révélées négatives avec la somatropine.

Il a été observé une fragilité chromosomique accrue dans une étude *in vitro* sur les lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement à long terme par la somatropine et ayant reçu le médicament radiomimétique bléomycine. La signification clinique de cette donnée est peu claire.

Dans une autre étude, il n'a pas été trouvé d'anomalie chromosomique dans les lymphocytes des patients qui avaient été traités par la somatropine à long terme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Omnitrope 5 mg/1,5 ml : 2 ans.
- Omnitrope 10 mg/1,5 ml : 18 mois.
- Omnitrope 15 mg/1,5 ml : 18 mois.

Cartouche fermée :

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après première utilisation :

Après la première utilisation, la cartouche doit demeurer dans le stylo et être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 28 jours. A conserver et à transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans le stylo d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Omnitrope solution injectable est une solution stérile, prête à l'emploi, pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre.

Ces présentations sont destinées à un usage multiple.

- Omnitrope 5 mg/1,5 ml doit être administrée uniquement avec SurePal 5, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/1,5 ml, solution injectable.
- Omnitrope 10 mg/1,5 ml doit être administrée uniquement avec SurePal 10, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 10 mg/1,5 ml, solution injectable.
- Omnitrope 15 mg/1,5 ml doit être administrée uniquement avec SurePal 15, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 15 mg/1,5 ml, solution injectable.

La solution injectable doit être administrée en utilisant des aiguilles à stylo stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation correcte des cartouches d'Omnitrope et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Ci-dessous figure une description générale du procédé d'administration. Les instructions du fabricant avec chaque stylo doivent être suivies pour le chargement de la cartouche, la mise en place de l'aiguille et l'administration.

1. Se laver les mains.
2. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le contenu doit être limpide et incolore.
3. Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon de nettoyage.
4. Insérer la cartouche dans le stylo SurePal 5 pour Omnitrope 5 mg/1,5 ml, ou SurePal 10 pour Omnitrope 10 mg/1,5 ml, ou SurePal 15 pour Omnitrope 15 mg/1,5 ml en suivant les instructions d'utilisation fournies avec le stylo.
5. Nettoyer le site d'injection avec un tampon d'alcool.
6. Administrer la dose adéquate par injection sous-cutanée en utilisant une aiguille à stylo stérile. Retirer l'aiguille du stylo et la jeter conformément à la réglementation en vigueur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

AMM EU /1/06/332/013 ; CIP 3400927552403 (Omnitrope 5 mg/1,5 ml, bte de 1, pour SurePal 5).
EU /1/06/332/014 ; CIP 3400927552571 (Omnitrope 5 mg/1,5 ml, bte de 5, pour SurePal 5).
EU /1/06/332/015 ; CIP 3400927552632 (Omnitrope 5 mg/1,5 ml, bte de 10, pour SurePal 5).
EU /1/06/332/016 ; CIP 3400927552861 (Omnitrope 10 mg/1,5 ml, bte de 1, pour SurePal 10).
EU /1/06/332/017 ; CIP 3400927552922 (Omnitrope 10 mg/1,5 ml, bte de 5, pour SurePal 10).
EU /1/06/332/018 ; CIP 3400927553004 (Omnitrope 10 mg/1,5 ml, bte de 10, pour SurePal 10).
EU /1/06/332/010 ; CIP 3400921687781 (Omnitrope 15 mg/1,5 ml, bte de 1, pour SurePal 15).
EU /1/06/332/011 ; CIP 3400921687842 (Omnitrope 15 mg/1,5 ml, bte de 5, pour SurePal 15).
EU /1/06/332/012 ; CIP 3400921687903 (Omnitrope 15 mg/1,5 ml, bte de 10, pour SurePal 15).

RCP révisés le 16.03.15.

Prix : 134,07 € (1 cartouche à 5 mg/1,5 ml).
638,92 € (5 cartouches à 5 mg/1,5 ml).
1239,85 € (10 cartouches à 5 mg/1,5 ml).
262,82 € (1 cartouche à 10 mg/1,5 ml).
1239,85 € (5 cartouches à 10 mg/1,5 ml).
2397,53 € (10 cartouches à 10 mg/1,5 ml).
390,58 € (1 cartouche à 15 mg/1,5 ml).
1830,62 € (5 cartouches à 15 mg/1,5 ml).
3531,35 € (10 cartouches à 15 mg/1,5 ml).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 100 % dans toutes les indications thérapeutiques. Dans l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » : remb Séc soc à 100 % pour l'enfant avec une taille actuelle ⩽ – 3 SDS.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Autriche.

Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

ONBREZ BREEZHALER ®

indacatérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *pour inhalation en gélule à 150 µg* (portant la mention « IDL 150 » et le logo de la société imprimés en noir et séparés par une ligne noire ; transparente et incolore) *et à 300 µg* (portant la mention « IDL 300 » et le logo de la société imprimés en bleu et séparés par une ligne bleue ; transparente et incolore) : Boîtes de 30 gélules, sous plaquettes thermoformées de 10, avec inhalateur monodose.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 gélules, sous plaquette thermoformée, avec inhalateur monodose.

COMPOSITION *p gélule*

Indacatérol (DCI) maléate
exprimé en indacatérol .... 150 µg
ou 300 µg

Excipients (communs) : lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* gélatine.

Excipient à effet notoire : lactose (24,8 mg/gél à 150 µg ; 24,6 mg/gél à 300 µg).

La dose délivrée par l'embout buccal de l'inhalateur est de 120 µg (gél à 150 µg) ou de 240 µg (gél à 300 µg) d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol.

DC INDICATIONS

Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 µg une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Onbrez Breezhaler. La posologie ne doit être augmentée que sur avis médical.

L'inhalation du contenu d'une gélule de 300 µg une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Onbrez Breezhaler peut apporter un bénéfice clinique supplémentaire pour diminuer l'essoufflement, en particulier chez les patients atteints de BPCO sévère. La dose maximale préconisée est de 300 µg une fois par jour.

Onbrez Breezhaler doit être administré quotidiennement à heure fixe dans la journée.

En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

Populations spécifiques :

Patients âgés :

La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale augmentent avec l'âge, mais il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Onbrez Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Onbrez Breezhaler dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée exclusivement.

Les gélules Onbrez Breezhaler ne doivent pas être avalées.

Les gélules ne doivent être extraites de la plaquette qu'au moment de leur utilisation.

Les gélules doivent être administrées en utilisant uniquement l'inhalateur Onbrez Breezhaler (cf Modalités manipulation/élimination). Il convient d'utiliser l'inhalateur Onbrez Breezhaler fourni à chaque nouvelle prescription.

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une administration correcte du produit. En cas de non-amélioration des symptômes respiratoires par le traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas la gélule au lieu de l'utiliser en inhalation à l'aide du dispositif.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Asthme :

Onbrez Breezhaler est un bêta-2-agoniste de longue durée d'action indiqué uniquement dans le traitement de la BPCO et ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques compte tenu de l'absence de données à long terme dans le traitement de l'asthme.

Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration d'Onbrez Breezhaler. En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une réaction allergique (en particulier des difficultés à respirer ou à déglutir, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage, une urticaire, une réaction cutanée), Onbrez Breezhaler doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

Bronchospasme paradoxal :

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation d'Onbrez Breezhaler peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Onbrez Breezhaler doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

Aggravation de la maladie :

Onbrez Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme, c'est-à-dire en traitement de secours. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par Onbrez Breezhaler, l'état du patient et la conduite thérapeutique de la BPCO devront être réévalués. La dose quotidienne d'Onbrez Breezhaler ne doit pas excéder la dose maximale de 300 µg.

Effets systémiques :

Bien qu'aucun effet cliniquement significatif sur l'appareil cardiovasculaire ne soit généralement observé après l'administration d'Onbrez Breezhaler aux doses recommandées, comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension), chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

Effets cardiovasculaires :

Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2-agonistes, mais la signification clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action tels qu'Onbrez Breezhaler doivent être utilisés avec précaution en cas d'allongement de l'intervalle QT avéré ou suspecté ou en cas de traitement concomitant par un médicament agissant sur l'intervalle QT.

Dans les études cliniques menées avec Onbrez Breezhaler administré aux doses thérapeutiques recommandées, il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QTc cliniquement significatif (cf Pharmacodynamie).

Hypokaliémie :

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémiants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants (cf Interactions), ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques.

Hyperglycémie :

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes peut entraîner des élévations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Onbrez Breezhaler.

Lors des études cliniques, l'incidence de modifications cliniquement significatives de la glycémie a été généralement plus élevée de 1 à 2 % chez les patients traités par Onbrez Breezhaler aux doses recommandées que chez les patients sous placebo. Onbrez Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé.

Excipients :

Les gélules contiennent du lactose. L'utilisation de ce médicament doit être évitée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments sympathomimétiques :

L'administration concomitante d'autres médicaments sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables d'Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler ne doit pas être utilisé en association avec d'autres bêta-2-agonistes de longue durée d'action ou avec des médicaments contenant des bêta-2-agonistes de longue durée d'action.

Traitement hypokaliémiant :
L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium ; ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Bêtabloquants :
Les effets des bêtabloquants et des bêta-2-agonistes peuvent diminuer ou être antagonisés lorsque ces traitements sont administrés de façon concomitante. L'indacatérol ne doit donc pas être administré avec des bêtabloquants (y compris des collyres) à moins d'une nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêtabloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.
Interactions métaboliques et avec les transporteurs :
L'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp), multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par Onbrez Breezhaler issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an, menées avec des doses représentant jusqu'à 2 fois la dose thérapeutique recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.
Il n'a pas été mis en évidence d'interactions de l'indacatérol avec des médicaments administrés de façon concomittante. Les études *in vitro* ont montré que l'indacatérol présente un potentiel négligeable d'interactions médicamenteuses aux niveaux d'exposition systémique observés aux doses thérapeutiques préconisées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'indacatérol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (cf Sécurité préclinique). Comme les autres bêta-2-agonistes, l'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Onbrez Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'indacatérol/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'indacatérol/métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Onbrez Breezhaler en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Une diminution du taux de gestation a été observée chez le rat. Néanmoins, il est peu probable que l'indacatérol ait des effets sur les fonctions de reproduction ou la fertilité humaines en cas d'inhalation de la dose maximale recommandée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Onbrez Breezhaler n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité d'emploi :
Les effets indésirables les plus fréquents aux doses recommandées ont été : rhinopharyngite (14,3 %), infections respiratoires hautes (14,2 %), toux (8,2 % pour la gélule à 150 µg ; 6,8 % pour la gélule à 300 µg), céphalées (3,7 %) et contractions musculaires (3,5 %). Dans la plupart des cas, ils ont été d'intensité légère ou modérée et leur fréquence diminuait avec la poursuite du traitement.
Aux doses recommandées, le profil d'effets indésirables d'Onbrez Breezhaler chez les patients atteints de BPCO montre des effets systémiques sans répercussions cliniques significatives de la stimulation des récepteurs bêta-2-adrénergiques. Les modifications de la fréquence cardiaque ont été en moyenne inférieures à une pulsation par minute et les cas de tachycardie ont été peu fréquents et rapportés à une incidence comparable à celle observée avec le placebo. Il n'a pas été détecté d'allongements significatifs de l'intervalle QTcF par rapport au placebo. La fréquence d'intervalle QTcF notable (soit > 450 ms chez les hommes et > 470 ms chez les femmes) et les cas d'hypokaliémie ont été comparables à ceux observés sous placebo. Les variations maximales de la glycémie ont été en moyenne comparables avec Onbrez Breezhaler par rapport au placebo.
Tableau de synthèse des effets indésirables :
Le programme de développement clinique de phase III d'Onbrez Breezhaler a été mené chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Au total, 4746 patients ont été exposés à l'indacatérol pendant des durées allant jusqu'à un an à des doses représentant jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée. Chez ces patients, 2611 ont été traités avec 150 µg une fois par jour, et 1157 avec 300 µg une fois par jour. Environ 41 % des patients présentaient une BPCO sévère. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 48 % d'entre eux étant âgés de 65 ans ou plus, et les patients étaient majoritairement caucasiens (80 %).
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 selon la classification par classes d'organes MedDRA dans la base de données de sécurité d'emploi dans la BPCO. Au sein de chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en ordre décroissant selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 1 : Effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie de fréquence	
	Gélule à 150 µg	Gélule à 300 µg
Infections et infestations		
Infection respiratoire haute	Fréquent	Très fréquent
Rhinopharyngite	Fréquent	Très fréquent
Sinusite	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité(1)	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diabète et hyperglycémie	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	Fréquent
Vertiges	Fréquent	Fréquent
Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques		
Cardiopathie ischémique	Peu fréquent	Fréquent
Palpitations	Peu fréquent	Fréquent
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Fréquent	Fréquent
Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge	Fréquent	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent	Fréquent
Bronchospasme paradoxal	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit/éruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Contractions musculaires	Fréquent	Fréquent
Douleur musculosquelettique	Peu fréquent	Fréquent
Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur thoracique	Fréquent	Fréquent
Œdème périphérique	Fréquent	Fréquent

(1) Des cas d'hypersensibilité ont été observés depuis la commercialisation d'Onbrez Breezhaler. Ces cas sont issus de notifications spontanées sans information sur la population totale exposée ce qui rend impossible d'estimer avec précision la fréquence de survenue de cet effet indésirable ou d'établir une relation de causalité avec le médicament. Ainsi, la fréquence de survenue présentée est calculée à partir des données des essais cliniques.

Globalement, le profil de sécurité d'emploi d'Onbrez Breezhaler administré à raison de 600 µg une fois par jour a été comparable à celui rapporté lors de l'administration des doses recommandées. Un effet indésirable supplémentaire a été des tremblements (fréquents).
Description des effets indésirables sélectionnés :
Dans les études cliniques de phase III, les professionnels de santé ont observé lors des visites cliniques que 17 à 20 % des patients en moyenne présentaient une toux sporadique qui survenait habituellement dans les 15 secondes suivant l'inhalation et qui durait généralement 5 secondes (environ 10 secondes chez les fumeurs). Sa fréquence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes et chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs. Cette toux suivant l'inhalation n'a entraîné la sortie prématurée d'aucun patient des études menées aux doses recommandées (la toux est un symptôme de la BPCO et 8,2 % seulement des patients au total ont rapporté une toux en tant qu'événement indésirable). Il n'existe pas de données indiquant que la toux survenant après l'inhalation soit associée à un bronchospasme, à des exacerbations, à une aggravation de la maladie ou à un manque d'efficacité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez les patients présentant une BPCO, des doses uniques représentant 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée ont été associées à une augmentation modérée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de l'intervalle QTc.
Un surdosage d'indacatérol est susceptible d'entraîner une exacerbation des effets spécifiques des bêta-2-agonistes : tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie.
Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêtabloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêtabloquants peut induire un bronchospasme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, agonistes sélectifs des récepteurs bêta-2-adrénergiques (code ATC : R03AC18).
Mécanisme d'action :
Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes sont imputables au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Des études *in vitro* ont indiqué que l'indacatérol, un bêta-2-agoniste à longue durée d'action, présente une activité agoniste plus de 24 fois supérieure sur les récepteurs bêta-2 que sur les récepteurs bêta-1 et 20 fois plus élevée que sur les récepteurs bêta-3.
Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce un effet bronchodilatateur local dans les poumons. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant une activité nanomolaire. Dans les bronches humaines isolées, l'indacatérol a un délai d'action rapide et une longue durée d'action.
Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1 soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques. La fonction précise des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur n'est pas connue mais, du fait de leur présence, il existe une possibilité que même des bêta-2-agonistes hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.
Effets pharmacodynamiques :
Dans de nombreuses études de pharmacodynamie et d'efficacité clinique, Onbrez Breezhaler, administré une fois par jour aux doses de 150 et 300 µg, a induit de façon uniforme des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) pendant 24 heures. Il a été observé un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'inhalation, avec une augmentation du VEMS par rapport aux valeurs initiales de 110 à 160 ml, comparable à l'effet du bêta-2-agoniste d'action rapide salbutamol 200 µg, et une rapidité d'action supérieure statistiquement significative à celle du salmétérol/fluticasone 50/500 µg. Les améliorations moyennes du VEMS par rapport aux valeurs initiales ont été de 250-330 ml à l'état d'équilibre.
L'effet bronchodilatateur n'a pas été dépendant du moment d'administration (matin ou soir).
Onbrez Breezhaler a montré une réduction de la distension pulmonaire, entraînant une augmentation de la capacité inspiratoire pendant l'effort et au repos, par rapport au placebo.
Effets sur l'électrophysiologie cardiaque :
Une étude en double aveugle contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine) de 2 semaines chez 404 volontaires sains a montré des allongements moyens maximaux (intervalles de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF (en millisecondes) de respectivement 2,66 (0,55, 4,77), 2,98 (1,02, 4,93) et 3,34 (0,86, 5,82) après l'administration de doses répétées de 150 µg, 300 µg et 600 µg. Il n'existe donc pas de risque d'un potentiel proarythmique lié à des allongements de l'intervalle QT aux doses thérapeutiques recommandées ou à une dose représentant deux fois la dose maximale recommandée. Il n'a pas été retrouvé de relation de dose à effet entre les concentrations et les variations (delta) du QTc dans l'intervalle de doses évaluées.
Chez 605 patients atteints de BPCO dans une étude de phase III en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines, il n'a pas été observé de différence cliniquement significative dans la survenue d'événements arythmiques surveillés pendant 24 heures, au début de l'étude et jusqu'à trois temps d'évaluation pendant la période de traitement de 26 semaines, entre les patients recevant les doses recommandées d'Onbrez Breezhaler et ceux qui avaient reçu le placebo ou un traitement par le tiotropium.
Efficacité et sécurité clinique :
Le programme de développement clinique incluait une étude randomisée contrôlée de 12 semaines, deux études de 6 mois (dont une a été étendue à un an pour évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance), et une étude d'un an chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO. Ces études incluaient des mesures de la fonction pulmonaire, des critères tels que la dyspnée et les exacerbations, et la qualité de vie liée à la santé.
Fonction pulmonaire :
Onbrez Breezhaler, administré une fois par jour aux doses de 150 µg et 300 µg, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire. Pour le critère d'évaluation principal à 12 semaines (VEMS de base sur 24 heures), la dose de 150 µg a permis d'obtenir une augmentation moyenne de 130 à 180 ml par rapport au placebo (p < 0,001), et de 60 ml par rapport au salmétérol 50 µg deux fois par jour (p < 0,001). La dose de 300 µg a induit une augmentation de 170 à 180 ml par rapport au placebo (p < 0,001), et de 100 ml par rapport au formotérol 12 µg deux fois par jour (p < 0,001). Les deux doses ont induit une augmentation de 40 à 50 ml par rapport au tiotropium 18 µg une fois par jour administré en ouvert (150 µg, p = 0,004 ; 300 µg, p = 0,01). L'effet bronchodilatateur sur 24 heures d'Onbrez Breezhaler a été maintenu à partir de la première dose sur toute la période de traitement d'un an sans signes de perte d'efficacité (tachyphylaxie).
Amélioration des symptômes :
Les deux doses ont montré des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du soulagement des symptômes par rapport au placebo pour la dyspnée et l'état de santé (évalués respectivement par les questionnaires Transitional Dyspnoea Index [TDI] et St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). L'amplitude de la réponse était généralement plus grande que celle des comparateurs actifs (cf tableau 2). De plus, chez les patients traités par Onbrez Breezhaler, le recours à un traitement de secours a été significativement moins fréquent, la nécessité d'un traitement de secours a été significativement inférieure par rapport au placebo, et le pourcentage de jours sans symptômes diurnes a été significativement plus élevé.
Une analyse réunissant l'ensemble des résultats d'efficacité à 6 mois a montré que le taux d'exacerbation de la BPCO avec le traitement était significativement plus faible qu'avec le placebo. La comparaison du traitement au placebo a montré un rapport des taux de 0,68 (IC 95 % [0,47, 0,98] ; p = 0,036) et 0,74 (IC 95 % [0,56, 0,96] ; p = 0,026) respectivement pour les doses de 150 µg et 300 µg.
L'expérience concernant le traitement chez les personnes d'origine africaine est limitée.
Tableau 2 : Soulagement des symptômes après 6 mois de traitement

Dose du traitement					
Indacatérol 150 µg 1 fois/jour	Indacatérol 300 µg 1 fois/jour	Tiotropium 18 µg 1 fois/jour	Salmétérol 50 µg 2 fois/jour	Formotérol 12 µg 2 fois/jour	Placebo
*Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le TDI **					
57(a)			54(a)		45(a)
62(b)	71(b)	57(b)			47(b)
	59(c)			54(c)	41(c)
*Pourcentage de patients ayant obtenu la DMCS sur le SGRQ **					
53(a)			49(a)		38(a)
58(b)	53(b)	47(b)			46(b)
	55(c)			51(c)	40(c)
Réduction du nombre de bouffées/jour du médicament de secours par rapport au début de l'étude					
1,3(a)			1,2(a)		0,3(a)
1,5(b)	1,6(b)	1,0(b)		n/e	0,4(b)
Pourcentage de jours sans recours au médicament de secours					
60(a)			55(a)		42(a)
57(b)	58(b)	46(b)		n/e	42(b)

n/e : non évalué à 6 mois.
* DMCS : différence minimale cliniquement significative (modification ⩾ 1 point sur le TDI, ⩾ 4 points sur le SGRQ).
a) Étude menée avec : indacatérol 150 µg, salmétérol et placebo.
b) Étude menée avec : indacatérol 150 et 300 µg, tiotropium et placebo.
c) Étude menée avec : indacatérol 300 µg, formotérol et placebo.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onbrez Breezhaler dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la bronchopneumopathie chronique obstructive (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'indacatérol est une molécule chirale avec une configuration R.
Les données pharmacocinétiques sont issues de plusieurs études cliniques menées chez des volontaires sains et des patients atteints de BPCO.
Absorption :
Après administration de doses inhalées uniques ou répétées, le temps médian jusqu'à la concentration sérique maximale est d'environ 15 minutes. L'exposition systémique à l'indacatérol augmente avec la dose (de 150 µg à 600 µg) de façon dose-proportionnelle. Après administration d'une dose inhalée, la biodisponibilité

absolue de l'indacatérol est en moyenne de 43 % à 45 %. L'exposition systémique résulte pour environ 75 % d'une absorption pulmonaire et pour environ 25 % d'une absorption gastro-intestinale.

La concentration sérique d'indacatérol augmente en cas d'administrations quotidiennes répétées. L'état d'équilibre est atteint en 12 à 14 jours. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 150 µg à 600 µg du 1[er] au 14[e] jour, était de 2,9 à 3,5.

Distribution :

Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol pendant la phase terminale d'élimination est de 2557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* est respectivement de 94,1 % à 95,3 %, et de 95,1 % à 96,2 %.

Biotransformation :

Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale au médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugués phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés ont été les autres métabolites identifiés.

Les études *in vitro* ont indiqué que l'UGT1A1 est la seule isoforme de l'UGT métabolisant l'indacatérol en O-glycuroconjugué phénolique. Des métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

Élimination :

Dans les études cliniques qui incluaient un recueil d'urines, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2 % de la dose. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litre/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 23,3 litres/heure, il est évident que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 5 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol disponible au niveau systémique.

Dans une étude ADME chez l'homme au cours de laquelle l'indacatérol a été administré par voie orale, l'excrétion fécale a prédominé sur l'élimination par voie urinaire. L'indacatérol a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme de substance mère inchangée (54 % de la dose) et, dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés (23 % de la dose). L'équilibre de masse a été complet avec plus de 90 % de la dose retrouvés dans les excreta.

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 14 jours.

Populations particulières :

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (adultes jusqu'à 88 ans), le sexe, le poids (32-168 kg) ou la race n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'indacatérol. L'étude n'a pas indiqué de différence entre les sous-groupes ethniques dans cette population.

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la Cmax ou de l'ASC de l'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ni de différence dans la liaison aux protéines entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sains. Il n'a pas été mené d'études chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

Étant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale, il n'a pas été mené d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le chien, les effets sur l'appareil cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de rates gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude péri- et post-développement chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement avec Onbrez Breezhaler. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène. La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la rate ont concordé avec les observations similaires rapportées pour d'autres bêta-2-agonistes. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris. Dans les études chez le rat et la souris, les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures d'au moins 7 et 49 fois respectivement à celles observées chez des sujets traités par Onbrez Breezhaler une fois par jour à la dose de 300 µg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver les gélules dans leur plaquette, à l'abri de l'humidité et ne les extraire de leur plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

1. Retirer le capuchon.
2. Ouvrir l'inhalateur : tenir fermement la base de l'inhalateur et incliner l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.

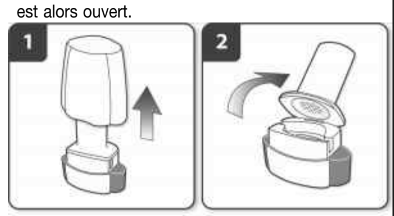

3. Préparer la gélule : immédiatement avant utilisation, avec les mains sèches, extraire une gélule de la plaquette.
4. Insérer la gélule : placer la gélule dans son logement. Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

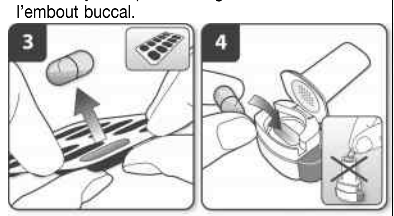

5. Fermer l'inhalateur : refermer l'inhalateur jusqu'à ce qu'un « clic » soit entendu.
6. Percer la gélule :
   - Tenir l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
   - Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.
   - Un « clic » doit être entendu lorsque la gélule est percée.

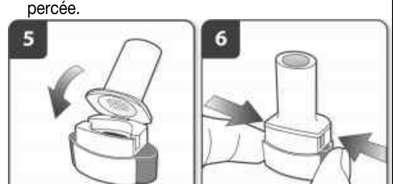

7. Relâcher complètement les boutons latéraux.
8. Expirer à fond avant de placer l'embout buccal dans la bouche. Ne pas souffler dans l'embout buccal.

9. Inhaler le médicament. Pour inhaler profondément le médicament dans les voies respiratoires :
   - Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.
   - Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer les lèvres.
   - Inspirer rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible.
10. Note :

    Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et un bourdonnement doit se faire entendre. Un goût sucré est perçu lorsque le médicament pénètre dans les poumons.

    Informations supplémentaires : des morceaux minuscules de la gélule peuvent parfois traverser le filtre et entrer dans la bouche. Si cela se produit, ces morceaux pourront être perçus sur la langue. Le fait d'avaler ou d'inhaler ces morceaux ne présente aucun risque. La possibilité de rupture de la gélule est augmentée si la gélule est percée accidentellement plus d'une fois (étape 6).

    Si vous n'entendez pas de bourdonnement, la gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :
   - Ouvrir l'inhalateur et libérer avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.
   - Inhaler à nouveau le médicament en répétant les étapes 8 et 9.

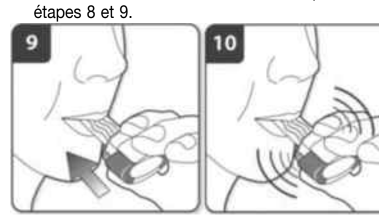

11. Retenir sa respiration. Après avoir inhalé le médicament :
   - Retirer l'inhalateur de la bouche et retenir sa respiration pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
   - Expirer ensuite.
   - Ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

     S'il reste de la poudre dans la gélule : fermer l'inhalateur, et répéter les étapes 8, 9, 10 et 11.

     En général, la gélule peut être vidée en une ou deux inhalations.

    Informations supplémentaires : certains patients peuvent parfois tousser brièvement immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si tel est le cas, ne pas s'inquiéter. Si la gélule est vide, cela signifie que le patient a inhalé une quantité suffisante du médicament.
12. Une fois l'inhalation terminée :
   - Ouvrir à nouveau l'embout buccal et retirer la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jeter la gélule vide avec les ordures ménagères.
   - Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.

    Les gélules ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur Onbrez Breezhaler.

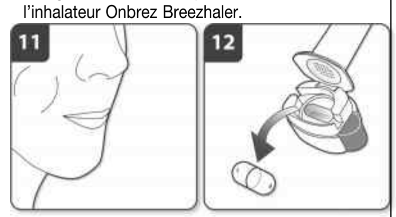

13. Marquer la réglette de suivi des doses quotidiennes : La boîte contient une réglette de suivi des doses quotidiennes. Noter une croix dans la case du jour si cela aide à se rappeler quand la prochaine dose doit être inhalée.

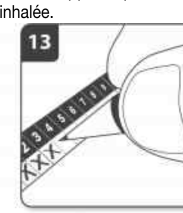

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/09/593/001 ; CIP 3400939982175 (RCP rév 23.02.17) 10 gél 150 µg + inhalateur.
EU /1/09/593/002 ; CIP 3400939982236 (RCP rév 23.02.17) 30 gél 150 µg + inhalateur.
EU /1/09/593/006 ; CIP 3400939982465 (RCP rév 23.02.17) 10 gél 300 µg + inhalateur.
EU /1/09/593/007 ; CIP 3400939982526 (RCP rév 23.02.17) 30 gél 300 µg + inhalateur.

Prix : 33,47 € (30 gélules à 150 µg).
33,47 € (30 gélules à 300 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR. Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ONCASPAR®

pégaspargase

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) *ou pour perfusion* (IV) *à 750 U/ml* (limpide et incolore) : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Pégaspargase* (DCI) .... 750 U**

Excipients : phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Un flacon de 5 ml de solution contient 3750 unités.

L'activité de ce produit ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, cf Pharmacodynamie.

* La substance active est un conjugué covalent de L-asparaginase dérivée d'*Escherichia coli* et de monométhoxypropylène glycol.

** Une unité (U) se définit comme la quantité d'enzymes nécessaire pour libérer 1 µmol d'ammoniaque par minute à un pH de 7,3 et à 37 °C.

DC INDICATIONS

Oncaspar est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et chez les patients adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Oncaspar doit être prescrit et administré par des médecins et des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques. Il ne doit être administré qu'en milieu hospitalier où du matériel de réanimation adapté est disponible.

POSOLOGIE :

Oncaspar est généralement utilisé dans des protocoles de chimiothérapie, en association avec d'autres agents antinéoplasiques (voir aussi Interactions).

Population pédiatrique et adultes ⩽ 21 ans :

La dose recommandée d'Oncaspar chez les patients âgés de moins de 21 ans et dont la surface corporelle est supérieure ou égale à 0,6 m^2 est de 2500 U (équivalant à 3,3 ml d'Oncaspar)/m^2 de surface corporelle tous les 14 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m^2, la dose recommandée est de 82,5 U (équivalant à 0,1 ml d'Oncaspar)/kg de poids corporel tous les 14 jours.

Adultes > 21 ans :

Sauf indication contraire, la posologie recommandée chez les adultes âgés de plus de 21 ans est de 2000 U/m^2 tous les 14 jours.

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité sérique minimale de l'asparaginase, mesurée avant la prochaine administration d'Oncaspar. Si les valeurs de l'activité de l'asparaginase n'atteignent pas les taux cibles, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase peut être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par les reins ; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés :

Les données disponibles pour les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Oncaspar peut être administré par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. Pour les plus petits volumes, il est préférable d'administrer Oncaspar par voie intramusculaire. Lorsqu'Oncaspar est administré par injection intramusculaire, le volume injecté à un même endroit ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent, et 3 ml chez l'adulte. En cas d'administration de volumes plus importants, la dose doit être divisée et administrée en plusieurs sites d'injection.

La perfusion intraveineuse d'Oncaspar est généralement administrée sur une période de 1 à 2 heures, dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution de glucose à 5 % ajoutée à une perfusion déjà en cours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Déficience hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ; transaminases > 10 x LSN).
- Antécédents de thrombose grave lors d'un précédent traitement par L-asparaginase.
- Antécédents de pancréatite, y compris liée à un précédent traitement par asparaginase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Antécédents d'événements hémorragiques graves lors d'un précédent traitement par L-asparaginase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'activité sérique ou plasmatique de l'asparaginase peut être mesurée afin d'exclure toute réduction accélérée de l'activité de l'asparaginase.

De faibles taux d'activité de l'asparaginase s'accompagnent souvent d'une apparition d'anticorps anti-asparaginase. Dans ce cas, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase doit être envisagé. Il convient de demander l'avis d'un expert dans un premier temps.

Des réactions d'hypersensibilité à Oncaspar, comme une anaphylaxie potentiellement mortelle, peuvent survenir pendant le traitement. Par mesure de précaution, le patient doit être surveillé pendant une heure après l'administration, et du matériel de réanimation et autres traitements de l'anaphylaxie (épinéphrine, oxygène, stéroïdes par voie intraveineuse, etc.) doivent être disponibles. Oncaspar doit être arrêté chez les patients présentant des réactions allergiques graves (cf Contre-indications, Effets indésirables). En fonction de la sévérité des symptômes, il peut être nécessaire d'administrer des antihistaminiques, des corticoïdes et éventuellement des médicaments stabilisant la circulation sanguine.

Des événements thrombotiques graves, y compris une thrombose du sinus sagittal, peuvent se produire chez les patients recevant Oncaspar. Oncaspar doit être arrêté chez les patients présentant des événements thrombotiques graves.

Un allongement du temps de prothrombine (TP), un allongement du temps de thromboplastine partiel (TTP) et une hypofibrinogénémie peuvent se produire chez les patients recevant Oncaspar. Les paramètres de coagulation doivent être surveillés avant le traitement et régulièrement pendant et après le traitement, particulièrement lorsque d'autres médicaments ayant des propriétés anticoagulantes tels que l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en même temps (cf Interactions). Un contrôle régulier du profil de coagulation est nécessaire. Le fibrinogène peut être considéré comme un paramètre des systèmes procoagulant et anticoagulant. En cas de chute importante du fibrinogène ou d'un déficit en antithrombine III (ATIII), il faut envisager un produit de substitution (par exemple, du plasma frais congelé).

Oncaspar peut présenter des propriétés immunosuppressives. Il est donc possible que l'utilisation de ce médicament favorise les infections chez certains patients.

Un traitement combiné à base d'Oncaspar peut engendrer une toxicité hépatique sévère et une toxicité du système nerveux central. Il convient d'être vigilant lorsqu'Oncaspar est administré en association avec d'autres substances hépatotoxiques, surtout en cas d'insuffisance hépatique préexistante. Dans ce cas, l'apparition d'une éventuelle insuffisance hépatique doit être surveillée.

En présence de symptômes d'hyperammoniémie (par exemple, nausées, vomissement, léthargie, irritation), les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés.

La sécurité et l'efficacité chez les patients porteurs du chromosome de Philadelphie n'ont pas été établies. Avant de décider d'utiliser Oncaspar dans cette population de patients, il faut tenir compte d'une augmentation possible du risque d'hépatotoxicité lors d'un traitement combinant imatinib et L-asparaginase.

La diminution du nombre de lymphoblastes circulants est souvent assez marquée, et des numérations normales ou trop basses des leucocytes sont souvent constatées les premiers jours qui suivent le début du traitement. Cela peut être associé à une augmentation marquée du taux sérique d'acide urique. Une néphropathie urique peut se développer. Afin de surveiller l'effet thérapeutique, il faut surveiller de près l'hémogramme ainsi que la moelle osseuse du patient.

Des cas de pancréatite ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite qui, si elle n'est pas traitée, peut être mortelle : douleur abdominale persistante pouvant être sévère et pouvant s'étendre vers le dos. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par Oncaspar doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par Oncaspar ne doit pas être repris. Des examens appropriés (par exemple, échographie) doivent donc être réalisés jusqu'à 4 mois après la fin du traitement par Oncaspar. Étant donné que la pathogenèse exacte n'est pas connue, seules des mesures de soutien sont recommandées. Des troubles de la fonction exocrine du pancréas peuvent entraîner des diarrhées.

Des mesures de l'amylase sérique doivent être réalisées fréquemment afin d'identifier les premiers signes d'inflammation du pancréas. Dans des cas uniques, une pancréatite nécrosante ou hémorragique avec une issue fatale a été signalée. Le taux de glucose urinaire et la glycémie doivent être surveillés pendant le traitement par Oncaspar, car ils peuvent être augmentés.

Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Une interaction indirecte entre les composants des contraceptifs oraux et la pégaspargase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme suffisamment sûrs dans cette situation clinique (cf Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

La diminution des protéines sériques causée par Oncaspar peut augmenter la toxicité d'autres médicaments qui se lient aux protéines.

En outre, en inhibant la synthèse des protéines et la division cellulaire, Oncaspar peut perturber le mécanisme d'action d'autres substances qui nécessitent une division cellulaire pour être efficaces, par exemple le méthotrexate. Le méthotrexate et la cytarabine peuvent interférer différemment : une administration antérieure de ces substances peut augmenter l'action d'Oncaspar par synergie. Si ces substances sont administrées l'une après l'autre, l'effet d'Oncaspar peut être réduit par antagonisme.

Oncaspar peut interférer avec la détoxification enzymatique d'autres médicaments, particulièrement dans le foie.

L'utilisation d'Oncaspar peut engendrer une fluctuation des facteurs de coagulation. Cela peut favoriser la tendance aux saignements et/ou les thromboses. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante d'anticoagulants tels que la coumarine, l'héparine, le dipyridamole, l'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Lors de l'administration concomitante de glucocorticoïdes (par exemple, prednisone) et d'Oncaspar, les altérations des paramètres de coagulation (par exemple, diminution du fibrinogène et déficit en antithrombine III [ATIII]) peuvent être plus prononcées.

Un traitement par vincristine administré simultanément ou juste avant peut augmenter la toxicité d'Oncaspar et augmente le risque de réactions anaphylactiques. Par conséquent, la vincristine doit être administrée de manière opportune avant l'administration d'Oncaspar afin de limiter la toxicité.

Une interaction indirecte entre la pégaspargase et les contraceptifs oraux ne peut être exclue en raison de l'hépatotoxicité de la pégaspargase qui peut altérer la clairance hépatique des contraceptifs oraux. Par conséquent, en raison du risque d'exposition accrue aux contraceptifs oraux, l'association d'Oncaspar et de contraceptifs oraux n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un autre moyen de contraception (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

La vaccination simultanée avec des vaccins vivants entraîne une augmentation du risque d'infections sévères attribuable à l'activité immunosuppressive d'Oncaspar et à la situation générale étant donné la maladie sous-jacente et la chimiothérapie généralement associée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au plus tôt 3 mois après la fin de l'intégralité du traitement anti-leucémique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION MASCULINE ET FÉMININE :

Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Une interaction indirecte entre les composants des contraceptifs oraux et la pégaspargase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme suffisamment sûrs dans cette situation clinique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un autre moyen de contraception (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la L-asparaginase et il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Oncaspar chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec la pégaspargase chez l'animal, mais des études menées chez l'animal avec la L-asparaginase ont mis en évidence une tératogénicité (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, et en raison de ses propriétés pharmacologiques, Oncaspar ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie un traitement par pégaspargase.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la pégaspargase est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Oncaspar et ne doit pas être repris après l'arrêt du traitement.

FERTILITÉ :

Aucune étude évaluant l'effet de la pégaspargase sur la fertilité n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Oncaspar peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car il peut altérer la capacité de réaction.

Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machine en cas de confusion mentale, de somnolence ou d'autres effets indésirables qui pourraient réduire leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été collectés à partir des données des essais cliniques et de pharmacovigilance menés sur Oncaspar chez des patients atteints de LLA. Les analyses de sécurité ont été réalisées en tenant compte des effets indésirables médicamenteux observés lors de l'étude clinique 1 [CCG-1962] et de l'étude 2 [AALL07P4] (cf Pharmacodynamie). En outre, les rapports de pharmacovigilance sur Oncaspar comprennent des déclarations spontanées ainsi que des effets indésirables sévères rapportés lors d'études cliniques.

De manière générale, les effets indésirables les plus fréquents, rapportés comme étant de grade 2 ou plus selon les critères communs de toxicité (CTC) et dont la fréquence est ⩾ 20 %, sont les suivants : hypersensibilité, notamment réaction anaphylactique, neutropénie fébrile, anémie, hyperglycémie, numération plaquettaire diminuée, neutrophiles diminués et bilirubinémie augmentée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables et leur fréquence sont présentés dans le tableau 1.

La fréquence des effets indésirables est définie par la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors du traitement par Oncaspar

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infections, septicémie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie fébrile, anémie, thrombose
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Hypersensibilité, urticaire, rash, réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hyperglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperlipidémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Convulsion, neuropathie motrice périphérique, syncope
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Hypoxie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Pancréatite, diarrhée, douleur abdominale
Fréquent	Vomissement, stomatite
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Extrémités douloureuses
Investigations	
Fréquent	Amylase augmentée, augmentation de l'alanine aminotransférase, bilirubinémie augmentée, neutrophiles diminués, numération plaquettaire diminuée, temps de céphaline activée allongé

Description de certains effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Oncaspar peut provoquer une myélosuppression légère à modérée et les trois lignées cellulaires sanguines peuvent être affectées.

Environ la moitié des hémorragies et thromboses graves affectent les vaisseaux cérébraux et peuvent induire par exemple un accident vasculaire cérébral, des convulsions, des céphalées ou une perte de conscience.

Affections du système nerveux :

Oncaspar peut provoquer des dysfonctionnements du système nerveux central qui se manifestent par des convulsions, et moins souvent par un état confusionnel et de la somnolence (état de conscience légèrement altéré).

Dans de rares cas, un syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peut se produire.

De très rares cas de légers tremblements des doigts ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales :

Environ la moitié des patients présentent des réactions gastro-intestinales légères à modérées telles qu'une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, de la diarrhée et une perte de poids.

Les pancréatites aiguës sont fréquentes. Des cas isolés de formation de pseudo-kystes ont été rapportés (jusqu'à 4 mois après la dernière administration).

Les pancréatites hémorragiques ou nécrosantes sont rares. Un cas de pancréatite avec parotidite aiguë simultanée a été décrit avec le traitement par L-asparaginase. Un seul cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique d'issue fatale a été signalé.

L'amylase sérique peut augmenter pendant le traitement par Oncaspar et également après son arrêt.

Affections du rein et des voies urinaires :

Une insuffisance rénale aiguë peut se développer dans de rares cas pendant un traitement avec des produits contenant de la L-asparaginase.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions allergiques cutanées peuvent se manifester. Un cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) associé à la L-asparaginase a été rapporté.

Affections endocriniennes :

Des altérations de la fonction endocrine du pancréas sont fréquemment observées et se manifestent principalement sous la forme d'un métabolisme anormal du glucose. Des cas d'acidocétose diabétique et d'hyperglycémie hyperosmolaire, répondant généralement bien à l'administration d'insuline exogène, ont été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Une altération des taux lipidiques sériques a été observée ; des modifications des valeurs lipidiques sériques, dans la plupart des cas sans symptômes cliniques, sont très fréquentes. Une augmentation de l'urée sérique s'observe régulièrement ; elle n'est pas liée à la dose et est presque toujours le signe avant-coureur d'un déséquilibre du métabolisme rénal.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

De la fièvre peut apparaître après l'injection, mais elle disparaît généralement spontanément.

Affections du système immunitaire :

L'apparition d'anticorps spécifiques dirigés contre la pégaspargase a été observée. Dans de rares cas, ils ont été associés à des réactions d'hypersensibilité. L'apparition d'anticorps neutralisants entraînant une baisse de l'efficacité clinique a également été signalée.

Affections hépatobiliaires :

Des altérations des paramètres hépatiques sont très fréquentes. Une augmentation des transaminases sériques et de la bilirubine sérique, non liée à la dose, est fréquemment observée.

Une infiltration graisseuse du foie est très fréquemment observée. De rares cas de cholestase, de jaunisse, de nécrose des cellules hépatiques et d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés.

Une altération de la synthèse protéique peut conduire à une diminution des protéines sériques. Chez la majorité des patients, on constate une diminution de la sérum-albumine pendant le traitement, non liée à la dose.

Les types d'effets indésirables d'Oncaspar coïncident largement avec ceux de la L-asparaginase non pégylée native (c'est-à-dire l'asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli*).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosages d'Oncaspar d'origine accidentelle ont été rapportés. Après le surdosage, une augmentation des enzymes hépatiques, un rash et une hyperbilirubinémie ont été observés. Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique. En cas de surdosage, les patients doivent être minutieusement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables, et doivent être pris en charge de manière adéquate par un traitement symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX24).

Mécanisme d'action :

La L-asparaginase catalyse la désamination de l'asparaginase exogène en acide aspartique et ammoniaque. La déplétion de la L-asparagine dans le sérum sanguin entraîne une inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, particulièrement dans les blastes leucémiques qui ne peuvent plus synthétiser la L-asparagine, et subissent donc une apoptose.

A l'inverse, les cellules normales sont capables de synthétiser la L-asparagine et sont moins affectées par sa suppression rapide pendant le traitement par l'enzyme L-asparaginase. La PEGylation ne modifie pas les propriétés enzymatiques de la L-asparaginase, mais elle influence la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'enzyme.

Effets pharmacodynamiques :

L'effet anti-leucémique de la L-asparaginase est lié à une déplétion prolongée en L-asparagine. Dans l'étude 1, la pharmacodynamique a été évaluée chez 57 patients pédiatriques présentant une LLA à risque standard nouvellement diagnostiquée, qui ont reçu trois doses d'Oncaspar (2500 unités/m^2) par voie intramusculaire (une dose lors de la phase d'induction et une dose lors des deux phases d'intensification retardée). L'activité pharmacodynamique a été évaluée à travers différentes mesures de l'asparagine dans le sérum (n = 57) et dans le liquide céphalorachidien (LCR) (n = 50).

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la sécurité d'Oncaspar ont été évaluées sur la base de deux études cliniques utilisant Oncaspar comme traitement de première intention dans la LLA : l'étude 1 menée chez des patients atteints d'une LLA à risque standard et l'étude 2 menée chez des patients atteints de LLA à haut risque.

Concernant le traitement de maladies hématologiques en rechute/réfractaires, l'efficacité d'Oncaspar repose sur un groupe de 94 patients atteints de LLA et présentant des antécédents de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli*, inclus dans six études en ouvert [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 et ASP-001C/003C].

Études cliniques sur le traitement de première intention de la LLA (population non hypersensible) :

La sécurité et l'efficacité d'Oncaspar ont été évaluées au cours d'une étude randomisée, multicentrique, ouverte, contrôlée *versus* traitement actif (étude 1). Dans cette étude, 118 patients pédiatriques âgés de 1 à 9 ans atteints de LLA à risque standard non précédemment traitée ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir Oncaspar ou de la L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* dans le cadre d'un traitement combiné. Oncaspar était administré par voie intramusculaire à une dose de 2500 unités/m^2 le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines et le jour 3 de chacune des deux phases d'intensification retardée (IR) de 8 semaines. La L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* était administrée par voie intramusculaire à une dose de 6000 unités/m^2 trois fois par semaine, soit 9 doses pendant la phase d'induction et 6 doses pendant chaque phase d'intensification retardée.

La détermination principale de l'efficacité reposait sur la preuve d'une déplétion en asparagine similaire (amplitude et durée) dans les bras Oncaspar et L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli*. L'objectif fixé par le protocole était l'obtention d'une déplétion en asparagine à une concentration sérique ⩽ 1 µM. La proportion de patients ayant atteint ce niveau de déplétion était similaire dans les deux bras pendant les 3 phases de traitement, aux points de mesure indiqués dans le protocole.

Dans toutes les phases de traitement, les concentrations sériques d'asparagine ont diminué dans les 4 jours qui ont suivi la première administration d'asparaginase, et sont restées faibles pendant environ 3 semaines aussi bien dans le bras recevant Oncaspar que dans celui recevant la L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli*. Les concentrations sériques d'asparagine obtenues pendant la phase d'induction sont présentées en figure 1. Les profils de déplétion en asparagine sérique dans les deux phases d'intensification retardée sont comparables à ceux observés lors de la phase d'induction.

Figure 1 : Asparagine sérique moyenne (± erreur standard) pendant la phase d'induction de l'étude 1

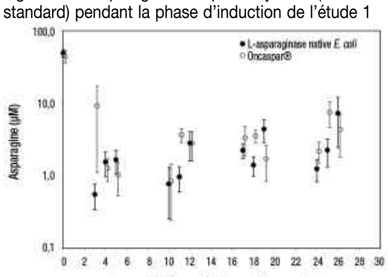

Remarque : Oncaspar (2500 unités/m^2 en intramusculaire) était administré le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines. La L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* (6000 unités/m^2 en intramusculaire) était administrée 3 fois par semaine, soit 9 doses pendant la phase d'induction.

Les concentrations en asparagine dans le LCR ont été mesurées chez 50 patients pendant la phase d'induction. Ces concentrations ont diminué, passant d'une concentration moyenne avant traitement de 3,1 µM à une concentration de 1,7 µM le jour 4 ± 1 et de 1,5 µM au jour 25 ± 1 après l'administration d'Oncaspar. Ces résultats étaient comparables à ceux observés dans le bras recevant la L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli*.

Les données relatives à la survie sans événement (SSE) pour les groupes Oncaspar et L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* sont résumées dans le tableau 2 ; l'étude 1 n'avait pas pour objectif d'évaluer les différences en termes de taux de SSE.

Tableau 2 : Taux de survie sans événement à 3, 5 et 7 ans (étude 1)

	Oncaspar	L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli*
Taux de SSE à 3 ans, % (IC à 95 %)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Taux de SSE à 5 ans, % (IC à 95 %)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Taux de SSE à 7 ans, % (IC à 95 %)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Dans l'étude 1, les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections, dont deux infections potentiellement mortelles (1 patient dans chaque bras). En général, l'incidence et le type d'effets indésirables de grades 3 et 4 étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Deux patients dans le bras Oncaspar ont eu des réactions allergiques pendant la phase d'intensification retardée (IR) n° 1 (réaction allergique de grade 1 et éruptions urticariennes de grade 3).

Une étude pilote a été menée chez des patients âgés de 1 à 30 ans ayant une LLA à précurseurs B à haut risque nouvellement diagnostiquée (étude 2). Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée comparant Oncaspar à une autre asparaginase pégylée en association avec une chimiothérapie à agents multiples en traitement de première intention. Concernant la numération leucocytaire, les critères étaient les suivants : a) âge compris entre 1 et 10 ans : numération ⩾ 50 000/µl ; b) âge compris entre 10 et 30 ans : numération indifférente ; c) corticothérapie antérieure : numération indifférente. Les patients ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie cytotoxique préalable, à l'exception des corticoïdes et de cytarabine par voie intrathécale. Au total, 166 patients ont participé à cette étude : 54 patients ont été randomisés pour recevoir 2500 U/m^2 d'Oncaspar et 111 patients ont été randomisés pour recevoir une autre asparaginase pégylée. Oncaspar était administré par voie intraveineuse à la dose de 2500 unités/m^2 pendant les phases d'induction, de consolidation, d'IR et d'entretien provisoire à des patients ayant une LLA à haut risque recevant un traitement Berlin-Frankfurt-Munster augmenté. A 3 ans, les taux de SSE et de survie globale (SG) dans le bras Oncaspar étaient de 85,1 % [IC à 95 % : 72 % à 92 %] et de 92,4 % [IC à 95 % : 81 % à 97 %], respectivement. Globalement, dans le groupe Oncaspar, le taux d'hypersensibilité tous grades confondus était de 9,8 %, celui des réactions anaphylactiques de 19,6 % et celui des pancréatites de 5,9 %. Le taux de neutropénie fébrile de grade 3 ou plus était de 37,9 %.

Patients atteints de LLA hypersensibles à la L-asparaginase native dérivée d'Escherichia coli :

Six études en ouvert ont évalué Oncaspar dans le traitement de maladies hématologiques en rechute/réfractaires. Lors de ces études, un total de 94 patients ayant une LLA et des antécédents de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* ont été exposés à Oncaspar. Un patient a reçu des doses d'Oncaspar de 250 et 500 unités/m^2 par voie intraveineuse. Les autres patients ont reçu 2000 ou 2500 U/m^2 par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les patients ont reçu Oncaspar seul ou en association avec une chimiothérapie à agents multiples. De manière générale, dans les cinq études analysées, parmi les 65 patients atteints de LLA exposés à Oncaspar et en tenant compte de la réponse thérapeutique la plus élevée pendant toute l'étude, une rémission complète a été observée chez 30 patients (46 %), une rémission partielle chez 7 patients (11 %) et une amélioration hématologique chez 1 patient (2 %). Dans l'étude restante, la réponse au traitement pendant la phase d'induction a été évaluée chez 11 des 29 patients atteints de LLA et hypersensibles exposés à Oncaspar. Parmi eux, 3 ont présenté une rémission complète (27 %), 1 une rémission partielle (9 %), 1 une amélioration hématologique (9 %) et 2 une efficacité thérapeutique (18 %). L'efficacité thérapeutique se définissait comme une amélioration clinique ne répondant pas aux critères des autres résultats positifs. Pendant la phase d'entretien, 19 patients ont été évalués : 17 patients ont présenté une rémission complète (89 %) et un patient une efficacité thérapeutique (5 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les évaluations pharmacocinétiques d'Oncaspar reposent sur un test enzymatique mesurant l'activité de l'asparaginase. Chez les adultes ayant une leucémie, l'activité enzymatique initiale après administration intraveineuse d'Oncaspar était proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination plasmatique était comprise entre 1 et 6 jours et ne semblait pas être liée à la dose reçue. Elle était également indépendante de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, des fonctions rénale et hépatique, du diagnostic et de la sévérité de la maladie. Cependant, la demi-vie terminale était plus courte chez les patients hypersensibles que chez les patients non hypersensibles ; ceci est peut-être dû à la formation d'un nombre élevé d'anticorps anti-médicament.

Le volume de distribution était compris dans l'intervalle du volume plasmatique estimé. Après une perfusion intraveineuse d'une heure, l'activité de l'asparaginase a été détectée pendant au moins 15 jours après la première administration d'Oncaspar.

Les patients présentant une LLA nouvellement diagnostiquée ont reçu une seule injection intramusculaire d'Oncaspar (2500 U/m^2 de surface corporelle) ou de l'asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* (25 000 U/m^2 de surface corporelle) ou d'*Erwinia* (25 000 U/m^2 de surface corporelle). La demi-vie d'élimination plasmatique d'Oncaspar était significativement plus longue d'un point de vue statistique (5,7 jours) que celle des asparaginases natives dérivées d'*Escherichia coli* (1,3 jour) et d'*Erwinia* (0,65 jour). L'apoptose immédiate des cellules leucémiques *in vivo*, mesurée par fluorescence par rhodamine, était identique pour les trois préparations à base de L-asparaginase.

Les patients dont la LLA avait rechuté plusieurs fois ont reçu soit Oncaspar, soit de l'asparaginase native dérivée d'*Escherichia coli* lors de la phase d'induction. Oncaspar était administré par voie intramusculaire à la dose de 2500 U/m^2 de surface corporelle les jours 1 et 15 de la phase d'induction. La demi-vie plasmatique moyenne d'Oncaspar était de 8 jours chez les patients non hypersensibles (ASC de 10,35 U/ml/jour), et de 2,7 jours chez les patients hypersensibles (ASC de 3,52 U/ml/jour).

Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par les reins ; aucune modification de la pharmacocinétique d'Oncaspar n'est attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Compte tenu de la distribution tissulaire ubiquitaire des enzymes protéolytiques responsables du métabolisme d'Oncaspar, le rôle exact du foie n'est pas connu. Cependant, une atteinte de la fonction hépatique ne devrait pas poser de problèmes cliniques majeurs en cas d'utilisation d'Oncaspar.

Il n'existe pas de données disponibles pour les patients âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

Seules des doses très élevées (25 000 à 100 000 U/kg de poids corporel) de pégaspargase administrées en une injection intrapéritonéale unique ont provoqué le décès de 14 % de toutes les souris traitées. Une légère hépatotoxicité a été observée avec les mêmes dosages. Les effets indésirables étaient les suivants : perte de poids, horripilation et activité réduite. Une diminution du poids de la rate pourrait être le signe de potentielles propriétés immunosuppressives du traitement.

La pégaspargase a été bien tolérée aussi bien par les rats que par les chiens qui ont reçu une dose unique allant jusqu'à 500 U/kg, par voie intraveineuse.

Toxicité à doses répétées :

Une étude de 4 semaines menée sur des rats ayant reçu 400 U/kg/jour de pégaspargase par voie intrapéritonéale a montré une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel par rapport au groupe témoin.

Une étude de 3 mois portant sur l'administration de pégaspargase par voie intrapéritonéale ou intramusculaire à des souris à des doses allant jusqu'à 500 U/kg a montré de légers changements hépatocellulaires, uniquement à la dose la plus élevée administrée par voie intrapéritonéale.

Une diminution temporaire de la prise de poids corporel et une légère diminution temporaire de la numération totale des leucocytes ont été observées chez les chiens qui avaient reçu 1200 U/kg de pégaspargase par semaine pendant 2 semaines. Une augmentation de l'activité de la transaminase glutamique pyruvique sérique a également été constatée chez l'un des quatre chiens.

Immunogénicité :

Aucune réponse immunitaire n'a été détectée au cours d'une étude de 12 semaines sur des souris auxquelles de la pégaspargase était administrée chaque semaine à la dose de 10,5 U/souris, par voie intramusculaire ou intrapéritonéale.

Toxicité sur la reproduction :

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée avec la pégaspargase.

Des études sur l'embryotoxicité de la L-asparaginase ont montré un potentiel tératogène chez les rates traitées du 6^e au 15^e jour de gestation, la dose sans effet observable (DSEO) pour les effets tératogènes s'élevant à 300 U/kg en administration intraveineuse. Chez les lapines, des doses de 50 ou 100 U/kg administrées par voie intraveineuse aux jours 8 et 9 de gestation ont engendré des fœtus viables, mais présentant des malformations congénitales : aucune DSEO n'a été déterminée. Plusieurs malformations et effets embryolétaux ont été observés avec des doses comprises dans la plage thérapeutique. Aucune investigation concernant l'effet sur la fertilité et le développement péri et postnatal n'a été menée.

Carcinogénicité, mutagénicité, fertilité :

Aucune investigation de carcinogénicité ou étude à long terme de l'effet sur la fertilité chez les animaux n'a été menée avec la pégaspargase.

La pégaspargase ne s'est pas avérée mutagène lors du test d'Ames avec des souches de *Salmonella typhimurium*.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 8 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le contact avec ce médicament peut provoquer des irritations. La solution doit donc être manipulée et administrée avec beaucoup de précautions. L'inhalation de la vapeur et le contact avec la peau et les muqueuses, particulièrement les yeux, doivent être évités. En cas de contact, rincer avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes.

La solution peut être diluée dans une solution de glucose à 5 % ou une solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) avant l'injection intraveineuse.

Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si un précipité s'est formé.

Ne pas secouer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1070/001 ; CIP 3400955017011 (2016).
Collect.

Titulaire de l'AMM : Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienne, Autriche.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

ONCOVIN ®

vincristine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1 mg (limpide, incolore) *:* Flacon de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Vincristine sulfate .... 1 mg

Excipients : mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), acide acétique 0,2 M, acétate de sodium 0,2 M, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (1,3 mg/ml), parahydroxybenzoate de propyle (0,2 mg/ml).

DC INDICATIONS

La vincristine est généralement utilisée en polychimiothérapie dans les indications suivantes :

- Induction et consolidation de la rémission de la leucémie aiguë lymphoblastique.
- Maladie de Hodgkin.
- Lymphomes non hodgkiniens.
- Cancer du sein métastatique (traitement palliatif des cas résistants aux traitements usuels).
- Cancer bronchique à petites cellules.
- Sarcomes (sarcome ostéogénique, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome).
- Tumeur de Wilms.
- Neuroblastome.

Monothérapie :

- Purpura thrombopénique idiopathique résistant aux traitements usuels (maladie de Werlhof).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La vincristine doit être administrée sous la stricte supervision de médecins expérimentés dans le traitement par cytostatiques.

Une extrême prudence est recommandée dans le calcul exact de la dose maximale de vincristine, car un surdosage peut avoir des conséquences très graves, voire fatales.

La dose doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'indication, du protocole de polychimiothérapie utilisé et de l'état du patient.

L'administration de la vincristine est hebdomadaire et par **voie intraveineuse stricte**.

Les recommandations posologiques suivantes s'appliquent, sauf indication contraire :

Chez l'adulte :

1,4 mg de vincristine/m^2 de surface corporelle par voie intraveineuse une fois par semaine.

La dose totale maximale est de 2 mg/semaine.

Chez l'enfant pesant moins de 10 kg :

0,05 mg de vincristine/kg de poids corporel par voie intraveineuse une fois par semaine.

Remarque : chez le nourrisson, la posologie est calculée sur la base du poids corporel individuel (et non de la surface corporelle), car le rapport entre la surface corporelle et le poids corporel est disproportionné chez le nourrisson. Comparativement aux enfants plus grands, des effets indésirables neurologiques et hépatiques plus prononcés ont été observés après la chimiothérapie pour une leucémie aiguë.

Chez l'enfant pesant 10 kg et plus :

2 mg de vincristine/m^2 de surface corporelle par voie intraveineuse une fois par semaine.

Insuffisants hépatiques :

En cas d'élévation de la bilirubinémie directe à plus de 3 mg/100 ml, il est recommandé de réduire la dose de vincristine de 50 %.

MODE D'ADMINISTRATION :

La vincristine ne s'utilise que par **voie intraveineuse stricte.**

Toute extravasation doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Avant l'administration du sulfate de vincristine, il est recommandé d'administrer une solution isotonique à 0,9 % de chlorure de sodium par injection afin de garantir un bon positionnement de l'aiguille hypodermique. Le rinçage de l'aiguille hypodermique à la fin de l'injection de vincristine pourrait empêcher des irritations locales au site d'injection.

L'injection peut être administrée soit directement dans une veine, soit dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse en cours et elle doit être administrée en 1 minute.

Le médecin en charge du traitement décidera de la durée d'utilisation en prenant en compte l'indication, le protocole de polychimiothérapie utilisé et l'état du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

La vincristine est contre-indiquée dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la vincristine, au parahydroxybenzoate de méthyle, au parahydroxybenzoate de propyle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles neuromusculaires préexistants, en particulier atrophie neuromusculaire avec démyélinisation segmentaire (forme démyélinisante de la maladie de Charcot-Marie-Tooth).
- Myélosuppression prononcée.
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.
- Patients recevant une radiothérapie incluant le foie.
- La vincristine ne doit en aucun cas être administrée dans le liquide céphalo-rachidien (administration intrathécale), car une telle administration peut être fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Administration intrathécale accidentelle :

La vincristine ne doit en aucun cas être administrée en intrathécal. L'administration intrathécale accidentelle entraînera une paralysie ascendante, qui peut conduire au décès.

Chez un très petit nombre de patients, la paralysie engageant le pronostic vital et le décès consécutif ont été évités, mais les séquelles neurologiques ont été dévastatrices et la récupération limitée.

Sur la base des données publiées sur la prise en charge de ces cas de survie, en cas d'administration intrathécale accidentelle de vincristine, le traitement suivant doit être mis en œuvre immédiatement après l'injection :
1. Prélèvement d'un volume de liquide céphalo-rachidien (LCR) aussi important que possible (dans la mesure où la sécurité du patient est assurée) par ponction lombaire.
2. Introduction d'un cathéter épidural dans l'espace sous-arachnoïdien via l'espace intervertébral situé au-dessus de l'endroit où la ponction lombaire est réalisée et irrigation du LCR par une solution de Ringer lactate.
3. Du plasma frais congelé doit être demandé et, dès qu'il est disponible, en ajouter 25 ml par litre de solution de Ringer lactate.
4. Pose d'un drain ou d'un cathéter intraventriculaire par un neurochirurgien et poursuite de l'irrigation du LCR avec absorption du liquide par l'accès lombaire relié à un système de drainage fermé. La solution de Ringer lactate doit être administrée par perfusion continue à la vitesse de 150 ml/h, ou de 75 ml/h si du plasma frais congelé a été ajouté, comme indiqué ci-dessus.

La vitesse de perfusion doit être ajustée afin de maintenir un taux de protéines de 150 mg/dl dans le LCR.

Les mesures suivantes ont également été mises en œuvre, mais ne sont probablement pas essentielles :
- administration d'acide folinique par voie intraveineuse sous forme d'un bolus de 100 mg, puis d'une perfusion continue à la vitesse de 25 mg/h pendant 24 heures, puis de 4 bolus de 25 mg (toutes les 6 heures) pendant 1 semaine ;
- administration intraveineuse de 10 g d'acide glutamique sur 24 heures, suivie de 500 mg trois fois par jour par voie orale pendant un mois ;
- administration de pyridoxine à la dose de 50 mg toutes les 8 heures par perfusion intraveineuse sur 30 minutes.

Le rôle de ces mesures dans la réduction de la neurotoxicité est incertain.

Contact avec la peau et les muqueuses :

Tout contact de la vincristine avec les yeux doit être évité. Il est associé à un risque d'irritation sévère ou d'ulcération de la cornée (en particulier si le produit est projeté sous pression). En cas de contact avec les yeux, les laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et prendre un avis médical ou ophtalmologique si l'irritation oculaire persiste.

En cas de projection accidentelle sur la peau, laver abondamment avec de l'eau puis au savon doux et rincer abondamment.

Extravasation :

Toute extravasation doit être évitée. Les extravasations accidentelles peuvent provoquer des infections locales, voire des nécroses sévères. Il convient alors d'interrompre immédiatement l'injection. L'injection locale de hyaluronidase 250 UI/ml (1 ml en sous-cutané autour de la lésion) et l'application de chaleur modérée sur le site d'extravasation facilitent la diffusion du produit et limitent à un minimum la gêne et le risque de cellulite. Un dispositif de prise en charge en urgence de l'extravasation de cytostatiques doit être disponible dans le service hospitalier où la vincristine est administrée.

Myélotoxicité :

En raison du risque de leucopénie, le médecin et le patient doivent être vigilants vis-à-vis de la survenue possible d'une infection. En cas de leucopénie, des mesures adaptées doivent être prises, parmi lesquelles un calcul précis de l'heure d'administration de la dose suivante de vincristine. Un contrôle de la numération formule sanguine doit être réalisé avant chaque injection.

En raison d'un risque accru de leucopénie et de thrombocytopénie, une surveillance plus étroite est nécessaire chez les patients présentant une dépression médullaire due à un traitement antérieur ou à la maladie elle-même.

Neurotoxicité :

Une prudence particulière est requise en cas d'antécédents de troubles neurologiques ou hépatiques. Les patients recevant la vincristine en association à des médicaments potentiellement neurotoxiques doivent être étroitement surveillés.

L'effet neurotoxique de la vincristine peut s'ajouter à celui d'autres agents neurotoxiques ou être augmenté en cas d'irradiation de la moelle osseuse ou de maladie neurologique. Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets neurotoxiques de la vincristine.

Troubles hépatiques :

La vincristine étant principalement métabolisée dans le foie, un dysfonctionnement hépatique peut augmenter les taux sanguins circulants et la demi-vie plasmatique de la vincristine avec majoration des effets indésirables.

La vincristine ne doit pas être administrée aux patients traités par radiothérapie si le champ d'irradiation inclut le foie.

Avant et pendant chaque injection ainsi qu'avant chaque cure de traitement, la fonction hépatique et la fonction rénale, la numération formule sanguine et la fonction neurologique doivent être contrôlées. En cas de signes de myélosuppression, la dose suivante sera administrée uniquement après une évaluation soigneuse du tableau clinique. Il en est de même en cas de survenue de symptômes neurologiques en raison du risque de neuropathie sévère associé à la poursuite du traitement.

Des patients ayant reçu une chimiothérapie par vincristine en association à des médicaments anticancéreux connus pour leur potentiel cancérogène ont développé des cancers secondaires. Le rôle de la vincristine dans ce développement n'a pas été établi.

La mise en œuvre de mesures prophylactiques en prévention de la constipation, comme une alimentation adaptée et l'utilisation de laxatifs, en particulier de lactulose, est recommandée.

La vincristine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique.

Une élévation aiguë du taux sérique d'acide urique est possible durant l'induction de la rémission des leucémies aiguës ; par conséquent, il est recommandé de contrôler fréquemment l'acide urique sérique au cours des 3 ou 4 premières semaines de traitement ou de prendre les mesures requises pour prévenir la neuropathie provoquée par l'acide urique.

DC INTERACTIONS

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio, rapport normalisé international).

Inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450 et de la P-glycoprotéine :

Les vinca-alcaloïdes sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P450 et constituent un substrat de la P-glycoprotéine. Il convient donc d'être prudent en cas d'administration concomitante de vincristine et d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, comme le ritonavir, le nelfinavir, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, la nifédipine et la néfazodone. On suppose que ces inhibiteurs ralentissent le métabolisme de la vincristine.

L'administration concomitante de sulfate de vincristine et d'itraconazole peut provoquer une survenue plus précoce et/ou une augmentation de la sévérité des effets indésirables neuromusculaires probablement liés à l'inhibition du métabolisme de la vincristine.

Il convient d'être vigilant quant à l'interaction possible entre le sulfate de vincristine et les inhibiteurs calciques, notamment la nifédipine, car l'administration concomitante de sulfate de vincristine et de nifédipine peut provoquer une diminution de la clairance plasmatique du sulfate de vincristine avec le risque d'une toxicité accrue.

Phénytoïne et fosphénytoïne :

L'administration d'une chimiothérapie antinéoplasique, contenant entre autres de la vincristine, peut diminuer l'effet prophylactique anticonvulsivant de la phénytoïne car le sulfate de vincristine est associé à une réduction du taux sanguin de phénytoïne. Cette association n'est donc pas recommandée. Si elle ne peut pas être évitée, la dose doit être adaptée sur la base d'une surveillance régulière des taux sanguins.

Autres cytostatiques :

Une potentialisation des effets thérapeutiques et toxiques est possible en cas d'administration concomitante de sulfate de vincristine et d'autres cytostatiques. L'association de sulfate de vincristine et d'autres médicaments myélosuppresseurs, tels que la doxorubicine (en particulier en association à la prednisone) peut potentialiser les effets dépresseurs sur la moelle osseuse (myélosuppression).

Asparaginase/isoniazide et autres médicaments neurotoxiques :

Lorsque la vincristine est utilisée en association avec la L-asparaginase, la vincristine doit être administrée entre 12 et 24 heures avant l'administration de la L-asparaginase car la diminution de la clairance hépatique du sulfate de vincristine peut entraîner une toxicité hépatique cumulative.

En raison de la neurotoxicité de la vincristine, les autres médicaments potentiellement neurotoxiques, tels que la ciclosporine, ne doivent pas être administrés simultanément.

Vaccins/virus inactivés et vivants :

En raison des effets immunosuppresseurs des chimiothérapies antinéoplasiques, contenant entre autres de la vincristine, la réponse aux vaccins peut être diminuée et les vaccins vivants s'accompagnent d'un risque d'effets indésirables de la vaccination. L'intervalle de temps entre l'arrêt de l'utilisation de la chimiothérapie et la récupération d'une réponse immunitaire adéquate varie entre 3 mois et 1 an en fonction du type de chimiothérapie et de la maladie sous-jacente.

Digoxine :

Les protocoles thérapeutiques, contenant entre autres de la vincristine, peuvent réduire le taux plasmatique de digoxine et diminuer l'excrétion rénale. Une adaptation de la posologie de la digoxine peut être nécessaire.

Mitomycine C :

Le traitement associant la vincristine et la mitomycine doit être évité en raison du risque de bronchospasme prononcé et d'essoufflement aigu.

Radiothérapie :

La radiothérapie peut augmenter la neurotoxicité périphérique du sulfate de vincristine.

Ciclosporine, tacrolimus :

Une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération est possible.

Autres :

Lors de l'administration associée de vincristine et de facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF), des neuropathies atypiques avec sensations de picotement ou de brûlure des extrémités distales ont été plus fréquemment signalées.

Chez les patients atteints d'une tumeur de Wilms, une toxicité hépatique sévère a été signalée lors de l'association de vincristine et de dactinomycine.

En association avec la bléomycine, la vincristine peut provoquer un syndrome de Raynaud dose-dépendant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le sulfate de vincristine peut avoir des effets génotoxiques et tératogènes.

Les hommes traités par la vincristine ne doivent pas avoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après et ils doivent bénéficier de conseils sur la conservation des spermatozoïdes avant le traitement en raison de la possibilité d'une stérilité irréversible due au traitement par la vincristine.

La vincristine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. En cas d'indication vitale du traitement par vincristine pendant la grossesse, la patiente doit être informée des dangers potentiels du traitement pour l'enfant à naître.

Les femmes ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement par la vincristine et jusqu'à 6 mois après. Un conseil génétique est donc recommandé si une grossesse survient pendant le traitement.

L'allaitement n'est pas autorisé pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La vincristine peut entraîner des effets indésirables sur le système nerveux et le tractus gastro-intestinal, elle pourrait donc influer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du traitement par la vincristine sont souvent dose-dépendants et généralement réversibles. Les effets toxiques les plus importants sont associés au système nerveux central, les plus fréquents sont une neurotoxicité et une alopécie et les plus gênants sont d'origine neuromusculaire. Les effets indésirables peuvent être plus prononcés chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison de la réduction du métabolisme et du retard de l'excrétion biliaire.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, les plus fréquents apparaissant en premier. Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Cancer secondaire lié au traitement.

Des patients traités par vincristine en association à d'autres cytotoxiques, connus pour être cancérogènes, ont développé des cancers secondaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquent :

Thrombocytose temporaire.

Peu fréquent :

Myélosuppression sévère, anémie, leucopénie et thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :

Fréquent :

Dyspnée et bronchospasmes aigus, potentiellement graves et pouvant engager le pronostic vital. Ces symptômes ont été observés après l'administration de vinca-alcaloïdes (tels que la vincristine), en particulier en association à la mitomycine. La réaction peut survenir de quelques minutes à plusieurs heures après l'administration d'un vinca-alcaloïde ou jusqu'à 2 semaines après une dose de mitomycine.

Rare :

Des réactions allergiques, de type anaphylaxie, éruption cutanée et œdème, potentiellement liées au traitement par vincristine, ont été observées chez des patients traités par vincristine dans le cadre d'un protocole chimiothérapeutique associant plusieurs agents.

Affections du système nerveux :

La toxicité neurologique est l'effet indésirable le plus important de la vincristine. La toxicité neurologique est liée à la dose et à l'âge. La neurotoxicité peut également être à l'origine d'une constipation et d'un iléus (voir « Affections gastro-intestinales »).

Fréquent :

L'effet indésirable neurotoxique le plus fréquent de la vincristine est une neuropathie périphérique (à la fois sensorielle et motrice), qui se produit chez pratiquement tous les patients. Les effets indésirables neuromusculaires se développent souvent dans un ordre spécifique. Ils débutent généralement par des troubles sensoriels et une paresthésie. Avec la poursuite du traitement, des douleurs nerveuses (entre autres de la mâchoire inférieure et des testicules) et d'autres difficultés motrices peuvent survenir. Une aréflexie tendineuse, un pied équin, une faiblesse musculaire, une ataxie et une paralysie ont été signalés lors de la poursuite du traitement. Des atteintes des nerfs crâniens, parmi lesquelles une parésie isolée et/ou une paralysie des muscles contrôlés par les nerfs crâniens, sont possibles, sans autre faiblesse musculaire.

La paralysie des nerfs crâniens et la faiblesse musculaire du larynx peuvent provoquer une raucité de la voix et une parésie des cordes vocales, notamment une parésie bilatérale des cordes vocales pouvant engager le pronostic vital. Une faiblesse des muscles oculaires externes peut provoquer une ptôse et une neuropathie optique ischémique et extra-oculaire. Une cécité corticale transitoire a été décrite. La vincristine provoque également une toxicité sur le système nerveux autonome et sur le système nerveux central, bien que moins fréquente que la neuropathie périphérique. Des cas de diplopie et d'atrophie optique ont été observés.

Peu fréquent :

Des convulsions, souvent associées à une hypertension artérielle, ont été signalées chez un petit nombre de patients recevant la vincristine. Quelques cas de convulsions suivies d'un coma ont été décrits chez des enfants.

La vincristine provoque une toxicité sur le système nerveux autonome et sur le SNC, bien que moins fréquente que la neuropathie périphérique. Les effets sur le SNC sont par exemple une altération de la conscience et des modifications mentales de type dépression, agitation, insomnie, confusion, psychoses et hallucinations.

Fréquence indéterminée :

Leucoencéphalopathie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent :

Surdité.

Affections cardiaques :

Peu fréquent :

Coronaropathie, infarctus du myocarde.

Des cas de coronaropathie et d'infarctus du myocarde sont survenus chez des patients traités par une association chimiothérapeutique contenant la vincristine et précédemment traités par radiothérapie du médiastin.

Rare :

Hypertension et hypotension artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Des cas de bronchospasme sévère et de dyspnée ont été rapportés avec les vinca-alcaloïdes, dont certains en association à la mitomycine C.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent :

Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales. La formation d'un fécalome dans la partie supérieure des intestins lorsque le rectum est vide peut provoquer une constipation. Des douleurs abdominales de type colique sont alors possibles.

Peu fréquent :

Perte d'appétit, perte de poids, anorexie, diarrhée, iléus paralytique. L'iléus paralytique constitue un risque particulier chez les jeunes enfants.

Rare :

Inflammation de la muqueuse buccale, nécrose et/ou perforation intestinale.

Très rare :

Pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Rare :

Maladie veino-occlusive hépatique, en particulier chez les enfants.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent :

Alopécie (réversible à l'arrêt de l'administration de vincristine).

Affections du rein et des voies urinaires :

Chez les patients âgés, les médicaments connus pour favoriser une rétention urinaire doivent être arrêtés pendant quelques jours après l'administration de la vincristine.

Peu fréquent :
Polyurie, dysurie, rétention urinaire résultant d'une atonie de la vessie, hyperuricémie, néphropathie urique.
Rare :
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Le syndrome pourrait être lié à la neurotoxicité du médicament, potentiellement due à un effet direct sur l'hypothalamus. Chez ces patients, une hyponatrémie se produit, combinée avec une excrétion sodique urinaire élevée sans indication de troubles rénaux ou surrénaux, une hypotension artérielle, une déshydratation, une azotémie ou un œdème. Une restriction hydrique peut améliorer l'hyponatrémie et la perte rénale de sodium.
Très rare :
Incontinence.
Affections des organes de reproduction et du sein :
Une stérilité irréversible après une chimiothérapie contenant de la vincristine est observée plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes.
Fréquent :
Une azoospermie a été observée chez des hommes traités par une chimiothérapie associant la vincristine et la prednisone au cyclophosphamide ou à la méchloréthamine et la procarbazine.
Peu fréquent :
Aménorrhée.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquent :
Irritation au site d'injection.
Peu fréquent :
Fièvre, phlébite, douleur, cellulite et nécrose. Ces symptômes peuvent survenir après irritation de la paroi vasculaire ou après extravasation pendant l'administration.
Rare :
Céphalées.
Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité et aussi des réactions tardives et, dans de rares cas, des bronchospasmes (crampes bronchiques).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :
Les effets indésirables de la vincristine sont habituellement dose-dépendants. Le surdosage de vincristine se traduit donc par une exacerbation des effets indésirables habituellement rencontrés. Des symptômes graves sont possibles à des doses de seulement 3 mg/m^2 de surface corporelle. Chez les enfants âgés de moins de 13 ans, un surdosage par 10 fois la dose de vincristine recommandée a eu un effet fatal.
Les principaux symptômes cliniques du surdosage sont des douleurs abdominales, des effets neurotoxiques tels qu'une aréflexie, des troubles sensoriels et moteurs, une somnolence, une thrombocytopénie, une leucopénie, un iléus paralytique.
Traitement du surdosage :
Il n'existe pas d'antidote connu au sulfate de vincristine. Un traitement symptomatique de soutien doit donc être administré. Les mesures suivantes doivent être envisagées :
1. Restriction hydrique afin de prévenir les effets indésirables résultant du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
2. Administration d'anticonvulsivants pendant au moins 1 semaine après le surdosage.
3. Recours à des lavements en prévention de l'iléus.
4. Surveillance du système cardio-vasculaire.
5. Si nécessaire, détermination journalière de l'hématocrite ou de l'hémoglobine pour suivre les besoins transfusionnels.

Seules de très petites quantités du sulfate de vincristine étant dialysées, il est probable que l'hémodialyse ne soit pas efficace en cas de surdosage.
Dans un seul cas, les effets indésirables d'un surdosage de vincristine ont été atténués par une plasmaphérèse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, vinca-alcaloïdes et analogues, code ATC : L01CA02.
La vincristine est un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar ou *Catharanthus roseus (Vinca rosea)* avec un effet antinéoplasique.
La vincristine se lie aux protéines microtubulaires, induisant leur dépolymérisation. La plus touchée est la tubuline, la protéine microtubulaire la plus importante dans les cellules eucaryotes. Le dysfonctionnement tubulaire dû à la dépolymérisation inhibe la formation du fuseau mitotique et entraîne un arrêt de la mitose en métaphase. En ce sens, la vincristine agit comme inhibiteur mitotique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, la vincristine n'est pratiquement pas absorbée. Dès les premières minutes qui suivent une injection intraveineuse, seules de faibles concentrations de la dose de vincristine administrée sont détectables dans le plasma. Dans les 15 à 30 minutes suivant l'injection, plus de 90 % du médicament sont distribués dans les tissus.
Après injection intraveineuse de vincristine, la cinétique plasmatique est triphasique. Les demi-vies initiale, intermédiaire et terminale sont respectivement de 5 minutes, 2,3 heures et 85 heures (intervalle allant de 19 à 155 heures).
Après injection intraveineuse, seules des concentrations très faibles, inefficaces au plan thérapeutique, sont détectables dans le liquide céphalo-rachidien. La liaison de la vincristine aux protéines plasmatiques est de 44 %. L'élimination de la vincristine est essentiellement biliaire, à hauteur de 80 % environ. Au maximum 20 % de la dose injectée sont excrétés dans les urines en 24 heures sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :
DL50 en mg/kg de poids corporel :

Espèce animale	Voie d'administration	
	Intrapéritonéale	Intraveineuse
Souris	4,7 - 5,2	2,1 - 3,0
Rat	1,2	1,0 - 1,3

Les effets toxiques ont été une faiblesse musculaire et une paralysie de l'arrière-train chez la souris, une diarrhée, une anorexie, une inactivité locomotrice, une diurèse, une perte de poids et une dyspnée chez le rat.
Une dose intraveineuse unique de 1 mg/kg de poids corporel a été tolérée chez le singe, essentiellement sans symptômes. Huit jours après une injection intraveineuse de 2 mg/kg de poids corporel, une leucopénie et une thrombocytopénie se sont produites. Un singe mâle est mort 30 heures après une injection intraveineuse de 4 mg/kg de poids corporel. Les observations histopathologiques ont révélé des effets cytotoxiques sévères sur les lignées granulocytaires et érythrocytaires de la moelle osseuse.
Toxicité chronique/toxicité subchronique :
L'une des propriétés caractéristiques de la vincristine est un effet inhibiteur sur la formation de microtubules du fuseau mitotique et, de ce fait, les cellules en division mitotique restent en métaphase.
Après administration chronique de vincristine, les effets neurotoxiques sont les effets les plus importants chez le primate, le poulet et le chat ; l'atteinte intestinale et la myélosuppression prédominent chez le chien.
De plus, des chiens ont développé des troubles de la maturation des spermatocytes après l'injection intraveineuse de 0,08 mg/kg de poids corporel par semaine ; après l'injection intraveineuse de 0,08 à 0,32 mg/kg de poids corporel par semaine, des singes ont développé une leucopénie, une anémie et une réticulocytose dose-dépendantes.
Chez le rat (Harlan-Wistar), la dose sans effet toxique (NOEL) a été de 0,1 mg/kg. Après l'administration de doses plus fortes, une leucocytopénie transitoire et une atrophie du thymus ont été observées. Il n'a pas été observé d'effets neurotoxiques chez le rongeur (souris, cobaye), y compris après l'administration de doses létales.
Potentiel mutagène et cancérogène :
Dans des systèmes modèles, le sulfate de vincristine s'est révélé mutagène in vitro et in vivo. La perturbation de la fonction du fuseau mitotique au cours de la division cellulaire induit une mauvaise distribution des chromosomes (aneuploïdie). On peut s'attendre à ce que ces effets se produisent également chez l'Homme.
Les études à long terme chez le rat et la souris (voie intrapéritonéale), toutefois insuffisamment documentées, n'ont montré aucun signe d'un potentiel cancérogène de la vincristine.
Chez l'Homme, la chimiothérapie intensive est associée à un risque accru de syndromes myélodysplasiques/leucémie aiguë myéloblastique. Dans le cadre d'un traitement en association avec des rayonnements ionisants et autres cytostatiques (en partie cancérogènes dans les études effectuées chez l'animal), le potentiel cancérogène de la vincristine ne peut être prouvé.
Toxicité pour la reproduction :
Dans les études effectuées chez l'animal (souris, hamster, singe Rhésus), des effets embryolétaux et tératogènes se sont produits au cours de l'organogenèse après l'administration de vincristine. Les données disponibles concernant l'utilisation de vincristine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Environ 20 cas d'exposition à la vincristine (en association à d'autres antinéoplasiques) ont été décrits. Dans 6 cas seulement, l'exposition a eu lieu au cours du premier trimestre de la grossesse et un seul des enfants a montré des malformations des reins. Après l'exposition lors de la période fœtale, un cas de pancytopénie a été décrit.
On ne sait pas si la vincristine est excrétée dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.
La vincristine ne doit pas être diluée dans des solutions qui augmentent ou qui diminuent le pH en dehors de l'intervalle de 3,5 à 5 et elle ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).
Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le personnel qui manipule la vincristine doit porter des vêtements de protection.
Tout contact avec la peau et les muqueuses doit être évité (porter des gants !). En cas de contact de la vincristine avec la peau, les muqueuses ou les yeux, laver immédiatement et abondamment à l'eau. Du savon peut être utilisé pour nettoyer la peau.
Tout médicament non utilisé ou tout produit entré en contact avec la vincristine doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour l'élimination des agents cytostatiques.
Les dépôts accumulés lors de la manipulation de la solution de vincristine avec l'acide sulfurique n'étaient plus mutagènes in vitro.
Avant d'être administrée, la solution injectable doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration.
La vincristine doit uniquement être diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 %.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400932649983 (1983/97, RCP rév 09.10.17).
Prix : 11,89 € (boîte de 1 flacon).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

EG LABO
Laboratoires EuroGenerics
12, rue Danjou. 92517 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 46 94 86 86

ONEZYP voie orale
olanzapine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Psychiatrie / Neuroleptiques
- Psychiatrie / Normothymiques

ONGLYZA ®
saxagliptine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (biconvexe, rond, portant l'impression à l'encre bleue « 5 » d'un côté et « 4215 » de l'autre côté ; rose) : Boîte de 30 x 1 comprimé, dans des plaquettes prédécoupées unidoses.
Modèle hospitalier : Boîte de 90 x 1 comprimé, dans des plaquettes prédécoupées unidoses.

COMPOSITION *p cp*

Saxagliptine (DCI) chlorhydrate
exprimé en saxagliptine .... 5 mg
Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460i), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172). *Encre d'impression :* shellac, laque aluminium indigo carmin (E132).
Excipient à effet notoire : lactose (99 mg/cp) sous forme monohydratée.

DC INDICATIONS

Onglyza est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :
- En monothérapie :
  - chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.
- En bithérapie orale, en association à :
  - la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
  - un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée ;
  - une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.
- En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.
- En association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée d'Onglyza est de 5 mg une fois par jour. Lorsque Onglyza est utilisé en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La sécurité d'emploi et l'efficacité de la saxagliptine en trithérapie orale en association à la metformine et une thiazolidinedione n'ont pas été établies.
CTJ : 1,17 €.
Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement (cf également Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Patients insuffisants rénaux :
Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère.
La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère.
Onglyza n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans la mesure où la dose doit être limitée à 2,5 mg sur la base de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement et, dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Patients insuffisants hépatiques :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Pharmacocinétique). La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Onglyza chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Les comprimés ne doivent pas être divisés ou coupés.
Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :
Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.
Onglyza n'est pas un substitut à l'insuline chez les patients requérant de l'insuline.
Pancréatite aiguë :
L'utilisation des inhibiteurs de DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, Onglyza doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, Onglyza ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.
Lors de l'expérience en postcommercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément.
Insuffisance rénale :
Un ajustement posologique unique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. La saxagliptine n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation d'Onglyza, et dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie :
Les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline sont connus pour entraîner des hypoglycémies. C'est pourquoi une dose plus faible de sulfamides hypoglycémiants ou d'insuline peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association avec Onglyza.
Réactions d'hypersensibilité :
Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) : cf Contre-indications.
Au cours de l'expérience postcommercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angiœdème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, Onglyza doit être arrêté, évaluer les autres causes potentielles de l'événement, et instaurer un traitement alternatif du diabète (cf Effets indésirables).
Troubles cutanés :
Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique (cf Sécurité préclinique). Une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP-4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un effet indésirable d'Onglyza (cf Effets indésirables). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.
Insuffisance cardiaque :
L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (cf Pharmacodynamie). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA. La prudence est recommandée lorsqu'Onglyza est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tels qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.
Arthralgie :
Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés en post-commercialisation pour les inhibiteurs de DPP4 (cf Effets indésirables). Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt du traitement et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de DPP4. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement par le médicament doit être évaluée pour chaque cas.
Patients immunodéprimés :
Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique d'Onglyza. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients.
Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP3A4 :
L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent réduire l'effet hypoglycémiant d'Onglyza (cf Interactions).
Lactose :
Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Les données cliniques présentées ci-dessous indiquent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments administrés conjointement est faible.
Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

- L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5.
- L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, un inhibiteur modéré de CYP3A4/5, a augmenté la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %.
- L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant de CYP3A4/5, a augmenté la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %.
- L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %. L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP-4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4. Au cours d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine. En outre, la saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, des composants actifs d'une association de contraceptifs oraux (éthinylestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, de produits de phytothérapie ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de la saxagliptine n'ont pas été spécifiquement étudiés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu. Onglyza ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si la saxagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel.
Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.
FERTILITÉ :
L'effet de la saxagliptine sur la fertilité chez les humains n'a pas été étudiée. Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Onglyza devrait avoir une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ont été rapportés dans les études avec de la saxagliptine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Onglyza est administré en association à d'autres antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple : insuline, sulfamides hypoglycémiants).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez au moins 5 % des patients traités par Onglyza 5 mg dans les études *versus* placebo et de manière plus fréquente que chez les patients traités par placebo sont l'infection des voies respiratoires supérieures (7,7 %), l'infection du tractus urinaire (6,8 %) et les céphalées (6,5 %).
Un total de 4148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la postcommercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par Onglyza.
Dans une analyse poolée de 1681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par Onglyza 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle contrôlées *versus* placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment rapportés que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez au moins 2 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et avec une fréquence supérieure d'au moins 1 % comparé au placebo issus de l'analyse poolée regroupant cinq études portant sur le contrôle glycémique et une étude supplémentaire contrôlée, avec l'association initiale d'un traitement actif antidiabétique avec la metformine sont présentés dans le tableau 1.
Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ou très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).
Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes issue des essais cliniques et de l'expérience postcommercialisation

Classe de système d'organes *Effets indésirables*	
Traitement	Fréquence des effets indésirables
Infections et infestations	
Infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires, gastroentérites, sinusites	
- Saxagliptine en monothérapie	Fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Fréquent
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Fréquent
Rhinopharyngites	
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent(2)
Affections du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité(a)(b)	
- Saxagliptine en monothérapie	Peu fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Peu fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Peu fréquent
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique(a)(b)	
- Saxagliptine en monothérapie	Rare
- Saxagliptine + metformine(1)	Rare
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Rare
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Rare
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Très fréquent(3)
Dyslipidémie, hypertriglycéridémie	
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Étourdissement	
- Saxagliptine en monothérapie	Fréquent
- Saxagliptine + metformine et un sulfamide hypoglycémiant	Fréquent
Céphalées	
- Saxagliptine en monothérapie	Fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Fréquent
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales(a), diarrhées(4), nausées(a), vomissements	
- Saxagliptine en monothérapie	Fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Fréquent
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Fréquent
Dyspepsie, gastrites	
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent
Flatulence	
- Saxagliptine + metformine et un sulfamide hypoglycémiant	Fréquent
Pancréatite(a)	
- Saxagliptine en monothérapie	Peu fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Peu fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Peu fréquent
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Peu fréquent
Constipation(a)	
- Saxagliptine en monothérapie	Indéterminée
- Saxagliptine + metformine(1)	Indéterminée
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Indéterminée
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Indéterminée
- Saxagliptine + metformine et un sulfamide hypoglycémiant	Indéterminée
Troubles de la peau et du tissu sous cutané	
Rash(a)	
- Saxagliptine en monothérapie	Fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Fréquent
Dermatite(a), prurit(a), urticaire(a)	
- Saxagliptine en monothérapie	Peu fréquent
- Saxagliptine + metformine(1)	Peu fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Peu fréquent
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Peu fréquent
Angiœdème(a)(b)	
- Saxagliptine en monothérapie	Rare
- Saxagliptine + metformine(1)	Rare
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Rare
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Rare
Affections musculosquelettiques et systémiques	
*Arthralgie **	
- Saxagliptine + metformine(1)	Peu fréquent
Myalgie(5)	
- Saxagliptine + metformine(1)	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	
Dysfonctionnement érectile	
- Saxagliptine + metformine(1)	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue	
- Saxagliptine en monothérapie	Fréquent
- Saxagliptine + un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Peu fréquent
- Saxagliptine + metformine et un sulfamide hypoglycémiant	Fréquent
Œdème périphérique	
- Saxagliptine + une thiazolidinédione	Fréquent

(1) Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.
(2) Uniquement en association initiale.
(3) Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8 %) et placebo (0,7 %).
(4) L'incidence des diarrhées était de 4,1 % (36/882) dans le groupe saxagliptine 5 mg et de 6,1 % (49/799) dans le groupe placebo.
(5) En association initiale avec la metformine, la myalgie a été rapportée comme peu fréquente.
a) Les effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance en post-commercialisation.
b) Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.
* Des arthralgies ont aussi été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Résultats de l'étude SAVOR :
L'étude SAVOR a inclus 8240 patients traités par Onglyza 5 mg ou 2,5 mg une fois par jour et 8173 patients recevant un placebo. L'incidence globale des événements indésirables survenus chez les patients traités par Onglyza dans cette étude a été similaire à celle observée avec le placebo (respectivement 72,5 % contre 72,2 %).
L'incidence des événements confirmés à type de pancréatite a été de 0,3 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo, dans la population des patients en intention de traiter.
L'incidence des réactions d'hypersensibilité a été de 1,1 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo.
L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie rapportés (enregistrés dans les carnets journaliers des patients) a été de 17,1 % chez les sujets traités par Onglyza et de 14,8 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté en

cours de traitement des événements à type d'hypoglycémie majeure (définie comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne) dans le groupe de la saxagliptine a été supérieur à celui du groupe placebo (respectivement 2,1 % et 1,6 %). L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et d'hypoglycémie majeure observée dans le groupe traité par la saxagliptine a principalement touché les sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, et non les sujets recevant de l'insuline ou de la metformine en monothérapie à l'inclusion. L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et majeure a été principalement observée chez les sujets présentant à l'inclusion une HbA1c < 7 %.

Une diminution du taux de lymphocytes a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par Onglyza et chez 0,4 % des patients recevant le placebo.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Cf aussi Pharmacodynamie.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Hypoglycémie :

Les effets indésirables d'hypoglycémie sont basés sur tous les cas d'hypoglycémie rapportés ; la mesure concomitante de la glycémie n'était pas requise. Lorsque utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

Lorsque utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportés était de 18,4 % pour Onglyza 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Investigations :

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2200 cellules/µl, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/µl a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration d'Onglyza a été sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ni sur la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée).

En cas de surdosage, des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète ; inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 [DPP-4] (code ATC : A10BH03).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (Ki : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incrétines actives, telles que le glucagon like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et à une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas. La saxagliptine améliore le contrôle de la glycémie en réduisant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients atteints de diabète de type 2.

Efficacité et sécurité cliniques :

Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la postcommercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

Contrôle glycémique

Un total de 4148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3021 patients traités par saxagliptine ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour, a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de la glycémie à jeun (FGP) et de la glycémie postprandiale (GPP) comparativement au placebo en monothérapie, en association à la metformine (traitement initial ou en ajout), en association à un sulfamide hypoglycémiant et en association à une thiazolidinedione (voir tableau 2). Il n'a pas été observé de modification apparente du poids corporel associée à la saxagliptine. Des diminutions de l'HbA1c ont été observées dans différents sous-groupes constitués avant traitement en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'indice de masse corporelle (IMC) et des valeurs élevées initiales de l'HbA1c ont été associées à une variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale plus importante avec la saxagliptine.

La saxagliptine en monothérapie :

Deux études en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 24 semaines ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2. Dans ces deux études, un traitement avec la saxagliptine une fois par jour a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c (voir tableau 2). Les résultats de ces études ont été confirmés par deux études régionales (asiatiques) de 24 semaines, réalisées ultérieurement, qui ont comparé la saxagliptine 5 mg en monothérapie avec un placebo.

La saxagliptine en ajout à la metformine :

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10 %) sous metformine seule. La saxagliptine (n = 186) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo (n = 175). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 102. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 31), comparativement au placebo plus metformine (n = 15) était de - 0,8 % à la semaine 102.

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à un sulfamide hypoglycémiant en ajout à la metformine :

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en combinaison avec la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté quand nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en combinaison avec la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 6,5 % – 10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse *per protocole* (respectivement – 0,7 % *vs* – 0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats concordants. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêt de traitement (3,5 % *vs* 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine, une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) *vs* 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide. Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparée à une prise de poids chez les patients sous glipizide (– 1,1 *versus* + 1,1 kg).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à la sitagliptine en ajout à la metformine :

Une étude de 18 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (403 patients), en comparaison à la sitagliptine 100 mg en association à la metformine (398 patients) chez 801 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie sous metformine seule. Après 18 semaines, la saxagliptine était non inférieure à la sitagliptine sur la réduction moyenne de l'HbA1c à partir de la valeur initiale selon l'analyse en *per protocole* et l'analyse complète. Les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale selon l'analyse *per protocole* étaient respectivement de – 0,5 % (moyenne et médiane) et – 0,6 % (moyenne et médiane) pour la saxagliptine et la sitagliptine. Dans le cadre de l'analyse complète, les réductions moyennes étaient respectivement de – 0,4 % et – 0,6 % pour la saxagliptine et la sitagliptine, avec des réductions médianes de – 0,5 % pour les deux groupes.

La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial :

Une étude de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine comme traitement initial chez des patients naïfs de traitement avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 8-12 %). En traitement initial, l'association de la saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 306) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale en comparaison à la saxagliptine (n = 317) ou à la metformine seule (n = 313) comme traitement initial. Des réductions du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ont été observées dans tous les sous-groupes évalués définis selon le taux initial d'HbA1c, avec des réductions plus importantes observées chez les patients dont le taux initial d'HbA1c était ⩾ 10 % (voir tableau 2). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun chez les patients traités initialement par saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 177) comparativement à la metformine plus placebo (n = 147) était de - 0,5 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par glibenclamide :

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout au glibenclamide, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association au glibenclamide chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie au moment de l'inclusion (HbA1c 7,5-10 %) avec une dose submaximale de glibenclamide seul. La saxagliptine, en association à une dose intermédiaire fixe d'un sulfamide hypoglycémiant (7,5 mg de glibenclamide), a été comparée à une augmentation de la dose de glibenclamide (environ 92 % des patients dans le groupe placebo plus glibenclamide ont eu une augmentation de la dose jusqu'à une dose quotidienne totale finale de 15 mg). La saxagliptine (n = 250) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun, et de la glycémie postprandiale par rapport à la titration de glibenclamide à des doses plus élevées (n = 264). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg (n = 56) comparée à la titration du glibenclamide plus placebo (n = 27) était de - 0,7 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par insuline (avec ou sans metformine) :

Un total de 455 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines en double aveugle, contre placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une dose stable d'insuline (valeur de base moyenne : 54,2 unités) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c ⩾ 7,5 % et ⩽ 11 %) sous insuline seule (n = 141) ou sous insuline en association à une dose stable de metformine (n = 314). La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c et de la glycémie postprandiale comparativement au placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine. Les réductions d'HbA1c *versus* placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non (- 0,4 % pour les deux sous-groupes). Les améliorations par rapport à la valeur de base d'HbA1c ont été maintenues dans le groupe saxagliptine en ajout à l'insuline comparativement au groupe placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine à la semaine 52. Les modifications d'HbA1c dans le groupe saxagliptine (n = 244) comparées au placebo (n = 124) étaient - 0,4 % à la semaine 52.

La saxagliptine en ajout à un traitement par thiazolidinedione :

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une thiazolidinedione (TZD) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10,5 %) sous TZD seule. La saxagliptine (n = 183) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo (n = 180). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun suivant le traitement avec de la saxagliptine 5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c avec la saxagliptine 5 mg comparativement à une thiazolidinedione plus placebo était de - 0,9 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant :

Un total de 257 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (SU) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c ⩾ 7 % et ⩽ 10 %). La saxagliptine (n = 127) a entraîné une amélioration significative de l'HbA1c et de la GPP comparativement au placebo (n = 128). La modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparée au placebo était de – 0,7 % à la semaine 24.

Patients avec une insuffisance rénale :

Une étude contrôlée randomisée, multicentrique, en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la saxagliptine 2,5 mg une fois par jour en comparaison à un placebo chez 170 patients (85 patients sous saxagliptine, 85 patients sous placebo) ayant un diabète de type 2 (HbA1c 7,0-11 %) et une insuffisance rénale (modérée [n = 90], sévère [n = 41], ou terminale [n = 39]). Dans cette étude, 98,2 % des patients ont reçu d'autres traitements hypoglycémiants (75,3 % sous insuline et 31,2 % avec d'autres traitements hypoglycémiants oraux, certains recevant les deux).

La saxagliptine a réduit significativement l'HbA1c comparativement au placebo, la modification de l'HbA1c était de – 0,9 % à la semaine 12 (modification de l'HbA1c de – 0,4 % pour le placebo). Les améliorations d'HbA1c suivant le traitement par saxagliptine 2,5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 52, cependant le nombre de patients ayant complété les 52 semaines sans modification de leur autre traitement hypoglycémiant était faible (26 sujets dans le groupe saxagliptine *versus* 34 sujets dans le groupe placebo). L'incidence des épisodes hypoglycémiques confirmés était légèrement plus élevée dans le groupe saxagliptine (9,4 %) que dans le groupe placebo (4,7 %) bien que le nombre de sujets avec un événement hypoglycémique ne différait pas entre les deux groupes. Il n'y a pas eu d'effet indésirable concernant la fonction rénale telle que déterminée par le débit de filtration glomérulaire estimé ou la clairance de la créatinine à la semaine 12 et à la semaine 52.

Tableau 2 : Principaux résultats d'efficacité d'Onglyza 5 mg une fois par jour dans les essais contrôlés contre placebo et dans les essais en « add-on thérapie »

	Taux initiaux moyens d'HbA1c (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales[2] (%) à la 24[e] semaine	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) à la 24[e] semaine (IC 95 %)
Études en monothérapie			
Étude CV181011 (n = 103)	8,0	- 0,5	- 0,6 (- 0,9, - 0,4)[3]
Étude CV181038 (n = 69) (n = 70)	7,9 7,9	- 0,7 (matin) - 0,6 (soir)	- 0,4 (- 0,7, - 0,1)[4] - 0,4 (- 0,6, - 0,1)[5]
Études en ajout/Études en association initiale			
Étude CV181014 : ajout à la metformine (n = 186)	8,1	- 0,7	- 0,8 (- 1,0, - 0,6)[3]
Étude CV181040 : ajout à un SU[1] (n = 250)	8,5	- 0,6	- 0,7 (- 0,9, - 0,6)[3]
Étude D1680L00006 : ajout à la metformine et à un SU (n = 257)	8,4	- 0,7	- 0,7 (- 0,9, - 0,5)[3]
Étude CV181013 : ajout à la TZD (n = 183)	8,4	- 0,9	- 0,6 (- 0,8, - 0,4)[3]
Étude CV181039 : association initiale à la metformine[6] Population totale (n = 306) Groupe avec valeur initiale d'HbA1c ⩾ 10 % (n = 107)	9,4 10,8	- 2,5 - 3,3	- 0,5 (- 0,7, - 0,4)[7] - 0,6 (- 0,9, - 0,3)[8]
Étude CV181057 : en association à l'insuline (± metformine) Population générale (n = 300)	8,7	- 0,7	- 0,4 (- 0,6, - 0,2)[3]

n = patients randomisés (efficacité primaire - analyse en intention de traiter) avec les données disponibles.

(1) Groupe placebo : augmentation de la dose quotidienne totale de glibenclamide de 7,5 à 15 mg.

(2) Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

(3) p < 0,0001 par rapport au placebo.

(4) p = 0,0059 par rapport au placebo.

(5) p = 0,0157 par rapport au placebo.

(6) Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2000 mg par jour en fonction de la tolérance.

(7) La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine + metformine et metformine seule (p < 0,0001).

(8) La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine + metformine et metformine seule.

Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) :

L'étude SAVOR était un essai examinant les résultats cardiovasculaires (CV) de 16 492 patients présentant une HbA1c ⩾ 6,5 % et < 12 % (12 959 présentant une maladie cardiovasculaire établie ; 3533 présentant uniquement des facteurs de risque multiples), ayant été randomisés pour recevoir la saxagliptine (n = 8280) ou

un placebo (n = 8212), en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude a inclus des patients ⩾ 65 ans (n = 8561) et ⩾ 75 ans (n = 2330), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (n = 13 916) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée (n = 2240) ou sévère (n = 336).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) a été un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (*major adverse CV events*, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : mortalité CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de deux ans, l'étude a atteint son critère de sécurité d'emploi principal, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Aucun bénéfice n'a été observé sur les MACE ou sur la mortalité toute cause.

Tableau 3 : Critères d'évaluation clinique principaux et secondaires par groupe de traitement dans l'étude SAVOR *

Critère d'évaluation	Saxagliptine (N=8280)		Placebo (N=8212)		Risque relatif (IC à 95 %)(1)
	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années-patients	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années-patients	
Critère d'évaluation principal composite : MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89 ; 1,12)(2)(3)(4)
Critère d'évaluation secondaire composite : MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94 ; 1,11)(5)
Mortalité de toute cause	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96 ; 1,27)(5)

* Population en intention de traiter.

(1) Risque relatif ajusté selon la fonction rénale initiale et la catégorie initiale de risque de maladie cardiovasculaire.

(2) Valeur de p < 0,001 pour la non-infériorité (basée sur un RR < 1,3) par rapport au placebo.

(3) Valeur de p = 0,99 pour la supériorité (basée sur un RR < 1,0) par rapport au placebo.

(4) Les événements se sont accumulés de manière constante au cours du temps, et les taux d'événements pour Onglyza et pour le placebo n'ont pas montré de divergence notable avec le temps.

(5) La signification n'a pas été testée.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Aucun facteur clinique pertinent relié à l'augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les sujets à haut risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux, secondaires ou la mortalité toute cause entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Un autre critère secondaire, la mortalité toute cause, est survenu à une fréquence de 5,1 % dans le groupe de la saxagliptine et de 4,6 % dans le groupe placebo (voir tableau 3). La mortalité CV était équilibrée entre les groupes de traitement. Il y avait un déséquilibre numérique pour la mortalité non CV, avec plus d'événements sous saxagliptine (1,8 %) que sous placebo (1,4 %) [HR = 1,27 ; (IC à 95 % : 1,00 ; 1,62) ; p = 0,051]. Le taux d'HbA1c a été inférieur avec la saxagliptine par rapport au placebo dans une analyse exploratoire.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de déposer les résultats d'études avec Onglyza dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

Sujets âgés :

Dans les sous-groupes de l'étude SAVOR composés de patients de tranches d'âge supérieures à 65 et à 75 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été conformes à celles observées dans la population globale de l'étude.

L'étude de contrôle glycémique sur 52 semaines GENERATION a été menée chez 720 patients âgés, dont la moyenne d'âge était de 72,6 ans ; 433 sujets (60,1 %) étaient âgés de moins de 75 ans et 287 sujets (39,9 %) étaient âgés de ⩾ 75 ans. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère. Aucune différence n'est apparue au niveau du pourcentage de sujets répondeurs : 37,9 % des patients recevant la saxagliptine et 38,2 % des patients traités par le glimépiride ont atteint le critère principal. Une proportion inférieure de patients du groupe de la saxagliptine (44,7 %) par rapport au groupe du glimépiride (54,7 %) a atteint la valeur seuil de l'HbA1c de 7,0 %. Une proportion inférieure de patients dans le groupe de la saxagliptine (1,1 %) a présenté un événement hypoglycémique confirmé ou sévère par rapport au groupe du glimépiride (15,3 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite s'est révélée similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption :

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (Tmax). Les valeurs de Cmax et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyenne pour la saxagliptine et son principal métabolite ont été de 78 ng x h/ml et de 214 ng x h/ml, respectivement. Les valeurs de Cmax plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/ml et 47 ng/ml, respectivement. Les coefficients de variation intra-sujets pour la Cmax et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP-4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif.

Interaction avec les aliments :

L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets sains. La prise simultanée d'aliments (repas riche en lipides) n'a entraîné aucune modification de la Cmax de la saxagliptine, et s'est accompagnée d'une augmentation de 27 % de l'ASC, comparativement à l'administration à jeun. Le temps nécessaire pour atteindre la Cmax (Tmax) a été allongé d'environ 0,5 heure lorsque la saxagliptine a été administrée avec des aliments comparativement à une administration à jeun. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Distribution :

In vitro, la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine.

Biotransformation :

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Élimination :

Les valeurs moyennes de demi-vie terminale ($t_{1/2}$) plasmatique de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de $t_{1/2}$ pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au ^{14}C, 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~ 230 ml/min) a été supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (~ 120 ml/min), indiquant une excrétion rénale active. Pour le principal métabolite, les valeurs de clairance rénale ont été comparables au taux de filtration glomérulaire estimé. Au total, 22 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces, ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif.

Linéarité :

La Cmax et l'ASC de la saxagliptine et de son métabolite principal ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son métabolite principal lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son métabolite principal, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

Populations particulières :

- Insuffisance rénale :
  Une étude en ouvert portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose orale de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale. L'étude a inclus des patients ayant une insuffisance rénale définie par la clairance de la créatinine (basée sur la formule de Cockcroft-Gault) comme une insuffisance rénale légère (> 50 à ⩽ 80 ml/min), modérée (⩾ 30 à ⩽ 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min), ainsi que des patients ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse.
  Le degré de l'insuffisance rénale n'a pas modifié la Cmax de la saxagliptine ni de son principal métabolite. Chez des sujets avec une insuffisance rénale légère, les valeurs moyennes de l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite étaient respectivement 1,2 et 1,7 fois plus élevées que les valeurs de l'ASC moyenne chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les augmentations de cette amplitude n'étant pas cliniquement pertinentes, un ajustement de la dose chez les patients avec une insuffisance rénale légère n'est pas recommandé. Chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée à sévère ou chez les sujets ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse, les valeurs d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont été de 2,1 et 4,5 fois plus élevées, respectivement, que les valeurs de l'ASC chez les patients ayant une fonction rénale normale. La dose d'Onglyza doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique :
  Chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.
- Patients âgés (⩾ 65 ans) :
  Les patients âgés (65-80 ans) ont une ASC de 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18-40 ans). Ceci n'est pas considéré cliniquement significatif. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose d'Onglyza n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez) à des doses ⩾ 3 mg/kg/jour. La dose associée à l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions est de 1 à 2 fois supérieure à l'exposition humaine de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement, à la dose recommandée chez l'homme de 5 mg/jour (RHD). La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant il n'a pas été observé de corrélations cliniques aux lésions cutanées chez le singe lors des essais cliniques conduits avec la saxagliptine chez l'homme.

Des cas liés à l'immunité d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été reportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite respectivement.

La saxagliptine n'est pas génotoxique selon la série de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé dans les essais de carcinogenèse sur 2 ans chez les rats et les souris.

Des effets sur la fertilité ont été observés chez des rats mâles et des rats femelles à des doses élevées produisant d'autres signes de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. À des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle) avec l'absence d'effet (NOEL) de 303 fois et 30 fois supérieure à l'exposition humaine de la saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement, pour la dose recommandée chez l'homme. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 158 et 224 fois la dose recommandée pour l'homme pour la saxagliptine et son métabolite principal). Lors d'une étude de développement pré et postnatal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques maternelles avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 488 fois et 45 fois la dose recommandée chez l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/09/545/009 ; CIP 3400939735887 (RCP rév 28.04.16) 30 cp.
EU /1/09/545/010 ; CIP 3400957595630 (RCP rév 28.04.16) 90 cp.

Prix : 35,23 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans les indications suivantes :

- en monothérapie ;
- en bithérapie, en association à l'insuline (sans metformine).

Modèle hospitalier : Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu/.

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SF-151 85 Södertälje, Suède.

Exploitant :

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ONYTEC ®

ciclopirox

FORMES/PRÉSENTATIONS

Vernis à ongles médicamenteux à 80 mg/g (solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre) : Flacon de 6,6 ml muni d'un pinceau applicateur.

COMPOSITION *p g*

Ciclopirox .... 80 mg

Excipients : acétate d'éthyle, éthanol à 96 %, alcool cétostéarylique, hydroxypropyl-chitosane, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : alcool cétostéarylique (10 mg/g).

DC INDICATIONS

Onychomycoses légères à modérées, provoquées par des dermatophytes et/ou d'autres champignons sensibles au ciclopirox, sans atteinte de la matrice unguéale.

Onytec est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Onytec chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Utilisation topique sur les ongles des doigts et des orteils et sur la peau juste adjacente (périonychium, hyponychium).

Sauf mention contraire, le vernis à ongles Onytec est appliqué en couche fine, une fois par jour, sur le ou les ongles atteints, après lavage et séchage. Le vernis à ongles médicamenteux doit être appliqué sur la totalité de la tablette unguéale, sur les 5 mm de peau environnante et, si possible, sous le bord libre de l'ongle. Il faut une trentaine de secondes au vernis à ongles Onytec pour sécher. Les ongles traités ne doivent pas être lavés pendant six heures au moins et il est donc recommandé de procéder à l'application le soir, avant le coucher. Après ce délai, les pratiques d'hygiène habituelles peuvent être reprises.

Il n'est pas nécessaire d'enlever le vernis à ongles Onytec au moyen d'un solvant ou d'un abrasif (c'est-à-dire une lime à ongles) ; mais il convient de nettoyer soigneusement les ongles avec de l'eau. Parfois en raison d'un lavage insuffisant des ongles, une couche blanche peut apparaître à la surface des ongles après quelques jours de traitement. Un lavage minutieux avec du savon neutre et si nécessaire avec une brosse à ongles ou une éponge aidera à la supprimer. En cas d'élimination involontaire du vernis par lavage, Onytec peut être appliqué de nouveau.

Il est recommandé d'ôter régulièrement le bord libre de l'ongle et tout matériel onycholytique au moyen d'un coupe-ongle.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à guérison clinique et mycologique complète et jusqu'à ce qu'un ongle sain ait repoussé. La guérison complète des ongles des doigts est normalement obtenue en 6 mois environ, alors qu'elle demande 9 à 12 mois pour les ongles des orteils.

Une culture de contrôle à la recherche de champignons doit être effectuée 4 semaines après la fin du traitement afin d'éviter toute perturbation des cultures par d'éventuels résidus de la substance active.

Comme il s'agit d'un traitement topique, aucune modification de la posologie n'est nécessaire dans les populations particulières de patients.

Si l'affection est réfractaire au traitement par le vernis à ongles Onytec et/ou s'il existe une atteinte étendue à un ou plusieurs ongles des doigts ou des orteils, un traitement oral complémentaire doit être envisagé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 18 ans, en raison du manque d'expérience dans cette classe d'âge.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de sensibilisation, le traitement doit être arrêté et des mesures appropriées instituées.
Comme pour tout traitement topique des onychomycoses, dans le cas de l'implication de plusieurs ongles (plus de 5), et dans le cas où plus des deux tiers de la plaque unguéale sont atteints, et dans les cas de facteurs prédisposants, comme le diabète et les désordres immunitaires, l'ajout d'un traitement systémique devrait être envisagé.
Le risque que le professionnel de santé enlève l'ongle non adhérent ou que le patient l'enlève en se lavant doit être sérieusement envisagé chez les patients ayant des antécédents de diabète insulinodépendant ou de neuropathie diabétique.
Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.
Le vernis à ongles médicamenteux Onytec est réservé à l'usage externe.
Ne pas appliquer de vernis à ongles ordinaire ou d'autres produits cosmétiques sur les ongles traités.
Le vernis à ongles Onytec contient de l'alcool cétostéarylique qui peut provoquer des réactions cutanées locales, comme par exemple une dermatite de contact irritative.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée entre le ciclopirox et d'autres médicaments. Aucune autre forme d'interaction n'a été décrite.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune donnée sur l'exposition de la femme enceinte au ciclopirox. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon, le développement du fœtus et/ou l'accouchement. Il n'existe cependant pas de données pertinentes sur d'éventuels effets à long terme sur le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Le traitement par le vernis à ongles Onytec ne doit être instauré qu'en cas de nécessité absolue, après que le médecin en ait soigneusement évalué les bénéfices et les risques éventuels.
ALLAITEMENT :
On ignore si le ciclopirox passe dans le lait maternel. Le traitement par le vernis à ongles Onytec ne peut être instauré qu'en cas de nécessité absolue, après que le médecin en ait soigneusement évalué les bénéfices et les risques possibles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Onytec n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Aucun effet indésirable systémique n'est attendu. Les signes et symptômes rapportés au site de l'application ont été légers et transitoires.
Troubles généraux et anomalies au site d'application :
- Très rare : érythème, squames, brûlure et prurit au site d'application.
- Fréquence indéterminée :
  - Au niveau du site d'application : rash, eczéma.
  - Décolorations transitoire de l'ongle (cette réaction peut aussi être due à l'onychomycose elle-même).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ce produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antifongiques à usage topique (code ATC : D01AE14).
Le vernis à ongles Onytec est une formulation basée sur une technologie brevetée (ONY-TEC ®) de délivrance des substances actives au niveau des ongles. C'est une solution hydroalcoolique d'hydroxypropyl-chitosane possédant les propriétés suivantes : bonne solubilité dans l'eau, importante plasticité, affinité pour la kératine, activité cicatrisante et bonne compatibilité avec les tissus humains.
Le vernis à ongles Onytec exerce une action antimycosique topique. Il a pour substance active le ciclopirox (dérivé de la pyridone). *In vitro,* le ciclopirox s'est montré fongicide et fongistatique, mais aussi sporicide.
Le ciclopirox est actif sur un large spectre de dermatophytes, levures, moisissures et autres champignons. Pour la plupart des dermatophytes *(Trichophyton species, Microsporum species, Epidermophyton species)* et des levures *(Candida albicans,* autres espèces de candida), la CMI est de l'ordre de 0,9 à 3,9 µg/ml.
Aucun cas de résistance au ciclopirox n'a été rapporté en plus de vingt ans.
Tableau de la sensibilité (souches concernées par la maladie) :

Dermatophytes	*Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton* spp, *Microsporum canis Epidermophyton floccosum*
Levures	*Candida albicans, Candida parapsilosis*
Moisissures	*Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus* spp, *Fusarium solani*

Une fois appliqué sur la surface unguéale, le vernis à ongles Onytec forme une pellicule invisible, perméable à l'humidité et à l'air, qui adhère à la structure kératinique de l'ongle et permet ainsi la délivrance facile et rapide de la substance active au substrat.
Le vernis à ongles Onytec a été évalué dans une étude clinique à long terme menée chez 467 patients atteints d'onychomycose. Il s'agissait d'une étude comportant trois bras, contrôlée versus placebo (excipients de Onytec) et versus une formulation de ciclopirox vernis à ongles à 8 % du commerce. Tous les traitements ont été appliqués tous les jours pendant 48 semaines sur les ongles infectés. Les patients ont ensuite été suivis pendant une nouvelle période de 12 semaines. Comme l'exigeaient les différentes caractéristiques des formulations, le vernis à ongles au ciclopirox de référence était enlevé une fois par semaine au moyen de solvants et d'une lime à ongle, tandis que Onytec et le placebo (hydrosolubles tous les deux) l'étaient simplement par lavage.
Des données sur l'efficacité ont été disponibles pour 454 patients (population ITT) et confirmées pour 433 patients (population PP). Le vernis à ongles Onytec a montré une meilleure efficacité que le placebo et le ciclopirox de référence. Le meilleur effet a été mis en évidence en ce qui concerne le critère de jugement principal, le taux de « guérison » (à savoir, les patients chez qui l'examen mycologique était négatif et dont l'ongle était guéri à 100 % de toute lésion), et le critère de jugement secondaire, le taux de « répondeurs » (patients chez qui l'examen mycologique était négatif et dont l'ongle était guéri à ⩾ 90 % de ses lésions).
Aux semaines 48 et 52, les pourcentages de patients complètement guéris et de patients répondeurs du groupe Onytec ont été constamment plus élevés que dans le groupe du ciclopirox de référence.
A la semaine 60, c'est-à-dire 12 semaines après la fin du traitement, les pourcentages de patients complètement guéris et de répondeurs du groupe Onytec ont encore augmenté par rapport au groupe de référence, étant supérieurs de 119 % pour le taux de guérisons (statistiquement significatif, p < 0,05) et supérieurs de 66 % pour le taux de répondeurs (statistiquement significatif, p < 0,05).
Le vernis à ongles Onytec a induit une augmentation continue des deux critères de jugement de l'efficacité au cours des semaines 48, 52 et 60, à la différence du produit de référence.
La tolérance au site d'application a été régulièrement surveillée pendant toute la période de traitement. Les signes et symptômes rapportés ont été enregistrés chez un petit nombre de patients de tous les groupes de traitement. Globalement, les signes ou symptômes ont été plus fréquents avec la formulation de ciclopirox de référence (8,6 % de signes et 16 % de symptômes) qu'avec Onytec (2,8 % de signes et 7,8 % de symptômes). Dans le groupe placebo, 7,2 % de signes et 12,4 % de symptômes ont été enregistrés. Le signe le plus fréquemment observé a été l'érythème. Il a été noté par l'investigateur chez 2,8 % des patients du groupe Onytec et 8,6 % de ceux du groupe de référence. Un érythème a également été rapporté par 2,1 % d'autres patients du groupe de référence. Le symptôme le plus fréquent a été la brûlure. Elle a été rapportée chez 2,8 % des patients du groupe Onytec et 10,7 % de ceux du groupe de référence.
Aucune résistance fongique au ciclopirox n'a été décrite à ce jour.
Une deuxième étude clinique, randomisée, à long terme, a été menée ultérieurement auprès de 137 patients atteints d'onychomycose. Il s'agissait d'une étude randomisée, à deux bras, d'une durée de 48 semaines, comparant le vernis à ongles Onytec appliqué quotidiennement, à l'amorolfine 5 % commercialisée sous forme de vernis à ongles à base d'acrylate, appliquée deux fois par semaine.
Toutes les variables d'efficacité (paramètres mesurés dans le cadre de l'étude) ont été évaluées sur l'ongle du gros orteil défini comme cible.
L'étude a atteint son objectif principal, à savoir que le vernis à ongles Onytec, après 12 semaines de traitement, n'était pas moins efficace que l'amorolfine 5 %, en termes de négativation de la culture : négativation de la culture de 78,3 % pour le vernis à ongles Onytec contre 64,7 % pour le vernis à ongles à base d'amorolfine 5 %, soit une différence de 13,6 % entre les traitements (intervalle de confiance de 95 % [-1,4 ; 28,5]).
À la semaine 48, les pourcentages de patients présentant un taux de guérison complète, un taux de réussite/réponse au traitement et de guérison mycologique dans le groupe d'Onytec, étaient systématiquement plus élevés que dans le groupe de référence.
Tableau : résultats obtenus à la fin du traitement (semaine 48)

Paramètres mesurés	Onytec vernis à ongles	Vernis à ongles à base d'amorolfine 5 %	Différence (en %)	Intervalle de confiance de 95 % pour la différence
Taux de guérison complète(1)	35,0 %	11,7 %	23,3*	8,8 ; 37,9
Taux de réussite du traitement(2)	58,3 %	26,7 %	31,7*	14,9 ; 48,4
Guérison mycologique(3)	100 %	81,7 %	18,3*	8,5 ; 28,1

(1) Négativation observée par microscopie au KOH et culture fongique, et ongle du gros orteil sain à 100 %, tel que mesuré par l'évaluateur en aveugle.
(2) Négativation observée par microscopie au KOH et culture fongique, et diminution de la zone de l'ongle atteinte par la maladie à ⩽ 10 % de la totalité, telle que mesurée par l'évaluateur en aveugle.
(3) Négativation observée par microscopie au KOH et culture fongique.
* p < 0,001.

À noter également qu'aucune manifestation systémique indésirable liée au médicament n'a été enregistrée dans cette étude clinique.
Le vernis à ongles Onytec a été bien toléré, en termes d'effets indésirables locaux et généraux. Des signes d'irritation n'ont été détectés que chez 2,06 % des patients du groupe du vernis à ongles Onytec, au niveau de la peau entourant les ongles traités.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Basé sur la technologie ONY-TEC ®, le vernis à ongles Onytec a démontré de bonnes propriétés de pénétration dans la kératine. Après l'application du vernis à ongles médicamenteux sur les tissus kératinisés, la substance active est immédiatement libérée et pénètre dans l'ongle. En atteignant une concentration fongicide sur le site de l'infection, la substance active se lie irréversiblement avec la paroi cellulaire fongique, entraînant ainsi une inhibition de la fixation des éléments indispensable à la synthèse cellulaire, ainsi que de la chaîne respiratoire.
Une très petite quantité de ciclopirox passe dans la circulation systémique (< 2 % de la dose appliquée) et les concentrations sanguines mesurées dans une étude à long terme ont été de 0,904 ng/ml (n = 163) et de 1,144 ng/ml (n = 149) respectivement après 6 et 12 mois de traitement. Cela montre que le médicament exerce son activité essentiellement au niveau local et que le risque d'une éventuelle interférence avec les fonctions normales du corps est négligeable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme pour les doses orales quotidiennes allant jusqu'à 10 mg de ciclopirox/kg. Aucune toxicité embryofœtale ou potentiellement tératogène n'a été notée dans les études des fonctions de reproduction chez le rat et le lapin. A la dose orale de 5 mg/kg, une diminution de l'indice de fertilité du rat a été observée. Rien n'a indiqué une toxicité péri ou postnatale, mais les éventuels effets à long terme sur la descendance n'ont pas été étudiés.
Le vernis à ongles Onytec n'a pas entraîné d'irritation dans les études de la tolérance locale chez le lapin et le cochon guinéen.
Le dérivé du chitosane contenu dans la formulation est dépourvu de tropomyosine et n'a pas présenté de potentiel allergénique chez les patients souffrant d'allergie aux fruits de mer.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Le flacon doit être conservé soigneusement fermé pour éviter l'évaporation du contenu.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Aux températures inférieures à 15 °C, le vernis à ongles médicamenteux peut se gélifier. Il peut également se produire une petite floculation ou la formation d'un précipité clair qui peuvent disparaître en ramenant le produit à la température ambiante (25 °C) en frottant le flacon entre les mains jusqu'à ce que la solution soit à nouveau limpide (une minute environ). Cela n'a aucun effet sur la qualité ou les performances du produit.
Le flacon doit être bouché quand on ne s'en sert pas.
Le produit est inflammable. Le tenir à l'écart de la chaleur et d'une flamme ouverte.
Après première ouverture du flacon : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939501109 (2009, RCP rév 24.08.17).
Prix : 16,71 € (flacon de 6,6 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Bailleul, 8, rue Laugier, 75017 Paris. Tél : 01 56 33 11 11.
Exploitant :

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

OPALGYNE ®
benzydamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution vaginale à 0,1 % : Récipients unidoses de 140 ml avec canules, boîtes de 2 et de 6.

COMPOSITION *p récipient*

Benzydamine (DCI) chlorhydrate .... 140 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate de sodium, chlorure de sodium, polysorbate 20, alcool éthylique à 95°, arôme rose (acétate de linalyle, acétate de géranyle, 1-linalol, citral, octanol, alcool phényléthylique, 1-citronellol, géraniol, nérol, eugénol, méthyleugénol, aldéhyde nonylique, rhodinol), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement de la symptomatologie douloureuse liée à l'inflammation vaginale dans les vaginites aiguës.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Une administration vaginale 2 fois par jour pendant 3 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Introduire délicatement la canule dans le vagin et comprimer le flacon jusqu'à ce qu'il soit pratiquement vide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- A partir du début du 6e mois de la grossesse, soit 24 semaines d'aménorrhée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement par ce produit ne doit pas exclure le traitement étiologique, chaque fois que nécessaire.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer des réactions cutanées.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de traitement spécifique associé par la même voie, l'administration de ce produit sera pratiquée avant ce traitement afin d'en éviter l'élimination mécanique.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
(Par extension des autres voies d'administration) :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.
Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %.
Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, les AINS ne doivent donc pas être prescrits au cours des 24 premières SA (5 mois de grossesse révolus). Si un AINS est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, les AINS sont contre-indiqués au cours du troisième trimestre de la grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas exceptionnels d'irritations locales ont été rapportés.

Possibilité de réaction allergique ou de photosensibilisation (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

Une intoxication ne devrait survenir qu'en cas d'ingestion accidentelle de quantités importantes de benzydamine (> 300 mg).

Les symptômes associés à un surdosage résultant de l'ingestion de benzydamine sont majoritairement des symptômes de nature gastro-intestinale et des symptômes associés au système nerveux central. Les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et l'irritation œsophagienne. Les symptômes associés au système nerveux central comprennent des vertiges, des hallucinations, de l'agitation, de l'anxiété et de l'irritabilité.

En cas de surdosage aigu, seul un traitement symptomatique est envisageable. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et un traitement de soutien doit être administré. Une hydratation suffisante devra être maintenue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire et antalgique à administration vaginale (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles ; code ATC : G02CC03).

Le chlorhydrate de benzydamine, principe actif de ce produit, est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant à la classe chimique des indazoles.

L'action de la benzydamine sur les phénomènes locaux de l'inflammation se manifeste par :

- une réduction de la perméabilité vasculaire ;
- une diminution de l'œdème et des réactions exsudatives ;
- une sédation de la douleur inflammatoire.

La benzydamine antagonise peu la biosynthèse des prostaglandines. Elle est inhibitrice de l'action vasoactive des médiateurs de l'inflammation (histamine et sérotonine) ; elle réduit la libération par les cellules inflammatoires des radicaux libres et des enzymes lytiques ; de plus, ses propriétés antiagrégantes plaquettaires et érythrocytaires contribuent à l'amélioration des conditions hémodynamiques locales du foyer inflammatoire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées chez la femme. Elles ont permis d'observer une fixation de benzydamine inchangée au niveau de la muqueuse vaginale et un faible passage systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le récipient unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932966271 (1986, RCP rév 06.12.16) 2 récipients unidoses.
3400932846535 (1986, RCP rév 06.12.16) 6 récipients unidoses.

Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

OPATANOL ®

olopatadine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 1 mg/ml (limpide, incolore) : Flacon de 5 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Olopatadine (DCI) chlorhydrate
exprimée en olopatadine .... 5 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté (E 339), acide chlorhydrique (E 507) (ajustement du pH), hydroxyde de sodium (E 524) (ajustement du pH), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,1 mg/ml).

DC INDICATIONS

Traitement des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est de 1 goutte d'Opatanol dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (ou des yeux) atteint(s), deux fois par jour (à 8 heures d'intervalle). Le traitement peut être prolongé jusqu'à 4 mois, si nécessaire.

Utilisation chez les sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Sujets pédiatriques :

Opatanol peut être utilisé chez les enfants de 3 ans et plus à la même posologie que chez les adultes. L'efficacité et la sécurité d'Opatanol chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux :

L'olopatadine sous forme de collyre (Opatanol) n'a pas été étudiée chez les patients ayant une maladie rénale ou hépatique. Cependant, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, un ajustement de posologie ne semble pas nécessaire (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie oculaire uniquement.

Après avoir retiré le capuchon, si la bague de sécurité est trop lâche, la retirer avant utilisation du produit. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas de traitement concomitant par d'autres médicaments oculaires locaux, un intervalle de cinq minutes doit être respecté entre les applications successives. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Opatanol est un agent antiallergique/antihistaminique qui, bien qu'administré localement, est absorbé de façon systémique. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être arrêté.

Opatanol contient du chlorure de benzalkonium qui peut entraîner une irritation de l'œil.

Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcératives toxiques. Une surveillance étroite des patients, ayant une sécheresse oculaire ou une cornée fragilisée, est nécessaire lors d'une utilisation fréquente ou prolongée.

Lentilles de contact :

Le chlorure de benzalkonium est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation du collyre et qu'ils doivent attendre au moins 15 minutes après cette instillation avant de remettre des lentilles de contact.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

Des études in vitro ont montré que l'olopatadine n'inhibait pas les réactions métaboliques impliquant les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P_{450}. Ces résultats montrent que l'olopatadine n'est pas susceptible d'induire des interactions métaboliques avec d'autres substances actives administrées de façon concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'olopatadine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique (cf Sécurité préclinique).

L'olopatadine n'est pas recommandée durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'olopatadine dans le lait après administration orale (voir les détails à la rubrique Sécurité préclinique).

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Opatanol ne doit pas être utilisé durant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'administration topique oculaire de l'olopatadine sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Opatanol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours des études cliniques incluant plus de 1680 patients, Opatanol en monothérapie ou en association à la loratadine à 10 mg a été administré dans les deux yeux, une à quatre fois par jour, pendant une durée qui pouvait aller jusqu'à 4 mois. Environ 4,5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'utilisation de Opatanol ; cependant, seulement 1,6 % des patients ont dû sortir des essais cliniques en raison de ces effets. Aucun effet indésirable grave ophtalmique ou systémique lié à Opatanol n'a été rapporté au cours des études cliniques. L'effet indésirable lié au traitement le plus fréquemment rapporté était la douleur oculaire, avec une incidence globale de 0,7 %.

Liste tabulée des réactions indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques ou après commercialisation, et ont été classés comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquences indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles). Au sein de chacun de ces groupes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Rhinite
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, gonflement du visage
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête, dysgueusie
Peu fréquent	Vertiges, hypoesthésie
Fréquence indéterminée	Somnolence
Troubles oculaires	
Fréquent	Douleur oculaire, irritation oculaire, sécheresse oculaire, sensation anormale dans les yeux
Peu fréquent	Érosion cornéenne, anomalie de l'épithélium cornéen, affection de l'épithélium cornéen, kératite ponctuée, kératite, coloration cornéenne, écoulement oculaire, photophobie, vision trouble, baisse d'acuité visuelle, blépharospasme, gêne oculaire, prurit oculaire, follicules conjonctivaux, affection conjonctivale, sensation de corps étranger dans les yeux, augmentation du larmoiement, érythème des paupières, œdème des paupières, affection des paupières, hyperhémie oculaire
Fréquence indéterminée	Œdème de la cornée, œdème de l'œil, gonflement de l'œil, conjonctivite, mydriase, troubles visuels, croûtes sur le bord des paupières
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Sécheresse nasale
Fréquence indéterminée	Dyspnée, sinusite
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquence indéterminée	Nausée, vomissement
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Dermatite de contact, sensation de brûlure cutanée, sécheresse cutanée
Fréquence indéterminée	Dermatite, érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Fréquence indéterminée	Asthénie, malaise

Des cas de calcifications cornéennes ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'homme, on ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire.

Chez l'animal, l'olopatadine a une faible toxicité aiguë. L'ingestion accidentelle de la totalité du contenu d'un flacon d'Opatanol délivrerait une dose systémique maximale de 5 mg d'olopatadine. Ceci correspond à une dose finale de 0,5 mg/kg chez un enfant de 10 kg, en supposant que l'absorption soit de 100 %.

Chez le chien, la prolongation de l'intervalle QTc n'a été observée qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et a donc peu de signification clinique. Une dose orale de 5 mg a été administrée deux fois par jour pendant 2,5 jours à 102 volontaires sains, jeunes et âgés, des deux sexes, sans prolongation significative de l'intervalle QTc par rapport au placebo. La fourchette des pics plasmatiques d'olopatadine à l'état d'équilibre (35 à 127 ng/ml) observée dans cette étude correspond au moins à 70 fois la marge de sécurité de l'olopatadine administrée par voie locale quant aux effets sur la repolarisation cardiaque.

Dans le cas d'un tel surdosage, une surveillance et une prise en charge appropriées du patient doivent être mises en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques ; décongestionnants et antiallergiques ; autres antiallergiques (code ATC : S01GX09).

L'olopatadine est un agent antiallergique/antihistaminique, puissant et sélectif, qui agit par des mécanismes d'action multiples et variés. Il antagonise l'histamine (le premier médiateur de la réponse allergique chez l'homme) et empêche les cellules épithéliales de la conjonctive humaine de sécréter des cytokines inflammatoires induites par l'histamine. Les données provenant des études in vitro suggèrent qu'il peut agir sur les mastocytes de la conjonctive humaine pour inhiber la libération des médiateurs pro-inflammatoires. Chez les patients ayant les conduits nasolacrymaux non obstrués, l'administration oculaire locale d'Opatanol semble réduire les signes et symptômes de la sphère nasale accompagnant fréquemment les conjonctivites allergiques saisonnières. Il ne provoque pas de modification significative du diamètre de la pupille.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Comme pour d'autres médicaments administrés localement, il existe une absorption systémique de l'olopatadine. Cependant, l'absorption systémique d'olopatadine après administration locale est minime, allant de concentrations plasmatiques inférieures au seuil de sensibilité du dosage (< 0,5 ng/ml) jusqu'à des concentrations de 1,3 ng/ml. Ces concentrations sont 50 à 200 fois moins importantes que celles mesurées à la suite de doses orales bien tolérées.

Élimination

D'après les études de pharmacocinétique effectuées après une administration orale, la demi-vie plasmatique de l'olopatadine est d'environ 8 à 12 heures et l'élimination principalement rénale. Environ 60 à 70 % de la dose est retrouvée dans les urines sous forme de substance active. Deux métabolites, le mono-desméthyl et le N-oxyde sont détectés en faible concentration dans les urines.

L'olopatadine étant excrétée dans les urines essentiellement sous forme de substance active inchangée, sa pharmacocinétique sera modifiée en cas d'insuffisance rénale, avec des pics de concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevés chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance moyenne de la créatinine de 13 ml/min) que chez des adultes sains. A la suite d'une administration orale de 10 mg chez des patients traités par hémodialyse (pour cause d'anurie), les concentrations plasmatiques d'olopatadine sont significativement plus basses le jour de l'hémodialyse par rapport au jour sans hémodialyse, ce qui suggère que l'olopatadine peut être éliminée par hémodialyse.

A la suite d'administrations orales de 10 mg d'olopatadine chez des jeunes (âge moyen : 21 ans) et chez des sujets âgés (âge moyen : 74 ans), des études comparant les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas montré de différence significative pour les concentrations plasmatiques (ASC), la liaison aux protéines plasmatiques ou l'excrétion urinaire de substance active inchangée et des métabolites.

Une étude de l'altération rénale après administration orale d'olopatadine a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère. Les résultats indiquent que, dans cette population, une concentration plasmatique un peu plus élevée peut être attendue avec Opatanol. Les concentrations plasmatiques à la suite d'une administration oculaire locale d'olopatadine étant 50 à 200 fois inférieures à celles obtenues après des doses orales bien tolérées, l'ajustement de la posologie ne semble pas nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal. Le métabolisme hépatique est une voie mineure d'élimination. Chez l'insuffisant hépatique, l'ajustement de la posologie ne semble pas nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les études chez l'animal ont montré une diminution de la croissance des petits allaités par des mères recevant des doses systémiques d'olopatadine bien au-delà du

niveau maximum recommandé pour un usage oculaire chez l'Homme. L'olopatadine a été détectée dans le lait des femelles rats allaitantes après administration orale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Durée de conservation après ouverture :
Jeter 4 semaines après la première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/02/217/001 ; CIP 3400935989727 (RCP rév 24.04.17).
Prix : 5,97 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

OPDIVO ®
nivolumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion IV à 10 mg/mL (stérile, pouvant contenir quelques particules légères ; claire à opalescente, incolore à jaune pâle) : Flacon de 10 mL contenant 4 mL de solution, ou flacon de 10 mL contenant 10 mL de solution, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon de 4 mL*	*de 10 mL*
Nivolumab * (DCI)	40 mg	100 mg

Excipients (communs) : citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique), polysorbate 80, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (0,1 mmol [ou 2,5 mg] par mL de solution à diluer).
Le pH de la solution est approximativement de 6,0 et l'osmolarité d'environ 340 mOsm/kg.
* Produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par la technologie de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Mélanome :
Opdivo est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
Par rapport au nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association du nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) :
Opdivo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.
Carcinome à Cellules Rénales (CCR) :
Opdivo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.
Lymphome de Hodgkin classique (LHc) :
Opdivo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.
Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) :
Opdivo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (cf Pharmacodynamie).
Carcinome urothélial :
Opdivo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

POSOLOGIE :

Opdivo en monothérapie :
La dose recommandée d'Opdivo est de 3 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.
Opdivo en association à l'ipilimumab :
La dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes.
Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle 3 mg/kg de nivolumab est administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.
Le traitement par Opdivo, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
Des réponses atypiques (c'est à dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par nivolumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.
Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.
Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le tableau 1. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Tableau 1 : Recommandations de modification du traitement par Opdivo ou Opdivo en association à l'ipilimumab

Effet indésirable d'origine immunologique	
Sévérité	Modification de traitement
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	
Pneumopathie de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes
Pneumopathie de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Colite d'origine immunologique	
Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
Diarrhée ou colite de Grade 3 - Opdivo en monothérapie	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
- Opdivo + ipilimumab	Arrêt définitif du traitement
Diarrhée ou colite de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Hépatite d'origine immunologique	
Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	Arrêt définitif du traitement
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	
Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
Élévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Endocrinopathies d'origine immunologique	
Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, Insuffisance surrénale de Grade 2, Diabète de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal[a] tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
Hypothyroïdie de Grade 4, Hyperthyroïdie de Grade 4, Hypophysite de Grade 4, Insuffisance surrénale de Grade 3 ou 4, Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	
Rash de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
Rash de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	Arrêt définitif du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Autres effets indésirables d'origine immunologique	
Grade 3 (première apparition)	Suspendre la(les) dose(s)
Myocardite de Grade 3	Arrêt définitif du traitement
Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	Arrêt définitif du traitement

Note : les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
a) La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Opdivo ou Opdivo en association à l'ipilimumab doit être définitivement arrêté en cas de :
- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants ;
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

Les patients traités par Opdivo doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés sur les risques liés à l'utilisation d'Opdivo (voir également la notice).
Lorsqu'Opdivo est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou Opdivo en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Opdivo chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Patients âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ($\geqslant$ 65 ans) (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Les données chez les patients atteints d'un CBNPC ou d'un SCCHN âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.
Insuffisance rénale :
Sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (cf Pharmacocinétique). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.
Insuffisance hépatique :
Sur la base des résultats de PK de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces populations. Opdivo doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT).

MODE D'ADMINISTRATION :

Opdivo doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).
Opdivo ne doit pas être administré en intraveineux direct, ni en bolus IV.
La dose totale d'Opdivo requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse, ou peut être diluée jusqu'à une concentration minimale de 1 mg/mL dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %).
Lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab, Opdivo doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.
Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lorsque le nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ipilimumab avant l'initiation du traitement. Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque le nivolumab était administré en association à l'ipilimumab comparativement au nivolumab en monothérapie. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique s'est améliorée ou résolue avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Des événements indésirables cardiaques et des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.
Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec le nivolumab ou avec le nivolumab en association à l'ipilimumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.
En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Sur la base de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et des corticoïdes administrés. Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration.
Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récidive de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
Le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.
Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.
Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique :
Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec le nivolumab en monothérapie ou le nivolumab en association à l'ipilimumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire, tels que des modifications radiologiques (ex. : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés), dyspnée et hypoxie. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.
En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.
En cas de pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de Grade 2, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.
Colite d'origine immunologique :
Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec le nivolumab en monothérapie ou le nivolumab en association à l'ipilimumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.
En cas de diarrhée ou de colite de Grade 4, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

Le nivolumab en monothérapie doit être suspendu en cas de diarrhée ou de colite de Grade 3 et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, le nivolumab en monothérapie peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation de corticoïdes, le nivolumab en monothérapie doit être définitivement arrêté. L'observation de diarrhée ou colite de Grade 3 avec le nivolumab en association à l'ipilimumab nécessite aussi un arrêt définitif du traitement et l'initiation de corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 2, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

Hépatite d'origine immunologique :

Des hépatites sévères ont été observées avec le nivolumab en monothérapie ou le nivolumab en association à l'ipilimumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'hépatite, tels que des augmentations des transaminases et de la bilirubine totale. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.

En cas d'élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 des transaminases ou de la bilirubine totale, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu. La persistance de cette élévation des valeurs biologiques doit être prise en charge par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique :

Des néphrites et des atteintes rénales sévères ont été observées avec le traitement en monothérapie ou le nivolumab en association à l'ipilimumab (cf Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de néphrite ou d'atteinte rénale. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Toute autre étiologie liée à la maladie doit être écartée.

En cas d'élévation de Grade 4 de la créatinine sérique, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 ou 3 de la créatinine sérique, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), diabète et acidocétose diabétique, ont été observées avec le nivolumab en monothérapie ou le nivolumab en association à l'ipilimumab (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie et d'hyperglycémie, et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement, et si cliniquement indiqué). Les patients peuvent présenter de la fatigue, des céphalées, des modifications de l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel et une hypotension, ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente. A moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique.

En cas d'hypothyroïdie symptomatique, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et un traitement par antithyroïdiens doit être débuté, si nécessaire. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé. Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie pouvant menacer le pronostic vital.

En cas d'insuffisance surrénale symptomatique de Grade 2, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénale sévère (Grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.

En cas d'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et un traitement substitutif hormonal doit être débuté, si nécessaire. En cas de suspicion d'inflammation aiguë de la glande pituitaire, une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.

En cas de diabète symptomatique, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé. Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète pouvant menacer le pronostic vital.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique :

Des rashs sévères ont été observés avec le nivolumab en association à l'ipilimumab et, moins fréquemment, avec le nivolumab en monothérapie (cf Effets indésirables). Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu en cas de rash de Grade 3, et il doit être arrêté définitivement en cas de rash de Grade 4. Les rashs sévères doivent être pris en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

De rares cas de SJS et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés. En cas d'apparition de signes ou symptômes de SJS ou de NET, le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient a développé un SJS ou une NET lors de l'utilisation du nivolumab ou du nivolumab en association à l'ipilimumab, l'arrêt définitif du traitement est recommandé (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation du nivolumab doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.

Autres effets indésirables d'origine immunologique :

Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par nivolumab en monothérapie dans les essais cliniques avec différentes doses et dans différents types de tumeurs : pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, et encéphalite.

Au cours des essais cliniques du nivolumab en association à l'ipilimumab, les effets indésirables supplémentaires suivants d'origine immunologique, cliniquement significatifs, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients : gastrite, sarcoïdose et duodénite.

En cas de suspicion d'effet indésirable d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Après amélioration, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.

De rares cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab. Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai. Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu ou arrêté (cf Posologie/Mode d'administration), et un traitement approprié instauré.

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1. Le traitement par nivolumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par nivolumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Réactions à la perfusion :

Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques de nivolumab ou du nivolumab en association à l'ipilimumab (cf Effets indésirables). En cas de réaction sévère à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré. Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir du nivolumab ou du nivolumab en association à l'ipilimumab sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

Précautions spécifiques à la maladie :

Mélanome :

Les patients présentant un score de performance initial ⩾ 2, des métastases cérébrales actives ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude ont été exclus des études cliniques du nivolumab ou du nivolumab en association à l'ipilimumab. Les patients ayant un mélanome oculaire/uvéal ont été exclus des études cliniques conduites dans le mélanome. De plus, les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 4 lié à un traitement par anti-CTLA-4 ont été exclus de l'étude CA209037 (cf Pharmacodynamie). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

Par rapport au nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de l'association par rapport au nivolumab en monothérapie (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Utilisation de nivolumab chez les patients atteints de mélanome rapidement progressif :

les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet du nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie rapidement progressive (cf Pharmacodynamie).

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules :

Les patients présentant un score de performance initial ⩾ 2, des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus des études cliniques conduites dans le CBNPC (cf Interactions, Pharmacodynamie). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet du nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive. Dans le CBNPC de type non-épidermoïde, un plus grand nombre de décès dans les 3 premiers mois de traitement a été observé sous nivolumab comparé au docétaxel. Les facteurs associés aux décès précoces étaient des facteurs de moins bon pronostic et/ou des maladies plus agressives associés à une absence ou à une expression tumorale faible de PD-L1 (cf Pharmacodynamie).

Carcinome à Cellules Rénales :

Les patients présentant des antécédents ou ayant des métastases cérébrales, une maladie auto-immune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude clinique pivotale conduite dans le CCR (cf Interactions, Pharmacodynamie). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc) :

Les patients présentant une maladie auto-immune active et une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ont été exclus des essais cliniques dans le LHc. En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique :

des résultats préliminaires du suivi des patients ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au nivolumab ont montré un nombre de cas de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (aGVHD : acute Graft Versus Host Disease), et de mortalité liée à la transplantation (MLT) plus élevé qu'attendu. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une prise en compte attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe devra être effectuée au cas par cas (cf Effets indésirables).

Cancer de la tête et du cou :

Les patients ayant un score de performance initial ⩾ 2, des métastases cérébrales ou leptoméningées actives, une maladie auto-immune active, un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ou un carcinome du nasopharynx ou des glandes salivaires comme localisation primitive de la tumeur, ont été exclus de l'essai clinique conduit dans le SCCHN (cf Interactions, Pharmacodynamie). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet du nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive. Dans le cancer de la tête et du cou, un plus grand nombre de décès dans les 3 premiers mois de traitement a été observé sous nivolumab comparé au docétaxel. Les facteurs associés aux décès précoces étaient le statut de performance ECOG, la progression rapide de la maladie sous une thérapie antérieure à base de sels de platine et une masse tumorale élevée.

Carcinome urothélial :

Les patients ayant un score de performance initial ⩾ 2, des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ont été exclus des essais cliniques conduits dans le carcinome urothélial (cf Interactions, cf Pharmacodynamie). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Patients sous régime hyposodé contrôlé :

Chaque mL de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Carte d'Alerte Patient :

Tous les prescripteurs d'Opdivo doivent connaître l'Information destinée aux Médecins et les Recommandations de Prise en Charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par Opdivo. Le patient recevra à chaque prescription la carte d'alerte patient.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain ; en conséquence, aucune étude pharmacocinétique d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes lors de la coadministration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques du nivolumab.

Autres formes d'interactions :

Immunosuppression systémique :

L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs doit être évitée avant de commencer nivolumab, du fait de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Cependant, les corticoïdes systémiques et d'autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation de nivolumab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique. Les résultats préliminaires montrent qu'une immunosuppression systémique après le début du traitement par nivolumab ne semble pas empêcher la réponse au nivolumab.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée sur l'utilisation du nivolumab n'est disponible chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale (cf Sécurité préclinique). L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et le nivolumab est une IgG4 ; par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission du nivolumab de la mère vers le fœtus. L'utilisation du nivolumab n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu ne dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion de nivolumab.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le nivolumab est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments,

y compris les anticorps, peuvent être excrétés dans le lait humain, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par nivolumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études permettant d'évaluer l'effet du nivolumab sur la fertilité n'ont pas été effectuées. En conséquence, l'effet du nivolumab sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que le nivolumab ait un effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Du fait des effets indésirables potentiels, tels que la fatigue (cf Effets indésirables), les patients doivent être prévenus qu'ils doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, tant qu'ils ne sont pas certains que le nivolumab n'altère pas leur vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans l'ensemble des données poolées du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 2 227), les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 10 % des patients) ont été : fatigue (30 %), rash (17 %), prurit (12 %), diarrhées (12 %), et nausées (12 %). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Avec un suivi minimum de 24 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal relatif à la sécurité n'a été identifié.

Dans l'ensemble des données poolées du nivolumab en association à l'ipilimumab dans le mélanome (n = 448), les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 10 % des patients) ont été : rash (51 %), fatigue (43 %), diarrhées (42 %), prurit (35 %), nausées (25 %), fièvre (19 %), diminution de l'appétit (15 %), hypothyroïdie (15 %), vomissement (14 %), colite (14 %), douleur abdominale (13 %), arthralgie (11 %) et céphalées (11 %). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Parmi les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans l'étude CA209067, 151/313 (48 %) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale en association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 37 (25 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4 pendant la phase en monothérapie.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n = 2 227) et pour les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (n = 448) sont présentés dans le Tableau 2. Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ; fréquence indeterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 2 : Effets indésirables dans les études cliniques

	Nivolumab en monothérapie	Nivolumab en association à l'ipilimumab
Infections et infestations		
Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie[a], infection des voies aériennes supérieures
Peu fréquent	Pneumonie[a], bronchite	Bronchite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		
Rare	Lymphadénite histiocytique nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie[a][b]	
Fréquent		Éosinophilie
Peu fréquent	Éosinophilie	
Affections du système immunitaire		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion[c], hypersensibilité[c]	Réaction liée à la perfusion[c], hypersensibilité
Peu fréquent		Sarcoïdose
Rare	Réaction anaphylactique[c]	
Indéterminée	rejet de greffe d'organe solide	rejet de greffe d'organe solide
Affections endocriniennes		
Très fréquent		Hypothyroïdie
Fréquent	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperglycémie[c]	Insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite, hyperglycémie[c]
Peu fréquent	Insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite	Acidocétose diabétique, diabète
Rare	Diabète, acidocétose diabétique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		Diminution de l'appétit
Fréquent	Diminution de l'appétit	Déshydratation
Peu fréquent	Déshydratation, acidose métabolique	
Affections hépatobiliaires		
Fréquent		Hépatite[c]
Peu fréquent	Hépatite[c]	
Rare	Cholestase	
Affections du système nerveux		
Très fréquent		Céphalée
Fréquent	Neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Polyneuropathie	Syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie, névrite, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite[c]
Rare	Syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite[a][c]	
Affections oculaires		
Fréquent		Uvéite, vision trouble
Peu fréquent	Uvéite, vision trouble, sécheresse oculaire	
Affections cardiaques		
Fréquent		Tachycardie
Peu fréquent	Tachycardie	Arythmie (incluant arythmie ventriculaire)[d], fibrillation auriculaire, myocardite[a][f]
Rare	Arythmie (incluant arythmie ventriculaire)[d], fibrillation auriculaire, myocardite[a][f]	
Affections vasculaires		
Fréquent	Hypertension	Hypertension
Rare	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire[a][c], dyspnée[a], toux	Pneumopathie inflammatoire[a][c], embolie pulmonaire[a], dyspnée, toux
Peu fréquent	Épanchement pleural	Épanchement pleural
Rare	Infiltration pulmonaire	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée, nausée	Colite, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale
Fréquent	Stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale	Stomatite, gastrite, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	Colite, pancréatite	Pancréatite, perforation intestinale, duodénite
Rare	Gastrite, ulcère duodénal	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Rash[e], prurit	Rash[e], prurit
Fréquent	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie, urticaire
Peu fréquent	Érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire	Psoriasis
Rare	Nécrolyse épidermique toxique[a][f], syndrome de Stevens-Johnson[a][f]	Nécrolyse épidermique toxique[a][f], syndrome de Stevens-Johnson[f]
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Très fréquent		Arthralgie
Fréquent	Douleur musculosquelettique[g], arthralgie	Douleur musculosquelettique[g]
Peu fréquent	Pseudopolyarthrite rhizomélique, arthrite	Spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, arthrite, myopathie, myosite[a][f], rhabdomyolyse[a][f]
Rare	Myopathie, myosite[a][f], rhabdomyolyse[a][f]	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent		Insuffisance rénale[a][c]
Peu fréquent	Néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale[a][c]	Néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue	Fatigue, fièvre
Fréquent	Fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	Œdème (incluant œdème périphérique), douleur
Peu fréquent	Douleur, douleur thoracique	Douleur thoracique
Investigations[b]		
Très fréquent	Augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	Augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	Augmentation du taux de bilirubine totale, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	Hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids

a) Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

b) Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous : « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ».

c) Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

d) Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par CTLA4/BRAF inhibiteur, la fréquence des événements indésirables dans le système classe-organe des affections cardiaques, indépendamment de la causalité, était plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'incidence pour 100 patients-années d'exposition étaient de 9,3 *vs* 0 ; des événements cardiaques graves ont été rapportés chez 4,9 % des patients dans le groupe nivolumab *vs* 0 dans le groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. Dans la population avec un mélanome métastatique non prétraitée, la fréquence des événements indésirables cardiaques était plus basse dans le groupe nivolumab que dans le groupe dacarbazine. Tous ces effets indésirables ont été considérés par les investigateurs comme non liés au traitement par nivolumab, à l'exception des arythmies (fibrillation auriculaire, tachycardie et arythmie ventriculaire).

e) Rash est un terme composite incluant rash macropapulaire, rash érythémateux, rash prurigineux, rash folliculaire, rash maculaire, rash morbilliforme, rash papulaire, rash pustuleux, rash papulosquameux, rash vésiculaire, rash généralisé, rash exfoliatif, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde.

f) Rapporté dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme.

g) Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

Le profil de sécurité global du nivolumab 3 mg/kg chez les patients atteints d'un carcinome urothélial (n = 348) était cohérent avec celui qui a été établi dans tous les types de tumeurs pour le nivolumab en monothérapie.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Le nivolumab ou le nivolumab en association à l'ipilimumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Avec un traitement médical approprié, les effets indésirables d'origine immunologique ont été résolus dans la plupart des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant du nivolumab en association à l'ipilimumab que chez ceux recevant du nivolumab en monothérapie pour les colites d'origine immunologique (16 % et 0,7 %, respectivement), les hépatites d'origine immunologique (9 % et 1,1 %) et les endocrinopathies d'origine immunologique (2,5 % et 0,1 %). Parmi les patients qui ont présenté un événement, des doses élevées de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) ont été nécessaires chez une plus grande proportion de patients recevant le schéma thérapeutique d'association que chez les patients recevant du nivolumab en monothérapie pour la prise en charge des colites d'origine immunologique (47 % et 13 %, respectivement) et les hépatites d'origine immunologique (46 % et 19 %). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en Mises en garde/Précautions d'emploi.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique :

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle et infiltration pulmonaire, était de 3,0 % (67/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 0,7 % (16/2227) et 1,5 % (34/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,7 % (16/2227) et < 0,1 % (1/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 3,3 mois (de 0,0 à 19,6 mois). La résolution est survenue chez 52 patients (78 %) avec un délai médian de résolution de 5,6 semaines (de 0,1^{+} à 53,1^{+} semaines) ; $^{+}$ indique une donnée censurée.

Dans les études dans le carcinome urothélial, 2 cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 5 ont été rapportés chez des patients traités par nivolumab en monothérapie.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,4 % (33/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 4,5 % (20/448), 1,1 % (5/448) et 0,2 % (1/448) des patients, respectivement. Une des pneumopathies de Grade 3 s'est aggravée durant 11 jours avec une issue fatale. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,7 à 6,7 mois). Une résolution est survenue chez 29 patients (87,9 %) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,3 à 46,9^{+} semaines).

Colite d'origine immunologique :

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes était de 12,6 % (280/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 8,6 % (191/2227) et 2,7 % (61/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,3 % (28/2227) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 20,9 mois). Une résolution est survenue chez 247 patients (89 %) avec un délai médian de résolution de 1,9 semaines (de 0,1 à 88,3^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des diarrhées ou des colites était de 45,5 % (204/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 13,2 % (59/448), 15,4 % (69/448) et 0,4 % (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,1 mois (de 0,0 à 10,4 mois). Une résolution est survenue chez 184 patients (90,6 %) avec un délai médian de résolution de 3,0 semaines (de 0,1 à 78,7^{+} semaines).

Hépatite d'origine immunologique :

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,4 % (142/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,5 % (77/2227) et 1,2 % (26/2227) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,4 % (31/2227) et 0,4 % (8/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,9 mois (de 0,0 à 18,7 mois). Une résolution est survenue chez 106 patients (75 %) avec un délai médian de résolution de 5,1 semaines (de 0,1 à 82,6^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 27,9 % (125/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,3 % (28/448), 15,0 % (67/448) et 1,8 % (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 11 mois). Une résolution est survenue chez 116 patients (92,8 %) avec un délai médian de résolution de 5,0 semaines (de 0,1 à 53,1 semaines).

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique :

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 2,7 % (60/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 1,5 % (34/2227) et 0,7 % (16/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4 % (9/2227) et < 0,1 % (1/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou de dysfonction rénale de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,0 à 18,2 mois). Une résolution est survenue chez 35 patients (60 %) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,1^{+} à 77,1^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab en association

à l'ipilimumab, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 4,2 % (19/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,1 % (5/448), 0,9 % (4/448) et 0,7 % (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,5 à 14,7 mois). Une résolution est survenue chez 17 patients (89,5 %) avec un délai médian de résolution de 1,9 semaines (de 0,4 à 42,6⁺ semaines).

Endocrinopathies d'origine immunologique :
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 8,5 % (190/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,8 % (84/2227) et 4,7 % (104/2227) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez < 0,1 % (2/2227) des patients. Des hypophysites (1 de Grade 1, 1 de Grade 2, 3 de Grade 3 et un de Grade 4), des hypopituitarismes (4 de Grade 2 et 1 de Grade 3), des insuffisances surrénaliennes (1 de Grade 1, 5 de Grade 2, et 5 de Grade 3), un diabète (de Grade 2) et des acidocétoses diabétiques (2 de Grade 3) ont été rapportés. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (de 0,0 à 14,0 mois). Une résolution est survenue chez 96 patients (46 %) avec un délai médian de résolution de 42,1 semaines (de 0,4 à 96,1⁺ semaines).
Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,7 % (106/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 13,4 % (60/448) et 1,6 % (7/448) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 sont survenues chez 6,0 % (27/448) et 1,8 % (8/448) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénales de Grade 2 et de Grade 3 sont chacune survenues chez 1,1 % (5/448) et une insuffisance surrénale de Grade 4 est survenue chez 0,2 % (1/448) des patients. Un diabète de Grade 1 et de Grade 2 et une acidocétose diabétique de Grade 4 ont été chacun rapportés chez 0,2 % (1/448) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 1,5 mois (de 0,0 à 10,1 mois). Une résolution est survenue chez 59 patients (45,0 %). Le délai de résolution allait de 0,4 à 74,4⁺ semaines.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique :
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des rashs était de 25,6 % (569/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 19,9 % (444/2227) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 4,7 % (105/2227) et 0,9 % (20/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 17,2 mois). Une résolution est survenue chez 349 patients (62 %), avec un délai médian de résolution de 16,1 semaines (de 0,1 à 113,7⁺ semaines).
Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des rashs était de 63,4 % (284/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 19,2 % (86/448) et 7,4 % (33/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 0,5 mois (de 0,0 à 9,7 mois). Une résolution est survenue chez 192 patients (67,6 %) avec un délai médian de résolution de 10,4 semaines (de 0,1 à 74,0⁺ semaines).
De rares cas de SJS et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions à la perfusion :
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 5,0 % (111/2227), incluant 5 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4.
Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,8 % (17/448) ; toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,2 % (10/448) des patients. Aucun cas de Grade 3-5 n'a été rapporté.

Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique :
Chez 40 patients évalués dans deux études dans le LHc ayant reçu une GCSH allogénique après arrêt de nivolumab en monothérapie, une GVHD aiguë de Grade 3-4 a été observée chez 7/40 (17,5 %) des patients. Une GVHD hyperaiguë, définie comme une GVHD aiguë survenant dans les 14 jours après l'injection de cellules souches, a été rapportée chez deux patients (5 %). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (15 %) dans les 6 premières semaines post-transplantation, avec cinq patients répondeurs aux stéroïdes. Une maladie veino-occlusive hépatique est survenue chez un patient, qui est décédé d'une GVHD et d'une défaillance multiviscérale. Six des 40 patients (15 %) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 40 patients ont eu un suivi médian de 2,9 mois (de 0 à 22 mois) à partir de la GCSH.

Anomalies des valeurs biologiques :
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une modification des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,7 % pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,6 % pour les thrombocytopénies, 9,5 % pour les lymphopénies, 0,9 % pour les neutropénies, 1,7 % pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 2,6 % pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,2 % pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9 % pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,6 % pour les augmentations du taux de créatinine, 2,3 % pour les augmentations de l'amylase, 6,5 % pour l'augmentation de la lipase, 5,8 % pour les hyponatrémies, 1,8 % pour les hyperkaliémies, 1,4 % pour les hypokaliémies, 1,3 % pour les hypercalcémies, 0,7 % pour les hypermagnésémies, 0,5 % pour les hypomagnésémies, 0,6 % pour les hypocalcémies, 1,0 % pour les leucopénies, et 0,1 % pour les hypernatrémies.
Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 2,8 % pour les anémies (toutes de Grade 3), 1,2 % pour les thrombocytopénies, 0,5 % pour les leucopénies, 6,4 % pour les lymphopénies, 0,7 % pour les neutropénies, 4,1 % pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 11,9 % pour les augmentations du taux d'ASAT, 14,6 % pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9 % pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,4 % pour les augmentations du taux de créatinine, 8,5 % pour les augmentations de l'amylase, 18,2 % pour l'augmentation de la lipase, 1,3 % pour les hypocalcémies, 0,3 % chacune pour les hypercalcémies, hyperkaliémies, hypermagnésémies et hypernatrémies, 4,5 % pour les hypokaliémies et 9,2 % pour les hyponatrémies.

Immunogénicité :
Parmi les 2 022 patients traités par nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 231 patients (11,4 %) étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicaments avec quinze patients (0,7 %) testés positifs pour des anticorps neutralisants.
Sur 394 patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, 149 patients (37,8 %) ont été testés positifs pour des anticorps anti-nivolumab apparus au cours du traitement avec 18 patients (4,6 %) testés positifs pour des anticorps neutralisants.
Bien que la clairance du nivolumab ait été augmentée de 25 % lorsque les anticorps anti-nivolumab étaient présents, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité ou d'altération du profil de toxicité avec la présence d'anticorps nivolumab, basé sur les analyses de pharmacocinétique et de dose-réponse pour les deux traitements en monothérapie et en association.

Patients âgés :
Aucune différence globale de tolérance n'a été rapportée entre les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC et dans le SCCHN sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (cf Pharmacodynamie). Les données des patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHc sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (cf Pharmacodynamie).

Insuffisance hépatique ou rénale :
Dans l'étude clinique dans le CBNPC de type non-épidermoïde (CA209057), le profil de tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique à l'inclusion était comparable à celui de la population globale. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de la petite taille de l'échantillon dans les sous-groupes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasique, anticorps monoclonal (code ATC : L01XC17).

<u>Mécanisme d'action :</u>
Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (*programmed death*-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, et il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Le nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2. Dans des modèles syngéniques chez la souris, le blocage de l'activité du PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur.
L'inhibition médiée par nivolumab (anti-PD-1) associé à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) entraîne l'amélioration des réponses antitumorales dans le mélanome métastatique. Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le double blocage de PD-1 et CTLA-4 a entraîné une activité antitumorale synergique.

<u>Efficacité et sécurité clinique :</u>

Mélanome :
Étude de phase 3 randomisée versus dacarbazine (CA209066) :
La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209066). L'étude incluait des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) avec un mélanome de stade III ou IV BRAF non muté confirmé, naïfs de traitement, et avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients avec une maladie auto-immune active, un mélanome oculaire, ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude.
Un total de 418 patients ont été randomisés pour recevoir soit du nivolumab (n = 210) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit dacarbazine (n = 208) à la dose de 1000 mg/m² toutes les 3 semaines. La randomisation était stratifiée selon le statut PD-L1 de la tumeur et le statut métastatique (M0/M1a/M1b *versus* M1c). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à intolérance au traitement. Après progression de la maladie, le traitement était autorisé pour les patients avec un bénéfice clinique et sans effets indésirables substantiels avec le traitement à l'étude, selon le jugement de l'investigateur. Des évaluations de la tumeur ont été effectuées selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), version 1.1, 9 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et toutes les 12 semaines par la suite. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la SSP et le taux de réponse objective (*Objective Response Rate* : ORR) évalués par l'investigateur.
Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 65 ans (de 18 à 87 ans), 59 % étaient de sexe masculin et 99,5 % étaient de type caucasien. La plupart des patients avaient un statut de performance ECOG de 0 (64 %) ou 1 (34 %). Soixante-et-un pour cent des patients avaient une maladie de stade M1c à l'entrée dans l'étude. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient un mélanome cutané, et 11 % avaient un mélanome muqueux ; 35 % des patients avaient un mélanome PD-L1 positif (⩾ 5 % d'expression sur la membrane de la cellule tumorale). Seize pour cent des patients ont reçu un traitement adjuvant antérieur ; le traitement adjuvant le plus fréquent était l'interféron (9 %). Quatre pour cent des patients avaient un antécédent de métastase cérébrale, et 37 % avaient un taux de LDH à l'inclusion plus élevé que la LSN à l'entrée dans l'étude.
Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont montrées à la figure 1.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209066)

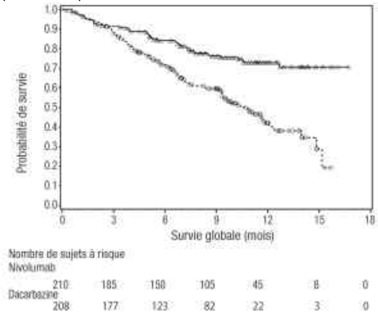

Le bénéfice observé en SG a été démontré de façon constante entre les sous-groupes de patients incluant le statut de performance ECOG à l'inclusion, le stade métastatique, l'historique en terme de métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion. Un bénéfice en survie a été observé indépendamment du statut PD-L1 sur les cellules tumorales (seuils d'expression membranaire tumorale de 5 % ou 10 %).
Les données disponibles indiquent que la survenue de l'effet du nivolumab est retardée de telle manière que le bénéfice du nivolumab sur la chimiothérapie peut prendre 2-3 mois.
Les résultats d'efficacité sont montrés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité (CA209066)

	Nivolumab (n = 210)	Dacarbazine (n = 208)
Survie globale		
Événements	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
- Hazard ratio	0,42	
- IC 99,79 %	(0,25 ; 0,73)	
- IC 95 %	(0,30 ; 0,60)	
- p-value	< 0,0001	
Médiane (IC 95 %)	Non atteint	10,8 (9,33 ; 12,09)
Taux (IC 95 %) : - A 6 mois - A 12 mois	 84,1 (78,3 ; 88,5) 72,9 (65,5 ; 78,9)	 71,8 (64,9 ; 77,6) 42,1 (33,0 ; 50,9)
Survie sans progression		
Événements	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
- Hazard ratio	0,43	
- IC 95 %	(0,34 ; 0,56)	
- p-value	< 0,0001	
Médiane (IC 95 %)	5,1 (3,48 ; 10,81)	2,2 (2,10 ; 2,40)
Taux (IC 95 %) : - A 6 mois - A 12 mois	 48,0 (40,8 ; 54,9) 41,8 (34,0 ; 49,3)	 18,5 (13,1 ; 24,6) NA
Réponse objective	84 (40,0 %)	29 (13,9 %)
- (IC 95 %)	(33,3 ; 47,0)	(9,5 ; 19,4)
- Odds ratio (IC 95 %)	4,06 (2,52 ; 6,54)	
- p-value	< 0,0001	
Réponse complète (RC)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Réponse partielle (RP)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Maladie stable (MS)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	Non atteint (0⁺ ; 12,5⁺)	6,0 (1,1 ; 10,0⁺)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,1 (1,2 ; 7,6)	2,1 (1,8 ; 3,6)

« ⁺ » indique une donnée censurée.

Étude de phase 3 randomisée versus chimiothérapie (CA209037) :
La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209037). L'étude a inclus des patients adultes ayant progressé sous ou après traitement par ipilimumab et, dans le cas de mutation BRAF V600 positive, ayant également progressé sous ou après traitement par inhibiteur de BRAF. Les patients avec une maladie auto-immune active, un mélanome oculaire, métastases cérébrales ou leptoméningées actives ou avec un antécédent connu d'effets indésirables de grade élevé (Grade 4 selon les critères CTCAE v4.0) liés au traitement par ipilimumab, excepté pour les cas résolus de nausée, fatigue, réactions à la perfusion ou endocrinopathies, ont été exclus de l'étude.
Un total de 405 patients ont été randomisés, et ont reçu soit du nivolumab (n = 272) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit une chimiothérapie (n = 133) au choix de l'investigateur, qui consistait soit en l'administration de dacarbazine (1000 mg/m² toutes les 3 semaines), soit en l'administration de carboplatine (AUC 6 toutes les 3 semaines) et paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines). La randomisation a été stratifiée selon le statut BRAF et PD-L1 de la tumeur, et la meilleure réponse au traitement antérieur par ipilimumab.
Le co-critère principal de mesure d'efficacité était le taux de réponse objective confirmée chez les 120 premiers patients traités par nivolumab, mesuré par un comité de revue radiologique indépendant (IRRC) à l'aide des Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides RECIST, version 1.1, et la comparaison de la SG du nivolumab à celle de la chimiothérapie. Des critères d'évaluation supplémentaires incluaient la durée et le délai de réponse.
L'âge médian était de 60 ans (de 23 à 88 ans). Soixante-quatre pour cent des patients étaient de sexe masculin et 98 % étaient de type caucasien. Les scores de performance ECOG étaient de 0 pour 61 % des patients, et de 1 pour 39 %. La majorité (75 %) des patients avaient une maladie de stade M1c au début de l'étude. Soixante-treize pour cent des patients avaient un mélanome cutané et 10 % avaient un mélanome muqueux. Le nombre de traitement systémique préalable reçu était de 1 pour 27 % des patients, 2 pour 51 % des patients, et > 2 pour 21 % des patients. Vingt-deux pour cent des patients présentant des tumeurs BRAF positives et 50 % des patients présentant des tumeurs considérées comme PD-L1 positives. Soixante-quatre pour

cent des patients n'avaient pas présenté de bénéfice clinique antérieur (RC/RP ou MS) sous ipilimumab. Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes, à l'exception des proportions de patients avec des antécédents de métastases cérébrales (19 % et 13 % dans les groupes nivolumab et chimiothérapie, respectivement), et de patients avec LDH supérieure à LSN à l'inclusion (51 % et 35 %, respectivement).

Au moment de cette analyse finale portant sur le taux de réponse objective, les résultats de 120 patients traités par nivolumab et de 47 patients traités par chimiothérapie, ayant eu un minimum de 6 mois de suivi, ont été analysés. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Meilleure réponse globale, délai et durée de réponse (CA209037)

	Nivolumab (n = 120)	Chimiothérapie (n = 47)
Réponse objective confirmée (IRRC)	38 (31,7 %)	5 (10,6 %)
(IC 95 %)	(23,5 ; 40,8)	(3,5 ; 23,1)
Réponse complète (RC)	4 (3,3 %)	0
Réponse partielle (RP)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Maladie stable (MS)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	Non atteinte	3,6 (Non disponible)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,1 (1,6 ; 7,4)	3,5 (2,1 ; 6,1)

Les données disponibles indiquent que le début de l'effet du nivolumab est retardé de telle sorte que le bénéfice du nivolumab sur la chimiothérapie peut prendre 2-3 mois.

Analyse actualisée (24 mois de suivi) :

Parmi tous les patients randomisés, l'ORR était de 27,2 % (IC 95 % : 22,0 ; 32,9) dans le groupe nivolumab et de 9,8 % (IC 95 % : 5,3 ; 16,1) dans le groupe chimiothérapie. Les durées médianes de réponse étaient de 31,9 mois (de 1,4⁺ à 31,9) et de 12,8 mois (de 1,3⁺ à 13,6⁺), respectivement. Le HR de la SSP pour le nivolumab par rapport à chimiothérapie était de 1,03 (IC 95 % : 0,78 ; 1,36). L'ORR et la SSP ont été évalués par l'IRRC à l'aide des critères RECIST, version 1.1.

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le nivolumab et la chimiothérapie lors de l'analyse finale de SG. L'analyse primaire de SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements ultérieurs, dont 54 patients (40,6 %) du bras chimiothérapie ayant reçu un traitement par anti-PD1 par la suite. La SG peut être biaisée par le taux de sortie d'étude, le déséquilibre des traitements ultérieurs et les différences dans les facteurs à l'inclusion. Davantage de patients dans le bras nivolumab présentaient des facteurs pronostiques défavorables (taux élevé de LDH et métastases cérébrales) que dans le bras chimiothérapie.

- Efficacité selon le statut BRAF :

  Les réponses objectives au nivolumab (selon la définition du co-critère primaire) ont été observées chez les patients présentant un mélanome avec ou sans mutation BRAF. Les ORR dans le sous-groupe de patients mutés BRAF étaient de 17 % (IC 95 % : 8,4 ; 29,0) pour le nivolumab et de 11 % (IC 95 % : 2,4 ; 29,2) pour la chimiothérapie, et dans le sous-groupe de patients BRAF sauvages, ils étaient de 30 % (IC 95 % : 24,0 ; 36,7) et de 9 % (IC 95 % : 4,6 ; 16,7), respectivement.

  Les HR de la SSP pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 1,58 (IC 95 % : 0,87 ; 2,87) chez les patients mutés BRAF et de 0,82 (IC 95 % : 0,60 ; 1,12) chez les patients BRAF sauvages. Les HR de SG pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 1,32 (IC 95 % : 0,75 ; 2,32) chez les patients BRAF mutés et de 0,83 (IC 95 % : 0,62 ; 1,11) chez les patients BRAF sauvages.

- Efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 :

  Les réponses objectives au nivolumab ont été observées indépendamment de l'expression tumorale de PD-L1. Le rôle de ce biomarqueur (expression tumorale de PD-L1) n'a toutefois pas été complètement élucidé.

  Chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était ⩾ 1 %, l'ORR était de 33,5 % pour le nivolumab (n = 179 ; IC 95 % : 26,7 ; 40,9) et de 13,5 % pour la chimiothérapie (n = 74 ; IC 95 % : 6,7 ; 23,5). Chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %, l'ORR selon l'IRRC était de 13,0 % (n = 69 ; IC 95 % : 6,1 ; 23,3) et de 12,0 % (n = 25 ; IC 95 % : 2,5 ; 31,2), respectivement.

  Les HR de SSP pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 0,76 (IC 95 % : 0,54 ; 1,07) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était ⩾1 % et de 1,92 (IC 95 % : 1,05 ; 3,5) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %.

  Les HR de SG pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 0,69 (IC 95 % : 0,49 ; 0,96) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était ⩾ 1 % et de 1,52 (IC 95 % : 0,89 ; 2,57) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %.

Ces analyses de sous-groupes doivent être interprétées avec prudence compte tenu du faible effectif des sous-groupes et de l'absence de différence statistiquement significative en termes de SG dans l'ensemble de la population randomisée.

Etude de phase 1 d'escalade de dose en ouvert (MDX1106-03) :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude d'escalade de dose de phase 1, en ouvert, dans plusieurs types de tumeurs, incluant le mélanome malin. Parmi les 306 patients précédemment traités inclus dans l'étude, 107 avaient un mélanome et ont reçu du nivolumab à la dose de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, ou 10 mg/kg durant 2 ans maximum. Dans cette population de patients, une réponse objective a été rapportée chez 33 patients (31 %) avec une durée médiane de réponse de 22,9 mois (IC 95 % : 17,0 ; NR). La SSP médiane était de 3,7 mois (IC 95 % : 1,9 ; 9,3). La SG médiane était de 17,3 mois (IC 95 % : 12,5 ; 37,8), et les taux estimés de SG étaient de 42 % (IC 95 % : 32 ; 51) à 3 ans, de 35 % (IC 95 % : 26 ; 44) à 4 ans, et de 34 % (IC 95 % : 25 ; 43) à 5 ans (suivi minimum de 45 mois).

Étude de phase 3 randomisée avec nivolumab en association à l'ipilimumab ou avec nivolumab en monothérapie vs l'ipilimumab en monothérapie (CA209067) :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab en association à l'ipilimumab ou du nivolumab et l'ipilimumab en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209067). Les différences entre les deux groupes contenant du nivolumab ont été évaluées de façon descriptive. L'étude a inclus des patients adultes avec un mélanome non résécable confirmé de stade III ou de stade IV. Les patients devaient avoir un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur pour un mélanome non résécable ou métastatique ont été inclus. Un traitement adjuvant ou néo-adjuvant antérieur était autorisé s'il était terminé au moins 6 semaines avant la randomisation. Les patients avec une maladie auto-immune active, un mélanome oculaire/uvéal, ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude.

Un total de 945 patients ont été randomisés pour recevoir soit du nivolumab en association à l'ipilimumab (n = 314), nivolumab en monothérapie (n = 316), ou ipilimumab en monothérapie (n = 315). Les patients dans le bras d'association ont reçu du nivolumab à la dose de 1 mg/kg sur 60 minutes et de l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg sur 90 minutes, administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab à la dose de 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines. Les patients dans le bras de nivolumab en monothérapie ont reçu nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients dans le bras comparateur ont reçu ipilimumab à la dose de 3 mg/kg et le placebo correspondant au nivolumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi du placebo toutes les 2 semaines. La randomisation était stratifiée selon l'expression de PD-L1 (⩾ 5 % *vs* < 5 % d'expression sur la membrane de la cellule tumorale), le statut BRAF et le stade métastatique d'après le système des stades de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées 12 semaines après la randomisation, puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et toutes les 12 semaines par la suite. Les co-critères principaux d'évaluation étaient la survie sans progression et la SG. L'ORR et la durée de réponse étaient également évalués. Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les trois bras de traitement. L'âge médian était de 61 ans (de 18 à 90 ans), 65 % des patients étaient des hommes et 97 % étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG était de 0 (73 %) ou 1 (27 %).La majorité des patients (93 %) avait une maladie à un stade IV selon l'AJCC ; 58 % avaient un stade métastatique M1c à l'entrée dans l'étude. Vingt-deux pour cent des patients avaient reçu un traitement adjuvant antérieur. Trente-deux pour cent des patients présentaient un mélanome avec une mutation BRAF positive ; 26,5 % des patients avaient ⩾ 5 % d'expression de PD-L1 sur la membrane de la cellule tumorale. Quatre pour cent de patients présentaient des antécédents de métastases cérébrales, et 36 % des patients présentaient un niveau de LDH à l'inclusion plus important que la LSN à l'entrée de l'étude. Parmi les patients avec une expression tumorale quantifiable de PD-L1, la distribution des patients était comparable entre les trois groupes de traitement. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Le suivi minimum était de 18 mois. Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de cette analyse. Les résultats de SSP sont présentés dans la figure 2 (toute la population randomisée), la figure 3 (au seuil de 5 % d'expression de PD-L1) et la figure 4 (au seuil de 1 % d'expression de PD-L1). Les réponses sont synthétisées dans le tableau 5.

Figure 2 : Survie sans progression (CA209067)

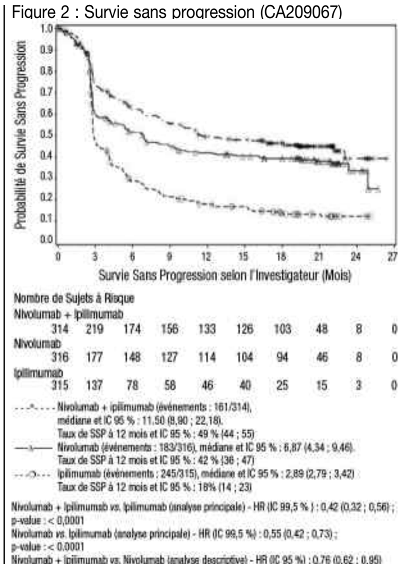

Figure 3 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5 % (CA209067)

Expression de PD-L1 < 5 % :

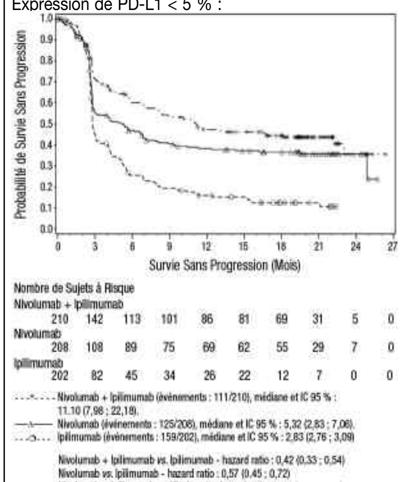

Expression de PD-L1 > 5 % :

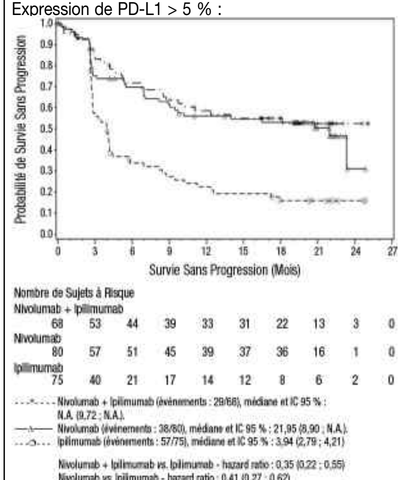

Figure 4 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1 % (CA209067)

Expression de PD-L1 < 1 % :

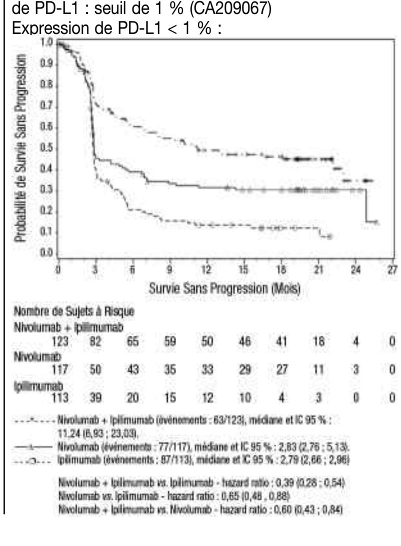

Expression de PD-L1 > 1 % :

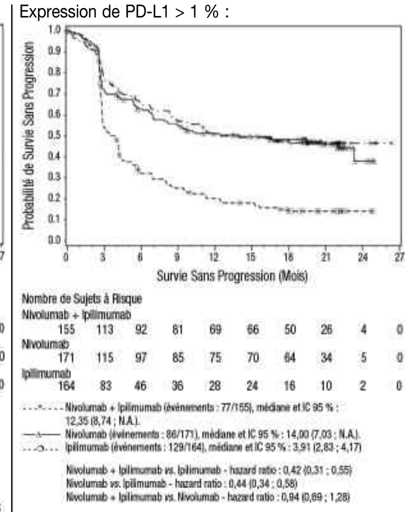

Tableau 5 : Réponse objective (CA209067)

	Nivolumab + ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	Ipilimumab (n = 315)
Réponse objective	181 (58 %)	138 (44 %)	60 (19 %)
- (IC 95 %)	(52,0 ; 63,2)	(38,1 ; 49,3)	(14,9 ; 23,8)
- Odds ratio (*vs* ipilimumab)	6,09	3,40	
- (IC 99,5 %)	(3,59 ; 10,33)	(2,02 ; 5,72)	
- p-value	< 0,0001	< 0,0001	
Réponse complète (RC)	38 (12 %)	31 (10 %)	7 (2 %)
Réponse partielle (RP)	143 (46 %)	107 (34 %)	53 (17 %)
Maladie stable (MS)	41 (13 %)	33 (10 %)	69 (22 %)
Durée médiane de réponse			
Mois (intervalle)	Non atteint (0⁺-24⁺)	22,3 (0⁺-23⁺)	14,4 (1,4-22,3⁺)
ORR (IC 95 %) par niveau d'expression tumorale de PD-L1			
< 5 %	55 % (47,8 ; 61,6) n = 210	41 % (34,6 ; 48,4) n = 208	18 % (12,8 ; 23,8) n = 202
⩾ 5 %	72 % (59,9 ; 82,3) n = 68	58 % (45,9 ; 68,5) n = 80	21 % (12,7 ; 32,3) n = 75
< 1 %	52 % (42,8 ; 61,1) n = 123	33 % (24,9 ; 42,6) n = 117	19 % (11,9 ; 27,0) n = 113
⩾ 1 %	65 % (56,4 ; 72,0) n = 155	54 % (46,6 ; 62,0) n = 171	19 % (13,2 ; 25,7) n = 164

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré un bénéfice en SSP significatif et un ORR plus important comparé à l'ipilimumab seul, et les résultats de SSP et d'ORR observés à 12 mois de suivi ont été systématiquement démontrés entre les sous-groupes de patients, incluant le statut de performance ECOG à l'inclusion, le statut BRAF, le stade métastatique, l'âge, l'historique en termes de métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion.

Parmi les 128 patients qui ont arrêté le nivolumab en association à l'ipilimumab pour cause d'effets indésirables, la SSP médiane était de 16,7 mois (IC 95 % : 10,2 ; NA) et l'ORR était de 69 % (88/128) avec 15 % (19/128) atteignant une réponse complète.

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré des taux de réponse objective plus importants qu'avec l'ipilimumab, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1. Les ORR étaient plus élevés pour l'association du nivolumab et de l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie pour tous les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 (tableau 5). Les durées médianes de réponse pour les patients avec un niveau d'expression tumorale de PD-L1 ⩾ 5 % n'ont pas été atteintes (de 0⁺-22,3 mois⁺) dans le bras en association, 20,8 mois (de 2,8 à 20,8 mois) dans le bras nivolumab en monothérapie et non atteintes (de 1,4 à 19,9 mois⁺) dans le bras ipilimumab. Pour l'expression tumorale de PD-L1 < 5 %, les durées médianes de réponses n'ont pas été atteintes (de 0⁺ à 24 mois⁺) dans le bras en association, 22,3 mois (de 0⁺ à 23 mois⁺) dans le bras nivolumab en monothérapie et 18,2 mois (de 1,4 à 19,8 mois⁺) dans le bras ipilimumab en monothérapie. Aucun seuil pour l'expression de PD-L1 ne peut être établi de manière fiable en considérant les critères pertinents de réponse tumorale et de SSP. Les résultats des analyses *post hoc*, exploratoires multivariées, indiquent que d'autres caractéristiques du patient et de la tumeur (par exemple le statut de performance ECOG, le stade métastatique, le stade AJCC, le sexe, la région et la LDH à l'inclusion) peuvent contribuer aux résultats cliniques.

Efficacité par statut BRAF : Les patients avec une mutation BRAF[V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu du nivolumab en association à l'ipilimumab présentaient une SSP médiane de

15,5 mois (IC 95 % : 8,0 ; NA) et 11,3 mois (IC 95 % : 8,3 ; 22,2), et un ORR de 66,7 % (IC 95 % : 56,6 ; 75,7 ; n = 102) et 53,3 % (IC 95 % : 46,3 ; 60,2 ; n = 212), respectivement, alors que ceux ayant reçu du nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,6 mois (IC 95 % : 2,8 ; 9,3) et 7,1 mois (IC 95 % : 4,9 ; 14,3), et un ORR de 36,7 % (IC 95 % : 27,2 ; 47,1 ; n = 98) et 46,8 % (IC 95 % : 40,0 ; 53,6 ; n = 218), respectivement.

Étude de phase 2 randomisée avec le nivolumab en association à l'ipilimumab et l'ipilimumab (CA209069) : L'étude CA209069 était une étude randomisée, de phase 2, en double-aveugle comparant l'association de nivolumab et d'ipilimumab avec l'ipilimumab seul chez 142 patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) avec des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude CA209067 et l'analyse principale chez les patients atteints d'un mélanome de type BRAF sauvage (77 % des patients). L'ORR évalué par l'investigateur était de 61 % (IC 95 % : 48,9 ; 72,4) dans le bras en association (n = 72) *versus* 11 % (IC 95 % : 3,0 ; 25,4) pour le bras ipilimumab (n = 37). Les taux estimés de SG à 12 et 18 mois étaient de 79 % (IC 95 % : 67 ; 87) et 73 % (IC 95 % : 61 ; 82), respectivement pour l'association et 62 % (IC 95 % : 44 ; 75) et 56 % (IC 95 % : 39 ; 70), respectivement pour l'ipilimumab.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules :

CBNPC de type épidermoïde :

Étude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209017) :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209017). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant ou après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant une maladie auto-immune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales actives ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si, 2 semaines au moins avant l'inclusion, leur état neurologique était revenu à l'état initial, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes ou soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie (< 10 mg par jour de prednisone ou équivalents).

Un total de 272 patients ont été randomisés pour recevoir soit du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg (n = 135) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, soit docétaxel (n = 137) à la posologie de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées selon les critères RECIST, version 1.1, neuf semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines. Le critère principal était la SG. Les principaux critères secondaires de l'efficacité étaient l'ORR et la SPP évalués par les investigateurs. L'amélioration des symptômes et de l'état de santé général ont été évalués en utilisant le score LCSS (*Lung Cancer Symptom Score*), l'indice moyen de pénibilité des symptômes et l'échelle visuelle analogique EQ-5D (EQ-VAS), respectivement.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge moyen était de 63 ans (de 39 à 85 ans), dont 44 % ⩾ 65 ans et 11 % ⩾ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (93 %) et de sexe masculin (76 %). Trente-et-un pour cent avaient pour meilleure réponse au traitement antérieur le plus récent une progression de la maladie, et 45 % ont reçu du nivolumab dans les 3 mois suivant la fin de leur traitement antérieur le plus récent. Le statut de performance ECOG était de 0 (24 %) ou 1 (76 %).

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la figure 5.

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209017)

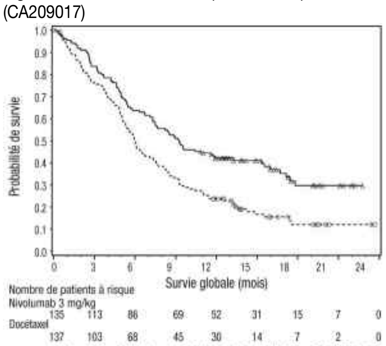

Le bénéfice observé en SG a été démontré de façon constante entre les sous-groupes de patients. Un bénéfice en survie a été observé indépendamment du statut PD-L1 positif ou négatif de la tumeur (seuils d'expression membranaire tumorale de 1 %, 5 % ou 10 %). Cependant, le rôle de ce biomarqueur (expression tumorale de PD-L1) n'a pas été complètement élucidé. Avec un suivi minimum de 24,2 mois, le bénéfice en SG demeure toujours démontré entre les sous-groupes.

L'étude CA209017 incluait un nombre limité de patients âgés de ⩾ 75 ans (11 dans le groupe nivolumab et 18 dans le groupe docétaxel). Le nivolumab a montré moins d'effet en valeur numérique sur SG (HR : 1,85 ; IC 95 % : 0,76 ; 4,51), SSP (HR : 1,76 ; IC 95 % : 0,77 ; 4,05) et ORR (9,1 % *vs* 16,7 %). En raison de la petite taille de l'échantillon, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité (CA209017)

	Nivolumab (n = 135)	Docétaxel (n = 137)
Analyse principale Suivi minimum : 10,6 mois		
Survie globale		
Événements	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
- Hazard ratio	0,59	
- IC 96,85 %	(0,43 ; 0,81)	
- p-value	0,0002	
Médiane (IC 95 %) mois	9,23 (7,33 ; 13,27)	6,01 (5,13 ; 7,33)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	42,1 (33,7 ; 50,3)	23,7 (16,9 ; 31,1)
Réponse objective confirmée	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
- (IC 95 %)	(13,6 ; 27,7)	(4,6 ; 14,8)
- Odds ratio (IC 95 %)	2,64 (1,27 ; 5,49)	
- p-value	0,0083	
Réponse complète (RC)	1 (0,7 %)	0
Réponse partielle (RP)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Maladie stable (MS)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	Non atteint (2,9 ; 20,5$^+$)	8,4 (1,4$^+$; 15,2$^+$)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,2 (1,6 ; 11,8)	2,1 (1,8 ; 9,5)
Survie sans progression		
Événements	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
- Hazard ratio	0,62	
- IC 95 %	(0,47 ; 0,81)	
- p-value	< 0,0004	
Médiane (IC 95 %) (mois)	3,48 (2,14 ; 4,86)	2,83 (2,10 ; 3,52)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	20,8 (14,0 ; 28,4)	6,4 (2,9 ; 11,8)
Analyse actualisée Suivi minimum : 24,2 mois		
Survie globale[a]		
- Événements	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
- Hazard ratio	0,62	
- IC 95 %	(0,47 ; 0,80)	
- Taux (IC 95 %) à 24 mois	22,9 (16,2 ; 30,3)	8 (4,3 ; 13,3)
Réponse objective confirmée	20,0 %	8,8 %
(IC 95 %)	(13,6 ; 27,7)	(4,6 ; 14.8)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	25,2 (2,9 - 30,4)	8,4 (1,4$^+$; 18,0$^+$)
Survie sans progression		
Taux (IC 95%) à 24 mois	15,6 (9,7 ; 22,7)	Tous les patients avaient soit progressé, soit étaient censurés ou perdus de vue

a) Six patients (4 %) randomisés dans le bras docétaxel ont été autorisés à recevoir à un moment donné un traitement par nivolumab.

"$^+$" indique une donnée censurée.

Le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie, mesuré par le score LCSS (*Lung Cancer Symptom Score*), était similaire entre le bras nivolumab (18,5 %) et le bras docétaxel (21,2 %). La moyenne EQ-VAS a augmenté au fil du temps pour les deux groupes de traitement, suggérant un meilleur état de santé global pour les patients restant sous traitement.

Étude de phase 2 monobras (CA209063) :

L'étude CA209063 monobras, en ouvert, a été menée chez 117 patients avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après au moins deux lignes de traitement ; par ailleurs, les critères d'inclusion étaient similaires à ceux appliqués dans l'étude CA209017. Le nivolumab 3 mg/kg a montré un taux de réponse global de 14,5 % (IC 95 % : 8,7 à 22,2 %), une survie globale médiane de 8,21 mois (IC 95 % : 6,05 à 10,9 mois) et une PFS médiane de 1,87 mois (IC 95 % : 1,77 à 3,15 mois). La PFS a été mesurée selon les critères RECIST, version 1.1. Le taux de survie estimé à 1 an était de 41 %.

CBNPC de type non-épidermoïde :

Étude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209057) :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CBNPC de type non-épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209057). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, dont la maladie avait progressé pendant ou après un traitement antérieur par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine pouvant inclure un traitement de maintenance. Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation de ALK. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant une maladie auto-immune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales actives ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si 2 semaines au moins avant l'inclusion leur état neurologique était revenu à l'état initial, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes ou soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie à une dose de < 10 mg par jour de prednisolone ou équivalents.

Un total de 582 patients ont été randomisés pour recevoir, soit du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg administré sur 60 minutes par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (n = 292), soit du docétaxel à la posologie de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines (n = 290). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les évaluations tumorales ont été réalisées selon les critères RECIST, version 1.1. Le critère principal était la SG. Les principaux critères secondaires de l'efficacité étaient l'ORR et la SSP évalués par les investigateurs. Des analyses supplémentaires en sous-groupes pré-spécifiées ont été menées pour évaluer l'efficacité de l'expression tumorale de PD-L1 aux niveaux prédéfinis de 1 %, 5 % et 10 %. Une évaluation en fonction des intervalles discrets d'expression de PD-L1 n'a pas été incluse dans les analyses pré-spécifiées en raison de la petite taille des échantillons dans les intervalles.

Des échantillons de tissu tumoral prélevés avant le début de traitement ont été systématiquement recueillis avant la randomisation afin d'effectuer des analyses pré-planifiées de l'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

L'âge médian était de 62 ans (de 21 à 85 ans), dont 34 % ⩾ 65 ans et 7 % ⩾ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (92 %) et de sexe masculin (55 %). Le statut de performance ECOG était de 0 (31 %) ou 1 (69 %). 79 % des patients étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs.

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la figure 6.

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209057)

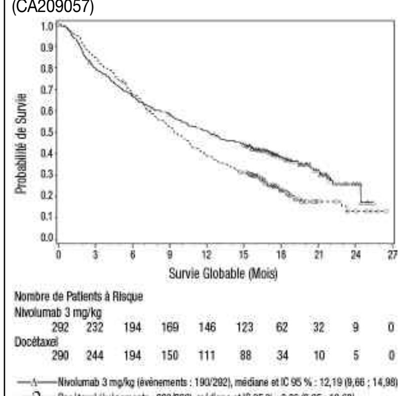

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients ayant reçu du nivolumab comparé à ceux ayant reçu du docétaxel lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée après l'observation de 413 événements (93 % du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale). Les résultats d'efficacité sont montrés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité (CA209057)

	Nivolumab (n = 292)	Docétaxel (n = 290)
Analyse intermédiaire pré-spécifiée Suivi minimum : 13,2 mois		
Survie globale		
Événements	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
- Hazard ratio[a]	0,73	
- IC 95,92 %	(0,59 ; 0,89)	
- p-value[b]	0,0015	
Médiane (IC 95 %) mois	12,19 (9,66 ; 14,98)	9,36 (8,05 ; 10,68)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	50,5 (44,6 ; 56,1)	39,0 (33,3 ; 44,6)
Réponse objective confirmée	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
- (IC 95 %)	(14,8 ; 24,2)	(8,8 ; 16,8)
- Odds ratio (IC 95 %)	1,68 (1,07 ; 2,64)	
- p-value	0,0246	
Réponse complète (RC)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Réponse partielle (RP)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Maladie stable (MS)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	17,15 (1,8 ; 22,6$^+$)	5,55 (1,2$^+$; 15,2$^+$)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,10 (1,2 ; 8,6)	2,61 (1,4 ; 6,3)
Survie sans progression		
Événements	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
- Hazard ratio	0,92	
- IC 95 %	(0,77 ; 1,11)	
- p-value	0,3932	
Médiane (IC 95 %) (mois)	2,33 (2,17 ; 3,32)	4,21 (3,45 ; 4,86)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	18,5 (14,1 ; 23,4)	8,1 (5,1 ; 12,0)
Analyse actualisée Suivi minimum : 24,2 mois		
Survie globale[c]		
Evénements	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
- Hazard ratio[a]	0,75	
- IC 95 %	(0,63 ; 0,91)	
Taux (IC 95 %) à 24 mois	28,7 (23,6 ; 34,0)	15,8 (11,9 ; 20,3)
Réponse objective confirmée	19,2 %	12,4 %
(IC 95 %)	(14,8 ; 24,2)	(8,8 ; 16,8)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	17,2 (1,8 - 33,7$^+$)	5,6 (1,2$^+$; 16,8)
Survie sans progression		
Taux (IC 95 %) à 24 mois	11,9 (8,3 ; 16,2)	1,0 (0,2 ; 3,3)

a) Dérivé d'un modèle de risque stratifié proportionnel.

b) La valeur de p est dérivée d'un test stratifié du log-rank par traitement antérieur d'entretien et par ligne de traitement ; le niveau seuil d'efficacité significatif selon O'Brien-Fleming est de 0,0408.

c) Seize patients (6 %) randomisés dans le bras docétaxel ont été autorisés à recevoir à un moment donné un traitement par nivolumab.

"$^+$" indique une donnée censurée.

Une expression tumorale quantifiable de PD-L1 a été mesurée chez 79 % des patients dans le groupe nivolumab et 77 % des patients dans le groupe docétaxel. Les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 étaient comparables entre les deux groupes de traitement (nivolumab *vs* docétaxel) à chaque niveau prédéfini d'expression tumorale de PD-L1, ⩾ 1 % (53 % *vs* 55 %), ⩾ 5 % (41 % *vs* 38 %), ou ⩾ 10 % (37 % *vs* 35 %).

Les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 parmi les niveaux d'expression prédéfinis ont montré une plus grande probabilité d'amélioration de la survie globale dans le groupe nivolumab comparé au docétaxel, alors que la survie était similaire au docétaxel chez les patients présentant une absence ou une expression tumorale faible de PD-L1. En terme d'ORR, l'augmentation de l'expression de PD-L1 était associée à un ORR plus important. De façon comparable à la population globale, la durée médiane de réponse était augmentée avec le nivolumab *versus* le docétaxel pour les patients sans expression de PD-L1 (18,3 mois *vs* 5,6 mois) et pour les patients avec une expression de PD-L1 (16,0 mois *vs* 5,6 mois).

Le tableau 8 résume les résultats d'ORR et de SG selon l'expression tumorale de PD-L1.

Tableau 8 : ORR et SG selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209057)

Expression de PD-L1	Nivolumab	Docétaxel	
	ORR selon l'expression tumorale de PD-L1 Suivi minimum : 13,2 mois		**Odds Ratio (IC 95 %)**
< 1 %	10/108 (9,3 %) IC 95 % : 4,5 ; 16,4	15/101 (14,9 %) IC 95 % : 8,6 ; 23,3	0,59 (0,22 ; 1,48)
⩾ 1 %	38/123 (30,9 %) IC 95 % : 22,9 ; 39,9	15/123 (12.2 %) IC 95 % : 7,0 ; 19,3	3,22 (1,60 ; 6,71)
⩾ 1 % à < 10 %[a]	6/37 (16,2 %) IC 95 % : 6,2 ; 32,0	5/44 (11,4 %) IC 95 % : 3,8 ; 24,6	1,51 (0,35 ; 6,85)
⩾ 10 % à < 50 %[a]	5/20 (25,0 %) IC 95 % : 8,7 ; 49,1	7/33 (21,2 %) IC 95 % : 9,0 ; 38,9	1,24 (0,26 ; 5,48)
⩾ 50 %[a]	27/66 (40,9 %) IC 95 % : 29,0 ; 53,7	3/46 (6,5 %) IC 95 % : 1.4 ; 17.9	9,92 (2,68 ; 54,09)

	SG selon l'expression tumorale de PD-L1 Suivi minimum : 13,2 mois Nombre d'événements (nombre de patients)		Hazard Ratio non stratifié (IC 95 %)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66 ; 1,24)
⩾ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43 ; 0,82)
⩾ 1 % à < 10 %[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79 ; 2,24)
⩾ 10 % à < 50 %[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30 ; 1,23)
⩾ 50 %[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20 ; 0,53)
	Analyse actualisée Suivi minimum : 24,2 mois		
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67 ; 1,22)
⩾ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47 ; 0,83)

a) Analyse *post hoc* ; les résultats doivent être interprétés avec précaution car les tailles des sous-groupes d'échantillon sont petites, et au moment de l'analyse, le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx n'était pas analytiquement validé aux niveaux d'expression de 10 % et 50 %.

Une plus grande proportion de patients est décédée au cours des 3 premiers mois dans le bras nivolumab (59/292, 20,2 %) comparé au bras docétaxel (44/290, 15,2 %). Les résultats d'une analyse *post hoc*, exploratoire multivariée, ont indiqué que les patients traités par nivolumab présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive, associé à une absence ou une plus faible expression tumorale de PD-L1 (par exemple < 50 %), pourraient présenter un risque plus élevé de décès dans les 3 premiers mois.

Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice en survie comparé au docétaxel n'a pas été démontré chez les patients n'ayant jamais fumé ou pour lesquels les tumeurs présentant des mutations activatrices de l'EGFR ; cependant, en raison du petit nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Carcinome à Cellules Rénales :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CCR avancé avec une composante à cellules claires ont été évaluées dans une étude de Phase 3, randomisée, en ouvert (CA209025). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant ou après 1 ou 2 traitements anti-angiogéniques antérieurs et pas plus de 3 traitements systémiques antérieurs au total. Les patients devaient avoir un Score de Performance de Karnofsky (KPS) ⩾ 70 %. Cette étude a inclus des patients indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des antécédents ou ayant des métastases cérébrales, ayant reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), ayant une maladie auto-immune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude clinique.

Un total de 821 patients ont été randomisés pour recevoir soit du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg (n = 410) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines, soit évérolimus (n = 411) à la posologie de 10 mg par jour, administré par voie orale. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les premières évaluations tumorales ont été réalisées 8 semaines après la randomisation et ont été poursuivies toutes les 8 semaines au cours de la première année, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression ou arrêt du traitement, selon ce qui survient le plus tard. Les évaluations tumorales ont été poursuivies après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression. Le traitement au-delà de la progression initiale évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST, version 1.1, était autorisé tant que, selon le jugement de l'investigateur, le patient avait un bénéfice clinique et tolérait le traitement à l'étude. Le critère principal était la SG. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la SSP évaluées par l'investigateur.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge médian était de 62 ans (de 18 à 88 ans), dont 40 % ⩾ 65 ans et 9 % ⩾ 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (75 %) et de type caucasien (88 %), l'ensemble des groupes à risque du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) étaient représentés, et 34 % et 66 % des patients avaient un score KPS compris entre 70 et 80 % et entre 90 et 100 %, respectivement. La majorité des patients (72 %) avaient reçu une ligne de traitement anti-angiogénique antérieure. La durée médiane entre le diagnostic initial et la randomisation était de 2,6 ans dans les 2 groupes nivolumab et évérolimus. La durée médiane de traitement était 5,5 mois (de 0 à 29,6 mois⁺) chez les patients traités par nivolumab et 3,7 mois (de 6 jours à 25,7 mois⁺) chez les patients traités par évérolimus. Le nivolumab a été poursuivi au-delà de la progression chez 44 % des patients.

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la figure 7.

Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209025)

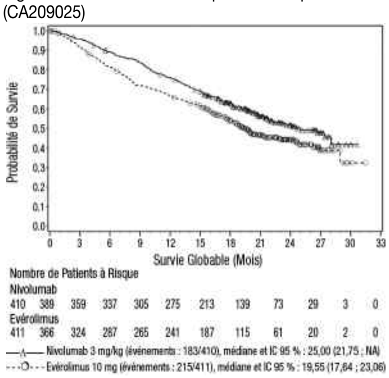

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients ayant reçu du nivolumab comparé à ceux ayant reçu évérolimus lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée, après l'observation de 398 événements (70 % du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale) (tableau 9 et figure 7). Un bénéfice en terme de SG a été observé indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 de la tumeur.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité (CA209025)

	Nivolumab (n = 410)	Évérolimus (n = 411)
Survie globale		
Événements	183 (45 %)	215 (52 %)
- Hazard ratio	0,73	
- IC 98,52 %	(0,57 ; 0,93)	
- p-value	0,00018	
Médiane (IC 95 %)	25,0 (21,7 ; NE)	19,6 (17,6 ; 23,1)
Taux (IC 95 %) à 6 mois	89,2 (85,7 ; 91,8)	81,2 (77,0 ; 84,7)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	76,0 (71,5 ; 79,9)	66,7 (61,8 ; 71,0)
Réponse objective confirmée	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
- (IC 95 %)	(21,0 ; 29,6)	(3,4 ; 8,0)
- Odds ratio (IC 95 %)	5,98 (3,68 ; 9,72)	
- p-value	< 0,0001	
Réponse complète (RC)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Réponse partielle (RP)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Maladie stable (MS)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	11,99 (0,0 - 27,6⁺)	11,99 (0,0⁺ - 22,2⁺)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	3,5 (1,4 - 24,8)	3,7 (1,5 - 11,2)
Survie sans progression		
Événements	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
- Hazard ratio	0,88	
- IC 95 %	(0,75 ; 1,03)	
- p-value	0,1135	
Médiane (IC 95 %) (mois)	4,6 (3,71 ; 5,39)	4,4 (3,71 ; 5,52)

"⁺" indique une donnée censurée.
NE = Non Estimable.

Le délai médian de survenue de la réponse objective était de 3,5 mois (de 1,4 à 24,8 mois) après le début du traitement par nivolumab. Quarante-neuf (47,6 %) répondeurs avaient des réponses en cours avec une durée allant de 0,0 à 27,6 mois⁺.

La survie globale pouvait être accompagnée d'une amélioration avec le temps des symptômes liés à la maladie et de la qualité de vie (Quality of Life = QoL) non spécifique à la maladie évaluée par les échelles valides et fiables de FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) et EuroQoL EQ-5D. L'amélioration apparemment significative des symptômes (MID = 2 points de changement dans le score de FKSI-DRS ; p < 0,001) et le délai jusqu'à amélioration (HR = 1,66 (1,33 ; 2,08), p < 0,001) étaient significativement meilleurs pour les patients du bras nivolumab. Bien que les patients des deux bras de l'étude aient reçu un traitement actif, les données de QoL doivent être interprétées dans le contexte d'une étude en ouvert et par conséquent être prises avec précaution.

Lymphome de Hodgkin classique :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une GCSA (greffe de cellules souches autologue) et un traitement par brentuximab vedotin ont été évaluées dans deux études multicentriques, en ouvert, monobras (CA209205 et CA209039).

L'étude CA209205 est une étude de phase 2 en cours, en ouvert, multicohorte, monobras avec nivolumab dans le LHc. La cohorte B a inclus 80 patients ayant reçu nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines, après une GCSA ou un traitement par brentuximab vedotin. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après le début du traitement et poursuivies jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Le critère principal d'efficacité était l'ORR évalué par un IRRC. Des critères d'efficacité supplémentaires incluaient la durée de réponse.

L'étude CA209039 était une étude de phase 1b, en ouvert, multicentrique, d'escalade de dose et à doses multiples de nivolumab dans des hémopathies malignes en rechute/réfractaires, incluant 23 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique traités par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie ; parmi ceux-ci, 15 patients ont reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin comme traitement de secours après une GCSA, similaires à la cohorte B de l'étude CA209205. Les premières évaluations tumorales ont été réalisées 4 semaines après le début du traitement et poursuivies par la suite jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Les évaluations de l'efficacité incluaient l'ORR évalué par l'investigateur, rétrospectivement évalué par un IRRC, et la durée de réponse.

Les données des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205 et des 15 patients de l'étude CA209039 ayant reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin après une GCSA ont été intégrées. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux études (voir le tableau 10 ci-dessous).

Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte B de l'étude CA209205 et l'étude CA209039

	Cohorte B de l'étude CA209205 et l'étude CA209039 (n = 95)	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 (n = 80)	Etude CA209039 (n = 15)
Age médian, en année (intervalle)	37,0 (18-72)	37,0 (18-72)	40,0 (24-54)
Sexe	61 (64 %) M / 34 (36 %) F	51 (64 %) M / 29 (36 %) F	10 (67 %) M / 5 (33 %) F
Statut ECOG			
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)
⩾ 5 lignes de traitement systémique antérieur	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)
GCSA antérieure			
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)
⩾ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)
Médiane en nombre d'années entre la greffe la plus récente et la première dose de traitement à l'étude (min-max)	3,5 (0,2-19,0)	3,4 (0,2-19,0)	5,6 (0,5-15,0)

a) 18/80 (25 %) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205 ont présenté des symptômes B à l'inclusion.

L'efficacité dans les deux études a été évaluée par le même IRRC. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin classique en rechute/réfractaire

	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 et l'étude CA209039 (n = 95)	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 (n = 80)	Etude CA209039 (n = 15)
Taux de réponse objective ; (IC 95 %)	63 (66 %) ; (56 ; 76)	54 (68 %) ; (56 ; 78)	9 (60 %) ; (32 ; 84)
Taux de Réponse complète ; (IC 95 %)	6 (6 %) ; (2 ; 13)	6 (8 %) ; (3 ; 16)	0 (0 %) ; (0 ; 22)
Taux de Réponse Partielle ; (IC 95 %)	57 (60 %) ; (49 ; 70)	48 (60 %) ; (48 ; 71)	9 (60 %) ; (32 ; 84)
Maladie stable, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Durée médiane de réponse (mois)[b]	13,1	13,1	12,0
(IC 95 %)	(9,5-NE)	(8,7-NE)	(1,8-NE)
Min, Max	0,0⁺-23,1⁺	0,0⁺-14,2⁺	1,8-23,1⁺
Délai médian de réponse (mois)	2,0	2,1	0,8
Min, Max	0,7-11,1	1,6-11,1	0,7-4,1
Durée médiane de suivi (mois)	15,8	15,4	21,9
Intervalle (mois)	(1,9-27,6)	(1,9-18,5)	(11,2-27,6)
SSP à 12 mois	57	55	69
(IC 95 %)	(45 ; 68)	(41 ; 66)	(37 ; 88)

a) Le suivi était en cours lors de la soumission des données.
b) Données incertaines en raison de la durée de réponse limitée pour la cohorte B résultant de la censure.

Neuf patients ont reçu une greffe en traitement ultérieur (6 dans l'étude CA209205 et 3 dans l'étude CA209039). Dans une analyse post-hoc des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205, il a été observé que 37 d'entre eux n'ont pas répondu au traitement antérieur par brentuximab vedotin. Parmi ces 37 patients, le traitement par nivolumab a permis d'atteindre un ORR de 59,5 % (22/37). La durée médiane de réponse était de 13,14 mois (13,14 ; N.A) pour les 22 répondeurs au nivolumab n'ayant pas atteint de réponse avec le traitement antérieur par brentuximab vedotin.

Les symptômes B étaient présents à l'inclusion chez 25 % (18/80) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205. Le traitement par nivolumab a provoqué une résolution rapide des symptômes B chez 88,9 % (16/18) des patients avec un délai médian de résolution de 1,9 mois.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou :

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du SCCHN métastatique ou en rechute ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209141). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant le traitement à base de sels de platine ou durant les 6 mois suivant ce traitement et avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Le traitement antérieur à base de sels de platine a été administré soit en adjuvant, soit en néo-adjuvant, au stade primaire, en rechute ou métastatique. Les patients étaient inclus quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur ou le statut d'infection par le papillomavirus humain (HPV). Les patients présentant une maladie auto-immune active, un contexte médical nécessitant une immunosuppression, un carcinome en rechute ou métastatique du nasopharynx ou des glandes salivaires confirmé histologiquement, un carcinome épidermoïde de localisation primitive inconnue ou des lésions dont l'histologie est non épidermoïde (par exemple, un mélanome muqueux), des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial au moins 2 semaines avant l'inclusion, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes ou soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie (< 10 mg par jour de prednisone ou équivalents).

Un total de 361 patients ont été randomisés pour recevoir soit du nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administré par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines, soit un traitement selon le choix de l'investigateur : cetuximab (n = 15) à la dose initiale de 400 mg/m^2 suivi d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m^2 ou methotraxate (n = 52) à une dose hebdomadaire comprise entre 40 et 60 mg/m^2, ou docétaxel (n = 54) à une dose hebdomadaire comprise entre 30 et 40 mg/m^2. La randomisation a été stratifiée selon le traitement antérieur par cetuximab. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales, selon les critères RECIST version 1.1, ont été réalisées 9 semaines après la randomisation et ont été poursuivies par la suite toutes les 6 semaines. La poursuite du traitement après une progression initiale, évaluée par l'investigateur sur la base des critères RECIST, version 1.1, a été autorisée chez les patients recevant nivolumab, si le patient présentait un bénéfice clinique et tolérait le traitement à l'étude, tel que déterminé par l'investigateur. Le critère principal d'efficacité était la SG. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient la PFS et l'ORR évalués par l'investigateur. Des analyses supplémentaires en sous-groupes pré-spécifiées ont été menées pour évaluer l'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 aux seuils prédéfinis de 1 %, 5 % et 10 %.

Des échantillons de tissu tumoral prélevés avant l'étude ont été systématiquement recueillis avant la randomisation afin d'effectuer des analyses pré-planifiées de l'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 60 ans (de 28 à 83 ans), dont 31 % ⩾ 65 ans et 5 % ⩾ 75 ans, 83 % étaient de sexe masculin et 83 % étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (20 %) ou 1 (78 %), 77 % étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs, 90 % présentaient une maladie à un stade IV, 66 % présentaient deux lésions ou plus, 45 %, 34 % et 20 % avaient reçu respectivement 1, 2 ou 3 ou plus lignes de traitements systémiques antérieures, et 25 % étaient positifs au HPV-16

Avec un suivi minimum de 11,4 mois, l'essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients randomisés dans le bras nivolumab par rapport à ceux traités selon le choix de l'investigateur. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées sur la figure 8. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 12.

Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209141)

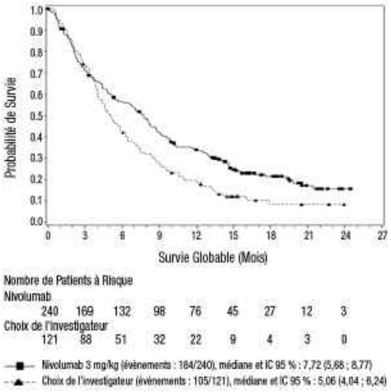

Tableau 12 : Résultats d'efficacité (CA209141)

	Nivolumab (n = 240)	Choix de l'investigateur (n = 121)
Survie globale		
Evénements	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
- Hazard ratio[a]	0,71	
- (IC 95 %)	(0,55 ; 0,90)	
- p-value[b]	0,0048	
Médiane (IC 95 %) (mois)	7,72 (5,68 ; 8,77)	5,06 (4,04 ; 6,24)
Taux (IC 95 %) à 6 mois	56,5 (49,9 ; 62.5)	43,0 (34,0 ; 51,7)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	34,0 (28,0 ; 40,1)	19,7 (13,0 ; 27,3)
Taux (IC 95 %) à 18 mois	21,5 (16,2 ; 27,4)	8,3 (3,6 ; 15,7)
Survie sans progression		
Evénements	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
- Hazard ratio	0,87	
- (IC 95 %)	(0,69 ; 1,11)	
- p-value	0,2597	
Médiane (IC 95 %) (mois)	2,04 (1,91 ; 2,14)	2,33 (1,97 ; 3,12)
Taux (IC 95 %) à 6 mois	21,0 (15,9 ; 26,6)	11,1 (5,9 ; 18,3)
Taux (IC 95 %) à 12 mois	9,5 (6,0 ; 13,9)	2,5 (0,5 ; 7,8)
Réponse objective confirmée[c]	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
- (IC 95 %)	(9,3 ; 18,3)	(2,4 ; 11,6)
- Odds ratio (IC 95 %)	2,49 (1,07 ; 5,82)	
Réponse complète (RC)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Réponse partielle (RP)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Maladie stable (MS)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,1 (1,8 - 7,4)	2,0 (1,9 - 4,6)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	9,7 (2,8 - 20,3⁺)	4,0 (1,5⁺ - 8,5⁺)

a) Dérivé d'un modèle de risque stratifié proportionnel.

b) La valeur de p est dérivée d'un test stratifié du log-rank par traitement antérieur au cetuximab ; le niveau seuil d'efficacité significatif selon O'Brien-Fleming est de 0,0227.

c) Dans le groupe nivolumab, il y avait deux patients avec une réponse complète et sept patients avec une réponse partielle qui présentaient un niveau d'expression tumorale de PD-L1 < 1 %.

Une expression tumorale quantifiable de PD-L1 a été mesurée chez 67 % des patients dans le groupe nivolumab et 82 % des patients dans le groupe traité selon le choix de l'investigateur. Les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 étaient comparables entre les deux groupes de traitement (nivolumab *vs* traitement selon le choix de l'investigateur) à chaque niveau prédéfini d'expression tumorale de PD-L1, ⩾ 1 % (55 % *vs* 62 %), ⩾ 5 % (34 % *vs* 43 %), ou ⩾ 10 % (27 % *vs* 34 %).

Les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 parmi tous les niveaux d'expression prédéfinis ont démontré une plus grande probabilité d'amélioration de la survie globale dans le groupe nivolumab par rapport au groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. L'amplitude du bénéfice de la SG était cohérente selon le niveau d'expression tumorale de PD-L1 ⩾ 1 %, ⩾ 5 % ou ⩾ 10 % (voir Tableau 13).

Tableau 13 : SG selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209141)

Expression de PD-L1	Nivolumab	Choix de l'investigateur	
SG selon l'expression tumorale de PD-L1			
	Nombre d'événements (nombre de patients)		Hazard Ratio non stratifié (IC 95 %)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54 ; 1,29)
⩾ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37 ; 0,77)
⩾ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32 ; 0,80)
⩾ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34 ; 0,95)

Dans une analyse *post hoc* exploratoire utilisant un test non validé, le niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales et le niveau d'expression de PD-L1 des cellules immunitaires liées à la tumeur (CILT) ont été analysés au regard de l'amplitude de l'effet du traitement par nivolumab par rapport au traitement selon le choix de l'investigateur. Cette analyse a montré que, non seulement le niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales, mais également le niveau d'expression de PD-L1 des cellules immunitaires liées à la tumeur (CILT), semblaient être associés au bénéfice de nivolumab par rapport au traitement selon le choix de l'investigateur (voir Tableau 14). En raison du faible nombre de patients dans les sous-groupes et du caractère exploratoire de l'analyse, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Tableau 14 : résultats d'efficacité selon le niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales et des CILT (CA209141)

	Médiane de SG[a] (mois)		Médiane de SSP[a] (mois)	
	HR[b] (IC 95 %)		HR[b] (IC 95 %)	
	Nivolumab	Choix de l'investigateur	Nivolumab	Choix de l'investigateur
PD-L1 ⩾ 1 %, PD-L1 + CILT abondantes[d] (61 Nivolumab, 47 choix de l'investigateur)	9,10	4,60	3,19	1,97
	0,43 (0,28 ; 0,67)		0,48 (0,31 ; 0,75)	
PD-L1 ⩾ 1 %, PD-L1 + CILT rares[d] (27 nivolumab, 14 choix de l'investigateur)	6,67	4,93	1,99	2,04
	0,89 (0,44 ; 1,80)		0,93 (0,46 ; 1,88)	
PD-L1 < 1 %, PD-L1 + CILT abondante[d] (43 nivolumab, 25 choix de l'investigateur)	11,73	6,51	2,10	2,73
	0,67 (0,38 ; 1,18)		0,96 (0,55 ; 1,67)	
PD-L1 < 1 %, PD-L1 + CILT rares[d] (27 nivolumab, 10 choix de l'investigateur)	3,71	4,85	1,84	2,12
	1,09 (0,50 ; 2,36)		1,91 (0,84 ; 4,36)	

	ORR (%)	
	(IC 95 %)[c]	
	Nivolumab	Choix de l'investigateur
PD-L1 ⩾ 1 %, PD-L1 + CILT abondantes[d] (61 Nivolumab, 47 choix de l'investigateur)	19,7	0
	(10,60 ; 31,80)	(0 ; 7,5)
PD-L1 ⩾ 1 %, PD-L1 + CILT rares[d] (27 Nivolumab, 14 choix de l'investigateur)	11,1	7,1
	(2,4 ; 29,2)	(0,2 ; 33,9)
PD-L1 < 1 %, PD-L1 + CILT abondantes[d] (43 Nivolumab, 25 choix de l'investigateur)	18,6	12,0
	(8,4 ; 33,4)	(2,5 ; 31,2)
PD-L1 < 1 %, PD-L1 + CILT rares[d] (27 Nivolumab, 10 choix de l'investigateur)	3,7	10,0
	(< 0,1 ; 19,0)	(0,3 ; 44,5)

a) La SG et la SSP ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

b) Le Hazard Ratio de chaque sous-groupe est dérivé d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme seule covariable.

c) L'intervalle de confiance sur l'ORR a été calculé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

d) Les statuts PD-L1 + CILT du micro-environnement tumoral étaient évalués qualitativement, et caractérisés comme « nombreux »,« intermédiaire », et « rare » sur la base des évaluations d'anatomopathologistes. Les groupes « nombreux » et « intermédiaire » étaient associés pour définir le groupe « abondant ».

Les patients dont le site primitif du cancer évalué par l'investigateur était l'oropharynx, ont été testés pour le HPV (déterminé par immunohistochimie p16 [IHC]). Le bénéfice en survie globale était observé indépendamment du statut HPV (HPV positif : HR = 0,63 ; IC 95 % : 0,38 ; 1,04 ; HPV négatif : HR = 0,64 ; IC 95 % : 0,40 ; 1,03 ; HPV indéterminé : HR = 0,78 ; IC à 95 % : 0,55 ; 1,10).

Les résultats rapportés par les patients (RRP) ont été évalués à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H &N35 et EQ-5D à 3 niveaux. Après plus de 15 semaines de suivi, les patients traités par nivolumab ont montré des RRP stables, tandis que ceux issus du bras de traitement selon le choix de l'investigateur ont montré des baisses significatives dans le fonctionnement (par exemple, physique, rôle, social) et l'état de santé, ainsi qu'une augmentation de la symptomatologie (par exemple, fatigue, dyspnée, perte d'appétit, douleur, problèmes sensoriels, problèmes sociaux). Les données issues des RRP doivent être interprétées avec prudence dans le contexte d'une étude réalisée en ouvert.

Carcinome urothélial :

Etude de phase 2 en ouvert (CA209275) :

La sécurité et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 2, multicentrique, en ouvert et monobras (CA209275).

L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans et plus) qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine dans le cas d'une maladie à un stade avancé ou métastatique, ou qui présentaient une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement néo-adjuvant ou adjuvant par chimiothérapie à base de sels de platine. Ces patients présentaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 et ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des métastases cérébrales ou des métastases leptoméningées actives, une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ont été exclus de l'étude. Les patients qui avaient reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie antérieures avec des métastases hépatiques ont également été exclus.

Au total, 270 patients ayant reçu du nivolumab 3 mg/kg par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, avec un suivi minimum de 8,3 mois, ont pu être évalués en termes d'efficacité. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les premières évaluations tumorales ont été réalisées 8 semaines après le début du traitement, et se sont ensuite poursuivies toutes les 8 semaines jusqu'à 48 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement, selon ce qui est survenu le plus tardivement. Les évaluations tumorales ont été poursuivies après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression. Le traitement au-delà de la progression initiale évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST, version 1.1, était autorisé tant que, selon le jugement de l'investigateur, le patient avait un bénéfice clinique, ne présentait pas de progression rapide de la maladie et tolérait le traitement à l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'ORR, déterminé par RCIA (revue centralisée indépendante en aveugle). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de réponse, la SSP et la SG.

L'âge médian était de 66 ans (de 38 à 90) ; 55 % des patients étaient âgés de ⩾ 65 ans et 14 % étaient âgés de ⩾ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (86 %) et de sexe masculin (78 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (54 %) ou 1 (46 %).

Tableau 15 : Résultats d'efficacité (CA209275) [a]

	nivolumab (n = 270)	
Réponse objective confirmée	54 (20,0 %)	
- (IC 95 %) - Réponse complète (RC) - Réponse partielle (PR) - Maladie stable (MS)	(15,4 ; 25,3) 8 (3,0 %) 46 (17 %) 60 (22 %)	
Durée médiane de réponse[b]		
Mois (intervalle)	10,4 (1,9⁺ ; 12,0⁺)	
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	1,9 (1,6 ; 7,2)	
Survie sans progression		
- Evénements (%) - Médiane (IC 95 %) mois - Taux (IC 95 %) à 6 mois	216 (80 %) 2,0 (1,9 ; 2,6) 26,1 (20,9 ; 31,5)	
Survie globale[c]		
- Evénements (%) - Médiane (IC 95 %) mois - Taux (IC 95 %) à 12 mois	154 (57 %) 8,6 (6,05 ; 11,27) 41,0 (34,8 ; 47,1)	
Taux d'expression tumorale de PD-L1		
	< 1 %	⩾ 1 %
Réponse objective confirmée (IC 95 %)	16 % (10,3 ; 22,7) n = 146	25 % (17,7 ; 33,6) n = 124
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	10,4 (3,7 ; 12,0⁺)	Non atteinte (1,9⁺ ; 12,0⁺)
Survie sans progression		
- Médiane (IC 95 %) mois - Taux (95 % CI) à 6 mois	1,9 (1,8 ; 2,0) 22,0 (15,6 ; 29,2)	3,6 (1,9 ; 3,7) 30,8 (22,7 ; 39,3)
Survie globale		
- Médiane (IC 95 %) mois - Taux (95 % CI) à 12 mois	5,9 (4,37 ; 8,08) 34,0 (26,1 ; 42,1)	11,6 (9,10 ; NE) 49,2 (39,6 ; 58,1)

« + » Indique une donnée censurée.

a) Suivi médian de 11,5 mois.

b) Données incertaines en raison de la durée de réponse limitée.

c) Dont 4 décès liés au traitement : 1 pneumopathie inflammatoire, 1 insuffisance respiratoire aiguë, 1 insuffisance respiratoire et 1 insuffisance cardiovasculaire.

NE : Non Estimable.

Les résultats d'analyses post-hoc exploratoires indiquent que chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 faible (par exemple < 1 %) à nulle, d'autres caractéristiques propres aux patients (par exemple métastases hépatiques, métastases viscérales, taux d'hémoglobine initiale < 10 g/dL et statut de performance ECOG = 1) pourraient contribuer au résultat clinique.

Etude en ouvert de phase 1/2 (CA209032) :

L'étude CA209032 était une étude de phase 1/2 en ouvert, multicohorte, comprenant une cohorte de 78 patients (dont 18 patients ont reçu un traitement autorisé en cross over par nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg en association) dont les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de l'étude CA209275, traités par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le carcinome urothélial. A un suivi minimum de 9 mois, l'ORR confirmé, évalué par l'investigateur, était de 24,4 % (IC 95 % : 15,3 ; 35,4). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (4,4 à 16,6+ mois). La SG médiane était de 9,7 mois (IC 95 % : 7,26 ; 16,16) et les taux estimés de SG étaient de 69,2 % (IC : 57,7 ; 78,2) à 6 mois, et de 45,6 % (IC : 34,2 ; 56,3) à 12 mois.

<u>Tolérance et efficacité chez les patients âgés :</u>

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Les données chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC et le SCCHN sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Les données chez les patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHc sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

<u>Population pédiatrique :</u>

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le nivolumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides, des tumeurs malignes du tissu lymphoïde et des tumeurs malignes du système nerveux central (cf Posologie/Mode d'administration-pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du nivolumab est linéaire pour des posologies allant de 0,1 à 10 mg/kg. La moyenne géométrique de la clairance (CL), la demi-vie terminale, et l'exposition moyenne à l'état d'équilibre à la dose de 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines étaient respectivement de 7,9 mL/h, 25,0 jours, et 86,6 µg/mL, sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population.

La clairance du nivolumab a augmenté avec l'augmentation du poids des patients. La dose normalisée en fonction du poids a entraîné un état d'équilibre approximativement uniforme quelles que soient les concentrations, sur une large fourchette de poids (34-162 kg).

La voie métabolique du nivolumab n'a pas été caractérisée. Il est attendu que le nivolumab soit dégradé en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques au même titre que les IgG endogènes.

Nivolumab en association à l'ipilimumab : La moyenne géométrique de la clairance, le Vss (Volume de distribution à l'équilibre) et la demi-vie terminale du nivolumab étaient de 9,83 mL/h, 7,62 L et 24,1 jours, respectivement. Lorsqu'il est administré en association, la clairance du nivolumab est augmentée de 35 % tandis qu'il n'y a pas eu d'effet sur la clairance de l'ipilimumab. Lorsqu'il est administré en association, la clairance du nivolumab est augmentée de 25 % en présence d'anticorps anti-nivolumab. Il n'y a pas eu d'effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.

Populations particulières :

Une analyse pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants n'ont pas eu d'incidence sur la CL du nivolumab : âge, sexe, race, type de tumeur solide, taille de la tumeur et insuffisance hépatique. Bien que le statut ECOG, le taux de filtration glomérulaire (TFG) initial, le taux d'albumine, le poids corporel, et une insuffisance hépatique légère aient eu un effet sur la clairance du nivolumab, cet effet n'a pas été cliniquement significatif. La CL de nivolumab chez les patients atteints de LHc était approximativement 32 % inférieure, comparé aux patients atteints de CBNPC. Selon les données de tolérance disponibles, cette diminution de CL n'était pas cliniquement significative.

Insuffisance rénale :

L'effet d'une insuffisance rénale sur la CL du nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (TFG < 90 et ⩾ 60 mL/min/1,73 m^2 ; n = 379), modérée (TFG < 60 et ⩾ 30 mL/min/1,73 m^2 ; n = 179), ou sévère (TFG < 30 et ⩾ 15 mL/min/1,73 m^2 ; n = 2) comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG ⩾ 90 mL/min/1,73 m^2 ; n = 342) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence de CL du nivolumab cliniquement importante entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et les patients présentant une fonction rénale normale. Les données chez les patients avec une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la CL du nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale (BT) 1,0 à 1,5 x LSN ou ASAT > LSN selon la définition des critères de l'insuffisance hépatique du NCI (National Cancer Institute) ; n = 92) comparativement aux patients présentant une fonction hépatique normale (BT et ASAT ⩽ LSN ; n = 804) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence cliniquement importante de la CL du nivolumab entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients présentant une fonction hépatique normale. Le nivolumab n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT > 1,5 à 3 x LSN et quel que soit le taux d'ASAT) ou sévère (BT > 3 x LSN et quel que soit le taux d'ASAT) (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le blocage du signal PD-L1 a montré chez des modèles murins de grossesse une perturbation de la tolérance au fœtus et une augmentation de la perte fœtale. Les effets du nivolumab sur le développement pré et postnatal ont été évalués chez des singes recevant le nivolumab 2 fois par semaine, du début de l'organogenèse, durant le premier trimestre, jusqu'à l'accouchement, à des niveaux d'exposition de 8 à 35 fois supérieurs à ceux associés à la dose clinique de nivolumab de 3 mg/kg (basés sur l'AUC). Il y a eu une augmentation dose-dépendante du nombre d'avortements et de mortalité néonatale à partir du troisième trimestre.

Le reste de la descendance des femelles traitées par nivolumab a survécu jusqu'au terme prévu, sans signes cliniques liés au traitement, ni anomalies du développement, ni altération du poids des organes ou modifications pathologiques macro ou microscopiques. Les résultats des courbes de croissance, ainsi que les données de tératogénicité, neurocomportementales, immunologiques et les paramètres de pathologie clinique analysés pendant une période postnatale de 6 mois ont été comparables avec ceux du groupe contrôle. Cependant, basé sur son mécanisme d'action, l'exposition fœtale au nivolumab peut augmenter le risque de développer des troubles d'origine immunologique ou altérer la réponse immunitaire normale, et des troubles d'origine immunologique ont été rapportés chez des souris déficientes en PD-1.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le nivolumab.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Opdivo ne doit pas être perfusé de manière concomitante avec d'autres médicaments, dans la même ligne de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 2 ans. A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être perfusé ou dilué et perfusé immédiatement.

Après préparation de la perfusion :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'Opdivo a été démontrée pendant 24 heures à 2 °C-8 °C à l'abri de la lumière, dont un maximum de 8 heures à 20 °C-25 °C à la lumière (cette période de 8 heures sur un total de 24 heures doit être incluse dans la période d'administration du produit).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

Préparation et administration :

Calcul de la dose :

La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer d'Opdivo peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient.

- La dose totale de nivolumab en mg = le poids du patient en kg x la dose prescrite en mg/kg.
- Le volume de solution à diluer d'Opdivo pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer d'Opdivo est de 10 mg/mL).

Préparation de la perfusion :

S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion.

Opdivo peut être utilisé en administration intraveineuse, soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ; ou
- après dilution, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL.
  La solution à diluer d'Opdivo peut être diluée avec soit :
  - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ;
  ou
  - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Étape 1 :

- Inspecter la solution à diluer d'Opdivo pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. La solution à diluer d'Opdivo est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle. Jeter le flacon si la solution est trouble, d'une coloration anormale, ou contient un type de particules autre que quelques particules translucides à blanches.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer d'Opdivo en utilisant une seringue stérile de volume approprié.

Étape 2 :

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).
- Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

Administration :

La perfusion d'Opdivo ne doit pas être administrée en IV rapide, ni en bolus IV. Administrer la perfusion d'Opdivo par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes.

La solution d'Opdivo ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

Utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

La perfusion d'Opdivo est compatible avec les poches en PVC et en polyoléfine, les flacons en verre, les sets de perfusion en PVC, et les filtres en ligne avec membranes en polyéthersulfone et tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Après administration de la dose de nivolumab, rincer la ligne de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Élimination :

Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/15/1014/001 ; CIP 3400955005797 (2015, RCP rév 02.06.17) flacon 4 mL.
EU /1/15/1014/002 ; CIP 3400955005803 (2015, RCP rév 02.06.17) flacon 10 mL.

Collect et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans :

- le traitement des patients adultes en monothérapie atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ;
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ;
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) ;
- le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.

Prise en charge en post-ATU dans :

- le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin pour les traitements déjà initiés au titre de l'ATU.

Non agréé Collect et non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS à la date du 18.07.17 dans l'indication du cancer épidermoïde de la tête et du cou, et dans l'indication du carcinome urothélial.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894094692 (flacon 4 mL) : 458,000 €.
UCD 3400894094524 (flacon 10 mL) : 1145,000 €.

Titulaire de l'AMM : Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Royaume-Uni.

Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

OPHTACALMFREE ®

cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 2 % en solution : Flacon de 10 ml, avec pompe munie d'un filtre et manchon avec support destiné à l'appui du pouce.

COMPOSITION	*p flacon*
Acide cromoglicique (DCI) sel de sodium	200 mg

Excipient : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.

Adulte et enfant de plus de 15 ans : Selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.

Enfant de moins de 15 ans : Un avis médical est nécessaire.

Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.

Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

En l'absence d'amélioration au bout de 7 jours de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
  Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- Ne pas dépasser la posologie recommandée.
- En l'absence d'amélioration come en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
- Se laver soigneusement les mains avant de pratiquer l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Refermer le flacon immédiatement après utilisation.
- Ce collyre ne contient pas de conservateur.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel.

Toutefois, compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de :

- réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre,
- gêne visuelle passagère après instillation du collyre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-allergique local, code ATC : SO1GX01.

Le cromoglicate de sodium possède des propriétés anti-allergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsable des réactions anaphylactiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse, résultant en un faible passage systémique. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après 1e ouverture du flacon : A conserver maximum 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934692178 (2012, RCP rév 23.02.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

OPHTASILOXANE ®

diméticone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Flacon compte-gouttes de 10 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Diméticone (DCI)	10 ml

DC INDICATIONS

- Prévention des adhérences conjonctivales et cornéo-conjonctivales (symblépharon).
- Traitement d'appoint des brûlures oculopalpébrales, thermiques, caustiques et phototraumatiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 goutte 1 à 6 fois par jour.

Commencer par une forte posologie, ramener à 1 à 2 instillations quotidiennes après quelques jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.

En instillation oculaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'huile de silicone pouvant gêner la cicatrisation épithéliale dans certaines affections, son utilisation dans les ulcérations cornéennes prolongées doit être faite avec prudence.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques.

Effets pharmacodynamiques :

- Formation d'un « tapis moléculaire » de polarisation dirigée en entraînant une hydrophilie plus grande de l'assise superficielle épithéliale et une diminution de l'hydrophilie de la substance mucoïde du stroma.
- Pansement protecteur et lubrifiant de l'œil.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Avant ouverture : 2 ans.
- Après ouverture : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 15 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930755990 (1993, RCP rév 20.01.17).
Non remb Séc soc.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

OPHTIM ®

timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,25 % et à 0,50 % : Récipients unidoses de 0,25 ml, boîtes de 60.

COMPOSITION	
Collyre à 0,25 % :	*p unidose*
Timolol (DCI)	0,625 mg
(sous forme de maléate : 342 mg/100 ml)	
Collyre à 0,50 % :	*p unidose*
Timolol (DCI)	1,25 mg
(sous forme de maléate : 684 mg/100 ml)	

Excipients (communs) : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, hydroxyde de sodium qsp pH 6,7 à 7, eau distillée.

DC INDICATIONS

- Hypertonie intra-oculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.
En instillation oculaire.
Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte d'Ophtim 0,25 %, 2 fois par jour.
En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte d'Ophtim 0,50 % 2 fois par jour dans l'œil malade.
Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10 % en collyre dans l'œil malade peut être suffisante. Si la réponse clinique est insuffisante avec la solution à 0,10 %, la concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil malade.
L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer Ophtim à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).
Cependant, l'association de deux collyres bêtabloquants est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant Ophtim.
Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par Ophtim en collyre requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.
Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte d'Ophtim peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intra-oculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.
Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymonasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité au niveau local.
Substitution d'un traitement antérieur :
Quand Ophtim doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et Ophtim doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25 % dans l'œil malade 2 fois par jour.
En cas d'efficacité insuffisante, passer à Ophtim 0,50 % à raison d'une goutte dans l'œil malade, deux fois par jour.
Si Ophtim doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.
En cas de substitution de collyres myotiques par Ophtim, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.
La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.
Population pédiatrique :
En raison de données limitées, le timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénitale ou juvénile, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.
Posologie :
Les cliniciens doivent évaluer avec une grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical est envisagé avec du timolol chez les patients pédiatriques. Avant l'utilisation du timolol, une anamnèse pédiatrique détaillée ainsi qu'un examen pour déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent être réalisés. Aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être donnée en raison de données cliniques limitées (cf également Pharmacodynamie).
Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration de principe actif disponible une seule fois par jour. Si la PIO ne peut être suffisamment contrôlée, une augmentation prudente du dosage à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté doit être envisagée. En cas d'administration deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être préféré.
De plus, les patients, en particulier les nouveau-nés, doivent être surveillés avec une grande attention pendant une à deux heures après la première instillation au cabinet médical et les effets indésirables oculaires et systémiques étroitement surveillés jusqu'à ce que la chirurgie soit réalisée.
Concernant l'utilisation en pédiatrie, la concentration de 0,1 % en principe actif peut être déjà suffisante.
Mode d'administration :
Afin de limiter les effets indésirables éventuels, une seule goutte doit être instillée lors de chaque administration.
L'absorption systémique des bêtabloquants administrés localement peut être réduite par l'occlusion lacrymonasale et en gardant les yeux fermés aussi longtemps que possible (par exemple pendant 3 à 5 minutes) après l'instillation des gouttes.
Cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
Durée du traitement :
Traitement transitoire chez la population pédiatrique (cf aussi Posologie/Mode d'administration : Population pédiatrique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêtabloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillations oculaires :
ABSOLUES :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sinoauriculaire).
- Bradycardie (< 45 à 50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.
- Floctafénine, sultopride : cf Interactions.

RELATIVES :
- Amiodarone, certains antagonistes du calcium (bépridil, vérapamil, diltiazem) et bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité bêta-adrénergique du timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie générale peuvent survenir.
L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation oculaire est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Une diminution de la sensibilité au timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.
Dans le cas où Ophtim est administré pour diminuer la pression intra-oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.
Affections cardiaques :
Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par des bêtabloquants doit être évalué de façon critique et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé.
Les patients présentant des maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour détecter des signes d'aggravation de la maladie et d'effets indésirables.
En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.
Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Affections vasculaires :
La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles/affections sévères de la circulation périphérique (formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).
Phéochromocytome traité :
L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Affections respiratoires :
Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants par voie ophtalmique.
Ophtim doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère ou modérée et uniquement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.
Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes d'hypoglycémie spontanée ou chez les patients présentant un diabète instable car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.
Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.
Affections cornéennes :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. La prudence s'impose chez les patients présentant des affections de la cornée.
Porteurs de lentilles de contact :
Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêtabloquants.
Autres bêtabloquants :
L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés en cas d'administration du timolol chez des patients recevant déjà un bêtabloquant par voie générale.
La réponse doit être surveillée étroitement chez ces patients. L'association de deux bêtabloquants locaux n'est pas recommandée (cf Interactions).
Réactions anaphylactiques :
Pendant le traitement par des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à différents allergènes peuvent être plus sensibles à une exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.
Décollement choroïdien :
Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement visant à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.
Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
Anesthésie générale :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent inhiber les effets des agonistes β-adrénergiques, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par le timolol.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Population pédiatrique :
Les solutions de timolol doivent d'une manière générale être utilisées avec précaution chez les jeunes patients glaucomateux (cf aussi Pharmacocinétique).
Il est important d'informer les parents des effets indésirables éventuels afin qu'ils puissent arrêter immédiatement le traitement. Les signes à rechercher sont par exemple la toux et une respiration sifflante.
A cause de la possibilité d'apnée et de respiration de Cheyne-Stokes, ce médicament doit être utilisé avec une extrême précaution chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. Un moniteur d'apnée portable peut également être utile chez les nouveau-nés sous timolol.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Collyres :
Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase).
Autres médicaments :
Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale.
Contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants, avec notamment risque de bradycardie excessive.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Anticholinestérasiques : donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- Quinidine : une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportées lors de l'association du timolol en collyre et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol).
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.
  Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.
  La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.
  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine, etc. : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

A prendre en compte :
- AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Alphabloquant à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Méfloquine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérine en cas d'administration de bêtabloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés de mères traitées par des bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si Ophtim est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.
ALLAITEMENT :
Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il existe des effets indésirables associés a ce collyre (notamment des troubles de la vision) qui peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.
Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques.
Affections du système immunitaire :
Réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Hypoglycémie.
Affections psychiatriques :
Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.
Affections du système nerveux :
Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies et céphalées.
Affections oculaires :
Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie, troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques).
Affections cardiaques :
Bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.
Affections vasculaires :
Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds, claudication.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinales :
Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash.
Affections musculosquelettiques et systémiques :
Myalgies, lupus érythémateux disséminé.
Affections des organes de reproduction et du sein :
Dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Asthénie/fatigue.
Investigations :
Anticorps antinucléaires positifs.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Bien que les quantités de bêtabloquant passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. Les symptômes et la conduite à tenir sont identiques à ceux d'un surdosage en bêtabloquant par voie générale.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiglaucomateux bêtabloquant (code ATC : S01ED01 ; S : organes sensoriels).
Sur le plan général :
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- bêtabloquant non cardiosélectif ;
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque [ASI]) ;
- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :
Le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome.
Son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an. Une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.
Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.
Population pédiatrique :
Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation de timolol (0,25 %, 0,50 % une goutte deux fois par jour) dans la population pédiatrique pour une période de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Une petite étude clinique publiée, en double aveugle, randomisée menée sur 105 enfants (n = 71 sous timolol) âgés de 12 jours à 5 ans a montré dans une certaine mesure la preuve que le timolol est efficace pour un traitement à court terme dans l'indication du glaucome primaire congénital et du glaucome primaire juvénile.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez six patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de timolol 0,50 % deux fois par jour.
Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.
Population pédiatrique :
Comme le confirment déjà les données obtenues chez les adultes, 80 % de chaque goutte de collyre passe par le système nasolacrymal, où elle peut être rapidement absorbée dans la circulation systémique par l'intermédiaire de la muqueuse nasale, la conjonctive, du conduit lacrymonasal, de l'oropharynx et de l'intestin ou par la peau en contact avec une larme.
Chez les enfants, il convient de prendre en compte une concentration plasmatique plus élevée du fait d'un volume sanguin inférieur à celui des adultes. De plus, les nouveau-nés ont un système métabolique enzymatique immature et cela peut aboutir à une augmentation de la demi-vie d'élimination et des effets indésirables éventuels.
Des données limitées montrent que les taux plasmatiques de timolol chez les enfants après 0,25 % dépassent largement ceux de l'adulte après 0,50 %, surtout chez les nourrissons et sont supposés augmenter le risque d'effets secondaires, tels qu'un bronchospasme et une bradycardie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Jeter le récipient unidose après usage. Utiliser les unidoses dans les 30 jours suivant l'ouverture du suremballage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933546328 (1992, RCP rév 08.08.13) 0,25 %.
3400933546496 (1992, RCP rév 08.08.13) 0,50 %.
Prix : 7,52 € (60 unidoses à 0,25 %).
8,14 € (60 unidoses à 0,50 %).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

OPTAFLU voie parentérale

antigènes de surface inactivés du virus grippal

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

OPTICRON ®

cromoglicate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 2 % :
Flacon de 5 ml.
Récipients unidoses de 0,35 ml, boîtes de 10 et de 24.

COMPOSITION

Flacon : *p flacon*
Acide cromoglicique (DCI)
sel de sodium .... 100 mg
Excipients : édétate de sodium, chlorure de benzalkonium, eau distillée.

Récipient unidose : *p unidose*
Acide cromoglicique (DCI)
sel de sodium .... 7 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie locale. En instillation oculaire.
Adulte et enfant :
Selon la sévérité des symptômes, instiller 1 goutte de collyre 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
Chez l'enfant, un avis médical est nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Opticron unidose, collyre :
Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux. Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.
Opticron flacon :
Reboucher le flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas injecter. Ne pas avaler.
Ne pas dépasser la posologie recommandée.
En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Opticron collyre en flacon :
- Reboucher le flacon après utilisation.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

Opticron collyre en unidose : jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cromoglicate de sodium lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le cromoglicate de sodium pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur le passage du cromoglicate de sodium dans le lait maternel. Toutefois, en raison d'une résorption très partielle au niveau de la muqueuse respiratoire d'une part, d'une absorption digestive négligeable d'autre part et compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité au cromoglicate de sodium ou à l'un des constituants du collyre.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiallergique local (S : organe sensoriel).
Le cromoglicate de sodium possède des propriétés antiallergiques reconnues au niveau des muqueuses ; il prévient, par stabilisation de la membrane mastocytaire, la libération des médiateurs chimiques responsables des réactions anaphylactiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le cromoglicate de sodium est en partie absorbé par la muqueuse. Il n'est pas métabolisé. Il est excrété tel quel dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Opticron collyre en unidose :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver à l'abri de la lumière.
Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.
Opticron collyre en flacon :
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Après ouverture : le flacon se conserve 15 jours.
A conserver à une température inférieure à 25 °C. A conserver à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932029808 (1983, RCP rév 15.07.10) flacon.
3400933135508 (1988, RCP rév 08.06.10) 10 unidoses.
3400936894044 (1988, RCP rév 08.06.10) 24 unidoses.
Prix : 2,27 € (flacon 5 ml).
2,62 € (24 unidoses).
Remb Séc soc à 30 %.
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,27 € (flacon 5 ml). Collect.
Non Remb Séc soc et non agréé Collect : 10 unidoses.

COOPER
Coopération Pharmaceutique Française
Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx
Tél : 01 64 87 20 00

OPTIJECT ® 240, 300, 350

(240 mg, 300 mg, 350 mg d'iode/mL)
ioversol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable ou pour perfusion (limpide, incolore ou jaune pâle) *:* Seringues* préremplies (polypropylène) de 50 mL (pour usage manuel), de 100 mL (uniquement Optiject 300 et Optiject 350 ; pour perfuseur électrique) ou de 125 mL (pour perfuseur électrique), boîtes unitaires.
* L'embout obturateur et le piston de la seringue sont en caoutchouc naturel.

COMPOSITION

Optiject 240 : *p mL*
Ioversol (DCI) .... 509 mg
(soit en iode : 240 mg/mL)
Optiject 300 : *p mL*
Ioversol (DCI) .... 636 mg
(soit en iode : 300 mg/mL)
Optiject 350 : *p mL*
Ioversol (DCI) .... 741 mg
(soit en iode : 350 mg/mL)
Excipients (communs) : trométamol, chlorhydrate de trométamol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour un pH à 6 - 7,4), calcium édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

	Osmolalité	Viscosité à 25 °C	Viscosité à 37 °C
Optiject 240	500 mOsm/kg	4,6 mPa.s	3 mPa.s
Optiject 300	645 mOsm/kg	8,2 mPa.s	5,5 mPa.s
Optiject 350	780 mOsm/kg	14,3 mPa.s	9 mPa.s

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Optiject est un produit de contraste radiologique non ionique.
Optiject 240 :
Optiject 240 est indiqué chez l'adulte pour la réalisation d'artériographies cérébrales, de phlébographies, d'urographies intraveineuses et d'angiographies numérisées avec soustraction par voie artérielle (IA-DSA). Optiject 240 peut également être utilisé, chez l'adulte, pour la réalisation de tomodensitométries crâniennes et du corps.
Optiject 300 :
Optiject 300 est indiqué chez l'adulte pour la réalisation d'artériographies cérébrales, périphériques et viscérales, d'angiographies numérisées par voie artérielle ou veineuse (IA-DSA, IV-DSA), de phlébographies, des urographies intraveineuses et de la tomodensitométrie de la tête et du corps entier. Optiject 300 peut également être utilisé chez l'enfant pour la réalisation d'angiographies cérébrales, périphériques et viscérales et d'urographies intraveineuses.
Optiject 350 :
Optiject 350 est indiqué chez l'adulte pour la réalisation d'examens artériographiques portant sur l'ensemble de l'appareil cardiovasculaire : coronarographies, artériographies périphériques, viscérales et rénales, aortographies, ventriculographies gauches. Optiject 350 peut également être utilisé chez l'adulte pour la réalisation de tomodensitométries crâniennes et du corps entier, d'urographies intraveineuses, de phlébographies et d'angiographies numérisées avec soustraction par voies artérielle et veineuse (IA-DSA et IV-DSA).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le matériel de réanimation approprié doit être tenu à disposition.
Optiject 240 :
Adulte (posologie recommandée) :

Exploration	Posologie	Dose totale maximale
Artériographie cérébrale :		
- carotide ou artère vertébrale ...	2 à 12 mL	200 mL
- crosse aortique (artériographie quadritronculaire)	20 à 50 mL	200 mL
Phlébographie	50 à 100 mL	250 mL
Urographie	65 à 100 mL	200 mL
Tomodensitométrie :		
- crânienne	65 à 200 mL	200 mL
- du corps entier	35 à 200 mL	200 mL
IA-DSA	5 à 80 mL	250 mL

Population âgée :
Même posologie que chez l'adulte. Si l'on craint que le contraste soit insuffisant, la posologie peut être portée à son maximum.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Optiject 240 n'ont pas encore été établies chez l'enfant. L'administration de ce produit est donc déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 18 ans jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles.
Pour réaliser des artériographies cérébrales, périphériques ou viscérales et des urographies intraveineuses chez l'enfant, il est possible d'utiliser Optiject 300.
Optiject 300 :
Adulte (posologie recommandée) :

Exploration	Posologie	Dose totale maximale
Artériographie cérébrale :		
- carotide ou artère vertébrale ...	2 à 12 mL	200 mL
- crosse aortique	20 à 50 mL	200 mL
Artériographie périphérique	10 à 90 mL	250 mL
Phlébographie	50 à 100 mL	250 mL
Artériographie viscérale	12 à 60 mL	250 mL
Urographie	50 à 75 mL	150 mL
Tomodensitométrie :		
- crânienne	50 à 150 mL	150 mL
- du corps entier	25 à 150 mL	150 mL
IA-DSA	5 à 80 mL	250 mL
IV-DSA	30 à 50 mL	250 mL

Population âgée : Même posologie que chez l'adulte. Si l'on craint que le contraste soit insuffisant, la posologie peut être portée à son maximum.

Population pédiatrique (posologie recommandée) :

Exploration	Posologie	Dose totale maximale
Angiographie cérébrale	1 à 3 mL/kg	100 mL
Angiographie périphérique	1 à 3 mL/kg	100 mL
Angiographie viscérale	1 à 3 mL/kg	100 mL
Urographie intraveineuse	2 mL/kg (> 1 an) 3 mL/kg (< 1 an)	100 mL

Dans les autres indications, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Optiject 300 n'ont pas été encore établies chez l'enfant.

Optiject 350 :

Adulte (posologie recommandée) :

Exploration	Posologie	Dose totale maximale
Artériographie périphérique	10 à 90 mL	250 mL
Phlébographie	50 à 100 mL	250 mL
Ventriculographie gauche	30 à 50 mL	250 mL
Coronarographie	1 à 10 mL	250 mL
Artériographie viscérale	12 à 60 mL	250 mL
Aortographie	10 à 80 mL	250 mL
Artériographie rénale	6 à 15 mL	250 mL
Urographie	50 à 75 mL	150 mL
Tomodensitométrie :		
- crânienne	50 à 150 mL	150 mL
- du corps entier	25 à 150 mL	150 mL
IA-DSA	5 à 80 mL	250 mL
IV-DSA	30 à 50 mL	250 mL

Population âgée : Même posologie que chez l'adulte. Si l'on craint que le contraste soit insuffisant, la posologie peut être portée à son maximum.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Optiject 350 n'ont pas encore été établies chez l'enfant.

L'administration de ce produit est donc déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 18 ans jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles. Pour réaliser des artériographies cérébrales, périphériques ou viscérales et des urographies intraveineuses chez l'enfant, il est possible d'utiliser Optiject 300.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avant l'injection, il est recommandé de réchauffer à la température du corps les produits de contraste iodés administrés par voie intravasculaire. Comme pour tous les produits de contraste radio-opaques, il convient d'utiliser la dose la plus faible possible permettant d'obtenir le contraste requis.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux produits de contraste iodés, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hyperthyroïdie patente.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des réactions graves ou mortelles ont été rapportées lors de l'administration de produits de contraste iodés. Il est absolument crucial d'être totalement préparé à traiter toute réaction éventuelle au produit de contraste. Les explorations diagnostiques utilisant des produits de contraste iodés intravasculaires doivent être pratiquées par un personnel compétent et ayant l'expérience de la technique devant être spécifiquement employée. Un chariot parfaitement équipé pour les urgences ou un matériel équivalent, ainsi qu'un personnel formé à reconnaître et à traiter les réactions indésirables de tous types doivent toujours être disponibles. Compte tenu de la possibilité de réactions graves d'apparition tardive, le matériel d'urgence et le personnel compétent doivent être encore disponibles au moins 30 à 60 minutes après l'administration.

Comme tous les autres produits de contraste, Optiject peut provoquer des chocs anaphylactiques ou d'autres réactions d'intolérance telles que nausées, vomissements, dyspnée, érythème, urticaire et hypotension. Le risque de survenue de telles manifestations est accru chez les patients présentant des antécédents de réactions allergiques aux autres produits de contraste, de l'asthme, un terrain allergique ou une hypersensibilité connue. Chez ces patients, les bénéfices attendus doivent clairement l'emporter sur les risques (cf Contre-indications).

La survenue de réactions idiosyncrasiques sévères a suggéré l'administration de dose test. Cependant, l'administration d'une dose test ne permet pas de dépister avec certitude le risque de réaction grave et peut représenter un risque pour le patient. L'évaluation approfondie des antécédents médicaux du patient semble un moyen plus approprié d'apprécier la prédisposition du patient à développer des réactions indésirables.

L'existence d'antécédents allergiques ne constitue pas, en soi, une contre-indication, mais doit néanmoins inciter à la prudence (cf Contre-indications). Les mesures appropriées de réanimation doivent pouvoir être immédiatement mises en œuvre. Une prémédication au moyen d'antihistaminiques et de corticoïdes doit être envisagée afin de prévenir ou minimiser le risque de réaction allergique. L'expérience indique que ce type de prétraitement n'empêche pas la survenue de réactions graves engageant le pronostic vital, mais qu'il en réduit simultanément l'incidence et la sévérité.

Une anesthésie générale peut être indiquée chez certains patients. Toutefois, une incidence plus importante des réactions indésirables a été rapportée, cela étant probablement lié à l'incapacité du patient à identifier les symptômes délétères ou à l'effet hypotenseur des anesthésiques.

Lors d'explorations angiographiques, la manipulation du cathéter et l'injection du produit de contraste sont susceptibles de mobiliser une plaque d'athérosclérose ou encore de léser ou de perforer la paroi d'un vaisseau. Il est recommandé de vérifier le positionnement correct du cathéter par des tests d'injection.

Une prudence particulière s'impose chez les patients atteints d'athérosclérose avancée, d'hypertension artérielle grave, d'insuffisance cardiaque ou de sénilité, ainsi que chez ceux présentant des antécédents de thrombose ou d'embolie cérébrales. Des réactions cardiovasculaires à types de bradycardie, d'élévation ou d'abaissement de la pression artérielle peuvent, en effet, survenir avec une fréquence accrue.

Les angiographies doivent être évitées, dans la mesure du possible, chez les patients atteints d'homocystinurie, en raison du risque accru de thrombose et d'embolie.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés pendant plusieurs heures après l'examen afin de dépister d'éventuels troubles hémodynamiques tardifs, pouvant être liés à l'augmentation transitoire de la charge osmotique circulante. Il convient également d'informer les patients de la possible survenue de réactions allergiques plusieurs jours après l'administration, auquel cas ils doivent consulter immédiatement un médecin.

Les cas de crise thyréotoxique signalés suite à l'utilisation intravasculaire de produits radio-opaques iodés chez des patients atteints d'hyperthyroïdie ou présentant un nodule thyroïdien autonome suggèrent la prise en compte d'un risque supplémentaire chez ces patients avant toute utilisation de produits de contraste (cf Contre-indications).

La prudence s'impose chez les patients présentant une altération majeure de leur fonction rénale, une dysfonction hépatorénale, un diabète, une forme homozygote de drépanocytose, un myélome multiple, ou une autre paraprotéinémie, une anurie, notamment lors de l'administration de fortes doses. Ces patients sont susceptibles de développer des troubles rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë. Bien que la cause de l'insuffisance rénale n'ait pu être imputée au produit de contraste ou à la déshydratation pris individuellement, il a été avancé que l'association des deux pourrait en être la cause. Le risque lié à l'altération de la fonction rénale ne constitue pas une contre-indication à la procédure ; toutefois, des précautions particulières doivent être prises, notamment le maintien d'une hydratation normale et une étroite surveillance.

Une hydratation correcte est indispensable avant l'administration d'Optiject et peut diminuer le risque d'altération rénale. L'existence d'une déshydratation avant l'injection est dangereuse et peut entraîner une insuffisance rénale aiguë.

L'administration de produits radio-opaques iodés chez les patients présentant un phéochromocytome connu ou suspecté doit être réalisée avec précaution. Si le médecin estime que le bénéfice est supérieur aux risques éventuels, la procédure peut être réalisée ; cependant, la quantité de produit radio-opaque injectée doit être limitée à la dose strictement minimale. Une prémédication par α-bloquants et β-bloquants est recommandée avant l'administration intravasculaire d'un produit de contraste, en raison du risque potentiel de crise hypertensive. La pression artérielle doit être surveillée tout au long de la procédure et les mesures nécessaires pour le traitement d'une éventuelle crise hypertensive doivent être disponibles.

Chez les patients atteints d'une forme homozygote de drépanocytose, les composés hyperosmolaires tels que les produits de contraste radio-opaques peuvent favoriser la falciformation des hématies. L'injection intra-artérielle de tels produits doit donc être soigneusement évaluée.

Les produits de contraste non ioniques ont, *in vitro,* un effet anticoagulant moins important que les composés ioniques conventionnels utilisés à des concentrations comparables. Des observations similaires ont été faites à partir d'études *in vivo.* Pour cette raison, il est recommandé d'être particulièrement méticuleux lors des techniques d'angiographie, notamment les cathéters conventionnels pour angiographie doivent être rincés fréquemment et il faut éviter le contact prolongé du sang avec le produit de contraste dans les seringues et les cathéters.

Des accidents neurologiques graves ont été observés en cas d'injection directe dans les artères cérébrales ou dans les vaisseaux qui perfusent la moelle épinière et lors d'une injection accidentelle dans l'artère carotide au cours des angiocardiographies. Une relation causale avec le produit de contraste n'a pas été établie, étant donné que l'état antérieur du patient et les techniques d'exploration peuvent également être des facteurs déclenchants.

Optiject doit être injecté avec précaution afin d'éviter le passage du produit dans l'espace périvasculaire. Ceci est particulièrement important chez les patients atteints d'affections artérielles ou veineuses sévères. Néanmoins, une extravasation significative d'Optiject peut se produire, en particulier lors de l'utilisation d'injecteurs à pression. En règle générale, cet incident n'entraîne aucun dommage tissulaire notable lorsqu'un traitement conservateur est mis en œuvre. Néanmoins, dans des cas isolés, il a été observé de graves lésions tissulaires (notamment des ulcérations) ayant nécessité un traitement chirurgical.

Les mises en garde et précautions d'emploi applicables uniquement à certaines indications spécifiques sont les suivantes :

Utilisation en phlébographie :

Une prudence particulière s'impose chez les patients présentant une suspicion de phlébite, une ischémie grave, une infection locale ou une occlusion veineuse totale.

Artériographie périphérique (Optiject 300 et 350) :

Les pulsations doivent être perceptibles au niveau de l'artère dans laquelle il est prévu d'injecter le produit de contraste radiologique. Chez les patients présentant une thromboangéite oblitérante ou une infection ascendante associée à une ischémie majeure, l'artériographie devra être pratiquée avec une extrême prudence et uniquement si elle est réellement indispensable.

Coronarographie et ventriculographie gauche (Optiject 350) :

Ces examens peuvent favoriser le développement d'une décompensation cardiaque, de troubles graves du rythme cardiaque, d'une ischémie ou d'un infarctus du myocarde.

Population pédiatrique (Optiject 300) :

Chez le nouveau-né, et en particulier chez le prématuré, il est conseillé de vérifier les taux de TSH et de T4, 7 à 10 jours et 1 mois après l'administration de produits de contraste iodés, en raison du risque d'hypothyroïdie lié à la surcharge en iode.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions mentionnées ci-après ont été rapportées lors de l'administration d'autres produits de contraste iodés. Elles sont généralement considérées comme spécifiques de cette classe de produits de contraste.

Une toxicité rénale a été rapportée chez quelques patients atteints d'insuffisance hépatique ayant reçu des produits pour cholécystographie orale suivis de produits de contraste intravasculaires. L'administration de tout produit de contraste intravasculaire doit donc être différée chez les patients ayant récemment reçu un produit pour cholécystographie.

Il est signalé dans la littérature que les patients précédemment traités par une interleukine sont davantage susceptibles de développer des réactions indésirables (cf Effets indésirables). La raison de ce phénomène n'a pas encore été établie. Selon les données de la littérature, ces réactions auraient été observées avec une fréquence accrue ou de façon retardée dans les 2 semaines ayant suivi l'administration d'interleukine.

L'injection intra-artérielle d'un produit de contraste ne doit en aucun cas être pratiquée après l'administration d'agents vasopresseurs, car ces derniers potentialisent fortement les effets neurologiques.

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients présentant une altération de la fonction rénale et recevant de la metformine suite à l'administration parentérale de produits de contraste iodés lors d'examens radiographiques. Par conséquent, chez les patients diabétiques traités par metformine et présentant une élévation des taux de créatinine, la prise de metformine doit être interrompue 48 heures avant l'examen. La metformine ne doit pas être réadministrée avant 48 heures, sous réserve que la fonction rénale/la créatininémie reste dans les valeurs normales ou soit revenue à son niveau initial.

Les produits de contraste iodés peuvent diminuer la capacité de fixation de l'iode par la glande thyroïde. De ce fait, les résultats des explorations étudiant la fixation de l'iode aux protéines ou la fixation de l'iode radioactif risquent de ne pas parfaitement refléter la fonction thyroïde jusqu'à 16 jours après l'administration de produits de contraste iodés. Cependant, les tests fonctionnels de la glande thyroïde non tributaires de la concentration en iode, tels que la fixation de T3 sur résine et les dosages de la thyroxine (T4) totale ou libre ne sont pas modifiés.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'indiquent aucun effet délétère, direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Aucune étude adéquate et correctement contrôlée n'a toutefois été menée chez les femmes enceintes. On ignore si l'ioversol franchit la barrière placentaire et peut atteindre les tissus fœtaux. Cependant, de nombreux produits de contraste injectables franchissent la barrière placentaire chez l'être humain et semblent pénétrer les tissus fœtaux de façon passive.

Les études de tératologie chez l'animal n'étant pas toujours prédictives de la réponse clinique, la prudence s'impose en cas de prescription chez la femme enceinte. Cependant, dans la mesure où toute exploration radiologique chez une femme enceinte comporte un risque potentiel, le rapport risque/bénéfice doit être soigneusement évalué. L'utilisation d'un produit de contraste doit être évitée s'il est possible de recourir à une technique mieux adaptée et plus sûre.

ALLAITEMENT :

On ignore si l'ioversol passe dans le lait chez la femme. Cependant, de nombreux produits de contraste injectables sont excrétés sous forme inchangée dans le lait maternel à un taux d'environ 1 %. Bien que la survenue d'événements indésirables chez des nourrissons alimentés au sein n'ait pas été décrite, la prudence s'impose lorsque des produits de contraste intravasculaires sont administrés à des femmes qui allaitent, en raison de possibles effets indésirables, et il est souhaitable d'interrompre l'allaitement pendant un jour.

FÉCONDITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fécondité humaine. Aucune étude adéquate et correctement contrôlée n'a toutefois été menée concernant la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe aucun effet connu sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, en raison du risque de réactions précoces, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines dans l'heure qui suit l'injection.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables associés à l'emploi d'Optiject sont généralement indépendants de la dose administrée. Habituellement, ils sont d'intensité légère à modérée, de courte durée et se résorbent spontanément (sans traitement).

Cependant, des effets indésirables même légers peuvent être le signe avant-coureur d'une réaction générale grave, réactions qui surviennent dans de rares cas après l'utilisation d'un produit de contraste radiologique iodé. Ces réactions graves peuvent engager le pronostic vital, voire être fatales, et affectent généralement le système cardiovasculaire. La plupart des effets indésirables surviennent dans les minutes suivant l'administration ; cependant, les réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste peuvent également se produire dans un délai de quelques heures à plusieurs jours après l'injection.

Liste récapitulative des réactions indésirables :

Lors d'études cliniques, un léger inconfort, incluant une sensation de chaleur ou de froid, une douleur lors de l'injection et/ou une dysgueusie transitoire, a été observé chez 10 % à 50 % des patients. Dans une large étude après commercialisation, d'autres effets indésirables ont été observés chez 1,1 % des patients. Les symptômes les plus fréquents ont été des nausées (0,4 %), des réactions cutanées telles qu'une urticaire ou un érythème (0,3 %), ainsi que des vomissements (0,1 %). Tous les autres événements indésirables ont affecté moins de 0,1 % des patients.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réaction anaphylactoïde (hypersensibilité).
- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

Affections endocriniennes :
- Fréquence indéterminée : hypothyroïdie néonatale transitoire.

Affections psychiatriques :
- Très rare : confusion, agitation, anxiété.

Affections du système nerveux :
- Rare : syncope, tremblements, vertiges (dont étourdissements, sensations ébrieuses), céphalées, paresthésie, dysgueusie.
- Très rare : perte de conscience, paralysie, troubles de la parole, somnolence, stupeur, aphasie, dysphasie, hypoesthésie.
- Fréquence indéterminée : convulsions, dyskinésie, amnésie.

Affections oculaires :
- Rare : vision trouble.
- Très rare : conjonctivite allergique (dont irritation oculaire, hyperémie oculaire, écoulement oculaire, gonflement de la conjonctive, etc.).
- Fréquence indéterminée : cécité transitoire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Très rare : acouphènes.

Affections cardiaques :
- Rare : tachycardie.
- Très rare : bloc cardiaque, arythmie, angor, anomalies de l'ECG, bradycardie, fibrillation auriculaire.
- Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, spasme de l'artère coronaire, cyanose, extrasystole, palpitations.

Affections vasculaires :
- Rare : hypotension, bouffées de chaleur.
- Très rare : trouble vasculaire cérébral, phlébite, hypertension, vasodilatation.
- Fréquence indéterminée : choc, thrombose, vasospasme.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : spasme laryngé, œdème et obstruction (dont constriction de la gorge, stridor, etc.), dyspnée, rhinite (dont éternuements, congestion nasale), irritation de la gorge, toux.
- Très rare : œdème pulmonaire, pharyngite, hypoxie.
- Fréquence indéterminée : arrêt respiratoire, asthme, bronchospasme, dysphonie.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : nausées.
- Rare : vomissements, sécheresse buccale.
- Très rare : sialo-adénite, douleur abdominale, œdème lingual, dysphagie, hypersalivation.
- Fréquence indéterminée : diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : urticaire.
- Rare : érythème, prurit, éruption cutanée.
- Très rare : œdème de Quincke, hyperhidrose (dont sueurs froides).
- Fréquence indéterminée : syndrome de Lyell, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, érythème polymorphe, pâleur.

Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses :
- Très rare : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : nécessité de miction impérieuse.
- Très rare : insuffisance rénale aiguë, fonction rénale anormale, incontinence, hématurie, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de l'azote uréique sanguin.
- Fréquence indéterminée : anurie, dysurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : sensation de chaleur.
- Fréquent : douleur.
- Rare : œdème de la face (dont gonflement oculaire, œdème péri-orbitaire, etc), œdème du pharynx, frissons (dont tremblements, sensation de froid).
- Très rare : œdème, réactions au site d'injection (dont douleur, érythème et hémorragie jusqu'à nécrose, en particulier suite à une extravasation), douleur thoracique, asthénie (dont malaise, fatigue, apathie, etc.), sensation anormale.
- Fréquence indéterminée : pyrexie.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Les effets indésirables peuvent être classés de la façon suivante :

a) Les réactions d'hypersensibilité ou anaphylactoïdes sont pour la plupart d'intensité légère à modérée, accompagnées de symptômes de type éruption cutanée, prurit, urticaire et rhinite.
Des réactions graves peuvent toutefois survenir. Les réactions anaphylactiques graves affectent généralement les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Elles peuvent menacer le pronostic vital comme dans le cas d'un choc anaphylactique, d'un arrêt cardio-respiratoire ou d'un œdème pulmonaire. Des cas fatals ont été rapportés.
Les patients ayant des antécédents allergiques ont un risque accru de faire une réaction d'hypersensibilité. Les autres réactions de type 1 (immédiates) incluent des symptômes tels que nausées et vomissements, éruptions cutanées, dyspnée, rhinite, paresthésies ou hypotension.

b) Des réactions vasovagales à type de vertiges ou de syncope, pouvant être provoquées par le produit de contraste ou par la procédure elle-même.

c) Des effets indésirables cardiologiques au cours d'un cathétérisme cardiaque de type angor, anomalies de l'ECG, arythmies cardiaques, troubles de la conductivité, ainsi que spasme coronarien et thrombose. Ces réactions sont très rares et peuvent être provoquées par le produit de contraste ou par la procédure elle-même.

d) Des réactions néphrotoxiques chez des patients présentant des lésions rénales préexistantes ou une angiopathie rénale, telle qu'une insuffisance rénale avec élévation de la créatinine. Ces effets indésirables sont transitoires dans la plupart des cas. Quelques cas isolés d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.

e) Des réactions neurotoxiques après injection intra-artérielle du produit de contraste telles que troubles visuels, désorientation, paralysie, convulsions ou épilepsie. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément en quelques heures ou quelques jours. Les patients présentant des lésions préexistantes de la barrière hématoencéphalique présentent un risque accru de faire une réaction neurotoxique.

f) Des réactions locales au point d'injection peuvent survenir dans de très rares cas, notamment des éruptions cutanées, un gonflement, une inflammation et un œdème. Dans la plupart des cas, ces réactions sont probablement dues à l'extravasation du produit de contraste. Un traitement chirurgical peut être nécessaire en cas d'extravasation importante.

g) Une extravasation peut produire des réactions tissulaires graves, telles que l'apparition de lésions bulleuses et une exfoliation cutanée, dont l'intensité dépend de la quantité et de la concentration de la solution de produit de contraste diffusée dans les tissus.

Population pédiatrique :

La fréquence, la nature et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant devraient être identiques à celles observées chez l'adulte. Des cas d'hypothyroïdie transitoire ont été observés chez des nouveau-nés suite à l'administration de produits iodés radio-opaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Comme avec tous les produits de contraste iodés, le surdosage en Optiject est potentiellement mortel et peut provoquer des troubles respiratoires et cardiovasculaires. Le traitement doit être symptomatique. La dialyse peut être utilisée pour éliminer Optiject du sang circulant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produits de contraste hydrosolubles, à élimination rénale, de basse osmolarité (code ATC : V08AB07).

Optiject est un produit de contraste radiologique non ionique.

L'injection intravasculaire d'Optiject opacifie les vaisseaux dans lesquels il transite et permet une visualisation radiographique des structures internes jusqu'à ce qu'une hémodilution significative se produise.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique d'Optiject ainsi que ses propriétés hydrophiles et son très faible degré de liaison aux protéines plasmatiques indiquent que le produit se distribue dans le compartiment extracellulaire et qu'il est rapidement éliminé par voie rénale par filtration glomérulaire. Les demi-vies moyennes ($\pm$ es) après administration de doses de 50 mL et 150 mL sont, respectivement, de 113 min $\pm$ 8,4 et 104 min $\pm$ 15. L'élimination fécale est négligeable. Optiject n'est l'objet d'aucune métabolisation, désiodation ni biotransformation significatives.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En dehors des données figurant déjà dans d'autres rubriques du présent résumé des caractéristiques du produit, les études précliniques menées avec Optiject n'ont fourni aucun élément majeur pouvant être mis à profit par le prescripteur pour apprécier la sécurité d'emploi de ce produit, lorsqu'il est utilisé dans les indications validées.

DP INCOMPATIBILITÉS

Optiject ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

La solution doit être maintenue à l'abri de la lumière et des rayons X et conservée à une température ne dépassant pas 30 °C. Optiject peut être conservé pendant un mois à 37 °C dans un appareil de chauffage pour produit de contraste à air circulant.

Jeter la solution si elle est fortement colorée ou contient des particules.

Après usage, jeter la solution résiduelle.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Seringues pour usage manuel et seringues pour perfuseur électrique :

La solution et les éléments en contact avec celle-ci sont stériles, la partie externe de la seringue ne l'est pas. Les instructions d'assemblage et de vérification sont indiquées sur l'emballage externe des seringues préremplies.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Optiject 240 :
AMM 3400934078835 (1996, RCP rév 18.01.17) 50 mL, ser préremplie manuelle.
3400934079146 (1996, RCP rév 18.01.17) 125 mL, ser p perfuseur.

Optiject 300 :
AMM 3400934083228 (1996, RCP rév 18.01.17) 50 mL, ser préremplie manuelle.
3400934083686 (1996, RCP rév 18.01.17) 100 mL, ser p perfuseur.
3400934083808 (1996, RCP rév 18.01.17) 125 mL, ser p perfuseur.

Optiject 350 :
AMM 3400934086298 (1996, RCP rév 18.01.17) 50 mL, ser préremplie manuelle.
3400934086649 (1996, RCP rév 18.01.17) 100 mL, ser p perfuseur.
3400934086878 (1996, RCP rév 18.01.17) 125 mL, ser p perfuseur.

Prix :

Optiject 240 :
17,44 € (seringue préremplie 50 mL).
40,94 € (seringue préremplie 125 mL pour perfuseur).

Optiject 300 :
21,07 € (seringue préremplie 50 mL).
40,27 € (seringue préremplie 100 mL pour perfuseur).
49,46 € (seringue préremplie 125 mL pour perfuseur).

Optiject 350 :
24,40 € (seringue préremplie 50 mL).
45,94 € (seringue préremplie 100 mL pour perfuseur).
56,55 € (seringue préremplie 125 mL pour perfuseur).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

OPTIRAY® 300, 350

(300 mg, 350 mg d'iode/mL)
ioversol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Flacons de 50 mL (uniquement Optiray 350 ; avec ou sans seringue + microperfuseur), de 100 mL et de 200 mL, boîtes unitaires.

Modèles hospitaliers :
Flacons de 50 mL, boîtes de 25 (uniquement Optiray 350).
Flacons de 100 mL, boîtes de 10.

COMPOSITION

Optiray 300 :	*p 100 mL*
Ioversol (DCI)	63,6 g
quantité correspondante en iode	30 g

Optiray 350 :	*p 100 mL*
Ioversol (DCI)	74,2 g
quantité correspondante en iode	35 g

Excipients (communs) : calcium édétate de sodium, trométamol, chlorhydrate de trométamol, solution d'hydroxyde de sodium ou solution d'acide chlorhydrique, eau ppi.

	Osmolalité mOsm/kg H_2O	Viscosité à 20 °C	Viscosité à 37 °C	Teneur en iode
Optiray 300	630	10 mPa.s	5 mPa.s	300 mg/mL
Optiray 350	790	18 mPa.s	8 mPa.s	350 mg/mL

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Optiray 300 :

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
- Urographie intraveineuse.
- Tomodensitométrie.
- Phlébographie.
- Angiographie numérisée par voie intraveineuse.
- Artériographie.

Optiray 350 :

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
- Artériographie cérébrale.
- Coronarographie.
- Ventriculographie gauche.
- Aortographie.
- Artériographie rénale.
- Angiographie numérisée intraveineuse.
- Phlébographie.
- Tomodensitométrie.
- Urographie intraveineuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses doivent être adaptées à l'examen et aux territoires à opacifier ainsi qu'au poids et à la fonction rénale du sujet, notamment chez l'enfant.

Optiray 300 :

Posologie moyenne recommandée :

Indications	Dose (mini-maxi) mL	Volume total maximum mL
Artériographie cérébrale : carotide ou artère vertébrale	2-12 mL	200 mL
Artériographie cérébrale : crosse aortique	20-50 mL	200 mL
Artériographie périphérique	10-90 mL	250 mL
Artériographie viscérale	12-60 mL	250 mL
Angiographie numérisée par voie IV	30-50 mL	250 mL
Phlébographie	50-100 mL	250 mL
Tomodensitométrie : crâne	50-150 mL	150 mL
Tomodensitométrie : corps entier	25-150 mL	150 mL
Urographie intraveineuse	50-75 mL	150 mL

Cependant, lorsqu'un même examen implique des injections multiples, la dose cumulée des injections diagnostiques et des injections d'essais ne devrait pas dépasser 4 à 5 mL/kg.

Optiray 350 :

Posologie moyenne recommandée :

Indications	Dose (mini-maxi) mL	Volume total maximum mL
Artériographie cérébrale	2-12 mL	200 mL
Coronarographie	1-10 mL	250 mL
Ventriculographie gauche	30-50 mL	250 mL
Aortographie	10-80 mL	250 mL
Artériographie rénale	6-15 mL	250 mL
Angiographie numérisée par voie IV	30-50 mL	250 mL
Phlébographie	50-100 mL	250 mL
Tomodensitométrie : crâne	50-150 mL	150 mL
Tomodensitométrie : corps entier	25-150 mL	150 mL
Urographie intraveineuse	50-75 mL	150 mL

Cependant, lorsqu'un même examen implique des injections multiples, la dose cumulée des injections diagnostiques et des injections d'essais ne devrait pas dépasser 4 à 5 mL/kg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intravasculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'ioversol ou à l'un des excipients.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection d'Optiray.
- Thyréotoxicose manifeste.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
- Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
  a) L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
  b) L'administration *per os* ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
  c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales.
- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :

Mises en garde :

En l'absence d'études spécifiques, la myélographie n'est pas une indication d'Optiray.

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- Toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.
- Action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.
- Allergie immédiate de type IgE dépendante du produit de contraste (anaphylaxie).
- Réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Des réactions systémiques sévères, pouvant engager le pronostic vital, d'hypersensibilité médicamenteuses avec éosinophilie (syndrôme DRESS) se manifestant par une éruption cutanée ont été signalées chez des patients ayant reçu de l'Optiray. Des symptômes d'hypersensibilité immédiate ou retardée, tels que la fièvre ou des lympho-adénopathies peuvent apparaître même en absence d'éruption cutanée. En cas d'apparition de ces symptômes, le patient doit être examiné immédiatement.

Produits de contraste iodés et thyroïde (cf aussi Dysthyroïdie) :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Précautions d'emploi :

Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :
- identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
- une surveillance médicale,
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :
- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 à 60 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :
Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes :
- Identifier les patients à risque : patients présentant une déshydratation, une insuffisance rénale, une dysfonction hépatorénale, une anurie, un diabète sucré, une insuffisance cardiaque sévère, atteints d'une forme homozygote de drépanocytose ou d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide.
- Respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence, si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :
Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :
L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.
Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :
A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu ou dont la mère a reçu un produit de contraste iodé.

Maladies cardiovasculaires sévères :
En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Troubles du système nerveux central :
Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :
- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice) ;
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Phéochromocytome :
Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. Une prémédication par α-bloquants est recommandée.

Drépanocytose :
Chez les patients atteints d'une forme homozygote de drépanocytose, les composés hyperosmolaires tels que les produits de contraste radio-opaques peuvent favoriser la falciformation des hématies. L'injection intra-artérielle de tels produits doit donc être soigneusement évaluée.

Anesthésie :
Une anesthésie générale peut être indiquée chez certains patients. Toutefois, une incidence accrue de réactions indésirables a été rapportée, cela étant probablement lié à l'effet hypotenseur des anesthésiques.

Myasthénie :
L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :
Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation.

Extravasation :
Optiray doit être injecté avec précaution afin d'éviter le passage du produit dans l'espace périvasculaire. Néanmoins, une extravasation significative peut se produire, en particulier lors de l'utilisation d'injecteurs à pression. En règle générale, cet incident n'entraîne aucun dommage tissulaire notable lorsqu'un traitement conservateur est mis en œuvre. Néanmoins, dans des cas isolés, il a été observé de graves lésions tissulaires (notamment des ulcérations) ayant nécessité un traitement chirurgical.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi applicables uniquement à certaines indications :

Phlébographie :
Une prudence particulière s'impose chez les patients présentant une suspicion de phlébite, une ischémie grave, une infection locale ou une occlusion veineuse totale.

Angiographies, artériographies et angiocardiographies :
Lors d'explorations angiographiques, la manipulation du cathéter et l'injection du produit de contraste sont susceptibles de mobiliser une plaque d'athérosclérose ou encore de léser ou de perforer la paroi d'un vaisseau. Il est conseillé de vérifier le positionnement correct du cathéter par des tests d'injection.
Des accidents neurologiques graves ont été observés en cas d'injection directe dans les artères cérébrales ou dans les vaisseaux qui perfusent la moelle épinière et lors d'une injection accidentelle dans l'artère carotide au cours des angiocardiographies. Une relation causale avec le produit de contraste n'a pas été établie, étant donné que l'état antérieur du patient et les techniques d'exploration peuvent également être des facteurs déclenchants.
Les pulsations doivent être perceptibles au niveau de l'artère dans laquelle il est prévu d'injecter le produit de contraste radiologique. Chez les patients présentant une thromboangéite oblitérante ou une infection ascendante associée à une ischémie majeure, l'artériographie devra être pratiquée avec une extrême prudence et uniquement si elle est réellement indispensable.
Les produits de contraste non ioniques ont, *in vitro*, un effet anticoagulant moins important que les composés ioniques conventionnels utilisés à des concentrations comparables. Des résultats similaires ont été obtenus dans certaines études *in vivo*. Toutefois, les cathéters conventionnels pour angiographie doivent être rincés fréquemment et il faut éviter le contact prolongé du sang avec le produit de contraste dans les seringues et les cathéters.
Les angiographies doivent être évitées, dans la mesure du possible, chez les patients atteints d'homocystinurie, en raison du risque accru de thrombose et d'embolie.

Coronarographie et ventriculographie gauche (Optiray 350) :
Ces examens peuvent favoriser le développement d'une décompensation cardiaque, de troubles graves du rythme cardiaque, d'une ischémie ou d'un infarctus du myocarde.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Metformine chez le diabétique, cf Précautions d'emploi : Insuffisance rénale.
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner, d'une part, un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et, d'autre part, une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

AUTRES FORMES D'INTERACTION :
Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages *in vitro* de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

EMBRYOTOXICITÉ :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

FŒTOTOXICITÉ :
La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

FERTILITÉ :
Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post-natal.

ALLAITEMENT :
Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe aucun effet connu sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, en raison du risque de réactions précoces, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines dans l'heure qui suit l'injection.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'emploi d'Optiray sont généralement indépendants de la dose administrée. Ils sont d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas et très rarement graves ou menaçant le pronostic vital. Cependant, des effets indésirables même légers peuvent être le signe avant-coureur d'une réaction générale grave, réactions qui surviennent dans de rares cas après l'utilisation d'un produit de contraste radiologique iodé. Des réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste peuvent également se produire dans un délai de quelques heures à quelques jours après l'injection.

Les effets indésirables peuvent être classés de la façon suivante :

a) Réactions d'hypersensibilité : les réactions anaphylactiques graves affectent généralement les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Elles peuvent menacer le pronostic vital et comprendre un choc anaphylactique, un arrêt cardiorespiratoire ou un œdème pulmonaire. Les patients ayant des antécédents allergiques ont un risque accru de faire une réaction d'hypersensibilité. D'autres réactions de type 1 (immédiates) peuvent survenir telles que nausées et vomissements, éruptions cutanées, dyspnée, rhinite, paresthésies ou hypotension.

b) Des réactions vasovagales à type de vertiges ou de syncope, pouvant être provoquées par le produit de contraste ou par la procédure elle-même.

c) Des effets indésirables cardiologiques au cours d'un cathétérisme cardiaque tels que angor, anomalies de l'ECG, troubles du rythme cardiaque, troubles de la conductivité ainsi que spasme coronarien et thrombose, pouvant être provoqués par le produit de contraste ou par la procédure elle-même.

d) Des réactions néphrotoxiques chez des patients présentant des lésions rénales préexistantes ou une angiopathie rénale, telles qu'une insuffisance rénale avec élévation de la créatinine. Ces effets indésirables sont transitoires dans la plupart des cas. Quelques cas isolés d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.

e) Des réactions neurotoxiques après injection intra-artérielle du produit de contraste telles que troubles visuels, désorientation, paralysie, convulsions ou épilepsie. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément en quelques heures ou quelques jours. Les patients présentant des lésions préexistantes de la barrière hémato-encéphalique présentent un risque accru de faire une réaction neurotoxique.

f) Réactions locales au point d'injection telles que éruption cutanée, œdèmes, spasme vasculaire et inflammation.

g) Une extravasation peut produire des réactions tissulaires graves telles que l'apparition de lésions bulleuses et une exfoliation cutanée, dont l'intensité dépend de la quantité et de la concentration de la solution de produit de contraste diffusée dans les tissus.

Dans les études cliniques, un léger inconfort, dont une sensation de chaleur ou de froid, une douleur pendant l'injection et/ou une dysgueusie transitoire, a été observé pour 10-50 % des patients. Dans une étude post-marketing, d'autres effets indésirables ont été observés chez 1,1 % des patients. Les symptômes les plus fréquents ont été nausées (0,4 %), réactions cutanées telles que urticaire ou érythème (0,3 %) et vomissements (0,1 %). Tous les autres effets indésirables ont affecté moins de 0,1 % des patients.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences présentées sont issues des données d'études observationnelles (PMS) ou de la notification spontanée en post-marketing (post-mktg).

Classe de système d'organes	
Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité, réaction anaphylactoïde	Très rare *
Choc anaphylactique	Indéterminée **
Affections endocriniennes	
Hypothyroïdie néonatale transitoire	Indéterminée **
Affections psychiatriques	
État confusionnel, agitation, anxiété	Très rare *
Affections du système nerveux	
Syncope, tremblements, vertiges, céphalées, paresthésie, dysgueusie	Rare *
Perte de connaissance, somnolence, aphasie, hypoesthésie	Très rare *
Convulsions, dyskinésie, amnésie	Indéterminée **
Affections oculaires	
Vision trouble	Rare *
Conjonctivite allergique	Très rare *
Cécité transitoire	Indéterminée **
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Acouphènes	Très rare *
Affections cardiaques	
Tachycardie	Rare *
Bradycardie, arythmie, anomalies de l'ECG, angor	Très rare *
Arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, cyanose, extrasystole, palpitation	Indéterminée **
Affections vasculaires	
Hypotension, flushing	Rare *
Hypertension, phlébite	Très rare *
Choc, thrombose, vasospasme	Indéterminée **
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Spasme laryngé, œdème laryngé, obstruction laryngée, dyspnée, rhinite, irritation laryngée, toux	Rare *
Œdème pulmonaire, hypoxie	Très rare *
Arrêt respiratoire, asthme, bronchospasme, dysphonie	Indéterminée **
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Peu fréquent *
Vomissements, bouche sèche	Rare *
Douleur abdominale, œdème de la langue, dysphagie	Très rare *
Diarrhée, hypersécrétion salivaire	Indéterminée **
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Urticaire	Peu fréquent *
Rash, érythème, prurit	Rare *
Angiœdème ; hyperhidrose (incluant sueur froide)	Très rare *
Syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthémateuse généralisée, érythème polymorphe, pâleur	Indéterminée **
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Spasmes musculaires	Très rare *
Myalgies	Indéterminée **
Affections du rein et des voies urinaires	
Impériosité mictionnelle	Rare *
Insuffisance rénale aiguë	Très rare *
Anurie, dysurie	Indéterminée **
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Sensation de chaleur	Très fréquent *
Douleur	Fréquent *
Œdème de la face, frissons	Rare *
Œdème, réactions au site d'injection (douleur, érythème, nécrose, surtout après extravasation), malaise	Très rare *
Fièvre	Indéterminée **

* PMS.
** Post-mktg.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (V : divers ; code ATC : V08AB07).
Optiray 300 (300 mg I/mL) et Optiray 350 (350 mg I/mL), solution injectable en flacon, sont des produits de contraste uro-angiographiques, triiodés, hydrosolubles, non ioniques, d'osmolalité 630 mOsm/kg (Optiray 300) et 790 mOsm/kg (Optiray 350).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie vasculaire, l'ioversol se distribue dans le compartiment intravasculaire et l'espace interstitiel. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. L'ioversol est très peu lié aux protéines plasmatiques. Il est éliminé principalement par voie rénale (filtration glomérulaire sans réabsorption, ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée. L'effet de diurèse osmotique induit par Optiray 300 et 350 est en rapport avec l'osmolalité et le volume injecté.
En cas d'insuffisance rénale, une élimination hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. La substance est dialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité par administrations répétées, génotoxicité, toxicité sur les fonctions de reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Optiray 300 :
AMM 3400933276294 (1990, RCP rév 24.08.17) 1 fl 100 mL.
3400956016327 (1997, RCP rév 24.08.17) 10 fl 100 mL.
3400933276355 (1990, RCP rév 24.08.17) 1 fl 200 mL.
Optiray 350 :
AMM 3400933276645 (1990, RCP rév 24.08.17) 1 fl 50 mL.
3400956034185 (1997, RCP rév 24.08.17) 25 fl 50 mL.
3400933277017 (1990, RCP rév 24.08.17) 1 fl 50 mL + ser + microperfuseur.
3400933276874 (1990, RCP rév 24.08.17) 1 fl 100 mL.
3400956034246 (1997, RCP rév 24.08.17) 10 fl 100 mL.
3400933276935 (1990, RCP rév 24.08.17) 1 fl 200 mL.

Prix :
Optiray 300 :
40,27 € (fl de 100 mL).
70,51 € (fl de 200 mL).
Optiray 350 :
25,04 € (fl de 50 mL).
25,04 € (fl 50 mL + ser + microperfuseur).
45,94 € (fl de 100 mL).
81,68 € (fl de 200 mL).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

OPTRUMA ®

raloxifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 60 mg (ovale ; imprimé « 4165 » ; blanc) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Raloxifène chlorhydrate (DCI)	60 mg

(raloxifène base libre : 56 mg/cp)
Excipients : Noyau : povidone, polysorbate 80, lactose anhydre, lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), polysorbate 80, hypromellose, macrogol 400, cire de carnauba. *Encre :* shellac, propylèneglycol, indigotine (E 132).
Excipient à effet notoire : lactose (149,40 mg/cp).

DC INDICATIONS

Optruma est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.
Lors de la décision du choix d'Optruma ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour, par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.
CTJ : 0,58 € (bte de 28 cp) ; 0,54 € (bte de 84 cp).
En raison de la nature de la pathologie, Optruma est destiné à une utilisation de longue durée.
Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.
Femmes âgées :
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées.
Insuffisance rénale :
Optruma ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et légère, Optruma doit être utilisé avec prudence.
Insuffisance hépatique :
Optruma ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Optruma ne doit pas être utilisé chez les enfants, quel que soit leur âge. Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Optruma dans la population pédiatrique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.
- Insuffisance hépatique, y compris cholestase.
- Insuffisance rénale sévère.
- Saignement génital inexpliqué.
- Optruma ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le raloxifène est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux qui est identique à celui rapporté avec le traitement hormonal substitutif (THS). Le rapport bénéfice-risque doit être pris en compte chez les patientes ayant un risque d'accident thromboembolique veineux, quelle qu'en soit l'étiologie. Le traitement par Optruma doit être interrompu en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée. Ceci le plus tôt possible ou dans les trois jours précédant une immobilisation programmée. La reprise du traitement ne pourra avoir lieu qu'après résolution des causes initiales de son arrêt et la reprise d'une mobilité complète.
Dans une étude conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire, ou des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo (cf Effets indésirables). Ce résultat doit être pris en compte lors de la prescription du raloxifène chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque importants d'accident vasculaire cérébral, tels qu'un accident ischémique cérébral transitoire ou une fibrillation auriculaire.
Il n'est pas mis en évidence de prolifération endométriale. Tout saignement d'origine génitale survenant en cours de traitement par Optruma constitue un événement inattendu et devra faire l'objet d'explorations approfondies par un spécialiste. Les deux étiologies les plus fréquemment associées à des saignements d'origine génitale sous raloxifène ont été une atrophie endométriale et des polypes de l'endomètre de nature bénigne. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, comparativement à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.
Le raloxifène est principalement métabolisé par le foie. L'administration de doses uniques de raloxifène à des patientes ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) entraîne des concentrations plasmatiques de raloxifène environ 2,5 fois supérieures à celles des témoins. L'augmentation est corrélée aux concentrations de la bilirubine totale. Par conséquent, l'utilisation d'Optruma n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique. La bilirubine sérique totale, les gamma-glutamyl transférases, les phosphatases alcalines, les ALAT et ASAT devront être étroitement surveillées au cours du traitement si des valeurs élevées sont observées.
Des données cliniques en nombre limité suggèrent que chez des patientes ayant un antécédent d'hypertriglycéridémie (> 5,6 mmol/l) induite par des estrogènes administrés par voie orale, le raloxifène pourrait être associé à une augmentation marquée des triglycérides sériques. Le taux de triglycérides sériques des patientes ayant un tel antécédent doit être surveillé lors de la prise de raloxifène.
La sécurité d'emploi d'Optruma chez les patientes ayant un cancer du sein n'a pas été suffisamment étudiée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante d'Optruma et de produits destinés au traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. En conséquence, Optruma peut être utilisé, en traitement ou en prévention de l'ostéoporose, seulement si le traitement pour le cancer du sein, en incluant les thérapies adjuvantes, est terminé.
Les données de sécurité concernant l'association du raloxifène et des estrogènes par voie systémique étant limitées, cette association n'est pas recommandée.
Optruma n'est pas efficace pour diminuer les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) ou les autres symptômes de la ménopause liés à la carence en estrogènes.
Optruma contient du lactose. Les patients présentant des anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp-lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

- L'administration simultanée d'antiacides contenant du carbonate de calcium ou de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du raloxifène.
- La coadministration de raloxifène et de warfarine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces deux produits. Cependant, des diminutions modérées du temps de prothrombine ont été observées et, dans l'éventualité d'une administration simultanée du raloxifène avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, le temps de prothrombine devra être surveillé.
  Les effets sur le temps de prothrombine peuvent évoluer sur plusieurs semaines si un traitement par Optruma est débuté chez les patientes qui sont déjà sous traitement anticoagulant coumarinique.
- Le raloxifène n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone administrée en dose unique.
- Le raloxifène ne modifie pas l'aire sous la courbe (AUC) à l'équilibre de la digoxine. La C_{max} de la digoxine augmente de moins de 5 %.
- L'influence de traitements concomitants sur les concentrations plasmatiques du raloxifène a été évaluée au cours des essais cliniques de prévention et de traitement de l'ostéoporose. Les médicaments fréquemment coadministrés étaient : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le naproxène), antibiotiques oraux, antagonistes H_1, antagonistes H_2 et benzodiazépines. Aucun effet clinique pertinent de la coadministration de ces substances sur les concentrations plasmatiques de raloxifène n'a été identifié.
- L'utilisation concomitante d'estrogènes par voie vaginale a été autorisée au cours des essais cliniques lorsqu'il était nécessaire de traiter des symptômes en rapport avec une atrophie vaginale. Leur utilisation n'a pas été plus importante chez les patientes traitées par Optruma que chez celles sous placebo.
- *In vitro*, le raloxifène n'interagit pas avec la liaison protéique de la warfarine, de la phénytoïne ou du tamoxifène.
- Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d'anions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entérohépatique du raloxifène.
- Les pics de concentration du raloxifène sont diminués en cas d'administration concomitante d'ampicilline. Cependant, étant donné que l'absorption et le taux d'élimination du raloxifène ne sont pas affectés, le raloxifène peut être administré en association avec l'ampicilline.
- Le raloxifène augmente modérément les concentrations des globulines fixant les hormones (« hormone-binding globulins »), y compris les globulines fixant les hormones sexuelles « sex hormone-binding globulins » (SHBG), la globuline fixant la thyroxine « thyroxine-binding globulin » (TBG) et la globuline fixant les corticostéroïdes « corticosteroid-binding globulin » (CBG), avec une augmentation correspondante des concentrations hormonales totales. Ces modifications n'affectent pas les concentrations en hormones libres.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Optruma ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées.
Optruma ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer. Le raloxifène peut provoquer des anomalies fœtales s'il est administré chez la femme enceinte. Si ce médicament est utilisé par erreur pendant la grossesse, ou si la patiente débute une grossesse alors qu'elle est sous traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
L'excrétion du raloxifène/des métabolites du raloxifène dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes allaitantes. Optruma pourrait perturber le développement du nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le raloxifène n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique, rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Optruma, ont été les accidents thrombo-emboliques veineux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), qui sont survenus chez moins de 1 % des patients traités.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et les fréquences observées dans les essais de traitement et de prévention, impliquant plus de 13 000 femmes ménopausées, et les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation. La durée du traitement dans ces essais se situait entre 6 et 60 mois. La majorité des événements indésirables n'a habituellement pas nécessité d'arrêt de traitement.
Les fréquences des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été calculées à partir d'essais cliniques versus placebo (comprenant un total de 15 234 patientes, 7601 dans le groupe raloxifène 60 mg et 7633 dans le groupe placebo) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, ou ayant une maladie coronarienne ou un risque accru de maladie coronarienne. Il n'y a pas eu de comparaison avec les fréquences des événements indésirables dans les groupes placebo.
Dans les essais de prévention, les arrêts de traitement dus à un événement indésirable ont concerné 10,7 % des 581 patientes traitées par Optruma et 11,1 % des 584 patientes sous placebo. Dans les essais de traitement, les arrêts thérapeutiques dus à un événement indésirable ont concerné 12,8 % des 2557 patientes traitées par Optruma et 11,1 % des 2576 patientes sous placebo.
Les effets indésirables ont été classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie[(a)]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées incluant la migraine[(a)]
Peu fréquent	Accidents vasculaires cérébraux fatals
Affections vasculaires	
Très fréquent	Vasodilatation (bouffées de chaleur)
Peu fréquent	Accidents thrombo-emboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, thromboses veineuses rétiniennes, thrombophlébites veineuses superficielles Accidents thromboemboliques artériels[(a)]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Symptômes gastro-intestinaux[(a)] tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash cutané[(a)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes dans les jambes
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Symptômes mammaires légers[(a)] tels que douleur, gonflement et tension mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Syndrome grippal
Fréquent	Œdème périphérique
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la pression artérielle[(a)]

a) Terme(s) inclus sur la base de l'expérience après commercialisation.

Description de certains effets secondaires :
Comparé au groupe placebo, la survenue de vasodilatations (bouffées de chaleur) était modérément augmentée chez les patientes sous Optruma (dans les essais cliniques de prévention de l'ostéoporose, avec une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans, 24,3 % pour Optruma et 18,2 % pour le placebo ; dans les essais cliniques de traitement de l'ostéoporose, avec une moyenne d'âge de 66 ans, 10,6 % pour Optruma et 7,1 % pour le placebo). Cet événement indésirable était plus fréquent au cours des six premiers mois de traitement et survenait rarement *de novo* après cette période.
Dans une étude conduite chez 10 101 femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens (étude RUTH), des

symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) sont survenus chez 7,8 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 4,7 % des patientes traitées par le placebo.

Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo de traitement de l'ostéoporose par le raloxifène, des accidents thromboemboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses rétiniennes, sont survenus avec une fréquence d'environ 0,8 %, soit 3,22 cas pour 1000 patientes-année. Un risque relatif de 1,60 (IC : 0,95-2,71) a été observé pour les patientes traitées par Optruma par rapport au placebo. Le risque d'accidents thromboemboliques était plus important au cours des 4 premiers mois de traitement. Des thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues avec une fréquence inférieure à 1 %.

Dans l'étude RUTH, les accidents thromboemboliques veineux sont survenus avec une fréquence approximative de 2,0 % soit 3,88 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe raloxifène et avec une fréquence de 1,4 % soit 2,70 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe placebo. Dans l'étude RUTH, le risque relatif de survenue de l'ensemble des accidents thromboemboliques veineux était RR = 1,44 [1,06-1,95]. Les thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues à une fréquence de 1 % dans le groupe raloxifène et de 0,6 % dans le groupe placebo.

Dans l'étude RUTH, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des AVC, comparé au placebo. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par AVC chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par AVC a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Au cours d'une période de suivi moyenne de 5,6 ans, 59 femmes (1,2 %) traitées par le raloxifène sont décédées en raison d'un AVC, comparativement à 39 femmes (0,8 %) ayant pris le placebo.

Un autre événement indésirable a été observé : il s'agit de crampes dans les jambes (5,5 % pour Optruma, et 1,9 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de prévention et 9,2 % pour Optruma, 6,0 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de traitement). Dans l'étude RUTH, des crampes dans les jambes ont été observées chez 12,1 % des patientes traitées par le raloxifène et 8,3 % des patientes traitées par le placebo.

Un syndrome grippal a été rapporté par 16,2 % des patientes traitées par Optruma et 14,0 % des patientes sous placebo.

Un effet a également été observé et considéré comme non statistiquement significatif (p > 0,05), mais nettement dose-dépendant. Il s'agit d'un œdème périphérique qui apparaissait dans la population incluse dans les essais de prévention avec une incidence de 3,1 % sous Optruma et 1,9 % sous placebo et dans la population incluse dans les essais de traitement avec une incidence de 7,1 % sous Optruma et de 6,1 % sous placebo. Dans l'étude RUTH, un œdème périphérique est survenu chez 14,1 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 11,7 % des patientes traitées par le placebo, avec une différence statistiquement significative.

Une faible diminution du nombre de plaquettes (6-10 %) a été rapportée sous raloxifène dans les essais cliniques contrôlés versus placebo conduits avec le raloxifène dans l'ostéoporose.

De rares cas d'augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT ont été rapportés sans que puisse être exclue une relation de causalité avec le raloxifène. Ces augmentations ont été observées avec une fréquence identique chez les patientes sous placebo.

Dans une étude (RUTH) conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, un autre effet indésirable, la lithiase biliaire, est survenu chez 3,3 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 2,6 % des patientes traitées par le placebo. Les taux de cholécystectomie n'étaient pas statistiquement significativement différents entre le groupe raloxifène (2,3 %) et le groupe placebo (2,0 %).

Des essais cliniques ont comparé Optruma (n = 317) à un traitement hormonal substitutif (THS) combiné continu (n = 110) ou cyclique (n = 205). L'incidence des symptômes mammaires et des saignements d'origine utérine était significativement inférieure chez les patientes sous raloxifène par rapport aux patientes sous traitement hormonal substitutif, quel qu'il soit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans certains essais cliniques, des doses quotidiennes allant jusqu'à 600 mg pendant 8 semaines et 120 mg pendant 3 ans ont été administrées. Aucun cas de surdosage avec le raloxifène n'a été reporté durant les essais cliniques.

Chez l'adulte, des crampes dans les jambes et des sensations vertigineuses ont été rapportées chez les patientes qui avaient pris plus de 120 mg en une seule prise.

Lors de prises accidentelles chez des enfants âgés de moins de 2 ans, la dose maximale rapportée a été de 180 mg. Chez les enfants, les symptômes incluaient : ataxie, sensations vertigineuses, vomissements, rashs cutanés, diarrhées, tremblements, bouffées de chaleur et élévation des phosphatases alcalines.

Le surdosage le plus élevé a été approximativement de 1,5 g. Aucun décès associé à un surdosage n'a été rapporté.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au chlorhydrate de raloxifène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes (code ATC : G03XC01).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

En tant que modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE/SERM), le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux estrogènes. Il agit comme un agoniste sur l'os, et agit partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein.

Les effets biologiques du raloxifène, comme ceux des estrogènes, résultent d'une liaison de haute affinité aux récepteurs aux estrogènes et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les estrogènes dans différents tissus. Des données suggèrent que le récepteur aux estrogènes peut réguler l'expression génique par au moins deux voies distinctes qui sont spécifiques au ligand, au tissu et/ou au gène.

Effets sur le squelette :

La diminution des taux d'estrogènes qui se produit au moment de la ménopause entraîne une nette augmentation de la résorption osseuse, de la perte osseuse et du risque de fracture. La perte osseuse est particulièrement rapide pendant les dix premières années suivant la ménopause, lorsque l'augmentation compensatoire de la formation osseuse est inadaptée pour contrebalancer les pertes dues à la résorption. Les autres facteurs de risque pouvant entraîner le développement de l'ostéoporose incluent : une ménopause précoce, une ostéopénie (au moins 1 DS sous le pic de masse osseuse), un squelette de fine constitution, une origine ethnique caucasienne ou asiatique, des antécédents familiaux d'ostéoporose. Les traitements hormonaux substitutifs inhibent, de manière générale, la résorption osseuse excessive.

Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, Optruma réduit l'incidence des fractures vertébrales, préserve la masse osseuse et augmente la densité minérale osseuse (DMO).

Sur la base de ces facteurs de risque, la prévention de l'ostéoporose par Optruma est indiquée pour les femmes ménopausées depuis moins de dix ans, avec une DMO au rachis comprise entre 1,0 et 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune, en prenant en compte le risque élevé de fractures ostéoporotiques chez ces femmes à ce stade de leur vie.

De la même façon, Optruma est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'ostéoporose avérée chez les femmes avec une DMO au rachis de 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune et/ou avec des fractures vertébrales quelle que soit la DMO.

1. *Incidence des fractures* : dans une étude conduite chez 7705 femmes ménopausées âgées en moyenne de 66 ans et ayant une ostéoporose ou une ostéoporose avec un antécédent de fracture, l'administration d'Optruma pendant 3 ans a réduit respectivement l'incidence des fractures vertébrales de 47 % (Risque Relatif [RR] = 0,53, Intervalle de Confiance [IC] : 0,35-0,79 ; p < 0,001) et de 31 % (RR = 0,69, IC : 0,56-0,86 ; p < 0,001). 45 femmes ostéoporotiques ou 15 femmes ostéoporotiques avec un antécédent fracturaire devront être traitées par Optruma pendant 3 ans pour prévenir une ou plusieurs fractures vertébrales. Le traitement par Optruma pendant 4 ans a réduit l'incidence des fractures vertébrales respectivement de 46 % (RR = 0,54 ; IC : 0,38-0,75) et de 32 % (RR = 0,68 ; IC : 0,56-0,83) chez les patientes ostéoporotiques ou ostéoporotiques avec un antécédent de fracture. Au cours de la 4e année, Optruma a réduit le risque de nouvelle fracture vertébrale de 39 % (RR = 0,61 ; IC : 0,43-0,88). Un effet sur les fractures non vertébrales n'a pas été démontré. De la 4e à la 8e année, les patientes ont été autorisées à recevoir un traitement concomitant de type bisphosphonate ou calcitonine ou fluor, et toutes les patientes incluses dans cette étude ont reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D.

   Dans l'étude RUTH, l'ensemble des fractures cliniques ont été recueillies en tant que critère secondaire. Optruma a réduit l'incidence des fractures vertébrales cliniques de 35 % comparé au placebo (Hazard Ratio 0,65, IC : 0,47-0,89). Ces résultats peuvent avoir été influencés, à l'inclusion, par des différences de densité minérale osseuse et de fractures vertébrales. L'incidence des nouvelles fractures non vertébrales n'était pas différente entre les groupes de traitement. Durant toute la durée de l'étude, l'utilisation d'un autre traitement anti-ostéoporotique était autorisée.
2. *Densité minérale osseuse (DMO)* : l'efficacité d'Optruma en prise quotidienne a été établie sur une période de traitement de deux ans chez des femmes ménopausées d'âge inférieur ou égal à 60 ans, hystérectomisées ou non. Les femmes avaient une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans. Trois essais cliniques ont inclus 1764 femmes ménopausées traitées soit par Optruma en association avec du calcium, soit par placebo et calcium. Dans l'un de ces essais, les femmes avaient subi une hystérectomie. Optruma a entraîné des augmentations significatives de la densité minérale osseuse de la hanche et du rachis ainsi que de la masse osseuse du corps entier, comparé au placebo. En général, cette augmentation de la DMO était de 2 % par rapport au placebo. Une augmentation similaire de la DMO a été observée dans la population incluse dans les essais de traitement ayant reçu jusqu'à 7 ans de traitement par Optruma. Dans les essais de prévention, le pourcentage de patientes ayant présenté une augmentation ou une baisse de DMO sous raloxifène était : au niveau du rachis, baisse pour 37 % des patientes et augmentation pour 63 % ; et au niveau de la hanche totale, baisse pour 29 % des patientes et augmentation pour 71 %.
3. *Cinétique du calcium* : Optruma et les estrogènes ont un effet similaire sur le remodelage osseux et sur le métabolisme calcique. Optruma est associé à une réduction de la résorption osseuse et à un déplacement positif de la valeur moyenne de la balance calcique de 60 mg par jour, dû principalement à une diminution des pertes calciques urinaires.
4. *Histomorphométrie (qualité de l'os)* : dans une étude comparant Optruma aux estrogènes, l'os de patientes traitées par l'un ou l'autre des produits était normal du point de vue histologique, sans mise en évidence de défaut de minéralisation, d'os d'aspect tissé ni de fibrose médullaire.

Le raloxifène diminue la résorption osseuse ; cet effet osseux se traduit par une réduction du niveau des marqueurs de remodelage osseux sériques et urinaires, par une réduction de la résorption osseuse observée dans des études de cinétiques de calcium radiomarqué, et par une augmentation de la DMO et une réduction de l'incidence des fractures.

Effets sur le métabolisme lipidique et sur le risque cardiovasculaire :

Les essais cliniques ont montré qu'Optruma à 60 mg par jour réduit significativement le cholestérol total (3 à 6 %), le LDL-cholestérol (4 à 10 %). Les femmes avec les taux initiaux de cholestérol les plus élevés ont montré les plus fortes réductions. Les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides n'ont pas changé de manière significative. Après 3 ans de traitement, Optruma a réduit le fibrinogène (6,71 %). Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose (n = 7705 patientes), un nombre significativement plus faible de patientes traitées par Optruma a eu besoin de débuter une thérapie hypolipémiante par comparaison au placebo. Le traitement par Optruma pendant 8 ans n'a pas influencé significativement le risque d'accidents cardiovasculaires chez les patientes incluses dans l'essai de traitement de l'ostéoporose. De même, dans l'étude RUTH, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas influencé l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, des accidents vasculaires cérébraux ou de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire (pour l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral fatal, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le risque relatif d'accident veineux thromboembolique observé sous raloxifène était de 1,60 (IC : 0,95-2,71) par comparaison au placebo, et le risque relatif était de 1,0 (IC : 0,3-6,2) par comparaison aux estrogènes ou au traitement hormonal substitutif (THS). Le risque d'accident thromboembolique était plus important au cours des quatre premiers mois de traitement.

Effets sur l'endomètre et le plancher pelvien :

Dans les essais cliniques, Optruma n'a pas stimulé l'endomètre post-ménopausique. Par comparaison au placebo, le raloxifène n'a pas été associé à des « spottings », des saignements ou des hyperplasies endométriales. Environ 3000 échographies transvaginales (ETV) ont été évaluées chez 831 patientes, tous groupes confondus. L'épaisseur endométriale des patientes sous raloxifène n'était pas différente de celle des patientes sous placebo. Après 3 ans de traitement, une augmentation de l'épaisseur endométriale d'au moins 5 mm, évaluée par échographie transvaginale, a été observée chez 1,9 % des 211 femmes traitées par raloxifène 60 mg/jour en comparaison aux 1,8 % des 219 femmes sous placebo. Il n'y a eu aucune différence entre le groupe raloxifène et le groupe placebo en ce qui concerne l'incidence des saignements d'origine utérine rapportés.

Les biopsies endométriales réalisées après 6 mois de traitement par Optruma 60 mg/jour ont montré un endomètre de type non prolifératif chez toutes les patientes. De plus, dans un essai utilisant une posologie 2,5 fois supérieure à la posologie recommandée, il n'a pas été mis en évidence de prolifération endométriale ou d'augmentation du volume utérin.

Dans l'essai de traitement de l'ostéoporose, l'épaisseur endométriale a été évaluée tous les ans dans un sous-groupe de patientes (1644 patientes) pendant 4 ans. L'épaisseur endométriale chez les femmes traitées pendant 4 ans par Optruma n'était pas différente des valeurs initiales. Il n'y a pas eu de différence entre Optruma et le placebo en ce qui concerne l'incidence des saignements vaginaux (« spottings ») ou des pertes vaginales. Un nombre plus faible de patientes traitées par Optruma par comparaison au placebo a eu recours à une intervention chirurgicale pour prolapsus utérin. Les données de tolérance après 3 ans de traitement par le raloxifène suggèrent que le traitement par le raloxifène n'augmente pas le relâchement du plancher pelvien et les interventions chirurgicales sur le plancher pelvien.

Après 4 ans, le raloxifène n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre ou des ovaires. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, par comparaison à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

Effets sur le tissu mammaire :

Optruma ne stimule pas le tissu mammaire. Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo, la fréquence et la sévérité des symptômes mammaires étaient identiques dans les groupes Optruma et placebo (pas de gonflement, de tension ou de douleurs mammaires).

Au cours des 4 années de l'essai de traitement de l'ostéoporose (n = 7705 patientes), le traitement par Optruma comparé au placebo a réduit le risque de cancer du sein, tous types confondus, de 62 % (RR = 0,38 ; IC : 0,21-0,69), le risque de cancer du sein invasif de 71 % (RR = 0,29 ; IC : 0,13-0,58) et le risque de cancer du sein invasif à récepteurs estrogéniques positifs (RE+) de 79 % (RR = 0,21 ; IC : 0,07-0,50). Optruma n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein à récepteurs estrogéniques négatifs (RE−). Ces observations corroborent la conclusion selon laquelle le raloxifène n'a pas d'activité agoniste estrogénique intrinsèque sur le tissu mammaire.

Effet sur les fonctions cognitives :

Aucun effet indésirable sur les fonctions cognitives n'a été observé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le raloxifène est rapidement absorbé après administration orale. Environ 60 % de la dose orale sont absorbés. La glucuronisation présystémique est importante. La biodisponibilité absolue du raloxifène est de 2 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique moyenne maximale et la biodisponibilité sont fonction de l'interconversion systémique et du cycle entérohépatique du raloxifène et de ses métabolites glucuroconjugués.

Distribution :

Le raloxifène est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution n'est pas proportionnel à la dose. Le raloxifène est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99 %).

Biotransformation :

Le raloxifène subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugués lors du premier passage : raloxifène-4'-glucuronide, raloxifène-6-glucuronide et raloxifène-6,4'-diglucuronide. Aucun autre métabolite n'a été mis en évidence. Le raloxifène comprend moins de 1 % des concentrations combinées de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entérohépatique, donnant une demi-vie plasmatique de 27,7 heures.

Les résultats issus des études de dose orale unique de raloxifène prédisent le profil pharmacocinétique des doses multiples. L'augmentation des doses de raloxifène entraîne une augmentation pratiquement proportionnelle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC).

Élimination :

La majorité d'une dose de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués est excrétée dans les 5 jours et se retrouve essentiellement dans les fèces, moins de 6 % étant excrétés dans l'urine.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Moins de 6 % de la dose totale est éliminée dans l'urine. Dans une étude pharmacocinétique de population, une réduction de 47 % de la clairance de la créatinine ajustée pour la masse maigre a entraîné une diminution de 17 % de la clairance du raloxifène et une diminution de 15 % de la clairance des dérivés conjugués du raloxifène.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique d'une dose unique de raloxifène chez des patients ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) a été comparée à celle de sujets sains. Les concentrations plasmatiques de raloxifène étaient approximativement 2,5 fois supérieures à celles des témoins et corrélées aux concentrations de bilirubine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation des tumeurs ovariennes ayant pour origine les cellules de la granulosa/thèque a été observée chez les femelles recevant des doses élevées (279 mg/kg/jour). La biodisponibilité du raloxifène (AUC) dans ce groupe était environ 400 fois celle des femmes ménopausées recevant une dose de 60 mg. Dans une étude de carcinogénicité de 21 mois chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules interstitielles des testicules, des adénomes prostatiques et des adénocarcinomes chez les mâles

recevant 41 ou 210 mg/kg, et des léiomyoblastomes prostatiques chez les mâles recevant 210 mg/kg. Chez la souris femelle, il a été observé une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes chez les animaux recevant 9 à 242 mg/kg (0,3 à 32 fois l'AUC chez l'homme), incluant des tumeurs bénignes ou malignes des cellules de la lignée granulosa/thèque et des tumeurs bénignes des cellules de la lignée épithéliale. Dans ces études, les rongeurs femelles ont été traités durant leur période de reproduction, au moment où leurs ovaires étaient fonctionnels et répondaient fortement aux stimulations hormonales. Contrairement aux ovaires fortement répondeurs dans ce modèle de rongeur, dans l'espèce humaine, l'ovaire après la ménopause est très peu répondeur à la stimulation des hormones de la reproduction.

Les nombreux tests effectués n'ont pas montré d'effet génotoxique du raloxifène.

Les effets sur la reproduction et le développement observés chez les animaux sont conformes au profil pharmacologique connu du raloxifène. A des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour chez la rate, le raloxifène a interrompu les cycles œstraux des rates pendant le traitement, mais n'a pas retardé les accouplements fertiles après la fin du traitement et a réduit, mais de façon marginale seulement, la taille des portées, augmenté la durée de gestation et altéré la durée des séquences du développement néonatal. Lorsqu'il a été administré pendant la période de pré-implantation, le raloxifène a retardé et interrompu l'implantation de l'embryon, entraînant une gestation prolongée et une portée de taille réduite, mais le développement de la naissance au sevrage n'a pas été affecté. Des études de tératogenèse ont été menées chez le lapin et le rat. Chez le lapin, des avortements, de faibles taux de malformations septales ventriculaires (⩾ 0,1 mg/kg) et des hydrocéphalies (⩾ 10 mg/kg) ont été observés. Chez le rat, des retards de développement, des malformations costales et des excavations rénales (⩾ 1 mg/kg) sont apparus.

Le raloxifène est un anti-estrogène puissant de l'utérus de la rate et a empêché la croissance de tumeurs mammaires estrogéno-dépendantes chez le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/074/002 ; CIP 3400934848438 (RCP rév 04.08.17) 28 cp.
EU /1/98/074/003 ; CIP 3400934848667 (RCP rév 04.08.17) 84 cp.

Prix : 16,17 € (28 comprimés).
45,68 € (84 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique rachidienne, pour réduire le risque de fractures vertébrales, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée ».

Boîte de 28 : Collect.

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

ORACEFAL voie orale

céfadroxil monohydraté

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

ORACILLINE ®

phénoxyméthylpénicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 1 000 000 UI (oblong ; blanc) : Boîte de 12.

Suspension buvable à 250 000 UI/5 ml : Flacon de 120 ml avec une cuillère-mesure graduée à 5 ml (soit 24 cuillères-mesure).

Suspension buvable à 500 000 UI/5 ml : Flacon de 120 ml avec une cuillère-mesure graduée à 5 ml (soit 24 cuillères-mesure).

Suspension buvable à 1 000 000 UI/10 ml : Flacon de 180 ml avec une cuillère-mesure graduée à 10 ml (soit 18 cuillères-mesure).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Phénoxyméthylpénicilline* (DCI) .... 1 000 000 UI
Excipients : silice, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, acide stéarique.

Suspension buvable 250 000 UI : *p c mes*
Phénoxyméthylpénicilline* (DCI)
sel de benzathine lécithinée
exprimée en phénoxyméthylpénicilline .... 250 000 UI

Suspension buvable 500 000 UI : *p c mes*
Phénoxyméthylpénicilline* (DCI)
sel de benzathine lécithinée
exprimée en phénoxyméthylpénicilline .... 500 000 UI

Suspension buvable 1 000 000 UI : *p c mes*
Phénoxyméthylpénicilline* (DCI)
sel de benzathine lécithinée
exprimée en phénoxyméthylpénicilline .... 1 000 000 UI

Excipients (communs) : Avicel RC 591 (cellulose microcristalline [89 %], carboxyméthylcellulose sodique [11 %]), carboxyméthylcellulose sodique, polysorbate 80, saccharose, solution de saccharose à 66,7 %, citrate de sodium, alcool éthylique à 95°, parahydroxybenzoate de méthyle, sorbate de potassium, disulfite de sodium, jaune orangé S, arôme abricot**, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : potassium, saccharose, sodium, sulfite (E223), jaune orangé S (E110), alcool, parahydroxybenzoate. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

* Pénicilline V.

** Infusion d'abricot, prune, cerise, orange, vanille, fève tonka, citron, huiles essentielles d'amandes amères, orange, lie de vin, rose, vanilline, éthylvanilline, aldéhyde anisique, aldéhyde en C9, acétate d'éthyle, butyrate d'amyle, caproate d'allyle, heptanoate d'éthyle, acétate de benzyle, gammadodécalactone.

DC INDICATIONS

Oracilline est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement curatif et préventif des infections suivantes (cf Pharmacodynamie) :

En curatif :

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- infections cutanées bénignes à germes sensibles.

En prophylaxie :

- des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) ;
- de l'érysipèle récidivant ;
- des sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine ;
- des infections à pneumocoques chez les splénectomisés, les drépanocytaires majeurs et les autres aspléniques fonctionnels.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La forme en comprimé est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En curatif :

La posologie quotidienne doit être fractionnée en 2 à 3 prises pour les angines, voire en 3 ou 4 prises pour les autres indications.

- Adulte : 2 000 000 à 4 000 000 UI/jour.
- Nourrisson et enfant jusqu'à 40 kg : 50 000 à 100 000 UI/kg/jour.

Durée de traitement : La durée de traitement des angines est de 10 jours. Pour éviter les complications tardives (rhumatisme articulaire aigu), le traitement des infections dues au streptocoque bêta-hémolytique doit être de 10 jours.

En prophylaxie :

La posologie quotidienne doit être fractionnée en deux prises.

- Population pédiatrique et enfant :
  - jusqu'à 10 kg : 100 000 UI/kg/jour ;
  - de 10 kg à 40 kg : 50 000 UI/kg/jour sans dépasser 2 000 000 UI/jour.

  La prophylaxie est à débuter dès que le diagnostic est fait pour le drépanocytaire.

  Elle est à poursuivre au moins jusqu'à l'âge de 5 ans pour le drépanocytaire et au moins pendant les 5 années suivant le geste pour le splénectomisé.
- Adulte : 2 000 000 UI/jour ; la prophylaxie est à poursuivre au moins 2 ans après la splénectomie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le médicament peut être pris indépendamment des repas.

Comprimé :

Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau.

Suspension buvable :

Utiliser la cuillère-mesure fournie graduée à 5 ml (suspensions buvables à 250 000 UI/5 ml ou 500 000 UI/5 ml) ou à 10 ml (suspension buvable à 100 000 UI/10 ml) pour mesurer la quantité de produit à administrer.

Bien agiter avant chaque emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé chez les patients ayant une hypersensibilité à la phénoxyméthylpénicilline, à d'autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines), ou à l'un des autres composants de ce médicament (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :

La prise de comprimés est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route.

Hypersensibilité :

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les β-lactamines. Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de phénoxyméthylpénicilline (cf Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

L'administration de pénicilline nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.

L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; ceci impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.

Encéphalopathie :

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d'insuffisance rénale.

Système gastro-intestinal :

Des colites pseudo-membraneuses dues à Clostridium difficile ont été rapportées avec des antibiotiques, y compris la phénoxyméthylpénicilline. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant une diarrhée persistante et/ou sévère pendant ou après le traitement antibiotique (y compris plusieurs semaines après le traitement). Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Un arrêt du traitement antibiotique doit être envisagé. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (cf Effets indésirables).

Patients drépanocytaires, splénectomisés, aspléniques :

En cas de fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C chez un drépanocytaire ou un splénectomisé ou un asplénique fonctionnel, un avis médical immédiat est recommandé afin d'instaurer en urgence un traitement.

Association déconseillée :

Ce médicament est déconseillé en association avec le méthotrexate (cf Interactions).

Excipients :

Suspensions buvables tous dosages :

- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sulfite et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Suspension buvable à 250 000 UI/5 ml :

- Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 2,6 mg de potassium par cuillère-mesure (5 ml de suspension buvable), soit 41,6 mg par dose journalière maximale avec cette présentation pharmaceutique. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant, dès la prise de 15 cuillère-mesures par jour.
- Ce médicament contient 1,8 mg de sodium par cuillère-mesure (5 ml de suspension buvable) soit 28,8 mg par dose journalière maximale avec cette présentation pharmaceutique. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict dès la prise de 13 cuillère-mesures par jour.
- Ce médicament contient 0,5 % de volume d'éthanol (alcool) c'est-à-dire jusqu'à 24 mg d'alcool par cuillère-mesure (5 ml de suspension buvable), ce qui équivaut à 0,5 ml de bière, 0,21 ml de vin par cuillère-mesure. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Suspensions buvables à 500 000 UI/5 ml :

- Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par cuillère-mesure, c'est-à-dire « sans potassium ».
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par cuillère-mesure, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Ce médicament contient 0,5 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 24 mg d'alcool par cuillère-mesure (5 ml de suspension buvable), ce qui équivaut à 0,5 ml de bière, 0,21 ml de vin, par cuillère-mesure. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Suspension buvable à 1 000 000 UI/10 ml :

- Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par cuillère-mesure, c'est-à-dire « sans potassium ».
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par cuillère-mesure, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Ce médicament contient 0,5 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 48 mg d'alcool par cuillère-mesure (10 ml de suspension buvable), ce qui équivaut à 1 ml de bière, 0,42 ml de vin, par cuillère-mesure. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la pénicilline V.

En conséquence, la pénicilline V, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de la pénicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- **Affections du système immunitaire :** fièvre, urticaire, éosinophilie, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit, éruption cutanée dont éruptions érythémateuses et maculo-papuleuse, rash, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces manifestations sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Affections gastro-intestinales :** nausées, vomissements, diarrhée, colite pseudomembraneuse due à Clostridium difficile (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), langue noire en cas de traitement prolongé.
- **Affections hématologiques et du système lymphatique :** anémie (généralement hémolytique), thrombocytopénie, leucopénie (surtout neutropénie), agranulocytose, troubles de la coagulation.
- **Affections du système nerveux :** les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La phénoxyméthylpénicilline a une faible toxicité. Les cas d'intoxication sont rares et bénins.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote à la pénicilline. En cas de survenue d'effets indésirables associés à un surdosage, le traitement reste symptomatique.

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalo-

pathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Pénicillines sensibles aux bêtalactamases, code ATC : J01CE02 (comprimé), J01CE10 (suspensions buvables).

La phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V) est un antibiotique bactéricide de la famille des bêtalactamines, du groupe des pénicillines naturelles, du type des phénoxypénicillines.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et les souches de sensibilité intermédiaire des souches résistantes sont présentées dans le tableau ci-dessous (mg/l).

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la phénoxyméthylpénicilline (version 2.0, 01-01-2012)

Pathogène	Sensible (S ⩽ mg/l)	Résistant (R > mg/l)
Staphylococcus spp.	Note 1	Note 1
Streptococcus groupes A, B, C et G	Note 2	Note 2
Streptococcus pneumoniae	Note 3	Note 3

1. La plupart des souches de staphylocoques sont productrices de pénicillinase. La concentration critique de la benzylpénicilline pourra séparer, principalement mais non de façon univoque, les souches productrices de bêtalactamase des non-productrices. Si la CMI est > 0,12 mg/l, la souche est résistante ; si la CMI est ⩽ 0,12 mg/l, il faut tester la sensibilité par la méthode des disques.
Des isolats producteurs de bêtalactamase sont résistants à la benzylpénicilline, la phénoxyméthylpénicilline, l'amino-, la carboxy- et les uréido-pénicillines. Les isolats non producteurs de bêtalactamase et sensibles à la céfoxitine (céfoxitine utilisée pour déterminer la résistance à la méticilline) peuvent être considérés sensibles à ces substances actives.
Les souches productrices de bêtalactamase et sensibles à la céfoxitine sont sensibles aux associations pénicillines-inhibiteurs de bêtalactamase et aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline). Les souches résistantes à la céfoxitine sont résistantes à la méticilline et aux bêtalactamines, sauf pour les agents dont l'activité antistaphylocoque méticilline-résistant et les concentrations cliniques critiques ont été validées.
2. La sensibilité des streptocoques A, B, C et G bêta-hémolytique aux bêtalactamines est déterminée à partir de la sensibilité à la pénicilline. Les concentrations critiques de la phénoxyméthylpénicilline concernent les streptocoques A, C et G seulement.
3. La plupart des CMI pour la pénicilline, l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline (avec ou sans inhibiteur de bêtalactamase) ne diffère pas plus d'une dilution et les souches sensibles à la benzylpénicilline (CMI ⩽ 0.06 mg/l) peuvent être considérées comme sensibles aux bêtalactamines ayant des concentrations critiques validées.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la phénoxyméthylpénicilline :

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium diphteriae, Streptococcus pyogenes.
- Anaérobies : Fusobacterium nucleatum.
- Autres : Treponema.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : Streptococcus pneumoniae.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez l'adulte, la biodisponibilité orale de la pénicilline V est de l'ordre de 55 à 60 %. Elle est diminuée par la prise d'aliments. Chez l'enfant, la prise de pénicilline V avec un biberon de lait diminue la valeur de la Cmax. Cependant, l'influence des repas ne justifie pas de recommandation sur la prise du médicament.

Chez l'adulte, le pic plasmatique est précoce puisqu'il apparaît entre la 30e et la 60e minute.

A posologie égale, les concentrations plasmatiques paraissent plus faibles chez l'enfant (7 mois à 10 ans) que chez l'adulte. A titre d'exemple, chez l'enfant de 1 à 8 mois, pour une dose de 8 mg/kg (12 500 UI/kg), le pic plasmatique après administration à jeun est de 1 à 2 mg/l.

Distribution :

Chez l'animal, la pénicilline V est distribuée de façon satisfaisante dans les poumons. Chez l'homme, cette distribution est satisfaisante dans le tissu amygdalien. La pénétration dans le LCR reste faible et les concentrations n'y dépassent pas le 1/10 des concentrations sériques maximales. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 à 80 %.

Élimination :

La pénicilline V subit à la fois une métabolisation qui conduit à l'acide pénicilloïque correspondant et une élimination rénale associant filtration glomérulaire et sécrétion tissulaire.

La fraction éliminée dans les urines des 12 heures est comprise entre 25 et 50 % de la dose totale administrée. La clairance plasmatique totale est de l'ordre de 500 à 600 ml/min et la demi-vie apparente d'élimination comprise entre 0,6 et 1 heure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le principal effet observé dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et la souris avec la phénoxyméthylpénicilline est une toxicité gastro-intestinale.

Bien que la phénoxyméthylpénicilline sous forme de sel de potassium se soit révélée génotoxique dans diffèrent tests in vitro (test de mutation génique TK dans les cellules de mammifères, test d'aberrations chromosomiques, test d'échange de Chromatides-sœurs sur Cellules de Mammifère), la substance active ne s'est pas montrée cancérogène chez la souris et le rat.

La phénoxyméthylpénicilline ne s'est pas montrée tératogène chez le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suspensions buvables :

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 2 ans. A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

Après ouverture du flacon : Le médicament doit être conservé maximum 15 jours au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé :

Pas d'exigences particulières.

Suspensions buvables :

Ne pas conserver le produit après la fin du traitement pour lequel il a été prescrit.

Bien agiter avant chaque emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931949152 (1985, RCP rév 11.04.17) 12 cp.
3400931810315 (1985, RCP rév 11.04.17) susp buv 250 000 UI.
3400932826605 (1985, RCP rév 11.04.17) susp buv 500 000 UI.
3400932827084 (1985, RCP rév 11.04.17) susp buv 1 000 000 UI.

Prix : 3,97 € (12 comprimés).
5,71 € (suspension buvable à 250 000 UI).
7,44 € (suspension buvable à 500 000 UI).
12,19 € (suspension buvable à 1 000 000 UI).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

ORALAIR ®

extrait allergénique de pollens de graminées

FORMES/PRÉSENTATIONS

Oralair 100 IR & 300 IR (traitement d'initiation) :

Comprimé sublingual de 100 IR (gravé « 100 » sur les deux faces ; légèrement tacheté blanc à beige) *et 300 IR* (gravé « 300 » sur les deux faces ; légèrement tacheté blanc à beige) : Boîte de 3 comprimés de 100 IR, sous plaquette thermoformée + 28 comprimés de 300 IR, sous plaquette thermoformée.

Oralair 300 IR (traitement d'entretien) :

Comprimé sublingual de 300 IR (gravé « 300 » sur les deux faces ; légèrement tacheté blanc à beige) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Comprimé à 100 IR* :

Extrait allergénique de pollens des graminées suivantes : p cp
Dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata L.*), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum L.*), ivraie vivace (*Lolium perenne L.*), pâturin des prés (*Poa pratensis L.*), fléole des prés (*Phleum pratense L.*) .... 100 IR

Comprimé à 300 IR* :

Extrait allergénique de pollens des graminées suivantes : p cp
Dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata L.*), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum L.*), ivraie vivace (*Lolium perenne L.*), pâturin des prés (*Poa pratensis L.*), fléole des prés (*Phleum pratense L.*) .... 300 IR

Excipients (communs) : mannitol (E421), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (83,1 à 83,6 mg/cp de 100 IR ; 81,8 à 83,1 mg/cp de 300 IR).

* IR (indice de réactivité) : l'unité IR a été définie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une lancette standardisée (Stallerpoint ®), il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique) chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène. La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou d'histamine à 10 mg/ml. L'unité IR de Stallergenes n'est pas comparable aux unités utilisées par d'autres fabricants d'allergènes.

DC INDICATIONS

Traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Un traitement par Oralair ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant.

La première prise du comprimé Oralair doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes.

POSOLOGIE :

La thérapie se compose d'un traitement d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'un traitement d'entretien.

La boîte d'Oralair destinée au traitement en phase d'initiation contient les médicaments pour le premier mois de traitement incluant des comprimés Oralair 100 IR et Oralair 300 IR en 2 plaquettes différentes :

Plaquette	Jour	Dose
Petite plaquette	Jour 1	1 x 100 IR comprimé
	Jour 2	2 x 100 IR comprimés
Grande plaquette	Jour 3	1 x 300 IR comprimé
	Jour 4	1 x 300 IR comprimé
	Jour 5	1 x 300 IR comprimé
	.	
	.	
	Jour 30	1 x 300 IR comprimé

La boîte d'Oralair destinée au traitement d'entretien ne contient que des comprimés Oralair 300 IR et sera utilisée à partir du 2e mois en poursuivant par un comprimé sublingual Oralair 300 IR par jour. Cette posologie sera maintenue jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration significative des symptômes au cours de la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Généralement, si le traitement est interrompu moins de 7 jours, il peut être poursuivi. En cas d'interruption du traitement pendant une durée supérieure à 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement sous surveillance médicale

Populations spécifiques :

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie spécifique par Oralair chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Oralair chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée concernant le traitement avec Oralair chez les enfants au-delà d'une saison pollinique n'est disponible.

La posologie à utiliser chez les adolescents et les enfants à partir de 5 ans est la même que chez les adultes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'avaler.

Il est recommandé de prendre le comprimé pendant la journée lorsque la bouche est vide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (allergie) à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme sévère et/ou instable (VEMS < 70 % de la valeur théorique).
- Déficit immunitaire sévère ou maladie auto-immune.
- Affections malignes (par ex cancer).
- Inflammations de la muqueuse buccale (notamment lichen plan, ulcération ou mycose).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de chirurgie buccodentaire, y compris d'extraction dentaire, le traitement par Oralair doit être arrêté jusqu'à cicatrisation complète. La prudence est requise en cas d'immunothérapie spécifique chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques et par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés lors de traitement par immunothérapie sublinguale. Pendant le traitement par Oralair, si des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants incluant dysphagie et douleur thoracique apparaissent, Oralair doit être interrompu et le patient devra être examiné par son médecin. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

Les patients prenant des antagonistes bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées lors du traitement des réactions systémiques graves, dont l'anaphylaxie. En particulier, les bêtabloquants antagonisent les effets cardiostimulant et bronchodilatateur de l'adrénaline.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée lors des études cliniques menées avec Oralair et au cours desquelles les patients pouvaient prendre des médicaments pour traiter les symptômes de l'allergie (antihistaminiques, corticostéroïdes).

Aucune donnée n'est disponible sur les risques éventuels de l'association d'une immunothérapie avec d'autres allergènes administrée au cours du traitement par Oralair.

En cas de réactions allergiques sévères, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire. Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques ou par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'une immunothérapie spécifique par Oralair. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par Oralair, seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation d'Oralair chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'initiation d'une immunothérapie au cours de la grossesse. En cas de survenue de grossesse en cours de traitement, l'utilisation d'Oralair peut être poursuivie si nécessaire mais sous étroite surveillance.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées dans le lait maternel n'est pas connue.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'initiation d'une immunothérapie au cours de l'allaitement.

Cependant, dans la mesure où l'exposition systémique à la substance active d'Oralair de la femme qui allaite est négligeable, l'utilisation d'Oralair peut être envisagée pendant l'allaitement en tenant compte du bénéfice du traitement pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant l'effet d'Oralair sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée chez l'animal avec la substance active d'Oralair. L'examen histopathologique des organes reproducteurs mâles et femelles au cours des études de toxicité dose répétée avec l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées n'a cependant pas révélé d'effet délétère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Oralair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'un traitement par Oralair, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Comme dans toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques sévères, comprenant des troubles laryngo-pharyngés sévères ou des réactions allergiques systémiques (telles qu'affection cutanée ou muqueuse d'apparition soudaine, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité de prendre un avis médical et d'interrompre le traitement si de telles réactions se produisent. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Résumé du profil de tolérance :

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés contre placebo, un total de 1 038 adultes et 154 patients pédiatriques atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées ont été traités par Oralair 300 IR une fois par jour. Les effets indésirables rapportés chez ces patients sont résumés dans le tableau ci-dessous.

La majorité des effets indésirables ayant conduit à une sortie prématurée de l'étude consistaient en des réactions au site d'application. Celles-ci étaient d'intensité légère ou modérée et sans gravité.

Tableau des effets indésirables :

Tableau récapitulatif des effets indésirables liés au médicament par système d'organe et fréquence [très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000)]. Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions graves sont présentées en premier.

Système/Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Fréquent	Rhinopharyngite, rhinite
Peu fréquent	Herpès buccal, otite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie

Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, syndrome d'allergie orale
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Dysgueusie, somnolence, sensation de vertige
Rare	Anxiété
Troubles oculaires	
Fréquent	Prurit oculaire, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale
Peu fréquent	Rougeur oculaire, œdème oculaire, sécheresse oculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Prurit de l'oreille
Peu fréquent	Gêne au niveau de l'oreille
Troubles vasculaires	
Rare	Bouffée congestive
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Irritation de la gorge
Fréquent	Asthme, rhinite allergique (congestion nasale, éternuement, rhinorrhée, gêne nasale), toux, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, congestion des sinus, dyspnée, dysphonie, sécheresse de la gorge, formation de cloques oropharyngées, gêne oropharyngée
Peu fréquent	Hypoesthésie pharyngée, sensation de gorge serrée, sibilances, œdème laryngé
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Prurit oral
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, œdème buccal, prurit de la langue, œdème labial, paresthésie orale, dyspepsie, œdème de la langue, hypoesthésie orale, stomatite, prurit labial, gêne buccale, nausée, glossodynie, sécheresse buccale, dysphagie
Peu fréquent	Douleur buccale, gingivite, chéilite, gastrite, glossite, augmentation de la taille des glandes salivaires, reflux gastro-œsophagien, affection de la langue, hypersalivation, ulcération de la bouche, douleur œsophagienne, œdème palatin, affection buccale, odynophagie, éructation
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, prurit, dermatite atopique
Peu fréquent	Angiœdème, rash, acné
Rare	Œdème de la face
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Gêne thoracique
Peu fréquent	Sensation de boule dans la gorge, asthénie, syndrome grippal
Investigations	
Rare	Augmentation du taux des polynucléaires éosinophiles
Lésions, intoxications et complications liées aux administrations	
Peu fréquent	Excoriation

Dans un essai clinique incluant des adultes traités par Oralair durant trois saisons polliniques, les effets indésirables rapportés étaient moins fréquents au cours des deuxième et troisième périodes de traitement que pendant la première année de traitement.

Description d'une sélection de réactions indésirables :

Lors d'un traitement par Oralair, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Comme dans toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques, comprenant des réactions laryngo-pharyngées sévères ou des réactions anaphylactiques (telles que affection cutanée ou muqueuse d'apparition soudaine, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité de prendre un avis médical et d'interrompre le traitement si de telles réactions se produisent. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité dans la population pédiatrique est comparable à celui de l'adulte. Les effets indésirables suivants, listés dans le tableau récapitulatif, ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte : toux, rhinopharyngite, œdème buccal (très fréquent), syndrome d'allergie orale, chéilite, glossite, sensation de boule dans la gorge, gêne au niveau de l'oreille (fréquent).

D'autres effets indésirables ont été rapportés uniquement chez les enfants et les adolescents : angine, bronchite (fréquent), douleur thoracique (peu fréquent).

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :

Depuis la commercialisation, des exacerbations d'asthme, des réactions allergiques systémiques et des œsophagites à éosinophiles ont été rapportées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant avec une fréquence indeterminée (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le risque d'effets indésirables, incluant réactions systémiques ou locales sévères, augmente si la dose journalière administrée est supérieure à celle qui est recommandée. En cas de symptômes annonçant une réaction sévère tels que : angio-œdème, difficultés de déglutition, dyspnée, dysphonie ou sensation de gonflement dans la gorge, un avis médical immédiat est requis.

En cas de surdosage, le traitement des effets indésirables est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : extraits allergéniques, pollen de graminées (code ATC : V01AA02).

Mécanisme d'action :

Oralair est utilisé pour traiter des patients ayant des symptômes d'allergie médiée par des IgE spécifiques tels qu'une rhinite et/ou une conjonctivite provoquée par les pollens de graminées.

Le système immunitaire est la cible de l'effet pharmacodynamique. L'objectif est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel est traité le patient. Le mode d'action complet et exact de l'immunothérapie spécifique n'est pas entièrement connu et documenté. Le traitement par Oralair a montré qu'il induit une réponse systémique compétitive des anticorps anti-graminées et une augmentation des IgG spécifiques. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique (étude V034.04) :

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée. L'étude a inclus 628 adultes présentant une rhinite et/ou rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes : placebo (n = 156), Oralair 100 IR/jour (n = 157), Oralair 300 IR/jour (n = 155) et Oralair 500 IR/jour (n = 160). Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et pendant toute une saison pollinique. L'analyse des résultats était basée sur 569 patients évaluables (placebo : n = 148 ; Oralair 100 IR : n = 142 ; Oralair 300 IR : n = 136 ; Oralair 500 IR : n = 143). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détail du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats de cette étude ont montré une efficacité comparable des doses 500 IR et 300 IR, avec des données de sécurité en faveur de la dose 300 IR, établissant ainsi la posologie préconisée à 300 IR par jour.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en intention de traiter [ITT] était de 136 pour Oralair et 148 pour le placebo) ont été les suivants :

Étude V034.04 - résultats sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique) :

Critère de jugement principal

Étude V034.04	Score des symptômes de rhinoconjonctivite[a]
Oralair 300 IR Moyenne (DS) *Médiane*	3,58 (2,98) *2,91*
Placebo Moyenne (DS) *Médiane*	4,93 (3,23) *4,62*
Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95 %]	– 1,39 [– 2,09 ; – 0,69]
Diff. relative moyenne * %	27,3 %
Valeur de p **	0,0001

* Différence relative moyenne : Différence absolue/Placebo.

** ANCOVA.

a) Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires

Étude V034.04	Utilisation de médicaments symptomatiques de secours[b]	Score qualité de vie[c]
Oralair 300 IR Moyenne (DS) *Médiane*	19,7 % (24,8) *10,6 %*	1,08 (0,96) *0,89*
Placebo Moyenne (DS) *Médiane*	27,9 % (29,3) *19,7 %*	1,37 (1,01) *1,20*
Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95 %]	-	– 0,25 [– 0,47 ; – 0,04]
Diff. relative moyenne * %	-	21,1 %
Valeur de p **	-	< 0,0199

* Différence relative moyenne : Différence absolue/Placebo.

** ANCOVA.

b) Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patient avec au moins une prise d'un médicament de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

c) Qualité de vie évaluée au moment du pic pollinique à l'aide du questionnaire Qualité de vie de la rhinoconjonctivite (RQLQ) (échelle de scores de 0 à 7, la valeur la plus élevée du score reflète la qualité de vie la plus mauvaise).

Évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient : 119/135 patients (88 %) du groupe Oralair 300 IR et 108/147 patients (73 %) du groupe placebo ont noté une amélioration légère à modérée ou bonne à excellente par rapport à leurs souvenirs de la saison pollinique précédente.

Les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour les éternuements (– 0,19), rhinorrhée (– 0,23), prurit nasal (– 0,23), congestion nasale (– 0,28), prurit oculaire (– 0,24) et larmoiement (– 0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments de secours était de 35,3 % dans le groupe 300 IR et de 27,0 % dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle)

Étude V034.04	Score moyen ajusté des symptômes[d]	Score moyen de médicaments symptomatiques de secours[e]	$PSCD_{2-0}$[f]	PSFD[g]
Oralair 300 IR Moyenne (DS) *Médiane*	4,17 (3,39) *3,57*	0,31 (0,43) *0,16*	43,5 % (33,8) *38,6*	25,3 % (30,2) *10,9*
Placebo Moyenne (DS) *Médiane*	5,88 (3,82) *5,26*	0,48 (0,53) *0,31*	28,7 % (30,7) *17,1*	14,9 % (23,6) *0,0*
Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95 %]	– 1,84 [– 2,66 ; – 1,02]	– 0,17 [– 0,29 ; – 0,05]	-	-
Diff. relative moyenne * %	29,1 %	35,0 %	-	-
Valeur de p **	< 0,0001 **	0,0047 **	0,0001 ***	0,0006 ***

* Différence relative moyenne : Différence absolue/Placebo.

** ANCOVA.

*** Test de Wilcoxon.

d) Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

e) Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistaminiques (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

f) Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés ($PSCD_{2-0}$) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

g) Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Soixante et un patients (45 %) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50 % de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicaments symptomatiques de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 40 patients (27 %) dans le groupe Placebo.

Population pédiatrique :

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée.

L'étude incluait 278 patients âgés de 5 à 17 ans présentant une rhinite et/ou une rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes : placebo (n = 139) ou Oralair 300 IR/jour (n = 139). Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique ainsi que pendant toute une saison pollinique. Un schéma posologique croissant a été suivi pendant les 3 premiers jours du traitement, partant d'une dose initiale de 100 IR le premier jour, puis une dose de 200 IR le 2e jour puis 300 IR au troisième jour. L'analyse des résultats est basée sur 266 patients évaluables (placebo, n = 135 ; Oralair 300 IR, n = 131). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détails du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en intention de traiter [ITT] était respectivement de 131 pour Oralair et 135 pour le placebo) ont été les suivants :

Étude V052.06 - résultats obtenus sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique) :

Critère de jugement principal

Étude V052.06	Score des symptômes de rhinoconjonctivite[a]
Oralair 300 IR Moyenne (DS) *Médiane*	3,25 (2,86) *2,48*
Placebo Moyenne (DS) *Médiane*	4,51 (2,93) *4,08*
Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95 %]	– 1,13 [– 1,80 ; – 0,46]
Diff. relative moyenne * %	28,0 %
Valeur de p **	0,001

* Différence relative moyenne : Différence absolue/Placebo.

** ANCOVA.

a) Score des symptômes : Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires

Étude V052.06	Score moyen ajusté de médicaments symptomatiques de secours[b]	Utilisation de médicaments symptomatiques de secours[c]
Oralair 300 IR Moyenne (DS) *Médiane*	0,60 (0,61) *0,39*	35,4 % (33,2) *26,8 %*
Placebo Moyenne (DS) *Médiane*	0,79 (0,65) *0,76*	46,5 % (34,6) *49,0 %*
Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95 %]	– 0,20 [– 0,34 ; – 0,06]	-
Diff. relative moyenne * %	24,1 %	-
Valeur de p **	0,0064	-

* Différence relative moyenne : Différence absolue/Placebo.

** ANCOVA.

b) Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistaminiques (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

c) Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patients avec au moins une prise d'un médicament symptomatique de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

Scores des symptômes individuels : les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour la rhinorrhée (– 0,16), la congestion nasale (– 0,26), le prurit oculaire (– 0,33) et le larmoiement (– 0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments symptomatiques de secours était de 18,3 % dans le groupe 300 IR et 14,8 % dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle)

Étude V052.06	Score moyen ajusté des symptômes[d]	$PSCD_{2-0}$[e]	PSFD[f]
Oralair 300 IR Moyenne (DS) *Médiane*	4,30 (3,57) *3,33*	33,8 % (30,0) *30,0*	19,2 % (24,9) *5,2*
Placebo Moyenne (DS) *Médiane*	6,12 (3,85) *5,28*	23,7 % (27,2) *12,2*	10,5 % (18,4) *0,0*

Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95 %]	– 1,64 [– 2,51 ; – 0,78]	-	-
Diff. relative moyenne * %	29,8 %	-	-
Valeur de p	0,0002 **	0,0107 ***	0,0037 ***

* Différence relative moyenne : Différence absolue/Placebo.
** ANCOVA.
*** Test de Wilcoxon.

d) Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, en utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

e) Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés ($PSCD_{2-0}$) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

f) Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Quarante-quatre patients (34 %) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50 % de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicament symptomatique de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 26 patients (19 %) dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La plupart des allergènes contenus dans Oralair sont un mélange de protéines et de glycoprotéines. Il n'y a pas de passage systémique des extraits allergéniques intacts. Aussi, aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite pour étudier le profil pharmacocinétique et le métabolisme d'Oralair.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité après administration unique et après administration répétée chez l'animal, de génotoxicité, de tolérance locale et de développement embryo-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de toxicité chez le rat juvénile, une posologie journalière administrée pendant 10 semaines à la dose la plus élevée (correspondant à 300 fois la dose thérapeutique chez l'homme) a été associée à un temps de thromboplastine partielle activée (TTPA) significativement raccourci chez le mâle uniquement, sans qu'aucun signe clinique ni anomalie histologique n'ait été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936895164 (2010, RCP rév 04.05.16) 3 cp 100 IR + 28 cp 300 IR.
3400936895225 (2010, RCP rév 04.05.16) 30 cp 300 IR.

Prix : 66,98 € (3 comprimés à 100 IR + 28 comprimés à 300 IR).
66,98 € (30 comprimés à 300 IR).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

STALLERGENES
6, rue Alexis-de-Tocqueville. 92160 Antony
Tél : 01 55 59 20 60. Fax : 01 55 59 20 01

ORAVIR ®

famciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (de couleur blanche, ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « FV 500 » sur une face et sans particularité sur l'autre face) : Boîte de 21, sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Comprimé pelliculé à 125 mg (de couleur blanche, rond, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « FV » sur une face et « 125 » sur l'autre face) : Boîte de 10, sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

COMPOSITION

p cp

Famciclovir (DCI) .... 500 mg
ou 125 mg

Excipients (communs) : *Noyau du comprimé :* lactose anhydre (cp 125 mg), carboxyméthylamidon sodique (Type A), hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, macrogol 6000.

Excipient à effet notoire : lactose anhydre (26,85 mg/cp 125 mg).

DC INDICATIONS

Infections à virus varicelle-zona (VZV) - zona :

Oravir est indiqué dans :

- le traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- le traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections à virus Herpes simplex (HSV) - herpès génital :

Oravir est indiqué dans :

- le traitement du premier épisode et des récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent ;
- le traitement des récidives d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé ;
- la prévention des récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé.

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le virus HSV dont l'immunodépression était due au VIH (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Zona et zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent :

500 mg 3 fois par jour, pendant 7 jours.

Le traitement doit être initié le plus tôt possible après le diagnostic de zona ou de zona ophtalmique.

Zona chez le patient adulte immunodéprimé :

500 mg 3 fois par jour, pendant 10 jours.

Le traitement doit être initié le plus tôt possible après le diagnostic du zona.

Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent :

- Premier épisode d'herpès génital : 250 mg 3 fois par jour pendant 5 jours. Le traitement doit être initié dès que possible après le diagnostic du premier épisode d'herpès génital.
- Traitement épisodique des récidives d'herpès génital : 125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours. Le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes prodromaux (par exemple picotements, démangeaisons, brûlure, douleurs) ou des lésions.

Récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé :

Traitement épisodique des récidives d'herpès génital : 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours. Le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes prodromaux (par exemple picotements, démangeaisons, brûlure, douleurs) ou des lésions.

Prévention des récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent :

250 mg 2 fois par jour. Le traitement préventif doit être arrêté après un maximum de 12 mois de traitement antiviral continu afin de réévaluer la fréquence et la sévérité des récidives. La période minimale de réévaluation doit inclure deux récidives. Les patients pour lesquels l'infection est toujours importante pourront être amenés à recommencer un traitement préventif.

Prévention des récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé :

500 mg 2 fois par jour.

Patient présentant une insuffisance rénale :

La clairance du penciclovir étant réduite en cas d'altération de la fonction rénale, mesurée par la clairance de la créatinine, une attention particulière devra être accordée au choix de la posologie chez l'insuffisant rénal. Des recommandations de doses pour le patient adulte présentant une insuffisance rénale sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de doses chez le patient adulte présentant une insuffisance rénale

Indication et posologie usuelle	Clairance de la créatinine (ml/min)	Ajustement de la posologie
Zona chez le patient adulte immunocompétent		
500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours	⩾ 60	500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours
	40 à 59	500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours
	20 à 39	500 mg 1 fois par jour pendant 7 jours
	< 20	250 mg 1 fois par jour pendant 7 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 7 jours
Zona chez le patient adulte immunodéprimé		
500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours	⩾ 60	500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours
	40 à 59	500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours
	20 à 39	500 mg 1 fois par jour pendant 10 jours
	< 20	250 mg 1 fois par jour pendant 10 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 10 jours
Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent - 1er épisode d'herpès génital		
250 mg 3 fois par jour pendant 5 jours	⩾ 40	250 mg 3 fois par jour pendant 5 jours
	20 à 39	250 mg 2 fois par jour pendant 5 jours
	< 20	250 mg 1 fois par jour pendant 5 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 5 jours
Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent - traitement épisodique des récidives d'herpès génital		
125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours	⩾ 20	125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours
	< 20	125 mg 1 fois par jour pendant 5 jours
	Patients hémodialysés	125 mg après chaque séance de dialyse pendant 5 jours
Herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé - traitement épisodique des récidives d'herpès génital		
500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours	⩾ 40	500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours
	20 à 39	500 mg 1 fois par jour pendant 7 jours
	< 20	250 mg 1 fois par jour pendant 7 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 7 jours
Prévention des récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent		
250 mg 2 fois par jour	⩾ 40	250 mg 2 fois par jour
	20 à 39	125 mg 2 fois par jour
	< 20	125 mg 1 fois par jour
	Patients hémodialysés	125 mg après chaque séance de dialyse
Prévention des récidives d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé		
500 mg 2 fois par jour	⩾ 40	500 mg 2 fois par jour
	20 à 39	500 mg 1 fois par jour
	< 20	250 mg 1 fois par jour
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse

Patient présentant une insuffisance rénale sous hémodialyse :

Les concentrations plasmatiques en penciclovir étant réduites de plus de 75 % après 4 heures d'hémodialyse, le famciclovir doit être administré immédiatement après la séance de dialyse. Les posologies recommandées pour les patients hémodialysés sont présentées dans le tableau 1.

Patient présentant une insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Sujet âgé (65 ans ou plus) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du famciclovir chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Oravir peut être pris sans tenir compte des repas (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité au penciclovir.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utilisation chez le patient présentant une insuffisance rénale :

Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Surdosage).

Utilisation chez le patient présentant une insuffisance hépatique :

Le famciclovir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La transformation du famciclovir en penciclovir, son métabolite actif, peut être modifiée chez ces patients, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques en penciclovir et par conséquent une diminution d'efficacité du famciclovir.

Utilisation dans le traitement du zona :

La réponse clinique doit être étroitement surveillée notamment chez les patients immunodéprimés.

Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Les patients présentant une forme compliquée de zona, c'est à dire ceux avec atteinte viscérale, zona disséminé, neuropathies motrices, encéphalite et complications cérébrovasculaires doivent être traités par un traitement antiviral par voie intraveineuse.

De plus, les patients immunodéprimés présentant un zona ophtalmique ou les patients ayant un risque élevé de développer une forme disséminée de la maladie ainsi qu'une atteinte viscérale doivent être traités par un traitement antiviral par voie intraveineuse.

Transmission de l'herpès génital :

Il faut recommander aux patients même s'ils sont déjà sous traitement antiviral, de ne pas avoir de rapports sexuels en cas de symptômes. Au cours du traitement antiviral préventif, bien que la fréquence de l'excrétion virale soit significativement réduite, la transmission reste toujours possible. Par conséquent, en plus du traitement par le famciclovir, il est recommandé aux patients d'avoir des relations sexuelles protégées.

Autre (comprimé à 125 mg) :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Effets des autres médicaments sur le famciclovir :

Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

L'utilisation concomitante du probénécide peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de penciclovir, le métabolite actif du famciclovir, par élimination compétitive.

Par conséquent, les patients recevant du famciclovir à une dose de 500 mg 3 fois par jour en association avec du probénécide doivent être surveillés en raison du risque de toxicité. Si les patients présentent des sensations vertigineuses graves, une somnolence, une confusion ou d'autres troubles du système nerveux central, une réduction de la posologie du famciclovir à 250 mg 3 fois par jour pourra être envisagée.

Le famciclovir nécessite de l'aldéhyde oxydase pour se transformer en penciclovir, son métabolite actif. Il a été mis en évidence que le raloxifène est un inhibiteur très puissant de cette enzyme *in vitro*. L'administration concomitante du raloxifène pourrait affecter la formation du penciclovir et par conséquent l'efficacité du famciclovir. Lorsque le raloxifène est administré avec du famciclovir, l'efficacité clinique du traitement antiviral doit être surveillée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Aucune information concernant des recommandations particulières n'est disponible chez les femmes en âge de procréer.

Les patients souffrant d'herpès génital doivent éviter d'avoir des rapports sexuels lorsque les symptômes sont présents, même si un traitement a été initié. Il est recommandé aux patientes d'avoir des relations sexuelles protégées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

GROSSESSE :

Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation du famciclovir chez les femmes enceintes (moins de 300 cas de grossesse). Sur la base de ces informations réduites, les analyses cumulatives à la fois des cas de grossesses rétrospectifs et prospectifs n'ont pas démontré que cette substance entraîne des malformations fœtales ou des anomalies congénitales. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes du famciclovir ou du penciclovir (le métabolite actif du famciclovir).

Le famciclovir ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.

ALLAITEMENT :

Il n'est pas établi que le famciclovir soit excrété dans le lait maternel. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du penciclovir dans le lait maternel. Si l'état de la patiente nécessite un traitement par le famciclovir, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé.

FERTILITÉ :

Les données cliniques n'indiquent pas que le famciclovir ait un impact sur la fertilité masculine après un traitement de longue durée à une dose orale de 250 mg 2 fois par jour (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients qui présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, une confusion ou d'autres troubles du système nerveux central pendant la prise d'Oravir doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des céphalées et des nausées ont été rapportées au cours des études cliniques. Elles ont généralement été d'intensité légère à modérée et leur incidence a été similaire à celle observée chez les patients recevant un placebo. Tous les autres effets indésirables ont été ajoutés depuis la commercialisation.

L'ensemble des études cliniques contrôlées versus placebo ou comparateur actif (n = 2326 dans les bras Oravir) ont été rétrospectivement analysées afin d'attribuer une catégorie de fréquence pour tous les effets indésirables mentionnés ci-dessous. Le tableau ci-après précise la fréquence estimée des effets indésirables sur la base de l'ensemble des notifications spontanées et des cas de la littérature qui ont été rapportés avec Oravir depuis sa commercialisation.

Les effets indésirables (tableau 2) sont classés par groupe de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000

et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et issus de notifications spontanées depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	État confusionnel (majoritairement chez les sujets âgés)
Rare	Hallucinations
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations de vertiges
Peu fréquent	Somnolence (majoritairement chez les sujets âgés)
Fréquence indéterminée	Convulsions *
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Rare	Ictère cholestatique
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique *, réaction anaphylactique *.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Angiœdème (par exemple, œdème du visage, œdème de la paupière, œdème périorbitaire, œdème pharyngé), urticaire
Fréquence indéterminée	Réaction cutanée grave * (par exemple, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique), vascularite d'hypersensibilité

* Effets indésirables rapportés à partir des données post commercialisation d'Oravir issues des déclarations spontanées et des cas retrouvés dans la littérature qui n'avaient pas été rapportés lors des essais cliniques. Comme ces effets indésirables ont été rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence avec fiabilité. C'est pourquoi la fréquence a été classée comme « fréquence indéterminée ».

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques chez les sujets immunodéprimés ont été similaires à ceux rapportés chez les sujets immunocompétents. Les nausées, les vomissements et les anomalies des tests de la fonction hépatique ont été rapportés plus fréquemment, notamment à des doses de famciclovir plus élevées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience du surdosage par le famciclovir est limitée. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être instauré. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont rarement été rapportés chez des patients présentant une maladie rénale sous-jacente et ayant reçu du famciclovir sans adaptation posologique selon la fonction rénale. Le penciclovir est dialysable. Ses concentrations plasmatiques sont réduites d'environ 75 % après 4 heures d'hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus (code ATC : J05AB09).

Mécanisme d'action :
Le famciclovir est la prodrogue administrable par voie orale du penciclovir. Le famciclovir est rapidement transformé *in vivo* en penciclovir qui a une activité *in vitro* sur les virus *Herpes simplex* (HSV1 et HSV2), Varicelle Zona (VZV), Epstein-Barr et cytomégalovirus.

L'activité antivirale du famciclovir administré par voie orale a été démontrée sur plusieurs modèles animaux : cet effet est dû à la transformation *in vivo* en penciclovir. Dans les cellules infectées par le virus, une enzyme virale, la thymidine-kinase (TK), phosphoryle le penciclovir en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en penciclovir triphosphate par les kinases cellulaires. Ce dérivé triphosphaté inhibe l'élongation de la chaîne d'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du déoxyguanosine triphosphate dans l'ADN viral en cours de formation stoppant ainsi la réplication de l'ADN viral. Le penciclovir triphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules cultivées infectées par le HSV1, de 20 heures dans les cellules cultivées infectées par le HSV2 et de 7 heures dans les cellules cultivées infectées par le VZV. Dans les cellules non infectées par le virus traitées par le penciclovir, les concentrations de penciclovir-triphosphate sont à peine détectables. Par conséquent, la probabilité de toxicité pour les cellules hôtes mammifères est faible et, aux concentrations thérapeutiques, le penciclovir ne devrait pas interférer avec les cellules non infectées par le virus.

Résistance :
Comme pour l'aciclovir, la résistance au penciclovir est associée à des mutations, principalement du gène de la thymidine kinase (TK) résultant en la déficience ou en l'altération de la spécificité du substrat de l'enzyme et, dans une moindre mesure, du gène de l'ADN polymérase. La plupart des isolats cliniques des virus HSV et VZV résistants à l'aciclovir sont également résistants au penciclovir, mais la résistance croisée n'est pas universelle.

Les résultats de 11 études internationales impliquant le penciclovir (formes topique ou intraveineuse) ou le famciclovir chez des patients immunocompétents ou immunodéprimés, incluant des études avec le famciclovir allant jusqu'à 12 mois de traitement, ont mis en évidence une fréquence faible d'isolats résistants au penciclovir : 0,2 % (2/913) des patients immunocompétents et 2,1 % (6/288) des patients immunodéprimés. Les isolats résistants ont été retrouvés pour la plupart en début de traitement ou dans le groupe placebo, avec des résistances observées pendant ou après le traitement avec le famciclovir ou le penciclovir chez deux patients immunodéprimés seulement.

Efficacité clinique :
Dans des études contrôlées versus placebo et versus un comparateur chez des patients immunocompétents et chez des patients immunodéprimés présentant une forme non compliquée de zona, le famciclovir a été efficace sur la résolution des lésions. Dans une étude clinique contrôlée versus un comparateur, le famciclovir s'est révélé efficace dans le traitement du zona ophtalmique chez des patients immunocompétents.

L'efficacité du famciclovir chez les patients immunocompétents présentant un premier épisode d'herpès génital a été mise en évidence dans trois études contrôlées versus un comparateur. Deux études contrôlées versus placebo chez des patients immunocompétents ainsi qu'une étude contrôlée versus un comparateur chez des patients infectés par le VIH présentant des récidives d'herpès génital ont mis en évidence l'efficacité du famciclovir.

Deux études contrôlées versus placebo de 12 mois chez des patients immunocompétents présentant des récidives d'herpès génital ont montré que les patients traités par du famciclovir avaient une diminution significative des récidives comparée aux patients traités par placebo. Les études contrôlées versus placebo et les études non contrôlées de plus de 16 semaines ont montré que le famciclovir était efficace dans la prévention des récidives d'herpès génital chez les patients infectés par le VIH ; l'étude contrôlée versus placebo a montré que le famciclovir diminue de manière significative à la fois la proportion des jours avec excrétion symptomatique et asymptomatique du virus *Herpes simplex.*

Population pédiatrique :
Une formulation expérimentale de granulés oraux de famciclovir a été étudiée chez 169 enfants âgés de 1 mois à 12 ans. Cent de ces patients étaient âgés de 1 à 12 ans et étaient traités par du famciclovir sous forme de granulés oraux (à des doses comprises entre 150 et 500 mg) soit en deux prises (47 patients présentant une infection à virus *Herpes simplex)* ou en trois prises par jour (53 patients présentant une varicelle) pendant 7 jours. Les 69 patients restants (18 patients entre 1 et 12 mois, 51 patients entre 1 et 12 ans) ont participé à une étude de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi après administration en dose unique de granulés oraux de famciclovir (à des doses comprises entre 25 mg et 500 mg). Les doses de famciclovir en fonction du poids ont été sélectionnées afin d'obtenir des expositions systémiques en penciclovir identiques à celles observées chez les adultes après l'administration de 500 mg de famciclovir. Aucune de ces études n'avait de groupe contrôle ; par conséquent, aucune conclusion sur l'efficacité des schémas thérapeutiques étudiés n'est possible. Le profil de tolérance était similaire à celui observé chez les adultes. Cependant, l'exposition systémique au médicament chez les enfants de moins de 6 mois était faible, ceci excluant toute évaluation de la sécurité d'emploi de famciclovir dans ce groupe d'âge.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques générales :
Absorption :
Le famciclovir est la prodrogue orale du penciclovir qui est le composé antiviral actif. Après administration orale, le famciclovir est absorbé rapidement et de façon importante puis est transformé en penciclovir. La biodisponibilité du penciclovir après administration orale de famciclovir était de 77 %. La concentration plasmatique maximale moyenne du penciclovir, après une prise orale de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 750 mg de famciclovir, était de 0,8 µg/ml, 1,6 µg/ml, 3,3 µg/ml et 5,1 µg/ml respectivement, après un temps médian de 45 minutes après l'administration.

Les courbes de concentration plasmatique du penciclovir en fonction du temps sont similaires après administration de doses uniques et répétées (3 fois par jour et 2 fois par jour) indiquant qu'il n'y a pas accumulation de penciclovir après des prises répétées de famciclovir. L'exposition plasmatique (ASC) du penciclovir à partir du famciclovir oral n'est pas modifiée par les repas.

Distribution :
Le penciclovir et son précurseur 6-désoxy sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (< 20 %).

Biotransformation et élimination :
Le famciclovir est principalement éliminé sous forme de penciclovir et de son précurseur 6-désoxy, qui sont éliminés dans les urines. Aucune trace de famciclovir inchangé n'a été détectée dans les urines. La sécrétion tubulaire contribue à l'élimination rénale du penciclovir. La demi-vie plasmatique terminale du penciclovir après administration unique et répétée de famciclovir était approximativement de 2 heures.

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun potentiel d'induction des enzymes du cytochrome P450 ou d'inhibition du CYP 3A4.

Caractéristiques dans des populations particulières :
Patients présentant un zona :
Une forme non compliquée de zona ne modifie pas de manière significative la pharmacocinétique du penciclovir mesurée après administration orale de famciclovir. La demi-vie plasmatique terminale du penciclovir chez les patients présentant un zona est de 2,8 et 2,7 heures après administration respectivement de doses uniques et répétées de famciclovir.

Sujets présentant une insuffisance rénale :
La clairance plasmatique apparente, la clairance rénale et la constante de vitesse d'élimination plasmatique du penciclovir ont diminué de manière linéaire avec l'altération de la fonction rénale, aussi bien après administration unique que répétée. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets présentant une insuffisance hépatique :
L'insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas eu d'effet sur l'exposition plasmatique du penciclovir après administration orale de famciclovir. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). La pharmacocinétique du penciclovir n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La conversion du famciclovir en penciclovir, son métabolite actif peut être altéré chez ces patients entraînant alors des concentrations plasmatiques plus faibles en penciclovir, et par conséquent une diminution possible de l'efficacité du famciclovir.

Population pédiatrique :
L'administration orale de doses répétées de famciclovir (250 ou 500 mg trois fois par jour) à des enfants (âgés de 6 à 11 ans) infectés par le virus de l'hépatite B n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du penciclovir comparativement aux données obtenues après l'administration en dose unique. Aucune accumulation du penciclovir n'a été observée. Chez les enfants (âgés de 1 à 12 ans) traités pour une infection à *Herpes simplex* ou une varicelle et ayant reçu des doses orales uniques de famciclovir (cf Pharmacodynamie), une augmentation non linéaire de la clairance apparente du penciclovir avec le poids a été observée. La demi-vie d'élimination plasmatique du penciclovir a tendance à décroître avec l'âge, d'une valeur moyenne de 1,6 heure chez les patients âgés de 6 à 12 ans à 1,2 heure chez les patients âgés de 1 an à moins de 2 ans.

Sujets âgés (65 ans ou plus) :
Sur la base de comparaisons entre études, l'ASC moyenne du penciclovir a été augmentée de 30 % environ et la clairance rénale du penciclovir diminuée de 20 % environ après administration orale de famciclovir à des volontaires sains âgés (65-79 ans) par rapport à des volontaires sains plus jeunes. Cette différence pourrait être due en partie à des différences de fonction rénale entre les deux catégories d'âge. Aucun ajustement de la posologie lié à l'âge n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Sexe :
De petites différences dans la clairance rénale du penciclovir entre les femmes et les hommes ont été rapportées et elles ont été attribuées aux différences de fonction rénale entre les deux sexes. Aucun ajustement de la posologie lié au sexe n'est nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité générale :
Des études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Génotoxicité :
Le famciclovir ne s'est pas révélé génotoxique après une série exhaustive de tests *in vivo* et *in vitro* conçus pour détecter les mutations géniques, les altérations chromosomiques et les altérations réparables de l'ADN. Le penciclovir, comme les autres molécules de cette classe, a induit des mutations/aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et dans le test L5178Y du lymphome de souris à des concentrations d'au moins 25 à 100 fois supérieures à la concentration maximale atteinte dans le plasma humain après une administration orale unique de famciclovir à la dose de 1500 mg. Le test bactérien d'Ames a donné un résultat négatif pour le penciclovir et aucune augmentation de la réparation de l'ADN *in vitro* n'a été mise en évidence. Le penciclovir a entraîné une augmentation de l'incidence des micronoyaux dans la moelle osseuse des souris *in vivo* lors d'une administration intraveineuse à des doses fortement toxiques pour la moelle osseuse (⩾ 500 mg/kg correspondant à plus de 810 fois la dose maximale chez l'homme, en se basant sur le rapport de surface corporelle).

Carcinogénicité :
Chez des rats femelles ayant reçu des doses élevées, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires, tumeurs communément rencontrées dans la lignée de rats utilisés dans les études de carcinogénicité, a été observée. Aucun effet sur l'incidence des tumeurs n'a été observé chez les rats mâles traités par des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (correspondant à une dose équivalente de 38,4 mg/kg chez l'homme ou à 1,3 fois la dose journalière totale maximale recommandée de 1500 mg de famciclovir pour un patient de 50 kg) et chez les souris mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (correspondant à une dose équivalente de 48 mg/kg chez l'homme ou à 1,6 fois la dose journalière totale maximale recommandée).

Toxicologie de la reproduction :
Une altération de la fertilité (incluant des changements histopathologiques du testicule, une altération de la morphologie du sperme, une réduction de la concentration du sperme et de la motilité ainsi qu'une réduction de la fertilité) a été observée chez les rats mâles après 10 semaines de traitement à une dose de 500 mg/kg/jour (correspondant à une dose équivalente de 80 mg/kg chez l'homme ou à 2,7 fois la dose journalière totale maximale recommandée). De plus, une toxicité testiculaire a été notée dans les études de toxicité générale. Cette observation était réversible et a également été observée avec d'autres molécules de cette classe. Les études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effet négatif sur la fertilité de la femelle à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (correspondant à une dose équivalente de 160 mg/kg chez l'homme ou à 5,3 fois la dose journalière totale maximale recommandée). Les études de développement embryofœtal n'ont montré aucun signe d'effets indésirables à des doses orales de famciclovir (et à des doses intraveineuses de penciclovir) correspondant à 0,7 à 5,3 fois la dose journalière totale maximale recommandée de famciclovir.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934138201 (1996, RCP rév 23.06.17) 500 mg.
3400935236906 (1999, RCP rév 23.06.17) 125 mg.

Prix : 105,66 € (21 comprimés à 500 mg).
20,18 € (10 comprimés à 125 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.

Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

ORBÉNINE ® gélule

cloxacilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 500 mg (orange et blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Cloxacilline (DCI) sodique monohydratée exprimée en cloxacilline .... 500 mg

Excipient : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer jaune (E 172), érythrosine, dioxyde de titane (E 171), gélatine. *Encre noire pour impression :* 10A1 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium) ; 10A2 (gomme laque, oxyde de fer noir, propylèneglycol, hydroxyde de potassium, solution d'ammoniac concentrée) ; 1028 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylèneglycol, alcool dénaturé).

Teneur en sodium : 26,4 mg/gél.

DC INDICATIONS

Adulte et enfant :
Traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (cf Pharmacodynamie), relevant d'un traitement oral d'emblée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie dépend du poids corporel, de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient.

Adulte :

Chez le sujet à fonction rénale normale :

50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour.

Insuffisant rénal :

Clairance de la créatinine > 30 ml/min :

Pas d'adaptation posologique.

Clairance de la créatinine < 30 ml/min :

Diminution de moitié de la posologie journalière.

Insuffisant hépatique :

Si association d'une insuffisance hépatique à une insuffisance rénale, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale : diminution de moitié de la posologie journalière.

Enfant :

Chez le sujet à fonction rénale normale :

50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour.

La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ce médicament doit être pris de préférence une demi-heure avant les repas.

Les gélules doivent être avalées, sans les ouvrir, avec un verre d'eau.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la cloxacilline, aux autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'un des excipients (cf Composition).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route.
- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.
- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez des malades traités par les bêtalactamines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.
  Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
- L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.
- Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris la cloxacilline. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant une diarrhée persistante et/ou sévère pendant ou après le traitement antibiotique. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Un arrêt du traitement antibiotique doit être envisagé. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (cf Effets indésirables).
- En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
- En cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'administration de fortes doses de pénicillines M chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées peut exceptionnellement entraîner des troubles neurologiques (cf Effets indésirables).
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (cf Interactions).
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 2,3 mmol (52,8 mg) de sodium par gramme de cloxacilline (soit 26,4 mg de sodium par gélule dosée à 500 mg). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de la cloxacilline peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sur un nombre limité de patientes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

Le passage des pénicillines dans le lait maternel est faible, et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections du système immunitaire : urticaire, œdème de Quincke ; exceptionnellement, choc anaphylactique, éosinophilie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non. Cas isolés d'érythrodermie et de toxidermie bulleuse grave (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- Affections gastro-intestinales :
  Nausées, vomissements, diarrhée.
  De rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections hépatobiliaires : augmentation rare et modérée des transaminases (ASAT et ALAT) ; exceptionnellement, hépatite cholestatique.
- Affections du système nerveux : l'administration de fortes posologies de pénicillines M, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies, troubles de la conscience, confusion, mouvements anormaux, myoclonies, crises convulsives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections du rein et des voies urinaires : néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : troubles hématologiques réversibles : anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.
- Troubles généraux : fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE

Des manifestations de surdosage, neuropsychiques, rénales et digestives ont été rapportées avec les pénicillines M.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines résistantes aux bêtalactamases (code ATC : J01CF02).

La cloxacilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des pénicillines du groupe M.

Spectre d'activité antibactérienne :

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous :

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour la cloxacilline (2010-04-27, v.1.1)		
Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
Staphylococcus aureus	⩽ 2	> 2
Staphylococcus lugdunensis	⩽ 2	> 2
Staphylocoques coagulase négative	⩽ 0,25	> 0,25

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : Streptococcus pyogenes.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Aérobies à Gram + : Staphylococcus aureus(1), Staphylocoques coagulase négative(2).

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 30 % chez Staphylococcus aureus et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

(2) La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La cloxacilline est stable en milieu gastrique. Elle est bien absorbée par la muqueuse digestive (70 %).

Distribution :

- Après administration orale, les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout de 1 heure et sont proportionnelles à la dose administrée. Elles sont de l'ordre de 9 mg/l pour une dose de 500 mg ;
- Après injection intraveineuse de 2 g en perfusion de 20 minutes, le pic sérique obtenu dès la fin de la perfusion a une valeur de 280 mg/l.
- La demi-vie est de l'ordre de 45 minutes chez les patients aux fonctions rénales normales.
- La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %.
- La cloxacilline diffuse dans le liquide amniotique, le sang fœtal, le liquide synovial et le tissu osseux.

Biotransformation :

La cloxacilline est peu métabolisée.

Excrétion :

Après administration par voie orale, la fraction non résorbée est éliminée par voie intestinale sous forme inactive.

L'élimination de la fraction absorbée se fait sous forme active essentiellement par voie urinaire, et à 10 % par la voie biliaire.

Après administration par voie injectable, l'élimination est :

- urinaire, sous forme active, en 6 heures, 70 à 80 % environ de la dose injectée ;
- biliaire, sous forme active, 20 à 30 % de la dose injectée.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931939337 (1982, RCP rév 29.06.15).

Prix : 6,82 € (16 gélules à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

ORBÉNINE® injectable IV
cloxacilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IV à 1 g : Boîte de 10 flacons.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Cloxacilline (DCI) sodique monohydratée exprimée en cloxacilline	1 g

Teneur en sodium : 2,3 mmol, soit 52,8 mg par flacon.

INDICATIONS

Adulte et enfant :

Traitement curatif des :

- Infections dues à des staphylocoques sensibles (cf Pharmacodynamie) :
  - infections respiratoires,
  - infections ORL,
  - infections rénales,
  - infections urogénitales,
  - infections neuroméningées,
  - infections ostéoarticulaires,
  - endocardites.
- Infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (cf Pharmacodynamie).

Traitement préventif :

En prophylaxie des infections postopératoires en neurochirurgie : mise en place d'une dérivation interne du LCR.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie dépend de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient et, chez l'enfant, de son poids corporel.

Adulte :

Chez le sujet à fonction rénale normale :

Traitement curatif : 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières.

Prévention des infections postopératoires en chirurgie :

L'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période peropératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures :

- 2 g IV à l'induction anesthésique ;
- puis réinjection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée.

La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.

Insuffisant rénal :

Clairance de la créatinine > 30 ml/min :

Pas d'adaptation posologique.

Clairance de la créatinine < 30 ml/min :

Diminution de moitié de la posologie journalière.

Insuffisant hépatique :

Si association d'une insuffisance hépatique à une insuffisance rénale, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale : diminution de moitié de la posologie journalière.

Enfant :

Chez le sujet à fonction rénale normale :

Traitement curatif :

100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour.

La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

La cloxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse. La durée de la perfusion est de 60 minutes (cf Incompatibilités, Modalités de conservation, Modalités manipulation/élimination).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la cloxacilline, aux autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines).
- Administration par voie sous-conjonctivale.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.
- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez des malades traités par les bêtalactamines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.
  Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
- L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.
- Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris la cloxacilline. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant une diarrhée persistante et/ou sévère pendant ou après le traitement antibiotique. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Un arrêt du traitement antibiotique doit être envisagé. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (cf Effets indésirables).
- En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
- En cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'administration de fortes doses de pénicillines M chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées peut exceptionnellement entraîner des troubles neurologiques (cf Effets indésirables).
- L'administration sera prudente chez le nouveau-né en raison du risque d'hyperbilirubinémie par compétition de fixation sur les protéines sériques (ictère nucléaire).
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (cf Interactions).
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 2,3 mmol (52,8 mg) de sodium par gramme de cloxacilline. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

Méthotrexate : augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de la cloxacilline peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sur un nombre limité de patientes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

Le passage des pénicillines dans le lait maternel est faible, et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections du système immunitaire : urticaire, œdème de Quincke ; exceptionnellement choc anaphylactique, éosinophilie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non. Cas isolés d'érythrodermie et de toxidermie bulleuse grave (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- Affections gastro-intestinales :
  Nausées, vomissements, diarrhée.
  De rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections hépatobiliaires : augmentation rare et modérée des transaminases (ASAT et ALAT) ; exceptionnellement, hépatite cholestatique.
- Affections du système nerveux : l'administration de fortes posologies de pénicillines M, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies, troubles de la conscience, confusion, mouvements anormaux, myoclonies, crises convulsives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections du rein et des voies urinaires : néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : troubles hématologiques réversibles : anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.
- Troubles généraux : fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des manifestations de surdosage, neuropsychiques, rénales et digestives ont été rapportées avec les pénicillines M.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines résistantes aux bêtalactamases (code ATC : J01CF02).

La cloxacilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des pénicillines du groupe M.

Spectre d'activité antibactérienne :

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous :

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour la cloxacilline (2010-04-27, v.1.1)		
Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
Staphylococcus aureus	⩽ 2	> 2
Staphylococcus lugdunensis	⩽ 2	> 2
Staphylocoques coagulase négative	⩽ 0,25	> 0,25

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : Streptococcus pyogenes.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : Staphylococcus aureus[1], Staphylocoques coagulase négative[2].

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 30 % chez Staphylococcus aureus et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

(2) La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La cloxacilline est stable en milieu gastrique. Elle est bien absorbée par la muqueuse digestive (70 %).

Distribution :
- Après administration orale, les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout de 1 heure et sont proportionnelles à la dose administrée. Elles sont de l'ordre de 9 mg/l pour une dose de 500 mg.
- Après injection intraveineuse de 2 g en perfusion de 20 minutes, le pic sérique obtenu dès la fin de la perfusion a une valeur de 280 mg/l.
- La demi-vie est de l'ordre de 45 minutes chez les patients aux fonctions rénales normales.
- La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %.
- La cloxacilline diffuse dans le liquide amniotique, le sang fœtal, le liquide synovial et le tissu osseux.

Biotransformation :

La cloxacilline est peu métabolisée.

Excrétion :

Après administration par voie orale, la fraction non résorbée est éliminée par voie intestinale sous forme inactive. L'élimination de la fraction absorbée se fait sous forme active essentiellement par voie urinaire, et à 10 % par la voie biliaire.

Après administration par voie injectable, l'élimination est :
- urinaire, sous forme active, en 6 heures, 70 à 80 % environ de la dose injectée ;
- biliaire, sous forme active, 20 à 30 % de la dose injectée.

DP INCOMPATIBILITÉS

La cloxacilline est incompatible avec les solutions d'acides aminés, les émulsions lipidiques, le sang à transfuser.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstituer 1 g dans 16 ml d'eau pour préparations injectables (ou sérum glucosé ou chlorure de sodium). Diluer dans 100 ml de sérum isotonique à 0,9 % ou glucosé à 5 %.

La cloxacilline est compatible avec :
- les solutions utilisées habituellement en perfusion (chlorure de sodium, glucosé isotonique, bicarbonate...) ;
- l'hydrocortisone, le chlorhydrate de procaïne ou de lidocaïne.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400955648659 (1982, RCP rév 10.05.11).

Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

ORDIPHA 500®

azithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé dispersible sécable * à 500 mg* (plat ; blanc) : Boîte de 3, sous plaquette thermoformée.

* Peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Azithromycine (DCI) dihydraté
exprimé en azithromycine .... 500 mg

Excipients : povidone K30, crospovidone, polysorbate 20, cellulose microcristalline, aspartam (E 951), saccharine sodique, arôme orange (E 413174 : huiles essentielles d'orange renforcées en citral, aldéhydes C08, C09 et C10), arôme pamplemousse (E 413178 : huiles essentielles d'orange et pamplemousse, jus concentré d'orange, esters d'alcool et esters d'acide), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé ;
- surinfections des bronchites aiguës ;
- exacerbations des bronchites chroniques ;
- infections stomatologiques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :
- Angines, infections stomatologiques : 500 mg (1 comprimé) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.
- Surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg (1 comprimé) le premier jour puis 250 mg (½ comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours.
- Pas de modification de posologie chez le sujet âgé.
- Sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions proarythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière.

Disperser le comprimé ou le ½ comprimé dans un verre d'eau avant la prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
- Cisapride : cf Interactions.
- Colchicine : cf Interactions.
- insuffisance hépatique sévère : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prolongation de l'intervalle QT :

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (cf Effets indésirables). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :
- présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté ;
- recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions) ;
- présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ;
- présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité :

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées :

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (p ex éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité :

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (cf Effets indésirables). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à Clostridium difficile :

Des cas de diarrhée associée à Clostridium difficile (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de C. difficile.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, ces infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie :

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (cf Effets indésirables).

Surinfection :

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle :

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (cf Contre-indications, Interactions).

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dihydroergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il

s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

1er trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1er trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du 2e trimestre :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2e trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien que limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du 1er trimestre.

ALLAITEMENT :

Absence de données sur le passage dans le lait maternel.

L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :

Système organe/classe	
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastro-entérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale
Indéterminé	Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
Indéterminé	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-œdème, hypersensibilité
Indéterminé	Réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Rare	Agitation
Indéterminé	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Indéterminé	Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles de l'oreille, vertiges
Indéterminé	Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Indéterminé	Torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Indéterminé	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, nausées
Peu fréquent	Constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme
Indéterminé	Pancréatite, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique
Indéterminé	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose
Rare	Réaction de photosensibilité
Indéterminé	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie
Indéterminé	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale
Indéterminé	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Métrorragie, trouble testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés
Peu fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des chlorures, augmentation du glucose, augmentation des plaquettes, diminution de l'hématocrite, augmentation des bicarbonates, taux de sodium anormal
Lésions et intoxications	
Peu fréquent	Complication post-procédure

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage : lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA10 ; J : anti-infectieux). Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, entérocoques (50-75 %), Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70-80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30-40 %), Streptococcus pneumoniae (35-70 %), Streptococcus pyogenes (16-31 %).
- Aérobies à Gram − : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30-60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30-40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram − : haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
- Aérobies à Gram − : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium.
- Autres : Mycoplasma hominis.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption - Distribution :

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI 90 des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Élimination :

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation. La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études toxicologiques à fortes doses, chez l'animal, une phospholipidose réversible a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939534794 (2009, RCP rév 28.03.14).

Prix : 8,91 € (3 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans toutes les indications sauf « Surinfections des bronchites aiguës ». Collect.

Laboratoires TONIPHARM
3, rue des Quatre-Cheminées
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32
Pharmacovigilance : Tél : 01 47 61 56 81

Les adresses des centres de pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

ORELOX® 100 mg comprimé

cefpodoxime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (blanc) : Boîte de 10.

COMPOSITION *p cp*

Cefpodoxime .... 100 mg
(sous forme de proxétil : 130,45 mg/cp)

Excipients : Noyau : stéarate de magnésium, carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, lactose. *Pelliculage :* dioxyde de titane, talc, hypromellose.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du cefpodoxime. Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections dues aux germes sensibles, et notamment :

- angines documentées à streptocoque A bêtahémolytique ;
- sinusites aiguës ;
- suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque (notamment alcooliques, tabagiques, sujets de plus de 65 ans...) ;
- exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque ;
- pneumopathies bactériennes, en particulier chez les sujets à risque.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

200 ou 400 mg par jour, en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours d'un repas, soit :

- 2 fois 200 mg par jour, soit 2 comprimés matin et soir dans les :
  - sinusites aiguës ; dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité ;
  - suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque ;
  - exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque ;
  - pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque.
- 2 fois 100 mg par jour, soit 1 comprimé matin et soir dans les angines. La durée de traitement des angines est de 5 jours.

Sujet âgé :

Lorsque celui-ci présente une fonction rénale normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Insuffisant rénal :

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 40 ml/min, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.

Pour des valeurs inférieures à 40 ml/min, la posologie journalière sera réduite de moitié et limitée à une seule prise quotidienne.

Insuffisant hépatique :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable, l'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles : une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
  - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible.
- Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de bêtalactamines peuvent être graves et parfois fatales.
- La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique, de façon exceptionnelle, d'une colite pseudomembraneuse dont le diagnostic repose sur la coloscopie.
  Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée (vancomycine). Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez les patients allergiques à d'autres bêtalactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.

- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de cefpodoxime proxétil peut entraîner une sélection des germes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.
- Interactions avec les examens de laboratoire :
  - Une positivation du test de Coombs a été décrite au cours du traitement par les céphalosporines.
  - Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices mais non lorsqu'on utilise des méthodes à la glucose-oxydase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Modification du pH gastrique :

Augmentation du pH gastrique : les anti-H_2 (ranitidine) et les antiacides (hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de sodium) conduisent à une diminution de la biodisponibilité.

En revanche, une diminution du pH gastrique (pentagastrine) provoque une augmentation de la biodisponibilité. Les conséquences cliniques restent à établir.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Une étude a montré que, quelle que soit la nature du repas, la biodisponibilité du cefpodoxime est augmentée lorsque le produit est administré au cours du repas.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du cefpodoxime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques et animales insuffisantes.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées sont très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose, ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le cefpodoxime proxétil peut occasionner des sensations de vertiges. Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Il s'agit essentiellement de troubles digestifs :
- diarrhée ;
- nausées, vomissements ;
- douleurs abdominales.

Ont été également rapportés quelques rares cas de :
- manifestations digestives : comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, de rares cas d'entérocolite avec diarrhée sanglante ont été rapportés ainsi que de rares cas de colite pseudomembraneuse ;
- manifestations hépatobiliaires : élévation modérée et transitoire des transaminases ASAT et ALAT, et des phosphatases alcalines ;
- manifestations allergiques : éruptions cutanées, prurit, urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique ;
- manifestations cutanées : éruptions diverses, éruption bulleuse localisée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ;
- céphalées ;
- sensations de vertiges ;
- manifestations rénales : faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie ;
- manifestations hématologiques : thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie et hyperéosinophilie, agranulocytose exceptionnelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En l'absence de toute expérience à ce jour, le traitement symptomatique habituel sera initié.

En cas de surdosage, et notamment chez l'insuffisant rénal, il y a un risque d'encéphalopathie réversible.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01DA33 ; J : anti-infectieux).

Le cefpodoxime proxétil est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du cefpodoxime.

Après administration par voie orale, le cefpodoxime proxétil est absorbé en milieu intestinal et rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en cefpodoxime, antibiotique bactéricide.

Le mécanisme d'action du cefpodoxime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le cefpodoxime est stable vis-à-vis de nombreuses bêta-lactamases.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae*, streptococcus, *Streptococcus pneumoniae* (20 - 60 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, klebsiella (0 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae*, pasteurella, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* (29 - 38 %), providencia.
- Anaérobies : fusobacterium (10 - 20 %), prevotella (30 - 70 %), *Propionibacterium acnes*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : staphylococcus méti-S.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes*, staphylococcus méti-R*.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, *Citrobacter freundii*, enterobacter, *Morganella morganii*, pseudomonas, serratia.
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, clostridium, peptostreptococcus.

* la fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du cefpodoxime proxétil administré par voie orale au sujet à jeun, sous forme d'un comprimé correspondant à 100 mg de cefpodoxime, est de 40 à 50 %.

Celle-ci est augmentée par la prise d'aliments, de sorte qu'il est recommandé que le produit soit administré au cours des repas.

Distribution :
- Concentrations plasmatiques :
  Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (Cmax) sont de 1 mg/l à 1,2 mg/l. Après administration d'une dose de 200 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont de 2,2 à 2,5 mg/l. Dans les deux cas (100 ou 200 mg), elles sont atteintes (Tmax) en 2 à 3 heures.
  Les concentrations résiduelles à 12 heures sont respectivement de 0,08 mg/l et de 0,18 mg/l après administration de 100 mg et de 200 mg.
  Après administration pendant 14,5 jours de 100 à 200 mg, 2 fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du cefpodoxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.
- Le volume de distribution du cefpodoxime est de 30 - 35 l chez le sujet sain jeune (= 0,43 l/kg).
- Fixation aux protéines plasmatiques :
  Le taux de fixation du cefpodoxime est de l'ordre de 40 % et se fait principalement sur l'albumine. Cette fixation est de type non saturable.
- Diffusion humorale et tissulaire :
  Le cefpodoxime a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, le liquide pleural, les amygdales et le liquide interstitiel.
  4 à 7 heures après une prise unique de 100 mg, les concentrations amygdaliennes sont de 0,24 à 0,1µg/g (20 à 25 % des concentrations plasmatiques).
  Après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le liquide interstitiel sont de 1,5 à 2 mg/l (80 % des concentrations plasmatiques).
  3 à 12 heures après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le poumon sont de 0,6 à 0,2 µg/g ; dans la plèvre, elles sont de 0,6 à 0,8 mg/l.
  Dans la muqueuse bronchique, entre 1 et 4 heures après administration de 200 mg, les concentrations de cefpodoxime sont aux alentours de 1 µg/g (40 à 45 % des concentrations plasmatiques).
  Les concentrations mesurées sont supérieures aux CMI des micro-organismes sensibles.

Biotransformation et élimination :

Après absorption, le métabolite principal est le cefpodoxime, résultant de l'hydrolyse du cefpodoxime proxétil.

Le cefpodoxime est très peu métabolisé.

Après absorption du cefpodoxime proxétil, 80 % du cefpodoxime libéré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination du cefpodoxime est en moyenne de 2,4 heures.

Sujets à risque :

Les paramètres pharmacocinétiques du cefpodoxime sont très légèrement modifiés chez le sujet âgé à fonction rénale normale.

Toutefois, la faible augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie d'élimination ne justifie aucune réduction de posologie dans ce type de population, sauf chez les sujets dont la clairance rénale est inférieure à 40 ml/min.

En cas d'insuffisance rénale, correspondant à une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations plasmatiques maximales conduit à réduire la dose de moitié en l'administrant en une seule prise quotidienne.

En cas d'insuffisance hépatique, les faibles modifications cinétiques observées ne justifient pas une adaptation spécifique de la posologie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933314248 (1990 rév 28.02.05).

Prix : 7,42 € (10 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ORELOX® enfant, nourrisson granulés pour suspension buvable

cefpodoxime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour suspension buvable à 40 mg/5 ml : Flacons correspondant à 50 ml (soit 100 doses-graduation) ou à 100 ml (soit 200 doses-graduation) de suspension reconstituée, avec cuillère doseuse.

COMPOSITION	*p ml*
Cefpodoxime	8 mg

(sous forme de cefpodoxime proxétil : 10,43 mg/ml)

Excipients : carmellose calcique, chlorure de sodium, glutamate de sodium, aspartam (20 mg/5 ml), oxyde de fer jaune, carmellose sodique, saccharose, acide citrique monohydraté, hyprolose, trioléate de sorbitan, talc, silice colloïdale anhydre, sorbate de potassium, lactose monohydraté. *Arôme :* banane (dont sorbitol).

Teneur en sodium : 66,55 mg/flacon 50 ml ; 133,1 mg/flacon 100 ml.

Teneur en potassium : 2,17 mg/dose 5 ml.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du cefpodoxime. Elles sont limitées chez l'enfant au traitement des infections dues aux germes sensibles au cefpodoxime, et notamment :
- otites moyennes aiguës ;
- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- sinusites ;
- infections respiratoires basses.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie moyenne est de 8 mg/kg/j répartis en 2 administrations à 12 heures d'intervalle.

> La dose par prise est indiquée sur le manchon-réservoir de la cuillère doseuse par les graduations correspondant au poids de l'enfant en kg (graduations de 5 à 25 kg). La dose par prise se lit donc directement. Ainsi, le point indiqué correspond à la dose pour une prise.
> Deux prises par jour sont nécessaires.
> Par exemple, la graduation n° 12 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 12 kg, et ce, deux fois par jour.

Au-delà de 25 kg (200 mg/j), le comprimé à 100 mg peut être utilisé.

Durée du traitement : La durée du traitement des angines est de 5 jours.

Chez l'insuffisant rénal :

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine (Clcr) sont inférieures à 40 ml/min/1,73 m^2, l'intervalle entre chaque administration doit être reconsidéré.
- Clcr : 10 à 39 ml/min/1,73 m^2 = une dose unitaire toutes les 24 heures,
- Clcr : < 10 ml/min/1,73 m^2 = une dose unitaire toutes les 48 heures,
- sujets hémodialysés = une dose unitaire après chaque séance de dialyse.

Chez l'insuffisant hépatique :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Il est recommandé d'administrer le produit au cours des repas.

Avant la mise en suspension, la capsule contenant le déshydratant, située à l'intérieur du bouchon, doit être retirée et jetée.

Les granulés contenus dans le flacon sont mis en suspension par addition d'eau au moment de l'emploi jusqu'au trait de jauge.

Le flacon doit être agité afin d'homogénéiser la suspension ainsi obtenue.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable, l'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles : une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
  - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible.
- Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de bêtalactamines peuvent être graves et parfois fatales.
- La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique, de façon exceptionnelle, d'une colite pseudomembraneuse dont le diagnostic repose sur la coloscopie. Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée (vancomycine). Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les patients allergiques à d'autres bêtalactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration).
- Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 jours, en l'absence d'études précises.
- Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de cefpodoxime proxétil peut entraîner une sélection des germes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.
- Ce médicament contient du potassium (cf Composition). Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans potassium ».
- Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Interactions avec les examens de laboratoire :
  - Une positivation du test de Coombs a été décrite au cours du traitement par les céphalosporines.
  - Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes à la glucose-oxydase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Modification du pH gastrique :

Augmentation du pH gastrique : les anti-H_2 (ranitidine) et antiacides (hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de sodium) conduisent à une diminution de la biodisponibilité.

En revanche, une diminution du pH gastrique (pentagastrine) provoque une augmentation de la biodisponibilité. Les conséquences cliniques restent à établir.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Le cefpodoxime proxétil peut occasionner des sensations de vertiges. Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent consulter leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Il s'agit le plus souvent de :
- diarrhée ;
- vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- rash, œdème de Quincke.

Ont été également rapportés quelques rares cas de :
- manifestations digestives : comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, de rares cas d'entérocolite avec diarrhée sanglante ont été rapportés ainsi que de rares cas de colite pseudomembraneuse ;
- manifestations hépatobiliaires : élévation modérée des transaminases ASAT et ALAT ;
- manifestations allergiques : éruptions cutanées, prurit, urticaire, choc anaphylactique ;
- manifestations cutanées : éruptions diverses, éruption bulleuse localisée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ;
- céphalées ;
- sensations de vertiges ;
- manifestations rénales : augmentation modérée de la créatinine ;
- manifestations hématologiques : baisse de l'hémoglobine, thrombocytopénie, neutropénie et hyperéosinophilie, agranulocytose exceptionnelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En l'absence de toute expérience à ce jour, le traitement symptomatique habituel sera initié.

En cas de surdosage, et notamment chez l'insuffisant rénal, il y a un risque d'encéphalopathie réversible.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01DA33 ; J : anti-infectieux).

Le cefpodoxime proxétil est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du cefpodoxime.

Après administration par voie orale, le cefpodoxime proxétil est absorbé en milieu intestinal et rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en cefpodoxime, antibiotique bactéricide.

Le mécanisme d'action du cefpodoxime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le cefpodoxime est stable vis-à-vis de nombreuses bêtalactamases.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae*, streptococcus, *Streptococcus pneumoniae* (20 - 60 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, klebsiella (0 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae*, pasteurella, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* (29 - 38 %), providencia.
- Anaérobies : fusobacterium (10 - 20 %), prevotella (30 - 70 %), *Propionibacterium acnes*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : staphylococcus méti-S.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes*, staphylococcus méti-R*.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, *Citrobacter freundii*, enterobacter, *Morganella morganii*, pseudomonas, serratia.
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, clostridium, peptostreptococcus.

* la fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Chez l'adulte :

Absorption :

L'absorption du cefpodoxime proxétil administré par voie orale au sujet à jeun, sous forme d'un comprimé correspondant à 100 mg de cefpodoxime, est de 40 à 50 %.

Celle-ci est augmentée par la prise d'aliments de sorte qu'il est recommandé que le produit soit administré au cours des repas.

Distribution :
- Concentrations plasmatiques :
  Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (Cmax) sont de 1 à 1,2 mg/l. Après administration d'une dose de 200 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont de 2,2 à 2,5 mg/l. Dans les deux cas (100 ou 200 mg), elles sont atteintes (Tmax) en 2 à 3 heures.
  Les concentrations résiduelles à 12 heures sont respectivement de 0,08 mg/l et de 0,18 mg/l après administration de 100 et de 200 mg.
  Après administration pendant 14,5 jours de 100 à 200 mg, 2 fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du cefpodoxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.
- Le volume de distribution du cefpodoxime est de 30 à 35 l chez le sujet sain jeune (= 0,43 l/kg).
- Fixation aux protéines plasmatiques :
  Le taux de fixation du cefpodoxime est de l'ordre de 40 % et se fait principalement sur l'albumine. Cette fixation est de type non saturable.
- Diffusion humorale et tissulaire :
  Le cefpodoxime a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, le liquide pleural, les amygdales et le liquide interstitiel :
  - 4 à 7 heures après une prise unique de 100 mg, les concentrations amygdaliennes sont de 0,24 à 0,1 µg/g (20 à 25 % des concentrations plasmatiques). Après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le liquide interstitiel sont de 1,5 à 2 mg/l (80 % des concentrations plasmatiques) ;
  - 3 à 12 heures après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le poumon sont de 0,6 à 0,2 µg/g ; dans la plèvre, elles sont de 0,6 à 0,8 mg/l ;
  - dans la muqueuse bronchique, entre 1 à 4 heures après administration de 200 mg, les concentrations de cefpodoxime sont aux alentours de 1 µg/g (40 à 45 % des concentrations plasmatiques).

  Les concentrations mesurées sont supérieures aux CMI des micro-organismes sensibles.

Biotransformation et élimination :

Après absorption, le métabolite principal est le cefpodoxime, résultant de l'hydrolyse du cefpodoxime proxétil. Le cefpodoxime est très peu métabolisé.

Après absorption du cefpodoxime proxétil, 80 % du cefpodoxime libéré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination du cefpodoxime est en moyenne de 2,4 heures.

Sujets à risque :

Les paramètres pharmacocinétiques du cefpodoxime sont très légèrement modifiés chez le sujet âgé à fonction rénale normale.

Toutefois, la faible augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie d'élimination ne justifie aucune réduction de posologie dans ce type de population, sauf chez les sujets dont la clairance rénale est inférieure à 40 ml/min.

En cas d'insuffisance rénale, correspondant à une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations plasmatiques maximales conduit à réduire la dose de moitié en l'administrant en une seule prise quotidienne.

En cas d'insuffisance hépatique, les faibles modifications cinétiques observées ne justifient pas une adaptation spécifique de la posologie.

Chez l'enfant :

Après administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg/kg (200 mg maximum) exprimée en cefpodoxime, à des sujets âgés de 4 à 12 ans, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (Cmax) sont en moyenne de 2,6 mg/l. Elles sont atteintes en 2 à 4 heures.

Chez les patients de moins de 2 ans lors d'une administration répétée de 5 mg/kg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques moyennes, 2 heures après administration, sont comprises entre 2,7 mg/l (1 à 6 mois) et 2 mg/l (7 mois à 2 ans).

Chez les patients âgés de 1 mois à 12 ans après administration répétée de 5 mg/kg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques résiduelles de cefpodoxime (C12 h) à l'état d'équilibre sont comprises entre 0,2 à 0,3 mg/l (1 mois à 2 ans) et 0,1 mg/l (2 à 12 ans).

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION**

A une température inférieure à 25 °C.

Après reconstitution : 10 jours entre + 2 °C et + 8 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933603830 (1993 rév 10.06.03) fl 50 ml.
3400933604080 (1993 rév 10.06.03) fl 100 ml.

Prix : 4,42 € (flacon de 50 ml).
7,98 € (flacon de 100 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ORENCIA ®
abatacept

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisat blanc à blanc cassé) *pour solution à diluer pour perfusion IV à 250 mg :* Flacon de 15 mL + seringue (sans silicone), boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire, incolore à jaune pâle) *à 125 mg :*

Seringues préremplies de 1 mL, avec protège-aiguille de sécurité, boîte de 4.

Stylos préremplis (ClickJect) de 1 mL, avec protège-aiguille, boîte de 4.

COMPOSITION

Poudre pour solution à diluer p perf IV : *p mL**
Abatacept** (DCI) .... 25 mg
Excipients : maltose, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium.
Excipient à effet notoire : sodium (0,375 mmol/flacon ; 8,625 mg/flacon).

Solution injectable SC : *p mL*
Abatacept** (DCI) .... 125 mg
Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre, eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (0,014 mmol/mL ; 0,322 mg/mL).
pH de 6,8 à 7,4.

* De solution reconstituée.
** Protéine de fusion produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

DC **INDICATIONS**

Polyarthrite rhumatoïde (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 125 mg solution injectable SC) :

Orencia, en association avec le méthotrexate, est indiqué :
- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ;
- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate.

Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 125 mg solution injectable SC) :

Orencia, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif (RPs) chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARDs antérieur incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de l'AJI.

En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée (cf Pharmacodynamie).

Polyarthrite rhumatoïde :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Adultes :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le tableau 1. Après la première perfusion, Orencia doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

Tableau 1 : Dose d'Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV[(a)]

Poids du patient	Dose	Nombre de flacons[(b)]
< 60 kg	500 mg	2
⩾ 60 kg à ⩽ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

a) Environ 10 mg/kg.
b) Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand Orencia est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antalgiques.

Orencia 125 mg solution injectable SC :

Adultes :

Orencia par voie sous-cutanée (SC) peut être initié avec ou sans dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV). Orencia SC doit être administré toutes les semaines par injection sous-cutanée, à la dose de 125 mg, quel que soit le poids (cf Pharmacodynamie). Si une perfusion IV unique est administrée pour initier le traitement (dose de charge IV avant l'administration SC), la première injection de 125 mg d'abatacept SC doit être administrée dans les 24 heures suivant la perfusion IV, suivie par des injections hebdomadaires d'abatacept SC (pour la posologie de la dose de charge par voie intraveineuse, consulter la rubrique Posologie/Mode d'administration d'Orencia 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion).

Les patients passant d'un traitement par Orencia par voie intraveineuse à une administration sous-cutanée doivent administrer la première dose sous-cutanée à la place de la prochaine dose intraveineuse programmée.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand Orencia est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antalgiques.

Rhumatisme psoriasique :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Adultes :

Doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le Tableau 1. Après la première perfusion, Orencia doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

Orencia 125 mg solution injectable SC :

Adultes :

Orencia doit être administré toutes les semaines à la dose de 125 mg par injection sous-cutanée (SC) sans dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV).

Les patients passant d'un traitement par Orencia par voie intraveineuse à une administration sous-cutanée doivent administrer la première dose sous-cutanée à la place de la prochaine dose intraveineuse programmée.

Dose manquée :

Si un patient manque une injection d'Orencia 125 mg solution injectable SC sans dépasser trois jours après la dose programmée, il/elle doit être informé(e) qu'il/elle doit immédiatement prendre la dose manquée et conserver le schéma hebdomadaire initial.

Si la dose est manquée avec plus de trois jours de retard, le patient doit recevoir des instructions sur la date de la prochaine dose, sur avis médical (état du patient, statut de l'activité de la maladie, etc.).

Arthrite juvénile idiopathique :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Population pédiatrique :

La dose recommandée chez les patients âgés de 6 à 17 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique et pesant moins de 75 kg est de 10 mg/kg calculée en fonction du poids corporel lors de chaque administration. Les patients pédiatriques pesant 75 kg ou plus doivent recevoir une dose d'Orencia correspondant à celle de l'adulte, sans dépasser la dose maximale de 1000 mg. Orencia doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Après la première perfusion, Orencia doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

Populations spéciales :

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Orencia n'a pas été étudié dans ces populations. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Population pédiatrique :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

La tolérance et l'efficacité d'Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées ; par conséquent, l'utilisation d'Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Orencia 125 mg solution injectable SC :

Le profil de sécurité et l'efficacité d'Orencia en administration sous-cutanée n'ont pas été établis chez l'enfant de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Le profil de sécurité et l'efficacité d'Orencia en administration intraveineuse ont été étudiés chez l'enfant. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit d'Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et ci-dessus.

MODE D'ADMINISTRATION :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

La solution diluée d'Orencia doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm). Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution, cf Modalités manipulation/élimination.

Orencia 125 mg solution injectable SC :
Pour administration sous-cutanée.
Orencia doit être utilisé selon les conseils d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, le patient peut s'auto-injecter Orencia si le médecin/professionnel de santé considère que cela est approprié.
Le contenu (1 mL) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être administré en totalité par injection sous-cutanée seulement. Les sites d'injection doivent être alternés, et les injections ne doivent jamais être administrées dans des zones où la peau est sensible, lésée, rougie ou durcie.
Des instructions détaillées sur la préparation et l'administration d'Orencia en seringue préremplie et en stylo prérempli ClickJect sont fournies dans la notice et dans la rubrique « Instructions importantes d'utilisation ». Pour les instructions concernant la préparation, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Association avec les inhibiteurs du TNF :
L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec les inhibiteurs du TNF est limitée (cf Pharmacodynamie). Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, comparés aux patients traités par inhibiteurs du TNF et placebo, les patients ayant reçu une association d'inhibiteurs du TNF et d'abatacept ont présenté plus d'infections et d'infections sévères (cf Interactions). L'utilisation d'abatacept en association avec les inhibiteurs du TNF n'est pas recommandée.
Lors du passage d'un traitement par inhibiteur du TNF à un traitement par Orencia, le patient doit faire l'objet d'une surveillance du risque infectieux (cf Pharmacodynamie : Étude VII).
Réactions allergiques :
Les réactions allergiques ont été peu fréquentes suite à l'administration d'abatacept lors des essais cliniques, au cours desquels il n'était pas requis que les patients soient prétraités afin de prévenir les réactions allergiques (cf Effets indésirables). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent survenir après la première perfusion et menacer le pronostic vital. Au cours de la surveillance postcommercialisation, un cas d'anaphylaxie fatale a été rapporté après la première perfusion d'Orencia. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par Orencia par voie intraveineuse ou sous-cutanée doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié mis en œuvre. L'utilisation d'Orencia doit être définitivement arrêtée (cf Effets indésirables).
Effets sur le système immunitaire :
Les médicaments qui affectent le système immunitaire, y compris Orencia, peuvent altérer les défenses de l'organisme contre les infections et les tumeurs malignes et influer sur les réponses aux vaccinations.
L'administration concomitante d'Orencia avec des agents biologiques immunosuppresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire (cf Interactions).
- Infections :
  Des cas d'infections graves, incluant sepsis et pneumonie, ont été rapportés avec l'abatacept (cf Effets indésirables). Certaines de ces infections ont été fatales. La plupart des infections graves sont apparues chez des patients ayant un traitement immunosuppressif concomitant, lequel, en plus de leur pathologie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections.
  Le traitement par Orencia ne doit pas être initié chez des patients atteints d'infections actives tant que les infections ne sont pas contrôlées. Les médecins doivent envisager avec prudence l'utilisation d'Orencia chez les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou un terrain les prédisposant aux infections. En cas de survenue d'une infection pendant le traitement par Orencia, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration d'Orencia doit être arrêtée en cas d'infection sévère.
  Aucune augmentation du nombre de cas de tuberculose n'a été observée lors des études pivot contrôlées *versus* placebo ; cependant, un dépistage de la tuberculose a été effectué chez tous les patients recevant Orencia. Le profil de sécurité d'Orencia chez les patients avec une tuberculose latente n'est pas connu. Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients recevant Orencia (cf Effets indésirables). Un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant toute initiation de traitement par Orencia. Les recommandations médicales disponibles doivent aussi être prises en compte.
  Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été associés à l'utilisation de traitements antirhumatismaux. Par conséquent, avant le début du traitement par Orencia, un test de dépistage de l'hépatite virale doit être effectué conformément aux recommandations publiées.
  Les traitements par thérapie immunosuppressive, tels qu'Orencia, peuvent être associés à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Si des symptômes neurologiques évoquant une LEMP se manifestent sous traitement par Orencia, le traitement par Orencia doit être arrêté et des mesures de diagnostic appropriées doivent être entreprises.
- Tumeurs malignes :
  Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, la fréquence des tumeurs malignes chez les patients traités par l'abatacept et par placebo était respectivement de 1,2 % et de 0,9 % (cf Effets indésirables). Les patients connus pour être atteints de tumeurs malignes n'ont pas été inclus dans ces essais cliniques. Dans des études de carcinogenèse chez la souris, une augmentation des lymphomes et des tumeurs mammaires a été notée. La signification clinique de cette observation n'est pas connue (cf Sécurité préclinique). Le rôle éventuel joué par l'abatacept dans l'apparition de tumeurs malignes, y compris de lymphome, n'est pas connu. Des cas de cancers cutanés non mélaniques ont été rapportés chez des patients recevant Orencia (cf Effets indésirables). Un examen périodique de la peau est recommandé chez tous les patients, en particulier chez ceux avec des facteurs de risque de cancer cutané.
- Vaccinations :
  Les patients traités par Orencia peuvent être vaccinés de manière concomitante, à l'exception des vaccins vivants. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'abatacept ou dans les 3 mois suivant son arrêt. Les médicaments pouvant affecter le système immunitaire, y compris Orencia, peuvent atténuer l'efficacité de certaines immunisations.
  Il est recommandé, pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant l'instauration du traitement par Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV (cf Interactions).

Sujets âgés :
Un total de 404 patients âgés de 65 ans ou plus, dont 67 patients âgés de 75 ans ou plus, ont reçu de l'abatacept par voie intraveineuse lors d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo. L'efficacité chez ces patients a été similaire à celle observée chez des patients plus jeunes. Un total de 270 patients âgés de 65 ans ou plus, dont 46 patients âgés de 75 ans ou plus, ont reçu de l'abatacept par voie sous-cutanée lors d'essais cliniques contrôlés. En administration intraveineuse, la fréquence d'infections sévères et de tumeurs malignes était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans traités par l'abatacept que chez ceux ayant moins de 65 ans. De façon similaire, en administration sous-cutanée, la fréquence des infections sévères et des tumeurs malignes était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans traités par l'abatacept que chez ceux ayant moins de 65 ans. L'incidence des infections et des tumeurs malignes étant plus élevée chez les sujets âgés de façon générale, cette population doit être traitée avec précaution (cf Effets indésirables).
Processus auto-immuns :
Le traitement par l'abatacept pourrait augmenter, en théorie, le risque de processus auto-immuns chez l'adulte et l'enfant, par exemple l'aggravation d'une sclérose en plaques. Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, le traitement par l'abatacept n'a pas conduit à une augmentation de la formation d'auto-anticorps, tels que des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-ADNdb (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).
Mesure de la glycémie (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :
Les médicaments administrés par voie parentérale contenant du maltose peuvent interférer avec la mesure de la glycémie sur des appareils utilisant des bandelettes contenant la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ). Les lecteurs de glycémie utilisant la GDH-PQQ peuvent réagir avec le maltose présent dans Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et donner des valeurs de glycémie faussement élevées le jour de la perfusion. On conseillera aux patients sous Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV devant faire un test de glycémie d'envisager des méthodes ne réagissant pas avec le maltose, telles que celles utilisant la glucose-déshydrogénase nicotine adénine dinucléotide (GDH-NAD), la glucose-oxydase ou la glucose-hexokinase.
Patients sous régime pauvre en sel :
- Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV : ce médicament contient 1,5 mmol (ou 34,5 mg) de sodium pour une dose maximale de 4 flacons (0,375 mmol ou 8,625 mg de sodium par flacon). Ceci est à prendre en considération lors du traitement de patients sous régime pauvre en sel.
- Orencia 125 mg solution injectable SC : ce médicament contient 0,014 mmol de sodium (0,322 mg) par seringue préremplie ou par stylo prérempli, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Association avec des inhibiteurs du TNF :
L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec des inhibiteurs du TNF est limitée (cf Pharmacodynamie). Bien que les inhibiteurs du TNF n'aient pas affecté la clairance de l'abatacept lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, les patients sous traitement associant l'abatacept à un inhibiteur du TNF ont eu plus d'infections et plus d'infections sévères que les patients ayant reçu un inhibiteur du TNF seul. Par conséquent, l'utilisation d'abatacept en association à un inhibiteur du TNF n'est pas recommandée.
Association avec d'autres médicaments :
Dans les études de pharmacocinétique, la clairance de l'abatacept n'a pas été modifiée par le méthotrexate, les AINS et les corticoïdes (cf Pharmacocinétique).
Aucun problème majeur de sécurité n'a été identifié lors de l'utilisation de l'abatacept en association avec la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le léflunomide.
Association avec d'autres médicaments affectant le système immunitaire et avec les vaccinations :
L'administration concomitante d'Orencia avec des agents biologiques immunosuppresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire. Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer le profil de sécurité et l'efficacité d'Orencia en association avec l'anakinra ou le rituximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Vaccinations :
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'abatacept ou dans les 3 mois suivant son arrêt. Nous ne disposons pas de données sur la transmission secondaire d'infection entre les personnes ayant reçu des vaccins vivants et des patients sous Orencia. Les médicaments pouvant affecter le système immunitaire, y compris Orencia, peuvent atténuer l'efficacité de certaines immunisations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Des études exploratoires, en vue d'évaluer l'effet de l'abatacept sur la réponse immunitaire à une vaccination chez des sujets sains, ainsi que la réponse immunitaire aux vaccinations antigrippale et antipneumococcique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, suggèrent que l'abatacept peut atténuer l'efficacité de la réponse immunitaire, mais qu'il n'inhibe pas significativement la capacité à développer une réponse immunitaire cliniquement significative ou positive.
L'abatacept a été évalué, dans une étude en ouvert, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le vaccin antipneumococcique 23-valent. Après une vaccination antipneumococcique, 62 des 112 patients traités par Orencia ont développé une réponse immunitaire suffisante au vaccin antipneumococcique polysaccharidique, avec une augmentation des titres d'anticorps à au moins 2 fois la valeur initiale.
L'abatacept a également été évalué, dans une étude en ouvert, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le vaccin trivalent contre le virus de la grippe saisonnière. Après une vaccination antigrippale chez des patients traités par Orencia sans taux d'anticorps protecteur à l'inclusion, 73 des 119 patients ont développé une réponse immunitaire suffisante au vaccin antigrippal trivalent, avec une augmentation des titres d'anticorps à au moins 4 fois la valeur initiale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation d'abatacept chez la femme enceinte. Dans les études précliniques de développement embryofœtal, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 29 fois celle de 10 mg/kg administrée chez l'homme basée sur l'aire sous courbe (AUC). Dans une étude de développement pré et postnatal chez la rate, des modifications limitées de la fonction immunitaire ont été observées à une dose 11 fois supérieure à la dose chez l'homme de 10 mg/kg basée sur l'AUC (cf Sécurité préclinique). Orencia ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que cela ne s'avère clairement nécessaire. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Orencia et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.
L'abatacept peut traverser la barrière placentaire et être présent dans le sérum des nourrissons nés d'une femme traitée par abatacept pendant sa grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque plus élevé d'infection. La sécurité d'emploi liée à l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'abatacept *in utero* est inconnue. L'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'abatacept *in utero* n'est pas recommandée pendant les 14 semaines qui suivent la dernière exposition de la mère à l'abatacept durant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Chez le rat, il a été montré que l'abatacept se retrouvait dans le lait. On ignore si l'abatacept est excrété dans le lait humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Orencia et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.
FÉCONDITÉ :
L'effet potentiel de l'abatacept sur la fertilité humaine n'a pas été étudié.
Chez le rat, l'abatacept n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu de son mécanisme d'action, l'abatacept ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables fréquents tels que des sensations vertigineuses et peu fréquents tels qu'une baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés chez des patients traités avec Orencia. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent donc être évitées chez un patient présentant de tels symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables chez l'adulte :
Résumé du profil de sécurité dans la polyarthrite rhumatoïde :
L'abatacept a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active lors d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo (2 653 patients sous abatacept, 1 485 sous placebo).
Lors d'essais cliniques contrôlés menés avec l'abatacept *versus* placebo, des effets indésirables ont été rapportés chez 49,4 % des patients traités par l'abatacept et chez 45,8 % des patients traités par placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (⩾ 5 %) chez les patients traités par l'abatacept étaient des céphalées, des nausées et des infections des voies respiratoires supérieures (y compris les sinusites). La proportion de patients qui ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 3,0 % pour les patients traités par l'abatacept et de 2,0 % pour les patients traités par placebo.
Liste des effets indésirables :
Le tableau 2 liste les effets indésirables observés lors des essais cliniques et au cours de la surveillance postcommercialisation, présentés par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 2 : Effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite, rhinopharyngite et sinusite)
Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), pneumonie, grippe
Peu fréquent	Infections dentaires, onychomycose, sepsis, infections musculosquelettiques, abcès cutané, pyélonéphrite, rhinite, otite
Rare	Tuberculose, bactériémie, infections gastro-intestinales, maladie pelvienne inflammatoire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Carcinome basocellulaire, papillome cutané
Rare	Lymphome, tumeur maligne du poumon, carcinome épidermoïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, anxiété, trouble du sommeil (incluant insomnie)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Migraine, paresthésies
Affections oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite, sécheresse oculaire, baisse de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, augmentation de la pression artérielle
Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur, flush, vasculite, diminution de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées, sensation de gorge serrée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements
Peu fréquent	Gastrite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash (dont dermatite)
Peu fréquent	Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, alopécie, prurit, urticaire, psoriasis, acné, érythème, hyperhidrose

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, douleurs des extrémités
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Aménorrhée, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie. Réactions locales au site d'injection, réactions systémiques liées à l'injection * (Orencia 125 mg solution injectable SC)
Peu fréquent	État grippal, prise de poids

* Par exemple : prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée (Orencia 125 mg solution injectable SC).

Description des effets indésirables sélectionnés :

Infections :

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo avec l'abatacept, des infections possiblement liées au traitement ont été rapportées chez 22,7 % des patients traités par l'abatacept et chez 20,5 % des patients traités par placebo.

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, des infections sévères possiblement liées au traitement ont été rapportées chez 1,5 % des patients traités par l'abatacept et chez 1,1 % des patients traités par placebo. Le type des effets indésirables graves a été similaire entre les groupes de traitement abatacept et placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les taux d'incidence (IC 95 %) pour les infections graves étaient de 3,0 (2,3 ; 3,8) pour 100 patients-années pour les patients traités par l'abatacept et de 2,3 (1,5 ; 3,3) pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo dans les études en double aveugle.

En période cumulée dans les essais cliniques en ouvert et en double-aveugle chez 7 044 patients traités par l'abatacept par voie intraveineuse avec 20 510 patients-années, le taux d'incidence des infections graves était de 2,4 pour 100 patients-années et le taux d'incidence annuel est resté stable.

Tumeurs malignes :

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, des tumeurs malignes ont été rapportées chez 1,2 % (31/2 653) des patients traités par l'abatacept et chez 0,9 % (14/1 485) des patients traités par placebo. Les taux d'incidence des tumeurs malignes étaient de 1,3 (0,9 ; 1,9) pour 100 patients-années pour les patients traités par l'abatacept et 1,1 (0,6 ; 1,9) pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo.

En période cumulée dans les essais cliniques chez 7 044 patients traités par l'abatacept avec 21 011 patients-années (dont 1 000 ont été traités par l'abatacept pendant plus de 5 ans), le taux d'incidence de tumeur maligne était de 1,2 (1,1 ; 1,4) pour 100 patients-années et les taux d'incidence annuels sont restés stables.

La tumeur maligne la plus fréquemment rapportée dans les essais cliniques contrôlés par placebo était le cancer de la peau non-mélanomateux ; 0,6 (0,3 ; 1,0) pour 100 patients-années pour les patients traités par abatacept et 0,4 (0,1 ; 0,9) pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo et 0,5 (0,4 ; 0,6) pour 100 patients-années dans la période cumulée.

La tumeur solide la plus fréquemment rapportée dans les essais cliniques contrôlés par placebo était le cancer du poumon 0,17 (0,05 ; 0,43) pour 100 patients-années pour les patients traités par abatacept et 0 pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo et 0,12 (0,08 ; 0,17) pour 100 patients-années durant la période cumulée. L'hémopathie maligne la plus fréquente était le lymphome 0,04 (0 ; 0,24) pour 100 patients-années pour les patients traités par abatacept et 0 pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo et 0,06 (0,03 ; 0,1) pour 100 patients-années durant la période cumulée.

Réactions liées à la perfusion (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

Les événements aigus liés à la perfusion (effets indésirables survenus dans l'heure suivant le début de la perfusion) dans les sept études intraveineuses poolées (pour les études II, III, IV et V, voir rubrique Pharmacodynamie) ont été plus fréquents chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (5,2 % pour l'abatacept, 3,7 % pour le placebo). Les événements les plus fréquemment rapportés avec l'abatacept (1 à 2 %) étaient des sensations vertigineuses.

Les événements aigus liés à la perfusion qui ont été rapportés chez > 0,1 % et ⩽ 1 % de patients traités par l'abatacept comprenaient des symptômes cardio-pulmonaires tels que : hypotension, baisse de la pression artérielle, tachycardie, bronchospasme et dyspnée ; les autres symptômes incluaient myalgie, nausées, érythème, flush, urticaire, hypersensibilité, prurit, sensation de gorge serrée, oppression thoracique, frisson, extravasation au site de perfusion, douleur au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, réaction à la perfusion et éruption cutanée. La plupart de ces réactions étaient légères à modérées.

La survenue d'anaphylaxie est restée rare pendant l'expérience en double-aveugle et la période cumulative. Les réactions d'hypersensibilité ont été rarement rapportées. D'autres réactions potentiellement associées à une hypersensibilité au médicament, telles qu'hypotension, urticaire et dyspnée, survenues dans les 24 heures suivant la perfusion d'Orencia, ont été peu fréquentes.

L'arrêt du traitement en raison d'une réaction aiguë liée à la perfusion est survenu chez 0,3 % des patients recevant l'abatacept et chez 0,1 % des patients traités par placebo.

Effets indésirables chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Dans l'étude IV, 37 patients atteints de BPCO ont été traités par l'abatacept par voie intraveineuse et 17 traités par placebo. Les patients atteints de BPCO traités par l'abatacept ont développé des effets indésirables plus fréquemment que ceux traités par placebo (respectivement 51,4 % *versus* 47,1 %). Des troubles respiratoires, dont des exacerbations de BPCO et une dyspnée, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (respectivement 10,8 % *versus* 5,9 %). Parmi les patients atteints de BPCO, un pourcentage plus élevé de patients traités par l'abatacept comparé aux patients traités par placebo a développé un effet indésirable grave (5,4 % contre 0 %), dont une exacerbation de BPCO (1 sur 37 patients [2,7 %]) et une bronchite (1 sur 37 patients [2,7 %]).

Processus auto-immuns :

Comparé au placebo, le traitement par l'abatacept n'a pas augmenté le taux d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires et anti-ADNdb).

Le taux d'incidence des troubles auto-immuns chez les patients traités par abatacept pendant la période en double aveugle était de 8,8 (7,6 ; 10,1) pour 100 personnes-années d'exposition et pour les patients traités par placebo était de 9,6 (7,9 ; 11,5) pour 100 personnes-années d'exposition. Le taux d'incidence chez les patients traités par abatacept était de 3,8 pour 100 personnes-années pendant la période cumulée. Les troubles auto-immuns autres que l'indication étudiée les plus fréquemment rapportés pendant l'expérience en ouvert ont été psoriasis, nodules rhumatoïdes et syndrome de Sjogren.

Immunogénicité chez les adultes traités par l'abatacept par voie intraveineuse :

Les anticorps dirigés contre la molécule d'abatacept ont été dosés par le test ELISA chez 3 985 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités jusqu'à 8 ans par l'abatacept. Cent quatre-vingt-sept patients sur 3 877 (4,8 %) ont développé des anticorps anti-abatacept pendant le traitement. Chez les patients ayant eu un dosage d'anticorps anti-abatacept après l'arrêt d'abatacept (> 42 jours après la dernière dose), 103 patients sur 1 888 (5,5 %) étaient séropositifs.

La présence d'anticorps neutralisants a été recherchée dans les échantillons pour lesquels une liaison au CTLA-4 a été confirmée. Vingt-deux des 48 patients évaluables présentaient une activité neutralisante significative. La pertinence clinique de la présence d'anticorps neutralisants n'est pas connue.

D'une manière générale, il n'y avait pas de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou l'apparition d'événements indésirables. Cependant, le nombre de patients ayant développé des anticorps était trop limité pour en tirer des conclusions. Les analyses d'immunogénicité étant spécifiques à chaque produit, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux des autres produits n'est pas appropriée.

Immunogénicité chez les adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée (Orencia 125 mg solution injectable SC) :

L'étude SC-I comparait l'immunogénicité de l'abatacept après administration sous-cutanée ou intraveineuse, évaluée par le test ELISA. Durant la période initiale de 6 mois (période à court terme) en double aveugle, la fréquence globale d'immunogénicité de l'abatacept était de 1,1 % (8/725) et 2,3 % (16/710) pour les groupes recevant une administration sous-cutanée et intraveineuse, respectivement. Le taux est cohérent avec l'expérience antérieure, et il n'y a pas eu d'effet de l'immunogénicité sur la pharmacocinétique, la tolérance ou l'efficacité.

L'immunogénicité de l'abatacept après une administration sous-cutanée à long terme a été évaluée par un nouveau test ECL. Le test ECL ayant été développé pour être plus sensible et tolérant au médicament que le test ELISA préalable, la comparaison des taux d'incidence entre les différents tests n'est pas appropriée. La fréquence cumulative d'immunogénicité de l'abatacept par le test ECL avec au moins un échantillon positif au cours des périodes à court et long terme combinées était de 15,7 % (215/1 369) durant le traitement par l'abatacept, avec une durée moyenne d'exposition de 48,8 mois, et de 17,3 % (194/1 121) après l'interruption du traitement (> 21 jours et jusqu'à 168 jours après la dernière dose). Le taux d'incidence ajusté à l'exposition (exprimé par 100 personnes-années) est resté stable sur la durée du traitement.

Les titres d'anticorps et la persistance des réponses des anticorps étaient généralement bas ou n'augmentaient pas avec la poursuite du traitement (6,8 % des sujets étaient séropositifs sur 2 visites consécutives), et il n'y avait pas de corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique, les effets indésirables ou la pharmacocinétique, ce qui est comparable avec l'expérience antérieure.

Dans l'étude SC-III, des taux d'immunogénicité similaires ont été observés chez des patients traités par l'abatacept + MTX, et les groupes abatacept en monothérapie (2,9 % (3/103) et 5,0 % (5/101), respectivement) au cours de la période de 12 mois en double aveugle. Comme dans l'étude SC-I, il n'y avait pas d'effet de l'immunogénicité sur la sécurité ou l'efficacité.

Immunogénicité et tolérance de l'abatacept après interruption et reprise du traitement (Orencia 125 mg solution injectable SC) :

Une étude du programme de développement par voie sous-cutanée a été conduite afin d'étudier l'effet sur l'immunogénicité de l'interruption (3 mois) et de la reprise du traitement par l'abatacept par voie sous-cutanée. Lors de l'interruption du traitement par l'abatacept par voie sous-cutanée, l'augmentation du taux d'immunogénicité était comparable avec celle observée à l'arrêt du traitement par l'abatacept par voie intraveineuse. Lors de la reprise du traitement chez les patients dont l'administration par voie sous-cutanée a été interrompue jusqu'à 3 mois, il n'y a eu aucune réaction liée à l'injection, ni aucun autre problème de tolérance comparé aux patients restés sous traitement, que le traitement ait été réintroduit avec ou sans une dose de charge par voie intraveineuse. La tolérance observée dans le bras de traitement ayant repris l'administration sans dose de charge par voie intraveineuse était également comparable avec celle observée dans les autres études.

Dans l'étude SC-III, l'augmentation des taux d'immunogénicité a été observée chez les patients testés pendant les 6 mois d'arrêt complet du traitement dans les groupes abatacept + MTX et abatacept en monothérapie (37,7 % [29/77] et 44,1 % [27 - 59], respectivement) avec généralement des titres faibles de réponse des anticorps. Aucun impact clinique de ces réponses des anticorps n'a été détecté, et aucun problème de tolérance n'a été observé lors de la ré-initiation du traitement par l'abatacept.

Réactions à l'injection chez les patients adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée (Orencia 125 mg solution injectable SC) :

L'étude SC-I a comparé la tolérance de l'abatacept, y compris les réactions au site d'injection suivant l'administration sous-cutanée ou intraveineuse. La fréquence globale des réactions au site d'injection était de 2,6 % (19/736) et de 2,5 % (18/721) dans le groupe abatacept sous-cutané et dans le groupe placebo sous-cutané (abatacept intraveineux), respectivement. Toutes les réactions au site d'injection ont été décrites comme légères à modérées (hématome, prurit ou érythème), et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement. Au cours de la période cumulée de l'étude, tous les sujets traités par abatacept dans les 7 études SC ont été inclus, la fréquence des réactions au site d'injection était de 4,6 % (116/2 538) avec un taux d'incidence de 1,32 pour 100 personnes-années. Des observations de réactions systémiques liées à l'injection (par exemple prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée) ont été rapportées depuis la commercialisation d'Orencia par voie sous-cutanée, suite à son utilisation.

Information sur le profil de sécurité lié à la classe pharmacologique :

L'abatacept est le premier modulateur sélectif de la costimulation des lymphocytes T. Le profil de sécurité de l'abatacept a été comparé à celui de l'infliximab dans un essai clinique : ces informations sont résumées dans la rubrique Pharmacodynamie.

Résumé du profil de sécurité dans le rhumatisme psoriasique :

L'abatacept a été étudié chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif lors de deux essais cliniques contrôlés *versus* placebo (341 patients sous abatacept, 253 sous placebo) (cf Pharmacodynamie). Au cours de la période de 24 semaines contrôlée par placebo dans la plus grande étude de RPs-II, la proportion de patients présentant des effets indésirables était similaire dans les groupes de traitement par abatacept et placebo (15,5 % et 11,4 %, respectivement). Aucun effet indésirable n'a été observé à une fréquence ⩾ 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement pendant la période de 24 semaines contrôlée par placebo. Le profil de sécurité global était comparable entre les études RPs-I et RPs-II et cohérent avec le profil de sécurité dans la polyarthrite rhumatoïde (Tableau 2).

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

Orencia a été étudié chez 190 patients pédiatriques, âgés de 6 à 17 ans, atteints d'AJI polyarticulaire (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables survenant au cours des 4 premiers mois de la période d'induction en ouvert de l'étude étaient similaires en nature et en fréquence à ceux observés chez l'adulte (tableau 2), avec les exceptions suivantes :

- Fréquent : infections des voies respiratoires supérieures (incluant sinusite, rhinopharyngite et rhinite), otites (moyennes et externes), hématurie, fièvre.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Infections :

La nature des infections a été comparable avec celle généralement observée dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les infections ont guéri sans séquelle. Une infection grave (varicelle) a été rapportée dans les 4 premiers mois de traitement par Orencia.

Réactions liées à la perfusion :

Parmi les 190 patients atteints d'AJI traités par Orencia dans cette étude, un patient (0,5 %) a arrêté le traitement suite à des réactions non consécutives à la perfusion, comprenant bronchospasme et urticaire. Au cours des périodes A, B et C, des réactions aiguës à la perfusion sont respectivement apparues à une fréquence de 4 %, 2 % et 4 % et étaient comparables avec les types de réactions rapportés chez l'adulte.

Immunogénicité :

Les anticorps dirigés contre la molécule entière d'abatacept ou la portion CTLA-4 d'abatacept ont été dosés par le test ELISA chez des patients atteints d'AJI polyarticulaire suite à un traitement répété avec Orencia. Le taux de séropositivité chez des patients recevant un traitement par abatacept a été de 0,5 % (1/189) pendant la période A, 13 % (7/54) pendant la période B et 12,8 % (19/148) pendant la période C. Chez les patients randomisés en période B dans le groupe placebo (donc jusqu'à 6 mois sans traitement), le taux de séropositivité a été de 40,7 % (22/54). La présence d'anticorps anti-abatacept a été passagère et leur concentration faible. L'absence d'un traitement concomitant par méthotrexate (MTX) n'est pas apparue comme associée à un taux de séropositivité plus important chez les patients recevant du placebo en période B. La présence d'anticorps n'a pas été associée à des effets indésirables ou à des réactions à la perfusion, ni à des modifications de l'efficacité ou des concentrations sériques d'abatacept. Parmi les 54 patients qui ont interrompu leur traitement par Orencia jusqu'à 6 mois pendant la période en double aveugle, aucun n'a eu de réaction à la perfusion lors de la réintroduction d'Orencia.

Période d'extension en ouvert :

Lors du traitement en continu pendant la période d'extension en ouvert, les effets indésirables étaient similaires en nature à ceux observés chez les patients adultes. Un patient a été diagnostiqué avec une sclérose en plaques pendant la période C (extension en ouvert).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses allant jusqu'à 50 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse sans effet toxique apparent. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables et d'instaurer, si nécessaire, un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA24).

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). L'abatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Mécanisme d'action :

L'abatacept module sélectivement un signal clé de costimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. L'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène : la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR (1[er] signal) et un second signal de costimulation. L'une des principales voies de costimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T (2[e] signal). L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de costimulation en se liant spécifiquement à CD80 et CD86. Les études indiquent que les réponses médiées par les lymphocytes T naïfs sont plus affectées par l'abatacept que celles des lymphocytes T mémoires.

Des études menées *in vitro* et sur des modèles animaux montrent que l'abatacept module la réponse humorale lymphocyte T dépendante ainsi que l'inflammation. *In vitro*, l'abatacept atténue l'activation des lymphocytes T humains mesurée par la diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines. L'abatacept diminue la production antigène spécifique du TNFα, de l'interféron-γ et de l'interleukine-2 par les lymphocytes T.

Effets pharmacodynamiques :

Des réductions dose-dépendantes ont été observées sous abatacept dans les taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine-2 (marqueur de l'activation des lymphocytes T), de l'interleukine-6 (produit par les macrophages synoviaux activés et les synoviocytes « fibroblast-like » dans la polyarthrite rhumatoïde), du facteur rhumatoïde (auto-anticorps produit par les plasmocytes) et de la protéine C-réactive (marqueur de l'inflammation). Les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle-3 (MMP3), à l'origine de la destruction du cartilage et du remodelage tissulaire, ont également diminué. Des baisses du TNFα sérique ont également été observées.

Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

L'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept par voie intraveineuse ont été évalués dans des essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, menés chez des patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active répondant aux critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR). Dans les études I, II, III, V et VI, les patients devaient présenter à l'inclusion au moins 12 articulations

douloureuses et 10 articulations gonflées. Il n'était pas exigé de nombre précis d'articulations douloureuses ou gonflées dans l'étude IV.

L'étude SC-I (Orencia 125 mg solution injectable SC) était une étude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, avec double placebo, menée chez des patients stratifiés en fonction du poids corporel (< 60 kg, 60 à 100 kg, > 100 kg), qui comparait l'efficacité et la tolérance de l'abatacept administré par voie sous-cutanée et intraveineuse chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), recevant du méthotrexate (MTX) en association, et présentant une réponse inadéquate au MTX (MTX-IR).

Dans les études I, II et V, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués *versus* placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate, en poursuivant le méthotrexate à dose stable. De plus, l'étude V a évalué le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab *versus* placebo. Dans l'étude III, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués chez des patients présentant une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF ; l'inhibiteur du TNF était arrêté avant la randomisation et les traitements de fond non biologiques étaient autorisés. L'étude IV a évalué principalement le profil de sécurité de l'abatacept chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement de fond biologique ou non ; les traitements de fond en cours à l'inclusion ont été poursuivis. Dans l'étude VI, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués chez des patients naïfs de méthotrexate, positifs au facteur rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP2), atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce érosive (depuis 2 ans au plus) et randomisés afin de recevoir de l'abatacept avec du méthotrexate ou du méthotrexate avec un placebo.

Dans l'étude SC-I (Orencia 125 mg solution injectable SC), l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité et la comparabilité de la tolérance de l'abatacept par voie sous-cutanée, par rapport à l'administration intraveineuse, chez des patients avec une PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate au MTX.

L'étude SC-II a évalué l'efficacité relative et le profil de sécurité de l'abatacept et de l'adalimumab, chacun administré par voie sous-cutanée, sans dose de charge par voie intraveineuse et en association au MTX, chez des patients présentant une PR active modérée à sévère, ayant une réponse inadéquate à un traitement antérieur par MTX.

Dans l'étude SC-III, l'abatacept SC administré en association avec le méthotrexate, ou abatacept en monothérapie, a été évalué par rapport au traitement par MTX en monothérapie dans l'obtention de la rémission après 12 mois de traitement, et le maintien possible de la rémission sans traitement après l'arrêt complet du traitement, chez des patients adultes naïfs de MTX présentant une polyarthrite rhumatoïde récente très active et d'évolution rapide (moyenne du DAS28-CRP 5,4 ; durée moyenne des symptômes inférieure à 6,7 mois) présentant des facteurs de mauvais pronostic (par exemple des anticorps anti-protéines citrullinées [ACPA+], mesurés par un test anti-CCP2 et/ou FR+, érosions articulaires à l'inclusion).

Les patients de l'étude I ont reçu de façon randomisée de l'abatacept à la dose de 2 ou 10 mg/kg ou du placebo pendant 12 mois. Les patients des études II, III, IV et VI ont reçu de façon randomisée une dose fixe d'environ 10 mg/kg d'abatacept ou du placebo pendant 12 mois (études II, IV et VI) ou 6 mois (étude III). La dose d'abatacept était de 500 mg pour les patients de moins de 60 kg, de 750 mg pour les patients de 60 à 100 kg et de 1000 mg pour les patients de plus de 100 kg. Dans l'étude SC-I (Orencia 125 mg solution injectable SC), l'abatacept était administré aux patients par voie sous-cutanée après une dose de charge unique d'abatacept par voie intraveineuse, puis toutes les semaines. Les patients continuaient de prendre leur dose habituelle de MTX à partir de la randomisation. Les patients de l'étude V ont reçu de façon randomisée cette même dose fixe d'abatacept ou 3 mg/kg d'infliximab ou du placebo pendant 6 mois. Cette étude a été poursuivie pendant 6 mois supplémentaires avec les seuls groupes abatacept et infliximab.

Dans les études I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II et SC-III respectivement 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 et 351 patients adultes ont été évalués.

Réponse clinique :

Réponse ACR :

Les tableaux 3 donnent le pourcentage de patients traités par abatacept ayant atteint des réponses ACR 20, 50 et 70 dans l'étude II (patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate), dans l'étude III (patients présentant une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF), dans l'étude VI (patients naïfs de traitement par méthotrexate) et dans l'étude SC-I (abatacept par voie sous-cutanée).

Chez des patients traités par abatacept dans les études II et III, une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 *versus* placebo a été observée après l'administration de la première dose (jour 15) et cette amélioration est restée significative pendant toute la durée des études. Dans l'étude VI, une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 chez les patients traités par abatacept plus méthotrexate comparativement aux patients traités par méthotrexate plus placebo a été observée au 29e jour et s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude. Dans l'étude II, 43 % des patients qui n'avaient pas atteint une réponse ACR 20 à 6 mois ont obtenu une réponse ACR 20 à 12 mois.

Dans l'étude SC-I (Orencia 125 mg solution injectable SC), l'abatacept administré par voie sous-cutanée (SC) était non inférieur à des perfusions intraveineuses (IV) d'abatacept, en termes de réponses ACR 20 jusqu'à 6 mois de traitement. Les patients traités par l'abatacept par voie sous-cutanée ont également atteint des réponses ACR 50 et 70 similaires à celles des patients recevant de l'abatacept par voie intraveineuse à 6 mois. Dans les 3 groupes de poids corporel, aucune différence de réponse clinique n'a été observée entre l'abatacept par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Dans l'étude SC-I, à J 169 avec abatacept sous-cutané ou intraveineux, les taux de réponse ACR 20 étaient respectivement de 78,3 % (472/603 SC) et de 76,0 % (456/600 IV) chez les patients < 65 ans, *versus* 61,1 % (55/90 SC) et 74,4 % (58/78 IV) pour les patients ⩾ 65 ans.

Tableaux 3 : Réponses cliniques lors des essais contrôlés

	Pourcentage de patients					
	Administration par voie intraveineuse					
	MTX-Naïfs		Réponse inadéquate au MTX		Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF	
	Étude VI		Étude II		Étude III	
Taux de réponse	Abatacept(a) + MTX n = 256 (%)	Placebo + MTX n = 253 (%)	Abatacept(a) + MTX n = 424 (%)	Placebo + MTX n = 214 (%)	Abatacept(a) + DMARD(b) n = 256 (%)	Placebo + DMARD(b) n = 133 (%)
ACR 20						
A J15	24	18	23*	14	18**	5
A 3 mois	64(3)	53	62***	37	46***	18
A 6 mois	75(1)	62	68***	40	50***	20
A 12 mois	76(2)	62	73***	40	NA(d)	NA(d)
ACR 50						
A 3 mois	40(2)	23	32***	8	18**	6
A 6 mois	53(2)	38	40***	17	20***	4
A 12 mois	57(2)	42	48***	18	NA(d)	NA(d)
ACR 70						
A 3 mois	19(1)	10	13***	3	6(3)	1
A 6 mois	32(1)	20	20***	7	10**	2
A 12 mois	43(2)	27	29***	6	NA(d)	NA(d)
Réponse clinique majeure (c)	27(2)	12	14***	2	NA(d)	NA(d)
Rémission DAS28-CRP(e)						
A 6 mois	28(2)	15	NA	NA	NA	NA
A 12 mois	41(2)	23	NA	NA	NA	NA

	Pourcentage de patients	
	Administration par voie sous-cutanée	
	Réponse inadéquate au MTX	
	Étude SC-I	
Taux de réponse	Abatacept(f) SC + MTX n = 693 (%)	Abatacept(f) IV + MTX n = 678 (%)
ACR 20		
A J15	25	25
A 3 mois	68	69
A 6 mois	76(4)	76
A 12 mois	NA	NA
ACR 50		
A 3 mois	33	39
A 6 mois	52	50
A 12 mois	NA	NA
ACR 70		
A 3 mois	13	16
A 6 mois	26	25
A 12 mois	NA	NA
Réponse clinique majeure(c)	NA	NA
Rémission DAS28-CRP (e)		
A 6 mois	24(5)	25
A 12 mois	NA	NA

* p < 0,05, abatacept *vs* placebo.
** p < 0,01, abatacept *vs* placebo.
*** p < 0,001, abatacept *vs* placebo.
(1) p < 0,01, abatacept plus MTX *vs* MTX plus placebo.
(2) p < 0,001, abatacept plus MTX *vs* MTX plus placebo.
(3) p < 0,05, abatacept plus MTX *vs* MTX plus placebo.
(4) IC à 95 % : – 4,2, 4,8 (basé sur la marge de non-infériorité préspécifiée de – 7,5 %).
(5) Données présentées en ITT dans le tableau.
a) Dose fixe d'environ 10 mg/kg (cf Posologie/Mode d'administration).
b) Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.
c) Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.
d) Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.
e) La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.
f) Données *per protocol* présentées dans le tableau. Pour l'analyse en ITT, n = 736 et 721 pour abatacept par voie sous-cutanée (SC) et par voie intraveineuse (IV), respectivement.

Dans la phase d'extension en ouvert des études I, II, III, VI et SC-I les réponses ACR 20, 50 et 70 ont été durables et se sont maintenues sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans, 2 ans et 5 ans, respectivement, chez les patients traités par abatacept. Dans l'étude I, les réponses ACR ont été évaluées à 7 ans chez 43 patients avec 72 % de réponses ACR 20, 58 % de réponses ACR 50 et 44 % de réponses ACR 70. Dans l'étude II, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 270 patients avec 84 % de réponses ACR 20, 61 % de réponses ACR 50 et 40 % de réponses ACR 70. Dans l'étude III, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 91 patients avec 74 % de réponses ACR 20, 51 % de réponses ACR 50 et 23 % de réponses ACR 70. Dans l'étude VI, les réponses ACR ont été évaluées à 2 ans chez 232 patients avec 85 % de réponses ACR 20, 74 % de réponses ACR 50 et 54 % de réponses ACR 70. Dans l'étude SC-I, les réponses ACR étaient évaluées à 5 ans avec 85 % (356/421) de réponses ACR 20, 66 % (277/423) de réponses ACR 50 et 45 % (191/425) de réponses ACR 70.

Dans d'autres mesures de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, non incluses dans la réponse ACR, telles que la raideur matinale, l'abatacept a permis des améliorations plus importantes que le placebo.

Réponse DAS28 :

L'activité de la maladie a également été évaluée en utilisant le *Disease Activity Score 28*. Une amélioration significative du DAS a été observée dans les études II, III, V et VI comparativement au placebo ou au comparateur.

Dans l'étude VI qui n'incluait que des adultes, une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe abatacept plus méthotrexate (41 %) a atteint une rémission DAS28-CRP (score < 2,6) comparativement au groupe méthotrexate plus placebo (23 %) à 1 an. La réponse à 1 an dans le groupe abatacept s'est maintenue pendant la deuxième année.

Dans la sous-étude de l'étude VI, les patients ayant atteint une rémission à 2 ans (DAS28 VS < 2,6), étaient éligibles pour entrer dans une sous-étude, après au moins 1 an de traitement par l'abatacept dans l'étude VI. Dans cette sous-étude, 108 patients ont été randomisés en double aveugle (randomisation 1:1) pour recevoir de l'abatacept à des doses proches de 10 mg/kg (ABA 10) ou 5 mg/kg (ABA 5). Après 1 an de traitement, le maintien de la rémission était évalué par la récidive de la maladie. Le délai observé de récidive de la maladie et la proportion observée de patients avec une récidive de la maladie étaient similaires entre les deux groupes.

Étude V (abatacept ou infliximab versus placebo) :

Un essai randomisé, en double aveugle, a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept par voie intraveineuse ou de l'infliximab *versus* placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate (étude V). Le critère principal était la variation moyenne à 6 mois du DAS28 chez les patients traités par abatacept comparativement aux patients traités par placebo, complété d'une évaluation en double aveugle à 12 mois du profil de sécurité et de l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab. A 6 mois, l'amélioration du DAS28 a été plus importante sous abatacept et infliximab que sous placebo (p < 0,001) dans la partie de l'essai contrôlée *versus* placebo. Les résultats étaient similaires entre les groupes abatacept et infliximab. Les réponses ACR observées dans l'étude V sont cohérentes avec celles du DAS28. A 12 mois, sous abatacept, une amélioration supplémentaire a été observée. A 6 mois, la fréquence des infections était de 48,1 % (75), 52,1 % (86) et 51,8 % (57) et celle des infections graves était de 1,3 % (2), 4,2 % (7) et 2,7 % (3) dans les groupes abatacept, infliximab et placebo, respectivement. A 12 mois, la fréquence des infections était de 59,6 % (93), 68,5 % (113) et la fréquence des infections graves était de 1,9 % (3) et 8,5 % (14) dans les groupes abatacept et infliximab, respectivement. La période en ouvert de l'étude a permis d'évaluer la capacité de l'abatacept à maintenir une efficacité chez les sujets initialement randomisés sous abatacept et l'efficacité chez les sujets passés sous abatacept après traitement par infliximab. La réduction à J 365 par rapport à J 0 de la moyenne du score DAS28 (– 3,06) s'est maintenue jusqu'à J 729 (– 3,34) chez les patients qui ont continué avec l'abatacept. Chez les patients qui avaient initialement reçu de l'infliximab puis étaient passés sous abatacept, la réduction moyenne du score DAS28 par rapport à l'inclusion était de 3,29 à J 729 et de 2,48 à J 365.

Étude SC-II (abatacept versus adalimumab) :

Un essai randomisé de non-infériorité, en simple aveugle (pour l'investigateur), a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept en administration sous-cutanée (SC) hebdomadaire sans dose de charge par voie intraveineuse (IV), *versus* l'adalimumab en administration sous-cutanée toutes les deux semaines, chacun en association au MTX, chez des patients présentant une réponse inadéquate au MTX (Étude SC-II). Le critère principal montrait une non-infériorité (marge prédéfinie de 12 %) pour la réponse ACR 20 après 12 mois de traitement, 64,8 % (206/318) dans le groupe abatacept SC et 63,4 % (208/328) dans le groupe adalimumab SC. La différence entre les traitements était de 1,8 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % : -5,6, 9,2], avec des réponses comparables durant la période de 24 mois. Les valeurs respectives de l'ACR 20 à 24 mois étaient de 59,7 % (190/318) dans le groupe abatacept SC, et de 60,1 % (197/328) dans le groupe adalimumab SC. Les valeurs respectives pour l'ACR 50 et l'ACR 70 à 12 mois et à 24 mois étaient cohérentes et similaires pour l'abatacept et l'adalimumab. La variation moyenne ajustée (erreur standard ; ES) du DAS28-CRP par rapport à la valeur initiale était de -2,35 (ES 0,08) [IC à 95 % : -2,51, -2,19], et -2,33 (ES 0,08) [IC à 95 % : -2,50, -2,17] à 24 mois dans le groupe abatacept et dans le groupe adalimumab, respectivement, avec des variations similaires au cours du temps. A 24 mois, 50,6 % (127/251) [IC à 95 % : 44,4, 56,8] des patients du groupe abatacept et 53,3 % (130/244) [IC à 95 %: 47,0, 59,5] des patients du groupe adalimumab ont atteint un DAS 28 < 2,6. L'amélioration par rapport à la valeur initiale, mesurée par le HAQ-DI au cours du temps et à 24 mois, était également similaire entre les groupes abatacept SC et adalimumab SC. L'évaluation du profil de sécurité et des atteintes structurales a été menée à un an et à deux ans. Concernant les événements indésirables, le profil de sécurité général était similaire entre les deux groupes au cours des 24 mois. Après 24 mois, des effets indésirables ont été rapportés chez 41,5 % (132/318) et 50 % (164/328) des patients traités par l'abatacept et par l'adalimumab. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3,5 % (11/318) et 6,1 % (20/328) des patients de chaque groupe respectif. A 24 mois, 20,8 % (66/318) des patients sous abatacept et 25,3 % (83/328) des patients sous adalimumab avaient arrêté le traitement.

Dans l'étude SC-II, des infections graves ont été rapportées chez 3,8 % (12/318) des patients traités par abatacept SC une fois par semaine, aucune n'ayant mené à l'arrêt du traitement, et chez 5,8 % (19/328) des patients traités par adalimumab SC toutes les deux semaines, ayant mené à 9 arrêts de traitement au cours des 24 mois.

La fréquence des réactions locales au site d'injection était de 3,8 % (12/318) et 9,1 % (30/328) à 12 mois (p = 0,006), et de 4,1 % (13/318) et 10,4 % (34/328) à 24 mois pour abatacept SC et adalimumab SC, respectivement. Au cours des 2 années de l'étude, des troubles auto-immuns de sévérité légère à modérée ont été rapportés chez 3,8 % (12/318) et 1,5 % (5/328) des patients traités par abatacept SC et adalimumab SC, respectivement (par exemple psoriasis, phénomène de Reynaud, érythème noueux).

Etude SC-III : induction de la rémission chez les patients atteints de PR naïf de méthotrexate :

Un essai randomisé, en double aveugle, a évalué l'abatacept SC administré en association avec le méthotrexate (abatacept + MTX), l'abatacept SC en monothérapie, ou le méthotrexate en monothérapie (groupe MTX) dans l'obtention de la rémission après 12 mois de traitement, et le maintien de la rémission sans traitement après l'arrêt complet du traitement chez les patients adultes, MTX-naïfs atteints de polyarthrite rhumatoïde récente très active avec des facteurs de mauvais pronostic. L'arrêt complet du traitement a conduit à l'arrêt de la rémission (retour de l'activité de la maladie) dans les trois bras de traitement (abatacept en association avec le méthotrexate, abatacept ou méthotrexate seul) chez la majorité des patients (Tableau 4).

Tableau 4 : Taux de Rémission à la fin des phases de traitement médicamenteux et d'arrêt du traitement dans l'étude SC-III

Nombre de Patients	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proportion de patients randomisés avec induction de la rémission après 12 mois de traitement			
DAS28-Rémission(a)	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (IC 95 %) *vs* MTX	2,01 (1,18 ; 3,43)	N/A	0,92 (0,55 ; 1,57)
Valeur du p	0,010	N/A	N/A
Rémission clinique SDAI(b)	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Différence estimée (IC 95 %) *vs* MTX	17,02 (4,30 ; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98 ; 16,61)
Rémission clinique booléenne	37.0 %	22.4 %	26,7 %
Différence estimée (IC 95 %) *vs* MTX	14,56 (2,19 ; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62 ; 16,24)
Proportion de patients randomisés en rémission à 12 mois et à 18 mois (6 mois d'arrêt complet du traitement)			
DAS28-Rémission(a)	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds ratio (IC 95 %) *vs* MTX	2,51 (1,02 ; 6,18)	N/A	2,04 (0,81 ; 5,14)
Valeur du p	0,045	N/A	N/A

a) DAS28-rémission définie (DAS28-CRP < 2,6)
b) critère SDAI (SDAI ⩽ 3,3)

Dans l'étude SC-III, le profil de sécurité des trois groupes de traitement (les groupes abatacept + MTX, abatacept en monothérapie, MTX) ont été globalement similaires. Pendant la période de traitement de 12 mois, des effets indésirables ont été rapportés chez 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116), et 44,0 % (51/116) et des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) et 0,9 % (1/116) des patients traités dans les trois groupes, respectivement. Des infections graves ont été rapportées chez 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) et 0 % (0/116) des patients.

Réponse radiologique :

Les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiologiquement sur une période de 2 ans dans les études II, VI et SC-II (Orencia 125 mg solution injectable SC). Les résultats ont été mesurés en utilisant le score total de Sharp modifié par Genant (STS) et ses composantes, les scores d'érosion et de pincement articulaire.

Dans l'étude II, la valeur médiane à l'inclusion du STS était de 31,7 chez les patients traités par abatacept et de 33,4 chez les patients traités par placebo. L'association d'abatacept et de méthotrexate a réduit le taux de progression des dommages structuraux comparativement à l'association du placebo et du méthotrexate après 12 mois de traitement (voir tableau 5). Le taux de progression des dommages structuraux au cours de la deuxième année était significativement plus faible qu'au cours de la première année chez les patients randomisés sous abatacept (p < 0,0001). Les sujets inclus dans l'extension à long terme après un an de traitement en double aveugle ont tous reçu un traitement par abatacept et un suivi de la progression radiographique a été mené jusqu'à la fin de la 5e année. Les données ont été analysées par une analyse « tel qu'observé » utilisant la variation moyenne du score total par rapport à la visite annuelle précédente. La variation moyenne était de 0,41 et 0,74 entre la 1re et la 2e année (n = 290, 130), de 0,37 et 0,68 entre la 2e et la 3e année (n = 293, 130), de 0,34 et 0,43 entre la 3e et la 4e année (n = 290, 128) et la variation était de 0,26 et 0,29 (n = 233, 114) entre la 4e et la 5e année pour les patients initialement randomisés sous abatacept plus MTX et placebo plus MTX, respectivement.

Tableau 5 : Changements radiographiques moyens sur 12 mois au cours de l'étude II

Paramètre	Abatacept + MTX n = 391	Placebo + MTX n = 195	Valeur du p*
Score de Sharp total	1,21	2,32	0,012
Score d'érosion	0,63	1,14	0,029
Score de pincement	0,58	1,18	0,009

* Analyses non paramétriques.

Dans l'étude VI, la variation moyenne du STS à 12 mois était significativement plus faible chez les patients traités par abatacept plus méthotrexate comparativement à ceux traités par méthotrexate plus placebo. A 12 mois, 61 % (148/242) des patients traités par abatacept plus méthotrexate et 53 % (128/242) des patients traités par méthotrexate plus placebo n'avaient pas de progression (STS ⩽ 0). La progression des dommages structuraux était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement en continu d'abatacept plus méthotrexate (pendant 24 mois) comparativement aux patients qui avaient initialement reçu du méthotrexate plus un placebo (pendant 12 mois) et qui étaient passés sous abatacept plus méthotrexate pour les 12 mois suivants. Parmi les patients entrés en période de 12 mois en ouvert, 59 % (125/213) des patients ayant reçu un traitement continu par abatacept plus méthotrexate et 48 % (92/192) des patients qui avaient initialement reçu du méthotrexate et qui étaient passés à l'association avec l'abatacept n'ont pas eu de progression.

Dans l'étude SC-III, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par IRM. Le groupe abatacept + MTX a eu moins de progression des dommages structuraux comparativement au groupe MTX, comme l'indique la différence moyenne de traitement du groupe abatacept + MTX par rapport au groupe MTX (tableau 6).

Tableau 6 : Evaluation structurale et inflammatoire par IRM dans l'Etude SC-III

	Différence moyenne de traitement entre abatacept SC + MTX *vs* MTX à 12 Mois (IC 95 %)*
IRM Score d'Erosion	-1,22 (-2,20 ; -0,25)
IRM Score Ostéite/œdème osseux	-1,43 (-2,68 ; -0,18)
IRM Score Synovite	-1,60, (-2,42 ; -0,78)

* n = 119 pour abatacept SC + MTX ; n = 116 pour MTX.

Dans l'étude SC-II (Orencia 125 mg solution injectable SC), les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiologiquement et exprimés sous forme de l'évolution par rapport à la valeur initiale du score total de Sharp modifié par Van der Heijde (STS) et ses composantes. Une inhibition similaire a été observée dans les deux groupes de traitement jusqu'à 24 mois (STSm (moyenne ± écart type [ET] = 0,89 ± 4,13 *vs* 1,13 ± 8,66), score d'érosion (0,41 ± 2,57 *vs* 0,41 ± 5,04), et score de pincement articulaire (0,48 ± 2,18 *vs* 0,72 ± 3,81)) dans les groupes abatacept (n = 257) et adalimumab (n = 260), respectivement.

Amélioration des capacités fonctionnelles :

Dans les études II, III, IV, V et VI, l'amélioration des capacités fonctionnelles a été mesurée par le HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index :* questionnaire d'évaluation de l'état de santé et indice du handicap) alors que le HAQ-DI modifié a été utilisé dans l'étude I. Dans l'étude SC-I (Orencia 125 mg solution injectable SC), l'amélioration par rapport à l'inclusion mesurée par le HAQ-DI à 6 mois et en fonction du temps était similaire entre l'administration sous-cutanée et intraveineuse. Les résultats des études II, III et VI sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Amélioration des capacités fonctionnelles au cours des essais cliniques contrôlés

	Naïf de méthotrexate Étude VI	
Score HAQ-DI[c]	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX
Score moyen à J0	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)
Amélioration moyenne par rapport à J0		
- à 6 mois	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)
- à 12 mois	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)
% de patients avec une amélioration cliniquement significative[d]		
- à 6 mois	72 %[(1)]	63 %
- à 12 mois	72 %[(1)]	62 %

	Réponse inadéquate au méthotrexate Étude II		Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF Étude III	
Score HAQ-DI[c]	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + traitements de fond[b]	Placebo + traitements de fond[b]
Score moyen à J0	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Amélioration moyenne par rapport à J0				
- à 6 mois	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
- à 12 mois	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA[(e)]	NA[(e)]
% de patients avec une amélioration cliniquement significative[d]				
- à 6 mois	61 %***	45 %	47 %***	23 %
- à 12 mois	64 %***	39 %	NA[(e)]	NA[(e)]

(1) p < 0,05, abatacept plus MTX *versus* MTX plus placebo.

*** p < 0,001, abatacept *versus* placebo.

a) Dose fixe d'environ 10 mg/kg (cf Posologie/Mode d'administration).

b) Les traitements de fond associés ont inclus un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

c) *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) ; meilleur score = 0, plus mauvais score = 3 ; le HAQ inclut 20 questions réparties en 8 catégories : habillement et toilette/soins corporels, lever, manger, marche à pied, hygiène, atteindre, faculté d'agripper et activités.

d) Réduction du HAQ-DI ⩾ 0,3 unités par rapport à J0.

e) Après 6 mois, il était proposé aux patients d'entrer en phase d'extension en ouvert.

Dans l'étude II, parmi les patients présentant une amélioration cliniquement significative à 12 mois, respectivement 88 % et 85 % des patients ont conservé cette réponse à 18 et 24 mois. Pendant les périodes en ouvert des études I, II, III et VI, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans et 2 ans, respectivement.

Dans l'étude SC-III, la proportion de patients avec une réponse HAQ, comme mesure d'amélioration cliniquement significative de la fonction physique (réduction par rapport au score HAQ-D1 initial de > 0,3) était plus importante dans le groupe abatacept + MTX par rapport au groupe MTX au mois 12 (65,5 % vs 44,0 %, respectivement ; différence de traitement de 21,6 % [IC 95 % : 8,3 ; 34,9]) par rapport au groupe MTX.

Résultats de qualité de vie :

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire SF-36 à 6 et 12 mois dans les études I et II et à 6 mois dans l'étude III. Dans ces études, une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée dans le groupe abatacept comparé au groupe placebo dans tous les 8 sous-domaines du SF-36 (4 domaines physiques : les capacités fonctionnelles, le rôle physique, la douleur corporelle, l'état général ; et 4 domaines mentaux : vitalité, fonction sociale, rôle émotionnel, santé mentale), aussi bien que le Résumé des composantes physiques (RCP) et le Résumé des composantes mentales (RCM). Dans l'étude VI, une amélioration a été observée à 12 mois dans le groupe abatacept plus méthotrexate comparativement au groupe méthotrexate plus placebo à la fois pour le RCP et le RCM et s'est maintenue pendant deux ans.

Étude VII : Profil de sécurité de l'abatacept chez les patients avec ou sans fenêtre thérapeutique après traitement préalable par un inhibiteur du TNF :

Une étude en ouvert d'abatacept par voie intraveineuse en association à des DMARDs non biologiques a été menée chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde active qui avaient eu une réponse inadéquate à des traitements antérieurs (fenêtre thérapeutique d'au moins 2 mois ; n = 449) ou à des traitements actuels (pas de fenêtre thérapeutique ; n = 597) par un inhibiteur du TNF (étude VII). Le critère principal, la fréquence des effets indésirables, des effets indésirables graves et les arrêts de traitements dus à des effets indésirables au cours des 6 mois de traitement étaient similaires entre ceux ayant reçu un traitement par un inhibiteur du TNF avant l'inclusion et ceux recevant un tel traitement au moment de l'inclusion, tout comme la fréquence des infections graves.

Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique :

L'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués dans des deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo (Etudes RPs-I et RPs-II) chez l'adulte, âgé de 18 ans et plus. Les patients avaient une RPs active (⩾ 3 articulations gonflées et ⩾ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement antérieur par un traitement DMARD et avaient une lésion cutanée psoriasique caractéristique d'au moins 2 cm de diamètre.

Dans l'étude RPs-I, 170 patients ont reçu du placebo ou de l'abatacept par voie intraveineuse (IV) le Jour 1, 15, 29 et puis tous les 28 jours par la suite en double aveugle pendant 24 semaines, suivie d'une période en ouvert abatacept 10 mg/kg IV tous les 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir du placebo ou l'abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg ou deux doses de 30 mg/kg suivi de 10 mg/kg, sans modification de doses pendant 24 semaines, suivi d'une période en ouvert à la dose d'abatacept IV 10 mg/kg mensuel. Les patients pouvaient recevoir de façon concomitante des doses stables de méthotrexate, de corticostéroïdes à faible dose (équivalent à ⩽ 10 mg de prednisone) et/ou des AINS pendant l'essai.

Dans l'étude RPs-II, 424 patients ont été randomisés 1 : 1 pour recevoir en double aveugle des doses hebdomadaires sous-cutané (SC) de placebo ou d'abatacept 125 mg sans dose de charge pendant 24 semaines, suivi d'une période en ouvert dose d'abatacept 125 mg SC hebdomadaire. Les patients pouvaient recevoir de façon concomitante des doses stables de méthotrexate, de sulfasalazine, de leflunomide, d'hydroxychloroquine, de corticostéroïdes à faible dose (équivalent à ⩽ 10 mg de prednisone) et/ou d'AINS pendant l'essai. Les patients qui n'ont pas atteint au moins 20 % d'amélioration par rapport à l'inclusion du nombre d'articulation gonflées et douloureuses à la Semaine 16 ont reçu de l'abatacept SC 125 mg par semaine en ouvert.

Le critère d'évaluation principal à la fois pour l'étude RPs-I et l'étude RPs-II était la proportion de patients ayant une réponse ACR 20 à la Semaine 24 (Jour 169).

Réponse clinique :

Signes et symptômes :

Le pourcentage de patients ayant réponse ACR 20, 50 ou 70 à la dose recommandée d'abatacept dans les études RPs-I (10 mg/kg IV) et RPs-II (125 mg SC) sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Proportion de Patients ayant une Réponse ACR à la Semaine 24 dans les Études RPs-I et RPs-II

RPs-Ia[(a)]			RPs-II[(b)(c)]		
Abatacept 10 mg/kg IV N=40	Placebo N=42	Différence estimée (IC 95 %)	Abatacept 125 mg SC N=213	Placebo N=211	Différence estimée (IC 95 %)
ACR 20					
47,5 %*	19,0 %	28,7 (9,4 ; 48,0)	39,4 %*	22,3 %	17,2 (8,7 ; 25,6)
ACR 50					
25,0 %	2,4 %	22,7 (8,6 ; 36.9)	19,2 %	12,3 %	6,9 (0,1 ; 13,7)
ACR 70					
12,5 %	0 %	12,5 (2,3 ; 22,7)	10,3 %	6,6 %	3,7 (-1,5 ; 8,9)

* p < 0,05 *vs* placebo, p valeurs non évaluées pour ACR 50 et ACR 70.

a) 37 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

b) 61 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

c) Les patients qui avaient moins de 20 % d'amélioration du nombre d'articulation douloureuses ou gonflées à la Semaine 16 ont atteint les critères d'échappement et ont été considérés comme non-répondeurs.

Une proportion significativement plus élevée de patients a obtenu une réponse ACR 20 après un traitement par abatacept 10 mg/kg IV dans l'étude RPs-I ou 125 mg SC dans l'étude RPsII par rapport au placebo à la Semaine 24 dans l'ensemble des populations étudiées. Dans les deux études, des réponses ACR 20 plus élevées ont été observées avec l'abatacept *versus* le placebo indépendamment du traitement antérieur par inhibiteur du TNF. Dans la plus petite étude RPs-I, les réponses ACR 20 avec abatacept 10 mg/kg IV *versus* placebo chez les patients naifs de traitement par inhibiteur du TNF étaient de 55,6 % *vs* 20,0 %, respectivement, et chez les patients ayant déjà été traités par inhibiteur du TNF étaient de 30,8 % *vs* 16,7 %, respectivement. Dans l'étude RPs-II, les réponses ACR 20 avec abatacept 125 mg SC *versus* placebo chez les patients naifs de traitement inhibiteur du TNF étaient de 44,0 % *vs* 22,2 % (différence estimée [IC 95 %] 21,9 [8,3 ; 35,6]), et chez les patients ayant déjà été traités par inhibiteurs du TNF étaient de 36,4 % *vs* 22,3 % respectivement (différence estimée [IC 95 %] 14,0 [3,3 ; 24,8]).

Des réponses ACR 20 plus élevées dans l'étude RPs-II ont été observées avec l'abatacept 125 mg SC *versus* placebo, quel que soit le traitement DMARD non biologique concomitant. Les réponses ACR 20 avec abatacept 125 mg SC *versus* placebo chez les patients qui n'utilisaient pas de DMARD non biologique étaient de 27,3 % *vs* 12,1 %, respectivement (différence estimée [IC 95 %], 15,15 [1,83 ; 28,47]) et chez les patients qui avaient utilisé des DMARD non biologiques étaient de 44,9 % *vs* 26,9 %, respectivement (différence estimée [IC 95 %] 18,00 [7,20 ; 28,81]). Les réponses cliniques ont été maintenues ou ont continué à s'améliorer jusqu'à un an dans les études RPs-I et RPs-II.

Évaluation structurale :

Dans l'étude RPs-II, la proportion de non progression radiographique (⩽ 0 par rapport à l'inclusion) évaluée sur radiographies, par le score total SHS modifié pour le RPs à la Semaine 24, était plus élevée avec abatacept 125 mg SC (42,7 %) comparé au placebo (32,7 %) (différence estimée [IC 95 %] 10,0 [1,0 ; 19,1]).

Amélioration des capacités fonctionnelles :

Dans l'étude RPs-I, la proportion de patients ayant une diminution ⩾ 0,30 par rapport l'inclusion du score HAQ-DI était de 45,0 % avec l'abatacept IV *vs* 19,0 % avec le placebo (différence estimée [IC 95 %] 26,1 [6,8, 45,5]) à la Semaine 24. Dans l'étude RPs-II, la proportion de patients avec au moins une diminution ⩾ 0,35 par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI était de 31,0 % avec abatacept *vs* 23,7 % avec placebo (différence estimée [IC 95 %] 7,2 [-1,1 ; 15,6]). L'amélioration des scores HAQ-DI a été maintenue ou s'est améliorée jusqu'à 1 an avec un traitement continu par abatacept dans les études RPs-I et RPs-II.

Aucun changement significatif dans les scores PASI avec le traitement par abatacept n'a été observé au cours de la période en double aveugle de 24 semaines. Les patients inclus dans les deux études RPs avaient un psoriasis léger à modéré avec des scores médians de PASI de 8,6 dans l'étude RPs-I et de 4,5 dans l'étude RPs-II. Dans l'étude RPs-I, les proportions de patients ayant la réponse PASI 50 ont été de 28,6 % avec l'abatacept *vs* 14,3 % avec le placebo (différence estimée [IC 95 %] 14,3 [-15,3 ; 43,9]) et la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 a été de 14,3 % avec l'abatacept *vs* 4,8 % avec le placebo (différence estimée [IC 95 %] 9,5 [-13,0 ; 32,0]). Dans l'étude RPs-II, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 était de 26,7 % avec abatacept *vs* 19,6 % avec placebo (différence estimée [IC 95 %] 7,3 [-2,2 ; 16,7]) et la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 était de 16,4 % avec abatacept contre 10,1 % avec placebo (différence estimée [IC 95 %] 6,4 [-1,3 ; 14,1]).

Population pédiatrique dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

Des enfants et adolescents atteints d'AJI active modérée à sévère, âgés de 6 à 17 ans ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un DMARD, pouvant inclure des produits biologiques, ont été inclus. Le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept ont été évalués par une étude en trois parties. La période A était une période d'induction de 4 mois en ouvert destinée à induire une réponse ACR Pedi 30. Les patients qui atteignaient au moins une réponse ACR Pedi 30 à la fin de la période A étaient randomisés dans une phase de retrait du traitement en double aveugle (période B) et recevaient soit de l'abatacept, soit du placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJI telle que définie dans l'étude. A moins qu'ils soient sortis d'essai pour des raisons d'intolérance, tous les patients qui ont terminé ou qui ont eu une poussée pendant la période B ou qui étaient non répondeurs pendant la période A avaient la possibilité d'entrer dans la période C d'extension en ouvert qui évaluait le profil de sécurité et l'efficacité à long terme.

Pendant la période A, tous les patients recevaient 10 mg/kg d'abatacept aux jours 1, 15, 29, 57 et 85 et étaient évalués au jour 113. Durant la période A, 74 % des patients prenaient du méthotrexate (dose moyenne au début de l'essai : 13,2 mg/m^2/semaine) tandis que 26 % recevaient de l'abatacept en monothérapie. Parmi les 190 patients entrés dans l'essai, 57 (30 %) avaient précédemment reçu un traitement par inhibiteur du TNF.

Les répondeurs ACR Pedi 30 à la fin de la période A étaient randomisés dans la période B, phase de retrait en double aveugle, pour recevoir soit de l'abatacept soit le placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJI.

Une poussée était définie par :

- Une aggravation de 30 % ou plus d'au moins 3 des 6 composants du score ACR 30.
- Une amélioration de 30 % ou plus d'au maximum 1 des 6 composants du score ACR 30.
- Une aggravation d'au moins 2 cm (sur 10 cm) sur l'échelle visuelle analogique si l'évaluation globale par les parents ou par le médecin était utilisée pour définir la poussée.
- Une aggravation d'au moins 2 articulations si le nombre des articulations actives ou les articulations avec limitation de la mobilité étaient utilisés pour définir la poussée.

Les patients entrant dans l'essai avaient en moyenne 12,4 ans avec une durée moyenne de la maladie de 4,4 ans. Ils avaient une pathologie active, avec, à l'inclusion, un nombre moyen d'articulations actives de

16 et un nombre moyen d'articulations avec perte de mobilité de 16 ; et des niveaux élevés de protéine C réactive [CRP] (moyenne : 3,2 mg/dl) et de VS (moyenne : 32 mm/h). Les sous-types d'AJI au moment de la déclaration de la maladie étaient : oligoarticulaire (16 %), polyarticulaire (64 % ; 20 % du total étaient facteur rhumatoïde positifs), et systémique (20 %).

Parmi les 190 patients inclus, 170 ont terminé la période A, 65 % (123/190) ont atteint une réponse ACR Pedi 30 et 122 ont été randomisés en période B. Les réponses étaient similaires pour tous les sous-types d'AJI étudiés et pour les patients traités avec ou sans méthotrexate. Parmi les 133 patients (70 %) sans traitement inhibiteur du TNF préalable, 101 (76 %) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30 ; parmi les 57 patients qui avaient reçu un traitement inhibiteur du TNF préalable, 22 (39 %) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30.

Pendant la période B, le délai jusqu'à une poussée de la maladie pour les patients randomisés dans le bras placebo était significativement plus court que pour ceux randomisés dans le bras abatacept (critère principal, p = 0,0002, log-rank test). Durant la période B, un nombre significativement plus important de patients recevant le placebo ont eu une poussée (33/62 ; 53 %) *versus* ceux maintenus sous abatacept (12/60 ; 20 % ; test du chi^2 ; p < 0,001). Le risque de survenue d'une poussée pour les patients poursuivant abatacept était inférieur à un tiers de ce qu'il était pour les patients traités par placebo (estimation du risque relatif = 0,31 ; IC à 95 % 0,16, 0,59).

La plupart des patients randomisés dans la période B sont entrés dans la période C (58/60 ayant reçu de l'abatacept dans la période B ; 59/62 ayant reçu le placebo), comme l'ont fait 36 des 47 patients non répondeurs dans la période A (n = 153 patients au total). Les taux de réponse à la fin de la période A, à la fin de la période B et après 5 ans d'exposition en période C sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Proportion (%) de patients atteints d'AJI polyarticulaire avec une réponse ACR ou une maladie inactive

	Fin de la période A (Jour 113)	Fin de la période B* (Jour 169)	
	Abatacept	Abatacept	Placebo
	n = 190	n = 58	n = 59
ACR 30	65	85	68
ACR 50	50	79	53
ACR 70	28	55	31
ACR 90	13	41	15
Maladie inactive	Non évalué	31	10

	Période C** (Jour 1765)		
	Groupe abatacept en période B	Groupe placebo en période B	Non répondeurs en période A
	n = 33	n = 30	n = 13
ACR 30	97	87	69
ACR 50	94	80	69
ACR 70	79	63	54
ACR 90	67	40	39
Maladie inactive	52	33	31

* Jour 169 : report de la dernière valeur observée (LOCF) pour les patients traités en période C.

** Tel qu'observé.

Les participants à la période C au jour 1765 incluaient 33 des 58 patients ayant reçu de l'abatacept en période B, 30 des 59 patients ayant reçu le placebo en période B et 13 des 36 patients non répondeurs en période A. La durée moyenne de traitement par l'abatacept dans la période C était de 1815 jours (fourchette de 57-2415 jours ; environ 61 mois). Cent deux patients (67 %) avaient reçu au moins 1080 jours (~ 36 mois) de traitement par l'abatacept en période C. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins 4 mois de traitement par l'abatacept en ouvert lors de la période A.

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique de la naissance à moins de 18 ans d'âge dans la polyarthrite rhumatoïde (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Orencia 125 mg solution injectable SC :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Orencia 125 mg par voie sous-cutanée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite chronique idiopathique (incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique) [cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique].

Étude SC-I : Étude avec le stylo prérempli (ClickJect) [Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli] :

Dans l'étude d'extension de l'étude SC-I en ouvert, les patients (n = 117) ont reçu une dose de 125 mg d'abatacept par voie sous-cutanée (SC), administrée toutes les semaines par le biais d'une seringue préremplie pendant au moins 4 mois, puis ont reçu une dose de 125 mg d'abatacept SC, administrée toutes les semaines par le biais d'un stylo prérempli pendant 12 semaines. La moyenne géométrique ajustée de la concentration d'abatacept à l'état d'équilibre ($C_{min\ ss}$) était de 25,3 µg/mL pour le stylo prérempli par voie SC et de 27,8 µg/mL pour la seringue préremplie par voie SC, avec un ratio de 0,91 [IC à 90 % : 0,83 ; 1,00]. Durant les 12 semaines de l'étude avec le stylo prérempli, il n'y a eu aucun décès ou événement indésirable grave évalué lié. Trois patients ont présenté des événements indésirables graves (infection de la plaie post-opératoire, grippe due au virus H_1N_1 et ischémie myocardique, chacun chez un patient) qui n'ont pas été considérés comme imputables au médicament étudié. Durant cette période, il y a eu au total six arrêts de traitement, dont un seul a été considéré imputable à un événement indésirable (l'infection de la plaie post-opératoire citée comme événement indésirable grave). Deux patients (2/117, 1,7 %) utilisant le stylo prérempli par voie SC ont présenté des réactions locales au site d'injection.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Polyarthrite rhumatoïde :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Après une succession de perfusions intraveineuses (jours 1, 15, 30 et toutes les 4 semaines par la suite), la pharmacocinétique de l'abatacept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré des augmentations proportionnelles à la dose des C_{max} et AUC pour des doses allant de 2 à 10 mg/kg. A 10 mg/kg, la demi-vie terminale moyenne était de 13,1 jours, allant de 8 à 25 jours. Le volume de distribution moyen (Vss) était de 0,07 L/kg, variant de 0,02 à 0,13 L/kg. La clairance systémique était d'environ 0,22 mL/h/kg. Les concentrations C_{min} moyennes à l'état d'équilibre étaient d'environ 25 µg/mL et les concentrations C_{max} moyennes étaient d'environ 290 µg/mL. Aucune accumulation systémique de l'abatacept n'a été observée après un traitement continu à des doses mensuelles de 10 mg/kg chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que la clairance de l'abatacept a tendance à augmenter en fonction du poids corporel. L'âge et le sexe (redressés en fonction du poids corporel) n'ont pas affecté la clairance. Le méthotrexate, les AINS, les corticoïdes et les inhibiteurs du TNF ne modifient pas la clairance d'abatacept. Aucune étude n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'abatacept.

Orencia 125 mg solution injectable SC :

La moyenne géométrique estimant (intervalle de confiance à 90 %) la biodisponibilité de l'abatacept suivant une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse est de 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). La moyenne (fourchette) des C_{min} et C_{max} à l'état d'équilibre observée après 85 jours de traitement était de 32,5 µg/mL (6,6 à 113,8 µg/mL) et de 48,1 µg/mL (9,8 à 132,4 µg/mL), respectivement. Les moyennes estimées de la clairance systémique (0,28 mL/h/kg), du volume de distribution (0,11 L/kg) et de la demi-vie terminale (14,3 jours) étaient comparables entre l'administration sous-cutanée et intraveineuse.

Une seule étude a été conduite pour déterminer l'effet de l'utilisation de l'abatacept en monothérapie sur l'immunogénicité après administration sous-cutanée sans dose de charge par voie intraveineuse. Lorsque la dose de charge par voie intraveineuse n'était pas administrée, une concentration minimale de 12,6 µg/mL était atteinte après 2 semaines de traitement. Dans cette étude, la réponse d'efficacité dans le temps est apparue comparable avec les études qui comprenaient l'administration d'une dose de charge par voie intraveineuse. Cependant, l'effet de l'absence de dose de charge par voie intraveineuse sur le début de l'efficacité n'a pas été formellement étudié.

En cohérence avec les données de la voie intraveineuse, des analyses pharmacocinétiques de population avec l'abatacept par voie sous-cutanée chez des patients atteints de PR ont révélé que la clairance de l'abatacept a tendance à augmenter en fonction du poids corporel. L'âge et le sexe (redressés en fonction du poids corporel) n'ont pas affecté la clairance apparente. L'utilisation concomitante de MTX, d'AINS, de corticoïdes et d'inhibiteurs du TNF n'ont pas influencé la clairance apparente de l'abatacept.

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 125 mg solution injectable SC) :

Dans l'étude RPs-I, les patients ont été randomisés pour recevoir en IV le placebo ou l'abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ou deux doses de 30 mg/kg suivies de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), le jour 1, 15, 29, puis tous les 28 jours par la suite. Dans cette étude, les concentrations d'abatacept à l'état d'équilibre étaient dose-dépendantes. La moyenne géométrique (CV %) de la Cmin au Jour 169 était de 7,8 mcg/mL (56,3 %) pour la dose 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/mL (40,8 %) pour la dose 10/10 mg/kg et 26,6 mcg/mL (39,0 %) pour les traitements de 30/10 mg/kg.

Dans l'étude RPs-II suite à l'administration hebdomadaire d'abatacept SC à 125 mg, l'état d'équilibre d'abatacept a été atteint au Jour 57 avec la moyenne géométrique (CV %) de la Cmin allant de 22,3 (54,2 %) à 25,6 (47,7 %) mcg/mL les Jours 57 à 169, respectivement.

En cohérence avec les résultats observés plus tôt chez les patients atteints de PR, les analyses pharmacocinétiques de la population pour l'abatacept chez les patients atteints de RPs ont révélé une tendance à une clairance plus élevée (L/h) d'abatacept avec une augmentation du poids corporel.

Population pédiatrique (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

Les analyses pharmacocinétiques de population des concentrations sériques d'abatacept chez des patients atteints d'AJI âgés de 6 à 17 ans, suite à une administration de 10 mg/kg d'abatacept, ont révélé que la clairance estimée d'abatacept, lorsqu'elle est normalisée sur le poids à l'inclusion, est plus élevée chez les patients atteints d'AJI (0,4 mL/h/kg pour un enfant pesant 40 kg) que chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les valeurs estimées du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination étaient respectivement de 0,12 L/kg et 11,4 jours pour un enfant pesant 40 kg. Ce qui résulte d'une clairance normalisée sur le poids corporel et d'un volume de distribution plus élevés chez les patients atteints d'AJI, c'est une exposition systémique d'abatacept estimée et observée plus basse que celle observée chez l'adulte, ainsi les C_{max} et C_{min} moyennes (fourchette) étaient respectivement de 204 µg/mL (66 à 595) et 10,6 µg/mL (0,15 à 44,2) chez les patients pesant moins de 40 kg, et 229 µg/mL (58 à 700) et 13,1 µg/mL (0,34 à 44,6) chez les patients pesant 40 kg ou plus.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune mutagénicité ou clastogénicité n'a été observée dans une batterie d'études *in vitro* menées avec l'abatacept. Dans une étude de carcinogénicité chez la souris, des augmentations de l'incidence des lymphomes et des tumeurs des glandes mammaires (chez les femelles) ont été observées. L'augmentation de l'incidence des lymphomes et des tumeurs mammaires observées chez des souris traitées avec l'abatacept peut avoir été associée à un contrôle moins important, respectivement du virus de la leucémie murine et du virus de la tumeur mammaire de la souris, due à une immunomodulation prolongée. Dans une étude de toxicité de 1 an chez des singes cynomolgus, l'abatacept n'a été associé à aucune toxicité significative. Les effets pharmacologiques réversibles allaient de légères diminutions passagères des IgG sériques et minimes à une déplétion lymphoïde sévère des centres germinaux dans la rate et/ou dans les ganglions lymphatiques. Au cours de cette étude, aucun signe de lymphome ou de changement morphologique prénéoplasique n'a été observé malgré la présence du virus lymphocryptovirus, connu pour causer de telles lésions chez les singes immunodéprimés. L'extrapolation de ces résultats à l'utilisation clinique de l'abatacept n'a pas été étudiée.

Chez les rats, l'abatacept n'a provoqué aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine. Des études sur le développement embryofœtal ont été menées avec l'abatacept chez les souris, les rats et les lapins à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose de 10 mg/kg administrée chez l'homme et aucun effet indésirable n'a été observé sur la descendance. Chez les rats et les lapins, l'exposition à l'abatacept, basée sur l'AUC, a été jusqu'à 29 fois supérieure à une exposition chez l'homme de 10 mg/kg. L'abatacept traverse la barrière placentaire chez les rats et les lapins. Dans une étude de développement pré-postnatal menée avec l'abatacept chez les rats, aucun effet indésirable n'a été observé chez les petits ayant reçu l'abatacept à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg, correspondant à 3 fois une exposition de 10 mg/kg administrée chez l'homme basée sur l'AUC. À une dose de 200 mg/kg, correspondant à 11 fois une exposition humaine de 10 mg/kg basée sur l'AUC, des modifications limitées de la fonction immunitaire (la réponse humorale dépendante des lymphocytes T est multipliée par 9 chez les petits femelles et une inflammation de la thyroïde chez un petit femelle sur 10 petits mâles et 10 petits femelles étudiés à cette dose) ont été observées.

Études précliniques pertinentes pour une utilisation dans la population pédiatrique :

Des études menées chez des rats exposés à l'abatacept ont montré des anomalies du système immunitaire incluant une faible incidence des infections entraînant la mort (jeunes rats). De plus, une inflammation de la thyroïde et du pancréas était fréquemment observée chez les rats jeunes et adultes exposés à l'abatacept. Les rats jeunes semblaient plus sensibles à une inflammation lymphocytaire de la thyroïde. Des études menées chez la souris et le singe adulte n'ont pas révélé d'observations similaires. Il est probable qu'une prédisposition plus importante aux infections opportunistes observée chez les rats jeunes soit associée à une exposition à l'abatacept avant le développement d'une réponse mémoire. L'extrapolation de ces résultats aux humains de plus de 6 ans n'a pas été étudiée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ces médicaments ne doivent pas être mélangés avec d'autres médicaments.

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ne doit pas être perfusé simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ne doit pas être utilisé avec des seringues siliconées (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Durée de conservation des flacons non ouverts : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution :

La stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement.

Après dilution :

Quand la solution reconstituée est diluée immédiatement, la stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation de la solution diluée pour perfusion IV a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Orencia 125 mg solution injectable SC :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne l'asepsie.

Reconstitution :

- 1. Déterminer la dose et le nombre de flacons d'Orencia nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration).
- 2. Dans des conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon avec 10 mL d'eau pour préparations injectables en utilisant la seringue jetable sans silicone fournie avec chaque flacon (cf Incompatibilités) et une aiguille 18-21 gauges.
  - Retirer l'opercule du flacon et en essuyer le sommet à l'aide d'une lingette alcoolisée.
  - Insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc et diriger le flux d'eau pour préparations injectables contre la paroi de verre du flacon.
  - Ne pas utiliser le flacon s'il n'y a pas de vide.
  - Retirer la seringue et l'aiguille après que les 10 mL d'eau pour préparations injectables ont été injectés dans le flacon.
  - Pour minimiser la formation de mousse dans les solutions d'Orencia, remuer doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. **Ne pas secouer.** Éviter l'agitation prolongée ou vigoureuse.
  - Après une dissolution complète de la poudre, faites une prise d'air dans le flacon avec une aiguille pour dissiper la mousse éventuellement présente.
  - Après la reconstitution, la solution doit être claire et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si des particules opaques, un jaunissement ou des corps étrangers sont présents.

Dilution :

- 3. Immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à un volume total de 100 mL.
  - Retirer de la poche ou de la bouteille pour perfusion de 100 mL un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) équivalent au volume total de solution d'Orencia reconstituée.
  - Transférer lentement la solution d'Orencia reconstituée de chaque flacon dans la poche ou bouteille pour perfusion en utilisant, pour chaque flacon, la même seringue jetable sans silicone fournie utilisée pour la reconstitution.
  - Mélanger doucement. La concentration finale d'abatacept dans la poche ou la bouteille dépendra de la quantité de principe actif ajouté mais ne dépassera pas 10 mg/mL.
  - Toute fraction inutilisée dans les flacons doit être immédiatement éliminée conformément à la réglementation en vigueur.
- 4. Quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion IV d'Orencia peut être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Avant l'administration, la solution d'Orencia doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La perfusion d'Orencia parfaitement diluée doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes, en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

  Ne pas conserver de solution inutilisée en vue d'une réutilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie :
Ce médicament est à usage unique seulement. Après avoir sorti la seringue préremplie du réfrigérateur, la seringue préremplie doit être amenée à température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter Orencia. La seringue ne doit pas être secouée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :
Ce médicament est à usage unique seulement. Après avoir sorti le stylo prérempli du réfrigérateur, le stylo prérempli doit être amené à température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter Orencia. Le stylo ne doit pas être secoué.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV : Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.
Orencia 125 mg solution injectable SC : Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.
AMM EU /1/07/389/001 ; CIP 3400958098932 (RCP rév 25.07.17) flacon de pdre à 250 mg + seringue.
EU 1/07/389/008 ; CIP 3400926884376 (2012, RCP rév 25.07.17) 4 seringues préremplies à 125 mg.
EU 1/07/389/011 ; CIP 3400930019207 (2015, RCP rév 25.07.17) 4 stylos préremplis à 125 mg.
Prix : 947,88 € (seringues et stylos préremplis à 125 mg, btes de 4).
Orencia 125 mg solution injectable SC en seringues et en stylos préremplis :
Médicament d'exception : Prescription selon la fiche d'information thérapeutique.
Remb sec soc à 65 % et Collect dans la seule indication « Traitement en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ».
Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV : Collect.
Orencia 125 mg solution injectable SC en seringues et en stylos préremplis et Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :
- Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication : « Traitement de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate ».
- Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication : « Traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9300181 (flacon de poudre 250 mg) : 312,950 €.
UCD 9390267 (1 seringue préremplie à 125 mg) : 210,180 €.
UCD 9411957 (1 stylo prérempli à 125 mg) : 210,180 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Royaume-Uni.
Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

ORGALUTRAN ®

ganirélix

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 0,25 mg/0,5 mL (aqueuse, stérile, prête à l'emploi ; limpide et incolore) : Seringue préremplie à usage unique de 0,5 mL avec aiguille munie d'un capuchon en latex naturel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), boîtes de 1 et de 5.

COMPOSITION *p seringue*

Ganirélix * (DCI) .... 0,25 mg
Excipients : acide acétique, mannitol, eau ppi. Le pH peut avoir été ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et de l'acide acétique.
Excipient à effet notoire : ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

* Le ganirélix est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). Les acides aminés en position 1, 2, 3, 6, 8 et 10 du décapeptide naturel GnRH ont été substitués, donnant le [N-Ac-D-Nal(2)^{1}, D-pClPhe^{2}, D-Pal(3)^{3}, D-hArg(Et2)^{6}, L-hArg(Et2)^{8}, D-Ala^{10}]-GnRH d'un poids moléculaire de 1570,4.

DC INDICATIONS

Orgalutran est indiqué dans la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).
Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH) ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Orgalutran ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité.

POSOLOGIE :
Orgalutran est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH ou la corifollitropine alfa peut commencer au 2^{e} ou au 3^{e} jour des règles. Orgalutran (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5^{e} ou le 6^{e} jour de l'administration de FSH, ou le 5^{e} ou le 6^{e} jour suivant l'administration de la corifollitropine alfa. Le jour d'initiation du traitement par Orgalutran est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant.
Le début du traitement par Orgalutran peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par Orgalutran au 5^{e} ou au 6^{e} jour de la stimulation.
Orgalutran et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Cependant, les préparations ne doivent pas être mélangées et les sites d'injection différents doivent être utilisés.
Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant (cf Pharmacodynamie). Le traitement quotidien par Orgalutran doit être poursuivi jusqu'au jour d'obtention d'un nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).
Moment de la dernière injection : En raison de la demi-vie du ganirélix, le délai entre deux injections d'Orgalutran, ainsi que celui entre la dernière injection d'Orgalutran et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures ; dans le cas contraire, un pic prématuré de LH risque de survenir. En conséquence, lorsqu'Orgalutran est injecté au cours de la matinée, le traitement par Orgalutran doit être poursuivi pendant toute la période du traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation. Lorsqu'Orgalutran est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection d'Orgalutran devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.
Orgalutran s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement.
Le besoin d'un support de la phase lutéale pendant les cycles sous Orgalutran n'a pas été étudié. Dans les études cliniques, le support de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude ou selon le protocole clinique.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Les sujets présentant une insuffisance rénale n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation d'Orgalutran est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Contre-indications).
Insuffisance hépatique :
Les sujets présentant une insuffisance hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation d'Orgalutran est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Orgalutran doit être administré par voie sous-cutanée, de préférence dans la cuisse. Pour éviter une lipodystrophie, le point d'injection doit être changé d'une injection à l'autre. La patiente ou son partenaire peuvent réaliser eux-mêmes les injections d'Orgalutran, à condition qu'ils aient été convenablement formés et qu'ils aient accès à un avis compétent.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la section Composition.
- Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH.
- Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.
- Grossesse ou allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :
Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique. Depuis la commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés, dès la première dose (cf Effets indésirables). En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.
Allergie au latex :
Le conditionnement de ce médicament contient du latex issu de caoutchouc naturel pouvant occasionner des réactions allergiques (cf Formes/Présentations).
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) :
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHSO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHSO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.
Grossesse extra-utérine :
Étant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des fécondations *in vitro* (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.
Malformations congénitales :
L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveau-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.
Femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg :
La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (cf aussi Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les médicaments libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du ganirélix chez la femme enceinte.
Chez les animaux, une exposition au ganirélix au moment de l'implantation a abouti à une résorption de la portée (cf Sécurité préclinique). On ignore la pertinence de ces données chez l'homme.

ALLAITEMENT :
On ignore si le ganirélix est excrété dans le lait maternel. L'utilisation d'Orgalutran est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :
Le ganirelix est utilisé pour traiter les femmes sous hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée. Le ganirelix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH qui pourraient autrement survenir chez ces femmes pendant la stimulation ovarienne.
Pour la posologie et la méthode d'administration, cf Posologie/Mode d'administration.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par Orgalutran en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. Des effets indésirables similaires sont attendus avec Orgalutran utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables sont classés conformément au système classe-organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100). La fréquence des réactions d'hypersensibilité (très rare, < 1/10 000) est issue de l'expérience postmarketing.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant divers symptômes tels qu'un rash, gonflement du visage et dyspnée)(1), aggravation d'un eczéma pré-existant(2)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction cutanée locale au site d'injection (principalement rougeur, avec ou sans gonflement)(3)
Peu fréquent	Malaises

(1) Des cas ont été signalés, dès la première dose, chez des patients recevant Orgalutran.
(2) Rapporté chez un sujet après la première dose d'Orgalutran.
(3) Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration.

Description d'une sélection d'effets indésirables :
Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHSO (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi), grossesse ectopique et avortement spontané.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut aboutir à une durée d'action prolongée.
Aucune donnée sur la toxicité aiguë d'Orgalutran chez l'homme n'est disponible. Les études cliniques avec administration sous-cutanée d'Orgalutran à des doses uniques allant jusqu'à 12 mg n'ont pas révélé d'effet indésirable systémique. Il a été seulement observé au cours des études de toxicité aiguë chez les rats et les singes, des symptômes de toxicité non spécifique, tels qu'hypotension et bradycardie, après administration intraveineuse de ganirélix avec, respectivement, plus de 1 et 3 mg/kg.
En cas de surdosage, le traitement par Orgalutran doit être (temporairement) arrêté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, de l'hypothalamus et analogues, antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (code ATC : H01CC01).
Mécanisme d'action :
Orgalutran est un antagoniste de la GnRH, qui module l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. De ce fait, une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes survient, sans la stimulation initiale que l'on constate avec les agonistes de la GnRH.
A la suite de l'administration de multiples doses de 0,25 mg d'Orgalutran à des femmes volontaires, les concentrations sériques en LH diminuaient au maximum de 74 %, 4 heures après l'injection et celles en FSH et E2 respectivement de 32 % et 25 %, 16 heures après l'injection. Les taux sériques hormonaux revenaient aux valeurs de prétraitement dans les 2 jours suivant la dernière injection.
Effets pharmacodynamiques :
Chez les patientes en cours de stimulation ovarienne contrôlée, la durée médiane du traitement avec Orgalutran était de 5 jours. Pendant le traitement par Orgalutran, l'incidence moyenne des élévations de LH (> 10 UI/L) avec une élévation concomitante de la progestérone (> 1 ng/mL) a été de 0,3 à 1,2 % comparée à 0,8 %, pendant le traitement par agoniste de la GnRH.
On a observé une tendance à l'augmentation de l'incidence des élévations de LH et de la progestérone chez les femmes présentant un poids corporel élevé (> 80 kg), mais aucun effet sur les résultats cliniques n'a été observé. Cependant, étant donné le faible nombre de patientes traitées à ce jour, un effet ne peut pas être exclu. En cas de réponse ovarienne importante, résultant soit d'une forte exposition aux gonadotrophines au début de la phase folliculaire soit d'une haute réactivité ovarienne, des pics prématurés de LH peuvent survenir plus tôt que le 6^{e} jour de stimulation. L'initiation du traitement par Orgalutran au 5^{e} jour de la stimulation peut empêcher ces pics prématurés de LH sans compromettre les résultats cliniques.
Efficacité et sécurité cliniques :
Dans les études contrôlées avec Orgalutran associé à la FSH, utilisant un protocole long avec un agoniste de la GnRH comme référence, le traitement par Orgalutran a permis une croissance folliculaire plus rapide pendant les premiers jours de stimulation, mais la cohorte de follicules en voie de maturation finale était légèrement plus réduite et a sécrété en moyenne des taux moindres d'estradiol. Ce profil différent de la croissance folliculaire nécessite que les ajustements des doses de FSH soient basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant.
Des études cliniques comparatives similaires avec la corifollitropine alfa, utilisant soit un antagoniste de la GnRH soit un protocole agoniste long, n'ont pas été réalisées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques après administrations sous-cutanées répétées d'Orgalutran (une injection quotidienne) sont comparables à ceux observés après une dose unique sous-cutanée. Des taux plasmatiques à l'équilibre d'environ 0,6 ng/mL sont atteints en 2 à 3 jours, après administration répétée de 0,25 mg/j.
L'analyse pharmacocinétique indique une relation inverse entre le poids corporel et les concentrations sériques d'Orgalutran.

Absorption :

Après une administration unique sous-cutanée de 0,25 mg, les taux sériques de ganirélix augmentent rapidement et atteignent leurs niveaux maximum (Cmax) approximativement de 15 ng/mL en 1 à 2 heures (Tmax). La biodisponibilité d'Orgalutran après administration sous-cutanée est d'environ 91 %.

Biotransformation :

Le composant principal circulant dans le plasma est le ganirélix. Le ganirélix est aussi le composant principal trouvé dans l'urine. Les fèces ne contiennent que des métabolites. Les métabolites sont des petits fragments peptidiques formés par hydrolyse enzymatique du ganirélix survenant en des sites limités. Le profil métabolique d'Orgalutran chez l'homme est semblable à celui trouvé chez l'animal.

Elimination :

La demi-vie d'élimination (t½) est d'environ 13 heures et la clairance est d'environ 2,4 l/h. L'excrétion se fait par les fèces (environ 75 %) et l'urine (environ 22 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, basées sur des études de sécurité pharmacologique, de toxicité et de génotoxicité à doses répétées, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de reproduction réalisées avec le ganirélix chez le rat à des doses allant de 0,1 à 10 µg/kg/jour par voie sous-cutanée et chez le lapin à des doses allant de 0,1 à 50 µg/kg/jour par voie sous-cutanée ont montré une augmentation du taux de résorption des portées dans les groupes de doses les plus élevées.

Aucun effet tératogène n'a été observé.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Examiner la seringue avant utilisation. Utiliser la seringue uniquement si la solution est limpide, ne contient pas de particules et si son conditionnement n'a pas été endommagé.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à surveillance particulière.

Médicament soumis à une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

AMM EU /1/00/130/001 ; CIP 3400935530189 (RCP rév 28.04.16) 1 ser.
EU /1/00/130/002 ; CIP 3400935530240 (RCP rév 28.04.16) 5 ser.

Prix : 44,86 € (boîte de 1).
209,75 € (boîte de 5).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM européenne : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ORGARAN ®

danaparoïde sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 750 U.I. anti-Xa/0,6 ml : Ampoules de 1 ml remplies à 0,6 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Danaparoïde sodique (DCI)	750 U.I. anti-Xa

Excipients : sulfite de sodium anhydre, chlorure de sodium et/ou acide chlorhydrique qsp pH 7, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique.

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 ml de solution contient 1 250 unités amidolytiques anti-facteur Xa de danaparoïde sodique. L'unité anti-Xa est définie à partir du standard international d'héparine dans un système tampon contenant de l'antithrombine III.

L'activité anti-Xa plasmatique du danaparoïde est directement proportionnelle à la dose de danaparoïde administrée. S'il s'avère nécessaire de contrôler l'activité du traitement, et pour adapter la posologie individuelle, il convient de mesurer l'activité anti-Xa par une technique chromogénique (amidolytique) et d'utiliser le danaparoïde comme standard pour établir la courbe d'étalonnage. Il faut de plus noter que, pour le danaparoïde, la corrélation entre unités anti-Xa et efficacité clinique n'est pas la même que pour l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire.

Patient âgé :

Adapter la dose en fonction, le cas échéant, du degré d'insuffisance rénale associée.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique (patients sans antécédents de TIH) :

Le danaparoïde est habituellement administré par voie sous-cutanée à la dose de 750 unités anti-Xa, 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Le traitement sera institué en préopératoire, en veillant à ce que la dernière dose soit administrée 1 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

Surveillance biologique :

En dehors de cas particuliers, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques (patients atteints de TIH aiguë, sans thrombose, ou ayant des antécédents de TIH) :

Patients atteints de TIH aiguë sans thrombose :

- Poids ⩽ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.
- Poids > 90 kg : 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Patients ayant des antécédents de TIH :

- Poids ⩽ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.
- Poids > 90 kg : 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Surveillance biologique :

- Surveillance de la numération plaquettaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Mesure de l'activité anti-Xa : en dehors de cas particuliers (insuffisants rénaux ou patients pesant plus de 90 kg), un contrôle systématique de l'activité anti-Xa n'est habituellement pas nécessaire. Lorsque celui-ci est néanmoins pratiqué, les taux plasmatiques généralement obtenus atteignent 0,2 unité/ml le 1^er^ jour et 0,2 à 0,4 unité/ml le 5^e^ jour (prélèvement effectué à mi-temps entre 2 injections, soit 6 heures après la dose du matin lorsque le produit est administré 2 fois par jour). Les taux plasmatiques ne doivent pas dépasser 0,4 unité/ml. L'état d'équilibre est normalement atteint après 4 à 5 jours de traitement.

Cas particuliers :

Dans le cadre de la prévention des complications thromboemboliques, il est parfois nécessaire d'obtenir immédiatement des taux plasmatiques efficaces.

Dans ce cas, compte tenu de la demi-vie d'élimination du produit (demi-vie liée à l'activité anti-Xa égale à 25 heures), administrer préalablement au traitement une injection d'un bolus intraveineux de 2500 unités dans la plupart des cas.

Il en est ainsi dans les indications suivantes :

Procédures interventionnelles :

Cathétérisme cardiaque :

- Poids ⩽ 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention.
- Poids > 90 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention.

Surveillance biologique :

Aucune surveillance biologique spécifique n'est nécessaire.

Angioplastie coronaire transluminale percutanée, contre-pulsion par ballonnet intra-aortique :

- Poids ⩽ 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention, puis immédiatement après l'intervention 150 à 200 unités anti-Xa/heure en perfusion intraveineuse pendant 1 à 2 jours.
  Remarque : si une angioplastie est effectuée dans les 6 heures suivant un cathétérisme cardiaque pour lequel ce schéma d'administration a déjà été instauré, ne pas répéter la dose de charge.
  Les patients pourront ensuite soit recevoir un traitement anticoagulant par voie orale, soit recevoir 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour.
- Poids > 90 kg : la dose initiale administrée sera de 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux, juste avant l'intervention.

Surveillance biologique :

En cas de contrôle de l'activité anti-Xa spécifique, les valeurs habituellement recommandées sont comprises entre 0,5 et 0,7 unité/ml 5 à 10 minutes après le bolus intraveineux et entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant la perfusion.

Situations chirurgicales :

Embolectomie artérielle :

- Poids ⩽ 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant clampage vasculaire puis, en respectant un intervalle de 6 heures au moins après celle-ci, administrer 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour.
- Poids > 90 kg ou si le risque de rethrombose est élevé : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention puis 150 à 200 unités/h en perfusion intraveineuse pendant 5 à 7 jours, en respectant un intervalle de 6 heures au moins après l'intervention. Puis les patients pourront soit recevoir un traitement anticoagulant par voie orale, soit être traités à la dose de 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour.

Surveillance biologique :

En cas de contrôle de l'activité anti-Xa spécifique, les valeurs habituellement recommandées sont comprises :

- entre 0,5 et 0,7 unité/ml 5 à 10 minutes après le bolus intraveineux ;
- entre 0,25 et 0,35 unité/ml à partir du 2^e^ ou du 3^e^ jour du traitement postopératoire par voie sous-cutanée ;
- entre 0,5 et 0,8 unité/ml lorsque le patient reçoit une perfusion.

Pontage vasculaire périphérique :

- 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant clampage vasculaire puis, en respectant un intervalle de 6 heures au moins après le pontage, administrer 150 à 200 unités/h en perfusion intraveineuse pendant 5 à 7 jours.
- Après plusieurs jours de traitement administré par voie intraveineuse, les patients pourront soit recevoir un traitement anticoagulant par voie orale, soit être traités à la dose de 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour.

Surveillance biologique :

En cas de contrôle de l'activité anti-Xa spécifique, les valeurs habituellement recommandées sont comprises :

- entre 0,5 et 0,7 unité/ml 5 à 10 minutes après le bolus intraveineux ;
- entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant la perfusion.

Chirurgie cardiopulmonaire :

- L'utilisation du danaparoïde pour ce type d'intervention n'est conseillée que lorsqu'il existe une contre-indication à l'utilisation d'héparine non fractionnée et après élimination d'une réactivité croisée positive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La dose totale se décompose en :
  - 125 unités anti-Xa/kg en bolus intraveineux administrées au patient juste après l'incision thoracique et avant les canulations ;
  - et 3 unités anti-Xa/ml dans le liquide d'amorçage (priming fluid).

  Au-delà d'une heure d'intervention, une perfusion continue supplémentaire sera initiée en même temps que la CEC, à raison de 7 unités anti-Xa/kg/h. L'administration sera arrêtée avant la fin de la CEC (pour les modalités de dilution, cf Modalités manipulation/élimination).

Surveillance biologique et clinique :

- Pendant la CEC, l'activité anti-Xa spécifique plasmatique doit être comprise entre 1,5 et 2 unités/ml.
- Cliniquement, l'apparition de caillots ou de filaments de fibrine dans le circuit doit faire pratiquer l'injection dans le circuit de CEC d'un bolus de 750 unités anti-Xa si le patient pèse moins de 55 kg et de 1250 unités anti-Xa si son poids est supérieur à 55 kg. Dans la mesure du possible, cette injection ne devra pas être pratiquée moins d'une heure avant la fin prévisible de l'intervention de façon à éviter une majoration du risque hémorragique.

En fin d'intervention, le sang contenu dans le circuit peut être partiellement réinfusé. Toutefois, ce sang contient des concentrations de danaparoïde élevées pouvant être à l'origine de saignements périopératoires. Il sera alors préférable soit d'autotransfuser le patient avec du sang prélevé avant l'intervention, soit de laver, par l'intermédiaire d'un récupérateur de cellules, le sang récupéré dans le circuit de CEC avant de le réinjecter au patient.

L'administration de danaparoïde en postopératoire ne sera nécessaire que lorsqu'il existe une situation à risque thrombotique élevé (par exemple : valve mécanique). Elle s'effectuera, le cas échéant, selon le protocole suivant :

- soit 150 à 200 unités/h en perfusion ;
- soit 1250 unités par voie sous-cutanée 2 fois par jour (ou 750 unités 3 fois par jour), pouvant être ramenées à 750 unités 2 fois par jour si nécessaire.

Situations avec insuffisance rénale :

Insuffisance rénale :

Chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance de l'activité anti-Xa spécifique devra être instaurée.

Si les taux augmentent et/ou si la créatininémie s'élève au-dessus de 220 µmol/l, la dose journalière de danaparoïde sera diminuée afin de maintenir le taux plasmatique d'activité anti-Xa désiré.

Dans le cas d'une insuffisance rénale plus sévère, cf « Hémodialyse » et « Hémofiltration ».

Hémodialyse périodique :

Les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à des séances d'une durée moyenne de 4 à 6 heures. En cas de durée plus longue ou de nécessité d'allonger la séance de dialyse, une mesure de l'activité anti-Xa sera effectuée afin d'adapter éventuellement la posologie.

- Séance d'hémodialyse effectuée tous les 2 jours ou moins fréquemment :
  - Poids ⩽ 55 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel juste avant chacune des deux premières séances d'hémodialyse, puis 2000 unités anti-Xa avant les séances ultérieures, en veillant à ce qu'il n'y ait pas de dépôts de fibrine dans les filtres et pièges à bulles.
  - Poids > 55 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel juste avant chacune des deux premières séances d'hémodialyse, puis 3000 unités anti-Xa avant les séances ultérieures, en veillant à ce qu'il n'y ait pas de dépôts de fibrine dans les filtres et pièges à bulles.

  Surveillance biologique :

  Avant la deuxième séance d'hémodialyse et avant chaque séance ultérieure, un échantillon de plasma devra être prélevé pour le dosage de l'activité anti-Xa spécifique (ce dosage servira à calculer la dose de danaparoïde à administrer lors de la 3^e^ séance d'hémodialyse et des séances ultérieures).

  Si l'activité anti-Xa plasmatique est inférieure à 0,3 unité/ml, la dose de danaparoïde à injecter lors de la troisième séance d'hémodialyse ou des séances ultérieures devra être de :
  - 2000 unités pour les patients pesant moins de 55 kg ;
  - 3000 unités pour les patients pesant plus de 55 kg.

  Si l'activité anti-Xa plasmatique est comprise entre 0,3 et 0,35 unité/ml, la dose devra être de :
  - 1500 unités pour les patients pesant moins de 55 kg ;
  - 2500 unités pour les patients pesant plus de 55 kg.

  Si l'activité anti-Xa plasmatique est comprise entre 0,35 et 0,4 unité/ml, la dose devra être de :
  - 1500 unités pour les patients pesant moins de 55 kg ;
  - 2000 unités pour les patients pesant plus de 55 kg.

  Si l'activité anti-Xa plasmatique est supérieure à 0,4 unité/ml, il ne faudra pas administrer de danaparoïde avant la dialyse ; cependant, si des dépôts de fibrine se forment dans les filtres et pièges à bulles, 1500 unités devront être administrées dans le circuit artériel quel que soit le poids du patient.

  Pendant la dialyse, l'activité anti-Xa plasmatique doit être comprise entre 0,5 et 0,8 unité/ml.
- Cas particulier : dialyse quotidienne :
  - Poids ⩽ 55 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel immédiatement avant la première séance d'hémodialyse, puis 2000 unités anti-Xa immédiatement avant la deuxième séance d'hémodialyse.
  - Poids > 55 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel immédiatement avant la première séance d'hémodialyse, puis 2500 unités anti-Xa immédiatement avant la deuxième séance d'hémodialyse.

  Surveillance biologique :

  Avant la deuxième séance d'hémodialyse et avant chaque séance ultérieure, un échantillon de plasma devra être prélevé pour le dosage de l'activité anti-Xa spécifique (ce dosage servira à calculer la dose de danaparoïde à administrer lors de la troisième séance d'hémodialyse et des séances ultérieures).

  Si l'activité anti-Xa plasmatique est supérieure à 0,4 unité/ml, il ne faudra pas administrer de danaparoïde avant la dialyse. Cependant, si des dépôts de fibrine se forment dans les filtres et pièges à bulles, 1500 unités devront être administrées dans le circuit artériel quel que soit le poids du patient.

  Si, pour une dialyse donnée, il ne faut pas administrer de danaparoïde en raison d'une activité anti-Xa plasmatique prédialytique trop élevée, la dose choisie pour la dialyse suivante sera la même que celle administrée pour la dialyse précédente.

Hémofiltration continue :

- Poids ⩽ 55 kg : 2000 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel, suivies d'une perfusion dans le circuit artériel de 400 unités/h pendant 4 heures ; instaurer ensuite un traitement d'entretien de 150 à 400 unités/h de manière à ce que l'activité anti-Xa plasmatique se maintienne entre 0,5 et 1,0 unité/ml.
- Poids > 55 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel, suivies d'une perfusion dans le circuit artériel de 600 unités/h pendant 4 heures, puis de 400 unités/h pendant les 4 heures suivantes ; instaurer ensuite un traitement d'entretien de 200 à 600 unités/h de manière à ce que l'activité anti-Xa plasmatique se maintienne entre 0,5 et 1,0 unité/ml.

Utilisation en pédiatrie (patient < 17 ans et < 55 kg) :

Bien que l'expérience soit limitée chez ce type de patients, deux protocoles peuvent être proposés :

- Prévention des complications thromboemboliques :
  Dans les cas où la voie sous-cutanée est possible, administrer 10 unités anti-Xa par kg de poids corporel, 2 fois par jour.
- Dialyse rénale :
  - Enfant de moins de 10 ans : 30 unités anti-Xa par kg de poids corporel en bolus intraveineux plus 1000 unités immédiatement avant la première et la deuxième dialyse.
  - Enfant entre 10 et 17 ans : 30 unités anti-Xa par kg de poids corporel en bolus intraveineux plus 1500 unités immédiatement avant la première et la deuxième dialyse.

Surveillance biologique :

Les doses de danaparoïde lors de la troisième séance d'hémodialyse et des séances ultérieures seront calculées en fonction de l'activité anti-Xa spécifique plasmatique mesurée avant la dialyse précédente.

Si elle est supérieure ou égale à 0,5 unité/ml, il ne faudra pas administrer de danaparoïde lors de la dialyse suivante.

Si elle est comprise entre 0,3 et 0,5 unité/ml, la dose totale devra être réduite de 250 unités.

Si elle est inférieure à 0,3 unité/ml, il faudra administrer la dose qui avait été retenue pour la dialyse précédente.

Relais par les anticoagulants oraux :

Le relais par les anticoagulants oraux est possible après administration sous-cutanée ou après administration intraveineuse de danaparoïde. Toutefois, il est recommandé de n'instituer ce traitement que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par le danaparoïde, soit 5 à 7 jours après le début du traitement (quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100 000/mm^3) :

- Lorsque le danaparoïde est administré à la dose de 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 ou 3 fois par jour, le traitement anticoagulant oral doit être instauré au minimum 72 heures avant le retrait du danaparoïde, retrait à réaliser lorsque l'INR (International Normalized Ratio) se situe dans les zones thérapeutiques 2 jours de suite. Le contrôle de l'INR doit être réalisé avant l'injection de danaparoïde le matin, le contrôle de l'INR n'étant pas fiable dans les 5 heures suivant l'injection de danaparoïde.
- Lorsque le danaparoïde est administré à la dose de 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 ou 3 fois par jour, il convient de ramener cette dose à 750 unités par voie sous-cutanée 2 fois par jour et de suivre la procédure préconisée ci-dessus avant de commencer l'anticoagulant oral.
- Lorsque le patient est sous perfusion intraveineuse de danaparoïde, un transfert à la voie sous-cutanée sera d'abord réalisé avant le relais par les anticoagulants oraux (cf supra).

Traitement curatif des manifestations thromboemboliques (chez des patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH) :

Patients atteints d'une TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH :

- poids ⩽ 55 kg : 1250 unités anti-Xa en bolus intraveineux,
- poids > 55 kg et ⩽ 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux,
- poids > 90 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux,

suivi d'une administration en perfusion intraveineuse (pour les modalités de dilution, cf Modalités manipulation/élimination) ou par voie sous-cutanée :

- Schéma IV : perfusion de 400 unités/h pendant 4 heures, puis 300 unités/h pendant les 4 heures suivantes, puis perfusion d'entretien de 150 à 200 unités/h pendant 5 à 7 jours.
  Ce schéma thérapeutique est particulièrement recommandé chez les patients qui présentent un risque élevé d'extension de la thrombose, ainsi que chez les patients pesant plus de 90 kg.
- Schéma SC :
  - 1500 unités anti-Xa 2 fois par jour par voie sous-cutanée pour les patients avec un poids ⩽ 55 kg,
  - 2000 unités anti-Xa 2 fois par jour par voie sous-cutanée pour les patients avec un poids > 55 kg et ⩽ 90 kg,
  - 1750 unités anti-Xa 3 fois par jour par voie sous-cutanée pour les patients avec un poids > 90 kg en cas d'impossibilité à utiliser la voie IV ;

  à administrer pendant 5 à 7 jours.
  La survenue de signes d'intolérance locale par voie sous-cutanée (cf Effets indésirables) fera diviser le volume total à injecter et préférer 2 sites d'injection.

Voir modalités de relais par les anticoagulants (ci-dessous). En cas d'impossibilité (situation exceptionnelle), le traitement par Orgaran sera poursuivi aux doses curatives prescrites initialement.

Surveillance biologique :

Surveillance de la numération plaquettaire : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Mesure de l'activité anti-Xa : en général, la surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH et recevant Orgaran pour le traitement des manifestations thromboemboliques n'est pas nécessaire. Une surveillance peut être envisagée dans certaines situations cliniques, en particulier en cas de surpoids, de cachexie, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique élevé.

- Schéma IV : l'activité plasmatique anti-Xa doit être comprise entre 0,5 et 0,7 unité/ml lorsqu'elle est mesurée 5 à 10 minutes après le bolus ; elle ne doit pas dépasser 1,0 unité/ml pendant la phase d'ajustement et doit être comprise entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant le traitement d'entretien (soit 3 à 5 jours après le début du traitement).
- Schéma SC : l'activité anti-Xa plasmatique, mesurée au 3^e jour de traitement, doit être comprise entre 0,4 et 0,8 unité/ml ; elle sera effectuée à mi-chemin entre 2 injections.

Utilisation en pédiatrie (patient < 17 ans et < 55 kg) :

Bien que l'expérience soit limitée chez ce type de patient, le protocole suivant peut être proposé : 30 unités anti-Xa/kg en bolus intraveineux suivies d'une perfusion de 1,2 à 2,0 unités/kg/heure selon la sévérité de la thrombose.

Surveillance biologique :

A l'état d'équilibre, l'activité anti-Xa plasmatique doit être comprise entre 0,4 et 0,6 unité/ml (0,5 à 0,8 unité/ml pour les doses les plus élevées).

Une surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique est recommandée immédiatement après le bolus intraveineux ainsi qu'à l'état d'équilibre (à partir du 3^e jour).

Relais par les anticoagulants oraux :

Le relais par les anticoagulants oraux est possible après l'administration sous-cutanée ou après administration intraveineuse de danaparoïde. Toutefois, il est recommandé de n'instituer ce traitement que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par le danaparoïde, soit 5 à 7 jours après le début du traitement (quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100 000/mm^3) :

- Le traitement anticoagulant oral doit être instauré au minimum 72 heures avant le retrait du danaparoïde, retrait à réaliser lorsque l'INR (International Normalized Ratio) se situe dans les zones thérapeutiques 2 jours de suite. Le contrôle de l'INR doit être réalisé avant l'injection de danaparoïde le matin, le contrôle de l'INR n'étant pas fiable dans les 5 heures suivant l'injection de danaparoïde.
- Lorsque le patient est sous perfusion IV de danaparoïde, un transfert à la voie SC sera d'abord effectué avant le relais par AVK.
  Lors de ce relais, les patients recevront une posologie SC plus faible pour limiter le risque hémorragique :
  - poids < 55 kg : 750 unités SC 2 fois/j,
  - poids compris entre 55 kg et 90 kg : 1000 unités SC 2 fois/j,
  - poids > 90 kg : 1250 unités SC 2 fois/j.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Affection hémorragique grave, par exemple hémophilie et purpura thrombocytopénique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.
- Accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë.
- Situation hémorragique non contrôlable.
- Insuffisances rénale ou hépatique sévères, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.
- Hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave.
- Ulcère gastroduodénal évolutif, sauf si cet ulcère est la cause de l'intervention chirurgicale.
- Rétinopathie diabétique.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Hypersensibilité au danaparoïde.
- Test d'agrégation plaquettaire in vitro positif en présence de danaparoïde chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou par un anticoagulant apparenté.
- Hypersensibilité aux sulfites.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Ce produit ne doit pas être administré par voie intramusculaire.
- Il contient du sulfite de sodium. L'hypersensibilité aux sulfites peut entraîner un bronchospasme ou un choc anaphylactique, en particulier chez les patients asthmatiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le risque de réactivité croisée in vitro entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine existe (entre 5 % et 10 %).

Afin de limiter ce risque :

- un test d'agrégation plaquettaire avec le danaparoïde devra si possible être pratiqué avant l'instauration du traitement afin de vérifier l'absence de réaction croisée in vitro. Le traitement pourra cependant être entrepris sans attendre le résultat de ce test. Mais il devra être arrêté si le test s'avère positif ;
- l'administration du danaparoïde se fera sous surveillance plaquettaire quotidienne ;
- au vu des éléments cliniques (apparition d'une nouvelle thrombose artérielle ou veineuse, ou extension d'une thrombose préexistante) et/ou biologiques (aggravation de la thrombopénie) faisant suspecter une réactivité croisée, arrêter le traitement si nécessaire ;
- au moindre doute, pratiquer un test de réactivité croisée in vitro.

Le danaparoïde sera utilisé avec précaution chez les patients :

- atteints d'insuffisance rénale ;
- atteints d'insuffisance hépatique modérée associée à des troubles de l'hémostase ;
- présentant des lésions ulcératives du tube digestif ou toute autre affection qui pourrait conduire à une augmentation du risque hémorragique au niveau d'un organe vital ;
- devant subir une chirurgie cardiopulmonaire (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le danaparoïde peut être utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférant avec l'activité plaquettaire (tels que l'aspirine et les AINS) ou aux médicaments à potentialité ulcérogène (tels que les corticostéroïdes), mais la prudence reste nécessaire du fait de l'augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque tératogène ni de passage transplacentaire.

Bien que le danaparoïde ait pu être utilisé avec succès dans un petit nombre de grossesses, les informations disponibles sont encore insuffisantes pour en recommander l'utilisation ; cependant, si aucun traitement antithrombotique de substitution n'est envisageable (par exemple chez les patientes présentant une TIH), il est possible d'utiliser le danaparoïde.

Dans les quelques cas où la présence d'une activité anti-Xa a été recherchée en clinique dans le sang du cordon ombilical, aucun taux significatif n'a été retrouvé.

Aucune donnée concernant l'excrétion du danaparoïde dans le lait maternel n'étant disponible, l'utilisation de ce produit pendant l'allaitement est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une majoration des saignements ou des hématomes peut se produire au niveau du site opératoire. Des ecchymoses, des hématomes ou des douleurs aux points d'injection ont été rapportés, notamment lors de l'utilisation par voie sous-cutanée dans l'indication curative, en raison du volume important injecté.

Des manifestations cutanées et des réactions d'hypersensibilité locale ou générale ont également été décrites.

Lors du traitement par danaparoïde, de rares cas de thrombopénie analogue à celle causée par l'héparine non fractionnée ou par les héparines de bas poids moléculaire ont été observés, mais seulement chez des patients déjà sensibilisés soit à l'héparine non fractionnée, soit aux héparines de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

En cas d'hémorragie grave (autre que celle liée à un problème chirurgical), le traitement par le danaparoïde devra être interrompu et il faudra déterminer s'il est nécessaire de pratiquer une transfusion sanguine ou de recourir à l'administration de plasma frais congelé ou de plaquettes. Si l'hémorragie est incontrôlable, une plasmaphérèse pourra être envisagée.

Bien que la protamine neutralise partiellement l'activité anticoagulante du danaparoïde, le bien-fondé de son utilisation n'est pas établi ; on ne peut donc pas en recommander l'usage.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotique, groupe de l'héparine (B01AB09 : sang et organes hématopoïétiques).

Le danaparoïde sodique est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc et renfermant du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et une faible quantité de sulfate de chondroïtine.

L'efficacité antithrombotique du danaparoïde sodique a été démontrée aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Aux doses thérapeutiques, le danaparoïde sodique a un effet minime sinon nul sur la formation du clou hémostatique et sur les fonctions et l'agrégabilité plaquettaires, et aucun effet significatif sur le temps de saignement. Occasionnellement, après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée de doses élevées, on a pu observer un allongement du temps de saignement.

L'activité anticoagulante du danaparoïde sodique mesurée à l'aide de tests de coagulation comme le temps de prothrombine, le temps de céphaline plus activateur, le temps de céphaline-kaolin et le temps de thrombine, est faible et caractérisée par une courbe dose-réponse très aplatie, même après traitement par des doses relativement élevées.

D'une façon générale, le danaparoïde n'entraîne qu'une faible augmentation du risque hémorragique aux doses thérapeutiques.

L'ultime étape de la coagulation sanguine - la transformation du fibrinogène en fibrine - dépend essentiellement de la génération de thrombine, à laquelle participent dans une large mesure le facteur Xa et la thrombine elle-même.

Le profil anticoagulant du danaparoïde sodique est caractérisé par un rapport d'activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé (supérieur à 20), d'où une inhibition efficace de la formation de thrombine et, par voie de conséquence, de la formation du thrombus. L'activité anti-Xa s'exerce par l'intermédiaire de l'antithrombine III et n'est pas inactivée par les facteurs endogènes de neutralisation de l'héparine. La faible activité antithrombine s'exerce par l'intermédiaire du second cofacteur de l'héparine et de l'antithrombine III. Lors d'expérimentations chez l'animal, il a été montré que la fraction de sulfate d'héparane qui a une faible affinité pour l'antithrombine III et qui est dépourvue in vitro d'effet significatif sur les facteurs de la coagulation Xa et IIa, contribue fortement à l'activité antithrombotique par un mécanisme encore inexpliqué.

Le risque de réactivité croisée du danaparoïde vis-à-vis de l'anticorps héparine-dépendant existe (entre 5 % et 10 %) ; ceci s'explique par l'absence de molécule d'héparine (ou d'un de ses fragments) dans sa composition et par son faible degré de sulfatation, ainsi que par une plus faible densité de charge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de pharmacocinétique ont été conduites à partir de la cinétique d'action anticoagulante du danaparoïde sodique, aucune méthode de dosage chimique spécifique n'étant disponible. Chez l'animal, l'évolution de l'activité anti-Xa reflète directement l'activité antithrombotique du danaparoïde sodique.

La biodisponibilité absolue du danaparoïde sodique après administration sous-cutanée est voisine de 100 %.

Chez l'homme, le temps nécessaire pour atteindre le maximum d'activité anti-Xa au niveau plasmatique est d'environ 4 à 5 heures.

Les demi-vies d'élimination liées à l'activité anti-Xa et à l'effet inhibiteur de la génération de thrombine sont respectivement de 25 h et 7 h environ et sont indépendantes de la dose aussi bien après administration sous-cutanée qu'intraveineuse.

L'état d'équilibre évalué à partir de l'activité anti-Xa au niveau plasmatique est généralement atteint après 4 à 5 jours de traitement. Évalué à partir de l'effet inhibiteur de la génération de thrombine, il est atteint plus rapidement, en 1 à 2 jours.

Le danaparoïde sodique est principalement éliminé par voie rénale et les études effectuées chez l'animal ont montré que le foie n'intervient pas dans son métabolisme. Chez les malades atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'activité anti-Xa peut être prolongée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Après dilution : La solution diluée doit être utilisée immédiatement. Toutefois, la stabilité physicochimique de la solution diluée a été démontrée pendant 12 heures à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le danaparoïde est compatible et peut être ajouté aux solutions pour perfusion suivantes : chlorure de sodium à 0,9 % ou glucose à 5 %.

Les contenants utilisables pour la dilution sont :

- poches de perfusion en chlorure de polyvinyle,
- seringues en polypropylène.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400955985686 (1996, RCP rév 29.03.16).

Mis sur le marché en 1997.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400891839470 (ampoule) : 56,000 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les seules indications :

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

ORMANDYL ® Gé

bicalutamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond, biconvexe, avec l'inscription « BC50 » sur une face ; blanc à blanchâtre) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Bicalutamide (DCI)	50 mg

Excipients : lactose* monohydraté, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K 30, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc Y-1-7000 (dioxyde de titane E 171, hypromellose, macrogol 400).

* Excipient à effet notoire.

Teneur en lactose monohydraté : 60,62 mg/cp.

DC INDICATIONS

- Cancer avancé de la prostate :
  Traitement du cancer avancé de la prostate associé à un traitement par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) ou à une castration chirurgicale (dose quotidienne : 50 mg de bicalutamide).
- Cancer de la prostate localement avancé :
  Ormandyl Gé est indiqué soit en monothérapie, soit en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie chez des patients atteints de cancer de la prostate localement avancé présentant un risque élevé de progression de la maladie (dose quotidienne : 150 mg), cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes de sexe masculin, y compris les personnes âgées :

- Cancer avancé de la prostate :
  1 comprimé (50 mg) une fois par jour au moment ou en dehors des repas.

CTJ : 1,80 à 5,39 €.

La durée du traitement est déterminée par le médecin traitant.

Le traitement par Ormandyl Gé doit être débuté au moins 3 jours avant de commencer le traitement par un analogue de la LHRH, ou en même temps que la castration chirurgicale.

- Cancer de la prostate localement avancé :
  3 comprimés (150 mg) une fois par jour au moment ou en dehors des repas.
  Ormandyl Gé est à prendre sans interruption pendant au moins 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie.
  CTJ : 1,80 à 5,39 €.

Enfants et adolescents :
Ormandyl Gé n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

Insuffisance rénale :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Ormandyl Gé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère. Une accumulation accrue peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé est à prendre avec de l'eau sans être mâché.
L'observance est améliorée si le médicament est pris à la même heure chaque jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Femmes (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Enfants et adolescents.
- Hypersensibilité au bicalutamide ou à l'un des excipients.
- Antécédents de toxicité hépatique associée à la prise de bicalutamide.
- Administration de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride concomitante à la prise de bicalutamide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le bicalutamide est métabolisé dans le foie. Les résultats des recherches laissent penser que l'élimination du bicalutamide est susceptible d'être ralentie chez les patients insuffisants hépatiques sévères et que ce ralentissement pourrait entraîner une augmentation de l'accumulation du bicalutamide. En conséquence, le bicalutamide doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
- De rares atteintes hépatiques sévères ont été observées avec le bicalutamide, dont certaines ont présenté une issue fatale (cf Effets indésirables). Le traitement par bicalutamide doit être arrêté en cas de changements sévères.
- Des tests périodiques de la fonction hépatique sont justifiés pour mettre en évidence d'éventuels changements hépatiques. La majorité des changements est attendue au cours des 6 premiers mois du traitement avec le bicalutamide.
- Chez les patients présentant une progression objective de la maladie avec un taux de PSA élevé, l'arrêt du traitement par le bicalutamide doit être envisagé.
- Étant donné qu'il n'y a pas de données sur l'utilisation du bicalutamide chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le bicalutamide doit être utilisé avec prudence chez ces patients.
- Il est recommandé de pratiquer une surveillance périodique de la fonction cardiaque chez les patients présentant une cardiopathie.
- Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes traités par des agonistes de la LHRH. Ceci peut se traduire par un diabète ou une perte du contrôle de la glycémie chez les patients avec un diabète préexistant. Il convient de surveiller la glycémie chez les patients recevant du bicalutamide en association avec des agonistes de la LHRH.
- Le bicalutamide a montré une activité inhibitrice du cytochrome P450 (CYP 3A4). Une surveillance toute particulière devra être exercée en cas de coadministration du bicalutamide avec les médicaments métabolisés principalement par le CYP 3A4 (cf Contre-indications, Interactions).
- Ce produit contient du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Aucune interaction pharmacologique ou pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre le bicalutamide et les analogues de la LHRH.
- Des études in vitro ont montré que l'énantiomère (R) du bicalutamide est un inhibiteur du CYP 3A4 avec des effets inhibiteurs moindres sur l'activité des CYP 2C9, 2C19 et 2D6.
- Bien que des études in vitro aient indiqué la possibilité que le bicalutamide inhibe le cytochrome 3A4, plusieurs études cliniques montrent que l'échelle de cette inhibition pour la plupart des médicaments métabolisés par le cytochrome P_{450} n'est probablement pas cliniquement significative.
- Néanmoins, pour les médicaments ayant un indice thérapeutique étroit métabolisés dans le foie, l'inhibition du CYP3A4 provoquée par le bicalutamide pourrait ne pas être négligeable. De ce fait, l'utilisation concomitante de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride est contre-indiquée.
- L'administration concomitante au bicalutamide de composés tels que la ciclosporine et les inhibiteurs calciques doit être pratiquée avec prudence. Une diminution du dosage de ces médicaments pourra être nécessaire, en particulier en cas de réaction médicamenteuse excessive ou indésirable. Concernant la ciclosporine, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations plasmatiques et l'état clinique du patient après l'initiation ou l'arrêt du traitement avec le bicalutamide.
- La prudence est de mise lors de l'administration de bicalutamide à des patients prenant des médicaments inhibant les processus d'oxydation dans le foie, par exemple la cimétidine ou le kétoconazole. Cela pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de bicalutamide qui pourrait, en théorie, conduire à une augmentation des effets indésirables.
- Des études in vitro ont montré que le bicalutamide peut déloger la warfarine, anticoagulant à base de coumarine, de son site de liaison protéique. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement le temps de prothrombine si le bicalutamide est débuté chez des patients recevant déjà des anticoagulants à base de coumarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ormandyl est contre-indiqué chez les femmes et ne doit pas être donné aux femmes enceintes ou allaitantes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il faut cependant noter que des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent occasionnellement survenir (cf Effets indésirables). Tout patient ressentant ces effets doit exercer son activité avec prudence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (de ⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (de ⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; non connu (ne pouvant être estimé au vu des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

Classe de système d'organes/ Fréquence	Bicalutamide 150 mg (monothérapie)	Bicalutamide 50 mg (+ analogue de la LHRH)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		Anémie
Fréquent	Anémie	
Affections du système nerveux		
Très fréquent		Sensations vertigineuses
Fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence	Somnolence
Affections vasculaires		
Très fréquent		Bouffées vasomotrices
Fréquent	Bouffées vasomotrices	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent		Douleurs abdominales, constipation, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, flatulences, nausées	Dyspepsie, flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Rash	
Fréquent	Alopécie, hirsutisme/repousse des cheveux, sécheresse cutanée[d], prurit	Alopécie, hirsutisme/repousse des cheveux, rash, sécheresse cutanée, prurit
Affections du rein et des voies urinaires		
Très fréquent		Hématurie
Fréquent	Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein		
Très fréquent	Gynécomastie et tension mammaire[a]	Gynécomastie et tension mammaire[b]
Fréquent	Dysfonction érectile	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Asthénie	Asthénie, œdème
Fréquent	Douleur thoracique, œdème	Douleur thoracique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Diminution de l'appétit	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques		
Fréquent	Baisse de la libido, dépression	Baisse de la libido, dépression
Affections cardiaques		
Fréquent		Infarctus du myocarde (des cas d'issue fatale ont été rapportés)[g], insuffisance cardiaque[g]
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminasémie[c]	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminasémie[c]
Rare	Insuffisance hépatique[f] (des cas d'issue fatale ont été rapportés)	Insuffisance hépatique[f] (des cas d'issue fatale ont été rapportés)
Investigations		
Fréquent	Prise de poids	Prise de poids
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent	Hypersensibilité, angiœdème et urticaire	Hypersensibilité, angiœdème et urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle[e] (des cas d'issue fatale ont été rapportés)	Pneumopathie interstitielle[e] (des cas d'issue fatale ont été rapportés)

a) La majorité des patients recevant du bicalutamide 150 mg en monothérapie présentent une gynécomastie et/ou une tension mammaire douloureuse. Dans les études, ces symptômes ont été considérés comme sévères chez 5 % des patients. La gynécomastie peut ne pas disparaître spontanément après l'arrêt du traitement, en particulier après un traitement prolongé.

b) Ces effets peuvent être réduits par une castration concomitante.

c) Les modifications hépatiques sont rarement sévères et ont été souvent transitoires, en se résolvant ou s'améliorant avec la poursuite du traitement ou après l'arrêt de celui-ci.

d) Du fait des conventions de codage utilisées dans les études menées dans le cancer de la prostate au stade précoce, les événements indésirables de « sécheresse cutanée » ont été codés sous le terme COSTART de « rash ». Aucun descripteur de fréquence séparé ne peut donc être déterminé pour la dose de 150 mg de bicalutamide ; cependant il est supposé que la fréquence est la même qu'avec la dose de 50 mg.

e) Répertoriée comme effet indésirable après l'examen des données de pharmacovigilance. La fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des événements indésirables de pneumopathie interstitielle rapportés pendant la période de traitement randomisé du bras 150 mg des études menées dans le cancer de la prostate à un stade précoce.

f) Répertoriée comme effet indésirable après l'examen des données de pharmacovigilance. La fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des événements indésirables d'insuffisance hépatique rapportés chez les patients recevant du bicalutamide en ouvert dans le bras 150 mg des études menées dans le cancer de la prostate à un stade précoce.

g) Observé dans une étude de pharmacoépidémiologie des agonistes de la LHRH et des antiandrogènes utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque semblait être majoré lorsque le bicalutamide 50 mg était administré en association avec des agonistes de la LHRH, mais aucune augmentation du risque n'a été observée lorsque le bicalutamide 150 mg était utilisé en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

En outre, des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés dans les études cliniques (comme effet indésirable possible du médicament selon l'avis des médecins investigateurs, avec une fréquence > 1 %) pendant le traitement par le bicalutamide en association avec un analogue de la LHRH. Il n'existe pas d'arguments pour une relation de causalité avec le traitement.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.
Le bicalutamide appartenant aux composés anilide, il existe un risque théorique de développement d'une méthémoglobinémie. Une méthémoglobinémie a été observée chez l'animal suite à un surdosage. En conséquence, un patient présentant une intoxication aiguë peut être atteint de cyanose. En l'absence d'antidote, le traitement devra être symptomatique.
En raison de la forte liaison du bicalutamide aux protéines plasmatiques, la dialyse n'est pas appropriée (le bicalutamide n'étant pas retrouvé inchangé dans les urines). Un traitement symptomatique général, incluant une surveillance fréquente des signes vitaux, est indiqué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiandrogène (code ATC : L02BB03 ; L : antinéoplasiques et immunomodulateurs).
Le bicalutamide est un antiandrogène non stéroïdien, spécifique des récepteurs androgéniques, dépourvu de toute autre activité endocrinienne.
Il induit une régression du cancer de la prostate en bloquant l'activité des androgènes au niveau de leurs récepteurs.
Sur le plan clinique, l'arrêt du bicalutamide peut entraîner un syndrome de retrait chez certains patients.
Le bicalutamide 150 mg a été étudié dans le traitement de patients atteints de cancer de la prostate non métastasé, localisé (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localement avancé (T3-T4, tout N, M0 ; T1-T2, N+, M0), d'après une analyse combinée de 3 études en double aveugle, contrôlées contre placebo, chez 8113 patients, dans lesquelles le bicalutamide était administré en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou une radiothérapie (irradiation externe principalement). A 7,4 ans de suivi médian, respectivement 27,4 % et 30,7 % de l'ensemble des patients recevant le bicalutamide et le placebo présentaient une progression objective de la maladie.
Une réduction du risque de progression objective de la maladie a été observée dans la plupart des groupes de patients. Cette réduction était particulièrement manifeste dans les groupes présentant un risque élevé de progression de la maladie. En conséquence, les cliniciens peuvent décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à faible risque de progression de la maladie, en particulier dans le cadre d'un traitement adjuvant faisant suite à une prostatectomie radicale, peut consister à retarder l'hormonothérapie jusqu'à l'apparition de signes de progression de la maladie.
A 7,4 ans de suivi médian, aucune différence n'a été observée en termes de survie globale, avec 22,9 % de mortalité (RR = 0,99 ; IC à 95 % : 0,91 à 1,09). Toutefois, des analyses exploratoires des sous-groupes ont mis en lumière quelques tendances.
Les données relatives à la survie sans progression et à la survie globale chez les patients atteints de cancer localement avancé sont récapitulées dans les tableaux suivants :

Tableau 2 : Survie sans progression dans le cadre d'un cancer localement avancé, présentée par sous-groupe de traitement

Population d'analyse	Événements (%) chez les patients sous bicalutamide	Événements (%) chez les patients sous placebo	Risque relatif (IC à 95 %)
Surveillance attentive	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (de 0,49 à 0,73)
Radiothérapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (de 0,40 à 0,78)
Prostatectomie radicale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (de 0,61 à 0,91)

Tableau 3 : Survie globale dans le cadre d'un cancer localement avancé, présentée par sous-groupe de traitement

Population d'analyse	Événements (%) chez les patients sous bicalutamide	Événements (%) chez les patients sous placebo	Risque relatif (IC à 95 %)
Surveillance attentive	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (de 0,66 à 1,01)
Radiothérapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (de 0,44 à 0,95)
Prostatectomie radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (de 0,85 à 1,39)

Chez les patients atteints de cancer localisé recevant le bicalutamide en monothérapie, aucune différence significative de la survie sans progression n'a été observée. De plus, ces patients présentaient une tendance vers une diminution de la survie comparativement aux patients recevant le placebo (RR = 1,16 ; IC 95 % de 0,99 à 1,37). De ce fait, le profil bénéfice-risque de l'utilisation du bicalutamide est jugé défavorable dans ce groupe de patients.
Le bicalutamide est un racémique dont l'activité antiandrogène appartient presque exclusivement à l'énantiomère (R).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le bicalutamide est bien absorbé, après administration orale. La prise de nourriture n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité.
L'énantiomère (S) est éliminé beaucoup plus rapidement que l'énantiomère (R), dont la demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ une semaine.
Après une administration à long terme du bicalutamide, le pic de concentration plasmatique de l'énantiomère (R) est environ 10 fois supérieur à celle obtenue après une prise unique de 50 mg de bicalutamide.
Une posologie de 50 mg de bicalutamide par jour entraîne une concentration au plateau de l'énantiomère (R) de 9 µg/ml et en raison de sa longue demi-vie, le plateau de concentration est atteint après environ 1 mois de traitement.
Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère (R) ne sont pas modifiés par l'âge, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'élimination plasmatique de l'énantiomère (R) est ralentie.
Le bicalutamide est fortement lié aux protéines plasmatiques (racémique à 96 %, énantiomère (R) > 99 %) et est essentiellement métabolisé par voie hépatique (oxydation et glucuroconjugaison). Ses métabolites sont éliminés par les voies rénale et biliaire en proportions approximativement égales.
Dans une étude clinique, la concentration moyenne de l'énantiomère (R) dans le liquide séminal des hommes recevant le bicalutamide (150 mg/jour) était de 4,9 µg/ml.

La quantité de bicalutamide potentiellement transmise à la partenaire au cours d'un rapport sexuel est faible (environ 0,3 µg/ml). Cette quantité est inférieure au seuil susceptible de provoquer des changements chez la progéniture des animaux de laboratoire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le bicalutamide est un antagoniste des récepteurs aux androgènes chez l'animal d'expérimentation et chez l'homme.

Sa deuxième action pharmacologique majeure est l'induction, dans le foie, des enzymes oxydatives mixtes dépendantes du CYP 450. Chez l'animal, des modifications des organes cibles sont sans conteste en rapport avec ces deux actions pharmacologiques du bicalutamide. Ces modifications consistent notamment en une involution des tissus dépendants des androgènes, des adénomes folliculaires thyroïdiens, des hyperplasies hépatique et à cellules de Leydig et des néoplasies ou cancers, un dérèglement de la différenciation sexuelle des descendants mâles, une atteinte réversible de la fécondité chez les mâles. Cette induction oxydative observée chez l'animal n'a pas été retrouvée chez l'homme. Les études de génotoxicité n'ont révélé aucun potentiel mutagène du bicalutamide. Aucun des effets indésirables observés dans les études chez l'animal n'est significatif dans le traitement de patients atteints de cancer avancé de la prostate.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937853323 (2008, RCP rév 29.03.13).

Prix : 53,92 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % sur la base du TFR : 53,92 € (30 comprimés). Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

OROCAL ®
calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (blanc) *:* Flacon de 60.

COMPOSITION *p cp*

Calcium	500 mg

(sous forme de carbonate : 1,25 g/cp)

Excipients : xylitol, povidone, arôme orange (isomalt, arôme orange, monoglycérides et diglycérides d'acide gras, éthanol à 96 %), stéarate de magnésium, sucralose, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : isomalt.

DC INDICATIONS

- Carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité [cf Contre-indications]).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

Carences calciques en général et traitement d'appoint des ostéoporoses : 1 g à 1,5 g de calcium-élément par jour, soit 2 à 3 comprimés par jour.

Population pédiatrique :

Carences calciques en période de croissance : 1 g de calcium-élément/m^2 de surface corporelle et par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour, en fonction de l'âge.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie avec lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses...).
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance médicale (cf Interactions).
- Ce médicament contient de l'isomalt. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
- En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte, 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, tétracyclines, vitamine D, fluorure de sodium : cf Interactions.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement avec les digitaliques :

L'administration orale de calcium, surtout si elle est associée à la vitamine D, risquant d'augmenter la toxicité des digitaliques, nécessite une stricte surveillance clinique et électrocardiographique.

En cas de traitement par les tétracyclines par voie orale :

Il est recommandé de décaler d'au moins 3 heures la prise de calcium (interférence possible de l'absorption des tétracyclines).

En cas d'association avec la vitamine D à fortes doses :

Un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable en raison du risque d'hypercalcémie.

En cas de traitement à base de fluorure de sodium :

Il est conseillé de prendre le calcium à distance du fluorure de sodium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Une sensation de bouche sèche a été signalée au moment de la prise des comprimés.
- Hypercalciurie en cas de traitement prolongé à fortes doses, exceptionnellement hypercalcémie.
- Risque d'hypophosphatémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation. Chez le nourrisson et l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous les signes.

Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitamine D, réhydratation et, en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation, isolée ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Apport calcique, code ATC : A12AA04.

La concentration importante en calcium de chaque unité de prise facilite l'absorption d'une quantité de calcium suffisante, avec un nombre de prises limité.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcique en fonction du pH.

Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle selon un mécanisme de transfert actif saturable dépendant de la vitamine D.

Le taux d'absorption du calcium sous cette forme est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

Élimination :

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933229160 (1989, RCP rév 10.05.17).

Prix : 5,90 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ARROW GÉNÉRIQUES
26, av Tony-Garnier. 69007 Lyon
Tél : 04 72 72 60 72. Fax : 04 72 72 60 70
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com

OROCAL ® VITAMINE D3 500 mg/400 UI
calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer : Flacons de 60 et de 180.

COMPOSITION *p cp*

Calcium	500 mg
(sous forme de carbonate : 1,25 g/cp)	
Colécalciférol ou vitamine D3	400 UI
(sous forme de concentrat* : 4 mg/cp)	

Excipients : xylitol, povidone, stéarate de magnésium, sucralose, arôme citron granulé (isomalt (E 953), arôme citron, mono et diglycérides d'acides gras).

Excipients à effet notoire : isomalt, saccharose.

* Composition du concentrat de colécalciférol : colécalciférol, DL-α-tocophérol, saccharose, amidon alimentaire modifié, triglycérides à chaîne moyenne, ascorbate de sodium, dioxyde de silicone.

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Voie orale.

La posologie est de 2 comprimés par jour.

Les comprimés sont à sucer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Hypervitaminose D.
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitamino-calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans le cadre d'un traitement à long terme, les taux de calcium sérique doivent faire l'objet d'un suivi et la fonction rénale doit être surveillée au moyen de la créatininémie. Cette surveillance est particulièrement importante chez les patients sous traitement concomitant par glucosides cardiotoniques ou diurétiques thiazidiques (cf Interactions) et chez les patients présentant une tendance élevée à la formation de calculs. En cas d'hypercalcémie ou de signes d'insuffisance de la fonction rénale, la dose devra être réduite ou le traitement interrompu.

En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, fluorure de sodium, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer, estramustine, hormones thyroïdiennes, strontium, zinc, d'orlistat : cf Interactions.

Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.

Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active.

Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique. Il convient de prendre en compte un risque de calcification des tissus mous. La vitamine D sous forme de colécalciférol n'est pas métabolisée normalement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et il conviendra d'utiliser d'autres formes de vitamine D.

L'association carbonate de calcium/colécalciférol doit être prescrite avec prudence chez les patients immobilisés souffrant d'ostéoporose, en raison du risque accru d'hypercalcémie.

Ce médicament contient de l'isomalt. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Cyclines :
  Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
  Il est recommandé de décaler la prise de cycline au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de calcium.
- Digitaliques :
  Risque de troubles du rythme.
  Surveillance clinique et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Bisphosphonates :
  Diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.
  Il est recommandé de décaler la prise de calcium Vitamine D3 d'au moins 3 heures, leur absorption digestive pouvant être réduite.
- Estramustine :
  Diminution de l'absorption digestive de l'estramustine.
  Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels) (voie orale) :
  Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
  Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Hormones thyroïdiennes :
  Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible).
- Strontium :
  Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc :
  Diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium. Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte :

- Diurétiques thiazidiques et apparentés :
  Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium. Le calcium sérique devra faire l'objet d'une surveillance régulière en cas d'usage concomitant de diurétiques thiazidiques.
- Orlistat :
  Diminution de l'absorption de la vitamine D.

Autres associations :

Les corticoïdes systémiques réduisent l'absorption du calcium. En cas d'usage concomitant, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de carbonate de calcium/colécalciférol.

Un traitement simultané impliquant des résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou des laxatifs tels que l'huile de paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D. Un intervalle aussi long que possible est donc recommandé entre les prises.

Si un fluorure de sodium est utilisé en parallèle, cette préparation devra être administrée au moins trois heures avant la prise de carbonate de calcium/colécalciférol à cause du risque éventuel de réduction de l'absorption gastro-intestinale.

L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne doit pas prendre de produits calciques dans les deux heures qui suivent la consommation d'aliments ayant une forte teneur en acide oxalique et en acide phytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D3.

GROSSESSE :

Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :

- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamine D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère.

ALLAITEMENT :

La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel. Cet élément doit être pris en considération lorsque de la vitamine D est administrée à l'enfant.

Le calcium passe légèrement dans le lait maternel, sans provoquer d'effet néfaste chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est peu probable que la préparation ait un effet défavorable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables sont présentées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réaction d'hypersensibilité telle qu'un angiœdème ou un œdème laryngé.

Affections gastro-intestinales :

- Peu fréquent : constipation, flatulences, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, diarrhée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Rare : hypercalciurie et hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, urticaire.

Populations particulières :

Patients présentant une insuffisance rénale :

Risque éventuel d'hyperphosphatémie, de néphrolithiase et de néphrocalcinose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Le surdosage se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : anorexie, soif, nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation, douleurs abdominales, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, douleurs osseuses, calculs rénaux et, dans les cas graves, arythmies cardiaques. Une hypercalcémie extrême peut déboucher sur un coma et la mort.

Traitement :

Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation. Un traitement par les diurétiques thiazidiques, le lithium, la vitamine A ou les glucosides cardiotoniques doit également être interrompu. Il faut procéder à un lavage gastrique chez les patients en perte de conscience. Il faut également procéder, selon le niveau de gravité, à un traitement unique ou combiné, par les diurétiques de l'anse, les bisphosphonates, la calcitonine et les corticoïdes. Les électrolytes sériques, la fonction rénale ainsi que la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas graves, il convient de faire suivre ces interventions d'un ECG et d'un contrôle de la pression veineuse centrale (PVC).

- Un surdosage chronique en vitamine D3 peut provoquer des dommages rénaux irréversibles et des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Apport vitamino D-calcique.

Médicament actif sur le bilan de calcium (A : appareil digestif et métabolisme).

La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.

Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.

L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.

Les besoins chez les personnes âgées sont estimés à 1500 mg/jour de calcium et 500-1000 UI/jour de vitamine D.

La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

Une étude contrôlée, en double aveugle, contre placebo de 18 mois, portant sur 3270 femmes âgées de 84 ± 6 ans vivant dans des centres de soins, a montré une diminution significative des taux plasmatiques de PTH. A 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traitement ont révélé 80 fractures de hanche dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de hanche dans le groupe placebo (p = 0,004). Dans les conditions de cette étude, le traitement de 1387 femmes a empêché 30 fractures de hanche. Après une prolongation jusqu'à 36 mois, les résultats suivants ont été obtenus : 137 fractures de hanche dans le groupe calcium-vitamine D et 178 dans le groupe placebo (p = 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbonate de calcium :

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH.

Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.

Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 pour cent de la dose ingérée.

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D3 :

La vitamine D3 est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation).

La vitamine D3 non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.

Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934428043 (1995, RCP rév 02.05.17) 60 cp.
3400937205801 (2005, RCP rév 02.05.17) 180 cp.

Prix : 5,90 € (flacon de 60 comprimés).
16,72 € (flacon de 180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ARROW GÉNÉRIQUES
26, av Tony-Garnier. 69007 Lyon
Tél : 04 72 72 60 72. Fax ; 04 72 72 60 70
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

OROCAL ® VITAMINE D3 500 mg/200 UI

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer (rond, convexe, pouvant présenter de petites taches ; blanc) : Flacons de 60 et de 180.

COMPOSITION *p cp*

Calcium .... 500 mg
(sous forme de carbonate : 1,25 g/cp)

Colécalciférol (DCI) ou vitamine D3 .... 5 µg (soit 200 UI)
(sous forme de concentrat, forme pulvérulente : 2 mg/cp)

Excipients : Composition du concentrat de colécalciférol : colécalciférol, DL-α-tocophérol, saccharose, amidon de maïs modifié, triglycérides à chaîne moyenne, ascorbate de sodium, silice colloïdale anhydre. *Autres excipients :* sucralose (E955), povidone, xylitol (E967), stéarate de magnésium, arôme orange 052595A (huile essentielle d'orange, isomalt [E953], mono et diglycérides d'acides gras [E471]).

Excipients à effet notoire : isomalt (E953), saccharose.

DC INDICATIONS

- Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques.
- Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose, chez les patients à risque de carence en vitamine D et en calcium.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et personnes âgées :

Thérapie associée en cas d'ostéoporose :
1 comprimé 2 à 3 fois par jour.

Carence en calcium et en vitamine D :
1 comprimé 1 à 3 fois par jour.

Population pédiatrique :

Carence en calcium et en vitamine D (uniquement) :
1 comprimé 1 à 2 fois par jour.

Insuffisance rénale :

Orocal Vitamine D3 ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance rénale grave (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est requis.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés peuvent être sucés ou croqués.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.
- Calculs rénaux (néphrolithiase).
- Hypervitaminose D.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est surtout importante chez les patients âgés en cas de traitement associé à base de digitaliques ou de diurétiques (cf Interactions) et chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'une hypercalcémie ou de signes de trouble de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.

Les comprimés de carbonate de calcium et colécalciférol doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hypercalcémie ou des signes d'altération de la fonction rénale et, dans ce cas, la surveillance du bilan phosphocalcique est nécessaire. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération.

En cas de traitement concomitant par d'autres produits contenant de la vitamine D et/ou des médicaments ou nutriments (tels que le lait) contenant du calcium, il existe un risque d'hypercalcémie et de syndrome du lait et des alcalins entraînant une altération de la fonction rénale. Chez les patients concernés, une surveillance des taux de calcium et de la fonction rénale est nécessaire.

Orocal Vitamine D3 doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D3 en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

Orocal Vitamine D3 doit être utilisé avec prudence chez les patients immobilisés atteints d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.

Orocal Vitamine D3 contenant de l'isomalt (E953) et du saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium ; en raison du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance de la calcémie est donc recommandée en cas d'administration simultanée de diurétiques thiazidiques.
- Le carbonate de calcium peut modifier l'absorption des tétracyclines en cas d'administration simultanée. Pour cette raison, les médicaments contenant des tétracyclines doivent être pris au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de carbonate de calcium.
- L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques en cas d'administration simultanée de calcium et de vitamine D. Les patients devront dès lors être surveillés régulièrement (contrôle de l'ECG et de la calcémie).
- En cas d'administration concomitante d'un bisphosphonate, le médicament doit être pris au moins une heure avant la prise d'Orocal Vitamine D3, l'absorption digestive pouvant être réduite.
- L'efficacité de la lévothyroxine peut être diminuée par la prise concomitante de calcium, en raison de l'absorption réduite de la lévothyroxine. L'administration de calcium et de lévothyroxine doit être espacée d'au moins quatre heures.
- L'absorption d'antibiotiques de la famille des quinolones peut être compromise en cas d'administration concomitante de calcium. Les antibiotiques de la famille des quinolones doivent être pris deux heures avant ou bien six heures après la prise de calcium.
- Les sels de calcium peuvent réduire l'absorption du fer, du zinc ou du ranélate de strontium. Par conséquent, les préparations à base de fer, de zinc ou de ranélate de strontium doivent être administrées en respectant un intervalle d'au moins deux heures avant ou après la prise d'Orocal Vitamine D3.
- Le traitement par orlistat peut réduire l'absorption des vitamines liposolubles (par exemple la vitamine D3).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Orocal Vitamine D3 peut être administré pendant la grossesse, dans le cas d'une carence en calcium et en vitamine D.

Pendant la grossesse, la dose journalière ne doit pas dépasser 2500 mg de calcium et 4000 UI de vitamine D.Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à doses élevées de vitamine D (cf Sécurité préclinique). Chez la femme enceinte, tout surdosage en calcium et en vitamine D doit être évité car l'hypercalcémie permanente a été associée à des effets négatifs sur le développement du fœtus. Il n'y a pas de données indiquant que la vitamine D à dose thérapeutique soit tératogène chez l'homme.

ALLAITEMENT :

Orocal Vitamine D3 peut être administré durant l'allaitement.

Le calcium et la vitamine D3 passent dans le lait maternel. Ceci doit être pris en considération en cas d'administration concomitante de vitamine D chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Orocal Vitamine D3 n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité graves telles qu'angiœdème ou œdème laryngé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypercalcémie et hypercalciurie.
- Très rare : syndrome du lait et des alcalins (besoin impérieux et fréquent d'uriner, céphalées continues, perte d'appétit continue, nausées ou vomissements, fatigue ou faiblesse inhabituelles, hypercalcémie, alcalose et dysfonctionnement rénal). Généralement observé uniquement en cas de surdosage (cf Surdosage).

Affections gastro-intestinales :
- Rare : constipation, dyspepsie, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rare : prurit, rash cutané et urticaire.

Populations particulières :

Patients atteints d'insuffisance rénale : risque potentiel d'hyperphosphatémie, de néphrolithiase et de calcinose rénale. Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage peut entraîner une hypercalcémie et une hypervitaminose D. Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent inclure : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydipsie, polyurie, douleur osseuse, calcinose rénale, calculs rénaux et, dans les cas graves, arythmies cardiaques. Une hypercalcémie extrême peut conduire au coma et à la mort. Des taux calciques élevés de façon constante peuvent entraîner des dommages rénaux irréversibles et une calcification des tissus mous.

Un syndrome du lait et des alcalins peut survenir chez les patients ingérant de grandes quantités de calcium et d'alcalins absorbables.

Traitement de l'hypercalcémie :

Le traitement est essentiellement symptomatique et de soutien. Le traitement par calcium et vitamine D doit être arrêté. Les traitements par diurétiques thiazidiques et digitaliques doivent également être arrêtés (cf Interactions). Lavage gastrique chez les patients atteints de troubles de la conscience. Réhydrater et, suivant la gravité, administrer un traitement isolé ou combiné de diurétiques de l'anse, de bisphosphonates, de calcitonine et de corticostéroïdes. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas graves, surveillance de l'ECG et de la pression veineuse centrale.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Suppléments minéraux, calcium en association avec de la vitamine D et/ou d'autres substances, (code ATC : A12AX).

La vitamine D3 augmente l'absorption intestinale du calcium.

L'administration de calcium et de vitamine D3 inhibe l'augmentation de l'hormone parathyroïdienne (PTH), qui est due à une carence calcique et est responsable de l'augmentation de la résorption osseuse.

Une étude clinique réalisée dans des centres de soins chez des patients présentant une carence en vitamine D a montré que la prise quotidienne de 2 comprimés de calcium 500 mg/vitamine D 400 UI pendant 6 mois normalisait le taux du métabolite 25-hydroxylé de la vitamine D3, et réduisait l'hyperparathyroïdie secondaire et les phosphatases alcalines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Calcium :

Absorption :

La quantité de calcium absorbée par le tractus gastro-intestinal est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

Distribution et biotransformation :

Le calcium est stocké à 99 % dans la structure dure des os et des dents. Le pourcentage restant (1 %) se retrouve dans les liquides intra et extracellulaires. Approximativement 50 % du calcium sanguin total se présente sous forme ionisée physiologiquement active, dont approximativement 10 % complexés aux citrates, phosphates ou autres anions et 40 % restants liés aux protéines, principalement à l'albumine.

Élimination :

Le calcium est éliminé par les fèces, l'urine et la sueur. L'excrétion rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium.

Colécalciférol :

Absorption :

La vitamine D3 est facilement absorbée par l'intestin grêle.

Distribution et métabolisme :

Le colécalciférol et ses métabolites circulent dans le sang, liés à une globuline spécifique. Le colécalciférol est métabolisé dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxycholécalciférol. Il est ensuite métabolisé dans les reins en sa forme active, le 1,25-dihydroxycholécalciférol. Le 1,25-dihydroxycholécalciférol est le métabolite responsable de l'augmentation de l'absorption du calcium. La vitamine D3 qui n'est pas métabolisée est stockée dans les tissus adipeux et musculaires.

Élimination :

La vitamine D3 est excrétée via les fèces et l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Un effet tératogène a été observé dans des études chez l'animal pour des doses beaucoup plus élevées que les doses thérapeutiques humaines.

Il n'y a pas d'autres données pertinentes sur l'évaluation de la sécurité que celles reprises dans les autres rubriques du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Flacon de 60 comprimés : 3 ans.
- Flacon de 180 comprimés : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936960602 (2005, RCP rév 31.05.17) 60 cp.
3400937388412 (2005, RCP rév 31.05.17) 180 cp.

Prix : 5,90 € (flacon de 60 comprimés).
16,72 € (flacon de 180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ARROW GÉNÉRIQUES
26, av Tony-Garnier. 69007 Lyon
Tél : 04 72 72 60 72. Fax ; 04 72 72 60 70
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

OROKEN ®

céfixime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable nourrisson à 40 mg/5 ml : Flacon de 40 ml de suspension reconstituée (soit 8 unités de prise pour 10 kg) avec pipette graduée en kg.
Poudre pour suspension buvable enfant à 100 mg/5 ml : Flacon de 40 ml de suspension reconstituée (soit 8 unités de prise pour 25 kg) avec pipette graduée en kg.
Comprimé pelliculé à 200 mg : Boîte de 8, sous plaquette.

COMPOSITION

Poudre pour suspension buvable :	*p 5 ml*
Céfixime trihydraté	
exprimé en céfixime anhydre	40 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : gomme xanthane, rouge cochenille A (E124), arôme de fraise en poudre (citrate d'éthyle, propylèneglycol, butyrate d'éthyle, hexène-3 al-1 ; acide propionique, cinnamate de méthyle, acide citrique, maltol, vanilline, acide méthylbutyrique, caproate d'éthyle, gamma décalactone, gomme arabique), benzoate de sodium, silice colloïdale anhydre, saccharose.
Excipients à effet notoire : rouge cochenille A (E124), saccharose (1,56 g par prise de 40 mg ; 1,51 g par prise de 100 mg).

Comprimé :	*p cp*
Céfixime trihydraté	
exprimé en céfixime anhydre	200 mg

Excipients : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* hypromellose*, macrogol 6000*, dioxyde de titane*.
* Ou sous forme d'Opadry OY-S-38906 blanc.

DC INDICATIONS

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
Poudre pour suspension buvable :
Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 6 mois, aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale, et notamment :
- infections bronchiques et pulmonaires ;
- otites moyennes aiguës, notamment récidivantes ;
- pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours ;
- infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères.

Comprimé :
Elles sont réservées à l'adulte et sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :
- surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques ;
- pneumopathie d'allure bactérienne ;
- sinusites et otites aiguës ;
- pyélonéphrites aiguës sans uropathie ;
- infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites ;
- urétrite gonococcique masculine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Enfant au-dessus de 6 mois :
La posologie d'Oroken chez l'enfant (au-dessus de 6 mois) est de 8 mg/kg/jour en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, soit 4 mg/kg et par prise.
Présentations préconisées en fonction de l'âge :
- nourrisson de 6 à 30 mois : poudre pour suspension buvable à 40 mg/5 ml ;
- enfant de 30 mois à 12 ans : poudre pour suspension buvable à 100 mg/5 ml ;
- enfant au-dessus de 12 ans et adulte : comprimé à 200 mg.

Adulte et enfant de plus de 12 ans :
La présentation d'Oroken 200 mg, comprimé est préconisée chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte.
La posologie d'Oroken est de 400 mg/jour, en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, d'un comprimé dosé à 200 mg.
Dans les urétrites gonococciques, l'efficacité est obtenue avec une prise unique de deux comprimés à 200 mg.
Chez le sujet âgé :
Lorsque la fonction rénale est normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le sujet âgé.
Chez l'insuffisant rénal :
Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/min, il n'est pas utile de modifier la posologie. Pour des valeurs inférieures, y compris chez les patients hémodialysés, la posologie de céfixime ne devra pas dépasser 4 mg/kg/jour (suspension buvable) ou 200 mg/jour (comprimé), en une administration.
Chez l'insuffisant hépatique :
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Poudre pour suspension buvable :
La suspension buvable est à reconstituer par addition d'eau jusqu'au trait de jauge pour l'obtention d'un volume total de 40 ml et à agiter avant emploi.

La dose par prise est indiquée en fonction du poids de l'enfant sur le piston de la pipette graduée en kg. Elle se lit donc directement sur les graduations de la pipette. Ainsi, le point indiqué correspond à la dose pour une prise.
Deux prises par jour sont nécessaires.
Par exemple, la graduation 10 kg correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 10 kg, et ce, deux fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue au céfixime ou à un antibiotique du groupe des céphalosporines, ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
  - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible ;
  - les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie), observées avec ces deux types de substances, peuvent être graves et parfois fatales.
- Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudomembraneuse ont été signalés avec presque tous les produits antibactériens, y compris avec le céfixime, avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou après l'administration de céfixime. L'arrêt du traitement par céfixime et l'administration d'un traitement spécifique contre Clostridium difficile doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
- Des réactions cutanées sévères telles que syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ou des réactions cutanées bulleuses (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées chez des patients traités par céfixime (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent, le céfixime doit être immédiatement arrêté.
- Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines (effet de classe). La réapparition d'une anémie hémolytique après réintroduction d'une céphalosporine chez un patient ayant un antécédent d'anémie hémolytique sous céphalosporine, y compris céfixime, a également été décrite. Si un patient développe une anémie sous céfixime, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la céfixime arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie (cf Effets indésirables).
- Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.
- Excipients à effet notoire :
  - La poudre pour suspension buvable contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).
  - La poudre pour suspension buvable contient un agent colorant azoïque (4R, rouge cochenille) et peut provoquer des réactions allergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les patients allergiques à d'autres bêtalactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Chez l'enfant de moins de 6 mois, à ce jour, en l'absence d'études spécifiques, il est recommandé de ne pas utiliser le céfixime.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :
Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée au cours des essais cliniques.
En pharmacocinétique, il a été montré que l'association de 1 g de probénécide au céfixime entraînait une diminution de 25 % de la clairance totale du produit.
Chez l'homme, l'association d'un antiacide ne diminue pas l'absorption du céfixime.
Interactions avec les examens de laboratoire :
- Réactions faussement positives lors de la recherche de cétones dans les urines (par méthode au nitroprussiate).
- Réactions faussement positives lors de la recherche d'une glycosurie (employer de préférence les méthodes de dosage utilisant la glucose-oxydase).
- Une fausse positivation du test de Coombs a été décrite au cours de traitement par les céphalosporines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques.
Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.
Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Poudre pour suspension buvable enfant à 100 mg/5 ml et comprimé à 200 mg :
En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du céfixime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.
En effet, bien que les données cliniques soient insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.
ALLAITEMENT :
Poudre pour suspension buvable enfant à 100 mg/5 ml et comprimé à 200 mg :
Il n'y a pas de données sur le passage dans le lait maternel du céfixime. Cependant, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.
Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En cas de survenue d'effets indésirables tel qu'une encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage), le patient ne doit pas conduire ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Hyperéosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.
- Très rares cas d'anémie hémolytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Douleurs abdominales, diarrhées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), nausées, vomissements, dyspepsie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fièvre.

Infections et infestations :
- Colites pseudomembraneuses.

Affections du système immunitaire :
- Éruption cutanée, prurit, rares cas de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire ou angiœdème.

Investigations :
- Élévation modérée et transitoire des transaminases ASAT et ALAT et des phosphatases alcalines.
- Faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Affections du système nerveux :
- Céphalées, vertiges.
- Fréquence inconnue : des cas de convulsion ont été rapportés avec les céphalosporines incluant le céfixime.

Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.
Affections du rein et des voies urinaires :
- Insuffisance rénale aiguë par néphrite interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rares cas d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.
En cas d'ingestion de quantités importantes de céfixime, un traitement symptomatique sera initié. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permet pas d'éliminer le céfixime du plasma.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Le céfixime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines dites de 3e génération.
Comme les autres céphalosporines, le mécanisme d'action du céfixime repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.
Le céfixime présente une activité bactéricide in vitro vis-à-vis de nombreux germes à Gram + ou à Gram –.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae* (30 - 70 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli* (5 - 15 %), *Haemophilus influenzae, Klebsiella* (0 - 20 %), *Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia.*
- Anaérobies : *Fusobacterium* (10 - 20 %), *Prevotella* (30 - 70 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae*, entérocoques, *Listeria, Staphylococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Citrobacter freundii, Pseudomonas, Serratia.*
- Anaérobies : sauf *Prevotella* et *Fusobacterium.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études pharmacocinétiques ont démontré la bioéquivalence des formes comprimé et granulés.
Chez l'adulte :
Absorption :
- Après administration par voie orale, en prise unique de 200 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) sont, en moyenne, de 3 microgrammes/ml et sont atteintes (T_{max}) en 3 à 4 heures environ.
- Après administration d'une dose de 400 mg, les concentrations sériques maximales sont plus élevées (3,4 à 5 microgrammes/ml) mais de façon non proportionnelle à l'augmentation des doses.
- Après administrations répétées pendant 15 jours de doses de 400 mg/jour en une ou deux administrations, les concentrations sériques et la biodisponibilité ne sont pas modifiées, traduisant ainsi l'absence d'accumulation du principe actif.
- La biodisponibilité du céfixime est d'environ 50 % à la dose de 200 mg. Elle n'est pas modifiée par la prise de repas. Le temps d'apparition des concentrations sériques maximales est toutefois retardé d'environ une heure.

Distribution :
- Le volume apparent de distribution est de l'ordre de 15 litres. Chez l'animal, le céfixime diffuse dans la grande majorité des tissus étudiés, à l'exception du cerveau.
  Chez l'homme, après des prises de 200 mg à 12 heures d'intervalle, les concentrations pulmonaires, 4 et 8 heures après la dernière prise, sont de l'ordre de 1 microgramme/g de tissu, ces concentrations étant supérieures aux CMI 90 % des germes sensibles responsables des infections pulmonaires.

Élimination :
- L'élimination du céfixime se caractérise par une demi-vie (T ½) comprise entre 3 et 4 heures (moyenne : 3,3 heures). Le produit est éliminé par voie rénale sous forme inchangée (16 à 20 % de la dose ingérée), l'élimination extra-rénale est essentiellement biliaire (25 %).
- Aucun métabolite, sérique ou urinaire, n'a pu être mis en évidence chez l'animal comme chez l'homme.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations sériques maximales rend nécessaire une réduction de la posologie quotidienne de 400 à 200 mg par jour.
- Chez l'insuffisant hépatique, l'élimination est ralentie (T ½ = 6,4 heures), mais il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
- La fixation aux protéines sériques est de l'ordre de 70 % et se fait principalement sur l'albumine, indépendamment de la concentration (aux doses thérapeutiques).

Chez l'enfant :
- Les concentrations sériques obtenues après administration, en prise unique, de 4 mg/kg de céfixime (granulés) varient de 1,7 à 2,5 microgrammes/ml.
- Cinq heures après une prise de 4 mg/kg de céfixime, les concentrations dans les amygdales non fibreuses sont en moyenne de 0,6 à 0,8 microgramme/g pour une concentration sérique concomitante de 1,24 ± 0,94 microgramme/ml.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du céfixime sont très légèrement modifiées chez le sujet âgé. La faible augmentation des concentrations sériques maximales, de la biodisponibilité et la faible diminution de la quantité excrétée (15 à 25 %) n'imposent aucune réduction de posologie dans cette population.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Poudres pour suspension buvable :

Après reconstitution de la suspension : après première ouverture, la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 10 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933589950 (1993, RCP rév 02.10.17) 40 mg/5 ml.
3400933589899 (1993, RCP rév 02.10.17) 100 mg/5 ml.
3400933131135 (1988, RCP rév 02.10.17) cp.

Prix : 5,23 € (poudre à 40 mg/5 ml).
9,14 € (poudre à 100 mg/5 ml).
7,99 € (8 comprimés à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

OROMONE ®

estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (rond, biconvexe, de couleur blanche, gravé « 379 » sur une face) *et à 2 mg* (rond, biconvexe, de couleur rouge brique, gravé « 379 » sur une face) : Boîtes de 28, sous plaquette.

COMPOSITION *p cp*

Estradiol	1 mg
ou	2 mg

(sous forme hémihydratée : 1,03 mg/cp 1 mg ; 2,06 mg/cp 2 mg)

Excipients (communs) : lactose monohydraté, hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage : cp 1 mg :* Opadry Y-1-7000 blanc (hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol 400) ; *cp 2 mg :* Opadry OY-6957 rose (hypromellose, talc, dioxyde de titane E 171, macrogol 400, oxyde de fer rouge E 172, oxyde de fer noir E 172, oxyde de fer jaune E 172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (119,1 mg/cp 1 mg ; 118,2 mg/cp 2 mg).

DC INDICATIONS

- Comprimés à 1 mg et à 2 mg :
  Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
- Comprimé à 2 mg :
  Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

POSOLOGIE :

La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée.

Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Oromone, comprimé pelliculé, peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- cyclique (discontinu), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 3 à 8 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître ;
- continu, sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Oromone, comprimé pelliculé.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- si Oromone, comprimé pelliculé, est administré de façon cyclique (discontinue), le progestatif sera administré durant au moins 12 à 14 jours par cycle de 28 jours. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle ;
- si Oromone, comprimé pelliculé, est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois.

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Si un comprimé a été oublié, il doit être pris dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il est recommandé de continuer avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié.

L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de « spottings » et de saignements.

Oromone peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Population pédiatrique :

L'utilisation d'Oromone dans la population pédiatrique n'est pas pertinente.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femmes ayant un utérus, sans traitement progestatif associé.
- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Thrombophilie connue (exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison d'un risque absolu faible chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfices/risques peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (cf paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Oromone, comprimé pelliculé, en particulier :

- Leiomyome (fibrome utérin), ou endométriose.
- Facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous).
- Facteurs de risque de tumeur estrogénodépendante, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique).
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire.
- Lithiase biliaire.
- Migraines ou céphalées sévères.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous).
- Épilepsie.
- Asthme.
- Otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalées de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

- Chez les femmes ayant un utérus, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée (cf Effets indésirables). Le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement.
- Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou l'utilisation d'un traitement continu combiné estroprogestatif peut prévenir l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls.
- La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estradiol par voie orale, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée.
- La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.
- Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein :

D'une façon générale, les résultats des études suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives et probablement aussi par des estrogènes seuls. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS.

Pour les associations estroprogestatives :

- Une étude randomisée *versus* placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) », et des études épidémiologiques ont montré de façon cohérente une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient significative après environ 3 ans (cf Effets indésirables).

Pour les estrogènes seuls :

- L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls. Les études observationnelles ont rapporté pour la plupart une faible augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein qui est substantiellement plus faible que celui rapporté chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Accidents thromboemboliques veineux :

- Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
- Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
- Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être appliquées chez les femmes ayant subi une chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suivant une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficits en antithrombine, en protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne prenant un traitement combiné estrogène-progestatif ou estrogènes seuls.

Pour les associations estroprogestatives :

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors de l'utilisation d'un traitement combiné estrogène + progestatif. Le risque absolu de maladie coronarienne étant fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation d'estrogènes + progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Ce risque augmentera avec l'âge.

Pour les estrogènes seuls :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Les traitements combinés estroprogestatifs et estrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral qui peut être multiplié par 1,5. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base de l'AVC est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées.
  Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
  D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'y a pas d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efficacité des estrogènes peut être diminuée :

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, A5, A7, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes par la voie du cytochrome P450 3A4.

Cliniquement, l'augmentation du métabolisme des estrogènes peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Les estrogènes peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments :

Les estrogènes par eux même peuvent inhiber les enzymes CYP450 métabolisant les médicaments via une inhibition compétitive. Ceci doit être particulièrement pris en considération pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite, tels que :

- tacrolimus et ciclosporine A (CYP450 3A4, 3A3) ;
- fentanyl (CYP450 3A4) ;
- théophylline (CYP450 1A2).

Cliniquement, cela peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des substances affectées pouvant aller jusqu'à des taux toxiques. Par conséquent, une surveillance accrue des taux plasmatiques de ces médicaments pendant une période prolongée pourrait être nécessaire et une diminution de la posologie du tacrolimus, du fentanyl, de la ciclosporine A et de la théophylline peut être nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Oromone, comprimé pelliculé, impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT :

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves associés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif sont également mentionnés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables qui ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, selon le système classe organe MedDRA. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Système classe organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Rare	Migraine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Augmentation du poids, diminution du poids
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Saignements utérins/vaginaux incluant des spottings
Peu fréquent	Tension/douleur mammaire
Rare	Hypertrophie mammaire, dysménorrhée, perte vaginale, syndrome prémenstruel
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Érythème noueux, urticaire
Rare	Hirsutisme, acné
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Crampe musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème
Rare	Fatigue
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Humeur dépressive
Rare	Anxiété, diminution de la libido, augmentation de la libido
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale
Peu fréquent	Dyspepsie
Rare	Flatulence, vomissement

Autres effets indésirables rapportés lors de l'administration d'un traitement à base d'estradiol. La fréquence des effets indésirables n'est pas connue si elle n'est pas indiquée.

Infections et infestations :
- Candidose vaginale.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) :
- Cancer du sein (cf section « a. Cancer du sein »).
- Tumeurs estrogénodépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre (cf section « b. Risque de cancer de l'endomètre »), cancer des ovaires (cf section « c. Risque de cancer ovarien »).
- Augmentation de la taille d'un leiomyome.

Affections du système immunitaire :
- Lupus érythémateux disséminé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Modification du métabolisme des glucides.
- Hypertriglycéridémie.

Affections psychiatriques :
- Dépression.

Affections du système nerveux :
- Probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), chorée, aggravation d'une épilepsie.

Affections oculaires :
- Accentuation de la courbure de la cornée.

Affections cardiaques :
- Infarctus du myocarde (cf section « e. Risque de maladie coronarienne »).

Affections vasculaires :
- Accident vasculaire cérébral (cf section « f. Risque d'accident vasculaire cérébral »).
- Maladie thromboembolique artérielle. Pour des informations complémentaires, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Maladie thromboembolique veineuse (cf section « d. Risque de maladie thromboembolique veineuse ») (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire). Pour des informations complémentaires, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Affections gastro-intestinales :
- Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante).
- Reflux gastro-œsophagien.

Affections hépatobiliaires :
- Altération de la fonction hépatique, parfois avec ictère, asthénie ou malaise, et douleurs abdominales.
- Trouble de la vésicule biliaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Angiœdème.
- Érythème polymorphe, purpura vasculaire.
- Chloasma ou mélasme pouvant persister à l'arrêt du traitement.
- Réactions allergiques cutanées.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Incontinence urinaire.
- Symptômes de type cystite.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Métrorragie, modification de l'érosion cervicale.
- Maladie fibrokystique du sein.

Affections congénitales, familiales et génétiques :
- Aggravation d'une porphyrie.

Investigations :
- Augmentation des hormones thyroïdiennes totales.

a. Cancer du sein :

Il a été rapporté un risque 2 fois plus élevé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes prenant un traitement combiné estroprogestatif pendant plus de 5 ans.

Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque est considérablement inférieur à celui observé chez les utilisatrices des associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés :

Étude Million Women Study (MWS) - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS pendant une période de 5 ans[a]	Risque relatif[1] et intervalle de confiance (IC 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
		Pour les estrogènes seuls	
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
		Pour les associations estroprogestatives	
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

(1) Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais il peut augmenter avec la durée d'utilisation.

Note : L'incidence des cancers du sein étant différente dans les pays de l'EU, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera aussi proportionnellement.

a) Données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Étude américaine Women's Health Initiative Study (WHI) - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS pendant une période de 5 ans (IC 95 %)
		Pour les estrogènes conjugués équins (CEE) seuls	
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	−4 (−6 - 0)[b]
		*Pour les associations estroprogestatives CEE + MPA **	
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* Quand l'analyse était limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 années de traitement ; après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

b) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

b. Risque de cancer de l'endomètre :

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D'après les études épidémiologiques, le risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires de diagnostics chez 1000 femmes entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée.

L'association d'un progestatif à l'estrogène pendant au moins 12 jours par cycle prévient l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

c. Risque de cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

d. Risque de maladie thromboembolique veineuse :

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI - Risque supplémentaire de maladie thromboembolique après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
Pour les estrogènes seuls par voie orale[c]			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (−3 - 10)
Pour les associations estroprogestatives par voie orale			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

c) Étude chez les femmes non hystérectomisées.

e. Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combinés estroprogestatifs de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

f. Risque d'accident vasculaire cérébral :

L'utilisation d'estrogènes seuls et des traitements combinés estroprogestatifs est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique qui peut être multiplié par 1,5. Le risque d'accident hémorragique n'est pas modifié pendant l'utilisation de THS.

Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou l'ancienneté de la ménopause. Toutefois, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral[d] après 5 ans d'utilisation

Age (année)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo, pendant une période de 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

d) Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les études de toxicité aiguë n'ont pas montré de risque d'effets indésirables graves en cas de prise accidentelle d'un multiple de la dose thérapeutique journalière.

Des nausées, des vomissements, une somnolence, des sensations vertigineuses et des saignements intercurrents peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes, code ATC : G03CA03.

Mécanisme d'action :

Le principe actif, le 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Efficacité et sécurité clinique :

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique et profil des saignements : le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
  Il a été montré que les bouffées de chaleur étaient significativement réduites après 4 semaines de traitement par 1 mg et 2 mg de 17 β-estradiol.
- Prévention de l'ostéoporose (Oromone 2 mg) :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse.
  L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif, principalement chez des femmes en bonne santé, diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo sur une durée de 2 ans conduite sur des femmes ménopausées, un effet favorable sur la densité minérale osseuse apparaît avec les différentes doses de 17 β-estradiol micronisé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'estradiol, estra-1,3,5(10)-triene-3, 17β-diol, est identique à l'estradiol ovarien humain. Après administration orale, l'estradiol micronisé est rapidement absorbé avec un Tmax de 4 à 6 heures. L'estradiol est en grande partie métabolisé après administration orale entraînant une biodisponibilité absolue d'environ 6 % ou moins. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone, qui sont les estrogènes circulants les plus abondants chez la femme ménopausée. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Les données pharmacocinétiques de ces trois substances (i.e. estradiol, estrone et sulfate d'estrone) après administration orale d'estradiol micronisé ont été obtenues au cours d'études chez les femmes ménopausées en bonne santé.

Absorption :

L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules. L'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Le tableau ci-après mentionne la moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) après administration d'une dose unique. Les données sont présentées sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

Pour 1 mg d'estradiol micronisé

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S
C_{max} (pg/ml)	48 (17)	349 (129)	C_{max} (ng/ml)	10,5 (5,6)
C_{min} (pg/ml)	20,8 (11,7)	146 (75)	C_{min} (ng/ml)	2,510 (1,985)
C_{moy} (pg/ml)	31,8 (15,3)	231 (106)	C_{moy} (ng/ml)	5,280 (3,282)
ASC_{0-24} (pg.h/ml)	751 (331)	5487 (2476)	ASC_{0-24} (ng.h/ml)	129,0 (77,8)

Pour 2 mg d'estradiol micronisé

Paramètres	E2	E1	Paramètres	E1S*
C_{max} (pg/ml)	89 (16)	591 (178)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	35,0 (13,4)	208 (102)	C_{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C_{moy} (pg/ml)	62,9 (15,6)	392 (142)	C_{moy} (ng/ml)	13,1 (9,4)
ASC_{0-24} (pg.h/ml)	1486 (374)	9275 (3389)	ASC_{0-24} (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

* E1S : les données sont obtenues à partir de la forme orale dosée à 2 mg d'estradiol + 20 mg de dydrogestérone (aucun effet cliniquement pertinent de la dydrogestérone sur la pharmacocinétique de l'estradiol n'a été rapporté).

Distribution :

Les estrogènes sont retrouvés sous forme libre ou liés. Environ 98-99 % des doses d'estradiol se lient aux protéines plasmatiques, dont environ 30-52 % à l'albumine et environ 46-69 % à la SHBG (sex-hormone binding globulin).

Biotransformation :

Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.

Élimination :

Les principaux composés retrouvés dans l'urine sont les glucuronides de l'estrone et de l'estradiol. La demi-vie d'élimination de l'estradiol et de ses principaux métabolites est comprise entre 10 et 16 heures. Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition moyenne de l'estradiol (i.e. ASC_{0-24} et C_{moy}) à l'état d'équilibre après une dose journalière par voie orale de 2 mg d'estradiol micronisé est environ 2 fois plus importante que celle après une dose journalière d'1 mg d'estradiol micronisé. En tenant compte de la demi-vie d'élimination de l'estradiol micronisé, on peut estimer que les concentrations d'estradiol à l'état d'équilibre sont atteintes en approximativement une semaine après une administration journalière par voie orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pertinentes pour les médecins dans la population cible qui sont complémentaires à celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935116758 (1999, RCP rév 23.06.17) 1 mg.
3400934243677 (1992, RCP rév 15.06.17) 2 mg.

Prix : 1,61 € (28 comprimés à 1 mg).
1,61 € (28 comprimés à 2 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

OROPERIDYS voie orale

dompéridone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Nausées et vomissements

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

OSAFLEXAN®

glucosamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (cristalline, blanche) *pour solution buvable à 1178 mg :* Sachets-dose, boîte de 30.

COMPOSITION

p sachet-dose

Glucosamine (DCI) .... 1178 mg
(sous forme de mélange de chlorhydrate de glucosamine et de sulfate de sodium anhydre : 1884 mg/sachet-dose, équivalant à 1500 mg de sulfate de glucosamine)

Excipients : aspartam (E951), sorbitol (E420), acide citrique anhydre, macrogol 4000.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951) (2,5 mg/sachet), sodium (151 mg/sachet), sorbitol (E420) (2028,5 mg/sachet).

DC INDICATIONS

Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 sachet-dose par jour.

La poudre doit être préalablement dissoute dans un verre d'eau (250 ml) avant d'être bue.

La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement à la glucosamine doit être reconsidérée.

Osaflexan doit être pris pendant les repas.

Informations supplémentaires concernant les populations spéciales :

Population pédiatrique :

Enfant et adolescent :

L'utilisation d'Osaflexan est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à sa tolérance et son efficacité.

Personnes âgées :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées mais, d'après l'expérience clinique, aucun ajustement de la dose n'est requis lors du traitement de patients âgés en bonne santé.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée, car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Patients allergiques aux crustacés, car la substance active est extraite de ceux-ci.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un médecin doit être consulté pour écarter la présence d'une lésion articulaire pour laquelle il convient d'envisager un autre traitement.

Chez les patients présentant une intolérance au glucose, il est recommandé de contrôler les niveaux de glucose sanguin et, si nécessaire, les besoins en insuline avant le début du traitement et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Chez les patients présentant des facteurs de risque connus de maladie cardiovasculaire, le contrôle des lipides sanguins est recommandé, une hypercholestérolémie ayant été observée chez certains patients traités à la glucosamine.

Des symptômes d'asthme exacerbés, apparus après l'initiation du traitement à la glucosamine, ont été rapportés (les symptômes ont disparu après la cessation du traitement à la glucosamine). Les patients asthmatiques commençant un traitement à la glucosamine doivent donc être conscients du risque d'une aggravation des symptômes.

Osaflexan contient de l'aspartam, source de phénylalanine, qui peut être dangereuse chez les personnes atteintes de phénylcétonurie.

Osaflexan contient du sorbitol. Les patients atteints d'une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) doivent s'abstenir de prendre ce médicament.

Un sachet-dose contient 6,6 mmol (151 mg) de sodium, ce qui doit être pris en compte chez les patients soumis à un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée. Toutefois, les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de la glucosamine sulfate suggèrent un faible risque d'interaction. De plus, le sulfate de glucosamine n'inhibe ni n'induit aucune des principales enzymes CYP450 humaines.

Le sulfate de glucosamine n'entre pas en concurrence lors des mécanismes d'absorption et, après l'absorption, il ne se lie pas aux protéines plasmatiques, alors que son métabolite devient une substance endogène intégrée dans des protéoglycanes ou dégradée indépendamment du système des cytochromes, ce qui n'augmente probablement pas les interactions médicamenteuses.

Des cas de potentialisation de l'effet des anticoagulants de type coumarinique (par exemple la warfarine) en cas d'administration concomitante de glucosamine ont été rapportés. Les patients traités aux anticoagulants à base de coumarine doivent donc être étroitement surveillés lorsqu'ils commencent ou terminent un traitement à base de glucosamine.

La prise concomitante de glucosamine peut augmenter l'absorption et la concentration sérique des tétracyclines, mais l'importance clinique de cette interaction semble limitée.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peuvent être administrés conjointement avec le sulfate de glucosamine.

En raison de l'insuffisance des données sur les éventuelles interactions médicamenteuses avec la glucosamine, il convient en règle générale d'être vigilant quant à une perturbation de la réponse aux médicaments pris concomitamment ou à une concentration anormale de ceux-ci.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité.

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ne montrent pas de toxicité sur la reproduction. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la glucosamine chez la femme enceinte. Osaflexan ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la glucosamine dans le lait humain. Osflexan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La glucosamine n'est pas connue pour avoir des effets sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. En cas de vertiges ou de somnolence, il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par la glucosamine sont les nausées, les douleurs abdominales, les troubles de la digestion, la constipation et la diarrhée. Des cas de céphalées, de fatigue, d'éruption cutanée, de prurit et de bouffées vasomotrices ont été rapportés. Les effets indésirables rapportés sont généralement légers et transitoires.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Réactions allergiques (hypersensibilité)
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence inconnue	Diabètes mal contrôlés
Affections du système nerveux central	
Fréquent	Céphalée, fatigue, somnolence
Fréquence inconnue	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence inconnue	Asthme/Aggravation de l'asthme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, indigestion, diarrhées, constipation, flatulence
Fréquence inconnue	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Erythème, éruption cutanée, prurit, bouffée vasomotrice
Fréquence inconnue	Angio-œdème, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence inconnue	Œdème, œdème périphérique
Affections hépatobiliaires	
Fréquence inconnue	Augmentation des enzymes hépatiques et jaunisse
Investigations	
Fréquence inconnue	Fluctuation de l'INR

Des cas sporadiques et spontanés d'hypercholestérolémie ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage accidentel ou volontaire en glucosamine peuvent comprendre des céphalées, des vertiges, une désorientation, des arthralgies, des nausées, des vomissements, des cas de diarrhée ou de constipation.

En cas de surdosage, le traitement par la glucosamine doit être interrompu et les mesures habituelles doivent être mises en œuvre selon les besoins.

Population pédiatrique :

Un cas de surdosage a été rapporté chez une fillette de 12 ans qui avait pris, par voie orale, 28 g de chlorhydrate de glucosamine. Elle a présenté des arthralgies, des vomissements et une désorientation, dont elle a totalement récupéré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, Code ATC : M01AX05.

Mécanisme d'action :

Le sulfate de glucosamine est une substance endogène. L'administration de glucosamine chez l'animal peut augmenter la synthèse des protéoglycanes dans le cartilage et ainsi inhiber la dégradation du cartilage. Des études à long terme ont montré que la glucosamine peut avoir un effet positif sur le métabolisme du cartilage. Toutefois, le mécanisme d'action de la glucosamine chez l'homme n'est pas connu.

Des études cliniques ont montré que le soulagement de la douleur est attendu après quelques semaines de traitement avec la glucosamine.

Efficacité et sécurité clinique :

Le sulfate de glucosamine a démontré une bonne tolérance dans les traitements à long terme et à court terme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de glucosamine radiomarquée au carbone 14, la radioactivité est rapidement et presque complètement (environ 90 %) absorbée systématiquement chez les volontaires sains. La biodisponibilité absolue de la glucosamine chez l'homme après administration orale de sulfate de glucosamine est de 44 % à cause du premier passage hépatique.

Après administration orale quotidienne répétée et à jeun de 1500 mg de sulfate de glucosamine chez les volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales à l'équilibre (C_{max}) sont en moyenne à 1602 ± 426 ng/ml entre 1,5 - 4 h (médiane : 3 h ; t_{max}). A l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps était de 14564 ± 4138 ng·h/ml.

On ne sait pas si les repas influencent significativement la biodisponibilité.

Les cinétiques de la glucosamine sont linéaires après des administrations quotidiennes répétées dans un intervalle de dose de 750 – 1500 mg, avec une déviation de la linéarité à la dose de 3000 mg qui est due à une biodisponibilité réduite.

Aucune différence n'a été constatée entre les hommes et les femmes sur l'absorption et la biodisponibilité. Les cinétiques de la glucosamine sont similaires entre les volontaires sains et les patients avec une arthrose du genou.

Distribution :

Le volume de distribution est d'environ 5 L. La glucosamine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

Le profil métabolique de la glucosamine n'a pas été étudié car il s'agit d'une substance endogène utilisée comme élément constitutif de la biosynthèse des composants du cartilage articulaire. La glucosamine est principalement métabolisée selon la voie des hexosamines et indépendamment du système d'enzyme cytochrome.

Le sulfate de glucosamine cristallin n'agit ni en inhibiteur ni en activateur des isoenzymes humains CYP450, y compris les CYP 3A4, 1A2, 2E1, 2C9 et 2D6 même lorsqu'il a été testé à des concentrations de glucosamine 300 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maximales obtenues chez l'homme après une administration de doses thérapeutiques de sulfate de glucosamine cristalline. Aucune inhibition métabolique cliniquement significative et/ou induction d'interaction n'est attendu entre le sulfate de glucosamine cristallin et les médicaments administrés conjointement et qui sont des substrats des isoformes de CYP450.

Élimination :

Chez l'homme, la demi-vie d'élimination finale de la glucosamine est estimée à 15h. Après administration orale chez l'homme de glucosamine radiomarquée au C-14, l'excrétion urinaire de la radioactivité était de 10 ± 9 % de la dose alors que l'excrétion fécale était de 11.3 ± 0.1 %. L'excrétion urinaire moyenne de la forme inchangée de glucosamine était d'environ 1 % de la dose administrée, ce qui laisse supposer que les reins et le foie ne contribuent pas de façon significative à l'élimination de la glucosamine et/ou de ses métabolites et/ou de ses produits de dégradation.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

Les cinétiques de la glucosamine n'ont pas été étudiées chez les insuffisants rénaux ou hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration).

Enfants et adolescents :

Les cinétiques de la glucosamine n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.

Sujets âgés :
Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés. Cependant dans les études d'efficacité et de sécurité, des patients âgés ont été principalement inclus. Aucun ajustement de dose n'est recommandé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de toxicité de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de carcinogénicité ne sont pas disponibles.
Des études in vitro et in vivo chez des animaux, ont montré que l'injection intraveineuse de glucosamine à des concentrations suprapharmacologiques réduit la sécrétion d'insuline, probablement par l'inhibition de la glucokinase dans les cellules bêta et stimule la résistance dans les tissus périphériques. La pertinence chez l'homme est peu concluante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939701820 (2009, RCP rév 20.07.17).
Non remb Séc soc.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

OSCILLOCOCCINUM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granules (blancs) : Boîtes de 1, de 6 et de 30 récipients unidose (1 dose = 1 g de granules).

COMPOSITION *p 1 g*

Extrait fluide peptoné de foie et de cœur d'*Anas barbariae* dynamisé à la 200° K .... 0,01 ml
Excipients : saccharose, lactose.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des états grippaux : fièvre, frissons, maux de tête, courbatures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le plus tôt possible, dès l'apparition des premiers symptômes de l'état grippal, prendre une dose 3 fois par jour, pendant 1 à 3 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie sublinguale.
Chez l'adulte : faire fondre le contenu entier d'une dose sous la langue ou dans un peu d'eau.
Chez l'enfant : avant 6 ans, dissoudre les granules dans un peu d'eau en raison du risque de fausse route.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contenus dans ce médicament mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

OSCILLOCOCCINUM ne peut se substituer à la vaccination contre la grippe saisonnière.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte-tenu de la hauteur de dilution, et malgré l'absence de données expérimentales et cliniques suffisantes, OSCILLOCOCCINUM peut être pris pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de son composant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930763926 (2016) 1 dose.
3400932811007 (2016) 6 doses.
3400941662003 (2016) 30 doses.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

OSLIF BREEZHALER voie respiratoire

indacatérol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

OSMOTAN G voie parentérale

glucose monohydrate, potassium chlorure, sodium chlorure

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

OSSÉANS D3 ®

calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer ou à croquer (blanc) : Tubes de 20, boîtes de 3 et de 9.

COMPOSITION *p cp*

Calcium .... 500 mg
(sous forme de carbonate Destab 90S : 1,38 g/cp)
Colécalciférol (vitamine D_3) .... 400 UI
(sous forme de concentrat pulvérulent : 4 mg/cp)
Excipients : amidon de maïs, alphatocophérol, graisses alimentaires, gélatine, saccharose, sorbitol, stéarate de magnésium, aspartam, arôme citron (huile essentielle de citron, citral, acide ascorbique, maltodextrine, saccharose).

DC INDICATIONS

- Correction des carences vitaminocalciques chez les sujets âgés.
- Apport vitaminocalcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
La posologie quotidienne est de 2 comprimés par jour, soit 1 comprimé matin et soir, à sucer ou à croquer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement vitaminocalcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilité.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).
- Intolérance au fructose (en raison de la présence de sorbitol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h).
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer : cf Interactions.
- Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie.
- Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active.
  Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
- Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux, avec surveillance du bilan phosphocalcique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires.
- Bisphosphonates : il est conseillé de respecter un délai minimum de 2 heures avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates).
- Cyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins 2 heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des cyclines).
- Sels de fer par voie orale : il est recommandé de prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium (diminution de l'absorption digestive des sels de fer).
- Diurétiques thiazidiques : une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3.
Pendant la grossesse, le surdosage en colécalciférol doit être évité :
- des surdosages en vitamine D pendant la gestation ont eu des effets tératogènes chez l'animal ;
- chez la femme enceinte, les surdosages en vitamines D doivent être évités car l'hypercalcémie permanente peut entraîner chez l'enfant un retard physique et mental, une sténose aortique supravalvulaire ou une rétinopathie. Cependant, plusieurs enfants sont nés sans malformation après administration de très fortes doses de vitamine D_3 pour une hypoparathyroïdie chez la mère ;
- la vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée.
- Hypercalciurie et, exceptionnellement, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose.
- Prurit, rash cutané et urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage aigu se traduit par une hypercalciurie et une hypercalcémie dont les symptômes sont les suivants : nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.
Un surdosage chronique en vitamine D_3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie.
Traitement : Arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.

PP PHARMACODYNAMIE

Apport vitamino D-calcique (médicament actif sur le bilan de calcium ; A : appareil digestif et métabolisme).
La vitamine D corrige l'insuffisance d'apport en vitamine D.
Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde.
L'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire.
Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium élément et 500 à 1000 UI/jour de vitamine D.
La vitamine D et le calcium corrigent l'hyperparathyroïdie sénile secondaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbonate de calcium :
En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium en fonction du pH.
Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.
Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.
Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.
Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.
Vitamine D_3 :
La vitamine D_3 est absorbée dans l'intestin et transportée par liaisons protéiques dans le sang jusqu'au foie (première hydroxylation) et au rein (deuxième hydroxylation).
La vitamine D_3 non hydroxylée est stockée dans les compartiments de réserve tels que les tissus adipeux et musculaires.
Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Elle est éliminée dans les fèces et les urines.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935156150 (1999, RCP rév 21.05.13) 60 cp (3 tubes de 20).
3400938751536 (1999, RCP rév 21.05.13) 180 cp (9 tubes de 20).
Prix : 5,90 € (60 comprimés).
14,73 € (180 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire SCIENCEX
9, rue Nicolas-Charlet. 75015 Paris
Tél : 01 40 65 95 99

OSSOPAN ® 600 mg

complexe osséine-hydroxyapatite

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg (jaune, biconvexe) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Extrait d'os total (complexe osséine-hydroxyapatite anhydre) exprimé en matière sèche .... 0,6 g
(soit 321 mg d'hydroxyapatite correspondant en calcium à 129 mg ou 3,24 mmol/cp)
Excipients : Noyau : amidon de pomme de terre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000, oxyde de fer jaune, talc.

DC INDICATIONS

Ossopan est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.
- Carence calciques, notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de reprise de la mobilité).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Adulte :
8 comprimés par jour soit 1 g de calcium-élément par jour et 480 mg de phosphore-élément par jour.
Enfant de plus de 6 ans :
4 à 8 comprimés par jour soit 500 mg à 1 g de calcium-élément par jour et 240 mg à 480 mg de phosphore-élément par jour .
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et patients sous hémodialyse.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires.
- Immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être administré qu'à la reprise de la mobilité.
- Enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Liées au calcium :
L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie.
En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte et 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.
Chez les patients avec antécédents de néphrolithiase calcique, il est recommandé de :
- respecter les mesures diététiques préventives classiques (eau, sels, protéines animales..) ;
- limiter la quantité de calcium apportée par Ossopan à 500 mg/jour ;
- adapter l'apport en calcium de l'alimentation afin de ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 1,5 g de calcium ;
- éviter l'association avec la Vitamine D.

Liées au phosphore :
Pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée, une surveillance de la phosphorémie est recommandée.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :
+ Diurétiques thiazidiques :
Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Cyclines :
Diminution de l'absorption digestive des cyclines.
Prendre Ossopan à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
+ Digitaliques :
Risque de troubles du rythme.
Surveillance clinique, et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
+ Biphosphonates :
Risque de diminution de l'absorption digestive des biphosphonates.
Prendre Ossopan à distance des biphosphonates (plus de 2 heures, si possible).

+ Médicaments contenant du Fer et/ou du Zinc :
Risque de diminution de l'absorption intestinale des médicaments à base de fer et de zinc en raison de formation de chélates. Prendre Ossopan à distance des médicaments à base de fer et de zinc (plus de 2 heures, si possible).
+ Quinolones :
Risque de diminution de l'absorption intestinale des quinolones.
Prendre Ossopan à distance des quinolones (plus de 2 heures, si possible).
+ Glucocorticoïdes :
Risque de diminution de l'absorption intestinale du calcium. Prendre Ossopan à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures, si possible).
+ Strontium :
Risque de diminution de l'absorption intestinale du strontium. Prendre Ossopan à distance du strontium (plus de 2 heures, si possible).
+ Hormones thyroïdiennes :
Risque de réduction de l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes. Prendre Ossopan à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
+ Estramucine :
Risque de diminution de l'absorption digestive de l'estramucine, quand l'administration est concomitante avec des médicaments à base de calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né du complexe d'osséine hydroxyapatite.
Les données issues d'un grand nombre de femmes enceintes exposées aux sels de calcium n'indiquent aucun effet délétère sur le déroulement de la grossesse, la santé du fœtus ou du nouveau-né.
Les études effectuées chez l'animal recevant le complexe d'osséine hydroxyapatite n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Ossopan peut être utilisé pendant la grossesse si cliniquement nécessaire.
ALLAITEMENT :
L'excrétion du complexe d'osséine hydroxyapatite dans le lait n'a pas été évaluée chez l'animal. Des études de supplémentation ont montré que la sécrétion de calcium dans le lait maternel n'est pas modifiée par l'augmentation de l'apport calcique pendant l'allaitement, même chez les femmes ayant un faible apport en calcium.
Le complexe d'osséine hydroxyapatite, en particulier le calcium, est potentiellement excrété dans le lait maternel chez la femme, mais à la dose thérapeutique d'Ossopan, aucun effet délétère n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.
Ossopan peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les études effectuées chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des mâles et des femelles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés selon la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypercalciurie, hypercalcémie (en cas de traitement prolongé à fortes doses).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, constipation, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : prurit, urticaire, rash.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage avec Ossopan est peu probable.
Les symptômes et traitements décrits sont ceux rencontrés avec les sels de calcium. (Surdosage : 2000 mg/jour de calcium).
Symptômes :
Les symptômes cliniques sont pour la plupart reliés à l'hypercalcémie et sont non spécifiques, tels que : soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissement, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation, perte d'appétit, arythmie, faiblesse, néphrocalcinose, néphrolithiase, changement de l'état mental ou mal aux os.
Traitement :
La supplémentation en calcium doit être interrompue et dépend de la sévérité des symptômes cliniques et biologiques, le management standard comprend la réhydratation avec correction des anomalies électrolytiques du plasma. Si nécessaire, un traitement pharmacologique comprenant des diurétiques et/ou corticostéroïdes et/ou biphosphonates et/ou calcitonine est initié. Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse peut être requise chez certains patients.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Calcium/Élément minéral, A : appareil digestif et métabolisme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études cliniques utilisant du calcium comme marqueur (Ca^{47}) montrent une absorption intestinale du médicament. Le complexe d'osséine hydroxyapatite est dissous lentement, permettant une absorption continue le long du tractus gastro-intestinal, y compris une absorption plus distale du calcium. En conséquence, l'administration de ce médicament n'entraîne pas de pics d'hypercalcémie comme observés avec les sels de calcium.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie après administration répétée, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risques spécifiques pour la santé humaine en relation avec l'administration du complexe d'osséine hydroxyapatite.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932395231 (1997, RCP rév 06.06.17).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

OSTEOCAL voie buccale
calcium

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Eléments minéraux

OSTEOCAL D3 voie buccale
calcium, colécalciférol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Vitamines

OSTEPAM voie parentérale
acide pamidronique sel disodique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Traitements associés
• Rhumatologie / Maladie de Paget

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

OTEZLA®
aprémilast

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 10 mg (losange ; d'une longueur de 8 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face ; rose) + *comprimé pelliculé à 20 mg* (losange ; d'une longueur de 10 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 20 » sur l'autre face ; marron) + *comprimé pelliculé à 30 mg* (losange ; d'une longueur de 12 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 30 » sur l'autre face ; beige) : Étui pliable d'initiation du traitement contenant 4 comprimés de 10 mg + 4 comprimés de 20 mg + 19 comprimés de 30 mg.
Comprimé pelliculé à 30 mg : Boîtes de 56.

COMPOSITION *p cp*
Aprémilast .... 10 mg
ou 20 mg
ou 30 mg
Excipients (communs) : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. Pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane E171, macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge E172, oxyde de fer jaune E172 (cp à 20 mg et cp à 30 mg), oxyde de fer noir E172 (cp à 30 mg).
Excipient à effet notoire : lactose, sous forme de lactose monohydraté (57 mg/cp à 10 mg ; 114 mg/cp à 20 mg ; 171 mg/cp à 30 mg).

DC INDICATIONS

Rhumatisme psoriasique :
Otezla, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur (cf Pharmacodynamie).
Psoriasis :
Otezla est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Otezla doit être initié par des spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique.
POSOLOGIE :
La dose recommandée d'aprémilast est de 30 mg deux fois par jour par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, sans conditions de prise alimentaire. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le tableau 1. Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial.
Tableau 1. Schéma d'initiation du traitement

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du Jour 6	
Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Si un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et la prochaine dose doit être prise au moment habituel.
Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après 24 semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement. Il n'existe pas d'expérience clinique au-delà de 52 semaines (cf Pharmacodynamie).
Populations particulières
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Patients atteints d'insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min estimée par l'équation de Cockroft-Gault). Pour le schéma d'initiation du traitement dans ce groupe, il est recommandé de prendre la dose d'aprémilast en utilisant le schéma posologique du matin seulement présenté dans le tableau 1 et d'omettre les doses du soir (cf Pharmacocinétique).
Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
Affections psychiatriques :
L'aprémilast est associé à une augmentation du risque d'affections psychiatriques telles que l'insomnie et la dépression. Depuis la commercialisation, la survenue d'idées et de comportements suicidaires, y compris de suicides, a été observée chez des patients présentant, ou non, des antécédents de dépression (cf Effets indésirables). Au cours des études cliniques contrôlées, aucune différence liée à ce type d'événements n'a été observée entre le placebo et l'aprémilast et aucun cas de suicide n'a été rapporté. Les risques et bénéfices quant à l'instauration ou la poursuite du traitement par l'aprémilast doivent être attentivement évalués si les patients présentent des symptômes psychiatriques, ou des antécédents d'affections psychiatriques, ou s'ils sont traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles de causer des événements psychiatriques. Les patients et soignants doivent être avertis du fait qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires ou de tout changement de comportement ou d'humeur. Si les patients présentent de nouveaux symptômes psychiatriques, ou que des symptômes existants s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou une tentative de suicide sont identifiées, il est recommandé d'arrêter le traitement par l'aprémilast.
Insuffisance rénale sévère :
La dose d'Otezla doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Patients présentant une insuffisance pondérale :
Le poids doit être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients présentant une insuffisance pondérale lors de l'initiation du traitement. En cas de perte de poids inexpliquée et cliniquement significative, le patient doit être examiné par un praticien et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), diminue l'exposition systémique à l'aprémilast, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de l'aprémilast. Par conséquent, l'association d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) et d'aprémilast n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'aprémilast et de doses répétées de rifampicine a entraîné une diminution d'environ 72 % et 43 % respectivement de l'aire sous la courbe [concentration *versus* temps] (ASC) et de la concentration sérique maximale (C_{max}). L'exposition à l'aprémilast est diminuée en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine), ce qui peut entraîner une réponse clinique inférieure.
Dans les études cliniques, l'aprémilast a été administré en association avec un traitement topique (incluant corticoïdes, shampooing au goudron et préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu) et une photothérapie UVB.
Il n'a pas été observé d'interaction cliniquement significative entre le kétoconazole et l'aprémilast. L'aprémilast peut être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 tel que le kétoconazole.
Il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique entre l'aprémilast et le méthotrexate chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. L'aprémilast peut être administré en association avec le méthotrexate.
Il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique entre l'aprémilast et les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. L'aprémilast peut être administré de façon concomitante avec des contraceptifs oraux.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Toute grossesse doit être exclue avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement.
GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'aprémilast chez la femme enceinte.
L'aprémilast est contre-indiqué pendant la grossesse. Les effets de l'aprémilast sur la gestation étaient des pertes embryo-fœtales chez la souris et le singe et une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification chez la souris à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme. Ces effets n'ont pas été observés chez les animaux à une exposition représentant 1,3 fois l'exposition clinique (cf Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
L'aprémilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes (cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si l'aprémilast ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu ; par conséquent, l'aprémilast ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez la souris, il n'a pas été observé d'effets délétères sur la fertilité à des niveaux d'exposition représentant 3 fois l'exposition clinique chez les mâles et équivalents à l'exposition clinique chez les femelles. Pour les données précliniques concernant la fertilité, cf Sécurité préclinique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'aprémilast n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase III ont été des affections gastro-intestinales (GI), incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Ces effets indésirables GI ont été généralement de sévérité légère à modérée, 0,3 % des cas de diarrhée et 0,3 % des cas de nausées étant décrits comme sévères. En général, ces effets indésirables sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement et se sont résolus en quatre semaines. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), céphalées (7,9 %) et

céphalées de tension (7,2 %). Dans l'ensemble, les effets indésirables ont été en majorité jugés comme étant de sévérité légère ou modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement au cours des 16 premières semaines ont été la diarrhée (1,7 %) et les nausées (1,5 %). L'incidence globale des effets indésirables graves a été faible et n'a pas montré d'atteinte de systèmes d'organes spécifiques.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées peu fréquemment dans les études cliniques de l'aprémilast (cf Contre-indications).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par l'aprémilast sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données du programme de développement clinique de l'aprémilast. Les fréquences des effets indésirables sont celles rapportées dans les groupes traités par l'aprémilast dans les quatre études de phase III menées dans le rhumatisme psoriasique (n = 1 945) ou dans les deux études de phase III menées dans le psoriasis (le tableau 2 présente la fréquence la plus élevée observée dans chaque regroupement de données). Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, <1/1 000).

Tableau 2. Synthèse des effets indésirables rapportés lors du traitement du rhumatisme psoriasique (RP) et/ou du psoriasis (PSOR)

Classe de système d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations :	
Fréquent	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite*
Affections du système immunitaire :	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Appétit diminué*
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Insomnie, dépression
Peu fréquent	Idées et comportements suicidaires(1)
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Migraine*, céphalées de tension*, céphalées*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Diarrhée*, nausées*
Fréquent	Vomissements*, dyspepsie, selles fréquentes, douleur abdominale haute*, reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent	Dorsalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue
Investigations :	
Peu fréquent	Perte de poids

* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave.

Description de certains effets indésirables

(1) Dans les études cliniques et depuis la commercialisation, des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés ; des cas de suicide ont été signalés après la commercialisation. Les patients et soignants doivent être avertis qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Perte de poids :

Le poids des patients a été mesuré de façon systématique dans les études cliniques. La perte de poids moyenne observée chez les patients traités par l'aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'aprémilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par l'aprémilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids.

Se reporter à la mise en garde supplémentaire à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les patients présentant une insuffisance pondérale au début du traitement.

Populations particulières

Sujets âgés :

Globalement, il n'a pas été observé dans les études cliniques de différences du profil de tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus et les adultes plus jeunes, âgés de moins de 65 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Le profil de tolérance de l'aprémilast n'a pas été évalué chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis avec une insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Dans les études cliniques menées dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, le profil de sécurité a été comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Le profil de tolérance de l'aprémilast n'a pas été évalué dans les études cliniques chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis avec une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'aprémilast a été étudié chez des volontaires sains ayant reçu une dose quotidienne totale maximale de 100 mg (50 mg deux fois par jour) administrée pendant 4,5 jours sans signe de toxicités dose-limitantes. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la survenue de signes et symptômes d'effets indésirables et d'initier un traitement symptomatique approprié. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et d'appoint est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA32).

Mécanisme d'action

L'aprémilast est une petite molécule prise par voie orale, inhibiteur de la phosphodiestérase 4 (PDE4), qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiestérase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPc, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF-α, de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, l'aprémilast a modulé significativement, mais n'a pas inhibé totalement, la libération d'IL-1α, d'IL-6, d'IL-8, de MCP-1, de MIP-1β, de MMP-3 et de TNF-α, dans le plasma. Après 40 semaines de traitement par l'aprémilast, il a été observé une diminution des taux plasmatiques d'IL-17 et d'IL-23 et une augmentation de l'IL-10. Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de psoriasis, l'aprémilast a diminué l'acanthose des lésions cutanées, l'infiltration de cellules inflammatoires et l'expression de gènes pro-inflammatoires, dont ceux codant pour la synthase de l'oxyde nitrique inductible (iNOS), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8.

L'aprémilast administré à des doses allant jusqu'à 50 mg deux fois par jour n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT chez des volontaires sains.

Données des études cliniques

Rhumatisme psoriasique :

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) menées selon la même méthodologie chez des patients adultes atteints de RP actif (⩾ 3 articulations gonflées et ⩾ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement de fond antérieur par une petite molécule ou un agent biologique (DMARDs). Au total, 1 493 patients ont été randomisés et ont reçu soit le placebo, l'aprémilast 20 mg ou l'aprémilast 30 mg par voie orale deux fois par jour.

Les patients inclus dans ces études avaient un diagnostic de RP depuis au moins 6 mois. Une lésion cutanée de psoriasis répondant aux critères (d'au moins 2 cm de diamètre) était également exigée dans l'étude PALACE 3. L'aprémilast était administré en monothérapie (34,8 %) ou en association avec des traitements de fond par petites molécules à doses stables (65,2 %). Les patients ont reçu l'aprémilast en association avec un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate (MTX, ⩽ 25 mg/semaine, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ, ⩽ 2 g/jour, 9,0 %) et léflunomide (LEF ; ⩽ 20 mg/jour, 7,4 %). L'administration concomitante de traitements de fond biologiques, dont les anti-TNF, n'était pas autorisée. Des patients présentant chaque sous-type de RP, dont une polyarthrite symétrique (62,0 %), une oligoarthrite asymétrique (26,9 %), une arthrite interphalangienne distale (IPD) (6,2 %), une arthrite mutilante (2,7 %) et une spondylite prédominante (2,1 %) ont été inclus dans les trois études. Des patients présentant une enthésopathie préexistante (63 %) ou une dactylite préexistante (42 %) ont été inclus. Au total, 76,4 % des patients avaient reçu préalablement uniquement un traitement de fond par petites molécules et 22,4 % par des agents biologiques, dont 7,8 % qui étaient en échec d'un traitement de fond antérieur par un agent biologique. L'ancienneté médiane du RP était de 5 ans. Conformément au plan de l'étude, les patients qui ne présentaient pas une amélioration d'au moins 20 % des nombres d'articulations douloureuses et gonflées à la semaine 16 étaient considérés comme non-répondeurs. Les patients du groupe placebo qui étaient considérés comme non-répondeurs ont été re-randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir en aveugle l'aprémilast 20 mg deux fois par jour ou 30 mg deux fois par jour. À la semaine 24, tous les patients qui étaient toujours sous placebo ont permuté pour recevoir l'aprémilast 20 mg ou 30 mg deux fois par jour. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR (*American College of Rheumatology*) 20 à la semaine 16.

Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a induit des améliorations significatives des signes et symptômes du RP, évalués selon les critères de réponse ACR 20 à la semaine 16. Les pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 (réponses dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) à la semaine 16 et les données combinées des trois études pour l'aprémilast 30 mg deux fois par semaine sont présentés dans le tableau 3. Les réponses ACR 20/50/70 étaient maintenues à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, les taux de réponses ACR 20/50/70 ont été maintenus jusqu'à la semaine 52 dans les études PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 et combinées (Figure 1).

Tableau 3. Pourcentages de patients présentant des réponses ACR à la semaine 16 dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées

PALACE 1		**PALACE 2**		**PALACE 3**		**ÉTUDES COMBINÉES**	
Placebo ± DMARD	Aprémilast 30 mg 2 x j ± DMARD	Placebo ± DMARD	Aprémilast 30 mg 2 x j ± DMARD	Placebo ± DMARD	Aprémilast 30 mg 2 x j ± DMARD	Placebo ± DMARD	Aprémilast 30 mg 2 x j ± DMARD
N(a) = 168	N(a) = 168	N(a) = 159	N(a) = 162	N(a) = 169	N(a) = 167	N(a) = 496	N(a) = 497
ACR 20(a)							
Semaine 16							
19,0 %	38,1 % **	18,9 %	32,1 % *	18,3 %	40,7 % **	18,8 %	37,0 % **
ACR 50							
Semaine 16							
6,0 %	16,1 % *	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 % **
ACR 70							
Semaine 16							
1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

* $p \leqslant 0,01$ pour l'aprémilast *versus* placebo.
** $p \leqslant 0,001$ pour l'aprémilast *versus* placebo.
a) N : nombre de patients randomisés et traités.

Figure 1 : Pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 jusqu'à la semaine 52 dans l'analyse combinée des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 (NRI*)

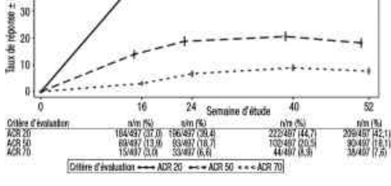

* NRI : imputation des non-répondeurs. Les patients sortis prématurément de l'étude avant le temps d'évaluation et ceux qui n'avaient pas de données suffisantes pour une détermination définitive du statut de réponse au temps d'évaluation sont comptabilisés comme non-répondeurs.

Chez les 497 patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 52. Chez ces patients, les taux de réponses ACR 20/50/70 à la semaine 52 ont été respectivement de 57 %, 25 % et 11 %.

Les réponses observées dans le groupe traité par l'aprémilast ont été comparables chez les patients recevant ou non des traitements de fond concomitants, dont le MTX.

Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 16 a été plus élevé chez les patients traités par l'aprémilast qui avaient reçu antérieurement des traitements de fond ou des biothérapies aprémilast que les patients recevant le placebo.

Des réponses ACR similaires ont été observées chez les patients atteints de différents sous-types de RP, dont l'arthrite IPD. Le nombre de patients présentant les sous-types d'arthrite mutilante et de spondylite prédominante était trop faible pour permettre une évaluation significative.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, les améliorations du score de l'échelle d'activité de la maladie DAS28 calculé en utilisant la valeur de la protéine C réactive (DAS28-CRP) et du pourcentage de patients obtenant une réponse selon les critères d'évaluation de la réponse dans le rhumatisme psoriasique (PsARC) modifiés ont été plus élevées dans le groupe aprémilast que dans le groupe placebo à la semaine 16 (valeur *p* nominale ⩽ 0,0004, valeur *p* ⩽ 0,0017 respectivement). Ces améliorations étaient maintenues à la semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, le score DAS28-CRP et la réponse PsARC ont été maintenus jusqu'à la semaine 52.

Aux semaines 16 et 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (par exemple nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylites et enthésites) et des manifestations cutanées du psoriasis ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Par rapport au placebo, des améliorations statistiquement significatives de la fonction physique, évaluées par la variation du score de l'indice d'activité fonctionnelle HAQ par rapport au score initial, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées. L'amélioration des scores HAQ était maintenue à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, la variation du score HAQ à la semaine 52 par rapport au score initial a été de -0,333 dans le groupe aprémilast 30 mg deux fois par jour dans une analyse combinée de la phase en ouvert des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, il a été observé aux semaines 16 et 24 des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé, mesurées par les variations par rapport aux valeurs initiales du score du domaine Fonction physique (FP) du questionnaire de santé en 36 items version 2 (*Short Form Health Survey* - SF-36v2) et du score du questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques-fatigue (*Chronic Illness Therapy* - Fatigue - FACIT-fatigue) chez les patients traités par l'aprémilast par rapport à ceux recevant le placebo. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast, attribué par randomisation initiale au début de l'étude, l'amélioration de la fonction physique et du score FACIT-fatigue a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

Psoriasis :

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) menées chez un total de 1 257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec ⩾ 10 % de surface corporelle (SC) atteinte, qui avaient un score d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*) ⩾ 12, un score d'évaluation globale par le médecin (sPGA - *static Physician Global Assessment*) ⩾ 3 (psoriasis modéré ou sévère) et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Ces études ont été menées selon la même méthodologie jusqu'à la semaine 32. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée *versus* placebo) puis, pendant les semaines 16 à 32, tous les patients ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (phase d'entretien). Pendant la phase randomisée de sevrage du traitement (semaines 32 à 52), les patients randomisés initialement au traitement par l'aprémilast ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) (étude ESTEEM 1) ou d'au moins 50 % (PASI 50) (étude ESTEEM 2) ont été re-randomisés en semaine 32 pour recevoir le placebo ou l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo et ayant perdu la réponse PASI 75 (ESTEEM 1) ou qui avaient perdu l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 par rapport au score initial (ESTEEM 2) ont été retraités par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui n'avaient pas obtenu la réponse PASI spécifiée à la semaine 32 ou qui avaient été randomisés initialement pour recevoir le placebo ont poursuivi le traitement par l'aprémilast jusqu'à la semaine 52. L'utilisation de dermocorticoïdes d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aine, de shampooing au goudron et/ou de préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu était autorisée pendant toutes les études. De plus, à la semaine 32, les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 dans l'étude ESTEEM 1 ou de réponse PASI 50 dans l'étude ESTEEM 2 pouvaient utiliser des traitements topiques du psoriasis et/ou recevoir une photothérapie en plus du traitement par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour.

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 à la semaine 16. Le principal critère secondaire

était le pourcentage de patients obtenant un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16.
Le score PASI initial moyen était de 19,07 (médiane 16,80) et les pourcentages de patients ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) lors de l'inclusion étaient respectivement de 70,0 % et 29,8 %, avec une SC atteinte moyenne de 25,19 % (médiane 21,0 %) lors de l'inclusion. Environ 30 % des patients avaient reçu antérieurement une photothérapie et 54 % un traitement systémique conventionnel et/ou une biothérapie pour le traitement du psoriasis (en incluant les échecs de traitement), 37 % des patients ayant reçu antérieurement un traitement systémique conventionnel et 30 % une biothérapie. Environ un tiers des patients n'avaient pas reçu préalablement de photothérapie, de traitement systémique conventionnel ou de biothérapie. Dix-huit pour cent des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique.
Les pourcentages de patients obtenant des réponses PASI 50, PASI 75 et PASI 90 et un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous. Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a conduit à une amélioration significative du psoriasis en plaques modéré à sévère, démontrée par le pourcentage de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 16. L'amélioration clinique mesurée par le score sPGA et les réponses PASI 50 et PASI 90 a également été observée à la semaine 16. De plus, l'aprémilast a apporté un bénéfice thérapeutique sur les nombreuses manifestations du psoriasis dont le prurit, l'atteinte unguéale, l'atteinte du cuir chevelu et les mesures de la qualité de vie.

Tableau 4. Réponse clinique à la semaine 16 dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (population FAS[(a)] LOCF[(b)])

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg 2 x j*	Placebo	APR 30 mg 2 x j*
N	282	562	137	274
PASI[(c)]75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Score sPGA[(d)] Blanchi ou Presque Blanchi, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Variation en pourcentage de la SC atteinte[(e)] (%) moyenne ± ET	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Variation du score EVA[(f)] de prurit (mm), moyenne ± ET	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Variation du score DLQI[(g)], moyenne ± ET	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Variation du score SF-36 MCS[(h)], moyenne ± ET	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ pour l'aprémilast *versus* placebo, à l'exception de la réponse PASI-90 dans l'étude ESTEEM 2 et de la variation du score SF-36 MCS pour lesquelles p = 0,0042 et p = 0,0078 respectivement.
a) FAS = *Full Analysis Set*.
b) LOCF = *Last Observation Carried Forward* (dernière observation reportée).
c) PASI = score d'étendue et de sévérité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*).
d) sPGA = évaluation globale par le médecin (static *Physician Global Assessment*).
e) SC = surface corporelle.
f) EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = absence de prurit, 100 = prurit très sévère.
g) DLQI = Questionnaire qualité de vie-dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*) ; 0 = pas d'impact sur la qualité de vie, 30 = impact très important sur la qualité de vie.
h) SF-36 MCS = score composite mental du questionnaire de santé en 36 items.
ET : écart-type.

Le bénéfice clinique de l'aprémilast a été démontré dans plusieurs sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques initiales (incluant l'ancienneté du psoriasis et les antécédents de rhumatisme psoriasique). Le bénéfice clinique de l'aprémilast a également été démontré quelles que soient l'utilisation antérieure de traitements du psoriasis et la réponse aux traitements antérieurs. Des taux de réponse comparables ont été observés dans tous les sous-groupes définis en fonction du poids.
Par rapport au placebo, la réponse à l'aprémilast a été rapide, avec des améliorations significativement plus importantes à la semaine 2 des signes et symptômes du psoriasis, dont l'étendue et la sévérité du psoriasis (PASI), la gêne ou douleur cutanée et le prurit. En général, les réponses PASI ont été obtenues à la semaine 16 et maintenues jusqu'à la semaine 32.
Dans les deux études, l'amélioration en pourcentage moyenne du score PASI par rapport au score initial est restée stable pendant la phase randomisée de sevrage du traitement chez les patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 (Tableau 5).

Tableau 5. Persistance de l'effet chez les patients randomisés au traitement par l'APR 30 mg 2 x /j à la semaine 0 et re-randomisés pour recevoir l'APR 30 mg 2 x j de la semaine 32 à la semaine 52

Temps d'évaluation	**ESTEEM 1** Patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 32	**ESTEEM 2** Patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 32
Variation en pourcentage du score PASI par rapport au score initial, moyenne (%) ± ET[(a)]		
Semaine 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
Semaine 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
Semaine 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Variation du score DLQI par rapport au score initial, moyenne ± ET[(a)]		
Semaine 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
Semaine 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
Semaine 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Pourcentage de patients ayant un score ScPGA (échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu) de 0 ou 1, n/N (%)[(b)]		
Semaine 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
Semaine 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
Semaine 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

a) Inclut les patients re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg 2 x j ayant une valeur initiale et une valeur après l'inclusion lors de la semaine d'étude évaluée.
b) N est basé sur les patients présentant un psoriasis du cuir chevelu modéré ou plus sévère qui ont été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg 2 x j. Les patients ayant des données manquantes étaient comptabilisés comme non-répondeurs.
ET : écart-type.

Dans l'étude ESTEEM 1, environ 61 % des patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 75 qui avaient été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir le placebo pendant une phase randomisée de sevrage du traitement, 11,7 % présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Le délai médian de perte de la réponse PASI 75 chez les patients re-randomisés dans le groupe placebo a été de 5,1 semaines.
Dans l'étude ESTEEM 2, environ 80,3 % des patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 présentaient une réponse PASI 50 à la semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 50 qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo à la semaine 32, 24,2 % présentaient une réponse PASI 50 à la semaine 52. Le délai médian de perte de l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 a été de 12,4 semaines.
Après le sevrage randomisé du traitement à la semaine 32, environ 70 % des patients de l'étude ESTEEM 1 et 65,6 % des patients de l'étude ESTEEM 2 ont obtenu à nouveau des réponses PASI 75 (ESTEEM 1) ou PASI 50 (ESTEEM 2) après la réinitiation du traitement par l'aprémilast. Du fait du plan des études, la durée du retraitement était variable, de 2,6 à 22,1 semaines.
Dans l'étude ESTEEM 1, les patients randomisés initialement au traitement par l'aprémilast qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 à la semaine 32 pouvaient utiliser des traitements topiques concomitants et/ou recevoir une photothérapie UVB des semaines 32 à 52. Chez ces patients, 12 % ont présenté une réponse PASI 75 à la semaine 52 avec l'aprémilast plus un traitement topique et/ou une photothérapie.
Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations (diminutions) significatives de l'atteinte unguéale, mesurées par la variation en pourcentage de l'indice de gravité de l'atteinte psoriasique de l'ongle (NAPSI - *Nail Psoriasis Severity Index*) par rapport à la valeur initiale, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,0001$ et $p = 0,0052$ respectivement). Des améliorations supplémentaires de l'atteinte unguéale ont été observées à la semaine 32 chez les patients recevant un traitement continu par l'aprémilast.
Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives du psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée (⩾ 3), mesurées par le pourcentage de patients obtenant un score de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sur l'échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu (ScPGA) à la semaine 16, ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,0001$ pour les deux études). En général, les améliorations ont été maintenues chez les patients re-randomisés pour recevoir Otezla de la semaine 32 à la semaine 52 (Tableau 5).
Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par le questionnaire qualité de vie-dermatologie (DLQI) et le score composite mental du questionnaire de santé en 36 items (SF-36v2-MCS) ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo (Tableau 4). Les améliorations du score DLQI ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 chez les patients qui avaient été re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 (Tableau 5). En outre, dans l'étude ESTEEM 1, par rapport aux patients recevant le placebo, les patients traités par l'aprémilast ont obtenu une amélioration significative sur l'échelle d'évaluation des limitations des capacités au travail (Work Limitations Questionnaire - WLQ-25).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'aprémilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 % ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en un temps (t_{max}) médian d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'aprémilast est linéaire, avec une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique dans l'éventail de doses de 10 mg à 100 mg par jour. L'accumulation est minimale lorsque l'aprémilast est administré une fois par jour ; elle est d'environ 53 % chez les volontaires sains et de 68 % chez les patients atteints de psoriasis en cas d'administration deux fois par jour. L'administration avec des aliments ne modifie pas la biodisponibilité et l'aprémilast peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.
Distribution :
La liaison de l'aprémilast aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 68 %. Le volume de distribution apparent (Vd) moyen est de 87 litres, ce qui indique une distribution extravasculaire.
Biotransformation :
L'aprémilast est fortement métabolisé par les voies du CYP et par d'autres voies incluant oxydation, hydrolyse et conjugaison, ce qui permet de penser qu'il est peu probable que l'inhibition d'une seule voie d'élimination provoque une interaction médicamenteuse notable. Le métabolisme oxydatif de l'aprémilast est induit principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2A6. Après administration orale, l'aprémilast est le principal composant en circulation. L'aprémilast est fortement métabolisé, 3 % et 7 % seulement de la molécule mère étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et les fèces respectivement. Le principal métabolite inactif en circulation est le glucuroconjugué de l'aprémilast *O*-déméthylé (M12). L'aprémilast étant un substrat du CYP3A4, l'exposition à l'aprémilast est diminuée en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4.
L'aprémilast n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aprémilast administré de façon concomitante avec des substrats des isoenzymes CYP modifie l'exposition aux substances actives qui sont métabolisées par ces voies ni leur clairance. L'aprémilast est un substrat et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P (CI_{50} > 50 µM) *in vitro* ; cependant, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à la P-gp.
In vitro, l'aprémilast n'a pas ou que peu d'effet inhibiteur (CI_{50} > 10 µM) sur les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, sur le transporteur de cations organiques (OCT)2, sur les protéines de transport des anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 ou sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP - *breast cancer resistance protein*) et n'est pas un substrat de ces transporteurs. Par conséquent, des interactions cliniquement pertinentes sont peu probables en cas d'administration concomitante de l'aprémilast avec des médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.
Élimination :
La clairance plasmatique de l'aprémilast est en moyenne d'environ 10 l/h chez les volontaires sains, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 heures. Après administration orale d'aprémilast radiomarqué, environ 58 % et 39 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement, 3 % et 7 % environ de la dose radioactive étant récupérés sous forme d'aprémilast inchangé dans les urines et les fèces respectivement.
Patients âgés :
L'aprémilast a été étudié chez des volontaires sains jeunes et âgés. Chez les sujets âgés (65 à 85 ans), l'ASC de l'aprémilast est plus élevée d'environ 13 % et la C_{max} d'environ 6 % que chez les sujets jeunes (18 à 55 ans). Les données pharmacocinétiques chez les patients âgés de plus de 75 ans inclus dans les études cliniques sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.
Insuffisance rénale :
La PK de l'aprémilast n'est pas significativement différente chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et chez les volontaires sains appariés (N = 8 dans chaque groupe). Les résultats confirment qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2 ou ClCr < 30 ml/min). Après administration d'une dose unique de 30 mg d'aprémilast chez 8 patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'ASC et la C_{max} de l'aprémilast ont été augmentées d'environ 89 % et 72 % respectivement.
Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique de l'aprémilast et de son principal métabolite M12 n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mis en évidence de potentiel d'irritation cutanée, d'immunotoxicité ou de phototoxicité.
Fertilité et développement embryonnaire précoce :
Dans une étude de fertilité chez la souris mâle, l'aprémilast administré par voie orale aux doses de 1, 10, 25 et 50 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité ; la dose sans effet nocif observé (NOAEL) sur la fertilité mâle était supérieure à 50 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique).
Dans une étude de fertilité et de toxicité pour le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux et une augmentation de la durée d'accouplement ont été observés aux doses ⩾ 20 mg/kg/jour ; malgré cela, toutes les souris se sont accouplées et les taux de gestation n'ont pas été affectés. La dose sans effet observé (NOAEL) sur la fertilité femelle était de 10 mg/kg/jour (1 fois l'exposition clinique).
Développement embryo-fœtal :
Dans une étude de fertilité et de toxicité sur le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, des augmentations du poids absolu et/ou relatif du cœur des mères ont été constatées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une augmentation du nombre de résorptions précoces et une diminution du nombre d'os tarsaux ossifiés ont été observées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification de l'os supraoccipital du crâne ont été observés aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Chez la souris, la NOAEL en termes de toxicité maternelle et sur le développement était de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique).
Dans une étude de toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal chez le singe, l'administration par voie orale de doses de 20, 50, 200 et 1 000 mg/kg/jour a induit une augmentation dose-proportionnelle des pertes prénatales (avortements) aux doses ⩾ 50 mg/kg/jour ; il n'a pas été observé d'effet lié au médicament étudié sur les pertes prénatales à la dose de 20 mg/kg/jour (1,4 fois l'exposition clinique).
Développement pré- et postnatal :
Dans une étude du développement pré- et postnatal, l'aprémilast a été administré par voie orale à des souris gestantes aux doses de 10, 80 et 300 mg/kg/jour du 6[e] jour de gestation (JG) au 20[e] jour d'allaitement. Des réductions du poids et de la prise de poids des mères et la mort d'un animal associée à des difficultés de mise bas ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour. Des signes physiques de toxicité maternelle associée à la mise bas ont également été observés chez deux souris recevant chacune 80 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité péri- et postnatale des petits et une diminution du poids des petits pendant la première semaine d'allaitement ont été observées aux doses ⩾ 80 mg/kg/jour (⩾ 4 fois l'exposition clinique). Il n'a pas été mis en évidence d'effets liés à l'aprémilast sur la durée de la gestation, le nombre de souris gestantes à la fin de la période de gestation, le nombre de souris ayant mis bas, ni d'effets sur le développement des petits après le 7[e] jour postnatal. Les effets sur le développement des petits observés pendant la première semaine de la période postnatale étaient probablement liés à la toxicité de l'aprémilast pour les petits (diminution du poids et de la viabilité) et/ou au manque de soins maternels (incidence plus élevée d'absence de lait dans l'estomac des petits). Tous les effets sur le développement ont été observés pendant la première semaine de la période postnatale ; il n'a pas été constaté d'effets liés à l'aprémilast pendant les autres périodes avant et après le sevrage, y compris sur la maturation sexuelle, le comportement, l'accouplement, la fertilité et les paramètres utérins. Chez la souris, la NOAEL en termes de toxicité maternelle et pour la génération F1 a été de 10 mg/kg/jour (soit 1,3 fois l'aire sous la courbe clinique).
Études de cancérogenèse :
Les études de cancérogenèse chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénicité liée au traitement par l'aprémilast.
Études de génotoxicité :
L'aprémilast n'est pas génotoxique. L'aprémilast n'a pas induit de mutations dans un test d'Ames ni d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de sang périphérique humain en culture en présence ou absence d'activation métabolique. L'aprémilast n'a pas été clastogène dans le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris aux doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.
Autres études :
Il n'a pas été mis en évidence de potentiel d'irritation cutanée, d'immunotoxicité ou de phototoxicité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.
AMM EU/1/14/981/001 3400930008881 (2015, RCP rév 08.12.16) Étui d'initiation de 27 cp (4 cp 10 mg + 4 cp 20 mg + 19 cp 30 mg).
EU/1/14/981/002 3400930008898 (2015, RCP rév 08.12.16) 56 cp 30 mg.
Prix : 302,73 € (4 cp à 10 mg + 4 cp à 20 mg + 19 cp à 30 mg).
614,42 € (56 cp à 30 mg).
Remb Séc soc à 30 % et Collect dans les indications :
- traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie) ;
- traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée.

Titulaire de l'AMM : Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Royaume-Uni.

CELGENE
Tour EQHO, 2, avenue Gambetta
CS 60055, 92066 Paris La Défense cdx
Tél Info médicale,
Pharmacovigilance et Réclamations qualité :
0 800 88 13 28

OTIPAX ®
phénazone, lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour instillation auriculaire : Flacon de 15 ml contenant 16 g de solution, avec embout compte-gouttes.

COMPOSITION	*p flacon*
Phénazone	0,64 g
Lidocaïne chlorhydrate	0,16 g

Excipients : thiosulfate de sodium, éthanol, glycérol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : glycérol.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique local de certains états douloureux de l'oreille moyenne à tympan fermé :
- otite moyenne aiguë congestive ;
- otite grippale dite phlycténulaire ;
- otite barotraumatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Verser 4 gouttes dans le conduit auditif en exerçant une légère pression sur la partie souple du compte-gouttes, 2 ou 3 fois par jour dans l'oreille douloureuse.
Mode d'administration :
Voie auriculaire.
Afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille, réchauffer le flacon entre les mains avant emploi.

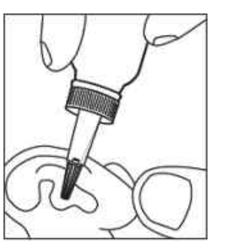

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Perforation tympanique d'origine infectieuse ou traumatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, notamment à la lidocaïne.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde spéciales :
Par mesure de précaution, **s'assurer de l'intégrité tympanique avant toute administration**.
En cas de destruction tympanique, l'administration intra-auriculaire risque de mettre en contact le produit avec les structures de l'oreille moyenne et d'être à l'origine d'effets indésirables à leur niveau.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Précautions d'emploi :
Limiter la durée de traitement à 10 jours. Au-delà, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Le passage systémique en l'absence de brèche tympanique est peu probable.
En conséquence, dans les conditions normales d'utilisation, ce médicament peut, en cas de besoin, être administré au cours de la grossesse ou en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Otipax, solution pour instillation auriculaire n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Risque de réactions locales de type allergie, irritation ou hyperhémie du conduit auditif.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antalgique local, anti-inflammatoire à usage otologique (S : organes des sens), code ATC : S02DA30.
Phénazone : Dérivé pyrazolé possédant des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.
Lidocaïne : Anesthésique local du groupe amide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Il n'y a pas de passage systémique, sauf en cas de brèche tympanique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Après première ouverture : 30 jours.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932790661 (1985/97, RCP rév 20.07.17).
Prix : 1,74 € (flacon compte-gouttes).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

OTRASEL voie orale
sélégiline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Neurologie / Antiparkinsoniens

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

OVALEAP ®
follitropine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC (limpide, incolore) *à 300 UI/0,5 mL (22 µg/0,5 mL) :* Boîte de 1 cartouche + 10 aiguilles d'injection.
Solution injectable SC (limpide, incolore) *à 450 UI/0,75 mL (33 µg/0,75 mL) :* Boîte de 1 cartouche + 10 aiguilles d'injection.
Solution injectable SC (limpide, incolore) *à 900 UI/1,5 mL (66 µg/1,5 mL) :* Boîte de 1 cartouche + 20 aiguilles d'injection.

COMPOSITION		*p cartouche*
Follitropine alfa* (DCI) ou hormone folliculostimulante humaine recombinante (r-hFSH)		300 UI[1] (soit 22 µg)
	ou	450 UI[1] (soit 33 µg)
	ou	900 UI[1] (soit 66 µg)

Excipients (communs) : phosphate monosodique dihydraté, hydroxyde de sodium (2M) (pour l'ajustement du pH), mannitol, méthionine, polysorbate 20, alcool benzylique, chlorure de benzalkonium, eau ppi.
Le pH de la solution est de 6,8 à 7,2.
* Produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO $DHFR^-$) par la technique de l'ADN recombinant.
(1) Chaque mL de solution contient 600 UI (équivalent à 44 µg) de follitropine alfa.

DC INDICATIONS
Chez les femmes adultes :
- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.
- Ovaleap, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L.

Chez les hommes adultes :
- Ovaleap est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Conditions particulières requises :
Tout traitement par la follitropine alfa doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.
POSOLOGIE :
Les doses recommandées pour la follitropine alfa correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire. L'évaluation clinique de la follitropine alfa montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. Il est conseillé de se conformer aux doses initiales recommandées, indiquées ci-dessous.
Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, avec la follitropine alfa, les patients ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire. Par conséquent, il est recommandé d'administrer une dose totale de follitropine alfa inférieure à celle généralement utilisée avec la FSH urinaire, afin non seulement d'optimiser le développement folliculaire mais aussi de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne (cf Pharmacodynamie).
Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques) :
La follitropine alfa peut être administrée en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel.
Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté de préférence de 37,5 ou 75 UI, à 7 ou de préférence à 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique. La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que dans le cycle abandonné.
Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.
Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné.
Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'AMP :
Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de follitropine alfa par jour, en commençant le 2e ou 3e jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).
Une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI maximum d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa pour induire la maturation folliculaire finale.
La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de follitropine alfa environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera, après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de follitropine alfa durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.
L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables au cours des 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite.
Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH :
Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par la follitropine alfa en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de hCG. La follitropine alfa doit être administrée en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.
Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique.
Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.
Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de follitropine alfa et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une IIU peut être pratiquée.
Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.
Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné.
Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique :
La follitropine alfa doit être administrée à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.
Populations particulières :
Population âgée :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de la follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.
Insuffisance rénale ou hépatique :
La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la follitropine alfa dans la population pédiatrique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Ovaleap doit être administré par voie sous-cutanée. La première injection d'Ovaleap devra être faite sous surveillance médicale directe. L'auto-injection d'Ovaleap ne devra être réalisée que par des patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.
La cartouche multidose d'Ovaleap étant destinée à être utilisée pour plusieurs injections, des instructions claires doivent être fournies aux patients afin d'éviter toute mauvaise utilisation de cette présentation multidose.
La cartouche d'Ovaleap est conçue pour être utilisée en association avec le stylo Ovaleap Pen uniquement, lequel est fourni séparément. Pour les instructions concernant l'administration avec le stylo Ovaleap Pen, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au principe actif, la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeur hypothalamique ou hypophysaire.
- Hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien non dû à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Ovaleap ne peut pas être utilisé si une réponse efficace ne peut être obtenue, par exemple :
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.
- Insuffisance testiculaire primaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La follitropine alfa est une substance gonadotrope puissante susceptible de provoquer des réactions indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisée que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.
Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de la follitropine alfa nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen

échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des taux plasmatiques d'œstradiol. La réponse à l'administration de FSH peut varier d'un patient à l'autre, certains patients pouvant présenter une réponse faible et d'autres une réponse excessive. En fonction de l'objectif du traitement (chez les hommes et chez les femmes), la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie :
Les patients présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie doivent être surveillés étroitement pendant le traitement par la follitropine alfa. L'aggravation d'une porphyrie ou sa survenue peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Traitement chez les femmes :
Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie, l'insuffisance corticosurrénalienne et l'hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques seront prescrits.
Les patientes traitées pour stimuler la croissance folliculaire, pour le traitement d'une infertilité anovulatoire ou en vue de techniques d'AMP peuvent présenter une hypertrophie ou développer une hyperstimulation ovarienne. Le risque de développer de tels événements sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée de la follitropine alfa, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé. Pour une interprétation précise des indices de développement et de maturation folliculaires, le médecin doit être expérimenté dans l'interprétation des résultats des examens effectués.
Les essais cliniques ont montré que la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa augmentait en cas d'administration avec la lutropine alfa. Si une augmentation de la dose de FSH est jugée nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI.
Aucune étude comparant directement l'association follitropine alfa/LH avec les gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) n'a été menée. Une comparaison avec les données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec follitropine alfa/LH est équivalent à celui obtenu avec les hMG.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :
Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.
A la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est un état qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, un taux plasmatique élevé de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et, plus rarement, péricardique.
La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne marquée, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Un bilan clinique peut révéler : hypovolémie, hémoconcentration, déséquilibres électrolytiques, ascite, hémopéritoine, épanchement pleural, hydrothorax ou détresse respiratoire aiguë. Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.
Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO incluent un syndrome des ovaires polykystiques, un taux sérique d'œstradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (par exemple > 900 pg/mL ou > 3300 pmol/L en cas d'anovulation, > 3000 pg/mL ou > 11 000 pmol/L dans le cadre d'une AMP), un nombre important de follicules ovariens en développement (par exemple > 3 follicules d'un diamètre ⩾ 14 mm en cas d'anovulation, ⩾ 20 follicules d'un diamètre ⩾ 12 mm dans le cadre d'une AMP).
Le respect de la dose recommandée de follitropine alfa et du schéma thérapeutique permet de limiter au maximum le risque d'hyperstimulation ovarienne (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'œstradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.
Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que la sévérité et la durée du SHO peuvent être accrues par une grossesse. Par conséquent, en cas d'apparition de signes d'hyperstimulation ovarienne, tels qu'un taux sérique d'œstradiol > 5500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou ⩾ 40 follicules au total, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après que le traitement hormonal ait été arrêté, et atteint son maximum après environ 7 à 10 jours de traitement. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins 2 semaines après l'administration d'hCG.
Dans les techniques d'AMP, la ponction de tous les follicules, avant l'ovulation, peut diminuer le risque de survenue d'une hyperstimulation.
Généralement, un SHO léger à modéré régresse spontanément. En cas de SHO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débuter un traitement spécifique.

Grossesse multiple :
Comparé à une conception naturelle, le risque de grossesse multiple est plus élevé chez les patientes entreprenant une induction de l'ovulation. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, et plus spécifiquement celle de haut rang, est associée à un risque de complications médicales pour la mère et pour les bébés.
Afin de limiter le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.
Chez les patientes entreprenant des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés, à leur qualité et à l'âge de la patiente.
Les patientes devront être informées des risques éventuels de grossesse multiple avant le début du traitement.

Fausse couche :
Le risque de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevé chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou des techniques d'AMP que dans le cas d'une conception naturelle.

Grossesse ectopique :
Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après AMP est plus élevée que dans la population générale.

Tumeur de l'appareil génital :
Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de survenue de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Malformation congénitale :
La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et aux grossesses multiples.

Accidents thromboemboliques :
Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente, ou présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque d'aggravation ou de survenue de tels accidents. Chez ces femmes, le rapport bénéfices/risques d'un traitement par gonadotrophines doit être évalué. On doit cependant noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Traitement chez les hommes :
Des taux élevés de FSH endogène sont indicateurs d'une insuffisance testiculaire primaire. De tels patients ne répondront pas au traitement par follitropine alfa/hCG. La follitropine alfa ne doit pas être utilisée lorsqu'une réponse efficace au traitement ne peut être obtenue.
Une analyse de sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement, dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

Teneur en sodium :
Ovaleap contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation concomitante de follitropine alfa avec d'autres médicaments utilisés dans l'induction de l'ovulation (par exemple : hCG, citrate de clomifène) peut potentialiser la réponse folliculaire, alors que son utilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH pour induire une désensibilisation hypophysaire peut nécessiter l'augmentation de la posologie de la follitropine alfa nécessaire à l'obtention d'une réponse ovarienne adéquate. Aucune autre interaction cliniquement significative avec des médicaments n'a été rapportée lors d'un traitement par la follitropine alfa.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'indication à utiliser Ovaleap pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées (moins de 300 grossesses) n'ont pas mis en évidence de malformation, ni de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né dues à la follitropine alfa.
Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition lors de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la follitropine alfa.

ALLAITEMENT :
Ovaleap n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Ovaleap est indiqué en cas d'infertilité (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ovaleap n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).
Un SHO d'intensité légère à modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, souvent associé à un SHO sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Récapitulatif des effets indésirables :
Les termes utilisés ci-après pour exprimer la fréquence des effets indésirables répondent à la définition suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Traitement chez les femmes :
Tableau 1 : Effets indésirables chez les femmes

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Très rare	Accident thromboembolique, généralement associé à un SHO sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Exacerbation ou aggravation de l'asthme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Kystes ovariens
Fréquent	SHO d'intensité légère à modérée (et symptomatologie associée)
Peu fréquent	SHO d'intensité sévère (et symptomatologie associée) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Complication d'un SHO sévère
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)

Traitement chez les hommes :
Tableau 2 : Effets indésirables chez les hommes

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Exacerbation ou aggravation de l'asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Gynécomastie, varicocèle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection (notamment : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection)
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage avec la follitropine alfa ne sont pas connus ; néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines (code ATC : G03GA05).
Ovaleap est un médicament biosimilaire, c'est-à-dire un médicament dont la similarité avec le médicament de référence, Gonal-f, a été établie en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Des informations plus détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu/.

Effets pharmacodynamiques :
Chez les femmes, l'effet le plus important résultant d'une administration parentérale de FSH est le développement de follicules de De Graaf matures. Chez les patientes anovulatoires, l'objectif du traitement par la follitropine alfa est de développer un seul follicule de De Graaf mature à partir duquel l'ovocyte sera libéré après l'administration d'hCG.

Efficacité et sécurité clinique chez les femmes :
Au cours des essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L (mesuré par dosage centralisé). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH.
Dans des études cliniques avec Gonal-f comparant la r-hFSH (follitropine alfa) et la FSH urinaire utilisées dans le cadre des techniques d'AMP (cf tableau 3 ci-dessous) et d'induction de l'ovulation, la follitropine alfa était plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale plus faible et de durée de traitement plus courte, nécessaires pour induire la maturation folliculaire.
Dans le cadre des techniques d'AMP, la follitropine alfa a permis de ponctionner un nombre d'ovocytes plus élevé qu'avec la FSH urinaire, et ce, avec une dose totale inférieure et une durée de traitement plus courte.
Tableau 3 : Résultats de l'étude GF 8407 (étude randomisée en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de la follitropine alfa avec celles de la FSH urinaire dans le cadre des techniques d'AMP)

	Follitropine alfa (n = 130)	FSH urinaire (n = 116)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nombre de jours de stimulation par la FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Dose totale de FSH requise (nombre d'ampoules de 75 UI de FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Besoin d'augmenter la dose (%)	56,2	85,3

Les différences entre les 2 groupes étaient statistiquement significatives ($p < 0,05$) pour tous les critères listés.

Efficacité et sécurité clinique chez les hommes :
Chez les hommes présentant un déficit en FSH, la follitropine alfa administrée en association avec l'hCG pendant 4 mois minimum induit la spermatogenèse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée de l'organisme avec une demi-vie finale d'environ 24 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance totale sont respectivement de 10 L et de 0,6 L/h. Un huitième de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.
Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3. Chez les femmes pour lesquelles la sécrétion de gonadotrophines endogènes est supprimée, la follitropine alfa a cependant montré sa capacité à stimuler efficacement le développement folliculaire et la stéroïdogenèse, malgré des taux de LH non quantifiables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autre que ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques de la monographie.
Une atteinte de la fertilité a été rapportée chez les rats exposés à des doses pharmacologiques de follitropine alfa (⩾ 40 UI/kg/jour) pendant de longues périodes, se traduisant par une fécondité plus réduite.
A fortes doses (⩾ 5 UI/kg/jour), la follitropine alfa a diminué le nombre de fœtus viables sans effet tératogène et a entraîné un pourcentage de dystocies identique à celui observé avec les gonadotrophines ménopausiques (hMG) d'origine urinaire. Néanmoins, puisqu'Ovaleap n'est pas indiqué pendant la grossesse, ces données n'ont qu'une pertinence clinique limitée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, le médicament peut être conservé hors du réfrigérateur, pendant un maximum de 3 mois, sans être réfrigéré à nouveau. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. S'il n'a pas été utilisé au bout de 3 mois, le produit doit être jeté.
Durée et conditions de conservation après première ouverture :
La cartouche en cours d'utilisation présente dans le stylo peut être conservée pendant un maximum de 28 jours. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Le patient doit inscrire la date de la première utilisation dans le carnet de suivi fourni avec le stylo Ovaleap Pen.
Le capuchon du stylo doit être remis en place sur le stylo après chaque injection afin de maintenir le dispositif à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
La solution ne doit pas être utilisée si elle contient des particules ou si elle est trouble.
Ovaleap est conçu pour être utilisé en association avec le stylo Ovaleap Pen uniquement. Les instructions d'utilisation du stylo doivent être scrupuleusement suivies.
Chaque cartouche ne doit être utilisée que par un seul patient.
Les cartouches vides ne doivent pas être à nouveau remplies. Les cartouches d'Ovaleap ne sont pas conçues pour y mélanger d'autres médicaments.
Jeter les aiguilles utilisées immédiatement après l'injection.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/13/871/001 ; CIP 3400927903021 (2013, RCP rév 16.09.14) 300 UI/0,5 mL.
EU /1/13/871/002 ; CIP 3400927903199 (2013, RCP rév 16.09.14) 450 UI/0,75 mL.
EU /1/13/871/003 ; CIP 3400927903250 (2013, RCP rév 16.09.14) 900 UI/1,5 mL.
Prix : 92,83 € (sol inj à 300 UI/0,5 mL, 1 cart + 10 aig).
137,51 € (sol inj à 450 UI/0,75 mL, 1 cart + 10 aig).
269,53 € (sol inj à 900 UI/1,5 mL, 1 cart + 20 aig).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

OVITRELLE ®
choriogonadotropine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide, incolore à légèrement jaune) *à 250 µg :* Cartouche en stylo prérempli de 0,5 ml + aiguille d'injection, boîte unitaire.

COMPOSITION *p stylo*

Choriogonadotropine alfa* (DCI) .... 250 µg**
Excipients : mannitol, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, poloxamère 188, acide phosphorique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau ppi.
Le pH de la solution est de 7,0 (± 0,3) et son osmolalité est de 250 à 400 mOsm/kg.
* Gonadotropine chorionique humaine recombinante (r-hCG) produite dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant.
** Équivalant à environ 6500 UI.

DC INDICATIONS

Ovitrelle est indiqué dans le traitement :
- des femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro (FIV) : Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire ;
- des femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : Ovitrelle est administré pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Ovitrelle doit être effectué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

POSOLOGIE :
La dose maximale est de 250 µg. Le schéma thérapeutique suivant doit être utilisé :
- Femmes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro (FIV) : 1 stylo prérempli d'Ovitrelle (250 µg) est administré 24 à 48 heures après la dernière administration d'hormone folliculostimulante (FSH) ou d'hormone ménopausique humaine (hMG), c'est-à-dire lorsqu'une croissance folliculaire adéquate est obtenue.
- Femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : 1 stylo prérempli d'Ovitrelle (250 µg) est administré 24 à 48 heures après obtention d'une croissance folliculaire adéquate. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'injection d'Ovitrelle.

Populations particulières :
Insuffisance rénale ou hépatique :
La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques d'Ovitrelle chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.
Population pédiatrique :
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ovitrelle dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie sous-cutanée. L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente.
Ovitrelle est à usage unique.
Pour connaître les instructions d'administration à l'aide du stylo prérempli, cf Modalités manipulation/élimination et les instructions d'utilisation fournies dans l'emballage.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse.
- Hypertrophie ovarienne ou kystes sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée.
- Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- Grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois.
- Accidents thromboemboliques évolutifs.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.
- Femmes ménopausées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de commencer le traitement, les couples infertiles devront subir des examens et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens porteront tout particulièrement sur l'hypothyroïdie et l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperprolactinémie et les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles des traitements spécifiques seront prescrits.
On ne dispose d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation d'Ovitrelle pour le traitement d'autres affections (comme l'insuffisance du corps jaune ou les affections masculines) ; par conséquent, l'utilisation d'Ovitrelle pour le traitement de ces affections n'est pas indiquée.
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :
Les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne ont plus de risque de développer un SHO dû à un développement folliculaire multiple.
Le SHO peut devenir un effet indésirable grave caractérisé par de volumineux kystes ovariens proches de la rupture, une prise de poids, une dyspnée, une oligurie ou la survenue d'une ascite dans un tableau clinique de dysfonctionnement circulatoire. Le SHO sévère peut, dans de rares cas, se compliquer d'hémopéritoine, de détresse respiratoire aiguë, de torsion des ovaires ou d'accident thromboembolique. Afin de limiter les risques de SHO, des évaluations échographiques du développement folliculaire et/ou une détermination des taux sériques d'estradiol doivent être effectuées avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Chez les patientes anovulatoires, le risque de SHO est accru pour un taux sérique d'estradiol > 1500 pg/mL (5400 pmol/L) et plus de 3 follicules de diamètre supérieur ou égal à 14 mm. Avec les techniques d'assistance médicale à la procréation, le risque d'hyperstimulation ovarienne est accru pour un taux sérique d'estradiol > 3000 pg/ml (11 000 pmol/l) et 18 follicules ou plus de diamètre supérieur ou égal à 11 mm.
La survenue d'un SHO dû à une réponse ovarienne excessive peut être évitée en suspendant l'administration d'hCG. Par conséquent, si des signes d'hyperstimulation ovarienne apparaissent, comme par exemple un taux sérique d'estradiol supérieur à 5500 pg/mL (20 000 pmol/L) et/ou un total de 30 follicules ou plus, il est recommandé de suspendre l'administration d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours.
Grossesse multiple :
Chez les patientes suivant un traitement d'induction de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples (le plus souvent gémellaires) est accrue comparée à une conception naturelle. Le risque de grossesses multiples après assistance médicale à la procréation est corrélé au nombre d'embryons transférés.
Le risque de SHO et de grossesses multiples sera minimisé si l'on se conforme à la posologie recommandée d'Ovitrelle, au schéma thérapeutique et si le traitement est étroitement surveillé.
Fausse couche :
Les taux de fausse couche spontanée sont plus élevés chez les patientes anovulatoires et les femmes entreprenant des techniques d'assistance médicale à la procréation que ceux observés dans la population générale, toutefois comparables à ceux observés chez des femmes présentant d'autres causes d'infertilité.
Grossesse extra-utérine :
Les femmes infertiles recourant à l'assistance médicale à la procréation (AMP), et en particulier à la FIV, présentant souvent des anomalies des trompes, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être accrue. Il est important de confirmer rapidement par échographie que la grossesse est bien intra-utérine et d'exclure l'éventualité d'une grossesse extra-utérine.
Malformations congénitales :
L'incidence des malformations congénitales suite à l'AMP peut être légèrement plus élevée que suite à une conception naturelle. Ceci pourrait être dû, vraisemblablement, aux différences liées aux caractéristiques parentales (par exemple âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à l'incidence accrue des grossesses multiples.
Accident thromboembolique :
Chez les femmes récemment ou actuellement affectées par une maladie thromboembolique ou celles présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accident thromboembolique, comme des antécédents personnels ou familiaux, le traitement par les gonadotropines peut accroître encore le risque d'aggravation ou de survenue de ces accidents. Chez ces femmes, les bénéfices de l'administration de gonadotropines doivent être évalués au regard des risques. Il est à noter, cependant, que la grossesse elle-même, ainsi que le SHO, sont également associés à un risque accru d'accidents thromboemboliques, tels que les embolies pulmonaires, les accidents ischémiques ou les infarctus du myocarde.
Interférences avec les analyses sérologiques ou d'urine :
Jusqu'à 10 jours après l'administration, Ovitrelle peut interférer avec le dosage immunologique d'hCG sérique ou urinaire, conduisant potentiellement à des résultats faux-positifs au test de grossesse. Les patientes doivent en être averties.
Autres informations :
Au cours d'un traitement par Ovitrelle, une légère stimulation thyroïdienne, dont la pertinence clinique est inconnue, est possible.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Ovitrelle. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapportée lors de traitements par hCG.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune indication pour l'utilisation d'Ovitrelle pendant la grossesse. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucune étude des fonctions de reproduction avec la choriogonadotropine alfa n'a été effectuée chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

ALLAITEMENT :
L'utilisation d'Ovitrelle pendant l'allaitement n'est pas indiquée. Il n'y a aucune donnée sur l'excrétion de la choriogonadotropine alfa dans le lait.

FERTILITÉ :
L'utilisation d'Ovitrelle est indiquée en cas d'infertilité (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Selon toute attente, Ovitrelle devrait n'avoir aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Au cours d'essais comparatifs avec différentes doses d'Ovitrelle, les effets indésirables suivants ont été considérés comme associés à la dose administrée d'Ovitrelle : SHO, vomissements et nausées. Un SHO a été observé chez approximativement 4 % des patientes traitées par Ovitrelle. Moins de 0,5 % des patientes ont présenté un SHO sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liste des effets indésirables :
Les fréquences décrites ci-dessous répondent aux définitions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : dépression, irritabilité, nervosité.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Affections vasculaires :
- Très rare : thromboembolisme, généralement associé à un SHO sévère.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : vomissements, nausées, douleur abdominale.
- Peu fréquent : diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très rare : réactions cutanées réversibles d'intensité légère se manifestant par une éruption cutanée.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : SHO léger ou modéré.
- Peu fréquent : SHO sévère, douleur mammaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue, réactions au site d'injection.

Des grossesses ectopiques, torsions ovariennes et autres complications ont été observées chez les patientes après administration d'hCG. Ces effets sont considérés comme étant liés aux techniques d'assistance médicale à la procréation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets du surdosage d'Ovitrelle ne sont pas connus. Néanmoins, la survenue d'un SHO est possible en cas de surdosage d'Ovitrelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotropines, Code ATC : G03GA08.
Mécanisme d'action :
Ovitrelle est un médicament composé de choriogonadotropine alfa produite par des techniques d'ADN recombinant. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'hCG urinaire. La choriogonadotropine se lie aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire, par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire commun avec l'hormone lutéinisante, le récepteur LH/hCG.
Effets pharmacodynamiques :
L'activité pharmacodynamique principale chez la femme est la reprise de la méiose de l'ovocyte, la rupture folliculaire (ovulation), la formation du corps jaune et la production de progestérone et d'estradiol par le corps jaune.
Chez la femme, la choriogonadotropine agit comme substitut de libération de l'hormone lutéinisante et déclenche l'ovulation.
Ovitrelle est utilisé pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation précoce, après utilisation de médicaments stimulant la croissance folliculaire.
Efficacité et sécurité cliniques :
Dans les études comparatives, l'administration d'une dose de 250 µg d'Ovitrelle était aussi efficace qu'une dose de 5000 UI et de 10 000 UI d'u-hCG pour induire la maturation folliculaire finale et la lutéinisation dans les techniques d'assistance médicale à la procréation et aussi efficace qu'une dose de 5000 UI d'u-hCG pour l'induction de l'ovulation.
Jusqu'à présent, il n'y a aucun signe de développement d'anticorps vis-à-vis d'Ovitrelle chez l'homme. Une exposition répétée à Ovitrelle n'a été étudiée que chez les hommes. La recherche clinique chez les femmes dans les indications d'AMP et d'anovulation a été limitée à un cycle de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie intraveineuse, la choriogonadotropine alfa a une demi-vie de distribution dans le liquide extracellulaire d'environ 4,5 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance totale sont respectivement de 6 L et 0,2 L/h. Aucune donnée ne suggère que la choriogonadotropine alfa soit métabolisée et excrétée d'une façon différente de l'hCG endogène.
Après administration par voie sous-cutanée, la choriogonadotropine alfa est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 30 heures et la biodisponibilité absolue est d'environ 40 %.
Une étude comparative entre la forme lyophilisée et la forme liquide montre une bioéquivalence de ces deux formulations.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée. Ceci est justifié par la nature protéique de la substance active et les essais de génotoxicité qui n'ont rien révélé.
Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Après ouverture :
Le médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Voir les instructions d'utilisation fournies dans l'emballage. Seule une solution limpide, dépourvue de particules, doit être utilisée.

Utiliser chaque aiguille et chaque stylo une seule fois.

L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie et métabolisme.

AMM EU /1/00/165/008 ; CIP 3400921709476 (RCP rév 04.12.16).

Prix : 31,38 € (stylo à 250 µg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited.

MERCK SERONO

37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08

Tél : 04 72 78 25 25

Info médic/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 Service & appel gratuits

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Site web : www.merckserono.fr

OXÉOL®

bambutérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc à jaune clair) *à 10 mg :* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Bambutérol (DCI) chlorhydrate	10 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de maïs, povidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles :

- chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée,
- et/ou en cas de symptômes nocturnes,

en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

NB : La forme per os n'est pas adaptée au traitement de la crise d'asthme. En cas de crise, il doit être fait recours à un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou, en fonction de la gravité, par voie injectable.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

Dose initiale :

10 mg (soit un comprimé) en 1 prise le soir au coucher.

Dose usuelle :

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, 10 ou 20 mg (soit un ou deux comprimés) en 1 prise au coucher.

CTJ : 0,21 à 0,42 €.

Chez l'insuffisant rénal, la posologie sera diminuée de moitié.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à l'un des composants ou à la terbutaline (métabolite du bambutérol).
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence de données de sécurité.
- Grossesse et allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- L'utilisation des bêta-2 mimétiques par voie générale peut parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue. Dans la mesure du possible, l'administration par voie inhalée doit être privilégiée, car elle représente le meilleur rapport efficacité/tolérance.
- Cette spécialité est un bronchodilatateur à action retardée et de longue durée. Il ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme et doit être réservé au traitement continu de fond. Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes. Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée d'action par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques. Ce médicament, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu, comme les corticoïdes par voie inhalée, et ne doit en aucun cas s'y substituer.

  Le patient doit, par ailleurs, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

  Les bêta-bloquants (y compris ceux sous forme de collyres) peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta-2 stimulants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'administration par voie orale de chlorhydrate de bambutérol devra être envisagée avec prudence en cas :
  - d'hyperthyroïdie ;
  - d'affection cardiovasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle sévère ou non contrôlée ;
  - de diabète sucré, où la surveillance sanguine et urinaire devra être renforcée, en particulier en cas d'association à la corticothérapie générale.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire : il est préférable d'utiliser directement la terbutaline en raison de la variabilité interindividuelle importante du métabolisme du bambutérol.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêta-stimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.
- Succinylcholine : le bambutérol inhibe la cholinestérase plasmatique qui dégrade la succinylcholine. Par conséquent, en cas de prévision d'utilisation de succinylcholine, il conviendra d'interrompre le traitement par le chlorhydrate de bambutérol 24 heures avant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal sur la fonction de reproduction n'ont révélé aucun effet nocif.

Dans l'espèce humaine, le retentissement d'une prise de ce médicament en cours de grossesse n'est pas connu ; notamment, les risques d'atteinte du bourgeon dentaire ne sont pas établis (cf Sécurité préclinique). L'absence d'étude interdit toute conclusion.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, l'administration de bambutérol chez la femme enceinte doit être contre-indiquée.

ALLAITEMENT : La diffusion du bambutérol dans le lait est inconnue. La terbutaline, son métabolite actif, diffuse dans le lait. La sécurité d'emploi du bambutérol chez le nouveau-né n'étant pas établie (cf Sécurité préclinique), l'administration de bambutérol pendant l'allaitement doit être contre-indiquée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Peuvent être observés :

- Tachycardie sinusale, palpitations, érythème, sueurs, céphalées.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).
- Vertiges, tremblements des extrémités, crampes musculaires.
- Troubles du sommeil et trouble du comportement.
- Rarement : troubles du rythme cardiaque, en particulier fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles auriculaires ou ventriculaires.
- Modifications biologiques réversibles à l'arrêt du traitement, telles que hypokaliémie et augmentation de la glycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes : Sont majorés tremblements, tachycardie, modifications tensionnelles, arythmie cardiaque, nausées, sueurs, risque d'hypokaliémie.

Traitement :

En cas d'intoxication massive :

- évacuation gastrique ;
- surveillance en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action retardée et de longue durée par voie orale (code ATC : R03CC12).

Le bambutérol est un précurseur de la terbutaline.

La terbutaline est un agoniste des récepteurs bêta adrénergiques exerçant une action plus sélective sur les récepteurs bêta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaires) que sur les récepteurs bêta-1 cardiaques. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais peuvent apparaître aux fortes doses.

Dans les études cliniques, une durée d'action d'environ 24 heures a été démontrée avec le bambutérol administré en 1 prise par jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

20 % d'une dose orale de bambutérol sont résorbés. 70 à 90 % de la résorption a lieu durant les 24 premières heures.

De cette quantité résorbée, 50 à 80 % atteignent la circulation sous une forme inchangée, ce qui signifie que la biodisponibilité du bambutérol est d'environ 10 à 12 %. La demi-vie du bambutérol après administration orale est de 9 à 17 heures.

Après résorption, le bambutérol est lentement métabolisé par hydrolyse (cholinestérase plasmatique) en terbutaline active.

La concentration plasmatique maximale de terbutaline à l'équilibre est d'environ 19 nmol/l pour une dose de 20 mg de bambutérol et d'environ 10 nmol/l pour une dose de 10 mg de bambutérol. Cette concentration est atteinte en 2 à 4 heures.

L'élimination est principalement urinaire.

La terbutaline, métabolite actif du bambutérol, traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une tendance à la cassure des incisives a été rapportée lors de l'administration du produit chez le jeune rat durant la période postnatale.

En l'état actuel des connaissances, la prédictibilité d'un risque dentaire pour l'homme n'est pas établie, le retentissement de l'administration de bambutérol sur le bourgeon dentaire n'étant pas connu.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933713751 (1994, RCP rév 26.09.05) cp 10 mg.

Prix : 6,28 € (30 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca

Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles

92400 Courbevoie

Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

OXYPLASTINE®

oxyde de zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade à 46 % : Tube de 135 g.

COMPOSITION	*p tube*
Oxyde de zinc	62,1 g

Excipients : cholestérol, cire d'abeille blanche, graisse de laine*, eau purifiée, hydroxyde de calcium, huile de ricin vierge.

* Ou lanoline.

Excipient à effet notoire : graisse de laine (4 g/100 g de pommade).

DC INDICATIONS

Irritations de la peau, notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Appliquer la pommade 1 à 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Dermatoses suintantes.
- Dermatoses surinfectées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :

- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.

Ce médicament contient de la lanoline et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence de données, éviter l'utilisation pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Ne pas appliquer sur les seins pendant l'allaitement en raison du risque d'ingestion par le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité d'eczéma de contact (graisse de laine ou lanoline...).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Protecteur cutané, code ATC : D02AB.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930771440 (1955/96, RCP rév 03.10.16).

Non remb Séc soc. Collect.

ALLIANCE PHARMA FRANCE

35, rue d'Artois. 75008 Paris

Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12

E-mail : afrance@allianceph.com

OZIDIA®

glipizide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 5 mg et à 10 mg : Flacon de 30.

COMPOSITION	*p cp*
Glipizide	5,490 mg
(Un comprimé à libération prolongée libère 5 mg de glipizide)	
ou	10,98 mg
(Un comprimé à libération prolongée libère 10 mg de glipizide)	

Excipients (communs) : *Comprimé nu :* Oxyde de polyéthylène, hypromellose 2910, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium. *Comprimé osmotique :* Oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, hypromellose 2910, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium. *Comprimé osmotique pelliculé :* Acétate de cellulose, macrogol 3350, Opadry blanc YS-2-7063 (hypromellose, macrogol, dioxyde de titane), encre noire S 1-17823 (vernis à la gomme laque, alcool butylique, alcool isopropylique, oxyde de fer noir, hydroxyde d'ammonium, propylèneglycol).

Excipient à effet notoire : sodium : 17,5 mg de chlorure de sodium/cp à 5 mg ; 35 mg de chlorure de sodium/cp à 10 mg.

DC INDICATIONS

Ozidia est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, lorsque la prise en charge diététique, l'exercice physique régulier et la réduction pondérale s'avèrent insuffisants.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comme pour tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particulier en fonction des résultats de la glycémie et de la glycosurie.

Patient âgé de moins de 65 ans :

- Dose initiale : la dose initiale recommandée d'Ozidia est de 5 mg/jour, administrée au petit déjeuner. Si cette posologie assure un contrôle satisfaisant, elle doit être utilisée en traitement d'entretien.
- Ajustement de dose : si le contrôle s'avère insuffisant, la posologie doit être augmentée. Les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de 5 mg, en fonction de la réponse glycémique, en respectant un intervalle d'environ une semaine entre chaque palier. L'état d'équilibre des taux plasmatiques de glipizide est atteint au cinquième jour de traitement.
- Traitement d'entretien :

  Une prise quotidienne unique permet un contrôle efficace des patients. La dose maximale recommandée est de 20 mg par jour, l'effet hypoglycémiant maximal étant observé à cette dose.

  Ozidia en prise quotidienne unique peut prendre le relais du glipizide comprimés à libération immédiate pour les posologies comprises entre 5 mg et 20 mg par jour. La dose la plus proche (équivalente ou immédiatement inférieure) de la posologie totale quotidienne sera alors prescrite.

Chez les patients à risque :

Chez le patient dénutri, ou présentant une altération marquée de l'état général ou dont l'apport calorique est irrégulier, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible, et les ajustements posologiques doivent être scrupuleusement respectés, de façon à éviter des hypoglycémies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients recevant d'autres agents hypoglycémiants oraux :

Comme pour tout sulfamide hypoglycémiant, lorsqu'Ozidia est administré en remplacement d'un autre sulfamide hypoglycémiant, les patients seront attentivement suivis pendant un minimum de 2 semaines afin d'éviter la survenue

d'hypoglycémie (par exemple, par la surveillance des symptômes ou de la glycémie).
Dans quelques cas, en particulier pour les antidiabétiques à demi-vie longue, un arrêt du traitement de quelques jours est souhaitable afin de diminuer les risques éventuels d'hypoglycémie.
Lors d'une telle substitution par Ozidia, il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Ozidia chez les enfants n'ont pas été établies.

Administration concomitante avec du colésévélam :
Lors d'une administration concomitante avec du colésévélam, la C_{max} plasmatique et l'exposition totale au glipizide sont réduites. Par conséquent, Ozidia doit être administré au minimum 4 h avant la prise de colésévélam (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ozidia est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Sujet de plus de 65 ans.
- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres sulfonylurées ou sulfonamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Diabète de type 1, en particulier diabète juvénile.
- Acido-cétose.
- Pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Sténose digestive (risque d'occlusion lié à la forme galénique du comprimé entouré d'une enveloppe insoluble).
- Patients traités par miconazole (cf Interactions).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypoglycémie :
En règle générale, Ozidia doit être pris au petit déjeuner. Lorsque les repas sont pris à des horaires irréguliers ou sautés, l'administration d'hypoglycémiants oraux peut induire une hypoglycémie. Ozidia ou tout autre sulfamide hypoglycémiant ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement (y compris la prise du petit déjeuner). Il est important de prendre régulièrement des rations appropriées d'hydrates de carbone afin d'éviter la survenue d'épisodes hypoglycémiques, survenant en cas de repas pris tardivement ou d'alimentation insuffisante ou déséquilibrée en hydrates de carbone.
Les symptômes possibles d'hypoglycémie sont : céphalées, sensation de faim intense, nausées, vomissements, fatigue, envie de dormir, troubles du sommeil, agitation, agressivité, altération de la concentration, de la vigilance et du temps de réaction, dépression, confusion, troubles du langage et de la vision, aphasie, tremblements, parésies, troubles sensoriels, vertiges, apathie, perte de la maîtrise de soi, délire, convulsions, somnolence et perte de conscience pouvant aller jusqu'au coma, polypnée et bradycardie.
Peuvent également s'observer des signes de contre-régulation adrénergique tels que sudation, moiteur cutanée, anxiété, tachycardie, hypertension artérielle, palpitations, angor et troubles du rythme cardiaque.
Le tableau clinique d'un épisode hypoglycémique sévère peut ressembler à celui d'un accident vasculaire cérébral.
Les symptômes peuvent presque toujours être rapidement maîtrisés par la prise immédiate d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants n'ont aucun effet.
L'expérience acquise avec d'autres sulfamides hypoglycémiants montre que, malgré des contre-mesures efficaces, de nouvelles hypoglycémies peuvent se produire.
Les hypoglycémies survenant au cours du traitement par Ozidia peuvent être sévères et prolongées. En conséquence, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours. Après un épisode hypoglycémique sévère et prolongé, les patients doivent être surveillés pendant au moins 48 heures.
Une sélection soigneuse des patients, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires si l'on veut éviter des épisodes d'hypoglycémie.
L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le sujet âgé et chez le patient sous traitement par bêta-bloquants.
Les facteurs favorisant les épisodes hypoglycémiques sont :
- le refus ou (plus généralement chez le sujet âgé) l'incapacité du patient à coopérer ;
- la sous-alimentation, les repas pris à horaires irréguliers ou sautés ainsi que les périodes de jeûne ;
- les changements de régime alimentaire ;
- le déséquilibre entre les efforts physiques associés à l'omission conjointe de repas ;
- l'altération de la fonction rénale ;
- l'altération de la fonction hépatique ;
- le surdosage en Ozidia ;
- certains troubles endocriniens non compensés, affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme, par exemple, dans certaines affections thyroïdiennes et dans l'insuffisance antéhypophysaire ou corticosurrénalienne) ;
- la prise concomitante de certains médicaments (cf Interactions) ;
- la prise d'Ozidia conjointement à un second médicament hypoglycémiant ;
- l'ingestion d'alcool.

Déséquilibre glycémique :
Dans certaines circonstances de stress (par exemple, en cas d'accident, d'intervention chirurgicale aiguë, d'infection s'accompagnant de fièvre, etc.), un passage temporaire à l'insulinothérapie peut être indiqué.
L'efficacité de tout agent hypoglycémiant oral, y compris le glipizide, pour abaisser la glycémie au niveau souhaité, diminue au long cours chez nombre de patients, ce qui peut être dû à une progression de la sévérité du diabète, ou à une réponse diminuée au traitement. Ce phénomène est connu sous le nom d'échec secondaire et doit être distingué de l'échec primaire, où le médicament s'avère inefficace lorsqu'il est prescrit en première intention à un patient donné. Une adaptation adéquate de la dose et l'observation du régime alimentaire doivent être envisagées avant de classer un patient comme échec secondaire.
Des perturbations du glucose sanguin, incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie ont été rapportées chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant avec fluoroquinolones, en particulier chez les sujets âgés. En effet, une surveillance particulière du glucose sanguin est recommandée chez tous les patients recevant en même temps du gliclazide et une fluoroquinolone.

Analyses biologiques :
La glycémie et le taux d'hémoglobine glycosylée doivent être mesurés et évalués en fonction des recommandations actuelles.

Insuffisances rénale et hépatique :
La pharmacocinétique et/ou pharmacodynamie du glipizide peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
L'existence d'une insuffisance rénale ou hépatique peut affecter la biodisponibilité du glipizide, l'insuffisance hépatique pouvant en outre diminuer la capacité de néoglucogenèse ; ces deux phénomènes tendent à accroître le risque de réactions hypoglycémiques graves.
En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.

Pathologie digestive :
Une réduction marquée du temps de rétention digestive d'Ozidia, peut influencer le profil pharmacocinétique et donc l'efficacité clinique du médicament. Comme pour toute forme galénique non déformable, l'administration d'Ozidia chez des patients présentant une sténose digestive sévère pré-existante (pathologique ou iatrogène) est contre-indiquée.
De rares cas de syndrome obstructif ont été rapportés chez des patients présentant une sténose connue à la suite de l'ingestion d'un autre principe actif sous cette même forme.
En cas de diarrhée chronique, préférer le glipizide à libération immédiate.

Effet antabuse :
Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Information du patient :
Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. Les échecs thérapeutiques primaire et secondaire doivent également être expliqués (voir ci-dessus, Déséquilibre glycémique, 2e paragraphe).
Le patient doit être informé des risques potentiels et des avantages du traitement par Ozidia et par les autres types de traitement. Il doit être informé de l'importance qu'il y a à respecter le régime alimentaire, à suivre un programme d'exercice physique régulier et à surveiller régulièrement la glycosurie et/ou la glycémie.
Le patient doit être informé que les comprimés doivent être avalés en entier. Le patient ne doit ni mâcher, ni couper, ni écraser les comprimés. Le patient ne doit pas s'inquiéter s'il remarque parfois dans ses selles quelque chose qui ressemble à un comprimé, le médicament est contenu dans une matrice non absorbable spécialement conçue pour libérer lentement le principe actif de façon à permettre son absorption par l'organisme. La matrice épuisée est ensuite éliminée.

Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase :
Le glipizide appartient à la classe des sulfamides hypoglycémiants. D'autres médicaments de cette classe ont entraîné une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD.
Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.
Ce médicament contient du sodium : 1 comprimé à 5 mg contient 17,5 mg de chlorure de sodium et 1 comprimé à 10 mg contient 35 mg de chlorure de sodium.

DC INTERACTIONS

Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant :

Associations contre-indiquées :
- Miconazole par voie générale et gel buccal : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Associations déconseillées :
- Phénylbutazone, pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides par diminution de leur métabolisme hépatique.
  Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif ; sinon prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique ; adapter éventuellement la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.
- Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie).
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leurs demi-vies avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.
  Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) y compris ceux utilisés dans l'insuffisance cardiaque : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie ; la plupart des bêta-bloquants non cardio-sélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'auto-surveillance glycémique.
- Fluconazole : augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.
  Prévenir le patient, renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par le fluconazole.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril) : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémiants.
  La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en sulfamides hypoglycémiants).
  Renforcer l'auto-surveillance glycémique.
- Salicylés (acide acétylsalicylique) par voie générale : majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique).
  Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique, lors d'un traitement par bêta-bloquant, fluconazole, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou salicylés.
- Voriconazole : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du glipizide à l'origine d'hypoglycémies potentiellement sévères.
  Prévenir le patient, renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant et après le traitement par voriconazole.
- Analogues de la somatostatine : risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie : diminution ou augmentation des besoins en sulfamide hypoglycémiant, par diminution ou augmentation de la sécrétion de glucagon endogène.
  Renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par l'octréotide ou le lanréotide.
- Clarithromycine : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.
  Prévenir le patient, renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- L'action hypoglycémiante des sulfonylurées, de manière générale, peut être potentialisée par les inhibiteurs de monoamine-oxydase (IMAO), les quinolones et les médicaments fortement liés aux protéines, tels que les sulfamides, le chloramphénicol, le probénécide et les coumarines.

Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie :
Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique oral pendant et après l'arrêt d'un des traitements suivants :

Associations déconseillées :
- Danazol : effet diabétogène du danazol.
  Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Chlorpromazine (neuroleptique) : à fortes posologies (100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).
  Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du neuroleptique pendant le traitement et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactides : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).
- Progestatifs : effet diabétogène des progestatifs macrodosés.
  Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique.
- Bêta-2 mimétiques : élévation de la glycémie par le bêta-2 mimétique.
  Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline le cas échéant.
- Analogues de la somatostatine : risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie : diminution ou augmentation des besoins en sulfamide hypoglycémiant, par diminution ou augmentation de la sécrétion de glucagon endogène.
  Renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par l'octréotide ou le lanréotide.

Les produits suivants peuvent être la cause d'un déséquilibre glycémique :
Fluoroquinolones : en cas d'utilisation concomitante de glipizide et d'une fluoroquinolone, le patient doit être informé du risque d'hypoglycémie et de l'importance de la surveillance de la glycémie.

Colésévélam :
Dans des études évaluant l'effet du colésévélam sur la pharmacocinétique du glipizide chez des sujets sains, des diminutions de l'$AUC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du glipizide, respectivement de 12 % et 13 % ont été observées lors de l'administration concomitante de colésévélam et d'Ozidia. Lorsqu'Ozidia était administré 4 heures avant le colésévélam, aucun changement significatif n'a été observé pour l'$AUC_{0-\infty}$ et la C_{max} du glipizide, respectivement -4 % et 0 %. Par conséquent, Ozidia doit être administré au minimum 4 h avant la prise de colésévélam afin de s'assurer que le colésévélam ne diminue pas l'absorption du glipizide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ozidia est contre-indiqué en cas de grossesse.
Le glipizide s'est révélé légèrement fœtotoxique dans les études de reproduction chez le rat. Aucun effet tératogène n'a été démontré dans les études chez le rat ou le lapin.
Une hypoglycémie sévère prolongée (4 à 10 jours) a été rapportée chez les nouveau-nés de mères ayant reçu un sulfamide au moment de la délivrance. Cela a été plus fréquent lors de l'utilisation de produits à demi-vie prolongée.
Des données récentes ont suggéré une association entre une glycémie anormale au cours de la grossesse et une plus forte incidence d'anomalies congénitales. L'utilisation de l'insuline s'impose chez la femme enceinte de façon à maintenir la glycémie le plus près possible de la normale.
Les patientes envisageant une grossesse doivent en informer leur médecin.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement avec Ozidia.
Étant donné que les sulfonylurées telles que le glipizide passent dans le lait maternel, les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre Ozidia.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet d'Ozidia sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été étudié. Toutefois, il n'existe aucun élément en faveur d'une modification de ces capacités par le glipizide.
Les patients devront être sensibilisés aux symptômes d'hypoglycémie et conscients de la possibilité de la survenue de récurrences, et devront être prudents en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau des événements indésirables

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence indéterminée	Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire, pancytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Hypoglycémie[(b)]
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	État confusionnel[(a)]
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalée[(a)], tremblement[(a)]
Affections oculaires :	
Fréquent	Déficience visuelle
Fréquence indéterminée	Vision floue[(a)], baisse de l'acuité visuelle[(a)]
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausée, constipation, diarrhée, vomissement
Fréquence indéterminée	Gêne épigastrique

Affections hépatobiliaires :	
Fréquence indéterminée	Ictère cholestatique[(c)], toxicité hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Urticaire
Fréquence indéterminée	Éruptions cutanéomuqueuses, éruptions maculopapuleuses
Affections congénitales, familiales et génétiques :	
Fréquence indéterminée	Porphyrie hépatique non aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence indéterminée	Malaise[(a)]
Investigations :	
Fréquent	Augmentation des aspartate aminotransférases (SGOT)[(d)], augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline[(d)], augmentation de la créatinémie[(d)]
Fréquence indéterminée	Augmentation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH)[(d)], augmentation de l'urémie[(d)]

a) Ces phénomènes sont le plus souvent passagers et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ; toutefois, il peut également s'agir de symptômes d'hypoglycémie.

b) Ces phénomènes peuvent être sévères, prolongés et peuvent conduire au coma.

c) Interrompre le traitement si un ictère cholestatique apparaît.

d) La relation à Ozidia est incertaine.

Des réactions de type antabuse en cas d'ingestion d'alcool ont été rapportées avec les sulfonylurées (bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'expérience bien documentée concernant le surdosage en glipizide chez l'homme. Aucune tentative de suicide par surdosage intentionnel en glipizide n'a été rapportée.

Le surdosage en sulfamide hypoglycémiant, dont le glipizide, peut entraîner des hypoglycémies.

Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés absolument par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire. **Une surveillance étroite doit être poursuivie** jusqu'à ce que le médecin soit sûr que le patient est hors de danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient.

Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée (30 à 50 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 100 mg/dl. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant **au moins 48 heures** et selon l'état du patient à ce moment, le médecin décidera si une surveillance supplémentaire est nécessaire.

La clairance plasmatique d'Ozidia peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison d'Ozidia aux protéines, une dialyse ne devrait pas pouvoir être utile au patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Antidiabétiques oraux (code ATC : A10BB07).

Le glipizide semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta fonctionnelles des îlots pancréatiques.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glipizide en réponse à un repas est d'une importance majeure. L'administration de glipizide chez le diabétique provoque une majoration de la réponse insulinique post-prandiale.

Les réponses post-prandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Forme à libération prolongée de glipizide.

Absorption :
La biodisponibilité relative moyenne du glipizide chez 21 sujets masculins souffrant de diabète non insulino-dépendant après administration de 20 mg d'Ozidia comparée à la forme à libération immédiate, (Glibénèse 10 mg 2 fois par jour) était de 81 % ± 22 à l'état d'équilibre.

L'administration d'Ozidia au cours du repas n'a aucun effet sur le délai d'absorption (2 à 3 heures) du médicament. Lors d'une étude de l'effet de l'alimentation, l'administration d'une dose unique d'Ozidia juste avant un petit déjeuner à contenu lipidique élevé a conduit à une augmentation de 40 % de la Cmax moyenne de glipizide, ce qui est significatif, mais l'effet sur l'AUC n'a pas été significatif.

Aucune modification de la réponse glucidique n'a été observée entre les états à jeun et post-prandial. Une réduction significative des temps de rétention digestive d'Ozidia (par exemple malabsorption par résection intestinale étendue), pourrait modifier le profil pharmacocinétique du médicament et conduire à des concentrations plasmatiques moins élevées.

Distribution :
A partir de 2 ou 3 heures après l'administration, les concentrations plasmatiques du médicament augmentent progressivement pour atteindre leur maximum dans les 6 à 12 heures suivant l'administration. La prise unique quotidienne d'Ozidia permet ensuite le maintien d'une concentration plasmatique efficace de glipizide tout au long de l'intervalle de 24 heures séparant deux administrations, avec moins d'écart entre les concentrations maximales et minimales que celui observé avec la prise quotidienne de glipizide à libération immédiate.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de glipizide est atteint après au moins 5 jours de traitement. Dans une étude dose multiple chez 26 sujets souffrant de diabète de type 2, la pharmacocinétique du glipizide a été linéaire dans l'intervalle de doses allant de 5 à 60 mg d'Ozidia, dans lequel les concentrations plasmatiques de glipizide ont augmenté proportionnellement avec la dose.

Le glipizide est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine.

Biotransformation/Élimination :
Le glipizide est principalement éliminé par biotransformation hépatique : moins de 10 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et les fèces : approximativement 90 % de la dose sont excrétés sous forme de métabolites inactifs dans les urines (80 %) et les fèces (10 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë n'ont montré aucune susceptibilité spécifique. La toxicité aiguë du glipizide par voie orale est extrêmement faible dans toutes les espèces testées (DL50 > 4 g/kg).

Les études de toxicité chronique chez le rat et le chien à des doses allant jusqu'à 8,0 mg/kg n'ont pas relevé d'effet toxique.

Une étude de 20 mois chez le rat et une étude de 18 mois chez la souris, à des doses atteignant 75 fois la dose clinique n'ont mis en évidence aucune carcinogénicité liée au traitement.

Les tests de mutagénicité bactérienne et in vivo ont tous été négatifs.

Des études chez le rat mâle et femelle à des doses atteignant 75 fois la dose clinique n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ce médicament est sensible à l'humidité, conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933953935 (1995, RCP rév 14.06.17) 30 cp 5 mg.
3400933954185 (1995, RCP rév 14.06.17) 30 cp 10 mg.

Prix : 5,63 € (30 comprimés à 5 mg).
11,16 € (30 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

OZURDEX ®
dexaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Implant intravitréen à 700 µg (environ 0,46 mm de diamètre et 6 mm de long) : Dispositif d'injection à usage unique, contenant un implant en forme de tige, non visible, stérile, à libération prolongée, inséré dans l'aiguille de l'applicateur, en sachet unitaire.

COMPOSITION *p implant*

Dexaméthasone (DCI) .... 700 µg
Excipients : acide polylactique-coglycolique (PGLA) 50:50 à terminaison ester et acide polylactique-coglycolique (PGLA) 50:50 à terminaison acide.

DC INDICATIONS

Ozurdex est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- Une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.
- Un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ozurdex doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

POSOLOGIE :
La dose recommandée est d'un implant Ozurdex à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

OMD :
Une nouvelle administration peut être envisagée chez les patients traités par Ozurdex qui ont présenté une réponse initiale au traitement et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier une nouvelle fois de ce traitement, sans être exposés à un risque significatif.

Une nouvelle administration peut être réalisée après environ 6 mois si le patient présente une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne, secondaire à la récidive ou à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

A ce jour, il n'y a aucune donnée concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'Ozurdex.

Occlusion veineuse rétinienne et uvéite :
Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif (cf Pharmacodynamie).

Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'Ozurdex ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois sont très limitées (cf Pharmacodynamie). A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéite non infectieuse du segment postérieur ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Groupe de patients particuliers :

- Patients âgés (65 ans et plus) : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.
- Insuffisance rénale : Ozurdex n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.
- Insuffisance hépatique : Ozurdex n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ozurdex dans la population pédiatrique présentant :

- un œdème maculaire diabétique ;
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.

La tolérance et l'efficacité d'Ozurdex dans le traitement de l'uvéite dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Ozurdex est un implant intravitréen à usage unique avec applicateur, réservé à la voie intravitréenne uniquement. Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Le patient doit être informé qu'il doit s'administrer un collyre antibiotique à large spectre durant les 3 jours précédant et les 3 jours suivant chaque injection. Avant l'injection, la peau périoculaire, les paupières et la surface oculaire doivent être désinfectées (par exemple avec quelques gouttes d'une solution à base de povidone iodée à 5 % sur la conjonctive, comme lors des essais cliniques pour l'approbation d'Ozurdex) et une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (cf Modalités manipulation/élimination). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitréenne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Immédiatement après l'injection d'Ozurdex, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre alors un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

A la suite de l'injection intravitréenne, les patients doivent continuer à recevoir un traitement antibiotique à large spectre.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infection périoculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à *Herpes simplex* (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments.
- Œil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin.
- Œil avec implant dans la chambre antérieure (ICA), implant intraoculaire à fixation iridienne ou transsclérale et rupture de la capsule postérieure du cristallin.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les injections intravitréennes, dont les injections d'Ozurdex, peuvent être associées à une endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. Le suivi peut consister en une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'injection, une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie entre deux et sept jours après l'injection.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai, par exemple douleur oculaire, vision trouble, etc. (cf Effets indésirables).

Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, notamment ceux qui ont un implant postérieur (suite à une chirurgie de la cataracte, par exemple) et/ou ceux qui présentent une ouverture de l'iris vers la cavité vitréenne (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. La migration de l'implant vers la chambre antérieure peut entraîner un œdème de la cornée. Un œdème de la cornée sévère persistant pourrait évoluer jusqu'à nécessiter une greffe de cornée. Chez ces patients, hormis les patients présentant une contre-indication (cf Contre-indications) qui ne doivent pas recevoir Ozurdex, Ozurdex doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de permettre le diagnostic et la prise en charge précoces de la migration du dispositif.

L'administration de corticostéroïdes, dont Ozurdex, peut provoquer des cataractes (notamment des cataractes sous-capsulaires postérieures), une élévation de la PIO, un glaucome cortisonique induit par les corticostéroïdes, et peut entraîner des infections oculaires secondaires.

Dans les études cliniques dans l'OMD sur 3 ans, 59 % des patients dont l'œil phaque a été traité par Ozurdex ont subi une chirurgie de la cataracte de l'œil étudié (cf Effets indésirables).

Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaques recevant une seconde injection (cf Effets indésirables). Un seul patient sur 368 a dû subir une intervention chirurgicale de la cataracte au cours du premier traitement et trois patients sur 302 durant le second traitement. Dans l'étude portant sur l'uvéite non infectieuse, 1 patient sur les 62 patients phaques a subi une intervention chirurgicale de la cataracte à la suite d'une seule injection.

La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvéite non infectieuse du segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR et un OMD. Ceci pourrait être imputable à la procédure d'injection intravitréenne ou à l'utilisation concomitante de traitements anti-inflammatoires à base de corticostéroïdes ou non stéroïdiens locaux et/ou systémiques. Aucun traitement n'est nécessaire dans la mesure où la résolution est spontanée.

Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. L'augmentation de la PIO est généralement contrôlée par des médicaments visant à diminuer la PIO (cf Effets indésirables). Parmi les patients présentant une augmentation de la PIO supérieure ou égale à

10 mmHg par rapport à la pression intraoculaire initiale, la grande majorité présentait cette augmentation entre 45 et 60 jours après l'injection. Par conséquent, une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection.
Les patients âgés de moins de 45 ans présentant un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une inflammation du segment postérieur de l'œil sous forme d'uvéite non infectieuse sont plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO.
Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infection oculaire virale (par exemple par *Herpès simplex*) et ne doivent pas être utilisés en cas d'*Herpes simplex* oculaire actif.
La tolérance et l'efficacité d'Ozurdex administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est donc pas recommandé.
Ozurdex n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. De ce fait, Ozurdex n'est donc pas recommandé chez ces patients.
Un nombre limité de patients atteints de diabète de type 1 a été suivi dans le cadre d'études de phase III, et la réponse à Ozurdex chez ces patients n'était pas significativement différente de celle des patients diabétiques de type 2.
Dans l'occlusion veineuse rétinienne, un traitement anticoagulant a été utilisé par 2 % des patients traités par Ozurdex. Aucun événement indésirable hémorragique n'a été rapporté chez ces patients. Dans l'OMD, un traitement anticoagulant était utilisé par 8 % des patients traités. Parmi les patients traités par anticoagulants, la fréquence des événements indésirables hémorragiques a été similaire dans le groupe traité par Ozurdex et dans les groupes placebo (29 % contre 32 %). Parmi les patients non traités par anticoagulants, 27 % des patients traités par Ozurdex ont rapporté des événements indésirables hémorragiques contre 20 % dans le groupe placebo. Une hémorragie du vitré a été signalée dans une proportion plus élevée de patients traités par Ozurdex qui étaient sous anticoagulants (11 %) par rapport aux patients non traités par anticoagulants (6 %).
Des médicaments antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, ont été utilisés chez jusqu'à 56 % des patients, lors des études cliniques. Chez les patients recevant de façon concomitante un traitement antiagrégant plaquettaire, des événements indésirables hémorragiques ont été rapportés avec un pourcentage légèrement plus élevé dans le groupe Ozurdex (jusqu'à 29 %) par rapport au groupe placebo (jusqu'à 23 %), et ce, indépendamment de l'indication ou du nombre de traitements. L'événement indésirable hémorragique le plus fréquemment signalé était l'hémorragie conjonctivale (jusqu'à 24 %).
Ozurdex doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
L'absorption systémique est minime et aucune interaction n'est attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Des études chez l'animal ont montré des effets tératogènes après administration topique oculaire (cf Sécurité préclinique). Il n'existe aucune donnée relative à l'administration par voie intravitréenne de la dexaméthasone chez la femme enceinte. Un traitement systémique à long terme par corticostéroïdes durant la grossesse augmente le risque de retard de croissance intra-utérin et d'insuffisance surrénalienne du nouveau-né. De ce fait, bien que l'exposition systémique à la dexaméthasone après traitement intraoculaire local soit considérée comme très faible, un traitement par Ozurdex n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
La dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'est attendu sur le nourrisson en raison de la voie d'administration et des taux systémiques résultants. Toutefois, Ozurdex n'est pas recommandé durant l'allaitement sauf en cas de nécessité avérée.
FÉCONDITÉ :
Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Ozurdex sur la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ozurdex peut avoir un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients peuvent présenter une diminution temporaire de leur vision après l'injection intravitréenne d'Ozurdex (cf Effets indésirables). Ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité
Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés après un traitement par Ozurdex sont identiques à ceux observés fréquemment lors d'un traitement par corticoïdes ophtalmiques ou lors d'injections intravitréennes (élévation de la PIO, cataracte et hémorragie conjonctivale ou vitréenne, respectivement).
Les effets indésirables moins fréquemment rapportés, mais plus graves, incluent l'endophtalmie, la rétinite nécrosante, le décollement de la rétine et la déchirure rétinienne.
A l'exception des céphalées et des migraines, aucun effet indésirable systémique lié au médicament n'a été identifié dans le cadre de l'utilisation d'Ozurdex.
Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables considérés comme étant liés au traitement par Ozurdex au cours des études cliniques de phase III (OMD, OBVR/OVCR et uvéite) et lors de notifications spontanées ont été répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau ci-dessous selon la convention suivante :
Effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rares (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables

Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	
Très fréquent	Pression intraoculaire augmentée, cataracte, hémorragie conjonctivale*
Fréquent	Hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré*, acuité visuelle réduite*, trouble/altération de la vision, décollement du vitré*, corps flottants du vitré*, opacités du vitré*, blépharite, douleur oculaire*, photopsie*, œdème conjonctival*, hyperémie conjonctivale*
Peu fréquent	Rétinite nécrosante, endophtalmie*, glaucome, décollement de la rétine*, déchirure rétinienne*, hypotonie de l'œil*, inflammation de la chambre antérieure*, effet tyndall cellulaire*, sensation anormale dans l'œil*, prurit de la paupière, hyperémie sclérale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Déplacement du dispositif* (migration de l'implant) avec ou sans œdème de la cornée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), complication de l'insertion du dispositif* (mauvais positionnement de l'implant)

* Effets indésirables considérés comme étant liés à la procédure d'injection intravitréenne (la fréquence de ces effets indésirables est proportionnelle au nombre de traitements reçus).

Description de certains effets indésirables
Œdème maculaire diabétique :
La tolérance d'Ozurdex chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées *versus* placebo. Dans les 2 études, un total de 347 patients ont été randomisés et ont reçu Ozurdex et 350 patients ont reçu un placebo.
Pendant toute la durée de l'étude, la cataracte et l'augmentation de la PIO étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Ozurdex (voir ci-dessous).
Dans les études cliniques de l'OMD sur 3 ans, 87 % des patients dont l'œil phaque a été traité par Ozurdex présentaient à l'inclusion un certain degré d'opacification du cristallin/de cataracte précoce. Pour l'ensemble des études sur 3 ans, l'incidence de tous les types de cataracte observés (par exemple cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, cataracte lenticulaire, cataracte) était de 68 % chez les patients dont l'œil phaque a été traité par Ozurdex tout au long de l'étude. 59 % des patients dont l'œil phaque a été étudié ont dû subir une chirurgie de la cataracte avant la visite finale à 3 ans, la majorité des interventions ayant été réalisées au cours des 2e et 3e années.
La PIO moyenne dans l'œil étudié était la même à l'inclusion dans les deux groupes de traitement (15,3 mmHg). L'augmentation moyenne par rapport à la PIO initiale n'a pas dépassé 3,2 mmHg à toutes les visites dans le groupe traité par Ozurdex ; la PIO moyenne était maximale lors de la visite réalisée 1,5 mois après l'injection et retrouvant environ sa valeur à l'inclusion dans les 6 mois suivant l'injection. Le taux et l'amplitude de l'augmentation de la PIO suite à un traitement par Ozurdex n'ont pas augmenté suite à une nouvelle injection.
Chez 28 % des patients traités par Ozurdex, l'augmentation de la PIO était ⩾ 10 mmHg par rapport à la valeur initiale lors d'une ou de plusieurs visites de l'étude. A l'inclusion, 3 % des patients ont eu recours à un ou plusieurs médicaments visant à diminuer la PIO. Dans l'ensemble, 42 % des patients ont eu recours à des médicaments visant à réduire la PIO à un moment ou à un autre au cours des études sur 3 ans, avec une majorité de patients recevant plus d'un traitement. L'utilisation maximale (33 %) a eu lieu au cours des 12 premiers mois et est restée similaire d'une année sur l'autre.
Au total, 4 patients (1 %) traités par Ozurdex ont subi une intervention de l'œil étudié pour traiter une augmentation de la PIO. Un patient a dû subir une intervention chirurgicale par incision (trabéculectomie) suite à une augmentation de la PIO cortisonique ; un patient a subi une trabéculectomie suite à la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'évacuation de l'humeur aqueuse, provoquant ainsi une augmentation de la PIO ; un patient a subi une iridotomie pour un glaucome à angle fermé et un patient a subi une iridectomie secondaire à une chirurgie de la cataracte. Aucun patient n'a eu recours à un retrait de l'implant par vitrectomie pour contrôler la PIO.
OBVR/OVCR :
La tolérance clinique d'Ozurdex chez les patients présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale ou de la branche veineuse rétinienne a été évaluée par deux études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo. Au total, 427 patients ont été randomisés pour recevoir Ozurdex et 426 pour recevoir un placebo au cours de ces deux études de phase III. Au total, 401 patients (94 %) randomisés et traités par Ozurdex ont complété la période initiale de traitement (jusqu'au 180e jour).
47,3 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Ozurdex.
Le profil de tolérance chez les patients souffrant d'une OBVR était similaire à celui observé chez les patients souffrant d'une OVCR. Toutefois, l'incidence globale des effets indésirables était plus importante dans le sous-groupe de patients atteints d'OVCR.
L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) avec Ozurdex atteignait son maximum au 60e jour pour retrouver son niveau initial au 180e jour. Les augmentations de la PIO n'ont pas nécessité de traitement ou ont été prises en charge au moyen de traitements locaux administrés de façon temporaire, visant à diminuer la PIO. Pendant la période initiale de traitement, 0,7 % (3/421) des patients ayant reçu Ozurdex ont nécessité une intervention au laser ou chirurgicale pour la prise en charge de l'élévation de la PIO, contre 0,2 % (1/423) des patients ayant reçu un placebo.
Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'Ozurdex était similaire à celui faisant suite à la première injection. 54 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'incidence de l'augmentation de la PIO (24,9 %) était similaire à celle observée à la suite de la première injection, et de la même manière, la PIO a retrouvé sa valeur initiale au 180e jour. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement.
Uvéite :
La tolérance clinique d'Ozurdex chez des patients présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse a été évaluée par une seule étude, multicentrique, en aveugle et randomisée.
Au total, 77 patients ont été randomisés pour recevoir Ozurdex et 76 pour recevoir un placebo. Au total, 73 patients (95 %) randomisés et traités par Ozurdex ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.
L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Ozurdex.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et corrigée par un traitement, si le médecin le juge nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologie, anti-inflammatoires (code ATC : S01BA01).
Il a été démontré que la dexaméthasone, corticostéroïde puissant, permettait de supprimer l'inflammation en inhibant l'œdème, les dépôts de fibrine, les fuites capillaires et la migration phagocytaire de la réponse inflammatoire. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une cytokine qui atteint des concentrations élevées lors du développement de l'œdème maculaire. C'est un facteur puissant de perméabilité vasculaire. Il a été démontré que les corticostéroïdes inhibaient l'expression du VEGF. De plus, les corticostéroïdes empêchent la sécrétion de prostaglandines, dont certaines ont été identifiées comme des médiateurs de l'œdème maculaire cystoïde.
Efficacité et sécurité clinique
Œdème maculaire diabétique :
L'efficacité d'Ozurdex a été évaluée dans deux études cliniques de 3 ans, multicentriques, en groupes parallèles, randomisées, en double aveugle et contrôlées *versus* placebo dont la méthodologie était identique et qui ont inclus au total 1048 patients (études 206207-010 et 206207-011). 351 patients ont reçu Ozurdex, 347 ont reçu de la dexaméthasone 350 µg et 350 patients ont reçu un placebo.
Les patients étaient éligibles pour une nouvelle administration lorsque l'épaisseur rétinienne dans la sous-zone centrale était > 175 microns selon les mesures par tomographie en cohérence optique (OCT) ou selon l'interprétation de l'OCT par les investigateurs visant à déterminer tout signe d'œdème rétinien résiduel composé de kystes rétiniens ou toute augmentation de l'épaisseur rétinienne à l'intérieur ou à l'extérieur de la sous-zone centrale. Les patients ont reçu jusqu'à 7 traitements à intervalles réguliers, souvent inférieurs à 6 mois.
Un traitement de secours était autorisé à tout moment pendant l'étude, à la discrétion des investigateurs, mais devait entraîner la sortie du patient des études.
Au total, 36 % des patients traités par Ozurdex sont sortis de l'étude, toutes raisons confondues, contre 57 % des patients recevant un placebo. Les taux de sortie d'étude suite à un événement indésirable étaient similaires dans les groupes traités et placebo (13 % *versus* 11 %). Le taux de sortie d'étude pour manque d'efficacité était plus faible dans le groupe Ozurdex que dans le groupe placebo (7 % *versus* 24 %).
Les critères principaux et secondaires d'évaluation des études 206207-010 et 011 sont répertoriés dans les tableaux 2. L'amélioration de la vision dans le groupe sous DEX 700 a été confondue par l'apparition d'une cataracte. L'amélioration de la vision a été rétablie après ablation de la cataracte.
Tableaux 2 : Efficacité dans les études 206207-010 et 206207-011 (population ITT)

Critère d'évaluation	Étude 206207-010		Étude 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Placebo N = 165	DEX 700 N = 188	Placebo N = 185
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	4,1	1,9	2,9	2,0
Valeur de p	0,016		0,366	
Amélioration ⩾ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	22,1	13,3	22,3	10,8
Valeur de p	0,038		0,003	
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	4,1	0,8	1,3	– 0,0
Valeur de p	0,020		0,505	
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	– 101,1	– 37,8	– 120,7	– 45,8
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	

Critère d'évaluation	Études poolées 206207-010 et 206207-011	
	DEX 700 N = 351	Placebo N = 350
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	3,5	2,0
Valeur de p	0,023	
Amélioration ⩾ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	22,2	12,0
Valeur de p	< 0,001	
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	2,6	0,4
Valeur de p	0,054	
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	– 111,6	– 41,9
Valeur de p	< 0,001	

Les critères principaux et secondaires d'évaluation pour l'analyse poolée portant sur les patients pseudophaques sont répertoriés dans le tableau 3.
Tableau 3 : Efficacité chez les patients pseudophaques (études poolées 206207-010 et 206207-011)

Critère d'évaluation	DEX 700 N = 86	Placebo N = 101	Valeur de p
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	6,5	1,7	< 0,001
Amélioration ⩾ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	23,3	10,9	0,024

Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	6,1	1,1	0,004
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	– 131,8	– 50,8	< 0,001

Les critères principaux et secondaires d'évaluation pour l'analyse poolée portant sur les patients ayant pris un traitement antérieur, quel qu'il soit, sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité chez les patients ayant pris un traitement antérieur, quel qu'il soit (études poolées 206207-010 et 206207-011)

Critère d'évaluation	DEX 700 N = 247	Placebo N = 261	Valeur de p
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	3,2	1,5	0,024
Amélioration ⩾ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	21,5	11,1	0,002
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	2,7	0,1	0,055
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	– 126,1	– 39,0	< 0,001

OBVR/OVCR :

L'efficacité d'Ozurdex a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques, parallèles, randomisées en double aveugle *versus* placebo dont la méthodologie était identique et qui ont inclus au total 1267 patients randomisés pour recevoir un traitement par implant à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo (études 206207-008 et 206207-009). 427 patients ont reçu Ozurdex, 414 de la dexaméthasone 350 µg et 426 patients ont reçu un placebo.

D'après les résultats d'analyses poolées, le groupe traité par un implant d'Ozurdex a montré un taux supérieur, statistiquement significatif, de répondeurs (définis comme les patients présentant une amélioration par rapport à la valeur initiale ⩾ 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée [MAVC]), 90 jours après l'injection d'un implant par rapport au groupe ayant reçu le placebo (p < 0,001).

Le tableau 5 indique la proportion de patients présentant une amélioration ⩾ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée après injection d'un seul implant. On a observé un effet du traitement dès la première visite de contrôle au 30e jour. L'efficacité maximale du traitement a été observée au 60e jour et une différence statistiquement significative en faveur d'Ozurdex a été observée pour le taux de répondeurs par comparaison au placebo, à tous les points de mesure jusqu'au 90e jour suivant l'injection. Au 180e jour, le taux de répondeurs présentant une amélioration ⩾ 15 lettres par rapport a la valeur initiale de la MAVC, restait numériquement plus important pour le groupe traité par Ozurdex que pour le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 5 : Proportion de patients ayant présenté une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée de l'œil traité (combinée, ITT)

Visite	Ozurdex (N = 427)	Placebo (N = 426)
30e jour	21,3 %[a]	7,5 %
60e jour	29,3 %[a]	11,3 %
90e jour	21,8 %[a]	13,1 %
180e jour	21,5 %	17,6 %

a) Proportion significativement plus importante avec Ozurdex par comparaison avec le placebo (p < 0,001).

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante avec Ozurdex en comparaison avec le placebo, à tous les points de mesure.

Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, le délai d'amélioration ⩾ 15 lettres (3 lignes) dans les courbes de réponse cumulées relatives à la mesure de la MAVC était significativement différent entre Ozurdex, et le placebo (p < 0,001). Les patients traités par Ozurdex atteignaient cette amélioration d'acuité visuelle de 3 lignes plus tôt que les patients ayant reçu le placebo.

Ozurdex était numériquement supérieur au placebo dans la prévention de la perte de vision. En effet, une proportion plus faible de patients présentaient une détérioration de la vision ⩾ 15 lettres dans le groupe Ozurdex au cours de la période d'évaluation de 6 mois. Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, l'épaisseur moyenne de la rétine était significativement inférieure et la réduction moyenne par rapport à la mesure initiale était significativement plus importante avec Ozurdex (– 207,9 microns) qu'avec le placebo (– 95,0 microns) au 90e jour (p < 0,001, données poolées). L'effet du traitement évalué par la mesure de la MAVC au 90e jour est donc conforté par ces données anatomiques. Au 180e jour, la réduction de l'épaisseur moyenne de la rétine n'était pas significative (– 119,3 microns), en comparaison avec le groupe placebo.

Les patients ayant une valeur de MAVC < 84 ou présentant une épaisseur rétinienne > 250 microns, mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT), et qui selon l'investigateur ne présentaient pas de risque, ont pu poursuivre le traitement par Ozurdex dans le cadre d'une extension de l'étude en ouvert. Parmi les patients traités lors de cette extension, 98 % d'entre eux ont reçu une injection d'Ozurdex 5 à 7 mois après le traitement initial.

Comme lors du traitement initial, la réponse maximale a été observée au 60e jour de la phase en ouvert. Les taux de réponses cumulées étaient supérieurs lors de la période en ouvert chez les patients ayant reçu deux injections consécutives d'Ozurdex, par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'injection d'Ozurdex durant la période initiale.

La proportion de répondeurs à chaque point de mesure restait toujours plus importante après le second traitement qu'après le premier traitement. En revanche, lorsque le traitement est retardé de 6 mois on observe une proportion plus faible de répondeurs, à tous les points de mesure de la phase ouverte, par rapport aux patients ayant reçu une seconde injection d'Ozurdex.

Uvéite :

L'efficacité clinique d'Ozurdex dans le traitement d'une inflammation oculaire non infectieuse du segment postérieur chez des patients atteints d'uvéite a été évaluée par une seule étude multicentrique, en aveugle et randomisée.

Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir des implants à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg, ou un placebo. Sur ces 229 patients, 77 ont été randomisés pour recevoir Ozurdex, 76 pour recevoir de la dexaméthasone 350 µg et 76 patients pour recevoir un placebo. Au total, 95 % des patients ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.

La proportion de patients présentant un score de voile vitréen de 0 dans l'œil étudié à la semaine 8 (critère principal d'évaluation) était 4 fois supérieure avec Ozurdex (46,8 %) qu'avec un placebo (11,8 %), p < 0,001. La supériorité statistique a été maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise (p ⩽ 0,014), comme le montre le tableau 6.

Les courbes des taux de réponse cumulées (délai d'obtention d'un score de voile vitréen de 0) étaient significativement différentes pour le groupe Ozurdex par rapport au groupe placebo (p < 0,001), les patients ayant reçu de la dexaméthasone présentant un délai d'action plus rapide et une meilleure réponse au traitement.

La réduction du voile vitréen s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle. La proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) pour l'œil étudié à la semaine 8 était plus de 6 fois supérieure avec Ozurdex (42,9 %) qu'avec un placebo (6,6 %), p < 0,001. La supériorité statistique a été obtenue à la semaine 3 et maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise (p ⩽ 0,001), comme le montre le tableau 6.

La proportion de patients ayant besoin de traitements de secours depuis la période initiale jusqu'à la semaine 8 était près de 3 fois inférieure avec Ozurdex (7,8 %) qu'avec un placebo (22,4 %), p = 0,012.

Tableau 6 : Proportion de patients ayant présenté un score de voile vitréen de zéro et une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée de l'œil traité (population en intention de traiter)

Visite	Score de voile vitréen de zéro		Amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée	
	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76
Semaine 3	23,4 %	11,8 %	32,5 %[a]	3,9 %
Semaine 6	42,9 %[a]	9,2 %	41,6 %[a]	7,9 %
Semaine 8	46,8 %[a]	11,8 %	42,9 %[a]	6,6 %
Semaine 12	45,5 %[a]	13,2 %	41,6 %[a]	13,2 %
Semaine 16	40,3 %[b]	21,1 %	39,0 %[a]	13,2 %
Semaine 20	39,0 %[c]	19,7 %	40,3 %[a]	13,2 %
Semaine 26	31,2 %[d]	14,5 %	37,7 %[a]	13,2 %

a) p < 0,001.
b) p = 0,010.
c) p = 0,009.
d) p = 0,014.

Population pédiatrique : L'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Ozurdex dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'occlusion veineuse rétinienne et l'œdème maculaire diabétique (Cf Posologie/Mode d'administration pour en savoir plus sur l'utilisation en pédiatrie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez 21 patients issus des deux études d'efficacité portant sur l'OVR sur 6 mois, les concentrations plasmatiques ont été mesurées avant administration et aux 7e, 30e, 60e et 90e jours suivant l'injection intravitréenne d'un seul implant intravitréen contenant 350 µg ou 700 µg de dexaméthasone. 95 % des concentrations plasmatiques en dexaméthasone mesurées pour le groupe ayant reçu un dosage à 350 µg et 86 % de ces concentrations pour le groupe ayant reçu un dosage à 700 µg étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (0,05 ng/mL). La valeur la plus élevée de la concentration plasmatique (0,094 ng/mL) a été observée chez un sujet du groupe ayant reçu un dosage à 700 µg. La concentration plasmatique en dexaméthasone ne semblait pas liée à l'âge, au poids ou encore au sexe des patients.

Les concentrations plasmatiques ont été obtenues auprès d'un sous-groupe de patients dans les deux études pivots portant sur l'OMD avant l'administration du produit et aux jours 1, 7 et 21, ainsi qu'aux mois 1,5 et 3, suivant l'injection intravitréenne d'un seul implant intravitréen contenant 350 µg ou 700 µg de dexaméthasone. 100 % des concentrations plasmatiques en dexaméthasone mesurées pour le groupe ayant reçu une dose de 350 µg et 90 % de ces concentrations pour le groupe ayant reçu une dose de 700 µg étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (0,05 ng/mL). La valeur la plus élevée de la concentration plasmatique (0,102 ng/mL) a été observée chez un sujet du groupe ayant reçu la dose de 700 µg. La concentration plasmatique en dexaméthasone ne semblait pas être liée à l'âge, au poids ou encore au sexe des patients.

Dans une étude de 6 mois réalisée chez le singe, après une seule injection intravitréenne d'Ozurdex, la concentration maximale (Cmax) en dexaméthasone de l'humeur vitrée était de 100 ng/mL au 42e jour suivant l'injection et de 5,57 ng/mL au 91e jour. La dexaméthasone était toujours décelable dans le vitré 6 mois après l'injection. La concentration en dexaméthasone se classait ainsi : rétine > iris > corps ciliaire > humeur vitrée > humeur aqueuse > plasma.

Dans une étude de métabolisme *in vitro*, après incubation, pendant 18 heures, de dexaméthasone marquée au C^{14} avec des échantillons de cornée humaine, de corps ciliaire, d'iris, de choroïde, de rétine, d'humeur vitrée et de tissu scléral, aucun métabolite n'a été retrouvé. Ces résultats sont en accord avec ceux provenant d'autres études sur le métabolisme oculaire chez le lapin et le singe.

La dexaméthasone est transformée en lipides et métabolites hydrosolubles pouvant être excrétés dans la bile et l'urine.

La matrice d'Ozurdex se dégrade progressivement en acide lactique et acide glycolique par simple hydrolyse. Elle se décompose ensuite en dioxyde de carbone et en eau.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des doses largement supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, et de ce fait ont peu de pertinence clinique.

Aucune donnée relative à la génotoxicité, à la cancérogenèse ou à la toxicité sur la reproduction ou le développement n'est disponible pour Ozurdex. La dexaméthasone est tératogène chez la souris et le lapin après application topique ophtalmique.

L'exposition à la dexaméthasone de l'œil sain/non traité par diffusion contralatérale a été observée chez les lapins après administration de l'implant dans le segment postérieur de l'œil.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ozurdex est à usage unique.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

Si le sachet en aluminium contenant l'applicateur est endommagé, ce dernier ne doit pas être utilisé. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM EU /1/10/638/001 ; CIP 3400949407118 (RCP rév 23.03.15).

Prix : 963,33 € (1 implant).

Médicaments d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 100 % et Collect chez l'adulte dans les indications :

- Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) lorsque la baisse d'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée chez les patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde, ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.
- Traitement de l'œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil, de type uvéite non infectieuse.

Titulaire de l'AMM : Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Co Mayo, Westport, Irlande.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS
12, place de la Défense. 92400 Courbevoie
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01

PQ

PABAL ®

carbétocine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 100 µg/ml (claire, incolore) : Flacon (2R ; verre de type 1) de 1 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p flacon*

Carbétocine (DCI) .... 100 µg

Excipients : L-méthionine, acide succinique, mannitol, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi. Activité ocytocique : environ 50 UI d'ocytocine/flacon.

DC INDICATIONS

Prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prélever 1 ml de Pabal dosé à 100 µg de carbétocine et administrer la dose par voie intraveineuse uniquement, sous surveillance médicale adaptée, en milieu hospitalier.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pabal doit être administré lentement, en une minute, uniquement après accouchement de l'enfant né par césarienne. La carbétocine sera administrée le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta. L'administration de Pabal n'est préconisée qu'en injection unique. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne doit être administrée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Pendant la grossesse et le travail précédant l'extraction de l'enfant.
- La carbétocine ne doit pas être utilisée pour le déclenchement du travail.
- Hypersensibilité à la carbétocine, à l'ocytocine, ou à l'un des autres constituants de Pabal mentionnés en rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique ou rénale.
- En cas de pré-éclampsie et éclampsie.
- Affections cardiovasculaires graves.
- Épilepsie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La carbétocine est destinée à être utilisée uniquement dans les maternités spécialisées et disposant d'un personnel qualifié, expérimenté et disponible en permanence.

Quelle que soit la phase précédant l'accouchement, l'utilisation de la carbétocine n'est pas appropriée car son activité utérotonique persiste pendant plusieurs heures après l'injection unique en bolus. Cet effet diffère de celui de l'ocytocine dont l'activité diminue très rapidement après arrêt de la perfusion.

Si les saignements utérins persistent après l'administration de la carbétocine, une recherche étiologique doit être effectuée. Des résidus placentaires, une expulsion incomplète, des lésions utérines ou des troubles de la coagulation sanguine seront plus particulièrement recherchés.

La carbétocine est administrée en dose unique. Elle doit être administrée lentement en une minute.

En cas de persistance de l'hypotonie ou de l'atonie utérine et de saignements excessifs associés, l'association d'ocytocine et/ou d'ergométrine doit être envisagée. Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine ni sur l'utilisation de la carbétocine en cas d'atonie utérine persistante après injection d'ocytocine.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une activité antidiurétique de la carbétocine (activité vasopressine : < 0,025 UI/flacon). De ce fait, la survenue d'une hyponatrémie ne peut pas être éliminée, en particulier chez les patientes recevant également des apports liquidiens importants par voie intraveineuse. Les signes précurseurs tels que somnolence, apathie et céphalées doivent être identifiés afin de prévenir des convulsions, voire un coma.

D'une manière générale, la carbétocine doit être utilisée avec prudence chez les patientes souffrant de migraine, d'asthme, de maladies cardiovasculaires, ou toute situation où une surcharge rapide en liquide extracellulaire peut être dangereuse pour un organisme déjà surchargé en liquides. Dans ces cas, le bénéfice/risque sera soigneusement évalué par le médecin avant tout traitement par carbétocine.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patientes présentant un diabète gestationnel.

L'efficacité de la carbétocine n'a pas été évaluée après un accouchement par voie naturelle (voie vaginale).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction n'a été mise en évidence dans les essais cliniques où la carbétocine a été administrée en association avec des analgésiques, spasmolytiques et produits utilisés pour l'anesthésie péridurale ou rachianesthésie. Aucune étude d'interaction spécifique n'a été effectuée.

La carbétocine a une structure analogue à celle de l'ocytocine ; de ce fait, les interactions connues avec l'ocytocine ne peuvent pas être exclues.

Lors d'une anesthésie péridurale, des cas d'hypertension artérielle sévère ont été rapportés après injection d'ocytocine effectuée 3-4 heures suivant l'administration d'un traitement prophylactique vasoconstricteur. En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, tels que la méthylergométrine, l'ocytocine et la carbétocine peuvent augmenter la pression artérielle par potentialisation de l'effet de ces produits. Si l'ocytocine ou la méthylergométrine est administrée après la carbétocine, il peut y avoir un risque d'accumulation.

Comme avec l'ocytocine, une potentialisation de l'effet de la carbétocine par les prostaglandines peut survenir. De ce fait, l'association simultanée de prostaglandines et de carbétocine n'est pas recommandée.

En cas d'administration concomitante, une surveillance stricte de la patiente devra être effectuée.

Quelques anesthésiques inhalés, tels que l'halothane et le cyclopropane, peuvent potentialiser l'effet hypotenseur et diminuer l'effet de la carbétocine sur l'utérus. Des cas d'arythmies ont été rapportés avec l'ocytocine en cas d'association à ces produits.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La carbétocine est contre-indiquée pendant la grossesse et ne doit pas être utilisée pour le déclenchement du travail (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Aucun effet significatif sur la lactation n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Le passage de faibles quantités de carbétocine du plasma dans le lait de mères qui allaitent a été rapporté (cf Pharmacocinétique). Les petites quantités passant dans le colostrum ou le lait maternel, après une injection unique de carbétocine et ingérées par l'enfant, sont supposées être dégradées par les enzymes de l'intestin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques réalisés avec la carbétocine administrée après césarienne effectuée sous rachianesthésie ou anesthésie péridurale, les événements indésirables étaient de même nature et de même fréquence que ceux observés avec l'ocytocine.

Classification par système d'organes	Très fréquent (⩾ 1/10)	Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements	Sensation de vertiges
Affections vasculaires	Hypotension, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Douleur thoracique, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales	Goût métallique, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleurs dorsales
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Sensation de chaleur	Frissons, douleur

Dans les essais cliniques, de rares cas de sueurs et de tachycardie ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en carbétocine peut provoquer une hyperactivité utérine, due ou non à une hypersensibilité au produit.

Une hyperstimulation avec des contractions fortes (hypertonie) ou prolongées (tétanie) dues à un surdosage d'ocytocine peut provoquer une rupture utérine ou une hémorragie du post-partum.

Un surdosage en ocytocine peut provoquer une hyponatrémie et un syndrome d'intoxication à l'eau dans les cas les plus graves, en particulier en cas d'association à la prise excessive et concomitante de liquide. La carbétocine étant un analogue de l'ocytocine, cette éventualité ne peut pas être exclue.

En cas de surdosage en carbétocine, un traitement symptomatique doit être institué. En cas de signes ou de symptômes de surdosage, une oxygénothérapie doit être mise en place chez la mère. En cas d' intoxication à l'eau, il est essentiel de diminuer les apports hydriques, de majorer la diurèse, de corriger le déséquilibre électrolytique et de traiter les éventuelles convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Ocytocine et analogues (code ATC : H01BB03).

La carbétocine possède les mêmes propriétés pharmacologiques et cliniques que celles d'un agoniste de l'ocytocine à action prolongée.

La carbétocine, comme l'ocytocine, se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine du muscle lisse de l'utérus. Elle stimule les contractions régulières de l'utérus, augmente la fréquence des contractions déjà présentes ainsi que le tonus du muscle utérin.

Sur l'utérus en phase post-partum, la carbétocine augmente la fréquence et la puissance des contractions utérines spontanées. L'activité constrictive de la carbétocine sur l'utérus débute rapidement, avec des contractions nettes obtenues en deux minutes.

Une dose intraveineuse unique de 100 µg de carbétocine, administrée après l'accouchement, suffit à maintenir les contractions utérines nécessaires pour prévenir une atonie utérine et des saignements excessifs. Cette action est comparable à celle d'une perfusion d'ocytocine de plusieurs heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse, la carbétocine présente une élimination biphasique avec une pharmacocinétique linéaire pour des doses de 400 à 800 µg. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 40 minutes. La clairance rénale de la carbétocine sous sa forme inchangée est faible : moins de 1 % de la dose injectée est excrétée sous une forme inchangée par le rein.

Chez 5 mères qui allaitent, la concentration plasmatique de carbétocine était détectée dans les 15 minutes avec un pic maximal de 1035 pg/ml ± 218 atteint dans les 60 minutes. Après 120 minutes, le pic de concentration dans le lait était approximativement 56 fois plus faible que dans le plasma.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données issues des études habituelles de sécurité préclinique, de toxicité chronique et de génotoxicité ne révèlent aucun risque particulier chez l'Homme.

Une étude de toxicité sur la reproduction chez le rat avec une administration quotidienne de médicament depuis l'accouchement jusqu'au 21e jour de lactation a montré une diminution du gain de poids de la progéniture. Aucun autre effet toxique n'a été observé. L'indication ne justifie pas d'étude sur la fertilité et l'embryotoxicité.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la carbétocine du fait de l'administration d'une dose unique dans l'indication.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC. Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture du flacon : Le médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pabal est à utiliser par voie intraveineuse. Seules les solutions claires, ne présentant aucune particule, doivent être utilisées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400955010920 (2006, RCP rév 25.08.15).

Collect.

Fabricant : Ferring GmbH, Kiel (Allemagne).

FERRING SAS

7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly

Tél : 01 49 08 67 60

PADÉRYL ® comprimé

codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 19,5 mg (rouge orange) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Codéine phosphate hémihydraté .... 19,5 mg (soit en codéine : 15,22 mg/cp)

Excipients : cellulose microcristalline (Avicel PH102), stéarate de magnésium. *Enrobage :* gomme laque décirée blanchie, Sépifilm SC blanc (hypromellose, saccharose, dioxyde de titane), jaune orangé S (E110), saccharose, cire d'abeille blanche.

Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E110), saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

1 comprimé contient 15 mg de codéine.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser chez l'adulte est de 120 mg.

La posologie usuelle est de :

- Chez l'adulte : 1 à 2 comprimés, à renouveler, si besoin, au bout de 6 heures, sans dépasser 8 comprimés par jour.
- Chez le sujet âgé ou ou en cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (allergie) à la codéine ou à l'un des constituants (cf Composition).
- En association à l'oxybate de sodium (cf Interactions).
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

D'une façon générale, la codéine est contre-indiquée chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En outre, l'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'alcool et certains médicaments (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Un traitement prolongé à forte dose par la codéine peut conduire à un état de dépendance.

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter. Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

Ce médicament contient un agent azoïque : jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

L'association de ce médicament est déconseillée avec les morphiniques agonistes-antagonistes, avec les morphiniques antagonistes partiels, avec des boissons alcoolisées ou d'autres médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions).

Métabolisme par le CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés.

Les symptômes d'un effet toxique des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.

Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	3,4 % à 6,5 %
Asiatique	1,2 % à 2 %
Caucasien	3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	1 % à 2 %

Enfants dont la fonction respiratoire est altérée :

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée par la prise de codéine.

DC INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :
- Oxybate de sodium : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine) : diminution de l'effet antalgique ou antitussif du morphinique, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone) : risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autre antitussif morphinique vrai : éthylmorphine. Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Méthadone : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier de la codéine.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En conséquence, l'utilisation de la codéine au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire et de façon ponctuelle.

ALLAITEMENT :
Padéryl est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).
La codéine passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses supra-thérapeutiques.
Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui, *a priori,* n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel, ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses thérapeutiques :
Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.
- Possibilité de constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
- Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Aux doses supra-thérapeutiques :
Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes :
- Chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée) ; somnolence, rash, vomissements ; prurit ; ataxie ; œdème pulmonaire.
- Chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : bradypnée, pauses respiratoires ; myosis ; convulsions ; flush et œdème du visage ; éruption urticarienne, collapsus ; rétention d'urine.

Traitement :
- Assistance respiratoire.
- Naloxone en cas d'intoxication massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussif opiacé (R : système respiratoire).
Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Codéine par voie orale :
- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre d'une heure.
- Métabolisme hépatique.
- Environ 10 % de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).
- Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930775981 (1955/1996, RCP rév 02.06.17).
Prix : 1,73 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

PADÉRYL ® sirop
codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 0,1 % : Flacon de 150 ml.

COMPOSITION *p c à s*

Codéine phosphate hémihydraté .... 21,9 mg
(soit en codéine : 16,12 mg/c à s)
Excipients : saccharose (9,5 g/c à s), acide citrique monohydraté, extrait concentré pour sirop de baume de Tolu, glycérol, rouge cochenille A (E 124), alcool (0,3 ml/c à s), eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle (E 219) et de propyle (E 217) sodés.
Teneur en alcool : 235 mg/c à s.
Titre alcoolique (v/v) : 2 %.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte.
Posologie usuelle :
- Adulte : 1 à 2 cuillères à soupe (15 à 30 ml), à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser 8 cuillères à soupe par jour.
- Sujet âgé ou insuffisant hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Association avec les agonistes-antagonistes morphiniques : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine.
- Allaitement.
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6.

RELATIVES :
- Alcool : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Attention : le titre alcoolique de ce médicament est de 2° soit 235 mg d'alcool par cuillère à soupe.

- Ce médicament contient 2 % V/V d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 235 mg par cuillère à soupe (15 ml) de sirop.
  L'utilisation de ce médicament est dangereuse pour les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient un agent azoïque : rouge cochenille A (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Un traitement prolongé à forte dose peut conduire à un état de dépendance.
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Prudence en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée.
- La prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).
- Ce médicament contient 9,5 g de saccharose par cuillère à soupe, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques et traitements de substitution), benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, carbamates, captodiame, étifoxine, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H_1 sédatifs, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Barbituriques, benzodiazépines, morphiniques (analgésiques et traitement de substitution) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier de la codéine.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En conséquence, l'utilisation ponctuelle de la codéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
La codéine passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques.
En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses thérapeutiques :
Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.
- Possibilité de constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
- Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Aux doses suprathérapeutiques :
Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

DC SURDOSAGE

Signes :
- Chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée) ; somnolence, rash, vomissements ; prurit ; ataxie.
- Chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : bradypnée, pauses respiratoires ; myosis ; convulsions ; flush et œdème du visage ; éruption urticarienne, collapsus ; rétention d'urine.

Traitement :
- Assistance respiratoire.
- Naloxone en cas d'intoxication massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Antitussif opiacé (R : système respiratoire).
Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Codéine par voie orale :
- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 1 heure.
- Métabolisme hépatique.
- Environ 10 % de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).
- Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930776063 (1956/1996, RCP rév 04.12.14).
Prix : 2,41 € (150 ml).
Remb Séc soc à 30 %.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

PANADOL ®
comprimé pelliculé sécable
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 500 mg (oblong ; blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Paracétamol (DCI) .... 500 mg
Excipients : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, povidone, sorbate de potassium, talc, acide stéarique, hypromellose, triacétine.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles chez l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg (soit environ 8 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (à partir d'environ 8 ans).

Population pédiatrique :
Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
- Pour les enfant ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans) : la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- Pour les enfant ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans) : la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

La durée maximum de traitement sans avis médical est de 3 jours.

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Mode d'administration :
Voie orale.
Les comprimés, si besoin après les avoir cassés en deux, sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits...).
La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :
- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, **de préférence de 6 heures**, et de 4 heures minimum.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser, chez l'adulte, 3 g par jour, soit 6 comprimés.
Insuffisance hépatique :
Les patients qui ont été diagnostiqués avec une insuffisance hépatique doivent demander un avis médical avant la prise du médicament.
La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g par jour) dans les situations suivantes :
- Adulte de moins de 50 kg.
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée.
- Alcoolisme chronique.
- Malnutrition chronique.
- Déshydratation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère doivent prendre l'avis d'un médecin avant l'utilisation de ce médicament.
Pour éviter un risque de surdosage :
- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- Respecter les doses maximales recommandées.

Le surdosage en paracétamol peut entraîner une insuffisance hépatique qui peut conduire à une greffe de foie ou à la mort.
Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients avec des niveaux de glutathion appauvris tels que ceux qui sont sévèrement dénutris, anorexiques, avec un indice de masse corporelle faible ou qui sont de forts consommateurs d'alcool de manière chronique.
Doses maximales recommandées :
- **chez l'enfant de moins de 40 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- **chez l'enfant de 41 à 50 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- **chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour (cf Surdosage).

La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route.
Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
- Poids < 50 kg.
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Alcoolisme chronique.
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique).
- Déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
Chez les patients en état de déplétion de glutathion, tel qu'une septicémie, l'administration de paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique.

DC INTERACTIONS
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
Anticoagulants oraux :
L'effet anticoagulant de la warfarine ou autres coumarines peut être augmenté par la prise journalière répétée et prolongée de paracétamol avec une augmentation du risque de saignement : des prises occasionnelles n'ont pas d'effet significatif.
Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
Interactions avec les examens paracliniques :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être utilisé pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets reportés après la mise sur le marché, à doses thérapeutiques/recommandées et considérées comme attribuables sont présentés ci-dessous par système d'organe avec leur fréquence, définie comme suit :
Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare ⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
La fréquence des effets indésirables a été estimée à partir des rapports spontanés reçus au cours des études cliniques suivant la commercialisation.

Système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Anaphylaxie, réactions cutanées d'hypersensibilité incluant rashes cutanés, angiœdème, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse toxique épidermique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Bronchospasme chez les patients sensibles à l'aspirine ou à d'autres AINS
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Dysfonction hépatique

De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés avec toxicité hépatique et dysfonctionnement du foie.
Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Un traitement symptomatique sera institué.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres antalgiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide.
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution :
Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Biotransformation :
Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P_{450}, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyle-benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934033070 (1996, RCP rév 27.04.17).
Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

PANCRÉLASE ®
cellulase fongique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Cellulase fongique	100 mg*

Excipients : lactose monohydraté, amidon, talc, stéarate de magnésium, povidone 30, gomme laque, saccharose, dioxyde de titane (E 171), gomme arabique, jaune de quinoléine (E 104), cire de carnauba.
* Correspondant à un minimum de 130 unités FIP (Fédération internationale pharmaceutique) d'activité cellulasique.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
1 comprimé au début de chacun des 2 principaux repas.
Le comprimé est à avaler tel quel avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Pour conserver à Pancrélase toute son activité, ne jamais le joindre à des aliments dont la température dépasse 60 °C.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données animales et cliniques sont insuffisantes.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Préparations enzymatiques (code ATC : A09AA ; A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933699703 (1997, RCP rév 22.12.11).
Non remb Séc soc.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

PANOS voie orale
tétrazépam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Myorelaxants

PANOTILE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour instillation auriculaire : Flacon compte-gouttes de 8 ml (250 gouttes).

COMPOSITION	*p flacon*
Polymyxine B (DCI) sulfate	80 000 UI
Néomycine (DCI) sulfate	80 mg
Fludrocortisone (DCI) acétate	8 mg
(soit en fludrocortisone : 90 mg/100 ml)	
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate	320 mg
(soit en lidocaïne : 3,24 g/100 ml)	

Excipients : chlorure de benzalkonium, propylèneglycol, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Instiller chaque matin 3 à 6 gouttes dans le conduit auditif de l'oreille atteinte et renouveler l'opération le soir.
La durée du traitement est habituellement de 7 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale. Instillation auriculaire.
Tiédir le flacon au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main, afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille.
Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille.
Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe.
Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille.
A la fin du traitement, le reste du flacon doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la néomycine ou à un autre produit de la famille des aminosides.
- Hypersensibilité à la polymyxine B.
- Hypersensibilité à la fludrocortisone ou à tout autre constituant de la solution.
- Réactions allergiques sévères aux anesthésiques locaux à liaison amide.
- Perforation tympanique connue ou suspectée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Infections virales du conduit auditif externe incluant la varicelle et les infections à Herpes simplex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
S'assurer de l'intégrité tympanique avant toute prescription.
En cas de destruction tympanique, l'administration intra-auriculaire risque de mettre le produit en contact avec les structures de l'oreille moyenne et d'être à l'origine d'effets indésirables irréversibles d'ototoxicité (surdité, troubles de l'équilibre).
L'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales.
La présence d'un corticoïde n'empêche pas les manifestations d'allergie à l'antibiotique, mais peut modifier leur expression clinique.
Interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (la fludrocortisone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Au moment de l'emploi, éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.

Il est conseillé de ne pas associer ce médicament à un autre traitement local.
Si, au bout de 10 jours, les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas d'études animales et cliniques. Toutefois, à ce jour, aucun effet nocif n'a été rapporté chez la femme enceinte. De plus, le passage systémique, en l'absence de brèche tympanique, est peu probable.
En conséquence, ce médicament peut, en cas de besoin, être administré en cours de grossesse ou d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions locales (irritation).
- Allergie aux antibiotiques (néomycine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté. En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sélection de germes résistants et développement de mycose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments otologiques ; corticoïde et anti-infectieux en association ; fludrocortisone et anti-infectieux (code ATC : S02CA07).
La lidocaïne est un anesthésique local.
La fludrocortisone est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.

Spectre d'activité antibactérienne :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, aeromonas, alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, enterobacter, Escherichia coli, klebsiella, moraxella, Pseudomonas aeruginosa*, salmonella, shigella, Stenotrophomonas maltophilia (0-30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, legionella, morganella, neisseria, proteus, providencia, serratia, Vibrio cholera El Tor.
- Anaérobies : cocci et bacilles.
- Autres : mycobactéries.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la néomycine.

Néomycine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : corynebacterium, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-S*.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, essentiellement Acinetobacter baumannii (50-75 %), Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii (20-25 %), Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes (?), Enterobacter cloacae (10-20 %), Escherichia coli (15-25 %), Haemophilus influenzae (25-35 %), klebsiella (10-15 %), Morganella morganii (10-20 %), Proteus mirabilis (20-50 %), Proteus vulgaris (?), Providencia rettgeri (?), salmonella (?), serratia (?), shigella (?), yersinia (?).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : pasteurella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, Nocardia asteroides, staphylococcus méti-R**, streptococcus.
- Aérobies à Gram – : Alcaligenes denitrificans, burkholderia, flavobacterium sp, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : chlamydia, mycoplasmes, rickettsies.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la polymyxine B.
** La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques d'antibiotiques appartenant à la famille des aminosides et des polypeptides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En l'absence de brèche tympanique, il n'existe pas de passage systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931922537 (1975, RCP rév 27.05.10).
Prix : 1,63 € (flacon de 8 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

PANOXYL voie cutanée
peroxyde de benzoyle

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

PANRETIN ®
alitrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 0,1 % (clair, jaune) : Tube de 60 g, boîte unitaire.

COMPOSITION *p tube*

Alitrétinoïne (DCI) .... 60 mg
Excipients : éthanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène.

DC INDICATIONS

Traitement topique des lésions cutanées chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi (SK) associé au sida lorsque :
- les lésions ne sont pas ulcérées ou lymphœdémateuses ;
- le traitement du SK viscéral n'est pas nécessaire ;
- les lésions ne s'améliorent pas sous traitement antirétroviral systémique ;
- la radiothérapie ou la chimiothérapie n'est pas appropriée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le traitement par Panretin ne sera instauré et maintenu que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant un SK.
Chez l'homme :
Les patients doivent appliquer Panretin sur les lésions cutanées du SK en utilisant une quantité suffisante de gel de manière à ce que chaque lésion soit recouverte d'une couche épaisse.
Fréquence d'application :
Les patients doivent appliquer Panretin deux fois par jour sur les lésions cutanées du SK. La fréquence d'application peut être augmentée jusqu'à trois ou quatre fois par jour selon la tolérance individuelle de chaque lésion, en respectant un intervalle d'au moins 2 semaines entre chaque augmentation de dose. La fréquence d'application doit être ajustée de manière indépendante pour chaque lésion. En cas de survenue d'une irritation importante du site d'application, la fréquence d'application peut être réduite comme il est décrit ci-après.
Il n'existe pas de donnée sur l'efficacité de Panretin appliqué moins fréquemment que deux fois par jour.
L'irritation locale peut être classée selon l'échelle à 5 points présentée dans le tableau 1. Les recommandations relatives aux ajustements du traitement dues à la toxicité locale sont spécifiées dans le tableau 2.

Tableau 1 : classification de l'irritation locale du derme.

Degré	Définition des signes cliniques
0 = pas de réaction	Aucune
1 = légère	Érythème net (rose à rouge)
2 = modérée	Augmentation de l'intensité de l'érythème, œdème possible
3 = sévère	Érythème très vif, avec œdème, avec ou sans vésicules
4 = très sévère	Érythème intense, tuméfaction et œdème avec ou sans phlyctènes et nécrose

Tableau 2 : ajustements recommandés pour limiter la toxicité du traitement.

Irritation dermique locale (classée selon le tableau 1)	Ajustement du traitement
Degré 0, 1 ou 2	Aucune action nécessaire à l'exception d'une surveillance rapprochée
Degré 3	La fréquence d'application pour cette lésion doit être réduite ou le traitement interrompu. Lorsque l'irritation locale s'améliore jusqu'au degré 0 ou 1, le traitement peut être repris à la posologie de deux fois par jour, en augmentant la fréquence toutes les 2 semaines, en fonction de la tolérance
Degré 4	Comme pour l'irritation de degré 3. Cependant, le traitement ne doit pas être repris en cas de toxicité de degré 4 survenue pour une fréquence d'application inférieure à deux fois par jour

Durée d'application :
Il est recommandé d'appliquer Panretin sur les lésions pendant une période initiale allant jusqu'à 12 semaines.
Le traitement des lésions qui n'ont démontré aucune diminution de surface et/ou d'infiltration à la 12e semaine doit être interrompu.
Pour les lésions qui ont démontré une diminution de surface ou d'infiltration à la 12e semaine, les applications ne peuvent être poursuivies que s'il existe une poursuite d'amélioration ou, tout au moins, un maintien de la réponse et que le produit est toujours toléré.
Le traitement de toute lésion cliniquement guérie doit être interrompu.
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Les patients doivent se laver les mains avant et après chaque application ; il n'est pas nécessaire de porter des gants.
Il convient de laisser sécher le gel pendant 3 à 5 minutes avant de remettre un vêtement. Les pansements occlusifs sont à éviter.
L'application du gel sur la peau saine autour des lésions devrait être évitée.
Le gel ne doit pas être appliqué près des yeux ou des muqueuses.
Il convient de respecter un délai minimum de 3 heures après chaque application avant de prendre une douche ou un bain.
Chez la femme :
La sécurité et l'efficacité chez la femme n'ont pas été établies en raison de données cliniques succinctes. Le sarcome de Kaposi associé au sida est rare chez la femme.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Panretin gel chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Panretin n'est pas indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.
Personnes âgées :
Il n'y a aucune recommandation spécifique pour l'utilisation chez l'homme âgé (de plus de 65 ans). Le sarcome de Kaposi associé au sida est rare dans cette population.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Il n'existe pas de donnée relative à l'utilisation de Panretin gel chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou d'une maladie hépatique. Les études pharmacocinétiques indiquent que les variations et la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque chez les patients atteints d'un SK après application du médicament étaient comparables aux variations et à la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque circulant, naturellement présent chez les individus non traités (cf Pharmacocinétique).
Théoriquement, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie du foie. Ces patients doivent être attentivement surveillés et la fréquence de leur traitement doit être réduite ou le traitement interrompu en cas de survenue d'effets indésirables.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux rétinoïdes en général, à l'alitrétinoïne ou à l'un des excipients.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Traitement de lésions du SK siégeant à proximité d'autres affections cutanées.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La classe des rétinoïdes est associée à des réactions de photosensibilité. Aucune réaction de photosensibilité liée à l'utilisation de Panretin gel n'a été rapportée dans les différentes études cliniques. Toutefois, il est indispensable de conseiller aux patients de protéger au maximum les zones traitées du soleil ou autre rayonnement ultraviolet (UV) : cf Sécurité préclinique.
- La prise alimentaire quotidienne de vitamine A ne devrait pas dépasser la valeur recommandée pour l'apport alimentaire.
- L'alitrétinoïne peut provoquer des malformations fœtales. Les femmes en âge de procréer doivent avoir recours à une méthode de contraception efficace au cours du traitement par Panretin gel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) et pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement.

DC INTERACTIONS

- L'application de tout autre produit topique sur les lésions du SK traitées par Panretin doit être évitée. Les émollients peuvent être utilisés entre chaque application de Panretin pour prévenir une sécheresse cutanée excessive ou des démangeaisons. Toutefois, l'émollient devra être appliqué en respectant un intervalle d'au moins 2 heures avant ou après toute application de Panretin.
- Il n'est pas recommandé d'appliquer Panretin gel en même temps que des produits contenant du N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET), molécule présente dans des produits anti-moustiques. Les études toxicologiques chez l'animal ont révélé une toxicité accrue du DEET lorsque ce dernier était inclus dans la formulation.
- Les variations et la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque chez des patients atteints de SK et appliquant le médicament sur un nombre de lésions allant jusqu'à 64 étaient comparables aux valeurs respectives observées chez des patients non traités. En conséquence, le risque d'interactions médicamenteuses avec des molécules systémiques est faible.
- Dans les études contrôlées *versus* l'excipient, il n'a été établi aucune preuve clinique d'interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux systémiques, y compris les inhibiteurs de la protéase ; les antibiotiques de la famille des macrolides et les antifongiques dérivés azolés. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est possible que l'administration concomitante de médicaments inducteurs des isoenzymes de la CYP soit susceptible de réduire les taux circulants d'alitrétinoïne, avec une diminution d'efficacité de Panretin gel.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement.
Les hommes utilisant Panretin doivent prendre des précautions pour éviter une grossesse chez leur partenaire féminine.
GROSSESSE :
Panretin est contre-indiqué (cf Contre-indications) au cours de la grossesse dans la mesure où l'alitrétinoïne peut provoquer des malformations fœtales en cas d'administration systémique à une femme enceinte. Chez le lapin, l'alitrétinoïne s'est révélée tératogène à une dose donnant des concentrations plasmatiques environ 60 fois supérieures à la concentration plasmatique la plus élevée observée après application topique du gel chez des patients de sexe masculin atteints d'un SK. Toutefois, à ce jour, le taux d'une éventuelle augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide 9-cis-rétinoïque, chez les patientes atteintes d'un SK, traitées par le Panretin gel n'est pas connu ; par conséquent, l'alitrétinoïne ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Sur la base des concentrations plasmatiques observées chez les patients, les concentrations de l'acide 9-cis-rétinoïque dans le lait constitueraient un risque faible pour le nourrisson. Toutefois, en raison de la survenue potentielle d'effets indésirables dus au Panretin gel chez le nouveau-né, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.
Éviter tout contact du nouveau-né avec Panretin. Il est recommandé aux mères VIH positives de ne pas allaiter leur enfant afin d'exclure tout risque de transmission virale.
FÉCONDITÉ :
Aucune étude spécifique sur la fécondité n'a été menée chez l'homme ou la femme. Cependant, l'alitrétinoïne étant tératogène, les hommes et les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception adéquates pour éviter que la partenaire tombe enceinte.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Panretin gel est destiné à un usage cutané et il est peu probable qu'il ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'utilisation de Panretin gel chez les sujets présentant un SK associé au sida

sont presque exclusivement survenus au niveau du site d'application. La toxicité locale commence classiquement par un érythème ; en cas d'application continue de Panretin gel, l'érythème peut s'intensifier et un œdème peut se développer. La toxicité locale peut limiter le traitement, avec érythème intense, œdème et vésicules. Au cours de l'application de Panretin gel, 69,1 % des patients ont rapporté des effets indésirables au niveau du site d'application.

Les effets indésirables attribués au médicament au niveau du site d'application et décrits ci-après ont été rapportés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'un SK. La fréquence de survenue des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). La description des effets indésirables est incluse entre parenthèses.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : lymphadénopathie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : paresthésie (picotements, fourmillements).

Affections vasculaires :
- Fréquent : hémorragies (saignements au niveau ou autour des lésions), œdème (œdème, tuméfaction, inflammation), œdème périphérique.
- Peu fréquent : phlébite, troubles vasculaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : troubles cutanés (craquelures, croûtes, escarres, excoriation, écoulement, exsudation), rash (érythème, rougeur, desquamation, irritation, dermatite), prurit (démangeaisons, prurit).
- Fréquent : ulcère cutané, écoulement séreux, dermatite exfoliative (desquamation, exfoliation), dyschromie (tâches brunes, hyperpigmentation autour de la lésion, pâleur), sécheresse cutanée.
- Peu fréquent : cellulite, éruption vésiculo-bulleuse, éruption maculopapulaire, réaction allergique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : douleur (sensation de brûlure, douleur, lésions sensibles).
- Peu fréquent : infection, y compris infection bactérienne.

Le profil de sécurité de Panretin gel a fait l'objet d'une évaluation dans différentes études cliniques menées chez plus de 469 patients présentant un SK associé au sida et dont 439 d'entre eux étaient traités par l'alitrétinoïne à la concentration de 0,1 %.

L'incidence des effets indésirables attribués au médicament, tels que troubles cutanés, ulcères, douleur et rash apparaissait plus intense chez les patients appliquant Panretin gel quatre fois par jour que chez ceux l'appliquant moins fréquemment. Toutefois, l'incidence d'autres effets indésirables attribués au médicament tels que prurit, œdème, dermatite exfoliante et sécheresse cutanée n'a pas augmenté en fonction de la fréquence d'application.

L'incidence des rashs d'intensité légère/modérée (tous les événements, indépendamment de la causalité) a été moindre chez les patients traités pendant moins de 16 semaines que chez ceux traités pendant 16 semaines ou plus (léger : 33 % contre 63 % ; modéré : 29 % contre 43 %). L'incidence des rashs cutanés graves a été indépendante de la durée du traitement (10 % dans les deux cas).

La toxicité locale associée au traitement par Panretin gel a été généralement résolue avec des ajustements de la posologie ou l'arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Seulement deux événements indésirables graves ont été rapportés (sepsis et cellulite chez le même patient).

Les effets indésirables observés avec Panretin gel sont comparables à ceux observés avec d'autres rétinoïdes topiques. Il est peu probable que les effets indésirables systémiques associés aux rétinoïdes oraux soient observés avec l'utilisation de Panretin gel. En effet, les variations et la fréquence des taux de concentration plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque après application du médicament ont été comparables aux variations et à la fréquence des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque circulant naturellement présent chez les individus non traités.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Une toxicité systémique consécutive à un surdosage aigu est peu probable avec l'application topique de Panretin gel.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX22).

Bien que l'action moléculaire de l'alitrétinoïne semble induite par interaction avec les récepteurs des rétinoïdes, le mécanisme d'action exact de ce médicament dans le traitement topique des lésions cutanées du SK associé au sida est inconnu. L'alitrétinoïne (acide 9-cis-rétinoïque), une hormone endogène naturellement présente et apparentée à la vitamine A, se lie et active tous les sous-types connus de récepteurs rétinoïques intracellulaires (RARα, RARβ, RARγ, RXRα, RXRβ, RXRγ). Une fois activés, ces récepteurs fonctionnent comme des facteurs de transcription ligands dépendants qui régulent l'expression de gènes spécifiques. La régulation de l'expression des gènes par l'alitrétinoïne contrôle le processus de différenciation et de prolifération cellulaires à la fois dans les cellules normales et dans les cellules néoplasiques. L'efficacité de Panretin gel dans le traitement des lésions du SK peut être attribuée à la capacité de l'alitrétinoïne à inhiber la croissance *in vitro* des cellules du SK.

Panretin gel n'aurait que des effets thérapeutiques locaux et il ne joue pas de rôle dans la prévention ou le traitement des lésions viscérales du SK.

Deux études de phase III contrôlées, multicentriques, randomisées, réalisées en double aveugle, à groupes parallèles ont fourni les données relatives à l'efficacité de Panretin gel dans le traitement des lésions cutanées cibles/indicatrices du SK (tableau 3). Le taux de réponse des patients a été évalué par le biais des critères de « AIDS Clinical Trials Group » (ACTG) [Groupe des essais cliniques sur le sida], pour la réponse des lésions du SK. L'étude 1 a comporté une phase ouverte dans laquelle les patients eux-mêmes choisissaient de participer ou non. L'étude 2 a été suivie par une étude ouverte (étude 2a) qui n'incluait que des patients provenant de l'étude 2 qui choisissaient de continuer à participer à l'étude.

Tableau 3 : meilleure réponse selon les critères ACTG pour la phase contrôlée relative aux excipients.

	Étude 1 (3 fois/j, 4 fois/j)*		Étude 2 (2 fois/j)**	
	Panretin n = 134	Excipient n = 134	Panretin n = 62	Excipient n = 72
Réponse clinique complète (RCC) %	0,7	0	1,6	0
Réponse partielle (RP) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Maladie stable %	50	59	43,5	58,3
Progression de la maladie %	14,9	23,1	19,4	34,7
Réponse globale %	35,1	17,9 p = 0,002	37,1	6,9 p = 0,00003

* La posologie spécifiée par le protocole consistait en une application trois fois par jour (3 fois/j) s'intensifiant à quatre fois par jour (4 fois/j) après deux semaines, avec des ajustements vers le bas en fonction de la toxicité.

** La posologie spécifiée par le protocole consistait en une application deux fois par jour (2 fois/j) uniquement, avec des ajustements vers le bas en fonction de la toxicité.

Au cours de la phase en ouvert de l'étude 1 (n = 184), le taux de réponse globale a augmenté jusqu'à 66,7 %. Dans l'étude 2a (n = 99), le taux de réponse globale a augmenté jusqu'à 56,1 %.

Dans l'étude 1, sur les 110 patients qui ont répondu au traitement, 36 (33 %) ont rechuté qui étaient tous, sauf 4, sous traitement.

Les taux de réponse ont été analysés à la fois par patient et par lésion. Le tableau 4 présente les taux de réponse individuelle des lésions pour les patients ayant été traités par Panretin gel dans les études de phase III.

Tableau 4 : réponses des lésions cibles/indicatrices(1) chez les patients au cours des 12 premières semaines de l'étude, lors de la phase initiale menée en aveugle.

	Patients avec un nombre donné de réponses (RCC ou RP) des lésions cibles/indicatrices			
	Étude 1		Étude 2	
Nombre de lésions répondant au traitement(2)(3)	Panretin (n = 134) n %(4)	Excipient (n = 134) n %(4)	Panretin (n = 62) n %(4)	Excipient (n = 72) n %(4)
Au moins 1	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
Au moins 4	27 (20,1 %)	8 (6 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

(1) Étude 1, 6 lésions cibles ; Étude 2, jusqu'à 8 lésions cibles.

(2) Chaque lésion cible évaluée individuellement pour la réponse.

(3) Lésions répondant au cours des 12 premières semaines de l'étude, à la phase initiale menée en aveugle, confirmées au minimum sur 4 semaines d'étude (la confirmation de la réponse peut avoir eu lieu après 12 semaines pour certaines lésions dans l'étude 1).

(4) Pourcentages calculés en nombre de patients avec des lésions ayant répondu divisé par le nombre total de patients dans la phase initiale menée en aveugle.

Dans un essai, 29 % des lésions ayant une réponse partielle (RP) mais pas de réponse clinique complète (RCC) au cours des 12 premières semaines de traitement ont développé une RCC au cours du traitement poursuivi au-delà de 12 semaines. Le temps estimé pour que les lésions avec une RP développent une RCC est de 168 jours. Il est recommandé d'appliquer Panretin gel pendant une période thérapeutique initiale allant jusqu'à 12 semaines. Pour les lésions ayant répondu au traitement au cours de cette période, l'application peut être poursuivie sous réserve que la réponse s'améliore ou reste stable et que le médicament continue à être toléré. En cas de survenue d'une réponse complète d'une lésion, l'application de Panretin gel doit être arrêtée.

Il n'existe pas de donnée disponible relative à l'efficacité de Panretin gel en cas d'application sur des lésions compliquées (par exemple lymphœdème).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques de l'acide 9-cis-rétinoïque ont été évaluées au cours d'études cliniques menées chez des patients présentant des lésions cutanées de SK associé au sida après application de doses quotidiennes répétées de Panretin gel sur une période allant jusqu'à 60 semaines. Un sous-groupe de ces patients a été suivi pendant le traitement avec un nombre de lésions allant jusqu'à 64 (de 4 à 64 lésions ; médiane : 11,5) pendant une période allant jusqu'à 44 semaines (entre 2 et 44 semaines ; médiane : 15). Dans ce dernier groupe, les variations et la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque chez les patients ayant un SK après application du médicament étaient comparables aux variations et à la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-cis-rétinoïque circulant naturellement présent chez les individus non traités.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicologie :

Trois doses d'alitrétinoïne (0,01 %, 0,05 % ou 0,5 %) dans un gel topique ont été administrées à des rats lors d'une étude de toxicologie cutanée menée sur 28 jours. Les effets observés au niveau du site d'application ont été, entre autres, érythème, hyperplasie de l'épiderme et desquamation. L'évaluation clinique a révélé des augmentations significatives du nombre des leucocytes polynucléaires, des monocytes, du pourcentage des monocytes et une diminution du pourcentage des lymphocytes à J29 chez les rats traités par l'alitrétinoïne 0,5 % gel. L'évaluation clinique des paramètres biologiques a révélé des augmentations significatives, pertinentes sur le plan biologique, des valeurs moyennes de l'urée sanguine et des phosphatases alcalines chez la femelle après 28 jours de traitement. Le taux des LDL sériques avait augmenté dans les deux groupes, mâles et femelles, à J29. Il n'y a pas eu de différences pertinentes sur les résultats hématologiques, ni de différences dans les paramètres biologiques après une période de 14 jours. Les augmentations observées dans les différences moyennes de poids corporel ont été attribuées principalement à la différence entre les valeurs finales des poids corporels. Après le traitement par l'alitrétinoïne 0,5 % gel, les concentrations plasmatiques moyennes chez le rat femelle ont été généralement en dessous des limites inférieures quantitatives (5 nMol) et les concentrations plasmatiques moyennes chez le rat mâle ont été de quelques 200 nMol. En revanche les concentrations plasmatiques de l'acide 9-cis-rétinoïque chez les patients ayant un SK et appliquant Panretin gel n'ont jamais dépassé 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Ce taux correspond environ au 1/100 de la concentration moyenne mesurée chez le rat mâle.

Génotoxicité :

Le potentiel génotoxique de l'alitrétinoïne a été étudié en utilisant le test d'Ames, l'essai *in vivo* sur le micronucleus de la souris, le test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains et le test de mutation cellulaire CHO. Le médicament ne s'est pas révélé génotoxique.

Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité :

Il n'a pas été réalisé d'études déterminant le potentiel carcinogène de l'alitrétinoïne. En revanche, le potentiel mutagène a fait l'objet d'une évaluation et l'alitrétinoïne a donné des résultats négatifs au test d'Ames, à l'essai *in vivo* sur le micronucleus de la souris, au test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains et au test de mutation cellulaire CHO.

Tératogénicité :

Dans une étude de doses per os menée chez le lapin, l'alitrétinoïne a induit d'importantes malformations à une dose équivalant à 35 fois la dose topique utilisée chez l'homme. Cette dose administrée chez le lapin a entraîné des concentrations plasmatiques équivalant à plus de 60 fois la concentration plasmatique la plus élevée observée chez les patients ayant un SK après application topique de Panretin gel. Aucune malformation apparente n'a été observée chez le lapin suite à une administration orale de doses 12 fois supérieures à la dose topique administrée chez l'homme (cette dose a entraîné des concentrations plasmatiques 60 fois supérieures à la concentration plasmatique la plus élevée observée chez les patients ayant un SK après application topique du gel). Toutefois, un taux accru de fusion des sternèbres a été observé.

Phototoxicité :

Le potentiel de phototoxicité de l'alitrétinoïne a été évalué sur la base de ses propriétés chimiques et de données obtenues à partir d'une batterie de tests *in vitro*. Les résultats laissent suggérer que l'alitrétinoïne absorbe la lumière dans la gamme des UV et est sujette à une photodégradation en d'autres isomères (avec une prédominance pour l'acide trans-rétinoïque). Il a été démontré que l'alitrétinoïne avait un faible potentiel pour développer un effet photo-irritant sur la base de la liaison de l'histidine et de la photoprotéine. Dans les essais *in vitro* basés sur les cellules, l'alitrétinoïne a démontré un faible potentiel phototoxique.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

L'utilisation de tout autre produit topique sur les lésions SK traitées est à éviter. Panretin gel ne doit pas être utilisé en même temps que des produits renfermant du DEET.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Tube non ouvert : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Conserver le tube soigneusement fermé.

Après ouverture :

Tout produit restant doit être éliminé 90 jours après la première ouverture du tube.

Après ouverture du tube pour application, revisser soigneusement le bouchon pour éviter tout contact avec l'air. Conserver les tubes ouverts de Panretin gel à une température ne dépassant pas 25 ºC et les protéger de toute exposition à une forte lumière et une forte chaleur (par ex exposition directe au soleil).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Panretin gel contient de l'alcool, ne pas l'approcher d'une flamme.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM EU /1/00/149/001 ; CIP 3400935804174 (RCP rév 19.08.14).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9239754 (tube) : 1326,30 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

PANSORAL ®

choline salicylate, cétalkonium chlorure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application buccale : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Salicylate de choline .... 8,700 g
Chlorure de cétalkonium .... 0,010 g

Excipients : éthanol à 96 pour cent, glycérol, méthylcellulose, solution d'hydroxyde de sodium à 32 pour cent, huile essentielle de badiane, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : alcool.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de courte durée des douleurs liées aux états inflammatoires et ulcéreux de la muqueuse buccale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte, en raison de l'indication et de la forte teneur en alcool.

Nettoyer et sécher les appareils de prothèse.

1 à 4 applications par jour.

En cas de prothèses permanentes : déposer la valeur d'un petit pois de gel au niveau des incisives ou des molaires en regard de la gencive douloureuse.

En cas de prothèses provisoires : déposer le gel sur la partie de l'appareil correspondant aux extractions.

Une fois en bouche, le gel s'étale uniformément sous l'effet de la température et de la mastication.

MODE D'ADMINISTRATION :

Usage local strict. Application gingivale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la Composition, en particulier en cas d'antécédents d'hypersensibilité aux salicylés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Attention : ce médicament contient 39 g d'alcool pour 100 g.

En l'absence d'amélioration au bout de quelques jours, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce produit peut être administré pendant la grossesse et l'allaitement, si besoin.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pansoral, gel pour application buccale n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le résultat de l'éthylotest peut être positif dans les dix minutes après l'application du gel buccal (hausse de l'alcool expiré dans l'air, sans passage systémique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions d'hypersensibilité aux salicylés.
- Risque d'irritation, en raison de la présence d'alcool.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les conditions normales d'utilisation en odontostomatologie, aucun effet de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations pour la stomatologie/autres agents pour traitement local, code ATC : A01AD11 (A : appareil digestif et métabolisme).

Le salicylate de choline est un composé très hydrosoluble, rapidement résorbé par la muqueuse ; son effet analgésique se manifeste en quelques minutes.

Le chlorure de cétalkonium, composé ammonium quaternaire, inhibe la croissance des bactéries Gram + et Gram –, et exerce en outre une action antifongique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936075764 (1981, RCP rév 16.03.17).
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

PANTESTONE ®

testostérone undécanoate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 40 mg (ovale ; codée « ORG DV3 » en blanc ; contenant un liquide huileux jaune ; brillante, transparente, orange) : Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION *p capsule*

Testostérone (DCI) undécanoate .... 40 mg

Excipients : Contenu de la capsule : monolaurate de propylène glycol E477, huile de ricin. *Enveloppe de la capsule :* glycérol, colorant jaune orangé E110, gélatine. *Encre d'impression :* opacode WB White (éthanol, acétate d'éthyle, propylène glycol E1520, dioxyde de titane E171, acétate phtalate de polyvinyle, eau purifiée, alcool isopropylique, macrogol, hydroxyde d'ammonium).

Excipients à effet notoire : huile de ricin, colorant jaune orangé E110.

DC INDICATIONS

Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En général, la posologie est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines. Puis la posologie (1 à 3 capsules par jour) doit être adaptée en fonction de l'effet obtenu au cours des premières semaines de traitement. Les concentrations plasmatiques de testostérone devront être mesurées en début de traitement et pendant le suivi du patient.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été suffisamment étudiées chez les enfants et les adolescents.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pantestone doit être pris au cours du repas pour favoriser l'absorption. Les capsules doivent être avalées sans être croquées avec, si besoin, de l'eau ou une autre boisson.

La posologie sera répartie également entre le matin et le soir. En cas de nombre impair de capsules, la dose la plus forte sera prise le matin.

La posologie est à adapter par le médecin suivant la sévérité des symptômes, les concentrations plasmatiques de testostérone, et la réponse individuelle de chaque patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Présence ou antécédent de cancer de la prostate ou de cancer du sein.
- Adénome prostatique suspecté ou confirmé.
- Présence ou antécédent de tumeur hépatique.
- En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'huile de ricin.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme tous les autres traitements à base de testostérone, Pantestone n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine.

Comme tous les autres traitements à base de testostérone, Pantestone ne doit être utilisé que si un hypogonadisme (hypo ou hypergonadotrophique) a été démontré et si les autres étiologies, pouvant être à l'origine de la symptomatologie, ont été exclues avant de démarrer le traitement. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie.

En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.

Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.

Chez les patients recevant un traitement androgénique au long cours, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématocrite, fonction hépatique et bilan lipidique.

Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Par conséquent, un suivi des patients traités par Pantestone doit être mis en place, avant d'instaurer le traitement, tous les 3 mois pendant la première année et tous les ans ensuite, avec les examens suivants :
- toucher rectal et dosage de la PSA, afin d'exclure tout risque de cancer de la prostate (cf Contre-indications),
- hématocrite et hémoglobinémie, afin d'exclure une polyglobulie.

Comme tous les autres traitements à base de testostérone, Pantestone doit être utilisé avec prudence :
- chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune étude d'efficacité et de tolérance de ce médicament n'a été réalisée chez ces patients ;
- chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Chez ces patients, un suivi régulier de la calcémie est recommandé ;
- chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement ;
- les patients ayant eu un infarctus du myocarde, présentant une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, ou souffrant d'épilepsie ou de migraine doivent être surveillés du fait du risque d'aggravation ou de récidive.

La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, Pantestone doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez des patients traités par androgènes et ayant obtenu des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement. Les androgènes en général et Pantestone en particulier peuvent améliorer la tolérance au glucose et l'action anticoagulante (cf Interactions).

Troubles de la coagulation : la testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie car des événements thromboemboliques ont été rapportés chez ces patients sous traitement par testostérone, lors d'études et de suivi post-commercialisation.

Le traitement par testostérone de sujets hypogonadiques peut augmenter les risques d'apnée du sommeil, notamment chez les sujets ayant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une pathologie respiratoire chronique. Les données sont insuffisantes pour qu'il existe une recommandation relative à la sécurité des traitements à base d'esters de testostérone pour les hommes souffrant d'apnée du sommeil. Une évaluation clinique approfondie ainsi que des précautions doivent être prises chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une maladie pulmonaire chronique.

Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner de concentrations plasmatiques d'androgènes trop élevées et nécessiter une adaptation posologique. Si des effets indésirables associés à l'androgène apparaissent, le traitement par Pantestone doit être arrêté et/ou repris à une posologie plus faible.

Pantestone ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (testostérone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Population pédiatrique :

Chez les enfants prépubères, la croissance et le développement sexuel doivent être surveillés car les androgènes en général, et Pantestone en particulier, à fortes doses peuvent accélérer la soudure des cartilages épiphysaires et la maturation sexuelle.

Patients âgés :

L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité de Pantestone utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Pantestone doit être pris au cours d'un repas pour favoriser l'absorption (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques : les inducteurs enzymatiques peuvent diminuer les taux de testostérone et par conséquent son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Par contre, les inhibiteurs enzymatiques peuvent augmenter les taux de testostérone. Un ajustement de la posologie de Pantestone peut donc être nécessaire. Une surveillance clinique et biologique doit être mise en place pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur ou inhibiteur.
  Les androgènes peuvent améliorer la tolérance au glucose et diminuer les besoins en insuline ou en d'autres médicaments antidiabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antivitamines K : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'androgène et après son arrêt.
- L'administration concomitante de testostérone et d'adrénocorticotropine (ACTH) ou de corticostéroïdes peut augmenter le risque de formation d'un œdème. Ainsi, ces principes actifs doivent être administrés avec précautions, particulièrement chez les patients présentant une maladie cardiaque ou hépatique ou chez les patients ayant des prédispositions aux œdèmes.

INTERACTIONS AVEC LES TESTS DE LABORATOIRE :

Les androgènes peuvent diminuer les taux de globulines liés à la thyroxine entraînant une diminution des taux sériques en T4 totale et une augmentation de l'incorporation par la résine de T3 et T4. Cependant, les taux d'hormone thyroïdienne libre restent inchangés et aucun dysfonctionnement thyroïdien n'a été mis en évidence cliniquement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Pantestone n'est pas indiqué chez la femme.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Pantestone chez les femmes enceintes. Au vu du risque de masculinisation du fœtus, Pantestone ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Le traitement par Pantestone doit être arrêté en cas de survenue d'une grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de Pantestone au cours de l'allaitement. Ainsi, Pantestone ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Chez les hommes, un traitement par androgènes peut entraîner des troubles de la fertilité, en réduisant la formation de sperme de manière réversible (cf Effets indésirables).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur la vigilance et la concentration n'a été observé à ce jour.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques effectués avec Pantestone (n = 237), des arthralgies et des douleurs dorsales ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par Pantestone que chez les sujets sous placebo.

Les effets indésirables suivants ont été associés aux androgènes en général. Les termes MedDRA les plus appropriés pour décrire un type d'effet indésirable ont été retenus.

Tous les événements indésirables sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquences : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables en terme MedDRA
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Polyglobulie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Prise de poids, modifications au niveau des électrolytes (rétention de sodium, de chlore, de potassium, de calcium, de phosphates inorganiques et d'eau) lors de traitement à forte dose et/ou prolongé
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Crampes musculaires, myalgies, arthralgies
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Nervosité, agressivité, dépression, changement d'humeur
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Apnée du sommeil
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Très rares cas d'ictères et de perturbations des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Diverses réactions cutanées peuvent survenir telles que : acné, séborrhée et alopécie, prurit.
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Altération de la libido ; gynécomastie. Augmentation de la fréquence des érections ; un traitement par de fortes doses de préparation à base de testostérone interrompt ou réduit fréquemment et de manière réversible la spermatogenèse, ce qui se traduit par une réduction de la taille des testicules et une oligospermie. Un traitement substitutif à la testostérone lors d'hypogonadisme peut, dans de rares cas, induire des érections persistantes et douloureuses (priapisme), des anomalies de la prostate(1), un cancer de la prostate(2), une obstruction des voies urinaires.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	L'administration à fortes doses ou à long terme de testostérone peut occasionnellement augmenter la fréquence de rétention d'eau et d'œdèmes ; des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.
Investigations	
Fréquent	Augmentation de l'hématocrite, augmentation de la numération des globules rouges, augmentation du taux d'hémoglobine
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) ; paramètres de la fonction hépatique anormaux, lipides anormaux(3)

(1) Croissance prostatique (pour atteindre la taille d'une gonade normale).
(2) Progression d'un cancer prostatique infraclinique.
(3) Diminution du taux sérique de LDL-c, HDL-c et triglycérides.

Les autres effets indésirables connus, bien que rares, associés à des posologies excessives de testostérone incluent les néoplasmes hépatiques.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables suivants ont été décrits chez les garçons prépubères utilisant des androgènes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : développement sexuel précoce, érections plus fréquentes, développement du pénis, soudure prématurée des cartilages épiphysaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La toxicité aiguë de la testostérone est faible.

Un surdosage de Pantestone peut entraîner des troubles gastro-intestinaux du fait de la présence d'huile de ricin, le traitement consiste en un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes (code ATC : G03BA03).
- Activité androgénique (développement des caractères sexuels primaires et secondaires).
- Activité protéo-anabolisante (hypertrophie musculaire et croissance de la matrice osseuse).

Chez les sujets atteints d'hypogonadisme : normalisation de la réponse de l'hypophyse à la stimulation LH-RH.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption est facilitée en présence de lipides (quantité optimale 20 grammes).

Pantestone doit être pris au cours du repas pour favoriser l'absorption.

Distribution :

Pantestone, administré par voie orale est rapidement absorbé avec des lipides au niveau de l'intestin par voie lymphatique avant de passer dans la circulation périphérique.

La voie lymphatique évite l'inactivation par le foie.

Biotransformation :

Pantestone est partiellement métabolisé dans l'intestin et hydrolysé en testostérone dans la circulation périphérique.

Les dosages hormonaux ont objectivé un retour à la normale des taux de base de la testostérone, de la dihydrotestostérone, de l'androstènedione en 9 semaines.

Les concentrations plasmatiques accrues des androgènes dans le plasma témoignent de cette absorption. Le pic plasmatique se situe environ 4 à 5 heures après l'ingestion. Il n'y a ni accumulation, ni rétention.

Élimination :

L'excrétion se fait soit dans l'urine, soit dans les fèces sous forme des métabolites bien connus de la testostérone.

Linéarité/non-linéarité :

La linéarité a été démontrée pour des doses allant de 2 fois 20 mg à 2 fois 80 mg par jour (4 capsules par jour en 2 prises).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie, ou en gynécologie. Renouvellement non restreint.

AMM 3400937764803 (1984, RCP rév 17.01.17).

Prix : 16,09 € (60 capsules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

PANTOZOL Control voie orale

pantoprazole

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien

PARALYOC ®

paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat oral à 500 mg (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées de 8.

Lyophilisat oral à 250 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Lyophilisat oral à 500 mg :	*p lyophilisat*
Paracétamol (DCI)	500 mg

Excipients : aspartam, polysorbate 60, gomme xanthane, dextran 70, arôme orange, lactose monohydraté.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951), lactose.

Lyophilisat oral à 250 mg :	*p lyophilisat*
Paracétamol * (DCI)	250 mg

* Sous forme de produit microencapsulé à l'éthylcellulose de titre T.

Excipients : glycyrrhizinate d'ammonium, aspartam (E 951), éthyl maltol, polysorbate 60 (tween 60), gomme xanthane (Rhodigel 23), dextran 70, lactose.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951), lactose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Lyophilisat à 500 mg : Réservé **à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (soit environ à partir de 8 ans).

Lyophilisat à 250 mg : Réservé **à l'enfant de 13 à 50 kg** (environ 2 à 15 ans).

POSOLOGIE :

Population pédiatrique (lyophilisats à 250 mg et 500 mg) :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée.

Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Lyophilisat oral à 500 mg :

- Enfant de 27 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans) : la posologie est de 1 lyophilisat à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 lyophilisats par jour.
- Enfant de 41 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : la posologie est de 1 lyophilisat à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 lyophilisats par jour.
- Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 lyophilisats à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

  Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 lyophilisats par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 lyophilisats par jour.

  Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Lyophilisat oral à 250 mg :

- Enfant ayant un poids de 13 à 20 kg (environ de 2 à 7 ans) : 1 lyophilisat oral à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 lyophilisats oraux par jour.
- Enfant ayant un poids de 21 à 25 kg (environ de 6 à 10 ans) : 1 lyophilisat oral à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 lyophilisats oraux par jour.
- Enfant ayant un poids de 26 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans) : 2 lyophilisats à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 lyophilisats oraux par jour.
- Enfant ayant un poids de 41 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : 2 lyophilisats à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 lyophilisats oraux par jour.

Doses maximales recommandées : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre 2 prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. Lyophilisat à 500 mg : La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 lyophilisats oraux.

La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Laisser fondre le lyophilisat oral dans la bouche (ne pas le croquer) ou boire immédiatement après dissolution complète dans une petite quantité de boisson (eau, lait, jus de fruits).

La prise de comprimé, de gélule ou de lyophilisat oral, avalé tel quel, est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour éviter un risque de surdosage,

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments,
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Enfant de moins de 40 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Enfant de 41 kg à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Adulte et enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

Ces médicaments contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Lyophilisat à 250 mg : La prise de comprimé, de gélule ou de lyophilisat oral, avalé tel quel, est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Chez l'enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min) : cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique ;
- alcoolisme chronique ;
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ;
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le paracétamol est excrété dans le lait, mais dans des quantités qui ne sont pas cliniquement significatives. A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-après par système organe et par fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000), très rares (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquence indéterminée : thrombopénie, agranulocytose, leucopénie et neutropénie.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : lésions hépatiques.

Affections de la peau et du tissus sous-cutané :

- Très rare : réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique généralisée aiguë).
- Fréquence indéterminée : exanthème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Une nécrose tubulaire rénale aigue peut se développer.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lacticodéshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antalgiques et antipyrétiques anilides (code ATC : N02BE01).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932902057 (1986, RCP rév 17.02.16) 500 mg.
3400933129415 (1988, RCP rév 17.02.16) 250 mg.

Mis sur le marché en 1988 (500 mg) et en 1989 (250 mg).

Prix : 1,82 € (16 lyophilisats oraux à 500 mg).
1,33 € (10 lyophilisats oraux à 250 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx

Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (nº Vert) : 08 00 51 34 11

PARAPLATINE voie parentérale

carboplatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

PARAPSYLLIUM ®

psyllium, paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable : Sachets, boîtes de 10 et de 30.

COMPOSITION	*p sachet*
Tégument mucilagineux pulvérisé de graines de *Psyllium* *	3,333 g
Paraffine liquide microencapsulée	3,333 g
quantité correspondant à :	
- paraffine liquide légère	2,87 g
- gélatine	0,28 g
- dioxyde de silicium (Syloïd 244)	0,14 g
- acide sorbique	0,03 g

Excipients : sorbitol, arôme mangue [(55 508 AP0551 Firmenich) maltodextrine ; triacétine ; 1 (3-hexène)-ol ; caryophyllène ; hexanol-1 ; essence de citron partiellement déterpénée ; α-pinène ; diméthyl-2,5-dihydrofuranolone ; acide hexanoïque ; caproate d'hexyle], arôme abricot [(52 247 AP0551 Firmenich) maltodextrine ; acide acétique ; triacétine ; acide isobutyrique ; gamma-décalactone ; citrate d'éthyle ; acide propionique ; malonate d'éthyle ; acétate d'éthyle ; acide hexanoïque ; formiate d'éthyle ; formiate de linalyle ; butanol-1 ; delta-undécalactone ; linalol ; acétyl-acétate d'éthyle ; gamma-dodécalactone], silice colloïdale anhydre.

* Poudre de tégument d'Ispaghul (Psyllium husk), obtenue à partir de graines de « Plantago ovata » Forsk.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Un sachet dans un grand verre d'eau le soir au coucher.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Syndrome occlusif ou subocclusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée, fécalome.
- Intolérance génétique au fructose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Une utilisation prolongée est déconseillée.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez le diabétique, tenir compte de la présence de sorbitol (3,284 g/sachet).

En raison de la teneur en sorbitol, ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires.

En raison de la présence d'huile de paraffine, une utilisation prolongée risque de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K).

Prudence en cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit (risque de fécalome).

Chez les personnes âgées, s'assurer que la ration hydrique est suffisante.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de météorisme abdominal en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif de lest, laxatif lubrifiant (A : appareil digestif et métabolisme).

Le tégument mucilagineux pulvérisé de graines de psyllium augmente de volume en présence d'eau et modifie le volume et la consistance des selles. Son effet peut n'être obtenu qu'après 2 ou 3 jours.

L'huile de paraffine facilite l'expulsion de la selle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le tégument mucilagineux pulvérisé de graines de psyllium et l'huile de paraffine ne passent pas la barrière intestinale.

Le sorbitol se dégrade sous l'action d'une sorbitol-déshydrogénase en fructose puis, par un phénomène retard, en glucose.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans

Ce médicament doit être conservé à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934055942 (1996, RCP rév 30.06.17) 10 sach.
3400934916885 (1998, RCP rév 30.06.17) 30 sach.

Non remb Séc soc.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

PARATERAX voie orale

indapamide, périndopril tert-butylamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

PARKINANE® LP

trihexyphénidyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 2 mg (corps incolore, tête bleu clair) : Boîte de 50.

Gélule à libération prolongée à 5 mg (bleu soutenu) : Boîte de 20.

COMPOSITION	*p gélule*
Trihexyphénidyle chlorhydrate	2 mg
ou	5 mg

Excipients (communs) : saccharose, amidon de maïs, polyvidone, gomme laque décirée, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (Eudragit L 100), talc. *Composition de l'enveloppe de la gélule :* bleu patenté V, érythrosine, gélatine.

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Maladie de Parkinson.

Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses varient selon les sujets.

La posologie optimale sera obtenue par augmentation progressive en commençant par une dose de 2 mg.

La dose quotidienne de trihexyphénidyle peut être administrée en une seule prise :

- Chez l'adulte : les doses varient de 4 à 15 mg sans dépasser 20 mg par jour.
- Chez le sujet âgé : ne pas dépasser 10 mg par jour.

Chez les sujets âgés qui peuvent être plus sensibles à l'action des substances parasympatholytiques, la posologie doit être ajustée d'une façon très précise.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au chlorhydrate de trihexyphénidyle ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Glaucome.
- Adénome prostatique.
- Cardiopathie décompensée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Risque d'aggravation d'une détérioration intellectuelle dans les démences en particulier chez les parkinsoniens.
- Des perturbations psychiques peuvent provenir de l'emploi inconsidéré de Parkinane LP utilisé dans le but d'obtenir un état euphorique.
- Chez les patients souffrant de maladies obstructives intestinales et du tractus urinaire l'administration doit être prudente.
- L'interruption brutale d'un traitement anticholinergique peut comporter des risques de déséquilibre de la correction du syndrome parkinsonien et doit être évitée.
- En cas d'apparition des signes d'intolérance, diminuer les doses ou suspendre provisoirement le traitement.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) :

Risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales sont insuffisantes pour conclure. Au cours du 1er trimestre de la grossesse, les données cliniques pour le trihexyphénidyle, à ce jour, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.

Chez le nouveau-né, un traitement par le trihexyphénidyle en fin de grossesse, peut être responsable d'effets liés à ses propriétés atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, rétention urinaire, retard à l'émission de méconium).

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le trihexyphénidyle au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par trihexyphénidyle au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

En raison de l'effet atropinique, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité des troubles de l'accommodation liés à l'utilisation de ce produit. Dans ces cas, la conduite automobile est contre-indiquée.

Il faut toutefois remarquer que les indications de Parkinane concernent le plus souvent des malades pour lesquels la conduite de véhicules n'est pas recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses habituellement utilisées en thérapeutique, des effets indésirables peuvent survenir, le plus souvent de type atropinique, dont les plus courants sont : sécheresse de la bouche, trouble de l'accommodation, hypertonie oculaire, troubles mictionnels, constipation.

Des troubles du comportement à type d'hallucinations, de confusion mentale et d'agitation ont été rapportés, en particulier chez le sujet âgé.

Ont été signalés quelques rares cas d'iléus paralytique et de parotidites suppuratives secondaires à la sécheresse buccale et d'éruptions cutanées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Ce sont ceux des atropiniques avec sécheresse de la bouche, mydriase, paralysie de l'accommodation, tarissement des secrétions et surtout tachycardie, agitation, confusion mentale et hallucinations, dépression respiratoire.

Traitement :

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsonien anticholinergique (code ATC : N04AA01).

Mécanisme d'action :

Antiparkinsonien à action anticholinergique centrale et périphérique. Il estompe le tremblement et l'hypertonie, mais n'a que peu d'effet sur l'akinésie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Par rapport à un témoin de trihexyphénidyle (libération immédiate), les coordonnées des pics de concentration plasmatique du principe actif des gélules de Parkinane à libération prolongée indiquent une absorption significativement plus lente du trihexyphénidyle, traduisant la libération progressive de ce principe actif à partir des microgranules au niveau du tractus digestif, tandis que les aires sous la courbe sont équivalentes.

Le trihexyphénidyle est largement métabolisé et est éliminé dans l'urine essentiellement sous forme de dérivés hydroxylés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931747178 (1974/89, RCP rév 02.06.17) 2 mg.
3400931747239 (1974/90, RCP rév 01.08.17) 5 mg.

Prix : 1,65 € (50 gélules à 2 mg).
1,65 € (20 gélules à 5 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

PAROCLINE®

minocycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour usage dentaire à 2 % : Seringues jetables sous sachet, boîtes de 3.

COMPOSITION	*p seringue*
Minocycline (DCI) chlorhydrate exprimé en minocycline	10 mg

Excipients : hyétellose, chlorure de magnésium, copolymère d'acrylates et de méthacrylates (Eudragit RS), triacétine, glycérol.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien en complément des traitements mécaniques habituels de la parodontose.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Insérer le bout de l'applicateur dans les poches parodontales de chaque dent le plus profondément possible, avant administration d'une quantité suffisante de gel pour remplir les poches. Approximativement 25 mg de gel sont administrés dans les poches de 5 à 7 mm de profondeur.

Le traitement commencera par des applications tous les 14 jours, jusqu'à un total de 3 ou 4 applications (4 à 6 semaines). Ensuite, les applications seront faites tous les 3 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.
- Grossesse et allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Rétinoïdes : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le brossage des dents, l'utilisation de bains de bouche ou de fil dentaire doivent être limités pendant les 2 heures qui suivent l'application, ainsi que toute prise alimentaire.

En raison de la possibilité de sensibilisation locale, la zone traitée devra être soigneusement observée. Si les signes et/ou les symptômes de sensibilisation (prurit, œdème, papules) se développent, il convient d'arrêter le traitement.

Les précautions liées à l'administration systémique de minocycline doivent être prises en considération avant l'utilisation de ce médicament, en particulier :

- le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité ;
- la minocycline doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique.

En cas d'apparition d'éruption cutanée, de fièvre ou d'adénopathies, il convient d'arrêter le traitement (cf Effets indésirables).

Des cas de syndrome d'hypersensibilité ont été rapportés avec la minocycline. Le risque de survenue et la sévérité de ces réactions semblent être plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V-VI).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet des anticoagulants oraux et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.
- Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La minocycline passe dans le placenta et le lait maternel ; son emploi doit être évité chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent (risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les précautions liées à l'administration systémique de minocycline doivent être prises en compte, à savoir : attirer l'attention des conducteurs et des utilisateurs de machines sur les risques de sensations vertigineuses avec impression d'idéation ralentie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Irritation gingivale, douleur locale, ecchymose, œdème gingival, abcès dentaire.
- Diarrhée, douleur gastrique.

Les syndromes suivants ont été rapportés :

- Syndrome d'hypersensibilité consistant en une réaction cutanée (tel que éruption cutanée ou dermite exfoliative), éosinophilie et une ou plusieurs des manifestations suivantes : hépatite, pneumopathie, néphrite, myocardite, péricardite. Fièvre et lymphadénopathie peuvent être présentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, faire un lavage gastrique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Produit professionnel dentaire, antibiotique de la famille des cyclines (A : appareil digestif et métabolisme ; J : anti-infectieux).

La minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines.

Ce gel, de par son principe actif, la minocycline, a une activité antimicrobienne qui porte sur la majeure partie de la flore responsable des parodontites.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : bacillus, entérocoques (40 - 80 %), staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70 - 80 %), streptococcus A (20 %), streptococcus B (80 - 90 %), Streptococcus pneumoniae (20 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Escherichia coli (20 - 40 %), Haemophilus influenzae (10 %), klebsiella (10 - 30 %), Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, Coxiella burnetti, leptospira, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, pseudomonas, serratia.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la minocycline. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations de minocycline dans le fluide gingival du sillon sont restées à des niveaux cliniquement efficaces pendant une durée minimale de 3 jours après l'administration de 0,05 g de gel (1 mg de minocycline) dans les poches parodontales.

Les concentrations sériques de minocycline, après administration sous-gingivale comme après administration orale de 0,5 g de gel (10 mg de minocycline), sont de l'ordre de 0,1 à 0,2 µg/ml. Ces concentrations sont plus faibles que celles observées après administration orale de 100 à 200 mg/jour de minocycline, doses utilisées en thérapeutique systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver entre + 2° C et + 8° C (au réfrigérateur).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Un traitement préalable (détartrage et polissage radiculaire) est toujours conseillé ; il devra être le moins traumatique possible.

La mesure de la profondeur moyenne des poches sera effectué à l'aide d'une sonde parodontale.

L'application du gel sera faite en dehors de la présence de la salive : l'isolement des dents est impératif.

Une anesthésie pourra être nécessaire.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage professionnel dentaire.

AMM 3400936094055 (1995, RCP rév 09.08.05).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Sunstar France.

CSP

76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

PAROEX ®

chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche à 0,12 % : Flacons de 300 ml et de 500 ml, avec godets doseurs.

Modèle hospitalier : Flacon de 100 ml.

COMPOSITION *p flacon*

	de 100 ml	de 300 ml	de 500 ml
Chlorhexidine (DCI) digluconate	120 mg	360 mg	600 mg

(sous forme de solution à 20 % (m/v) : 0,636 g/100 ml)

Excipients : glycérol, acésulfame potassique, huile de ricin polyoxyéthylénée, propylèneglycol, azorubine, arôme Optamint 757515 (menthol, anéthol, eucalyptol, huile essentielle de menthe, menthone, acétate de menthyle, menthol racémique, propylèneglycol, triacétine, huile essentielle d'anis étoilé, huile essentielle de géranium, vanilline, maltol, huile essentielle de mandarine, éthanol), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des infections buccales et des soins postopératoires en stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Utilisation locale en bains de bouche.

Ne pas avaler.

Se brosser les dents avant chaque utilisation et rincer soigneusement la bouche avec de l'eau avant d'utiliser Paroex 0,12 %.

Cette solution doit être utilisée pure, non diluée.

Pour chaque bain de bouche, utiliser le contenu d'un godet (12 ml-15 ml) ; si cette présentation ne contient pas de godet, utiliser une cuillère à soupe, soit environ 15 ml. Le nombre de bains de bouche est de 1 à 3 par jour, d'une minute environ chacun (après le repas et de préférence après le brossage des dents).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à un autre constituant de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale, avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique (candidose). En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée et une antibiothérapie par voie générale envisagée.

Interrompre le traitement en cas de gonflement des parotides.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ne pas mettre le produit au contact des yeux ou du nez. Ne pas introduire le produit dans le conduit auditif.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter, compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Coloration brune de la langue et des dents, réversible à l'arrêt du traitement (particulièrement chez les consommateurs de thé et de café).
- Risque de sensibilisation à l'un des constituants de la solution (parotidite, irritation cutanéomuqueuse, réaction allergique cutanée, voire générale, gonflement des glandes salivaires), nécessitant l'arrêt du traitement.
- Occasionnellement, dysgueusie ou sensation de brûlure de la langue en début de traitement.
- Occasionnellement, desquamation de la muqueuse buccale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale de la chlorhexidine, les effets suivants ont été rapportés : gastrite atrophique, lésions œsophagiennes et hépatiques en cas de doses très élevées.

En outre, cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stomatologie, traitement local à visée antiseptique (A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.

Après ouverture du flacon : Ce médicament peut être conservé pendant 30 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936434318 (2004, RCP rév 07.01.16) 100 ml.
3400934464171 (1997, RCP rév 07.01.16) 300 ml.
3400934464232 (1997, RCP rév 07.01.16) 500 ml.

Prix : 2,99 € (300 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Flacon de 500 ml : Non remb Séc soc.

Modèle hospitalier : Collect.

Titulaire de l'AMM : Sunstar France.

CSP

76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PARSABIV ®

ételcalcétide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg (limpide, incolore) : Flacons à usage unique, boîtes de 1, de 6 et de 12.

COMPOSITION *p flacon**

	de 0,5 mL	de 1 mL	de 2 mL
Ételcalcétide chlorydrate exprimé en ételcalcétide ...	2,5 mg	5 mg	10 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide succinique, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

* Chaque mL de solution contient 5 mg d'ételcalcétide.

DC INDICATIONS

Parsabiv est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La dose initiale recommandée d'ételcalcétide est de 5 mg administrée par injection en bolus 3 fois par semaine. La calcémie corrigée doit être égale ou supérieure à la limite inférieure des valeurs normales avant l'administration de la première dose de Parsabiv, l'augmentation de la dose ou la reprise du traitement après interruption (cf également : Adaptations posologiques en fonction du taux de calcium sérique). Parsabiv ne doit pas être administré plus de 3 fois par semaine.

Adaptations posologiques :

Le traitement par Parsabiv doit être ajusté individuellement par titration à des doses comprises entre 2,5 mg et 15 mg. La dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg ou 5 mg, en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 15 mg, 3 fois par semaine, afin d'obtenir le taux cible de parathormone (PTH) souhaité.

Adaptations posologiques en fonction du taux de PTH :

Le taux de PTH doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement par Parsabiv ou après chaque adaptation posologique, et tous les 1 à 3 mois environ pendant la phase d'entretien. Des adaptations posologiques peuvent s'avérer nécessaires à tout moment au cours du traitement, y compris pendant la phase d'entretien.

Si le taux de PTH est inférieur à 100 pg/mL (10,6 pmol/L), la dose doit être réduite ou le traitement temporairement interrompu. Si la réduction de la dose ne permet pas un retour à un taux de PTH > 100 pg/mL, le traitement doit être interrompu. Chez les patients pour lesquels le traitement a été interrompu, Parsabiv devra être réinstauré à une dose inférieure, sous réserve d'un taux de PTH > 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et d'une calcémie corrigée (Cac) avant dialyse ⩾ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Si la dernière dose administrée au patient était de 2,5 mg, le traitement par Parsabiv peut être réinstauré à la dose de 2,5 mg, sous réserve d'un taux de PTH > 300 pg/mL (31,8 pmol/L) et d'une Cac avant dialyse la plus récente ⩾ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

Des recommandations supplémentaires concernant la prise en charge des patients présentant de faibles taux de calcium sont fournies dans le tableau ci-dessous.

Parsabiv peut être utilisé dans le cadre d'un traitement incluant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D, selon les besoins (cf Pharmacodynamie).

Doses non administrées :

Si une séance d'hémodialyse programmée à intervalles réguliers n'a pas lieu, la dose non reçue par le patient ne doit pas être administrée. Parsabiv doit être administré lors de la séance d'hémodialyse suivante à la dose habituellement utilisée. Si l'administration des doses n'a pas lieu pendant plus de 2 semaines, Parsabiv doit être administré à la dose de 5 mg (ou de 2,5 mg s'il s'agissait de la dernière dose administrée au patient), puis ajusté jusqu'à l'obtention du taux de PTH souhaité.

Adaptations posologiques en fonction du taux de calcium sérique :

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine suivant l'instauration du traitement par Parsabiv ou suivant chaque adaptation posologique. Une fois la phase d'entretien établie pour un patient, la calcémie corrigée doit être mesurée toutes les 4 semaines environ. Lors des études, la calcémie totale a été mesurée à l'aide d'automates Modular Roche. La limite inférieure des valeurs normales pour la calcémie corrigée était de 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Les autres tests de laboratoire peuvent présenter des valeurs seuils différentes pour la limite inférieure des valeurs normales.

En cas de diminution cliniquement significative de la calcémie corrigée en dessous de la limite inférieure des valeurs normales et/ou d'apparition de symptômes d'hypocalcémie, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur de la calcémie corrigée ou symptômes cliniques d'hypocalcémie * :	**Recommandations**
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et ⩾ 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	- Selon l'état clinique : - instaurer l'administration ou augmenter la dose de suppléments de calcium, de chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou d'analogues de la vitamine D. - augmenter la concentration en calcium du dialysat. - envisager une réduction de la dose de Parsabiv.
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ou symptômes d'hypocalcémie	- Interrompre le traitement par Parsabiv jusqu'à l'obtention d'une calcémie corrigée ⩾ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et la résolution des symptômes d'hypocalcémie (s'ils étaient présents). - Selon l'état clinique : - instaurer l'administration ou augmenter la dose de suppléments de calcium, de chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou d'analogues de la vitamine D. - augmenter la concentration en calcium du dialysat. - Reprendre le traitement par Parsabiv à une dose inférieure de 5 mg par rapport à la dernière dose administrée. Si la dernière dose administrée au patient était de 2,5 mg ou 5 mg, le traitement peut être repris à la dose de 2,5 mg après l'obtention d'une calcémie corrigée ⩾ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et la résolution des symptômes d'hypocalcémie (s'ils étaient présents).

* Calcium total mesuré à l'aide d'un automate Modular Roche. En cas de taux d'albumine < 4,0 g/dL : Cac (mg/dL) = Ca total (mg/dL) + (4 – albumine [g/dL])*0,8.

Relais de cinacalcet par Parsabiv :

Le traitement par Parsabiv ne doit être instauré chez les patients qu'après un délai de 7 jours à compter de la dernière dose de cinacalcet et si la calcémie corrigée est égale ou supérieure à la limite inférieure des valeurs normales (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'ételcalcétide chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés :

Les recommandations posologiques chez les sujets âgés sont identiques à celles chez l'adulte.

Mode d'administration :

Parsabiv ne doit pas être dilué.

Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de s'assurer de l'absence de particules et de coloration anormale avant administration.

Parsabiv est administré dans la ligne veineuse du circuit de dialyse en fin de séance d'hémodialyse pendant la phase de restitution ou par voie intraveineuse après la phase de restitution. En cas d'administration pendant la phase de restitution, au moins 150 mL de solution de restitution doivent être administrés après l'injection. Si la phase de restitution est terminée et que Parsabiv n'a pas été administré, l'administration peut être effectuée par voie intraveineuse et suivie d'un rinçage avec au moins 10 mL de solution injectable de NaCl.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Le traitement par Parsabiv ne doit pas être instauré si la calcémie corrigée est en dessous de la limite inférieure des valeurs normales (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypocalcémie :

Le traitement par Parsabiv ne doit pas être instauré si la calcémie corrigée est en dessous de la limite inférieure des valeurs normales (cf Contre-indications).

Une hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des contractures musculaires et des convulsions.

L'ételcalcétide diminuant la calcémie, il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes d'hypocalcémie et de surveiller l'apparition d'une hypocalcémie (cf Posologie/Mode d'administration). Le taux de calcium sérique doit être mesuré avant l'instauration du traitement, dans la semaine suivant l'instauration ou l'adaptation posologique du traitement par Parsabiv, puis toutes les 4 semaines au cours du traitement. En cas de diminution cliniquement significative de la calcémie corrigée, des mesures visant à augmenter le taux de calcium sérique doivent être prises (cf Posologie/Mode d'administration).

Arythmie ventriculaire et allongement de l'intervalle QT secondaires à une hypocalcémie :

Une diminution de la calcémie peut induire un allongement de l'intervalle QT, susceptible d'entraîner une arythmie ventriculaire (cf Effets indésirables). Une surveillance étroite du taux de calcium sérique s'impose lors du traitement par Parsabiv chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, des antécédents familiaux de syndrome du QT long ou de mort subite d'origine cardiaque ou toute autre affection prédisposant à l'allongement de l'intervalle QT et à l'arythmie ventriculaire.

Convulsions :

Une diminution significative du taux de calcium sérique est susceptible d'abaisser le seuil convulsif. Lors du traitement par Parsabiv, une surveillance étroite du taux de calcium sérique s'impose chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs.

Aggravation d'une insuffisance cardiaque :

Une diminution de la performance du myocarde, une hypotension et une insuffisance cardiaque congestive (ICC) peuvent être associées à une diminution significative du taux de calcium sérique. Lors du traitement par Parsabiv, le taux de calcium sérique doit être

surveillé chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (cf Posologie/Mode d'administration) pouvant être associée à des diminutions du taux de calcium sérique.

Administration concomitante d'autres médicaments :

Parsabiv doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour baisser la calcémie. Une surveillance étroite de la calcémie est nécessaire (cf Interactions).

Le cinacalcet ne doit pas être administré chez les patients traités par Parsabiv. Une administration concomitante est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère.

Ostéopathie adynamique :

Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de réduction chronique du taux de PTH en dessous de 100 pg/mL. En cas de diminution du taux de PTH en dessous de l'intervalle cible recommandé, la dose d'analogues de la vitamine D et/ou de Parsabiv doit être réduite ou le traitement interrompu. Après interruption, le traitement peut être repris à une dose inférieure afin de maintenir le taux de PTH dans l'intervalle cible (cf Posologie/Mode d'administration).

Immunogénicité :

Au cours des études cliniques, la présence d'anticorps liants a été rapportée chez 7,1 % des patients atteints d'HPTS et traités par Parsabiv pendant une durée allant jusqu'à 6 mois. 80,3 % de ces patients présentaient des anticorps préexistants. Aucune modification du profil pharmacocinétique, de la réponse clinique ou du profil de sécurité n'a été associée à la présence d'anticorps anti-ételcalcétide préexistants ou d'anticorps nouvellement formés. En cas de suspicion de formation d'anticorps anti-ételcalcétide avec un effet cliniquement significatif, contacter le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché afin de discuter des tests de détection d'anticorps. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

Excipient à effet notoire :

Parsabiv contient moins de 1 mmol de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'existe pas de risque connu d'interaction pharmacocinétique avec l'ételcalcétide.

In vitro, l'ételcalcétide n'a pas montré d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes du CYP450 et n'a pas été identifié comme étant lui-même un substrat du métabolisme par les enzymes du CYP450. *In vitro*, l'ételcalcétide n'a pas été identifié comme étant un substrat des transporteurs protéiques d'influx ou d'efflux ; et l'ételcalcétide n'a pas montré d'effet inhibiteur sur les transporteurs protéiques communs.

L'administration concomitante de Parsabiv avec d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie peut entraîner un risque accru d'hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le cinacalcet ne doit pas être administré chez les patients traités par Parsabiv (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ételcalcétide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Parsabiv pendant la grossesse.

Allaitement :

On ne sait pas si l'ételcalcétide est présent dans le lait maternel humain. Les données disponibles chez les rats ont montré une excrétion de l'ételcalcétide dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Parsabiv doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'ételcalcétide sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Parsabiv n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certaines manifestations potentielles d'hypocalcémie peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables très fréquemment rapportés avec Parsabiv sont : diminution du taux de calcium sanguin, contractures musculaires, diarrhées, nausées et vomissements. Ces effets étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des taux de calcium sanguin bas, des nausées et des vomissements.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques contrôlées

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Calcium sanguin diminué(1)(4)
Fréquent	Hypocalcémie(1)(5), hyperkaliémie(2), hypophosphatémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, paresthésie(3)
Affections cardiaques	
Fréquent	Aggravation d'une insuffisance cardiaque(1), allongement de l'intervalle QT(1)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Contractures musculaires
Fréquent	Myalgie

(1) Voir rubrique : Description de certains effets indésirables.

(2) Hyperkaliémie englobe les termes préférentiels d'hyperkaliémie et de potassium sanguin augmenté.

(3) Paresthésie englobe les termes préférentiels de paresthésie et d'hypoesthésie.

(4) Diminutions asymptomatiques du calcium en dessous de 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ou diminutions asymptomatiques cliniquement significatives de la Cac entre 7,5 et < 8,3 mg/dL (1,88 et < 2,08 mmol/L) (nécessitant une prise en charge médicale).

(5) Diminutions symptomatiques de la Cac < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

Description de certains effets indésirables :

Hypocalcémie :

La plupart des cas de diminution asymptomatique du taux de calcium sanguin et d'hypocalcémie symptomatique était d'intensité légère ou modérée. D'après les données consolidées des études contrôlées contre placebo, une proportion supérieure de patients du groupe Parsabiv par rapport aux patients du groupe placebo a présenté au moins une valeur de Cac < 7,0 mg/dL (1,75 mmol/L) (7,6 % Parsabiv ; 3,1 % placebo), < 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) (27,1 % Parsabiv ; 5,5 % placebo) et < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) (78,6 % Parsabiv ; 19,4 % placebo). Lors de ces études, 1 % des patients du groupe Parsabiv et 0 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'un taux de calcium sérique bas. Pour plus d'informations concernant les manifestations potentielles d'une hypocalcémie et la surveillance du taux de calcium sérique, se reporter respectivement aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Posologie/Mode d'administration.

Allongement de l'intervalle QTc secondaire à une hypocalcémie :

D'après les données consolidées des études contrôlées contre placebo, une proportion supérieure de patients du groupe Parsabiv par rapport au groupe placebo a présenté une augmentation maximale de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport aux valeurs initiales (1,2 % Parsabiv ; 0 % placebo). L'incidence des intervalles QTcF maximaux > 500 ms chez les patients après inclusion et en pré-dialyse a été respectivement de 4,8 % dans le groupe Parsabiv et de 1,9 % dans le groupe placebo.

Aggravation d'une insuffisance cardiaque :

D'après les données consolidées des études contrôlées contre placebo, l'incidence des cas avérés d'ICC nécessitant une hospitalisation a été de 2,2 % dans le groupe de traitement Parsabiv contre 1,2 % dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage de l'ételcalcétide peut entraîner une hypocalcémie avec ou sans symptômes cliniques et peut nécessiter un traitement. En cas de surdosage, la calcémie doit être contrôlée, l'apparition chez les patients de symptômes d'hypocalcémie doit être surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et des mesures appropriées doivent être instaurées (cf Posologie/Mode d'administration). Bien que Parsabiv soit éliminé par dialyse, l'hémodialyse comme traitement du surdosage n'a pas été étudiée. Au cours des études cliniques, des doses uniques allant jusqu'à 60 mg et des doses répétées allant jusqu'à 22,5 mg 3 fois par semaine, administrées en fin de dialyse, ont été utilisées chez des patients hémodialysés en toute sécurité.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, Code ATC : H05BX04.

Mécanisme d'action :

Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. L'ételcalcétide, peptide de synthèse, est un agent calcimimétique qui induit une diminution de la sécrétion de PTH en se liant au récepteur sensible au calcium et en l'activant. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante des taux sériques de calcium et de phosphate.

Effets pharmacodynamiques :

Suivant une administration unique par voie intraveineuse d'un bolus de 5 mg d'ételcalcétide, le taux de PTH a diminué rapidement dans les 30 minutes et a été réduit au maximum pendant 1 heure avant de revenir à la valeur initiale. L'ampleur et la durée de la diminution du taux de PTH ont augmenté avec l'augmentation de la dose. La réduction du taux de PTH était corrélée à la concentration plasmatique d'ételcalcétide chez les patients hémodialysés. L'effet de diminution du taux de PTH a été maintenu sur une période de 6 mois de traitement lorsque l'ételcalcétide était administré par bolus intraveineux 3 fois par semaine.

Efficacité et sécurité clinique :

Etudes contrôlées contre placebo :

Deux études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 6 mois ont été menées chez des patients IRC hémodialysés 3 fois par semaine atteints d'HPTS (n = 1 023). La dose initiale de Parsabiv ou de placebo était de 5 mg 3 fois par semaine en fin d'hémodialyse, puis la dose était ajustée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 17 et jusqu'à une dose maximale de 15 mg 3 fois par semaine afin d'obtenir un taux de PTH cible ⩽ 300 pg/mL. La valeur médiane de la dose hebdomadaire moyenne de Parsabiv au cours de la période d'évaluation de l'efficacité (PEE) a été de 20,4 mg (6,8 mg par administration). Les patients présentant un taux de PTH plus bas au recrutement ont habituellement nécessité des doses plus faibles (valeur médiane de la dose hebdomadaire moyenne de 15,0 mg, 21,4 mg et 27,1 mg respectivement chez les patients avec un taux de PTH au recrutement < 600 pg/mL, 600 à ⩽ 1 000 pg/mL et > 1 000 pg/mL). Les patients ont été maintenus à une concentration en calcium du dialysat ⩾ 2,25 meq/L.

Dans chacune des deux études, le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant, au cours de la PEE (PEE, période définie comme les semaines 20 à 27 incluses), une diminution du taux de PTH > 30 % par rapport aux valeurs initiales. Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients avec un taux moyen de PTH ⩽ 300 pg/mL au cours de la PEE, ainsi que la variation en pourcentage des valeurs initiales du taux de PTH, de la Cac, du phosphate et du produit phosphocalcique (Ca x P) au cours de la PEE.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient similaires entre les deux groupes de chaque étude. L'âge moyen des patients inclus dans les deux études consolidées était de 58,2 ans (intervalle : 21 à 93 ans). Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTH dans les 2 études consolidées étaient respectivement de 846,9 (21,8) pg/mL et de 835,9 (21,0) pg/mL dans les groupes Parsabiv et placebo, avec un taux de PTH initial > 1 000 pg/mL chez environ 21 % des sujets recrutés dans les deux études consolidées. La durée moyenne de l'hémodialyse avant inclusion était de 5,4 ans et 68 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D à l'inclusion, avec 83 % recevant des chélateurs du phosphate.

Les deux études ont démontré que Parsabiv diminuait le taux de PTH tout en abaissant le taux de calcium, le taux de phosphate et le Ca x P. Les résultats obtenus pour l'ensemble des critères d'évaluation principaux et secondaires ont été statistiquement significatifs et les résultats ont été cohérents dans les deux études comme le montre le tableau 2.

Tableau 2 : Effets de Parsabiv sur le taux de PTH, la calcémie corrigée, le taux de phosphate et le Ca x P dans les études contrôlées contre placebo d'une durée de 6 mois

	Etude 1		Etude 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Patients avec diminution > 30 % du taux de PTH au cours de la PEE, n (%)	188 (74,0)[a]	21 (8,3)	192 (75,3)[a]	25 (9,6)
Patients avec un taux de PTH ⩽ 300 pg/mL au cours de la PEE, n (%)	126 (49,6)[a]	13 (5,1)	136 (53,3)[a]	12 (4,6)
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-55,11 (1,94)[a]	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91)[a]	13,72 (2,50)
Calcémie corrigée				
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-7,29 (0,53)[a]	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55)[a]	0,58 (0,29)
Phosphate				
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-7,71 (2,16)[b]	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61)[a]	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-14,34 (2,06)[a]	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57)[a]	-1,06 (1,42)

a) p < 0,001 *versus* placebo.

b) p = 0,003 *versus* placebo.

Parsabiv a diminué le taux de PTH indépendamment du taux de PTH initial, de la durée de la dialyse et du fait que les patients recevaient ou non auparavant des analogues de la vitamine D. Les patients avec un taux de PTH plus bas au recrutement étaient plus susceptibles d'atteindre un taux de PTH ⩽ 300 pg/mL au cours de la PEE.

Parsabiv a été associé à des diminutions des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines spécifiques de l'os et télopeptide C-terminal du collagène de type I) et du facteur 23 de croissance des fibroblastes (critères exploratoires) à la fin de l'étude (semaine 27) par rapport au placebo.

Etude contrôlée contre comparateur actif :

Une étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, comparant l'efficacité et la sécurité de Parsabiv avec celles du cinacalcet a été menée chez 683 patients IRC hémodialysés atteints d'HPTS. Le schéma posologique de Parsabiv était similaire à celui des études contrôlées contre placebo (dose initiale de 5 mg ajustée toutes les 4 semaines par paliers de 2,5 mg à 5 mg jusqu'à un maximum de 15 mg 3 fois par semaine). Le cinacalcet a été administré à la dose initiale de 30 mg par jour, puis ajusté toutes les 4 semaines par paliers de 30 mg ou de 60 mg pour la dernière augmentation posologique jusqu'à une dose maximale de 180 mg par jour conformément aux informations de prescription du cinacalcet. Au cours de la PEE, la valeur médiane de la dose hebdomadaire moyenne était de 15,0 mg (5,0 mg par administration) pour Parsabiv et de 360,0 mg (51,4 mg par administration) pour le cinacalcet. Le critère d'évaluation principal était la non-infériorité de la proportion de patients ayant obtenu, au cours de la PEE (semaines 20 à 27), une diminution du taux moyen de PTH > 30 % par rapport aux valeurs initiales. Les principaux critères d'évaluation secondaires, testés en analyse séquentielle de supériorité, étaient la proportion de patients ayant obtenu, au cours de la PEE, une diminution du taux moyen de PTH > 50 % et > 30 % par rapport aux valeurs initiales et le nombre moyen de jours de vomissements ou de nausées par semaine au cours des 8 premières semaines. Les concentrations moyennes (ET) initiales de PTH étaient respectivement de 1 092,12 (33,8) et 1 138,71 (38,2) pg/mL dans les groupes Parsabiv et cinacalcet. Les caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales étaient similaires à celles des études contrôlées contre placebo.

Parsabiv a été non inférieur au cinacalcet pour le critère d'évaluation principal et supérieur au cinacalcet pour les critères d'évaluation secondaires de la proportion de patients obtenant une diminution > 30 % du taux moyen de PTH par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE (68,2 % Parsabiv *versus* 57,7 % cinacalcet ; p = 0,004) et de la proportion de patients obtenant une diminution > 50 % du taux moyen de PTH par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE (52,4 % Parsabiv *versus* 40,2 % cinacalcet ; p = 0,001). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant le critère secondaire évaluant le nombre moyen de jours de vomissements ou de nausées par semaine au cours des 8 premières semaines.

Etude de changement de traitement :

Les résultats d'une étude évaluant les variations des taux de calcémie corrigée lors du passage d'un traitement par cinacalcet à un traitement par Parsabiv ont montré que le traitement par Parsabiv, à la dose initiale de 5 mg, peut être instauré en toute sécurité 7 jours après l'arrêt du cinacalcet, sous réserve d'une calcémie corrigée ⩾ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

Etude d'extension en ouvert :

Une étude d'extension, à bras unique, de 52 semaines, des études contrôlées contre placebo et de changement de traitement décrites ci-dessus, a été menée afin de déterminer la sécurité et l'efficacité à long terme de Parsabiv chez 891 patients IRC hémodialysés atteints d'HPTS. Tous les patients ont reçu Parsabiv à la dose initiale de 5 mg 3 fois par semaine. La dose de Parsabiv pouvait être ajustée aux semaines 5, 9, 17, 25, 33, 41 et 49 jusqu'à une dose maximale de 15 mg afin d'obtenir un taux de PTH cible ⩽ 300 pg/mL tout en maintenant les concentrations de Cac.

A la fin des 52 semaines, aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été observée et le maintien de l'efficacité de Parsabiv a été mis en évidence par une diminution du taux de PTH avant dialyse > 30 % par rapport à la valeur initiale chez 2/3 des patients. De plus, Parsabiv a diminué le taux de PTH avant dialyse à un taux ⩽ 300 pg/mL chez plus de 50 % des patients et a diminué le taux moyen de PTH, Cac, Cac x P et phosphate par rapport aux valeurs initiales.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obli-

gation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Parsabiv dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Dans le modèle pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 796 L. L'ételcalcétide est principalement lié à l'albumine plasmatique par une liaison covalente réversible. La liaison non covalente de l'ételcalcétide aux protéines plasmatiques est faible avec un ratio de fraction non liée de 0,53. Le rapport sang/plasma des concentrations de [^{14}C]-ételcalcétide est de 0,6 environ.

Biotransformation :
L'ételcalcétide n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450. L'ételcalcétide est biotransformé dans le sang par une réaction d'échange réversible entre thiols endogènes et disulfure formant principalement un composé conjugué avec l'albumine sérique. L'exposition plasmatique des produits biotransformés a été 5 fois plus élevée environ que celle de l'ételcalcétide et l'évolution de leur concentration dans le temps est parallèle à celle de l'ételcalcétide. Le produit biotransformé principal (lié à l'albumine) a montré une activité minimale *in vitro*.

Elimination :
L'administration par voie intraveineuse 3 fois par semaine en fin de séance d'hémodialyse a donné lieu à une demi-vie effective de 3 à 5 jours. L'ételcalcétide est rapidement éliminé chez les patients présentant une fonction rénale normale, tandis que chez les patients atteints d'IRC nécessitant une hémodialyse, l'ételcalcétide a été éliminé principalement par hémodialyse. L'ételcalcétide a été éliminé de manière efficace avec une clairance d'hémodialyse de 7,66 L/heure. Après l'administration d'une dose unique d'ételcalcétide radiomarqué chez des patients IRC hémodialysés avec une HPT secondaire, environ 60 % du [^{14}C]-ételcalcétide administré ont été retrouvés dans le dialysat et environ 7 % dans les urines et les fèces selon des données combinées recueillies sur une période de 175 jours. La variabilité interindividuelle de la clairance est de l'ordre de 70 % dans la population de patients.

Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique de l'ételcalcétide est linéaire et ne varie pas en fonction du temps après administration par voie intraveineuse d'une dose unique (5 à 60 mg) ou de doses répétées (2,5 à 20 mg) chez des patients IRC hémodialysés avec une HPT secondaire. Suite à l'administration par voie intraveineuse 3 fois par semaine à la fin de chacune des séances de 3 à 4 heures d'hémodialyse chez des patients IRC, le taux plasmatique d'ételcalcétide a atteint un état de quasi-équilibre 4 semaines après l'administration, avec un facteur d'accumulation observé de 2 à 3.

Insuffisance rénale :
Aucune étude pharmacocinétique spécifique de l'ételcalcétide n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Le profil pharmacocinétique de l'ételcalcétide a été établi chez des patients IRC hémodialysés. L'ételcalcétide est destiné à être utilisé chez les patients IRC hémodialysés.

Insuffisance hépatique :
Aucune étude spécifique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Poids corporel, sexe, âge, origine ethnique :
Aucune différence pharmacocinétique en fonction du poids corporel, du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique n'a été observée chez les patients adultes étudiés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'effet pharmacologique attendu de la diminution des taux sanguins de PTH et de calcium a été observé lors d'études chez l'animal aux niveaux d'exposition clinique. Des diminutions du taux de calcium sérique associées à des tremblements, des convulsions et des manifestations liées au stress ont été observées aux niveaux d'exposition clinique. Tous ces effets ont été réversibles à l'arrêt du traitement.
L'ételcalcétide a montré un effet mutagène sur certaines souches de bactérie (Ames) sans toutefois révéler d'effet génotoxique lors des essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* chez le mammifère ; l'ételcalcétide est par conséquent considéré non génotoxique chez l'Homme. Au cours des études de carcinogénicité chez la souris et le rat, aucune tumeur associée à l'ételcalcétide n'a été observée à des niveaux d'exposition jusqu'à 0,4 fois supérieurs aux niveaux d'exposition clinique.
Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé lors de l'administration de l'ételcalcétide chez le rat à des niveaux d'exposition jusqu'à 1,8 fois supérieurs aux niveaux d'exposition clinique observés chez des patients recevant 15 mg d'ételcalcétide trois fois par semaine.
Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été observé chez les rats et les lapins après exposition à des doses allant jusqu'à 1,8 à 4,3 fois les niveaux d'exposition clinique au cours de l'organogenèse. Dans l'étude de développement prénatal et postnatal chez les rats, avec des expositions 1,8 fois supérieures aux niveaux d'exposition clinique, une augmentation minime de la mortalité périnatale du petit a été observée ainsi qu'un retardement de la mise bas et des diminutions transitoires de la croissance postnatale associées aux toxicités maternelles d'hypocalcémie, des tremblements et des diminutions du poids corporel et de la consommation d'aliments.
Les études chez les rats ont mis en évidence une excrétion du [^{14}C]-ételcalcétide dans le lait à une concentration similaire à la concentration plasmatique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après la sortie du réfrigérateur :
- Parsabiv est stable pendant une durée maximale de 7 jours consécutifs lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- S'il est retiré de l'emballage d'origine, Parsabiv est stable pendant une durée maximale de 4 heures à condition d'être conservé à l'abri de la lumière directe du soleil.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/16/1142/001 ; CIP 3400930078747 (2016) 1 fl 2,5 mg.
EU /1/16/1142/002 ; CIP 3400930078754 (2016) 6 fl 2,5 mg.
EU /1/16/1142/003 ; CIP 3400930078778 (2016) 12 fl 2,5 mg.
EU /1/16/1142/005 ; CIP 3400930078785 (2016) 1 fl 5 mg.
EU /1/16/1142/006 ; CIP 3400930078792 (2016) 6 fl 5 mg.
EU /1/16/1142/007 ; CIP 3400930078808 (2016) 12 fl 5 mg.
EU /1/16/1142/009 ; CIP 3400930078815 (2016) 1 fl 10 mg.
EU /1/16/1142/010 ; CIP 3400930078839 (2016) 6 fl 10 mg.
EU /1/16/1142/011 ; CIP 3400930078846 (2016) 12 fl 10 mg.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Amgen Europe BV, Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

PASSIFLORINE ®
passiflore, aubépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 125 ml.

COMPOSITION	p c à c
Passiflore, extrait fluide	500 mg
Aubépine, teinture	500 mg

Excipients : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle sodés, saccharose (1,7 g/c à c), glycérol, eau potable.
Titre alcoolique : 11,2 ° (soit 0,56 ml d'alcool/c à c).
Teneur en éthanol : 445 mg/c à c.

DC INDICATIONS

Médicament de phytothérapie.
Traditionnellement utilisé dans :
- les troubles de l'éréthisme cardiaque (cœur sain),
- le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.
POSOLOGIE :
Adulte :
- Éréthisme cardiaque et états neurotoniques : 1 ou 2 cuillères à café, midi et soir, avant les repas. Le traitement peut être suivi pendant 2 ou 3 périodes de 20 jours.
- Troubles mineurs du sommeil : 1 à 4 cuillères à café, le soir, avant le coucher.

Enfant de plus de 30 mois : 1 cuillère à café par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Diluer la solution dans un peu d'eau sucrée ou non.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tenir compte de la teneur en alcool de ce médicament (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait de la teneur en alcool :
A prendre en compte :
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique) : chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie.
- Dépresseurs du système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'études de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sur l'effet sédatif de ce médicament qui peut entraîner des phénomènes de somnolence ou des modifications des réflexes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Phytothérapie à visée sédative.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930788189 (1968/89 rév 23.12.96).
Non remb Séc soc.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

PAXÉLADINE ®
oxéladine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 0,2 % (limpide et légèrement jaune) : Flacon de 125 ml + 1 double cuillère-mesure de 2,5 ml et 5 ml.

COMPOSITION	p c mes de 2,5 ml	p c mes de 5 ml
Oxéladine (DCI) citrate	5 mg	10 mg

Excipients : Arôme cacao (mélange d'arômes composés d'arômes naturels et synthétiques, d'eau et d'éthanol), saccharose, sorbate de potassium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : saccharose (2,125 g/c mes de 2,5 ml ; 4,25 g/c mes de 5 ml) ; éthanol (alcool) (12 mg/c mes de 2,5 ml ; et 24 mg/c mes de 5 ml).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
- Enfant de 15 à 20 kg (soit 30 mois à 6 ans) : 1 petite cuillère-mesure de 2,5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 3 ou 4 prises par jour selon le poids.
- Enfant de 20 à 30 kg (soit 6 ans à 10 ans) : 1 grande cuillère-mesure de 5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 2 à 3 prises par jour selon le poids.
- Enfant de 30 à 50 kg (soit 10 ans à 15 ans) : 1 grande cuillère-mesure de 5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 3 à 5 prises par jour selon le poids.
- Adulte : 1 grande cuillère-mesure de 5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 5 prises par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose : 4,25 g par grande cuillère-mesure de 5 ml et 2,125 g par petite cuillère-mesure de 2,5 ml.
- Ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 30 mois en l'absence de données étayant l'efficacité et la sécurité dans cette tranche d'âge.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), 24 mg par grande cuillère-mesure de 5 ml et 12 mg par petite cuillère-mesure de 2,5 ml.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse pertinente chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au citrate d'oxéladine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions d'hypersensibilité ont parfois été rapportées (urticaire, éruption cutanée, angiœdème).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'information concernant le surdosage est limitée ; dans les quelques cas rapportés, aucun symptôme lié au surdosage n'a été signalé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussif (R : système respiratoire).
Antitussif central, non opiacé, non antihistaminique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données relatives à la pharmacocinétique de l'oxéladine sont très faibles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après ouverture : 6 mois.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932889709 (1984/96, RCP rév 03.03.15).
Mis sur le marché en 1986.
Prix : 1,95 € (flacon de 125 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

PEFLACINE voie orale
péfloxacine mésilate dihydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Fluoroquinolones

PEFLACINE voie parentérale
péfloxacine mésilate dihydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Fluoroquinolones

PEFLACINE MONODOSE voie orale
péfloxacine mésilate dihydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Urologie, Néphrologie / Infections urinaires

PEGASYS ®

peginterféron alfa-2a

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide ; incolore à jaune clair) *à 135 µg et à 180 µg :*

Seringue préremplie* de 0,5 ml + 1 aiguille, boîtes de 1 ou de 4.

Stylo prérempli de 0,5 ml, boîtes de 1 stylo ou de 4 stylos.

* Dosage à 135 µg : la seringue est étiquetée avec des graduations correspondant aux doses de 135, 90 et 45 µg ; dosage à 180 µg : la seringue est étiquetée avec des graduations correspondant aux doses de 180, 135 et 90 µg.

Solution injectable SC (limpide ; incolore à jaune clair) *à 90 µg :* seringue préremplie* de 0,5 ml + 1 aiguille, boîte unitaire.

* La seringue est étiquetée avec des graduations correspondant aux doses de 90, 65, 45, 30, 20 et 10 µg.

COMPOSITION	*p ser*	*p stylo*
Peginterféron alfa-2a*	90 µg**	
ou	135 µg**	135 µg**
ou	180 µg**	180 µg**

Excipients (communs) : chlorure de sodium, polysorbate 80, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique (10 mg/1 ml).

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, cf Pharmacodynamie.

* La substance active, le peginterféron alfa-2a, est un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2a produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli* avec le bis-[monométhoxypolyéthylèneglycol].

** Le dosage correspond à la quantité de la fraction interféron alfa-2a du peginterféron alfa-2a sans tenir compte de la pégylation.

DC INDICATIONS

Hépatite chronique B :

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une réplication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Hépatite chronique C :

Patients adultes :

Pegasys est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients ayant une maladie hépatique compensée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir les rubriques Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie.

Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus :

L'association de Pegasys et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.

Lorsqu'il est décidé d'initier le traitement chez l'enfant, il est important de considérer une inhibition de la croissance induite par l'association. La réversibilité de cette inhibition est incertaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'hépatite B ou C.

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments utilisés en association avec Pegasys.

La monothérapie chez les patients atteints d'hépatite C est à envisager uniquement en cas de contre-indication à un autre médicament.

POSOLOGIE :

Hépatite chronique B - patients adultes :

La posologie et la durée de traitement recommandées pour Pegasys est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, qu'il s'agisse d'une hépatite chronique B AgHBe positif ou AgHBe négatif.

Pour des informations sur les valeurs prédictives de la réponse au traitement, cf Pharmacodynamie.

Hépatite chronique C - patients adultes :

Patients adultes naïfs :

La posologie recommandée pour Pegasys est de 180 µg une fois par semaine, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, en association avec la ribavirine ou en monothérapie.

La dose de ribavirine à utiliser en association avec Pegasys est indiquée dans le tableau 1.

La ribavirine doit être administrée avec des aliments.

Durée du traitement - Bithérapie Pegasys et ribavirine :

La durée du traitement de l'hépatite chronique C par bithérapie en association avec la ribavirine dépend du génotype viral. Les patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale initiale, doivent être traités pendant 48 semaines.

Un traitement d'une durée de 24 semaines peut être envisagé chez les patients infectés par :

- un génotype 1 avec une charge virale initiale faible (⩽ 800 000 UI/ml) ou
- un génotype 4

chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24.

Cependant, une durée totale de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute qu'une durée de traitement de 48 semaines (cf Pharmacodynamie). Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et des facteurs pronostiques supplémentaires comme le degré de fibrose, doivent être pris en compte lors de la détermination de la durée de traitement. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24 doit être envisagée avec encore plus de prudence puisque les données disponibles sont limitées et suggèrent que cette diminution de la durée de traitement peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique prolongée.

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale initiale, doivent être traités pendant 24 semaines. Un traitement d'une durée de 16 semaines seulement peut être envisagé chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une charge virale initiale faible (⩽ 800 000 UI/ml) dont le taux d'ARN du VHC devient négatif à la semaine 4 de traitement et reste négatif à la semaine 16. Une durée totale de traitement de 16 semaines peut être associée à un taux de réponse plus faible et est associée à un risque plus élevé de rechute qu'une durée de traitement de 24 semaines (cf Pharmacodynamie). Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et la présence de facteurs cliniques ou pronostiques supplémentaires, comme le degré de fibrose, doivent être pris en compte lorsqu'une modification de la durée standard du traitement de 24 semaines est envisagée. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) dont le taux d'ARN du VHC devient négatif à la semaine 4 doit être envisagée avec plus de prudence car cette durée de traitement plus courte peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique prolongée (voir tableau 1).

Les données disponibles chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6 sont limitées. Par conséquent, une bithérapie avec 1000/1200 mg de ribavirine pendant 48 semaines est recommandée.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour l'association chez les patients infectés par le VHC

Génotype	Dose de Pegasys	Dose de ribavirine	Durée
Génotype 1, charge virale faible avec RVR*	180 µg	< 75 kg = 1000 mg	24 ou 48 semaines
		⩾ 75 kg = 1200 mg	
Génotype 1, charge virale élevée avec RVR*	180 µg	< 75 kg = 1000 mg	48 semaines
		⩾ 75 kg = 1200 mg	
Génotype 4, avec RVR*	180 µg	< 75 kg = 1000 mg	24 ou 48 semaines
		⩾ 75 kg = 1200 mg	
Génotype 1 ou 4, sans RVR*	180 µg	< 75 kg = 1000 mg	48 semaines
		⩾ 75 kg = 1200 mg	
Génotype 2 ou 3 sans RVR**	180 µg	800 mg	24 semaines
Génotype 2 ou 3 charge virale faible avec RVR**	180 µg	800 mg[(a)]	16[(a)] ou 24 semaines
Génotype 2 ou 3 charge virale élevée avec RVR**	180 µg	800 mg	24 semaines

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

* Réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24.

** Réponse virologique rapide (ARN du VHC négatif) à semaine 4.

a) On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de ribavirine (exemple : 1000/1200 mg par jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg par jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

L'impact clinique final d'une diminution de la durée du traitement initial à 16 semaines au lieu de 24 semaines, après avoir pris en compte la nécessité de retraiter les patients non répondeurs et les patients rechuteurs, n'est pas connu.

En monothérapie, la durée recommandée du traitement par Pegasys est de 48 semaines.

Patients adultes ayant été précédemment traités :

La posologie recommandée de Pegasys en association avec la ribavirine est de 180 µg une fois par semaine par voie sous-cutanée. Une dose de 1000 mg par jour et de 1200 mg par jour de ribavirine doit être administrée aux patients dont le poids est respectivement < 75 kg et ⩾ 75 kg, quel que soit le génotype.

Les patients chez lesquels le virus est détectable à la semaine 12 doivent arrêter le traitement.

La durée totale de traitement recommandée est de 48 semaines. Si le traitement est envisagé chez des patients infectés par un virus de génotype 1, n'ayant pas répondu à un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine, la durée totale de traitement recommandée est de 72 semaines (cf Pharmacodynamie).

Patients adultes co-infectés par le VIH et le VHC :

La posologie recommandée de Pegasys, seul ou associé à la ribavirine, est de 180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines, par voie sous-cutanée. Une dose de 1000 mg par jour et de 1200 mg par jour de ribavirine doit être administrée aux patients infectés par le VHC de génotype 1 dont le poids est respectivement < 75 kg et ⩾ 75 kg. Les patients infectés par le VHC d'un autre génotype que le génotype 1 doivent recevoir 800 mg par jour de ribavirine. Une durée de traitement de moins de 48 semaines n'a pas été suffisamment étudiée.

Durée de traitement lorsque Pegasys est utilisé en association avec d'autres médicaments :

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments utilisés en association avec Pegasys.

Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse avec la bithérapie Pegasys et ribavirine - patients naïfs :

L'obtention d'une réponse virologique précoce à la semaine 12, définie par une diminution de 2 log de la charge virale ou par la non-détection d'ARN du VHC, s'est révélée prédictive d'une réponse prolongée (voir tableaux 2 et 12).

Tableau 2 : Valeur prédictive de la réponse virologique à la semaine 12 à la posologie recommandée lors d'un traitement par Pegasys en association

Génotype	Négative		
	Absence de réponse à la semaine 12	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive
Génotype 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)
Génotype 2 et 3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)

Génotype	Positive		
	Réponse à la semaine 12	Réponse prolongée	Valeur prédictive
Génotype 1 (n = 569)	467	271	58 % (271/467)
Génotype 2 et 3 (n = 96)	93	81	87 % (81/93)

Chez les patients traités par Pegasys en monothérapie, la valeur prédictive de l'absence de réponse prolongée était de 98 %.

Une valeur prédictive négative similaire a été observée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et recevant Pegasys, seul ou associé à la ribavirine (respectivement 100 % [130/130] et 98 % [83/85]). Chez les patients co-infectés traités par l'association, des valeurs prédictives positives de 45 % (50/110) et 70 % (59/84) ont été observées respectivement pour les génotypes 1 et 2/3.

Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse avec la bithérapie Pegasys et ribavirine - patients ayant été précédemment traités :

Chez les patients non répondeurs retraités pendant 48 ou 72 semaines, il a été observé que la suppression du virus à la semaine 12 (ARN du VHC indétectable défini comme < 50 UI/ml) était prédictive d'une réponse virologique prolongée. Si la suppression du virus n'était pas atteinte à la semaine 12, les probabilités de ne pas obtenir une réponse virologique prolongée avec 48 ou 72 semaines de traitement étaient respectivement de 96 % (363 sur 380) et 96 % (324 sur 339). Si la suppression du virus était atteinte à la semaine 12, les probabilités d'obtenir une réponse virologique prolongée avec 48 ou 72 semaines de traitement étaient respectivement de 35 % (20 sur 57) et 57 % (57 sur 100).

Modification de la dose en cas de réactions indésirables chez les patients adultes :

Généralités :

Lorsque la posologie doit être ajustée en raison de réactions indésirables modérées à sévères (réactions cliniques et/ou anomalies biologiques), une réduction initiale de la dose à 135 µg est généralement suffisante chez les patients adultes. Dans certains cas, une réduction de la dose à 90 µg ou 45 µg est nécessaire. Des augmentations de la dose pourront être envisagées, avec retour éventuel à la posologie initiale lorsque les réactions indésirables se seront atténuées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Anomalies hématologiques (voir également tableau 3) :

Chez les patients adultes, une réduction de la dose est recommandée lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles devient < 750/mm³. Chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) < 500/mm³, le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que le NAPN redevienne > 1000/mm³. Le traitement par Pegasys pourra être repris à la dose de 90 µg et le nombre de polynucléaires neutrophiles sera surveillé. Les recommandations pour la réduction de la dose sur la base du NAPN chez les enfants sont présentées dans le tableau 7.

Une réduction de la dose à 90 µg est recommandée si le nombre de plaquettes est < 50 000/mm³. L'arrêt du traitement est recommandé lorsque le nombre de plaquettes devient < 25 000/mm³.

Les recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement chez les patients adultes sont les suivantes : la dose de ribavirine doit être réduite à 600 mg par jour (200 mg le matin et 400 mg le soir) si l'une des conditions suivantes s'applique : (1) un patient sans maladie cardiovasculaire significative présente une baisse de l'hémoglobine entre < 10 g/dl et ⩾ 8,5 g/dl, ou (2) un patient atteint de maladie cardiovasculaire stable présente une baisse de l'hémoglobine ⩾ 2 g/dl pendant une période de quatre semaines consécutives de traitement. Il est déconseillé de revenir à la posologie initiale. La ribavirine doit être interrompue si l'une des conditions suivantes s'applique : (1) un patient sans maladie cardiovasculaire significative présente une baisse de l'hémoglobine confirmée à < 8,5 g/dl, ou (2) un patient atteint de maladie cardiovasculaire stable maintient une hémoglobine < 12 g/dl malgré 4 semaines sous dose réduite. Si l'anomalie est corrigée, la ribavirine peut être réadministrée à 600 mg par jour, puis augmentée à 800 mg par jour selon la décision du médecin traitant. Il est déconseillé de revenir à la posologie initiale.

Tableau 3 : Ajustement de la dose en cas de réaction indésirable (pour plus de précisions, voir texte ci-dessus)

Ajustement	Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	Plaquettes	Hémoglobine [pas de maladie cardiaque]	Hémoglobine [maladie cardiaque stable]
Réduire la dose de ribavirine à 600 mg			< 10 g/dl et ⩾ 8,5 g/dl	diminution ⩾ 2 g/dl pendant une période de 4 sem
Arrêter la ribavirine			< 8,5 g/dl	< 12 g/dl malgré 4 sem à dose réduite
Réduire la dose de Pegasys à 135/90/45 µg	< 750/mm³	< 50 000 /mm³, > 25 000 /mm³		
Arrêter Pegasys	< 500/mm³			
Arrêter Pegasys + ribavirine		< 25 000 /mm³		

En cas d'intolérance à la ribavirine, la monothérapie par Pegasys doit être poursuivie.

Fonction hépatique :

Les fluctuations des anomalies des tests hépatiques sont courantes chez les patients atteints d'hépatite chronique C. Des élévations de l'ALAT au-dessus de son taux initial (TI) ont été observées chez des patients traités par Pegasys, y compris chez des patients avec réponse virologique.

Dans les essais cliniques portant sur l'hépatite chronique C chez des patients adultes, des élévations isolées de l'ALAT (⩾ 10 x LNS [Limite Normale Supérieure] ou ⩾ 2 x TI pour les patients avec un taux initial d'ALAT ⩾ 10 x LNS) ont été observées chez 8 des 451 patients traités par l'association. Ces taux se sont normalisés sans que la dose ne soit modifiée. Si l'augmentation de l'ALAT est progressive ou persistante, la dose doit d'abord être réduite à 135 µg. Si l'élévation de l'ALAT se poursuit malgré la réduction de la dose ou si elle s'accompagne d'une augmentation de la bilirubine ou de signes de décompensation hépatique, le traitement doit être arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les recommandations pour la réduction de la posologie sur la base des taux d'ALAT chez les enfants sont présentées dans le tableau 7.

Chez les patients atteints d'hépatite chronique B, des poussées de cytolyse hépatique transitoires, dépassant parfois 10 fois la limite supérieure de la normale pour les ALAT, ne sont pas rares et peuvent témoigner de la clairance immunitaire. Le traitement par Pegasys ne doit normalement pas être instauré si le taux d'ALAT est supérieur à 10 x LNS. Si le traitement est poursuivi, il y a lieu d'envisager une surveillance plus étroite de la fonction hépatique lors des élévations des transaminases. En cas de réduction posologique ou d'interruption de Pegasys, le traitement initial peut être réinstauré après amélioration du taux d'ALAT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Sujets âgés :

Il est inutile d'adapter la posologie recommandée de 180 µg une fois par semaine en cas d'instauration du traitement par Pegasys chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients adultes avec une insuffisance rénale légère ou modérée. Une dose réduite à 135 µg, une fois par semaine, est recommandée chez les patients adultes ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale (cf Pharmacocinétique). Indépendamment de la dose initiale ou du degré d'insuffisance rénale, les patients doivent être surveillés et la dose de Pegasys doit faire l'objet de réductions appropriées pendant le traitement en cas de réactions indésirables.

Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une cirrhose compensée (c'est-à-dire Child-Pugh A), Pegasys a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance. Pegasys n'a pas été évalué chez les patients présentant une cirrhose décompensée (c'est-à-dire Child-Pugh B ou C, ou varices œsophagiennes hémorragiques) : cf Contre-indications.
La classification Child-Pugh divise les patients en groupes A, B et C ou « léger », « modéré » et « sévère », correspondant respectivement aux scores de 5-6, 7-9, et 10-15.
Évaluation modifiée :

Évaluation	Degré d'anomalie	Score
Encéphalopathie	Aucun Grade 1-2 Grade 3-4 *	1 2 3
Ascite	Absence Léger Modéré	1 2 3
Bilirubine	< 2 mg/dl ou < 34 µmol/l 2,0-3 mg/dl ou 34-51 µmol/l > 3 mg/dl ou > 51 µmol/l	1 2 3
Albumine (g/dl)	> 3,5 3,5-2,8 < 2,8	1 2 3
INR	< 1,7 1,7-2,3 > 2,3	1 2 3

* Gradation selon Trey, Burns et Saunders (1966).

Hépatite chronique C - population pédiatrique :
Pegasys est contre-indiqué chez les nouveau-nés et chez les enfants jusqu'à 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'hépatite chronique C et ayant une surface corporelle (SC) supérieure à 0,7 m^2, les posologies recommandées de Pegasys et de ribavirine sont présentées dans les tableaux 4 et 5. Il est recommandé que les seringues préremplies de Pegasys soient utilisées pour les enfants. Les stylos préremplis de Pegasys ne permettent pas un ajustement approprié de la dose chez ces patients. Les patients qui débutent le traitement avant leur 18^e^ anniversaire doivent maintenir la posologie applicable à la population pédiatrique jusqu'à la fin du traitement.
Pegasys ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant une surface corporelle (SC) inférieure à 0,71 m^2 car il n'y a pas de données disponibles pour cette population.
Pour calculer la surface corporelle (SC), il est recommandé d'utiliser l'équation de Mosteller :
SC (m^2) = $\sqrt{\text{[taille (cm) x poids (kg)/3600]}}$.

Durée de traitement :
La durée de traitement avec Pegasys en association avec la ribavirine chez les enfants présentant une hépatite C chronique dépend du génotype viral. Les patients infectés par le génotype viral 2 ou 3 doivent recevoir 24 semaines de traitement, alors que les patients infectés par tout autre génotype doivent recevoir 48 semaines de traitement.
Les patients qui ont encore un niveau d'ARN-HCV détectable malgré un traitement initial de 24 semaines doivent arrêter le traitement, puisqu'il est peu probable qu'ils puissent obtenir une réponse virologique prolongée en continuant le traitement.
Tableau 4 : Recommandations posologiques pour Pegasys chez les enfants âgés de 5 à 17 ans

Surface corporelle (SC) [m^2]	Dose hebdomadaire (µg)
0,71-0,74	65
0,75-1,08	90
1,09-1,51	135
> 1,51	180

Pour les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'hépatite chronique C, la posologie recommandée de ribavirine est déterminée en fonction de la surface corporelle du patient. La posologie recommandée est de 15 mg/kg/jour divisée en deux prises par jour.
Les recommandations posologiques, pour les enfants et les adolescents pesant 23 kg ou plus, en utilisant les comprimés à 200 mg de ribavirine, sont présentées dans le tableau 5.
Les patients et leurs aidants ne doivent pas essayer de casser les comprimés de 200 mg.
Tableau 5 : Recommandations posologiques pour la ribavirine chez les enfants âgés de 5 à 17 ans

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne de ribavirine (approximativement 15 mg/kg/jour)	Nombre de cp de ribavirine
23 - 33	400 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin 1 cp à 200 mg le soir
34 - 46	600 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin 2 cp à 200 mg le soir
47 - 59	800 mg/jour	2 cp à 200 mg le matin 2 cp à 200 mg le soir
60 - 74	1000 mg/jour	2 cp à 200 mg le matin 3 cp à 200 mg le soir
⩾ 75	1200 mg/jour	3 cp à 200 mg le matin 3 cp à 200 mg le soir

Modification de la dose en cas de réactions indésirables chez les enfants :
Chez les enfants, sur la base des toxicités (voir tableau 6), une modification de la dose allant jusqu'à trois paliers peut être appliquée avant d'envisager une interruption ou un arrêt du traitement.
Tableau 6 : Modification de la dose de Pegasys recommandée chez les enfants

Dose initiale (µg)	Réduction d'1 palier (µg)	Réduction de 2 paliers (µg)	Réduction de 3 paliers (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

En cas de survenue de toxicités susceptibles d'être liées à l'administration de Pegasys et/ou de la ribavirine, la dose de l'un ou des deux médicaments peut être réduite. De plus, la ribavirine ou l'association Pegasys/ribavirine peut être arrêtée. Il est important de souligner que la ribavirine ne doit jamais être utilisée en monothérapie. Les recommandations de modification de dose en cas de toxicités associées à l'administration de Pegasys et spécifiques à la population pédiatrique, sont présentées dans le tableau 7. Sauf indication contraire, la conduite à tenir vis-à-vis de toutes les autres toxicités doit suivre les recommandations applicables aux adultes.
Tableau 7 : Recommandations pour la modification de la dose en cas de toxicités chez les enfants

Toxicité	Modification de la dose de Pegasys
Neutropénie	750-999 cellules/mm^3 : - semaines 1-2 : réduction immédiate de la dose d'un palier ; - semaines 3-48 : pas de modification.
	500-749 cellules/mm^3 : - semaines 1-2 : interrompre le traitement jusqu'au retour à > 750 cellules/mm^3, puis reprendre le traitement avec une réduction de la dose d'un palier, vérifier une fois par semaine pendant les trois semaines suivantes que le nombre de globules blancs est > 750 cellules/mm^3 ; - semaines 3-48 : réduction immédiate de la dose d'un palier.
	250-499 cellules/mm^3 : - semaines 1-2 : interrompre le traitement jusqu'au retour à > 750 cellules/mm^3, puis reprendre le traitement avec une réduction de la dose de deux paliers ; - semaines 3-48 : interrompre le traitement jusqu'au retour à > 750 cellules/mm^3, puis reprendre le traitement avec une réduction de la dose d'un palier.
	< 250 cellules/mm^3 (ou neutropénie fébrile) : arrêter le traitement.
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	En cas d'élévations persistantes ou croissantes ⩾ 5 mais < 10 x LNS, réduire la dose d'un palier et surveiller une fois par semaine le taux d'ALAT afin de s'assurer qu'il est stable ou en baisse. En cas de taux persistants d'ALAT ⩾ 10 x LNS, arrêter le traitement.

Chez les enfants, les toxicités associées au traitement par la ribavirine, telles qu'une anémie induite par le traitement, seront prises en charge par une réduction de la dose totale. Les paliers de réduction de la dose sont présentés dans le tableau 8.
Tableau 8 : Recommandations de modification de la dose de ribavirine chez les enfants

Dose totale (approximativement 15 mg/kg/jour)	Modification de la dose d'un palier (approximativement 7,5 mg/kg/jour)	Nombre de cp de ribavirine
400 mg/jour	200 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin
600 mg/jour	400 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin 1 cp à 200 mg le soir
800 mg/jour	400 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin 1 cp à 200 mg le soir
1000 mg/jour	600 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin 2 cp à 200 mg le soir
1200 mg/jour	600 mg/jour	1 cp à 200 mg le matin 2 cp à 200 mg le soir

Les données sont limitées concernant l'utilisation de Pegasys pour le traitement des enfants âgés de 3 à 5 ans présentant une hépatite C ou qui n'ont pas pu être traités de façon optimale précédemment. Il n'y a pas de données chez les enfants co-infectés par le VHC et le VIH ou ayant des troubles rénaux.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pegasys est administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse. L'exposition à Pegasys était plus faible, dans des études, après administration dans le bras (cf Pharmacocinétique).
Pegasys est conçu pour être administré par le patient lui-même ou par son aidant.
Chaque stylo ou seringue doit être utilisé(e) par une seule personne et est destiné(e) à une seule utilisation. Une formation appropriée est recommandée pour les personnes non-professionnelles de santé administrant ce médicament. Les instructions fournies dans la notice expliquant comment administrer Pegasys doivent être scrupuleusement suivies par le patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux interférons alfa ou à l'un des composants mentionnés à la rubrique Composition.
- Hépatite auto-immune.
- Insuffisance hépatique sévère ou cirrhose décompensée.
- Pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées dans les six derniers mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients co-infectés par le VIH et le VHC, atteints de cirrhose avec un score de Child-Pugh ⩾ 6, sauf si cela est uniquement dû à une élévation de la bilirubine indirecte causée par des médicaments tels que l'atazanavir et l'indinavir.
- Association avec la telbivudine (cf Interactions).
- Chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 3 ans, du fait de la présence d'alcool benzylique comme excipient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour l'alcool benzylique).
- Les enfants présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères, notamment une dépression sévère, idée suicidaire ou tentative de suicide.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Système nerveux central (SNC) et manifestations psychiatriques :
Des effets sévères affectant le SNC, en particulier dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide, ont été observés chez certains patients pendant le traitement par Pegasys et même au-delà, en particulier dans les 6 mois suivant son arrêt. D'autres effets sur le SNC, notamment comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et troubles mentaux ont été signalés sous interféron alfa. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques. En cas de survenue de symptômes de troubles psychiatriques, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le patient présente des idées suicidaires, il est recommandé d'interrompre le traitement par Pegasys et de surveiller étroitement le patient avec prise en charge psychiatrique si nécessaire.
Patients avec des antécédents de troubles psychiatriques sévères :
Si un traitement par Pegasys s'avère nécessaire chez des patients atteints ou présentant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, celui-ci ne pourra être instauré qu'après avoir posé un diagnostic individuel approprié et mis en place une prise en charge thérapeutique adaptée de l'affection psychiatrique.
L'utilisation de Pegasys chez les enfants et adolescents présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances :
Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alfa. Si un traitement par interféron alfa s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de comorbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

Croissance et développement (enfants et adolescents) :
Chez les patients âgés de 5 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement par Pegasys associé à la ribavirine, une perte de poids et un retard de croissance étaient fréquents (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des résultats de sécurité d'emploi observés chez les enfants et les adolescents dans les essais cliniques au cas par cas (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Il est important de considérer que le traitement en association provoque une inhibition de la croissance durant le traitement dont la réversibilité est incertaine.
- Ce risque doit être évalué en fonction des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que des signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), les comorbidités qui pourraient influencer négativement la progression de la maladie (telles qu'une co-infection par le VIH), ou des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC ou charge virale).

Dans la mesure du possible, les enfants doivent être traités après le pic de croissance pubertaire, afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets au long terme sur la maturation sexuelle.

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom du médicament et le numéro de lot administrés doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.
Examens biologiques avant et pendant le traitement :
Avant le début du traitement par Pegasys, il est recommandé de réaliser chez tous les patients un bilan hématologique et biochimique standard.
Les valeurs suivantes peuvent être considérées comme des conditions initiales pour la mise en œuvre du traitement :
- nombre de plaquettes ⩾ 90 000/mm^3 ;
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) ⩾ 1500/mm^3 ;
- fonction thyroïdienne contrôlée de façon appropriée (TSH et T4).

Un bilan hématologique devra être répété à la 2^e^ et à la 4^e^ semaine et un bilan biochimique devra être réalisé à la 4^e^ semaine. D'autres examens pourront être réalisés périodiquement pendant le traitement (notamment la surveillance de la glycémie).
Dans les essais cliniques, le traitement par Pegasys s'est accompagné d'une diminution du nombre total de leucocytes et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, apparaissant habituellement dans les 2 premières semaines de traitement (cf Effets indésirables). Par la suite, les diminutions progressives après 8 semaines de traitement étaient peu fréquentes. La diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles s'est révélée réversible après réduction de la dose ou arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est retourné à des valeurs normales au bout de 8 semaines chez la majorité des patients et est revenu à sa valeur initiale après environ 16 semaines chez tous les patients.
Le traitement par Pegasys s'est accompagné d'une diminution du nombre de plaquettes, qui revenait à sa valeur initiale durant la phase d'observation post-thérapeutique (cf Effets indésirables). Dans certains cas, une modification de la dose peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
La survenue d'une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) a été observée à un pourcentage pouvant aller jusqu'à 15 % des patients atteints d'hépatite chronique C et traités par Pegasys associé à la ribavirine dans les études cliniques. La fréquence dépend de la durée du traitement et de la dose de ribavirine (cf Effets indésirables). Le risque de développer une anémie est plus élevé chez les femmes.
La prudence s'impose en cas d'administration de Pegasys en association avec d'autres agents myélosuppresseurs potentiels.
Des cas de pancytopénie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration de peginterféron et de ribavirine en association avec l'azathioprine ont été rapportés dans la littérature. Cette myélotoxicité s'est avérée réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral de l'hépatite chronique C et de l'azathioprine et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (cf Interactions).
L'utilisation de Pegasys en association avec la ribavirine dans le traitement de l'hépatite chronique C des patients en échec à un précédent traitement n'a pas été étudiée de façon adéquate chez les patients qui ont interrompu leur précédent traitement pour cause de réactions indésirables hématologiques. Les médecins envisageant un traitement chez ces patients doivent évaluer avec précaution le rapport bénéfice/risque d'un retraitement.

Système endocrinien :
Des anomalies de la fonction thyroïdienne ou l'aggravation d'anomalies thyroïdiennes préexistantes ont été rapportées lors de l'emploi des interférons alfa, y compris Pegasys. Avant d'instaurer le traitement par Pegasys, les taux de TSH et de T4 doivent être dosés. Le traitement par Pegasys pourra être débuté ou poursuivi si la TSH peut être normalisée par un traitement médicamenteux. La TSH doit être dosée en cours de traitement si un patient développe des symptômes cliniques compatibles avec un dysfonctionnement thyroïdien (cf Effets indésirables). Une hypoglycémie, une hyperglycémie et un diabète sucré ont été observés avec Pegasys (cf Effets indésirables). Les patients présentant de tels troubles qui ne peuvent pas être contrôlés efficacement par un traitement, ne doivent pas débuter un traitement par Pegasys seul ou en association avec la ribavirine. Les patients qui développent ces troubles au cours du traitement et qui ne peuvent pas être contrôlés par un traitement, doivent arrêter Pegasys ou l'association Pegasys/ribavirine.
Système cardiovasculaire :
Des cas d'hypertension, d'arythmies supraventriculaires, d'insuffisances cardiaques congestives, de douleurs thoraciques et d'infarctus du myocarde ont été associés au traitement par interférons alfa, y compris Pegasys. En cas d'anomalies cardiaques préexistantes, il est conseillé de pratiquer un électrocardiogramme avant d'instaurer le traitement par Pegasys. Au moindre signe de détérioration cardiovasculaire, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire, l'anémie peut nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par la ribavirine (cf Posologie/Mode d'administration).
Fonction hépatique :
Le traitement par Pegasys doit être arrêté chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique sous traitement. Des élévations de l'ALAT au-dessus de sa valeur initiale ont été observées chez des patients traités par Pegasys, y compris chez des patients avec réponse virologique. Lorsque l'élévation de l'ALAT est continue et cliniquement significative, malgré la réduction de la dose, ou lorsqu'elle s'accompagne d'une augmentation de la bilirubine directe, le traitement doit être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
A la différence de l'hépatite chronique C, les exacerbations de la maladie lors du traitement d'une hépatite chronique B ne sont pas rares et se caractérisent par des élévations transitoires et potentiellement significatives des transaminases. Lors des essais cliniques dans l'hépatite chronique B, les élévations prononcées des transaminases se sont accompagnées de légères modifications des autres paramètres de la fonction hépatique, sans survenue d'une décompensation hépatique. Dans environ la moitié des cas d'élévation de l'ALAT dépassant 10 fois la limite supérieure de la normale, la dose de Pegasys a été réduite ou le traitement interrompu jusqu'à amélioration du taux de l'ALAT ; dans les autres cas, le traitement a été poursuivi sans modification. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique a été recommandée dans tous les cas.
Hypersensibilité :
Les réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës (c'est-à-dire urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont rarement été observées pendant le traitement par interféron alfa. Si cela venait à se produire, le traitement doit être interrompu et un traitement médical approprié immédiatement instauré. Pour des éruptions cutanées transitoires, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement.
Maladies auto-immunes :
L'apparition d'auto-anticorps et d'affections auto-immunes a été rapportée sous traitement par les interférons alfa ; les patients prédisposés aux affections auto-immunes peuvent être exposés à un risque plus élevé. Les patients présentant des signes ou symptômes compatibles avec une affection auto-immune doivent être évalués avec soin et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par interféron doit être réévalué (cf aussi : Système endocrinien et Effets indésirables).
Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron. Ce syndrome est un trouble inflammatoire granulomateux affectant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si un syndrome de VKH est suspecté, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement par corticoïdes envisagé (cf Effets indésirables).
Fièvre/Infections :
Si la fièvre peut être associée au syndrome pseudo-grippal fréquemment rapporté sous traitement par interféron, d'autres causes de fièvre persistante, notamment les infections graves (bactériennes, virales ou fongiques) doivent être recherchées, en particulier chez les patients présentant une neutropénie. Des infections graves (bactériennes, virales, fongiques) et des cas de septicémie ont été rapportées au cours de traitement avec des interférons alfa, dont Pegasys. Un traitement anti-infectieux approprié doit être immédiatement instauré et un arrêt du traitement doit être envisagé.
Modifications oculaires :
Des rétinopathies incluant des hémorragies rétiniennes, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, des névrites optiques et une occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportés dans de rares cas avec Pegasys. Tous les patients doivent être soumis à un examen ophtalmologique initial. Tout patient se plaignant d'une baisse ou d'une perte de la vision doit être immédiatement soumis à un examen ophtalmologique complet. Les patients enfants, adolescents et adultes présentant des troubles ophtalmologiques préexistants (par exemple rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent être soumis à des examens ophtalmologiques réguliers durant le traitement par Pegasys. Le traitement par Pegasys doit être interrompu en cas de survenue de nouveaux cas ou d'aggravation de troubles ophtalmologiques.
Modifications pulmonaires :
Des symptômes pulmonaires incluant dyspnée, infiltrats pulmonaires, pneumonie et pneumopathie, ont été rapportés sous traitement par Pegasys. En cas d'altération de la fonction pulmonaire ou de présence d'infiltrats pulmonaires persistants ou inexpliqués, le traitement doit être arrêté.
Affections de la peau :
L'utilisation des interférons alfa s'est accompagnée de l'exacerbation ou de l'apparition d'un psoriasis et d'une sarcoïdose. Pegasys doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un psoriasis, et en cas d'apparition ou d'aggravation de lésions psoriasiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Transplantation :
La tolérance et l'efficacité de Pegasys et de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients transplantés du foie ou d'autres organes. Des rejets de greffe de foie et de rein ont été rapportés avec Pegasys, seul ou en association avec la ribavirine.
Patients co-infectés par le VIH et le VHC :
Veuillez vous référer au Résumé des caractéristiques du produit de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante de Pegasys en monothérapie ou en association à la ribavirine. Dans l'étude NR15961, l'incidence de pancréatite et/ou d'acidose lactique était de 3 % (12/398) chez les patients traités conjointement par stavudine et interféron associé ou non à la ribavirine.
Les patients co-infectés par le VIH et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent présenter un risque augmenté de développer une acidose lactique. L'adjonction de Pegasys et de la ribavirine à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution (voir le RCP de la ribavirine).
Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent également présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et leur pronostic vital peut être menacé, lorsqu'ils sont traités par la ribavirine en association avec les interférons, y compris Pegasys. Chez ces patients co-infectés et atteints de cirrhose, les paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à une décompensation hépatique sont les suivants : élévation de la bilirubinémie, diminution du taux d'hémoglobine, élévation des phosphatases alcalines, diminution des plaquettes et traitement par la didanosine (ddl).
L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).
Pendant le traitement, les patients co-infectés doivent être étroitement surveillés sur les signes et symptômes d'une décompensation hépatique (notamment ascite, encéphalopathie, varices œsophagiennes hémorragiques, altération de la fonction hépatique ; par exemple, score de Child-Pugh égal ou supérieur à 7). L'évaluation du score de Child-Pugh peut être perturbée par des facteurs liés au traitement (élévation de la bilirubine indirecte, diminution de l'albumine) et qui ne sont pas forcément attribuables à une décompensation hépatique. Le traitement par Pegasys doit être arrêté immédiatement en cas de décompensation hépatique.
Les données d'efficacité et de tolérance chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC dont le nombre de CD4 est inférieur à 200/µl sont limitées. Une attention particulière est donc recommandée lors du traitement de patients ayant un faible taux de CD4.
Affections dentaires et parodontales :
Des affections dentaires et parodontales, pouvant entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant Pegasys en association avec la ribavirine. De plus, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la muqueuse buccale lors d'un traitement à long terme avec l'association Pegasys/ribavirine. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il leur est recommandé par la suite de se rincer soigneusement la bouche.
Utilisation de peginterféron en monothérapie comme traitement à visée d'entretien à long terme (utilisation non approuvée) :
Dans une étude américaine (HALT-C) contrôlée randomisée chez des patients non répondeurs infectés par le VHC, présentant différents degrés de fibrose et traités pendant 3,5 ans par Pegasys en monothérapie 90 µg une fois par semaine, aucune réduction significative du taux de progression de la fibrose ou de la survenue d'événements cliniques associés n'a été observée.
Excipient :
Pegasys contient de l'alcool benzylique. Il ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
L'administration de Pegasys, à la posologie de 180 µg une fois par semaine, pendant 4 semaines, à des sujets sains de sexe masculin, n'a montré aucun effet sur les profils pharmacocinétiques de la méphénytoïne, de la dapsone, de la débrisoquine et du tolbutamide, suggérant que Pegasys est sans effet sur l'activité métabolique *in vivo* des isoenzymes 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6 du cytochrome P450.
Dans la même étude, une augmentation de 25 % de l'aire sous la courbe (ASC) de la théophylline (marqueur de l'activité du cytochrome P450 1A2) a été observée, démontrant que Pegasys est un inhibiteur de l'activité du cytochrome P450 1A2. La théophyllinémie doit être surveillée et la posologie de la théophylline adaptée de façon appropriée chez les patients recevant simultanément de la théophylline et Pegasys. L'interaction entre la théophylline et Pegasys est probablement maximale après plus de 4 semaines de traitement par Pegasys.
Patients mono-infectés par le VHC et patients mono-infectés par le VHB :
Dans une étude pharmacocinétique réalisée chez 24 patients infectés par le VHC recevant de la méthadone en traitement d'entretien (dose médiane de 95 mg ; intervalle de 30 mg à 150 mg), l'addition d'un traitement par Pegasys 180 µg par voie sous-cutanée une fois par semaine durant 4 semaines a été associée à une augmentation de 10 % à 15 % des concentrations moyennes de méthadone. La signification clinique de ce résultat n'est pas connue. Cependant, les patients doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes de toxicité de la méthadone. En particulier chez les patients recevant une dose élevée de méthadone, le risque d'allongement de l'intervalle QTc doit être pris en compte.
La ribavirine, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine, ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthio-inosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation de peginterféron alfa-2a et de ribavirine en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de la ribavirine avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les résultats de sous-études pharmacocinétiques des essais pivots de phase III n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique entre la lamivudine et Pegasys chez des patients atteints d'hépatite chronique B ou entre Pegasys et la ribavirine chez des patients atteints d'hépatite chronique C.
Un essai clinique évaluant l'association de la telbivudine 600 mg une fois par jour avec l'interféron alfa-2a pégylé 180 µg une fois par semaine par voie sous-cutanée pour le traitement de l'hépatite chronique B, montre que l'association est liée à un risque accru de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu. Par conséquent, l'association de la telbivudine avec d'autres interférons (pégylés ou standards) pourrait aussi entraîner un risque accru. De plus, le bénéfice de l'association de la telbivudine avec l'interféron alfa (pégylé ou standard) n'est actuellement pas établi. En conséquence, l'association de Pegasys avec la telbivudine est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Patients co-infectés par le VIH et le VHC :
Aucune manifestation apparente d'interaction médicamenteuse n'a été observée dans une sous-étude pharmacocinétique réalisée chez 47 patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant reçu 12 semaines de traitement. Cette étude était destinée à évaluer les effets de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (lamivudine et zidovudine ou lamivudine et stavudine). Toutefois, en raison d'une importante variabilité, les intervalles de confiance sont très larges. L'exposition plasmatique à la ribavirine n'a pas semblé être affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
L'administration concomitante de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. Elle entraîne *in vitro* une augmentation de l'exposition à la didanosine ou à son métabolite actif (didéoxyadénosine 5'-triphosphate). Des cas d'insuffisance hépatique fatale, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactatémie symptomatique ou d'acidose lactique ont été rapportés lors de l'utilisation conjointe avec la ribavirine.
Une aggravation de l'anémie liée à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine dans un traitement par association d'antirétroviraux préexistant. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant un antécédent d'anémie induite par la zidovudine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas ou peu de données concernant l'utilisation du peginterféron alfa-2a chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec l'interféron alfa-2a ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique) et le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Pegasys ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
On ignore si le peginterféron alfa-2a ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par peginterféron alfa-2a sur la fertilité féminine. Une prolongation du cycle menstruel a été observée après administration de peginterféron alfa-2a à des singes femelles (cf Sécurité préclinique).
Utilisation avec la ribavirine :
Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Le traitement par la ribavirine est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Pegasys en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt. Se référer au RCP de la ribavirine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pegasys a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut recommander aux patients présentant des vertiges, une confusion, une somnolence ou une fatigue d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Hépatite chronique C :
La fréquence et la sévérité des principales réactions indésirables avec Pegasys sont similaires à celles rapportées avec l'interféron alfa-2a (voir tableau 9). Les réactions indésirables les plus fréquentes avec Pegasys 180 µg étaient essentiellement légères à modérées et n'ont pas nécessité de modifier la dose, ni d'interrompre le traitement.
Hépatite chronique B :
Lors des essais cliniques de 48 semaines de traitement et 24 semaines de suivi, le profil de tolérance de Pegasys chez les patients atteints d'hépatite chronique B a été similaire à celui observé chez les patients atteints d'hépatite chronique C. A l'exception de la fièvre, la fréquence de la majorité des réactions indésirables rapportées a été nettement plus faible chez les patients infectés par le VHB traités par Pegasys en monothérapie comparé aux patients infectés par le VHC traités par Pegasys en monothérapie (voir tableau 9). Des effets indésirables sont survenus chez 88 % des patients traités par Pegasys, contre 53 % des patients traités par lamivudine seule, tandis que 6 % des patients traités par Pegasys et 4 % des patients traités par lamivudine ont présenté des effets indésirables graves au cours des essais cliniques. Des effets indésirables ou des anomalies biologiques ont conduit 5 % des patients à arrêter le traitement par Pegasys, tandis que moins de 1 % des patients du bras lamivudine seule ont arrêté le traitement pour ces raisons. Le pourcentage de patients cirrhotiques ayant arrêté le traitement a été similaire à celui observé dans la population globale dans chaque groupe de traitement.
Hépatite chronique C chez des patients non répondeurs à un précédent traitement :
Globalement, le profil de tolérance de Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients non répondeurs à un précédent traitement était similaire à celui des patients naïfs. Dans une étude clinique chez des patients non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé/ribavirine, traités soit pendant 48 semaines, soit pendant 72 semaines, la fréquence d'arrêt du traitement par Pegasys et du traitement par la ribavirine pour cause d'effets indésirables ou d'anomalies biologiques était de 6 % et 7 % respectivement dans les bras 48 semaines et de 12 % et 13 % respectivement dans les bras 72 semaines. De façon similaire pour les patients avec une cirrhose ou évoluant vers une cirrhose, la fréquence d'arrêt du traitement par Pegasys et du traitement par la ribavirine était plus élevée dans les bras traités pendant 72 semaines (13 % et 15 %) que dans les bras traités pendant 48 semaines (6 % et 6 %). Les patients qui ont arrêté un précédent

traitement par interféron alfa-2b pégylé/ribavirine à cause d'une toxicité hématologique ont été exclus du recrutement dans cette étude.

Dans une autre étude clinique, des patients non répondeurs avec une fibrose sévère ou une cirrhose (score d'Ishak de 3 à 6) et une numération plaquettaire initiale basse de 50 000/mm^3 ont été traités pendant 48 semaines. Les anomalies hématologiques observées pendant les 20 premières semaines de l'étude ont inclus : une anémie (26 % des patients avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dl), une neutropénie (30 % avaient un nombre absolu de neutrophiles < 750/mm^3) et une thrombopénie (13 % avaient une numération plaquettaire < 50 000/mm^3) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Co-infection par l'hépatite chronique C et le VIH :

Chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, le profil des effets indésirables cliniques de Pegasys, administré seul ou en association avec la ribavirine, a été similaire à celui enregistré chez des patients atteints d'une mono-infection par le VHC. Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par Pegasys en association avec la ribavirine, d'autres effets indésirables ont été rapportés chez ⩾ 1 % à ⩽ 2 % des patients : hyperlactatémie/acidose lactique, grippe, pneumonie, troubles émotionnels, apathie, acouphènes, douleurs pharyngolaryngées, chéilite, lipodystrophie acquise et chromaturie. Le traitement par Pegasys a été associé à des diminutions du nombre absolu de CD4 dans les 4 premières semaines de traitement, sans entraîner de diminution du pourcentage de CD4. Cette diminution du nombre de CD4 a été réversible à la suite d'une diminution posologique ou de l'arrêt du traitement. Aucun impact négatif sur le contrôle de la virémie VIH n'a été observé pendant le traitement par Pegasys ou durant le suivi. Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est < 200/µl sont limitées.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau 9 présente les effets indésirables rapportés avec Pegasys utilisé en monothérapie chez des patients infectés par le VHB ou le VHC et avec Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC.

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sont regroupés par fréquence comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Pour les effets indésirables spontanés rapportés après la commercialisation, la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés avec Pegasys utilisé en monothérapie chez des patients infectés par le VHB ou le VHC, ou en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC au cours des essais cliniques et après la commercialisation

Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Bronchite, infection respiratoire haute, candidose orale, herpès, infections fongiques, bactériennes et virales
Peu fréquent	Pneumonie, infection cutanée
Rare	Endocardite, otite externe
Fréquence indéterminée	Septicémie
Tumeurs bénignes et malignes	
Peu fréquent	Néoplasme hépatique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie
Rare	Pancytopénie
Très rare	Anémie aplasique
Fréquence indéterminée	Érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Sarcoïdose, thyroïdite
Rare	Anaphylaxie, lupus érythémateux aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde
Très rare	Purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Fréquence indéterminée	Rejet de greffe de foie et de rein, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Peu fréquent	Diabète
Rare	Acidocétose diabétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Déshydratation
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression *, anxiété, insomnie *
Fréquent	Agressivité, altération de l'humeur, troubles de l'affect, nervosité, diminution de la libido
Peu fréquent	Idées suicidaires, hallucinations
Rare	Suicide, trouble psychotique
Fréquence indéterminée	Manie, troubles bipolaires, idées d'homicide
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, vertiges *, difficultés de concentration
Fréquent	Syncope, migraine, troubles de la mémoire, faiblesse, hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, cauchemars, somnolence
Peu fréquent	Neuropathie périphérique
Rare	Coma, convulsions, paralysie faciale
Fréquence indéterminée	Ischémie cérébrale
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, douleur oculaire, inflammation oculaire, xérophtalmie
Peu fréquent	Hémorragie rétinienne
Rare	Neuropathie optique, œdème papillaire, trouble vasculaire rétinien, rétinopathie, ulcère de la cornée
Très rare	Perte de la vision
Fréquence indéterminée	Décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges, otalgie
Peu fréquent	Perte de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, œdème périphérique, palpitations
Rare	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, angor, arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite, tachycardie supraventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Hypertension
Rare	Hémorragie cérébrale, vascularite
Fréquence indéterminée	Ischémie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Dyspnée d'effort, épistaxis, rhinopharyngite, congestion des sinus, congestion nasale, rhinite, angine
Peu fréquent	Râles sibilants
Rare	Pneumopathie interstitielle (y compris des cas d'issue fatale), embolie pulmonaire
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire[(a)]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée *, nausées *, douleurs abdominales *
Fréquent	Vomissements, dyspepsie, dysphagie, ulcération buccale, gingivorragie, glossite, stomatite, flatulences, sécheresse de la bouche
Peu fréquent	Hémorragie digestive
Rare	Ulcère gastroduodénal, pancréatite
Fréquence indéterminée	Colite ischémique, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Dysfonction hépatique
Rare	Insuffisance hépatique, cholangite, stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, dermatite, prurit, sécheresse cutanée
Fréquent	Psoriasis, urticaire, eczéma, rash, hypersudation, trouble cutané, réaction de photosensibilité, sueurs nocturnes
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, angiœdème, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies, arthralgies
Fréquent	Lombalgie, arthrite, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, cervicalgie, douleur musculosquelettique, crampes musculaires
Rare	Myosite
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, frissons *, douleur *, asthénie, fatigue, réaction au point d'injection *, irritabilité *
Fréquent	Douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, malaise, léthargie, bouffées de chaleur, soif
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Surdosage

* Ces réactions indésirables étaient fréquentes (⩾ 1/100, < 1/10) chez les patients atteints d'hépatite chronique B traités par Pegasys en monothérapie.

a) Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Description d'effets indésirables particuliers :

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Constantes biologiques :

Le traitement par Pegasys s'est accompagné d'anomalies biologiques : élévation de l'ALAT, élévation de la bilirubine, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphorémie), hyperglycémie, hypoglycémie et hypertriglycéridémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Sous traitement par Pegasys en monothérapie ou en association avec la ribavirine, jusqu'à 2 % des patients ont présenté des élévations de l'ALAT qui ont conduit à une modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Le traitement par Pegasys s'est accompagné de diminutions des paramètres hématologiques (leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie et taux d'hémoglobine), qui s'amélioraient généralement après adaptation de la dose et revenaient aux valeurs avant traitement dans les 4 à 8 semaines après l'arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une neutropénie modérée (NAPN : 749 - 500 x 10^6/l) et sévère (NAPN : < 500 x 10^6/l) ont été observées respectivement chez 24 % (216/887) et 5 % (41/887) des patients recevant l'association Pegasys 180 µg et 1000/1200 mg de ribavirine pendant 48 semaines.

Anticorps anti-interféron :

1-5 % des patients traités par Pegasys ont développé des anticorps neutralisants anti-interféron. Comme avec d'autres interférons, l'incidence des anticorps neutralisants anti-interféron a été plus élevée chez les patients atteints d'hépatite chronique B. Cependant, ce phénomène n'a pas été corrélé avec une absence de réponse thérapeutique dans aucune des deux pathologies.

Fonction thyroïdienne :

Le traitement par Pegasys s'est accompagné d'anomalies cliniquement significatives des paramètres de la fonction thyroïdienne nécessitant une prise en charge médicale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les fréquences observées (4,9 %) chez les patients recevant Pegasys/ribavirine (NV15801) sont similaires à celles observées avec les autres interférons.

Constantes biologiques chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC :

Bien que les troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) aient été plus fréquents chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, la majorité d'entre eux a pu être contrôlé par une modification posologique et/ou l'administration de facteurs de croissance. Ces troubles n'ont que rarement imposé un arrêt prématuré du traitement. Parmi les patients recevant Pegasys seul et en association avec la ribavirine, on a observé une diminution du NAPN en dessous de 500/mm^3 chez respectivement 13 % et 11 %, une diminution des plaquettes en dessous de 50 000/mm^3 chez respectivement 10 % et 8 % et une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) chez respectivement 7 % et 14 % des patients.

Population pédiatrique :

Hépatite chronique C :

Dans un essai clinique conduit chez 114 patients (âgés de 5 à 17 ans) traités par Pegasys seul ou en association avec la ribavirine (cf Pharmacodynamie), des modifications de la dose ont été nécessaires chez environ un tiers des patients, le plus souvent en raison d'une neutropénie ou d'une anémie. D'une manière générale, le profil de tolérance observé chez ces patients pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes. Dans l'étude pédiatrique, les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités jusqu'à 48 semaines par l'association Pegasys et ribavirine ont été les suivants : syndrome pseudogrippal (91 %), céphalées (64 %), trouble gastro-intestinal (56 %) et réaction au point d'injection (45 %). La liste complète des événements indésirables rapportés dans ce groupe de traitement (n = 55) est présentée dans le tableau 10. Sept patients traités pendant 48 semaines par l'association Pegasys et ribavirine ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable (dépression, évaluation psychiatrique anormale, cécité transitoire, exsudats rétiniens, hyperglycémie, diabète de type 1 et anémie). La plupart des événements indésirables rapportés au cours de l'étude ont été d'intensité légère ou modérée. Des événements indésirables sévères ont été rapportés chez 2 patients du groupe traité par l'association Pegasys et ribavirine (hyperglycémie et cholécystectomie).

Tableau 10 : Effets indésirables rapportés parmi les enfants infectés par le VHC et traités par Pegasys plus ribavirine dans l'étude NV17424

Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Mononucléose, pharyngite à streptocoque, grippe, gastroentérite virale, candidose, gastroentérite, abcès dentaire, orgelet, infection des voies urinaires, rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hyperglycémie, diabète sucré de type 1
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Dépression, anxiété, hallucinations, comportement anormal, agressivité, accès de colère, déficit de l'attention/hyperactivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Étourdissements, perturbation de l'attention, migraines
Affections oculaires	
Fréquent	Cécité transitoire, exsudats rétiniens, trouble visuel, irritation oculaire, douleur oculaire, prurit oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Otalgie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Troubles gastro-intestinaux
Fréquent	Douleur abdominale haute, stomatite, nausée, aphte, troubles buccaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash, prurit, alopécie
Fréquent	Gonflement du visage, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique
Fréquent	Douleur dorsale, douleur des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie, incontinence, troubles des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Pertes vaginales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Syndrome pseudogrippal, réaction au site d'injection, irritabilité, fatigue
Fréquent	Fièvre, hématome au site d'injection, douleur
Investigations	
Fréquent	Évaluation psychiatrique anormale
Procédures médicales et chirurgicales	
Fréquent	Extraction dentaire, cholécystectomie
Caractéristiques socio-environnementales	
Fréquent	Problèmes d'éducation

Une inhibition de la croissance a été observée chez les enfants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les enfants traités par l'association Pegasys plus ribavirine ont présenté un retard de croissance staturopondérale après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales. Les percentiles de poids et de taille des patients ont diminué au cours du traitement par rapport à la population normale. A la fin du suivi de 2 ans après l'arrêt du traitement, la plupart des patients étaient revenus aux percentiles initiaux des courbes de croissance normales pour le poids et la taille (le percentile moyen du poids était de 64 % initialement et de 60 % 2 ans après le traitement ; le percentile moyen de la

taille était de 54 % initialement et de 56 % 2 ans après le traitement). A la fin du traitement, 43 % des patients présentaient une diminution d'au moins 15 percentiles du poids et 25 % (13 sur 53) présentaient une diminution d'au moins 15 percentiles de la taille sur les courbes de croissance normales. Deux ans après l'arrêt du traitement, 16 % (6 sur 38) des patients présentaient toujours une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de poids initiale et 11 % (4 sur 38) une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille initiale.
55 % des sujets ayant terminé l'étude d'origine (21 sur 38) ont été inclus dans le suivi à long terme jusqu'à 6 ans après le traitement. L'étude a démontré que le rétablissement de la croissance, après traitement, constaté 2 ans après le traitement s'est maintenu jusqu'à 6 ans après le traitement. Les quelques sujets ayant présenté 2 ans après le traitement une diminution de plus de 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille à l'état initial sont revenus aux percentiles de taille comparables à l'état initial 6 ans après le traitement ou un autre facteur causal à leur retard de croissance, non lié au traitement, a été identifié. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure que l'inhibition de la croissance liée à l'exposition à Pegasys est toujours réversible.

Valeurs biologiques :
Les baisses de l'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes peuvent nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir tableaux 3 et 7). La plupart des anomalies biologiques observées au cours de l'essai clinique sont revenues aux valeurs initiales peu de temps après l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des surdosages allant d'une injection quotidienne deux jours de suite (au lieu d'une injection hebdomadaire) jusqu'à des injections quotidiennes pendant une semaine (c'est-à-dire 1260 µg par semaine) ont été rapportés. Aucun de ces patients n'a éprouvé d'événements inhabituels, graves ou limitant le traitement. Des doses hebdomadaires atteignant respectivement 540 et 630 µg ont été administrées respectivement lors d'essais cliniques dans le cancer du rein et dans la leucémie myéloïde chronique. Les manifestations toxiques dose-limitantes étaient la fatigue, les élévations des enzymes hépatiques, la neutropénie et la thrombopénie, ce qui est habituel pour un traitement par interféron.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunostimulant/interférons (code ATC : L03AB11).

Mécanisme d'action :
La conjugaison du PEG (bis-monométhoxypolyéthylèneglycol) avec l'interféron alfa-2a donne un interféron alfa-2a pégylé (Pegasys). *In vitro*, Pegasys possède les activités antivirales et antiprolifératives qui sont caractéristiques de l'interféron alfa-2a.
L'interféron alfa-2a est conjugué au bis-[monométhoxypolyéthylèneglycol] avec un degré de substitution d'une mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est de l'ordre de 60 000, dont la fraction protéique représente environ 20 000.

Effets pharmacodynamiques :
Chez les patients répondeurs atteints d'hépatite C, traités par Pegasys 180 µg, les taux d'ARN du VHC baissent selon une courbe biphasique. La première phase de déclin se produit dans les 24 à 36 heures qui suivent la première dose de Pegasys et elle est suivie d'une seconde phase de déclin qui se prolonge sur les 4 à 16 semaines suivantes chez les patients qui obtiennent une réponse prolongée. La ribavirine n'a pas eu d'effet significatif sur la cinétique virale initiale au cours des premières 4 à 6 semaines chez les patients traités par l'association de ribavirine et d'interféron alfa-2a pégylé ou d'interféron alfa.

Efficacité et tolérance :
Hépatite chronique B :
Valeur prédictive de la réponse :
Une méta-analyse de 9 études cliniques portant sur Pegasys (n = 1423) chez des patients atteints d'HCB AgHBe positif et AgHBe négatif a démontré que les taux d'AgHBs et d'ADN du VHB à la semaine 12 du traitement sont prédictifs du résultat final du traitement à la semaine 24 post-traitement dans certains génotypes. Les performances de ces biomarqueurs sont présentées dans le Tableau 11. Il n'a pas pu être identifié de biomarqueur individuel avec une valeur seuil présentant à la fois l'ensemble des performances (valeur prédictive négative [VPN], sensibilité, spécificité) et des commodités pratiques (simplicité, praticité). L'opportunité d'un arrêt précoce du traitement doit être évaluée en fonction de la situation clinique.
Pour les patients AgHBe+ infectés par le VHB de génotype B et C, un taux d'AgHBs > 20 000 UI/ml ou d'ADN du VHB > 8 log_{10} UI/ml à la semaine 12 suivant le début du traitement est associé à une probabilité élevée de ne pas obtenir une séroconversion AgHBe et un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml à la semaine 24 post-traitement (VPN > 90 %). Pour le VHB de génotype A et D, la taille des sous-groupes était insuffisante pour être analysée.
Pour les patients AgHBe− infectés par le VHB de génotype D, un taux d'AgHBs > 20 000 UI/ml ou d'ADN du VHB > 6,5 log_{10} UI/ml à la semaine 12 suivant le début du traitement est associé à une probabilité élevée de ne pas obtenir un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml et une normalisation des ALAT à la semaine 24 post-traitement. La taille du sous-groupe de patients infectés par le VHB de génotype A était insuffisante pour être analysée. Aucun biomarqueur avec des performances acceptables n'a pu être identifié pour les patients AgHBe-infectés par le VHB de génotype B ou C.
D'autres biomarqueurs sous traitement ayant fait l'objet d'une publication, prédictifs du résultat final du traitement par Pegasys peuvent être envisagés.

Tableau 11 : Performances des biomarqueurs individuels à la semaine 12 de traitement chez des patients atteints d'HCB AgHBe positif et AgHBe négatif selon le génotype

Valeur seuil (UI/ml)	VPN	Sensibilité	Spécificité
AgHBe+[(a)]			
Génotype B			
AgHBs > 20000	0,93	0,96	0,23
ADN du VHB > 8 log_{10}	0,90	0,94	0,26
Génotype C			
AgHBs > 20000	0,96	0,97	0,22
ADN du VHB > 8 log_{10}	0,98	0,98	0,19
AgHBe-[(a)]			
Génotype D			
AgHBs > 20000	0,91	0,94	0,16
ADN du VHB > 6,5 log_{10}	1,00	1,00	0,11

VPN = valeur prédictive négative ; Sensibilité = % de tous les répondeurs ne satisfaisant pas aux règles d'arrêt ; Spécificité : % de tous les non-répondeurs satisfaisant aux règles d'arrêt
a) La réponse au traitement pour les patients AgHBe+ était définie par une séroconversion AgHBe (définie comme une perte de l'AgHBe et la présence d'anticorps anti-HBe) + un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml à 6 mois post-traitement et la réponse au traitement pour les patients AgHBe− était définie par un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml + une normalisation des ALAT à 6 mois post-traitement.

Tous les essais cliniques ont inclus des patients atteints d'hépatite chronique B, présentant une réplication virale active, quantifiée par la mesure de l'ADN du VHB, des taux élevés d'ALAT et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique. L'étude WV16240 a inclus des patients AgHBe+, alors que l'étude WV16241 a inclus des patients AgHBe− et anticorps anti-HBe+. Dans les deux études, le traitement a duré 48 semaines avec un suivi sans traitement de 24 semaines. Les deux études ont comparé l'association Pegasys plus placebo à l'association Pegasys plus lamivudine et à la lamivudine seule. Aucun patient co-infecté par le VHB et le VIH n'a été inclus dans ces essais.
Le tableau 12 présente les taux de réponse obtenus à la fin du suivi pour les deux études. Dans l'étude WV16240, les critères principaux d'efficacité étaient la séroconversion AgHBe et un taux d'ADN du VHB inférieur à 10^5 copies/ml. Dans l'étude WV16241, les critères principaux d'efficacité étaient la normalisation des ALAT et un taux d'ADN du VHB inférieur à 2 x 10^4 copies/ml. L'ADN du VHB a été mesuré par le test Cobas Amplicor® HBV Monitor (limite de détection : 200 copies/ml).
Un total de 283/1351 (21 %) patients avait une fibrose sévère ou une cirrhose, 85/1351 (6 %) avaient une cirrhose. Il n'y a pas eu de différence en terme de taux de réponse entre ces patients et ceux qui n'avaient pas de fibrose sévère ou de cirrhose.

Tableau 12 : Réponses sérologiques, virologiques et biochimiques chez des patients atteints d'hépatite chronique B

Réponse	AgHBe+ Étude WV16240		
	Pegasys 180 µg et placebo (N = 271)	Pegasys 180 µg et lamivudine 100 mg (N = 271)	Lamivudine 100 mg (N = 272)
	%	%	%
Séroconversion AgHBe	32*	27	19
Réponse ADN-VHB**	32*	34	22
Normalisation ALAT	41*	39	28
Séroconversion AgHBs	3*	3	0

Réponse	AgHBe − et anticorps anti-HBe+ Étude WV16241		
	Pegasys 180 µg et placebo (N = 177)	Pegasys 180 µg et lamivudine 100 mg (N = 179)	Lamivudine 100 mg (N = 181)
	%	%	%
Séroconversion AgHBe	N/A	N/A	N/A
Réponse ADN-VHB**	43*	44	29
Normalisation ALAT	59*	60	44
Séroconversion AgHBs	3	2	0

* Valeur de p (par rapport à la lamivudine) ⩽ 0,01 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
** Pour les patients AgHBe+ : ADN du VHB < 10^5 copies/ml. Pour les patients AgHBe− et anticorps anti-HBe+ : ADN du VHB < 2 x 10^4 copies/ml.

La réponse histologique a été similaire dans les trois groupes dans chacune des 2 études ; toutefois, les patients ayant une réponse maintenue 24 semaines après l'arrêt du traitement ont eu significativement plus de chance de présenter une amélioration histologique.
Tous les patients ayant terminé les études de phase III pouvaient être inclus dans une étude de suivi à long terme (WV16866). Chez les patients inclus dans l'étude de suivi à long terme et ayant reçu Pegasys en monothérapie dans l'étude WV16240, le taux de séroconversion prolongée AgHBe, 12 mois après l'arrêt du traitement, était de 48 % (73/153). Chez les patients ayant reçu Pegasys en monothérapie dans l'étude WV16241, les taux de réponses virologique et biochimique 12 mois après l'arrêt du traitement étaient respectivement de 42 % (41/97) pour l'ADN du VHB et de 59 % (58/99) pour la normalisation des ALAT.

Hépatite chronique C :
Valeur prédictive de la réponse :
Veuillez vous référer au tableau 2 en Posologie/Mode d'administration.
Dose-réponse en monothérapie :
Dans une comparaison directe avec la dose de 90 µg, la dose de 180 µg a été associée à une réponse virologique prolongée supérieure chez les patients cirrhotiques, cependant dans une étude chez les patients non cirrhotiques des résultats similaires ont été obtenus avec le 135 µg et le 180 µg.
Résumé des essais cliniques chez les patients adultes naïfs :
Dans tous les essais cliniques, les patients inclus n'avaient jamais été traités par interféron et présentaient une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des taux d'ALAT élevés (à l'exception de l'étude NR16071) et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique. L'étude NV15495 a inclus exclusivement des patients présentant un diagnostic histologique de cirrhose (environ 80 %) ou de pré-cirrhose (environ 20 %). L'étude NR15961 n'a porté que sur des patients co-infectés par le VIH et le VHC (voir tableau 21). Ces patients présentaient une infection VIH stable et un nombre moyen de CD4 de 500/µl.
Les schémas thérapeutiques, la durée du traitement et les réponses virologiques des patients atteints d'une mono-infection par le VHC ou d'une co-infection par le VIH et le VHC sont présentés respectivement dans les tableaux 13, 14, 15 et 21. La réponse virologique est définie par la non-détection d'ARN du VHC avec le test Cobas Amplicor® VHC, version 2.0 (limite de détection 100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 Unités internationales/ml) et la réponse prolongée est représentée par la non-détection d'ARN du VHC approximativement 6 mois après la fin du traitement.

Tableau 13 : Réponses virologiques chez des patients infectés par le VHC

	Pegasys en monothérapie			
	Patients non cirrhotiques et cirrhotiques		Patients cirrhotiques	
	Étude NV15496 + NV15497 + NV15801		Étude NV15495	
	Pegasys 180 µg (N = 701) 48 semaines	Interféron alfa-2a 6 MUI/3 MUI et 3 MUI (N = 478) 48 semaines	Pegasys 180 µg (N = 87) 48 semaines	Interféron alfa-2a 3 MUI (N = 88) 48 semaines
	%	%	%	%
Réponse à la fin du traitement	55 - 69	22 - 28	44	14
Réponse prolongée tous génotypes	28 - 39	11 - 19	30*	8*

	Pegasys en association		
	Patients non cirrhotiques et cirrhotiques		
	Étude NV15942	Étude NV15801	
	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg (N = 436) 48 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg (N = 453) 48 semaines	Interféron alfa-2b 3 MUI et ribavirine 1000/1200 mg (N = 444) 48 semaines
	%	%	%
Réponse à la fin du traitement	68	69	52
Réponse prolongée tous génotypes	63	54**	45**

* L'intervalle de confiance à 95 % est de 11 % à 33 % ; p = 0,001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
** L'intervalle de confiance à 95 % est de 3 % à 16 % ; p = 0,003 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Les réponses virologiques des patients mono-infectés par le VHC traités par Pegasys en association avec la ribavirine, en fonction du génotype et de la charge virale initiale, et en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique rapide à la semaine 4, sont présentées respectivement dans le tableau 14 et dans le tableau 15. Les résultats de l'étude NV15942 justifient la recommandation d'un traitement en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique à la semaine 4 (voir tableaux 1, 14 et 15).
En général, les différents schémas thérapeutiques n'ont pas été influencés par l'existence ou non d'une cirrhose ; par conséquent, les recommandations de traitement pour les génotypes 1, 2 ou 3 sont indépendantes de cette caractéristique initiale.

Tableau 14 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC

	Étude NV15942			
	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 24 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
Génotype 1	29 % (29/101)	42 % * (49/118)	41 % * (102/250)	52 % * (142/271)
- Charge virale faible	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)
- Charge virale élevée	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)
Génotype 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)
- Charge virale faible	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)
- Charge virale élevée	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)
Génotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)

	Étude NV15801	
	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines	Interféron alfa-2b 3 MUI et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
Génotype 1	45 % (134/298)	36 % (103/285)
- Charge virale faible	53 % (61/115)	44 % (41/94)
- Charge virale élevée	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Génotype 2/3	71 % (100/140)	61 % (88/145)
- Charge virale faible	76 % (28/37)	65 % (34/52)
- Charge virale élevée	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Génotype 4	(10/13)	(5/11)

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.
* Pegasys 180 µg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines *versus* Pegasys 180 µg + ribavirine 800 mg pendant 48 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 1,52 (1,07 à 2,17) ; p = 0,020 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
Pegasys 180 µg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines *versus* Pegasys 180 µg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 24 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,12 (1,30 à 3,46) ; p = 0,002 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

La possibilité d'envisager une durée plus courte de traitement de 24 semaines chez les patients de génotypes 1 et 4 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique rapide prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans les études NV15942 et ML17131 (voir tableau 15).
Tableau 15 : Réponse virologique prolongée en fonction d'une réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 1 et 4 après un traitement par

Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC

	Étude NV15942		Étude ML17131
	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines
Génotype 1, avec RVR *	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
- Charge virale faible	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
- Charge virale élevée	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Génotype 1, sans RVR *	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
- Charge virale faible	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
- Charge virale élevée	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Génotype 4 avec RVR *	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Génotype 4 sans RVR *	(3/6)	(4/6)	-

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

* RVR : réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à la semaine 4 et ARN du VHC indétectable à la semaine 24.

Bien que limitées, les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute (voir tableau 16).

Tableau 16 : Rechute de la réponse virologique à la fin du traitement chez la population présentant une réponse virologique rapide

	Étude NV15942		Étude NV15801
	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
Génotype 1, avec RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
- Charge virale faible	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
- Charge virale élevée	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Génotype 4 avec RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

La possibilité de raccourcir la durée de traitement à 16 semaines chez les patients de génotype 2 ou 3 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans l'étude NV17317 (voir tableau 17).

Dans l'étude NV17317, chez les patients infectés par un génotype viral 2 ou 3, tous les patients ont reçu Pegasys 180 µg une fois par semaine en sous-cutanée et une dose de ribavirine de 800 mg et ont été randomisés pour une durée de traitement de 16 ou 24 semaines. La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines a été plus faible (65 %) que celle obtenue avec un traitement de 24 semaines (76 % ; p < 0,0001).

La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines et un traitement de 24 semaines a également été examinée au cours d'une analyse rétrospective dans un sous-groupe de patients qui avaient une charge virale initiale faible et dont le taux d'ARN du VHC était négatif à la semaine 4 (voir tableau 17).

Tableau 17 : Réponse virologique prolongée globale et en fonction de la réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 2 ou 3 après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients infectés par le VHC

	Étude NV17317			
	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 16 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 24 semaines	Différence entre les traitements [IC 95 %]	p
Génotype 2 ou 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	– 10,6 % [– 15,5 % ; – 0,06 %]	p < 0,0001
Génotype 2 ou 3 avec RVR *	82 % (378/461)	90 % (370/410)	– 8,2 % [– 12,8 % ; – 3,7 %]	p = 0,0006
- Charge virale faible	89 % (147/166)	94 % (141/150)	– 5,4 % [– 12 % ; 0,9 %]	p = 0,11
- Charge virale élevée	78 % (231/295)	88 % (229/260)	– 9,7 % [– 15,9 % ; – 3,6 %]	p = 0,002

* RVR : réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à la semaine 4.
Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de ribavirine (exemple : 1000/1200 mg par jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg par jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

Les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 16 semaines est associée à un risque plus élevé de rechute (voir tableau 18).

Tableau 18 : Rechute de la réponse virologique après la fin du traitement chez les patients de génotype 2 ou 3 avec une réponse virologique rapide

	Étude NV17317			
	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 16 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 24 semaines	Différence entre les traitements [IC 95 %]	p
Génotype 2 ou 3 avec RVR *	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	p < 0,0001
- Charge virale faible	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	p = 0,04
- Charge virale élevée	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	p= 0,0002

* RVR : réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à la semaine 4.
Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

Pegasys a également démontré une efficacité supérieure par rapport à l'interféron alfa-2a en termes de réponse histologique, y compris chez les patients cirrhotiques et/ou les patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Patients adultes ayant une hépatite chronique C non répondeurs à un précédent traitement :

Dans l'étude MV17150, des patients qui étaient non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé et ribavirine ont été randomisés dans quatre groupes différents de traitements :

- Pegasys 360 µg par semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg par semaine pendant 60 semaines supplémentaires ;
- Pegasys 360 µg par semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg par semaine pendant 36 semaines supplémentaires ;
- Pegasys 180 µg par semaine pendant 72 semaines ;
- Pegasys 180 µg par semaine pendant 48 semaines.

Tous les patients ont reçu de la ribavirine (1000 mg ou 1200 mg par jour) en association avec Pegasys. Tous les bras de traitement comportaient un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement.

L'analyse par régression multiple et l'analyse poolée des groupes de patients évaluant l'influence de la durée de traitement et l'utilisation d'une dose d'induction ont clairement identifié la durée de traitement de 72 semaines comme le facteur principal pour parvenir à une réponse virologique prolongée. Les différents taux de réponse virologique prolongée (RVP) en fonction de la durée de traitement, des données démographiques et des meilleures réponses au traitement précédent sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Réponse virologique (RV) à la semaine 12 et Réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients ayant présenté une réponse virologique à la semaine 12, après traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients non répondeurs à un précédent traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine

	Étude MV17150		
	Pegasys 360/180 ou 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 72 ou 48 semaines (N = 942) Patients avec RV à la semaine 12[(a)] (N = 876)	Pegasys 360/180 ou 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 72 semaines (N = 473) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12[(b)] (N = 100)	Pegasys 360/180 ou 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines (N = 469) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12[(b)] (N = 57)
Population totale	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
- Charge virale faible	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
- Charge virale élevée	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Génotype 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
- Charge virale faible	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
- Charge virale élevée	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Génotype 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
- Charge virale faible	(2/5)	-	(1/2)
- Charge virale élevée	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Statut cirrhotique			
- Cirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
- Absence de cirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Meilleure réponse durant un précédent traitement			
- Baisse de l'ARN du VHC ⩾ 2 log_{10}	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
- Baisse de l'ARN du VHC < 2 log_{10}	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
- Meilleure réponse précédente manquante	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

a) Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte (ARN du VHC indétectable, < 50 UI/ml) à la semaine 12 ont été considérés comme présentant une réponse virologique à la semaine 12. Les patients dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la semaine 12 ont été exclus de l'analyse.

b) Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte à la semaine 12 mais dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la fin du suivi ont été considérés comme étant non répondeurs.

Dans l'étude HALT-C, des patients ayant une hépatite chronique C et une fibrose avancée ou une cirrhose non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa ou interféron alfa pégylé en monothérapie ou en association avec la ribavirine ont été traités par Pegasys 180 µg par semaine et par la ribavirine 1000/1200 mg par jour. Les patients qui ont obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable après 20 semaines de traitement ont poursuivi le traitement par Pegasys en association avec la ribavirine pour une durée totale de traitement de 48 semaines et ont ensuite été suivis 24 semaines après la fin du traitement. La probabilité d'obtention d'une réponse virologique prolongée varie en fonction du traitement précédemment reçu : voir tableau 20.

Tableau 20 : Réponse virologique prolongée dans l'étude HALT-C en fonction du traitement précédemment reçu chez des patients non répondeurs

Précédent traitement	Pegasys 180 µg et ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
Interféron	27 % (70/255)
Interféron pégylé	34 % (13/38)
Interféron et ribavirine	13 % (90/692)
Interféron pégylé et ribavirine	11 % (7/61)

Patients co-infectés par le VIH et le VHC :

Les réponses virologiques des patients traités par Pegasys en monothérapie et par Pegasys en association avec la ribavirine en fonction du génotype et de la charge virale initiale chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC sont présentées ci-dessous dans le tableau 21.

Tableau 21 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC

	Étude NR15961		
	Interféron alfa-2a 3 MUI et ribavirine 800 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg et placebo 48 semaines	Pegasys 180 µg et ribavirine 800 mg 48 semaines
Tous les patients	12 % (33/285) *	20 % (58/286) *	40 % (116/289) *
Génotype 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
- Charge virale faible	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
- Charge virale élevée	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Génotype 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
- Charge virale faible	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
- Charge virale élevée	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Charge virale faible : ⩽ 800 000 UI/ml.
Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

* Pegasys 180 µg + ribavirine 800 mg *versus* interféron alfa-2a 3 MUI + ribavirine 800 mg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 5,40 (3,42 à 8,54), p < 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
Pegasys 180 µg + ribavirine 800 mg *versus* Pegasys 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,89 (1,93 à 4,32), p < 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).
Interféron alfa-2a 3 MUI + ribavirine 800 mg *versus* Pegasys 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 0,53 (0,33 à 0,85), p = 0,0084 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Une étude ultérieure (NV18209) menée chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH a comparé le traitement avec Pegasys 180 µg par semaine et soit 800 mg par jour de ribavirine, soit 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (⩾ 75 kg) par jour de ribavirine pendant 48 semaines. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer de façon statistique les données d'efficacité. Les profils de tolérance dans les deux groupes étaient similaires au profil de tolérance connu de Pegasys en association à la ribavirine et ne montraient pas de différence significative, à l'exception d'une légère augmentation de l'anémie dans le bras recevant la ribavirine à dose élevée.

Patients infectés par le VHC avec des ALAT normales :

Dans l'étude NR16071, les patients infectés par le VHC avec des valeurs normales d'ALAT ont été randomisés pour recevoir Pegasys 180 µg par semaine et 800 mg par jour de ribavirine pendant 24 ou 48 semaines avec une période de suivi de 24 semaines sans traitement, ou ne recevoir aucun traitement pendant 72 semaines. Les réponses virologiques prolongées rapportées dans les bras de traitement de cette étude étaient similaires à celles des bras de traitement correspondants de l'étude NV15942.

Population pédiatrique :

Dans l'étude investigateur CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 enfants et adolescents (6-18 ans) atteints d'hépatite chronique C ont été traités par Pegasys 100 µg/m^2 une fois par semaine et ribavirine 15 mg/kg/jour, durant 24 semaines (génotypes 2 et 3) ou 48 semaines (autres génotypes). Des données de tolérance préliminaires et limitées n'ont montré aucune différence manifeste par rapport au profil de tolérance connu de la bithérapie chez les adultes atteints d'hépatite chronique C. Mais il est important de noter que l'impact potentiel sur la croissance n'a pas été étudié. Les résultats d'efficacité étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Dans l'étude NV17424 (PEDS-C), des patients naïfs de traitement âgés de 5 à 17 ans (55 % < 12 ans) ayant une hépatite chronique C compensée et un ARN du VHC détectable ont été traités par Pegasys 180 µg x surface corporelle/1,73 m^2 une fois par semaine pendant 48 semaines avec ou sans ribavirine 15 mg/kg/jour. Tous les patients ont été suivis pendant 24 semaines après le traitement.

Au total, 55 patients ont reçu un traitement initial par l'association Pegasys et ribavirine, parmi lesquels 51 % étaient de sexe féminin, 82 % étaient caucasiens, et 82 % étaient infectés par le VHC de génotype 1. Les résultats d'efficacité de l'étude pour ces patients sont résumés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Réponse virologique prolongée dans l'étude NV17424

	Pegasys 180 µg x surface corporelle/1,73 m^2 + ribavirine 15 mg/kg (N = 55) *
Tous les génotypes du VHC **	29 (53 %)
VHC de génotype 1	21/45 (47 %)
VHC de génotype 2 et 3	8/10 (80 %)

* Les résultats indiquent un ARN du VHC indétectable, défini comme un taux d'ARN du VHC < 50 UI/ml 24 semaines après le traitement avec le test Amplicor VHC, version 2.
** La durée prévue du traitement était de 48 semaines, quel que soit le génotype.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez des sujets sains, après une injection sous-cutanée unique de Pegasys 180 µg, les concentrations sériques de peginterféron alfa-2a sont mesurables dans les 3 à 6 heures. Au bout de 24 heures, la concentration sérique représente environ 80 % du pic. L'absorption de Pegasys est prolongée, le pic de concentration sérique étant atteint 72 à 96 heures après l'injection. La biodisponibilité absolue de Pegasys est de 84 % et est similaire à celle de l'interféron alfa-2a.

Distribution :

Le peginterféron alfa-2a est retrouvé principalement dans le sang et dans le liquide extracellulaire, comme le montre un volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd) de 6 à 14 litres chez l'homme après administration intraveineuse. D'après les études de bilan massique, de distribution tissulaire et d'autoradiographie du corps entier réalisées chez le rat, le peginterféron alfa-2a se distribue dans le foie, les reins et la moelle osseuse en plus de sa forte concentration dans le sang.

Biotransformation :

Le métabolisme de Pegasys n'est pas parfaitement caractérisé ; toutefois, des études réalisées chez le rat indiquent que le rein est un organe majeur pour l'excrétion de produit radiomarqué.

Élimination :

Chez l'homme, la clairance systémique du peginterféron alfa-2a est environ 100 fois inférieure à celle de l'interféron alfa-2a natif. Après administration intraveineuse, la demi-vie terminale du peginterféron alfa-2a chez le volontaire sain est d'environ 60 à 80 heures, alors qu'elle n'est que de 3 à 4 heures pour l'interféron standard. Chez les patients, après administration sous-cutanée, la demi-vie terminale est plus longue, avec une valeur moyenne de 160 heures (84 à 353 heures). La demi-vie terminale pourrait non seulement refléter la phase d'élimination du composé, mais également refléter l'absorption prolongée de Pegasys.

Linéarité/non-linéarité :

Des augmentations dose-dépendantes de l'exposition à Pegasys sont constatées chez les sujets sains et chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C après administration hebdomadaire.

Chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C, les concentrations sériques du peginterféron alfa-2a révèlent une accumulation d'un facteur 2 à 3 après 6 à

8 semaines de traitement hebdomadaire par comparaison aux valeurs obtenues après administration unique. Il ne se produit plus d'accumulation supplémentaire après 8 semaines de traitement hebdomadaire. Le rapport des concentrations pic/résiduelles après 48 semaines de traitement est d'environ 1,5 à 2. Les concentrations sériques de peginterféron alfa-2a se maintiennent pendant une semaine complète (168 heures).

Insuffisants rénaux :

Un essai clinique a évalué 50 patients atteints d'HCC avec une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou sévère (clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min), ou une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse chronique. Les patients avec une insuffisance rénale modérée recevant Pegasys 180 µg une fois par semaine ont montré une exposition en peginterféron alfa-2a similaire aux patients avec une fonction rénale normale. Les patients avec une insuffisance rénale sévère recevant Pegasys 180 µg une fois par semaine ont montré une exposition 60 % plus importante en peginterféron alfa-2a que les patients avec une fonction rénale normale, par conséquent une dose de Pegasys réduite à 135 µg une fois par semaine est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. Chez 13 patients ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse chronique, l'administration de Pegasys 135 µg une fois par semaine a résulté à une exposition de peginterféron alfa-2a diminuée de 34 % par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Cependant, plusieurs études indépendantes ont démontré que la dose de 135 µg était sûre, efficace et bien tolérée chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (cf Posologie/Mode d'administration).

Sexe :

La pharmacocinétique de Pegasys après injection sous-cutanée unique était comparable chez des sujets sains de sexe masculin et féminin.

Population pédiatrique :

Dans une étude de pharmacocinétique de population (NR16141), 14 enfants âgés de 2 à 8 ans atteints d'hépatite chronique C ont reçu Pegasys en monothérapie à la dose de 180 µg x SC d'un enfant /1,73 m^2. Le modèle de pharmacocinétique développé à partir de cette étude montre une influence linéaire de la surface corporelle sur la clairance du médicament en fonction des âges étudiés. Par conséquent, plus la surface corporelle de l'enfant est faible, plus la clairance du médicament sera faible, ce qui conduira à une exposition plus importante. L'exposition moyenne (AUC) au cours de l'intervalle entre les administrations devrait être supérieure de 25 à 70 % à celle observée chez les adultes traités par la dose fixe de 180 µg.

Sujets âgés :

Chez des sujets de plus de 62 ans, l'absorption de Pegasys après une injection sous-cutanée unique de 180 µg était retardée (tout en restant prolongée) par rapport à des sujets sains plus jeunes (T_{max} de 115 heures chez les sujets de plus de 62 ans *versus* 82 heures chez les sujets plus jeunes). L'ASC était légèrement augmentée chez les sujets de plus de 62 ans (1663 *versus* 1295 ng x h/ml) mais les pics de concentration (9,1 *versus* 10,3 ng/ml) étaient similaires. D'après l'exposition au produit, la réponse pharmacodynamique et la tolérance, il n'est pas nécessaire de réduire la dose de Pegasys chez les sujets âgés (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de Pegasys était similaire chez les sujets sains et les patients atteints d'hépatite B ou C. L'exposition et le profil pharmacocinétique étaient comparables, que les patients soient cirrhotiques (Child-Pugh grade A) ou non.

Site d'administration :

L'administration sous-cutanée de Pegasys doit être limitée à l'abdomen et à la cuisse car l'absorption, basée sur l'ASC, était 20 % à 30 % supérieure au niveau de ces 2 sites. Dans des études comparatives, l'exposition à Pegasys était plus faible après administration de Pegasys dans le bras que dans l'abdomen et la cuisse.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité conduites avec Pegasys chez l'animal étaient limitées en raison de la spécificité d'espèce des interférons. Les études de toxicité aiguë et chronique ont été conduites chez des singes cynomolgus et les résultats observés chez les animaux traités par le peginterféron alfa-2a étaient de même nature que ceux observés avec l'interféron alfa-2a.

Il n'a pas été conduit d'études de toxicité sur la reproduction avec Pegasys. Comme avec les autres interférons alfa, une prolongation du cycle menstruel a été observée après administration de peginterféron alfa-2a à des singes femelles. Le traitement par l'interféron alfa-2a a entraîné une augmentation significative de l'activité abortive chez le singe rhésus. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé dans la descendance mise bas à terme, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables dans l'espèce humaine.

Pegasys et ribavirine :

Utilisé en association avec la ribavirine, Pegasys n'a causé chez le singe aucun effet qui n'ait été déjà observé avec l'un ou l'autre des composés seuls. La principale anomalie liée au traitement était une anémie légère à modérée, réversible, dont l'intensité était supérieure à celle causée par chaque substance active seule.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des seringues préremplies à 135 µg et 180 µg : 4 ans.

Durée de conservation de la seringue préremplie à 90 µg : 3 ans.

Durée de conservation des stylos préremplis : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution injectable est pour usage unique seulement. Elle doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration de Pegasys en stylo prérempli figurent dans la notice.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastroentérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/02/221/017 ; 3400926980511 (RCP rév 05.05.17) 1 ser 90 µg.
EU /1/02/221/005 ; 3400935995810 (RCP rév 05.05.17) 1 ser 135 µg.
EU /1/02/221/006 ; 3400935995988 (RCP rév 05.05.17) 4 ser 135 µg.
EU /1/02/221/007 ; 3400935996060 (RCP rév 05.05.17) 1 ser 180 µg.
EU /1/02/221/008 ; 3400935996121 (RCP rév 05.05.17) 4 ser 180 µg.
EU /1/02/221/011 ; 3400921716801 (2011, RCP rév 05.05.17) 1 stylo 135 µg.
EU /1/02/221/012 ; 3400921716979 (2011, RCP rév 05.05.17) 4 stylos 135 µg.
EU /1/02/221/014 ; 3400921717341 (2011, RCP rév 05.05.17) 1 stylo 180 µg.
EU /1/02/221/015 ; 3400921718171 (2011, RCP rév 05.05.17) 4 stylos 180 µg.

Prix : 93,78 € (1 seringue 90 µg).
138,93 € (1 seringue ou 1 stylo 135 µg).
536,63 € (4 seringues ou 4 stylos 135 µg).
159,51 € (1 seringue ou 1 stylo 180 µg).
612,36 € (4 seringues ou 4 stylos 180 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893953884 (seringue à 90 µg) : 76,79 €.
UCD 3400892410470 (seringue à 135 µg) : 115,18 €.
UCD 3400892410760 (seringue à 180 µg) : 132,68 €.
UCD 3400893746820 (stylo à 135 µg) : 115,18 €.
UCD 3400893746998 (stylo à 180 µg) : 132,68 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6, Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7-1 TW, Royaume-Uni.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

PENTACARINAT ®

pentamidine diiséthionate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour aérosol et pour usage parentéral à 300 mg : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Pentamidine (DCI) diiséthionate*	300 mg

* 1 mg de diiséthionate de pentamidine correspond à 0,57 mg de pentamidine base.

DC INDICATIONS

Pentacarinat en aérosol :

Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé, notamment chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime.

D'éventuelles localisations extra-respiratoires de cette infection ne sont pas prévenues par les aérosols.

L'appareil de nébulisation de référence était le Respirgard II. Tout autre appareil ayant les mêmes caractéristiques (cf Posologie/Mode d'administration) peut être utilisé à condition que la granulométrie ait été validée avec une solution de pentamidine.

Pentacarinat par voie parentérale IM ou IV :

- Traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii* en cas d'intolérance ou de contre-indications au sulfaméthoxazole-triméthoprime.
- Leishmanioses viscérales et/ou cutanées.
- Maladie du sommeil (traitement à la phase lymphaticosanguine).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Pentacarinat en aérosol :

- Prophylaxie de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* : 300 mg une fois par mois.

Pentacarinat par voie parentérale IM ou IV :

- Pneumopathies à *Pneumocystis carinii* : 4 mg/kg de poids, de préférence en perfusion lente (supérieure à une heure) tous les jours pendant 14 jours.
- Leishmanioses :
  - viscérale : 3 à 4 mg/kg de poids, un jour sur deux, avec un maximum de 10 injections ; en fonction de la réponse, une seconde cure peut être nécessaire,
  - cutanée diffuse est-africaine et cutanéo-muqueuses sud-américaines (en particulier à *L. braziliensis* et *guyanensis*) : 4 mg/kg de poids ; 3 injections 1 jour sur 2 suffisent habituellement.
- Maladie du sommeil à la phase lymphaticosanguine : 4 mg/kg de poids une fois par jour pendant 7 jours.

Lors d'insuffisance rénale, il est conseillé de réduire les doses unitaires de 30 à 50 %.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pentacarinat en aérosol :

Les études de ce mode d'administration ont été effectuées et validées avec le Respirgard II (appareil pneumatique à usage unique, ne devant pas être réemployé), appareil servant de référence actuellement.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- il comporte un embout buccal d'inhalation et un filtre expiratoire,
- un diamètre massique moyen de 1,4 µm et une déviation géométrique standard de 1,9 µm à l'embout buccal,
- un recyclage des grosses particules dans le réservoir du nébulisateur,
- la nécessité d'introduire 6 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon et d'agiter jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

Tout autre nébulisateur produisant des particules de diamètre massique médian compris entre 1 et 2 microns au niveau de l'embout buccal peut être utilisé à condition que ses différentes caractéristiques soient validées avec une solution de diiséthionate de pentamidine. En cas d'emploi d'un appareil réutilisable, il convient de procéder à la stérilisation ou au changement du réservoir et du circuit.

Quel que soit l'appareil utilisé :

- La totalité de la pentamidine doit être aérosolisée et inhalée par l'intermédiaire d'une pièce buccale. La nébulisation est arrêtée lorsqu'il n'y a plus d'aérosol émis, soit habituellement après 15 à 30 minutes.
- L'expiration doit toujours s'effectuer à travers le circuit expiratoire qui comprend un filtre.
  En cas de suspension de la séance, il convient d'interrompre le fonctionnement de l'appareil.
- Les caractéristiques de fonctionnement de l'appareillage (débit de gaz pour les nébuliseurs pneumatiques, fréquence de vibration du quartz pour les nébuliseurs ultrasoniques) doivent être respectées.

Pentacarinat par voie parentérale :

- Les injections doivent être effectuées chez le malade couché et à jeun. Avant l'emploi, dissoudre le contenu d'un flacon à l'aide de 10 ml d'eau pour préparations injectables.
- Pour la voie intramusculaire, administrer la dose en une seule injection.
- Pour la voie intraveineuse, diluer le produit reconstitué dans 50 à 250 ml de solution injectable de glucose à 5 %. Administrer en perfusion lente d'une heure.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Traitement par dronédarone, méquitazine ou torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est généralement déconseillé :

- pendant la grossesse et l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- en association avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (cf Interactions).

Ce médicament doit être utilisé avec précautions chez les patients présentant une atteinte hépatique et/ou rénale, une hypertension ou une hypotension, une hyperglycémie ou une hypoglycémie, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie.

Des cas de décès ont été rapportés chez des patients recevant du Pentacarinat par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse suite à une hypotension sévère, une hypoglycémie, une pancréatite aiguë ou des arythmies cardiaques. La pression artérielle de base doit être mesurée et l'administration de Pentacarinat doit se faire chez le patient en position allongée. La pression artérielle doit être étroitement contrôlée pendant l'administration du Pentacarinat et à intervalles réguliers jusqu'à la fin du traitement.

Pentacarinat peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. En effet, des arythmies cardiaques évocatrices d'allongement de l'intervalle QT, telles que des torsades de pointes, ont été rapportées dans des cas isolés suite à la prise de Pentacarinat. Par conséquent, Pentacarinat doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque d'effet proarythmique connu, y compris les patients présentant un syndrome d'allongement de l'espace QT ou une maladie cardiaque, atteints de maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, d'antécédents de trouble du rythme ventriculaire, d'hypokaliémie non corrigée et/ou d'hypomagnésémie, de bradycardie (< 50 bpm), ou lors de l'administration concomitante de Pentacarinat avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (cf Interactions).

Le contrôle en continu de la fonction cardiaque est nécessaire si l'intervalle QTc excède 500 millisecondes pendant le traitement. Si l'intervalle QTc dépasse 550 millisecondes, un traitement alternatif devra être envisagé.

Pentacarinat en aérosol :

Pentacarinat inhalé ou nébulisé peut déclencher des bronchospasmes ou de la toux.

Les patients recevant du Pentacarinat inhalé ou nébulisé doivent donc être étroitement surveillés, en particulier chez les patients ayant des antécédents de tabagisme ou d'asthme (cf Effets indésirables).

L'inhalation d'un bronchodilatateur avant ou pendant la séance d'aérosol permet de traiter et(ou) d'éviter ces effets secondaires.

Le bénéfice d'un traitement par Pentacarinat inhalé ou nébulisé chez les patients à haut risque de pneumothorax doit être pesé au regard des conséquences cliniques d'une telle manifestation.

Pentacarinat par voie parentérale :

Examens à réaliser avant, pendant et après l'administration du Pentacarinat par voie parentérale :

- Urémie et créatininémie, une fois par jour durant le traitement.
- Formule sanguine et numération plaquettaire, une fois par jour durant le traitement.
- Glycémie à jeun, chaque jour pendant le traitement, et à intervalles réguliers après l'arrêt du traitement. L'hyperglycémie et le diabète sucré, précédés ou non d'hypoglycémie, peuvent être observés plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
- Surveillance hépatique, notamment de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des transaminases (ASAT, ALAT). Si les paramètres hépatiques sont normaux en début de traitement et le restent pendant toute la durée du traitement, la surveillance hépatique sera hebdomadaire. En cas d'élévation des paramètres hépatiques au début du traitement ou/et en cas d'élévation des paramètres hépatiques pendant le traitement, la surveillance continuera à être hebdomadaire, sauf si le patient reçoit d'autres agents hépatotoxiques, où il conviendra alors de faire une surveillance hépatique tous les 3 à 5 jours.
- Calcémie une fois par semaine, magnésémie deux fois par semaine.
- Électrocardiogrammes à intervalles réguliers.
- Surveillance de la fonction rénale (analyse d'urines et bilan électrolytique sanguin) une fois par jour pendant le traitement. En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé de réduire de 30 à 50 % les doses unitaires.

DC INTERACTIONS

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf « médicaments hypokaliémiants ») est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf « médicaments bradycardisants ») ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- Des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes.
- Les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Médicaments néphrotoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

Associations contre-indiquées :

- Dronédarone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.
- Méquitazine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.
- Citalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Si cela est possible, interrompre l'un des deux trai-

tements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Didanosine : risque majoré de survenue de pancréatite par addition d'effets indésirables. Surveillance de l'amylasémie. Ne pas associer si l'amylasémie est à la limite supérieure de la normale.
- Foscarnet : risque d'hypocalcémie sévère. Surveillance de la calcémie et supplémentation si nécessaire.
- Stavudine : risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Zalcitabine : risque accru de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque, bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En raison de résultats d'études chez l'animal suggérant une fœtotoxicité, le traitement par Pentacarinat est déconseillé chez la femme enceinte, sauf si son utilisation s'avère indispensable.

Des cas de fausse couche au cours du premier trimestre de grossesse ont été rapportés lors de la prise prophylactique de Pentacarinat administré par aérosol.

ALLAITEMENT :

Pentacarinat est contre-indiqué chez la femme qui allaite sauf si son utilisation s'avère indispensable.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets de Pentacarinat sur la fertilité chez l'animal ou chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ayant un lien de causalité possible sont présentés par classe d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pentacarinat par voie parentérale :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie, thrombocytopénie, anémie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, angiœdème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : azotémie.
- Fréquent : hypoglycémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : syncope, vertiges.
- Fréquence indéterminée : après administration par voie IV de la pentamidine, des cas de paresthésies des extrémités et des hypoesthésies péri-orales ont été rapportées chez l'enfant et l'adulte. Ces cas sont survenus pendant ou juste après la perfusion IV et se sont arrêtés après la fin ou à l'interruption de la perfusion.

Affections cardiaques :
- Rare : allongement de l'intervalle QT, arythmies cardiaques.
- Fréquence indéterminée : torsades de pointes, bradycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension, bouffées congestives.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements, trouble du goût.
- Rare : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : anomalies des enzymes et des fonctions hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash.
- Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : insuffisance rénale aiguë, hématurie macroscopique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions locales allant de l'inconfort à la douleur au point d'induration, abcès et nécrose musculaire.
- Fréquence indéterminée : des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés à la suite d'administrations intramusculaires.

Pentacarinat en aérosol :

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques et choc anaphylactique, angiœdème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : étourdissements.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : bradycardie.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : réactions locales allant de la toux et l'essoufflement, à la respiration asthmatiforme, aux bronchospasmes, particulièrement chez les patients avec un antécédent tabagique ou asthmatique. L'inhalation d'un bronchodilatateur avant ou pendant la séance d'aérosol permet de traiter et/ou d'éviter ces effets secondaires.
- Rare : pneumonie éosinophilique.
- Fréquence indéterminée : pneumothorax chez les patients présentant des antécédents de pneumonie à *Pneumocystis carinii.*

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : trouble du goût, nausées.
- Fréquence indéterminée : pancréatite aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : rash.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : fièvre, anorexie, fatigue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de troubles du rythme, notamment torsades de pointe, ont été rapportés à la suite d'un surdosage avec Pentacarinat.

En cas de surdosage accidentel par voie IV ou IM ou de perfusion trop rapide, il paraît raisonnable de craindre une majoration des effets indésirables, en particulier : hypotension, hypoglycémie, altération de la fonction rénale.

Le traitement est symptomatique (il n'existe aucun antidote).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antileishmaniens et trypanocides (code ATC : P01CX01).

Le diiséthionate de pentamidine est un dérivé organique de synthèse doué de propriétés trypanocides sur *Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense.* Il est également actif sur les leishmanies et sur le *Pneumocystis carinii.* Le mode d'action de la pentamidine n'est pas complètement élucidé. Son action trypanocide semble s'effectuer, soit par inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de la thymidine-synthétase, soit par fixation sur l'ARN de transfert.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie parentérale de 4 mg/kg de diiséthionate de pentamidine :

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :
- Les pics de concentration sanguine observés respectivement à la fin de la perfusion et moins d'une heure après injection IM s'élèvent à environ 500 ng/ml après administration IV et 200 ng/ml après administration IM.
- La demi-vie d'élimination est plus longue après administration IM (environ 9,4 heures) qu'après perfusion IV (environ 6,2 heures).
- Le volume apparent de distribution, à l'état d'équilibre, est 3 fois supérieur après perfusion veineuse (environ égal à 2700 l) qu'après administration IM (environ égal à 820 l).

Chez l'insuffisant rénal : du fait de la diminution de la clairance corporelle du produit, on observe une accumulation avec augmentation de la demi-vie des C_{min} et du volume de distribution.

Après administration par aérosol de 4 mg/kg de diiséthionate de pentamidine :

Les paramètres cinétiques de la pentamidine présentent des différences significatives avec ceux que l'on observe après administration parentérale.
- Concentration plasmatique :
  Le pic de concentration plasmatique, après aérosol, s'observe avant la fin de la première heure et s'élève à 14 $\pm$ 12 ng/ml, soit approximativement 10 % et 5 % des concentrations observées après administration par voie IM et par voie IV.
  Après traitement répété tous les jours pendant 21 jours, il n'y a pratiquement pas d'accumulation plasmatique, le pic s'élevant à 20,2 $\pm$ 21,4 ng/ml et le T_{max} se situant aux alentours du 5e jour.
- Concentration dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) :
  Après administration par aérosol, les concentrations retrouvées dans le LBA sont beaucoup plus importantes que celles que l'on observe après administration parentérale.
  Elles sont 10 fois supérieures dans le surnageant (23,2 $\pm$ 7,35 versus 2,64 $\pm$ 0,73) et 80 fois supérieures dans le sédiment (705 $\pm$ 242 versus 9,34 $\pm$ 1,74).
  Les données obtenues chez les malades atteints de SIDA suggèrent que la demi-vie de la pentamidine dans le LBA est supérieure à 10 ou 14 jours et pourrait même atteindre jusqu'à 30 jours et plus.
- Aucun des paramètres de la fonction respiratoire n'a tendance à s'aggraver, même après un traitement prophylactique à long terme par les aérosols de pentamidine, quels qu'en soient le rythme et la posologie. La capacité de diffusion pulmonaire mesurée pour la DLCO n'est pas changée.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'iséthionate de pentamidine précipite en présence de solution de chlorure de sodium normale (0,9 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après reconstitution : La solution reconstituée doit être utilisée dans les 24 heures et doit être conservée à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Pour l'administration IV, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933228910 (1989, RCP rév 02.10.17).

Prix : 32,52 € (boîte de 1 flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PENTASA ® comprimés et granulés

mésalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (rond ; blanc-gris à marron pâle, moucheté) : Boîte de 100, sous plaquette thermosoudée.

Comprimé à 1 g (ovale ; embossé sur les 2 faces avec « Pentasa » ; blanc-gris à marron clair, moucheté) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

Granulés à 1 g (blanc-gris à beige) : Sachets, boîte de 120.

Granulés à 2 g (blanc-gris à beige) : Sachets-dose, boîte de 60.

COMPOSITION

Comprimés :	*p cp*
Mésalazine (DCI)	500 mg
ou	1 g

Excipients (communs) : éthylcellulose, povidone, stéarate de magnésium, talc, cellulose microcristalline.

Granulés :	*p sachet*
Mésalazine (DCI)	1 g
ou	2 g

Excipients (communs) : povidone, éthylcellulose.

DC INDICATIONS

- Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien.
- Maladie de Crohn : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Rectocolite hémorragique :

Traitement d'attaque :

Adulte :
- En comprimés :
  2 à 4 g par jour, soit 2 à 4 comprimés à 1 g par jour ou 4 à 8 comprimés à 500 mg par jour, à prendre en 1 ou plusieurs (2 à 4) prises au cours du ou des repas.
- En sachets :
  2 à 4 g par jour, à prendre en 1 prise ou en 2 à 4 prises au cours du ou des repas.

La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.

La durée recommandée du traitement d'attaque est de 4 à 8 semaines.

Enfant :

Les données sur l'utilisation de Pentasa chez les enfants (âgés de 6 à 18 ans) sont limitées.

Chez les enfants de 6 ans et plus : la dose quotidienne est à déterminer individuellement, en commençant par 30 à 50 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises. La dose maximale est de 75 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises. La dose totale ne doit pas dépasser 4 g/jour (dose maximale chez l'adulte).

Traitement d'entretien :

Adulte :
- En comprimés :
  1 à 2 g par jour, soit 1 à 2 comprimés à 1 g par jour ou 2 à 4 comprimés à 500 mg par jour, à répartir en 2 prises au cours des repas.
- En sachets :
  1 à 2 g par jour, à répartir en 1 à 2 prises au cours des repas.

Enfant :

Les données sur l'utilisation de Pentasa chez les enfants (âgés de 6 à 18 ans) sont limitées.

Chez les enfants de 6 ans et plus : la dose quotidienne est à déterminer individuellement, en commençant par 15 à 30 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises. La dose totale ne doit pas dépasser 2 g/jour (dose recommandée pour un adulte).

En règle générale, pour les enfants dont le poids ne dépasse pas 40 kg, la dose recommandée est égale à la moitié de celle de l'adulte et, pour les enfants dont le poids est supérieur à 40 kg, la dose recommandée correspond à la dose usuelle de l'adulte.

Maladie de Crohn :

Traitement d'attaque :

Adulte :
- En comprimés :
  4 g par jour, soit 4 comprimés à 1 g par jour ou 8 comprimés à 500 mg par jour, à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas.
- En sachets :
  4 g par jour, à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas.

La durée recommandée du traitement d'attaque est de 4 à 16 semaines.

Enfant :

Les données sur l'utilisation de Pentasa chez les enfants (âgés de 6 à 18 ans) sont limitées.

Chez les enfants de 6 ans et plus : la dose quotidienne est à déterminer individuellement, en commençant par 30 à 50 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises. La dose maximale est de 75 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises. La dose totale ne doit pas dépasser 4 g/jour (dose maximale chez l'adulte).

Traitement d'entretien :

Adulte :
- En comprimés :
  2 g par jour, soit 2 comprimés à 1 g par jour ou 4 comprimés à 500 mg par jour, à répartir en 2 prises au cours des repas.
- En sachets :
  2 g par jour, à prendre au cours du repas pour le sachet 2 g ou à répartir en 2 prises au cours des repas pour le sachet 1 g.

Enfant :

Les données sur l'utilisation de Pentasa chez les enfants (âgés de 6 à 18 ans) sont limitées.

Chez les enfants de 6 ans et plus : la dose quotidienne est à déterminer individuellement, en commençant par 15 à 30 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises. La dose totale ne doit pas dépasser 2 g/jour (dose recommandée pour un adulte).

En règle générale, pour les enfants dont le poids ne dépasse pas 40 kg, la dose recommandée est égale à la moitié de celle de l'adulte et, pour les enfants dont le poids est supérieur à 40 kg, la dose recommandée correspond à la dose usuelle de l'adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Granulés :

Avaler le contenu du sachet, sans croquer, avec un peu d'eau.

A répartir en 1 à plusieurs prises par jour au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère et/ou insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.

Des tests sanguins (numération formule sanguine, paramètres de la fonction hépatique, tels qu'ALAT ou ASAT, calcul de la clairance de la créatinine et recherche de la protéinurie 2 fois par an) doivent être réalisés avant et pendant le traitement.

A titre indicatif, un bilan de suivi est recommandé 14 jours après le début du traitement, puis deux à trois bilans à 4 semaines d'intervalle. Si les résultats sont normaux, un contrôle peut être effectué tous les trois mois. Si d'autres symptômes surviennent, ce contrôle doit être effectué immédiatement.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Pentasa ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée chez les patients développant une insuffisance rénale pendant le traitement. Des néphropathies (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques) ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale). L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la

créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés 2 fois par an.
Les patients atteints de maladies pulmonaires, en particulier l'asthme, devraient être très étroitement surveillés durant le traitement.
Les patients ayant des antécédents de réactions indésirables à la sulfasalazine doivent être gardés sous surveillance médicale étroite au début d'un traitement par Pentasa. Si Pentasa provoque des réactions d'intolérance aiguë telles que des crampes abdominales, des douleurs abdominales aiguës, de la fièvre, des maux de tête sévères et des éruptions cutanées, le traitement doit être arrêté immédiatement.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :
- Azathioprine : risque de majoration de l'effet myélo-suppresseur de l'azathioprine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).
- Mercaptopurine : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par la mésalazine, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.
La mésalazine traverse la barrière placentaire. Sa concentration au niveau du cordon ombilical est plus faible que la concentration dans le sang maternel. Le métabolite acétyl-mésalazine est retrouvé à la même concentration dans le cordon ombilical et dans le sang maternel.
Certaines données montrent une augmentation de malformations congénitales majeures, anomalies cardiovasculaires, du taux de naissance prématurée, de mortalité à la naissance et de faible poids de naissance chez les femmes traitées par la mésalazine. Cependant, ces effets pourraient également être associés à la maladie inflammatoire de l'intestin.
Un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/jour per os de mésalazine au 2e trimestre de la grossesse.
Des troubles hématologiques (pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie) ont été rapportés chez les nouveau-nés des patientes traitées avec Pentasa durant la grossesse.
Pentasa ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice est supérieur au risque possible, en évitant de dépasser la posologie de 2 g par jour.
Il convient donc, si une posologie supérieure à 2 g/jour est requise, de recourir si possible à une autre thérapeutique mieux évaluée en cours de grossesse.
Dans le cas contraire, une surveillance échographique rénale fœtale est nécessaire.
Une surveillance du nouveau-né comprenant un examen hématologique sera pratiquée si le traitement est poursuivi en fin de grossesse.

ALLAITEMENT :
L'acide N-acétyl-5-aminosalicylique et, dans une moindre mesure, la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour, les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité telle qu'une diarrhée chez l'enfant ne peut pas être exclue. Pentasa ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

FERTILITÉ :
Les données d'utilisation de la mésalazine chez l'animal ne montrent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle (cf Sécurité préclinique).
Chez l'homme des oligospermies, réversibles après arrêt du traitement, ont été rapportées (cf Effets indésirables).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pentasa n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés à des fréquences correspondant à : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation sont décrits ci-après :

Système MedDRA Classification des Organes (SOC)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anémie, anémie aplasique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie (y compris granulocytopénie), pancytopénie, thrombocytopénie et éosinophilie (due à une réaction allergique)
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité y compris exanthème allergique, réaction anaphylactique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptôme systémique (DRESS), érythème multiforme, et syndrome de Stevens-Johnson (SJS), fièvre d'origine médicamenteuse
Affections du système nerveux	
Rare	Sensation vertigineuse, céphalées
Très rare	Neuropathie périphérique
Affections cardiaques	
Rare	Myocardite et péricardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Alvéolite allergique, réactions allergiques et fibrose pulmonaire (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, éosinophilie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences
Rare	Augmentation des amylases, pancréatite aiguë
Très rare	Pancolite
Investigations	
Très rare	Dérèglement des tests de la fonction hépatique (transaminases augmentées et augmentation des paramètres de cholestase)
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, hépatite cholestatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash (y compris urticaire, rash érythémateux)
Très rare	Alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie, arthralgie, syndrome du lupus érythémateux
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique, et insuffisance rénale, syndrome néphrotique, décoloration de l'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Distension abdominale, inconfort anal, irritation au niveau du site d'application, prurit, ténesme (uniquement avec la forme rectale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Oligospermie (réversible)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale), qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire intestinal (code ATC : A07EC02 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Il a été montré que chez les patients atteints de RCH, les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de 8 ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le côlon gauche), une cholangite sclérosante primitive ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.
Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin), ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était environ 50 % plus faible chez les patients prenant régulièrement du 5-ASA que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.
La réduction du risque de cancer colorectal par l'acide 5-amino salicylique, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.
Le mécanisme d'action de la mésalazine n'est pas entièrement élucidé, bien que des mécanismes tels que l'activation de la forme γ des récepteurs par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-γ) et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kB) dans la muqueuse intestinale ont été impliqués.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) est la fraction active de la salazosulfapyridine responsable de l'activité thérapeutique.

Libération du 5-ASA dans le tractus digestif :
- Comprimés :
  Lors de l'administration le comprimé se désintègre en microgranulés enrobés qui arrivent dans le duodénum au cours de la première heure suivant l'administration, indépendamment de l'administration concomitante de nourriture. La mésalazine est libérée en continu par les microgranulés enrobés d'une membrane polymérique tout au long du tractus gastro-intestinal du duodénum au rectum quelques soient les conditions de pH entérale. Environ 65 % de la dose de mésalazine ingérée est retrouvée à l'entrée du côlon.
- Granulés :
  Lors de l'administration les microgranulés enrobés arrivent dans le duodénum au cours de la première heure suivant l'administration, indépendamment de l'administration concomitante de nourriture. La mésalazine est libérée en continu par les microgranulés enrobés d'une membrane polymérique tout au long du tractus gastro-intestinal du duodénum au rectum quelques soient les conditions de pH entérale. Environ 80 % du 5-ASA sont libérés dans l'intestin grêle et la quantité restante, dans le côlon.

Absorption :
Lors de l'administration réitérée à la dose de 1500 mg par jour en trois prises, la concentration minimale de 5-ASA à l'état d'équilibre, qui est atteint à partir du 5e jour, est en moyenne inférieure à 1 µg/ml ; celle de son dérivé acétylé, l'acétyl-5-ASA (Ac-5-ASA), est en moyenne inférieure à 2 µg/ml.
Au total, environ 60 % de la dose de 5-ASA ingérée sont absorbés : 35 % dans l'intestin grêle et 25 % dans le côlon.

Métabolisme :
La demi-vie du 5-ASA est courte (de l'ordre d'une heure). Son élimination se fait essentiellement par transformation métabolique ; l'Ac-5-ASA est son principal métabolite. L'acétylation du 5-ASA a lieu en majeure partie dans le foie.
La demi-vie terminale de l'Ac-5-ASA est de l'ordre de 24 heures.

Élimination :
Lors de l'administration réitérée à la dose de 1500 mg par jour en 3 prises, environ 90 % de la dose de 5-ASA ingérée sont retrouvés chez les sujets normaux avec, en moyenne, 40 à 50 % dans les selles et 35 à 50 % dans les urines, dont la majeure partie sous forme du dérivé acétylé (90 % dans les urines, 65 à 70 % dans les selles).
Chez les malades atteints de la maladie de Crohn, l'excrétion urinaire de l'Ac-5-ASA apparaît moins importante que chez les sujets normaux, de même que les taux sériques sont moins élevés, ce qui témoigne d'une moindre absorption. Quant à l'élimination fécale de 5-ASA et d'Ac-5-ASA, elle est comparable à celle des sujets normaux ou sensiblement accrue.
L'excrétion biliaire est minime (1 %) et le taux de recirculation entérohépatique est d'environ 7 % de la dose absorbée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets toxiques rénaux ont été montrés dans toutes les espèces testées. Les dosages et les concentrations plasmatiques chez le rat et le singe à la dose pour laquelle aucun effet indésirable n'est observé (NOAEL) sont supérieurs à ceux utilisés chez l'Homme par un facteur de 2 à 7,2.
Aucune toxicité significative associée à des troubles gastro-intestinaux, hépatiques ou sanguins n'a été observée chez l'animal. Des tests *in vitro* et des études *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène. Des études sur le potentiel tumoral conduites chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des tumeurs liées au traitement.
Les études animales de mésalazine par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité, la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

Granulés :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933278885 (1990, RCP rév 20.09.17) cp 500 mg.
3400949858439 (2011, RCP rév 20.09.17) cp 1 g.
3400934424779 (1997, RCP rév 20.09.17) glé 1 g.
3400936758797 (2005, RCP rév 20.09.17) glé 2 g.
Mis sur le marché en 1991 (cp 500 mg), 1998 (glé 1 g), 2005 (glé 2 g) et 2012 (cp 1 g).
Prix : 41,90 € (100 comprimés à 500 mg).
49,34 € (60 comprimés à 1 g).
95,70 € (120 sachets à 1 g).
95,70 € (60 sachets à 2 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

PENTASA ® 1 g suppositoire

mésalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p suppos*

Mésalazine (DCI) .... 1 g
Excipients : povidone, macrogol 6000, stéarate de magnésium, talc.

DC INDICATIONS

Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.
1 suppositoire par jour pendant 2 semaines, à renouveler au besoin pendant 2 semaines.
Introduire le suppositoire profondément dans le rectum, de préférence le soir au coucher.
L'expérience de ce traitement chez les enfants est limitée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère et/ou insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.
Des tests sanguins (numération formule sanguine, paramètres de la fonction hépatique, tels qu'ALAT ou ASAT, calcul de la clairance de la créatinine et recherche de la protéinurie 2 fois par an) doivent être réalisés avant et pendant le traitement.
A titre indicatif, un bilan de suivi est recommandé 14 jours après le début du traitement, puis deux à trois bilans à 4 semaines d'intervalle. Si les résultats sont normaux, un contrôle peut être effectué tous les trois mois. Si d'autres symptômes surviennent, ce contrôle doit être effectué immédiatement.
La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Pentasa ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée chez les patients développant une insuffisance rénale pendant le traitement. Des néphropathies (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques) ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale). L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés 2 fois par an.
Les patients atteints de maladies pulmonaires, en particulier l'asthme, devraient être très étroitement surveillés durant le traitement.
Les patients ayant des antécédents de réactions indésirables à la sulfasalazine doivent être gardés sous surveillance médicale étroite au début d'un traitement par Pentasa. Si Pentasa provoque des réactions d'intolérance aiguë telles que des crampes abdominales, des douleurs abdominales aiguës, de la fièvre, des maux de tête sévères et des éruptions cutanées, le traitement doit être arrêté immédiatement.
Le blister contenant le suppositoire ne doit être ouvert qu'immédiatement avant son utilisation.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :
- Azathioprine : risque de majoration de l'effet myélo-suppresseur de l'azathioprine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).
- Mercaptopurine : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par la mésalazine, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.
La mésalazine traverse la barrière placentaire. Sa concentration au niveau du cordon ombilical est plus faible que la concentration dans le sang maternel. Le métabolite acétyl-mésalazine est retrouvé à la même concentration dans le cordon ombilical et dans le sang maternel.
Certaines données montrent une augmentation de malformations congénitales majeures, anomalies cardiovasculaires, du taux de naissance prématurée, de mortalité à la naissance et de faible poids de naissance chez les femmes traitées par la mésalazine. Cependant, ces effets pourraient également être associés à la maladie inflammatoire de l'intestin.
Un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance

rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/jour per os de mésalazine au 2e trimestre de la grossesse.

Des troubles hématologiques (pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie) ont été rapportés chez les nouveau-nés des patientes traitées avec Pentasa durant la grossesse.

Pentasa ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice est supérieur au risque possible, en évitant de dépasser la posologie de 2 g par jour.

Il convient donc, si une posologie supérieure à 2 g/jour est requise, de recourir si possible à une autre thérapeutique mieux évaluée en cours de grossesse.

Dans le cas contraire, une surveillance échographique rénale fœtale est nécessaire.

Une surveillance du nouveau-né comprenant un examen hématologique sera pratiquée si le traitement est poursuivi en fin de grossesse.

ALLAITEMENT :

L'acide N-acétyl-5-aminosalicylique et, dans une moindre mesure, la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour, les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées.

La survenue d'une réaction d'hypersensibilité telle qu'une diarrhée chez l'enfant ne peut pas être exclue. Pentasa ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

FERTILITÉ :

Les données d'utilisation de la mésalazine chez l'animal ne montrent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle (cf Sécurité préclinique).

Chez l'homme des oligospermies, réversibles après arrêt du traitement, ont été rapportées (cf Effets indésirables).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pentasa n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés à des fréquences correspondant à : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/1000), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation sont décrits ci-après :

Système MedDRA Classification des Organes (SOC)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anémie, anémie aplasique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie (y compris granulocytopénie), pancytopénie, thrombocytopénie et éosinophilie (due à une réaction allergique)
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité y compris exanthème allergique, réaction anaphylactique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptôme systémique (DRESS), érythème multiforme, et syndrome de Stevens-Johnson (SJS), fièvre d'origine médicamenteuse
Affections du système nerveux	
Rare	Sensation vertigineuse, céphalées
Très rare	Neuropathie périphérique
Affections cardiaques	
Rare	Myocardite et péricardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Alvéolite allergique, réactions allergiques et fibrose pulmonaire (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, éosinophilie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences
Rare	Augmentation des amylases, pancréatite aiguë
Très rare	Pancolite
Investigations	
Très rare	Dérèglement des tests de la fonction hépatique (transaminases augmentées et augmentation des paramètres de cholestase)
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, hépatite cholestatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash (y compris urticaire, rash érythémateux)
Très rare	Alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie, arthralgie, syndrome du lupus érythémateux
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique, et insuffisance rénale, syndrome néphrotique, décoloration de l'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Distension abdominale, inconfort anal, irritation au niveau du site d'application, prurit, ténesme (uniquement avec la forme rectale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Oligospermie (réversible)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale), qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire intestinal. Code ATC : A07EC02 (A : appareil digestif et métabolisme).

Le mécanisme d'action de la mésalazine n'est pas entièrement élucidé, bien que des mécanismes tels que l'activation de la forme γ des récepteurs par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-γ) et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kB) dans la muqueuse intestinale ont été impliqués.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) est la fraction active de la salazosulfapyridine responsable de l'activité thérapeutique.

Libération du 5-ASA dans le rectum :

Le suppositoire se dissout lentement, libérant progressivement le principe actif dans l'ampoule rectale.

Absorption :

La résorption est habituellement très faible au niveau de la muqueuse rectocolique et les concentrations plasmatiques maximales restent faibles. Néanmoins, il peut exister des variations de résorption importantes d'un individu à l'autre, susceptibles de rendre compte de différences dans l'efficacité et les effets secondaires. Après administration répétée de Pentasa suppositoire à la dose de 2 g par jour en 2 prises, la concentration médiane de mésalazine à l'état d'équilibre est inférieure à 2,5 µmol/l et celle d'acétyl-5-ASA inférieure à 5 µmol/l. Ces concentrations sont inférieures à celles observées avec la suspension rectale.

Métabolisme :

Principal métabolite : acétyl 5-aminosalicylate.

L'acétylation de la mésalazine s'effectue dans tous les tissus, et principalement dans le foie.

Élimination :

99 % de la quantité de produit excrétée sont retrouvés au cours des 24 premières heures suivant l'administration rectale de mésalazine sous forme inchangée (urine, fèces) et sous forme de dérivé acétylé (urine). L'excrétion biliaire est minime (1 %).

Le taux de recirculation entéro-hépatique est d'environ 7 % de la dose absorbée.

L'absorption après administration par voie rectale est faible, et dépend de la dose, de la formulation et de la diffusion.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets toxiques rénaux ont été montrés dans toutes les espèces testées. Les dosages et les concentrations plasmatiques chez le rat et le singe à la dose pour laquelle aucun effet indésirable n'est observé (NOAEL) sont supérieurs à ceux utilisés chez l'Homme par un facteur de 2 à 7,2.

Aucune toxicité significative associée à des troubles gastro-intestinaux, hépatiques ou sanguins n'a été observée chez l'animal. Des tests *in vitro* et des études *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène. Des études sur le potentiel tumoral conduites chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des tumeurs liées au traitement.

Les études animales de mésalazine par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité, la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement et le développement post-natal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933502843 (1992, RCP rév 20.09.17).

Mis sur le marché en 1993.

Prix : 31,07 € (15 suppositoires).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FERRING SAS

7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly

Tél : 01 49 08 67 60

PENTASA ® 1 g/100 ml suspension rectale

mésalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension rectale : Récipient unidose en flacon de 100 ml, avec canule, boîte de 5.

COMPOSITION *p flacon*

Mésalazine (DCI) .... 1 g

Excipients : édétate de sodium, métabisulfite de sodium, acétate de sodium, acide chlorhydrique, eau distillée.

Excipients à effet notoire : sulfites.

DC INDICATIONS

- En monothérapie : les formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de rectocolite hémorragique en poussée légère ou modérée.
- En association aux autres traitements de la rectocolite hémorragique (salazosulfapyridine orale, corticoïdes oraux ou locaux) : les formes récidivantes ou résistantes à ces traitements.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.

POSOLOGIE :

Un lavement par jour, le soir au coucher, pendant 2 semaines, éventuellement pendant 3 à 4 semaines.

L'expérience de ce traitement chez les enfants est limitée.

MODE D'ADMINISTRATION :

- A l'aide de ciseaux, ouvrir le sac protecteur immédiatement avant application.
- Agiter le flacon afin d'obtenir une suspension homogène.
- Pour des raisons d'hygiène, il est conseillé d'utiliser, lors de chaque administration, un des sachets transparents inclus dans la boîte. Après avoir introduit la main dans le sachet, saisir le flacon.
- Ouvrir le flacon en tournant d'un tour complet dans le sens des aiguilles d'une montre la bague située à la base de la canule (la bague doit se retrouver dans sa position de départ).
- Lubrifier éventuellement la canule avec un gel lubrifiant.
- Le corps couché sur le côté gauche, avec la jambe gauche allongée et la jambe droite repliée pour maintenir l'équilibre, introduire doucement la canule dans le rectum et vider lentement la totalité de la suspension par pression suffisante et constante sur le flacon.
- Retirer la canule sans relâcher la pression sur le flacon.
- Afin d'éviter le rejet du produit, il est recommandé de rester couché un moment dans cette position jusqu'à disparition de l'envie d'aller à la selle.
- Une fois la canule retirée, faire alors descendre le sachet le long du flacon jusqu'à ce qu'il le recouvre entièrement.
- Faire un nœud et jeter le tout dans une poubelle préalablement placée au pied du lit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère et/ou insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.

Des tests sanguins (numération formule sanguine, paramètres de la fonction hépatique, tels qu'ALAT ou ASAT, calcul de la clairance de la créatinine et recherche de la protéinurie 2 fois par an) doivent être réalisés avant et pendant le traitement.

A titre indicatif, un bilan de suivi est recommandé 14 jours après le début du traitement, puis deux à trois bilans à 4 semaines d'intervalle. Si les résultats sont normaux, un contrôle peut être effectué tous les trois mois. Si d'autres symptômes surviennent, ce contrôle doit être effectué immédiatement.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Pentasa ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée chez les patients développant une insuffisance rénale pendant le traitement. Des néphropathies (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques) ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale). L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés 2 fois par an.

Les patients atteints de maladies pulmonaires, en particulier l'asthme, devraient être très étroitement surveillés durant le traitement.

Les patients ayant des antécédents de réactions indésirables à la sulfasalazine doivent être gardés sous surveillance médicale étroite au début d'un traitement par Pentasa. Si Pentasa provoque des réactions d'intolérance aiguë telles que des crampes abdominales, des douleurs abdominales aiguës, de la fièvre, des maux de tête sévères et des éruptions cutanées, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Le sac protecteur du lavement ne doit être ouvert qu'immédiatement avant son utilisation.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :

- Azathioprine : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).
- Mercaptopurine : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par la mésalazine, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

La mésalazine traverse la barrière placentaire. Sa concentration au niveau du cordon ombilical est plus faible que la concentration dans le sang maternel. Le métabolite acétyl-mésalazine est retrouvé à la même concentration dans le cordon ombilical et dans le sang maternel.

Certaines données montrent une augmentation de malformations congénitales majeures, anomalies cardiovasculaires, du taux de naissance prématurée, de mortalité à la naissance et de faible poids de naissance chez les femmes traitées par la mésalazine. Cependant, ces effets pourraient également être associés à la maladie inflammatoire de l'intestin.

Un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/jour per os de mésalazine au 2e trimestre de la grossesse.

Des troubles hématologiques (pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie) ont été rapportés chez les nouveau-nés des patientes traitées avec Pentasa durant la grossesse.

Pentasa ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible, en évitant de dépasser la posologie de 2 g par jour.

Il convient donc, si une posologie supérieure à 2 g/jour est requise, de recourir si possible à une autre thérapeutique mieux évaluée en cours de grossesse.

Dans le cas contraire, une surveillance échographique rénale fœtale est nécessaire.

Une surveillance du nouveau-né comprenant un examen hématologique sera pratiquée si le traitement est poursuivi en fin de grossesse.

ALLAITEMENT :

L'acide N-acétyl-5-aminosalicylique et, dans une moindre mesure, la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour, les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées.

La survenue d'une réaction d'hypersensibilité telle qu'une diarrhée chez l'enfant ne peut pas être exclue. Pentasa ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

FERTILITÉ :

Les données d'utilisation de la mésalazine chez l'animal ne montrent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle (cf Sécurité préclinique).

Chez l'homme des oligospermies, réversibles après arrêt du traitement, ont été rapportées (cf Effets indésirables).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pentasa n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés à des fréquences correspondant à : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation sont décrits ci-après :

Système MedDRA Classification des Organes (SOC)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Anémie, anémie aplasique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie (y compris granulocytopénie), pancytopénie, thrombocytopénie et éosinophilie (due à une réaction allergique)
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité y compris exanthème allergique, réaction anaphylactique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptôme systémique (DRESS syndrome), érythème multiforme, et syndrome de Stevens-Johnson (SJS), fièvre d'origine médicamenteuse
Affections du système nerveux	
Rare	Sensation vertigineuse, céphalées
Très rare	Neuropathie périphérique

Affections cardiaques	
Rare	Myocardite et péricardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Alvéolite allergique, réactions allergiques et fibrose pulmonaire (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, éosinophilie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences
Rare	Augmentation des amylases, pancréatite aiguë
Très rare	Pancolite
Investigations	
Très rare	Dérèglement des tests de la fonction hépatique (transaminases augmentées et augmentation des paramètres de cholestase)
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, hépatite cholestatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash (y compris urticaire, rash érythémateux)
Très rare	Alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Myalgie, arthralgie, syndrome du lupus érythémateux
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Altération de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique, et insuffisance rénale, syndrome néphrotique, décoloration de l'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Distension abdominale, inconfort anal, irritation au niveau du site d'application, prurit, ténesme (uniquement avec la forme rectale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Oligospermie (réversible)

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale), qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire intestinal (code ATC : A07EC02 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Le mécanisme d'action de la mésalazine n'est pas entièrement élucidé, bien que des mécanismes tels que l'activation de la forme γ des récepteurs par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-γ) et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kB) dans la muqueuse intestinale ont été impliqués.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) est la fraction active de la salazosulfapyridine responsable de l'activité thérapeutique.
Libération du 5-ASA dans le rectum :
La suspension rectale se dissout lentement, libérant progressivement le principe actif dans l'ampoule rectale.
Absorption :
La résorption est habituellement très faible au niveau de la muqueuse rectocolique et les concentrations plasmatiques maximales restent faibles. Néanmoins, il peut exister des variations de résorption importantes d'un individu à l'autre, susceptibles de rendre compte de différences dans l'efficacité et les effets secondaires.
Après administration répétée de Pentasa suppositoire à la dose de 2 g par jour en 2 prises, la concentration médiane de mésalazine à l'état d'équilibre est inférieure à 2,5 µmol/l et celle d'acétyl-5-ASA inférieure à 5 µmol/l. Ces concentrations sont inférieures à celles observées avec la suspension rectale.
Après administration répétée, les concentrations maximales plasmatiques obtenues ne sont pas significativement différentes de celles obtenues après une dose unique.
36 heures après la dernière administration, on ne retrouve plus aucune trace du 5-ASA et de son dérivé acétylé dans le plasma.
Métabolisme :
Principal métabolite : acétyl 5-aminosalicylate. L'acétylation de la mésalazine s'effectue dans tous les tissus, et principalement dans le foie.
Élimination :
99 % de la quantité de produit excrétée sont retrouvés au cours des 24 premières heures suivant l'administration rectale de mésalazine sous forme inchangée (urine, fèces) et sous forme de dérivé acétylé (urine). L'excrétion biliaire est minime (1 %). Le taux de recirculation entéro-hépatique est d'environ 7 % de la dose absorbée.
Propriétés particulières liées à la formulation galénique :
Du fait d'un pH légèrement acide (pH 4,8), seuls 20 % de l'acide amino-5-salicylique se trouvent en solution, les 80 % restants étant en suspension solide. Le délai de neutralisation du tampon permet un temps de contact plus long de la molécule avec la muqueuse rectocolique. L'absorption après administration par voie rectale est faible, et dépend de la dose, de la formulation et de la diffusion.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets toxiques rénaux ont été montrés dans toutes les espèces testées. Les dosages et les concentrations plasmatiques chez le rat et le singe à la dose pour laquelle aucun effet indésirable n'est observé (NOAEL) sont supérieurs à ceux utilisés chez l'Homme par un facteur de 2 à 7,2.
Aucune toxicité significative associée à des troubles gastro-intestinaux, hépatiques ou sanguins n'a été observée chez l'animal. Des tests *in vitro* et des études *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène. Des études sur le potentiel tumoral conduites chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des tumeurs liées au traitement.
Les études animales de mésalazine par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité, la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement et le développement post-natal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas réfrigérer ou congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pentasa 1 g/100 ml est une suspension rectale.
Ne pas avaler.
Pour les modalités de manipulation, cf Posologie/Mode d'administration.
La suspension rectale peut colorer le linge et les toilettes.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932934744 (1987, RCP rév 20.09.17).
Mis sur le marché en 1989.
Prix : 21,41 € (boîte de 5 flacons).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

PENTAVAC ®

vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et suspension* (stérile, trouble, blanchâtre) *pour suspension injectable :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 0,5 ml + 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose* (0,5 ml)*
Anatoxine diphtérique(1)	⩾ 30 UI
Anatoxine tétanique(1)	⩾ 40 UI
Antigènes de *Bordetella pertussis :*	
- Anatoxine pertussique(1)	25 µg
- Hémagglutinine filamenteuse(1)	25 µg
Virus poliomyélitique (inactivé) :	
- type 1 (souche Mahoney)	40 UD(2)(3)(4)
- type 2 (souche MEF-1)	8 UD(2)(3)(4)
- type 3 (souche Saukett)	32 UD(2)(3)(4)
Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b	10 µg
conjugué à la protéine tétanique	18-30 µg

Excipients : Poudre : saccharose, trométamol. *Suspension pour injection :* milieu de Hanks (mélange complexe d'acides aminés incluant la phénylalanine, de sels minéraux, de vitamines et autres composants, comme le glucose, dilués dans de l'eau ppi) sans rouge de phénol, acide acétique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH, formaldéhyde, phénoxyéthanol, eau pour préparations injectables.
Pentavac peut contenir des traces de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B (cf Contre-indications).
* Après reconstitution.
(1) Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3 mg Al^{3+}).
(2) UD : unité antigène D.
(3) Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée.
(4) Produits sur cellules VERO.

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite et des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites...) :
- en primovaccination chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois ;
- en rappel, à l'âge de 11 mois.

Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d'*Haemophilus influenzae* ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pentavac doit être administré selon les recommandations officielles en vigueur.
POSOLOGIE :
- Primovaccination : 2 injections à deux mois d'intervalle, une à l'âge de 2 mois et une à l'âge de 4 mois.
- Rappel : 1 injection à l'âge de 11 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :
Administrer par voie intramusculaire (IM).
L'administration se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen) chez le nourrisson et dans la région deltoïdienne chez l'enfant.
Pour les instructions de reconstitution, cf Modalités manipulation/élimination.
Après reconstitution, la suspension est trouble et blanchâtre.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité :
  - à l'une des substances actives de Pentavac ;
  - à l'un des excipients ;
  - au glutaraldéhyde, à la néomycine, à la streptomycine, ou à la polymyxine B (utilisés lors de la fabrication et qui peuvent être présents à l'état de traces) ;
  - à un vaccin coquelucheux (acellulaire ou à « germes entiers »).
- Réaction sévère après une injection précédente du vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes substances.
- La vaccination doit être différée en cas de fièvre ou de maladie aiguë.
- Encéphalopathies évolutives.
- Encéphalopathie dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente de tout vaccin contenant des antigènes coquelucheux (vaccin coquelucheux à « germes entiers » ou acellulaire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'immunogénicité de Pentavac peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.
- Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination. La vaccination est habituellement justifiée chez les jeunes enfants pour lesquels le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de trois doses administrées).
- Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
- Ne pas injecter par voie intradermique.
- Comme tout vaccin injectable, Pentavac doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut engendrer un saignement chez ces sujets.
- La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.
- Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration du vaccin, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant une valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :
  - Fièvre ⩾ 40 °C dans les 48 heures, sans autre cause identifiable.
  - Collapsus ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie - hyporéactivité dans les 48 heures suivant la vaccination.
  - Cris persistants, inconsolables pendant une durée ⩾ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
  - Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.
- Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure ne constituent pas en eux-mêmes une contre-indication à la vaccination. Il est particulièrement important sur ce terrain de surveiller la température dans les 48 heures suivant la vaccination et de donner régulièrement un traitement antipyrétique pendant 48 heures.
- Les antécédents de convulsions non fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure doivent faire l'objet d'un avis de spécialiste avant toute décision de vaccination.
- En cas de réactions œdémateuses des membres inférieurs survenues dans les suites d'une injection d'un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b, l'administration des deux vaccins, vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique et du vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué devra être effectuée en deux sites d'injection séparés et sur des jours différents.
- Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les rares cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.
- Pentavac ne protège pas contre les maladies invasives dues à des sérotypes autres que *Haemophilus influenzae* de type b, ni contre les méningites d'autres origines.
- Le risque potentiel d'apnée, avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures, doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
- Interférence avec des tests de laboratoire : cf Interactions.

DC INTERACTIONS

Ce vaccin peut être administré simultanément, mais en deux sites séparés, avec le vaccin M-M-RVAXPRO ou le vaccin HBVAXPRO.
Interférence avec des tests de laboratoire :
Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène capsulaire polyosidique Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire durant 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être réalisés pour confirmer une infection à Hib pendant cette période.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sans objet. Pentavac est uniquement destiné à un usage pédiatrique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sans objet. Pentavac est uniquement destiné à un usage pédiatrique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % et < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 % et < 1 %), rare (⩾ 0,01 % et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
D'après les notifications spontanées, certains événements indésirables ont été très rarement rapportés suite à l'utilisation de Pentavac. Les événements étant rapportés de façon volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin. Par conséquent, ces événements indésirables sont classés dans la catégorie de fréquence « indéterminée ».
Lors d'études cliniques chez des enfants ayant reçu Pentavac en primovaccination, les réactions les plus fréquemment rapportées sont des réactions locales au site d'injection, des pleurs anormaux, une irritabilité et de la fièvre.
Ces signes et symptômes apparaissent habituellement dans les 48 heures suivant la vaccination et peuvent se prolonger entre 48 et 72 heures. Ils disparaissent spontanément sans traitement spécifique.
La fréquence des réactions au site d'injection a tendance à augmenter lors du rappel par rapport à la fréquence observée en primovaccination.
Affections du système immunitaire :
Réactions de fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité immédiates telles qu'œdème de la face, angiœdème, œdème de Quincke, réactions et chocs anaphylactiques.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Réactions très fréquentes : perte de l'appétit.
Affections psychiatriques :
Réactions très fréquentes :
- Nervosité, irritabilité.
- Cris et pleurs anormaux.

Réactions fréquentes : insomnie, trouble du sommeil.
Réactions peu fréquentes : cris et pleurs inconsolables et prolongés.
Affections du système nerveux :
Réactions très fréquentes : somnolence.
Réactions de fréquence indéterminée :
- Convulsion avec ou sans fièvre.
- Épisodes d'hypotonie-hyporéactivité.

Affections gastro-intestinales :
Réactions très fréquentes : vomissement.
Réactions fréquentes : diarrhée.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Réactions de fréquence indéterminée : éruptions cutanées, érythème, urticaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Réactions très fréquentes :
- Érythème au site d'injection.
- Fièvre ⩾ 38 °C.
- Œdème au site d'injection.
- Douleur au site d'injection.

Réactions fréquentes : induration au site d'injection.

Réactions peu fréquentes :
- Fièvre ⩾ 39 °C.
- Rougeur et œdème ⩾ 5 cm au site d'injection.
Réactions rares : fièvre > 40 °C.
Des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après la vaccination par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b conjugué. Ces réactions surviennent principalement après la primovaccination, dans les premières heures suivant la vaccination et disparaissent spontanément et sans séquelles dans les 24 heures. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs sévères.
Réactions de fréquence indéterminée :
Larges réactions au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Le risque paraît être en rapport avec le nombre de doses précédentes de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire ; avec un risque accru après la 4e et la 5e dose.
Effets indésirables potentiels *(c'est-à-dire qui n'ont pas été rapportés directement avec Pentavac, mais avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des constituants antigéniques de Pentavac) :*
Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial après l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.
Informations complémentaires concernant des populations particulières :
Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Non documenté.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b (J : anti-infectieux).
Classe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens et viraux associés (code ATC : J07CA06).
Les toxines diphtérique et tétanique sont détoxifiées par le formaldéhyde puis purifiées.
Le vaccin poliomyélitique est obtenu par culture des virus poliomyélitiques types 1, 2 et 3 sur cellules Vero, purifiés puis inactivés par le formaldéhyde.
Les composants coquelucheux acellulaires (PT et FHA) sont extraits de cultures de *Bordetella pertussis* puis purifiés. La toxine pertussique (PT) est détoxifiée par le glutaraldéhyde et correspond à l'anatoxine pertussique (PTxd). Le FHA est natif. Il a été démontré que le rôle de PTxd et FHA est majeur dans la protection vis-à-vis de la coqueluche.
Le polyoside capsulaire PRP (polyribosyl ribitol phosphate) est extrait de la culture d'*Haemophilus influenzae* type b et conjugué à la protéine tétanique (T) constituant le vaccin conjugué PRP-T.
Le polyoside capsulaire (polyribosyl ribitol phosphate : PRP) induit chez l'homme une réponse sérologique anti-PRP. Cependant, comme pour tous les antigènes polyosidiques, la réponse immunitaire est thymo-indépendante, caractérisée par une immunogénicité faible chez le nourrisson et par l'absence d'effet rappel avant l'âge de 15 mois. La liaison covalente du polyoside capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b à une protéine porteuse, la protéine tétanique, permet au vaccin conjugué de se comporter comme un antigène thymodépendant entraînant une réponse sérologique anti-PRP spécifique chez le nourrisson et d'obtenir un effet rappel.
Réponse immunitaire après primovaccination :
Les études d'immunogénicité réalisées chez les nourrissons un mois après la primovaccination ont montré que tous les nourrissons (100 %) ont développé un titre d'anticorps protecteur (> 0,01 UI/ml), vis-à-vis des antigènes diphtérique et tétanique.
Pour ce qui est de la coqueluche, un mois après avoir reçu les trois doses de primovaccination, les titres d'anticorps anti-PT et anti-FHA ont été respectivement multipliés par quatre chez 93 % et plus de 88 % des nourrissons.
Au moins 99 % des enfants primovaccinés avaient des titres protecteurs en anticorps dirigés contre les virus de la poliomyélite de types 1, 2 et 3 (⩾ 5 en inverse de dilution en séroneutralisation).
Enfin, un mois après la troisième dose de primovaccination, au moins 97,2 % des nourrissons vaccinés ont un titre d'anticorps anti-PRP supérieur à 0,15 µg/ml.
Réponse immunitaire après rappel :
Après la première dose de rappel (16-18 mois), tous les enfants ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre la diphtérie (> 0,1 UI/ml), le tétanos (> 0,1 UI/ml), contre les virus de la poliomyélite (⩾ 5 en inverse de dilution en séroneutralisation).
Le taux de séroconversion en anticorps anticoquelucheux (titres supérieurs à 4 fois les titres prévaccinaux) est au moins de 98 % pour PT (EIA) et de 99 % pour FHA (EIA).
Un titre en anticorps anti-PRP ⩾ 1,0 µg/ml a été obtenu chez tous les enfants.
Une étude de suivi de l'immunogénicité anticoquelucheuse chez les enfants âgés de 5 à 6 ans a montré que les titres en anticorps anti-PT et anti-FHA des enfants ayant reçu en primovaccination et en rappel les vaccins combinés acellulaires étaient au moins équivalents à ceux observés chez des enfants du même âge ayant été vaccinés par les vaccins combinés coquelucheux à germes entiers.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Le vaccin doit être administré immédiatement après reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
Reconstituer la solution en injectant la suspension du vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique dans le flacon de poudre du vaccin conjugué de l'haemophilus type b. Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre. L'aspect trouble blanchâtre de la suspension après reconstitution est normal.
Le vaccin doit être administré immédiatement après reconstitution.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936874343 (1998, RCP rév 08.09.14).
Prix : 26,05 € (1 flacon + 1 ser 0,5 ml + 2 aiguilles).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PENTHROX®
méthoxyflurane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Liquide pour inhalation par vapeur (volatil, clair, quasi-ment incolore, avec une odeur fruitée caractéristique) : Flacon de 3 mL + 1 inhalateur Penthrox + 1 chambre de charbon actif, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Méthoxyflurane à 99,9 %	3 mL

Excipients : hydroxytoluène butylé E321 (stabilisant).
Excipient à effet notoire : hydroxytoluène butylé (E321).

DC INDICATIONS

Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.Cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Penthrox est destiné à être autoadministré sous la supervision d'une personne formée à son administration. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel.
Adultes :
Un flacon de 3 mL de Penthrox à vaporiser dans un inhalateur Penthrox. A la fin de la dose de 3 mL, une autre dose de 3 mL peut être utilisée. La dose de Penthrox ne doit pas dépasser 6 mL en une administration unique. Le méthoxyflurane peut entraîner une insuffisance rénale si la dose recommandée est dépassée. La dose antalgique efficace la plus faible de Penthrox doit être administrée.
Le début du soulagement de la douleur est rapide et se manifeste après 6 à 10 inhalations. Il faut conseiller aux patients d'inhaler de façon intermittente pour obtenir une antalgie adéquate. Les patients peuvent évaluer leur propre niveau de douleur et inhaler la quantité de Penthrox nécessaire pour un contrôle adéquat de la douleur. Une inhalation continue produit un effet antalgique de 25-30 minutes. Une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique. Il doit être conseillé aux patients de prendre la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.
La fréquence à laquelle Penthrox peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie. L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine à un patient ne doit pas dépasser 15 mL (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Penthrox ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les instructions pour la préparation de l'inhalateur Penthrox et pour la bonne administration sont présentées ci-dessous.
Figures 1 et 2 :

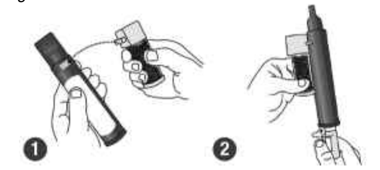

1. Vérifiez que la chambre de charbon actif (CA) est insérée dans l'orifice du diffuseur sur le haut de l'inhalateur Penthrox.
2. Dévissez le bouchon du flacon à la main. Vous pouvez également utiliser la base de l'inhalateur Penthrox pour desserrer le bouchon en effectuant un demi-tour. A la main, séparez l'inhalateur du flacon et enlevez le bouchon.
Figures 3 et 4 :

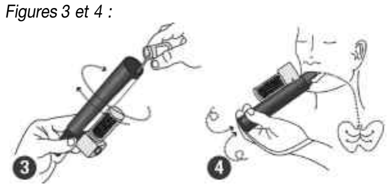

3. Inclinez l'inhalateur Penthrox à 45° et versez la totalité du flacon dans la base de l'inhalateur tout en le faisant tourner.
4. Mettez la dragonne autour du poignet du patient. Le patient inhale à travers l'embout buccal de l'inhalateur Penthrox pour obtenir un effet antalgique. Les premières inspirations doivent être légères puis le patient peut respirer normalement à travers l'inhalateur.
Figures 5 et 6 :

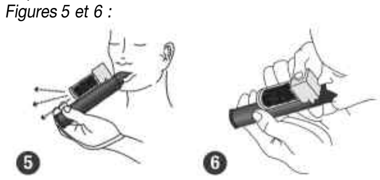

5. Le patient expire dans l'inhalateur Penthrox. La vapeur expirée passe à travers la chambre de charbon actif pour adsorber le méthoxyflurane expiré.
6. Si un effet antalgique plus puissant est nécessaire, le patient peut boucher avec son doigt l'orifice du diffuseur sur la chambre de charbon actif, pendant l'inspiration.
Figures 7 et 8 :

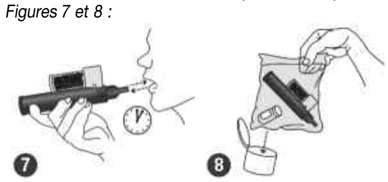

7. Il doit être indiqué au patient d'inhaler de façon intermittente pour atteindre une antalgie adéquate. Une inhalation continue réduira la durée d'utilisation. La dose minimale efficace pour obtenir l'antalgie doit être administrée.
8. Remettez le bouchon sur le flacon de Penthrox. Mettez l'inhalateur Penthrox et le flacon usagés dans le sac en plastique fermé hermétiquement et jetez-le conformément à la réglementation en vigueur.
Les professionnels de santé administrant Penthrox doivent fournir et expliquer la notice d'information du produit au patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Utilisation en tant qu'agent anesthésique.
- Hypersensibilité à Penthrox ou à tout autre anesthésique fluoré.
- Hyperthermie maligne : hyperthermie maligne connue ou prédisposition génétique du patient ou antécédents d'effets indésirables graves du patient ou dans sa famille.
- Antécédents de signes de lésions hépatiques après utilisation de méthoxyflurane ou après une anesthésie par un hydrocarbure halogéné.
- Atteinte rénale cliniquement significative.
- Altération du niveau de conscience quelle qu'en soit la cause, y compris traumatisme crânien, consommation de drogues ou d'alcool.
- Évidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire.
- Évidence clinique d'une dépression respiratoire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles rénaux :
Le méthoxyflurane provoque une néphrotoxicité importante à des doses élevées. Cette néphrotoxicité est également corrélée au taux de métabolisation. Par conséquent, les facteurs qui augmentent le taux de métabolisation, tels que les médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ou des variations génétiques présentes dans des sous-groupes de patients métaboliseurs rapides, peuvent augmenter le risque de toxicité du méthoxyflurane (cf Interactions). La néphrotoxicité serait associée aux ions fluorures inorganiques, produits de la dégradation métabolique. Par le passé, lorsque le méthoxyflurane était utilisé comme agent anesthésique, il a été démontré que la toxicité était associée à une concentration sérique supérieure à 40 µmol/L. Après administration d'une dose unique de 3 mL, la concentration sérique ne dépassait pas 10 µmol/L.
Malgré cette marge de sécurité, la dose minimale efficace de méthoxyflurane doit être administrée, en particulier chez les patients âgés ou présentant d'autres facteurs connus de risque de troubles rénaux. De plus, le méthoxyflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un état clinique qui prédisposerait à une lésion rénale.
Troubles hépatiques :
Le méthoxyflurane est métabolisé par le foie ; par conséquent, une exposition accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique peut provoquer une toxicité. Penthrox ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de signes de lésions hépatiques suite à une utilisation de méthoxyflurane ou à une anesthésie par hydrocarbure halogéné. Penthrox doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies hépatiques sous-jacentes ou des risques de dysfonctionnement hépatique (tels que les inducteurs enzymatiques, cf également Interactions).
Il a été rapporté que des antécédents d'exposition aux anesthésiques halogénés (y compris au méthoxyflurane quand il était autrefois utilisé comme agent anesthésique) pouvaient augmenter le risque de lésion hépatique, en particulier si l'intervalle est inférieur à 3 mois.
Une évaluation clinique méticuleuse est nécessaire lorsque Penthrox doit être utilisé plus fréquemment qu'une fois tous les 3 mois.
Dépression du système cardiovasculaire/Patients âgés :
Les effets potentiels sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont des effets de classe connus de doses élevées de méthoxyflurane utilisées en anesthésie, et d'autres anesthésiques. Ces effets ne semblent pas être significatifs aux doses antalgiques. Suite à l'administration de méthoxyflurane en tant qu'antalgique, il n'y a pas de tendance particulière de modifications de la pression artérielle systolique quel que soit le groupe d'âge. Toutefois, le risque étant potentiellement plus élevé chez les personnes âgées souffrant d'hypotension et de bradycardie, l'utilisation doit être prudente dans cette tranche d'âge en raison d'une possible diminution de la pression artérielle.
Effets sur le système nerveux central :
Les effets pharmacodynamiques secondaires, y compris les effets potentiels sur le système nerveux central (SNC) comme la sédation, l'euphorie, l'amnésie, la capacité de concentration, l'altération de la coordination sensitivo-motrice et les changements d'humeur, sont également des effets de classe connus. L'autoadministration de méthoxyflurane aux doses antalgiques sera limitée par l'apparition d'effets sur le SNC, comme la sédation.
De plus, les effets sur le SNC peuvent être un facteur de risque d'abus.
Exposition professionnelle :
Les professionnels de santé régulièrement exposés aux patients utilisant des inhalateurs Penthrox doivent être informés de toute recommandation pertinente en matière de santé et sécurité au travail, concernant l'utilisation d'agents d'inhalation. Afin de réduire l'exposition professionnelle au méthoxyflurane, l'inhalateur Penthrox doit toujours être utilisé avec la chambre de charbon actif qui adsorbe le méthoxyflurane expiré. Des utilisations répétées de l'inhalateur Penthrox sans la chambre de charbon actif engendrent un risque supplémentaire. Une élévation des enzymes hépatiques, de l'urée et de l'acide urique dans le sang a été rapportée au sein du personnel exposé des services de maternité, dans les salles d'accouchement où le méthoxyflurane était autrefois utilisé au cours du travail et de l'accouchement.
Utilisation fréquente et répétée :
En raison de la dose totale contenue dans Penthrox (maximum 6 mL) et de la durée du soulagement de la douleur, Penthrox n'est pas approprié au soulagement des accès douloureux paroxystiques et des exacerbations des douleurs chroniques. Penthrox n'est pas non plus approprié au soulagement des douleurs associées à des épisodes traumatiques répétés et rapprochés chez un même patient.
Hydroxytoluène butylé E321 :
Penthrox contient un excipient stabilisant appelé hydroxytoluène butylé (E321). L'hydroxytoluène butylé peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le méthoxyflurane est métabolisé par l'intermédiaire des enzymes du CYP 450, en particulier le CYP 2E1 et dans une certaine mesure par le CYP 2A6. Il est possible que les inducteurs enzymatiques (tels que l'alcool ou l'isoniazide pour le CYP 2E1, et le phénobarbital ou la

rifampicine pour le CYP 2A6), qui augmentent la métabolisation du méthoxyflurane, puissent également augmenter sa toxicité potentielle ; une administration concomitante avec le méthoxyflurane doit être évitée.

L'utilisation concomitante de Penthrox avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC), comme les opioïdes, les sédatifs, les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs et l'alcool, peut augmenter les effets dépresseurs. Si des opioïdes sont administrés de manière concomitante à Penthrox, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, conformément aux pratiques cliniques habituelles en matière d'opioïdes.

L'utilisation concomitante de méthoxyflurane avec des médicaments connus pour avoir un effet néphrotoxique (par exemple : produits de contraste ou certains antibiotiques) doit être évitée car il pourrait y avoir un effet additif sur la néphrotoxicité. Les antibiotiques dont le potentiel néphrotoxique est connu incluent tétracycline, gentamycine, colistine, polymyxine B et amphotéricine B.

Il est conseillé d'éviter une anesthésie par sévoflurane après une administration de méthoxyflurane en antalgie. En effet, le sévoflurane augmente les concentrations sériques de fluorure et la néphrotoxicité du méthoxyflurane est associée à des concentrations sériques de fluorure élevées.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée avec les doses antalgiques (3-6 mL).

Lorsque le méthoxyflurane était utilisé en anesthésie, aux doses plus élevées de 40 à 60 mL, les interactions suivantes avaient été rapportées :

1. Interaction médicamenteuse avec les inducteurs enzymatiques hépatiques (ex : les barbituriques) augmentant le métabolisme du méthoxyflurane et résultant en quelques cas rapportés de néphrotoxicité. Les données sont insuffisantes pour montrer si l'induction enzymatique a un effet sur les atteintes hépatiques après une dose antalgique de méthoxyflurane.
2. Diminution du flux sanguin rénal et par conséquent augmentation attendue des effets rénaux lors d'une utilisation en association avec des médicaments réduisant le débit cardiaque (ex : les barbituriques).
3. Effet de classe sur la dépression cardiaque, qui pourrait être renforcé par d'autres médicaments dépresseurs cardiaques, par exemple le practolol (un bêtabloquant cardiosélectif) par voie intraveineuse pendant une chirurgie cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Lorsque le méthoxyflurane était utilisé dans l'antalgie obstétricale chez les femmes enceintes, un seul cas de dépression respiratoire néonatale, associé à une concentration élevée de méthoxyflurane fœtale, avait été rapporté. Toutefois, lorsque de faibles concentrations étaient administrées ou lorsque des concentrations plus élevées étaient administrées sur de courtes durées, conformément à la posologie recommandée, il avait été observé que le méthoxyflurane a peu d'effet sur le fœtus. Parmi toutes les études finalisées en antalgie obstétricale, aucune complication fœtale imputée à l'utilisation antalgique de méthoxyflurane n'avait été signalée chez les mères.

Comme pour tous les médicaments, le méthoxyflurane doit être utilisé avec prudence au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

ALLAITEMENT :

Les données sur l'excrétion de méthoxyflurane dans le lait maternel sont insuffisantes. L'administration du méthoxyflurane doit être réalisée avec prudence chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique concernant les effets du méthoxyflurane sur la fertilité. Des données limitées issues d'études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la morphologie du sperme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Penthrox pourrait avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vertiges, somnolence et endormissement peuvent se manifester à la suite de l'administration de méthoxyflurane (cf Effets indésirables). Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent endormis ou étourdis.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables non graves les plus fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10) sont les effets sur le système nerveux central tels que les sensations vertigineuses et la somnolence. Ces effets sont généralement facilement réversibles.

Ce n'est que lors d'une utilisation à forte dose que le méthoxyflurane a été associé à une néphrotoxicité grave liée à la dose pendant de longues périodes au cours d'une anesthésie générale. Le méthoxyflurane n'est par conséquent plus utilisé en anesthésie. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi « Troubles rénaux ». Par conséquent, la dose maximale recommandée de Penthrox ne doit pas être dépassée.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables de Penthrox, observés dans les études cliniques en antalgie, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et classés en fonction de leur fréquence (fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000 à < 1/100).

Classification systèmes organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Amnésie, anxiété, dépression, sensations vertigineuses, dysarthrie, dysgueusie, euphorie, céphalées, neuropathie sensitive, somnolence
Peu fréquent	Paresthésie
Affections cardiaques	
Fréquent	Hypotension
Affections oculaires	
Peu fréquent	Diplopie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Sécheresse de la bouche, nausées
Peu fréquent	Gêne buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation d'ivresse
Peu fréquent	Fatigue, sensation d'état anormal, augmentation de l'appétit, frissonnement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sudation

Expérience post-commercialisation :

De rares cas (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) d'insuffisances hépatiques/d'hépatites ont été rapportés lors de l'utilisation antalgique du méthoxyflurane.

D'autres effets associés à l'utilisation antalgique du méthoxyflurane (en plus de ceux des essais cliniques répertoriés ci-dessus), dont les cas de la littérature, incluent :

- Troubles du système nerveux : endormissement, agitation, impatiences, dissociation, labilité affective, désorientation, altération de l'état de conscience.
- Système respiratoire : étouffement, hypoxie, saturation en oxygène diminuée.
- Système cardiovasculaire : variation de la pression artérielle.
- Système gastro-intestinal : vomissements.
- Système hépatique : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques, ictère, lésions hépatiques.
- Système rénal : augmentation sanguine de l'acide urique, de l'urée et de la créatinine ; insuffisance rénale.
- Vision : trouble de la vision, nystagmus.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de somnolence, de pâleur et de relaxation musculaire, devront être recherchés chez les patients suite à une administration de méthoxyflurane.

Des doses élevées de méthoxyflurane entraînent une néphrotoxicité dose-dépendante. Une insuffisance rénale non oligurique est apparue plusieurs heures ou jours après l'administration de doses élevées répétées antalgiques ou anesthésiques de méthoxyflurane.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BG09 ; N : système nerveux central).

Effets pharmacodynamiques :

La vapeur de méthoxyflurane inhalée produit un effet antalgique à de faibles concentrations. Après administration de méthoxyflurane, une somnolence peut apparaître. Pendant l'administration de méthoxyflurane, le rythme cardiaque est généralement régulier. Le méthoxyflurane provoque une sensibilisation minime du myocarde à l'adrénaline. A dose antalgique thérapeutique, le soulagement de la douleur peut entraîner une baisse de la pression artérielle. Cette baisse peut être accompagnée d'une bradycardie.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la sécurité de Penthrox ont été démontrées dans MEOF-001, une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique et contrôlée *versus* placebo dans le traitement des douleurs aiguës chez des patients présentant un traumatisme mineur admis dans un service d'urgence. 300 patients ont été inclus (149 ont reçu du méthoxyflurane et 149 ont reçu un placebo selon un ratio 1:1). Les patients étaient éligibles pour l'étude lorsqu'ils avaient un score de douleur compris entre ⩾ 4 et ⩽ 7 sur l'échelle d'évaluation numérique. Les scores moyens de douleur (Échelle Visuelle Analogique - EVA) observés à l'inclusion étaient similaires dans le groupe méthoxyflurane (64,8) et dans le groupe placebo (64,0). Le critère principal d'efficacité, la variation moyenne de la douleur estimée par l'EVA entre la valeur initiale et à 5, 10, 15 et 20 minutes, était supérieure dans le groupe méthoxyflurane (-23,1, -28,9, -34,0 et -35,0 respectivement) par rapport au groupe placebo (-11,3, -14,8, -15,5 et -19,0 respectivement). Dans l'ensemble, il existait une différence hautement significative entre le groupe méthoxyflurane et le groupe placebo (effet thérapeutique estimé : -15,1 ; 95 % IC -19,2 à -11,0 ; p < 0,0001). L'effet thérapeutique maximal a été observé à 15 minutes (effet thérapeutique estimé à -18,5). Une analyse a été effectuée dans laquelle un répondeur était défini comme un patient bénéficiant d'une amélioration minimale de 30 % à partir de la valeur initiale de l'EVA. Les résultats de cette analyse ont indiqué que le pourcentage de répondeurs à 5, 10, 15 et 20 minutes était significativement plus élevé dans le groupe méthoxyflurane (51,0 %, 57,7 %, 63,8 %, 63,8 %) par rapport au groupe placebo (23,5 %, 30,9 %, 33,6 %, 37,6 %), avec un p < 0,0001 à chaque intervalle de temps. Un total de 126 patients (84,6 %) dans le groupe méthoxyflurane a ressenti un début de soulagement de la douleur après 1-10 inhalations comparé à 76 patients (51 %) dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les coefficients de partage du méthoxyflurane sont les suivants :

- coefficient eau/gaz : 4,5 ;
- coefficient sang/gaz : 13 ;
- coefficient huile/gaz : 825.

Le méthoxyflurane pénètre dans les poumons sous forme de vapeur et est rapidement transporté dans le sang ; le délai d'action antalgique est donc rapide.

Distribution :

Le coefficient huile/gaz du méthoxyflurane est élevé, d'où une forte lipophilie du méthoxyflurane. Le méthoxyflurane a une grande propension à diffuser dans les tissus adipeux dans lesquels il forme un réservoir à partir duquel il est libéré lentement pendant plusieurs jours.

Biotransformation :

Le corps humain métabolise le méthoxyflurane. Le méthoxyflurane est métabolisé par déchloration et O-déméthylation dans le foie, par l'intermédiaire des enzymes CYP 450, en particulier CYP 2E1 et CYP 2A6. Le méthoxyflurane est métabolisé en ions fluorures libres, en acide oxalique, en acide difluorométhoxyacétique et en acide dichloroacétique. Les ions fluorures libres et l'acide oxalique peuvent tous les deux provoquer des lésions rénales à des concentrations supérieures à celles obtenues par l'administration d'une dose antalgique unique. Le méthoxyflurane est plus susceptible de se métaboliser que d'autres éthers méthyléthyliques halogénés et possède une plus grande propension à se diffuser dans les tissus adipeux. Ainsi, le méthoxyflurane est lentement relargué à partir de ce réservoir pendant plusieurs jours sous une forme disponible pour une biotransformation.

Élimination :

Environ 60 % du méthoxyflurane absorbé est excrété dans l'urine sous forme de dérivé organique fluoré, de fluorure et d'acide oxalique. Le reste est expiré sous forme inchangée ou sous forme de dioxyde de carbone. Des concentrations sanguines de fluorure plus élevées et plus précoces peuvent être atteintes chez les personnes obèses comparées aux personnes non obèses, ainsi que chez les personnes âgées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Développement embryofœtal :

Dans des études chez la souris et le rat, le méthoxyflurane a traversé le placenta cependant sans démontrer de propriétés embryotoxique ou tératogène. Toutefois, un retard du développement fœtal (diminutions du poids du fœtus et de l'ossification) a été observé après l'administration de doses répétées pendant 9 jours. La dose sans effet nocif observé (DSENO ou NOAEL en anglais) du développement embryofœtal était de 0,006 %-4 h/jour chez les souris et proche de 0,01 %-8 h/jour chez les rats. Les DSENOs déterminées chez la souris et chez le rat correspondent à une marge de 1 à 2 fois sur une base de calcul en mg/kg et de 0,1 à 0,3 fois sur une base de calcul en mg/m^2 par rapport à la dose clinique maximale proposée. Étant donné que Penthrox n'est pas prévu pour une utilisation quotidienne, le risque de développement fœtal retardé est considéré comme étant très faible.

Effets hépatiques :

Une administration intermittente répétée ou continue de concentrations sub-anesthésiques de méthoxyflurane a été associée à des modifications hépatiques limitées et généralement réversibles (stéatose hépatique, augmentation des ALAT/ASAT) chez plusieurs espèces. Une DSENO (ou NOAEL en anglais) n'a pas été établie. Ces effets ont été observés avec des expositions considérées comme étant suffisamment supérieures à celles anticipées avec une utilisation clinique normale du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition de température de stockage particulière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après le remplissage de l'inhalateur Penthrox, rebouchez le flacon de Penthrox. Mettez l'inhalateur et le flacon usagés Penthrox dans le sac en plastique fourni, fermez-le et éliminez-les conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage professionnel.

AMM 3400930060889 (2016, RCP rév 17.01.17).

Collect.

MUNDIPHARMA
7-11, quai André-Citroën. 75015 Paris
Tél : 01 40 65 29 29. Fax : 01 40 65 29 30

PENTOFLUX LP voie orale

pentoxifylline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques
- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

PEPCIDAC voie orale

famotidine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien

PEPDINE voie orale

famotidine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Ulcère gastroduodénal

PERCUTAFÉINE® gel

caféine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application locale : Tubes de 72 g et de 192 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Caféine .... 5 g

Excipients : carbomère (synthalène K), trolamine, cocoate de macrogol 7 glycérol (céthiol HE), éthanol à 96 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer localement 10 à 20 g par jour et faire pénétrer par massage.

DC CONTRE-INDICATIONS

En cas d'hypersensibilité à la caféine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas appliquer sur une peau irritée ou lésée.

Compte tenu de la teneur en alcool du gel, ne pas l'utiliser chez un(e) patient(e) traité(e) par le disulfirame (Esperal).

Ce traitement ne constitue en aucune façon un traitement de fond de l'obésité.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

Chez la femme qui allaite, en cas d'application sur les seins, nettoyer la peau avant la tétée qui suit chaque application sur les seins.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Possibilité de réaction locale, à type prurigineux urticarien, rétrocédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Ne pas réfrigérer.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933229740 (1982, RCP rév 16.02.15) 72 g.
3400934628825 (1982, RCP rév 16.02.15) 192 g.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

PERGOTIME voie orale

clomifène citrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Infertilité

PERGOVERIS®

follitropine alfa, lutropine alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (granulé lyophilisé blanc à blanc cassé) *et solvant* (solution incolore limpide) *pour solution injectable SC à 150 UI/75 UI :* Flacon de poudre + flacon de 1 ml de solvant, boîtes de 1 et de 10.

COMPOSITION

Poudre pour solution injectable :	*p flacon UI*	*µg*
Follitropine alfa (1) (DCI) ou hormone folliculostimulante humaine recombinante (r-hFSH)	150	11
Lutropine alfa (1) (DCI) ou hormone lutéinisante humaine recombinante (r-hLH)	75	3

Excipients : saccharose, polysorbate 20, méthionine, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, acide phosphorique concentré et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Solvant : eau pour préparations injectables.
Après reconstitution, chaque ml de la solution contient 150 UI de r-hFSH et 75 UI de r-hLH par millilitre.

(1) Produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées.

DC INDICATIONS

Pergoveris est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.
Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par une concentration plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tout traitement par Pergoveris doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

POSOLOGIE :

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrope), l'objectif du traitement par Pergoveris est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovocyte sera libéré après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Pergoveris doit être administré en injections quotidiennes. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.
Le traitement devra être adapté individuellement en fonction de la réponse de la patiente, déterminée par la taille du follicule à l'échographie et par la sécrétion estrogénique.
Le traitement recommandé commence par un flacon de Pergoveris par jour. Si moins d'un flacon est administré par jour, la quantité de lutropine alfa risque d'être insuffisante pour assurer une réponse folliculaire satisfaisante (cf Pharmacodynamie).
Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 UI ou 75 UI, en utilisant une préparation de follitropine alfa ayant une autorisation de mise sur le marché. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.
Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 µg de r-hCG ou de 5000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Pergoveris. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.
Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.
Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné.

Personnes particulières :

- Personnes âgées : il n'existe pas d'indication justifiée pour l'utilisation de Pergoveris dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les patientes âgées n'ont pas été établies.
- Insuffisance rénale et hépatique : la sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de ce médicament n'ont pas été établies chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale ou hépatique.
- Population pédiatrique : il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pergoveris est destiné à être administré par voie sous-cutanée. La première injection devra être réalisée sous la surveillance d'un médecin. La poudre devra être reconstituée avec le solvant fourni, immédiatement avant utilisation. L'auto-injection ne devra être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.
Pour de plus amples instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Pergoveris est contre-indiqué chez les patientes présentant :
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- une tumeur hypothalamique ou hypophysaire ;
- une hypertrophie ovarienne ou des kystes de l'ovaire, sans lien avec un syndrome des ovaires polykystiques et d'étiologie inconnue ;
- des saignements gynécologiques d'étiologie inconnue ;
- un carcinome ovarien, utérin ou mammaire ;

Pergoveris ne doit pas être utilisé lorsqu'une réponse efficace ne peut pas être obtenue, par exemple :
- une insuffisance ovarienne primaire ;
- une malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse ;
- un fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pergoveris contient des substances gonadotropes puissantes susceptibles de provoquer des effets indésirables d'intensité légère à sévère et ne devra être utilisé que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.
Un traitement par gonadotrophines demande une certaine disponibilité de la part des médecins et des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation des moyens de suivi appropriés. Chez les femmes, une utilisation bien tolérée et efficace de Pergoveris nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des concentrations plasmatiques d'estradiol. La réponse à l'administration de FSH/LH pouvant varier d'une patiente à l'autre, certaines patientes peuvent présenter une réponse insuffisante. En fonction de l'objectif du traitement, la dose efficace la plus faible devra être utilisée.

Porphyrie :
Les patientes présentant une porphyrie ou ayant des antécédents familiaux de porphyrie devront être surveillées étroitement pendant le traitement par Pergoveris. Chez ces patientes, Pergoveris peut augmenter le risque de crise aiguë. L'aggravation ou la survenue d'une porphyrie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Traitement chez les femmes :
Avant de commencer le traitement, l'infertilité du couple devra être correctement évaluée et les éventuelles contre-indications à une grossesse devront être recherchées. Les examens rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie, et des traitements spécifiques appropriés devront être prescrits.
Les traitements qui stimulent le développement folliculaire augmentent le risque d'hyperstimulation ovarienne car ils peuvent induire une réponse estrogénique excessive et un développement multifolliculaire.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) :
Un certain degré d'hypertrophie ovarienne est un effet attendu de la stimulation ovarienne contrôlée. Cet effet est plus fréquemment observé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et régresse généralement sans traitement.
A la différence de l'hypertrophie ovarienne simple, le SHO est une pathologie qui peut se manifester avec des degrés croissants de sévérité. Il comprend une hypertrophie marquée des ovaires, une concentration plasmatique élevée de stéroïdes sexuels et un accroissement de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner un épanchement dans les cavités péritonéale, pleurale et, plus rarement, péricardique.
La symptomatologie suivante peut être observée au cours de SHO sévères : douleur abdominale, distension abdominale, hypertrophie ovarienne sévère, prise de poids, dyspnée, oligurie et troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et diarrhées.
Un bilan clinique peut révéler une hypovolémie, une hémoconcentration, un déséquilibre électrolytique, une ascite, un hémopéritoine, un épanchement pleural, un hydrothorax ou une détresse respiratoire aiguë et des événements thromboemboliques.
Très rarement, les SHO sévères peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.
Les facteurs de risque indépendants de développement d'un SHO sont le jeune âge, un poids faible, un syndrome des ovaires polykystiques, des doses plus élevées de gonadotrophines exogènes, un taux sérique d'estradiol absolu élevé ou en augmentation rapide (> 900 pg/mL ou > 3300 pmol/L en cas d'anovulation), des antécédents de SHO et un nombre important de follicules ovariens en développement (3 follicules d'un diamètre ⩾ 14 mm en cas d'anovulation).
Le respect des doses et des schémas d'administration recommandés pour Pergoveris et pour la FSH peut permettre de réduire au minimum le risque d'hyperstimulation ovarienne. Une surveillance des cycles de stimulation par des examens échographiques et des dosages d'estradiol sont recommandés pour identifier les facteurs de risque de façon précoce.
Il existe des données qui laissent supposer que l'hCG joue un rôle déterminant dans le déclenchement du SHO et que le syndrome peut être plus sévère et plus long si une grossesse survient. Par conséquent, en cas d'apparition de signes de SHO, tels qu'un taux sérique d'estradiol > 5500 pg/mL ou > 20 200 pmol/L et/ou un total de 40 follicules ou plus, il est recommandé de ne pas administrer d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapport sexuel ou d'utiliser des moyens contraceptifs mécaniques pendant au moins 4 jours. Un SHO peut évoluer rapidement (dans les 24 heures) ou sur plusieurs jours vers un état potentiellement grave. Il survient le plus souvent après l'arrêt du traitement hormonal, et atteint son maximum après environ sept à dix jours de traitement. En général, le SHO régresse spontanément avec la survenue des menstruations. Pour cette raison, les patientes devront être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration d'hCG.
En cas de SHO sévère, on arrêtera le traitement par gonadotrophines en cours, la patiente devra être hospitalisée et un traitement spécifique du SHO devra être débuté. L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.
En cas de suspicion de risque de SHO, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Torsion de l'ovaire :
Une torsion de l'ovaire a été rapportée après traitement par d'autres gonadotrophines. Ceci peut être associé à d'autres facteurs de risque comme un SHO, une grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsion de l'ovaire, un kyste ovarien antérieur ou actuel et un syndrome des ovaires polykystiques. Les dommages causés à l'ovaire, dus à une réduction de l'apport sanguin, peuvent être limités par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate de l'ovaire.

Grossesse multiple :
Chez les patientes suivant un traitement de stimulation ovarienne, l'incidence de grossesses et de naissances multiples est plus élevée en comparaison à une conception naturelle. La majorité de ces grossesses multiples sont gémellaires. La grossesse multiple, en particulier celle de haut rang, est associée à un risque plus élevé de complications maternelles et périnatales.
Afin de minimiser le risque de grossesse multiple, une surveillance étroite de la réponse ovarienne est recommandée.
Les patientes devront être informées des risques éventuels de naissances multiples avant le début du traitement. En cas de suspicion de risque de grossesse multiple, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Fausse couche :
L'incidence de fausse couche spontanée ou d'avortement est plus élevée chez les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire pour induire l'ovulation que dans la population générale.

Grossesse ectopique :
Les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire sont à risque de grossesse ectopique, que la grossesse ait été obtenue spontanément ou dans le cadre de traitements pour l'infertilité. La prévalence de grossesse ectopique rapportée après une assistance médicale à la procréation (AMP) est plus élevée que dans la population générale.

Tumeurs de l'appareil génital :
Des cas de tumeurs des ovaires ou de l'appareil génital, bénignes et malignes, ont été rapportés chez des femmes ayant suivi plusieurs protocoles pour traiter l'infertilité. Il n'est pas encore établi si le traitement par gonadotrophines augmente le risque de ces tumeurs chez les patientes infertiles.

Malformations congénitales :
La prévalence des malformations congénitales pourrait être légèrement plus élevée après AMP qu'après conception spontanée. On pense que cela est dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et au taux de grossesses multiples en AMP.

Accidents thromboemboliques :
Chez les femmes atteintes d'une maladie thromboembolique actuelle ou récente ou chez les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus d'accidents thromboemboliques, comme des antécédents personnels ou familiaux, une thrombophilie ou une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2), le traitement par gonadotrophines peut accroître le risque. Chez ces femmes, il est nécessaire de mesurer le bénéfice de l'administration de gonadotrophines par rapport aux risques. Il est à noter que la grossesse par elle-même ainsi que le SHO entraînent également un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Sodium :
Pergoveris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Pergoveris ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres médicaments, excepté avec la follitropine alfa pour laquelle des études ont montré que sa coadministration ne modifiait pas significativement l'activité, la stabilité, les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des substances actives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'indication à utiliser Pergoveris pendant la grossesse. Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la follitropine alfa et de la lutropine alfa sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal après une stimulation ovarienne contrôlée. Aucun effet tératogène de ces gonadotrophines n'a été observé lors des études chez l'animal. En cas d'exposition pendant la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre d'exclure un effet tératogène de Pergoveris.

ALLAITEMENT :

Pergoveris n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Pergoveris est indiqué en cas d'infertilité (cf Indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pergoveris n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les suivants : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (par exemple : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).
Un SHO d'intensité légère ou modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la procédure de stimulation. Le SHO d'intensité sévère est peu fréquent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Très rarement, un accident thromboembolique peut se produire, généralement associé à un SHO sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA) et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée.

Affections vasculaires :
- Très rare : thrombo-embolie, généralement associée à un SHO sévère.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : exacerbation ou aggravation de l'asthme.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale, distension abdominale, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhées.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très fréquent : kystes ovariens.
- Fréquent : douleur mammaire, douleur pelvienne, SHO d'intensité légère ou modérée (et symptomatologie associée).
- Peu fréquent : SHO d'intensité sévère (et symptomatologie associée) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Rare : complication d'un SHO sévère.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions au site d'injection d'intensité légère à sévère (par exemple : douleur, érythème, hématome, contusion, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les effets d'un surdosage avec Pergoveris ne sont pas connus. Néanmoins, il existe un risque de survenue d'un SHO, comme décrit à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Prise en charge :
Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines (code ATC : G03GA30).
Pergoveris est une préparation composée de l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (follitropine alfa, r-hFSH) et de l'hormone lutéinisante humaine recombinante (lutropine alfa, r-hLH) produites dans des

cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Mécanisme d'action :

Au cours des essais cliniques, l'efficacité de l'association follitropine alfa/lutropine alfa a été démontrée chez les femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope.

Dans le cadre de la stimulation du développement folliculaire chez les femmes anovulatoires présentant un déficit en LH et FSH, l'administration de lutropine alfa a essentiellement pour effet d'augmenter la sécrétion d'estradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les essais cliniques, les patientes présentant un déficit sévère en FSH et LH étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l (mesuré par dosage centralisé). Néanmoins, il faut tenir compte de l'existence de variations inter-laboratoires pour le dosage de la LH. Dans ces essais, le taux d'ovulation par cycle était de 70 à 75 %.

Efficacité clinique :

Au cours d'un essai clinique mené chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope avec une concentration plasmatique de LH endogène inférieure à 1,2 UI/L, la dose appropriée de r-hLH a été recherchée. Les résultats indiquent qu'un développement folliculaire et une sécrétion estrogénique satisfaisants ont été obtenus à la dose quotidienne de 75 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH). Un développement folliculaire insuffisant a été observé avec une dose quotidienne de 25 UI de r-hLH (associée à 150 UI de r-hFSH).

Par conséquent, l'administration de moins d'un flacon de Pergoveris par jour pourrait provoquer une activité lutéotrope trop faible pour permettre un développement folliculaire adéquat.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il a été démontré que les profils pharmacocinétiques de la follitropine alfa et de la lutropine alfa sont comparables, qu'elles soient utilisées séparément ou en association.

Follitropine alfa :

Distribution :

Après administration intraveineuse, la follitropine alfa est distribuée dans les liquides extracellulaires avec une demi-vie initiale d'environ 2 heures et éliminée avec une demi-vie finale d'environ 24 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10 L.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. Après administration répétée de follitropine alfa, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours avec un rapport d'accumulation d'environ 3. Chez les femmes pour lesquelles la sécrétion de gonadotrophines endogènes est supprimée, la follitropine alfa a cependant montré sa capacité à stimuler le développement folliculaire et la stéroïdogenèse, malgré des concentrations de LH non quantifiables.

Élimination :

La clairance totale est de 0,6 L/h et un huitième de la dose de follitropine alfa administrée est excrété dans l'urine.

Lutropine alfa :

Distribution :

Après administration intraveineuse, la lutropine alfa est distribuée rapidement avec une demi-vie initiale d'environ 1 heure et est éliminée avec une demi-vie terminale d'environ 10 à 12 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 10 à 14 L. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est linéaire, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC) qui reste directement proportionnelle à la dose administrée.

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 60 % ; la demi-vie terminale est légèrement allongée. La pharmacocinétique de la lutropine alfa est comparable après administration unique et répétée de lutropine alfa et l'accumulation de la lutropine alfa est minime. Le temps de résidence moyen est d'environ 5 heures.

Élimination :

La clairance totale est d'environ 2 L par heure et moins de 5 % de la dose sont excrétés dans les urines.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la follitropine alfa en cas d'administration simultanée.

Les études cliniques avec Pergoveris ont été menées avec une formulation lyophilisée. Une étude clinique comparative entre la formulation lyophilisée et la formulation liquide a montré que les deux préparations étaient bioéquivalentes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans (flacons non ouverts).

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée :

Pergoveris est pour une utilisation immédiate et à usage unique après ouverture et reconstitution. En conséquence, le produit ne peut être conservé une fois ouvert et reconstitué.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour une utilisation immédiate et à usage unique après ouverture et reconstitution.

Reconstitution :

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 à 7,5.

Pergoveris doit être reconstitué avec le solvant avant utilisation, en remuant doucement.

La solution reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide. Pergoveris peut être mélangé avec de la follitropine alfa et coadministré en une seule injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique, et/ou en endocrinologie et métabolisme.

AMM EU /1/07/396/001 ; CIP 3400938121933 (RCP rév 08.05.17) 1 flacon.
EU /1/07/396/003 ; CIP 3400938122183 (RCP rév 08.05.17) 10 flacons.

Prix : 90,25 € (1 flacon).
836,62 € (10 flacons).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

PERICAL voie buccale

calcium

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Eléments minéraux

PERIDYS voie orale

dompéridone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gastro-Entéro-Hépatologie / Nausées et vomissements

PERIKABIVEN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion pour perfusion à 1000 kcal et à 1400 kcal : Poches tricompartimentées suremballées de 1440 ml et de 1920 ml, boîtes de 4.

Émulsion pour perfusion à 1700 kcal : Poches tricompartimentées suremballées de 2400 ml, boîte de 3.

Chaque compartiment contient respectivement une solution de glucose, une solution d'acides aminés (toutes deux limpides et incolores à légèrement jaunes) et une émulsion lipidique (blanche et homogène).

COMPOSITION

Volumes respectifs de chaque compartiment	Perikabiven 1000 kcal	Perikabiven 1400 kcal	Perikabiven 1700 kcal
Glucose (glucose 11 %) .... ml	885	1180	1475
Acides aminés et électrolytes (Vamin18Novum) ...... ml	300	400	500
Émulsion lipidique (Intralipide 20 %) .... ml	255	340	425

Correspondant aux compositions complètes suivantes :

Principes actifs	Par poche de mélange		
	1440 ml	1920 ml	2400 ml
Huile de soja purifiée .... g	51	68	85
Glucose monohydraté ...... g	107	143	178
soit en glucose anhydre .... g	97	130	162
Alanine .... g	4,8	6,4	8
Arginine .... g	3,4	4,5	5,6
Acide aspartique .... g	1	1,4	1,7
Acide glutamique .... g	1,7	2,2	2,8
Glycine .... g	2,4	3,2	4
Histidine .... g	2	2,7	3,4
Isoleucine .... g	1,7	2,2	2,8
Leucine .... g	2,4	3,2	4
Chlorhydrate de lysine ...... g	3,4	4,5	5,6
équivalent à lysine .... g	2,7	3,6	4,5
Méthionine .... g	1,7	2,2	2,8
Phénylalanine .... g	2,4	3,2	4
Proline .... g	2	2,7	3,4
Sérine .... g	1,4	1,8	2,2
Thréonine .... g	1,7	2,2	2,8
Tryptophane .... g	0,57	0,76	0,95
Tyrosine .... g	0,069	0,092	0,12
Valine .... g	2,2	2,9	3,6
Chlorure de calcium dihydraté .... g	0,29	0,39	0,49
soit en chlorure de calcium anhydre .... g	0,22	0,30	0,37
Glycérophosphate de sodium anhydre .... g	1,5	2	2,5
Sulfate de magnésium heptahydraté .... g	0,99	1,3	1,6
soit en sulfate de magnésium anhydre ..... g	0,48	0,64	0,80
Chlorure de potassium ...... g	1,8	2,4	3
Acétate de sodium trihydraté .... g	2,5	3,3	4,1
soit en acétate de sodium anhydre .... g	1,5	2	2,4

Composition correspondant à	Par poche de mélange		
	1440 ml	1920 ml	2400 ml
Acides aminés .... g	34	45	57
Azote .... g	5,4	7,2	9
Lipides .... g	51	68	85
Glucides :			
- Glucose anhydre ... g	97	130	162
Apport calorique :			
- total (≃) .... kcal	1000	1400	1700
- non protéique (≃) . kcal	900	1200	1500
Électrolytes :			
- sodium .... mmol	32	43	53
- potassium .... mmol	24	32	40
- magnésium .... mmol	4,0	5,3	6,7
- calcium .... mmol	2,0	2,7	3,3
- phosphate * .... mmol	11	14	18
- sulfate .... mmol	4,0	5,3	6,7
- chlorure .... mmol	47	62	78
- acétate .... mmol	39	52	65

* apportés par Intralipide ® et Vamine ®.

Osmolalité : environ 830 mOsmol/kg d'eau.

Osmolarité : environ 750 mOsmol /l.

pH : environ 5,6.

Excipients (communs) : lécithine d'œuf purifiée, glycérol, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide acétique glacial (pour ajustement du pH), eau ppi.

DC INDICATIONS

Nutrition parentérale chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans, quand la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La capacité des patients à éliminer les lipides et à métaboliser le glucose déterminera la posologie et le débit de perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La dose administrée doit être individualisée et le choix du volume de poche doit être fait en fonction de l'état clinique du patient, du poids corporel et des besoins nutritionnels.

- Adulte :
  Les besoins en azote pour maintenir la masse protéique corporelle dépendent de l'état clinique du patient (exemple : l'état nutritionnel et le degré de catabolisme lié au stress).
  Les besoins sont de 0,10 à 0,15 g d'azote/kg de poids corporel/jour pour un état nutritionnel normal. Pour les patients dans un état de stress métabolique modéré à élevé et présentant ou non une malnutrition, les besoins sont de l'ordre de 0,15 à 0,30 g d'azote/kg de poids corporel/jour (1 à 2 g d'acides aminés/kg de poids corporel/jour). Les besoins habituellement estimés en glucose et en lipides sont de 2 à 6 g pour le glucose et de 1 à 2 g pour les lipides/kg de poids corporel/jour.
  Les besoins énergétiques totaux dépendent de l'état clinique du patient et sont le plus souvent compris entre 20 et 30 kcal/kg de poids corporel/jour. Chez les patients obèses, les apports doivent être basés sur le poids idéal estimé.
  Perikabiven existe sous trois présentations destinées aux patients dont les besoins nutritionnels sont modérément augmentés, de base ou peu élevés. Dans le cadre d'une nutrition parentérale totale, il peut être nécessaire d'apporter en complément des oligo-éléments, des vitamines et des électrolytes.
  La dose de 0,10 à 0,20 g d'azote/kg de poids corporel/jour (0,7 à 1 g d'acides aminés/kg de poids corporel/jour) et un apport énergétique total de 20 à 30 kcal/kg de poids corporel/jour, correspondent à environ 27 à 40 ml de Perikabiven/kg de poids corporel/jour.
- Enfant :
  La capacité à métaboliser les nutriments doit déterminer la posologie.
  Généralement, pour les jeunes enfants (2 à 10 ans), la perfusion doit débuter avec une posologie faible telle que 14 à 28 ml/kg (soit 0,49 à 0,98 g d'acides aminés/kg/jour et 0,95 à 1,9 g de glucose/kg/jour) puis sera augmentée par palier de 10 à 15 ml/kg/jour jusqu'à une posologie maximale de 40 ml/kg/jour.
  Pour les enfants âgés de plus de 10 ans, la posologie adulte peut être utilisée.

Débit de perfusion :

Le débit de perfusion maximal pour le glucose est de 0,25 g/kg/heure. L'apport d'acides aminés ne doit pas dépasser 0,1 g/kg/heure. L'apport de lipides ne doit pas dépasser 0,15 g/kg/heure.

Le débit de perfusion de cette émulsion ne doit pas dépasser 3,7 ml/kg de poids corporel/heure (correspondant à 0,25 g de glucose, 0,09 g d'acides aminés et 0,13 g de lipides/kg de poids corporel). La durée de perfusion recommandée d'une poche de Perikabiven est de 12 à 24 h.

Posologie journalière maximale :

Elle est de 40 ml/kg/jour. Ceci correspond à l'administration d'une poche (de la plus grande contenance) pour un patient de 64 kg qui recevra 0,96 g d'acides aminés/kg/jour (0,16 g d'azote/kg/jour), un apport calorique non protéique de 25 kcal/kg/jour (2,7 g de glucose/kg/jour et 1,4 g de lipide/kg/jour).

La posologie journalière maximale varie en fonction de l'état clinique du patient et peut même être modifiée d'un jour à l'autre.

MODE D'ADMINISTRATION :

Perfusion par veine centrale ou périphérique.

Afin de diminuer le risque de thrombophlébite (en veine périphérique), il est conseillé de changer quotidiennement le site de perfusion.

Durée d'administration :

L'administration pourra être poursuivie aussi longtemps que l'état clinique du patient le rendra nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux protéines d'œuf, de soja ou d'arachide, ou à toute autre substance active ou excipient contenu dans le produit.
- Hyperlipidémie importante.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Troubles sévères de la coagulation sanguine.
- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés.
- Insuffisance rénale sévère sans possibilité d'hémofiltration ou de dialyse.
- État de choc en phase aiguë.
- Hyperglycémie nécessitant l'administration de plus de 6 unités d'insuline/heure.
- Taux plasmatiques élevés et pathologiques de l'un des électrolytes inclus dans le produit.
- Syndrome d'activation macrophagique.
- Contre-indications générales d'un traitement par perfusion : œdème pulmonaire aigu, hyperhydratation, insuffisance cardiaque décompensée, déshydratation hypotonique.
- États instables (par exemple : état post-traumatique sévère, diabète décompensé, phase aiguë d'infarctus du myocarde, acidose métabolique, infection sévère et coma hyperosmolaire).
- Nouveau-né et enfant de moins de 2 ans d'âge.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La capacité d'élimination des lipides doit être surveillée. Il est recommandé de réaliser ce contrôle en mesurant les triglycérides plasmatiques après une période de 5 à 6 heures sans administration de lipide. La concentration sérique en triglycérides ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion.

La taille de la poche, en particulier son volume et sa composition quantitative, doit être choisie soigneusement en fonction du statut hydrique et nutritionnel de l'enfant. La poche reconstituée est à usage unique.

Les troubles de la balance hydroélectrolytique (à savoir des taux plasmatiques anormalement élevés ou anormalement bas d'électrolytes) doivent être corrigés avant de commencer la perfusion.

Une surveillance clinique particulière est nécessaire au début de toute perfusion intraveineuse. La perfusion doit être arrêtée en cas d'apparition de tout signe anormal.

En raison de l'augmentation du risque infectieux lié à l'utilisation d'une voie centrale, des précautions d'asepsie strictes devront être prises pour éviter toute contamination lors de l'insertion ou de la manipulation du cathéter.

Perikabiven doit être administré avec précaution chez les patients ayant un métabolisme lipidique altéré, notamment dans les cas d'insuffisance rénale, de diabète sucré incontrôlé, de pancréatite, de fonction hépatique altérée, d'hypothyroïdisme (avec hypertriglycéridémie) et de septicémie. Une surveillance attentive des triglycérides est nécessaire en cas d'administration de Perikabiven chez ce type de patients.

La glycémie, les électrolytes et l'osmolarité ainsi que la balance hydroélectrolytique, l'équilibre acidobasique et les tests de la fonction hépatique (phosphatases alcalines, ASAT, ALAT) doivent être surveillés régulièrement.

La numération globulaire et les facteurs de coagulation devront être surveillés si les lipides sont administrés sur une longue période.

Chez les insuffisants rénaux, les apports en phosphate et en potassium doivent être contrôlés soigneusement pour prévenir une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie.

Les apports individuels en électrolytes, qui doivent être réalisés en complément, dépendent de l'état clinique du patient et de la surveillance fréquente des taux plasmatiques.

Cette émulsion ne contient pas de vitamines ni d'oligoéléments. Un apport complémentaire d'oligoéléments et de vitamines est toujours nécessaire.

La nutrition parentérale doit être réalisée avec précaution en cas d'acidose métabolique (exemple : acidose lactique), d'augmentation de l'osmolarité sérique et chez les patients qui nécessitent l'administration de solutions de remplissage en réanimation.

Perikabiven doit être administré avec précaution aux patients ayant une tendance à la rétention hydroélectrolytique.

Tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (tel que fièvre, frissons, éruption cutanée ou dyspnée) doit conduire à un arrêt immédiat de la perfusion.
Les lipides contenus dans Perikabiven peuvent interférer avec les résultats de certains examens de laboratoire (par exemple : bilirubine, lactate déshydrogénase, saturation en oxygène, hémoglobinémie), si le prélèvement sanguin est réalisé avant que les lipides aient été éliminés du torrent sanguin de façon adéquate. Les lipides sont éliminés après une période sans apport de lipide de 5 à 6 heures chez la plupart des patients.
Ce médicament contient de l'huile de soja et des phospholipides d'œufs, qui peuvent provoquer de rares réactions allergiques. Des réactions d'allergie croisée ont été observées entre le soja et l'arachide.
La perfusion intraveineuse d'acides aminés s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire de certains oligoéléments comme le cuivre et, plus particulièrement, le zinc. Un apport complémentaire en oligoéléments peut être nécessaire, particulièrement chez les patients en nutrition intraveineuse de longue durée.
Chez les patients dénutris, la mise en place d'une nutrition parentérale peut aggraver un déséquilibre liquidien et entraîner un œdème pulmonaire ou une syncope congestive.
De plus, une diminution de la concentration plasmatique en potassium, phosphore, magnésium et vitamines hydrosolubles peut survenir dans les 24 à 48 heures. C'est pourquoi il est recommandé de commencer la nutrition parentérale lentement et avec précaution ainsi que d'assurer une surveillance attentive et un ajustement approprié des liquides, électrolytes, éléments minéraux et vitamines.
Perikabiven ne doit pas être administré simultanément avec du sang ou des produits sanguins par la même tubulure de perfusion en raison d'un risque de pseudoagglutination.
Chez les patients en hyperglycémie, l'administration d'insuline exogène peut être nécessaire.
Perfusion en veine périphérique :
Comme pour toute solution hypertonique, des thrombophlébites peuvent se produire si les veines périphériques sont utilisées pour réaliser des perfusions intraveineuses. Plusieurs facteurs contribuent à la survenue des thrombophlébites. Parmi ceux-ci interviennent le type de cathéter utilisé, son diamètre et sa longueur, la durée de perfusion, le pH et l'osmolarité du mélange à perfuser, l'état infectieux et le nombre des manipulations.
Il est recommandé de ne pas utiliser les sites d'accès veineux de la nutrition parentérale pour administrer d'autres additifs ou solutions.

DC INTERACTIONS

Certains médicaments, tels que l'insuline, peuvent influencer l'activité lipasique. Cependant, ce type d'interaction semble n'avoir que peu de signification sur le plan clinique.
L'héparine administrée à dose thérapeutique provoque une libération transitoire de la lipoprotéine lipase plasmatique. Ceci peut entraîner d'abord une augmentation de la lipolyse plasmatique suivie d'une diminution transitoire de la clairance en triglycérides.
L'huile de soja renferme naturellement de la vitamine K_1 qui pourrait avoir un effet sur la coagulation, en particulier chez les patients traités avec des dérivés de la coumarine. Cette situation est rare en pratique mais, dans ce cas, il est recommandé d'effectuer une étroite surveillance des facteurs de coagulation chez les patients traités par de tels médicaments.
Il n'existe aucune donnée montrant que les interactions mentionnées ci-dessus aient une quelconque conséquence clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée permettant d'évaluer la sécurité de Perikabiven chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'est disponible. Le prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'administrer Perikabiven en cas de grossesse ou d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), très rare (< 1/10 000).
Troubles sanguins et du système lymphatique :
- Très rare : Hémolyse réticulocytose.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Très rare : Tachypnée.

Troubles gastro-intestinaux :
- Peu fréquent : Douleurs abdominales, nausées, vomissements.

Troubles du système immunitaire :
- Très rare : Réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, rash cutané, urticaire).

Investigations :
- Peu fréquent : Augmentation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques.

Troubles du système nerveux :
- Peu fréquent : Maux de tête.

Troubles génitaux et mammaires :
- Très rare : Priapisme.

Troubles vasculaires :
- Fréquent : Thrombophlébites.
- Très rare : Hypotension, hypertension.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : Élévation de la température corporelle.
- Peu fréquent : Frissons, fatigue.

Comme avec toute solution hypertonique, des thrombophlébites peuvent apparaître dans le cas d'administration par veine périphérique.
Syndrome de surcharge graisseuse :
Une diminution de la capacité d'élimination des lipides (contenus dans Perikabiven) peut conduire à un syndrome de surcharge graisseuse qui peut avoir pour origine un surdosage, mais qui peut également, au débit de perfusion recommandé, être associé à une brusque modification de l'état clinique du patient, telle qu'une altération de la fonction rénale ou hépatique.
La survenue d'un syndrome de surcharge graisseuse se caractérise par : hyperlipidémie, fièvre, hépatomégalie, splénomégalie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation et coma.
Tous ces symptômes sont également réversibles si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Syndrome de surcharge graisseuse : cf Effets indésirables.
Nausées, vomissements et sudation excessive ont été observés lors de la perfusion d'acides aminés à des débits dépassant le débit maximal recommandé.
Si des symptômes de surcharge apparaissaient, la perfusion doit être ralentie ou interrompue.
De plus, un surdosage peut entraîner une surcharge liquidienne, des déséquilibres de la balance électrolytique, une hyperglycémie et une hyperosmolarité.
Dans quelques cas sévères, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peuvent être nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : solution pour nutrition parentérale (code ATC : B05BA10).
Lipides :
L'émulsion lipidique utilisée dans Perikabiven apporte des acides gras à chaîne longue essentiels et non essentiels, nécessaires au métabolisme énergétique et à l'intégrité structurelle des membranes cellulaires.
A la dose recommandée, cette émulsion lipidique n'entraîne pas de modifications hémodynamiques. Aucune modification clinique significative de la fonction pulmonaire n'a été décrite quand l'émulsion lipidique est utilisée de façon adéquate. L'augmentation transitoire des enzymes hépatiques, observée chez certains patients sous nutrition parentérale, est réversible et disparaît à l'arrêt de la nutrition parentérale. Des modifications similaires ont aussi été observées en nutrition parentérale n'apportant pas d'émulsion lipidique.
Acides aminés et électrolytes :
Les acides aminés, constituants des protéines de l'alimentation, sont utilisés pour la synthèse du tissu protéique et tout excès est orienté vers la néoglucogenèse. Les perfusions d'acides aminés entraînent de faibles augmentations du métabolisme et de la thermogenèse.
Glucose :
Le glucose n'a pas d'effet pharmacodynamique, hormis celui de contribuer à maintenir une homéostasie normale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Émulsion lipidique :
L'émulsion lipidique contenue dans Perikabiven a des propriétés biologiques similaires à celles des chylomicrons endogènes. Contrairement aux chylomicrons, elle ne contient pas d'esters du cholestérol ou d'apolipoprotéines, tandis que son contenu en phospholipides est significativement plus élevé.
L'émulsion lipidique est éliminée de la circulation sanguine par une voie similaire à celle des chylomicrons endogènes. Les particules lipidiques exogènes sont d'abord hydrolysées au niveau de la circulation et transportées jusqu'aux récepteurs LDL au niveau périphérique et au foie. Le taux d'élimination est fonction de la composition des particules lipidiques, du statut nutritionnel et clinique du patient, et du débit de la perfusion.
Chez les volontaires sains, la clairance maximale de l'émulsion lipidique contenue dans Perikabiven après une nuit de jeûne est équivalente à 3,8 g ± 1,5 de triglycérides/kg de poids corporel/24 heures.
Les taux d'élimination et d'oxydation dépendent de l'état clinique des patients ; l'élimination est plus rapide et l'oxydation est augmentée dans les états infectieux et traumatiques, tandis que les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'hypertriglycéridémie montrent une élimination et une oxydation ralenties.
Acides aminés et électrolytes :
Le principe des propriétés pharmacocinétiques des acides aminés et des électrolytes administrés par la voie intraveineuse est essentiellement le même que pour les acides aminés et les électrolytes apportés par l'alimentation orale.
Cependant, les acides aminés des protéines de l'alimentation passent d'abord par la veine porte puis dans la circulation systémique, tandis que, par voie intraveineuse, les acides aminés perfusés atteignent directement la circulation systémique.
Glucose :
Les propriétés pharmacocinétiques du glucose sont essentiellement les mêmes que celles du glucose apporté par l'alimentation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'a pas été réalisé d'études précliniques de tolérance avec Perikabiven.
Cependant, des études de tolérance préclinique ont été réalisées avec l'émulsion lipidique ainsi qu'avec des solutions d'acides aminés et de glucose, de composition et de concentration variées. Ces études ont montré une bonne tolérance.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne mélanger qu'avec des médicaments dont la compatibilité a été étudiée (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans lorsque la poche est conservée dans son suremballage.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver la poche dans le suremballage.
Ne pas congeler.
Après ouverture et réalisation du mélange : Après rupture des soudures délimitant les compartiments, il a été démontré que le mélange était chimiquement et physiquement stable 24 heures à une température de 25 °C.
En cas de supplémentation avec des additifs :
Après ouverture des soudures pelables et le mélange des 3 solutions, des additifs peuvent être ajoutés par l'intermédiaire du site de supplémentation.
Pour des raisons de sécurité bactériologique, le mélange doit être utilisé immédiatement après ajout des additifs. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée de conservation et les conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et normalement celles-ci ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C. Si le stockage ne peut être évité et qu'il est réalisé dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, le mélange peut être conservé 6 jours entre 2 et 8 °C avant d'être utilisé. Après retrait du stockage entre 2 et 8 °C, le mélange doit être administré dans les 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique.
Ne pas utiliser si l'emballage est défectueux. Les contenus des 3 compartiments doivent être mélangés avant administration.
Après séparation des soudures pelables, la poche doit être retournée plusieurs fois pour s'assurer que le mélange est homogène.
N'utiliser la poche à 3 compartiments que si les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides et incolores à légèrement jaune et l'émulsion lipidique blanche et homogène.
Compatibilité :
En cas de supplémentation avec des additifs :
Seuls les additifs médicamenteux ou nutritionnels dont la compatibilité a été étudiée peuvent être ajoutés à Perikabiven.
Toute addition doit être réalisée dans des conditions aseptiques.
Les données de compatibilité après supplémentation peuvent être fournies sur demande.
Tout mélange restant après la perfusion d'une poche doit être jeté.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937774567 (2000, RCP rév 23.09.15) 1000 kcal.
3400937774796 (2000, RCP rév 23.09.15) 1400 kcal.
3400937774918 (2000, RCP rév 23.09.15) 1700 kcal.
Prix : 128,98 € (1440 ml, 4 poches).
146,90 € (1920 ml, 4 poches).
121,79 € (2400 ml, 3 poches).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

PERMIXON® 160 mg
Serenoa repens

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (vert pâle ; contenant une pâte jaune verdâtre ayant une odeur caractéristique) : Boîtes de 60 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Palmier de Floride (*Serenoa repens* [W.Bartram] Small), extrait du fruit .... 160 mg
Excipients : macrogol 10 000. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer jaune, indigotine, dioxyde de titane. *Calibrage :* n° 1.
Solvant d'extraction : hexane.
Rapport drogue/extrait : 7-11 : 1.

DC INDICATIONS

Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes :
2 gélules par jour au moment des repas.
Les gélules sont à prendre avec un verre d'eau.
La durée maximale du traitement est limitée à 6 mois.
CTJ : 0,74 € (60 gélules) ; 0,70 € (180 gélules).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans le cadre du suivi habituel d'une hypertrophie bénigne de la prostate, le patient doit bénéficier d'une surveillance médicale continue pendant le traitement.
La prise de ce médicament à jeun peut toutefois être la cause de nausées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sans objet, ce médicament n'étant pas indiqué chez la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés sur 7 études cliniques, comptabilisant au total 3595 patients dont 2127 patients sous Permixon, et pour lesquels le lien de causalité ne peut pas être exclu avec le produit.
Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).
L'analyse n'a montré aucun effet indésirable rare, très rare et très fréquent. Le tableau ne présente donc pas ces fréquences.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales
Peu fréquent	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Inconnue	Œdèmes
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Peu fréquent	Gynécomastie

Au cours des essais cliniques, seule une augmentation modérée des transaminases a pu être observée et l'augmentation des enzymes hépatiques était sans conséquence clinique.
Les cas de gynécomastie observés étaient réversibles après l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles gastro-intestinaux passagers peuvent survenir.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (code ATC : G04CX02 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Des travaux expérimentaux, réalisés chez l'animal ou *in vitro* sur des cellules prostatiques, ont montré que l'extrait lipidostérolique de *Serenoa repens* :
- présente des propriétés d'inhibition non compétitive de la 5 α-réductase (types 1 et 2), enzyme transformant la testostérone en son métabolite actif, la dihydrotestostérone ;
- inhibe la formation de prostaglandines et de leucotriènes (mis en évidence sur des polynucléaires) ;
- freine la prolifération de cellules provenant d'hyperplasie bénigne de la prostate, et stimulées par des facteurs de croissance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il est impossible d'évaluer entièrement le profil pharmacocinétique des médicaments de ce type car il est impossible de déterminer les concentrations des composants d'extrait de plantes dans le sang.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933449582 (1992, RCP rév 25.02.15) 60 gél.
3400937224321 (1992, RCP rév 25.02.15) 180 gél.

Prix : 22,42 € (60 gélules).
63,37 € (180 gélules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

PERNAZENE
oxymétazoline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour pulvérisation nasale à 0,05 % : Flacon pulvérisateur de 12 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Oxymétazoline (DCI) chlorhydrate .... 6 mg
Excipients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et aux adolescents de plus de 15 ans.
Adulte et adolescent de plus de 15 ans :
1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.
La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant, afin d'éviter d'avaler le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine...), ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Liées à l'oxymétazoline :
Ne pas avaler.
Ne pas utiliser de façon prolongée, en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.
Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.
Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Contre-indications).
Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.
La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha, avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) ;
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).

Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.
Par conséquent, il convient notamment :
- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

Liées à l'excipient :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que l'oxymétazoline peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à l'oxymétazoline :
Contre-indiquées :
- Sympathomimétiques indirects (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine et méthylphénidate] : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'utilisation d'oxymétazoline au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.
Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, en raison de la longue durée d'action de ce médicament et de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictrices de cette molécule, l'utilisation d'oxymétazoline est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel d'oxymétazoline. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer l'oxymétazoline pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés à la présence d'oxymétazoline :
Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage, ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Effets locaux :
- Sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'administration réitérée ou abusive, l'oxymétazoline peut provoquer, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE
Sympathomimétiques non associés (code ATC : R01AA05).
Ce médicament est un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant par voie nasale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Administré par voie nasale, l'oxymétazoline est résorbée au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400930819968 (1956/97, RCP rév 28.01.11).
Prix : 1,24 € (flacon de 12 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

PERSANTINE ® comprimé
dipyridamole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé à 75 mg (rouge) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Dipyridamole (DCI) .... 75 mg
Excipients : Noyau : amidon de maïs séché, amidon modifié (amidon de maïs oxydé), hydrogénophosphate de calcium anhydre, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* talc, saccharose, macrogol 6000, gomme arabique, jaune orangé S E110, dioxyde de titane, cire de polissage 7625 (cire d'abeille blanche, cire de carnauba).

DC INDICATIONS
Prévention des accidents thromboemboliques systémiques en association avec les anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
3 à 5 comprimés dragéifiés par jour (dose moyenne : 300 mg par jour), à répartir dans la journée.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Le dipyridamole pouvant provoquer des douleurs angineuses chez les patients présentant une coronaropathie sévère (angor instable ou infarctus du myocarde récent, par exemple) ou une cardiomyopathie obstructive gauche, le traitement devra être arrêté devant l'apparition de douleurs pouvant évoquer une ischémie cardiaque.
- Le dipyridamole étant susceptible d'induire des bronchospasmes, il devra être utilisé avec précaution chez les patients asthmatiques ou porteurs d'une bronchopneumopathie obstructive.
- Les patients recevant Persantine par voie orale aux doses habituelles ne doivent pas être traités en plus par le dipyridamole solution injectable.
- L'expérience clinique suggère que les patients traités par dipyridamole oral qui nécessitent un test d'effort au dipyridamole IV doivent arrêter les traitements contenant du dipyridamole 24 heures avant le test. Ne pas le faire pourrait altérer la sensibilité du test.
- Chez les patients présentant une myasthénie gravis, une adaptation de la posologie de Persantine peut être nécessaire.
- En raison de la possibilité de survenue de manifestations biliaires chez les personnes âgées présentant des antécédents cardiaques et soumises à un traitement au long cours, il convient de surveiller l'apparition d'une symptomatologie biliaire. En cas de lithiase biliaire, le traitement par le dipyridamole doit être interrompu.
- Persantine contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni fœtotoxique (cf Sécurité préclinique).
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dipyridamole lorsqu'il est administré chez la femme pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le dipyridamole pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Des études chez l'animal suggèrent que le dipyridamole passe en faible quantité dans le lait maternel.
L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement et pendant 3 jours après l'arrêt du traitement.
FERTILITÉ :
Aucune étude clinique sur l'effet sur la reproduction n'a été menée avec Persantine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet de Persantine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Cependant, les patients doivent être informés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses lors du traitement avec Persantine. Par conséquent, une attention particulière est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients ressentent des sensations vertigineuses, ils doivent éviter toute activité potentiellement dangereuse comme conduire des véhicules et utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de Persantine 75 mg comprimé enrobé sont : des céphalées, une sensation vertigineuse, une diarrhée et des nausées.
De très rares cas d'accidents hémorragiques ont été observés principalement lorsque le dipyridamole était associé à un médicament susceptible d'interférer avec l'hémostase.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables observés après l'administration de Persantine 75 mg comprimé enrobé dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angio-œdème
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Affections cardiaques	
Fréquent	Angine de poitrine
Fréquence indéterminée	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées
Fréquent	Vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions cutanées
Fréquence indéterminée	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Hémorragie opératoire, hémorragie postopératoire

Le dipyridamole peut être incorporé dans des calculs biliaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience du surdosage en dipyridamole est limitée. On peut s'attendre à des symptômes tels que sensation de chaleur, rougeur, sueurs, tachycardie, agitation, sensation de faiblesse, sensations vertigineuses et manifestations angineuses. On peut observer une diminution de la pression artérielle.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotique/inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (code ATC : B01AC07).
Le dipyridamole possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires mises en évidence *in vitro*. Il ne modifie cependant pas le temps de saignement *in vivo*.
Le dipyridamole a également un effet coronarodilatateur, avec augmentation du débit coronarien global par inhibition du captage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La cinétique est linéaire pour des doses de 25 à 100 mg.
Absorption :
Par voie orale, le dipyridamole est rapidement absorbé ; le pic plasmatique est atteint en 1 heure environ.
L'alcalinisation gastrique diminue l'absorption.
Après administration répétée du dipyridamole en 3 ou 4 prises quotidiennes, l'état d'équilibre est atteint en 2 jours. Il n'y a pas de phénomène d'accumulation du dipyridamole après prises répétées.
Distribution :
Des données non cliniques ont montré que le dipyridamole peut être excrété dans le lait maternel.
Le dipyridamole est lié à 91-99 % aux protéines plasmatiques, albumine et alpha-1-glycoprotéines.
Biotransformation :
Le dipyridamole est métabolisé dans le foie essentiellement en dérivés glycuroconjugués.
Élimination :
L'élimination est essentiellement biliaire et fécale, sous forme de métabolites conjugués. La demi-vie d'élimination plasmatique est voisine de 15 heures.
Populations à risque :
En l'absence d'étude spécifique dans cette population, et compte tenu de la faible participation rénale à l'élimination du dipyridamole, une modification des paramètres cinétiques chez l'insuffisant rénal n'est pas attendue. Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques sont augmentées de 50 % par rapport à celles observées chez des sujets jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le dipyridamole a une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rongeur (DL50 ⩾ 6 g/kg) et le chien (DL50 = 300-400 mg/kg).
Les études de toxicité par administration réitérée chez le rat (18 mois, jusqu'à 600 mg/kg/jour) et le singe (12 mois, 60 mg/kg/jour) ont montré une tolérance satisfaisante du produit.
Chez le chien, particulièrement sensible aux effets hémodynamiques du dipyridamole, il existe à partir de 20 mg/kg/jour une toxicité cardiovasculaire et rénale, décrite pour la classe des inhibiteurs de phosphodiestérase et les vasodilatateurs.
Les études de reproduction n'ont pas révélé d'effets embryofœtotoxiques, ni tératogènes, du produit administré pendant la phase d'organogenèse, ni pendant la période péri et postnatale. La fertilité du rat n'est pas modifiée.
Il a été évalué qu'environ 0,032 % d'une dose de 25 mg de dipyridamole est excrété dans le lait maternel de lapins femelles.
Les tests de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ni clastogène.
Aucun effet cancérogène n'a été observé chez le rat ni chez la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930820339 (1969/88, RCP rév 07.10.16).
Non remb Séc soc.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

PERSANTINE ® solution injectable
dipyridamole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 10 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Dipyridamole (DCI) .... 10 mg
Excipients : acide tartrique, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), polyéthylèneglycol 600, eau ppi.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Explorations fonctionnelles cardiovasculaires :
La détection d'une ischémie myocardique se fait idéalement par un test d'effort électrocardiographique accompagné ou non d'une scintigraphie myocardique. L'utilisation de Persantine injectable est indiquée lorsqu'un test d'effort ne peut être effectué ou n'est pas contributif (bloc de branche gauche).
Par ailleurs le test scintigraphique à Persantine injectable peut être éventuellement combiné à une épreuve d'effort selon différents protocoles afin d'optimiser la détection de l'ischémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

0,56 mg/kg à 0,80 mg/kg en perfusion IV en 4 minutes. Cette dose peut éventuellement être augmentée sans dépasser 0,95 mg/kg en 6 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
Contre-indications communes aux tests de provocation :
- Infarctus récent < 5 jours.
- Angor instable.
- Sténose serrée du tronc commun connue non pontée.
- Troubles du rythme graves non contrôlés.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée.
- Refus du patient.

Contre-indications spécifiques au dipyridamole :
- Hypotension artérielle systémique (PAS < 90 mm Hg).
- Asthme traité.
- Hypertension artérielle pulmonaire sévère.
- Bradycardie < 40 batt/min.
- Dysfonction sinusale.
- Bloc auriculoventriculaire de haut degré (2e et 3e degrés).
- Allergie connue au dipyridamole ou à la théophylline.

RELATIVES :
- Bronchopathie chronique obstructive sévère.
- Accident vasculaire cérébral récent (< 1 mois).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un test diagnostique se fait au mieux sans traitement antiangineux. La poursuite d'un traitement antiangineux, lors d'un test au dipyridamole associé à une épreuve d'effort sous-maximale, entraîne une baisse de sensibilité du test.
Les procédures d'arrêt du traitement doivent être suffisamment prolongées par rapport à la date du rendez-vous de scintigraphie pour tenir compte de la demi-vie biologique des médicaments.
L'expérience clinique suggère que les patients traités par dipyridamole oral qui nécessitent un test d'effort au dipyridamole IV doivent arrêter les traitements contenant du dipyridamole 24 heures avant le test. Ne pas le faire pourrait altérer la sensibilité du test.
Toutes les bases xanthiques (théophylline, théine, caféine...) inhibent l'effet coronarodilatateur du dipyridamole. Le test peut s'avérer donc inefficace et inutile si l'on n'a pas pris la précaution d'interrompre un traitement par théophylline depuis au moins 5 jours, ou lorsque le patient a consommé café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.
Un test de vasodilatation ne doit pas être substitué à l'épreuve d'effort classique lorsque celle-ci peut être valablement réalisée chez un patient qui n'a pas de retard d'activation ventriculaire gauche sur l'ECG.
L'épreuve doit être interrompue si survient :
- un effet secondaire grave (cf Effets indésirables) ;
- une chute de la pression artérielle systolique < 100 mmHg ;
- une bradycardie < 40 battements/min ;
- un bloc auriculoventriculaire de haut degré ;
- des signes de bas débit (cyanose, pâleur, troubles cérébraux) ;
- ou à la demande impérative du patient.

La survenue de ces signes impose sans délai l'administration par voie intraveineuse lente (100 mg/min) d'aminophylline à la dose de 60 à 125 mg selon le poids du patient, sous contrôle de l'ECG (risque de troubles du rythme et de convulsions, en particulier si l'injection est trop rapide).
Si et uniquement si l'état clinique du patient le permet, l'aminophylline ne sera pas administrée avant la fin de la première minute suivant l'injection du radiotraceur afin de conserver sa validité à l'examen isotopique.
En cas d'efficacité incomplète, l'injection d'aminophylline peut être renouvelée au bout de 3 minutes.
En cas de manifestations ischémiques importantes (sous-décalage du segment ST > 2 mm, angor sévère), de la trinitrine peut être donnée par voie sublinguale, mais l'administration d'aminophylline reste la seule susceptible d'inhiber à plus long terme l'action du dipyridamole, et peut être utilisé en l'absence de contre-indication.
La surveillance (clinique, PA et ECG 12 dérivations) doit être maintenue au moins jusqu'à la 5e minute suivant la fin de la perfusion de dipyridamole, même en l'absence de symptôme.
La demi-vie relativement longue du dipyridamole impose une surveillance prolongée, au mieux par scope ECG, des manifestations sévères tels que troubles du rythme ou syncopes pouvant survenir dans l'heure suivant l'épreuve, en particulier lors du lever de la table d'examen scintigraphique.
Le moindre symptôme suspect doit inciter à garder le patient en observation entre les 2 phases de l'examen scintigraphique, sauf s'il est totalement et durablement résolu par l'administration d'aminophylline. La voie veineuse doit être conservée jusqu'à l'obtention d'un état clinique et hémodynamique stable et retirée sur avis du cardiologue présent pendant l'épreuve.
Il n'existe pas d'argument formel pour recommander l'administration systématique d'aminophylline. De même, la survenue d'une douleur thoracique sans modification électrique après dipyridamole ne doit pas entraîner une prescription systématique d'aminophylline. Cette attitude peut se révéler dangereuse du fait de l'effet proarythmogène de l'aminophylline et de ses propriétés chronotrope et inotrope positives, à l'origine d'une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le dipyridamole augmente les taux plasmatiques et les effets cardiovasculaires de l'adénosine.
Chez les patients déjà traités par le dipyridamole par voie orale, l'expérience clinique suggère que la sensibilité du test au dipyridamole IV peut être altérée. Le traitement oral par le dipyridamole doit être arrêté 24 heures avant le test.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.
- Bases xanthiques (théophylline, théobromine, caféine) et par analogie, aminophylline : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole par les bases xanthiques. Éviter la consommation de produits contenant ces bases (café, thé, chocolat ou cola) dans les 24 heures qui précèdent une imagerie myocardique avec le dipyridamole. Interrompre un éventuel traitement par une de ces bases au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole.

A prendre en compte :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : majoration de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni fœtotoxique (cf Sécurité préclinique).
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dipyridamole lorsqu'il est administré chez la femme pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le dipyridamole pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre, à moins que le bénéfice attendu soit supérieur au risque pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
Des études chez l'animal suggèrent que le dipyridamole passe en faible quantité dans le lait maternel.
L'allaitement est déconseillé, en particulier dans le contexte de la scintigraphie.

FÉCONDITÉ :
Aucune étude clinique sur l'effet sur la reproduction n'a été menée avec Persantine.
Des études non cliniques avec le dipyridamole n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la fécondité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet connu à ce jour.
Cependant, les patients doivent être informés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses lors de l'administration de Persantine. Par conséquent, une prudence particulière est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'une épreuve au dipyridamole, les incidences des décès (0,95/10 000) ou d'infarctus du myocarde non létal (1,8/10 000) sont faibles et équivalentes à celles observées lors d'un test d'effort.
Les effets indésirables mineurs (40 à 50 % des patients explorés) résultent le plus souvent de l'effet vasodilatateur systémique du dipyridamole.
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
- Très rare : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées, vertiges.
- Fréquent : paresthésies.
- Très rare : convulsions.

Affections cardiaques :
- Très fréquent : douleur thoracique.
- Fréquent : extrasystoles ventriculaires, tachycardie incluant les tachycardies sinusales, arythmie incluant les arythmies ventriculaires.
- Peu fréquent : infarctus du myocarde, bradycardie.
- Très rare : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire.
- Fréquence indéterminée : bloc auriculoventriculaire, arrêt sinusal, syncope.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension artérielle, flushs, hypertension artérielle.
- Rare : accident ischémique transitoire.
- Très rare : accident vasculaire cérébral constitué.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.
- Peu fréquent : bronchospasme.
- Fréquence indéterminée : laryngospasme.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, dyspepsie.
- Peu fréquent : douleurs abdominales.
- Fréquence indéterminée : diarrhée, vomissement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : éruption cutanée, urticaire, angiœdème.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquence indéterminée : myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, douleur non spécifique.
- Rare : décès d'origine cardiaque.
- Fréquence indéterminée : œdème.

Investigations :
- Fréquent : modification du segment ST-T à l'électrocardiogramme.
- Fréquence indéterminée : modification de l'électrocardiogramme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'homme dans cette indication. En raison du type d'utilisation (administration intraveineuse unique dans des conditions contrôlées), un surdosage est peu probable.
Les signes et symptômes décrits au paragraphe Effets indésirables devraient survenir en cas de surdosage et pourraient même être plus sévères dans des cas isolés.
Traitement :
Un traitement symptomatique est recommandé.
En cas de survenue de douleurs thoraciques sévères ou de bronchospasmes, on pourra administrer de l'aminophylline à une dose pouvant aller jusqu'à 250 mg en injection intraveineuse lente (environ 100 mg/min).
En raison de la distribution tissulaire importante et du métabolisme essentiellement hépatique, l'élimination du dipyridamole ne semble pas pouvoir être accrue par les méthodes classiques d'épuration sanguine.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament pour diagnostic (V : divers).
Le dipyridamole inhibe *in vitro* et *in vivo* le captage de l'adénosine dans les plaquettes, les cellules endothéliales et les hématies. Cette inhibition atteint au maximum 80 % ; elle est dose-dépendante à concentrations thérapeutiques (0,5 à 2 µg/ml).
L'adénosine ainsi en quantité accrue agit sur le récepteur plaquettaire A2, stimulant l'adényl-cyclase et augmentant ainsi les concentrations d'AMPc plaquettaire. La réponse plaquettaire à différents stimuli, tels que le facteur d'activation plaquettaire (PAF), le collagène et l'adénosine diphosphorique (ADP), est ainsi inhibée. La réduction de l'agrégation plaquettaire diminue ainsi la consommation de plaquettes à des niveaux normaux.
Le dipyridamole ne modifie cependant pas le temps de saignement *in vivo*.
Le dipyridamole a surtout des propriétés vasodilatatrices coronariennes, avec augmentation du débit coronarien global par inhibition du captage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène.
La vasodilatation induite par ce produit, administré par voie intraveineuse aux doses utilisées en scintigraphie myocardique, entraîne une redistribution régionale du débit sanguin coronarien, vraisemblablement par un phénomène de « vol » coronarien. Il peut en résulter des anomalies de la distribution du thallium et des fonctions ventriculaires chez des patients atteints de coronaropathie. Les vaisseaux normaux se dilatent, le débit augmente, laissant une pression et un débit relativement réduits au niveau des zones de sténoses coronariennes significatives sur le plan hémodynamique.
Le dipyridamole inhibe la phosphodiestérase (PDE) dans différents tissus.
Tandis que l'inhibition du couple AMPc-PDE est faible, le produit inhibe à concentrations thérapeutiques le

couple GMPc-PDE, augmentant de ce fait le GMPc produit par action du monoxyde d'azote.
Le dipyridamole stimule aussi la biosynthèse et le relargage de prostacycline par l'endothélium.
Le dipyridamole réduit le pouvoir thrombogène des structures sous-endothéliales en augmentant la concentration du médiateur protecteur acide 13-hydroxy octadécadiénique (13-HODE).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration en perfusion intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques décrit celle d'un modèle tricompartimental, avec une phase de distribution rapide de quelques minutes, suivie d'une phase correspondant à la distribution de 70 % des quantités de médicament administrées et enfin une phase terminale d'élimination plus lente en représentant 30 %.
Des données non cliniques ont montré que le dipyridamole peut être excrété dans le lait maternel.
Le dipyridamole est lié à plus de 97 % aux protéines plasmatiques, albumine et alpha-1-glycoprotéines. Le volume apparent de distribution du compartiment central est de l'ordre de 5 litres et celui à l'état d'équilibre est de l'ordre de 1,5 à 2 l/kg.
Métabolisme : Le dipyridamole est métabolisé dans le foie essentiellement en dérivé monoglycuroconjugué et très minoritairement en dérivé diglycuroconjugué.
Élimination : L'élimination est essentiellement biliaire et fécale, sous forme de métabolites conjugués. Un cycle entéro-hépatique peu important a été décrit. L'élimination rénale est négligeable. La clairance totale est de 240 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est voisine de 12 heures.
Populations à risque : L'élimination du dipyridamole n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale. Elle peut être potentiellement modifiée chez l'insuffisant hépatique et dans la lithiase biliaire. Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques sont augmentées de 30 à 50 % par rapport à celles observées chez des sujets jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses répétées chez différentes espèces animales (rat, chien, singe) ont montré une bonne tolérance du produit à doses élevées.
Chez le chien, particulièrement sensible aux effets hémodynamiques du dipyridamole, il existe à partir de 20 mg/kg une toxicité cardiovasculaire et rénale, décrite pour la classe des inhibiteurs de phosphodiestérase et les vasodilatateurs.
Les études de reproduction n'ont pas révélé d'effets embryo-fœtotoxiques du produit pendant la phase d'organogenèse et pendant la période péri et postnatale. La fertilité du rat n'est pas modifiée.
Les tests de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ni clastogène.
Aucun effet cancérogène n'a été observé chez le rat et la souris.
Il a été évalué chez le lapin qu'environ 0,032 % d'une dose de 25 mg de dipyridamole est excrété dans le lait.

DP INCOMPATIBILITÉS

Aucune connue à ce jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant l'administration intraveineuse, la solution de Persantine doit être diluée avec du chlorure de sodium 0,45 % ou 0,9 %, ou avec du glucose 5 %, dans un ratio d'au moins 1:2, pour atteindre un volume total d'approximativement 20 à 50 ml.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956234097 (1967/90, RCP rév 18.02.16).
Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

PERTUDORON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes : Flacon compte-gouttes de 30 ml (soit environ 700 gouttes/flacon).

COMPOSITION	*p 100 g*
Belladonna, planta tota 3DH	10 g
China rubra, cortex 3DH	10 g
Coccus cacti 8DH	10 g
Drosera rotundifolia, planta tota 1DH	5 g
Ipecacuanha, radix 3DH	10 g
Mephitis putorius 8DH	10 g
Veratrum album, rhizoma 3DH	10 g

Excipients : eau purifiée, éthanol.
Titre alcoolique : 50 % v/v.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas de toux spasmodique ou de toux sèche d'irritation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament à prendre dans un peu d'eau.
- Adultes et enfants de plus de 12 ans : jusqu'à 5 gouttes toutes les heures, si possible, puis espacer dès amélioration jusqu'à 3 fois par jour.
- Enfants de 6 à 12 ans : jusqu'à 3 gouttes, 3 à 6 fois par jour.
- Enfants de moins de 6 ans : 1 à 2 gouttes, 3 à 6 fois par jour.

Un avis médical est nécessaire chez l'enfant de moins de 2 ans.
La durée maximale de traitement ne doit pas dépasser 5 jours.
Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon. Le flacon doit être renversé, compte-gouttes vers le bas. L'air entrant par l'orifice percé dans le compte-gouttes, permet de faire tomber les gouttes une à une, jusqu'à l'obtention de la posologie souhaitée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient de 0,016 à 0,08 g d'alcool par unité de prise (1 à 5 gouttes de solution buvable). Pour cette raison, il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

DC INTERACTIONS

Ce médicament est susceptible de modifier ou d'augmenter l'effet d'un autre médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

L'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA 2713-9112 (1949, RCP rév 04.03.99) ; CIP 3400931197829.
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

PHAEVA voie orale

éthinylestradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

PHARMATEX ® 20 mg comprimé vaginal

chlorure de myristalkonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé vaginal : Tube de 12.

COMPOSITION	*p cp*
Myristalkonium chlorure (DCI)	20 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, silice hydratée, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, lactose, polyoxyéthylène glycol 6000.

DC INDICATIONS

Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.
L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.
Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception et en particulier :
- lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception hormonale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;
- après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;
- lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;
- comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme, cape cervicale) ou par DIU (en particulier en cas de traitement au long cours par certains médicaments, tels que les AINS) ;
- lorsqu'une méthode contraceptive complémentaire locale est recommandée dans les situations d'oubli ou de retard de prise de la contraception orale. Dans ce cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle menstruel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie vaginale.
Utilisation systématique avant chaque rapport, quelle que soit la période du cycle.
Humidifier le comprimé. En position allongée, placer le comprimé vaginal au fond du vagin 10 minutes avant tout rapport sexuel.
En cas de rapports répétés, mettre en place un autre comprimé vaginal.
La durée de protection est de 3 heures au moins.
Immédiatement après les rapports, seule une toilette externe à l'eau pure est possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas d'hypersensibilité au chlorure de myristalkonium ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'il est utilisé correctement à chaque rapport sexuel, Pharmatex est efficace pour diminuer le risque de grossesse. Cependant, l'efficacité de cette méthode de contraception locale est inférieure à celle de la contraception hormonale, du dispositif intra-utérin, du diaphragme, de la cape cervicale et du préservatif.
L'efficacité contraceptive dépend essentiellement d'une utilisation correcte. En conséquence, il est important d'expliquer précisément le mode d'emploi à la patiente et de s'assurer de sa bonne compréhension.
Ce type de contraception sera évité chez toute personne ne pouvant ni la comprendre, ni l'accepter.
Si ce type de contraception est utilisé en cas d'oubli ou de retard à la prise d'une contraception orale, il est recommandé d'expliquer à nouveau à la patiente la nécessité de continuer sa contraception orale habituelle.
Il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :
- placer systématiquement un comprimé vaginal au fond du vagin avant les rapports sexuels, quelle que soit la période du cycle ;
- ne pas utiliser de savon pour la toilette des organes génitaux 2 heures avant et 2 heures après le rapport sexuel, car l'eau savonneuse, même à l'état de traces, détruit le principe actif. Seule une toilette externe à l'eau pure est possible pour les deux partenaires ;
- attendre 2 heures au moins si l'on veut faire une irrigation vaginale à l'eau pure, qui risque d'éliminer le produit ;
- éviter de prendre un bain, se baigner dans la mer, dans une piscine ou autre car l'action contraceptive peut être diminuée ;
- interrompre l'utilisation de Pharmatex en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale ;
- en cas de traitement par voie vaginale, attendre la fin de ce traitement pour utiliser Pharmatex. Un autre mode de contraception sera alors conseillé.

Cette méthode de contraception ne protège pas contre les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ni contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise). Correctement utilisé lors des relations sexuelles, le préservatif (masculin ou féminin) est le seul moyen contraceptif qui protège également des IST et du VIH/SIDA.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Médicaments utilisés par voie vaginale : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
- Savons : ce spermicide est détruit par les savons ; s'abstenir de tout lavage avec un savon car les savons, même à l'état de traces, détruisent le principe actif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation fortuite de ce spermicide au début de la grossesse.
ALLAITEMENT :
Possibilité de passage de très faibles quantités dans le lait maternel, sans conséquences néfastes connues. L'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché de Pharmatex sont présentés ci-dessous selon la classe de système d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections des organes de reproduction et du sein :
Rare : démangeaisons, sensations de brûlures ou d'irritations locales chez l'un ou les deux partenaires.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : possibilité d'allergie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif à usage local (G : système génito-urinaire).
Le chlorure de myristalkonium est à la fois un spermicide et un antiseptique.
Le principe actif provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. La destruction du spermatozoïde s'effectue en deux temps : d'abord destruction du flagelle, puis éclatement de la tête.
L'efficacité de la méthode varie selon la rigueur de l'observation des recommandations et la précision du dialogue précédant la prescription.
Il n'y a pas de modification de la flore saprophyte : le bacille de Döderlein est respecté.
N'étant pas de nature hormonale, Pharmatex n'influence pas le cycle menstruel, la libido, la fertilité.
Le chlorure de myristalkonium possède aussi une activité antiseptique :
- *in vitro*, le produit est actif sur un certain nombre d'agents infectieux responsables de maladies sexuellement transmissibles, notamment : *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia* spp, *Herpes simplex* type 2, VIH, *Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus.* En revanche, l'activité est nulle sur *Mycoplasma* spp et faible sur *Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi* et *Treponema pallidum* ;
- *in vivo*, des éléments font état d'une certaine activité dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles sans que l'on ait la preuve de cette action préventive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du chlorure de myristalkonium par la muqueuse vaginale est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935859815 (1987, RCP rév 05.11.15).
Produit commercialisé uniquement à l'export.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

PHARMATEX ® 18,9 mg capsule molle vaginale

chlorure de benzalkonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle vaginale : Boîte de 6, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p capsule*
Benzalkonium chlorure (DCI)	18,9 mg

(sous forme de solution aqueuse à 50 % m/v : 37,8 mg)
Excipients : diméticone 1000, silice colloïdale, hydroxypropylcellulose, cocoate de macrogol 7 glycérol, macrogol 400. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol.

DC INDICATIONS

Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.
L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.
Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception, et en particulier :
- lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception hormonale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;
- après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;
- lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;
- comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme, cape cervicale) ou par DIU (en particulier en cas de traitement au long cours par certains médicaments, tels que les AINS) ;
- lorsqu'une méthode contraceptive complémentaire locale est recommandée dans les situations d'oubli ou de retard de prise de la contraception orale. Dans ce cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle menstruel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie vaginale.
Utilisation systématique avant chaque rapport, quelle que soit la période du cycle.
En position allongée, placer la capsule vaginale au fond du vagin 10 minutes avant tout rapport sexuel.
En cas de rapports répétés, mettre en place une autre capsule vaginale.
La durée de protection est de 4 heures.
Immédiatement après les rapports, seule une toilette externe à l'eau pure est possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas d'hypersensibilité au chlorure de benzalkonium ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'il est utilisé correctement à chaque rapport sexuel, Pharmatex est efficace pour diminuer le risque de grossesse. Cependant, l'efficacité de cette méthode de contraception locale est inférieure à celle de la contraception hormonale, du dispositif intra-utérin, du diaphragme, de la cape cervicale et du préservatif.
L'efficacité contraceptive dépend essentiellement d'une

utilisation correcte. En conséquence, il est important d'expliquer précisément le mode d'emploi à la patiente et de s'assurer de sa bonne compréhension.
Ce type de contraception sera évité chez toute personne ne pouvant ni la comprendre, ni l'accepter.
Si ce type de contraception est utilisé en cas d'oubli ou de retard à la prise d'une contraception orale, il est recommandé d'expliquer à nouveau à la patiente la nécessité de continuer sa contraception orale habituelle.
Il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :
- placer systématiquement une capsule au fond du vagin avant les rapports sexuels, quelle que soit la période du cycle ;
- ne pas utiliser de savon pour la toilette des organes génitaux 2 heures avant et 2 heures après le rapport sexuel, car l'eau savonneuse, même à l'état de traces, détruit le principe actif. Seule une toilette externe, à l'eau pure, est possible pour les deux partenaires ;
- attendre 2 heures au moins si l'on veut faire une irrigation vaginale à l'eau pure, qui risque d'éliminer le produit ;
- éviter de prendre un bain, se baigner dans la mer, dans une piscine ou autre car l'action contraceptive peut être diminuée ;
- interrompre l'utilisation de Pharmatex en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale ;
- en cas de traitement par voie vaginale, attendre la fin de ce traitement pour utiliser Pharmatex. Un autre mode de contraception sera alors conseillé.

Cette méthode de contraception ne protège pas contre les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ni contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise). Correctement utilisé lors des relations sexuelles, le préservatif (masculin ou féminin) est le seul moyen contraceptif qui protège également des IST et du VIH/SIDA.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments utilisés par voie vaginale : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
- Savons : ce spermicide est détruit par les savons ; s'abstenir de tout lavage avec un savon, car les savons, même à l'état de traces, détruisent le principe actif.

Une étude de compatibilité entre la capsule et le latex, réalisée avec diverses marques de préservatifs, n'a pas montré de dégradation des caractéristiques physiques des préservatifs testés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation fortuite de ce spermicide au début de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Possibilité de passage de très faibles quantités dans le lait maternel, sans conséquences néfastes connues. L'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché de Pharmatex sont présentés ci-dessous selon la classe de système d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections des organes de reproduction et du sein :
Rare : démangeaisons, sensations de brûlures ou d'irritations locales chez l'un ou les deux partenaires.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : possibilité d'allergie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif à usage local (G : système génito-urinaire).
Le chlorure de benzalkonium est à la fois un spermicide et un antiseptique.
Le principe actif provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. La destruction du spermatozoïde s'effectue en deux temps : d'abord destruction du flagelle, puis éclatement de la tête.
L'efficacité de la méthode varie selon la rigueur de l'observation des recommandations et la précision du dialogue précédant la prescription. Il n'y a pas de modification de la flore saprophyte : le bacille de Döderlein est respecté.
N'étant pas de nature hormonale, Pharmatex n'influence pas le cycle menstruel, la libido, la fertilité.
Selon des données expérimentales, le chlorure de benzalkonium possède aussi une activité antiseptique :
- *in vitro* : le produit est actif sur un certain nombre d'agents infectieux responsables de maladies sexuellement transmissibles, notamment : *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia* spp, *Herpes simplex* type 2, VIH, *Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus.* En revanche, l'activité est nulle sur *Mycoplasma* spp et faible sur *Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi* et *Treponema pallidum* ;
- *in vivo*, des éléments font état d'une possible activité dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles sans que l'on ait la preuve de cette action préventive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du chlorure de benzalkonium par la muqueuse vaginale est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935438188 (2000, RCP rév 26.11.15).
Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

PHARMATEX® 18,9 mg ovule

chlorure de benzalkonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Ovule : Boîtes de 10 et de 20, sous films thermosoudés.

COMPOSITION	*p ovule*
Benzalkonium chlorure (DCI)	18,9 mg

(sous forme de solution aqueuse à 50 % m/v : 37,8 mg).
Excipients : hydroxypropylcellulose, glycérides hémisynthétiques solides (type Witepsol S51).

DC INDICATIONS

Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.
L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.
Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception, et en particulier :
- lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception hormonale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;
- après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;
- lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;
- comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme, cape cervicale) ou par DIU (en particulier en cas de traitement au long cours par certains médicaments, tels que les AINS) ;
- lorsqu'une méthode contraceptive complémentaire locale est recommandée dans les situations d'oubli ou de retard de prise de la contraception orale. Dans ce cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle menstruel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie vaginale.
Utilisation systématique avant chaque rapport, quelle que soit la période du cycle.
En position allongée, placer l'ovule au fond du vagin 5 minutes avant tout rapport sexuel.
En cas de rapports répétés, mettre en place un autre ovule.
La durée de protection est de 4 heures.
Immédiatement après les rapports, seule une toilette externe à l'eau pure est possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas d'hypersensibilité au chlorure de benzalkonium ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'il est utilisé correctement à chaque rapport sexuel, Pharmatex est efficace pour diminuer le risque de grossesse. Cependant, l'efficacité de cette méthode de contraception locale est inférieure à celle de la contraception hormonale, du dispositif intra-utérin, du diaphragme, de la cape cervicale et du préservatif.
L'efficacité contraceptive dépend essentiellement d'une utilisation correcte. En conséquence, il est important d'expliquer précisément le mode d'emploi à la patiente et de s'assurer de sa bonne compréhension.
Ce type de contraception sera évité chez toute personne ne pouvant ni la comprendre, ni l'accepter.
Si ce type de contraception est utilisé en cas d'oubli ou de retard à la prise d'une contraception orale, il est recommandé d'expliquer à nouveau à la patiente la nécessité de continuer sa contraception orale habituelle.
Il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :
- placer systématiquement un ovule au fond du vagin avant les rapports sexuels, quelle que soit la période du cycle ;
- ne pas utiliser de savon pour la toilette des organes génitaux 2 heures avant et 2 heures après le rapport sexuel, car l'eau savonneuse, même à l'état de traces, détruit le principe actif. Seule une toilette externe, à l'eau pure, est possible pour les deux partenaires ;
- attendre 2 heures au moins si l'on veut faire une irrigation vaginale à l'eau pure, qui risque d'éliminer le produit ;
- éviter de prendre un bain, se baigner dans la mer, dans une piscine ou autre car l'action contraceptive peut être diminuée ;
- interrompre l'utilisation de Pharmatex en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale ;
- en cas de traitement par voie vaginale, attendre la fin de ce traitement pour utiliser Pharmatex. Un autre mode de contraception sera alors conseillé.

Cette méthode de contraception ne protège pas contre les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ni contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise). Correctement utilisé lors des relations sexuelles, le préservatif (masculin ou féminin) est le seul moyen contraceptif qui protège également des IST et du VIH/SIDA.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments utilisés par voie vaginale : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
- Savons : ce spermicide est détruit par les savons ; s'abstenir de tout lavage avec un savon, car les savons, même à l'état de traces, détruisent le principe actif.

Une étude de compatibilité entre l'ovule et le latex, réalisée avec diverses marques de préservatifs, n'a pas montré de dégradation des caractéristiques physiques des préservatifs testés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation fortuite de ce spermicide au début de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Possibilité de passage de très faibles quantités dans le lait maternel, sans conséquences néfastes connues. L'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché de Pharmatex sont présentés ci-dessous selon la classe de système d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections des organes de reproduction et du sein :
Rare : démangeaisons, sensations de brûlures ou d'irritations locales chez l'un ou les deux partenaires.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : possibilité d'allergie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif à usage local (G : système génito-urinaire).
Le chlorure de benzalkonium est à la fois un spermicide et un antiseptique.
Le principe actif provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. La destruction du spermatozoïde s'effectue en deux temps : d'abord destruction du flagelle, puis éclatement de la tête.
L'efficacité de la méthode varie selon la rigueur de l'observation des recommandations et la précision du dialogue précédant la prescription. Il n'y a pas de modification de la flore saprophyte : le bacille de Döderlein est respecté.
N'étant pas de nature hormonale, Pharmatex n'influence pas le cycle menstruel, la libido, la fertilité.
Selon des données expérimentales, le chlorure de benzalkonium possède aussi une activité antiseptique :
- *in vitro* : le produit est actif sur un certain nombre d'agents infectieux responsables de maladies sexuellement transmissibles, notamment : *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia* spp, *Herpes simplex* type 2, VIH, *Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus.* En revanche, l'activité est nulle sur *Mycoplasma* spp et faible sur *Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi* et *Treponema pallidum* ;
- *in vivo*, des éléments font état d'une possible activité dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles sans que l'on ait la preuve de cette action préventive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du chlorure de benzalkonium par la muqueuse vaginale est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932249121 (1970/97, RCP rév 26.11.15) bte de 10.
3400932055012 (1970/97, RCP rév 26.11.15) bte de 20.
Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

PHARMATEX® 18,9 mg mini-ovule

chlorure de benzalkonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Mini-ovule : Boîtes de 10 et de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p mini-ovule*
Benzalkonium chlorure (DCI)	18,9 mg

(sous forme de solution aqueuse à 50 % m/v : 37,8 mg).
Excipients : lactose monohydraté, glycérides semi-synthétiques solides (Witepsol S51).

DC INDICATIONS

Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.
L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.
Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception, et en particulier :
- lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception hormonale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;
- après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;
- lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;
- comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme, cape cervicale) ou par DIU (en particulier en cas de traitement au long cours par certains médicaments, tels que les AINS) ;
- lorsqu'une méthode contraceptive complémentaire locale est recommandée dans les situations d'oubli ou de retard de prise de la contraception orale. Dans ce cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle menstruel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie vaginale.
Utilisation systématique avant chaque rapport, quelle que soit la période du cycle.
En position allongée, placer le mini-ovule au fond du vagin 5 minutes avant tout rapport sexuel.
En cas de rapports répétés, mettre en place un autre mini-ovule.
La durée de protection est de 4 heures.
Immédiatement après les rapports, seule une toilette externe à l'eau pure est possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas d'hypersensibilité au chlorure de benzalkonium ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'il est utilisé correctement à chaque rapport sexuel, Pharmatex est efficace pour diminuer le risque de grossesse. Cependant, l'efficacité de cette méthode de contraception locale est inférieure à celle de la contraception hormonale, du dispositif intra-utérin, du diaphragme, de la cape cervicale et du préservatif.
L'efficacité contraceptive dépend essentiellement d'une utilisation correcte. En conséquence, il est important d'expliquer précisément le mode d'emploi à la patiente et de s'assurer de sa bonne compréhension.
Ce type de contraception sera évité chez toute personne ne pouvant ni la comprendre, ni l'accepter.
Si ce type de contraception est utilisé en cas d'oubli ou de retard à la prise d'une contraception orale, il est recommandé d'expliquer à nouveau à la patiente la nécessité de continuer sa contraception orale habituelle.
Il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :
- placer systématiquement un mini-ovule au fond du vagin avant les rapports sexuels, quelle que soit la période du cycle ;
- ne pas utiliser de savon pour la toilette des organes génitaux 2 heures avant et 2 heures après le rapport

sexuel, car l'eau savonneuse, même à l'état de traces, détruit le principe actif. Seule une toilette externe, à l'eau pure, est possible pour les deux partenaires ;
- attendre 2 heures au moins si l'on veut faire une irrigation vaginale à l'eau pure, qui risque d'éliminer le produit ;
- éviter de prendre un bain, se baigner dans la mer, dans une piscine ou autre car l'action contraceptive peut être diminuée ;
- interrompre l'utilisation de Pharmatex en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale ;
- en cas de traitement par voie vaginale, attendre la fin de ce traitement pour utiliser Pharmatex. Un autre mode de contraception sera alors conseillé.

Cette méthode de contraception ne protège pas contre les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ni contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise). Correctement utilisé lors des relations sexuelles, le préservatif (masculin ou féminin) est le seul moyen contraceptif qui protège également des IST et du VIH/SIDA.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments utilisés par voie vaginale : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
- Savons : ce spermicide est détruit par les savons ; s'abstenir de tout lavage avec un savon, car les savons, même à l'état de traces, détruisent le principe actif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation fortuite de ce spermicide au début de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Possibilité de passage de très faibles quantités dans le lait maternel, sans conséquences néfastes connues. L'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché de Pharmatex sont présentés ci-dessous selon la classe de système d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections des organes de reproduction et du sein :
Rare : démangeaisons, sensations de brûlures ou d'irritations locales chez l'un ou les deux partenaires.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : possibilité d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif à usage local (G : système génito-urinaire).
Le chlorure de benzalkonium est à la fois un spermicide et un antiseptique.
Le principe actif provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. La destruction du spermatozoïde s'effectue en deux temps : d'abord destruction du flagelle, puis éclatement de la tête.
L'efficacité de la méthode varie selon la rigueur de l'observation des recommandations et la précision du dialogue précédant la prescription. Il n'y a pas de modification de la flore saprophyte : le bacille de Döderlein est respecté.
N'étant pas de nature hormonale, Pharmatex n'influence pas le cycle menstruel, la libido, la fertilité.
Selon des données expérimentales, le chlorure de benzalkonium possède aussi une activité antiseptique :
- *in vitro* : le produit est actif sur un certain nombre d'agents infectieux responsables de maladies sexuellement transmissibles, notamment : *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp, *Herpes simplex* type 2, VIH, *Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus.* En revanche, l'activité est nulle sur *Mycoplasma* spp et faible sur *Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi* et *Treponema pallidum* ;
- *in vivo*, des éléments font état d'une possible activité dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles sans que l'on ait la preuve de cette action préventive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du chlorure de benzalkonium par la muqueuse vaginale est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933005535 (1988, RCP rév 26.11.15) bte de 10.
3400933005764 (1988, RCP rév 26.11.15) bte de 20.
Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

PHARMATEX ® 1,2 % crème vaginale

chlorure de benzalkonium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème vaginale : Tube de 72 g, avec ou sans applicateur.

COMPOSITION	*p 100 g*
Benzalkonium chlorure (DCI)	1,20 g

(sous forme de solution aqueuse à 50 % m/v : 2,40 g/100 g de crème)
Excipients : acide citrique anhydre, stéarate de macrogol 300 et 1500 et d'éthylène glycol (type Téfose 63), hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, huile essentielle de lavande, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Contraception locale : cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.
L'efficacité dépend du respect du mode d'utilisation.
Cette contraception locale s'adresse à toutes les femmes désirant une contraception et en particulier :
- lorsqu'il existe une contre-indication temporaire ou définitive à la contraception hormonale ou au dispositif intra-utérin (DIU) ;
- après un accouchement, lors de l'allaitement, au cours de la pré-ménopause ;
- lorsqu'est souhaitée une contraception épisodique ;
- comme adjuvant de la contraception locale par obturateur vaginal (diaphragme, cape cervicale) ou par DIU (en particulier en cas de traitement au long cours par certains médicaments, tels que les AINS) ;
- lorsqu'une méthode contraceptive complémentaire locale est recommandée dans les situations d'oubli ou de retard de prise de la contraception orale. Dans ce cas, associer les deux modes de contraception pendant le reste du cycle menstruel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie vaginale.
Utilisation systématique avant chaque rapport, quelle que soit la période du cycle.
En position allongée, déposer une dose de crème au fond du vagin à l'aide de l'applicateur.
En cas de rapports répétés, remettre une dose de crème à l'aide de l'applicateur.
La protection est immédiate et dure 10 heures au moins. Immédiatement après les rapports, seule une toilette externe à l'eau pure est possible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas d'hypersensibilité au chlorure de benzalkonium ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'il est utilisé correctement à chaque rapport sexuel, Pharmatex est efficace pour diminuer le risque de grossesse. Cependant, l'efficacité de cette méthode de contraception locale est inférieure à celle de la contraception hormonale, du dispositif intra-utérin, du diaphragme, de la cape cervicale et du préservatif.
L'efficacité contraceptive dépend essentiellement d'une utilisation correcte. En conséquence, il est important d'expliquer précisément le mode d'emploi à la patiente et de s'assurer de sa bonne compréhension.
Ce type de contraception sera évité chez toute personne ne pouvant ni la comprendre, ni l'accepter.
Si ce type de contraception est utilisé en cas d'oubli ou de retard à la prise d'une contraception orale, il est recommandé d'expliquer à nouveau à la patiente la nécessité de continuer sa contraception orale habituelle.
Il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :
- déposer systématiquement une dose de crème au fond du vagin avant les rapports sexuels, quelle que soit la période du cycle ;
- ne pas utiliser de savon pour la toilette des organes génitaux 2 heures avant et 2 heures après le rapport sexuel, car l'eau savonneuse, même à l'état de traces, détruit le principe actif. Seule une toilette externe, à l'eau pure est possible pour les deux partenaires ;
- attendre 2 heures au moins si l'on veut faire une irrigation vaginale à l'eau pure, qui risque d'éliminer le produit ;
- éviter de prendre un bain, se baigner dans la mer, dans une piscine ou autre car l'action contraceptive peut être diminuée ;
- interrompre l'utilisation de Pharmatex en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale ;
- en cas de traitement par voie vaginale, attendre la fin de ce traitement pour utiliser Pharmatex. Un autre mode de contraception sera alors conseillé.

Cette méthode de contraception ne protège pas contre les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ni contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise). Correctement utilisé lors des relations sexuelles, le préservatif (masculin ou féminin) est le seul moyen contraceptif qui protège également des IST et du VIH/SIDA.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Médicaments utilisés par voie vaginale : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.
- Savons : ce spermicide est détruit par les savons ; s'abstenir de tout lavage avec un savon car les savons, même à l'état de traces, détruisent le principe actif.

Une étude de compatibilité entre la crème et le latex réalisée avec diverses marques de préservatifs, n'a pas montré de dégradation des caractéristiques physiques des préservatifs testés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'utilisation fortuite de ce spermicide au début de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Possibilité de passage de très faibles quantités dans le lait maternel, sans conséquences néfastes connues. L'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché de Pharmatex sont présentés ci-dessous selon la classe de système d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections des organes de reproduction et du sein :
Rare : démangeaisons, sensations de brûlures ou d'irritations locales chez l'un ou les deux partenaires.
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : possibilité d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif à usage local (G : système génito-urinaire).
Le chlorure de benzalkonium est à la fois un spermicide et un antiseptique.
Le principe actif provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. La destruction du spermatozoïde s'effectue en deux temps : d'abord destruction du flagelle, puis éclatement de la tête.
L'efficacité de la méthode varie selon la rigueur de l'observation des recommandations et la précision du dialogue précédant la prescription. Il n'y a pas de modification de la flore saprophyte : le bacille de Döderlein est respecté.
N'étant pas de nature hormonale, Pharmatex n'influence pas le cycle menstruel, la libido, la fertilité.
Selon des données expérimentales, le chlorure de benzalkonium possède aussi une activité antiseptique :
- *in vitro* : le produit est actif sur un certain nombre d'agents infectieux responsables de maladies sexuellement transmissibles, notamment : *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia* spp, *Herpes simplex* type 2, VIH, *Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus.* En revanche, l'activité est nulle sur *Mycoplasma* spp et faible sur *Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi* et *Treponema pallidum* ;
- *in vivo*, des éléments font état d'une possible activité dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles sans que l'on ait la preuve de cette action préventive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du chlorure de benzalkonium par la muqueuse vaginale est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931297574 (1970/97, RCP rév 05.11.15) avec applicateur.
3400931297635 (1970/97, RCP rév 05.11.15) sans applicateur.
Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

PHÉNERGAN ®
comprimé et sirop

prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 25 mg (bleu) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Sirop à 0,1 % : Flacon de 150 ml, avec gobelet doseur gradué à 5 ml et 10 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Prométhazine (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 28,21 mg/cp)
Excipients : Noyau : amidon de blé, lactose monohydraté, talc, sucre glace amylacé (saccharose contenant 2 à 3 % d'amidon), silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium. *Enrobage :* acétate de polyvinyle, cire de carnauba, bleu patenté V (E 131), saccharose.

Sirop :	*p 5 ml*
Prométhazine (DCI)	5 mg

(sous forme de chlorhydrate : 5,65 mg/5 ml)
Excipients : acide citrique monohydraté, gentisate de sodium, alcool, huile essentielle d'orange douce déterpénée, huile essentielle de fleur d'oranger, caramel (E 150), eau purifiée, solution de saccharose.
Teneur en éthanol : 37 mg/5 ml ; 73 mg/10 ml.
Titre alcoolique : 0,9 % (v/v).
Teneur en saccharose : 4,2 g/5 ml ; 8,3 g/10 ml.

DC INDICATIONS

Comprimé et sirop :
Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :
- rhinite (saisonnière ou perannuelle),
- conjonctivite,
- urticaire.

Comprimé :
- Insomnies occasionnelles.
- Insomnies transitoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Comprimé :
Réservé à l'adulte.
Manifestations allergiques :
1 à 2 comprimés par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 comprimés par jour.
Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.
Le traitement doit être court.
Insomnies occasionnelles, insomnies transitoires :
1 à 2 comprimés le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.
Le traitement doit être aussi bref que possible (2 à 5 jours).
Si l'insomnie persiste au-delà de cette période, le traitement devra être réévalué.
Sirop :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 1 an.
Manifestations allergiques :
Utiliser le gobelet doseur gradué à 5 et 10 ml :
- Adulte : 2 graduations de 10 ml du gobelet doseur par prise, 4 à 5 fois par jour.
- Enfant de plus de 12 ans : 1 à 2 graduations de 10 ml du gobelet doseur par prise, 4 fois par jour, sans dépasser 5 graduations de 10 ml par jour.
- Enfant de 5 à 12 ans : 1 à 2 graduations de 5 ml du gobelet doseur par prise, 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 5 graduations de 5 ml par jour.
- Enfant de 2 à 5 ans : 1 graduation de 5 ml du gobelet doseur par prise, 3 fois par jour.
- Enfant de 1 à 2 ans : 1 graduation de 5 ml du gobelet doseur par prise, 2 fois par jour.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Comprimé :
- Enfant de moins de 15 ans.
- Patient présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

RELATIVES :
- Alcool, sultopride (cf Interactions).
- Femme qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes allergiques (détresse respiratoire, œdème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'affection virale, la conduite à tenir devra être réévaluée.

Comprimé :

- Réservé à l'adulte.
- La cause d'une insomnie doit, si possible, être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.
- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose et au saccharose.

Sirop :

- Ce médicament contient 0,9 % v/v d'éthanol, c'est-à-dire jusqu'à 73 mg d'alcool par graduation de 10 ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse pour les sujets alcooliques et doit donc être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène par les phénothiazines.

La prométhazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (cf Interactions).

Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Sirop :

Dans la mesure où les phénothiazines telles que la prométhazine ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de la mort subite du nourrisson, il est recommandé de ne pas les utiliser chez l'enfant âgé de moins de 1 an.

Ce médicament contient 4,2 g de saccharose par graduation de gobelet doseur de 5 ml et 8,3 g de saccharose par graduation de gobelet doseur de 10 ml. Il faut en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1^er^ trimestre) :

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal pour la prométhazine.
- En clinique, l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect fœtotoxique (2^e^ et 3^e^ trimestre) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique, tel que la prométhazine, ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3^e^ trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

La prométhazine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement des manifestations allergiques un soir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la prométhazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;
- incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé) ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- photosensibilisation.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

DC SURDOSAGE

Signes d'un surdosage en prométhazine : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant) ; troubles de la conscience, coma.

Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Comprimé : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie ; N : système nerveux).

Sirop : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie).

Prométhazine, antihistaminique H_1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75 à 80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale, et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, le sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.

Variations physiopathologiques : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Comprimé : A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.

Sirop : A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930822869 (1947/97 rév 12.05.98) cp.
3400932535231 (1949/97 rév 12.05.98) sirop.

Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

PHÉNERGAN® solution injectable

prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 2,5 % : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

	p ampoule
Prométhazine (DCI)	50 mg

(sous forme de chlorhydrate : 56,4 mg/amp)

Excipients : disulfite de potassium (E 224), sulfite de sodium anhydre (E 221), gentisate de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

Voie intramusculaire profonde ou perfusion intraveineuse.

1 ampoule, à renouveler en cas de besoin une fois.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Enfant de moins de 15 ans.
- En raison de la présence de prométhazine :
  - antécédents d'agranulocytose à d'autres phénothiazines ;
  - risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques ;
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle.

RELATIVES :

- Alcool, sultopride (cf Interactions).
- Femme qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> L'utilisation de ce médicament ne doit pas retarder, en cas de besoin, l'administration d'adrénaline.

Ce médicament contient des sulfites et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.

La prométhazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (cf Interactions).

Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1^er^ trimestre) :

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal pour la prométhazine.
- En clinique, l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect fœtotoxique (2^e^ et 3^e^ trimestre) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique, tel que la prométhazine, ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3^e^ trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

La prométhazine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la prométhazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;
- incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé) ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- photosensibilisation.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

DC SURDOSAGE

Signes d'un surdosage en prométhazine : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant) ; troubles de la conscience, coma.

Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (D : dermatologie).

Prométhazine, antihistaminique H_1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75 à 80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.
La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale, et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, le sulfoxide notamment, représentent environ 20 % de la dose.
Variations physiopathologiques : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930822401 (1948/97 rév 12.05.98).
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

PHÉNERGAN ® crème
prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 2 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Prométhazine (DCI)	0,6 g

Excipients : acide stéarique, mélange d'alcool cétostéarylique et de sulfate de cétostéaryle sodique (Kolliphore CS A), cholestérol, graisse de laine, trolamine, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle, coumarine, huile essentielle de lavande, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : graisse de laine (lanoline), parahydroxybenzoate de méthyle, alcool cétostéarylique.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Applications en couche mince, 2 à 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants (prométhazine, parabens, lanoline ou graisse de laine...).
- Dermatoses suintantes.
- Dermatoses infectées.
- Eczémas.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le prurit n'est qu'un symptôme. Il exige dans tous les cas la recherche et le traitement de son étiologie.
Compte tenu du potentiel allergisant des composants de ce médicament, les risques encourus doivent être pesés face au bénéfice escompté.
Compte tenu de la présence de prométhazine, il existe un risque de sensibilisation cutanée et de photosensibilisation. En cas de sensibilisation cutanée prouvée à la prométhazine contenue dans la crème, des sensibilisations croisées pourraient survenir après administration de phénothiazines par voie générale.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter l'exposition solaire et aux UVA pendant le traitement.
Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Aux doses recommandées, la prométhazine pour usage topique n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite en raison de propriétés atropiniques et sédatives de la prométhazine. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Par analogie avec la voie orale, l'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement des manifestations allergiques un soir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de sensibilisation aux différents constituants de la préparation : prométhazine, lanoline ou de graisse de laine, parabens...

DC SURDOSAGE

- Signes d'un surdosage en prométhazine : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), troubles de la conscience, coma.
- Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminique H_1, antiprurigineux (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930822630 (1950/97, RCP rév 30.09.14).
Non remb Séc soc.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

PHOSPHALUGEL ®
phosphate d'aluminium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable :
Sachets de 20 g, boîte de 26.
Flacon de 250 g (12 c à s de 20 g).

COMPOSITION	*p sach ou c à s*
Phosphate d'aluminium gel colloïdal à 20 %	12,38 g

(soit en phosphate d'aluminium : 2,476 g/sach ou c à s)
Excipients (communs) : agar-agar 800, pectine, sulfate de calcium dihydraté, sorbate de potassium, sirop de sorbitol non cristallisable à 70 %, arôme orange (alcoolats et alcoolature d'essence d'orange amère, huiles essentielles déterpénées d'orange douce et d'orange bigarade, alcool éthylique), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : sorbitol (4,3 g/sachet ; 3,5 g/c à s).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œsogastroduodénales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 2 sachets ou cuillerées à soupe, 2 à 3 fois par jour, après les repas ou au moment des douleurs.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au phosphate d'aluminium ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Phosphalugel n'est pas indiqué dans l'insuffisance rénale chronique avancée car le phosphate d'aluminium n'est pas hypophosphorémiant.
Par mesure de précaution, il convient de prendre Phosphalugel à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Les antiacides en général interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale. On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément tels que : furosémide, bumétanide, fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments (par exemple 2 heures).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Il est recommandé de limiter la dose journalière et, si possible, la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Phosphalugel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Constipation occasionnelle surtout chez les malades alités et/ou âgés. Dans ce cas, un apport hydrique est recommandé.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De fortes doses d'aluminium peuvent entraîner une constipation voire une occlusion intestinale.
Les effets d'un éventuel surdosage sont d'autant plus à craindre chez les insuffisants rénaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiacide (code ATC : A02 AB03).
Étude *in vitro* d'une dose unitaire selon la méthode Vatier :
- Capacité totale antiacide (titration à pH 1) : 38,8 mmol d'ion H^+.
- Mécanisme d'action :
  - pouvoir neutralisant (élévation du pH) : 10 % ;
  - pouvoir tampon (maintien autour d'un pH fixe) : 90 % à pH 1,6.
- Capacité théorique de protection :
  - de pH 1 à pH 2 : 15,8 mmol d'ions H^+ par dose unitaire ;
  - de pH 1 à pH 3 : 36,5 mmol d'ions H^+ par dose unitaire.
- Vitesse théorique de libération du pouvoir antiacide : 80 à 100 % à 30 minutes.

Phosphalugel est transparent aux rayons X.
Le phosphate d'aluminium est insoluble dans l'eau. Il ne capte pas les phosphates alimentaires et n'entraîne donc pas de risque de déplétion phosphorée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932197569 (1991, RCP rév 16.02.15) sachets.
3400932462629 (1991, RCP rév 16.02.15) flacon.
Prix : 3,00 € (26 sachets de 20 g).
1,60 € (flacon de 250 g).
Remb Séc soc à 15 %. Collect (sachets).

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

PHOSPHORE OLIGOSOL

Voir :
OLIGOSOL

PHOSPHOSORB ®
acétate de calcium anhydre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 660 mg (oblong avec barre de cassure* ; blanc à jaunâtre) : Flacon de 200.
* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Acétate de calcium anhydre	660 mg

(soit en calcium : 167 mg/cp)
Excipients : saccharose, gélatine (E 441), croscarmellose sodique (E 468), stéarate de magnésium (E 470b). *Pelliculage :* huile de ricin raffinée, saccharine sodique (E 954), hypromellose (E 464).
Teneur en saccharose : 68,3 mg/cp.

DC INDICATIONS

Hyperphosphatémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Phosphosorb 660 mg doit toujours être utilisé sous surveillance médicale stricte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
POSOLOGIE :
Adultes :
La dose initiale recommandée est de 2 comprimés (334 mg de calcium) trois fois par jour. La dose doit être progressivement augmentée jusqu'à ce que le taux de phosphore sérique souhaité soit atteint, à condition qu'il n'y ait pas d'hypercalcémie. Pour la plupart des patients, 3 à 4 comprimés sont nécessaires à chaque repas.
Il peut être nécessaire d'augmenter ou de diminuer la dose en fonction de l'apport alimentaire en phosphate ou de son élimination au cours de la dialyse.
Enfants et adolescents (de moins de 18 ans) :
Il n'existe pas de données suffisantes concernant les effets de l'acétate de calcium anhydre en fonction de l'âge en pédiatrie. Par conséquent, Phosphosorb 660 mg ne peut être recommandé chez ces patients.
Personnes âgées :
Une posologie normale est recommandée chez les personnes âgées.
Oubli d'une dose :
En cas de dose oubliée, la dose suivante doit être prise au moment normal (ne pas prendre de dose complémentaire pour remplacer la dose manquée).
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés ne doivent être pris qu'au moment des repas pour assurer une chélation optimale du phosphate. Les comprimés doivent, de préférence, être avalés entiers. Lorsqu'un patient a des difficultés à avaler le comprimé en raison de sa grosseur, ce dernier peut être coupé, le long de la barre de cassure, en deux moitiés qui seront avalées l'une après l'autre. Dans ce cas, les comprimés doivent être divisés en deux juste avant ingestion pour éviter qu'ils ne développent un goût d'acide acétique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypophosphatémie.
- Hypercalcémie.
- Hypersensibilité à l'acétate de calcium anhydre ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être avertis de ne pas prendre un des médicaments par voie orale mentionnés à la rubrique Interactions durant 1 à 2 heures avant et après la prise de Phosphosorb 660 mg (cf Interactions).
Le surdosage chronique de préparations à base de calcium chez des patients urémiques peut entraîner la calcification des tissus mous. Le risque d'hypercalcémie est augmenté en cas de traitement simultané à base de vitamine D.
Des quantités accrues de sels de calcium dans le tractus gastro-intestinal peuvent donner lieu à la précipitation d'acides gras et biliaires sous forme de sels de calcium. Ceci peut conduire à une constipation.
L'administration d'adrénaline chez des patients présentant des concentrations de calcium sérique élevées peut provoquer des arythmies cardiaques graves.
Les concentrations de phosphore et de calcium sériques doivent être contrôlées à intervalles réguliers. Le produit phosphocalcique ne doit pas être supérieur à 5,25 $mmol^2/l^2$, car l'incidence de calcification des tissus mous augmente au-dessus de cette valeur. Ce contrôle doit être plus fréquent après le début du traitement, par exemple chaque semaine ou toutes les 2 semaines pendant 3 mois. Par la suite, des contrôles effectués chaque mois sont suffisants, selon l'état médical du patient. Généralement la fréquence des contrôles relève de la décision du médecin traitant et dépend du profil médical du patient. Un produit phosphocalcique restant supérieur à 5,25 $mmol^2/l^2$ de manière prolongée doit inciter à un changement de traitement.
Afin d'éviter une augmentation du calcium sérique au-dessus de la normale, en cas de traitement antérieur par des suppléments calciques, la quantité de calcium administrée avec Phosphosorb 660 mg devra être prise en compte.
En cas d'hypercalcémie, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu, selon le degré d'hypercalcémie. Pour la liste des symptômes de l'hypercalcémie, voir la rubrique Effets indésirables.
Les sels de calcium devraient généralement être évités chez des patients présentant des calculs rénaux calciques, ou un antécédent de calcul rénal. Les sels de calcium doivent être administrés avec précaution aux patients présentant des maladies associées à l'hypercalcémie telles que la sarcoïdose et certains cancers.
Les patients doivent être avertis des symptômes possibles de l'hypercalcémie.
Chez les patients ayant des difficultés à contrôler leur concentration de phosphore sérique, par exemple en raison d'une hyperphosphatémie sévère (concentration sérique > 2,26 mmol/l), les chélateurs du phosphate à base d'aluminium peuvent être utilisés comme traitement de courte durée (4 semaines).
L'utilisation de chélateurs de phosphate doit être précédée d'une consultation diététique avec le patient à propos des apports alimentaires en phosphate, et peut dépendre du type de dialyse du patient.
Ce produit contient du saccharose. Pour cette raison, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou d'insuffisance en saccharase/isomaltase, ne doivent pas utiliser ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Effets d'autres médicaments sur Phosphosorb 660 mg :
Il existe un risque accru d'hypercalcémie en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) ou de préparations à base de vitamine D. Si ces médicaments sont prescrits simultanément, un suivi complémentaire, par exemple chaque semaine, du taux de calcium sérique peut s'avérer nécessaire en plus du suivi aux fréquences préconisées à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
L'utilisation conjointe d'œstrogènes (estradiol) ou de préparations à base de vitamine A avec des sels de calcium peut augmenter l'absorption de calcium.
Effets de Phosphosorb 660 mg sur d'autres médicaments :
Étant donné que la vitesse ou le degré d'absorption d'autres produits administrés par voie orale peut varier lors d'une utilisation concomitante avec Phosphosorb 660 mg, les patients doivent être avertis de ne pas prendre par voie orale les médicaments mentionnés dans cette rubrique durant 1 à 2 heures avant et après avoir pris Phosphosorb 660 mg.
Les sels de calcium peuvent former des complexes avec des citrates, des phosphates, des carbonates/bicarbonates, des oxalates, des tartrates, des phytates ou des sulfates. Tout comme d'autres cations multivalents, les sels de calcium peuvent influencer l'absorption de nombreux principes actifs anioniques en formant des sels peu solubles. Ainsi, l'utilisation conjointe de médicaments contenant du calcium avec des tétracyclines, des biphosphonates, des fluorures, certaines fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine), certaines céphalosporines (cefpodoxime, céfuroxime), du kétoconazole, des préparations à base d'estramustine ou des anticholinergiques peut réduire l'absorption intestinale

de ces substances. Par ailleurs, l'absorption intestinale du zinc et du fer peut être réduite.

Des quantités accrues de sels de calcium dans le tractus gastro-intestinal peuvent réduire l'absorption d'acides urso- et chénodésoxycholiques administrés à des fins thérapeutiques, suite à une précipitation sous forme de sels de calcium par un processus de saponification.

Le calcium augmente l'effet des glucosides digitaliques (digoxine), qui peut aboutir à une intoxication digitalique incluant un risque d'arythmie cardiaque. Chez les patients sous digitaline, Phosphosorb 660 mg doit être administré avec précaution ; par exemple, un contrôle de l'ECG est nécessaire.

Le calcium peut réduire les effets pharmacologiques du vérapamil et probablement d'autres bloqueurs des canaux calciques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Pour l'acétate de calcium anhydre, aucune donnée clinique sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte n'est disponible. Aucune étude préclinique au regard des effets délétères de Phosphosorb 660 mg sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement et/ou le développement postnatal, n'a été réalisée. Phosphosorb 660 mg ne doit être prescrit qu'avec précaution chez la femme enceinte. Pendant la grossesse, les taux de calcium sérique doivent être rigoureusement contrôlés à intervalles réguliers.

Il n'existe aucune donnée sur la diffusion de l'acétate de calcium anhydre dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pour les femmes devant suivre un traitement au Phosphosorb 660 mg.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Phosphosorb 660 mg n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence comme suit :

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : légère hypercalcémie. Une légère hypercalcémie (Ca > 2,6 mmol/l) peut survenir chez environ 1 % des patients. Elle peut être asymptomatique ou s'accompagner de constipation, d'anorexie, de nausées et de vomissements.
- Peu fréquent : hypercalcémie plus sévère. Une hypercalcémie plus sévère (Ca > 3,0 mmol/l) peut survenir chez environ 0,1 % des patients et peut être associée à des troubles du rythme cardiaque, un état de confusion, de léthargie, de délire, de stupeur et de coma dans des cas très graves. Il est recommandé aux patients de consulter leur médecin traitant s'ils ressentent l'un de ces symptômes.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements, sensation de satiété, éructation, constipation, diarrhées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut conduire à une hypercalcémie. Le surdosage chronique chez des patients urémiques peut conduire à la calcification des tissus mous.

Traitement d'urgence, antidotes :

En cas d'hypercalcémie (concentration de calcium sérique > 2,5 mmol/l), il faut réduire le calcium du dialysat (à 1,25 mmol/l) et/ou la posologie de Phosphosorb 660 mg. Si la concentration de calcium sérique est supérieure à 2,75 mmol/l, l'administration de Phosphosorb 660 mg doit être temporairement interrompue et, le cas échéant, un chélateur du phosphate dépourvu de calcium doit être administré. Une crise d'hypercalcémie (concentration de calcium sérique > 3,5 mmol/l) exige un traitement avec un dialysat sans calcium.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : suppléments minéraux, acétate de calcium anhydre (code ATC : A12AA12).

Phosphosorb 660 mg contient de l'acétate de calcium anhydre et est principalement destiné aux patients en insuffisance rénale chronique. Ces derniers ne peuvent éliminer le phosphate par les reins de manière normale, ce qui conduit à une hyperphosphatémie. Lorsque le régime ou l'élimination des phosphates est insuffisant(e), il faut utiliser des chélateurs du phosphate pour réduire l'absorption de phosphate dans le tractus gastro-intestinal. L'acétate de calcium anhydre, pris pendant les repas, forme, avec le phosphate contenu dans l'alimentation, du phosphate de calcium peu soluble qui est éliminé dans les selles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Bien que ce produit soit destiné à une action locale pour lier le phosphate dans les voies intestinales, la quantité de calcium impliquée dans ce processus est variable et tout calcium libre peut être absorbé dans le tractus gastro-intestinal par transport actif et diffusion passive. Le calcium est activement absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum proximal et, dans une moindre mesure, au niveau du segment plus distal de l'intestin grêle. Après l'administration par voie orale d'acétate de calcium anhydre, environ 40 % du calcium est absorbé lorsque le patient est à jeun et environ 30 % lorsqu'il ne l'est pas. L'absorption de calcium diminue chez des patients en insuffisance rénale chronique, dans le cas de certaines maladies et lorsque le calcium se lie au phosphate. Tout calcium lié ne peut être absorbé.

Distribution :

Les os contiennent 99 % du total de calcium présent dans le corps ; le 1 % restant est réparti de manière égale entre les liquides intra- et extracellulaires. Sur la totalité de la concentration de calcium sérique, 50 % correspond à la forme ionisée, 5 % à des formes complexées avec des phosphates, des citrates ou avec d'autres anions. Environ 45 % du calcium sérique est lié à des protéines plasmatiques.

Métabolisme :

L'anion de l'acétate de calcium anhydre (ion acétate) est un métabolite du glucose. Lié au groupe sulfhydrile du coenzyme A, il peut être catabolisé dans le cycle du citrate et aussi dans plusieurs autres voies métaboliques. L'acétate absorbé est rapidement métabolisé en bicarbonate.

Excrétion :

Dans des conditions physiologiques, environ 90 % de l'apport quotidien en calcium est excrété dans les selles et environ 10 % du calcium ingéré est éliminé dans les urines. L'élimination du calcium par voie urinaire diminue au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques avec l'acétate de calcium anhydre sont très limitées et ne révèlent aucun risque particulier complémentaire à ceux déjà mentionnés sous d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit. Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, n'ayant ainsi que peu de signification clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400938146608 (2007, RCP rév 22.07.13).

Prix : 26,49 € (200 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg vdH, Allemagne.

CSP

76-78, avenue du Midi. CS 30077

63808 Cournon d'Auvergne cdx

Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15

Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

PHOTOBARR voie parentérale

porfimère

n'est plus commercialisé

à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

PHOTOFRIN voie parentérale

porfimère sodique

n'est plus commercialisé

à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

PHYSIOGINE ® comprimé

estriol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 1 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Estriol	1 mg

Excipients : amylopectine, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, lactose.

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Correction des symptômes liés à la carence estrogénique lors des insuffisances ovariennes primitives ou secondaires naturelles ou artificielles, dans le cadre d'un traitement de courte durée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les comprimés de Physiogine doivent être pris oralement, de préférence avec un liquide.

Il est important que la totalité de la dose journalière soit prise en une seule fois au même moment dans la journée. Ce médicament ne doit pas être pris au cours d'un repas riche en graisses.

La posologie doit être ajustée selon les besoins de chaque patiente : 0,5 mg à 1 mg (soit ½ à 1 comprimé). La dose peut être augmentée à 1,5 mg par jour en cas de besoin.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Tumeurs malignes du sein et de l'utérus (endomètre).
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Accidents ou antécédents thromboemboliques veineux documentés.
- Accident thromboembolique artériel en évolution.
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Grossesse.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- Cardiopathies emboligènes.
- Occlusion veineuse rétinienne.
- Tumeurs bénignes du sein.
- Dystrophies utérines (hyperplasie, polypes sous-muqueux, fibrome).
- Endométriose.
- Tumeurs hypophysaires à prolactine.
- Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse.
- Lupus, syndrome des antiphospholipides et vascularites évolutives.
- En association à : rifampicine, barbituriques, griséofulvine, anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone...).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Le risque de maladie thromboembolique est actuellement principalement attribué aux œtrogènes de synthèse, à l'âge et au tabac. Peu de travaux ont été consacrés aux effets des œtrogènes naturels dans ce domaine.
  Cependant, par mesure de prudence, la survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement : céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle.
- Les risques de cancer de l'endomètre augmentent lors d'administrations isolées et prolongées d'œtrogènes ; il est donc recommandé d'y associer un progestatif même si ceci n'est pas impératif dans le cas de l'estriol.
- Avant d'instaurer le traitement, s'assurer de l'absence de maladie œstrogénodépendante.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Un examen médical est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement ; les contrôles porteront essentiellement sur : poids, tension artérielle, seins, appareil génital.
- Une surveillance doit être exercée chez les patientes présentant : hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, diabète, accidents vasculaires cérébraux, antécédents familiaux de cancer du sein, otospongiose, porphyrie.
- L'absence d'hémorragie de privation en cours de traitement traduit en général une absence de développement de l'endomètre et ne constitue pas un effet gênant. En revanche, tout saignement anormal en cours de traitement doit faire rechercher une anomalie utérine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

La prise simultanée de rifampicine, barbituriques, griséofulvine, anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone...) risque de compromettre, par induction enzymatique et accélération de la dégradation hépatique, l'efficacité du traitement par voie orale.

A prendre en compte :

- Ciclosporine : augmentation possible des taux circulants de ciclosporine, de la créatininémie et des transaminases. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter à ce jour un risque malformatif des estrogènes seuls ou en association en début de grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- La plupart des incidents sévères suivants ont essentiellement été observés, bien que rarement, avec les estrogènes de synthèse. Cependant, même si l'estriol est un estrogène naturel, par mesure de prudence, interrompre le traitement si l'un des phénomènes suivants apparaissait :
  - accidents cardiovasculaires et thromboemboliques,
  - ictères cholestatiques,
  - tumeurs du sein, tumeurs utérines,
  - céphalées importantes et inhabituelles, migraines, vertiges, altération brutale de la vision,
  - exacerbation d'une comitialité,
  - adénome hépatique : il peut donner lieu à des accidents hémorragiques intra-abdominaux,
  - galactorrhée : son apparition doit faire rechercher l'existence d'un adénome hypophysaire.
- Lithiase biliaire : augmentation éventuelle du risque.
- Incidents plus fréquents mais mineurs n'empêchant pas habituellement la poursuite du traitement après adaptation des doses et de la séquence :
  - saignements intermenstruels devant faire rechercher une pathologie sous-jacente,
  - signes d'hyperestrogénie : tension mammaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La toxicité aiguë de l'estriol est faible : nausées, vomissements et éventuellement hémorragies génitales après l'arrêt du traitement.

Il n'y pas d'antidote spécifique connu : un traitement symptomatique sera institué si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogène naturel. Traitement hormonal substitutif des carences estrogéniques (code ATC : G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Physiogine contient de l'estriol, hormone naturelle féminine. Par rapport aux autres estrogènes, l'estriol est un estrogène d'action courte. Ceci est dû, d'une part, à une courte rétention de l'hormone au niveau du noyau des cellules des organes cibles et, d'autre part, à son peu d'affinité pour les protéines plasmatiques et à son métabolisme rapide.

En conséquence, Physiogine est capable d'induire des effets estrogéniques sans provoquer de prolifération de l'endomètre à condition d'être administré en une seule prise journalière.

Administrés *per os*, les estrogènes naturels (ou conjugués) peuvent présenter des risques métaboliques et thromboemboliques :

Modification de la synthèse lors du premier passage hépatique de protéines synthétisées par le foie : une augmentation des triglycérides, des VLDL, ainsi qu'une augmentation de l'angiotensinogène peuvent être observées. Dans certaines études, une diminution de l'antithrombine III est notée. Par contre, l'augmentation du HDL et la diminution du LDL pourraient être considérées comme favorables.

Cependant, de tels effets sont essentiellement le fait des estrogènes synthétiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'estriol est éliminé sous forme glycuroconjuguée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933826345 (1995, RCP rév 01.09.16).

Mis sur le marché en 1996.

Prix : 4,31 € (30 comprimés à 1 mg).

Remb Séc soc à 30 % dans la correction des symptômes génito-urinaires liés aux carences estrogéniques lors des insuffisances ovariennes primitives ou secondaires, naturelles ou artificielles, dans le cadre d'un traitement de courte durée et à la posologie de l'autorisation de mise sur le marché.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

H.A.C. Pharma

Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen

Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75

E-mail : medical@hacpharma.com

Site web : www.hacpharma.com

PHYSIOGINE ® crème vaginale et ovule

estriol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème vaginale à 0,1 % : Tube de 15 g, avec applicateur muni d'une bague.

Ovule à 0,5 mg : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Crème vaginale :	*p tube*
Estriol	15 mg

Excipients : eutanol G, palmitate de cétyle, glycérol, alcool cétylique, alcool stéarylique, polysorbate 60, acide lactique, stéarate de sorbitan, chlorhydrate de chlorhexidine, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : alcool cétylique, alcool stéarylique.

Ovule :	*p ovule*
Estriol	0,5 mg

Excipient : mélange de monoglycérides, diglycérides et triglycérides d'acides gras saturés (Witepsol S-58).

DC **INDICATIONS**

Affections vulvovaginales dues au déficit estrogénique de la postménopause naturelle ou chirurgicale :
- Atrophie vaginale.
- Prurit vulvaire.
- Dyspareunie.
- Ulcérations.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Crème vaginale :

Posologie usuelle :

Un applicateur marqué d'un trait rouge permet l'application de 0,5 g de crème (soit 0,5 mg d'estriol). Cet applicateur doit être lavé à l'eau après chaque application.

Une application de crème jusqu'à régression des symptômes, en moyenne au bout de trois semaines, suivie d'un traitement d'entretien d'une application de crème deux jours par semaine.

Ovule :

Posologie usuelle :

Un ovule par jour jusqu'à régression des symptômes, en moyenne au bout de trois semaines, suivi d'un traitement d'entretien d'un ovule deux jours par semaine.

Toutes formes :

La posologie doit être adaptée selon l'amélioration obtenue.

Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

MODE D'ADMINISTRATION :

Crème vaginale :

La crème doit être appliquée le soir au coucher dans le vagin.

Ovule :

L'ovule doit être appliqué le soir au coucher dans le vagin.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Grossesse et allaitement.
- Maladies thromboemboliques.
- Tumeurs estrogénodépendantes connues ou suspectées.
- Métrorragie d'origine non diagnostiquée.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Une tension mammaire persistante ou la production excessive de glaire cervicale sont les signes d'une posologie trop élevée.
- Durant un traitement prolongé par les estrogènes, des examens médicaux périodiques sont recommandés.
- Les patientes présentant les troubles suivants doivent être surveillées : antécédents de troubles thromboemboliques ; insuffisance cardiaque latente ou manifeste ; rétention d'eau due à un dysfonctionnement rénal ; hypertension ; épilepsie ou migraine (ou leurs antécédents) ; affections hépatiques sévères ; endométriose ; mastopathie fibrokystique ; porphyrie ; hyperlipoprotéinémie ; diabète sucré ; antécédents de prurit, d'herpès de la grossesse ou de détérioration d'otosclérose lors d'une grossesse ou de prise antérieure d'estrogène.

Crème vaginale :

Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique, et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aux doses recommandées, l'estriol pour usage local n'est pas susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical.

Déconseillées :
- Spermicides : il est probable que les traitements vaginaux locaux puissent inactiver une contraception locale avec un spermicide.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter à ce jour un risque malformatif des estrogènes seuls ou en association, en début de grossesse. En cas de prise accidentelle au cours d'une grossesse, interrompre le traitement sans autre mesure.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Physiogine n'est pas connu pour avoir des effets sur la concentration ni sur la vigilance.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Comme tous les produits destinés à être appliqués sur les muqueuses, Physiogine crème vaginale à 0,1 % ou ovule à 0,5 mg peut, dans de rares cas, entraîner une irritation ou un prurit en début de traitement.

Une mastodynie peut éventuellement apparaître de façon transitoire en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

La toxicité aiguë de l'estriol chez l'animal est très faible. La survenue de symptômes toxiques n'est donc pas attendue, même si plusieurs comprimés ont été pris simultanément. Dans le cas d'un surdosage aigu, des nausées, vomissements et saignements génitaux chez la femme peuvent survenir. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si nécessaire, un traitement symptomatique peut être administré.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Estrogène naturel.

C'est un estrogène d'action courte et d'élimination rapide qui n'a pas d'action sur l'endomètre à la posologie préconisée.

L'estriol, en application locale, soulage les symptômes et affections dus au déficit estrogénique de la postménopause.

Il induit la normalisation de l'épithélium vaginal et ainsi restaure le pH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation est, de ce fait, augmentée.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'estriol administré localement sous forme de Physiogine est très bien absorbé, comme en témoigne l'élévation rapide des taux sériques d'estriol.

La concentration plasmatique est maximale 1 à 2 heures après l'application puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures.

L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale après 24 heures.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

Crème vaginale : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Ne pas congeler.

Ovule : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932969173 (1987, RCP rév 29.12.15) crème vaginale.
3400932969005 (1987, RCP rév 16.11.11) ovule.

Mis sur le marché en 1992.

Prix : 4,05 € (tube de crème vaginale + applicateur).
2,91 € (15 ovules).

Crème vaginale : Remb Séc soc à 30 %.

Ovule : Remb Séc soc à 15 %.

Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

PHYSIOMYCINE voie orale

métacycline chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques
• Infectiologie, Parasitologie / Cyclines

PHYSIOTENS®

moxonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,2 mg (rose pâle) *et à 0,4 mg* (rouge terne) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Moxonidine (DCI) .... 0,2 mg
ou 0,4 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose, povidone, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, éthylcellulose, macrogol 6000, talc, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

DC **INDICATIONS**

Hypertension artérielle.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 0,2 mg par jour le matin.

En cas de résultat insuffisant après 4 semaines de traitement, la posologie peut être portée à 0,4 mg, en une ou deux prises par jour, au début des repas.

Il est recommandé de ne pas dépasser 0,4 mg par prise et 0,6 mg par jour (en deux prises par jour).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire comprise entre 30 et 60 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire comprise entre 15 et 30 ml/min), la posologie initiale est de 0,2 mg par jour. Si nécessaire et si elle est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée à 0,4 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et à 0,3 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients hémodialysés, la dose journalière est de 0,2 mg. Si nécessaire, et si elle est bien tolérée, la posologie peut être augmentée à 0,4 mg par jour.

Physiotens peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Dysfonction sinusale.
- Bradycardie (fréquence cardiaque au repos < 50 battements/minutes).
- Bloc auriculoventriculaire du 2e et 3e degré.
- Insuffisance cardiaque.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Lors de la surveillance après la mise sur le marché, des cas de blocs auriculoventriculaires de différents degrés ont été rapportés chez des patients traités par la moxonidine. D'après ces cas, le rôle causal de la moxonidine dans le retard de la conduction auriculoventriculaire ne peut pas être complètement exclu. Par conséquent, il est recommandé de traiter avec prudence les patients prédisposés au développement d'un bloc auriculoventriculaire.

Une attention particulière devra être exercée lors de l'utilisation de la moxonidine chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du 1er degré, afin d'éviter une bradycardie. La moxonidine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire de degré plus élevé (cf Contre-indications).

En l'absence d'expérience clinique documentée, la moxonidine n'est pas recommandée en cas de dépression.

La moxonidine devra être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance coronarienne sévère ou un angor instable en raison de l'expérience limitée dans cette population.

La moxonidine étant principalement éliminée par le rein, une attention particulière est recommandée lors de l'administration chez des patients présentant une insuffisance rénale. Chez ces patients, une adaptation posologique est recommandée, notamment en début de traitement. La posologie initiale journalière est de 0,2 mg. Si nécessaire, et si elle est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée à 0,4 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire comprise entre 30 et 60 ml/min) et à 0,3 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/min).

S'il est nécessaire d'interrompre un traitement associant un bêtabloquant et la moxonidine, il faut d'abord arrêter progressivement le traitement bêtabloquant, puis la moxonidine quelques jours après.

A ce jour, aucun effet rebond n'a été observé sur la pression artérielle après arrêt du traitement par la moxonidine. Cependant, il ne faut pas interrompre brutalement le traitement, mais diminuer progressivement la posologie sur une période de 2 semaines.

Les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets cardiovasculaires des médicaments antihypertenseurs. Par conséquent, le traitement devra débuter avec la dose la plus faible et l'augmentation de la dose devra être réalisée avec précaution pour prévenir l'apparition de conséquences graves provoquées par ces réactions.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaires rares).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Bêtabloquant dans l'insuffisance cardiaque : diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêtabloquant et vasodilatateur.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Baclofène : majoration du risque hypotenseur ; surveillance de la pression artérielle et adaptation de la posologie si nécessaire.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

A prendre en compte :
- Amifostine : majoration du risque hypotenseur, notamment orthostatique.
- AINS : par extrapolation à partir de l'indométacine ; réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices et rétention hydrosodée.
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque hypotenseur, notamment orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Autres médicaments sédatifs (les dérivés morphiniques [analgésiques, antitussifs et traitements de substitution], les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines [par exemple le méprobamate], les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs [amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine], les antihistaminiques H_1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène et la thalidomide) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

L'administration concomitante d'autres produits antihypertenseurs renforce l'effet antihypertenseur de la moxonidine.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent réduire l'efficacité des antihypertenseurs centraux. Par conséquent, l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques avec la moxonidine n'est pas recommandée.

La moxonidine augmente modérément les performances altérées des fonctions cognitives chez les patients recevant du lorazépam.

La moxonidine est excrétée par excrétion tubulaire. Une interaction avec d'autres agents qui sont éliminés par excrétion tubulaire ne peut pas être exclue.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de la moxonidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets embryotoxiques (cf Sécurité préclinique). La moxonidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si cela s'avère nécessaire.

ALLAITEMENT :

La moxonidine passe dans le lait maternel. Par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les femmes qui allaitent.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La survenue d'une somnolence et de sensations vertigineuses a été rapportée. Il faut garder cela à l'esprit lors de l'exécution de ces tâches. Il convient également d'attirer l'attention des conducteurs en cas de dépassement des doses thérapeutiques ou d'association à des médications susceptibles de diminuer la vigilance.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors de la prise de moxonidine sont :
- sécheresse buccale ;
- sensations vertigineuses ;
- somnolence ;
- asthénie.

Ces effets diminuent le plus souvent après les premières semaines de traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo incluant 886 patients ayant pris la moxonidine :

Très fréquent : > 1/10 ; fréquent : > 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : > 1/1000, < 1/100.

Système organe/classe (MedDRA) Fréquence	Effet indésirable
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Bradycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections du système nerveux central :	
Fréquent	Céphalées*, sensations vertigineuses/vertiges, somnolence
Peu fréquent	Syncope*
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Hypotension* (incluant hypotension orthostatique)
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent	Diarrhée, nausées/vomissements/dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Asthénie
Peu fréquent	Œdèmes
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquent	Douleur dorsale
Peu fréquent	Douleur du cou
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Nervosité

* La fréquence de ces effets n'était pas augmentée par rapport au placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Parmi les quelques cas de surdosage rapportés, une dose de 19,6 mg a été ingérée en une fois sans effet indésirable grave. Les effets rapportés incluaient : céphalées, sédation, somnolence, hypotension, sensations vertigineuses, asthénie, bradycardie, sécheresse buccale, vomissements, fatigue et douleurs abdominales hautes. En cas de surdosage important, il est recommandé de surveiller notamment avec attention les troubles de la conscience et la dépression respiratoire.

De plus, sur la base des données observées dans quelques études chez l'animal à doses élevées, une hypertension transitoire, une tachycardie et une hyperglycémie peuvent également survenir.

Traitement :

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu. En cas d'hypotension, une perfusion de solution de remplissage et l'administration de dopamine peut être envisagée. La bradycardie peut être traitée par l'atropine.

Les effets d'une hypertension paradoxale lors d'un surdosage par la moxonidine peuvent être diminués ou éliminés par l'administration d'antagonistes des récepteurs α.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseur d'action centrale (code ATC : C02AC05).

Mécanisme de l'action pharmacologique :

Dans différents modèles animaux, la moxonidine s'est montrée comme un antihypertenseur d'action centrale de structure et de propriétés voisines de celles de la clonidine.

La moxonidine est un agoniste sélectif d'une sous-classe de récepteurs imidazoliniques : les récepteurs imidazoliniques de type I_1, qui sont concentrés principalement dans la partie rostrale de la moelle ventrolatérale, zone impliquée dans le contrôle du système nerveux sympathique périphérique. Le mécanisme d'action repose sur la forte affinité de la moxonidine pour les récepteurs imidazoliniques I_1, ce qui se traduit par une baisse du tonus sympathique (démontrée aux niveaux cardiaque, splanchnique et rénal) entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et, par voie de conséquence, de la pression artérielle.

La moxonidine, en revanche, se distingue des autres antihypertenseurs centraux par une affinité moindre pour les récepteurs alpha-2-adrénergiques centraux qui sont considérés comme responsables d'effets indésirables comme la sécheresse buccale et surtout la somnolence ; on serait donc en droit d'espérer une moindre incidence de ce type d'effets avec la moxonidine aux doses usuelles.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Chez l'homme, la moxonidine a entraîné une réduction significative des résistances vasculaires périphériques et par conséquent de la pression artérielle.

Après six mois de traitement par la moxonidine, au cours d'un essai thérapeutique, il a été observé une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Par rapport à la clonidine, la moxonidine est considérée comme 10 fois plus active au niveau central et 10 fois moins active au niveau périphérique, ainsi l'arrêt du traitement ne devrait pas s'accompagner d'un rebond de l'hypertension artérielle étant donné la moindre affinité aux récepteurs alpha-2-adrénergiques.

Action hémodynamique :

Les études réalisées n'ont pas mis en évidence de répercussion sur la fréquence cardiaque, sur l'inotropisme et sur la conduction.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez l'homme, 90 % environ d'une dose orale de moxonidine sont absorbés. La moxonidine ne subit pas d'effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité est de 88 %. Il n'y a pas d'influence de la prise d'aliments.

Les taux plasmatiques maximum sont atteints 30 à 180 min après la prise.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 7 % seulement (volume de distribution : Vd = 1,8 $\pm$ 0,4 l/kg).

Biotransformation :

La moxonidine est métabolisée à 10-20 %, principalement en 4,5-déshydromoxonidine et en dérivé aminométhanamidine par ouverture du cycle imidazole (l'effet antihypertenseur de la 4,5-déshydromoxonidine représente chez l'animal 1/10^e de celui de la moxonidine, celui du dérivé de l'aminométhanamidine, moins de 1/100^e).

Élimination :

La moxonidine et ses métabolites sont éliminés en quasi-totalité par voie rénale. Plus de 90 % de la dose sont éliminés par les reins dans les premières 24 heures suivant l'administration, alors que 1 % seulement est éliminé par les fèces. L'excrétion rénale totale de la moxonidine sous forme inchangée est d'environ 50 à 75 %.

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est de 2,2-2,3 heures, la demi-vie d'élimination rénale est de 2,6-2,8 heures.

En cas d'insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire = 30-60 ml/min), l'aire sous la courbe augmente de 85 % et la clairance diminue à 52 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme sur la base d'études standards portant sur la sécurité d'emploi et la toxicité pharmacologiques, toxicité à doses répétées, de génotoxicité, potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction. Les études chez l'animal ont montré des effets embryotoxiques à des doses toxiques pour la mère. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni de potentiel tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés chez le rat à des doses supérieures ou égales à 9 mg/kg/jour et chez le lapin à des doses supérieures à 0,7 mg/kg/jour. Dans une étude de péri- et post-natalité chez le rat, une influence sur le développement et la vitalité a été notée à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé à 0,2 mg : 2 ans. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation du comprimé à 0,4 mg : 3 ans. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933778286 (1994, RCP rév 01.03.16) 0,2 mg x 30.
3400937148528 (2005, RCP rév 01.03.16) 0,2 mg x 90.
3400933778927 (1994, RCP rév 01.03.16) 0,4 mg x 30.
3400937148696 (2005, RCP rév 01.03.16) 0,4 mg x 90.

Prix : 8,56 € (30 comprimés à 0,2 mg).
24,21 € (90 comprimés à 0,2 mg).
7,68 € (30 comprimés à 0,4 mg).
21,73 € (90 comprimés à 0,4 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,11 € (30 cp 0,2 mg), 11,45 € (90 cp 0,2 mg), 7,68 € (30 cp 0,4 mg), 21,73 € (90 cp 0,4 mg). Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

PHYTOTUX ®

baume de tolu, ipécacuanha

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Baume de tolu, extrait concentré au 1/10^e pour sirop	5,72 g
Ipécacuanha composé, extrait concentré au 1/10^e pour sirop	5,25 g

Excipients : sorbitol liquide, eau purifiée, solution de saccharose, éthanol à 96 %, eau aromatisée de fleur d'oranger, sorbate de potassium, hydroxyéthylcellulose, acide citrique monohydraté.

Titre alcoolique volumique : 2 % (v/v).
Teneur en éthanol : 0,09 g/c à c (5 ml) ; 0,27 g/c à s (15 ml)

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
- Adultes : 1 à 4 cuillères à soupe par jour.
- Enfants :
  - de 20 à 30 kg (soit environ de 6 à 10 ans) : 2 à 3 cuillères à café par jour ;
  - de 30 à 50 kg (10 à 15 ans) : 3 à 4 cuillères à café par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison de la teneur en alcool.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Attention : ce médicament contient de l'alcool.
> Le titre alcoolique de ce médicament est de 2 %, soit 0,09 g d'alcool par cuillère à café et 0,27 g d'alcool par cuillère à soupe.

En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque d'allergie à l'un des composants.

PP PHARMACODYNAMIE

Phytothérapie à visée antitussive (R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932765010 (1997, RCP rév 03.08.12).
Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

PIASCLÉDINE ® 300

insaponifiables d'avocat et de soja

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 300 mg (orange et beige-gris) : Étuis de 15 et de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Insaponifiable d'huile d'avocat*	100 mg
Insaponifiable d'huile de soja*	200 mg

* Soit : 300 mg d'extrait total d'insaponifiables avocat-soja/gél.

Excipients : silice colloïdale anhydre, butylhydroxytoluène. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, polysorbate 80, dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune. *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS

En rhumatologie :
Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.
En stomatologie :
Traitement d'appoint des parodontopathies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
1 gélule par jour, au milieu d'un repas.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
La gélule est à avaler telle quelle, avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (cf Sécurité préclinique).
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de Piasclédine 300 mg, lorsque ce médicament est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
En l'absence de données concernant l'excrétion de Piasclédine 300 mg ou de ses métabolites dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
Les données chez l'animal ont mis en évidence, à forte dose, des pertes pré-implantatoires et post-implantatoires précoces (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rares régurgitations à odeur lipidique qui peuvent être évitées en prenant la gélule au milieu du repas.
- Rares réactions d'hypersensibilité.
- Exceptionnelles atteintes hépatiques avec élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine et de la gamma GT.
- Affections gastro-intestinales : diarrhées et épigastralgies (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Arthrose : classe pharmacothérapeutique : autres agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AX26).
Parodontopathies (A : appareil digestif et métabolisme). A visée trophique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les propriétés toxicologiques générales de Piasclédine ont été étudiées dans différentes espèces animales, comportant rongeurs, lapins et chiens.
Les études de toxicité à dose unique et à dose répétée (jusqu'à 6 mois) ont montré une très faible toxicité de Piasclédine, aucune DL_{50} n'ayant pu être calculée en raison de l'absence de mortalité pour des doses jusqu'à 8000 mg/kg.
Dans les études de toxicité à dose répétée (6 mois) chez le rat et le chien, la tolérance générale de Piasclédine a été satisfaisante ; cependant, le foie et la thyroïde ont été considérés comme des organes-cible.
Foie :
Dans des traitements à long terme (6 mois) chez le chien avec des doses de 30, 125 et 500 mg/kg/jour, des troubles hépatiques mineurs ont été observés à la dose la plus faible, tandis que des lésions anatomiques et des anomalies microscopiques ont été décelées à la dose la plus forte. Des résultats similaires ont été observés chez le rat, mais de moindre ampleur et uniquement à la dose élevée de 750 mg/kg/jour.
Piasclédine 300 mg n'est pas un inducteur enzymatique chez le rat.
Thyroïde :
Lors d'une étude de toxicité chez le rat (28 jours), à l'autopsie, le poids de la thyroïde était supérieur chez les animaux traités à la dose élevée de 750 mg/kg/jour par comparaison aux animaux contrôles.
L'histopathologie a révélé des anomalies mineures (hypertrophie des cellules épithéliales) chez le mâle.
Dans une étude à dose répétée de 26 semaines chez le rat, Piasclédine 300 mg a induit une hypertrophie folliculaire thyroïdienne réversible à la dose élevée de 750 mg/kg/jour.

Toxicologie de la reproduction :
Une étude de fertilité chez le rat a démontré que Piasclédine 300 mg à forte dose (750 mg/kg/jour) pourrait diminuer très légèrement l'implantation utérine et la survie précoce des embryons. Aucun effet n'a été rapporté chez le rat mâle.
Piasclédine 300 mg ne présente aucune activité tératogène ou embryotoxique aux doses utilisées habituellement en clinique. Cependant, à des doses élevées, des modifications squelettiques minimes ont été observées chez le rat (traité à 750 mg/kg/jour) ainsi que des modifications de la paroi abdominale chez le lapin (traité à 500 mg/kg/jour). A ces doses maternotoxiques, le nombre de pertes post-implantatoires est augmenté dans ces espèces.
Aucun effet n'a été mis en évidence au plan de la toxicité péri- et post-natale.
Les études réalisées avec Piasclédine n'ont montré aucun effet génotoxique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932149544 (1977/92, RCP rév 23.05.17) 15 gél.
3400935941350 (2002, RCP rév 23.05.17) 30 gél.
Non remb Séc soc.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PICATO ®

mébutate d'ingénol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 150 µg/g (transparent, incolore) : Tubes, boîte de 3.
Gel à 500 µg/g (transparent, incolore) : Tubes, boîte de 2.

COMPOSITION

Gel à 150 µg/g :	*p tube*
Mébutate d'ingénol (DCI)	70 µg
Gel à 500 µg/g :	*p tube*
Mébutate d'ingénol (DCI)	235 µg

Excipients (communs) : alcool isopropylique, hydroxyéthylcellulose, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, alcool benzylique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Picato est indiqué dans le traitement cutané des kératoses actiniques non hyperkératosiques, non hypertrophiques chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu chez les adultes (Picato 150 µg/g) :
Un tube de gel Picato 150 µg/g (contenant 70 µg de mébutate d'ingénol) doit être appliqué une fois par jour sur la zone atteinte pendant 3 jours consécutifs.

Kératoses actiniques du tronc et des extrémités chez les adultes (Picato 500 µg/g) :
Un tube de gel Picato 500 µg/g (contenant 235 µg de mébutate d'ingénol) doit être appliqué une fois par jour sur la zone atteinte pendant 2 jours consécutifs.

Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Picato dans la population pédiatrique.

Population âgée :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :
Le contenu d'un tube couvre une zone à traiter de 25 cm^2 (par exemple 5 cm x 5 cm). Le contenu du tube doit être appliqué sur une zone à traiter de 25 cm^2. Le tube est à usage unique et doit être jeté après l'utilisation (cf Modalités manipulation/élimination).
Presser le gel hors du tube sur le bout du doigt et étaler de façon uniforme sur toute la zone à traiter, laisser

sécher pendant 15 minutes. Le contenu d'un tube doit être utilisé pour une zone à traiter de 25 cm^2.
A usage unique.
Pour le traitement du cou : si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie supérieure du cou, le dosage destiné au visage et au cuir chevelu devra être utilisé. Si plus de la moitié de la zone de traitement est localisée dans la partie inférieure du cou, le dosage destiné au tronc et aux extrémités devra être utilisé.
Si une zone sur le visage ou le cuir chevelu et une autre zone sur le tronc ou les extrémités sont à traiter simultanément, alors les patients doivent en être avertis afin de s'assurer qu'ils utilisent les dosages appropriés. Il faut veiller à ne pas appliquer le gel 500 µg/g sur le visage ou le cuir chevelu car cela pourrait entraîner une incidence plus importante des réponses cutanées locales.
Il sera expliqué au patient de se laver les mains avec du savon et de l'eau, immédiatement après avoir appliqué Picato et entre deux applications topiques, si deux zones différentes nécessitent des dosages différents. Si les mains sont à traiter, seul le bout du doigt qui est utilisé pour appliquer le gel doit être lavé.
Tout lavage et contact physique avec la zone traitée doivent être évités pendant une période de 6 heures après l'application de Picato. Après cette période, la zone de traitement pourra être lavée en utilisant un savon doux et de l'eau.
Picato ne doit pas être appliqué immédiatement après une douche ou moins de 2 heures avant de se coucher.
La zone traitée ne doit pas être recouverte par des pansements occlusifs après l'application de Picato.
L'effet thérapeutique optimal peut être évalué environ 8 semaines après le traitement.
En cas de réponse incomplète à une visite de suivi après 8 semaines ou si les lésions qui avaient disparues lors de cette visite réapparaissent lors de visites ultérieures, le traitement par Picato peut être répété.
Des données cliniques sur le traitement des patients immunodéprimés ne sont pas disponibles, mais des risques systémiques ne sont pas attendus, le mébutate d'ingénol n'étant pas absorbé de façon systémique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Exposition des yeux :
Tout contact avec les yeux peut causer une conjonctivite chimique et des brûlures cornéennes. Les patients doivent se laver soigneusement les mains après l'application du gel et après tout contact avec la zone traitée, afin d'éviter tout transfert accidentel du gel vers les yeux. En cas d'exposition accidentelle, les yeux doivent être immédiatement rincés à grande eau et le patient doit demander un avis médical dès que possible. Des affections oculaires comme une douleur oculaire, un œdème de la paupière et un œdème périorbital doivent être attendues après une exposition accidentelle de l'œil avec Picato (cf Effets indésirables).
Ingestion :
Picato ne doit pas être avalé. En cas d'ingestion accidentelle, le patient doit boire une grande quantité d'eau et demander un avis médical.
Général :
L'application de Picato n'est pas recommandée tant que la peau n'a pas cicatrisé après un traitement antérieur médicamenteux ou chirurgical. Picato ne doit pas être appliqué sur des blessures ouvertes ou sur une peau lésée où la barrière cutanée est endommagée.
Picato ne devra pas être utilisé près des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres.
Réactions cutanées locales :
Des réactions cutanées locales comme l'érythème, l'écaillement/desquamation et la formation de croûtes sont attendues après l'application cutanée de Picato (cf Effets indésirables). Les réactions cutanées localisées sont transitoires et apparaissent généralement durant le 1[er] jour de traitement avec une intensité maximale jusqu'à 1 semaine après la fin du traitement. Les réactions cutanées localisées se résorbent généralement en 2 semaines après le début du traitement de zones situées au niveau du visage et du cuir chevelu et en 4 semaines après le début du traitement de zones sur le tronc et les extrémités. L'effet du traitement ne peut être correctement évalué qu'après la disparition des réactions cutanées locales.
Exposition solaire :
Des études ont été menées pour évaluer l'effet des rayonnements UV sur la peau après une application unique ou répétée de mébutate d'ingénol, 100 µg/g. Le mébutate d'ingénol n'a montré aucun potentiel de photo-irritation ou photo-allergique. Cependant, en raison de la nature de cette pathologie, toute exposition excessive au soleil (y compris aux lampes solaires et cabines de bronzage) doit être évitée ou réduite.
Kératoacanthome :
Des cas de kératoacanthomes apparaissant sur la zone traitée quelques semaines à quelques mois après l'utilisation de gel de mébutate d'ingénol ont été rapportés lors d'un essai clinique (cf Pharmacodynamie). Les professionnels de santé doivent informer leurs patients d'être vigilants en cas d'apparition de lésions au niveau de la zone traitée et dans cette éventualité, de contacter immédiatement un médecin.
Gestion des kératoses actiniques :
Toute lésion cliniquement atypique pour une kératose actinique ou suspectée de malignité doit être biopsiée pour déterminer le traitement approprié.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions avec des médicaments absorbés par voie systémique sont considérées comme peu probables car Picato n'est pas absorbé par voie systémique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du mébutate d'ingénol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryo-fœtale mineure (cf Sécurité préclinique). Les risques chez l'Homme sous traitement cutané avec du mébutate d'ingénol sont considérés comme improbables car Picato n'est pas absorbé par voie systémique. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Picato durant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu car Picato n'est pas absorbé par voie systémique. La mère qui allaite doit être informée que le contact physique entre son nouveau-né/nourrisson et la zone traitée doit être évité pendant les 6 heures qui suivent l'application de Picato.
FÉCONDITÉ :
Aucune étude de fécondité n'a été réalisée avec le mébutate d'ingénol.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Picato n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réponses cutanées locales incluant l'érythème, l'écaillement/desquamation, les croûtes, le gonflement, les vésicules/pustules et les érosions/ulcérations sur le site d'application du mébutate d'ingénol, voir tableau 1 pour les termes MedDRA.
A la suite de l'application du mébutate d'ingénol, la plupart des patients (> 95 %) ont présenté une ou plusieurs réponse(s) cutanée(s) locale(s). Des infections au site d'application ont été rapportées lors du traitement du visage et du cuir chevelu.
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau 1 reflète l'exposition à Picato, 150 µg/g ou 500 µg/g, chez 499 patients atteints de kératoses actiniques traités dans quatre études de phase 3, contrôlées versus véhicule, ayant inclus un total de 1002 patients. Les patients avaient reçu un traitement de champ (zone de 25 cm^2), soit avec Picato aux concentrations de 150 µg/g ou 500 µg/g, soit avec le véhicule une fois par jour pendant 3 ou 2 jours consécutifs respectivement.
Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA et la localisation anatomique.
Les fréquences sont définies selon la convention suivante :
Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et non connu (ne peut être évalué avec les données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables par classe de système organe MedDRA

Classe de systèmes organes		
Effets indésirables	Fréquence	
	Visage et cuir chevelu	Tronc et extrémités
Infections et infestations		
Pustules au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Infection au site d'application	Fréquent	
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité (incluant angiœdème)	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	
*Affections oculaires **		
Œdème des paupières	Fréquent	
Œdème périorbitaire	Fréquent	
Conjonctivite chimique, brûlure cornéenne **	Peu fréquent	Peu fréquent
Douleur oculaire	Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies du site d'administration		
Érosion au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Vésicules au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Gonflement au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Exfoliation au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Croûtes au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Érythèmes au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Douleur au site d'application ***	Très fréquent	Fréquent
Prurit au site d'application	Fréquent	Fréquent
Irritation au site d'application	Fréquent	Fréquent
Décharge au site d'application	Peu fréquent	
Paresthésies au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Modifications de la pigmentation au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Chaleur au site d'application		Peu fréquent
Cicatrice au site d'application	Rare	Rare

* Le gonflement au niveau du site d'application sur le visage ou sur le cuir chevelu peut s'étendre autour de la zone orbitaire.
** Exposition accidentelle des yeux : des cas de conjonctivite chimique et de brûlure cornéenne en lien avec une exposition accidentelle des yeux ont été rapportés après la commercialisation (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi pour la prévention de l'exposition des yeux).
*** Incluant brûlures au site d'application.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
L'incidence des réactions cutanées locales survenues à une incidence > 1 % tant sur le « visage/cuir chevelu » que sur le(s) « tronc/extrémités », est respectivement : érythème au site d'application (94 % et 92 %), exfoliation au site d'application (85 % et 90 %), croûte au site d'application (80 % et 74 %), gonflement au site d'application (79 % et 64 %), vésicules au site d'application (13 % et 20 %), pustules au site d'application (43 % et 23 %) et érosion au site d'application (31 % et 25 %).
Des réactions cutanées locales sévères sont survenues avec une incidence de 29 % sur le visage et le cuir chevelu et avec une incidence de 17 % sur le tronc et les extrémités. L'incidence des réponses cutanées locales sévères qui sont survenues avec une incidence > 1 % à la fois sur le « visage/cuir chevelu » et le(s) « tronc/extrémités », sont respectivement : érythème au site d'application (24 % et 15 %), exfoliation au site d'application (9 % et 8 %), croûte au site d'application (6 % et 4 %), gonflement au site d'application (5 % et 3 %), pustules au site d'application (5 % et 1 %).
Suivi long terme :
Un total de 198 patients en rémission complète à J 57 (184 patients traités avec Picato et 14 traités par le véhicule) a été suivi pendant 12 mois supplémentaires.
Dans une autre étude, 329 patients qui ont été initialement traités par cryothérapie sur le visage/cuir chevelu ont été randomisés après trois semaines et ont reçu soit Picato 150 µg/g (n = 158) soit le véhicule (n = 150) pendant 3 jours sur la même zone. 149 patients dans le groupe Picato et 140 dans le groupe véhicule ont été suivis pendant 12 mois. Dans une étude conduite ultérieurement, dans laquelle 450 patients ont été traités initialement par Picato 150 µg/g, 134 patients ont été randomisés pour un deuxième cycle de traitement par Picato 150 µg/g et les patients ont été suivis jusqu'à 12 mois après le premier traitement.
Ces résultats n'ont pas modifié le profil de tolérance de Picato (cf Pharmacodynamie).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en Picato pourrait aboutir à une incidence accrue de réponses cutanées locales. La gestion du surdosage devra consister en un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques et chimiothérapies pour usage dermatologique, autres chimiothérapies (code ATC : D06BX02).
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action du mébutate d'ingénol utilisé dans le traitement des kératoses actiniques n'est pas encore complètement élucidé. Les modèles *in vivo* et *in vitro* ont montré un double mécanisme du mébutate d'ingénol : 1) induction d'une mort cellulaire localisée au niveau de la lésion et 2) stimulation d'une réponse inflammatoire caractérisée par une production locale de cytokines et chémokines pro-inflammatoires et une infiltration de cellules immunocompétentes.
Effets pharmacodynamiques :
Les résultats de deux études cliniques sur les effets biologiques du mébutate d'ingénol ont montré que l'administration topique a induit une nécrose épidermique et une réponse inflammatoire profonde tant dans l'épiderme que dans le derme supérieur de la peau traitée. Cette réponse inflammatoire était caractérisée par l'infiltration de cellules T, de neutrophiles et de macrophages. Une nécrose dans le derme a été rarement observée.
Les profils d'expression des gènes des biopsies de peau des zones traitées suggèrent des réponses inflammatoires et une réponse à une blessure, ce qui est compatible avec les évaluations histologiques. L'examen non invasif de la peau traitée par microscopie confocale par réflexion a montré que les modifications cutanées induites par le mébutate d'ingénol étaient réversibles, avec une normalisation presque complète de tous les paramètres mesurés le 57[e] jour après le traitement, ce qui est aussi conforté par les résultats cliniques et les études chez les animaux.
Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité et la tolérance de Picato 150 µg/g, appliqué sur le visage ou le cuir chevelu pendant 3 jours consécutifs, ont été étudiées dans deux études cliniques, en double aveugle, contrôlées *versus* véhicule et qui ont inclus 547 patients adultes. De la même façon, l'efficacité et la tolérance de Picato 500 µg/g, appliqué sur le tronc ou les extrémités pendant 2 jours consécutifs, ont été étudiées dans deux études cliniques, en double aveugle, contrôlées *versus* véhicule et qui ont inclus 458 patients adultes. Les patients ont continué dans les études pendant une période de suivi de 8 semaines durant laquelle ils sont revenus pour un examen clinique et un suivi de tolérance. L'efficacité mesurée par le taux de rémission complète et partielle, ainsi que par le pourcentage médian de réduction des lésions, a été évaluée au 57[e] jour (voir tableau 2).
Les patients avaient entre 4 et 8 lésions de kératoses actiniques, typiques sur le plan clinique, visibles, discrètes, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, situées sur une zone à traiter contiguë de 25 cm^2 au niveau du visage, du cuir chevelu, du tronc ou des extrémités. Pour chaque jour de traitement programmé, le gel à l'étude était appliqué sur la totalité de la zone à traiter.
Le taux d'observance a été élevé, avec 98 % des patients ayant terminé ces études.
Les patients de l'étude avaient entre 34 et 89 ans (âge moyen 64 ans et 66 respectivement pour les deux concentrations) et 94 % avaient une peau de type Fitzpatrick I, II ou III.
Au 57[e] jour, les patients traités par Picato avaient un taux de rémission complète ou partielle plus élevé que les patients traités par le véhicule ($p < 0{,}001$). Le pourcentage médian de réduction des lésions de kératose actinique était plus élevé dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe véhicule (voir tableau 2).

Tableau 2 : Taux de patients avec une rémission complète et partielle et pourcentage médian (%) de réduction des lésions de kératose actinique

	Visage et cuir chevelu		Tronc et extrémités	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Véhicule (n = 270)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Véhicule (n = 232)
Taux de rémission complète[a]	42,2 %[d]	3,7 %	34,1 %[d]	4,7 %
Taux de rémission partielle[b] (⩾ 75 %)	63,9 %[d]	7,4 %	49,1 %[d]	6,9 %
% médian de réduction[c]	83 %	0 %	75 %	0 %

a) Taux de rémission complète définie comme la proportion de patients sans aucune (zéro) lésion de kératose actinique visible cliniquement dans la zone traitée.
b) Taux de rémission partielle défini comme le pourcentage de patients chez lesquels 75 % ou plus du nombre de lésions de kératose actinique présentes en début d'étude ont disparu.
c) Pourcentage (%) médian de réduction des lésions de kératose actinique par rapport à l'état initial.
d) $p < 0{,}001$ par comparaison au véhicule selon un modèle de régression logistique pour le traitement, l'étude et la localisation anatomique.

Le niveau d'efficacité varie d'une localisation anatomique à une autre. Pour chacune des localisations les taux de rémissions complets et partiels étaient plus élevés dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe véhicule (voir tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : Nombre et pourcentage (95 % IC) de sujets présentant une rémission complète et partielle au jour 57 par localisation anatomique visage et cuir chevelu

	Rémission complète		Rémission partielle (⩾ 75 %)	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Véhicule (n = 270)	Picato 150 µg/g (n = 277)	Véhicule (n = 270)
Visage	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Cuir chevelu	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

Tableau 4 : Nombre et pourcentage (95 % IC) de sujets présentant une rémission complète et partielle au jour 57 par localisation anatomique tronc et extrémités				
	Rémission complète		Rémission partielle (⩾ 75 %)	
	Picato 500 µg/g (n = 226)	Véhicule (n = 232)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Véhicule (n = 232)
Bras	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Dos de la main	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0% (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Torse	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Autre[(a)]	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

a) Autre inclut épaule, dos et jambe.

La tolérance d'un traitement de 3 jours par Picato 150 µg/g et de 2 jours par Picato 500 µg/g était évaluée jusqu'au 57ᵉ jour, la majorité des effets indésirables et les réponses cutanées locales rapportées étaient d'intensité légère à modérée et tous se sont résolus sans séquelles.

Des différences statistiquement significatives sur le devenir des patients ont été observées en faveur des patients recevant Picato par comparaison à ceux recevant le véhicule. Une moyenne supérieure des scores de satisfaction globale du patient, indiquant un taux supérieur de satisfaction générale mesuré par le Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), a été observée dans les groupes mébutate d'ingénol par comparaison aux groupes véhicule ($p < 0,001$).

Efficacité long terme :

Trois études observationnelles prospectives de suivi long terme sur 1 an, ont été conduites pour évaluer le maintien de l'efficacité, en étudiant la récidive des lésions de kératoses actiniques au niveau du champ traité, et la tolérance chez les patients qui avaient reçu un traitement par Picato. Une étude a inclus des patients traités par Picato 150 µg/g sur le visage et le cuir chevelu durant 3 jours et deux études ont inclus des patients traités par Picato 500 µg/g sur le tronc et les extrémités durant 2 jours. Seuls les patients ayant eu une rémission complète au niveau de la zone traitée à la fin des études de phase 3 (jour 57) étaient éligibles pour le suivi long terme. Les patients ont été suivis tous les 3 mois pendant 12 mois (voir tableau 5).

Tableau 5 : Taux de récidive des lésions de kératose actinique		
	Picato 150 µg/g gel Visage et cuir chevelu (n = 108)	Picato 500 µg/g gel Tronc et extrémités (n = 76[(c)])
Taux de récidive à 12 mois Estimation KM (95 % IC)[(a)]	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Taux de récidive basé sur la lésion[(b)] à 12 mois Moyenne (écart-type)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)

a) Le taux de récidive est l'estimation de Kaplan-Meier (KM) à la date programmée de la visite de l'étude, exprimé en pourcentage (95 % IC). La récidive est définie comme toute lésion de kératose actinique identifiée dans la zone préalablement traitée chez les patients ayant été en rémission complète au jour 57 dans les précédentes études de phase 3.

b) Le taux de récidive basé sur la lésion pour chaque patient est défini comme le rapport du nombre de lésions de kératose actinique à 12 mois sur le nombre de lésions à l'état initial dans les précédentes études de phase 3.

c) Parmi eux, 38 sujets préalablement traités dans l'étude de phase 3 contrôlée *versus* véhicule et 38 sujets préalablement traités dans une étude de phase 3 non contrôlée.

- Risque de progression en carcinome spinocellulaire : A la fin de l'étude (jour 57), le taux de carcinome spinocellulaire (CSC) rapporté dans la zone traitée, était comparable chez les patients traités par le gel de mébutate d'ingénol (0,3 %, 3 des 1165 patients) et les patients traités par le véhicule (0,3 %, 2 des 632 patients) dans les études cliniques sur les kératoses actiniques conduites avec le gel de mébutate d'ingénol.
  Un CSC n'a été rapporté dans la zone traitée chez aucun patient (0 des 184 patients préalablement traités par le gel de mébutate d'ingénol) des trois études observationnelles prospectives de suivi long terme sur 1 an.
- Expérience avec plus d'un cycle de traitement : Dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* véhicule, jusqu'à deux cycles de traitement par Picato 150 µg/g ont été appliqués à 450 patients présentant 4 à 8 KA sur une zone de traitement de 25 cm² sur le visage ou le cuir chevelu. Les patients, chez lesquels, après 8 semaines, un premier cycle de traitement n'a pas abouti à une rémission complète de toutes les KA de la zone de traitement, ont été randomisés pour recevoir soit un autre cycle de traitement avec Picato, soit un traitement par le véhicule. Les patients chez lesquels le premier cycle de traitement a abouti à une rémission complète ont été vus aux semaines 26 et 44, et randomisés pour un deuxième cycle de traitement s'ils avaient une récidive au niveau de la zone traitée (champ). Chez tous les patients, l'évaluation d'efficacité était faite 8 semaines après la randomisation. Le premier cycle de traitement, appliqué en ouvert, a abouti à un taux de rémission complète de 62 % (277/450). Les résultats du deuxième cycle de traitement en aveugle sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Rémission complète[(a)] au niveau du champ 8 semaines après la randomisation et à 12 mois				
	Champ résistant[(c)]		Champ récidivant[(d)]	
	Picato 150 µg/g gel (n = 92)	Véhicule (n = 49)	Picato 150 µg/g gel (n = 42)	Véhicule (n = 20)
8 semaines après la randomisation	47 % (43) (p = 0,001[(b)])	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013[(b)])	25 % (5)
A 12 mois	18 % (17) (p = 0,016[(b)])	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10[(b)])	15 % (3)

a) Taux de rémission complète défini comme la proportion de patients sans aucune (zéro) lésion de kératose actinique cliniquement visible dans la zone traitée.

b) Test de Cochran-Mantel-Haenszel de Picato gel 150 µg/g comparé au véhicule ajusté pour la localisation anatomique (visage/cuir chevelu) et pour le pays.

c) Les patients chez lesquels un premier cycle de traitement n'a pas abouti à une rémission complète de toutes les KA sur la zone de traitement.

d) Les patients chez lesquels le premier cycle de traitement a abouti à une rémission complète et qui ont présenté une récidive dans la zone traitée à la semaine 26 ou 44.

- Kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu, utilisation séquentielle après cryothérapie : Dans une étude à deux bras, 329 patients adultes avec des KA sur le visage ou le cuir chevelu ont été randomisés pour recevoir soit un traitement avec Picato gel 150 µg/g soit le véhicule 3 semaines après la cryothérapie de toutes les lésions visibles dans la zone de traitement. L'étude a été menée chez des patients présentant 4 à 8 lésions de KA, typiques sur le plan clinique, visibles, discrètes, non-hypertrophiques et non-hyperkératosiques sur une zone de traitement contiguë de 25 cm².
  Onze semaines après l'inclusion, soit 8 semaines après application de Picato gel ou du véhicule, le taux de rémission complète était de 61 % chez les patients randomisés pour recevoir Picato gel et de 49 % chez les patients randomisés pour recevoir le véhicule. A 12 mois, les taux de rémission complète dans ces groupes étaient respectivement de 31 % et de 19 %. Le pourcentage de réduction du nombre de KA dans le groupe Picato était de 83 % à 11 semaines et de 57 % à 12 mois, alors qu'il était de 78 % à 11 semaines et de 42 % à 12 mois dans le groupe véhicule. Le nombre moyen de KA dans le groupe Picato était de 5,7 à l'inclusion, de 0,8 à la semaine 11 et de 0,9 à 12 mois *versus* 5,8, 1,0 et 1,2 dans le groupe véhicule aux mêmes moments.
  Concernant la tolérance de Picato, les résultats de l'étude étaient comparables avec le profil de tolérance de Picato gel 150 µg/g utilisé en monothérapie.
- Expérience du traitement sur de plus larges zones : Dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* véhicule pour évaluer son exposition systémique, 4 tubes de Picato 500 µg/g ont été appliqués sur une zone à traiter contiguë de 100 cm² une fois par jour pendant 2 jours consécutifs.
  Les résultats n'ont pas montre d'absorption systémique.
  Picato 500 µg/g a été bien toléré lorsqu'il a été appliqué sur une zone à traiter contiguë de 100 cm² sur le tronc et les extrémités.
  Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule chez des patients avec des KA sur le tronc et les extrémités, un produit expérimental avec du gel de mébutate d'ingénol à 600 µg/g a été appliqué une fois par jour pendant 2, 3 ou 4 jours sur une surface de peau de 250 cm². L'essai a inclus un grand nombre de patients ayant une peau sévèrement abîmée par le soleil. 12 patients sur 163 traités avec un produit expérimental de mébutate d'ingénol ont rapporté 16 tumeurs cutanées apparues au niveau de la zone traitée (1 carcinome spinocellulaire, 1 maladie de Bowen et 14 kératoacanthomes après une relecture anatomo-pathologique centralisée) comparés à 0/61 dans le groupe véhicule.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Picato dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans les kératoses actiniques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Population âgée :

Parmi les 1165 patients traités avec Picato dans les études cliniques sur les kératoses actiniques conduites avec le gel de mébutate d'ingénol, 656 patients (56 %) avaient 65 ans ou plus, tandis que 241 patients (21 %) avaient 75 ans ou plus. Globalement aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les plus jeunes et les plus âgés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique systémique du mébutate d'ingénol et de ses métabolites n'a pas été défini chez l'homme en raison de l'absence de taux sanguins quantifiables après administration par voie cutanée.

Aucune absorption systémique n'a été détectée au niveau ou au-dessus de la limite de détection (0,1 ng/ml) lorsque 4 tubes de Picato 500 µg/g ont été appliqués sur une zone de 100 cm² sur la partie dorsale de l'avant-bras chez des patients atteints de kératoses actiniques une fois par jour pendant 2 jours consécutifs. Les résultats d'une étude *in vitro* montrent que le mébutate d'ingénol n'inhibe pas et n'induit pas les isoformes du cytochrome P450 humain.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études non cliniques de sécurité démontrent que l'administration cutanée du gel de mébutate d'ingénol est bien tolérée avec des irritations cutanées réversibles et un risque négligeable de toxicité systémique lorsque le produit est appliqué selon les recommandations d'utilisation.

Chez le rat, le mébutate d'ingénol n'a pas été associé à des effets sur le développement fœtal à des doses jusqu'à 5 µg/kg/jour (30 µg/m²/jour) en IV. Chez le lapin, il n'y a pas eu d'anomalies majeures. Des anomalies fœtales mineures ou des altérations ont été observées chez les fœtus des femelles traitées à la dose de 1 µg/kg/jour (12 µg/m²/jour).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Les tubes doivent être jetés après la première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/12/796/001 ; CIP 3400926852849 , RCP rév 20.04.17 (150 µg/g).
EU /1/12/796/002 ; CIP 3400926852900, RCP rév 20.04.17 (500 µg/g).

Prix : 76,78 € (gel à 150 µg/g).
76,78 € (gel à 500 µg/g).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : LEO Laboratories Ltd, 285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12, Irlande.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

PICOPREP ®

poudre pour solution buvable

picosulfate de sodium, oxyde de magnésium, acide citrique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable (blanche, cristalline ; arôme orange naturel) : Sachets, boîte de 2, avec cuillère-mesure pour le dosage enfant.

COMPOSITION	*p sachet*
Picosulfate de sodium (DCI)	10 mg
Oxyde de magnésium léger	3,5 g
Acide citrique anhydre	12 g

Excipients : bicarbonate de potassium, saccharine sodique, arôme orange naturel (pulvérisé à sec, contenant de la gomme arabique, du lactose, de l'acide ascorbique, du butylhydroxyanisol).

Excipients à effet notoire : lactose, potassium (5 mmol [soit 195 mg]/sachet).

DC INDICATIONS

Picoprep est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 1 an pour le :
- lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre ;
- lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, concernant la chirurgie colorectale ouverte).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes (sujets âgés compris) :

Prendre les deux sachets de Picoprep en fonction de l'heure prévue de l'examen :
- Prendre le premier sachet reconstitué dans de l'eau 10 à 18 heures avant l'examen, suivi par au moins cinq prises de 250 ml de liquides clairs, réparties sur plusieurs heures.
- Prendre le second sachet reconstitué dans de l'eau 4 à 6 heures avant l'examen, suivi par au moins trois prises de 250 ml de liquides clairs, réparties sur plusieurs heures.

Les liquides clairs peuvent être consommés jusqu'à 2 heures avant le moment de l'examen.

Populations particulières :

Peu de données sont disponibles pour le traitement de patients ayant un faible poids corporel (IMC inférieur à 18) Les modalités de réhydratation décrites ci-dessus n'ont pas été évaluées chez ces patients. Par conséquent, la surveillance de leur état d'hydratation est nécessaire et l'apport hydrique peut être modifié de manière appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Une cuillère-mesure est fournie avec le produit. Il est recommandé d'araser la cuillère avec un ustensile étroit et plat comme par exemple le dos d'une lame de couteau, pour enlever la poudre en excès et obtenir une cuillère-mesure remplie à ras bord. Une cuillère-mesure contient ¼ de sachet (4 g de poudre).

Pour le mode d'administration chez les enfants, reportez-vous aux instructions données pour les adultes.
- 1 - 2 ans : la première dose est de 1 cuillère-mesure, la deuxième dose est de 1 cuillère-mesure.
- 2 - 4 ans : la première dose est de 2 cuillères-mesure, la deuxième dose est de 2 cuillères-mesure.
- 4 - 9 ans : la première dose est de 1 sachet, la deuxième dose est de 2 cuillères-mesure.
- 9 ans et plus : cf dose adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie d'administration : orale.

Instructions de reconstitution (adultes) :

Diluer le contenu d'un sachet dans un verre d'eau (environ 150 ml). Remuer pendant 2-3 minutes, la solution obtenue doit être un liquide opaque blanc cassé avec une légère odeur d'orange. Boire la solution. Si elle est trop chaude, attendre qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire.

Instructions de reconstitution (population pédiatrique) :

Diluer la quantité requise de poudre dans une tasse contenant environ 50 ml d'eau par cuillérée. Remuer pendant 2-3 minutes, la solution obtenue doit être un liquide opaque blanc cassé avec une légère odeur d'orange. Boire la solution. Si elle est trop chaude, attendre qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire. Jeter le reste du contenu du sachet.

Pour les instructions de reconstitution du sachet entier pour les enfants de 4-9 ans, se reporter aux instructions données pour les adultes.

Un régime pauvre en résidus est conseillé la veille de l'examen. Un apport de liquide clair est conseillé le jour de l'examen. Pour éviter toute déshydratation, il est important de suivre la recommandation sur l'apport liquidien préconisé avec la prise de Picoprep tant que les effets de Picoprep persistent (cf Posologie). Outre l'apport liquidien dans le cadre du schéma thérapeutique (Picoprep + apports liquidiens), un apport supplémentaire en liquide clair est recommandé en fonction de la soif ressentie.

Les liquides clairs peuvent inclure des jus de fruits sans pulpe, des sodas, de la soupe claire, du thé, du café (sans lait, jus de soja ou crème) et de l'eau. Ne pas boire uniquement de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Rétention gastrique.
- Ulcération gastro-intestinale.
- Colites toxiques.
- Mégacôlon toxique.
- Iléus.
- Nausées et vomissements.
- Affections abdominales aiguës relevant de la chirurgie, comme une appendicite aiguë.
- Obstruction ou perforation gastro-intestinale connue ou suspectée.
- Déshydratation sévère.
- Rhabdomyolyse.
- Hypermagnésémie.
- Phases aiguës de maladie inflammatoire de l'intestin.
- Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, une accumulation de magnésium dans le plasma est possible. Dans de tels cas, une autre préparation devra être utilisée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La preuve d'un bénéfice, cliniquement pertinent, du lavage intestinal préalablement à une chirurgie colorectale ouverte dite de confort ne pouvant être apportée, les produits de lavage intestinal ne doivent être administrés avant la chirurgie intestinale qu'en cas de réelle nécessité. Le risque du traitement doit être minutieusement évalué au regard de ses bénéfices potentiels et des réels besoins, dépendant de l'acte chirurgical réalisé.
- Une prise orale insuffisante ou excessive d'eau et d'électrolytes pourrait créer des carences cliniquement significatives, en particulier chez les patients fragiles. A cet égard, les patients de faible poids, les enfants, les personnes âgées, les personnes affaiblies et les patients à risque d'hypokaliémie ou d'hyponatrémie peuvent avoir besoin d'une attention particulière. Des mesures correctives doivent être prises rapidement pour rétablir l'équilibre de la balance hydroélectrolytique chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'une hypokaliémie ou une hyponatrémie. Boire uniquement de l'eau pour remplacer les pertes liquidiennes peut entraîner un déséquilibre électrolytique.
- La prudence est également recommandée chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale digestive et présentant une atteinte rénale, une cardiopathie ou une maladie intestinale inflammatoire.
- Il est recommandé d'être prudent lors de l'utilisation de Picoprep chez les patients présentant des troubles connus de l'équilibre hydrique et/ou électrolytique ou recevant un traitement susceptible d'influer sur l'équilibre hydrique et/ou électrolytique, comme un diurétique, un corticoïde ou du lithium par exemple (cf Interactions).

- Picoprep doit être utilisé avec prudence car il peut modifier l'absorption de médicaments administrés oralement et pris régulièrement : des cas isolés de crises épileptiques ont ainsi été rapportés chez des patients sous antiépileptiques dont l'épilepsie était précédemment équilibrée (cf Interactions, Effets indésirables).
- La durée du lavage intestinal ne doit pas dépasser 24 heures, une durée supérieure étant susceptible de majorer le risque de déséquilibre hydro-électrolytique.
- Pour un examen tôt dans la journée, il peut être nécessaire de prendre la deuxième dose au cours de la nuit et il est possible que des troubles du sommeil apparaissent.
- Ce médicament contient du potassium (cf Composition). Cet élément doit être pris en compte chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou les patients suivant un régime limité en potassium.
- Ce médicament contient du lactose dans la composition de l'arôme. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Picoprep ne doit pas être utilisé comme laxatif.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En tant que purgatif, Picoprep accélère le transit gastro-intestinal. L'absorption d'autres médicaments pris oralement (antiépileptiques, contraceptifs, antidiabétiques, antibiotiques) peut éventuellement être modifiée pendant la période de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les tétracyclines et les fluoroquinolones, le fer, la digoxine, la chlorpromazine et la pénicillamine, doivent être pris au moins 2 heures avant et pas moins de 6 heures après l'administration de Picoprep pour éviter la chélation avec le magnésium.

L'efficacité de Picoprep est diminuée par les laxatifs augmentant le volume du bol fécal.

Il est recommandé d'être prudent lors de l'utilisation de Picoprep chez les patients recevant déjà un traitement pouvant être associé à une hypokaliémie (comme les diurétiques ou les corticoïdes, ou un traitement pour lequel l'hypokaliémie constitue un risque particulier, à savoir les digitaliques). Il est également recommandé d'être prudent lors de l'utilisation de Picoprep chez les patients sous AINS ou sous traitement connu pour induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, par exemple les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les neuroleptiques et la carbamazépine, ces produits étant susceptibles de majorer le risque de rétention hydrique et/ou de déséquilibre électrolytique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée clinique relative à une exposition à Picoprep pendant la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Comme le picosulfate est un laxatif stimulant, par mesure de sécurité, il est préférable d'éviter l'utilisation de Picoprep pendant la grossesse.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données sur l'effet de Picoprep sur la fertilité.

La fertilité des rats mâles et femelles n'est pas affectée par des doses orales de picosulfate de sodium jusqu'à 100 mg/kg (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation de Picoprep chez les mères allaitantes. Toutefois, en raison des propriétés pharmacocinétiques des principes actifs, le traitement par Picoprep peut être envisagé pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables fréquemment rapportés lors des essais cliniques sont des nausées, des céphalées et des vomissements.

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'expérience ultérieure à la commercialisation.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes organes et par catégorie de fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données existantes).

Système MedDRA classification des organes (SCO)	
Fréquence	Effets indésirables
Affection du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyponatrémie et hypokaliémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Épilepsie, crise de grand mal, convulsions, état confusionnel
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées et proctalgie
Peu fréquent	Vomissement, douleurs abdominales, ulcères iléaux aphtoïdes*
Indéterminé	Diarrhée, incontinence fécale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées (comprenant éruptions érythémateuses et maculo-papuleuses, urticaires, purpura)

* Des cas isolés d'ulcération iléale aphtoïde modérée réversible ont été rapportés.

La diarrhée et l'incontinence fécale sont les principaux effets cliniques de Picoprep. Des cas isolés de diarrhées sévères ont été rapportés après commercialisation.

La survenue d'une hyponatrémie a été signalée avec ou sans convulsions associées. Chez les patients épileptiques, des cas isolés de crises/convulsions tonicocloniques ne s'accompagnant pas d'hyponatrémie ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, une diarrhée abondante peut survenir. Le traitement est symptomatique et comporte une correction de la balance hydroélectrolytique le cas échéant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif de contact (code ATC : A06A B58).

Les substances actives de Picoprep sont le picosulfate de sodium et le citrate de magnésium. Le picosulfate de sodium est un laxatif stimulant agissant localement qui, après clivage bactérien dans le côlon, forme le principe actif laxatif, bis-(p-hydroxyphényl)-pyridyl-2-méthane (BHPM), qui agit en stimulant à la fois la muqueuse du gros intestin et celle du rectum. Le citrate de magnésium agit comme un laxatif osmotique en retenant l'eau dans le côlon. L'action combinée des deux substances correspond à un puissant effet de purge associé à une stimulation péristaltique visant à vider l'intestin de son contenu.

Le produit n'est pas indiqué comme laxatif pour un usage au quotidien.

Efficacité et tolérance clinique :

Le mode d'administration tel que décrit à la rubrique Posologie/Mode d'administration et appelé ici mode d'administration personnalisé a été étudié et évalué dans l'étude 000121 (OPTIMA) qui a comparé l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Picoprep administré selon le mode d'administration personnalisé versus le mode d'administration la veille de l'examen (ex. la première dose est prise avant 8 h 00 du matin et la seconde dose est prise 6 à 8 heures après la veille de l'examen), appelé mode d'administration la veille (204 patients ont été randomisés, 131 ont utilisé le mode d'administration personnalisé, 73 ont utilisé le mode d'administration la veille).

La supériorité du mode d'administration personnalisé a été démontrée par rapport au mode d'administration la veille en ce qui concerne la propreté de la totalité du côlon et le statut de répondeur pour la propreté du côlon ascendant. Pour la propreté de la totalité du côlon, le mode d'administration personnalisé a été comparé au mode d'administration la veille, basée sur la différence de traitement sur la moyenne du score total de l'échelle d'Ottawa (4,26 versus 8,19 en moyenne du score total de l'échelle d'Ottawa pour le mode d'administration personnalisé et le mode d'administration la veille respectivement, avec une valeur correspondante de p < 0,0001, pour l'analyse de la population en intention de traiter [ITT]). Pour le statut de répondeur du côlon ascendant, la proportion de patients avec un score sur l'échelle d'Ottawa soit de 0 (excellent) ou 1 (bon) a été comparée entre le mode d'administration personnalisé et le mode d'administration la veille. Les patients randomisés dans le schéma du mode d'administration personnalisé ont eu 4,05 fois plus de chance d'être répondeur pour le nettoyage du côlon ascendant par rapport aux patients randomisés avec le mode d'administration la veille.

Critère d'évaluation	Population étudiée (n = 204)	Picoprep mode d'administration la veille Estimation (n = 73)	Picoprep mode d'administration personnalisé Estimation (95 % IC) (n = 131)
Moyenne du score total de l'échelle d'Ottawa (estimation ajustée)	ITT	8,19	4,26 −3,93 (−4,99, −2,87) p < 0,0001
Proportion de patients avec un score sur l'échelle d'Ottawa soit de 0 (excellent) ou 1 (bon) pour le nettoyage du côlon ascendant (estimation brute)	ITT	15,1 %	61,1 % DR* 0,46 (0,34 ; 0,58) RR** 4,05 (2,31 ; 7,11)

* Différence du risque absolu (Brut).

** Risque relatif (Brut).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les substances actives sont toutes deux actives localement, au niveau du côlon, et ni l'une ni l'autre n'est absorbée en quantités décelables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études sur le développement prénatal chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun potentiel tératogène après administration orale de picosulfate de sodium, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat à la dose de 1000 et 10 000 mg/kg/jour et chez le lapin à la dose de 1000 mg/kg/jour. Les marges de sécurité correspondantes ont été de 3000 à 30 000 fois la dose prévue chez l'homme. Chez le rat, des doses quotidiennes de 10 mg/kg en fin de gestation (développement fœtal) et durant l'allaitement réduisent le poids corporel et la survie de la progéniture. Chez le rat, la fertilité masculine et féminine n'a pas été affectée par des doses orales de picosulfate de sodium en deçà de 100 mg/kg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Après première ouverture du sachet : A utiliser immédiatement et jeter toute poudre ou solution non utilisée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400949172214 (2010, RCP rév 03.08.16).

Prix : 8,95 € (2 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Fabricant : Ferring GmbH, Kiel (Allemagne).

FERRING SAS

7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly

Tél : 01 49 08 67 60

PILOCARPINE FAURE®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 1 % et à 2 % : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 100.

COMPOSITION	*p unidose*
Nitrate de pilocarpine	4 mg
ou	8 mg

Excipients : tartrate de sodium, glycine, chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Ce collyre est indiqué :
- pour réduire la pression intra-oculaire élevée en cas de :
  - glaucome chronique à angle ouvert,
  - crises aiguës de glaucome par fermeture de l'angle.
- pour le diagnostic des causes de mydriase.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instillation oculaire selon les chiffres tensionnels et le type de glaucome. Une seule goutte suffit à chaque instillation.

Dans le glaucome chronique à angle ouvert : 3 à 4 fois par jour.

Population pédiatrique :

Sur la base de la faible fréquence d'effets indésirables rapportés chez les enfants, et de l'expérience confirmée de l'utilisation de la pilocarpine dans le glaucome chez l'enfant, des concentrations jusqu'à 2 % peuvent être utilisées en toute sécurité chez l'enfant. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Le traitement devra être commencé avec la dose et la concentration les plus faibles possibles chez les patients de moins de 18 ans. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose adulte maximale recommandée du collyre en solution de pilocarpine à 2 %.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre les opérations suivantes :
1. Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
2. Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
3. Instiller 1 goutte de collyre dans le cul de sac conjonctival de l'œil à traiter en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut.
4. Immédiatement après chaque instillation, afin d'éviter les effets systémiques, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute avec le doigt afin d'occlure les points lacrymaux.
5. Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une administration ultérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Affections dans lesquelles le myosis est indésirable (iridocyclites).
- Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre.
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des instillations répétées et/ou de façon prolongée peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du principe actif.
- A n'utiliser chez les myopes qu'après avoir vérifié l'état de la périphérie rétinienne (peut entraîner un décollement de rétine).
- Utilisation chez l'enfant : ce collyre n'a pas fait l'objet d'étude clinique chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pilocarpine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la pilocarpine est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu. En raison de ses propriétés cholinergiques pouvant retentir sur l'enfant, l'allaitement est à éviter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de gêne visuelle liés à l'emploi de ce collyre.

Le myosis provoque des difficultés d'adaptation à l'obscurité.

Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines la nuit et doivent s'abstenir de pratiquer d'autres activités dangereuses sous faible lumière.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Oculaires :

Possibilité de :
- spasme du muscle ciliaire, hyperémie/vasodilatation conjonctivale, augmentation de la sécrétion lacrymale ;
- myosis, difficulté d'adaptation à l'obscurité (baisse d'acuité visuelle en conditions de faible éclairage surtout chez les sujets âgés et les patients porteurs d'opacités cristalliniennes) ;
- modification du champ visuel ;
- décollement de rétine (surtout chez les myopes de jeune âge) ;
- opacités cristalliniennes lors d'utilisation prolongée de pilocarpine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets systémiques sont rares et ne sont observés que chez les patients utilisant des doses répétées au cours de glaucome à angle fermé et chez le jeune enfant. Dans ce cas, possibilité d'apparition de signes gastro-intestinaux, broncho-pulmonaires et d'hypersécrétion de la salive, des larmes et de la sueur.

En cas d'intoxication, utiliser des médicaments anticholinergiques par voie générale et réhydrater le malade.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiglaucomateux et myotique à action cholinergique directe, code ATC : S01EB01 - Parasympathomimétiques/Pilocarpines (S01 : médicaments ophtalmologiques).

Mécanisme d'action :

La pilocarpine abaisse la pression intra-oculaire par augmentation de la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse et par diminution du débit sécrétoire ciliaire. Elle agit sur l'accommodation et sur la profondeur de la chambre antérieure de l'œil (réduction par relâchement de la zonule et déplacement en avant du cristallin).

Population pédiatrique :

Dans la littérature scientifique des concentrations allant jusqu'à 2 % chez des patients âgés de 1 mois et plus sont signalées pour l'utilisation ophtalmique de la pilocarpine. Cependant, les données disponibles sur la dose et la concentration sont limitées. Les données de sécurité ne suggèrent ni des problèmes de sécurité importants chez l'enfant, ni une différence éventuelle entre le profil de sécurité de la pilocarpine chez l'enfant et l'adulte.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La concentration dans la cornée et l'humeur aqueuse est maximale 5 minutes après l'instillation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température comprise entre +2 et +8 °C (au réfrigérateur).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932419456 (1980, RCP rév 02.02.17) unidose 1 %.
3400932419685 (1980, RCP rév 02.02.17) unidose 2 %.
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

PIRILÈNE ®
pyrazinamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable : Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Pyrazinamide .... 500 mg
Excipients : talc, povidone, acide stéarique, amidon de maïs.

DC INDICATIONS

- Traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antibiotiques standards (rifampicine, isoniazide, et éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de l'expectoration et réduire la durée globale du traitement (6 mois).
- Traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine) en association avec les autres antibiotiques disponibles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Principes de traitement de la tuberculose :
La notion de traitement correct bien conduit et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel (pratiquement 100 % de guérisons définitives dans ces conditions).
Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose (tubages gastriques, à jeun, examen des urines, du LCR...).
L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme. Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition, le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.
Pour être efficace, ce traitement doit :
- associer plusieurs médicaments : trois jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois). Deux ensuite pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à doses efficaces (mais adaptées, pour éviter tout surdosage) ;
- être administré en une seule prise quotidienne, de manière continue.

Régimes thérapeutiques (tuberculose de 1re atteinte) :
- La base du traitement est une trithérapie n'incluant pas le pyrazinamide. L'association isoniazide-rifampicine est poursuivie pendant 9 mois et complétée par l'éthambutol ou la streptomycine jusqu'aux résultats de l'antibiogramme et pour une durée de 2 mois.
- Plusieurs études récentes ont montré qu'un régime de 6 mois incluant un quatrième antituberculeux, le pyrazinamide (interrompu comme l'éthambutol, après 2 mois, l'isoniazide et la rifampicine étant poursuivis jusqu'à la fin du 6e mois) est probablement également efficace et peut donc être recommandé chez les malades indociles ou qui acceptent difficilement une surveillance prolongée.
  Remarque : le pyrazinamide doit obligatoirement venir en plus de la trithérapie initiale isoniazide, rifampicine, éthambutol (ou streptomycine).
  En effet, le pyrazinamide est sans action sur les bacilles extracellulaires et ne peut donc jouer le rôle de 3e antituberculeux ; par contre, il permettra d'accélérer la destruction des bacilles intracellulaires.

Cas particuliers des rechutes :
A traiter en milieu spécialisé.

POSOLOGIE :

Adulte : 3 à 4 comprimés de 500 mg par jour en une seule prise (en moyenne 30 mg/kg/jour).
Enfant à partir de 6 ans : 35 (30-40) mg/kg/jour.
Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.
Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique...).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique.
- Sujets hyperuricémiques (compte tenu de l'effet inhibiteur du pyrazinamide sur l'excrétion de l'acide urique).
- Insuffisance rénale (sauf nécessité absolue d'utiliser le pyrazinamide) ; (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Porphyrie.
- Grossesse.
- En raison du risque de fausse-route, cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'enfant âgé de moins de 6 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Compte tenu de son hépatotoxicité potentielle (cf Effets indésirables), Pirilène ne peut être utilisé que si un bilan initial et une surveillance clinique et biologique régulière sont possibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Réactions cutanées :
Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (cf Effets indésirables).
Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.
Si de tel signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.
Le traitement par Pirilène 500 mg, comprimé doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique - transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale - bilan rénal, et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie.
- Surveillance hépatique :
  Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique (éthylisme, antécédents d'hépatite) : des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue (en particulier, tuberculose multirésistante) et ce avec précaution et sous surveillance médicale stricte.
  La surveillance des fonctions hépatiques doit comporter : un dosage des transaminases SGPT (ALAT) tous les 8 jours pendant les 2 mois du traitement avec Pirilène, et dès la survenue de signes cliniques d'intolérance hépatique (cf Effets indésirables).
  Conduite à tenir en cas d'anomalie hépatique : l'élévation des transaminases à trois fois la limite supérieure de la normale du laboratoire, ou plus, impose l'arrêt sans délai du traitement. Un tel arrêt précoce est un paramètre important pour une normalisation du bilan hépatique.
- Au plan de l'uricémie :
  Si l'hyperuricémie dépasse 110 mg/l (655 µmol/l), un traitement correcteur (à l'exception des inhibiteurs de la xanthine oxydase) est à envisager.
  Des arthralgies modérées, non goutteuses, répondent habituellement à un traitement symptomatique. La persistance des arthralgies, ou leur caractère goutteux, doivent faire arrêter Pirilène.
- Au plan rénal :
  Sujets à fonction rénale normale : un bilan rénal mensuel est suffisant.
  Sujets insuffisants rénaux chroniques : s'il y a nécessité absolue, Pirilène pourra être utilisé en milieu spécialisé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Avec l'isoniazide, en raison de l'addition des effets hépatotoxiques. Surveillance clinique et biologique.

EXAMENS PARACLINIQUES :

La lecture des bandelettes réactives type Acétest pour la recherche d'une cétonurie est ininterprétable chez les malades traités par le pyrazinamide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines précises, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire en cas de grossesse ou suspicion de grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Hépatites cytolytiques :
- l'apparition d'hépatite biologique non symptomatique est fréquente ;
- l'apparition de signes digestifs (anorexie, nausées, vomissement, douleur abdominale), d'asthénie marquée ou de fièvre, ou a fortiori, un subictère, doit alerter et faire faire un bilan hépatique incluant un TP ;
- de cas d'hépatites plus sévères avec ictère, de rares cas d'hépatite aiguë parenchymateuse et de décès ont été rapportés à la suite de la prise de Pirilène notamment en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, en particulier l'isoniazide (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Élévation de l'uricémie et arthralgies :
- l'hyperuricémie est très fréquente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- les arthralgies sont observées dans environ 1 % des cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres effets indésirables :
- anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale et/ou fièvre, asthénie marquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Effets hépatiques) ;
- rash, érythème.
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir : mesures habituelles d'élimination des produits ingérés par lavage gastrique et surveillance spécialisée pour la détection et le traitement symptomatique des éventuelles manifestations hépatiques, neurologiques et respiratoires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux pour usage systémique, code ATC : J04AK01.
Le pyrazinamide est, comme l'isoniazide, un dérivé de la nicotinamide. C'est un antituberculeux permettant d'obtenir in vivo, aux posologies indiquées, une action bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires (se trouvant donc dans un milieu acide, condition nécessaire à l'action du pyrazinamide).
L'espèce Mycobacterium bovis et les mycobactéries atypiques lui sont naturellement résistantes.
Mycobacterium tuberculosis et une espèce très proche, le Mycobacterium africanum, lui sont régulièrement sensibles.
- Le taux de résistance primaire des souches sauvages peut être considéré actuellement comme nul.
- Le risque de développement d'une résistance secondaire serait grand si le produit était utilisé seul (taux de mutant résistant : 1 x 10^{-3}). Il est donc tout particulièrement important de toujours l'associer à au moins un autre antituberculeux actif.
- Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux sauf bien entendu avec le morphazinamide (DCI : morinamide) puisqu'il s'agit d'un dérivé du pyrazinamide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Rapide et totale, au niveau gastro-intestinal ; le pic sérique, obtenu vers la 2e heure, est d'en moyenne 33 µg/ml après une prise de 1,5 g et 60 µg/ml après une prise de 3 g.
Liaison aux protéines : Pratiquement nulle.
Distribution :
- bonne pénétration intracellulaire jusque dans les macrophages incluant les BK ;
- diffusion tissulaire : l'expérimentation animale a montré la diffusion du pyrazinamide dans le poumon, le foie, et le rein. Chez l'homme, les concentrations atteintes dans le poumon tuberculeux sont d'environ 15 µg/g ; le passage dans le LCR est bon (du moins en cas de méningite) avec des concentrations voisines des taux sériques ;
- passage dans le lait et le placenta : aucune donnée dans la littérature.

Biotransformation :
Le pyrazinamide est métabolisé par le foie en acide pyrazinoïque (présentant in vitro la même activité que le pyrazinamide) qui est lui-même dégradé, par la xanthine oxydase, en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque.
Élimination :
Presque exclusivement rénale, sous forme principalement d'acide pyrazinoïque (environ 40 %) et d'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque (environ 30 %).
L'élimination sous forme de pyrazinamide inchangé ne dépasse pas, en 24 heures, 4 % de la dose administrée ; mais le taux urinaire de pyrazinamide inchangé est malgré tout d'en moyenne 50 µg/ml.
La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 h après une prise de 1,5 g et identique après une prise de 3 g.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932387076 (1980, RCP rév 02.10.17).
Prix : 11,95 € (60 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PIVALONE ® suspension nasale
tixocortol pivalate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension nasale à 1 % : 10 ml en flacon pulvérisateur (100 pulvérisations environ).

COMPOSITION *p 100 g*

Tixocortol (DCI) pivalate .... 1 g
Excipients : chlorure de N-cétylpyridinium, alcool benzylique, chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, soluté officinal d'hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx : rhinites allergiques, rhinites saisonnières, rhinites congestives aiguës et chroniques, rhinites vasomotrices.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 ou 2 pulvérisations dans chaque narine 2 à 4 fois par jour.
Agiter avant chaque emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents allergiques au produit.
- Épistaxis.
- Existence en cours de traitement d'infections virales ou fongiques, de surinfection locale importante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

A utiliser après mouchage ou nettoyage soigneux du nez.
En cas de manifestation générale d'une atteinte bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des réactions d'intolérance locale (picotements...) peuvent survenir en début de traitement.
- Des réactions locales, soit sécheresse de la muqueuse nasale, soit allergiques (œdème cutanéo-muqueux de la face), ont été signalées. Elles cèdent à l'arrêt du traitement.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Corticoïde local : anti-allergique, anti-inflammatoire.
Le pivalate de tixocortol est un corticostéroïde dépourvu d'effets systémiques. Il possède l'efficacité locale des corticostéroïdes de référence, mais il est dépourvu d'action à distance du site d'application.
L'administration, chez l'homme, de 130 fois la dose thérapeutique quotidienne, n'entraîne aucun effet glucocorticoïde systémique.
La forme Pivalone suspension nasale respecte le drainage nasal par les battements ciliaires de la muqueuse pituitaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études conduites chez l'animal et chez l'homme ont montré une métabolisation extrêmement rapide du pivalate de tixocortol, expliquant l'absence d'effets systémiques.
Le pivalate de tixocortol est bien absorbé par voie orale ; cependant, même après administration par voie orale d'une dose très importante (2 g), on ne retrouve dans la circulation générale que des métabolites inactifs, dépourvus d'action glucocorticoïde. Cela est dû à une dégradation extrêmement rapide du pivalate de tixocortol, principalement hépatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932061105 (1977, RCP rév 29.06.15).

Prix : 2,40 € (10 ml de suspension).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PIXUVRI ®

pixantrone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 29 mg de pixantrone base (lyophilisée ; bleu foncé) : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Pixantrone (DCI) .... 29 mg

(sous forme de pixantrone dimaléate : 50 mg)

Excipients : chlorure de sodium, lactose monohydraté, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Après reconstitution, chaque ml de solution concentrée contient une quantité de dimaléate de pixantrone équivalente à 5,8 mg de pixantrone.

Excipient à effet notoire : sodium (39 mg/flacon) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Pixuvri est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pixuvri doit être administré par des médecins familiarisés avec l'utilisation d'agents antinéoplasiques et qui disposent des installations permettant d'assurer une surveillance régulière des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques pendant et après le traitement (cf Modalités manipulation/élimination).

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 50 mg/m² de pixantrone administrée aux jours 1, 8, et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à 6 cycles.

A noter :

Dans l'UE, la dose recommandée se rapporte à la base de la substance active (pixantrone). Le calcul de la dose individuelle à administrer à un patient doit être basé sur la concentration réelle de la solution reconstituée contenant 5,8 mg/ml de pixantrone et la dose recommandée de 50 mg/m². Dans certaines études ou publications, la dose recommandée est exprimée en pixantrone sous forme de sel (dimaléate de pixantrone). La dose doit cependant être ajustée avant le début de chaque cycle, en fonction de la formule sanguine au nadir ou de la toxicité maximale observée au cours du cycle de traitement précédent. La quantité en milligrammes de Pixuvri à administrer à un patient sera déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient. La SC doit être déterminée en utilisant la norme institutionnelle de calcul de la SC et à partir du poids du patient mesuré le 1er jour de chaque cycle.

Une certaine prudence est recommandée chez les patients obèses, dans la mesure où les données disponibles sur la posologie en fonction de la SC sont très limitées pour ce groupe.

Recommandations concernant la modification de la dose :

La modification de la dose et le rythme d'administration des doses suivantes doivent être déterminés sur la base de critères cliniques, en fonction du degré et de la durée de la myélosuppression. Pour les traitements ultérieurs, la dose précédente peut en général être répétée, si les nombres de globules blancs et de plaquettes sont revenus à des niveaux acceptables.

Si au jour 1 de chaque cycle le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est < 1,0 x 10⁹/l ou si le nombre de plaquettes est < 75 x 10⁹/l, il est recommandé de différer le traitement jusqu'à ce que le NAN revienne à ⩾ 1,0 x 10⁹/l et le nombre de plaquettes à ⩾ 75 x 10⁹/l.

Il est recommandé d'utiliser les tableaux 1 et 2 comme guides pour les ajustements de la dose pour les jours 8 et 15 des cycles de 28 jours.

Tableau 1 : Modifications de la dose des jours 8 et 15 de chaque cycle, pour raison de toxicité hématologique

Grade	Nombre de plaquettes	NAN	Modification de la dose
1-2	LIN * - 50 x 10^9/l	LIN - 1,0 x 10^9/l	Pas de modification de la dose ni du rythme d'administration
3	< 50 - 25 x 10^9/l	< 1,0 - 0,5 x 10^9/l	Différer le traitement jusqu'au retour à un nombre de plaquettes ⩾ 50 x 10^9/l et un NAN ** ⩾ 1,0 x 10^9/l
4	< 25 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l	Différer le traitement jusqu'au retour à un nombre de plaquettes ⩾ 50 x 10^9/l et un NAN ** ⩾ 1,0 x 10^9/l Réduire la dose de 20 %.

* LIN : limite inférieure de la normale.

** NAN : nombre absolu de neutrophiles.

Tableau 2 : Modifications du traitement pour raison de toxicité non hématologique

Toxicité	Modification
Toute toxicité non cardiaque de grade 3 ou 4 liée au médicament, autre que nausées et vomissements	Différer le traitement jusqu'au retour à une toxicité de grade 1. Réduire la dose de 20 %.
Toute toxicité cardiovasculaire de classe 3 ou 4 de la NYHA * ou baisse persistante de la FEVG **	Différer le traitement et surveiller le patient jusqu'au retour à la normale. Envisager l'interruption en cas d'une baisse persistante de la FEVG ** ⩾ 15 % de la valeur de la ligne de base

* NYHA : *New York Heart Association.*

** FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Populations spéciales :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés :

Aucun ajustement particulier de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés (65 ans ou plus).

Patients insuffisants rénaux :

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri n'ont pas été établies chez les patients insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était > 1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus de l'étude randomisée. Pixuvri doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Patients insuffisants hépatiques :

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri n'ont pas été établies chez les patients insuffisants hépatiques. Pixuvri doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de Pixuvri n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance sévère de la fonction excrétrice du foie (cf Contre-indications).

Patients présentant un indice de performance bas :

Il n'y a actuellement pas d'informations sur la sécurité et l'efficacité des patients présentant un indice de performance bas (ECOG > 2). Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pixuvri est exclusivement réservé à une utilisation par voie intraveineuse. La sécurité de l'utilisation par voie intrathécale n'a pas été établie.

Pixuvri est destiné à une administration par perfusion intraveineuse lente (pendant au moins 60 minutes), avec utilisation d'un filtre en ligne, uniquement après reconstitution avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et après une seconde dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à un volume final de 250 ml.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au dimaléate de pixantrone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Immunisation par des vaccins à virus vivants.
- Myélosuppression profonde.
- Dysfonctionnement hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tout traitement initial par Pixuvri doit être précédé d'une évaluation minutieuse des valeurs initiales de la formule sanguine, des taux sériques de la bilirubine totale et de la créatinine totale, et de l'évaluation de la fonction cardiaque telle que mesurée par la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Myélosuppression :

Une myélosuppression sévère peut survenir. Les patients traités par Pixuvri sont susceptibles de développer une myélosuppression (neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie et lymphopénie), la manifestation prédominante étant une neutropénie. A la dose et au rythme d'administration recommandés, la neutropénie est généralement passagère, le nadir se situant aux jours 15 à 22 après une administration aux jours 1, 8 et 15 et la guérison intervenant habituellement au jour 28.

Une surveillance minutieuse de la formule sanguine est requise, incluant la détermination des nombres de leucocytes, de globules rouges, de plaquettes et du nombre absolu de neutrophiles. Les facteurs de croissance hématopoïétique recombinants peuvent être utilisés conformément aux directives de l'établissement ou aux recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO, *European Society for Medical Oncology*). Il convient d'envisager des modifications de la dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Cardiotoxicité :

Des modifications de la fonction cardiaque, notamment une diminution de la FEVG ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) fatale peuvent survenir pendant ou après le traitement par Pixuvri.

Une maladie cardiovasculaire active ou latente, un traitement antérieur par des anthracyclines ou des anthracènediones, une radiothérapie antérieure ou concomitante appliquée à la région médiastinale ou une utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques peuvent augmenter le risque de toxicité cardiaque. Pixuvri peut provoquer une toxicité cardiaque en présence ou en l'absence de facteurs de risques.

Les patients présentant une maladie cardiaque ou des facteurs de risques, tels qu'une valeur de FEVG initiale < 45 %, déterminée par ventriculographie radio-isotopique (MUGA), des anomalies cardiovasculaires cliniquement importantes (de classe 3 ou 4 de la NYHA [*New York Heart Association*]), un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, une arythmie sévère, une hypertension non contrôlée, une angine de poitrine non contrôlée ou une administration antérieure de doses cumulées de doxorubicine ou d'une substance équivalente dépassant 450 mg/m², doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque avant de recevoir un traitement par Pixuvri.

La fonction cardiaque doit être surveillée avant l'instauration du traitement par Pixuvri et périodiquement par la suite. Si une toxicité cardiaque est démontrée en cours de traitement, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Pixuvri.

Cancer secondaire :

Le développement d'hémopathies malignes, notamment leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire ou syndrome myélodysplasique (SMD), est un risque connu associé au traitement par les anthracyclines et d'autres inhibiteurs de la topo-isomérase II. La survenue de cancers secondaires, notamment LMA et SMD, peut se produire pendant ou après le traitement par Pixuvri.

Infection :

Des infections, notamment des pneumonies, cellulites, bronchites et septicémies, ont été signalées au cours des essais cliniques (cf Effets indésirables). Des infections ont conduit à des hospitalisations, des chocs septiques et des décès. Les patients atteints de neutropénie sont plus sensibles aux infections, bien qu'il n'y ait pas eu d'augmentation de l'incidence des infections atypiques, difficiles à traiter, telles que des infections mycosiques systémiques ou des infections par des organismes opportunistes (comme *Pneumocystis jirovecі*) au cours des études cliniques.

Pixuvri ne doit pas être administré aux patients présentant une infection active grave, ni aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques récurrentes ou des maladies sous-jacentes pouvant les prédisposer davantage à une infection grave.

Syndrome de lyse tumorale :

La pixantrone peut induire une hyperuricémie résultant du catabolisme intense des purines accompagnant la lyse rapide de cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) provoquée par le médicament, et entraîner des déséquilibres électrolytiques susceptibles d'endommager les reins. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être évalués après le traitement chez les patients présentant un risque élevé de lyse tumorale (taux élevé de LDH, volume tumoral important, taux élevés d'acide urique ou de phosphate sérique avant le début du traitement). Des mesures d'hydratation, d'alcalinisation des urines et de prophylaxie à l'aide d'allopurinol ou d'autres agents de prévention de l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Vaccination :

La vaccination peut s'avérer inefficace lorsqu'elle est pratiquée pendant le traitement par Pixuvri. L'immunisation par des vaccins à virus vivants est contre-indiquée, en raison de l'immunosuppression associée au traitement par Pixuvri (cf Contre-indications).

Extravasation :

S'il se produit une extravasation, l'administration doit être arrêtée immédiatement et reprise dans une autre veine. Les propriétés non vésicantes de Pixuvri minimisent le risque de réaction locale après une extravasation.

Prévention des réactions de photosensibilisation :

La photosensibilisation est un risque potentiel fondé sur des données non cliniques *in vitro* et *in vivo* et aucun cas confirmé n'a été signalé dans le programme d'essais cliniques. Par mesure de précaution, il convient de conseiller aux patients d'adopter des stratégies de protection contre le rayonnement solaire, notamment le port de vêtements protégeant du soleil et l'utilisation d'un écran solaire. Comme la majorité des réactions de photosensibilisation induites par des médicaments sont dues aux longueurs d'onde de la gamme des UVA, il est recommandé d'utiliser une protection solaire qui absorbe fortement le rayonnement UVA.

Patients suivant un régime hyposodé :

Ce médicament contient environ 1000 mg (43 mmol) de sodium par dose après dilution. Les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium doivent en tenir compte.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction entre des médicaments n'a été signalée chez des sujets humains et aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Études d'inhibition *in vitro* :

- Des études *in vitro* menées avec les isoformes humaines les plus fréquentes du cytochrome P450 (notamment CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4) ont montré une possible inhibition de type mixte du CYP1A2 et du CYP2C8 pouvant revêtir une importance clinique. Aucune autre interaction cliniquement importante avec les cytochromes CYPP450 n'a été observée.
- Théophylline : la coadministration de théophylline, un médicament à index thérapeutique étroit qui est essentiellement métabolisé par le cytochrome CYP1A2, peut donc, en théorie, induire une augmentation de la concentration entraînant une toxicité de la théophylline. Les taux de cette dernière doivent être soigneusement surveillés dans les semaines qui suivent immédiatement l'instauration du traitement concomitant par Pixuvri.
- La warfarine est métabolisée en partie par le cytochrome CYP1A2, ce qui suscite en théorie une crainte concernant la coadministration de ce médicament et l'effet que l'inhibition de son métabolisme pourrait avoir sur l'action recherchée. Les paramètres de coagulation, en particulier le rapport international normalisé (INR, *International Normalised Ratio*), doivent être surveillés durant les jours qui suivent immédiatement l'instauration du traitement concomitant par Pixuvri.
- L'amitriptyline, l'halopéridol, la clozapine, l'ondansétron et le propranolol sont métabolisés par le cytochrome CYP1A2 ; la coadministration de Pixuvri peut donc faire craindre, en théorie, une augmentation de la concentration sanguine de ces médicaments.
- Bien qu'un risque d'inhibition du cytochrome CYP2C8 par la pixantrone n'ait pu être établi, il convient d'être prudent lors de la coadministration de substances métabolisées essentiellement via le cytochrome CYP2C8, comme le répaglinide, la rosiglitazone ou le paclitaxel, par exemple en surveillant soigneusement la survenue d'effets indésirables.
- Selon des études *in vitro*, la pixantrone est un substrat des protéines de transport membranaires, P-gp/BRCP et OCT1, et les agents qui inhibent ces transporteurs ont la capacité de diminuer l'efficacité d'absorption et d'excrétion de la pixantrone par le foie. Les numérations sanguines doivent être étroitement surveillées lors de la coadministration avec des molécules inhibant ces transporteurs, comme la ciclosporine A ou le tacrolimus, fréquemment utilisés pour contrôler la maladie chronique du greffon contre l'hôte, et les médicaments anti-VIH comme le ritonavir, le saquinavir ou le nelfinavir.
- De plus, il convient de prendre des précautions lorsque la pixantrone est coadministrée en continu avec des inducteurs du transport d'efflux, tels que la rifampicine, la carbamazépine et les glucocorticoïdes, car l'excrétion de la pixantrone pourrait être augmentée, d'où une diminution de l'exposition systémique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et à leurs partenaires d'éviter les grossesses.

Les femmes et les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la pixantrone chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Pixuvri n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la pixantrone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Pixuvri.

FERTILITÉ :

Après des administrations répétées de Pixuvri à des doses aussi faibles que 0,1 mg/kg/jour, une atrophie testiculaire dose-dépendante a été détectée chez le chien. Cet effet n'a pas été évalué chez l'homme. Comme avec d'autres agents de la classe générale des agents endommageant l'acide désoxyribonucléique (ADN), Pixuvri peut être associé à une baisse de la fécondité. Alors que cet effet sur la fécondité n'a pas été établi, une mesure de précaution consistera à recommander aux patients masculins d'utiliser des méthodes de contraception (de préférence de type barrière) pendant le traitement et pour une période de 6 mois après le traitement, afin de permettre la maturation de nouveaux spermatozoïdes. Pour prévenir le risque d'infertilité à long terme, il convient d'envisager un dépôt de sperme dans une banque de sperme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Pixuvri sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est inconnu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité de Pixuvri a été évaluée chez 407 patients. La toxicité la plus fréquente est la myélosuppression, et plus particulièrement la suppression de la lignée des neutrophiles. Bien que l'incidence d'une myélosuppression sévère avec conséquences cliniques soit relati-

vement faible, les patients traités par Pixuvri ont été étroitement surveillés par de fréquentes numérations sanguines, pour détecter notamment une éventuelle neutropénie. L'incidence d'infections sévères a été faible et il n'a été observé aucune infection opportuniste associée à l'immunodépression. Même si la survenue d'une toxicité cardiaque se manifestant par une ICC semble être plus faible que celle prévue avec des médicaments apparentés, tels que les anthracyclines, la surveillance de la FEVG par ventriculographie MUGA ou par échocardiographie est recommandée pour évaluer la cardiotoxicité infraclinique. L'expérience avec la pixantrone se limite aux patients présentant une FEVG ⩾ 45 %, les valeurs de la plupart des patients étant ⩾ 50 %. L'expérience en matière d'administration de Pixuvri à des patients atteints d'une insuffisance cardiaque plus importante est limitée et ne doit être entreprise que dans le cadre d'un essai clinique. D'autres toxicités, telles que des nausées, des vomissements et de la diarrhée, ont été en général peu fréquentes, légères, réversibles, faciles à gérer et attendues chez des patients traités par des agents cytotoxiques. Les effets sur la fonction hépatique ou rénale ont été minimes ou inexistants.

Tableau présentant la liste des effets indésirables :

Les effets indésirables (EI) décrits avec Pixuvri sont tirés des données finales de l'ensemble des études terminées. Les EI sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). A l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables décrits comme étant liés à Pixuvri dans les études terminées, classés par fréquence

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection neutropénique, infection des voies respiratoires, infection
Peu fréquent	Bronchite, candidose, cellulite, zona, méningite, infection des ongles, infection buccale fongique, herpès buccal, pneumonie, gastro-entérite à salmonelles, choc septique
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Peu fréquent	Progression tumorale, affections malignes secondaires (dont signalements de LMA et de SMD)
*Affections hématologiques et du système lymphatique **	
Très fréquent	Neutropénie, leucopénie, lymphopénie, anémie, thrombocytopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile, trouble sanguin
Peu fréquent	Dépression de la moelle osseuse, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité au médicament
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, hypophosphatémie
Peu fréquent	Hyperuricémie, hypocalcémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, insomnie, trouble du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Troubles du goût, paresthésie, céphalées, somnolence
Peu fréquent	Sensation de vertige, léthargie
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Sécheresse oculaire, kératite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
*Affections cardiaques **	
Fréquent	Dysfonction ventriculaire gauche, trouble cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, bloc de branche, tachycardie
Peu fréquent	Arythmie
Affections vasculaires	
Fréquent	Pâleur, décoloration des veines, hypotension
Peu fréquent	Trouble veineux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Épanchement pleural, pneumonite, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Stomatite, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, dyspepsie
Peu fréquent	Œsophagite, paresthésie buccale, hémorragie rectale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie
*Affections de la peau et du tissu sous-cutané **	
Très fréquent	Dyschromie cutanée, alopécie
Fréquent	Érythème, affection des ongles, prurit
Peu fréquent	Sueurs nocturnes, pétéchies, éruption maculaire, ulcère cutané
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs osseuses
Peu fréquent	Arthralgie, arthrite, douleurs dorsales, faiblesse musculaire, douleurs musculosquelettiques dans la poitrine, raideur musculosquelettique, douleurs cervicales, douleurs aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Chromaturie
Fréquent	Protéinurie, hématurie
Peu fréquent	Oligurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Érection spontanée du pénis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Fatigue, inflammation des muqueuses, fièvre, douleurs dans la poitrine, œdème
Peu fréquent	Frissons, sensation de froid au niveau du site d'injection, réaction locale
Investigations	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline sanguine et de la créatinine sanguine
Peu fréquent	Bilirubinurie, augmentation du phosphore sanguin, de l'urée sanguine, de la gamma-glutamyltransférase, du nombre de neutrophiles, diminution du poids

* EI discutés ci-dessous.

Description de quelques réactions indésirables :

Toxicités hématologiques et complications de la neutropénie :

Les toxicités hématologiques ont représenté la toxicité la plus fréquemment observée, mais en général elles ont pu être gérées facilement à l'aide d'immunostimulants associés si besoin à une transfusion. Alors que dans l'essai randomisé une neutropénie de grade 3 à 4 est survenue plus fréquemment chez les receveurs de Pixuvri, elle est restée non compliquée dans la majorité des cas, non cumulative et associée à une faible incidence de neutropénie fébrile ou d'infections. Fait important, le soutien par les facteurs de croissance n'a pas été systématiquement nécessaire et les transfusions de globules rouges et de plaquettes ont été peu fréquentes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Toxicité cardiaque :

Dans l'étude PIX 301, une diminution de la fraction d'éjection a été observée chez 13 patients (19,1 %) dans le groupe Pixuvri. Chez 11 patients recevant Pixuvri, ces événements ont été de grade 1 à 2 et chez 2 patients, ils ont été de grade 3 ; ces événements ont été passagers et indépendants de la dose de Pixuvri. Des événements d'insuffisance cardiaque (termes « insuffisance cardiaque » et « insuffisance cardiaque congestive » du système de classification MedDRA) sont survenus chez 6 patients (8,8 %) recevant Pixuvri (événements de grade 1 à 2 chez 2 patients, de grade 3 chez 1 patient et de grade 5 chez 3 patients). Trois patients recevant Pixuvri (4,4 %) ont présenté une tachycardie, une arythmie, une tachycardie sinusale ou une bradycardie.

Une évaluation initiale des valeurs cardiaques par ventriculographie radio-isotopique MUGA ou échographie est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'augmentation de la toxicité cardiaque. Des mesures répétées de la FEVG par ventriculographie MUGA ou par échographie doivent être envisagées chez les patients présentant des facteurs de risque, tels qu'une forte exposition cumulative antérieure aux anthracyclines ou une maladie cardiaque préexistante importante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres toxicités fréquentes :

Un changement de couleur de la peau et une chromaturie sont des effets connus liés à l'administration de Pixuvri, en raison de la couleur du composé (bleu). Le changement de couleur de la peau disparaît en général en quelques jours ou semaines, au fur et à mesure de l'élimination du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été signalé avec Pixuvri.

Des doses uniques de pixantrone allant jusqu'à 158 mg/m^2 ont été administrées dans des essais cliniques de titration à doses croissantes, sans mettre en évidence de toxicité liée à la dose.

Dans l'éventualité d'un surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées (code ATC : L01DB11).

Mécanisme d'action :

Le principe actif de Pixuvri est la pixantrone, qui est une aza-anthracènedione cytotoxique.

Contrairement aux anthracyclines (doxorubicine et autres) et aux anthracènediones (mitoxantrone) approuvées, la pixantrone n'est qu'un inhibiteur faible de la topo-isomérase II. De plus, contrairement aux anthracyclines ou aux anthracènediones, la pixantrone réalise directement l'alkylation de l'ADN formant des adduits d'ADN stables et des cassures double-brin. Par ailleurs, du fait qu'elle incorpore un hétéroatome d'azote dans la structure en anneau et qu'elle ne possède pas de groupement cétone, la pixantrone a une capacité réduite de générer des espèces d'oxygène réactives, de fixer le fer et de former des métabolites alcool, qui sont supposés être la cause de la toxicité cardiaque des anthracyclines. En raison de cette structure unique, la pixantrone a induit une cardiotoxicité minimale dans les modèles animaux, par comparaison avec la doxorubicine ou la mitoxantrone.

Une analyse complète, rétrospective, des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population d'essais de phase 1 et de traitements combinés (phase 1/2) a démontré que la survie sans progression et la neutropénie de grade 2 à 3 étaient liées à l'exposition à Pixuvri.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité clinique de Pixuvri utilisé en monothérapie ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée et avec contrôle actif chez des patients atteints de LNH agressif, en rechute ou réfractaire, et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs (PIX 301). Cette étude incluait 140 patients randomisés (1/1) en deux groupes pour recevoir soit un traitement par Pixuvri, soit une monochimiothérapie choisie par l'investigateur pour le bras témoin. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les maladies des patients étaient réparties de façon équilibrée entre les deux groupes de traitement et aucune différence statistiquement significative n'a été notée. Pour l'ensemble de l'étude, l'âge moyen des patients était de 59 ans, 61 % d'entre eux étaient des hommes, 64 % étaient de type caucasien, 76 % présentaient à l'inclusion une maladie de stade III/IV dans la classification de Ann Arbor, 74 % avaient à l'inclusion un score ⩾ 2 pour l'index pronostique international (IPI) et 60 % avaient reçu au moins 3 chimiothérapies antérieures. Des patients atteints de lymphome à cellules du manteau n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. Les patients de l'étude PIX 301 devaient avoir été sensibles à un précédent traitement par des anthracyclines (réponse complète [RC] confirmée ou non confirmée [nc], ou partielle [RP]).

Les données sont limitées pour les patients précédemment traités par le rituximab (38 patients dans le bras Pixuvri et 39 patients dans le bras témoin).

La réponse tumorale a été évaluée sous insu par un comité d'examen indépendant central selon les recommandations de l'Atelier international de normalisation des critères de réponse pour le LNH. Les patients traités par Pixuvri présentaient un taux significativement plus élevé de réponses complètes et de réponses complètes non confirmées (RC/RCnc) et un taux plus élevé de réponse globale (ORR, *Objective Response Rate)*, par rapport au groupe témoin (voir tableau 4).

Tableau 4 : Synthèse de la réponse évaluée par le comité d'examen indépendant (population en ITT)

	Pixuvri (n = 70)	**Traitement comparateur** (n = 70)	p
A la fin du traitement :			
RC/RCnc	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)	0,021
RC	8 (11,4 %)	0 (0 %)	
RCnc	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)	
ORR (RC, RCnc et RP)	26 (37,1 %)	10 (14,3 %)	0,003
A la fin de l'étude :			
RC/RCnc	17 (24,3 %)	5 (7,1 %)	0,009
RC	11 (15,7 %)	0 (0,0 %)	
RCnc	6 (8,6 %)	5 (7,1 %)	
ORR (RC, RCnc et RP)	28 (40,0 %)	10 (14,3 %)	0,001

Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les pourcentages dans les groupes Pixuvri et chimiothérapie de comparaison.

Les résultats des patients traités par Pixuvri ont démontré une amélioration de 40 % de la survie sans progression (SSP), par rapport aux patients traités par les comparateurs, avec un allongement de 2,7 mois de la SSP médiane (rapport de risque [RR] = 0,60 ; test du log-rank p = 0,005) (voir figure 1 ci-dessous).

La survie globale médiane des patients traités par Pixuvri a été allongée de 2,6 mois, par rapport à celle des patients traités par un comparateur (RR = 0,79 ; test du log-rank p = 0,25) (voir figure 2 ci-dessous).

Figure 1
PIX 301 Survie sans progression - à la fin de l'étude

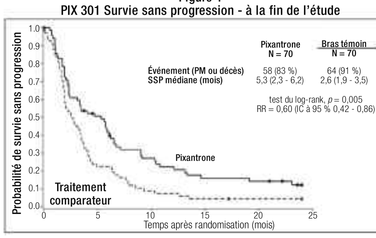

Figure 2
PIX 301 Survie globale - à la fin de l'étude

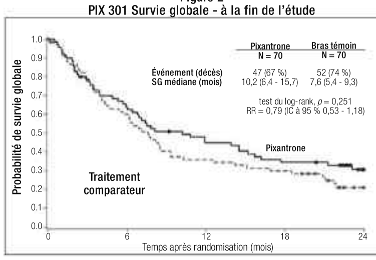

Les résultats obtenus chez les patients prétraités par le rituximab montraient également un bénéfice supérieur du traitement avec Pixuvri par rapport au comparateur en termes de réponse globale (31,6 % avec Pixuvri *versus* 17,9 % avec le traitement comparateur) et de la survie sans progression (3,3 mois avec Pixuvri *versus* 2,5 mois avec le traitement comparateur). Cependant, le bénéfice de Pixuvri n'a pas été établi lorsqu'il a été utilisé en traitement de cinquième ligne ou plus chez les patients réfractaires au dernier traitement et les données disponibles pour ce groupe de patients sont très limitées.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pixuvri chez les nourrissons de la naissance à moins de 6 mois, au motif que le LNH ne survient pas dans ce sous-groupe pédiatrique particulier.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pixuvri chez les patients âgés de 6 mois à moins de 18 ans atteints de LNH (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une administration par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques de pixantrone atteignent leurs valeurs maximales à la fin de la perfusion, puis diminuent en suivant une courbe poly-exponentielle. Les propriétés pharmacocinétiques de Pixuvri sont dose-dépendantes entre 3 mg/m^2 et 105 mg/m^2 et aucune différence substantielle n'a été observée lorsque le médicament a été utilisé en monothérapie ou en association au cours des études. Les expositions moyennes en monothérapie ont été les suivantes :

Dose de Pixuvri (mg/m^2)	Nombre de patients	ASC (0 - 24 h) (ng.h/ml)
33	3	982 ± 115
49	6	1727 ± 474
88	2	3811

D'après une analyse des données pharmacocinétiques de population, pour une dose cible enregistrée de 50 mg/m^2 de pixantrone, l'exposition moyenne au cours d'un cycle de 28 jours a été de 6320 ng.h/ml (IC à 90 % : 5990 - 6800 ng.h/ml), pour 3 doses/cycle de 4 semaines.

Distribution :

Pixuvri présente un grand volume de distribution de 25,8 l et son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

Biotransformation :

Des métabolites acétylés représentent les principaux produits de la biotransformation de la pixantrone. Cependant, *in vitro*, la conversion de la pixantrone en métabolites acétylés, par la N-acétyltransférase NAT1 ou NAT2, était très limitée. Dans l'urine humaine, le

composé était essentiellement excrété sous forme inchangée et de très petites quantités de métabolites acétylés de phase I et de phase II ont été détectées. Le métabolisme ne semble donc pas constituer une voie importante d'élimination de la pixantrone. Les métabolites acétylés ne présentent pas d'activité pharmacologique et sont métaboliquement stables.

Élimination :

La pixantrone présente une clairance plasmatique totale modérée à élevée de 72,7 l/h et une faible excrétion rénale représentant moins de 10 % de la dose administrée en 0 à 24 heures. La demi-vie terminale varie entre 14,5 et 44,8 h, avec une médiane de 23,3 ± 8,0 (n = 14, CV = 34 %) et une médiane de 21,2 h. Du fait de la contribution limitée de la clairance rénale, la clairance plasmatique est essentiellement non rénale. Pixuvri peut être métabolisé dans le foie et/ou excrété dans la bile. Le métabolisme paraissant limité, l'excrétion biliaire de la pixantrone inchangée pourrait être la voie d'élimination principale. La clairance hépatique est à peu près égale au flux plasmatique hépatique, ce qui suggère un taux d'extraction hépatique élevé et, par conséquent, une élimination efficace de la substance active mère. Il est possible que l'absorption hépatique de la pixantrone ait pour médiateurs des transporteurs OCT1 actifs et l'excrétion biliaire les transporteurs P-gp et BCRP.

La pixantrone n'a qu'une capacité faible ou nulle d'inhibition du mécanisme de transport par P-gp, BCRP et BSEP *in vitro.*

La pixantrone n'inhibe pas le transport de la metformine ayant pour médiateur OCT1 *in vitro*, mais elle n'est pas censée inhiber OTC1 *in vivo* à des concentrations cliniquement pertinentes.

La pixantrone est un faible inhibiteur des transporteurs d'absorption OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro.*

Linéarité/non-linéarité :

Les propriétés pharmacocinétiques de la pixantrone se sont avérées linéaires pour une large gamme de doses, allant de 3 mg/m^2 à 105 mg/m^2.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Il a été constaté une relation entre l'exposition plasmatique à la pixantrone et le nombre de neutrophiles.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après une administration intraveineuse unique de Pixuvri à des doses de 29 mg/kg et 38 mg/kg, des décès immédiats ont été observés chez les souris (114 mg/m^2, DL10). Des diminutions des nombres de globules blancs et de globules rouges et des changements dans la moelle osseuse, la rate, les reins et les testicules ont été observés. Des résultats similaires ont été décrits chez les rats, et à la dose de 116 mg/m^2 chez les chiens. Chez ces derniers, une tachycardie et des modifications électrocardiographiques (ECG) sont apparues immédiatement après le traitement.

Dans des études de doses répétées menées chez la souris, le rat et le chien, les principaux résultats ont été une myélotoxicité, une néphrotoxicité (sauf chez le chien) et une atteinte des testicules.

Chez le chien, Pixuvri administré à raison de 0,5 à 0,9 mg/kg pendant six cycles n'a provoqué ni mortalité ni signes cliniques graves, notamment de modifications de l'ECG ou du poids corporel. Les mâles ont été plus sensibles au traitement, en ce qui concerne la diminution des nombres des globules blancs et des plaquettes (réversible) et la déplétion lymphoïde (rate et thymus), ainsi que la toxicité marquée pour les organes de reproduction, comme prévu pour un agent cytotoxique. Mis à part une augmentation passagère de l'exposition chez les femelles après le troisième cycle, il n'y a pas eu de différence sensible concernant les paramètres pharmacocinétiques. Les mâles ont présenté toutefois une exposition légèrement supérieure à celle des femelles.

Chez le chien, le cœur n'a pas été affecté par le traitement, aucune modification de l'ECG n'ayant été observée à différents moments du traitement ; il n'a pas non plus été détecté de modification clinique ou histopathologique. De même, la fonction et l'histologie rénales n'ont pas été modifiées, tant dans les études de 4 semaines que dans celles de 26 semaines.

Le potentiel cardiotoxique de Pixuvri a été évalué par comparaison à celui de doses équiactives de doxorubicine et de mitoxantrone chez des souris naïves de traitement et chez des souris prétraitées par la doxorubicine. Le dimaléate de pixantrone administré jusqu'à la dose de 27 mg/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines n'a induit aucun effet cardiotoxique, alors que la mitoxantrone a été, comme prévu, cardiotoxique à toutes les doses testées (0,6, 1,6 et 1,5 mg/kg). Pixuvri a induit une légère néphropathie. Une cardiotoxicité minimale de Pixuvri a été démontrée également en administrant des cycles de traitement répétés aux mêmes doses.

Des études de génotoxicité ont confirmé la possibilité d'effets clastogènes dans les cellules de mammifères, *in vitro* et *in vivo.* Pixuvri a été mutagène au test d'Ames, a augmenté le nombre d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et la fréquence des micronoyaux *in vivo.*

Pixuvri a induit une toxicité maternelle et fœtale chez le rat et le lapin, même à une dose aussi faible que 1,8 mg/kg administrée aux jours 9 à 11 de la gestation, des doses plus élevées ayant abouti à l'interruption de la gestation et à la résorption totale des embryons. L'embryotoxicité a été caractérisée par une réduction du poids fœtal moyen, des malformations fœtales et une ossification fœtale incomplète ou tardive. Il n'a pas été réalisé d'études animales de longue durée pour établir le potentiel carcinogène de Pixuvri. Aucune étude de tolérance locale n'a été menée.

Pixuvri exerce des effets phototoxiques sur les cellules 3T3 *in vitro.*

Dans une étude de détermination du nombre d'unités formant colonies menée chez la souris, la myélotoxicité de Pixuvri et de la mitoxantrone, administrés à leur DL10 (38 mg/kg pour le dimaléate de pixantrone et 6,1 mg/kg pour la mitoxantrone), a été similaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du flacon non ouvert : 5 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, afin de le protéger de la lumière.

Solution reconstituée et diluée :

La stabilité physicochimique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pour une durée de 24 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C) et à la lumière du jour dans des poches de perfusion standard en polyéthylène (PE).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si tel n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été effectuées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution et dilution :

Reconstituer aseptiquement chaque flacon de 29 mg avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La poudre lyophilisée doit être complètement dissoute en 60 secondes sous agitation. La solution obtenue est de couleur bleu foncé et sa concentration en pixantrone est de 5,8 mg/ml.

Prélever dans des conditions aseptiques le volume nécessaire pour la dose requise (à partir d'une concentration de 5,8 mg/ml) et le transférer dans une poche de perfusion de 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration finale en pixantrone dans la poche de perfusion doit être inférieure à 580 microgrammes/ml après l'ajout de médicament reconstitué. La compatibilité avec d'autres diluants n'a pas été déterminée. Après le transfert, mélanger soigneusement le contenu de la poche de perfusion. Le mélange doit être une solution transparente de couleur bleu foncé.

Il convient d'utiliser des filtres en ligne en polyéthersulfone avec un diamètre de pores de 0,2 µm pendant l'administration de la solution diluée de Pixuvri.

Pixuvri est un agent cytotoxique. Éviter le contact avec les yeux et la peau. Utiliser des gants, des masques et des lunettes de protection lors de la manipulation de Pixuvri et pendant les procédures de décontamination.

Précautions particulières d'élimination :

Pixuvri est exclusivement réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet, y compris le matériel utilisé pour la reconstitution, la dilution et l'administration, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur applicable aux agents cytotoxiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/12/764/001 ; CIP 3400958397240 (2012, RCP rév 22.03.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : CTI Life Sciences Limited, Highlands House, Basingstoke Road, Spencers Wood, Reading, Berkshire RG7 1NT, Royaume-Uni.

Exploitant :

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

PLAQUENIL ®
hydroxychloroquine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Hydroxychloroquine (DCI) sulfate .... 200 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, povidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E 171), lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Adulte :

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

Population pédiatrique :

- Traitement de l'arthrite du sujet jeune d'origine idiopathique (en association avec d'autres traitements).
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux systémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

- Chez l'adulte :
  - 2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en 2 ou 3 prises.
  - 1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en 1 ou 2 prises.
- Population pédiatrique :
  La dose minimale efficace doit être administrée et ne doit pas excéder 6,5 mg/kg/jour.
  Par conséquent, les comprimés de 200 mg ne sont pas adaptés pour une utilisation chez les enfants de moins de 31 kg.

Lupus érythémateux discoïde ou subaigu :

Initialement, 1 à 2 comprimés par jour (200 à 400 mg/jour) jusqu'à disparition des lésions, posologie pouvant être augmentée à 3 comprimés (600 mg) par jour, en cas de non-réponse après 1 à 2 mois.

La posologie est réduite progressivement, après obtention de la rémission, à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine sur plusieurs années.

Prévention des rechutes de lupus systémique :

Une posologie quotidienne en hydroxychloroquine inférieure à 7 mg/kg de poids idéal est en général suffisante.

Prévention des lucites :

2 à 3 comprimés par jour, soit 400 à 600 mg d'hydroxychloroquine, à débuter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours.

DURÉE D'ADMINISTRATION :

Elle peut se prolonger pendant plusieurs mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à prendre après la fin des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Rétinopathies.
- Hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine, ou à l'un des autres constituants de ce médicament.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées d'hydroxychloroquine, une rétinopathie peut survenir.

Afin de dépister les complications rétiniennes liées à l'utilisation de ce médicament, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé.

Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément.

Le caractère dose-dépendant des effets indésirables oculaires ayant été établi, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.

En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction :

- De la dose quotidienne prescrite : les doses d'hydroxychloroquine inférieures à 6,5 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque chez les patients présentant un poids idéal. Les taux d'hydroxychloroquine retrouvés dans le tissu adipeux étant très faibles, le poids absolu ne devra pas être utilisé dans la détermination de la dose à administrer chez les patients obèses.
- De la durée du traitement : aux doses inférieures à 6,5 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années de traitement.
- De la présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

Chez les patients ayant une acuité visuelle normale, traités par des doses d'hydroxychloroquine considérées comme des doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).

Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.

Si une perturbation visuelle se produit (acuité visuelle, vision des couleurs...), le médicament devra être immédiatement interrompu et le patient suivi attentivement en raison d'une aggravation possible de l'anomalie. Des modifications rétiniennes (et des perturbations visuelles) peuvent progresser même après l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

L'hydroxychloroquine peut provoquer une hypoglycémie sévère avec perte de connaissance pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients traités ou non par des médicaments antidiabétiques. Les patients traités par hydroxychloroquine doivent être informés de ce risque et des symptômes associés. Le taux de glucose sanguin devra être contrôlé et si nécessaire le traitement sera revu devant des symptômes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie au cours du traitement par Plaquenil.

La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.

Des neuromyopathies ont été rapportées. Elles peuvent être réversibles mais la récupération peut prendre plusieurs mois. Lors de la survenue de tels effets, le traitement par Plaquenil doit être arrêté immédiatement (cf Effets indésirables).

Bien que la toxicité hématologique soit rare, il est recommandé de pratiquer une surveillance régulière de l'hémogramme et d'arrêter le traitement en cas d'anomalies de celui-ci.

De rares cas d'agranulocytose, d'aplasie médullaire (nécessitant une surveillance régulière de l'hémogramme) ont été rapportés. Lors de la survenue de tels effets, le traitement par Plaquenil doit être arrêté immédiatement (cf Effets indésirables).

Des cas de cardiomyopathie menant à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas ont été rapportés chez des patients traités par Plaquenil (cf Effets indésirables, Surdosage). Le suivi clinique des signes et symptômes de cardiomyopathie est conseillé et Plaquenil doit être arrêté si une cardiomyopathie se développe. Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculoventriculaire) aussi bien que de l'hypertrophie biventriculaire sont diagnostiqués (cf Effets indésirables).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Utilisation prudente de l'hydroxychloroquine en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (adapter la posologie), de psoriasis (aggravation des lésions).

Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise d'hydroxychloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.

L'hydroxychloroquine appartient à la classe des amino-4-quinoléines. D'autres médicaments de cette classe ont entraîné une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD. Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux effets toxiques des amino-4-quinoléines. Par conséquent, les patients doivent être avertis de la nécessité de garder Plaquenil hors de la portée des enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- L'halofantrine prolonge l'intervalle QT et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments qui peuvent induire des arythmies cardiaques, dont l'hydroxychlorquine. Ainsi, il peut y avoir un risque accru d'arythmies ventriculaires induites si l'hydroxychloroquine est utilisé concomitamment à des médicaments à base d'halofantrine ou à d'autres médicaments provoquant des arythmies tels que ceux à base d'amiodarone ou de moxifloxacine.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.
- Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'hydroxychloroquine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance de l'hydroxychloroquine (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Cimétidine : ralentissement de l'élimination de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : l'utilisation conjointe de médicaments proconvulsi-

vants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol. Risque accru de convulsions.
- Médicaments antiépileptiques : l'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante d'hydroxychloroquine.
- Praziquantel : dans une étude d'interaction simple dose, il a été rapporté que la chloroquine réduit la biodisponibilité du praziquantel. Il n'existe pas de données sur un effet similaire en cas de traitement par hydroxychloroquine. Par extrapolation, en raison de similarités de structure et de paramètres pharmacocinétiques entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, un effet similaire peut être attendu pour Plaquenil.
- Médicaments à base d'agalsidase : il existe un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire alpha-galactosidase quand l'hydroxychloroquine est administré concomitamment à des médicaments à base d'agalsidase.
- Médicaments hypoglycémiants : l'utilisation d'hypoglycémiants avec l'hydroxychloroquine peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant de l'hydroxychloroquine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales ne permettent pas de conclure. Chez l'Homme, l'hydroxychloroquine passe le placenta, la concentration dans le sang fœtal est similaire à la concentration sanguine maternelle. Les données cliniques ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier, mais sont encore limitées à ce jour.

Compte tenu du bénéfice thérapeutique dans des pathologies très particulières (connectivites) mais en raison de son profil d'effets indésirables, notamment ophtalmologiques, l'utilisation de l'hydroxychloroquine n'est envisageable pendant la grossesse que dans les situations où l'arrêt du traitement expose la femme enceinte à une poussée évolutive de sa pathologie.

En cas de traitement prolongé pendant la grossesse, tenir compte, pour le suivi de l'enfant, du profil d'effets indésirables de l'hydroxychloroquine, notamment ophtalmologiques.

ALLAITEMENT :

L'hydroxychloroquine passe dans le lait maternel. Compte tenu de la nature de ses effets indésirables, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention sera attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de l'accommodation attachés à l'emploi de ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets oculaires :
- Fréquent : une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut également survenir. Elle est dose-dépendante.
- Peu fréquent :
  - Des modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Soit elles sont asymptomatiques, soit elles provoquent des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.
  - Des rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et du champ visuel (incluant l'amputation du champ visuel) ont été rapportées et imposent l'arrêt immédiat du traitement. Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Ces atteintes rétiniennes peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et péricentral ou des scotomes temporaux et de visions anormales des couleurs. Il existe cependant un risque de progression de cette atteinte même après l'arrêt du traitement.
- Fréquence inconnue : des cas de maculopathies et de dégénérescence maculaire ont été rapportés et peuvent être irréversibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : douleur abdominale, nausées.
- Fréquent : diarrhées, vomissements.

Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Effets cutanéomuqueux :
- Fréquent : prurit, éruption cutanée.
- Peu fréquent : modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux, alopécie. Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : éruptions bulleuses incluant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome), la photosensibilité, la dermite exfoliative, la pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  La PEAG est à distinguer du psoriasis, bien que Plaquenil puisse provoquer une aggravation de psoriasis. La PEAG peut être associée à de la fièvre et une hyperleucocytose. L'issue est généralement favorable après arrêt du traitement.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : des myopathies ont été rapportées, conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux. Ces myopathies peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : cardiomyopathie qui peut mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage). Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculoventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'arrêt du médicament peut conduire à la guérison.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : aplasie médullaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), anémies, anémies aplasiques, agranulocytoses, leuconeutropénies et thrombocytopénies.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : vertiges, acouphènes.
- Fréquence indéterminée : surdité.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Fréquence indéterminée : convulsions, neuropathie périphérique : diminution des réflexes ostéo-tendineux, et anomalies de la conduction nerveuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles psychiatriques :
- Peu fréquent : nervosité.
- Fréquence indéterminée : psychose.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique.
- Fréquence indéterminée : hépatite fulminante.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : urticaire, angiœdème et bronchospasme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes de surdosage en hydroxychloroquine :
- Doses absorbées ⩾ 25 mg/kg :
- Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG (aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS) ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement. Une hypokaliémie peut avoir lieu, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque.

Conduite à tenir :

Toute suspicion d'intoxication par l'hydroxychloroquine impose l'hospitalisation. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par l'hydroxychloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage peut être posée. En cas d'intoxication grave (dose supposée ingérée = 4 g ou hypotension et/ou signes ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé :
- Adrénaline : 0,25 µg/kg/min.
- Intubation, ventilation assistée.
- Diazépam : 2 mg/kg en 30 minutes, puis 2 à 4 mg/kg/24 heures.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination rapide de l'hydroxychloroquine en cas d'intoxication (la clairance de dialyse représente 15 % de la clairance totale).

L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguinotransfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage à l'hydroxychloroquine.

Un surdosage en amino-4-quinoléine est particulièrement dangereux chez les nourrissons. De faibles doses de 1 à 2 g se sont avérées mortelles.

PP PHARMACODYNAMIE

Autre médicament des désordres musculosquelettiques (M : appareil locomoteur ; D : dermatologie).

La substitution du groupe hydroxyéthyl au groupement éthyl sur la chaîne latérale de la 4-amino-quinoléine lui confère une action anti-inflammatoire et antalgique.

L'effet antalgique peut apparaître rapidement. L'action sur les signes articulaires est en général retardée.

Un ralentissement de la vitesse de sédimentation peut être observé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Résorption rapide par le tractus digestif.
- Taux plasmatique maximal en 1 à 2 heures, durable par liaison aux protéines plasmatiques.
- Tropismes hépatique et rénal.
- Métabolisation par alkylation et glycuroconjugaison.
- Élimination rénale lente.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936441460 (2004, RCP rév 31.01.14).

Prix : 4,27 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PLAVIX ®

clopidogrel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 300 mg (oblong ; gravé « 300 » sur une face et « 1332 » sur l'autre face ; rose) : Boîte de 30 x 1, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Comprimé pelliculé à 75 mg (rond ; biconvexe ; gravé « 75 » sur une face et « 1171 » sur l'autre face ; rose) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50 x 1, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION

	p cp
Clopidogrel (DCI) hydrogène sulfate exprimé en clopidogrel	300 mg
ou	75 mg

Excipients (communs) : mannitol (E421), macrogol 6000, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée, hydroxypropylcellulose faiblement substituée. *Enrobage :* hypromellose (E464), lactose monohydraté, triacétine (E1518), dioxyde de titane (E171), oxyde ferrique rouge (E172). *Agent polissant :* cire de carnauba.

Excipients à effet notoire : lactose (12 mg/cp à 300 mg ; 3 mg/cp à 75 mg) ; huile de ricin hydrogénée (13,2 mg/cp à 300 mg ; 3,3 mg/cp à 75 mg).

DC INDICATIONS

Prévention secondaire des événements athérothrombotiques :

Le clopidogrel est indiqué :
- Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu :
  - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).
  - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire :

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC.

Pour plus d'information, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte et chez le sujet âgé :

Plavix 75 mg comprimés pelliculés :

1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne.

Plavix 300 mg comprimés pelliculés :

1 comprimé de clopidogrel à 300 mg destiné à être utilisé comme dose de charge.
- Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :
  - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'AAS à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/jour. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (cf Pharmacodynamie).
  - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans, le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (cf Pharmacodynamie).
- Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg/jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement (cf Pharmacodynamie).

En cas d'oubli d'une prise :
- Si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel.
- Si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose.

Population pédiatrique :

Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité (cf Pharmacodynamie).

Chez l'insuffisant rénal :

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez l'insuffisant hépatique :

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Saignements et troubles hématologiques :

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une numération formule sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement (cf Effets indésirables). Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti-GPIIb/IIIa ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la COX-2, ou par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou par un autre médicament associé à un risque de saignement tel que la pentoxifylline (cf Interactions). Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie. L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements (cf Interactions).

Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, si un effet antiagrégant plaquettaire n'est temporairement pas souhaitable, il convient d'arrêter le traitement par le clopidogrel 7 jours avant l'intervention. Les malades doivent informer leurs médecins et dentistes du traitement par le clopidogrel avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Le clopidogrel allonge le temps de saignement et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastro-intestinales et intraoculaires).

Les malades doivent être informés que le traitement par le clopidogrel (pris seul ou en association avec l'AAS) est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent consulter un médecin en cas de saignement anormal (par sa localisation ou sa durée).

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) :
De très rares cas de purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été rapportés lors de l'utilisation du clopidogrel, parfois après un court délai d'exposition. Cette affection est caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique, associées à des troubles neurologiques, des troubles de la fonction rénale ou de la fièvre. Le PTT est une affection d'évolution potentiellement fatale, qui impose un traitement rapide incluant la plasmaphérèse.
Hémophilie acquise :
Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation de prolongation du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, une hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients chez lesquels le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge par un spécialiste et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.
Accident vasculaire cérébral ischémique récent :
En l'absence de données, le clopidogrel n'est pas recommandé dans les 7 premiers jours après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.
Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) :
Pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.
Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (cf Interactions : Interactions avec d'autres médicaments [liste des médicaments inhibant le CYP2C19], Pharmacocinétique).
Substrats du CYP2C8 :
La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par le clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8 (cf Interactions).
Réactions croisées entre thiénopyridines :
Des réactions croisées entre thiénopyridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une thiénopyridine (telle que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) : cf Effets indésirables. Les thiénopyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères telles qu'un rash, un angioœdème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopénie ou une neutropénie. Les patients ayant un antécédent de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiénopyridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiénopyridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une thiénopyridine.
Insuffisance rénale :
On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation du clopidogrel chez des malades ayant une insuffisance rénale. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence chez ce type de malade (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance hépatique :
De même, l'expérience avec le clopidogrel est limitée chez les malades présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
Excipients :
Plavix contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient de l'huile de ricin hydrogénée, susceptible de causer des troubles gastriques ou une diarrhée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Médicaments associés à un risque de saignement : il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être réalisée avec prudence.
- Anticoagulants oraux : l'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, cette association pouvant augmenter l'intensité des saignements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Bien que l'administration de 75 mg/jour de clopidogrel n'ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine, ni l'INR (International Normalised Ratio) chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'association du clopidogrel et de la warfarine augmente le risque de saignement, en raison de leurs effets indépendants sur l'hémostase.
- Anti-GPIIb/IIIa : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti-GPIIb/IIIa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Acide acétylsalicylique (AAS) : l'AAS n'a pas modifié l'inhibition exercée par le clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, tandis que le clopidogrel a potentialisé l'activité de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Cependant, l'administration simultanée de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant une journée n'a pas modifié de façon significative l'allongement du temps de saignement provoqué par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'AAS est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant des durées allant jusqu'à un an (cf Pharmacodynamie).
- Héparine : dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Thrombolytiques : la tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. La fréquence des saignements cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS (cf Effets indésirables).
- AINS : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel-AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, impose la prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence.
- Interactions avec d'autres médicaments :
  Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
  Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et efavirenz.
  Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :
  L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45 % (à la dose de charge) et de 40 % (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué, de 39 % (à la dose de charge) et de 21 % (à la dose d'entretien). Une interaction similaire est attendue avec l'ésoméprazole.
  Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une diminution moins prononcée de l'exposition au métabolite actif a été observée avec le pantoprazole ou le lansoprazole.
  Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont diminué de 20 % (à la dose de charge) et de 14 % (à la dose d'entretien) lors de l'association de 80 mg de pantoprazole en une prise par jour. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a également diminué de 15 % et 11 %, respectivement. Ces résultats indiquent que le pantoprazole peut être associé au clopidogrel.
  Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.
  Autres médicaments :
  Plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital ou d'estrogènes.
  L'administration concomitante de clopidogrel n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ni ceux de la théophylline. Les antiacides n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du clopidogrel.
  Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association du tolbutamide et de la phénytoïne (qui sont métabolisés par le CYP2C9) avec le clopidogrel est bien tolérée.
  Substrats du CYP2C8 : il a été montré que le clopidogrel augmentait l'exposition au répaglinide chez des volontaires sains. Des études *in vitro* ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide est due à l'inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par métabolisation par le CYP2C8 (par exemple le répaglinide, le paclitaxel) doit être réalisée avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients ayant une maladie athérothrombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti-GPIIb/IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du clopidogrel pendant la grossesse, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse.
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
Dans l'espèce humaine, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement ne devrait pas être continué en cas de traitement par Plavix.
FERTILITÉ :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le clopidogrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.
Les saignements sont les effets indésirables le plus fréquemment rapportés, tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.

- Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3 %. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.
- Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6 % pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3 % pour le groupe placebo + AAS.
- Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS versus le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les deux groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.
- Dans COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les deux groupes.
- Dans ACTIVE-A, le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7 % versus 4,3 %). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les deux groupes (5,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS versus 3,5 % dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5 % versus 1,8 %). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4 % versus 0,8 %). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1 % dans le groupe clopidogrel + AAS versus 0,7 % dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8 % versus 0,6 %).

Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie
Rare	Neutropénie, y compris neutropénie sévère
Très rare	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi], aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie
Affections cardiaques	
Très rare	Syndrome de Kounis (angine vasospastique d'origine allergique/infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité due au clopidogrel *
Affections du système immunitaire	
Très rare	Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes
Indéterminé	Réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi] *
Affections psychiatriques	
Très rare	Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement
Très rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Peu fréquent	Saignement oculaire (conjonctival, intraoculaire, rétinien)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquent	Hématome
Très rare	Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Épistaxis
Très rare	Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie
Peu fréquent	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence
Rare	Hémorragie rétropéritonéale
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale et rétropéritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Contusion
Peu fréquent	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)

Très rare	Éruption bulleuse (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses	
Très rare	Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Très rare	Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration	
Fréquent	Saignement au point d'injection
Très rare	Fièvre
Investigations (examens biologiques)	
Peu fréquent	Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes

* Information relative au clopidogrel, avec fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement.
Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC04.

Mécanisme d'action :
Le clopidogrel est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé son métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y12, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes de l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.
Le métabolite actif étant synthétisé par les enzymes du cytochrome P450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments, tous les patients n'auront pas une inhibition plaquettaire adaptée.

Effets pharmacodynamiques :
L'administration répétée de 75 mg/jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1er jour de traitement ; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3e et le 7e jour. A l'état d'équilibre, la dose quotidienne de 75 mg/jour a permis d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40 à 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont revenus progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours après l'arrêt du traitement.

Efficacité et sécurité clinique :
La tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de cinq études menées en double aveugle chez plus de 88 000 patients : l'étude CAPRIE qui a comparé le clopidogrel à l'AAS et les études CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les 2 médicaments étant administrés en association à l'AAS et à d'autres traitements conventionnels.

Infarctus du myocarde (IDM) récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie :
L'étude CAPRIE a inclus 19 185 malades ayant une localisation d'athérothrombose qui s'est manifestée par un infarctus du myocarde récent (< 35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie. Les malades ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement : clopidogrel à raison de 75 mg/jour ou AAS à raison de 325 mg/jour et ils ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Dans le sous-groupe des malades inclus pour infarctus du myocarde, la plupart ont reçu de l'AAS pendant les tout premiers jours suivant la phase aiguë d'infarctus du myocarde.
Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1020 événements dans le groupe sous AAS : réduction du risque relatif (RRR) = 8,7 % ; 95 %, IC : 0,2 à 16,4 ; p = 0,045. Ceci permet, par rapport à l'AAS, d'éviter chez 10 patients supplémentaires (IC : 0 à 20), sur 1000 traités pendant 2 ans, la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale (critère secondaire) ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8 %) et l'AAS (6,0 %).
Dans une analyse en sous-groupe par événement qualifiant (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le bénéfice est apparu plus important (atteignant une significativité statistique de p = 0,003) chez les malades inclus pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, plus particulièrement chez ceux qui avaient aussi un antécédent d'infarctus du myocarde (RRR = 23,7 % ; IC : 8,9 à 36,2) et plus faible (non significativement différent de l'AAS) chez les malades inclus pour accident vasculaire cérébral (RRR = 7,3 % ; IC : – 5,7 à 18,7 [p = 0,258]). Chez les malades qui ont été inclus dans l'étude avec comme seul critère un infarctus du myocarde récent, le résultat sous clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de celui sous AAS (RRR = – 4,0 % ; IC : – 22,5 à 11,7 [p = 0,639]). De plus, une analyse en sous-groupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les malades de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les malades âgés de 75 ans ou moins.
Puisque l'étude CAPRIE n'a pas été conçue pour avoir la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité dans chacun des sous-groupes, il n'est pas évident que les différences observées dans la réduction du risque relatif en fonction de l'événement qualifiant soient réelles ou le résultat du hasard.

Syndrome coronaire aigu :
L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes en rapport avec une ischémie. Les patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des enzymes cardiaques élevées, ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les malades ont reçu, de façon aléatoire, du clopidogrel (dose de charge de 300 mg, suivie de 75 mg/jour, N = 6259) ou du placebo (N = 6303), les deux groupes recevant en association de l'AAS (75 à 325 mg/jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à un an. Dans CURE, 823 patients (6,6 %) ont été traités de façon concomitante par des anti-GPIIb/IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90 % des patients et le risque relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.
Le nombre de patients présentant un des composants du critère de jugement principal (décès cardiovasculaire [CV], infarctus du myocarde [IDM] ou accident vasculaire cérébral) a été de 582 (9,3 %) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11,4 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 % : 10 à 28 % ; p = 0,00009) en faveur du groupe traité par clopidogrel (RRR de 17 % chez les patients traités de façon conservatrice, de 29 % lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent et de 10 % lorsqu'ils bénéficiaient d'un pontage coronarien). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère principal) ont été évités avec une réduction du risque relatif de 22 % (IC : 8,6 à 33,4), 32 % (IC : 12,8 à 46,4), 4 % (IC : – 26,9 à 26,7), 6 % (IC : – 33,5 à 34,3) et 14 % (IC : – 31,6 à 44,2) durant les intervalles respectifs suivants : 0-1 mois, 1-3 mois, 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté alors que le risque hémorragique persistait (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'utilisation du clopidogrel dans CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR = 43,3 % ; IC : 24,3 à 57,5 %) et aux anti-GPIIb/IIIa (RRR = 18,2 % ; IC : 6,5 à 28,3 %).
Le nombre de patients présentant un des composants du co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1035 (16,5 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 1187 (18,8 %) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif de 14 % (IC à 95 % : 6 à 21 % ; p = 0,0005) en faveur du groupe traité par le clopidogrel. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde : 287 (4,6 %) dans le groupe traité par le clopidogrel et 363 (5,8 %) dans le groupe placebo. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des réhospitalisations pour angor instable.
Les résultats obtenus sur des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (tel que angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc.) ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale. En particulier, dans une analyse post hoc portant sur 2172 patients (soit 17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié d'une pose de stent (Stent-CURE), les données ont montré une réduction significative du risque relatif de 26,2 % en faveur du clopidogrel comparé au placebo sur le critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral), ainsi qu'une réduction significative du risque relatif de 23,9 % sur le co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). Par ailleurs, le profil de tolérance du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de problème particulier. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe sont cohérents avec les résultats de l'ensemble de l'étude.
Le bénéfice observé avec le clopidogrel a été indépendant des autres traitements à visée cardiovasculaire administrés en phase aiguë ou au long cours (tels que héparine/HBPM, anti-GPIIb/IIIa, hypolipémiants, bêtabloquants, IEC). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'aspirine (75 à 325 mg/jour).
Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, la tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo : CLARITY et COMMIT.
L'étude CLARITY a inclus 3491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, n = 1752) ou un placebo (n = 1739), en association pour les 2 groupes à l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récidive d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récidive d'IDM avant le 8e jour ou avant la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7 % des patients inclus étaient des femmes et 29,2 % des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 99,7 % des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7 %, non spécifiques de la fibrine : 31,1 %), 89,5 % une héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63 % des statines.
15 % des patients du groupe clopidogrel et 21,7 % du groupe placebo ont présenté un événement du critère principal, ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7 % et une réduction des odds de 36 % en faveur du clopidogrel (IC 95 % : 24 à 47 % ; p < 0,001), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes préspécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.
L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2 x 2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, n = 22 961) ou un placebo (n = 22 891) en association à l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1re survenue d'un événement du critère combiné associant récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès. Dans la population de l'étude 27,8 % des patients inclus étaient des femmes, 58,4 % des patients avaient 60 ans ou plus (26 % avaient 70 ans ou plus) et 54,5 % des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.
Le clopidogrel a réduit significativement le risque relatif de décès toutes causes de 7 % (p = 0,029) et le risque relatif du critère combiné associant récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès de 9 % (p = 0,002), ce qui représente une réduction du risque absolu de 0,5 % et 0,9 % respectivement. Ce bénéfice était homogène quel que soit l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et ce bénéfice a été observé dès les premières 24 heures.

Fibrillation auriculaire :
Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, qui sont des études indépendantes du programme global ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et qui présentaient au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Selon les critères d'inclusion, les médecins ont inclus des patients dans l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un traitement par antivitamine K (AVK), tels que la warfarine. Les patients étaient inclus dans l'étude ACTIVE-A s'ils n'étaient pas candidats à un traitement par AVK, en raison soit de leur incapacité à suivre le traitement, soit de leur réticence à un traitement par AVK.
L'étude ACTIVE-W a démontré qu'un traitement par AVK est plus efficace que l'association clopidogrel + AAS.
L'étude ACTIVE-A (n = 7554) est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, qui a comparé l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'AAS (n = 3772) à l'association placebo et AAS (n = 3782). La posologie recommandée d'AAS était de 75 à 100 mg/jour. Les patients étaient traités pour une durée allant jusqu'à 5 ans.
Les patients randomisés dans le programme ACTIVE présentaient une FA documentée, c'est-à-dire soit une FA permanente, soit au moins 2 épisodes de FA intermittente dans les 6 derniers mois, et avaient au moins un des facteurs de risque suivants : âge ⩾ 75 ans ; âge compris entre 55 et 74 ans associé soit à un diabète de type 2 nécessitant un traitement médicamenteux, soit à un antécédent d'IDM documenté, soit à une maladie coronaire documentée ; hypertension artérielle traitée ; antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC ; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG < 45 % ; maladie vasculaire périphérique documentée. Le score de $CHADS_2$ moyen était de 2,0 (échelle de 0 à 6).
Les principaux critères d'exclusion étaient : ulcère gastroduodénal documenté dans les 6 derniers mois ; antécédent d'hémorragie intracrânienne ; thrombocytopénie importante (plaquettes < 50×10^9/l) ; nécessité d'un traitement par clopidogrel ou par anticoagulant oral (ACO) ; intolérance à l'une des deux substances.
73 % des patients inclus dans l'étude ACTIVE-A ne pouvaient être traités par AVK selon l'évaluation du médecin, en raison d'une incapacité du patient de respecter les contraintes liées au suivi de l'INR (International Normalised Ratio), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou d'un risque particulier de saignement ; pour 26 % des patients, la décision du médecin était basée sur la réticence du patient à suivre un traitement par AVK.
41,8 % des patients étaient des femmes. L'âge moyen était 71 ans, 41,6 % des patients avaient 75 ans ou plus. 23,0 % des patients ont été traités par des antiarythmiques, 52,1 % par des bêtabloquants, 54,6 % par des IEC et 25,4 % par des statines.
832 patients (22,1 %) ont présenté un des composants du critère principal d'efficacité (AVC, IDM, embolie systémique en dehors du SNC ou décès d'origine vasculaire) dans le groupe clopidogrel + AAS versus 924 patients (24,4 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 11,1 % ; IC 95 % : 2,4 % - 19,1 % ; p = 0,013). Cette différence est principalement due à une diminution importante du nombre d'AVC. 296 patients (7,8 %) dans le groupe clopidogrel + AAS ont présenté un AVC versus 408 patients (10,8 %) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 28,4 % ; IC 95 % : 16,8 % - 38,3 % ; p = 0,00001).

Population pédiatrique :
Une étude de titration de posologie du clopidogrel (étude PICOLO) a été réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés au maximum de 24 mois présentant un risque de thrombose ; aux doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et de 0,15 mg/kg chez les nouveau-nés uniquement.
La dose de 0,2 mg/kg a permis d'atteindre un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5 µM), résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de Plavix.
Dans une étude randomisée (étude CLARINET), réalisée en double aveugle, en groupes parallèles, 906 nouveau-nés et nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aortopulmonaire ont été randomisés pour recevoir soit le clopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) soit le placebo (n = 439) en combinaison avec un traitement de fond concomitant jusqu'à la deuxième étape chirurgicale. La durée moyenne entre l'anastomose artérielle aortopulmonaire et la première administration du médicament à l'étude était de 20 jours.
Environ 88 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (ASA) en association à la dose de 1 à 23 mg/kg/jour.
Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée sur le critère d'évaluation composite associant décès, thrombose de l'anastomose ou intervention attribuable à une maladie cardiaque avant un délai de 120 jours après un événement de nature thrombotique, soit respectivement 89 (19,1 %) dans le groupe clopidogrel et 90 (20,5 %) dans le groupe placebo (cf Posologie/Mode d'administration).
Le saignement a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (clopidogrel et placebo).
Cependant, aucune différence significative des taux de saignement n'a été observée entre les deux groupes.
Lors du suivi de la tolérance à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à un an ont reçu le clopidogrel jusqu'à 18 mois.

Aucun événement nouveau relatif à la tolérance n'a été observé pendant le suivi à long terme de cette étude.
Les études CLARINET et PICOLO ont été réalisées en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel. Une étude de biodisponibilité relative chez l'adulte a montré que la solution reconstituée de clopidogrel présentait une exposition similaire et une vitesse d'absorption légèrement plus rapide sur la base du principal métabolite circulant (inactif) en comparaison au comprimé autorisé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données d'élimination urinaire des métabolites de clopidogrel indiquent que le taux d'absorption est au moins égal à 50 %.

Distribution :

In vitro, le clopidogrel et son principal métabolite circulant se lient de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison respectifs de 98 % et de 94 %). Cette liaison aux protéines n'est pas saturable *in vitro* sur une large gamme de concentrations.

Biotransformation :

Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique
In vitro et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (correspondant à 85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.
La Cmax du métabolite actif est multipliée par 2 après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel versus après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg/jour. La Cmax est observée environ 30 à 60 minutes après la prise.

Élimination :

Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au ^{14}C chez l'homme, 50 % environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46 % environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg de clopidogrel, la demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) a été de 8 heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration réitérée.

Pharmacogénétique :

Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées *ex vivo*, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19.
L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85 %) et asiatiques (99 %). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient métaboliseur lent possède 2 allèles non fonctionnels, tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes du CYP2C19 associés à une faible métabolisation sont d'environ 2 % chez les Caucasiens, 4 % chez les Noirs et 14 % chez les Chinois. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.
Une étude en cross-over, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des 4 groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et lents), a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiagrégantes après administration soit de 300 mg, suivis de 75 mg/jour, soit de 600 mg, suivis de 150 mg/jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de 5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante ni dans l'exposition au métabolite actif, ni dans l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) n'a été observée entre les métaboliseurs ultrarapides, rapides et intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition au métabolite actif a diminué de 63 à 71 % par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont diminué chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (avec 5 µM d'ADP) de 24 % (à 24 heures) et de 37 % (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39 % (à 24 heures) et de 58 % (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37 % (à 24 heures) et de 60 % (à J5). Chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif était supérieure par rapport à ceux ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. De plus, l'IAP était de 32 % (à 24 heures) et de 61 % (à J5), soit supérieure à l'IAP chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population n'a pas été établie dans des essais cliniques.
Dans une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par clopidogrel à la concentration d'équilibre, l'exposition au métabolite actif a diminué de 28 % chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72 % chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (avec 5 µM d'ADP) a diminué de 5,9 % et de 21,4 % respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.
L'influence du génotype du CYP2C19 sur les événements cliniques chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs, randomisés, contrôlés. Cependant, plusieurs analyses rétrospectives ont évalué les effets chez les patients traités par clopidogrel en fonction du génotype : CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) et ACTIVE-A (n = 601), ainsi que plusieurs études de cohorte publiées.
Dans TRITON-TIMI 38 et dans trois des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les patients métaboliseurs intermédiaires et lents, rassemblés dans un même groupe, ont présenté un taux d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et AVC) ou de thrombose de stent supérieur aux métaboliseurs rapides.
Dans CHARISMA et dans l'une des études de cohorte (Simon), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.
Dans CURE, CLARITY, ACTIVE-A et dans 1 des études de cohorte (Trenk), aucune augmentation du taux d'événements n'a été observée en fonction du type de métabolisation.
Aucune de ces études n'a inclus suffisamment de patients pour permettre de détecter des différences sur les événements cliniques chez les métaboliseurs lents.

Populations particulières :

Les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel ne sont pas connues chez ces populations particulières.

- Chez l'insuffisant rénal : Après une administration réitérée de 75 mg/jour, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 5 et 15 ml/min), l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été plus faible (25 %) que celle observée chez les sujets sains, cependant, l'allongement du temps de saignement a été similaire à l'allongement constaté chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les patients.
- Chez l'insuffisant hépatique : Après l'administration de doses répétées de 75 mg/jour de clopidogrel pendant 10 jours chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été similaire à celle observée chez les sujets sains. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les 2 groupes.
- Race : La prévalence des différents allèles du CYP2C19 à l'origine d'un métabolisme intermédiaire et faible varie en fonction de la race (voir Pharmacogénétique). Les données de la littérature permettant d'évaluer les conséquences cliniques en fonction du génotype du CYP2C19 dans la population asiatique sont limitées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets le plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour et ont été la conséquence de l'effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique.
A des doses très importantes, une mauvaise tolérance gastrique du clopidogrel (gastrites, érosions gastriques et/ou vomissements) a aussi été rapportée chez le rat et le babouin.
Aucun effet cancérigène n'a été relevé lors de l'administration du clopidogrel à des souris pendant 78 semaines et à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg/jour (représentant au moins 25 fois l'exposition chez un être humain recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour).
Le clopidogrel a été testé dans des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.
Le clopidogrel n'a exercé aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a présenté de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin. Administré à des rats en période de lactation, le clopidogrel a été responsable d'un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études de pharmacocinétique spécifique réalisées avec du clopidogrel radiomarqué ont montré que la molécule mère ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait. En conséquence, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

- Comprimé à 75 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
- Comprimé à 300 mg : pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/98/069/009 ; CIP 3400957301927 (RCP rév 29.03.17) 30 cp à 300 mg.
EU /1/98/069/005a ; CIP 3400938022209 (RCP rév 29.03.17) 30 cp à 75 mg.
EU /1/98/069/002a ; CIP 3400934794636 (RCP rév 29.03.17) 50 cp à 75 mg.
Prix : 17,96 € (30 comprimés à 75 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Comprimé à 75 mg (bte de 30) : Non remboursable dans l'indication « Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire ».
Modèle hospitalier : Collect.
Comprimé à 300 mg : Collect.
Titulaire de l'AMM : Sanofi Clir SNC.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PLEGRIDY ®

peginterféron bêta-1a

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide et incolore, pH de 4,5-5,1) *à 63 µg et à 94 µg :* Seringue préremplie de 1 ml contenant 0,5 ml de solution, dans un stylo (dénommé Stylo Plegridy) à usage unique, jetable, coffret d'initiation contenant 1 stylo prérempli à 63 µg (étiquette orange : 1re dose) + 1 stylo prérempli à 94 µg (étiquette bleue : 2e dose) dans une barquette protectrice.
Solution injectable SC (limpide et incolore, pH de 4,5-5,1) *à 125 µg :* Seringue préremplie de 1 ml contenant 0,5 ml de solution, dans un stylo (dénommé Stylo Plegridy) à usage unique, jetable, boîte de 2 stylos préremplis (étiquette grise) dans une barquette protectrice.

COMPOSITION *p stylo*

Peginterféron bêta-1a* .... 63 µg(1)
ou 94 µg(1)
ou 125 µg(1)

Excipients (communs) : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, L-arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (0,13 mg/stylo).
L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée appartenant à la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations cf Pharmacodynamie.

* La substance active, le peginterféron bêta-1a, est un conjugué covalent de l'interféron bêta-1a, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, avec 20 000 Dalton (20 kDa) de méthoxy poly(éthylèneglycol) par le O-2-méthylpropionaldéhyde.
(1) Le dosage indique la quantité d'interféron bêta-1a dans la fraction peginterféron bêta-1a sans tenir compte de la fraction pégylée.

DC INDICATIONS

Plegridy est indiqué chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques.
L'efficacité de Plegridy a été démontrée comparativement à un placebo. Il n'existe pas de données disponibles issues d'études comparatives directes entre Plegridy et l'interféron bêta non pégylé, ni de données sur l'efficacité de Plegridy après traitement par interféron non pégylé. Il convient d'en tenir compte lorsque les patients changent de traitement entre interférons pégylés et non pégylés. Cf également Pharmacodynamie.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée de Plegridy est de 125 µg administrés par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (14 jours).

Initiation du traitement :

Il est généralement recommandé d'instaurer le traitement avec une première dose (dose 1 au jour 0) de 63 µg, puis d'augmenter la dose 2 (au jour 14) à 94 µg et la dose 3 (au jour 28) à 125 µg (dose complète) et de poursuivre le traitement avec la dose complète (125 µg) administrée toutes les 2 semaines (14 jours) (cf tableau 1). Un coffret d'initiation est disponible contenant les 2 premières doses (63 µg et 94 µg).

Tableau 1 : Calendrier de titration à l'initiation

Dose	Calendrier*	Qté (µg)	Étiquette stylo
Dose 1	Jour 0	63	Orange
Dose 2	Jour 14	94	Bleue
Dose 3	Jour 28	125 (dose complète)	Grise

* Posologie toutes les 2 semaines (14 jours).

La titration en début de traitement permettra éventuellement d'atténuer les symptômes pseudo-grippaux pouvant survenir en début de traitement avec les interférons. L'utilisation préventive et concomitante de médicaments anti-inflammatoires, analgésiques et/ou antipyrétiques peut prévenir ou atténuer les symptômes pseudo-grippaux survenant parfois au cours du traitement par les interférons (cf Effets indésirables).
En cas d'oubli d'une injection, celle-ci devra être réalisée le plus tôt possible.

- S'il reste 7 jours ou plus avant la dose suivante prévue : la dose oubliée devra être administrée immédiatement. Le traitement pourra ensuite être poursuivi comme prévu avec la dose suivante.
- S'il reste moins de 7 jours avant la dose suivante prévue : la dose oubliée sera administrée, puis une fréquence d'administration de toutes les 2 semaines à compter de ce nouveau jour devra être respectée. Deux doses de Plegridy ne doivent pas être administrées chez le patient à moins de 7 jours d'intervalle.

Populations particulières :

Sujets âgés :

La sécurité et l'efficacité de Plegridy chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas encore été suffisamment étudiées en raison du nombre limité de ces patients ayant participé aux essais cliniques.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale selon les données issues des études dans l'insuffisance rénale légère, modérée et grave et dans l'insuffisance rénale terminale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Plegridy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Plegridy chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans la sclérose en plaques. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Plegridy est administré par injection sous-cutanée.
Il est recommandé qu'un professionnel de santé forme le patient à la technique d'injection sous-cutanée à l'aide du stylo prérempli. Les patients doivent être informés de la nécessité de réaliser une rotation des sites d'injection sous-cutanée. Généralement, les sites d'injection sous-cutanée sont l'abdomen, le bras et la cuisse.
Chaque stylo prérempli Plegridy dispose d'une aiguille préfixée. Les stylos préremplis sont à usage unique et doivent donc être jetés après usage.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Après être sorti du réfrigérateur, Plegridy doit atteindre la température ambiante (en environ 30 minutes) avant l'injection. Aucune source de chaleur externe (eau chaude par exemple) ne doit être utilisée pour réchauffer Plegridy.
Ne pas utiliser le stylo prérempli Plegridy, sauf si les bandes vertes sont visibles dans la fenêtre témoin qui indique l'état du stylo prérempli Plegridy. Ne pas utiliser le stylo prérempli Plegridy si le liquide est coloré, trouble ou contient des particules en suspension. Le liquide dans la fenêtre du stylo doit être limpide et incolore.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou au peginterféron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Initiation du traitement pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lésions hépatiques :

Des cas d'élévation des transaminases hépatiques sériques, d'hépatite, d'hépatite auto-immune et de rares cas d'insuffisance hépatique sévère ont été signalés avec les médicaments à base d'interféron bêta. Une élévation des enzymes hépatiques a été observée après administration de Plegridy. Les patients devront être surveillés afin de déceler tout signe de lésion hépatique éventuelle (cf Effets indésirables).

Dépression :

Plegridy doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles dépressifs (cf Contre-indications). Il a été observé une augmentation de la fréquence de survenue des dépressions chez les patients atteints de sclérose en plaques

et chez les patients traités par interféron. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires.
Les patients présentant une dépression devront être étroitement surveillés durant le traitement et devront avoir un traitement approprié. L'arrêt du traitement par Plegridy devra alors être considéré (cf Effets indésirables).

Réactions d'hypersensibilité :
De rares cas de graves réactions d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'interféron bêta, y compris avec Plegridy. Le traitement par Peginterféron bêta-1a devra être interrompu en cas de réactions graves d'hypersensibilité (cf Effets indésirables).

Réactions au site d'injection :
Des réactions au point d'injection incluant des nécroses ont été rapportées après administration sous-cutanée d'interféron bêta. Afin de minimiser les risques de réactions au point d'injection, des instructions seront données au patient pour qu'il utilise une technique d'injection aseptique. Les consignes d'auto-injection par le patient seront vérifiées périodiquement, notamment en cas de réactions au site d'injection. En cas de lésion cutanée, éventuellement accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin traitant. Dans les essais cliniques, une nécrose au site d'injection a été rapportée chez un patient traité par Plegridy. La décision d'interrompre le traitement en cas de nécrose au niveau d'un seul site d'injection dépendra de l'étendue de la nécrose (cf Effets indésirables).

Diminution de la numération de la formule sanguine :
Une diminution de toutes les lignées cellulaires de la numération globulaire du sang périphérique, incluant de rares cas de pancytopénie ainsi qu'une thrombocytopénie sévère, a été rapportée chez les patients traités par interféron bêta. Des cytopénies, incluant de rares cas de sévères neutropénies et thrombocytopénies, ont été observées chez les patients traités par Plegridy. Il est recommandé de suivre les paramètres cliniques et biologiques indicateurs d'une diminution de la numération globulaire du sang périphérique (cf Effets indésirables).

Affections rénales et urinaires :
Syndrome néphrotique :
Des cas de syndrome néphrotique avec différentes néphropathies sous-jacentes, notamment une hyalinose segmentaire et focale, des lésions glomérulaires minimes (MCD), une glomérulonéphrite membranoproliférative (MPGN) et une glomérulopathie extramembraneuse (MGN), ont été rapportés durant le traitement par des médicaments à base d'interféron bêta. Les événements ont été rapportés sur des durées variables de traitement et ils peuvent se manifester après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé d'effectuer des contrôles périodiques pour détecter tout signe ou symptôme précoce tel qu'un œdème, une protéinurie ou une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients exposés à un plus grand risque de néphropathie. Un traitement rapide du syndrome néphrotique doit être instauré et une interruption du traitement par Plegridy doit être considérée.
Insuffisance rénale sévère :
L'administration de Plegridy doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Microangiopathie thrombotique (MAT) :
Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (TTP) ou de syndrome hémolytique et urémique, y compris des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Des événements indésirables ont été signalés sur des durées variables du traitement et peuvent se produire après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les aspects cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, de l'hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une microangiopathie thrombotique comportent une thrombopénie ainsi qu'une élévation du taux sérique de lactico-déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématie) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de microangiopathie thrombotique, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic d'une microangiopathie thrombotique est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et il est recommandé d'interrompre immédiatement le traitement par Plegridy.

Anomalies biologiques :
Le traitement par interférons peut perturber le bilan biologique. En plus des analyses habituellement réalisées au cours du suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé de réaliser un bilan sanguin complet avec numération-formule sanguine et plaquettaire, ainsi qu'un bilan biochimique comprenant des tests de la fonction hépatique (par exemple mesure des taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] et d'alanine aminotransaminase [ALAT]), avant le traitement puis à intervalles réguliers après l'instauration du traitement par Plegridy, et ensuite périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.
Chez les patients présentant une myélosuppression, un suivi plus poussé de la numération formule sanguine et plaquettaire peut être nécessaire.
Des hypothyroïdies et des hyperthyroïdies ont été observées chez des patients traités par interféron bêta. Des contrôles réguliers de la fonction thyroïdienne sont recommandés chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance thyroïdienne ou selon les symptômes cliniques.

Crises d'épilepsie :
Plegridy sera administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de crises d'épilepsie et les patients sous traitement antiépileptique, notamment si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par traitement antiépileptique (cf Effets indésirables).

Pathologie cardiaque :
Une aggravation de leur pathologie cardiaque a été rapportée chez des patients traités par interféron bêta. L'incidence des événements cardiovasculaires était similaire entre le groupe Plegridy (125 µg toutes les 2 semaines) et le groupe placebo (7 % dans chaque groupe). Aucun effet cardiovasculaire grave n'a été rapporté chez les patients traités par Plegridy dans l'étude ADVANCE. Néanmoins, les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante, telle qu'une insuffisance cardiaque congestive, un angor ou une arythmie, devront faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler toute aggravation de leur état cardiaque, notamment en début de traitement.

Immunogénicité :
Les patients sont susceptibles de développer des anticorps contre Plegridy. Les données issues de patients traités jusqu'à 2 ans par Plegridy suggèrent que moins de 1 % (5/715) ont développé des anticorps persistants-neutralisants contre la fraction interféron bêta-1a du peginterféron bêta-1a. Les anticorps neutralisants peuvent potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique. Cependant, le développement d'anticorps contre la fraction interféron du peginterféron bêta-1a n'a pas eu d'influence notable sur la tolérance ni sur l'efficacité clinique, bien que l'analyse ait été limitée par la faible incidence de l'immunogénicité.
Trois pour cent des patients (18/681) ont développé des anticorps persistants contre la fraction pégylée du peginterféron bêta-1a. Dans l'étude clinique réalisée, le développement d'anticorps contre la fraction pégylée du peginterféron bêta-1a n'a pas eu d'influence notable sur la tolérance ni sur l'efficacité clinique (notamment taux annualisé de poussées, lésions IRM et progression du handicap).

Insuffisance hépatique :
Plegridy devra être administré sous surveillance étroite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Ces patients devront faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments connus pour provoquer des atteintes hépatiques (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Teneur en sodium :
Chaque stylo contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium et peut donc être considéré comme sans sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent être traités par Plegridy et prendre des corticostéroïdes lors des poussées. Il a été rapporté que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée de Plegridy avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P450 hépatique, comme par exemple certaines classes d'antiépileptiques et d'antidépresseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Les femmes en âge de procréer devront utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Si la patiente débute ou prévoit une grossesse durant son traitement par Plegridy, elle devra être informée des risques potentiels et l'interruption du traitement devra être envisagée (cf Sécurité préclinique). Chez les patientes présentant un taux élevé de poussées avant le début du traitement, on mettra en balance le risque de survenue d'une poussée sévère à l'arrêt de Plegridy en raison d'une grossesse et un risque éventuellement accru d'avortement spontané.

GROSSESSE :
Les informations sur l'utilisation de Plegridy au cours de la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. L'initiation du traitement durant la grossesse est contre-indiquée (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :
En l'absence de données concernant le passage du peginterféron bêta-1a dans le lait maternel et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, il devra être décidé s'il est préférable que la mère interrompe l'allaitement ou le traitement par Plegridy.

FERTILITÉ :
Aucune donnée sur les effets du peginterféron bêta-1a sur la fertilité humaine n'est disponible. Chez l'animal, des effets anovulatoires ont été observés à très hautes doses (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée n'est disponible sur les effets du peginterféron bêta-1a sur la fertilité chez l'animal mâle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets indésirables sur le système nerveux central associés au traitement par interféron bêta peuvent avoir un impact sur l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les effets indésirables les plus fréquents (survenant à une fréquence plus élevée que pour le placebo) associés au traitement par Plegridy administré en injection sous-cutanée à raison de 125 µg toutes les 2 semaines ont été un érythème au point d'injection, des symptômes pseudo-grippaux, une pyrexie, des céphalées, une myalgie, des frissons, une douleur au point d'injection, une asthénie, des démangeaisons au point d'injection et une arthralgie.
Les effets indésirables les plus couramment rapportés et ayant entraîné l'interruption du traitement par Plegridy 125 µg administré par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines ont été les symptômes pseudo-grippaux (< 1 %).

Liste tabulée des effets indésirables :
Dans les études cliniques, 1468 patients au total ont été traités par Plegridy pendant une durée allant jusqu'à 278 semaines, avec une exposition totale équivalente à 4217 patients-année) ; 1285 patients ont été traités par Plegridy pendant au moins 1 an, 1124 patients pendant au moins 2 ans, 947 patients pendant au moins 3 ans et 658 patients pendant au moins 4 ans. Les résultats de la phase randomisée non comparative (année 2) de l'étude ADVANCE et de l'étude d'extension ATTAIN (traitement reçu pendant une durée allant jusqu'à 4 ans) étaient cohérents avec les résultats de la phase contrôlée *versus* placebo de l'étude ADVANCE d'1 an.
Le tableau rassemble les effets indésirables (survenant plus souvent que dans le groupe placebo et avec une probabilité raisonnable d'être liés au médicament) chez 512 patients traités par Plegridy à raison de 125 µg administrés par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines et 500 patients sous placebo pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines.
Les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels de MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences des effets indésirables ont été définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (≥ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Rare	Microangiopathie thrombotique, y compris les formes de purpura thrombotique, thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique *
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Crises d'épilepsie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire(1)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Érythème au site d'injection, symptômes pseudo-grippaux, pyrexie, frissons, douleur au site d'injection, asthénie, prurit au site d'injection
Fréquent	Hyperthermie, douleur, œdème au site d'injection, sensation de chaleur au site d'injection, hématome au site d'injection, urticaire au site d'injection, gonflement au site d'injection, décoloration au site d'injection, inflammation au site d'injection
Rare	Nécrose au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la température corporelle, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de globules blancs
Peu fréquent	Diminution du nombre de plaquettes
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression

* Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(1) Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Description de certains effets indésirables :

Symptômes pseudo-grippaux :
Des symptômes pseudo-grippaux ont été rapportés par 47 % des patients sous Plegridy 125 µg toutes les 2 semaines et 13 % des patients sous placebo. L'incidence des symptômes pseudo-grippaux (par exemple affections pseudo-grippales, frissons, hyperpyrexie, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur, pyrexie) était plus fréquente au début du traitement et a généralement diminué lors des 6 premiers mois. Parmi les patients ayant rapporté des symptômes pseudo-grippaux, 90 % les ont rapportés comme étant peu ou modérément sévères. Aucun n'a été considéré comme grave. Moins d'1 % des patients sous Plegridy durant la phase contrôlée *versus* placebo de l'étude ADVANCE ont arrêté le traitement en raison des symptômes pseudo-grippaux.
Une étude en ouvert a été menée chez des patients ayant switché d'un interféron bêta à Plegridy et traités de façon prophylactique afin d'évaluer le délai d'apparition et la durée des symptômes pseudo-grippaux. Chez les patients présentant des symptômes pseudo-grippaux, le délai médian d'apparition de ces symptômes était de 10 heures (intervalle interquartile, 7 à 16 heures) après l'injection et la durée médiane de ces symptômes était de 17 heures (intervalle interquartile, 12 à 22 heures).

Réactions au site d'injection :
Des réactions au site d'injection (par exemple érythème, douleur, prurit ou œdème au site d'injection) ont été rapportées par 66 % des patients sous Plegridy 125 µg toutes les 2 semaines *versus* 11 % des patients du groupe placebo. L'érythème au site d'injection a été la réaction au site d'injection la plus fréquemment rapportée. Parmi les patients ayant rapporté des réactions au site d'injection, 95 % les ont rapportées comme étant peu ou modérément sévères. Un patient parmi 1468 patients sous Plegridy dans les études cliniques a présenté une nécrose au site d'injection qui a été résolue par des soins médicaux standards.

Élévation des transaminases hépatiques :
L'incidence de l'élévation des transaminases hépatiques était plus fréquente chez les patients sous Plegridy que dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation était < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Une augmentation des alanine aminotransférases et aspartate aminotransférases (> 5 fois LSN) a été rapportée respectivement chez 1 % et < 1 % des patients sous placebo et 2 % et < 1 % des patients traités par Plegridy. Dans les essais cliniques, une élévation du taux des transaminases hépatiques sériques associée à une élévation de la bilirubine sérique a été observée chez deux patients ayant présenté des anomalies hépatiques avant de débuter le traitement par Plegridy. Les deux cas ont été résolus après l'arrêt de Plegridy.

Affections hématologiques :
Une diminution du nombre de globules blancs de < 3,0 x 10^9/L a été observée chez 7 % des patients sous Plegridy et chez 1 % des patients sous placebo. Le nombre moyen de globules blancs est resté dans les limites normales chez les patients traités par Plegridy. La baisse du nombre de globules blancs n'était pas associée à un risque plus élevé d'infections ou d'infections graves. L'incidence d'une baisse potentiellement cliniquement significative du nombre de lymphocytes (< 0,5 x 10^9/L) (< 1 %), de neutrophiles (≤ 1,0 x 10^9/L) (< 1 %) et de plaquettes (≤ 100 x 10^9/L) (≤ 1 %) était similaire chez les patients traités par Plegridy et chez les patients sous placebo. Deux cas graves ont été rapportés chez des patients traités par Plegridy : un patient (< 1 %) a présenté une thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes < 10 x 10^9/L), un autre patient (< 1 %) a présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/L). Chez les deux patients, le nombre de cellules est revenu à la normale après arrêt de Plegridy. Une légère baisse du taux moyen de globules rouges a été observée chez les patients sous Plegridy. L'incidence d'une diminution du nombre de globules rouges pouvant être cliniquement significative (< 3,3 x 10^{12}/L) était similaire chez les patients sous Plegridy et sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité :
Des effets d'hypersensibilité ont été rapportés chez 16 % des patients traités par Plegridy 125 µg toutes les 2 semaines et 14 % des patients sous placebo. Moins de 1 % des patients sous Plegridy ont présenté une hypersensibilité grave (par exemple angio-œdème, urticaire) et la guérison est intervenue rapidement après traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes.

Dépression et idées suicidaires :

L'incidence globale des effets indésirables liés à la dépression et aux idées suicidaires a été de 8 % dans le groupe Plegridy 125 µg administré toutes les 2 semaines et dans le groupe placebo. L'incidence d'effets indésirables graves liés à la dépression et aux idées suicidaires a été similaire et peu fréquente (< 1 %), tant pour le groupe de patients sous Plegridy 125 µg toutes les 2 semaines que dans le groupe de patients sous placebo.

Crise d'épilepsie :

L'incidence des crises d'épilepsie était peu fréquente et comparable dans le groupe de patients sous Plegridy (125 µg toutes les 2 semaines) et dans le groupe placebo (< 1 % dans chaque groupe).

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces évènements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les patients seront éventuellement hospitalisés pour observation et un traitement approprié leur sera administré.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et immunostimulants : interférons (code ATC : L03AB13).

Plegridy est un interféron bêta-1a conjugué à une molécule linéaire unique de méthoxy poly(éthylène-glycol)-O-2-méthylpropionaldéhyde (20 kDa mPEG-O-2-méthylpropionaldéhyde) de 20 000 Da à raison d'un taux de substitution de 1 mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est d'environ 44 kDa, dont la fraction protéique constitue environ 23 kDa.

Mécanisme d'action :

On ne connaît pas le mécanisme d'action exact du peginterféron bêta-1a dans la sclérose en plaques (SEP). Plegridy se lie au récepteur de type I de l'interféron à la surface des cellules et induit une série d'événements intracellulaires menant à la régulation de l'expression du gène sensible à l'action de l'interféron. Les effets biologiques qui peuvent être induits par Plegridy incluent une régulation à la hausse des cytokines anti-inflammatoires (par exemple IL-4, IL-10, IL-27), une régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) et l'inhibition de la migration des cellules T activées à travers la barrière hémato-encéphalique. D'autres mécanismes peuvent cependant être impliqués. Sachant que la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action de Plegridy dans la SEP correspond au même processus que celui des effets biologiques décrits ci-dessus.

Effets pharmacodynamiques :

Plegridy est un interféron bêta-1a conjugué à une molécule linéaire unique de méthoxy poly(éthylène-glycol) de 20 kDa au niveau du groupe alpha-aminé du résidu d'acides aminés en position N-terminale.

Les interférons sont une famille de protéines synthétisées naturellement par des cellules en réponse à des stimuli biologiques et chimiques et entraînent de nombreuses réactions cellulaires classées selon leur nature (antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice). Les propriétés pharmacologiques de Plegridy concordent avec celles de l'interféron bêta-1a et pourraient être médiées par la partie protéique de la molécule.

Les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées en mesurant l'induction des gènes sensibles à l'interféron, y compris les gènes codants pour la 2'-5'-oligo adénylate synthétase (2'-5'-OAS), la protéine résistante au myxovirus A (MxA), et plusieurs chémokines et cytokines, ainsi que la néoptérine (D-érythro-1,2,3,-trihydroxypropylptérine), un produit de l'enzyme induite par l'interféron, la GTP-cyclohydrolase I. L'induction de gène chez les sujets humains sains était plus importante en termes de niveau de pic et d'exposition (aire sous la courbe des effets) pour Plegridy que pour l'interféron bêta-1a (IM) non pégylé lors de l'administration d'une dose à activité équivalente (6 MUI). La durée de cette réponse était maintenue et prolongée pour Plegridy, avec des élévations détectées jusqu'à 15 jours *versus* 4 jours pour l'interféron bêta-1a non pégylé. Des hausses de concentration de néoptérine ont été observées chez les sujets sains et les patients atteints de SEP traités par Plegridy, avec une élévation maintenue et prolongée sur 10 jours *versus* 5 jours pour l'interféron bêta-1a non pégylé. Les concentrations de néoptérine reviennent à la valeur initiale après l'intervalle posologique de deux semaines.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la sécurité de Plegridy ont été évaluées *versus* placebo après un an dans l'étude clinique randomisée en double aveugle d'une durée de 2 ans réalisée chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (étude ADVANCE). 1512 patients randomisés ont reçu 125 µg de Plegridy par injection sous-cutanée toutes les 2 (n = 512) ou 4 semaines (n = 500), comparativement à un groupe placebo (n = 500).

Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées sur 1 an.

Le schéma de l'étude et les caractéristiques des patients sont présentés dans le tableau 2.

Il n'existe pas de données disponibles issues d'études cliniques d'efficacité/sécurité comparant directement l'interféron bêta-1a pégylé et non pégylé ; de même, il n'existe pas de données disponibles provenant de patients passant d'un traitement par de l'interféron non pégylé à un traitement par de l'interféron pégylé.

Tableau 2 : Schéma de l'étude

Histoire de la maladie	Patients atteints de SEP récurrente-rémittente ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes, et 1 poussée au cours de l'année précédente, avec un score EDSS ⩽ 5,0.
Suivi	1 an
Population de l'étude	83 % patients naïfs de traitement 47 % ⩾ 2 poussées au cours de l'année précédente 38 % au moins 1 lésion Gd+ à l'inclusion 92 % ⩾ 9 T2 lésions à l'inclusion 16 % EDSS ⩾ 4 17 % traités précédemment
Caractéristiques à l'inclusion	
Age moyen (nb d'années)	37
Durée moyenne/médiane de la maladie (nb d'années)	3,6/2,0
Nombre moyen de poussées au cours des 3 dernières années	2,5
Score EDSS moyen à l'inclusion	2,5

EDSS : Expanded Disability Status Scale.

Gd+ : lésions rehaussées par le gadolinium.

Plegridy administré toutes les 2 semaines a significativement réduit le taux annualisé de poussées de 36 % par rapport au groupe placebo (p = 0,0007) à un an (tableau 3) avec une réduction similaire du taux annualisé de poussées dans les différents sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion. Plegridy a également réduit significativement le risque de poussées de 39 % (p = 0,0003), le risque de progression du handicap confirmé à 12 semaines de 38 % (p = 0,0383) et à 24 semaines (analyse *post-hoc*) de 54 % (p = 0,0069), le nombre de nouvelles lésions T2 ou lésions élargies en T2 de 67 % (p < 0,0001), le nombre de lésions rehaussées Gd de 86 % (p < 0,0001) et le nombre de nouvelles lésions T1 hypo-intenses de 53 % par rapport au placebo (p < 0,0001). Un effet thérapeutique a été observé dès 6 mois avec Plegridy 125 µg toutes les 2 semaines, montrant une réduction de 61 % (p < 0,0001) des nouvelles lésions T2 ou lésions élargies en T2 par rapport au placebo. Sur l'ensemble des critères d'évaluation des poussées et des critères IRM, Plegridy 125 µg administré toutes les deux semaines a eu un effet thérapeutique numériquement plus important à un an que Plegridy administré toutes les quatre semaines.

Les résultats sur 2 ans ont confirmé que l'efficacité était maintenue au-delà de la première année de l'étude *versus* placebo. Sur deux ans, les patients traités par Plegridy toutes les 2 semaines ont présenté une diminution statistiquement significative par rapport aux patients traités par Plegridy administré toutes les 4 semaines, dans une analyse *post-hoc* des critères d'évaluation comprenant le taux annualisé de poussées (24 %, p = 0,0209), le risque de poussées (24 %, p = 0,0212), le risque de progression du handicap confirmé à 24 semaines (36 %, p = 0,0459) et les critères d'évaluation IRM (lésions T2 nouvelles ou élargies en T2 60 %, Gd+ 71 %, et les nouvelles lésions hypo-intenses T1 53 % ; p < 0,0001 pour tous les critères).

Dans l'étude d'extension ATTAIN, l'efficacité à long terme de Plegridy a été maintenue avec le traitement continu pendant une durée allant jusqu'à 4 ans, comme le montrent les évaluations cliniques et IRM de l'activité de la SEP. Sur 1468 patients au total, 658 patients ont poursuivi le traitement par Plegridy pendant au moins 4 ans.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats cliniques et IRM

	Placebo	Plegridy 125 µg toutes les 2 semaines	Plegridy 125 µg toutes les 4 semaines
Critères d'évaluation clinique			
N	500	512	500
Taux annualisé de poussées	0,397	0,256	0,288
Ratio IC à 95 % *Valeur de P*		0,64 0,50-0,83 p = 0,0007	0,72 0,56-0,93 p = 0,0114
Proportion de patients présentant des poussées	0,291	0,187	0,222
Risque relatif IC à 95 % *Valeur de P*		0,61 0,47-0,80 p = 0,0003	0,74 0,57-0,95 p = 0,020
Proportion avec une progression du handicap confirmée sur 12 semaines *	0,105	0,068	0,068
Risque relatif IC à 95 % *Valeur de P*		0,62 0,40-0,97 p = 0,0383	0,62 0,40-0,97 p = 0,0380
Proportion avec une progression du handicap confirmée sur 24 semaines	0,084	0,040	0,058
Risque relatif IC à 95 % *Valeur de P*		0,46 0,26-0,81 p = 0,0069	0,67 0,41-1,10 p = 0,1116
Critères d'évaluation IRM			
N	476	457	462
Nb moyen [médian] de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies en T2 (intervalle)	13,3 [6,0] (0-148)	4,1 [1,0] (0-69)	9,2 [3,0] (0-113)
Ratio moyen du nombre de lésions (IC à 95 %) *Valeur de P*		0,33 (0,27-0,40) p ⩽ 0,0001	0,72 (0,60-0,87) p = 0,0008
Nb moyen [médian] de lésions rehaussées (intervalle)	1,4^ [0,0] (0-39)	0,2 [0,0] (0-13)	0,9 [0,0] (0-41)
% de réduction *versus* placebo *Valeur de P*		86 p < 0,0001	36 p = 0,0738
Nb moyen [médian] de nouvelles lésions hypo-intenses T1 (intervalle)	3,8 [1,0] (0-56)	1,8 [0,0] (0-39)	3,1 [1,0] (0-61)
% de réduction *versus* placebo *Valeur de P*		53 p < 0,0001	18 0,0815

IC : Intervalle de confiance

* La progression confirmée du handicap était définie comme étant une augmentation d'au moins 1 point chez les patients avec un EDSS initial ⩾ 1 ou une augmentation de 1,5 chez les patients présentant une valeur initiale EDSS de 0, maintenue sur 12/24 semaines.

^n = 477

Les patients en échec d'un traitement de la SEP précédent n'ont pas été inclus dans l'étude. Des sous-groupes de patients présentant une maladie plus active ont été définis par le nombre de poussées et les critères IRM, comme décrit ci-dessous, avec les résultats d'efficacité suivants :

- Pour les patients ayant eu ⩾ 1 poussée l'année précédente et ⩾ 9 lésions T2 ou ⩾ 1 lésion Gd+ (n = 1401), le taux annualisé de poussées à 1 an était de 0,39 pour le groupe placebo, 0,29 pour le groupe Plegridy toutes les 4 semaines et 0,25 pour le groupe Plegridy toutes les 2 semaines.
  Les résultats dans ce sous-groupe étaient comparables à ceux de la population générale.
- Pour les patients ayant eu ⩾ 2 poussées l'année précédente et au moins 1 lésion Gd+ (n = 273), le taux annuel de poussée à 1 an était de 0,47 pour le groupe placebo, 0,35 pour le groupe Plegridy toutes les 4 semaines et 0,33 pour le groupe Plegridy toutes les 2 semaines.
  Les résultats dans ce sous-groupe étaient numériquement comparables à ceux de la population générale mais n'étaient pas statistiquement différents.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études Plegridy chez un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la sclérose en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie plasmatique du peginterféron bêta-1a est prolongée par rapport à celle de l'interféron bêta-1a non pégylé. Les concentrations sériques du peginterféron bêta-1a étaient proportionnelles aux doses comprises dans l'intervalle de 63 à 188 µg comme observé dans une étude à dose unique et une étude à doses multiples chez les sujets sains. Les données pharmacocinétiques observées chez les patients atteints de SEP étaient comparables aux données des sujets sains.

Absorption :

Suite à l'administration sous-cutanée de peginterféron bêta-1a chez des patients atteints de SEP, le pic de concentration a été atteint entre 1 et 1,5 jour après l'administration d'une dose. La C_{max} observée (moyenne ± DS) était de 280 ± 79 pg/mL suite à une administration répétée de 125 µg toutes les deux semaines.

L'administration sous-cutanée d'une seule dose de 63 µg (6 MUI), 125 µg (12 MUI) et 188 µg (18 MUI) respectivement de peginterféron bêta-1a a donné des valeurs d'exposition environ 4, 9, et 13 fois plus élevées (ASC_{168h}) et une concentration maximale environ 2, 3,5 et 5 fois plus élevée, par comparaison à l'administration intramusculaire de 30 µg (6 MUI) d'interféron bêta-1a non pégylé.

Distribution :

Après des doses répétées de 125 µg toutes les deux semaines par injection sous-cutanée, le volume de distribution non corrigé pour la biodisponibilité (moyenne ± DS) était de 481 ± 105 L.

Biotransformation et élimination :

La clairance urinaire (rénale) semble être la voie d'excrétion principale de Plegridy. Le procédé de conjugaison covalente d'un groupement PEG à une protéine peut modifier les propriétés *in vivo* de la protéine non modifiée, y compris une baisse de la clairance rénale et de la protéolyse, d'où l'allongement de la demi-vie circulante. Par conséquent, la demi-vie ($t_{1/2}$) du peginterféron bêta-1a est approximativement 2 fois plus longue que celle de l'interféron bêta-1a non pégylé chez les sujets volontaires sains. Chez les patients atteints de sclérose en plaques, la demi-vie $t_{1/2}$ (moyenne ± DS) du peginterféron bêta-1a était de 78 ± 15 heures à l'état d'équilibre. La clairance moyenne du peginterféron bêta-1a à l'état d'équilibre était de 4,1 ± 0,4 L/h.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Une étude de dose unique réalisée chez les sujets sains et les sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée et sévère, ainsi que des sujets atteints de maladie rénale en phase terminale) a montré une hausse fractionnelle de l'aire sous la courbe (ASC 13-62 %) et de la C_{max} (42-71 %) chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé de 50 à ⩽ 80 mL/min/1,73 m^2), modérée (taux de filtration glomérulaire estimé de 30 à < 50 mL/min/1,73 m^2) et sévère (taux de filtration glomérulaire estimé de < 30 mL/min/1,73 m^2), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (taux de filtration glomérulaire estimé de > 80 mL/min/1,73 m^2). Les sujets présentant une maladie rénale en phase terminale nécessitant une hémodialyse 2 à 3 fois par semaine ont présenté une ASC et une C_{max} similaires par rapport aux sujets à fonction rénale normale. Chaque hémodialyse a réduit la concentration du peginterféron bêta-1a d'environ 24 %, ce qui suggère que l'hémodialyse élimine partiellement le peginterféron bêta-1a de la circulation systémique.

Fonction hépatique :

Le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients âgés :

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Cependant, les résultats issus d'une analyse pharmacocinétique de population (chez des patients jusqu'à 65 ans) suggèrent que l'âge ne modifie pas la clairance du peginterféron bêta-1a.

Sexe :

Aucun effet du sexe sur le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a n'a été mis en évidence dans une analyse pharmacocinétique de la population.

Race :

Aucun effet de la race sur le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a n'a été mis en évidence dans une analyse pharmacocinétique de la population.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité :

Suite à l'administration sous-cutanée répétée de peginterféron bêta-1a chez les singes rhésus avec des doses atteignant 400 fois (basé sur l'exposition, l'ASC) la dose thérapeutique recommandée, aucun effet autre que les faibles réactions pharmacologiques à l'interféron bêta-1a connues chez les singes rhésus n'a été observé suite à la première et la deuxième dose hebdomadaire. Des études de toxicologie à dose répétée ont été limitées à 5 semaines du fait que l'exposition était largement réduite à partir de 3 semaines en raison de la formation d'anticorps anti-interféron bêta-1a humain chez les singes rhésus. Par conséquent, la sécurité à long terme de l'administration chronique de Plegridy chez les patients ne peut être évaluée sur la base de ces études.

Mutagenèse :

Le peginterféron bêta-1a n'est pas mutagène *in vitro* dans le test des mutations bactériennes inverses (test d'Ames) ni clastogène *in vitro* sur les lymphocytes humains.

Carcinogenèse :

Le peginterféron bêta-1a n'a pas été testé pour vérifier la carcinogénicité chez les animaux. Basé sur le profil pharmacologique connu de l'interféron bêta-1a et l'expérience clinique avec l'interféron bêta, le potentiel de carcinogénicité serait faible.

Toxicité sur la reproduction :

Le peginterféron bêta-1a n'a pas été testé chez les animaux en gestation pour évaluer sa toxicité sur la reproduction. Des études de fertilité et de développement ont été menées chez les singes rhésus avec l'interféron bêta-1a non pégylé. A très hautes doses, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez l'animal. Aucune information n'est disponible sur les effets potentiels du peginterféron bêta-1a sur la fertilité chez le mâle. Suite à l'administration répétée de peginterféron bêta-1a chez les singes femelles ayant atteint la maturité sexuelle, des effets sur la durée du cycle menstruel et les taux de progestérone ont été observés. La réversibilité des effets sur la durée du cycle

menstruel a été démontrée. La validité d'extrapolation de ces données non cliniques chez l'être humain n'est pas connue.
Les données provenant d'études menées sur d'autres produits contenant de l'interféron bêta n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Les informations sur les effets de l'interféron bêta-1a durant les périodes péri- et post-natales sont limitées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Plegridy peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 30 jours maximum à condition d'être à l'abri de la lumière. Plegridy laissé à température ambiante pendant un total de 30 jours doit être soit utilisé, soit détruit. Si on ne sait pas si Plegridy a été laissé à température ambiante pendant 30 jours ou plus, il doit être détruit.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/14/934/002 ; CIP 3400927949265 (2014, RCP rév 15.12.16) 1 stylo 63 µg + 1 stylo 94 µg.
EU /1/14/934/005 ; CIP 3400927949555 (2014, RCP rév 15.12.16) 2 stylos 125 µg.
Prix : 760,69 € (1 stylo 63 µg + 1 stylo 94 µg).
760,69 € (2 stylos 125 µg).
Médicament d'exception : Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, Royaume-Uni

BIOGEN FRANCE SAS
55, av des Champs-Pierreux. 92012 Nanterre cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (nº Vert) : 08 00 84 16 64

PLITICAN ®
alizapride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (avec barre de fractionnement ; blanc) : Boîte de 12.
Solution injectable (IM ou IV) : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Alizapride	50,0 mg

(sous forme de chlorhydrate : 55,8 mg/cp)
Excipients : amidon de pomme de terre, lactose, méthylcellulose 1500 CPS, silice, talc, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

Solution injectable :	*p ampoule*
Alizapride chlorhydrate exprimé en alizapride	50 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Teneur en sodium : 2,557 mg/ml.

DC INDICATIONS

Comprimé :
Traitement symptomatique des nausées et vomissements (à l'exclusion des vomissements de la grossesse).
Solution injectable :
Traitement préventif et curatif des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie antimitotique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé :
Adulte : En moyenne 100 à 200 mg par jour, soit 2 à 4 comprimés.
Enfant : En moyenne 5 mg/kg/jour.
La durée du traitement ne dépassera pas une semaine.
Solution injectable :
Voie IM ou IV.
2 à 5 mg/kg par 24 heures selon le caractère plus ou moins émétisant de la chimiothérapie anticancéreuse. Cette posologie peut atteindre 20 mg/kg/jour chez l'adulte au cours de certains protocoles de chimiothérapie.
La dose totale sera répartie au moins en deux injections :
- l'une 30 minutes avant l'administration du cytostatique,
- l'autre 4 à 8 heures après.

Pour les doses supérieures à 5 mg/kg et lorsque la durée de la perfusion des cytostatiques est de plusieurs heures, la dose totale est habituellement administrée en 5 perfusions, de 15 minutes chacune, dans du soluté glucosé isotonique, les perfusions étant espacées toutes les deux heures.
Dose cumulative maximale : Les études rapportées font état de doses ne dépassant pas 4500 mg par cure de chimiothérapie.
La durée du traitement ne dépassera pas une semaine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :
- hypersensibilité à l'alizapride ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- chez les personnes ayant présenté précédemment des dyskinésies tardives aux neuroleptiques ;
- chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, des accidents ayant été signalés chez ces patients avec des médicaments antidopaminergiques dont certains benzamides ;
- en association avec les dopaminergiques ou la lévodopa (cf Interactions),
- pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Comprimé :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Comprimé et solution injectable :
Il est recommandé de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal sévère.
La prise d'alizapride est déconseillée avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions).
Chez le sujet épileptique, ou en cas de circonstances favorisant la survenue de convulsions, la surveillance doit être renforcée car ce médicament peut abaisser le seuil épileptogène.
Comme avec les autres neuroleptiques, la survenue d'un syndrome malin (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience, augmentation des CPK) est possible.
Des précautions doivent être prises en cas d'hyperthermie ou d'autres symptômes du syndrome malin et le traitement doit être immédiatement arrêté si un syndrome malin des neuroleptiques est suspecté.
Comprimé :
En raison du risque d'hypotension, la prudence est particulièrement recommandée chez les sujets âgés en raison de leur sensibilité à la sédation et à l'hypotension et en cas d'affections cardiovasculaires, notamment en raison des modifications hémodynamiques.
Solution injectable :
En cas d'injection IV, possibilité d'hypotension sévère en particulier avec des posologies élevées et/ou une injection trop rapide.
En raison du risque d'hypotension orthostatique, il est conseillé d'éviter les changements de position brusques du patient. Cette prudence est particulièrement recommandée chez les sujets âgés en raison de leur sensibilité à la sédation et à l'hypotension et en cas d'affections cardiovasculaires, notamment en raison des modifications hémodynamiques.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,111 mmol (ou 2,557 mg) de sodium par ml de solution injectable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Contre-indiquées :
- Dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, quinagolide, rasagiline, ropinirole, sélégiline) : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et l'alizapride. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- Lévodopa : antagonisme réciproque entre la lévodopa et l'alizapride. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'alizapride. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lithium : risque d'apparition de signes neurologiques évocateurs d'un syndrome malin de neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique (lithémie) régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien que les résultats des études menées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, par mesure de prudence, en l'absence d'étude épidémiologique, ce médicament ne sera pas prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'étude sur le passage dans le lait maternel, la prudence s'impose chez la femme allaitant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les utilisateurs de machines et les conducteurs de véhicules des risques de somnolence liés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils s'observent en particulier avec les posologies élevées :
Système nerveux central et manifestations psychiatriques :
- Symptômes extrapyramidaux pouvant survenir particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune, même après une seule prise du médicament. Il s'agit de dystonies aiguës pouvant se manifester par des spasmes faciaux, mouvements involontaires, torticolis. Ces réactions cèdent, en général, spontanément et complètement à l'arrêt du traitement.
- Dyskinésies tardives pouvant être observées au cours de cures prolongées.
- Somnolence, vertiges, céphalées, insomnies.
- Des crises convulsives ont été rapportées lors de l'utilisation IM ou IV (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhées.
Effets endocriniens : Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie.
Troubles généraux : Réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques.
Troubles cardiovasculaires :
- Hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypotension sévère après administration IV à fortes doses dans un contexte de chimiothérapie.
- Lors de l'utilisation IV, des bouffées vasomotrices (transpiration importante et/ou sensation de chaleur de la peau), régressant rapidement, ont été rapportées. Le patient doit être informé du caractère mineur de ces symptômes, qui ne nécessitent aucun traitement particulier.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut se manifester par des symptômes extrapyramidaux (à traiter par des benzodiazépines chez l'enfant, des benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte), une somnolence, une hypotension sévère.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : STIMULANTS DE LA MOTRICITE INTESTINALE.
Code ATC : A03FA05. (A : appareil digestif et métabolisme).
Antiémétique appartenant à la classe des neuroleptiques.
Très faible action neuroleptique centrale.
Aucune action sur les neurotransmissions cholinergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'alizapride est bien absorbé, la biodisponibilité varie selon les formes de 70 à 87 %.
La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 h ; l'élimination est essentiellement urinaire et se fait sous forme de produit inchangé.
Le passage placentaire est très faible chez la lapine (0,004 %).
Le passage de la barrière hématoencéphalique est faible et limité.
Le passage dans le lait maternel n'est pas connu.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable :
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932486403 (1981, RCP rév 05.08.16) cp.
3400932241484 (1979, RCP rév 08.07.16) sol inj.
Prix : 4,49 € (6 ampoules injectables).
Solution injectable : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Comprimé : Non remb Séc soc et non agréé Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PLUREXID ®
chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée à 1,5 % : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION

	p 100 ml
Chlorhexidine (DCI) gluconate	1,5 g

Excipients : alcanamico (C12-C18) propylbétaïne (Tegobétaïne F50), dihydroxyéthylalkanamide (Oramide DL 215), acétate de sodium trihydraté (solution à 30 % m/v), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Nettoyage et traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.
Ne pas avaler.
Ce produit s'utilise pur ou dilué.
En cas de dilution, la préparation doit être extemporanée.
Le produit peut être utilisé :
- sur les lésions peu étendues, pur, en badigeonnage,
- en lavage, pur ou dilué : 3 bouchons par litre d'eau,
- en trempage, dilué : 3 bouchons pour 2 litres d'eau,
- pour la toilette vulvaire, dilué : 3 bouchons par litre d'eau.

Rincer après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au gluconate de chlorhexidine ou à l'un des excipients.
- Ce produit ne doit pas être mis en contact avec le cerveau, les méninges, l'œil, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique.
- Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médicochirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Usage externe.
Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
L'utilisation de solutions de chlorhexidine, alcooliques ou aqueuses, pour l'antisepsie de la peau, avant une intervention invasive a été associée à des brûlures chimiques chez des nouveau-nés. Basé sur des cas rapportés et la littérature publiée, ce risque semble être plus élevé chez des enfants prématurés, particulièrement ceux nés avant 32 semaines de gestation et dans les 2 premières semaines de vie.
Enlevez tous les matériaux, blouses ou champ opératoire imbibés avant de procéder à l'intervention. Ne pas utiliser de quantités excessives et ne pas laisser la solution dans les plis de la peau ou sur le patient ou sur des draps ou sur tout autre matériel en contact direct avec le patient. Quand des pansements occlusifs sont utilisés sur les zones préalablement exposées au Plurexid 1.5 %, toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer qu'il n'y a pas d'excédent de produit avant l'application du pansement.
Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible. Le volume du flacon supérieur à 250 ml expose à un risque de contamination de la solution en cas d'utilisation prolongée après ouverture.

DC INTERACTIONS

Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques et de savon est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque d'allergie locale, se manifestant généralement par un eczéma de contact, notamment en cas d'utilisation sur :
- la peau lésée,
- les muqueuses,
- les ulcérations des membres inférieurs avec possibilité d'aggravation d'une lésion surinfectée lors d'utilisation prolongée.

Risque d'allergie générale pouvant aller (rarement) jusqu'au choc anaphylactique.
Brûlures chimiques chez les nouveau-nés (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'ingestion orale massive, contacter un centre antipoison.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique (code ATC : D08AC02 ; D : dermatologie).
Solution de chlorhexidine (dérivé des biguanides) dans un excipient tensioactif cationique moussant.
Antiseptique bactéricide sur les germes Gram + et, à un moindre degré, Gram –.
Action antifongique sur Candida albicans.
Ce produit combine un effet détergent et bactéricide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La résorption transcutanée par la peau normale est négligeable, même chez le nouveau-né.

DP INCOMPATIBILITÉS
Incompatibilité physicochimique avec tous les dérivés anioniques (savons, certains antiseptiques...).
Ne pas utiliser de bouchons de liège, ceux-ci pouvant diminuer l'activité antibactérienne de la chlorhexidine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.
Après première ouverture du flacon : 3 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932029396 (1976/97, RCP rév 24.06.15).
Prix : 2,76 € (flacon de 250 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

PNEUMO 23 voie parentérale
streptococcus pneumoniae polyosides

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

PNEUMOGEINE voie orale
théophylline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

PNEUMOREL ® 80 mg
fenspiride

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé : Boîte de 30.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp**

Fenspiride chlorhydrate .... 80 mg
Excipients : hydrogénophosphate de calcium, hypromellose, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, dioxyde de titane (E171), glycérol, macrogol 6000.
* Pour un comprimé enrobé de 306 mg.

DC INDICATIONS
Traitement des signes fonctionnels (toux et expectoration) au cours des bronchopneumopathies.
Remarque : ce traitement ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique si besoin.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte : 1 comprimé 2 à 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Associations déconseillées :
Médicaments sédatifs, alcool : potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou des données très limitées sur l'utilisation du fenspiride chez les femmes enceintes. Dans les études effectuées chez l'animal, il a été observé, dans 2 espèces (rat et lapin), certains fœtus porteurs de fentes palatines (cf Sécurité préclinique). Pneumorel n'est pas recommandé pendant la grossesse, toutefois, la découverte d'une grossesse sous fenspiride n'en justifie pas l'interruption.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel est inconnu. Pneumorel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les études de toxicité sur la reproduction ont montré l'absence d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'a pas été conduit d'étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, en raison de la possibilité de somnolence, Pneumorel a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier à l'initiation du traitement ou en association avec la prise d'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents sous fenspiride consistent en des troubles gastro-intestinaux.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et/ou après la commercialisation du fenspiride et sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe - Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Rare	Somnolence
Indéterminée*	Sensation vertigineuse
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie modérée dans la plupart des cas
Indéterminée*	Palpitations, pouvant être liées à une tachycardie
Affections vasculaires	
Indéterminée*	Hypotension, pouvant être liée à une tachycardie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux, nausées, épigastralgies
Indéterminée*	Diarrhée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Érythème, rash, urticaire, œdème de Quincke, érythème pigmenté fixe
Indéterminée*	Prurit, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux	
Indéterminée*	Asthénie, fatigue

* Expérience post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
L'expérience de surdosage avec le fenspiride (dose allant jusqu'à 2320 mg) a mis en évidence des signes et des symptômes incluant la survenue de somnolence ou d'agitation, de nausée, de vomissement, de tachycardie sinusale.
Traitement :
En cas de surdosage, un lavage gastrique et une surveillance ECG doivent être mise en place.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique, code ATC : R03DX03.
Le fenspiride possède des propriétés antibronchoconstrictrices et anti-inflammatoires. Ces propriétés feraient intervenir plusieurs mécanismes intriqués :
- une activité antagoniste au niveau des récepteurs histaminiques H_1 et des effets spasmolytiques de type papavérinique (ou musculotropes) ;
- l'activité anti-inflammatoire résulterait d'une diminution de la production de différents facteurs pro-inflammatoires (cytokines - TNFα - dérivés de l'acide arachidonique et radicaux libres) dont certains ont aussi une activité bronchoconstrictrice. Les effets ne sont toutefois observés qu'à doses ou à concentrations très élevées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La concentration maximale est atteinte à la 6e heure après prise orale.
Demi-vie : 12 heures.
L'élimination est essentiellement urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
L'administration orale répétée chez le rat n'a pas montré d'altération de la fertilité.
Le test d'Ames n'a pas révélé de potentiel mutagénique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400931929741 (1975/93, RCP rév 27.06.17) 30 cp.
3400931930112 (1975/93, RCP rév 27.06.17) 100 cp.
Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

PNEUMOREL ® sirop
fenspiride

FORMES/PRÉSENTATIONS
Sirop à 0,2 % : Flacon de 150 ml.

COMPOSITION	*p c à c*	*p c à s*
Fenspiride chlorhydrate	10 mg	30 mg

Excipients : arôme miel : miel, rhum, alcoolats et alcoolatures de miel, de rose et de néroli ; extrait de réglisse : concentré de teinture de réglisse, sirop de sucre, huile essentielle d'anis ; extrait de vanille : macération hydroalcoolique de gousses de vanille ; glycérol ; jaune orangé S ; parahydroxybenzoate de méthyle ; parahydroxybenzoate de propyle ; saccharine ; saccharose ; sorbate de potassium ; eau purifiée.
Excipients à effets notoires : saccharose (3 g/c à c ; 9 g/c à s), jaune orangé S, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS
Traitement des signes fonctionnels (toux et expectoration) au cours des bronchopneumopathies.
Remarque : ce traitement ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique si besoin.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.
POSOLOGIE :
Adulte :
3 à 6 cuillères à soupe (15 ml) par jour.
Population pédiatrique :
Enfant de plus de 2 ans : 4 mg/kg/jour, soit :
- en dessous de 10 kg : 2 à 4 cuillères à café (5 ml) par jour ;
- au-dessus de 10 kg : 2 à 4 cuillères à soupe (15 ml) par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Nourrisson (moins de 2 ans).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110), du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle (parabens) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient 3 g de saccharose par cuillère à café (9 g par cuillère à soupe) : en tenir compte chez les patients diabétiques.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Associations déconseillées :
- Médicaments sédatifs, alcool : Potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H1.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou des données très limitées sur l'utilisation du fenspiride chez les femmes enceintes. Dans les études effectuées chez l'animal, il a été observé, dans 2 espèces (rat et lapin), certains fœtus porteurs de fentes palatines (cf Sécurité préclinique). Pneumorel n'est pas recommandé pendant la grossesse, toutefois, la découverte d'une grossesse sous fenspiride n'en justifie pas l'interruption.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel est inconnu. Pneumorel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Les études de toxicité sur la reproduction ont montré l'absence d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Il n'a pas été conduit d'étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, en raison de la possibilité de somnolence, Pneumorel a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier à l'initiation du traitement ou en association avec la prise d'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents sous fenspiride consistent en des troubles gastro-intestinaux.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et/ou après la commercialisation du fenspiride et sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe - Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Rare	Somnolence
Indéterminée*	Sensation vertigineuse
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie modérée dans la plupart des cas
Indéterminée*	Palpitations, pouvant être liées à une tachycardie
Affections vasculaires	
Indéterminée*	Hypotension, pouvant être liée à une tachycardie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux, nausées, épigastralgies
Indéterminée*	Diarrhée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Érythème, rash, urticaire, œdème de Quincke, érythème pigmenté fixe
Indéterminée*	Prurit, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux	
Indéterminée*	Asthénie, fatigue

* Expérience post-commercialisation.
La présence de jaune orangé S peut entraîner des réactions d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
L'expérience de surdosage avec le fenspiride (dose allant jusqu'à 2320 mg) a mis en évidence des signes et des symptômes incluant la survenue de somnolence ou d'agitation, de nausée, de vomissement, de tachycardie sinusale.
Traitement :
En cas de surdosage, un lavage gastrique et une surveillance ECG doivent être mise en place.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique, code ATC : R03DX03.
Le fenspiride possède des propriétés antibronchoconstrictrices et anti-inflammatoires. Ces propriétés feraient intervenir plusieurs mécanismes intriqués :
- une activité antagoniste au niveau des récepteurs histaminiques H_1 et des effets spasmolytiques de type papavérinique (ou musculotropes) ;
- l'activité anti-inflammatoire résulterait d'une diminution de la production de différents facteurs pro-inflammatoires (cytokines - TNFα - dérivés de l'acide arachidonique et radicaux libres) dont certains ont aussi une activité bronchoconstrictrice. Les effets ne sont toutefois observés qu'à doses ou à concentrations très élevées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La concentration maximale est atteinte à un T_{max} observé en moyenne à 2,3 heures ± 2,5 (valeurs extrêmes de 0,5 à 8 heures) après prise orale.
Demi-vie : 12 heures.
L'élimination est essentiellement urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration orale répétée chez le rat n'a pas montré d'altération de la fertilité.
Le test d'Ames n'a pas révélé de potentiel mutagénique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931379812 (1973/93, RCP rév 03.07.17).
Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

PNEUMOVAX®

vaccin pneumococcique polyosidique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution (limpide, incolore) *injectable (IM, SC) :* Flacon de 0,5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Polyosides pneumococciques .... 25 µg*
Excipients : phénol, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
* Quantité de chacun des 23 sérotypes suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

DC INDICATIONS

Pneumovax est indiqué pour l'immunisation active contre les infections dues aux sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin. Le vaccin est recommandé chez les sujets âgés de 2 ans et plus présentant un risque accru de morbidité et de mortalité dû aux infections à pneumocoques. Les personnes à risque devant être vaccinées sont déterminées en fonction des recommandations officielles.
Ce vaccin n'est pas efficace dans la prévention de l'otite moyenne aiguë, de la sinusite et des autres infections courantes des voies aériennes supérieures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Primo-vaccination :
Adultes et enfants âgés de deux ans et plus : une dose unique de 0,5 ml par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
Pneumovax n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans car l'innocuité et l'efficacité du vaccin n'ont pas été établies et de plus, parce que la réponse en anticorps peut être faible.

Posologie spécifique :
Il est recommandé d'administrer le vaccin pneumococcique de préférence deux semaines au moins avant une splénectomie élective ou avant la mise en route d'une chimiothérapie ou de tout autre traitement immunosuppresseur. La vaccination pendant une chimiothérapie ou une radiothérapie doit être évitée.
Après traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie d'une affection néoplasique, la réponse immunitaire vaccinale peut rester faible. Le vaccin ne doit pas être administré avant au moins 3 mois suite à l'arrêt de ce type de traitement. Chez les patients ayant reçu un traitement intensif ou prolongé, il peut être nécessaire d'attendre plus longtemps (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les personnes infectées par le VIH ayant une atteinte asymptomatique ou symptomatique doivent être vaccinées dès que possible après confirmation du diagnostic.

Revaccination :
Une dose unique de 0,5 ml par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
Le délai et la nécessité d'une revaccination seront déterminés sur la base des recommandations officielles. Cf Pharmacodynamie pour des informations concernant la réponse immunitaire suite à la revaccination.
La revaccination faite à un intervalle de moins de trois ans n'est pas recommandée en raison du risque accru d'effets indésirables. Les taux de réactions locales chez les personnes âgées de 65 ans et plus, ainsi que les taux de certaines réactions systémiques se sont montrés plus élevés après revaccination qu'après une primo vaccination, lorsque 3 à 5 ans se sont écoulés entre les doses. Cf Effets indésirables.
Les données concernant l'administration de plus de 2 doses de Pneumovax sont limitées.

Adultes :
Les adultes sains ne devraient pas être revaccinés systématiquement.
La revaccination peut être envisagée pour les personnes qui présentent un risque accru d'infection grave à pneumocoques et chez qui le vaccin pneumococcique a été administré plus de cinq ans auparavant, ou pour les personnes dont on sait que les titres d'anticorps pneumococciques diminuent rapidement.
Pour certaines populations (par exemple les patients aspléniques) connues pour être à haut risque d'infections fatales à pneumocoques, une revaccination tous les 3 ans peut être envisagée.

Enfants :
Les enfants sains ne devraient pas être revaccinés systématiquement.
- Enfants âgés de 10 ans et plus :
  Une revaccination peut être envisagée selon les recommandations chez l'adulte (voir ci-dessus).
- Enfants âgés de 2 à 10 ans :
  Une revaccination après trois ans doit être envisagée uniquement si les enfants présentent un risque élevé d'infection à pneumocoques (par exemple patients atteints d'un syndrome néphrotique, de drépanocytose ou aspléniques).

Mode d'administration :
Une dose unique de 0,5 mL de Pneumovax doit être administrée par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de maladie fébrile aiguë, d'infection aiguë ou lorsqu'une réaction générale pourrait représenter un risque important, la vaccination devra être différée sauf si ce report peut être à l'origine d'un risque encore plus grand.
Ne jamais injecter Pneumovax par voie intravasculaire ; prendre les précautions nécessaires pour que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin. Afin de minimiser les risques de réactions locales ne pas administrer ce vaccin par voie intradermique.
Si le vaccin est administré à des patients immunodéprimés suite à une maladie sous-jacente ou à un traitement médical (par exemple traitement immunosuppresseur comme la chimiothérapie anticancéreuse ou la radiothérapie), la réponse en anticorps sériques attendue peut ne pas être celle obtenue après la première ou la deuxième dose. Ces patients peuvent donc ne pas être aussi bien protégés contre les infections à pneumocoques que des sujets immunocompétents.
Comme pour tous les vaccins, la vaccination avec Pneumovax peut ne pas induire la protection de tous les sujets vaccinés.
Chez des patients sous traitement immunosuppresseur, la durée nécessaire au rétablissement de cette réponse immunitaire varie en fonction de la maladie et du traitement. Une amélioration significative de la production d'anticorps a été notée chez certains patients dans les deux ans suivant la fin d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement immunosuppresseur (avec ou sans radiothérapie), en particulier lorsque l'intervalle entre la fin du traitement et la vaccination pneumococcique était augmenté. (Cf Posologie/Mode d'administration : Posologie spécifique).
Comme pour toute vaccination, un traitement adapté incluant de l'épinéphrine (adrénaline) doit être disponible immédiatement en cas de réaction anaphylactique aiguë.
Après vaccination pneumococcique, le traitement prophylactique par les antibiotiques contre l'infection à pneumocoques ne doit pas être arrêté.
Les patients qui présentent un risque particulièrement accru d'infections graves à pneumocoques (par exemple les patients aspléniques ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur pour une raison quelconque), doivent être informés de l'éventuelle nécessité d'un traitement anti-microbien précoce en cas de fièvre soudaine et intense.
Le vaccin pneumococcique peut ne pas être efficace dans la prévention des infections résultant d'une fracture de la partie basilaire du crâne ou d'une brèche ostéoméningée.
Une étude clinique de primo-vaccination et revaccination par Pneumovax a été conduite chez 629 adultes âgés de 65 ans et plus et 379 adultes âgés de 50 à 64 ans. Les données obtenues suggèrent que les taux d'effets indésirables au site d'injection et systémiques n'étaient pas plus élevés chez les sujets âgés de 65 ans et plus que chez les sujets âgés de 50 à 64 ans. Il convient de noter que, en général, les personnes âgées peuvent ne pas tolérer des interventions médicales aussi bien que les personnes plus jeunes ; une fréquence plus élevée et/ou une plus grande sévérité des réactions chez certaines personnes âgées ne peut pas être exclue (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

L'administration simultanée du vaccin pneumococcique avec le vaccin grippal est possible à condition d'utiliser des seringues et des sites d'injection différents.
Pneumovax et Zostavax ne doivent pas être administrés simultanément car il a été montré, au cours d'une étude clinique, que l'administration concomitante de ces deux vaccins entraîne une réduction de l'immunogénicité de Zostavax (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, l'administration de ces 2 vaccins doit être espacée d'au moins 4 semaines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Les études menées chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les éventuels effets toxiques sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le vaccin ne devra donc être administré chez une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue (le bénéfice potentiel doit justifier les risques éventuels pour le fœtus).

Allaitement :
On ne sait pas si ce vaccin est excrété dans le lait maternel. Son administration chez la femme qui allaite doit être envisagée avec précaution.

Fertilité :
Le vaccin n'a pas été étudié pour évaluer son potentiel à altérer la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Résumé du profil de tolérance :
Une étude clinique de primo-vaccination et revaccination par Pneumovax a été conduite chez 379 adultes âgés de 50 à 64 ans et chez 629 adultes âgés de 65 ans et plus.
Dans le groupe de sujets ayant reçu une revaccination, le taux global d'effets indésirables au site d'injection chez les sujets plus âgés était comparable à celui observé chez les sujets plus jeunes. Les réactions au site d'injection apparaissaient dans les 3 jours suivant la vaccination et disparaissaient généralement en 5 jours. Le taux d'effets indésirables systémiques, liés au vaccin, observé dans le groupe des sujets revaccinés plus âgés était comparable au taux observé chez les sujets plus jeunes. D'une façon générale, les effets systémiques les plus fréquents étaient les suivants : asthénie/fatigue, myalgies et céphalées. Un traitement symptomatique a conduit à une guérison complète dans la plupart des cas.

b. Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous résume la fréquence des effets indésirables rapportés suite à la vaccination par Pneumovax pendant les études cliniques et/ou après mise sur le marché, selon la convention suivante :
Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Anémie hémolytique(1), leucocytose, lymphadénite, lymphadénopathie, thrombocytopénie(2)
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réactions anaphylactoïdes, œdème angioneurotique, maladie sérique
Affections du système nerveux	
Indéterminée	Convulsions fébriles, syndrome de Guillain-Barré, céphalées, paresthésie, radiculonévrite
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Indéterminée	Arthralgies, arthrite, myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre (⩽ 38,8 °C) Réactions au site d'injection : érythème, induration locale, douleur, gonflement, sensation de chaleur
Rare	Cellulite au site d'injection(3)
Indéterminée	Asthénie, frissons, fièvre, diminution de la mobilité des membres, malaise, œdème périphérique(4)
Investigations	
Indéterminée	Protéine C réactive augmentée

(1) chez les patients ayant eu d'autres troubles hématologiques.
(2) chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique stabilisé.
(3) apparaissant peu de temps après l'administration du vaccin.
(4) du membre vacciné.

c. Population pédiatrique :
Une étude clinique a été menée pour évaluer l'efficacité et l'immunogénicité de Pneumovax chez 102 individus, dont 25 sujets âgés de 2 à 17 ans, 27 sujets âgés de 18 à 49 ans et 50 sujets âgés de 50 ans et plus. Le type et la sévérité des effets indésirables au site d'injection et systémiques rapportés chez les enfants âgés de 2 à 17 ans étaient comparables à ceux rapportés chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Néanmoins, la proportion des sujets rapportant des effets indésirables au site d'injection et systémiques était plus élevée chez les sujets âgés de 2 à 17 ans que chez ceux âgés de 18 ans et plus.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccin pneumococcique, Code ATC : J07AL.
Ce vaccin est préparé à partir d'antigènes pneumococciques polyosidiques capsulaires purifiés dérivés des 23 sérotypes qui sont responsables d'environ 90 % des infections pneumococciques invasives.

Immunogénicité :
La présence d'anticorps humoraux spécifiques des différents types est généralement considérée comme efficace dans la prévention des infections à pneumocoques. Dans les essais cliniques incluant des vaccins polyosidiques pneumococciques polyvalents, une multiplication par 2 du taux d'anticorps suivant la vaccination, a été corrélée à l'efficacité. Cependant la concentration en anticorps anti-capsulaires nécessaire pour protéger contre les infections pneumococciques causées par des types capsulaires spécifiques n'a pas été établie. La majorité des sujets âgés de 2 ans et plus (85 à 95 %) répondent à la vaccination en produisant des anticorps contre la plupart, voire la totalité, des 23 polysaccharides pneumococciques contenus dans le vaccin. Les polyosides capsulaires bactériens entraînent, principalement, une production d'anticorps par un mécanisme à cellules T-indépendantes et entraînent une réponse en anticorps faible et inconstante chez les enfants de moins de 2 ans.
Les anticorps peuvent être détectés au cours de la troisième semaine suivant la vaccination mais peuvent diminuer à partir de 3 à 5 ans après la vaccination, une diminution plus rapide peut se produire dans certains groupes (par exemple les enfants ou les personnes âgées).
Les réponses immunitaires à 8 des polyosides contenus dans Pneumovax, ont été comparées, après l'administration d'une seule dose de vaccin ainsi qu'après l'administration d'un placebo. 4 groupes ont été définis : 2 par rapport à l'âge (50 à 64 ans et 65 ans et plus) et 2 par rapport au statut vaccinal (pas de première vaccination ou 1 vaccination 3 à 5 ans auparavant).
Avant la vaccination, le taux d'anticorps était plus élevé dans le groupe revacciné que dans le groupe primo vacciné.
Dans les groupes primovaccinés et revaccinés, la moyenne géométrique des titres en anticorps augmentait avant et après la vaccination.
Les rapports de la moyenne géométrique de concentration en anticorps par sérotype mesurés à 30 jours entre les sujets revaccinés et ceux recevant une injection pour la première fois étaient compris entre 0,60 et 0,94 pour les 65 ans et plus et entre 0,62 et 0,97 pour le groupe des 50-64 ans.
La pertinence clinique de la plus faible réponse en anticorps observée après revaccination par rapport à une primo vaccination est inconnue.

Administration concomitante :
Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle, 473 adultes âgés de 60 ans ou plus ont été randomisés pour recevoir une dose de Zostavax administrée de façon concomitante (n = 237), ou non concomitante (n = 236) avec le vaccin pneumococcique polyosidique comportant 23 valences. Quatre semaines après la vaccination, la réponse immunitaire VZV spécifique observée suite à une administration concomitante n'était pas similaire à la réponse immunitaire VZV spécifique observée suite à une administration non concomitante. Par conséquent, les 2 vaccins doivent être administrés séparément à 4 semaines d'intervalle minimum.

Efficacité :
L'efficacité du vaccin polyosidique pneumococcique polyvalent a été établie pour les pneumonies et bactériémies à pneumocoques lors d'essais randomisés contrôlés réalisés sur des mineurs travaillant dans des mines d'or, en Afrique du Sud. La protection d'un vaccin 6-valent vis-à-vis des pneumonies à pneumocoques, critère principal dans ces études, était de 76,1 %, celle d'une préparation 12-valent était de 91,7 %. Dans des essais cliniques conduits dans une population pour laquelle le vaccin est indiqué (cf Indications), l'efficacité du vaccin était de 50 à 70 % (par exemple chez les sujets atteints de diabète sucré, d'affection cardiaque ou pulmonaire chronique et d'asplénie).
Une étude a montré que la vaccination est significativement protectrice contre l'infection pneumococcique invasive due à des sérotypes particuliers (exemple : 1, 3, 4, 8, 9V et 14). Pour les autres sérotypes, le nombre de cas détectés dans cette étude était trop faible pour conclure sur une protection spécifique par sérotype.
Les résultats d'une étude épidémiologique suggèrent que la vaccination peut assurer une protection pendant au moins 9 ans après l'administration de la dose initiale de vaccin. Il a été rapporté que plus la vaccination est ancienne, plus l'efficacité diminue, en particulier chez les sujets très âgés (85 ans et plus).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pneumovax étant un vaccin, aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude d'innocuité pré-clinique portant sur le vaccin n'a été réalisée.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 28 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

L'apparence normale du vaccin est une solution limpide et incolore.
Les médicaments injectés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et/ou d'une décoloration avant administration. Si l'un ou l'autre de ces événements est observé, le médicament doit être jeté.
Le vaccin doit être utilisé directement tel que fourni. Aucune dilution ou reconstitution n'est nécessaire.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935528001 (2001, RCP rév 25.04.17).
Prix : 20,35 €.
Remb Séc soc à 65 % dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.
Collect.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

PO 12®
énoxolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 2 % : Tube de 40 g.

COMPOSITION	*p tube*
Énoxolone (DCI)	0,8 g

Excipients : stéarate de glycol P, glycérol, glycérides semi-synthétiques solides, parahydroxybenzoate de méthyle*, parahydroxybenzoate de propyle*, eau purifiée.
* Excipient à effet notoire.

DC **INDICATIONS**

Traitement local des irritations modérées de la peau.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

2 à 4 applications par jour en couche mince. La durée du traitement est limitée à 7 jours.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des composants, notamment aux parabens.
- Dermatoses infectées.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ne pas mettre au contact de l'œil ou des paupières.
- Éviter les utilisations répétées, sur les grandes surfaces, sous pansement occlusif.
- Ne pas appliquer d'autres produits à usage dermatologique sur la surface traitée.
- Ne pas augmenter la fréquence des applications.
- En cas de persistance de l'irritation au-delà de 7 jours comme en cas d'intolérance locale ou de surinfection cutanée, le traitement doit être arrêté et la conduite à tenir réévaluée.

DC **INTERACTIONS**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité d'eczéma allergique de contact.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Aucun symptôme spécifique n'a été rapporté à ce jour chez l'homme. Cependant, un surdosage pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : protecteur cutané (D : dermatologie).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935279958 (1958/96, RCP rév 16.06.11).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

POLARAMINE® comprimé
dexchlorphéniramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 2 mg : Boîte de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Dexchlorphéniramine maléate	2 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (83 mg/cp).

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. La durée du traitement doit être courte.
- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour.
- Enfant de 6 à 12 ans : ½ comprimé, 2 à 3 fois par jour.

Les prises seront espacées de 4 heures au minimum.
Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif de la dexchlorphéniramine.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament est **contre-indiqué** dans les cas suivants :
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- à l'enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique ;
- en raison de la présence de dexchlorphéniramine :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle,
  - risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

Ce médicament **ne doit généralement pas être utilisé**, en raison de la présence de dexchlorphénamine en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :
- En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes allergiques (détresse respiratoire, œdème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'affection virale, la conduite à tenir devra être réévaluée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liées à la présence de dexchlorphéniramine :
La dexchlorphéniramine doit être utilisée avec prudence :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique.
- En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est déconseillée.

DC **INTERACTIONS**

Associations déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, méthadone), neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la dexchlorphéniramine ; en clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de la dexchlorphéniramine.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénotiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).
Compte tenu de ces données :
Ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation ne doit être envisagée au cours du 3e trimestre que si nécessaire, en se limitant à un usage ponctuel. Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Il existe un passage faible mais réel de la dexchlorphéniramine dans le lait maternel. Compte tenu des propriétés sédatives de ce médicament, la prise de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement un soir.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie).
Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

Effets hématologiques : Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Symptômes d'un surdosage en dexchlorphéniramine : convulsions (notamment chez le nourrisson et l'enfant) ; troubles de la conscience, coma. Un traitement symptomatique en milieu spécialisé sera institué.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie).
Dexchlorphéniramine : antihistaminique H1, à structure propylamine (alkylamine substituée), qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
La biodisponibilité de la dexchlorphéniramine est comprise entre 25 et 50 %. Il existe un effet de premier passage hépatique important.
Distribution :
Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 6 heures. L'effet est maximal 6 heures après la prise. La durée de l'effet varie entre 4 et 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 72 %.
Biotransformation :
Le métabolisme est hépatique et conduit à un métabolite inactif par déméthylation.
Élimination :
L'élimination est rénale avec une proportion comparable de produit éliminé sous forme inchangée ou métabolisée. La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 25 heures.
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Variations physiopathologiques :
- L'insuffisance hépatique ou rénale augmente la demi-vie de la dexchlorphéniramine.
- La dexchlorphéniramine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934227301 (1962/97, RCP rév 26.07.17) cp.
Non remb Séc soc. Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

POLARAMINE® solution injectable
dexchlorphéniramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 5 mg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p ampoule*
Dexchlorphéniramine (DCI) maléate	5 mg

Excipient : eau ppi.

DC **INDICATIONS**

Traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.
Voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.
1 ampoule, à renouveler 1 fois en cas de besoin.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

> L'utilisation de ce médicament ne doit pas retarder, en cas de besoin, l'administration d'adrénaline.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La dexchlorphéniramine doit être utilisée avec prudence :
- Chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique.
- En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, méthadone), neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. Les résultats des études épidémiologiques semblent exclure

un effet malformatif particulier de la dexchlorphéniramine.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestre) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données :

Ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation ne doit être envisagée au cours du 3e trimestre que si nécessaire, en se limitant à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Il existe un passage faible, mais réel, de la dexchlorphéniramine dans le lait maternel. Compte tenu des propriétés sédatives de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la dexchlorphéniramine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie).

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage en dexchlorphéniramine : convulsions (notamment chez l'enfant) ; troubles de la conscience, coma. Un traitement symptomatique en milieu spécialisé sera institué.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (D : dermatologie). Antihistaminique H_1, à structure propylamine (alkylamine substituée), qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique, à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau et les vaisseaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La liaison aux protéines plasmatiques est de 72 %. Le métabolisme est hépatique et conduit à un métabolite inactif par déméthylation. L'élimination est rénale, avec une proportion comparable de produit éliminé sous forme inchangée ou métabolisée. La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 25 heures.

Variations physiopathologiques :

- L'insuffisance hépatique ou rénale augmente la demi-vie de la dexchlorphéniramine.
- La dexchlorphéniramine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930849255 (1997, RCP rév 05.04.16).

Non remb Séc soc. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

POLÉRY® adultes

codéine, érysimum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 200 ml (13 cuillères à soupe).

COMPOSITION *p c à s*

Codéine	11,8 mg
Érysimum, extrait fluide	443 mg

Excipients : extrait concentré pour sirop de polygala, benzoate de sodium (E 211), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), acide citrique anhydre, arôme noyau (benzaldéhyde, alcoolat de framboise, alcool éthylique, eau), solution de saccharose à 67 % (m/m), eau purifiée.

Titre alcoolique : 2 % v/v.

Teneur en éthanol anhydre : 369 mg/c à s.

Teneur en benzoate de sodium : 43,5 mg/c à s.

Teneur en saccharose : 9 g/c à s.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

Voie orale.

1 cuillère à soupe (15 ml) contient 11,8 mg de codéine.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux. Les prises doivent être espacées de 6 heures minimum.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans et de plus de 50 kg de poids corporel.

La posologie usuelle est :

Adulte et adolescent de plus de 15 ans (plus de 50 kg de poids corporel) :

1 cuillère à soupe (15 ml) par prise, à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser 4 prises par jour.

L'utilisation de Poléry Adultes n'est pas recommandée chez les adolescents dont la fonction respiratoire est altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

CTJ : 0,14 à 0,55 €.

Populations spécifiques :

Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

CTJ : 0,07 à 0,28 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie (hypersensibilité) aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.
- En association avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).

D'une façon générale, la codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Attention : le titre alcoolique de ce médicament est de 2° (2 % V/V), soit 369 mg d'alcool (éthanol) par cuillère à soupe (15 ml) de sirop.
L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Ce médicament contient 9 g de saccharose par cuillère à soupe (15 ml), dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Un traitement prolongé par la codéine à fortes doses peut conduire à un état de dépendance.

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à ce médicament antitussif.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée lors de l'administration de codéine.

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).

Métabolisme par le CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit.

Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés. Les symptômes d'un effet toxique des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.

Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence (%)
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Adolescents dont la fonction respiratoire est altérée :

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les adolescents dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs, sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques), en particulier chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En fin de grossesse, des posologies élevées de codéine, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Compte tenu de ces données, l'utilisation de la codéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et de façon ponctuelle.

ALLAITEMENT :

Poléry Adultes est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui, a priori, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aux doses thérapeutiques : les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.
  Possibilité de : constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
  Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (cf Contre-indications).
- Aux doses suprathérapeutiques : Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère toxicomane.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes de surdosage :

- Adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, convulsions, coma.
- Enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : bradypnée, pauses respiratoires, myosis, convulsions, flush et œdème du visage, éruption urticarienne, rétention d'urine, collapsus.

Traitement :

- assistance respiratoire,
- naloxone en cas d'intoxication massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Antitussif opiacé (R : système respiratoire).

Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.

Érysimum : phytothérapie à visée antitussive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 1 heure.

Métabolisme essentiellement hépatique qui met en jeu des réactions d'O-déméthylation, de N-déméthylation et de glycuroconjugaison.

La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (25 % environ), elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

La codéine est excrétée par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites glycuroconjugués. Ceux-ci présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400930849316 (1977/97, RCP rév 08.02.16).

Prix : 1,85 € (sirop adulte).

Remb Séc soc à 30 %.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT

Division PIERRE FABRE HEALTH CARE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt

Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

POLÉRY ® adultes sans sucre

codéine, érysimum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium : Flacon de 200 ml (13 doses de 15 ml), avec gobelet doseur gradué.

COMPOSITION *p 15 ml*

Codéine .... 11,8 mg
Érysimum (Sisymbrium officinale [L] Scop.), extrait fluide hydroalcoolique (22 % v/v)* .... 442,8 mg
Excipients : benzoate de sodium (E 211), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), acide citrique anhydre, arôme noyau (benzaldéhyde, alcoolat de framboise, alcool éthylique, eau), saccharine sodique, cyclamate de sodium, eau purifiée.
Titre alcoolique : 1,5 % v/v.
Teneur en éthanol : 178 mg/c à s.
* Rapport drogue/extrait : 1/0,5-1,5.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
Voie orale.
1 mesure graduée sur le gobelet doseur de 15 ml = 1 cuillère à soupe de 15 ml = 11,8 mg de codéine.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux. Les prises doivent être espacées de 6 heures minimum.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans et de plus de 50 kg de poids corporel.
La posologie usuelle est :
Adulte et adolescent de plus de 15 ans (plus de 50 kg de poids corporel) :
1 mesure graduée de 15 ml par prise (ou une cuillère à soupe de 15 ml), à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser 4 prises par jour.
L'utilisation de Poléry Adultes sans sucre n'est pas recommandée chez les adolescents dont la fonction respiratoire est altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
CTJ : 0,14 à 0,55 €.
Populations spécifiques :
Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique : La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
CTJ : 0,07 à 0,28 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie (hypersensibilité) aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.
- En association avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).

D'une façon générale, la codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> **Attention :** le titre alcoolique de ce médicament est de 1,5° (1,5 % V/V), soit contenant jusqu'à 178 mg d'alcool (éthanol) par mesure de 15 ml de sirop.
> L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Un traitement prolongé par la codéine à fortes doses peut conduire à un état de dépendance.
Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à ce médicament antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée lors de l'administration de codéine.
La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant le traitement (cf Interactions).
Métabolisme par le CYP2D6 :
La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit.
Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés. Les symptômes d'un effet toxique des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.
Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence (%)
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Adolescents dont la fonction respiratoire est altérée :
L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les adolescents dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs, sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques), en particulier chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En fin de grossesse, des posologies élevées de codéine, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Compte tenu de ces données, l'utilisation de la codéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et de façon ponctuelle.

ALLAITEMENT :

Poléry Adultes sans sucre est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).
Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui, a priori, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aux doses thérapeutiques : les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.
  Possibilité de : constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
  Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (cf Contre-indications).
- Aux doses suprathérapeutiques : il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère toxicomane.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes de surdosage :
- Adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, convulsions, coma.
- Enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : bradypnée, pauses respiratoires, myosis, convulsions, flush et œdème du visage, éruption urticarienne, rétention d'urine, collapsus.

Traitement :
- assistance respiratoire,
- naloxone en cas d'intoxication massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Antitussif opiacé (R : système respiratoire).
Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.
Érysimum : phytothérapie à visée antitussive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 1 heure.
Métabolisme essentiellement hépatique qui met en jeu des réactions d'O-déméthylation, de N-déméthylation et de glycuroconjugaison.
La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (25 % environ), elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.
La codéine est excrétée par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites glycuroconjugués. Ceux-ci présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes.
Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400939845869 (2009, RCP rév 08.02.16).
Prix : 1,85 € (sirop adulte).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

POLÉRY ® enfants

pholcodine, érysimum

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 125 ml avec seringue graduée de 0,5 ml à 5 ml pour administration orale.

COMPOSITION *p ml*

Pholcodine (DCI) .... 1 mg
Érysimum, extrait fluide .... 29,6 mg
Excipients : extrait concentré pour sirop de polygala, benzoate de sodium E 211 (2,9 mg/ml), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), acide citrique anhydre, arôme framboise (acétate d'éthyle, vanilline, acétate d'isoamyle, acétaldéhyde, cis-3 hexénol, propylène glycol), solution de saccharose à 67 % m/m, eau purifiée.
Titre alcoolique : 1,2 % v/v.
Teneur en éthanol anhydre : 14,8 mg/ml.
Teneur en saccharose : 0,6 g/ml.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes de l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux moments où survient la toux.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la pholcodine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de pholcodine à ne pas dépasser est de 1 mg/kg chez l'enfant de 6 à 15 ans et de 0,5 mg/kg chez l'enfant de 30 mois à 6 ans.
Enfant de 15 à 20 kg (soit environ de 30 mois à 6 ans) : 1 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 6 prises par jour.
CTJ : 0,01 à 0,07 €.
Enfant de 20 à 35 kg (soit environ de 6 à 12 ans) : 2,5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 6 prises par jour.
CTJ : 0,03 à 0,18 €.
Enfant de 35 à 50 kg (soit environ de 12 à 15 ans) : 5 ml par prise, à renouveler au bout de 4 heures en cas de besoin, sans dépasser 6 prises par jour.
CTJ : 0,06 à 0,37 €.
En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
Les prises devront être espacées de 4 heures au minimum.
Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre indicatif.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Femme qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Tenir compte de la présence d'alcool dans ce médicament (cf Composition).
Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire sont à respecter. Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant le traitement : cf Interactions.
En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en sucre : cf Composition.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicament contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central (analgésiques et antitussifs morphiniques, certains antidépresseurs, les antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques autres que benzodiazépine) : majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques), en particulier chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de pholcodine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la pholcodine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pholcodine passe dans le lait maternel ; avec la codéine, quelques cas d'hypotonie et des pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques. En cas d'allaitement, et par extrapolation avec la codéine, la prise de ce médicament est contre-indiquée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur

les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement le soir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la pholcodine :
- Possibilité de constipation, somnolence.
- Rarement : états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.

DC SURDOSAGE

Signes en cas d'absorption massive : Coma, dépression respiratoire, convulsions.
Traitement symptomatique :
- en cas de dépression respiratoire : naloxone, assistance respiratoire ;
- en cas de convulsions : benzodiazépines.

PP PHARMACODYNAMIE

Antitussif opiacé (R : système respiratoire).
Pholcodine : Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine.
Érysimum : Phytothérapie à visée antitussive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pholcodine est complètement absorbée après administration orale.
L'élimination s'effectue principalement dans les urines et 30 à 50 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935066169 (1977/97, RCP rév 29.04.11).
Prix : 1,54 € (flacon de 125 ml).
Remb Séc soc à 15 %.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

POLYGYNAX®

néomycine, polymyxine B, nystatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule vaginale : Boîte de 6, sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
Modèle hospitalier : Boîte de 60, sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

COMPOSITION	*p capsule*
Néomycine (DCI) sulfate	35 000 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	35 000 UI
Nystatine (DCI)	100 000 UI

Excipients : stéarate de polyoxyéthylène glycol 300 et 1500 et d'éthylène glycol de type Téfose 63, huile de soja hydrogénée, diméticone 1000. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, diméticone 1000.
Excipient à effet notoire : huile de soja hydrogénée.

DC INDICATIONS

Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
1 capsule vaginale le soir pendant 12 jours.
Conseils pratiques :
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales et le port de tampon interne pendant le traitement...) et, dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants.
- Le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe) ;
- en cas d'utilisation de diaphragmes et de préservatifs en latex ;
- en cas d'allergie à l'arachide ou au soja, en raison de la présence de l'huile de soja.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec des produits spermicides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
La sensibilisation par voie locale aux antibiotiques peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique ou d'antibiotiques apparentés.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La durée du traitement doit être limitée en raison du risque de sélection de germes résistants et de surinfection par ces germes.
En l'absence de données sur l'importance des fractions de néomycine et de polymyxine B résorbées par la muqueuse, on ne peut exclure la possibilité d'effets systémiques, majorés en cas d'insuffisance rénale.
Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Préservatifs et diaphragmes (latex) : risque de rupture.

Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Compte tenu de la présence dans cette spécialité d'un aminoside, la néomycine, à l'origine d'un risque ototoxique, et de l'éventualité d'un passage systémique, l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte est déconseillée.
ALLAITEMENT :
Compte tenu de l'immaturité digestive du nouveau-né et des propriétés pharmacocinétiques de ce médicament, sa prescription n'est pas recommandée en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'eczéma allergique de contact. Celui-ci survient plus fréquemment en cas d'emploi prolongé. Ces lésions peuvent s'étendre à distance de la zone traitée.
- Le risque d'apparition d'effets systémiques toxiques (rénaux, auditifs) est limité, compte tenu du traitement court préconisé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une administration excessive et prolongée pourrait entraîner des effets systémiques (auditifs et rénaux), notamment chez les insuffisants rénaux. Un emploi prolongé expose également à un risque accru d'eczéma allergique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Association de néomycine, de polymyxine B et de nystatine.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La nystatine est un antifongique à activité anticandida.
Spectre d'activité antibactérienne de la polymyxine B et de la néomycine :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia* (0 - 30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.*
- Anaérobies : Cocci et bacilles.
- Autres : Mycobactéries.

Néomycine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50 - 75 %)), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20 - 25 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (?), *Enterobacter cloacae* (10 - 20 %), *Escherichia coli* (15 - 25 %), *Haemophilus influenzae* (25 - 35 %), *Klebsiella* (10 - 15 %), *Morganella morganii* (10 - 20 %), *Proteus mirabilis* (20 - 50 %), *Proteus vulgaris* (?), *Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : Bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* Mycoplasmes, Rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit *in situ.*

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400949483518 (1968/97, RCP rév 17.03.16) 6 caps.
3400957847852 (1968/97, RCP rév 17.03.16) 60 caps.
Prix : 2,46 € (6 capsules vaginales).
Remb Séc soc à 30 %.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

POLYGYNAX® Virgo

néomycine, polymyxine B, nystatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule vaginale : Boîte de 6, sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

COMPOSITION	*p capsule*
Néomycine (DCI) sulfate	35 000 UI
Polymyxine B (DCI) sulfate	35 000 UI
Nystatine (DCI)	100 000 UI

Excipients : stéarate de polyoxyéthylène glycol 300 et 1500 et d'éthylène glycol de type Téfose 63, huile de soja hydrogénée, diméticone 1000. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, diméticone 1000, eau purifiée résiduelle.
Excipient à effet notoire : huile de soja hydrogénée.

DC INDICATIONS

Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Particulièrement adapté aux petites filles et aux adolescentes.
Une instillation vulvovaginale le soir au coucher, après la toilette, 6 jours de suite.
Mode d'administration :
Instiller la suspension médicamenteuse dans le vestibule et le vagin en exerçant une pression douce sur la capsule.
Conseils pratiques :
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter le port de tampon interne pendant le traitement...) et, dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe) ;
- en cas d'utilisation de diaphragmes et de préservatifs en latex ;
- en cas d'allergie à l'arachide ou au soja, en raison de la présence d'huile de soja.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec des produits spermicides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
La sensibilisation par voie locale aux antibiotiques peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique ou d'antibiotiques apparentés.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La durée du traitement doit être limitée en raison du risque de sélection de germes résistants et de surinfection par ces germes.
En l'absence de données sur l'importance des fractions de néomycine et de polymyxine B résorbées par la muqueuse, on ne peut exclure la possibilité d'effets systémiques, majorés en cas d'insuffisance rénale.
Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Préservatifs et diaphragmes (latex) : risque de rupture,

Déconseillées :
- Spermicide : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Compte tenu de la présence dans cette spécialité d'un aminoside, la néomycine, à l'origine d'un risque ototoxique, et de l'éventualité d'un passage systémique, l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte est déconseillée.
ALLAITEMENT :
Compte tenu de l'immaturité digestive du nouveau-né et des propriétés pharmacocinétiques de ce médicament, sa prescription n'est pas recommandée en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'eczéma allergique de contact. Celui-ci survient plus fréquemment en cas d'emploi prolongé. Ces lésions peuvent s'étendre à distance de la zone traitée.
- Le risque d'apparition d'effets systémiques toxiques (rénaux, auditifs) est limité, compte tenu du traitement court préconisé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une administration excessive et prolongée pourrait entraîner des effets systémiques (auditifs et rénaux), notamment chez les insuffisants rénaux. Un emploi prolongé expose également à un risque accru d'eczéma allergique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G01AA51.
Association de néomycine, de polymyxine B et de nystatine.
La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.
La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.
La nystatine est un antifongique à activité anticandida.
Spectre d'activité antibactérienne de la polymyxine B et de la néomycine :
Polymyxine B :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 2 mg/l et R > 2 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia* (0 - 30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Cocci et bacilles.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudo-*

mallei, Campylobacter, Chryseobacterium meningosepticum, Legionella, Morganella, Neisseria, Proteus, Providencia, Serratia, Vibrio cholerae El Tor.
- Anaérobies : Cocci et bacilles.
- Autres : Mycobactéries.

Néomycine :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50 - 75 %)), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (20 - 25 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (?), *Enterobacter cloacae* (10 - 20 %), *Escherichia coli* (15 - 25 %), *Haemophilus influenzae* (25 - 35 %), *Klebsiella* (10 - 15 %), *Morganella morganii* (10 - 20 %), *Proteus mirabilis* (20 - 50 %), *Proteus vulgaris* (?), *Providencia rettgeri* (?), *Salmonella* (?), *Serratia* (?), *Shigella* (?), *Yersinia* (?).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram –: *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : Bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* Mycoplasmes, Rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit *in situ.*

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400921610550 (1973/97, RCP rév 16.09.16).

Prix : 2,46 € (6 capsules vaginales).

Remb Séc soc à 30 %.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

POLYIONIQUE AP-HP
voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

POLY-KARAYA ®
gomme karaya, crospovidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés (blanc-gris) : Sachets, boîte de 30.

COMPOSITION	*p sachet*
Gomme karaya	4 g
Crospovidone (DCI)	2 g

Excipients : gomme laque, saccharose, gélatine, gomme arabique, talc, oxyde de titane (E 171), arôme composé en poudre n° 27864.

Teneur en saccharose : 3,55 g/sachet (soit une quantité maximale journalière de 10,65 g).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des colopathies non organiques : diarrhée, constipation, météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

3 sachets par jour, à avaler sans croquer avec un peu d'eau, au début des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Affections sténosantes du tube digestif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient 3,550 g de saccharose par sachet (quantité maximale journalière de 10,65 g) ; en tenir compte dans la ration journalière, en particulier chez le sujet diabétique.
- En cas de mégacôlon, Poly-Karaya contenant de la gomme de sterculia (gomme karaya) sera utilisé avec prudence (risque de parésie par altération de la motricité colique).
  Cette précaution d'emploi concerne les autres gommes et les mucilages.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La gomme de sterculia (gomme karaya) entraîne parfois, en début de traitement, une sensation transitoire de ballonnement intestinal.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

La polyvinylpolypyrrolidone :
- a une action protectrice sur la muqueuse intestinale, grâce à son pouvoir couvrant et par la fixation des toxines microbiennes,
- adsorbe les gaz intestinaux et réduit, de ce fait, le météorisme abdominal,
- a un pouvoir hygroscopique et gonflant.

La gomme karaya a un pouvoir hydrophile très important : elle est capable de fixer 96 fois son poids d'eau. Elle augmente le volume du bol fécal et régularise le transit intestinal en permettant une progression physiologique des selles.

Aucun des deux constituants n'est opaque aux rayons X.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- La polyvinylpolypyrrolidone est un polymère de haut poids moléculaire, très hygroscopique.
- Aucun des deux constituants ne franchit la barrière intestinale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932270460 (1979, RCP rév 28.11.16).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Bahnhofstrasse 1A, 17498 Mesekenhagen, Allemagne.

Exploitant :

CHEPLAPHARM France
105, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18
Site web : www.cheplapharm.com

POLYSILANE DELALANDE ®
siméticone, hydroxyde d'aluminium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer ou à sucer (blanc) : Boîte de 32, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Siméticone (DCI)*	250 mg
Aluminium hydroxyde	500 mg

Excipients : sorbitol, talc, polyvidone, silice colloïdale anhydre, huile essentielle de menthe poivrée, menthol, saccharose, éthanol à 96 %.

* Diméticone additionnée de 4 à 8 % de silice colloïdale.

Excipients à effet notoire : saccharose (1,082 g/cp) ; sorbitol (500 mg/cp).

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des gastralgies.
- Utilisé dans le météorisme intestinal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 à 6 comprimés à croquer ou à sucer par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
- Chez les insuffisants rénaux et dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en sels d'aluminium pouvant être augmentée dans le plasma. Une exposition prolongée à de fortes doses peut entraîner un risque d'encéphalopathie, de démence, d'anémie microcytaire ou d'aggravation de l'ostéomalacie induite par la dialyse.
- L'hydroxyde d'aluminium peut être dangereux chez les patients hémodialysés atteints de porphyrie.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient 1,082 g de saccharose par comprimé, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
- L'hydroxyde d'aluminium peut provoquer une constipation. Il peut également déclencher ou aggraver une obstruction intestinale chez les personnes à risque (en insuffisance rénale ou âgées ou enfants âgés de moins de 2 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'absorption intestinale d'hydroxyde d'aluminium est faible dans les conditions normales d'utilisation (cf Pharmacocinétique). Une utilisation prolongée et/ou à doses excessives ainsi qu'une utilisation aux doses recommandées dans un contexte de régime pauvre en phosphore ou chez l'enfant âgé de moins de deux ans peut conduire à une déplétion phosphorée associée à une augmentation de la résorption osseuse et une hypercalciurie pouvant être à l'origine d'une ostéomalacie. L'hydroxyde d'aluminium se lie au phosphate au niveau du tractus gastro-intestinal pour former des complexes insolubles réduisant ainsi l'absorption du phosphore. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes à risque de déplétion phosphorée ou en cas de traitement prolongé. Un avis médical est alors recommandé.
- L'utilisation prolongée d'antiacides chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale doit être évitée.
- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Nécessitant des précautions d'emploi :

On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec : acide acétylsalicylique ; antisécrétoires antihistaminiques H_2 ; aténolol ; bisphosphonates ; cationrésine sulfosodique [réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal et d'obstruction intestinale] ; cefpodoxime ; citrates [risque de facilitation du passage systémique de l'aluminium, notamment en cas de fonction rénale altérée] ; chloroquine ; cyclines ; digitaliques ; elvitégravir [diminution de près de moitié des concentrations d'elvitégravir en cas d'absorption simultanée] ; éthambutol ; féxofénadine ; fer (sels) ; fluor ; fluoroquinolones ; glucocorticoïdes sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) ; hormones thyroïdiennes ; indométacine ; isoniazide ; kétoconazole [diminution de l'absorption digestive du kétoconazole par élévation du pH gastrique] ; lansoprazole ; lincosamides ; métoprolol ; neuroleptiques phénothiaziniques ; pénicillamine ; phosphore (apports) ; propranolol ; rosuvastatine ; sulpiride ; ulipristal [risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption].

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organe. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Fréquence inconnue : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, érythème, urticaire et réaction/choc anaphylactique.

Affections métaboliques et nutritionnelles :
- Fréquence inconnue :
  - Hyperaluminémie : des cas d'hyperaluminémie ont été rapportés dont la fréquence est inconnue. Ces cas ont été principalement rapportés chez le patient en insuffisance rénale, et/ou âgé. Ce risque est augmenté par la prise orale concomitante d'acide citrique, citrate de sodium ou citrate de calcium.
  - Hypophosphatémie : en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses, ou même lors d'une utilisation normale chez des patients suivant un régime pauvre en phosphore ou chez des enfants de moins de 2 ans pouvant provoquer une augmentation de la résorption osseuse et une fuite urinaire de calcium et un risque d'ostéomalacie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence inconnue : troubles du transit (constipation) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :

Affections neurologiques :
- Fréquence inconnue : risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés. Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Ce médicament utilisé à fortes doses peut déclencher ou aggraver une déplétion phosphorée, une obstruction intestinale et un iléus chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets d'un éventuel surdosage sont d'autant plus à craindre chez les insuffisants rénaux.

L'aluminium est éliminé par voie urinaire.

Le traitement du surdosage aigu consiste en une réhydratation et une diurèse forcée.

Par ailleurs, en raison de la présence de dérivés terpéniques, un surdosage chez le sujet âgé risque d'entraîner de l'agitation et de la confusion, et des convulsions en cas d'ingestion accidentelle chez l'enfant ou le nourrisson.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiacide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption intestinale d'hydroxyde d'aluminium est faible dans les conditions normales d'utilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934316869 (1960/94, RCP rév 13.07.16).

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

POLYSILANE UPSA ®
diméticone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel oral :

Sachets-dose, boîte de 12.

Tube de 170 g.

COMPOSITION	*p sachet ou c à s*
Diméticone (DCI)	2,25 g

Excipients : arôme artificiel framboise, azorubine (E122), rouge cochenille A (4R), gomme guar, palmitate de saccharose, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E216), acide sorbique, sorbitol (E420), saccharose, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : sorbitol (E420), saccharose (3,5 g par sachet ou par cuillère à soupe), azorubine (E122), rouge cochenille A (4R) et parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des gastralgies.

Traitement d'appoint du météorisme intestinal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Un sachet ou une cuillère à soupe avant chacun des trois principaux repas et, si besoin, au moment des douleurs, sans dépasser 6 prises par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le gel doit être absorbé tel quel (sans eau).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient 3,5 g de saccharose par sachet ou par cuillère à soupe, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
- Ce médicament contient des agents colorants azoïques (rouge cochenille A [4R] et azorubine E122) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle (E216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la diméticone est insuffisant pour exclure tout risque. La diméticone n'étant pas absorbée, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ces présentations n'ont aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées.
- Risque de réactions allergiques, notamment en raison de la présence d'azorubine et de rouge cochenille A.
- Risque d'eczéma de contact.
- Exceptionnellement : réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiflatulent, code ATC : A03AX13 (A : appareil digestif et métabolisme).

Mécanisme d'action :

La diméticone, substance physiologiquement inerte, n'a pas d'activité pharmacologique et agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La diméticone n'est pas résorbée par la muqueuse gastro-intestinale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précaution particulière de conservation.

Après première ouverture du tube : sa durée de conservation ne doit pas dépasser 12 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933657598 (1993, RCP rév 09.09.15) sachets.
3400934830167 (1993, RCP rév 19.07.17) tube.

Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

POMMADE MO COCHON

acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade à 50 % : Pot de 10 g.

COMPOSITION	*p pot*
Acide salicylique	5 g

Excipient : suif de bœuf.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des cors, durillons, œils-de-perdrix et verrues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chaque soir, après un bain chaud, enduire avec soin la lésion sans déborder sur la peau saine.

Couvrir d'un pansement la nuit.

En cas de verrue, un traitement plus prolongé peut être nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide salicylique ou aux autres constituants de la pommade.
- Cors infectés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation des coricides doit faire l'objet de beaucoup de prudence chez les artéritiques, les diabétiques et les sujets atteints de neuropathies.

Ce produit est caustique. Ne pas déborder en dehors de la zone à traiter.

Arrêter l'application en cas de survenue de douleurs.

Ce produit ne doit pas être appliqué sur une grande surface.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'échec du traitement, la conduite à tenir doit être réévaluée. Il peut être utile de rechercher la cause et de la traiter en conséquence (mesures orthopédiques de correction de l'appui, changement du chaussage).

Ne pas utiliser sur les muqueuses.

Ne pas déborder sur la peau saine.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La pommade MO Cochon 50 % n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Irritation de la peau en cas d'application sur la peau saine.
- Risque de phénomène d'irritation locale et de sensation de brûlure.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Risque de brûlure en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Kératolytique (code ATC : D11AF).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930240014 (1973/95, RCP rév 06.05.14).

Non remb Séc soc.

Laboratoire TRADIPHAR
176, rue de l'Arbrisseau. 59000 Lille
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : http://www.tradiphar.com

PONSTYL ®

acide méfénamique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 250 mg : Boîte de 20, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION	*p gélule*
Acide méfénamique	250 mg

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132). *Encre d'impression noire 10A1 :* gomme laque 45 %, oxyde de fer noir (E 172), alcool N-butylique, propylèneglycol, alcool isopropylique, eau purifiée, éthanol déshydraté, hydroxyde d'ammonium 28 %.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (céphalées, douleurs dentaires).
- Douleurs de l'appareil locomoteur.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Ménorragies fonctionnelles (restant inexpliquées après enquête étiologique systématique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La posologie est à répartir en 3 prises.

- Traitement des douleurs :
  1 à 2 gélules à 250 mg par prise, 3 fois par jour, soit 750 mg à 1500 mg par jour.
  La posologie doit être réduite chez le sujet âgé.
- Traitement des dysménorrhées :
  2 gélules à 250 mg, 3 fois par jour, soit 1500 mg par jour.
- Traitement des ménorragies fonctionnelles inexpliquées :
  La posologie est de 500 à 1500 mg par jour, soit 2 gélules 1 à 3 fois par jour, dès le premier jour des règles pendant 2 à 5 jours, sans toutefois dépasser 5 jours de traitement par cycle.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau, au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'acide méfénamique ou de substances d'activité proches telles que les autres AINS, l'acide acétylsalicylique.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Ponstyl 250 mg, gélule avec d'autres AINS par voie systémique (hors acide acétylsalicylique), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. L'association de deux AINS par voie systémique peut augmenter la fréquence des ulcères et saignements gastro-intestinaux.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les dérivés de type coumarine et les nouveaux anticoagulants (comme apixaban, dabigatran, rivaroxaban), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions) de même que chez les patients consommant de l'alcool.

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Ponstyl 250 mg, gélule, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) pouvant être fatals. Une augmentation relative du risque semble être similaire chez tous les patients, qu'ils présentent ou non une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire. Toutefois, les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent avoir un risque plus élevé en termes d'incidence absolue, en raison du risque plus élevé qu'ils présentent au départ. Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide méfénamique.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acide méfénamique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Les médecins et les patients doivent être avertis du risque cardiovasculaire, même en l'absence de symptômes cardiovasculaires antérieurs. Les patients doivent en outre être informés des signes et symptômes de toxicité cardiaque grave et des actions à entreprendre s'ils surviennent.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Ponstyl 250 mg, gélule devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Ponstyl 250 mg, gélule en cas de varicelle.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Effets hépatiques :

Des élévations limites d'un ou plusieurs tests de la fonction hépatique peuvent survenir chez certains patients recevant de l'acide méfénamique. Avec la poursuite du traitement, ces élévations peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique, ou un résultat de la fonction hépatique anormal, doit être surveillé durant le traitement par l'acide méfénamique à la recherche de signes de développement d'une réaction hépatique plus sévère. Si les tests hépatiques anormaux persistent ou s'aggravent, si les signes cliniques et les symptômes compatibles avec une maladie du foie se développent, ou si des manifestations systémiques se produisent, l'acide méfénamique doit être arrêté.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. La pression sanguine doit être surveillée étroitement à l'initiation et pendant le traitement. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'acide méfénamique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Le métabolisme de l'acide méfénamique au niveau du foie se fait principalement par l'intermédiaire du cytochrome P450 CYP 2C9. L'acide méfénamique doit être administré avec précaution chez les patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP 2C9, car ils sont susceptibles d'atteindre des niveaux plasmatiques anormalement élevés en raison d'une clairance métabolique réduite.

L'administration concomitante des AINS, notamment l'acide méfénamique, avec les anticoagulants oraux augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale ou non et doivent être administrés avec précaution. Les anticoagulant oraux incluent la warfarine, les dérivés de type coumarine et les nouveaux anticoagulants (comme apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Les paramètres de la coagulation et l'INR doivent être surveillés chez les patients prenant de la warfarine/des anticoagulants de type-coumarine (cf Interactions).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

L'administration simultanée d'acide méfénamique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations déconseillées :

- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg par semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. L'acide méfénamique interfère sur l'effet antiplaquettaire de l'aspirine à faibles doses, et peut donc interférer sur l'action prophylactique de l'aspirine dans le traitement des pathologies cardiovasculaires.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Autres hyperkaliémiants (acéclofénac, acide méfénamique, acide niflumique, acide tiaprofénique, alminoprofène, amiloride, azilsartan, bénazépril, candésartan cilexétil, canrénoate de potassium, captopril, célécoxib, ciclosporine, cilazapril, daltéparine sodique, danaparoïde sodique, désirudine, dexkétoprofène trométamol, diclofénac, drospirénone, énalapril, énoxaparine, éplérénone, éprosartan, étodolac, étoricoxib, fenbufène, fénoprofène, flurbiprofène, fondaparinux, fosinopril, héparine calcique, héparine sodique, héparine sodique/iodure de sodium, ibuprofène, imidapril, indométacine, irbésartan, kétoprofène, lépirudine, lisinopril, losartan, méloxicam, moexipril, morniflumate, nabumétone, nadroparine calcique, naproxène, nimésulide, olmésartan, parécoxib, périndopril tert-butylamine, phénylbutazone, piroxicam, piroxicam bétadex, potassium, quinapril, ramipril, réviparine, rofécoxib, spirapril, spironolactone, sulindac, tacrolimus, telmisartan, ténoxicam, tinzaparine, trandolapril, triamtérène, triméthoprime, valdécoxib, valsartan, zofénopril) : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mis en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux déjà sus-mentionnés.

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique.
- Agents hypoglycémiants : des modifications des effets des agents hypoglycémiants ont été rapportées en présence d'AINS. En conséquence, l'acide méfénamique doit être administré avec précaution chez les patients traités par des agents hypoglycémiants.
- Pentoxifylline : majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse. Les données d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontané après l'utilisation d'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez les animaux, il a été démontré que l'administration des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines augmentait la perte pré ou post implantatoire de l'embryon.

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : qui peut résulter en une diminution du volume de liquide amniotique ou oligoamnios dans les cas sévères (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée. De tels effets peuvent survenir rapidement après initiation du traitement et sont généralement réversibles. Par conséquent, le volume de liquide amniotique doit être étroitement surveillé chez les femmes enceintes sous acide méfénamique ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe, même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Ponstyl 250 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Les femmes sous traitement par l'acide méfénamique doivent consulter leur médecin si elles envisagent une grossesse.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Sur la base du mécanisme d'action des AINS, l'utilisation de ces derniers peut retarder ou empêcher la rupture du follicule ovarien, ce qui a été associé à une infertilité réversible chez certaines femmes. Chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet de test pour diagnostiquer une stérilité, l'arrêt d'un traitement par AINS, dont l'acide méfénamique, doit être pris en considération.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, somnolence, vision trouble.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois fatals, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipations, dyspepsies, stomatites ulcératives, douleurs abdominales, melaenas, hématémèses, exacerbations d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

L'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux est diminuée par l'absorption de l'acide méfénamique pendant les repas. L'intensité de ces effets, qui est dose-dépendante, est généralement diminuée avec une réduction posologique et éventuellement dès l'arrêt du traitement.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune ont été rapportés après l'utilisation prolongée d'acide méfénamique pendant 12 mois et plus. Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.

Le début d'une crise d'asthme peut être observé chez certains sujets, en particulier ceux qui sont allergiques à l'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des cas d'insuffisance rénale avec nécrose papillaire et de néphrite tubulo-interstitielle ont été rapportés chez les patients âgés ou déshydratés.

Liste tabulée des effets indésirables :

Fréquence des événements établis à partir d'études cliniques.

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont tirées de leur survenue lors des essais cliniques avec l'acide méfénamique impliquant 817 sujets (310 patients traités avec une thérapie à long terme et 507 patients traités avec une thérapie à court terme). Les effets indésirables rapportés au cours d'expérience post-commercialisation ont été assignés d'une fréquence non déterminée.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Fréquence indéterminée	Anémie hémolytique auto-immune ; anémie aplasique ; hypoplasie médullaire ; pancytopénie ; agranulocytose ; leucopénie ; purpura thrombocytopénique ; inhibition de l'agrégation plaquettaire ; diminution de l'hématocrite *
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique ; œdème laryngé ; œdème de Quincke ; œdème du visage
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Rétention hydro-sodée ; augmentation des besoins en insuline chez les patients diabétiques ; hyponatrémie ; anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Insomnie ; nervosité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquence indéterminée	Convulsions ; méningite aseptique ; céphalées ; vertiges
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision trouble ; irritation oculaire ; perte réversible de la vision colorée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Otalgie
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque ; insuffisance cardiaque congestive ; arythmie ; douleur thoracique ; tachycardie ; palpitations
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension ; hypotension ; élévation de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Crise d'asthme ; dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale ; nausée ; constipation
Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Vomissement
Fréquence indéterminée	Pancréatite ; perforations ou saignements gastro-intestinaux ; ulcères peptiques ; hématémèse ; melaena ; exacerbation d'une recto-colite ou maladie de Crohn ; colite ; entérocolite ; gastrites ; flatulences ; stéatorrhée ; dyspepsie ; stomatite ulcéreuse

Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Syndrome hépato-rénal ; hépatite ; jaunisse cholestatique ; hépatotoxicité légère ; augmentation des transaminases ; anomalies des marqueurs hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Réactions bulleuses ; syndrome de Lyell ; syndrome de Stevens-Johnson ; dermatite exfoliative
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe ; graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous au cours de la varicelle ; urticaire ; aggravation de l'urticaire chronique ; photosensibilité ; prurit ; purpura ; rash ; hyperhidrose
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale ; insuffisance rénale avec nécrose papillaire ; syndrome néphrotique ; néphrite tubulo-interstitielle ; glomérulite ; hématurie ; dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'urobilinogène urinaire (faux positif)

* Diminution de l'hématocrite chez 2-5 % des patients dans les cas d'utilisation prolongée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé, pour diminuer l'absorption de l'acide méfénamique et ainsi réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

En raison de l'importance de la liaison de l'acide méfénamique et ses métabolites aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance.
Des cas de convulsion, d'insuffisance rénale aiguë, de coma, d'état confusionnel, de vertige et d'hallucinations ont été rapportés lors de surdosage dû à l'acide méfénamique. Le surdosage a entraîné des cas de décès.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien (code ATC : M01AG01).
L'acide méfénamique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, de la famille des fénamates. Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, l'acide méfénamique est assez rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte en un peu plus de 2 heures. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées. Il n'y a pas d'accumulation.

Distribution :
La demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures ; la diffusion se fait d'abord au foie et au rein avant d'atteindre les autres tissus ; l'acide méfénamique traverse la barrière plasmatique et peut être excrété, sous forme de traces, dans le lait maternel ; la liaison aux protéines plasmatiques est forte.

Biotransformation :
L'acide méfénamique ainsi que deux métabolites inactifs (hydroxyméthylé et carboxylé) sont glycuroconjugués dans le foie.
Le métabolisme de l'acide méfénamique au niveau du foie se fait principalement par l'intermédiaire du cytochrome P450 CYP 2C9. L'acide méfénamique doit être administré avec prudence chez les patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents d'après des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9, car ils sont susceptibles d'atteindre des niveaux plasmatiques anormalement élevés en raison d'une clairance métabolique réduite.

Élimination :
Chez l'homme, approximativement 67 % de la dose est excrétée dans l'urine, essentiellement sous forme de métabolites conjugués et faiblement (environ 6 %) sous forme d'acide méfénamique conjugué ; 10 à 20 % de la dose est excrétée dans les fèces en 3 jours, sous forme de métabolite carboxylé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930852446 (1966/96, RCP rév 24.07.17).
Prix : 2,76 € (20 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

POTASSIUM OLIGOSOL

Voir :
OLIGOSOL

PRADAXA ®

dabigatran étexilate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 75 mg (de taille 2, remplie de granules jaunâtres, imprimée du logo du laboratoire et du code « R 75 », opaque ; blanche) : Boîtes de 10, 30 ou 60, sous plaquettes thermoformées de 10, prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Gélule à 110 mg (de taille 1, remplie de granules jaunâtres, imprimée du logo du laboratoire et du code « R 110 », opaque ; bleu clair) : Boîtes de 10, 30 ou 60, sous plaquettes thermoformées de 10, prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Gélule à 150 mg (de taille 0, remplie de granules jaunâtres, imprimée du logo du laboratoire et du code « R 150 », opaque ; bleu clair et blanche) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées de 10, prédécoupées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION	*p gélule*
Dabigatran étexilate (DCI) mésilate exprimé en dabigatran étexilate	75 mg
ou	110 mg
ou	150 mg

Excipients (communs) : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc, hydroxypropylcellulose. *Enveloppe :* carraghénanes, chlorure de potassium, dioxyde de titane, carmin d'indigo (E132) (gélules à 110 mg et à 150 mg), hypromellose. *Encre noire d'impression :* gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

DC INDICATIONS

Gélules à 75 mg et à 110 mg :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Gélules à 110 mg et à 150 mg :

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ⩾ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ⩾ II) ; diabète ; hypertension artérielle.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique) [gélules à 75 mg et à 110 mg] :

- Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou :
  La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules à 110 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule à 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.
- Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche :
  La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules à 110 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule à 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 150 mg par jour, soit 2 gélules à 75 mg en une prise.
Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule à 75 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de genou) ou 28-35 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche) :

- patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min), cf ci-dessous Insuffisance rénale (pETEVp en chirurgie orthopédique) ;
- patients traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine, cf ci-dessous Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) [amiodarone, quinidine ou vérapamil] (pETEVp en chirurgie orthopédique) ;
- patients âgés de 75 ans ou plus, cf ci-dessous Sujets âgés (pETEVp en chirurgie orthopédique).

Pour l'une ou l'autre chirurgie, si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

Évaluation de la fonction rénale (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
Pour tous les patients :

- Avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique. Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments).

La méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) lors du développement clinique de Pradaxa était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante :

- Si la créatininémie est exprimée en µmol/l :

$$\frac{1{,}23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \ (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie (µmol/l)}}$$

- Si la créatininémie est exprimée en mg/dl :

$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \ (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}}$$

Cette méthode est recommandée pour évaluer la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Pradaxa.

Populations particulières :

- Insuffisance rénale (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (cf Contre-indications).
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules à 75 mg en une prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) [amiodarone, quinidine ou vérapamil] (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  La posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit 2 gélules à 75 mg en une prise, chez les patients traités à la fois par dabigatran étexilate et amiodarone, quinidine ou vérapamil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Dans cette situation, Pradaxa et le médicament inhibiteur de la P-glycoprotéine doivent être pris simultanément.
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par dabigatran étexilate et vérapamil, une diminution de la posologie de Pradaxa à 75 mg par jour doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Sujets âgés (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  Chez les patients âgés (plus de 75 ans), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules à 75 mg en une prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
  L'insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (> 75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la Clcr avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min). Au cours du traitement, la fonction rénale doit être également évaluée dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Insuffisance hépatique (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques évaluant la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Aucune expérience de traitement n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (cf Contre-indications).
- Poids (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  L'expérience clinique à la posologie recommandée est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique) mais une surveillance clinique étroite est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sexe (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- Changement de traitement (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  - Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale :
    Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de Pradaxa avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale (cf Interactions).
  - Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :
    Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et d'administrer le dabigatran étexilate 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement, ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée [HNF] par voie intraveineuse) : cf Interactions.
- Population pédiatrique (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Pradaxa dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Dose oubliée (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
  Il est recommandé de poursuivre le dabigatran étexilate à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure.
  Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP (gélules à 110 mg et à 150 mg) :

Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) :
La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule à 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP) :
La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.
La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation approfondie des bénéfices du traitement par rapport au risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une courte durée de traitement (au moins 3 mois) doit être basée sur les facteurs de risque transitoires (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être basées sur les facteurs de risque permanents ou la présence de formes idiopathiques de TVP ou d'EP.

Prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP :
Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour :

- patients âgés de 80 ans ou plus ;
- patients traités de façon concomitante par du vérapamil.

Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de Pradaxa de 300 mg ou de 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement :

- patients âgés de 75 à 80 ans ;
- patients présentant une insuffisance rénale modérée ;
- patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien ;
- autres patients présentant un risque augmenté de saignement.

Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l'utilisation de Pradaxa à la dose de 220 mg, administrée sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique.
Voir ci-dessous, ainsi que les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.
En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale ou pour la TVP/EP.

Évaluation de la fonction rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :

Pour tous les patients :

- Avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique. Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments).

Exigences supplémentaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans :

- La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par Pradaxa au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple).

La méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) lors du développement clinique de Pradaxa était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante :

- Si la créatininémie est exprimée en µmol/l :

$$\frac{1{,}23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie (µmol/l)}}$$

- Si la créatininémie est exprimée en mg/dl :

$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}}$$

Cette méthode est recommandée pour évaluer la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Pradaxa.

Populations particulières :

- Sujets âgés (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg, soit une gélule à 150 mg deux fois par jour. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population.
  L'insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (> 75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la Clcr avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min). Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée au minimum une fois par an chez les patients traités par Pradaxa et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Patients présentant un risque hémorragique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Les patients présentant un risque hémorragique accru (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Le médecin pourra envisager une adaptation de la dose après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez un patient donné. Un test de coagulation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. En cas d'exposition excessive au dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose de 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, est recommandée. Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent.
  Une dose de 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (cf Contre-indications).
  Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (Clcr 50 à ⩽ 80 mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min), la dose recommandée de Pradaxa est également de 300 mg, soit une gélule à 150 mg deux fois par jour. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose de Pradaxa à 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, devra être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) [amiodarone, quinidine ou vérapamil] (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'amiodarone ou la quinidine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).
  La posologie doit être réduite à 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, chez les patients traités à la fois par dabigatran étexilate et vérapamil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Dans ce cas, Pradaxa et le vérapamil doivent être pris simultanément.
- Poids (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique), mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sexe (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (cf Contre-indications).
- Changement de traitement (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  - Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale :
    Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (cf Interactions).
  - Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :
    Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et d'administrer le dabigatran étexilate 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée [HNF] par voie intraveineuse) : cf Interactions.
  - Passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :
    L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la Clcr, comme suit :
    Clcr ⩾ 50 mL/min : les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.
    Clcr ⩾ 30 à < 50 mL/min : les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.
    Pradaxa pouvant augmenter l'INR, l'INR reflétera davantage l'effet des AVK lorsque Pradaxa aura été interrompu pendant au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.
  - Passage des AVK à Pradaxa :
    Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l'International Normalized Ratio (INR) est < 2,0.
- Cardioversion (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Les patients peuvent rester sous dabigatran étexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.
- Population pédiatrique :
  - Prévention des AVC/ES liés à la FA :
    Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Pradaxa dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV.
  - TVP/EP :
    La sécurité et l'efficacité de Pradaxa chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
- Dose oubliée (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) :
  Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée.
  Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules de Pradaxa peuvent êtres prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement (cf Pharmacocinétique, Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min) : cf Posologie/Mode d'administration.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (cf Posologie/Mode d'administration) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (cf Interactions).
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (cf Pharmacodynamie)

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique :

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population.

Risque hémorragique :

Le dabigatran étexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru et en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Au cours du traitement avec dabigatran étexilate, un saignement peut se produire à n'importe quel endroit. Une chute inexpliquée du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement.

Dans les situations de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab) est disponible (cf Surdosage).

Certains facteurs sont associés à une augmentation des taux plasmatiques de dabigatran, notamment une fonction rénale diminuée (Clcr 30-50 mL/min), l'âge ⩾ 75 ans, un faible poids < 50 kg, ou une comédication avec des inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp (par exemple amiodarone, quinidine ou vérapamil) : cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacocinétique.

L'utilisation concomitante de ticagrelor augmente l'exposition au dabigatran et peut présenter des interactions pharmacodynamiques, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de saignement (cf Interactions).

Dans une étude sur la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV, le dabigatran étexilate a été associé à des taux plus élevés de saignement gastro-intestinal (GI) majeur qui ont été statistiquement significatifs avec le dabigatran étexilate 150 mg administré deux fois par jour. Ce risque accru a été observé chez les personnes âgées (⩾ 75 ans). L'administration d'acide acétylsalicylique (AAS), de clopidogrel ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien augmentent le risque de saignement GI. Chez ces patients présentant une fibrillation atriale, une dose de 220 mg de dabigatran, sous forme d'une gélule à 110 mg administrée deux fois par jour, doit être envisagée, conformément aux recommandations posologiques de la rubrique Posologie/Mode d'administration. L'administration d'un IPP peut être envisagée pour prévenir les saignements GI.

Le risque de saignement peut être augmenté chez les patients traités de façon concomitante par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) : cf Interactions.

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier si des facteurs de risque sont associés (cf Pharmacodynamie).

Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique. Se référer également aux contre-indications de la rubrique Contre-indications.

Tableau 1 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age ⩾ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	Majeur : - Insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min) - Traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp (certains inhibiteurs de la P-gp sont contre-indiqués, cf Contre-indications, Interactions) Mineur : - Faible poids (< 50 kg)
Interactions pharmacodynamiques	- AAS - AINS - Clopidogrel - ISRS ou IRSNA - Autres traitements susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies/interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	- Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation - Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes - Biopsie récente, traumatisme majeur - Endocardite bactérienne - Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

L'existence concomitante de lésions, maladies, interventions et/ou traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiagrégants plaquettaires, les ISRS et les IRSNA, cf Interactions), qui augmentent de façon significative le risque de saignement majeur nécessite une évaluation attentive du bénéfice et du risque. Pradaxa doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

D'une façon générale, l'utilisation de Pradaxa ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. Cependant, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour éviter une exposition excessive au dabigatran. La mesure de l'INR (International Normalized Ratio) est peu fiable chez les patients traités par Pradaxa, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée. La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles, mais ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence ; cf Pharmacodynamie.

Le tableau 2 montre les valeurs seuil, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement (cf Pharmacodynamie).

Tableau 2 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement

Test (valeur à l'état résiduel)	Indication	
	Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique	Prévention des AVC/ES liés à la FA et TVP/EP
TT dilué [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données	> 3
TCA [x fois la limite supérieure de la normale]	> 1,3	> 2
INR	Ne doit pas être pratiqué	Ne doit pas être pratiqué

Le traitement par Pradaxa doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë (cf Contre-indications).

Peu de données sont disponibles chez les patients pesant moins de 50 kg (cf Pharmacocinétique).

En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (cf Surdosage).

Les médicaments augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés avec Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (cf Interactions).

Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus :

L'administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus peut être envisagée lorsque le patient présente un TT dilué, un temps d'écarine (ECT) ou un TCA ne dépassant pas la limite supérieure de la normale selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire.

Interaction avec les inducteurs de la P-gp :

Une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran est attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs de la P-gp (tels que la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine, ou la phénytoïne), ce qui doit donc être évité (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Actes chirurgicaux et interventions :

Les patients sous dabigatran étexilate qui subissent un acte chirurgical ou des interventions invasives présentent un risque hémorragique accru. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter provisoirement le

traitement par dabigatran étexilate dans le cas d'interventions chirurgicales.

Une prudence particulière est nécessaire lorsque le traitement est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale et un suivi de l'activité anticoagulante est recommandé. La clairance du dabigatran chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être allongée (cf Pharmacocinétique). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours modifiée.

Urgence chirurgicale ou procédures urgentes :

Dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique de Pradaxa (Praxbind, idarucizumab) est disponible lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise.

La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par Pradaxa peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind (idarucizumab) si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/interventions en urgence différée :

Le dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté. Il convient de retarder si possible un acte chirurgical/une intervention au minimum 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté. Ce risque d'hémorragie doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention (pour la cardioversion, cf Posologie/Mode d'administration).

Chirurgie programmée :

Le traitement par Pradaxa doit être arrêté, si possible, au moins pendant 24 heures avant une intervention invasive ou chirurgicale. Chez les patients présentant un risque plus élevé de saignement ou dans les cas de chirurgies majeures où une hémostase complète est nécessaire, un arrêt du traitement par Pradaxa 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé. L'élimination du dabigatran chez des patients présentant une insuffisance rénale peut prendre plus de temps. Ce paramètre est à prendre en compte avant toute intervention.

Le tableau 3 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale.

Tableau 3 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale

Fonction rénale (Clcr en mL/min)	Demi-vie estimée (heures)	Arrêt du dabigatran avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
⩾ 80	~ 13	2 jours avant	24 h avant
⩾ 50-< 80	~ 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
⩾ 30-< 50	~ 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 h)

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire :

Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète.

Le risque d'hématome rachidien ou épidural peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran étexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidural est requise chez ces patients.

Phase postopératoire :

Le traitement par dabigatran étexilate doit être repris dès que possible après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie.

Les patients à risque de saignement ou les patients à risque de surexposition, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), doivent être traités avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques :

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité et la tolérance du dabigatran chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

Chirurgie pour fracture de hanche (gélules à 75 mg et à 110 mg) :

Il n'existe pas de donnée concernant l'administration de Pradaxa chez les patients ayant subi une chirurgie pour fracture de hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

Infarctus du myocarde (gélules à 110 mg et à 150 mg) :

Infarctus du myocarde (prévention des AVC/ES liés à la FA) :

Dans l'étude de phase III RE-LY (cf Pharmacodynamie), le taux global d'infarctus du myocarde (IDM) a été respectivement de 0,82 %, 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour, et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et de 27 % par rapport à la warfarine.

Indépendamment du traitement, le risque absolu le plus élevé d'IDM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IDM, patients âgés de 65 ans et plus avec soit un diabète, soit une coronaropathie, patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < à 40 %, et patients présentant une insuffisance rénale modérée. De plus, un risque plus élevé d'IDM a été observé chez les patients prenant de façon concomitante de l'AAS (aspirine) et du clopidogrel ou du clopidogrel seul.

Infarctus du myocarde (TVP/EP) :

Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % *vs* 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % *vs* 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude (p = 0,022).

Dans l'étude RE-SONATE, comparant le dabigatran étexilate au placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Patients atteints de cancer évolutif (TVP/EP) (gélules à 110 mg et à 150 mg) :

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires :

Il n'existe aucune expérience ou seulement une expérience limitée avec les traitements suivants, susceptibles d'augmenter le risque hémorragique lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec Pradaxa : anticoagulants tels qu'héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antivitamines K, rivaroxaban ou autres anticoagulants oraux (cf Contre-indications) et antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfinpyrazone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A partir des données limitées recueillies dans l'étude de phase III RE-LY chez des patients présentant une fibrillation atriale, il a été observé que l'administration concomitante d'autres anticoagulants par voie orale ou parentérale augmente les taux de saignement majeur à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine, d'environ 2,5 fois, principalement en cas de changement d'un anticoagulant pour un autre (cf Contre-indications).

Les HNF peuvent être administrées à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (cf Contre-indications).

- Clopidogrel et AAS (gélules à 110 mg et 150 mg) : les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (cf Pharmacodynamie) chez des patients présentant une fibrillation atriale ont montré qu'un traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, AAS ou clopidogrel, peut environ doubler le risque d'hémorragie majeure à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Clopidogrel : dans une étude de phase I réalisée chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d'$ASC_{\tau,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran, ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel, n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d'$ASC_{\tau,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et également la sous-rubrique AAS ci-dessous).
- AAS : l'effet de l'administration concomitante du dabigatran étexilate et d'AAS sur le risque hémorragique a été étudié chez des patients présentant une fibrillation atriale, dans une étude de phase II dans laquelle l'AAS a été administré de façon concomitante et randomisée. Sur la base d'une analyse de régression logistique, il apparaît que l'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour peut augmenter le risque de saignement de tout type de 12 % à 18 % (avec 81 mg d'AAS) et de 12 % à 24 % (avec 325 mg d'AAS) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- AINS : les AINS administrés pour une analgésie péri-opératoire de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran étexilate. En administration prolongée dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran étexilate et la warfarine. En raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée, notamment avec les AINS à demi-vie d'élimination supérieure à 12 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- HBPM : l'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de dabigatran étexilate n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. Après l'administration sur 3 jours de 40 mg d'énoxaparine s.c. une fois par jour, l'exposition au dabigatran 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine était légèrement inférieure à celle observée après l'administration de dabigatran étexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran étexilate associée à un prétraitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran étexilate seul. Cela serait dû à un effet rémanent du traitement par énoxaparine, et n'est pas considéré comme pertinent cliniquement. Le prétraitement par énoxaparine n'a pas eu d'effet significatif sur d'autres tests d'anticoagulation liés au dabigatran.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran étexilate et du dabigatran :

Le dabigatran étexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du cytochrome P_{450} et n'exercent aucun effet *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P_{450} humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran.

Interactions avec des transporteurs :

Inhibiteurs de la P-gp :

Le dabigatran étexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (tel que l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole, la dronédarone, la clarithromycine et le ticagrelor) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Bien que non spécifié, une surveillance clinique étroite (observation des signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré de façon concomitante avec de puissants inhibiteurs de la P-gp. Un test de la coagulation permet d'identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une augmentation de l'exposition au dabigatran (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués : le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (cf Contre-indications). Un traitement concomitant avec le tacrolimus n'est pas recommandé. La prudence est nécessaire avec les inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp tels que l'amiodarone, le posaconazole, la quinidine, le vérapamil et le ticagrelor (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Kétoconazole : le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ et de la Cmax du dabigatran respectivement de 138 % et 135 % après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement de 153 % et 149 % après des doses orales multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour. Le kétoconazole n'a pas eu d'incidence sur le temps d'obtention du pic, la demi-vie terminale et le temps moyen de résidence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement concomitant avec du kétoconazole administré par voie systémique est contre-indiqué (cf Contre-indications).
- Dronédarone : lorsque le dabigatran étexilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ et de la Cmax du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois (+ 136 % et 125 %) respectivement, après administration multiple de dronédarone à 400 mg deux fois par jour, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois (+ 114 % et 87 %) respectivement, après une dose unique de 400 mg. La demi-vie terminale et la clairance rénale du dabigatran n'ont pas été affectées par la dronédarone. Quand une dose unique et des doses multiples de dronédarone ont été administrées 2 heures après le dabigatran étexilate, les augmentations de l'$ASC_{0-\infty}$ du dabigatran ont été de 1,3 fois et 1,6 fois, respectivement. L'utilisation concomitante de dronédarone est contre-indiquée.
- Amiodarone : lors de l'administration concomitante de Pradaxa et d'une dose unique de 600 mg d'amiodarone par voie orale, l'étendue et le taux de l'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif DEA sont demeurés principalement inchangés. L'ASC et la Cmax du dabigatran ont respectivement augmenté d'environ 60 % et 50 %. Le mécanisme de cette interaction n'a pas été complètement élucidé. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction médicamenteuse persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Chez les patients traités pour la prévention des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit deux gélules à 75 mg en une seule prise, s'ils sont traités à la fois par dabigatran étexilate et amiodarone (cf Posologie/Mode d'administration).

  Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est associé à l'amiodarone, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.
- Quinidine : la quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1000 mg. Le dabigatran étexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3e jour avec ou sans quinidine. L'$ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 53 % et 56 % avec l'utilisation concomitante de quinidine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Chez les patients traités pour la prévention des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit deux gélules à 75 mg en une seule prise, s'ils sont traités à la fois par dabigatran étexilate et quinidine (cf Posologie/Mode d'administration).

  Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est associé à la quinidine, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.
- Vérapamil : lorsque le dabigatran étexilate (150 mg) a été coadministré à du vérapamil par voie orale, la Cmax et l'ASC du dabigatran ont été augmentées, mais l'amplitude de cette modification diffère en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

  La plus grande augmentation de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la Cmax d'environ 180 % et de l'ASC d'environ 150 %). L'effet a été progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la Cmax d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la Cmax d'environ 60 % et de l'ASC d'environ 50 %).

  Par conséquent, une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est coadministré à du vérapamil. Chez les patients ayant une fonction rénale normale après une chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou, et recevant de façon concomitante du dabigatran étexilate et du vérapamil, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit deux gélules à 75 mg en une prise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante avec du dabigatran étexilate et du vérapamil, une diminution de la posologie de Pradaxa à 75 mg par jour doit être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Chez les patients présentant une FANV traités pour la prévention de l'AVC ou de l'ES ainsi que chez les patients présentant une TVP/EP, recevant de façon concomitante du dabigatran étexilate et du vérapamil, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 220 mg, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration).

  Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran étexilate est associé au vérapamil et en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

  Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la Cmax d'environ 10 % et de l'ASC d'environ 20 %). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Clarithromycine : lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran étexilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'environ 19 % et de la Cmax d'environ 15 % a été observée sans problème de tolérance clinique. Cependant, chez les patients recevant du dabigatran, une interaction cliniquement pertinente ne peut être exclue en cas d'association à la clarithromycine. Par conséquent, une surveillance étroite doit être effectuée lorsque le dabigatran étexilate est associé à la clarithromycine, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.
- Ticagrelor : lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran étexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'ASC et la Cmax du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73-fois et 1,95-fois (+ 73 % et 95 %). Après des doses multiples de ticagrelor de 90 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition au dabigatran est respectivement de 1,56-fois et 1,46-fois (+ 56 % et 46 %) pour la Cmax et l'ASC.

  Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor et de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'$ASC_{\tau,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois (+ 49 % et 65 %), par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrelor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'$ASC_{\tau,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran se réduit à 1,27 fois et 1,23 fois respectivement (+ 27 % et 23 %), par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrelor avec une dose de charge.

  L'administration concomitante de 90 mg de ticagrelor 2 fois par jour (dose de maintien) et de 110 mg de dabigatran étexilate augmente les valeurs ajustées d'$ASC_{\tau,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran de respectivement 1,26 fois et 1,29 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul.

L'association du dabigatran avec les inhibiteurs puissants de la P-gp tels que l'itraconazole et la ciclosporine n'a pas été étudiée au cours d'essais cliniques, mais d'après les résultats *in vitro*, un effet similaire à celui observé avec le kétoconazole est attendu. L'administration concomitante du dabigatran avec l'itraconazole et la ciclosporine est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
Il a été observé avec le tacrolimus, *in vitro*, un niveau d'inhibition de la P-gp similaire à celui observé avec l'itraconazole et la ciclosporine. Aucune étude clinique n'a été menée avec le dabigatran étexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (évérolimus) suggèrent que l'inhibition de la P-gp par le tacrolimus est plus faible que celle observée avec des inhibiteurs puissants de la P-gp. Sur la base de ces données, un traitement concomitant avec le tacrolimus n'est pas recommandé.
Le posaconazole inhibe également la P-gp dans une certaine mesure, mais cela n'a pas été étudié au cours d'essais cliniques. La prudence est nécessaire lorsque Pradaxa est administré de façon concomitante au posaconazole.
Inducteurs de la P-gp :
L'administration concomitante d'un inducteur de la P-gp (tel que la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine ou la phénytoïne) devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Rifampicine : un prétraitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7e jour d'arrêt du traitement par la rifampicine, l'effet inducteur était diminué, entraînant une exposition au dabigatran proche de la valeur standard. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours de plus.

Autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp :
Les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase, ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur soit comme inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont par conséquent pas recommandés en traitement concomitant avec Pradaxa.
Substrats de la P-gp :
- Digoxine : dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés.

Traitement concomitant avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) :
Dans l'étude RE-LY, les ISRS et les IRSNA ont augmenté le risque de saignement, quel que soit le groupe de traitement.
pH gastrique :
- Pantoprazole : une diminution d'environ 30 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de dabigatran en fonction du temps a été observée après administration concomitante de Pradaxa et de pantoprazole. Au cours d'essais cliniques, le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été administrés conjointement à Pradaxa sans que cela ne se traduise par une diminution de l'efficacité de Pradaxa.
- Ranitidine : aucun effet cliniquement significatif sur l'étendue de l'absorption du dabigatran n'a été observé après l'administration concomitante de Pradaxa et de ranitidine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par dabigatran étexilate.
GROSSESSE :
Il existe peu de données concernant l'utilisation de dabigatran étexilate chez la femme enceinte.
Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu.
Pradaxa ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du dabigatran chez le nourrisson allaité au sein. L'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement par Pradaxa.
FÉCONDITÉ :
Aucune donnée disponible chez l'être humain.
Dans des études chez l'animal, un effet sur la fertilité a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation des échecs avant implantation chez les femelles exposées à 70 mg/kg (représentant un taux d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé par rapport à celui des patients). Aucun autre effet sur la fertilité des femelles n'a été observé. La fertilité des mâles n'a pas été affectée. A des doses toxiques pour les mères (représentant une exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieure à celle des patients), une diminution du poids corporel du fœtus et de la viabilité fœto-embryonnaire associée à une augmentation des variations fœtales a été observée chez le rat et le lapin. Dans une étude pré et postnatale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (une dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pradaxa n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Au total, 10 795 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude lors de 6 essais contrôlés dans la prévention des ETEV. Parmi ces patients, 6684 ont reçu 150 mg ou 220 mg/jour de Pradaxa.
Dans l'étude pivot évaluant la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, 12 042 patients au total ont été traités par dabigatran étexilate. Parmi ceux-ci, 6059 ont reçu 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour et 5983 ont reçu des doses de 110 mg deux fois par jour.
Au cours des deux études contrôlées avec comparateur actif sur le traitement de la TVP/EP, RE-COVER et RE-COVER II, un total de 2553 patients ont été inclus dans l'analyse de la sécurité du dabigatran étexilate. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran étexilate de 150 mg deux fois par jour. Les effets indésirables des deux traitements, le dabigatran étexilate et la warfarine, ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran étexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale a été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par le dabigatran. Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale.
Au total, 2114 patients ont été traités dans l'étude contrôlée avec comparateur actif sur la prévention de la TVP/EP, RE-MEDY, et dans celle contrôlée par un placebo sur la prévention de la récidive de la TVP/EP, RE-SONATE. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran étexilate de 150 mg deux fois par jour.
Au total, environ 9 % des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (traitement à court terme d'une durée maximale de 42 jours), 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables.
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez environ 14 % des patients traités à court terme à la suite d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou, chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au long cours en prévention de l'AVC et de l'ES, et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE-MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE-SONATE sur la prévention de la TVP/EP.
Gélule à 75 mg : La fréquence des événements hémorragiques majeurs (incluant les saignements au niveau de la plaie) a été inférieure à 2 %.
Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux 5, 6, 7, 8 et 9 ci-dessous.
Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire à une issue fatale.
Tableau résumé des effets indésirables :
Le tableau 4 présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention primaire des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, de prévention de l'AVC d'origine thrombo-embolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP.
Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles).
Tableau 4 : Effets indésirables

Système classe organe / terme préférentiel	Prévention primaire des ETEV après chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale	Traitement et prévention de la TVP/EP
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Thrombopénie	Rare	Peu fréquent	Rare
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Rash	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare	Rare	Rare
Angio-œdème	Rare	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux			
Hémorragie intracrânienne	Rare	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires			
Hématome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie de la plaie	Peu fréquent	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Épistaxis	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Rare	Fréquent	Peu fréquent
Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Dyspepsie	Rare	Fréquent	Fréquent
Nausée	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Gastro-œsophagite	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Rare	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires			
Anomalie de la fonction hépatique/ anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Hémorragie cutanée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Hémarthrose	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Hémorragie du tractus urogénital, incluant l'hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Hémorragie au site d'injection	Rare	Rare	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare	Rare	Rare
Sécrétion sanglante	Rare	-	-
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Rare	Rare	Rare
Hématome postinterventionnel	Peu fréquent	-	-
Hémorragie postinterventionnelle	Peu fréquent	-	-
Anémie postopératoire	Rare	-	-
Sécrétion postinterventionnelle	Peu fréquent	-	-
Sécrétion de la plaie	Peu fréquent	-	-
Actes médicaux et chirurgicaux			
Drainage de la plaie	Rare	-	-
Drainage postinterventionnel	Rare	-	-

Saignement :
Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique) :
Le tableau 5 donne, en fonction de la dose, le nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques au cours de la période de traitement, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV.
Tableau 5 : Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques

	Dabigatran étexilate 150 mg 1 fois/j n (%)	Dabigatran étexilate 220 mg 1 fois/j n (%)	Énoxaparine n (%)
Traités	1866 (100)	1825 (100)	1848 (100)
Hémorragie majeure	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Hémorragie de tout type	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

La définition de l'effet indésirable hémorragie majeure dans les études RE-NOVATE et RE-MODEL était la suivante :
- Hémorragie fatale.
- Tout saignement majeur associé à une perte en hémoglobine ⩾ 20 g/l (soit 1,24 mmoles/l) plus important que ce qui pouvait être attendu.
- Tout saignement majeur plus important que prévu, demandant une transfusion de ⩾ 2 unités de culots globulaires ou de sang total d'un volume supérieur à celui prévu.
- Hémorragie symptomatique rétropéritonéale, intracrânienne, intraoculaire ou intrarachidienne.
- Hémorragie nécessitant l'arrêt du traitement.
- Hémorragie nécessitant une nouvelle intervention.

Une méthode de diagnostic objective était requise en cas d'hémorragie rétropéritonéale (échographie ou tomodensitométrie [TDM]) et d'hémorragie intracrânienne et intrarachidienne (TDM ou imagerie à résonance magnétique [IRM]).
Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque :
Le tableau 6 présente les événements hémorragiques classés en hémorragies majeures et hémorragies de tout type au cours de l'étude pivot qui a évalué la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale.
Tableau 6 : Événements hémorragiques au cours d'une étude évaluant la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale

	Dabigatran étexilate 110 mg 2 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 2 fois/j	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
Hémorragies majeures	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
- Hémorragie intracrânienne	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
- Hémorragie GI	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
- Hémorragie fatale	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Hémorragies mineures	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Hémorragie de tout type	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

L'hémorragie majeure était définie comme répondant à un ou plusieurs des critères suivants :
- Hémorragie associée à une réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/l ou entraînant une transfusion d'au moins 2 unités de sang ou de culots globulaires.
- Hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique : intraoculaire, intracrânienne, intrarachidienne ou intramusculaire associée à un syndrome des loges, une hémorragie rétropéritonéale, une hémorragie intra-articulaire ou une hémorragie péricardique.

Les hémorragies majeures étaient considérées comme menaçant le pronostic vital si elles correspondaient aux critères suivants : hémorragie fatale ; hémorragie intracrânienne symptomatique ; réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 50 g/l ; transfusion d'au moins 4 unités de sang ou de culots globulaires ; hémorragie associée à une hypotension nécessitant le recours à des médicaments inotropes intraveineux ; hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale.
Les patients randomisés dans le groupe dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour ou 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies menaçant le pronostic vital et d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux patients sous warfarine [$p < 0,05$]. Le dabigatran étexilate aux deux doses présentait également un taux global de

saignement significativement plus faible. Les patients affectés par randomisation à un traitement par dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 0,81 [p = 0,0027]). Les patients randomisés dans le groupe dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé d'hémorragies GI majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 1,48 [p = 0,0005]). Cet effet a été principalement observé chez les patients ⩾ 75 ans.

Le bénéfice clinique du dabigatran dans la prévention de l'AVC et de l'ES, ainsi que la diminution du risque d'HIC par rapport à la warfarine, est maintenu dans les sous-groupes, par exemple, en fonction de l'insuffisance rénale, de l'âge, de l'utilisation concomitante de médicaments tels que des antiplaquettaires ou des inhibiteurs de la P-gp. Alors que certains sous-groupes de patients sont exposés à un risque accru d'hémorragies majeures lorsqu'ils sont traités par un anticoagulant, le risque majoré de saignement pour le dabigatran est dû aux hémorragies GI, généralement observées dans les 3 à 6 premiers mois suivant l'initiation du traitement par dabigatran étexilate.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/EP) :

Le tableau 7 présente les événements hémorragiques survenus au cours des études pivots poolées RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Au cours des études poolées, les critères principaux de sécurité (hémorragie majeure, hémorragie majeure ou cliniquement pertinente et hémorragie de tout type) ont été significativement inférieurs par rapport à la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %.

Tableau 7 : Événements hémorragiques survenus au cours des études RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Risque relatif *vs* warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients inclus dans l'analyse de sécurité	2456	2462	
Événements hémorragiques majeurs	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36 ; 0,99)
- Hémorragie intracrânienne	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09 ; 2,74)
- Hémorragie GI majeure	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36 ; 1,93)
- Hémorragie menaçant le pronostic vital	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19 ; 2,36)
Événements hémorragiques majeurs/ hémorragies cliniquement significatives	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45 ; 0,71)
Hémorragies de tout type	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59 ; 0,77)
- Tout type d'hémorragie GI	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90 ; 1,82)

Les évènements hémorragiques des deux traitements ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran étexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale a été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les évènements hémorragiques survenus au cours du traitement par le dabigatran étexilate. Tous les évènements hémorragiques qui sont survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale.

La définition des événements hémorragiques majeurs (EHM) a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase. Un événement hémorragique a été classé comme un EHM s'il remplissait au moins l'un des critères suivants :

- Hémorragie fatale.
- Hémorragie symptomatique dans une région ou un organe critique, par exemple intracrânienne, intrarachidienne, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique, ou intramusculaire avec syndrome des loges. Pour qu'une hémorragie dans une région ou un organe critique soit classée comme un EHM, elle devait être associée à un tableau clinique symptomatique.
- Hémorragie provoquant une diminution de l'hémoglobine de 20 g/L (1,24 mM/L) ou plus, ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de globules rouges.

Le tableau 8 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-MEDY portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Certains événements hémorragiques (EHM/événements hémorragiques cliniquement significatifs [EHCS], hémorragies de tout type) ont été significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant du dabigatran étexilate par rapport à ceux traités par la warfarine.

Tableau 8 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude RE-MEDY portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Risque relatif *vs* warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	1430	1426	
Événements hémorragiques majeurs	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25 ; 1,16)
- Hémorragie intracrânienne	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Non calculable *
- Hémorragie GI majeure	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Non calculable *
- Hémorragie menaçant le pronostic vital	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Non calculable *
Événements hémorragiques majeurs/ hémorragies cliniquement significatives	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41 ; 0,72)
Hémorragies de tout type	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61 ; 0,83)
- Tout type d'hémorragie GI	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87 ; 2,20)

* Le risque relatif ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'un(e) ou l'autre des cohortes/traitements.

La définition des EHM a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase décrites dans les études RE-COVER et RE-COVER II.

Le tableau 9 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-SONATE portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Les taux des EHM/EHCS combinées et des hémorragies de tout type ont été significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le placebo par rapport à ceux traités par le dabigatran.

Tableau 9 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-SONATE portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo	Risque relatif *vs* placebo (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	684	659	
Événements hémorragiques majeurs	(0,3 %)	0	Non calculable *
- Hémorragie intracrânienne	0	0	Non calculable *
- Hémorragie GI majeure	2 (0,3 %)	0	Non calculable *
- Hémorragie menaçant le pronostic vital	0	0	Non calculable *
Événements hémorragiques majeurs/ hémorragies cliniquement significatives	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43 ; 5,07)
Hémorragies de tout type	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20 ; 2,61)
- Tout type d'hémorragie GI	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46 ; 12,27)

* Le risque relatif ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'un ou l'autre traitement.

La définition des EHM a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase décrites dans les études RE-COVER et RE-COVER II.

Infarctus du myocarde :

Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) :

Dans l'étude RE-LY, il a été observé une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine. Le taux était de 0,64 % dans le groupe warfarine, 0,82 % dans le groupe dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour et 0,81 % dans le groupe dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour (cf Pharmacodynamie).

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP) :

Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % *vs* 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % *vs* 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude (p = 0,022).

Dans l'étude RE-SONATE, qui a comparé le dabigatran étexilate à un placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique (TVP/EP) :

Dans l'étude clinique 1160.88, au total 9 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) présentant un diagnostic d'ETEV primaire ont reçu une dose orale initiale de dabigatran étexilate de 1,71 (± 10 %) mg/kg de poids corporel. Sur la base des concentrations de dabigatran déterminées par le test du temps de thrombine dilué et l'évaluation clinique, la dose a été ajustée à la dose cible de 2,14 (± 10 %) mg/kg de poids corporel de dabigatran étexilate. Deux patients (22,1 %) ont présenté des effets indésirables non graves (reflux gastro-œsophagien/douleur abdominale ; gêne abdominale) et un patient (11,1 %) a présenté un événement indésirable grave non relié au traitement (récidive d'ETEV de la jambe) au cours de la période post-traitement au-delà de trois jours après l'arrêt du dabigatran étexilate.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses de dabigatran étexilate supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement.

En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent permettre de déterminer le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). De même qu'en cas de mesures additionnelles, comme par exemple l'initiation d'une dialyse, un test quantitatif calibré du TT dilué ou des mesures répétitives du TT dilué permettent de prévoir l'effet pharmacodynamique du dabigatran (cf Pharmacodynamie).

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par Pradaxa. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. En fonction de la situation clinique, le médecin pourra envisager un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin.

Dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant de Pradaxa est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab), qui inhibe les effets pharmacodynamiques de Pradaxa, est disponible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou le facteur VIIa recombinant peuvent être pris en compte. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilisation en pratique clinique et sur le risque potentiel de rebond thromboembolique sont très limitées. Les tests de la coagulation peuvent devenir peu fiables suite à l'utilisation de ces concentrés de facteurs de coagulation. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces tests. Une attention particulière doit également être portée lors de l'administration de concentrés plaquettaires en cas de thrombocytopénie existante, ou si des médicaments antiplaquettaires de longue durée d'action ont été administrés. Tous les traitements symptomatiques doivent être administrés selon l'avis du médecin.

Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

Comme la liaison protéique est faible, le dabigatran peut être dialysé, mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antithrombotique, inhibiteurs directs de la thrombine (code ATC : B01AE07).

Mécanisme d'action :

Le dabigatran étexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique.

La thrombine (sérine protéase) permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Effets pharmacodynamiques :

L'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran après injection intraveineuse et celles du dabigatran étexilate après administration orale ont été démontrées sur divers modèles animaux de thrombose, dans des études *in vivo* et *ex vivo* chez l'animal.

Les études de phase II ont montré une corrélation claire entre la concentration plasmatique du dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant. Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le temps d'écarine (ECT), et le temps de céphaline activé (TCA).

Le test quantitatif du temps de thrombine (TT) dilué calibré fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran comparable à celle attendue. Quand le TT dilué calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, la réalisation d'un test de coagulation additionnel, tel que le TT, l'ECT ou le TCA, doit être envisagée.

L'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine.

Le TCA est un test disponible dans tous les laboratoires d'analyses médicales. Il permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Bien que des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, un tel résultat indique que le patient est anticoagulé.

D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les taux de dabigatran et fournissent des recommandations pour l'évaluation du risque de saignement. En effet, une concentration résiduelle de dabigatran ou un test de coagulation comme le TCA mesuré, à l'état résiduel (pour les seuils du TCA cf Mises en garde/Précautions d'emploi, tableau 2), supérieurs au 90e percentile sont considérés comme étant associés à un risque accru de saignement.

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique) :

A l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 3 jours de traitement), la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, lorsqu'elle est mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran étexilate, était de 70,8 ng/mL, dans une fourchette de 35,2 à 162 ng/mL (25e-75e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses (soit 24 heures après une dose de 220 mg de dabigatran) était en moyenne de 22,0 ng/mL, dans une fourchette de 13,0 à 35,7 ng/mL (25e-75e percentile).

Dans une étude conduite exclusivement chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, Clcr 30-50 mL/min), traités par dabigatran étexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses, était en moyenne de 47,5 ng/mL, dans une fourchette de 29,6 à 72,2 ng/mL (25e- 75e percentile).

Chez les patients traités par le dabigatran étexilate à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

- le 90e percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel, était de 67 ng/mL, (20-28 heures après la prise de la dernière dose) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage ;
- le 90e percentile de la mesure du TCA à l'état résiduel (20-28 heures après la prise de la dernière dose) était de 51 secondes, ce qui correspondrait à 1,3 fois la limite supérieure à la normale.

L'ECT n'a pas été mesuré chez les patients traités par le dabigatran étexilate à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) :

A l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, lorsqu'elle est mesurée environ 2 heures après l'administration de 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour, était de 175 ng/mL, dans une fourchette de 117-275 ng/mL (25e-75e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée le matin, à la fin de l'intervalle de doses (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), était en moyenne de 91,0 ng/mL, dans une fourchette de 61,0 à 143 ng/mL (25e-75e percentile).

Chez les patients présentant une FANV traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES par le dabigatran étexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour :

- le 90e percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose), était d'environ 200 ng/mL ;
- un ECT à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose), augmenté d'environ 3 fois la limite supérieure de la normale correspond au 90e percentile (allongement de l'ECT observé de 103 secondes) ;
- un rapport de TCA à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose) dépassant 2 fois la limite supérieure de la normale (allongement du TCA d'environ 80 secondes) correspond au 90e percentile observé.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP) :

Chez les patients traités pour TVP et EP par dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée 10 à 16 heures après la prise de la dernière dose, à la fin de l'intervalle de doses (soit 12 heures

après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), a été de 59,7 ng/mL, dans une fourchette de 38,6 à 94,5 ng/mL (25[e] au 75[e] percentile).

Pour le traitement de la TVP et de l'EP par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour,

- le 90[e] percentile de la concentration plasmatique du dabigatran mesuré à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose) était d'environ 146 ng/mL ;
- un ECT à l'état résiduel (10 à 16 heures après la prise de la dernière dose) augmenté d'environ 2,3 fois par rapport à la valeur initiale correspond au 90[e] percentile (allongement de l'ECT observé de 74 secondes) ;
- le 90[e] percentile de la mesure du TCA à l'état résiduel (10 à 16 heures après la dose précédente) était de 62 secondes, ce qui correspondait à 1,8 fois la valeur initiale.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients traités pour la prévention des récidives de TVP et d'EP par une dose de 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour.

Efficacité et sécurité clinique :

Essais cliniques dans la prophylaxie des événements thromboemboliques veineux après chirurgie majeure pour pose de prothèses articulaires totales :

Lors de deux grands essais randomisés de confirmation de doses, en double aveugle et en groupes parallèles, les patients ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée (un essai dans la prothèse totale de genou et l'autre dans la prothèse totale de hanche) et dont l'hémostase était contrôlée, ont reçu Pradaxa 75 ou 110 mg, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis 150 ou 220 mg une fois par jour les jours suivants, ou de l'énoxaparine 40 mg la veille de l'intervention chirurgicale puis les jours suivants.

La durée du traitement a été de 6 à 10 jours dans l'essai RE-MODEL (prothèse totale de genou) et de 28 à 35 jours dans l'essai RE-NOVATE (prothèse totale de hanche). Au total, 2076 patients (genou) et 3494 patients (hanche) ont été traités.

Le critère principal pour les deux études était un critère composite associant l'incidence des ETEV totaux (incluant embolies pulmonaires [EP], thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV constituait un critère secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent. Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de Pradaxa 220 mg et 150 mg était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes.

Le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg par jour a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 10). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg par jour, pour laquelle le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 10).

Les études cliniques ont été menées dans des populations de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans.

L'efficacité et la sécurité n'ont pas différé en fonction du sexe des patients lors des études cliniques de phase III. Parmi les patients inclus dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE (5539 patients traités), 51 % présentaient une hypertension, 9 % un diabète, 9 % une coronaropathie et 20 % avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces pathologies n'a modifié les effets du dabigatran sur la prévention des ETEV ou le taux de saignement.

Les résultats du critère ETEV majeurs/décès liés aux ETEV ont été homogènes par rapport à ceux du critère principal et sont présentés dans le tableau 10.

Le tableau 11 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes.

Le tableau 12 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés par le Comité de jugement.

Tableau 10 : Analyse des ETEV majeurs et décès liés aux ETEV au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

Essai	Dabigatran étexilate 220 mg 1 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 1 fois/j	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	909	888	917
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,78	1,09	
IC 95 %	0,48 ; 1,27	0,70 ; 1,70	
RE-MODEL (genou)			
n	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,73	1,08	
IC 95 %	0,36 ; 1,47	0,58 ; 2,01	

Tableau 11 : Analyse des ETEV totaux et décès toutes causes au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

Essai	Dabigatran étexilate 220 mg 1 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 1 fois/j	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	880	874	897
Incidence (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,9	1,28	
IC 95 %	0,63 ; 1,29	0,93 ; 1,78	
RE-MODEL (genou)			
n	503	526	512
Incidence (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,97	1,07	
IC 95 %	0,82 ; 1,13	0,92 ; 1,25	

Tableau 12 : Événements hémorragiques majeurs (EHM) en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE

Essai	Dabigatran étexilate 220 mg 1 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 1 fois/j	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, n	1146	1163	1154
Nombre d'EHM, n (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités, n	679	703	694
Nombre d'EHM, n (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque :

La démonstration de l'efficacité clinique du dabigatran étexilate est issue de l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), une étude multicentrique, internationale, randomisée en groupes parallèles, évaluant deux doses administrées en aveugle de dabigatran étexilate (110 mg et 150 mg deux fois par jour) par rapport à l'administration en ouvert de warfarine chez des patients présentant une fibrillation atriale et à risque modéré à élevé d'AVC et d'ES. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran étexilate était non inférieur à la warfarine dans la diminution de la survenue du critère d'évaluation composite d'AVC et d'ES. La supériorité statistique a également été analysée.

Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients ont été randomisés au total : ils avaient un âge moyen de 71,5 ans et présentaient un score $CHADS_2$ moyen de 2,1. Cette population de patients comprenait 64 % d'hommes, 70 % de Caucasiens et 16 % d'Asiatiques. Pour les patients randomisés dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) était de 64,4 % (médiane 67 %).

L'étude RE-LY a permis de démontrer que le dabigatran étexilate, à une dose de 110 mg deux fois par jour, est non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les sujets souffrant de fibrillation atriale et est associé à un risque réduit d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie de tout type et d'hémorragie majeure. La dose de 150 mg deux fois par jour réduit significativement le risque d'AVC ischémique et hémorragique, de décès d'origine vasculaire, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie de tout type par rapport à la warfarine. Les taux d'hémorragie majeure à cette dose ont été comparables à ceux observés avec la warfarine. Les taux d'infarctus du myocarde ont été légèrement augmentés avec le dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine (risques relatifs respectifs de 1,29 ; p = 0,0929 et de 1,27 ; p = 0,1240). En améliorant le contrôle de l'INR, le bénéfice observé du dabigatran par rapport à la warfarine diminue.

Les tableaux 13 à 15 présentent le détail des principaux résultats de l'étude dans la population générale :

Tableau 13 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ou ES (critère d'évaluation principal) au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY

	Dabigatran étexilate 110 mg 2 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 2 fois/j	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
AVC et/ou ES :			
Incidences (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	0,89 (0,73 ; 1,09)	0,65 (0,52 ; 0,81)	
Valeur p de supériorité	p = 0,2721	p = 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels.

Tableau 14 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ischémique ou hémorragique au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY

	Dabigatran étexilate 110 mg 2 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 2 fois/j	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
AVC :			
Incidences (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	0,91 (0,74 ; 1,12)	0,64 (0,51 ; 0,81)	
Valeur de p	0,3553	0,0001	
ES :			
Incidences (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	0,71 (0,37 ; 1,38)	0,61 (0,30 ; 1,21)	
Valeur de p	0,3099	0,1582	
AVC ischémique :			
Incidences (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	1,13 (0,89 ; 1,42)	0,76 (0,59 ; 0,98)	
Valeur de p	0,3138	0,0351	
AVC hémorragique :			
Incidences (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	0,31 (0,17 ; 0,56)	0,26 (0,14 ; 0,49)	
Valeur de p	0,0001	< 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels.

Tableau 15 : Analyse de la mortalité toutes causes et de la mortalité d'origine cardiovasculaire au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY

	Dabigatran étexilate 110 mg 2 fois/j	Dabigatran étexilate 150 mg 2 fois/j	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
Mortalité toutes causes :			
Incidences (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	0,91 (0,80 ; 1,03)	0,88 (0,77 ; 1,00)	
Valeur de p	0,1308	0,0517	
Mortalité vasculaire :			
Incidences (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Risque relatif *vs* warfarine (IC 95 %)	0,90 (0,77 ; 1,06)	0,85 (0,72 ; 0,99)	
Valeur de p	0,2081	0,0430	

Le % indique le taux d'événements annuels.

Les tableaux 16 à 18 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations.

Pour le critère principal, AVC et ES, aucun sous-groupe (c'est-à-dire en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de la fonction rénale, de l'origine ethnique, etc.) n'a été identifié comme ayant un risque relatif par rapport à la warfarine différent.

Tableau 16 : Risque relatif et IC 95 % pour les AVC/ES par sous-groupe

Critère	Dabigatran étexilate 110 mg 2 fois/j *vs* warfarine	Dabigatran étexilate 150 mg 2 fois/j *vs* warfarine
Age (années) :		
< 65	1,10 (0,64 ; 1,87)	0,51 (0,26 ; 0,98)
65 ⩽ et < 75	0,86 (0,62 ; 1,19)	0,67 (0,47 ; 0,95)
⩾ 75	0,88 (0,66 ; 1,17)	0,68 (0,50 ; 0,92)
⩾ 80	0,68 (0,44 ; 1,05)	0,67 (0,44 ; 1,02)
Clcr (mL/min) :		
30 ⩽ et < 50	0,89 (0,61 ; 1,31)	0,48 (0,31 ; 0,76)
50 ⩽ et < 80	0,91 (0,68 ; 1,20)	0,65 (0,47 ; 0,88)
⩾ 80	0,81 (0,51 ; 1,28)	0,69 (0,43 ; 1,12)

Pour le critère principal de sécurité, les hémorragies majeures, un lien entre l'effet du traitement et l'âge a été observé. Le risque relatif de saignement avec le dabigatran par rapport à la warfarine a augmenté avec l'âge. Le risque relatif était plus élevé chez les patients dont l'âge était ⩾ 75 ans.

L'utilisation concomitante d'AAS, de clopidogrel ou d'antiagrégants plaquettaires, a environ doublé les taux d'EHM à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine. Aucun lien significatif entre les effets du traitement et les sous-groupes définis par la fonction rénale et le score $CHADS_2$ n'a été observé.

Tableau 17 : Risque relatif et IC 95 % pour les saignements majeurs par sous-groupe

Critère	Dabigatran étexilate 110 mg 2 fois/j *vs* warfarine	Dabigatran étexilate 150 mg 2 fois/j *vs* warfarine
Age (années) :		
< 65	0,32 (0,18 ; 0,57)	0,35 (0,20 ; 0,61)
65 ⩽ et < 75	0,71 (0,56 ; 0,89)	0,82 (0,66 ; 1,03)
⩾ 75	1,01 (0,84 ; 1,23)	1,19 (0,99 ; 1,43)
⩾ 80	1,14 (0,86 ; 1,51)	1,35 (1,03 ; 1,76)
Clcr (mL/min) :		
30 ⩽ et < 50	1,02 (0,79 ; 1,32)	0,94 (0,73 ; 1,22)
50 ⩽ et < 80	0,75 (0,61 ; 0,92)	0,90 (0,74 ; 1,09)
⩾ 80	0,59 (0,43 ; 0,82)	0,87 (0,65 ; 1,17)
Utilisation d'AAS	0,84 (0,69 ; 1,03)	0,97 (0,79 ; 1,18)
Utilisation du clopidogrel	0,89 (0,55 ; 1,45)	0,92 (0,57 ; 1,48)

RELY-ABLE (extension multicentrique au long cours pour les patients ayant une fibrillation atriale traités par dabigatran et ayant participé à l'étude RELY) :

L'étude d'extension de RE-LY (RELY-ABLE) a fourni des informations de sécurité supplémentaires pour une cohorte de patients ayant poursuivi le traitement par dabigatran étexilate à la même dose que dans l'étude RE-LY. Les patients étaient éligibles pour l'essai RELY-ABLE s'ils n'avaient pas définitivement arrêté le traitement à l'étude lors de la visite de fin d'étude de RE-LY. Les patients inclus ont reçu la même dose de dabigatran étexilate que celle attribuée en double aveugle dans l'essai RE-LY, tout au long des 43 mois de suivi après RE-LY (durée moyenne totale de suivi RE-LY + RELY-ABLE : 4,5 ans). 5897 patients ont été recrutés, ce qui représente 49 % des patients initialement randomisés pour recevoir le dabigatran étexilate dans RE-LY et 86 % des patients éligibles pour RELY-ABLE.

Au cours des 2,5 années supplémentaires de traitement dans RELY-ABLE, avec une exposition maximale de plus de 6 ans (exposition totale RE-LY + RELY-ABLE), le profil de sécurité au long cours du dabigatran étexilate a été confirmée pour les deux doses étudiées, 110 mg 2 fois par jour et 150 mg 2 fois par jour. Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été observée.

Le taux de survenue d'événements indésirables, y compris hémorragie majeure et autres événements hémorragiques, était cohérent avec celui observé dans RE-LY.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte (traitement de la TVP/EP) :

L'efficacité et la sécurité ont été explorées au cours de deux études multicentriques de protocoles identiques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles RE-COVER et RE-COVER II. Ces études ont comparé le dabigatran étexilate (150 mg deux fois par jour) à la warfarine (INR cible 2,0 à 3,0) chez des patients présentant une TVP et/ou une EP aiguës. L'objectif principal de ces études était de déterminer la non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine pour réduire la survenue du critère principal, un critère composite regroupant les récidives de TVP et/ou EP symptomatiques et les décès apparentés, au cours de la période de traitement de six mois.

Dans les études poolées RE-COVER et RE-COVER II, 5107 patients ont été traités parmi les 5153 patients randomisés.

La durée du traitement avec la dose fixe de dabigatran était de 174 jours sans surveillance de la coagulation. Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle (INR 2,0 à 3,0) était de 60,6 %.

Les études ont démontré que le traitement par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour était non inférieur au traitement par la warfarine (marge de non-infériorité pour RE-COVER et RE-COVER II : 3,6 pour la différence de risque et 2,75 pour le risque relatif).

Tableau 18 : Analyse des critères principaux et secondaires d'efficacité (les ETEV ont constitué un critère composite de la TVP et/ou de l'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement des études poolées RE-COVER et RE-COVER II

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	2553	2554
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès liés à des ETEV	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Risque relatif *vs* warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,09 (0,77 ; 1,54)	
Critères secondaires d'efficacité		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toute cause	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	3,52 ; 5,13	3,34 ; 4,91
TVP symptomatique	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,29 ; 2,35	1,09 ; 2,08

EP symptomatique	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,70 ; 1,54	0,67 ; 1,49
Décès liés à des ETEV	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,04 ; 0,40	0,02 ; 0,34
Mortalité toute cause	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,49 ; 2,62	1,52 ; 2,66

Prévention des récidives des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte (prévention de la TVP/EP) :

Deux études randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, ont été réalisées chez des patients précédemment traités par anticoagulant. L'étude contrôlée par la warfarine RE-MEDY a inclus des patients déjà traités pendant 3 à 12 mois et nécessitant un traitement anticoagulant complémentaire, et l'étude contrôlée par placebo RE-SONATE a inclus des patients déjà traités pendant 6 à 18 mois par des AVK.

L'objectif de l'étude RE-MEDY était de comparer la sécurité et l'efficacité du dabigatran étexilate oral (150 mg deux fois par jour) à celles de la warfarine (INR cible : 2,0 à 3,0) pour le traitement à long terme et la prévention des récidives de TVP et/ou d'EP symptomatiques. Au total, 2866 patients ont été randomisés et 2856 patients ont été traités. La durée du traitement par le dabigatran étexilate était comprise entre 6 et 36 mois (médiane : 534 jours). Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle (INR : 2,0 à 3,0) était de 64,9 %.

L'étude RE-MEDY a démontré que le traitement par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour était non inférieur à la warfarine (marge de non-infériorité : 2,85 pour le risque relatif et 2,8 pour la différence de risque).

Tableau 19 : Analyse des critères principaux et secondaires d'efficacité (les ETEV ont constitué un critère composite de la TVP et/ou de l'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement de l'étude RE-MEDY

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	1430	1426
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès liés à des ETEV	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Risque relatif *vs* warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,44 (0,78 ; 2,64)	
Marge de non-infériorité	2,85	
Patients présentant des événements à 18 mois	22	17
Risque cumulé à 18 mois (%)	1,7	1,4
Différence de risque *vs* warfarine (%)	0,4	
Intervalle de confiance à 95 %		
Marge de non-infériorité	2,8	
Critères d'efficacité secondaires		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toute cause	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Intervalle de confiance à 95 %	2,12 ; 3,95	1,77 ; 3,48
TVP symptomatique	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,69 ; 1,90	0,49 ; 1,55
EP symptomatique	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,34 ; 1,28	0,11 ; 0,82
Décès liés à des ETEV	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,39	0,00 ; 0,39
Mortalité toute cause	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,69 ; 1,90	0,80 ; 2,07

L'objectif de l'étude RE-SONATE était d'évaluer la supériorité du dabigatran étexilate *vs* placebo dans la prévention des récidives de TVP et/ou d'EP symptomatiques chez des patients ayant déjà reçu pendant 6 à 18 mois un traitement par les AVK. Le traitement programmé était 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour pendant six mois sans nécessité d'une surveillance.

L'étude RE-SONATE démontre la supériorité du dabigatran étexilate par rapport au placebo dans la prévention des récidives d'événements symptomatiques de TVP/EP incluant les décès inexpliqués, avec une réduction du risque de 5,6 % à 0,4 % (réduction du risque relatif de 92 %) pendant la période de traitement (p < 0,0001). Toutes les analyses secondaires et les analyses de sensibilité du critère principal et de tous les critères secondaires ont montré la supériorité du dabigatran étexilate par rapport au placebo.

L'étude a inclus un suivi observationnel de 12 mois après la fin de la période de traitement. L'effet du médicament étudié s'est prolongé après l'arrêt du traitement, et ce jusqu'à la fin de la phase de suivi, indiquant un maintien de l'effet initial d'un traitement par dabigatran étexilate. Aucun effet rebond n'a été observé. A la fin du suivi, les fréquences de survenue des ETEV étaient de 6,9 % chez les patients traités par le dabigatran étexilate et de 10,7 % dans le groupe placebo (risque relatif 0,61 [IC à 95 % : 0,42 à 0,88] ; p = 0,0082).

Tableau 20 : Analyse des critères principaux et secondaires d'efficacité (les ETEV ont constitué un critère composite de la TVP et/ou de l'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement de l'étude RE-SONATE

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récidives d'ETEV symptomatiques et mortalité associée	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Risque relatif *vs* placebo (intervalle de confiance à 95 %)	0,08 (0,02 ; 0,25)	
Valeur de p pour la supériorité	< 0,0001	
Critères secondaires d'efficacité		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toute cause	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,09 ; 1,28	3,97 ; 7,62
TVP symptomatique	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,04 ; 1,06	2,21 ; 5,17
EP symptomatique	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,82	1,16 ; 3,52
Décès liés à des ETEV	0 (0)	0 (0)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,00 ; 0,56
Décès inexpliqués	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,04 ; 1,09
Mortalité toute cause	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,04 ; 1,09

Essais cliniques dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques :

Un essai de phase II a étudié le dabigatran étexilate et la warfarine chez un total de 252 patients ayant récemment bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique (c'est-à-dire pendant leur hospitalisation) et chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique datant de plus de 3 mois. Un nombre plus important d'événements thromboemboliques (principalement des AVC et des thromboses symptomatiques ou asymptomatiques de prothèse valvulaire) et d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran étexilate par rapport à la warfarine. Chez les patients en période postopératoire récente, des saignements majeurs se sont essentiellement manifestés sous forme d'un épanchement péricardique hémorragique, notamment chez ceux ayant débuté le dabigatran étexilate tôt (c'est-à-dire au 3e jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (cf Contre-indications).

Origine ethnique :

Aucune différence ethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pradaxa dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée : Prévention des événements thromboemboliques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne du médicament a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec Pradaxa dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour le traitement et la prévention de la TVP/EP (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

Dans le traitement de la TVP/EP :

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dabigatran étexilate administré deux fois par jour pendant trois jours consécutifs (au total six doses), à la fin du traitement anticoagulant standard, ont été évaluées au cours d'une étude en ouvert évaluant la sécurité et la tolérance chez neuf adolescents stables (12 à < 18 ans). Tous les patients ont reçu une dose orale initiale de 1,71 mg/kg (± 10 %) de dabigatran étexilate (80 % de la dose adulte de 150 mg/70 kg ajustée selon le poids du patient). Sur la base des concentrations de dabigatran et de l'évaluation clinique, la dose a ensuite été modifiée pour une dose cible de 2,14 mg/kg (± 10 %) de dabigatran étexilate (100 % de la dose adulte ajustée selon le poids du patient). Chez ce petit nombre d'adolescents, les gélules de dabigatran étexilate ont été apparemment tolérées, avec seulement trois événements indésirables gastro-intestinaux légers et transitoires rapportés chez deux patients. En raison de l'exposition relativement faible, la coagulation à 72 heures (à une concentration supposée résiduelle de dabigatran à l'état d'équilibre ou proche des conditions de l'état d'équilibre) n'a été que légèrement prolongée avec un TCA augmenté au maximum d'un facteur de 1,60, un ECT d'un facteur de 1,86 et un Hemoclot® TT (anti-FIIa) d'un facteur de 1,36. Les concentrations plasmatiques de dabigatran observées à 72 heures ont été relativement faibles, comprises entre 32,9 ng/mL et 97,2 ng/mL à des doses finales comprises entre 100 mg et 150 mg (moyenne géométrique normalisée de la concentration plasmatique totale de dabigatran de 0,493 ng/mL/mg).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le dabigatran étexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran étexilate, en son principe actif, dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique. La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5 % après administration orale de Pradaxa.

Après administration orale de Pradaxa chez des volontaires sains, le profil pharmacocinétique plasmatique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une Cmax atteinte 0,5 à 2 heures après la prise.

Absorption :

Une étude évaluant l'absorption postopératoire du dabigatran étexilate 1 à 3 heures après l'intervention chirurgicale a montré une absorption relativement lente par rapport à celle observée chez des volontaires sains, avec un profil plus régulier des concentrations plasmatiques en fonction du temps, sans pic élevé de concentrations plasmatiques. En période postopératoire, les concentrations plasmatiques au pic sont atteintes en 6 heures après la prise, sous l'effet de divers facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et des effets chirurgicaux indépendamment de la formulation orale du médicament. Une autre étude a démontré que l'absorption n'était habituellement lente et retardée que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran a été rapide avec un pic de concentration plasmatique atteint en 2 heures après la prise.

La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % après une dose unique et de 37 % à l'état d'équilibre lorsque l'on ouvre l'enveloppe en hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) de la gélule pour administrer Pradaxa sous forme de granules au lieu de la gélule entière. Ainsi, les gélules HPMC doivent toujours être intactes lors de l'administration au patient afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran étexilate. Par conséquent, les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules et de ne pas avaler les granules seuls (par exemple, saupoudrés sur la nourriture ou dans des boissons) ; cf Posologie/Mode d'administration.

Distribution :

La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35 %) et indépendante de la concentration. Avec 60 à 70 litres, le volume de distribution du dabigatran excède le volume total de l'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée de dabigatran.

La Cmax et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon biexponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures chez des sujets âgés sains. Après administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12 à 14 heures a été observée. La demi-vie est indépendante de la dose. Comme le montre le tableau 21, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale.

Biotransformation :

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué chez des sujets sains de sexe masculin. Après une dose intraveineuse, la radioactivité provenant du dabigatran a été principalement éliminée par voie urinaire (85 %).

L'excrétion fécale a représenté 6 % de la dose administrée. La récupération de la radioactivité totale au cours des 168 heures suivant l'injection a été de 88 à 94 %.

Le dabigatran est sujet à une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma. Des traces d'autres métabolites ont été uniquement détectables avec des méthodes analytiques hautement sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, à un taux d'environ 100 mL/min correspondant au débit de filtration glomérulaire.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de Pradaxa est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr 10-30 mL/min), l'exposition (ASC) au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 21 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée

Taux de filtration glomérulaire (Clcr) [mL/min]	Demi-vie moyenne (coeff de variation CV % ; variation) [h]
⩾ 80	13,4 (25,7 % ; 11,0 - 21,6)
⩾ 50 - < 80	15,3 (42,7 % ; 11,7 - 34,1)
⩾ 30 - < 50	18,4 (18,5 % ; 13,3 - 23,0)
⩽ 30	27,2 (15,3 % ; 21,6 - 35,0)

En outre, l'exposition au dabigatran (à l'état résiduel et au pic de concentration) a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique prospective, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de FANV présentant une insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15-30 mL/min) et recevant 75 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour.

Ce schéma posologique a entraîné une moyenne géométrique de la concentration résiduelle de 155 ng/mL (Coeff. de Variation CV % de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une moyenne géométrique de la concentration au pic de 202 ng/mL (Coeff. de Variation CV % de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

L'élimination du dabigatran par hémodialyse a été évaluée chez 7 patients atteints d'insuffisance rénale terminale sans fibrillation atriale. La dialyse a été réalisée avec un débit de dialysat de 700 mL/min, pendant une durée de 4 heures, et un débit sanguin soit de 200 mL/min, soit de 350-390 mL/min. Elle a permis l'élimination de 50 % à 60 % des concentrations de dabigatran, respectivement. La quantité de médicament éliminé par dialyse est proportionnelle au débit sanguin jusqu'à un débit sanguin de 300 mL/min. L'activité anticoagulante du dabigatran a diminué avec la diminution des concentrations plasmatiques, et le rapport PK/PD n'a pas été affecté par la procédure.

La clairance de la créatinine médiane dans l'étude RE-LY était de 68,4 mL/min. Près de la moitié (45,8 %) des patients de l'étude RE-LY avaient une Clcr > 50 - < 80 mL/min. Les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min) avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran pré et postdose supérieures de 2,29 et 1,81 fois, respectivement, par rapport aux patients n'ayant pas d'insuffisance rénale (Clcr ⩾ 80 mL/min).

La ClCr médiane dans l'étude RE-COVER était de 100,4 mL/min. 21,7 % des patients avaient une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 et < 80 mL/min) et 4,5 % des patients avaient une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min). Les concentrations plasmatiques de dabigatran à l'état d'équilibre avant la dose suivante étaient respectivement supérieures de 1,8 fois et de 3,6 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés au cours de l'étude RE-COVER II.

Les ClCr médianes dans les études RE-MEDY et RE-SONATE sont respectivement de 99,0 mL/min et 99,7 mL/min. Respectivement 22,9 % et 22,5 % des patients avaient une ClCr > 50 et < 80 mL/min, et 4,1 % et 4,8 % avaient une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min au cours des études RE-MEDY et RE-SONATE.

Patients âgés :

Des études pharmacocinétiques de phase I spécifiques chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'ASC et de plus de 25 % de la Cmax comparativement à des sujets jeunes.

L'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY mettant en évidence une concentration résiduelle supérieure d'environ 31 % chez les sujets ⩾ 75 ans et un taux résiduel inférieur de 22 % environ chez les sujets < 65 ans par rapport aux sujets de 65 à 75 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été observée chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) comparativement à 12 témoins (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Poids corporel :

Les concentrations résiduelles de dabigatran étaient d'environ 20 % inférieures chez les patients pesant plus de 100 kg par rapport à ceux pesant entre 50 et 100 kg. La majorité (80,8 %) des sujets pesaient ⩾ 50 kg et < 100 kg et aucune différence évidente n'a été détectée chez ceux-ci (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les données cliniques sont limitées pour les patients pesant ⩽ 50 kg.

Sexe :

L'exposition à la substance active dans les études sur la prévention primaire des ETEV était plus élevée d'environ 40 à 50 % chez les femmes ; aucune adaptation de la dose n'est recommandée.

Chez les patientes présentant une fibrillation atriale, les concentrations résiduelles et postdose étaient en moyenne de 30 % supérieures. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Origine ethnique :

D'après les données pharmacocinétiques et pharma-

codynamiques du dabigatran, aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois.

Interactions pharmacocinétiques :

La prodrogue dabigatran étexilate, contrairement au dabigatran, est un substrat de la P-gp, transporteur d'efflux. Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (amiodarone, vérapamil, clarithromycine, quinidine, dronédarone, ticagrelor et kétoconazole) et d'inducteurs de la P-gp (rifampicine) ont été étudiées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Des études d'interactions *in vitro* n'ont révélé aucune inhibition ou induction des principales isoenzymes du cytochrome P_{450}. Ces résultats ont été confirmés par des études *in vivo* chez des volontaires sains, qui n'ont montré aucune interaction entre le dabigatran et l'atorvastatine (CYP3A4), la digoxine (interaction liée au transporteur P-gp) et le diclofénac (CYP2C9).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à dose répétée et de génotoxicité ne mettent pas en évidence de risque particulier pour l'être humain.

Les effets observés lors des études de toxicologie par administration répétée ont été attribués à une exagération de l'effet pharmacodynamique du dabigatran.

Un effet sur la fertilité se traduisant par une diminution des implantations et une augmentation des échecs avant implantation a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). A des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel du fœtus et une réduction de sa viabilité ainsi qu'un accroissement des variations fœtales ont été observés chez le rat et le lapin. Dans une étude pré et postnatale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients).

Des études toxicologiques réalisées pendant la durée de vie de rats et de souris n'ont pas mis en évidence de potentiel tumorigène du dabigatran à des doses maximales allant jusqu'à 200 mg/kg.

Le dabigatran, la fraction active du dabigatran étexilate mésilate, est persistant dans l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lorsque l'on sort les gélules de Pradaxa hors des plaquettes thermoformées, il faut suivre les instructions suivantes :

- Découper une unité de prise de la plaquette thermoformée en suivant la ligne de prédécoupage.
- Enlever le revêtement aluminium et sortir la gélule.
- Ne pas pousser les gélules à travers la plaquette aluminium.
- N'enlever la plaquette thermoformée aluminium que lorsqu'une gélule de Pradaxa doit être prise.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/442/001 ; CIP 3400938525540 (10 x 75 mg).
EU /1/08/442/002 ; CIP 3400938525601 (30 x 75 mg).
EU /1/08/442/003 ; CIP 3400938525779 (60 x 75 mg).
EU /1/08/442/005 ; CIP 3400938526080 (10 x 110 mg).
EU /1/08/442/006 ; CIP 3400938526141 (30 x 110 mg).
EU /1/08/442/007 ; CIP 3400938526202 (60 x 110 mg).
EU /1/08/442/011 ; CIP 3400941945380 (60 x 150 mg).

RCP révisés le 02.02.17.

Prix : 13,00 € (10 x 1 gélule à 75 mg).
38,76 € (30 x 1 gélule à 75 mg).
13,00 € (10 x 1 gélule à 110 mg).
38,76 € (30 x 1 gélule à 110 mg).
74,04 € (60 x 1 gélule à 110 mg).
74,04 € (60 x 1 gélule à 150 mg).

Remb Séc soc à 65 % dans la prévention des ETEV : Gélules à 75 mg (boîtes de 10 et de 30) et à 110 mg (boîtes de 10, de 30 et de 60). Collect.

Remb Séc soc à 65 % dans la prévention de l'AVC et de l'ES : Boîtes de 60 gélules à 110 mg et à 150 mg. Collect.

Boîte de 60 gélules à 75 mg : Disponible uniquement à l'hôpital. Collect.

Non remboursable et non agréé Collect dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et la prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte : Gélules à 110 mg et à 150 mg.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PRALUENT ®
alirocumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide, incolore à jaune pâle) *à 75 mg/ml et à 150 mg/ml :* Stylos pré-remplis de 1 ml, à usage unique, munis d'un capuchon bleu et d'un bouton d'activation vert clair (solution injectable à 75 mg/ml) ou d'un bouton d'activation gris foncé (solution injectable à 150 mg/ml), boîtes de 2.

COMPOSITION *p ml*

Alirocumab* .... 75 mg
ou 150 mg

Excipients : histidine, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

* Alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Avant de débuter un traitement par Praluent, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie).

La dose initiale habituelle de Praluent est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement) administrée par voie sous-cutanée.

La dose de Praluent peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-C avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 à 8 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Si une réduction supplémentaire du cholestérol LDL est nécessaire chez les patients traités avec 75 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement), la posologie peut être ajustée à la dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines.

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible, puis reprendre le traitement selon le calendrier initial.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Praluent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).

Poids corporel :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients.

Mode d'administration :

Voie sous-cutanée.

Praluent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Pour administrer la dose de 300 mg, effectuer consécutivement deux injections de 150 mg sur deux sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection.

Praluent ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées.

Praluent ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection.

Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même Praluent ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer.

Précautions à prendre avant la manipulation :

Praluent doit être amené à température ambiante avant l'utilisation (cf Modalités manipulation/élimination).

Chaque stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques générales, dont le prurit, ainsi que des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, eczéma nummulaire, urticaire et vascularite d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques (cf Effets indésirables). Si des signes ou symptômes de réaction allergique grave se manifestent, le traitement par Praluent doit être arrêté (cf Contre-indications) et il convient d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

Insuffisance rénale :

Peu de patients avec une insuffisance rénale sévère (définies par un DFG < 30 mL/min/1,73 m^2) ont été inclus dans les études cliniques (cf Pharmacocinétique). Praluent doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique :

Praluent n'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) (cf Pharmacocinétique). Praluent doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

DC INTERACTIONS

Effets d'alirocumab sur d'autres médicaments :

Alirocumab étant un agent biologique, aucun effet pharmacocinétique d'alirocumab sur d'autres médicaments ni aucun effet sur les enzymes du cytochrome P450 ne sont attendus.

Effets d'autres médicaments sur l'alirocumab :

Les statines et autres traitements hypolipémiants sont connus pour augmenter la production de PCSK9, la protéine ciblée par l'alirocumab. Cela entraîne une augmentation de la clairance d'alirocumab médiée par PCSK9 et diminue l'exposition systémique à l'alirocumab. Comparativement à l'alirocumab en monothérapie, l'exposition à l'alirocumab est environ 40 %, 15 % et 35 % moins élevée lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec respectivement des statines, de l'ézétimibe et du fénofibrate. Cependant, la diminution du taux de LDL-C est maintenue durant l'intervalle entre les administrations lorsque l'alirocumab est administré toutes les deux semaines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Praluent chez la femme enceinte. L'alirocumab étant un anticorps IgG1 recombinant, il est susceptible de traverser la barrière placentaire (cf Sécurité préclinique). Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la poursuite de la gestation ou le développement embryo-fœtal ; une toxicité maternelle a été notée chez les rats, mais pas chez les singes, à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme, et une réponse immunitaire secondaire plus faible après provocation antigénique a été observée chez la descendance des singes (cf Sécurité préclinique). L'utilisation de Praluent n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'alirocumab.

Allaitement :

On ne sait pas si l'alirocumab est excrété dans le lait maternel. L'immunoglobuline (IgG) humaine est excrétée dans le lait maternel, en particulier dans le colostrum. L'utilisation de Praluent n'est pas recommandée à cette période chez les femmes allaitant. Pour le reste de la durée de l'allaitement, une faible exposition est attendue. Les effets de l'alirocumab sur les enfants allaités n'étant pas connus, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Praluent durant cette période.

Fertilité :

Aucun effet indésirable sur les marqueurs de la fertilité n'a été observé dans les études animales (cf Sécurité préclinique). Aucune donnée n'est disponible concernant les effets indésirables sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Praluent n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection.

Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables sont présentés selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées poolées.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées poolées.

Classe de système d'organes	*Fréquent*	*Rare*
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, vascularite d'hypersensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Symptômes des voies aériennes supérieures *	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Urticaire, eczéma nummulaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection **	

* Incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements.

** Incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité.

Description de certains effets indésirables :

Réactions locales au site d'injection :

Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe alirocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle).

Réactions allergiques générales :

Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vascularite d'hypersensibilité, ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

Populations particulières :

Personnes âgées :

Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge.

Dans les études contrôlées, 1 158 patients (34,7 %) traités par Praluent étaient âgés de ⩾ 65 ans, et 241 patients (7,2 %) traités par Praluent étaient âgés de ⩾ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge.

Étude du schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 4 semaines :

Le profil de tolérance chez les patients traités avec 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement) était similaire au profil de tolérance décrit dans le programme d'études cliniques utilisant un schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 2 semaines, excepté pour un taux plus élevé de réactions locales au site d'injection. Les réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 16,6 % des patients du groupe recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines et 7,9 % dans le groupe contrôle. Les patients du groupe recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines recevaient alternativement des injections de placebo pour ne pas lever l'insu en regard de la fréquence des injections. En dehors des réactions locales au site d'injection (ISRs) survenant après injection de placebo, la fréquence des ISRs était de 11,8 %. Le taux de sortie d'étude suite aux réactions au site d'injection a été de 0,7 % dans le groupe 300 mg toutes les 4 semaines versus 0 % dans le groupe contrôle.

Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L) :

Dans les études contrôlées poolées suivant un schéma posologique avec une fréquence d'administration toutes les 2 semaines, 796 des 3 340 patients (23,8 %) traités par Praluent ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 0,25 g/L, dont 288 patients (8,6 %) présentant deux valeurs consécutives < 0,15 g/L (0,39 mmol/L). Cela s'est produit principalement lorsque les patients ont commencé et poursuivi le traitement à

la dose de 150 mg de Praluent toutes les 2 semaines indépendamment de la valeur de LDL-C à l'initiation et de la réponse au traitement.

Dans l'étude du schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 4 semaines, 113 patients sur 458 (24,7 %) traités avec 300 mg toutes les 4 semaines ou 150 mg toutes les 2 semaines ont présenté deux valeurs consécutives de LDL cholestérol calculé < 25 mg/dL (< 0,65 mmol/L) et 45 patients sur les 458 (9,8 %) ont présenté deux valeurs consécutives de LDL cholestérol < 15 mg/dL (< 0,39 mmol/L). Aucun effet indésirable n'a été identifié comme étant lié à ces valeurs de LDL-C.

Immunogénicité / Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies (ADA)) :

Dans les études de phase 3, 4,8 % des patients traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines ont présenté des anticorps anti-alirocumab après le début du traitement versus 0,6 % dans le groupe contrôle (placebo ou ézétimibe). La majorité de ces patients ont présenté des taux faibles et transitoires d'anticorps anti-alirocumab, sans activité neutralisante. Chez les patients ayant présenté des anticorps anti-alirocumab, aucune différence sur l'efficacité, la sécurité et la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été observée, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'anticorps anti-alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection. Seul 1,2 % des patients ont présenté des anticorps neutralisants, tous ces patients étaient dans le groupe alirocumab. La plupart de ces patients n'ont eu qu'un seul échantillon neutralisant positif. Seuls 10 patients (0,3 %) ont présenté deux échantillons neutralisants positifs ou plus. Les données ne suggèrent aucune corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants et l'efficacité sur la baisse du taux de LDL-C ou la sécurité.

Dans l'étude du schéma posologique avec une fréquence d'administration toutes les 4 semaines, 4,7 % des patients traités avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines ont présenté des anticorps anti-alirocumab versus 2,6 % dans le groupe des patients qui ont reçu un placebo. Dans cette étude, les patients traités par alirocumab qui ont développé des anticorps anti-alirocumab ont présenté une plus faible incidence de réactions au site d'injection que ceux qui n'avaient pas développé d'anticorps anti-alirocumab (8,6 % versus 16,2 %). 0,4 % des patients traités avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines ont développé des anticorps neutralisants (Nab) au moins une fois sans perte d'efficacité observée ; chez les patients du groupe contrôle, aucun anticorps neutralisant n'a été observé.

Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-alirocumab.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les études cliniques contrôlées, aucun problème de sécurité n'a été identifié avec une administration plus fréquente qu'avec le schéma posologique recommandé d'une fois toutes les 2 semaines. Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage de Praluent. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique, et des mesures appropriées doivent être instaurées si besoin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents modifiant les lipides. Code ATC : C10AX14.

Mécanisme d'action :

L'alirocumab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain qui se lie avec une haute affinité et une haute spécificité à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). PCSK9 se lie aux récepteurs au LDL-C présents à la surface des hépatocytes et favorise leur dégradation dans le foie. Les récepteurs au LDL-C captent les LDL-C circulants. Par conséquent, la diminution du nombre des récepteurs au LDL-C par PCSK9 entraîne une augmentation du LDL-C dans le sang. En empêchant PCSK9 de se lier aux récepteurs au LDL-C, l'alirocumab augmente le nombre de récepteurs disponibles pour capter le LDL-C circulant et permet donc de diminuer le taux de LDL-C dans le sang.

Les récepteurs au LDL-C se lient également à des VLDL riches en triglycérides (lipoprotéines de très faible densité) et IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire). Ainsi, l'alirocumab permet une réduction des autres lipoprotéines comme le montrent les réductions sur les taux d'Apo B, de non HDL-C et de TG. L'alirocumab entraîne également une réduction des taux de lipoprotéine (a) [Lp(a)], qui est une forme de LDL-C liée à l'apolipoprotéine (a). Toutefois, les récepteurs au LDL-C ayant une faible affinité pour la Lp(a), le mécanisme exact selon lequel l'alirocumab baisse le taux de Lp(a) n'est donc pas entièrement compris.

Dans les études génétiques menées chez l'homme, des mutations « perte de fonction » ou « gain de fonction » de PCSK9 ont été identifiées. Les personnes présentant une mutation « perte de fonction » de PCSK9 sur un allèle unique présentent des taux de LDL-C plus bas. Ces taux plus bas sont corrélés à une incidence significativement plus faible de coronaropathie. Quelques personnes présentant des mutations « perte de fonction » de PCSK9 sur deux allèles et ayant des taux de LDL-C particulièrement bas ont été identifiées avec des taux normaux de HDL-C et de TG. Inversement, des mutations « gain de fonction » de PCSK9 ont été identifiées chez des patients présentant une augmentation des taux de LDL-C et un diagnostic clinique d'hypercholestérolémie familiale.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 14 semaines, 13 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) due à des mutations « gain de fonction » de PCSK9 ont été randomisés pour recevoir 150 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines ou un placebo. Le taux de LDL-C moyen à l'initiation était de 1,52 g/L (3,90 mmol/L). À la semaine 2, la réduction moyenne par rapport au taux de LDL-C à l'initiation était de 62,5 % chez les patients traités par l'alirocumab, versus 8,8 % chez les patients traités par placebo. À la semaine 8, la réduction moyenne des taux de LDL-C par rapport à l'initiation chez tous les patients traités par l'alirocumab était de 72,4 %.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les essais *in vitro*, en présence ou non de PCSK9, l'alirocumab n'a pas induit d'activité de fonction cellulaire effectrice médiée par la portion Fc (toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et toxicité dépendante du complément) et aucun complexe immun soluble capable de lier les protéines du complément n'a été observé pour l'alirocumab lorsqu'il est lié à PCSK9.

Efficacité et sécurité clinique :

Résumé du programme d'essais cliniques de phase 3 (schéma posologique de 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines) :

L'efficacité de l'alirocumab a été étudiée dans dix essais de phase 3 (cinq études contrôlées versus placebo et cinq études contrôlées versus ézétimibe), ayant inclus 5 296 patients présentant une hypercholestérolémie (non familiale et familiale hétérozygote) ou une dyslipidémie mixte, dont 3 188 patients randomisés dans le groupe alirocumab. Dans les études de phase 3, 31 % des patients avaient un diabète de type 2, et 64 % des patients avaient des antécédents de coronaropathie. Trois des dix études ont été menées exclusivement chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH). La majorité des patients participant au programme de phase 3 prenait un traitement hypolipémiant consistant en une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, et était à haut ou très haut risque cardiovasculaire (CV). Deux études ont été menées chez des patients qui n'étaient pas traités par statine, dont une chez des patients présentant une intolérance aux statines documentée.

Deux études (l'étude LONG TERM et l'étude HIGH FH), impliquant un total de 2 416 patients, ont été menées avec uniquement la dose de 150 mg toutes les 2 semaines. Huit études ont été menées avec une dose de 75 mg toutes les 2 semaines, et avec une augmentation de la posologie à la semaine 12 basée sur des critères préétablis à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines chez les patients qui n'atteignaient pas à la semaine 8 leur objectif thérapeutique de LDL-C préalablement défini en fonction de leur niveau de risque CV.

Le critère principal d'efficacité dans toutes les études de phase 3 était le pourcentage moyen de réduction du taux de LDL-C entre l'initiation et la semaine 24, comparativement au placebo ou à l'ézétimibe. Toutes les études ont atteint leur critère principal de jugement. En général, l'administration de l'alirocumab a également entraîné une réduction plus importante et statistiquement significative en pourcentage du taux de cholestérol total (CT), du taux de non HDL-C, du taux d'Apo B et du taux de lipoprotéine (a) [Lp(a)], comparativement au placebo ou à l'ézétimibe, que les patients soient traités ou non par statine. L'alirocumab a également réduit les taux de triglycérides (TG) et augmenté les taux de HDL-C et d'Apo A-1 comparativement au placebo. Pour les résultats détaillés, consulter le tableau 2. Une réduction du taux de LDL-C a été observée quels que soient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'origine ethnique, le taux de LDL-C à l'initiation, chez les patients présentant ou ne présentant pas une heFH, chez les patients présentant une dyslipidémie mixte et chez les patients diabétiques. Bien qu'une efficacité similaire ait été observée chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées pour ce groupe d'âge. La réduction des taux de LDL-C était constante, quelles que soient les statines utilisées et leur dose. Une proportion significativement plus élevée de patients a atteint des taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) dans le groupe alirocumab comparativement au groupe placebo ou ézétimibe à la semaine 12 et à la semaine 24. Dans les études utilisant le schéma d'augmentation de la dose selon des critères préétablis, la majorité des patients a atteint l'objectif thérapeutique de LDL-C préalablement défini (en fonction de leur niveau de risque CV) à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, et la majorité des patients a poursuivi le traitement à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines. L'effet hypolipémiant de l'alirocumab a été observé dans les 15 jours suivant l'administration de la première dose, l'effet maximal étant atteint au bout d'environ 4 semaines. Avec un traitement à long terme, l'efficacité s'est maintenue sur toute la durée des études (jusqu'à 2 ans). Après l'arrêt du traitement par l'alirocumab, aucun rebond du taux de LDL-C n'a été observé, et les taux de LDL-C sont progressivement revenus aux taux à l'initiation.

Dans une analyse pré-spécifiée de 8 études où les patients débutaient le traitement à la dose de 75 mg toutes les deux semaines et avant l'augmentation possible de la dose à la semaine 12, la réduction moyenne des taux de LDL-C était comprise entre 44,5 % et 49,2 %. Dans les 2 études où les patients ont débuté et poursuivi le traitement à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines, la réduction moyenne à la semaine 12 était de 62,6 %. Dans une analyse poolée des études de phase 3 où une augmentation de la dose était possible, une augmentation de la posologie de 75 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines, dans le sous-groupe de patients où la dose avait été augmentée, a entraîné une réduction moyenne supplémentaire de 14 % du taux de LDL-C chez les patients déjà traités par statine. Chez les patients qui n'étaient pas traités par statine, l'augmentation de la dose de l'alirocumab a entraîné une réduction supplémentaire moyenne de 3 % du taux de LDL-C, avec la majorité des effets observés chez approximativement 25 % des patients qui ont atteint une diminution supplémentaire du taux de LDL-C d'au moins 10 % après l'augmentation de la dose. Les patients dont la dose avait été augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines avaient un taux moyen de LDL-C plus élevé à l'initiation.

Évaluation des événements cardiovasculaires (CV) :

Un essai dont le critère principal de jugement est la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs adjudiqués (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)), c'est-à-dire, décès par coronaropathie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et angor instable nécessitant une hospitalisation) est en cours.

Dans une analyse pré-spécifiée et poolée des études de phase 3, les événements CV survenus au cours du traitement et confirmés par adjudication, comprenant décès par coronaropathie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, angor instable nécessitant une hospitalisation, hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive, et procédures de revascularisation, ont été rapportés chez 110 (3,5 %) patients du groupe alirocumab et chez 53 (3,0 %) patients du groupe contrôle (placebo ou contrôle actif) avec un risque relatif (RR) = 1,08 (IC à 95 %, de 0,78 à 1,50). Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmés par adjudication ont été rapportés chez 52 des 3 182 (1,6 %) patients du groupe alirocumab et chez 33 des 1 792 (1,8 %) patients du groupe contrôle (placebo ou contrôle actif) ; RR = 0,81 (IC à 95 %, de 0,52 à 1,25).

Dans les analyses finales pré-spécifiées de l'étude LONG TERM, les événements CV survenus sous traitement et confirmés par adjudication ont été rapportés chez 72 des 1 550 (4,6 %) patients du groupe alirocumab et chez 40 des 788 (5,1 %) patients du groupe placebo ; les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmés par adjudication ont été rapportés chez 27 des 1 550 (1,7 %) patients du groupe alirocumab et chez 26 des 788 (3,3 %) patients du groupe placebo. Le risque relatif a été calculé en post-hoc ; pour tous les événements CV, RR = 0,91 (IC à 95 %, de 0,62 à 1,34) ; pour les MACE, RR = 0,52 (IC à 95 %, de 0,31 à 0,90).

Mortalité toutes causes confondues :

La mortalité toutes causes confondues dans les études de phase 3 était de 0,6 % (20 patients sur 3 182) dans le groupe alirocumab et de 0,9 % (17 patients sur 1 792) dans le groupe contrôle. La cause principale de décès chez la majorité de ces patients était un événement CV.

Traitement en association avec une statine :

Études de phase 3 contrôlées versus placebo (sous traitement de fond par statine) chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte :

Étude LONG TERM :

Cette étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 18 mois, a inclus 2 310 patients présentant une hypercholestérolémie primaire, à haut ou très haut risque CV et traités par une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. En plus de leur traitement hypolipémiant existant, les patients ont reçu soit l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines soit un placebo. Parmi les patients inclus dans l'étude LONG TERM, 17,7 % des patients présentaient une heFH, 34,6 % des patients avaient un diabète de type 2 et 68,6 % des patients avaient des antécédents de coronaropathie. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 61,9 % (IC à 95 % : −64,3 %, −59,4 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consultez le Tableau 2. À la semaine 12, 82,1 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 7,2 % des patients du groupe placebo. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines.

Étude COMBO I :

Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 52 semaines a inclus 311 patients à très haut risque CV et n'ayant pas atteint leur objectif thérapeutique de LDL-C prédéfini sous une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. En plus de leur traitement hypolipémiant existant, les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ⩾ 0,7 g/L (⩾ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 45,9 % (IC à 95 % : −52,5 %, −39,3 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau 2. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 76,0 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 11,3 % des patients du groupe placebo. La dose a été augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 32 (16,8 %) patients traités au-delà de 12 semaines. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 22,8 % a été atteinte à la semaine 24. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines sauf les taux de TG et d'Apo A-1.

Études de phase 3 contrôlées versus placebo (patients traités par statine) chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) :

Études FH I et FH II :

Deux études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 18 mois ont inclus 732 patients présentant une heFH et recevant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo, en plus de leur traitement hypolipémiant existant. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ⩾ 0,7 g/L (⩾ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 55,8 % (IC à 95 % : −60,0 %, −51,6 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau 2. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 50,2 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 0,6 % des patients du groupe placebo. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 15,7 % a été atteinte à la semaine 24. La différence versus placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines.

Étude HIGH FH :

Une troisième étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, de 18 mois a inclus 106 patients présentant une heFH et recevant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant, et un taux initial de LDL-C ⩾ 1,60 g/L (⩾ 4,14 mmol/L). En plus de leur traitement hypolipémiant existant, les patients ont reçu soit l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines soit un placebo. Le taux initial moyen de LDL-C était de 1,96 g/L (5,07 mmol/L) dans le groupe alirocumab et de 2,01 g/L (5,20 mmol/L) dans le groupe placebo. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du taux de LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe placebo était 39,1 % (IC à 95 % : −51,1 %, −27,1 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau 2. Les changements moyens pour tous les autres taux de lipides/lipoprotéines étaient similaires à ceux des études FH I et FH II, cependant la significativité statistique n'a pas été atteinte pour les taux de TG, de HDL-C et d'Apo A-1.

Étude de phase 3 contrôlée versus ézétimibe (patients traités par statine) chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte :

Étude COMBO II :

Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus ézétimibe, d'une durée de 2 ans, a inclus 707 patients à très haut risque CV et n'ayant pas atteint leur objectif thérapeutique de LDL-C prédéfini sous une statine à la dose maximale tolérée. Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit de l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour en plus de leur traitement par statine existant. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ⩾ 0,7 g/L (⩾ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe ézétimibe était 29,8 % (IC à 95 % : −34,4 %, −25,3 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consultez le Tableau 2. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 77,2 % des patients du groupe alirocumab avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 46,2 % des patients du groupe ézétimibe. Dans le sous-groupe des patients où la

dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 10,5 % a été atteinte à la semaine 24. La différence versus ézétimibe était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les lipides/lipoprotéines, à l'exception des TG et de l'Apo A-1.

En monothérapie ou en association à un traitement hypolipémiant autre qu'une statine :

Essais de phase 3 contrôlés versus ézétimibe chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire (patients non traités par statine) :

Étude ALTERNATIVE :

Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus ézétimibe, de 24 semaines, a inclus 248 patients présentant une intolérance aux statines documentée liée à des symptômes musculo-squelettiques. Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit de l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour, ou de l'atorvastatine à la dose de 20 mg une fois par jour (comme bras de nouvelle exposition aux statines « re-challenge arm »). L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ⩾ 0,7 g/L (⩾ 1,81 mmol/L) ou ⩾ 1 g/L (⩾ 2,59 mmol/L), selon leur niveau de risque CV. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe ézétimibe était 30,4 % (IC à 95 % : −36,6 %, −24,2 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau 2. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 34,9 % des patients avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 0 % dans le groupe ézétimibe. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 3,6 % a été atteinte à la semaine 24. La différence versus ézétimibe était statistiquement significative à la semaine 24 pour les taux de LDL-C, de CT, de non HDL-C, d'Apo B, et de Lp(a).

Cet essai a évalué des patients qui ne toléraient pas au moins deux statines (dont au moins une à la dose approuvée la plus faible). Chez ces patients, des événements indésirables musculo-squelettiques sont survenus à un taux plus faible dans le groupe alirocumab (32,5 %) que dans le groupe atorvastatine (46,0 %) (RR = 0,61 [IC à 95 %, de 0,38 à 0,99]), et un pourcentage plus faible de patients dans le groupe alirocumab (15,9 %) a interrompu le traitement à l'étude en raison d'événements musculo-squelettiques, comparativement au groupe atorvastatine (22,2 %). Dans les cinq essais contrôlés versus placebo menés chez des patients recevant une statine à la dose maximale tolérée (n = 3 752), le taux d'interruption du traitement en raison d'événements indésirables musculo-squelettiques était de 0,4 % dans le groupe alirocumab et de 0,5 % dans le groupe placebo.

Étude MONO :

Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus ézétimibe, de 24 semaines a inclus 103 patients présentant un risque CV modéré, ne prenant pas de statine ni d'autre traitement hypolipémiant, et dont le taux de LDL-C à l'initiation se situait entre 1 g/L (2,59 mmol/L) et 1,9 g/L (4,91 mmol/L). Les patients recevaient soit l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les 2 semaines, soit de l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour. L'augmentation de la posologie de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines avait lieu à la semaine 12 chez les patients dont les taux de LDL-C étaient ⩾ 0,7 g/L (⩾ 1,81 mmol/L). À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe alirocumab et le groupe ézétimibe était 31,6 % (IC à 95 % : −40,2 %, −23,0 % ; valeur p : < 0,0001). Pour les résultats détaillés, consulter le Tableau 2. À la semaine 12 (avant l'augmentation de la posologie), 57,7 % des patients avaient atteint un taux de LDL-C < 0,7 g/L (< 1,81 mmol/L) versus 0 % dans le groupe ézétimibe. La dose a été augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 14 (30,4 %) patients traités au-delà de 12 semaines. Dans le sous-groupe des patients où la dose a été augmentée à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 1,4 % a été atteinte à la semaine 24. La différence versus ézétimibe était statistiquement significative à la semaine 24 pour les taux de LDL-C, de CT, de non HDL-C et d'Apo B.

Tableau 2 : Variation moyenne en pourcentage, par rapport à l'initiation, des taux de LDL-C et des autres lipides/lipoprotéines dans les études contrôlées versus placebo et les études contrôlées versus ézétimibe - Schéma posologique 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines

Variation moyenne en pourcentage, par rapport à l'initiation, dans les études contrôlées versus placebo (patients traités par statine)							
Étude LONG TERM (N = 2 310)		FH I et FH II (N = 732)		High FH (N = 106)		COMBO I (N = 311)	
Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Nombre de patients							
780	1530	244	488	35	71	106	205
Taux moyen de LDL-C en g/L (mmol/L) à l'initiation							
1,22 (3,16)	1,23 (3,18)	1,41 (3,65)	1,41 (3,66)	2,01 (5,21)	1,96 (5,10)	1,05 (2,71)	1,00 (2,60)
Semaine 12							
LDL-C (ITT)[(a)] (%)							
+1,5	−63,3	+5,4	−43,6	−6,6	−46,9	+1,1	−46,3
LDL-C (per protocole)[(b)] (%)							
+1,4	−64,2	+5,3	−44,0	−6,6	−46,9	+1,7	−47,6
Semaine 24							
LDL-C (ITT)[(a)] (%)							
+0,8	−61,0[(c)]	+7,1	−48,8[(d)]	−6,6	−45,7[(e)]	−2,3	−48,2[(f)]
LDL-C (per protocole)[(b)] (%)							
+0,7	−62,8	+6,8	−49,3	−6,6	−45,5	−0,8	−50,7
non HDL-C (%)							
+0,7	−51,6	+7,4	−42,8	−6,2	−41,9	−1,6	−39,1
Apo B (en %)							
+1,2	−52,8	+1,9	−41,7	−8,7	−39,0	−0,9	−36,7
CT (%)							
−0,3	−37,8	+5,5	−31,2	−4,8	−33,2	−2,9	−27,9
Lp(a) (%)							
−3,7	−29,3	−8,5	−26,9	−8,7	−23,5	−5,9	−20,5
TG (%)							
+1,8	−15,6	+4,3	−9,8	−1,9	−10,5	−5,4	−6,0
HDL-C (%)							
−0,6	+4,0	+0,2	+7,8	+3,9	+7,5	−3,8	+3,5
Apo A-1 (%)							
+1,2	+4,0	−0,4	+4,2	+2,0	+5,6	−2,5	+3,3

Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'initiation dans les études contrôlées versus ézétimibe					
Avec traitement par statine		Sans traitement par statine			
COMBO II (N = 77)		ALTERNATIVE (N = 248)		MONO (N = 103)	
Ézétimibe	Alirocumab	Ézétimibe	Alirocumab	Ézétimibe	Alirocumab
Nombre de patients					
240	467	122	126	51	52
LDL-C initial en g/L (mmol/L)					
1,05 (2,71)	1,08 (2,81)	1,94 (5,03)	1,91 (5,0)	1,38 (3,58)	1,41 (3,65)
Semaine 12					
LDL-C (ITT)[(a)]					
−21,8 %	−51,2 %	−15,6 %	−47,0 %	−19,6 %	−48,1 %
LDL-C (per protocole)[(b)]					
−22,7 %	−52,4 %	−18,0 %	−51,2 %	−20,4 %	−53,2 %
Semaine 24					
LDL-C (ITT)[(a)]					
−20,7 %	−50,6 %[(g)]	−14,6 %	−45,0 %[(h)]	−15,6 %	−47,2 %[(i)]
LDL-C (per protocole)[(b)]					
−21,8 %	−52,4 %	−17,1 %	−52,2 %	−17,2 %	−54,1 %
non HDL-C					
−19,2 %	−42,1 %	−14,6 %	−40,2 %	−15,1 %	−40,6 %
Apo B					
−18,3 %	−40,7 %	−11,2 %	−36,3 %	−11,0 %	−36,7 %
CT					
−14,6 %	−29,3 %	−10,9 %	−31,8 %	−10,9 %	−29,6 %
Lp(a)					
−6,1 %	−27,8 %	−7,3 %	−25,9 %	−12,3 %	−16,7 %
TG					
−12,8 %	−13,0 %	−3,6 %	−9,3 %	−10,8 %	−11,9 %
HDL-C					
+0,5 %	+8,6 %	+6,8 %	+7,7 %	+1,6 %	+6,0 %
Apo A-1					
−1,3 %	+5,0 %	+2,9 %	+4,8 %	−0,6 %	+4,7 %

a) Analyse ITT - population en intention de traiter, comprend toutes les données relatives aux taux de lipides tout au long de l'étude, indépendamment de l'observance au traitement à l'étude.

b) Analyse per protocole - analyse restreinte à la période durant laquelle les patients ont réellement reçu le traitement. La réduction en pourcentage du taux de LDL-C à la semaine 24 correspond à une réduction moyenne absolue de :

c) −0,74 g/L (−1,92 mmol/L) ;

d) −0,71 g/L (−1,84 mmol/L) ;

e) −0,91 g/L (−2,35 mmol/L) ;

f) −0,50 g/L (−1,30 mmol/L) ;

g) −0,55 g/L (−1,44 mmol/L) ;

h) −0,84 g/L (−2,18 mmol/L) ;

i) −0,67 g/L (−1,73 mmol/L).

Schéma posologique toutes les 4 semaines :

Étude CHOICE I :

Une étude de 48 semaines multicentrique, en double insu, contrôlée versus placebo a inclus 540 patients prenant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre hypolipémiant (308 dans le groupe alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines, 76 dans le groupe alirocumab 75 mg toutes les 2 semaines et 156 dans le groupe placebo) et 252 patients non traités par statine (144 dans le groupe alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines, 37 dans le groupe alirocumab 75 mg toutes les 2 semaines et 71 dans le groupe placebo). Les patients ont reçu soit 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines, soit 75 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines, soit un placebo en plus de leur traitement hypolipémiant existant (statine, traitement autre qu'une statine ou régime alimentaire uniquement). Les patients recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines ont reçu en alternance des injections de placebo pour maintenir l'insu au regard de la fréquence d'injection. Dans l'ensemble, 71,6 % des patients ont été classés comme présentant un haut ou très haut risque CV et n'atteignant pas leur objectif thérapeutique de LDL-C. Dans les bras recevant alirocumab, un ajustement posologique à 150 mg toutes les 2 semaines a été effectué à la semaine 12 chez les patients présentant un taux de LDL-C ⩾ 70 mg/dL ou ⩾ 100 mg/dL, selon leur niveau de risque CV, ou chez les patients dont le taux de LDL-C n'avait pas été réduit d'au moins 30 % par rapport à l'initiation.

Dans la cohorte des patients traités par statine, le taux moyen de LDL-C à l'initiation était de 112,7 mg/dL. À la semaine 12, la variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-C par rapport à l'initiation avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines (analyse de population en intention de traiter) était de −55,3 % versus +1,1 % avec le placebo. À la semaine 12 (avant ajustement posologique), 77,3 % des patients traités avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines ont atteint un taux de LDL-C < 70 mg/dL versus 9,3 % dans le groupe placebo. À la semaine 24, la variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-C par rapport à l'initiation avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (analyse de population en intention de traiter) était de −58,8 % versus −0,1 % avec le placebo. À la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe recevant 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines et le groupe placebo était de −58,7 % (IC à 97,5 % : −65,0 %, −52,4 % ; valeur p : < 0,0001). Chez les patients traités au-delà de 12 semaines, la posologie a été ajustée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 56 (19,3 %) des 290 patients dans le bras recevant 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines. Dans le sous-groupe des patients dont la posologie a été ajustée à 150 mg toutes les 2 semaines à la semaine 12, une réduction supplémentaire du taux de LDL-C de 25,4 % a été atteinte à la semaine 24.

Dans la cohorte des patients non traités en parallèle par statine, le taux moyen de LDL-C à l'initiation était de 142,1 mg/dL. A la semaine 12, la variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-C par rapport à l'initiation avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines (analyse de population en intention de traiter) était de −58,4 % versus +0,3 % pour le placebo. À la semaine 12 (avant ajustement posologique), 65,2 % des patients traités avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines ont atteint un taux de LDL-C < 70 mg/dL versus 2,8 % dans le groupe placebo. À la semaine 24, la variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-C par rapport à l'initiation avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (analyse de population en intention de traiter) était de −52,7 % versus −0,3 % pour le placebo. A la semaine 24, la différence moyenne de réduction du LDL-C entre le groupe recevant 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines et le groupe placebo était de −52,4 % (IC à 97,5 % : −59,8 %, −45,0 % ; valeur p : < 0,0001). Chez les patients traités au-delà de 12 semaines, la posologie a été ajustée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 19 (14,7 %) des 129 patients dans le bras recevant 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines. Dans le sous-groupe des patients dont la posologie a été ajustée à 150 mg toutes les 2 semaines à la semaine 12, une réduction moyenne supplémentaire du taux de LDL-C de 7,3 % a été atteinte à la semaine 24.

Dans les deux cohortes, la différence par rapport au placebo était statistiquement significative à la semaine 24 pour tous les paramètres lipidiques, à l'exception de l'Apo A-1 dans le sous-groupe des patients traités conjointement par statine.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Praluent dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hypercholestérolémie (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Praluent dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la dyslipidémie mixte (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration sous-cutanée de 50 mg à 300 mg d'alirocumab, les temps médians écoulés jusqu'à la concentration plasmatique maximale (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours.

La pharmacocinétique de l'alirocumab après une seule administration sous-cutanée de 75 mg dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse était similaire.

La biodisponibilité absolue de l'alirocumab après une administration sous-cutanée était d'environ 85 %, comme déterminé par l'analyse de la pharmacocinétique de population. Une exposition mensuelle à 300 mg toutes les 4 semaines a été similaire à celle à 150 mg toutes les 2 semaines. Les variations entre la Cmax et la Céq étaient plus importantes avec une administration toutes les 4 semaines.

L'état d'équilibre a été atteint après 2 à 3 doses, avec un rapport d'accumulation d'environ 2 au maximum.

Distribution :

Suite à l'administration par voie intraveineuse, le volume de distribution était d'environ 0,04 à 0,05 l/kg, ce qui indique que l'alirocumab est principalement distribué dans le système circulatoire.

Biotransformation :

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car l'alirocumab est une protéine. Il est attendu que l'alirocumab se dégrade en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination :

Deux phases d'élimination ont été observées pour l'alirocumab. Aux faibles concentrations, l'élimination s'effectue principalement par liaison saturable à la cible (PCSK9), alors qu'aux concentrations plus élevées, l'élimination de l'alirocumab s'effectue en grande partie par le biais d'une voie protéolytique non saturable.

Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, la demi-vie apparente médiane de l'alirocumab à l'état d'équilibre était de 17 à 20 jours chez les patients recevant l'alirocumab en monothérapie à des doses sous-cutanées de 75 mg toutes les 2 semaines ou de 150 mg toutes les 2 semaines. Lorsqu'il était administré avec une statine, la demi-vie apparente médiane de l'alirocumab était de 12 jours.

Linéarité/non-linéarité :

Lorsque la dose est doublée, passant de 75 mg à 150 mg toutes les 2 semaines, une augmentation légèrement plus forte que proportionnelle à la dose a été observée, la concentration totale de l'alirocumab étant multipliée par 2,1 à 2,7.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, l'âge a été associé à une petite différence dans l'exposition à l'alirocumab à l'état d'équilibre, sans impact sur l'efficacité ou la sécurité.

Sexe :

Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, le sexe n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique de l'alirocumab.

Origine ethnique :

Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, l'origine ethnique n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique de l'alirocumab. Suite à l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de 100 mg à 300 mg d'alirocumab, il n'y a pas eu de différence significative dans l'exposition entre les sujets sains japonais et les sujets sains caucasiens.

Poids corporel :

Dans le modèle final de la pharmacocinétique de population, le poids corporel a été identifié comme une covariable significative ayant un impact sur la pharmacocinétique de l'alirocumab. L'exposition à l'alirocumab ($AUC_{0\ à\ 14\ j}$) à l'état d'équilibre dans les deux schémas posologiques de 75 mg et 150 mg toutes les 2 semaines était diminuée de 29 % et de 36 % chez les patients pesant plus de 100 kg comparativement aux patients pesant entre 50 kg et 100 kg. Cela ne s'est pas traduit par une différence cliniquement significative dans la réduction du taux de LDL-C.

Insuffisance hépatique :

Dans une étude de phase 1, après l'administration d'une dose unique de 75 mg par voie sous-cutanée, les profils pharmacocinétiques de l'alirocumab chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée étaient similaires à ceux de sujets dont la fonction hépatique était normale. Aucune donnée n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Les anticorps monoclonaux n'étant pas connus pour être éliminés par voie rénale, il n'est pas attendu que la fonction rénale ait un impact sur la pharmacocinétique de l'alirocumab. Les analyses de la pharmacocinétique de population ont montré que l'exposition à l'alirocumab ($AUC_{0\ à\ 14\ j}$) à l'état d'équilibre dans les deux schémas posologiques de 75 mg et 150 mg toutes les 2 semaines était augmentée de 22 % à 35 % et de 49 % à 50 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée respectivement, comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale. La distribution du poids corporel et de l'âge, deux covariables ayant un impact sur l'exposition à l'alirocumab, était différente selon la catégorie de la fonction rénale ce qui explique très probablement les différences. Peu de données sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ; chez ces patients, l'exposition à l'alirocumab était environ deux fois plus élevée que chez les patients avec fonction rénale normale.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique : L'effet pharmacodynamique de l'alirocumab sur la réduction du taux de LDL-C est indirect et est médié par la liaison à PCSK9. Une réduction dépendante de la concentration du PCSK9 libre et du LDL-C est observée jusqu'à ce que la saturation de la cible soit atteinte. Dès saturation de la liaison à PCSK9, une augmentation supplémentaire de la concentration de l'alirocumab n'entraîne pas de réduction supplémentaire du taux de LDL-C, cependant, on peut observer une prolongation de la durée de l'effet.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme sur la base d'évaluations de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administrations répétées.
Les études toxicologiques sur la reproduction chez les rats et les singes indiquent que l'alirocumab, comme les autres anticorps IgG, traverse la barrière placentaire. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur les marqueurs de la fertilité (par ex. cycles ovariens, volume testiculaire, volume de l'éjaculat, motilité des spermatozoïdes ou numération totale de spermatozoïdes par éjaculat) chez les singes. Aucun changement anatomopathologique ou histopathologique lié à l'alirocumab dans les tissus des organes de la reproduction n'a été constaté dans des études toxicologiques menées chez le rat ou le singe.
Aucun effet indésirable sur la croissance ou le développement fœtal n'a été observé chez les rats ou les singes. Aucune toxicité maternelle n'a été mise en évidence chez les singes femelles à des expositions systémiques 81 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines. Toutefois, on a observé une toxicité maternelle chez les rates gravides à des expositions systémiques estimées être environ 5,3 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines (basée sur l'exposition mesurée chez les rates non gravides au cours d'une étude toxicologique de 5 semaines).
La descendance de singes qui avaient reçu des doses élevées d'alirocumab chaque semaine tout au long de la gestation présentait une réponse immunitaire secondaire plus faible après provocation antigénique que la descendance des animaux témoins. Il n'y a pas eu d'autre signe de dysfonctionnement immunitaire lié à l'alirocumab dans la descendance.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
À conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler.
Praluent peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière jusqu'à 30 jours maximum en une seule période. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 30 jours ou éliminé.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être limpide, incolore à jaune pâle. Si la solution présente une modification de la coloration ou si elle contient des particules de matière visibles, elle ne doit pas être utilisée.
Après utilisation, placer le stylo pré-rempli dans un collecteur résistant à la perforation et jeter le tout conformément aux exigences des réglementations locales. Ne pas recycler le récipient. Tenir le récipient hors de la vue et de la portée des enfants. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/15/1031/002 ; CIP 3400930034378 (2015, RCP rév 14.11.16) 2 stylos sol à 75 mg/ml.
EU /1/15/1031/008 ; CIP 3400930034392 (2015, RCP rév 14.11.16) 2 stylos sol à 150 mg/ml.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PRAVADUAL voie orale

acide acétylsalicylique, pravastatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Prévention cardiovasculaire
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Hypolipémiants

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PRAXBIND ®

idarucizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable/pour perfusion (IV) à 2,5 g/50 mL (translucide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune) : Flacon de 50 mL + étiquette avec crochet de suspension intégré, boîte de 2.

COMPOSITION *p ml*

Idarucizumab .... 50 mg
Excipients : acétate de sodium trihydraté, acide acétique, sorbitol, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.
L'idarucizumab est produit par la technologie d'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.
Excipients à effet notoire : sorbitol (2 g/fl 50 mL) ; sodium (25 mg/fl 50 mL) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Praxbind est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa (dabigatran étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :
- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ;
- en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'usage hospitalier.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Praxbind est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL).
Chez un sous-groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab (cf Pharmacodynamie).
L'administration d'une deuxième dose de 5 g de Praxbind peut être envisagée dans les cas suivants :
- réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou
- lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou
- patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés.

Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT) (cf Pharmacodynamie).
La posologie quotidienne maximale n'a pas été recherchée.
Reprise du traitement antithrombotique :
Le traitement par Pradaxa (dabigatran étexilate) peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.
Après l'administration de Praxbind, un autre traitement antithrombotique (héparines de bas poids moléculaire, par exemple) peut être commencé à tout moment si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.
L'absence de traitement antithrombotique expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie ou affection sous-jacente.
Patients insuffisants rénaux :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. L'atteinte de la fonction rénale n'a pas modifié l'effet de réversion de l'idarucizumab.
Patients insuffisants hépatiques :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).
Patients âgés :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Praxbind chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.
Praxbind (2 x 2,5 g/50 mL) est administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus. Pour des instructions d'utilisation et de manipulation supplémentaires, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'idarucizumab se fixe spécifiquement au dabigatran et réverse son effet anticoagulant. Il ne réversera pas les effets des autres anticoagulants (cf Pharmacodynamie).
Le traitement par Praxbind peut être utilisé en association avec des mesures thérapeutiques usuelles qui doivent être envisagées en fonction du contexte clinique.
Hypersensibilité :
Le risque lié à l'utilisation de Praxbind chez des patients ayant une hypersensibilité connue (réaction anaphylactoïde, par exemple) à l'idarucizumab ou à l'un des excipients doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel d'un tel traitement en urgence. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou de toute autre réaction allergique grave, l'administration de Praxbind doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.
Intolérance héréditaire au fructose :
La dose recommandée de Praxbind contient 4 g de sorbitol sous forme d'excipient. Chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, l'administration parentérale de sorbitol a été associée à des cas d'hypoglycémie, d'hypophosphatémie, d'acidose métabolique, d'augmentation de l'acide urique, d'insuffisance hépatique aiguë avec altération des fonctions d'excrétion et de synthèse, et de décès. Par conséquent, le risque lié à l'utilisation de Praxbind chez des patients ayant une intolérance héréditaire au fructose doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel d'un tel traitement en urgence. Si Praxbind est administré à ces patients, des soins médicaux intensifs durant l'exposition à Praxbind et pendant les 24 heures suivantes sont nécessaires.
Événements thromboemboliques :
Les patients traités par dabigatran ont des pathologies sous-jacentes qui les prédisposent aux événements thromboemboliques. La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Pour réduire ce risque, la reprise du traitement anticoagulant doit être considérée dès que cela est médicalement possible (cf Posologie/Mode d'administration).
Recherche de protéines urinaires :
Praxbind provoque une protéinurie transitoire en réaction physiologique à la surcharge rénale en protéines après un bolus ou une administration rapide par voie intraveineuse de 5 g d'idarucizumab (cf Pharmacocinétique). La protéinurie transitoire n'est pas un signe d'atteinte rénale et celle-ci doit être prise en compte en cas de test urinaire.
Teneur en sodium :
Ce médicament contient 2,2 mmol (ou 50 mg) de sodium par dose : à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction de Praxbind avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa grande spécificité de fixation au dabigatran, des interactions cliniquement pertinentes avec d'autres médicaments sont jugées peu probables.
Les études précliniques sur l'idarucizumab ont montré qu'il n'y avait pas d'interactions avec :
- les expanseurs volémiques ;
- les concentrés de facteurs de coagulation, tels que les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, par exemple avec 3 facteurs et 4 facteurs), les CCP activés (CCPa) et le facteur VIIa recombinant ;
- d'autres anticoagulants (par exemple inhibiteurs de la thrombine autres que le dabigatran, les inhibiteurs du facteur Xa dont les héparines de bas poids moléculaire, les antagonistes de la vitamine K, l'héparine). Par conséquent, l'idarucizumab ne réversera pas les effets des autres anticoagulants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Praxbind chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement du fœtus n'a été réalisée, compte tenu de la nature et de l'utilisation clinique prévue du médicament. Praxbind peut être utilisé au cours de la grossesse si le bénéfice clinique attendu est supérieur aux risques potentiels.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de l'idarucizumab dans le lait maternel.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur l'effet de Praxbind sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité d'emploi de Praxbind a été évaluée chez 224 volontaires sains ainsi que chez 123 patients dans un essai de phase III en cours, présentant des saignements non contrôlés ou nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures d'urgence et qui recevaient un traitement par Pradaxa (dabigatran étexilate). Aucun effet indésirable n'a été identifié.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données cliniques concernant le surdosage avec Praxbind.
La plus forte dose unique de Praxbind étudiée chez le sujet sain était de 8 g. Aucun signal de sécurité n'a été identifié dans ce groupe.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Tous autres médicaments, antidotes (code ATC : V03AB37).
Mécanisme d'action :
L'idarucizumab est un agent de réversion spécifique du dabigatran. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine. Le complexe idarucizumab-dabigatran se caractérise par une vitesse de constitution rapide et une vitesse de dégradation extrêmement lente, aboutissant à un complexe très stable. L'idarucizumab se fixe de façon puissante et spécifique au dabigatran et à ses métabolites, et il neutralise leurs effets anticoagulants.
Efficacité et sécurité cliniques :
Trois études de phase I randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo ayant inclus 283 sujets (dont 224 traités par idarucizumab) ont été réalisées pour évaluer la sécurité, l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'idarucizumab, administré seul ou après l'administration de dabigatran étexilate. La population des études était constituée de sujets sains et de sujets présentant des caractéristiques spécifiques de population couvrant l'âge, le poids corporel, l'origine ethnique, le sexe et l'insuffisance rénale. Les doses d'idarucizumab utilisées dans ces études étaient comprises entre 20 mg et 8 g et les durées de perfusion allaient de 5 minutes à 1 heure.
Des valeurs représentatives des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été déterminées à partir de volontaires sains âgés de 45 à 64 ans recevant 5 g d'idarucizumab (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Une étude prospective en ouvert, non randomisée et non contrôlée (RE-VERSE AD) est actuellement en cours pour étudier le traitement de patients adultes qui ont présenté des saignements non contrôlés ou mettant en jeu leur pronostic vital liés au dabigatran (groupe A) ou qui ont nécessité une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes (groupe B). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab, évalué par la détermination par le laboratoire central du temps de thrombine dilué (TTd) ou du temps d'écarine (ECT). L'un des principaux critères d'évaluation secondaire était la restauration de l'hémostase.
Une analyse intermédiaire de RE-VERSE AD a inclus les données de 123 patients : 66 avec des saignements graves (groupe A) et 57 nécessitant une procédure d'urgence (groupe B). Approximativement la moitié des patients de chaque groupe étaient des hommes. L'âge médian était 77 ans et la valeur médiane de la clairance de la créatinine était 61 mL/min. Approximativement 68 % des patients du groupe A et 63 % des patients du groupe B avaient été traités par dabigatran à la dose de 110 mg, deux fois par jour. Les résultats des dosages réalisés par un laboratoire central ont été disponibles pour un sous-groupe de 90 patients (51 dans le groupe A, 39 dans le groupe B).
La plupart des patients (> 89 %), dans les deux groupes A et B, ont obtenu une réversion complète de l'effet anticoagulant du dabigatran, telle que mesurée par le TTd ou l'ECT dans les 4 premières heures suivant l'administration de 5 g d'idarucizumab. Les effets de la réversion ont été mis en évidence immédiatement après l'administration.
Figure 1 : Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran, déterminée par le TTd chez 90 patients de l'étude RE-VERSE AD

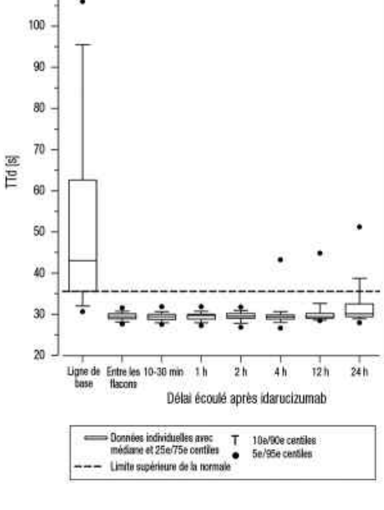

Figure 2 : Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran et déterminée par le TCA chez 90 patients de l'étude RE-VERSE AD

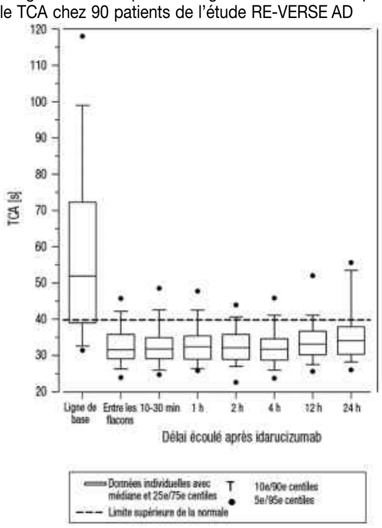

La restauration de l'hémostase a été obtenue chez 91 % des patients évaluables qui présentaient des saignements graves, et une hémostase normale a été observée chez 92 % des patients nécessitant une procédure urgente.

Sur un total de 123 patients, 26 patients sont décédés ; chacun de ces décès a pu être attribué à une complication de la cause d'hospitalisation ou associé à des comorbidités. Des événements thrombotiques ont été décrits chez 5 patients, mais aucun d'entre eux ne recevait de traitement antithrombotique au moment de l'événement ; dans chacun de ces cas, l'événement thrombotique a pu être attribué à la pathologie médicale sous-jacente du patient. Des symptômes légers d'hypersensibilité potentielle (fièvre, bronchospasme, hyperventilation, éruption ou prurit) ont été signalés. Il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité avec l'idarucizumab. D'autres événements indésirables, signalés chez 5 % ou plus des patients, ont été : hypokaliémie (9/123 ; 7 %), délire (9/123 ; 7 %), constipation (8/123 ; 7 %), fièvre (7/123 ; 6 %), pneumonie (7/123 ; 6 %).

Effets pharmacodynamiques :

Les données pharmacodynamiques de l'idarucizumab après administration de dabigatran étexilate ont été étudiées chez 141 volontaires au cours des études de phase I, à partir desquelles sont présentées les données d'un sous-groupe représentatif de 6 volontaires sains âgés de 45 à 64 ans recevant une dose de 5 g en perfusion intraveineuse. Le pic médian d'exposition au dabigatran chez ces volontaires sains était du même ordre de grandeur que celui observé après l'administration deux fois par jour de 150 mg de dabigatran étexilate chez des patients.

Effet de l'idarucizumab sur l'exposition et l'activité anticoagulante du dabigatran :

Les concentrations plasmatiques de dabigatran non lié ont diminué de 99 % immédiatement après l'administration d'idarucizumab, aboutissant à des taux dépourvus d'activité anticoagulante.

La majorité des patients a présenté une réversion des concentrations plasmatiques de dabigatran persistant jusqu'à 12 heures (> 90 %). Chez un sous-groupe de patients, une réapparition de taux plasmatiques de dabigatran libre et l'élévation concomitante des tests de coagulation ont été constatées, possiblement due à une redistribution du dabigatran depuis le compartiment périphérique. Cela est survenu entre 2 et 24 heures après l'administration d'idarucizumab, principalement après la 12e heure.

Figure 3 : Taux plasmatiques de dabigatran non lié dans le groupe représentatif de volontaires sains (administration d'idarucizumab ou de placebo à H = 0)

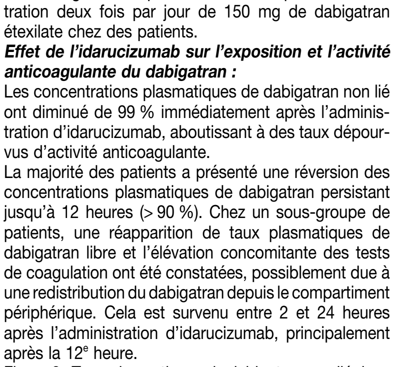

Le dabigatran prolonge le temps de coagulation des marqueurs de la coagulation tels que le temps de thrombine dilué (TTd), le temps de thrombine (TT), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps d'écarine (ECT) qui indiquent de façon approximative l'intensité de l'anticoagulation. Une valeur se situant dans l'intervalle de valeurs normales après administration d'idarucizumab indique qu'un patient n'est plus anticoagulé. Une valeur supérieure aux valeurs normales peut être le témoin de la présence résiduelle de dabigatran actif ou d'autres situations cliniques (la présence d'autres médicaments ou d'une coagulopathie transfusionnelle, par exemple). Ces tests ont été utilisés pour évaluer l'effet anticoagulant du dabigatran. Une réversion complète et durable de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran a été observée immédiatement après la perfusion d'idarucizumab, et s'est maintenue sur la période d'observation d'au moins 24 heures.

Figure 4 : Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran et déterminée par le TTd dans le groupe représentatif de volontaires sains (administration d'idarucizumab ou de placebo à t = 0 h)

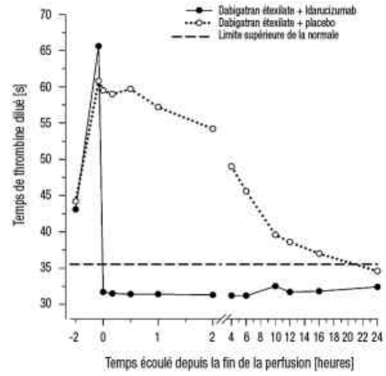

Figure 5 : Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran et déterminé par l'ECT dans le groupe représentatif de volontaires sains (administration d'idarucizumab ou de placebo à t = 0 h)

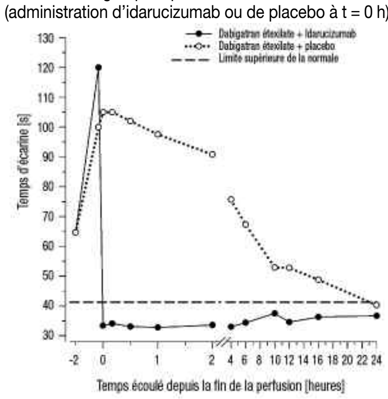

Paramètres de génération de la thrombine :

Le dabigatran exerce des effets prononcés sur les paramètres du test de génération de thrombine (TGT). Le traitement par idarucizumab a normalisé à la fois le temps de latence de génération de thrombine et le temps d'atteinte du pic, qui sont revenus aux valeurs initiales 0,5 à 12 heures après la fin de la perfusion d'idarucizumab. L'idarucizumab seul n'a pas montré d'effet procoagulant mesuré par le test de génération de thrombine. Cela suggère que l'idarucizumab n'a pas d'effet prothrombotique.

Réadministration de dabigatran étexilate :

La réadministration de dabigatran étexilate, 24 heures après la perfusion d'idarucizumab, a conduit à l'activité anticoagulante attendue.

Immunogénicité :

Un test de dépistage des anticorps anti-idarucizumab avant et après le traitement a été effectué sur des échantillons sériques de 283 sujets (224 traités par idarucizumab).

Des anticorps préexistants avec une réactivité croisée à l'idarucizumab ont été détectés chez approximativement 13 % (36/283) des sujets. Aucun impact sur les données pharmacocinétiques ou sur l'effet de réversion de l'idarucizumab ni aucune réaction d'hypersensibilité n'ont été observés chez ces sujets.

Des anticorps anti-idarucizumab apparus sous traitement avec de faibles taux ont été observés chez 4 % (9/224) des sujets, suggérant un faible potentiel immunogène de l'idarucizumab. Dans un sous-groupe de 6 sujets, l'idarucizumab était administré une seconde fois, deux mois après la première administration. Aucun anticorps anti-idarucizumab n'a été détecté chez ces sujets avant la seconde administration. Chez un sujet, des anticorps anti-idarucizumab apparus sous traitement ont été détectés après la seconde administration.

Données pharmacodynamiques précliniques :

Un modèle traumatique chez le cochon a été réalisé après administration de dabigatran, utilisant un traumatisme hépatique pénétrant afin d'obtenir des concentrations suprathérapeutiques équivalentes à environ 10 fois les taux plasmatiques humains. L'idarucizumab a réversé efficacement et rapidement le saignement menaçant le pronostic vital dans les 15 minutes suivant l'injection. Tous les porcs ont survécu à des doses d'idarucizumab d'approximativement 2,5 et 5 g. Le taux de mortalité dans le groupe anticoagulé sans idarucizumab était de 100 %.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Praxbind dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention et le traitement des hémorragies associées au dabigatran (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données pharmacocinétiques de l'idarucizumab ont été étudiées chez 224 volontaires au cours des études de phase I, à partir desquelles les données d'un sous-groupe représentatif de 6 volontaires sains âgés de 45 à 64 ans recevant une dose de 5 g sous forme de perfusion intraveineuse sont présentées.

Distribution :

L'idarucizumab a présenté une cinétique multiphasique et une distribution extravasculaire limitée. Après la perfusion intraveineuse d'une dose de 5 g, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de 8,9 L (coefficient de variation géométrique [CVg] : 24,8 %).

Biotransformation :

Plusieurs voies pouvant contribuer au métabolisme des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies impliquent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, c'est-à-dire en petits peptides ou acides aminés qui sont ensuite réabsorbés et incorporés dans la synthèse générale des protéines.

Élimination :

L'idarucizumab était rapidement éliminé avec une clairance totale de 47,0 mL/min (CVg 18,4 %), une demi-vie initiale de 47 minutes (CVg 11,4 %) et une demi-vie terminale de 10,3 h (CVg 18,9 %). Après administration intraveineuse de 5 g d'idarucizumab, 32,1 % (CVg 60,0 %) de la dose ont été récupérés dans l'urine sur une durée de recueil de 6 heures et moins de 1 % au cours des 18 heures suivantes. Le reste est supposé avoir été éliminé par catabolisme protéique, principalement dans les reins.

Une protéinurie a été observée après le traitement par idarucizumab. La protéinurie transitoire est une réaction physiologique à la surcharge rénale en protéines après un bolus ou une administration rapide par voie intraveineuse de 5 g d'idarucizumab. Le pic de protéinurie transitoire est généralement survenu environ 4 h après l'administration d'idarucizumab et a été normalisé dans les 12 à 24 heures suivantes. Dans quelques cas isolés, la protéinurie transitoire a persisté pendant plus de 24 heures.

Patients insuffisants rénaux :

Praxbind a été étudié dans des études de phase I chez des patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 44 et 213 mL/min. Les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 44 mL/min n'ont pas été étudiés au cours de la phase I.

En fonction du degré d'insuffisance rénale, la clairance totale a été diminuée par rapport à des volontaires sains, entraînant une augmentation de l'exposition à l'idarucizumab.

D'après les données pharmacocinétiques de 68 patients ayant différents degrés de fonction rénale (valeur médiane de la clairance de la créatinine 19,2 - 126 mL/min), on estime que l'exposition moyenne à l'idarucizumab (ASC_{0-24h}) augmente de 26 % chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (ClCr 60 à 90 mL/min), de 78 % en cas d'insuffisance rénale modérée (30 à 60 mL/min) et de 199 % en cas d'insuffisance rénale sévère (0 à 30 mL/min). Dans la mesure où le dabigatran est principalement excrété par les reins, des augmentations de l'exposition au dabigatran sont également observées en cas d'altération de la fonction rénale.

Compte tenu de ces données et de l'étendue de la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran chez les patients, l'insuffisance rénale ne semble pas avoir de conséquences sur l'effet de réversion de l'idarucizumab, bien que la conclusion concernant les patients ayant une insuffisance rénale sévère ne soit établie qu'à partir d'un petit sous-groupe de patients.

Patients insuffisants hépatiques :

Praxbind n'a pas été étudié chez des patients insuffisants hépatiques. Les fragments d'anticorps sont principalement éliminés par catabolisme protéolytique dans les reins. Aucun impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab n'est attendu.

Patients âgés/Sexe/Origine ethnique :

Selon les analyses pharmacocinétiques de populations, le sexe, l'âge et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à quatre semaines sur des rats et deux semaines chez des singes n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme. Les études pharmacologiques de sécurité ont démontré l'absence d'effets sur le système respiratoire, le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire.

Aucune étude évaluant le potentiel mutagène et cancérogène de l'idarucizumab n'a été réalisée. Compte tenu de son mécanisme d'action et des caractéristiques des protéines, aucun effet carcinogène ou génotoxique n'est attendu.

Aucune étude évaluant les effets potentiels de l'idarucizumab sur la reproduction n'a été réalisée. Aucun effet lié au traitement n'a été identifié sur les tissus reproducteurs des deux sexes au cours des études de toxicité en administration intraveineuse répétée d'une durée allant jusqu'à quatre semaines chez le rat et deux semaines chez le singe. En outre, aucune liaison de l'idarucizumab à des tissus reproducteurs chez l'homme n'a été observée au cours d'une étude de réactivité tissulaire croisée. En conséquence, les résultats non cliniques ne suggèrent aucun risque pour la fertilité ou le développement embryo-fœtal.

Aucune irritation locale des vaisseaux sanguins n'a été observée après administration intraveineuse ou paraveineuse d'idarucizumab. La formulation de l'idarucizumab n'a pas provoqué d'hémolyse de sang humain total *in vitro.*

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant un maximum de 48 heures, s'il est conservé dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière. La solution ne doit pas être exposée à la lumière pendant plus de 6 heures (dans un flacon non ouvert ou en cours d'utilisation).

Après ouverture du flacon :

La stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf dans l'éventualité où la technique d'ouverture exclue le risque de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les médicaments pour administration parentérale tels que Praxbind doivent être inspectés visuellement afin de détecter des particules en suspension ou un changement de couleur avant l'administration.

Praxbind ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Une tubulure de perfusion intraveineuse préexistante peut être utilisée pour l'administration de Praxbind. La tubulure doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour injection avant et à la fin de la perfusion. Aucune autre perfusion ne doit être administrée parallèlement par la même voie d'accès intraveineuse.

Praxbind est réservé à un usage unique exclusivement et ne contient pas de conservateurs (cf Modalités de conservation).

Aucune incompatibilité entre Praxbind et des dispositifs de perfusion en chlorure de polyvinyle, polyéthylène ou polyuréthane ou des seringues en polypropylène n'a été observée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du Code de la santé publique.

AMM EU /1/15/1056/001 ; CIP 3400955013693 (2015, RCP rév 20.07.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim-am-Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

PRAXILÈNE ®
naftidrofuryl

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîtes de 20 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 100 mg (rose) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé pelliculé :	*p cp*
Naftidrofuryl (DCI) hydrogéno-oxalate	200 mg
(soit en naftidrofuryl : 162 mg/cp)	

Excipients : Noyau : copolymère d'acrylates et de méthacrylates faiblement cationique fluidifié, béhénate de glycérol, lactose, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* suspension aqueuse de copolymérisat neutre d'esters de l'acide polyméthacrylique (Eudragit NE 30D), hypromellose, macrogol 4000, talc.

Gélule :	*p gél*
Naftidrofuryl (DCI) hydrogéno-oxalate	100 mg
(soit en naftidrofuryl : 81 mg/gélule)	

Excipients : talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine (E 127), dioxyde de titane (E 171). *Calibrage :* n° 4.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Artériopathies des membres inférieurs :

1 comprimé ou 2 gélules, 3 fois par jour, soit 600 mg de naftidrofuryl.

Le traitement par naftidrofuryl possède un effet uniquement symptomatique, permettant une amélioration modérée de la distance de marche dans les 6 mois après l'initiation du traitement. Il n'a d'intérêt qu'en complément des autres thérapeutiques ou mesures recommandées dans les AOMI de stade 2 (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, exercice physique régulier, arrêt du tabac notamment).

La réponse au traitement devra être réévaluée au bout de 6 mois et sa poursuite reconsidérée en l'absence d'amélioration.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les prises seront réparties au cours des repas.

Avaler les comprimés ou les gélules sans les croquer (ni ouvrir la gélule), toujours avec un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au naftidrofuryl ou à l'un des composants du médicament.
- Hyperoxalurie connue.
- Antécédents de lithiase rénale calcique récidivante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un dosage des transaminases doit être effectué. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique et en cas d'augmentation, même modérée, des transaminases.

La prise de ce médicament paraît susceptible d'entraîner des modifications de la composition des urines favorisant la formation d'une lithiase rénale oxalocalcique. En effet, la teneur en oxalate est de 19 mg pour une gélule dosée à 100 mg et de 38 mg pour un comprimé dosé à 200 mg.

Un apport hydrique suffisant est recommandé pendant le traitement pour maintenir une diurèse abondante.

La prise du médicament sans boisson au moment du coucher peut entraîner une œsophagite locale. Il est donc indispensable d'avaler toujours la gélule ou le comprimé avec un grand verre d'eau.

Le naftidrofuryl ne constitue pas un traitement de l'hypertension artérielle.

Comprimé : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est principalement utilisé chez le sujet âgé pour lequel le risque de grossesse est absent.

En l'absence de données cliniques pertinentes, l'utilisation du naftidrofuryl est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :

- Troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs épigastriques).
- Chez quelques patients ayant pris le médicament sans boisson au moment du coucher, l'arrêt du transit de la gélule ou du comprimé a provoqué une œsophagite locale.
- Des cas d'ulcérations de la muqueuse buccale ont été signalés.

Affections hépatobiliaires :

Des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires:

Lithiase rénale oxalocalcique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Éruptions cutanées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'absorption massive, l'intoxication aiguë peut se manifester par des troubles confusionnels, des convulsions.

Conduite à tenir : Lavage gastrique, éventuellement utilisation de charbon activé, surveillance des fonctions vitales.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasodilatateur périphérique (code ATC : C04AX21 ; C : système cardiovasculaire).

Le naftidrofuryl possède une activité 5 HT_2 bloquante, s'oppose aux effets vasoconstricteurs chez l'animal, et aux effets proagrégants plaquettaires de la sérotonine chez l'animal et l'homme.

Chez l'artériopathe au stade II, le naftidrofuryl augmente significativement le périmètre de marche sur tapis roulant, par rapport au placebo.

Une amélioration de l'intensité et de la fréquence de la douleur à l'effort ainsi qu'une amélioration des activités quotidiennes ont été observées dans une étude clinique effectuée chez des patients présentant une claudication intermittente.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive est rapide : la concentration plasmatique est maximale 1 heure après l'ingestion des gélules et 2 à 3 heures après l'ingestion des comprimés.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.

Le naftidrofuryl franchit la barrière hématoméningée et vraisemblablement le placenta.

Biotransformation :

Le naftidrofuryl est transformé, principalement par hydrolyse, en différents métabolites inactifs.

Élimination :

Le produit est excrété à 80 % par voie urinaire sous forme de métabolites, en partie conjugués.

La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure pour les gélules et de 3 à 4 heures pour les comprimés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun potentiel tératogène n'a été relevé dans les études de toxicité sur les fonctions de reproduction. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée. Les études de génotoxicité se sont révélées négatives.

Aucun effet prolifératif n'a été observé dans les études de toxicité après administrations répétées. Cependant, ces études ont indiqué le foie et les reins comme organes cibles : il a été observé des dépôts rénaux de cristaux d'oxalate parfois associés à des dommages rénaux (néphrite interstitielle et nécrose tubulaire rénale) chez le rat, le chien et le primate, et des effets mineurs sur le foie (augmentation du poids du foie, vacuolisation augmentée des hépatocytes centrolobulaires, légère dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires), chez le rat et le chien. Tous ces effets n'apparaissent qu'aux fortes doses (supérieures à la dose sans effet [NOEL]). Des effets sur le système nerveux central (vomissements, tremblements, ataxie, soumission et convulsions) ont été rapportés aux fortes doses chez le chien.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé et de la gélule : 3 ans.

Comprimé : Pas de précautions particulières de conservation.

Gélule : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932426430 (1980/90, RCP rév 20.07.16) 20 cp.
3400934205538 (1996, RCP rév 20.07.16) 90 cp.
3400933287931 (1975/90, RCP rév 18.10.16) 20 gél.

Prix : 3,40 € (20 comprimés à 200 mg).
16,41 € (90 comprimés à 200 mg).
2,03 € (20 gélules à 100 mg).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO

37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08

Tél : 04 72 78 25 25

Info médic/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 Service & appel gratuits

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Site web : www.merckserono.fr

PRAXINOR voie orale

cafédrine, théodrénaline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypotenseurs

PRAZINIL voie orale

carpipramine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Psychiatrie / Neuroleptiques

PRECYCLAN voie orale

bendrofluméthiazide, médroxyprogestérone, méprobamate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gynécologie, Obstétrique / Autres médicaments

PREGABALINE PFIZER

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 25 mg (blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 25 » sur la partie inférieure) : Boîtes de 56 et de 84, sous plaquette.

Gélule à 50 mg (blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 50 » sur la partie inférieure, marquée d'une bande noire) : Boîte de 84, sous plaquette.

Gélule à 75 mg (blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 75 » sur la partie inférieure) : Boîte de 56, sous plaquette.

Gélule à 100 mg (orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 100 » sur la partie inférieure) : Boîte de 84, sous plaquette.

Gélule à 150 mg (blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 150 » sur la partie inférieure) : Boîte de 56, sous plaquette.

Gélule à 200 mg (orange clair, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 200 » sur la partie inférieure) : Boîte de 84, sous plaquette.

Gélule à 300 mg (blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 300 » sur la partie inférieure) : Boîte de 56, sous plaquette.

COMPOSITION		*p gélule*
Prégabaline		25 mg
	ou	50 mg
	ou	75 mg
	ou	100 mg
	ou	150 mg
	ou	200 mg
	ou	300 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, talc ; *Enveloppe* : gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172) (gélules de 75 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg) ; *Encre d'impression* : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol, hydroxyde de potassium.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 35 mg/gél à 25 mg ; 70 mg/gél à 50 mg ; 8,25 mg/gél à 75 mg ; 11 mg/gél à 100 mg ; 16,50 mg/gél à 150 mg ; 22 mg/gél à 200 mg ; 33 mg/gél à 300 mg

DC INDICATIONS

Douleurs neuropathiques :

Prégabaline Pfizer est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

Épilepsie :

Prégabaline Pfizer est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Trouble anxieux généralisé :

Prégabaline Pfizer est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises.

Douleurs neuropathiques :

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Épilepsie :

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Trouble anxieux généralisé :

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement.

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par la prégabaline :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine quelle que soit l'indication (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{(1{,}23 \times [140 - \text{âge}] \times \text{poids})}{(\text{créatinine sérique})}$$

(x 0,85 pour les femmes)

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatinine sérique en µmol/l).

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline*		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	**Dose maximale** (mg/jour)	
⩾ 60	150	600	BID ou TID
⩾ 30 - < 60	75	300	BID ou TID
⩾ 15 - < 30	25 - 50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Dose unique +

TID = trois doses séparées

BID = deux doses séparées

* La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise.

+ La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Prégabaline Pfizer chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12 - 17 ans) n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Sujet âgé :

En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Mode d'administration :

Prégabaline Pfizer peut être pris au moment ou en dehors des repas.

Prégabaline Pfizer est administré uniquement par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients diabétiques :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients diabétiques ayant présenté une augmentation de poids sous prégabaline.

Réactions d'hypersensibilité :

Des notifications de réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème de Quincke tels qu'un gonflement du visage, un gonflement péri-oral ou des voies aériennes supérieures, impose l'arrêt immédiat de la prégabaline.

Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale :

Le traitement par prégabaline a été associé à des étourdissements et de la somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Après la mise sur le marché, les notifications suivantes ont été rapportées : perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale. Il doit donc être conseillé aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels du médicament.

Effets sur la vision :

Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Dans les études cliniques comportant des examens ophtalmologiques, l'incidence de la baisse de l'acuité visuelle et des modifications du champ visuel était supérieure chez les patients du groupe prégabaline par rapport au groupe placebo ; l'incidence des anomalies du fond d'œil était plus élevée sous placebo (cf Pharmacodynamie).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, ont également été rapportés des effets indésirables visuels qui incluaient une perte de la vue, une vision trouble ou d'autres modifications de l'acuité visuelle, la plupart desquels étant à caractère transitoire. L'arrêt de la prégabaline peut entraîner la disparition de cette symptomatologie visuelle ou son amélioration.

Insuffisance rénale :
Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés et une interruption du traitement a montré une réversibilité de cet effet indésirable dans certains cas.
Suppression des médicaments antiépileptiques concomitants :
Il n'existe pas de données suffisantes permettant une suppression des médicaments antiépileptiques concomitants dans le but d'instaurer une monothérapie, lorsque le contrôle des crises est atteint avec la prégabaline en association.
Symptômes de sevrage :
Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les événements suivants ont été rapportés : insomnie, céphalée, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.
Les convulsions incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline.
Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.
Insuffisance cardiaque congestive :
Des notifications d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées après commercialisation chez certains patients traités par la prégabaline. Ces effets sont observés essentiellement pendant le traitement par la prégabaline pour une indication de douleurs neuropathiques chez les patients âgés dont la fonction cardiovasculaire est altérée. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Cet effet indésirable peut disparaître à l'arrêt de la prégabaline.
Traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière :
Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le système nerveux central et de la somnolence en particulier, a été accrue. Ceci peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (p. ex. les antispastiques) nécessaires pour ce type d'affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.
Idées et comportements suicidaires :
Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la prégabaline.
Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.
Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur :
Des notifications d'effets indésirables liés à un ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur (p.ex. obstruction intestinale, iléus paralytique, constipation) ont été rapportées après commercialisation lorsque la prégabaline était administrée en association avec des médicaments pouvant entraîner une constipation tels que les analgésiques opioïdes. Lorsque la prégabaline est utilisée en association à des opioïdes, des mesures de prévention de la constipation doivent être envisagées (en particulier chez les femmes et les personnes âgées).
Mésusage, abus médicamenteux ou dépendance :
Des cas de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline doivent être surveillés chez ces patients (développement de tolérance, augmentation de dose, comportement de recherche de médicament ont été rapportés).
Encéphalopathie :
Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez les patients présentant des antécédents qui peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie.
Intolérance au lactose :
Prégabaline Pfizer contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

Étant donné que la prégabaline est essentiellement éliminée sous forme inchangée dans les urines, qu'elle n'est que très faiblement métabolisée chez l'homme (moins de 2 % de la dose sont retrouvés dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas le métabolisme des médicaments *in vitro* et qu'elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, celle-ci est peu susceptible d'induire ou de subir des interactions pharmacocinétiques.
Études *in vivo* et analyse pharmacocinétique de population :
Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études *in vivo* entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.
Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylestradiol :
L'administration concomitante de prégabaline avec les contraceptifs oraux tels que la noréthistérone et/ou l'éthinylestradiol n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre de ces substances.
Médicaments affectant le système nerveux central :
La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en administration concomitante avec l'oxycodone, le lorazépam ou l'éthanol n'ont pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la fonction respiratoire. Au cours de l'expérience post-commercialisation, des notifications d'insuffisance respiratoire et de coma ont été rapportées chez des patients sous prégabaline et autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC). L'effet de la prégabaline semble s'additionner à celui de l'oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale.
Interactions et sujet âgé :
Aucune étude pharmacodynamique spécifique d'interaction n'a été conduite chez les sujets âgés volontaires. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes :
Le risque encouru chez l'homme étant inconnu, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Grossesse :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.
Prégabaline Pfizer ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus).
Allaitement :
La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique). L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu. La décision soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec la prégabaline doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
Fertilité :
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de la prégabaline sur la fertilité chez la femme.
Lors d'un essai clinique évaluant l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, les sujets hommes sains ont été exposés à une dose de 600 mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.
Une étude de fertilité chez des rats femelles a montré des effets délétères sur la reproduction. Des études de fertilité chez des rats mâles ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prégabaline Pfizer peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Prégabaline Pfizer peut induire des étourdissements et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il est donc conseillé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ni d'entreprendre d'autres activités potentiellement dangereuses, avant d'avoir évalué l'impact éventuel de ce médicament sur leur capacité à effectuer ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8 900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5 600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12 % pour les patients recevant la prégabaline et de 5 % pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence.
Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient (très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.
Les effets indésirables cités peuvent aussi être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants.
Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le SNC et de la somnolence en particulier, a été accrue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique.
Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Nasopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	*Hypersensibilité*
Rare	*Œdème de Quincke, réaction allergique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Anorexie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido,
Peu fréquent	Hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, *agression*, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
Rare	Désinhibition
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Étourdissements, somnolence, céphalées
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie
Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, *perte de connaissance*, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, *altération de la fonction mentale*, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, *malaise*
Rare	*Convulsions*, parosmie, hypokinésie, dysgraphie
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble, diplopie
Peu fréquent	Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux
Rare	*Perte de la vue, kératite*, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, *insuffisance cardiaque congestive*
Rare	*Allongement de l'intervalle QT*, tachycardie sinusale, arythmie sinusale
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale
Rare	*Œdème pulmonaire*, sensation de constriction du pharynx
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, *nausées*, constipation, *diarrhée*, flatulences, distension abdominale, bouche sèche
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, *gonflement de la langue*, dysphagie
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques*
Rare	Ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, *prurit*
Rare	*Syndrome de Stevens-Johnson*, sueurs froides
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux
Peu fréquent	Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire
Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, *rétention urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Troubles de l'érection
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire
Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, *gynécomastie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue
Peu fréquent	Œdème généralisé, *œdème de la face*, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids
Rare	Diminution de la numération des globules blancs

* Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT).
Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes

ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.
Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.
Population pédiatrique :
Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration, cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours de la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité. Des crises convulsives ont également été rapportées.
Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.
Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration Tableau 1).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX16).
La substance active, prégabaline, est un analogue [(S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque] de l'acide gamma-aminobutyrique.
Mécanisme d'action :
La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine α2-δ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.
Efficacité et sécurité clinique :
Douleurs neuropathiques :
L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dans des essais sur la neuropathie diabétique, la névralgie post-zostérienne et la lésion de la moelle épinière. L'efficacité n'a pas été étudiée dans d'autres modèles de douleur neuropathique.
La prégabaline a été étudiée au cours de 10 essais cliniques contrôlés à raison de 2 prises par jour (BID) pendant 13 semaines au maximum et de 3 prises par jour (TID) pendant 8 semaines au maximum. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
Dans des essais cliniques allant jusqu'à 12 semaines sur les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, une diminution de la douleur a été observée dès la première semaine et s'est maintenue tout au long de la période de traitement.
Dans les essais cliniques contrôlés portant sur les douleurs neuropathiques périphériques, 35 % des patients traités par la prégabaline et 18 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur. Pour les patients n'ayant pas présenté de somnolence, cette amélioration a été observée chez 33 % des patients traités par la prégabaline et chez 18 % des patients sous placebo. Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de réponse étaient de 48 % sous prégabaline et de 16 % sous placebo.
Dans l'essai clinique contrôlé portant sur les douleurs neuropathiques centrales, 22 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur.
Épilepsie :
Traitement en association :
La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie BID ou TID. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
Une diminution de la fréquence des crises a été observée dès la première semaine.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de la prégabaline n'ont pas été établies dans le traitement en association de l'épilepsie chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans et chez les adolescents. Les événements indésirables observés lors d'une étude pharmacocinétique et de tolérance qui incluait des patients âgés de 3 mois à 16 ans (n = 65) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte. Les résultats d'une étude de sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an menée auprès de 54 patients pédiatriques épileptiques âgés de 3 mois à 16 ans montrent que les événements indésirables de fièvre et d'infections des voies aériennes supérieures étaient observés plus fréquemment que dans les études chez l'adulte (cf Posologie/Mode d'administration, cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués) :
La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie BID. La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.
Trouble Anxieux Généralisé :
La prégabaline a été étudiée au cours de 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, d'une étude de 8 semaines chez des sujets âgés, et d'une étude de prévention des rechutes à long terme comportant une phase de prévention en double aveugle d'une durée de 6 mois.
Un soulagement des symptômes du TAG, évalué par l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) a été observé dès la première semaine.
Dans les essais cliniques contrôlés (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52 % des patients traités par la prégabaline et 38 % des patients recevant un placebo ont présenté une amélioration d'au moins 50 % du score total HAM-A entre le début et la fin de l'étude.
Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Des examens ophtalmologiques (y compris mesure de l'acuité visuelle, champ visuel standard et examen du fond d'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, 6,5 % de ceux traités par la prégabaline et 4,8 % de ceux traités par le placebo ont présenté une baisse d'acuité visuelle. Des modifications du champ visuel ont été mises en évidence chez 12,4 % des patients sous prégabaline et 11,7 % des patients recevant le placebo. Des anomalies du fond d'œil ont été observées dans 1,7 % des cas au sein du groupe prégabaline et 2,1 % dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont similaires chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques recevant des médicaments antiépileptiques ainsi que chez les patients souffrant de douleurs chroniques.
Absorption :
La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant $\geqslant$ 90 % et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{max} d'environ 25 - 30 % et un retard du t_{max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.
Distribution :
Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez les rates et est présente dans le lait des rates allaitantes. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.
Biotransformation :
La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radio-marquée, environ 98 % de la radioactivité retrouvés dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été mise en évidence.
Élimination :
La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée.
La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique Insuffisance rénale).
L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration Tableau 1).
Linéarité/non-linéarité :
La prégabaline présente une pharmacocinétique linéaire aux doses journalières recommandées. La variabilité pharmacocinétique inter-individuelle observée avec la prégabaline est faible (< 20 %). La pharmacocinétique de la prégabaline administrée à dose multiple est extrapolable à partir de celle obtenue lorsqu'elle est administrée à dose unique. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer des contrôles de routine des concentrations plasmatiques de prégabaline.
Sexe :
Les essais cliniques montrent que les concentrations plasmatiques de prégabaline ne sont pas cliniquement différentes entre les hommes et les femmes.
Insuffisance rénale :
La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabaline est éliminée du plasma par hémodialyse (après une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de la prégabaline sont réduites d'environ 50 %). Étant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration Tableau 1).
Insuffisance hépatique :
Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les insuffisants hépatiques. Étant donné que la prégabaline ne subit pas de métabolisme important et qu'elle est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier significativement les concentrations plasmatiques de prégabaline.
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique de la prégabaline a été évaluée chez des patients pédiatriques épileptiques (tranches d'âge : de 1 à 23 mois, de 2 à 6 ans, de 7 à 11 ans et de 12 à 16 ans) à des niveaux de dose de 2,5, 5, 10 et 15 mg/kg/jour dans une étude pharmacocinétique et de tolérance.
Après administration orale de prégabaline chez des patients pédiatriques à jeun, le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique était en général similaire dans toutes les tranches d'âge. Ce pic était atteint entre 0,5 et 2 heures après administration de la dose.
Les paramètres de C_{max} et d'ASC de la prégabaline augmentaient de manière linéaire par rapport à l'augmentation de la dose dans chaque tranche d'âge. L'ASC était inférieure de 30 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une plus forte clairance ajustée sur le poids corporel, de 43 %, chez ces patients par comparaison aux patients dont le poids était $\geqslant$ 30 kg.
La demi-vie terminale de la prégabaline était en moyenne de 3 à 4 heures environ chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge de 6 ans et de 4 à 6 heures à partir de l'âge de 7 ans.
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, que le poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline et que ces corrélations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes.
La pharmacocinétique de la prégabaline n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 3 mois (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Sujets âgés :
La clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge (cf Posologie/Mode d'administration Tableau 1).
Mères allaitantes :
La pharmacocinétique a été évaluée chez 10 femmes allaitantes recevant 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures (300 mg par jour), et cela au moins 12 semaines après l'accouchement. L'allaitement n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. A l'état d'équilibre, la prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations moyennes égales à environ 76 % des concentrations plasmatiques maternelles. La quantité ingérée par le nourrisson *via* le lait maternel (en supposant une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j) d'une mère recevant 300 mg/j ou la dose maximale de 600 mg/j a été estimée respectivement à 0,31 ou 0,62 mg/kg/j. Ces quantités correspondent à environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale rapportée au poids (mg/kg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline $\geqslant$ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.
La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Une toxicité fœtale chez le rat et le lapin est uniquement apparue lors d'expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme. Dans les études de toxicité pré- et postnatales, la prégabaline a induit une toxicité de la descendance chez le rat lors d'expositions > 2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.
Les effets indésirables observés sur la fertilité chez les rats mâles et femelles n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables observés sur l'appareil reproducteur mâle et sur les spermatozoïdes ont été réversibles et n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques ou étaient associés à un processus dégénératif spontané de l'organe reproducteur mâle chez le rat. Ces effets sont donc considérés comme ayant peu ou pas de pertinence clinique.
La prégabaline n'est pas génotoxique comme le montrent les résultats d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.
Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.
Chez le rat jeune, les données de toxicité n'étaient pas qualitativement différentes de celles observées chez le rat adulte. Les rats jeunes sont cependant plus sensibles. Aux doses thérapeutiques, des signes cliniques évidents d'hyperactivité du SNC et de bruxisme ainsi que des modifications de la croissance (suppression transitoire de la prise de poids) ont été observés. Des effets sur le cycle œstral ont été observés à des doses correspondant à 5 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme. Une diminution de la réponse acoustique a été observée chez les rats jeunes 1 à 2 semaines après exposition à des doses 2 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. Neuf semaines après exposition, cet effet n'était plus observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/14/916/003 ; CIP 3400927938030 (56 gél à 25 mg).
EU /1/14/916/004 ; CIP 3400927938269 (84 gél à 25 mg).
EU /1/14/916/011 ; CIP 3400927938320 (84 gél à 50 mg).
EU /1/14/916/015 ; CIP 3400927938498 (56 gél à 75 mg).
EU /1/14/916/021 ; CIP 3400927938559 (84 gél à 100 mg).
EU /1/14/916/025 ; CIP 3400927938610 (56 gél à 150 mg).
EU /1/14/916/031 ; CIP 3400927938788 (84 gél à 200 mg).
EU /1/14/916/039 ; CIP 3400927938849 (56 gél à 300 mg)
2014, RCP révisé le 06.07.17.
Prix : 5,64 € (56 gélules à 25 mg).
8,60 € (84 gélules à 25 mg).
14,68 € (84 gélules à 50 mg).
14,18 € (56 gélules à 75 mg).
20,24 € (84 gélules à 100 mg).
18,82 € (56 gélules à 150 mg).
27,21 € (84 gélules à 200 mg).
24,27 € (56 gélules à 300 mg).
Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les indications :
- chez l'adulte, en association, dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- chez l'adulte dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

PREPIDIL® INTRACERVICAL
gel stérile intracervical
dinoprostone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel stérile intracervical : Seringue (polyéthylène) préremplie de 2,5 ml avec cathéter.

COMPOSITION

	p seringue
Dinoprostone (DCI)	0,5 mg

Excipients : silice colloïdale, triacétine.

DC INDICATIONS

Les indications sont limitées à :
Induction de la maturation cervicale et dilatation du col à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont défavorables à une induction standard du travail.
Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone, pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Ce médicament est réservé à un usage exclusivement hospitalier.

La dinoprostone gel est contenue dans une seringue, accompagnée d'un cathéter : son administration doit se faire en intracervical strict.

L'intégralité du contenu de la seringue (0,5 mg) doit être administrée lentement, dans le canal cervical 1 cm au-dessus de l'orifice externe du col, afin d'éviter le passage du principe actif dans l'espace extra-amniotique. Après administration du gel, la patiente doit demeurer en décubitus dorsal au minimum 1 heure, afin d'éviter toute expulsion du gel.

En cas de contact de Prepidil Intracervical avec la peau, éliminer immédiatement par un lavage abondant à l'eau et au savon.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- La dinoprostone ne doit être utilisée que lorsque l'induction du travail est cliniquement indiquée. La dinoprostone ne doit pas être utilisée chez les patientes présentant une contre-indication à une induction du travail par ocytociques, telle que, sans que la liste soit exhaustive :
  - Antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine comportant un risque de rupture.
  - Anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal.
  - Disproportion fœtopelvienne.
  - Présentation fœtale autre que céphalique.
  - Grossesse multiple.
  - Saignements vaginaux durant la grossesse faisant suspecter un placenta prævia ou toute autre anomalie du placenta.

Prepidil Intracervical ne doit pas être utilisé en cas de rupture des membranes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Des accidents cardiovasculaires graves, potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire), ont été rapportés avec **des prostaglandines et analogues de prostaglandines injectables**. Certaines de ces complications ont été considérées comme liées à des spasmes des artères coronaires. Le risque d'accidents est majoré par l'âge, le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac.

Ces accidents n'ont jusqu'à présent jamais été rapportés avec la PGE2 administrée par voie intracervicale. Cependant, par mesure de prudence, il sera demandé aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de dinoprostone.

Outre le tabagisme et l'âge des patientes, prendre en compte les autres facteurs de risque cardiovasculaires (hyperlipidémie, diabète, hérédité, antécédents cardiovasculaires, HTA sévère).

Les prostaglandines potentialisent les effets de l'ocytocine. Par conséquent, Prepidil Intracervical ne doit pas être utilisé en même temps que l'ocytocine. L'administration séquentielle doit être effectuée avec prudence. Il est recommandé d'utiliser de l'ocytocine au plus tôt 6 heures après l'administration de prostaglandines.

Il a été décrit des accidents de prolifération osseuse lors du traitement prolongé d'enfants nouveau-nés avec une autre prostaglandine : la PGE1. Il n'a pas été démontré que l'administration de courte durée de PGE2 (dinoprostone) puisse occasionner de semblables effets.

L'induction pharmacologique du travail par dinoprostone ou ocytocine augmente le risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en post-partum, dans de très rares circonstances. Ce risque est augmenté d'autant plus que la femme est âgée de 35 ans ou plus, qu'il y a eu des complications pendant la grossesse et que l'âge gestationnel est supérieur à 40 semaines. Chez ces femmes, Prepidil Intracervical doit être utilisé avec prudence et le praticien doit être alerté par des signes de CIVD (fibrinolyse).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Lors de l'utilisation de dinoprostone, on surveillera de façon stricte et continue avant et au décours de l'administration de dinoprostone :

- le rythme cardiaque fœtal,
- l'activité utérine par tocométrie externe,
- l'état du col,
- les fonctions cardiaques, respiratoires et circulatoires maternelles,
- la température maternelle.

Ce monitorage fœto-maternel permet de déceler toute anomalie de la contractilité utérine et toute anomalie du rythme cardiaque fœtal, surtout quand il existe des antécédents d'anomalie de la contractilité (hypertonie).

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patientes dans les situations suivantes :

- Dans les cas d'antécédents cardiovasculaires, de glaucome, ou de pression intra-oculaire élevée, d'asthme ou d'antécédents d'asthme, de troubles rénaux et/ou hépatiques graves.
- Chez les patientes présentant une fragilité utérine due à un utérus cicatriciel, une grande multiparité, des antécédents de travail difficile et/ou d'accouchement traumatique.

Il faut garder à l'esprit le risque d'hypertonie utérine durable pouvant aller jusqu'à la rupture (cf Contre-indications).

Le médecin doit savoir que l'application intracervicale du gel de dinoprostone peut entraîner une rupture et une embolisation du tissu antigénique pouvant provoquer, dans de rares cas, un syndrome anaphylactique de grossesse (embolie de liquide amniotique).

Prepidil Intracervical est contre-indiqué en cas de rupture prématurée des membranes (cf Contre-indications). En effet, en raison de l'ouverture de l'œuf, il convient de s'abstenir de toute introduction du gel dans l'orifice cervical qui pourrait provoquer une hypertonie utérine (en cas de passage intra-amniotique des prostaglandines) et surtout qui pourrait favoriser l'ascension de germes à l'intérieur de la cavité amniotique avec un risque d'infection amniotique fœtale et maternelle.

L'administration extra-amniotique du gel de dinoprostone ayant été associée à des cas d'hypertonie utérine, on ne devra utiliser la spécialité que par voie intracervicale stricte (ne pas dépasser l'orifice interne).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (cf Sécurité préclinique). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la dinoprostone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse (hormis l'accouchement).

ALLAITEMENT :

Du fait de la demi-vie très brève de la dinoprostone, l'allaitement maternel peut être démarré immédiatement après l'accouchement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables maternels suivants ont été rapportés :

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité (par exemple réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde).

Affections gastro-intestinales :
- Diarrhée, nausées, vomissements.

Affections musculosquelettiques :
- Douleur dorsale.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Anomalies de la contractilité utérine (augmentation de la fréquence, de l'amplitude et de la durée).
- Rupture de la paroi utérine.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Sensation de brûlure vulvo-vaginale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fièvre.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez le fœtus et/ou le nouveau-né :

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Enfants mort-nés.

Investigations :
- Détresse fœtale.
- Modifications du rythme cardiaque fœtal.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Dépression respiratoire du nouveau-né avec score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes.

Lors du suivi après commercialisation, des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, on peut craindre principalement des accidents d'hypercinésie, hypertonie avec retentissement fœtal éventuel.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la prostaglandine E2 et le traitement sera purement symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Prostaglandine E2 (code ATC : G02AD02).

La dinoprostone gel, administrée par voie intracervicale, induit une maturation cervicale chez des patientes présentant des conditions cervicales défavorables à une induction du travail par méthode standard.

Son mode d'action n'est pas totalement élucidé. Toutefois, les études cliniques montrent que la dinoprostone entraîne des modifications hémodynamiques du tissu cervical, conduisant à sa maturation. Une réduction du délai induction-délivrance a été montrée.

La dinoprostone, de par l'action pharmacologique de la PGE2 sur le muscle lisse, peut induire des contractions utérines.

Enfin, l'action pharmacologique de la dinoprostone peut également induire des vomissements et de la diarrhée (stimulation des muscles lisses gastro-intestinaux).

Dans certaines conditions expérimentales animales, et à haute dose en clinique humaine, la dinoprostone peut entraîner :

- une chute de la pression artérielle, probablement en raison de son effet sur les muscles lisses des vaisseaux. A la dose de dinoprostone recommandée pour la maturation cervicale, cet effet n'est pas observé ;
- une hyperthermie.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

La prostaglandine E2 est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

L'absorption cervicale de la PGE2 sous forme de gel est corrélée à la détection dans le sérum du métabolite principal de la PGE2.

La PGE2 subit un captage tissulaire hépatique important au premier passage chez l'homme. Le coefficient d'extraction hépatique est de 80 %.

Le métabolisme s'effectue exclusivement par biotransformation avec oxydation du groupement en 15 alpha, réduction de la double liaison en 13-14, bêta ou oméga oxydation.

Dans le plasma, le principal métabolite est la 13, 14 dihydro-15 keto PGE2 : sa demi-vie est de 5 à 10 minutes.

Dans les urines, le métabolite principal est l'acide 7 alpha hydroxy-5, 11 dioxo-tétranor, prosta 1-16 dioïque.

Enfin, la demi-vie de la prostaglandine E2, de par la rapidité de sa biotransformation, ne dépasse pas une minute.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité.

Les effets toxiques sont limités à ceux prédits à partir de la pharmacologie primaire, principalement des effets sur le tonus du muscle lisse (une augmentation du tonus de l'utérus, une diminution du tonus bronchique et trachéal) et sur la pression artérielle (une diminution de la pression artérielle moyenne à la suite d'une vasodilatation périphérique).

Dans les études de toxicité pour la reproduction, il a été mis en évidence une augmentation des anomalies squelettiques et une embryotoxicité.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à l'abri de la lumière, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400955591207 (1987, RCP rév 12.05.16).

Mis sur le marché en 1988.

Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

PRESTOLE ®

triamtérène, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (blanc et bleu) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Triamtérène (DCI)	50 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	25 mg

Excipients : stéarate de magnésium, lactose. *Enveloppe de la gélule : coiffe (bleue) :* érythrosine, indigotine, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, gélatine ; *corps (blanc) :* dioxyde de titane, gélatine.

DC **INDICATIONS**

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par diurétique à faible dose.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

La posologie est d'une gélule par jour le matin.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Insuffisance rénale (créatininémie > 150 µmol/l ou clairance de la créatinine < 60 ml/min). La clairance de la créatinine sera estimée selon la formule de Cockcroft : Clcr = (140 – âge) x poids/0,814 x créatininémie (avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l). Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité aux sulfamides, au triamtérène, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Associations aux sels de potassium ou à d'autres diurétiques hyperkaliémiants (sauf en cas d'hypokaliémie) (cf Interactions).
- Allaitement.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- chez le cirrhotique quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l. Chez le cirrhotique, il existe un risque d'acidose hyperkaliémique. Quelques cas d'anémie macrocytaire ou de pancytopénie aiguë ont été observés chez ces malades ;
- chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

L'association d'un diurétique épargneur de potassium et d'un natriurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une hypokaliémie.

Hypokaliémie :

Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque comme les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdème et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ces cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier des torsades de pointes potentiellement létales).

Hyperkaliémie :

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf également Interactions).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :

- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans).
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même, avant et après chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.

Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques.

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Équilibre hydroélectrolytique :

- Natrémie : elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, plus particulièrement chez les sujets âgés et les cirrhotiques chez lesquels l'administration est déconseillée lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Calcémie : les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue (interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne).
- Acide urique : chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crise de goutte, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.
- Fonction rénale :
  Le triamtérène et l'hydrochlorothiazide ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale, mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

- Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans cette rubrique.

Liées au triamtérène :

Contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, triamtérène) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Déconseillées :

- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie), sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hypokaliémiant à faibles doses), avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, avec des doses d'IEC < à 75 mg en équivalent captopril ou < à 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril, dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Déconseillées :

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide...) et de classe III (amiodarone, ibutilide, dofétilide, sotalol...), certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol, pimozide...), certains anti-infectieux (halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine...), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le traitement et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B par voie IV, gluco et minéralocorticoïdes par voie générale, tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, éventuellement, ECG.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion sodée préexistante.

  Dans l'hypertension artérielle : lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut, soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement, soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC ou de l'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive : commencer par une dose très faible d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II.

A prendre en compte :

- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations plasmatiques de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Sels de calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Liées à l'association :

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.

  Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique si nécessaire.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

A prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'administration de ce produit est déconseillée pendant la grossesse.

Les diurétiques peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Ils ne doivent jamais être prescrits au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse.

Par ailleurs, dans de rares cas, des thrombocytopénies néonatales sévères ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Ils demeurent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Chacun des composants de Prestole est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, cette association ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :

- d'une diminution, voire d'une suppression, de la sécrétion lactée ;
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie) ;
- de l'appartenance de l'hydrochlorothiazide aux sulfamides avec risques d'hémolyse en cas de déficit en G6PD.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :

Au plan biologique :

- Déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Possibilité plus rare d'hyperkaliémie, en particulier en cas d'insuffisance rénale ou de diabète.
- Élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques.
- Possibilité d'élévation modérée de la créatininémie, de l'urée sanguine.
- Troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique.
- Hypercalcémie exceptionnelle.

Au plan clinique :

- En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Possibilité de déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie et hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie.
- Réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques : rash, urticaire ; peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), purpura.
- Possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, vascularite nécrosante, syndrome de Lyell exceptionnel.
- Nausées, vomissements, constipation, diarrhée ont été observés chez les patients traités au long cours.
- Crampes musculaires, céphalées, asthénie, vertige, bouche sèche, paresthésie.
- De rares cas de néphrites interstitielles d'origine immuno-allergique, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés.
- De rares cas de lithiases rénales chez des patients ayant des antécédents de calculs néphrétiques, ont également été rapportés.
- Exceptionnellement, lithiases urinaires contenant du triamtérène.
- Très rares cas de néphrites interstitielles aiguës.
- Possibilité d'une coloration bleuâtre des urines par un métabolite du triamtérène.
- Exceptionnellement : pancréatite.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Tableau clinique associant : polyurie, nausées, vomissements, asthénie, fièvre, congestion de la face et hyperréflexie tendineuse.

Traitement :

- correction du déséquilibre hydroélectrolytique,
- lavage gastrique en cas d'ingestion massive,
- vasopresseurs en cas de collapsus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique épargneur potassique en association (code ATC : C03EA01).

- L'hydrochlorothiazide, salidiurétique, agit principalement au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'élimination du sodium, du chlore et de l'eau. L'accroissement de la concentration du sodium dans le tube contourné distal entraîne par effet de l'aldostérone une réabsorption partielle du sodium échangé avec du potassium qui est éliminé. L'usage prolongé de l'hydrochlorothiazide peut entraîner ainsi une perte excessive de potassium.

  L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dès la première heure, atteint son maximum en 2 à 3 heures et se maintient jusqu'à environ la 9e heure après administration.
- Le triamtérène, diurétique modérément natriurétique, épargneur potassique, agit en inhibant le mécanisme d'échange ionique tubulaire distal ; il réduit la perte de potassium induite par l'hydrochlorothiazide tout en augmentant l'excrétion du sodium.

  L'effet du triamtérène se manifeste le plus souvent dès la première heure, atteint son maximum en 2 à 3 heures, et se maintient jusqu'à environ la 9e heure après administration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liée au triamtérène :

- Après administration orale, le taux sérique maximal est atteint le plus souvent entre 45 et 60 minutes ; la concentration du triamtérène reste ensuite sensiblement en plateau jusqu'à la 2e heure puis s'abaisse peu à peu jusqu'à devenir très faible à partir de la 8e heure ; de petites quantités peuvent cependant être retrouvées jusqu'à la 24e et même la 36e heure.
- Le triamtérène est métabolisé, au moins en partie, sous forme de parahydroxytriamtérène puis de l'ester sulfurique acide de ce dernier.
- L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

  Le triamtérène et ses métabolites sont retrouvés dans les urines dès la 1re heure. Le maximum d'élimination se situe entre la 2e et la 4e heure. En 24 heures, le pourcentage d'élimination est le plus souvent de 20 à 40 % de la dose absorbée, cette élimination se faisant pour 60 % dans les 6 premières heures.

  A l'arrêt d'une administration continue, l'élimination urinaire se poursuit de manière dégressive pendant 5 à 7 jours.
- Le triamtérène passe faiblement la barrière placentaire (3 % après 1 heure chez la brebis) et passe dans le lait maternel chez l'animal.

Liée à l'hydrochlorothiazide :

- Après prise orale d'hydrochlorothiazide, l'absorption est rapide et porte sur 60 - 80 %. 1 à 2,5 heures après administration de 1 gélule de Prestole à 25 mg, la valeur moyenne de la concentration plasmatique maximale de l'hydrochlorothiazide mesurée chez le bien-portant était de 514 mmol/l (153 ng/ml).
- La demi-vie d'élimination est d'environ 1,7 heure au cours des 10 premières heures, ensuite de 5,6 à 14,8 heures. Environ 70 % de la dose administrée sont éliminés dans l'urine en 48 heures, et plus de 95 % sous forme inchangée.
- L'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire, est retrouvé dans le sang du cordon ombilical et passe également dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931851356 (1975/86, RCP rév 20.06.17).

Prix : 5,00 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

PRETERAX ®

périndopril arginine, indapamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg/0,625 mg (en forme de bâtonnet, avec une barre centrale* sur chaque face ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90 (3 piluliers de 30).

* La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

COMPOSITION

	p cp
Périndopril arginine	2,5 mg
(soit en périndopril : 1,6975 mg/cp)	
Indapamide	0,625 mg

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470B), maltodextrine, silice colloïdale anhydre (E551), glycolate d'amidon sodique (type A). *Pelliculage :* glycérol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E470B), dioxyde de titane (E171). *Excipient à effet notoire :* lactose monohydraté (74,455 mg/cp).

DC INDICATIONS

Preterax 2,5 mg/0,625 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle est d'un comprimé pelliculé de Preterax 2,5 mg/0,625 mg par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas. En cas de non-contrôle de la pression artérielle après un mois de traitement, la posologie peut être doublée.

Populations particulières :

Sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Le traitement est débuté à la posologie usuelle d'un comprimé pelliculé de Preterax 2,5 mg/0,625 mg par jour.

Insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min), la posologie maximale doit être d'un comprimé de Preterax 2,5 mg/0,625 mg par jour. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La pratique médicale courante comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de périndopril arginine/indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Preterax 2,5 mg/0,625 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Liées au périndopril :

- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Preterax 2,5 mg/0,625 mg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Liées à l'indapamide :

- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.
- En règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointe (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à Preterax 2,5 mg/0,625 mg :

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En raison du manque de données, Preterax 2,5 mg/0,625 mg ne doit pas être utilisé chez :
  - les patients dialysés,
  - les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Avec l'association fixe faiblement dosée Preterax 2,5 mg/0,625 mg, il n'a pas été observé de réduction significative des effets indésirables en comparaison avec les doses les plus faibles recommandées pour chacun des composants, à l'exception des hypokaliémies (cf Effets indésirables). Une augmentation de la fréquence des réactions idiosyncrasiques chez le patient exposé simultanément à deux nouveaux agents antihypertenseurs ne peut être exclue. Pour minimiser ce risque, le patient doit être surveillé avec attention.

Lithium :

L'utilisation de lithium avec l'association de périndopril et d'indapamide n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Liées au périndopril :

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium :

L'association de périndopril avec un épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie :

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est rare qu'une neutropénie survienne chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de risque. Le périndopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est utilisé chez de tels patients, une surveillance régulière de la formule sanguine (comptage des globules blancs) est conseillée et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple : mal de gorge, fièvre) (cf Interactions, Effets indésirables).

Hypersensibilité/angio-œdème :

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le périndopril (cf Effets indésirables). Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes. La fréquence d'angio-œdèmes rapportés est plus élevée chez les patients noirs que chez les patients non noirs.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (cf Contre-indications).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple : sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (cf Interactions).

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation :

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées, menaçant la vie du patient, lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes) ont été signalés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin).

Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) :

Rarement, des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en suspendant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple : AN 69 ®) et traités avec un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à l'indapamide :

Encéphalopathie hépatique :

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité :

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques ou apparentés (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si l'administration d'un diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil et des UVA artificiels.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Chez ces patients, la pratique médicale courante comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, après 15 jours de traitement puis tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique.

L'insuffisance rénale a été principalement rapportée chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance rénale sous-jacente avec sténose de l'artère rénale.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de rein fonctionnel unique.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique :

Il existe un risque de brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale).

Ainsi, les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhées ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite, soit avec un seul des constituants.

Kaliémie :

L'association de périndopril et d'indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier du potassium plasmatique doit être effectué.

Excipients ayant un effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Liées au périndopril :

Toux :

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avérerait indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance du périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou associé, n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute de la pression artérielle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Parfois elle peut être aiguë lors de sa survenue et, bien que rarement, elle peut apparaître dans un délai variable.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être à posologie plus faible et l'augmentation progressive.

Sujet âgé :

La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement. La posologie initiale sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Athérosclérose :

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients mais une attention particulière doit être portée chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à une faible posologie.

Hypertension rénovasculaire :

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente d'une intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.

Si Preterax 2,5 mg/0,625 mg est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque sévère :

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. Il ne faut pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite. Chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement avec un IEC (cf Interactions).

Particularités ethniques :

Comme pour les autres IEC, le périndopril est apparemment moins efficace sur la baisse de la pression artérielle chez les patients noirs que chez les non noirs, probablement en raison de la fréquence plus élevée des états de rénine basse dans la population noire.

Intervention chirurgicale/anesthésie :

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent entraîner une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme le périndopril.

Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique :

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (cf Effets indésirables).

Hyperkaliémie :

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride...), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparines, autres IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, acide acétylsalicylique ⩾ 3 g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (cf Interactions).

Liées à l'indapamide :

Équilibre hydro-électrolytique :

Natrémie :

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage). Tout traitement diurétique peut provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie associée à une hypovolémie peut entraîner une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions Chlore peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

Kaliémie :

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques.

Dans ces cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointe, potentiellement fatales.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1re semaine qui suit la mise en route du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

Calcémie :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :

Il importe chez les diabétiques de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

Acide urique :

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

avec : l'âge exprimé en années, le poids en Kg et la créatininémie en µmol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut cependant aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.

DC INTERACTIONS

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Association déconseillée :

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif des taux de lithémie devra être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris aspirine ⩾ 3 g/jour) : quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations à prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

Liées au périndopril :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments entraînant une hyperkaliémie :

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Associations déconseillées :

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement associant un IEC avec un ARA II : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Estramustine : risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).
- Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : triamtérène, amiloride...), potassium (sels de) : hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du périndopril et de ces médicaments n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous « Associations nécessitant des précautions d'emploi ».

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Diurétiques non épargneurs de potassium : les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.
  Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.
  Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.
- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) : avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :
  Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection, < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.
  Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.
- Racécadotril : les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguë).
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Associations à prendre en compte :

- Antihypertenseurs et vasodilatateurs : la prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.
- Allopurinol, agents cytostatiques ou immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procaïnamide : une administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anesthésiques : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) : augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont le périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'indapamide :

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Médicaments induisant des torsades de pointe : en raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointe comme les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol) ; certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres substances telles que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine. Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT.
- Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et de l'ECG et, si nécessaire, reconsidérer le traitement.

Association à prendre en compte :

- Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène) : dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse.
  Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Preterax 2,5 mg/0,625 mg n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. Preterax 2,5 mg/0,625 mg est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse.

Preterax 2,5 mg/0,625 mg est contre-indiqué pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

GROSSESSE :

Liés au périndopril :

> L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique).

En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'indapamide :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte.

Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire pouvant entraîner une ischémie fœto-placentaire et un retard de croissance.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Preterax 2,5 mg/0,625 mg est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

Liés au périndopril :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, Preterax 2,5 mg/0,625 mg est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Liés à l'indapamide :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques auxquels ont été associés une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d'allaitement.
L'indapamide est contre-indiqué pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Liés au périndopril et à l'indapamide :
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez les rats femelles et mâles (cf Sécurité préclinique). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Liés au périndopril, à l'indapamide et à Preterax 2,5 mg/0,625 mg :
Les deux principes actifs, pris séparément ou associés dans Preterax 2,5 mg/0,625 mg ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.
Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide. Deux pour cent des patients traités par Preterax 2,5 mg/0,625 mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :
- avec le périndopril : étourdissement, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie,
- avec l'indapamide : réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM et classés selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

MedDRA Système organe		
Effets indésirables	Fréquence	
	Périndopril	Indapamide
Infections et infestations		
Rhinite	Très rare	–
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Éosinophilie	Peu fréquent*	–
Agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Anémie aplasique	–	Très rare
Pancytopénie	Très rare	–
Leucopénie	Très rare	Très rare
Neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
Thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques)	–	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	Peu fréquent*	–
Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent*	–
Hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent*	Inconnu
Hypercalcémie	–	Très rare
Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Affections psychiatriques		
Changement d'humeur	Peu fréquent	–
Troubles du sommeil	Peu fréquent	–
Confusion	Très rare	–
Affections du système nerveux		
Étourdissements	Fréquent	–
Céphalées	Fréquent	Rare
Paresthésie	Fréquent	Rare
Dysgueusie	Fréquent	–
Somnolence	Peu fréquent*	–
Syncope	Peu fréquent*	Inconnu
Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Affections oculaires		
Troubles visuels	Fréquent	Inconnu
Myopie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	–	Inconnu
Vision trouble	–	Inconnu
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	Fréquent	Rare
Acouphènes	Fréquent	–
Affections cardiaques		
Palpitations	Peu fréquent*	–
Tachycardie	Peu fréquent*	–
Angor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Torsades de pointes (potentiellement fatales) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	–	Inconnu
Affections vasculaires		
Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquent	Très rare
Vascularite	Peu fréquent*	–
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquent	–
Dyspnée	Fréquent	–
Bronchospasme	Peu fréquent	–
Pneumonie à éosinophiles	Très rare	–
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales	Fréquent	–
Constipation	Fréquent	Rare
Diarrhée	Fréquent	–
Dyspepsie	Fréquent	–
Nausées	Fréquent	Rare
Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
Pancréatite	Très rare	Très rare
Affections hépato-biliaires		
Hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	Inconnu
Anomalies de la fonction hépatique	–	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	Fréquent	–
Rash	Fréquent	–
Rash maculo-papuleux	–	Fréquent
Urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Très rare
Angio-œdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Peu fréquent	Très rare
Purpura	–	Peu fréquent
Hyperhidrose	Peu fréquent	–
Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Inconnu
Pemphigoïde	Peu fréquent*	–
Aggravation du psoriasis	Rare*	–
Érythème multiforme	Très rare	–
Nécrolyse épidermique toxique	–	Très rare
Syndrome de Stevens-Johnson	–	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Crampes musculaires	Fréquent	–
Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	–	Inconnu
Arthralgie	Peu fréquent*	–
Myalgie	Peu fréquent*	–
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	Peu fréquent	–
Insuffisance rénale aiguë	Très rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysérection	Peu fréquent	–
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Fréquent	–
Douleur thoracique	Peu fréquent*	–
Malaise	Peu fréquent*	–
Œdème périphérique	Peu fréquent*	–
Fièvre	Peu fréquent*	–
Fatigue	–	Rare
Investigations		
Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	–
Augmentation de la créatinémie	Peu fréquent*	–
Élévation de la bilirubine sérique	Rare	–
Élévation des enzymes hépatiques	Rare	Inconnu
Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Très rare	–
Élévation de la glycémie	–	Inconnu
Élévation de l'uricémie	–	Inconnu
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	–	Inconnu
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Chutes	Peu fréquent*	–

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
L'événement le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.
Conduite à tenir :
Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé, puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.
Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.
Le périndoprilate, forme active du périndopril, est dialysable (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Périndopril et diurétiques (code ATC : C09BA04).
Preterax 2,5 mg/0,625 mg est l'association de périndopril, sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé.
Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément, auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive des deux produits associés.
Mécanisme d'action :
Lié à Preterax 2,5 mg/0,625 mg :
Preterax 2,5 mg/0,625 mg entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.
Lié au périndopril :
Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, et d'autre part la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.
Il en résulte :
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ou de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du périndopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.
Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate, les autres métabolites étant inactifs.
Le périndopril réduit le travail du cœur :
- par effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la précharge,
- par une diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :
- une baisse des pressions de remplissage ventriculaires gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.
Lié à l'indapamide :
L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.
Effets pharmacodynamiques :
Liés à Preterax 2,5 mg/0,625 mg :
Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, Preterax 2,5 mg/0,625 mg exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, en position couchée et debout. Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans échappement ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administré seul.
L'effet de l'association faiblement dosée de Preterax 2,5 mg/0,625 mg sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été étudié.
PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).
Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche [IMVG] > 120 g/m^2 chez l'homme et > 100 g/m^2 chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg, en une prise par jour.
La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34 % des sujets sont restés traités avec périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20 % avec énalapril 10 mg).
A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (– 10,1 g/m^2) que dans le groupe énalapril (– 1,1 g/m^2) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de – 8,3 g/m^2 (IC 95 % [– 11,5, – 5,0], p < 0,0001).
Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint avec des doses de périndopril/indapamide plus élevées que celles de Preterax 2,5 mg/0,625 mg et de Bipreterax 5 mg/1,25 mg.
Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de – 5,8 mmHg (IC 95 % [– 7,9, – 3,7], p < 0,0001) pour la pression artérielle systolique et de – 2,3 mmHg (IC 95 % [– 3,6, – 0,9], p = 0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.
Liés au périndopril :
Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère à modérée ou sévère ; on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.
L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient au moins pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.
Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.
L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.
Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques du système artériel et entraîne une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.
En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie de type additif.
L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.
Liés à l'indapamide :
L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet survient à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques.
Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et avec une diminution des résistances vasculaires périphériques totales et artériolaires.
Il réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.
Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.
En outre, il a été démontré, à court, moyen et long termes chez l'hypertendu, que l'indapamide :
- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Population pédiatrique :
Aucune donnée d'utilisation de Preterax chez les enfants n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées à Preterax 2,5 mg/0,625 mg :
L'administration de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur prise séparée.
Liées au périndopril :
Absorption et biodisponibilité :
Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.
La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.
Distribution :
Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.
Biotransformation :
Le périndopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.
Élimination :
Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.
Linéarité/non-linéarité :
Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.
Populations particulières :
Sujets âgés :
L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux.
Insuffisants rénaux :
Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).
En cas de dialyse :
La clairance de la dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.
Pour les patients atteints de cirrhose :
Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liées à l'indapamide :
Absorption :
L'indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.
Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'homme environ une heure après la prise orale du produit.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.
Biotransformation et élimination :
La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.
Populations particulières :
Insuffisants rénaux :
Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Preterax 2,5 mg/0,625 mg a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et des effets maternotoxiques majorés chez le rat (par rapport au périndopril).
Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses largement supérieurs à ceux utilisés en thérapeutique.
Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique ou cancérogène. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité et la fécondité n'a pas été pas altérée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937823227 (2007, RCP rév 18.05.17) 30 cp.
3400937823456 (2007, RCP rév 18.05.17) 90 cp.
Prix : 4,04 € (30 comprimés).
11,76 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,04 € (30 comprimés) et 11,76 € (90 comprimés). Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

PRETERIAN voie orale

indapamide, périndopril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

PREVENAR 13®

vaccin pneumococcique polyosidique conjugué, 13-valent, adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension (homogène blanche) *injectable (IM) :* Seringue préremplie de 0,5 ml avec aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 0,5 ml*
Polyosides pneumococciques :	
- sérotype 1*	2,2 µg
- sérotype 3*	2,2 µg
- sérotype 4*	2,2 µg
- sérotype 5*	2,2 µg
- sérotype 6A*	2,2 µg
- sérotype 6B*	4,4 µg
- sérotype 7F*	2,2 µg
- sérotype 9V*	2,2 µg
- sérotype 14*	2,2 µg
- sérotype 18C*	2,2 µg
- sérotype 19A*	2,2 µg
- sérotype 19F*	2,2 µg
- sérotype 23F*	2,2 µg

Excipients : chlorure de sodium, acide succinique, polysorbate 80, eau ppi.
* Conjugué à la protéine vectrice CRM_{197} et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium).

DC INDICATIONS

- Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans.
- Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées.

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.
Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles* qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques.
* A la date du 26 mai 2016, les recommandations officielles sont le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles*.
* A la date du 26 mai 2016, les recommandations officielles sont le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016.
Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :
Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13.
Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois :
- Primovaccination en trois doses : le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.
- Primovaccination en deux doses : comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (cf Pharmacodynamie).

Prématurés (< 37 semaines de gestation) :
Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ⩾ 7 mois :
- Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la 2e année de vie.
- Enfants âgés de 12 à 23 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (cf Pharmacodynamie).
- Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans : une seule dose de 0,5 ml.

Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) [sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae] :
Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM_{197}.
Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma.
- Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) : Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) : cf Pharmacodynamie.
- Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans : Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) : cf Pharmacodynamie.

Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :
Une seule dose.
La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie.
Indépendamment du statut de primovaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Populations particulières :
- Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (cf Pharmacodynamie).
- Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :
Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à l'anatoxine diphtérique.
- Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prevenar 13 ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance dans les rares cas de survenue d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Ce vaccin ne doit pas être administré par injection intramusculaire à des personnes ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection intramusculaire, mais peut être administré par voie sous-cutanée si le bénéfice potentiel est clairement supérieur aux risques (cf Pharmacodynamie).
Prevenar 13 protège uniquement contre les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* inclus dans le vaccin et ne protège pas contre d'autres micro-organismes causant une infection invasive, une pneumonie, ou une otite moyenne. Comme tout autre vaccin, Prevenar 13 peut ne pas protéger contre les infections pneumococciques tous les sujets vaccinés. Pour connaître les informations épidémiologiques les plus récentes concernant votre pays, consulter l'institution nationale compétente.
Les personnes ayant une réponse immunitaire diminuée due soit à l'utilisation d'un médicament immunosupresseur, ou à une anomalie génétique, ou à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou d'une autre origine, peuvent avoir une réponse vaccinale en anticorps réduite.
Des données de sécurité et d'immunogénicité sont disponibles pour un nombre limité de personnes ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (cf Pharmacodynamie). Les données de sécurité et d'immunogénicité de Prevenar 13 ne sont pas disponibles pour les sujets d'autres groupes immunodéprimés spécifiques (tels qu'une maladie maligne ou un syndrome néphrotique) et la vaccination doit être envisagée au cas par cas.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :
Au cours des études cliniques, Prevenar 13 a induit une

réponse immunitaire vis-à-vis de la totalité des treize sérotypes inclus dans le vaccin. La réponse immunitaire pour le sérotype 3, après la dose de rappel, n'était pas plus élevée que les niveaux observés après la primovaccination chez le nourrisson ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'induction de la mémoire immunitaire pour le sérotype 3 n'est pas connue (cf Pharmacodynamie).

Les proportions de répondeurs avec des anticorps fonctionnels (titres OPA ⩾ 1:8) aux sérotypes 1, 3 et 5 étaient élevées. Cependant, les titres des moyennes géométriques en OPA étaient plus bas que ceux contre chacun des autres sérotypes vaccinaux additionnels ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'efficacité protectrice n'est pas connue (cf Pharmacodynamie).

Des données limitées ont démontré que Prevenar 7-valent (avec une primovaccination de trois doses) induit une réponse immune convenable chez les nourrissons drépanocytaires, avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez les groupes qui ne sont pas à haut risque (cf Pharmacodynamie).

Les enfants de moins de 2 ans doivent recevoir le nombre de doses de Prevenar 13 approprié à leur âge (cf Posologie/Mode d'administration). L'utilisation d'un vaccin pneumococcique conjugué ne se substitue pas à celle de vaccins pneumococciques polyosidiques 23-valents chez les enfants d'au moins 2 ans présentant un risque accru d'infections invasives due à *Streptococcus pneumoniae* (par exemple drépanocytose, asplénie, infection par le VIH, maladie chronique ou immunosuppression). Les enfants à risque âgés de 24 mois et plus et ayant déjà reçu une primovaccination avec Prevenar 13 doivent recevoir le vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent lorsque celui-ci est recommandé. L'intervalle entre le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar 13) et le vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent ne doit pas être inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de données disponibles indiquant si l'administration du vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent à des enfants ayant ou non reçu une primovaccination par Prevenar 13 pourrait entraîner une diminution de la réponse immunitaire lors de l'administration ultérieure de doses de Prevenar 13.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Pour les sérotypes vaccinaux, la protection attendue contre les otites moyennes est plus faible que la protection contre les infections invasives. La protection attendue contre toutes les otites moyennes est faible car les otites moyennes sont dues à de nombreux organismes autres que les sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin (cf Pharmacodynamie).

Lorsque Prevenar 13 est administré de manière concomitante avec Infanrix hexa (DTCa-HBVIPV/Hib), le taux de réactions fébriles est similaire à celui constaté lors de l'administration concomitante de Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa (cf Effets indésirables). Une augmentation des taux de déclarations de convulsions (accompagnées ou non de fièvre) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) a été observée lors de l'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa (cf Effets indésirables).

Un traitement antipyrétique doit être instauré conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre et les enfants recevant Prevenar 13 simultanément à un vaccin coquelucheux à germes entiers.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans : Prevenar 13 peut être administré de manière concomitante avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire ou à germes entiers, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique inactivé, hépatite B (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour obtenir des informations sur Infanrix hexa), méningococcique de sérogroupe C, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et rotavirus.

  Prevenar 13 peut également être administré de manière concomitante, entre 12 et 23 mois, avec le vaccin méningococcique polyosidique des groupes A, C, W et Y conjugué à l'anatoxine tétanique, aux enfants ayant reçu une primovaccination adéquate par Prevenar 13 (conformément aux recommandations locales).

  Les données d'une étude clinique après commercialisation évaluant l'impact de l'utilisation prophylactique des antipyrétiques (ibuprofène et paracétamol) sur la réponse immunitaire de Prevenar 13 suggèrent que l'administration de paracétamol concomitamment ou le même jour que la vaccination pourrait réduire la réponse immunitaire de Prevenar 13 après la primovaccination. Les réponses à la dose de rappel administrée à 12 mois n'étaient pas modifiées. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.
- Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans : Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation concomitante avec d'autres vaccins.
- Adultes âgés de 18 à 49 ans : Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante avec d'autres vaccins.
- Adultes âgés de 50 ans et plus : Prevenar 13 peut être coadministré avec le vaccin inactivé trivalent contre la grippe saisonnière. Dans deux études conduites chez l'adulte âgé de 50-59 ans et 65 ans et plus, il a été démontré que Prevenar 13 peut être coadministré avec le vaccin grippal inactivé trivalent. La réponse aux trois antigènes du vaccin grippal inactivé trivalent était comparable quand le vaccin grippal a été administré seul ou coadministré avec Prevenar 13.

  Quand Prevenar 13 a été coadministré avec le vaccin grippal inactivé trivalent, la réponse immunitaire à Prevenar 13 était moindre comparée à celle obtenue lors de l'administration de Prevenar 13 seul ; toutefois, aucun impact à long terme sur les taux d'anticorps circulants n'a été observé.

  Au cours d'une troisième étude menée chez des adultes âgés de 50 à 93 ans, il a été démontré que Prevenar 13 peut être coadministré avec le vaccin inactivé quadrivalent contre la grippe saisonnière (QIV). La réponse immunitaire aux quatre souches du QIV était non inférieure quand Prevenar 13 a été coadministré avec le QIV par rapport au QIV administré seul.

  La réponse immunitaire au Prevenar 13 a été non inférieure quand Prevenar 13 a été coadministré avec le QIV par rapport au Prevenar 13 administré seul. Comme en cas de coadministration de vaccins trivalents, la réponse immunitaire à certains sérotypes pneumococciques était inférieure lors de la coadministration des deux vaccins.

  La coadministration avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points de vaccination.

La coadministration de Prevenar 13 et du vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique n'a pas été étudiée. Lors des études cliniques, les réponses immunitaires étaient inférieures pour tous les sérotypes lorsque Prevenar 13 a été administré 1 an après le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, comparées à l'administration de Prevenar 13 à des sujets non immunisés préalablement par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent chez la femme enceinte. De ce fait, l'utilisation de Prevenar 13 doit être évitée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion dans le lait humain du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent n'est pas connue.

FERTILITÉ :

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prevenar 13 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains effets, mentionnés à la rubrique Effets indésirables, peuvent nuire temporairement à l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'analyse des taux de déclaration depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :

La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et de 11 à 16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été coadministré avec les vaccins pédiatriques habituels (cf Interactions).

La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué.

Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre ⩾ 38 °C a été signalée chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre ⩾ 38 °C a été signalée chez 50 % des nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires.

Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13.

Effets indésirables au cours des études cliniques :

Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles).
- Rare : épisode d'hypotonie-hyporéactivité.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : perte d'appétit.
- Fréquent : vomissement, diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption.
- Peu fréquent : urticaire ou éruption de type urticarienne.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fièvre, irritabilité, érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination, somnolence, sommeil de mauvaise qualité ; érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5-7 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés [âgés de 2 à 5 ans]).
- Fréquent : fièvre > 39 °C, altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur), érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5-7 cm (après vaccination chez le nourrisson).
- Peu fréquent : érythème, induration/tuméfaction > 7 cm au site de vaccination, pleurs.

Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation :

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination).

Affections du système immunitaire :
- Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc, angiœdème.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Urticaire au site de vaccination, dermite au site de vaccination, prurit au site de vaccination, bouffée vasomotrice.

Information supplémentaire chez les populations particulières :

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans :

La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants (294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar, et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique).

Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans , les effets indésirables les plus fréquents étaient :
- Affections du système nerveux :
  Fréquent : céphalées.
- Affections gastro-intestinales :
  Très fréquent : diminution de l'appétit.
  Fréquent : vomissement, diarrhée.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Fréquent : éruption cutanée, urticaire ou éruption à type d'urticaire
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  Très fréquent : irritabilité, érythème au site de vaccination, induration/gonflement ou douleur/sensibilité au site de vaccination, somnolence, sommeil de mauvaise qualité, sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements).
  Fréquent : fièvre.

Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon.

Informations supplémentaires dans les populations particulières :

Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, excepté pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents.

Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :

La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études incluait un groupe d'adultes (n = 899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans.

Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (⩾ 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges.

Effets indésirables au cours des études cliniques :

Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante.

Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : diminution de l'appétit.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans).
- Fréquent : vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus).
- Peu fréquent : nausée.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : éruption.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : frissons, fatigue, érythème au site de vaccination, induration/gonflement au site de vaccination, douleur/sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans), limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans).
- Fréquent : fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans).
- Peu fréquent : lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination.

Troubles musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : arthralgies, myalgies.

Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique.

Informations supplémentaires dans les populations particulières :

Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes.

Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents.

Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été coadministré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec Prevenar 13 est peu probable compte tenu de sa présentation en seringue préremplie. Des cas de surdosage avec Prevenar 13 chez le nourrisson et l'enfant ont toutefois été rapportés, définis comme des situations où l'intervalle entre l'administration de doses consécutives était inférieur au délai minimal recommandé. En général, les événements indésirables rapportés suite à un surdosage étaient cohérents avec ceux rapportés avec les doses administrées conformément aux schémas pédiatriques vaccinaux recommandés de Prevenar 13.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins pneumococciques (code ATC : J07AL02).

Prevenar 13 contient les sept polyosides capsulaires pneumococciques contenus dans Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus six polyosides supplémentaires (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tous conjugués à la protéine vectrice CRM_{197}.

Fardeau de la maladie :

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :

Sur la base de la surveillance des sérotypes effectuée en Europe avant la commercialisation de Prevenar, il est estimé que Prevenar 13 devrait couvrir entre 73 % et 100 % (selon le pays) des sérotypes à l'origine des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans cette classe d'âge, les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A sont à l'origine de 15,6 % à 59,7 % des infections invasives, selon le pays, la période étudiée et l'utilisation de Prevenar.

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une maladie infantile fréquente d'étiologies variées. Les bactéries peuvent être responsables de 60-70 % des épisodes cliniques d'OMA. *Streptococcus pneumoniae* est l'une des causes les plus fréquentes d'OMA bactérienne dans le monde.

Il est estimé que Prevenar 13 devrait couvrir plus de 90 % des sérotypes à l'origine des IIP résistantes aux antimicrobiens.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans :

Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, l'incidence des maladies pneumococciques est basse, mais il existe cependant un risque plus élevé de morbidité et de mortalité chez les personnes présentant des comorbidités sous-jacentes.

Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :

La pneumonie représente le tableau clinique le plus fréquent de l'infection pneumococcique chez l'adulte.

L'incidence rapportée de la pneumonie communautaire (PC) et des IIP en Europe varie selon le pays, augmente à partir de 50 ans et est la plus élevée chez les personnes de 65 ans et plus. *S. pneumoniae* représente la cause la plus fréquente des PC et on l'estime responsable d'environ 30 % de l'ensemble des cas de PC qui nécessitent une hospitalisation chez l'adulte dans les pays développés.

La pneumonie bactériémique (environ 80 % des IIP chez l'adulte), la bactériémie sans foyer et la méningite sont les manifestations les plus communes d'IIP chez l'adulte. D'après des données de surveillance après l'introduction de Prevenar et avant l'introduction de Prevenar 13 dans le calendrier vaccinal de l'enfant, les sérotypes pneumococciques de Prevenar 13 peuvent être responsables d'au moins 50 à 76 % (selon le pays) des IIP chez l'adulte.

Le risque de PC et d'IIP chez l'adulte augmente également avec les maladies chroniques sous-jacentes, surtout en cas d'asplénie anatomique ou fonctionnelle, de diabète, d'asthme, de maladie chronique cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique, et il est le plus élevé chez les personnes immunodéprimées, comme celles qui ont une maladie hématologique maligne ou une infection à VIH.

Immunogénicité de Prevenar 13 au cours des études cliniques chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent :

L'efficacité protectrice de Prevenar 13 contre les IIP n'a pas été étudiée. Comme recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'évaluation de l'efficacité potentielle contre les IIP du nourrisson et du jeune enfant est basée sur une comparaison des réponses immunitaires aux 7 sérotypes communs à Prevenar 13 et à Prevenar, contre lesquels l'efficacité protectrice a été prouvée (voir ci-dessous pour l'efficacité de Prevenar (7-valent) chez les nourrissons et les enfants). Les réponses immunitaires aux six sérotypes supplémentaires ont également été mesurées.

Réponses immunitaires après une primovaccination en trois doses chez le nourrisson :

Des études cliniques ont été conduites dans un certain nombre de pays européens et aux États-Unis avec différents schémas vaccinaux, dont deux études randomisées de non-infériorité (Allemagne utilisant un schéma de primovaccination à 2, 3, 4 mois [006] et États-Unis utilisant un schéma de primovaccination à 2, 4, 6 mois [004]). Dans ces deux études, les réponses immunitaires pneumococciques ont été comparées en utilisant un ensemble de critères de non-infériorité, dont le pourcentage de sujets avec un taux sérique d'IgG antipolyosidiques spécifiques du sérotype ⩾ 0,35 µg/ml un mois après la primovaccination et la comparaison des moyennes géométriques des concentrations d'IgG (MGCs mesurées par Elisa) ; en outre, les titres d'anticorps fonctionnels (OPA) entre les sujets recevant Prevenar 13 et ceux recevant Prevenar étaient comparés. Pour les six sérotypes supplémentaires, ces valeurs ont été comparées à la réponse la plus faible observée parmi l'ensemble des sept sérotypes communs chez les sujets recevant Prevenar.

Pour l'étude 006, les comparaisons des réponses immunitaires de non-infériorité, basées sur la proportion de nourrissons atteignant des concentrations d'IgG antipolyosidiques ⩾ 0,35 µg/ml, sont présentées dans le tableau 1. Les résultats pour l'étude 004 étaient similaires. La non-infériorité de Prevenar 13 (la borne inférieure de l'IC 95 % pour la différence de pourcentage de répondeurs à 0,35 µg/ml entre les groupes était > – 10 %) a été démontrée pour l'ensemble des sept sérotypes communs, à l'exception du sérotype 6B dans l'étude 006, et des sérotypes 6B et 9V dans l'étude 004, pour lesquels le critère de non-infériorité n'était pas tout à fait atteint. L'ensemble des sept sérotypes communs a satisfait au critère de non-infériorité prédéfini pour les MGCs en IgG mesurés par Elisa. Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps comparables à ceux de Prevenar pour les sept sérotypes communs, bien que légèrement plus faibles. La pertinence clinique de ces différences n'est pas connue.

Les résultats étaient compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité, basée sur la proportion de nourrissons atteignant des concentrations d'anticorps ⩾ 0,35 µg/ml et la comparaison des MGCs en IgG mesurés par Elisa, pour les six sérotypes additionnels dans l'étude 006 et pour cinq des six sérotypes, à l'exception du sérotype 3, dans l'étude 004. Pour le sérotype 3, les pourcentages de sujets ayant reçu Prevenar 13 présentant des IgG sériques ⩾ 0,35 µg/ml étaient de 98,2 % (étude 006) et de 63,5 % (étude 004).

Tableau 1 : comparaison des proportions de sujets atteignant une concentration en anticorps IgG antipolyosidiques pneumococciques ⩾ 0,35 µg/ml après la dose 3 de la primovaccination chez le nourrisson - étude 006

Sérotypes	Prevenar 13 % (N = 282-285)	Prevenar 7-valent % (N = 277-279)	Différence (IC 95 %)
Sérotypes de Prevenar 7-valent			
4	98,2	98,2	0,0 (– 2,5 ; 2,6)
6B	77,5	87,1	– 9,6 (– 16,0 ; – 3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (– 0,4 ; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (– 0,9 ; 4,1)
18C	97,2	98,6	– 1,4 (– 4,2 ; 1,2)
19F	95,8	96,0	– 0,3 (– 3,8 ; 3,3)
23F	88,7	89,5	– 0,8 (– 6,0 ; 4,5)
Sérotypes additionnels de Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5 ; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0 ; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8 ; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (– 0,3 ; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4 ; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3 ; 16,8)

* Le sérotype de Prevenar présentant le taux de réponse en pourcentage le plus faible était le 6B dans l'étude 006 (87,1 %).

Prevenar 13 a induit des anticorps fonctionnels pour chacun des treize sérotypes vaccinaux dans les études 004 et 006. Pour les sept sérotypes communs, il n'y avait pas de différence entre les groupes quant à la proportion de sujets présentant des titres OPA ⩾ 1:8. Pour chacun des sept sérotypes communs, plus de 96 % et plus de 90 % des sujets ayant reçu Prevenar 13 ont atteint un titre OPA ⩾ 1:8 1 mois après la primovaccination dans les études 006 et 004, respectivement.

Pour chacun des six sérotypes additionnels, Prevenar 13 a induit des titres OPA ⩾ 1:8 1 mois après la primovaccination dans les études 004 et 006 chez 91,4 % à 100 % des enfants vaccinés. Les moyennes géométriques des titres en anticorps fonctionnels (OPA) pour les sérotypes 1, 3 et 5 étaient plus faibles que les moyennes géométriques des titres pour chacun des autres sérotypes additionnels ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'efficacité protectrice n'est pas connue.

Réponses immunitaires après une primovaccination en deux doses chez le nourrisson :

L'immunogénicité après l'administration de deux doses chez le nourrisson a été documentée dans quatre études. La proportion de nourrissons atteignant une concentration d'IgG polyosidiques anticapsulaires pneumococciques ⩾ 0,35 µg/ml 1 mois après la seconde dose a été comprise entre 79,6 % et 98,5 % pour onze des treize sérotypes vaccinaux. Des proportions plus faibles de nourrissons ont atteint ce seuil de concentration en anticorps pour le sérotype 6B (27,9 % à 57,3 %) et le sérotype 23F (55,8 % à 68,1 %) pour toutes les études utilisant un schéma à 2, 4 mois contre 58,4 % pour le sérotype 6B et 68,6 % pour le sérotype 23F dans une étude utilisant un schéma à 3, 5 mois. Après la dose de rappel, tous les sérotypes vaccinaux, y compris le 6B et le 23F, ont présenté des réponses immunitaires témoignant de l'induction d'une mémoire immunitaire (« priming ») satisfaisante avec la primovaccination en deux doses. Dans une étude conduite au Royaume-Uni, les réponses en anticorps fonctionnels (OPA) ont été comparables dans les bras Prevenar et Prevenar 13 pour tous les sérotypes, y compris le 6B et le 23F, après la primovaccination à l'âge de 2 mois et de 4 mois et après la dose de rappel à l'âge de 12 mois. Chez les enfants recevant Prevenar 13, la proportion de répondeurs avec des titres OPA ⩾ 1:8 était d'au moins 87 % après la primovaccination du nourrisson, et d'au moins 93 % après la dose de rappel. Les moyennes géométriques des titres en OPA pour les sérotypes 1, 3 et 5 étaient plus faibles que les moyennes géométriques des titres pour chacun des autres sérotypes additionnels ; la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Réponses à la dose de rappel suite à une primovaccination en deux ou trois doses chez le nourrisson :

Suite à la dose de rappel, les concentrations en anticorps ont augmenté par rapport aux taux observés avant le rappel, pour chacun des treize sérotypes. Les concentrations en anticorps après la dose de rappel ont été plus élevées pour douze sérotypes que celles atteintes après la primovaccination chez le nourrisson. Ces observations sont cohérentes avec une primovaccination adéquate (induction de la mémoire immunitaire). La réponse immune pour le sérotype 3, suivant la dose de rappel, n'était pas augmentée au-delà des niveaux observés après la primovaccination chez le nourrisson ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'induction de la mémoire immunitaire pour le sérotype 3 n'est pas connue.

Les réponses en anticorps après des doses de rappel suivant une primovaccination en deux ou trois doses chez le nourrisson ont été comparables pour les treize sérotypes vaccinaux.

Pour les enfants âgés de 7 mois à 5 ans, des schémas vaccinaux de rattrapage appropriés à l'âge (tels que décrits à la rubrique Posologie/Mode d'administration) se traduisent par des taux d'anticorps IgG polyosidiques anticapsulaires pour chacun des treize sérotypes qui sont au moins comparables à ceux atteints après une primovaccination en trois doses chez le nourrisson.

La persistance d'anticorps et la mémoire immunitaire ont été évaluées dans une étude chez des enfants en bonne santé qui ont reçu une dose unique de Prevenar 13 au moins 2 ans après avoir été immunisés avec soit 4 doses de Prevenar, c'est-à-dire un schéma avec 3 doses de Prevenar chez le nourrisson suivi d'une dose de Prevenar 13 à l'âge de 12 mois, soit 4 doses de Prevenar 13.

Indépendamment du statut de vaccination avec Prevenar ou Prevenar 13, une dose unique de Prevenar 13 chez les enfants âgés d'environ 3,4 ans a induit une réponse anticorps forte pour les 7 sérotypes communs et les 6 sérotypes additionnels de Prevenar 13.

Depuis la commercialisation de Prevenar (7-valent) en 2000, les données de surveillance des infections pneumococciques n'ont pas montré que l'immunité induite par Prevenar chez le nourrisson diminuait avec le temps.

Prématurés :

La sécurité et l'immunogénicité de Prevenar 13 administré à 2, 3, 4 et 12 mois ont été évaluées chez environ 100 enfants nés prématurément (âge gestationnel moyen estimé à 31 semaines ; intervalle : 26 à 36 semaines) et ont été comparées avec environ 100 enfants nés à terme (âge gestationnel moyen estimé à 39 semaines ; intervalle : 37 à 42 semaines).

Les réponses immunitaires chez les enfants prématurés et les enfants nés à terme ont été comparées en calculant la proportion de patients atteignant un mois après la primovaccination des nourrissons, des concentrations en anticorps IgG dirigés contre les polyosides pneumococciques ⩾ 0,35 µg/ml, qui était la démarche utilisée pour comparer l'immunogénicité entre Prevenar 13 et Prevenar, sur la base des recommandations de l'OMS.

Un mois après la primovaccination chez le nourrisson, la concentration en anticorps IgG dirigés contre les polyosides pneumococciques était ⩾ 0,35 µg/ml chez plus de 85 %, excepté pour les sérotypes 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) et 6B (72,7 %) dans le groupe des prématurés. Pour ces 3 sérotypes, la proportion de répondeurs parmi les prématurés était significativement plus faible comparé aux enfants nés à terme.

Environ un mois après administration de la dose de rappel, la proportion de sujets atteignant ce seuil de concentration en anticorps était > 97 % dans chaque groupe, excepté pour le sérotype 3 (71 % chez les prématurés et 79 % chez les enfants nés à terme).

L'induction d'une mémoire immunologique pour tous les sérotypes chez les nourrissons prématurés n'est pas connue. En général, les MGC des IgG spécifiques des sérotypes étaient plus faibles chez les prématurés que chez les nourrissons nés à terme.

Après la primovaccination chez le nourrisson, les titres OPA MGT étaient similaires chez les prématurés comparés aux enfants nés à terme, excepté pour le sérotype 5 qui était inférieur chez les prématurés. Après administration de la dose de rappel, les titres OPA MGT étaient similaires ou inférieurs pour 4 sérotypes (4, 14, 18C et 19F) et étaient significativement statistiquement supérieurs pour 6 des 13 sérotypes (1, 3, 5, 7F, 9V et 19A) chez les prématurés comparés aux 10 des 13 sérotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A et 23F) des enfants nés à terme.

Enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) :

Après administration d'une dose unique de Prevenar 13 à des enfants (12-59 mois) considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) [soit 2 ou 3 doses de primovaccination et rappel], la proportion atteignant des taux d'IgG sériques ⩾ 0,35µg/ml et des titres OPA ⩾ 1:8 étaient au moins de 90 %.

Toutefois, 3 (sérotypes 1, 5 et 6A) des 6 sérotypes additionnels ont montré de plus faibles taux d'IgG MGC et d'OPA MGT lorsqu'ils sont comparés à des enfants qui ont reçu au moins une vaccination préalable par Prevenar 13. La signification clinique de ces taux MGC et MGT plus faibles est actuellement non connue.

Enfants non vaccinés (12-23 mois) :

Des études chez des enfants non vaccinés (12-23 mois) avec Prevenar (7-valent) ont montré que pour 6B et 23F, 2 doses étaient nécessaires pour atteindre des concentrations sériques d'IgG similaires à celles induites par un schéma avec 3 doses chez le nourrisson.

Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans :

Dans une étude en ouvert portant sur 592 enfants et adolescents sains, dont certains souffraient d'asthme (17,4 %) et pouvaient donc présenter une prédisposition aux infections pneumococciques, Prevenar 13 a induit des réponses immunitaires pour l'ensemble des 13 sérotypes. Une seule dose de Prevenar 13 a été administrée aux enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement vaccinés avec au moins 1 dose de Prevenar et aux enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient jamais reçu de vaccin pneumococcique.

Chez les enfants de 5 à 10 ans, ainsi que chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, la réponse immunitaire à Prevenar 13, par dosage des IgG sériques, était non inférieure à la réponse immunitaire à Prevenar pour les 7 sérotypes communs et à la réponse immunitaire à Prevenar 13 pour les 6 sérotypes additionnels, comparée à la réponse immunitaire obtenue suite à l'administration de la 4e dose chez les nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 et 12 - 15 mois.

Chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, 1 mois après la vaccination, les titres OPA MGT étaient non inférieurs aux titres OPA MGT des enfants âgés de 5 à 10 ans pour 12 des 13 sérotypes (sérotype 3 excepté).

Réponses immunitaires après administration sous-cutanée :

L'administration sous-cutanée de Prevenar 13 a été évaluée dans une étude non comparative chez 185 nourrissons et enfants japonais en bonne santé qui ont reçu 4 doses à 2, 4, 6 et 12-15 mois. L'étude a démontré que la sécurité et l'immunogénicité étaient généralement comparables à celles observées dans les études où l'administration était intramusculaire.

Efficacité de Prevenar 13 :

Infections invasives à pneumocoques :

Les données publiées par le « Public Health England » montrent que quatre ans après l'introduction de Prevenar en deux doses de primovaccination chez le nourrisson suivie d'une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, et avec un taux de couverture vaccinale de 94 %, il y a eu une diminution de 98 % (IC 95 % : 95 ; 99) de la maladie causée par les 7 sérotypes vaccinaux en Angleterre et au pays de Galles. Par la suite, quatre ans après le passage à Prevenar 13, la diminution supplémentaire de l'incidence des IIP dues aux 7 sérotypes contenus dans Prevenar allait de 76 % chez les enfants de moins de 2 ans à 91 % chez les enfants de 5 à 14 ans. Les diminutions spécifiques de chacun des 5 sérotypes additionnels contenus dans Prevenar 13 (aucun cas d'IIP n'a été observé pour le sérotype 5) figurent dans le tableau 2 par groupe d'âge et vont de 68 % (sérotype 3) à 100 % (sérotype 6A) pour les enfants de moins de 5 ans. Des diminutions significatives de l'incidence ont également été observées dans les groupes d'âge supérieur, qui n'avaient pas été vaccinés par Prevenar 13 (effet indirect).

Tableau 2 : Nombre de cas par sérotype et diminutions de l'incidence des IIP en 2013/14 par rapport à 2008/09-2009/10 (2008/10) par âge en Angleterre et au pays de Galles

	Sérotypes additionnels couverts par Prevenar 13				
	1	**3**	**6A**	**7F**	**19A**
< 5 ans					
2008/10(1)	59 (54)	26 (24)	10 (9)	90 (82)	85 (77)
2013/14(1)	5 (5)	8 (8)	0 (0)	8 (8)	7 (7)
Diminution de l'incidence en % (IC 95 %(2))	91 % (98 % ; 68 %)(3)	68 % (89 % ; 6 %)	100 % (100 % ; 62 %)(3)	91 % (97 % ; 74 %)(3)	91 % (97 % ; 75 %)(3)
De 5 à 64 ans					
2008/10(1)	458 (382)	178 (148)	53 (44)	430 (361)	225 (191)
2013/14(1)	77 (71)	73 (68)	5 (5)	160 (148)	104 (97)
Diminution de l'incidence en % (IC 95 %(2))	83 % (88 % ; 74 %)(3)	59 % (72 % ; 38 %)(3)	90 % (97 % ; 56 %)(3)	63 % (71 % ; 50 %)(3)	54 % (65 % ; 32 %)(3)

⩾ 65 ans					
2008/10[1]	102 (89)	256 (224)	94 (82)	173 (152)	279 (246)
2013/14[1]	13 (13)	143 (146)	5 (5)	75 (77)	97 (99)
Diminution de l'incidence en % (IC 95 %[2])	87 % (94 % ; 72 %)[3]	44 % (57 % ; 27 %)[3]	95 % (99 % ; 81 %)[3]	56 % (70 % ; 37 %)[3]	65 % (75 % ; 53 %)[3]

(1) Ajusté selon le pourcentage d'échantillons sérotypés, les données manquantes pour l'âge, le dénominateur comparé avec 2009/10 et pour la tendance du total des infections invasives à pneumocoques jusqu'à 2009/10 (après quoi aucun ajustement de la tendance n'a été appliqué).

(2) IC 95 % élargi à partir d'un intervalle de confiance de Poisson, basé sur une sur-dispersion de 2,1 observée dans la modélisation de toutes les données IIP de 2000-06 pré-Prevenar.

(3) $p < 0{,}005$ pour couvrir 6A quand $p = 0{,}002$.

Otite moyenne (OM) :

Dans une étude publiée, réalisée en Israël, avec une primovaccination en deux doses plus une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, les effets de Prevenar 13 sur l'OM ont été documentés dans un système de surveillance active de la population, avec paracentèse et mise en culture du liquide de l'oreille moyenne chez des enfants israéliens âgés de moins de 2 ans présentant une OM.

Après l'introduction de Prevenar, puis de Prevenar 13, l'incidence a baissé de 2,1 à 0,1 cas pour 1000 enfants (95 %) pour les sérotypes compris dans Prevenar et le sérotype 6A, et de 0,9 à 0,1 cas pour 1000 enfants (89 %) pour les sérotypes additionnels 1, 3, 5, 7F et 19A, contenus dans Prevenar 13. L'incidence annuelle d'OM à pneumocoques a diminué de 9,6 à 2,1 cas pour 1000 enfants (78 %) entre juillet 2004 (avant l'introduction de Prevenar) et juin 2013 (après l'introduction de Prevenar 13).

Pneumonie :

Dans une étude observationnelle multicentrique menée en France dont le but était de faire une comparaison de la situation avant et après le passage de Prevenar à Prevenar 13, une diminution de 16 % (2060 à 1725 cas) de l'ensemble des cas de pneumonie communautaire (PC) a été observée dans les services d'urgence, chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans.

Ces diminutions étaient de 53 % (167 à 79 cas) ($p < 0{,}001$) pour les cas de PC avec épanchement pleural et de 63 % (64 à 24 cas) ($p < 0{,}001$) pour les cas de PC à pneumocoques confirmés par l'examen microbiologique. Lors de la deuxième année suivant l'introduction de Prevenar 13, le nombre total de cas de PC dus aux 6 sérotypes vaccinaux additionnels contenus dans Prevenar 13 a diminué de 27 à 7 isolats (74 %).

La diminution des cas de pneumonie toutes causes confondues était plus prononcée dans le groupe d'âges des sujets plus jeunes vaccinés, avec respectivement une diminution de 31,8 % (757 à 516 cas) et de 16,6 % (833 à 695 cas) dans les groupes d'âge < 2 ans et de 2 à 5 ans. L'incidence chez les enfants plus âgés non vaccinés (> 5 ans) n'a pas changé pendant la durée de l'étude.

Dans le cadre d'un système de surveillance continue (2004 à 2013), visant à documenter l'effet de Prevenar puis de Prevenar 13 sur la PC chez des enfants de moins de 5 ans dans le sud d'Israël, où on a administré une primovaccination en deux doses et une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, par rapport à la période précédant l'introduction de Prevenar, on a observé une diminution de 68 % (IC 95 % : 73 ; 61) des visites ambulatoires et de 32 % (IC 95 % : 39 ; 22) des hospitalisations pour PC alvéolaire après l'introduction de Prevenar 13.

Effet sur le portage nasopharyngé :

En France, dans une étude de surveillance menée chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë, les modifications du portage nasopharyngé (PN) des sérotypes du pneumocoque ont été évaluées suite à l'introduction de Prevenar (7-valent) et, par la suite, de Prevenar 13. Prevenar 13, comparativement à Prevenar, a réduit significativement le PN des 6 sérotypes additionnels (et du sérotype 6C) combinés et des sérotypes 6C, 7F, 19A pris individuellement. Une diminution du portage a également été remarquée pour le sérotype 3 (2,5 % contre 1,1 % ; $p = 0{,}1$). Le portage des sérotypes 1 et 5 n'a pas été observé.

L'effet de la vaccination pneumococcique conjuguée sur le portage nasopharyngé (PN) a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle en Israël chez des nourrissons recevant soit Prevenar 13, soit Prevenar (7-valent) à 2, 4, 6 et 12 mois. Prevenar 13, comparativement à Prevenar, a réduit significativement l'acquisition récemment identifiée du PN des 6 sérotypes additionnels (et du sérotype 6C) combinés et des sérotypes 1, 6A, 6C, 7F, 19A pris individuellement. La réduction du sérotype 3 n'a pas été observée et, pour le sérotype 5, la colonisation était trop peu fréquente pour en évaluer l'impact. Pour 6 des 7 sérotypes communs restants, des taux similaires d'acquisition du PN ont été observés dans les deux groupes de vaccination ; pour le sérotype 19F, une réduction significative a été observée.

Dans cette étude, des diminutions des sérotypes 19A, 19F et 6A de *S. pneumoniae* non sensibles à un certain nombre d'antibiotiques ont été documentées. Ces diminutions variaient entre 34 % et 62 % selon le sérotype et l'antibiotique

Efficacité protectrice de Prevenar (vaccin 7-valent) chez le nourrisson et l'enfant :

L'efficacité de Prevenar 7-valent a été évaluée au cours de deux grandes études : l'étude Kaiser Permanente en Californie du Nord (NCKP) et l'étude finlandaise dans l'otite moyenne (FinOM). Les deux études étaient des études randomisées, en double aveugle, contrôlées, dans lesquelles les nourrissons étaient randomisés pour recevoir soit Prevenar soit un vaccin témoin (NCKP : vaccin méningococcique du sérogroupe C conjugué à la protéine CRM [MnCC] ; FinOM : vaccin contre l'hépatite B) selon un schéma en quatre doses à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois. Les résultats d'efficacité de ces études (pour les infections invasives à pneumocoques, la pneumonie et l'otite moyenne aiguë) sont présentés ci-dessous (tableau 3).

Tableau 3 : Résumé d'efficacité de Prevenar 7-valent[1]

Test	N	EV[2]	IC 95 %
NCKP : IIP à sérotype vaccinal[3]	30 258	97 %	85 ; 100
NCKP : pneumonie clinique avec examen radiographique pulmonaire anormal	23 746	35 %	4 ; 56
NCKP : otite moyenne aiguë (OMA)[4] :	23 746		
- Nombre total d'épisodes		7 %	4 ; 10
- OMA récidivantes (3 épisodes en 6 mois, ou 4 épisodes en 1 an)		9 %	3 ; 15
- OMA récidivantes (5 épisodes en 6 mois, ou 6 épisodes en 1 an)		23 %	7 ; 36
- Mise en place d'aérateurs transtympaniques		20 %	2 ; 35
FinOM (OMA) :	1662		
- Nombre total d'épisodes		6 %	- 4 ; 16
- Toutes les OMA pneumococciques		34 %	21 ; 45
- OMA dues à un sérotype vaccinal		57 %	44 ; 67

(1) Per protocole.

(2) Efficacité du vaccin.

(3) Octobre 1995 au 20 avril 1999.

(4) Octobre 1995 au 30 avril 1998.

Efficacité sur le terrain de Prevenar (7-valent) :

L'efficacité sur le terrain (effet aussi bien direct qu'indirect) de Prevenar 7-valent contre les infections pneumococciques a été évaluée dans deux programmes de vaccination utilisant une primovaccination chez le nourrisson en trois doses ou deux doses, chacune suivie d'une dose de rappel (tableau 4). Suite à l'utilisation large de Prevenar, l'incidence des IIP a été réduite de façon régulière et substantielle.

En utilisant la méthode de criblage, les estimations de l'efficacité sur le terrain spécifique d'un sérotype pour 2 doses administrées avant l'âge de 1 an au Royaume-Uni ont été de 66 % (-29 ; 91 %) et 100 % (25 ; 100 %) pour respectivement le sérotype 6B et le sérotype 23F.

Tableau 4 : Résumé de l'efficacité sur le terrain de Prevenar 7-valent dans les infections invasives à pneumocoques

Pays (année de commercialisation)	Schéma recommandé	Réduction de l'infection (%)	IC 95 %
Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galles)[1] (2006)	2, 4, + 13 mois	Sérotypes vaccinaux : Deux doses avant l'âge de 1 an : 85 %	49 ; 95 %
États-Unis (2000) - Enfants < 5[2]	2, 4, 6, + 12 - 15 mois	Sérotypes vaccinaux : 98 % Tous sérotypes : 77 %	97 ; 99 % 73 ; 79 %
- Personnes ⩾ 65[3]		Sérotypes vaccinaux : 76 % Tous sérotypes : 38 %	NA NA
Canada (Québec)[4] (2004)	2, 4, + 12 mois	Tous sérotypes : 73 % Sérotypes vaccinaux : - Schéma en 2 doses chez le nourrisson : 99 % - Schéma complet : 100 %	NA 92 ; 100 % 82 ; 100%

(1) Enfants âgés < 2 ans. Efficacité sur le terrain du vaccin calculée en juin 2008 (méthode de Broome).

(2) Données 2005.

(3) Données 2004.

(4) Enfants âgés < 5 ans. Janvier 2005 à décembre 2007. Données finalisées sur l'efficacité sur le terrain du schéma de routine 2 + 1 non encore disponibles.

Otite moyenne aiguë :

L'efficacité de Prevenar sur le terrain dans le cadre d'un schéma 3 + 1 a également été observée vis-à-vis de l'otite moyenne aiguë et de la pneumonie depuis son introduction dans un programme national de vaccination. Dans une évaluation rétrospective d'une vaste base de données de compagnies d'assurances aux États-Unis, les visites pour OMA ont été réduites de 42,7 % (IC 95 % : 42,4 - 43,1 %) et les prescriptions pour OMA de 41,9 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, par rapport aux valeurs avant l'introduction de Prevenar (2004 *versus* 1997-99). Dans une analyse similaire, les hospitalisations et les visites ambulatoires pour pneumonie, toutes causes confondues, ont été réduites respectivement de 52,4 % et 41,1 %. Pour ces pathologies spécifiquement identifiées comme étant des pneumonies pneumococciques, les visites ambulatoires ont été respectivement de 57,6 % et 46,9 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, par rapport aux valeurs avant l'introduction de Prevenar (2004 *versus* 1997-99). S'il n'est pas possible de déduire une relation directe de cause à effet à partir d'analyses observationnelles de ce type, ces observations suggèrent que Prevenar joue un rôle important dans la réduction du fardeau des maladies muqueuses (OMA et pneumonie) dans la population cible.

Étude d'efficacité chez des adultes de 65 ans et plus :

L'efficacité contre la PC à pneumocoque et les IIP à sérotype vaccinal (SV) a été évaluée dans une vaste étude menée aux Pays-Bas, randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA*), 84 496 sujets de 65 ans et plus ont été vaccinés une seule fois, soit par Prevenar 13, soit par le placebo selon un rapport de randomisation de 1/1.

Les caractéristiques démographiques et de santé des volontaires âgés de 65 ans et plus recrutés dans l'étude CAPiTA pouvaient être différentes de celles des patients souhaitant être vaccinés.

Un premier épisode de pneumonie, confirmée par une radiographie pulmonaire et ayant nécessité une hospitalisation, a été diagnostiquée chez environ 2 % des patients de cette population (n = 1 814 sujets) ; pour 329 cas d'entre eux, il s'agissait d'une PC à pneumocoque confirmée et pour 182 cas il s'agissait d'une PC à pneumocoque à SV dans les populations per protocole et en intention de traiter modifiée (ITTm). Pour le critère d'évaluation principal (population per protocole), il y avait 139 (49 Prevenar 13 ; 90 placebo) premiers épisodes de PC à SV, ce qui a donné une efficacité de 45,56 % (IC 95,2 % ; 21,82-62,49 ; $p = 0{,}0006$).

L'efficacité a également été démontrée pour les deux critères d'évaluation secondaires dans la population per protocole. Pour le critère d'évaluation secondaire « PC à pneumocoque non bactériémique/non invasive (NB/NI) », 93 (33 Prevenar 13 ; 60 placebo) premiers épisodes de PC à pneumocoque à SV NB/NI ont résulté en une efficacité de 45,00 % (IC 95,2 % ; 14,21-65,31 ; $p = 0{,}0067$). Pour le critère d'évaluation secondaire IIP, 35 (7 Prevenar 13 ; 28 placebo) premiers épisodes d'IIP à SV ont résulté en une efficacité de 75,00 % (IC 95,2 % ; 41,06-90,87 ; $p = 0{,}0005$).

La durée de l'efficacité protectrice contre un premier épisode de PC à pneumocoque à SV, de PC à pneumocoque NB/NI à SV et d'IIP à SV s'est prolongée pendant les 4 années de l'étude.

L'étude n'était pas conçue pour démontrer l'efficacité dans des sous-groupes, notamment chez les sujets âgés de 85 ans et plus, dont le nombre était insuffisant pour démontrer une efficacité dans cette classe d'âge.

Immunogénicité au cours des études cliniques chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées :

Chez l'adulte, le seuil de concentration en anticorps de sérotype spécifique IgG antipolyosidique pneumococcique lié à la protection n'a pas été défini. Pour toutes les études cliniques pivots, un test d'opsonophagocytose (OPA) spécifique par sérotype a été utilisé pour évaluer l'efficacité potentielle contre les IIP et la pneumonie. Les moyennes géométriques des titres OPA (MGT) mesurées 1 mois après chaque vaccination ont été calculées. Les titres OPA sont exprimés comme étant la plus forte sérodilution qui réduit d'au moins 50 % la survie des pneumocoques.

Les études pivots de Prevenar 13 ont été conçues pour montrer que 1 mois après l'administration du vaccin, la réponse en anticorps fonctionnels (OPA) pour les treize sérotypes était non inférieure, et pour certains sérotypes supérieure, aux douze sérotypes communs avec le vaccin enregistré pneumococcique polyosidique 23-valent [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. La réponse au sérotype 6A, qui n'est contenu que dans Prevenar 13, a été évaluée par démonstration d'une augmentation de 4 fois le titre spécifique OPA de pré-immunisation.

Cinq études cliniques ont été conduites en Europe et aux USA évaluant l'immunogénicité de Prevenar 13 dans différents groupes d'âges allant de 18 à 95 ans. Actuellement, les études cliniques fournissent des données d'immunogénicité avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 18 ans et plus, incluant les adultes âgés de 65 ans et plus, préalablement vaccinés avec une ou plusieurs doses de vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent, 5 ans avant inclusion. Chaque étude incluait des adultes sains et des adultes immunocompétents ayant des pathologies stables sous-jacentes connues comme prédisposant les individus aux infections pneumococciques (maladie chronique cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire incluant asthme, atteintes rénales, diabète, et maladie chronique du foie incluant maladie du foie alcoolique), et des adultes avec des facteurs de risque tels que la consommation de tabac ou l'abus d'alcool.

L'immunogénicité et la sécurité de Prevenar 13 ont été démontrées chez les adultes âgés de 18 ans et plus incluant ceux ayant déjà été vaccinés avec un vaccin pneumococcique polyosidique.

Adultes n'ayant pas déjà été vaccinés avec un vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique :

Dans une étude comparative conduite chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, les sujets recevaient soit une dose unique de Prevenar 13, soit une dose unique de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Dans la même étude, un autre groupe d'adultes âgés de 50 à 59 ans et un autre groupe d'adultes âgés de 18 à 49 ans recevaient une dose unique de Prevenar 13.

Le tableau 5 compare les titres OPA MGT, 1 mois après la dose, dans le groupe 60-64 ans recevant soit une dose unique de Prevenar 13, soit une dose unique de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, et dans le groupe 50-59 ans recevant une dose unique de Prevenar 13.

Tableau 5 : Titre OPA MGT chez les adultes âgés de 60-64 ans recevant Prevenar 13 ou le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique (PPSV23) et chez les adultes âgés de 50-59 ans recevant Prevenar 13[1][2][3]

	Prevenar 13 50-59 ans N = 350-384	Prevenar 13 60-64 ans N = 359-404	PPSV23 60-64 ans N = 367-402	Prevenar 13 50-59 ans par rapport aux 60-64 ans		Prevenar 13 par rapport aux PPSV23, 60-64 ans	
Séro-type	MGT	MGT	MGT	GMR	(95 % CI)	GMR	(95 % CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

(1) La non-infériorité a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du ratio de moyenne géométrique (GMR) supérieure à 0,5.

(2) Une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du GMR supérieure à 1.

(3) Pour le sérotype 6A, qui n'est contenu que dans Prevenar 13, une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du GMR supérieure à 2.

Chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, le titre OPA MGT de Prevenar 13 était non inférieur au titre MGT induit par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique concernant les douze sérotypes communs aux 2 vaccins. Pour neuf sérotypes, il a été montré que les titres OPA étaient plus élevés, de manière statistiquement significative, dans le groupe Prevenar 13.

Chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, les titres OPA MGT pour les treize sérotypes de Prevenar 13 étaient non inférieurs aux réponses avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 60 à 64 ans. Pour neuf sérotypes les réponses immunes étaient liées à l'âge, montrant une réponse supérieure, de manière statistiquement significative, chez les adultes âgés de 50 à 59 ans par rapport au groupe adulte âgé de 60 à 64 ans.

Chez tous les adultes âgés de 50 ans et plus et recevant une dose unique de Prevenar 13 les titres OPA du sérotype 6A étaient significativement plus élevés que chez les adultes âgés de 60 ans et plus et recevant une dose unique du vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

Un an après la vaccination avec Prevenar 13, les titres OPA ont diminué comparativement à ceux 1 mois après vaccination, cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés plus élevés que les taux à l'inclusion :

	OPA MGT à l'inclusion	OPA MGT 1 an après Prevenar 13
Adultes 50-59 ans non préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique	5 à 45	20 à 1234
Adultes 60-64 ans non préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique	5 à 37	19 à 733

Le tableau 6 indique les titres OPA MGT 1 mois après une dose unique de Prevenar 13, dans le groupe 18-49 ans, comparé au groupe 60-64 ans.

Tableau 6 : Titres OPA MGT chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et de 60 à 64 ans recevant Prevenar 13[1][2]

	18-49 ans N = 836-866	60-64 ans N = 359-404	18-49 ans par rapport aux 60-64 ans	
Sérotype	MGT[2]	MGT[2]	GMR	(95 % CI)[3]
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)

4	4747	2062	2,3	(1,92,2,76)
5	386	199	1,9	(1,55,2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84,2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13,5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41,3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34,3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01,5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91,2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02,2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44,3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31,5,31)

(1) La non-infériorité a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du ratio de Moyenne Géométrique (GMR) supérieure à 0,5.

(2) Une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du GMR supérieure à 1.

(3) Les intervalles de confiance (IC) du ratio sont des transformations inverses d'un intervalle de confiance basée sur la distribution t de Student pour la différence moyenne des logarithmes des mesures.

Chez les adultes âgés de 18 à 49 ans, les titres OPA MGT pour les 13 sérotypes de Prevenar 13 étaient non inférieurs aux réponses avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 60 à 64 ans.

Un an après la vaccination avec Prevenar 13, les titres OPA avaient diminué comparativement à ceux un mois après la vaccination, cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés plus élevés que les taux à l'inclusion.

	OPA MGT à l'inclusion	OPA MGT 1 an après Prevenar 13
Adultes 18-49 ans non préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique	5 à 186	23 à 2948

Adultes préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique :

Les réponses immunes à Prevenar 13 et au vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique ont été comparées dans une étude chez les adultes âgés de 70 ans et plus ayant reçu une dose unique de vaccin polyosidique pneumococcique au moins 5 ans avant l'étude de vaccination.

Le tableau 7 compare le titre OPA MGT un mois après la vaccination chez les adultes âgés de 70 ans et plus recevant soit une dose unique de Prevenar 13 soit une dose unique de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

Tableau 7 : Titres OPA MGT chez les adultes âgés ⩾ 70 ans vaccinés par vaccin pneumococcique polyosidique recevant soit Prevenar 13 soit le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique (PPSV23)(1)(2)(3)

	Prevenar 13 N = 400-426	PPSV23 N = 395-445	OPA MGT Prevenar par rapport au PPSV23	
Sérotype	OPA MGT	OPA MGT	GMR	(95 % IC)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)

(1) La non-infériorité a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du ratio de moyenne géométrique (GMR) supérieure à 0,5.

(2) Une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du GMR supérieure à 1.

(3) Pour le sérotype 6A, qui n'est contenu que dans Prevenar 13, une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du GMR supérieure à 2.

Chez les adultes vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique au moins 5 ans avant l'étude de vaccination, les titres OPA MGT de Prevenar 13 étaient non inférieurs à la réponse du vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique pour les douze sérotypes en commun. De plus, dans cette étude il a été démontré que les titres OPA MGT étaient supérieurs, de manière statistiquement significative, pour dix des douze sérotypes en commun. Les réponses immunes au sérotype 6A étaient supérieures, de manière statistiquement significative, après vaccination avec Prevenar 13 qu'après le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

Un an après vaccination avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 70 ans et plus qui avaient été vaccinés avec le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, au moins 5 ans avant l'entrée dans l'étude, les titres OPA ont décliné comparés à ceux 1 mois après vaccination. Cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés supérieurs aux taux à l'inclusion.

	Titres OPA MGT à l'inclusion	Titres OPA MGT 1 an après Prevenar 13
Adultes ⩾ 70 ans vaccinés avec vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique au moins 5 ans avant	9 à 122	18 à 381

Réponses immunitaires chez les populations particulières :

Le risque de développer une maladie pneumococcique est accru chez les personnes ayant les pathologies mentionnées ci-dessous. La pertinence clinique des taux d'anticorps induits par Prevenar 13 chez ces populations particulières n'est pas connue.

Drépanocytose :

Une étude en ouvert à bras unique a été menée en France, en Italie, au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Liban, en Égypte et en Arabie Saoudite avec 2 doses de Prevenar 13 administrées à 6 mois d'intervalle chez 158 enfants et adolescents âgés de ⩾ 6 à < 18 ans drépanocytaires qui avaient été vaccinés préalablement avec au moins une dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique au moins 6 mois avant l'inclusion. Après la première vaccination, Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, qui étaient de manière statistiquement significative plus élevés que les taux avant la vaccination. Après la deuxième dose, les réponses immunitaires étaient comparables à celles obtenues après la première dose. Un an après la deuxième dose, les taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, étaient plus élevés que les taux mesurés avant la première dose de Prevenar 13, à l'exception des IgG MGC pour les sérotypes 3 et 5, qui étaient numériquement similaires.

Données complémentaires d'immunogénicité de Prevenar (7-valent) : enfants drépanocytaires :

L'immunogénicité de Prevenar a été étudiée au cours d'une étude en ouvert, multicentrique chez 49 nourrissons drépanocytaires. Les enfants ont été vaccinés par Prevenar (3 doses à 1 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois) et 46 de ces enfants ont également reçu le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique à l'âge de 15-18 mois. Après la primovaccination, 95,6 % des sujets avaient des taux d'anticorps d'au moins 0,35 µg/ml pour les sept sérotypes contenus dans Prevenar. Une augmentation significative des concentrations d'anticorps contre les sept sérotypes a été observée après vaccination par le vaccin polyosidique, ce qui suggère la bonne mise en place de la mémoire immunitaire.

Infection à VIH :

- Enfants et adultes n'ayant pas déjà été vaccinés avec un vaccin pneumococcique :
  Des enfants et des adultes infectés par le VIH avec des CD4 ⩾ 200 cellules/µl (moyenne de 717,0 cellules/µl), une charge virale < 50 000 copies/ml (moyenne de 2090,0 copies/ml), une absence de maladie active en rapport avec le sida et qui n'avaient pas déjà été vaccinés préalablement avec un vaccin pneumococcique ont reçu 3 doses de Prevenar 13. Conformément aux recommandations générales, une seule dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique a été administrée par la suite. Les doses ont été administrées à 1 mois d'intervalle. Les réponses immunitaires ont été analysées chez 259 à 270 patients évaluables environ 1 mois après chaque dose de vaccin. Après la première dose, Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, qui étaient de manière statistiquement significative plus élevés que les taux avant la vaccination. Après la deuxième et la troisième dose de Prevenar 13, les réponses immunitaires étaient similaires ou supérieures à celles obtenues après la première dose.
- Adultes précédemment vaccinés avec un vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique :
  Des adultes ⩾ 18 ans infectés par le VIH avec des CD4 ⩾ 200 cellules/µl (moyenne de 609,1 cellules/µl), une charge virale < 50 000 copies/ml (moyenne de 330,6 copies/ml), une absence de maladie active en rapport avec le sida et qui avaient été vaccinés préalablement avec un vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique administré au moins 6 mois avant l'inclusion ont reçu 3 doses de Prevenar 13 : au moment de l'inclusion, et 6 et 12 mois après la première dose de Prevenar 13. Les réponses immunitaires ont été analysées chez 231 à 255 patients évaluables environ 1 mois après chaque administration de Prevenar 13. Après la première dose, Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG GMC et les titres OPA MGT, qui étaient de manière statistiquement significative plus élevés que les taux mesurés avant vaccination. Après la deuxième et la troisième dose de Prevenar 13, les réponses immunitaires étaient comparables ou supérieures à celles obtenues après la première dose. Dans l'étude, 162 patients avaient reçu au préalable une dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, 143 patients 2 doses, et 26 patients plus de 2 doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Les sujets qui avaient reçu préalablement au moins deux doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique ont montré une réponse immunitaire similaire à celle observée chez ceux qui avaient reçu préalablement une seule dose.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Les enfants et les adultes ayant bénéficié d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à l'âge de 2 ans ou plus et ayant obtenu une rémission hématologique complète de la maladie sous-jacente, ou une très bonne rémission partielle dans le cas d'un lymphome ou d'un myélome, ont reçu trois doses de Prevenar 13, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. La première dose a été administrée 3 à 6 mois après la GCSH. Une quatrième dose (rappel) de Prevenar 13 a été administrée 6 mois après la troisième dose. Conformément aux recommandations générales, une seule dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique a été administrée 1 mois après la quatrième dose de Prevenar 13. Les réponses immunitaires, mesurées par les IgG MGC ont été analysées chez 168 à 211 patients évaluables environ 1 mois après la vaccination. Prevenar 13 a induit une augmentation des taux d'anticorps après chaque dose de Prevenar 13. Les réponses immunitaires après la quatrième dose de Prevenar 13 avaient augmenté de manière significative pour l'ensemble des sérotypes par rapport aux réponses obtenues après la troisième dose. Les titres d'anticorps fonctionnels (titres OPA) n'ont pas été mesurés dans cette étude.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles pharmacologiques de sécurité, de toxicité en dose simple ou répétée, de tolérance locale, des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Prevenar 13 est stable à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant quatre jours. A la fin de cette période, Prevenar 13 doit être utilisé ou éliminé. Ces données sont destinées à guider le professionnel de santé lors de variations de température temporaires.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lors du stockage, un dépôt blanc et un surnageant clair peuvent être observés. Ceci ne constitue pas un signe de dégradation.

Le vaccin doit être bien agité afin d'obtenir une suspension homogène blanche avant d'expulser l'air de la seringue et doit être inspecté visuellement afin de détecter toute présence de particules et/ou variation de l'aspect physique, avant toute administration. Ne pas utiliser si le contenu présente un autre aspect.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/09/590/002 ; CIP 3400939901152 (RCP rév 23.02.17).

Prix : 55,22 € (seringue préremplie de 0,5 ml).

Remb Séc soc à 65 % dans l'immunisation active contre les infections invasives à pneumocoques provoquées par 13 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, et 23F) pour :

1. Tous les enfants de moins de 2 ans.
2. Les enfants de 2 à 5 ans non préalablement vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque*.

Cette vaccination est réalisée selon le schéma suivant :

1. Pour l'ensemble des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans sans facteur de risque :
   - les enfants âgés de 2 à 6 mois : deux doses à l'âge de 2 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois ;
   - les enfants âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses à deux mois d'intervalle et un rappel un an plus tard ;
   - les enfants âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses à au moins deux mois d'intervalle.
2. Pour les prématurés et nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque* : trois doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.
3. Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans, non préalablement vaccinés, et présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque* : deux doses à 2 mois d'intervalle suivies, au moins 2 mois après cette seconde dose, d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent.

* C'est-à-dire présentant l'une des affections suivantes : patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ; patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ; patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ; patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ; patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ; patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; patients atteints de syndrome néphrotique ; cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéoméningée, un implant cochléaire ou candidat à une implantation cochléaire.

Remb Séc soc à 65 % dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les patients suivants âgés de 6 ans et plus :

- Patients immunodéprimés :
  - patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;
  - patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
  - patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;
  - patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
  - patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
  - patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
  - patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
  - patients atteints de syndrome néphrotique.
- Patients porteurs d'une brèche ostéoméningée.
- Patients porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Exploitant :

PFIZER

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

PRÉVISCAN ®

fluindione

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé quadrisécable à 20 mg (légèrement bombé, à cassure cruciforme sur les 2 faces ; rose) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 15.

COMPOSITION *p cp*

Fluindione (DCI) .... 20 mg

Excipients : amidon de blé séché, lactose, talc, acide alginique, amidon de pomme de terre séché, acide stéarique, oxyde de fer rouge (E172).

Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé.

DC INDICATIONS

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

Ces indications sont détaillées en rubrique Posologie/Mode d'administration : Surveillance biologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Rythme d'administration :

Ce médicament doit être administré en une prise par jour. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

POSOLOGIE :

Choix de la dose :

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle.

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 20 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques. L'ajustement de la posologie s'effectue par paliers de 5 mg (¼ de comprimé). Avec Préviscan, dont la demi-vie est longue (31 heures), une adaptation posologique plus fine se fait par prescription d'une posologie alternée sur 2 ou 3 jours, par exemple ½ comprimé un jour, ¼ de comprimé l'autre jour.

Ne pas utiliser de dose de charge.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR (ci-dessous).

Posologie chez le sujet âgé et très âgé :

Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.

Les AVK sont à éviter autant que possible chez les nourrissons de moins de 1 mois.

Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant ne reposent que sur l'expérience pratique.

La dose moyenne à administrer per os, pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre entre 2 et 3, doit être calculée en fonction de l'âge mais surtout du poids :
- chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kg de poids corporel se rapproche de celle de l'adulte ;
- chez l'enfant de moins de 3 ans, et notamment avant 12 mois, les doses moyennes utilisées sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre que chez l'enfant plus âgé.

Une dose initiale recommandée pour obtenir à l'équilibre un INR entre 2 et 3 est proposée à titre indicatif dans le tableau ci-dessous. Elle est toujours probatoire, et doit être aussi proche que possible de la dose attendue à l'équilibre.

En pratique, pour ce médicament, la dose initiale conseillée correspond à la moyenne des doses utilisées par les spécialistes.

Doses initiales recommandées (mg/kg/jour)			
	< 12 mois	12 mois - 3 ans	> 3 ans - 18 ans
Fluindione	1,4	0,65 - 0,7	0,37

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour), la surveillance biologique par l'INR permettant l'adaptation de la dose journalière sont effectués suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre deux INR ne doit pas dépasser 15 jours. Chez l'enfant, les changements dans le régime alimentaire, les interactions médicamenteuses, les infections intercurrentes entraînent des variations importantes de l'INR. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il faudra de plus tenir compte d'une plus grande variabilité des INR et des difficultés liées à l'utilisation de ce produit (régurgitations, contrôle des prises, fréquence des prélèvements sanguins...).

Surveillance biologique et adaptation posologique :

Le test biologique adapté est la mesure du temps de Quick exprimé en INR :

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test.

Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité interlaboratoires et permet une meilleure surveillance du traitement que l'ancien taux de prothrombine (TP).

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est $\leqslant$ 1,2.

Dans la majorité des situations (cf tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :
- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5 ;
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante ;
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique (cf Surdosage : Conduite à tenir en cas de surdosage).

Rythme des contrôles biologiques :

Avant initialisation du traitement, il est recommandé de faire un contrôle de l'INR afin de détecter d'éventuels troubles de la coagulation et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3e prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4e jour), pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage avant l'obtention de l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas, entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués (1 à 2 fois par semaine) jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après une modification de dose ; les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine).

INR recommandés et durées de traitement :

Les zones thérapeutiques et durées de traitement conseillées sont précisées dans le tableau ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales.

Relais de l'héparinothérapie :

En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé, et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route d'un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 giga par litre.

Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire :

Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l'initiation du traitement, l'utilisation d'un relais héparine-AVK n'est pas indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée et de reprendre la dose suivante à l'heure habituelle, et le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Le patient devra signaler un oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

Recommandations INR et durée de traitement :

Indications	Recommandations INR - Durée de traitement
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes	
Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes : Age : < 75 ans avec facteurs de risque* > 75 ans**	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Prothèses valvulaires : - prothèses mécaniques	INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (voir tableau ci-dessous) ; à long terme
- prothèses biologiques	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois

* Antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète. En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.

** Après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques :

Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses(a)	Facteurs de risque liés au patient(b)	
	Aucun facteur de risque	$\geqslant$ 1 facteur de risque
Faible	2,5	3
Moyen	3	3,5
Élevé	3,5	4

a) Risque thrombogénique des prothèses mécaniques :
- Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée.
- Élevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille.
- Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente.

b) Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thromboemboliques ; grossesse OG > 50 mm ; sténose mitrale quel que soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que FA, flutter, tachycardie atriale.

Indications	Recommandations INR - Durée de traitement
Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; au moins 3 mois (la poursuite du traitement sera discutée au cas par cas)
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; durée minimale de 3 mois à moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation (voir tableau ci-dessous)

Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	Durée de traitement*
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)	$\geqslant$ 6 mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	$\geqslant$ 6 mois

* La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récidive de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR...

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la fluindione ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux dérivés de l'indanédione.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'association avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
  - l'acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ; pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
  - le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ;
  - les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes ses formes, y compris locales).
- En cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie).
- En cas d'allaitement.
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé :
- En cas de risque hémorragique.
  La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
  - lésion organique susceptible de saigner ;
  - intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
  - ulcère gastroduodénal récent ou en évolution ;
  - varices œsophagiennes ;
  - hypertension artérielle non contrôlée ;
  - antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique).
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- En association avec (cf Interactions) :
  - l'acide acétylsalicylique : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ; pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
  - les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, cf Contre-indications) ;
  - le 5-fluoro-uracile et, par extrapolation, le tégafur et la capécitabine.

Le patient doit être informé et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :
- de prendre son traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ;
- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), et ce dans le même laboratoire ;
- d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (cf Interactions).

La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi prévu pour le traitement par AVK sont recommandées.

L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (frisé, choux de Bruxelles, chou blanc, brocolis...), les épinards, les asperges.

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

En cas de saignement lors d'un traitement par anticoagulant, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR (cf Surdosage). En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible. C'est un acte invasif qui justifie l'arrêt du traitement AVK avec un relais, si nécessaire, par une héparine, voire la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence (cf paragraphe Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK, ci-dessous).

Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intramusculaires qui peuvent provoquer des hématomes.

Des manifestations immuno-allergiques peuvent survenir, imposant l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

Une altération de la fonction rénale survenant en début de traitement nécessite d'envisager le rôle de la fluindione et d'évoquer le diagnostic d'une atteinte rénale d'origine immunoallergique. Si celui-ci est confirmé, le traitement doit être interrompu et une corticothérapie pourra être éventuellement proposée, et débutée au plus tôt après le diagnostic.

Cette pathologie est principalement observée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéine C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie. De rares cas de calciphylaxie ont été rapportés chez des patients prenant des anti-vitamines K, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par Préviscan doit être envisagé.

Association AVK-aspirine faibles doses : chez les patients ayant une indication d'AVK et nécessitant de faibles doses d'aspirine (75-100 mg) du fait d'une pathologie artérielle confirmée, l'association AVK-aspirine faibles doses doit reposer sur une analyse individuelle des risques thromboemboliques et hémorragiques.

Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Recommandation en cas de déplacement à l'étranger : Préviscan (fluindione) n'est commercialisé qu'en France. En cas de déplacement à l'étranger du patient, il doit emporter avec lui la quantité suffisante pour suivre son traitement lors de son séjour et en connaître le nom en DCI qui doit figurer sur l'ordonnance.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Des embolies de cristaux de cholestérol peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulant, notamment par fluindione. Cet effet est rare mais potentiellement sévère, avec un taux de mortalité élevé.

Il se manifeste par un syndrome cutané (syndrome des orteils bleus) pouvant être accompagné d'une défaillance rénale et/ou d'un syndrome viscéral. Des signes neurologiques peuvent apparaître dans les formes graves.

Les embolies des cristaux de cholestérol peuvent survenir quelques semaines à quelques mois après le début du traitement, essentiellement en présence de comorbidités cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose et/ou en cas d'intervention chirurgicale au niveau vasculaire.

En cas de confirmation du diagnostic d'embolie des cristaux de cholestérol, le traitement par fluindione doit être interrompu. Si un traitement anticoagulant est jugé nécessaire, il convient d'envisager un relais vers un autre anticoagulant non anti-vitamine K.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, l'instauration d'un traitement anti-vitamine K, de même que la poursuite de ce traitement, ne devra se faire qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. La décision d'un traitement et son suivi doivent notamment prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :
- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques ;
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute ;
- risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :
- d'insuffisance hépatique modérée ;
- d'hypoprotidémie ;
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C, l'administration d'AVK doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits sévères en protéine C (< 20 %), la perfusion de concentré de protéine C lors de l'introduction des AVK peut être discutée pour prévenir la survenue de nécroses cutanées observées à l'introduction des AVK.

Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK :
En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie.

Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK :
Le traitement par AVK avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (2 à 3) peut être poursuivi dans certaines chirurgies ou actes invasifs responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Des gestes d'hémostase locale peuvent s'avérer nécessaires. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption des AVK. Ces situations concernent : la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé :
Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thromboembolique en fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et postopératoire par une héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.
L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement AVK en postopératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.
Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et postopératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique.
Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.
Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ⩾ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).
Dans les autres cas, le relais postopératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.
Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire :
Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l'initiation du traitement, l'utilisation d'un relais héparine-AVK doit être évitée dans la mesure où, dans ce contexte, ce relais n'est pas indiqué et qu'il augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel.

Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique :
En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent (un acte urgent est défini par un délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre un objectif d'un INR < 1,5 ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie, ponction lombaire), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.
La conduite à tenir est la suivante :
- L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.
- Association de 5 mg de vitamine K à l'administration des concentrés de complexes prothrombiniques, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible.
- Réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou acte invasif recommandé. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.
- La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

> Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.
> Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Contre-indiquées :
- Acide acétylsalicylique (aspirine à forte dose), pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- AINS pyrazolés (pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales) : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Miconazole (voie générale et gel buccal) : hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, en raison de son effet inducteur enzymatique avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler l'INR avant, puis après l'arrêt du millepertuis.

Déconseillées :
- Acide acétylsalicylique :
  - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique ;
  - pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique ; nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- AINS (sauf AINS pyrazolés, cf supra Associations contre-indiquées) : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Fluoro-uracile (et, par extrapolation, tégafur et capécitabine) : augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Allopurinol : augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.
- Aminoglutéthimide (décrit pour warfarine et acénocoumarol) : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'aminoglutéthimide et 2 semaines après son arrêt.
- Amiodarone : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.
- Androgènes : variation de l'effet anticoagulant (modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.
- Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et après son arrêt.
- Aprépitant : risque de diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant et après l'association.
- Azathioprine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.
- Benzbromarone : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la benzbromarone et après son arrêt.
- Bosentan : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.
- Cimétidine (à des doses ⩾ 800 mg par jour) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.
- Cisapride : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cisapride et 8 jours après son arrêt.
- Colchicine : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
- Colestyramine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (diminution de son absorption intestinale). Prendre la colestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible).
- Cyclines : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
- Danazol : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.
- Éconazole (quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'éconazole et après son arrêt.
- Fibrates : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'association et 8 jours après son arrêt.
- Fluconazole, itraconazole, voriconazole : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.
- Fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, énoxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.
- Glucocorticoïdes (voies générale et rectale), sauf hydrocortisone en traitement substitutif : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
  Pour la méthylprednisolone (en bolus de 0,5 à 1 g) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tout signe hémorragique.
- Griséofulvine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par la griséofulvine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique. Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.
- Hormones thyroïdiennes (lévothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.
- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troléandomycine) : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Mercaptopurine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.
- Névirapine, efavirenz : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.
- Orlistat : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.
- Paracétamol : en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g par jour) pendant au moins 4 jours, risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.
- Proguanil : risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.
- Propafénone : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
- Ritonavir et autres antiviraux à action directe : variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir ou par un autre antiviral à action directe comme bocéprévir, daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprévir, lédipasvir, ombitasvir, paritaprévir, siméprévir, sofosbuvir, velpatasvir.
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de l'anticoagulant oral. Prendre le sucralfate à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible).
- Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.
- Tamoxifène : risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.
- Tibolone : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.
- Tramadol : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.
- Viloxazine : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.
- Vitamine E (alpha-tocophérol), ⩾ 500 mg par jour : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la vitamine E et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Alcool : variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë, diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique.
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal : majoration du risque hémorragique.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

Problème particulier des antibiotiques :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.
Problème particulier des anticancéreux :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Avec tous les antivitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.
Une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.
En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'antivitamines K.
Chez la femme enceinte, la prescription des antivitamines K doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.
En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36e semaine d'aménorrhée. Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux antivitamines K.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence, selon la règle suivante : très fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et les fréquences indéterminées (qui ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles).
Affections vasculaires :
Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. Des cas d'hémorragies fatales ont été rapportés. Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.
Il peut s'agir également d'hémorragies non graves, par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.
Fréquence indéterminée : embolies de cristaux de cholestérol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections du système immunitaire :
Manifestations immuno-allergiques :
Ces effets non dose-dépendants sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Les dérivés de l'indanédione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :
- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire ;
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuconeutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie) ;
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ; des cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante ont été rapportés ;
- augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- rarement, une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle ;
- rarement, vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite ;
- eczéma, éruption maculopapuleuse, desquamante, vésiculobulleuse, pustuleuse ; pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
- fièvre, hyperéosinophilie, qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle générale suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre-indiqué de réadministrer un dérivé de l'indanédione (réaction croisée).
Autres effets indésirables :
Atteintes gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très rare : arthralgies isolées.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Rare : alopécie ; nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur la protéine S.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valves mécaniques pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, comorbidités, etc.). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose.
Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel.
Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :
En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) :
- INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
- 4 ⩽ INR < 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K.
- 6 ⩽ INR < 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR ⩾ 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (½ ampoule buvable forme adulte).

En cas de traitement par AVK avec INR cible ⩾ 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5) :
- INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
- 6 ⩽ INR < 10 : saut d'une prise. Un avis spécialisé (exemple : cardiologue, si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR ⩾ 10 : un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Dans tous les cas :
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR suprathérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.
- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :
En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.
Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.
La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée.
En cas d'INR persistant > 1,5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant le RCP du médicament utilisé, est recommandé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.
L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.
Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des antivitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.
En cas d'intoxication en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques.
L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques (code ATC : B01AA).
Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide γ-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus γ-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation. Administrées per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.
La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.
L'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.
La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La fluindione est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.
Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (cf Interactions).
La demi-vie de la fluindione est de l'ordre de 31 heures. L'élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.
La fluindione traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933484132 (1988, RCP rév 08.09.17).
Mis sur le marché en 2015 (comprimé rose).
Prix : 2,79 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Admis AP de Paris.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

PREXIDINE®
chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour bain de bouche à 0,12 % :
Flacon de 500 ml.
Flacon de 200 ml, avec godet doseur de 15 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Chlorhexidine (DCI) digluconate
solution à 20 %, exprimé en chlorhexidine
digluconate .... 120 mg
Excipients (communs) : saccharine, glycérol, polysorbate 80, alcool, lévomenthol, arôme menthe (éthanol, menthol, acétate de menthyle, huile essentielle de menthe), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des infections buccales et des soins post-opératoires en stomatologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Utilisation locale en bain de bouche.
Ne pas avaler.
Se brosser les dents avant chaque utilisation et rincer soigneusement la bouche à l'eau avant d'utiliser Prexidine.
Cette solution doit être utilisée pure, non diluée.
Pour chaque bain de bouche, utiliser le godet doseur en le remplissant jusqu'au trait (15 ml) ; en l'absence de godet, utiliser le contenu d'une cuillère à soupe de solution (15 ml).
Le nombre de bains de bouche est de 1 à 3 par jour, d'une minute environ chacun (après le repas et, de préférence, après le brossage des dents).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à un autre constituant de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'indication ne justifie pas un traitement prolongé, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale, avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique (candidose).
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée et une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.
Interrompre le traitement en cas de gonflement des parotides.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas mettre le produit au contact des yeux ou du nez.
Ne pas introduire le produit dans le conduit auditif.
En raison de la présence d'alcool :
- Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Ne pas avaler.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter, compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique des effets de la chlorhexidine sur la vigilance et/ou l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été publiée ; aucun effet n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Coloration brune de la langue et des dents, réversible à l'arrêt du traitement (particulièrement chez les consommateurs de thé et de café).
- Risque de sensibilisation à l'un des constituants de la solution (parotidite, irritation cutanéomuqueuse), nécessitant l'arrêt du traitement.
- Occasionnellement : dysgueusie ou sensation de brûlure de la langue en début de traitement ; desquamation de la muqueuse buccale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation de cette solution en bain de bouche.
En cas d'ingestion orale accidentelle de chlorhexidine, les effets suivants ont été rapportés : gastrite atrophique, lésions œsophagiennes et hépatiques en cas de doses très élevées.
En cas d'ingestion accidentelle chez l'enfant, tenir compte de la présence d'alcool (0,1 g/ml).
En outre, cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, en cas d'ingestion orale accidentelle, des accidents neurologiques chez l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter le mode et la voie d'administration, les posologies et la durée de traitement préconisés (cf Posologie/Mode d'administration).
Une projection accidentelle par voie oculaire d'une solution de chlorhexidine est susceptible d'entraîner des lésions cornéennes nécessitant une prise en charge spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stomatologie/traitement local à visée antiseptique (A : appareil digestif et métabolisme).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'ensemble des résultats obtenus dans le cadre des études de toxicologie dans différentes espèces animales (toxicité en administration aiguë et répétée, génotoxicité, carcinogénicité, toxicité sur les fonctions de reproduction) n'a pas mis en évidence de signe particulier de toxicité chez l'homme.
Après administration orale de chlorhexidine à 20 %, la toxicité aiguë s'avère faible, les DL50 chez la souris et le rat étant comprises entre 1000 et 3000 mg/kg. Cette faible toxicité s'explique par la faible absorption digestive du principe actif, qui est retrouvé en quasi-totalité dans les fèces. Après injection IV, les DL50 dans ces mêmes espèces sont beaucoup plus faibles, comprises entre 12 et 30 mg/kg. En administrations répétées (24 mois) chez la souris (jusqu'à 230 mg/kg/jour), aucune manifestation de toxicité n'a été observée. Les études de toxicité de la reproduction, de toxicité péri et postnatale, et de cancérogenèse n'ont mis en évidence aucun signe toxique spécifique de la chlorhexidine.
Dans un modèle de poche buccale du hamster, une solution de chlorhexidine à 2 % induit la survenue d'une hyperplasie muqueuse et d'une leucoplasie chez l'animal, alors qu'une solution à 0,2 % n'entraîne pas de tels effets.
La toxicité tissulaire de la chlorhexidine varie selon les organes concernés et les espèces animales :
- au niveau oculaire, l'application de chlorhexidine induit de façon inconstante des lésions cornéennes chez le lapin et le chat, sans relation concentration-effet ;
- au niveau auriculaire, en application directe dans la cavité tympanique à des concentrations de 0,05 %, la chlorhexidine s'avère ototoxique chez le cobaye et le chat ;
- une réaction de sensibilisation à la chlorhexidine a été observée de façon inconstante dans certains modèles animaux (cobaye) ;
- l'application de chlorhexidine peut entraîner un retard à la cicatrisation des plaies, en particulier si ces dernières touchent un tissu osseux.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933728489 (1994, RCP rév 13.11.13) fl de 200 ml.
3400935121370 (1999, RCP rév 13.11.13) fl de 500 ml.

Prix : 2,09 € (flacon de 200 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Flacon de 500 ml : Non remb Séc soc. Collect.

LABORATOIRE X.O
170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud
Tél : 01 85 74 20 13

PRIALT ®
ziconotide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion (transparente et incolore) *à 100 µg/ml :* Flacons de 1 ml et de 5 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p flacon 1 ml	5 ml
Ziconotide (DCI) acétate exprimé en ziconotide	100 µg	500 µg

Excipients : méthionine, chlorure de sodium, eau ppi, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (ajustement du pH).

DC **INDICATIONS**

Traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.

POSOLOGIE :

Adulte (y compris sujet âgé ⩾ 65 ans) :

Le traitement par ziconotide doit être instauré à la dose de 2,4 µg/jour et peut ensuite être adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'effets indésirables. La dose doit être augmentée par paliers ⩽ 2,4 µg/jour, jusqu'à une dose maximale de 21,6 µg/jour. L'intervalle minimal entre l'augmentation des doses est de 24 heures ; pour des raisons de sécurité, l'intervalle recommandé est d'au moins 48 heures. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans recommandation de palier (avec possibilité d'arrêter la perfusion) afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75 % des patients répondant de façon satisfaisante au traitement nécessitent une posologie ⩽ 9,6 µg/jour.

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du ziconotide chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.
Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intrathécale.

Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Étant donné que le risque de méningite secondaire est plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté.

Lorsque de faibles doses de ziconotide sont nécessaires, par exemple lors de l'adaptation posologique initiale, le ziconotide doit être dilué, avant son utilisation, dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec une chimiothérapie intrarachidienne (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Utilisation prolongée :

- Bien que l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du ziconotide aient été étudiées au cours d'essais cliniques en ouvert, aucun essai contrôlé d'une durée supérieure à trois semaines n'a été réalisé (cf Pharmacodynamie). La possibilité d'effets toxiques locaux à long terme au niveau de la moelle épinière n'est pas exclue et les données précliniques disponibles sont limitées (cf Sécurité préclinique). La prudence s'impose donc lors d'un traitement au long cours.

Risque d'infection :

- L'administration de médicaments par voie intrarachidienne présente un risque d'infection grave, comme la survenue d'une méningite, qui peut menacer le pronostic vital. La survenue d'une méningite due à l'entrée de micro-organismes le long du trajet du cathéter ou à la contamination par inadvertance du système de perfusion est une complication connue de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne, notamment avec les systèmes externes.
- Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition de symptômes et signes typiques de méningite.
- Le positionnement intrathécal optimal du cathéter n'a pas été établi. Le positionnement du cathéter à un niveau plus bas, par exemple au niveau lombaire, pourrait peut-être diminuer les réactions neurologiques indésirables liées au ziconotide. Le positionnement du cathéter doit donc être évalué soigneusement pour permettre un accès adéquat aux segments nociceptifs rachidiens tout en diminuant les concentrations de médicament au niveau cérébral.
- Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie systémique et le ziconotide par voie intrarachidienne étant faible, la prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez des patients sous chimiothérapie systémique (cf Interactions).

Élévations de la créatine phosphokinase :

- Des élévations de la créatine phosphokinase (CPK), généralement asymptomatiques, sont fréquentes chez les patients traités par ziconotide par voie intrarachidienne. Une élévation progressive de la créatine phosphokinase est, en revanche, peu fréquente. Une surveillance des taux de créatine phosphokinase est toutefois recommandée. En cas d'élévation progressive ou d'élévation cliniquement significative accompagnée de manifestations cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse, l'arrêt du ziconotide doit être envisagé.

Réactions d'hypersensibilité :

- Aucune réaction d'hypersensibilité (y compris anaphylactique) n'a été observée pendant les études cliniques et l'immunogénicité du ziconotide administré par voie intrarachidienne semble faible. Il n'est cependant pas possible d'exclure la survenue éventuelle de réactions allergiques sévères et des notifications spontanées de réactions anaphylactiques ont été reçues.

Réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques :

- Des réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques, en particulier une confusion, ont été fréquemment décrites chez les patients sous ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent typiquement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus, tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. La posologie du ziconotide doit être réduite ou le traitement doit être arrêté en cas d'apparition de signes ou symptômes de troubles cognitifs ou de réactions indésirables neuropsychiatriques mais d'autres facteurs contributifs doivent également être envisagés. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement mais peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne.
- Chez les patients présentant des douleurs chroniques intenses, la fréquence des suicides et des tentatives de suicide est plus élevée que dans la population générale. Le ziconotide peut provoquer ou aggraver une dépression, avec un risque de suicide chez certains patients.

Dépression du système nerveux central (SNC) :

- Des patients ont présenté des troubles de la conscience sous ziconotide. Le patient reste généralement conscient et il n'y a pas de dépression respiratoire. L'événement peut disparaître spontanément mais le ziconotide doit être arrêté tant que le problème n'est pas résolu. La réintroduction du ziconotide est déconseillée chez ces patients. L'arrêt de traitements concomitants provoquant une dépression du SNC doit également être envisagé puisque ces produits peuvent participer à la diminution du niveau d'éveil.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude clinique spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le ziconotide. Toutefois, en raison des faibles concentrations plasmatiques du ziconotide, de son métabolisme assuré par des peptidases ubiquitaires et de sa fixation relativement faible aux protéines plasmatiques (cf Pharmacocinétique), les interactions médicamenteuses liées au métabolisme ou au déplacement des sites de fixation protéique sont peu probables entre le ziconotide et d'autres médicaments.

Il n'existe aucune donnée clinique disponible sur l'interaction entre la chimiothérapie intrarachidienne et le ziconotide intrarachidien. Le ziconotide est contre-indiqué en association à une chimiothérapie intrarachidienne (cf Contre-indications).

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie systémique et le ziconotide par voie intrarachidienne étant faible, la prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez des patients sous chimiothérapie systémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les médicaments interférant avec des peptidases/protéases spécifiques ne devraient pas agir sur les concentrations plasmatiques du ziconotide. D'après les résultats d'essais cliniques conduits en nombre limité, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (par exemple bénazépril, lisinopril et moexipril) et les inhibiteurs des protéases du VIH (par exemple ritonavir, saquinavir, indinavir) n'ont pas d'effet apparent sur les concentrations plasmatiques de ziconotide.

Le ziconotide n'interagit pas avec les récepteurs opiacés. Si l'instauration du traitement par ziconotide s'accompagne d'un arrêt des opiacés, le sevrage doit être progressif. Pour arrêter l'administration intrarachidienne d'opiacés, il faut diminuer progressivement la dose perfusée, sur une période de quelques semaines, et remplacer le traitement intrarachidien par des doses pharmacologiquement équivalentes d'opiacés par voie orale. L'ajout de ziconotide par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de morphine par voie intrarachidienne (cf Pharmacodynamie) est possible mais nécessite une attention particulière, étant donné qu'un nombre élevé d'effets indésirables (confusion et pensées anormales, réactions paranoïdes et hallucinations, démarche anormale), dont certains étaient graves, a été observé au cours de l'étude 202 en dépit d'une dose faible de ziconotide. Des cas de vomissements et d'anorexie, ainsi que d'œdème périphérique, ont également été observés lors de l'ajout de ziconotide à des patients recevant de la morphine par voie intrarachidienne. L'ajout de morphine par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de ziconotide par voie intrarachidienne est mieux toléré (des cas de prurit ont été rapportés) ; cf Pharmacodynamie.

Une augmentation de l'incidence de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante de ziconotide et d'un traitement systémique par baclofène, clonidine, bupivacaïne ou propofol. Par conséquent, leur utilisation concomitante doit être évitée à l'heure actuelle.

Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation concomitante d'agonistes opioïdes partiels (par exemple buprénorphine) et de ziconotide.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du ziconotide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le ziconotide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le ziconotide et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le ziconotide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez l'être humain pour évaluer les effets du ziconotide sur la fertilité. Dans une étude de la fertilité mâle et femelle chez le rat, aucun effet n'a été constaté chez les mâles, tandis qu'une diminution des corps jaunes, des sites d'implantations et du nombre d'embryons vivants a été observée chez les femelles (cf Sécurité préclinique).

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Le ziconotide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le ziconotide pouvant provoquer une confusion, une somnolence et d'autres réactions indésirables neurologiques, les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Synthèse du profil de tolérance :

La sécurité d'emploi du ziconotide administré en perfusion intrarachidienne continue a été évaluée chez plus de 1400 patients participant à des études cliniques évaluant la douleur aiguë et chronique. La durée du traitement est allée d'une heure de perfusion en bolus à une utilisation continue de plus de 6 ans. Le temps d'exposition médian a été de 43 jours et la posologie était comprise entre 0,03 et 9,12 µg/jour, avec une dose médiane finale de 7,2 µg/jour.

Dans les études cliniques, 88 % des patients ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques à long terme ont été les suivants : sensations vertigineuses (42 %), nausées (30 %), nystagmus (23 %), état confusionnel (25 %), troubles de la démarche (16 %), troubles mnésiques (13 %), flou visuel (14 %), céphalées (12 %), asthénie (13 %), vomissements (11 %), et somnolence (10 %). La plupart de ces effets étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu avec le temps.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Sauf indication contraire, le tableau ci-dessous présente les taux d'incidence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques au cours desquelles le ziconotide a été administré par voie intrarachidienne (administration à court et long termes). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Septicémie, méningite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique[(a)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	État confusionnel
Fréquent	Anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles, dépression, paranoïa, irritabilité, aggravation de la dépression, nervosité, labilité émotionnelle, modifications de l'état mental, aggravation de l'anxiété, aggravation de la confusion
Peu fréquent	Délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux, agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensations vertigineuses, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolence
Fréquent	Dysarthrie, amnésie, dysgueusie, tremblements, troubles de l'équilibre, ataxie, aphasie, sensations de brûlures, sédation, paresthésie, hypoesthésie, troubles de l'attention, troubles de l'élocution, aréflexie, anomalies de la coordination, troubles posturaux, troubles cognitifs, hyperesthésie, hyporéflexie, agueusie, troubles de la conscience, dysesthésie, parosmie, trouble mental
Peu fréquent	Incohérence, perte de conscience, coma, stupeur, convulsions, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie
Affections oculaires	
Très fréquent	Flou visuel
Fréquent	Diplopie, troubles de la vision, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige, acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Détresse respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Diarrhée, sécheresse buccale, constipation, aggravation des nausées, douleurs abdominales hautes
Peu fréquent	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, hypersudation
Peu fréquent	Éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dans les membres, myalgies, spasmes musculaires, crampes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgies, œdèmes périphériques
Peu fréquent	Rhabdomyolyse, myosite, dorsalgies, clonies, cervicalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire, retard mictionnel, dysurie, incontinence urinaire
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Anomalies de la démarche, asthénie

Fréquent	Fatigue, pyrexie, léthargie, œdèmes périphériques, frissons, chutes, douleurs thoraciques, sensation de froid, sensation d'énervement, exacerbation de la douleur
Peu fréquent	Difficulté à marcher
Investigations	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, diminution du poids
Peu fréquent	Électrocardiogramme anormal, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de créatine phosphokinase MM sanguine, augmentation de la température corporelle

a) Notifications spontanées.

Description d'effets indésirables particuliers :

- Méningite : l'administration de médicaments par voie intrathécale présente un risque d'infections graves, telles qu'une méningite, susceptible d'engager le pronostic vital. Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition des signes et symptômes typiques de la méningite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Élévations de la créatine phosphokinase : les élévations de la créatine phosphokinase ont été généralement asymptomatiques. La surveillance du taux de CPK est recommandée. L'arrêt du ziconotide doit être envisagé en cas d'élévation progressive ou significative de la créatine phosphokinase accompagnée de signes cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Effets indésirables sur le SNC : les effets indésirables cognitifs et neuropsychiatriques sont fréquents chez les patients traités par le ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent généralement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. Il convient de diminuer la dose de ziconotide ou d'arrêter le traitement en cas d'apparition de signes ou symptômes de trouble cognitif ou d'effets indésirables neuropsychiatriques, mais d'autres causes contributives doivent également être envisagées. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du médicament, mais ils peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les études de perfusion intraveineuse, des volontaires sains de sexe masculin ont reçu le ziconotide à des doses atteignant 70 000 µg/jour ou 3200 fois la dose journalière maximale recommandée par voie intrarachidienne. Une hypotension orthostatique a été observée chez presque tous les sujets ayant reçu de fortes doses intraveineuses de ziconotide.

La posologie maximale recommandée par voie intrarachidienne est de 21,6 µg/jour. Dans les études cliniques, la dose maximale prévue de ziconotide administré par voie intrarachidienne était de 912 µg/jour après une augmentation posologique sur 7 jours.

Symptômes :

Dans une étude clinique, un homme atteint d'un cancer a reçu accidentellement une surdose de 744 µg de ziconotide par voie intrarachidienne, pendant une période de 24 heures (31 µg/heure) et a repris le traitement à la dose prévue après avoir présenté une diminution du score d'intensité de la douleur sur l'échelle visuelle analogue (EVA), de 82 à 2,5 mm. Chez certains patients ayant reçu des doses intrarachidiennes supérieures à la dose maximale recommandée, des effets pharmacologiques exagérés ont été observés comme ataxie, nystagmus, sensations vertigineuses, stupeur, troubles de la conscience, spasmes musculaires, état confusionnel, sédation, hypotension, aphasie, troubles de l'élocution, nausées et vomissements. Il n'y avait aucun signe indiquant la présence d'une dépression respiratoire. La plupart des patients sous observation ont récupéré dans les 24 heures suivant l'arrêt du médicament.

Conduite à tenir :

Des mesures générales de soutien médical doivent être instaurées chez les patients ayant reçu un surdosage jusqu'à la disparition des effets pharmacologiques surajoutés du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques ; autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BG08).

Mécanisme d'action :

Le ziconotide est un analogue synthétique d'un ω-conopeptide, le MVIIA, présent dans le venin d'un escargot marin, le *Conus magus*. Il s'agit d'un antagoniste des canaux calciques de type N (ACCN). Les CCN régulent la libération des neurotransmetteurs dans des populations neuronales spécifiques responsables du traitement de la douleur au niveau rachidien. En se liant à ces canaux calciques, le ziconotide inhibe le courant calcique voltage-dépendant dans les terminaisons afférentes nociceptives primaires des couches superficielles de la corne postérieure de la moelle épinière, ce qui inhibe la libération des neurotransmetteurs à ce niveau (y compris la substance P) et donc la signalisation rachidienne de la douleur.

Effets pharmacodynamiques :

Malgré l'existence de relations statistiquement significatives et d'une corrélation raisonnable entre les concentrations présentes dans le liquide céphalorachidien, ou LCR (SSC, Cmax), et la réponse clinique, après 1 heure d'administration intrarachidienne, aucune relation dose-concentration-réponse bien définie n'a pu être établie jusqu'à présent. De nombreux patients répondant au traitement obtiennent une analgésie quasi maximale dans les heures suivant l'administration d'une dose appropriée. Toutefois, l'effet maximal peut être différé d'environ 24 heures chez certains patients. Comme l'effet analgésique et les effets indésirables apparaissent à des doses comparables, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 48 heures avant d'augmenter la dose. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans limitation de dose (avec possibilité éventuelle d'arrêter la perfusion) pour contrôler les effets indésirables.

Les effets indésirables neurologiques, notamment les sensations vertigineuses, les nausées et les troubles de la démarche, semblent corrélés avec les concentrations céphalorachidiennes mais aucune relation définitive n'a été établie.

Après perfusion intrarachidienne, les concentrations plasmatiques du médicament sont basses, en raison des faibles posologies recommandées et de la clairance plasmatique relativement rapide (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, les effets pharmacologiques liés à l'exposition systémique au médicament devraient être minimes.

La dose médiane pour obtenir une réponse est d'environ 6,0 µg/jour, cette dose étant ⩽ 9,6 µg/jour chez environ 75 % des patients répondant au traitement. Pour limiter la survenue d'effets indésirables graves, il est recommandé de ne pas dépasser 21,6 µg/jour. Cependant, dans les études cliniques, on a observé que les patients qui tolèrent des doses de 21,6 µg/jour après une augmentation progressive des doses pendant une période de 3 à 4 semaines tolèrent généralement des doses plus élevées, pouvant atteindre 48,0 µg/jour.

Aucune donnée clinique ne montre l'apparition d'une accoutumance pharmacologique au ziconotide. Toutefois, compte tenu des données limitées disponibles, l'apparition d'une accoutumance ne peut être exclue. La perméabilité du cathéter intrarachidien doit être examinée en cas de nécessité d'une augmentation continue des doses de ziconotide n'apportant pas d'effet bénéfique ou s'accompagnant d'une majoration des effets indésirables.

Dans un petit nombre d'études publiées, d'autres schémas posologiques ont été explorés, notamment l'instauration du ziconotide à des doses plus faibles et l'administration en bolus.

Il a été démontré que l'administration continue de doses plus faibles était efficace et entraînait moins d'effets indésirables.

Les études avec administration en bolus laissent présager un intérêt éventuel de ce type d'administration pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ziconotide au long cours ; les effets indésirables pourraient toutefois être plus fréquents qu'avec une perfusion continue.

D'après ces études, ces autres modes d'administration du ziconotide pourraient être utilisés ; cependant, en raison du petit nombre de patients, leurs résultats sont peu concluants et il n'existe pas à l'heure actuelle de données suffisantes pour établir des recommandations formelles concernant ces autres schémas posologiques.

Efficacité et sécurité clinique :

Trois études cliniques du ziconotide intrarachidien contrôlées contre placebo ont été réalisées.

Deux études à court terme, 95-001 (douleur d'origine cancéreuse) et 96-002 (douleur non cancéreuse), impliquant 366 patients, ont démontré l'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide dans les douleurs chroniques intenses mesurée par le pourcentage de changement de l'intensité de la douleur mesurée par l'EVA (critère principal de jugement). Ces études étaient de courte durée, 5 et 6 jours respectivement, et portaient sur une augmentation plus rapide de la posologie et sur des doses plus fortes que celles qui sont recommandées à la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Résultats d'efficacité de l'étude 95-001 :

Paramètre	Traitement initial		Valeur p
	Ziconotide (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage initial de doses, en mm (ET)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Répondeurs[(a)] n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dose en fin de titrage de doses (µg/h) : Moyenne Médiane Gamme	 0,91 0,60 0,074-9,36		

EVA = intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique.

ET = écart-type.

a) Les répondeurs ont été définis comme les patients :
- ayant présenté une diminution ⩾ 30 % du score EVA par rapport aux valeurs initiales,
- dont le traitement concomitant par analgésiques morphiniques est resté stable ou a diminué,
- et n'ayant pas dû changer de type de médicament opiacé par rapport au traitement avant la perfusion.

Résultats d'efficacité de l'étude 96-002 :

Paramètre	Traitement initial		Valeur p
	Ziconotide (n = 169)[(a)]	Placebo (n = 86)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage initial de doses, en mm (ET)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Répondeurs[(b)] n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dose en fin de titrage de doses (µg/h) : Moyenne Médiane Gamme	 1,02 0,50 0,019-9,60		

EVA = intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique.

ET = écart-type.

a) 164 patients ont fourni des scores EVA pour le ziconotide à la fin de l'adaptation posologique.

b) Les répondeurs ont été définis comme les patients :
- ayant présenté une diminution ⩾ 30 % du score EVA par rapport aux valeurs initiales,
- dont le traitement concomitant par analgésiques morphiniques est resté stable ou a diminué,
- et n'ayant pas dû changer de type de médicament opiacé par rapport au traitement avant la perfusion.

L'étiologie de la douleur dans les études 95-001 (douleur cancéreuse) et 96-002 (douleur non cancéreuse) variait, incluant des douleurs osseuses (n = 380), dues principalement à des métastases osseuses (n = 34), une myélopathie (n = 38), dont la moitié présentait un traumatisme médullaire avec paralysie (n = 19), une neuropathie (n = 79), une radiculopathie (n = 24), une douleur médullaire (n = 91), due principalement à l'échec d'une intervention chirurgicale au niveau dorsal (n = 82) et d'autres étiologies (n = 82). Certains patients présentaient plusieurs causes de douleur. L'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide était retrouvée dans tous les groupes.

L'étude 301 (n = 220) était plus longue (21 jours), portait sur une augmentation des doses moins rapide avec administration de doses plus faibles de ziconotide par voie intrarachidienne et concernait la population de patients la plus réfractaire recrutée dans les trois études. Aucun des patients de l'étude 301 n'avait répondu au traitement intrarachidien par différents analgésiques et leurs médecins estimaient que 97 % des patients étaient rebelles aux traitements actuellement disponibles. La majorité présentait une douleur médullaire (n = 134), due principalement à l'échec d'une intervention chirurgicale au niveau dorsal (n = 110) ; un plus petit pourcentage était atteint de neuropathie (n = 36). Cinq patients seulement présentaient une douleur cancéreuse. Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement sur l'EVA. L'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide dans l'étude 301 était plus faible que dans les deux études précédentes à court terme. La fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient également plus faibles.

Résultats d'efficacité de l'étude 301 :

Paramètre	Traitement initial		Valeur p
	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage initial de doses, en mm (ET)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Répondeurs[(a)] n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dose en fin de titrage de doses (µg/h) : Moyenne Médiane Gamme	 0,29 0,25 0,0-0,80		

EVA = intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique.

ET = écart-type.

a) Les répondeurs ont été définis comme les patients présentant une diminution ⩾ 30 % du score VASPI par rapport aux valeurs initiales.

Études d'association avec la morphine par voie intrarachidienne :

Les études cliniques 201 et 202 indiquent que l'administration concomitante de ziconotide et de morphine par voie intrarachidienne peut efficacement réduire la douleur et diminuer l'utilisation d'opiacés par voie systémique pendant une période prolongée chez des patients chez qui l'administration par voie intrarachidienne de la dose maximale tolérée de ziconotide (médiane 8,7 µg/jour, moyenne 25,7 µg/jour - étude 201) ou de morphine seule (étude 202) ne parvenait pas à contrôler la douleur de manière adéquate. L'apparition d'effets indésirables psychotiques, tels qu'hallucinations et réactions paranoïdes ou l'arrêt du traitement suite à une augmentation des effets indésirables, peuvent survenir lors de l'ajout de ziconotide à des doses stables de morphine par voie intrarachidienne, comme c'est le cas lors de l'instauration d'un traitement par ziconotide par voie intrarachidienne en monothérapie (cf Interactions).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du ziconotide dans le LCR a été étudiée après administration de doses de ziconotide comprises entre 1 et 10 µg par perfusion intrarachidienne d'une heure chez des patients présentant des douleurs chroniques. Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques ont également été étudiés après administration intraveineuse (0,3-10 µg/kg/24 h). Les données pharmacocinétiques obtenues après administration intrarachidienne et intraveineuse sont résumées ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques du ziconotide dans le plasma et le LCR (moyenne ± ET [médiane]) :

Voie	Matrice liquide	Nb patients	CL (ml/min)	Vd (ml)	t½ (h)
IR	LCR	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
IV	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clairance ; Vd = volume de distribution ; t½ = demi-vie.

Absorption :

Après administration intrarachidienne pendant une heure (1-10 µg), les concentrations cumulées (SSC ; extrêmes : 83,6-608 ng/h/ml) et les concentrations maximales (Cmax ; extrêmes : 16,4-132 ng/ml) étaient variables et dose-dépendantes mais ne semblaient qu'approximativement proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques après perfusion intrarachidienne continue (⩾ 48 h ; ⩽ 21,6 µg/jour) semblent relativement faibles et généralement indétectables, c'est-à-dire qu'environ 80 % des échantillons plasmatiques recueillis chez les patients présentant des douleurs contenaient des quantités de médicament inférieures à la limite de quantification (< 0,04 ng/ml). Aucune accumulation plasmatique du ziconotide après administration intrarachidienne à long terme (jusqu'à 9 mois) n'a été observée.

Distribution :

Le volume de distribution médian du ziconotide dans le LCR (Vd : 99 ml) est compris entre le volume de LCR au niveau de la moelle épinière (environ 75 ml) et le volume de LCR total (environ 130 ml). Le ziconotide semble se distribuer surtout dans le LCR jusqu'à son passage dans la circulation systémique. Lorsqu'il atteint la circulation systémique, le ziconotide semble se distribuer de façon plus large, d'après le volume de distribution plasmatique, qui est d'environ 30 l, et il ne se lie qu'à 53 % (de façon non spécifique) aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation :

Le ziconotide est un peptide constitué de 25 acides aminés naturels en configuration L et il ne semble pas être métabolisé de façon quantifiable dans le LCR. Après passage dans la circulation systémique, on s'attend à ce que le ziconotide soit principalement soumis à une lyse par diverses peptidases/protéases ubiquitaires présentes dans la plupart des organes (par exemple les reins, le foie, les poumons, les muscles, etc.) et soit donc dégradé en fragments peptidiques et acides aminés libres. Les acides aminés libres générés sont probablement captés par des systèmes de transport cellulaires et soumis ultérieurement au métabolisme intermédiaire habituel ou utilisés comme substrats pour des processus de biosynthèse constitutive. Comme ces peptidases sont très largement distribuées, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas

interférer sur la clairance systémique du ziconotide. L'activité biologique des divers produits de dégradation protéolytiques attendus n'a pas été évaluée. Il est peu probable que les produits de dégradation du ziconotide aient une activité biologique significative, puisqu'il a été montré que les peptides constitués de structure individuelle en boucle ont une affinité de liaison pour les canaux calciques voltage-dépendants de type N beaucoup plus faible que celle du produit parent (ziconotide).

Élimination :

La CL moyenne du ziconotide (0,38 ml/min) est proche du débit de renouvellement du LCR chez l'homme adulte (0,3-0,4 ml/min). Par conséquent, le ziconotide semble surtout éliminé du LCR (t½ moyen = 4,6 h) par le flux de LCR sortant du SNC à travers les villosités arachnoïdiennes, avec transfert ultérieur dans la circulation systémique. Les concentrations plasmatiques de ziconotide observées après administration intrarachidienne peuvent être très faibles, en raison des faibles débits de perfusion intrarachidienne recommandés et de la clairance plasmatique relativement rapide. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (t½) est de 1,3 h. Le ziconotide est un peptide dont le poids moléculaire est relativement faible (PM = 2639). Il subit une filtration par le glomérule rénal mais seules des quantités minimes de ziconotide (< 1 %) sont récupérées dans l'urine après perfusion intraveineuse chez l'homme car presque toute la substance active filtrée est rapidement réabsorbée par endocytose et finalement renvoyée dans la circulation systémique.

Insuffisance rénale et hépatique :

Il n'a pas été réalisé d'études formelles pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique ; cependant, les peptidases étant présentes dans différents organes, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas avoir d'effet significatif sur les concentrations systémiques de ziconotide.

Autres populations particulières :

Bien que les données disponibles soient en nombre limité, aucun effet en fonction de la race, de la taille, du poids, du sexe ou de l'âge n'a été mis en évidence sur les concentrations céphalorachidiennes de ziconotide après administration intrarachidienne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Dans les études de perfusion subchronique intrarachidienne en continu chez le rat et le chien, des effets comportementaux ont été observés à des doses au moins 8 fois supérieures à la dose clinique maximale recommandée en perfusion intrarachidienne, c'est-à-dire 21,6 µg/jour (sur une base en mg/kg). Ces effets ont été définis par des actions pharmacologiques amplifiées du ziconotide et non par des lésions neurotoxiques ou une toxicité dirigée contre des organes cibles. Les observations ont inclus des effets neurologiques transitoires et réversibles, à type de tremblements, incoordination des mouvements et hyper ou hypoactivité.

Les conséquences à long terme du blocage continu des canaux calciques de type N sur le fonctionnement neuronal n'ont pas été montrées dans les expériences chez l'animal. Les modifications éventuelles de la transmission des signaux neurologiques chez l'animal n'ont pas non plus été étudiées. Le ziconotide n'a pas induit de mutation génétique bactérienne et ne s'est pas avéré génotoxique. Aucune étude de toxicité chronique n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du ziconotide. Cependant, le ziconotide n'a pas induit de transformation cellulaire dans l'étude in vitro effectuée chez l'embryon de hamster syrien (SHE, Syrian hamster embryo) et n'a pas augmenté la prolifération cellulaire (formation de lésions prénéoplasiques) ou l'apoptose après administration intrarachidienne subchronique chez le chien.

Dans les études de fertilité chez le rat, aucun effet n'a été retrouvé chez le mâle, alors qu'on a observé une diminution du corps jaune, des sites d'implantation et du nombre d'embryons vivants chez la femelle. Aucun effet indésirable sur la reproduction des femelles et le développement post-natal chez le rat n'a été observé après des expositions systémiques pouvant atteindre jusqu'à 2300 fois les expositions chez l'homme à la dose intrarachidienne maximale recommandée.

Le ziconotide n'est pas tératogène chez le rat et le lapin à des expositions < 100 fois aux concentrations plasmatiques humaines. Ces résultats n'indiquent pas l'existence d'un risque significatif chez l'homme, en raison des doses systémiques relativement fortes nécessaires pour faire apparaître ces effets chez le rat et le lapin.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après ouverture du flacon (produit dilué) :

La stabilité physicochimique du produit après première ouverture a été démontrée pendant 60 jours à 37 °C. Du point de vue microbiologique, si le produit est dilué, il doit être transféré immédiatement dans la pompe de perfusion. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture du flacon sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Si une dilution est nécessaire, elle doit être effectuée de façon aseptique avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables sans conservateurs, avant utilisation. La concentration de la solution utilisée dans la pompe à perfusion ne doit pas être inférieure à 5 µg/ml de ziconotide dans une pompe externe et à 25 µg/ml dans une pompe interne.

Des conditions aseptiques strictes doivent être respectées pendant la préparation et la manipulation de la solution pour perfusion et le remplissage de la pompe. Le patient et le personnel soignant doivent être familiarisés avec la manipulation du système de pompe externe ou interne et être conscients de la nécessité absolue d'éviter toute infection.

Les instructions spécifiques relatives à l'utilisation des pompes doivent être demandées auprès du fabricant.

Aux concentrations indiquées ci-dessus, Prialt est compatible chimiquement et physiquement avec la pompe implantable Synchromed et la pompe externe CADD-Micro. Le produit est chimiquement et physiquement stable pendant 14 jours à 37 °C dans la pompe Synchromed lorsque la pompe n'a pas déjà été exposée au produit. Le produit doit donc être remplacé au bout de 14 jours après remplissage initial de la pompe.

Prialt s'est avéré stable pendant 60 jours à 37 °C dans une pompe Synchromed déjà exposée au médicament. Dans la pompe CADD-Micro, le produit reste stable pendant 21 jours à température ambiante.

Les données techniques ne sont fournies qu'à titre d'information et ne doivent pas restreindre le choix des professionnels de santé. Prialt doit être administré à l'aide de pompes équivalentes aux pompes Synchromed et CADD-Micro et comportant un marquage CE.

Les pompes utilisées auparavant pour administrer d'autres produits doivent être lavées trois fois avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (sans conservateur) avant d'être remplies avec Prialt. L'introduction d'air dans le réservoir de la pompe ou dans la cartouche doit être la plus faible possible car l'oxygène dégrade le ziconotide.

Avant l'instauration du traitement, la pompe interne doit être rincée trois fois avec 2 ml de Prialt à 25 µg/ml. La concentration de Prialt dans une pompe n'ayant jamais été précédemment exposée au produit peut être plus faible, en raison de l'adsorption sur les surfaces du dispositif et/ou de l'effet de dilution de l'espace résiduel du dispositif. Par conséquent, après une première utilisation de Prialt, le réservoir doit être vidé et rempli à nouveau au bout de 14 jours. Par la suite, la pompe peut être remplie et vidée tous les 60 jours.

Avant son administration, la solution de Prialt doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules ou de coloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est colorée ou trouble, ou en cas de présence de particules.

A usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/04/302/001 ; CIP 3400956972760 (2005, RCP rév 26.01.17) 1 ml.
EU /1/04/302/003 ; CIP3400956972999 (2005, RCP rév 26.01.17) 5 ml.

Collect dans l'indication « Traitement des douleurs chroniques intenses, chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne et réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale et à la posologie de l'AMM ».

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

PRILIGY®
dapoxétine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 30 mg (rond, convexe, d'environ 6,5 mm de diamètre, gravé « 30 » dans un triangle sur une face ; gris clair) *ou à 60 mg* (rond, convexe, d'environ 8 mm de diamètre, gravé « 60 » dans un triangle sur une face ; gris clair) : Boîtes de 3 ou de 6, sous plaquettes avec sécurité-enfant.

COMPOSITION *p cp*

Dapoxétine (DCI) chlorhydrate exprimé en dapoxétine	30 mg
ou	60 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : lactose (45,88 mg/cp à 30 mg ; 91,75 mg/cp à 60 mg).

DC INDICATIONS

Priligy est indiqué dans le traitement de l'éjaculation précoce (EP) chez les hommes adultes âgés de 18 à 64 ans.

Priligy doit uniquement être prescrit aux patients regroupant tous les critères suivants :

- temps de latence d'éjaculation intravaginale (IELT) inférieur à deux minutes ;
  et
- éjaculation qui, de façon permanente ou récurrente, survient avec une stimulation sexuelle minimale, avant, pendant ou peu de temps après la pénétration et avant que le patient ne le souhaite ;
  et
- souffrance personnelle importante ou difficultés interpersonnelles comme conséquence de l'EP ;
  et
- mauvais contrôle de l'éjaculation ;
  et
- des antécédents d'éjaculation précoce dans la majorité des rapports sexuels au cours des 6 derniers mois.

Priligy doit être administré uniquement comme traitement à la demande avant une activité sexuelle prévue. Priligy ne doit pas être prescrit pour retarder l'éjaculation chez les hommes qui n'ont pas été diagnostiqués avec une EP.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hommes adultes (âgés de 18 à 64 ans) :

La dose initiale recommandée pour tous les patients est de 30 mg, prise suivant les besoins environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. Le traitement par Priligy ne doit pas être initié à la dose de 60 mg.

Priligy n'est pas destiné à une utilisation quotidienne en continu. Priligy doit être pris seulement lorsqu'une activité sexuelle est prévue. Priligy ne doit pas être pris plus d'une fois par 24 heures.

Si la réponse individuelle à 30 mg est insuffisante et si le patient n'a pas subi d'effets indésirables modérés ou graves ou de symptômes précurseurs potentiels évocateurs d'une syncope, la dose pourrait être augmentée à une dose maximale recommandée de 60 mg, prise selon les besoins environ 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. L'incidence et la sévérité des évènements indésirables sont plus élevées avec la dose de 60 mg. Si le patient a présenté des réactions orthostatiques à la dose initiale, aucune augmentation de dose à 60 mg ne doit être réalisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une évaluation minutieuse du bénéfice risque individuel de Priligy doit être effectuée par le médecin après les quatre premières semaines de traitement (ou au moins après 6 doses de traitement) pour déterminer si la poursuite du traitement par Priligy est appropriée.

Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de Priligy au delà de 24 semaines sont limitées. Le besoin clinique de poursuivre et l'équilibre du bénéfice-risque du traitement par Priligy doivent être réévalués au moins tous les 6 mois.

Sujets âgés (65 ans et plus) :

L'efficacité et la sécurité de Priligy n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans et plus (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Priligy dans la population pédiatrique dans l'indication de l'éjaculation précoce.

Patients insuffisants rénaux :

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'utilisation de Priligy n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients insuffisants hépatiques :

Priligy est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (Child-Pugh classe B et C) : cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

Métaboliseurs lents connus du CYP2D6 ou patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 :

La prudence est recommandée si la dose est augmentée à 60 mg chez les patients connus comme ayant un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ou chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).

Patients traités par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée. Chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs modérés du CYP3A4, la dose doit être limitée à 30 mg et la prudence est recommandée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers pour éviter leur goût amer. Il est recommandé de prendre les comprimés avec au moins un grand verre d'eau. Priligy peut être pris avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Avant d'instaurer le traitement, cf Mises en garde/Précautions d'emploi concernant l'hypotension orthostatique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affections cardiaques pathologiques significatives telles que :
  - Insuffisance cardiaque (NYHA classe II-IV).
  - Anomalies de la conduction telles que bloc auriculoventriculaire ou dysfonctionnement sinusal.
  - Cardiopathie ischémique significative.
  - Valvulopathie significative.
  - Un antécédent de syncope.
- Antécédent de manie ou de dépression sévère.
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. De même, aucun IMAO ne doit être administré dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par Priligy (cf Interactions).
- Traitement concomitant par la thioridazine, ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine. De même, la thioridazine ne doit pas être administrée dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par Priligy (cf Interactions).
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], antidépresseurs tricycliques [ATC]) ou par d'autres médicaments/produits à base de plantes ayant des effets sérotoninergiques (par exemple, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, lithium, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments/produits à base de plantes. De même, ces médicaments/produits à base de plantes ne doivent pas être administrés dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par Priligy (cf Interactions).
- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la néfazodone, le nelfinavir, l'atazanavir, etc. (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique modérée et sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Recommandations générales :

Priligy est indiqué uniquement chez les hommes souffrant d'éjaculation précoce qui regroupent tous les critères listés en rubrique Indications et Pharmacodynamie. Priligy ne doit pas être prescrit chez les hommes chez qui il n'a pas été diagnostiqué d'éjaculation précoce. La sécurité n'a pas été établie et il n'existe pas de données sur l'effet du délai éjaculatoire chez les hommes ne souffrant pas d'éjaculation précoce.

Autres formes de dysfonctionnement sexuel :

Avant le traitement, les sujets qui ont d'autres formes de dysfonctionnement sexuel, y compris la dysfonction érectile, doivent être soigneusement examinés par les médecins. Priligy ne doit pas être utilisé chez les hommes avec une dysfonction érectile (DE) qui utilisent des inhibiteurs de la PDE5 (cf Interactions).

Hypotension orthostatique :

Avant l'instauration du traitement, un examen médical approfondi, incluant les antécédents d'événements orthostatique, doit être effectué par le médecin. Un test orthostatique doit être réalisé avant d'instaurer le traitement (tension artérielle et pouls, allongé et debout). En cas d'antécédents documentés ou suspectés de réaction orthostatique, le traitement par Priligy doit être évité.

L'hypotension orthostatique a été rapportée dans les essais cliniques. Le médecin doit informer à l'avance le patient qu'en cas de symptômes précurseurs potentiels, tels que des étourdissements peu de temps après passage à la position debout, il doit immédiatement s'allonger de telle sorte que sa tête soit plus basse que le reste de son corps, ou s'asseoir avec la tête entre les genoux jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Le médecin doit également informer le patient de ne pas se lever rapidement après avoir été longuement couché ou assis.

Suicide/pensées suicidaires :

Dans les études à court terme menées chez des enfants et des adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur (TDM) et d'autres troubles psychiatriques, les antidépresseurs, y compris les ISRS, ont augmenté le risque d'idées et de tendances suicidaires comparé au groupe placebo. Les études à court terme n'ont pas montré de risque accru de tendance suicidaire chez des adultes de plus de 24 ans qui prenaient des antidépresseurs comparé au groupe placebo. Dans les essais cliniques sur Priligy utilisé comme traitement de l'éjaculation précoce, aucune preuve manifeste de tendances suicidaires n'a été associée au traitement dans l'évaluation des événements indésirables liés aux tentatives de suicide évalué par le Columbia Classification Algorhythm of Suicide Assessment (C-CASA), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ou le Beck Depression Inventory-II.

Syncope :

Les patients doivent être avertis d'éviter des situations pouvant les exposer à une blessure, y compris la conduite ou l'utilisation de machines dangereuses, en cas de syncope ou de symptômes précurseurs tels que sensations vertigineuses ou étourdissements (cf Effets indésirables).

Les symptômes précurseurs potentiels tels que nausées, sensations vertigineuses/étourdissements, et diaphorèse ont été rapportés plus fréquemment chez les

patients traités par Priligy en comparaison au groupe placebo.

Dans les essais cliniques, les cas de syncope, caractérisés comme une perte de conscience, avec bradycardie ou arrêt sinusal observés chez les patients portant des moniteurs Holter, ont été considérés comme d'étiologie vasovagale et la majorité des cas est survenue durant les 3 premières heures suivant la prise du médicament, après la première dose ou suite aux procédures liées à l'étude clinique (telles que prélèvements sanguins, manœuvres orthostatiques et mesures de la tension artérielle). Les symptômes précurseurs potentiels tels que nausées, sensations vertigineuses, étourdissements, palpitations, asthénie, confusion et diaphorèse sont généralement survenus durant les 3 premières heures suivant la prise du médicament, et ont souvent précédé la syncope. Les patients doivent être informés qu'ils peuvent à tout moment avoir une syncope avec ou sans symptômes précurseurs, pendant leur traitement par Priligy. Les prescripteurs doivent informer les patients de l'importance de maintenir une hydratation suffisante. Ils doivent aussi les informer sur la façon de reconnaître les signes et les symptômes précurseurs afin de diminuer la probabilité de blessure grave associée à une chute consécutive à une perte de conscience. Si le patient présente des symptômes précurseurs potentiels, il doit immédiatement s'allonger de telle sorte que sa tête soit plus basse que le reste de son corps ou s'asseoir avec la tête entre les genoux jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Le patient doit être averti de la nécessité d'éviter des situations pouvant l'exposer à une blessure en cas de syncope ou d'autres effets sur le SNC, y compris la conduite ou l'utilisation de machines dangereuses (cf Conduite/Utilisation de machines).

Patients avec facteurs de risque cardiovasculaire :

Les sujets ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente ont été exclus des essais cliniques de phase 3. Le risque d'incidences indésirables cardiovasculaires d'une syncope (syncope cardiaque et syncope d'étiologie différente) est augmenté chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire structurelle sous-jacente (par exemple, obstruction de la voie d'éjection documentée, cardiopathie valvulaire, sténose carotidienne et maladie coronarienne). Il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer si ce risque accru s'étend à la syncope vasovagale chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Utilisation avec des drogues récréatives :

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser Priligy en association avec des drogues récréatives.

Les drogues récréatives ayant une activité sérotoninergique, comme la kétamine, la méthylène-dioxy-méthylamphétamine (MDMA) et l'acide lysergique diéthylamide (LSD) peuvent conduire à des réactions potentiellement graves si elles sont associées à Priligy. Ces réactions incluent, entre autres, arythmie, hyperthermie, et syndrome sérotoninergique. L'utilisation de Priligy avec des drogues récréatives ayant des propriétés sédatives, comme les stupéfiants et les benzodiazépines, peut augmenter d'autant plus la somnolence et les sensations vertigineuses.

Éthanol :

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser Priligy en association avec de l'alcool.

L'association de l'alcool et de la dapoxétine peut augmenter les effets neurocognitifs liés à l'alcool et peut également augmenter les évènements indésirables neurocardiogéniques, tels qu'une syncope, augmentant ainsi le risque de blessure accidentelle ; par conséquent, les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter l'alcool pendant leur traitement par Priligy (cf Interactions, Conduite/Utilisation de machines).

Médicaments ayant des propriétés vasodilatatrices :

Priligy doit être prescrit avec précaution chez les patients prenant des médicaments aux propriétés vasodilatatrices (tels que les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques et les nitrates) en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance orthostatique (cf Interactions).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4 :

La prudence est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et la dose est limitée à 30 mg (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Inhibiteurs puissants du CYP2D6 :

La prudence est recommandée en cas d'augmentation de la dose à 60 mg chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou chez les patients connus pour être de génotype métaboliseur lent du CYP2D6, car cela peut augmenter les niveaux d'exposition, pouvant entraîner une incidence et une gravité plus élevées des effets indésirables dose-dépendants (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacocinétique).

Manies :

Priligy ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie ou de troubles bipolaires, et doit être interrompu chez tout patient qui développe les symptômes de ces troubles.

Crises d'épilepsie :

En raison du risque lié aux ISRS d'abaisser le seuil épileptogène, Priligy doit être interrompu chez tout patient qui développe des crises d'épilepsie et évité chez les patients présentant une épilepsie instable. Les patients dont l'épilepsie est contrôlée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Population pédiatrique :

Priligy ne doit pas être utilisé chez les personnes de moins de 18 ans.

Dépression et/ou troubles psychiatriques :

Les hommes présentant des signes et des symptômes sous-jacents de dépression doivent être évalués avant qu'un traitement par Priligy ne leur soit prescrit, afin d'exclure des troubles dépressifs non diagnostiqués. Le traitement concomitant par Priligy et des antidépresseurs, incluant des ISRS et des IRSN, est contre-indiqué (cf Contre-indications). Il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement en cours contre la dépression ou l'anxiété pour débuter Priligy dans le traitement d'une EP. Priligy n'est pas indiqué dans les troubles psychiatriques et ne doit pas être utilisé chez les hommes présentant ces troubles, tels que schizophrénie, ou chez ceux souffrant d'une dépression concomitante, car une aggravation des symptômes liés à la dépression ne peut être exclue. Cela pourrait résulter de troubles psychiatriques sous-jacents ou d'un traitement médicamenteux.

Les médecins doivent encourager les patients à signaler à tout moment toute pensée ou sentiment de souffrance, et si les signes et les symptômes d'une dépression se développent durant le traitement, Priligy doit être interrompu.

Hémorragie :

Des cas de troubles hémorragiques ont été rapportés avec les ISRS. La prudence est recommandée chez les patients prenant Priligy, notamment en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et agents antiplaquettaires) ou avec des anticoagulants (par exemple, warfarine), de même que chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de troubles de la coagulation (cf Interactions).

Insuffisance rénale :

L'utilisation de Priligy n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, et la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Effets du sevrage :

L'arrêt brutal d'ISRS administrés à long terme dans le traitement des troubles dépressifs chroniques a montré qu'il provoquait les symptômes suivants : dysphorie, irritabilité, agitation, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (par exemple, paresthésies telles que des sensations de choc électrique), anxiété, confusion, céphalée, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie et hypomanie.

Une étude clinique en double aveugle menée chez des sujets souffrant d'EP et conçue pour évaluer les effets du sevrage après administration d'une dose de Priligy de 60 mg quotidienne ou suivant les besoins, pendant 62 jours, a révélé de légers symptômes de sevrage, avec une incidence légèrement supérieure des insomnies et des sensations vertigineuses chez les sujets passant d'une administration quotidienne au placebo (cf Pharmacodynamie).

Troubles de la vue :

L'utilisation de Priligy a été associée à des effets oculaires tels que mydriase et douleur oculaire. Priligy doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome à angle fermé.

Intolérance au lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

- Interaction potentielle avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase : des cas de réactions sévères, parfois mortelles, ont été rapportés chez des patients prenant un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Ces réactions incluaient hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonomique avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, et changements de l'état mental, incluant une agitation extrême pouvant évoluer en délire et en coma. Ces réactions ont également été rapportées chez les patients ayant commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir arrêté de prendre un ISRS. Certains cas présentaient des caractéristiques semblables à celles d'un syndrome neuroleptique malin. Les données d'expérimentations animales relatives aux effets de l'association d'un ISRS et d'un IMAO indiquent que ces médicaments peuvent agir de façon synergique augmentant la tension artérielle et provoquant un comportement très agité. Par conséquent, Priligy ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. De même, aucun IMAO ne doit être administré dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par Priligy (cf Contre-indications).
- Interaction potentielle avec la thioridazine : l'administration seule de thioridazine provoque la prolongation de l'intervalle QTc, qui est associé à des arythmies ventriculaires graves. Les médicaments tels que Priligy, qui inhibent l'isoenzyme CYP2D6, semblent inhiber le métabolisme de la thioridazine. Il est attendu que les taux élevés de thioridazine résultants augmentent la prolongation de l'intervalle QTc. Priligy ne doit pas être utilisé en association avec la thioridazine ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine. De même, la thioridazine ne doit pas être administrée dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par Priligy (cf Contre-indications).
- Médicaments/produits à base de plantes ayant des effets sérotoninergiques : comme avec d'autres ISRS, la coadministration de médicaments/produits à base de plantes sérotoninergiques (y compris IMAO, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, IRSN, lithium et préparations à base de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut donner lieu à des effets liés à la sérotonine. Priligy ne doit pas être utilisé en association avec d'autres ISRS, IMAO ou autres médicaments/produits à base de plantes sérotoninergiques ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments/produits à base de plantes. De même, ces médicaments/produits à base de plantes ne doivent pas être administrés dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par Priligy (cf Contre-indications).
- Médicaments actifs sur le SNC : l'utilisation de Priligy en association avec des médicaments actifs sur le SNC (par exemple, antiépileptiques, antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques sédatifs) n'a pas été évaluée de façon systématique chez les patients souffrant d'éjaculation précoce. Par conséquent, la prudence est recommandée si l'administration concomitante de Priligy et de ces médicaments est nécessaire.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

Effets de médicaments coadministrés sur la pharmacocinétique de la dapoxétine :

Des études *in vitro* menées sur des microsomes humains hépatiques, rénaux et intestinaux indiquent que la dapoxétine est principalement métabolisée par le CYP2D6, CYP3A4 et la flavine mono-oxygénase (FMO1). Par conséquent, les inhibiteurs de ces enzymes peuvent réduire la clairance de la dapoxétine.

- Inhibiteurs du CYP3A4 :
  - Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : l'administration de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la Cmax et l'ASC_{inf} de la dapoxétine (60 mg en dose unique) de 35 % et 99 %, respectivement. Considérant la contribution de la dapoxétine non liée et de la desméthyldapoxétine, la Cmax de la fraction active peut être augmentée d'environ 25 % et l'ASC de la fraction active peut être doublée si des inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont administrés concomitamment.
    L'élévation de la Cmax et de l'ASC de la fraction active peut être fortement augmentée dans le groupe de population présentant une absence du CYP2D6 fonctionnel, par exemple, les métaboliseurs lents du CYP2D6, ou en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP2D6.
    Par conséquent, l'utilisation concomitante de Priligy et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la néfazodone, le nelfinavir et l'atazanavir, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
  - Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, clarithromycine, fluconazole, amprénavir, fosamprénavir, aprépitant, vérapamil, diltiazem) peut également donner lieu à une augmentation significative de l'exposition à la dapoxétine et à la desméthyldapoxétine, notamment chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. Si la dapoxétine est associée à l'un de ces médicaments, la dose maximale de dapoxétine devra être de 30 mg (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et ci-dessous).

  Ces deux mesures s'appliquent à tous les patients, à moins d'avoir vérifié par l'analyse génotypique ou phénotypique que le patient soit un très bon métaboliseur du CYP2D6. Chez les patients dont on a vérifié qu'ils étaient de très bons métaboliseurs du CYP2D6, une dose maximale de 30 mg est recommandée si la dapoxétine est associée à un puissant inhibiteur du CYP3A4, et la prudence est recommandée si la dapoxétine en doses de 60 mg est prise concomitamment avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.
- Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : la Cmax et l'ASC_{inf} de la dapoxétine (60 mg en dose unique) ont augmenté de 50 % et 88 %, respectivement, en présence de fluoxétine (60 mg/jour pendant 7 jours). Considérant la contribution de la dapoxétine non liée et de la desméthyldapoxétine, la Cmax de la fraction active peut être augmentée d'environ 50 % et l'ASC de la fraction active peut être doublée si des inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont administrés concomitamment. Ces augmentations de la Cmax et de l'ASC de la fraction active sont semblables à celles attendues chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence et de la sévérité des effets indésirables dose-dépendants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de la PDE5 : Priligy ne doit pas être utilisé chez les patients utilisant des inhibiteurs de la PDE5 en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  La pharmacocinétique de la dapoxétine (60 mg) en association avec le tadalafil (20 mg) et le sildénafil (100 mg) a été évaluée dans une étude croisée à dose unique. Le tadalafil n'affecte pas la pharmacocinétique de la dapoxétine. Le sildénafil provoque de légères variations de la pharmacocinétique de la dapoxétine (augmentation de 22 % de l'ASC_{inf} et augmentation de 4 % de la Cmax), qui ne sont pas attendues pour être cliniquement significatives.
  L'utilisation concomitante de Priligy avec des inhibiteurs de la PDE5 peut entraîner une hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'efficacité et la sécurité de Priligy n'ont pas été établies chez les patients souffrant à la fois d'éjaculation précoce et de dysfonction érectile, traités simultanément par Priligy et par des inhibiteurs de la PDE5.

Effets de la dapoxétine sur la pharmacocinétique de médicaments coadministrés :

- Tamsulosine : l'administration concomitante de doses uniques ou multiples de 30 mg ou 60 mg de dapoxétine chez des patients recevant des doses quotidiennes de tamsulosine n'a pas entraîné de modifications de la pharmacocinétique de la tamsulosine. L'ajout de la dapoxétine à la tamsulosine n'a pas modifié le profil orthostatique et aucune différence des effets orthostatiques n'a été observée entre la tamsulosine associée à des doses de dapoxétine de 30 ou 60 mg et la tamsulosine administrée seule ; toutefois, Priligy doit être prescrit avec précaution chez les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha, en raison de l'éventuelle diminution de la tolérance orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Médicaments métabolisés par le CYP2D6 : des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) suivies par une dose unique de 50 mg de désipramine ont augmenté la Cmax moyenne et l'ASC_{inf} de la désipramine d'environ 11 % et 19 %, respectivement, par rapport à la désipramine administrée seule. La dapoxétine peut donner lieu à une augmentation similaire des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6. La signification clinique est probablement faible.
- Médicaments métabolisés par le CYP3A4 : des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) ont diminué l'ASC_{inf} du midazolam (8 mg en dose unique) d'environ 20 % (intervalle de – 60 à + 18 %). La signification clinique de l'effet sur le midazolam est probablement faible pour la majorité des patients. L'augmentation de l'activité du CYP3A peut être cliniquement significative chez certains individus traités concomitamment par un médicament métabolisé principalement par le CYP3A avec une fenêtre thérapeutique étroite.
- Médicaments métabolisés par le CYP2C19 : des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) n'ont pas inhibé le métabolisme d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole. Il n'est pas probable que la dapoxétine affecte la pharmacocinétique des autres substrats du CYP2C19.
- Médicaments métabolisés par le CYP2C9 : des doses multiples de dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) n'ont pas affecté la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie d'une dose unique de 5 mg de glyburide. Il n'est pas probable que la dapoxétine affecte la pharmacocinétique d'autres substrats du CYP2C9.
- Warfarine et médicaments connus pour modifier la coagulation et/ou la fonction plaquettaire : il n'existe pas de données évaluant l'effet de l'utilisation chronique de warfarine avec la dapoxétine ; par conséquent, la prudence est recommandée lorsque la dapoxétine est utilisée chez les patients prenant de la warfarine de façon chronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, la dapoxétine (60 mg/jour pendant 6 jours) n'a pas affecté la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie (TP ou INR) de la warfarine après une dose unique de 25 mg.
  Des saignements anormaux avec les ISRS ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Éthanol : la coadministration d'une dose unique d'éthanol, 0,5 g/kg (soit environ 2 verres de boisson alcoolisée), n'a pas affecté la pharmacocinétique de la dapoxétine (60 mg en dose unique) ; toutefois, la dapoxétine associée à de l'éthanol a augmenté la somnolence et a diminué de façon significative leur propre vigilance. Les mesures pharmacodynamiques de déficience cognitive (Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test) ont également montré un effet additif lorsque la dapoxétine était coadministré avec l'éthanol. L'utilisation concomitante d'alcool et de dapoxétine augmente le risque ou la gravité des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, somnolence, réflexes lents ou altération du jugement. L'association d'alcool et de dapoxétine peut augmenter ces effets liés à l'alcool et peut également exacerber les effets indésirables neurocardiogéniques tels que syncope, augmentant ainsi le risque de blessure accidentelle ; par conséquent, les patients doivent être informés d'éviter l'alcool lorsqu'ils prennent Priligy (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'utilisation de Priligy n'est pas indiquée chez les femmes.

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité, la grossesse ou le développement embryonnaire ou fœtal (cf Sécurité préclinique).

On ne sait pas si la dapoxétine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Priligy a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, des troubles de l'attention, une syncope, une vision trouble et une somnolence ont été rapportés chez des sujets ayant reçu de la dapoxétine dans les études cliniques. Les patients doivent donc être avertis d'éviter les situations pouvant les exposer à des blessures, y compris la conduite ou l'utilisation de machines dangereuses.

L'association de l'alcool et de la dapoxétine peut augmenter les effets neurocognitifs liés à l'alcool et peut également augmenter les effets indésirables neurocardiogéniques, tels que la syncope, augmentant ainsi le risque de blessure accidentelle ; par conséquent les patients doivent être informés d'éviter l'alcool pendant leur traitement par Priligy (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Syncope et hypotension orthostatique ont été rapportées dans les essais cliniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés le plus fréquemment dans les études cliniques de phase 3 et ont été liés à la dose : nausées (11,0 % et 22,2 % pour des doses de 30 mg et 60 mg administrées à la demande, respectivement), sensations vertigineuses (5,8 % et 10,9 %), céphalées (5,6 % et 8,8 %), diarrhées (3,5 % et 6,9 %), insomnies (2,1 % et 3,9 %) et fatigue (2,0 % et 4,1 %). Les évènements indésirables les plus fréquents ayant entraîné un arrêt du traitement ont été les nausées (2,2 % des sujets traités par Priligy) et les sensations vertigineuses (1,2 % des sujets traités par Priligy).

Liste tabulée des effets indésirables :

La tolérance de Priligy a été évaluée chez 4224 sujets souffrant d'éjaculation précoce ayant participé à cinq études cliniques en double aveugle contrôlées *versus* placebo. Sur ces 4224 sujets, 1616 ont reçu une dose de Priligy 30 mg selon les besoins et 2608 ont reçu une dose de Priligy 60 mg selon les besoins ou une fois par jour.

(Très fréquent : > 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables (MedDRA)

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, agitation, impatience, insomnie, rêves anormaux, diminution de la libido
Peu fréquent	Dépression, humeur dépressive, humeur euphorique, altération de l'humeur, nervosité, indifférence, apathie, état confusionnel, désorientation, pensées anormales, hypervigilance, troubles du sommeil, insomnie initiale, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, bruxisme, perte de la libido, anorgasmie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Fréquent	Somnolence, troubles de l'attention, tremblements, paresthésie
Peu fréquent	Syncope, syncope vasovagale, vertiges posturaux, akathisie, dysgueusie, hypersomnie, léthargie, sédation, niveau de conscience diminué
Rare	Vertiges d'effort, endormissement soudain
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Peu fréquent	Mydriase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), douleur oculaire, trouble visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arrêt sinusal, bradycardie sinusale, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Flush
Peu fréquent	Hypotension, hypertension systolique, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion sinusale, bâillements
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhées, vomissements, constipation, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, flatulences, gêne au niveau de l'estomac, distension abdominale, sécheresse buccale
Peu fréquent	Gêne abdominale, gêne épigastrique
Rare	Besoin urgent de déféquer
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Prurit, sueurs froides
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonction érectile
Peu fréquent	Échec de l'éjaculation, trouble orgasmique masculin, paresthésie génitale masculine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, irritabilité
Peu fréquent	Asthénie, sensation de chaleur, sensation d'énervement, sensation d'être anormal, sensation d'ivresse
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la tension artérielle
Peu fréquent	Augmentation du rythme cardiaque, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle orthostatique

Les effets indésirables rapportés au cours de l'étude d'extension à long terme de 9 mois en ouvert étaient cohérents avec ceux rapportés dans les études en double aveugle, et aucun autre effet indésirable n'a été rapporté.

Description de certains effets indésirables :

La syncope, caractérisée comme une perte de conscience, avec bradycardie ou arrêt sinusal observés chez les patients portant des moniteurs Holter, a été rapportée dans les essais cliniques et est considérée comme étant liée au médicament. La majorité des cas est survenue durant les 3 premières heures suivant la prise, après la première dose ou suite aux procédures liées à l'étude clinique (telles que prélèvements sanguins, manœuvres orthostatiques et mesures de la tension artérielle). Les symptômes précurseurs ont souvent précédé la syncope (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La survenue d'une syncope et de symptômes précurseurs potentiels semble être dose-dépendante comme l'a démontré une incidence plus élevée chez les patients traités avec des doses plus élevées que celles recommandées dans les essais cliniques de phase 3.

L'hypotension orthostatique a été rapportée dans les essais cliniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence des syncopes, caractérisées comme une perte de conscience dans le programme de développement clinique de Priligy, variait en fonction de la population étudiée et oscillait entre 0,06 % (30 mg) et 0,23 % (60 mg) chez les sujets recrutés dans les essais cliniques de phase 3 contrôlés *versus* placebo, et 0,64 % (toutes doses confondues) dans les études de phase 1 menées chez des volontaires sains sans EP.

Autres populations particulières :

La prudence est recommandée lors d'une augmentation de dose à 60 mg chez des patients prenant de puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou lors d'une augmentation de dose à 60 mg chez des patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseur lent (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).

Effets du sevrage :

L'arrêt brutal d'ISRS administrés à long terme dans le traitement des troubles dépressifs chroniques, a montré qu'il provoquait les symptômes suivants : dysphorie, irritabilité, agitation, sensations vertigineuses, troubles sensoriels (par exemple, paresthésies telles que des sensations de choc électrique), anxiété, confusion, céphalée, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie et hypomanie.

Les résultats d'une étude de sécurité ont révélé une incidence légèrement supérieure des symptômes de sevrage, tels que des insomnies légères ou modérées et des sensations vertigineuses chez les sujets passant d'une administration quotidienne pendant 62 jours au placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Dans une étude clinique pharmacologique, aucun événement indésirable inattendu n'est survenu avec des doses quotidiennes de Priligy allant jusqu'à 240 mg (deux doses de 120 mg administrées à 3 heures d'intervalle). En général, les symptômes d'un surdosage avec les ISRS incluent les effets indésirables liés à la sérotonine, tels que somnolence, troubles gastro-intestinaux comme des nausées et des vomissements, tachycardie, tremblement, agitation et sensation vertigineuse.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. En raison de la forte liaison aux protéines et du grand volume de distribution du chlorhydrate de dapoxétine, une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion et une exsanguino-transfusion ne sont probablement pas bénéfiques. Aucun antidote spécifique à Priligy n'est connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système urologique (code ATC : G04BX14).

Mécanisme d'action :

La dapoxétine est un puissant inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), avec une CI_{50} de 1,12 nM, tandis que ses principaux métabolites humains, la desméthyldapoxétine (CI_{50} < 1,0 nM) et la didesméthyldapoxétine (CI_{50} = 2,0 nM) sont équivalentes ou moins puissantes (dapoxétine-N-oxyde [CI_{50} = 282 nM]).

L'éjaculation humaine est principalement médiée par le système nerveux sympathique. Le processus éjaculatoire provient d'un réflexe spinal central, médié par le tronc cérébral, initialement influencé par un certain nombre de noyaux du cerveau (noyau préoptique médian et noyau paraventriculaire).

Le mécanisme d'action de la dapoxétine dans l'éjaculation précoce est présumé lié à l'inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et à la potentialisation subséquente de l'action du neurotransmetteur au niveau des récepteurs pré- et post-synaptiques.

Chez le rat, la dapoxétine inhibe le réflexe d'expulsion éjaculatoire en agissant au niveau supraspinal dans le noyau paragigantocellulaire latéral (LPGi). Les fibres sympathiques post-ganglionnaires qui innervent les vésicules séminales, le canal déférent, la prostate, les muscles bulbo-urétraux et le col vésical provoquent la contraction de ces organes de façon coordonnée afin d'obtenir une éjaculation. La dapoxétine module ce réflexe éjaculatoire chez le rat.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité de Priligy dans le traitement de l'éjaculation précoce a été établie dans cinq essais cliniques en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, dans lesquels un total de 6081 sujets ont été randomisés. Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et avaient eu des antécédents d'EP dans la majorité de leurs rapports sexuels au cours des 6 mois précédant le recrutement. L'éjaculation précoce a été définie selon les critères de diagnostic du DSM-IV : temps éjaculatoire court (temps de latence d'éjaculation intravaginale [IELT- délai entre la pénétration vaginale et l'éjaculation intravaginale] ⩽ 2 minutes mesuré à l'aide d'un chronomètre utilisé dans les quatre études), un mauvais contrôle de l'éjaculation, une souffrance importante ou des difficultés interpersonnelles conséquentes à l'état de santé.

Les sujets présentant d'autres formes de dysfonctionnement sexuel, y compris une dysfonction érectile, ou ceux utilisant d'autres formes de pharmacothérapie pour le traitement de l'EP, ont été exclus de toutes les études.

Les résultats de toutes les études randomisées ont été cohérents. L'efficacité a été démontrée après 12 semaines de traitement. Une étude a recruté des patients en dehors et au sein de l'UE et a eu une durée de traitement de 24 semaines. Dans l'étude, 1162 sujets ont été randomisés, 385 dans un groupe placebo, 388 dans un groupe recevant Priligy 30 mg selon les besoins et 389 dans un groupe recevant Priligy 60 mg selon les besoins.

La valeur moyenne et médiane de l'IELT moyen à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 2 ci-dessous et la distribution cumulative des sujets qui ont obtenu au moins un niveau spécifique dans l'IELT moyen à la fin de l'étude sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous. D'autres études et analyses groupées des données à la semaine 12 ont donné des résultats cohérents.

Tableau 2 : Valeur moyenne et médiane par moindres carrés de l'IELT Moyen à la fin de l'étude*

Moyenne IELT	Placebo	Priligy 30 mg	Priligy 60 mg
Médiane	1,05 min	1,72 min	1,91 min
Différence avec le placebo [IC 95 %]		0,6 min** [0,37 ; 0,72]	0,9 min** [0,66 ; 1,06]
Moyenne par moindres carrés	1,7 min	2,9 min	3,3 min
Différence avec le placebo [IC 95 %]		1,2 min** [0,59 ; 1,72]	1,6 min** [1,02 ; 2,16]

* Valeur initiale reportée pour les sujets ne présentant pas de donnée après le début de l'étude.

** La différence était statistiquement significative (valeur p ⩽ 0,001).

Tableau 3 : Sujets atteignant au moins un niveau spécifique dans l'IELT moyen à la fin de l'étude*

IELT (min)	Placebo (%)	Priligy 30 mg (%)	Priligy 60 mg (%)
⩾ 1,0	51,6	68,8	77,6
⩾ 2,0	23,2	44,4	47,9
⩾ 3,0	14,3	26,0	37,4
⩾ 4,0	10,4	18,4	27,6
⩾ 5,0	7,6	14,3	19,6
⩾ 6,0	5,0	11,7	14,4
⩾ 7,0	3,9	9,1	9,8
⩾ 8,0	2,9	6,5	8,3

* Valeur initiale reportée pour les sujets ne présentant pas de donnée après le début de l'étude.

Le degré d'allongement de l'IELT était lié à l'IELT initial et variait pour chaque sujet. La pertinence clinique des effets du traitement par Priligy est encore démontrée en termes de différentes mesures des résultats rapportés par des patients et une analyse des réponses.

Un répondeur est défini comme un sujet ayant eu une augmentation d'au moins 2 catégories dans le contrôle de l'éjaculation et une réduction d'au moins une catégorie dans la souffrance liée à l'éjaculation. Un pourcentage significativement plus élevé de sujets ont répondu dans chacun des groupes Priligy comparé au groupe placebo à la fin de l'étude à la semaine 12 ou 24. Il y eu un pourcentage plus élevé de patients répondeurs dans le groupe recevant de la dapoxétine à 30 mg (11,1 % - IC 95 % [7,24 ; 14,87]) et 60 mg (16,4 % - IC 95 % [13,01 ; 19,75]) par rapport au groupe placebo à la semaine 12 (analyse groupée).

La pertinence clinique des effets du traitement par Priligy est représentée par groupe de traitement, selon l'échelle d'impression clinique globale de changement (Clinical Global Impression of Change - CGIC), selon laquelle les sujets ont comparé leur propre éjaculation précoce depuis le début de l'étude, les options de réponse allant de « bien mieux » à « bien pire ». À la fin de l'étude (semaine 24), 28,4 % (groupe recevant la dose de 30 mg) et 35,5 % (groupe recevant la dose de 60 mg) des sujets ont signalé comme allant « mieux » ou « beaucoup mieux », comparé à 14 % dans le groupe placebo, tandis que 53,4 % et 65,6 % des sujets traités avec les doses de dapoxétine à 30 mg et 60 mg, respectivement, ont déclaré comme allant au moins « un peu mieux », comparé à 28,8 % dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La dapoxétine est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales (Cmax) atteintes 1 à 2 heures environ après la prise du comprimé. La biodisponibilité absolue est de 42 % (intervalle de 15 à 76 %) et des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose (ASC et Cmax) sont observées entre les dosages à 30 et 60 mg. Après des doses multiples, les valeurs de l'ASC pour la dapoxétine et le métabolite actif desméthyldapoxétine (DED) augmentent d'environ 50 % par rapport aux valeurs de l'ASC d'une dose unique.

La consommation d'un repas riche en graisses a légèrement réduit la Cmax de la dapoxétine (de 10 %), a légèrement augmenté son ASC (de 12 %) et a légèrement retardé le temps nécessaire à la dapoxétine pour atteindre les concentrations maximales. Ces variations ne sont pas cliniquement significatives. Priligy peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution :

Plus de 99 % de la dapoxétine se lie *in vitro* aux protéines sériques humaines. Le métabolite actif, la desméthyldapoxétine (DED) se lie aux protéines à 98,5 %. La dapoxétine a un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de 162 l.

Biotransformation :

Les études in vitro suggèrent que la dapoxétine est éliminée par de multiples systèmes enzymatiques dans le foie et les reins, principalement par le CYP2D6, le CYP3A4 et la flavine mono-oxygénase (FMO1). Après administration orale de dapoxétine marquée au ^{14}C, la dapoxétine a été largement métabolisée en de multiples métabolites, principalement par les voies de métabolisme suivantes : N-oxydation, N-déméthylation, hydroxylation naphthyle, glucuronidation et sulfatation. Après administration orale, des signes de métabolisme de premier passage présystémique ont été observés.

La dapoxétine inchangée et la dapoxétine-N-oxyde étaient les principales fractions circulantes dans le plasma. Des études in vitro de liaison et transportation montrent que la dapoxétine-N-oxyde est inactive. Les autres métabolites, incluant la desméthyldapoxétine et la didesméthyldapoxétine, représentent moins de 3 % du total des dérivés circulants du médicament dans le plasma. Les études in vitro de liaison indiquent que la DED est équipotente à la dapoxétine et que la didesméthyldapoxétine présente approximativement 50 % de la puissance de la dapoxétine (cf Pharmacodynamie). Les expositions (ASC et Cmax) de la DED non liée sont approximativement de 50 % et 23 %, respectivement, de l'exposition de la dapoxétine non liée.

Élimination :

Les métabolites de la dapoxétine sont principalement éliminés dans l'urine sous forme conjuguée. La substance active inchangée n'a pas été détectée dans l'urine. Après administration orale, la dapoxétine a une demi-vie initiale (disposition) d'environ 1,5 heures, avec des niveaux de plasma de moins de 5 % des concentrations maximales de 24 heures post-dose, et une demi-vie terminale d'environ 19 heures. La demi-vie terminale de la DED est d'environ 19 heures.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Le métabolite DED contribue à l'effet pharmacologique de Priligy, notamment lorsque l'exposition à la DED est

augmentée. L'augmentation des paramètres de la fraction active dans certaines populations particulières est présentée ci-dessous. Il s'agit de la somme des expositions de dapoxétine et de DED non liées. La DED est équipotente à la dapoxétine. L'estimation suppose une distribution égale de DED dans le SNC, mais elle n'est pas connu si c'est le cas.

- Origine ethnique :
  Les analyses d'études cliniques pharmacologiques de dose unique de 60 mg de dapoxétine n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les populations caucasiennes, noires, hispaniques et asiatiques. Une étude clinique destinée à comparer la pharmacocinétique de la dapoxétine chez des sujets japonais et caucasiens a montré des taux plasmatiques de dapoxétine 10 % à 20 % supérieurs (ASC et pic de concentration) chez les sujets japonais, en raison d'un poids corporel moins élevé. Une exposition légèrement supérieure ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif.
- Sujets âgés (de 65 ans et plus) :
  Les analyses d'une étude clinique pharmacologique de dose unique de 60 mg de dapoxétine n'ont pas montré de différences significatives des paramètres pharmacocinétiques (Cmax, ASC_{inf}, Tmax) entre les hommes sains âgés et les jeunes hommes adultes sains. L'efficacité et la sécurité de Priligy n'ont pas été établies dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale :
  Une étude clinique de pharmacologie à dose unique utilisant une dose de 60 mg de dapoxétine a été menée chez des sujets avec une insuffisance rénale légère (CrCL de 50 à 80 mL/min), modérée (CrCL de 30 à < 50 mL/min) ou sévère (CrCL < 30 mL/min) et chez des sujets à fonction rénale normale (CrCL > 80 mL/min). Aucune tendance claire d'une augmentation de l'ASC de la dapoxétine avec diminution de la fonction rénale n'a été observée. L'ASC chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère était environ 2 fois celle des sujets à fonction rénale normale, bien que les données soient limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique de la dapoxétine n'a pas été évaluée chez les patients nécessitant une dialyse rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, la Cmax de la dapoxétine non liée est diminuée de 28 % et l'ASC de la dapoxétine non liée est inchangée. Les Cmax et ASC de la fraction active non liée (somme de l'exposition de la dapoxétine et la desméthyldapoxétine non liées) ont diminué de 30 % et 5 %, respectivement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, la Cmax de la dapoxétine non liée est essentiellement inchangée (baisse de 3 %) et l'ASC de la dapoxétine non liée est augmentée de 66 %. La Cmax et l'ASC de la fraction active non liée ont été essentiellement inchangée et doublée, respectivement.
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la Cmax de la dapoxétine non liée a été diminuée de 42 %, mais l'ASC de la dapoxétine non liée a été augmentée d'environ 223 %. La Cmax et l'ASC de la fraction active ont subi des changements similaires (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
- Polymorphisme CYP2D6 :
  Dans une étude clinique pharmacologique de dose unique de 60 mg de dapoxétine, les concentrations plasmatiques des métaboliseurs lents du CYP2D6 étaient supérieures à celles des très bons métaboliseurs du CYP2D6 (environ 31 % supérieure pour la Cmax et environ 36 % supérieure pour l'ASC_{inf} de la dapoxétine, et 98 % supérieure pour la Cmax et environ 161 % supérieure pour l'ASC_{inf} de la desméthyldapoxétine). La fraction active de Priligy peut être augmentée d'environ 46 % pour la Cmax et d'environ 90 % pour l'ASC. Cette augmentation peut entraîner une incidence et une sévérité plus élevées des effets indésirables dose-dépendants (cf Posologie/Mode d'administration). La sécurité de Priligy chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 est particulièrement préoccupante en cas d'administration concomitante d'autres médicaments pouvant inhiber le métabolisme de la dapoxétine, tels que les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une analyse complète de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, le risque de dépendance/symptômes de sevrage, de la phototoxicité et de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement de la dapoxétine a été menée chez des espèces animales (souris, rat, lapin, chien et singe) jusqu'à la dose maximale tolérée pour chaque espèce. Dans certaines études, en raison d'une bioconversion plus rapide chez les espèces animales que chez l'homme, les indices d'exposition pharmacocinétique (Cmax et $ASC_{0-24\,h}$) aux doses maximales tolérées étaient proches de celles observées chez l'homme. Toutefois, les doses multiples normalisées en fonction du poids corporel étaient plus de 100 fois supérieures. Dans toutes ces études, aucune donnée n'a montré de risques de tolérance cliniquement significatifs.

Dans les études menées par administration orale, la dapoxétine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat lorsqu'elle a été administrée quotidiennement pendant environ deux ans à des doses pouvant atteindre 225 mg/kg/jour, produisant une exposition (ASC) presque deux fois supérieure à celle observée chez les hommes pour qui la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de 60 mg était administrée. La dapoxétine n'a pas provoqué de tumeur chez la souris transgénique de type rasH2, lorsqu'elle a été administrée aux doses maximales possibles de 100 mg/kg pendant 6 mois et de 200 mg/kg pendant 4 mois. A l'état d'équilibre, les expositions de la dapoxétine chez la souris, après administration orale pendant 6 mois de doses de 100 mg/kg/jour était inférieure aux expositions cliniquement observées après des doses uniques de 60 mg.

Aucun effet sur la fertilité, la capacité de reproduction ou la morphologie de l'appareil reproducteur n'a été observé chez le rat mâle ou femelle, et aucun signe indésirable d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observé chez le rat ou le lapin. Les études sur la toxicité reproductive n'ont pas inclus d'études pour évaluer le risque d'effets indésirables après une exposition pendant la période péri et post-natale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400922269269 (2012, RCP rév 19.06.15) 3 cp à 30 mg.
3400922269320 (2012, RCP rév 19.06.15) 6 cp à 30 mg.
3400922269610 (2012, RCP rév 19.06.15) 3 cp à 60 mg.
3400922269788 (2012, RCP rév 19.06.15) 6 cp à 60 mg.

Non remb Séc soc.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

PRIMALAN ® comprimé 10 mg et 5 mg

méquitazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 10 mg et à 5 mg (blanc) : Boîtes de 14, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Méquitazine (DCI)	10 mg
ou	5 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, gomme arabique, silice colloïdale anhydre, talc, carboxyméthylamidon sodique (type A pour le cp à 5 mg), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations allergiques :
- Rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle).
- Conjonctivite.
- Urticaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Comprimé à 10 mg :

Strictement réservé à l'adulte.

10 mg par jour en 1 ou 2 prises :
- soit 1 comprimé le soir,
- soit ½ comprimé matin et soir.

CTJ : 0,31 €.

Les comprimés dosés à 10 mg ne sont pas adaptés à l'enfant.

Comprimé à 5 mg :

Strictement réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 10 mg par jour en 1 ou 2 prises, soit 1 comprimé matin et soir ou 2 comprimés le soir.
- Enfant de 6 à 12 ans : 2,5 mg (soit ½ comprimé) par 10 kg de poids et par jour en 1 ou 2 prises par jour, soit :
  - de 20 à 30 kg (soit environ 6 à 10 ans) : ½ comprimé matin et soir ou 1 comprimé le soir,
  - de 30 à 40 kg (soit environ de 10 à 12 ans) : ½ comprimé le matin et 1 comprimé le soir ou 1 comprimé et demi le soir.

CTJ : 0,19 à 0,38 €.

Les comprimés dosés à 5 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 ans. Les enfants de moins de 6 ans sont sujets au risque de fausse-route avec les formes comprimés.

Il peut être souhaitable de privilégier les prises vespérales en raison d'un éventuel effet sédatif de la méquitazine chez certains sujets plus sensibles (enfant, sujet âgé).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement.
- Traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT : cf Interactions.
- Patients présentant un syndrome du QT long congénital.
- Patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie.
- Bradycardie cliniquement significative.
- Antécédents agranulocytose liés à la prise de phénothiazines.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Primalan est un racémique dont l'énantiomère L (lévoméquitazine), a montré, lors d'une étude clinique spécifique avec électrocardiogramme, un allongement significatif de l'intervalle QT, en particulier chez le métaboliseur lent du cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6). L'utilisation de Primalan doit, dans ces conditions, être prudente au-delà de 10 jours en raison d'un risque d'accumulation de l'énantiomère L (lévoméquitazine).
- Primalan doit être déconseillé chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6) ou prenant des médicaments inhibiteurs du CYP 2D6 (paroxétine, fluoxétine, bupropion, duloxétine, terbinafine, cinacalcet) : cf Interactions. Par analogie avec la cinétique de la lévoméquitazine, des concentrations sanguines élevées chez ces patients peuvent induire un risque d'allongement du QT.
  Compte tenu de ce risque, la prise de méquitazine avec la méthadone, certains neuroleptiques et certains antiparasitaires est déconseillée (cf Interactions).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec l'oxybate de sodium, en raison du risque de majoration de la dépression du système nerveux central (cf Interactions).
- En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.
- Des cas d'agranulocytoses ont été décrits avec les phénothiazines. Il convient d'avertir le patient qu'en cas d'apparition de fièvre ou d'une infection sous traitement il doit rapidement consulter un médecin. En cas de modifications franches de l'hémogramme, le traitement devra être interrompu.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La méquitazine doit être utilisée avec prudence :
- chez le sujet âgé, du fait d'une plus grande sensibilité à la sédation ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, en raison du risque de diminution de la clairance et d'accumulation de la méquitazine ;
- chez les sujets épileptiques, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène connue avec les phénothiazines.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non.

L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classes Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Contre-indiquées :

(Cf Contre-indications.)
- Médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles d'entraîner des torsades de pointes et la méthadone, cf Associations déconseillées) : amiodarone, arsénieux, arténimol (dihydroartémisinine), bépridil, citalopram, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron intraveineux, dompéridone, dronédarone, érythromycine intraveineuse, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, pipéraquine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine intraveineuse, torémifène, vandétanib, vincamine intraveineuse : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Méthadone, Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, flupentixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Paroxétine, fluoxétine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine ou la fluoxétine.
- Bupropion : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le bupropion.
- Duloxétine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la duloxétine.
- Cinacalcet : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le cinacalcet.
- Terbinafine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B [par voie intraveineuse]) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, poussée aiguë de glaucome, constipation, sécheresse de la bouche, etc.
- Médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration des effets dépresseurs du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure concernant la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet

malformatif ou fœtotoxique de la méquitazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de Primalan n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le passage de la méquitazine/ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu.

Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

La méquitazine est contre-indiquée en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Il est préférable de commencer le traitement le soir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, classés par système organe, ont été rapportés (fréquence non connue).

Système organe (classification MedDRA)	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	Hallucinations en particulier chez les sujets âgés, nervosité
Affections du système nerveux	Sédation ou somnolence plus marquée en début de traitement, confusion mentale en particulier chez les sujets âgés, agitation, excitation, insomnie, dyskinésie aiguë, des cas de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les phénothiazines
Affections oculaires	Troubles de l'accommodation, mydriase
Affections cardiaques	Tachycardie, une publication a rapporté une observation de torsades de pointes chez un patient présentant un syndrome du QT long congénital au cours d'un traitement associant la méquitazine et un macrolide
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions de photosensibilisation, érythème, eczéma, prurit, purpura, urticaire, œdème de Quincke
Affections du rein et des voies urinaires	Risque de rétention urinaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, une surveillance symptomatique générale, avec monitorage cardiaque, incluant intervalle QT et rythme cardiaque pendant 48 heures, est recommandée.

- Risque de convulsions, surtout chez le nourrisson et l'enfant.
- Troubles de la conscience, coma.
- Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (D : dermatologie ; R : système respiratoire).

La méquitazine est un antihistaminique H_1 phénothiazinique qui se caractérise par :

- un effet sédatif d'origine histaminergique et adrénolytique centrale, qui est moindre que celui des autres antihistaminiques H_1 de première génération.
  L'absence de sédation a été mise en évidence à la dose de 5 mg sur un effectif limité de volontaires sains. Elle pourrait ne pas se vérifier chez certains sujets plus sensibles (enfants, sujets âgés).
  La méquitazine est habituellement non sédative à la posologie de 5 mg, mais la marge thérapeutique est faible, car elle est sédative à 10 mg ;
- un effet anticholinergique, à l'origine d'effets indésirables périphériques.

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif, aux effets de l'histamine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption de la méquitazine est rapide.

La demi-vie apparente d'élimination, après prises répétées, est de 18 heures.

Le volume apparent de distribution a une valeur élevée, traduisant une très forte diffusion de la méquitazine vers les milieux extravasculaires. La biotransformation constitue la voie d'élimination essentielle du produit. L'excrétion de la méquitazine et de ses métabolites se fait principalement par voie biliaire. L'excrétion urinaire de la méquitazine inchangée est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicologie en administration répétée, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études des fonctions de reproduction conduites avec la méquitazine n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles. Concernant l'embryotoxicité et le développement postnatal, les données chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé à 5 mg :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Comprimé à 10 mg :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933958329 (1995, RCP rév 30.07.15) 10 mg.
3400931815686 (1974/97, RCP rév 28.07.15) 5 mg.

Prix : 4,33 € (14 comprimés 10 mg).
2,64 € (14 comprimés 5 mg).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

PRIMALAN ® sirop

méquitazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacons de 60 ml (soit 24 cuillères-mesure de 2,5 ml) et de 125 ml (soit 50 cuillères-mesure de 2,5 ml).

COMPOSITION *p c mesure*

Méquitazine (DCI) .... 1,25 mg

Excipients : acide ascorbique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), essence soluble de mandarine, saccharose, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations allergiques :

- Rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle).
- Conjonctivite.
- Urticaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.

Une cuillère-mesure de 2,5 ml contient 1,25 mg de méquitazine.

La dose quotidienne est :

- chez les sujets de moins de 40 kg de poids corporel : une cuillère-mesure de 2,5 ml (1,25 mg) par 5 kg de poids corporel ;
- chez les sujets de plus de 40 kg de poids corporel : 8 cuillères-mesure de 2,5 ml (1,25 mg).

CTJ : 0,06 à 0,07 € par 5 kg ; 0,48 à 0,57 € au delà de 40 kg.

La dose quotidienne sera répartie en 1 ou 2 prises par jour.

Il peut être souhaitable de privilégier les prises vespérales en raison d'un éventuel effet sédatif de la méquitazine chez certains sujets plus sensibles (enfants, sujets âgés).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 2 ans.
- Allaitement.
- Traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions).
- Patients présentant un syndrome du QT long congénital.
- Patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie.
- Bradycardie cliniquement significative.
- Antécédents d'agranulocytose liés à la prise de phénothiazines.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Primalan est un racémique dont l'énantiomère L (lévoméquitazine), a montré, lors d'une étude clinique spécifique avec électrocardiogramme, un allongement significatif de l'intervalle QT, en particulier chez le métaboliseur lent du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). L'utilisation de Primalan doit, dans ces conditions, être prudente au-delà de 10 jours en raison d'un risque d'accumulation de l'énantiomère L (lévoméquitazine).
- Primalan doit être déconseillé chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) ou prenant des médicaments inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, bupropion, duloxétine, terbinafine, cinacalcet) (cf Interactions). Par analogie avec la cinétique de la lévoméquitazine, des concentrations sanguines élevées chez ces patients peuvent induire un risque d'allongement du QT.
  Compte tenu de ce risque, la prise de méquitazine avec la méthadone, certains neuroleptiques et certains antiparasitaires est déconseillée (cf Interactions).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec l'oxybate de sodium, en raison du risque de majoration de la dépression du système nerveux central (cf Interactions).
- En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.
- Des cas d'agranulocytoses ont été décrits avec les phénothiazines. Il convient d'avertir le patient qu'en cas d'apparition de fièvre ou d'une infection sous traitement il doit rapidement consulter un médecin. En cas de modifications franches de l'hémogramme, le traitement devra être interrompu.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La méquitazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé, du fait d'une plus grande sensibilité à la sédation ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, en raison du risque de diminution de la clairance et d'accumulation de la méquitazine ;
- chez les sujets épileptiques, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène connue avec les phénothiazines.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non.

L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classes Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes.

Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Contre-indiquées :

(Cf Contre-indications.)

- Médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles d'entraîner des torsades de pointes et la méthadone, cf Associations déconseillées) : amiodarone, arsénieux, arténimol (dihydroartémisinine), bépridil, citalopram, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron intraveineux, dompéridone, dronédarone, érythromycine intraveineuse, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, pipéraquine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine intraveineuse, torémifène, vandétanib, vincamine intraveineuse : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Méthadone, neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, flupentixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Paroxétine, fluoxétine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine ou la fluoxétine.
- Bupropion : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le bupropion.
- Duloxétine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la duloxétine.
- Cinacalcet : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le cinacalcet.
- Terbinafine : risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B [par voie intraveineuse]) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, poussée aiguë de glaucome, constipation, sécheresse de la bouche, etc.
- Médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration des effets dépresseurs du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure concernant la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méquitazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes liés aux

propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).
Compte tenu de ces données, l'utilisation de Primalan n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :
Le passage de la méquitazine/ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu.
Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.
La méquitazine est contre-indiquée en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants, classés par système organe, ont été rapportés (fréquence non connue).

Système organe (classification MedDRA)	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	Hallucinations en particulier chez les sujets âgés, nervosité
Affections du système nerveux	Sédation ou somnolence plus marquée en début de traitement, confusion mentale en particulier chez les sujets âgés, agitation, excitation, insomnie, dyskinésie aiguë, des cas de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les phénothiazines
Affections oculaires	Troubles de l'accommodation, mydriase
Affections cardiaques	Tachycardie, une publication a rapporté une observation de torsades de pointes chez un patient présentant un syndrome du QT long congénital au cours d'un traitement associant la méquitazine et un macrolide
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions de photosensibilisation, érythème, eczéma, prurit, purpura, urticaire, œdème de Quincke
Affections du rein et des voies urinaires	Risque de rétention urinaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, une surveillance symptomatique générale, avec monitorage cardiaque, incluant intervalle QT et rythme cardiaque pendant 48 heures, est recommandée.
- Risque de convulsions, surtout chez le nourrisson et l'enfant.
- Troubles de la conscience, coma.
- Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique à usage systémique (code ATC : D : dermatologie ; R : système respiratoire).
La méquitazine est un antihistaminique H_1 phénothiazinique qui se caractérise par :
- Un effet sédatif d'origine histaminergique et adrénolytique centrale, qui est moindre que celui des autres antihistaminiques H_1 de première génération.
  L'absence de sédation a été mise en évidence à la dose de 5 mg sur un effectif limité de volontaires sains. Elle pourrait ne pas se vérifier chez certains sujets plus sensibles (enfants, sujets âgés).
  La méquitazine est habituellement non sédative à la posologie de 5 mg, mais la marge thérapeutique est faible, car elle est sédative à 10 mg.
- Un effet anticholinergique, à l'origine d'effets indésirables périphériques.

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif, aux effets de l'histamine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption de la méquitazine est rapide.
La demi-vie apparente d'élimination, après prises répétées, est de 18 heures.
Le volume apparent de distribution a une valeur élevée, traduisant une très forte diffusion de la méquitazine vers les milieux extravasculaires. La biotransformation constitue la voie d'élimination essentielle du produit. L'excrétion de la méquitazine et de ses métabolites se fait principalement par voie biliaire. L'excrétion urinaire de la méquitazine inchangée est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans les études de toxicologie en administration répétée, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.
Les études des fonctions de reproduction conduites avec la méquitazine n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles. Concernant l'embryotoxicité et le développement postnatal, les données chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 24 mois, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932636808 (1983, RCP rév 28.07.15) fl 60 ml.
3400936273085 (2003, RCP rév 28.07.15) fl 125 ml.
Prix : 1,72 € (flacon 60 ml).
3,04 € (flacon 125 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

PRIMPÉRAN ® 10 mg comprimé
métoclopramide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 150.

COMPOSITION *p cp*
Métoclopramide (DCI)
chlorhydrate anhydre .... 10 mg
(soit en chlorhydrate de métoclopramide : 10,5 mg/cp)
Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Population adulte :
Primpéran 10 mg comprimé sécable est indiqué chez l'adulte dans :
- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie ;
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.

Population pédiatrique :
Primpéran par voie orale est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans :
- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

Ces comprimés ne sont pas adaptés à une utilisation chez l'enfant pesant moins de 30 kg. D'autres formes pharmaceutiques (notamment la solution buvable) doivent être utilisées dans cette population.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Toutes indications (adultes) :
La dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour.
La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.
La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.
Prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques (enfants âgés de 1 à 18 ans) :
La dose recommandée est de 0,1 à 0,15 mg/kg 1 à 3 fois par jour, par voie orale. La dose journalière maximale est de 0,5 mg/kg.
Tableau de posologie :

Age	Poids	Dose par prise	Fréquence
1 - 3 ans	10 - 14 kg	1 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
3 - 5 ans	15 - 19 kg	2 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
5 - 9 ans	20 - 29 kg	2,5 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
9 - 18 ans	30 - 60 kg	5 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
15 - 18 ans	Plus de 60 kg	10 mg	Jusqu'à 3 fois par jour

Pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques, la durée maximale de traitement est de 5 jours.
Les comprimés ne sont pas adaptés à une utilisation chez les enfants pesant moins de 30 kg. D'autres formes pharmaceutiques/dosages (par exemple la solution buvable) doivent être utilisées.
Fréquence d'administration :
Un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Populations particulières :
- Sujet âgé :
  Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ⩽ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).

D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour une utilisation dans ces populations.
Population pédiatrique :
Le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de un an (cf Contre-indications).
Ces comprimés n'étant pas adaptés à une utilisation chez l'enfant pesant moins de 30 kg, d'autres formes pharmaceutiques doivent être utilisées dans cette population.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Épilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (cf Interactions).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome-b5 réductase.
- Chez l'enfant de moins de un an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Troubles neurologiques :
Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).
Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise (cf Posologie/Mode d'administration), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.
Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles, en particulier chez le sujet âgé. La durée de traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (cf Effets indésirables). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.
Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (cf Effets indésirables). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.
Une attention particulière sera portée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (cf Contre-indications).
Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.
Méthémoglobinémie :
Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (telles que le traitement par le bleu de méthylène).
Troubles cardiaques :
Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).
Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse, chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
Insuffisance rénale et hépatique :
En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (cf Contre-indications).
Déconseillées :
Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide.
A prendre en compte :
En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.
- Anticholinergiques et dérivés morphiniques : antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.
- Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés) : addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.
- Neuroleptiques : risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.
- Médicaments sérotoninergiques : augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.
- Digoxine : le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.
- Ciclosporine : le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine (C_{max} augmentée de 46 % et exposition systémique augmentée de 22 %). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.
- Mivacurium et suxaméthonium : l'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.
- Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni fœtotoxique. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre.
ALLAITEMENT :
Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de

fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effets indésirables
Système Organe	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; bloc auriculoventriculaire, pause sinusale, en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; torsades de pointes
*Affections endocriniennes **	
Peu fréquent	Aménorrhée, hyperprolactinémie
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique), en particulier avec la voie intraveineuse
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles extrapyramidaux (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome parkinsonien, akathisie
Peu fréquent	Dystonie, dyskinésie, troubles de la conscience
Rare	Convulsion, en particulier chez les patients épileptiques
Fréquence indéterminée	Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression avec symptômes légers à sévères incluant l'apparition d'idées suicidaires
Peu fréquent	Hallucination
Rare	État confusionnel
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Augmentation transitoire de la pression artérielle, choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (cf Contre-indications)

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivants, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :
- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, une crise hypertensive, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.
Conduite à tenir :
En cas de symptômes extrapyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).
Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : stimulant de la motricité intestinale - code ATC : A03FA01 (A : voies digestives et métabolisme).
Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le métoclopramide est rapidement absorbé du tractus digestif. La biodisponibilité est généralement de 80 %, toutefois il existe une variabilité inter-individuelle liée à un effet de premier passage hépatique.
Distribution :
Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.
Biotransformation :
Le métoclopramide est peu métabolisé.
Elimination :
Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
Insuffisance rénale :
La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10 - 50 mL/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 mL/minute).
Insuffisance hépatique :
Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930861202 (1967/97, RCP rév 22.06.16) 40 cp.
3400955665748 (1989/97, RCP rév 22.06.16) 150 cp.
Prix : 2,10 € (40 comprimés).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,10 €. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PRIMPÉRAN® 0,1 % solution buvable

métoclopramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 0,1 %, édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique : Flacon de 200 ml, avec seringue pour administration orale graduée en milligrammes et portant la mention « Métoclopramide 1 mg/ml ».

COMPOSITION *p ml*

Métoclopramide (DCI)
chlorhydrate anhydre .... 1 mg
Excipients : hyétellose, cyclamate de sodium, saccharine sodique, acide citrique monohydraté, arôme abricot-orange (extrait hydro-alcoolo soluble d'essences d'orange et de citron, vanilline, aldéhyde benzoïque, ionones, alcool benzylique, linalol, isoamyle caproate, éthyle caproate, éthanol, propylèneglycol), eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216).
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Population adulte :
Primpéran 0,1 % solution buvable est indiqué chez l'adulte dans :
- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques,
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie,
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.

Population pédiatrique :
Primpéran 0,1 % solution buvable est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Toutes indications (adultes) :
La dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour.
La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.
La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.
Prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques (enfants âgés de 1 à 18 ans) :
La dose recommandée est de 0,1 à 0,15 mg/kg 1 à 3 fois par jour, par voie orale.
La dose journalière maximale est de 0,5 mg/kg.
Tableau de posologie :

Age	Poids	Dose par prise	Fréquence
1-3 ans	10-14 kg	1 mg	Jusqu'à 3 fois/jour
3-5 ans	15-19 kg	2 mg	Jusqu'à 3 fois/jour
5-9 ans	20-29 kg	2,5 mg	Jusqu'à 3 fois/jour
9-18 ans	30-60 kg	5 mg	Jusqu'à 3 fois/jour
15-18 ans	Plus de 60 kg	10 mg	Jusqu'à 3 fois/jour

La seringue doseuse pour administration orale fournie avec la solution buvable est graduée en mg et permet l'administration de la dose correcte de métoclopramide. La correspondance de la dose avec le poids est détaillée dans le tableau de posologie.
La dose à administrer est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondante en mg.
L'utilisation de la seringue pour administration orale est strictement réservée à l'administration de cette solution.
La seringue pour administration orale doit être rincée et séchée après chaque utilisation.
Elle ne doit pas être laissée dans le flacon après utilisation.
Pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques, la durée maximale de traitement est de 5 jours.
Fréquence d'administration :
Un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Populations particulières :
Sujet âgé :
Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.
Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ⩽ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de un an (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Épilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (cf Interactions).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase.
- Chez l'enfant de moins de un an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles neurologiques :
Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).
Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise (cf Posologie/Mode d'administration), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.
Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles en particulier chez le sujet âgé. La durée de traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (cf Effets indésirables). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.
Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (cf Effets indésirables). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.
Une attention particulière sera portée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (cf Contre-indications).
Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.
Méthémoglobinémie :
Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (tel que le traitement par le bleu de méthylène).
Troubles cardiaques :
Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).
Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
Insuffisance rénale et hépatique :
En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Excipients :
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (cf Contre-indications).

Déconseillées :
- Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide.

A prendre en compte :
En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.
- Anticholinergiques et dérivés morphiniques : antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.
- Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés) : addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.
- Neuroleptiques : risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.
- Médicaments sérotoninergiques : augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.
- Digoxine : le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.
- Ciclosporine : le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine (Cmax augmentée de 46 % et exposition systémique augmentée de 22 %). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.
- Mivacurium et suxaméthonium : l'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.
- Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni fœtotoxique. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre.

ALLAITEMENT :

Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; bloc auriculoventriculaire, pause sinusale en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; torsades de pointes
*Affections endocriniennes **	
Peu fréquent	Aménorrhée, hyperprolactinémie
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique) en particulier avec la voie intraveineuse
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles extrapyramidaux (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome parkinsonien, akathisie
Peu fréquent	Dystonie, dyskinésie, troubles de la conscience
Rare	Convulsion, en particulier chez les patients épileptiques
Fréquence indéterminée	Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression avec symptômes légers à sévères incluant l'apparition d'idées suicidaires
Peu fréquent	Hallucination
Rare	État confusionnel
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Augmentation transitoire de la pression artérielle Choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (cf Contre-indications)

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivants, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :
- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, une crise hypertensive, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.

Conduite à tenir :

En cas de symptômes extrapyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stimulant de la motricité intestinale (code ATC : A03FA01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le métoclopramide est rapidement absorbé du tractus digestif. La biodisponibilité est généralement de 80 % ; toutefois, il existe une variabilité interindividuelle liée à un effet de premier passage hépatique.

Distribution :

Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.

Biotransformation :

Le métoclopramide est peu métabolisé.

Élimination :

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Insuffisance rénale :

La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10 - 50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 ml/minute).

Insuffisance hépatique :

Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930861431 (1964/97, RCP rév 22.06.16).

Prix : 1,78 € (flacon de 200 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PRIMPÉRAN® 10 mg/2 ml solution injectable

métoclopramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM, IV) : Ampoules de 2 ml, boîte de 12.

COMPOSITION *p ampoule*

Métoclopramide (DCI) chlorhydrate anhydre .... 10 mg

(sous forme de chlorhydrate de métoclopramide : 10,50 mg/ampoule)

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Population adulte :

Primpéran 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule est indiqué chez l'adulte dans :
- la prévention des nausées et vomissements post-opératoires ;
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.

Population pédiatrique :

Primpéran 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans :
- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.
- le traitement, en deuxième intention, des nausées et vomissements post-opératoires avérés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La solution peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Les doses intraveineuses doivent être administrées sous forme de bolus lent (sur une durée d'au moins 3 minutes).

Toutes indications (adultes) :

Dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires, une dose unique de 10 mg est recommandée.

Pour le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse et pour la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie : la dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.

La durée du traitement par voie injectable doit être la plus courte possible et un relais par voie orale ou rectale doit être entrepris le plus tôt possible.

Toutes indications (enfants âgés de 1 à 18 ans) :

La dose recommandée est de 0,1 à 0,15 mg/kg 1 à 3 fois par jour, par voie intraveineuse. La dose journalière maximale est de 0,5 mg/kg.

Tableau de posologie :

Age	Poids	Dose par prise	Fréquence
1-3 ans	10-14 kg	1 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
3-5 ans	15-19 kg	2 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
5-9 ans	20-29 kg	2,5 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
9-18 ans	30-60 kg	5 mg	Jusqu'à 3 fois par jour
15-18 ans	Plus de 60 kg	10 mg	Jusqu'à 3 fois par jour

Pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques, la durée maximale de traitement est de 5 jours.

Pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires avérés, la durée maximale de traitement est de 48 heures.

Fréquence d'administration :

Un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

- Sujet âgé :
  Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ⩽ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).

D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour une utilisation dans ces populations.

Population pédiatrique :

Le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de un an (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Épilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (cf Interactions).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome-b5 réductase.
- Chez l'enfant de moins de un an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles neurologiques :

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise (cf Posologie/Mode d'administration), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles, en particulier chez le sujet âgé. La durée de traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (cf Effets indésirables). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.

Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (cf Effets indésirables). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.

Une attention particulière sera portée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (cf Contre-indications).

Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.

Méthémoglobinémie :

Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (telles que le traitement par le bleu de méthylène).

Troubles cardiaques :

Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).

Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse, chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

L'injection intraveineuse doit se faire sous forme de bolus lent (sur une durée d'au moins 3 minutes) afin de réduire le risque d'effets indésirables (ex : hypotension artérielle, akathisie).

Insuffisance rénale et hépatique :

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Sodium :

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (cf Contre-indications).

Déconseillées :

Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide.

A prendre en compte :

En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.

- Anticholinergiques et dérivés morphiniques : antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.

- Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés) : addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.
- Neuroleptiques : risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.
- Médicaments sérotoninergiques : augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.
- Digoxine : le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.
- Ciclosporine : le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine (Cmax augmentée de 46 % et exposition systémique augmentée de 22 %). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.
- Mivacurium et suxaméthonium : l'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.
- Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni fœtotoxique. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre.

ALLAITEMENT :

Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; bloc auriculoventriculaire, pause sinusale, en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; torsades de pointes
*Affections endocriniennes **	
Peu fréquent	Aménorrhée, hyperprolactinémie
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique), en particulier avec la voie intraveineuse
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles extrapyramidaux (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome parkinsonien, akathisie
Peu fréquent	Dystonie, dyskinésie, troubles de la conscience
Rare	Convulsion, en particulier chez les patients épileptiques
Fréquence indéterminée	Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression avec symptômes légers à sévères incluant l'apparition d'idées suicidaires
Peu fréquent	Hallucination
Rare	État confusionnel
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Augmentation transitoire de la pression artérielle Choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (cf Contre-indications)

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivants, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :
- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, une crise hypertensive, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.

Conduite à tenir :

En cas de symptômes extra-pyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte). Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre selon l'état clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stimulant de la motricité intestinale (code ATC : A03FA01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.

Biotransformation :

Le métoclopramide est peu métabolisé.

Élimination :

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Insuffisance rénale :

La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10 - 50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 ml/minute).

Insuffisance hépatique :

Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930861660 (1964/97, RCP rév 22.06.16).

Prix : 1,87 € (12 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PRIMPÉRAN® 10 mg suppositoire

métoclopramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire sécable : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

COMPOSITION	*p suppos*
Métoclopramide (DCI)	10 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides (de type Suppocire NAI 50).

DC INDICATIONS

Population adulte :

Primpéran 10 mg, suppositoire sécable est indiqué chez l'adulte dans :
- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Toutes indications (adultes) :

La dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour.

La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.

La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Fréquence d'administration :

Un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

- Sujet âgé :
  Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ⩽ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.
  Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriés pour une utilisation dans ces populations.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Épilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (cf Interactions).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome-b5 réductase.
- Antécédents récents de rectite ou de rectorragie.
- Chez l'enfant de moins de 18 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles neurologiques :

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise (cf Posologie/Mode d'administration), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles, en particulier chez le sujet âgé. La durée de traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (cf Effets indésirables). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.

Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (cf Effets indésirables). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.

Une attention particulière sera portée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (cf Contre-indications).

Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.

Méthémoglobinémie :

Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (telles que le traitement par le bleu de méthylène).

Troubles cardiaques :

Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).

Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse, chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Insuffisance rénale et hépatique :

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (cf Contre-indications).

Déconseillées :

Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide.

A prendre en compte :

En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.
- Anticholinergiques et dérivés morphiniques : antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.
- Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés) : addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.
- Neuroleptiques : risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.
- Médicaments sérotoninergiques : augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.
- Digoxine : le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.
- Ciclosporine : le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine (C_{max} augmentée de 46 % et exposition systémique augmentée de 22 %). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.
- Mivacurium et suxaméthonium : l'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.

- Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni fœtotoxique. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre.

ALLAITEMENT :

Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; bloc auriculoventriculaire, pause sinusale, en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; torsades de pointes
*Affections endocriniennes**	
Peu fréquent	Aménorrhée, hyperprolactinémie
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique), en particulier avec la voie intraveineuse
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles extrapyramidaux (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome parkinsonien, akathisie
Peu fréquent	Dystonie, dyskinésie, troubles de la conscience
Rare	Convulsion, en particulier chez les patients épileptiques
Fréquence indéterminée	Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression avec symptômes légers à sévères incluant l'apparition d'idées suicidaires
Peu fréquent	Hallucination
Rare	État confusionnel
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Augmentation transitoire de la pression artérielle Choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (cf Contre-indications)

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivants, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :

- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, une crise hypertensive, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.

Conduite à tenir :

En cas de symptômes extra-pyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte). Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaires et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Stimulant de la motricité intestinale (code ATC : A03FA01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le métoclopramide est rapidement absorbé du tractus digestif. La biodisponibilité est généralement de 80 %, toutefois il existe une variabilité inter-individuelle liée à un effet de premier passage hépatique.

Distribution :

Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.

Biotransformation :

Le métoclopramide est peu métabolisé.

Élimination :

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Insuffisance rénale :

La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10 - 50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 ml/minute).

Insuffisance hépatique :

Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932317929 (1970/98, RCP rév 22.06.16).

Prix : 1,33 € (10 suppositoires).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

PRINCI-B ®

thiamine, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rouge) : Boîtes de 30 et de 50, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 30, sous plaquettes prédécoupées unitaires.

COMPOSITION *p cp*

Thiamine (DCI) nitrate .... 250 mg

Pyridoxine (DCI) chlorhydrate .... 50 mg

Excipients : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, stéarate de magnésium, hypromellose, laque aluminique de rouge cochenille A (E124), dioxyde de titane (E171), glycérol, cire de carnauba.

Excipient à effet notoire : laque aluminique de rouge cochenille A (E124).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

1 à 3 comprimés par jour.

La durée du traitement sera limitée à 4 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants ;
- en association avec la lévodopa (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée.

En raison de la présence de pyridoxine, l'association à la lévodopa, qui peut réduire l'activité de la L-Dopa, nécessite des précautions d'emploi (cf Interactions).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Lévodopa : inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données, à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la vitamine B_6 :

Des manifestations neurologiques exceptionnelles et réversibles à l'arrêt du traitement ont été signalées après de fortes doses et/ou en cures prolongées de vitamine B_6.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des manifestations neurologiques à type de somnolence et/ou de paresthésies ont été signalées à fortes doses et/ou en cures prolongées de chlorhydrate de pyridoxine. Ces manifestations sont réversibles à l'arrêt du traitement. Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamines (A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les vitamines B sont absorbées au niveau de l'intestin. L'élimination est urinaire sous forme de métabolites.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934188695 (1971/97, RCP rév 09.03.17) 30 cp.
3400941921148 (2011, RCP rév 09.03.17) 50 cp.
3400927516672 (2013, RCP rév 09.03.17) 30 cp (modèle hospitalier).

Non remb Séc soc.

SERP

Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco

Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

PRINIVIL voie orale

lisinopril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque
- Urologie, Néphrologie / Insuffisance rénale

PRINZIDE voie orale

hydrochlorothiazide, lisinopril

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

PRIORIX

Voir :

VACCIN PRIORIX

PRITOR ®

telmisartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 20 mg (rond ; gravé « 50H » sur une face et du logo du laboratoire sur l'autre ; de 2,5 mm ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé à 40 mg (ovale ; gravé « 51H » sur une face ; de 3,8 mm ; blanc) *ou à 80 mg* (ovale ; gravé « 52H » sur une face ; de 4,6 mm ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Telmisartan (DCI) .... 20 mg
ou 40 mg
ou 80 mg

Excipients (communs) : povidone K25, méglumine, hydroxyde de sodium, sorbitol E420, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : sorbitol (84 mg/cp 20 mg ; 169 mg/cp 40 mg ; 338 mg/cp 80 mg).

DC INDICATIONS

Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :

- une maladie cardiovasculaire athérothrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou
- un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de l'hypertension essentielle :

La dose habituellement efficace est de 40 mg par jour en une prise. Chez certains patients, une posologie quotidienne de 20 mg peut toutefois être suffisante. Dans les cas où la pression artérielle n'est pas contrôlée à la posologie usuelle, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 80 mg en une prise par jour. Le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique tels que l'hydrochlorothiazide avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est généralement atteint entre la 4[e] et la 8[e] semaine suivant l'initiation du traitement (cf Pharmacodynamie).

Prévention cardiovasculaire :

La dose recommandée est de 80 mg par jour en une prise. L'efficacité de doses inférieures à 80 mg de telmisartan n'est pas connue dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire.

Lors de l'initiation d'un traitement par telmisartan dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire, une surveillance étroite de la pression artérielle est recomman-

dée, et un ajustement des traitements diminuant la pression artérielle peut éventuellement être nécessaire.

Populations particulières :

- Insuffisants rénaux : L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, une dose initiale plus faible de 20 mg est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.
- Insuffisants hépatiques : Pritor est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients âgés : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Pritor chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de telmisartan sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.

L'association de Pritor à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Insuffisance hépatique :

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Pritor ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients. Pritor doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Hypertension rénovasculaire :

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

En cas d'administration de Pritor à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Pritor chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypovolémie :

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de Pritor, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de Pritor. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par Pritor.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système comme le telmisartan a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie ou, plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Effets indésirables).

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients atteints de sténose mitrale ou aortique, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques :

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie :

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie.

Chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents, une hyperkaliémie peut être fatale.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice/risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans).
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier, une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Chez les patients à risque, un contrôle étroit du potassium sérique est recommandé (cf Interactions).

Sorbitol :

Ce médicament contient du sorbitol (E 420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Pritor.

Différences ethniques :

De même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II semblent présenter une moindre efficacité antihypertensive dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus avec un taux de rénine bas dans la population noire par rapport aux autres populations.

Autres précautions :

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Digoxine : lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.
- Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le telmisartan peut entraîner une hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le risque peut augmenter en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant aussi entraîner une hyperkaliémie : sels de régime contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus), triméthoprime.

  L'apparition d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les associations médicamenteuses mentionnées ci-dessus augmentent le risque. Le risque est particulièrement élevé pour les associations avec les diurétiques d'épargne potassique et lors d'association avec les sels de régime contenant du potassium. L'association avec les IEC ou les AINS par exemple, présente un risque moins important si les précautions d'utilisation sont strictement suivies.

Déconseillées :

- Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par le diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association ne peut être évitée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

  Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

  Dans une étude, la coadministration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC_{0-24} et de la Cmax du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
- Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) : un traitement antérieur par des diurétiques à forte dose comme le furosémide (diurétique de l'anse) et l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement avec du telmisartan.

A prendre en compte :

- Autres agents antihypertenseurs : l'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

  Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

  Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.
- Corticostéroïdes (voie systémique) : réduction de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Pritor chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Pritor au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

FÉCONDITÉ :

Dans des études précliniques, aucun effet de Pritor n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents antihypertenseurs tels que Pritor.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angiœdèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4 % vs 43,9 %) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour l'hypertension. L'incidence de ces effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications après la mise sur le marché. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21 642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Liste résumée des effets indésirables :

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :

- Peu fréquent : infection urinaire incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telle que pharyngite et sinusite.
- Rare : sepsis*, y compris d'évolution fatale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : anémie.
- Rare : éosinophilie, thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :

- Rare : réaction anaphylactique, hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Peu fréquent : hyperkaliémie.
- Rare : hypoglycémie (chez les patients diabétiques).

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : insomnie, dépression.
- Rare : anxiété.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : syncope.
- Rare : somnolence.

Affections oculaires :

- Rare : troubles de la vision.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : vertiges.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : bradycardie
- Rare : tachycardie.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension*, hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée, toux.
- Très rare : pneumopathie interstitielle*.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements.
- Rare : sécheresse buccale, gêne gastrique, dysgueusie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique*.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, hyperhidrose, rash.
- Rare : angiœdème (d'évolution fatale possible), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie.
- Rare : arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalie au site d'administration :
- Peu fréquent : douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse).
- Rare : syndrome pseudogrippal.

Investigations :
- Peu fréquent : élévation du taux de créatinine sanguine.
- Rare : baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK).

* Pour plus de détails, voir ci-dessous la sous-rubrique Description des effets indésirables sélectionnés.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Sepsis :

Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (cf Pharmacodynamie).

Hypotension :

Cet effet indésirable a été rapporté comme fréquent chez les patients dont la pression artérielle était contrôlée et qui étaient traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des traitements standards.

Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique :

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/ d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées.

Symptômes :

Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Traitement :

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (code ATC : C09CA07).

Mécanisme d'action :

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT, moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures et reste mesurable 48 heures après la prise.

Efficacité et sécurité d'emploi :

Traitement de l'hypertension essentielle :

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue de 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les 4 dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Prévention cardiovasculaire :

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25 620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC 97,5 % [0,93 ; 1,10], p [non infériorité] = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal (0,99 [IC 97,5 % (0,90 ; 1,08), p (non-infériorité) = 0,0004]), correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les même critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée (15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 [IC 95 % (0,81 ; 1,05), p = 0,22]). Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal (0,87 [IC 95 % (0,76 ; 1,00), p = 0,048]). Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC 95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angiœdèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43 ; IC 95 % [1,00 ; 2,06]) ; l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07 ; IC 95 % [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la sous-rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Pritor chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients hypertendus, pour la plupart en surpoids (poids ⩾ 20 kg et ⩽ 120 kg, poids moyen 74,6 kg) et âgés de 6 à moins de 18 ans, après la prise de 1 mg/kg (n = 29 patients traités) ou 2 mg/kg (n = 31 patients traités) de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. La présence d'une hypertension secondaire n'a pas été étudiée à l'inclusion. Chez certains de ces patients les doses administrées étaient supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose journalière équivalente à 160 mg testée chez les adultes. Après ajustement sur l'âge, les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAS moyenne (objectif primaire) étaient de – 14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, – 9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg et – 6,0 (2,4) mmHg dans le groupe placebo. Les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAD ajustée étaient respectivement de – 8,4 (1,5) mmHg, – 4,5 (1,6) mmHg et – 3,5 (2,1) mmHg. Le changement était dose-dépendant. Les données de sécurité obtenues chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans lors de cette étude semblaient généralement proches de celles observées chez les adultes. La sécurité du traitement par le telmisartan à long terme n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents.

L'augmentation des éosinophiles rapportée chez ces patients n'a pas été enregistrée chez les adultes. Son importance et sa pertinence clinique sont inconnues.

Ces données cliniques ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité du telmisartan dans la population pédiatrique hypertendue.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) varie d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la 3e heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité/Non-linéarité :

Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La Cmax et, dans une moindre mesure, l'ASC augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution :

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 500 litres.

Biotransformation :

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

Élimination :

La cinétique d'élimination du telmisartan est biexponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (Cmax) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins de 1 % de la dose. La clairance plasmatique totale (Cltot) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de deux doses de telmisartan a été évaluée comme objectif secondaire chez des patients hypertendus (n = 57) âgés de 6 à moins de 18 ans après la prise de 1 mg/kg ou 2 mg/kg de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. Les objectifs pharmacocinétiques incluaient la détermination de l'état d'équilibre du telmisartan chez les enfants et les adolescents, et l'étude des différences liées à l'âge. Bien que l'étude soit d'un effectif insuffisant pour une évaluation significative de la pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 12 ans, les résultats sont généralement cohérents avec ceux obtenus chez les adultes et confirment la non-linéarité du telmisartan, particulièrement pour la Cmax.

Genre :

Des différences de concentrations plasmatiques ont été observées, les valeurs de la Cmax et de l'ASC étant augmentées approximativement d'un facteur 3 et d'un facteur 2 respectivement chez la femme par rapport à l'homme.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuf-

fisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques de sécurité, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses utilisées en clinique ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de la créatinémie) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral.

Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant, à des doses toxiques de telmisartan, un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tel qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études in vitro et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé à 20 mg : 3 ans.
Durée de conservation des comprimés à 40 mg et à 80 mg : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de température pour sa conservation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/089/020 ; CIP 3400937777001 (RCP rév 04.09.14) 30 cp à 20 mg.
EU /1/98/089/019 ; CIP 3400937167048 (RCP rév 04.09.14) 90 cp à 20 mg.
EU /1/98/089/021 ; CIP 3400937777179 (RCP rév 04.09.14) 30 cp à 40 mg.
EU /1/98/089/017 ; CIP 3400937167109 (RCP rév 04.09.14) 90 cp à 40 mg.
EU /1/98/089/022 ; CIP 3400937777230 (RCP rév 04.09.14) 30 cp à 80 mg.
EU /1/98/089/018 ; CIP 3400937167277 (RCP rév 04.09.14) 90 cp à 80 mg.

Mis sur le marché en 1999 (40 mg et 80 mg) et en 2003 (20 mg).

Prix : 6,39 € (30 comprimés à 40 mg).
18,91 € (90 comprimés à 40 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg).

Remb Séc soc à 65 % dans l'hypertension. Collect.
Non remb Séc soc dans les indications de prévention cardiovasculaire.
Comprimé à 20 mg : Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

PRITORPLUS ®

telmisartan, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 40 mg/12,5 mg (ovale bicouche rouge et blanc de 5,2 mm, gravé du code « H4 ») : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes de 10.
Comprimé à 80 mg/12,5 mg (ovale bicouche rouge et blanc de 6,2 mm, gravé du code « H8 ») : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes de 10.
Comprimé à 80 mg/25 mg (ovale bicouche jaune et blanc de 6,2 mm, gravé du code « H9 ») : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes de 10.

COMPOSITION

PritorPlus 40 mg/12,5 mg :	*p cp*
Telmisartan	40 mg
Hydrochlorothiazide	12,5 mg
PritorPlus 80 mg/12,5 mg :	*p cp*
Telmisartan	80 mg
Hydrochlorothiazide	12,5 mg
PritorPlus 80 mg/25 mg :	*p cp*
Telmisartan	80 mg
Hydrochlorothiazide	25 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, méglumine, cellulose microcristalline, povidone (K25), oxyde de fer rouge (E172 ; comprimés à 40 mg ou 80 mg/12,5 mg), oxyde de fer jaune (E172 ; comprimé à 80 mg/25 mg), hydroxyde de sodium, carboxyméthylamidon sodique (type A), sorbitol (E420).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (112 mg/cp à 40 ou 80 mg /12,5 mg ; 99 mg/cp à 80 mg/25 mg), sorbitol (169 mg/cp à 40 mg/12,5 mg ; 338 mg/cp à 80 mg/12,5 mg et à 80 mg/25 mg).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

PritorPlus 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg :

L'association à doses fixes PritorPlus (40 mg ou 80 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie.

PritorPlus 80 mg/25 mg :

L'association à doses fixes PritorPlus (80 mg de telmisartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous PritorPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) ou chez des adultes antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

PritorPlus doit être utilisé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée, en fonction de la situation clinique.

- PritorPlus 40 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Pritor 40 mg.
- PritorPlus 80 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Pritor 80 mg.
- PritorPlus 80 mg/25 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par PritorPlus 80 mg/12,5 mg ou chez des patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

Insuffisance rénale :

Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder un comprimé de PritorPlus 40 mg/12,5 mg en une prise. PritorPlus n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de PritorPlus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de PritorPlus sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

PritorPlus doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à toute autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Cholestase et obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.

L'association de PritorPlus à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1.73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Insuffisance hépatique :

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, PritorPlus ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire, ou d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients.

PritorPlus doit être administré avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive. Chez de tels patients, une modification, même mineure, de l'équilibre hydrique ou électrolytique peut déclencher un coma hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de PritorPlus chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hypertension rénovasculaire :

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

PritorPlus ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Contre-indications). Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de PritorPlus chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de PritorPlus chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

Hypovolémie :

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de PritorPlus.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Effets indésirables).

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de PritorPlus n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Effets métaboliques et endocriniens :

Les traitements par dérivés thiazidiques peuvent diminuer la tolérance au glucose, alors que chez les patients diabétiques sous telmisartan et traités par insuline ou antidiabétiques une hypoglycémie peut survenir. Par conséquent, une surveillance de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut s'avérer nécessaire lorsque cela est indiqué. Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans PritorPlus, aucun effet ou seuls des effets mineurs ont été rapportés. Chez certains patients, le traitement par dérivés thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre électrolytique :

Comme pour tous les patients traités par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Tous les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydrique ou électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une asthénie, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie, et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements (cf Effets indésirables).

– Hypokaliémie :

Bien que le traitement par diurétiques thiazidiques puisse entraîner une hypokaliémie, celle-ci peut être limitée par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) (cf Interactions).

– Hyperkaliémie :

Inversement, l'activité antagoniste du telmisartan sur les récepteurs AT_1 de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous PritorPlus, une insuffisance rénale et/ou cardiaque et un diabète sucré constituent des facteurs de risque de survenue d'une hyperkaliémie. La prudence est de rigueur en cas d'association de PritorPlus à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (cf Interactions).

– Hyponatrémie et alcalose hypochlorémique :

Aucune donnée n'indique que PritorPlus puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Les hypochlorémies sont en général mineures et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

– Hypercalcémie :

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie significative peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

– Hypomagnésémie :

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie (cf Interactions).

Sorbitol et lactose monohydraté :

Ce médicament contient du lactose monohydraté et du sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose et/ou présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'insuffisance en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Différences ethniques :

Comme tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'efficacité antihypertensive du telmisartan est apparemment moins importante dans la population noire que dans les autres populations. Cette différence pourrait être liée à une plus forte prévalence d'hypertendus avec taux bas de rénine dans cette population.

Autres précautions :

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Précautions d'ordre général :

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme,

mais également chez des patients sans ce type d'antécédents.

Des exacerbations ou activations de lupus érythémateux systémiques ont été rapportées lors de traitements par dérivés thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité survient au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et apparaissent généralement dans les heures voire les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre le traitement par l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d'urgence doit être envisagé. Un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

DC INTERACTIONS

Lithium :

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont PritorPlus). L'administration concomitante de lithium et de PritorPlus est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée lors de l'utilisation concomitante.

Médicaments associés à une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple autres diurétiques hypokaliémiants, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbenoxolone, pénicilline G sodique, acide salicylique et ses dérivés) :

En cas d'administration concomitante de l'un de ces produits avec l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance de la kaliémie est recommandée car ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques, sels de régime contenant du potassium, ciclosporine ou autres médicaments tels que l'héparine sodique) :

En cas d'association de ces médicaments à un traitement par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée. L'expérience de l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine montre que leur association avec les médicaments pré-cités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et, par conséquent, est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie :

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de PritorPlus à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes :

- Antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains antipsychotiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres produits (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Glycosides digitaliques :

Une hypokaliémie induite par les thiazidiques ou une hypomagnésémie peuvent favoriser la survenue d'arythmie induite par les digitaliques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Digoxine :

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Autres agents antihypertenseurs :

Le telmisartan peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Antidiabétiques (oraux et insuline) :

Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Metformine :

La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Cholestyramine et résines chélatrices :

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer les effets diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques ainsi que l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée) l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) :

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine) :

L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (par exemple probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) :

L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide et sulfinpyrazone. L'administration de dérivés thiazidiques peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Sels de calcium :

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en diminuant son excrétion. En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la posologie du traitement adaptée en fonction de la calcémie.

Bêtabloquants et diazoxide :

L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.

Agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène) :

Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastro-intestinale et le taux de vidange gastrique.

Amantadine :

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les risques d'effets indésirables liés à l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate) :

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppressifs.

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^er^ trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^ème^ et 3^ème^ trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de PritorPlus chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^er^ trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^er^ trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^ème^ et 3^ème^ trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à partir du 2^ème^ trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1^er^ trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^ème^ et 3^ème^ trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez la femme enceinte sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de PritorPlus au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à fortes doses, provoquant une diurèse intense, peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de PritorPlus pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si PritorPlus est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

FERTILITÉ :

Dans des études pré-cliniques, aucun effet du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

PritorPlus peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent occasionnellement survenir lors de la prise de PritorPlus.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sensation vertigineuse. Des angiœdèmes graves peuvent survenir à une fréquence rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000).

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec PritorPlus 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg a été comparable à celle observée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1 471 patients traités par l'association telmisartan-hydrochlorothiazide (835) ou par le telmisartan seul (636).

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec PritorPlus 80 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec PritorPlus 80 mg/12,5 mg.

Aucune relation linéaire n'a été mise en évidence entre la dose et le taux de survenue des effets indésirables, aucune relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables survenus plus fréquemment (p $\leqslant$ 0,05) au cours du développement clinique chez les patients traités par telmisartan-hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification système-organe-classe. Les effets indésirables déjà observés pour chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par PritorPlus, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Rare :	Bronchites, pharyngites, sinusites
Affections du système immunitaire	
Rare :	Exacerbation ou activation du lupus érythémateux disséminé(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Hypokaliémie
Rare :	Hyperuricémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Anxiété
Rare :	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Peu fréquent :	Syncopes, paresthésies
Rare :	Insomnies, troubles du sommeil
Affections oculaires	
Rare :	Troubles de la vision, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Tachycardie, arythmie
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Dyspnée
Rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent :	Diarrhée, sécheresse buccale, flatulences
Rare :	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, vomissements, gastrite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique(2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Angiœdème (d'évolution fatale possible), érythème, prurit, rash, hyperhidrose, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Douleurs dorsales, spasmes musculaires, myalgies
Rare :	Arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Douleurs thoraciques
Rare :	Syndrome pseudo-grippal, douleurs
Investigations	
Peu fréquent :	Augmentation de l'uricémie
Rare :	Élévation du taux de créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), élévation des enzymes hépatiques

(1) Basé sur les études après commercialisation.

(2) Pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement :

Les effets indésirables rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement peuvent potentiellement survenir au cours de traitements par PritorPlus, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques.

Telmisartan :

Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par le telmisartan ou le placebo.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec le telmisartan (41,4 %) a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9 %). Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques menés chez des patients traités avec du telmisartan pour une hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires.

Infections et infestations	
Peu fréquent :	Infections hautes de l'appareil respiratoire, infections urinaires incluant des cystites
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale(3)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Éosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare :	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Bradycardie
Affections du système nerveux	
Rare :	Somnolence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Toux
Très rare :	Pneumopathie interstitielle(3)
Affections gastro-intestinales	
Rare :	Troubles gastriques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Eczéma, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare :	Arthrose, douleur tendineuse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale (dont insuffisance rénale aiguë)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Asthénie
Investigations	
Rare :	Baisse du taux d'hémoglobine

(3) Pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ».

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide peut induire ou aggraver une hypovolémie pouvant entraîner un déséquilibre électrolytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants, dont la fréquence est indéterminée, ont été rapportés lors de traitements par l'hydrochlorothiazide seul :

Infections et infestations	
Fréquence indéterminée :	Sialadénite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Thrombocytopénie (parfois avec purpura)
Fréquence indéterminée :	Anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Affections du système endocrinien	
Fréquence indéterminée :	Diabète sucré insuffisamment contrôlé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Hypomagnésémie
Rare :	Hypercalcémie
Très rare :	Alcalose hypochlorémique
Fréquence indéterminée :	Anorexie, perte d'appétit, déséquilibre électrolytique, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypovolémie
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée :	Agitation
Affections du système nerveux	
Rare :	Céphalées
Fréquence indéterminée :	Étourdissements
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée :	Xanthopsie, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée :	Vascularite nécrosante
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Nausées
Fréquence indéterminée :	Pancréatite, troubles gastriques
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée :	Ictère hépatique, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée :	Réaction de type lupus érythémateux, réactions de photosensibilité, vascularite cutanée, syndrome de Lyell, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée :	Faiblesse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée :	Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale, glycosurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée :	Fièvre
Investigations	
Fréquence indéterminée :	Augmentation des triglycérides

Description des effets indésirables sélectionnés :

Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique :

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché du telmisartan sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Sepsis :

Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (cf Pharmacodynamie).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations disponibles concernant le surdosage en telmisartan dans l'espèce humaine sont limitées. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

Symptômes :

Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, des vomissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés. Un surdosage en hydrochlorothiazide induit une déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et une hypovolémie résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer des troubles du rythme dus à la prise conjointe d'un digitalique ou de certains anti-arythmiques.

Traitement :

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA07.

PritorPlus est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, PritorPlus entraîne une réduction efficace et progressive de la pression artérielle dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Mécanisme d'action :

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT_1 de l'angiotensine II, efficace par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT_1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT_1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT_1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT_2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Une dose de 80 mg de telmisartan administrée à des volontaires sains inhibe presque totalement l'augmentation de la pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, entraînant une augmentation de l'élimination urinaire du potassium et du bicarbonate et une diminution du potassium sérique. L'association avec le telmisartan tend à s'opposer à la perte potassique associée au traitement diurétique, vraisemblablement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet diurétique apparaît dans les 2 heures suivant l'administration de l'hydrochlorothiazide et l'effet maximal est observé au bout de 4 heures environ. L'effet persiste environ 6 à 12 heures.

Efficacité et sécurité cliniques :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle :

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

Lors d'un essai clinique contrôlé mené en double insu (évaluation de l'efficacité) chez 687 patients n'ayant pas répondu à l'association 80 mg/12,5 mg, PritorPlus 80 mg/25 mg a exercé une diminution supplémentaire de 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) de la pression artérielle par rapport à la poursuite du traitement par PritorPlus 80 mg/12,5 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale). Un essai de suivi avec l'association 80 mg/25 mg a montré un effet hypotenseur supplémentaire (résultant en une diminution globale de 11,5/9,9 mm Hg de la PAS et de la PAD).

L'analyse regroupée de deux études cliniques similaires de 8 semaines, menées en double insu et contrôlées contre placebo, comparativement à l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (évaluation de l'efficacité chez 2 121 patients) a montré un effet hypotenseur significativement supérieur de 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) en faveur de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Prévention cardiovasculaire :

ONTARGET(**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les évènements cardiovasculaires chez 25 620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou micro-albuminurie), ce qui représente une population à risque d'évènements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8 502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 ($IC_{97,5\ \%}$ [0,93 ; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 ($IC_{97,5\ \%}$ [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2 954) ou placebo (n = 2 972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 ($IC_{95\ \%}$ [0,81 ; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 ($IC_{95\ \%}$ [0,76 ; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, $IC_{95\ \%}$ [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angiœdèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43 ; $IC_{95\ \%}$ [1,00 ; 2,06]) ; l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07 ; $IC_{95\ \%}$ [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Des études épidémiologiques ont mis en évidence une réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires lors des traitements à long terme par l'hydrochlorothiazide.
Les effets de l'association à doses fixes telmisartan-hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire sont actuellement inconnus.
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec PritorPlus dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'hypertension artérielle (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et du telmisartan ne modifie pas la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des principes actifs chez le sujet sain.
Absorption :
Telmisartan : Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de telmisartan sont atteintes 30 minutes à 1 heure 30 après la prise. La biodisponibilité absolue du telmisartan pour les doses de 40 et 160 mg est respectivement de 42 et 58 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg et d'environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas. Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.
Hydrochlorothiazide : Après administration orale de PritorPlus, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée est d'environ 60 %.
Distribution :
Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha$_1$-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique l'existence d'une distribution tissulaire.
L'hydrochlorothiazide est lié à 68 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est compris entre 0,83 et 1,14 l/kg.
Biotransformation :
Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison et forme un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan radiomarqué, le glucuronide représente environ 11 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas au métabolisme du telmisartan.
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme.
Élimination :
Telmisartan : Après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est éliminée par voie urinaire. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1 500 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à 20 heures.
L'hydrochlorothiazide est excrété presque totalement sous forme inchangée par voie urinaire. Près de 60 % de la dose orale sont éliminés au cours des premières 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250 à 300 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination de l'hydrochlorothiazide est de 10 à 15 heures.
Linéarité/non-linéarité :
Telmisartan : La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire aux doses comprises entre 20 et 160 mg avec une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) pour des doses croissantes.
L'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.
Patients âgés :
La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.
Sexe :
Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune modification significative sur la réduction de la pression artérielle ou l'incidence des hypotensions orthostatiques n'a été mise en évidence chez la femme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez la femme, une tendance à des concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide plus élevées que chez l'homme a également été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.
Insuffisance rénale :
L'excrétion rénale n'intervient pas dans la clairance du telmisartan. D'après l'expérience limitée de l'utilisation du telmisartan chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, valeur moyenne 50 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est réduit. Au cours d'une étude réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine moyenne de 90 ml/min, la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide était augmentée. Chez les patients anuriques fonctionnels, la demi-vie d'élimination est d'environ 34 heures.
Insuffisance hépatique :
Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique complémentaire n'a été réalisée avec l'association à dose fixe 80 mg/25 mg.
Au cours des études précliniques de sécurité réalisées avec l'association telmisartan-hydrochlorothiazide chez le rat et le chien normotendus, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques n'ont pas montré d'effets autres que ceux déjà observés avec les principes actifs pris individuellement. Les résultats des études de toxicologie n'ont pas d'implication en thérapeutique humaine.
Les études précliniques déjà réalisées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II ont mis en évidence les anomalies toxicologiques suivantes : diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (augmentation du taux plasmatique d'urée et de créatinine), augmentation de l'activité rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique. Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou limitées par un apport sodé oral et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan.
Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tel qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.
Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence pour le telmisartan lors des études in vitro et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris. Les études menées avec l'hydrochlorothiazide ont mis en évidence des effets génotoxiques et carcinogènes équivoques dans certains modèles expérimentaux. Toutefois, l'expérience importante de l'utilisation de ce principe actif chez l'homme n'a pas mis en évidence une quelconque augmentation de l'incidence des néoplasies chez les patients traités.
Voir la rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement pour les données concernant le potentiel fœtotoxique de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de température pour sa conservation. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

PritorPlus doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration. Occasionnellement, on a pu observer un décollement de la pellicule externe des plaquettes entre les alvéoles. Aucune précaution particulière n'est nécessaire dans un tel cas.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/02/215/013 ; CIP 3400937777469 (2002, RCP rév 06.04.17) 30 cp à 40 mg/12,5 mg.
EU /1/02/215/011 ; CIP 3400937166737 (2002, RCP rév 06.04.17) 90 cp à 40 mg/12,5 mg.
EU /1/02/215/014 ; CIP 3400937777520 (2002, RCP rév 06.04.17) 30 cp à 80 mg/12,5 mg.
EU /1/02/215/012 ; CIP 3400937166966 (2002, RCP rév 06.04.17) 90 cp à 80 mg/12,5 mg.
EU /1/02/215/018 ; CIP 3400938655162 (2002, RCP rév 06.04.17) 30 cp à 80 mg/25 mg.
EU /1/02/215/020 ; CIP 3400938655223 (2002, RCP rév 06.04.17) 90 cp à 80 mg/25 mg.
Prix : 6,39 € (30 comprimés à 40 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 40 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg/12,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg/25 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg/25 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

PROCORALAN ®
ivabradine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (oblong, avec une barre de sécabilité sur les 2 faces permettant de le diviser en doses égales, gravé « 5 » sur une face, et du logo du laboratoire sur l'autre face ; saumon) : Boîte de 56, sous blisters-calendriers.
Comprimé pelliculé à 7,5 mg (triangulaire, gravé « 7,5 » sur une face, et du logo du laboratoire sur l'autre face ; saumon) : Boîte de 56, sous blisters-calendriers.
Modèles hospitaliers : Boîte de 100, sous blisters.

COMPOSITION	*p cp*
Ivabradine (DCI)	5 mg
ou	7,5 mg

(sous forme de chlorhydrate : 5,390 mg/cp à 5 mg ; 8,085 mg/cp à 7,5 mg)
Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E 470 B), amidon de maïs, maltodextrine, silice colloïdale anhydre (E 551). *Pelliculage :* hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000, glycérol (E 422), stéarate de magnésium (E 470 B), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (63,91 mg/cp à 5 mg ; 61,215 mg/cp à 7,5 mg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique :
L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm.
L'ivabradine est indiquée :
- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ;
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique :
L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg.
Traitement symptomatique de l'angor stable chronique :
Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour.
Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement.
En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé.
Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi-comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique :
Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.
La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi-comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue.
Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour.
Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au-dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour.
Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Populations particulières :
Sujets âgés :
Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi-comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (cf Pharmacocinétique).
Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population.
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données disponibles sont décrites en rubriques Pharmacodynamie, Pharmacocinétique ; cependant, aucune recommandation posologique ne peut être faite.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Infarctus aigu du myocarde.
- Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Maladie du sinus (« sick sinus syndrome »).
- Bloc sino-auriculaire.
- Insuffisance cardiaque instable ou aiguë.
- Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker).
- Angor instable.
- Bloc auriculoventriculaire du 3e degré (BAV III).
- Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télithromycine), les inhibi-

teurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (cf Interactions, Pharmacocinétique).
- Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardisants (cf Interactions)
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Absence de bénéfice sur la morbimortalité dans l'angor stable chronique :

Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires (ex : infarctus du myocarde ou mortalité cardiovasculaire) : cf Pharmacodynamie.

Mesures de la fréquence cardiaque :

Étant donné que la fréquence cardiaque peut considérablement fluctuer au cours du temps, des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérées pour déterminer la fréquence cardiaque de repos :
- avant d'initier un traitement par ivabradine,
- lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée.

Cette mise en garde s'applique aussi aux patients ayant une fréquence cardiaque basse, en particulier lorsque celle-ci descend en dessous de 50 battements par minute, ou après une diminution de posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Arythmies cardiaques :

L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachyarythmie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal.

Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine (cf Effets indésirables). La fibrillation auriculaire a été plus fréquente chez les patients utilisant de façon concomitante de l'amiodarone ou un puissant antiarythmique de classe I. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de fibrillation auriculaire et être encouragés à contacter leur médecin traitant s'ils surviennent.

En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré.

Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intraventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement.

Utilisation chez les patients avec un bloc auriculo-ventriculaire du 2e degré :

L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculoventriculaire du 2e degré (BAV II).

Utilisation chez les patients présentant une bradycardie :

L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement (cf Contre-indications).

Si, pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (cf Posologie/Mode d'administration).

Association avec les inhibiteurs calciques :

L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque, comme le vérapamil ou le diltiazem, est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).

L'association de l'ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine, tels que l'amlodipine, n'a pas posé de problème de tolérance. L'association de l'ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire (cf Pharmacodynamie).

Insuffisance cardiaque chronique :

L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager le traitement avec l'ivabradine. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV du fait du nombre limité de données dans cette population.

Accident vasculaire cérébral (AVC) :

En l'absence de données, l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC.

Fonction visuelle :

L'ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne. Il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique du traitement par ivabradine au long cours sur la rétine (cf Pharmacodynamie). L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinite pigmentaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Patients hypotendus :

Chez les patients avec une hypotension légère ou modérée, les données disponibles sont limitées. Par conséquent, l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients avec une hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) : cf Contre-indications.

Fibrillations auriculaires/Arythmies cardiaques :

Lors du rétablissement d'un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique, il n'a pas été mis en évidence de risque de bradycardie (excessive) chez les patients traités par l'ivabradine. Cependant, en raison du nombre limité de cas documentés, une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine.

Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT :

L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée chez les patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (cf Interactions). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place.

La diminution de la fréquence cardiaque induite par l'ivabradine peut exacerber l'allongement de l'intervalle QT, ce qui peut provoquer des arythmies sévères, en particulier des torsades de pointes.

Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur :

Dans l'étude SHIFT, davantage de patients ont présenté des épisodes d'augmentation de la pression artérielle dans le groupe ivabradine (7,1 %) par rapport au groupe placebo (6,1 %). Ces épisodes sont apparus le plus souvent peu de temps après la modification du traitement antihypertenseur, étaient transitoires, et n'ont pas influencé l'effet du traitement par ivabradine. Lorsque le traitement antihypertenseur est modifié chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique traités par ivabradine, la pression artérielle doit être surveillée à intervalles appropriés (cf Effets indésirables).

Excipients :

Les comprimés contenant du lactose, ce médicament ne doit pas être administré chez des patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Déconseillées :

Médicaments allongeant l'intervalle QT :
- Médicaments à visée cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT (ex : quinidine, disopyramide, bépridil, sotalol, ibutilide, amiodarone).
- Médicaments non cardiovasculaires allongeant l'intervalle QT (ex : pimozide, ziprasidone, sertindole, méfloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, érythromycine en intraveineuse).

L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des médicaments à visées cardiovasculaire et non cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT doit être évitée car l'allongement de l'intervalle QT peut être exacerbé par la réduction de la fréquence cardiaque. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :

Diurétiques hypokaliémiants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse) : l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie. Comme l'ivabradine peut provoquer une bradycardie, l'association de l'hypokaliémie et de la bradycardie constitue un facteur prédisposant à la survenue d'arythmies sévères, en particulier chez les patients présentant un syndrome du QT long, d'origine congénitale ou iatrogène.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) :

L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4 et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome. Il a été démontré que l'ivabradine n'influence pas le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4 (qu'ils soient des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants). En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 risquent d'interagir avec l'ivabradine en influant sur son métabolisme et sa pharmacocinétique de façon cliniquement significative. Les études d'interactions médicamenteuses ont établi que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Contre-indiquées :
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os,* josamycine, télithromycine), les inhibiteurs de protéase du VIH (nelfinavir, ritonavir) et la néfazodone est contre-indiquée (cf Contre-indications). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg une fois par jour) et la josamycine (1 g deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique à l'ivabradine de 7 à 8 fois.
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : des études spécifiques d'interactions chez des volontaires sains et chez des patients ont montré que l'association de l'ivabradine avec les médicaments diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltiazem ou le vérapamil, entraînent un accroissement de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'aire sous la courbe [ASC]), et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm. L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec ces médicaments est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Déconseillées :

Jus de pamplemousse : l'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être évitée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : l'utilisation concomitante de l'ivabradine avec les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : fluconazole) peut être envisagée à la posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi-comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) et, si la fréquence cardiaque au repos est supérieure à 70 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque.
- Inducteurs du CYP3A4 : les inducteurs du CYP3A4, tels que rifampicine, barbituriques, phénytoïne, *Hypericum perforatum* (millepertuis), peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine et son efficacité. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la posologie de l'ivabradine. Il a été démontré que l'association de 10 mg d'ivabradine deux fois par jour à du millepertuis réduit de moitié l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine.

Autres associations :

Des études spécifiques d'interactions n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative entre l'ivabradine et les médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole), sildénafil, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine), inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxine et warfarine. De plus, aucun effet cliniquement significatif de l'ivabradine n'a été observé sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de l'amlodipine, de la lacidipine, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine et de la warfarine, et ni sur la pharmacodynamie de l'aspirine.

Dans des études pivots de phase III, les médicaments suivants ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans manifestation de problèmes de sécurité d'emploi : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, bêtabloquants, diurétiques, antialdostérone, dérivés nitrés d'action courte et prolongée, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, aspirine et autres médicaments antiplaquettaires.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long de leur traitement (cf Contre-indications).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'ivabradine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Ces études ont montré des effets embryotoxiques et tératogènes (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée durant la grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

Des études chez l'animal montrent que l'ivabradine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée durant l'allaitement (cf Contre-indications). Les femmes devant être traitées par ivabradine doivent interrompre l'allaitement et choisir un autre moyen d'alimentation pour leur enfant.

FERTILITÉ :

Des études chez le rat ont montré qu'il n'y a pas d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une étude spécifique destinée à évaluer l'influence de l'ivabradine sur la conduite automobile a été réalisée chez des volontaires sains ; aucune altération de la conduite n'a été mise en évidence. Néanmoins, sur la base des données post-AMM, des cas d'altération de l'aptitude à conduire des véhicules due à des symptômes visuels ont été rapportés. L'ivabradine peut être responsable de phénomènes lumineux transitoires, principalement à type de phosphènes (cf Effets indésirables). L'apparition possible de tels phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les situations où des modifications soudaines de luminosité sont susceptibles de se produire, spécialement lors de la conduite de nuit.

L'ivabradine n'a pas d'influence sur l'aptitude à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Éosinophilie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hyperuricémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement ; sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie
	Peu fréquent *	Syncope, pouvant être liée à une bradycardie
Affections oculaires	Très fréquent	Phénomènes lumineux (phosphènes)
	Fréquent	Vision trouble
	Peu fréquent *	Diplopie, troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie ; bloc auriculoventriculaire du 1er degré (BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG) ; extrasystoles ventriculaires ; fibrillation auriculaire
	Peu fréquent	Palpitations, extrasystoles supraventriculaires
	Très rare	Bloc auriculoventriculaire du 2e degré et du 3e degré ; maladie du sinus
Affections vasculaires	Fréquent	Pression artérielle non contrôlée
	Peu fréquent *	Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées ; constipation ; diarrhée ; douleur abdominale *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent *	Angio-œdème ; rash
	Rare *	Érythème ; prurit ; urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent *	Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie ; Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie
	Rare *	Malaise, pouvant être lié à une bradycardie
Investigations	Peu fréquent	Élévation de la créatininémie ; allongement de l'intervalle QT à l'ECG

* Événement issu de notification spontanée : fréquence calculée à partir des données des études cliniques.

Description de certains effets indésirables :

Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5 %) disparaît pendant le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes.

Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du

traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm.

Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3 % des patients traités par ivabradine *versus* 3,8 % des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86 % a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08 % chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 ; 95 % IC [1,15-1,39]).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée (cf Effets indésirables).

Conduite à tenir :

Une bradycardie sévère doit faire l'objet d'un traitement symptomatique en milieu spécialisé. Dans le cas d'une bradycardie mal tolérée hémodynamiquement, un traitement symptomatique par bêtastimulant par voie intraveineuse tel que l'isoprénaline pourra être envisagé. Une sonde d'entraînement électrosystolique cardiaque temporaire pourra être mise en place si besoin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments en cardiologie, autres médicaments en cardiologie (code ATC : C01EB17).

Mécanisme d'action :

L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque.

Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaires, auriculoventriculaires ou intraventriculaires, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire.

L'ivabradine peut également interagir avec le courant rétinien I_h qui s'apparente au courant cardiaque I_f. Celui-ci intervient dans la résolution temporelle du système visuel, par le raccourcissement de la réponse rétinienne à des stimuli lumineux intenses. Lors de circonstances déclenchantes (telles que des changements rapides de la luminosité), l'inhibition partielle du courant I_h par l'ivabradine est à l'origine des phénomènes lumineux que peuvent percevoir occasionnellement des patients. Les phénomènes lumineux (phosphènes) sont décrits comme une augmentation transitoire de la luminosité dans une zone limitée du champ visuel (cf Effets indésirables).

Effets pharmacodynamiques :

La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. L'analyse de la réduction de la fréquence cardiaque avec des doses allant jusqu'à 20 mg deux fois par jour indique une tendance à un effet plateau qui est cohérent avec un risque réduit de bradycardie sévère inférieure à 40 bpm (cf Effets indésirables).

Aux posologies usuelles recommandées, la fréquence cardiaque diminue approximativement de 10 bpm au repos et à l'effort. Ceci entraîne une réduction du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde.

L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif) et la repolarisation ventriculaire :

- dans des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a pas modifié les temps de conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, ni l'intervalle QT corrigé ;
- chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] entre 30 et 45 %), l'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été étudiée dans 5 études randomisées en double aveugle (trois *versus* placebo, une *versus* aténolol et une *versus* amlodipine). Ces études ont inclus un total de 4111 patients atteints d'angor stable chronique, dont 2617 ont reçu de l'ivabradine.

Administrée à la dose de 5 mg deux fois par jour, l'efficacité de l'ivabradine a été démontrée sur tous les paramètres mesurés lors des tests d'effort dans les 3 à 4 semaines après le début du traitement. Son efficacité a été confirmée à la dose de 7,5 mg deux fois par jour. En particulier, le bénéfice supplémentaire par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour a notamment été démontré dans une étude *versus* produit de référence (aténolol) : la durée totale de l'exercice à la concentration plasmatique minimale a été augmentée de 1 minute environ, après 1 mois de traitement sous ivabradine à la dose de 5 mg deux fois par jour et s'est encore allongée de près de 25 secondes, après 3 mois de traitement supplémentaire sous ivabradine à la dose de 7,5 mg deux fois par jour. Dans cette étude, l'action antiangineuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été confirmée chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Les résultats d'efficacité des doses de 5 et 7,5 mg d'ivabradine deux fois par jour sont cohérents entre les études sur l'ensemble des paramètres mesurés lors des tests d'effort (durée totale de l'exercice, délai de survenue de la douleur angineuse limitante, délai d'apparition de la douleur angineuse et délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm), et ont été associés à une baisse d'environ 70 % de la fréquence des crises d'angor. L'administration de l'ivabradine en deux prises par jour a permis de maintenir une efficacité constante tout au long du nycthémère.

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo réalisée chez 889 patients, l'association de l'ivabradine à l'aténolol (50 mg/jour) a démontré un supplément d'efficacité sur l'ensemble des paramètres des épreuves d'effort, réalisées au creux de l'activité du médicament (12 heures après la prise).

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo et menée chez 725 patients, l'association de l'ivabradine à 10 mg d'amlodipine une fois par jour n'a pas montré d'efficacité supplémentaire au creux de l'activité du médicament (12 heures après la prise), alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic (3 à 4 heures après la prise).

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo menée chez 1277 patients, le traitement par ivabradine a démontré un supplément d'efficacité statistiquement significatif sur la réponse au traitement (définie par une diminution d'au moins 3 crises d'angor par semaine et/ou une augmentation du délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm d'au moins 60 secondes lors d'une épreuve d'effort sur tapis roulant) en association à 5 mg par jour d'amlodipine ou à 30 mg par jour de nifédipine GITS au creux de l'activité du médicament (12 heures après la prise orale d'ivabradine), sur 6 semaines de traitement (OR = 1,3 ; 95 % IC [1,0-1,7] ; p = 0,012). L'ivabradine n'a pas montré de supplément d'efficacité sur les paramètres du test d'effort (critères secondaires) au creux de l'activité du médicament alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic (3 à 4 heures après la prise orale d'ivabradine).

L'efficacité de l'ivabradine s'est pleinement maintenue durant les 3 ou 4 mois de traitement des études. Aucun phénomène d'épuisement de l'effet pharmacologique (baisse d'efficacité) durant le traitement ni d'effet rebond après arrêt brutal n'a été observé. L'activité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été associée à une diminution dose-dépendante de la fréquence cardiaque et à une diminution significative du double produit (fréquence cardiaque x pression artérielle systolique) au repos et à l'effort. Les effets sur la pression artérielle et sur les résistances périphériques artérielles étaient mineurs et cliniquement non significatifs.

Le maintien de la diminution de la fréquence cardiaque a été démontré chez les patients traités par l'ivabradine durant au moins 1 an (n = 713). Aucun effet n'a été observé sur les métabolismes glucidique et lipidique.

L'efficacité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été retrouvée de la même manière chez les patients diabétiques (n = 457), avec un profil de sécurité similaire à ce qu'il est dans la population générale.

Une importante étude, BEAUTIFUL, a été réalisée chez 10 917 patients coronariens présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %) et recevant déjà un traitement optimal, dont 86,9 % sous bêtabloquants. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations pour survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. L'étude n'a pas mis en évidence de différence de survenue du critère principal combiné entre le groupe ivabradine, et le groupe placebo (risque relatif ivabradine/placebo 1,00, p = 0,945).

Dans une étude *post-hoc* réalisée chez un sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique au moment de la randomisation (n = 1507), aucun problème de sécurité d'emploi relatif à des décès cardiovasculaires, des hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde ou pour insuffisance cardiaque n'a été détecté (ivabradine 12,0 % *versus* placebo 15,5 %, p = 0,05).

Une importante étude, SIGNIFY, a été réalisée chez 19 102 patients coronariens sans signe clinique d'insuffisance cardiaque (FEVG > 40 %) et recevant déjà un traitement optimal. La posologie utilisée dans l'étude était supérieure à celle approuvée dans le Résumé des caractéristiques du produit : la posologie initiale avait été fixée à 7,5 mg deux fois par jour (5 mg deux fois par jour pour les patients âgés de plus de 75 ans) et était ensuite augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par jour. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non fatal. L'étude n'a pas mis en évidence de différence de survenue du critère principal combiné entre le groupe ivabradine et le groupe placebo (risque relatif ivabradine/placebo 1,08 ; p = 0,197). Une bradycardie a été rapportée par 17,9 % des patients dans le groupe ivabradine (2,1 % dans le groupe placebo). Au cours de l'étude, 7,1 % des patients ont également reçu du vérapamil, du diltiazem ou des inhibiteurs puissants du CYP 3A4.

Une augmentation faible mais statistiquement significative de la survenue du critère principal combiné a été observée dans un sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique de classe CCS II ou plus à l'inclusion (n = 12 049) (incidence annuelle de 3,4 % *vs* 2,9 % ; risque relatif ivabradine/placebo 1,18 ; p = 0,018), contrairement à ce qu'il fut observé dans le sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique de classe CCS ⩾ 1 (n = 14 286) (risque relatif ivabradine/placebo 1,11 ; p = 0,110).

L'utilisation, au cours de l'étude, d'une posologie supérieure à celle approuvée dans le Résumé des caractéristiques du produit n'explique pas totalement ces observations.

L'étude SHIFT est une importante étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez 6 505 patients adultes insuffisants cardiaques chroniques stables (depuis au moins 4 semaines), de classe NYHA II à IV, ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (FEVG ⩽ 35 %) et une fréquence cardiaque de repos ⩾ 70 bpm.

Les patients ont reçu un traitement standard comprenant des bêtabloquants (89 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou des antagonistes de l'angiotensine II (ARAII) (91 %), des diurétiques (83 %) et des antialdostérone (60 %). Dans le groupe ivabradine, 67 % des patients ont été traités avec 7,5 mg deux fois par jour. La durée médiane de suivi a été de 22,9 mois. Le traitement par l'ivabradine a été associé à une réduction moyenne de la fréquence cardiaque de 15 bpm par rapport à une valeur moyenne de 80 bpm à l'inclusion. La réduction de la fréquence cardiaque dans le groupe ivabradine par rapport au groupe placebo a été de 10,8 bpm à 28 jours, 9,1 bpm à 12 mois, et 8,3 bpm à 24 mois.

L'étude a mis en évidence une réduction cliniquement et statistiquement significative de 18 % du risque relatif de survenue du critère principal combiné associant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR : 0,82, IC 95 % [0,75 ; 0,90], p < 0,0001) se manifestant dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La réduction du risque absolu était de 4,2 %. Les résultats obtenus sur le critère principal sont principalement dus aux critères d'insuffisance cardiaque : hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (réduction de 4,7 % du risque absolu) et décès par insuffisance cardiaque (réduction de 1,1 % du risque absolu).

Effet du traitement sur le critère principal combiné, ses composantes et sur les critères secondaires :

	Ivabradine (N = 3241) n (%)	Placebo (N = 3264) n (%)	Risque relatif [IC 95 %]	Valeur de p
Critère principal combiné	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75 ; 0,90]	< 0,0001
Composantes du critère combiné :				
- Mortalité CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80 ; 1,03]	0,128
- Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66 ; 0,83]	< 0,0001
Autres critères secondaires :				
- Mortalité toutes causes	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80 ; 1,02]	0,092
- Décès par insuffisance cardiaque	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58 ; 0,94]	0,014
- Hospitalisation toutes causes	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82 ; 0,96]	0,003
- Hospitalisation pour raisons cardiovasculaires	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78 ; 0,92]	0,0002

La réduction du critère principal a été observée indépendamment du sexe, de la classe NYHA, de l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque et des antécédents de diabète ou d'hypertension.

Dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm (n = 4 150), une réduction plus importante, de 24 %, a été observée sur le critère principal combiné (HR : 0,76, IC 95 % [0,68 ; 0,85], p < 0,0001) et sur les autres critères secondaires, incluant la mortalité toutes causes (HR : 0,83, IC 95 % [0,72 ; 0,96], p = 0,0109) et la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,83, IC 95 % [0,71 ; 0,97], p = 0,0166). Dans ce sous-groupe de patients, le profil de sécurité de l'ivabradine est similaire à celui de l'ensemble de la population.

Un effet significatif a été observé sur le critère principal combiné pour l'ensemble des patients traités par bêtabloquants (HR : 0,85, IC 95 % [0,76 ; 0,94]). Dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm, et traités à dose maximale recommandée de bêtabloquants, il n'a pas été observé de bénéfice statistiquement significatif ni sur le critère principal combiné (HR : 0,97, IC 95 % [0,74 ; 1,28]) ni sur les critères secondaires, comprenant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR : 0,79, IC 95 % [0,56 ; 1,10]) ou les décès par insuffisance cardiaque (HR : 0,69, IC 95 % [0,31 ; 1,53]).

Une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée lors de la dernière évaluation, 887 (28 %) patients du groupe ivabradine ont présenté une amélioration par rapport à 776 (24 %) patients du groupe placebo (p = 0,001).

Dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo réalisée chez 97 patients, des données ont été collectées lors d'investigations ophtalmiques spécifiques afin de documenter la fonction des cônes et bâtonnets rétiniens et des voies ophtalmiques ascendantes (notamment électrorétinogramme, champ visuel statique ou cinétique, tests de la vision en couleurs, mesure de l'acuité visuelle). Aucune toxicité rétinienne n'a été mise en évidence chez les patients traités par ivabradine depuis plus de 3 ans pour un angor stable chronique.

Population pédiatrique :

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a été menée auprès de 116 patients (17 patients âgés de [6 à 12[mois, 36 âgés de [1 à 3[ans et 63 âgés de [3 à 18[ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique secondaire à une cardiomyopathie dilatée, et par ailleurs traités de façon optimale. Parmi eux, 74 patients ont reçu de l'ivabradine (ratio 2 :1). La dose d'instauration était de 0,02 mg/kg deux fois par jour dans le groupe des [6-12[mois, de 0,05 mg/kg deux fois par jour dans le groupe des [1-3[ans ainsi que pour les sujets du groupe des [3-18[ans pesant moins de 40 kg, et de 2,5 mg deux fois par jour dans le groupe des [3-18[ans pesant 40 kg ou plus. La dose était ajustée en fonction de la réponse thérapeutique avec des doses maximales de 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg et 15 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, l'ivabradine était administrée sous forme de formulation liquide orale ou de comprimé, deux fois par jour. L'absence de différence pharmacocinétique entre les deux formulations avait été montrée dans une étude randomisée, en cross-over, menée en ouvert auprès de 24 adultes volontaires sains.

La fréquence cardiaque a été réduite de 20 %, sans bradycardie, chez 69,9 % des patients du groupe ivabradine *versus* chez 12,2 % des patients du groupe placebo lors de la période de titration de 2 à 8 semaines (Odds Ratio : E = 17,24, IC 95 % [5,91 ; 50,30]).

Les doses moyennes d'ivabradine utilisées pour atteindre une réduction de la fréquence cardiaque de 20 % étaient respectivement de 0,13 ± 0,04 mg/kg deux fois par jour, 0,10 ± 0,04 mg/kg deux fois par jour et 4,1 ± 2,2 mg deux fois par jour dans les trois groupes d'âge [1-3[ans, [3-18[ans pesant moins de 40 kg et [3-18[pesant 40 kg ou plus.

La FEVG moyenne a augmenté de 31,8 % à 45,3 % à M012 dans le groupe ivabradine *versus* de 35,4 % à 42,3 % dans le groupe placebo. Il y a eu une amélioration des symptômes selon la classification NYHA chez 37,7 % des patients traités par ivabradine *versus* chez 25,0 % dans le groupe placebo. Ces améliorations n'étaient pas statistiquement significatives.

Après un an, le profil de sécurité était similaire à celui décrit chez les patients adultes insuffisants cardiaques.

Les effets de l'ivabradine à long terme sur la croissance, la puberté et le développement général ainsi que l'efficacité du traitement par ivabradine à long terme sur la réduction de la morbimortalité cardiovasculaire chez les enfants n'ont pas été étudiés.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Procoralan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'angor.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Procoralan chez les enfants âgés de 0 à moins de 6 mois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans les conditions physiologiques, l'ivabradine est rapidement libérée des comprimés et est très soluble dans l'eau (> 10 mg/ml). L'ivabradine est l'énantiomère S et n'a pas montré de bioconversion *in vivo*. Le dérivé N-déméthylé de l'ivabradine a été identifié comme le principal métabolite actif chez l'homme.

Absorption et biodisponibilité :

L'absorption de l'ivabradine est rapide et presque complète après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 heure environ à jeun. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés est proche de 40 %, en raison de l'effet de premier passage intestinal et hépatique.

Les aliments retardent l'absorption d'environ 1 heure et augmentent l'exposition plasmatique de 20 à 30 %. La prise de comprimés pendant les repas est recommandée afin de diminuer la variabilité intra-individuelle à l'exposition plasmatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

La liaison de l'ivabradine aux protéines plasmatiques est d'environ 70 % et le volume de distribution à l'état d'équilibre est proche de 100 l. La concentration plasmatique maximale après administration chronique de la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour est d'environ 22 ng/ml (CV = 29 %). A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique moyenne est de 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformation :

L'ivabradine est fortement métabolisée par l'intestin et par le foie, par un processus oxydatif impliquant uni-

quement le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé (S18982), ses taux plasmatiques sont environ 40 % de ceux de la molécule mère. Ce métabolite actif est également métabolisé par le CYP3A4. L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4. Elle n'a pas d'effet cliniquement significatif d'inhibition ou d'induction de ce cytochrome CYP3A4 et, par conséquent, n'est pas susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4 sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine de façon notable (cf Interactions).

Élimination :

L'ivabradine est éliminée avec une demi-vie plasmatique principale de 2 heures (70 à 75 % de l'ASC) et une demi-vie effective de 11 heures. La clairance totale est d'environ 400 ml/min et la clairance rénale d'environ 70 ml/min. L'élimination des métabolites se fait, à parts égales, dans les selles et dans les urines. Environ 4 % d'une dose orale est éliminée de manière inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

La cinétique de l'ivabradine est linéaire pour des doses orales comprises entre 0,5 et 24 mg.

Populations spécifiques :

- Sujets âgés : aucune différence pharmacocinétique (ASC et Cmax) n'a été observée entre le sujet âgé (⩾ 65 ans), ou très âgé (⩾ 75 ans) et la population générale (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale : l'impact de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 15 à 60 ml/min) sur la pharmacocinétique de l'ivabradine est minime, compte tenu de la faible contribution de la clairance rénale (environ 20 %) dans l'élimination totale de l'ivabradine et de son principal métabolite S18982 (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance hépatique : chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh jusqu'à 7), les taux d'ivabradine libre et de son principal métabolite actif sont supérieurs d'environ 20 % aux taux des sujets ayant une fonction hépatique normale. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
- Population pédiatrique : le profil pharmacocinétique de l'ivabradine en population pédiatrique, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique âgés de 6 mois à moins de 18 ans est similaire au profil pharmacocinétique décrit pour les adultes lorsqu'un schéma posologique prenant en compte l'âge et le poids est suivi.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) :

L'analyse de la relation PK/PD a montré qu'il existait une relation quasi linéaire entre les concentrations plasmatiques d'ivabradine et de S18982 et la baisse de la fréquence cardiaque, pour des doses allant jusqu'à 15 à 20 mg deux fois par jour. A des posologies plus élevées, la baisse de la fréquence cardiaque n'est plus proportionnelle à celle de la concentration plasmatique d'ivabradine et tend vers un plateau. Une forte exposition à l'ivabradine, qui pourrait se produire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, peut entraîner une réduction excessive de la fréquence cardiaque alors que ce risque est réduit avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). La relation PK/PD de l'ivabradine en population pédiatrique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique âgés de 6 mois à moins de 18 ans est similaire à celle décrite pour les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les études de toxicité sur la reproduction ont montré l'absence d'effet sur la fertilité chez le rat quel que soit le sexe. Une incidence plus élevée de fœtus atteints de malformations cardiaques a été observée chez le rat et un petit nombre de fœtus chez le lapin ont présenté une ectrodactylie quand les femelles en gestation étaient traitées durant l'organogenèse avec une exposition proche des doses thérapeutiques.

Chez le chien traité par l'ivabradine (doses de 2, 7 ou 24 mg/kg/jour) durant un an, des modifications réversibles des fonctions rétiniennes ont été observées mais n'ont provoqué aucun dommage sur les structures oculaires. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de l'ivabradine sur le courant I_h rétinien activé par l'hyperpolarisation, et qui présente beaucoup d'homologie avec le courant pacemaker cardiaque I_f.

Les autres études au long cours à doses répétées et les études de carcinogenèse n'ont montré aucune modification cliniquement pertinente.

Évaluation du risque environnemental :

L'évaluation du risque environnemental de l'ivabradine a été menée selon les recommandations européennes. Les résultats de ces évaluations montrent l'absence de risque environnemental de l'ivabradine, qui ne présente pas de danger pour l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/05/316/003 ; CIP 3400937167628 (RCP rév 28.04.16) 56 cp à 5 mg.
EU /1/05/316/006 ; CIP 3400956720811 (RCP rév 28.04.16) 100 cp à 5 mg.
EU /1/05/316/010 ; CIP 3400937167918 (RCP rév 28.04.16) 56 cp à 7,5 mg.
EU /1/05/316/013 ; CIP 3400956720989 (RCP rév 28.04.16) 100 cp à 7,5 mg.

Prix : 43,05 € (56 comprimés à 5 mg).
43,05 € (56 comprimés à 7,5 mg).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications : « Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm et présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants » et « Insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants ».

Non remboursable dans l'indication : « Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm, en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants ».

Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

PROCTOLOG voie rectale

ruscogénines, trimébutine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Médicaments de proctologie

PROCUTA® 40 mg
PROCUTA® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg

isotrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 5 mg (brun crème), *à 10 mg* (brun), *à 20 mg* (brun crème) *et à 40 mg* (brun orangé) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p capsule*
Isotrétinoïne (DCI)		5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg
	ou	40 mg

Excipients :

Capsules à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg : huile de soja*, huile de soja partiellement hydrogénée*, cire d'abeille jaune.

Capsule à 40 mg : huile de soja raffinée*, cire d'abeille jaune, huile végétale hydrogénée*.

Enveloppe des capsules à 5 mg, 20 mg et 40 mg : gélatine, glycérol, oxyde de fer rouge E 172, eau purifiée, oxyde de fer jaune E 172 et dioxyde de titane E 171.

Enveloppe de la capsule à 10 mg : gélatine, glycérol, oxyde de fer rouge E 172, eau purifiée.

* Excipients à effet notoire.

DC INDICATIONS

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La prescription initiale de Procuta est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

Adolescent, adulte et personne âgée :

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose-dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Insuffisant rénal sévère :

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (par ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Enfant :

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Patient intolérant :

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Femmes enceintes ou qui allaitent (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients du produit.
- Insuffisance hépatique.
- Hyperlipidémie.
- Hypervitaminose A.
- Association avec les tétracyclines (cf Interactions).
- Allergie à l'arachide ou au soja, car Procuta contient de l'huile de soja.
- Prise concomitante de vitamine A (cf Interactions).
- Prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets tératogènes :

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :

- chez les femmes enceintes ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » sont remplies.

Programme de prévention de la grossesse :

Information des patientes :

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le « Programme de prévention de la grossesse » :

- La patiente présente une acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (cf Indications).
- Elle comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 4 semaines avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 4 semaines après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique sont nécessaires.
- Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.
- Elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes en âge de procréer qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.

Le prescripteur doit s'assurer que :

- La patiente répond aux conditions du « Programme de prévention de la grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat.
- La patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus.
- La patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Les tests de grossesse plasmatiques doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception :

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

Tests de grossesse :

Des tests de grossesse plasmatiques ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin chez les patientes en âge de procréer, dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma décrit ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes en âge de procréer qui pratiquent une abstinence sexuelle absolue et permanente.

- Avant de débuter le traitement :
  Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débuter une contraception un premier test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est-à-dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.
  Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite, une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.
- Consultations de suivi :
  Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents.
  Par conséquent, des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours.
- Fin du traitement : un dernier test de grossesse médicalement supervisé doit être effectué cinq semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance :

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 4 semaines de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisés le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

Patients de sexe masculin :

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne. Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires :

Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours des 4 semaines suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.

Documents d'aide à la prescription :

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition de fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur

fournira des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse.
Les prescripteurs doivent fournir une information complète concernant le risque tératogène de l'isotrétinoïne et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncé dans le « Programme de prévention de la grossesse » à tous les patients, aussi bien les femmes en âge de procréer que les hommes.

Troubles psychiatriques :
Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (cf Effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié **si nécessaire**. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée en début de traitement ; elle s'amenuise avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses.
L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF ⩾ 15).
Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper ou d'hypopigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées.
L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.
L'application de kératolytiques locaux ou d'anti-acnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale.
Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.
Des cas de réactions cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par l'isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir (cf Effets indésirables), les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par isotrétinoïne doit être interrompu.

Troubles oculaires :
Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.
Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale chez certains patients (cf Conduite/Utilisation de machines). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de créatine phosphokinase sérique (CPK) ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne, notamment en cas d'activité physique intense (cf Effets indésirables).
Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses d'isotrétinoïne durant plusieurs années, en traitement de troubles de kératinisation. Les posologies quotidiennes, les durées de traitement et les doses cumulées dépassaient très largement chez ces patients celles habituellement recommandées dans le traitement de l'acné.

Hypertension intracrânienne bénigne :
Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (cf Contre-indications, Interactions). Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

Troubles hépatobiliaires :
Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie, voire une interruption de l'isotrétinoïne, doit parfois être envisagée.

Insuffisance rénale :
L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Le médicament peut donc être prescrit aux patients insuffisants rénaux. Toutefois, il est recommandé de débuter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximum tolérable (cf Posologie/Mode d'administration).

Troubles du métabolisme lipidique :
Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement ; des mesures diététiques peuvent également être utiles.
Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite (cf Effets indésirables). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dL (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux :
Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. L'isotrétinoïne doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant une diarrhée sévère (hémorragique).

Réactions allergiques :
Exceptionnellement, des réactions anaphylactiques ont été rapportées, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont rarement signalées. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétéchial) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque :
Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins, et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique). Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et de nouveaux cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

Excipient :
Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
- Vitamine A : Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) : Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Cyclines : Risque d'hypertension intra-crânienne.

Autres interactions :
L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> La grossesse est une contre-indication **absolue** au traitement par isotrétinoïne (cf Contre-indications). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures et graves chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphtalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.
En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement par isotrétinoïne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
De préférence, la patiente doit utiliser 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

ALLAITEMENT :
Étant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposé, l'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne ; dans de rares cas elle persiste après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Cet effet indésirable pouvant apparaître brutalement, les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite), et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains, cependant, persistent après l'arrêt du traitement.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; <1/100) ; rare (⩾1/10 000 ; < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système organe Fréquence	Effet indésirable
Infections	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéo-muqueuse) à germes Gram positif
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocythémie
Fréquent	Neutropénie
Très rare	Lymphadénopathies
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diabète, hyperuricémie
Troubles psychiatriques	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur
Très rare	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges
Troubles oculaires	
Très fréquent	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare	Vision floue, troubles visuels, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive
Troubles vasculaires	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Épistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée
Troubles gastro-intestinaux	
Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles hépato-biliaires	
Très fréquent	Élévation des transaminases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Hépatite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Chéilite, dermites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)
Rare	Alopécie
Très rare	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réaction de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Effets musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)
Très rare	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	
Très rare	Glomérulonéphrite
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise
Investigations	
Très fréquent	Élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes
Fréquent	Élévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie
Très rare	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiacnéiques à usage systémique (code ATC : D10BA01).
Mécanisme d'action :
L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.
Effets :
La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une obstruction de l'infundibulum pilaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dé-différenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum,

qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes* et de ce fait diminue la colonisation du canal pilaire par cette bactérie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution :

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9 %). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Métabolisme :

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxotrétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests in vitro. Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxo-isotrétinoïne a confirmé l'importante contribution de cette molécule à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (réduction du taux d'excrétion sébacée malgré l'absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuroconjugués. La 4-oxo-isotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est de 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère.

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30 % de la dose d'isotrétinoïne est métabolisée par isomérisation.

La circulation entérohépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme in vitro ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination :

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes sont retrouvées dans les urines et dans les fèces. Après une administration orale d'isotrétinoïne à des patients atteints d'acné, la demi-vie d'élimination de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique et le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL_{50} est d'environ 2000 mg/kg chez le lapin, 3000 mg/kg chez la souris et plus de 4000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique :

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité :

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a montré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques.

Il est fondamental de tenir compte du caractère tératogène de l'isotrétinoïne avant d'envisager la prescription de ce médicament à une femme en âge de procréer (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Fertilité :

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

Mutagénicité :

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes in vitro ni d'effets carcinogènes in vivo.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir « Programme de prévention de la grossesse ») :

- La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente complété.
- La prescription est limitée à 1 mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente.
- La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.
- La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :
  Lors de la première prescription :
  - signature de l'accord de soins et de contraception ;
  - mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins 1 mois ;
  - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
  - date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
  Lors des prescriptions suivantes :
  - poursuite d'une contraception efficace ;
  - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
  - date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
- La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.

AMM 3400935784032 (2001, RCP rév 23.05.17) 5 mg.
3400935783899 (2001, RCP rév 23.05.17) 10 mg.
3400935783660 (2001, RCP rév 23.05.17) 20 mg.
3400936788084 (2005, RCP rév 23.05.17) 40 mg.

Prix : 7,06 € (30 capsules à 5 mg).
12,28 € (30 capsules à 10 mg).
21,66 € (30 capsules à 20 mg).
40,46 € (30 capsules à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Pour obtenir des exemplaires des outils de minimisation des risques, appeler le n° suivant : 01 43 34 60 00.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Tél (n° vert) : 08 00 10 20 05
Site web : www.expanscience.com

PRODINAN ®

Serenoa repens

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 160 mg : Boîtes de 60 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Palmier de Floride (Serenoa repens [Bartram] Small = Sabal serrulata [Michaux] Nichols), extrait sec de .... 160 mg

Excipients : Macrogol 10000. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, indigotine.

Rapport drogue/extrait : 6,5-9 : 1.

Solvant d'extraction : CO_2.

DC INDICATIONS

Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 gélules par jour, au moment des repas.

La durée maximale du traitement est limitée à 6 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'extrait purifié de Serenoa repens ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La prise à jeun de Prodinan 160 mg gélule peut être la cause de nausées.

L'utilisation de ce médicament ne doit pas dispenser d'une surveillance régulière de la prostate chez un médecin. Prodinan ne peut se substituer à l'acte chirurgical lorsque celui-ci est indispensable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par son indication, Prodinan 160 mg gélule n'est destiné qu'à des patients de sexe masculin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et douleurs abdominales peuvent parfois survenir.
- De rares éruptions cutanées et œdèmes ont été rapportés.
- Exceptionnellement, des gynécomasties ont pu être observées, réversibles à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système génito-urinaire et hormones sexuelles (code ATC : G04CX02).

Des travaux expérimentaux réalisés chez l'animal ou in vitro sur des cellules prostatiques ont montré que l'extrait de Serenoa repens :

- présente des propriétés d'inhibition non compétitive de la 5 alpha-réductase (types 1 et 2), enzyme transformant la testostérone en son métabolite actif, la dihydrotestostérone ;
- inhibe la formation de prostaglandines et de leucotriènes (mis en évidence sur des polynucléaires) ;
- freine la prolifération de cellules provenant d'hyperplasie bénigne de la prostate et stimulées par des facteurs de croissance.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à doses répétées et de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme à des doses au moins 80 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale. L'extrait de Serenoa repens ne s'est pas montré mutagène in vitro sur cellules bactériennes (Salmonella typhimurium).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937531542 (2010, RCP rév 23.04.13) 60 gélules.
3400937531832 (2010, RCP rév 23.04.13) 180 gélules.

Prix : 18,03 € (60 gélules).
49,48 € (180 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

PROFÉMIGR ®

kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 150 mg : Boîte de 10, sous plaquettes. Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp**

Kétoprofène .... 150 mg

Excipients : Couche inférieure : lactose monohydraté, amidon de blé, silice colloïdale hydratée, gélatine, stéarate de magnésium. *Couche supérieure :* hydroxyéthylcellulose, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, phosphate sodique de riboflavine (E106), stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé (gluten).

* Formé de 2 couches superposées contenant chacune 75 mg de kétoprofène.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement de la crise de migraine :

Il est recommandé de prendre le traitement le plus tôt possible, dès le début de la crise de migraine.

Débuter le traitement par un demi-comprimé de Profémigr (soit 75 mg) par crise.

L'efficacité est généralement significative dans les 2 heures qui suivent la prise du traitement.

En cas d'inefficacité de la dose de 75 mg, une dose de 150 mg (soit 1 comprimé de Profémigr) pourra être prise lors d'une crise suivante.

Si un patient n'est pas soulagé après la première prise, une seconde dose (qu'elle soit de 75 mg ou de 150 mg) ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit ni un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ni de l'aspirine.

Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, ou si une nouvelle crise débute dans la même journée :

- Si la dose initiale était de 75 mg, une deuxième dose de 75 mg peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 12 heures entre les deux prises.
- Si la dose initiale était de 150 mg, une deuxième dose ne doit pas être prise au cours des 24 heures suivant la dose initiale. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit ni un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.

Ne jamais dépasser 1 comprimé à 150 mg par 24 heures.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau.

Les comprimés sont à prendre, si possible, au cours d'un repas ou, à défaut, avec une collation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation concomitante de Profémigr avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, et paragraphes Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration, et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'aug-

menter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Profémigr, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
Réactions cutanées :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Profémigr devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Associations déconseillées :
- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour), et les doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances cliniques et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.
Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.
Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale.
De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.
A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1er trimestre et du 2e trimestre de la grossesse.
Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses).
- Une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Profémigr ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.
ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous cutané :
- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : crise d'asthme.

- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :
- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée. Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : Hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.
Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.
Il n'existe pas d'antidote spécifique.
Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.
Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.
Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AE03 ; M : muscle et squelette).
Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique, périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Elle est aussi rapide pour la couche supérieure que celle observée avec du kétoprofène sous forme de gélule.
Le délai d'apparition du taux sérique est de 1,21 ± 0,88 h et la concentration plasmatique de 7,72 ± 1,6 mg.
La libération à partir de la couche inférieure se superpose à la libération à partir de la couche supérieure.
Les concentrations plasmatiques présentent un plateau de la 45e à la 90e minute, puis sont supérieures à celles observées avec les gélules à partir de la 3e heure.
Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (Cmax). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

Distribution :
La demi-vie plasmatique moyenne est de 3,6 heures.
Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.
Il diffuse dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4e heure suivant une prise orale.
Il traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique.
Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation :
La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un très mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).
Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Élimination :
L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.
Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein et 1 à 8 % dans les fèces.

Variations physiopathologiques :
- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée.
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 ºC.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400937522496 (2010, RCP rév 13.10.17) 10 cp
3400955898078 (1995, RCP rév 13.10.17) 100 cp.
Prix : 2,25 € (10 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PROFÉNID ® formes orales et rectale
kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Profénid LP :
Comprimé enrobé à libération prolongée à 200 mg : Étui de 14, sous plaquettes.
Gélule à libération prolongée à 200 mg : Étui de 14, sous plaquettes.
Profénid :
Comprimé pelliculé à 100 mg : Étui de 30, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes.
Gélule à 50 mg : Étui de 20, sous plaquettes thermoformées.
Suppositoire à 100 mg : Étui de 12, sous film.

COMPOSITION

Comprimé LP à 200 mg :	*p cp*
Kétoprofène	200 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium, hydroxyéthylcellulose (Natrosol 250 HHX), stéarate de magnésium. *Enrobage :* acétylphtalate de cellulose, phtalate de diéthyle.

Gélule LP à 200 mg :	*p gél*
Kétoprofène	200 mg

Excipients : saccharose, amidon de maïs, dioxyde de silice colloïdale, gomme laque, éthylcellulose, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, jaune de quinoléine, érythrosine, dioxyde de titane.
Excipient à effet notoire : saccharose.

Comprimé à 100 mg :	*p cp*
Kétoprofène	100 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000.
Excipient à effet notoire : lactose.

Gélule à 50 mg :	*p gél*
Kétoprofène	50 mg

Excipients : lactose, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine.
Excipient à effet notoire : lactose.

Suppositoire à 100 mg :	*p suppos*
Kétoprofène	100 mg

Excipients : silice hydrophobe, glycérides hémisynthétiques solides (type Suppocire A).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Toutes formes, tous dosages :
Elles sont limitées chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans au traitement symptomatique au long cours :
- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique) ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Profénid 100 mg comprimé et suppositoire, Profénid 50 mg gélule :
Elles sont limitées chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- arthrites microcristallines,
- arthroses,
- lombalgies,
- radiculalgies,
- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La dose maximale journalière est de 200 mg par jour. Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Profénid LP 200 mg comprimé et gélule :
1 comprimé ou 1 gélule par jour en une prise, au cours d'un repas.
Profénid 100 mg comprimé, Profénid 100 mg suppositoire, Profénid 50 mg gélule :
- Traitement symptomatique au long cours : 1 à 2 comprimés à 100 mg par jour, ou 1 à 2 suppositoires à 100 mg par jour, soit 100 à 200 mg par jour, ou 3 gélules à 50 mg par jour, soit 150 mg par jour.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : 2 comprimés à 100 mg par jour ou 2 suppositoires à 100 mg par jour ou 4 gélules à 50 mg par jour, soit 200 mg par jour.

Fréquence d'administration :
- Comprimé et suppositoire à 100 mg : la posologie quotidienne est à répartir en 1 à 2 prises.
- Gélule à 50 mg : la posologie quotidienne est à répartir en 2 à 3 prises.

Durée d'administration :
L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajouté aux risques par voie orale.
Populations à risque :
- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter, si nécessaire, celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :
Comprimés et gélule :
Voie orale.
Les comprimés et les gélules sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau au cours des repas.
Suppositoire : Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Suppositoire : antécédents récents de rectites et de rectorragies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation concomitante de Profénid avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- **Sujets âgés :**
  Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
- **Effets gastro-intestinaux :**
  Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
  Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
  Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
  Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
  Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
  En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Profénid, le traitement doit être arrêté.
  Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
- **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :**
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
  Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.
  Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
  Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
- **Réactions cutanées :**
  Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par les AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Profénid devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

- **Insuffisance rénale fonctionnelle :**
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
  En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
  - sujets âgés ;
  - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
  - hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
  - insuffisance cardiaque ;
  - insuffisance rénale chronique ;
  - syndrome néphrotique ;
  - néphropathie lupique ;
  - cirrhose hépatique.
- **Rétention hydrosodée :**
  Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- **Hyperkaliémie :**
  Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
  Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
  L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
  Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
  Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
  Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
  De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
  Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
  Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
  La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
- Comprimé à 100 mg et gélule à 50 mg : ces médicaments contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Gélule LP à 200 mg : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à doses élevées) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs directs du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances clinique et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et postimplantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1er trimestre et du 2e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses).
- Une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Profénid ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, mélæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :

- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée.
  Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales :

- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Effets indésirables liés à la voie d'administration :
- Suppositoire : risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés. Peuvent survenir des irritations rectales, à type de brûlures.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.
Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.
Il n'existe pas d'antidote spécifique.
Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.
Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.
Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AE03 ; M : muscle et squelette).
Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition des fonctions plaquettaires (Profénid LP),
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires (Profénid).

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (C_{max}). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.
- Comprimé 100 mg, suppositoire 100 mg, gélule 50 mg :
  Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé. Le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 60 à 90 minutes après administration orale, 45 à 60 minutes après administration rectale.
- Comprimé et gélule LP 200 mg :
  Profénid LP 200 mg gélule est une forme de kétoprofène à libération prolongée pH dépendant destinée à l'administration de la dose thérapeutique quotidienne en une prise unique. Les microgranules de kétoprofène sont dispersés progressivement dans le tractus intestinal.
  Profénid LP 200 mg comprimé assure une imprégnation en kétoprofène continue et régulière. Sous cette forme galénique, le kétoprofène est associé à une matrice hydrophile (hydroxyéthylcellulose) qui a la propriété de s'hydrater en formant un gel au travers duquel le principe actif va diffuser de façon régulière. Le délitement progressif des couches de ce gel va aboutir à la libération totale du médicament.
  La concentration plasmatique maximale est obtenue vers la 3e heure après l'administration des comprimés LP et vers la 6e heure après l'administration des gélules LP. Un plateau persiste jusqu'à la 18e heure pour les deux formes LP et des taux significatifs sont retrouvés à la 24e heure. La répétition des doses au cours du traitement n'est pas suivie d'une accumulation du produit.

Distribution :
La demi-vie plasmatique moyenne est de 1,5 à 2 heures pour la voie orale (formes à libération immédiate), de 2,2 heures pour la voie rectale.
Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.
Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4e heure suivant une prise orale. Il traverse la barrière placentaire et la barrière hématoencéphalique.
Le volume de distribution est d'environ 7 l.
Profénid LP assure une imprégnation en kétoprofène continue et régulière.

Biotransformation :
La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).
Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Élimination :
L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration. Les formes LP ne modifient pas les processus d'excrétion rénale du kétoprofène.
Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein, et 1 à 8 % dans les fèces.

Variations physiopathologiques :
- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée (3 h pour le comprimé à 100 mg et la gélule à 50 mg).
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé LP 200 mg :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gélule LP 200 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Comprimé pelliculé à 100 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à température ambiante.

Gélule 50 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Suppositoire 100 mg :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932825943 (1985, RCP rév 13.10.17) 14 cp LP à 200 mg.
3400933158330 (1988, RCP rév 13.10.17) 14 gél LP à 200 mg.
3400933302061 (1990, RCP rév 13.10.17) 30 cp à 100 mg.
3400955734567 (1992, RCP rév 13.10.17) 100 cp à 100 mg.
3400949939206 (1972/96, RCP rév 02.10.17) 20 gél à 50 mg.
3400931792932 (1974/96, RCP rév 13.10.17) 12 suppos à 100 mg.
Prix : 6,98 € (14 comprimés LP à 200 mg).
7,38 € (14 gélules LP à 200 mg).
5,86 € (30 comprimés à 100 mg).
1,55 € (20 gélules à 50 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,32 € (14 cp à 200 mg et 14 gél à 200 mg), 2,50 € (30 cp à 100 mg).
Modèle hospitalier : Collect.
Prix : 2,56 € (12 suppositoires à 100 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PROFÉNID® IM 100 mg/2 ml

kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 100 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p ampoule*

Kétoprofène .... 100 mg
Excipients : arginine, alcool benzylique, acide citrique monohydraté, eau ppi.
Excipient à effet notoire : alcool benzylique (125 mg/5 ml de solution reconstituée).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées chez l'adulte (plus de 15 ans) au :
- Traitement symptomatique de courte durée des :
  - rhumatismes inflammatoires en poussée,
  - lombalgies aiguës,
  - radiculalgies.
- Traitement des algies d'origine néoplasique.
- Traitement des crises de coliques néphrétiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intra-musculaire stricte.

POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures ne doit se faire que dans le cadre strict de la colique néphrétique en respectant la durée maximale de traitement (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rhumatologie, algies d'origine néoplasique : 1 à 2 ampoules, soit 100 à 200 mg par jour.
- Crises de coliques néphrétiques : 100 à 300 mg par jour.

Durée du traitement :
- Rhumatologie, algies d'origine néoplasique : 2 à 3 jours (ce délai permettant si nécessaire la mise en œuvre du relais thérapeutique par voie orale ou rectale).
- Crises de coliques néphrétiques : 48 heures maximum.

Fréquence d'administration :
La posologie journalière est à répartir de préférence en 2 à 3 injections.

Populations à risque :
- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique dans la partie externe du quadrant supéro-externe de la fesse, profondément et lentement. Lorsqu'elles sont répétées, il est recommandé de changer de côté à chaque injection. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.
En cas de fortes douleurs au moment de l'injection, arrêter celle-ci immédiatement.
En cas de prothèse de hanche, l'injection doit être faite du côté opposé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à la voie intramusculaire).

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation concomitante de Profénid avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Ce médicament contient 125 mg/5 ml de solution reconstituée d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
- **Sujets âgés :**
  Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
- **Effets gastro-intestinaux :**
  Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
  Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
  Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
  Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
  Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
  En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Profénid, le traitement doit être arrêté.
  Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
- **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :**
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
  Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
  Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
- **Réactions cutanées :**
  Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par les AINS (cf Effets indésirables).
  L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Profénid devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- **Insuffisance rénale fonctionnelle :**
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
  En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
  - sujets âgés ;
  - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
  - hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
  - insuffisance cardiaque ;
  - insuffisance rénale chronique ;
  - syndrome néphrotique ;
  - néphropathie lupique ;
  - cirrhose hépatique.

- **Rétention hydrosodée :**
  Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- **Hyperkaliémie :**
  Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
- Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
- De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs directs du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances cliniques et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré et postimplantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1er trimestre et 2e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (du à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses).
- Une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Profénid ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :
- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
  Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales :
- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Effets indésirables liés à la voie d'administration :
- Fréquence indéterminée : réactions au point d'injection incluant la dermite livédoïde connue sous le nom de syndrome de Nicolau.
- Quelques cas de douleurs et de sensations de brûlure au point d'injection ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.

Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AE03 ; M : muscle et squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé. Le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 20 à 30 minutes après injection intramusculaire.

Distribution :

Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.

Le kétoprofène passe dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique.

Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Élimination :

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physiopathologiques :

Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée.

Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934292125 (1997, RCP rév 13.10.17).

Prix : 4,28 € (6 ampoules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

PROFÉNID® IV 100 mg

kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IV à 100 mg : Flacons de poudre, boîte de 50.

COMPOSITION	*p flacon*
Kétoprofène	100 mg

Excipients : hydroxyde de sodium, glycine, acide citrique monohydraté.

Excipient à effet notoire : sodium (0,5 mmol pour 100 mg de dose administrée).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans) au :

– traitement de la douleur postopératoire ;

– traitement des crises de coliques néphrétiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie intraveineuse.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures ne doit se faire que dans le cadre strict de la colique néphrétique en respectant la durée maximale de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il est recommandé de percer la fermeture en caoutchouc du flacon avec une seringue propre munie d'une aiguille hypodermique lubrifiée à long biseau (angle de biseau 12 ± 2 °) et d'un diamètre extérieur de 0,8 mm.

MODE D'ADMINISTRATION :

Dissoudre extemporanément le contenu d'un flacon à 100 mg dans un volume de 100 à 150 ml de solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium.

L'administration se fait par perfusion intraveineuse lente (environ 20 minutes), à la posologie de 100 à 300 mg par jour.

La durée de traitement en cas de crise de colique néphrétique sera de 48 heures au maximum.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale, puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation concomitante de Profénid avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration, et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- **Sujets âgés :**
  Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
- **Effets gastro-intestinaux :**
  Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
  Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
  Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
  Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
  Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
  En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Profénid, le traitement doit être arrêté.
  Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
- **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :**
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
  Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.
  Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
  Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
- **Réactions cutanées :**
  Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par les AINS (cf Effets indésirables).
  L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Profénid devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- **Insuffisance rénale fonctionnelle :**
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
  En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
  - sujets âgés ;
  - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
  - hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
  - insuffisance cardiaque ;
  - insuffisance rénale chronique ;
  - syndrome néphrotique ;
  - néphropathie lupique ;
  - cirrhose hépatique.
- **Rétention hydrosodée :**
  Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- **Hyperkaliémie :**
  Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
- Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
- De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
- Dans les douleurs sévères, le kétoprofène peut être associé aux morphiniques.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,5 mmol de sodium pour 100 mg de dose administrée. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict quand la posologie est supérieure ou égale à 200 mg/jour.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs directs du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas

d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances clinique et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1er trimestre et 2e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses).
- Une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Profénid ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde audelà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :
- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales :
- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Effets indésirables liés à la voie d'administration :
- Fréquence indéterminée : réactions au point d'injection incluant la dermite livédoïde connue sous le nom de syndrome de Nicolau.
- Quelques cas de douleurs et de sensations de brûlure au point d'injection ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.

Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AE03 ; M : muscle et squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques mesurées à la 5e minute, après injection IV directe de 100 mg, soit 4 minutes après la fin de l'administration, sont en moyenne égales à 26,4 ± 5,4 microgramme/ml.

Distribution :

La cinétique de distribution tissulaire du kétoprofène est très rapide. La demi-vie plasmatique moyenne du kétoprofène est de 2 heures. Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques. Le kétoprofène passe dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique.

Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un très mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Élimination :

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physiopathologiques :
- Sujets âgés : chez le sujet âgé, la demi-vie d'élimination est allongée.
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution à perfuser doit être protégée de la lumière. Effectuer un contrôle visuel de la solution à perfuser avant toute administration.

Ne pas administrer si la solution est trouble.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400955746683 (1991, RCP rév 13.10.17).

Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PROFENID voie cutanée
kétoprofène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Rhumatologie / Traitements par voie percutanée

PROGESTAN® Gé
progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle ou capsule molle vaginale à 100 mg : Boîtes de 30 et 90, sous plaquettes thermoformées.

Capsule molle ou capsule molle vaginale à 200 mg : Boîtes de 15 et 45, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Progestérone (DCI)	100 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : lécithine de soja, huile de tournesol. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Voie orale :

Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier :
- syndrome prémenstruel ;
- irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation ;
- mastopathies bénignes ;
- préménopause ;
- traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).

Voie vaginale :
- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation.
- En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.

Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dans toutes les indications thérapeutiques, il est important de respecter strictement les posologies préconisées.

Quelles que soient l'indication et la voie utilisée (orale ou vaginale), la posologie ne devra pas dépasser 200 mg par prise.

Voie orale :

Dans les insuffisances en progestérone, la posologie moyenne est de 200 à 300 mg de progestérone micronisée par jour.

Il est recommandé d'utiliser le médicament à distance des repas, de préférence le soir au coucher.

Dans les insuffisances lutéales (syndrome prémenstruel, mastopathies bénignes, irrégularités menstruelles, préménopause) :

Le schéma thérapeutique habituel est de 200 à 300 mg par jour :
- soit 200 mg en 1 prise le soir au coucher,
- soit 300 mg en 2 prises,

10 jours par cycle, habituellement du 17e au 26e jour inclus.
Dans le traitement substitutif de la ménopause :
L'estrogénothérapie isolée est déconseillée (risque d'hyperplasie de l'endomètre).
On adjoindra de la progestérone à raison de 200 mg par jour :
- en 2 prises de 100 mg chacune,
- ou en 1 seule prise de 200 mg le soir au coucher, soit 12 à 14 jours par mois, soit les 2 dernières semaines de chaque séquence thérapeutique.

Ce traitement sera suivi d'une interruption de tout traitement substitutif pendant une semaine environ, au cours de laquelle il est habituel d'observer une hémorragie de privation.
Pour ces indications : On utilisera la voie vaginale, aux mêmes posologies que la voie orale, en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption orale).
Voie vaginale :
Chaque capsule doit être insérée profondément dans le vagin.
Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou des déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes) :
Le schéma thérapeutique (en complément d'un traitement estrogénique approprié) est le suivant :
- 100 mg de progestérone micronisée par jour les 13e et 14e jours du cycle de transfert, puis
- 200 mg de progestérone micronisée par jour du 15e au 25e jour du cycle, répartis en 1 ou 2 prises par jour, puis
- à partir du 26e jour du cycle et en cas de grossesse débutante, cette dose peut atteindre au maximum 600 mg par jour répartis en 3 prises.
  Cette posologie sera poursuivie jusqu'au 60e jour et, au plus tard, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.

Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de FIV :
La posologie recommandée est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises par jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation :
La posologie conseillée est de 200 à 300 mg par jour, en 2 prises, à partir du 17e jour du cycle pendant 10 jours. Le traitement sera repris rapidement en cas d'absence de retour des règles et de diagnostic de grossesse, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
Menace d'avortement précoce ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale :
La posologie recommandée est de 200 à 400 mg par jour en 2 prises, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
CTJ : 0,26 à 0,40 € (voie orale) ; 0,14 à 0,78 € (voie vaginale).

DC CONTRE-INDICATIONS

En cas d'altérations graves de la fonction hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Plus de la moitié des avortements spontanés précoces sont dus à des accidents génétiques. De plus, des phénomènes infectieux et des troubles mécaniques peuvent être responsables d'avortements précoces. L'administration de progestérone aurait alors pour seul effet de retarder l'expulsion d'un œuf mort (ou l'interruption d'une grossesse non évolutive).
- L'utilisation de la progestérone doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante.
- Le traitement, dans les conditions d'emploi préconisées, n'est pas contraceptif.
- L'utilisation de Progestan au cours de la grossesse est réservée au premier trimestre et à la voie vaginale. Progestan n'est pas un traitement de la menace d'accouchement prématuré.
- Des cas d'atteinte hépatique de type cytolytique et des cas de cholestase gravidique ont été exceptionnellement rapportés lors de l'administration de progestérone micronisée au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

De nombreuses études épidémiologiques portant sur plus d'un millier de patientes ne retrouvent pas de relation entre progestérone et malformations fœtales.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et/ou de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament par voie orale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Voie orale :
- Somnolence ou sensations vertigineuses fugaces, survenant 1 à 3 heures après ingestion du produit. Dans ce cas :
  - diminuer la posologie par prise,
  - ou modifier le rythme des prises (par exemple, pour une posologie de 200 mg/jour, prendre les 200 mg le soir au coucher en une seule prise, à distance des repas),
  - ou adopter la voie vaginale.
- Raccourcissement du cycle menstruel ou saignements intercurrents : décaler le début du traitement plus tard dans le cycle (par exemple débuter au 19e jour du cycle au lieu du 17e).
- Ces effets témoignent, le plus souvent, d'un surdosage.

Voie vaginale :
- Aucune intolérance locale (brûlure, prurit ou écoulement graisseux) n'a été observée au cours des différentes études cliniques.
- Aucun effet secondaire général, en particulier somnolence ou sensation vertigineuse, n'a été rapporté au cours des études cliniques aux posologies recommandées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cf Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatif (code ATC : G03DA04).
Les propriétés de Progestan sont comparables à celles de la progestérone naturelle, en particulier : gestagène, antiestrogène, faiblement antiandrogène, antialdostérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Voie orale :
Absorption :
La progestérone micronisée est absorbée par voie digestive.
L'élévation de la progestéronémie débute dès la première heure et les taux plasmatiques les plus élevés s'observent 1 à 3 heures après la prise.
Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires ont montré qu'après l'ingestion simultanée de deux capsules de Progestan 100 mg, la progestéronémie passe en moyenne de 0,13 ng/ml à 4,25 ng/ml après 1 heure, 11,75 ng/ml à 2 heures, 8,37 ng/ml à 4 heures, 2 ng/ml à 6 heures et 1,64 ng/ml à 8 heures.
Compte tenu du temps de rétention tissulaire de l'hormone, il apparaît nécessaire, afin d'obtenir une imprégnation tout au long du nycthémère, de répartir la posologie en deux prises espacées d'environ 12 heures.
Il existe de sensibles variations individuelles, cependant un même individu conserve les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques à plusieurs mois de distance, ce qui permet une bonne adaptation individuelle de la posologie.
Métabolisme :
Dans le plasma, les métabolites principaux sont la 20-α-hydroxy-delta-4-α-prégnanolone et la 5-α-dihydroprogestérone.
L'élimination urinaire se fait pour 95 % sous forme de métabolites glycuroconjugués dont le principal est le 3-α,5-β-prégnanediol (prégnandiol). Ces métabolites plasmatiques et urinaires sont identiques à ceux retrouvés au cours de la sécrétion physiologique du corps jaune ovarien.
Voie vaginale :
Absorption :
Après insertion vaginale, l'absorption de la progestérone par la muqueuse vaginale est rapide, comme en témoigne l'élévation des taux plasmatiques de progestérone dès la première heure suivant son administration.
La concentration plasmatique maximale de progestérone est atteinte 2 à 6 heures après l'application et se maintient à une concentration moyenne sur 24 heures de 9,7 ng/ml après l'administration de 100 mg matin et soir. Cette posologie moyenne préconisée induit donc des concentrations plasmatiques physiologiques et stables de progestérone, similaires à celles observées pendant la phase lutéale d'un cycle menstruel normo-ovulatoire. Les faibles variations interindividuelles des taux de progestérone permettent de prévoir précisément l'effet escompté avec une posologie standard.
A des doses supérieures à 200 mg par jour, les concentrations de progestérone obtenues sont comparables à celles décrites pendant le premier trimestre de la grossesse.
Métabolisme :
Dans le plasma, la concentration de la 5-β-prégnanolone n'est pas augmentée.
L'élimination urinaire se fait principalement sous forme de 3-α,5-β-prégnanediol (prégnandiol) comme en témoigne l'augmentation progressive de sa concentration (jusqu'à atteindre la concentration maximale de 142 ng/ml à la 6e heure).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936208841 (2003, RCP rév 16.02.17) 30 caps 100 mg.
3400935811387 (2010, RCP rév 16.02.17)) 90 caps 100 mg.
3400936208490 (2003, RCP rév 16.02.17) 15 caps 200 mg.
3400935876324 (2010), RCP rév 16.02.17) 45 caps 200 mg.

Prix : 4,25 € (30 capsules à 100 mg).
12,80 € (90 capsules à 100 mg).
3,97 € (15 capsules à 200 mg).
12,00 € (45 capsules à 200 mg).
Remb Séc soc à 65 % (capsules à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,97 € (15 capsules à 200 mg) et 12,00 € (45 capsules à 200 mg).
Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

PROGESTÉRONE RETARD PHARLON®
caproate d'hydroxyprogestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM à 500 mg/2 ml : Ampoules bouteilles autocassables de 2 ml, boîte de 3.

COMPOSITION	*p ampoule*
Caproate d'hydroxyprogestérone	500 mg

Excipients : huile de ricin, benzoate de benzyle.
Excipients à effet notoire : huile de ricin, benzoate de benzyle.

DC INDICATIONS

Indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable :
- Troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...).
- Stérilité par insuffisance lutéale.
- Cycle artificiel en association avec un œstrogène.

Indications obstétricales :
- Menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée.
- Menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

RESERVE A L'ADULTE.
Il est conseillé d'utiliser pour l'injection une seringue en verre. Cependant, compte tenu des études de compatibilité effectuées avec cette spécialité, il est possible d'utiliser une seringue en polypropylène. Dans ce cas, l'injection doit suivre immédiatement le remplissage de la seringue. L'injection doit toujours se faire en intramusculaire profonde, très lentement, et de préférence au niveau de la fesse ou de la partie haute du bras.
Dans les indications gynécologiques lorsque la voie parentérale est indispensable :
- Troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...).
- Stérilité par insuffisance lutéale.
- Cycle artificiel en association avec un œstrogène.

250 mg en injection I.M. profonde, le 16ème jour du cycle (10 jours après le début de l'imprégnation estrogénique, en cas de cycle artificiel).
***NB :* Ce traitement n'est pas contraceptif.**
Dans les indications obstétricales :
- Menace d'avortement : dès le début des symptômes, 500 mg en injection I.M. profonde chaque jour, puis tous les 2 jours jusqu'à sédation des signes aigus. Par la suite, administration d'une injection I.M. profonde par semaine, sous surveillance échographique. En cas de rechute, reprise immédiate du traitement à la posologie antérieurement efficace.
- Prévention d'avortements à répétition par insuffisance lutéale prouvée : dès le diagnostic de grossesse établi, une ampoule à 500 mg en injection I.M. profonde par semaine ; le traitement sera poursuivi dans tous les cas un mois après la période critique et au moins jusqu'à la 20ème semaine de gestation.
- Menace d'accouchement prématuré, en rapport avec une hypermotilité utérine : 500 à 1 000 mg par semaine ou tous les 2 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

La Progestérone Retard Pharlon ne doit pas être utilisée en présence de l'une des conditions listées ci-dessous. En cas de survenue de l'une de ces pathologies lors de la prise de la Progestérone Retard Pharlon, interrompre immédiatement le traitement :
- maladie veineuse thromboembolique ;
- présence ou antécédent de pathologie artérielle et cardiovasculaire (ex : cardiopathie ischémique dont infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire) ;
- diabète de type II avec complications vasculaires ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- présence de tumeur hépatique ou antécédent (bénigne ou maligne) ;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée ;
- hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :
- L'utilisation de ce médicament doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante. En effet, plus de la moitié des avortements spontanés précoces sont dus à des anomalies chromosomiques et l'emploi de ce traitement ne ferait que retarder l'expulsion d'un œuf mort.
- En cas d'administration prolongée, il est nécessaire de vérifier le bon déroulement de la grossesse au moyen de tests immunologiques et examens appropriés.
- Après échec d'un traitement d'un avortement imminent, suivi d'un curetage, un saignement peut survenir 8-14 jours plus tard dans des cas isolés. Ceci est dû à l'effet persistant de la Progestérone Retard Pharlon qui disparaît progressivement.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée à partir de la 36ème semaine de grossesse, en raison de la possibilité d'aménorrhée ou de métrorragies du post-partum.

Si une des conditions mentionnées ci-après survient ou s'aggrave, une analyse du rapport bénéfice/risque doit être faite avant de débuter ou de poursuivre la Progestérone Retard Pharlon.
Troubles circulatoires :
D'après des études épidémiologiques, l'utilisation d'estrogène/progestatif par voie orale augmente l'incidence de maladies thromboemboliques. Ainsi, une possible augmentation du risque thromboembolique ne peut être totalement écartée avec la Progestérone Retard Pharlon, en particulier en cas d'antécédents thromboemboliques.
Le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :
- en cas d'antécédents familiaux (accident thromboembolique veineux chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune) ;
- avec l'âge ;
- en cas d'obésité ;
- en cas d'immobilisation prolongée ;
- en cas d'intervention chirurgicale majeure ;
- en cas de traumatisme important.

En cas de survenue ou de suspicion d'un événement thromboembolique artériel ou veineux, le traitement doit être interrompu.
Tumeurs :
Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de substances hormonales semblables à celle contenue dans la Progestérone Retard Pharlon. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.
Autres pathologies :
Une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone a été observée pendant la grossesse chez certaines femmes ayant reçu des injections hebdomadaires de 250 mg de caproate d'hydroxyprogestérone, justifiant le dépistage de diabète gestationnel chez les femmes recevant ce traitement.
Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
Les patientes ayant une tendance à la dépression doivent être surveillées et la prise d'hydroxyprogestérone stoppée si une dépression survient.
Des réactions immédiates (envie de tousser, dyspnée paroxystique, détresse respiratoire) pendant ou après l'injection, peuvent se produire et être évitées par une injection lente.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères.
Les résultats de certains tests biologiques peuvent également être influencés par l'utilisation de progestatifs.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
+ Inducteurs enzymatiques :
Anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone), griséofulvine, rifabutine, rifampicine, névirapine, efavirenz et millepertuis.
Diminution de l'efficacité du progestatif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des progestatifs administrés au début de la grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.
Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).
Allaitement :
La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage du caproate d'hydroxyprogestérone dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de progestatifs, consulter également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les données sont issues de l'expérience post-marketing, de fait il n'est pas possible d'estimer avec précision la fréquence de survenue de ces évènements :
Affections du système immunitaire :
- Réaction allergique (ex : rash, urticaire, œdème).

- Réaction anaphylactoïde ou réaction immédiate à type de : envie de tousser, dyspnée paroxystique, détresse respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Réaction au site d'injection (ex : rougeur, gonflement, douleur).
- Œdème.

Affections gastro-intestinales :
- Diarrhée.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Troubles du cycle (métrorragies, spotting...).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs, code ATC : G. Système génito urinaire et hormones sexuelles.
La 17α hydroxyprogestérone possède les propriétés lutéomimétique et gestagène de la progestérone du corps jaune ovarien. Elle assure la transformation sécrétoire de l'endomètre, favorisant la nidation.
Elle n'a pas chez la femme d'effet androgène, corticoïde ou œstrogène.
Elle possède une activité anti-estrogénique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le principal métabolite est le prégnanetriol et la biotransformation n'induit pas la formation de prégnanediol. Le principe actif est totalement biodisponible. La substance est présente dans le plasma dès la 2ème heure pour atteindre un maximum le 2ème jour (180 ng/ml - 420 nmol/l). La résorption est lente. Le taux plasmatique est suffisant pour maintenir l'activité thérapeutique pendant 7 jours au moins.
L'élimination se fait de manière prépondérante par les fèces (57 %). Le caproate d'hydroxyprogestérone est éliminé en totalité sous forme de métabolites en 30 jours.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930865972 (1997, RCP rév 07.04.17).
Prix : 6,90 € (3 ampoules de 2 ml à 500 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

PROGESTOGEL®
progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel pour application locale à 1 % : Tube de 80 g, avec applicateur (32 mesures de 2,5 g de gel).

COMPOSITION *p mesure**
Progestérone (DCI) .... 25 mg
Excipients : octyldodécanol, carbomère 980, hydroxystéarate de macrogolglycérol, trolamine, éthanol à 96 % exprimé en éthanol anhydre, eau purifiée.
* Une mesure de l'applicateur délivre 2,5 g de gel, soit 0,025 g de progestérone.

DC INDICATIONS
Pathologies mammaires bénignes :
- Mastodynies.
- Traitement d'appoint des mastopathies bénignes en cas d'insuffisance en progestérone.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie est de 2,5 g de gel sur chaque sein, soit une mesure de l'applicateur sur chaque sein.
Le traitement sera de préférence continu, tous les jours du mois, y compris pendant les règles.
Étaler le gel sur toute la surface des deux seins, après la toilette, jusqu'à pénétration du produit.
Se laver les mains après application.
CTJ : 0,35 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Se laver les mains après application.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inducteurs enzymatiques : diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
L'utilisation de la progestérone est possible au cours de l'allaitement.
En cas d'application sur les seins, bien les nettoyer avant chaque tétée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : progestatifs (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- Pénétration percutanée : environ 10 % de la dose administrée.
- Métabolisme local (cutané, mammaire : glande et tissu adipeux).
- Pas ou peu de diffusion générale de progestérone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931314127 (1971/96, RCP rév 23.09.13).
Prix : 4,55 € (tube de 80 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

PROGIRON®
progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 25 mg (claire et incolore) : Boîte de 7 flacons de 1,119 ml.

COMPOSITION *p flacon*
Progestérone (DCI) .... 25 mg*
Excipients : Hydroxypropylbétadex, eau ppi.
* (Concentration théorique : 22,35 mg/ml.)

DC INDICATIONS
Supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme adulte stérile ne pouvant pas utiliser ou tolérer les préparations vaginales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes :
Une injection quotidienne de 25 mg à partir du jour de prélèvement des ovocytes, habituellement jusqu'à 12 semaines d'une grossesse confirmée.
Progiron étant indiqué uniquement chez les femmes en âge de procréer, il n'y a pas de recommandations posologiques chez l'enfant et chez la personne âgée.
Progiron est administré par injection sous-cutanée (25 mg) ou intramusculaire (25 mg).
Populations particulières :
Sujets âgés :
Aucunes données cliniques n'ont été rapportées chez les patientes au-delà de 65 ans.
Patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique :
Aucune étude sur l'utilisation de Progiron n'a été conduite chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de Progiron chez l'enfant de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.
Progiron n'est pas indiqué chez l'enfant ou la personne âgée dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme stérile.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le traitement avec Progiron doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la stérilité.
Progiron est administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
Voie intramusculaire :
Choisir une zone du corps appropriée (quadriceps fémoral de la cuisse droite ou gauche). Désinfecter la zone avec un coton, faire une injection profonde (l'aiguille doit former un angle de 90 °). Le produit doit être injecté lentement pour éviter d'abîmer les tissus.
Voie sous-cutanée :
Choisir une zone du corps appropriée (devant de la cuisse, bas du ventre), désinfecter la zone avec un coton, pincer fermement la peau entre ses doigts et enfoncer l'aiguille avec un angle de 45 ° à 90 °. Le produit doit être injecté lentement pour éviter d'abîmer les tissus.

DC CONTRE-INDICATIONS
Progiron ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- hypersensibilité à la progestérone ou à l'un des excipients,
- saignement vaginal non diagnostiqué,
- avortement manqué ou grossesse extra-utérine,
- dysfonctionnement ou maladie hépatiques sévères,
- cancer connu ou suspecté du sein ou de l'appareil génital,
- accident thromboembolique artériel ou veineux, ou thrombophlébite sévère, en cours ou antécédents,
- porphyrie,
- antécédent de jaunisse idiopathique, prurit sévère ou pemphigoïde gravidique pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Progiron doit être arrêté en cas de survenue de l'une des pathologies suivantes : infarctus du myocarde, troubles cérébrovasculaires, thromboembolie artérielle ou veineuse, thrombophlébite, ou thrombose rétinienne.
Des précautions doivent être prises chez les patientes présentant des troubles hépatiques légers à modérés.
Les patientes ayant souffert de dépression doivent être suivies étroitement. La suspension du traitement doit être envisagée si les symptômes s'aggravent.
La progestérone pouvant provoquer un certain degré de rétention d'eau, les pathologies qui pourraient être affectées par ce phénomène (par exemple, l'épilepsie, la migraine, l'asthme, les troubles cardiaques ou rénaux) nécessitent une surveillance étroite.
Une diminution de la sensibilité à l'insuline et par conséquent de la tolérance au glucose a été observée chez un petit nombre de patients prenant des associations estroprogestatives. Le mécanisme de cette diminution n'est pas connu. Pour cette raison, les patients diabétiques doivent être étroitement surveillés au cours d'un traitement progestatif (cf Interactions).
L'utilisation de stéroïdes sexuels peut également accroître le risque de lésions vasculaires au niveau de la rétine. Pour prévenir ces complications, la prudence est recommandée chez les patientes de plus de 35 ans, les fumeuses et chez celles ayant des facteurs de risque d'athérosclérose. L'utilisation doit être arrêtée en cas d'accidents ischémiques transitoires, d'apparition brutale de céphalées sévères ou de troubles de la vision liés à un œdème papillaire ou une hémorragie de la rétine.
Un arrêt brutal de la prise de progestérone peut entraîner anxiété, humeur maussade, et une sensibilité accrue aux crises d'épilepsie.
Avant de commencer un traitement avec Progiron, les causes de l'infertilité ou des complications survenant pendant la grossesse doivent avoir été évaluées par un médecin pour la patiente et son partenaire.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Certains médicaments connus pour leur effet inducteur du cytochrome P450-3A4 hépatique (par exemple, rifampicine, carbamazépine, griséofulvine, phénobarbital, phénytoïne ou millepertuis (*Hypericum perforatum*, produit à base de plantes) peuvent augmenter l'élimination de la progestérone et ainsi diminuer sa biodisponibilité.
Par opposition, le kétoconazole et d'autres inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 peuvent diminuer l'élimination de la progestérone et ainsi augmenter sa biodisponibilité.
La progestérone pouvant perturber le contrôle du diabète, un ajustement de la posologie du traitement antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les progestatifs peuvent inhiber le métabolisme de la ciclosporine, entraînant une élévation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine et un risque de toxicité.
L'effet de produits injectables concomitants sur l'exposition à la progestérone par Progiron n'a pas été évalué.
L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FÉCONDITÉ :
Progiron est indiqué dans le traitement de certaines formes de stérilité (voir détails en rubrique Indications).
GROSSESSE :
Progiron est indiqué dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme stérile.
Il existe des données limitées et non concluantes sur le risque d'anomalies congénitales, incluant les anomalies génitales chez les enfants de sexe masculin ou féminin suite à une exposition intra-utérine pendant la grossesse. Les taux d'anomalies congénitales, avortements spontanés et grossesses extra-utérines observés pendant l'étude clinique ont été comparables au taux d'évènements attendus dans la population générale, cependant l'exposition totale était trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions.
ALLAITEMENT :
La progestérone est excrétée dans le lait maternel et Progiron ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Progiron a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La progestérone peut causer des somnolences et/ou des vertiges ; de ce fait, la prudence est recommandée aux conducteurs ou aux utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques conduites avec Progiron sont des réactions au site d'administration, troubles vulvo-vaginaux et au niveau des seins. Le tableau ci-dessous classe les principaux effets indésirables chez les femmes traitées par Progiron dans l'étude clinique pivot. Les données sont présentées par classe des systèmes d'organe (MedDRA) et fréquence.
La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100).

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Changements d'humeur
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges, somnolence
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Distension abdominale, douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation
Peu fréquent	Troubles gastro-intestinaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Spasme utérin, hémorragie vaginale
Fréquent	Tensions mammaires, douleurs mammaires, perte vaginale, prurit vulvo-vaginal, gêne vulvo-vaginale, inflammation vulvo-vaginale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)
Peu fréquent	Troubles mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction locale au point d'injection*
Fréquent	Hématome au point d'injection, induration au point d'injection, fatigue
Peu fréquent	Sensation de chaleur, malaise, douleur

* Réactions locales au point d'injection telles qu'irritation, douleur, prurit et gonflement.

Effets liés à la classe
Les troubles suivants, bien que non rapportés par les patients dans les études cliniques conduites avec Progiron ont été décrits avec d'autres produits dans cette classe de médicaments.

Classe des systèmes d'organe (MedDRA)	
Affections psychiatriques	Dépression
Affections du système nerveux	Insomnie
Affections hépato-biliaires	Jaunisse
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels, syndrome de type prémenstruel
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, acné, hirsutisme, alopécie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Prise de poids, réactions anaphylactiques

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'administration de progestérone à une posologie trop élevée peut entraîner la somnolence.
En cas de surdosage, il convient d'arrêter Progiron, d'initier un traitement symptomatique et une prise en charge appropriés.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Système génito-urinaire et hormones sexuelles ; Progestatifs ; Dérivés prégnène-4. Code ATC : G03DA04.

La progestérone est un stéroïde naturel qui est sécrété par les ovaires, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'une imprégnation estrogénique adéquate, la progestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone est nécessaire afin d'augmenter la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation d'un embryon. Une fois l'embryon implanté, la progestérone agit pour maintenir la grossesse.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Les taux de grossesse en cours après 10 semaines de supplémentation de la phase lutéale avec Progiron, à raison de 25 mg/jour (N = 318) chez des patientes ayant bénéficié d'un transfert d'embryon dans une étude de phase III, étaient de 29.25 % (95 % IC : 24.25 - 34.25).

Population pédiatrique :

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec Progiron pour tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans l'indication accordée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations sériques de progestérone ont augmenté suite à une administration par voie sous-cutanée (s.c) de 25 mg de Progiron à 12 femmes post-ménopausées en bonne santé. Une heure après l'administration d'une seule dose sous-cutanée, la Cmax moyenne était de 50,7 $\pm$ 16,3 ng/ml. La concentration sérique de progestérone a diminué de façon mono-exponentielle, et après douze heures suivant l'administration, la concentration moyenne était de 6,6 $\pm$ 1,6 ng/ml. La concentration sérique minimale, 1,4 $\pm$ 0,5 ng/ml, a été atteinte à la 96^{e} heure. L'analyse pharmacocinétique a démontré la linéarité des trois doses sous-cutanées testées (25 mg, 50 mg et 100 mg). Après administration répétée de 25 mg par jour par voie sous-cutanée, les concentrations de l'état d'équilibre ont été atteintes en 2 jours de traitement environ avec Progiron. La concentration sérique minimale de 4,8 $\pm$ 1,1 ng/ml a été observée avec une ASC de 346,9 $\pm$ 41,9 ng * h/ml au 11^{e} jour.

Distribution :

Chez l'homme, 96 - 99 % de la progestérone sont liés aux protéines sériques comme l'albumine (50 - 54 %) ou la corticosteroid binding globulin (CBG) (43 - 48 %), et le reste est libre dans le plasma. En raison de sa liposolubilité, la progestérone passe de la circulation sanguine vers les cellules cibles par diffusion passive.

Biotransformation :

La progestérone est principalement métabolisée par le foie et en grande partie en prégnanediols et prégnénolones. Prégnanediols et prégnénolones sont conjugués dans le foie en métabolites glucuronides et sulfates. Les métabolites de la progestérone qui sont excrétés dans la bile peuvent être dé-conjugués et ensuite métabolisés dans l'intestin par la réduction, la déshydroxylation et l'épimérisation.

Élimination :

La progestérone est éliminée par voie rénale et biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des lapins ont été traités avec 6,7 mg/kg/jour de Progiron pendant un maximum de 7 jours consécutifs par injection sous-cutanée et intramusculaire. Aucun effet significatif du traitement par la progestérone injectable en sous-cutanée n'a été relevé lors de l'examen local, macroscopique et histopathologique.

L'examen local a révélé que les animaux traités avec le véhicule et la progestérone par voie intramusculaire pendant 7 jours avaient eu une réaction locale faible de type hématome ou une induration rouge du muscle. Une incidence plus élevée d'œdème a été observée chez les animaux traités avec de la progestérone. Ces signes ont été corrélés avec une nécrose locale des tissus et une réponse des macrophages à l'examen histopathologique. Une fibrose modérée était associée à une administration par voie intramusculaire de progestérone injectable après la période d'observation post-traitement de sept jours. Cependant, aucune des modifications histologiques observées n'était marquée ou étendue.

Une étude à long terme a été effectuée en administrant Progiron à la dose de 1 mg/kg/jour en sous-cutanée ou de 4 mg/kg/jour en intramusculaire. Aucun signe toxicologique clinique important n'a été enregistré et les signes mineurs observés étaient généralement similaires à ceux observés chez les animaux recevant le véhicule.

L'examen histopathologique des sites d'injection après 28 jours de traitement ont identifié des changements mineurs, ceux-ci étant généralement similaires à ceux observés chez les animaux recevant le véhicule. Après la période d'observation post-traitement (14 jours), il n'y avait pas de changement lié à l'injection de Progiron.

Il n'y a pas d'autres données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà mentionnées dans d'autres rubriques de la monographie. Cependant, il doit être gardé à l'esprit que les stéroïdes sexuels comme la progestérone peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs sensibles aux hormones.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toute solution restante doit être jetée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution est à usage unique.

La solution ne doit pas être administrée si elle n'est pas claire et incolore.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927643972 (2014).

Non remb Séc soc.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

PROGLICEM ®

diazoxide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 25 mg (incolore transparente) *et à 100 mg* (blanche opaque) *:* Boîtes de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION		*p gélule*
Diazoxide		25 mg
	ou	100 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine (gél 25 mg et 100 mg), dioxyde de titane E171 (gél 100 mg). *Excipient à effet notoire :* lactose.

DC INDICATIONS

Nourrisson et enfant :

- Hypoglycémies par hyperinsulinisme persistant, en particulier celles débutant chez le nourrisson.
- Hypoglycémies sensibles à la leucine.
- Certaines hypoglycémies survenant au cours des glycogénoses.

Adulte et enfant :

Hypoglycémies par hyperinsulinisme d'origine tumorale pancréatique ou extrapancréatique, bénigne ou maligne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En règle générale, 5 à 10 mg/kg/jour, la dose pouvant être portée progressivement à 15 mg/kg/jour chez le jeune enfant et chez le nouveau-né. Il est préférable d'atteindre progressivement la dose d'entretien efficace. Le traitement d'entretien peut être poursuivi pendant des années sous surveillance.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour faciliter l'administration du produit chez le nourrisson et chez l'enfant de moins de 6 ans, le contenu des gélules peut être mélangé avec des aliments, mais il faut savoir que le diazoxide est pratiquement insoluble dans l'eau, la solubilité n'étant effective qu'à pH très alcalin.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les hyperinsulinismes néonataux sévères sont le plus souvent résistants au diazoxide et paraissent liés à des mutations particulières du gène du récepteur de la sulfonylurée.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Mise en œuvre du traitement en milieu hospitalier.
- Surveillance régulière clinique et biologique, surtout en cas de traitements prolongés.
- En raison des propriétés hyperglycémiantes du diazoxide, il est recommandé d'assurer une surveillance ophtalmologique lors des traitements prolongés.
- L'effet du diazoxide sur le système hématopoïétique et le taux d'acide urique sérique doit être pris en considération. Une Numération Formule Sanguine (NFS) et une uricémie doivent être effectuées périodiquement afin de détecter ces anomalies (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Diurétiques thiazidiques : potentialisation de l'effet hyperglycémiant du diazoxide. Adapter éventuellement la posologie du diazoxide.
- Antivitamines K : augmentation des taux plasmatiques des antivitamines K (en raison de la forte liaison aux protéines sériques du diazoxide). Adapter éventuellement la posologie des antivitamines K.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet fœtotoxique. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du diazoxide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

La chirurgie est le traitement de choix des insulinomes. Dans le cas où la grossesse impose de différer cet acte, le recours à ce médicament doit être envisagé dans la mesure où l'hypoglycémie maternelle représente un risque important pour le développement fœtal.

En raison des propriétés hypotensives de ce médicament, une surveillance cardiovasculaire maternelle est nécessaire, ainsi qu'une surveillance tensionnelle et glycémique du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant le passage de ce médicament dans le lait maternel. En conséquence, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hirsutisme, surtout chez l'enfant, d'origine inconnue, apparaissant lors des fortes posologies, réversible à l'arrêt du traitement.
- Rétention hydrosodée.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements), notamment en début de traitement si la posologie est augmentée trop rapidement.
- Beaucoup plus rarement : prurit, rash, diminution des immunoglobulines, neutropénie, éosinophilie, thrombocytopénie, hyperuricémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypokaliémie, tachycardie, palpitations, hypotension, malaise, hypertension pulmonaire chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Dans la plupart des cas, l'hypertension pulmonaire s'est améliorée après l'arrêt du traitement.
- L'acidocétose diabétique est exceptionnelle, ne pouvant apparaître qu'en l'absence de surveillance chez des malades en mauvais état général.
- L'hyperosmolarité, parfois sévère, peut être observée en l'absence de surveillance attentive des glycémies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage accidentel : troubles digestifs et risques d'hyperglycémie avec acidocétose.

Traitement : évacuation gastrique, administration d'anticholinergiques, réhydratation et correction biologique de l'hyperglycémie par un sulfamide hypoglycémiant ou par l'insuline.

La toxicité propre du diazoxide est faible (lors des études toxicologiques animales, la DL 50 par voie orale n'a pu être atteinte).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament de l'hypoglycémie (code ATC : V03AH01).

Le diazoxide est un sulfamide non diurétique de la famille des benzothiazines possédant une activité hyperglycémiante essentiellement par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et par action stimulante sur les catécholamines d'origine médullo-surrénalienne.

Par ailleurs, le diazoxide a une activité inhibitrice sur les fibres musculaires lisses (artériolaires, utérines, digestives...).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption digestive facile et rapide. Forte liaison avec les protéines plasmatiques (> 90 %). La demi-vie d'élimination, après administration orale, se situe entre 24 et 36 heures chez l'adulte ; elle est plus courte chez le jeune enfant (de 9,5 à 24 heures). Le diazoxide franchit la barrière placentaire. Excrétion urinaire par filtration glomérulaire, essentiellement sous forme non métabolisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400957885472 (1997, RCP rév 07.07.17) 25 mg.
3400958567575 (1997, RCP rév 07.07.17) 100 mg.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400890760805 (gélule à 25 mg) : 0,18 €.

UCD 3400891189964 (gélule à 100 mg) : 0,38 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

PROGRAF ®

tacrolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 0,5 mg (opaque, portant les inscriptions rouges « 0,5 mg » et « [f] 607 », contenant une poudre blanche ; jaune clair) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Gélule à 1 mg (opaque, portant les inscriptions rouges « 1 mg » et « [f] 617 », contenant une poudre blanche ; blanche) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Gélule à 5 mg (opaque, portant les inscriptions blanches « 5 mg » et « [f] 657 », contenant une poudre blanche ; gris-rouge) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Solution à diluer (limpide, incolore) *pour perfusion à 5 mg/ml :* Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Gélule :		*p gélule*
Tacrolimus (DCI) monohydraté		0,5 mg
	ou	1 mg
	ou	5 mg

Excipients (communs) : hypromellose, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Enveloppe des gélules :* gélatine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer rouge E 172 (5 mg), oxyde de fer jaune E 172 (0,5 mg). *Encre d'impression de l'enveloppe des gélules :* gomme laque, lécithine de soja (0,5 mg et 1 mg), hydroxypropylcellulose (0,5 mg et 1 mg), siméticone (0,5 mg et 1 mg), oxyde de fer rouge E 172 (0,5 mg et 1 mg), dioxyde de titane E 171 (5 mg), propylène glycol (5 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (62,85 mg/gél à 0,5 mg ; 61,35 mg/gél à 1 mg ; 123,60 mg/gél à 5 mg). Gélules à 0,5 mg et 1 mg : l'encre d'impression utilisée pour marquer la gélule contient des traces de lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression).

Solution à diluer pour perfusion :	*p ampoule*
Tacrolimus (DCI)	5 mg

Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, éthanol.

Excipients à effet notoire : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (200 mg/ml) ; éthanol (638 mg/ml).

DC INDICATIONS

- Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Prograf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur.

Gélules : la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de la fréquence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). A la suite de la conversion à toute autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

Généralités :

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie de Prograf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous pour les recommandations des concentrations résiduelles cibles sur sang total). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Prograf peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale. En général, le traitement peut être débuté par voie orale ; si nécessaire, le contenu de la gélule peut être mélangé à de l'eau et administré par sonde nasogastrique.

Prograf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de Prograf peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

POSOLOGIE :

Recommandations posologiques : Transplantation hépatique :

Prévention du rejet du greffon chez les adultes :

Le traitement par Prograf par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par

exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Prévention du rejet du greffon chez les enfants :

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,05 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :

En général, la posologie de Prograf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Prograf en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet chez les adultes et les enfants :

L'augmentation de la posologie de Prograf, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (par exemple en cas d'effets indésirables marqués, cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose de Prograf.

En cas de substitution par Prograf, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Prograf, se reporter ci-dessous au paragraphe : « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques : Transplantation rénale :

Prévention du rejet du greffon chez les adultes :

Le traitement par Prograf par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,05-0,10 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Prévention du rejet du greffon chez les enfants :

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :

En général, la posologie de Prograf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi un protocole de bithérapie basé sur Prograf. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet chez les adultes et les enfants :

L'augmentation de la posologie de Prograf, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (par exemple en cas d'effets indésirables marqués, cf Effets indésirables), il peut être nécessaire de réduire la dose de Prograf.

En cas de substitution par Prograf, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Prograf, se reporter ci-dessous au paragraphe : « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques : Transplantation cardiaque :

Prévention du rejet du greffon chez les adultes :

Prograf peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de Prograf) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par Prograf par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle le tacrolimus par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de tacrolimus comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association avec le mycophénolate mofétil et les corticoïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticoïdes.

Prévention du rejet du greffon chez les enfants :

Prograf a été utilisé avec et sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque.

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si Prograf est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations résiduelles sanguines de tacrolimus comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse.

Après traitement d'induction par des anticorps, si Prograf est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :

En général, la posologie de Prograf est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet chez les adultes et les enfants :

L'augmentation de la posologie de Prograf, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet.

Chez l'adulte, en cas de substitution par Prograf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Chez l'enfant, en cas de substitution par Prograf, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Prograf, se reporter ci-dessous au paragraphe : « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques : Traitement du rejet, autres allogreffes :

Les posologies recommandées en transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale reposent sur des données limitées d'études cliniques prospectives. Prograf a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10-0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients :

Insuffisants hépatiques :

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de façon à maintenir les concentrations résiduelles sanguines dans les limites recommandées.

Insuffisants rénaux :

Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale, aucune adaptation de la posologie ne devrait être nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

Enfants :

En général, les doses nécessaires chez l'enfant sont 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des concentrations sanguines similaires.

Personnes âgées :

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les personnes âgées.

Substitution de la ciclosporine :

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de Prograf (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Le traitement par Prograf doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de Prograf doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par Prograf doit être instauré 12 à 24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

Recommandations sur les concentrations résiduelles cibles sur sang total :

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient.

Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immunoanalyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total et parmi elles, la méthode enzymatique d'immunodosage semi-automatisée sur microparticules (MEIA). La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage.

Les concentrations résiduelles sur sang total de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. En cas d'administration orale, les taux sanguins doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration de la dernière dose, et juste avant la dose suivante. La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance de Prograf, les modifications des concentrations sanguines peuvent n'apparaître que plusieurs jours après en cas d'adaptation posologique. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées environ deux fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles doivent également être surveillées après toute adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus (cf Interactions).

L'analyse des études cliniques suggère que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total.

En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélules :

Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Les gélules doivent être prises immédiatement après avoir été sorties de la plaquette thermoformée. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de l'eau de préférence).

En général, les gélules doivent être prises à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (cf Pharmacocinétique).

Durée du traitement : l'immunosuppression doit être maintenue pour éviter le rejet du greffon ; par conséquent, aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée.

Solution à diluer pour perfusion :

La solution doit être administrée en perfusion intraveineuse seulement après avoir été diluée dans une solution appropriée.

La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 0,004-0,100 mg/ml. Le volume total perfusé en 24 heures doit être compris entre 20-500 ml.

La solution diluée ne doit pas être administrée en bolus (cf Modalités manipulation/élimination).

Durée du traitement : l'administration orale prendra le relais de l'administration intraveineuse dès que possible en fonction des conditions individuelles. L'administration par voie intraveineuse ne doit pas être poursuivie au-delà de 7 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Gélules :

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Solution à diluer pour perfusion :

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, en particulier l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, ou à des composés analogues.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Cela a entraîné des événements indésirables graves, incluant le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition, soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pendant la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.

Substances ayant un potentiel d'interaction :

Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (cf Interactions) - particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) - sont associées au tacrolimus, les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus.

Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou d'autres préparations de phytothérapie doivent être évitées lors de la prise de Prograf en raison du risque d'interaction qui conduit soit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique, soit à une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus et à un risque de toxicité du tacrolimus (cf Interactions).

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants doivent être évités (cf Interactions).

Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (cf Interactions).

Vaccination :

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Affections gastro-intestinales :

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. La perforation gastro-intestinale étant un événement médicalement important pouvant engager le pronostic vital ou être responsable d'un état grave, un traitement adéquat devra être considéré sans délai dès l'apparition de signes ou symptômes suspectés.

Les taux sanguins du tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhées, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.

Affections cardiaques :

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions. La plupart de ces cas étaient réversibles, survenant principalement chez des enfants présentant des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les taux maximaux recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque, notamment les jeunes enfants et les patients recevant une immunosuppression importante, doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9 - 12 mois). En cas d'anomalies, une diminution de la posologie de Prograf ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé.

Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome du QT long congénital ou d'allongement de l'intervalle QT acquis ou chez les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, provoquer des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (cf Interactions).

Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes :

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'Epstein-Barr-Virus (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par Prograf (cf Effets indésirables). En cas de substitution par Prograf, les patients ne doivent pas recevoir un traitement antilymphocytaire concomitant. Il a été rapporté que les très jeunes enfants (< 2 ans) EBV-VCA séronégatifs ont un risque accru de développer un syndrome lymphoprolifératif. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Prograf. Une surveillance étroite avec une PCR-EBV est recommandée pendant le traitement. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection.

Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (cf Effets indésirables).

Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) :

Il a été rapporté que des patients traités par tacrolimus ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles de la vision, un examen radiologique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates ont été prises.

Infections opportunistes :

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Prograf, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC comptent parmi ces infections. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

Érythroblastopénie acquise :

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.

Gélules :

Excipients :
- Comme Prograf contient du lactose, des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une alactasie congénitale (déficit en lactase) ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.
- L'encre d'impression utilisée pour marquer les gélules à 0,5 mg et à 1 mg de Prograf contient de la lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression). Chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja, le risque et la gravité de l'hypersensibilité doivent être évalués au regard du bénéfice de l'utilisation de Prograf.

Solution à diluer pour perfusion :

En cas d'administration accidentelle par voie artérielle ou périveineuse, la solution à diluer pour perfusion de Prograf 5 mg/ml reconstituée peut provoquer une irritation au site d'injection.

Excipients :
- Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée qui peut provoquer des réactions anaphylactoïdes. La prudence est donc nécessaire chez les patients ayant déjà reçu des préparations contenant des dérivés de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée en injection ou en perfusion intraveineuses et chez les patients ayant un terrain allergique. Le risque d'anaphylaxie peut être réduit par perfusion lente de la solution à diluer pour perfusion reconstituée de Prograf 5 mg/ml ou par l'administration préalable d'un antihistaminique. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant les 30 premières minutes de la perfusion en raison de la possibilité d'une réaction anaphylactoïde.
- La teneur en éthanol (638 mg/ml) de Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être prise en compte.

DC INTERACTIONS

Interactions métaboliques :

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de médicaments ou de produits à base de plantes connus comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines. Par conséquent, il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que l'allongement de l'intervalle QT (avec ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 et d'interrompre la prise ou d'adapter la posologie du tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du métabolisme :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus :

Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir) ou les inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple le télaprévir, le bocéprévir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances.

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole, la néfazodone et des remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera.*

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène, troléandomycine.

Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.

Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus.

Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus :

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent l'agent procinétique métoclopramide, la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium-aluminium.

Inducteurs du métabolisme :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines du tacrolimus :

Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.

L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus.

La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments :

Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.

La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données disponibles suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.

Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et du phénazone.

Autres interactions ayant compromis l'état clinique du patient :

L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, sulfaméthoxazole + triméthoprime, AINS, ganciclovir ou aciclovir).

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière fœtoplacentaire. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Étant donné la nécessité d'un traitement, le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition in utero, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier les effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37semaines). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié.

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Prograf.

FERTLITÉ :

De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Gélules : Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si Prograf est administré en association avec de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

La plupart des effets indésirables indiqués ci-dessous sont réversibles et/ou répondent à une réduction de la posologie. L'administration orale semble être associée à une incidence plus faible d'effets indésirables que l'administration intraveineuse.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence d'apparition : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée que sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.
- Des cas de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Prograf.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose, anomalies érythrocytaires.
- Peu fréquent : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopénie, neutropénie.
- Rare : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie.
- Fréquence indéterminée : érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :
- Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Excipients).

Affections endocriniennes :
- Rare : hirsutisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie.
- Fréquent : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, acidoses métaboliques, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, autres anomalies électrolytiques.
- Peu fréquent : déshydratation, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie, hypoglycémie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : insomnies.
- Fréquent : signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux.
- Peu fréquent : troubles psychotiques.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : tremblements, céphalées.
- Fréquent : convulsions, troubles de la conscience, paresthésies et dysesthésies, neuropathies périphériques, vertiges, altération de l'écriture, troubles du système nerveux.
- Peu fréquent : coma, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, paralysie et parésie, encéphalopathie, troubles de l'élocution et du langage, amnésie.
- Rare : hypertonie.
- Très rare : myasthénie.

Affections oculaires :
- Fréquent : vision trouble, photophobie, troubles oculaires.
- Peu fréquent : cataracte.
- Rare : cécité.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : acouphènes.
- Peu fréquent : hypoacousie.
- Rare : surdité neurosensorielle.
- Très rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :
- Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie.
- Peu fréquent : arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, palpitations.
- Rare : épanchements péricardiques.
- Très rare : torsades de pointes.

Affections vasculaires :
- Très fréquent : hypertension.
- Fréquent : hémorragies, accidents thromboemboliques et ischémiques, maladie vasculaire périphérique, troubles vasculaires hypotensifs.
- Peu fréquent : infarctus, thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée, affections du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural, pharyngite, toux, congestion et inflammations nasales.
- Peu fréquent : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme.
- Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhées, nausées.
- Fréquent : inflammations gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, hémorragies gastro-intestinales, stomatite et ulcération, ascite, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, signes et symptômes dyspeptiques, constipation, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles, signes et symptômes gastro-intestinaux.
- Peu fréquent : iléus paralytique, pancréatite aiguë et chronique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique.
- Rare : subiléus, pseudokyste pancréatique.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : cholestase et ictère, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholangite.
- Rare : thrombose de l'artère hépatique, maladie veino-occlusive hépatique.
- Très rare : insuffisance hépatique, sténose des canaux biliaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : prurit, rash, alopécie, acné, hypersudation.
- Peu fréquent : dermatite, photosensibilité.
- Rare : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell).
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgies, spasmes musculaires, douleurs dans les membres, dorsalgies.
- Peu fréquent : troubles articulaires.
- Rare : diminution de la mobilité.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : anomalies de la fonction rénale.
- Fréquent : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, oligurie, nécrose tubulaire rénale, néphropathie toxique, troubles urinaires, symptômes vésicaux et urétraux.
- Peu fréquent : anurie, syndrome hémolytique et urémique.
- Très rare : néphropathie, cystite hémorragique.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : dysménorrhées et saignements utérins.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fièvre, œdème, douleur et gêne, altérations de la perception de la température corporelle.
- Peu fréquent : défaillance multiviscérale, état pseudo-grippal, intolérance au chaud et au froid, sensation d'oppression thoracique, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal.
- Rare : soif, chutes, oppression thoracique, ulcères.
- Très rare : augmentation du tissu adipeux.

Investigations :
- Fréquent : anomalies des enzymes et de la fonction hépatiques, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids.
- Peu fréquent : augmentation de l'amylase, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine.

- Très rare : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : dysfonction primaire du greffon.
- Gélules : des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Suite à ces erreurs, un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté a été rapporté (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases. Aucun antidote spécifique de Prograf n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines très élevées, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon actif) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la calcineurine (code ATC : L04AD02).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à la calcineurine et l'inhibe conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée in vitro et in vivo.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron- γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Résultats des données publiées dans d'autres transplantations d'organes de novo :

Prograf est devenu un traitement reconnu comme immunosuppresseur primaire après transplantation pancréatique, pulmonaire ou intestinale. Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de sécurité du tacrolimus dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous.

Transplantation pulmonaire :

L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente a porté sur 110 patients randomisés (1 :1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % versus 22,6 %), tout comme l'incidence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante ; 2,86 % versus 8,57 %). Le taux de survie des patients à un an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004 ; Abstract 22).

Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus versus 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante versus 38,0 % sous ciclosporine (p = 0,025). Significativement plus de patients sous ciclosporine (n = 13) ont dû être convertis au tacrolimus que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine (n = 2 ; p = 0,02) [Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995 ; 60:580].

Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus versus 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus versus 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % versus 45,8 %) et à 1 an (50 % versus 33,3 %) [Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001 ; 20:511].

Ces trois études ont montré des taux de survie similaires. Les incidences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces trois études, et, dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

Transplantation pancréatique :

Une étude multicentrique a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus (n = 103) ou dans le groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus per protocol était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 5e jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6e mois. La survie à un an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % versus 74,5 % avec la ciclosporine (p < 0,0005), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement (Bechstein et al., Transplantation 2004 ; 77:1221).

Transplantation intestinale :

L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation du tacrolimus en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul ; 75 recevant le foie et l'intestin et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone était de 75 % à un an, de 54 % à cinq ans et de 42 % à dix ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant 11 ans. On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein-Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 ng/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001 ; 234:404).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.

Après administration orale de gélules de Prograf, les concentrations sanguines maximales (Cmax) de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ. Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée conduisant à un profil d'absorption relativement plat. La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et 25 %.

Après administration orale (0,30 mg/kg/jour) à des transplantés hépatiques, l'état d'équilibre des concentrations de Prograf est atteint en 3 jours chez la majorité des patients.

Chez des sujets sains, Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg et Prograf 5 mg gélules se sont révélés bioéquivalents, lorsqu'ils ont été administrés à une dose équivalente.

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone.

Chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale de Prograf est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'AUC (27 %) et de la Cmax (50 %) ainsi qu'une augmentation du tmax (173 %) sont observées dans le sang total.

Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant Prograf immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'AUC (2 à 12 %) et de la Cmax (15 à 38 %) et une augmentation du Tmax (38 à 80 %) ont été observées sur sang total.

La bile ne modifie pas l'absorption de Prograf.

Il existe une forte corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

Distribution et élimination :

Chez l'homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.

Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la α-1-glycoprotéine acide.

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations dans le sang total est de 47,6 l en moyenne.

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne (TBC) de 2,25 l/h a été observée, (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Chez les transplantés hépatiques, la TBC des enfants est près de deux fois supérieure à celle des adultes. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures. Elle est respectivement de 11,7 heures et 12,4 heures chez l'adulte et l'enfant transplantés hépatiques, et de 15,6 heures chez l'adulte transplanté rénal. Chez les transplantés, l'augmentation de la clairance contribue à la diminution de la demi-vie.

Métabolisme et biotransformation :

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P_{450}-3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente in vitro une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

Excrétion :

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}C, la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.

Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion rapide/bolus à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certaines espèces animales. Le pic de concentration sanguine atteint avec ces doses était supérieur à 150 ng/ml, ce qui est supérieur à plus de 6 fois le pic moyen de concentration observé avec Prograf en transplantation clinique.

Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture.

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes.

DP INCOMPATIBILITÉS

Gélules :

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer ou administrer une suspension à partir du contenu de la gélule de Prograf ne doivent pas contenir de PVC.

Solution à diluer :

Lors de la dilution, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Le tacrolimus est absorbé par les matériaux plastiques en PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer et administrer Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doivent pas contenir de PVC.

Le tacrolimus est instable en condition alcaline. Le mélange de Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec d'autres produits pharmaceutiques très alcalinisants (comme aciclovir ou ganciclovir) doit être évité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélules :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an.

Les gélules doivent être prises immédiatement après l'ouverture de la plaquette thermoformée.

Solution pour perfusion :

Durée de conservation : 2 ans.

Solution pour perfusion (avant dilution) :

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution pour perfusion (après dilution) :

La stabilité physicochimique du produit une fois dilué a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation du produit une fois dilué avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas être de plus de 24 heures à 2-8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Gélules :

Pas d'exigences particulières.

Solution à diluer pour perfusion :

Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté sans dilution préalable.

Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué dans une solution de glucose à 5 % ou du soluté physiologique, dans des récipients en polyéthylène, polypropylène ou en verre, mais pas dans des récipients en PVC (cf Incompatibilités). Seules les solutions transparentes et incolores doivent être utilisées.

La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 0,004-0,100 mg/ml. Le volume total perfusé en 24 heures doit être compris entre 20-500 ml.

La solution diluée ne doit pas être administrée en bolus. Toute solution à diluer non utilisée dans une ampoule ouverte ou toute solution reconstituée non utilisée doivent être détruites immédiatement conformément à la réglementation en vigueur afin d'éviter toute contamination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Gélules : prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Solution à diluer pour perfusion : réservée à l'usage hospitalier.

AMM 3400935895882 (1998, RCP rév 25.06.15) gél 0,5 mg.
3400935895714 (1995, RCP rév 25.06.15) gél 1 mg.
3400935875723 (1995, RCP rév 25.06.15) gél 5 mg.
3400955887423 (1995, RCP rév 25.06.15) amp 5 mg/ml.

Prix : 57,77 € (50 gélules à 0,5 mg).
103,03 € (50 gélules à 1 mg).
471,64 € (50 gélules à 5 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Solution injectable : Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

PROGYNOVA® 2 mg

estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîtes de 20 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Estradiol valérate	2 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone (K25), talc, stéarate de magnésium, saccharose, povidone (K90), macrogol 6000, carbonate de calcium, cire de lignite, glycérol, dioxyde de titane (E171), laque d'indigotine.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées (au moins 6 mois depuis les dernières règles).

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-

indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.
En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Prognova 2 mg peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :
- **Cyclique** (discontinu), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 5 à 6 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- **Continu**, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Progynova 2 mg.
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :
- si le traitement est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois ;
- si le traitement est administré de façon discontinue, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.
En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et saignements.

Informations complémentaires concernant les populations particulières :

Enfants et adolescentes :
Progynova 2 mg n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescentes.
Personnes âgées :
Aucune donnée indiquant qu'un ajustement posologique est nécessaire chez les personnes âgées n'est disponible. Pour les femmes âgées de plus de 65 ans, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Progynova 2 mg n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Progynova 2 mg est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (cf Contre-indications).
Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Progynova 2 mg n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale. Aucune donnée indiquant qu'un ajustement posologique est nécessaire chez ces patientes n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an.
Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Progynova 2 mg, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose ;
- chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes peuvent induire ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). A l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue évite l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.
La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estradiol et à 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins par voie orale et à 50 µg par jour pour les patches, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :

L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.
Traitement par une association estroprogestative :
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 ans d'utilisation (cf Effets indésirables).
Traitement par des estrogènes seuls :
L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui reste sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (cf Effets indésirables).
L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, en particulier le traitement estroprogestatif combiné, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui peut empêcher la détection radiologique d'un cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Accidents thromboemboliques veineux :

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (TEV) (par exemple une thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).
Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté d'accidents thromboemboliques veineux et la prise d'un THS peut accroître ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).
Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge avancé, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.
Comme chez tous les patients en période postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées pour prévenir une TEV après la chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse pour lesquelles un parent au 1er degré a présenté des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique associé à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué (cf Contre-indications).
Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il doit être conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.
Traitement par une association estroprogestative :
Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmentera avec l'âge.
Traitement par des estrogènes seuls :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée depuis la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent donc être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de Progynova 2 mg.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radio immuno assay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticosteroid-binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
  D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.
- Étroite surveillance médicale (avec mesure régulière des taux de prolactine) nécessaire chez les patientes souffrant de prolactinome.
- Des chloasmas peuvent se produire en particulier chez les femmes ayant des antécédents de masques de grossesse (chloasma gravidique). Chez les femmes ayant une prédisposition au chloasma, l'exposition au soleil ou aux ultra-violets devrait être évitée pendant la durée du traitement par THS.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur Progynova 2 mg :

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple :

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p. ex : les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex : la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum Perforatum).*
L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.
Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :

L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non nucléosidiques

de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences significatives.
Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.
Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :
Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques en estrogènes.
Autres interactions :
Examens biologiques :
La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la protéine porteuse des corticostéroïdes et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres, et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. Pour plus d'information, voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi : « Autres précautions d'emploi ».

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Progynova 2 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Progynova 2 mg impose l'arrêt immédiat du traitement.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.
ALLAITEMENT :
Progynova 2 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les femmes utilisant Progynova 2 mg.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves liés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif sont mentionnés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés par les utilisatrices de traitement hormonal substitutif, classés par système organe (MedDRA).
Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées sont utilisés.
Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (< 1/1000).

Système	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Vaginite/candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise ou perte de poids
Rare	Intolérance au glucose
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, troubles de l'humeur
Rare	Anxiété, augmentation ou diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Rare	Migraine, aggravation d'une épilepsie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Maladie thromboembolique veineuse
Rare	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, nausée
Peu fréquent	Dyspepsie
Rare	Flatulence Vomissement
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Érythème noueux, urticaire
Rare	Hirsutisme, acné, décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Saignements vaginaux/utérins, spotting, ménorragies, hyperplasie endométriale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Tension et douleur mammaire, tumeur bénigne du sein, augmentation de taille d'un léiomyome utérin
Rare	Dysménorrhée, perte vaginale, syndrome prémenstruel, hypertrophie mammaire, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème
Rare	Fatigue

Risque de cancer du sein :
Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.
Étude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif** (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogène seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.
** Risque relatif global. Le risque n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.
Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins - CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	−4 (−6 - 0)*
*Association estroprogestative (CEE + MPA)***			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)

* Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.
** Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :
Femmes ménopausées non hystérectomisées :
Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.
Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.
L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation de ce risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8-1,2)).
Risque de cancer ovarien :
L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.
Risque d'accident thromboembolique veineux :
Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :
Études WHI - risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
*Estrogènes seuls par voie orale**			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (−3 - 10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :
Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :
L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Études WHI combinées - risque additionnel d'AVC ischémique* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ;
- purpura vasculaire ;
- probable démence au-delà de l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements et des hémorragies de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes (code ATC : G03CA03).
Le principe actif, 17β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.
Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.
Information sur les études cliniques :
Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :
Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
Prévention de l'ostéoporose :
Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées. Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le valérate d'estradiol est rapidement et complètement absorbé. L'ester stéroïdien est scindé en estradiol et en acide valérique au cours de l'absorption et du premier passage hépatique. En même temps, l'estradiol est largement métabolisé, en estrone, estriol et sulfate d'estrone.
Les concentrations maximales d'estradiol dans le plasma sont généralement atteintes 4 à 6 heures après la prise du comprimé. Par rapport à une dose unique, des taux sériques approximativement deux fois plus élevés sont observés après administration de doses multiples.
Après interruption d'un traitement par Progynova 2 mg, les valeurs de base de l'estradiol et de l'estrone avant traitement sont atteintes en 2 à 3 jours. L'estradiol se lie à l'albumine et à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). La proportion d'estradiol non liée dans le plasma est d'environ 1 à 1,5 % et celle liée à la SHBG de 30 à 40 %.
Après clivage de l'ester du valérate d'estradiol exogène, le métabolisme du produit suit les étapes de biotransformation de l'estradiol endogène. La clairance métabolique de l'estradiol a été estimée à environ 30 ml/min/kg. Les métabolites de l'estradiol sont excrétés avec une demi-vie d'environ un jour pour environ 90 % par les reins et pour environ 10 % par la bile.
L'estradiol et ses métabolites ne sont excrétés dans le lait qu'en quantités minimes. Après administration orale de valérate d'estradiol environ 3 % de l'estradiol devient biodisponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique de l'œstradiol est connu. Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles mentionnées dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931892229 (1970, RCP rév 23.06.17) 20 cp.
3400931892397 (1970, RCP rév 23.06.17) 60 cp.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

PROGYNOVA® 1 mg
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Estradiol valérate .... 1 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone (K25), talc, stéarate de magnésium, saccharose, povidone (K90), macrogol 6000, carbonate de calcium, cire de lignite, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées (au moins 6 mois depuis les dernières règles).
L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.
En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité, indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée.
Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte

durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Progynova 1 mg peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :
- **Cyclique** (discontinu), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 5 à 6 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- **Continu**, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Progynova 1 mg.
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :
- si le traitement est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois ;
- si le traitement est administré de façon discontinue, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.
En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de « spottings » et saignements.
Informations complémentaires concernant les populations particulières :
Enfants et adolescentes :
Progynova 1 mg n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescentes.
Personnes âgées :
Aucune donnée indiquant qu'un ajustement posologique est nécessaire chez les personnes âgées n'est disponible. Pour les femmes âgées de plus de 65 ans, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Progynova 1 mg n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Progynova 1 mg est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (cf Contre-indications).
Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Progynova 1 mg n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale. Aucune donnée indiquant qu'un ajustement posologique est nécessaire chez ces patientes n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an.
Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.
Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.
Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Progynova 1 mg, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose ;
- chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes peuvent induire ou amplifier les symptômes d'un angio-œdème.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :
Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). A l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue évite l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.
La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estradiol et à 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins par voie orale et à 50 µg par jour pour les patches, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.
Cancer du sein :
L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.
Traitement par une association estroprogestative :
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 ans d'utilisation (cf Effets indésirables).
Traitement par des estrogènes seuls :
L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui reste sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (cf Effets indésirables).
L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, en particulier le traitement estroprogestatif combiné, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui peut empêcher la détection radiologique d'un cancer du sein.
Cancer de l'ovaire :
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).
Accidents thrombo-emboliques veineux :
Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux (TEV) (par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire). La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).
Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté d'accidents thrombo-emboliques veineux et la prise d'un THS peut accroître ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).
Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge avancé, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux.
Comme chez tous les patients en période postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées pour prévenir une TEV après la chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse pour lesquelles un parent au 1er degré a présenté des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique associé à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué (cf Contre-indications).
Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il doit être conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.
Maladie coronarienne :
Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.
Traitement par une association estroprogestative :
Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmentera avec l'âge.
Traitement par des estrogènes seuls :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.
Accidents vasculaires cérébraux ischémiques :
L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée depuis la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).
Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent donc être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de Progynova 1 mg.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée ; elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radio immuno assay)) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.
- Étroite surveillance médicale (avec mesure régulière des taux de prolactine) nécessaire chez les patientes souffrant de prolactinome.
- Des chloasmas peuvent se produire en particulier chez les femmes ayant des antécédents de masques de grossesse (chloasma gravidique). Chez les femmes ayant une prédisposition au chloasma, l'exposition au soleil ou aux ultra-violets devrait être évitée pendant la durée du traitement par THS.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.
Effets d'autres médicaments sur Progynova 1 mg :
Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple :
Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p. ex : les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex : la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.
Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.
Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :
L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences significatives.
Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.
Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :
Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques en estrogènes.
Autres interactions :
Examens biologiques :
La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et

rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la protéine porteuse des corticostéroïdes et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres, et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. Pour plus d'information, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, « Autres précautions d'emploi ».

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Progynova 1 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Progynova 1 mg impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT :

Progynova 1 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les femmes utilisant Progynova 1 mg.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves liés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif sont mentionnés dans la section Mises en garde/Précautions d'emploi.

Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés par les utilisatrices de traitement hormonal substitutif, classés par système organe (MedDRA).

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées sont utilisés.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (< 1/1000).

Système	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Vaginite/candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise ou perte de poids
Rare	Intolérance au glucose
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, troubles de l'humeur
Rare	Anxiété, augmentation ou diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Rare	Migraine, aggravation d'une épilepsie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Maladie thromboembolique veineuse
Rare	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, nausée
Peu fréquent	Dyspepsie
Rare	Flatulence, vomissement
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Érythème noueux, urticaire
Rare	Hirsutisme, acné, décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Saignements vaginaux/utérins, spotting, ménorragies, hyperplasie endométriale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Tension et douleur mammaire, tumeur bénigne du sein, augmentation de taille d'un léiomyome utérin
Rare	Dysménorrhée, perte vaginale, syndrome prémenstruel, hypertrophie mammaire, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème
Rare	Fatigue

Risque de cancer du sein :

Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Étude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non-utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif** (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

** Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins - CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	−4 (−6 - 0)*
*Association estroprogestative (CEE + MPA)***			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)

* Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

** Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque a été plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Femmes ménopausées non hystérectomisées :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation de ce risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thrombo-embolique veineux :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Études WHI - risque additionnel d'accident thrombo-embolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
*Estrogènes seuls par voie orale**			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (−3 - 10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - risque additionnel d'AVC ischémique* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ;
- purpura vasculaire ;
- probable démence au-delà de l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements et des hémorragies de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes (code ATC : G03CA03).

Le principe actif, le 17β-estradiol de synthèse est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Information sur les études cliniques :

Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le valérate d'estradiol est rapidement et complètement absorbé. L'ester stéroïdien est scindé en estradiol et en acide valérique au cours de l'absorption et du premier passage hépatique. En même temps, l'estradiol est largement métabolisé, en estrone, estriol et sulfate d'estrone.

Les concentrations maximales d'estradiol dans le plasma sont généralement atteintes 4 à 6 heures après la prise du comprimé. Par rapport à une dose unique, des taux sériques approximativement deux fois plus élevés sont observés après administration de doses multiples.

Après interruption d'un traitement par Progynova 1 mg, les valeurs de base de l'estradiol et de l'estrone avant traitement sont atteintes en 2 à 3 jours. L'estradiol se lie à l'albumine et à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). La proportion d'estradiol non liée dans le plasma est d'environ 1 à 1,5 % et celle liée à la SHBG de 30 à 40 %.

Après clivage de l'ester du valérate d'estradiol exogène, le métabolisme du produit suit les étapes de biotransformation de l'estradiol endogène. La clairance métabolique de l'estradiol a été estimée à environ 30 ml/min/kg. Les métabolites de l'estradiol sont excrétés avec une demi-vie d'environ un jour pour environ 90 % par les reins et pour environ 10 % par la bile.

L'estradiol et ses métabolites ne sont excrétés dans le lait qu'en quantités minimes. Après administration orale de valérate d'estradiol environ 3 % de l'estradiol devient biodisponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique de l'estradiol est connu. Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles mentionnées dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931891567 (1994 rév 23.06.17).

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS

Parc Eurasanté

220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx

Standard : Tél : 03 28 16 34 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54

Site web : www.bayer.fr

PROHANCE®

gadotéridol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1396,5 mg/5 ml : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.

Solution injectable IV à 2793 mg/10 ml : Flacon de 10 ml ou seringue préremplie de 10 ml, boîtes unitaires.

Solution injectable IV à 4189,5 mg/15 ml : Flacon de 15 ml ou seringue préremplie de 15 ml, boîtes unitaires.

Solution injectable IV à 4748,10 mg/17 ml :

Seringue préremplie de 17 ml, boîte unitaire.

Seringue préremplie de 17 ml, avec nécessaire d'administration manuelle ou pour injecteur automatique (seringue, raccord, perforateur et cathéter sécurisé 20G), boîtes unitaires.

Solution injectable IV à 5586 mg/20 ml : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Sol injectable IV à 1396,5 mg/5 ml : *p flacon*

Gadotéridol (DCI) .... 1396,5 mg

Sol injectable IV à 2793 mg/10 ml : *p flacon ou p seringue*

Gadotéridol (DCI) .... 2793 mg

Sol injectable IV à 4189,5 mg/15 ml : *p flacon ou p seringue*

Gadotéridol (DCI) .... 4189,5 mg

Sol injectable IV à 4748,10 mg/17 ml : *p seringue*

Gadotéridol (DCI) .... 4748,10 mg

Sol injectable IV à 5586 mg/20 ml : *p flacon*

Gadotéridol (DCI) .... 5586 mg

Excipients (communs) : caltéridol calcique, trométamol, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium qsp pH 7,4, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'adulte et l'enfant :

- Pathologies cérébrale et médullaire.
- Pathologie du rachis.
- Pathologies du corps entier.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 0,1 mmol/kg de la solution 0,5 M (0,2 ml/kg).

Dans quelques cas exceptionnels, comme la confirmation du caractère unique d'une métastase ou la détection de tumeurs leptoméningées, une deuxième injection de 0,2 mmol/kg peut être administrée.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

Prohance ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2) et en période péri-opératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). S'il est nécessaire d'administrer Prohance, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM.

En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Prohance ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins sept jours.

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et nourrissons jusqu'à l'âge d'un an :

En raison de l'immaturité de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le

nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, Prohance ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen.

En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Prohance ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins sept jours.

La réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

Sujets âgés (à partir de 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

- Afin de garantir une injection totale du produit de contraste, l'injection devra être suivie d'un bolus de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 g/l.
- L'examen devra être réalisé dans l'heure qui suit l'injection.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition
- Contre-indications liées à la technique IRM.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A administrer uniquement par voie intraveineuse.

Veiller à une injection intraveineuse stricte : en cas d'extravasation, on peut observer des réactions d'intolérance locale, nécessitant des soins locaux courants. Ne pas utiliser en intrathécal.

Quelle que soit la dose injectée, un risque d'hypersensibilité existe.

MISES EN GARDE :

Tous les produits de contraste pour IRM peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques si graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes) ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

En cas de survenue d'une réaction, les patients devraient bénéficier d'un bilan immunologique immédiat et d'un bilan allergologique spécialisé après un délai minimum de 4 semaines.

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium, ayant des antécédents d'allergie, de réactions aux médicaments ou de troubles à type d'hypersensibilité ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.

Les chocs anaphylactiques n'ont été que très rarement rapportés avec Prohance.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Hypersensibilité aux produits de contraste IRM :

Avant l'examen :

- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- une surveillance médicale ;
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :

Avant l'administration de Prohance, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2).

Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Étant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec Prohance, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré- ou postopératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Prohance pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

Nouveau-nés et nourrissons :

En raison de l'immaturité de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, Prohance ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.

Sujets âgés :

L'élimination rénale du gadotéridol pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Troubles du système nerveux central :

La probabilité de convulsions lors de l'examen peut être plus élevée chez des patients souffrant d'épilepsie ou de lésions au cerveau. La prudence est nécessaire lors de l'examen de ces patients (par exemple : surveillance du patient) et l'équipement et les médicaments nécessaires au traitement rapide de possibles convulsions doivent être disponibles.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient du sodium. La quantité de sodium est inférieure à 1 mmol par flacon ou par seringue, c'est-à-dire « pratiquement sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels ; le médecin doit en être informé avant l'injection de complexe de gadolinium et disposer des moyens de réanimation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadotéridol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Prohance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadotéridol.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (cf Sécurité préclinique). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de Prohance.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, aucune ou une influence négligeable est attendue avec l'utilisation de Prohance sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques sur 2827 patients, 6,3 % des patients ont présenté un effet indésirable lié à l'administration de Prohance.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Prohance sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés lors de l'administration de Prohance depuis sa commercialisation sont les nausées.

Lors des réactions d'hypersensibilité, les effets le plus fréquemment observés sont les effets cutanés, qui peuvent être localisés, étendus ou généralisés. Ces réactions sont le plus souvent de survenue immédiate (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardée (une heure à quelques jours après l'injection), et se présentent alors sous forme de réactions cutanées.

Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets d'apparition concomitante ou successive, incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès.

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec Prohance, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique***
Affections psychiatriques	
Rare	Anxiété
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse, paresthésie, dysgueusie
Rare	Convulsion, coordination anormale, déficience mentale
Fréquence indéterminée	Coma, réaction vasovagale*, perte de connaissance
Affections oculaires	
Peu fréquent	Augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Rare	Troubles du rythme nodal
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Laryngospasme, dyspnée, toux, rhinite, apnée, sibilances
Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée
Peu fréquent	Vomissement, bouche sèche
Rare	Diarrhée, douleur abdominale, œdème de la langue, prurit oral, gingivite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, urticaire, rash
Rare	Œdème de la face
Fréquence indéterminée	Fibrose systémique néphrogénique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Raideur musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur au point d'injection, réaction au site de l'injection (notamment due à l'extravasation du produit de contraste), asthénie
Rare	Fièvre, douleur thoracique
Investigations	
Peu fréquent	Accélération du rythme cardiaque

* Réactions vasovagales :

Des réactions vasovagales, allant rarement jusqu'à la syncope vasovagale, ont été rapportées au cours ou immédiatement après l'administration de Prohance. Cet état est fréquemment lié à un trouble émotionnel ou à des stimuli douloureux/déplaisants (ex : piqûre de l'aiguille lors de la mise en place de l'intraveineuse). Les symptômes fréquemment rapportés incluent : nausées, vertiges et diaphorèse. Dans des cas graves, pouvant aller jusqu'à la syncope, les patients sont habituellement pâles et diaphorétiques et présentent une altération de leur état de conscience ainsi qu'une bradycardie. De plus, il est fréquent que les patients présentent appréhension, agitation, faiblesse et hypersécrétion salivaire. Lors du diagnostic, il est impératif de distinguer ce type de réaction d'une réaction d'hypersensibilité afin de prendre les mesures thérapeutiques appropriées contre la stimulation vagale.

** Insuffisance rénale aiguë :

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale préexistante.

*** Réactions anaphylactiques :

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité ont été rapportés avec Prohance. Ces réactions peuvent présenter divers niveaux de gravité incluant le choc anaphylactique, voire le décès. Les effets indésirables ont concerné un ou plusieurs systèmes d'organes. Dans la plupart des cas, il s'agissait des systèmes respiratoires, cardiovasculaires et/ou cutanéo-muqueux. Les symptômes communément rapportés incluent : rétrécissement de la gorge, irritation de la gorge, dyspnée, inconfort dans la poitrine, sensation de chaleur, dysphagie, sensation de brûlure, œdème du pharynx ou du larynx et hypotension.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste intraveineux pour l'IRM. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec Prohance.

Système organe classe	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse
Affections oculaires	Hyperémie oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale, éternuement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma
Affections musculosquelettiques et systémiques	Contractures musculaires, dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons, gêne thoracique, gêne au niveau du site d'injection, œdème au point d'injection, nécrose au point d'injection en cas d'extravasation
Investigations	Fer sérique augmenté, bilirubinémie augmentée, ferritinémie augmentée

Population pédiatrique :

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux observées chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été rapporté.

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours.

Prohance peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique (code ATC : V08CA04).

Le gadotéridol est un produit de contraste, paramagnétique non ionique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique.

Le gadotéridol placé dans un champ magnétique diminue les temps de relaxation longitudinaux dans les régions ciblées. Aux doses recommandées, cet effet est particulièrement sensible dans les séquences pondérées par les temps de relaxation T1.

Osmolalité : 630 mOsm/kg.

Viscosité à 20 °C : 2 mPa.s.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La distribution de Prohance répond à un modèle bicompartimental ouvert. Injecté par voie intraveineuse, le gadotéridol se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel.

Les demi-vies de distribution et d'élimination sont respectivement de 0,2 heure ± 0,04 et 1,57 heure ± 0,08. Le gadotéridol est exclusivement éliminé par le rein, avec une excrétion de 94,4 ± 4,8 %, 24 heures après injection. Il n'a pas été mis en évidence de biodégradation du gadotéridol ni de relargage de gadolinium libre in vivo.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

- Solution injectable en flacon : A conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C à l'abri de la lumière.
- Solution injectable en seringue préremplie : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Prohance ne doit pas être conservé au froid. Si le flacon ou la seringue venait à être réfrigéré(e), ramener la solution à température ambiante avant utilisation. Placé à température ambiante au moins 90 minutes, Prohance reprend l'aspect d'une solution claire, incolore à légèrement jaune.

Avant utilisation, examiner le produit et s'assurer que toutes les particules se sont redissoutes et que le récipient et la fermeture n'ont pas été endommagés. Si les particules persistent, jeter le flacon ou la seringue.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur le flacon ou la seringue doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas de dossier-patient électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent y être enregistrés.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933785031 (1994, RCP rév 11.05.16) fl 5 ml.
3400933785260 (1994, RCP rév 11.05.16) fl 10 ml.
3400935082718 (1999, RCP rév 11.05.16) ser 10 ml.
3400933785321 (1994, RCP rév 11.05.16) fl 15 ml.
3400935082886 (1999, RCP rév 29.03.17) ser 15 ml.
3400935082947 (1999, RCP rév 29.03.17) ser 17 ml.
3400930011867 (2015, RCP rév 29.03.17) ser 17 ml + néc d'administration manuelle.
3400930011881 (2015, RCP rév 29.03.17) ser 17 ml + néc p injecteur automatique.
3400933785499 (1994, RCP rév 11.05.16) fl 20 ml.

Prix : 22,42 € (flacon de 1396,5 mg/5 ml).
38,58 € (flacon de 2793 mg/10 ml).
55,52 € (flacon de 4189,5 mg/15 ml).
70,27 € (flacon de 5586 mg/20 ml).
38,58 € (seringue de 2793 mg/10 ml).
55,52 € (seringue de 4189,5 mg/15 ml).
61,25 € (seringue de 4748,10 mg/17 ml).
61,25 € (seringue de 4748,10 mg/17 ml + néc d'administration manuelle).
61,25 € (seringue de 4748,10 mg/17 ml + néc pour injecteur automatique).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Bracco Imaging France.

BRACCO IMAGING FRANCE
7, place Copernic. Courcouronnes
91023 Évry cdx
Tél : 01 60 79 82 76. Fax : 01 60 79 82 52

PROKINYL LP ®

métoclopramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 15 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Métoclopramide (DCI) chlorhydrate .... 15 mg
Excipients : copolymères d'acrylate d'éthyle, de méthacrylate de méthyle et de chlorure de triméthylamonio-éthylméthacrylate (1:2:0,1) (solution à 12,5 %) [Eudragit RS 12,5], talc, citrate de triéthyle, microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs). *Enveloppe de la gélule :* gélatine.

DC INDICATIONS

Prokinyl LP est indiqué chez l'adulte dans :
- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie ;
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie orale.
La dose recommandée est de 15 mg par prise, 1 à 2 fois par jour.
La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.
La durée du traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Populations particulières :

Sujet âgé :
Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité de l'état de santé.
Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ⩽ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).
D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriés pour une utilisation dans ces populations.

MODE D'ADMINISTRATION :
Un intervalle minimal de 12 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissement ou de rejet de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listé dans la rubrique Composition.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Épilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (cf Interactions).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase.
- Chez l'enfant de moins de 1 an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles neurologiques :
Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand les doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).
Un intervalle d'au moins 12 heures doit être respecté entre chaque prise (cf Posologie/Mode d'administration), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.
Le traitement prolongé par le métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles en particulier chez le sujet âgé. La durée du traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (cf Effets indésirables). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.
Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (cf Effets indésirables). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.
Une attention particulière sera apportée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (cf Contre-indications).
Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.
Méthémoglobinémie :
Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (tel que le traitement par le bleu de méthylène).
Troubles cardiaques :
Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).
Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
L'injection intraveineuse doit se faire sous forme de bolus lent (sur une durée d'au moins 3 minutes) afin de réduire le risque d'effets indésirables (exemple : hypotension artérielle, akathisie).
Insuffisance rénale et hépatique :
En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (cf Contre-indications).

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide.

A prendre en compte :
En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.
- Anticholinergiques et dérivés morphiniques : antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.
- Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés) : addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.
- Neuroleptiques : risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.
- Médicaments sérotoninergiques : augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.
- Digoxine : le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.
- Ciclosporine : le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine (Cmax augmentée de 46 % et exposition systémique augmentée de 22 %). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.
- Mivacurium et suxaméthonium : l'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.
- Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni fœtotoxique. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre.

ALLAITEMENT :
Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; bloc auriculoventriculaire, pause sinusale en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; torsades de pointes
*Affections endocriniennes **	
Peu fréquent	Aménorrhée, hyperprolactinémie
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique) en particulier avec la voie intraveineuse
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles extrapyramidaux (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome parkinsonien, akathisie
Peu fréquent	Dystonie, dyskinésie, troubles de la conscience
Rare	Convulsion, en particulier chez les patients épileptiques
Fréquence indéterminée	Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Peu fréquent	Hallucination
Rare	État confusionnel
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse
Fréquence indéterminée	Choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (cf Contre-indications)

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivant, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :
- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.
Conduite à tenir :
En cas de symptômes extrapyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).
Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Stimulant de la motricité intestinale (code ATC : A03FA01 ; A : voies digestives et métabolisme).
Métoclopramide : neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques. Il augmente l'amplitude des ondes de contractions œsophagiennes, le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, la vitesse de vidange gastrique. Il normalise le péristaltisme gastroduodénal et augmente le péristaltisme du grêle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.
Les microgranules à libération prolongée permettent par rapport à la forme galénique classique :
- d'obtenir des concentrations maximales plus basses et atteintes en des temps plus tardifs ;
- de maintenir 12 heures après la prise des concentrations plasmatiques de métoclopramide supérieures de 50 %.

Métabolisme :
Le métoclopramide est peu métabolisé.
Excrétion :
Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
Insuffisance rénale :
La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10-50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 ml/minute.
Insuffisance hépatique :
Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932975846 (1987, RCP rév 12.04.16).

Prix : 3,38 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires TECHNI-PHARMA

7, rue de l'Industrie. BP 717. 98014 Monaco cdx

Tél : 00 377 92 05 75 10

PROLEUKIN ®

aldesleukine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable SC à 18 M UI (lyophilisée ; stérile ; blanche) : Flacon de poudre de 5 ml à usage unique, boîte unitaire.

Poudre pour solution pour perfusion IV à 18 M UI (lyophilisée ; stérile ; blanche) : Flacon de poudre de 5 ml à usage unique, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml**

Aldesleukine** (DCI) .... 18 x 10^6 UI (1,1 mg)

Excipients (communs) : mannitol (E421), laurilsulfate de sodium, phosphate monosodique dihydraté et phosphate disodique dihydraté (pour ajuster le pH).

* De solution reconstituée avec 1,2 ml d'eau ppi.

** L'aldesleukine est produite par la technique de l'ADN recombinant en utilisant une souche d'*Escherichia coli* modifiée génétiquement avec le gène humain de l'interleukine-2 (l'IL-2).

Chaque flacon de Proleukin contient 22 x 10^6 UI d'aldesleukine.

Proleukin contient moins de 23 mg de sodium pour 1 ml, et peut être considéré comme « sans sodium ».

DC INDICATIONS

Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie :

- un score d'état général ⩾ 1, d'après l'échelle de l'ECOG*,
- des métastases dans plus d'un organe,
- un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin.

* Indice de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) :

0 = activité normale ; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ; 2 = malade alité moins de 50 % du temps ; 3 = malade alité plus de 50 % du temps, ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels ; 4 = complètement handicapé dans sa vie, nécessitant l'assistance pour ses soins personnels.

Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les 3 facteurs de risque ne doivent pas être traités par Proleukin.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Proleukin doit être administré par voie intraveineuse en perfusion continue ou par injection sous-cutanée.

Le schéma posologique suivant est recommandé pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique :

- Perfusion intraveineuse continue :
  18 x 10^6 UI par m^2 administrés en perfusion continue sur 24 heures pendant 5 jours, suivis de 2 à 6 jours sans traitement par Proleukin, puis 5 jours de traitement par Proleukin voie intraveineuse en perfusion continue et 3 semaines sans traitement par Proleukin. Ceci constitue un cycle d'induction. Après les trois semaines sans traitement par Proleukin du premier cycle, un deuxième cycle d'induction devrait être administré.
  Traitement d'entretien : en cas de réponse au traitement ou de stabilisation de la maladie, il est possible d'administrer jusqu'à 4 cycles d'entretien (18 x 10^6 UI par m^2 en perfusion continue pendant 5 jours) en respectant des intervalles intercycles de 4 semaines.
- Injection sous-cutanée :
  18 x 10^6 UI par voie sous-cutanée (SC) par jour administrés pendant 5 jours, suivis de 2 jours sans traitement par Proleukin. Durant les 3 semaines suivantes, 18 x 10^6 UI par voie sous-cutanée sont administrés les 2 premiers jours de chaque semaine suivis de 9 x 10^6 UI les 3^e, 4^e et 5^e jours. Aucun traitement n'est administré les 2 derniers jours de la semaine (6^e et 7^e jours). Après une semaine sans traitement par Proleukin, ce cycle de 4 semaines devra être repris.
  Traitement d'entretien : les cycles tels que décrits ci-dessus pourront être administrés aux patients en cas de réponse au traitement ou de stabilisation de la maladie.

En cas d'intolérance à la posologie recommandée, diminuer la dose ou interrompre le traitement jusqu'à atténuation des signes d'intolérance. On ignore dans quelle mesure la réduction de la dose modifie le taux de réponse et la médiane de survie.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Aucune étude formelle n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance de Proleukin chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Aucune étude formelle n'a été conduite pour comparer la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes. Les études cliniques menées avec Proleukin n'ont inclus qu'un faible nombre de patients âgés de 65 ans ou plus. Les médecins devront prescrire Proleukin avec précaution chez les patients âgés puisqu'un déclin des fonctions rénales et hépatiques peut survenir avec l'âge. Par conséquent, les patients âgés peuvent être davantage sensibles aux effets indésirables de Proleukin.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Proleukin chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies.

DC CONTRE-INDICATIONS

Le traitement par Proleukin est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- État général évalué par le score de l'ECOG* supérieur ou égal à 2.
- Coexistence d'un score d'état général de l'ECOG* supérieur ou égal à 1 et de plus d'un organe envahi par des métastases et d'un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin.
- Antécédents notables ou existence d'une cardiopathie grave. Dans les cas douteux, réaliser une épreuve d'effort.
- Signes d'infection évolutive, requérant une antibiothérapie.
- Pa O_2 < 60 mm Hg au repos.
- Existence d'un dysfonctionnement grave au niveau d'un organe vital.
- Métastases cérébrales ou comitialité, à l'exclusion des métastases cérébrales traitées avec succès (scanner normal ; état neurologique stable).

En outre, il est recommandé de ne pas utiliser Proleukin dans les cas suivants :

- Leucocytes < 4000/mm^3 ; plaquettes < 100 000/mm^3 ; hématocrite < 30 %.
- Anomalie des taux sériques de bilirubine et de créatinine.
- Antécédent d'allogreffe d'organe.
- Malades susceptibles de recevoir une corticothérapie.
- Maladie auto-immune préexistante.

* Pour les scores de l'ECOG, cf Indications.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Sélection des malades :

Cf également Contre-indications.

Les études cliniques montrent que les malades souffrant d'adénocarcinome rénal métastatique peuvent être classés en 4 groupes prédictifs de la survie et, dans une certaine mesure, de la réponse à Proleukin. Ces 4 groupes pronostiques sont définis par le nombre de facteurs de risque, tels que listés aux rubriques Indications et Contre-indications, présents au début du traitement : dans le groupe à très faible risque, il n'y a aucun facteur de risque ; dans le groupe à faible risque, il y a un facteur de risque ; dans le groupe à risque moyen, il y a deux facteurs de risque et, dans le groupe à haut risque, les trois facteurs de risque sont présents simultanément.

Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque présents. Les malades présentant simultanément les 3 facteurs de risque ne doivent pas être traités par Proleukin.

Les facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie sont les suivants :

- score initial d'état général de l'ECOG* ⩾ 1 ;
- des métastases dans plus d'un organe ;
- moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin.

* Pour les scores de l'ECOG, cf Indications.

MISES EN GARDE :

Syndrome de fuite capillaire :

Un syndrome de fuite capillaire (SFC) a été décrit après administration de Proleukin ; il est caractérisé par une perte de tonus vasculaire et par l'extravasation des protéines plasmatiques et de liquide dans l'espace extravasculaire. Ce syndrome de fuite capillaire provoque une hypotension, une tachycardie et une hypoperfusion des organes. Un cas grave de SFC aboutissant à la mort a été rapporté. La fréquence et la sévérité sont moins importantes par administration sous-cutanée que par perfusion intraveineuse.

Le syndrome de fuite capillaire débute généralement quelques heures après le début du traitement par Proleukin et les symptômes cliniques (c'est-à-dire hypotension, tachycardie, dyspnée, œdème pulmonaire) ont été rapportés après 2 à 12 heures. Une surveillance attentive des fonctions circulatoire et respiratoire est nécessaire, en particulier pour les patients recevant Proleukin par voie intraveineuse (cf ci-après : Examens biologiques et cliniques).

Dans certains cas, l'hypotension se corrige sans traitement, mais dans d'autres, elle exige l'administration intraveineuse prudente de solutés de remplissage vasculaire. Dans les cas plus réfractaires, des catécholamines à faible dose sont nécessaires pour maintenir la pression artérielle et la perfusion des organes. L'utilisation prolongée ou l'administration de doses plus fortes de catécholamines peut s'accompagner de troubles du rythme cardiaque.

En cas d'administration intraveineuse de solutés de remplissage, il convient de mettre en balance l'effet bénéfique potentiel de l'augmentation du volume intravasculaire et les risques d'œdème pulmonaire, d'ascites, d'épanchement pleural ou péricardique, secondaires à la fuite capillaire. Si ces mesures s'avèrent inefficaces, le traitement par Proleukin doit être interrompu.

Maladie auto-immune :

Proleukin est susceptible d'exacerber une maladie auto-immune préexistante et de donner ainsi lieu à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le traitement par Proleukin peut entraîner une activation de la phase de quiescence de la maladie de Crohn. Étant donné que les patients développant des problèmes auto-immuns liés à l'interleukine-2 n'ont pas tous des antécédents de maladies auto-immunes, il est nécessaire de surveiller étroitement d'éventuelles modifications de la fonction thyroïdienne ou d'autres pathologies potentiellement auto-immunes.

Effets sur le système nerveux central :

S'il apparaît une léthargie ou une somnolence sévère, l'administration de Proleukin doit être interrompue, car la poursuite du traitement peut entraîner un coma.

Proleukin peut aggraver les symptômes liés à la présence de métastases cérébrales cliniquement méconnues ou non traitées. Avant d'entreprendre un traitement par Proleukin, tous les patients doivent avoir un bilan et un traitement adéquats des métastases cérébrales.

Le traitement par Proleukin peut provoquer des perturbations psychiques, telles qu'irritabilité, confusion mentale ou dépression. Bien que généralement réversibles après l'arrêt du traitement, ces anomalies psychiques peuvent néanmoins persister pendant plusieurs jours. Proleukin peut modifier l'effet des médicaments psychotropes (cf Interactions).

Insuffisance rénale ou hépatique :

Le traitement par Proleukin induit une augmentation réversible des transaminases hépatiques, de la bilirubinémie, de l'urémie et de la créatininémie. Proleukin peut modifier le métabolisme hépatique ou l'excrétion rénale d'autres médicaments administrés simultanément. Les médicaments à potentiel néphrotoxique ou hépatotoxique connu doivent être utilisés avec prudence (cf Interactions). Une surveillance étroite des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante doit être assurée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Proleukin doit être exclusivement utilisé sous le contrôle d'un médecin qualifié, connaissant bien l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses. En cas d'administration par perfusion intraveineuse continue, il est recommandé d'hospitaliser les malades dans un service spécialisé doté des moyens d'une unité de soins intensifs pour suivre correctement l'état clinique et biologique des malades. Le traitement par voie sous-cutanée peut être administré à domicile par des professionnels de santé qualifiés.

En cas d'effets indésirables sérieux, il faut modifier la posologie selon les modalités décrites à la rubrique Posologie/Mode d'administration. Les effets indésirables peuvent être parfois sérieux ou même menacer le pronostic vital, mais sont accessibles à un traitement et disparaissent généralement – mais pas toujours – en l'espace de 1 ou 2 jours après l'arrêt du traitement par Proleukin. La décision de reprendre le traitement doit tenir compte de la sévérité et de la nature de la toxicité clinique.

Épanchements séreux :

Proleukin peut en outre aggraver les épanchements séreux. Il convient de traiter ceux-ci avant d'entreprendre l'administration de Proleukin, surtout si les épanchements siègent dans des régions anatomiques où leur aggravation risque d'induire des insuffisances organiques majeures (par exemple en cas d'épanchement péricardique).

Infections :

Toute infection bactérienne préexistante doit être traitée avant le début du traitement par Proleukin. Une infection bactérienne concomitante peut en effet aggraver la toxicité de Proleukin.

L'administration de Proleukin peut augmenter l'incidence et/ou la gravité des infections bactériennes, notamment septicémies, endocardites bactériennes, thrombophlébites septiques, péritonites et pneumonies. Ceci a été principalement rapporté après administration intraveineuse. Les germes responsables sont *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus epidermidis* et, parfois, *Escherichia coli.* Une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des infections locales liées au cathéter a été rapportée lors de la perfusion continue par voie intraveineuse de Proleukin. Une antibiothérapie préventive est indispensable chez les malades portant des cathéters centraux. L'administration sous-cutanée est fréquemment à l'origine de réactions inflammatoires au point d'injection avec parfois une nécrose. Ces réactions peuvent être diminuées en changeant les sites d'injection sur l'ensemble du corps.

Troubles du métabolisme du glucose :

Le traitement par Proleukin peut provoquer des troubles du métabolisme du glucose. La glycémie doit être surveillée, en particulier chez les patients avec un diabète préexistant.

Administration du médicament :

A la dose recommandée, le traitement par Proleukin provoque généralement de la fièvre et des effets indésirables gastro-intestinaux. L'administration de paracétamol peut être associée à celle de Proleukin pour atténuer la fièvre. Il est possible également d'ajouter de la péthidine pour atténuer les frissons accompagnant la fièvre. Pour traiter les effets indésirables gastro-intestinaux, utiliser en cas de besoin des antiémétiques et des antidiarrhéiques. Dans certains cas de rash prurigineux, l'administration simultanée d'antihistaminiques est efficace.

EXAMENS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES :

En dehors des examens habituellement requis pour le suivi de l'adénocarcinome rénal métastatique, il est recommandé de pratiquer les examens suivants chez tous les malades, avant le début du traitement par Proleukin, puis périodiquement :

- Bilan hématologique standard, incluant numération-formule leucocytaire et numération plaquettaire. L'administration de Proleukin peut provoquer une anémie et une thrombopénie.
- Bilan biochimique sanguin, comprenant l'équilibre hydroélectrolytique, la glycémie et des tests fonctionnels rénaux et hépatiques.
  Une surveillance étroite des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante doit être assurée.
- Radiographies thoraciques et ECG : le bilan réalisé avant le traitement doit inclure des radiographies thoraciques et un électrocardiogramme (ECG, avec une épreuve d'effort, si besoin), ainsi qu'une étude des gaz du sang artériel. Les anomalies ou autres manifestations d'ischémie cardiaque doivent être suivies au moyen d'examens complémentaires afin d'exclure une coronaropathie significative.

La fonction circulatoire des patients recevant Proleukin par voie intraveineuse doit être surveillée régulièrement par la mesure régulière de la pression artérielle et du pouls, et par la surveillance de la fonction d'autres organes, y compris l'état mental et la diurèse. Des mesures plus fréquentes doivent être réalisées pour les patients qui présentent une diminution de la pression artérielle. L'hypovolémie doit être évaluée par la surveillance de la pression veineuse centrale.

Les patients qui présentent des râles ou une augmentation de la fréquence respiratoire, ou qui se plaignent de dyspnée, doivent avoir une surveillance de la fonction pulmonaire au cours du traitement, incluant une oxymétrie de pouls et une détermination des gaz du sang artériel.

Ce médicament est essentiellement sans sodium : cf Composition.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Un syndrome fatal de lyse tumorale a été rapporté lors de l'utilisation concomitante de cisplatine, de vinblastine et de dacarbazine. Par conséquent, l'administration simultanée de ces substances actives n'est pas recommandée.
- Rhabdomyolyse sévère et atteinte du myocarde, incluant infarctus du myocarde, myocardite et hypokinésie ventriculaire, semblent augmenter chez les patients traités par Proleukin par voie intraveineuse et par interféron alpha de façon concomitante.
- Une exacerbation ou l'apparition initiale d'un nombre de maladies auto-immunes et inflammatoires a également été observée après utilisation concomitante de l'interféron alpha et de Proleukin, y compris glomérulonéphrite à immunoglobuline A (IgA), myasthénie oculobulbaire grave, arthrite inflammatoire, thyroïdite, pemphigus bulleux et syndrome de Stevens-Johnson. Il est recommandé de ne pas traiter par Proleukin les patients présentant une maladie auto-immune (cf Contre-indications).
- L'administration simultanée de glucocorticoïdes peut diminuer l'efficacité de Proleukin, elle doit être évitée. Toutefois, s'il apparaît des signes ou symptômes engageant le pronostic vital, il est possible d'utiliser la dexaméthasone jusqu'à ce que les phénomènes toxiques s'atténuent au point de devenir acceptables.
- L'administration concomitante de médicaments hépatotoxiques, néphrotoxiques, myélotoxiques ou cardiotoxiques peut aggraver la toxicité de Proleukin sur les organes correspondants.
- Les antihypertenseurs tels que les bêtabloquants peuvent potentialiser l'effet hypotenseur de Proleukin, il est donc nécessaire d'assurer une surveillance.
- Le métabolisme rénal ou hépatique, ou l'excrétion de médicaments administrés de façon concomitante peuvent être modifiés par Proleukin, puisque son administration entraîne une augmentation réversible des transaminases, de la bilirubine sérique, de l'urémie et de la créatininémie. L'administration d'autres médicaments dont le potentiel néphrotoxique ou hépatotoxique est connu doit être faite avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Proleukin peut affecter la fonction nerveuse centrale. Il y a donc un risque d'interaction en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet central. Proleukin peut modifier la réponse de patients à des médicaments psychotropes, il est donc nécessaire d'assurer une surveillance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'emploi de produits de contraste après l'administration de Proleukin peut faire réapparaître la toxicité

observée au cours de l'administration de Proleukin. La plupart des cas sont apparus dans les deux semaines suivant la dernière administration de Proleukin, mais certains sont apparus plusieurs mois après. Pour cette raison, il est recommandé de ne pas utiliser de produits de contraste pendant les 2 semaines suivant le traitement par Proleukin.

- Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par une association de traitements consistant en des doses séquentielles élevées de Proleukin et d'agents anticancéreux, spécifiquement la dacarbazine, le cisplatine, le tamoxifène et l'interféron alpha. Ces réactions, consistant en érythème, prurit et hypotension, sont apparues dans les heures suivant l'administration de la chimiothérapie. Ces effets ont nécessité une intervention médicale chez certains patients.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent recourir à une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de l'aldesleukine chez la femme enceinte.

Les études de reproduction chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité sur la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri et postnatal.

Chez le rat, Proleukin a montré des effets materno-toxiques et embryolétaux (cf Sécurité préclinique).

Les effets potentiels chez l'homme ne sont pas connus. Proleukin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas d'informations sur l'excrétion de l'aldesleukine dans le lait maternel.

En raison du risque inconnu d'effets indésirables graves chez le nouveau-né, l'allaitement est proscrit pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Proleukin peut affecter le fonctionnement du système nerveux central. Des hallucinations, une somnolence, une syncope, des convulsions peuvent se produire au cours du traitement par Proleukin et peuvent affecter l'aptitude du patient à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines.

Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines tant que ces effets indésirables n'auront pas disparu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

D'une manière générale, la fréquence et la gravité des effets indésirables de Proleukin dépendent du mode d'administration, de la dose et du schéma posologique.

La plupart des effets indésirables sont directement liés au produit et peuvent donc disparaître en l'espace de 1 à 2 jours après l'arrêt du traitement. Le taux de décès liés au traitement chez les 255 patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique ayant reçu Proleukin en monothérapie a été de 4 % (11/255). Chez les patients traités par voie sous-cutanée, moins de 1 % sont décédés à la suite d'effets indésirables.

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par groupe de fréquence, le plus fréquent en premier, en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation avec Proleukin :

Tableau 1

Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies respiratoires, sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, thrombocytopénie
Fréquent	Leucopénie, coagulopathie y compris coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie
Peu fréquent	Neutropénie
Rare	Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, fièvre neutropénique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Rare	Anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Fréquent	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Acidose, hyperglycémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, déshydratation
Peu fréquent	Hypoglycémie
Rare	Diabète sucré
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Anxiété, confusion, dépression, insomnie
Fréquent	Irritabilité, agitation, hallucinations
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence
Fréquent	Neuropathie, syncope, troubles de la parole, perte du goût, léthargie
Peu fréquent	Coma, convulsions, paralysie, myasthénie
Fréquence indéterminée	Hémorragie intracrânienne/cérébrale, accident vasculaire cérébral, leuco-encéphalopathie (voir informations supplémentaires sous le tableau)
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Rare	Atteinte du nerf optique, y compris névrite optique
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie, arythmie, douleurs thoraciques
Fréquent	Cyanose, changements transitoires de l'ECG, ischémie myocardique, palpitations, troubles cardiovasculaires y compris insuffisance cardiaque
Peu fréquent	Myocardite, cardiomyopathie, arrêt cardiaque, épanchement péricardique
Rare	Hypokinésie ventriculaire
Fréquence indéterminée	Tamponnade
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Phlébite, hypertension
Peu fréquent	Thrombose, thrombophlébite, hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Œdème pulmonaire, épanchement pleural, hypoxie, hémoptysie, épistaxis, congestion nasale, rhinite
Rare	Embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées avec ou sans vomissements ; diarrhées ; stomatite
Fréquent	Dysphagie, dyspepsie, constipation, saignements gastro-intestinaux y compris hémorragie rectale, hématémèse, ascite, chéilite, gastrite
Peu fréquent	Pancréatite, occlusion intestinale, perforation gastro-intestinale incluant une nécrose/gangrène
Rare	Activation d'une phase de quiescence de la maladie de Crohn
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques, élévation des phosphatases alcalines, augmentation de la lacticodéshydrogénase, hyperbilirubinémie, hépatomégalie ou hépatosplénomégalie
Rare	Cholécystite, insuffisance hépatique avec issue mortelle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Érythème et rash, dermatite exfoliative, prurit, transpiration
Fréquent	Alopécie, urticaire
Peu fréquent	Vitiligo, œdème de Quincke
Rare	Éruption vésicobulleuse, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, arthralgie
Peu fréquent	Myopathie, myosite
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Oligurie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
Fréquent	Hématurie, insuffisance rénale, anurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection *, douleur au site d'injection *, inflammation au site d'injection *, fièvre avec ou sans frissons, malaise, asthénie et fatigue, douleur, œdème, prise de poids, perte de poids
Fréquent	Inflammation d'une muqueuse ; nodule au site d'injection ; hypothermie
Rare	Nécrose au site d'injection

Remarques :

* La fréquence des réactions au site d'injection, des douleurs et des inflammations est moins importante en cas d'administration par perfusion intraveineuse continue.

Leuco-encéphalopathie :

Il y a eu de rares cas de leuco-encéphalopathie associés à Proleukin dans la littérature, la plupart du temps chez des patients traités pour une infection par le VIH. Dans certains cas, d'autres facteurs de risque tels que les infections opportunistes, l'administration concomitante d'interférons ainsi que des séances répétées de chimiothérapie ont pu prédisposer ces patients à de tels évènements.

Syndrome de fuite capillaire :

Des arythmies cardiaques (supraventriculaire et ventriculaire), angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire nécessitant une intubation, des saignements gastro-intestinaux, infarctus mésentérique, insuffisance rénale, œdème et des perturbations de l'état mental peuvent être associés avec le syndrome de fuite capillaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence et la sévérité du syndrome de fuite capillaire sont moins importantes par administration sous-cutanée que par perfusion intraveineuse continue.

Éosinophilies sévères :

Pendant le traitement, on observe généralement une lymphopénie et une éosinophilie, avec une lymphocytose rebond dans les 24 à 48 heures suivant le traitement. Cela pourrait être lié au mécanisme antitumoral de Proleukin. Des manifestations sévères d'éosinophilie ont été rapportées, incluant des infiltrations éosinophiliques des tissus cardiaque et pulmonaire.

Vascularites cérébrales :

Des vascularites cérébrales, isolées ou associées à d'autres effets, ont été rapportées. Des vascularites cutanées leucocytoclastiques d'hypersensibilité ont été rapportées. Certains de ces cas ont répondu aux corticoïdes.

Effets indésirables avec un traitement simultané par interféron alpha :

Les effets indésirables suivants ont rarement été rapportés en association avec un traitement simultané d'interféron alpha : glomérulonéphrite à IgA, myasthénie grave oculobulbaire, arthrite inflammatoire, thyroïdite, pemphigus bulleux, rhabdomyolyse et syndrome de Stevens-Johnson.

Rhabdomyolyse sévère et atteinte du myocarde, incluant infarctus du myocarde, myocardite et hypokinésie ventriculaire, semblent augmentées chez les patients traités par Proleukin par voie intraveineuse et par interféron alpha de façon concomitante (cf Interactions).

Infections bactériennes :

Des infections bactériennes ou l'exacerbation d'infections bactériennes, y compris septicémie, endocardite bactérienne, thrombophlébite septique, péritonite, pneumonie et infection locale au niveau du cathéter ont été rapportées essentiellement après administration intraveineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables de Proleukin sont dose-dépendants. On doit donc s'attendre à ce qu'ils soient exacerbés quand on dépasse la dose recommandée.

Les effets indésirables disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. Tout symptôme persistant est justifiable d'un traitement symptomatique. Les toxicités qui mettent en jeu le pronostic vital peuvent être améliorées par l'administration intraveineuse de dexaméthasone, mais celle-ci peut également entraîner une perte des effets thérapeutiques de Proleukin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interleukines, aldesleukine (code ATC : L03AC01).

Mécanisme d'action :

Proleukin exerce un effet régulateur sur la réponse immunitaire. L'activité biologique de l'aldesleukine et de l'IL-2 humaine, une lymphokine naturelle, sont comparables. L'administration in vivo de Proleukin chez l'homme et chez l'animal produit de multiples effets immunologiques dose-dépendants.

Sur des modèles de tumeurs murines, l'aldesleukine diminue à la fois la croissance et la dissémination tumorale. Nous ne connaissons pas encore le mécanisme précis par lequel l'immunostimulation induite par l'aldesleukine entraîne une activité antitumorale.

Patients âgés :

Les études cliniques menées avec Proleukin n'ont inclus qu'un faible nombre de patients âgés de 65 ans ou plus. Les taux de réponse étaient similaires chez les patients âgés de 65 ans ou plus et chez les patients de moins de 65 ans. Le nombre médian de cycles et le nombre médian d'administrations par cycle étaient similaires chez les patients âgés et les plus jeunes (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de l'IL-2, après une administration intraveineuse ou sous-cutanée d'aldesleukine chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique et d'un mélanome malin métastatique, sont les suivants :

Absorption :

Le profil pharmacocinétique de l'aldesleukine après une perfusion intraveineuse brève est caractérisé par des concentrations plasmatiques élevées suivies d'une distribution rapide dans l'espace extravasculaire. Après l'administration sous-cutanée, les pics plasmatiques sont atteints 2 à 6 heures après l'injection.

Distribution :

La biodisponibilité absolue d'aldesleukine en sous-cutanée est comprise entre 31 et 47 %.

Après administration d'aldesleukine par perfusion intraveineuse en continu à dose constante et après administration par perfusion intraveineuse en continu et à dose décroissante, les t_{max} moyens de l'IL-2 ont été respectivement de 11 heures et 4,4 heures. Les concentrations sériques observées après administration d'aldesleukine par perfusion intraveineuse en continu à dose constante et après perfusion intraveineuse en continu à dose décroissante ont été 3,20 et 1,95 fois plus élevées que celles obtenues après administration sous-cutanée.

Les concentrations sériques d'aldesleukine après administration intraveineuse sont proportionnelles à la dose de Proleukin.

Biotransformation :

Après administration d'aldesleukine en bolus intraveineux chez l'homme, les courbes de décroissance des concentrations sériques sont de type bi-exponentiel. La demi-vie alpha est de 13 minutes et la demi-vie bêta de 85 minutes. 87 % de la clairance d'une dose injectée en bolus a lieu pendant la phase alpha.

Le taux de clairance moyen de Proleukin chez les patients atteints de cancer est compris entre 155 et 420 ml/min. Dans une étude récente, au cours de laquelle Proleukin a été administré par voie intraveineuse à des patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique et de mélanome métastatique (n = 4 adénocarcinomes rénal métastatique, 16 mélanomes métastatiques), les paramètres pharmacocinétiques ont été comparables aux résultats des études précédentes, avec une clairance moyenne comprise entre 243,2 et 346,3 ml/min, et une demi-vie terminale ($t_{½}$) comprise entre 100,4 et 123,9 min.

La pharmacocinétique par voie sous-cutanée répond à un modèle à un compartiment. La demi-vie d'absorption de l'IL-2 est de 45 minutes, tandis que la demi-vie d'élimination est de 3 à 5 heures. Ces demi-vies plus longues que celles observées avec la voie intraveineuse sont probablement dues au fait que l'IL-2 continue à être absorbée à partir du site d'injection sous-cutanée durant la phase d'élimination plasmatique.

Élimination :

Chez l'animal, l'IL-2 recombinante est essentiellement éliminée par voie rénale et la majeure partie de la dose injectée est métabolisée dans les reins, de sorte qu'il n'apparaît pas d'aldesleukine biologiquement active dans les urines. Une deuxième voie d'élimination est la captation intracellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique de l'IL-2. Ce processus est induit par l'administration répétée d'aldesleukine. Au cours de la période de repos entre deux cycles d'administration (9 à 16 jours), la clairance d'IL-2 retourne à sa valeur initiale.

Immunogénicité :

57 des 77 (74 %) patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique traités par une dose de Proleukin toutes les 8 heures, et 33 des 50 (66 %) patients atteints de mélanome métastatique traités par divers protocoles IV ont développé des titres faibles d'anticorps anti-aldesleukine non neutralisants. Des anticorps neutralisants n'ont pas été détectés dans ce groupe de patients, mais ils ont été détectés chez 1/106 (< 1 %) patients traités par Proleukin IV selon divers schémas d'administration et à diverses doses. La signification clinique de la présence d'anticorps anti-aldesleukine n'est pas connue.

Une étude récente a examiné l'influence des anticorps anti-IL-2 après un cycle de traitement sur la pharmacocinétique de Proleukin administré sous forme d'une perfusion IV de 15 minutes chez des patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique ou de mélanome métastatique. Dans cette étude, 84,2 % des patients ont développé des anticorps anti-IL-2. La formation d'anticorps anti-IL-2 après un cycle de traitement n'a pas entraîné de diminution de l'exposition à l'aldesleukine dans l'adénocarcinome rénal métastatique ou le mélanome métastatique. Dans l'ensemble, la concentration à l'état d'équilibre (Css) et la demi-vie d'élimination ($t_{½}$) ont été comparables entre le cycle 1 et le cycle 2 chez les patients avec des anticorps anti-aldesleukine.

Populations particulières :

- Insuffisance rénale :

  Aucune étude formelle n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

  La pharmacocinétique de l'aldesleukine après l'administration d'IL-2 en bolus intraveineux a été évaluée dans une petite population de 15 patients cancéreux ayant développé une néphrotoxicité. La clairance de la créatinine (Clcr) a diminué après l'administration de doses répétées d'IL-2. La diminution de la Clcr ne

s'est pas accompagnée d'une diminution de la clairance de l'IL-2.
- Patients âgés :
Aucune étude formelle n'a été conduite pour comparer la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité de Proleukin chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes. Puisque l'altération des fonctions rénales et hépatiques peut augmenter avec l'âge, la prudence est recommandée lors du traitement de ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données des études ayant évalué, chez l'animal, la toxicité suite à des doses répétées et la tolérance locale ne fournissent aucune information supplémentaire par rapport à ce qui est mentionné dans les autres rubriques du RCP. Les effets de l'aldesleukine sur la fertilité, le développement embryonnaire précoce et le développement prénatal et postnatal n'ont pas été évalués. Les études de développement embryofœtal conduites chez le rat ont mis en évidence une embryolétalité en présence d'une maternotoxicité. Il n'a pas été observé de tératogénicité chez le rat. La mutagénicité et la carcinogénicité de l'aldesleukine n'ont pas été évaluées. Le potentiel mutagène ou carcinogène est considéré comme faible compte tenu des similitudes de structure et de fonction entre l'aldesleukine et l'IL-2 endogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Des procédures de reconstitution et de dilution autres que celles recommandées peuvent affecter la bioactivité et/ou induire la formation d'une protéine biologiquement inactive.
L'utilisation d'eau pour préparations injectables bactériostatique ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 % doit être évitée en raison du risque accru d'agrégation. Proleukin ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Il est recommandé de ne pas utiliser des filtres en ligne pour administrer Proleukin. Des tests biologiques ont montré que l'usage de filtres induit une perte significative d'aldesleukine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Durée de conservation après reconstitution : 24 heures. D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait été faite dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.
Durée de conservation après reconstitution et dilution : La solution diluée de Proleukin doit être utilisée dans les 48 heures après la reconstitution, incluant la durée de perfusion.
Après reconstitution et dilution selon les instructions, la stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures lorsque la solution est conservée au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 30 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution de Proleukin, poudre pour solution injectable et poudre pour solution pour perfusion :
Les flacons (contenant 22 millions d'UI d'aldesleukine) doivent être reconstitués avec 1,2 ml d'eau pour préparations injectables. Après reconstitution, la solution obtenue contient 18 millions d'UI d'aldesleukine par ml. La solution ainsi reconstituée aura un pH de 7,5 (compris entre 7,2 et 7,8).
En utilisant une seringue et une aiguille d'injection stérilisées, injecter 1,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Proleukin. Diriger le jet de diluant vers la paroi du flacon, de manière à éviter la formation excessive de mousse. Mélanger doucement pour faciliter une complète dissolution de la poudre. **Ne pas agiter**. La dose appropriée peut être ensuite prélevée à l'aide d'une seringue pour injection stérile et être injectée par voie sous-cutanée ou diluée pour administration par perfusion intraveineuse.
Comme avec tous les médicaments à usage parentéral, avant administration, inspecter visuellement la solution reconstituée afin d'y déceler d'éventuelles particules ou une décoloration. La solution peut être légèrement jaune.
Ce produit doit être amené à température ambiante avant administration.
Modalités de dilution pour perfusion intraveineuse continue :
La dose quotidienne totale d'aldesleukine reconstituée doit être diluée si nécessaire jusqu'à 500 ml avec une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) contenant 1 mg/ml (0,1 %) d'albumine humaine, puis être perfusée pendant une période de 24 heures.
Ordre de mélange :
L'albumine humaine doit être ajoutée et mélangée à la solution de glucose avant d'y ajouter l'aldesleukine reconstituée. L'albumine humaine est ajoutée pour éviter une perte d'activité biologique.
A usage unique.
Toute solution non utilisée, le flacon et la seringue utilisée pour reconstituer la solution doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur en matière de maniement des déchets biologiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Poudre pour solution injectable (SC) :
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Poudre pour solution pour perfusion (IV) :
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956215867 (1989, RCP rév 09.08.17) 1 flacon pdre p sol inj.
3400956215577 (1989, RCP rév 09.08.17) 1 flacon pdre p sol p perf.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9233214 (flacon de pdre p sol inj) : 245,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

PROLIA ®
dénosumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 60 mg (limpide, incolore à légèrement jaune) *en seringue préremplie* :* Boîte de 1 seringue préremplie, à usage unique, avec 1 aiguille de calibre 27G et dispositif sécurisé de protection de l'aiguille, sous plaquette thermoformée.

* Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec, qui est un dérivé du latex (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

COMPOSITION	*p seringue**
Dénosumab**	60 mg

Excipients : acide acétique glacial***, hydroxyde de sodium*** (pour l'ajustement du pH), sorbitol (E420), polysorbate 20, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sorbitol E420 (47 mg/mL de solution).

* Une seringue contient 1 mL de solution.
** Le dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant.
*** Le tampon acétate est préparé par mélange d'acide acétique et d'hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées, Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.
- Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (cf Pharmacodynamie). Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie recommandée de Prolia est de 60 mg administrés en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.
Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les patients traités par Prolia devront recevoir la notice et la carte d'information au patient.
La durée totale optimale d'un traitement anti-résorbeur de l'ostéoporose (y compris le dénosumab et les bisphosphonates) n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être ré-évaluée périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du dénosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations relatives à la surveillance de la calcémie).
Insuffisance hépatique :
La sécurité et l'efficacité du dénosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
Population âgée (⩾ 65 ans) :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.
Population pédiatrique :
Prolia ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Prolia n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Par voie sous-cutanée.
L'administration doit être réalisée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection.
Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Supplémentation en calcium et vitamine D :
Il est important pour tous les patients d'avoir un apport adéquat de calcium et de vitamine D.
Précautions d'emploi :
Hypocalcémie :
Il est important d'identifier les patients présentant des facteurs de risque d'hypocalcémie. Avant l'instauration du traitement, toute hypocalcémie doit être corrigée par un apport adapté de calcium et de vitamine D. Une surveillance clinique du taux de calcium est recommandée avant chaque administration, et, chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie, au cours des deux semaines suivant la dose initiale. Si des symptômes d'hypocalcémie sont suspectés chez un patient au cours du traitement (cf Effets indésirables pour les symptômes), le taux de calcium doit être mesuré. Les patients doivent être encouragés à signaler tout symptôme d'hypocalcémie.
Plusieurs cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été rapportés après la commercialisation (cf Effets indésirables), dont la majorité est apparue durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement, mais ils peuvent survenir plus tard.
Infections cutanées :
Certains patients recevant Prolia peuvent développer des infections cutanées (principalement des cellulites) entraînant une hospitalisation (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes de cellulite.
Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :
L'ONM a été rarement rapportée chez les patients recevant Prolia dans le traitement de l'ostéoporose (cf Effets indésirables).
L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche. Un examen bucco-dentaire comprenant des soins préventifs et une évaluation individuelle du bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par le dénosumab chez les patients présentant des facteurs de risques concomitants.
Lors de l'évaluation du risque d'apparition d'une ONM chez le patient, les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération :
- puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé pour les molécules puissantes), voie d'administration (risque plus élevé lors de l'administration parentérale) et dose cumulée de traitement antirésorptif osseux ;
- cancer, présence de comorbidités (telles qu'anémie, coagulopathies, infections), tabagisme ;
- traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou ;
- mauvaise hygiène bucco-dentaire, affection parodontale, prothèse dentaire mal ajustée, antécédents d'affection dentaire, intervention dentaire invasive telles qu'extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, ulcères non cicatrisés ou écoulement au cours du traitement par le dénosumab. Pendant le traitement, les interventions dentaires invasives ne doivent être effectuées qu'après un examen approfondi et doivent être évitées à proximité de l'administration d'une dose de Prolia.
La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en collaboration étroite entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ONM. Une interruption temporaire du traitement doit être envisagée jusqu'au rétablissement complet de l'ONM et si possible jusqu'au contrôle des facteurs de risque.
Ostéonécrose du conduit auditif externe :
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec le dénosumab. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant du dénosumab qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.
Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients traités par le dénosumab (cf Effets indésirables). Les fractures fémorales atypiques sont des fractures des régions sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur pouvant survenir suite à un traumatisme minime ou même sans traumatisme. Ces fractures sont caractérisées par des aspects radiologiques spécifiques. Des fractures fémorales atypiques ont aussi été observées chez des patients présentant certaines comorbidités (par exemple carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatasie) et chez des patients traités par certains médicaments (par exemple bisphosphonates, glucocorticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons). Ces événements sont également survenus sans traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Les fractures similaires observées lors de traitement par les bisphosphonates sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par le dénosumab ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. L'arrêt du traitement par Prolia chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient. Pendant le traitement par le dénosumab, les patients doivent être informés que toute douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée. Les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Traitement anti-résorbeur à long terme :
Un traitement anti-résorbeur à long terme (y compris le dénosumab et les bisphosphonates) peut contribuer à une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables comme l'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures fémorales atypiques du fait d'une inhibition significative du remodelage osseux (cf Posologie/Mode d'administration).
Traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant du dénosumab :
Les patients traités par Prolia ne doivent pas recevoir simultanément d'autres médicaments contenant du dénosumab (utilisé dans la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses).
Insuffisance rénale :
Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés ont plus de risque de développer une hypocalcémie. Les risques de développer une hypocalcémie et une élévation de l'hormone parathyroïdienne augmentent avec le degré d'insuffisance rénale. Un apport adéquat en calcium et vitamine D ainsi qu'un suivi régulier de la calcémie sont particulièrement importants chez ces patients, voir ci-dessus.
Caoutchouc naturel sec :
Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) pouvant entraîner des réactions allergiques.
Mises en garde concernant les excipients :
Ce médicament contient du sorbitol. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce produit.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 60 mg, c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Dans une étude d'interaction, Prolia n'a pas affecté la pharmacocinétique du midazolam, qui est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Ainsi, Prolia ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4.
Il n'existe pas de données cliniques concernant l'administration concomitante du dénosumab et d'un traitement hormonal substitutif (œstrogènes). Cependant, la probabilité d'une interaction pharmacodynamique est considérée comme faible.
D'après les données d'une étude évaluant le passage d'un traitement par alendronate à un traitement par dénosumab chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du dénosumab n'ont pas été modifiées par un traitement antérieur par alendronate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du dénosumab chez la femme enceinte. Une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence dans une étude conduite chez le singe cynomolgus exposé au dénosumab pendant toute la gestation à des doses (exprimées en ASC) 119 fois plus élevées que la dose humaine (cf Sécurité préclinique).
Prolia ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du dénosumab dans le lait maternel. Chez des souris génétiquement modifiées chez lesquelles le RANKL n'est pas exprimé par suppression du gène (« souris knockout »), les études suggèrent que l'absence de RANKL (cible du dénosumab - cf Pharmacodynamie) au cours de la gestation peut perturber la maturation de la glande mammaire, entraînant une altération de l'allaitement post-partum (cf Sécurité préclinique). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Prolia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du dénosumab sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prolia n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents avec Prolia (retrouvés chez plus d'un patient sur dix) sont les douleurs musculo-squelettiques et les douleurs aux extrémités. Des cas peu fréquents de cellulite, de rares cas d'hypocalcémie, d'hypersensibilité, d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, et Effets indésirables - Description de certains effets indésirables) ont été observés chez les patients traités par Prolia.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les données du tableau 1 ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III chez des patients atteints d'ostéoporose et de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif ; et/ou les effets indésirables issus de notifications spontanées.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables (voir tableau 1) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'ostéoporose et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif

Classe de systèmes d'organes MedDra	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection du tractus urinaire, infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Diverticulite *, cellulite *, infection de l'oreille
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité médicamenteuse *, réaction anaphylactique *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypocalcémie *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sciatique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, gêne abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, eczéma
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs dans les membres, douleur musculo-squelettique *
Rare	Ostéonécrose de la mâchoire *, fractures fémorales atypiques *
Fréquence indéterminée	Ostéonécrose du conduit auditif externe **

* Voir paragraphe Description de certains effets indésirables.
** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

L'analyse des données poolées de l'ensemble des études cliniques de phase II et de phase III, contrôlées contre placebo, a mis en évidence la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec un taux brut d'incidence de 1,2 % dans le groupe dénosumab et de 0,7 % dans le groupe placebo. Bien que cette différence ait été identifiée par une analyse poolée, elle n'a pas été mise en évidence par une analyse stratifiée.

Description de certains effets indésirables :

Hypocalcémie :

Au cours de deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/L) après administration de Prolia a été observée chez environ 0,05 % des patientes (2 sur 4050). Il n'a pas été rapporté de diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/L) ni dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des patients recevant un traitement hormono-ablatif, ni dans l'essai clinique de phase III contrôlé contre placebo mené chez des hommes atteints d'ostéoporose.

Après commercialisation, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été signalés principalement chez des patients ayant un risque élevé d'hypocalcémie, traités par Prolia, la majorité des cas survenant durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement. Les exemples de manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère incluent un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les symptômes d'hypocalcémie au cours des études cliniques avec le dénosumab incluaient des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires.

Infections cutanées :

Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées a été similaire dans les groupes placebo et Prolia, que ce soit chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (placebo [1,2 %, 50 sur 4041] *versus* Prolia [1,5 %, 59 sur 4050]) ; chez des hommes atteints d'ostéoporose (placebo [0,8 %, 1 sur 120] *versus* Prolia [0 %, 0 sur 120]) ; chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif (placebo [1,7 %, 14 sur 845] *versus* Prolia [1,4 %, 12 sur 860]). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite, ont été rapportées chez 0,1 % (3 sur 4041) des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo *versus* 0,4 % (16 sur 4050) de celles recevant Prolia. L'incidence des infections cutanées rapportées comme graves a été similaire dans les groupes placebo (0,6 %, 5 sur 845) et Prolia (0,6 %, 5 sur 860) au cours des essais menés dans le cancer du sein et de la prostate.

Ostéonécrose de la mâchoire :

L'ONM a été rarement rapportée, chez 16 patients, dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'ostéoporose et chez des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif incluant un total de 23 148 patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Treize de ces cas d'ONM sont survenus chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique pendant l'extension de l'essai clinique de phase III allant jusqu'à 10 ans de traitement par Prolia. L'incidence de l'ONM était de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans de traitement par Prolia. Le risque d'ONM a augmenté avec la durée de l'exposition à Prolia.

Fractures atypiques du fémur :

Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par Prolia (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Diverticulite :

Une différence dans la survenue des événements indésirables de type diverticulite a été observée (1,2 % dénosumab, 0 % placebo) dans un seul essai clinique de phase III contrôlé contre placebo, mené chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement anti-androgénique. L'incidence de diverticulite a été comparable entre les groupes de traitements que ce soit chez les femmes ménopausées ou les hommes atteints d'ostéoporose, et chez les femmes atteintes de cancer du sein non métastatique traitées par un inhibiteur de l'aromatase.

Réactions d'hypersensibilité liée au médicament :

Après commercialisation, de rares événements d'hypersensibilité liée au médicament, incluant rash, urticaire, gonflement du visage, érythème et des réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients recevant Prolia.

Douleurs musculo-squelettiques :

Des douleurs musculo-squelettiques, y compris des cas graves, ont été rapportées chez des patients traités par Prolia après la commercialisation. Dans les essais cliniques, les douleurs musculo-squelettiques étaient très fréquentes dans le groupe dénosumab et dans le groupe placebo. Les douleurs musculo-squelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes.

Autres populations particulières :

Insuffisance rénale :

Au cours des essais cliniques, en l'absence de supplémentation en calcium, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés ont présenté un risque plus élevé de développer une hypocalcémie. Un apport adapté de calcium et de vitamine D est important chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques. Le dénosumab a été administré lors d'essais cliniques à des doses allant jusqu'à 180 mg toutes les 4 semaines (doses cumulées allant jusqu'à 1080 mg sur 6 mois) et aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament du traitement des maladies osseuses ; autres médicaments affectant la structure et la minéralisation de l'os (code ATC : M05BX04).

Mécanisme d'action :

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible et se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Effets pharmacodynamiques :

Le traitement par Prolia a rapidement diminué le taux de remodelage osseux, le nadir du taux sérique du marqueur de la résorption osseuse, le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX), étant atteint en 3 jours (réduction de 85 %). Les réductions du CTX ont été maintenues pendant l'intervalle entre deux administrations. A la fin de chaque intervalle d'administration, les réductions du CTX ont été partiellement atténuées, passant d'une réduction maximale supérieure ou égale à 87 % à une réduction supérieure ou égale à environ 45 % (limites : 45-80 %), reflétant la réversibilité des effets de Prolia sur le remodelage osseux après la diminution de ses concentrations sériques. Ces effets se sont maintenus lors de la poursuite du traitement. Les marqueurs du remodelage osseux ont généralement retrouvé les niveaux préthérapeutiques dans les 9 mois suivant l'administration de la dernière dose. Lors de la réintroduction du traitement, les réductions du CTX par le dénosumab ont été comparables à celles observées chez les patients débutant un premier traitement par le dénosumab.

Immunogénicité :

Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé d'anticorps neutralisants avec le dénosumab. Utilisant une méthode de dosage immunologique de grande sensibilité, moins de 1 % des patients traités par le dénosumab pendant une durée maximale de 5 ans ont été testés positifs pour des anticorps liants non neutralisants sans que ne soit mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique, du profil de toxicité ou de la réponse clinique.

Efficacité clinique et sécurité chez la femme ménopausée atteinte d'ostéoporose :

L'efficacité et la sécurité de Prolia administré en dose unique tous les 6 mois pendant 3 ans ont été étudiées chez des femmes ménopausées (7808 femmes âgées de 60 à 91 ans, dont 23,6 % d'entre elles présentaient des fractures vertébrales prévalentes). Ces femmes avaient un T-score initial de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire ou de la hanche totale compris entre − 2,5 et − 4,0 et présentant en moyenne un risque absolu de fracture à 10 ans de 18,60 % (déciles : 7,9-32,4 %) pour les fractures ostéoporotiques majeures et de 7,22 % (déciles : 1,4-14,9 %) pour les fractures de la hanche. Les femmes présentant d'autres pathologies ou prenant d'autres traitements susceptibles d'affecter l'os ont été exclues de cette étude. Les femmes ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Effet sur les fractures vertébrales :

Prolia a réduit de manière significative le risque de nouvelles fractures vertébrales à 1, 2 et 3 ans [p < 0,0001] (voir tableau 2).

Tableau 2 : Effet de Prolia sur le risque de nouvelles fractures vertébrales

	Proportion de femmes avec une fracture (%)		Réduction du risque absolu (%) [IC 95 %]	Réduction du risque relatif (%) [IC 95 %]
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-1 an	2,2	0,9	1,4 [0,8 ; 1,9]	61 [42 ; 74][1]
0-2 ans	5,0	1,4	3,5 [2,7 ; 4,3]	71 [61 ; 79][1]
0-3 ans	7,2	2,3	4,8 [3,9 ; 5,8]	68 [59 ; 74][2]

(1) p < 0,0001 - analyse exploratoire.
(2) p < 0,0001.

Effet sur les fractures de la hanche :

Il a été montré avec Prolia une réduction du risque relatif de fracture de la hanche sur 3 ans de 40 % (réduction du risque absolu de 0,5 %) [p < 0,05]. L'incidence à 3 ans des fractures de la hanche a été de 1,2 % dans le groupe placebo *versus* 0,7 % dans le groupe Prolia.

Dans une analyse *post hoc* réalisée chez les femmes de plus de 75 ans, une réduction du risque relatif de 62 % a été observée avec Prolia (réduction du risque absolu de 1,4 %, p < 0,01).

Effet sur toutes les fractures cliniques :

La réduction des fractures par Prolia a été statistiquement significative sur tous les types/groupes de fractures (voir tableau 3).

Tableau 3 : Effet de Prolia sur le risque de fractures cliniques sur 3 ans

	Proportion de femmes avec une fracture[1] (%)		Réduction du risque absolu (%) [IC 95 %]	Réduction du risque relatif (%) [IC 95 %]
	Placebo n = 3906 (%)	Prolia n = 3902 (%)		
Toute fracture clinique[2]	10,2	7,2	2,9 [1,6 ; 4,2]	30 [19 ; 41][6]
Fracture vertébrale clinique	2,6	0,8	1,8 [1,2 ; 2,4]	69 [53 ; 80][6]
Fracture non vertébrale[3]	8,0	6,5	1,5 [0,3 ; 2,7]	20 [5 ; 33][7]
Fracture non vertébrale majeure[4]	6,4	5,2	1,2 [0,1 ; 2,2]	20 [3 ; 34][8]
Fracture ostéoporotique majeure[5]	8,0	5,3	2,7 [1,6 ; 3,9]	35 [22 ; 45][6]

(1) Taux d'événements basés sur les estimations de Kaplan-Meier à 3 ans.
(2) Inclut les fractures vertébrales cliniques et les fractures non vertébrales.
(3) Exclut les fractures des vertèbres, du crâne, du visage, de la mandibule, du métacarpe et des phalanges des doigts et des orteils.
(4) Inclut le pelvis, le fémur distal, le tibia proximal, les côtes, l'humérus proximal, l'avant-bras et la hanche.
(5) Inclut les fractures cliniques vertébrales, de la hanche, de l'avant-bras et de l'humérus, selon la définition de l'OMS.
(6) p ⩽ 0,0001.
(7) p = 0,0106 (*critère d'évaluation secondaire inclus dans l'ajustement de multiplicité*).
(8) p ⩽ 0,05.

Chez les femmes avec une DMO initiale au col du fémur ⩽ − 2,5, il a été observé avec Prolia une réduction de l'incidence des fractures non vertébrales (réduction du risque relatif de 35 %, réduction du risque absolu de 4,1 %, p < 0,001, analyse exploratoire).

Les réductions de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales, de la hanche et non vertébrales par Prolia sur 3 ans ont été cohérentes quel que soit le risque fracturaire initial à 10 ans.

Effet sur la densité minérale osseuse :

Prolia a augmenté de manière significative la DMO de tous les sites cliniques mesurés en comparaison au placebo après 1, 2 et 3 ans de traitement. Prolia a augmenté la DMO de 9,2 % au niveau du rachis lombaire, de 6,0 % au niveau de la hanche totale, de 4,8 % au niveau du col du fémur, de 7,9 % au niveau du trochanter, de 3,5 % au niveau du tiers distal du radius et de 4,1 % au niveau du corps entier sur 3 ans (dans tous les cas, p < 0,0001).

Dans les essais cliniques étudiant les effets de l'arrêt de Prolia, la DMO est approximativement revenue aux niveaux préthérapeutiques et est restée supérieure à la DMO sous placebo au cours des 18 mois suivant l'administration de la dernière dose. Ces données indiquent qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement par Prolia pour maintenir l'effet du médicament. La réintroduction de Prolia a entraîné des gains de DMO comparables à ceux obtenus lorsque Prolia avait été administré pour la première fois.

Étude d'extension en ouvert dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique :

Un total de 4550 femmes (2343 recevant Prolia et 2207 recevant le placebo), n'ayant pas manqué plus d'une fois l'administration des doses de traitements de l'étude pivot décrite ci-dessus et ayant participé à la visite du 36e mois de l'étude, ont accepté d'être incluses dans une étude d'extension de 7 ans, multinationale, multicentrique, en ouvert, avec un bras unique, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Prolia au long terme. Toutes les femmes ayant participé à l'étude d'extension devaient recevoir 60 mg de Prolia tous les 6 mois, ainsi qu'une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1 g) et en vitamine D (au moins 400 UI). Un total de 2626 patientes (58 % des femmes incluses dans l'étude d'extension, i.e. 34 % des femmes incluses dans l'étude pivot) ont terminé l'étude d'extension.

Chez les patientes traitées par Prolia jusqu'à 10 ans, la DMO a augmenté de 21,7 % au niveau du rachis lombaire, de 9,2 % au niveau de la hanche totale, de 9,0 % au niveau du col du fémur, de 13,0 % au niveau du trochanter et de 2,8 % au niveau du tiers distal du radius par rapport au niveau initial dans l'étude pivot. Le T-score moyen de DMO au niveau du rachis lombaire à la fin de l'étude était de -1,3 chez les patientes traitées pendant 10 ans.

L'incidence des fractures a été évaluée en tant que critère de sécurité mais l'efficacité dans la prévention des fractures ne peut être estimée compte tenu du grand nombre d'arrêts et de la méthodologie en ouvert. L'incidence cumulée des nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales était approximativement de 6,8 % et 13,1 % respectivement, chez les patientes qui restaient sous traitement par dénosumab pendant 10 ans (n = 1278). Les patientes qui n'ont pas terminé l'étude, quelle qu'en soit la raison, avaient un taux de fractures plus élevé sous traitement.

Treize cas avérés d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et deux cas avérés de fractures fémorales atypiques sont survenus pendant l'étude d'extension.

Efficacité clinique et sécurité chez les hommes atteints d'ostéoporose :

L'efficacité et la sécurité de Prolia tous les 6 mois pendant 1 an ont été étudiées chez 242 hommes âgés de 31 à 84 ans. Les sujets avec un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2 ont été exclus de l'étude. Tous les hommes ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1000 mg) et en vitamine D (au moins 800 UI).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de variation de la DMO au niveau du rachis lombaire, l'efficacité anti-fracturaire n'a pas été évaluée. Prolia a augmenté significativement la DMO à tous les sites cliniques étudiés, par rapport au placebo à 12 mois : 4,8 % au niveau du rachis lombaire, 2,0 % au niveau de la hanche totale, 2,2 % au niveau du col du fémur, 2,3 % au niveau du trochanter, et 0,9 % au niveau

du tiers distal du radius (dans tous les cas p < 0,05). Prolia a augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire chez 94,7 % des hommes sur un an. Des augmentations significatives de la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale, du col du fémur et du trochanter ont été observées sur 6 mois (p < 0,0001).

Histologie osseuse chez les femmes ménopausées et les hommes atteints d'ostéoporose :

L'histologie osseuse a été évaluée chez 62 femmes, atteintes d'ostéoporose postménopausique ou ayant une faible densité osseuse, naïves de tout traitement anti-ostéoporotique, ou préalablement traitées par alendronate et ensuite traitées par Prolia pendant 1 à 3 ans. Cinquante-neuf femmes ont participé à une étude ancillaire de biopsie osseuse au 24e mois (n = 41) et/ou au 84e mois (n = 22) de l'étude d'extension chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique. L'histologie osseuse a aussi été évaluée chez 17 hommes atteints d'ostéoporose, après un an de traitement par Prolia. Les résultats des biopsies osseuses ont montré un os d'architecture et de qualité normales, sans mise en évidence de défaut de minéralisation, d'os d'aspect tissé ou de fibrose médullaire. Les résultats de l'histomorphométrie dans l'étude d'extension chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique ont montré que les effets anti-résorbeurs de Prolia, mesurés par la fréquence d'activation et les taux de formation osseuse, étaient maintenus au cours du temps.

Efficacité clinique et sécurité chez les patients présentant une perte osseuse associée à un traitement anti-androgénique :

L'efficacité et la sécurité de Prolia administré en dose unique tous les 6 mois pendant 3 ans ont été étudiées chez des hommes atteints de cancer de la prostate non métastatique confirmé par histologie, recevant un traitement anti-androgénique (1468 hommes, âgés de 48 à 97 ans) et à risque élevé de fracture (définis pour un âge > 70 ans, ou pour un âge < 70 ans avec un T-score de DMO < – 1,0 au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur ou ayant un antécédent de fracture ostéoporotique). Tous les hommes ont reçu quotidiennement une supplémentation en calcium (au moins 1000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Prolia a augmenté de manière significative la DMO de tous les sites cliniques mesurés en comparaison avec le placebo après 3 ans de traitement : 7,9 % au niveau du rachis lombaire, 5,7 % au niveau de la hanche totale, 4,9 % au niveau du col du fémur, 6,9 % au niveau du trochanter, 6,9 % au niveau du tiers distal du radius et 4,7 % au niveau du corps entier (dans tous les cas, p < 0,0001). Dans une analyse exploratoire prospective planifiée, des augmentations significatives de la DMO ont été observées au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale, du col du fémur et du trochanter 1 mois après l'administration de la dose initiale.

Prolia a démontré une réduction significative du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales : 85 % (réduction du risque absolu de 1,6 %) à 1 an, 69 % (réduction du risque absolu de 2,2 %) à 2 ans et 62 % (réduction du risque absolu de 2,4 %) à 3 ans (dans tous les cas, p < 0,01).

Efficacité clinique et sécurité chez les patients présentant une perte osseuse associée à un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase :

L'efficacité et la sécurité de Prolia administré en dose unique tous les 6 mois pendant 2 ans ont été étudiées chez des femmes atteintes de cancer du sein non métastatique (252 femmes, âgées de 35 à 84 ans) et dont le T-score de DMO initial était compris entre – 1,0 et – 2,5 au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur. Toutes les femmes ont reçu quotidiennement une supplémentation en calcium (au moins 1000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Le critère principal d'efficacité a été le pourcentage de modification de la DMO au niveau du rachis lombaire, l'efficacité antifracturaire n'ayant pas été évaluée. Prolia a augmenté de manière significative la DMO à tous les sites cliniques mesurés en comparaison au placebo après 2 ans de traitement : 7,6 % au niveau du rachis lombaire, 4,7 % au niveau de la hanche totale, 3,6 % au niveau du col du fémur, 5,9 % au niveau du trochanter, 6,1 % au niveau du tiers distal du radius et 4,2 % au niveau du corps entier (dans tous les cas, p < 0,0001).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études effectuées avec Prolia dans l'ensemble de la population pédiatrique, pour le traitement de la perte osseuse associée à un traitement ablatif des hormones sexuelles, et dans la population pédiatrique de moins de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose. Cf Posologie/Mode d'administration : informations sur l'utilisation pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,0 mg/kg, correspondant approximativement à la dose recommandée de 60 mg, l'exposition calculée d'après l'ASC a été de 78 % par rapport à l'administration intraveineuse d'une même dose. Pour une dose sous-cutanée de 60 mg, une concentration sérique maximale de dénosumab (C_{max}) de 6 microgrammes/mL (limites : 1-17 microgrammes/mL) a été obtenue en 10 jours (limites : 2-28 jours).

Biotransformation :

Le dénosumab est composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, comme l'immunoglobuline native, et ne devrait pas être éliminé par métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination :

Après avoir atteint la C_{max}, les taux sériques ont diminué, avec une demi-vie de 26 jours (limites : 6-52 jours) sur une période de 3 mois (limites : 1,5-4,5 mois). Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients n'avaient plus de quantité mesurable de dénosumab 6 mois après la dernière dose administrée.

Sur la base de l'administration sous-cutanée de doses multiples de 60 mg une fois tous les 6 mois, aucune accumulation ou modification de la pharmacocinétique du dénosumab n'a été observée au cours du temps. La pharmacocinétique du dénosumab n'a pas été modifiée par la formation d'anticorps liants antidénosumab et a été comparable chez les hommes et chez les femmes. L'âge (28-87 ans), l'origine ethnique et l'état pathologique (faible densité osseuse ou ostéoporose ; cancer de la prostate ou du sein) ne semblent pas affecter de manière significative la pharmacocinétique du dénosumab.

Une tendance a été observée entre un poids corporel plus élevé et une exposition plus faible sur la base de l'ASC et de la C_{max}. Cette tendance n'est toutefois pas considérée comme cliniquement pertinente puisque les effets pharmacodynamiques, basés sur les marqueurs du remodelage osseux et sur les augmentations de la DMO, ont été cohérents sur un large éventail de poids corporels.

Linéarité/Non-linéarité :

Dans les études de recherche de dose, la pharmacocinétique du dénosumab a été dose-dépendante et non linéaire, présentant une clairance plus faible aux doses ou aux concentrations plus élevées, mais avec des augmentations approximativement proportionnelles aux doses pour une exposition à des doses de 60 mg et plus.

Insuffisance rénale :

Dans une étude conduite chez 55 patients présentant divers degrés d'atteinte de la fonction rénale, incluant des patients sous dialyse, le degré de l'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du dénosumab.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients insuffisants hépatiques. En règle générale, les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par métabolisme hépatique. La pharmacocinétique du dénosumab ne devrait pas être modifiée par l'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

Le profil pharmacocinétique du dénosumab n'a pas été évalué chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études de toxicité à doses uniques ou répétées conduites chez le singe cynomolgus, des doses de dénosumab entraînant une exposition systémique 100 à 150 fois plus élevée que celle induite par la dose humaine recommandée n'ont eu aucun impact sur la physiologie cardiovasculaire, la fertilité des mâles et des femelles et n'ont entraîné aucune toxicité spécifique sur les organes cibles.

Aucun test standard pour évaluer le potentiel génotoxique du dénosumab n'a été réalisé, ces tests n'étant pas pertinents pour cette molécule. Toutefois, compte tenu de sa nature, il est peu probable que le dénosumab soit doté de potentiel génotoxique.

Le potentiel cancérogène du dénosumab n'a pas été évalué dans le cadre d'études à long terme chez l'animal.

Dans les études précliniques conduites chez des souris knockout chez qui manquaient RANK ou RANKL, une altération du développement des ganglions lymphatiques a été observée chez les fœtus. Une absence de lactation due à l'inhibition de la maturation de la glande mammaire (développement lobulo-alvéolaire de la glande au cours de la gestation) a également été observée chez des souris knockout chez qui manquaient RANK ou RANKL.

Dans une étude sur le singe cynomolgus exposé au dénosumab pendant la période correspondant au premier trimestre de grossesse, des expositions systémiques (exprimées en ASC) au dénosumab jusqu'à 99 fois plus élevées que l'exposition à la dose humaine (60 mg tous les 6 mois) n'ont montré aucun effet toxique pour la mère ou pour le fœtus. Dans cette étude, les ganglions lymphatiques des fœtus n'ont pas été examinés.

Dans une autre étude chez le singe cynomolgus traité pendant toute la gestation par le dénosumab à des doses entraînant une exposition systémique (exprimée en ASC) 119 fois plus élevée que celle induite par la dose humaine (60 mg tous les 6 mois), une augmentation des mort-nés et de la mortalité postnatale a été observée ainsi que des anomalies de la croissance osseuse entraînant une réduction de la résistance osseuse, une réduction de l'hématopoïèse et un défaut d'alignement des dents ; une absence de ganglions lymphatiques périphériques ; et une diminution de la croissance néonatale. La dose sans effet toxique sur la reproduction n'a pas été établie. Au-delà d'une période de 6 mois après la naissance, les modifications osseuses étaient réversibles et aucun effet n'a été noté sur la poussée dentaire. Toutefois, les effets sur les ganglions lymphatiques et les défauts d'alignement des dents ont persisté et une minéralisation minimale à modérée a été observée dans de multiples tissus pour un seul animal (relation de causalité avec le traitement incertaine).

Aucun effet toxique maternel n'a été observé avant la mise-bas ; des cas peu fréquents d'effets indésirables se sont produits chez les femelles au cours de la mise-bas. Le développement de la glande mammaire chez les mères s'est révélé normal.

Dans les études précliniques évaluant la qualité de l'os, conduites chez le singe traité au long cours par le dénosumab, la diminution du remodelage osseux a été associée à une amélioration de la résistance osseuse et à une histologie osseuse normale. Les taux de calcium ont été transitoirement diminués et les taux d'hormone parathyroïdienne transitoirement augmentés chez les singes femelles ovariectomisées traitées par le dénosumab.

Chez des souris mâles génétiquement modifiées pour exprimer hu-RANKL (souris knockin) et sujettes à une fracture corticale, le dénosumab a retardé la résorption du cartilage et le remodelage du cal fracturaire en comparaison aux souris témoins, mais la résistance biomécanique n'a pas été altérée.

Les souris knockout chez qui manquaient RANK ou RANKL (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ont présenté une diminution du poids corporel, une réduction de la croissance osseuse et une absence de poussée dentaire. Chez les rats nouveau-nés, l'inhibition de RANKL (cible du traitement par le dénosumab) par de fortes doses d'une structure moléculaire d'ostéoprotégérine liée à Fc (OPG-Fc) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et de la poussée dentaire. Dans ce modèle, ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de l'administration d'inhibiteurs de RANKL. Des primates adolescents exposés à des doses de dénosumab 27 et 150 fois (10 et 50 mg/kg) celles correspondant à l'exposition clinique ont présenté une anomalie des cartilages de croissance. Le traitement par le dénosumab pourrait donc altérer la croissance osseuse chez les enfants avec des cartilages de croissance non soudés et pourrait inhiber la poussée dentaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le récipient dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois sorti du réfrigérateur, Prolia peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) jusqu'à 30 jours dans l'emballage d'origine. Il doit être utilisé dans la limite de cette période de 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Avant administration, la solution doit être inspectée. Ne pas injecter la solution si celle-ci contient des particules ou si elle est trouble ou présente un changement de coloration.
- Ne pas agiter.
- Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) avant injection et injecter lentement.
- Injecter tout le contenu de la seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/10/618/003 ; CIP 3400949285785 (RCP rév 18.09.17).

Prix : 188,30 € (1 seringue préremplie).

Remb Séc soc à 65 % uniquement dans l'indication « Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture », en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < - 3) ou ayant un T-score ⩽ - 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Information médicale et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

PRONTALGINE ®

paracétamol, caféine, codéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 18, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Paracétamol* (DCI)	400 mg
Caféine anhydre	50 mg
Codéine phosphate hémihydraté	20 mg

(quantité correspondante en codéine : 15,6 mg/cp)

Excipients : crospovidone, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, povidone, cellulose microcristalline.

* sous forme de paracétamol granulé avec de la povidone (titre en paracétamol : 94,5 à 97,5 %).

La quantité mise en œuvre est ajustée en fonction du titre.

DC INDICATIONS

Prontalgine est indiqué chez les patients âgés de plus de 18 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Cette présentation est réservée à l'adulte à partir de 18 ans.

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et, si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes :

1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale).

Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Population pédiatrique :

Prontalgine est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (cf Contre-indications).

Populations particulières :

Sujet âgé :

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée.

Autres :

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées :

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder (cf Surdosage) 4 g par jour chez l'adulte de plus de 50 kg.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :

- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 18 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.

- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liées à la caféine :

- Hypersensibilité à la caféine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription,
- respecter les doses maximales recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (cf Posologie/Mode d'administration).

Liées au paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :

L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.

Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	*Prévalence %*
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Utilisation en post-opératoire chez les enfants :

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

DC INTERACTIONS

Liées au paracétamol :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Antivitamines K :

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la codéine :

Associations déconseillées :

+ Alcool :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine.

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels :

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte :

+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) :

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques.

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Lié au paracétamol :

En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

ALLAITEMENT :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications) :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

FERTILITÉ :

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liés au paracétamol :

Affections du système immunitaire :

- Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rares : réactions cutanées sévères.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Liés à la codéine :

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux :

- Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liés à la caféine :

Possibilité d'excitation, d'insomnie, de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence :

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

Surdosage en codéine :

Signes chez l'adulte :

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) :

- Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence :

- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE51).

Association de trois principes actifs :

- paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique,
- codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde central,
- caféine : stimulant central.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

Codéine :

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes µ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le paracétamol, la codéine et ses sels, et la caféine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Codéine :

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme

de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

Caféine :

Elle est rapidement et complètement absorbée ; ses concentrations plasmatiques maximales sont en général atteintes en moins d'une heure après injection. Elle est principalement métabolisée par le foie, son élimination s'effectue en grande partie par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936171497 (1976/97, RCP rév 27.04.17).

Non remb Séc soc. Non agréé Collect.

IPSEN Pharma

65, quai Georges-Gorse

92100 Boulogne Billancourt

Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01

Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

PROPECIA ®

finastéride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (convexe, octogonal, avec « P » gravé sur une face et « Propecia » sur l'autre, brun clair) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes de 7.

COMPOSITION *p cp*

Finastéride (DCI) .... 1 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique, docusate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* talc, hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (colorant E 171), oxyde de fer jaune (colorant E 172), oxyde de fer rouge (colorant E 172).

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 110,4 mg de lactose monohydraté. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par comprimé.

DC INDICATIONS

Propecia est indiqué chez les hommes âgés de 18 à 41 ans pour des stades peu évolués de l'alopécie androgénétique. Propecia stabilise le processus de l'alopécie androgénétique.

L'efficacité sur le recul des golfes bitemporaux et sur un stade avancé de la chute des cheveux n'a pas été établie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé (1 mg) par jour pendant ou en dehors des repas.

Il n'existe aucune preuve qu'une augmentation de la posologie augmente l'efficacité du produit.

L'efficacité et la durée du traitement doivent être régulièrement évaluées par le médecin traitant. 3 à 6 mois de traitement en 1 prise par jour sont généralement nécessaires avant de pouvoir constater une stabilisation manifeste de la chute des cheveux. Une utilisation continue est recommandée pour maintenir le bénéfice thérapeutique. Si le traitement est arrêté, les effets bénéfiques commencent à régresser au 6e mois et disparaissent après 9 à 12 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

Des comprimés cassés ou écrasés de Propecia ne doivent pas être manipulés par des femmes enceintes ou susceptibles de l'être en raison de la possibilité d'absorption du finastéride et par conséquent du risque potentiel pour un fœtus de sexe masculin (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les comprimés de Propecia sont pelliculés ce qui empêche le contact avec le principe actif lors d'une manipulation normale, à condition que les comprimés ne soient ni cassés, ni écrasés.

Patients en insuffisance rénale :

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Contre-indiqué chez la femme (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacodynamie).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique :

Propecia ne doit pas être utilisé chez l'enfant. Il n'y a pas de données démontrant l'efficacité ou la tolérance du finastéride chez l'enfant de moins de 18 ans.

Effets sur l'antigène prostatique spécifique (PSA) :

Lors des études cliniques conduites avec Propecia chez des hommes âgés de 18 à 41 ans, la valeur moyenne de l'antigène prostatique spécifique (PSA) a diminué de 0,7 ng/ml avant le traitement à 0,5 ng/ml après 12 mois de traitement. Une multiplication par 2 du taux de PSA est nécessaire avant de considérer le résultat de ce test chez les hommes prenant Propecia.

Effets sur la fertilité :

Voir la rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Insuffisance hépatique :

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié.

Cancer du sein :

Depuis la commercialisation, des cas de cancer du sein ont été observés chez les hommes traités par 1 mg de finastéride. Les médecins doivent informer leurs patients de signaler immédiatement toute modification de leur tissu mammaire, telle que grosseur, douleur, gynécomastie ou écoulement du mamelon.

Changements de l'humeur et dépression :

Des changements de l'humeur, y compris une humeur dépressive, une dépression et, moins fréquemment, des idées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par finastéride 1 mg. Les patients doivent être surveillés pour les symptômes psychiatriques et, si ceux-ci apparaissent, le traitement par finastéride devra être interrompu et il devra être conseillé aux patients de solliciter un avis médical.

Intolérance au lactose :

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le finastéride est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450 3A4 sans l'altérer. Bien que le risque que le finastéride modifie la pharmacocinétique d'autres médicaments soit considéré comme faible, il est vraisemblable que les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 modifieront le taux plasmatique du finastéride. Cependant, d'après les marges de sécurité d'emploi établies, il est improbable qu'une augmentation due à l'utilisation concomitante de tels inhibiteurs ait une conséquence clinique.

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Propecia est contre-indiqué chez la femme en raison du risque pendant la grossesse.

Du fait de la capacité du finastéride à inhiber la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), Propecia peut provoquer des anomalies des organes génitaux externes d'un fœtus de sexe masculin, s'il est administré à une femme enceinte (cf Modalités manipulation/élimination).

ALLAITEMENT :

Le passage du finastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données à long terme sur la fertilité chez l'homme, et des études spécifiques n'ont pas été effectuées chez des hommes hypofertiles. Les hommes qui souhaitent procréer ont été initialement exclus des études cliniques. Bien que dans les études animales, aucun effet négatif notable n'ait été observé sur la fertilité, des cas d'infertilité et/ou de mauvaise qualité du sperme ont été signalés de façon spontanée depuis la commercialisation. Dans certains de ces cas, les patients présentaient d'autres facteurs de risque susceptibles d'avoir contribué à une infertilité. A l'arrêt du traitement, une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme a été constatée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Propecia n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous.

La fréquence de ces effets est définie ainsi : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

La fréquence des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ne peut être déterminée dans la mesure où elle découle des cas de pharmacovigilance spontanés.

Affections du système immunitaire	*Fréquence indéterminée* : réactions d'hypersensibilité telles que rash, prurit, urticaire et angio-œdème (incluant gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage)
Affections psychiatriques	*Peu fréquent* * : baisse de la libido *Peu fréquent* : dépression(1)
Affections cardiaques	*Fréquence indéterminée* : palpitations
Affections hépatobiliaires	*Fréquence indéterminée* : augmentation des enzymes hépatiques
Affections des organes de reproduction et du sein	*Peu fréquent* * : troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation (y compris diminution du volume de l'éjaculat) *Fréquence indéterminée* : tension mammaire et augmentation du volume des seins, douleurs testiculaires, infertilité **

* Incidences données en différence par rapport au placebo au cours des études cliniques au mois 12.

(1) Cet effet indésirable a été identifié lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation mais l'incidence dans les études cliniques randomisées et contrôlées de phase III (protocoles 087, 089 et 092) n'était pas différente entre le finastéride et le placebo.

** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

De plus, depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés : persistance de troubles de la fonction sexuelle (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation) après l'arrêt du traitement par finastéride, cancer du sein chez l'homme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sexuels ont été plus fréquents chez les hommes traités par le finastéride que chez les hommes recevant le placebo, avec des fréquences respectives de 3,8 % vs 2,1 % pendant les 12 premiers mois. L'incidence de ces effets a diminué à 0,6 % chez les hommes traités par le finastéride au cours des 4 années suivantes. Environ 1 % des hommes (dans chaque groupe) ont arrêté le traitement au cours des 12 premiers mois en raison d'effets indésirables sexuels liés au traitement. Cette incidence a diminué par la suite.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours d'études cliniques, des doses uniques de finastéride allant jusqu'à 400 mg et des doses répétées allant jusqu'à 80 mg/jour pendant trois mois (n = 71) n'ont pas entraîné d'effet indésirable dose-dépendant. En cas de surdosage par Propecia, aucun traitement spécifique n'est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la 5 alpha-réductase, code ATC : D11AX10.

Mécanisme d'action :

Le finastéride est un 4-azastéroïde qui inhibe la 5 α-réductase humaine de type 2 (présente dans les follicules pileux du cuir chevelu) avec une sélectivité 100 fois supérieure à son activité sur la 5 α-réductase humaine de type 1. Il bloque ainsi la transformation périphérique de la testostérone en un autre androgène, la dihydrotestostérone (DHT). Chez les hommes présentant une alopécie de type masculin, le cuir chevelu des zones alopéciées contient des follicules pileux miniaturisés et des taux élevés de DHT. Le finastéride inhibe un des processus responsables de la miniaturisation des follicules pileux du cuir chevelu, ce qui peut inverser ainsi le processus de calvitie.

Efficacité et sécurité clinique :

Études chez l'homme :

L'efficacité de Propecia a été démontrée dans trois études réalisées chez 1879 hommes âgés de 18 à 41 ans, présentant une alopécie légère à modérée, mais non complète, du vertex et de la région frontale/médiane.

Dans ces études, la repousse des cheveux a été évaluée en utilisant quatre mesures distinctes : le nombre de cheveux, les cotations des photographies du cuir chevelu réalisées par un groupe d'experts dermatologues, l'évaluation des investigateurs et l'auto-évaluation des patients.

Dans les deux études chez les hommes présentant une alopécie du vertex, le traitement par Propecia a été poursuivi pendant 5 ans. A partir du 3e au 6e mois, les patients traités ont une amélioration par rapport au début de l'étude et par rapport aux patients sous placebo. Alors que les mesures de l'amélioration de la chevelure par rapport aux valeurs initiales chez les hommes traités par Propecia ont généralement été meilleures à 2 ans, cette amélioration a diminué progressivement par la suite (p. ex. le nombre de cheveux dans une zone représentative de 5,1 cm^2 a augmenté de 88 cheveux à 2 ans par rapport au nombre initial et de 38 cheveux à 5 ans par rapport au nombre initial), et la chute des cheveux dans le groupe placebo s'est progressivement aggravée par rapport à la situation initiale (diminution de 50 cheveux à 2 ans et de 239 cheveux à 5 ans).

Par conséquent, bien que l'augmentation du nombre de cheveux par rapport au nombre initial chez les hommes traités par Propecia ne se soit pas accentuée au-delà de 2 ans, la différence entre les groupes de traitement a continué d'augmenter tout au long des 5 années des études.

Le traitement par Propecia pendant 5 ans a permis une stabilisation de la chute des cheveux chez 90 % des hommes d'après la cotation des photographies et chez 93 % d'après l'évaluation des investigateurs. Par ailleurs, d'après le nombre de cheveux, une augmentation de la repousse a été observée chez 65 % des hommes traités par Propecia, chez 48 % d'après la cotation des photographies et chez 77 % d'après l'évaluation des investigateurs. En revanche, dans le groupe placebo, une chute progressive des cheveux a été observée chez 100 % des hommes d'après le nombre de cheveux, chez 75 % d'après la cotation par photographies et chez 38 % d'après l'évaluation des investigateurs. De plus, l'auto-évaluation des patients a montré une augmentation significative de la densité des cheveux, une diminution de la chute des cheveux et une amélioration de l'aspect de la chevelure après 5 ans de traitement par Propecia (cf tableau ci-dessous).

Pourcentage de patients améliorés - Évaluation par chacune des 4 mesures

	Année 1 *		Année 2 **		Année 5 **	
	Propecia	Placebo	Propecia	Placebo	Propecia	Placebo
Nombre de cheveux	(N = 679) 86	(N = 672) 42	(N = 433) 83	(N = 47) 28	(N = 219) 65	(N = 15) 0
Cotation globale par photographies du cuir chevelu	(N = 720) 48	(N = 709) 7	(N = 508) 66	(N = 55) 7	(N = 279) 48	(N = 16) 6
Évaluation des investigateurs	(N = 748) 65	(N = 747) 37	(N = 535) 80	(N = 60) 47	(N = 271) 77	(N = 13) 15
Auto-évaluation du patient : satisfaction avec aspect de la chevelure	(N = 750) 39	(N = 747) 22	(N = 535) 51	(N = 60) 25	(N = 284) 63	(N = 15) 20

* Randomisation 1:1 Propecia vs placebo.

** Randomisation 9:1 Propecia vs placebo.

Dans une étude sur 12 mois conduite chez des hommes présentant une alopécie de la région frontale/médiane, le nombre de cheveux a été obtenu dans une zone représentative de 1 cm^2 (approximativement ⅕ de la zone étudiée dans les études du vertex). Le nombre de cheveux, ajusté à une zone de 5,1 cm^2 a augmenté de 49 cheveux (5 %) par rapport au nombre initial et de 59 cheveux (6 %) par rapport au placebo. Cette étude a également démontré une amélioration significative de l'auto-évaluation des patients, de l'évaluation des investigateurs et des cotations des photographies du cuir chevelu réalisées par le groupe d'experts dermatologues.

Deux études d'une durée de 12 et 24 semaines ont montré qu'une dose égale à 5 fois la dose recommandée (5 mg de finastéride par jour) a causé une diminution médiane du volume de l'éjaculat d'environ 0,5 ml (– 25 %) par rapport au placebo. Cette diminution a été réversible à l'arrêt du traitement. Dans une étude d'une durée de 48 semaines, le finastéride 1 mg/jour a entraîné une diminution moyenne du volume de l'éjaculat de 0,3 ml (– 11 %) comparé à une diminution de 0,2 ml (– 8 %) dans le groupe placebo.

Aucun effet sur le nombre des spermatozoïdes, leur motilité ou morphologie n'a été observé. Les données à plus long terme ne sont pas disponibles. Il n'a pas été possible d'entreprendre des études cliniques, qui évalueraient directement les effets négatifs potentiels sur la fertilité.

Cependant, il est considéré que de tels effets sont très improbables (cf Sécurité préclinique).

Études chez la femme :

Chez les femmes ménopausées atteintes d'une alopécie androgénétique et traitées par le finastéride à 1 mg par jour pendant 12 mois, l'efficacité de ce traitement n'a pas été démontrée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité orale du finastéride est d'environ 80 % et n'est pas modifiée par une prise alimentaire. Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes environ 2 heures après l'administration, et l'absorption est complète après 6 à 8 heures.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %. Le volume de distribution est d'environ 76 litres (44 à 96 l). A l'état d'équilibre, après une administration de 1 mg/jour, les concentrations plasmatiques maximales de finastéride sont en moyenne de 9,2 ng/ml et sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. L'aire sous la courbe (0 - 24 h) est de 53 ng x h/ml. Le finastéride a été retrouvé dans le LCR (liquide céphalorachidien), mais il ne semble pas s'y concentrer de façon préférentielle. Une toute petite quantité de finastéride a également été retrouvée dans le liquide séminal des sujets traités. Des études conduites chez le singe rhésus ont montré que cette quantité n'est pas considérée comme un risque pour le fœtus de sexe masculin en cours de développement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique).

Biotransformation :

Le finastéride est métabolisé principalement par l'intermédiaire du système du cytochrome P450 3A4 sans l'affecter. Après administration d'une dose orale de C^{14} finastéride chez l'homme, deux métabolites du finastéride ont été identifiés. Ces deux métabolites ne possèdent qu'une faible fraction de l'activité inhibitrice du finastéride sur la 5 α-réductase.

Élimination :

Après administration d'une dose orale de C^{14} finastéride chez l'homme, approximativement 39 % (32 à 46 %) de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites. Il n'y a pratiquement pas d'excrétion de produit non métabolisé dans les urines et 57 % (51 à 64 %) de la dose totale sont excrétés dans les fèces.

La clairance plasmatique est d'environ 165 ml/min (70 à 279 ml/min).

Le pourcentage d'élimination du finastéride diminue quelque peu avec l'âge. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique terminale est d'environ 5 à 6 heures (3 à 14 heures) ; chez les hommes âgés de plus de 70 ans, elle est de 8 heures (6 - 15 heures). Ces données n'ont pas de conséquence clinique et, de ce fait, une réduction de la posologie ne se justifie pas chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique :

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale :

Lors de l'administration d'une dose unique de finastéride marqué au C^{14} chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique, avec des clairances de la créatinine allant de 9 à 55 ml/min, l'aire sous la courbe, les concentrations plasmatiques maximales, la demi-vie et la liaison aux protéines du finastéride inchangé étaient similaires aux valeurs obtenues chez des volontaires sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Mutagénicité, carcinogénicité :

Les études sur la génotoxicité et la carcinogénicité n'ont révélé aucun risque chez l'homme.

Effets sur la reproduction et la fertilité :

Les effets sur le développement embryonnaire et fœtal ont été étudiés chez le rat, le lapin, et le singe rhésus. Chez le rat traité à des doses de 5 à 5000 fois la dose recommandée chez l'homme, la survenue d'hypospadias a été observée chez les fœtus mâles et a été dose-dépendante. Chez les singes rhésus, le traitement à des doses orales de 2 mg/kg/jour a également entraîné des malformations génitales externes. Des doses intraveineuses allant jusqu'à 800 ng/jour chez le singe rhésus n'ont entraîné aucun effet chez le fœtus mâle.

Cela équivaut à au moins 750 fois la plus forte exposition estimée des femmes enceintes au finastéride contenu dans le sperme de partenaires traités par 1 mg/jour (cf Pharmacocinétique). Dans l'étude chez le lapin, les fœtus n'ont pas été exposés au finastéride pendant la période critique du développement génital.

Ni le volume de l'éjaculat, ni la numération des spermatozoïdes, ni la fertilité n'ont été affectés chez le lapin après un traitement avec 80 mg/kg/jour, une dose qui, dans d'autres études, a entraîné une diminution marquée du poids des glandes sexuelles annexes.

Chez le rat traité pendant 6 et 12 semaines par 80 mg/kg/jour (approximativement 500 fois l'exposition clinique), aucun effet sur la fertilité n'a été observé. Après 24 à 30 semaines de traitement, une certaine réduction de la fertilité et une réduction marquée du poids de la prostate et des vésicules séminales ont été observées. Toutes les modifications ont été réversibles en 6 semaines. Il a été montré que la réduction de la fertilité était due à une altération de la formation du bouchon séminal, un effet qui ne concerne pas l'homme. Le développement des nouveau-nés et leur capacité de reproduction à l'âge de la maturité sexuelle n'ont pas été influencés. Après insémination à des rats femelles de sperme issu de l'épididyme provenant de rats traités pendant 36 semaines à 80 mg/kg/jour, aucun effet n'a été observé sur plusieurs paramètres de fertilité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des comprimés cassés ou écrasés de Propecia ne doivent pas être manipulés par des femmes enceintes ou susceptibles de l'être en raison de la possibilité d'absorption du finastéride et, par conséquent, du risque potentiel pour un fœtus de sexe masculin (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les comprimés de Propecia sont pelliculés, ce qui empêche le contact avec le principe actif lors d'une manipulation normale, à condition que les comprimés ne soient ni cassés, ni écrasés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934906602 (1998, RCP rév 19.06.17) 28 cp.
3400934906831 (1998, RCP rév 19.06.17) 84 cp.

Non remb Séc soc.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

PROPESS ®
dinoprostone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Système de diffusion vaginal à 10 mg (polymérique, mince, plat, semi-transparent, de forme rectangulaire avec des coins arrondis, contenu dans un système de retrait en polyester tissé) : Boîte de 5, en sachets-dose unitaires.

COMPOSITION *p système*

Dinoprostone (DCI) .... 10 mg

Excipient : hydrogel polymérique (macrogol 8000, dicyclohexyl-méthane-4,4'-diisocyanate, hexanetriol).

DC INDICATIONS

Induction de la maturation et/ou de la dilatation du col chez des patientes à terme (à partir de 37 semaines d'aménorrhée révolues).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le système de diffusion vaginal doit être inséré assez haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin.

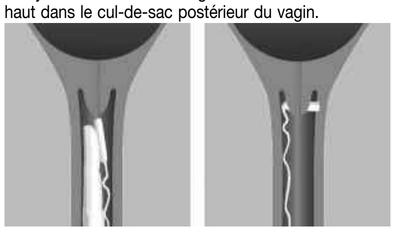

Le système de diffusion vaginal doit être retiré après 24 heures, que la maturation cervicale soit achevée ou non.

Après le retrait du système de diffusion vaginal, il est recommandé de respecter un intervalle de temps d'au moins 30 minutes avant l'utilisation d'ocytociques.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Propess chez les jeunes filles enceintes âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Propess doit être conservé dans le sachet et doit être sorti du congélateur immédiatement avant utilisation. Aucune décongélation n'est nécessaire avant utilisation. Le sachet présente un trait repère sur un côté. L'emballage doit être ouvert en suivant ce trait repère tout le long de l'extrémité supérieure du sachet. Les ciseaux ou objets coupants qui pourraient endommager le dispositif de retrait ne doivent pas être utilisés.

L'ouverture située sur l'une des faces du système de retrait est prévue afin de permettre au fabricant de placer, en cours de fabrication, le système de diffusion vaginal dans le système de retrait.

Le système de diffusion vaginal ne devra en aucun cas être retiré du système de retrait.

Le système de diffusion vaginal doit être introduit haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin. De petites quantités de lubrifiants hydrosolubles peuvent être utilisées si nécessaire afin de faciliter l'insertion du système.

Une fois le système de diffusion vaginal inséré, le ruban de retrait pourra être coupé avec des ciseaux, en s'assurant que la longueur de ruban soit suffisante pour permettre le retrait du système.

Aucune tentative ne doit être faite pour introduire le bout du ruban dans le vagin, le retrait du système serait alors plus difficile.

Après insertion, la patiente doit être allongée pendant 20 à 30 minutes.

Comme la PGE_2 est diffusée en continu pendant 24 heures, il est important de surveiller à intervalles fréquents et réguliers les contractions utérines ainsi que l'état du fœtus.

RETRAIT :

Le système de diffusion vaginal peut être retiré rapidement et facilement en tirant doucement sur le ruban de retrait.

Lorsque le système de diffusion vaginal est retiré du vagin, il aura atteint 2 à 3 fois sa taille d'origine et sera flexible.

Dans certains cas, le système doit être retiré immédiatement du vagin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Propess ne doit pas être utilisé, ou laissé en place, dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lorsque le travail a commencé.
- Lorsque des ocytociques et/ou d'autres médicaments inducteurs du travail sont administrés.
- Lorsque des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris l'aspirine sont utilisés (leur administration doit être interrompue avant l'administration de PGE_2).
- Lorsque la survenue de contractions utérines fortes et prolongées n'est pas souhaitable, notamment en cas :
  - d'antécédent de chirurgie utérine majeure, par exemple une césarienne, une myomectomie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ;
  - de disproportion fœto-pelvienne ;
  - d'anomalie de présentation fœtale ;
  - de souffrance fœtale suspectée ou confirmée ;
  - d'antécédent de chirurgie majeure (autre que des biopsies ou des abrasions cervicales) ou de rupture du col de l'utérus.
- Antécédent récent de pathologie inflammatoire pelvienne, à moins qu'un traitement adéquat n'ait été instauré.
- Placenta praevia ou saignement vaginal inexpliqué pendant la grossesse.
- Antécédent de plus de 3 accouchements à terme (aucune étude chez les femmes ayant accouché à terme plus de 3 fois n'a été réalisée).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'état du col de l'utérus doit être évalué avec soin avant toute administration de Propess.

Propess ne doit être utilisé que sous surveillance fœtale et utérine régulière, dans un établissement hospitalier disposant du matériel adéquat.

L'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris l'aspirine, doit être interrompue avant l'administration de PGE_2.

Il est impératif de placer le système dans le cul-de-sac vaginal postérieur et de prendre garde à ne pas le positionner en intracervical extra-amniotique, ce qui exposerait à une hypertonie utérine sévère.

Après insertion du système de diffusion vaginal, on surveillera de manière stricte et régulière :

- la vitalité fœtale (rythme cardiaque fœtal) ;
- l'activité utérine (intensité, amplitude, fréquence des contractions utérines) ;
- l'état du col.

Le système doit être retiré immédiatement du vagin lorsque la maturation du col est considérée comme complète ou dans l'une des situations décrites ci-dessous :

- dès le début du travail. Dans le contexte du déclenchement du travail avec Propess, le début du travail est défini par la présence de contractions utérines régulières et douloureuses survenant toutes les 3 minutes, quelles que soient les modifications du col.
  Deux points importants sont à noter :
  - Dès que des contractions régulières et douloureuses sont constatées sous Propess, ces contractions ne diminueront pas si le système reste en place, la PGE_2 continuant à être libérée.
  - Dès que des contractions utérines régulières et douloureuses sont constatées, le système de diffusion vaginal sera retiré quel que soit l'aspect du col de l'utérus, afin d'éviter tout risque d'hypertonie utérine. En effet, certaines patientes, en particulier les multipares, peuvent présenter des contractions régulières et douloureuses sans modification apparente du col de l'utérus. L'effacement et la dilatation du col de l'utérus risquent de ne pas se produire tant que l'activité utérine n'aura pas débuté.
- en cas de contractions utérines prolongées ou excessives : dans ce cas il y a un risque d'hypertonie utérine pouvant aller jusqu'à la rupture utérine ;
- en cas de rupture spontanée ou provoquée des membranes ;
- en cas de signe de souffrance fœtale ;
- en cas d'événements indésirables systémiques de la PGE_2 survenant chez la mère, tels que nausées, vomissements, hypotension artérielle ou tachycardie ;
- au moins 30 minutes avant d'instaurer une perfusion intraveineuse d'ocytocine.

La réadministration de Propess n'est pas recommandée car les effets d'une seconde insertion n'ont pas été étudiés.

Quelques cas de rupture utérine ont été rapportés en association avec l'utilisation de Propess, principalement chez les patientes présentant une contre-indication au produit (cf Contre-indications). Par conséquent, Propess ne devrait pas être administré chez les patientes ayant subi précédemment une césarienne ou une chirurgie utérine entraînant un risque potentiel de rupture utérine et des complications obstétricales associées.

Utiliser le produit avec précaution en cas :

- d'antécédent d'hypertonie utérine,
- de glaucome,
- d'asthme,
- de grossesse multiple (aucune étude n'a été réalisée dans ce cas),
- lorsqu'il y a eu rupture des membranes.
  Les données d'utilisation de Propess chez les patientes ayant une rupture des membranes sont limitées. Par conséquent, Propess doit être utilisé avec prudence chez ces patientes. Étant donné que la libération de dinoprostone du système peut être affectée par la présence du liquide amniotique, l'activité utérine ainsi que l'état fœtal doivent être particulièrement suivis.

Les effets de ce médicament n'ont pas été étudiés chez les patientes présentant des pathologies pouvant altérer le métabolisme ou l'excrétion de la PGE_2 (maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales). Dans ce cas, l'utilisation de PGE_2 n'est pas recommandée.

Les femmes âgées de plus de 35 ans, les femmes ayant rencontré des complications durant leur grossesse tels qu'un diabète gestationnel, une hypertension artérielle ou une hypothyroïdie, ou dont l'âge gestationnel de la grossesse est supérieur à 40 semaines ont un plus grand risque de développer une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD). Ce risque est d'autant plus élevé chez celles pour lesquelles le travail a été déclenché (cf Effets indésirables). Ainsi, la dinoprostone et l'ocytocine devraient être utilisées avec précaution chez ces femmes. Dans la phase de post-partum qui suit immédiatement l'accouchement, le médecin devrait porter une attention particulière à tous les signes cliniques qui pourraient évoquer une CIVD (ex : fibrinolyse).

Le clinicien doit être conscient que l'utilisation de dinoprostone, de même que celle d'autres méthodes de déclenchement du travail, peut entraîner une altération de la surface d'échange par décollement placentaire et une embolie consécutive du tissu antigénique pouvant provoquer, dans de rares circonstances, le développement d'un syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie amniotique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les prostaglandines potentialisent les effets de l'ocytocine. Par conséquent, Propess ne doit pas être utilisé en même temps que l'ocytocine.

L'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'aspirine, doit être interrompue avant l'administration de PGE_2.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Propess est uniquement indiqué pour l'induction de la maturation et/ou de la dilatation du col lorsque la grossesse arrive à terme (37 semaines d'aménorrhée révolues) et qu'un déclenchement du travail est indiqué. Propess n'est pas indiqué durant d'autres phases de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif. En fin de grossesse, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées lors du déclenchement de l'accouchement à terme n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier de la dinoprostone. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

ALLAITEMENT :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la quantité de dinoprostone retrouvée dans le colostrum ou le lait maternel après l'utilisation de Propess.

La dinoprostone pourrait être excrétée dans le colostrum ou le lait maternel, mais la quantité et la durée devraient être très limitées et ne devraient pas empêcher l'allaitement. Aucun effet de la dinoprostone sur les nouveau-nés allaités n'a été observé dans les essais cliniques.

L'allaitement est possible au décours de l'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les événements indésirables le plus fréquemment reportés dans les essais cliniques d'efficacité versus placebo ou comparateurs actifs (N = 1116) ont été les troubles du rythme cardiaque fœtal (6,9 %), les contractions utérines anormales (6,2 %) et le travail anormal affectant le fœtus (2,6 %).

Le tableau ci-dessous présente les principaux effets indésirables répartis selon les classes par systèmes et organes (SOC) et la fréquence. En outre, les effets indésirables observés post-commercialisation sont mentionnés avec une fréquence indéterminée.

Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

MedDRA Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalée
Affections cardiaques	
Fréquent	Troubles du rythme cardiaque fœtal(1)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Troubles en rapport avec la détresse respiratoire du nouveau-né
Affections gastro-intestinales	
Indéterminée	Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie néonatale
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquent	Travail anormal affectant le fœtus(2), contractions utérines anormales(4), méconium dans le liquide amniotique

Peu fréquent	Hémorragie du post partum, décollement prématuré du placenta, score d'Apgar bas, arrêt du travail, chorioamniotite, atonie utérine
Indéterminée	Syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie amniotique), syndrome de détresse fœtal(3)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Sensation de brûlure vulvovaginale
Indéterminée	Œdème génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Troubles fébriles
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Indéterminée	Rupture utérine

(1) Les « troubles du rythme cardiaque fœtal » rapportés dans les essais cliniques incluaient les items « rythme cardiaque fœtal anormal », « bradycardie fœtale », « tachycardie fœtale », « absence inexpliquée de variabilité normale », « diminution du rythme cardiaque fœtal », « décélération du rythme cardiaque fœtal », « décélération précoce ou retardée », « décélération variable », « décélération prolongée ».

(2) La dénomination « travail anormal affectant le fœtus » rapporté dans les études cliniques, en tant que marqueur d'un syndrome d'hyperstimulation, incluait les « hypercinésies utérines » associées à des « décélérations retardées », des « bradycardies fœtales » ou des « décélérations prolongées ».

(3) La dénomination « syndrome de détresse fœtal » incluait les items « acidose fœtale », « Enregistrement Cardiotocographique pathologique », « anomalie du rythme cardiaque fœtal », « hypoxie intra utérine » ou « menace d'asphyxie ». Cette dénomination en elle-même n'est pas spécifique, a une faible valeur prédictive positive et est souvent associée avec un nouveau-né en bonne santé à la naissance.

(4) Les « contractions utérines anormales » incluaient les « hyperstimulations utérines » et l'« hypertonie utérine ».

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage ou une hypersensibilité à la dinoprostone peut provoquer une hypertonie utérine ou un retentissement fœtal éventuel.
Dans ce cas, le système sera immédiatement retiré et un traitement symptomatique sera institué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Prostaglandines E_2, code ATC : G02AD02.

La prostaglandine E_2 (PGE_2) est une substance d'origine naturelle présente à de faibles concentrations dans la plupart des tissus de l'organisme. La prostaglandine E_2 est une hormone à action locale.
Elle joue un rôle important dans le déroulement des modifications biochimiques et structurelles aboutissant à la maturation cervicale. Celle-ci nécessite la relaxation des fibres musculaires lisses du col de l'utérus qui se ramollit et se dilate pour permettre ainsi le passage du fœtus dans la filière génito-pelvienne. Ce processus implique l'activation d'une enzyme : la collagénase, qui est responsable de la dégradation du collagène.
Ainsi, l'administration locale de PGE_2 au niveau du col de l'utérus conduit à la maturation cervicale qui permet la poursuite et l'achèvement du travail.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La PGE_2 est métabolisée rapidement et essentiellement dans le tissu où elle est synthétisée. La fraction d'hormone non inactivée localement est rapidement éliminée, avec une demi-vie estimée en général de 1 à 3 minutes.
Il n'a pas été possible d'établir de corrélation entre la libération de PGE_2 et les concentrations plasmatiques de son métabolite PGE_m, ni de déterminer les contributions relatives de PGE_2 endogène et exogène sur les taux plasmatiques du métabolite PGE_m.
La PGE_2 est libérée en continu au niveau cervical, à une concentration qui permet la maturation cervicale jusqu'à la dilatation complète du col.
La dose moyenne libérée par heure est d'environ 0,3 mg pendant une période de 24 heures chez les femmes ayant des membranes intactes. En cas de rupture des membranes, la dose moyenne libérée est plus élevée et plus variable.
Le clinicien peut retirer le système de diffusion vaginal s'il décide que l'administration de PGE_2 n'est plus nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques ont montré que la PGE_2 est une substance à action locale, rapidement inactivée ; de ce fait, elle n'a pas d'effet toxique systémique significatif. Les polymères d'hydrogel et de polyester sont des composants inertes, bien tolérés localement.
La toxicité sur la reproduction, la génotoxicité et la carcinogenèse des polymères n'ont pas été étudiées, mais l'exposition systémique paraît négligeable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans le sachet non ouvert au congélateur entre – 10 °C et – 20 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le système de diffusion vaginal doit être conservé dans le sachet et doit être sorti du congélateur immédiatement avant utilisation. Aucune décongélation n'est nécessaire avant utilisation.
Le système dans son intégralité sera éliminé comme tout déchet médical.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956197446 (1999, RCP rév 22.05.17).
Mis sur le marché en 1999.
Collect.

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

PROPINE voie ophtalmique
dipivéfrine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiglaucomateux

PROPIOCINE voie orale
érythromycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques
• Infectiologie, Parasitologie / Macrolides et apparentés

PROPYLEX
propylthiouracile

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 50 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Propylthiouracile (DCI)	50 mg

Excipients : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), sirop simple.
Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

Hyperthyroïdies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Maladie de Basedow :

Deux schémas thérapeutiques sont possibles :
- Propylthiouracile seul :
  Le traitement sera débuté par une dose d'attaque pour obtenir la réduction de l'hyperthyroïdie en général en 3 à 5 semaines (surveillance clinique et hormonale). Les doses seront alors baissées progressivement pour atteindre, en 3 ou 4 mois, une dose d'entretien qui sera poursuivie en général au moins 18 mois.
  L'adaptation du traitement est indispensable car :
  - pour une posologie insuffisante : les signes d'hyperthyroïdie réapparaissent ou s'aggravent ;
  - pour une posologie excessive : une hypothyroïdie s'installe, caractérisée d'abord par une baisse de la T_4, puis l'élévation de la TSH, d'où l'augmentation du volume du goitre.

  L'administration se fait ordinairement en 3 prises quotidiennes :
  - 300 à 450 mg, soit 6 à 9 comprimés par jour chez l'adulte ;
  - 150 à 300 mg, soit 3 à 6 comprimés par jour chez l'enfant de plus de 10 ans ;
  - parfois, peuvent être utilisées des posologies plus faibles (50 à 300 mg par jour) en cas d'hyperthyroïdie discrète, de grossesse ou d'intolérance suspectée aux antithyroïdiens (cf ci-dessous). Exceptionnellement, en cas d'hyperthyroïdie sévère (crise thyrotoxique) ou rebelle (surcharge en iode), des posologies plus élevées de 600 à 1200 mg par jour chez l'adulte peuvent être utilisées.

  Traitement d'entretien : dès l'amélioration clinique et normalisation de la T_4, la posologie est réduite : 50 à 200 mg par jour (soit 1 à 4 comprimés), en 1, 2 ou 3 prises quotidiennes.
- Propylthiouracile + hormone thyroïdienne :
  - Première phase : administration de l'antithyroïdien à la posologie d'attaque mentionnée ci-dessus, jusqu'à obtention d'une réduction de l'hyperthyroïdie biologique (baisse de la T_4) obtenue en général en 3 à 5 semaines.
  - Seconde phase : poursuite de l'antithyroïdien à la même posologie, mais en association à l'hormone thyroïdienne (lévothyroxine ou tri-iodothyronine) pour obtenir l'euthyroïdie.
  - Maintien du schéma thérapeutique en général au moins jusqu'au 18e mois.

Autres hyperthyroïdies :
- Nodules toxiques et goitres multinodulaires (surtout en préparation à la chirurgie, à l'iode radioactif) : traitement initial en fonction de la sévérité de la symptomatologie (1 à 6 comprimés par jour en 3 prises) et secondairement adapté en fonction de l'état clinique et hormonal.
- En principe, le propylthiouracile (et les autres antithyroïdiens) n'est pas adapté à la prise en charge thérapeutique des hyperthyroïdies liées aux thyroïdites subaiguës ou du post-partum, aux métastases fonctionnelles des cancers, aux adénomes thyréotropes et aux états de résistance aux hormones thyroïdiennes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
A avaler avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer de la thyroïde TSH-dépendant.
- Affections hématologiques graves préexistantes.
- Hypersensibilité aux thiouraciles (benzylthiouracile et/ou propylthiouracile).
- Hypersensibilité sévère au carbimazole.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tout patient prenant ce médicament doit savoir que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose la réalisation immédiate de l'hémogramme.
En cas de poussée fébrile avec ou sans infection ORL, dans l'attente des résultats de l'hémogramme, le traitement doit être arrêté, en raison du risque d'agranulocytose.
Le traitement ne doit pas être administré sans confirmation biologique de l'hyperthyroïdie.
Une surveillance régulière du bilan thyroïdien au cours du traitement doit être poursuivie.
En raison du risque de leucopénie et d'agranulocytose (0,7 %), une surveillance systématique de l'hémogramme doit être réalisée : avant le début du traitement, puis tous les 10 jours durant les 2 premiers mois de la prescription, lors de chaque contrôle hormonal et systématiquement lors de fièvre et d'infection.
L'hyperthyroïdie non traitée agit sur l'hémostase en majorant l'effet des anticoagulants oraux. Le traitement antithyroïdien, en rétablissant une euthyroïdie, impose de recontrôler l'INR dans les premiers temps, dans la mesure où la réponse au traitement anticoagulant oral peut alors être diminuée.
Des cas de réactions hépatiques sévères, chez l'adulte et l'enfant, incluant des cas de décès et des cas nécessitant une transplantation hépatique, ont été rapportés avec le propylthiouracile. Le délai d'apparition de ces effets a été variable, mais dans la majorité des cas la réaction hépatique est survenue dans les 6 mois suivant le début du traitement par le propylthiouracile. Si le taux d'enzymes hépatiques devient significativement anormal durant le traitement avec le propylthiouracile, le traitement doit être arrêté immédiatement.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En clinique, l'utilisation du propylthiouracile au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'absence de risque malformatif d'une exposition en cours de grossesse.
Chez l'homme, la thyroïde fœtale commence à fixer l'iode au cours de la 12e semaine postconceptionnelle.
Des anomalies fonctionnelles thyroïdiennes transitoires ont été rapportées chez le nouveau-né de mère traitée en cours de grossesse par antithyroïdiens de synthèse.
Le propylthiouracile peut être prescrit au cours de la grossesse.
- Il sera nécessaire d'adapter les posologies afin d'obtenir une euthyroïdie, voire une légère hyperthyroïdie maternelle, de façon à limiter le risque d'hypothyroïdie fœtale. En effet, une supplémentation maternelle en L-thyroxine s'avérerait inefficace pour le fœtus puisque cette hormone passe très peu le placenta.
- Un diagnostic prénatal (échographique) sera envisagé de manière à surveiller la thyroïde fœtale.
- Il sera pratiqué un bilan thyroïdien néonatal.

ALLAITEMENT :

Le passage du propylthiouracile dans le lait maternel est faible, et les données relatives au suivi d'enfants allaités sont pauvres, mais il ne semble pas y avoir de conséquences néonatales décrites. En conséquence, par mesure de prudence, en raison du manque d'expérience clinique, il est préférable d'éviter d'allaiter ; néanmoins, en cas d'allaitement, une surveillance régulière du nouveau-né devra être mise en route.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Toute augmentation du volume du goitre doit, en premier lieu, faire évoquer une hypothyroïdie par surdosage.
- Leucopénie pouvant être annoncée par de la fièvre, une angine, une infection, voire une agranulocytose ou une aplasie médullaire de survenue habituellement brutale, nécessitant l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération-formule sanguine en urgence.
- Réactions allergiques : cutanées (prurit, éruption, urticaire), fièvre, érythème, arthralgies, myalgies, courbatures (1 à 5 % des cas). Elles surviennent surtout en début de traitement. Elles sont parfois transitoires, résolutives sous antihistaminiques, mais peuvent nécessiter l'arrêt de la thérapeutique si elles sont sévères ou persistent.
- Des cas d'hépatites et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Passage en hypothyroïdie avec élévation de la TSH et augmentation du volume du goitre.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithyroïdiens, code ATC : H03BA02 (propylthiouracile).
Antithyroïdien de synthèse (H : hormones, sauf sexuelles).
Actif par voie orale, le propylthiouracile bloque l'hormonogenèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'iode et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines. En outre, il inhibe la conversion périphérique de T_4 (thyroxine) en T_3 (tri-iodothyronine) par blocage de la désiodase de type 1 (foie, rein, thyroïde). Comme pour tous les antithyroïdiens de synthèse, on constate sous propylthiouracile une diminution des titres d'anticorps antithyroïdiens, notamment thyréostimulants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 75 %. Le pic plasmatique est obtenu en 1 à 1,5 heure. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 %. Le propylthiouracile se concentre au niveau de la thyroïde. Le métabolisme est hépatique majoritairement par glucuroconjugaison. L'élimination du médicament et de ses métabolites est rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 à 2 heures. Elle est augmentée en cas d'insuffisance rénale.
Le propylthiouracile traverse la barrière placentaire et est faiblement excrété dans le lait.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chez l'animal ont montré des effets liés à l'action antithyroïdienne du propylthiouracile. Des effets sur le développement embryofœtal sont observés ; ils sont liés au passage transplacentaire du propylthiouracile et aux effets exercés sur le fonctionnement de la thyroïde fœtale.
Le propylthiouracile est classé comme cancérogène chez l'animal ; après l'administration orale du produit, on observe l'apparition de tumeurs thyroïdiennes chez la souris, le rat, le hamster, le cobaye, et des adénomes hypophysaires chez la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A avaler avec un verre d'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938130119 (2001, RCP rév 02.08.12) 30 cp.
3400938130287 (2001, RCP rév 02.08.12) 90 cp.
Prix : 7,80 € (30 comprimés).
24,40 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

PRORHINEL ® RHUME
benzododécinium, polysorbate 80

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution nasale : Ampoules (PE) de 5 ml, boîte de 20.

COMPOSITION	*p ampoule*
Polysorbate 80	10 mg
Benzododécinium bromure monohydraté exprimé en benzododécinium bromure anhydre ..	0,2 mg

Excipients : chlorure de sodium, alcool éthylique à 90°, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des infections de la muqueuse rhinopharyngée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie nasale. Ne pas injecter.

En lavage :
- Adulte : 1 à 3 lavages par jour avec ½ à 1 ampoule de 5 ml par narine.
- Enfant : 1 à 2 lavages par jour avec ½ à 1 ampoule de 5 ml par narine.
- Nourrisson : 1 lavage par jour avec ½ à 1 ampoule de 5 ml par narine.

En instillations :

L'instillation est recommandée lorsqu'une petite quantité de solution est suffisante. Administrer quelques gouttes en exerçant une pression douce sur l'ampoule.
- Adulte : 2 à 3 instillations par jour.
- Enfant et nourrisson : 1 à 3 instillations par jour.

Ne pas se moucher violemment au cours des 10 minutes suivant l'administration de ce produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants, en particulier au bromure de benzododécinium qui est un ammonium quaternaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible. Les ampoules en plastique ne doivent pas être conservées après utilisation.
- L'indication ne justifie pas de traitement prolongé.
- Devant des signes cliniques généraux associés, un traitement par voie générale doit être envisagé.

DC INTERACTIONS

Ne pas associer plusieurs médicaments à usage nasal contenant un antiseptique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Manifestations allergiques locales ou cutanées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation nasale pour usage local (R : système respiratoire).

Polysorbate 80 : tensioactif.

Bromure de benzododécinium : antiseptique local de très faible activité, de la classe des ammoniums quaternaires.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chez l'animal ont montré l'absence de toxicité et de risques d'irritation du produit. Prorhinel n'a entraîné ni atteinte des mouvements ciliaires de la muqueuse nasale, ni atteinte de son aspect histologique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Durée de conservation après ouverture : Ne pas conserver après utilisation.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ouvrir l'embout par simple torsion.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934967634 (1993/96, RCP rév 21.08.17).
Non remb Séc soc : prix libre.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

PROSPAN® SANS SUCRE, sirop
lierre grimpant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 100 ml, avec gobelet-doseur gradué à 2,5 ml, à 5 ml et à 7,5 ml.

COMPOSITION	*p 2,5 ml*	*p 5 ml*	*p 7,5 ml*
Lierre grimpant, extrait hydroalcoolique sec de feuille	17,5 mg	35 mg	52,5 mg

Excipients : eau purifiée, sorbitol à 70 % (cristallisable), arôme cerise (vanilline, benzaldéhyde, huile essentielle de citron, alcoolat de cacao, eau-de-vie de cerise, alcoolat de framboise), gomme xanthane, sorbate de potassium, acide citrique anhydre.

Teneur en potassium : 0,04 mEq/5 ml de sirop.

DC INDICATIONS

Médicament de phytothérapie.

Traditionnellement utilisé dans les toux bénignes occasionnelles.

Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Doser le sirop avec le gobelet-doseur gradué.
- Adulte : 7,5 ml 3 fois par jour, pendant une semaine.
- Enfant de 5 à 15 ans : 5 ml 3 fois par jour, pendant une semaine.
- Enfant de moins de 5 ans : 2,5 ml 3 fois par jour, pendant une semaine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.
- Tenir compte, chez les personnes suivant un régime hypokaliémant, de la teneur en potassium (cf Composition).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de la présence de sorbitol, possibilité de troubles digestifs et de diarrhées.

Des réactions cutanées peuvent être observées.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934212741 (1997, RCP rév 13.02.08).
Non remb Séc soc.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, boulevard Winston-Churchill
21070 Dijon Cedex
Tél : 03 80 78 74 00

PROSTADIREX voie orale
flutamide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
- Urologie, Néphrologie / Prostate (cancer)

PROSTINE E2 voie parentérale
dinoprostone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Interruption de grossesse
- Gynécologie, Obstétrique / Ocytociques

PROSTINE® E2 1 mg et 2 mg gel vaginal
dinoprostone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel vaginal stérile à 1 et 2 mg : Seringue préremplie de 3 g.

COMPOSITION	*p seringue*	
Dinoprostone (DCI)	1 mg	2 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, triacétine.

DC INDICATIONS

Induction du travail à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont favorables ou peu favorables à une induction standard du travail.

Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Ce médicament est réservé à un usage exclusivement hospitalier.

Induction du travail :

On administrera une dose initiale de 1 mg dans le cul-de-sac vaginal postérieur.

Après 6 heures :

Une deuxième dose de 1 ou 2 mg de Prostine E2 gel vaginal peut être administrée selon les besoins, c'est-à-dire :
- qu'en l'absence de réponse à la dose initiale de 1 mg, on administrera une dose supplémentaire de 2 mg ;
- alors qu'une dose supplémentaire de 1 mg sera recommandée pour accroître une réponse à la dose initiale de 1 mg.

En cas de contact de Prostine E2 gel vaginal avec la peau, éliminer immédiatement par un lavage abondant à l'eau et au savon.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

La dinoprostone ne doit être utilisée que lorsque l'induction du travail est cliniquement indiquée. La dinoprostone ne doit pas être utilisée chez les patientes présentant une contre-indication à une induction du travail par ocytociques, telle que, sans que la liste soit exhaustive :
- Antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine comportant un risque de rupture.
- Anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal.
- Disproportion fœtopelvienne.
- Présentation fœtale autre que céphalique.
- Grossesse multiple.
- Saignements vaginaux durant la grossesse faisant suspecter un placenta *prævia* ou toute autre anomalie du placenta.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des accidents cardiovasculaires graves, potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire) ont été rapportés avec **des prostaglandines et analogues de prostaglandines injectables.** Certaines de ces complications ont été considérées comme liées à des spasmes des artères coronaires. Le risque d'accidents est majoré par l'âge, le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac.

Ces accidents n'ont jusqu'à présent jamais été rapportés avec la PGE2 administrée par voie vaginale.

Cependant, par mesure de prudence, il sera demandé aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de dinoprostone.

Outre le tabagisme et l'âge des patientes, prendre en compte les autres facteurs de risque cardio-vasculaires (hyperlipidémie, diabète, hérédité, antécédents cardiovasculaires, HTA sévère).

Les prostaglandines potentialisent les effets de l'ocytocine. Par conséquent, Prostine E2 ne doit pas être utilisé en même temps que l'ocytocine. L'administration séquentielle doit être effectuée avec prudence. Il est recommandé d'utiliser de l'ocytocine au plus tôt 6 heures après l'administration de prostaglandines.

Il a été décrit des accidents de prolifération osseuse lors du traitement prolongé d'enfants nouveau-nés avec une autre prostaglandine : la PGE1. Il n'a pas été démontré que l'administration de courte durée de PGE2 (dinoprostone) puisse occasionner de semblables effets.

L'induction pharmacologique du travail par dinoprostone ou ocytocine augmente le risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en *post-partum*, dans de très rares circonstances. Ce risque est augmenté d'autant plus que la femme est âgée de 35 ans ou plus, qu'il y a eu des complications pendant la grossesse et que l'âge gestationnel est supérieur à 40 semaines. Chez ces femmes, Prostine E2 gel vaginal doit être utilisé avec prudence et le praticien doit être alerté par des signes de CIVD (fibrinolyse).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Lors de l'utilisation de dinoprostone, on surveillera de façon stricte et continue avant et au décours de l'administration de dinoprostone :
- le rythme cardiaque fœtal,
- l'activité utérine par tocométrie externe,
- l'état du col,
- les fonctions cardiaques, respiratoires et circulatoires maternelles,
- la température maternelle.

Ce monitorage fœtomaternel permet de déceler toute anomalie de la contractilité utérine et toute anomalie du rythme cardiaque fœtal, surtout quand il existe des antécédents d'anomalie de la contractilité (hypertonie).

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patientes dans les situations suivantes :
- Dans les cas d'antécédents cardiovasculaires, de glaucome, ou de pression intra-oculaire élevée, d'asthme ou d'antécédents d'asthme, de troubles rénaux et/ou hépatiques graves.
- Chez les patientes présentant une fragilité utérine due à un utérus cicatriciel, une grande multiparité, des antécédents de travail difficile et/ou d'accouchement traumatique.
- Il faut garder à l'esprit le risque d'hypertonie utérine durable pouvant aller jusqu'à la rupture (cf Contre-indications).

Le médecin doit savoir que l'application intracervicale du gel de dinoprostone peut entrainer une rupture et une embolisation du tissu antigénique pouvant provoquer, dans de rares cas, un syndrome anaphylactique de grossesse (embolie de liquide amniotique).

En cas de rupture prématurée des membranes : le gel intravaginal Prostine E2 1 mg et 2 mg peut être utilisé lorsque les caractéristiques du col utérin sont défavorables. Dans ce cas, en raison de l'ouverture de l'œuf, il convient de s'abstenir de toute introduction du gel dans l'orifice cervical qui pourrait provoquer une hypertonie utérine (en cas de passage intra-amniotique des prostaglandines) et surtout qui pourrait favoriser l'ascension de germes à l'intérieur de la cavité amniotique avec un risque d'infection amniotique fœtale et maternelle.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (cf Sécurité préclinique). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la dinoprostone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse (hormis l'accouchement).

ALLAITEMENT :

Du fait de la demi-vie très brève de la dinoprostone, l'allaitement maternel peut être démarré immédiatement après l'accouchement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables maternels suivants ont été rapportés :

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité (par exemple réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde).

Affections gastro-intestinales :
- Diarrhée, nausées, vomissements.

Affections musculosquelettiques :
- Douleur dorsale.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Anomalies de la contractilité utérine (augmentation de la fréquence, de l'amplitude et de la durée).
- Rupture de la paroi utérine.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Sensation de brûlure vulvovaginale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fièvre.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez le fœtus et/ou le nouveau-né :

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Enfants mort nés.

Investigations :
- Détresse fœtale.
- Modifications du rythme cardiaque fœtal.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Dépression respiratoire du nouveau-né avec score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes.

Lors du suivi après commercialisation, des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, on peut craindre principalement une exagération de la réponse utérine conduisant à des accidents d'hypercinésie ou hypertonie, avec retentissement fœtal éventuel.

Il est conseillé dans ce cas d'évacuer le gel du cul-de-sac vaginal postérieur et de mettre la patiente en position latérale semi-assise. Le traitement sera purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Prostaglandines E2 (code ATC : G02AD02).

La dinoprostone gel, administrée par voie intravaginale, induit une maturation cervicale chez des patientes présentant des conditions cervicales défavorables à une induction du travail par méthode standard.

Son mode d'action n'est pas totalement élucidé. Toutefois, les études cliniques montrent que la dinoprostone entraîne des modifications hémodynamiques du tissu cervical, conduisant à sa maturation. Une réduction du délai induction-délivrance a été montrée.

La dinoprostone, de par l'action pharmacologique de la PGE2 sur le muscle lisse, peut induire des contractions utérines.

Enfin, l'action pharmacologique de la dinoprostone peut également induire des vomissements et de la diarrhée (stimulation des muscles lisses gastro-intestinaux).

Dans certaines conditions expérimentales animales, et à haute dose en clinique humaine, la dinoprostone peut entraîner :
- une chute de la pression artérielle, probablement en raison de son effet sur les muscles lisses des vaisseaux. A la dose de dinoprostone recommandée pour la maturation cervicale, cet effet n'est pas observé ;
- une hyperthermie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La prostaglandine E2 est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

La concentration sérique de la PGE2 peut être suivie par le dosage de son métabolite principal, la PGEM (13-14-dihydro 15 keto PGE2), sa demi-vie est de 5 à 10 minutes.

Chez l'homme, la PGE2 subit un captage tissulaire hépatique important au premier passage. Le coefficient d'extraction hépatique est de 80 %.

Le métabolisme s'effectue exclusivement par biotransformation avec oxydation du groupement en 15 alpha, réduction de la double liaison en 13-14 bêta ou oméga oxydation.

Dans les urines, le métabolite principal est l'acide 7 alpha hydroxy-5, 11 dioxo-tétranor, prosta 1-16 dioïque.

Enfin, la demi-vie de la prostaglandine E2, de par la rapidité de sa biotransformation, ne dépasse pas une minute.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité.

Les effets toxiques sont limités à ceux prédits à partir de la pharmacologie primaire, principalement des effets sur le tonus du muscle lisse (une augmentation du tonus de l'utérus, une diminution du tonus bronchique et

trachéal) et sur la pression artérielle (une diminution de la pression artérielle moyenne à la suite d'une vasodilatation périphérique).
Dans les études de toxicité pour la reproduction, il a été mis en évidence une augmentation des anomalies squelettiques et une embryotoxicité.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à l'abri de la lumière, au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Assemblage de la seringue :
– Retirer le capuchon du corps de la seringue.
– Insérer le capuchon dans le piston de la seringue.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955774839 (1992, RCP rév 12.05.16) 1 mg.
3400955775089 (1992, RCP rév 12.05.16) 2 mg.
Mis sur le marché en 1993.
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

PROSTINE ® VR

alprostadil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 0,5 mg/ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ampoule*

Alprostadil (DCI) .... 0,5 mg
Excipients : éthanol, azote.

DC INDICATIONS

Maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel jusqu'à l'intervention curative ou palliative chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante, notamment :
Obstacles droits :
– sténose ou atrésie pulmonaire,
– atrésie tricuspide,
– tétralogie de Fallot,
– transposition des gros vaisseaux.
Obstacles gauches :
– coarctation de l'aorte,
– interruption de la crosse de l'aorte,
– transposition des gros vaisseaux avec septum interventriculaire intact.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Important : Ne jamais administrer le produit par voie intraveineuse directe et toujours diluer préalablement.
La voie d'administration recommandée pour Prostine VR est une perfusion IV dans une grosse veine. Une autre possibilité est celle d'un cathéter dont l'embout est placé en regard de l'abouchement du canal artériel, par l'intermédiaire de l'artère ombilicale.
La posologie initiale est de 0,1 µg d'alprostadil par kilogramme de poids corporel par minute (0,1 µg/kg/min). Lorsqu'une réponse est obtenue (augmentation de la PaO2 dans les obstacles droits, de la pression artérielle systémique et du pH sanguin dans les obstacles gauches), réduire la posologie minimale permettant le maintien d'une réponse thérapeutique. Ainsi, le débit de perfusion peut être réduit de 0,1 à 0,05, puis 0,025 et 0,01 µg/kg/min. Si la réponse obtenue à la posologie de 0,01 µg/kg/min est insuffisante, le débit peut être réaugmenté jusqu'à 0,4 µg/kg/min, bien que, en général, des débits de perfusion plus élevés ne produisent pas d'effets plus marqués.
La perfusion est poursuivie jusqu'à ce que l'acte chirurgical puisse être réalisé, ce qui n'est, en général, qu'une question d'heures.
L'alprostadil est recommandé chez des enfants âgés de moins de 10 jours. Des exceptions peuvent être envisagées si l'utilisation d'un tel traitement paraît justifiée aux yeux du médecin utilisateur.
Jusqu'à présent, aucun fait ne permet de penser que l'évolution de lésions inopérables, telles qu'une hypoplasie du ventricule gauche, puisse être aggravée par l'utilisation d'alprostadil.
Diluer 1 ml de solution injectable de Prostine VR (500 µg d'alprostadil) dans du soluté isotonique stérile de chlorure de sodium ou de glucose.
La dilution et le débit de perfusion pour apporter 0,1 µg/kg/min se font selon le tableau ci-dessous :

Volume dans lequel sont dilués 500 µg d'alprostadil (ml)	Concentration approximative obtenue (µg/ml)	Débit de perfusion (ml/kg/min)
250	2	0,05
100	5	0,02
50	10	0,01
25	20	0,005

Exemple : Pour apporter 0,1 µg/kg/min à un enfant pesant 2,5 kg, par l'intervention d'une solution de 1 ml de Prostine VR diluée dans 100 ml de sérum isotonique :
Débit de perfusion :
– 0,02 ml/kg/min x 2,5 kg = 0,05 ml/min ou 3,0 ml/h de solution contenant 5 µg /ml d'alprostadil.
– Réduire la posologie de 0,1 µg/kg/min à 0,05 µg/kg/min en réduisant le débit de la pompe lorsque l'effet désiré sur le canal artériel est obtenu.
Ne pas utiliser la préparation obtenue après 24 heures.
Tableau de posologie apportant 0,1 µg par kg par minute (0,1 µg/kg/min) de Prostine VR :

Poids du nouveau-né (en kg)	Prostine VR par minute (µg/min)	Prostine VR par heure (µg/h)	Prostine VR sol 5 µg/ml débit perf (ml/h)
0,5	0,05	3	0,6
1	0,10	6	1,2
1,5	0,15	9	1,8
2	0,20	12	2,4
2,5	0,25	15	3
3	0,30	18	3,6
3,5	0,35	21	4,2
4	0,40	24	4,8
4,5	0,45	27	5,4
5	0,50	30	6
5,5	0,55	33	6,6

Tableau de posologie apportant 0,05 µg par kg par minute (0,05 µg/kg/min) de Prostine VR :

Poids du nouveau-né (en kg)	Prostine VR par minute (µg/min)	Prostine VR par heure (µg/h)	Prostine VR sol 5 µg/ml débit perf (ml/h)
0,5	0,025	1,5	0,3
1	0,050	3	0,6
1,5	0,075	4,5	0,9
2	0,100	6	1,2
2,5	0,125	7,5	1,5
3	0,150	9	1,8
3,5	0,175	10,5	2,1
4	0,200	12	2,4
4,5	0,225	13,5	2,7
5	0,250	15	3
5,5	0,275	16,5	3,3

L'efficacité de l'alprostadil sera appréciée de la façon suivante :
Pour les obstacles droits :
– une augmentation de la PaO2,
– l'observation de l'ouverture du canal artériel lors de la chirurgie ou, éventuellement, l'angiocardiographie.
Pour les obstacles gauches :
– une diminution du gradient de pression entre l'artère pulmonaire et l'aorte,
– une augmentation des pouls fémoraux,
– une diminution de l'acidose,
– une augmentation de la diurèse,
– une amélioration de l'insuffisance cardiaque congestive,
– une confirmation de la dilatation du canal artériel par angiocardiographie et/ou chirurgie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prostine VR ne doit être administré que par des professionnels de santé avisés, et dans une structure disposant d'une unité de soins intensifs pédiatriques.
Une apnée peut survenir chez 10-12 % des nouveau-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale traités par de l'alprostadil (PGE1). L'apnée est le plus souvent observée chez les nouveau-nés cyanosés, en particulier ceux ayant un poids de naissance inférieur à 2,0 kg, et apparaît en général au cours de la première heure de perfusion. Par conséquent, l'alprostadil (PGE1) ne doit être utilisé qu'en présence de moyens de réanimation respiratoire.
Prostine VR doit être administré pendant la durée la plus courte possible et à la posologie la plus faible permettant la réponse thérapeutique attendue. Les risques d'une perfusion d'alprostadil prolongée devront être évalués en tenant compte des bénéfices possibles pour les nouveau-nés, en raison de leur situation critique.
Des études menées chez des nouveau-nés présentant un ductus arteriosus et des artères pulmonaires pathologiques, traités par prostaglandine E1, ont montré des modifications histologiques liées à un effet d'affaiblissement de ces structures. La pertinence spécifique ou clinique de ces résultats n'est pas démontrée.
Il peut y avoir également une diminution de la musculature de l'artère pulmonaire après des perfusions prolongées de PGE1, lesquelles peuvent être la cause de problèmes lors de l'intervention chirurgicale.
Une prolifération corticale des os longs a été rapportée chez les nouveau-nés, lors d'une injection à long terme d'alprostadil (PGE1). Chez ces enfants, cette prolifération corticale est réversible à l'arrêt du traitement. Toute perfusion durant plus de 7 jours est à éviter.
En raison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par les prostaglandines E1, Prostine VR doit être utilisé avec précaution chez les nouveau-nés (et les enfants en bas âge) à risques hémorragiques.
Prostine VR ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés (et les enfants en bas âge) souffrant d'insuffisance respiratoire (maladie des membranes hyalines). Un diagnostic différentiel devra toujours être effectué entre insuffisance respiratoire et cardiopathies cyanogènes (débit pulmonaire sanguin diminué).
Si le diagnostic complet n'est pas disponible immédiatement, il devra s'orienter sur la présence d'une cyanose (PaO2 inférieure à 40 Torr) et la confirmation d'une diminution du débit pulmonaire sanguin par rayon X.
La pression artérielle devra être contrôlée par un cathéter placé dans l'artère ombilicale, par auscultation ou par Doppler. En cas de chute importante de la pression artérielle, le débit de perfusion sera réduit immédiatement.
Un affaiblissement de la paroi du ductus arteriosus et de l'artère pulmonaire a été rapporté lors d'une administration prolongée de PGE1.
L'administration d'alprostadil chez les nouveau-nés (ou les enfants en bas âge) peut entraîner une occlusion gastrique secondaire à une hyperplasie antrale. Cet effet serait lié à la durée du traitement ainsi qu'à la dose cumulative de produit. Il conviendra de surveiller étroitement les nouveau-nés (ou enfants en bas âge) recevant de l'alprostadil pendant plus de 120 heures aux posologies recommandées pour détecter l'apparition d'une hyperplasie antrale et d'une obstruction gastrique.
Chez les nouveau-nés (ou les enfants en bas âge) ayant un débit pulmonaire diminué, l'augmentation de l'oxygénation du sang est inversement proportionnelle à la PaO2 initiale. Ainsi, les patients ayant une PaO2 basse (inférieure à 40 mmHg) répondent mieux à l'alprostadil, alors que ceux ayant une PaO2 élevée (supérieure à 40 mmHg) présentent généralement une réponse faible.
Chez les nouveau-nés (ou les enfants en bas âge) ayant un débit pulmonaire diminué, l'efficacité de l'alprostadil est mesurée par la surveillance de l'augmentation de l'oxygénation du sang. Chez les nouveau-nés (ou les enfants en bas âge) présentant une diminution du débit systémique, l'action de l'alprostadil est mesurée en surveillant l'élévation de la pression artérielle systémique et du pH sanguin.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction pouvant survenir entre l'alprostadil et les thérapies standard utilisées chez les nouveau-nés (ou les enfants en bas âge) porteurs d'une cardiopathie congénitale n'a été rapportée.
Les thérapies standard comprennent des antibiotiques, tels que la pénicilline ou la gentamicine, des vasopresseurs, tels que la dopamine ou l'isoprotérénol, des glycosides cardiotoniques, et des diurétiques tels que le furosémide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Prostine VR (alprostadil) n'a pas d'indication chez la femme enceinte. Par analogie avec les autres prostaglandines, Prostine VR ne doit pas être administré au cours de la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents, concomitants à la perfusion d'alprostadil, observés chez les nouveau-nés (ou les enfants en bas âge) porteurs d'une cardiopathie congénitale ducto-dépendante, étaient dus aux effets pharmacologiques du produit.
Les événements indésirables ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'alprostadil (436 nouveau-nés traités) selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Crises d'épilepsie, apoplexie
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, hypotension, tachycardie, arrêt cardiaque, œdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Apnée * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Occlusion gastrique, hypertrophie de la muqueuse gastrique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Exostose
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Fragilité vasculaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre transitoire
Fréquent	Vasodilatation cutanée (flush) **

* Observée le plus souvent chez les nouveau-nés cyanosés, particulièrement ceux ayant un poids de naissance inférieur à 2 kg, et apparaissant généralement au cours de la première heure de perfusion. Ainsi, l'alprostadil ne doit être utilisé qu'en présence de moyens de réanimation respiratoire.
** Il s'agit du seul effet indésirable directement lié à la voie d'administration, davantage fréquent lors d'une administration par voir intra-artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Apnée, bradycardie, fièvre, hypotension et flush peuvent être les symptômes d'un surdosage par Prostine VR. Si une apnée ou une bradycardie apparaît, la perfusion devra être interrompue et un traitement approprié sera mis en route. Des précautions seront prises si la perfusion est reprise. Si une fièvre ou une hypotension apparaît, le débit de la perfusion sera réduit jusqu'à ce que les symptômes régressent. Le flush est en général dû au mauvais positionnement du cathéter intra-artériel, mais s'apaise lors du repositionnement de l'embout du cathéter.

PP PHARMACODYNAMIE

L'alprostadil (ou prostaglandine E1) appartient à une famille d'acides gras naturels ayant des effets pharmacologiques variés. La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi les effets les plus notables. Des injections intraveineuses de 1 à 10 µg d'alprostadil par kg de poids corporel abaissent la pression sanguine chez les mammifères en réduisant la résistance périphérique. La baisse de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation réflexe du débit cardiaque. Le muscle lisse du canal artériel est spécialement sensible à l'alprostadil et des lambeaux de ductus d'agneau se relâchent sensiblement en présence du produit. En outre, l'administration d'alprostadil rouvre le ductus déjà fermé chez les rats, lapins et agneaux nouveau-nés. Ces observations ont entraîné des recherches chez des enfants ayant des malformations congénitales conduisant à une baisse du débit sanguin pulmonaire ou général et qui nécessitent la présence d'un canal artériel perméable pour obtenir une oxygénation sanguine suffisante et l'irrigation des muscles inférieurs. Chez les nouveau-nés ayant un débit pulmonaire diminué, l'augmentation de l'oxygénation du sang est inversement proportionnelle à la PaO2 initiale. Ainsi, les enfants ayant une PaO2 basse (inférieure à 40 Torr) répondent le mieux à l'alprostadil, alors que ceux ayant une PaO2 élevée (supérieure à 40 Torr) présentent généralement une réponse faible. Chez les nouveau-nés ayant une diminution du débit systémique, l'action de l'alprostadil conduit à une diminution du rapport pression artère pulmonaire/pression aortique, une élévation du pH lorsqu'existe une acidose et une élévation de la pression artérielle systémique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Métabolisme :
L'alprostadil, administré par voie orale, n'est pas retrouvé dans la circulation générale ; il est dégradé en partie dans la lumière intestinale ; la fraction absorbée est captée au premier passage dans le foie.
Administré par voie intraveineuse, l'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 5 minutes.
L'alprostadil est fixé à plus de 95 % aux protéines plasmatiques mais cette fixation protidique à relativement faible affinité ne limite pas le captage tissulaire, puisqu'au premier passage, les poumons captent 70 % de l'alprostadil.
L'alprostadil se fixe fortement au niveau du myomètre.
L'alprostadil est éliminé complètement par biotransformation au niveau des différents organes, dont les poumons, qui dégradent rapidement l'alprostadil qu'ils ont capté.
Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de cancérogenèse à long terme n'ont pas été réalisées. Les tests de mutagenèse n'ont révélé aucun pouvoir mutagène ou génotoxique de l'alprostadil.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois à la température de 4 °C.
A conserver strictement à 4 °C.
Après dilution : La solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures suivant sa préparation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux services de réanimation et de chirurgie néonatale.
AMM 3400955415510 (1982, RCP rév 29.12.15).
Mis sur le marché en 1983.
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

PROTAMINE CHOAY ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 1000 UAH/ml : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION *p ml*

Protamine sulfate (DCI) .... 1000 UAH*

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué ou solution d'hydroxyde de sodium officinale, eau ppi.

* UAH : unités antihéparine.

DC INDICATIONS

Neutralisation instantanée de l'action anticoagulante de l'héparine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Neutralisation anticoagulante de l'héparine : 1000 UAH (1 ml) neutralisent environ 1000 unités d'héparine. La dose de sulfate de protamine à injecter doit être adaptée à l'héparinémie constatée et non pas à la dose d'héparine injectée.
- Neutralisation de l'action anticoagulante des héparines de bas poids moléculaire : le sulfate de protamine inhibe unité par unité l'activité anti-IIa des héparines de bas poids moléculaire, mais ne neutralise que partiellement (50 à 60 %) l'activité anti-Xa des héparines de bas poids moléculaire.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie parentérale : injection intraveineuse lente (sur une durée d'environ 10 minutes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la protamine (y compris la protamine contenue comme excipient dans l'insuline NPH [Neutral Protamine Hagedorn]).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour s'assurer que la neutralisation a été suffisante, il est nécessaire de pratiquer un temps de thrombine qui doit être normalisé s'il n'existe plus d'héparine en circulation.

Risque de réactions anaphylactiques sévères :

Des cas fatals de réactions anaphylactiques ont été rapportés. Les patients susceptibles de présenter un risque accru de réactions allergiques sont notamment :

- les patients ayant déjà été exposés à la protamine, qu'il s'agisse de la protamine utilisée pour neutraliser l'héparine ou de la protamine contenue dans l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ;
- les patients présentant une allergie au poisson ;
- les patients qui ont subi une vasectomie ou qui sont stériles, ceux-ci étant susceptibles de développer des anticorps anti-protamine.

Une administration rapide de la protamine peut engendrer une hypotension et une potentialisation des réactions allergiques. Par conséquent, la protamine doit être administrée par injection intraveineuse lente sur une durée d'environ 10 minutes (cf Posologie/Mode d'administration). De plus, des moyens de réanimation doivent être immédiatement disponibles.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par prise, c'est-à-dire sans sodium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'expérience de la protamine est limitée en cas de grossesse et d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La protamine semble avoir une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des cas d'hypotension et de bradycardie ont été décrits.
- Risque de survenue d'une hypertension pulmonaire aiguë.
- Des réactions anaphylactiques (incluant des chocs anaphylactiques) parfois fatales ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des œdèmes pulmonaires non cardiogéniques, parfois fatals, ont été rapportés, notamment dans des contextes de réaction d'hypersensibilité.
- Risque d'hémorragie post-interventionnelle, notamment en cas d'utilisation de doses trop importantes ou de défaut d'antagonisation de l'héparine. Le respect des recommandations posologiques et l'administration par voie intraveineuse lente permet de limiter ce risque (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés en dehors d'un contexte de thrombopénie induite par l'héparine et en présence d'anticorps spécifiques à la protamine ou au complexe protamine-héparine. La réadministration de la protamine chez ces patients n'est pas recommandée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en protamine entraîne un syndrome hémorragique du fait de l'activité anticoagulante de la protamine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidote (V : divers), code ATC : V03AB14.

La protamine se combine avec l'héparine pour former un complexe inactif stable.

Le sulfate de protamine neutralise l'activité anticoagulante de l'héparine.

Administré en l'absence d'héparine, le sulfate de protamine possède lui-même un effet anticoagulant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931011736 (1955/98, RCP rév 19.08.16).

Prix : 33,82 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PROTELOS voie orale

strontium ranélate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Ostéoporose

PROTEXEL ®

protéine C humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IV à 50 UI/ml : Flacon de poudre + flacon de 10 ml de solvant, avec système de transfert Mix2Vial®, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 1 ml**

Protéine C humaine .... 50 UI

* De solution reconstituée.

Excipients : Poudre : chlorure de sodium, citrate de sodium, chlorhydrate de lysine. *Solvant :* eau ppi.

Un flacon de 10 ml contient 500 UI de protéine C.

L'activité spécifique est supérieure à 100 UI de protéine C/mg de protéines.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans :

- les déficits constitutionnels sévères en protéine C homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/antivitamines K pour éviter la nécrose cutanée ;
- la prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamines K.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les patients doivent être pris en charge ou surveillés par un spécialiste de l'hémostase.

POSOLOGIE :

Déficit constitutionnel sévère en protéine C :

- A la phase aiguë (purpura fulminans néonatal) : 240 UI/kg/jour administrées en 4 fois dès la confirmation diagnostique afin de maintenir un taux plasmatique résiduel minimum de 25 % de protéine C.
  La dose quotidienne peut être ensuite réduite progressivement, jusqu'à injection de 100 UI/kg/jour à adapter en fonction du taux de protéine C et des marqueurs d'activation de l'hémostase (taux de D-dimères ou de fragment 1+2 de la prothrombine).
  Le traitement sera poursuivi jusqu'à cicatrisation complète des lésions cutanées ou pendant au moins 15 jours lors de l'introduction du traitement par les antivitamines K.
- Lors d'épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/jour en 1 à 2 perfusions quotidiennes.
  Le traitement doit être poursuivi tant que l'INR (International Normalized Ratio) n'a pas atteint un niveau suffisant (> 2,5) ou que l'amélioration clinique n'est pas constatée.
- En traitement préventif : 100 UI/kg/jour 1 à 3 fois par semaine.
  En cas de situation à risque, les doses à injecter peuvent être de 100 UI/kg/jour administrées en 1 à 2 doses quotidiennes (en association éventuelle avec les antivitamines K).

Déficit constitutionnel modéré chez l'hétérozygote :

La posologie sera adaptée en fonction de différents paramètres, notamment le taux initial de protéine C, la récupération et la durée de vie déterminées ou attendues chez le patient, l'âge et la nature de l'intervention chirurgicale. A titre indicatif, 50 à 100 UI/kg/jour en 1 à 2 injections quotidiennes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Protexel est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités décrites dans la rubrique Modalités de manipulation.

Protexel doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/min.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être pris en charge ou surveillés par un spécialiste de l'hémostase.

En cas de réactions de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain.

Ce risque est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs, VIH, VHC, VHB ;
- la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasma ;
- le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour le VIH, le VHC, le VHB, à l'aide de virus modèles.

L'efficacité de l'élimination et (ou) de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants, notamment le parvovirus B19.

Il est recommandé que les patients recevant régulièrement une préparation de protéine C humaine soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction médicamenteuse avec Protexel n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange préalable avec d'autres produits et/ou médicaments est formellement déconseillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité de Protexel chez la femme enceinte n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus, et du développement postnatal.

Par conséquent, Protexel ne sera prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien ne suggère que la protéine C diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les patients traités avec Protexel. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable lié à un surdosage accidentel avec la protéine C n'a été observé à ce jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres agents antithrombotiques, protéine C (B01AX).

La protéine C est une glycoprotéine vitamine K-dépendante, inhibitrice de la coagulation. Activée par la thrombine et associée à son cofacteur, la protéine S, elle stimule l'inactivation protéolytique des facteurs Va et VIIIa.

L'efficacité de Protexel n'a pas fait l'objet d'études cliniques dans les déficits acquis.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La récupération in vivo de Protexel est en moyenne de 1,58 % (0,80 % à 1,91 %) par UI/kg injectée. La demi-vie est d'environ 8 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La thrombogénicité potentielle de Protexel a été étudiée par des méthodes in vitro et in vivo et en particulier par le test de Wessler qui permet chez le lapin de calculer la dose efficace 50 (DE 50), dose de protéine C injectée par kg de lapin qui provoque l'apparition d'un « thrombus » dans 50 % des jugulaires testées. Elle est supérieure à 450 UI/kg pour cette préparation de protéine C. Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de Protexel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Protexel ne doit être mélangé avec aucun autre produit et (ou) médicament.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Après reconstitution :

Une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.

- Amener les deux flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher l'extrémité bleue du Mix2Vial sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre par la partie transparente du dispositif. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstituée d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution ainsi opérée est généralement instantanée et doit être totale en moins de 5 minutes. La solution obtenue est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Administration :

- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial.
- Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/min.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400956338856 (2001, RCP rév 11.06.12).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9234047 (flacon) : 907,00 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

PROTOPIC ®

tacrolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade (blanche à légèrement jaunâtre) *à 0,03 % ou à 0,1 % :* Tubes de 30 g.

COMPOSITION *p gramme*

Tacrolimus (DCI) monohydrate .... 0,3 mg
ou 1 mg

Excipients (communs) : vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide.

DC INDICATIONS

Protopic 0,03 % pommade est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Protopic 0,1 % pommade est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus).

Traitement des poussées :

Protopic 0,1 % et Protopic 0,03 % :

- Adultes et adolescents (16 ans et plus) :
  Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Protopic 0,03 % :

- Enfants (2 ans et plus) :
  Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Traitement d'entretien :
Traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Protopic doit être instauré par des médecins possédant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

POSOLOGIE :

Traitement des poussées :
Protopic peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Le traitement ne doit pas être continu.
Le traitement par Protopic doit débuter dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Chaque zone affectée de la peau sera traitée par Protopic jusqu'à disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères. Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé, si approprié (voir ci-dessous).
Dès les premiers signes de réapparition (poussées) des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

- Adultes et adolescents (16 ans et plus) :
  Le traitement doit être débuté avec Protopic 0,1 % deux fois par jour et doit être poursuivi jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec Protopic 0,1 % deux fois par jour doit être redémarré. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications ou de passer au dosage plus faible, Protopic 0,03 % pommade, si l'état clinique le permet.
  Habituellement, une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé.
- Personnes âgées :
  Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées. Toutefois, l'expérience clinique dans cette population n'a pas montré la nécessité d'un ajustement posologique.
- Population pédiatrique :
  Les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage (Protopic 0,03 % pommade).
  Le traitement doit être débuté deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. La fréquence des applications doit ensuite être réduite à une par jour jusqu'à guérison des lésions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Protopic pommade ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 2 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

Traitement d'entretien :
Un traitement d'entretien est approprié pour les patients qui répondent à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères).

- Adultes et adolescents (16 ans et plus) :
  Les patients adultes doivent utiliser Protopic 0,1 % pommade.
  Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.
  Au-delà de 12 mois de traitement, le patient doit être revu par le médecin afin de décider de la poursuite du traitement d'entretien en l'absence de données de tolérance au-delà de 12 mois dans le traitement d'entretien.
  Si des signes de poussées réapparaissent, un traitement biquotidien doit être redémarré (cf « Traitement des poussées » ci-dessus).
- Personnes âgées :
  Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées (cf « Traitement des poussées » ci-dessus).
- Population pédiatrique :
  Les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage (Protopic 0,03 % pommade).
  Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications.
  L'examen de l'enfant après 12 mois de traitement doit comprendre l'interruption du traitement afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement et de suivre l'évolution de la maladie.
  Protopic pommade ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 2 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

MODE D'ADMINISTRATION :
Appliquer Protopic pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter ou habituellement affectées. Protopic pommade peut être appliqué sur toutes les parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif car ce mode d'administration n'a pas été étudié chez des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif, aux macrolides en général ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Pendant toute la durée du traitement par Protopic, il convient de réduire l'exposition de la peau au soleil, et d'éviter l'exposition aux ultraviolets (UV) en solarium, ainsi qu'aux UVB ou UVA en association avec des psoralènes (PUVA-thérapie) : cf Sécurité préclinique. Des méthodes de protection solaire appropriées doivent être recommandées par le médecin traitant, comme la minimisation du temps passé au soleil, l'utilisation d'écrans solaires et la protection de la peau par des vêtements. Protopic pommade ne doit pas être appliqué sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou précancéreuses.
- L'apparition de toute nouvelle modification, différente de la dermatite atopique initiale au niveau de la zone traitée doit être revue par le médecin.
- L'utilisation du tacrolimus pommade n'est pas recommandée chez des patients atteints d'anomalies de la barrière cutanée, comme le syndrome de Netherton, l'ichthyose lamellaire, l'érythrodermie généralisée ou la maladie cutanée du greffon contre l'hôte, en raison du risque d'augmentation de l'absorption systémique du tacrolimus. L'utilisation de tacrolimus par voie orale dans le traitement de ces affections cutanées n'est également pas recommandée. Des cas d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus ont été rapportés dans ces affections depuis la mise sur le marché.
  Il convient d'être prudent chez des patients appliquant Protopic sur une surface cutanée étendue et sur une longue durée, en particulier chez les enfants (cf Posologie/Mode d'administration). Pendant toute la durée du traitement par Protopic, la réponse au traitement et la nécessité de continuer le traitement des patients et en particulier des enfants, doivent être évalués de façon continue. Après 12 mois, chez les enfants, cette évaluation doit comprendre l'interruption du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
- A long terme (c'est-à-dire après des années), le risque éventuel d'infections ou de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale est inconnu (cf Pharmacodynamie).
- Protopic contient la substance active, tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez des patients traités par le tacrolimus pommade, des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés (à savoir des lymphomes cutanés à cellules T) et autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés (cf Effets indésirables). Protopic ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ni chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression.
- Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopic, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus.
- De rares cas (0,8 %) de lymphadénopathies ont été observés au cours des essais cliniques. La majorité de ces cas étaient liés à des infections (peau, appareil respiratoire, dents) et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié. Les patients transplantés recevant des traitements immunosuppresseurs (par exemple, le tacrolimus par voie générale) présentent un risque accru de développer des lymphomes : en conséquence, les patients traités par Protopic et qui développeraient une lymphadénopathie doivent être surveillés jusqu'à disparition complète de la lymphadénopathie. Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. L'étiologie de toute lymphadénopathie persistante devra être recherchée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de Protopic devra être envisagé.
- L'effet du traitement par Protopic pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant en dessous de 2 ans n'a pas été établi (cf Indications).
- L'efficacité et la tolérance de Protopic pommade n'ont pas été évaluées au cours du traitement d'une dermatite atopique présentant des signes cliniques d'infection. Tout signe clinique d'infection au niveau des zones à traiter nécessite un traitement préalable avant utilisation de Protopic pommade. Les patients souffrant de dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles. Le traitement par Protopic peut être associé à un risque accru de folliculite et d'infections à herpès virus (dermatite à Herpes simplex [eczéma herpeticum], Herpes simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de Kaposi) : cf Effets indésirables. En présence de ces infections, le rapport bénéfice/risque du traitement par Protopic doit être évalué.
- Un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émollientes sur la même zone que Protopic pommade. L'usage concomitant d'autres produits topiques n'a pas été évalué. Il n'existe pas de données sur l'utilisation simultanée par voie générale de stéroïdes ou de produits immunosuppresseurs.
- Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact accidentel, essuyer et rincer la zone à l'eau soigneusement.
- Aucune étude clinique sur l'utilisation de Protopic pommade sous occlusion n'a été menée. L'utilisation de pansements occlusifs n'est donc pas recommandée.
- Comme pour tout autre médicament topique, les patients doivent se laver les mains après l'application de la pommade, sauf si les mains sont à traiter.
- Le tacrolimus est largement métabolisé par le foie et bien que les concentrations sanguines soient faibles après traitement topique, la pommade devra être utilisée avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments topiques n'a été réalisée avec Protopic pommade.
Le tacrolimus n'étant pas métabolisé par la peau, il n'y a pas de risque d'interaction percutanée qui pourrait affecter le métabolisme du tacrolimus.
Le tacrolimus circulant est métabolisé par le cytochrome P_{450} 3A4 (CYP3A4) au niveau hépatique. Après application cutanée de tacrolimus en pommade, l'exposition systémique est faible (< 1,0 ng/ml) et peu susceptible d'être affectée par l'utilisation concomitante de substances inhibitrices du CYP3A4. Toutefois, d'éventuelles interactions médicamenteuses ne peuvent être écartées, et l'administration systémique concomitante d'inhibiteurs connus du CYP3A4 (par exemple, érythromycine, itraconazole, kétoconazole et diltiazem) chez des patients présentant une maladie généralisée et/ou érythrodermique devra être prudente.
Population pédiatrique :
Les interactions avec des vaccins conjugués contre Neisseria meningitidis (sérogroupe C) ont été étudiées chez des enfants de 2 à 11 ans. Aucun effet sur la réponse primaire à la vaccination, sur l'acquisition d'une mémoire immunitaire, ni sur l'immunité à médiation humorale et cellulaire n'a été observé (cf Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
Il n'y a aucune donnée disponible concernant la fécondité.

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de tacrolimus pommade chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsqu'il est administré par voie systémique (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.
Protopic pommade ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :
Les informations disponibles dans l'espèce humaine montrent qu'après administration systémique le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Bien que l'absorption systémique de tacrolimus soit limitée après application de tacrolimus pommade, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement avec Protopic pommade.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Protopic pommade n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques, environ 50 % des patients ont présenté des irritations cutanées au site d'application. Sensation de brûlure et prurit ont été très fréquents, habituellement de sévérité légère à modérée et régressant dans la semaine suivant le début du traitement. Une irritation cutanée à type d'érythème a fréquemment été observée. Sensation de chaleur, douleur, paresthésie et éruption au site d'application ont également été fréquemment observées. Des intolérances à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée) ont été rapportées fréquemment.
Les patients traités peuvent présenter un risque accru de folliculite, d'acné et d'infections à herpès virus.
Les effets indésirables probablement imputables au traitement sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et inconnu (ne peut pas être évalué à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection cutanée locale indépendamment d'une étiologie spécifique comprenant entre autres : eczéma herpeticum, folliculite, Herpes simplex, infection à herpès virus, éruption varicelliforme de Kaposi *
Inconnu	Herpès oculaire *
Troubles du métabolisme et nutritifs	
Fréquent	Intolérance à l'alcool (rougissement facial ou irritation cutanée après consommation d'une boisson alcoolisée)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Paresthésie et dysesthésie (hyperesthésie, sensation de brûlure)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Acné *
Inconnu	Rosacée *, lentigo *
Troubles généraux et états du site d'administration	
Très fréquent	Brûlure au site d'application, prurit au site d'application
Fréquent	Chaleur au site d'application, érythème au site d'application, douleur au site d'application, irritation au site d'application, paresthésie au site d'application, éruption au site d'application
Inconnu	Œdème au site d'application *
Investigations	
Inconnu	Augmentation du taux sanguin de tacrolimus * (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

* Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation.

Après la mise sur le marché :
Des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés (à savoir des lymphomes cutanés à cellules T) ou d'autres types de lymphomes et des cancers cutanés, ont été rapportés chez des patients utilisant du tacrolimus pommade (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement d'entretien :
Dans une étude en traitement d'entretien (traitement 2 fois par semaine) chez l'adulte et chez l'enfant avec une dermatite atopique modérée à sévère, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés que dans le groupe témoin : impétigo au site d'application (7,7 % chez l'enfant) et infections au site d'application (6,4 % chez l'enfant et 6,3 % chez l'adulte).
Population pédiatrique :
La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage suite à une application cutanée est peu probable.
En cas d'ingestion, une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique serait appropriée. Compte tenu de la nature des excipients, le lavage gastrique ou les vomissements provoqués ne sont pas recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments dermatologiques (code ATC : D11AH01).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Le mécanisme d'action du tacrolimus dans la dermatite atopique n'est pas complètement élucidé. Bien que les mécanismes d'action décrits ci-dessous aient été observés, leur signification clinique dans la dermatite atopique n'est pas connue.
Par sa liaison à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12), le tacrolimus inhibe les signaux de transduction calcium-dépendants des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription et la synthèse des IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF-α et IFN-γ. *In vitro*, sur les cellules de Langerhans isolées à partir de peau humaine saine, le tacrolimus réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T. Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles.
Chez l'animal, dans des modèles expérimentaux et spontanés de dermatites comparables aux dermatites atopiques de l'homme, le tacrolimus pommade supprime les réactions inflammatoires. Le tacrolimus n'a pas entraîné de réduction de l'épaisseur de la peau, ni d'atrophie cutanée chez l'animal.
Chez les patients atteints de dermatite atopique, l'amélioration des lésions cutanées au cours du traitement par le tacrolimus pommade était associée à une réduction de l'expression des récepteurs Fc des cellules de Langerhans, et à une réduction de leur activité d'hyperstimulation des lymphocytes T.
Le tacrolimus pommade ne modifie pas la synthèse du collagène chez l'homme.
Efficacité et sécurité cliniques :
L'efficacité et la tolérance de Protopic ont été évaluées chez plus de 18 500 patients traités avec du tacrolimus pommade dans les essais de phase I à III. Des données provenant de 6 essais principaux sont présentées ci-après. Dans un essai multicentrique, randomisé, en

double aveugle, de six mois, le tacrolimus pommade à 0,1 % a été administré deux fois par jour à des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère et comparé à un traitement à base de dermocorticoïdes (butyrate d'hydrocortisone à 0,1 % sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1 % sur le visage et le cou). Le critère principal était le taux de réponse à 3 mois, défini par la proportion de patients présentant au moins 60 % d'amélioration du score mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) entre l'état initial et 3 mois. Le taux de réponse dans le groupe tacrolimus 0,1 % (71,6 %) a été significativement supérieur à celui du groupe recevant un traitement à base de dermocorticoïdes (50,8 % ; p < 0,001 ; tableau 1). Les taux de réponses à 6 mois ont été comparables aux résultats à 3 mois.

Tableau 1 : Efficacité à 3 mois

	Traitement à base de dermocorticoïdes* (N = 485)	Tacrolimus 0,1 % (N = 487)
Taux de réponse ⩾ 60 % d'amélioration du score mEASI (critère principal)**	50,8 %	71,6 %
Amélioration ⩾ 90 % selon l'évaluation globale du médecin	28,5 %	47,7 %

* Traitement à base de dermocorticoïdes = butyrate d'hydrocortisone à 0,1 % sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1 % sur le visage et le cou.

** Valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante.

L'incidence et la nature de la plupart des événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes. Brûlures cutanées, Herpes simplex, intolérance à l'alcool (rougeur du visage ou sensibilité cutanée accrue après consommation de boisson alcoolisée), picotements cutanés, hyperesthésie, acné et dermatite fongique sont apparus plus fréquemment dans le groupe tacrolimus. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

Dans le deuxième essai, des enfants âgés de 2 à 15 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère ont été traités deux fois par jour pendant trois semaines avec du tacrolimus pommade à 0,03 %, du tacrolimus pommade à 0,1 % ou de l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1 %. Le critère principal était l'aire sous la courbe (AUC) du score mEASI exprimé en pourcentage par rapport à la valeur initiale pondérée sur la période de traitement. Les résultats de cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, ont montré que les tacrolimus pommades à 0,03 % et à 0,1 % sont significativement plus efficaces (p < 0,001 pour les deux dosages) que l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1 % (cf tableau 2).

Tableau 2 : Efficacité à 3 semaines

	Acétate d'hydrocortisone 1 % (N = 185)	Tacrolimus 0,03 % (N = 189)	Tacrolimus 0,1 % (N = 186)
Médiane des AUC moyennes du score mEASI exprimé en pourcentage par rapport à l'état initial (critère principal)*	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Amélioration ⩾ 90 % selon l'évaluation globale du médecin	15,7 %	38,5 %	48,4 %

* Valeurs les plus basses = amélioration la plus importante.

L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Le prurit a diminué au cours du temps dans les groupes tacrolimus mais pas dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

L'objectif de la troisième étude, multicentrique, randomisée, en double aveugle, était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tacrolimus pommade à 0,03 % appliqué une ou deux fois par jour comparativement à l'administration deux fois par jour d'acétate d'hydrocortisone pommade à 1 % chez des enfants atteints de dermatite atopique modérée à sévère. La durée du traitement était de trois semaines.

Tableau 3 : Efficacité à 3 semaines

	Acétate d'hydrocortisone 1 % 2 x par jour (N = 207)	Tacrolimus 0,03 % 1 x par jour (N = 207)	Tacrolimus 0,03 % 2 x par jour (N = 210)
Pourcentage médian de diminution du score mEASI (critère principal)*	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Amélioration ⩾ 90 % selon l'évaluation globale du médecin	13,6 %	27,8 %	36,7 %

* Valeurs les plus élevées = amélioration la plus importante.

Le critère principal était défini comme le pourcentage de diminution du score mEASI entre l'état initial et la fin du traitement. Une amélioration supérieure a été démontrée de façon statistiquement significative pour le tacrolimus pommade à 0,03 %, appliqué une et deux fois par jour, comparativement à l'acétate d'hydrocortisone deux fois par jour (p < 0,001 pour les deux dosages). Le tacrolimus pommade 0,03 % appliqué deux fois par jour a été plus efficace qu'une fois par jour (cf tableau 3). L'incidence des brûlures cutanées localisées a été plus élevée dans les groupes tacrolimus que dans le groupe hydrocortisone. Il n'y a pas eu, dans aucun des groupes au cours de l'étude, de modification cliniquement significative des constantes biologiques ou des signes vitaux.

Dans la quatrième étude, environ 800 patients (âge ⩾ 2 ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1 % de façon intermittente ou continue, au cours d'une étude ouverte de tolérance à long terme conduite pendant 4 ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins 3 ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. D'après les modifications par rapport à l'état initial du score EASI et de la surface corporelle atteinte, la dermatite atopique des patients a été améliorée lors de tous les contrôles successifs, indépendamment de leur âge. De plus, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité pendant la durée de l'étude.

Chez tous les patients, l'incidence globale des effets indésirables a eu tendance à diminuer au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, et ceci indépendamment de l'âge. Les trois événements indésirables les plus rapportés ont été des symptômes grippaux (rhume, rhume banal, grippe, infections respiratoires hautes, etc.), un prurit et des brûlures cutanées. Dans cette étude à long terme, aucun événement indésirable non rapporté précédemment dans des études plus courtes et/ou antérieures n'a été observé.

L'efficacité et la tolérance de tacrolimus pommade dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère ont été évaluées chez 524 patients au cours de deux études multicentriques de phase III à la méthodologie similaire, l'une chez des patients adultes (⩾ 16 ans) et l'autre chez des enfants (de 2 à 15 ans). Dans ces deux études, les patients en phase active de la maladie étaient inclus pendant une période en ouvert (PO) de 6 semaines maximum au cours de laquelle les lésions étaient traitées par tacrolimus pommade 2 fois par jour jusqu'à l'amélioration selon un score prédéfini (évaluation globale de l'investigateur [IGA] ⩽ 2, c'est-à-dire disparition ou quasi-disparition des lésions ou dermatite atopique légère). Par la suite, les patients continuaient par une période de contrôle de la maladie (PCM) en double aveugle jusqu'à 12 mois. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit tacrolimus pommade (0,1 % chez l'adulte ; 0,03 % chez l'enfant) soit l'excipient, 1 fois par jour 2 fois par semaine, le lundi et le jeudi. Si une exacerbation de la maladie survenait, les patients étaient traités en ouvert par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant un maximum de 6 semaines jusqu'à ce que le score IGA redevienne ⩽ 2.

Le critère principal de ces deux études était le nombre d'exacerbations de la maladie nécessitant une « intervention thérapeutique substantielle » au cours de la PCM, défini comme une exacerbation avec un IGA entre 3 et 5 (c'est-à-dire dermatite atopique modérée, sévère ou très sévère) le premier jour de la poussée et nécessitant plus de 7 jours de traitement. Les deux études ont montré un avantage significatif du traitement par tacrolimus pommade 2 fois par semaine en ce qui concerne le critère principal et les principaux critères secondaires, sur une période de 12 mois dans la population poolée de patients avec une dermatite atopique légère à sévère. Dans une sous-analyse de la population poolée de patients avec une dermatite atopique modérée à sévère, ces différences sont restées statistiquement significatives (cf tableau 4). Aucun effet indésirable autre que ceux précédemment rapportés n'a été observé dans ces études.

Tableau 4 : Efficacité (sous population modérée à sévère)

	Adultes ⩾ 16 ans		Enfants de 2 à 15 ans	
	Tacrolimus 0,1 % 2 x /sem (N = 80)	Excipient 2 x /sem (N = 73)	Tacrolimus 0,03 % 2 x /sem (N = 78)	Excipient 2 x /sem (N = 75)
Nombre médian d'EM nécessitant une intervention substantielle, ajusté selon le délai de survenue (% de patients sans EM nécessitant une intervention substantielle)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Délai médian de survenue de la première EM nécessitant une intervention substantielle	142 jours	15 jours	217 jours	36 jours
Nombre médian d'EM ajusté selon le délai de survenue (% de patients sans périodes d'EM)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Délai médian de survenue de la première EM	123 jours	14 jours	146 jours	17 jours
Pourcentage moyen (SD) de jours sous traitement pour EM	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EM : exacerbation de la maladie.

P < 0,001 en faveur de tacrolimus pommade 0,1 % (adulte) et 0,03 % (enfant) pour le critère principal et les principaux critères secondaires.

Un essai clinique randomisé, en groupes parallèles, en double aveugle, d'une durée de sept mois, a été réalisé chez des enfants (2 à 11 ans) souffrant de dermatite atopique modérée à sévère. Dans un bras, les patients ont été traités par Protopic 0,03 % pommade (n = 121) deux fois par jour pendant 3 semaines puis une fois par jour jusqu'à guérison. Dans le bras comparateur, les patients ont été traités par de l'acétate d'hydrocortisone pommade à 1 % (AH) sur le visage et le cou et par du butyrate d'hydrocortisone pommade à 0,1 % sur le tronc et les extrémités (n = 111) deux fois par jour pendant 2 semaines puis par AH deux fois par jour sur toutes les zones atteintes. Pendant cette période, tous les patients et des sujets témoins (n = 44) ont reçu une immunisation primaire et un rappel avec un vaccin conjugué contre Neisseria meningitidis (sérogroupe C). Le critère principal de cette étude était le taux de réponse à la vaccination, défini comme le pourcentage de patients présentant un titre d'anticorps sériques bactéricides (ASB) ⩾ 8 à la semaine 5. L'analyse à la semaine 5 a mis en évidence un taux de réponse équivalent entre les groupes de traitement (hydrocortisone 98,3 %, tacrolimus pommade 95,4 % ; 7 à 11 ans : 100 % dans les deux bras). Dans le groupe témoin, les résultats étaient similaires.

La réponse primaire à la vaccination n'a pas été affectée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les données cliniques ont montré qu'après application cutanée de tacrolimus l'exposition systémique est faible et, lorsqu'elle est mesurable, transitoire.

Absorption :

Chez les sujets sains, après application topique unique ou répétée de tacrolimus pommade, les taux systémiques ont été faibles, voire nuls.

Chez la plupart des patients (adultes et enfants) souffrant de dermatite atopique traités par application unique ou répétée de tacrolimus pommade (0,03 - 0,1 %) et chez les nourrissons d'au moins 5 mois traités par le tacrolimus pommade (0,03 %), les concentrations sanguines ont été inférieures à 1,0 ng/ml. Lorsqu'elles ont été observées, des concentrations supérieures à 1,0 ng/ml ont été transitoires. Plus la surface de peau traitée augmente, plus l'exposition systémique augmente. Toutefois, l'étendue et le taux d'absorption percutanée du tacrolimus décroissent tous deux au fur et à mesure de la disparition des lésions cutanées. Chez l'adulte et l'enfant avec environ 50 % de la surface corporelle traitée, l'exposition systémique (c'est-à-dire l'AUC) au tacrolimus de Protopic est approximativement 30 fois inférieure à celle observée chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux recevant des doses immunosuppressives par voie orale. La concentration sanguine minimale de tacrolimus pouvant provoquer des effets systémiques n'est pas connue.

Aucune accumulation systémique n'a été notée chez des patients (adultes et enfants) traités par le tacrolimus pommade de façon prolongée (jusqu'à un an).

Distribution :

Compte tenu de la faible exposition systémique après application de tacrolimus pommade, il n'est pas considéré que la forte fixation du tacrolimus aux protéines plasmatiques (> 98,8 %) ait une conséquence clinique.

Après application topique de tacrolimus pommade, le tacrolimus est sélectivement distribué dans la peau avec un passage minimum dans la circulation générale.

Métabolisme :

Le métabolisme du tacrolimus par la peau n'est pas détectable. Le tacrolimus systémique disponible est fortement métabolisé dans le foie par le CYP3A4.

Élimination :

Après administration intraveineuse, la clairance moyenne totale du tacrolimus est faible, en moyenne 2,25 l/h environ. La clairance hépatique du tacrolimus systémique disponible peut être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ou chez les patients traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Après applications topiques répétées de la pommade, la demi-vie moyenne du tacrolimus est estimée à 75 heures chez l'adulte et 65 heures chez l'enfant.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques du tacrolimus après application topique sont similaires à celles rapportées chez l'adulte : une absorption systémique minime et aucune indication d'accumulation (cf ci-dessus).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité subaiguë/chronique et tolérance locale :

L'application cutanée répétée de tacrolimus pommade ou de l'excipient chez le rat, le lapin et le cochon nain a entraîné de faibles réactions cutanées telles que érythème, œdème et papules.

Chez le rat, le traitement à long terme avec le tacrolimus pommade a conduit à une toxicité systémique avec des effets délétères sur les reins, le pancréas, les yeux et le système nerveux. Chez les rongeurs, une forte exposition systémique liée à une importante absorption transdermique du tacrolimus a été mise en cause dans les effets observés. Chez le cochon nain, le seul effet systémique observé a été une faible diminution du gain de poids chez les femelles après application de fortes concentrations du tacrolimus pommade (3 %).

Le lapin s'est montré une espèce particulièrement sensible à l'administration intraveineuse de tacrolimus, des effets cardiotoxiques réversibles ayant été observés.

Mutagénicité :

Aucun potentiel mutagène n'a été relevé suite aux études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec le tacrolimus.

Carcinogénicité :

Aucun signe de potentialité carcinogène du tacrolimus n'a été observé lors des études de carcinogénicité (souris : 18 mois ; rat : 24 mois).

Au cours d'une étude de carcinogénicité par voie topique de 24 mois réalisée chez des souris avec une pommade à 0,1 %, aucune tumeur cutanée n'a été observée. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des lymphomes, liée à une forte exposition systémique, a été notée.

Dans une étude de photocarcinogénicité, des souris albinos nudes ont été traitées de façon chronique par le tacrolimus pommade et des rayons UV. Les animaux traités par le tacrolimus pommade ont montré une réduction statistiquement significative du délai d'apparition de tumeur cutanée (épithélioma malpighien spinocellulaire de la peau) et une augmentation du nombre de tumeurs. On ne sait pour l'instant pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu.

Reproduction :

Une toxicité embryofœtale a été observée chez le rat et le lapin, mais seulement à des doses entraînant une toxicité maternelle significative. Une altération fonctionnelle des spermatozoïdes a été observée chez les rats mâles à de fortes doses sous-cutanées de tacrolimus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

AMM EU /1/02/201/001 ; CIP 3400935922199 (RCP rév 01.10.16) pommade 0,03 %.
EU /1/02/201/003 ; CIP 3400935922311 (RCP rév 01.10.16) pommade 0,1 %.

Mis sur le marché en 2003.

Prix : 29,80 € (pommade à 0,03 %).
32,05 € (pommade à 0,1 %).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 15 % dans la seule indication thérapeutique suivante : « Traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'adulte et de l'adolescent (16 ans et plus) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Non remb Séc soc dans les indications « Traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère », « Traitement des poussées de la dermatite atopique modérée de l'adulte et de l'adolescent (16 ans et plus) » et « Traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'enfant (2 ans et plus) ».

Collect.

Titulaire de l'AMM : LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danemark

Représentant local :

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

PROVAMES ®

estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 2 mg (blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé à 1 mg :	*p cp*
Estradiol	1 mg

(sous forme hémihydratée : 1,032 mg/cp)

Comprimé à 2 mg :	*p cp*
Estradiol	2 mg

(sous forme hémihydratée : 2,064 mg/cp)
Excipients : lactose monohydraté granulé avec 7 % de povidone (LUDIPRESS), stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Provames 1 mg et 2 mg :
Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.
Provames 2 mg :
Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.
Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une irritabilité, indique en général que la dose est trop élevée.
Si la dose choisie n'a pas corrigé les symptômes de déficit estrogénique, il faut l'augmenter. Le traitement d'entretien doit toujours se faire avec la plus petite dose efficace.
Provames comprimé pelliculé peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :
- **Cyclique** (discontinu) pendant 21 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.
- **Continu**, sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.
S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour. Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par Provames comprimé pelliculé.
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.
Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :
- Si Provames comprimé pelliculé est administré de façon discontinue, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.
- Si Provames comprimé pelliculé est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois.

Dans les deux cas, des hémorragies de privation peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.
En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et saignements.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir « Cancer du sein », ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.
Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Provames comprimé pelliculé, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale :
Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (cf Effets indésirables).
Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.
La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estradiol par voie orale, associées à un progestatif, n'a pas été étudiée.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.
Cancer du sein :
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's health initiative study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million women study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estroprogestatives, ou la tibolone (cf Effets indésirables).
Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.
Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.
Accidents thromboemboliques veineux :
- Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices. Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m^2), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thromboemboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thromboembolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention.
  Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne :
Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.
Accidents vasculaires cérébraux :
Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré, une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.
Cancer des ovaires :
Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein.
Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).
Autres précautions d'emploi :
- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
  Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs de Provames comprimé pelliculé.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des isoenzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).
- Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.
- Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes.
- L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.
- Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.
La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Provames comprimé pelliculé impose l'arrêt immédiat du traitement.
A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.
ALLAITEMENT :
Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (études cliniques) :

Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, migraine
Rare	Aggravation d'une épilepsie

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Intolérance au glucose
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Maladie thromboembolique veineuse
Rare	Hypertension artérielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Tension/douleur mammaire, hypertrophie mammaire, dysménorrhée, ménorragie, métrorragie, leucorrhée, hyperplasie endométriale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Tumeur bénigne du sein, augmentation de taille d'un léiomyome utérin, vaginite/candidose vaginale
Rare	Galactorrhée
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Rare	Décoloration de la peau, acné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Modification du poids (augmentation ou diminution), rétention hydrique avec œdème périphérique
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, troubles de l'humeur
Rare	Modification de la libido
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale
Peu fréquent	Flatulence, vomissement

Cancer du sein :

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les *estrogènes seuls*, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21-1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21-1,40).

Pour les *associations estroprogestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88-2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21-1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25-1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01-1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- Sur 1000 non-utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
- Sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
  Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
  - entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation ;
  - entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.

  Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
  - entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation ;
  - entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1000 femmes du groupe placebo : environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait : entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Cancer de l'endomètre :

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement. Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

Cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Autres effets indésirables :

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- Tumeurs estrogénodépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre.
- Maladie thromboembolique veineuse (c.a.d : thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour des informations complémentaires, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral.
- Affections biliaires.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Probable démence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdominopelvien, une irritabilité, des nausées, des vomissements et/ou des métrorragies. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes, code ATC : G03CA03.

Le principe actif, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie (Provames 2 mg).

Information sur les études cliniques :

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique : le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.
- Prévention de l'ostéoporose (Provames 2 mg) :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif (principalement chez des femmes en bonne santé) diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le principe actif est micronisé, ce qui permet d'améliorer sa biodisponibilité.

Après la prise orale de 2 mg de 17 β-estradiol, un pic de concentration plasmatique est atteint en 3 à 6 heures. Les taux plasmatiques de 17 β-estradiol diminuent la 6e heure et peuvent remonter en raison de l'existence d'un cycle entérohépatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934666674 (1998, RCP rév 04.05.17) 1 mg.
3400935479341 (1994, RCP rév 09.05.17) 2 mg.

Prix : 1,61 € (30 comprimés à 1 mg).
1,61 € (28 comprimés à 2 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II Sarl 26-28, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg, Luxembourg.

Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

PROXALYOC voie orale

piroxicam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Anti-inflammatoires / Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Rhumatologie / Anti-inflammatoires non stéroïdiens

PROZAC ®

fluoxétine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 20 mg (avec l'impression « Lilly 3105 » ; blanc cassé et vert) : Boîte de 14, sous plaquette thermoformée.

Solution buvable à 20 mg/5 ml (à l'odeur de menthe ; claire, incolore) : Flacon de 70 ml, avec pipette doseuse (1 dose de 20 mg = 5 ml).

Comprimé dispersible sécable à 20 mg (forme allongée, non enrobé, présente une ligne de partage* et le marquage « 4400 » ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

* Peut être cassé en deux moitiés égales.

COMPOSITION

Gélule : *p gélule*

Fluoxétine (DCI) chlorhydrate
exprimé en fluoxétine .... 20 mg

Excipients : amidon de maïs fluide, huile de silicone. *Enveloppe de la gélule :* bleu patenté V (E 131), oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine. *Encre d'impression comestible de qualité pharmaceutique* contenant gomme de laque, oxyde de fer hydraté noir (E 172), propylène glycol et pouvant contenir de l'hydroxyde d'ammonium et de l'hydroxyde de potassium.

Solution buvable : *p 5 ml*

Fluoxétine (DCI) chlorhydrate
exprimé en fluoxétine .... 20 mg

Excipients : acide benzoïque, saccharose, glycérol, arôme menthe (contenant 0,23 % d'éthanol [alcool]), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose (3 g par dose de 5 ml), éthanol (alcool) (moins de 100 mg par dose de 5 ml).

Comprimé dispersible sécable : *p cp*

Fluoxétine (DCI) chlorhydrate
exprimé en fluoxétine .... 20 mg

Excipients : cellulose microcristalline, saccharine sodique, mannitol, sorbitol, arôme anis, arôme menthe, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, stéarylfumarate de sodium, crospovidone.

Excipient à effet notoire : sorbitol (6,71 mg/cp).

DC INDICATIONS

Adulte :

- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Boulimie : en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent :

Épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, en cas de non-réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique. Le traitement antidépresseur ne devrait être proposé pour un enfant ou un adolescent souffrant de dépression modérée à sévère qu'en association à une prise en charge psychothérapeutique concomitante.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et sujets âgés :

Épisodes dépressifs majeurs :

La posologie recommandée est de 20 mg/jour. Elle sera revue et adaptée si nécessaire au cours des 3 à 4 premières semaines du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Bien que le risque d'effets indésirables augmente avec la dose, la posologie peut être augmentée progressivement chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour (cf Pharmacodynamie). Les adaptations posologiques seront faites avec prudence et de façon individuelle, afin de maintenir les patients à la dose minimale efficace.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une durée suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition de leurs symptômes.

Troubles obsessionnels compulsifs :

La posologie recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque accru d'effets indésirables à des doses supérieures, une augmentation progressive de la posologie peut être envisagée chez certains patients en cas de réponse insuffisante après deux semaines de traitement à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour. En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par la fluoxétine devra être reconsidéré. Si la réponse thérapeutique est favorable, le traitement sera poursuivi et la posologie sera ajustée au cas par cas. Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement par la fluoxétine, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est donc raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les patients qui répondent au traitement.

L'ajustement de la posologie devra se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le traitement à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée périodiquement. Certains médecins préconisent une psychothérapie comportementale concomitante chez les patients ayant répondu favorablement au traitement médicamenteux.

L'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

Boulimie :

Une posologie de 60 mg/jour est recommandée.

L'efficacité à long terme (plus de 3 mois) n'a pas été démontrée dans le traitement de la boulimie.

Toutes les indications :

La posologie recommandée peut être augmentée ou diminuée. Des posologies supérieures à 80 mg/jour n'ont pas été évaluées.

Patients âgés :

La prudence s'impose en cas d'augmentation de la posologie ; la posologie journalière ne doit généralement pas excéder 40 mg. Toutefois, la posologie maximale recommandée est de 60 mg/jour.

Insuffisance hépatique :

Une posologie inférieure à 20 mg/jour ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec Prozac (cf Interactions).

Population pédiatrique : Enfants âgés de 8 ans ou plus et adolescents :

Épisode dépressif majeur modéré à sévère :

Le traitement devrait être instauré et surveillé sous le contrôle d'un médecin spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour, soit 2,5 ml de Prozac 20 mg/5 ml, solution buvable.

Les ajustements de posologie devront se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le patient à la posologie minimale efficace.

Après une à deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 20 mg/jour. L'expérience au cours des essais cliniques à des doses supérieures à 20 mg/jour est très limitée. Peu de données sont disponibles pour des durées de traitement supérieures à 9 semaines.

Enfants de faible poids : en raison de concentrations plasmatiques plus élevées chez les enfants de faible poids, l'effet thérapeutique pourrait être obtenu avec des doses plus faibles (cf Pharmacocinétique).

Pour les patients pédiatriques qui répondent au traitement, la nécessité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois devra être réévaluée. En l'absence de bénéfice clinique dans les 9 premières semaines, le traitement doit être reconsidéré.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par Prozac :

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par Prozac, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si des symptômes insupportables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration orale.

La fluoxétine peut être administrée en une seule ou plusieurs prises journalières, pendant ou en dehors des repas.

En cas d'arrêt du traitement, les substances actives persistent dans l'organisme pendant plusieurs semaines. Cela doit être pris en compte lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement.

La gélule et la solution buvable sont des formes bioéquivalentes.

La gélule et le comprimé dispersible sont des formes bioéquivalentes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- La fluoxétine est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (par exemple l'iproniazide) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- La fluoxétine est contre-indiquée en association avec le métoprolol utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Population pédiatrique : Enfants et adolescents de moins de 18 ans :

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Prozac ne devrait être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 8 à 18 ans que dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère. Prozac est déconseillé dans toute autre indication. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, les données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents, dont les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental sont limitées (cf Sécurité préclinique).

Dans une étude clinique de 19 semaines, une diminution de la croissance en taille et de la prise de poids a été observée chez les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine (cf Pharmacodynamie). Un effet sur la taille adulte finale n'a pas été établi. La possibilité d'un retard pubertaire ne peut être écartée (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique). La croissance et le développement pubertaire (taille, poids et stade de Tanner) doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant et après le traitement par fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, l'avis d'un pédiatre doit être envisagé.

Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des cas d'épisodes maniaques et hypomaniaques ont été fréquemment rapportés (cf Effets indésirables). En conséquence, une surveillance régulière est recommandée afin de détecter la survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque. Le traitement par la fluoxétine doit être interrompu chez tout patient présentant les premiers signes de manie ou d'hypomanie.

Il est essentiel que le médecin prescripteur discute de façon approfondie des risques et des bénéfices du traitement avec l'enfant ou l'adolescent et/ou ses parents.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Prozac est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Anomalies cardiovasculaires :

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis la commercialisation (cf Interactions, Effets indésirables, Surdosage).

La fluoxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un QT long congénital, des antécédents familiaux d'allongement du QT ou d'autres conditions cliniques prédisposant aux arythmies (par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque décompensée) ou une augmentation de l'exposition à la fluoxétine (par exemple en cas d'insuffisance hépatique), ou une utilisation concomitante avec des médicaments entraînant un allongement du QT et/ou des torsades de pointe (cf Interactions).

Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débuter le traitement.

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par la fluoxétine, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

Inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (par exemple l'iproniazide) :

Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) avec un inhibiteur non sélectif et irréversible de la monoamine oxydase (IMAO).

Ces patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoninergique (pouvant être confondu avec un syndrome malin des neuroleptiques ou être diagnostiqué comme tel). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être utiles chez ces patients. La symptomatologie d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprend : hyperthermie, rigidité, myoclonies, troubles du système nerveux autonome avec risques de variations rapides des fonctions vitales, troubles neuropsychiques comprenant confusion, irritabilité et agitation importante pouvant évoluer vers un délire et un coma.

Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif et irréversible (cf Contre-indications). En raison de l'effet prolongé de ce dernier durant deux semaines, le traitement par la fluoxétine ne peut être instauré que 2 semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif et irréversible. De même, un délai d'au moins 5 semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration d'un traitement par IMAO non sélectif et irréversible.

Syndrome sérotoninergique ou événements de type syndrome malin des neuroleptiques :

Un syndrome sérotoninergique ou des événements de type syndrome malin des neuroleptiques ont été rarement rapportés au cours d'un traitement par la fluoxétine, particulièrement lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (parmi lesquels le L-tryptophane) et/ou avec des neuroleptiques (cf Interactions). Ces syndromes pouvant engager le pronostic vital du patient, le traitement par la fluoxétine doit être interrompu si de tels événements apparaissent (caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide des constantes vitales, modification de l'état mental avec syndrome confusionnel, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être instauré.

Manie :

Les antidépresseurs doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Comme avec tous les antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être interrompu chez les patients présentant un état maniaque.

Hémorragie :

Des cas de saignements cutanés à type d'ecchymoses et de purpura ont été rapportés au cours des traitements par ISRS. Les ecchymoses ont été rapportées comme un effet indésirable peu fréquent lors d'un traitement par la fluoxétine. D'autres manifestations hémorragiques (telles que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéo-muqueux) ont rarement été signalées. Une attention particulière est recommandée chez les patients traités par ISRS, surtout chez ceux traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (tels que les antipsychotiques atypiques comme la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les AINS) ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase (cf Interactions).

Convulsions :

Lors d'un traitement antidépresseur, il existe un risque de convulsion. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être instauré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement doit être interrompu chez tout patient présentant une crise d'épilepsie ou une augmentation de la fréquence de celles-ci. La fluoxétine doit être évitée chez les patients présentant une épilepsie instable ; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée (cf Interactions).

Électroconvulsivothérapie (ECT) :

Quelques cas rares de prolongation de crises convulsives ont été rapportés chez des patients traités par la fluoxétine et ECT, une prudence particulière est donc recommandée.

Tamoxifène :

La fluoxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une réduction des concentrations d'endoxifène, un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. Par conséquent, la fluoxétine doit être évitée, autant que possible, pendant un traitement par tamoxifène (cf Interactions).

Akathisie/agitation psychomotrice :

L'utilisation de la fluoxétine peut entraîner l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation perçue comme déplaisante ou pénible et par le besoin d'être toujours en mouvement, auquel s'associe souvent une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation des doses peut être préjudiciable pour les patients qui développent ces symptômes.

Diabète :

Chez les patients diabétiques, la glycémie peut être perturbée lors d'un traitement par ISRS. Des hypoglycémies au cours du traitement et des hyperglycémies à l'arrêt du traitement par la fluoxétine ont été rapportées. La posologie de l'insuline et/ou du traitement antidiabétique oral devra éventuellement être ajustée.

Fonction hépatique/rénale :

La fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure, par exemple intermittente, est recommandée lors d'une insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), nécessitant une dialyse, et traités par la fluoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence des concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux contrôles réalisés chez des patients avec une fonction rénale normale.

Rash et réactions allergiques :

Des rashs, des réactions anaphylactoïdes et des manifestations systémiques progressives, parfois graves (impliquant la peau, les reins, le foie ou les poumons) ont été rapportés. Dès l'apparition d'un rash ou de toute autre manifestation allergique pour laquelle aucune autre étiologie n'a pu être identifiée, l'arrêt de la fluoxétine s'impose.

Perte de poids :

Une perte de poids peut survenir chez les patients traités par la fluoxétine, mais cet amaigrissement est généralement proportionnel au poids corporel initial.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par ISRS :

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement lorsque l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans les essais cliniques, les effets indésirables à l'arrêt du traitement touchaient environ 60 % des patients dans chacun des deux groupes traités par la fluoxétine ou par placebo. Ces effets indésirables étaient sévères dans 17 % des cas du groupe fluoxétine et 12 % des cas du groupe placebo.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquentes rapportées étaient les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les tout premiers jours suivant l'arrêt du traitement. Ils sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, même si, chez certains patients, ils peuvent se prolonger (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de Prozac progressivement, sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration : Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par Prozac).

Mydriase :

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la fluoxétine, la fluoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant une augmentation de la pression intraoculaire ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Autres :

- Comprimé dispersible sécable : ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Solution buvable : Prozac 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

Demi-vie : les longues demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine doivent être prises en compte (cf Pharmacocinétique) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (par exemple lors du changement d'un traitement par la fluoxétine par un autre traitement antidépresseur).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (par exemple l'iproniazide) :
  Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) avec un inhibiteur non sélectif et irréversible de la monoamine oxydase (IMAO).
  Ces patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoninergique (pouvant être confondu avec un syndrome malin des neuroleptiques ou être diagnostiqué comme tel). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être utiles chez ces patients. La symptomatologie d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprend : hyperthermie, rigidité, myoclonies, troubles du système nerveux autonome avec risques de variations rapides des fonctions vitales, troubles neuropsychiques comprenant confusion, irritabilité et agitation importante pouvant évoluer vers un délire et un coma.
  Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif et irréversible (cf Contre-indications). En raison de l'effet prolongé de ce dernier durant deux semaines, le traitement par la fluoxétine ne peut être instauré que 2 semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif et irréversible. De même, un délai d'au moins 5 semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration d'un traitement par IMAO non sélectif et irréversible.
- Métoprolol utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : le risque de survenue d'effets indésirables avec le métoprolol, incluant une bradycardie excessive, peut être augmenté du fait de l'inhibition de son métabolisme par la fluoxétine (cf Contre-indications).

Déconseillées :

- Tamoxifène : une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène a été rapportée dans la littérature, montrant une diminution de 65-75 % des concentrations plasmatiques d'endoxifène, l'un des métabolites les plus actifs du tamoxifène. Dans certaines études, une diminution d'efficacité du tamoxifène a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Comme une diminution de l'effet du tamoxifène ne peut être exclue, l'association à des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (y compris la fluoxétine) doit être évitée autant que possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
- Alcool : au cours de tests spécifiques, la fluoxétine n'a pas entraîné d'élévation de l'alcoolémie ou d'augmentation des effets de l'alcool. Toutefois, l'alcool est déconseillé lors d'un traitement par ISRS.
- IMAO-A, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène) : risque de syndrome sérotoninergique incluant diarrhées, tachycardie, sudation, tremblements, confusion ou coma. Si l'utilisation concomitante de ces substances actives avec la fluoxétine ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être mise en place et les agents concomitants doivent être initiés aux doses recommandées les plus faibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méquitazine : le risque de survenue d'effets indésirables avec la méquitazine (tel qu'un allongement de l'intervalle QT) peut être augmenté du fait de l'inhibition de son métabolisme par la fluoxétine.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénytoïne : des modifications des concentrations plasmatiques ont été observées lors de l'association de la phénytoïne à la fluoxétine. Dans certains cas, des signes de toxicité sont apparus. Ceci doit être pris en compte lors de la surveillance clinique du patient et du contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Médicaments sérotoninergiques (lithium, tramadol, triptans, tryptophane, sélégiline [IMAO-B], millepertuis *[Hypericum perforatum]*) : de légers syndromes sérotoninergiques ont été rapportés lors de la prise concomitante d'ISRS et de médicaments ayant aussi un effet sérotoninergique. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la fluoxétine avec ces médicaments doit se faire avec prudence et sous une surveillance clinique plus étroite et plus fréquente (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Allongement de l'intervalle QT : aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la fluoxétine associée à des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif de la fluoxétine et de ces traitements ne peut pas être exclu. Par conséquent, une prudence s'impose lors de l'administration concomitante de fluoxétine et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques (par exemple les dérivés de la phénothiazine, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (par exemple la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la pentamidine), les traitements antipaludiques, en particulier l'halofantrine, et certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).
- Médicaments perturbant l'hémostase (anticoagulants oraux, quel que soit leur mécanisme, antiagrégants plaquettaires, y compris l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) : risque d'augmentation des saignements. Une surveillance clinique et une surveillance plus fréquente de l'INR doit être réalisée avec les anticoagulants oraux. Un ajustement de leur dose durant le traitement par la fluoxétine et après son arrêt pourra être approprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Cyproheptadine : des cas individuels présentant une diminution de l'activité antidépressive de la fluoxétine ont été rapportés lorsqu'elle est utilisée en association avec la cyproheptadine.

- Médicaments induisant une hyponatrémie : l'hyponatrémie est un effet indésirable de la fluoxétine. L'utilisation de la fluoxétine en association avec des agents hyponatrémiants (par exemple les diurétiques, la desmopressine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine) peut conduire à une augmentation de ce risque (cf Effets indésirables).
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : les convulsions sont un effet indésirable de la fluoxétine. L'utilisation de la fluoxétine en association avec des agents pouvant abaisser le seuil épileptogène (par exemple les antidépresseurs tricycliques, les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRSs], les phénothiazines, les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol) peut conduire à une augmentation de ce risque.
- Autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 : la fluoxétine est un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP2D6, par conséquent, l'association avec des médicaments métabolisés par ce même système enzymatique pourrait entraîner des interactions médicamenteuses, notamment avec ceux ayant un index thérapeutique étroit (tel que la flécaïne, le propafénone et le nébivolol) et ceux devant être titrés, mais également avec l'atomoxétine, la carbamazépine, les antidépresseurs tricycliques et la rispéridone. Le traitement par ces médicaments devra être initié ou ajusté à la dose minimale efficace. Cette précaution s'impose également si la fluoxétine a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires associées à l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Globalement, les données suggèrent que le risque de malformation cardiovasculaire chez l'enfant après exposition maternelle à la fluoxétine est d'environ 2/100, alors que le taux attendu pour ce type de malformations est approximativement de 1/100 dans la population générale.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.

La fluoxétine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par fluoxétine et justifie le risque potentiel pour le fœtus. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'utilisation de la fluoxétine pendant la grossesse, une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison d'autres effets rapportés chez les nouveau-nés tels que : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil. Ces symptômes peuvent être le signe d'effets sérotoninergiques ou d'un syndrome de sevrage. Le délai d'apparition ou la durée de ces symptômes peuvent être liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de son métabolite actif, la norfluoxétine (4-16 jours).

ALLAITEMENT :

La fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine sont sécrétés dans le lait maternel. Des événements indésirables ont été rapportés chez des enfants allaités par des mères traitées par la fluoxétine. Si un traitement par la fluoxétine s'avère nécessaire, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé. Cependant, si l'allaitement est poursuivi, la dose minimale efficace de fluoxétine devra être prescrite.

FERTILITÉ :

Les données chez l'animal ont montré que la fluoxétine pouvait affecter la qualité du sperme (cf Sécurité préclinique).

Les cas rapportés chez l'homme avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible.

Jusqu'à présent, il n'a pas été observé d'impact sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prozac n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Bien qu'il ait été démontré que la fluoxétine n'affecte pas les performances psychomotrices chez des volontaires sains, tout médicament psychoactif peut entraîner une diminution de l'attention et des capacités de réaction. Il convient donc de prévenir de ce risque les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients traités par fluoxétine ont été : céphalées, nausées, insomnie, fatigue, diarrhée. Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec la fluoxétine chez les adultes et dans la population pédiatrique. Certains de ces effets indésirables sont communs avec d'autres ISRS.

Les fréquences suivantes ont été calculées à partir des essais cliniques chez les adultes (n = 9297) et sont issues de la notification spontanée.

Estimation de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, maladie sérique
Affections endocriniennes	
Rare	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Baisse d'appétit[1]
Rare	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie[2]
Fréquent	Anxiété, nervosité, impatiences, tension, baisse de la libido[3], troubles du sommeil, rêves anormaux[4]
Peu fréquent	Dépersonnalisation, exaltation, euphorie, pensées anormales, orgasmes anormaux[5], bruxisme, pensées et comportement suicidaires[6]
Rare	Hypomanie, manie, hallucinations, agitation, attaques de panique, confusion, dysphémie, agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Trouble de l'attention, sensations vertigineuses, dysgueusie, léthargie, somnolence[7], tremblements
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, ataxie, trouble de l'équilibre, myoclonie, troubles de la mémoire
Rare	Convulsions, akathisie, dyskinésies buccofaciales, syndrome sérotoninergique
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue
Peu fréquent	Mydriase
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'ECG (QTcF ⩾ 450 msec)[8]
Rare	Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices[9]
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Vascularite, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bâillements
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Rare	Pharyngite, atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et/ou une fibrose)[10]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Vomissements, dyspepsie, bouche sèche
Peu fréquent	Dysphagie, hémorragie gastro-intestinale[11]
Rare	Douleur de l'œsophage
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatites idiosyncrasiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée[12], urticaire, prurit, hyperhidrose
Peu fréquent	Alopécie, tendance accrue aux ecchymoses, sueurs froides
Rare	Œdème de Quincke, ecchymoses, réaction de photosensibilité, purpura, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Arthralgies
Peu fréquent	Contractions musculaires
Rare	Myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Mictions fréquentes[13]
Peu fréquent	Dysurie
Rare	Rétention urinaire, trouble de la miction
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Saignements gynécologiques[14], dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation[15]
Peu fréquent	Troubles sexuels
Rare	Galactorrhée, hyperprolactinémie, priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue[16]
Fréquent	Sensation de nervosité, frissons
Peu fréquent	Malaise, sensation anormale, sensation de froid, sensation de chaud
Rare	Hémorragie des muqueuses
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Augmentation des transaminases, augmentation des gammaglutamyl-transférases.

(1) Inclut anorexie.

(2) Inclut réveil matinal précoce, insomnie d'endormissement et réveils nocturnes.

(3) Inclut perte de libido.

(4) Inclut cauchemars.

(5) Inclut anorgasmie.

(6) Inclut suicide, dépression suicidaire, automutilation intentionnelle, idées d'automutilation, comportement suicidaire, pensées suicidaires, tentative de suicide, pensées morbides, comportement d'automutilation. Ces symptômes peuvent être liés à la maladie sous-jacente.

(7) Inclut hypersomnie, sédation.

(8) Basé sur les mesures ECG des essais cliniques.

(9) Inclut bouffées de chaleur.

(10) Inclut atélectasie, pneumopathie interstitielle, atteinte pulmonaire inflammatoire.

(11) Inclut le plus fréquemment saignements gingivaux, hématémèse, hématochézie, rectorragie, diarrhée hémorragique, méléna et ulcère gastrohémorragique.

(12) Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, éruption érythémateuse ombilicale.

(13) Inclut pollakiurie.

(14) Inclut hémorragie du col de l'utérus, dysfonctionnement utérin, saignements utérins, hémorragie génitale, ménométrorragie, ménorragie, métrorragie, polyménorrhée, hémorragie postménopausique, hémorragie utérine, hémorragie vaginale.

(15) Inclut anéjaculation, trouble de l'éjaculation, éjaculation précoce, éjaculation retardée, éjaculation rétrograde.

(16) Inclut asthénie.

c. Description de certains effets indésirables :

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la fluoxétine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fractures osseuses :

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques (TCAs). Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt d'un traitement par la fluoxétine :

L'arrêt du traitement par la fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions le plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par Prozac n'est plus nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

d. Population pédiatrique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

Les effets indésirables qui ont été observés spécifiquement dans cette population ou avec une fréquence différente sont décrits ci-dessous. Les fréquences pour ces effets indésirables sont basées sur les études cliniques en pédiatrie (n = 610).

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires), de type hostile (les effets indésirables rapportés étaient : colère, irritabilité, agressivité, agitation, hyperactivité), des cas de réactions maniaques, incluant manie et hypomanie (sans antécédents d'épisodes rapportés chez ces patients) et des épistaxis ont été fréquemment rapportés et ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

Des cas isolés de retard de croissance ont été rapportés au cours de l'expérience clinique (cf également Pharmacodynamie).

Dans les essais cliniques en pédiatrie, le traitement par la fluoxétine a été également associé à une diminution des concentrations de phosphatases alcalines.

Des cas isolés d'effets indésirables suggérant des retards de maturation sexuelle ou une dysfonction sexuelle ont été rapportés lors de l'utilisation clinique en pédiatrie (cf également Sécurité préclinique).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont : nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques (incluant des troubles du rythme nodal et des arythmies ventriculaires) ou des modifications de l'ECG indiquant un allongement de l'intervalle QTc, à l'arrêt cardiaque (incluant de très rares cas de torsades de pointes), atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares.

Prise en charge :

Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluoxétine.

Les techniques de diurèse forcée, de dialyse, d'hémoperfusion et d'exsanguinotransfusion sont probablement sans bénéfice pour le patient. Le charbon activé, qui peut être utilisé avec le sorbitol, peut s'avérer aussi, voire plus efficace qu'un traitement émétique ou un lavage gastrique. La prise en charge du surdosage doit tenir compte de la possibilité d'une poly-intoxication médicamenteuse. Une surveillance médicale prolongée peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant pris des quantités excessives d'antidépresseurs tricycliques et traités ou ayant été récemment traités par la fluoxétine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseurs/inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB03).

Mécanisme d'action :

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, et c'est probablement ce qui explique son mécanisme d'action.

La fluoxétine n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs α_1, α_2 et β-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques$_1$, muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Efficacité et sécurité clinique :

Épisode dépressif majeur :

Des études cliniques contrôlées, *versus* placebo et comparateur actif, ont été réalisées chez des patients présentant un diagnostic d'épisode dépressif majeur. Selon l'échelle de dépression Hamilton (HAM-D), la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo. Dans ces études, la fluoxétine a montré un taux de réponse (défini par une diminution de 50 % du score de l'HAM-D) et de rémission significativement supérieur, comparativement au placebo.

Relation effet-dose :

Dans les études à dose fixe chez des patients souffrant d'épisode dépressif majeur, on observe une courbe dose-réponse aplatie qui n'évoque aucun avantage en termes d'efficacité à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées. Toutefois, l'expérience clinique montre que l'augmentation posologique peut être bénéfique pour certains patients.

Trouble obsessionnel compulsif :

Dans les études cliniques réalisées à court terme (moins de 24 semaines), la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo. Un effet thérapeutique à la posologie de 20 mg/jour a été démontré ; cependant, il a été observé que des posologies supérieures (40 à 60 mg/jour) donnaient un taux de réponse supérieur. Les études cliniques réalisées à long terme (trois études à court terme en phase d'extension et une étude portant sur la prévention de la rechute) n'ont pas confirmé une efficacité à long terme.

Boulimie :

Au cours des études cliniques à court terme (moins de 16 semaines) réalisées chez des patients traités en ambulatoire et répondant aux critères diagnostiques du DSM-III-R de boulimie, la fluoxétine à la posologie de 60 mg/jour s'est montrée significativement plus efficace que le placebo dans la réduction des hyperphagies boulimiques et des vomissements ou prise de laxatifs. Cependant, aucune conclusion ne peut être établie sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Trouble dysphorique prémenstruel :

Deux études *versus* placebo ont été menées chez des patientes souffrant de trouble dysphorique prémenstruel défini selon les critères diagnostiques du DSM-IV. Les patientes incluses présentaient des symptômes d'intensité suffisamment sévère pour entraîner une détérioration de leurs activités socioprofessionnelles ainsi que de leur relation avec autrui. Les patientes sous traitement contraceptif oral étaient exclues de l'étude.

Dans la première étude, une posologie continue de 20 mg/jour a été utilisée pendant une période de 6 cycles et une amélioration des critères principaux d'efficacité (irritabilité, anxiété et dysphorie) a été observée. Dans la seconde étude, une posologie intermittente (20 mg/jour pendant 14 jours) pendant la phase lutéale a été utilisée pendant une période de 3 cycles et une amélioration des critères principaux d'efficacité (score du « Daily Record of Severity of Problems ») a été observée. Toutefois, ces études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et sur la durée appropriée du traitement.

Population pédiatrique :

Épisodes dépressifs majeurs :

Des études cliniques *versus* placebo ont été conduites chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus. Lors de deux études pivots court terme, Prozac à la dose de 20 mg a été significativement plus efficace *versus* placebo, tel que mesuré par la réduction des scores CDRS-R totaux (Childhood Depression Rating Scale-Revised) et des scores CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement). Dans les deux études, lors de trois différentes évaluations effectuées par des pédopsychiatres, les patients répondaient aux critères d'un état dépressif majeur modéré à sévère (critères DSM-III ou DSM-IV). L'efficacité observée dans les études cliniques réalisées avec la fluoxétine pourrait être liée à l'inclusion d'une population sélective de patients (patients qui n'ont pas présenté de guérison spontanée sur une période de 3 à 5 semaines et dont la dépression a perduré malgré une surveillance étroite). Les données d'efficacité et de tolérance au-delà de 9 semaines sont limitées. Généralement, l'efficacité de la fluoxétine a été modérée.

Les taux de réponse (le critère principal, défini par une diminution de 30 % du score CDRS-R) ont démontré une différence statistiquement significative dans une des deux études pivots (58 % pour la fluoxétine *versus* 32 % pour le placebo, p = 0,013, et 65 % pour la fluoxétine *versus* 54 % pour le placebo, p = 0,093). Dans ces deux études, la variation moyenne des scores CDRS-R au cours de l'essai a été de 20 pour la fluoxétine *versus* 11 pour le placebo, p = 0,002, et 22 pour la fluoxétine *versus* 15 pour le placebo, p < 0,001.

Effets sur la croissance, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables :

Dans une étude clinique de 19 semaines, les patients pédiatriques traités par la fluoxétine ont moins grandi (en moyenne, − 1,1 cm en taille ; p = 0,004) et ont pris moins de poids (en moyenne − 1,1 kg en poids ; p = 0,008) *versus* le groupe placebo.

Dans une étude observationnelle rétrospective avec groupe témoin apparié, d'une durée moyenne d'exposition à la fluoxétine de 1,8 année, les patients pédiatriques traités par la fluoxétine n'ont présenté aucune différence en termes de croissance ajustée par rapport à la croissance attendue en taille du groupe témoin apparié non traité (0,0 cm, p = 0,9673).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : La fluoxétine est bien absorbée après administration orale. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

Distribution : La liaison de la fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95 %). La fluoxétine est largement distribuée (volume de distribution : 20-40 l/kg). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues après plusieurs semaines d'administration. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après une administration prolongée sont similaires aux concentrations observées après 4 ou 5 semaines.

Biotransformation : La fluoxétine a un profil pharmacocinétique non linéaire avec un effet de premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte 6 à 8 heures après l'administration. La fluoxétine est largement métabolisée par le CYP2D6. La fluoxétine est principalement métabolisée au niveau hépatique et donne lieu par déméthylation au métabolite actif, la norfluoxétine (déméthylfluoxétine).

Élimination : La demi-vie d'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de la norfluoxétine est de 4 à 16 jours. Ces longues demi-vies entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'élimination se fait principalement (environ 60 %) par voie rénale. La fluoxétine est sécrétée dans le lait maternel.

Populations particulières :

- Sujet âgé : les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.
- Population pédiatrique : la concentration moyenne en fluoxétine est approximativement 2 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents, celle de la norfluoxétine est 1,5 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids (cf Posologie/Mode d'administration). Comme chez les adultes, la fluoxétine et la norfluoxétine s'accumulent largement après prise orale répétée ; les concentrations à l'équilibre ont été atteintes en 3 à 4 semaines de traitement quotidien.
- Insuffisant hépatique : en cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées ; elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou moins fréquente doit être envisagée.
- Insuffisant rénal : après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés comparativement au sujet sain. Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des tests *in vitro* ou chez l'animal, aucun effet cancérogène ou mutagène n'a été mis en évidence.

Études chez l'animal adulte :

Dans une étude de reproduction chez le rat sur 2 générations, la fluoxétine n'a pas entraîné d'effets indésirables sur l'accouplement ou la fertilité des rats, n'a pas été tératogène, et n'a pas affecté la croissance, le développement, ou les paramètres de reproduction de la descendance.

Les doses administrées étaient approximativement équivalentes à 1,5 ; 3,9 ; et 9,7 mg de fluoxétine/kg de poids corporel.

Il a été observé une diminution du poids des testicules et une hypospermatogenèse chez des souris mâles recevant quotidiennement pendant 3 mois de la fluoxétine à une dose approximativement équivalente à 31 mg/kg. Cependant, cette dose dépassait la dose maximale tolérée (DMT) dans la mesure où des signes significatifs de toxicité ont été observés.

Études chez l'animal juvénile :

Dans une étude de toxicologie chez l'animal juvénile, l'administration d'une dose de 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de fluoxétine chez de jeunes rats « CD » âgés de 21 à 90 jours a conduit à une dégénérescence et une nécrose testiculaire irréversible, une vacuolisation de l'épithélium épididymaire, une immaturité et une inactivité de l'appareil femelle reproducteur ainsi qu'à une diminution de la fertilité. Des retards de maturation sexuelle sont apparus chez les mâles (10 et 30 mg/kg/jour) et les femelles (30 mg/kg/jour). La portée de ces données pour l'homme est inconnue. Des rats recevant une dose de 30 mg/kg ont eu plus présenté des longueurs de fémur inférieures à celles observées dans le groupe contrôle, une dégénérescence, une nécrose et une régénération des muscles squelettiques.

A la dose de 10 mg/kg/jour chez l'animal, les taux plasmatiques obtenus ont été approximativement, pour la fluoxétine, de 0,8 à 8,8 fois supérieurs et, pour la norfluoxétine, de 3,6 à 23,2 fois supérieurs à ceux habituellement observés chez des patients en pédiatrie. A la dose de 3 mg/kg/jour, les taux plasmatiques obtenus chez l'animal ont été, approximativement, pour la fluoxétine, de 0,04 à 0,5 fois supérieurs et, pour la norfluoxétine, de 0,3 à 2,1 fois supérieurs à ceux habituellement observés chez des patients en pédiatrie. Une étude conduite chez les souriceaux a montré que l'inhibition du transporteur de la sérotonine gêne la croissance osseuse. Il n'y a pas de données sur la réversibilité ou non de l'effet. Ces résultats sembleraient être étayés par des données cliniques.

Une autre étude chez les souriceaux traités de l'âge de 4 à 21 jours a montré que l'inhibition du transporteur de la sérotonine avait des effets prolongés sur le comportement. Il n'y a pas de donnée sur la réversibilité de cet effet. La pertinence clinique de cette donnée n'a pas été établie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Gélule : 3 ans.
- Solution buvable et comprimé dispersible : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution buvable : A conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933100957 (1988, RCP rév 03.03.16) 14 gél.
3400933604202 (1993, RCP rév 03.03.16) sol buv.
3400934505317 (1998, RCP rév 03.03.16) 28 cp.

Prix : 3,54 € (14 gélules).
4,97 € (flacon de 70 ml).
9,17 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % (gélule) ou Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 4,97 € (1 fl 20 mg/5 ml), 5,93 € (28 cp 20 mg) dans les seules indications suivantes : « Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte » et « Troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte ».

Collect.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

PSYLIA ®

psyllium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre effervescente (beige) *pour suspension buvable :* Sachets, boîte de 20.

COMPOSITION

	p sachet
Psyllium	3,6 g

Excipients : acide citrique anhydre, sorbitol, bicarbonate de potassium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium, saccharine sodique. *Arôme :* citron.

Teneur en potassium : 3,75 mEq/sach, correspondant à 146,625 mg/sach.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie usuelle chez l'adulte est de 1 sachet, une à trois fois par jour, selon les besoins.

Verser le sachet dans un verre d'eau fraîche, remuer et avaler immédiatement.

Il est conseillé de boire à nouveau un verre d'eau quelques instants plus tard.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Syndrome occlusif ou subocclusif.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Fécalome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique.

Une utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome).
- Compte tenu de la présence de potassium, la spécialité ne doit pas être administrée dans le cas où l'apport potassique est à restreindre.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans certains cas, sensation de ballonnement abdominal au début du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des ballonnements et de la diarrhée peuvent s'observer.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif de lest (code ATC : A06AC01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Psylia est un mucilage à fort pouvoir hydrophile qui forme un gel de consistance visqueuse. Le principe actif provient des cuticules de graines de psyllium.

Le psyllium normalise les fonctions intestinales par un mécanisme physique. Il augmente le poids des selles et leur teneur en eau, leur redonne une consistance qui en facilite l'évacuation. Il facilite la rééducation de la fonction intestinale.

Le psyllium possède deux autres actions :

- Il permet une baisse du taux de cholestérol sérique des sujets normaux ou hyperlipidémiques et du taux sérique des lipoprotéines de faible densité et, dans certains cas, celui des triglycérides.
- Il ralentit et diminue l'absorption du glucose.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933022105 (1988).

Prix : 2,35 € (boîte de 20 sachets).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires TECHNI-PHARMA
7, rue de l'Industrie. BP 717. 98014 Monaco cdx
Tél : 00 377 92 05 75 10

PSYLLIUM LANGLEBERT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Graines : Boîte de 250 g, soit environ 17 cuillères à soupe.

COMPOSITION

	p boîte
Psyllium (graines)	250 g

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En règle générale, une ou deux cuillerées à soupe le soir, soit dans du potage, soit pur, en faisant alors suivre la prise par l'absorption d'un demi-verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Syndrome occlusif ou subocclusif et toutes affections sténosantes du tube digestif.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Fécalome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseil d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de météorisme abdominal.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif ayant un effet de lest. Il augmente la masse fécale et modifie sa consistance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930874677 (1992, RCP rév 27.12.96).

Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

PULMICORT ®
suspension pour inhalation par nébuliseur

budésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour inhalation par nébuliseur à 0,5 mg/2 ml et à 1 mg/2 ml : Récipients unidoses de 2 ml, boîte de 20.

COMPOSITION

	p récipient
Budésonide (DCI) micronisé	0,5 mg
ou	1 mg

Excipients (communs) : édétate de sodium, chlorure de sodium, polysorbate 80, acide citrique, citrate de sodium, eau pour préparation injectable.

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.

L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieure à 30 %.

La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

$$\frac{(\text{DEP du soir} - \text{DEP du matin})}{\frac{1}{2}\,(\text{DEP du soir} + \text{DEP du matin})}$$

ou sur une semaine.

NB : l'administration de budésonide à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et en particulier au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'administration tels que le Turbuhaler ou le flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 0,5 mg à 2 mg par jour répartis en 2 séances d'aérosolthérapie par jour.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement, lorsque l'état clinique est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, la dose quotidienne pourra être administrée en une séance d'aérosolthérapie par jour, si ce rythme d'administration favorise la compliance au traitement. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.

La suspension contenue dans l'unidose étant stérile, toute suspension inutilisée restant dans l'unidose doit être jetée après utilisation.

CTJ : 0,96 à 3,85 € (Pulmicort 0,5 mg/2 ml) ; 1,38 à 2,75 € (Pulmicort 1 mg/2 ml).

MODE D'ADMINISTRATION :

Cette suspension de budésonide doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur) à air comprimé (ou pneumatique). Les générateurs ultrasoniques ne sont pas recommandés, car ils peuvent ne pas être adaptés pour une administration correcte de Pulmicort.

Ne pas injecter. Ne pas avaler.

La suspension de Pulmicort est prête à l'emploi.

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Un volume de remplissage de 2 à 4 ml convient pour la plupart des nébuliseurs. Si nécessaire, compléter au volume recommandé avec du sérum physiologique stérile.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la suspension inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Se rincer la bouche après inhalation du produit et se laver le visage en cas d'utilisation d'un masque facial.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité (allergie) à l'un des constituants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.
- Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).
  Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
- La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumopédiatre peut être requis.
- Des données limitées issues d'études cliniques à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte prédite. Toutefois, il a été observé un ralentissement initial léger transitoire de la croissance (environ 1 cm) généralement pendant la première année de traitement.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.
- L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Ritonavir, kétoconazole, itraconazole : augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme.

En effet, bien que les données animales aient mis en évidence, comme avec d'autres corticoïdes, un effet malformatif, les études épidémiologiques sont rassurantes.

Les effets néonataux décrits avec la corticothérapie par voie générale (retard de croissance intra-utérin, insuffisance surrénale néonatale) n'ont pas été rapportés, à ce jour, lors d'une administration de corticoïdes par voie inhalée.

ALLAITEMENT :

Les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance pour l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Fréquemment : possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, dysphonie, raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Quelques cas d'irritation du visage après l'utilisation d'un masque facial ont été décrits. Il est recommandé de rincer le visage à l'eau après utilisation d'un masque facial.
- Des réactions d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ont été signalées avec le budésonide. De rares cas d'œdème facial et oropharyngé ont été rapportés.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ont été décrits avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures) et de raréfaction du tissu osseux. Les conséquences cliniques d'une administration à long terme, notamment sur le tissu osseux et la croissance, ne sont pas clairement établies.

L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et il devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.

- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.
- Troubles psychiatriques :
  Rarement possibilité de : nervosité, agitation, syndrome dépressif et troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).
  Fréquence indéterminée : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, agressivité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie inhalée antiasthmatique (code ATC : R03BA02 ; R : système respiratoire).

Le budésonide, en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1600 µg/24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets.

Le budésonide a un volume de distribution de 3 l/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 %.

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90 %) avec transformation en métabolites de très faible activité glucocorticoïde. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, inchangés ou après conjugaison.

La clairance plasmatique est élevée et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, la toxicité du budésonide est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformation squelettique). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

Une fois le sachet protecteur ouvert, les unidoses doivent être maintenues à l'abri de la lumière dans le sachet et utilisées dans les 3 mois.

La suspension contenue dans l'unidose étant stérile, toute suspension inutilisée restant dans l'unidose doit être jetée après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933727130 (1994, RCP rév 10.05.13) 0,5 mg/2 ml.
3400933735692 (1994, RCP rév 10.05.13) 1 mg/2 ml.

Prix : 19,25 € (susp p inhal à 0,5 mg/2 ml).
27,51 € (susp p inhal à 1 mg/2 ml).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 19,25 € (20 unidoses 0,5 mg/2 ml) ; 27,51 € (20 unidoses 1 mg/2 ml). Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

PULMICORT ® Turbuhaler ®

budésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation à 400 µg/dose : Dispositif inhalateur avec embout buccal de 100 doses.

Poudre pour inhalation à 200 µg/dose : Dispositif inhalateur avec embout buccal de 200 doses.

Poudre pour inhalation à 100 µg/dose : Dispositif inhalateur avec embout buccal de 200 doses.

COMPOSITION

		p dose
Budésonide micronisé		400 µg
	ou	200 µg
	ou	100 µg

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes pluriхebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de l'asthme avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels.

A titre indicatif,

- ***Dans l'asthme persistant léger à modéré la dose initiale préconisée se situe entre :***
  - Adulte : 400 et 800 µg par jour.
  - Enfant : 200 et 400 µg par jour.
  (L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.)
  (L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)
- ***Dans l'asthme persistant sévère la dose initiale préconisée se situe entre :***
  - Adulte : 800 et 1 600 µg par jour.
  - Enfant : 400 et 800 µg par jour.
  (L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.)

La variabilité du DEP s'évalue sur la journée

$$* \frac{\text{(DEP du soir − DEP du matin)}}{\tfrac{1}{2}\text{ (DEP du soir + DEP du matin)}}$$

ou sur une semaine.

CTJ : 0,17 à 1,38 € (100 µg/dose) ; 0,15 à 1,20 € (200 µg/dose) ; 0,30 à 1,20 € (400 µg/dose).

Rythme d'administration :

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose quotidienne pourra être répartie en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement, lorsque l'état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, chez les patients présentant un asthme léger à modéré, la dose quotidienne pourra être administrée en une prise par jour. Ainsi, chez l'adulte, la dose pourra être diminuée à 200 µg par jour. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être ré-augmentés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil distributeur (Turbuhaler) par le patient.

Le fonctionnement du dispositif est lié à l'inspiration : la poudre contenue dans le récipient est délivrée dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.

Il convient de recommander au patient :

- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur,
- d'inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre dans les voies aériennes,
- de ne jamais souffler dans le Turbuhaler,
- de se rincer la bouche à l'eau après les inhalations, afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée.

Il convient d'informer le patient sur le fait que la quantité de produit délivrée au cours de chaque inhalation étant très faible, l'administration ou le goût du médicament ne sont le plus souvent pas perçus.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.
- Si en dépit d'un traitement bien conduit une dyspnée paroxystique survient, prévoir le recours à un bronchodilatateur bêta2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta2 mimétique.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, est à craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
- Il a été observé un ralentissement initial léger mais généralement transitoire de la croissance (environ 1 cm), qui apparaît habituellement pendant la 1re année de traitement. Des études à long terme en pratique clinique suggèrent que les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé atteignent en

moyenne leur taille adulte prédite. Toutefois, dans une étude clinique à long terme menée en double aveugle, dans laquelle la dose administrée de budésonide inhalé n'était généralement pas ajustée à la dose minimale efficace, les enfants et les adolescents traités par du budésonide inhalé ont atteint une taille adulte en moyenne de 1,2 cm de moins que ceux randomisés sous placebo. La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pneumo-pédiatre peut être requis.

- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.
- La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets avec la voie inhalée est beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés permettant d'obtenir le contrôle des symptômes d'asthme.
- Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse au cours d'études cliniques à long terme effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 µg/j (dose nominale) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet à des doses plus élevées.
- Les patients ayant nécessité de fortes doses de corticostéroïdes en urgence ou ayant reçu une corticothérapie inhalée au long cours aux posologies maximales recommandées, peuvent développer une insuffisance surrénalienne. Ces patients sont susceptibles de présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne lors de situation de stress sévère. Les signes d'une insuffisance surrénale aiguë peuvent être non spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie. Une corticothérapie de supplémentation devra être envisagée dans les situations susceptibles de déclencher un stress ou en cas de chirurgie programmée.
- L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) qui peut persister pendant une période prolongée après l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.
- Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, l'effet systémique du corticoïde est diminué ce qui peut entraîner la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (telles que douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance cortico-surrénalienne doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.
- En cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
- La corticothérapie inhalée peut entraîner une candidose oropharyngée pouvant nécessiter un traitement antifongique et un arrêt de la corticothérapie inhalée (cf également Posologie/Mode d'administration).
- Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme peut survenir se manifestant par une majoration des sibilants, une dyspnée et une toux immédiatement après la prise du médicament. Le bronchospasme sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. Le traitement par Pulmicort devra être arrêté immédiatement et la conduite thérapeutique sera réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques.
- En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination des corticoïdes est réduite et en conséquence expose les patients à des concentrations systémiques plus élevées et une augmentation du risque d'effets systémiques. La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :

+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs des protéases boostés par ritonavir : augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP P450 3A4. Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données disponibles sur un grand nombre de grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (cf Sécurité préclinique). Toutefois ces observations ne semblent pas pertinentes chez la femme enceinte aux doses thérapeutiques.

Il est important pour le fœtus et la mère de maintenir un traitement adéquat de l'asthme pendant la grossesse. Ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT :

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, une étude de pharmacocinétique a montré qu'après administration de budésonide inhalé aux doses de 200 ou 400 µg deux fois par jour, l'exposition systémique au budésonide chez les enfants allaités était négligeable. A doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité.

Le budésonide peut être utilisé au cours de l'allaitement si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le budésonide par voie inhalée n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les évènements indésirables imputables au budésonide sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (> 1/100 et < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rares (< 1/10 000) et indéterminé (la fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Classe organe	
Fréquence	Évènement indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oropharyngée
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que : rash cutané, dermatite de contact, urticaire, angiœdème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	
Rare	Inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance*
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Cataracte
Inconnue	Glaucome
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, dépression
Rare	Impatiences, nervosité, troubles du comportement (principalement chez les enfants), troubles du sommeil, hyperactivité psychomotrice, agressivité
Troubles du système nerveux	
Peu fréquent	Tremblements
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Toux, raucité de la voix, irritation pharyngée
Rare	Bronchospasme
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Rare	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Contractures musculaires

Population pédiatrique

Compte tenu du risque de ralentissement de croissance dans la population pédiatrique, la croissance des enfants et des adolescents doit être surveillée régulièrement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets systémiques :

Occasionnellement, des signes et symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir lors de l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

Un surdosage aigu en budésonide même à doses excessives ne devrait pas avoir d'impact clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde anti-asthmatique (code ATC : R03BA02 ; R : système respiratoire).

Mécanisme d'action :

Le budésonide est un glucocorticoïde. En inhalation, il exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du budésonide sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure ou égale à 1 600 µg/24 heures.

Les études chez les volontaires sains avec Pulmicort Turbuhaler ont montré un effet dose-dépendant sur les concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol. Aux doses recommandées, après un test à l'ACTH, Pulmicort Turbuhaler entraîne significativement moins d'effets sur la fonction surrénalienne que 10 mg de prednisolone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La concentration plasmatique maximale de budésonide est obtenue 30 minutes après l'inhalation de Pulmicort Turbuhaler (4,0 nmol/L après administration de 800 µg).

La concentration plasmatique maximale et le profil de l'aire sous la courbe en fonction du temps augmentent proportionnellement avec la dose, mais sont légèrement plus importantes (20-30 %) après administration de doses répétées (3 semaines de traitement) qu'après une dose unique. La déposition pulmonaire chez les sujets sains a été estimée à 34 % ± 10 % de la dose nominale (moyenne arithmétique ± déviation standard) ; 22 % sont retenus au niveau de l'embout buccal et le reste (approximativement 45 % de la dose nominale) est dégluti.

Distribution :

Le budésonide a un volume de distribution de 3 litres/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 %.

Biotransformation :

Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90 %) avec transformation en métabolites pratiquement dénués d'activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites principaux, 6ß-hydroxybudésonide et 16α-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 %. Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A.

Élimination :

Les métabolites du budésonide sont excrétés dans les urines, en partie sous forme conjuguée. Le budésonide est retrouvé en quantité négligeable sous forme inchangée.

La clairance plasmatique du budésonide est élevée (environ 1,2 L/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

Linéarité/non-linéarité :

La cinétique du budésonide est linéaire aux doses thérapeutiques préconisées.

Population pédiatrique :

La clairance plasmatique du budésonide est d'environ 0,5 L/min chez les enfants de 4 à 6 ans asthmatiques. Elle est environ 50 % plus élevée que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est environ de 2,3 heures chez l'enfant asthmatique. Elle est approximativement la même chez l'adulte sain.

Après administration d'une dose unique de 800 µg de Pulmicort Turbuhaler chez des enfants asthmatiques, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 13,8 minutes après inhalation, puis décroissent rapidement ; l'aire sous la courbe (ASC) est de 10,3 nmol h/L. La valeur de l'ASC est généralement comparable à celle observée chez l'adulte pour les mêmes doses, mais la concentration maximale est légèrement supérieure chez les enfants. Le dépôt pulmonaire chez les enfants (31 % de la dose nominale) est comparable à celui mesuré chez les adultes sains (34 % de la dose nominale).

Interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 :

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient augmentées que d'un facteur 3, traduisant une interaction pharmacocinétique moindre lorsque les produits sont administrés à distance. Des données limitées avec le budésonide administré à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques de budésonide (en moyenne d'un facteur 4) lors de l'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (en une dose unique de 1 000 µg).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal la toxicité du budésonide est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique glucocorticoïde.

Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformation squelettique). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur avec le capuchon bien vissé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933747879 (1990, RCP rév 22.05.17) 400 µg.
3400933327545 (1990, RCP rév 22.05.17) 200 µg.
3400933649616 (1993, RCP rév 22.05.17) 100 µg.

Prix : 30,04 € (100 doses à 400 µg).
30,04 € (200 doses à 200 µg).
17,29 € (200 doses à 100 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

PULMODEXANE ®

dextrométhorphane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rond, biconvexe ; blanc) *à 30 mg :* Boîte de 12, sous plaquette thermoformée.

Solution buvable à 300 mg/100 ml, édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique : Flacon de 150 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml graduée à 2,5 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	p cp
Dextrométhorphane (DCF) bromhydrate	30 mg

Excipients : stéarate de magnésium, lactose monohydraté, crospovidone, Opadry blanc (II 45 U 38981) : hypromellose, polydextrose, dioxyde de titane (E 171), huile de noix de coco fractionnée.

Solution buvable :	p c mes
Dextrométhorphane (DCF) bromhydrate ..	15 mg

Excipients : maltitol liquide, benzoate de sodium, saccharine sodique, arôme punch 32 J 050, acide citrique anhydre, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Comprimé :

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte (à partir de 15 ans).

Solution buvable :

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans et de plus de 30 kg de poids corporel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

La durée du traitement doit être courte (limitée à 5 jours). Le traitement doit être limité aux horaires où survient la toux, sans dépasser les doses préconisées.

Comprimé :

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Chez l'adulte, la dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 15 à 30 mg, la dose quotidienne maximale est de 120 mg.

- Prendre 1 comprimé par prise.
- En cas de besoin, renouveler la prise au bout de 4 heures.
- Ne dépasser en aucun cas 4 prises par jour.

Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau.

Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique : La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Solution buvable :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 10 ans et de plus de 30 kg.
Une cuillère-mesure (5 ml) contient 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.
La graduation 2,5 ml de la cuillère-mesure contient 7,5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.
Enfant :
La dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 0,25 mg/kg ; la dose quotidienne maximale est de 1 mg/kg.
- Enfant de plus de 30 kg (plus de 10 ans environ) : ½ cuillère-mesure (2,5 ml) par prise, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures, sans dépasser 4 cuillères-mesure par jour.

Adulte :
La dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 15 à 30 mg, la dose quotidienne maximale est de 120 mg.
- 1 cuillère-mesure (5 ml) ou 2 cuillères-mesure (10 ml) au maximum par prise.
- En cas de besoin, renouveler la prise au bout de 4 heures.
- Ne dépasser en aucun cas 8 cuillères-mesure par jour.

Sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :
La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allergie à l'un des constituants.
- Association avec les antidépresseurs de type IMAO.
- Allaitement.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Comprimé : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Solution buvable : ce médicament contient du maltitol liquide. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).
Le dextrométhorphane peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool, ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphane doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- IMAO sélectifs (moclobémide, toloxatone) : par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- Linézolide : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; clonidine et apparentés ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques, en particulier chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Concernant la présence de dextrométhorphane, il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphane.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphane par la mère, et cela, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En conséquence, l'utilisation ponctuelle du dextrométhorphane ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Le dextrométhorphane passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses suprathérapeutiques.
En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Vertiges, somnolence.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme.
- Solution buvable : en raison de la présence de maltitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez des patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Clinique :
Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.
Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.
Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.
Traitement :
En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :
- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.
Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.
Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs, sauf associations aux expectorants ; alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).
Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le dextrométhorphane est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937828888 (2007, RCP rév 02.01.15) cp.
3400935509130 (2000, RCP rév 16.12.14) sol buv.
Prix : 1,61 € (12 comprimés).
1,78 € (flacon 150 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect (sol buv).

Laboratoire BAILLY-CREAT
Chemin de Nuisement. 28509 Vernouillet cdx
Tél : 02 37 65 86 20. Fax : 02 37 46 38 87

PULMOFLUIDE ® simple

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable : Flacon de 180 ml.

COMPOSITION

	p c à s
Benzoate de sodium	300 mg
Terpine	37,5 mg
Guaïfénésine	30 mg
Cinéole	1,5 mg

Excipients : acide benzoïque (E210), saccharose (sous forme de solution), éthanol 96 %, propylène glycol, bleu patenté (E131), jaune orangé S (E110), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : acide benzoïque (E210), propylène glycol, jaune orangé S (E110), saccharose, éthanol. 1 cuillère à soupe (15 ml) contient 3,6 g de saccharose, 48 mg de sodium et 2,24 g d'éthanol.
Titre alcoolique : 18,9 % (v/v).

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
1 cuillère à soupe 3 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Du fait de la teneur en alcool, ce médicament est généralement déconseillé en association avec (cf Interactions) :
  - les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool,
  - les dépresseurs du SNC,
  - les IMAO non sélectifs,
  - l'insuline,
  - la metformine,
  - les sulfamides hypoglycémiants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou en cas de maladie chronique des bronches et des poumons, il conviendra de réévaluer la conduite thérapeutique.
Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient 2 mmol (ou 48 mg) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.
Ce médicament contient 3,6 g de saccharose par dose. Ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques.
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient 18,9 % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 2,24 g par dose, ce qui équivaut à 56 ml de bière, 23 ml de vin par dose. Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque : jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Du fait de la teneur en alcool (2,24 g par cuillère à soupe) :
Associations déconseillées :
- Antabuse : médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique).
  Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie).
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Dépresseurs du SNC : antidépresseurs (sauf IMAO sélectifs A), antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, autres morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques, anxiolytiques (carbamates, captodiame, clométiazole, étifoxine) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- IMAO non sélectifs : majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées (chianti, certaines bières, etc.).
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Insuline : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique).
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Metformine : risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë particulièrement en cas de jeûne ou de dénutrition, d'insuffisance hépatocellulaire.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Sulfamides hypoglycémiants : effet antabuse, notamment chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :
- Anticoagulants oraux : variations possibles de l'effet anticoagulant :
  - augmentation en cas d'intoxication aiguë ;
  - diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En l'absence de données cliniques et animales, il est préférable de ne pas administrer ce médicament pendant toute la durée de la grossesse. Cependant, à ce jour, aucun effet malformatif particulier n'a été rapporté chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
Par prudence, en raison du manque de données cliniques et cinétiques, éviter l'administration pendant l'allaitement.
En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :
- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'altération de la vigilance, liée à la présence d'alcool, peut rendre dangereuse la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements, douleurs abdominales).
En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez l'enfant et chez le nourrisson ;
- possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'administration réitérée ou abusive, conduisant à un surdosage : possibilité de troubles digestifs (nausées, vomissements, brûlures épigastriques), rénaux (calculs

rénaux) et neurologiques (étourdissements, faiblesse musculaire, tachycardie et sensation de suffocation).
Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner à doses excessives des accidents neurologiques :
- risque de convulsions chez l'enfant et le nourrisson ;
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : expectorants, code ATC : R : Système respiratoire.
Association d'expectorants et de cinéole, traditionnellement considéré comme antiseptique des voies respiratoires.
Ce médicament contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930878521 (1948/96, RCP rév 02.05.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

PULMOSÉRUM ®

codéine, gaïacol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Flacon de 200 ml.

COMPOSITION *p c à s*

Codéine .... 12 mg
Gaïacol .... 75 mg
Excipients : acide phosphorique concentré, saccharose, alcool (éthanol), eau purifiée. *Colorant :* caramel E 150 (glucose, maltodextrine).
Teneur en saccharose : 0,98 g/c à s.
Teneur en éthanol : 0,71 g d'éthanol/c à s.
Titre alcoolique : 6 % (v/v).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.
Remarque : l'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
Réservé à l'adulte.
1 cuillère à soupe (15 ml) contient 12 mg de codéine.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte.
La posologie usuelle est de :
Chez l'adulte : 1 à 2 cuillères à soupe par prise, à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser la dose de 8 cuillères à soupe par jour.
Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique : La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

RELATIVES :
- Alcool, médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool, dépresseurs du SNC, IMAO non sélectifs, insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Attention : le titre alcoolique de ce médicament est de 6 % (v/v), soit 0,71 g d'alcool par cuillère à soupe.

Un traitement prolongé à forte dose peut conduire à un état de dépendance.
Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Métabolisme par le CYP2D6 :
La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés.
Les symptômes de la toxicité des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.
Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	3,4 % à 6,5 %
Asiatique	1,2 % à 2 %
Caucasien	3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	1 % à 2 %

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Prudence en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée.
En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à l'alcool (cf Composition) :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole, kétoconazole), procarbazine (cytostatique) : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs (sauf IMAO sélectifs A), antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, autres morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques, anxiolytiques (carbamates, captodiame, clométhiazole, étifoxine) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- IMAO non sélectifs : majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées (chianti, certaines bières, etc.). Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Insuline : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique). Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Metformine : risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë particulièrement en cas de jeûne ou dénutrition, d'insuffisance hépatocellulaire. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Sulfamides hypoglycémiants : effet antabuse, notamment pour chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Anticoagulants oraux : variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë, diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Lié à la codéine :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.
En clinique, les données épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Lié au gaïacol :
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au gaïacol est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
La codéine est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).
La codéine passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques.
Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui, *a priori*, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel, ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses thérapeutiques :
Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.
Possibilité de constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (cf Contre-indications).
Aux doses suprathérapeutiques :
Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes chez l'adulte : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée) ; somnolence, rash, vomissements ; prurit ; ataxie.
Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg de codéine en prise unique) : Bradypnée, pauses respiratoires ; myosis, convulsions ; flush et œdème du visage ; éruption urticarienne, collapsus ; rétention d'urine.
Traitement : Assistance respiratoire ; naloxone en cas d'intoxication massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Antitussif opiacé (R : système respiratoire).
Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.
Gaïacol : expectorant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Codéine par voie orale :
Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre d'une heure.
Métabolisme hépatique.
Environ 10 % de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.
Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 h (chez l'adulte).
Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932889938 (1997, RCP rév 25.05.99).
Non remb Séc soc.

Laboratoire BAILLY-CREAT
Chemin de Nuisement. 28509 Vernouillet cdx
Tél : 02 37 65 86 20. Fax : 02 37 46 38 87

PULMOSODYL voie orale

pholcodine, sodium benzoate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Antitussifs

PULMOZYME ®

dornase alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution (claire, incolore à légèrement jaunâtre) *pour inhalation par nébuliseur à 2500 U/2,5 ml :* Ampoules à usage unique de 2,5 ml, boîtes de 6 et de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Dornase alfa* .... 2500 U
(soit 2,5 mg)**
Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, eau pour préparations injectables.

* Désoxyribonucléase 1 : protéine humaine glycosylée et phosphorylée produite dans une lignée cellulaire d'ovaire d'hamster chinois CHO A14.16-1 MSB # 757 par la technique de l'ADN recombinant.
** Correspondant à 1000 U/ml (soit 1 mg/ml) ; 1 unité Genentech/ml = 1 µg/ml.

DC INDICATIONS

Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Une nébulisation une fois par jour avec une ampoule de 2,5 mg (correspondant à 2500 U) de désoxyribonucléase 1.
- Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à une ampoule deux fois par jour.
- Pour obtenir un effet optimal le traitement devra être administré régulièrement chaque jour. En effet, dans les études cliniques, lorsque le produit a été administré de façon intermittente, l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît à l'arrêt du traitement. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité d'une administration quotidienne sans interruption.
- Les thérapeutiques en cours telles que la kinésithérapie respiratoire devront être poursuivies selon les modalités habituelles.
- En cas d'exacerbation liée à une infection de l'appareil respiratoire, l'administration de ce médicament pourra être poursuivie sans risque.
- La sécurité et l'efficacité chez les patients dont la capacité vitale forcée est inférieure à 40 % de la valeur attendue n'ont pas encore été établies.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 5 ans n'ont pas encore été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :
Inhaler le contenu d'une ampoule (2,5 ml de solution) non dilué à l'aide d'un système nébuliseur (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité de Pulmozyme :
Afin d'améliorer la traçabilité de Pulmozyme, le nom de spécialité de la dornase alfa administrée et le numéro de lot doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

DC INTERACTIONS

Pulmozyme peut être associé efficacement et sans risque avec les produits habituellement utilisés dans le traitement de la mucoviscidose tels que antibiotiques, bronchodilatateurs, enzymes pancréatiques, vitamines, corticostéroïdes administrés par voie inhalée ou systémique, et analgésiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La sécurité de la dornase alfa n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet direct ou indirect, lié à l'inhalation de DNase, sur la grossesse ou le développement embryofœtal (cf Sécurité préclinique). Chez la femme enceinte, la dornase alfa sera prescrite avec précaution.

ALLAITEMENT :
Chez l'homme, l'absorption systémique de la dornase alfa est minime avec les doses préconisées par voie inhalée. Par conséquent, il n'est pas attendu de passage de dornase alfa dans le lait maternel à des concentrations mesurables. Il convient néanmoins d'administrer la dornase alfa avec précaution chez la femme qui allaite (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pulmozyme n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données concernant les effets indésirables de Pulmozyme sont issues de l'expérience acquise aux doses recommandées, au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.
Les effets indésirables attribués à Pulmozyme sont rares (< 1/1000). Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont modérés et transitoires et ne nécessitent pas de modification de la posologie.

- Affections oculaires : conjonctivite.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie, dyspnée, pharyngite, laryngite, rhinites (toutes non infectieuses).
- Affections gastro-intestinales : dyspepsie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, urticaire.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique (d'origine pleurale/ non cardiaque), fièvre.
- Investigations : diminution de la fonction respiratoire mesurée par les valeurs des explorations fonctionnelles.

Le traitement par Pulmozyme peut être poursuivi sans risque dans la plupart des cas où surviennent des effets indésirables liés à la mucoviscidose elle-même.

Dans les essais cliniques, quelques patients ont arrêté définitivement la dornase alfa en raison d'effets indésirables. La fréquence des arrêts de traitement était similaire dans le groupe placebo (2 % des patients) et le groupe traité par la dornase alfa (3 % des patients).

Comme avec tout traitement par voie inhalée, une dégradation de la fonction respiratoire et une augmentation de l'expectoration peuvent survenir en début de traitement par la dornase alfa.

Des anticorps anti-dornase alfa sont apparus chez moins de 5 % des patients traités par la dornase alfa. Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps IgE spécifiques de la dornase alfa chez ces patients. Malgré l'apparition d'anticorps anti-dornase alfa, les épreuves fonctionnelles respiratoires ont été améliorées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage n'ont pas été étudiés.

Au cours des études cliniques, les patients atteints de mucoviscidose ont inhalé jusqu'à 20 mg de Pulmozyme deux fois par jour (16 fois la dose quotidienne recommandée) sur une période pouvant aller jusqu'à 6 jours, et 10 mg, 2 fois par jour (8 fois la dose recommandée) de façon intermittente, 2 semaines sur 4, pendant 168 jours. Après injection d'une dose unique de 125 µg/kg de dornase alfa par voie intraveineuse, suivie 7 jours plus tard d'une injection par voie sous-cutanée de 125 µg/kg en deux épisodes successifs de 5 jours chez six patients adultes et non atteints de mucoviscidose, il n'a pas été détecté d'anticorps neutralisants anti-DNase, ni de modifications des taux d'anticorps sériques dirigés contre la double-hélice d'ADN. Ces doses ont été bien tolérées.

Aucune toxicité systémique de Pulmozyme n'a été observée, et cela n'est pas attendu dans la mesure où l'absorption de la dornase alfa est faible et sa demi-vie sérique courte. Il est donc peu probable qu'un traitement systémique soit nécessaire en cas de surdosage (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système respiratoire (code ATC : R05CB13).

Mécanisme d'action :

La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique, similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire.

La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en ADN extracellulaire sont très élevées ; ce polyanionique visqueux est libéré par les leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection. In vitro, la dornase alfa hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.

Efficacité et sécurité clinique :

Les études d'efficacité et de sécurité ont consisté en des études contrôlées en double aveugle contre placebo (Z0342/Z0343) chez des patients âgés de plus de 5 ans ayant une capacité vitale forcée (CVF) supérieure ou égale à 40 % de la valeur théorique, et recevant 2,5 mg de Pulmozyme une ou deux fois par jour pendant 24 semaines. Au total, 968 patients (âge moyen de 19 ans) présentant une CVF initiale moyenne de 78 % ont été randomisés dans ces essais.

Une autre étude contrôlée en double aveugle contre placebo (Z0713) a évalué l'effet de Pulmozyme (2,5 mg une fois par jour pendant 2 ans) sur la fonction pulmonaire chez des enfants de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose et présentant une CVF > 85 % de la valeur théorique. Au total, 474 patients (âge moyen de 8,4 ans) avec une CVF initiale moyenne de 102,3 % ont été randomisés dans cet essai.

Les résultats obtenus sur les principaux critères de jugements sont fournis dans les tableaux ci-après. Une augmentation significative du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) a été observée en début de traitement par Pulmozyme et s'est estompée dans le temps, notamment après la première année de traitement, bien que la différence par rapport au placebo soit restée statistiquement significative. Le risque relatif de survenue d'exacerbations ayant entraîné l'administration d'antibiotiques par voie parentérale a été d'environ 30 % ; cette diminution n'était pas corrélée à l'amélioration du VEMS mesurée pendant les premières semaines de traitement.

Études Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg 1 fois/jour N = 322	2,5 mg 2 fois/jour N = 321
		% moyen de changement par rapport à la valeur initiale		
VEMS (% de la valeur théorique)	Jour 8	– 0,5 %	7,9 %	9,0 %
	Semaine 24	0,1 %	5,1 %	3,6 %
	Total	0,0 %	5,8 %	5,6 %
			p < 0,001	p < 0,001
% de patients avec exacerbations	Au-delà de 24 semaines	43 %	34 %	33 %
	Risque relatif (IC 95 %)		0,73 (0,57-0,94)	0,71 (0,55-0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Étude Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg 1 fois/jour N = 237
Spirométrie		Changement moyen par rapport à l'initial (à 96 semaines)	
VEMS (% théorique)		– 3,10	0,03 (p = 0,008)
CVF (% théorique)		– 2,88	– 2,23 (p = 0,54)
DEM 25-75 % * (% théorique)		– 4,05	3,83 (p = 0,0008)
% de patients avec exacerbations	Au-delà de 96 semaines	24 %	17 %
	Risque relatif (IC 95 %)		0,66 (0,44-0,996) (p = 0,048)

* DEM 25-75 % : débit expiratoire maximal 25-75 %.

L'analyse post-hoc des données suggère que l'effet de Pulmozyme sur les exacerbations pourrait être plus faible chez les patients plus âgés (> 21 ans) que chez les patients plus jeunes, et qu'une administration deux fois par jour pourrait être requise chez les patients plus âgés. Le pourcentage de patients plus âgés présentant des exacerbations au-delà de 24 semaines a été de 44 % sous placebo, et respectivement de 48 % et 39 % sous Pulmozyme 2,5 mg une fois par jour et deux fois par jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Au cours des études menées chez le rat et le singe, l'absorption systémique de la dornase alfa administrée par voie inhalée a été faible, inférieure à 15 % chez le rat et inférieure à 2 % chez le singe.

De même, l'exposition systémique mesurée chez les patients après inhalation de dornase alfa est faible.

Chez le rat, après administration par voie orale, l'absorption digestive de la dornase alfa est négligeable.

Chez l'homme, la DNase est présente naturellement dans le sérum. Après inhalation de doses allant jusqu'à 40 mg de dornase alfa pendant des périodes allant jusqu'à six jours, il n'a pas été observé d'élévation significative des concentrations sériques en DNase au-dessus des concentrations normales endogènes. Il n'a pas été observé d'augmentation de la concentration en DNase sérique au-dessus de 10 ng/ml. Après administration de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa deux fois par jour pendant 24 semaines, les concentrations sériques moyennes de DNase n'étaient pas différentes de celles mesurées avant traitement, soit 3,5 ± 0,1 ng/ml, suggérant un passage systémique faible et l'absence d'accumulation.

Distribution :

Après administration par voie intraveineuse chez le rat et le singe, la dornase alfa a été rapidement éliminée du plasma. Au cours de ces études, le volume de distribution était similaire au volume plasmatique.

Quinze minutes après inhalation de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa, la concentration moyenne mesurée en dornase alfa dans le mucus bronchique des patients atteints de mucoviscidose est d'environ 3 µg/ml. Les concentrations en dornase alfa dans le mucus bronchique diminuent rapidement après inhalation.

Biotransformation :

Il est probable que la dornase alfa soit métabolisée par des protéases présentes dans les fluides biologiques.

Élimination :

Des études chez le rat et le singe ont montré que, après administration par voie intraveineuse, la rhDNase est rapidement éliminée. Des études chez l'homme après administration par voie intraveineuse suggèrent que la demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures.

Au cours d'études menées chez le rat, la demi-vie d'élimination de la dornase alfa au niveau pulmonaire lorsqu'elle a été administrée sous forme d'aérosol par voie inhalée était de 11 heures. Chez l'homme, les taux de rhDNase mesurés dans le mucus bronchique ont diminué de moitié dans les 2 heures suivant l'administration par voie inhalée, mais les effets rhéologiques sur les expectorations ont persisté au-delà de 12 heures.

Population pédiatrique :

Pulmozyme, 2,5 mg pour inhalation, a été administré quotidiennement pendant 2 semaines à 98 patients âgés de 3 mois à 9 ans (comprenant 65 enfants âgés de 3 mois à < 5 ans et 33 enfants de 5 à 9 ans), avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans les 90 minutes suivant la 1re dose. L'appareil de nébulisation Pari Baby (qui s'utilise avec un masque facial au lieu d'un embout buccal) a servi à l'administration du produit chez les patients qui n'étaient pas capables d'inhaler le produit et d'exhaler par la bouche pendant la totalité de la durée du traitement (54/65 soit 83 % parmi les sujets les plus jeunes, et 2/33 soit 6 % parmi les sujets les plus âgés). Les concentrations de DNase dans le LBA étaient détectables pour tous les patients mais avec une forte variabilité, de 0,007 à 1,8 µg/ml. Sur une période d'exposition moyenne de 14 jours, les concentrations sériques en DNase (moyenne ± écart-type) ont augmenté de 1,1 ± 1,6 ng/ml pour le groupe âgé de 3 mois à < 5 ans, et de 0,8 ± 1,2 ng/ml pour le groupe âgé de 5 à 9 ans. L'apparition de fièvre s'est révélée plus fréquente dans le groupe des sujets les plus jeunes par rapport au groupe de sujets plus âgés (respectivement 41 % et 24 %) ; la survenue d'épisodes fébriles après bronchoscopie est habituellement décrite.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude réalisée chez les singes cynomolgus femelles allaitant, recevant de fortes doses de dornase alfa par voie intraveineuse (100 µg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 80 µg/kg/heure pendant 6 heures), de faibles concentrations ont été retrouvées dans le lait maternel (< 0,1 % des concentrations mesurées dans le sérum maternel de ces singes).

Lors d'une étude de toxicité par inhalation de 4 semaines chez les rats juvéniles, des doses de 0, 51, 102 et 260 µg/kg/jour au niveau des voies aériennes inférieures ont été administrées à partir du 22e jour après la naissance. La dornase alfa a été bien tolérée et aucune lésion n'a été observée au niveau de l'appareil respiratoire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Pulmozyme est une solution aqueuse non tamponnée et elle ne doit pas être diluée ou mélangée avec d'autres produits ou solutions dans la cuve du nébuliseur. Le mélange de cette solution peut conduire à des modifications structurelles et/ou fonctionnelles de Pulmozyme ou des autres produits du mélange.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Une exposition brève et unique à une température élevée (jusqu'à 24 heures à + 30 °C maximum) ne modifie pas la stabilité du produit.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le contenu d'une ampoule à usage unique de 2,5 mg (2500 U) de Pulmozyme solution stérile pour inhalation doit être inhalé une fois par jour à l'aide d'un système nébuliseur.

- Pulmozyme ne doit pas être mélangé à d'autres produits ou solutions dans le nébuliseur (cf Incompatibilités).
- La totalité du contenu d'une ampoule à usage unique doit être versée dans la cuve du nébuliseur. Pulmozyme peut être utilisé avec les systèmes nébuliseurs suivants : Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard adapté/Pulmo-Aide ou Acorn II/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme peut également être utilisé avec un système nébuliseur réutilisable tel Pari LL/Pari Boy, Pari LC/Pari Boy ou Master, Aiolos/aiolos, Side Stream/CR50 ou Mobil Aire ou Porta-Neb.
- Le nébuliseur Pari eFlow Rapid, nébuliseur électronique à membrane vibrante d'utilisation multiple, peut être utilisé. Une équivalence entre le nébuliseur électronique eFlow Rapid et le nébuliseur LC Plus jet a été démontrée in vitro et in vivo. La distribution granulométrique moyenne des gouttelettes de l'aérosol générée par le nébuliseur Pari eFlow Rapid comparé au nébuliseur LC Plus jet est présentée ci-dessous, en utilisant un simulateur de respiration d'adulte. Le diamètre aérodynamique moyen en masse (DAMM) était de 4,8 ± 0,4 µm (n = 16) pour le eFlow Rapid et de 4,6 ± 0,4 µm (n = 12) pour le LC Plus. L'écart type géométrique (ETG) était de 1,80 ± 0,11 pour le eFlow Rapid et de 2,14 ± 0,04 pour le LC Plus. Le taux d'administration de médicament était de 380 ± 60 µg/min (n = 88) pour le eFlow Rapid et de 93 ± 16 µg/min (n = 40) pour le LC Plus. La quantité totale de produit délivrée était de 567 ± 62 µg pour le eFlow Rapid et de 570 ± 80 µg pour le LC Plus. Le nébuliseur Pari eFlow Rapid doit être utilisé avec l'accessoire nettoyant Pari EasyCare et le nettoyage doit être réalisé tous les sept cycles de nébulisation (un cycle étant défini par la nébulisation d'une seule ampoule de Pulmozyme suivie d'un nettoyage et d'une désinfection en conformité avec les instructions d'utilisation du système nébuliseur Pari eFlow Rapid). L'utilisation du nébuliseur eFlow Rapid sans l'accessoire nettoyant EasyCare peut conduire à la délivrance d'une dose plus faible et plus variable.
- Les nébuliseurs ultrasoniques peuvent ne pas être adaptés à l'administration de Pulmozyme en raison du risque d'inactivation de Pulmozyme et des caractéristiques d'administration inadaptées de l'aérosol délivré.
- Le mode d'emploi fourni par les fabricants concernant l'utilisation et l'entretien des systèmes des nébuliseurs et compresseurs doit être suivi.
- L'usage de tente de nébulisation n'est pas nécessaire.

Les ampoules ne doivent être utilisées que pour une seule administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

AMM 3400936467484 (1994, RCP rév 22.08.17) 6 amp.
3400936467545 (1994, RCP rév 22.08.17) 30 amp.

Prix : 169,29 € (6 ampoules).
800,99 € (30 ampoules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

PUREGON ®

follitropine bêta

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM ou SC à 50 UI/0,5 ml et à 75 UI/0,5 ml (limpide et incolore) : Flacons de 3 ml remplis à 0,5 ml, boîtes de 5.

Solution injectable SC à 300 UI/0,36 ml (limpide et incolore) : Cartouche* contenant un minimum de 400 UI d'activité FSH dans 0,480 ml de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 300 UI + 6 aiguilles, boîte unitaire.

Solution injectable SC à 600 UI/0,72 ml (limpide et incolore) : Cartouche* contenant un minimum de 700 UI d'activité FSH dans 0,840 ml de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 600 UI + 6 aiguilles, boîte unitaire.

Solution injectable SC à 900 UI/1,08 ml (limpide et incolore) : Cartouche* contenant un minimum de 1025 UI d'activité FSH dans 1,230 ml de solution aqueuse, ce qui est suffisant pour une dose totale nette de 900 UI + 9 aiguilles, boîte unitaire.

* A utiliser avec le stylo injecteur Puregon Pen.

COMPOSITION

Solution injectable IM ou SC : *p flacon*
Follitropine bêta (DCI)
ou hormone folliculo-stimulante (FSH)
recombinante* .... 50 UI
ou 75 UI

(soit 5 µg de protéine/fl à 50 UI/0,5 ml, ou 7,5 µg de protéine/fl à 75 UI/0,5 ml, correspondant respectivement à 100 UI/ml, 150 UI/ml)

Solution injectable SC : *p cartouche*
Follitropine bêta (DCI)
ou hormone folliculo-stimulante (FSH)
recombinante* .... 300 UI
ou 600 UI
ou 900 UI

(soit 83,3 µg de protéine/ml, correspondant à 833 UI/ml)

Excipients (communs) : saccharose, citrate de sodium, L-méthionine, polysorbate 20, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH, eau ppi. *Conservateur (sol en cartouche) :* alcool benzylique.

La bioactivité spécifique *in vivo* est environ égale à 10 000 UI de FSH par mg de protéine.

Excipient à effet notoire : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

* Fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois CHO.

DC INDICATIONS

Chez les femmes adultes :

Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques [SOPK]) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée (par exemple fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon [FIVETE], transfert de gamètes dans les trompes [GIFT], injection intracytoplasmique de spermatozoïde [ICSI]).

Chez les hommes adultes :

- Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Puregon devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

La 1re injection de Puregon devra être pratiquée sous contrôle médical direct.

POSOLOGIE :

Chez la femme :

Il existe de grandes variations inter et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie sera donc ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. Ceci nécessite une évaluation échographique du développement folliculaire. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile.

Lors de l'utilisation du stylo injecteur, il faut noter que le stylo est un dispositif de précision qui délivre exactement la dose pour laquelle il a été réglé. Il a été montré qu'en moyenne une quantité plus importante de 18 % de FSH est délivrée par le stylo comparativement à une seringue conventionnelle. Ceci peut être particulièrement important lors du passage d'une seringue conventionnelle à un stylo injecteur au cours d'un cycle de traitement. En particulier lors du passage d'une seringue à un stylo, des petits ajustements de doses peuvent être nécessaires pour éviter qu'une dose trop forte ne soit donnée.

D'après les résultats des études cliniques comparatives, il est recommandé d'administrer Puregon à une posologie totale plus faible sur une plus courte période de traitement que celle généralement utilisée pour la FSH urinaire, non seulement pour optimiser la maturation folliculaire, mais aussi pour réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne non souhaitée (cf Pharmacodynamie).

L'expérience clinique avec Puregon est basée sur un traitement pendant 3 cycles dans les deux indications. L'expérience pratique en FIV a montré que le taux de succès du traitement reste le même pendant les 4 premières tentatives et diminue progressivement par la suite.

Anovulation :

Un traitement séquentiel est recommandé, commençant par l'administration quotidienne de 50 UI de Puregon. La dose initiale est maintenue pendant au moins 7 jours. En l'absence de réponse ovarienne, la dose quotidienne est ensuite progressivement augmentée jusqu'à ce que la croissance folliculaire et/ou les concentrations plasmatiques d'estradiol indiquent que la réponse pharmacodynamique est adéquate. Pour les concentrations d'estradiol, une augmentation quotidienne de 40 à 100 % est considérée comme optimale. La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. Ces conditions sont obtenues lorsque l'échographie met en évidence un follicule dominant d'au moins 18 mm de diamètre et/ou lorsque les concentrations plasmatiques d'estradiol atteignent 300 à 900 pg/ml (1000 à 3000 pmol/l). 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions. L'administration de Puregon est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'estradiol augmentent trop rapidement (plus d'un doublement par jour pendant 2 ou 3 jours consécutifs), la dose quotidienne devra être réduite.

Comme les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules préovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée pour prévenir une grossesse multiple.

Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée :

Les protocoles de stimulation utilisés sont divers. Une dose initiale de 100 à 225 UI est recommandée pendant au moins les 4 premiers jours. Ensuite, la dose peut être ajustée individuellement, en fonction de la réponse ovarienne. Des études cliniques ont montré que des doses d'entretien comprises entre 75 et 375 UI pendant 6 à 12 jours sont suffisantes, un traitement plus long étant néanmoins parfois nécessaire.

Puregon peut être administré seul ou, pour prévenir une lutéinisation prématurée, en association avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH. Lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH, une dose totale de Puregon plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

La réponse ovarienne est surveillée par échographie. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut être utile. Lorsque l'échographie révèle la présence d'au moins trois follicules de 16-20 mm et que la réponse de l'estradiol est satisfaisante (concentrations plasmatiques d'environ 300-400 pg/ml [1000-1300 pmol/l], par follicule de diamètre supérieur à 18 mm), la phase finale de maturation des follicules est induite par administration d'hCG.

La ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

Chez l'homme :

Puregon doit être administré à une posologie de 450 UI/semaine, de préférence répartie en 3 doses de 150 UI, en association avec l'hCG. Le traitement par Puregon et l'hCG devra être poursuivi pendant au moins 3 à 4 mois avant d'obtenir une amélioration de la spermatogenèse. Afin d'évaluer la réponse, une analyse du sperme est recommandée 4 à 6 mois après l'initiation du traitement. Si un patient n'a pas répondu après cette période, le traitement combiné peut être poursuivi ; l'expérience clinique actuelle montre qu'un traitement pendant 18 mois, voire plus, peut être nécessaire pour obtenir une spermatogenèse.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Puregon dans la population pédiatrique dans le cadre de l'indication approuvée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Solution en flacon :

Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, Puregon doit être administré lentement par voie intramusculaire ou sous-cutanée. En cas d'administration sous-cutanée, on changera les points d'injection afin d'éviter l'apparition d'une lipoatrophie. Toute solution non utilisée doit être jetée.

L'injection sous-cutanée de Puregon peut être effectuée par le patient ou par son partenaire, si des instructions adéquates sont fournies par le médecin. Seuls les patients très motivés, correctement entraînés et conseillés par une personne compétente peuvent s'administrer eux-mêmes Puregon.

Solution en cartouche :

Puregon solution injectable en cartouche a été développé pour être utilisé avec le stylo Puregon Pen et doit être administré par voie sous-cutanée. On changera le point d'injection afin d'éviter une lipoatrophie.

Les patients peuvent réaliser leur injection de Puregon en utilisant le stylo, à condition qu'ils aient reçu des instructions appropriées par le médecin.

DC CONTRE-INDICATIONS

Chez les hommes et les femmes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, du testicule, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Insuffisance gonadique primaire.

De plus, chez les femmes :

- Saignements vaginaux de cause non déterminée.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Myomes utérins incompatibles avec la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques :

Puregon peut contenir des traces de streptomycine et/ou de néomycine. Ces antibiotiques peuvent causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles.

Évaluation de l'infertilité avant de débuter le traitement :

Avant de débuter le traitement, un bilan de l'infertilité du couple est nécessaire. Les examens recherchent tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et des tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles les traitements spécifiques seront prescrits.

Chez les femmes :

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) :

Le SHSO est un syndrome distinct de l'hypertrophie ovarienne simple. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité légère à modérée sont des douleurs abdominales, nausées, diarrhées, augmentation discrète à modérée du volume des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Un SHSO sévère peut engager le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité sévère sont des kystes ovariens de volume important, une douleur abdominale aiguë, une ascite, un épanchement pleural, un hydrothorax, une dyspnée, une oligurie, des anomalies hématologiques et une prise de poids. Dans de rares cas, un événement thromboembolique veineux ou artériel peut survenir en association avec un SHSO. Des anomalies transitoires des tests de la fonction hépatique, évocatrices d'une atteinte hépatique avec ou sans modifications morphologiques à la biopsie hépatique, ont également été rapportées en association avec un SHSO.

Un SHSO peut être provoqué par l'administration d'une gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et par la grossesse (hCG endogène). Un SHSO précoce apparaît habituellement dans les 10 jours suivant l'administration d'hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par les gonadotrophines. Un SHSO retardé survient plus de 10 jours après l'administration d'hCG, conséquence des modifications hormonales liées à la grossesse. En raison du risque de développer un SHSO, les patientes doivent être suivies au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Les femmes présentant des facteurs de risque connus de forte réponse ovarienne peuvent être particulièrement sujettes au développement de SHSO pendant ou après un traitement par Puregon. Chez les femmes ayant leur premier cycle de stimulation ovarienne, et pour lesquelles les facteurs de risque ne sont que partiellement connus, l'observation attentive des premiers signes et symptômes de SHSO est recommandée.

Afin de réduire le risque de SHSO, des contrôles échographiques du développement folliculaire doivent être effectués avant le traitement et à des intervalles réguliers en cours de traitement. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. Avec les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de SHSO est augmenté avec 18 follicules ou plus de diamètre supérieur ou égal à 11 mm. Il est conseillé de ne pas administrer l'hCG si on observe un total de 30 follicules ou plus.

En fonction de la réponse ovarienne, les mesures suivantes peuvent être envisagées afin de réduire le SHSO :

- arrêter la stimulation par la gonadotrophine pour une durée maximale de 3 jours (technique dite du « coasting ») ;
- suspendre l'administration d'hCG et annuler le cycle de traitement ;
- administrer une dose inférieure à 10 000 UI d'hCG urinaire pour déclencher la maturation finale de l'ovocyte, par exemple 5000 UI d'hCG urinaire ou 250 microgrammes d'hCG-rec (ce qui correspond à environ 6500 UI d'hCG urinaire) ;
- annuler le transfert d'embryon frais et congeler les embryons ;
- éviter l'administration d'hCG en soutien de la phase lutéale.

Si un SHSO se développe, une prise en charge standard et appropriée du SHSO devra être mise en place et suivie.

Grossesse multiple :

Des grossesses et des naissances multiples ont été rapportées avec tous les traitements par des gonadotrophines, y compris Puregon. Les grossesses multiples, surtout d'ordre élevé, conduisent à un risque maternel accru (complications pendant la grossesse et l'accouchement) et un risque de complications périnatales élevé (faible poids de naissance). Chez les femmes aux cycles anovulatoires ayant recours à un traitement d'induction de l'ovulation, le suivi du développement folliculaire par échographie transvaginale peut aider à déterminer si le cycle doit être poursuivi ou non afin de réduire le risque de grossesses multiples. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut être utile. Les patientes devraient être informées des risques potentiels de naissances multiples avant de commencer le traitement. Chez les femmes traitées par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque d'une grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés. Un ajustement approprié de la dose de FSH au cours d'un cycle d'induction de l'ovulation devrait prévenir le développement de follicules multiples.

Grossesse extra-utérine :

Les femmes infertiles traitées par AMP ont une incidence accrue de grossesses extra-utérines. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

Avortement spontané :

Les taux de fausses couches chez les femmes suivant un traitement de procréation médicalement assistée sont plus élevés que dans la population normale.

Complications vasculaires :

Des événements thromboemboliques, associés ou non au SHSO, ont été rapportés suite à un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon. Les thromboses intravasculaires veineuses ou artérielles peuvent entraîner une diminution de la circulation sanguine vers les organes vitaux ou vers les extrémités. Chez les femmes ayant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère ou une thrombophilie, un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon, peut augmenter ce risque. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon, doivent être comparés avec les risques. On doit cependant noter que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de thrombose.

Malformations congénitales :

Après une AMP, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conception naturelle. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à des grossesses multiples.

Torsion ovarienne :

Des cas de torsion ovarienne ont été rapportés après un traitement par gonadotrophines, y compris Puregon. Les torsions ovariennes peuvent être liées à d'autres facteurs de risque tels que le SHSO, la grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsions ovariennes, des antécédents ou la présence de kyste ovarien et d'ovaires polykystiques. Les lésions des ovaires résultant d'une réduction de l'apport sanguin peuvent être limitées par un diagnostic précoce et une détorsion immédiate.

Tumeurs de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction :

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Autres conditions médicales :

Les conditions médicales contre-indiquant une grossesse doivent également être évaluées avant de débuter un traitement par Puregon.

Chez les hommes :

Insuffisance testiculaire primaire :

Des taux élevés de FSH endogène chez l'homme sont indicatifs d'une insuffisance testiculaire primaire. Ce type de patients ne répond pas au traitement par Puregon/hCG.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'utilisation simultanée de Puregon et de citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire. Après une désensibilisation hypophysaire induite par un agoniste de la GnRH, une dose de Puregon plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Puregon est utilisé dans le traitement des femmes sous induction ovarienne ou hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de reproduction assistée. Chez les hommes, Puregon est utilisé dans le traitement d'un déficit de la spermatogenèse dû à un hypogonadisme hypogonadotrope. Pour la posologie et le mode d'administration, cf Posologie/Mode d'administration.

GROSSESSE :

L'utilisation de Puregon n'est pas indiquée pendant la grossesse. Dans le cas d'une exposition involontaire en cours de grossesse, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour exclure un effet tératogène de la FSH recombinante. Cependant, à ce jour, aucun risque malformatif particulier n'a été rapporté. Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études chez l'animal.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas d'information disponible à partir des données des études cliniques ou animales sur l'excrétion de la follitropine bêta dans le lait maternel. Il est peu probable que la follitropine bêta soit excrétée dans le lait maternel en raison de son haut poids moléculaire. Cependant, dans cette éventualité, la follitropine bêta serait dégradée dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant. La follitropine bêta est susceptible d'affecter la production de lait.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Puregon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation clinique de Puregon par voies intramusculaire ou sous-cutanée peut conduire à des réactions au site d'injection (3 % des patients traités). La plupart de ces réactions locales sont modérées et transitoires. Des réactions d'hypersensibilité généralisées ont été peu fréquemment observées (environ 0,2 % des patients traités par la follitropine bêta).

Traitement chez les femmes :

Lors des essais cliniques, des signes et des symptômes liés à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) ont été rapportés chez environ 4 % des femmes traitées par la follitropine bêta (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des réactions indésirables en rapport avec ce syndrome incluent douleur et/ou congestion pelvienne, douleur et/ou distension abdominale, troubles mammaires et augmentation du volume des ovaires.

Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques conduits avec la follitropine bêta chez les femmes, selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réaction indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Distension abdominale, douleur abdominale
Peu fréquent	Gêne abdominale, constipation, diarrhée, nausées
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	SHSO, douleur pelvienne
Peu fréquent	Troubles mammaires(1), métrorragie, kyste ovarien, augmentation du volume des ovaires, torsion ovarienne, augmentation du volume de l'utérus, hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection(2)
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité généralisée(3)

(1) Les troubles mammaires incluent tension mammaire, douleur et/ou congestion et douleur du mamelon.

(2) Les réactions locales au site d'injection incluent : ecchymose, douleur, rougeur, gonflements et prurit.

(3) Les réactions d'hypersensibilité généralisées incluent : érythème, urticaire, rash et prurit.

De plus, des grossesses extra-utérines, des fausses couches et des grossesses multiples ont été rapportées. Elles sont considérées comme étant liées à l'AMP ou à la grossesse qui s'en est suivie.

Dans de rares cas, une thromboembolie a été observée avec un traitement par la follitropine bêta/hCG. Ceci a également été rapporté sous traitement avec d'autres gonadotrophines.

Traitement chez les hommes :
Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques conduits avec la follitropine bêta chez les hommes (30 patients traités), selon les classes de systèmes d'organes et par fréquence : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence(1)	Réaction indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, rash cutané
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Kyste épididymaire, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection(2)

(1) Les réactions indésirables qui ont été rapportées seulement une fois sont classées comme fréquentes car un seul rapport élève la fréquence au-dessus de 1 %.
(2) Les réactions locales au niveau du site d'injection sont une induration et des douleurs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
On ne dispose d'aucune donnée sur la toxicité aiguë de Puregon chez l'homme, mais la toxicité aiguë de Puregon et des préparations de gonadotrophines urinaires s'est avérée très faible dans les études réalisées chez l'animal. L'administration de FSH à une posologie trop élevée peut conduire à une hyperstimulation ovarienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, gonadotrophines (code ATC : G03GA06).
Puregon contient une FSH recombinante. Elle est fabriquée par génie génétique (technologie de la recombinaison de l'ADN) au moyen d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois transfectée par les gènes codant pour les sous-unités de la FSH humaine. La séquence primaire des acides aminés est identique à celle de la FSH humaine naturelle. On sait qu'il existe de petites différences dans la structure de la chaîne glucidique.
Mécanisme d'action :
La FSH est indispensable à une croissance et à une maturation normales des follicules, ainsi qu'à la production d'hormones stéroïdiennes par les gonades. Chez la femme, la concentration de FSH a une influence essentielle sur le déclenchement et la durée du développement folliculaire, donc sur la chronologie de la croissance folliculaire et sur le nombre des follicules parvenant à maturité. Puregon peut donc être utilisé pour stimuler le développement folliculaire et la production d'hormones stéroïdiennes dans certains troubles fonctionnels gonadiques. En outre, Puregon peut être utilisé pour favoriser le développement de follicules multiples dans les programmes de procréation médicalement assistée (par exemple fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon [Fivete], transfert des gamètes dans les trompes [Gift] et injection intracytoplasmique de spermatozoïde [ICSI]). Le traitement par Puregon est habituellement suivi de l'administration d'hCG pour induire la phase finale de maturation du follicule, la reprise de la méiose et la rupture du follicule.
Efficacité et sécurité cliniques :
Dans des études cliniques comparant la FSHrec (follitropine bêta) et la FSH urinaire dans la stimulation ovarienne contrôlée chez les femmes participant à un programme de techniques de reproduction assistée (TRA) et dans l'induction de l'ovulation (voir tableaux 1 et 2 ci-dessous), l'utilisation de Puregon a nécessité une dose totale plus faible et une plus courte période de traitement pour déclencher la maturation folliculaire, en comparaison avec la FSH urinaire.
Dans la stimulation ovarienne contrôlée, le traitement par Puregon a permis d'obtenir un plus grand nombre d'ovocytes ponctionnés, avec une dose totale plus faible et une plus courte période de traitement, en comparaison avec la FSH urinaire.
Tableau 1 : Résultats de l'étude 37 608 (étude randomisée, comparative, comparant la sécurité et l'efficacité de Puregon à celles de la FSH urinaire dans la stimulation ovarienne contrôlée)

	Puregon (n = 546)	FSH urinaire (n = 361)
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés	10,84 *	8,95
Dose totale moyenne (nombre d'ampoules de 75 UI)	28,5 *	31,8
Durée moyenne de la stimulation par FSH (jours)	10,7 *	11,3

* Les différences entre les deux groupes de traitement étaient statistiquement significatives (p < 0,05).

Dans l'induction de l'ovulation, en comparaison avec la FSH urinaire, le traitement par Puregon a permis d'utiliser une dose totale médiane plus faible de FSH et d'avoir une durée médiane de traitement plus courte.
Tableau 2 : Résultats de l'étude 37 609 (étude randomisée, comparative, comparant la sécurité et l'efficacité de Puregon à celles de la FSH urinaire dans l'induction de l'ovulation)

	Puregon (n = 105)	FSH urinaire (n = 66)
Nombre moyen de follicules :		
⩾ 12 mm	3,6 *	2,6
⩾ 15 mm	2,0	1,7
⩾ 18 mm	1,1	0,9
Dose totale médiane (UI)(a)	750 *	1035
Durée médiane de traitement (jours)(a)	10,0 *	13,0

* Les différences entre les deux groupes de traitement étaient statistiquement significatives (p < 0,05).
a) Limité aux femmes avec induction de l'ovulation (Puregon, n = 76 ; FSH urinaire, n = 42).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration intramusculaire (flacon) ou sous-cutanée (flacon et cartouche) de Puregon, les concentrations maximales de FSH sont atteintes en 12 heures, environ.
Après administration intramusculaire (flacon) de Puregon, les concentrations maximales de FSH sont plus élevées chez l'homme que chez la femme et sont atteintes plus tôt.
Du fait d'une libération prolongée à partir du point d'injection et d'une demi-vie d'élimination d'environ 40 heures (de 12 à 70 heures), les concentrations plasmatiques de FSH restent augmentées pendant 24 à 48 heures. Comme la demi-vie d'élimination est relativement longue, l'administration réitérée de la même dose va conduire à des concentrations plasmatiques de FSH d'environ 1,5 à 2,5 fois plus élevées qu'après administration unique. Cette augmentation permet d'atteindre les concentrations thérapeutiques de FSH.
Il n'existe pas de différences pharmacocinétiques significatives selon que Puregon est administré par voie intramusculaire (flacon) ou sous-cutanée (flacon et cartouche). Dans les deux cas, la biodisponibilité absolue est d'environ 77 %.
Distribution, biotransformation et élimination :
Du point de vue biochimique, la FSH recombinante est très similaire à la FSH humaine d'origine urinaire : elle est distribuée, métabolisée et excrétée de la même manière.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
L'administration d'une dose unique de Puregon chez le rat n'a induit aucun effet toxicologique significatif. Au cours des études par administrations réitérées chez le rat (pendant 2 semaines) et chez le chien (pendant 13 semaines), à des doses atteignant 100 fois la dose maximale utilisée chez l'homme, Puregon n'a induit aucun effet significatif sur le plan toxicologique.
Aucun potentiel mutagène induit par Puregon n'a été observé ni au cours du test d'Ames, ni au cours du test d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains *in vitro*.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la cartouche ou le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur. Pour plus de facilité, Puregon peut être conservé par le patient à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant une période unique ne dépassant pas 3 mois.
Solution en flacon :
Le contenu du flacon doit être utilisé immédiatement après avoir percé le bouchon en caoutchouc.
Solution en cartouche :
Une fois le joint d'obturation en caoutchouc de la cartouche percé par une aiguille, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Ne pas utiliser la solution si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Solution en flacon : Le contenu du flacon doit être utilisé immédiatement après avoir percé le bouchon en caoutchouc.
Solution en cartouche :
Puregon 300 UI/0,36 ml, 600 UI/0,72 ml et 900 UI/1,08 ml, solution injectable, est destiné à être utilisé conjointement avec le stylo Puregon Pen.
Les instructions pour l'utilisation du stylo doivent être suivies de façon rigoureuse. Les bulles d'air doivent être retirées de la cartouche avant injection (cf Instruction pour l'utilisation du stylo).
Les cartouches vides ne doivent pas être à nouveau remplies.
Les cartouches de Puregon ne sont pas conçues pour permettre le mélange d'autres médicaments dans les cartouches.
Jeter les aiguilles utilisées immédiatement après injection.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme, ou en urologie.
AMM EU /1/96/008/018 ; 3400935140012 (1999) 50 UI x 5 fl.
EU /1/96/008/021 ; 3400935140302 (1999) 75 UI x 5 fl.
EU /1/96/008/038 ; 3400935309747 (2000) 300 UI.
EU /1/96/008/039 ; 3400935309808 (2000) 600 UI.
EU /1/96/008/041 ; 3400936514133 (2004) 900 UI.
RCP révisés le 24.05.16.
Prix : 96,52 € (50 UI x 5 flacons).
143,07 € (75 UI x 5 flacons).
115,15 € (300 UI x 1 cartouche).
225,79 € (600 UI x 1 cartouche).
335,04 € (900 UI x 1 cartouche).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM européenne : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

PURINÉTHOL ®
mercaptopurine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 50 mg (biconvexe, gravé sur une face « GX » au-dessus et « EX2 » en dessous de la barre de sécabilité ; jaune pâle) : Flacon de 25, muni d'un bouchon de sécurité.

COMPOSITION *p cp*
Mercaptopurine (DCI) .... 50 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, féculose, acide stéarique, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
- Leucémies aiguës lymphoblastiques.
- Leucémies aiguës myéloblastiques.
- Leucémies myéloïdes chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes et population pédiatrique :
- Traitement d'entretien des leucémies aiguës :
La dose habituellement préconisée est en moyenne de 1 à 2,5 mg/kg/jour (soit 20 à 30 mg/m^2 à 50 à 75 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Elle peut atteindre dans certains cas 5 mg/kg/jour.
La dose sera modifiée en fonction des hémogrammes répétés, en cas d'insuffisance hépatique et rénale, et en fonction des autres traitements cytostatiques associés.

Les études et les publications réalisées entre 1985 et 1997 sur la pharmacocinétique de la mercaptopurine chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë suggèrent qu'une administration nocturne de mercaptopurine pourrait être associée à une diminution du risque de rechute.
- Leucémies myéloïdes chroniques :
La dose peut être comprise entre 1,5 et 2,5 mg/kg/jour.
Elle peut être modulée en fonction de la réponse du patient et des traitements associés.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Au cours de l'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament (une hypersensibilité à l'azathioprine doit faire suspecter la possibilité d'une hypersensibilité à la mercaptopurine).
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune.

Ce médicament est généralement déconseillé :
- Pendant la grossesse (en particulier pendant le 1er trimestre) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- En association avec les vaccins vivants atténués, l'allopurinol : cf Interactions.
- En association avec la phénytoïne à visée prophylactique : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
- Traitement chez le sujet âgé : en l'absence de données spécifiques, il est recommandé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez le sujet âgé, et de réduire la posologie de mercaptopurine en cas d'altération de l'une ou de l'autre de ces fonctions.
- Surveillance du traitement :
  - Hématologique : les paramètres hématologiques doivent être surveillés attentivement. Le traitement étant fortement myélosuppresseur, il doit être adapté et éventuellement suspendu en fonction du résultat des examens hématologiques.
  Le nombre des éléments figurés continuant à baisser après l'arrêt du traitement, il est nécessaire que celui-ci soit suffisamment précoce pour éviter l'évolution vers une aplasie médullaire avec leucopénie, thrombopénie et, plus rarement, anémie.
  Une sensibilité particulière, se manifestant par une cytopénie plus profonde et plus prolongée, peut être révélatrice d'une activité incomplète (environ 10 % des sujets caucasiens) ou quasi inexistante (environ 1 patient sur 300) de la thiopurine méthyltransférase. Ce déficit peut être confirmé par l'étude de la thiopurine méthyltransférase.
  - Hépatique : l'hépatotoxicité de ce médicament nécessite une surveillance biologique hebdomadaire (une surveillance plus fréquente pourra être envisagée en cas de trouble hépatique préexistant ou de traitement hépatotoxique associé). Le traitement doit être arrêté dès l'apparition d'une perturbation franche des tests biologiques ou d'un ictère.
- La posologie doit être abaissée en cas d'insuffisance rénale.
- La lyse cellulaire induite existant lors de l'induction de la rémission entraîne une élévation de l'uricémie et de l'uraturie qu'il convient de surveiller et de prévenir car elle peut exposer à un risque de néphropathie uratique (cf Interactions).
- Il existe habituellement une résistance croisée entre la mercaptopurine et la thioguanine.
- Il peut être nécessaire de réduire la dose de mercaptopurine lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments myélosuppresseurs.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Communes à tous les cytotoxiques :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Contre-indiquées :
- Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux) ; décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.
- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :
- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) ; décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

A prendre en compte :
- Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Spécifiques à la mercaptopurine :
Déconseillées :
- Allopurinol : insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave (surdosage de la mercaptopurine par diminution du métabolisme hépatique sous allopurinol). Surveillance hématologique renforcée et adaptation de la posologie de la mercaptopurine.

A prendre en compte :
- Dérivés du 5-ASA : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la 6-mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé du 5-ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'utilisation de la mercaptopurine est déconseillée au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. De même, toute conception sous traitement ou dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement est déconseillée aux hommes traités par la mercaptopurine. En effet, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la mercaptopurine administrée lors de la grossesse dans le cadre de la chimiothérapie anticancéreuse. De plus, les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment un effet tératogène, mais aussi des effets mutagène et carcinogène.
En conséquence, des mesures contraceptives doivent être prises si l'un des deux partenaires est traité.
Cependant, en cas de découverte d'une grossesse fortuite, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit a une attitude de prudence et une surveillance prénatale soigneuse.
En cas de nécessité de traitement en fin de grossesse, compte tenu du profil d'effets indésirables de la mercaptopurine, une surveillance néonatale, en particulier hématologique, doit être envisagée.

ALLAITEMENT :
La mercaptopurine a été détectée dans le lait de patientes traitées par l'azathioprine, prodrogue de la mercaptopurine. Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué en cours de traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie, thrombopénie voire anémie et pancytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Des réactions d'hypersensibilité pouvant associer arthralgie, éruption cutanée, fièvre et œdème facial ont été rarement rapportées. Une réaction croisée avec l'azathioprine est possible.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausée, vomissement, diarrhée, anorexie.
- Rare : ulcération buccale, pancréatite
- Très rare : ulcération intestinale.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : cholestase, hépatotoxicité.
  Rarement, des cas de nécrose hépatique pouvant exceptionnellement être d'évolution fatale ont été rapportés.
  La 6-mercaptopurine est hépatotoxique chez l'animal et l'homme. Les données histologiques chez l'homme ont montré une nécrose hépatique et une stase biliaire. Ces effets hépatiques sont plus fréquents lorsque la dose est supérieure à la dose recommandée de 2,5 mg/kg/jour soit 75 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Une surveillance biologique de la fonction hépatique doit être effectuée afin de déceler précocement la survenue d'une atteinte hépatique. L'hépatotoxicité est habituellement réversible lorsque le traitement par la 6-mercaptopurine est interrompu rapidement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : alopécie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très rare : oligospermie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, tous les effets secondaires sont majorés. La majoration de l'un des signes doit conduire à un contrôle hématologique.
Des mesures de traitement telles que l'utilisation de charbon activé ou d'un lavage gastrique pourraient ne pas être efficaces si elles ne sont pas entreprises dans les 60 minutes suivant l'ingestion.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, antimétabolite, analogue des purines (code ATC : L01BB02).
La mercaptopurine est une prodrogue inactive. Pour être cytotoxique, elle doit être transformée dans la cellule, par voie enzymatique, en des métabolites actifs, les nucléotides thioguanidiques ou 6-TGN. Une partie de la mercaptopurine est aussi transformée en d'autres métabolites par la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Lorsque la TPMT est peu ou pas active, en raison d'une mutation du gène, une plus grande quantité de 6-TGN est formée et le patient est exposé à un risque accru de toxicité.
Le dosage de 6-TGN intraérythrocytaire peut aider au suivi thérapeutique, en particulier pour expliquer une mauvaise tolérance inhabituelle ou une toxicité sévère, pour dépister un déficit en TPMT ou pour résoudre un problème de compliance du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
A la dose de 75 mg/m^2 par voie orale, la biodisponibilité est en moyenne de 16 % avec d'importantes variations interindividuelles de 5 à 37 %. Dans une étude réalisée chez 7 enfants, un effet de premier passage, dû au métabolisme hépatique de la mercaptopurine, pourrait expliquer cette variabilité. Le médicament doit être administré à jeun.
Chez 14 enfants, les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes, en moyenne, en 2,2 heures. Chez 7 enfants, la demi-vie d'élimination était courte, 90 minutes, mais celle des métabolites actifs intracellulaires était prolongée (approximativement 5 heures) et la clairance totale était de 719 ml/min/m^2 ± 610. Une à quatre heures après administration IV de 6- mercaptopurine (100 mg/m^2/h), les concentrations dans le LCR étaient comprises entre 10 et 25 % de celles des taux plasmatiques. Après administration orale de 50 à 165 mg/m^2, les taux dans le LCR n'étaient pas détectables (< 0,18 µl). Le passage dans le liquide céphalorachidien est faible.
Le métabolisme représente la voie principale d'élimination de la mercaptopurine. Seuls 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La xanthine oxydase est la principale enzyme du catabolisme de la mercaptopurine. Elle la transforme en un métabolite actif, l'acide 6-thiourique, qui est éliminé dans les urines. 50 % de la dose administrée sont ainsi éliminés dans les urines sous forme, principalement, de métabolites.
Il n'existe pas de corrélation entre le niveau des concentrations plasmatiques de mercaptopurine et l'effet du médicament (toxicité, efficacité).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Pouvoir génotoxique :
Comme d'autres antimétaboliques, ce médicament possède des propriétés génotoxiques. Des aberrations chromosomiques ont été observées chez le rat et la souris.
Pouvoir cancérogène :
Compte tenu de son action sur l'ADN, la mercaptopurine est potentiellement carcinogène.
Pouvoir tératogène :
Des effets tératogènes sévères et une embryolétalité ont été rapportés chez le rat, la souris, le hamster et le lapin à la suite du traitement des génitrices par la 6-mercaptopurine à des doses non toxiques pour la mère.
Chez toutes ces espèces, le degré d'embryotoxicité et le type de malformation dépendent de la dose et du stade de la gestation au moment de l'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Les comprimés de Purinéthol doivent être manipulés avec précaution, notamment par le personnel soignant (le moins possible en contact avec les mains). Tout comprimé non utilisé doit être détruit en respectant les procédures de destruction appropriées, dans des locaux prévus à cet effet et conformément aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400936431126 (1965/97, RCP rév 02.02.17).
Prix : 64,63 € (25 comprimés).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

PURSENNIDE ®
sennosides calciques

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé à 20 mg (rose) : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*
Sennosides calciques* .... 20 mg
Excipients : amidon de maïs, glucose, talc, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, gomme arabique, saccharose, indigotine, rouge cochenille A, graisse végétale laurique.
* Complexe naturel d'hétérosides anthraquinoniques extraits à partir du Cassia angustifolia ou du Cassia acutifolia sous forme de sels calciques.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
1 à 2 comprimés après le repas du soir (toujours commencer par 1 comprimé).
Le traitement doit être de courte durée (8 à 10 jours maximum).

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Antécédents d'hypersensibilité aux sennosides.
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).
- Syndrome occlusif ou subocclusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Enfants < 12 ans (sauf prescription médicale).

RELATIVES :
- Médicaments donnant des torsades de pointes : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- activité physique, rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant, la prescription de laxatifs stimulants doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
Une utilisation prolongée est déconseillée car elle peut entraîner :
- la « maladie des laxatifs » avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydroélectrolytiques avec hypokaliémie ;
- une situation de « dépendance » avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage ; cette dépendance de survenue variable selon les patients peut se créer à l'insu du médecin.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol : risque majoré de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser un laxatif non stimulant ou une spécialité ne contenant pas d'anthracénique.
- Non-antiarythmiques donnant des torsades de pointes : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine : risque majoré de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser un laxatif non stimulant ou une spécialité ne contenant pas d'anthracénique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG. Utiliser un laxatif non stimulant ou une spécialité ne contenant pas d'anthracénique.
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo, par voie générale), tétracosactide, diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés) : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et si besoin correction. Utiliser un laxatif non stimulant ou une spécialité ne contenant pas d'anthracénique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
ALLAITEMENT : Il est déconseillé d'administrer ce produit à la femme en période d'allaitement, le passage des dérivés anthraquinoniques dans le lait maternel ayant été évoqué dans la littérature.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de diarrhées, de douleurs abdominales, en particulier chez les sujets souffrant de côlon irritable. Possibilité d'hypokaliémie. Il arrive parfois que, sous l'action de Pursennide, les urines soient légèrement teintées en rouge. Cette coloration due à l'anthraquinone n'implique aucune irritation rénale.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes : Diarrhées.
Conduite à tenir :
Correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne très importante.

PP PHARMACODYNAMIE
Laxatif stimulant, il modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.
Délai d'action : 8 à 12 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les sennosides agissent sur l'intestin grêle et le côlon probablement après hydrolyse bactérienne dans le côlon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933657888 (1977/91).
Non remb Séc soc : prix libre.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

PYLERA ®
bismuth, métronidazole, tétracycline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 140 mg/125 mg/125 mg (oblongue, opaque comportant une impression du logo Aptalis Pharma sur le corps et la mention « BMT » imprimée en rouge sur la coiffe ; blanche) *renfermant une poudre blanche et une gélule opaque blanche plus petite contenant une poudre jaune :* Flacon de 120, avec fermeture de sécurité-enfant.

COMPOSITION *p gélule*
Sous-citrate de bismuth potassique .... 140 mg
(équivalent à 40 mg d'oxyde de bismuth)
Métronidazole (DCI) .... 125 mg
Tétracycline (DCI) chlorhydrate .... 125 mg
Excipients : stéarate de magnésium (E 572), talc (E 553b), lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E 171), gélatine. *Encre d'impression :* oxyde de fer rouge (E 172), gomme laque, propylène-glycol.
Excipients à effets notoires : lactose monohydraté (61 mg/gélule) ; potassium (32 mg/gélule).

DC INDICATIONS
En association à l'oméprazole, Pylera est indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récidives d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *Helicobacter pylori.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
3 gélules de Pylera sont à prendre à chaque prise, et quatre prises quotidiennes sont nécessaires : une prise de 3 gélules après le petit déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, une prise de 3 gélules après le dîner et une prise de 3 gélules au coucher (de préférence après une collation), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours.
Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule ou d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de Pylera, au petit déjeuner et au dîner, au cours des 10 jours de traitement.
Tableau 1 : Schéma posologique quotidien de Pylera

Heure de la prise	Nbre de gélules de Pylera par prise	Nbre de gélules/comprimés d'oméprazole par prise
Après le petit déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence après une collation)	3	0

En cas d'oubli, il est possible de prolonger le schéma posologique au-delà des 10 jours recommandés jusqu'à la prise totale de tous les médicaments prévus dans ce traitement.
Ne jamais prendre de dose double.
Si plus de 4 prises consécutives (1 jour de traitement) ont été oubliées, le médecin prescripteur devra être contacté.
Patients insuffisants hépatiques ou rénaux :
Pylera est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). La sécurité d'emploi et l'efficacité de Pylera chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux n'ont pas été établies.
Sujets âgés :
L'expérience chez le sujet âgé est limitée. En général, il convient d'être prudent lors de la prescription de Pylera chez les patients âgés compte tenu de la fréquence accrue de l'altération des fonctions hépatique, cardiaque et rénale chez ces patients, de la présence de pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments.
Population pédiatrique :
Pylera est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (cf Contre-indications) et est déconseillé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules de Pylera et les gélules/comprimés d'oméprazole doivent être avalés après un repas, et avec un grand verre d'eau (250 ml) en particulier au moment du coucher afin de réduire le risque d'ulcération œsophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline (cf Effets indésirables).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Grossesse ou allaitement.
- Enfants (jusqu'à 12 ans).
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés nitro-imidazolés, ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
De rares cas d'encéphalopathies associées à des doses excessives de produits contenant du bismuth en traitement prolongé, et réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés. A ce jour, aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté avec l'utilisation de Pylera (cf Effets indésirables).
Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole, en général au long cours. Bien que peu probable, la survenue de signes neurologiques anormaux nécessite un arrêt immédiat du traitement par Pylera. Pylera devra être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles du système nerveux central (cf Effets indésirables).
La survenue d'une candidose buccale, d'une vulvovaginite ou d'un prurit anal, principalement dus à une prolifération de *Candida albicans,* est possible au cours d'un traitement par tétracycline et peut nécessiter le recours à un antifongique. Une prolifération de micro-organismes coliformes résistants, tels *Pseudomonas* spp ou *Proteus* spp, à l'origine de diarrhées, peut être associée. Des cas plus graves à type d'entérocolite due à une surinfection à staphylocoque résistant ou de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* ont parfois été rapportés avec la tétracycline. En cas de surinfection, le traitement par Pylera doit être interrompu et un traitement adéquat doit être instauré (cf Effets indésirables).
Une photosensibilité se manifestant par une réaction cutanée excessive suite à une exposition au soleil a été observée chez certains patients sous tétracyclines. Il convient d'informer les patients susceptibles d'être exposés au soleil ou aux ultraviolets de la possibilité d'une telle réaction avec les tétracyclines. Le traitement devra être interrompu dès les premiers signes d'érythème cutané.

L'administration avec une quantité suffisante de boisson est recommandée, en particulier lors de la prise au coucher de Pylera (Pylera ayant comme composant le chlorhydrate de tétracycline), afin de réduire le risque d'œsophagite et d'ulcération œsophagienne (cf Effets indésirables).
Le métronidazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des signes ou des antécédents de dyscrasie sanguine. De rares cas de leucopénie de faible intensité ont été mis en évidence lors d'une utilisation prolongée de métronidazole (cf Effets indésirables).
Une diminution de la posologie des anticoagulants oraux, comme la warfarine, peut être nécessaire au cours du traitement par Pylera (le métronidazole peut prolonger le temps de prothrombine). En conséquence, il convient de surveiller le temps de prothrombine. Aucune interaction avec l'héparine n'a été mise en évidence (cf Interactions). L'oméprazole étant susceptible de retarder l'élimination de la warfarine, une diminution de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.
La consommation d'alcool doit être évitée pendant un traitement par Pylera et jusqu'à 24 heures au moins après la fin du traitement (cf Interactions).
Des cas de pseudotumeurs cérébrales (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) observées chez l'adulte ont été associés à l'utilisation des tétracyclines, lesquelles se manifestent habituellement par des céphalées et une vision trouble. Même si une résolution rapide des signes et symptômes associés est observée à l'arrêt du traitement, des séquelles permanentes sont cependant possibles (cf Effets indésirables, Interactions : Interactions avec les rétinoïdes).
De rares cas de syndromes myasthéniques ont été mis en évidence avec les tétracyclines. En conséquence, la prudence s'impose chez les patients atteints de myasthénie en raison d'un risque d'aggravation de leur état (cf Effets indésirables).
L'usage concomitant de tétracycline et de méthoxyflurane provoquent une toxicité rénale d'évolution fatale. En conséquence, l'utilisation du méthoxyflurane doit être évitée chez les patients prenant Pylera.
Pylera contient environ 96 mg de potassium par dose (3 gélules contenant 32 mg de potassium chacune). A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.
Pylera contient également du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
L'absorption des rayons X par le bismuth peut interagir avec les procédures diagnostiques des voies digestives utilisant des rayons X.
Le bismuth peut occasionner une coloration noire des selles, cette coloration étant passagère, sans gravité et n'entravant pas les résultats des tests standards de recherche de sang occulte.
Le métronidazole peut interférer avec certaines méthodes de dosages sériques biochimiques, comme l'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), l'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT), la lactate déshydrogénase (LDH), les triglycérides et la glucose hexokinase. Des résultats négatifs de dosages peuvent être observés. Tous les dosages lors desquels des interférences ont été rapportées, impliquent un couplage enzymatique du dosage avec l'oxydoréduction de la nicotinamide (NAD). L'interférence est due à la similarité entre le pic d'absorbance du NADH (340 nm) et celui du métronidazole (322 nm) à pH 7.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec Pylera. Par conséquent, la rubrique suivante présente les interactions observées avec les divers composants de Pylera, telles que rapportées dans les Résumés des caractéristiques des produits respectifs et dans la littérature.
Le recours à d'autres traitements concomitants administrés chez les patients recevant Pylera devra faire l'objet d'une évaluation avant toute instauration du traitement. Bien qu'aucune interaction spécifique avec cette association n'ait été mise en évidence, les patients recevant un nombre élevé de traitements concomitants présentent généralement un risque accru de survenue d'effets indésirables et doivent par conséquent faire l'objet d'une attention particulière.

Interactions avec le bismuth :

La ranitidine améliore l'absorption du bismuth.
L'oméprazole augmente l'absorption du bismuth.
Par conséquent, il est recommandé de prendre Pylera et l'oméprazole après les repas, afin de réduire l'absorption du bismuth.

Interactions avec le métronidazole :

- Lithium : d'après les quelques cas observés, le métronidazole peut favoriser des signes de toxicité au lithium chez les patients recevant de fortes doses de lithium. Un suivi strict des concentrations en lithium est recommandé chez de tels patients.
- Alcool/disulfirame : il est bien documenté que le métronidazole occasionne une réaction de type disulfirame avec l'alcool (crampes abdominales, nausées, vomissements, céphalées, rougeurs faciales). Des réactions psychotiques ont été rapportées chez les patients alcooliques prenant du métronidazole et étant sous disulfirame dans les 2 semaines précédentes.
- Anticoagulants : le métronidazole peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres anticoagulants oraux dérivés de la coumarine, entraînant un allongement du temps de prothrombine. Par conséquent, un suivi des patients avec un ajustement posologique approprié des anticoagulants est justifié au cours du traitement par Pylera.
- Phénytoïne, phénobarbital : l'administration concomitante de médicaments responsables d'une induction des enzymes microsomales hépatiques, comme la phénytoïne ou le phénobarbital, peut accélérer l'élimination du métronidazole et entraîner une diminution des concentrations plasmatiques. Une altération de la clairance de la phénytoïne a également été mise en évidence dans de telles situations. La pertinence clinique d'une diminution de l'exposition systémique au métronidazole est inconnue dans la mesure où la contribution relative de son activité antimicrobienne au niveau systémique et local à l'égard de *Helicobacter pylori* n'a pas été établie.
- 5-Fluoro-uracile : le métronidazole diminue la clairance du 5-fluoro-uracile et peut de ce fait augmenter la toxicité du 5-fluorouracile.
- Ciclosporine : les patients sous Pylera recevant de la ciclosporine présentent un risque d'augmentation des concentrations sériques en ciclosporine. Si l'administration concomitante est nécessaire, il convient de surveiller attentivement les taux sériques de ciclosporine et de créatinine.
- Busulfan : les taux plasmatiques de busulfan peuvent être augmentés par le métronidazole, d'où la possibilité d'une toxicité sévère du busulfan.

Interactions avec la tétracycline :

- Méthoxyflurane : une toxicité rénale d'évolution fatale due à l'utilisation concomitante de tétracycline et de méthoxyflurane a été rapportée.
- Anticoagulants : il a été démontré que la tétracycline diminuait l'activité de la prothrombine plasmatique. Par conséquent, un suivi fréquent du traitement par anticoagulants, associé à un ajustement posologique approprié des anticoagulants, est justifié lors de l'instauration du traitement par Pylera.
- Pénicilline : étant donné que les antibiotiques bactériostatiques, tels que ceux de la classe des tétracyclines, peuvent interférer avec l'action bactéricide de la pénicilline, il n'est pas conseillé d'administrer ces médicaments de manière concomitante.

Antiacides, supplémentation et produits laitiers :

L'absorption de la tétracycline est réduite par les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, les supplémentations à base de fer, de zinc ou de bicarbonate de sodium et les produits laitiers. La signification clinique d'une diminution de l'exposition systémique à la tétracycline est inconnue dans la mesure où la contribution relative de son activité antimicrobienne au niveau systémique et local à l'égard de *Helicobacter pylori* n'a pas été établie. Par conséquent, ces médicaments et produits ne doivent pas être utilisés avec Pylera.

- Rétinoïdes : étant donné l'incidence accrue d'hypertension intracrânienne bénigne rapportée avec l'utilisation concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines, une telle association doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une interruption du traitement par rétinoïdes pendant la courte période de traitement par Pylera doit être envisagée.
- Atovaquone : la tétracycline peut diminuer la concentration plasmatique en atovaquone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données cliniques disponibles, le chlorhydrate de tétracycline (un composant de Pylera) a des effets sur le développement des dents et du squelette, lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Pylera est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Pylera chez la femme enceinte.
Il n'existe pas de données chez l'animal sur les effets du sous-citrate de bismuth potassique.
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour qualifier la toxicité des fonctions de reproduction du sous-citrate de bismuth colloïdal (les propriétés physicochimiques, structurales, biologiques *[in vitro]* et pharmacocinétiques du sous-citrate de bismuth colloïdal sont similaires à celles du sous-citrate de bismuth potassique), de même que pour celle du métronidazole.

FÉCONDITÉ :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une réduction de la fertilité masculine sous métronidazole et sous chlorhydrate de tétracycline (composants de Pylera).
Il n'existe pas de données chez l'animal concernant les effets du sous-citrate de bismuth potassique.
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour qualifier la toxicité de reproduction du sous-citrate de bismuth colloïdal (les propriétés physicochimiques, structurales, biologiques *[in vitro]* et pharmacocinétiques du sous-citrate de bismuth colloïdal sont similaires à celles du sous-citrate de bismuth potassique), de même que pour celle du métronidazole (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Le métronidazole est excrété dans le lait maternel en concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma.
On ne sait pas si le sous-citrate de bismuth potassique ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le chlorhydrate de tétracycline est excrété dans le lait maternel et des malformations dentaires ont été mises en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités alors que leur mère reçoit du chlorhydrate de tétracycline. Pylera est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques connues des composants de Pylera, aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'est attendu avec ce traitement. Toutefois, aucune étude clinique pour documenter l'absence de tels effets n'a été menée.
Des crises convulsives et des étourdissements ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole. Des pseudotumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) observées chez l'adulte, comportant notamment la survenue d'une vision trouble transitoire, ont été associées à l'usage des tétracyclines (cf Effets indésirables). Il convient d'informer les patients de la possibilité de tels effets indésirables et de leur recommander de ne pas conduire ou utiliser des machines en cas de survenue de ce type de symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Les effets indésirables observés avec la prise concomitante de Pylera et d'oméprazole au cours des études cliniques contrôlées, étaient cohérents avec les profils de sécurité d'emploi connus du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline lorsqu'ils sont administrés séparément.
Les effets indésirables le plus fréquemment observés (très fréquents) avec Pylera sont, par ordre décroissant de fréquence : des selles anormales, une diarrhée, des nausées et une dysgueusie (avec goût métallique).
Des réactions cutanées sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell : potentiellement fatal) ont été rapportées lors de l'utilisation de Pylera et de ses composants individuels, le métronidazole et la tétracycline. En cas d'apparition d'effets indésirables cutanés sévères, le traitement par Pylera doit être immédiatement arrêté.

Résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables proviennent de données issues de trois études cliniques de phase III (540 patients exposés au Pylera) et données postcommercialisation (incluant notifications spontanées, rapports réglementaires et données de la littérature).
La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes : Terme préféré	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection vaginale
Peu fréquent	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie (incluant goût métallique *)
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence
Peu fréquent	Hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausée, selles anormales (incluant selles noires *)
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales hautes), dyspepsie, constipation, sécheresse buccale, flatulences
Peu fréquent	Œdème de la langue, ulcération buccale, stomatite, distension abdominale, éructations, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)
Peu fréquent	Urticaire, prurit
Fréquence indéterminée	Vésicule/bulle cutanée, exfoliation cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	États asthéniques **
Peu fréquent	Douleur thoracique, gêne thoracique

MedDRA Version 11.0.
* Terme du plus bas niveau (LLT).
** Terme du plus haut niveau (HLT).

Description de quelques effets indésirables :

Des selles noires et une décoloration de la langue peuvent survenir avec les composants bismuthés, en raison d'une transformation en sulfure de bismuth dans l'appareil digestif ; la stomatite a été attribuée aux sels de bismuth, mais a également été rapportée avec l'utilisation du métronidazole.
Comme les autres antimicrobiens, la tétracycline peut conduire au développement de surinfections. Les candidoses (buccales et vaginales) sont probablement dues à la tétracycline.
La somnolence, la dysgueusie, les céphalées et la chromaturie (coloration sombre des urines) sont probablement dues au métronidazole.
Des élévations réversibles et transitoires des transaminases ont été observées au cours des études cliniques de Pylera.

Événements indésirables rapportés avec les composants bismuthés mais n'ayant pas été observés avec Pylera :

L'encéphalopathie a été associée à l'utilisation de fortes doses de divers sels de bismuth sur des périodes prolongées.

Événements indésirables rapportés avec le métronidazole mais n'ayant pas été observés avec Pylera :

- Une leuconeutropénie réversible en cas de traitement prolongé ; dans de rares cas, une thrombocytopénie réversible.
- Des crises convulsives ont été associées à un traitement par métronidazole (en général à de fortes doses ou chez l'insuffisant rénal).
- Une neuropathie périphérique a été rapportée chez des patients traités par métronidazole, en général sur de longues périodes. L'arrêt du métronidazole ou une diminution de la posologie permettent généralement une résolution complète ou une amélioration de la neuropathie ; chez certains patients toutefois, une persistance des symptômes est possible en dépit de ces mesures.
- Anaphylaxie, dysurie, cystite, incontinence, pancréatite et entérocolite pseudomembraneuse.
- De très rares cas d'hépatite cholestatique et d'ictère ont été observés avec le métronidazole.

Événements indésirables rapportés avec le chlorhydrate de tétracycline mais n'ayant pas été observés avec Pylera :

- La colite pseudomembraneuse causée par une prolifération excessive de *Clostridium difficile* est une possible complication des traitements par tétracycline ; comme avec les autres antibiotiques, d'autres surinfections sont possibles.
- Certains cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients recevant de fortes doses de tétracycline et chez des patients insuffisants rénaux.
- Avec la tétracycline, une altération de la fonction rénale a été rapportée, celle-ci étant majorée en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Ces effets sont proportionnels à la dose. De rares cas d'insuffisance rénale et de néphrite interstitielle aiguë ont été observés.
- Une décoloration dentaire permanente peut survenir au cours du développement dentaire. Une hypoplasie de l'émail a également été rapportée.
- Une ulcération œsophagienne a été rapportée avec la tétracycline, en particulier après ingestion de gélules ou de comprimés administrés avec une quantité insuffisante de boisson au moment du coucher.
- Bien que rares, des cas d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, de purpura thrombocytopénique, de neutropénie et d'éosinophilie ont été observés avec l'utilisation des tétracyclines.
- Des cas de pseudotumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) ont été rapportés chez l'adulte traité par tétracyclines ; la survenue d'un bombement des fontanelles a été mise en évidence chez des nourrissons traités par tétracyclines.
- Occasionnellement, une augmentation de la faiblesse musculaire (syndrome myasthénique) a été rapportée sous tétracycline chez les patients atteints de myasthénie.

- La photosensibilité, rapportée avec la plupart des cyclines, se produit très rarement avec la tétracycline et semble de nature phototoxique plutôt que photoallergique. La paresthésie peut être un signe précoce de phototoxicité imminente.
- Pharyngite, anaphylaxie, dermatite exfoliative et pancréatite.

Population pédiatrique :

Pylera est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans et est déconseillé chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

Autres populations particulières :

Sujets âgés :

L'expérience chez le patient âgé est limitée. Aucun problème de sécurité d'emploi particulier n'a été identifié.

Insuffisants hépatiques :

Au cours des études cliniques avec Pylera, des augmentations transitoires d'intensité légère à modérée des enzymes hépatiques ont été observées. Pylera est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques (cf Contre-indications).

Insuffisants rénaux :

Pylera est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Contre-indications). Aucune insuffisance rénale n'a été imputée à Pylera au cours des études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, il convient de contacter un médecin, un centre antipoison ou le service des urgences le plus proche.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Associations pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (code ATC : A02BD08).

Pylera est une association triple, fixe, disponible sous forme de gélule, contenant du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline, et indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* en association avec l'oméprazole (quadrithérapie).

Mécanisme d'action :

Bismuth :

L'effet exact du bismuth dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori* reste inconnu. Il semble lié à une toxicité directe sur la fonction membranaire, à une inhibition de la synthèse des protéines et de la paroi cellulaire, à une inhibition de l'activité de l'enzyme uréase, à une prévention du mécanisme de cytoadhérence, à une synthèse d'ATP et à une action compétitive non spécifique avec le transport du fer.

Métronidazole :

Le mécanisme d'action antimicrobien du métronidazole dépend de la réduction de son groupement nitro par la nitroréductase et d'autres réductases, en radicaux nitro anioniques. Ces radicaux altèrent l'ADN bactérien et entraînent l'apoptose.

Tétracycline :

La tétracycline se lie spécifiquement au ribosome 30S et bloque l'accès de l'ARNt au complexe ARNm-ribosome, ce qui interfère avec la synthèse protéique.

Relation entre les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) :

Bismuth :

La relation PK/PD du sous-citrate de bismuth n'a pas été établie.

Métronidazole :

Son efficacité est principalement liée au rapport Cmax (concentration sérique maximale)/CMI (concentration minimale inhibitrice) du pathogène et au rapport ASC (aire sous la courbe)/CMI du pathogène, respectivement.

Tétracycline :

Son efficacité est principalement liée au rapport ASC (aire sous la courbe)/CMI du pathogène.

Mécanisme(s) de résistance :

Bismuth :

Il a été montré que la résistance au bismuth des bactéries à Gram négatif est liée à la capture et l'utilisation du fer. La résistance à l'action inhibitrice du bismuth est inversement proportionnelle à la concentration en fer et dépend fortement des mécanismes de transport du fer.

Métronidazole :

Pour *Helicobacter pylori,* la résistance est due aux mutations du gène qui code pour la NADPH-nitroréductase. Ces mutations empêchent la réduction du groupement nitro du métronidazole par la nitroréductase.

Tétracycline :

Les trois principaux mécanismes de résistance décrits sont les suivants :

- Diminution de l'accumulation de la tétracycline générée soit par une diminution de la pénétration des antibiotiques, soit par l'hyperexpression d'un système d'efflux actif.
- Diminution de l'accès de la tétracycline au ribosome en raison de la présence de protéines protégeant le ribosome.
- Inactivation enzymatique des tétracyclines.

Il existe une résistance croisée totale entre le métronidazole et d'autres imidazolés, et entre la tétracycline et les autres cyclines.

Concentrations critiques :

Bismuth :

Aucune concentration critique du bismuth spécifique à *Helicobacter pylori* n'est actuellement recommandée par l'EUCAST *(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).*

Métronidazole :

La détermination de la sensibilité du métronidazole est effectuée avec une méthode de dilution standard. Les concentrations minimales inhibitrices des micro-organismes sensibles et résistants au métronidazole sont les suivantes :

Concentrations critiques EUCAST*		
Espèce	Sensible	Résistante
Helicobacter pylori	⩽ 4,0 mg/l	> 4,0 mg/l

* D'après les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans le sérum.

Tétracycline :

Aucune concentration critique de la tétracycline n'est actuellement recommandée par l'EUCAST pour *Helicobacter pylori.* Toutefois, une concentration critique supérieure de 4 mg/l a été utilisée.

Prévalence de la résistance acquise :

La prévalence de la résistance acquise de *Helicobacter pylori* peut varier géographiquement et dans le temps. Il est souhaitable de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si l'efficacité de Pylera est mise en doute du fait du niveau de prévalence de la résistance locale, il est nécessaire d'obtenir un avis spécialisé. En cas d'infection sévère ou d'échec du traitement, un prélèvement microbiologique avec isolement du micro-organisme et évaluation de sa sensibilité aux composants actifs de Pylera doit être effectué. Actuellement, le taux de résistance de *Helicobacter pylori* à la tétracycline est considéré comme inférieur à 5 %, tandis que le taux de résistance au métronidazole est compris entre 30 et 50 %. Les données cliniques montrent une légère diminution du taux d'éradication de *Helicobacter pylori* après traitement avec Pylera chez les patients porteurs de souches résistantes au métronidazole.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Deux études comparatives, l'une menée en Europe (pivotale) et l'autre aux États-Unis (supportive), ont comparé Pylera en association avec l'oméprazole pendant 10 jours, au traitement standard comprenant la prise d'oméprazole, d'amoxicilline et de clarithromycine (OAC) pendant 7 et 10 jours, respectivement. Ces deux études de non-infériorité étaient ouvertes, randomisées en groupes parallèles, contrôlées versus un traitement actif, et ont inclus des patients présentant une infection confirmée à *Helicobacter pylori.* Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Dans chacune de ces études, l'observance du traitement était supérieure à 95 % dans les deux groupes.

Afin de mesurer l'impact de la résistance aux antibiotiques, des biopsies ont été mises en culture, ce qui a permis d'évaluer la résistance de souches bactériennes à la clarithromycine et au métronidazole. La concentration minimale inhibitrice (CMI) permettant de définir la sensibilité était ⩽ 8 µg/ml pour le métronidazole et < 1 µg/ml pour la clarithromycine. Les résultats montrent que Pylera est efficace en dépit de la résistance de la bactérie au métronidazole ou à la clarithromycine.

L'impact de la présence d'ulcères sur l'efficacité de Pylera a également été évalué dans l'étude pivotale européenne. L'efficacité de Pylera était comparable chez les patients atteints d'ulcère gastro-duodénal ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, et chez les patients ne présentant pas d'ulcère.

Taux d'éradication obtenus au cours des études contrôlées menées avec Pylera gélules (ITT et PP) :

ITT/ITTm				
	Étude pivotale UE		Étude supportive	
Traitements	Pylera + oméprazole	OAC	Pylera + oméprazole	OAC
Durée du traitement	10 jours	7 jours	10 jours	10 jours
Nombre de sujets évaluables en ITT/ITTm	218	222	138	137
n éradiqués (%)	174 (79,8 %[a], 92,6 %[b])	123 (55,4 %[a], 67,6 %[b])	121 (87,7 %)	114 (83,2 %)
Taux d'éradication chez les patients avec ulcère gastroduodénal	18/20 (90,0 %)	18/29 (62,1 %)	ND	ND
Taux d'éradication dans les dyspepsies non ulcéreuses	155/196 (79,1 %)	103/189 (54,5 %)	ND	ND
Taux d'éradication chez les patients				
Résistance au métronidazole	40/48 (83,3 %)	31/54 (57,4 %)	41/51 (80,4 %)	ND
Sensibilité au métronidazole	101/123 (82,1 %)	70/120 (58,3 %)	68/74 (91,9 %)	ND
Résistance à la clarithromycine	33/38 (86,8 %)	2/29 (6,9 %)	ND	3/14 (21,4 %)
Sensibilité à la clarithromycine	108/133 (81,2 %)	99/145 (68,3 %)	ND	93/101 (92,1 %)

PP				
	Étude pivotale UE		Étude supportive	
Traitements	Pylera + oméprazole	OAC	Pylera + oméprazole	OAC
Durée du traitement	10 jours	7 jours	10 jours	10 jours
Nombre de sujets évaluables en PP	178	161	120	124
n éradiqués (%)	166 (93,3 %)	112 (69,6 %)	111 (92,5 %)	108 (87,1 %)
Taux d'éradication chez les patients avec ulcère gastroduodénal	18/19 (94,7 %)	15/18 (83,3 %)	ND	ND
Taux d'éradication dans les dyspepsies non ulcéreuses	147/158 (93,0 %)	95/141 (67,4 %)	ND	ND
Taux d'éradication chez les patients				
Résistance au métronidazole	38/42 (90,5 %)	28/41 (68,3 %)	38/44 (86,4 %)	ND
Sensibilité au métronidazole	98/103 (95,1 %)	64/90 (71,7 %)	61/64 (95,3 %)	ND
Résistance à la clarithromycine	30/33 (90,9 %)	2/25 (8,0 %)	ND	3/13 (23,1 %)
Sensibilité à la clarithromycine	106/112 (94,6 %)	90/106 (84,9 %)	ND	88/93 (94,6 %)

ITT = en intention de traiter ; ITTm = en intention de traiter modifiée ; ND = non déterminé.

a) Valeurs manquantes imputées à une non-éradication.

b) Analyse des cas observés.

Les données de sécurité d'emploi issues de ces études cliniques sont présentées dans la rubrique Effets indésirables sous forme de données cumulées.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de conduire des études avec Pylera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, compte tenu des problèmes de sécurité d'emploi probables dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations sur l'utilisation de Pylera dans la population pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Sous-citrate de bismuth potassique (bismuth) :

Le sous-citrate de bismuth potassique a une demi-vie d'élimination plasmatique et sanguine relativement longue ; par conséquent, une accumulation est observée suite à l'administration répétée de 4 prises de Pylera associées à de l'oméprazole 20 mg 2 fois par jour pendant 10 jours. L'état d'équilibre plasmatique et sanguin était généralement atteint au jour 4. Les moyennes des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth obtenues à l'état d'équilibre au jour 10 étaient inférieures à 50 µg/l chez tous les patients. Toutefois, des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth supérieures à 50 µg/l ont été sporadiquement observées chez un nombre limité de patients (12 et 8 sur 28 patients, pour les concentrations plasmatique et sanguine respectivement), avec des concentrations supérieures à 100 µg/l chez 2 patients (concentration sanguine et plasmatique chez l'un et uniquement concentration plasmatique chez l'autre), bien que ces taux élevés étaient transitoires et observés pendant moins de 1 heure dans chaque cas.

Il n'existait pas de différence significative entre les concentrations plasmatique et sanguine en bismuth lors de tous les échantillonnages effectués jusqu'au jour 10 de traitement et à l'état équilibre atteint au jour 10, ce qui révèle une distribution du bismuth dans le compartiment sanguin. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale apparente ($T_{1/2}$) du bismuth a été estimée entre 21 et 90 heures. En revanche, en raison d'une liaison possible entre le bismuth et les cellules sanguines, la $T_{1/2}$ sanguine du bismuth était plus longue (estimée entre 192 et 605 heures selon les patients).

Métronidazole :

Après administration orale, le métronidazole est bien absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales observées entre 1 et 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques du métronidazole sont proportionnelles à la dose administrée, avec une dose orale de 500 mg donnant une concentration plasmatique maximale d'environ 12 µg/ml.

Le métronidazole est retrouvé dans le plasma principalement sous forme inchangée en quantités inférieures à celles du métabolite 2-hydroxyméthyl également présent. Moins de 20 % du métronidazole circulant est lié aux protéines plasmatiques. Le métronidazole est également retrouvé dans le liquide cérébrospinal, la salive et le lait maternel en concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma.

La demi-vie moyenne d'élimination du métronidazole chez les volontaires sains est de 8 heures. La voie d'élimination principale du métronidazole et de ses métabolites est la voie urinaire (60 à 80 % de la dose), avec une excrétion fécale comptant pour 6 à 15 % de la dose. Les métabolites présents dans les urines sont principalement issus de l'oxydation des chaînes latérales [1-(β-hydroxyéthyl) 2-hydroxyméthyl-5-nitroimidazole et 2 méthyl-5-nitro-imidazole-1-yl-acide acétique] et d'une glucuroconjugaison, et le métronidazole retrouvé sous forme inchangée compte pour environ 20 % de la dose totale. La clairance rénale du métronidazole est d'environ 10 ml/min/1,73 m^3.

Une diminution de la fonction rénale n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de métronidazole. Chez les patients insuffisants hépatiques, la clairance plasmatique du métronidazole est diminuée.

Chlorhydrate de tétracycline :

La tétracycline est absorbée (60 %-90 %) dans l'estomac et dans la partie supérieure de l'intestin grêle. La présence d'aliments, de lait ou de cations peut diminuer de manière significative l'ampleur de l'absorption. Dans le plasma, la tétracycline se lie aux protéines plasmatiques à des degrés différents. La tétracycline se concentre au niveau hépatique dans la bile et est éliminée par les urines et les selles en concentrations élevées sous une forme biologiquement active.

La tétracycline est distribuée dans la plupart des tissus et des liquides corporels. Elle est éliminée dans la bile et subit divers degrés de recirculation entérohépatique. La tétracycline a tendance à se localiser dans les tumeurs, les tissus nécrotiques et ischémiques, le foie et la rate, et forme des complexes orthophosphates tétracycline-calcium au niveau des sites de néoformation osseuse et de développement dentaire. La tétracycline passe facilement la barrière placentaire et est excrétée en grandes quantités dans le lait maternel.

Pylera gélules :

La traduction clinique de l'activité antimicrobienne contre *Helicobacter pylori* des concentrations sanguines des composants actifs de Pylera, par rapport aux concentrations locales, n'a pas été établie.

Une étude comparative de biodisponibilité du métronidazole (375 mg), de la tétracycline (375 mg) et du sous-citrate de bismuth potassique (420 mg, équivalent à 120 mg d'oxyde de bismuth [$Bi2O_3$]) administrés soit sous la forme de Pylera, soit en trois présentations distinctes sous la forme de gélules administrées simultanément, a été conduite chez des volontaires sains de sexe masculin. Les paramètres pharmacocinétiques de chaque substance active, qu'elles aient été administrées sous forme de gélules distinctes ou sous la forme de Pylera, étaient similaires.

Les paramètres pharmacocinétiques du métronidazole, du chlorhydrate de tétracycline et du bismuth ont également été évalués suite à l'administration de Pylera à jeun ou après un repas. L'ingestion d'aliments réduisait l'absorption systémique des trois composants de Pylera, avec des valeurs d'ASC pour le métronidazole, le chlorhydrate de tétracycline et le bismuth diminuées de 6 %, 34 % et 60 %, respectivement. La baisse de l'absorption des trois composants de Pylera en présence d'aliments n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'augmentation du temps de rétention gastrique est probablement bénéfique, dans la mesure où elle prolonge l'exposition de *Helicobacter pylori* au bismuth, au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline. Il convient d'administrer Pylera après les repas (petit déjeuner, déjeuner et dîner) et au coucher (de préférence avec un en-cas), en association avec l'oméprazole deux fois par jour (au petit déjeuner et au dîner) : cf Posologie/Mode d'administration.

Oméprazole gélules :

L'effet de l'oméprazole sur l'absorption du bismuth a été évalué chez 34 volontaires sains prenant du Pylera (quatre fois par jour), avec ou sans oméprazole (20 mg deux fois par jour), pendant 6 jours.

En présence d'oméprazole, l'absorption du bismuth présent dans Pylera était significativement augmentée, par rapport à une administration sans oméprazole.

En l'absence d'oméprazole, la Cmax et l'ASC sont respectivement de 8,1 (CV 84 %) et de 48,5 (CV 28 %), tandis qu'en présence d'oméprazole, la Cmax et l'ASC sont respectivement de 25,5 (CV 69 %) et de 140,9 (CV 42 %).

Une neurotoxicité dépendante de la concentration est associée à une utilisation à long terme du bismuth, et sa survenue est peu probable avec une administration à court terme ou à des concentrations sanguines à l'état d'équilibre inférieures à 50 ng/ml. Un patient a présenté de manière transitoire une concentration maximale en bismuth (Cmax) supérieure à 50 ng/ml (73 ng/ml) suite à des doses répétées de Pylera associées à de l'oméprazole. Le patient n'a pas présenté de symptômes de neurotoxicité au cours de l'étude. Il n'existe aucune preuve clinique suggérant qu'une exposition à court terme à des concentrations Cmax supérieures à 50 ng/ml soit associée à une neurotoxicité.

L'influence d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition de Pylera n'a pas été évaluée, bien que l'exposition au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline ait été étudiée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude non clinique évaluant l'effet de l'association de sous-citrate de bismuth potassique, chlorhydrate de tétracycline et métronidazole, n'a été réalisée.

Les données non cliniques disponibles pour le sous-citrate de bismuth colloïdal (le sous-citrate de bismuth colloïdal est similaire au sous-citrate de bismuth potassique en termes de caractéristiques physicochimiques, structurales, biologiques [CMI *in vitro*] et pharmacocinétiques) issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données non cliniques disponibles pour le chlorhydrate de tétracycline issues des études de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La fertilité était réduite chez les rats mâles (effets sur les spermatozoïdes et les testicules). Les résultats des études chez l'animal montrent que la tétracycline passe la barrière placentaire, qu'elle se retrouve dans les tissus fœtaux et qu'elle peut avoir des effets toxiques sur le développement fœtal (souvent reliés à un retard de développement squelettique). Des arguments en faveur d'une embryotoxicité ont également été notés chez les animaux traités en début de gestation. Chez le rat, la tétracycline est excrétée dans le lait maternel.

Les données non cliniques disponibles pour le métronidazole issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le métronidazole s'est montré cancérigène chez la souris et le rat. La fertilité était réduite chez les rats et les souris mâles (effets sur les spermatozoïdes et les testicules). Le métronidazole n'est pas tératogène chez la souris, le rat ou le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400921804201 (2012, RCP rév 25.11.16).

Prix : 54,77 € (flacon de 120 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS
12, place de la Défense. 92400 Courbevoie
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01

PYOSTACINE ®

pristinamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg et à 500 mg :* Boîtes de 16 sous plaquettes.

Modèle hospitalier (comprimé à 500 mg) : Boîte de 100 sous plaquettes.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé à 500 mg, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Pristinamycine à 8000 U/mg .... 250 mg
ou 500 mg

Excipients (communs) : Silice colloïdale hydratée, dextrine blanche, gélatine, stéarate de magnésium, amidon de blé, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Pyostacine est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- sinusites maxillaires aiguës (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Infections ORL) ;
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques ;
- pneumonies communautaires de gravité légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- infections de la peau et des tissus mous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Adultes :

Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement
Sinusites maxillaires aiguës	1 g x 2/jour	4 jours
Exacerbations aiguës de bronchites chroniques	1 g x 3/jour	4 jours
Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée	1 g x 3/jour	7 à 14 jours
Infections de la peau et des tissus mous	1 g x 2/jour à 1 g x 3/jour	8 à 14 jours

La posologie peut être portée à 4 g/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité.

La détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est le suivant : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours).

Enfants :

La posologie est de 50 mg/kg/jour, en 2 ou 3 prises. Cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité.

Il existe une incertitude sur des schémas d'administration optimisés de la pristinamycine.

Des investigations sont en cours. Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours), ce qui correspondrait par analogie chez l'enfant au schéma posologique suivant : 100 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes pendant 2 jours, puis 50 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours).

La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte.

Patients insuffisants rénaux :

La pristinamycine étant peu éliminée par le rein, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ce médicament est à prendre au moment des repas.

Les comprimés sont à avaler avec une boisson.

La barre de cassure du comprimé à 500 mg n'est là que pour faciliter la prise du comprimé car elle ne le divise pas en doses égales.

La présentation de pristinamycine sous forme de comprimé dosé à 250 mg peut être plus adaptée dans certains cas, notamment chez des enfants.

Lorsque l'administration chez un jeune enfant est envisagée, les comprimés peuvent être écrasés dans un peu de lait ou dans un excipient sucré (confiture) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent d'éruptions graves telles qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), ou encore une vascularite, survenue après la prise de pristinamycine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
- Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections ORL :

- Sinusites : l'efficacité de la pristinamycine a été démontrée dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës, alors que l'efficacité dans les sinusites chroniques n'a pas été documentée par des essais cliniques.
- Angines : la pristinamycine n'est pas adaptée dans le traitement de l'angine. Dans une étude clinique menée dans l'angine chez l'adulte et chez l'enfant, comparant la pristinamycine (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 4 jours) à l'amoxicilline (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 6 jours), les taux d'éradication bactérienne du streptocoque A bêta-hémolytique ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport au comparateur (différence de 48 % entre les deux bras).
- Otites : les données sont très limitées dans le traitement des otites (arguments microbiologiques, absence d'étude clinique).

Pneumonies :

L'efficacité dans le traitement par voie orale de pneumonies avec un schéma d'administration de la pristinamycine plus adapté aux prérequis de pharmacocinétique-pharmacodynamie, nécessite une consolidation notamment clinique avec l'évaluation de la posologie suivante : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour les jours suivants. Des résultats d'investigations complémentaires requises en lien avec les référentiels actuels d'évaluation sont attendus en ce sens.

Infections de la peau et des tissus mous :

La pristinamycine n'a pas fait l'objet d'étude clinique spécifique dans le traitement d'infections du pied chez le diabétique.

Hypersensibilité et effets cutanés graves :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine (cf Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le rôle de la pristinamycine ne peut être écarté lors de la survenue d'effets indésirables cutanés graves, tels que les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, les vascularites et purpura vasculaire, les syndromes de Lyell, Stevens-Johnson et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), qui peuvent survenir rapidement, parfois même seulement quelques heures après l'introduction de la pristinamycine, y compris chez un patient qui pense n'avoir jamais reçu ce médicament.

Dans ces cas, le traitement par pristinamycine doit être interrompu et toute nouvelle administration de pristinamycine est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie cœliaque.

Population pédiatrique :

La prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route. Il n'existe pas d'autres présentations à base de pristinamycine adaptées au jeune enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pristinamycine et après son arrêt.
- Immunosuppresseurs : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de la pristinamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données animales et cliniques insuffisantes.

ALLAITEMENT :

Compte tenu du profil de tolérance de ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles gastro-intestinaux :

- Vomissements, diarrhée, pesanteur gastrique.
- Colites pseudomembraneuses, infection à *Clostridium difficile*, colites aiguës hémorragiques.

Atteintes cutanées :

- Rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rarement ont été rapportés :
  - Des cas d'eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma.
  - Des cas de purpura vasculaire.
  - Des cas d'éruptions bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS] (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hypersensibilité :

- Manifestations immunoallergiques générales : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : streptogramines (synergistines) ; code ATC : J01FG01.

La pristinamycine est un antibiotique appartenant à la famille des streptogramines (synergistines).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) [version 2012] :

S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

Streptococcus pneumoniae : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 1 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *corynebacterium*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus* méticilline-sensible, *Staphylococcus* méticilline-résistant, *streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis*, *haemophilus**, *legionella*, *Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)*, *neisseria*.
- Anaérobies : *actinomyces*, *Clostridium perfringens*, *eubacterium*, *fusobacterium*, *mobiluncus*, *peptostreptococcus*, *porphyromonas*, *prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *coxiella*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Rhodococcus equi*.
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pasteurella*, *pseudomonas*.
- Anaérobies : *Clostridium difficile*, *veillonella*.

* Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.

Données de pharmacocinétique-pharmacodynamie :

Une étude de Phase I, monocentrique, randomisée, menée en ouvert en crossover, réalisée en 2013, évaluant des données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de la pristinamycine a été menée sur 20 volontaires sains avec deux posologies quotidiennes différentes :

- schéma A : 1 g x 3/jour (3 g/jour),
- schéma B : 2 g x 2/jour (4 g/jour),

pendant 4 jours pour les deux schémas posologiques.

Les critères d'évaluation étaient des critères pharmacocinétiques (Tmax, Cmax, Cmin, AUC, $T_{1/2\ él}$), une évaluation de la bactéricidie par la mesure du pouvoir bactéricide du sérum sur *S.pneumoniae* (SP) (2 souches Ery-S, 1 souche Ery-R) et *S.aureus* (SA) (1 souche Ery-S et 1 souche Ery-R) à J1 et J4, des critères pharmacodynamiques prédictifs de succès thérapeutiques à J1 et à J4 : AUC/CMI, T > CMI, Cmax/CMI, Cmin/CMI.

Les CMI pour la pristinamycine des souches utilisées étaient de 0,5 mg/l pour SA Ery-S et SP Ery-S1, et sont de 1 mg/l pour SA Ery-R, SP Ery-R et SP Ery-S2.

Sur la base des résultats disponibles avec des sérums dilués au 1/2 :

- Avec le schéma A, seule une décroissance bactérienne d'un peu plus de 2 log est atteinte pour la souche SA Ery-S pendant 2-3 heures.
- Il est observé avec le schéma B une décroissance de 4 log qui n'est atteinte qu'à J1 pendant 2 heures, une décroissance de 3 log et un peu plus de 2 log atteinte pour toutes les souches à J1 pendant 3 heures et pour la souche SA Ery-S à J4 pendant 3 heures, suggérant que le schéma B serait le plus conservateur et ce pour toutes les souches testées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : L'absorption est bonne et assez rapide (pic obtenu en 1 h à 2 h).

Distribution : Après ingestion de 500 mg, la concentration sérique maximale est de 1 µg/ml. La demi-vie plasmatique est de 6 h. La pristinamycine ne passe pas dans le LCR. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 à 45 % pour le constituant I et de 70 à 80 % pour le constituant II.

Biotransformation : Elle est inconnue.

Excrétion : Dans les urines, la concentration maximale est de 10 à 15 µg/ml. Il existe une très forte concentration biliaire. Elle est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration unique et répétée, aucune toxicité n'a été rapportée quelle que soit l'espèce animale considérée et la voie d'administration. L'étude de la pristinamycine chez la souris et chez la rate n'a pas révélé de potentiel tératogène ni d'embryotoxicité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933937218 (1995, RCP rév 29.01.16) 16 cp à 250 mg.
3400931358589 (1972/83, RCP rév 22.09.17) 16 cp à 500 mg.
3400955833253 (1993, RCP rév 22.09.17) 100 cp à 500 mg.

Prix : 11,35 € (16 comprimés à 250 mg).
23,17 € (16 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

QLAIRA ®

estradiol, diénogest

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rond, à faces biconvexes ; dans l'ordre : 2 jaune foncé gravés « DD » + 5 rouges gravés « DJ » + 17 jaune clair gravés « DH » + 2 rouge foncé gravés « DN » + 2 comprimés blancs placebos gravés « DT » ; gravés dans un hexagone régulier sur l'une des faces) : Boîtes de 1 ou de 3 plaquettes de 28.

COMPOSITION

Comprimé jaune foncé :	*p cp*
Estradiol valérate	3 mg
Comprimé rouge :	*p cp*
Estradiol valérate	2 mg
Diénogest	2 mg
Comprimé jaune clair :	*p cp*
Estradiol valérate	2 mg
Diénogest	3 mg
Comprimé rouge foncé :	*p cp*
Estradiol valérate	1 mg

Excipients :
Comprimé actif : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone K25 (E1201), stéarate de magnésium (E572). *Pelliculage :* hypromellose type 2910 (E464), macrogol 6000, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et/ou oxyde de fer jaune (E172).
Comprimé placebo (inactif) : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K25 (E1201), stéarate de magnésium (E572). *Pelliculage :* hypromellose type 2910 (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : lactose (pas plus de 50 mg par comprimé).

DC INDICATIONS

- Contraception orale.
- Traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale.

La décision de prescrire Qlaira doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Qlaira en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
POSOLOGIE :
Mode d'utilisation de Qlaira :
Les comprimés doivent être pris chaque jour, au même moment de la journée, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé, dans l'ordre, pendant 28 jours consécutifs. Entamer une nouvelle plaquette le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement lors de la prise des derniers comprimés de la plaquette et peut ne pas être terminée au moment d'entamer la plaquette suivante. Chez certaines femmes, le saignement peut débuter après la prise des premiers comprimés de la nouvelle plaquette.
Modalités d'instauration du traitement par Qlaira :
- Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :
  La prise des comprimés doit commencer le 1[er] jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.
- Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (pilule contraceptive orale combinée/COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :
  Prendre le 1[er] comprimé de Qlaira le jour qui suit la prise du dernier comprimé estroprogestatif actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la contraception précédente. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1[er] comprimé de Qlaira le jour du retrait.
- Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :
  Chez une femme, le relais peut se faire :
  - à tout moment du cycle, s'il s'agit d'une pilule progestative seule,
  - le jour du retrait, s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU,
  - ou le jour prévu pour l'injection suivante, s'il s'agit d'une forme injectable.

  Dans tous ces cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les **9 premiers jours** de prise de Qlaira.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de commencer Qlaira immédiatement et dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Concernant l'allaitement, voir rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement.
  Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les **9 premiers jours** de prise des comprimés. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du contraceptif oral combiné ou d'attendre le retour des règles.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :
L'oubli des comprimés placebos (blancs) n'a pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de l'intervalle entre les prises de comprimés actifs.
Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs :
Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.
Si le retard est **supérieur à 12 heures,** l'efficacité contraceptive peut être diminuée. La patiente doit alors prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, **même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps.** Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle.
Selon le jour du cycle où le comprimé a été oublié (voir les détails dans le tableau ci-dessous), des **mesures contraceptives complémentaires** (par exemple une contraception mécanique de type préservatif) doivent être utilisées.

Jour	**Couleur** (dose *)	**Conduite à tenir en cas d'oubli d'un comprimé depuis plus de 12 heures**
1 à 2	Comprimés jaune foncé (3,0 mg VE)	- Prendre le comprimé oublié immédiatement et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour). - Poursuivre le traitement normalement. - Utiliser une méthode contraceptive complémentaire **pendant les 9 jours suivants.**
3 à 7	Comprimés rouges (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	
8 à 17	Comprimés jaune clair (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	
18 à 24	Comprimés jaune clair (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	- Jeter la plaquette en cours et entamer immédiatement une nouvelle plaquette en commençant par le premier comprimé. - Poursuivre le traitement normalement. - Utiliser une méthode contraceptive complémentaire **pendant les 9 jours suivants.**
25 à 26	Comprimés rouge foncé (1,0 mg VE)	- Prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour). - Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise.
27 à 28	Comprimés blancs (placebo)	- Jeter le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement. - Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise.

* de valérate d'estradiol (VE) et/ou de diénogest (DNG)
La patiente ne doit pas prendre plus de deux comprimés le même jour.
Si elle a oublié d'entamer une nouvelle plaquette ou si elle a oublié un ou plusieurs comprimés entre le 3[e] et le 9[e] jour de la plaquette, il se peut qu'elle soit déjà enceinte (à condition qu'elle ait eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédant l'oubli). Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés actifs oubliés (entre le 3[e] et le 24[e] jour) est important et que l'oubli est proche de la prise des comprimés placebo.
En cas d'oubli de comprimés, l'absence d'hémorragie de privation à la fin de la plaquette/au début de la nouvelle plaquette, devra faire rechercher une éventuelle grossesse.
Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :
En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.
Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, le comprimé suivant doit être pris en remplacement dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf Posologie/Mode d'administration « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).
Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) correspondant(s) nécessaire(s) d'une autre plaquette.
Informations supplémentaires concernant les populations particulières :
Enfants et adolescentes :
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation chez les adolescentes de moins de 18 ans.
Sujets âgés :
Qlaira n'est pas indiqué après la ménopause.
Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
Qlaira est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'affections hépatiques sévères (voir également la rubrique Contre-indications).
Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
Qlaira n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (par exemple thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (par exemple infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (par exemple angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (par exemple accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : tumeur des organes génitaux ou des seins).
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Qlaira doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Qlaira doit être discutée entre le médecin et la patiente.
En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception hormonale combinée doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anticoagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée en cas d'instauration d'un traitement anticoagulant.
Aucune étude épidémiologique n'est disponible concernant les effets des pilules estroprogestatives à base d'estradiol/valérate d'estradiol. Toutes les mises en garde et précautions suivantes s'appuient sur les données cliniques et épidémiologiques issues des pilules estroprogestatives à base d'*éthinylestradiol.* On ne sait pas à ce stade si ces mises en garde et précautions s'appliquent à Qlaira.
Troubles circulatoires :
Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. On ne connaît pas encore le niveau de risque de TEV de Qlaira par rapport à celui des CHC associés au risque le plus faible. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[(1)] développeront une TEV sur une période d'un an.
On ignore encore à quel niveau se situe le risque de TEV associé aux CHC contenant du diénogest en association avec l'estradiol par rapport au risque associé aux CHC faiblement dosés contenant du lévonorgestrel. Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.
De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, ou rétiniennes.
(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.
Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Qlaira est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).
Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	*Commentaire*
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. *Remarque :* l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Qlaira n'a pas été interrompu à l'avance
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un

médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Qlaira est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux combinés (COC) pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le *papilloma virus humain* (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale combinée. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés, la survenue de douleurs sévères de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

Autres pathologies :

- Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.
- Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée mais rarement cliniquement significative. Si toutefois une hypertension durable cliniquement significative devait s'installer lors de l'utilisation de la pilule, il serait prudent d'interrompre la prise de la pilule et de traiter l'hypertension. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû(s) à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gravidique ; hypoacousie par otosclérose.
- Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angio-œdème.
- La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux combinés jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique survenu initialement lors de la grossesse ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux combinés.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'a pas été mis en évidence de besoin de modifier le traitement chez les diabétiques utilisant une contraception orale combinée faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques sous contraceptif oral combiné doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de son instauration.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux combinés.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.
- Les estrogènes peuvent causer une rétention hydrique, de ce fait les patientes avec un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être soigneusement surveillées. Le taux des estrogènes circulants peut être augmenté après administration de Qlaira comprimé pelliculé, les patientes avec une insuffisance rénale terminale doivent donc être étroitement surveillées.
- Chaque comprimé ne contient pas plus de 50 mg de lactose. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou sous un régime dépourvu de lactose.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Qlaira, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Qlaira comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (sida) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'une COC peut être diminuée par exemple dans les cas suivants : oubli de comprimé actif (cf Posologie/Mode d'administration), troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) durant la prise de comprimé actif ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront donc considérés comme significatifs s'ils persistent après environ trois cycles.

Sur la base des carnets patients issus d'une étude clinique comparative, le pourcentage de femmes par cycle, sous Qlaira, chez lesquelles surviennent des saignements intracycliques était de 10 à 18 %.

Bien que n'étant pas enceintes, les utilisatrices de Qlaira peuvent présenter une aménorrhée. Selon les carnets patients des études, une aménorrhée peut se produire dans environ 15 % des cycles.

Si Qlaira a été pris conformément aux recommandations décrites dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Si la prise de Qlaira n'a pas été suivie correctement avant la première hémorragie de privation manquante ou si celle-ci n'apparaît pas au cours de deux cycles consécutifs, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre l'utilisation de Qlaira.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

DC INTERACTIONS

NB : Le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.

Les études d'interaction ont été menées uniquement sur des adultes.

Les interactions suivantes proviennent en général de la littérature relative aux COC ou ont été évaluées lors des essais cliniques avec Qlaira.

Effets d'autres médicaments sur Qlaira :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales pouvant aboutir à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, ce qui peut provoquer des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de contraception mécanique ou une autre méthode de contraception, en complément du COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après l'arrêt. Si le traitement concomitant se prolonge au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du COC, les comprimés placebos doivent être jetés et la plaquette suivante commencée immédiatement.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Substances augmentant la clairance des COC (efficacité des COC diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments utilisés dans le traitement des infections au VIH : le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz, et également potentiellement : le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate, et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale.

Dans une étude clinique, la rifampicine, puissant inducteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4, a engendré des réductions significatives des concentrations à l'état d'équilibre et des expositions systémiques au diénogest et à l'estradiol. Les ASC (0-24h) du diénogest et de l'estradiol à l'état d'équilibre ont été réduites respectivement de 83 % et 44 %.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Co-administrées avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des médicaments utilisés dans le traitement des infections au VIH ou au VHC doit être consulté afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

Le diénogest est un substrat du CYP3A4.

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec des inhibiteurs enzymatiques n'est pas connue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur enzymatique puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC (0-24h) d'un facteur 2,9 pour le diénogest et 1,6 pour l'estradiol à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de l'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC (0-24h) d'un facteur 1,6 pour le diénogest et 1,3 pour l'estradiol à l'état d'équilibre.

Effets de Qlaira sur d'autres médicaments :

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (par exemple la ciclosporine) ou diminuées (par exemple lamotrigine).

La pharmacocinétique de la nifédipine n'a pas été affectée par l'administration concomitante de 2 mg de diénogest + 0,03 mg d'éthinylestradiol ; cela confirme les résultats des études *in vitro,* qui indiquent que l'inhibition des enzymes CYP par Qlaira est peu probable à la dose thérapeutique.

Autres formes d'interactions :

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut influencer les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la *corticosteroid-binding globulin* (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans la limite de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Qlaira comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous Qlaira son utilisation devra être interrompue. De nombreuses études épidémiologiques concernant les contraceptifs oraux combinés (COC) à base d'*éthinylestradiol* n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse. Les études chez l'animal ne signalent pas de risque de toxicité pour les fonctions de reproduction (cf Sécurité préclinique).

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Qlaira (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les COCs pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont donc généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COCs peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait et affecter l'enfant.

FERTILITÉ :

Qlaira est indiqué afin d'éviter une grossesse. Pour plus d'informations sur le retour à la fertilité, cf Pharmacodynamie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de COC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Qlaira lors d'une utilisation en tant que contraceptif oral ou dans le traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale sont l'acné, la gêne mammaire, les céphalées, les saignements intra-cycliques, les nausées et la prise de poids.

Les effets indésirables graves sont les évènements thrombo-emboliques artériels et veineux, détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables (EI) selon la classification système-organe MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) pour décrire un certain type de réaction est répertorié. Les synonymes ou les pathologies liées ne sont pas répertoriés, mais doivent également être pris en compte. Les fréquences sont issues de données d'essais cliniques. Les effets indésirables ont été enregistrés au cours de 5 études de phase III (N = 2266 femmes à risque de grossesse, N = 264 femmes souffrant de saignements utérins anormaux sans pathologie organique désirant une contraception orale) et sont considérés comme au moins potentiellement liés à l'utilisation de Qlaira. Tous les EI répertoriés dans la catégorie « rare » ont été observés chez 1 à 2 volontaires, soit une fréquence de < 0,1 %.

N = 2530 femmes (100 %).

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Classification système-organe	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations :	
Peu fréquent	Infection fongique, infection vulvovaginale mycosique[1], infection vaginale
Rare	Candidose, herpès oral, maladie inflammatoire pelvienne, syndrome d'histoplasmose oculaire présumé, *Pityriasis versicolor*, infection des voies urinaires, vaginite bactérienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit
Rare	Rétention hydrique, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	Dépression/humeur déprimée, troubles émotionnels[2], insomnie, baisse de libido[3], troubles mentaux, changement d'humeur[4]
Rare	Agressivité, anxiété, dysphorie, augmentation de la libido, nervosité, cauchemars, agitation, troubles du sommeil, stress
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées[5]
Peu fréquent	Étourdissements, migraine[6]
Rare	Troubles de l'attention, paresthésie, vertiges
Affections oculaires :	
Rare	Intolérance aux lentilles de contact, sécheresse des yeux, gonflement des yeux
Affections cardiaques :	
Rare	Infarctus du myocarde, palpitations
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension
Rare	Saignement des varices, événement thromboembolique veineux (TEV), événement thromboembolique artériel (TEA), hypotension, phlébite superficielle, douleur veineuse
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleur abdominale[7], nausées
Peu fréquent	Diarrhées, vomissements
Rare	Constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques[8]
Rare	Hyperplasie nodulaire hépatique focale, cholécystite chronique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Acné[9]
Peu fréquent	Alopécie, hyperhidrose, prurit[10], éruption cutanée[11]
Rare	Réaction allergique cutanée[12], chloasma, dermatite, hirsutisme, hypertrichose, neurodermatite, troubles de la pigmentation, séborrhée, troubles cutanés[13]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	
Peu fréquent	Spasmes musculaires
Rare	Douleur dorsale, douleur dans la mâchoire, sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires :	
Rare	Douleur des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquent	Aménorrhée, gêne mammaire[14], dysménorrhée, saignements intracycliques (métrorragies)[15]
Peu fréquent	Hypertrophie mammaire[16], tuméfaction mammaire, dysplasie cervicale, saignements utérins anormaux, dyspareunie, fibrose kystique du sein, ménorragies, trouble menstruel, kyste ovarien, douleurs pelviennes, syndrome prémenstruel, léiomyome utérin, spasme utérin, saignements utérins/vaginaux, incluant spottings[17], pertes vaginales, sécheresse vulvovaginale
Rare	Hémorragie de privation anormale, tumeur bénigne du sein, cancer du sein *in situ*, kyste mammaire, écoulements mammaires, polype cervical, érythème cervical, saignement coïtal, galactorrhée, pertes génitales, hypoménorrhée, retards de menstruation, rupture du kyste ovarien, odeurs vaginales, sensation de brûlure vulvovaginale, gêne vulvovaginale
Troubles du système lymphatique et sanguin :	
Rare	Lymphadénopathie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Rare	Asthme, dyspnée, épistaxis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Fatigue, irritabilité, œdème[18]
Rare	Douleurs dans la poitrine, malaise, fièvre
Investigations :	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids, modifications de la pression artérielle[19]
Rare	Frottis cervical anormal

(1) Incluant candidose vulvovaginale et prélèvement fongique cervical identifié.
(2) Incluant pleurs et labilité émotionnelle.
(3) Incluant perte de la libido.
(4) Incluant humeur altérée et sautes d'humeur.
(5) Incluant céphalée de tension et céphalée d'origine sinusale.
(6) Incluant migraine avec aura et migraine sans aura.
(7) Incluant distension abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.
(8) Incluant alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et gamma-glutamyltransférase augmentée.
(9) Incluant acné pustuleuse.
(10) Incluant prurit généralisé et éruption cutanée prurigineuse.
(11) Incluant éruption maculaire.
(12) Incluant dermatite allergique et urticaire.
(13) Incluant tiraillement de la peau.
(14) Incluant douleurs et sensibilité mammaires, troubles et douleurs des mamelons.
(15) Incluant menstruations irrégulières.
(16) Incluant gonflement mammaire.
(17) Incluant hémorragie vaginale, hémorragie génitale et hémorragie utérine.
(18) Incluant œdème périphérique.
(19) Incluant pression artérielle augmentée et pression artérielle diminuée.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

La survenue des aménorrhées et des saignements intracycliques, basée sur les carnets patientes, est résumée en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux combinés sont également décrits à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

Tumeurs :

- la fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un COC reste inconnue. Pour plus d'informations, voir les rubriques Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi ;
- tumeurs hépatiques.

Autres pathologies :

- érythème noueux, érythème polymorphe ;
- écoulement mammaire ;
- hypertension ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- éventuelle survenue ou aggravation des symptômes d'angio-œdème par les estrogènes exogènes chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire ;
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- chloasma ;
- hypersensibilité (incluant les symptômes tels que rash, urticaire).

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) : cf Interactions.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet délétère grave lié au surdosage n'a été signalé. Les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes, préparations séquentielles (code ATC : G03AB08).

Dans les études cliniques effectuées avec Qlaira dans l'Union Européenne et aux États-Unis/Canada, les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl (18-50 ans) :

- Échec de la méthode : 0,42 (limite supérieure IC à 95 % 0,77).
- Échec de la patiente + échec de la méthode : 0,79 (limite supérieure IC à 95 % 1,23).

Indice de Pearl (18-35 ans) :

- Échec de la méthode : 0,51 (limite supérieure IC à 95 % 0,97).
- Échec de la patiente + échec de la méthode : 1,01 (limite supérieure IC à 95 % 1,59).

L'effet contraceptif des COC repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation, les modifications des sécrétions cervicales et de l'endomètre.

Dans l'étude d'inhibition de l'ovulation sur 3 cycles, Qlaira a conduit à la suppression du développement folliculaire chez la majorité des femmes. Le retour de l'activité ovarienne à des niveaux identiques à ceux précédant la prise de Qlaira s'est fait durant le cycle suivant l'arrêt du traitement.

Le schéma de Qlaira consiste en une diminution progressive du dosage en estrogène et une augmentation progressive du dosage en progestatif qui peut être utilisé pour traiter des saignements menstruels abondants en l'absence de pathologie organique, symptômes parfois appelés saignements utérins anormaux.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle de méthodologie similaire ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Qlaira chez des femmes présentant des saignements utérins anormaux et désirant une contraception orale. Au total, 269 femmes ont été randomisées sous Qlaira et 152 patientes sous placebo.

Après 6 mois de traitement, la perte sanguine menstruelle médiane a diminué de 88 % (de 142 ml à 17 ml) dans le groupe Qlaira et de 24 % (de 154 ml à 117 ml) dans le groupe placebo.

Après 6 mois de traitement, la proportion de femmes qui étaient complètement exemptes de saignements utérins anormaux était de 29 % dans le groupe Qlaira et de 2 % dans le groupe placebo.

L'estrogène contenu dans Qlaira est le valérate d'estradiol, un ester du 17β-estradiol humain naturel (1 mg de valérate d'estradiol correspond à 0,76 mg de 17β-estradiol). Cet estrogène diffère des estrogènes que sont l'éthinylestradiol ou sa prodrogue, le mestranol utilisés dans d'autres pilules estroprogestatives par l'absence d'un groupement éthinyl en position 17 alpha.

Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une activité antiandrogénique correspondant à un tiers environ de celle de l'acétate de cyprotérone. Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone présent dans l'utérus humain avec 10 % seulement de l'affinité relative de la progestérone. Malgré sa faible affinité pour le récepteur de la progestérone, le diénogest exerce un puissant effet progestatif *in vivo*. Le diénogest ne présente aucune activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative *in vivo*.

L'histologie endométriale a été examinée dans un sous-groupe de patientes (n = 218), lors d'un essai clinique après 20 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Diénogest :

Absorption :

Administré par voie orale, l'absorption du diénogest est rapide et presque complète. Le pic de concentration sérique de 90,5 ng/ml est atteint environ 1 heure après administration orale du comprimé de Qlaira contenant 2 mg de valérate d'estradiol + 3 mg de diénogest. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.

La prise concomitante d'aliments ne présente aucun effet clinique significatif sur le taux et le degré d'absorption du diénogest.

Distribution :

Une partie relativement importante des 10 % de diénogest en circulation se trouve sous forme libre, tandis que les 90 % restants environ sont liés de façon non spécifique à l'albumine. Le diénogest ne se lie pas aux protéines de transport spécifiques que sont la SHBG et la CBG. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd,éq.) du diénogest est de 46 L après administration intraveineuse de 85 µg de ^{3}H-diénogest.

Biotransformation :

Le diénogest est presque intégralement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par le CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont rapidement excrétés, si bien que le diénogest constitue la fraction majeure dans le plasma, comptant pour environ 50 % des composés dérivés circulants du diénogest. La clairance totale, après administration intraveineuse de ^{3}H-diénogest, a été évaluée à 5,1 l/h.

Élimination :

La demi-vie plasmatique du diénogest est d'environ 11 heures. Le diénogest subit un métabolisme intense et seulement 1 % du médicament est excrété sans modification. Le ratio d'excrétion urinaire/fécale est de 3/1 environ après administration orale de 0,1 mg/kg. Après administration orale, 42 % de la dose sont éliminés dans les 24 premières heures et 63 % dans les 6 jours, par excrétion rénale. Au total, 86 % de la dose sont excrétés dans les urines et les selles en l'espace de 6 jours.

Conditions à l'état d'équilibre :

Les taux de SHBG n'ont pas d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest. L'équilibre est atteint au bout de 3 jours à posologie constante (3 mg de diénogest associés à 2 mg de valérate d'estradiol). Les concentrations sériques minimales, maximales et moyennes à l'état d'équilibre sont respectivement de 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml et 33,7 ng/ml. Le rapport d'accumulation moyen pour l'ASC (0-24 h) a été évalué à 1,24.

Valérate d'estradiol :

Absorption :

Après administration orale, le valérate d'estradiol est absorbé en totalité. Un clivage donnant de l'estradiol et de l'acide valérique se produit lors de l'absorption par la muqueuse intestinale ou au cours du premier passage hépatique. De ce clivage résulte l'estradiol et ses métabolites, l'estrone et l'estriol. Les concentrations sériques maximales de 70,6 pg/ml d'estradiol sont atteintes 1,5 à 12 heures après ingestion unique d'un comprimé contenant 3 mg de valérate d'estradiol au Jour 1.

Distribution :

Dans le sérum, l'estradiol est lié à 38 % avec la SHBG, à 60 % avec l'albumine et les 2-3 % restants sont en circulation sous forme libre. L'estradiol peut avoir un léger effet inducteur, en fonction de la dose, sur les concentrations sériques de la SHBG. Au 21^{e} jour du cycle de traitement, le taux de SHBG a atteint 148 % environ du taux initial, puis il est redescendu à 141 % environ du taux initial au 28^{e} jour (fin de la phase placebo). Un volume de distribution apparent d'environ 1,2 l/kg a été observé après administration IV.

Biotransformation :

L'acide valérique est métabolisé très rapidement. Après administration orale, 3 % environ de la dose se trouvent directement biodisponibles sous forme d'estradiol. L'estradiol est très largement soumis à l'effet du premier passage et une partie considérable de la dose administrée est déjà métabolisée par la muqueuse gastro-intestinale. Si l'on ajoute à cela la biotransformation hépatique présystémique, 95 % environ de la dose administrée par voie orale est métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique. Les principaux métabolites sont l'estrone, le sulfate d'estrone et le glucuronide d'estrone.

Élimination :

La demi-vie plasmatique de l'estradiol en circulation est d'environ 90 min. Après administration orale, la situation est toutefois différente. En raison de la quantité importante de sulfate et de glucuronide d'estrogène en circulation, et du fait du cycle entéro-hépatique, la demi-vie finale de l'estradiol après administration orale

est un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et se situe dans une plage de 13 à 20 heures environ.

L'estradiol et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines, et seuls 10 % environ dans les selles.

Conditions à l'état d'équilibre :

Les taux de SHBG ont une influence sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'estradiol. Chez la jeune femme, le taux d'estradiol plasmatique est une valeur composite intégrant l'estradiol endogène et l'estradiol généré par Qlaira. Pendant la phase de traitement par 2 mg de valérate d'estradiol + 3 mg de diénogest, les concentrations sériques maximale et moyenne de l'estradiol à l'équilibre sont respectivement de 66,0 pg/ml et 51,6 pg/ml. Les concentrations minimales de l'estradiol se maintiennent à un niveau stable pendant la totalité des 28 jours du cycle, sur une plage de 28,7 pg/ml à 64,7 pg/ml.

Populations spécifiques :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de Qlaira n'ont pas été étudiées sur les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de toxicité des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une étude de carcinogenèse avec le diénogest chez les souris, et une étude plus limitée chez les rats, n'ont révélé aucune augmentation des tumeurs, cependant, il est bien connu qu'en raison de leur action hormonale, les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout déchet ou médicament non utilisé doit être éliminé selon les dispositions en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939094847 (2008, RCP rév 23.06.17) bte de 1 plaquette.
3400939094908 (2008, RCP rév 23.06.17) bte de 3 plaquettes.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

QUADRASA ® 2 g

p-aminosalicylate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution rectale (blanc à blanc crème) : Flacons + canules rectales, boîte de 7.

COMPOSITION *p flacon*

p-aminosalicylate de sodium dihydraté ... 2 g
(soit en p-aminosalicylate de sodium anhydre : 1,659 g/fl)
Excipients : lactose monohydraté, carmellose sodique.

DC INDICATIONS

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) en poussées légères à modérées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie rectale.

Un flacon par jour, le soir au coucher pendant 2 semaines, éventuellement pendant 1 ou 2 semaines supplémentaires.

Traitement limité à un mois.

Sujet âgé : le traitement n'est pas recommandé.

Population pédiatrique : le traitement n'est pas recommandé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisances rénale ou hépatique sévère.
- Grossesse ou allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'apparition d'une pancréatite, hépatite, leucopénie, péricardite ou myocardite impose l'arrêt définitif du traitement.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du 4-ASA.

Cependant, les conséquences postnatales de l'exposition avant et après la période d'organogenèse et de l'exposition prénatale de la progéniture n'ont pas été étudiées.

Les données disponibles sur l'utilisation du 4-ASA pendant la grossesse dans l'espèce humaine sont insuffisantes. En conséquence, Quadrasa 2 g, poudre pour solution rectale ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion du 4-ASA ou de ses métabolites dans le lait maternel.

Le traitement par Quadrasa 2 g, poudre pour solution rectale est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rares cas d'intolérance locale : difficulté à garder le lavement.
- Les plus fréquemment rencontrés : douleurs abdominales, nausées.
- Rares cas de rashes cutanés, diarrhées, céphalées, réactions fébriles, élévations enzymatiques (transaminases, phosphatases alcalines).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent intestinal anti-inflammatoire, code ATC : A07EC.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez les volontaires sains :

L'absorption de l'acide 4-aminosalicylique est très faible au niveau de la muqueuse colorectale.

Le métabolite principal de l'acide 4-aminosalicylique est le dérivé acétylé excrété par les urines.

Après administration rectale, l'absorption de 2 g de lavement correspond à environ 15 % de la même dose prise oralement : la quantité journalière absorbée correspondante peut être estimée à 0,3 g, c'est-à-dire à 0,004 g/kg/jour pour un homme de 65 kg.

	Administration rectale	Administration orale
Tmax	≃ 80 minutes	30 minutes
Demi-vie :		
- p-aminosalicylate de sodium	≃ 45 minutes	≃ 90 minutes
- acétyl p-aminosalicylate de sodium	≃ 2 heures	≃ 5 heures 30

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il y a peu de données précliniques disponibles sur le 4-ASA. Les éléments de toxicité chronique reposent principalement sur l'usage systémique bien connu chez l'homme du 4-ASA comme antituberculeux.

Dans l'ensemble les données de génotoxicité ne sont pas claires ; cependant un léger potentiel clastogène a été mis en évidence comme pour les autres antituberculeux. En raison de l'insuffisance de données, l'évaluation du risque global concernant le potentiel mutagène n'a pas pu être réalisée. Les études de carcinogénicité à long terme ne sont pas disponibles. Les effets sur la fertilité n'ont pas été recherchés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans son conditionnement en aluminium avant utilisation.

Après reconstitution : la solution ne doit pas être conservée au-delà de 4 à 6 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être reconstituée juste avant son utilisation.

Remplir le flacon d'eau tiède, jusqu'à la marque figurant sur le flacon. Visser la canule à la place du bouchon et agiter jusqu'à dissolution.

Introduire la canule dans le rectum et injecter lentement la totalité du contenu du flacon.

Ne pas se lever après l'administration car la solution doit être gardée aussi longtemps que possible.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934254093 (1996, RCP rév 05.07.17).

Mis sur le marché en 1998.

Prix : 30,16 € (7 flacons).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

QUASYM LP

méthylphénidate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération modifiée à 10 mg (partie opaque vert foncé avec la mention « S544 » en blanc et corps blanc sur lequel est indiqué « 10 mg » en noir), *à 20 mg* (partie opaque bleue avec la mention « S544 » en blanc et corps blanc sur lequel est indiqué « 20 mg » en noir) *et à 30 mg* (partie opaque brun-rouge avec la mention « S544 » en blanc et corps blanc sur lequel est indiqué « 30 mg » en noir) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées de 7.

COMPOSITION *p gélule*

Méthylphénidate (DCI) chlorhydrate .... 10 mg
ou 20 mg
ou 30 mg

(soit en méthylphénidate : 8,65 mg/gél à 10 mg ; 17,3 mg/gél à 20 mg ; 25,94 mg/gél à 30 mg)

Excipients (communs) : sphères de sucre (saccharose, fécule de maïs), povidone K 29 à K 32, Opadry Clear YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400 et macrogol 8000), dispersion aqueuse d'éthylcellulose, sébacate de dibutyle. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), sel d'aluminium de carmin d'indigo (E 132), oxyde de fer jaune E 172 (gél à 10 mg), oxyde de fer rouge E 172 (gél à 30 mg). *Encre d'impression blanche :* shellac, propylèneglycol, hydroxyde de sodium, povidone K 16, dioxyde de titane (E 171). *Encre d'impression noire :* vernis (shellac), propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir (E 172).

Teneur en saccharose : 45 mg/gél 10 mg ; 90 mg/gél 20 mg ; 135 mg/gél 30 mg.

DC INDICATIONS

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée), une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Quasym LP associe une formulation à libération immédiate (30 % de la dose) et une formulation à libération prolongée (70 % de la dose). Par conséquent, Quasym LP 10 mg libère de manière immédiate une dose de 3 mg et de manière prolongée une dose de 7 mg. La fraction libérée de manière prolongée est prévue pour maintenir l'effet du traitement pendant tout l'après-midi sans qu'il soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée.

Cette libération prolongée permet d'atteindre des taux plasmatiques compatibles avec un effet thérapeutique pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à une journée scolaire mais pas à toute une journée (cf Pharmacocinétique).

Par exemple, 20 mg de Quasym LP est destiné à remplacer la prise de 10 mg de méthylphénidate sous forme à libération immédiate du petit déjeuner et du déjeuner.

Enfant (âgé de plus de 6 ans) et adolescent :

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement :

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué ; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Surveillance continue :

- La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Titration :

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate.

L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible. Cette titration est habituellement réalisée avec du méthylphénidate à libération immédiate, administré en plusieurs prises. La posologie initiale recommandée est de 5 mg, une à deux fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au déjeuner) ; cette posologie pourra ensuite être augmentée, si besoin, par palier de 5 à 10 mg par semaine, en tenant compte de la tolérance et de l'efficacité observées.

Quasym LP 10 mg administré une fois par jour peut être utilisé, dès le début du traitement, à la place de 5 mg de méthylphénidate à libération immédiate, deux fois par jour, si le médecin traitant considère qu'une administration deux fois par jour est impossible.

La posologie journalière maximale de méthylphénidate est de 60 mg.

Pour l'administration de posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles.

Patients déjà traités par du méthylphénidate : les patients stabilisés par une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate peuvent être orientés vers Quasym LP en conservant une dose journalière équivalente.

Quasym LP ne doit pas être pris trop tard dans la matinée car cela peut entraîner des troubles du sommeil.

Si les effets du médicament s'estompent trop rapidement en fin d'après-midi ou dans la soirée, des troubles du comportement et/ou des difficultés d'endormissement peuvent survenir. Une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate administrée en fin de journée peut aider à résoudre ce problème. Dans ce cas, on considère qu'un contrôle satisfaisant des symptômes est obtenu par une administration biquotidienne de méthylphénidate à libération immédiate. Il convient de prendre en compte les avantages et inconvénients d'une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate prise le soir par rapport aux difficultés d'endormissement. Le traitement ne doit pas être poursuivi avec Quasym LP lorsqu'une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate est nécessaire en fin de journée, à moins que ce soit également le cas lors d'un traitement conventionnel par une formulation à libération immédiate administrée 2 fois par jour à dose équivalente (au petit déjeuner et au déjeuner). Le schéma posologique permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec une dose journalière minimale doit être utilisé.

Quasym LP doit être pris le matin avant le petit déjeuner. Les gélules peuvent être avalées telles quelles avec une boisson. La gélule peut également être ouverte et son contenu dispersé dans une cuillerée de compote de pommes à absorber immédiatement ; le mélange ne doit pas être conservé et administré ultérieurement. Il est nécessaire de boire un peu de liquide (eau) après avoir pris la compote. La gélule ou son contenu ne doivent pas être écrasés ou croqués.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours d'études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou arrêt du traitement :
En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Adultes :
L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Sujets âgés :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Enfants de moins de 6 ans :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

DC CONTRE-INDICATIONS

Quasym LP est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un des excipients.
- Glaucome.
- Phéochromocytome.
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (cf Interactions).
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose.
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline).
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère [de type I] (et mal contrôlé).
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique ; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté.
Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement conformément aux recommandations décrites dans cette rubrique et en Posologie/Mode d'administration, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation des troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.
Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez l'adulte :
L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Utilisation chez le sujet âgé :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

État cardiovasculaire :
Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.
L'analyse des données, issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg au repos par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques, à court et long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente. Cf en Contre-indications les contre-indications au traitement par méthylphénidate.
L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.
L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (cf Contre-indications).

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères :
Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Mésusage et événements cardiovasculaires :
Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

Troubles vasculaires cérébraux :
Cf en Contre-indications les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex : antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement à la recherche de signes et symptômes neurologiques.
La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.
Le traitement par le méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.

Troubles psychiatriques :
Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.
La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants :
Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques :
Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Agressivité ou comportement hostile :
L'administration de psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement, en gardant à l'esprit qu'il peut être approprié d'augmenter ou diminuer la posologie. Une interruption du traitement peut être envisagée.

Tendances suicidaires :
Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

Tics :
Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisées chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate.
L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate. La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Anxiété, agitation ou tension psychique :
Le méthylphénidate est associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Formes de trouble bipolaire :
Lors de l'utilisation de psychostimulants pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et Posologie/Mode d'administration). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Croissance :
Un ralentissement staturopondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.
A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs chez l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.
Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

Convulsions :
Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.

Abus, mésusage et usage détourné :
Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.
Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.
Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.
L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider l'initiation d'un traitement d'un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.
Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée, un traitement par un médicament non stimulant devra alors être envisagé.

Sevrage :
Il est indispensable de surveiller attentivement le patient à l' arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.
Une surveillance attentive du patient devra être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

Excipients (intolérance au saccharose) :
Ce produit contient du saccharose, les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

Choix de la formulation de méthylphénidate :
Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate, devra être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas ; ce choix dépendra de la durée de l'effet souhaitée.

Contrôle antidopage :
Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immuno-essais.

Insuffisance rénale ou hépatique :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Surveillance hématologique :
La tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interaction pharmacocinétique
L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.
Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement significative dans le métabolisme du méthylphénidate. Une modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.
Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex : phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés. A l'initiation ou à l'arrêt d'un traitement par le méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

Interactions pharmacodynamiques :
- Antihypertenseurs : Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.
- Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle :
  La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales).
  En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients

traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la MAO (cf Contre-indications).
- Consommation d'alcool : L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.
- Utilisation d'agents anesthésiques halogénés : Il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.
- Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex : clonidine) : Des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine. La sécurité d'emploi du méthylphénidate en association avec la clonidine ou d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.
- Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques : La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel d'une mère traitée par méthylphénidate.

Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre le traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, de la somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue. Il peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Quasym LP ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Quasym LP a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) ; non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Infections et infestations :
- Fréquent : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique.
- Fréquence indéterminée : pancytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée.

Troubles métaboliques et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*.

Affections psychiatriques* :
- Très fréquent : insomnie, nervosité.
- Fréquent : anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal, bruxisme.
- Peu fréquent : troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, agitation, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil.
- Rare : manie*, désorientation, trouble de la libido.
- Très rare : comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs, idées fixes, délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance.
- Fréquence indéterminée : des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée.
- Fréquent : vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence.
- Peu fréquent : sédation, tremblements.
- Très rare : convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).
- Fréquence indéterminée : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : diplopie, vision floue.
- Rare : difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel.

Affections cardiaques :
- Fréquent : arythmie, palpitations, tachycardie.
- Peu fréquent : douleur thoracique.
- Rare : angine de poitrine.
- Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde.
- Fréquence indéterminée : tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles.

Affections vasculaires* :
- Fréquent : Hypertension.
- Très rare : artérite cérébrale et/ou occlusion, extrémités froides, phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux, douleur pharyngolaryngée.
- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements, sécheresse buccale.
- Peu fréquent : constipation.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques.
- Très rare : fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquent : alopécie, prurit, rash, urticaire.
- Peu fréquent : œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.
- Rare : hyperhidrose, éruption maculaire, érythème.
- Très rare : érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie, secousses musculaires.
- Très rare : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : hématurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*.
- Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue.
- Très rare : mort subite d'origine cardiaque*.
- Fréquence indéterminée : gêne thoracique, hyperthermie.

Investigations :
- Fréquent : modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*.
- Peu fréquent : souffle cardiaque, augmentations des enzymes hépatiques.
- Très rare : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale.

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC SURDOSAGE

Le retard de libération du méthylphénidate à partir de formulations à durée d'action prolongée devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

Signes et symptômes :

L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexivité, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, psychose, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.

Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures symptomatiques appropriées.

La patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac á l'aide de manœuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions le cas échéant et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine après en avoir évalué soigneusement le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs doivent être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie lors d'un surdosage en méthylphénidate.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, psychostimulants et agents utilisés pour les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et nootropes, sympathomimétiques d'action centrale (code ATC : N06BA04).

Mécanisme d'action :

Quasym LP est un stimulant modéré du système nerveux central (SNC) ; ses effets mentaux sont plus proéminents que ses effets sur les activités motrices. Son mode d'action chez l'homme n'est pas complètement élucidé ; ses effets seraient dus à une stimulation corticale, et probablement à une stimulation de la substance réticulée du tronc cérébral.

Dans une étude pivot, sur 327 patients randomisés, 318 patients âgés de 6 à 12 ans ont reçu au moins une dose du médicament. Les résultats sur le critère principal d'efficacité (score sur l'échelle IOWA Conners) évalué par les professeurs pendant la journée scolaire sont les suivants ; analyse en per protocole (279 patients traités pendant 21 jours).

	Placebo (n = 39)[a]	Méthylphénidate à libération immédiate (MIR) (n = 120)[b]	Quasym LP (n = 120)
Baseline moyenne (Déviation standard)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
J 21/Arrêt			
LS moyenne (SE)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
IC 95 %	6,69, 8,66	3,71, 4,84	3,98, 51,0
Différence versus placebo	-	– 3,4	– 3,1
IC 95 % de la différence	-	– 4,53, – 2,26	– 4,26, – 2,00
Valeur de p[c]	-	< 0,001	< 0,001
Différence versus MIR	-	-	– 0,3
Borne inférieure IC unilatéral 97,5 %	-	-	– 1,06

a) N = 38 à J 7.
b) N = 118 à J 7.
c) Les groupes traités ont été comparés par une analyse de covariance ANCOVA, incluant la valeur du critère à la baseline.

Contrairement aux résultats obtenus sur le critère principal d'efficacité, les résultats sur le critère secondaire (score IOWA Conners évalué par les parents) montrent des différences entre le groupe traité par Quasym LP et le groupe traité par la formulation à libération immédiate de méthylphénidate.

Ces différences proviennent d'évaluations réalisées plus tard dans la soirée, indiquant ainsi une perte d'efficacité de Quasym LP en fin de journée par rapport à une formulation à libération immédiate de méthylphénidate administrée deux fois par jour (cf également Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Le mécanisme par lequel Quasym LP exerce ses effets comportementaux et mentaux chez l'enfant n'est pas clairement établi ; il n'y a également aucune donnée concluante montrant que ces effets sont reliés à l'état du SNC. Le méthylphénidate bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. Quasym LP est un mélange racémique des isomères d- et l-threo du méthylphénidate. L'isomère-d est pharmacologiquement plus actif que l'isomère-l.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Quasym LP présente un profil plasmatique comportant deux phases de libération du principe actif avec une pente initiale ascendante abrupte comparable à celle obtenue avec un comprimé à libération immédiate de méthylphénidate, puis une seconde augmentation des concentrations plasmatiques environ trois heures plus tard, suivie par une diminution progressive des concentrations.

Un pic de concentrations plasmatiques d'environ 40 nmol/litre (11 ng/ml) est atteint, en moyenne, 1 à 2 heures après l'administration de 0,30 mg/kg. Cependant, les concentrations plasmatiques maximales présentent une importante variabilité interindividuelle.

Après 1,5 heure, les concentrations plasmatiques étaient comprises entre 3,2 et 13,3 ng/ml avec une moyenne de 7,7 ng/ml. La seconde phase de libération a donné un second pic observé chez la plupart des sujets 4,5 heures après l'administration, et le pic des concentrations plasmatiques était de 4,9 à 15,5 ng/ml (moyenne de 8,2 ng/ml). L'administration d'une formulation à libération prolongée au petit déjeuner à la place de 2 comprimés de méthylphénidate à libération immédiate (petit déjeuner et déjeuner) réduit les fluctuations entre les concentrations plasmatiques à la vallée (avant le déjeuner) et au pic (après le déjeuner) et les concentrations plasmatiques sont ainsi plus faibles en fin de journée scolaire. Les données cliniques suggèrent que le profil pharmacocinétique de Quasym LP conduit, chez certains enfants, à des effets différents de ceux obtenus avec une formulation à libération immédiate sur le comportement et sur le contrôle des symptômes au cours de la journée. Notamment, une diminution du contrôle des symptômes de l'enfant peut être observée en fin d'après-midi et en début de soirée (cf Pharmacodynamie). Ces différences doivent être prises en compte au moment de l'évaluation des besoins individuels du patient.

L'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique ainsi que la concentration plasmatique maximale sont proportionnelles à la dose.

Effets de l'alimentation :

La prise d'aliments riches en graisses retarde l'absorption (Tmax) d'une heure environ, augmente la concentration maximale (Cmax) d'environ 30 % et la quantité absorbée (AUC) d'environ 17 %.

Administration du contenu de la gélule :

Les Cmax, Tmax et AUC du contenu de la gélule de Quasym LP sont comparables (bioéquivalents) à ceux de la gélule intacte. Quasym LP peut donc être administré soit sous forme de gélule intacte, soit après ouverture et son contenu avalé sans être mâché, immédiatement après dispersion dans de la compote de pommes ou dans tout autre aliment semi-solide similaire.

Âge :

La pharmacocinétique de Quasym LP n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans.

Biodisponibilité :

En raison d'un métabolisme de premier passage important, sa biodisponibilité est d'environ 30 % (11-51 %) de la dose.

Distribution :

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le taux de liaison du méthylphénidate et ses métabolites aux protéines plasmatiques est faible (10-33 %). Le volume de distribution apparent calculé est de 13,1 litres/kg.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures et la clairance systémique moyenne calculée est de 10 litres/h/kg.

78 à 97 % de la dose administrée est excrétée dans les urines et 1 à 3 % dans les fèces sous forme de métabolites en 48 à 96 heures.

La majeure partie de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'acide 2-phényl-2-pipéridyl acétique (APPA, 60-86 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogénicité :

Les études de carcinogénicité réalisée chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.

Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

Grossesse - développement embryonnaire et fœtal :

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à des doses maternotoxiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.
AMM 3400949726165 (2006, RCP rév 24.02.14) 10 mg.
3400949726226 (2006, RCP rév 24.02.14) 20 mg.
3400949726745 (2006, RCP rév 24.02.14) 30 mg.
Prix : 18,40 € (28 gélules à 10 mg).
24,82 € (28 gélules à 20 mg).
31,47 € (28 gélules à 30 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

QUESTRAN ®
colestyramine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre orale à 4 g : Sachets, boîte de 50.

COMPOSITION *p sachet*

Colestyramine (DCI) anhydre .... 4 g
Excipients : gomme xanthane, kelcoloïd*, acide citrique anhydre, arôme orange, aspartam, silice colloïdale anhydre.
* Alginate de propylène glycol.

DC INDICATIONS
- Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose :
  - lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ;
  - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.

  La poursuite du régime est toujours indispensable.
- Prévention primaire : lors d'une étude contrôlée multicentrique menée sur une période de 7 ans chez des sujets masculins souffrant d'une hypercholestérolémie de type II (cholestérol supérieur à 2,65 g/l) et indemnes de signes cliniques de maladie coronarienne, il a été observé, par rapport au placebo, une réduction des événements coronaires, mortels ou non, sans réduction de la mortalité totale.
- Prurits des cholestases intra et extrahépatiques incomplètes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
En moyenne : 1 sachet 3 fois par jour avant les repas. Dans certains cas, cette dose est susceptible d'être dépassée, si l'acceptabilité du traitement est satisfaisante.
En association avec le régime, ce traitement constitue un traitement symptomatique qui doit être très prolongé et dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.
MODE D'ADMINISTRATION :
La spécialité ne doit pas être prise à l'état pur (sous forme sèche).
Verser la poudre à la surface de l'eau dans un demi-verre d'eau ; éventuellement dans du jus de fruit (notamment du jus d'orange) ou du lait. Laisser reposer 1 à 2 minutes, puis remuer pour obtenir une suspension homogène.
Questran peut être également préparé chaque soir pour le lendemain et conservé au réfrigérateur.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Insuffisance hépatique et en particulier obstruction complète des voies biliaires.
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

RELATIVES :
- En association aux acides biliaires (cf Interactions).
- En cas de constipation chronique (cf Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :

> Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Pour les personnes âgées, il est recommandé de débuter le traitement par de faibles doses.
- L'absorption de vitamines liposolubles (A, D, K, E) pouvant être affectée en cas de traitement prolongé à fortes doses, un supplément vitaminique devra être envisagé dans certains cas.
- Des réductions de la folatémie ont été exceptionnellement rapportées au cours d'administration à long terme. Un apport supplémentaire en acide folique est justifié dans ce cas.
- La colestyramine étant une résine échangeuse d'anions chlorure, son utilisation prolongée à fortes doses peut exceptionnellement provoquer une acidose hyperchlorémique chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal. En tenir compte lors de la prescription chez ces sujets à risque.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Acides biliaires (cholélitholytiques : acide chénodésoxycholique, acide ursodésoxycholique) : diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la colestyramine et éliminés.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : diminution de l'effet des anticoagulants oraux (diminution de leur absorption intestinale).
- Digitaliques : diminution de l'effet des digitaliques (diminution de leur absorption digestive).
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).

> Conduite à tenir : prendre les autres thérapeutiques à distance de la colestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
- Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
- En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la colestyramine est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.
- Les indications à la prescription de colestyramine pendant la grossesse sont exceptionnelles et réservées aux cas sévères : femmes à très haut risque vasculaire, prurit intense lié à une cholestase gravidique sévère.
  Du fait d'une possible interférence avec l'absorption des vitamines liposolubles et de l'acide folique, veiller à prendre la colestyramine à distance d'une supplémentation éventuelle.

ALLAITEMENT : S'il s'avère indispensable, le traitement doit être instauré avec précaution chez la femme allaitante, en raison du possible défaut d'absorption des vitamines liposolubles et de l'acide folique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les plus fréquents sont d'ordre digestif, nécessitant parfois l'arrêt du traitement :
- essentiellement constipation (cf Contre-indications), apparition ou aggravation, parfois très intense, particulièrement chez le sujet âgé (de rares cas d'occlusions intestinales ont été signalés) ;
- douleurs abdominales, éructations, ballonnement, diarrhées, météorisme, brûlures épigastriques, nausées, vomissements, stéatorrhée ;
- carcinogenèse et mutagenèse : l'hypothèse a été évoquée que la colestyramine pouvait être chez le rat un promoteur du cancer du côlon associée à un inducteur.
  Le retentissement clinique chez l'homme de cette observation n'est pas connu. Dans l'étude contrôlée de prévention primaire (cf Indications), l'incidence totale des cancers a été identique dans les deux groupes. Cependant, la fréquence des cancers du tractus digestif a été un peu plus élevée dans le groupe « colestyramine ». Le petit nombre de cas n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un cas de surdosage avec Questran a été rapporté chez un patient ayant pris 1 fois ½ la dose maximum journalière recommandée pendant plusieurs semaines. Aucune manifestation n'a été observée.
Cependant, un surdosage risque d'exposer à une apparition ou aggravation de constipation, particulièrement chez le sujet âgé, avec un risque d'occlusion intestinale.
Le surdosage expose également au risque d'hypovitaminoses (A, D, K, E) et à une réduction de la folatémie.
L'utilisation prolongée à fortes doses peut exceptionnellement provoquer une acidose hyperchlorémique chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un traitement symptomatique sera à mettre en place.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Hypocholestérolémiant (B : sang, organes hématopoïétiques).
La colestyramine est une résine basique synthétique échangeuse d'ions, possédant une forte affinité pour les acides biliaires. Elle fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale. Bien que la synthèse hépatique du cholestérol soit augmentée sous l'action de la colestyramine, le cholestérol est rapidement éliminé sous forme d'acides biliaires et la cholestérolémie est abaissée chez la majorité des patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La colestyramine n'est pas absorbée. Dans le tractus intestinal, elle échange les ions chlore pour des acides biliaires qu'elle lie. Par ailleurs, la résine demeure inchangée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
La poudre doit être placée à la surface de l'eau dans un demi-verre d'eau. Laisser reposer 1 à 2 minutes, puis remuer pour obtenir une suspension uniforme. Le récipient doit être suffisamment grand étant donné le pouvoir gonflant de la poudre.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400931502722 (1973, RCP rév 22.12.11).
Prix : 17,11 € (50 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

QUIETILINE voie orale
bromazépam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Anxiolytiques

QUIÉTUDE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Sirop : Flacon de 200 ml (avec godet doseur gradué à 5 ml).

COMPOSITION	*p 100 g*
Chamomilla vulgaris 9 CH	1,5 g
Gelsemium 9 CH	1,5 g
Hyoscyamus niger 9 CH	1,5 g
Kalium bromatum 9 CH	1,5 g
Passiflora incarnata 3 DH	1,5 g
Stramonium 9 CH	1,5 g

Excipients : saccharose, éthanol à 96 pour cent, acide benzoïque, caramel, eau.
Excipients à effet notoire : éthanol 96 % V/V, saccharose.

DC INDICATIONS
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé chez l'enfant dès 1 an en cas de nervosité passagère et en cas de troubles mineurs du sommeil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Ne pas administrer sans avis médical chez l'enfant de moins de 30 mois.
Médicament réservé à l'enfant de plus de 1 an.
POSOLOGIE :
En cas de nervosité passagère et de troubles mineurs du sommeil : une dose de 5 ml, à l'aide du godet doseur, le matin et le soir.
Le traitement doit être arrêté dès la disparition des symptômes et doit être aussi bref que possible.
Chez l'enfant de moins de 30 mois, la durée du traitement est à évaluer par le médecin traitant.
Chez l'enfant de plus de 30 mois, le traitement ne doit pas dépasser 10 jours.
Si les troubles persistent, le traitement doit être réévalué.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Enfants de moins de 1 an.
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Les causes d'un trouble du sommeil doivent être identifiées, et les éventuels facteurs sous-jacents traités.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.
En l'absence d'essais cliniques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel des préparations qui le composent.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
Ne pas administrer sans avis médical chez l'enfant de moins de 30 mois.
AMM 3400935272515 (2000, RCP rév 17.07.17).
Non remb Séc soc.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

QUINIMAX ® comprimé

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable à 500 mg (blanc) : Boîte de 9.
Comprimé pelliculé sécable à 125 mg (blanc) : Tube de 18.

COMPOSITION

Comprimé à 500 mg :	*p cp*
Quinine	480 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 587,28 mg/cp)	
Quinidine	13,2 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 15,42 mg/cp)	
Cinchonine	3,4 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 4,24 mg/cp)	
Cinchonidine	3,4 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 4,03 mg/cp)	

Excipients : Noyau : amidon de maïs, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle, dioxyde de titane (E 171), macrogol 1500, talc.

Comprimé à 125 mg :	*p cp*
Quinine	120 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 146,82 mg/cp)	
Quinidine	3,3 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 3,855 mg/cp)	
Cinchonine	0,85 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 1,06 mg/cp)	
Cinchonidine	0,85 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 1,0075 mg/cp)	

Excipients : Noyau : amidon de maïs, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000.
* Soit une quantité totale en alcaloïdes base de : 125 mg/cp à 125 mg et de 500 mg/cp à 500 mg.

DC INDICATIONS
Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.
Remarque : en cas de vomissements, d'accès graves ou pernicieux, la voie parentérale est préconisée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Les comprimés sont sécables en 2 parties.
La posologie quotidienne efficace est de 3 prises espacées de 8 heures de 8 mg/kg d'alcaloïde base de quinquina pendant 5 à 7 jours (soit 24 mg/kg d'alcaloïde base de quinquina par jour en 3 prises).
Comprimé à 500 mg :
Sujet de 60 kg : 1 comprimé par prise 3 fois par jour.
Comprimé à 125 mg :
Le dosage de cette spécialité n'est pas adapté à la délivrance d'une posologie chez l'enfant de moins de 9 kg.
A titre indicatif, chez le sujet de moins de 60 kg :
- 9 à 11 kg : ½ comprimé 3 fois par jour ;
- 12 à 19 kg : 1 comprimé 3 fois par jour ;
- 20 à 27 kg : 1 comprimé et demi 3 fois par jour ;
- 28 à 35 kg : 2 comprimés 3 fois par jour ;
- 36 à 43 kg : 2 comprimés et demi 3 fois par jour ;
- 44 à 50 kg : 3 comprimés 3 fois par jour ;
- 51 à 59 kg : 3 comprimés et demi 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Trouble de la conduction intraventriculaire en dehors du contexte de l'urgence de l'accès grave ou pernicieux.
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique.
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Astémizole (cf Interactions).

RELATIVES :
- Déficit en G6PD, en raison d'un risque potentiel d'hémolyse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La quinine induit une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'infestation à plasmodium elle-même et l'administration de quinine peuvent, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte, favoriser la survenue d'une hypoglycémie devant parfois être corrigée par une perfusion de solution glucosée concentrée. Les signes cliniques habituels de l'hypoglycémie peuvent parfois être masqués par les troubles liés à la maladie elle-même et l'atteinte neurologique ne peut être distinguée de celle du paludisme. Par conséquent, une surveillance de la glycémie est recommandée pendant le traitement.
La survenue d'une hémolyse importante sous traitement doit faire évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinurique devant conduire à l'arrêt du traitement par la quinine.
Par ailleurs, les médicaments contenant de la quinine

sont susceptibles d'entraîner une hémolyse aiguë chez certains porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD de génotypes spécifiques. La survenue d'une hémolyse que n'expliquerait pas l'accès palustre doit faire évoquer la possibilité d'un déficit en G6PD.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Astémizole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique par la quinine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de quinine pendant la grossesse. Aux doses thérapeutiques, aucun incident n'a été signalé. La quinine, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait étant très faible, l'allaitement est possible pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention sera attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines sur les risques de vertiges et les troubles de la vision, attachés à l'emploi de ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de survenue d'hypoglycémie.
- Possibilité de survenue de signe de cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse aiguë de l'acuité auditive, nausées) régressant à l'arrêt du traitement et nécessitant rarement l'arrêt du traitement.
- Convulsions à forte dose.
- Manifestations allergiques cutanées : prurit, urticaire, éruption cutanée généralisée.
- Anémie hémolytique aiguë parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).
- Thrombopénie, purpura thrombocytopénique.
- Possibilité de modifications mineures aux doses thérapeutiques de l'électrocardiogramme (augmentation du QTc) sans retentissement clinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes de surdosage les plus fréquents :

- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire.
- Irritation locale au niveau des voies digestives provoquant des nausées, vomissements, douleurs abdominales et de la diarrhée.

L'administration par voie orale de plus de 3 g, en une seule prise, peut déterminer chez l'adulte une intoxication grave, voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives.

Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.

Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine, tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.

Conduite à tenir :

Évacuation gastrique et lavage d'estomac. Administration de charbon activé. Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique (P : parasitologie).

La quinine, antipaludique naturel, exerce une action schizonticide sanguine rapide sur toutes les espèces plasmodiales. Elle n'a aucune activité sur les formes intrahépatiques.

La quinidine, la cinchonine, la cinchonidine sont des alcaloïdes de quinquina. Ces principes actifs exercent également une activité pouvant contribuer à l'action schizonticide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive de la quinine est pratiquement complète. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont rapidement atteintes vers la 2e-3e heure. 70 % du produit se lient aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est plus élevé en cas de paludisme grave que chez le sujet sain. La demi-vie de la quinine est de 10 heures chez le sujet sain et peut augmenter jusqu'à 18 heures chez le sujet impaludé. Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien. La quinine est en majorité métabolisée en métabolite inactif par le foie. L'excrétion est biliaire à 80 % et urinaire à environ 20 % sous forme inchangée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934135019 (1996, RCP rév 08.06.10) 500 mg.
3400934364884 (1997, RCP rév 08.06.10) 125 mg.

Prix : 35,14 € (9 comprimés à 500 mg).
35,14 € (18 comprimés à 125 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

QUINIMAX ® solution injectable

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 500 mg/4 ml : Ampoules de 4 ml, boîte de 6 (modèle hospitalier).

Solution injectable à 250 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 3.

Solution injectable à 125 mg/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 3.

COMPOSITION

Sol inj à 500 mg/4 ml :	*p ampoule de 4 ml*
Quinine	480 mg*
(sous forme de gluconate : 770,25 mg)	
Quinidine	13,2 mg*
(sous forme de gluconate : 21,18 mg)	
Cinchonine	3,4 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 4,24 mg)	
Cinchonidine	3,4 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 4,03 mg)	

Excipients : glycérol, acide chlorhydrique concentré, eau ppi. *Gaz d'inertage :* azote.

* Soit une quantité totale en alcaloïdes base de : 500 mg.

Sol inj à 250 mg/2 ml :	*p ampoule de 2 ml*
Quinine	240 mg*
(sous forme de gluconate : 385,125 mg)	
Quinidine	6,6 mg*
(sous forme de gluconate : 10,59 mg)	
Cinchonine	1,7 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 2,12 mg)	
Cinchonidine	1,7 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 2,015 mg)	

Excipients : glycérol, acide chlorhydrique concentré, eau ppi. *Gaz d'inertage :* azote.

* Soit une quantité totale en alcaloïdes base de : 250 mg.

Sol inj à 125 mg/1 ml :	*p ampoule de 1 ml*
Quinine	120 mg*
(sous forme de gluconate : 192,562 mg)	
Quinidine	3,3 mg*
(sous forme de gluconate : 5,295 mg)	
Cinchonine	0,85 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 1,06 mg)	
Cinchonidine	0,85 mg*
(sous forme de chlorhydrate : 1,0075 mg)	

Excipients : glycérol, acide chlorhydrique concentré, eau ppi. *Gaz d'inertage :* azote.

* Soit une quantité totale en alcaloïdes base de : 125 mg.

DC INDICATIONS

Traitement du paludisme :

- accès pernicieux,
- accès palustre, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines, avec impossibilité d'utiliser la voie orale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Quinimax 500 mg/4 ml : Réservé à l'adulte. Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant.
- Quinimax 250 mg/2 ml : Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant de moins de 30 kg.
- Quinimax 125 mg/ml : Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant de moins de 16 kg.

Voie intraveineuse :

25 mg/kg/jour d'alcaloïdes base, répartis en 3 injections de 8 mg/kg d'alcaloïdes base, en perfusions intraveineuses lentes de 4 heures chacune, à répéter toutes les 8 heures (ou éventuellement en continu à la seringue électrique).

Le produit sera dilué préférentiellement dans une solution glucosée à 5 % ou à 10 %, ou bien dans une solution physiologique.

Voie intramusculaire :

2 à 3 injections lentes et profondes par jour de 8 mg/kg d'alcaloïdes base.

En raison d'un risque de nécrose induit par la quinine, cette voie d'administration doit être limitée aux situations où il est impossible de mettre en place une perfusion intraveineuse.

A titre indicatif :

- chez l'adulte de 60 kg : 1 ampoule à 500 mg, ou 2 ampoules à 250 mg, ou 4 ampoules à 125 mg, par prise ;
- chez l'enfant de 30 à 50 kg (soit environ de 10 à 15 ans) : 1 ampoule à 250 mg ou 2 ampoules à 125 mg, par prise ;
- chez l'enfant de 16 à 30 kg (soit environ de 4 à 10 ans) : 1 ampoule à 125 mg par prise.

La durée de traitement d'un accès palustre par la quinine est de 5 à 7 jours.

Le relais par la voie orale sera envisagé dès que possible.

Insuffisant rénal :

La posologie sera diminuée de 30 à 50 %.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Troubles de la conduction intraventriculaire (en dehors du cadre de l'urgence de l'accès pernicieux).
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique.
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Astémizole (cf Interactions).

RELATIVES :

- Méfloquine (cf Interactions).
- Déficit en G6PD, en raison d'un risque potentiel d'hémolyse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La quinine induit une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'infestation à plasmodium elle-même et l'administration de quinine peuvent, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte, favoriser la survenue d'une hypoglycémie devant parfois être corrigée par une perfusion de solution glucosée concentrée. Les signes cliniques habituels de l'hypoglycémie peuvent parfois être masqués par les troubles liés à la maladie elle-même et l'atteinte neurologique ne peut être distinguée de celle du paludisme. Par conséquent, une surveillance de la glycémie est recommandée pendant le traitement.

La survenue d'une hémolyse importante sous traitement doit faire évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinurique devant conduire à l'arrêt du traitement par la quinine.

Par ailleurs, les médicaments contenant de la quinine sont susceptibles d'entraîner une hémolyse aiguë chez certains porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD de génotypes spécifiques. La survenue d'une hémolyse que n'expliquerait pas l'accès palustre doit faire évoquer la possibilité d'un déficit en G6PD.

Pendant l'injection, une surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est recommandée.

La survenue d'une arythmie nécessite le ralentissement de la vitesse de perfusion.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Astémizole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique par la quinine).

Déconseillées :

- Méfloquine : risque majoré d'apparition de crises convulsives en raison de l'addition des effets convulsivants.
  Respecter un délai minimal de 12 heures entre la fin de l'administration IV de quinine et le début de l'administration de la méfloquine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de quinine pendant la grossesse. Aux doses thérapeutiques, aucun incident n'a été signalé. La quinine, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait étant très faible, l'allaitement est possible pendant un traitement par la quinine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention sera attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines sur les risques de vertiges et les troubles de la vision, attachés à l'emploi de ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de survenue d'hypoglycémie.
- Possibilité de survenue de signe de cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse de l'acuité auditive, nausées et diarrhées) régressant à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement et nécessitant rarement l'arrêt du traitement.
- Photosensibilité.
- Manifestations allergiques : prurit, urticaire, éruption cutanée généralisée, choc anaphylactique.
- Anémie hémolytique aiguë parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).
- Thrombopénie, purpura thrombocytopénique.
- Possibilité d'augmentation mineure de l'espace QTc aux doses thérapeutiques.
- Des cas de convulsions ont été décrits à forte dose.

Effets indésirables locaux :

- Des nécroses suppuratives, des algodystrophies sciatiques, des indurations fibreuses au point d'injection ont été décrites à la suite d'injection intramusculaire de quinine. Cette voie d'administration doit être réservée aux situations où il est impossible d'utiliser la voie intraveineuse.
- En cas d'extravasation ou de perfusion de produit trop concentré, risque de survenue d'endophlébite et de sclérose de la veine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes de surdosage les plus fréquents :

- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits lors de surdosages.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire. Une arythmie et un arrêt cardiaque peuvent survenir.

L'administration par voie orale de plus de 3 g, en une seule prise, peut déterminer chez l'adulte une intoxication grave, voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives.

Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.

Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine, tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.

Conduite à tenir : Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique (P : parasitologie).

La quinine, antipaludique naturel, exerce une action schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales. Elle n'a aucune activité sur les formes intrahépatiques.

La quinidine, la cinchonine, la cinchonidine sont des alcaloïdes de quinquina. Ces principes actifs exercent également une activité pouvant contribuer à l'action schizonticide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La liaison aux protéines plasmatiques est de 70 %. Le volume de distribution est plus élevé chez les sujets impaludés que chez le sujet sain.

La demi-vie de la quinine est de 10 heures chez le sujet sain et peut augmenter jusqu'à 18 heures chez le sujet impaludé. Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien. La quinine est en majorité métabolisée en métabolite inactif par le foie. L'excrétion est biliaire à 80 % et urinaire à environ 20 %, sous forme inchangée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Avant ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture et dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400926709112 (1997, RCP rév 24.10.13) 4 ml.
3400934272424 (1997, RCP rév 24.10.13) 2 ml.
3400934272134 (1997, RCP rév 24.10.13) 1 ml.

Prix : 103,35 € (3 ampoules à 250 mg/2 ml).
103,35 € (3 ampoules à 125 mg/1 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

QUINOFREE ®

ofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 1,5 mg/0,5 ml : récipient unidose de 0,5 ml, boîte de 20.

COMPOSITION	*p unidose*
Ofloxacine (DCI)	1,5 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à l'ofloxacine.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle est de 2 gouttes 4 fois par jour dans l'œil ou les yeux atteints.

Un traitement de plus de 15 jours doit nécessiter un nouvel avis ophtalmologique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

En instillation oculaire.

DC **CONTRE-INDICATIONS**
- Hypersensibilité à l'ofloxacine ou à un autre médicament de la famille des quinolones.
- Hypersensibilité à l'un des excipients de ce collyre.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le collyre ne doit pas être injecté, ni avalé.
Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri ou intraoculaire.
Les données sont insuffisantes pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de collyre à base d'ofloxacine à 0,3 % dans le traitement des conjonctivites chez le nouveau-né.
En l'absence d'évaluation, l'utilisation de collyre à base d'ofloxacine est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à *Neisseria gonorrhoeae* ou due à *Chlamydia trachomatis.* Ceux-ci doivent recevoir un traitement approprié, comme un traitement systémique des infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* ou à *Chlamydia trachomatis.*
L'utilisation de ce collyre doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne. Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence de bactéries résistantes.
Des publications non cliniques et cliniques ont rapporté l'apparition de perforation cornéenne chez des patients atteints d'ulcère ou d'abcès cornéen après traitement antibiotique local à base de fluoroquinolone. Cependant, des facteurs confondants significatifs ont été mis en évidence dans la plupart de ces cas tels que l'âge avancé, la présence de multiples ulcères, des affections oculaires associées (exemple : syndrome de l'œil sec), des maladies systémiques inflammatoires (exemple : arthrite rhumatoïde) et l'utilisation concomitante de stéroïdes par voie ophtalmique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Par conséquent, il est nécessaire de recommander la prudence par rapport au risque de perforation cornéenne lors du traitement par fluoroquinolone des patients atteints d'ulcère ou d'abcès cornéen.
Il doit être recommandé au patient de se laver les mains soigneusement avant et après l'instillation, et lors de l'instillation ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité de l'unidose.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'efficacité d'un collyre peut être perturbée par l'instillation simultanée d'un autre collyre. En cas de traitement concomitant par un deuxième collyre, il convient d'attendre 15 minutes avant son instillation.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sur l'utilisation de l'ofloxacine par voie systémique sont encore insuffisantes.
Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Affections oculaires :
Sensation de brûlure ou de picotement local.
Dans une étude de tolérance de 10 sujets pendant 15 jours, aucune hyperhémie conjonctivale transitoire n'a été observée.
Fréquence indéterminée : œdème périorbitaire (incluant œdème palpébral).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas d'administration locale excessive, laver abondamment avec du sérum physiologique stérile.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres anti-infectieux (code ATC : S01AE01).
L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis**, *Staphylococcus* méti-S.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter,* essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50-75 %), *Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (15-25 %), *Enterobacter cloacae* (15-25 %), *Escherichia coli* (0-10 %), *Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca* (0-11 %), *Klebsiella pneumoniae* (0-25 %), *Legionella, Morganella morganii, Neisseria, Pasteurella, Proteus mirabilis* (0-10 %), *Proteus vulgaris, Providencia* (45-70 %), *Pseudomonas aeruginosa* (45-85 %), *Salmonella, Serratia* (40-45 %), *Shigella, Vibrio, Yersinia.*
- Anaérobies : *Mobiluncus, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : corynébactéries, *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae.*
- Autres : *Chlamydiae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R**.
- Anaérobies : à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes.*

* *Bacillus anthracis :* aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.
** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries atypiques : l'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries *(Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum,* moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium).*
Remarque :
Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'ofloxacine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Les études effectuées chez l'animal montrent que, une heure après l'administration d'une goutte de ce collyre, les concentrations du produit sont supérieures aux CMI des principaux germes rencontrés dans les infections oculaires, dans les larmes, la cornée et dans l'humeur aqueuse.
Les études effectuées chez l'homme ont confirmé la cinétique favorable de l'ofloxacine dans l'humeur aqueuse et dans les larmes.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver à l'abri de la lumière.
Stabilité après ouverture :
Après usage, le récipient unidose doit être jeté.
Ne pas utiliser, un récipient unidose déjà entamé.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400949952670 (2011, RCP rév 05.12.16).
Prix : 2,82 € (20 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

QUITAXON®
doxépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 50 mg (jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé sécable à 10 mg (jaune) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Doxépine (DCI) chlorhydrate exprimé en doxépine	50 mg
ou	10 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, lactose, carmellose calcique, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, laque aluminique de jaune orangé S (E 110). *Pelliculage :* hypromellose, stéarate de macrogol 300, oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), glycérol, laurylsulfate de sodium.

DC **INDICATIONS**

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Posologie :
Utiliser les dosages adaptés de comprimés (10 ou 50 mg) en fonction de la dose journalière prescrite.
La posologie usuelle est très variable selon les sujets (sévérité de l'épisode dépressif, sujets à risque...). Elle est comprise, suivant les cas, entre 10 et 300 mg par jour, mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.
Mode d'administration :
Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.
La prise la plus importante peut être donnée le soir pour faciliter le sommeil.
Durée du traitement :
Le traitement par antidépresseur est symptomatique.
Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.
Traitements psychotropes associés :
L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.
Populations à risque :
- Sujet âgé : le traitement sera initié à posologie faible, en utilisant les formes faiblement dosées (cf Pharmacocinétique). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).
- Insuffisants hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie (cf Pharmacocinétique).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à la doxépine.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Sultopride : cf Interactions.

RELATIVES :
- Alcool, clonidine et apparentés, sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale) : cf Interactions.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :
- Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :
  La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
  Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
- De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.
En cas de virage maniaque franc, le traitement par la doxépine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.
Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
La doxépine doit être utilisée avec prudence :
- chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation ; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ; une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (cf Pharmacocinétique).

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'association aux IMAO non sélectifs est une contre-indication classique pour tous les imipraminiques ; le risque majeur, bien que peu documenté, correspond à des modifications tensionnelles, hypo ou hypertensives.
Contre-indiquées :
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Clonidine et apparentés (décrit pour désipramine et imipramine) : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- Sympathomimétiques alpha et bêta : adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale. Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur).
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.
- Acide valproïque, valpromide : surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.
- Carbamazépine : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur, d'une part), et diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant).
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
- Antidépresseurs sérotoninergiques purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline. Augmentation des concentrations plasmatiques des deux antidépresseurs avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.
  En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique (en cas de relais d'un traitement à la fluoxétine par un antidépresseur imipraminique, la posologie initiale sera prudente avec augmentation progressive en raison de la longue demi-vie de la fluoxétine et de son métabolite actif).
- Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans la fibre sympathique). Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure chez l'adulte.

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs (sauf clonidine et apparentés) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs). (Clonidine et apparentés : cf Associations déconseillées.)
- Atropine et autres substances atropiniques (antihistaminiques H_1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiame, étifoxine) ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Baclofène : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Guanéthidine (voie oculaire), décrit pour amitriptyline, désipramine, imipramine et maprotiline : diminution de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine (inhibition de son entrée dans la fibre sympathique, site d'action).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

A ce jour, si les données sont très limitées pour la doxépine, elles semblent exclure un risque malformatif particulier des antidépresseurs imipraminiques. Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :

- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnée, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la doxépine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Toutefois un traitement ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter un risque de sevrage pour la mère. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par doxépine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils découlent pour la plupart des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.

Liés aux effets périphériques de la molécule :

Ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie :

- Effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante) : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire.
- Effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.

Liés aux effets centraux :

- Fréquemment observée : somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement.
- Beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires.

Liés à la nature même de la maladie dépressive :

- Levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire.
- Inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques.
- Réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par Quitaxon ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner : Prise de poids ; troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées) ; troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée ; bouffées de chaleur ; réactions cutanées allergiques ; dysarthrie ; hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles ; troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie ; syncope.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé).

Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaque et respiratoire pendant au moins 5 jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine (N : système nerveux).

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline dont la transmission synaptique est facilitée.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables. Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour des raisons d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Métabolisme :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique :

- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min),
- le faible pourcentage de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

La doxépine est N-déméthylée, puis après hydroxylation ou N-oxydation, les métabolites sont glucuroconjugués et éliminés.

Demi-vie d'élimination : La demi-vie d'élimination plasmatique de la doxépine est voisine de 10 heures.

Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire (60 %) et fécale.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue, et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisants hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie de la doxépine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933329327 (1990, RCP rév 19.05.08) cp 50 mg.
3400933329266 (1990, RCP rév 19.05.08) cp 10 mg.

Prix : 3,23 € (20 comprimés à 50 mg).
1,35 € (40 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NEPALM SARL
837 bis, Allée de Paris. ZAC des Playes
83500 La-Seyne-sur-Mer
Tél : 04 94 10 72 78. Fax : 04 94 10 73 57

QUITAXON voie parentérale

doxépine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Antidépresseurs

QUOTANE®

quinisocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,5 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Quinisocaïne (DCI) chlorhydrate	150 mg

Excipients : stéarate de diéthylèneglycol, paraffine liquide légère, acide stéarique, trolamine, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, huile essentielle de lavande, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du prurit, en particulier piqûres d'insectes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Une application 2 ou 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité à la quinisocaïne ou à un autre composant.
- Dermatoses infectées ou irritées.
- Lésions suintantes.
- Enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou non (en raison de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Le prurit n'est qu'un symptôme : il exige, dans tous les cas, la recherche et le traitement de son étiologie.
- La persistance ou l'aggravation du prurit peut être liée à une allergie à l'un des composants de la préparation.
- Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et l'enfant. Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier : ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ; ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement.
- Cette spécialité contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
- Cette spécialité contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques en tant qu'excipients.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Risque de sensibilisation.

En raison de la présence de dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, et en cas de non-respect des doses préconisées :

- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local antiprurigineux (code ATC : D04AB05 ; D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930891247 (1996, RCP rév 28.06.10).

Non remb Séc soc. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

QUTENZA®

capsaïcine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Patch cutané à 179 mg (14 cm x 20 cm [280 cm^2] ; une face adhésive contenant la substance active couverte d'un film de protection détachable, transparent, sans impression, coupé en diagonale ; une couche de support constituant la face externe imprimée « capsaïcin 8 % ») :

Boîte de 1 patch en sachet, scellé individuellement + 1 tube de 50 g de gel nettoyant.

COMPOSITION	*p patch*
Capsaïcine	179 mg*

Excipients :

Patch : Matrice : adhésifs silicone, éther monoéthylique de diéthylène glycol, huile silicone, éthylcellulose N50 (E462). Couche de support : film support polyester, encre d'impression contenant du pigment blanc 6. Film de protection détachable : film polyester.

Gel nettoyant : macrogol 300, carbomère, eau purifiée, hydroxyde de sodium (E524), édétate disodique, butylhydroxyanisole (E320).

Excipient à effet notoire : chaque tube de 50 g de gel nettoyant pour Qutenza contient 0,2 mg/g de butylhydroxyanisole (E320).

* Soit 640 µg de capsaïcine par cm^2 de patch.

DC INDICATIONS

Qutenza est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le patch cutané Qutenza doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin.

POSOLOGIE :

Qutenza doit être appliqué sur les zones cutanées les plus douloureuses (en utilisant jusqu'à 4 patchs au maximum). La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau. Qutenza doit être appliqué sur une peau intacte, non irritée et sèche, et laissé en place pendant 30 minutes pour les pieds (par exemple, en cas de neuropathie associée au VIH ou NA-VIH, de neuropathie diabétique douloureuse) et 60 minutes pour d'autres endroits du corps (par exemple, pour la douleur post-zostérienne ou DPZ). Les applications de Qutenza peuvent être répétées tous les 90 jours, si la douleur persiste ou apparaît de nouveau.

La zone d'application peut être prétraitée par un anesthésique topique ou le patient peut recevoir un antalgique par voie orale avant l'application de Qutenza pour réduire la gêne potentielle liée à la procédure. L'anesthésique topique doit être appliqué de façon à couvrir la totalité de la zone à traiter par Qutenza et à la dépasser de 1 à 2 cm. L'anesthésique topique ou l'antalgique par voie orale doit être utilisé en respectant les instructions d'utilisation du médicament. Dans les essais cliniques, les patients ont été prétraités par la lidocaïne à 4 %, la lidocaïne/prilocaïne (2,5/2,5 %) topique ou par 50 mg de tramadol. La crème anesthésiante doit être retirée avant l'application de Qutenza et la peau soigneusement lavée et séchée.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Qutenza chez les enfants, de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans, n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Usage cutané uniquement.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Il faut porter des gants en nitrile lors de chaque manipulation de Qutenza et lors du nettoyage des zones traitées. Ne pas utiliser de gants latex car ils n'assurent pas une protection suffisante. Le port d'un masque et de lunettes de protection est recommandé, en particulier lors de l'application et du retrait du patch.

Ces précautions doivent être prises pour éviter de toucher involontairement les patchs et les autres matériels qui sont entrés en contact avec les zones traitées. Une exposition accidentelle peut entraîner, de façon transitoire, érythème et sensation de brûlure (les muqueuses étant particulièrement sensibles), douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux.

Les patchs ne doivent pas être placés près des yeux et des muqueuses.

Si nécessaire, les poils couvrant la zone à traiter doivent être coupés ras, pour favoriser l'adhérence du patch (ne pas les raser). Les zones à traiter doivent être lavées doucement avec de l'eau et du savon. Une fois les poils coupés et la peau lavée, celle-ci doit être soigneusement séchée.

Mode d'emploi :

Qutenza est un patch à usage unique et peut être coupé aux dimensions et à la forme de la zone à traiter. Il faut couper Qutenza avant de retirer le film de protection. Ce dernier doit être enlevé juste avant l'application. Le film de protection est coupé en diagonale pour pouvoir être retiré facilement. Une partie du film de protection doit être décollée et pliée et la face adhésive du patch imprimé placée sur la zone à traiter. Le patch doit être maintenu en place. Le film de protection est ensuite décollé par en dessous lentement et avec précaution d'une main, pendant que le patch est simultanément lissé sur la peau de l'autre main pour assurer un contact parfait entre le patch et la peau, sans bulles d'air ni humidité.

Pour le traitement des pieds, les patchs Qutenza peuvent être enveloppés autour des faces dorsale, latérale et plantaire de chaque pied afin de recouvrir complètement la zone à traiter.

Pour s'assurer que Qutenza reste en contact avec la zone à traiter, on peut utiliser des chaussettes extensibles ou une bande de gaze.

Les patchs Qutenza doivent être retirés doucement et lentement en les enroulant vers l'intérieur pour minimiser le risque d'aérosolisation de la capsaïcine. Après le retrait de Qutenza, du gel nettoyant doit être appliqué généreusement sur la zone traitée et laissé en place pendant au moins 1 minute. Il doit ensuite être essuyé avec une compresse sèche, pour éliminer toute trace de capsaïcine de la peau. Une fois le gel nettoyant essuyé, la zone traitée doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon.

La douleur aiguë pendant et après l'application doit être traitée par des méthodes de refroidissement local (par exemple par application d'une compresse froide) et des antalgiques par voie orale (par exemple opiacés d'action rapide).

Pour les instructions concernant la manipulation et l'élimination des matériels utilisés lors de l'application, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les professionnels de santé doivent porter des gants en nitrile lorsqu'ils manipulent les patchs et nettoient les zones traitées (cf Posologie/Mode d'administration). Il est conseillé d'administrer Qutenza dans une zone de soin correctement ventilée.

Évaluation cutanée :

Qutenza ne doit être utilisé que sur une peau sèche et intacte (non lésée) et jamais sur le visage, ni au-dessus de la limite du cuir chevelu, et ni à proximité des muqueuses. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, un examen visuel minutieux

des pieds doit être réalisé avant chaque application de Qutenza et lors des visites cliniques ultérieures en vue de détecter d'éventuelles lésions cutanées liées à une neuropathie sous-jacente et à une insuffisance vasculaire.

Fonction sensorielle :

Des réductions de la fonction sensorielle ont été rapportées suite à l'administration de Qutenza. Les diminutions des fonctions sensorielles sont généralement mineures et temporaires (incluant stimuli thermiques et mécaniques), cependant, un seul cas d'hypoesthésie persistante a été rapporté dans les études cliniques des neuropathies diabétiques douloureuses. Pour ce cas, un lien avec Qutenza ne peut être exclu. Une prudence est recommandée chez les patients dont la sensibilité est réduite au niveau des pieds et chez ceux présentant un risque accru de modifications de la fonction sensorielle. Tous les patients présentant des déficits sensoriels préexistants doivent être évalués sur le plan clinique en vue de détecter une perte sensorielle avant chaque application de Qutenza. Si une perte sensorielle est détectée ou s'aggrave, le traitement par Qutenza doit être reconsidéré.

Surveillance et prise en charge des réactions au site d'application :

Les réactions locales et transitoires au niveau du site d'application, telles que brûlure, douleur, érythème et prurit, sont fréquentes, voire très fréquentes. De plus, des cas de brûlures, y compris des brûlures au second degré, ont été rapportés chez des patients traités avec des patchs de capsaïcine. Cf Effets indésirables. Chez les patients présentant une douleur intense, le patch doit être retiré et la peau examinée pour s'assurer de l'absence de brûlure chimique.

Exposition involontaire :

Si Qutenza entre en contact avec une zone cutanée qui ne doit pas être traitée, il faut appliquer du gel nettoyant pendant une minute et l'essuyer avec une compresse sèche pour enlever toute trace de capsaïcine de la surface de la peau. Une fois le gel nettoyant retiré, la zone doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon. En cas de brûlure des yeux, de la peau ou des voies respiratoires, le sujet doit être éloigné de Qutenza. Les yeux ou les muqueuses doivent être rincés ou lavés à l'eau. Des soins médicaux appropriés doivent être dispensés en cas de dyspnée.

Augmentation de la pression artérielle :

L'intensification de la douleur liée au traitement peut induire des augmentations passagères de la pression artérielle (en moyenne < 8,0 mm Hg) pendant et juste après l'application de Qutenza. La pression artérielle doit être surveillée pendant la procédure de traitement. Pour les patients souffrant d'une hypertension artérielle instable ou mal contrôlée ou ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire, le risque d'événements indésirables cardiovasculaires dus au stress potentiel de la procédure doit être pris en considération avant de commencer le traitement par Qutenza. Une attention particulière doit être apportée aux patients diabétiques présentant des comorbidités telles que : maladie coronarienne, hypertension et neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC).

Gêne liée au traitement :

Les patients souffrant de douleurs pendant et après l'application du patch doivent recevoir un traitement de soutien tel qu'un refroidissement local ou des antalgiques par voie orale (c'est-à-dire des opiacés d'action rapide).

Les patients prenant de fortes doses d'opiacés peuvent ne pas répondre à des antalgiques opiacés par voie orale lorsqu'ils sont utilisés pour soulager la douleur aiguë pendant et après la procédure de traitement. Il convient d'examiner minutieusement les antécédents du patient avant de commencer le traitement et de mettre en place une stratégie alternative de réduction de la douleur avant de traiter par Qutenza les patients chez lesquels une forte tolérance aux opiacés est suspectée.

Gel nettoyant :

Le gel nettoyant pour Qutenza contient du butylhydroxyanisole pouvant provoquer des réactions cutanées locales (telles qu'une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude formelle d'interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée, car il a été montré que Qutenza ne donne lieu qu'à de faibles niveaux transitoires d'absorption systémique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la capsaïcine chez la femme enceinte.

Au vu des propriétés pharmacocinétiques dans l'espèce humaine, qui montrent une faible exposition systémique transitoire à la capsaïcine, la probabilité que Qutenza augmente le risque d'anomalies du développement lorsqu'il est administré à des femmes enceintes est très faible. Toutefois, Qutenza ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la capsaïcine/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la capsaïcine/des métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Qutenza.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'Homme. Une étude de toxicité sur la reproduction chez le rat a montré une diminution du nombre et du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et du nombre de gestations (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Qutenza n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Sur 1826 patients traités par Qutenza dans des essais randomisés et contrôlés, 1089 (59,6 %) ont signalé des effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant liés au médicament. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une sensation de brûlure, une douleur, un érythème et un prurit, locaux et transitoires, au niveau du site d'application. Les effets indésirables ont été transitoires, ils ont disparu spontanément et ont été généralement d'intensité légère à modérée. Dans tous les essais contrôlés, le taux de patients ayant arrêté prématurément le traitement en raison d'effets indésirables a été de 2,0 % chez les patients traités par Qutenza et de 0,9 % chez les patients traités dans le groupe témoin.

Liste tabulée des effets indésirables :

Dans le tableau 1 ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe témoin et chez plus d'un patient dans les essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de douleur post-zostérienne (DPZ), de neuropathie associée au virus de l'immunodéficience humaine (NA-VIH) et de neuropathie diabétique douloureuse sont énumérés par classe de système d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations :	
Peu fréquent	Zona
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Sensation de brûlure
Peu fréquent	Dysgueusie, hypoesthésie
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire (AV) du premier degré, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Toux, irritation pharyngée
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquent	Douleurs des extrémités
Peu fréquent	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent	Douleur au site d'application, érythème au site d'application
Fréquent	Prurit au site d'application, papules au site d'application, vésicules au site d'application, œdème au site d'application, gonflement au site d'application, sécheresse au site d'application
Peu fréquent	Urticaire au site d'application, paresthésie au site d'application, dermatite au site d'application, hyperesthésie au site d'application, inflammation au site d'application, réaction au site d'application, irritation au site d'application, contusion au site d'application, œdème périphérique
Investigations :	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :	
Fréquence indéterminée	Brûlures au second degré, exposition accidentelle (comprenant douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux)

Description d'autres effets indésirables :

Temporairement, des réductions mineures de la détection de la chaleur (1 °C à 2 °C) et de la sensibilité aux objets pointus ont été décelées au niveau du site d'application de Qutenza dans les essais cliniques menés chez des volontaires sains.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Qutenza doit être administré par un médecin ou sous la supervision d'un médecin. Par conséquent, il est improbable qu'un surdosage se produise. Le surdosage peut être associé à des réactions sévères au niveau du site d'application, par exemple une douleur, un érythème, un prurit au site d'application. En cas de suspicion de surdosage, il faut retirer doucement le patch, appliquer du gel nettoyant pendant une minute, puis l'essuyer avec une compresse sèche et laver doucement la zone traitée avec de l'eau et du savon. Des traitements d'appoint doivent être mis en place s'ils sont cliniquement nécessaires. Il n'y a pas d'antidote à la capsaïcine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques, autres anesthésiques locaux (code ATC : N01BX04).

Mécanisme d'action :

La capsaïcine ou 6-nonénamide, N-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthyl, (6E), est un agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1). L'effet initial de la capsaïcine est l'activation de nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1, à l'origine du piquant et de l'érythème dus à la libération de neuropeptides vasoactifs.

Effets pharmacodynamiques :

Suite à une exposition à la capsaïcine, les nocicepteurs cutanés deviennent moins sensibles à divers stimuli. Ces effets retardés de la capsaïcine sont fréquemment appelés désensibilisation et sont supposés être à l'origine du soulagement de la douleur. La sensibilité des nerfs cutanés qui n'expriment pas le TRPV1 est censée rester inchangée, notamment la capacité à détecter des stimuli mécaniques et vibratoires. Les modifications induites par la capsaïcine au niveau des nocicepteurs cutanés sont réversibles et il a été rapporté et observé que la fonction normale (la détection de sensations nocives) se rétablit en quelques semaines chez les volontaires sains.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité d'une application unique de Qutenza pendant 30 minutes sur les pieds a été démontrée dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de neuropathie associée au virus de l'immunodéficience humaine (NA-VIH) et de neuropathie diabétique douloureuse. L'efficacité d'une application unique de Qutenza pendant 60 minutes au niveau des autres zones que les pieds a été démontrée dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de douleur post-zostérienne (DPZ). Le soulagement de la douleur a été observé dès la première semaine pour la DPZ, la deuxième semaine pour la NA-VIH et la troisième semaine pour la neuropathie diabétique douloureuse. Pour les trois étiologies, l'efficacité a été maintenue pendant toute la durée de l'étude de 12 semaines. En ce qui concerne la neuropathie diabétique douloureuse, une efficacité constante et reproductible a été démontrée avec des traitements répétés sur une période de 52 semaines.

Le profil de sécurité de Qutenza chez les patients diabétiques correspondait à celui observé dans la population non diabétique.

Qutenza s'est avéré efficace lorsqu'il était utilisé seul ou en association avec des médicaments à visée systémique pour les douleurs neuropathiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La capsaïcine contenue dans Qutenza est destinée à être libérée dans la peau. Des données *in vitro* (expériences de dissolution de la substance active et de perméation cutanée) démontrent que la vitesse de libération de la capsaïcine de Qutenza est linéaire pendant le temps d'application. Sur la base d'études *in vitro*, il est estimé qu'environ 1 % de la capsaïcine est absorbé par l'épiderme et le derme pendant des applications d'une durée de 1 heure. La quantité de capsaïcine libérée par le patch par heure étant proportionnelle à la surface d'application, cela représente une dose totale maximale possible estimée à environ 7 mg pour une surface d'application de 1000 cm^2. En supposant qu'une surface de patch de 1000 cm^2 libère environ 1 % de capsaïcine à une personne de 60 kg, l'exposition maximale potentielle à la capsaïcine est approximativement de 0,12 mg/kg, une fois tous les 3 mois.

Selon le comité scientifique de l'alimentation de la Commission européenne, en Europe l'ingestion moyenne de capsaïcine est de 1,5 mg/jour (0,025 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg) et le niveau d'exposition alimentaire le plus élevé est de 25 à 200 mg/jour (jusqu'à 3,3 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg).

Des données pharmacocinétiques chez l'homme ont montré une exposition systémique transitoire et faible (< 5 ng/ml) à la capsaïcine chez près d'un tiers des patients souffrant de DPZ, chez 3 % des patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse et chez aucun patient souffrant de NA-VIH, après des applications de Qutenza d'une durée de 60 minutes. Aucune donnée n'est disponible pour les traitements d'une durée de 30 minutes. En général, le pourcentage de patients souffrant de DPZ ayant une exposition systémique à la capsaïcine a augmenté avec des surfaces de traitement plus étendues et des durées de traitement plus longues. La concentration de capsaïcine la plus élevée détectée chez des patients traités pendant 60 minutes a été de 4,6 ng/ml et elle a été atteinte immédiatement après le retrait de Qutenza. La plupart des taux quantifiables ont été observés au moment du retrait de Qutenza, avec une nette tendance à disparaître dans les 3 à 6 heures suivantes. Aucun taux détectable de métabolites n'a été observé chez aucun des sujets.

Une analyse de la pharmacocinétique de population de patients traités pendant 60 et 90 minutes a indiqué que les taux plasmatiques de capsaïcine atteignaient un pic à peu près 20 minutes après le retrait de Qutenza et qu'ils diminuaient très rapidement, avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 130 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de génotoxicité réalisées avec la capsaïcine ont montré une faible réponse mutagène dans le test du lymphome de souris et des réponses négatives dans le test d'Ames, le test du micronoyau chez la souris et le test d'aberrations chromosomiques réalisé sur des lymphocytes de sang humain périphérique.

Une étude de cancérogenèse réalisée chez la souris indique que la capsaïcine n'est pas cancérogène.

Une étude de toxicologie de la reproduction menée chez le rat a montré une diminution statistiquement significative du nombre et du pourcentage de spermatozoïdes mobiles chez des rats ayant reçu un traitement pendant 3 heures/jour, commencé 28 jours avant la cohabitation, poursuivi pendant la cohabitation et jusqu'au jour précédant le sacrifice. Bien qu'ils ne soient ni statistiquement significatifs ni dose-dépendants, l'indice de fertilité et le nombre de gestations par rapport au nombre de rats en cohabitation ont diminué dans tous les groupes traités par la capsaïcine.

Une étude de tératologie conduite chez le lapin n'a montré aucun potentiel de toxicité embryofœtale. Des retards d'ossification du squelette (diminutions du nombre de métatarsiens ossifiés) ont été observés dans une étude tératologique chez le rat à des niveaux de doses supérieurs aux niveaux thérapeutiques utilisés chez l'homme ; la signification de ce résultat pour l'homme n'est pas connue. Des études de toxicologie péri- et postnatale menées chez le rat n'ont pas montré de potentiel toxique pour la reproduction. Des rates allaitantes exposées à Qutenza quotidiennement pendant 3 heures ont présenté des taux mesurables de capsaïcine dans le lait des mères.

Une légère sensibilisation a été observée dans une étude de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Patch cutané :

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à plat dans le sachet et la boîte d'origine.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture du sachet : Appliquer Qutenza dans les 2 heures qui suivent.

Gel nettoyant :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les professionnels de santé doivent porter des gants en nitrile lorsqu'ils manipulent les patchs et nettoient les zones traitées. Le port d'un masque et de lunettes de protection est recommandé, cf Posologie/Mode d'administration.

Les patchs utilisés et non utilisés, et tous les autres matériels qui ont été en contact avec la zone traitée doivent être immédiatement éliminés après utilisation en les plaçant dans un sac en polyéthylène pour déchets médicaux, qui doit être scellé et déposé dans une poubelle appropriée pour déchets médicaux.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/09/524/001 ; CIP 3400957683849 (RCP rév 04.05.17) 1 patch.

Collect dans la seule indication « traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques, en association avec d'autres médicaments antidouleur, après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur ».

Titulaire de l'AMM : Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Allemagne.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

QVAR® Autohaler®

béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 100 µg/dose : Flacon pressurisé de 200 doses, muni d'une valve doseuse et d'un embout buccal (système Autohaler*), boîte unitaire.

* Marque déposée par 3M.

COMPOSITION	*p dose*
Béclométasone (DCI) dipropionate	100 µg

Excipients : éthanol anhydre. *Gaz de pressurisation :* tétrafluoroéthane (HFA 134a).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols-doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif, les posologies initiales préconisées sont :

Adulte :

- Asthme persistant léger à modéré : 200 à 400 µg en 2 prises par jour.
  L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.
  L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.
- Asthme persistant sévère : 800 µg en 2 prises par jour.
  L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.

* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée ou sur une semaine.

$$\frac{\text{(DEP du soir – DEP du matin)}}{\text{½ (DEP du soir + DEP du matin)}}$$

Enfant de plus de 4 ans :

- Asthme léger à modéré : 100 à 200 µg en 2 prises par jour.
- Asthme sévère : 300 à 400 µg en 2 prises par jour.

Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace et d'envisager une décroissance de la dose lorsque le patient est stabilisé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal (système Autohaler).

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient. Une dose de béclométasone est délivrée dans le poumon lorsque le patient inspire profondément par l'embout buccal.

Ce système ne nécessite pas d'agitation avant l'emploi.

Le patient devra :

- enlever le capuchon protecteur de l'embout buccal ;
- mettre le levier en position relevée en tenant l'appareil droit : embout buccal vers le bas ;
- expirer normalement ;
- immédiatement après, présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche et refermer les lèvres autour de l'embout ;
- inspirer lentement et profondément par l'embout buccal ;
- maintenir une apnée de quelques secondes ;
- entre chaque inhalation, réarmer le système en abaissant puis en relevant le levier.

Après usage, remettre le levier en position abaissée et replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal.

Se rincer la bouche après inhalation du produit.

Par mesure d'hygiène, l'embout buccal doit être nettoyé après utilisation avec un tissu sec et propre. Ne pas utiliser d'eau pour nettoyer le dispositif.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.
- Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).
  Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate.
  La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.
- L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dipropionate de béclométasone :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins, actuellement, pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Dipropionate de béclométasone :

Les corticoïdes passent dans le lait.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Le passage de HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Rarement : possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et, rarement, de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ont été décrits avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures) et de raréfaction du tissu osseux. Les conséquences cliniques d'une administration à long terme, notamment sur le tissu osseux et la croissance, ne sont pas clairement établies.
  L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.
  En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.
- Rarement : possibilité de survenue d'œdèmes localisés (visage, bouche, région péri-orbitaire) et plus rarement d'angiœdème à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.
- Troubles psychiatriques :
  Fréquence indéterminée : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïdes par voie inhalée (code ATC : R03BA01).

Le dipropionate de béclométasone est un glucocorticoïde de synthèse. Administré par voie inhalée, il exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local.

Dans cette spécialité, le dipropionate de béclométasone est en solution dans les excipients. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) des particules libérées est de l'ordre de 1,26 µm (pour une dose délivrée de 100 µg). Une étude de déposition pulmonaire (dipropionate de béclométasone marqué au TC99) réalisée chez 16 asthmatiques légers a mis en évidence une distribution du principe actif à l'ensemble de l'arbre bronchique de l'ordre de 40 % de la dose administrée à l'aide du dispositif Autohaler. La quantité de principe actif déposée dans l'oropharynx était de l'ordre de 19 % de la dose administrée.

Les études comparatives chez l'enfant et chez l'adulte ont mis en évidence des concentrations plasmatiques moyennes (aires sous la courbe) de 17-MPB (métabolite actif du dipropionate de béclométasone) environ 2,5 fois plus élevées que celles mesurées après une dose identique de dipropionate de béclométasone en suspension CFC traduisant un passage systémique 2,5 fois plus important.

Ces données peuvent expliquer que, au cours des essais cliniques, une efficacité du même ordre a pu être observée avec des doses de béclométasone 2 à 2,5 fois inférieures à celles d'un traitement comparateur avec un dispositif en flacon pressurisé formulé avec des CFC et délivrant un aérosol de particules de tailles supérieures.

Les études pharmacodynamiques comparatives ont mis en évidence une baisse de la cortisolurie des 24 heures équivalente après inhalation d'une dose quotidienne de 800 µg de béclométasone en solution dans HFA 134a administrée avec cette spécialité et après inhalation d'une même dose quotidienne de 800 µg de dipropionate de béclométasone en suspension en flacon pressurisé formulée avec des CFC et administrée à l'aide d'un dispositif délivrant un aérosol de particules de tailles supérieures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une partie de la dose administrée, dépendant largement d'une correcte utilisation de l'appareil, est déglutie et éliminée par les fèces. L'autre pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets, puis passe dans la circulation générale.

Les taux sériques de béclométasone totale (dipropionate de béclométasone [DPB], monopropionates de béclométasone [17-MPB et 21-MPB] et béclométasone inactive [BOH]), mesurés à partir des prélèvements sanguins après hydrolyse in vitro de 17-MPB, 21-MPB et DPB en BOH, ont mis en évidence une concentration plasmatique maximale de béclométasone totale après environ 30 minutes. Après inhalation d'une dose de 800 µg, le taux sérique maximal atteint est en moyenne de 2 ng/ml.

Les études menées chez l'enfant ont montré que la concentration plasmatique maximale chez l'enfant est légèrement plus élevée (environ 10 %) que chez l'adulte, avec une élimination plus rapide et une augmentation de la clairance totale chez l'enfant.

Les études cinétiques comparatives ont mis en évidence, chez l'adulte et chez l'enfant, des concentrations plasmatiques moyennes de béclométasone totale du même ordre après inhalation de 200 µg de béclométasone et après inhalation d'une dose de 400 µg de dipropionate de béclométasone formulée avec des CFC et administrée à l'aide d'un dispositif délivrant un aérosol de particules de tailles supérieures.

Le dipropionate de béclométasone est métabolisé dans le foie en monopropionate de béclométasone et en béclométasone inactive, puis est excrété sous forme de métabolites dans la bile et les urines.

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie fécale. Entre 10 % et 15 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines, sous forme de métabolites libres et conjugués.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide ; la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique, avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluoroacétaldéhyde, a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Récipient sous pression : A protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer ou brûler, même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lire attentivement la notice avant usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935160690 (1999, RCP rév 02.11.16).

Prix : 26,39 € (flacon 200 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

QVARSPRAY®

béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 100 µg/dose : Flacon pressurisé de 100 doses, muni d'une valve doseuse et d'un embout buccal, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose*
Béclométasone (DCI) dipropionate	100 µg

Excipients : éthanol à 96 %. *Gaz de pressurisation :* tétrafluoroéthane (HFA 134a).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

* L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif, les posologies initiales préconisées sont :

Adulte :

- Asthme persistant léger à modéré : 200 à 400 µg en 2 prises par jour.
  L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS

supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %.

L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.

- Asthme persistant sévère : 800 µg en 2 prises par jour.

  L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %.

* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée ou sur une semaine.

$$\frac{\text{(DEP du soir − DEP du matin)}}{\frac{1}{2}\text{ (DEP du soir + DEP du matin)}}$$

Enfant de plus de 4 ans :

- Asthme léger à modéré : 100 à 200 µg en 2 prises par jour.
- Asthme sévère : 300 à 400 µg en 2 prises par jour.

Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace et d'envisager une décroissance de la dose lorsque le patient est stabilisé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient.

En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée.

Ce système ne nécessite pas d'agitation avant l'emploi.

Le patient devra :

- enlever le capuchon protecteur de l'embout buccal ;
- expirer normalement ;
- immédiatement après, présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut, et refermer les lèvres autour de l'embout ;
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément ;
- retirer l'embout buccal de la bouche et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes.

Se rincer la bouche après inhalation du produit.

Par mesure d'hygiène, l'embout buccal doit être nettoyé après utilisation avec un tissu sec et propre. Ne pas utiliser d'eau pour nettoyer le dispositif.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.
- Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

  Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, des troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.
- L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dipropionate de béclométasone :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins, actuellement, pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Dipropionate de béclométasone :

Les corticoïdes passent dans le lait.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Le passage de HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Rarement, possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et, rarement, de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ont été décrits avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures) et de raréfaction du tissu osseux. Les conséquences cliniques d'une administration à long terme, notamment sur le tissu osseux et la croissance, ne sont pas clairement établies.

  L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

  En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.
- Rarement, possibilité de survenue d'œdèmes localisés (visage, bouche, région péri-orbitaire) et plus rarement d'angiœdème à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.
- Troubles psychiatriques :

  Fréquence indéterminée : hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agressivité, troubles du comportement (principalement observés chez l'enfant).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïdes par voie inhalée (code ATC : R03BA01).

Le dipropionate de béclométasone est un glucocorticoïde de synthèse. Administré par voie inhalée, il exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local.

Dans cette spécialité, le dipropionate de béclométasone est en solution dans les excipients. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) des particules libérées est de l'ordre de 1,26 µm (pour une dose délivrée de 100 µg). Une étude de déposition pulmonaire (dipropionate de béclométasone marqué au TC99), réalisée chez 16 adultes asthmatiques légers, a mis en évidence une distribution du principe actif à l'ensemble de l'arbre bronchique, de l'ordre de 42 % de la dose administrée, à l'aide du dispositif aérosol doseur classique. La quantité de principe actif déposée dans l'oropharynx était de l'ordre de 23 % de la dose administrée.

Les études comparatives chez l'enfant et chez l'adulte ont mis en évidence des concentrations plasmatiques moyennes (aires sous la courbe) de 17-MPB (métabolite actif du dipropionate de béclométasone) environ 2,5 fois plus élevées que celles mesurées après une dose identique de dipropionate de béclométasone en suspension CFC traduisant un passage systémique 2,5 fois plus important.

Ces données peuvent expliquer que, au cours des essais cliniques, une efficacité du même ordre a pu être observée avec des doses de béclométasone 2 à 2,5 fois inférieures à celles d'un traitement comparateur avec un dispositif en flacon pressurisé formulé avec des CFC et délivrant un aérosol de particules de tailles supérieures.

Les études pharmacodynamiques comparatives ont mis en évidence une baisse de la cortisolurie des 24 heures équivalente après inhalation d'une dose quotidienne de 800 µg de béclométasone en solution dans HFA 134a administrée avec cette spécialité et après inhalation d'une même dose quotidienne de 800 µg de dipropionate de béclométasone en suspension en flacon pressurisé formulée avec des CFC et administrée à l'aide d'un dispositif délivrant un aérosol de particules de tailles supérieures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une partie de la dose administrée, dépendant largement d'une correcte utilisation de l'appareil, est déglutie et éliminée par les fèces. L'autre pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets, puis passe dans la circulation générale.

Les taux sériques de béclométasone totale (dipropionate de béclométasone [DPB], monopropionates de béclométasone [17-MPB et 21-MPB] et béclométasone inactive [BOH]), mesurés à partir des prélèvements sanguins après hydrolyse *in vitro* de 17-MPB, 21-MPB et DPB en BOH, ont mis en évidence une concentration plasmatique maximale de béclométasone totale après environ 30 minutes. Après inhalation d'une dose de 800 µg, le taux sérique maximal atteint est en moyenne de 2 ng/ml.

Les études menées chez l'enfant ont montré que la concentration plasmatique maximale chez l'enfant est légèrement plus élevée (environ 10 %) que chez l'adulte, avec une élimination plus rapide et une augmentation de la clairance totale chez l'enfant.

Les études cinétiques comparatives ont mis en évidence, chez l'adulte et chez l'enfant, des concentrations plasmatiques moyennes de béclométasone totale du même ordre après inhalation de 200 µg de béclométasone et après inhalation d'une dose de 400 µg de dipropionate de béclométasone formulée avec des CFC et administrée à l'aide d'un dispositif délivrant un aérosol de particules de tailles supérieures.

Le dipropionate de béclométasone est métabolisé dans le foie en monopropionate de béclométasone et en béclométasone inactive, puis est excrété sous forme de métabolites dans la bile et les urines.

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie fécale. Entre 10 % et 15 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines, sous forme de métabolites libres et conjugués.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide ; la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique, avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluoroacétaldéhyde, a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Récipient sous pression : A protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer ou brûler, même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lire attentivement la notice avant usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935160232 (1999, RCP rév 02.11.16).

Prix : 9,62 € (flacon de 100 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

R

RABIPUR

vaccin rabique inactivé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisée, blanche) *et solvant* (clair et incolore) *pour solution injectable IM :* Flacon de poudre + ampoule de solvant de 1 ml + seringue jetable.

COMPOSITION

Poudre : *p dose (1 ml)**

Virus de la rage (inactivé, souche Flury LEP)** .... ⩾ 2,5 UI

Excipients : trométamol, chlorure de sodium, édétate disodique, L-glutamate de potassium, polygéline, saccharose.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Après reconstitution de la poudre avec le solvant, la solution obtenue est claire et incolore.

* De solution reconstituée.

** Produit sur des cellules purifiées d'embryon de poulet.

DC INDICATIONS

- Vaccination de préexposition (avant risque possible d'exposition à la rage).
- Prophylaxie de postexposition (après exposition connue ou possible à la rage).

Les recommandations nationales et/ou de l'OMS concernant la prévention de la rage doivent être prises en compte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose unique recommandée, administrée par voie intramusculaire, est de 1 ml pour tous les groupes d'âges.

Si possible, en fonction de la disponibilité, il est recommandé d'utiliser un seul type de vaccin obtenu par culture cellulaire pendant tout le cycle d'immunisation en pré- ou postexposition. Toutefois, le respect du schéma vaccinal recommandé a une importance critique dans la prophylaxie de postexposition, même si un autre type de vaccin obtenu par culture cellulaire doit être utilisé.

Vaccination de préexposition :

Primovaccination :

Chez les personnes non vaccinées antérieurement, le schéma d'immunisation de préexposition est de 3 doses (de 1 ml chacune), administrées aux jours 0, 7, et 21 ou 28.

Doses de rappel :

Le recours à des contrôles sérologiques réguliers afin de vérifier que le titre d'anticorps est de ⩾ 0,5 UI/ml (mesuré par la méthode de RFFIT : rapid fluorescent focus inhibition test) et l'administration de doses de rappel doivent être évalués conformément aux recommandations officielles.

Les recommandations générales sont les suivantes :

- Il est généralement recommandé de contrôler les anticorps neutralisants tous les 6 mois si le risque d'exposition est élevé (par exemple personnel de laboratoire travaillant avec le virus rabique).
- Pour les personnes soumises à un risque d'exposition continue au virus de la rage (par exemple vétérinaires et leur personnel, animaliers, chasseurs), un contrôle sérologique devrait être pratiqué au moins tous les 2 ans, ou moins souvent si jugé approprié compte tenu du degré de risque perçu.
- Dans les cas mentionnés ci-dessus, une injection de rappel doit être administrée si le titre d'anticorps est inférieur à 0,5 UI/ml.
- Comme alternative, les doses de rappel peuvent être administrées selon le schéma vaccinal recommandé sans contrôle sérologique préalable, en fonction du risque perçu. L'expérience montre qu'une dose de rappel est généralement requise tous les 2 à 5 ans.

Rabipur peut être utilisé comme vaccin de rappel après une immunisation préalable avec un vaccin antirabique sur cellules diploïdes humaines.

Prophylaxie de postexposition :

L'immunisation de postexposition doit commencer dès que possible après l'exposition, et doit être accompagnée de mesures locales au site d'inoculation afin de réduire le risque d'infection. Il convient d'obtenir les recommandations officielles concernant les mesures concomitantes appropriées à prendre pour éviter l'infection (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujets complètement immunisés antérieurement :

Pour les expositions de catégorie II et III de l'OMS et dans les cas de catégorie I lorsqu'il existe un doute quant à la classification correcte de l'exposition (cf Tableau 1 ci-dessous), deux doses (chacune de 1 ml) doivent être administrées, une au jour 0 et l'autre au jour 3. Le schéma A (cf Tableau 2 ci-dessous) peut être appliqué au cas par cas, si la dernière dose vaccinale a été administrée il y a plus de deux ans.

Tableau 1 : Schéma de vaccination suivant les différents types de contact, d'exposition et de prophylaxie de postexposition recommandée (OMS 2004)

Catégorie	Type de contact avec un animal domestique ou un animal sauvage[1] ou un animal non disponible pour les tests, enragé ou suspecté de l'être	Type d'exposition	Prophylaxie de postexposition recommandée
I	- Contact ou alimentation de l'animal - Léchage sur peau intacte - Contact d'un appât sur peau intacte	Aucune	Aucune, si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	- Peau découverte mordillée - Griffures bénignes ou excoriations sans saignement - Contact d'un appât sur peau lésée	Mineure	Administrer le vaccin immédiatement[2]. Arrêter le traitement si l'animal reste sain à l'issue d'une période d'observation de 10 jours[3] ou s'il est démontré que l'animal est négatif au test de la rage par le biais de techniques de dépistage en laboratoire appropriées. En cas de doute ou dans une région où le risque d'exposition est élevé, administrer le traitement actif et passif selon le schéma B (cf Tableau 2)
III	- Morsures ou griffures, uniques ou multiples ayant traversé la peau, léchage sur peau érodée - Contamination des muqueuses par la salive (par ex. léchage) - Exposition à des chauve-souris[4] - Contact entre un appât inoculé et une muqueuse ou une blessure récente	Sévère	Administrer les immunoglobulines rabiques et le vaccin immédiatement[2] selon le schéma B (cf Tableau 2). Arrêter le traitement si l'animal reste sain à l'issue d'une période d'observation de 10 jours[3] ou s'il est démontré que l'animal est négatif au test de la rage par le biais de techniques de dépistage en laboratoire appropriées

(1) Une prophylaxie de postexposition antirabique spécifique est rarement, voire jamais, nécessaire en cas d'exposition aux rongeurs, lapins et lièvres.

(2) S'il s'agit d'un chat ou d'un chien apparemment en bonne santé résidant ou provenant d'un secteur à faible risque, et qu'il est placé en observation, la situation pourra justifier un report de l'instauration du traitement.

(3) Cette période d'observation s'applique uniquement aux chiens et aux chats. À l'exception des espèces menacées ou en voie de disparition, les autres animaux domestiques ou sauvages suspectés d'être porteurs de la rage devront être euthanasiés et leurs tissus doivent être examinés à l'aide de techniques de laboratoire appropriées afin de rechercher les antigènes de la rage.

(4) Une prophylaxie postexposition doit être envisagée en cas de contact entre un être humain et une chauve-souris, sauf si la personne exposée est absolument certaine de ne présenter aucune morsure ou égratignure, et de n'avoir subi aucune exposition de ses muqueuses.

Sujets non immunisés ou ayant un statut immunitaire incertain :

En fonction de la catégorie OMS du tableau 1, un traitement selon le schéma A ou B (cf Tableau 2 ci-dessous) peut être nécessaire chez les sujets non immunisés antérieurement ou chez ceux ayant reçu moins de 3 doses vaccinales, ou ayant reçu un vaccin dont l'activité est incertaine.

Tableau 2 : Prophylaxie de postexposition chez des sujets non immunisés ou ayant un statut immunitaire incertain

Schéma A Une immunisation active doit être instaurée après exposition	Schéma B Une immunisation active et passive doit être instaurée après exposition
Une injection de Rabipur IM aux jours : 0, 3, 7, 14, 28 (schéma en 5 doses) Ou Une dose de Rabipur est administrée dans le deltoïde droit et une dose dans le deltoïde gauche au jour 0, puis une dose dans le deltoïde aux jours 7 et 21 (schéma 2-1-1). Chez l'enfant en bas âge, le vaccin doit être administré dans la cuisse	Administrer Rabipur selon le schéma A + 1 x 20 UI/kg de poids corporel d'immunoglobulines rabiques humaines* (IgRH) en même temps que la première dose de Rabipur. Si l'on n'en dispose pas au moment de la première injection de vaccin, l'IgRH doit être administrée dans les 7 jours qui suivent

* Suivre les instructions du fabricant concernant l'administration.

Sujets immunodéprimés et sujets présentant des risques particulièrement élevés de contracter la rage :

Chez les sujets immunodéprimés, chez ceux présentant de multiples blessures et/ou des blessures à la tête ou dans d'autres régions fortement innervées, et chez ceux pour lesquels le début du traitement est retardé, il est recommandé :

- d'appliquer dans ces cas le schéma d'immunisation aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 ;
- d'administrer deux doses de vaccin au jour 0 : on injectera donc une dose unique de 1 ml de vaccin dans le deltoïde droit et une autre dans le deltoïde gauche. Chez l'enfant en bas âge, on injectera une dose dans la région antérolatérale de la cuisse droite et une autre dans la cuisse gauche.

Il est possible que des patients sévèrement immunodéprimés ne présentent pas de réponse immunitaire après une vaccination contre la rage. Il est donc impératif de soigner la plaie rapidement et de façon adéquate après l'exposition pour prévenir tout risque de décès. De plus, des immunoglobulines rabiques doivent être administrées à tous les sujets immunodéprimés présentant des blessures des catégories II et III.

Chez les sujets immunodéprimés, le titre d'anticorps neutralisants doit être contrôlé 14 jours après la première injection. Si le taux sérique d'anticorps n'atteint pas 0,5 UI/ml, on administrera simultanément deux autres doses vaccinales dès que possible. D'autres contrôles du titre d'anticorps seront nécessaires et des doses vaccinales supplémentaires seront administrées si nécessaire.

Dans tous les cas, le schéma de vaccination doit être scrupuleusement suivi, même si une période prolongée s'est écoulée depuis l'exposition.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le deltoïde ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez l'enfant en bas âge.

Ne pas injecter dans le muscle fessier.

Ne pas injecter par voie intravasculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Prophylaxie de postexposition :

Il n'existe aucune contre-indication à la vaccination lorsque la prophylaxie de postexposition est indiquée. Cependant, les personnes qui présentent un risque de réaction d'hypersensibilité grave doivent recevoir un autre vaccin antirabique si un produit adéquat est disponible (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les réactions allergiques antérieures).

Vaccination de préexposition :

Rabipur ne doit pas être administré aux personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité grave à l'un des constituants du vaccin. A noter que le vaccin contient de la polygéline et des résidus de protéines de poulet, et peut contenir des traces de néomycine, de chlortétracycline et d'amphotéricine B (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

La vaccination doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë. Les infections mineures ne sont pas une contre-indication à la vaccination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les vaccins, on s'assurera toujours de disposer de l'équipement nécessaire pour traiter les rares cas de choc anaphylactique au cours de la vaccination.

Des antécédents d'allergie aux œufs ou une réaction positive au test cutané de l'ovalbumine n'indiquent pas nécessairement que le sujet sera allergique à Rabipur. Cependant, les sujets qui présentent des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave aux œufs ou à des produits dérivés ne doivent pas recevoir de vaccination de préexposition. Dans le traitement de prophylaxie de postexposition, le vaccin ne doit pas être administré aux sujets ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave aux œufs ou à des produits dérivés, sauf en l'absence d'un autre vaccin adapté, auquel cas toutes les injections seront administrées sous stricte surveillance médicale en s'assurant de disposer de l'équipement thérapeutique d'urgence.

De même, les sujets ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à l'un des constituants de Rabipur, comme la polygéline (stabilisant) ou l'amphotéricine B, la chlortétracycline ou la néomycine (qui peuvent être présents sous forme de traces), ne doivent pas recevoir ce vaccin en prophylaxie de postexposition, sauf si un autre vaccin adapté n'est pas disponible, auquel cas les précautions indiquées ci-dessus doivent être prises.

Ne pas injecter par voie intravasculaire. En cas d'administration par inadvertance du vaccin en intravasculaire, il existe des risques de réactions indésirables graves, éventuellement de choc.

Suite à un contact avec un animal susceptible d'être atteint de la rage, il est essentiel de suivre les procédures suivantes (d'après l'OMS 1997) :

Traitement immédiat de la blessure :

Afin d'éliminer le virus rabique, nettoyer immédiatement au savon puis rincer abondamment à l'eau. Ensuite, appliquer de l'alcool (70 %) ou de la teinture d'iode. Si possible, ne pas suturer une plaie due à une morsure ou suturer seulement pour assurer l'apposition.

Vaccination antitétanique et administration d'immunoglobulines rabiques :

Si nécessaire, le traitement sera complété par une prophylaxie antitétanique.

Lorsqu'une immunisation passive est également indiquée, appliquer le plus possible de la dose recommandée d'immunoglobulines rabiques humaines (IgRH) qu'il est anatomiquement possible de le faire et aussi profondément que possible autour de la plaie et à l'intérieur. S'il en reste, on l'injectera en intramusculaire à un site distant du site d'administration du vaccin, de préférence dans la région fessière. Pour des informations détaillées, se rapporter au résumé des caractéristiques du produit et/ou à la notice d'accompagnement des IgRH.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Chez les sujets immunodéprimés ou recevant un traitement immunosuppresseur, la réponse immune peut ne pas être suffisante. Il est donc recommandé chez ces patients de surveiller les réponses sérologiques et de leur donner des doses supplémentaires si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration pour plus de détails).

L'administration d'immunoglobuline rabique peut être nécessaire, mais elle peut diminuer les effets du vaccin rabique administré en même temps. Il est donc important d'administrer les immunoglobulines rabiques une seule fois, pour traiter chaque exposition à risque selon la dose recommandée.

D'autres vaccins inactivés essentiels peuvent être administrés en même temps que Rabipur. Les différents vaccins inactivés doivent être administrés à des sites d'injection séparés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucun effet préjudiciable de Rabipur en cas d'administration pendant la grossesse n'a été observé. On ne sait pas si Rabipur passe dans le lait maternel et on n'a jamais rapporté aucun risque pour l'enfant allaité. Rabipur peut être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent lorsqu'une prophylaxie de postexposition est nécessaire.

Rabipur peut également être administré dans le traitement de préexposition pendant la grossesse et l'allaitement s'il est jugé que les effets bénéfiques attendus prédominent sur les risques éventuels pour le fœtus/le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est peu probable que le vaccin ait un effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient une douleur au point d'injection (30 à 85 %, le plus souvent due à l'injection elle-même) ou une induration (15 à 35 %). La plupart des réactions au site d'injection n'étaient pas graves et ont disparu dans les 24 à 48 heures après l'injection. De plus, les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques et/ou dans la période après commercialisation (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent [> 1/10] ; fréquent [> 1/100, < 1/10] ; peu fréquent [> 1/1000, < 1/100] ; rare [> 1/10 000, < 1/1000] ; très rare [< 1/10 000]) :

Classement par organe/système standard	Effets indésirables
Troubles généraux et réactions au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au point d'injection, réaction au site d'injection, induration, tuméfaction au site d'injection
Fréquent	Asthénie, malaise, fièvre, frissons, fatigue, syndrome pseudogrippal, érythème au point d'injection
Peu fréquent	Étourdissements
Troubles cardiaques	
Rare	Troubles circulatoires (tels que palpitations ou bouffées de chaleur)
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Fréquent	Lymphadénopathie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Vertige
Troubles oculaires	
Rare	Troubles de la vision
*Troubles du système nerveux**	
Fréquent	Céphalées
Rare	Paresthésie
Très rare	Troubles du système nerveux (tels que parésie ou syndrome de Guillain-Barré)
Troubles cutanés	
Fréquent	Rash
Troubles du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques (telles que anaphylaxie, bronchospasme, œdème, urticaire ou prurit), réactions de type maladie sérique

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Myalgies, arthralgies
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Trouble gastro-intestinal (tel que nausée ou douleur abdominale)

* D'un point de vue statistique, on ne constate pas d'augmentation de la fréquence des manifestations primaires ni de poussées de maladies auto-immunes (par exemple sclérose en plaques) après une vaccination. Cependant, on ne peut exclure complètement, dans certains cas individuels, que le vaccin puisse provoquer une poussée aiguë chez les patients présentant une prédisposition génétique correspondante. En l'état actuel des connaissances scientifiques, les vaccinations ne sont pas à l'origine de maladies auto-immunes.

DC SURDOSAGE

On ne connaît pas de symptômes dus à un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : J07BG01.

Prophylaxie de préexposition :

Au cours d'essais cliniques chez les sujets non immunisés, la plupart présentait un titre d'anticorps protecteur (⩾ 0,5 UI/ml) dans les 28 jours suivant une primovaccination comportant trois injections de Rabipur administrées par voie intramusculaire selon le schéma recommandé.

La concentration d'anticorps diminuant lentement, il est nécessaire de maintenir le taux sérique d'anticorps au-dessus de 0,5 UI/ml par des doses de rappel. Toutefois, il s'est avéré dans des essais cliniques que les titres en anticorps protecteurs persistaient à 100 % pendant 2 ans après l'immunisation par Rabipur sans injections de rappels supplémentaires.

Dans les essais cliniques, on a observé une augmentation x 10, voire plus, du titre moyen géométrique des anticorps (TMG) dans les 30 jours après une injection de rappel par Rabipur. Il a été démontré également que les sujets identifiés comme ayant déjà été immunisés par le vaccin antirabique sur cellules diploïdes humaines (HDVC) présentaient une réaction anamnestique rapide après une injection de rappel de Rabipur.

On a observé que le taux sérique d'anticorps a persisté pendant 14 ans chez un petit nombre de sujets testés (n = 28).

Toutefois, la nécessité et le moment choisi pour les rappels doivent être évalués au cas par cas en tenant compte des recommandations officielles (cf également Posologie/Mode d'administration).

Prophylaxie de postexposition :

Dans des essais cliniques, Rabipur a induit des anticorps neutralisants (⩾ 0,5 UI/ml) chez 98 % des patients dans un délai de 14 jours, et chez 99 à 100 % des patients dans un délai de 28 à 38 jours, administré conformément au schéma d'immunisation recommandé par l'OMS, c'est-à-dire 5 injections intramusculaires de 1 ml aux jours 0, 3, 7, 14 et 28.

L'administration d'immunoglobuline rabique humaine (IgRH) ou d'immunoglobuline rabique équine (IgRE), en même temps que l'injection de la première dose de vaccin antirabique, a provoqué une légère baisse du TMG qui n'a pas été considérée cliniquement significative.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, comprenant les études de dose unique, les études à doses répétées et de tolérance locale, n'ont pas révélé de résultats inattendus ni de toxicité pour les organes cibles. Aucune étude de génotoxicité ou de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, Rabipur ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres médicaments. Aucune interaction, lors de l'administration concomitante d'autres vaccins, n'a été signalée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin doit être inspecté visuellement avant et après reconstitution afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères ou tout changement d'aspect physique. Le vaccin ne doit pas être utilisé si un changement de l'aspect du vaccin s'est produit.

Une solution limpide et incolore est obtenue après reconstitution de la poudre blanche lyophilisée à l'aide du solvant limpide et incolore.

La poudre pour solution doit être reconstituée en utilisant le solvant pour solution fourni et agitée avec précaution avant injection. Le vaccin reconstitué doit être utilisé immédiatement.

Lors de la fabrication, le flacon est scellé sous vide. Par conséquent, afin d'éviter tout problème de prélèvement du vaccin reconstitué dans le flacon après reconstitution du vaccin, il est recommandé de dévisser l'aiguille de la seringue afin d'éliminer la pression négative. Une fois fait, le vaccin peut être facilement prélevé dans le flacon. Il n'est pas recommandé de provoquer une pression excessive car la surpressurisation rendrait problématique le prélèvement de la quantité appropriée de vaccin. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936276796 (2004, RCP rév 17.12.15).

Collect.

Titulaire de l'AMM : GSK Vaccines GmbH, Emil-Von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Allemagne.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

RADIOGARDASE ®

Bleu de Prusse

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 500 mg (bleu foncé transparente, de taille 0, remplie d'une poudre violet bleu composée de particules cristallines) *:* Flacon de 36, boîte unitaire.

COMPOSITION *p gélule*

Bleu de Prusse .... 500 mg

Excipients : Enveloppe de la gélule : gélatine, eau purifiée, indigotine (E132), laurilsulfate de sodium.

DC INDICATIONS

Traitement des contaminations internes connues ou suspectées au césium radioactif (^{134}Cs, ^{137}Cs) ou non radioactif, ainsi qu'au thallium radioactif (^{201}Tl, ^{204}Tl) ou non radioactif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

La posologie recommandée est de 3 g (6 gélules), 3 fois par jour.

Lorsque la radiocontamination a considérablement diminué, une posologie de 1 à 2 g (2 à 4 gélules), 2 fois par jour, peut être envisagée afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Chez l'enfant :

La posologie recommandée est fonction du poids :

Poids (kg)	Posologie journalière
< 12 kg	500 mg (1 gélule), 3 fois par jour
12 - 18 kg	1 g (2 gélules), 3 fois par jour
18 - 24 kg	1,5 g (3 gélules), 3 fois par jour
24 - 30 kg	2 g (4 gélules), 3 fois par jour
30 - 36 kg	2,5 g (5 gélules), 3 fois par jour
⩾ 36 kg	3 g (6 gélules), 3 fois par jour

Chez l'enfant de moins de 2 ans : en l'absence de données, l'administration du Bleu de Prusse devra être évaluée par le médecin, au regard des risques encourus.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées avec une boisson ou des aliments ; l'alimentation accélère la sécrétion biliaire et le cycle entéro-hépatique.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à l'alimentation ou dans un liquide (comme par exemple une solution de mannitol). La suspension ainsi obtenue peut aussi être administrée via une sonde gastrique.

Le traitement par Radiogardase devra être initié le plus précocement possible après la suspicion d'une contamination. La contamination devra être confirmée dès que possible. Le traitement par Radiogardase demeure efficace même administré plusieurs jours après la contamination.

DURÉE DU TRAITEMENT :

La durée du traitement est fonction du niveau de contamination, évalué par des dosages réguliers dans les selles et les urines, et de la cinétique d'élimination de l'élément ; elle est établie en concertation avec un centre antipoison et l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) en cas de contamination par un élément radioactif. Pour le césium, la durée du traitement est généralement d'au moins 30 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Des mesures complémentaires peuvent être nécessaires lors du traitement par Radiogardase :

- En cas de contamination importante, un traitement associant une hémodialyse, hémoperfusion ou diurèse forcée peut être nécessaire.
- Radiogardase ne traite pas les complications de l'exposition aux radiations. Un traitement adapté est nécessaire chez les patients fortement exposés.
- Le césium radioactif et le thallium sont excrétés dans les urines et dans les fèces. Des mesures de sécurité appropriées doivent donc être prises pour éviter la contamination secondaire d'autres personnes.
- Bien qu'aucune étude n'ait étudié cette interaction, l'administration concomitante de charbon activé est susceptible de diminuer l'efficacité de Radiogardase.
- Chez les patients présentant un cycle entéro-hépatique altéré (ex : insuffisants hépatiques), l'efficacité de Radiogardase pourrait être diminuée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Radiogardase peut entraîner une constipation ou aggraver une constipation préexistante. La constipation devra être traitée avec un laxatif (par exemple le mannitol) et/ou un régime à haute teneur en fibres. Une surveillance particulière doit être portée chez les patients présentant une diminution de la motricité gastro-intestinale.
- Radiogardase peut entraîner une hypokaliémie. Par conséquent, les concentrations sériques des électrolytes doivent être étroitement surveillées durant le traitement. Radiogardase doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'arythmie cardiaque ou de déséquilibre électrolytique (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Radiogardase peut se lier à d'autres médicaments administrés par voie orale et à des nutriments essentiels. Par conséquent, leurs posologies devront être adaptées à la réponse clinique.

Radiogardase peut se lier à des électrolytes présents dans le tractus gastro-intestinal (comme le potassium), ce qui peut provoquer une baisse de la concentration de potassium sérique. Par conséquent, les concentrations sériques des électrolytes devront être étroitement surveillées pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La coadministration d'autres agents d'élimination de radionucléides n'affecte pas l'efficacité de Radiogardase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation du Bleu de Prusse chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

En raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation de Radiogardase est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT :

Radiogardase n'est pas excrété dans le lait maternel. D'une manière générale, les mères contaminées par du césium ou du thallium ne doivent pas allaiter, en raison du passage du césium et du thallium dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets indésirables, réversibles à l'arrêt du traitement, sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- Constipation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Coloration bleu foncé des selles.
- Coloration bleue des dents et de la bouche, en cas d'ouverture des gélules.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le Bleu de Prusse. Des doses élevées (supérieures à 10 g par jour) sont susceptibles de provoquer des troubles gastro-intestinaux (ex : gastrite, constipation, diarrhée).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidote (code ATC : V03AB31).

Le Bleu de Prusse (ferrocyanure ferrique), insoluble dans l'eau, est un agent chélateur qui possède une très forte affinité pour le césium et le thallium et forme avec ces éléments des complexes insolubles.

Une administration précoce après la contamination permet une chélation directe du césium et du thallium présents dans le tractus digestif. Une administration plus tardive permet d'interrompre le cycle entéro-hépatique du césium et du thallium, en augmentant leur élimination dans les selles.

Le Bleu de Prusse réduit la demi-vie du thallium dans l'organisme de 8 jours à 3 jours et celle du césium radioactif de 115 jours à approximativement 40 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le Bleu de Prusse est insoluble. Après administration orale, il n'est pas absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.

Le Bleu de Prusse est éliminé à 99 % dans les selles sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale de l'analogue ammonium du Bleu de Prusse chez la souris, la DL50 a été déterminée à 5 mg/kg.

Une administration prolongée chez le rat n'a pas provoqué de toxicité.

Aucune étude non clinique n'a été conduite pour évaluer la cancérogénicité et l'effet du Bleu de Prusse sur la fertilité. En revanche, un test réalisé sur des micronoyaux *in vitro* sur lymphocytes humains isolés a permis d'éliminer la génotoxicité du Bleu de Prusse.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400955019237 (2016, RCP rév 13.06.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : SERB S.A., avenue Louise, 480, 1050 Bruxelles, Belgique.

SERB

40, avenue George-V. 75008 Paris

Tél : 01 73 03 20 00

Site web : www.serb-labo.com

RADIOSELECTAN URINAIRE ET VASCULAIRE voie parentérale

méglumine, acide amidotrizoïque

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Produits de diagnostic / Produits de contraste

RALOPHARM voie orale

raloxifène chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Rhumatologie / Ostéoporose

RANIPLEX voie orale

ranitidine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien
• Gastro-Entéro-Hépatologie / Ulcère gastroduodénal

RAPAMUNE ®

sirolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 0,5 mg (triangulaire, marqué « RAPAMUNE 0,5 mg » sur une face ; beige marron) : Boîte de 30, sous plaquettes.

Comprimé enrobé à 1 mg (triangulaire, marqué « RAPAMUNE 1 mg » sur une face ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes.

Comprimé enrobé à 2 mg (triangulaire, marqué « RAPAMUNE 2 mg » sur une face ; jaune-beige) : Boîte de 30, sous plaquettes.

Solution buvable à 1 mg/ml (jaune à jaune pâle) : Flacon de 60 ml, avec un adaptateur de seringues, 30 seringues doseuses et un étui de transport.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Sirolimus (DCI) .... 0,5 mg
ou 1 mg
ou 2 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, talc. *Enrobage :* macrogol, mono-oléate de glycérol, laque pharmaceutique (gomme), sulfate de calcium, cellulose microcristalline, saccharose, dioxyde de titane, poloxamère 188, α-tocophérol, povidone, cire de carnauba, encre d'impression (gomme-laque, oxyde de fer rouge, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, siméticone) ; oxydes de fer jaune (E172) et brun (E172) (cp à 0,5 mg et à 2 mg).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (86,4 mg/comprimé) ; saccharose (215,7 mg/comprimé à 0,5 mg ; 215,8 mg/comprimé à 1 mg ; 214,4 mg/comprimé à 2 mg).

Solution buvable : *p ml*

Sirolimus (DCI) .... 1 mg

Excipients : polysorbate 80 (E 433), phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylèneglycol, mono et diglycérides, éthanol, acides gras de soja et palmitate d'ascorbyl).

Chaque flacon de 60 ml contient 60 mg de sirolimus.

Excipients à effet notoire : éthanol (20 mg/ml) ; huile de soja (20 mg/ml).

DC INDICATIONS

Rapamune est indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe. Il est recommandé d'initier le traitement par

Rapamune en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Rapamune peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance d'un spécialiste dûment qualifié en transplantation.

POSOLOGIE :

Traitement d'initiation (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation) :

Le schéma posologique usuel consiste en une dose de charge unique de 6 mg de Rapamune par voie orale, administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour jusqu'à ce que les résultats de suivi des concentrations thérapeutiques soient disponibles (cf Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique). La posologie de Rapamune doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/ml (dosage chromatographique). Le traitement par Rapamune doit être optimisé par diminution progressive de la posologie des stéroïdes et de la ciclosporine microémulsion. Les concentrations résiduelles limites recommandées de ciclosporine durant les 2 à 3 premiers mois après la transplantation sont de 150-400 ng/ml (dosage monoclonal ou méthode équivalente) (cf Interactions).

Afin de minimiser les fluctuations, Rapamune doit être pris à la même heure par rapport à la prise de ciclosporine, soit 4 heures après la dose de ciclosporine, et soit toujours avec, soit toujours sans nourriture (cf Pharmacocinétique).

Traitement d'entretien :

La ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines, et la posologie de Rapamune doit être ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage chromatographique ; cf Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique). Rapamune doit être associé à des corticoïdes. Chez les patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut être envisagé, l'association de ciclosporine et de Rapamune ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation. Chez ces patients, Rapamune doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré quand cela est cliniquement nécessaire.

Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique :

Les concentrations de sirolimus dans le sang total doivent être étroitement surveillées dans les populations suivantes :

1. patients présentant une insuffisance hépatique ;
2. lorsque des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 sont administrés concomitamment, ainsi qu'après arrêt de leur administration (cf Interactions) et/ou ;
3. si la posologie de ciclosporine est nettement diminuée ou arrêtée, puisque ces populations sont susceptibles de nécessiter des posologies particulières.

Le suivi des concentrations thérapeutiques du médicament ne doit pas être l'unique critère d'adaptation du traitement par sirolimus. Une attention particulière doit être apportée aux signes/symptômes cliniques, aux biopsies tissulaires et aux paramètres biologiques.

La plupart des patients qui ont reçu 2 mg de Rapamune 4 heures après la ciclosporine avaient des concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total comprises dans la fourchette visée de 4 à 12 ng/ml (valeurs obtenues par dosage chromatographique). Le traitement optimal nécessite une surveillance des concentrations du médicament chez tous les patients.

D'une façon optimale, les ajustements de la posologie de Rapamune doivent reposer sur plus qu'une valeur résiduelle unique obtenue plus de 5 jours après un précédent changement de posologie.

Les patients peuvent passer de la solution buvable de Rapamune à la formulation comprimé sur la base de un mg pour un mg. Il est recommandé que la concentration résiduelle en sirolimus soit dosée 1 à 2 semaines après le changement entre les différentes formulations ou entre les différents dosages des comprimés afin de vérifier qu'elle est toujours dans la fourchette recommandée.

Après l'arrêt de la ciclosporine, il est recommandé d'obtenir des concentrations résiduelles comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage chromatographique). La ciclosporine inhibe le métabolisme du sirolimus, et par conséquent, les concentrations de sirolimus vont diminuer lorsque la ciclosporine sera arrêtée à moins que la posologie du sirolimus ne soit augmentée. En moyenne, la posologie de sirolimus doit être 4 fois plus élevée pour tenir compte à la fois de l'absence d'interaction pharmacocinétique (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation du besoin en immunosuppresseur liée à l'absence de ciclosporine (augmentation d'un facteur 2). Le rythme avec lequel la posologie de sirolimus est augmentée doit correspondre au rythme d'élimination de la ciclosporine.

Si des ajustements supplémentaires de la posologie sont nécessaires pendant le traitement d'entretien (après l'arrêt de la ciclosporine), chez la plupart des patients ces ajustements peuvent être basés sur le simple rapport : nouvelle posologie de Rapamune = posologie actuelle x (concentration cible/concentration actuelle). Une dose de charge doit être envisagée en plus d'une nouvelle posologie d'entretien lorsqu'il est nécessaire d'augmenter considérablement les concentrations résiduelles de sirolimus : dose de charge de Rapamune = 3 x (nouvelle posologie d'entretien - posologie d'entretien actuelle). La posologie maximale de Rapamune administrée quel que soit le jour ne doit pas dépasser 40 mg. Si une posologie journalière estimée excède 40 mg à cause de l'ajout de la dose de charge, la dose de charge doit être administrée sur 2 jours. Les concentrations résiduelles de sirolimus doivent être surveillées au moins 3 à 4 jours après une dose de charge.

Les concentrations résiduelles journalières limites recommandées pour le sirolimus reposent sur des méthodes chromatographiques. Plusieurs méthodes de dosage ont été utilisées pour mesurer les concentrations de sirolimus dans le sang total. Actuellement en pratique clinique, les concentrations de sirolimus dans le sang total sont mesurées à la fois par des méthodes chromatographiques et de dosage immunologique. Les valeurs des concentrations obtenues par ces différentes méthodes ne sont pas interchangeables. Toutes les concentrations de sirolimus rapportées dans cette monographie ont été mesurées en utilisant des méthodes chromatographiques ou ont été converties à des équivalents en méthode chromatographique. Les ajustements vers les limites visées doivent être effectués en tenant compte du type de dosage utilisé pour mesurer les concentrations résiduelles du sirolimus. Dans la mesure où les résultats dépendent de la méthode de dosage et du laboratoire, et que les résultats peuvent varier au cours du temps, l'intervalle thérapeutique cible doit être ajusté sur la base d'une connaissance détaillée du dosage spécifiquement utilisé sur le site. Les médecins doivent donc être tenus informés en permanence par leurs responsables du laboratoire local de la précision de la méthode de dosage utilisée pour déterminer la concentration de sirolimus.

Populations particulières :

Population de race noire :

Des informations limitées indiquent que les patients de race noire recevant une transplantation rénale (principalement Afro-Américains) nécessitent des posologies et des concentrations résiduelles de sirolimus plus élevées pour obtenir la même efficacité que celle observée chez les patients qui ne sont pas de race noire. Actuellement, les données d'efficacité et de sécurité sont trop limitées pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation du sirolimus chez les receveurs de race noire.

Personnes âgées :

Les études cliniques avec Rapamune solution buvable n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La clairance du sirolimus peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé que la dose d'entretien de Rapamune soit diminuée de moitié environ.

Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total chez les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique (cf Suivi des concentrations thérapeutiques et ajustement posologique). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de charge de Rapamune.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le suivi des concentrations thérapeutiques doit être effectué tous les 5 à 7 jours jusqu'à ce que 3 valeurs consécutives des taux résiduels aient montré des concentrations stables de sirolimus après une adaptation posologique ou après une dose de charge, en raison de l'atteinte retardée de l'état d'équilibre du fait de la demi-vie prolongée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Rapamune chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rapamune est réservé à la voie orale.

Afin de minimiser les fluctuations, Rapamune doit être pris toujours de la même manière, soit avec, soit sans nourriture.

Le jus de pamplemousse doit être évité (cf Interactions).

Comprimé :

La biodisponibilité des comprimés écrasés, mâchés ou coupés n'a pas été déterminée et, par conséquent, cela ne peut être recommandé.

Plusieurs comprimés de 0,5 mg ne doivent pas être utilisés en remplacement d'un comprimé de 1 mg ou d'autres dosages (cf Pharmacocinétique).

Solution buvable :

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Rapamune solution buvable contient de l'huile de soja. Les patients allergiques à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre ce médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Rapamune n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à haut risque immunologique, par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe de patients (cf Pharmacodynamie).

Chez les patients ayant une reprise retardée de la fonction du greffon, le sirolimus peut retarder la reprise de la fonction rénale.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, des angiœdèmes, des dermatites exfoliatrices et des vascularites d'origine allergique ont été associées à l'administration de sirolimus (cf Effets indésirables).

Traitement concomitant :

Agents immunosuppresseurs :

Lors d'études cliniques, le sirolimus a été administré en association avec les produits suivants : tacrolimus, ciclosporine, azathioprine, mycophénolate mofétil, corticoïdes et anticorps cytotoxiques. L'association de sirolimus avec d'autres agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée de manière approfondie.

La fonction rénale doit être surveillée pendant l'administration concomitante de Rapamune et de ciclosporine. Un ajustement du protocole immunosuppresseur doit être envisagé chez les patients présentant des concentrations élevées de créatinine sérique. Une précaution particulière doit être prise lors de la coadministration avec des produits connus pour leur effet délétère sur la fonction rénale.

Par comparaison avec les patients témoins traités par ciclosporine et placebo ou azathioprine, les patients traités par ciclosporine et Rapamune pendant plus de 3 mois avaient des concentrations de créatinine sérique plus élevées et des taux calculés de filtration glomérulaire inférieurs. Les patients chez lesquels le traitement par ciclosporine a été éliminé avec succès avaient des concentrations de créatinine sérique plus faibles et des taux calculés de filtration glomérulaire plus élevés, ainsi qu'une incidence de cancer plus faible, par comparaison avec les patients restés sous ciclosporine. La coadministration prolongée de ciclosporine et de Rapamune comme traitement d'entretien ne peut être recommandée.

Les données des études cliniques ont montré que l'utilisation de Rapamune, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes, en association avec une induction par un anticorps du récepteur de l'IL-2 (IL2R Ab) n'est pas recommandée, dans le cadre de la greffe rénale *de novo* (cf Pharmacodynamie).

La surveillance périodique quantitative de la protéinurie est recommandée. Dans une étude évaluant le remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par Rapamune dans le traitement d'entretien des patients transplantés rénaux, une augmentation de la protéinurie était généralement observée de 6 à 24 mois après le remplacement par Rapamune (cf Pharmacodynamie). La survenue d'un premier épisode de syndrome néphrotique a également été rapportée chez 2 % des patients dans l'étude (cf Effets indésirables). Sur la base des données d'une étude ouverte randomisée, le remplacement du tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine) par Rapamune, dans le traitement d'entretien des patients transplantés rénaux, a été associé à un profil de sécurité défavorable sans bénéfice d'efficacité additionnelle et ne peut donc pas être recommandé (cf Pharmacodynamie).

L'utilisation concomitante de Rapamune avec un inhibiteur de la calcineurine peut augmenter le risque de survenue de syndrome hémolytique et urémique/purpura thrombotique thrombocytopénique/microangiopathie thrombotique (SHU/PTT/MAT) induit par les inhibiteurs de la calcineurine.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :

Dans les études cliniques, l'administration concomitante de Rapamune et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et/ou de fibrates a été bien tolérée. Pendant le traitement par Rapamune avec ou sans ciclosporine, un suivi par une recherche d'une élévation du taux des lipides devra être effectué chez les patients, et les patients ayant reçu un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et/ou un fibrate doivent être suivis quant à l'apparition possible d'une rhabdomyolyse et d'autres effets indésirables tels que décrits dans les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de ces médicaments.

Isoenzymes du cytochrome P450 :

La coadministration de sirolimus et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) ou inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) n'est pas recommandée (cf Interactions).

Angiœdème :

L'administration concomitante de Rapamune et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a provoqué des réactions de type œdème angioneurotique. Des concentrations élevées de sirolimus, par exemple suite à une interaction avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, (avec/sans IEC administrés de façon concomitante) pourraient également potentialiser la survenue d'un angiœdème (cf Interactions). Dans certains cas, l'angiœdème a régressé à l'arrêt ou après une réduction de la dose de Rapamune.

Une augmentation du taux de rejet aigu confirmé par biopsie (RACB) a été observée lors de l'utilisation concomitante de sirolimus et d'IEC (cf Pharmacodynamie). Les patients recevant en même temps du sirolimus et des IEC doivent être étroitement surveillés.

Vaccination :

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse vaccinale. Lors du traitement par les immunosuppresseurs, comprenant Rapamune, la vaccination peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants devra être évitée durant le traitement par Rapamune.

Tumeur maligne :

Une augmentation de la sensibilité aux infections et le développement possible de lymphomes ou autres tumeurs malignes, en particulier cutanées, peuvent être dus à l'immunosuppression (cf Effets indésirables). Comme pour tous les patients ayant un risque accru de cancer cutané, l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections :

Un excès d'immunosuppression peut également accroître la sensibilité aux infections telles que les infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales, et à protozoaires), infections mortelles, ou les sepsis.

Parmi ces infections sont rapportées des néphropathies à BK virus et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LMP) liées au JC virus. Ces infections sont souvent secondaires à une dose totale importante d'immunosuppression et peuvent conduire à un état pathologique grave ou fatal que les médecins doivent considérer comme diagnostic différentiel possible chez des patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou une symptomatologie neurologique.

Des cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* ont été rapportés chez des patients ne bénéficiant pas de prophylaxie antibiotique. Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit donc être administrée pendant les 12 premiers mois suivant la transplantation.

La prophylaxie du cytomégalovirus (CMV) est recommandée pendant 3 mois après la transplantation, particulièrement chez les patients présentant un risque élevé de pathologie à CMV.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé que les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total soient étroitement surveillées. En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé de diminuer de moitié la dose d'entretien en se basant sur la diminution de la clairance (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). La demi-vie étant prolongée chez ces patients, le suivi des concentrations thérapeutiques après une dose de charge ou une modification de la posologie doit être effectué pendant une période prolongée jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Transplantés hépatiques et pulmonaires :

La sécurité et l'efficacité de Rapamune comme immunosuppresseur n'ont pas été établies chez les patients transplantés hépatiques ou pulmonaires, et par conséquent une telle utilisation n'est pas recommandée.

Dans deux études cliniques chez des transplantés hépatiques *de novo*, l'utilisation du sirolimus plus ciclosporine ou tacrolimus a été associée à une augmentation des thromboses de l'artère hépatique, conduisant le plus souvent à la perte du greffon ou au décès.

Une étude clinique randomisée menée chez des patients transplantés hépatiques, comparant un groupe dont le traitement à base d'inhibiteurs de la calcineurine est remplacé par un traitement à base de sirolimus *versus* un groupe où le traitement à base d'inhibiteurs de calcineurine est poursuivi, pendant 6 à 144 mois après la transplantation hépatique, n'est pas parvenue à démontrer une supériorité sur le débit de filtration glomérulaire (ajusté par rapport aux valeurs initiales) à 12 mois (respectivement – 4,45 ml/min et – 3,07 ml/min). L'étude n'a pas non plus démontré la non-infériorité du groupe ayant été converti au sirolimus par rapport au groupe où les inhibiteurs de calcineurine ont été poursuivis vis-à-vis du taux de perte de greffe combinée, de l'absence de données de survie ou de décès. Le taux de décès dans le groupe ayant été converti au sirolimus était supérieur à celui du groupe où les inhibiteurs de calcineurine ont été poursuivis, bien que ces taux n'étaient pas significativement différents. Les taux de sorties prématurées de l'étude, de survenue d'événements indésirables de façon globale (en particulier d'infections), et de rejet aigu du greffon hépatique à 12 mois confirmé par biopsie ont été tous significativement supérieurs dans le groupe converti au sirolimus par rapport au groupe ayant poursuivi les inhibiteurs de calcineurine.

Des cas de déhiscence des anastomoses bronchiques, le plus souvent fatals, ont été rapportés chez des patients transplantés pulmonaires *de novo* recevant un traitement immunosuppressif incluant le sirolimus.

Effets systémiques :

Des défauts ou retard de cicatrisation de plaies ont été rapportés chez des patients recevant Rapamune, y

compris lymphocèle et déhiscence de plaie. Les patients avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 peuvent présenter un risque accru de cicatrisation anormale de plaie selon des données issues de la littérature médicale.

Des cas de collection liquidienne, comprenant des œdèmes périphériques, des lymphœdèmes, des épanchements pleuraux et des épanchements péricardiques (comprenant des épanchements hémodynamiquement significatifs chez les enfants et les adultes) ont également été rapportés chez des patients recevant Rapamune.

L'utilisation de Rapamune chez des patients transplantés rénaux a été associée à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques pouvant nécessiter un traitement. Chez les patients traités par Rapamune, un suivi de l'hyperlipidémie par des tests de laboratoire doit être réalisé et, si une hyperlipidémie est détectée, des mesures telles que régime, exercice physique et administration d'hypolipémiants doivent être prises. Le rapport bénéfice/risque doit être considéré chez les patients présentant une hyperlipidémie établie avant toute initiation d'un traitement immunosuppresseur incluant Rapamune. De la même façon, le rapport bénéfice/risque d'un traitement continu par Rapamune doit être réévalué chez les patients présentant des hyperlipidémies réfractaires sévères.

Excipients :

Saccharose (comprimé) :

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption de glucose-galactose, ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Lactose (comprimé) :

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Éthanol (solution buvable) :

Rapamune solution buvable contient jusqu'à 2,5 % de volume d'éthanol (alcool). Une dose de charge de 6 mg contient jusqu'à 150 mg d'alcool, ce qui équivaut à 3 ml de bière ou 1,25 ml de vin. Cette dose pourrait potentiellement être nocive pour les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Les doses d'entretien de 4 mg ou moins contiennent des petites quantités d'éthanol (100 mg ou moins), probablement trop faibles pour être nocives.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et dans le foie. Le sirolimus est aussi un substrat de la glycoprotéine-P (gp-P), pompe servant à l'excrétion de plusieurs médicaments, localisée dans l'intestin grêle. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination du sirolimus peuvent être influencées par les substances qui agissent sur ces protéines.
  Les inhibiteurs du CYP3A4 (tels que kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) réduisent le métabolisme du sirolimus et augmentent les concentrations sanguines du sirolimus. Les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine ou rifabutine) augmentent le métabolisme du sirolimus et réduisent les concentrations sanguines du sirolimus. La coadministration du sirolimus et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rifampicine (inducteur du CYP3A4) : l'administration de doses répétées de rifampicine diminue les concentrations de sirolimus dans le sang total suite à une prise unique de 10 mg d'une solution buvable de Rapamune. La rifampicine augmente la clairance du sirolimus approximativement d'un facteur 5,5 et diminue respectivement l'ASC et la Cmax d'environ 82 % et 71 %. La coadministration de sirolimus et de rifampicine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) : l'administration de doses répétées de kétoconazole modifie de façon significative le taux et le degré d'absorption ainsi que l'exposition au sirolimus de la solution buvable de Rapamune, comme reflété par les augmentations des Cmax, Tmax et ASC du sirolimus respectivement par un facteur de 4,4, 1,4 et 10,9. La coadministration de sirolimus et de kétoconazole n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Voriconazole (inhibiteur du CYP3A4) : la coadministration d'une dose unique de 2 mg de sirolimus et de doses répétées de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 100 mg toutes les 12 heures pendant 8 jours) chez des sujets sains entraîne une augmentation moyenne des Cmax et ASC du sirolimus respectivement par des facteurs de 7 et 11. La coadministration de sirolimus et de voriconazole n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diltiazem (inhibiteur du CYP3A4) : l'administration orale simultanée de 10 mg de Rapamune solution buvable et de 120 mg de diltiazem modifie de manière significative la biodisponibilité du sirolimus. Les Cmax, Tmax et ASC du sirolimus ont été multipliés par respectivement 1,4, 1,3 et 1,6. Le sirolimus n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du diltiazem ou de ses métabolites, le désacétyldiltiazem et le déméthyldiltiazem. Il conviendra, en cas d'administration de diltiazem, de surveiller les concentrations sanguines de sirolimus et éventuellement d'en ajuster la posologie.
- Vérapamil (inhibiteur du CYP3A4) : l'administration de doses répétées de vérapamil et de sirolimus solution buvable modifie de façon significative le taux et le degré d'absorption des deux médicaments. Les Cmax, Tmax et ASC du sirolimus dans le sang total ont été multipliés par respectivement 2,3, 1,1 et 2,2. Les Cmax et ASC du vérapamil dans le plasma ont été multipliées par 1,5, et le Tmax a diminué de 24 %. Les concentrations sanguines de sirolimus doivent être surveillées et des diminutions appropriées des posologies des deux médicaments doivent être considérées.
- Érythromycine (inhibiteur du CYP3A4) : l'administration répétée d'érythromycine et de sirolimus solution buvable augmente de façon significative le taux et le degré d'absorption des deux médicaments. Les Cmax, Tmax et ASC du sirolimus dans le sang total ont été multipliés par respectivement 4,4, 1,4 et 4,2. Les Cmax, Tmax et ASC de l'érythromycine dans le plasma ont été multipliés par respectivement 1,6, 1,3 et 1,7. Les concentrations sanguines de sirolimus doivent être surveillées et des diminutions appropriées des posologies des deux médicaments doivent être considérées.
- Ciclosporine (substrat du CYP3A4) : le taux et le degré d'absorption du sirolimus ont été significativement augmentés par la ciclosporine A (CsA). L'administration de sirolimus de façon concomitante (5 mg), 2 heures (5 mg) et 4 heures (10 mg) après la ciclosporine (300 mg) augmente l'aire sous la courbe (ASC) du sirolimus approximativement de 183 %, 141 % et 80 % respectivement. L'effet de la CsA se traduit également par une augmentation de la Cmax et du Tmax du sirolimus. Lorsque le sirolimus est administré 2 heures avant la CsA, la Cmax et l'ASC du sirolimus ne sont pas modifiées. Une dose unique de sirolimus ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciclosporine (microémulsion) chez les volontaires sains en cas d'administration simultanée ou à 4 heures d'intervalle. Il est recommandé d'administrer Rapamune 4 heures après la ciclosporine (microémulsion).
- Contraceptifs oraux : aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre Rapamune solution buvable et 0,3 mg de norgestrel/0,03 mg d'éthinylestradiol. Bien que les résultats d'une étude d'interaction à dose unique avec un contraceptif oral suggèrent l'absence d'interaction pharmacocinétique, on ne peut exclure la possibilité de modifications pharmacocinétiques pouvant affecter l'efficacité de la contraception orale lors d'un traitement prolongé par Rapamune.

Autres interactions possibles :

- Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent réduire le métabolisme du sirolimus et augmenter les concentrations sanguines de sirolimus. De tels inhibiteurs comprennent certains antifongiques (tels que clotrimazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), certains antibiotiques (tels que troléandomycine, télithromycine, clarithromycine), certains inhibiteurs de protéases (tels que ritonavir, indinavir, bocéprévir et télaprévir), nicardipine, bromocriptine, cimétidine et danazol.
- Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du sirolimus et réduire les concentrations sanguines de sirolimus (par exemple : millepertuis [*Hypericum perforatum*] ; anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne).
- Bien que le sirolimus inhibe *in vitro* les isoenzymes du cytochrome P450 hépatique humain CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5, cette substance active ne devrait pas inhiber l'activité de ces isoenzymes *in vivo* puisque les concentrations de sirolimus nécessaires pour entraîner une inhibition sont beaucoup plus élevées que celles observées chez les patients recevant des doses thérapeutiques de Rapamune.
- Les inhibiteurs de la gp-P peuvent diminuer l'élimination de sirolimus à partir des cellules intestinales et augmenter les concentrations de sirolimus.
- Le jus de pamplemousse modifie le métabolisme impliquant le CYP3A4 et doit donc être évité.
- Des interactions pharmacocinétiques peuvent être observées avec des stimulants de la motricité gastro-intestinale tels que le cisapride et le métoclopramide.
- Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre le sirolimus et l'une des substances suivantes : aciclovir, atorvastatine, digoxine, glibenclamide, méthylprednisolone, nifédipine, prednisolone et triméthoprime/sulfaméthoxazole.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Rapamune et pendant 12 semaines après l'arrêt de Rapamune (cf Interactions).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de sirolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Rapamune ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par Rapamune et pendant 12 semaines après l'arrêt de Rapamune.

ALLAITEMENT :

Après l'administration de sirolimus radiomarqué, la radioactivité est excrétée dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si le sirolimus est excrété dans le lait maternel. Le sirolimus pouvant entraîner des effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Rapamune.

FERTILITÉ :

Des altérations des paramètres spermatiques ont été observées chez certains patients traités par Rapamune. Ces effets ont été réversibles après arrêt de Rapamune dans la plupart des cas (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rapamune n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (survenant chez plus de 10 % des patients) sont : thrombocytopénie, anémie, fièvre, hypertension, hypokaliémie, hypophosphatémie, infection du tractus urinaire, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, douleur abdominale, lymphocèle, œdème périphérique, arthralgie, acné, diarrhée, douleur, constipation, nausée, céphalées, élévation de la créatininémie et élévation de la lacticodéshydrogénase sanguine (LDH).

L'incidence de tous les effets indésirables peut augmenter avec l'élévation de la concentration résiduelle de sirolimus.

Le tableau des effets indésirables ci-dessous est issu de l'expérience des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La plupart des patients recevaient un traitement immunosuppresseur qui incluait Rapamune en association avec d'autres agents immunosuppresseurs.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Pneumonie, infection fongique, infection virale, infection bactérienne, infection à Herpès simplex, infection du tractus urinaire
Fréquent	Sepsis, pyélonéphrite, infection à Cytomégalovirus, Herpès zoster causé par le virus varicelle-zona
Peu fréquent	Colite à *Clostridium difficile*, infection mycobactérienne (incluant tuberculose), infection au virus d'Epstein-Barr
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Cancer cutané non mélanomateux *
Peu fréquent	Lymphome *, mélanome malin *, syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Fréquence indéterminée	Carcinome neuroendocrine cutané *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombocytopénie, anémie, leucopénie
Fréquent	Syndrome hémolytique et urémique, neutropénie
Peu fréquent	Pancytopénie, purpura thrombotique thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité (incluant angiœdème, réaction anaphylactique et réaction anaphylactoïde)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, hypophosphatémie, hyperlipidémie (incluant hypercholestérolémie), hyperglycémie, hypertriglycéridémie, diabète
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquence indéterminée	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie
Fréquent	Épanchement péricardique
Affections vasculaires	
Très fréquent	Lymphocèle, hypertension
Fréquent	Thrombose veineuse (incluant thrombose veineuse profonde)
Peu fréquent	Lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Embolie pulmonaire, pneumopathies inflammatoires *, épanchement pleural, épistaxis
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire
Rare	Protéinose alvéolaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, constipation, nausée
Fréquent	Pancréatite, stomatite, ascite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Insuffisance hépatique *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée, acné
Peu fréquent	Érythrodermie
Rare	Vascularite d'hypersensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Protéinurie
Peu fréquent	Syndrome néphrotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), glomérulosclérose segmentaire et focale *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Troubles menstruels (incluant aménorrhée et ménorragie)
Fréquent	Kystes ovariens
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème, œdème périphérique, fièvre, douleur, cicatrisation altérée *
Investigations	
Très fréquent	Élévation de la lacticodéshydrogénase sanguine, élévation de la créatininémie, test de la fonction hépatique anormal (incluant élévation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase)

* Cf paragraphe ci-dessous.

Description des effets indésirables identifiés par un astérisque :

L'immunosuppression augmente le risque de développement de lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier cutanées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de néphropathies à BK virus, ainsi que des cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LMP) liées au JC virus ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs, dont Rapamune.

Une hépatotoxicité a été rapportée. Le risque peut augmenter avec l'élévation de la concentration résiduelle de sirolimus. De rares cas de nécrose hépatique fatale ont été rapportés avec des concentrations résiduelles élevées de sirolimus.

Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires (incluant des pneumopathies inflammatoires et rarement des bronchiolites oblitérantes [BOOP] et des fibroses pulmonaires), dont certaines fatales, sans étiologie infectieuse identifiée, sont survenus chez des patients qui recevaient des traitements immunosuppresseurs comprenant Rapamune. Dans certains cas, la pathologie interstitielle pulmonaire a régressé à l'arrêt ou à la diminution des doses de Rapamune. Le risque peut augmenter avec l'élévation des concentrations résiduelles de sirolimus.

Une cicatrisation altérée à la suite d'une transplantation a été rapportée, incluant une déhiscence des fascias, une hernie incisionnelle, et une rupture anastomotique (par exemple : plaie, vaisseaux, voie aérienne, uretère, voie biliaire).

Des altérations des paramètres spermatiques ont été observées chez certains patients traités par Rapamune. Ces effets ont été réversibles après arrêt de Rapamune dans la plupart des cas (cf Sécurité préclinique).

Chez les patients ayant une reprise retardée de la fonction du greffon, le sirolimus peut retarder la reprise de la fonction rénale.

L'utilisation concomitante du sirolimus avec un inhibiteur de la calcineurine peut augmenter le risque de survenue de SHU/PTT/MAT induit par les inhibiteurs de la calcineurine.

Des cas de glomérulosclérose segmentaire et focale ont été rapportés.

Des cas de collection liquidienne, notamment des œdèmes périphériques, des lymphœdèmes, des épanchements pleuraux et des épanchements péricardiques (comprenant des épanchements hémodynamiquement significatifs chez les enfants et les adultes), ont égale-

ment été rapportés chez des patients recevant Rapamune.

Dans une étude évaluant la sécurité et l'efficacité de la substitution des inhibiteurs de la calcineurine par sirolimus (concentrations cibles de 12-20 ng/ml) en traitement d'entretien des patients transplantés rénaux, le recrutement a été arrêté dans le sous-groupe de patients (n = 90) ayant, à l'entrée dans l'étude, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 ml/min (cf Pharmacodynamie). L'incidence d'événements indésirables graves (dont pneumonie, rejet aigu, perte du greffon et décès) était plus élevée dans le bras traité par sirolimus (n = 60, la médiane du temps après la transplantation étant de 36 mois).

Des kystes ovariens et des troubles menstruels (comprenant aménorrhée et ménorragie) ont été rapportés. Les patientes présentant des kystes ovariens symptomatiques doivent être adressées à un spécialiste pour des examens plus approfondis. L'incidence des kystes ovariens peut être supérieure chez les femmes préménopausées comparé aux femmes postménopausées. Dans certains cas, les kystes ovariens et ces troubles menstruels se sont résolus après l'arrêt de Rapamune.

Population pédiatrique :

Des études cliniques contrôlées avec une posologie de Rapamune comparable à celle indiquée actuellement chez l'adulte n'ont pas été menées chez les enfants ou adolescents (âgés de moins de 18 ans).

La sécurité a été évaluée lors d'une étude clinique contrôlée réalisée chez des patients âgés de moins de 18 ans transplantés rénaux à haut risque immunologique, défini par un antécédent d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu d'allogreffe et/ou par la présence d'une néphropathie chronique d'allogreffe prouvée par biopsie (cf Pharmacodynamie). L'utilisation de Rapamune en association avec des inhibiteurs de la calcineurine et des corticoïdes est associée à un risque accru de dégradation de la fonction rénale, d'anomalies des lipides sériques (incluant mais ne se limitant pas à une élévation des triglycérides sériques et du cholestérol) et d'infections du tractus urinaire. Le protocole de traitement étudié (utilisation continue de Rapamune en association avec un inhibiteur de la calcineurine) n'est pas indiqué chez l'adulte et l'enfant (cf Indications).

Lors d'une autre étude réalisée chez des patients âgés de 20 ans ou moins transplantés rénaux ayant pour but d'évaluer la sécurité d'un arrêt progressif des corticoïdes (à partir du 6e mois suivant la transplantation) dans le cadre d'un protocole immunosuppresseur initié suite à la transplantation utilisant une immunosuppression à dose complète de Rapamune et d'inhibiteur de la calcineurine associé à une induction par basiliximab, 19 patients (6,9 %) sur les 274 patients inclus ont développé un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD). Sur les 89 patients diagnostiqués séronégatifs pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) avant la transplantation, 13 (15,6 %) ont développé un PTLD. Tous les patients ayant développé un PTLD étaient âgés de moins de 18 ans.

L'expérience est insuffisante pour recommander l'utilisation de Rapamune chez l'enfant et l'adolescent (cf Posologie/Mode d'administration).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, l'expérience concernant le surdosage est minime. Un patient a présenté un épisode de fibrillation auriculaire après l'ingestion de 150 mg de Rapamune. En général, les effets secondaires d'un surdosage sont concordants avec ceux listés dans la rubrique Effets indésirables. Des soins généraux de réanimation doivent être instaurés dans tous les cas de surdosage. Étant donné la faible solubilité aqueuse et la forte liaison de Rapamune aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que Rapamune ne sera pas significativement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA10).

Le sirolimus inhibe l'activation des cellules T induite par la plupart des stimuli en bloquant la transduction des signaux intracellulaires, tant dépendante qu'indépendante du calcium. Les études ont démontré que ses effets sont médiés par un mécanisme différent de celui de la ciclosporine, du tacrolimus et des autres agents immunosuppresseurs. Les données expérimentales suggèrent que le sirolimus se lie à la protéine cytosolique spécifique FKPB-12 et que le complexe FKPB 12-sirolimus inhibe l'activation de la cible de la rapamycine (Target Of Rapamycin) chez les mammifères (mTOR), qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. Le résultat net est une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine d'une immunosuppression.

Chez l'animal, le sirolimus a un effet direct sur l'activation des cellules T et B, inhibant les réactions à médiation immunitaire telles que le rejet d'allogreffe.

Études cliniques :

Des patients à risque immunologique faible à modéré ont été étudiés au cours d'une étude de phase 3 d'élimination de la ciclosporine-suivie d'un traitement d'entretien par Rapamune, qui ont inclus des patients ayant reçu une allogreffe rénale provenant d'un donneur mort ou vivant. De plus, les receveurs d'une seconde greffe, avec survie de la première greffe d'au moins 6 mois après la transplantation, ont été inclus. La ciclosporine n'a pas été arrêtée chez les patients suivants : patients ayant présenté un rejet aigu de grade 3 selon la classification de Banff, patients nécessitant une dialyse, patients ayant une créatinine sérique supérieure à 400 µmol/l ou chez ceux ayant une fonction rénale impropre à tolérer l'arrêt de la ciclosporine. Les patients à haut risque de rejet de greffe n'ont pas été étudiés en un nombre suffisant au cours des études d'élimination de la ciclosporine-suivie d'un traitement d'entretien par Rapamune, et il n'est pas recommandé de leur prescrire ce protocole thérapeutique.

A 12, 24 et 36 mois, la survie du greffon et la survie du patient étaient similaires dans les deux groupes. A 48 mois, il y avait une différence statistiquement significative dans la survie du greffon en faveur de Rapamune après arrêt de la ciclosporine comparativement à l'association Rapamune + ciclosporine (en tenant compte ou non des perdus de vue). A 12 mois post-randomisation, le taux de premier rejet prouvé par biopsie était significativement plus élevé dans le groupe ayant arrêté la ciclosporine *versus* le groupe où la ciclosporine était maintenue (respectivement 9,8 % contre 4,2 %). Par la suite, la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Le taux moyen de filtration glomérulaire calculé (TFG) à 12, 24, 36, 48 et 60 mois était significativement plus élevé chez des patients recevant Rapamune après élimination de la ciclosporine *versus* ceux recevant Rapamune avec la ciclosporine. Selon l'analyse des données à 36 mois et au-delà, il a été montré une majoration de la différence concernant la survie du greffon et l'amélioration de la fonction rénale, ainsi qu'une diminution significative de la pression artérielle dans le groupe ayant arrêté la ciclosporine ; il a été décidé d'arrêter le traitement des patients qui recevaient Rapamune avec la ciclosporine. A 60 mois, l'incidence des cancers non cutanés était significativement plus élevée dans la cohorte qui a continué la ciclosporine en comparaison à celle qui l'a arrêté (respectivement 8,4 % *versus* 3,8 %). Le délai médian d'apparition du premier cancer cutané a été significativement retardé.

La sécurité et l'efficacité du remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par Rapamune en traitement d'entretien du greffon rénal (6-120 mois après la transplantation) ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, contrôlée, stratifiée par le TFG calculé par rapport à la valeur initiale (20-40 ml/min contre au-dessus de 40 ml/min). Les agents immunosuppresseurs concomitants incluaient le mycophénolate mofétil, l'azathioprine et les corticoïdes. L'inclusion dans le groupe des patients ayant un TFG calculé en dessous de 40 ml/min a été arrêtée en raison d'un déséquilibre dans la survenue des événements indésirables (cf Effets indésirables).

Dans le groupe de patients ayant un TFG calculé au-dessus de 40 ml/min, la fonction rénale n'a généralement pas été améliorée. Les taux de rejet aigu, de la perte du greffon et de décès étaient similaires à 1 et 2 ans. Les événements indésirables apparus sous traitement étaient plus fréquents pendant les 6 premiers mois suivant le remplacement par Rapamune. A 24 mois, les rapports protéinurie/créatinurie moyen et médian dans le groupe de patients ayant un TFG calculé au-dessus de 40 ml/min étaient significativement plus élevés dans le groupe traité par Rapamune comparativement à celui maintenu sous inhibiteurs de la calcineurine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un premier épisode de syndrome néphrotique a également été rapporté (cf Effets indésirables).

A 2 ans, le taux de cancers cutanés non mélanomateux était significativement plus bas dans le groupe traité par Rapamune *versus* celui maintenu sous inhibiteurs de la calcineurine (1,8 % et 6,9 %). Dans un sous-groupe de patients de l'étude avec un TFG au-dessus de 40 ml/min et une protéinurie normale, le TFG calculé était plus élevé à 1 et 2 ans chez des patients traités par Rapamune *versus* le sous-groupe des patients traités par des inhibiteurs de la calcineurine. Les taux de rejet aigu, de perte du greffon et de décès étaient similaires mais la protéinurie a été augmentée chez des patients de ce sous-groupe traités par Rapamune.

Dans une étude ouverte, randomisée, comparative, multicentrique au cours de laquelle des patients transplantés rénaux soit bénéficiaient d'une conversion du tacrolimus au sirolimus 3 ou 5 mois après la transplantation, soit restaient sous tacrolimus, il n'a pas été observé de différence significative de la fonction rénale à 2 ans. Il y avait plus d'effets indésirables (99,2 % vs 91,1 %, p = 0,002 *) et d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables (26,7 % vs 4,1 %, p < 0,001 *) dans le groupe converti au sirolimus par rapport au groupe traité par tacrolimus. L'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie (RACB) a été supérieure (p = 0,020 *) pour les patients du groupe sirolimus (11, 8,4 %) par rapport à ceux du groupe tacrolimus (2, 1,6 %) sur les 2 ans. Pour la plupart, les rejets ont été de gravité légère (8 sur 9 [89 %], RACB à lymphocytes T, 2 sur 4 [50 %] RACB par anticorps) dans le groupe sirolimus. Les patients dont le rejet était par les anticorps et par les lymphocytes T sur la même biopsie ont été comptés une fois pour chaque catégorie. Plus de patients convertis au sirolimus ont développé une nouvelle apparition de diabète, définie comme l'utilisation pendant 30 jours ou plus de façon continue ou au moins 25 jours sans arrêt (sans intervalle) d'un quelconque traitement antidiabétique après la randomisation, une glycémie à jeun ⩾ 126 mg/dl ou une glycémie non à jeun ⩾ 200 mg/dl après la randomisation (18,3 % vs 5,6 %, p = 0,025 *). Une incidence plus faible de cancers épidermoïdes de la peau a été observée dans le groupe sirolimus (0 % vs 4,9 %).

* Note : valeurs de p non contrôlées pour les tests multiples.

Dans deux études cliniques multicentriques, les patients transplantés rénaux *de novo* traités par le sirolimus, le mycophénolate mofétil (MMF), les corticoïdes et un antagoniste du récepteur IL-2 avaient un taux de rejet aigu significativement plus élevé et un taux de mortalité numériquement plus élevé comparés aux patients traités par un inhibiteur de la calcineurine, le MMF, les corticoïdes et un antagoniste de récepteur IL-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fonction rénale n'était pas meilleure chez les patients traités par le sirolimus *de novo* sans inhibiteur de la calcineurine. Un schéma abrégé de dosage du daclizumab a été utilisé dans l'une des études.

Une étude randomisée comparative évaluant le ramipril *versus* placebo dans la prévention de la protéinurie chez des patients transplantés rénaux ayant remplacé les inhibiteurs de la calcineurine par le sirolimus a permis d'observer une différence du nombre de patients présentant un RACB sur 52 semaines [13 (9,5 %) contre 5 (3,2 %), respectivement ; p = 0,073]. Le taux de rejet des patients ayant débuté le ramipril à la dose de 10 mg était supérieur (15 %) à celui des patients ayant débuté le ramipril à la dose de 5 mg (5 %). La plupart des rejets sont survenus au cours des six mois qui ont suivi le remplacement du traitement et étaient légers ; aucune perte de greffon n'a été signalée pendant l'étude (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Rapamune a été évalué lors d'une étude clinique contrôlée réalisée sur 36 mois chez des patients âgés de moins de 18 ans transplantés rénaux à haut risque immunologique, défini par un antécédent d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu d'allogreffe et/ou par la présence d'une néphropathie chronique d'allogreffe prouvée par biopsie. Les sujets ont été traités par Rapamune (concentrations cibles de sirolimus de 5 à 15 ng/ml) en association avec un inhibiteur de la calcineurine et des corticoïdes, ou ont reçu une immunosuppression par inhibiteurs de la calcineurine, sans Rapamune. Le groupe Rapamune n'a pas démontré de résultats supérieurs à ceux du groupe contrôle en termes de première survenue de rejet aigu confirmé par biopsie, de perte du greffon ou de décès. Un décès est survenu dans chaque groupe. L'utilisation de Rapamune en association avec des inhibiteurs de la calcineurine et des corticoïdes était associée à un risque accru de dégradation de la fonction rénale, d'anomalies des lipides sériques (incluant mais ne se limitant pas à une élévation des triglycérides sériques et du cholestérol total) et d'infections du tractus urinaire (cf Effets indésirables).

Une fréquence élevée inacceptable de PTLD a été mise en évidence lors d'une étude clinique en transplantation pédiatrique survenant suite à l'administration aux enfants et adolescents d'une dose complète de Rapamune associée à une dose complète d'inhibiteurs de la calcineurine, du basiliximab et des corticoïdes (cf Effets indésirables).

Une analyse rétrospective portant sur la survenue de maladie veino-occlusive hépatique chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches avec conditionnement par cyclophosphamide et irradiation corporelle totale a mis en évidence une augmentation de l'incidence de la maladie veino-occlusive hépatique chez les patients traités par Rapamune, en particulier en cas d'association avec le méthotrexate.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La plupart des données de pharmacocinétique ont été obtenues à partir de la solution buvable de Rapamune et sont résumées en premier.

Les informations concernant la formule comprimé sont résumées spécifiquement dans la rubrique : Comprimé oral.

Solution buvable :

Après administration de la solution buvable de Rapamune, le sirolimus est rapidement absorbé, le pic de concentration étant atteint en 1 heure chez les sujets sains recevant des doses uniques et en 2 heures chez les patients avec une allogreffe rénale stable et recevant des doses répétées. La biodisponibilité systémique du sirolimus administré concomitamment à la ciclosporine (Sandimmun) est d'environ 14 %. En cas d'administration répétée, la concentration sanguine moyenne du sirolimus augmente d'un facteur d'environ 3. La demi-vie d'élimination terminale chez les patients transplantés rénaux stables après des doses orales répétées était de 62 ± 16 heures. Cependant, la demi-vie utile est réduite et les concentrations moyennes à l'équilibre ont été atteintes après 5 à 7 jours. Le rapport sang/plasma (S/P) de 36 démontre que le sirolimus est largement réparti entre les éléments figurés du sang.

Le sirolimus est un substrat du cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine-P. Le sirolimus est principalement métabolisé par O-déméthylation et/ou hydroxylation. Sept métabolites principaux, incluant les dérivés hydroxylés, déméthylés et hydroxydéméthylés, sont identifiables dans le sang total. Le sirolimus est le composé principalement retrouvé dans le sang humain total et il contribue pour plus de 90 % à l'activité immunosuppressive. Après l'administration d'une dose unique de sirolimus marqué au [^{14}C] chez des volontaires sains, la majorité (91,1 %) de la radioactivité a été éliminée dans les fèces et seule une faible quantité (2,2 %) dans les urines.

Les études cliniques de Rapamune n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Les concentrations résiduelles de sirolimus observées chez 35 transplantés rénaux âgés de plus de 65 ans ont montré des valeurs similaires à celles observées dans la population adulte (n = 822) âgée de 18 à 65 ans.

Chez des enfants dialysés (réduction de 30 % à 50 % du taux de filtration glomérulaire) âgés de 5 à 11 ans et de 12 à 18 ans, la CL/F moyenne rapportée au poids était plus élevée chez les enfants les plus jeunes (580 ml/h/kg) que chez les enfants plus âgés (450 ml/h/kg), comparé à l'adulte (287 ml/h/kg). Il a été observé une grande variabilité interindividuelle au sein des groupes d'âge.

Les concentrations de sirolimus ont été mesurées lors d'études contrôlées sur les concentrations réalisées chez des enfants transplantés rénaux qui recevaient déjà de la ciclosporine et des corticoïdes. L'objectif pour les concentrations minimales était de 10-20 ng/ml. À l'état d'équilibre, 8 enfants âgés de 6 à 11 ans ont reçu des doses quotidiennes moyennes ± SD (Déviation Standard) de 1,75 ± 0,71 mg/jour (0,064 ± 0,018 mg/kg, 1,65 ± 0,43 mg/m^2) et 14 adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu des doses quotidiennes moyennes ± SD de 2,79 ± 1,25 mg/jour (0,053 ± 0,0150 mg/kg, 1,86 ± 0,61 mg/m^2). Les plus jeunes enfants avaient une CL/F rapportée au poids plus élevée (214 ml/h/kg) que les adolescents (136 ml/h/kg). Ces données indiquent que les plus jeunes enfants auraient besoin d'une dose rapportée au poids plus élevée que les adolescents et les adultes pour obtenir des concentrations cibles similaires. Cependant, le développement de recommandations de dosage spécifiques pour les enfants nécessite plus de données pour être formellement confirmées.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de la classification de Child-Pugh), les valeurs moyennes de l'ASC et du $t_{1/2}$ du sirolimus ont augmenté, respectivement, de 61 % et de 43 % et la CL/F a diminué de 33 % par rapport aux sujets sains normaux. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh), les valeurs moyennes de l'ASC et du $t_{1/2}$ du sirolimus ont augmenté respectivement de 210 % et 170 % et la CL/F a diminué de 67 % par rapport à des sujets sains. Les demi-vies longues observées chez les patients insuffisants hépatiques retardent l'atteinte de l'état d'équilibre.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Les données pharmacocinétiques du sirolimus observées dans des populations allant d'une fonction rénale normale à une fonction rénale inexistante (patients dialysés) sont similaires.

Comprimé oral :

Le comprimé de 0,5 mg n'est pas complètement bioéquivalent aux comprimés de 1 mg, 2 mg et 5 mg si l'on compare la Cmax.

Plusieurs comprimés de 0,5 mg ne doivent par conséquent pas être utilisés en remplacement d'autres dosages de comprimé.

Chez les sujets sains, la biodisponibilité moyenne du sirolimus après une prise unique de la formulation comprimé est d'environ 27 % supérieure à celle de la solution buvable. La Cmax moyenne est diminuée de 35 % et le Tmax moyen augmenté de 82 %. La différence de biodisponibilité était moins marquée lors d'administration à l'équilibre à des receveurs de transplantation rénale et une équivalence thérapeutique a été démontrée lors d'une étude randomisée de 477 patients. Lorsque les patients passent de la formulation solution buvable à la formulation comprimé, il est recommandé de donner la même dose et de vérifier la concentration résiduelle en sirolimus 1 à 2 semaines plus tard afin de s'assurer qu'elle reste dans la fourchette recommandée. De même, lorsque les patients changent de dosage de comprimés, le contrôle des concentrations résiduelles est recommandé.

Chez 24 volontaires sains recevant Rapamune comprimé lors d'un repas riche en graisse, la Cmax, le Tmax et l'ASC ont montré une augmentation de respectivement 65 %, 32 % et 23 %. Afin de diminuer la variabilité, Rapamune comprimé doit être pris soit toujours avec, soit toujours sans nourriture. Le jus de pamplemousse modifie le métabolisme impliquant le CYP3A4 et doit par conséquent être évité.

La concentration de sirolimus, après administration de Rapamune comprimé (5 mg) en prise unique chez des sujets sains, est proportionnelle à la dose administrée de 5 à 40 mg.

Les études cliniques avec Rapamune n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. L'administration de Rapamune comprimés à 12 patients transplantés rénaux âgés de plus de 65 ans a donné les mêmes résultats que ceux obtenus pour les patients adultes âgés de 18 à 65 ans (n = 167).

Traitement d'initiation (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation) :

Chez la plupart des patients recevant Rapamune comprimé avec une dose de charge de 6 mg suivie d'une dose d'entretien initiale de 2 mg, les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total atteignent rapidement les concentrations à l'équilibre comprises dans la fourchette recommandée (entre 4 et 12 ng/ml - dosage chromatographique). Les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus basés sur des données récoltées un et 3 mois après la transplantation et obtenus chez 13 patients transplantés rénaux traités par ciclosporine microémulsion (4 heures avant Rapamune comprimé) et corticoïdes, après administration de doses journalières de 2 mg de Rapamune comprimé sont : Cmin,ss : 7,39 ± 2,18 ng/ml ; Cmax,ss : 15,0 ± 4,9 ng/ml, Tmax,ss : 3,46 ± 2,40 heures, ASCτ,ss : 230 ± 67 ng.h/ml, CL/F/W : 139 ± 63 ml/h/kg (paramètres calculés d'après les résultats des dosages réalisés par HPLC-spectrométrie de masse/spectrométrie de masse).

Les résultats correspondants pour la solution buvable lors de la même étude clinique étaient : Cmin,ss : 5,40 ± 2,50 ng/ml, Cmax,ss : 14,4 ± 5,3 ng/ml, Tmax,ss : 2,12 ± 0,84 heures, ASCτ,ss : 194 ± 78 ng.h/ml, CL/F/W : 173 ± 50 ml/h/kg. Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total mesurées par HPLC-spectrométrie de masse/spectrométrie de masse sont significativement corrélées à ASCτ,ss (r^2 = 0,85).

Suite à la surveillance de tous les patients durant la période de traitement concomitant avec la ciclosporine, les concentrations résiduelles moyennes (10e, 90e percentiles) (valeurs obtenues par dosage chromatographique) et des doses journalières sont respectivement de 8,6 ± 3,0 ng/ml (5,0 à 13 ng/ml) et 2,1 ± 0,7 mg (1,5 à 2,7 mg) (cf Posologie/Mode d'administration).

Traitement d'entretien :

Du 3e au 12e mois suivant l'arrêt de la ciclosporine, les concentrations résiduelles moyennes (10e, 90e percentiles) (valeurs obtenues par dosage chromatographique) et les doses journalières sont respectivement de 19 ± 4,1 ng/ml (14 à 24 ng/ml) et 8,2 ± 4,2 mg (3,6 à 13,6 mg) (cf Posologie/Mode d'administration).

Par conséquent, la dose de sirolimus était approximativement multipliée par 4 pour tenir compte à la fois de l'absence d'interaction pharmacocinétique avec la ciclosporine (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation des besoins en immunosuppresseurs en l'absence de ciclosporine (augmentation d'un facteur 2).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables suivants, observés chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapportés au cours des essais cliniques, pourraient avoir une signification clinique : vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques, dégénérescence tubulaire testiculaire, ulcération gastro-intestinale, fractures osseuses et callosités, hématopoïèse hépatique et phospholipidose pulmonaire.

Le sirolimus ne s'est pas révélé mutagène lors du test bactérien de mutation inverse *in vitro*, du test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, du test de mutation antérograde sur cellules de lymphome de souris ou du test *in vivo* du micronucleus chez la souris.

Des études de carcinogenèse chez la souris et le rat ont montré une augmentation de l'incidence des lymphomes (souris mâle et femelle), des adénomes et carcinomes hépatocellulaires (souris mâle) et des leucémies granulocytaires (souris femelle). Il est connu que des tumeurs malignes (lymphomes) secondaires à l'utilisation chronique d'agents immunosuppresseurs peuvent survenir et ont été rarement rapportées chez des patients. Chez la souris, les lésions cutanées chroniques ulcératives ont augmenté. Ces modifications peuvent être en rapport avec l'immunosuppression chronique. Chez le rat, les adénomes testiculaires à cellules interstitielles traduisaient souvent une réponse spécifique d'espèce à un niveau d'hormone lutéinisante et sont considérés habituellement comme ayant une pertinence clinique limitée.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction, une diminution de la fertilité des rats mâles a été observée. Le nombre de spermatozoïdes a diminué, de façon partiellement réversible, chez le rat dans une étude de 13 semaines. Des diminutions du poids des testicules et/ou des lésions histologiques (par exemple : atrophie tubulaire et cellules tubulaires géantes) ont été observées chez le rat et lors d'une étude chez le singe. Chez le rat, le sirolimus est responsable d'une embryofœtotoxicité qui s'est manifestée par une mortalité et une réduction du poids fœtal (avec des retards associés de l'ossification du squelette) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution buvable :

Rapamune ne doit pas être dilué dans du jus de pamplemousse ou dans tout liquide autre que l'eau ou le jus d'orange (cf Modalités manipulation/élimination). Rapamune solution buvable contient du polysorbate 80 qui est connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) à partir du polychlorure de vinyl (PVC). Il est important de suivre les instructions pour prendre Rapamune solution buvable immédiatement quand un récipient plastique est utilisé pour la dilution et/ou l'administration (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation :

- Comprimés à 0,5 mg : 2 ans.
- Comprimés à 1 et 2 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les plaquettes des comprimés dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Solution buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière. Si nécessaire, le patient peut conserver les flacons à température ambiante sans dépasser 25 °C pendant une courte durée (24 heures).

- Après ouverture :
  Durée de conservation du flacon : 30 jours.
  Dans la seringue doseuse : 24 heures (à température ambiante, ne dépassant pas 25 °C).
- Après dilution : La préparation doit être utilisée immédiatement (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé et solution buvable :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Solution buvable :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

La seringue doseuse doit être utilisée pour prélever du flacon la dose prescrite de Rapamune. Vider la quantité correcte de Rapamune de la seringue dans un récipient en verre ou en plastique uniquement, contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange.

Aucun autre liquide, en particulier le jus de pamplemousse, ne doit être utilisé pour la dilution. Agiter vigoureusement et boire immédiatement. Remplir de nouveau le récipient avec un volume supplémentaire (au moins 120 ml) d'eau ou de jus d'orange, agiter vigoureusement et boire immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

AMM EU /1/01/171/013 ; CIP 3400949304578 (RCP rév 16.02.17) cp 0,5 mg.
EU /1/01/171/007 ; CIP 3400935953018 (RCP rév 16.02.17) cp 1 mg.
EU /1/01/171/009 ; CIP 3400936156821 (RCP rév 16.02.17) cp 2 mg.
EU /1/01/171/001 ; CIP 3400935688477 (RCP rév 16.02.17) sol buv.

Prix : 65,22 € (30 comprimés à 0,5 mg).
126,96 € (30 comprimés à 1 mg).
248,90 € (30 comprimés à 2 mg).
248,90 € (1 flacon de sol buv + 30 ser + étui transport).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

RASILEZ HCT voie orale

aliskirène fumarate, hydrochlorothiazide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

REACTINE voie orale

cétirizine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Allergologie / Antihistaminiques H1

REBETOL ® gélule

ribavirine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg (opaque, imprimée à l'encre bleue ; blanche) : Boîtes de 84, de 112, de 140 et de 168, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Ribavirine (DCI) .... 200 mg

Excipients : Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane. *Marquage de la gélule :* gomme laque de qualité pharmaceutique, propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium, colorant (E 132).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (40 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Rebetol est indiqué en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Rebetol est indiqué en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus, et adolescents), non préalablement traités, et en l'absence de décompensation hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié, et suivi, par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

POSOLOGIE :

Rebetol doit être utilisé en association comme indiqué dans la rubrique Indications.

Veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour des informations additionnelles relatives à la prescription de ces produits et pour de plus amples recommandations sur la posologie en coadministration avec Rebetol.

Les gélules de Rebetol sont administrées quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

Adultes :

La dose et la durée du traitement recommandées de Rebetol dépendent du poids du patient et du médicament utilisé en association. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol.

Dans les cas où aucune recommandation spécifique de dose n'est faite, la dose suivante doit être utilisée : poids du patient < 75 kg = 1000 mg et > 75 kg = 1200 mg.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Remarque : pour les patients de moins de 47 kg, ou qui ne peuvent pas avaler les gélules, veuillez vous reporter au RCP de Rebetol 40 mg/mL solution buvable.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose de Rebetol est déterminée en fonction du poids du patient. Par exemple, la dose ajustée en fonction du poids lors de l'utilisation conjointe avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b est indiquée dans le tableau 1. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de dose de Rebetol présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose de Rebetol dans la population pédiatrique en fonction du poids en cas d'association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Rebetol	Nombre de gélules à 200 mg
47-49	600 mg	3[(a)]
50-65	800 mg	4[(b)]
> 65	Se reporter aux recommandations de doses chez les adultes	

a) 1 le matin, 2 le soir.
b) 2 le matin, 2 le soir.

Modification des doses en cas d'effets indésirables :

Modification de dose chez l'adulte :

La diminution de la dose de Rebetol dépend de la posologie initiale de Rebetol, celle-ci dépendant du médicament utilisé en association avec Rebetol.

Si un patient a un effet indésirable grave susceptible d'être lié au Rebetol, la dose de Rebetol doit être modifiée ou le traitement interrompu, si approprié, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue.

Le tableau 2 fournit les recommandations pour les modifications de la dose et l'arrêt du traitement, en fonction de la concentration en hémoglobine, de l'état cardiaque et de la concentration en bilirubine indirecte du patient.

Tableau 2 : Prise en charge des effets indésirables

Paramètres biologiques	Réduire la dose * de Rebetol si :	Arrêter Rebetol si :
Hémoglobine chez les patients sans affection cardiaque	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Hémoglobine : patients avec antécédents de pathologie cardiaque stable	Diminution du taux d'hémoglobine ⩾ 2 g/dL pendant une période de 4 semaines au cours du traitement (réduction permanente de la dose)	< 12 g/dL malgré une dose réduite pendant 4 semaines
Bilirubine-indirecte	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL ; (adultes)

* Chez les patients recevant une dose de 1000 mg (< 75 kg) ou 1200 mg (> 75 kg), la dose de Rebetol doit être réduite à 600 mg/jour (administration d'une gélule de 200 mg le matin, et de deux gélules de 200 mg le soir). Si l'anomalie se résout, le traitement par Rebetol peut être recommencé à 600 mg par jour, et être encore augmenté à 800 mg par jour selon l'appréciation du médecin traitant. Cependant, un retour à des doses plus élevées n'est pas recommandé. Chez les patients recevant une dose de 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) ou 1400 mg (> 105 kg), la première réduction de la dose de Rebetol est de 200 mg par jour (sauf pour les patients recevant une dose de 1400 mg ; dans ce cas, la réduction doit être de 400 mg par jour). Si besoin, la deuxième réduction supplémentaire de dose de Rebetol est de 200 mg par jour. Les patients dont la dose de Rebetol est abaissée à 600 mg par jour doivent recevoir une gélule de 200 mg le matin et deux gélules de 200 mg le soir.

En cas d'effet indésirable grave, susceptible d'être lié aux médicaments utilisés en association avec Rebetol, veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de modification de dose ou d'arrêt de Rebetol telles que présentées dans le tableau 2.

Modification de la dose chez les patients pédiatriques :

La diminution de la dose chez les patients pédiatriques sans pathologie cardiaque concernant les taux d'hémoglobines suit les mêmes recommandations que celles des patients adultes sans pathologie cardiaque (tableau 2).

Il n'y a pas de donnée chez les patients pédiatriques ayant une pathologie cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le tableau 3 donne les recommandations pour l'arrêt du traitement, en fonction de la concentration de bilirubine indirecte du patient.

Tableau 3 : Prise en charge des effets indésirables

Paramètres biologiques	Arrêter Rebetol si :
Bilirubine-indirecte	> 5 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b), ou > 4 mg/dL ; (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités par peginterféron alfa-2b)

Populations particulières :

Personnes âgées (⩾ 65 ans) :

L'âge ne semble pas avoir un effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol. Cependant, de même que chez les patients plus jeunes, la fonction rénale doit être évaluée avant l'administration de Rebetol (cf Pharmacocinétique).

Patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus, et adolescents) :

Rebetol peut être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le choix de la forme de Rebetol dépend des caractéristiques individuelles du patient. La sécurité et l'efficacité de la ribavirine utilisée en association avec les antiviraux à action directe chez ces patients n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour d'autres recommandations sur la posologie en coadministration.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol sont altérés chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal à cause d'une diminution de la clairance apparente de la créatinine (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale chez tous les patients avant l'initiation de Rebetol. Les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/minute) doivent être traités alternativement par des doses quotidiennes de 200 mg et de 400 mg. Les patients adultes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute) et les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) ou sous hémodialyse doivent être traités par 200 mg/jour de Rebetol. Le tableau 4 donne les recommandations pour la modification de la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, la survenue d'une anémie doit être plus attentivement surveillée. Aucune donnée n'est disponible concernant la modification de la dose chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

Tableau 4 : Modification de la dose chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Dose de Rebetol/jour
30 à 50 mL/min	Doses alternées, 200 mg et 400 mg le jour suivant
Moins de 30 mL/min	200 mg/jour
Hémodialyse (IRST)	200 mg/jour

Insuffisance hépatique :

Aucune interaction pharmacocinétique n'existe entre Rebetol et la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique). Pour une utilisation chez les patients présentant une cirrhose décompensée, se reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rebetol doit être administré oralement avec de la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique). Chez les femmes en âge de procréer, Rebetol ne sera initié que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif.
- Allaitement.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans

les 6 derniers mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).

Veuillez vous reporter au RCP correspondant de chaque médicament utilisé en association avec Rebetol pour les contre-indications spécifiques de ces produits.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Rebetol doit être utilisé en association avec d'autres médicaments (cf Pharmacodynamie).

Veuillez vous reporter au RCP du (peg)interféron alfa pour les détails sur les recommandations de surveillance et de prise en charge des effets indésirables listés ci-dessous avant d'initier tout traitement et sur les autres précautions à prendre avec le (peg)interféron alfa.

Plusieurs effets indésirables graves sont liés au traitement par Rebetol en association avec le (peg)interferon alfa. Ceux-ci incluent :
- Des effets sévères sur le système nerveux central et des troubles psychiatriques sévères (tels que dépression, idées suicidaires, tentative de suicide et comportement agressif, etc.).
- Une inhibition de la croissance chez les enfants et les adolescents, qui peut être irréversible chez certains patients.
- Une augmentation de la thyréostimuline (TSH) chez les enfants et les adolescents.
- Des troubles oculaires sévères.
- Des affections dentaires et parodontales.

Population pédiatrique :

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement en association avec le peginterferon alfa-2b ou l'interferon alfa-2b à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que ce traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas.

Hémolyse :

Une diminution de l'hémoglobinémie à < 10 g/dL a été observée chez 14 % des adultes et 7 % des enfants et adolescents traités avec Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b dans les études cliniques. Bien que Rebetol n'exerce pas d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée à Rebetol peut se traduire par une altération de la fonction cardiaque ou une exacerbation des symptômes de la maladie coronarienne, ou les deux. Ainsi, Rebetol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de maladie cardiaque préexistante (cf Contre-indications). L'état cardiaque doit être évalué avant le début du traitement et suivi pendant le traitement ; si une altération survient, le traitement doit être interrompu (cf Posologie/Mode d'administration).

Fonction cardiovasculaire :

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel, mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement. Il n'y a pas de données chez les enfants ou les adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Risque tératogène :

Avant l'initiation du traitement par Rebetol, le médecin doit informer de manière exhaustive les patients hommes et femmes sur le risque tératogène de Rebetol, sur la nécessité d'une contraception efficace et continue, sur le possible échec de certaines méthodes contraceptives et sur les conséquences éventuelles sur la grossesse si celle-ci survient pendant ou après le traitement par Rebetol (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Pour la surveillance biologique de la grossesse, veuillez vous reporter aux tests de laboratoire.

Réaction d'hypersensibilité :

Si une réaction aiguë d'hypersensibilité (telle qu'urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) se développe, Rebetol doit être immédiatement interrompu et une prise en charge médicale appropriée instituée. Les rashs transitoires ne nécessitent pas un arrêt du traitement.

Fonction hépatique :

Tout patient développant des anomalies significatives de la fonction hépatique au cours du traitement doit être étroitement suivi. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour les recommandations sur la modification de dose ou l'arrêt du traitement.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol sont modifiés chez les patients ayant une dysfonction rénale du fait de la diminution de la clairance apparente chez ces patients. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Rebetol. Du fait de l'augmentation marquée des concentrations plasmatiques de la ribavirine chez les patients atteints d'insuffisance modérée à sévère, un ajustement des doses de Rebetol est recommandé chez les patients adultes ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/minute. Il n'y a pas de donnée disponible concernant la modification de la dose chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Les concentrations d'hémoglobine doivent être étroitement surveillées pendant le traitement et des mesures correctives prises si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Risque d'exacerbation de l'immunosuppression :

Des cas de pancytopénie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration de peginterféron et de Rebetol en association avec l'azathioprine ont été rapportés dans la littérature. Cette myélotoxicité s'est avérée réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral de l'hépatite C chronique et de l'azathioprine concomitante et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (cf Interactions).

Co-infection VHC-VIH :

Toxicité mitochondriale et acidose lactique :

Des précautions doivent être prises chez les patients VIH positifs co-infectés par le VHC et traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (en particulier ddI et d4T) et par l'association interféron alfa/ribavirine. Dans cette population de patients VIH positifs recevant un schéma thérapeutique associant au moins un INTI et Rebetol, les médecins doivent surveiller attentivement les marqueurs de toxicité mitochondriale et d'acidose lactique. Pour des détails supplémentaires, cf Interactions.

Décompensation hépatique chez les patients co-infectés VHC-VIH présentant un stade avancé de cirrhose :

Les patients co-infectés ayant un stade avancé de cirrhose et recevant un traitement par association d'antirétroviraux (cART) peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. Les autres paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à un risque plus élevé de décompensation hépatique chez les patients co-infectés incluent un traitement par la didanosine et un taux élevé de bilirubine sérique.

Les patients co-infectés recevant à la fois un traitement antirétroviral (ARV) et un traitement pour l'hépatite doivent être étroitement surveillés, le score de Child-Pugh doit être évalué pendant le traitement. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour des recommandations sur les modifications de dose ou l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant une progression de leur décompensation hépatique, le traitement de l'hépatite doit être immédiatement interrompu et le traitement ARV doit être réévalué.

Anomalies hématologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH :

Les patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine et un traitement par association d'antirétroviraux (cART) peuvent présenter un risque augmenté de développer des anomalies hématologiques (comme une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie) par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. Bien que la majorité d'entre eux puisse être contrôlée par des réductions de dose, un suivi attentif des paramètres hématologiques doit être mis en place dans cette population de patients (cf Posologie/Mode d'administration : « Tests de laboratoire », et Effets indésirables).

Les patients traités par Rebetol et zidovudine présentent un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, l'administration concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée (cf Interactions).

Patients avec un faible taux de CD4 :

Chez les patients co-infectés VHC-VIH, les données d'efficacité et de sécurité (N = 25) disponibles chez les sujets avec un taux de CD4 en dessous de 200 cellules/µL sont limitées. Des précautions sont donc nécessaires lors du traitement des patients avec un faible taux de CD4.

Veuillez vous reporter au RCP correspondant de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante avec Rebetol.

Tests de laboratoire :

Les tests hématologiques, de biochimie sanguine classiques (numération formule sanguine [NFS] et différentielles, plaquettes, électrolytes, créatinine sérique, enzymes hépatiques, acide urique) et les tests de grossesse doivent être réalisés chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les valeurs de base acceptables pour ces analyses avant l'initiation du traitement avec Rebetol sont :

Hémoglobine :
- Adultes : ⩾ 12 g/dL (femmes) ; ⩾ 13 g/dL (hommes).
- Enfants et adolescents : ⩾ 11 g/dL (filles) ; ⩾ 12 g/dL (garçons).

Les analyses de laboratoire doivent être effectuées aux semaines de traitement 2 et 4, puis périodiquement en fonction de l'état clinique. L'ARN-VHC doit être dosé périodiquement pendant le traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Pour la périodicité des tests de grossesse, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

L'acide urique peut augmenter avec Rebetol en raison de l'hémolyse ; par conséquent, l'apparition d'une crise de goutte doit être étroitement surveillée chez les patients prédisposés.

Information sur les excipients :

Chaque gélule de Rebetol contient 40 mg de lactose. Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience de la Lapp lactase, ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les résultats des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains et de rat ont montré qu'aucune enzyme de type cytochrome P_{450} n'intervenait dans le métabolisme de Rebetol. Rebetol n'inhibe pas les enzymes de type cytochrome P_{450}. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur de Rebetol sur les enzymes hépatiques. Par conséquent, le risque d'interactions sur l'enzyme P_{450} est faible.

Rebetol, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine, ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation d'interférons alpha pégylés et de Rebetol en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de Rebetol avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucune étude d'interaction n'a été conduite entre Rebetol et d'autres médicaments, à l'exception du peginterféron alfa-2b, de l'interféron alfa-2b et des antiacides.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre Rebetol et peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

Antiacide :

La biodisponibilité de 600 mg de Rebetol a été diminuée lors d'une coadministration d'antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la siméticone ; l'aire sous la courbe (ASC_{tf}) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de Rebetol ou à un pH modifié. Cette interaction n'a pas été considérée comme significative en clinique.

Analogues nucléosidiques :

Quelques cas d'acidose lactique sont survenus lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association avec d'autres nucléosides. Sur le plan pharmacologique, Rebetol augmente *in vitro* les métabolites phosphorylés des nucléosides de type purine. Cette activité peut potentialiser le risque d'acidose lactique induite par les analogues nucléosidiques de type purine (par ex. didanosine ou abacavir). La coadministration de Rebetol et de didanosine n'est pas recommandée. Il a été rapporté des cas de toxicité mitochondriale, notamment d'acidose lactique et de pancréatite, pouvant être fatales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'exacerbation de l'anémie liée à Rebetol a été rapportée lors de l'administration de zidovudine comme traitement antirétroviral du VIH bien que le mécanisme exact reste non élucidé. L'utilisation concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans le cas d'un traitement antirétroviral (HAART) déjà mis en place et comportant de la zidovudine, le remplacement de celle-ci doit être pris en compte. Cela est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents d'anémie induits par la ribavirine.

Le risque d'interaction peut persister jusqu'à 2 mois (5 demi-vies de Rebetol) après l'arrêt du traitement par Rebetol en raison de la longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).

Il n'existe pas de preuve d'une interaction de Rebetol avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou les inhibiteurs de protéases.

Des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature au sujet de la coadministration d'abacavir et de Rebetol. Certaines données suggèrent que les patients co-infectés par les virus du VIH et du VHC recevant un traitement HAART comprenant de l'abacavir peuvent être à risque de présenter un taux de réponse plus faible au traitement par interféron pégylé/Rebetol. Des précautions doivent être prises quand ces deux médicaments sont coadministrés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Patientes :

Rebetol est contre-indiqué chez les femmes enceintes (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes (cf Sécurité préclinique). Le traitement par Rebetol ne doit être instauré qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les quatre mois qui suivent son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les quatre mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie du risque tératogène significatif de Rebetol sur le fœtus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines :

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par Rebetol (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique). Rebetol s'accumule au niveau intracellulaire et est éliminé très lentement de l'organisme. On ignore si Rebetol présent dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques sur l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses issues de père exposé au Rebetol n'ait pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Rebetol et pendant les sept mois qui suivent son arrêt. Un test de grossesse régulier doit être effectué tous les mois durant cette période. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire l'exposition de leur partenaire au Rebetol.

GROSSESSE :

Rebetol est contre-indiqué pendant la grossesse. Des études précliniques ont montré l'effet tératogène et génotoxique de Rebetol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

L'excrétion dans le lait maternel de Rebetol n'est pas connue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement.

FERTILITÉ :

Données précliniques :
- Fertilité : chez l'animal, Rebetol a des effets réversibles sur la spermatogenèse (cf Sécurité préclinique).
- Effet tératogène : un effet tératogène et/ou embryotoxique marqué de Rebetol a été mis en évidence dans toutes les espèces animales étudiées, et ce, à des doses aussi faibles que le vingtième de la dose recommandée chez l'homme (cf Sécurité préclinique).
- Effet génotoxique : Rebetol est génotoxique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rebetol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; cependant, d'autres médicaments utilisés en association peuvent avoir un effet. Ainsi, les patients qui présentent fatigue, somnolence ou confusion pendant le traitement doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité d'emploi de Rebetol est principalement marqué par un risque d'anémie hémolytique qui survient dans les premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique liée au traitement par Rebetol peut entraîner une altération de la fonction cardiaque et/ou l'aggravation d'une maladie cardiaque préexistante. Une augmentation de l'acide urique et des valeurs de la bilirubine indirecte liées à l'hémolyse a également été observée chez certains patients.

Les effets indésirables listés dans cette rubrique proviennent principalement des études cliniques et/ou de notifications spontanées d'effets indésirables lors de l'utilisation de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron-2b.

Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour les autres effets indésirables rapportés avec ces médicaments.

Adultes :

Bithérapie avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b :

La sécurité de Rebetol en gélules a été évaluée à partir des données issues de 4 études cliniques chez des patients sans exposition préalable à l'interféron (patients naïfs à l'interféron) : 2 études sur Rebetol en association avec interféron alfa-2b, 2 études sur Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b.

Les patients qui sont traités avec interféron alfa-2b et Rebetol après une rechute à un traitement à base d'interféron, ou qui sont traités pour une période plus courte, sont susceptibles d'avoir un meilleur profil de sécurité que celui décrit ci-dessous.

Tableau des effets indésirables chez l'adulte :

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 5 sont issus des études cliniques chez des patients adultes naïfs traités pendant 1 an, ou de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Un certain nombre d'effets indésirables, généralement attribués à un traitement par interféron mais ayant été rapportés dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (en association avec Rebetol), sont également répertoriés pour information dans le tableau 5. Aussi, se reporter aux RCP de peginterféron alfa-2b et de l'interféron alfa-2b pour les réactions indésirables pouvant être attribuées à une monothérapie par interférons. Au sein des systèmes d'organe, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b

Systèmes d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale, pharyngite
Fréquent	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire, bronchite, Herpes simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite, infection du tractus urinaire
Peu fréquent	Infection du tractus respiratoire inférieur
Rare	Pneumonie *
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes) :	
Fréquent	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, neutropénie
Fréquent	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare	Anémie aplasique *
Fréquence indéterminée	Érythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité au produit
Rare	Sarcoïdose *, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus érythémateux systémique, vascularite, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Diabète, hypertriglycéridémie *
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression, anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie
Fréquent	Idées suicidaires, psychoses, comportement agressif, confusion, agitation, colère, altération de l'humeur, comportement anormal, nervosité, troubles du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent	Tentative de suicide, attaque de panique, hallucination
Rare	Trouble bipolaire *
Très rare	Suicide *
Fréquence indéterminée	Idées d'homicide *, manie *, altération de l'état mental
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, étourdissements, bouche sèche, concentration altérée
Fréquent	Amnésie, trouble de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, paresthésie, dysphonie, perte du goût, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare	Crises d'épilepsie (convulsions) *
Très rare	Hémorragie cérébrovasculaire *, ischémie cérébrovasculaire *, encéphalopathie *, polyneuropathie *
Fréquence indéterminée	Paralysie faciale, mononeuropathies
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare	Hémorragies rétiniennes *, rétinopathies (incluant œdème maculaire) *, occlusion de l'artère rétinienne *, occlusion de la veine rétinienne *, névrite optique *, œdème de la papille *, perte de l'acuité visuelle ou du champ visuel *, exsudats rétiniens
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Rare	Cardiomyopathie, arythmie *
Très rare	Ischémie cardiaque *
Fréquence indéterminée	Épanchement péricardique *, péricardite *
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare	Vascularite
Très rare	Ischémie périphérique *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Épistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée, toux non productive
Très rare	Infiltrats pulmonaires *, pneumopathie *, pneumopathie interstitielle *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquent	Stomatite ulcéreuse, stomatite, ulcération de la bouche, colite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien *, glossite, chéilite, distension abdominale, saignement gingival, gingivite, selles molles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent	Pancréatite, douleur orale
Rare	Colite ischémique
Très rare	Rectocolite hémorragique *
Fréquence indéterminée	Trouble parodontique, trouble dentaire, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie *
Très rare	Hépatotoxicité (y compris fatale) *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit, peau sèche, rash
Fréquent	Psoriasis, psoriasis aggravé, eczéma, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, rash érythémateux, sueurs nocturnes, hyperhidrose, dermatite, acné, furoncle, érythème, urticaire, affections cutanées, contusion, sudation augmentée, texture anormale des cheveux, troubles de l'ongle *
Rare	Sarcoïdose cutanée
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson *, nécrolyse épidermique toxique *, érythème multiforme *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique
Fréquent	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent	Douleur osseuse, faiblesse musculaire
Rare	Rhabdomyolyse *, myosite *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale *
Très rare	Syndrome néphrotique *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Femme : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens, troubles vaginaux. Homme : impuissance, prostatite, dysfonctionnement érectile Trouble sexuel (non spécifié) *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudogrippaux, asthénie, irritabilité
Fréquent	Douleur thoracique, inconfort thoracique, œdème périphérique, malaise, sentiment d'état anormal, soif
Peu fréquent	Œdème du visage
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Souffle cardiaque

* Étant donné que Rebetol a toujours été prescrit avec un médicament à base d'interféron alpha, et que les effets indésirables répertoriés, incluant ceux rapportés depuis la commercialisation, ne permettent pas de quantifier précisément la fréquence, la fréquence rapportée ci-dessus est celle provenant des études cliniques utilisant Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b (pégylé ou non pégylé).

Description de certains effets indésirables :

Une diminution de l'hémoglobinémie de plus de 4 g/dL a été observée chez 30 % des patients traités par Rebetol et peginterféron alfa-2b, et chez 37 % des patients traités par Rebetol et interféron alfa-2b. L'hémoglobinémie a chuté en dessous de 10 g/dL chez au plus 14 % des patients adultes et 7 % des enfants et adolescents traités par Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b.

La plupart des cas d'anémies, de neutropénies et de thrombopénies ont été peu sévères (critères OMS 1 ou 2). Il y a eu des cas de neutropénie plus sévères chez les patients traités avec Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b (critère OMS 3 : 39 parmi 186 [21 %] ; et critère OMS 4 : 13 parmi 186 [7 %]) ; des leucopénies de grade 3 selon les critères OMS ont également été rapportées chez 7 % des patients de ce groupe de traitement.

Lors des études cliniques, une élévation des valeurs de l'acide urique et de la bilirubine indirecte associée à une hémolyse a été observée chez certains patients traités par Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, mais les valeurs sont revenues à leur niveau de base quatre semaines après la fin du traitement. Parmi ces patients présentant des concentrations élevées en acide urique, très peu de patients traités avec l'association ont développé une crise de goutte, aucun n'a nécessité une modification de la posologie ou une sortie d'étude.

Patients co-infectés VHC-VIH :

Chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b, les autres effets indésirables (non rapportés chez les patients mono-infectés) rapportés dans les études avec une fréquence > 5 % ont été : candidose orale (14 %), lipodystrophie acquise (13 %), lymphocytes CD4 diminués (8 %), appétit diminué (8 %), gamma glutamyl transférases augmentées (9 %), douleurs dorsales (5 %), amylase sérique augmentée (6 %), acide lactique sanguin augmenté (5 %), hépatite cytolytique (6 %), lipase augmentée (6 %) et douleur dans les membres (6 %).

Toxicité mitochondriale :

Une toxicité mitochondriale et une acidose lactique ont été rapportées chez les patients VIH-positifs recevant un traitement INTI en association avec Rebetol pour leur co-infection VHC (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Paramètres biologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH :

Bien que les toxicités hématologiques de type neutropénie, thrombocytopénie et anémie surviennent plus fréquemment chez les patients co-infectés VHC-VIH, la majorité a pu être contrôlée par des modifications de doses et a rarement nécessité des arrêts prématurés de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des anomalies hématologiques ont été plus fréquemment rapportées chez des patients recevant Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b que chez les patients recevant Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b. Dans l'étude 1 (cf Pharmacodynamie), il a été observé des diminutions des taux absolus de neutrophiles en dessous de 500 cellules/mm^3 chez 4 % des patients (8/194) et des plaquettes en dessous de 50 000/mm^3 chez 4 % des patients (8/194) recevant Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b. Une anémie (hémoglobine < 9,4 g/dL) a été rapportée chez 12 % des patients (23/194) traités avec Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b.

Baisse des lymphocytes CD4 :

Le traitement par Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b a été associé à des diminutions des taux absolus de cellules CD4+ au cours des 4 premières semaines sans réduction du pourcentage de cellules CD4+. La diminution des taux de cellules CD4+ a été réversible dès la réduction de dose ou l'arrêt du traitement. L'utilisation de Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b n'a pas eu d'impact négatif sur le contrôle de la charge virale VIH pendant le traitement ou la période de suivi. Les données de tolérance (N = 25) disponibles chez les patients co-infectés ayant un taux de cellules CD4+ < 200/µL sont limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Veuillez vous reporter au RCP correspondant de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante avec Rebetol en association avec d'autres médicaments.

Population pédiatrique :

En association avec le peginterféron alfa-2b :

Dans une étude clinique portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans) traités par peginterféron alfa-2b en association avec Rebetol, des modifications de dose ont été nécessaires chez 25 % des patients, le plus souvent pour cause d'anémie, de neutropénie ou de perte de poids. En général, le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance. Pendant le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et Rebetol, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (< 3^e percentile chez 70 % des patients).

A la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance < 3^e percentile). 94 enfants sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les enfants traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des enfants (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des enfants (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des enfants (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des enfants (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants prépubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans la phase de traitement de cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), les céphalées (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopénie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), céphalées (1 %), neutropénie (1 %) et fièvre (4 %). Les effets indésirables importants suivants sont apparus pendant le traitement dans cette population : la nervosité (8 %), l'agressivité (3 %), la colère (2 %), la dépression/humeur dépressive (4 %) et l'hypothyroïdie (3 %) ; 5 sujets ont reçu un traitement par lévothyroxine pour l'hypothyroïdie/TSH élevée.

En association avec l'interféron alfa-2b :

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants et adolescents de 3 à 16 ans traités par l'association interféron alfa-2b et Rebetol, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et qu'une diminution du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44^e percentile, ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48^e percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter un déficit de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Durant le traitement combiné par interféron alfa-2b et Rebetol d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée conduisant à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants prépubères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicide au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, insta-

bilité émotionnelle et somnolence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et difficultés de concentration sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Tableau des effets indésirables dans la population pédiatrique :

Les effets indésirables rapportés dans le tableau 6 sont issus des 2 études multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant Rebetol associé à l'interféron alfa-2b ou au peginterféron alfa-2b. Au sein des systèmes d'organe, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents

Systèmes d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale, pharyngite
Fréquent	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, Herpes simplex, infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, neutropénie
Fréquent	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Fréquent	Hyperthyroïdie, virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression, insomnie, instabilité émotionnelle
Fréquent	Idées suicidaires, agressivité, confusion, instabilité émotionnelle, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, troubles du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Peu fréquent	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, étourdissements
Fréquent	Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, troubles de l'attention, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent	Névralgie, léthargie, hyperactivité psychomotrice
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent	Respiration sifflante, inconfort nasal
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, diarrhée, nausée
Fréquent	Ulcération buccale, stomatite ulcéreuse, stomatite, stomatite aphteuse, dyspepsie, chéilite, glossite, reflux gastro-œsophagien, trouble rectal, trouble gastro-intestinal, constipation, selles molles, douleur dentaire, affection dentaire, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent	Gingivite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, rash
Fréquent	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhidrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, décoloration cutanée, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent	Trouble de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique
Fréquent	Douleur des extrémités, douleur dorsale, contracture musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Énurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Fille : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. Garçon : douleur testiculaire
Peu fréquent	Fille : dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent	Douleur thoracique, œdème, douleur, sensation de froid
Peu fréquent	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage
Investigations	
Très fréquent	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent	Élévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent	Anticorps anti-thyroïde positifs
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Lacération cutanée
Peu fréquent	Contusion

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenus au cours de l'étude clinique associant Rebetol et peginterféron alfa-2b étaient d'intensité légère ou modérée. La diminution de l'hémoglobine, des globules blancs, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation de la bilirubine peuvent nécessiter une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Bien que des modifications des paramètres biologiques aient été observées chez certains patients traités par Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b pendant l'étude clinique, les valeurs sont revenues à leur niveau de base quelques semaines après la fin du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études cliniques avec Rebetol utilisé en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, le surdosage maximum rapporté a été une dose totale de 10 g de Rebetol (50 gélules à 200 mg) et 39 MUI d'interféron alfa-2b (13 injections sous-cutanées de 3 MUI chacune) en une journée chez un patient dans le cadre d'une tentative de suicide. Le patient a été placé en observation pendant deux jours en service de réanimation, sans qu'aucune réaction indésirable associée au surdosage n'ait été notée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, nucléosides et nucléotides (sauf inhibiteurs de la transcriptase réverse) ; code ATC : J05AB04.

Mécanisme d'action :

La ribavirine (Rebetol) est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel Rebetol en association avec d'autres médicaments exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Des formulations orales de Rebetol en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs études cliniques dans le traitement de l'hépatite C chronique. Les résultats de ces études ont montré que Rebetol en monothérapie ne permettait pas d'éliminer la charge virale (ARN-VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

Efficacité et sécurité clinique :

Rebetol en association avec un antiviral à action directe (AAD) :

Veuillez vous reporter au RCP de l'AAD correspondant pour une description complète des données cliniques de ce type d'association. Seule une description de l'utilisation de Rebetol issue du développement initial avec le (peg)interféron alfa-2b est détaillée dans le RCP actuel.

Bithérapie avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b :

L'utilisation de Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b a été évaluée au cours de plusieurs études cliniques. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage positif « VHC-ARN polymerase chain reaction » (PCR) (> 30 UI/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

Patients naïfs :

Trois études ont évalué l'utilisation de l'interféron chez les patients naïfs, deux avec Rebetol + interféron alfa-2b (C95-132 et I95-143) et une avec Rebetol + peginterféron alfa-2b (C/I98-580). Dans tous les cas, le traitement était de 1 an avec un suivi de 6 mois. La réponse virologique prolongée à la fin du suivi était significativement plus élevée lorsque Rebetol était ajouté à l'interféron alfa-2b (41 % vs 16 %, p < 0,001).

Lors des études cliniques C95-132 et I95-143, il a été prouvé que l'association Rebetol + interféron alfa-2b était significativement plus efficace que l'interféron alfa-2b en monothérapie (réponse prolongée multipliée par deux). Le traitement combiné diminue également le taux de rechute. Cela était vrai pour tous les génotypes du VHC, particulièrement le génotype 1, pour lequel le taux de rechute était diminué de 30 % par rapport à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

Dans l'étude clinique C/I98-580, 1530 patients naïfs ont été traités pendant 1 an avec l'une des posologies suivantes :

- Rebetol (800 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine), n = 511 ;
- Rebetol (1000/1200 mg/jour) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine pendant 1 mois, puis 0,5 µg/kg/semaine pendant 11 mois), n = 514 ;
- Rebetol (1000/1200 mg/jour) + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois/semaine), n = 505.

Dans cette étude, l'association Rebetol et peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine) était significativement plus efficace que l'association Rebetol et interféron alfa-2b, en particulier chez les patients infectés par un génotype 1. La réponse prolongée était évaluée par le taux de réponse 6 mois après l'arrêt du traitement.

Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Cependant, il a été montré que les taux de réponse dans cette étude étaient dépendants de la dose de Rebetol administrée en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b. Chez les patients qui recevaient > 10,6 mg/kg de Rebetol (dose de 800 mg pour un patient type de 75 kg), indépendamment du génotype ou de la charge virale, les taux de réponse étaient significativement supérieurs par rapport à ceux des patients qui recevaient ⩽ 10,6 mg/kg de Rebetol (tableau 7), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de Rebetol étaient encore supérieurs.

Tableau 7 : Taux de réponse prolongée avec Rebetol + peginterféron alfa-2b (en fonction de la dose de Rebetol [mg/kg], du génotype et de la charge virale)

Génotype du VHC	Dose de Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R(1)	P 0,5/R(2)	I/R(3)
Tous les génotypes	Tous ⩽ 10,6 > 10,6	54 % 50 % 61 %	47 % 41 % 48 %	47 % 27 % 47 %
Génotype 1	Tous ⩽ 10,6 > 10,6	42 % 38 % 48 %	34 % 25 % 34 %	33 % 20 % 34 %
Génotype 1 ⩽ 600 000 UI/mL	Tous ⩽ 10,6 > 10,6	73 % 74 % 71 %	51 % 25 % 52 %	45 % 33 % 45 %
Génotype 1 > 600 000 UI/mL	Tous ⩽ 10,6 > 10,6	30 % 27 % 37 %	27 % 25 % 27 %	29 % 17 % 29 %
Génotype 2, 3	Tous ⩽ 10,6 > 10,6	82 % 79 % 88 %	80 % 73 % 80 %	79 % 50 % 80 %

(1) P 1,5/R : Rebetol (800 mg) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg).

(2) P 0,5/R : Rebetol (1000/1200 mg) + peginterféron alfa-2b (1,5 à 0,5 µg/kg).

(3) I/R : Rebetol (1000/1200 mg) + interféron alfa-2b (3 MUI).

Dans une étude séparée, 224 patients de génotype 2 ou 3 ont reçu en sous-cutané, 1 fois par semaine pendant 6 mois, 1,5 µg/kg de peginterféron alfa-2b, en association avec Rebetol, 800-1400 mg par voie orale (posologie adaptée au poids corporel, seulement 3 patients avec un poids > 105 kg ont reçu une dose de 1400 mg), cf tableau 8. 24 % des patients présentaient une fibrose septale ou une cirrhose (score de Knodell 3/4).

Tableau 8 : Réponse virologique en fin de traitement, réponse virologique prolongée et rechute en fonction du génotype du VHC et de la charge virale*

	Peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg 1 fois/semaine en association avec Rebetol 800-1400 mg/jour		
	Réponse en fin de traitement	Réponse virologique prolongée	Rechute
Tous sujets	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC génotype 2 ⩽ 600 000 UI/mL > 600 000 UI/mL	100 % (42/42) 100 % (20/20) 100 % (22/22)	93 % (39/42) 95 % (19/20) 91 % (20/22)	7 % (3/42) 5 % (1/20) 9 % (2/22)
VHC génotype 3 ⩽ 600 000 UI/mL > 600 000 UI/mL	93 % (169/182) 93 % (92/99) 93 % (77/83)	79 % (143/182) 86 % (85/99) 70 % (58/83)	14 % (24/166) 8 % (7/91) 23 % (17/75)

* Tout sujet avec un niveau d'ARN-VHC indétectable à la 12e semaine de suivi et des données manquantes à la 24e semaine de suivi était considéré comme présentant une réponse virologique prolongée. Tout sujet pour lequel les données étaient manquantes à la 12e semaine de suivi et après était considéré comme non répondeur à la 24e semaine de suivi post-thérapeutique.

Dans cette étude, le traitement de 6 mois a été mieux toléré que le traitement d'un an dans l'étude pivot ; ceci est démontré par les diminutions du nombre d'arrêts de traitement, de 5 % vs 14 %, et par les réductions de dose, 18 % vs 49 %, respectivement.

Dans une étude non comparative, 235 patients de génotype 1 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/mL) ont reçu peginterféron alfa-2b, 1,5 µg/kg, en sous-cutané, une fois par semaine en association avec Rebetol adapté au poids. Le taux global de réponse prolongée après traitement de 24 semaines a été de 50 %. 41 % des sujets (97/235) ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables aux 4e et 24e semaines de traitement. Dans ce sous-groupe, le taux de réponse virologique prolongée a été de 92 % (89/97). Le pourcentage important de réponse virologique prolongée obtenu dans ce sous-groupe de patients a été mis en évidence lors d'une analyse intermédiaire (n = 49) et confirmé de façon prospective (n = 48).

Des données historiques limitées montrent qu'un traitement de 48 semaines peut être associé à un taux plus élevé de réponse prolongée (11/11) et à un moindre risque de rechute (0/11 par comparaison à 7/96 suite à un traitement de 24 semaines).

Une large étude randomisée a comparé la tolérance et l'efficacité d'un traitement de 48 semaines par peginterféron alfa-2b/Rebetol administré selon deux schémas thérapeutiques (peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg et peginterféron alfa-2b, 1 µg/kg, en sous-cutané, une fois par semaine, dans les deux cas en association à Rebetol 800 à 1400 mg/jour par voie orale [en deux prises]) et par peginterféron alfa-2a, 180 µg, en sous-cutané, une fois par semaine, en association à la ribavirine 1000 à 1200 mg/jour par voie orale (en deux prises) chez 3070 adultes naïfs de tout traitement présentant une hépatite C chronique de génotype 1. La réponse au traitement était évaluée par la Réponse Virologique Prolongée (RVP), définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (cf tableau 9).

Tableau 9 : Réponse virologique à la 12e semaine de traitement, réponse à la fin du traitement, taux de rechute* et réponse virologique prolongée (RVP)

Groupe de traitement	% (nombre) de patients		
	Peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	Peginterféron alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	Peginterféron alfa-2a 180 µg + ribavirine
ARN-VHC indétectable à la 12e semaine de traitement	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Réponse à la fin du traitement	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Rechute*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVP*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
RVP chez les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12e semaine de traitement	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (Dosage de l'ARN-VHC par PCR, avec une limite inférieure de quantification de 27 UI/mL.)

L'absence de réponse virologique précoce à la 12e semaine de traitement (ARN-VHC détectable avec une diminution < 2 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion) était un critère d'arrêt de traitement.

Les taux de réponse virologique prolongée étaient similaires dans les trois groupes de traitement. Chez les patients d'origine afro-américaine (ce qui est un facteur prédictif reconnu de mauvaise éradication virale), un meilleur taux de réponse virologique prolongée a été observé avec le traitement combiné par peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg)/Rebetol par rapport à la dose de 1 µg/kg de peginterféron alfa-2b. À la dose de 1,5 µg/kg de peginterféron alfa-2b et Rebetol, les taux de réponse virologique prolongée étaient inférieurs chez les patients avec une cirrhose, chez les patients avec des taux normaux d'ALAT, chez les patients avec une

charge virale à l'inclusion > 600 000 UI/mL et chez les patients de plus de 40 ans. Les Caucasiens avaient un taux de réponse virologique prolongée supérieur aux Afro-américains. Parmi les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement, le taux de rechute était de 24 %.

Prédictibilité de la réponse virologique prolongée chez les patients naïfs :

La réponse virologique à la 12^e semaine est définie comme une diminution d'au moins 2 log de la charge virale ou un niveau indétectable d'ARN-VHC. La réponse virologique à la 4^e semaine est définie comme une diminution d'au moins 1 log de la charge virale ou un niveau indétectable d'ARN-VHC. Les réponses à la 4^e semaine de traitement et à la 12^e semaine de traitement se sont avérées être des facteurs prédictifs de réponse prolongée (tableau 10).

Tableau 10 : Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement combiné par peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1400 mg

	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse à la semaine de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
Génotype 1[(1)]						
A la 4^e semaine (n = 950)[(2)]						
ARN-VHC négatif	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ⩾ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
A la 12^e semaine (n = 915)[(2)]						
ARN-VHC négatif	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ⩾ 2 log	206	205	N/A[(4)]	709	402	57 % (402/709)
Génotype 2 et 3[(3)]						
A la 12^e semaine (n = 215)						
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ⩾ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

(1) Pour les patients de génotype 1, le traitement est de 48 semaines.

(2) Les résultats présentés le sont pour un temps donné. Un patient peut être manquant ou avoir eu un résultat différent pour la 4^e ou la 12^e semaine.

(3) Pour les patients de génotype 2 et 3, le traitement est de 24 semaines.

(4) Les critères suivants ont été utilisés dans le protocole : si l'ARN-VHC à la 12^e semaine est positif et diminué de < 2 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion, les patients doivent arrêter le traitement. Si l'ARN-VHC à la 12^e semaine est positif et diminué de ⩾ 2 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion, alors il faut réévaluer l'ARN-VHC à la 24^e semaine et, s'il est positif, les patients doivent arrêter le traitement.

Patients co-infectés VHC-VIH :

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le tableau 11 présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'étude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit Rebetol (800 mg/jour) en association avec peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/semaine) ou Rebetol (800 mg/jour) en association avec interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'étude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit Rebetol (800-1200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec peginterféron alfa-2b (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) soit Rebetol (800-1200 mg/jour, adapté en fonction du poids) en association avec interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois, à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 11 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Étude 1[(1)]			Étude 2[(2)]		
	Rebetol (800 mg/j) + peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg/sem)	Rebetol (800 mg/j) + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois/sem)	Valeur p[(a)]	Rebetol (800-1200 mg/j)[(d)] + peginterféron alfa-2b (100 ou 150 µg/sem[(c)])	Rebetol (800-1200 mg/j)[(d)] + interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois/sem)	Valeur p[(b)]
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales ; j = jour ; sem = semaine.

(1) Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

(2) Laguno M, Murillas J, Blanco J L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

a) Valeur p basée sur le test du Chi 2 Cochran-Mantel-Haenszel.

b) Valeur p basée sur le test du Chi 2.

c) Sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine de peginterféron alfa-2b et sujets ⩾ 75 kg recevant 150 µg/semaine de peginterféron alfa-2b.

d) Posologie de Rebetol de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1200 mg pour les patients > 75 kg.

Réponse histologique :

Des biopsies hépatiques ont été effectuées avant et après le traitement dans le cadre de l'étude 1 et étaient disponibles pour 210 des 412 sujets (51 %). Parmi les patients traités par Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b, il a été observé une diminution du score Métavir et du score Ishak. Cette diminution était significative pour les patients répondeurs (- 0,3 pour Métavir et - 1,2 pour Ishak) et stable pour les patients non répondeurs (- 0,1 pour Métavir et - 0,2 pour Ishak). En termes d'activité, il a été observé une amélioration chez environ un tiers des répondeurs prolongés et aucune détérioration. Il n'y a pas eu de bénéfice en termes d'amélioration de la fibrose dans cette étude. La stéatose a été significativement améliorée chez les patients infectés par un virus VHC de génotype 3.

Patients préalablement traités :

- Retraitement par peginterféron alfa-2b en association avec Rebetol des patients en situation d'échec à un précédent traitement (patients rechuteurs et non répondeurs) :

  Dans une étude non comparative, 2293 patients avec une fibrose modérée à sévère en échec à un précédent traitement par un interféron alpha en association avec la ribavirine ont été re-traités par peginterféron alfa-2b, 1,5 µg/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine, en association avec Rebetol adapté au poids. Un échec à un précédent traitement a été défini comme une rechute ou une non-réponse (ARN-VHC positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement).

  Les patients ayant un ARN-VHC négatif à la 12^e semaine de traitement ont poursuivi leur traitement pendant 48 semaines et ont été suivis pendant 24 semaines après la fin de leur traitement. La réponse à la 12^e semaine a été définie comme un niveau indétectable d'ARN-VHC après 12 semaines de traitement. La réponse virologique prolongée (RVP) est définie comme un niveau d'ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (tableau 12).

Tableau 12 : Taux de réponse virologique prolongée (RVP) lors d'un retraitement après échecs à un précédent traitement

	Patients avec un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^e semaine de traitement et RVP après retraitement				
	Interféron alpha/ribavirine		Peginterféron alpha/ribavirine		Population totale[(1)]
	Réponse à la 12^e sem % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	Réponse à la 12^e sem % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	RVP % (n/N) IC 99 %
Tous les sujets	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5 ; 23,9
Réponse précédente					
Rechute	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 32,8 ; 42,6
- Génotype 1, 4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
- Génotype 2, 3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR[(2)]	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2 ; 15,9
- Génotype 1, 4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7 ; 12,1
- Génotype 2, 3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Génotype					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5 ; 16,7
2, 3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
Score de fibrose Métavir					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Charge virale initiale					
Forte charge virale (> 600 000 UI/mL)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1 ; 19,1
Faible charge virale (⩽ 600 000 UI/mL)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

(1) La population en intention de traiter inclut 7 patients pour lesquels il ne pourrait être confirmé un précédent traitement d'au moins 12 semaines.

(2) NR : Non-répondeur défini par un taux d'ARN-VHC sérique/plasmatique positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement. L'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par un laboratoire central utilisant une méthode quantitative non commercialisée par « polymerase chain reaction ».

Globalement, approximativement 36 % (821/2286) des patients avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12^e semaine de traitement, taux mesurés en utilisant une méthode non commercialisée (limite de détection : 125 UI/mL). Dans ce sous-groupe, une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 56 % des patients (463/823). Chez les patients en situation d'échec à un précédent traitement par un interféron non pégylé ou par un interféron pégylé et ayant un ARN-VHC négatif à la 12^e semaine de traitement, les taux de réponse prolongée étaient de 59 % et 50 %, respectivement. Parmi les 480 patients ayant une diminution > 2 log de la charge virale mais un niveau détectable d'ARN-VHC à la 12^e semaine, au total 188 patients ont continué leur traitement. Chez ces patients, la RVP était de 12 %.

La probabilité de réponse à la 12^e semaine lors d'un retraitement a été plus faible chez les patients non répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha pégylé/ribavirine par rapport à celle des non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha non pégylé/ribavirine (12,4 % vs 28,6 %). Cependant, en cas de réponse à la 12^e semaine, il existait peu de différence dans les taux de RVP indépendamment du traitement précédent ou de la réponse précédente.

- Retraitement des patients rechuteurs à un traitement par Rebetol en association avec interféron alfa-2b : deux études ont évalué l'utilisation de l'association Rebetol + interféron alfa-2b chez les patients rechuteurs (C95-144 et I95-145) ; 345 patients ayant une hépatite chronique rechuteurs à un traitement par interféron ont été traités pendant six mois puis suivis pendant six mois. Le traitement combiné Rebetol + interféron alfa-2b s'est traduit par une réponse virologique prolongée dix fois supérieure à celle de l'interféron alfa-2b seul (49 % vs 5 %, p < 0,0001). Ce bénéfice était maintenu, quels que soient les facteurs prédictifs de la réponse à l'interféron alfa-2b, c'est-à-dire la charge virale, le génotype du VHC et le score histologique.

Données d'efficacité à long terme - Adultes :

Deux larges études cliniques de suivi à long terme ont enrôlé 1071 et 567 patients ayant préalablement été traités respectivement par l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans Rebetol) et l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans Rebetol) lors d'études cliniques. L'objectif de ces études était l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée (RVP) et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques. Un suivi à long terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 462 patients et 327 patients, respectivement. Dans ces études, 12 des 492 répondeurs prolongés et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté, respectivement. La probabilité de réponse virologique maintenue à 5 ans a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % (IC 95 % : 95-99 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans Rebetol) et à 99 % (IC 95 % : 98-100 %) pour les patients recevant l'interféron alfa-2b pégylé (avec ou sans Rebetol).

La RVP après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b (pégylé et non pégylé, avec ou sans Rebetol) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Population pédiatrique :

Efficacité et sécurité clinique :

Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans une étude multicentrique et ont été traités par Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron pégylé alfa-2b 60 µg/m^2 une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont reçu le traitement dont 52 % de filles, 89 % de Caucasiens, 67 % de VHC de génotype 1 et 63 % de < 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association Rebetol et interféron pégylé alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (cf Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Taux de réponse virologique prolongée (n[(1)(2)] [%]) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement (tous sujets n = 107)

	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	-	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	-
Génotype 3[(3)]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Génotype 4	-	4/5 (80 %)

(1) La réponse au traitement était définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement ; limite inférieure de détection = 125 UI/mL.

(2) n = nombre de répondeurs/nombre de sujets présentant le génotype déterminé et la durée de traitement déterminée.

(3) Les patients présentant un génotype 3 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 24 semaines tandis que ceux présentant un génotype 3 avec une charge virale élevée (⩾ 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 48 semaines.

Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m^2 3 fois par semaine pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ⩽ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte.

Du fait du manque de données dans ces deux études multicentriques chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de l'association Rebetol et interféron alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (cf Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents naïfs au traitement

	Rebetol 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m^2 3 fois/semaine
Réponse tous génotypes confondus * (n = 118)	54 (46 %) **
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %) **
Génotype 2, 3, 4 (n = 26)	21 (81 %) **

* Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

** Nombre (%) de patients.

Données d'efficacité à long terme :

Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b :

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans a inclus 94 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans une étude multicentrique. Soixante-trois d'entre eux avaient une réponse virologique prolongée à l'arrêt du traitement.

L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 24 ou 48 semaines par peginterféron alfa-2b et ribavirine. A la fin des 5 ans, 85 % (80/94) des sujets inclus et 86 % (54/63) de ceux qui avaient une réponse virologique prolongée ont terminé l'étude. Aucun patient pédiatrique ayant une réponse virologique prolongée n'a fait de rechute pendant ce suivi de 5 ans.

Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b :

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans les deux études multicentriques mentionnées préalablement. Soixante dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf un ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les enfants traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24^{e} semaine de suivi post-traitement ont conservé un taux normal d'ALAT à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et Rebetol permet de maintenir une virémie négative à long terme, ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de survenue d'événements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lors d'une étude croisée de la ribavirine en dose unique chez des sujets sains, les formulations de la gélule et de la solution orale se sont révélées bioéquivalentes.

Absorption :

La ribavirine est rapidement absorbée après administration orale d'une dose unique (Tmax moyen = 1,5 heure), puis rapidement distribuée et éliminée par des phases prolongées (les demi-vies d'absorption, de distribution et d'élimination après une dose unique sont respectivement de 0,05, 3,73 et 79 heures). L'absorption est importante avec environ 10 % de la dose marquée excrétée dans les fèces. Cependant, la biodisponibilité absolue est d'environ 45 %-65 %, ce qui semble dû à un effet de premier passage hépatique. Il existe une relation linéaire entre la dose et l'ASC_{tf}, après l'administration de doses uniques de 200 à 1200 mg de ribavirine. Le volume de distribution est approximativement de 5000 l. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Distribution :

Le transport de la ribavirine dans les compartiments extraplasmatiques a été plus largement étudié dans les globules rouges, et a été principalement identifié comme lié à un transporteur de nucléosides de type e_s. Ce type de transporteur est présent dans toutes les cellules et participe au large volume de distribution de la ribavirine. Le rapport des concentrations en ribavirine sang total/plasma est approximativement de 60/1 ; le surplus de ribavirine dans le sang total se trouve sous forme de nucléotides de la ribavirine séquestrés dans les érythrocytes.

Biotransformation :

La ribavirine est métabolisée selon deux voies :

1) par phosphorylation réversible ;

2) par dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse de la fonction amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé.

La ribavirine comme ses métabolites, le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé, sont excrétés par les reins.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique inter- et intra-sujet élevée après l'administration de doses orales uniques (variabilité intra-sujet d'environ 30 % pour l'ASC et la Cmax), qui pourrait être due à un important effet de premier passage métabolique et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

Élimination :

Lors d'une administration réitérée, la ribavirine s'accumule largement dans le plasma avec un rapport multiplicatif de 6 entre les ASC_{12h} d'une dose multiple par rapport à une dose unique. Après une administration orale de 600 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint après environ 4 semaines avec des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'environ 2200 ng/mL. A l'arrêt du traitement, la demi-vie est approximativement de 298 heures, ce qui traduit probablement une élimination lente à partir des compartiments extraplasmatiques.

Passage dans le liquide séminal :

Le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois supérieure à celle dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine des partenaires féminines après un rapport sexuel avec un patient traité a été estimée et reste extrêmement limitée par rapport à la concentration plasmatique sous traitement par ribavirine.

Effet de l'alimentation :

La biodisponibilité d'une dose orale unique de ribavirine a été augmentée lors de la coadministration d'un repas riche en graisses (ASC_{tf} et Cmax ont été augmentées toutes les deux de 70 %). Il est possible que l'élévation de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à un pH modifié. La signification clinique de ces résultats issus d'une étude par administration unique est inconnue. Lors de l'étude clinique pivot d'efficacité, les patients avaient reçu des instructions pour prendre la ribavirine au moment des repas, afin d'atteindre les concentrations plasmatiques maximales de la ribavirine.

Fonction rénale :

D'après les données publiées, les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine ont été modifiés (augmentation de l'ASC_{tf} et de la Cmax) chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal par rapport aux patients témoins (clairance de la créatinine > 90 mL/min). L'ASC_{tf} moyenne était trois fois plus élevée chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 10 et 30 mL/min par rapport aux sujets témoins. Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min, l'ASC_{tf} était deux fois plus élevée par rapport aux sujets témoins. Cela s'avère être dû à une diminution de la clairance apparente chez ces patients. Les concentrations en ribavirine sont pratiquement inchangées par l'hémodialyse.

Fonction hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine sont inchangés chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou sévère (classification de Child-Pugh A, B ou C) par rapport aux patients témoins.

Personnes âgées (⩾ 65 ans) :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique de population, l'âge ne constituait pas un paramètre pharmacocinétique clé de la ribavirine ; la fonction rénale est le facteur déterminant.

Analyse pharmacocinétique de population :

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée en utilisant des valeurs de concentrations sériques recueillies de façon très parsemée lors de quatre études cliniques contrôlées. Le modèle de clairance développé montre que le poids, le sexe, l'âge et la créatinine sérique constituent les principaux covariants. Chez l'homme, la clairance est approximativement de 20 % supérieure à celle de la femme. La clairance augmente en fonction du poids et diminue pour un âge supérieur à 40 ans. Les effets de ces covariants sur la clairance de la ribavirine semblent avoir une signification clinique limitée en raison d'une variabilité substantielle résiduelle non prise en compte par ce modèle.

Population pédiatrique :

- Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b : Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de Rebetol et peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant une hépatite C chronique ont été évaluées au cours d'une étude clinique. Chez les enfants et les adolescents recevant une dose de peginterféron alfa-2b ajustée en fonction de la surface corporelle à 60 µg/m^{2}/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (90 % IC : 141-177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine. La pharmacocinétique de Rebetol (rapportée à la dose) dans cette étude était similaire à celle rapportée dans une étude précédente avec Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents et chez les adultes.
- Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Rebetol en gélule et d'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents de 5 à 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le tableau 15. Les propriétés pharmacocinétiques de Rebetol et d'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou les adolescents.

Tableau 15 : Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'interféron alfa-2b et de Rebetol gélule dans la population pédiatrique présentant une hépatite C chronique

Paramètre	Rebetol 15 mg/kg/jour en 2 prises n = 17	Interféron alfa-2b 3 MUI/m^{2} 3 fois par semaine n = 54
Tmax (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
Cmax (ng/mL)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29 774 (26)	622 (48)
Clairance apparente (L/h/kg)	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC_{12} (ng.h/mL) pour Rebetol ; ASC_{0-24} (UI.h/mL) pour interféron alfa-2b.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Ribavirine :

La ribavirine est embryotoxique ou tératogène, ou les deux, à des doses bien inférieures à celles recommandées chez l'homme dans toutes les espèces animales étudiées. Des fentes palatines, des malformations du crâne, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité de ces effets tératogènes ont augmenté avec la dose. Une diminution de la survie des fœtus et des nouveau-nés a été observée.

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats recevant de la ribavirine à 10, 25 et 50 mg/kg du 7^{e} au 63^{e} jour suivant leur naissance, il a été démontré un retard de la croissance globale dose-dépendant se traduisant par de faibles diminutions du poids corporel et des longueurs cranio-caudale et osseuse. A la fin de la période de suivi, les changements au niveau du tibia et du fémur ont été minimes bien qu'une différence statistiquement significative, par comparaison aux groupes contrôles, a été généralement observée chez les mâles quels que soient les niveaux de doses et chez les femelles ayant reçu les deux plus fortes doses. Aucun effet histopathologique sur l'os n'a été observé. Aucun effet de la ribavirine sur le développement neurocomportemental ou sur la maturation de l'appareil reproducteur n'a été observé. Les concentrations plasmatiques chez les jeunes rats étaient en dessous des concentrations plasmatiques chez l'homme à la dose thérapeutique.

Lors des études chez l'animal, les érythrocytes ont constitué la cible toxicologique principale. Une anémie survient rapidement après le début de l'administration, mais est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Lors des études à 3 et 6 mois chez la souris, destinées à évaluer les effets induits par la ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme sont apparues pour des doses de 15 mg/kg et plus. Ces doses, chez l'animal, représentent des expositions systémiques bien inférieures à celles atteintes chez l'homme aux doses thérapeutiques. Ces effets sont réversibles en un à deux cycles de spermatogenèse à l'arrêt de la ribavirine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les études de génotoxicité ont démontré que la ribavirine exerce une certaine activité génotoxique. La ribavirine était active sur l'essai de transformation *in vitro* sur cellules Balb-3T3. L'activité génotoxique a été observée lors d'une étude sur cellules de lymphome de souris et pour des doses de 20 à 200 mg/kg chez la souris lors du test du micronoyau. Une étude de dominant létal chez le rat s'est avérée négative, ce qui indique que, si des mutations apparaissent chez le rat, elles ne se transmettent pas par le biais des gamètes mâles.

Des études conventionnelles de carcinogénicité conduites chez des rongeurs avec des taux d'exposition faibles, comparés aux valeurs d'exposition à dose thérapeutique chez l'homme (facteur 0,1 chez le rat, facteur 1 chez la souris), n'ont pas révélé de potentiel tumoral à la ribavirine. De plus, dans une étude de carcinogénicité de 26 semaines utilisant le modèle de souris hétérozygote (+/-) gène p53, la ribavirine n'a pas induit le développement de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (taux d'exposition plasmatique d'environ 2,5 comparé aux valeurs d'exposition chez l'homme). Ces études suggèrent que le potentiel carcinogène de la ribavirine chez l'homme est peu probable.

Ribavirine plus interféron :

Lorsque la ribavirine était utilisée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, elle n'engendrait pas de toxicité inattendue par rapport à la substance active seule. Le principal changement lié au traitement était une anémie réversible légère à modérée, dont la sévérité était plus importante que celle produite par chacune des substances actives seules.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : le médecin devra mentionner sur l'ordonnance :

- qu'il a donné aux patients comme aux patientes toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse,
- et, pour les femmes traitées, que les tests de grossesse tels que précisés dans le Résumé des caractéristiques du produit ont été réalisés.

AMM EU /1/99/107/001 ; CIP 3400935197191 (RCP rév 28.10.15) 84 gél.
EU /1/99/107/005 ; CIP 3400937327787 (RCP rév 28.10.15) 112 gél.
EU /1/99/107/002 ; CIP 3400935197252 (RCP rév 28.10.15) 140 gél.
EU /1/99/107/003 ; CIP 3400935197313 (RCP rév 28.10.15) 168 gél.

Prix : 159,06 € (84 gélules).
210,25 € (112 gélules).
260,98 € (140 gélules).
311,72 € (168 gélules).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 159,06 € (84 gélules) ; 210,25 € (112 gélules) ; 260,98 € (140 gélules) ; 311,72 € (168 gélules) et Collect dans les indications suivantes en accord avec les JO du 11.08.06 et du 25.08.06 et l'avis de l'HAS du 22.07.15 :

- en association avec le bocéprévir et le peginterféron alfa-2b dans le traitement des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 avec une maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement ;
- uniquement en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C chronique chez les adultes, les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9208570 (gélule) : 2,975 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

Exploitant :

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

REBETOL ® solution buvable

ribavirine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 40 mg/mL (limpide, incolore à jaune clair) : Flacon de 100 mL, avec bouchon de sécurité enfant et seringue pour administration orale de 10 mL. La seringue, dont une graduation correspond à 0,5 mL, délivre un volume de 1,5 mL à 10 mL.

COMPOSITION *p mL*

Ribavirine (DCI) .... 40 mg

Excipients : citrate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de sodium, glycérol, saccharose, sorbitol liquide (cristallisé), propylèneglycol, eau purifiée, arômes naturel et artificiel (bubble-gum).

Excipients à effet notoire : sorbitol (142 mg/mL) et saccharose (300 mg/mL).

DC INDICATIONS

Rebetol est indiqué, en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC), chez les patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents) non préalablement traités, et en l'absence de décompensation hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié, et suivi, par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

POSOLOGIE :

Rebetol doit être utilisé en association, comme indiqué dans la rubrique Indications.

Veuillez vous reporter également au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) correspondant des médicament utilisés en association avec Rebetol pour des informations supplémentaires relatives à la prescription de ces produits et pour de plus amples recommandations sur la posologie en coadministration avec Rebetol.

Rebetol est une solution buvable à une concentration de 40 mg/mL.

Rebetol, solution buvable, est administré quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose de Rebetol est déterminée en fonction du poids du patient. Par exemple, la dose ajustée en fonction du poids lors de l'utilisation conjointe avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b est indiquée dans le tableau 1. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de dose de Rebetol présentées dans le tableau 1.

Lors des études cliniques réalisées dans cette population, Rebetol était utilisé à une posologie de 15 mg/kg/jour (tableau 1).

Tableau 1 : Rebetol solution buvable - Dose chez l'enfant et adolescent devant être administrée avec de l'interféron alpha-2b ou du peginterféron alpha-2b

Poids (kg)	Dose mesurée (matin/soir)
10-12	2 mL/2 mL
13-14	3 mL/2 mL
15-17	3 mL/3 mL
18-20	4 mL/3 mL
21-22	4 mL/4 mL

23-25	5 mL/4 mL
26-28	5 mL/5 mL
29-31	6 mL/5 mL
32-33	6 mL/6 mL
34-36	7 mL/6 mL
37-39	7 mL/7 mL
40-41	8 mL/7 mL
42-44	8 mL/8 mL
45-47	9 mL/8 mL

Les patients pesant plus de 47 kg et pouvant avaler des gélules peuvent prendre une dose équivalente de ribavirine gélule 200 mg en deux prises (se reporter au RCP de Rebetol en gélule).

Modification des doses en cas d'effets indésirables :

La diminution de la dose de Rebetol dépend de la posologie initiale de Rebetol, celle-ci dépendant du médicament utilisé en association avec Rebetol.

Si un patient a un effet indésirable grave susceptible d'être lié à Rebetol, la dose de Rebetol doit être modifiée ou le traitement interrompu, si approprié, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue.

Le tableau 2 fournit les recommandations pour les modifications de la dose et l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de la concentration en bilirubine indirecte du patient.

Il n'y a pas de données chez les patients pédiatriques ayant une pathologie cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 2 : Prise en charge des effets indésirables

Paramètres biologiques	Réduire la dose* de Rebetol si :	Arrêter Rebetol si :
Hémoglobine chez les patients sans affection cardiaque	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Bilirubine - indirecte		> 5 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités avec l'interféron alfa-2b) ou > 4 mg/dL (pendant > 4 semaines) (enfants et adolescents traités avec le peginterféron alfa-2b)

* Chez les enfants et les adolescents traités par Rebetol et peginterféron alfa-2b, la posologie de Rebetol est abaissée à 12 mg/kg/jour (1re réduction de dose), puis à 8 mg/kg/jour (2e réduction de dose).

Chez les enfants et les adolescents traités par Rebetol et interféron alfa-2b, abaisser la posologie de Rebetol à 7,5 mg/kg/jour.

En cas d'effet indésirable grave, susceptible d'être lié aux médicaments utilisés en association avec Rebetol, veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol, car certaines associations thérapeutiques ne suivent pas les recommandations de modification de dose ou d'arrêt de Rebetol, telles que présentées dans le tableau 2.

Populations particulières :

Population pédiatrique (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents) :

Rebetol peut être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le choix de la forme de Rebetol dépend des caractéristiques individuelles du patient. La sécurité et l'efficacité de la ribavirine utilisée en association avec les antiviraux à action directe chez ces patients n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour d'autres recommandations sur la posologie en coadministration.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de Rebetol sont altérés chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal à cause d'une diminution de la clairance apparente de la créatinine (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale chez tous les patients avant l'initiation de Rebetol. Les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/minute) doivent être traités alternativement par des doses quotidiennes de 200 mg et de 400 mg. Les patients adultes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute) et les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) ou sous hémodialyse doivent être traités par 200 mg/jour de Rebetol. Le tableau 3 indique des recommandations pour la modification de la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, la survenue d'une anémie doit être plus attentivement surveillée. Aucune donnée n'est disponible concernant la modification de la dose chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

Tableau 3 : Modification de la dose chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Dose de Rebetol/jour
30 à 50 mL/min	Doses alternées, 200 mg et 400 mg le jour suivant
Moins de 30 mL/min	200 mg/jour
Hémodialyse (IRST)	200 mg/jour

Insuffisance hépatique :

Aucune interaction pharmacocinétique n'existe entre Rebetol et la fonction hépatique (cf Pharmacocinétique). Pour une utilisation chez les patients présentant une cirrhose décompensée, se reporter au RCP des médicaments utilisés en association avec Rebetol.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rebetol doit être administré oralement avec de la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement, Sécurité préclinique). Chez les femmes en âge de procréer, Rebetol ne sera initié que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif.
- Allaitement.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les 6 derniers mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).

Veuillez vous reporter au RCP correspondant de chaque médicament utilisé en association avec Rebetol pour les contre-indications spécifiques de ces produits.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Rebetol doit être utilisé en association avec d'autres médicaments (cf Pharmacodynamie).

Veuillez vous reporter au RCP du (peg)interféron alfa pour les détails sur les recommandations de surveillance et de prise en charge concernant les effets indésirables listés ci-dessous avant d'initier tout traitement et sur les autres précautions à prendre avec (peg)interféron alfa.

Plusieurs effets indésirables graves sont liés au traitement en association de Rebetol avec le (peg)interferon alfa. Ceux-ci incluent :

- des effets sévères sur le système nerveux central et des troubles psychiatrique sévères (tels que dépression, idées suicidaires, tentative de suicide et comportement agressif, etc.) ;
- une inhibition de la croissance chez les enfants et les adolescents, qui peut être irréversible chez certains patients ;
- une augmentation de la thyréostimuline (TSH) chez les enfants et les adolescents ;
- des troubles oculaires sévères ;
- des affections dentaires et parodontales.

Population pédiatrique :

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement en association avec le peginterferon alfa-2b ou l'interferon alfa-2b à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que ce traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas.

Hémolyse :

Une diminution de l'hémoglobinémie à < 10 g/dL a été observée chez 14 % des adultes et 7 % des enfants et adolescents traités avec Rebetol en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b dans les études cliniques. Bien que Rebetol n'exerce pas d'effets cardiovasculaires directs, l'anémie associée à Rebetol peut se traduire par une altération de la fonction cardiaque, ou une exacerbation des symptômes de la maladie coronarienne, ou les deux. Ainsi, Rebetol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de maladie cardiaque préexistante (cf Contre-indications). L'état cardiaque doit être évalué avant le début du traitement et suivi pendant le traitement ; si une altération survient, le traitement doit être interrompu (cf Posologie/Mode d'administration).

Fonction cardiovasculaire :

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel, mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement. Il n'y a pas de données chez les enfants ou adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Risque tératogène :

Avant l'initiation du traitement par Rebetol le médecin doit informer de manière exhaustive les patients, hommes et femmes, sur le risque tératogène de Rebetol, sur la nécessité d'une contraception efficace et continue, sur le possible échec de certaines méthodes contraceptives et sur les conséquences éventuelles sur la grossesse si celle-ci survient pendant ou après le traitement par Rebetol (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Pour la surveillance biologique de la grossesse, veuillez vous reporter aux tests de laboratoire.

Réaction d'hypersensibilité :

Si une réaction aiguë d'hypersensibilité (telle que urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) se développe, Rebetol doit être immédiatement interrompu et une prise en charge médicale appropriée instituée. Les rashs transitoires ne nécessitent pas un arrêt du traitement.

Fonction hépatique :

Tout patient développant des anomalies significatives de la fonction hépatique au cours du traitement doit être étroitement suivi. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour les recommandations sur la modification de dose ou l'arrêt du traitement.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques du Rebetol sont modifiés chez les patients ayant une dysfonction rénale du fait de la diminution de la clairance apparente chez ces patients. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Rebetol. Du fait de l'augmentation marquée des concentrations plasmatiques de la ribavirine chez les patients atteints d'une insuffisance modérée à sévère, un ajustement des doses de Rebetol est recommandé chez les patients adultes avec une clairance de la créatinine < 50 mL/minute. Il n'y a pas de donnée disponible concernant une modification de la dose chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Les concentrations d'hémoglobine doivent être étroitement surveillées pendant le traitement et des mesures correctives prises si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Risque d'exacerbation de l'immunosuppression :

Des cas de pancytopénie et de myélosuppression pouvant survenir dans les 3 à 7 semaines après l'administration de peginterféron et de Rebetol en association avec l'azathioprine ont été rapportés dans la littérature. Cette myélotoxicité s'est avérée réversible dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement antiviral de l'hépatite C chronique et de l'azathioprine concomitante et n'est pas réapparue lorsque l'un ou l'autre des traitements a été réintroduit de façon séparée (cf Interactions).

Co-infection VHC-VIH :

Toxicité mitochondriale et acidose lactique :

Des précautions doivent être prises chez les patients VIH positifs co-infectés par le VHC et traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (en particulier ddI et d4T) et par l'association interféron alfa/ribavirine. Dans cette population de patients VIH positifs recevant un schéma thérapeutique associant au moins un INTI et Rebetol, les médecins doivent surveiller attentivement les marqueurs de toxicité mitochondriale et d'acidose lactique. Pour des détails supplémentaires cf Interactions.

Décompensation hépatique chez les patients co-infectés VHC-VIH présentant un stade avancé de cirrhose :

Les patients co-infectés ayant un stade avancé de cirrhose et recevant un traitement par association d'antirétroviraux (cART) peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. Les autres paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à un risque plus élevé de décompensation hépatique chez les patients co-infectés incluent un traitement par la didanosine et un taux élevé de bilirubine sérique.

Les patients co-infectés recevant à la fois un traitement antirétroviral (ARV) et un traitement pour l'hépatite doivent être étroitement surveillés, le score de Child-Pugh doit être évalué pendant le traitement. Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour des recommandations sur les modifications de dose ou l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant une progression de leur décompensation hépatique, le traitement de l'hépatite doit être immédiatement interrompu et le traitement ARV doit être réévalué.

Anomalies hématologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH :

Les patients co-infectés VHC-VIH recevant un traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine et un traitement par association d'antirétroviraux (cART) peuvent présenter un risque augmenté de développer des anomalies hématologiques (comme une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie) par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. Bien que la majorité d'entre eux puisse être contrôlée par des réductions de dose, un suivi attentif des paramètres hématologiques doit être mis en place dans cette population de patients (cf Posologie/Mode d'administration sous « tests de laboratoire » et Effets indésirables).

Les patients traités par Rebetol et zidovudine présentent un risque augmenté de développer une anémie ; par conséquent, l'administration concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée (cf Interactions).

Patients avec un faible taux de CD4 :

Chez les patients co-infectés VHC-VIH, les données d'efficacité et sécurité (N = 25) disponibles chez les sujets avec un taux de CD4 en dessous de 200 cellules/µL sont limitées. Des précautions sont donc nécessaires lors du traitement des patients avec un faible taux de CD4.

Veuillez vous reporter au RCP correspondant de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante avec Rebetol.

Tests de laboratoire :

Les tests hématologiques, de biochimie sanguine classiques (numération formule sanguine [NFS] et différentielles, plaquettes, électrolytes, créatinine sérique, enzymes hépatiques, acide urique) et les tests de grossesse doivent être réalisés chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les valeurs de base acceptables pour ces analyses avant l'initiation du traitement avec Rebetol chez les enfants et adolescents sont :

- Hémoglobine : ⩾ 11 g/dL (filles) ; ⩾ 12 g/dL (garçons).

Les analyses de laboratoire doivent être effectuées aux semaines de traitement 2 et 4, puis périodiquement en fonction de l'état clinique. L'ARN-VHC doit être dosé périodiquement pendant le traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Pour la périodicité des tests de grossesse, voir Fertilité/Grossesse/Allaitement.

L'acide urique peut augmenter avec Rebetol en raison de l'hémolyse ; par conséquent, l'apparition d'une crise de goutte doit être étroitement surveillée chez les patients prédisposés.

Information sur les excipients :

Ce produit contient du saccharose et du sorbitol. Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les résultats des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains et de rat ont montré qu'aucune enzyme de type cytochrome P_{450} n'intervenait dans le métabolisme de Rebetol. Rebetol n'inhibe pas les enzymes de type cytochrome P_{450}. Les études de toxicité n'ont pas mis en évidence un effet inducteur de Rebetol sur les enzymes hépatiques. Par conséquent, le risque d'interactions sur l'enzyme P_{450} est faible.

Rebetol, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine, ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation d'interférons alpha pégylés et de Rebetol en association avec l'azathioprine doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de Rebetol avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucune étude d'interaction n'a été conduite entre Rebetol et d'autres médicaments, à l'exception de l'interféron alfa-2b et des antiacides.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre Rebetol et interféron alfa-2b lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

- Antiacide : la biodisponibilité de 600 mg de Rebetol a été diminuée lors d'une coadministration d'antiacide contenant du magnésium, de l'aluminium et de la siméticone ; l'aire sous la courbe (ASC_{tf}) a diminué de 14 %. Il est possible que la diminution de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de Rebetol ou à un pH modifié. Cette interaction n'a pas été considérée comme significative en clinique.
- Analogues nucléosidiques :

  Quelques cas d'acidose lactique sont survenus lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association avec d'autres nucléosides. Sur le plan pharmacologique, Rebetol augmente *in vitro* les métabolites phosphorylés des nucléosides de type purine. Cette activité peut potentialiser le risque d'acidose lactique induite par les analogues nucléosidiques de type purine (par exemple : didanosine ou abacavir). La coadministration de Rebetol et de didanosine n'est pas recommandée. Il a été rapporté des cas de toxicité mitochondriale, notamment d'acidose lactique et de pancréatite, pouvant être fatales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  L'exacerbation de l'anémie liée à Rebetol a été rapportée lors de l'administration de zidovudine comme traitement antirétroviral du VIH bien que le mécanisme exact reste non élucidé. L'utilisation concomitante de Rebetol avec la zidovudine n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans le cas d'un traitement antirétroviral (HAART) déjà mis en place et comportant de la zidovudine, le remplacement de celle-ci doit être pris en compte. Cela est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents d'anémie induits par la ribavirine.

  Le risque d'interaction peut persister jusqu'à 2 mois (5 demi-vies de Rebetol) après l'arrêt du traitement par Rebetol en raison de la longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).

  Il n'existe pas de preuve d'une interaction de Rebetol avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou les inhibiteurs de protéases.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Patientes :

Rebetol est contre-indiqué chez les femmes enceintes (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes (cf Sécurité préclinique). Le traitement par Rebetol ne doit être instauré qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les quatre mois qui suivent son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les quatre mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie du risque tératogène significatif de Rebetol sur le fœtus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines :

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par Rebetol (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique). Rebetol s'accumule au niveau intracellulaire et est éliminé très lentement de l'organisme. On ignore si Rebetol présent dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques sur l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père exposé à Rebetol, n'ait pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Rebetol et pendant les sept mois qui suivent son arrêt. Un test de grossesse régulier doit être effectué tous les mois durant cette période. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire l'exposition de leur partenaire à Rebetol.

GROSSESSE :

Rebetol est contre-indiqué pendant la grossesse. Des études précliniques sur Rebetol ont montré l'effet tératogène et génotoxique de Rebetol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

L'excrétion dans le lait maternel de Rebetol n'est pas connue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement.

FERTILITÉ :

Données précliniques :

- Fertilité : chez l'animal, Rebetol a des effets réversibles sur la spermatogenèse (cf Sécurité préclinique).
- Effet tératogène : un effet tératogène et/ou embryotoxique marqué de Rebetol a été mis en évidence dans toutes les espèces animales étudiées, et ce à des doses aussi faibles que le vingtième de la dose recommandée chez l'homme (cf Sécurité préclinique).
- Effet génotoxique : Rebetol est génotoxique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rebetol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; cependant, d'autres médicaments utilisés en association peuvent avoir un effet. Ainsi, les patients qui présentent fatigue, somnolence ou confusion pendant le traitement doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité d'emploi de Rebetol est principalement marqué par un risque d'anémie hémolytique qui survient dans les premières semaines de traitement. L'anémie hémolytique liée au traitement par Rebetol peut entraîner une altération de la fonction cardiaque et/ou l'aggravation d'une maladie cardiaque préexistante. Une augmentation de l'acide urique et des valeurs de la bilirubine indirecte liées à l'hémolyse a également été observée chez certains patients.

Les effets indésirables listés dans cette rubrique proviennent principalement des études cliniques et/ou de notifications spontanées d'effets indésirables lors de l'utilisation de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron-2b.

Veuillez vous reporter au RCP correspondant des médicaments utilisés en association avec Rebetol pour les autres effets indésirables rapportés avec ces médicaments.

Population pédiatrique :

En association avec le peginterféron alfa-2b :

Dans une étude clinique portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans) traités par peginterféron alfa-2b en association avec Rebetol, des modifications de dose ont été nécessaires chez 25 % des patients, le plus souvent pour cause d'anémie, de neutropénie ou de perte de poids. En général, le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance. Pendant le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et Rebetol, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée, conduisant à une réduction de la taille chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (< 3e percentile chez 70 % des patients).

A la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance < 3e percentile). 94 enfants sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les enfants traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des enfants (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des enfants (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des enfants (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des enfants (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles chez les enfants traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants prépubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans la phase de traitement de cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), les céphalées (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopénie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), céphalées (1 %), neutropénie (1 %) et fièvre (4 %). Les effets indésirables importants suivants sont apparus pendant le traitement dans cette population : la nervosité (8 %), l'agressivité (3 %), la colère (2 %), la dépression/humeur dépressive (4 %) et l'hypothyroïdie (3 %) ; 5 sujets ont reçu un traitement par lévothyroxine pour l'hypothyroïdie/TSH élevée.

En association avec l'interféron alfa-2b :

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants et adolescents de 3 à 16 ans traités par l'association interféron alfa-2b et Rebetol, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et qu'une diminution du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44e percentile, ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48e percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution de percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre eux continuaient à présenter un déficit de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Durant le traitement combiné par interféron alfa-2b et Rebetol d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, une inhibition de la croissance a été observée, conduisant à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants prépubères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicide au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et difficultés de concentration sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Tableau des effets indésirables dans la population pédiatrique :

Les effets indésirables rapportés répertoriés dans le tableau 4 sont issus de 2 études cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent utilisant Rebetol associé à l'interféron alfa-2b ou au peginterféron alfa-2b. Au sein des systèmes d'organe, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques de Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents

Systèmes d'organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale, pharyngite
Fréquent	Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoque, otite moyenne, sinusite, abcès dentaire, grippe, herpès buccal, Herpes simplex, infection du tractus urinaire, vaginite, gastroentérite
Peu fréquent	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, neutropénie
Fréquent	Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Fréquent	Hyperthyroïdie, virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression, insomnie, instabilité émotionnelle
Fréquent	Idées suicidaires, agressivité, confusion, instabilité émotionnelle, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, troubles du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Peu fréquent	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, étourdissements
Fréquent	Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, troubles de l'attention, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent	Névralgie, léthargie, hyperactivité psychomotrice
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales
Peu fréquent	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Pâleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent	Respiration sifflante, inconfort nasal
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, diarrhée, nausée
Fréquent	Ulcération buccale, stomatite ulcéreuse, stomatite, stomatite aphteuse, dyspepsie, chéilite, glossite, reflux gastro-œsophagien, trouble rectal, trouble gastro-intestinal, constipation, selles molles, douleur dentaire, affection dentaire, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent	Gingivite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, rash
Fréquent	Prurit, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, eczéma, hyperhidrose, acné, affections cutanées, troubles de l'ongle, décoloration cutanée, peau sèche, érythème, contusion
Peu fréquent	Trouble de la pigmentation, dermatite atopique, exfoliation cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique
Fréquent	Douleur des extrémités, douleur dorsale, contracture musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Énurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire, protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Fille : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, troubles vaginaux. Garçon : douleur testiculaire
Peu fréquent	Fille : dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, irritabilité
Fréquent	Douleur thoracique, œdème, douleur, sensation de froid
Peu fréquent	Inconfort dans la poitrine, douleur du visage
Investigations	
Très fréquent	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent	Élévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent	Anticorps anti-thyroïde positifs
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Lacération cutanée
Peu fréquent	Contusion

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenus au cours de l'étude clinique associant Rebetol et peginterféron alfa-2b étaient d'intensité légère ou modérée. La diminution de l'hémoglobine, des globules blancs, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation de la bilirubine peuvent nécessiter une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Bien que des modifications des paramètres biologiques aient été observées chez certains patients traités par Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b pendant l'étude clinique, les valeurs sont revenues à leur niveau de base quelques semaines après la fin du traitement.

Adultes :

Les effets indésirables rapportés avec une incidence ⩾ 10 % chez les adultes traités par Rebetol gélule en association avec interféron alfa-2b ou interféron alfa-2b pégylé pendant un an ont également été rapportés chez les enfants et adolescents. Le profil des effets indésirables était également similaire avec des incidences plus faibles.

Tableau des effets indésirables chez l'adulte :

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 5 sont issus des études cliniques chez des patients adultes naïfs traités pendant 1 an ou de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Un certain nombre d'effets indésirables, généralement attribués à un traitement par interféron mais ayant été rapportés dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (en association avec Rebetol) sont aussi répertoriés pour information dans le tableau 5. Aussi, se reporter aux RCP de peginterféron alfa-2b et de l'interféron alfa-2b pour les réactions indésirables pouvant être attribuées à une monothérapie par interférons. Au sein des systèmes d'organe, les effets indésirables sont répertoriés par type de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation de Rebetol avec l'interféron alfa-2b pégylé ou l'interféron alfa-2b

Systèmes d'organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale, pharyngite
Fréquent	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire, bronchite, Herpes simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite, infection du tractus urinaire
Peu fréquent	Infection du tractus respiratoire inférieur
Rare	Pneumonie *
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Néoplasme non spécifié
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, neutropénie
Fréquent	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie
Très rare	Anémie aplasique *
Fréquence indéterminée	Érythroblastopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité au produit
Rare	Sarcoïdose *, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus érythémateux systémique, vascularite, réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Diabète, hypertriglycéridémie *
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression, anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie
Fréquent	Idées suicidaires, psychoses, comportement agressif, confusion, agitation, colère, altération de l'humeur, comportement anormal, nervosité, troubles du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent	Tentative de suicide, attaque de panique, hallucination
Rare	Trouble bipolaire *
Très rare	Suicide *
Fréquence indéterminée	Idées d'homicide *, manie *, altération de l'état mental
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, étourdissements, bouche sèche, concentration altérée
Fréquent	Amnésie, trouble de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, paresthésie, dysphonie, perte du goût, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare	Crises d'épilepsie (convulsions) *
Très rare	Hémorragie cérébrovasculaire *, ischémie cérébrovasculaire *, encéphalopathie *, polyneuropathie *
Fréquence indéterminée	Paralysie faciale, mononeuropathies
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire, douleur oculaire, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, sécheresse oculaire
Rare	Hémorragies rétiniennes *, rétinopathies (incluant œdème maculaire) *, occlusion de l'artère rétinienne *, occlusion de la veine rétinienne *, névrite optique *, œdème de la papille *, perte de l'acuité visuelle ou du champ visuel *, exsudats rétiniens
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges, perte/altération de l'audition, acouphènes, otalgie
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitation, tachycardie
Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Rare	Cardiomyopathie, arythmie *
Très rare	Ischémie cardiaque *
Fréquence indéterminée	Épanchement péricardique *, péricardite *
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare	Vascularite
Très rare	Ischémie périphérique *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Épistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée, toux non productive
Très rare	Infiltrats pulmonaires *, pneumopathie *, pneumopathie interstitielle *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquent	Stomatite ulcéreuse, stomatite, ulcération de la bouche, colite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien *, glossite, chéilite, distension abdominale, saignement gingival, gingivite, selles molles, troubles dentaires, constipation, flatulence
Peu fréquent	Pancréatite, douleur orale
Rare	Colite ischémique
Très rare	Rectocolite hémorragique *
Fréquence indéterminée	Trouble parodontique, trouble dentaire, pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatomégalie, jaunisse, hyperbilirubinémie *
Très rare	Hépatotoxicité (y compris fatale) *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit, peau sèche, rash
Fréquent	Psoriasis, psoriasis aggravé, eczéma, réaction de photosensibilité, rash maculopapulaire, rash érythémateux, sueurs nocturnes, hyperhidrose, dermatite, acné, furoncle, érythème, urticaire, affections cutanées, contusion, sudation augmentée, texture anormale des cheveux, troubles de l'ongle *
Rare	Sarcoïdose cutanée
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson *, nécrolyse épidermique toxique *, érythème multiforme *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique
Fréquent	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent	Douleur osseuse, faiblesse musculaire
Rare	Rhabdomyolyse *, myosite *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale *
Très rare	Syndrome néphrotique *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Femme : aménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée, douleur mammaire, troubles ovariens, troubles vaginaux. Homme : impuissance, prostatite, dysfonctionnement érectile. Trouble sexuel (non spécifié) *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, irritabilité
Fréquent	Douleur thoracique, inconfort thoracique, œdème périphérique, malaise, sentiment d'état anormal, soif
Peu fréquent	Œdème du visage
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Souffle cardiaque

* Étant donné que Rebetol a toujours été prescrit avec un médicament à base d'interféron alpha, et que les effets indésirables répertoriés, incluant ceux rapportés depuis la commercialisation, ne permettent pas de quantifier précisément la fréquence, la fréquence rapportée ci-dessus est celle provenant des études cliniques utilisant Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b (pégylé ou non pégylé).

Description de certains effets indésirables :
Lors des études cliniques, une élévation des valeurs de l'acide urique et de la bilirubine indirecte associée à une hémolyse a été observée chez certains patients traités par Rebetol en association avec interféron alfa-2b, mais les valeurs sont revenues à leur valeur initiale quatre semaines après la fin du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études cliniques avec Rebetol utilisé en association avec interféron alfa-2b, le surdosage maximal rapporté a été une dose totale de 10 g de Rebetol (50 gélules à 200 mg) et 39 MUI d'interféron alfa-2b (13 injections sous-cutanées de 3 MUI chacune) en une journée chez un patient dans le cadre d'une tentative de suicide. Le patient a été placé en observation pendant deux jours en service de réanimation, sans qu'aucune réaction indésirable associée au surdosage n'ait été notée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, nucléosides et nucléotides (excl. inhibiteurs de la transcriptase réverse), code ATC : J05AB04.

Mécanisme d'action :
La ribavirine (Rebetol) est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel Rebetol en association avec d'autres médicaments exerce ses effets contre le VHC est inconnu. Des formulations orales de Rebetol en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs études dans le traitement de l'hépatite C chronique. Les résultats de ces études ont montré que Rebetol en monothérapie ne permettait pas d'éliminer la charge virale (ARN-VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

Efficacité et sécurité cliniques :
Seule une description de l'utilisation de Rebetol issue du développement initial avec le (peg)interféron alfa-2b est détaillée dans le RCP actuel.

Population pédiatrique :
Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b :
Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans une étude multicentrique et ont été traités par Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron pégylé alfa-2b 60 µg/m^2 une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont reçu le traitement dont 52 % de filles, 89 % de caucasiens, 67 % de VHC de génotype 1 et 63 % de < 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association Rebetol et interféron pégylé alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (cf Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Taux de réponse virologique prolongée (n[(1)(2)] [%]) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement (tous sujets n = 107)

	24 semaines	48 semaines
Tous génotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Génotype 1	-	38/72 (53 %)
Génotype 2	14/15 (93 %)	-
Génotype 3[(3)]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Génotype 4	-	4/5 (80 %)

(1) La réponse au traitement était définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement ; limite inférieure de détection = 125 UI/mL.
(2) n = nombre de répondeurs/nombre de sujets présentant le génotype déterminé et la durée de traitement déterminée.
(3) Les patients présentant un génotype 3 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 24 semaines tandis que ceux présentant un génotype 3 avec une charge virale élevée (⩾ 600 000 UI/mL) devaient être traités pendant 48 semaines.

Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b :
Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Rebetol 15 mg/kg par jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m^2 3 fois par semaine pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ⩽ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux études multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte (voir tableau 6). Du fait du manque de données dans ces deux études multicentriques chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de l'association ribavirine et interféron alfa-2b doit être considéré avec attention dans cette population (cf Indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents naïfs au traitement

	Rebetol 15 mg/kg/jour + interféron alfa-2b 3 MUI/m^2 3 fois/semaine
Réponse tous génotypes confondus[(1)] (n = 118)	54 (46 %)[(2)]
Génotype 1 (n = 92)	33 (36 %)[(2)]
Génotype 2, 3, 4 (n = 26)	21 (81 %)[(2)]

(1) Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.
(2) Nombre (%) de patients.

Données d'efficacité à long terme :
Rebetol en association avec le peginterféron alpha-2b :
Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans a inclus 94 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités dans une étude multicentrique. Soixante-trois d'entre eux avaient une réponse virologique prolongée à l'arrêt du traitement. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 24 ou 48 semaines par peginterféron alfa-2b et ribavirine. A la fin des 5 ans, 85 % (80/94) des sujets inclus et 86 % (54/63) de ceux qui avaient une réponse virologique prolongée ont terminé l'étude. Aucun patient pédiatrique ayant une réponse virologique prolongée n'a fait de rechute pendant ce suivi de 5 ans.

Rebetol en association avec l'interféron alpha-2b :
Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique, ayant été traités dans les deux études multicentriques mentionnées préalablement. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf un ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les enfants traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24^e semaine de suivi post-traitement ont conservé un taux normal d'ALAT à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et Rebetol permet de maintenir une virémie négative à long terme, ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de survenue d'événements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lors d'une étude croisée de la ribavirine en dose unique chez des sujets sains, les formulations de la gélule et de la solution orale se sont révélées bioéquivalentes.

Absorption :
La ribavirine est rapidement absorbée après administration orale d'une dose unique (Tmax moyen = 1,5 heure), puis rapidement distribuée et éliminée par phases prolongées (les demi-vies d'absorption, de distribution et d'élimination après une dose unique sont respectivement de 0,05, 3,73 et 79 heures). L'absorption est importante avec environ 10 % de la dose marquée excrétée dans les fèces. Cependant, la biodisponibilité absolue est d'environ 45 %-65 %, ce qui semble dû à un effet de premier passage hépatique. Il existe une relation linéaire entre la dose et l'ASC_{tf}, après l'administration de doses uniques de 200 à 1200 mg de ribavirine. Le volume de distribution est approximativement de 5000 L. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Distribution :
Le transport de la ribavirine dans les compartiments extraplasmatiques a été plus largement étudié dans les

globules rouges, et a été principalement identifié comme lié à un transporteur de nucléosides de type e_s. Ce type de transporteur est présent dans toutes les cellules et participe au large volume de distribution de la ribavirine. Le rapport des concentrations en ribavirine sang total/plasma est approximativement de 60/1 ; le surplus de ribavirine dans le sang total se trouve sous forme de nucléotides de la ribavirine séquestrés dans les érythrocytes.

Biotransformation :

La ribavirine est métabolisée selon deux voies :

1. par phosphorylation réversible ;
2. par dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse de la fonction amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé. La ribavirine comme ses métabolites, le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé, sont excrétés par les reins.

Il a été montré que la ribavirine présente une variabilité pharmacocinétique inter et intrasujet élevée après l'administration de doses orales uniques (variabilité intrasujet d'environ 30 % pour l'ASC et la Cmax), qui pourrait être due à un important effet de premier passage métabolique et à un transfert à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment sanguin.

Élimination :

Lors d'une administration réitérée, la ribavirine s'accumule largement dans le plasma avec un rapport multiplicatif de 6 entre les ASC_{12h} d'une dose multiple par rapport à une dose unique. Après une administration orale de 600 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint après environ 4 semaines avec des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'environ 2200 ng/mL. A l'arrêt du traitement, la demi-vie est approximativement de 298 heures, ce qui traduit probablement une élimination lente à partir des compartiments extraplasmatiques.

Passage dans le liquide séminal : le passage de la ribavirine dans le liquide séminal a été étudié. La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois supérieure à celle dans le sérum. Cependant, l'exposition systémique à la ribavirine des partenaires féminines après un rapport sexuel avec un patient traité a été estimée et reste extrêmement limitée par rapport à la concentration plasmatique sous traitement par ribavirine.

Effet de l'alimentation :

La biodisponibilité d'une dose orale unique de ribavirine a été augmentée lors de la coadministration d'un repas riche en graisses (ASC_{tf} et Cmax ont été augmentées toutes les deux de 70 %). Il est possible que l'élévation de la biodisponibilité dans cette étude soit due à un retard de distribution de la ribavirine ou à un pH modifié. La signification clinique de ces résultats issus d'une étude par administration unique est inconnue. Lors de l'étude clinique pivot d'efficacité, les patients avaient reçu des instructions pour prendre la ribavirine au moment des repas, afin d'atteindre les concentrations plasmatiques maximales de la ribavirine.

Fonction rénale :

D'après des données publiées, les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine ont été modifiés (augmentation de l'ASC_{tf} et de la Cmax) chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal par rapport aux patients témoins (clairance de la créatinine > 90 mL/min). L'ASC_{tf} moyenne était trois fois plus élevée chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 10 et 30 mL/min par rapport aux sujets témoins. Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min, l'ASC_{tf} était deux fois plus élevée par rapport aux sujets témoins. Cela s'avère être dû à une diminution de la clairance apparente chez ces patients. Les concentrations en ribavirine sont pratiquement inchangées par l'hémodialyse.

Fonction hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques associés à une prise unique de ribavirine sont inchangés chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou sévère (classification de Child-Pugh A, B ou C) par rapport aux patients témoins.

Population pédiatrique :

- Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b : Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de Rebetol et peginterféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant une hépatite C chronique ont été évaluées au cours d'une étude clinique. Chez les enfants et les adolescents recevant une dose de peginterféron alfa-2b ajustée en fonction de la surface corporelle à 60 µg/m^2/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (90 % IC : 141-177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine. La pharmacocinétique de Rebetol (rapportée à la dose) dans cette étude était similaire à celle rapportée dans une étude précédente avec Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents et chez les adultes.
- Rebetol en association avec l'interféron alfa-2b : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Rebetol en gélule et d'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents de 5 à 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le tableau 8. Les propriétés pharmacocinétiques de Rebetol et d'interféron alfa-2b (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou les adolescents.

Tableau 8 : Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'interféron alfa-2b et de Rebetol en gélules chez des patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique

Paramètre	Rebetol 15 mg/kg/jour en 2 prises n = 17	Interféron alfa-2b 3 MUI/m^2 3 fois par semaine n = 54
Tmax (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
Cmax (ng/mL)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29 774 (26)	622 (48)
Clairance apparente (L/h/kg)	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC_{12} (ng.h/mL) pour Rebetol ; ASC_{0-24} (UI.h/mL) pour interféron alfa-2b.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Ribavirine :

La ribavirine est embryotoxique ou tératogène, ou les deux, à des doses bien inférieures à celles recommandées chez l'homme dans toutes les espèces animales étudiées. Des fentes palatines, des malformations du crâne, des yeux, de la mâchoire, des membres, du squelette et du tractus gastro-intestinal ont été observées. L'incidence et la sévérité de ces effets tératogènes ont augmenté avec la dose. Une diminution de la survie des fœtus et des nouveau-nés a été observée.

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats recevant de la ribavirine à 10, 25 et 50 mg/kg du 7^e au 63^e jour suivant leur naissance, il a été démontré un retard de la croissance globale dose-dépendant se traduisant par de faibles diminutions du poids corporel et des longueurs crânio-caudale et osseuse. A la fin de la période de suivi, les changements au niveau du tibia et du fémur ont été minimes bien qu'une différence statistiquement significative, par comparaison aux groupes contrôles, a été généralement observée chez les mâles quels que soient les niveaux de doses et chez les femelles ayant reçu les deux plus fortes doses. Aucun effet histopathologique sur l'os n'a été observé. Aucun effet de la ribavirine sur le développement neurocomportemental ou sur la maturation de l'appareil reproducteur n'a été observé. Les concentrations plasmatiques chez les jeunes rats étaient en dessous des concentrations plasmatiques chez l'homme à la dose thérapeutique.

Lors des études chez l'animal, les érythrocytes ont constitué la cible toxicologique principale. Une anémie survient rapidement après le début de l'administration, mais est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Lors des études à 3 et 6 mois chez la souris, destinées à évaluer les effets induits par la ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme sont apparues pour des doses de 15 mg/kg et plus. Ces doses, chez l'animal, représentent des expositions systémiques bien inférieures à celles atteintes chez l'homme aux doses thérapeutiques. Ces effets sont réversibles en un à deux cycles de spermatogenèse à l'arrêt de la ribavirine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les études de génotoxicité ont démontré que la ribavirine exerce une certaine activité génotoxique. La ribavirine était active sur l'essai de transformation *in vitro* sur cellules Balb-3T3. L'activité génotoxique a été observée lors d'une étude sur cellules de lymphome de souris et pour des doses de 20 à 200 mg/kg chez la souris lors du test du micronoyau. Une étude de dominant létal chez le rat s'est avérée négative, ce qui indique que, si des mutations apparaissent chez le rat, elles ne se transmettent pas par le biais des gamètes mâles.

Des études conventionnelles de carcinogénicité conduites chez des rongeurs avec des taux d'exposition faibles, comparés aux valeurs d'exposition à dose thérapeutique chez l'homme (facteur 0,1 chez le rat, facteur 1 chez la souris), n'ont pas révélé de potentiel tumoral à la ribavirine. De plus, dans une étude de carcinogénicité de 26 semaines utilisant le modèle de souris hétérozygote (+/-) gène p53, la ribavirine n'a pas induit le développement de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (taux d'exposition plasmatique d'environ 2,5 comparé aux valeurs d'exposition chez l'homme). Ces études suggèrent que le potentiel carcinogène de la ribavirine chez l'homme est peu probable.

Ribavirine plus interféron :

Lorsque la ribavirine était utilisée en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, elle n'engendrait pas de toxicité inattendue par rapport à la substance active seule. Le principal changement lié au traitement était une anémie réversible légère à modérée, dont la sévérité était plus importante que celle produite par chacune des substances actives seules.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture : La suspension buvable doit être utilisée dans le mois suivant la première ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : le médecin devra mentionner sur l'ordonnance :

- qu'il a donné aux patients comme aux patientes toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse,
- et, pour les femmes traitées, que les tests de grossesse tels que précisés dans le Résumé des caractéristiques du produit ont été réalisés.

AMM EU /1/99/107/004 ; CIP 3400936586680 (2005, RCP rév 28.10.15).

Prix : 93,11 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9274408 (flacon) : 76,22 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

Exploitant :

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

REBIF ® solution injectable

interféron bêta-1a

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable multidose en cartouche :

Solution injectable SC (limpide à opalescente) *à 22 µg/0,5 mL ou à 44 µg/0,5 mL :* Cartouches préremplies contenant 1,5 mL de solution, coffrets de 4.

Solution injectable en seringue préremplie :

Solution injectable SC (limpide à opalescente) *à 8,8 µg et à 22 µg :* Coffret d'initiation contenant 6 doses individuelles de 0,2 mL pour Rebif 8,8 µg et 6 doses individuelles de 0,5 mL pour Rebif 22 µg, dans des seringues avec aiguille.

Solution injectable SC (limpide à opalescente) *à 22 µg ou à 44 µg :* Seringues avec aiguille contenant 0,5 mL de solution, boîtes de 12.

Solution injectable en stylo prérempli :

Solution injectable SC (limpide à opalescente) *à 8,8 µg et à 22 µg :* Coffret d'initiation contenant 6 doses individuelles de 0,2 mL pour Rebif 8,8 µg et 6 doses individuelles de 0,5 mL pour Rebif 22 µg, dans des seringues, avec aiguille, intégrées dans des stylos injecteurs jetables appelés RebiDose.

Solution injectable SC (limpide à opalescente) *à 22 µg ou à 44 µg :* Seringues avec aiguille contenant 0,5 mL de solution, intégrées dans des stylos injecteurs jetables appelés RebiDose, boîtes de 12.

COMPOSITION

Solution injectable multidose en cartouche :

Solution injectable à 22 µg/0,5 mL :	*p cartouche*	*p mL*
Interféron bêta-1a*	66 µg (18 MUI**)	44 µg
Solution injectable à 44 µg/0,5 mL :	*p cartouche*	*p mL*
Interféron bêta-1a*	132 µg (36 MUI**)	88 µg

Solution injectable en seringue préremplie :

Solution injectable à 8,8 µg : *p seringue*
Interféron bêta-1a* .... 8,8 µg (2,4 MUI**)

Solution injectable à 22 µg : *p seringue*
Interféron bêta-1a* .... 22 µg (6 MUI**)

Solution injectable à 44 µg : *p seringue*
Interféron bêta-1a* .... 44 µg (12 MUI**)

Solution injectable en stylo prérempli :

Solution injectable à 8,8 µg : *p stylo*
Interféron bêta-1a* .... 8,8 µg (2,4 MUI**)

Solution injectable à 22 µg : *p stylo*
Interféron bêta-1a* .... 22 µg (6 MUI**)

Solution injectable à 44 µg : *p stylo*
Interféron bêta-1a* .... 44 µg (12 MUI**)

Excipients (communs) : mannitol, poloxamère 188, L-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, eau ppi.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique (7,5 mg/cart ; 1 mg/ser 8,8 µg ; 2,5 mg/ser 22 µg et ser 44 µg ; 1 mg/sol 8,8 µg en stylo prérempli ; 2,5 mg/sol 22 µg en stylo prérempli et sol 44 µg en stylo prérempli).

pH : entre 3,7 et 4,1 (cartouches) ; entre 3,5 et 4,5 (seringue et stylo prérempli).

Osmolarité : entre 250 et 450 mOsm/l.

* Produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant.

** Millions d'unités internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β-1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531).

DC INDICATIONS

Rebif 44 µg, coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg :

Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf Pharmacodynamie).

Tous dosages/toutes présentations :

Traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente.

Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (cf Pharmacodynamie).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

POSOLOGIE :

Rebif est disponible en 3 dosages : 8,8 µg, 22 µg et 44 µg. Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 µg et Rebif 22 µg sont disponibles dans un coffret (seringues ou stylo) correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.

Initiation du traitement :

Afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débuter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 µg, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 µg 3 fois/semaine
Semaines 1-2	20 %	8,8 µg 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 µg 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 µg 3 fois/semaine

Premier événement démyélinisant :

Chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, la posologie est de 44 µg de Rebif administrés 3 fois par semaine par injection sous-cutanée.

Sclérose en plaques récurrente :

La posologie recommandée de Rebif est de 44 µg, administrés par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine. Une dose réduite de 22 µg, également administrée par voie sous-cutanée 3 fois par semaine, est recommandée chez les patients qui, selon l'avis du médecin spécialiste, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Population pédiatrique :

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Cependant, une étude de cohorte pédiatrique rétrospective a recueilli des données sur la sécurité de Rebif à partir des dossiers médicaux d'enfants (n = 52) et d'adolescents (n = 255). Les résultats de cette étude suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 22 µg ou 44 µg de Rebif 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est similaire à celui observé chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Rebif chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Rebif ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge.

MODE D'ADMINISTRATION :

La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudogrippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas.

Cartouche :

Rebif solution injectable en cartouche pour administration sous-cutanée est destiné à un usage multidose, soit avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart, soit avec le stylo injecteur manuel RebiSlide après formation spécifique du patient et/ou du soignant. Le médecin doit évaluer avec le patient quel est le dispositif le plus approprié. Les patients malvoyants ne doivent pas utiliser RebiSlide à moins de pouvoir être aidés par une personne ayant une bonne acuité visuelle.

Pour administrer le médicament, les instructions fournies dans la notice et dans les manuels d'utilisation respectifs (mode d'emploi) de RebiSmart et de RebiSlide doivent être respectées.

Seringue préremplie :

Rebif solution injectable en seringue est administré par injection sous-cutanée.

Stylo prérempli :

RebiDose est un stylo prérempli prêt à l'emploi destiné à une administration par injection sous-cutanée. Il est conçu pour un usage unique et doit être utilisé uniquement après formation appropriée du patient et/ou du soignant.

Pour administrer Rebif avec RebiDose, les instructions fournies dans la notice doivent être respectées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Initiation du traitement pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

- Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudogrippal (cf Effets indésirables). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement.

Microangiopathie thrombotique (MAT) :

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces évènements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta.

Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin.

Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Dépression et idées suicidaires :

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (cf Contre-indications). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Troubles comitiaux :

Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par antiépileptiques, en particulier lorsque leur épilepsie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement antiépileptique (cf Interactions, Effets indésirables).

Troubles cardiaques :

Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudogrippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler éprouvants chez les patients cardiaques.

Nécrose au site d'injection :

Une nécrose au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (cf Effets indésirables). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécrose au site d'injection, on conseillera aux patients :

- d'utiliser une technique d'injection stérile,
- de varier le site à chaque injection.

La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites.

En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue.

Atteinte hépatique :

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase : ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux plasmatique d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1^er^, 3^e^ et 6^e^ mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une ré-augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé (> 2,5 x LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît.

Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aiguë (cf Effets indésirables). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les 6 premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié.

Affections du rein et des voies urinaires :

Syndrome néphrotique :

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes, comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membranoproliférative et une glomérulopathie extramembraneuse, ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Perturbations des examens biologiques :

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 µg qu'avec Rebif 22 µg. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 µg.

Troubles thyroïdiens :

Les patients traités par Rebif peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens préexistants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère :

L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère.

Anticorps neutralisants :

Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif, environ 24 % (Rebif 22 µg) et environ 13 à 14 % (Rebif 44 µg) des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif.

Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits.

Autres formes de sclérose en plaques :

Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Alcool benzylique :

Ce médicament contient 1 mg d'alcool benzylique par dose de 0,2 mL (sol 8,8 µg) et 2,5 mg d'alcool benzylique par dose de 0,5 mL. Il ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a.

Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anticonvulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs.

L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Rebif, la patiente doit être informée des risques éventuels et un arrêt du traitement doit être envisagé (cf Sécurité préclinique). Dans le cas d'une grossesse chez une patiente ayant un taux de poussées élevé avant que le traitement ne débute, le risque de survenue d'une poussée sévère consécutive à l'arrêt du traitement par Rebif doit être mis en balance avec une augmentation du risque d'avortement spontané.

GROSSESSE :

Les informations sur l'utilisation de Rebif durant la grossesse sont limitées. Les données disponibles indiquent qu'il pourrait y avoir un risque accru d'avortement spontané. Par conséquent, l'initiation du traitement est contre-indiquée pendant la grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Rebif est excrété dans le lait maternel. En raison du risque de survenue d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec Rebif.

FERTILITÉ :

Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudogrippal. Les symptômes pseudogrippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudogrippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes.

La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque [*]). Les indications de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie.
- Rare : microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pancytopénie*.

Affections endocriniennes :

- Peu fréquent : dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie.

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions anaphylactiques*.

Affections hépatobiliaires :

- Très fréquent : augmentation asymptomatique des transaminases.
- Fréquent : forte augmentation des transaminases.
- Peu fréquent : hépatite associée ou non à un ictère*.
- Rare : insuffisance hépatique* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite auto-immune*.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : dépression, insomnie.
- Rare : tentative de suicide*.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : maux de tête.
- Peu fréquent : convulsions*.
- Fréquence indéterminée : troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*.

Affections oculaires :

- Peu fréquent : troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, taches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*.

Affections vasculaires :

- Peu fréquent : événements thromboemboliques*.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : dyspnée*.
- Fréquence indéterminée : hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhée, vomissements, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, alopécie*.
- Peu fréquent : urticaire*.
- Rare : œdème de Quincke (angiœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : myalgie, arthralgie.
- Rare : lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudogrippal.
- Fréquent : douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre.
- Peu fréquent : nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*.
- Rare : cellulite au site d'injection*.

Population pédiatrique :

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 µg ou 44 µg trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets de classe :

Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons.

La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta.

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les patients devront être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons (code ATC : L03AB07).

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaire et sous-cutanée produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (par exemple activité de la 2',5'-OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2',5'-OAS, de 12 heures pour la MX1, et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques (Rebif 44 µg, coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg) :
Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.
Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit Rebif 44 µg 3 fois par semaine, soit Rebif 44 µg 1 fois par semaine, soit un placebo. En cas de survenue d'un deuxième événement clinique démyélinisant, confirmant une sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à la posologie recommandée de 44 µg de Rebif 3 fois par semaine en ouvert, tout en maintenant l'aveugle sur la randomisation initiale. Les résultats de cette étude concernant l'efficacité de Rebif à 44 µg 3 fois par semaine par rapport au placebo ont été les suivants :

Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements Rebif 44 µg 3 fois/semaine versus placebo		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg 3 fois/sem* (n = 171)	Réduction du risque	Rapport de risques [IC à 95 %] (Modèle de Cox)	Valeur de p (log-rank)
Conversion selon les critères de McDonald (2005)					
Nombre d'événements	144	106	51 %	0,49 [0,38-0,64]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	85,8 %	62,5 %			
Conversion en SEP cliniquement définie (CDMS)					
Nombre d'événements	60	33	52 %	0,48 [0,31-0,73]	< 0,001
Estimation de Kaplan-Meier	37,5 %	20,6 %			
Nombre moyen de lésions actives combinées par sujet et par IRM pendant la période en double aveugle					
Moyenne (écart-type)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14-0,26]	< 0,001

* 3 fois/sem = trois fois par semaine.
A ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyper-intenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

Sclérose en plaques récurrente/rémittente :
La sécurité et l'efficacité de Rebif ont été évaluées chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente à des posologies de 11 à 44 µg (3 à 12 millions UI), administrés 3 fois par semaine par voie sous-cutanée. A la posologie autorisée, il a été démontré que Rebif (22 µg et 44 µg) réduisait la fréquence (environ 30 % sur 2 ans) et la sévérité des poussées cliniques chez les patients ayant eu au moins deux poussées au cours des deux années précédentes et présentant un score EDSS de 0 à 5.0 à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins un point sur l'échelle EDSS, confirmée à 3 mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 µg) et 27 % (Rebif 44 µg).
Sur une période de 4 ans, on a constaté une réduction de 22 % du taux moyen de poussées chez les patients traités par Rebif 22 µg et de 29 % chez les patients traités par Rebif 44 µg, par rapport à un groupe de patients sous placebo pendant 2 ans, puis sous Rebif 22 ou 44 µg pendant 2 ans.

Sclérose en plaques secondairement progressive :
Dans une étude menée sur 3 ans chez des patients présentant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques (score EDSS de 3 à 6.5) avec une progression clinique significative au cours des deux années précédentes et qui n'ont pas eu de poussées au cours des 8 semaines précédentes, Rebif n'a pas montré d'efficacité significative sur la progression du handicap, mais une réduction du taux de poussées d'environ 30 % a été observée. L'analyse des résultats sur les deux sous-populations (patients avec poussées et patients sans poussées au cours des 2 années précédant leur inclusion dans l'étude) ne montre pas d'effet chez les patients sans poussées mais uniquement chez les patients du sous-groupe avec poussées ; dans ce sous-groupe, le pourcentage de patients présentant une progression du handicap à la fin de l'étude a été réduit : 70 % sous placebo versus 57 % sous Rebif (groupe Rebif 22 et 44 µg combiné). Ces résultats obtenus à partir d'une analyse en sous-groupe a posteriori doivent être interprétés avec prudence.

Sclérose en plaques primaire progressive :
Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme primaire progressive de sclérose en plaques et ne devrait pas être administré à ces patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle, proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.
Distribution :
A la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 µg, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.
Élimination :
Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC_{tau} et C_{max}) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 µg et 44 µg. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.
Métabolisme :
L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Il n'y a pas eu d'étude de cancérogenèse avec Rebif.
Une étude de toxicité fœto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Sur la base d'observations avec d'autres interférons alpha et bêta, un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ; éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Solution injectable en cartouche : le dispositif (RebiSmart ou RebiSlide) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25 °C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.
Après la première injection : Utiliser dans un délai de 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Seule une solution limpide à opalescente, sans particules et ne présentant pas de signes visibles de dégradation, peut être utilisée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Solution injectable en cartouche multidose :
Pour usage multiple.
La solution injectable en cartouche préremplie est prête à l'emploi avec le dispositif d'injection électronique RebiSmart ou le stylo injecteur manuel RebiSlide. Pour la conservation du dispositif avec une cartouche, cf Modalités de conservation. Tous les systèmes d'injection peuvent ne pas être disponibles.
Solution injectable en seringue préremplie :
A usage unique seulement.
La solution injectable en seringue préremplie est prête à l'emploi. Elle peut également être administrée au moyen d'un auto-injecteur adapté.
Solution injectable en stylo prérempli :
La solution injectable en stylo prérempli est prête à l'emploi. La boîte contient une notice fournissant les instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation. A usage unique seulement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.
AMM EU /1/98/063/008 ; CIP 3400939314662 cartouches 22 µg/0,5 mL.
EU /1/98/063/009 ; CIP 3400939314723 cartouches 44 µg/0,5 mL.
EU /1/98/063/007 ; CIP 3400937590273 coffret seringues 8,8 µg et 22 µg.
EU /1/98/063/003 ; CIP 3400934741708 seringues 22 µg.
EU /1/98/063/006 ; CIP 3400935080936 seringues 44 µg.
EU 1/98/063/017 ; CIP 3400922191164 coffret stylos 8,8 µg et 22 µg.
EU 1/98/063/013 ; CIP 3400922190792 stylos 22 µg.
EU 1/98/063/016 ; CIP 3400922190914 stylos 44 µg.
RCP révisés le 10.07.15.
Prix : 744,20 € (4 cartouches à 22 µg/0,5 mL).
795,82 € (4 cartouches à 44 µg/0,5 mL).
692,63 € (6 ser à 8,8 µg + 6 ser à 22 µg).
744,20 € (12 seringues à 22 µg).
795,82 € (12 seringues à 44 µg).
692,63 € (coffret de 6 stylos injecteurs à 8,8 µg + 6 stylos injecteurs à 22 µg).
744,20 € (12 stylos injecteurs à 22 µg).
795,82 € (12 stylos injecteurs à 44 µg).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited, Londres, Royaume-Uni.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

RECIVIT ® comprimé sublingual
fentanyl

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sublingual à 133 µg (triangulaire, convexe, de 5,6 mm de hauteur, avec une impression « 1 » en encre noire sur une face ; blanc) : Boîtes de 15 et de 30, sous plaquette thermoformée, avec fermeture de sécurité enfant et opercule pelable.
Comprimé sublingual à 267 µg (triangulaire, convexe, de 5,6 mm de hauteur, avec une impression « 2 » en encre noire sur une face ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée, avec fermeture de sécurité enfant et opercule pelable.
Comprimé sublingual à 400 µg (triangulaire, convexe, de 5,6 mm de hauteur, avec une impression « 4 » en encre noire sur une face ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée, avec fermeture de sécurité enfant et opercule pelable.
Comprimé sublingual à 533 µg (triangulaire, convexe, de 5,6 mm de hauteur, avec une impression « 5 » en encre noire sur une face ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée, avec fermeture de sécurité enfant et opercule pelable.
Comprimé sublingual à 800 µg (triangulaire, convexe, de 5,6 mm de hauteur, avec une impression « 8 » en encre noire sur une face ; blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée, avec fermeture de sécurité enfant et opercule pelable.

COMPOSITION *p cp*
Fentanyl (DCI) .... 133 µg
(sous forme de citrate : 210 µg)
ou 267 µg
(sous forme de citrate : 420 µg)
ou 400 µg
(sous forme de citrate : 630 µg)
ou 533 µg
(sous forme de citrate : 840 µg)
ou 800 µg
(sous forme de citrate : 1260 µg)
Excipients (communs) : hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, phosphate disodique anhydre, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, maltodextrine, dioxyde de titane (E171), triacétine. *Encre d'impression :* shellac, oxyde de fer noir (E172).
Excipient à effet notoire : sodium (0,651 mg/cp).

DC INDICATIONS
Recivit est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur persistante par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
Les patients recevant un traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
L'initiation et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la gestion de traitements opioïdes chez les patients cancéreux. Les médecins doivent tenir compte du potentiel d'abus de fentanyl.
Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux opioïdes et de déterminer la dose la plus "efficace" adaptée à un patient, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la période de titration. Recivit n'est pas interchangeable sur la base d'une équivalence de dose avec d'autres médicaments contenant du fentanyl à action rapide prescrits pour les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, étant donné que les profils pharmacocinétiques et/ou les schémas posologiques de ces produits sont significativement différents. Les patients doivent être informés du fait qu'ils ne peuvent pas prendre deux formulations différentes de fentanyl simultanément pour le traitement d'accès douloureux paroxystiques, et d'arrêter tout autre produit à base de fentanyl antérieurement prescrit pour les accès douloureux paroxystiques avant de passer à Recivit. Le nombre de dosages différents de Recivit prescrit au patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.
Recivit doit être placé directement sous la langue et le plus loin possible.
Les comprimés de Recivit ne doivent pas être avalés, mais ils doivent fondre complètement dans la cavité sublinguale, sans être mâchés ni sucés. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas manger ni boire avant dissolution complète du comprimé sublingual.
Si, 30 minutes après la prise, il reste des morceaux de comprimé de Recivit, ils peuvent être avalés.
Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise de Recivit.
Une fois sorti de la plaquette thermoformée, le comprimé ne doit pas être conservé étant donné que l'intégrité du comprimé ne peut pas être garantie et un risque d'exposition accidentelle peut survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les mises en garde concernant l'enfant).
Les patients doivent être informés de conserver Recivit dans un endroit sous clé, hors de la portée des enfants.
Titration de la dose :
Avant de déterminer la posologie optimale de Recivit pour chaque patient, il est nécessaire de s'assurer que la douleur de fond est contrôlée par un traitement opioïde et qu'il ne présente pas plus de 4 épisodes d'ADP par jour.
L'objet de la titration de la dose consiste à identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement continu des accès douloureux paroxystiques. Cette dose optimale devrait apporter une analgésie adéquate avec un niveau acceptable d'effets indésirables.
La dose optimale de Recivit doit être déterminée individuellement, par titration progressive, pour chaque patient. Plusieurs dosages sont disponibles et peuvent être utilisés pendant la phase de titration. La dose initiale de Recivit utilisée doit être de 133 microgrammes, en augmentant la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.
Les patients doivent être surveillés attentivement jusqu'à ce qu'une dose optimale ait été atteinte.
La substitution d'autres produits contenant du fentanyl par Recivit ne doit pas être effectuée avec un rapport de 1:1 compte tenu des différents profils d'absorption. Si les patients passent d'un autre produit contenant du fentanyl à Recivit, une nouvelle titration de la dose avec Recivit est nécessaire.
Le schéma posologique suivant est recommandé pour la titration. Le médecin doit toutefois toujours prendre en compte les besoins cliniques du patient, son âge et toute pathologie associée.
Tous les patients doivent débuter le traitement avec un seul comprimé sublingual de 133 microgrammes. Si une analgésie adéquate n'est pas atteinte dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration d'un comprimé sublingual, un comprimé sublingual supplémentaire (deuxième) de 133 microgrammes peut être ajouté. Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique nécessite plus d'une unité de dosage, une augmentation de la dose jusqu'au dosage de comprimé suivant devra être envisagée (voir figure ci-dessous). L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate. A partir de la dose de 533 microgrammes, le dosage du comprimé sublingual supplémentaire (deuxième) peut être de 133 à 267 microgrammes. Cela est illustré dans le tableau ci-dessous. Pendant la phase de titration, le nombre maximal de comprimés sublinguaux à administrer pour un seul accès douloureux paroxystique ne doit pas être supérieur à deux (2).
Procédé de titration de Recivit :

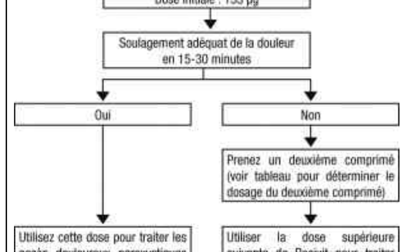

Dosage (microgrammes) du premier comprimé sublingual par accès douloureux paroxystique	Dosage (microgrammes) du comprimé supplémentaire (second) à administrer si nécessaire 15 à 30 minutes après le premier comprimé
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

Si la dose supérieure permettant d'obtenir une analgésie efficace provoque des effets indésirables considérés comme inacceptables, une dose intermédiaire peut être administrée (en utilisant le comprimé de 67 microgrammes* ou de 133 microgrammes).
* Non encore commercialisé.
Les doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées au cours des études cliniques.

Afin de minimiser le risque d'effet indésirable lié aux opioïdes et d'identifier la dose appropriée, les patients doivent être suivis soigneusement par un professionnel de santé pendant le processus de titration.

Traitement d'entretien :

Lorsque la dose appropriée, qui peut être supérieure à un comprimé, a été déterminée, le patient doit continuer à utiliser cette dose. La consommation doit être limitée à quatre doses de Recivit par jour.

Réajustement de la dose :

En cas d'observation d'une modification importante de la réponse à la dose de titration (analgésie ou effet indésirable), une réadaptation de la dose peut être nécessaire pour assurer le maintien d'une dose optimale.

Pour l'ajustement de la dose, les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).

Si le patient présente systématiquement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour, la posologie de l'opioïde à longue durée d'action utilisé pour traiter la douleur de fond doit être réévaluée. En cas de modification de cet opioïde à longue durée d'action ou de sa posologie, la dose de Recivit doit être réévaluée et éventuellement réadaptée pour garantir l'utilisation d'une dose optimale.

Toute nouvelle adaptation de la dose d'un analgésique, quel qu'il soit, doit être surveillée par un professionnel de santé.

Arrêt du traitement :

Le traitement par Recivit doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être poursuivi conformément à la prescription.

Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Utilisation chez les sujets âgés :

Les sujets âgés se sont avérés plus sensibles aux effets du fentanyl administré par voie intraveineuse. Par conséquent, la titration impose des précautions particulières chez ces patients. Le fentanyl est éliminé plus lentement chez le sujet âgé et sa demi-vie terminale d'élimination est plus longue, ce qui peut entraîner une accumulation du principe actif et majorer les risques d'effets indésirables.

Aucune étude clinique spécifique n'a été menée avec Recivit chez le sujet âgé.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux :

Il convient d'être particulièrement prudent durant la phase de titration chez les patients présentant une anomalie des fonctions rénales ou hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Compte tenu de l'absence de données de sécurité et d'efficacité pour cette population, Recivit ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients non traités par un traitement de fond morphinique (cf Indications) en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Administration concomitante ou pendant les 2 semaines suivant l'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).
- Dépression respiratoire sévère ou pathologies pulmonaires obstructives sévères.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients et le personnel soignant doivent être informés que Recivit contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent toujours être conservés hors de la vue et de la portée des enfants et des personnes non concernées par le traitement.

Une évaluation du risque éventuel d'exposition accidentelle des enfants aux médicaments doit être entreprise pour chaque patient ambulatoire.

Le produit ne doit en aucun cas être administré à des patients ne recevant pas un traitement de fond par des opioïdes, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire pouvant être fatale.

Il est important que le traitement opioïde à longue durée d'action utilisé pour le traitement des douleurs de fond du patient ait été stabilisé avant l'instauration du traitement par Recivit et que le patient continue à être traité avec l'opioïde à longue durée d'action pendant la prise de Recivit.

Comme avec tous les opioïdes, une accoutumance, une dépendance physique et/ou psychologique et l'abus de fentanyl sont susceptibles de se produire. Cependant, l'addiction iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation strictement thérapeutique des opioïdes. Le risque est considéré comme faible chez les patients cancéreux souffrant d'accès douloureux paroxystiques, mais peut être plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'autres substances ou de dépendance à l'alcool.

Les patients traités par des opioïdes requièrent une surveillance particulière en ce qui concerne les signes d'abus ou d'addiction.

Comme pour tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significatif. La phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou d'une autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire, étant donné que même aux doses thérapeutiques usuelles, Recivit peut réduire davantage la fonction respiratoire pouvant entraîner une insuffisance respiratoire.

Recivit ne doit être administré qu'avec une extrême prudence aux patients susceptibles de présenter une sensibilité particulière aux effets cérébraux de l'hypercapnie, comme les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique chez les patients atteints de traumatismes crâniens, ils ne doivent être utilisés qu'en cas d'absolue nécessité.

Pathologie cardiaque :

Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante.

Insuffisance hépatique ou rénale :

De plus, Recivit doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'un dysfonctionnement hépatique et rénal sur la pharmacocinétique du médicament n'a pas été évaluée. Toutefois, lors d'une administration intraveineuse, il a été démontré que la clairance du fentanyl est altérée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, en raison d'une altération de la clairance métabolique et des protéines plasmatiques. Après administration de Recivit, l'insuffisance hépatique et rénale peut augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé et réduire sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner une augmentation et une prolongation des effets opioïdes. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère.

Hypovolémie ou hypotension :

Le traitement avec Recivit doit être envisagé avec prudence chez les patients présentant une hypovolémie ou une hypotension.

Lésions buccales ou mucite :

Recivit n'a pas été étudié chez les patients présentant des lésions buccales ou une mucite. Un risque d'augmentation de l'exposition systémique au médicament peut exister chez ce type de patients et une prudence particulière est donc recommandée pendant la titration.

Syndrome sérotoninergique :

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque Recivit est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (par ex agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (par ex tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (par ex hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (par ex nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Recivit.

Sodium :

Ce médicament contient 0,651 mg de sodium par comprimé. Ceci est à prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le fentanyl est métabolisé par le CYP3A4. Les substances actives qui inhibent le CYP3A4, comme les macrolides (telles que l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine), les antifongiques azotés (tels le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole) ou certains inhibiteurs de protéases (tels que le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le saquinavir), sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité du fentanyl en diminuant sa clairance systémique, provoquant ainsi une augmentation ou une prolongation des effets morphiniques. Le jus de pamplemousse est également un inhibiteur du CYP3A4. Le fentanyl doit donc être administré avec prudence lorsque des inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés de façon concomitante.

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne peut réduire l'efficacité de Recivit.

L'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du Système Nerveux Central (SNC) tels que d'autres dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), anesthésiques généraux, myorelaxants, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques (tels que les benzodiazépines), hypnotiques, antipsychotiques, clonidine et d'autres substances apparentées peuvent augmenter les effets dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation peuvent survenir.

L'alcool potentialise les effets sédatifs des analgésiques à base de morphine. Par conséquent, l'administration concomitante de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool avec Recivit n'est pas recommandée.

Médicaments sérotoninerqiques :

L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Recivit est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) durant les 14 jours précédents car une potentialisation sévère et imprévisible par les IMAO a été rapportée avec les analgésiques morphiniques.

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques, avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du fentanyl chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Recivit ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Suite à un traitement prolongé, le fentanyl peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car il franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus ou le nouveau-né. Si Recivit est administré, un antidote pour l'enfant doit être immédiatement disponible.

ALLAITEMENT :

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données disponibles sur la fertilité chez l'homme. Lors des études chez l'animal, la fertilité des mâles et femelles était altérée à des doses sédatives (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a évalué les effets de Recivit sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les analgésiques opioïdes sont connus pour altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaire à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire ou utiliser des machines si le traitement par Recivit leur provoque une somnolence, des vertiges ou des troubles visuels.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables typiques des morphiniques peuvent être observés lors de la prise de Recivit. Le plus souvent, ils disparaissent ou diminuent en intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la posologie adéquate. Cependant, les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant aboutir à l'apnée ou arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension, le choc et la réaction anaphylactique. Tous les patients doivent être attentivement suivis afin de détecter ces effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés incluent : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.

Étant donné que les études cliniques menées avec du fentanyl en formulation buccale ont eu pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus recevaient en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Recivit.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques menées avec Recivit étaient attendus et sont typiques des autres formulations buccales de fentanyl.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Recivit **et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl**, durant les essais cliniques ou en post-marketing.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 à < 1/10, peu fréquent > 1/1000 à < 1/100, rare ⩾ 1/10 000 à < 1/1000, très rare < 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classification MedDRA	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactiques, œdème de la langue, œdème de la lèvre
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Confusion, anxiété, hallucinations, dépression, labilité émotionnelle
Peu fréquent	Rêves anormaux, dépersonnalisation, troubles de la pensée, euphorie
Fréquence indéterminée	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, étourdissement, céphalée
Fréquent	Perte de connaissance, convulsion, vertiges, myoclonie, sédation, paresthésie (incluant hyperesthésies/paresthésies péribuccales), démarche anormale/incoordination, dysgueusie
Peu fréquent	Coma, troubles de l'élocution
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels (vision floue, vision double)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vasodilatation
Fréquence indéterminée	Bouffée vasomotrice et bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Dépression respiratoire
Fréquence indéterminée	Œdème pharyngé
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales
Fréquent	Sécheresse buccale, dyspepsie, stomatite, affections linguales (par exemple : sensation de brûlure, ulcères), flatulence, distension abdominale
Peu fréquent	Iléus, ulcères buccaux, saignement des gencives
Fréquence indéterminée	Diarrhée, rétraction gingivale, gingivite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, sueurs, érythème
Peu fréquent	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réactions au site d'administration y compris irritation, douleur et ulcère, malaise
Fréquence indéterminée	Fatigue, œdème périphérique, syndrome de sevrage, fièvre
Investigations	
Fréquent	Diminution de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Blessures accidentelles (par exemple : chutes)

Des symptômes de sevrage morphiniques tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés avec le fentanyl administré par voie transmuqueuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes attendus en cas de surdosage de fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de connaissance, le coma, l'arrêt cardiorespiratoire, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner le décès.

Les mesures à prendre immédiatement en présence d'un surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement les éventuels morceaux de Recivit de la bouche du patient en assurant la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de con-

science ainsi que son état ventilatoire et circulatoire. Instaurer, si nécessaire, une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Le traitement d'une ingestion accidentelle chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique, nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et d'administrer de la naloxone ou un autre antagoniste opioïde selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire suite au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (par exemple, la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote.

Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en question.

Le traitement du surdosage chez les patients recevant un traitement morphinique de fond nécessite une voie intraveineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée au risque de survenue d'un syndrome de sevrage aigu.

Une hypotension sévère ou persistante doit évoquer une hypovolémie, à prendre en charge par un apport liquidien approprié par voie parentérale.

Le fentanyl et d'autres morphiniques ont été associés à une rigidité musculaire inhibant la respiration.

Dans ce cas, une intubation endotrachéale, une ventilation assistée et l'administration d'un antagoniste des morphiniques ainsi que d'un relaxant musculaire, peuvent être nécessaires.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine (code ATC : N02AB03).

Le fentanyl est un analgésique opioïde agissant principalement sur le récepteur morphinique µ. Son action thérapeutique principale est l'analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l'hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l'euphorie.

L'effet analgésique du fentanyl est lié à son taux plasmatique. En général, la concentration efficace et la concentration à laquelle une toxicité apparaît augmentent avec l'augmentation de l'accoutumance aux morphiniques. Le risque d'apparition d'une accoutumance varie fortement en fonction des individus.

Par conséquent, la dose de Recivit doit être adaptée individuellement afin d'obtenir l'effet désiré (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité et la tolérance de Recivit ont été évaluées dans une étude croisée, randomisée en double aveugle versus placebo, chez 91 patients cancéreux traités par morphiniques et présentant 1 à 4 épisodes d'accès douloureux paroxystiques par jour. Le critère principal d'évaluation qui était la somme des différences d'intensité de la douleur dans les 30 minutes (SDID 30) suivant la prise du traitement, était statistiquement différent comparativement au placebo ($p < 0,0001$).

Les sommes des différences d'intensité de la douleur des épisodes d'ADP traités par Recivit étaient aussi significativement différents comparativement au placebo dès la sixième minute après la prise du traitement et jusqu'à 60 minutes (respectivement $p = 0,02$ après 6 minutes et $p < 0,0001$ après 60 minutes) (voir figure ci-dessous).

Évolution du score moyen(+/- ES) des SDID en fonction du temps-population mITT :

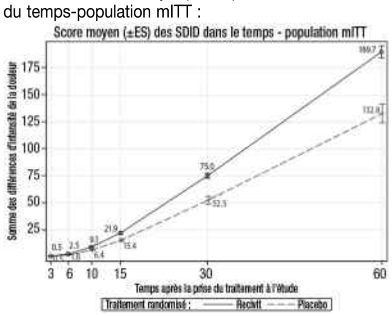

La différence moyenne d'intensité de la douleur était significativement supérieure pour les épisodes d'ADP traités par Recivit comparativement à ceux traités par placebo dès la sixième minute après la prise du traitement et jusqu'à 60 minutes (respectivement $p = 0,003$ et $p < 0,0001$) (voir figure ci-dessous).

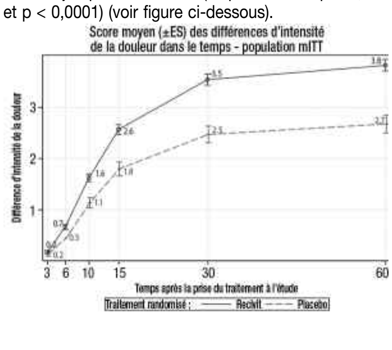

Le soulagement moyen de la douleur était significativement supérieur pour les épisodes d'ADP traités par Recivit comparativement à ceux traités par placebo dès la 6[e] minute après la prise du traitement et jusqu'à 60 minutes (respectivement $p = 0,002$ et $p < 0,0001$).

Tous les agonistes des récepteurs morphiniques µ, y compris le fentanyl, provoquent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients sous traitement opioïde de fond étant donné que ces patients développent une accoutumance aux effets dépresseurs respiratoires.

Bien que les morphiniques augmentent en général la tonicité du muscle lisse urétral, l'effet global est variable, entraînant dans certains cas des urgences mictionnelles et dans d'autres cas une dysurie.

Les morphiniques augmentent la tonicité et réduisent les contractions péristaltiques du muscle lisse intestinal, prolongeant la durée du transit intestinal, pouvant ainsi être à l'origine de l'effet constipant du fentanyl.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Administré par voie orale, le fentanyl subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal prononcé et ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

La forme galénique de Recivit repose sur une technologie permettant une libération rapide de fentanyl et augmente le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La biodisponibilité absolue de Recivit n'a pas été déterminée mais est estimée à environ 70 %.

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes varient de 360 à 2070 pg/ml (après administration de 133 à 800 µg de Recivit) et sont atteintes dans les 50 à 90 minutes.

Distribution :

Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire, avec un volume apparent de distribution important. Après administration sublinguale de Recivit, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente un équilibre du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide, mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Biotransformation et élimination :

Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet du CYP3A4. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée est éliminé par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et 1 % environ est excrétée sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

La phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et le compartiment tissulaire profond. Après administration de Recivit, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 12 heures.

Linéarité/non-linéarité :

Une proportionnalité de la dose a été démontrée entre 133 microgrammes et 800 microgrammes.

Insuffisance rénale/hépatique :

Une insuffisance hépatique ou rénale peut provoquer une augmentation des concentrations sériques. La clairance du fentanyl pourrait être réduite chez les sujets âgés, cachectiques ou affaiblis, ce qui pourrait entraîner la prolongation de la demi-vie terminale du produit (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryofœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lors de l'administration de Recivit pendant la période d'organogenèse. Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat et le lapin, un effet médié par les mâles a été observé à forte doses (300 µg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui concordait avec les effets sédatifs du fentanyl dans les expérimentations animales. De plus, les études chez les rats femelles ont révélé une fertilité réduite et une mortalité embryonnaire accrue.

Dans les études de développement pré et postnatal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, des réflexes et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl sur la descendance.

Les études de carcinogénicité (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés sublinguaux contenant une substance active ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères. Les déchets doivent être éliminés en toute sécurité. Les patients et le personnel soignant doivent être invités à éliminer tout produit inutilisé conformément à la réglementation nationale et locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Délivrance fractionnée à 7 jours.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

AMM 3400927656750 (2014, RCP rév 24.11.15) 15 cp à 133 µg.
3400927656989 (2014, RCP rév 24.11.15) 30 cp à 133 µg.
3400927657702 (2014, RCP rév 24.11.15) 30 cp à 267 µg.
3400927658532 (2014, RCP rév 24.11.15) 30 cp à 400 µg.
3400927659591 (2014, RCP rév 24.11.15) 30 cp à 533 µg.
3400927660313 (2014, RCP rév 24.11.15) 30 cp à 800 µg.

Prix : 94,68 € (15 comprimés à 133 µg).
185,74 € (30 comprimés à 133 µg).
185,74 € (30 comprimés à 267 µg).
185,74 € (30 comprimés à 400 µg).
185,74 € (30 comprimés à 533 µg).
185,74 € (30 comprimés à 800 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

RECTOQUOTANE ®

quinisocaïne, cétrimide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème rectale : Tube de 20 g, avec canule.

COMPOSITION	*p tube*
Quinisocaïne (DCI) chlorhydrate	100 mg
Cétrimide (DCI)	100 mg

Excipients : stéarate de diéthylèneglycol, propylèneglycol, paraffine liquide légère, acide stéarique, trolamine, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 application 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux ou à l'un des composants de Rectoquotane.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.

Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions allergiques de contact et/ou généralisées ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. Cependant, une utilisation répétée excessive pourra entraîner une irritation rectale et une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorroïdaire topique (C : système cardiovasculaire).
Cétrimide : antiseptique.
Chlorhydrate de quinisocaïne : anesthésique local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température inférieure à 40 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930899922 (1995, RCP rév 12.05.11).
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

REFACTO ® AF

moroctocog alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (agglomérat blanc à presque blanc) *et solvant* (limpide et incolore) pour solution injectable IV à 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3000 UI : Seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment supérieur et 4 ml de solvant dans le compartiment inférieur + nécessaire de perfusion stérile + tampons d'alcool + 1 pansement et 1 compresse de gaze, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p seringue*
Moroctocog alfa* (DCI) facteur VIII de coagulation recombinant	250 UI**
ou	500 UI**
ou	1000 UI**
ou	2000 UI**
ou	3000 UI**

Excipients (communs) : saccharose, chlorure de calcium dihydraté, L-histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium.

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.

Excipient à effet notoire : après reconstitution, 1,23 mmol (29 mg) de sodium par seringue préremplie.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 62,5 UI/ml (250 UI) ou 125 UI/ml (500 UI) ou 250 UI/ml (1000 UI) ou 500 UI/ml (2000 UI) ou 750 UI/ml (3000 UI) de moroctocog alfa.

Le procédé de fabrication de ReFacto a été modifié afin d'éliminer toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale du procédé de culture cellulaire, de la purification, ou de la formulation finale ; et à cette occasion, le nom de marque a été changé en ReFacto AF.

* Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Le moroctocog alfa est une glycoprotéine formée de 1438 acides aminés avec une séquence comparable à la forme 90 + 80 kDa du facteur VIII (c'est-à-dire sans le domaine B) et des modifications post-traductionnelles similaires à celles de la molécule d'origine plasmatique.

** Le titre (exprimé en Unités Internationales) est déterminé par la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique de ReFacto AF est de 7600 à 13 800 UI/mg de protéine.

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ReFacto AF peut être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge, y compris chez le nouveau-né.

ReFacto AF ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie A.

Suivi du traitement :

Au cours du traitement, un dosage approprié des taux de facteur VIII est conseillé pour choisir la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse à l'administration de facteur VIII, mesurée par la récupération et le temps de demi-vie, peut varier selon les patients. La posologie dépend du poids corporel, cependant chez les patients de faible poids ou en surcharge pondérale, un ajustement peut être nécessaire. Dans le cadre d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par l'analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

L'utilisation de la méthode chromogénique est recommandée quand un suivi de l'activité FVIII des patients est effectué au cours du traitement par ReFacto AF. Quand un dosage chronométrique en un temps basé sur l'analyse *in vitro* du temps de céphaline activée (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être affectés de manière significative par le type de réactifs TCA et le standard de référence utilisés dans l'analyse. Il peut aussi y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un dosage chronométrique en un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique. Généralement, les résultats du dosage chronométrique en un temps sont inférieurs de 20 à 50 % à ceux du dosage chromogénique. Le standard ReFacto AF peut être utilisé pour corriger cette différence (cf Pharmaco-

cinétique). Ceci est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou des réactifs utilisés.

POSOLOGIE :

La posologie et la durée de la thérapie de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Les doses à administrer doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient. Des doses supérieures ou un traitement spécifique approprié peuvent être nécessaires en présence d'un inhibiteur.

Le nombre d'unités de facteur VIII administré s'exprime en unités internationales (UI) par rapport à l'actuel standard OMS pour les facteurs VIII. L'activité facteur VIII plasmatique s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit en UI (par rapport à un standard international pour le facteur VIII dans le plasma). Une UI d'activité facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Un autre moroctocog alfa approuvé en dehors de l'Europe, calibré avec le standard international de l'OMS par dosage chronométrique en un temps, a un titre différent de celui approuvé en Europe ; le nom de marque de ce produit est Xyntha. En raison de la différence des méthodes utilisées pour déterminer le titre de Xyntha et de ReFacto AF, 1 UI de Xyntha (calibré en un temps) correspond approximativement à 1,38 UI de ReFacto AF (calibré par dosage chromogénique). Si ReFacto AF est prescrit chez un patient habituellement traité par Xyntha, le médecin traitant peut envisager un ajustement de la posologie sur la base des valeurs de récupération du facteur VIII.

Il est conseillé aux patients atteints d'hémophilie A partant en voyage d'emporter une quantité suffisante de facteur VIII correspondant à leur traitement actuel. Il doit être conseillé aux patients de consulter leur médecin traitant avant de voyager.

Traitement à la demande :

L'estimation de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique en facteur VIII de 2 UI/dl. La dose nécessaire est calculée selon la formule suivante :

Nombre total d'UI à administrer = poids corporel (en kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl), où 0,5 UI/kg par UI/dl correspond à l'inverse de la récupération généralement observée après perfusions de facteur VIII.

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être orientées par l'efficacité clinique dans chaque cas individuel.

Dans le cas des situations hémorragiques suivantes, l'activité du facteur VIII ne doit pas diminuer en dessous des niveaux plasmatiques indiqués (en % par rapport à la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante.

Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

Degré d'hémorragie Type de chirurgie	Activité facteur VIII à atteindre (% ou UI/dl)	Fréquence des doses (heures) Durée de traitement (jours)
Hémorragies :		
Hémarthroses précoces et hémorragies musculaires ou saignements buccaux	20-40	Répéter toutes les 12 à 24 h au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode de saignement comme indiqué par la douleur soit résolu ou la cicatrisation achevée.
Hémarthroses et hémorragies musculaires plus étendues, ou hématomes	30-60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 h pendant 3 - 4 jours, ou plus jusqu'à ce que la douleur et l'invalidité aiguë soient résolues.
Hémorragies menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 h jusqu'à ce que la menace soit écartée.
Chirurgie :		
Mineure, y compris les extractions dentaires	30-60	Toutes les 24 h, au moins 1 jour jusqu'à ce que la cicatrisation soit achevée.
Majeure	80-100 (pré et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 h jusqu'à cicatrisation adéquate puis administrer le traitement pour au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité facteur VIII de 30 à 60 % (UI/dl).

Prophylaxie :

Pour la prophylaxie à long terme contre les épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, les doses usuelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, à intervalle de 2 à 3 jours. Dans certains cas, et particulièrement chez les jeunes patients, il peut être nécessaire d'administrer le produit à des intervalles plus courts ou d'augmenter les doses.

Population pédiatrique :

Le traitement par ReFacto AF d'enfants plus jeunes (de moins de 6 ans) peut nécessiter une augmentation des posologies par rapport à celles utilisées chez les adultes et les enfants plus âgés.

Dans une étude avec ReFacto chez des enfants de moins de 6 ans, une analyse pharmacocinétique a montré une demi-vie et une récupération inférieures à celles observées chez les enfants plus âgés et les adultes (cf Pharmacocinétique). Au cours des essais cliniques, les enfants de moins de 6 ans traités en prophylaxie ont reçu une dose moyenne de ReFacto de 50 UI/kg et ont présenté en moyenne 6,1 épisodes hémorragiques par an. Les enfants plus âgés et les adultes traités en prophylaxie ont reçu une dose moyenne de 27 UI/kg et ont présenté en moyenne 10 épisodes hémorragiques par an. Dans un essai clinique la dose moyenne de ReFacto par injection administrée pour des épisodes hémorragiques chez les enfants de moins de 6 ans a été supérieure à celle administrée chez les enfants plus âgés et les adultes (51,3 UI/kg et 29,3 UI/kg, respectivement).

Population âgée :

Les études cliniques n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans et plus. De manière générale, le choix du dosage pour les patients âgés doit être individualisé.

Insuffisance rénale ou hépatique :

L'adaptation de la posologie chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée lors des essais cliniques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

ReFacto AF est administré par perfusion intraveineuse sur plusieurs minutes, après reconstitution de la poudre lyophilisée pour préparations injectables avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) (fournie). La vitesse d'administration doit être adaptée au confort du patient.

Une formation adaptée est recommandée pour les personnes qui ne seraient pas des professionnels de santé amenées à administrer le produit.

Pour les instructions de reconstitution avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions allergiques de type hypersensibilité ont été observées avec ReFacto AF. Le médicament contient des traces de protéines de hamster. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement leur traitement et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité incluant urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration asthmatiforme, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être mis en place.

Anticorps neutralisants (inhibiteurs) :

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients hémophiles A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité procoagulante des facteurs VIII, qui sont quantifiées en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma en utilisant la modification de Nijmegen du dosage Bethesda. Le risque de développer un inhibiteur est lié à l'exposition aux facteurs VIII, ce risque étant maximum pendant les 20 premiers jours d'exposition. Dans de rares cas, il est possible que des inhibiteurs se développent après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteur (faible titre) ont été observés après le remplacement d'un facteur VIII par un autre chez des patients précédemment traités pendant plus de 100 jours d'exposition, ayant des antécédents d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur après tout remplacement de produit.

De manière générale, l'apparition d'un inhibiteur chez les patients traités par un facteur VIII de coagulation doit être attentivement surveillée par le suivi clinique et par les tests de laboratoire appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par la dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant des titres d'inhibiteur élevés, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de tels patients doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Cas de manque d'efficacité :

Des cas de manque d'efficacité, principalement chez les patients traités en prophylaxie, ont été rapportés au cours des études cliniques et du suivi post-commercialisation de ReFacto. Les cas rapportés avec ReFacto ont été décrits en termes d'épisodes hémorragiques au niveau des articulations cibles, d'épisodes hémorragiques au niveau des articulations indemnes ou une impression subjective ressentie par le patient d'un début de nouveau saignement. Lors de la prescription de ReFacto AF, il est important de mesurer et surveiller le taux de facteur de chaque patient afin d'obtenir une réponse thérapeutique adéquate (cf Effets indésirables).

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de ReFacto AF à un patient, le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur la boîte soient tracés afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament. Les patients peuvent coller une des étiquettes détachables se trouvant sur la seringue préremplie afin de documenter le numéro de lot dans leur carnet ou pour notifier tout effet indésirable.

Troubles cardiovasculaires :

Chez les patients présentant des risques cardiovasculaires, le traitement de substitution avec le facteur VIII peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter :

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte (cf Effets indésirables).

Teneur en sodium :

Après reconstitution, ce médicament contient 1,23 mmol (29 mg) de sodium par seringue préremplie : à prendre en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction entre les facteurs VIII de coagulation recombinants et d'autres médicaments n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le facteur VIII, il n'existe donc pas de données sur la fertilité. En raison de la rare fréquence de l'hémophilie A chez les femmes, aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. C'est pourquoi le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

ReFacto AF n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure angiœdème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées avec ReFacto, et peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère, y compris un choc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des traces de protéines de hamster peuvent se trouver dans ReFacto AF. Très rarement, l'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster a été observée, mais sans aucune séquelle clinique. Dans une étude avec ReFacto, vingt des 113 (18 %) PTPs ont eu une augmentation du titre d'anticorps anti-CHO, sans retentissement clinique apparent.

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Comme avec tous les facteurs VIII de coagulation, l'apparition d'inhibiteurs doit être surveillée par leur titration en Unités Bethesda (UB) en utilisant la modification de Nijmegen du dosage Bethesda. L'apparition de tels inhibiteurs peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau présenté ci-dessous est en accord avec la classification MedDRA des systèmes d'organes (classe de systèmes d'organes et niveau des termes préférentiels). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100). Le tableau indique les effets indésirables rapportés lors des études cliniques avec ReFacto ou ReFacto AF. Les fréquences sont basées sur les évènements indésirables apparus au cours du traitement toutes causes confondues dans les études cliniques regroupées, avec 655 sujets (554 PTPs, 101 PUPs).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Inhibition du facteur VIII (PUPs)
Fréquent	Inhibition du facteur VIII (PTPs)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Étourdissement
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, somnolence, dysgueusie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Angine de poitrine, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hémorragies, hématomes
Peu fréquent	Hypotension, thrombophlébites, rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire, rash, prurit
Peu fréquent	Hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Frissons, réaction liée à la présence d'un cathéter
Peu fréquent	Asthénie, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Présence d'anticorps, présence d'anticorps anti-FVIII
Peu fréquent	Augmentation des ASAT, des ALAT, de la bilirubine sanguine et de la créatine phosphokinase sanguine

Description de certains effets indésirables :

Inhibition du facteur VIII :

Dans une étude clinique avec ReFacto AF chez des patients préalablement traités (PTPs), l'incidence des inhibiteurs du facteur VIII était le critère principal de tolérance. Deux inhibiteurs transitoires, de faible titre et sans manifestation clinique ont été observés sur 94 patients sur une médiane de 76 jours cumulés d'exposition à l'antigène (JCPA, de 1 à 92), correspondant à 2,2 % des 89 patients ayant au moins 50 JCPA. Dans une étude de support avec ReFacto AF, 1 inhibiteur *de novo* et 2 inhibiteurs récurrents (tous de faible titre, dosé dans un laboratoire centralisé) ont été observés sur 110 patients ayant une exposition médiane de 58 JCPA (5-140) dont 98 patients ayant au moins 50 JCPA de ReFacto AF. Quatre-vingt-dix-huit (98) de ces 110 patients ayant continué le traitement dans une seconde étude support ont eu une exposition prolongée à ReFacto AF avec une médiane de 169 JCPA additionnels (9-425). Un (1) nouvel inhibiteur *de novo* de faible titre a été observé. La fréquence des inhibiteurs observée dans ces études correspondait à celle attendue.

Dans une étude clinique chez des PTPs atteints d'hémophilie A (facteur VIII: C ⩽ 2 %) subissant une intervention chirurgicale majeure, 1 inhibiteur a été observé chez 30 patients ayant reçu un traitement par ReFacto AF.

Dans une étude clinique avec ReFacto chez des PTPs, 1 inhibiteur a été observé sur 113 patients. Il y a également eu des notifications spontanées post-commercialisation concernant l'apparition d'inhibiteurs de titre élevé chez des PTPs.

Des essais cliniques sont en cours avec ReFacto AF chez les patients non préalablement traités (PUPs). Lors d'un essai clinique portant sur ReFacto, 32 des 101 (32 %) PUPs (FVIII : C < 2 %) ont développé des inhibiteurs. Parmi les 62 patients ayant un titre FVIII : C < 1 %, 19 ont développé un inhibiteur (31 %). Sur les 32 cas d'inhibiteurs survenus dans la cohorte complète de patients (n = 101), 16 (16 %) étaient de titre élevé (⩾ 5 UB/ml) et 16 (16 %) de titre faible (< 5 UB/ml). Le nombre médian de JCPA jusqu'à l'apparition d'un inhibiteur chez ces 32 patients a été de 12 jours (3-49). Parmi les 16 patients ayant un titre élevé, 15 ont été mis sous traitement d'induction de tolérance immune (ITI). Parmi les 16 patients ayant un titre faible, 10 ont débuté une ITI.

Population pédiatrique :

Un cas de kyste chez un patient de 11 ans et un épisode de confusion mentale chez un patient de 13 ans ont été rapportés comme potentiellement liés au traitement par ReFacto AF.

La sécurité de ReFacto AF a été évaluée chez des enfants et des adolescents préalablement traités (n = 18, âge 12-16 ans dans une étude et n = 49, âge 7-16 ans dans une étude support). Bien qu'un nombre limité d'enfants ait été étudié, il existe une tendance à une fréquence plus élevée des effets indésirables chez les enfants âgés de 7 à 16 ans comparativement aux adultes. Des essais cliniques évaluant l'utilisation de ReFacto AF chez des enfants de moins de 6 ans sont en cours de réalisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national

de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'a été reporté avec les facteurs VIII de coagulation recombinants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmaco-thérapeutique : Facteur VIII de coagulation sanguine antihémorragique (code ATC : B02BD02).

ReFacto AF contient un facteur VIII de coagulation recombinant délété du domaine B (moroctocog alpha). Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 170 000 daltons, composée de 1438 acides aminés. ReFacto AF a des caractéristiques fonctionnelles comparables à celles du facteur VIII endogène. L'activité facteur VIII est considérablement réduite chez les patients atteints d'hémophilie A, entraînant ainsi la nécessité d'un traitement substitutif.

Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, le facteur VIII se fixe sur le facteur von Willebrand présent dans la circulation sanguine du patient.

Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine et un caillot apparaît. L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe, dû à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par des saignements abondants au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément soit suite à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à une thérapie de substitution, le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté, ce qui permet ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance au saignement.

Induction de tolérance immune :

Des données relatives à l'induction de tolérance immune (ITI) ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Dans le cadre de l'étude pivot réalisée avec ReFacto chez des PUPs, les données relatives à l'ITI chez 25 patients ont été revues (cf Effets indésirables). Parmi ces 25 patients, 20 ont présenté une diminution des titres d'inhibiteurs en dessous de 0,6 UB/ml, dont 11 sur les 15 patients qui présentaient initialement des titres élevés (⩾ 5 UB/ml) et 9 sur les 10 qui présentaient initialement des titres faibles. Parmi les 6 patients qui ont développé des inhibiteurs de faible titre mais qui n'avaient pas bénéficié d'une ITI, 5 ont présenté une diminution similaire de leurs titres. Aucun résultat à long terme n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto, issus d'une étude croisée avec ReFacto et un facteur VIII plasmatique, en utilisant la méthode chromogénique (cf Posologie/Mode d'administration), chez 18 patients préalablement traités sont listés dans le tableau ci-dessous :

Estimation des paramètres pharmacocinétiques de ReFacto chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A			
Paramètres pharmacocinétiques	Moyenne	Déviation standard	Médiane
ASC_{0-t} (UI-h/ml)	19,9	4,9	19,9
$t_{1/2}$ (h)	14,8	5,6	12,7
Clairance (ml/h/kg)	2,4	0,75	2,3
Temps de résidence moyen (h)	20,2	7,4	18,0
Récupération (augmentation du FVIII:C [UI/dL] par UI/kg de FVIII administrée)	2,4	0,38	2,5

Abréviations : ASC_{0-t} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du temps 0 à la dernière concentration mesurable ; $t_{½}$ = demi-vie ; FVIII:C = activité FVIII.

La bioéquivalence de ReFacto AF et de ReFacto a été démontrée dans une étude au cours de laquelle le titre de ReFacto AF et de ReFacto ainsi que l'activité facteur VIII plasmatique des patients ont été mesurés par le dosage chromogénique. Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés de ReFacto AF sur ReFacto étaient de 100,6 %, 99,5 % et 98,1 % pour la récupération, l'ASC_t et l'ASC_∞ (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de 0 à l'infini), respectivement. Les intervalles de confiance à 90 % correspondants des rapports des moyennes géométriques de ReFacto AF sur ReFacto étaient dans la fourchette d'équivalence de 80 % à 125 %, démontrant la bioéquivalence de ReFacto AF et ReFacto.

Dans une étude croisée de pharmacocinétique, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto AF ont été évalués à l'inclusion et suivis chez 25 patients préalablement traités (⩾ 12 ans) après administrations répétées de ReFacto AF pendant 6 mois. Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés à 6 mois sur les valeurs basales étaient de 107 %, 100 % et 104 % pour la récupération, l'ASC_t et l'ASC_∞ respectivement. Les intervalles de confiance à 90 % correspondants des paramètres pharmacocinétiques ci-dessus à 6 mois sur les valeurs basales étaient dans la fourchette d'équivalence de 80 % à 125 %. Cela montre l'absence de changement au cours du temps des propriétés pharmacocinétiques de ReFacto AF.

Dans la même étude, au cours de laquelle le titre de ReFacto AF, celui d'un facteur VIII de pleine longueur (FLrFVIII) et l'activité facteur VIII des échantillons plasmatiques de patients ont tous été déterminés en utilisant le dosage chronométrique en un temps dans un laboratoire central, ReFacto AF a montré qu'il était pharmacocinétiquement équivalent au FLrFVIII chez 30 patients préalablement traités (⩾ 12 ans) en utilisant l'approche de bioéquivalence standard.

Chez les PUPs, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto ont été mesurés en utilisant la méthode de dosage chromogénique. Ces patients (n = 59, âge médian 10 mois ± 8,3) avaient une récupération moyenne à la semaine 0 de 1,5 UI/dl ± 0,6 par UI/kg (de 0,2 à 2,8 UI/dl par UI/kg), inférieure à celle obtenue chez des PTPs traités par ReFacto qui était à la semaine 0 de 2,4 UI/dl ± 0,4 par UI/kg (de 1,1 à 3,8 UI/dl par UI/kg). La récupération chez les PUPs était stable dans le temps (5 visites sur une période de 2 ans) et s'étageait de 1,5 à 1,8 UI/dl par UI/kg. La modélisation pharmacocinétique de population utilisant les données de 44 patients non préalablement traités a conduit à une estimation moyenne de la demi-vie de 8,0 heures ± 2,2.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Aucune étude sur le potentiel carcinogène ou la toxicité sur la reproduction n'a été menée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, y compris d'autres solutions pour perfusion.

Utiliser exclusivement le kit de perfusion fourni car un échec du traitement peut apparaître suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain sur les surfaces internes de certains équipements de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le produit peut être retiré du réfrigérateur et conservé pendant une période unique de 3 mois maximum à température ambiante (jusqu'à 25 °C). A la fin de cette période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur mais doit être utilisé ou jeté.

Après reconstitution :

La stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

Le produit ne contient pas de conservateur et le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution ou le retrait du capuchon d'embout gris. D'autres conditions d'utilisation et de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La poudre lyophilisée contenue dans le compartiment supérieur de la seringue préremplie doit être reconstituée avec le solvant [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] contenu dans le compartiment inférieur de la seringue préremplie. La seringue préremplie doit être agitée doucement par rotation jusqu'à dissolution complète de la poudre. Voir rubrique 3 de la notice pour plus d'informations sur la reconstitution et l'administration.

Après reconstitution, la solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. La solution doit être jetée si des particules visibles ou une coloration sont observées.

Le produit, une fois reconstitué, contient du polysorbate 80, qui est connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyl (PVC). Ceci devrait être pris en compte lors de la préparation et de l'administration du produit, y compris pendant le temps de conservation dans un récipient en PVC, après la reconstitution. Il est important que les recommandations de la rubrique Modalités de conservation soient suivies attentivement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU /1/99/103/009 ; CIP 3400958383632 (RCP rév 29.07.16) 250 UI.
EU /1/99/103/006 ; CIP 3400957987701 (RCP rév 29.07.16) 500 UI.
EU /1/99/103/007 ; CIP 3400957987879 (RCP rév 29.07.16) 1000 UI.
EU /1/99/103/008 ; CIP 3400957987930 (RCP rév 29.07.16) 2000 UI.
EU /1/99/103/005 ; CIP 3400957988012 (RCP rév 29.07.16) 3000 UI.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

REFIXIA ®
nonacog bêta pégol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable IV à 500 UI, 1000 UI ou 2000 UI :* flacon de poudre + seringue préremplie de 4 ml de solvant d'histidine avec valve antiretour + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution ; boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :		*p flacon*
Nonacog bêta pégol*		500 UI
	ou	1000 UI
	ou	2000 UI

Excipients (communs) : chlorure de sodium, histidine, saccharose, polysorbate 80, mannitol. Hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Solvant : histidine, eau pour préparations injectables. Hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : sodium (moins de 1 mmole soit 23 mg/flacon).

Après reconstitution, 1 ml contient approximativement : 125 UI (Refixia 500 UI) ; 250 UI (Refixia 1 000 UI) ; 500 UI (Refixia 2 000 UI) de nonacog bêta pégol.

pH : 6,4.

Osmolalité : 272 mOsmol/kg.

L'activité (Unités Internationales) est déterminée à l'aide du test chronométrique en un temps de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de Refixia est d'environ 152 UI/mg de protéine.

Refixia est un facteur IX humain recombinant purifié (rFIX) lié de manière sélective à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa par des N-glycanes spécifiques au niveau du peptide d'activation du rFIX. Lors de l'activation de Refixia, le peptide d'activation contenant la fraction de polyéthylène-glycol de 40 kDa est clivé, libérant la molécule native de facteur IX activé. La séquence primaire des acides aminés du rFIX de Refixia est identique à la forme allélique Ala148 du facteur IX dérivé du plasma humain. Aucun additif d'origine humaine ou animale n'est utilisé lors de la culture cellulaire, de la purification, de la conjugaison ou de la formulation de Refixia.

* Facteur IX humain recombinant, produit dans des cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant, conjugué par liaison covalente à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa.

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Patients non préalablement traités :

La sécurité et l'efficacité de Refixia chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

Surveillance du traitement :

La surveillance de routine des taux d'activité du facteur IX à des fins d'ajustement posologique n'est pas nécessaire. Dans le programme d'essai clinique, aucun ajustement posologique n'a été réalisé. À l'état d'équilibre, des taux résiduels moyens d'activité de facteur IX supérieurs à 15 % ont été observés dans toutes les tranches d'âge ; cf Pharmacocinétique pour plus d'informations.

En raison de l'interférence du polyéthylène-glycol (PEG) avec différents activateurs du TCA lors du test chronométrique en un temps, il est recommandé d'utiliser un dosage chromogénique (par exemple Rox Factor IX ou Biophen) lorsqu'une surveillance est nécessaire. Si aucun dosage chromogénique n'est disponible, il est recommandé d'utiliser un test chronométrique en un temps avec un réactif du TCA (par exemple Cephascreen) pouvant être utilisé avec Refixia. Les résultats du test chronométrique en un temps, pour les facteurs modifiés à longue durée d'action, sont connus pour être fortement dépendants du réactif du TCA et du standard de référence utilisés. Avec Refixia, certains activateurs entraînent une sous-estimation de l'activité du facteur IX (30 % à 50 %), tandis que la plupart des réactifs à base de silice provoquent une forte surestimation de l'activité du facteur IX (plus de 400 %). Par conséquent, l'utilisation de réactifs à base de silice doit être évitée. Le recours à un laboratoire de référence est recommandé lorsqu'un test chromogénique ou un test chronométrique en un temps avec un réactif qualifié n'est pas disponible localement.

POSOLOGIE :

Le nombre d'unités de facteur IX administré s'exprime en Unités Internationales (UI) sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits contenant du facteur IX. L'activité coagulante du facteur IX dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à la norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

Prophylaxie :

40 UI/kg de poids corporel une fois par semaine.

Des ajustements de la dose et des intervalles d'administration peuvent être envisagés en fonction des taux de FIX atteints et des tendances hémorragiques individuelles. Les taux résiduels atteints avec le schéma posologique de 40 UI/kg par semaine sont résumés dans la rubrique Pharmacocinétique.

Les patients en prophylaxie qui oublient une dose doivent administrer leur dose dès qu'ils constatent cet oubli, puis continuer la posologie habituelle à une fois par semaine. Ils ne doivent pas prendre une double dose.

Traitement à la demande :

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la localisation et de la sévérité de l'épisode hémorragique, voir le tableau 1 pour la posologie recommandée lors des épisodes hémorragiques.

Tableau 1 : Traitement des épisodes hémorragiques avec Refixia

Intensité de l'hémorragie	
Dose recommandée de Refixia en UI/kg	Recommandations posologiques
- Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale - Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus	
40	Une dose unique est recommandée
- Hémorragies sévères ou mettant en jeu le pronostic vital	
80	Des doses supplémentaires de 40 UI/kg peuvent être administrées

Chirurgie :

La posologie et les intervalles d'administration en cas de chirurgie varient selon l'intervention et le protocole de l'établissement. Des recommandations générales sont fournies dans le tableau 2.

Tableau 2 : Traitement en chirurgie avec Refixia

Type d'intervention chirurgicale	
Dose recommandée en UI/kg (poids corporel)	Recommandations posologiques
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	
40	Des doses supplémentaires peuvent être administrées si besoin
Chirurgie majeure	
80	Dose préopératoire
40	Envisager deux doses répétées de 40 UI/kg (de 1 à 3 jours d'intervalle) pendant la première semaine suivant l'intervention. Après la première semaine, en raison de la longue demi-vie de Refixia, la fréquence d'administration en post-opératoire peut passer à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et cicatrisation.

Population pédiatrique :

Les doses recommandées chez les adolescents (12-18 ans) sont identiques à celles de l'adulte : 40 UI/kg de poids corporel. La sécurité à long-terme de Refixia chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas encore été établie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

Refixia est injecté en bolus intraveineux pendant plusieurs minutes après reconstitution de la poudre à l'aide du solvant d'histidine. Le débit d'injection doit être adapté en fonction du niveau de confort du patient et ne doit pas dépasser 4 ml/min.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

En cas d'auto-administration ou d'administration par un soignant, une formation appropriée est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec Refixia. Le produit contient des traces de protéines de hamster. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, les patients doivent être avertis qu'ils doivent interrompre immédiatement leur traitement et contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, notamment urticaire localisée, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard du choc doit être mis en place.

Inhibiteurs :
Après un traitement répété par des facteurs IX de coagulation humain (ADNr), les patients doivent être surveillés afin de détecter le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) qui doivent être titrés en unités Bethesda (UB) par des analyses biologiques appropriées.
Des cas faisant état d'une corrélation entre le développement d'inhibiteurs du facteur IX et l'apparition de réactions allergiques ont été rapportés dans la littérature. La présence d'inhibiteurs doit donc être recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques. Il convient de noter que les patients développant des inhibiteurs du facteur IX peuvent présenter un risque accru d'anaphylaxie lors d'une administration ultérieure du facteur IX.
En raison du risque de réactions allergiques associées aux facteurs IX, les premières administrations de facteur IX doivent être effectuées, selon l'avis du médecin expérimenté, sous observation médicale dans un environnement permettant l'administration de soins médicaux appropriés pour le traitement des réactions allergiques.
En cas de taux résiduel d'activité de FIX, il existe un risque d'interférence lors de la réalisation du test Bethesda modifié Nijmegen pour la recherche d'inhibiteur. Une étape de préchauffage ou un sevrage thérapeutique est donc recommandée afin de permettre la détection des inhibiteurs de faible titre.
Thromboembolie :
En raison du risque potentiel de complications thrombotiques, une surveillance clinique doit être mise en place afin de détecter les premiers signes de coagulopathie de consommation et de coagulopathie thrombotique par un test biologique adapté lors de l'administration de ce produit à des patients atteints d'une maladie hépatique, en phase postopératoire, à des nouveau-nés ou à des patients à risque de complication thrombotique ou de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par Refixia devra être mesuré au risque de survenue de ces complications.
Événements cardiovasculaires :
Chez les patients avec facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement de substitution par FIX peut augmenter le risque cardiovasculaire.
Complications liées au cathéter :
Si un dispositif accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment infections locales, bactériémie et thrombose au niveau du site du cathéter, doit être pris en compte.
Population pédiatrique :
Refixia n'est pas indiqué chez les enfants (âgés de moins de 12 ans). Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux adolescents (12-18 ans).
Teneur en sodium :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Traçabilité de l'administration :
Lors de chaque administration de Refixia à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du médicament à des fins de traçabilité entre le patient et le lot du médicament.

DC INTERACTIONS
Aucune interaction entre les facteurs IX de coagulation humain (ADNr) et d'autres médicaments n'a été rapportée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le facteur IX. En raison de la rareté de l'hémophilie B chez les femmes, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation du facteur IX lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur IX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Refixia n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angiœdème, brûlure et picotement au niveau du site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire localisée, hypotension, léthargie, nausées, nervosité, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées avec des facteurs IX recombinants et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc anaphylactique). Dans certains cas, ces réactions ont évolué en anaphylaxie sévère et sont survenues avec un lien temporel étroit avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés après une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'une hémophilie B avec inhibiteurs du facteur IX et présentant des antécédents de réaction allergique.
L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster, associée à des réactions d'hypersensibilité, a été très rarement observée.
Les patients atteints d'une hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur IX. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.
Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteurs IX, qui est plus élevé en cas de faible pureté. L'utilisation de facteurs IX de faible pureté a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteurs IX de grande pureté tels que Refixia est rarement associée à ce type de réactions indésirables.
Tableau des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous respecte la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférentiels).
Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de gravité.
Au total, 115 patients de sexe masculin préalablement traités pour une hémophilie B modérée ou sévère ont été exposés à Refixia pendant un total de 170 patient-années dans le cadre des essais cliniques terminés.
Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques

Classes de système d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, Inhibiteurs
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, Réactions au niveau du site d'injection**
Peu fréquent	Bouffée de chaleur

* Le prurit englobe les termes prurit et prurit de l'oreille.
** Les réactions au niveau du site d'injection incluent la douleur au niveau du site d'injection ou de perfusion, le gonflement au site d'injection, l'érythème ou l'éruption au niveau du site d'injection.
Description de certains effets indésirables :
Dans un essai en cours portant sur des patients non préalablement traités, des cas d'anaphylaxie sont survenus avec un lien temporel étroit avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX après un traitement avec Refixia. Les données sont insuffisantes pour fournir des informations concernant l'incidence des inhibiteurs chez les patients non préalablement traités.
Population pédiatrique :
Refixia est indiqué chez les patients à partir de 12 ans. Aucune différence du profil de sécurité de Refixia n'a été observée entre les adolescents (12-18 ans) et les adultes préalablement traités.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des surdosages jusqu'à 169 UI/kg ont été rapportés lors d'essais cliniques. Aucun symptôme associé à des surdosages n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, facteur IX de coagulation sanguine, (code ATC : B02BD04).
Mécanisme d'action :
Refixia est un facteur IX humain recombinant purifié (rFIX) conjugué à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa. Le poids moléculaire moyen de Refixia est d'environ 98 kDa et le poids moléculaire de la fraction protéique seule est de 56 kDa. Lors de l'activation de Refixia, le peptide d'activation contenant la fraction de polyéthylène-glycol de 40 kDa est clivé, ce qui libère la molécule native activée de facteur IX.
Le facteur IX est une glycoprotéine à chaîne unique. C'est un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K qui est synthétisé dans le foie. Le facteur IX est activé par le facteur XIa et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X, qui convertit alors la prothrombine en thrombine. Ensuite, la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie B, maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe, est due à une diminution du taux de facteur IX qui se caractérise par des hémorragies multiples au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanées ou à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical. Grâce au traitement substitutif, les taux plasmatiques en facteur IX sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique
Efficacité clinique :
Le programme d'essais cliniques terminés comprenait un essai de phase 1 et quatre essais multicentriques, non contrôlés, de phase 3.
Prophylaxie :
Cinquante-quatre patients, toutes tranches d'âges confondues, ont été traités en prophylaxie à une dose hebdomadaire de 40 UI/kg ; 23 (43 %) d'entre eux n'ont pas présenté d'épisodes hémorragiques.
Essai pivot :
L'essai pivot incluait 74 adolescents (de 13 à 17 ans) et adultes (de 18 à 65 ans) préalablement traités. L'essai comportait un bras de traitement à la demande, en ouvert, d'environ 28 semaines et deux bras de traitement prophylactique, avec une randomisation en simple aveugle pour une dose de 10 UI/kg ou 40 UI/kg une fois par semaine pendant environ 52 semaines. Lors de la comparaison des traitements par 10 UI/kg et 40 UI/kg, le taux annualisé d'hémorragies des patients du bras recevant 40 UI/kg s'est avéré être de 49 % (IC à 95 % : 5 %, 73 %), inférieur à celui des patients du bras recevant 10 UI/kg (p < 0,05).
Le taux annualisé d'hémorragie (TAH) global médian (IQR) chez les patients (de 13 à 65 ans) traités en prophylaxie à une dose hebdomadaire de 40 UI/kg était de 1,04 (0,00 ; 4,01), le TAH traumatique était de 0,00 (0,00 ; 2,05), le TAH articulaire de 0,97 (0,00 ; 2,07) et le TAH spontané de 0,00 (0,00 ; 0,99).
Il convient de noter que le TAH n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteur et entre les différentes études cliniques.
Dans cet essai pivot chez l'adolescent et l'adulte, 70 épisodes hémorragiques ont été observés sous traitement prophylactique chez 16 des 29 patients du bras recevant la dose hebdomadaire de 40 UI/kg. Le taux global de succès du traitement des hémorragies était de 97,1 % (67 sur 69 hémorragies évaluées). Un total de 69 (98,6 %) des 70 épisodes hémorragiques a été traité par une seule injection. Les épisodes hémorragiques mineurs ou modérés ont été traités avec 40 UI/kg de Refixia.
Sur 29 adultes et adolescents traités, 13 patients avec 20 articulations cibles ont été traités pendant un an en prophylaxie hebdomadaire à 40 UI/kg. Dix-huit de ces 20 articulations (90 %) n'étaient plus considérées comme des articulations cibles à la fin de l'essai.
Traitement à la demande :
Dans l'essai pivot, un bras de traitement non randomisé était composé de 15 patients traités à la demande avec 40 UI/kg pour des hémorragies mineures ou modérées et 80 UI/kg pour des hémorragies sévères. Le taux de succès global (défini comme excellent ou bon) du traitement des hémorragies était de 95 % avec 98 % des hémorragies traitées avec une ou deux injections.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Refixia chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas indiquée (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique).
Un essai incluant 25 enfants (âgés de 0 à 12 ans) préalablement traités et ayant reçu une dose prophylactique de 40 UI/kg par semaine a été réalisé.
Chez les enfants de 0 à 12 ans, le taux annualisé d'hémorragies médian (IQR) était de 1,0 (0,00 ; 2,06) et le taux d'hémorragies spontanées de 0,00 (0,00 ; 0,00). Pour le traitement des hémorragies chez l'enfant, le taux de succès global (défini comme excellent ou bon) était de 93 % (39 hémorragies sur 42), dont 36 (86 %) ont été traitées par 1 injection et 5 (12 %) par 2 injections de Refixia.
L'Agence européenne des médicaments a différé l'arrêt de l'étude sur Refixia chez des patients non préalablement traités (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique).
Efficacité hémostatique globale :
Les épisodes hémorragiques ont été traités avec 40 UI/kg de Refixia pour les hémorragies mineures ou modérées ou 80 UI/kg pour les hémorragies sévères, une seule hémorragie a été considérée comme sévère. Une évaluation globale de l'efficacité hémostatique a été réalisée par le patient ou le soignant (en cas de traitement à domicile) ou l'investigateur du centre d'étude (en cas de traitement sous la supervision d'un professionnel de santé) à l'aide d'une échelle à 4 points : excellent, bon, modéré ou faible. Le taux global de succès du traitement des hémorragies (défini comme excellent ou bon) était de 93 % (551 sur 591). Sur les 597 hémorragies observées et traitées chez 79 (75 %) des 105 patients, 521 (87 %) des hémorragies ont été traitées par 1 injection et 60 (10 %) avec 2 injections de Refixia.
Le taux de succès et la dose nécessaire au traitement des épisodes hémorragiques étaient indépendants de la localisation de l'hémorragie. Le taux de succès du traitement des épisodes hémorragiques était également indépendant de la nature de l'hémorragie (traumatique ou spontanée).
Chirurgie :
Trois essais, dont l'un mené spécifiquement en chirurgie, ont inclus 15 interventions chirurgicales majeures et 26 interventions chirurgicales mineures (patients de 13 à 56 ans). L'effet hémostatique de Refixia pendant la chirurgie a été confirmé par un taux de succès de 100 % lors des 15 interventions majeures au cours des essais. Toutes les interventions mineures évaluées se sont déroulées avec succès.
Dans le cadre de l'essai mené spécifiquement en chirurgie, l'analyse d'efficacité comprenait 13 interventions chirurgicales majeures réalisées sur 13 patients adultes et adolescents préalablement traités. Il s'agissait de 9 interventions orthopédiques, 1 intervention gastrointestinale et de 3 interventions de la cavité buccale. Les patients ont reçu une injection préopératoire de 80 UI/kg le jour de l'intervention et des injections postopératoires de 40 UI/kg. La dose préopératoire de 80 UI/kg de Refixia s'est avérée efficace et aucun patient n'a eu besoin de doses supplémentaires le jour de l'intervention chirurgicale. Pendant la période postopératoire, du jour 1 au jour 6 et du jour 7 au jour 13, le nombre médian de doses supplémentaires de 40 UI/kg administrées était de 2,0 et 1,5 respectivement. La consommation totale moyenne de Refixia pendant et après l'intervention chirurgicale était de 241 UI/kg (intervalle : 81 - 460 UI/kg).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Refixia possède une demi-vie prolongée par rapport au facteur IX non modifié. Toutes les études pharmacocinétiques de Refixia ont été menées avec des patients hémophiles B (facteur IX ⩽ 2 %) préalablement traités. L'analyse des échantillons de plasma a été effectuée par test chronométrique en un temps.
Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez l'adolescent et l'adulte sont indiqués dans le tableau 4.
Tableau 4 : paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de Refixia (40 UI/kg) chez l'adolescent et l'adulte (moyenne géométrique [CV %])

Paramètre pharmacocinétique	13 à 17 ans n = 3	⩾ 18 ans n = 6
Demi-vie ($t_{1/2}$) (heures)	103 (14)	115 (10)
Récupération incrémentale (RI) (UI/ml par UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Aire sous la courbe ($ASC_{0-168\ h}$) (UI.heures/ml)	91 (22)	93 (15)
Clairance (Cl) (ml/heure/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Temps de résidence moyen (TRM) (heures)	144 (15)	158 (10)
Volume de distribution (V_{EE}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Activité du facteur IX 168 h après l'administration d'une dose (UI/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clairance = clairance ajustée en fonction du poids corporel ; récupération incrémentale = récupération incrémentale 30 min après l'administration d'une dose ; volume de distribution = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel ; CV = coefficient de variation.
Tous les patients évalués en pharmacocinétique à l'état d'équilibre présentaient des taux d'activité du facteur IX supérieurs à 0,24 UI/ml à 168 heures après l'administration d'une dose hebdomadaire de 40 UI/kg.
Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de Refixia sont indiqués par tranche d'âge dans le tableau 5. L'utilisation de Refixia chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas indiquée.
Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de Refixia (40 UI/kg) par tranche d'âge (moyenne géométrique [CV %])

Paramètre pharmacocinétique	**0 à 6 ans n = 12**	**7 à 12 ans n = 13**	**13 à 17 ans n = 3**	**⩾ 18 ans n = 6**
Demi-vie ($t_{1/2}$) (heures)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Récupération incrémentale (RI) (UI/ml par UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Aire sous la courbe (ASC_{inf}) (UI.heures/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clairance (Cl) (ml/heure/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Temps de résidence moyen (TRM) (heures)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volume de distribution (V_{EE}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Activité du facteur IX 168 h après l'administration d'une dose (UI/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clairance = clairance ajustée en fonction du poids corporel ; récupération incrémentale = récupération incrémentale 30 min après l'administration d'une dose ; volume de distribution = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel ; CV = coefficient de variation.

Comme attendu, la clairance ajustée en fonction du poids corporel était plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire chez l'enfant ni l'adolescent lors des essais cliniques.

Les taux résiduels moyens à l'état d'équilibre, présentés dans le tableau 6, ont été établis sur la base de toutes les mesures prises toutes les 8 semaines avant l'administration de la dose, à l'état d'équilibre, chez tous les patients recevant 40 UI/kg une fois par semaine. L'utilisation de Refixia n'est pas indiquée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Tableau 6 : Moyenne des taux résiduels* de Refixia (40 UI/kg) à l'état d'équilibre

	0 à 6 ans n = 12	7 à 12 ans n = 13	13 à 17 ans n = 9	18 à 65 ans n = 20
Taux résiduels moyens estimés de facteur IX en UI/ml (IC à 95 %)	0,15 (0,13 ; 0,18)	0,19 (0,16 ; 0,22)	0,24 (0,20 ; 0,28)	0,29 (0,26 ; 0,33)

* Taux résiduels de facteur IX = activité du facteur IX mesurée avant la dose hebdomadaire suivante (5 à 10 jours après l'administration de la dose) à l'état d'équilibre.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés chez 16 patients adultes et adolescents dont 6 avaient un poids normal (IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m 2) et 10 étaient en surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m^2). Aucune différence du profil pharmacocinétique n'a été observée entre les patients avec un poids normal et ceux en surpoids.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le singe, lors d'une étude de toxicologie effectuée en administration répétée, des tremblements corporels légers et transitoires ont été observés 3 heures après l'administration de la dose, puis ont diminué en 1 heure. Ces tremblements corporels ont été observés à des doses de Refixia (3 750 IU/kg) 90 fois plus élevées que les doses recommandées chez les hommes (40 UI/kg). Le mécanisme à l'origine de l'apparition des tremblements n'a pas été identifié. Aucun tremblement n'a été signalé lors des essais cliniques.

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et toxicologie en administration répétée chez le rat et le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat et le singe, lors d'études de toxicologie en administration répétée, du polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa a été détecté par coloration immunohistochimique dans des cellules épithéliales du plexus choroïde dans le cerveau. Cette découverte n'était associée à aucune lésion tissulaire ni à aucun signe clinique anormal.

Dans des études de distribution et d'excrétion menées chez la souris et le rat, la fraction polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa de Refixia a été largement distribuée dans les organes, puis éliminée des organes et excrétée du plasma dans l'urine (44-56 %) et les selles (28-50 %). Selon les données de modélisation utilisant les demi-vies terminales observées (15 à 49 jours) dans des études de distribution tissulaire chez le rat, l'état d'équilibre de la fraction polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa sera atteint dans tous les tissus humains en 1 à 2 ans de traitement.

Aucune étude à long terme chez l'animal destinée à évaluer le potentiel cancérigène de Refixia ni aucune étude visant à déterminer les effets de Refixia sur la génotoxicité, la fertilité, et les fonctions de reproduction et de développement n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni reconstitué avec des solutions pour perfusion autres que le solvant histidine fourni.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Avant ouverture : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pendant la durée de conservation, Refixia peut être sorti du réfrigérateur et conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une période unique de 6 mois maximum. Une fois que le produit a été retiré du réfrigérateur, il ne doit plus y être replacé. Indiquer le début de la période de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur.

Après reconstitution :

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et pendant 4 heures à température ambiante (⩽ 30 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être immédiatement utilisé. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité des utilisateurs et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à température ambiante (⩽ 30 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Refixia doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni dans la seringue. Après reconstitution, la solution est un liquide limpide et incolore, dépourvu de particules visibles. Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules ou d'une décoloration avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des dépôts.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la notice.

Le débit d'injection doit être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne doit pas dépasser 4 ml/min.

Un dispositif de perfusion (tubulure et aiguille papillon), des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements seront également nécessaires. Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage de Refixia.

Toujours utiliser une technique aseptique.

Élimination :

Après injection, éliminer en toute sécurité la seringue avec le dispositif de perfusion et le flacon avec l'adaptateur pour flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU 1/17/1193/001 ; CIP 3400955033837 (2017) 500 UI (flacon + seringue).
EU 1/17/1193/002 ; CIP 3400955033929 (2017) 1 000 UI (flacon + seringue).
EU 1/17/1193/003 ; CIP 3400955033936 (2017) 2 000 UI (flacon + seringue).

Non agréé Collect à la date du 25.10.17 (demande d'agrément à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark.

Exploitant :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

REFLUDAN voie parentérale
lépirudine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Hémostase, Hématopoïèse, Hémoglobinopathies / Antithrombotiques

REGAINE voie cutanée
minoxidil

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Anti-alopéciques

RELPAX ®
élétriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (rond ; convexe ; gravé « REP20 » sur une face et « Pfizer » sur l'autre face ; orange) : Boîte de 6, sous plaquettes thermoformées opaques.

Comprimé pelliculé à 40 mg (rond ; convexe ; gravé « REP40 » sur une face et « Pfizer » sur l'autre face ; orange) : Boîtes de 6 et de 10, sous plaquettes thermoformées opaques.

COMPOSITION *p cp*

Élétriptan (DCI)	20 mg
ou	40 mg

(sous forme d'hydrobromure : 24,242 mg/cp à 20 mg ; 48,485 mg/cp à 40 mg)

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E171), hypromellose, lactose monohydraté, triacétate de glycérol et laque aluminique jaune orangé FCF (E110).

Excipients à effet notoire :

Lactose monohydraté (23 mg/cp à 20 mg ; 46 mg/cp à 40 mg).

Jaune orangé S (0,036 mg/cp à 20 mg ; 0,072 mg/cp à 40 mg).

DC INDICATIONS

Relpax est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le comprimé de Relpax doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Il n'a pas été démontré que le comprimé de Relpax pris au cours de la phase d'aura prévient la crise de céphalée migraineuse. C'est pourquoi Relpax ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Le comprimé de Relpax ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Adultes (18 à 65 ans) :

La dose initiale recommandée est de 40 mg.

- En cas de récidive de la céphalée dans les 24 heures :
  Si après soulagement de la crise initiale la céphalée réapparaît, une prise supplémentaire de la même dose de Relpax a démontré son efficacité dans le traitement de la récidive.
  Si une seconde prise est nécessaire, un délai minimal de 2 heures doit être respecté entre les deux prises.
- En cas d'absence de réponse :
  Si le patient n'est pas soulagé dans les 2 heures suivant la première prise de Relpax, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise, dans la mesure où les études cliniques n'ont pas démontré l'efficacité d'une seconde dose.
  Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures. Les patients qui n'obtiennent pas une efficacité satisfaisante avec une dose de 40 mg (par ex : tolérance et absence de réponse au cours de 2 crises sur 3) peuvent être traités de manière efficace à une posologie de 80 mg (2 x 40 mg) au cours des crises ultérieures de migraine (cf Pharmacodynamie). Une deuxième dose de 80 mg ne doit pas être prise dans les 24 heures.

La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 80 mg (cf Effets indésirables).

Patients âgés :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'élétriptan chez le patient âgé de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées de manière systématique en raison du faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, l'utilisation de Relpax n'est pas recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique :

- Adolescents (12 à 17 ans) :
  L'efficacité de Relpax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
- Enfants (6 à 11 ans) :
  La sécurité d'emploi et l'efficacité de Relpax chez les enfants âgés de 6 à 11 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Aucune donnée n'étant disponible avec Relpax chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'usage de ce médicament est contre-indiqué chez ce type de patients.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Les effets de Relpax sur la tension artérielle étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), il est recommandé d'instaurer le traitement à une posologie initiale de 20 mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. La posologie quotidienne maximale ne devra pas dépasser 40 mg.

Relpax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'hydrobromure d'élétriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance rénale sévère.
- Hypertension artérielle modérément sévère à sévère ou hypertension artérielle légère non traitée.
- Maladie coronarienne avérée, incluant une cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse confirmée). Patients présentant des vasospasmes d'une artère coronaire (angor de Prinzmetal), des signes et symptômes de cardiopathie ischémique.
- Arythmies significatives ou insuffisance cardiaque.
- Maladie vasculaire périphérique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT).
- Administration concomitante d'ergotamine ou de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent la prise d'élétriptan (cf Interactions), ou administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_1$.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient aussi du jaune orangé S pouvant causer des réactions allergiques.

Relpax ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (par ex : le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine) et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir).

Relpax ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic de migraine a été clairement établi. Relpax n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou celui de la migraine basilaire.

Relpax ne doit pas être administré dans le traitement des céphalées « atypiques », c'est-à-dire des céphalées qui peuvent être liées à une affection potentiellement grave (accident vasculaire cérébral, rupture d'anévrisme), pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire peut être dangereuse.

L'élétriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs ou une sensation d'oppression thoraciques qui peuvent être intenses et s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si de tels symptômes évoquent une cardiopathie ischémique, il faudra arrêter le traitement et des explorations appropriées devront être réalisées.

Patients présentant une insuffisance cardiaque :

Relpax ne doit pas être administré sans évaluation préalable dans les cas suivants : patients chez lesquels une cardiopathie asymptomatique est possible, patients ayant un risque de maladie coronarienne (par ex : patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète, patients fumeurs ou utilisant un traitement de substitution à la nicotine, hommes âgés de plus de 40 ans, femmes ménopausées et patients présentant des antécédents familiaux importants de maladie coronarienne).

Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des accidents cardiaques graves sont survenus chez des patients sans affection cardiaque sous-jacente, à la suite de l'administration d'agonistes $5\text{-}HT_1$. Les patients chez lesquels une maladie coronarienne a été diagnostiquée ne doivent pas être traités par Relpax (cf Contre-indications).

Des vasospasmes coronariens ont été associés au traitement par les agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_1$. De rares cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_1$.

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation concomitante de triptans et de préparations de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum).*

Des augmentations légères et transitoires de la tension artérielle ont été observées avec des doses supérieures ou égales à 60 mg d'élétriptan (doses utilisées en clinique). Cependant, ces augmentations n'ont pas été accompagnées de manifestations cliniques dans les études cliniques réalisées.

Ce type d'effets a été nettement plus marqué chez des sujets âgés ou présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique comprise entre 14 et 17 mm Hg (normal : 3 mm Hg) et de la pression artérielle diastolique de 14 à 21 mm Hg (normal : 4 mm Hg). Chez les sujets âgés, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique de 23 mm Hg en comparaison à 13 mm Hg chez l'adulte jeune (placebo 8 mm Hg). Après la mise sur le marché, des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des patients recevant des doses de 20 et 40 mg d'élétriptan, ainsi que chez des patients sans insuffisance rénale et des sujets non âgés.

Céphalée par abus médicamenteux (CAM) :

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

Syndrome sérotoninergique :

Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'un traitement par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs). Ce syndrome peut être grave. Si un traitement associant l'élétriptan et les ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets des autres médicaments sur l'élétriptan :

- Dans les principaux essais cliniques sur l'élétriptan, aucune preuve d'interaction avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la flunarizine n'a été signalée, mais les données provenant d'études spécifiques d'interaction avec ces médicaments ne sont pas disponibles (excepté pour le propranolol, voir ci-dessous).
- Une analyse pharmacocinétique des données des essais cliniques par population a suggéré que les

classes de médicaments suivantes : bêtabloquants, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, œstrogénothérapies substitutives, contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et inhibiteurs calciques, n'ont vraisemblablement pas d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan.
- L'élétriptan n'étant pas un substrat pour la monoamine-oxydase, aucune interaction entre l'élétriptan et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase n'est à prévoir. Aucune étude formelle d'interaction n'a donc été réalisée.
- Au cours des études cliniques associant du propranolol (160 mg), du vérapamil (480 mg) et du fluconazole (100 mg), la Cmax de l'élétriptan a été respectivement augmentée d'un facteur de 1,1, 2,2 et 1,4. Le facteur d'augmentation de l'ASC de l'élétriptan a été respectivement de 1,3, 2,7 et 2,0. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, dans la mesure où ils n'ont pas été associés à des augmentations de la tension artérielle ou à la survenue d'effets indésirables par rapport à l'administration de l'élétriptan seul.
- Au cours des études cliniques portant sur l'érythromycine (1000 mg) et le kétoconazole (400 mg), inhibiteurs spécifiques et puissants de l'isoenzyme CYP 3A4, des augmentations significatives de la Cmax de l'élétriptan (respectivement d'un facteur de 2 et 2,7) et de l'ASC (respectivement d'un facteur de 3,6 et 5,9) ont été observées. Cette augmentation de l'exposition a été associée à un allongement de la demi-vie de l'élétriptan de 4,6 à 7,1 heures avec l'érythromycine, et de 4,8 à 8,3 heures avec le kétoconazole (cf Pharmacocinétique). De ce fait, Relpax ne devra pas être utilisé en même temps que les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (c'est-à-dire kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, josacine) et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir).
- Au cours des études cliniques portant sur l'administration orale de caféine et d'ergotamine, 1 et 2 heures après l'élétriptan, des augmentations mineures mais additives de la tension artérielle ont été observées, ce qui était prévisible compte tenu de la pharmacologie des deux médicaments. Par conséquent, il est recommandé que les médicaments contenant soit de l'ergotamine, soit des alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple : la dihydroergotamine) ne soient pas administrés dans les 24 heures suivant la prise de l'élétriptan. Réciproquement, au moins 24 heures doivent s'écouler après l'administration d'un produit contenant de l'ergotamine et avant l'administration d'élétriptan.

Effets de l'élétriptan sur les autres médicaments :
- Il n'existe aucune preuve *in vitro* ou *in vivo* que les posologies utilisées en clinique (et les concentrations associées) d'élétriptan puissent induire ou inhiber les enzymes du cytochrome P_{450} incluant les enzymes du CYP 3A4 responsables du métabolisme du médicament.
  C'est pourquoi on considère qu'il est peu probable que l'élétriptan provoque des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par l'intermédiaire de ces enzymes.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique : des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) lors de l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et des triptans ont été décrits (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des grossesses exposées à Relpax. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon et du fœtus, la mise bas ou le développement postnatal. En cours de grossesse, Relpax ne sera utilisé que s'il est clairement nécessaire.

ALLAITEMENT :

L'élétriptan est excrété dans le lait maternel. Au cours d'une étude sur 8 femmes ayant reçu une dose unique de 80 mg, la quantité totale moyenne d'élétriptan dans le lait maternel pendant 24 heures dans ce groupe équivalait à 0,02 % de la dose. Toutefois, l'administration de Relpax chez la femme qui allaite doit être envisagée avec précaution. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Relpax a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La migraine ou le traitement par Relpax peuvent entraîner une somnolence ou des vertiges chez certains patients. Les patients doivent évaluer leur aptitude à réaliser des tâches complexes, notamment à conduire, lors des crises de migraine et après l'administration de Relpax.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Relpax a été administré au cours d'études cliniques chez plus de 5000 patients prenant une ou deux doses de 20, 40 ou 80 mg de Relpax.

Les effets indésirables les plus fréquents observés étaient les suivants : asthénie, somnolence, nausées et sensations vertigineuses.

Les études cliniques randomisées utilisant des doses de 20, 40 et 80 mg ont montré que l'incidence des événements indésirables tendait à être dose-dépendante.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants (avec une incidence ⩾ 1 % et supérieure à celle observée sous placebo) ont été rapportés lors des essais cliniques chez des patients traités aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables sont classées par fréquence : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ou peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), ou rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite et rhinite
Rare	Infections du tractus respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles de la pensée, agitation, confusion, dépersonnalisation, euphorie, dépression et insomnie
Rare	Labilité émotionnelle
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées, sensations vertigineuses, fourmillements ou troubles de la sensibilité, hypertonie, hypoesthésie et fatigabilité musculaire
Peu fréquent	Tremblements, hyperesthésie, ataxie, hypokinésie, trouble de l'élocution, stupeur et dysgueusie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision anormale, douleur oculaire, photophobie et troubles lacrymaux
Rare	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	vertiges
Peu fréquent	Douleur auriculaire, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitation et tachycardie
Rare	Bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffée vasomotrice
Peu fréquent	Trouble vasculaire périphérique
Rare	Choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Sensation de constriction de la gorge
Peu fréquent	Dyspnée, troubles respiratoires et bâillements
Rare	Asthme et altérations de la voix
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, nausées, sécheresse de la bouche et dyspepsie
Peu fréquent	Diarrhée et glossite
Rare	Constipation, œsophagite, œdème de la langue et éructation
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hyperbilirubinémie et augmentation de l'AST
Affections de la peau et du tissu cutané	
Fréquent	Transpiration
Peu fréquent	Rash et prurit
Rare	Troubles cutanés et urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales, myalgie
Peu fréquent	Arthralgie, arthrose et douleur osseuse
Rare	Arthrite, myopathie et contractions musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la fréquence de la miction, trouble des voies urinaires et polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Mastodynie et ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Sensation de chaleur, asthénie, symptômes thoraciques (douleur, oppression, pression), frissons et douleur
Peu fréquent	Malaise, œdème de la face, soif, œdèmes et œdèmes périphériques

Les événements indésirables courants signalés sous l'élétriptan sont typiques de ceux rapportés lors de l'administration d'agonistes $5\text{-}HT_1$.

Au cours de l'expérience après mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés :
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, dont certaines pouvant être graves, incluant un œdème de Quincke.
- Affections du système nerveux : syndrome sérotoninergique, rares cas de syncope, accident cérébrovasculaire.
- Affections vasculaires : hypertension.
- Affections cardiaques : ischémie ou infarctus du myocarde, artériospasme coronarien.
- Affections gastro-intestinales : comme avec d'autres agonistes $5HT_{1B/1D}$, de rares cas de colites ischémiques ont été rapportés. Vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des sujets ont reçu des doses uniques de 120 mg sans manifester d'effets indésirables significatifs. Cependant, d'après les données de pharmacologie de cette classe, une hypertension ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves peuvent survenir après un surdosage. En cas de surdosage, les mesures thérapeutiques de soutien habituelles doivent être mises en œuvre si nécessaire. La demi-vie d'élimination de l'élétriptan est d'environ 4 heures, et, par conséquent, la surveillance des patients et le traitement après un surdosage par l'élétriptan doit se poursuivre pendant au moins 20 heures, ou le temps que les signes et les symptômes persistent.

Il n'a pas été établi quels étaient les effets d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur les concentrations sériques d'élétriptan.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine ($5\text{-}HT_1$) ; code ATC : N02CC06 ; N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

L'élétriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires $5\text{-}HT_{1B}$ et des récepteurs neuronaux $5\text{-}HT_{1D}$. L'élétriptan montre également une affinité importante pour les récepteurs $5\text{-}HT_{1F}$, ce qui peut contribuer à son mécanisme d'action antimigraineux. L'élétriptan montre une affinité modeste pour les récepteurs recombinants humains $5HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{2B}$, $5\text{-}HT_{1E}$ et $5\text{-}HT_7$.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité de Relpax dans le traitement des crises de migraine ont été évaluées au cours de 10 essais contrôlés par placebo ayant inclus plus de 6000 patients (tout groupe de traitements) aux posologies allant de 20 à 80 mg. Le soulagement de la céphalée se produit dans un délai de 30 minutes suivant l'administration orale.

Les taux de réponse (réduction de l'intensité de la douleur migraineuse modérée ou sévère à une douleur légère ou à une absence de douleur) ont été de 59 à 77 %, 2 heures après l'administration pour la posologie de 80 mg, de 54 à 65 % pour la posologie de 40 mg, de 47 à 54 % pour la posologie de 20 mg, et de 19 à 40 % pour le placebo.

Relpax s'est avéré également efficace dans le traitement des symptômes associés à la migraine, tels que vomissements, nausées, photophobie et phonophobie.

Les recommandations pour l'administration d'une dose allant jusqu'à 80 mg sont issues des études long terme en ouvert et d'une étude court terme en double aveugle où seule une tendance vers la significativité clinique a été observée.

Relpax est également efficace dans le traitement de la migraine cataméniale.

Il n'a pas été démontré que s'il est pris au cours de la phase d'aura, Relpax permettait de prévenir la crise de migraine. Par conséquent, Relpax doit être uniquement administré au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Dans une étude pharmacocinétique, non contrôlée *versus* placebo, portant sur des patients souffrant d'insuffisance rénale, des élévations plus importantes de la tension artérielle ont été enregistrées après une dose de 80 mg de Relpax par rapport à des volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces effets ne peuvent être expliqués par aucun changement pharmacocinétique mais pourraient correspondre à une réponse pharmacodynamique spécifique à l'élétriptan, chez les patients insuffisants rénaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'élétriptan est rapidement absorbé et de manière importante par le tractus gastro-intestinal (au moins 81 %) après une administration orale. La biodisponibilité orale absolue chez l'homme et chez la femme est d'environ 50 %. Le Tmax moyen est de 1,5 heure après l'administration orale. Il a été démontré que la pharmacocinétique était linéaire aux doses thérapeutiques (20 à 80 mg).

L'ASC et la Cmax de l'élétriptan ont augmenté d'environ 20 à 30 % lors d'une administration orale au cours d'un repas riche en graisses. Après une administration orale pendant une crise de migraine, une réduction d'environ 30 % de l'ASC a été observée, et le Tmax a été prolongé jusqu'à 2,8 heures.

Après des doses répétées (20 mg trois fois par jour) pendant 5 à 7 jours, la pharmacocinétique de l'élétriptan est restée linéaire et l'accumulation était prévisible. Lors d'administrations multiples de doses plus importantes (40 mg trois fois par jour, et 80 mg deux fois par jour), l'accumulation d'élétriptan sur 7 jours a été supérieure aux prévisions (d'environ 40 %).

Distribution :

Le volume de distribution de l'élétriptan après une administration intraveineuse est de 138 litres, indiquant une distribution dans les tissus. L'élétriptan n'est que modérément lié aux protéines (environ 85 %).

Biotransformation :

Les études *in vitro* indiquent que l'élétriptan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome hépatique P_{450}. Ce résultat est confirmé par des augmentations des concentrations plasmatiques de l'élétriptan suite à l'administration concomitante d'érythromycine et de kétoconazole, connus pour être des inhibiteurs sélectifs et puissants de l'isoenzyme CYP 3A4. Des études *in vitro* montrent également une légère participation de l'isoenzyme CYP 2D6, bien que les études cliniques n'aient indiqué aucune preuve du polymorphisme de cette enzyme.

Il existe deux métabolites circulants majeurs identifiés, contribuant significativement à la radioactivité plasmatique après l'administration d'élétriptan marqué au C^{14}. Le métabolite formé par N-oxydation n'a montré aucune activité dans les modèles animaux *in vitro*. Il est démontré que le métabolite formé par N-déméthylation a une activité similaire à l'élétriptan dans des modèles animaux *in vitro*. Une troisième zone de radioactivité dans le plasma n'a pas été formellement identifiée, mais il est très probable qu'il s'agisse d'un mélange de métabolites hydroxylés, qui ont été également observés, excrétés dans l'urine et les fèces.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif N-déméthylé n'atteignent que 10 à 20 % de celles de la substance mère, et elles ne devraient donc pas contribuer significativement à l'action thérapeutique de l'élétriptan.

Élimination :

La clairance plasmatique totale moyenne de l'élétriptan après une administration intraveineuse est de 36 l/h, avec une demi-vie plasmatique résultante d'environ 4 heures. La clairance rénale moyenne après administration orale est d'environ 3,9 l/h. La clairance non rénale représente environ 90 % de la clairance totale, indiquant que l'élétriptan est éliminé principalement par métabolisme.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers :
- Sexe : Une méta-analyse des différentes études de pharmacologie clinique et une analyse pharmacocinétique par populations des données des essais cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de l'élétriptan.
- Sujets âgés (plus de 65 ans) : Bien que statistiquement non significative, une légère réduction (16 %) de la clairance, associée à une augmentation statistiquement significative de la demi-vie (d'environ 4,4 à 5,7 heures) est observée chez les personnes âgées (65 à 93 ans) par rapport aux adultes plus jeunes.
- Adolescents (12 à 17 ans) : La pharmacocinétique de l'élétriptan (40 et 80 mg) chez des adolescents migraineux, mesurée entre les crises, était similaire à celle observée chez des adultes sains.
- Enfants (6 à 11 ans) : La clairance de l'élétriptan n'est pas modifiée chez l'enfant par rapport à l'adolescent. Cependant, le volume de distribution est plus faible chez l'enfant, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées que celles prévisibles, après administration d'une dose similaire chez l'adulte.
- Patients présentant une insuffisance hépatique : Les sujets souffrant d'insuffisance hépatique (Child-Pugh A et B) ont montré une augmentation statistiquement significative de l'ASC (34 %) et de la demi-vie. Il a été observé une légère augmentation de la Cmax (18 %). Ce changement réduit d'exposition n'est pas considéré comme cliniquement pertinent.
- Patients présentant une insuffisance rénale : Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 61 à 89 ml/min), modérée (clairance de la créatinine : 31 à 60 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) n'ont pas montré d'altérations statistiquement significatives des propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan ou de la liaison aux protéines plasmatiques. Des augmentations de la tension artérielle ont été observées dans ce groupe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme d'après les études conventionnelles de tolérance, de toxicité à des doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935786104 (2001, RCP rév 29.06.15) 6 cp 20 mg.
3400935786852 (2001, RCP rév 29.06.15) 6 cp 40 mg.
3400935786913 (2001, RCP rév 29.06.15) 10 cp 40 mg.

Prix : 17,32 € (6 comprimés 20 mg).
17,32 € (6 comprimés 40 mg).
29,19 € (10 comprimés 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

RELVAR ELLIPTA

furoate de fluticasone, vilantérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation à 92 µg/22 µg (blanche) *en récipient unidose :* Boîte de 1 inhalateur (gris clair avec un couvercle jaune et un compteur de doses) x 30 doses + sachet dessicant.

COMPOSITION	*p dose*	*p dose délivrée*
Fluticasone (DCI) furoate	100 µg	92 µg
Vilantérol (DCI) trifénatate exprimé en vilantérol	25 µg	22 µg

Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Excipient à effet notoire :* lactose (approximativement 25 mg/dose délivrée) sous forme monohydratée.

DC INDICATIONS

Asthme :

Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande ».

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Relvar Ellipta est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Asthme :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Une inhalation de Relvar Ellipta 92/22 µg une fois par jour. Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 15 minutes qui suivent l'inhalation de Relvar Ellipta.

Cependant, il conviendra de les informer qu'une utilisation quotidienne est nécessaire pour contrôler les symptômes de l'asthme et que le traitement doit être poursuivi même en cas de disparition des symptômes. Si les symptômes surviennent entre les prises, un bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé pour obtenir un soulagement immédiat.

Une dose initiale de 92/22 µg de Relvar Ellipta doit être envisagée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin de doses faibles à moyennes de corticoïdes inhalés associées à un bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Si cette dose apparaît insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 184/22 µg, ce qui pourrait améliorer le contrôle de l'asthme.

Les patients doivent être régulièrement évalués par un professionnel de santé afin de s'assurer que le dosage de furoate de fluticasone/vilantérol qu'ils reçoivent reste optimal. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace avec laquelle le contrôle des symptômes est maintenu.

Relvar Ellipta 184/22 µg* doit être envisagé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin d'une dose plus élevée de corticoïde inhalé associée à un bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Chez les patients asthmatiques, il convient d'utiliser le dosage de Relvar Ellipta contenant la dose de furoate de fluticasone (FF) appropriée à la sévérité de leur maladie. Dans l'asthme, le furoate de fluticasone (FF) 100 µg une fois par jour est approximativement équivalent au propionate de fluticasone (FP) 250 µg deux fois par jour tandis que le FF 200 µg une fois par jour est approximativement équivalent au FP 500 µg deux fois par jour.

Enfants de moins de 12 ans :

La sécurité et l'efficacité de Relvar Ellipta chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies dans l'asthme.

Aucune donnée n'est disponible.

* Relvar Ellipta 184/22 µg n'est pas commercialisé en France.

BPCO :

Adultes âgés de 18 ans et plus :

Une inhalation de Relvar Ellipta 92/22 µg une fois par jour. CTJ : 1,40 €.

Relvar Ellipta 184/22 µg* n'est pas indiqué chez les patients atteints de BPCO. Relvar Ellipta 184/22 µg* n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à Relvar Ellipta 92/22 µg dans la BPCO alors qu'il existe un risque potentiel accru de pneumonie et d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 16 à 17 minutes suivant l'inhalation de Relvar Ellipta.

* Relvar Ellipta 184/22 µg n'est pas commercialisé en France.

Population pédiatrique :

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Relvar Ellipta pour la population pédiatrique dans l'indication BPCO.

Populations spécifiques :

Patients âgés (> 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Des études menées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère ont montré une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (à la fois de la C_{max} et de l'ASC) (cf Pharmacocinétique).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque plus important d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes dans cette population.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 92/22 µg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Relvar Ellipta s'administre par voie inhalée uniquement. Il doit être administré chaque jour au même moment de la journée.

La décision du moment de la prise, matin ou soir, est laissée à l'appréciation du médecin.

En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé.

Lors de la première utilisation de l'inhalateur, il n'est pas nécessaire de vérifier au préalable le bon fonctionnement du dispositif et il n'y a pas de manipulation particulière à réaliser. Les instructions doivent être suivies étape par étape.

L'inhalateur Ellipta est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessicant pour réduire l'humidité. Le sachet dessicant doit être jeté, il ne doit ni être ouvert, ni avalé, ni inhalé.

Le patient devra être informé qu'il ne doit sortir son inhalateur de sa barquette que lorsqu'il est prêt à débuter son traitement.

Lorsque l'inhalateur est sorti de sa barquette, il est en position « fermé ». La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé est de 6 semaines à compter de la date d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être éliminée après la première ouverture.

Après inhalation, le patient doit se rincer la bouche avec de l'eau sans avaler.

Les instructions de l'inhalateur Ellipta 30 doses (quantité pour 30 jours) doivent être suivies étape par étape.

Instruction d'utilisation :

1. A lire avant de prendre ce médicament :

Si le couvercle du dispositif Ellipta est ouvert puis refermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation. Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une dose double en une seule inhalation.

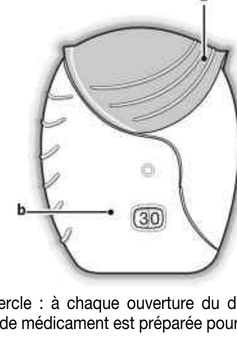

a) Couvercle : à chaque ouverture du dispositif, une dose de médicament est préparée pour être inhalée.

b) Compteur de doses :
Il indique le nombre de doses restantes.
Avant la première inhalation, il indique exactement 30 doses.
A chaque fois que le couvercle est ouvert le compteur de doses affiche 1 dose en moins.
Lorsqu'il reste moins de 10 doses, la moitié du compteur devient rouge.
Après l'utilisation de la dernière dose, **la moitié du compteur de doses est rouge et le chiffre 0 apparaît**. L'inhalateur est alors vide.
En ouvrant à nouveau le couvercle, le compteur de doses deviendra entièrement rouge.

2. Comment préparer une dose :

Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. **Ne pas secouer l'inhalateur.**

Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un **« clic »**.

Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de dose affiche 1 dose en moins pour le confirmer.

Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le **« clic »**, il ne délivrera pas de dose. Il faut le rapporter au pharmacien.

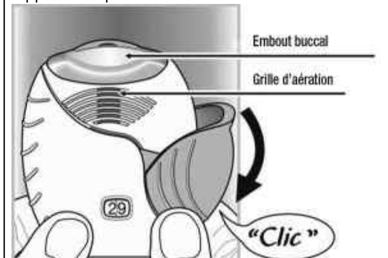

3. Comment prendre la dose :

Éloigner l'inhalateur de la bouche et expirer autant que possible.

Ne pas expirer dans l'inhalateur.

Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal.

Ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts.

Prendre une inspiration longue, profonde et régulière. Maintenir cette inspiration le plus longtemps possible (pendant au moins 3-4 secondes).

- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.

Les lèvres s'adaptent à la forme profilée de l'embout buccal.

Ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts.

Il est possible de ne pas sentir ni le produit ni son goût alors que l'inhalateur a été correctement utilisé.

L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un **chiffon sec avant** de fermer le couvercle.

4. Fermer l'inhalateur et rincer la bouche :

Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout buccal.

Rincer la bouche après avoir utilisé l'inhalateur, n'avalez pas.

Cela permettra de réduire la probabilité de développer des effets indésirables comme une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge.

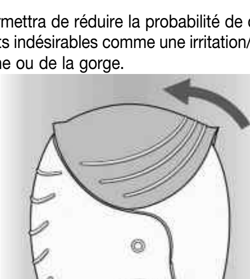

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Détérioration de la maladie :

L'association furoate de fluticasone/vilantérol ne doit pas être utilisée pour traiter les crises d'asthme ou une exacerbation aiguë de BPCO ; dans ces situations, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée et à action rapide pour soulager les symptômes indique une détérioration de la maladie. Dans ce cas, le patient doit consulter son médecin.

Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par furoate de fluticasone/vilantérol pour leur asthme ou leur BPCO sans demander un avis médical, les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement.

Des événements indésirables liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement avec le furoate de fluticasone/vilantérol. Les patients devront poursuivre leur traitement et consulter un médecin si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent après l'initiation du traitement par Relvar Ellipta.

Bronchospasme paradoxal :

Un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements immédiatement après administration. Il doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée par voie inhalée. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de Relvar Ellipta, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement.

Effets cardiovasculaires :

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques dont fait partie Relvar Ellipta. Dans une étude contrôlée contre placebo chez des sujets présentant une BPCO modérée et ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires, il n'y avait pas d'augmentation du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients recevant du furoate de fluticasone/vilantérol en comparaison avec le placebo (cf Pharmacodynamie). Cependant, le furoate de fluticasone/vilantérol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire grave ou des troubles du rythme cardiaque, une thyréotoxicose, une hypokaliémie non corrigée ou chez les patients ayant des facteurs de risques d'hypokaliémie.

Patient présentant une insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, le dosage 92/22 µg de Relvar Ellipta doit être utilisé et une surveillance des effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie doit être instaurée (cf Pharmacocinétique).

Effets systémiques liés à la corticothérapie :

Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste plus faible qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont un syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Le furoate de fluticasone/vilantérol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire ou chez les patients atteints d'infections chroniques ou non traitées.

Troubles visuels :

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Hyperglycémie :

Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques.

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Relvar Ellipta 184/22 µg* n'est pas indiqué chez les patients atteints de BPCO. La dose 184/22 µg n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la dose 92/22 µg, alors que le risque potentiel d'effets indésirables systémiques lié à la corticothérapie est augmenté (cf Effets indésirables).

Pneumonie chez les patients atteints d'asthme :

L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme était fréquente à la posologie la plus élevée.

L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme traités par le furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 µg était numériquement plus élevée comparativement à ceux recevant le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg ou un placebo (cf Effets indésirables). Aucun facteur de risque n'a été identifié.

Excipients :

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

* Relvar Ellipta 184/22 µg n'est pas commercialisé en France.

DC INTERACTIONS

Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par le furoate de fluticasone/vilantérol aux doses cliniques sont considérées comme peu probables en raison des faibles concentrations plasmatiques obtenues après une administration par voie inhalée.

Interaction avec les bêtabloquants :

Les bêtabloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta$_2$-adrénergiques. L'utilisation avec des bêtabloquants sélectifs, ou non sélectifs, doit être évitée sauf en cas d'absolue nécessité.

Interaction avec les inhibiteurs du cytochrome P3A4 :

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous deux rapidement éliminés par un effet de premier passage hépatique important induit par les enzymes CYP3A4.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du furoate de fluticasone/vilantérol avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple : le kétoconazole, le ritonavir ou les médicaments contenant du cobicistat) du fait du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone et au vilantérol. L'administration concomitante doit être évitée sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque accru de survenue d'effets indésirables systémiques des corticoïdes. Dans ce cas, les patients devront être surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes. Une étude d'interaction a été réalisée en dose répétée chez le sujet volontaire sain, étudiant l'administration concomitante du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 µg et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole 400 mg. Des augmentations de l'ASC$_{(0-24)}$ et de la C_{max} du furoate de fluticasone respectivement de 36 % et de 33 % ont été observées. L'augmentation de l'exposition au furoate de fluticasone a été associée à une réduction de 27 % des moyennes pondérées du cortisol sérique sur 24 heures. Des augmentations de l'ASC $_{(0-t)}$ et de la C_{max} du vilantérol respectivement de 65 % et de 22 % ont également été observées. L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a pas été associée à une augmentation des effets systémiques liés aux bêta$_2$-agonistes tels que des effets sur la fréquence cardiaque, la kaliémie ou l'intervalle QTc.

Interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine-P :

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous deux des substrats de la glycoprotéine-P (P-gp). Une étude de pharmacologie clinique menée chez les sujets volontaires sains étudiant l'administration concomitante du vilantérol et du vérapamil, un inhibiteur puissant de la P-gp et modéré du CYP3A4, n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique du vilantérol. Aucune étude de pharmacologie clinique sur l'association d'un inhibiteur spécifique de la P-gp et du furoate de fluticasone n'a été menée.

Médicaments sympathomimétiques :

L'administration concomitante avec d'autres médicaments sympathomimétiques (seuls ou faisant partie d'une association) peut potentialiser les effets indésirables du furoate de fluticasone/vilantérol. Relvar Ellipta ne doit pas être utilisé en association à d'autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques à longue durée d'action ou avec d'autres médicaments contenant des agonistes bêta$_2$-adrénergiques à longue durée d'action.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses qui ne sont pas cliniquement significatives (cf Sécurité préclinique). Les données disponibles sur l'utilisation du furoate de fluticasone et du vilantérol sous forme de trifénatate chez la femme enceinte sont inexistantes ou très limitées.

L'administration du furoate de fluticasone/vilantérol aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur à tout risque éventuel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du furoate de fluticasone ou du vilantérol sous forme trifénatate et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Cependant, d'autres corticoïdes et bêta$_2$-agonistes sont détectés dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec le furoate de fluticasone/vilantérol en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'être humain. Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet du furoate de fluticasone/vilantérol sous forme trifénatate sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le furoate de fluticasone ou le vilantérol n'ont aucun effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La fréquence des effets indésirables associés au furoate de fluticasone/vilantérol a été déterminée sur les données issues d'un large programme clinique dans l'asthme et la BPCO. Dans le programme de développement clinique dans l'asthme, un total de 7034 patients ont été considérés pour l'analyse regroupée des effets indésirables. Dans le programme de développement clinique dans la BPCO, un total de 6237 sujets ont été considérés pour l'analyse regroupée des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le furoate de fluticasone et le vilantérol étaient les céphalées et les rhinopharyngites. A l'exception de la pneumonie et des fractures, le profil de tolérance était semblable chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO. Au cours des études cliniques, la pneumonie et les fractures osseuses étaient plus fréquemment observées chez les patients atteints de BPCO.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets secondaires sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Pneumonie*, infection respiratoire haute, bronchite, grippe, candidose buccale et pharyngée
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angiœdème, éruption et urticaire
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Rare	Tremblements
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles psychiatriques	
Rare	Anxiété
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Extrasystoles
Rare	Palpitations, tachycardie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Rhinopharyngite
Rare	Bronchospasme paradoxal
Fréquent	Douleur pharyngée, sinusite, pharyngite, rhinite, toux, dysphonie
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Douleur abdominale
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, douleur dorsale, fractures*, contractures musculaires
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	
Fréquent	Fièvre

* Voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Pneumonie :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Dans une analyse groupée de deux études menées sur 1 an chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère (à la sélection, VEMS moyen après l'administration d'un bronchodilatateur de 45 % de la valeur théorique, écart-type (DS) de 13 %) ayant eu un épisode d'exacerbation de BPCO l'année précédente (n = 3255), le nombre de pneumonies était de 97,9/1000 patients-années dans le groupe FF/VI 184/22, de 85,7/1000 patients-années dans le groupe FF/VI 92/22 et de 42,3/1000 patients-années dans le groupe VI 22. Pour les pneumonies sévères, le nombre d'événements correspondant dans chacun des groupes était respectivement de 33,6/1000 patients-années, 35,5/1000 patients-années et 7,6/1000 patients-années alors que pour les pneumonies graves il était de 35,1/1000 patients-années dans le groupe FF/VI 184/22, de 42,9/1000 patients-années dans le groupe FF/VI 92/22, et de 12,1/1000 patients-années dans le groupe VI 22.

Enfin, les cas mortels de pneumonie ajustés à l'exposition étaient de 8,8 dans le groupe FF/VI 184/22 contre 1,5 dans le groupe FF/VI 92/22 et 0 dans le groupe VI 22.

Dans une analyse groupée de 11 études menées dans l'asthme (7034 patients), l'incidence des pneumonies était de 18,4/1000 patients-années dans le groupe FF/VI 184/22 contre 9,6/1000 patients-années dans le groupe FF/VI 92/22 et 8,0/1000 patients-années dans le groupe placebo.

Dans une étude contrôlée contre placebo (SUMMIT) chez des sujets présentant une BPCO modérée (à la sélection, VEMS moyen après l'administration d'un bronchodilatateur de 60 % de la valeur prédite, déviation standard : 6 %), et ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires, l'incidence des pneumonies avec FF/VI, FF, VI et placebo était : évènements indésirables (6 %, 5 %, 4 %, 5 %) ; évènements indésirables graves (3 %, 4 %, 3 %, 3 %) ; décès imputables au traitement en relation avec la survenue de pneumonies (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %) ; les taux ajustés en fonction de l'exposition (pour 1000 traitements-années) étaient : évènements indésirables (39,5 ; 42,4 ; 27,7 ; 38,4) ; évènements indésirables graves (22,4 ; 25,1 ; 16,4 ; 22,2) ; décès imputables au traitement en relation avec la survenue de pneumonies (1,8 ; 1,5 ; 0,9 ; 1,4) respectivement.

Fractures :

Dans deux études de 12 mois menées sur un total de 3255 patients atteints de BPCO, l'incidence des fractures osseuses était faible au global dans tous les groupes de traitement, avec une incidence plus élevée dans tous les groupes Relvar Ellipta (2 %) par rapport aux groupes vilantérol 22 µg (< 1 %). Bien qu'il y ait plus de fractures dans les groupes Relvar Ellipta comparativement aux groupes vilantérol 22 µg, les fractures typiques de l'utilisation de corticoïdes (telles que compression médullaire/fracture vertébrale thoraco-lombaire, fracture de la hanche et du cotyle) sont survenues chez < 1 % des patients dans les bras de traitement Relvar Ellipta et vilantérol.

Pour l'étude SUMMIT, l'incidence des fractures avec FF/VI, FF, VI et placebo étaient de 2 % dans chaque groupe de traitement ; l'incidence des fractures typiquement associées à l'utilisation de CSI étaient inférieures à 1 % dans chaque groupe de traitement. Les taux ajustés en fonction de l'exposition (pour 1000 traitements-années) pour toutes les fractures étaient respectivement de 13,6 ; 12,8 ; 13,2 ; 11,5. Les fractures typiquement associées à l'utilisation de CSI étaient respectivement de 3,4 ; 3,9 ; 2,4 ; 2,1.

Dans une analyse groupée de 11 études dans l'asthme (7034 patients), l'incidence des fractures était < 1 %, et le plus souvent associée à un traumatisme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Du fait de l'action de chacun des composants, un surdosage par furoate de fluticasone/vilantérol peut conduire à des signes et symptômes, incluant ceux d'un surdosage avec d'autres bêta$_2$-agonistes et les effets de classe des corticoïdes inhalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement :

Il n'existe aucun traitement spécifique d'un surdosage par furoate de fluticasone/vilantérol. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'un suivi médical approprié si nécessaire.

Les bêtabloquants cardiosélectifs ne doivent être envisagés qu'en cas d'effets cliniques suite à un surdosage important par vilantérol et lorsque le patient ne répond pas aux mesures d'assistance. Les bêtabloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme. Si besoin, une surveillance clinique supplémentaire doit être mise en place comme indiqué ou recommandé par les centres antipoisons nationaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments adrénergiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires (code ATC : R03AK10).

Mécanisme d'action :

Le furoate de fluticasone et le vilantérol appartiennent à deux classes distinctes de médicaments (corticoïde synthétique et agoniste sélectif des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action).

Effets pharmacodynamiques :

Furoate de fluticasone :

Le furoate de fluticasone est un corticoïde de synthèse trifluoré ayant une activité anti-inflammatoire puissante. Le mécanisme d'action précis du furoate de fluticasone dans l'asthme et la BPCO n'est pas connu. Les corticoïdes ont un large spectre d'actions sur divers types cellulaires (par ex. polynucléaires éosinophiles, macrophages, lymphocytes) et médiateurs (par ex. cytokines et chimiokines impliquées dans l'inflammation).

Trifénatate de vilantérol :

Le trifénatate de vilantérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action (LABA).

Les effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, incluant le trifénatate de vilantérol, sont au moins en partie liés à l'activation de l'adénylate cyclase intra-cellulaire, l'enzyme catalysant la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique-3',5'-(AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne le relâchement du muscle lisse bronchique et inhibe la libération des médiateurs d'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier par les mastocytes.

Des interactions moléculaires surviennent entre les corticoïdes et les LABAs, par action des stéroïdes activant le gène du récepteur bêta$_2$-adrénergique, ce qui augmente le nombre et la sensibilité des récepteurs. Les LABAs activent de manière stéroïdo-dépendante les récepteurs aux glucocorticoïdes et améliorent la translocation nucléaire. Ces interactions synergiques se traduisent par une amplification de l'activité anti-inflammatoire ; cela a été démontré *in vitro* et *in vivo* sur différents types de cellules inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de l'asthme et de la BPCO. L'effet anti-inflammatoire observé sur les mononucléaires circulants des patients présentant une BPCO était plus important avec l'association furoate de fluticasone/vilantérol comparativement au furoate de fluticasone seul, à des concentrations correspondantes aux doses utilisées en clinique. L'effet anti-inflammatoire du LABA était similaire à celui obtenu avec d'autres associations CSI/LABA.

Efficacité et sécurité cliniques :

Asthme :

Trois études de phase III randomisées, en double aveugle (HZA106827, HZA106829 et HZA106837) de durées différentes ont évalué la sécurité et l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol chez des patients adultes et adolescents présentant un asthme persistant. Tous les sujets prenaient un corticoïde inhalé avec ou sans LABA pendant au moins 12 semaines avant la visite 1. Dans l'étude HZA106837, tous les patients avaient eu au moins une exacerbation nécessitant un traitement avec un corticoïde par voie orale dans l'année précédant la première visite. L'étude HZA106827, d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg [n = 201] et FF 92 µg [n = 205] comparativement à un placebo [n = 203], administrés une fois par jour. L'étude HZA106829, d'une durée de 24 semaines, a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 µg [n = 197] et FF 184 µg [n = 194] administrés une fois par jour, comparativement au FP 500 µg deux fois par jour [n = 195].

Dans les études HZA106827/HZA106829, les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel (avant prise du traitement et avant l'administration d'un bronchodilatateur) à la fin de la période de traitement pour tous les sujets, et le VEMS moyen pondéré (après prise du traitement) sur 24 heures à la fin de la période de traitement, pour un sous-groupe de sujets. La variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours dans les 24 heures était également un critère d'évaluation secondaire. Les résultats sur les critères principaux d'évaluation primaire et secondaire de ces études sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des critères principaux d'évaluation primaire et secondaire dans les études HZA106827 et HZA106829

Étude No.	**HZA106829**		**HZA106827**	
Traitement et dose de FF/VI * (µg)	FF/VI 184/22 une fois par jour *vs* FF 184 une fois par jour	FF/VI 184/22 une fois par jour *vs* FP 500 deux fois par jour	FF/VI 92/22 une fois par jour *vs* FF 92 une fois par jour	FF/VI/92/22 une fois par jour *vs* placebo une fois par jour
Variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel (après prise du traitement) Dernière observation rapportée (LOCF)				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95 %)	193 ml p < 0,001 (108 ; 277)	210 ml p < 0,001 (127 ; 294)	36 ml p = 0,405 (– 48 ; 120)	172 ml p < 0,001 (87 ; 258)
VEMS moyen pondéré (après prise du traitement) sur 24 h				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95 %)	136 ml p = 0,048 (1 ; 270)	206 ml p = 0,003 (73 ; 339)	116 ml p = 0,06 (– 5 ; 236)	302 ml p < 0,001 (178 ; 426)
Variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95 %)	11,7 % p < 0,001 (4,9 ; 18,4)	6,3 % p = 0,067 (– 0,4 ; 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3 ; 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0 ; 25,6)
Variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans symptômes				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95 %)	8,4 % p = 0,010 (2,0 ; 14,8)	4,9 % p = 0,137 (– 1,6 ; 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2 ; 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0 ; 23,9)
Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe matinal (peak flow)				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95 %)	33,5 l/min p < 0,001 (22,3 ; 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8 ; 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9 ; 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5 ; 40,0)
Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe du soir (peak flow)				
Différence entre les traitements Valeur du p (IC 95 %)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5 ; 38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0 ; 34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8 ; 18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7 ; 34,8)

* FF/VI = furoate de fluticasone/vilantérol.

La durée du traitement dans l'étude HZA106837 était variable (au minimum 24 semaines et au maximum

76 semaines avec une majorité de patients traités pendant au moins 52 semaines). Dans l'étude HZA106837, les patients étaient randomisés pour recevoir soit furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg [n = 1009] soit FF 92 µg [n = 1010], en une prise par jour. Dans l'étude HZA106837, le critère d'évaluation principal était le délai de survenue de la première exacerbation sévère d'asthme. Une exacerbation sévère d'asthme était définie comme une détérioration de l'asthme nécessitant la prise de corticoïdes par voie systémique pendant au moins 3 jours ou une hospitalisation du patient, ou une consultation dans un service d'urgence pour asthme nécessitant la prise de corticoïdes par voie systémique. La moyenne ajustée des variations du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) par rapport à l'inclusion était également évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire.

Dans l'étude HZA106837, le risque d'avoir une exacerbation sévère d'asthme chez les patients recevant furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg était réduit de 20 % comparativement au FF 92 µg seul (hazard ratio 0,795 ; p = 0,036 ; IC 95 % : 0,642 ; 0,985). Le taux annuel d'exacerbation sévère d'asthme par patient était de 0,19 dans le groupe FF 92 µg (approximativement 1 tous les 5 ans) et 0,14 dans le groupe furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg (approximativement 1 tous les 7 ans). Le ratio du taux d'exacerbation pour furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg *versus* FF 92 était de 0,755 (IC 95 % : 0,603 ; 0,945), soit une réduction du taux d'exacerbation sévère d'asthme de 25 % pour les sujets traités par furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg comparativement à ceux traités par FF 92 µg (p = 0,014). L'effet bronchodilatateur sur 24 heures du furoate de fluticasone/vilantérol était maintenu pendant la période de traitement d'un an, sans aucun signe de perte d'efficacité (pas de tachyphylaxie). Une amélioration du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) de 83 ml à 95 ml aux semaines 12, 36 et 52 et à la dernière visite a été démontrée de manière constante avec furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg, et à l'évaluation finale comparativement au FF 92 µg (p < 0,001 ; IC 95 % : 52 ; 126 ml). Quarante-quatre pour cent des patients dans le groupe furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg avaient un asthme bien contrôlé à la fin du traitement (ACQ7 ⩽ 0,75) comparativement à 36 % des sujets dans le groupe FF 92 µg (p < 0,001 ; IC 95 % : 1,23 ; 1,82).

Études versus associations salmétérol/propionate de fluticasone :

Dans une étude menée sur 24 semaines (HZA113091) chez des patients adultes et adolescents ayant un asthme persistant, furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg administré une fois par jour le soir et l'association salmétérol/FP 50/250 µg administrés deux fois par jour ont amélioré la fonction pulmonaire par rapport à l'inclusion, se traduisant par une augmentation moyenne ajustée du VEMS moyen pondéré sur 24 heures par rapport au VEMS à l'inclusion de 341 ml avec furoate de fluticasone/vilantérol et 377 ml avec salmétérol/FP. La différence entre les groupes de traitement de 37 ml n'était pas statistiquement significative (p = 0,162). Une variation de la moyenne des moindres carrés du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) par rapport à l'inclusion de 281 ml chez les sujets du groupe furoate de fluticasone/vilantérol et de 300 ml chez les sujets du groupe salmétérol/FP a été mesurée ; la différence de la moyenne ajustée de 19 ml (IC 95 % : – 0,073 ; 0,034) n'était pas statistiquement significative (p = 0,485).

Il n'a pas été mené d'étude comparative *versus* FP/salmétérol ou *versus* les autres associations CSI/LABA comparant de façon adéquate les effets sur les exacerbations dans l'asthme.

Furoate de fluticasone en monothérapie :

Une étude randomisée sur 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (FFA112059) a évalué la tolérance et l'efficacité de FF 92 µg une fois par jour [n = 114] et FP 250 µg deux fois par jour [n = 114] par rapport au placebo [n = 115] chez des adultes et des adolescents ayant un asthme persistant. Tous les patients devaient recevoir une dose stable de CSI pendant au moins 4 semaines précédant la visite 1 (visite de screening) et la prise de LABAs était prohibée durant les 4 semaines précédant la visite 1. Le critère d'évaluation principal était le changement de la valeur du VEMS résiduel 24 heures avant prise du traitement et avant l'administration d'un bronchodilatateur entre la visite d'inclusion et la fin de la période de traitement. La variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours était un critère d'évaluation secondaire pris en compte dans le calcul de la puissance de l'étude. A 24 semaines, il a été observé une augmentation du VEMS résiduel 24 heures après prise du traitement de 146 ml pour le bras FF (IC 95 % : 36 ; 257 ml ; p = 0,009) et de 145 ml pour le bras FP (IC 95 % : 33 ; 257 ml ; p = 0,011) respectivement, comparativement au placebo. Il a été observé une augmentation du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours de 14,8 % (IC 95 % : 6,9 ; 22,7 ; p < 0,001) pour FF et de 17,9 % (IC 95 % : 10,0 ; 25,7 ; p < 0,001) pour FP respectivement *versus* placebo.

Étude avec test de provocation allergénique :

L'effet bronchoprotecteur du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg sur la réponse asthmatique précoce et tardive aux allergènes inhalés a été évalué dans une étude de doses répétées, contrôlée contre placebo, croisée avec quatre permutations (HZA113126) chez des patients ayant un asthme léger. Les patients étaient randomisés pour recevoir du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg, FF 92 µg, vilantérol 22 µg ou du placebo une fois par jour pendant 21 jours suivi d'une exposition à un allergène 1 heure après la dernière prise. L'allergène était un extrait d'acarien, ou de squame de chat, ou de pollen de bouleau ; le choix de l'allergène était basé sur des tests de screening individuel. Des mesures du VEMS étaient comparées avec les valeurs avant le test de provocation bronchique prises après une inhalation de solution saline (à l'inclusion). Globalement, des effets plus marqués sur la réponse asthmatique précoce ont été observés avec le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg comparativement au FF 92 µg ou au vilantérol 22 µg seul. La réponse asthmatique tardive a quasiment disparu avec le furoate de fluticasone/vilantérol (92/22 µg) et le FF 92 µg comparativement au vilantérol seul. Le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg a montré de manière significative une meilleure protection vis-à-vis de l'hyperréactivité bronchique provoquée par les allergènes (évaluée à J22 par un test de provocation à la méthacholine) comparativement aux monothérapies de FF et de vilantérol.

Bronchopneumopathie chronique obstructive :

Le programme de développement clinique dans la BPCO incluait une étude sur 12 semaines (HZC113107), deux études sur 6 mois (HZC112206, HZC112207), deux études sur un an (HZC102970, HZC102871), et une étude > 1 an (SUMMIT). Ces dernières étaient des études randomisées et contrôlées chez des patients présentant une BPCO. Des mesures de la fonction pulmonaire, de la dyspnée et des exacerbations modérées et sévères ont été réalisées.

Études sur six mois :

HZC112206 et HZC112207 sont des études randomisées menées sur 24 semaines, en double aveugle, contrôlées contre placebo en groupes parallèles comparant l'effet de l'association à celui du vilantérol et de FF seuls, et au placebo. HZC112206 a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 46/22 µg [n = 206] et du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg [n = 206] comparativement au FF 92 µg [n = 206], vilantérol 22 µg [n = 205] et au placebo [n = 207], en une prise par jour. HZC112207 a évalué l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg [n = 204] et du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 µg [n = 205] comparativement au FF 92 µg [n = 204], 184 µg [n = 203] et au vilantérol 22 µg [n = 203] et au placebo [n = 205], en une fois par jour.

Tous les patients devaient avoir des antécédents tabagiques d'au moins 10 paquets-années ; un rapport VEMS/CVF (capacité vitale forcée) post-salbutamol ⩽ 0,70 ; un VEMS après administration de salbutamol ⩽ 70 % des valeurs théoriques et avoir un score de dyspnée selon l'échelle modifiée du Medical Research Council (mMRC) ⩾ 2 (échelle 0-4) à la sélection. A la sélection, le VEMS moyen avant l'administration d'un bronchodilatateur était de 42,6 % et de 43,6 % de la valeur théorique, et la réversibilité moyenne était de 15,9 % et de 12,0 % dans HZC112206 et HZC112207, respectivement. Les critères d'évaluation primaires dans les deux études étaient la moyenne pondérée à J168 des mesures du VEMS au cours des 4 h suivant la prise du traitement et la variation du VEMS résiduel (24 heures après la prise du traitement) à J169 par rapport à l'inclusion.

Dans une analyse groupée des deux études, le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg a amélioré la fonction pulmonaire de manière cliniquement significative. Au jour 169, le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg et le vilantérol ont amélioré la moyenne ajustée du VEMS résiduel de 129 ml (IC 95 % : 91 ; 167 ml ; p < 0,001) et de 83 ml (IC 95 % : 46 ; 121 ml ; p < 0,001) respectivement comparativement au placebo. Le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg a amélioré le VEMS résiduel de 46 ml comparativement au vilantérol (IC 95 % : 8 ; 83 ml ; p = 0,017). Au jour 168, le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg et le vilantérol ont amélioré la moyenne ajustée du VEMS pondérée au cours des 4 heures suivant la prise du traitement de 193 ml (IC 95 % : 156 ; 230 ml ; p < 0,001) et de 145 ml (IC 95 % : 108 ; 181 ml ; p < 0,001) respectivement, comparativement au placebo. Le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg a amélioré la moyenne ajustée du VEMS moyen pondéré au cours des 4 premières heures suivant la prise du traitement de 148 ml comparativement au FF seul (IC 95 % : 112 ; 184 ml ; p < 0,001).

Études sur 12 mois :

HZC102970 et HZC102871 sont des études randomisées menées sur 52 semaines, en double aveugle, en groupes parallèles comparant l'effet du furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 µg, furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg, furoate de fluticasone/vilantérol 46/22 µg avec le vilantérol 22 µg, en une fois par jour. Elles ont évalué le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des sujets ayant une BPCO avec des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années, un rapport VEMS/CVF post-salbutamol ⩽ 0,70, un VEMS post-salbutamol ⩽ 70% des valeurs théoriques et des antécédents documentés d'au moins une exacerbation de BPCO ayant nécessité la prise d'antibiotiques et/ou de corticoïdes oraux ou une hospitalisation dans les 12 mois précédant la visite 1. Le critère d'évaluation principal était le taux annuel d'exacerbations modérées et sévères. Les exacerbations modérées et sévères étaient définies par une aggravation des symptômes nécessitant un traitement par des corticoïdes oraux et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation du patient. Les deux études comprenaient une période de pré-inclusion de 4 semaines en ouvert pendant laquelle les patients recevaient l'association salmétérol/FP 50/250 deux fois par jour afin de standardiser le traitement pharmacologique de la BPCO et de stabiliser la maladie avant de randomiser les patients dans l'un des bras de traitements pour la période en double aveugle de 52 semaines. Avant la pré-inclusion, les patients devaient arrêter les médicaments qu'ils prenaient pour traiter leur BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action. L'utilisation concomitante de bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée (agonistes bêta$_2$-adrénergiques et anticholinergiques), d'associations d'ipratropium/salbutamol, d'agonistes bêta$_2$-adrénergiques par voie orale, et de préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations aiguës de BPCO selon des recommandations spécifiques d'utilisation. Les sujets utilisaient du salbutamol en cas de besoin pendant ces études.

Les résultats des deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO moindre avec l'association furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg une fois par jour comparativement au vilantérol (tableau 2).

Tableau 2 : Analyse du taux d'exacerbation après 12 mois de traitement

Critère	HZC102970		HZC102871		Analyse poolée de HZC102970 et HZC102871	
	Vilantérol (n = 409)	Furoate de fluticasone/ vilantérol 92/22 (n = 403)	Vilantérol (n = 409)	Furoate de fluticasone/ vilantérol 92/22 (n = 403)	Vilantérol (n = 818)	Furoate de fluticasone/ vilantérol 92/22 (n = 806)
Exacerbations modérées et sévères						
Taux annuel moyen ajusté	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Ratio *vs* VI (IC 95 %) p-value % réduction (IC 95%)		0,79 (0,64 ; 0,97) 0,024 21 (3 ; 36)		0,66 (0,54 ; 0,81) < 0,001 34 (19 ; 46)		0,73 (0,63 ; 0,84) < 0,001 27 (16 ; 37)
Différence en valeur absolue du nombre annuel comparativement à vilantérol (IC 95 %)		0,24 (0,03 ; 0,41)		0,36 (0,20 ; 0,48)		0,30 (0,18 ; 0,41)
Délai de survenue de la première exacerbation : Hazard ratio (IC 95%) % de réduction du risque p-value		0,80 (0,66 ; 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59 ; 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66 ; 0,88) 24 p < 0,001

Dans une analyse groupée des données à la semaine 52 des études HZC102970 et HZC102871, une amélioration de la moyenne ajustée du VEMS résiduel (42 ml IC 95 % : 19 ; 64 ml, p < 0,001) de l'association furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg a été observée comparativement au vilantérol 22 µg. L'effet bronchodilatateur sur 24 heures du furoate de fluticasone/vilantérol était maintenu depuis la première prise jusqu'à la fin du traitement de 1 an sans perte d'efficacité apparente (pas de tachyphylaxie).

Globalement, sur l'ensemble des deux études 2009 (62 %) patients avaient des antécédents/facteurs de risque cardiovasculaire à la visite de sélection. L'incidence des antécédents/facteurs de risque cardiovasculaires était similaire entre les groupes de traitement avec des patients atteints le plus fréquemment d'hypertension artérielle (46 %), d'hypercholestérolémie (29 %) et de diabète (12 %). Des effets similaires sur la réduction des exacerbations modérées et sévères ont été observés dans ce sous-groupe comparativement à la population globale. Chez les patients ayant des antécédents/facteurs de risque cardiovasculaires, un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO significativement plus faible a été observé avec le furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg comparativement au vilantérol (taux moyens annuels ajustés de 0,83 et 1,18 respectivement, 30 % de réduction (IC 95 % : 16 ; 42 % ; p < 0,001). Une amélioration de la moyenne ajustée du VEMS résiduel a également été observée (44 ml IC 95 % : 15 ; 73 ml ; p = 0,003) dans ce sous-groupe à la semaine 52 pour la comparaison du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg par rapport au vilantérol 22 µg.

Études de durées > 1 an :

SUMMIT était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle évaluant l'effet sur la survie du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg en comparaison avec un placebo chez 16 485 patients. Le critère d'évaluation principal était la mortalité toutes causes confondues et un critère d'évaluation secondaire était composé d'un ensemble d'évènements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire sous traitement, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor instable, ou accident ischémique transitoire).

Avant la randomisation, les patients devaient arrêter les médicaments qu'ils utilisaient à l'inclusion pour le traitement de leur BPCO comprenant l'association de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés (28 %), les bronchodilatateurs de longue durée d'action seuls (11 %) et les corticostéroïdes inhalés seuls (4 %). Les sujets ont ensuite été randomisés pour recevoir soit du furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg, du furoate de fluticasone 92 µg, du vilantérol 22 µg, ou un placebo, et ont été traités en moyenne pendant 1,7 ans (S = 0,9 an).

Les sujets présentaient une BPCO modérée (à la sélection, VEMS moyen (exprimé en pourcentage) après l'administration d'un bronchodilatateur de 60 % [écart type = 6 %]), et des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires. Soixante et un pour cent des patients n'avaient pas eu d'exacerbation dans les 12 mois précédant l'inclusion et 39 % avaient eu au moins une exacerbation modérée/sévère.

La mortalité toutes causes confondues était : furoate de fluticasone/vilantérol, 6,0 % ; placebo, 6,7 % ; furoate de fluticasone, 6,1 % ; vilantérol, 6,4 %. La mortalité toutes causes confondues ajustée en fonction de l'exposition pour 100 patients/an (%/an) était : furoate de fluticasone/vilantérol, 3,1 %/an ; placebo, 3,5 %/an ; furoate de fluticasone, 3,2 %/an ; et vilantérol, 3,4 %/an. Le taux de mortalité avec le furoate de fluticasone/vilantérol n'était pas significativement différent de celui observé avec le placebo (HR 0,88 ; 95 % IC : 0,74 à 1,04 ; p = 0,137), le furoate de fluticasone (HR 0,96 ; 95 % IC : 0,81 à 1,15 ; p = 0,681) ou le vilantérol (HR 0,91 ; 95 % IC : 0,77 à 1,09 ; p = 0,299).

Le risque d'évènement cardiovasculaire avec le furoate de fluticasone/vilantérol n'était pas significativement différent de celui observé avec le placebo (HR 0,93 ; 95 % IC : 0,75 à 1,14), le furoate de fluticasone (HR 1,03 ; 95 % IC : 0,83 à 1,28) ou le vilantérol (HR 0,94 ; 95 % IC : 0,76 à 1,16).

Études versus association salmétérol/propionate de fluticasone :

Dans une étude menée sur 12 semaines (HZC113107) chez des patients ayant une BPCO, les associations furoate de fluticasone/vilantérol 92/22 µg administrée une fois par jour le matin et salmétérol/FP 50/500 µg administrée deux fois par jour ont toutes deux amélioré la fonction pulmonaire par rapport à l'inclusion, avec une augmentation moyenne ajustée au traitement par rapport à l'inclusion du VEMS moyen pondéré sur 24 heures de 130 ml avec furoate de fluticasone/vilantérol et 108 ml avec salmétérol/FP. La variation de la moyenne ajustée entre les groupes de traitement de 22 ml (IC 95 % : – 18 ; 63 ml) n'était pas statistiquement significative (p = 0,282). La variation moyenne ajustée du VEMS résiduel à J85 par rapport à l'inclusion était de 111 ml dans le groupe furoate de fluticasone/vilantérol et de 88 ml dans le groupe FP/salmétérol ; la différence de 23 ml (IC 95 % : – 20 ; 66 ml) entre les groupes de traitement n'était pas cliniquement ou statistiquement significative (p = 0,294).

Aucune étude comparative *versus* salmétérol/FP ou *versus* les autres bronchodilatateurs établis n'a été conduite afin de comparer de façon adéquate les effets sur les exacerbations dans la BPCO.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Relvar Ellipta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la BPCO (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Relvar Ellipta dans un ou plus des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'asthme (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone et du vilantérol administré par voie inhalée est en moyenne de 15,2 % et 27,3 %, respectivement. La biodisponibilité orale du furoate de fluticasone et du vilantérol est faible, en moyenne de 1,26 % et < 2 %, respectivement. Au regard de cette faible biodisponibilité orale, l'exposition systémique au furoate de fluticasone et au vilantérol après une administration par voie inhalée s'explique principalement par l'absorption de la portion inhalée de la dose délivrée au poumon.

Distribution :

Après une administration intraveineuse de furoate de fluticasone et de vilantérol, les volumes de distribution moyens à l'état d'équilibre sont importants, respectivement de 661 l et 165 l.

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont faiblement liés aux globules rouges. *In vitro*, la liaison du furoate de fluticasone et du vilantérol aux protéines plasmatiques humaines est élevée, en moyenne 99,6 % et 93,9 %, respectivement. Il n'y a pas de diminution du taux de liaison aux protéines plasmatiques du furoate de fluticasone et du vilantérol chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont des substrats de la

glycoprotéine P (P-gp), cependant, l'impact sur l'exposition systémique du furoate de fluticasone ou du vilantérol est considéré comme faible lors de l'administration concomitante du furoate de fluticasone/vilantérol avec des inhibiteurs de la P-gp, en raison de la bonne absorption de ces molécules.

Métabolisation :

D'après les données *in vitro*, les principales voies métaboliques du furoate de fluticasone et du vilantérol chez l'homme sont principalement médiées par le cytochrome CYP3A4.

Le furoate de fluticasone est principalement métabolisé par hydrolyse d'un groupe carbothiate S-fluorométhyle, en métabolites ayant une activité corticoïde significativement réduite. Le vilantérol est principalement métabolisé par une O-désalkylation en une série de métabolites ayant une activité agoniste β_1 et β_2 significativement réduite.

Élimination :

Après administration orale, le furoate de fluticasone est principalement éliminé chez l'Homme par l'excrétion presque exclusive de ses métabolites dans les selles, avec une dose radiomarquée récupérée < 1 % éliminée dans les urines.

Après une administration orale, le vilantérol est principalement éliminé par l'excrétion de ses métabolites dans les urines et les selles avec respectivement environ 70 % et 30 % de la dose radiomarquée selon une étude réalisée chez l'Homme par voie orale. La demi-vie apparente d'élimination du vilantérol dans le plasma, après une administration unique par voie inhalée de furoate de fluticasone/vilantérol, était en moyenne, de 2,5 heures. La demi-vie effective d'accumulation du vilantérol, déterminée à partir de l'administration par inhalation de doses répétées de vilantérol 25 µg, est de 16,0 heures chez les sujets asthmatiques et de 21,3 heures chez les patients ayant une BPCO.

Population pédiatrique :

Chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus), il n'y a pas de recommandation d'adaptation posologique. La pharmacocinétique du furoate de fluticasone/vilantérol chez les patients âgés de moins de 12 ans n'a pas été étudiée. La sécurité d'emploi et l'efficacité du furoate de fluticasone/vilantérol chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie.

Populations spécifiques :

Patients âgés (> 65 ans) :

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol ont été évalués dans des études de phase III dans la BPCO et dans l'asthme. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'âge (12-84) sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol chez les sujets asthmatiques.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'âge sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone chez les patients ayant une BPCO alors qu'il y a une augmentation (37 %) de l'$ASC_{(0-24)}$ du vilantérol dans la tranche d'âge 41 à 84 ans. Pour un sujet âgé (84 ans) et de faible poids (35 kg) l'$ASC_{(0-24)}$ du vilantérol est estimée être plus importante de 35 % comparativement à la population de référence (patients ayant une BPCO, âgés de 60 ans et avec un poids de 70 kg), alors que la C_{max} était inchangée. Il est peu probable que ces différences soient cliniquement pertinentes.

Il n'y a pas de recommandation d'adaptation posologique chez les patients asthmatiques ou ayant une BPCO.

Insuffisance rénale :

Une étude de pharmacologie clinique avec le furoate de fluticasone/vilantérol a montré qu'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) n'entraînait pas d'exposition significativement plus importante au furoate de fluticasone ou au vilantérol ou d'effets systémiques plus marqués des corticoïdes ou des agonistes bêta$_2$-adrénergiques comparativement aux sujets sains.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance rénale.

Les effets de l'hémodialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique :

Après l'administration de doses répétées de furoate de fluticasone/vilantérol pendant 7 jours, une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone a été observée (jusqu'à trois fois d'après la mesure de l'$ASC_{(0-24)}$) chez les sujets avec une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C) comparativement aux sujets sains. Cette augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone chez les sujets avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B ; furoate de fluticasone/vilantérol 184/22 µg), était associée à une réduction moyenne de 34 % du cortisol sérique comparativement aux sujets sains. L'exposition systémique au furoate de fluticasone normalisée par la dose était similaire chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée et sévère (Child-Pugh B ou C).

Après l'administration de doses répétées de furoate de fluticasone/vilantérol pendant 7 jours, il n'y a pas eu d'augmentation significative de l'exposition systémique au vilantérol (C_{max} et ASC) chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (Child-Pugh A, B ou C).

L'association furoate de fluticasone/vilantérol n'a pas eu d'effet bêta$_2$-adrénergique cliniquement significatif (fréquence cardiaque ou kaliémie) chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère ou modérée (vilantérol, 22 µg) ou avec une insuffisance hépatique sévère (vilantérol, 12,5 µg) comparativement aux volontaires sains.

Autres populations spécifiques :

Chez les sujets asthmatiques d'Asie de l'Est, du Japon et d'Asie du Sud-Est (12-13 % des sujets), les estimations de l'$ASC_{(0-24)}$ du furoate de fluticasone étaient en moyenne de 33 % à 53 % plus importantes comparativement aux autres groupes ethniques. Cependant, il n'a pas été mis en évidence que l'exposition systémique plus importante dans cette population était associée à un effet plus important sur l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. En moyenne, pour les sujets d'origine asiatique, la C_{max} du vilantérol est estimée être de 220 à 287 % plus importante et l'$ASC_{(0-24)}$ comparable par rapport aux autres groupes ethniques. Cependant, il n'a pas été mis en évidence que cette C_{max} plus importante du vilantérol entraîne des effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque.

Chez les patients ayant une BPCO, les estimations de l'$ASC_{(0-24)}$ du furoate de fluticasone pour les sujets d'Asie de l'Est, du Japon et d'Asie du Sud-Est (13-14 % des patients) étaient en moyenne de 23 % à 30 % plus importantes comparativement aux sujets caucasiens. Cependant, il n'a pas été mis en évidence que l'exposition systémique plus importante dans cette population était associée à un effet plus important sur l'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. L'origine ethnique n'avait pas d'impact sur les estimations des paramètres de pharmacocinétique du vilantérol chez les patients ayant une BPCO.

Sexe, poids et index de masse corporelle (IMC) :

Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir des données d'une étude de phase III menée chez 1213 sujets asthmatiques (712 femmes) et 1225 patients ayant une BPCO (392 femmes), il n'a pas été mis en évidence d'influence du sexe, du poids et de l'IMC (indice de masse corporelle) sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone.

Selon une analyse pharmacocinétique de population conduite chez 856 sujets asthmatiques (500 femmes) et 1091 patients ayant une BPCO (340 femmes), il n'a pas été mis en évidence d'influence du sexe, du poids et de l'IMC sur la pharmacocinétique du vilantérol.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire au regard du sexe, du poids ou de l'IMC.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets toxicologiques et pharmacologiques observés avec le furoate de fluticasone ou le vilantérol dans les études non cliniques sont ceux qui sont typiquement associés aux corticoïdes ou agonistes bêta$_2$-adrénergiques. L'administration du furoate de fluticasone associée au vilantérol n'entraîne pas de toxicité significative spécifique.

Génotoxicité et cancérogénicité :

Furoate de fluticasone :

D'après une série d'études standards, le furoate de fluticasone n'était pas génotoxique. D'après des études par voie inhalée conduites durant toute la vie des rats ou des souris avec des expositions similaires à celles correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), le furoate de fluticasone n'était pas cancérigène.

Trifénatate de vilantérol :

Dans les études de génotoxicité, le vilantérol (sous forme alpha-phénylcinnamate) et l'acide triphénylacétique n'étaient pas génotoxiques, ce qui indique que le vilantérol (sous forme de trifénatate) n'expose pas l'homme à un risque génotoxique.

Comme observé avec les autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques, le trifénatate de vilantérol a entraîné des effets prolifératifs au niveau de l'appareil reproducteur du rat femelle et de la souris et au niveau de la glande pituitaire chez le rat dans les études menées avec administration par voie inhalée durant toute la vie des rats ou des souris. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de survenue de tumeurs chez les rats ou les souris à des expositions, respectivement, 2 ou 30 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'ASC.

Toxicité sur la reproduction :

Furoate de fluticasone :

Les effets observés après administration par voie inhalée du furoate de fluticasone en association au vilantérol chez les rats étaient similaires à ceux observés avec le furoate de fluticasone seul. Le furoate de fluticasone n'était pas tératogène chez les rats ou les lapins, mais a retardé le développement des rats et a entraîné l'avortement des lapines à des doses toxiques pour la mère. Il n'y a pas eu d'effets sur le développement des rats à des expositions approximativement 3 fois plus importantes que celles correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur base de l'ASC.

Trifénatate de vilantérol :

Le trifénatate de vilantérol n'était pas tératogène chez les rats. Dans les études chez les lapins, le trifénatate de vilantérol administré par voie inhalée a entraîné des effets similaires à ceux rencontrés avec les autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes à la naissance, fusion sternébrale et flexion du membre/mauvaise rotation). Lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, il n'y a pas eu d'effet à des expositions 84 fois plus importantes que celles correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'ASC.

Ni le furoate de fluticasone ni le trifénatate de vilantérol n'ont entraîné d'effets indésirables sur la fertilité ou sur le développement prénatal et postnatal des rats.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de le protéger de l'humidité.

Durée de conservation après ouverture de la barquette : 6 semaines.

A utiliser dans les 6 semaines suivant la première ouverture de la barquette.

Inscrire sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet, la date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé. La date doit être mentionnée dès que l'inhalateur est sorti de sa barquette.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les instructions d'utilisation, cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/13/886/002 ; CIP 3400927619960 (2013, RCP rév 14.09.17).

Prix : 40,99 € (1 inhal x 30 doses).

Remb Séc soc à 30 % et agréé Collect dans la seule indication « Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'adulte ».

Non Remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent.

Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

REMICADE®

infliximab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (granulé blanc lyophilisé) pour solution à diluer pour perfusion IV à 100 mg : Flacon à usage unique, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Infliximab* (DCI) .... 100 mg

Excipients : saccharose, polysorbate 80, phosphate monosodique, phosphate disodique.

Après reconstitution, chaque ml contient 10 mg d'infliximab.

* Anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte :

En association avec le méthotrexate :

Réduction des signes et symptômes, mais aussi amélioration des capacités fonctionnelles, chez :

- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée ;
- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (cf Pharmacodynamie).

Maladie de Crohn chez l'adulte :

- Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Maladie de Crohn chez l'enfant :

Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Remicade a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte :

Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant :

Traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte :

Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte :

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.

Remicade doit être administré :

- en association avec le méthotrexate ;
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

Il a été démontré que Remicade améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (cf Pharmacodynamie).

Psoriasis chez l'adulte :

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Remicade doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis. Remicade doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions de Remicade doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés exercés à détecter toute complication liée aux perfusions. Les patients traités par Remicade devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.

Pendant le traitement par Remicade, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

POSOLOGIE :

Chez les adultes (⩾ 18 ans) :

Polyarthrite rhumatoïde :

3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Remicade doit être administré en association avec le méthotrexate.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de la dose par paliers d'environ 1,5 mg/kg peut être considérée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose ou à la fréquence d'administration sélectionnée. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines du traitement ou après un ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active, modérée à sévère :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles ne permettent pas de poursuivre le traitement sous infliximab chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines,

  ou
- réadministration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent (cf Réadministration ci-après et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose (cf Pharmacodynamie). La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active fistulisée :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après 3 doses, aucun traitement supplémentaire par l'infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

- Traitement d'entretien : perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines,

  ou
- réadministration : perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie

par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (cf Réadministration ci-après et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose (cf Pharmacodynamie). La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la réadministration en cas de réapparition des signes et symptômes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

Rectocolite hémorragique :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, i.e. après trois doses. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Spondylarthrite ankylosante :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (i.e. après 2 doses), aucun traitement supplémentaire par l'infliximab ne doit être administré.

Rhumatisme psoriasique :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Psoriasis :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Si un patient ne répond pas après la semaine 14 (i.e. après 4 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Réadministration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde :

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Remicade peut être réadministré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion. Lors des études cliniques, les réactions d'hypersensibilité retardée ont été peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans Remicade de moins de 1 an (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). La sécurité et l'efficacité de la réadministration après un intervalle sans Remicade de plus de 16 semaines n'ont pas été établies. Cela s'applique à la fois chez les patients atteints de la maladie de Crohn et chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Réadministration pour la rectocolite hémorragique :

La tolérance et l'efficacité de la réadministration, autre que toutes les 8 semaines, ne sont pas établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Réadministration pour la spondylarthrite ankylosante :

La tolérance et l'efficacité de la réadministration, autre que toutes les 6 à 8 semaines, ne sont pas établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Réadministration pour le rhumatisme psoriasique :

La tolérance et l'efficacité de la réadministration, en dehors du schéma posologique toutes les 8 semaines, ne sont pas établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Réadministration pour le psoriasis :

L'expérience limitée du retraitement du psoriasis par une seule dose de Remicade après un intervalle de 20 semaines suggère une efficacité réduite et une incidence plus élevée de réactions à la perfusion légères à modérées en comparaison à un régime initial d'induction (cf Pharmacodynamie).

L'expérience limitée de la réintroduction du traitement suite à la reprise de la maladie suggère une plus grande incidence de réactions à la perfusion, incluant des réactions graves, en comparaison à celles qui peuvent être observées lors d'un traitement d'entretien administré régulièrement toutes les 8 semaines (cf Effets indésirables).

Réadministration pour toutes les indications :

En cas d'interruption du traitement d'entretien, et de nécessité de reprendre le traitement, l'utilisation du schéma d'induction n'est pas recommandée (cf Effets indésirables). Dans cette situation, Remicade doit être réinitié sous forme d'une seule administration, suivie de la dose d'entretien selon les recommandations décrites ci-dessus.

Sujet âgé (⩾ 65 ans) :

Remicade n'a pas été étudié chez le sujet âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique). Pour plus d'informations sur la tolérance de Remicade chez les sujets âgés, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Remicade n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Maladie de Crohn (6 à 17 ans) :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles ne permettent pas de continuer le traitement par infliximab chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 10 premières semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).

Pour certains patients, un intervalle d'administration plus court peut être nécessaire afin de maintenir le bénéfice clinique tandis que pour d'autres, un intervalle de dose plus long semble suffisant. Le risque d'effets indésirables est augmenté chez les patients pour lesquels l'intervalle d'administration a été réduit à moins de 8 semaines. La poursuite du traitement chez les patients pour lesquels un intervalle d'administration plus court est nécessaire doit être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est apporté après une modification de l'intervalle de dose.

La sécurité et l'efficacité de Remicade chez les enfants de moins de 6 ans atteints de la maladie de Crohn n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise chez les enfants de moins de 6 ans.

Rectocolite hémorragique (6 à 17 ans) :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles ne permettent pas de continuer le traitement par infliximab chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 8 premières semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité de Remicade chez les enfants de moins de 6 ans atteints de rectocolite hémorragique n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise chez les enfants de moins 6 ans.

Psoriasis :

La sécurité et l'efficacité de Remicade chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication du psoriasis n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise.

Arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante :

La sécurité et l'efficacité de Remicade chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans les indications d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise.

Arthrite rhumatoïde juvénile :

La sécurité et l'efficacité de Remicade chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication d'arthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être émise.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Remicade n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Remicade doit être administré par voie intraveineuse sur une durée de 2 heures. Tous les patients recevant Remicade doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Perfusion d'une durée raccourcie, pour toutes les indications chez l'adulte :

Chez certains patients adultes soigneusement sélectionnés qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales de Remicade, chacune ayant duré 2 heures (traitement d'induction) et recevant un traitement d'entretien, l'administration des perfusions suivantes, sur une durée qui ne doit pas être inférieure à 1 heure, peut être considérée. Si une réaction à la perfusion survient au cours d'une perfusion d'une durée raccourcie et si le traitement est poursuivi, une diminution de la vitesse de perfusion doit être considérée pour les perfusions suivantes. Les perfusions plus courtes aux doses > 6 mg/kg n'ont pas été étudiées (cf Effets indésirables).

Pour les instructions de préparation et d'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab (cf Effets indésirables), aux autres protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou inscrits) dans le dossier du patient.

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité :

L'infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion, comprenant des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée (cf Effets indésirables).

Des réactions aiguës liées à la perfusion dont des réactions anaphylactiques peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions aiguës liées à la perfusion surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. Une relation entre le développement d'anticorps anti-infliximab et la diminution de la durée de réponse a été également observée. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. L'effet d'une thérapie concomitante avec les immunosuppresseurs était plus marqué chez les patients traités à la demande que chez les patients sous traitement d'entretien. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par Remicade ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Les anticorps anti-infliximab ne peuvent pas toujours être détectés par une prise de sang. Si des réactions graves surviennent, un traitement symptomatique doit être donné et Remicade ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).

Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée ont été rapportées. Les données disponibles suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un allongement de l'intervalle sans Remicade. Les patients doivent être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de tout effet indésirable retardé (cf Effets indésirables). Si après une longue période sans traitement par l'infliximab, des patients sont re-traités, ils doivent être étroitement surveillés vis-à-vis des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité retardée.

Infections :

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Remicade. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Remicade ne doit pas être réadministré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Remicade est envisagée chez les patients ayant une infection chronique, des antécédents d'infections récurrentes, ou en cas de traitement immunosuppresseur concomitant. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF-α) médie l'inflammation et module les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Les données expérimentales montrent que le TNF-α est essentiel pour lutter contre les infections intracellulaires. L'expérience clinique a montré que les défenses de l'hôte contre l'infection sont altérées chez certains patients traités par l'infliximab.

Il doit être souligné que la suppression du TNF-α peut masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre. Une reconnaissance précoce de tableaux cliniques atypiques d'infections graves et de tableaux cliniques typiques d'infections rares et inhabituelles est importante dans le but de réduire les délais dans le diagnostic et le traitement.

Les patients traités par anti-TNF sont plus exposés à des infections sévères.

Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, virales et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients traités par infliximab. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale ; les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose.

Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Remicade doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'un diagnostic complet. L'administration de Remicade doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients recevant du Remicade. Il doit être noté que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extrapulmonaire, se présentant soit comme une maladie locale soit une maladie disséminée.

Avant de débuter un traitement par Remicade, une tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être recherchée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, c'est-à-dire intradermoréaction à la tuberculine et radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement du patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermoréaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Remicade ne doit pas être instauré (cf Contre-indications).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Remicade doit être soigneusement évalué.

Si une tuberculose inactive (latente) est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avec un antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Remicade, en accord avec les recommandations nationales.

Chez les patients qui présentent des facteurs de risque multiples ou significatifs pour la tuberculose et dont le test pour la tuberculose latente est négatif, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'instaurer un traitement par Remicade.

La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Remicade chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par Remicade pendant et après un traitement pour une tuberculose latente.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple : toux persistante, asthénie/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Remicade.

Infections fongiques invasives :

Chez les patients traités par Remicade, une infection fongique invasive telle qu'aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasmose, coccidiomycose ou blastomycose doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave, et un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives devra être consulté précocement lors de l'auscultation de ces patients.

Les infections fongiques invasives peuvent se présenter sous une forme disséminée plutôt qu'une forme locale, et le test antigène-anticorps peut être négatif chez certains patients présentant une infection active. Un traitement antifongique empirique approprié devra être considéré dès lors que le diagnostic a été établi en tenant compte à la fois du risque d'une infection fongique sévère et du traitement antifongique.

Pour les patients qui ont séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmose, coccidiomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Remicade doit être soigneusement considéré avant son initiation.

Maladie de Crohn fistulisée :

Le traitement par Remicade ne doit pas être instauré chez les patients présentant une maladie de Crohn avec une fistule suppurative, en phase aiguë, avant que tout foyer infectieux, en particulier un abcès, n'ait été éliminé (cf Contre-indications).

Réactivation d'une hépatite B (VHB) :

Une réactivation d'hépatite B est survenue chez des patients ayant reçu un anti-TNF, y compris l'infliximab, et qui étaient porteurs chroniques de ce virus. Certains cas ont été fatals.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Remicade. Pour les patients dont le test d'infection VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Remicade pour déceler les signes ou symptômes

révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Remicade et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Remicade doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement supplétif approprié doit être instauré.

Atteintes hépatobiliaires :
Des cas de jaunisse et d'hépatites non infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de Remicade. Des cas isolés d'insuffisance hépatique conduisant à une transplantation du foie ou décès sont survenus. La preuve d'une atteinte hépatique doit être recherchée chez les patients ayant les symptômes ou les signes d'un dysfonctionnement hépatique. Si une jaunisse et/ou une élévation des ALAT ⩾ 5 fois la limite normale supérieure se développe(nt), Remicade doit être arrêté, et une investigation plus approfondie des signes anormaux doit être menée.

Administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF-α et d'anakinra :
Des infections sévères et des neutropénies ont été observées lors d'essais cliniques au cours desquels l'anakinra et un autre agent anti-TNF-α, l'étanercept, ont été administrés de façon concomitante, sans bénéfice clinique supplémentaire comparativement à l'étanercept administré seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors de l'association thérapeutique de l'anakinra et de l'étanercept, des toxicités similaires peuvent résulter de l'association entre l'anakinra avec un autre agent anti-TNF-α. Par conséquent, l'association de Remicade et de l'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF-α et d'abatacept :
Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF-α et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections, y compris des infections graves, sans augmentation du bénéfice clinique, par rapport aux anti-TNF seuls. L'association de Remicade et de l'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies :
Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante d'infliximab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que l'infliximab. L'administration concomitante d'infliximab avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

Changement de traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) biologiques :
Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance, puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

Vaccins vivants et autres agents infectieux thérapeutiques :
Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. L'administration concomitante de vaccins vivants avec Remicade n'est pas recommandée.
Chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab, une issue fatale due à une infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) a été rapportée suite à l'administration du vaccin BCG après la naissance. Un délai d'au moins six mois après la naissance est recommandé avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Remicade.

Processus auto-immuns :
La relative déficience du TNF-α causée par la thérapie anti-TNF peut provoquer le début d'un processus auto-immun. Si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique, type lupus, se développent chez un patient à la suite du traitement par Remicade et si ce patient présente des anticorps anti-ADN double-brin, un nouveau traitement par Remicade ne doit pas être administré (cf Effets indésirables).

Atteintes neurologiques :
L'utilisation d'agents inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab, a été associée à des cas de nouvelle poussée ou d'aggravation des symptômes cliniques et/ou des preuves radiographiques d'atteintes démyélinisantes centrales, y compris la sclérose en plaques, et d'atteintes démyélinisantes périphériques, y compris le syndrome de Guillain-Barré. Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF doit être soigneusement évalué avant d'instaurer un traitement par Remicade. L'arrêt de Remicade doit être envisagé si ces troubles se manifestent.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec les anti-TNF, il a été observé plus de cas de tumeurs, notamment des lymphomes, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF, que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de Remicade couvrant toutes les indications approuvées, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Remicade était plus élevée que celle attendue dans la population générale, mais la fréquence des lymphomes était rare. Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.
Dans une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Remicade chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Remicade que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque accru de tumeurs du fait d'un tabagisme important.
En l'état actuel des connaissances, un risque de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un agent anti-TNF ne peut être écarté (cf Effets indésirables). Des précautions doivent être prises quand un traitement avec un agent anti-TNF est envisagé chez des patients présentant des antécédents de tumeurs malignes ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur.
Des précautions doivent aussi être prises chez les patients atteints de psoriasis et ayant des antécédents médicaux de thérapie immunosuppressive soutenue ou de traitement prolongé par puvathérapie.
Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ⩽ 18 ans), tels que Remicade. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à un type différent de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.
Depuis la commercialisation de Remicade, des cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec Remicade est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec Remicade doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remicade ne peut pas être exclu (cf Effets indésirables).
Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez les patients traités par des agents anti-TNF, dont Remicade (cf Effets indésirables). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier pour les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.
Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale et utilisant des données des registres nationaux suédois a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans. Un dépistage régulier doit être réalisé chez les femmes traitées par Remicade, y compris celles âgées de plus de 60 ans.
Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépistage d'une dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies, conformément aux recommandations locales. Les données actuelles ne permettent pas de connaître l'influence du traitement par l'infliximab sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon (cf Effets indésirables).
Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par Remicade augmentait le risque de développer un cancer chez les patients traités par Remicade avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient et l'arrêt du traitement envisagé.

Insuffisance cardiaque :
Remicade doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et le traitement par Remicade ne doit pas être continué chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Réactions hématologiques :
Des pancytopénies, des leucopénies, des neutropénies et des thrombocytopénies ont été rapportées chez les patients recevant des agents anti-TNF, tels que Remicade. Tous les patients devront être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de signes et de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (tels que fièvre persistante, ecchymoses, hémorragie, pâleur). L'arrêt du traitement par Remicade doit être considéré chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées.

Autres :
La sécurité d'emploi chez les patients sous Remicade ayant subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie, est limitée. La longue demi-vie de l'infliximab doit être prise en compte lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. Si un patient nécessite une intervention chirurgicale pendant son traitement par Remicade, il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.
Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Aucun élément ne suggère que l'infliximab aggrave ou provoque des sténoses fibreuses.

Populations particulières :
Sujets âgés (⩾ 65 ans) :
L'incidence des infections graves chez les patients de 65 ans ou plus traités par Remicade était plus importante que celle chez les patients de moins de 65 ans. Certaines d'entre elles ont eu une issue fatale. Des précautions particulières au regard du risque infectieux devront être prises chez les personnes âgées (cf Effets indésirables).
Population pédiatrique :
- Infections :
  Dans les études cliniques, des infections ont été rapportées plus fréquemment dans les populations pédiatriques que dans les populations adultes (cf Effets indésirables).
- Vaccinations :
  Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination, avant d'instaurer un traitement par Remicade.
- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
  Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ⩽ 18 ans), tel que Remicade. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à un type différent de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.
  Depuis la commercialisation de Remicade, des cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec Remicade est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec Remicade doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remicade ne peut pas être exclu (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
- Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou la maladie de Crohn, il existe des données qui indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations plasmatiques de l'infliximab. Cependant, les résultats sont incertains en raison des limites des méthodes utilisées pour les analyses sériques de l'infliximab et des anticorps anti-infliximab.
- Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab d'une façon cliniquement significative.
- L'association de Remicade avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les même affections que Remicade, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des vaccins vivants avec Remicade. Il est également recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant au moins 6 mois après la naissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des agents infectieux thérapeutiques avec Remicade (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Remicade.

GROSSESSE :
Le nombre modéré de grossesses (environ 450) sous infliximab recueillies prospectivement et dont l'issue est connue, comprenant un nombre limité de grossesses avec une exposition au cours du premier trimestre de grossesse (environ 230), n'a pas révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse. En raison de son inhibition du TNF-α, l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF-α de la souris (cf Sécurité préclinique). L'expérience clinique disponible est trop limitée pour exclure tout risque, par conséquent l'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse.
L'infliximab traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 6 mois après la naissance. Après une exposition *in utero* à l'infliximab, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves qui peuvent devenir fatales. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants (tels que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant au moins 6 mois après la naissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Des cas d'agranulocytose ont également été rapportés (cf Effets indésirables).

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'infliximab est excrété dans le lait maternel ou absorbé de manière systématique après ingestion. Comme les immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par Remicade.

FERTILITÉ :
Les données précliniques sont insuffisantes pour établir des conclusions sur les effets de l'infliximab sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Remicade peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent se produire suite à l'administration de Remicade (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec Remicade, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépatobiliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liste sous forme de tableau des effets indésirables :
Le tableau 1 liste les EI basés sur l'expérience des études cliniques ainsi que les effets indésirables, dont certains ayant une issue fatale, rapportés depuis la commercialisation. Dans les études cliniques, au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables ont été listés par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminé (ne peut être évalué à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

Infections et infestations :	
- Très fréquent	Infection virale (telle que grippe, infection par le virus de l'herpès)
- Fréquent	Infections bactériennes (telles que sepsis, cellulite, abcès)
- Peu fréquent	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose)

- Rare	Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose] et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B
- Indéterminé	Infection survenant suite à l'administration d'un vaccin vivant (après exposition *in utero* à l'infliximab) *
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :	
- Rare	Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus
- Indéterminé	Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Fréquent	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie
- Peu fréquent	Thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose
- Rare	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab), purpura thrombopénique thrombotique, pancytopénie, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique
Affections du système immunitaire :	
- Fréquent	Réactions allergiques du système respiratoire
- Peu fréquent	Réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction de type réaction sérique
- Rare	Choc anaphylactique, vascularite, réaction de type sarcoïdosique
Affections psychiatriques :	
- Fréquent	Dépression, insomnie
- Peu fréquent	Amnésie, agitation, confusion, somnolence, nervosité
- Rare	Apathie
Affections du système nerveux :	
- Très fréquent	Céphalée
- Fréquent	Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie
- Peu fréquent	Convulsions, neuropathie
- Rare	Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polynévrite démyélinisante chronique inflammatoire et neuropathie multifocale motrice)
Affections oculaires :	
- Fréquent	Conjonctivite
- Peu fréquent	Kératite, œdème périorbital, orgelet
- Rare	Endophtalmie
- Indéterminé	Perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des 2 heures suivant la perfusion
Affections cardiaques :	
- Fréquent	Tachycardie, palpitations
- Peu fréquent	Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie
- Rare	Cyanose, épanchement péricardique
- Indéterminé	Ischémie myocardique/infarctus du myocarde
Affections vasculaires :	
- Fréquent	Hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
- Peu fréquent	Ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome
- Rare	Insuffisance circulatoire, pétéchie, vasospasme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes, sinusites
- Fréquent	Infection des voies respiratoires basses (telle que bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis
- Peu fréquent	Œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural
- Rare	Pneumopathie interstitielle (incluant une maladie rapidement progressive, une fibrose pulmonaire et pneumopathie)
Affections gastro-intestinales :	
- Très fréquent	Douleur abdominale, nausée
- Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, constipation
- Peu fréquent	Perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite
Affections hépatobiliaires :	
- Fréquent	Fonction hépatique anormale, transaminases élevées
- Peu fréquent	Hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite
- Rare	Hépatite auto-immune, jaunisse
- Indéterminé	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Fréquent	Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopécie
- Peu fréquent	Éruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau
- Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose
- Indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
- Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
- Fréquent	Infection du tractus urinaire
- Peu fréquent	Pyélonéphrite
Affections des organes de reproduction et du sein :	
- Peu fréquent	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Très fréquent	Réactions liées à la perfusion, douleur
- Fréquent	Douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdème
- Peu fréquent	Mauvaise cicatrisation
- Rare	Lésions granulomateuses
Investigations :	
- Peu fréquent	Auto-anticorps positifs
- Rare	Anomalies des fractions du complément

* Y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Réactions liées à la perfusion :
Une réaction liée à la perfusion était définie dans les études cliniques comme étant tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la perfusion. Lors des études cliniques de phase III, 18 % des patients traités par infliximab comparés à 5 % des patients traités par placebo ont présenté une réaction liée à la perfusion. Dans l'ensemble, une proportion plus élevée de patients ayant reçu infliximab en monothérapie a présenté une réaction liée à la perfusion comparée aux patients ayant reçu infliximab avec un traitement immunosuppresseur concomitant. Environ 3 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de réactions liées à la perfusion et tous se sont rétablis avec ou sans traitement médical. Parmi les patients traités par infliximab et ayant eu une réaction à la perfusion lors du traitement d'induction, jusqu'à la semaine 6, 27 % ont présenté une réaction à la perfusion lors du traitement d'entretien, de la semaine 7 à la semaine 54. Parmi les patients n'ayant pas eu de réaction à la perfusion lors du traitement d'induction, 9 % ont présenté une réaction à la perfusion lors du traitement d'entretien.
Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (ASPIRE), les perfusions ont été administrées sur 2 heures pour les 3 premières perfusions. Pour les patients qui n'avaient pas présenté de réaction grave à la perfusion, la durée des perfusions suivantes pouvait être raccourcie jusqu'à 40 minutes. Dans cette étude, 66 % des patients (686 sur 1040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 90 minutes ou moins et 44 % des patients (454 sur 1040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 60 minutes ou moins. Chez les patients traités par infliximab qui ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie, des réactions à la perfusion sont survenues chez 15 % des patients et des réactions sévères à la perfusion sont survenues chez 0,4 % des patients.
Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints de la maladie de Crohn (SONIC), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 16,6 % (27/163) des patients ayant reçu l'infliximab en monothérapie, chez 5 % (9/179) des patients ayant reçu l'infliximab en association avec l'azathioprine et chez 5,6 % (9/161) des patients ayant reçu l'azathioprine en monothérapie. Une réaction sévère liée à la perfusion (< 1 %) s'est produite chez un patient sous infliximab en monothérapie.
Depuis la commercialisation, des cas de réactions de type anaphylactique, comprenant œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration de Remicade (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des 2 heures suivant la perfusion de Remicade ont été rapportés.
Des événements (dont certains mortels) d'ischémie myocardique/infarctus et d'arythmie ont également été rapportés, certains en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab.

Réactions à la perfusion suite à la réadministration de Remicade :
Une étude clinique chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère a été conçue pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du traitement d'entretien *versus* la réintroduction du traitement avec un schéma d'induction du traitement par Remicade (maximum de 4 perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) suite à la reprise de la maladie. Les patients ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Dans le bras réintroduction du traitement, 4 % (8/219) des patients ont présenté une réaction grave à la perfusion *versus* < 1 % (1/222) en traitement d'entretien. La majorité des réactions graves à la perfusion sont survenues au cours de la seconde perfusion à la semaine 2. L'intervalle entre la dernière dose d'entretien et la première dose de réintroduction du traitement variait entre 35 et 231 jours. Les symptômes comprenaient, sans être exhaustif, une dyspnée, une urticaire, un œdème facial et une hypotension. Dans tous les cas, le traitement par Remicade a été interrompu et/ou d'autres traitements ont été instaurés avec une résolution complète des signes et des symptômes.

Hypersensibilité retardée :
Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée étaient peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans Remicade de moins de 1 an. Lors des études dans le psoriasis, des réactions d'hypersensibilité retardée sont survenues précocement au cours du traitement. Les signes et symptômes comprenaient une myalgie et/ou une arthralgie accompagnée de fièvre et/ou rash, avec quelques patients qui ont connu un prurit, un œdème facial, un œdème des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, un mal de gorge et une céphalée.
Il n'y a pas suffisamment de données sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité retardée après des intervalles sans Remicade de plus de 1 an, mais des données limitées d'études cliniques suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un accroissement de l'intervalle sans Remicade (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lors d'une étude clinique sur une période de 1 an dans laquelle des patients atteints de la maladie de Crohn étaient traités par des perfusions répétées (étude ACCENT I), l'incidence des réactions de type réaction sérique était de 2,4 %.

Immunogénicité :
Les patients qui ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus susceptibles (environ 2-3 fois) de développer des réactions liées à la perfusion. Il s'est avéré que l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs a réduit la fréquence des réactions liées à la perfusion.
Lors des études cliniques mettant en jeu des doses uniques et multiples d'infliximab comprises entre 1 et 20 mg/kg, les anticorps dirigés contre l'infliximab ont été détectés chez 14 % des patients sous traitement immunosuppresseur, et chez 24 % des patients sans traitement immunosuppresseur. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant les doses répétées recommandées en association avec le méthotrexate, 8 % des patients présentaient des anticorps dirigés contre l'infliximab. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu 5 mg/kg avec ou sans méthotrexate, des anticorps sont apparus en tout chez 15 % des patients (des anticorps sont apparus chez 4 % des patients ayant reçu du méthotrexate et chez 26 % des patients n'ayant pas reçu de méthotrexate à l'inclusion). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont suivi un traitement d'entretien, des anticorps anti-infliximab sont survenus chez 3,3 % des patients sous traitement immunosuppresseur et chez 13,3 % des patients sans traitement immunosuppresseur. L'incidence des anticorps s'est révélée 2 à 3 fois supérieure chez les patients traités épisodiquement. En raison des limites méthodologiques, un résultat de dosage négatif n'exclut pas la présence d'anticorps dirigés contre l'infliximab. Certains patients qui développent de grandes quantités d'anticorps dirigés contre l'infliximab présentent des preuves d'efficacité diminuée. Chez les patients atteints de psoriasis traités par l'infliximab en traitement d'entretien sans immunomodulateurs concomitants, environ 28 % ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité).

Infections :
Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, virales et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients ayant reçu Remicade. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale ; les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lors des études cliniques, 36 % des patients sous infliximab ont été traités pour des infections contre 25 % des patients sous placebo.
Lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence d'infections sévères incluant une pneumonie était plus élevée dans le groupe de patients traités par l'infliximab plus méthotrexate que dans celui traité par méthotrexate seul, notamment aux doses de 6 mg/kg ou plus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans les notifications spontanées recueillies depuis la commercialisation, les cas d'infections sont les effets indésirables graves les plus fréquents. Certains cas ont eu une issue fatale. Près de 50 % des décès rapportés étaient associés aux infections. Des cas de tuberculose, parfois fatals, comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extrapulmonaire ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
Lors des études cliniques avec infliximab, dans lesquelles 5780 patients ont été traités, soit 5494 années-patient, 5 cas de lymphomes et 26 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été détectés *versus* aucun lymphome et 1 tumeur non lymphomateuse chez les 1600 patients traités par le placebo, soit 941 années-patient.
Lors du suivi à long terme sur 5 ans des études cliniques avec infliximab, soit 6234 années-patient (3210 patients), 5 cas de lymphomes et 38 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été rapportés.
Des cas de tumeurs malignes, y compris des lymphomes, ont aussi été rapportés dans le cadre de la commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans une étude clinique exploratoire impliquant des patients atteints d'une BPCO modérée à sévère qui étaient soit d'actuels fumeurs soit d'ex-fumeurs, 157 patients adultes ont été traités par Remicade à des doses similaires à celles utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Neuf de ces patients ont développé des pathologies malignes, incluant 1 lymphome. La durée médiane de suivi était de 0,8 an (incidence 5,7 % [IC 95 % : 2,65 %-10,6 %]). Il a été rapporté une pathologie maligne parmi 77 patients du groupe contrôle (durée médiane du suivi 0,8 an ; incidence 1,3 % [IC 95 % : 0,03 %-7,0 %]). La majorité des tumeurs malignes se sont développées dans le poumon ou le cerveau et les voies aérodigestives supérieures.
Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
De plus, depuis la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par Remicade, une grande majorité de ces cas survenant dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance cardiaque :
Dans une étude de phase II évaluant Remicade dans l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une mortalité plus élevée due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été constatée chez les patients traités par Remicade, notamment chez ceux traités par la dose la plus élevée de 10 mg/kg (c'est-à-dire deux fois la dose maximale recommandée). Dans cette étude, 150 patients atteints d'ICC de classe III-IV selon NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 35 %) ont été traités par 3 perfusions de Remicade à 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou par du placebo pendant plus de 6 semaines. A la 38e semaine, 9 des 101 patients traités par Remicade (2 à 5 mg/kg et 7 à 10 mg/kg) sont décédés, contre 1 sur 49 dans le groupe placebo.
Au cours de la surveillance post-marketing, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous Remicade, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas de nouvelle survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.

Atteintes hépatobiliaires :
Lors des études cliniques, des élévations légères ou modérées des ALAT et ASAT ont été observées chez des patients ayant reçu Remicade, sans progression vers une atteinte hépatique sévère. Des élévations d'ALAT ⩾ 5 x limite normale supérieure (LNS) ont été observées (voir tableau 2). Des élévations d'aminotransférases ont été observées (ALAT plus que ASAT) chez une plus grande proportion de patients ayant reçu Remicade que ceux des groupes de contrôle, qu'ils aient été traités par Remicade en monothérapie ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. La plupart des valeurs anormales d'aminotransférases étaient transitoires ; cependant, un petit nombre de patients ont connu des élévations plus prolongées. En général, les patients qui développaient des élévations des ALAT et ASAT étaient asymptomatiques, et les valeurs anormales diminuaient ou revenaient à la normale, qu'ils aient continué le traitement par Remicade, l'aient arrêté ou qu'on leur ait changé leur traitement concomitant. Durant la surveillance depuis la commercialisation, des cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous Remicade (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 2 : Proportion de patients avec une activité des ALAT augmentée lors des études cliniques

Indication	Nombre de patients[1]	Période de suivi médiane (sem)[2]	⩾ 3 x LNS	⩾ 5 x LNS
Polyarthrite rhumatoïde[3]				
- placebo	375	58,1	3,2 %	0,8 %
- infliximab	1087	58,3	3,9 %	0,9 %
Maladie de Crohn[4]				
- placebo	324	53,7	2,2 %	0,0 %
- infliximab	1034	54,0	4,9 %	1,5 %
Maladie de Crohn pédiatrique				
- placebo	N/A	N/A	N/A	N/A
- infliximab	139	53,0	4,4 %	1,5 %
Rectocolite hémorragique				
- placebo	242	30,1	1,2 %	0,4 %
- infliximab	482	30,8	2,5 %	0,6 %
Rectocolite hémorragique pédiatrique				
- placebo	NA	NA	NA	NA
- infliximab	60	49,4	6,7 %	1,7 %
Spondylarthrite ankylosante				
- placebo	76	24,1	0,0 %	0,0 %
- infliximab	275	101,9	9,5 %	3,6 %
Rhumatisme psoriasique				
- placebo	98	18,1	0,0 %	0,0 %
- infliximab	191	39,1	6,8 %	2,1 %
Psoriasis en plaques				
- placebo	281	16,1	0,4 %	0,0 %
- infliximab	1175	50,1	7,7 %	3,4 %

(1) Nombre de patients évalués pour les ALAT.

(2) La période de suivi médiane repose sur le nombre de patients traités.

(3) Les patients sous placebo ont reçu du méthotrexate alors que les patients sous Remicade ont reçu en même temps de l'infliximab et du méthotrexate.

(4) Les patients sous placebo dans les 2 études de phase III dans la maladie de Crohn, ACCENT I et ACCENT II, ont reçu une dose initiale de 5 mg/kg d'infliximab au début de l'étude, puis ont reçu du placebo durant la phase d'entretien. Les patients randomisés dans le groupe d'entretien par placebo et par la suite transférés dans le groupe infliximab ont été inclus dans le groupe infliximab pour l'analyse des ALAT. Dans l'étude SONIC de phase IIIb menée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les patients du groupe placebo ont reçu 2,5 mg/kg/jour d'azathioprine comme traitement de contrôle actif en plus des perfusions de placebo d'infliximab.

Anticorps antinucléaires (AAN)/anticorps anti-ADN double-brin (dbADN) :
Lors des études cliniques, environ la moitié des patients traités par infliximab, qui étaient AAN négatifs avant le traitement, ont développé des AAN pendant l'étude, contre environ un cinquième des patients traités par placebo. Des anticorps anti-dbADN ont été détectés chez environ 17 % des patients traités par infliximab contre 0 % des patients traités par placebo. A la dernière évaluation, 57 % des patients traités par infliximab sont restés anti-dbADN positifs. Les cas de lupus et de syndromes type lupus restent cependant peu fréquents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile : Remicade a été étudié lors d'une étude clinique chez 120 patients (moyenne d'âge : 4 à 17 ans) atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile active malgré un traitement par méthotrexate. Les patients ont reçu 3 ou 6 mg/kg d'infliximab à raison de 3 doses d'induction (aux semaines 0, 2, 6 ou aux semaines 14, 16, 20 respectivement) suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines, en association avec le méthotrexate.

- Réactions à la perfusion :
  Des réactions à la perfusion sont survenues chez 35 % des patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile ayant reçu 3 mg/kg d'infliximab comparé à 17,5 % chez les patients ayant reçu 6 mg/kg. Dans le groupe Remicade 3 mg/kg, 4 sur 60 patients ont eu une réaction sévère à la perfusion et 3 patients ont rapporté une possible réaction anaphylactique (dont 2 faisaient partie des réactions sévères à la perfusion). Dans le groupe Remicade 6 mg/kg, 2 des 57 patients ont eu une réaction sévère à la perfusion, dont 1 a pu avoir une réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Immunogénicité :
  Des anticorps anti-infliximab se sont développés chez 38 % des patients ayant reçu 3 mg/kg comparé à 12 % des patients ayant reçu 6 mg/kg. Les dosages d'anticorps étaient notablement plus élevés pour le groupe 3 mg/kg que pour le groupe 6 mg/kg.
- Infections :
  Des infections sont survenues chez 68 % (41/60) des enfants ayant reçu 3 mg/kg pendant 52 semaines, 65 % (37/57) des enfants ayant reçu de l'infliximab à 6 mg/kg pendant 38 semaines et 47 % (28/60) des enfants ayant reçu du placebo pendant 14 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (cf Pharmacodynamie) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7 %), sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffée vasomotrice (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %) et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8 %). D'autres effets spécifiques sont discutés ci-dessous.

- Réactions liées à la perfusion :
  Dans l'étude REACH, 17,5 % des patients randomisés ont présenté 1 ou plusieurs réactions à la perfusion. Il n'y a pas eu de réactions sévères à la perfusion, et 2 sujets dans REACH ont eu des réactions anaphylactiques non sévères.
- Immunogénicité :
  Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 3 (2,9 %) enfants.
- Infections :
  Dans l'étude REACH, des infections ont été rapportées chez 56,3 % des patients randomisés traités par infliximab. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les patients qui ont reçu des perfusions toutes les 8 semaines par rapport à ceux les recevant toutes les 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement), alors que des infections sévères ont été rapportées chez 3 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et chez 4 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections les plus couramment rapportées ont été les infections des voies respiratoires hautes et les pharyngites, et les infections sévères les plus couramment rapportées ont été des abcès. 3 cas de pneumonie (1 sévère) et 2 cas de zona (tous 2 non sévères) ont été rapportés.

Population pédiatrique atteinte de rectocolite hémorragique :
Dans l'ensemble, les réactions indésirables rapportées dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique (C0168T72) et dans les études dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte (ACT 1 et ACT 2) étaient généralement cohérentes. Dans l'étude C0168T72, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, douleur abdominale, fièvre et maux de tête. L'événement indésirable le plus fréquent était l'aggravation de la rectocolite hémorragique, dont l'incidence était plus importante chez les patients traités toutes les 12 semaines que chez les patients traités toutes les 8 semaines.

- Réactions liées à la perfusion :
  Dans l'ensemble, 8 (13,3 %) des 60 patients traités ont présenté une ou plusieurs réactions à la perfusion, dont 4 des 22 (18,2 %) patients recevaient des perfusions toutes les 8 semaines et 3 des 23 (13,0 %) patients recevaient des perfusions toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. Aucune réaction grave à la perfusion n'a été rapportée. Toutes les réactions à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée.
- Immunogénicité :
  Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 4 (7,7 %) patients au cours des 54 semaines.
- Infections :
  Des infections ont été rapportées chez 31 (51,7 %) des 60 patients traités dans l'étude C0168T72 et 22 (36,7 %) patients ont nécessité un traitement antimicrobien oral ou parentéral. La proportion de patients atteints d'infections dans l'étude C0168T72 était similaire à celle dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique (REACH) mais supérieure à celle dans les études dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte (ACT 1 et ACT 2). L'incidence globale des infections dans l'étude C0168T72 était de 13/22 (59 %) dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 14/23 (60,9 %) dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections des voies respiratoires supérieures (7/60 [12 %]) et les pharyngites (5/60 [8 %]) ont été les infections du système respiratoire le plus fréquemment rapportées. Des infections graves ont été rapportées chez 12 % (7/60) de l'ensemble des patients traités.
  Dans cette étude, il y avait plus de patients âgés de 12 à 17 ans que de patients âgés de 6 à 11 ans (45/60 [75 %]) *versus* 15/60 [25 %]). Bien que le nombre de patients dans chacun des sous-groupes soit insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'âge sur la tolérance, une proportion plus importante d'effets indésirables graves et d'arrêt d'étude pour cause d'effets indésirables a été rapportée chez les patients les plus jeunes que chez les patients les plus âgés. Bien que la proportion d'infections soit aussi plus élevée chez les patients les plus jeunes, en ce qui concerne les infections graves, leur proportion était similaire dans les deux groupes d'âge. Dans l'ensemble, les proportions d'effets indésirables et de réactions à la perfusion étaient similaires entre les groupes d'âge de 6 à 11 ans et 12 à 17 ans.

Expérience postcommercialisation :
Depuis la commercialisation, des effets indésirables spontanés sévères avec l'infliximab chez les enfants ont inclus des tumeurs malignes comprenant des lymphomes T hépatospléniques, des anomalies transitoires des enzymes hépatiques, des syndromes type lupus, et des auto-anticorps positifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Informations supplémentaires concernant des populations spéciales :
Sujets âgés (⩾ 65 ans) :
Lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves était plus importante chez les patients de 65 ans et plus traités par infliximab plus méthotrexate (11,3 %) que celle chez les patients de moins de 65 ans (4,6 %). Chez les patients traités par méthotrexate seul, l'incidence des infections graves était de 5,2 % chez les patients de 65 ans et plus, comparée à 2,7 % chez les patients de moins de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF-α) ; code ATC : L04AB02.

Mécanisme d'action :
L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF-α mais pas à la lymphotoxine α (TNF-β).

Effets pharmacodynamiques :
L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF-α dans une grande variété de tests biologiques *in vitro*. L'infliximab a prévenu la maladie chez les souris transgéniques qui développent une polyarthrite suite à l'expression de TNF-α humain et, lorsqu'il est administré après l'apparition de la maladie, il a permis aux articulations lésées de cicatriser. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF-α humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF-α.

Des concentrations élevées en TNF-α ont été trouvées dans les articulations des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et celles-ci sont corrélées à une activité élevée de la maladie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par l'infliximab diminue l'infiltration de cellules inflammatoires dans les parties inflammatoires de l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaires, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire. Après traitement par l'infliximab, les patients ont présenté des taux sériques diminués d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive (CRP) et des taux augmentés d'hémoglobine chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient une hémoglobinémie réduite par rapport aux valeurs de base. Par ailleurs, il n'y a pas eu de diminution du taux circulant de lymphocytes, ni de la réponse proliférative à une stimulation mitogénique *in vitro* par comparaison aux cellules des patients non traités.

Chez les patients atteints de psoriasis, le traitement par infliximab a conduit à une diminution de l'inflammation de l'épiderme et à une normalisation de la différenciation des kératinocytes des plaques de psoriasis. Dans le rhumatisme psoriasique, un traitement à court terme par Remicade réduit le nombre de cellules T et de vaisseaux sanguins dans le synovium et la peau psoriasique.

L'examen histologique des biopsies coliques, obtenues avant et 4 semaines après administration d'infliximab, a révélé une importante réduction du TNF-α décelable. Le traitement par l'infliximab des patients atteints de la maladie de Crohn est également accompagné d'une réduction importante du marqueur sérique de l'inflammation généralement élevé, la CRP. Les numérations leucocytaires périphériques totales n'ont été que peu affectées chez les patients traités par l'infliximab, bien que des modifications par rapport aux valeurs normales des lymphocytes, monocytes et neutrophiles aient été observées. La numération des mononucléaires du sang périphérique (PBMC) des patients traités par l'infliximab a révélé une réponse proliférative stable aux stimuli par rapport à des patients non traités, et aucune altération importante de la production de cytokines par les mononucléaires (PBMC) n'a été observée à la suite du traitement par l'infliximab. D'après l'analyse des mononucléaires de la Lamina propria obtenue par biopsie de la muqueuse intestinale, le traitement par l'infliximab entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF-α et l'interféron-γ. Des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par l'infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Les études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont démontré une cicatrisation des muqueuses chez les patients traités par infliximab.

Efficacité et sécurité clinique :
Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte :
L'efficacité de l'infliximab a été évaluée lors de deux études cliniques pivot, multicentriques, randomisées, en double aveugle : ATTRACT et ASPIRE. Dans les deux études, l'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique, de corticoïdes oraux (⩽ 10 mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était permise.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réduction des signes et symptômes évaluée selon ceux de l'American College of Rheumatology (ACR20 dans ATTRACT, landmark ACR-N pour ASPIRE), la prévention de la destruction articulaire et l'amélioration des capacités fonctionnelles. Une réduction des signes et symptômes était définie comme au moins équivalente à une amélioration de 20 % (ACR20) du nombre d'articulations enflées et douloureuses, et de 3 des 5 critères suivants : (1) évaluation globale par le médecin, (2) évaluation globale par le patient, (3) mesure de la capacité fonctionnelle, (4) échelle visuelle analogique de la douleur, et (5) vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de la protéine C réactive.

L'ACR-N utilise les mêmes critères que l'ACR20, calculé en prenant le plus faible pourcentage d'amélioration dans le nombre d'articulations enflées, d'articulations douloureuses et la valeur médiane des 5 composants restants de la réponse ACR.

La destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) des mains et des pieds était mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde (0-440). Le Health Assessment Questionnaire (HAQ ; échelle 0-3) était utilisé pour mesurer les variations moyennes des capacités fonctionnelles par rapport aux valeurs initiales.

L'étude ATTRACT a évalué les réponses aux semaines 30, 54 et 102 dans le cadre d'une étude contrôlée *versus* placebo chez 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate. Environ 50 % des patients présentaient une capacité fonctionnelle de classe III. Les patients recevaient soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 4 ou 8 semaines. Tous les patients recevaient des doses stables de méthotrexate (en moyenne 15 mg/semaine) pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant l'étude.

Les résultats à la semaine 54 (ACR20, score total de Sharp modifié par van der Heijde et HAQ) sont présentés dans le tableau 3. De meilleures réponses cliniques (ACR50 et ACR70) ont été observées dans tous les groupes traités par l'infliximab aux semaines 30 et 54 par rapport au méthotrexate seul.

Une réduction de la vitesse de progression de la destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) a été observée dans tous les groupes traités par l'infliximab à la semaine 54 (tableau 3).

Les effets observés à la semaine 54 ont été maintenus jusqu'à la semaine 102. En raison d'un certain nombre de sorties d'étude, l'importance de la différence des effets observés dans les groupes traités avec l'infliximab par rapport au méthotrexate seul ne peut pas être définie.

Tableau 3 : Effets sur l'ACR20, les lésions articulaires structurelles et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, étude ATTRACT

	Placebo[a]	Infliximab[b]				Tous groupes infliximab confondus[b]
		3 mg/kg/ 8 sem	3 mg/kg/ 4 sem	10 mg/ kg/ 8 sem	10 mg/ kg/ 4 sem	
Patients avec réponse ACR20/patients évalués (%)[c]	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Score total[d] (score de Sharp modifié par van der Heijde) : Variations par rapport aux valeurs initiales (moyenne ± SD[c])	7 ± 10,3	1,3 ± 6	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	− 0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Médiane[c] (intervalle interquartile)	4 (0,5 à 9,7)	0,5 (− 1,5 à 3)	0,1 (− 2,5 à 3)	0,5 (− 1,5 à 2)	− 0,5 (− 3 à 1,5)	0 (− 1,8 à 2)
Patients sans détérioration/ patients évalués (%)[c]	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Variations de l'HAQ par rapport aux valeurs initiales[e] (patients évalués)	87	86	85	87	81	339
Moyenne ± SD[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a) Placebo = tous les patients présentaient une PR active malgré un traitement avec des doses stables de méthotrexate pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant toute l'étude. L'utilisation concomitante de doses stables de corticoïdes oraux (⩽ 10 mg/jour) et/ou d'AINS était permise, et une supplémentation en acide folique était administrée.

b) Toutes doses d'infliximab confondues administrées en association avec le méthotrexate et l'acide folique et, pour certains, avec des corticoïdes et/ou des AINS.

c) $p < 0,001$, pour chaque groupe traité par l'infliximab *versus* placebo.

d) Plus les valeurs sont élevées, plus la destruction articulaire est importante.

e) HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées, moins l'invalidité est importante.

L'étude ASPIRE a évalué les réponses à la semaine 54 chez 1004 patients naïfs au méthotrexate présentant une polyarthrite rhumatoïde active dans sa forme débutante (durée de la maladie ⩽ 3 ans, durée médiane de 0,6 an), active (nombre médian d'articulations enflées et douloureuses respectivement de 19 et 31). Tous les patients ont reçu du méthotrexate (optimisé à 20 mg/semaine à la semaine 8) et, soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 6 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2, et 6 puis toutes les 8 semaines. Les résultats à la semaine 54 sont présentés dans le tableau 4.

Après 54 semaines de traitement, comparées au méthotrexate seul, toutes les doses d'infliximab + méthotrexate ont conduit à une meilleure amélioration statistiquement significative des signes et symptômes mesurée par la proportion de patients qui ont répondu à l'ACR20, 50 et 70.

Dans ASPIRE, plus de 90 % des patients ont eu au moins 2 radiographies interprétables. Le ralentissement du taux de progression des dommages structuraux a été observé aux semaines 30 et 54 dans les groupes de traitement infliximab + méthotrexate, comparé au méthotrexate seul.

Tableau 4 : Effets sur l'ACR-N, les lésions articulaires structurelles et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, étude ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combiné
Patients randomisés	282	359	363	722
Amélioration de l'ACR en pourcentage (Moyenne ± SD[a])	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Variations par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde[b] (Moyenne ± SD[a])	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Médiane	0,43	0,00	0,00	0,00
Amélioration de l'HAQ[c] par rapport aux valeurs initiales, sur toute la période à partir de la semaine 30 à 54 (Moyenne ± SD[d])	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a) p < 0,001, pour chaque groupe traité par l'infliximab *versus* placebo.

b) Plus les valeurs sont élevées, plus la destruction articulaire est importante.

c) HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées, moins l'invalidité est importante.

d) p = 0,030 et < 0,001 pour les groupes de traitement 3 mg/kg et 6 mg/kg respectivement *versus* placebo + MTX.

Les données soutenant l'ajustement posologique dans la polyarthrite rhumatoïde proviennent des études ATTRACT, ASPIRE et START. START était une étude de tolérance randomisée, multicentrique, en double-aveugle, avec 3 bras, sur des groupes parallèles. Sur l'un des bras de l'étude (groupe 2, n = 329), les patients qui avaient une réponse inadéquate étaient autorisés à des ajustements de dose par paliers de 1,5 mg/kg, à partir de 3 jusqu'à 9 mg/kg. La majorité (67 %) de ces patients n'ont pas nécessité d'ajustement de dose. Parmi les patients qui ont nécessité un ajustement de dose, 80 % ont obtenu une réponse clinique et la majorité d'entre eux (64 %) n'ont eu besoin que d'un ajustement de 1,5 mg/kg.

Maladie de Crohn chez l'adulte :

- Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, modérée à sévère :

  L'efficacité d'un traitement par l'infliximab constitué d'une dose unique a été évaluée chez 108 patients atteints de la maladie de Crohn active (indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI] ⩾ 220 et ⩽ 400) lors d'une étude dose-réponse, randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. Parmi ces 108 patients, 27 avaient été traités à la dose recommandée de 5 mg/kg d'infliximab. Tous les patients n'avaient pas eu de réponse satisfaisante aux traitements conventionnels préalables. Une utilisation concomitante de doses stables de produits conventionnels étant autorisée, 92 % des patients ont continué à prendre ces traitements.

  Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients ayant montré une réponse clinique, définie comme une diminution du CDAI ⩾ 70 points par rapport à la valeur de départ lors de l'évaluation de la semaine 4, et n'ayant pas fait l'objet d'une augmentation de la prise des médicaments ou d'une chirurgie liée à la maladie de Crohn. Les patients ayant répondu à la semaine 4 ont été suivis jusqu'à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients en phase de rémission clinique à la semaine 4 (CDAI < 150) et la réponse clinique à terme.

  A la semaine 4, après administration d'une dose unique, 22/27 patients (81 %) traités par l'infliximab à la dose de 5 mg/kg ont montré une réponse clinique *versus* 4/25 patients (16 %) sous placebo (p < 0,001). De même, à la semaine 4, 13/27 patients (48 %) traités par l'infliximab présentaient une rémission clinique (CDAI < 150) contre 1/25 patient (4 %) sous placebo. Une réponse était observée dans un délai de 2 semaines avec une réponse maximale à 4 semaines. Lors de la dernière visite à 12 semaines, 13/27 patients (48 %) traités par l'infliximab présentaient toujours une réponse.

- Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn active, modérée à sévère chez l'adulte :

  L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab a été évaluée au cours d'une étude clinique de 1 an (ACCENT I).

  Un total de 573 patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère (CDAI ⩾ 220 et ⩽ 400) ont reçu une perfusion unique de 5 mg/kg à la semaine 0. Sur les 580 patients inclus, 178 (30,7 %) étaient définis comme ayant une maladie sévère (score CDAI > 300 avec un traitement concomitant par corticoïde et/ou immunosuppresseur) et correspondaient à la population définie dans l'indication (cf Indications). A la semaine 2, la réponse clinique de tous les patients a été évaluée et les patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement : un groupe placebo, un groupe à la dose d'entretien de 5 mg/kg et un groupe à la dose d'entretien de 10 mg/kg. Les 3 groupes ont reçu des perfusions répétées aux semaines 2, 6, puis toutes les 8 semaines.

  Sur les 573 patients randomisés, 335 (58 %) ont présenté une réponse clinique à la semaine 2. Ces patients ont été classés dans le groupe des répondeurs à la semaine 2 et ont été inclus à l'analyse principale (voir tableau 5). Parmi les patients classés comme non-répondeurs à la semaine 2, 32 % (26/81) du groupe d'entretien recevant le placebo et 42 % (68/163) du groupe infliximab ont présenté une réponse clinique à la semaine 6. Par la suite, il n'y avait pas de différence entre les groupes dans le nombre de répondeurs tardifs.

  Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30 et le délai de perte de réponse tout au long des 54 semaines. Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 6.

Tableau 5 : Effets sur les taux de réponse et de rémission, données issues d'ACCENT I (répondeurs à la semaine 2)

	ACCENT I (répondeurs à la semaine 2) % de patients		
	Traitement d'entretien par placebo [n = 110]	Traitement d'entretien par 5 mg/kg d'infliximab [n = 113] (valeur p)	Traitement d'entretien par 10 mg/kg d'infliximab [n = 112] (valeur p)
Délai médian de perte de réponse tout au long des 54 semaines	19 semaines	38 semaines (0,002)	> 54 semaines (< 0,001)
Semaine 30			
Réponse clinique[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Rémission clinique	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Rémission sans corticoïdes	10,7 [6/56]	31,0 [18/58] (0,008)	36,8 [21/57] (0,001)
Semaine 54			
Réponse clinique[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Rémission clinique	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Rémission durable sans corticoïdes[b]	5,7 [3/53]	17,9 [10/56] (0,075)	28,6 [16/56] (0,002)

a) Diminution du CDAI ⩾ 25 % et ⩾ 70 points.

b) CDAI < 150 aux semaines 30 et 54, et sans administration de corticoïdes au cours des 3 mois précédant la semaine 54 parmi les patients qui recevaient des corticoïdes au début de l'étude.

A partir de la semaine 14, les patients qui avaient répondu au traitement, mais qui ont par la suite perdu leur bénéfice clinique, ont été autorisés à prendre une dose de 5 mg/kg d'infliximab supérieure à celle qui leur avait été initialement attribuée. 89 % (50/56) des patients ayant perdu la réponse clinique pendant le traitement d'entretien par 5 mg/kg d'infliximab après la semaine 14 ont répondu au traitement par 10 mg/kg d'infliximab.

Une amélioration des paramètres de qualité de vie et une diminution des hospitalisations dues à la maladie ainsi que le recours aux corticoïdes ont été observés chez les groupes de traitement d'entretien par infliximab comparés au groupe d'entretien par placebo aux semaines 30 et 54.

L'infliximab avec ou sans azathioprine a été évalué lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, *versus* un comparateur actif (SONIC) chez 508 patients adultes atteints de la maladie de Crohn dans sa forme modérée à sévère (CDAI ⩾ 220 ⩽ 450), naïfs d'agents biologiques ainsi que d'immunosuppresseurs et dont la durée médiane de la maladie était de 2,3 ans. A l'inclusion 27,4 % des patients recevaient des corticoïdes par voie systémique, 14,2 % du budésonide et 54,3 % du 5-ASA. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'azathioprine en monothérapie, soit de l'infliximab en monothérapie ou de l'infliximab et de l'azathioprine en association. L'infliximab a été administré à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines. L'azathioprine a été donné à une dose de 2,5 mg/kg par jour.

Le critère principal de l'étude était la rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26, défini par des patients en rémission clinique (CDAI < 150) qui n'ont pas reçu de corticoïde oral (prednisolone ou équivalent) ou de budésonide à une dose > 6 mg/jour pendant au moins 3 semaines. Cf les résultats dans le tableau 6. La proportion de patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 26 était significativement plus élevée dans le groupe infliximab et azathioprine en association (43,9 %, p < 0,001) et le groupe infliximab en monothérapie (30,1 %, p = 0,023) que dans le groupe azathioprine en monothérapie (16,5 %).

Tableau 6 : Pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26, SONIC

	Azathioprine en monothérapie	Infliximab en monothérapie	Infliximab + azathioprine en association
Semaine 26			
Tous les patients randomisés	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) (p = 0,006*)	56,8 % (96/169) (p < 0,001*)

* Les valeurs de p représentent chaque groupe de traitement par infliximab *vs* azathioprine en monothérapie.

Des tendances similaires dans l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïde ont été observées à la semaine 50. De plus, une amélioration de la qualité de vie mesurée par IBDQ a été observée avec l'infliximab.

- Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, fistulisée :

  L'efficacité a été évaluée lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez 94 patients présentant une maladie de Crohn fistulisée qui avaient des fistules présentes depuis au moins 3 mois. 31 de ces patients ont été traités avec 5 mg/kg d'infliximab. Environ 93 % des patients avaient reçu préalablement un traitement antibiotique ou immunosuppresseur.

  L'utilisation concomitante de doses stables de traitements conventionnels étant autorisée, 83 % des patients ont continué à recevoir au moins l'un de ces traitements. Les patients ont reçu trois doses de placebo ou d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Le suivi des patients s'est poursuivi pendant 26 semaines. Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients ayant montré une réponse clinique, définie comme une réduction ⩾ 50 % par rapport à la valeur de départ du nombre de fistules s'évacuant sur légère compression sur au moins deux visites consécutives (à 4 semaines d'intervalle), sans augmentation de prise médicamenteuse ou chirurgie liée à la maladie de Crohn.

  68 % des patients (21/31) traités par l'infliximab à la dose de 5 mg/kg ont répondu contre 26 % des patients (8/31) sous placebo (p = 0,002). Le délai moyen de survenue de la réponse a été de 2 semaines dans le groupe traité par l'infliximab. La durée moyenne de la réponse a été de 12 semaines. En outre, la fermeture de toutes les fistules est survenue chez 55 % des patients recevant de l'infliximab, contre 13 % des patients traités par placebo (p = 0,001).

- Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn active, fistulisée :

  L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab chez les patients atteints de la maladie de Crohn fistulisée a été évaluée au cours d'une étude clinique qui a duré un an (ACCENT II). Un total de 306 patients ont reçu 3 doses de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. A l'inclusion, 87 % des patients avaient des fistules périanales, 14 % des fistules abdominales, 9 % des fistules rectovaginales. Le score CDAI médian était de 180. A la semaine 14, la réponse clinique a été évaluée chez 282 patients qui ont été randomisés pour recevoir soit du placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

  Le critère d'évaluation principal qui était le délai entre la randomisation et la perte de réponse (voir tableau 7) a été analysé chez les répondeurs à la semaine 14 (195/282). Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 6.

Tableau 7 : Effets sur les taux de réponse, données issues d'ACCENT II (répondeurs à la semaine 14)

	ACCENT II (répondeurs à la semaine 14)		
	Traitement d'entretien par placebo (n = 99)	Traitement d'entretien par infliximab 5 mg/kg (n = 96)	Valeur p
Délai médian de perte de réponse tout au long des 54 semaines	14 semaines	> 40 semaines	< 0,001
Semaine 54			
Réponse sur les fistules (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Réponse complète sur les fistules (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a) Diminution de ⩾ 50 % du nombre de fistules avec écoulement par rapport aux valeurs initiales sur une période ⩾ 4 semaines.

b) Absence totale de fistules avec écoulement.

A partir de la semaine 22, les patients qui avaient initialement répondu au traitement, mais qui ont par la suite perdu leur réponse, ont été éligibles à un nouveau traitement actif toutes les 8 semaines à une dose de 5 mg/kg d'infliximab supérieure à celle qui leur avait été initialement attribuée. Chez les patients du groupe traités par 5 mg/kg d'infliximab ayant changé de traitement en raison d'une perte de réponse sur les fistules après la semaine 22, 57 % (12/21) ont répondu au nouveau traitement par 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines.

Aucune différence significative n'a été observée entre le placebo et l'infliximab pour ce qui est de la proportion de patients ayant eu toutes leurs fistules maintenues fermées tout au long des 54 semaines, les symptômes tels que proctalgies, abcès et infection du tractus urinaire ou l'apparition de nouvelles fistules développées au cours du traitement.

Le traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines a réduit significativement les hospitalisations et les interventions chirurgicales dues à la maladie par rapport au placebo. Par ailleurs, une diminution de la prise de corticoïdes et des améliorations de la qualité de vie ont été observées.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte :

L'efficacité et la tolérance de Remicade ont été évaluées au cours de deux études cliniques (ACT 1 et ACT 2) randomisées, en double aveugle, contre placebo, chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 dont un score ⩾ 2 pour l'endoscopie) ayant une réponse clinique inadéquate aux traitements conventionnels (corticoïdes oraux, aminosalicylates et/ou immunomodulateurs [6-mercaptopurine, azathioprine]). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylates oraux, de corticoïdes, et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, soit Remicade 5 mg/kg ou Remicade 10 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22, et dans ACT 1 aux semaines 30, 38 et 46. Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 8.

Tableau 8 : Effets sur la réponse clinique, la rémission clinique et la cicatrisation des muqueuses aux semaines 8 et 30. Données groupées de ACT 1 et ACT 2

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Tous groupes confondus
Patients randomisés	244	242	242	484
Pourcentage de patients en réponse clinique et en réponse clinique durable				
Réponse clinique à la sem 8[a]	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Réponse clinique à la sem 30[a]	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Réponse durable (réponse clinique à la fois à la sem 8 et sem 30)[a]	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Pourcentage de patients en rémission clinique et en rémission clinique durable				
Rémission clinique à la sem 8[a]	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Rémission clinique à la sem 30[a]	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Rémission durable (en rémission à la fois à la sem 8 et sem 30)[a]	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Pourcentage de patients avec une cicatrisation des muqueuses				
Cicatrisation des muqueuses à la sem 8[a]	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Cicatrisation des muqueuses à la sem 30[a]	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a) p < 0,001, pour chaque groupe de traitement par infliximab *versus* placebo.

L'efficacité de Remicade a été évaluée dans l'étude ACT 1 durant 54 semaines.

A la semaine 54, la proportion de patients dans le groupe infliximab toutes doses confondues ayant montré une réponse clinique est de 44,9 % comparé à 19,8 % dans le groupe placebo (p < 0,001). Le taux de rémission clinique et de cicatrisation des muqueuses est plus important dans le groupe de patients recevant de l'infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo à la semaine 54 (34,6 % *vs* 16,5 %, p < 0,001 et 46,1 % *vs* 18,2 %, p < 0,001, respectivement). Les proportions de patients en réponse durable ou rémission durable à la semaine 54 étaient plus élevées dans le groupe infliximab toutes doses confondues, comparé au groupe placebo (37,9 % *vs* 14,0 %, p < 0,001 ; et 20,2 % *vs* 6,6 %, p < 0,001, respectivement).

Un taux plus élevé de patients était susceptible d'arrêter les corticoïdes tout en restant en rémission clinique dans le groupe infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo à la semaine 30 (22,3 % *vs* 7,2 %, p < 0,001, données poolées de ACT 1 & ACT 2) comme à la semaine 54 (21,0 % *vs* 8,9 %, p = 0,022, données de ACT 1).

Les données poolées issues des études ACT 1 et ACT 2 et leurs extensions, analysées depuis l'inclusion et ceci pendant 54 semaines, ont montré, sous traitement par infliximab, une réduction des hospitalisations et des actes chirurgicaux imputables à la rectocolite hémorragique. Le nombre d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique était significativement plus faible dans les groupes de traitement par infliximab 5 et 10 mg/kg que dans le groupe placebo (nombre moyen d'hospitalisations pour 100 patients-années : 21 et 19 *vs* 40 dans le groupe placebo ; p = 0,019 et p = 0,007, respectivement). Le nombre d'actes chirurgicaux liés à la rectocolite hémorragique était également plus faible dans les groupes de traitement par infliximab 5 et 10 mg/kg que dans le groupe placebo (nombre moyen d'actes chirurgicaux pour 100 patients-années : 22 et 19 *vs* 34 ; p = 0,145 et p = 0,022, respectivement).

La proportion de patients ayant subi une colectomie à n'importe quel moment durant les 54 semaines qui ont suivi la première perfusion du produit à l'étude a été déterminée et poolée à partir des études ACT 1 et ACT 2 et leurs extensions. Moins de patients ont subi de colectomie dans le groupe de traitement par infliximab 5 mg/kg (28/242 ou 11,6 % [NS]) et dans le groupe de traitement par infliximab 10 mg/kg (18/242 ou 7,4 % [p = 0,011]) que dans le groupe placebo (36/244 ; 14,8 %). La réduction de l'incidence de la colectomie a été également évaluée dans une autre étude randomisée en double-aveugle (C0168Y06) chez des patients hospitalisés (n = 45) ayant une rectocolite hémorragique modérée à sévère qui n'ont pas répondu aux corticoïdes IV et qui étaient par conséquent à un risque plus élevé de colectomie. Un nombre significativement plus faible de colectomies est apparu au cours des 3 mois d'étude chez les patients qui ont reçu une dose unique de 5 mg/kg d'infliximab en comparaison aux patients qui ont reçu du placebo (29,2 % *vs* 66,7 % respectivement, p = 0,017).

Dans ACT 1 et ACT 2, l'infliximab a amélioré la qualité de vie des patients, ce qui a été confirmé à la fois par une amélioration statistiquement significative d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ, et par l'amélioration de la forme abrégée du questionnaire général SF-36 à 36 items.

Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte :

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] score ⩾ 4 et douleur rachidienne ⩾ 4 sur une échelle de 1-10).

Dans la première étude (P01522), qui a eu une phase en double aveugle de 3 mois, 70 patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 (35 patients dans chaque groupe). A la semaine 12, les patients du groupe placebo ont changé leur traitement pour de l'infliximab 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54. Après la première année de l'étude, 53 patients ont poursuivi une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 102.

Dans une seconde étude (ASSERT), 279 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo (groupe 1, n = 78), soit 5 mg/kg d'infliximab (groupe 2, n = 201) aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 24. Ensuite, tous les patients ont poursuivi sous infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. Les patients du groupe 1 ont reçu 5 mg/kg d'infliximab. Dans le groupe 2, à partir de la perfusion de la semaine 36, les patients qui avaient un BASDAI ⩾ 3 lors de deux visites consécutives, ont reçu alors 7,5 mg/kg d'infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.

Dans ASSERT, l'amélioration des signes et symptômes était observée dès la semaine 2. A la semaine 24, le nombre de répondeurs ASAS 20 était de 15/78 (19 %) dans le groupe placebo, et de 123/201 (61 %) dans le groupe infliximab 5 mg/kg (p < 0,001). Dans le groupe 2, 95 patients ont poursuivi à 5 mg/kg toutes les 6 semaines. A la semaine 102, 80 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 71 (89 %) étaient répondeurs ASAS 20.

Dans la P01522, l'amélioration des signes et symptômes était également observée dès la semaine 2. A la semaine 12, le nombre de répondeurs BASDAI 50 était de 3/35 (9 %) dans le groupe placebo, et de 20/35 (57 %) dans le groupe infliximab 5 mg/kg (p < 0,01). 53 patients ont poursuivi à 5 mg/kg toutes les 6 semaines. A la semaine 102, 49 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 30 (61 %) étaient répondeurs BASDAI 50.

Dans les deux études, la fonction physique et la qualité de vie mesurées par BASFI et la composante physique du score SF-36 ont été également améliorées de façon significative.

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte :

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Dans la première étude clinique (IMPACT), l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées chez 104 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique polyarticulaire actif. Durant la phase de 16 semaines en double aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab, soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 et 14 (52 patients dans chaque groupe). A partir de la semaine 16, les patients sous placebo ont été transférés dans le groupe de traitement par infliximab et tous les patients ont reçu par la suite 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46. Après la première année de l'étude, 78 patients ont poursuivi dans une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 98.

Dans la seconde étude clinique (IMPACT 2), l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées chez 200 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif (⩾ 5 articulations enflées et ⩾ 5 articulations douloureuses). 46 % des patients avaient des doses stables de méthotrexate (⩽ 25 mg/semaine). Durant la phase de 24 semaines en double-aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 (100 patients dans chaque groupe). A la semaine 16, 47 patients sous placebo ayant < 10 % d'amélioration par rapport à l'inclusion en ce qui concerne les articulations enflées et douloureuses sont passés dans le groupe d'induction avec infliximab (échappement précoce). A la semaine 24, tous les patients sous placebo passèrent dans le groupe d'induction avec infliximab. L'administration chez tous les patients se poursuivit jusqu'à la semaine 46.

Les résultats clés d'efficacité d'IMPACT et d'IMPACT 2 sont montrés dans le tableau 9 ci-après.

Tableau 9 : Effets sur ACR et PASI dans IMPACT et IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2 *		
	P (sem 16)	I (sem 16)	I (sem 98)	P (sem 24)	I (sem 24)	I (sem 54)
Patients randomisés	52	52	N/A[(a)]	100	100	100
Réponse ACR (% de patients) N	52	52	78	100	100	100
Réponse ACR 20 *	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Réponse ACR 50 *	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
Réponse ACR 70 *	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Réponse PASI (% de patients)[(b)] N				87	83	82
Réponse PASI 75 * *				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Analyse en ITT où les sujets pour lesquels des données étaient manquantes ont été inclus comme non répondeurs.

** La réponse PASI 75 pour IMPACT n'était pas incluse en raison d'un N faible ; p < 0,001 pour l'infliximab *vs* placebo à la semaine 24 pour IMPACT 2.

P : Placebo.

I : Infliximab.

a) Les données à la semaine 98 pour IMPACT comprennent les patients sous placebo qui sont passés sous infliximab et ceux sous infliximab qui sont entrés dans la phase d'extension en ouvert.

b) Basés sur les patients ayant un PASI ⩾ 2,5 à l'inclusion pour IMPACT, et les patients ayant un psoriasis impliquant une surface corporelle ⩾ 3% à l'inclusion pour IMPACT 2.

Dans IMPACT et IMPACT 2, les réponses cliniques ont été observées dès la semaine 2 et ont été maintenues respectivement tout au long des semaines 98 et 54. L'efficacité a été démontrée avec ou sans méthotrexate en association.

Des réductions des paramètres caractéristiques de l'activité du rhumatisme psoriasique dans ses manifestations périphériques (comme le nombre d'articulations enflées, le nombre d'articulations douloureuses/sensibles, de dactylites et la présence d'enthésite) ont été observées chez les patients du groupe infliximab.

Les changements radiographiques ont été évalués dans IMPACT 2. Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées au début de l'étude, puis aux semaines 24 et 54. Le traitement par infliximab a ralenti la destruction articulaire périphérique comparé au traitement par placebo à la semaine 24 du critère principal d'évaluation, mesuré par la variation du score vdH-S total modifié par rapport aux valeurs initiales (le score moyen ± SD a été de 0,82 ± 2,62 dans le groupe placebo contre - 0,70 ± 2,53 dans le groupe infliximab ; p < 0,001). Dans le groupe infliximab, la variation moyenne du score vdH-S total modifié est restée inférieure à 0 à la semaine d'évaluation 54.

Les patients du groupe infliximab ont montré une amélioration significative des capacités fonctionnelles mesurée par le HAQ. Une amélioration significative de la qualité de vie a aussi bien été démontrée que mesurée par les scores résumés des composantes physiques et mentales du SF-36 dans IMPACT 2.

Psoriasis chez l'adulte :

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée au cours de deux études multicentriques, randomisées, en double-aveugle : SPIRIT et EXPRESS. Les patients dans les deux études avaient du psoriasis en plaques (⩾ 10 % de la surface corporelle et un score Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ⩾ 12). Le critère principal dans les deux études était le pourcentage de patients qui avaient amélioré de 75 % leur PASI entre l'inclusion et la semaine 10.

SPIRIT a évalué l'efficacité du traitement d'induction par l'infliximab chez 249 patients atteints de psoriasis en plaques qui avaient reçu auparavant une puvathérapie ou un traitement systémique. Les patients ont reçu des perfusions soit d'infliximab de 3 ou 5 mg/kg soit de placebo aux semaines 0, 2 et 6. Les patients ayant un score PGA [Physician Global Assessment] ⩾ 3 étaient éligibles pour une perfusion supplémentaire du même traitement à la semaine 26.

Dans l'étude SPIRIT, la proportion de patients ayant eu une réponse PASI 75 à la semaine 10 était de 71,7 % dans le groupe infliximab 3 mg/kg, 87,9 % dans le groupe infliximab 5 mg/kg, et 5,9 % dans le groupe placebo (p < 0,001). A la semaine 26, vingt semaines après la dernière dose d'induction, 30 % des patients dans le groupe infliximab 5 mg/kg et 13,8 % des patients dans le groupe infliximab 3 mg/kg étaient répondeurs PASI 75. Entre les semaines 6 et 26, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de la maladie de > 20 semaines. Aucun rebond n'a été observé.

EXPRESS a évalué l'efficacité du traitement d'induction et d'entretien par l'infliximab chez 378 patients atteints de psoriasis en plaques. Les patients ont reçu des perfusions de 5 mg/kg d'infliximab ou de placebo aux semaines 0, 2 et 6 suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22 dans le groupe placebo et jusqu'à la semaine 46 pour le groupe infliximab. A la semaine 24, le groupe placebo est passé dans le groupe d'induction par infliximab (5 mg/kg) puis dans le groupe d'entretien par infliximab (5 mg/kg). L'état des ongles dans le psoriasis a été évalué en utilisant le Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). 71,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par puvathérapie, méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine, bien qu'ils n'aient pas été nécessairement résistants à ces traitements. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 10. Chez les patients traités par infliximab, des réponses PASI 50 significatives étaient visibles à la première visite (semaine 2) et les réponses PASI 75 à la seconde visite (semaine 6). L'efficacité était similaire dans le sous-groupe de patients qui avaient été exposés à des traitements systémiques antérieurs en comparaison avec la population globale de l'étude.

Tableau 10 : Résumé de la réponse PASI, réponse PGA et pourcentage de patients ayant tous les ongles sains aux semaines 10, 24 et 50, EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (à la semaine 24)	Infliximab 5 mg/kg
Semaine 10		
N	77	301
⩾ 90 % d'amélioration	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)[(a)]
⩾ 75 % d'amélioration	2 (2,6 %)	242 (80,4 %)[(a)]
⩾ 50 % d'amélioration	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA de sain (0) ou lésion minime (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %)[(a)(b)]
PGA de sain (0) ou lésion minime (1) ou légère (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %)[(a)(b)]
Semaine 24		
N	77	276
⩾ 90 % d'amélioration	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)[(a)]
⩾ 75 % d'amélioration	3 (3,9 %)	227 (82,2 %)[(a)]
⩾ 50 % d'amélioration	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA de sain (0) ou lésion minime (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %)[(a)]
PGA de sain (0) ou lésion minime (1) ou légère (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %)[(a)]
Semaine 50		
N	68	281
⩾ 90 % d'amélioration	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
⩾ 75 % d'amélioration	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
⩾ 50 % d'amélioration	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA de sain (0) ou lésion minime (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA de sain (0) ou lésion minime (1) ou légère (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Tous les ongles sains[(c)]		
Semaine 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Semaine 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)[(a)]
Semaine 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a) p < 0,001 pour chacun des groupes de traitement par infliximab *vs* placebo.

b) n = 292.

c) L'analyse était basée sur les sujets qui avaient à l'état initial un psoriasis des ongles (81,8 % des sujets). Les scores NAPSI moyen à l'initial étaient de 4,6 et 4,3 dans les groupes infliximab et placebo.

Des améliorations significatives du DLQI (p < 0,001) et des composantes mentales et physiques du SF-36 (p < 0,001 pour chacune des composantes comparées) par rapport à l'état initial étaient démontrées.

Population pédiatrique :

Maladie de Crohn chez l'enfant (de 6 à 17 ans) :

Dans l'étude REACH, 112 patients (de 6 à 17 ans, âge médian de 13,0 ans) atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère (PCDAI médian de 40) et ayant eu une réponse inadéquate aux thérapies conventionnelles ont reçu 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Tous les patients devaient être sous une dose stable de 6-MP, AZA ou MTX (35 % ont reçu également des corticoïdes à l'inclusion). Les patients répondeurs cliniquement à la semaine 10, évalués par l'investigateur, ont été randomisés et ont reçu 5 mg/kg d'infliximab soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. En cas de perte de réponse au cours du traitement d'entretien, le passage à une dose plus élevée (10 mg/kg) et/ou à un intervalle de dose plus court (toutes les 8 semaines) était autorisé. 32 enfants évaluables ont changé de régime (9 sujets dans le groupe d'entretien toutes les 8 semaines et 23 sujets dans le groupe d'entretien toutes les 12 semaines). 24 de ces patients (75,0 %) ont retrouvé une réponse clinique après cette modification.

La proportion de sujets ayant une réponse à la semaine 10 était de 88,4 % (99/112). La proportion de sujets ayant atteint une rémission clinique à la semaine 10 était de 58,9 % (66/112).

A la semaine 30, la proportion de sujets en rémission clinique était plus élevée dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines (59,6 %, 31/52) que dans celui toutes les 12 semaines (35,3 %, 18/51 ; p = 0,013). A la semaine 54, les résultats étaient de 55,8 % (29/52) et 23,5 % (12/51) dans les groupes de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines, respectivement (p < 0,001).

Les données concernant les fistules proviennent des scores PCDAI. Sur les 22 sujets ayant des fistules à l'inclusion, 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) et 68,2 % (15/22) avaient une réponse clinique complète sur la fistule aux semaines 10, 30 et 54, respectivement, tout groupe de traitement 8 et 12 semaines confondu.

De plus, des améliorations significatives de la qualité de vie et de la taille ainsi qu'une réduction significative du recours aux corticoïdes par rapport à l'inclusion, ont été statistiquement et cliniquement observées.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant (6 à 17 ans) :

La tolérance et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées au cours d'une étude clinique (C0168T72) multicentrique, randomisée, ouverte en groupes parallèles chez 60 enfants âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 14,5 ans) atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ⩾ 2) ayant une réponse inadéquate aux traitements conventionnels. A l'inclusion, 53 % des patients recevaient un traitement immunomodulateur (6-MP, AZA et/ou MTX) et 62 % des patients recevaient des corticoïdes. L'arrêt des immunomodulateurs et la diminution des corticoïdes étaient permis après la semaine 0.

Tous les patients ont reçu en traitement d'induction des perfusions d'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les patients non répondeurs à la semaine 8 (n = 15) ne recevaient plus de perfusion et étaient suivis pour la tolérance. A la semaine 8, 45 patients ont été randomisés soit dans le groupe infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines, soit dans le groupe infliximab 5 mg/kg toutes les 12 semaines en traitement d'entretien.

A la semaine 8, la proportion de patients ayant une réponse clinique était de 73,3 % (44/60). La réponse clinique à la semaine 8 était similaire que les patients aient reçu ou non à l'inclusion un immunomodulateur de manière concomitante. A la semaine 8, la rémission clinique mesurée par le score PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) était de 33,3 % (17/51).

A la semaine 54, la proportion de patients ayant une rémission clinique, selon le score de PUCAI était de 38 % (8/21) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 18 % (4/22) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Pour les patients recevant des corticoïdes à l'inclusion, la proportion de patients ayant une rémission sans corticoïdes à la semaine 54 était de 38,5 % (5/13) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 0 % (0/13) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines.

Dans cette étude, il y avait plus de patients âgés de 12 à 17 ans que de patients âgés de 6 à 11 ans (45/60 contre 15/60). Bien que le nombre de patients dans chacun des sous-groupes soit insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'âge, un nombre plus élevé d'augmentation de dose ou d'interruption de

traitement pour efficacité insuffisante a été rapporté chez les patients les plus jeunes.

Autres indications pédiatriques :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Remicade dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et la maladie de Crohn (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des perfusions intraveineuses uniques de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab ont produit des augmentations linéaires proportionnelles à la dose de la concentration sérique maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC). Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd médian de 3 à 4,1 litres) était indépendant de la dose administrée, ce qui indique que l'infliximab est essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire. Les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas temps-dépendants. Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été identifiées. L'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines. Aucune différence majeure liée à l'âge ou au poids en termes de clairance ou de volume de distribution n'a été observée chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab chez le patient âgé n'ont pas été étudiés. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients avec une maladie hépatique ou rénale.

Aux doses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg, les valeurs médianes de Cmax étaient respectivement de 77, 118 et 277 µg/ml. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de ces doses était comprise entre 8 et 9,5 jours. Chez la plupart des patients, l'infliximab pouvait être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après la dose recommandée unique de 5 mg/kg pour la maladie de Crohn et la dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les 8 semaines pour la polyarthrite rhumatoïde.

L'administration répétée d'infliximab (5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines dans la maladie de Crohn fistulisée, 3 ou 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines dans la polyarthrite rhumatoïde) a conduit à une légère accumulation d'infliximab dans le sérum après la deuxième dose. Aucune autre accumulation cliniquement significative n'a été observée. Chez la plupart des patients atteints de maladie de Crohn fistulisée, l'infliximab était détecté dans le sérum pendant 12 semaines (intervalle de 4 à 28 semaines) après administration du schéma posologique.

Population pédiatrique :

L'analyse pharmacocinétique de population basée sur les données obtenues chez les patients appartenant à la tranche d'âge de 2 mois à 17 ans, atteints de rectocolite hémorragique (N = 60), de la maladie de Crohn (N = 112), d'arthrite juvénile (N = 117) et de la maladie de Kawasaki (N = 16) indiquait que l'exposition à l'infliximab dépendait du poids corporel de manière non linéaire. Après l'administration de Remicade à 5 mg/kg toutes les 8 semaines, les taux médians d'infliximab attendus à l'état d'équilibre (aire sous la courbe à l'état d'équilibre, ASCss) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans étaient approximativement 20 % plus faibles que ceux attendus chez les adultes. L'ASCss médiane chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans était estimée environ 40 % inférieure à celle chez les adultes, bien que le nombre de patients à l'origine de cette estimation soit limité.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'infliximab ne réagit pas de façon croisée avec le TNF-α des espèces autres que l'homme et le chimpanzé. Par conséquent, les données de sécurité préclinique standard de l'infliximab sont limitées. Lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris, à l'aide d'un anticorps analogue inhibant sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF-α de souris, il n'y avait pas de signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Dans une étude sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction, le nombre de souris gravides était réduit après l'administration du même anticorps analogue. On ne sait pas si cette observation était due aux effets sur les mâles et/ou sur les femelles. Dans une étude de toxicité à doses répétées conduite pendant 6 mois chez la souris, utilisant le même anticorps analogue anti-TNF-α de souris, des dépôts de cristaux ont été observés sur la capsule du cristallin de certains mâles traités. Aucun examen ophtalmologique spécifique n'a été réalisé chez des patients afin d'évaluer la pertinence clinique de ces observations. Des études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab n'ont pas été effectuées. Les études chez la souris déficiente en TNF-α n'ont démontré aucune augmentation des tumeurs par comparaison à des inducteurs et/ou promoteurs de tumeurs connus.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution :

3 ans entre 2 °C et 8 °C.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Remicade peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25 °C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date d'expiration initiale. La nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur l'emballage. Après la sortie du réfrigérateur, Remicade ne doit pas être remis en conditions réfrigérées.

Après reconstitution :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dès que possible et dans les 3 heures suivant sa reconstitution et dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation avant son utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Calculer la dose et le nombre de flacons de Remicade nécessaires. Chaque flacon de Remicade contient 100 mg d'infliximab. Calculer le volume total de solution reconstituée de Remicade nécessaire.
- Sous conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon de Remicade avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille de 21 gauge (0,8 mm) ou d'une aiguille d'un diamètre inférieur. Retirer la capsule protectrice du flacon et essuyer le haut du flacon avec un tampon alcoolisé à 70 %. Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon, au centre du bouchon en caoutchouc, et diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi en verre du flacon. Mélanger doucement la solution par rotation du flacon afin de dissoudre la poudre lyophilisée. Ne pas agiter de façon prolongée ou trop énergique. Ne pas secouer. De la mousse provenant de la solution peut apparaître lors de la reconstitution. Laisser reposer la solution ainsi obtenue pendant 5 minutes. Vérifier que la solution est incolore à faiblement jaune, opalescente. La solution peut contenir quelques particules fines et translucides car l'infliximab est une protéine. Ne pas utiliser en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques ou étrangères.
- Diluer le volume total de solution reconstituée de Remicade jusqu'à 250 ml à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Ne pas diluer la solution reconstituée de Remicade avec tout autre diluant. Cela peut être fait en retirant du flacon en verre ou de la poche pour perfusion de 250 ml un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) correspondant au volume de solution reconstituée de Remicade. Ajouter doucement la totalité de la solution reconstituée de Remicade dans le flacon ou la poche pour perfusion de 250 ml. Mélanger doucement.
- Administrer la solution pour perfusion sur une période qui ne soit pas inférieure à celle recommandée (cf Posologie/Mode d'administration). Utiliser uniquement un set d'administration muni d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores : 1,2 µm ou inférieur). Comme aucun conservateur n'est présent dans la formule, il est recommandé que l'administration de la solution pour perfusion débute dès que possible et dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution. Une fois la reconstitution et la dilution effectuées sous conditions aseptiques, la solution pour perfusion de Remicade peut être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée entre 2 °C et 8 °C. Ne pas conserver un reste de solution inutilisé en vue d'une réutilisation.
- Aucune étude de compatibilité biochimique n'a été réalisée afin d'évaluer l'administration concomitante de Remicade et d'autres agents. Ne pas perfuser Remicade en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents.
- Inspecter visuellement Remicade avant administration pour mettre en évidence la présence de particules ou un jaunissement. Ne pas utiliser en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques visibles ou de particules étrangères.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/99/116/001 ; CIP 3400956207015 (RCP rév 09.06.16).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892137377 (flacon) : 382,275 €.

Collect et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications suivantes : Dans l'ensemble du libellé de l'AMM : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique. Dans le psoriasis en plaques chronique grave chez l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Titulaire de l'AMM : Janssen Biologics BV.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

REMODULIN ®

tréprostinil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion SC ou IV à 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml (transparente, incolore à légèrement jaune) : Flacons multidoses de 20 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Tréprostinil (DCI) sodique*
exprimé en tréprostinil .... 20 mg (soit 1 mg/ml)
ou 50 mg (soit 2,5 mg/ml)
ou 100 mg (soit 5 mg/ml)
ou 200 mg (soit 10 mg/ml)

Excipients (communs) : citrate de sodium, acide chlorhydrique, métacrésol, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Teneur en sodium par flacon : 54,2 mg (sol à 1 mg/ml), 55,2 mg (sol à 2,5 mg/ml), 58,6 mg (sol à 5 mg/ml), ou 55,1 mg (sol à 10 mg/ml).

* Sel de sodium formé *in situ* pendant la fabrication du produit fini.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III selon la New York Heart Association (NYHA).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Remodulin s'administre en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue. En raison des risques associés aux cathéters veineux centraux à demeure, en particulier les infections graves systémiques, la perfusion sous-cutanée (non diluée) est le mode d'administration préconisé et la perfusion intraveineuse continue ne devra être envisagée que chez des patients stabilisés par perfusion sous-cutanée de tréprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et si le niveau du risque encouru par la voie intraveineuse centrale est jugé acceptable.

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

POSOLOGIE :

Adulte :

Initiation du traitement chez les patients non traités antérieurement par prostacyclines :

Le traitement sera initié sous surveillance médicale intensive dans une structure médicale avec possibilité d'assurer des soins de réanimation.

Le débit de perfusion préconisé pour la mise en route du traitement est de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée, le débit de perfusion sera réduit à 0,625 ng/kg/min.

Ajustements de la posologie :

Le débit de la perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, par paliers de 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les quatre premières semaines de traitement, puis de 2,5 ng/kg/min par semaine.

La posologie sera ajustée individuellement et sous contrôle médical de façon à atteindre pour le traitement au long cours la dose assurant l'amélioration des symptômes avec une tolérance acceptable pour le patient.

Dans les principaux essais d'une durée de 12 semaines, l'efficacité n'était maintenue qu'avec une augmentation de la dose 3 à 4 fois par mois en moyenne. L'objectif recherché par l'adaptation au long cours de la posologie est d'établir la dose avec laquelle une amélioration des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire est obtenue tout en minimisant les effets pharmacodynamiques excessifs.

Les effets indésirables tels que rougeurs, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées sont en général dépendants de la dose de tréprostinil administrée. Ils peuvent disparaître avec la poursuite du traitement, mais s'ils persistent ou sont intolérables pour le patient, le débit de perfusion devra être réduit pour diminuer leur intensité.

Au cours des phases de suivi des essais cliniques, les doses moyennes atteintes ont été de 26 ng/kg/min après 12 mois de traitement, 36 ng/kg/min après 24 mois, et 42 ng/kg/min après 48 mois.

Pour les patients obèses (excès de poids $\geqslant$ 30 % par rapport au poids idéal théorique), la dose initiale et les augmentations de doses suivantes doivent être basées sur le poids corporel idéal.

Un arrêt ou une diminution brutale de la perfusion de Remodulin peut provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est donc recommandé de ne pas interrompre la perfusion de Remodulin et de la reprendre dès que possible après une diminution ou une interruption brutale ou accidentelle. Dans ce cas, les modalités pour réinstaurer la perfusion seront déterminées au cas par cas par un personnel soignant qualifié. Dans la majorité des cas, si la durée de l'interruption s'est limitée à quelques heures, la perfusion pourra être reprise avec le même débit. Les interruptions pendant de plus longues périodes peuvent nécessiter une nouvelle phase d'initiation et d'ajustement de la dose.

Personnes âgées :

Les études cliniques réalisées avec Remodulin n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse au traitement est différente chez les sujets âgés. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont mis en évidence une diminution de 20 % de la clairance plasmatique du tréprostinil chez les sujets âgés. D'une façon générale, en raison de la fréquence d'altération des fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques, de maladies intercurrentes ou de traitements médicamenteux associés, la dose doit être adaptée avec la plus grande prudence chez les sujets âgés.

Enfants et adolescents :

Il existe peu de données concernant les patients de moins de 18 ans. Les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables aux enfants et aux adolescents.

Insuffisance hépatique :

L'exposition systémique au tréprostinil, mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques sur une période déterminée (ASC), augmente de 260 % à 510 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stade A à B de la classification de Child-Pugh). Une diminution de la clairance plasmatique du tréprostinil allant jusqu'à 80 % a été observée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique, la prudence est recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique susceptible d'être à l'origine d'une moindre tolérance et d'une augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Par conséquent, la dose d'initiation de Remodulin sera diminuée à 0,625 ng/kg/min et la plus grande prudence est préconisée à chaque ascension de dose.

Insuffisance rénale :

En l'absence d'étude chez les insuffisants rénaux, les modalités d'emploi chez les sujets présentant une insuffisance rénale ne sont pas établies. Compte tenu de l'excrétion essentiellement par voie urinaire du tréprostinil et de ses métabolites, la prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale afin de prévenir les conséquences délétères liées à une possible augmentation de l'exposition systémique.

Relais pour un traitement par époprosténol intraveineux :

Lorsque le passage à un traitement par époprosténol par voie intraveineuse est nécessaire, la phase de transition de Remodulin doit être réalisée sous surveillance médicale attentive et adaptée au cas par cas. Le schéma suivant est préconisé à titre indicatif. Dans un premier temps, la perfusion de tréprostinil sera lentement diminuée jusqu'à la limite de 2,5 ng/kg/min. Après maintien pendant une heure minimum à cette nouvelle dose de tréprostinil, le traitement par époprosténol intraveineux pourra être initié à la dose maximale de 2 ng/kg/min. La dose de tréprostinil sera ensuite diminuée à intervalles successifs de 2 heures minimum tout en augmentant progressivement la dose d'époprosténol après avoir maintenu la dose d'initiation pendant une heure minimum.

MODE D'ADMINISTRATION :

Perfusion sous-cutanée continue :

Remodulin est administré en perfusion sous-cutanée continue par un cathéter sous-cutané à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

Afin d'éviter l'interruption de l'administration du médicament, le patient doit pouvoir avoir accès à une pompe de secours et à un matériel pour perfusion de remplacement en cas de dysfonctionnement du dispositif d'administration.

La pompe ambulatoire utilisée pour l'administration en perfusion sous-cutanée de Remodulin non dilué doit :

1. être de petite taille et de faible poids,
2. permettre des ajustements du débit par paliers d'environ 0,002 ml/h,
3. être munie d'une alarme pour les obstructions, le déchargement de la pile, les erreurs de programmation et les défauts de fonctionnement du moteur,
4. permettre une précision d'au moins ± 6 % par rapport au débit programmé,
5. fonctionner par pression positive (continue ou pulsatile).

Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre.

Les patients devront recevoir les instructions adaptées sur le mode d'utilisation et de programmation de la pompe d'administration, ainsi que sur les modalités de branchement et d'entretien du matériel de perfusion.

Le rinçage de la tubulure de la pompe alors que celle-ci est branchée sur le patient peut entraîner un surdosage accidentel.

Les débits de perfusion $\triangledown$ (ml/h) sont calculés selon la formule suivante :

$\triangledown$ (ml/h) = D (ng/kg/min) x P (kg) x [0,00006/concentration de Remodulin (mg/ml)]

D = dose prescrite exprimée en ng/kg/min

P = poids corporel du patient exprimé en kg

Remodulin existe aux concentrations : 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml.

Pour la perfusion sous-cutanée, le contenu des flacons de Remodulin est administré non dilué selon le débit calculé (ml/h) en fonction du poids corporel du patient (kg), de la dose prescrite (ng/kg/min), et de la concentration du flacon utilisé (mg/ml). La solution du flacon de Remodulin non diluée introduite dans le réservoir de

la pompe à perfusion peut être administrée sur une durée allant jusqu'à 72 heures maximum maintenue à la température de 37 °C. Le débit de perfusion sous-cutanée est calculé à l'aide de la formule suivante :

Débit de la perfusion sous-cutanée (ml/h) =

$$\frac{\text{Dose prescrite (ng/kg/min) x Poids corporel (kg) x 0,00006*}}{\text{Concentration du flacon de Remodulin utilisé (mg/ml)}}$$

* Facteur de conversion de 0,00006 = 60 minutes/h x 0,000001 mg/ng.

Des calculs pour la perfusion sous-cutanée sont donnés ci-dessous à titre d'exemple :

Exemple 1 :

Calcul du débit de perfusion pour une dose initiale de 1,25 ng/kg/min chez un sujet de 60 kg de poids corporel en utilisant la solution Remodulin en flacon concentrée à 1 mg/ml :

Débit de la perfusion sous-cutanée (ml/h) =

$$\frac{\text{1,25 ng/kg/min x 60 kg x 0,00006}}{\text{1 mg/ml}} = \text{0,005 ml/h}$$

Exemple 2 :

Calcul du débit de perfusion pour une dose prescrite de 40 ng/kg/min chez un sujet de 65 kg de poids corporel en utilisant la solution Remodulin en flacon concentrée à 5 mg/ml :

Débit de la perfusion sous-cutanée (ml/h) =

$$\frac{\text{40 ng/kg/min x 65 kg x 0,00006}}{\text{5 mg/ml}} = \text{0,031 ml/h}$$

A titre indicatif, les tableaux 1 à 4 ci-dessous présentent les débits de perfusion sous-cutanée avec les flacons de Remodulin 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml en fonction du poids corporel du patient et de la dose prescrite jusqu'à 42,5 ng/kg/min (Remodulin 1 mg/ml et 2,5 mg/ml), 80 ng/kg/min (Remodulin 5 mg/ml), et 155 ng/kg/min (Remodulin 10 mg/ml).

Tableau 1 : Définition du débit de perfusion de la pompe à perfusion sous-cutanée (ml/h) pour Remodulin, pour une concentration du tréprostinil de 1 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	25	30	35	40	45	50	55	60...
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	**0,032**
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	**0,033**	0,036
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	**0,034**	0,037	0,041
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	**0,034**	0,038	0,041	0,045
13,75	0,021	0,025	0,029	**0,033**	0,037	0,041	0,045	0,050
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054
16,25	0,024	0,029	**0,034**	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063
18,75	0,028	**0,034**	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077
22,5	**0,034**	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	...65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	**0,029**	**0,030**
6,25	0,024	0,026	0,028	**0,030**	**0,032**	**0,034**	0,036	0,038
7,5	0,029	**0,032**	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	**0,034**	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,146	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Tableau 2 : Définition du débit de perfusion de la pompe à perfusion sous-cutanée (ml/h) pour Remodulin, pour une concentration du tréprostinil de 2,5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	25	30	35	40	45	50	55	60...
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	**0,034**
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	**0,033**	0,036
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	**0,033**	0,036	0,040
30	0,018	0,022	0,025	0,029	**0,032**	0,036	0,040	0,043
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047
35	0,021	0,025	0,029	**0,034**	0,038	0,042	0,046	0,050
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054
40	0,024	0,029	**0,034**	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	...65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	**0,033**
15	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	**0,032**	**0,034**	0,036
16,25	0,025	0,027	0,029	0,031	**0,033**	0,035	0,037	0,039
17,5	0,027	0,029	0,032	**0,034**	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,029	0,032	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,031	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	**0,033**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Tableau 3 : Définition du débit de perfusion de la pompe à perfusion sous-cutanée (ml/h) pour Remodulin, pour une concentration du tréprostinil de 5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)						
	35	40	45	50	55	60	65...
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027
37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	**0,033**
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	**0,034**	0,037
50	0,021	0,024	0,027	0,030	**0,033**	0,036	0,039
55	0,023	0,026	0,030	**0,033**	0,036	0,040	0,043
60	0,025	0,029	**0,032**	0,036	0,040	0,043	0,047
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051
70	0,029	**0,034**	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059
80	**0,034**	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)						
	...70	75	80	85	90	95	100
10	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	**0,033**
30	0,025	0,027	0,029	0,031	**0,032**	**0,034**	0,036
32,5	0,027	0,029	0,031	**0,033**	0,035	0,037	0,039
35	0,029	0,032	**0,034**	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	0,032	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Tableau 4 : Définition du débit de perfusion de la pompe à perfusion sous-cutanée (ml/h) pour Remodulin, pour une concentration du tréprostinil de 10 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)						
	35	40	45	50	55	60	65...
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	**0,033**
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	**0,034**	0,037
100	0,021	0,024	0,027	0,030	**0,033**	0,036	0,039
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041
110	0,023	0,026	0,030	**0,033**	0,036	0,040	0,043
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047
125	0,026	0,030	**0,034**	0,038	0,041	0,045	0,049
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053
140	0,029	**0,034**	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059
155	**0,033**	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)						
	...70	75	80	85	90	95	100
50	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	**0,033**
60	0,025	0,027	0,029	0,031	**0,032**	**0,034**	0,036
65	0,027	0,029	0,031	**0,033**	0,035	0,037	0,039
70	0,029	0,032	**0,034**	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,032	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	**0,034**	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Les **nombres en gras** indiquent le débit maximal avec une seringue renouvelée tous les trois jours.

Perfusion intraveineuse continue :

Remodulin est administré en perfusion intraveineuse continue par un cathéter veineux central à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

De façon temporaire, il peut également être administré par voie veineuse périphérique en utilisant une veine de large calibre. La perfusion veineuse périphérique pendant plus de quelques heures expose à un risque accru de thrombophlébites (cf Effets indésirables).

Afin d'éviter l'interruption de l'administration du médicament, le patient doit pouvoir avoir accès à une pompe de secours et à un matériel pour perfusion de remplacement en cas de dysfonctionnement du dispositif d'administration.

La pompe ambulatoire utilisée pour l'administration par voie veineuse de Remodulin dilué doit :

1. être de petite taille et de faible poids,
2. permettre des ajustements du débit par paliers d'environ 0,05 ml/heure : les débits doivent se situer entre 0,4 ml et 2 ml/heure,
3. être munie d'une alarme pour les obstructions, le déchargement de la pile, les erreurs de programmation et les défauts de fonctionnement du moteur,
4. permettre une précision d'au moins ± 6 % de la dose horaire,
5. fonctionner par pression positive.

Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre.

Remodulin doit être dilué dans de l'eau stérile pour préparations injectables ou dans une solution du chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion et sera administré en perfusion continue par un cathéter veineux central à demeure mis en place chirurgicalement ou, de façon temporaire, par voie veineuse périphérique, à l'aide d'une pompe pour perfusion intraveineuse.

En utilisant une pompe à perfusion munie du réservoir adapté, le débit de perfusion prédéterminé sera sélectionné pour assurer la perfusion dans les délais choisis.

La durée maximale d'utilisation de la solution de Remodulin diluée ne doit pas dépasser 24 heures (cf Modalités de conservation).

Le volume des réservoirs standard des dispositifs pour perfusion intraveineuse sont de 20, 50 ou 100 ml. Après avoir déterminé le débit de perfusion intraveineuse (ml/h) requis, la dose (ng/kg/min) et le poids (kg) du patient, la concentration de Remodulin intraveineux dilué (mg/ml) peut être calculée en utilisant la formule suivante :

Étape 1 : Concentration de Remodulin dilué intraveineux (mg/ml) =

$$\frac{\text{Dose (ng/kg/min) x Poids (kg) x 0,00006}}{\text{Débit de perfusion intraveineuse (ml/h)}}$$

La quantité de Remodulin nécessaire pour obtenir la concentration de la solution diluée destinée à être administrée par voie intraveineuse en fonction de la taille du réservoir peut être calculée en utilisant la formule suivante :

Étape 2 : Quantité de Remodulin (ml) =

$$\frac{\text{Concentration de Remodulin dilué intraveineux (mg/ml)}}{\text{Concentration de Remodulin en flacon (mg/ml)}}$$

x Volume total de la solution de Remodulin dilué dans le réservoir (ml)

Cette quantité est ensuite versée dans le réservoir dans lequel sera ajouté le volume du diluant (eau stérile pour préparations injectables ou solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion) afin d'obtenir le volume total de solution destinée à être injectée qui sera contenue dans le réservoir.

Exemples de calculs pour la perfusion intraveineuse :

Exemple 3 :

Calcul de la concentration de la solution de Remodulin dilué pour administration intraveineuse pour un sujet de 60 kg correspondant à une dose de 5 ng/kg/min, avec un débit de perfusion intraveineuse prédéterminé de 1 ml/h et un réservoir de 50 ml :

Étape 1 : Concentration de Remodulin intraveineux (mg/ml) =

$$\frac{\text{5 ng/kg/min x 60 kg x 0,00006}}{\text{1 ml/h}} = \text{0,018 mg/ml*}$$

* (18 000 ng/ml)

Calcul de la quantité de Remodulin (en utilisant un flacon de 1 mg/ml) nécessaire pour obtenir une concentration totale de Remodulin dilué de 0,018 mg/ml et un volume total de 50 ml :

Étape 2 : Quantité de Remodulin (ml) =

$$\frac{\text{0,018 mg/ml}}{\text{1 mg/ml}} \text{ x 50 ml = 0,9 ml}$$

La concentration de Remodulin dilué pour perfusion intraveineuse pour le sujet de l'exemple 3 sera donc préparée en ajoutant 0,9 ml de Remodulin 1 mg/ml dans un réservoir adapté avec un volume de diluant suffisant pour obtenir un volume total de 50 ml dans le réservoir. Dans cet exemple, le débit de la pompe sera de 1 ml/h.

Exemple 4 :

Calcul de la concentration de la solution de Remodulin dilué pour administration intraveineuse pour un sujet de 75 kg correspondant à une dose de 30 ng/kg/min, avec un débit de perfusion intraveineuse prédéterminé de 2 ml/h et un réservoir de 100 ml :

Étape 1 : Concentration de Remodulin dilué intraveineux (mg/ml) =

$$\frac{\text{30 ng/kg/min x 75 kg x 0,00006}}{\text{2 ml/h}} = \text{0,0675 mg/ml*}$$

* (67 500 ng/ml)

Calcul de la quantité de Remodulin (en utilisant un flacon de 2,5 mg/ml) nécessaire pour obtenir une concentration totale de Remodulin dilué de 0,0675 mg/ml et un volume total de 100 ml :

Étape 2 : Quantité de Remodulin (ml) =

$$\frac{\text{0,0675 mg/ml}}{\text{2,5 mg/ml}} \text{ x 100 ml = 2,7 ml}$$

La concentration de Remodulin dilué pour perfusion intraveineuse pour le sujet de l'exemple 4 sera donc préparée en ajoutant 2,7 ml de Remodulin 2,5 mg/ml dans un réservoir adapté avec un volume de diluant suffisant pour obtenir un volume total de 100 ml dans le réservoir. Dans cet exemple, le débit de la pompe sera de 2 ml/h.

A titre indicatif, les tableaux 5 à 8 ci-dessous présentent pour les flacons de Remodulin 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml, le volume (ml) de Remodulin à diluer dans les réservoirs de 20 ml, 50 ml ou 100 ml (débit de perfusion de 0,4 ml/h, 1 ml/h ou 2 ml/h, respectivement) en fonction du poids corporel du patient et de la dose prescrite jusqu'à 42,5 ng/kg/min (Remodulin 1 mg/ml et 2,5 mg/ml), 80 ng/kg/min (Remodulin 5 mg/ml), et 100 ng/kg/min (Remodulin 10 mg/ml).

Tableau 5 : Volume (ml) de Remodulin 1 mg/ml à diluer dans les réservoirs ou seringues (réservoir de 20 ml [débit de perfusion de 0,4 ml/h], 50 ml [débit de perfusion de 1 ml/h], 100 ml [débit de perfusion de 2 ml/h])

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	25	30	35	40	45	50	55	60...
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900

6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	...65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Tableau 6 : Volume (ml) de Remodulin 2,5 mg/ml à diluer dans les réservoirs ou seringues (réservoir de 20 ml [débit de perfusion de 0,4 ml/h], 50 ml [débit de perfusion de 1 ml/h], 100 ml [débit de perfusion de 2 ml/h])

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	25	30	35	40	45	50	55	60...
5	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360
6,25	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450
7,5	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540
8,75	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630
10	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720
11,25	0,334	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810
12,5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900
13,75	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990
15	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080
16,25	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170
17,5	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260
18,75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350
20	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440
21,25	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530
22,5	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620
23,75	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710
25	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800
27,5	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980
30	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160
32,5	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340
35	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520
37,5	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700
40	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880
42,5	1,275	1,530	1,785	2,040	2,295	2,550	2,805	3,060

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	...65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,60
6,25	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,7125	0,75
7,5	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
8,75	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
10	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
11,25	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
12,5	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
13,75	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
15	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
16,25	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
17,5	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
18,75	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
20	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
21,25	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
22,5	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
23,75	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
25	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
27,5	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
30	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
32,5	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
35	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
37,5	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
40	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800
42,5	3,315	3,570	3,825	4,080	4,335	4,590	4,845	5,100

Tableau 7 : Volume (ml) de Remodulin 5,0 mg/ml à diluer dans les réservoirs ou seringues (réservoir de 20 ml [débit de perfusion de 0,4 ml/h], 50 ml [débit de perfusion de 1 ml/h], 100 ml [débit de perfusion de 2 ml/h])

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	25	30	35	40	45	50	55	60...
10	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360
12,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450
15	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540
17,5	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630
20	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720
22,5	0,338	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810
25	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900
27,5	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990
30	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080
32,5	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170
35	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260
37,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350
40	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440
42,5	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530
45	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620
47,5	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710
50	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800
55	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980
60	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160
65	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340
70	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520
75	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700
80	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	...65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,600
12,5	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
15	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
17,5	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
20	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
22,5	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
25	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
27,5	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
30	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
32,5	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
35	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
37,5	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
40	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
42,5	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
45	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
47,5	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
50	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
55	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
60	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
65	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
70	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
75	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
80	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800

Tableau 8 : Volume (ml) de Remodulin 10 mg/ml à diluer dans les réservoirs ou seringues (réservoir de 20 ml [débit de perfusion de 0,4 ml/h], 50 ml [débit de perfusion de 1 ml/h], 100 ml [débit de perfusion de 2 ml/h])

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	25	30	35	40	45	50	55	60...
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710
100	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	...65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
70	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
90	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000

Instruction des patients traités par perfusion intraveineuse continue :

Il convient de s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise entièrement la manipulation et le fonctionnement du dispositif de perfusion qu'il utilise. Le patient devra donc recevoir les instructions adaptées de façon personnalisée et être assisté par le personnel soignant jusqu'à ce qu'il soit entièrement apte à changer les dispositifs de perfusion, modifier le débit/la dose selon la prescription, et gérer la situation en cas de déclenchement des alarmes de la pompe. Il devra également recevoir toute l'instruction nécessaire pour la préparation de la solution diluée, le remplissage du réservoir de la pompe, le branchement et l'amorçage du circuit de perfusion dans les conditions d'hygiène et d'asepsie rigoureuses. Une documentation relative à l'utilisation de la pompe devra lui être transmise soit par la notice explicative du fabricant de la pompe soit sous la forme de conseils spécifiques rédigés par le médecin prescripteur. La documentation doit retranscrire l'ensemble des manipulations de pratique courante pour l'administration du médicament, les gestes adaptés pour parer à la survenue d'une obstruction du système de perfusion ou autres dysfonctionnements signalés par les alarmes de la pompe ainsi que les coordonnées de la personne à contacter en cas d'urgence.

Mesures de minimisation du risque d'infections systémiques induites par le cathéter :

Une attention particulière doit être portée aux recommandations qui figurent ci-après et qui visent à réduire le risque d'infections systémiques induites par le cathéter chez les patients traités par Remodulin en perfusion intraveineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces informations sont issues des recommandations actuellement en vigueur pour l'amélioration des pratiques et la prévention des infections systémiques par cathéter :

Principes généraux :
- Utilisation d'un cathéter veineux central (CVC) à manchon et tunnellisé possédant un nombre minimal de ports.
- Pose du cathéter veineux central dans les conditions rigoureuses d'hygiène et d'asepsie.
- Utilisation des techniques adaptées pour la parfaite hygiène des mains et l'asepsie lors de la pose, du remplacement, de l'accès ou des manipulations du circuit de perfusion et du cathéter ou lors de l'examen du site d'insertion du cathéter et/ou l'application du pansement.
- Un pansement en gaze stérile (renouvelé tous les deux jours) ou un pansement stérile transparent semiperméable (renouvelé au moins une fois par semaine) doit être utilisé pour couvrir le site d'insertion du cathéter.
- Le pansement doit être changé dès qu'il est humide, se décolle ou semble altéré ou après examen du site d'insertion.
- Ne pas appliquer de pommades ou de crèmes antibiotiques topiques qui peuvent favoriser les infections locales fongiques et la colonisation par les bactéries résistantes.

Durée d'utilisation de la solution de Remodulin dilué :
- La durée maximale d'utilisation du produit dilué ne doit pas dépasser 24 heures.

Utilisation d'un filtre en ligne de 0,2 micron :
- Un filtre de 0,2 micron doit être placé entre la tubulure de perfusion et l'embase du cathéter, et doit être changé toutes les 24 heures lors du remplacement du réservoir de perfusion.

Deux autres recommandations concernant la manipulation de l'embase du cathéter s'ajoutent spécifiquement pour la prévention des infections à germes Gram négatif par contamination d'origine hydrique :

Utilisation d'un système clos avec embase à septum pré-fendu :
- L'utilisation d'un système clos (avec embase à septum pré-fendue plutôt qu'à valve anti-retour), doit permettre l'obturation de la lumière du cathéter chaque fois que le système de perfusion est déconnecté. Ceci a pour but de minimiser le risque de contamination microbienne.
- Le système clos à septum pré-fendu doit être remplacé tous les 7 jours.

Branchements du Luer Lock du système de perfusion :
- Le risque de contamination par des germes Gram négatif d'origine hydrique est susceptible d'augmenter si le connecteur Luer Lock est mouillé lors du remplacement du circuit de perfusion ou du système clos. Par conséquent :
  - baignade et submersion du branchement du système de perfusion au niveau du cathéter doivent être fortement déconseillées ;
  - lors du remplacement du système clos, il ne doit pas y avoir d'eau visible sur les branchements du Luer Lock ;
  - la ligne de perfusion ne sera débranchée du système clos qu'une fois toutes les 24 heures, à l'occasion de son renouvellement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au tréprostinil ou à l'un des excipients.
- Hypertension artérielle pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh stade C).
- Ulcère gastro-intestinal en évolution, hémorragie intracrânienne, traumatisme récent ou autre état clinique susceptible d'entraîner un saignement.
- Anomalies valvulaires congénitales ou acquises avec retentissement cardiaque indépendamment de l'hypertension artérielle pulmonaire elle-même.
- Cardiopathie ischémique sévère ou angor instable ; infarctus du myocarde survenu dans les six derniers mois ; insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée médicalement ; arythmies sévères ; lésions cérébrovasculaires (telles que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) survenues dans les trois derniers mois.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La décision d'entreprendre un traitement par Remodulin doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion continue pendant une période prolongée. Ainsi, il conviendra d'évaluer soigneusement l'aptitude du patient à accepter et à surveiller un cathéter et une pompe de perfusion à demeure.

Le tréprostinil est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Chez les sujets présentant une pression artérielle systémique basse, le traitement par tréprostinil peut majorer le risque d'hypotension systémique. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez des patients si la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg.

Lors de chaque modification de la dose, il est recommandé de surveiller la pression artérielle systémique et le rythme cardiaque. La perfusion sera arrêtée en cas d'hypotension systémique symptomatique ou de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 85 mmHg.

L'arrêt brutal ou la réduction importante et soudaine des doses de Remodulin peuvent provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas d'apparition d'œdème pulmonaire lors du traitement par Remodulin, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire associée doit être envisagée. Le traitement doit alors être arrêté.

Les patients obèses (IMC supérieur à 30 kg/m^2) ont une clairance du tréprostinil plus faible.

Le bénéfice du traitement par Remodulin n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'hypertension artérielle pulmonaire (stade IV de la classification fonctionnelle de NYHA).

Le rapport efficacité/sécurité de Remodulin n'a pas été étudié dans les hypertensions artérielles pulmonaires associées à un shunt cardiaque gauche-droit, une hypertension portale, une infection à VIH.

La dose sera adaptée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Compte tenu de l'excrétion essentiellement urinaire du tréprostinil et de ses métabolites, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale afin de prévenir les conséquences délétères d'une possible augmentation de l'exposition systémique (cf Posologie/Mode d'administration).

La prudence est recommandée en cas de saignements, en raison du risque hémorragique augmenté par l'effet antiagrégant plaquettaire du tréprostinil.

Un flacon de 20 ml de Remodulin contient : 54,2 mg de sodium (solution à 1 mg/ml) ; 55,2 mg de sodium (solution à 2,5 mg/ml) ; 58,6 mg de sodium (solution à 5 mg/ml) ; 55,1 mg de sodium (solution à 10 mg/ml). Prendre en considération la teneur en sodium chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

L'administration simultanée d'un inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 2C8 (par ex gemfibrozil) peut augmenter l'exposition systémique (Cmax et ASC) du tréprostinil, ce qui peut accroître le risque de survenues d'événements indésirables liés à l'administration du tréprostinil. Une diminution de la dose de tréprostinil doit être envisagée (cf Interactions).

L'administration simultanée d'un inducteur du cytochrome P450 (CYP) 2C8 (par ex rifampicine) peut diminuer l'exposition systémique du tréprostinil. Une baisse de l'exposition systémique est susceptible de réduire l'efficacité clinique. Une augmentation de la dose de tréprostinil doit être envisagée (cf Interactions).

Événements indésirables liés au système d'administration par voie intraveineuse :

Des bactériémies et des septicémies liées au cathéter veineux central ont été rapportées chez des patients recevant Remodulin par perfusion intraveineuse. Ces risques sont imputables au système d'administration du médicament. Une étude rétrospective a été réalisée par les CDC (Centers for Disease Control) dans sept centres aux États-Unis qui utilisaient Remodulin par voie intraveineuse pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les résultats de cette étude ont retrouvé un taux d'incidence des infections systémiques liées au cathéter de 1,10 événement pour 1000 jours-cathéter. Compte tenu du risque de contamination par un large spectre de germes Gram négatif ou Gram positif avec Remodulin solution diluée administrée par voie veineuse centrale au long cours, le mode d'administration en perfusion continue de Remodulin non dilué par voie sous-cutanée doit être privilégié.

L'équipe soignante devra s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise entièrement la manipulation et le fonctionnement du dispositif de perfusion qu'il utilise (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Diurétiques, agents antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs : l'administration concomitante de Remodulin avec les diurétiques, les agents antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs majore le risque d'hypotension systémique.

- Agents antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anticoagulants : le tréprostinil peut exercer un effet inhibiteur sur la fonction plaquettaire. L'administration concomitante de Remodulin avec des agents antiagrégants plaquettaires, y compris les AINS, les agents dits « donneurs de monoxyde d'azote (NO) » ou les anticoagulants, peut majorer le risque hémorragique. Les patients sous anticoagulants devront être régulièrement contrôlés selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale en matière de surveillance de ces traitements. L'utilisation concomitante d'antiagrégants plaquettaires supplémentaires doit être évité chez les patients traités par anticoagulants. La perfusion sous-cutanée de Remodulin n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques d'une dose unique (25 mg) de warfarine. Aucune donnée n'est disponible sur le risque hémorragique potentiel en cas d'administration concomitante de tréprostinil et de médicaments dits « donneurs de monoxyde d'azote ».
- Furosémide : la clairance plasmatique du tréprostinil peut être légèrement réduite chez les patients traités par furosémide. Cette interaction s'explique probablement par certaines communautés de métabolisation entre les deux molécules (glycuroconjugaison au niveau de leur groupement carboxylate).
- Inducteurs/inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 2C8 :
  - Gemfibrozil : les études pharmacocinétiques menées chez l'homme avec le diolamine de tréprostinil par voie orale ont montré que l'administration simultanée de gemfibrozil, qui est un inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 2C8, augmente l'exposition systémique (Cmax et ASC) du tréprostinil d'un facteur 2. Le retentissement de l'association d'un inhibiteur du CYP2C8 sur l'efficacité et la sécurité de Remodulin par voie parentérale (sous-cutanée ou intraveineuse) n'a pas été établi. Si un inhibiteur du CYP2C8 (par ex gemfibrozil, triméthoprime et déférasirox) est ajouté ou interrompu lors d'un traitement en cours par Remodulin, il convient d'envisager un réajustement de la dose de tréprostinil.
  - Rifampicine : les études pharmacocinétiques menées chez l'homme avec le diolamine de tréprostinil par voie orale ont montré que l'administration simultanée de la rifampicine, qui est un inducteur du cytochrome CYP2C8, diminue l'exposition systémique du tréprostinil (d'environ 20 %). Le retentissement de l'association de la rifampicine sur la sécurité et l'efficacité d'un traitement par Remodulin par voie parentérale (sous-cutanée ou intraveineuse) n'a pas été établi. Si la rifampicine est ajoutée ou interrompue lors d'un traitement en cours par Remodulin, il convient d'envisager un réajustement de la dose de tréprostinil.
  - Les inducteurs du CYP2C8 (par ex phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) peuvent réduire l'exposition systémique du tréprostinil. Si un inducteur du CYP2C8 est ajouté ou interrompu lors d'un traitement en cours par Remodulin, il convient d'envisager un réajustement de la dose de tréprostinil.
- Bosentan : lors d'une étude pharmacocinétique menée chez l'homme avec le bosentan (250 mg/jour) et le diolamine de tréprostinil (dose orale de 2 mg/jour), aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le tréprostinil et le bosentan.
- Sildénafil : lors d'une étude pharmacocinétique menée chez l'homme avec le sildénafil (60 mg/jour) et le diolamine de tréprostinil (dose orale de 2 mg/jour), aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le tréprostinil et le sildénafil.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'usage du tréprostinil chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal sont insuffisantes pour déterminer les effets sur la grossesse (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu. Remodulin ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Une contraception est recommandée en cas de traitement par Remodulin.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage du tréprostinil dans le lait maternel, il est conseillé aux femmes traitées par Remodulin d'interrompre l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'initiation du traitement ou les phases d'ajustement de la posologie peuvent être accompagnées d'effets indésirables tels qu'une hypotension systémique symptomatique ou des sensations vertigineuses pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés avec le tréprostinil dans les études contrôlées contre placebo et lors de l'expérience acquise après la mise sur le marché sont classés en fonction de leur fréquence au moyen de la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables :

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuses
Affections vasculaires	
Très fréquent	Vasodilatation, bouffées vasomotrices
Fréquent	Hypotension, accident hémorragique[(a)]
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruptions cutanées
Fréquent	Prurit
Fréquence indéterminée	Éruptions cutanées généralisées (de nature maculaire ou papuleuse)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs de la mâchoire
Fréquence indéterminée	Douleurs osseuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleurs au site de perfusion, réaction locale au site de perfusion, saignement ou hématome
Fréquent	Œdème
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Infection systémique liée au cathéter veineux central, septicémie, bactériémie ** ; infection au site de perfusion, abcès au site d'injection de la perfusion sous-cutanée ; cellulite

* Des cas de thrombophlébite associée à la perfusion intraveineuse périphérique ont été rapportés.

** **Des cas menaçant le pronostic vital et mortels ont été rapportés.**

a) Voir la rubrique « Description d'événements indésirables sélectionnés ».

Description d'événements indésirables sélectionnés :

Accidents hémorragiques :

Les accidents hémorragiques ont été fréquents, compte tenu du nombre important de patients traités par anticoagulants. Néanmoins, les effets de Remodulin sur l'agrégation plaquettaire peuvent être à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique comme cela a été observé par l'augmentation de l'incidence des événements à type d'épistaxis et de saignements d'origine digestive (incluant hémorragies gastro-intestinales, rectales, gingivales et méléna) dans les essais cliniques contrôlés. Des hémoptysies, des hématémèses et des hématuries ont également été rapportées, mais avec une fréquence inférieure ou égale à celle des groupes traités par placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage de Remodulin sont similaires aux effets susceptibles de limiter l'augmentation des doses, tels que : rougeurs, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées. En cas de survenue de symptômes de surdosage, le traitement devra être diminué ou arrêté selon la sévérité des symptômes observés, et ceci jusqu'à leur disparition. Le produit sera réadministré avec prudence et sous contrôle médical en surveillant étroitement la réapparition des effets indésirables.

Aucun antidote n'est connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antiagrégants plaquettaires, héparine exclue (code ATC : B01AC21).

Mécanisme d'action :

Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline.

Il exerce un effet vasodilatateur direct au niveau de la circulation artérielle pulmonaire et systémique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

Chez l'animal, les effets vasodilatateurs réduisent la post-charge des ventricules droit et gauche tout en augmentant le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique. Chez l'animal, l'effet du tréprostinil sur le rythme cardiaque dépend de la dose et il n'a pas été observé d'effet notable sur la conduction cardiaque.

Données d'efficacité chez les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire :

Études cliniques menées avec Remodulin administré par voie sous-cutanée :

Deux études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été réalisées avec Remodulin administré en perfusion sous-cutanée continue chez des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire stable. Ces deux études ont inclus un total de 469 adultes : 270 présentaient une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou à transmission héréditaire (groupe tréprostinil = 134 patients, groupe placebo = 136 patients) ; 90 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite (essentiellement sclérodermie) : groupe tréprostinil = 41 patients, groupe placebo = 49 patients ; et 109 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit (tréprostinil = 58 patients, placebo = 51 patients).

A l'inclusion, la distance moyenne parcourue au test de marche à 6 minutes était de 326 mètres ± 5 dans le groupe recevant le tréprostinil en perfusion sous-cutanée, et de 327 mètres ± 6 dans le groupe placebo.

La dose des deux traitements comparés était augmentée progressivement au cours de l'étude en fonction des symptômes liés à l'hypertension artérielle pulmonaire et de la tolérance clinique. La dose moyenne atteinte au bout de 12 semaines était de 9,3 ng/kg/min dans le groupe tréprostinil et correspondait à 19,1 ng/kg/min dans le groupe placebo. Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne du test de marche à 6 minutes par rapport à la valeur à l'inclusion, calculée sur la population globale des 2 essais, était de – 2 mètres ± 6,61 pour les patients recevant du tréprostinil, et de – 21,8 mètres ± 6,18 dans le groupe traité par le placebo.

Ces résultats reflétaient un effet moyen du traitement évalué sur le test de marche à 6 minutes de 19,7 mètres (p = 0,0064) par rapport au placebo sur la population globale des deux essais. Les variations moyennes par rapport aux valeurs à l'inclusion des paramètres hémodynamiques : pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), résistance artérielle pulmonaire (RAP), résistance vasculaire pulmonaire, index cardiaque (IC), ainsi que de la saturation veineuse en oxygène, ont été en faveur de Remodulin par rapport au placebo. L'amélioration des signes et des symptômes d'hypertension pulmonaire (syncope, sensations vertigineuses, douleurs thoraciques, fatigue et dyspnée) a été statistiquement significative (p < 0,0001). De plus, les mesures faites sur les échelles dyspnée-fatigue et score de dyspnée de Borg ont montré des améliorations chez les patients traités avec Remodulin après 12 semaines (p < 0,0001). Selon une analyse réalisée sur la population globale de ces 2 études en utilisant un critère combiné associant l'amélioration de la capacité à l'exercice (test de marche à 6 minutes) après 12 semaines d'au moins 10 % par rapport à la valeur de base, l'amélioration après 12 semaines d'au moins une classe de la classification NYHA par rapport à la valeur de base, et l'absence de dégradation de l'hypertension pulmonaire ou de décès pendant les 12 semaines de traitement, le nombre de répondeurs au tréprostinil (selon ce critère combiné) était de 15,9 % (37/233) dans le groupe tréprostinil et de 3,4 % (8/236) dans le groupe placebo.

L'analyse en sous-groupe de la population globale a mis en évidence un effet traitement de Remodulin par rapport au placebo sur le test de marche à 6 minutes statistiquement significatif dans la sous-population des sujets présentant une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou à transmission héréditaire (p = 0,043) mais pas dans celle des sujets présentant une hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie ou à une cardiopathie congénitale.

L'effet observé sur le critère principal (modification de la distance de marche à 6 minutes après 12 semaines de traitement) était inférieur à celui rapporté par les données historiques chez des patients traités par bosentan, iloprost et époprosténol.

Il n'a pas été réalisé d'étude clinique comparative entre la perfusion de Remodulin et la perfusion d'époprosténol par voie intraveineuse.

Il n'existe pas de données à partir d'essais cliniques avec Remodulin ayant utilisé un comparateur actif chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique avec Remodulin chez des enfants atteints d'hypertension pulmonaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est généralement atteint entre 15 et 18 heures après le début de la perfusion sous-cutanée ou intraveineuse de tréprostinil. Les concentrations plasmatiques du tréprostinil à l'équilibre sont proportionnelles à la dose pour des débits de perfusion allant de 2,5 à 125 ng/kg/min.

Les administrations sous-cutanée et intraveineuse de Remodulin se sont montrées bioéquivalentes à l'état d'équilibre avec une dose de 10 ng/kg/min.

Après administration par voie sous-cutanée, la demi-vie moyenne d'élimination apparente est de 1,32 à 1,42 heure après une perfusion de 6 heures, de 4,61 heures après une perfusion de 72 heures, et de 2,93 heures après une perfusion d'au moins trois semaines. Le volume de distribution moyen du tréprostinil est situé entre 1,11 et 1,22 l/kg et la clairance plasmatique est de 586,2 à 646,9 ml/kg/h. La clairance est plus faible chez les sujets obèses (IMC supérieur à 30 kg/m^2).

Dans une étude menée chez le volontaire sain avec du tréprostinil radioactif [^{14}C] injecté par voie sous-cutanée, 78,6 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines et 13,4 % dans les fèces, respectivement, sur une période de 224 heures. Il n'a pas été observé de métabolite majoritaire. Cinq métabolites ont été détectés dans les urines, en proportion allant de 10,2 % à 15,5 % de la dose administrée. Ces cinq métabolites représentent une proportion globale de 64,4 %. Trois d'entre eux sont des produits d'oxydation de la chaîne latérale 3-hydroxyloctyl, l'un est un dérivé glucuroconjugué (tréprostinil glucuronide) et le dernier est non identifié. Seulement 3,7 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de produit inchangé.

Dans une étude pharmacocinétique en perfusion sous-cutanée continue pendant 7 jours chez 14 volontaires sains avec des doses de Remodulin entre 2,5 et 15 ng/kg/min, les concentrations plasmatiques de tréprostinil à l'équilibre ont atteint deux pics (à 1 heure du matin et à 10 heures du matin) et deux creux (à 7 heures du matin et à 4 heures de l'après-midi). Les concentrations aux pics étaient environ 20 à 30 % plus élevées que les concentrations aux creux.

Une étude *in vitro* a révélé l'absence de potentiel inhibiteur du tréprostinil sur les microsomes hépatiques humains, à savoir les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A4).

De plus, l'administration de tréprostinil n'a pas eu d'effet inducteur sur la protéine microsomale hépatique, le contenu total de cytochrome (CYP) P450 ou l'activité des isoenzymes CYP1A, CYP2B et CYP3A4.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été conduites avec le paracétamol (4 g/jour) et la warfarine (25 mg/jour) chez le volontaire sain. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tréprostinil. Une étude réalisée avec la warfarine n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacodynamique ni pharmacocinétique entre le tréprostinil et la warfarine.

Le tréprostinil est métabolisé essentiellement par le CYP2C8.

Altération hépatique :

Chez des patients présentant une hypertension porto-pulmonaire et une insuffisance hépatique légère (n = 4) ou modérée (n = 5), l'aire sous courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 24 heures ($ASC_{0-24\,h}$) était augmentée respectivement de 260 % et de 510 % par rapport aux valeurs observées chez des sujets sains, après perfusion sous-cutanée de 10 ng/kg/min pendant 150 min. La clairance chez les patients présentant une insuffisance hépatique était diminuée jusqu'à 80 % par rapport à celle observée chez des adultes sains (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de 13 et 26 semaines menées chez le rat et le chien ont mis en évidence des réactions locales au site d'injection après perfusion sous-cutanée continue de tréprostinil sodique à type d'œdème/érythème, indurations/gonflements, douleurs/sensibilité au toucher. Des effets cliniques sévères (hypoactivité, vomissements, diarrhée et œdème au site de perfusion) ainsi que des décès (associés à des invaginations intestinales et à un prolapsus rectal) ont été observés chez les chiens recevant des doses ⩾ 300 ng/kg/min. Des taux plasmatiques moyens de tréprostinil de 7,85 ng/ml à l'équilibre ont été mesurés chez ces animaux. Des taux plasmatiques de cet ordre peuvent être obtenus chez l'homme traité par des perfusions de Remodulin > 50 ng/kg/min.

Une exposition continue suffisante au tréprostinil n'ayant pas été prouvée pour les doses testées dans les études de reproduction menée chez le rat, ces études apparaissent insuffisantes pour déterminer les effets possibles sur la fertilité et le développement prénatal et postnatal.

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du tréprostinil. Des études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène du tréprostinil.

En résumé, les données précliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence de danger spécifique pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, hormis l'eau stérile pour préparations injectables et le chlorure de sodium à 0,9 % (p/v), solution pour perfusion (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture : 30 jours (flacon multidose).

Durée de conservation pendant l'emploi par administration sous-cutanée continue :

La stabilité physicochimique pendant l'utilisation d'un réservoir (seringue) de Remodulin non dilué administré par voie sous-cutanée a été démontrée pendant une

durée maximale de 72 heures à 37 °C. Les autres durées et conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Durée de conservation pendant l'emploi par administration intraveineuse continue :

La stabilité physicochimique et microbiologique pendant l'utilisation d'un réservoir (seringue) en chlorure de polyvinyle, polypropylène et verre d'une solution de Remodulin dilué administrée par voie intraveineuse a été démontrée pendant une durée maximale de 48 heures à 37 °C à des concentrations aussi faibles que 0,004 mg/ml. Toutefois, afin de minimiser le risque d'infections de la circulation sanguine, la durée d'utilisation maximale de Remodulin dilué ne doit pas dépasser 24 heures. Les autres durées et conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Remodulin ne doit pas être dilué s'il est administré par perfusion sous-cutanée continue (cf Posologie/Mode d'administration).

La solution de Remodulin doit être diluée dans de l'eau stérile pour préparations injectables ou du chlorure de sodium à 0,9 % (p/v), solution pour perfusion, s'il est administré par perfusion intraveineuse continue (cf Posologie/Mode d'administration).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie ou en cardiologie.

AMM 3400936816152 (2005, RCP rév 13.06.17) 1 mg/ml.
3400936816213 (2005, RCP rév 13.06.17) 2,5 mg/ml.
3400936816381 (2005, RCP rév 13.06.17) 5 mg/ml.
3400936816442 (2005, RCP rév 13.06.17) 10 mg/ml.

Voie SC :
Collect.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Voie IV :
Non agréé Collect et non rétrocédable.
Titulaire de l'AMM : Ferrer Internacional S.A. Gran Via Carlos III, 94 ; 08028 Barcelona, Espagne.
Exploitant :

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

REMOVAB voie parentérale
catumaxomab

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

REMSIMA®
infliximab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *pour solution à diluer pour solution pour perfusion IV à 100 mg :* Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Infliximab* (DCI)	100 mg

Excipients : saccharose, polysorbate 80, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique dihydraté.

Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'infliximab.

* L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde :

Remsima, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :
- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée ;
- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (cf Pharmacodynamie).

Maladie de Crohn chez l'adulte :

Remsima est indiqué dans :
- le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré ;
- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Maladie de Crohn chez l'enfant :

Remsima est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

Rectocolite hémorragique :

Remsima est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant :

Remsima est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Spondylarthrite ankylosante :

Remsima est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Rhumatisme psoriasique :

Remsima est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.

Remsima doit être administré :
- en association avec le méthotrexate,
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (cf Pharmacodynamie).

Psoriasis :

Remsima est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultra-violets A (puvathérapie) (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Remsima doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis. Remsima doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions de Remsima doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés exercés à détecter toute complication liée aux perfusions. Les patients traités par Remsima devront recevoir la notice ainsi que la carte de signalement.

Pendant le traitement par Remsima, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

POSOLOGIE :

Chez les adultes (⩾ 18 ans) :

Polyarthrite rhumatoïde :

3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Remsima doit être administré en association avec le méthotrexate.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines de traitement. Si un patient obtient une réponse inadéquate ou ne répond plus après cette période, une augmentation de la dose par paliers d'environ 1,5 mg/kg peut être considérée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg aussi souvent que toutes les 4 semaines peut être envisagée. Si une réponse adéquate est obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose ou à la fréquence d'administration sélectionnée. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines du traitement ou après un ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active, modérée à sévère :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse, suivis d'une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg 2 semaines après la première perfusion. Si un patient ne répond pas après 2 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré. Les données disponibles indiquent que le traitement sous infliximab ne doit pas être poursuivi chez les patients non répondeurs dans les 6 semaines suivant la perfusion initiale.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :
- Traitement d'entretien : une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines,
  ou
- Réadministration : une perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent (voir « Réadministration » ci-après et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose (cf Pharmacodynamie). La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Maladie de Crohn active fistulisée :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse suivis de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si le patient ne répond pas après 3 doses, aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :
- Traitement d'entretien : perfusions supplémentaires de 5 mg/kg toutes les 8 semaines,
  ou
- Réadministration : perfusion de 5 mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suivie par des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (voir « Réadministration » ci-après et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien qu'il manque des données comparatives, des données limitées obtenues auprès de patients ayant initialement répondu à 5 mg/kg, mais dont la réponse a ensuite été perdue, indiquent que certains patients peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose (cf Pharmacodynamie). La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

Dans la maladie de Crohn, l'expérience de la réadministration en cas de réapparition des signes et symptômes de la maladie est limitée et les données comparatives sur le rapport bénéfice/risque des stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont insuffisantes.

Rectocolite hémorragique :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 14 semaines de traitement, *i.e.* après trois doses. La poursuite de ce traitement doit être attentivement reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cet intervalle de temps.

Spondylarthrite ankylosante :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à la semaine 6 (*i.e.* après 2 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Rhumatisme psoriasique :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Psoriasis :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Si un patient ne répond pas après la semaine 14 (*i.e.* après 4 doses), aucun traitement supplémentaire par infliximab ne doit être administré.

Réadministration pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde :

Si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, l'infliximab peut être réadministré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion. Lors des études cliniques, les réactions d'hypersensibilité retardée ont été peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans infliximab de moins de 1 an (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). La sécurité et l'efficacité de la réadministration après un intervalle sans infliximab de plus de 16 semaines n'ont pas été établies. Cela s'applique à la fois chez les patients atteints de la maladie de Crohn et chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Réadministration pour la rectocolite hémorragique :

La tolérance et l'efficacité de la réadministration, autre que toutes les 8 semaines, ne sont pas établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Réadministration pour la spondylarthrite ankylosante :

La tolérance et l'efficacité de la réadministration, autre que toutes les 6 à 8 semaines, ne sont pas établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Réadministration pour le rhumatisme psoriasique :

La tolérance et l'efficacité de la réadministration, en dehors du schéma posologique toutes les 8 semaines, ne sont pas établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Réadministration pour le psoriasis :

L'expérience limitée du retraitement du psoriasis par une seule dose d'infliximab après un intervalle de 20 semaines suggère une efficacité réduite et une incidence plus élevée de réactions à la perfusion légères à modérées en comparaison à un régime initial d'induction (cf Pharmacodynamie).

L'expérience limitée de la réintroduction du traitement suite à la reprise de la maladie suggère une plus grande incidence de réactions à la perfusion, incluant des réactions graves, en comparaison à celles qui peuvent être observées lors d'un traitement d'entretien administré régulièrement toutes les 8 semaines (cf Effets indésirables).

Réadministration pour toutes les indications :

En cas d'interruption du traitement d'entretien, et de nécessité de reprendre le traitement, l'utilisation du schéma d'induction n'est pas recommandée (cf Effets indésirables). Dans cette situation, Remsima doit être réinitié sous forme d'une seule administration, suivie de la dose d'entretien selon les recommandations décrites ci-dessus.

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Remsima n'a pas été étudié chez le sujet âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique). Pour plus d'informations sur la tolérance de Remsima chez les sujets âgés, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Remsima n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Maladie de Crohn (6 à 17 ans) :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles indiquent que le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 10 premières semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).

Pour certains patients, un intervalle d'administration plus court peut être nécessaire afin de maintenir le bénéfice clinique tandis que pour d'autres, un intervalle plus long entre chaque dose semble suffisant. Le risque d'effets indésirables est augmenté chez les patients pour lesquels l'intervalle d'administration a été réduit à moins de 8 semaines. La poursuite du traitement chez les patients pour lesquels un intervalle d'administration plus court est nécessaire doit être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est apporté après une modification de l'intervalle entre chaque dose.

La sécurité et l'efficacité de Remsima chez les enfants de moins de 6 ans atteints de la maladie de Crohn n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée chez les enfants de moins de 6 ans.

Rectocolite hémorragique (6 à 17 ans) :

5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Les données disponibles indiquent que le traitement par infliximab ne doit pas être poursuivi chez les enfants et les adolescents qui n'auront pas répondu dans les 8 premières semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité de Remsima chez les enfants de moins de 6 ans atteints de rectocolite hémorragique n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour les enfants de moins 6 ans.

Psoriasis :

La sécurité et l'efficacité de Remsima chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication du psoriasis n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante :

La sécurité et l'efficacité de Remsima chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans les indications d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Arthrite rhumatoïde juvénile :

La sécurité et l'efficacité de Remsima chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans dans l'indication d'arthrite rhumatoïde juvénile n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :
Remsima n'a pas été étudié dans cette population de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Remsima doit être administré par voie intraveineuse sur une durée de 2 heures. Tous les patients recevant Remsima doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Perfusion d'une durée raccourcie, pour toutes les indications chez l'adulte :
Chez certains patients adultes soigneusement sélectionnés qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales de Remsima, chacune ayant duré 2 heures (traitement d'induction) et recevant un traitement d'entretien, l'administration des perfusions suivantes, sur une durée plus courte qui ne doit pas être inférieure à 1 heure, peut être considérée. Si une réaction à la perfusion survient au cours d'une perfusion d'une durée raccourcie et si le traitement est poursuivi, une diminution de la vitesse de perfusion doit être considérée pour les perfusions suivantes. Les perfusions plus courtes aux doses > 6 mg/kg n'ont pas été étudiées (cf Effets indésirables).
Pour les instructions de préparation et d'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab (cf Effets indésirables), aux autres protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou inscrits) dans le dossier du patient.
Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité :
L'infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion, comprenant des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée (cf Effets indésirables).
Des réactions aiguës liées à la perfusion dont des réactions anaphylactiques peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions aiguës liées à la perfusion surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.
Des anticorps anti-infliximab peuvent se développer et ont été associés à une augmentation de la fréquence des réactions liées à la perfusion. Une faible proportion de ces réactions liées à la perfusion était de graves réactions allergiques. Une relation entre le développement d'anticorps anti-infliximab et la diminution de la durée de réponse a été également observée. L'administration concomitante d'immunosuppresseurs a été associée à une plus faible incidence des anticorps anti-infliximab et à une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion. L'effet d'une thérapie concomitante avec les immunosuppresseurs était plus marqué chez les patients traités à la demande que chez les patients sous traitement d'entretien. Les patients qui arrêtent les immunosuppresseurs avant ou pendant le traitement par infliximab ont un risque plus élevé de développer ces anticorps. Les anticorps anti-infliximab ne peuvent pas toujours être détectés par une prise de sang. Si des réactions graves surviennent, un traitement symptomatique doit être donné et Remsima ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).
Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée ont été rapportées. Les données disponibles suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un allongement de l'intervalle sans Remsima. Les patients doivent être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de tout effet indésirable retardé (cf Effets indésirables). Si après une longue période sans traitement par infliximab, des patients sont re-traités, ils doivent être étroitement surveillés vis-à-vis des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité retardée.
Infections :
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Remsima. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Remsima ne doit pas être réadministré si le patient développe une infection sévère ou un sepsis.
Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Remsima est envisagée chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes, y compris en cas de traitement immunosuppresseur concomitant. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.
Le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF-α) médie l'inflammation et module les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Les données expérimentales montrent que le TNF-α est essentiel pour lutter contre les infections intracellulaires. L'expérience clinique a montré que les défenses de l'hôte contre l'infection sont altérées chez certains patients traités par infliximab.
Il doit être souligné que la suppression du TNF-α peut masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre. Une reconnaissance précoce de tableaux cliniques atypiques d'infections graves et de tableaux cliniques typiques d'infections rares et inhabituelles est importante dans le but de réduire les délais dans le diagnostic et le traitement.
Les patients traités par anti-TNF sont plus exposés à des infections sévères.
Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, virales et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients traités par infliximab. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale ; les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose.
Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Remsima doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'un diagnostic complet. L'administration de Remsima doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.
Tuberculose :
Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients recevant de l'infliximab. Il doit être noté que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extrapulmonaire, se présentant soit comme une maladie locale soit comme une maladie disséminée.
Avant de débuter un traitement par Remsima, une tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être recherchée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, c'est-à-dire intradermoréaction à la tuberculine et radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (sans préjuger d'éventuelles recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement du patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermoréaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.
Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Remsima ne doit pas être instauré (cf Contre-indications).
En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Remsima doit être soigneusement évalué.
Si une tuberculose inactive (latente) est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avec un antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Remsima, en accord avec les recommandations nationales.
Chez les patients qui présentent des facteurs de risque multiples ou significatifs pour la tuberculose et dont le test pour la tuberculose latente est négatif, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'instaurer un traitement par Remsima.
La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Remsima chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.
Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par infliximab pendant et après un traitement pour une tuberculose latente.
Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, asthénie/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Remsima.
Infections fongiques invasives :
Chez les patients traités par Remsima, une infection fongique invasive telle qu'aspergillose, candidose, pneumocystose, histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave, et un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives devra être consulté précocement lors de l'auscultation de ces patients.
Les infections fongiques invasives peuvent se présenter sous une forme disséminée plutôt qu'une forme locale, et le test antigène-anticorps peut être négatif chez certains patients présentant une infection active. Un traitement antifongique empirique approprié devra être considéré dès lors que les tests diagnostiques sont en cours de réalisation, en tenant compte à la fois du risque d'une infection fongique sévère et du traitement antifongique.
Pour les patients qui ont séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Remsima doit être soigneusement considéré avant son initiation.
Maladie de Crohn fistulisée :
Le traitement par Remsima ne doit pas être instauré chez les patients présentant une maladie de Crohn avec une fistule suppurative, en phase aiguë, avant que tout foyer infectieux, en particulier un abcès, n'ait été éliminé (cf Contre-indications).
Réactivation d'une hépatite B (VHB) :
Une réactivation d'hépatite B est survenue chez des patients ayant reçu un anti-TNF, y compris l'infliximab, et qui étaient porteurs chroniques de ce virus. Certains cas ont été fatals.
La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Remsima. Pour les patients dont le test d'infection VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Remsima pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Remsima et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF afin de prévenir une réactivation du VHB n'est disponible. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Remsima doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement supplétif approprié doit être instauré.
Atteintes hépatobiliaires :
Des cas de jaunisse et d'hépatites non infectieuses, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été observés depuis la commercialisation de l'infliximab. Des cas isolés d'insuffisance hépatique conduisant à une transplantation du foie ou au décès sont survenus. La preuve d'une atteinte hépatique doit être recherchée chez les patients ayant les symptômes ou les signes d'un dysfonctionnement hépatique. Si une jaunisse et/ou une élévation des ALAT $\geqslant$ 5 fois la limite normale supérieure se développe(nt), Remsima doit être arrêté, et une investigation plus approfondie des signes anormaux doit être menée.
Administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF-α et d'anakinra :
Des infections sévères et des neutropénies ont été observées lors d'essais cliniques au cours desquels l'anakinra et un autre agent anti-TNF-α, l'étanercept, ont été administrés de façon concomitante, sans bénéfice clinique supplémentaire comparativement à l'étanercept administré seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors de l'association thérapeutique de l'anakinra et de l'étanercept, des toxicités similaires peuvent résulter de l'association entre l'anakinra avec un autre agent anti-TNF-α. Par conséquent, l'association de Remsima et de l'anakinra n'est pas recommandée.
Administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF-α et d'abatacept :
Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF-α et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections, y compris des infections graves, sans augmentation du bénéfice clinique, par rapport aux anti-TNF seuls. L'association de Remsima et de l'abatacept n'est pas recommandée.
Administration concomitante avec d'autres biothérapies :
Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante d'infliximab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que l'infliximab. L'administration concomitante d'infliximab avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.
Changement de traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) biologiques :
Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance, puisque le risque d'effets indésirables, dont les infections, peut être augmenté.
Vaccins vivants et autres agents infectieux thérapeutiques :
Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. L'administration concomitante de vaccins vivants avec Remsima n'est pas recommandée.
Chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab, une issue fatale due à une infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) a été rapporté suite à l'administration du vaccin BCG après la naissance. Un délai d'au moins six mois après la naissance est recommandé avant l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Remsima.
Processus auto-immuns :
La relative déficience du TNF-α causée par la thérapie anti-TNF peut provoquer le début d'un processus auto-immun. Si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique « type lupus » se développent chez un patient à la suite du traitement par Remsima et si ce patient présente des anticorps anti-ADN double-brin, un nouveau traitement par Remsima ne doit pas être administré (cf Effets indésirables).
Atteintes neurologiques :
L'utilisation d'agents inhibiteurs du TNF, y compris l'infliximab, a été associée à des cas de nouvelle poussée ou d'aggravation des symptômes cliniques et/ou des preuves radiographiques d'atteintes démyélinisantes centrales, y compris la sclérose en plaques, et d'atteintes démyélinisantes périphériques, y compris le syndrome de Guillain-Barré. Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF doit être soigneusement évalué avant d'instaurer un traitement par Remsima. L'arrêt de Remsima doit être envisagé si ces troubles se manifestent.
Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec les anti-TNF, il a été observé plus de cas de tumeurs, notamment des lymphomes, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF, que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de l'infliximab couvrant toutes les indications approuvées, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par l'infliximab était plus élevée que celle attendue dans la population générale, mais la fréquence des lymphomes était rare.
Après commercialisation, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.
Dans une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de l'infliximab chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par l'infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque accru de tumeurs du fait d'un tabagisme important.
En l'état actuel des connaissances, un risque de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un agent anti-TNF ne peut être écarté (cf Effets indésirables). Des précautions doivent être prises quand un traitement avec un agent anti-TNF est envisagé chez des patients présentant des antécédents de tumeurs malignes ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur.
Des précautions doivent aussi être prises chez les patients atteints de psoriasis et ayant des antécédents médicaux de thérapie immunosuppressive soutenue ou de traitement prolongé par puvathérapie.
Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement $\leqslant$ 18 ans), tels que l'infliximab. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à un type différent de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.
Depuis la commercialisation, des cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec l'infliximab est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec l'infliximab doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remsima ne peut pas être exclu (cf Effets indésirables).
Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez les patients traités par des agents anti-TNF, dont l'infliximab (cf Effets indésirables). Des examens périodiques de la peau sont recommandés,

en particulier pour les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale et utilisant des données des registres nationaux suédois a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans. Un dépistage régulier doit être réalisé chez les femmes traitées par Remsima, y compris celles âgées de plus de 60 ans.

Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque élevé de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être examinés régulièrement pour dépistage d'une dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies, conformément aux recommandations locales. Les données actuelles ne permettent pas de connaître l'influence du traitement par l'infliximab sur le risque de développement des dysplasies ou d'un cancer du côlon (cf Effets indésirables).

Du fait qu'il n'a pas été établi qu'un traitement par l'infliximab augmentait le risque de développer un cancer chez les patients avec une dysplasie récemment diagnostiquée traités par l'infliximab, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient et l'arrêt du traitement envisagé.

Insuffisance cardiaque :

Remsima doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et le traitement par Remsima ne doit pas être continué chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Réactions hématologiques :

Des pancytopénies, des leucopénies, des neutropénies et des thrombocytopénies ont été rapportées chez les patients recevant des agents anti-TNF, tels que l'infliximab. Tous les patients devront être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de signes et de symptômes évoquant une dyscrasie sanguine (tels que fièvre persistante, ecchymoses, hémorragie, pâleur). L'arrêt du traitement par Remsima doit être considéré chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées.

Autres :

L'expérience sur la sécurité d'emploi chez les patients sous infliximab ayant subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie, est limitée. La longue demi-vie de l'infliximab doit être prise en compte lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. Si un patient nécessite une intervention chirurgicale pendant son traitement par Remsima, il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.

Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Aucun élément ne suggère que l'infliximab aggrave ou provoque des sténoses fibreuses.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

L'incidence des infections graves chez les patients de 65 ans ou plus traités par l'infliximab était plus importante que celle chez les patients de moins de 65 ans. Certaines d'entre elles ont eu une issue fatale. Des précautions particulières au regard du risque infectieux devront être prises chez les personnes âgées (cf Effets indésirables).

Population pédiatrique :

- Infections :
  Dans les études cliniques, des infections ont été rapportées plus fréquemment dans les populations pédiatriques que dans les populations adultes (cf Effets indésirables).
- Vaccinations :
  Il est recommandé que les enfants soient, si possible, à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations actuelles sur la vaccination, avant d'instaurer un traitement par Remsima.
- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
  Des tumeurs malignes, dont certaines mortelles, ont été rapportées après commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ⩽ 18 ans), tel que l'infliximab. Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à un type différent de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.
  Depuis la commercialisation, des cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF, y compris l'infliximab. Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Presque tous les patients avaient reçu un traitement par AZA ou 6-MP en association ou juste avant la prise d'un anti-TNF. La grande majorité des cas rapportés avec l'infliximab est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP avec l'infliximab doit être soigneusement considéré. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remsima ne peut pas être exclu (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

- Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou la maladie de Crohn, il existe des données qui indiquent que l'utilisation concomitante du méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs réduit la formation d'anticorps anti-infliximab et augmente les concentrations plasmatiques de l'infliximab. Cependant, les résultats sont incertains en raison des limites des méthodes utilisées pour les analyses sériques de l'infliximab et des anticorps anti-infliximab.
- Les corticoïdes ne semblent pas affecter les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab d'une façon cliniquement significative.
- L'association de Remsima avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Remsima, dont l'anakinra et l'abatacept, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des vaccins vivants avec Remsima. Il est également recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant au moins 6 mois après la naissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il est recommandé de ne pas administrer de façon concomitante des agents infectieux thérapeutiques avec Remsima (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Remsima.

GROSSESSE :

Le nombre modéré de grossesses (environ 450) sous infliximab recueillies prospectivement et dont l'issue est connue, comprenant un nombre limité de grossesses avec une exposition au cours du premier trimestre de grossesse (environ 230), n'a pas révélé d'effets inattendus sur le déroulement de la grossesse. En raison de son inhibition du TNF-α, l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été rapportée lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris utilisant un anticorps analogue qui inhibe de façon sélective l'activité fonctionnelle du TNF-α de la souris (cf Sécurité préclinique). L'expérience clinique disponible est trop limitée pour exclure tout risque, par conséquent l'administration d'infliximab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

L'infliximab traverse la barrière placentaire et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 6 mois après la naissance. Après une exposition *in utero* à l'infliximab, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves qui peuvent devenir fatales. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant au moins 6 mois après la naissance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Des cas d'agranulocytose ont également été rapportés (cf Effets indésirables).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'infliximab est excrété dans le lait maternel ou absorbé de manière systématique après ingestion. Comme les immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par Remsima.

FERTILITÉ :

Les données précliniques sont insuffisantes pour établir des conclusions sur les effets de l'infliximab sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Remsima peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent se produire suite à l'administration de Remsima (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec l'infliximab, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/syndrome lupique, des troubles démyélisants, des troubles hépatobiliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables :

Le tableau 1 liste les EI basés sur l'expérience des études cliniques ainsi que les effets indésirables, dont certains ayant eu une issue fatale, rapportés depuis la commercialisation. Dans les études cliniques, au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été listés par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale (telle que grippe, infection par le virus de l'herpès)
Fréquent	Infections bactériennes (telles que sepsis, cellulite, abcès)
Peu fréquent	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose)
Rare	Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose] et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B
Fréquence indéterminée	Infection survenant suite à l'administration d'un vaccin vivant (après exposition *in utero* à l'infliximab) *
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Rare	Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus
Fréquence indéterminée	Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie
Peu fréquent	Thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose
Rare	Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab), purpura thrombopénique thrombotique, pancytopénie, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions allergiques du système respiratoire
Peu fréquent	Réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction de type maladie sérique
Rare	Choc anaphylactique, vascularite, réaction sarcoïdosique
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, insomnie
Peu fréquent	Amnésie, agitation, confusion, somnolence, nervosité
Rare	Apathie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie
Peu fréquent	Convulsion, neuropathie
Rare	Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que maladie de type sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et neuropathie motrice multifocale)
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Kératite, œdème périorbital, orgelet
Rare	Endophtalmie
Fréquence indéterminée	Perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des 2 heures suivant la perfusion
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie
Rare	Cyanose, épanchement péricardique
Fréquence indéterminée	Ischémie myocardique/infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome
Rare	Insuffisance circulatoire, pétéchie, vasospasme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes, sinusites
Fréquent	Infection des voies respiratoires basses (telle que bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis
Peu fréquent	Œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural
Rare	Pneumopathie interstitielle (incluant une maladie rapidement progressive, une fibrose pulmonaire et une pneumopathie)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, nausée
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, constipation
Peu fréquent	Perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale, transaminases élevées
Peu fréquent	Hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite
Rare	Hépatite auto-immune, jaunisse
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopécie
Peu fréquent	Éruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose
Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Infection du tractus urinaire
Peu fréquent	Pyélonéphrite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions liées à la perfusion, douleur
Fréquent	Douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdème
Peu fréquent	Mauvaise cicatrisation
Rare	Lésions granulomateuses
Investigations	
Peu fréquent	Auto-anticorps positifs
Rare	Anomalies des fractions du complément

* Y compris la tuberculose bovine (infection disséminée par le BCG), voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Réactions liées à la perfusion :

Une réaction liée à la perfusion était définie dans les études cliniques comme étant tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la perfusion. Lors des études cliniques de phase III, 18 % des patients traités par infliximab comparés à 5 % des patients traités par placebo ont présenté une réaction liée à la perfusion. Dans l'ensemble, une proportion plus élevée de patients ayant reçu infliximab en monothérapie a présenté une réaction liée à la perfusion

comparée aux patients ayant reçu infliximab avec un traitement immunosuppresseur concomitant. Environ 3 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de réactions liées à la perfusion et tous se sont rétablis avec ou sans traitement médical. Parmi les patients traités par infliximab et ayant eu une réaction à la perfusion lors du traitement d'induction, jusqu'à la semaine 6, 27 % ont présenté une réaction à la perfusion lors du traitement d'entretien, de la semaine 7 à la semaine 54. Parmi les patients n'ayant pas eu de réaction à la perfusion lors du traitement d'induction, 9 % ont présenté une réaction à la perfusion lors du traitement d'entretien.

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (ASPIRE), les perfusions ont été administrées sur 2 heures pour les 3 premières perfusions. Pour les patients qui n'avaient pas présenté de réaction grave à la perfusion, la durée des perfusions suivantes pouvait être raccourcie jusqu'à 40 minutes. Dans cette étude, 66 % des patients (686 sur 1040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 90 minutes ou moins et 44 % des patients (454 sur 1040) ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie à 60 minutes ou moins. Chez les patients traités par infliximab qui ont reçu au moins une perfusion d'une durée raccourcie, des réactions à la perfusion sont survenues chez 15 % des patients et des réactions sévères à la perfusion sont survenues chez 0,4 % des patients.

Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints de la maladie de Crohn (SONIC), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 16,6 % (27/163) des patients ayant reçu l'infliximab en monothérapie, chez 5 % (9/179) des patients ayant reçu l'infliximab en association avec l'azathioprine et chez 5,6 % (9/161) des patients ayant reçu l'azathioprine en monothérapie. Une réaction sévère liée à la perfusion (< 1 %) s'est produite chez un patient sous infliximab en monothérapie.

Depuis la commercialisation, des cas de réactions de type anaphylactiques, comprenant œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères, et des convulsions ont été associés à l'administration de l'infliximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de perte transitoire de la vue survenant pendant ou au cours des deux heures suivant la perfusion de l'infliximab ont été rapportés. Des événements (dont certains mortels) d'ischémie myocardique/infarctus et d'arythmie ont également été rapportés, certains en association temporelle étroite avec la perfusion d'infliximab.

Réactions à la perfusion suite à la réadministration de l'infliximab :

Une étude clinique chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère a été conçue pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du traitement d'entretien *versus* la réintroduction du traitement avec un schéma d'induction du traitement par l'infliximab (maximum de quatre perfusions aux semaines 0, 2, 6 et 14) à la suite de la reprise de la maladie. Les patients ne recevaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant. Dans le bras réintroduction du traitement, 4 % (8/219) des patients ont présenté une réaction grave à la perfusion *versus* < 1 % (1/222) en traitement d'entretien. La majorité des réactions graves à la perfusion sont survenues au cours de la seconde perfusion à la semaine 2. L'intervalle entre la dernière dose d'entretien et la première dose de réintroduction du traitement variait entre 35 et 231 jours. Les symptômes comprenaient, sans être exhaustif, une dyspnée, une urticaire, un œdème facial, et une hypotension. Dans tous les cas, le traitement par l'infliximab a été interrompu et/ou d'autres traitements ont été instaurés avec une résolution complète des signes et des symptômes.

Hypersensibilité retardée :

Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée étaient peu fréquentes et sont survenues après des intervalles sans infliximab de moins de 1 an. Lors des études dans le psoriasis, des réactions d'hypersensibilité retardée sont survenues précocement au cours du traitement. Les signes et symptômes comprenaient une myalgie et/ou une arthralgie accompagnée de fièvre et/ou rash, avec quelques patients qui ont connu un prurit, un œdème facial, un œdème des mains ou des lèvres, une dysphagie, une urticaire, un mal de gorge et une céphalée.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité retardée après des intervalles sans infliximab de plus de 1 an, mais des données limitées d'études cliniques suggèrent un risque accru d'hypersensibilité retardée avec un accroissement de l'intervalle sans infliximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors d'une étude clinique sur une période de 1 an dans laquelle des patients atteints de la maladie de Crohn étaient traités par des perfusions répétées (étude ACCENT I), l'incidence des réactions de type maladie sérique était de 2,4 %.

Immunogénicité :

Les patients qui ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab étaient plus susceptibles (environ 2-3 fois) de développer des réactions liées à la perfusion. Il s'est avéré que l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs a réduit la fréquence des réactions liées à la perfusion.

Lors des études cliniques mettant en jeu des doses uniques et multiples d'infliximab comprises entre 1 et 20 mg/kg, les anticorps dirigés contre l'infliximab ont été détectés chez 14 % des patients sous traitement immunosuppresseur, et chez 24 % des patients sans traitement immunosuppresseur. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant les doses répétées recommandées en association avec le méthotrexate, 8 % des patients présentaient des anticorps dirigés contre l'infliximab. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu 5 mg/kg avec ou sans méthotrexate, des anticorps sont apparus en tout chez 15 % des patients (des anticorps sont apparus chez 4 % des patients ayant reçu du méthotrexate et chez 26 % des patients n'ayant pas reçu de méthotrexate à l'inclusion). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont suivi un traitement d'entretien, des anticorps anti-infliximab sont survenus chez 3,3 % des patients sous traitement immunosuppresseur et chez 13,3 % des patients sans traitement immunosuppresseur. L'incidence des anticorps s'est révélée 2 à 3 fois supérieure chez les patients traités épisodiquement. En raison des limites méthodologiques, un résultat de dosage négatif n'exclut pas la présence d'anticorps dirigés contre l'infliximab. Certains patients qui développent de grandes quantités d'anticorps dirigés contre l'infliximab présentent des preuves d'efficacité diminuée. Chez les patients atteints de psoriasis traités par l'infliximab en traitement d'entretien sans immunomodulateurs concomitants, environ 28 % ont développé des anticorps dirigés contre l'infliximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité).

Infections :

Tuberculose, infections bactériennes, y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives, virales et autres infections opportunistes ont été observées chez des patients ayant reçu de l'infliximab. Certaines de ces infections ont eu une issue fatale ; les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors des études cliniques, 36 % des patients sous infliximab ont été traités pour des infections contre 25 % des patients sous placebo.

Lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence d'infections sévères incluant une pneumonie était plus élevée dans le groupe de patients traités par l'infliximab plus méthotrexate que dans celui traité par méthotrexate seul, notamment aux doses de 6 mg/kg ou plus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les notifications spontanées recueillies depuis la commercialisation, les cas d'infections sont les effets indésirables graves les plus fréquents. Certains cas ont eu une issue fatale. Près de 50 % des décès rapportés étaient associés aux infections. Des cas de tuberculose, parfois fatals, comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extrapulmonaire ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

Lors des études cliniques avec infliximab, dans lesquelles 5780 patients ont été traités, soit 5494 années-patient, 5 cas de lymphomes et 26 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été détectés *versus* aucun lymphome et 1 tumeur non lymphomateuse chez les 1600 patients traités par le placebo, soit 941 années-patient.

Lors du suivi à long terme sur 5 ans des études cliniques avec infliximab, soit 6234 années-patient (3210 patients), 5 cas de lymphomes et 38 cas de tumeurs non lymphomateuses ont été rapportés.

Des cas de tumeurs malignes, y compris des lymphomes, ont aussi été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une étude clinique exploratoire impliquant des patients atteints d'une BPCO modérée à sévère qui étaient soit d'actuels fumeurs soit d'ex-fumeurs, 157 patients adultes ont été traités par l'infliximab à des doses similaires à celles utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Neuf de ces patients ont développé des pathologies malignes, incluant 1 lymphome. La durée médiane de suivi était de 0,8 an (incidence 5,7 % [95 % IC : 2,65 %-10,6 %]). Il a été rapporté une pathologie maligne parmi 77 patients du groupe contrôle (durée médiane du suivi 0,8 an ; incidence 1,3 % [95 % IC : 0,03 %-7,0 %]). La majorité des tumeurs malignes se sont développées dans le poumon ou le cerveau et les voies aérodigestives supérieures.

Une étude de cohorte rétrospective basée sur la population générale a montré une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitées par infliximab comparées aux patientes naïves de produits biologiques ou à la population générale, y compris chez les femmes de plus de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

De plus, depuis la commercialisation, des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients traités par l'infliximab, une grande majorité de ces cas survenant dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance cardiaque :

Dans une étude de phase II évaluant l'infliximab dans l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une mortalité plus élevée due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été constatée chez les patients traités par l'infliximab, notamment chez ceux traités par la dose la plus élevée de 10 mg/kg (c'est-à-dire deux fois la dose maximale recommandée). Dans cette étude, 150 patients atteints d'ICC de classe III-IV selon NYHA (fraction d'éjection ventriculaire gauche ⩽ 35 %) ont été traités par 3 perfusions d'infliximab à 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou par du placebo pendant plus de 6 semaines. A la 38^{e} semaine, 9 des 101 patients traités par l'infliximab (2 à 5 mg/kg et 7 à 10 mg/kg) sont décédés, contre 1 sur 49 dans le groupe placebo.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients sous infliximab, avec ou sans facteurs de risque identifiables. Des cas de nouvelle survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sans antécédent cardiovasculaire ont également été rapportés au cours de cette surveillance. Certains de ces patients étaient âgés de moins de 50 ans.

Atteintes hépatobiliaires :

Lors des études cliniques, des élévations légères ou modérées des ALAT et ASAT ont été observées chez des patients ayant reçu de l'infliximab, sans progression vers une atteinte hépatique sévère. Des élévations d'ALAT ⩾ 5 x limite normale supérieure (LNS) ont été observées (voir tableau 2). Des élévations d'aminotransférases ont été observées (ALAT plus que ASAT) chez une plus grande proportion de patients ayant reçu l'infliximab que ceux des groupes de contrôle, qu'ils aient été traités par l'infliximab en monothérapie ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. La plupart des valeurs anormales d'aminotransférases étaient transitoires ; cependant, un petit nombre de patients ont connu des élévations plus prolongées. En général, les patients qui développaient des élévations des ALAT et ASAT étaient asymptomatiques, et les valeurs anormales diminuaient ou revenaient à la normale, qu'ils continuaient le traitement par l'infliximab, l'arrêtaient ou qu'on leur changeait leur traitement concomitant. Durant la surveillance depuis la commercialisation, des cas de jaunisse et d'hépatites, dont certaines ayant les caractéristiques d'une hépatite auto-immune, ont été rapportés chez des patients sous infliximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 2 : Proportion de patients avec une activité des ALAT augmentée lors des études cliniques

Indication	Nombre de patients[3]	Période de suivi médiane (sem)[4]	⩾ 3 x LNS	⩾ 5 x LNS
Polyarthrite rhumatoïde[1]				
Placebo	375	58,1	3,2 %	0,8 %
Infliximab	1087	58,3	3,9 %	0,9 %
Maladie de Crohn[2]				
Placebo	324	53,7	2,2 %	0,0 %
Infliximab	1034	54,0	4,9 %	1,5 %
Maladie de Crohn pédiatrique				
Placebo	N/A	N/A	N/A	N/A
Infliximab	139	53,0	4,4 %	1,5 %
Rectocolite hémorragique				
Placebo	242	30,1	1,2 %	0,4 %
Infliximab	482	30,8	2,5 %	0,6 %
Rectocolite hémorragique pédiatrique				
Placebo	NA	NA	NA	NA
Infliximab	60	49,4	6,7 %	1,7 %
Spondylarthrite ankylosante				
Placebo	76	24,1	0,0 %	0,0 %
Infliximab	275	101,9	9,5 %	3,6 %
Rhumatisme psoriasique				
Placebo	98	18,1	0,0 %	0,0 %
Infliximab	191	39,1	6,8 %	2,1 %
Psoriasis en plaques				
Placebo	281	16,1	0,4 %	0,0 %
Infliximab	1175	50,1	7,7 %	3,4 %

(1) Les patients sous placebo ont reçu du méthotrexate alors que les patients sous Remsima ont reçu en même temps de l'infliximab et du méthotrexate.

(2) Les patients sous placebo dans les 2 études de phase III dans la maladie de Crohn, ACCENT I et ACCENT II, ont reçu une dose initiale de 5 mg/kg d'infliximab au début de l'étude, puis ont reçu du placebo durant la phase d'entretien. Les patients randomisés dans le groupe d'entretien par placebo et par la suite transférés dans le groupe infliximab ont été inclus dans le groupe infliximab pour l'analyse des ALAT. Dans l'étude SONIC de phase IIIb menée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les patients du groupe placebo ont reçu 2,5 mg/kg/jour d'azathioprine comme traitement de contrôle actif en plus des perfusions de placebo d'infliximab.

(3) Nombre de patients évalués pour les ALAT.

(4) La période de suivi médiane repose sur le nombre de patients traités.

Anticorps antinucléaires (AAN)/anticorps anti-ADN double-brin (dbADN) :

Lors des études cliniques, environ la moitié des patients traités par infliximab, qui étaient AAN négatifs avant le traitement, ont développé des AAN pendant l'étude, contre environ un cinquième des patients traités par placebo. Des anticorps anti-dbADN ont été détectés chez environ 17 % des patients traités par infliximab contre 0 % des patients traités par placebo. A la dernière évaluation, 57 % des patients traités par infliximab sont restés anti-dbADN positifs. Les cas de lupus et de syndromes type lupus restent cependant peu fréquents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile :

L'infliximab a été étudié lors d'une étude clinique chez 120 patients (moyenne d'âge : 4 à 17 ans) atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile active malgré un traitement par méthotrexate. Les patients ont reçu 3 ou 6 mg/kg d'infliximab à raison de 3 doses d'induction (aux semaines 0, 2, 6 ou aux semaines 14, 16, 20 respectivement) suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines, en association avec le méthotrexate.

- Réactions à la perfusion :
  Des réactions à la perfusion sont survenues chez 35 % des patients atteints d'arthrite rhumatoïde juvénile ayant reçu 3 mg/kg d'infliximab comparé à 17,5 % chez les patients ayant reçu 6 mg/kg. Dans le groupe infliximab 3 mg/kg, 4 patients sur 60 ont eu une réaction sévère à la perfusion et 3 patients ont rapporté une possible réaction anaphylactique (dont 2 faisaient partie des réactions sévères à la perfusion). Dans le groupe infliximab 6 mg/kg, 2 des 57 patients ont eu une réaction sévère à la perfusion, dont 1 a pu avoir une réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Immunogénicité :
  Des anticorps anti-infliximab se sont développés chez 38 % des patients ayant reçu 3 mg/kg comparés à 12 % des patients ayant reçu 6 mg/kg. Les dosages d'anticorps étaient notablement plus élevés pour le groupe 3 mg/kg que pour le groupe 6 mg/kg.
- Infections :
  Des infections sont survenues chez 68 % (41/60) des enfants ayant reçu 3 mg/kg pendant 52 semaines, 65 % (37/57) des enfants ayant reçu de l'infliximab à 6 mg/kg pendant 38 semaines et 47 % (28/60) des enfants ayant reçu du placebo pendant 14 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants atteints de maladie de Crohn dans l'étude REACH (cf Pharmacodynamie) que chez les adultes atteints de maladie de Crohn : anémie (10,7 %), sang dans les selles (9,7 %), leucopénie (8,7 %), bouffée vasomotrice (8,7 %), infection virale (7,8 %), neutropénie (6,8 %), fracture osseuse (6,8 %), infection bactérienne (5,8 %) et réactions allergiques des voies respiratoires (5,8 %). D'autres effets spécifiques sont discutés ci-dessous.

- Réactions liées à la perfusion :
  Dans l'étude REACH, 17,5 % des patients randomisés ont présenté 1 ou plusieurs réactions à la perfusion. Il n'y a pas eu de réactions sévères à la perfusion, et 2 sujets dans REACH ont eu des réactions anaphylactiques non sévères.
- Immunogénicité :
  Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 3 (2,9 %) enfants.
- Infections :
  Dans l'étude REACH, des infections ont été rapportées chez 56,3 % des patients randomisés traités par infliximab. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les patients qui ont reçu des perfusions toutes les 8 semaines par rapport à ceux les recevant toutes les 12 semaines (73,6 % et 38,0 %, respectivement), alors que des infections sévères ont été rapportées chez 3 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et chez 4 sujets dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections les plus couramment rapportées ont été les infections des voies respiratoires hautes et les pharyngites, et les infections sévères les plus couramment rapportées ont été des abcès. 3 cas de pneumonie (1 sévère) et 2 cas de zona (tous 2 non sévères) ont été rapportés.

Population pédiatrique atteinte de rectocolite hémorragique :

Dans l'ensemble, les réactions indésirables rapportées dans l'étude dans la rectocolite hémorragique pédiatrique (C0168T72) et dans les études dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte (ACT 1 et ACT 2) étaient généralement cohérentes. Dans l'étude C0168T72, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, douleur abdominale, fièvre et maux de tête. L'événement indésirable le plus fréquent était l'aggravation de la rectocolite hémorragique, dont l'incidence était plus importante chez les patients traités toutes les 12 semaines que chez les patients traités toutes les 8 semaines.

- Réactions liées à la perfusion :
  Dans l'ensemble, 8 (13,3 %) des 60 patients traités ont présenté une ou plusieurs réactions à la perfusion, dont 4 des 22 (18,2 %) patients recevant des perfusions toutes les 8 semaines et 3 des 23 (13,0 %) patients recevant des perfusions toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. Aucune réaction grave à la perfusion n'a été rapportée. Toutes les réactions à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée.
- Immunogénicité :
  Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 4 (7,7 %) patients au cours des 54 semaines.

- Infections :

  Des infections ont été rapportées chez 31 (51,7 %) des 60 patients traités dans l'étude C0168T72 et 22 (36,7 %) patients ont nécessité un traitement antimicrobien oral ou parentéral. La proportion de patients atteints d'infections dans l'étude C0168T72 était similaire à celle dans l'étude dans la maladie de Crohn pédiatrique (REACH) mais supérieure à celle dans les études dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte (ACT 1 et ACT 2). L'incidence globale des infections dans l'étude C0168T72 était de 13/22 (59 %) dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 14/23 (60,9 %) dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Les infections des voies respiratoires supérieures (7/60 [12 %]) et les pharyngites (5/60 [8 %]) ont été les infections du système respiratoire le plus fréquemment rapportées. Des infections graves ont été rapportées chez 12 % (7/60) de l'ensemble des patients traités.

  Dans cette étude, il y avait plus de patients âgés de 12 à 17 ans que de patients âgés de 6 à 11 ans (45/60 [75 %]) *versus* 15/60 [25 %]). Bien que le nombre de patients dans chacun des sous-groupes soit insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'âge sur la tolérance, une proportion plus importante d'effets indésirables graves et d'arrêt d'étude pour cause d'effets indésirables a été rapportée chez les patients les plus jeunes que chez les patients les plus âgés. Bien que la proportion d'infections soit aussi plus élevée chez les patients les plus jeunes, en ce qui concerne les infections graves, leur proportion était similaire dans les deux groupes d'âge. Dans l'ensemble, les proportions d'effets indésirables et de réactions à la perfusion étaient similaires entre les groupes d'âge de 6 à 11 ans et 12 à 17 ans.

Expérience postcommercialisation :

Depuis la commercialisation, des effets indésirables spontanés sévères avec l'infliximab chez les enfants ont inclus des tumeurs malignes comprenant des lymphomes T hépatospléniques, des anomalies transitoires des enzymes hépatiques, des syndromes type lupus, et des auto-anticorps positifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Informations supplémentaires concernant des populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Lors des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des infections graves était plus importante chez les patients de 65 ans et plus traités par infliximab plus méthotrexate (11,3 %) que celle chez les patients de moins de 65 ans (4,6 %). Chez les patients traités par méthotrexate seul, l'incidence des infections graves était de 5,2 % chez les patients de 65 ans et plus, comparée à 2,7 % chez les patients de moins de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF-α) ; code ATC : L04AB02.

Remsima est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Mécanisme d'action :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF-α mais pas à la lymphotoxine α (TNF-β).

Effets pharmacodynamiques :

L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF-α dans une grande variété de tests biologiques *in vitro*. L'infliximab a prévenu la maladie chez les souris transgéniques qui développent une polyarthrite à la suite de l'expression de TNF-α humain et, lorsqu'il a été administré après l'apparition de la maladie, il a permis aux articulations lésées de cicatriser. *In vivo*, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF-α humain, processus qui équivaut à la perte de bioactivité du TNF-α. Des concentrations élevées en TNF-α ont été trouvées dans les articulations des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et celles-ci sont corrélées à une activité élevée de la maladie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par infliximab diminue l'infiltration de cellules inflammatoires dans les parties inflammatoires de l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaires, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire. Après traitement par infliximab, les patients ont présenté des taux sériques diminués d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive (CRP) et des taux augmentés d'hémoglobine chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient une hémoglobinémie réduite par rapport aux valeurs de base. Par ailleurs, il n'y a pas eu de diminution du taux circulant de lymphocytes, ni de la réponse proliférative à une stimulation mitogénique *in vitro* par comparaison aux cellules des patients non traités. Chez les patients atteints de psoriasis, le traitement par infliximab a conduit à une diminution de l'inflammation de l'épiderme et à une normalisation de la différenciation des kératinocytes des plaques de psoriasis. Dans le rhumatisme psoriasique, un traitement à court terme par infliximab réduit le nombre de cellules T et de vaisseaux sanguins dans le synovium et la peau psoriasique.

L'examen histologique des biopsies coliques, obtenues avant et 4 semaines après administration d'infliximab, a révélé une importante réduction du TNF-α décelable. Le traitement par infliximab des patients atteints de la maladie de Crohn était également accompagné d'une réduction importante du marqueur sérique de l'inflammation généralement élevé, la CRP. Les numérations leucocytaires périphériques totales n'ont été que peu affectées chez les patients traités par infliximab, bien que des modifications du nombre de lymphocytes, monocytes et neutrophiles se rapprochant des valeurs normales aient été observées. La numération des mononucléaires du sang périphérique (PBMC) des patients traités par infliximab a révélé une réponse proliférative stable aux stimuli par rapport à des patients non traités, et aucune altération importante de la production de cytokines par les mononucléaires (PBMC) n'a été observée à la suite du traitement par infliximab. D'après l'analyse des mononucléaires de la lamina propria obtenue par biopsie de la muqueuse intestinale, le traitement par infliximab entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF-α et l'interféron-γ. Des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Les études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont démontré une cicatrisation des muqueuses chez les patients traités par infliximab.

Efficacité et sécurité clinique :

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte :

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée lors de deux études cliniques pivot, multicentriques, randomisées, en double aveugle : ATTRACT et ASPIRE. Dans les deux études, l'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique, de corticoïdes oraux (⩽ 10 mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était permise.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réduction des signes et symptômes évaluée selon ceux de l'American College of Rheumatology (ACR20 dans ATTRACT, landmark ACR-N pour ASPIRE), la prévention de la destruction articulaire et l'amélioration des capacités fonctionnelles. Une réduction des signes et symptômes était définie comme au moins équivalente à une amélioration de 20 % (ACR20) du nombre d'articulations enflées et douloureuses, et de 3 des 5 critères suivants : (1) évaluation globale par le médecin, (2) évaluation globale par le patient, (3) mesure de la capacité fonctionnelle, (4) échelle visuelle analogique de la douleur, et (5) vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de la protéine C réactive. L'ACR-N utilise les mêmes critères que l'ACR20, calculé en prenant le plus faible pourcentage d'amélioration dans le nombre d'articulations enflées, d'articulations douloureuses et la valeur médiane des 5 composants restants de la réponse ACR.

La destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) des mains et des pieds était mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde (0-440). Le Health Assessment Questionnaire (HAQ ; échelle 0-3) était utilisé pour mesurer les variations moyennes des capacités fonctionnelles par rapport aux valeurs initiales.

L'étude ATTRACT a évalué les réponses aux semaines 30, 54 et 102 dans le cadre d'une étude contrôlée *versus* placebo chez 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate. Environ 50 % des patients présentaient une capacité fonctionnelle de classe III. Les patients recevaient soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 4 ou 8 semaines. Tous les patients recevaient des doses stables de méthotrexate (médiane de 15 mg/semaine) pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant l'étude.

Les résultats à la semaine 54 (ACR20, score total de Sharp modifié par van der Heijde et HAQ) sont présentés dans le tableau 3. De meilleures réponses cliniques (ACR50 et ACR70) ont été observées dans tous les groupes traités par l'infliximab aux semaines 30 et 54 par rapport au méthotrexate seul.

Une réduction de la vitesse de progression de la destruction articulaire (érosion et pincement de l'interligne articulaire) a été observée dans tous les groupes traités par l'infliximab à la semaine 54 (tableau 3).

Les effets observés à la semaine 54 ont été maintenus jusqu'à la semaine 102. En raison d'un certain nombre de sorties d'étude, l'importance de la différence des effets observés dans les groupes traités avec l'infliximab par rapport au méthotrexate seul ne peut pas être définie.

Tableau 3 : Effets sur l'ACR20, les lésions articulaires structurelles et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, ATTRACT

	Placebo[a]	Infliximab[b]				Tous groupes infliximab confondus[b]
		3 mg/kg/ 8 sem	3 mg/kg/ 4 sem	10 mg/ kg/ 8 sem	10 mg/ kg/ 4 sem	
Patients avec réponse ACR20/patients évalués (%)[c]	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Score total[d] (score de Sharp modifié par van der Heijde)						
Variations par rapport aux valeurs initiales (moyenne ± ET[c])	7 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	− 0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Médiane[c] (intervalle interquartile)	4,0 (0,5 à 9,7)	0,5 (- 1,5 à 3,0)	0,1 (- 2,5 à 3,0)	0,5 (− 1,5 à 2,0)	− 0,5 (− 3 à 1,5)	0,0 (− 1,8 à 2,0)
Patients sans détérioration/ patients évalués (%)[c]	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Variations de l'HAQ par rapport aux valeurs initiales[e] (patients évalués)	87	86	85	87	81	339
Moyenne ± ET[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a) Placebo = tous les patients présentaient une PR active malgré un traitement avec des doses stables de méthotrexate pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant toute l'étude. L'utilisation concomitante de doses stables de corticoïdes oraux (⩽ 10 mg/jour) et/ou d'AINS était permise, et une supplémentation en acide folique était administrée.

b) Toutes doses d'infliximab confondues administrées en association avec le méthotrexate et l'acide folique et, pour certains, avec des corticoïdes et/ou des AINS.

c) p < 0,001, pour chaque groupe traité par l'infliximab *vs* placebo.

d) Plus les valeurs sont élevées, plus la destruction articulaire est importante.

e) HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées, moins l'invalidité est importante.

L'étude ASPIRE a évalué les réponses à la semaine 54 chez 1004 patients naïfs au méthotrexate présentant une polyarthrite rhumatoïde active dans sa forme débutante (durée de la maladie ⩽ 3 ans, durée médiane de 0,6 an), active (nombre médian d'articulations enflées et douloureuses respectivement de 19 et 31). Tous les patients ont reçu du méthotrexate (optimisé à 20 mg/semaine à la semaine 8) et, soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 6 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2, et 6 puis toutes les 8 semaines. Les résultats à la semaine 54 sont présentés dans le tableau 4.

Après 54 semaines de traitement, comparées au méthotrexate seul, toutes les doses d'infliximab + méthotrexate ont conduit à une meilleure amélioration statistiquement significative des signes et symptômes mesurée par la proportion de patients qui ont obtenu des réponses ACR20, 50 et 70.

Dans ASPIRE, plus de 90 % des patients ont eu au moins 2 radiographies interprétables. Un ralentissement du taux de progression des dommages structuraux a été observé aux semaines 30 et 54 dans les groupes de traitement infliximab + méthotrexate, comparé au méthotrexate seul.

Tableau 4 : Effets sur l'ACR-N, les lésions articulaires structurelles et les capacités fonctionnelles à la semaine 54, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combiné
Patients randomisés	282	359	363	722
Amélioration de l'ACR en pourcentage				
Moyenne ± ET[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Variations par rapport aux valeurs initiales du score total de Sharp modifié par van der Heijde[b]				
Moyenne ± ET[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Médiane	0,43	0,00	0,00	0,00
Amélioration de l'HAQ par rapport aux valeurs initiales, sur la période allant de la semaine 30 à 54[c]				
Moyenne ± ET[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a) p < 0,001, pour chaque groupe traité par l'infliximab *vs* placebo.

b) Plus les valeurs sont élevées, plus la destruction articulaire est importante.

c) HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées, moins l'invalidité est importante.

d) p = 0,030 et < 0,001 pour les groupes de traitement 3 mg/kg et 6 mg/kg respectivement *vs* placebo + MTX.

Les données soutenant l'ajustement posologique dans la polyarthrite rhumatoïde proviennent des études ATTRACT, ASPIRE et START. START était une étude de tolérance randomisée, multicentrique, en double aveugle, avec 3 bras, sur des groupes parallèles. Dans l'un des bras de l'étude (groupe 2, n = 329), les patients qui avaient une réponse inadéquate étaient autorisés à des ajustements de dose par paliers de 1,5 mg/kg, à partir de 3 jusqu'à 9 mg/kg. La majorité (67 %) de ces patients n'ont pas nécessité d'ajustement de dose. Parmi les patients qui ont nécessité un ajustement de dose, 80 % ont obtenu une réponse clinique et la majorité d'entre eux (64 %) n'ont eu besoin que d'un ajustement de 1,5 mg/kg.

Maladie de Crohn chez l'adulte :

- Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, modérée à sévère :

  L'efficacité d'un traitement par l'infliximab constitué d'une dose unique a été évaluée chez 108 patients atteints de la maladie de Crohn active (Indice d'Activité de la Maladie de Crohn [CDAI] ⩾ 220 et ⩽ 400) lors d'une étude dose-réponse, randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. Parmi ces 108 patients, 27 avaient été traités à la dose recommandée de 5 mg/kg d'infliximab. Tous les patients n'avaient pas eu de réponse satisfaisante aux traitements conventionnels préalables. Une utilisation concomitante de doses stables de produits conventionnels étant autorisée, 92 % des patients ont continué à prendre ces traitements.

  Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients ayant montré une réponse clinique, définie comme une diminution du CDAI ⩾ 70 points par rapport à la valeur de départ lors de l'évaluation de la semaine 4, et n'ayant pas fait l'objet d'une augmentation de la prise des médicaments ou d'une chirurgie liée à la maladie de Crohn. Les patients ayant répondu à la semaine 4 ont été suivis jusqu'à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients en phase de rémission clinique à la semaine 4 (CDAI < 150) et la réponse clinique à terme.

  A la semaine 4, après administration d'une dose unique, 22/27 patients (81 %) traités par infliximab à la dose de 5 mg/kg ont montré une réponse clinique *versus* 4/25 patients (16 %) sous placebo (p < 0,001). De même, à la semaine 4, 13/27 patients (48 %) traités par infliximab présentaient une rémission clinique (CDAI < 150) contre 1/25 patient (4 %) sous placebo. Une réponse était observée dans un délai de 2 semaines avec une réponse maximale à 4 semaines. Lors de la dernière visite à 12 semaines, 13/27 patients (48 %) traités par infliximab présentaient toujours une réponse.

- Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn active, modérée à sévère chez l'adulte :

  L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab a été évaluée au cours d'une étude clinique de 1 an (ACCENT I).

  Un total de 573 patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère (CDAI ⩾ 220 et ⩽ 400) ont reçu une perfusion unique de 5 mg/kg à la semaine 0. Sur les 580 patients inclus, 178 (30,7 %) étaient définis comme ayant une maladie sévère (score CDAI > 300 avec un traitement concomitant par corticoïde et/ou immunosuppresseur) et correspondaient à la population définie dans l'indication (cf Indications). A la semaine 2, la réponse clinique de tous les patients a été évaluée et les patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement : un groupe placebo, un groupe à la dose d'entretien de 5 mg/kg et un groupe à la dose d'entretien de 10 mg/kg. Les 3 groupes ont reçu des perfusions répétées aux semaines 2, 6, puis toutes les 8 semaines.

  Sur les 573 patients randomisés, 335 (58 %) ont présenté une réponse clinique à la semaine 2. Ces patients ont été classés dans le groupe des répondeurs à la semaine 2 et ont été inclus dans l'analyse principale (cf tableau 5). Parmi les patients classés comme non-répondeurs à la semaine 2, 32 % (26/81) du groupe d'entretien recevant le placebo et 42 % (68/163) du groupe infliximab ont présenté une réponse clinique à la semaine 6. Par la suite, il n'y avait pas de différence entre les groupes dans le nombre de répondeurs tardifs.

  Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients en rémission clinique (CDAI < 150) à la semaine 30 et le délai de perte de réponse tout au long des 54 semaines. Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 6.

  Tableau 5 : Effets sur les taux de réponse et de rémission, données issues d'ACCENT I (répondeurs à la semaine 2)

	ACCENT I (répondeurs à la semaine 2) % de patients		
	Traitement d'entretien par placebo [n = 110]	Traitement d'entretien par 5 mg/kg d'infliximab [n = 113] (valeur p)	Traitement d'entretien par 10 mg/kg d'infliximab [n = 112] (valeur p)
Délai médian de perte de réponse tout au long des 54 semaines	19 semaines	38 semaines (0,002)	> 54 semaines (< 0,001)
Semaine 30			
Réponse clinique[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)

Rémission clinique	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Rémission sans corticoïdes	10,7 [6/56]	31,0 [18/58] (0,008)	36,8 [21/57] (0,001)
Semaine 54			
Réponse clinique[(a)]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Rémission clinique	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Rémission durable sans corticoïdes[(b)]	5,7 [3/53]	17,9 [10/56] (0,075)	28,6 [16/56] (0,002)

a) Diminution du CDAI ⩾ 25 % et ⩾ 70 points.

b) CDAI < 150 aux semaines 30 et 54, et sans administration de corticoïdes au cours des 3 mois précédant la semaine 54 parmi les patients qui recevaient des corticoïdes au début de l'étude.

A partir de la semaine 14, les patients qui avaient répondu au traitement, mais qui ont par la suite perdu leur bénéfice clinique, ont été autorisés à prendre une dose de 5 mg/kg d'infliximab supérieure à celle qui leur avait été initialement attribuée. 89 % (50/56) des patients ayant perdu la réponse clinique pendant le traitement d'entretien par 5 mg/kg d'infliximab après la semaine 14 ont répondu au traitement par 10 mg/kg d'infliximab.

Une amélioration des paramètres de qualité de vie et une diminution des hospitalisations dues à la maladie ainsi que le recours aux corticoïdes ont été observés chez les groupes de traitement d'entretien par infliximab comparés au groupe d'entretien par placebo aux semaines 30 et 54.

L'infliximab avec ou sans azathioprine a été évalué lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, *versus* un comparateur actif (SONIC) chez 508 patients adultes atteints de la maladie de Crohn dans sa forme modérée à sévère (CDAI ⩾ 220 ⩽ 450), naïfs d'agents biologiques ainsi que d'immunosuppresseurs et dont la durée médiane de la maladie était de 2,3 ans. A l'inclusion 27,4 % des patients recevaient des corticoïdes par voie systémique, 14,2 % du budésonide et 54,3 % du 5-ASA. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'azathioprine en monothérapie, soit de l'infliximab en monothérapie ou de l'infliximab et de l'azathioprine en association. L'infliximab a été administré à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines. L'azathioprine a été donnée à une dose de 2,5 mg/kg par jour.

Le critère principal de l'étude était la rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26, défini par des patients en rémission clinique (CDAI < 150) qui n'ont pas reçu de corticoïde oral (prednisolone ou équivalent) ou de budésonide à une dose > 6 mg/jour pendant au moins 3 semaines. Voir les résultats dans le tableau 6. La proportion de patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 26 était significativement plus élevée dans le groupe infliximab et azathioprine en association (43,9 %, p < 0,001) et le groupe infliximab en monothérapie (30,1 %, p = 0,023) que dans le groupe azathioprine en monothérapie (16,5 %).

Tableau 6 : Pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26, SONIC

	Azathioprine en monothérapie	Infliximab en monothérapie	Infliximab + azathioprine en association
Semaine 26			
Tous les patients randomisés	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) (p = 0,006)*	56,8 % (96/169) (p < 0,001)*

* Les valeurs de p représentent chaque groupe de traitement par infliximab *vs* azathioprine en monothérapie.

Des tendances similaires dans l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïde ont été observées à la semaine 50. De plus, une amélioration de la qualité de vie mesurée par IBDQ a été observée avec l'infliximab.

- Traitement d'induction dans la maladie de Crohn active, fistulisée :

  L'efficacité a été évaluée lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez 94 patients présentant une maladie de Crohn fistulisée qui avaient des fistules présentes depuis au moins 3 mois. 31 de ces patients ont été traités avec 5 mg/kg d'infliximab. Environ 93 % des patients avaient reçu préalablement un traitement antibiotique ou immunosuppresseur.

  L'utilisation concomitante de doses stables de traitements conventionnels étant autorisée, 83 % des patients ont continué à recevoir au moins l'un de ces traitements. Les patients ont reçu trois doses de placebo ou d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Le suivi des patients s'est poursuivi pendant 26 semaines. Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients ayant montré une réponse clinique, définie comme une réduction ⩾ 50 % par rapport à la valeur de départ du nombre de fistules s'évacuant sur légère compression sur au moins deux visites consécutives (à 4 semaines d'intervalle), sans augmentation de prise de médicaments ou chirurgie liée à la maladie de Crohn.

  68 % des patients (21/31) traités par infliximab à la dose de 5 mg/kg ont répondu contre 26 % des patients (8/31) des patients sous placebo (p = 0,002).

  Le délai médian de survenue de la réponse a été de 2 semaines dans le groupe traité par infliximab. La durée médiane de la réponse a été de 12 semaines. En outre, la fermeture de toutes les fistules est survenue chez 55 % des patients recevant de l'infliximab, contre 13 % des patients traités par placebo (p = 0,001).

- Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn active, fistulisée :

  L'efficacité de perfusions répétées d'infliximab chez les patients atteints de la maladie de Crohn fistulisée a été évaluée au cours d'une étude clinique qui a duré un an (ACCENT II). Un total de 306 patients ont reçu 3 doses de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. A l'inclusion, 87 % des patients avaient des fistules périanales, 14 % des fistules abdominales, 9 % des fistules rectovaginales. Le score CDAI médian était de 180. A la semaine 14, la réponse clinique a été évaluée chez 282 patients qui ont été randomisés pour recevoir soit du placebo, soit 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46.

  Le critère d'évaluation principal qui était le délai entre la randomisation et la perte de réponse (voir tableau 7) a été analysé chez les répondeurs à la semaine 14 (195/282). Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 6.

Tableau 7 : Effets sur les taux de réponse, données issues d'ACCENT II (répondeurs à la semaine 14)

	ACCENT II (répondeurs à la semaine 14)		
	Traitement d'entretien par placebo (n = 99)	Traitement d'entretien par infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	Valeur p
Délai médian de perte de réponse tout au long des 54 semaines	14 semaines	> 40 semaines	< 0,001
Semaine 54			
Réponse sur les fistules (%)[(a)]	23,5	46,2	0,001
Réponse complète sur les fistules (%)[(b)]	19,4	36,3	0,009

a) Diminution de ⩾ 50 % du nombre de fistules avec écoulement par rapport aux valeurs initiales sur une période ⩾ 4 semaines.

b) Absence totale de fistules avec écoulement.

A partir de la semaine 22, les patients qui avaient initialement répondu au traitement, mais qui ont par la suite perdu leur réponse, ont été éligibles à un nouveau traitement actif toutes les 8 semaines à une dose de 5 mg/kg d'infliximab supérieure à celle qui leur avait été initialement attribuée. Chez les patients du groupe traités par 5 mg/kg d'infliximab ayant changé de traitement en raison d'une perte de réponse sur les fistules après la semaine 22, 57 % (12/21) ont répondu au nouveau traitement par 10 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines.

Aucune différence significative n'a été observée entre le placebo et l'infliximab pour ce qui est de la proportion de patients ayant eu toutes leurs fistules maintenues fermées tout au long des 54 semaines, pour des symptômes tels que proctalgies, abcès et infection du tractus urinaire ou l'apparition de nouvelles fistules développées au cours du traitement.

Le traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines a réduit significativement les hospitalisations et les interventions chirurgicales dues à la maladie par rapport au placebo. Par ailleurs, une diminution de la prise de corticoïdes et des améliorations de la qualité de vie ont été observées.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte :

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études cliniques (ACT 1 et ACT 2) randomisées, en double aveugle, contre placebo, chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 dont un score ⩾ 2 pour l'endoscopie) ayant une réponse clinique inadéquate aux traitements conventionnels (corticoïdes oraux, aminosalicylates et/ou immunomodulateurs [6-mercaptopurine, azathioprine]). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylates oraux, de corticoïdes, et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, soit de l'infliximab 5 mg/kg ou de l'infliximab 10 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22, et dans ACT 1 aux semaines 30, 38 et 46. Une réduction des corticoïdes était permise après la semaine 8.

Tableau 8 : Effets sur la réponse clinique, la rémission clinique et la cicatrisation des muqueuses aux semaines 8 et 30. Données groupées de ACT 1 et ACT 2

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Tous groupes confondus
Patients randomisés	244	242	242	484
Pourcentage de patients en réponse clinique et en réponse clinique durable				
Réponse clinique à la sem 8[(a)]	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Réponse clinique à la sem 30[(a)]	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Réponse durable (réponse clinique à la fois à la sem 8 et sem 30)[(a)]	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Pourcentage de patients en rémission clinique et en rémission clinique durable				
Rémission clinique à la sem 8[(a)]	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Rémission clinique à la sem 30[(a)]	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Rémission durable (en rémission à la fois à la sem 8 et sem 30)[(a)]	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Pourcentage de patients avec une cicatrisation des muqueuses				
Cicatrisation des muqueuses à la sem 8[(a)]	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Cicatrisation des muqueuses à la sem 30[(a)]	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a) p < 0,001, pour chaque groupe de traitement par infliximab *vs* placebo.

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée dans l'étude ACT 1 durant 54 semaines.

A la semaine 54, la proportion de patients dans le groupe infliximab toutes doses confondues ayant montré une réponse clinique est de 44,9 % comparé à 19,8 % dans le groupe placebo (p < 0,001). Le taux de rémission clinique et de cicatrisation des muqueuses est plus important dans le groupe de patients recevant de l'infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo à la semaine 54 (34,6 % *vs* 16,5 %, p < 0,001 et 46,1 % *vs* 18,2 %, p < 0,001, respectivement). Les proportions de patients en réponse durable ou rémission durable à la semaine 54 étaient plus élevées dans le groupe infliximab toutes doses confondues, comparé au groupe placebo (37,9 % *vs* 14,0 %, p < 0,001 ; et 20,2 % *vs* 6,6 %, p < 0,001, respectivement).

Un taux plus élevé de patients a pu arrêter les corticoïdes tout en restant en rémission clinique dans le groupe infliximab toutes doses confondues comparé au groupe placebo à la semaine 30 (22,3 % *vs* 7,2 %, p < 0,001, données poolées de ACT 1 et ACT 2) comme à la semaine 54 (21,0 % *vs* 8,9 %, p = 0,022, données de ACT 1).

Les données poolées issues des études ACT 1 et ACT 2 et leurs extensions, analysées depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 54, ont montré, sous traitement par infliximab, une réduction des hospitalisations et des actes chirurgicaux imputables à la rectocolite hémorragique. Le nombre d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique était significativement plus faible dans les groupes de traitement par infliximab 5 et 10 mg/kg que dans le groupe placebo (nombre moyen d'hospitalisations pour 100 patients-années : 21 et 19 *vs* 40 dans le groupe placebo ; p = 0,019 et p = 0,007, respectivement). Le nombre d'actes chirurgicaux liés à la rectocolite hémorragique était également plus faible dans les groupes de traitement par infliximab 5 et 10 mg/kg que dans le groupe placebo (nombre moyen d'actes chirurgicaux pour 100 patients-années : 22 et 19 *vs* 34 ; p = 0,145 et p = 0,022, respectivement).

La proportion de patients ayant subi une colectomie à n'importe quel moment durant les 54 semaines qui ont suivi la première perfusion du produit à l'étude a été déterminée et poolée à partir des études ACT 1 et ACT 2 et leurs extensions. Moins de patients ont subi de colectomie dans le groupe de traitement par infliximab 5 mg/kg (28/242 ou 11,6 % [NS]) et dans le groupe de traitement par infliximab 10 mg/kg (18/242 ou 7,4 % [p = 0,011]) que dans le groupe placebo (36/244 ; 14,8 %).

La réduction de l'incidence de la colectomie a été également évaluée dans une autre étude randomisée en double aveugle (C0168Y06) chez des patients hospitalisés (n = 45) ayant une rectocolite hémorragique modérée à sévère qui n'ont pas répondu aux corticoïdes IV et qui étaient par conséquent à un risque plus élevé de colectomie. Un nombre significativement plus faible de colectomies est apparu au cours des 3 mois d'étude chez les patients qui ont reçu une dose unique de 5 mg/kg d'infliximab en comparaison aux patients qui ont reçu du placebo (29,2 % *vs* 66,7 % respectivement, p = 0,017).

Dans ACT 1 et ACT 2, l'infliximab a amélioré la qualité de vie des patients, ce qui a été confirmé à la fois par une amélioration statistiquement significative d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ, et par l'amélioration de la forme abrégée du questionnaire général SF-36 à 36 items.

Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte :

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] score ⩾ 4 et douleur rachidienne ⩾ 4 sur une échelle de 1-10).

Dans la première étude (P01522), qui a eu une phase en double aveugle de 3 mois, 70 patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 (35 patients dans chaque groupe). A la semaine 12, les patients du groupe placebo ont changé leur traitement pour de l'infliximab 5 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54. Après la première année de l'étude, 53 patients ont poursuivi une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 102.

Dans la seconde étude clinique (ASSERT), 279 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo (groupe 1, n = 78), soit 5 mg/kg d'infliximab (groupe 2, n = 201) aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 24. Ensuite, tous les patients ont poursuivi sous infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96. Les patients du groupe 1 ont reçu 5 mg/kg d'infliximab. Dans le groupe 2, à partir de la semaine 36, les patients qui avaient un BASDAI ⩾ 3 lors de deux visites consécutives, ont reçu alors 7,5 mg/kg d'infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 96.

Dans ASSERT, l'amélioration des signes et symptômes était observée dès la semaine 2. A la semaine 24, le nombre de répondeurs ASAS 20 était de 15/78 (19 %) dans le groupe placebo, et de 123/201 (61 %) dans le groupe infliximab 5 mg/kg (p < 0,001). Dans le groupe 2, 95 patients ont poursuivi à 5 mg/kg toutes les 6 semaines. A la semaine 102, 80 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 71 (89 %) étaient répondeurs ASAS 20.

Dans la P01522, l'amélioration des signes et symptômes était également observée dès la semaine 2. A la semaine 12, le nombre de répondeurs BASDAI 50 était de 3/35 (9 %) dans le groupe placebo, et de 20/35 (57 %) dans le groupe infliximab 5 mg/kg (p < 0,01). 53 patients ont poursuivi à 5 mg/kg toutes les 6 semaines. A la semaine 102, 49 patients étaient toujours sous traitement par infliximab et parmi eux, 30 (61 %) étaient répondeurs BASDAI 50.

Dans les deux études, la fonction physique et la qualité de vie mesurées par BASFI et la composante physique du score SF-36 ont été également améliorées de façon significative.

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte :

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Dans la première étude clinique (IMPACT), l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées chez 104 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique polyarticulaire actif. Durant la phase de 16 semaines en double aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab, soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 et 14 (52 patients dans chaque groupe). A partir de la semaine 16, les patients sous placebo ont été transférés dans le groupe de traitement par infliximab et tous les patients ont reçu par la suite 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46. Après la première année de l'étude, 78 patients ont poursuivi dans une phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 98.

Dans la seconde étude clinique (IMPACT 2), l'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été étudiées chez 200 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif (⩾ 5 articulations enflées et ⩾ 5 articulations douloureuses). 46 % des patients avaient des doses stables de méthotrexate (⩽ 25 mg/semaine). Durant la phase de 24 semaines en double aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22 (100 patients dans chaque groupe). A la semaine 16, 47 patients sous placebo ayant < 10 % d'amélioration par rapport à l'inclusion en ce qui concerne les articulations enflées et douloureuses sont passés dans le groupe d'induction avec infliximab (échappement précoce). A la semaine 24, tous les patients sous placebo sont passés dans le groupe d'induction avec infliximab. Chez tous les patients, l'administration s'est poursuivie jusqu'à la semaine 46. Les résultats clés d'efficacité d'IMPACT et d'IMPACT 2 sont montrés dans le tableau 9 ci-après.

Tableau 9 : Effets sur ACR et PASI dans IMPACT et IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2 *		
	P (sem 16)	I (sem 16)	I (sem 98)	P (sem 24)	I (sem 24)	I (sem 54)
Patients randomisés	52	52	N/A[(a)]	100	100	100
Réponse ACR (% de patients)						
N	52	52	78	100	100	100
Réponse ACR 20 *	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Réponse ACR 50 *	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
Réponse ACR 70 *	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)

Réponse PASI (% de patients)[b]						
N				87	83	82
Réponse PASI 75 **				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

P : Placebo.
I : Infliximab.
* Analyse en ITT où les sujets pour lesquels des données étaient manquantes ont été inclus comme non répondeurs.
** La réponse PASI 75 pour IMPACT n'était pas incluse en raison d'un N faible ; p < 0,001 pour l'infliximab *vs* placebo à la semaine 24 pour IMPACT 2.

a) Les données à la semaine 98 pour IMPACT comprennent les patients sous placebo qui sont passés sous infliximab et ceux sous infliximab qui sont entrés dans la phase d'extension en ouvert.

b) Basés sur les patients ayant un PASI > 2,5 à l'inclusion pour IMPACT, et les patients ayant un psoriasis impliquant une surface corporelle > 3 % à l'inclusion pour IMPACT 2.

Dans IMPACT et IMPACT 2, les réponses cliniques ont été observées dès la semaine 2 et ont été maintenues respectivement jusqu'aux semaines 98 et 54. L'efficacité a été démontrée avec ou sans méthotrexate en association. Des réductions des paramètres caractéristiques de l'activité du rhumatisme psoriasique dans ses manifestations périphériques (comme le nombre d'articulations enflées, le nombre d'articulations douloureuses/sensibles, de dactylites et la présence d'enthésite) ont été observées chez les patients du groupe infliximab.

Les changements radiographiques ont été évalués dans IMPACT 2. Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées au début de l'étude, puis aux semaines 24 et 54. Le traitement par infliximab a ralenti la destruction articulaire périphérique comparé au traitement par placebo à la semaine 24 du critère principal d'évaluation, mesuré par la variation du score vdH-S total modifié par rapport aux valeurs initiales (le score moyen ± ET a été de 0,82 ± 2,62 dans le groupe placebo contre - 0,70 ± 2,53 dans le groupe infliximab ; p < 0,001). Dans le groupe infliximab, la variation moyenne du score vdH-S total modifié est restée inférieure à 0 à la semaine d'évaluation 54.

Les patients du groupe infliximab ont montré une amélioration significative des capacités fonctionnelles mesurée par le HAQ. Une amélioration significative de la qualité de vie a aussi bien été démontrée que mesurée par les scores résumés des composantes physiques et mentales du SF-36 dans IMPACT 2.

Psoriasis chez l'adulte :

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée au cours de deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle : SPIRIT et EXPRESS. Les patients dans les deux études avaient du psoriasis en plaques (≥ 10 % de la surface corporelle et un score *Psoriasis Area and Severity Index [PASI]* ≥ 12). Le critère principal dans les deux études était le pourcentage de patients qui avaient amélioré de 75 % leur PASI entre l'inclusion et la semaine 10.

SPIRIT a évalué l'efficacité du traitement d'induction par l'infliximab chez 249 patients atteints de psoriasis en plaques qui avaient reçu auparavant une puvathérapie ou un traitement systémique. Les patients ont reçu des perfusions soit d'infliximab de 3 ou 5 mg/kg soit de placebo aux semaines 0, 2 et 6. Les patients ayant un score PGA [*Physician Global Assessment*] ≥ 3 étaient éligibles pour une perfusion supplémentaire du même traitement à la semaine 26.

Dans l'étude SPIRIT, la proportion de patients ayant eu une réponse PASI 75 à la semaine 10 était de 71,7 % dans le groupe infliximab 3 mg/kg, 87,9 % dans le groupe infliximab 5 mg/kg, et 5,9 % dans le groupe placebo (p < 0,001). A la semaine 26, vingt semaines après la dernière dose d'induction, 30 % des patients dans le groupe infliximab 5 mg/kg et 13,8 % des patients dans le groupe infliximab 3 mg/kg étaient répondeurs PASI 75. Entre les semaines 6 et 26, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de rechute de la maladie de > 20 semaines. Aucun rebond n'a été observé.

EXPRESS a évalué l'efficacité du traitement d'induction et d'entretien par l'infliximab chez 378 patients atteints de psoriasis en plaques. Les patients ont reçu des perfusions de 5 mg/kg d'infliximab ou de placebo aux semaines 0, 2 et 6 suivies d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22 dans le groupe placebo et jusqu'à la semaine 46 pour le groupe infliximab. A la semaine 24, le groupe placebo est passé dans le groupe d'induction par infliximab (5 mg/kg) puis dans le groupe d'entretien par infliximab (5 mg/kg). L'état des ongles dans le psoriasis a été évalué en utilisant le *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI). 71,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par puvathérapie, méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine, bien qu'ils n'aient pas été nécessairement résistants à ces traitements. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 10. Chez les patients traités par infliximab, des réponses PASI 50 significatives étaient visibles à la première visite (semaine 2) et des réponses PASI 75 à la seconde visite (semaine 6). L'efficacité était similaire dans le sous-groupe de patients qui avaient été exposés à des traitements systémiques antérieurs en comparaison avec la population globale de l'étude.

Tableau 10 : Résumé de la réponse PASI, réponse PGA et pourcentage de patients ayant tous les ongles sains aux semaines 10, 24 et 50, EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (à la semaine 24)	Infliximab 5 mg/kg
Semaine 10		
N	77	301
≥ 90 % d'amélioration	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)[a]
≥ 75 % d'amélioration	2 (2,6 %)	242 (80,4 %)[a]
≥ 50 % d'amélioration	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA de 0 (absence de lésion) ou de 1 (lésions minimes)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %)[a][b]
PGA de 0 (absence de lésion), 1 (lésions minimes) ou 2 (lésions légères)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %)[a][b]
Semaine 24		
N	77	276
≥ 90 % d'amélioration	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)[a]
≥ 75 % d'amélioration	3 (3,9 %)	227 (82,2 %)[a]
≥ 50 % d'amélioration	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA de 0 (absence de lésion) ou de 1 (lésions minimes)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %)[a]
PGA de 0 (absence de lésion), 1 (lésions minimes) ou 2 (lésions légères)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %)[a]
Semaine 50		
N	68	281
≥ 90 % d'amélioration	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % d'amélioration	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % d'amélioration	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA de 0 (absence de lésion) ou de 1 (lésions minimes)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA de 0 (absence de lésion), 1 (lésions minimes) ou 2 (lésions légères)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Tous les ongles sains[c]		
Semaine 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Semaine 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)[a]
Semaine 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a) p < 0,001 pour chacun des groupes de traitement par infliximab *vs* placebo.

b) n = 292.

c) L'analyse était basée sur les sujets qui avaient à l'état initial un psoriasis des ongles (81,8 % des sujets). Les scores NAPSI moyen à l'initial étaient de 4,6 et 4,3 dans les groupes infliximab et placebo.

Des améliorations significatives du DLQI (p < 0,001) et des composantes mentales et physiques du SF-36 (p < 0,001 pour chacune des composantes comparées) par rapport à l'état initial étaient démontrées.

Population pédiatrique :

Maladie de Crohn chez l'enfant (de 6 à 17 ans) :

Dans l'étude REACH, 112 patients (de 6 à 17 ans, âge médian de 13,0 ans) atteints de maladie de Crohn active, modérée à sévère (PCDAI médian de 40) et ayant eu une réponse inadéquate aux thérapies conventionnelles ont reçu 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6. Tous les patients devaient être sous une dose stable de 6-MP, AZA ou MTX (35 % ont reçu également des corticoïdes à l'inclusion). Les patients répondeurs cliniquement à la semaine 10, évalués par l'investigateur, ont été randomisés et ont reçu 5 mg/kg d'infliximab soit toutes les 8 semaines, soit toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. En cas de perte de réponse au cours du traitement d'entretien, le passage à une dose plus élevée (10 mg/kg) et/ou à un intervalle de dose plus court (toutes les 8 semaines) était autorisé. 32 enfants évaluables ont changé de régime (9 sujets dans le groupe d'entretien toutes les 8 semaines et 23 sujets dans le groupe d'entretien toutes les 12 semaines). 24 de ces patients (75,0 %) ont retrouvé une réponse clinique après cette modification.

La proportion de sujets ayant une réponse à la semaine 10 était de 88,4 % (99/112). La proportion de sujets ayant atteint une rémission clinique à la semaine 10 était de 58,9 % (66/112).

A la semaine 30, la proportion de sujets en rémission clinique était plus élevée dans le groupe de traitement d'entretien toutes les 8 semaines (59,6 %, 31/52) que dans celui toutes les 12 semaines (35,3 %, 18/51 ; p = 0,013). A la semaine 54, les résultats étaient de 55,8 % (29/52) et 23,5 % (12/51) dans les groupes de traitement d'entretien toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines, respectivement (p < 0,001).

Les données concernant les fistules proviennent des scores PCDAI. Sur les 22 sujets ayant des fistules à l'inclusion, 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) et 68,2 % (15/22) avaient une réponse clinique complète sur la fistule aux semaines 10, 30 et 54, respectivement, tous groupes de traitement confondus (toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines).

De plus, des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la qualité de vie et de la taille, ainsi qu'une réduction significative du recours aux corticoïdes par rapport à l'inclusion, ont été observées.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant (6 à 17 ans) :

La tolérance et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées au cours d'une étude clinique (C0168T72) multicentrique, randomisée, ouverte en groupes parallèles chez 60 enfants âgés de 6 à 17 ans (âge médian : 14,5 ans) atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2) ayant une réponse inadéquate aux traitements conventionnels. A l'inclusion, 53 % des patients recevaient un traitement immunomodulateur (6-MP, AZA et/ou MTX) et 62 % des patients recevaient des corticoïdes. L'arrêt des immunomodulateurs et la diminution des corticoïdes étaient permis après la semaine 0.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction des perfusions d'infliximab à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les patients non répondeurs à la semaine 8 (n = 15) ne recevaient plus de perfusion et étaient suivis pour la tolérance. A la semaine 8, 45 patients ont été randomisés soit dans le groupe infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines, soit dans le groupe infliximab 5 mg/kg toutes les 12 semaines en traitement d'entretien.

A la semaine 8, la proportion de patients ayant une réponse clinique était de 73,3 % (44/60). La réponse clinique à la semaine 8 était similaire, que les patients aient reçu ou non à l'inclusion un immunomodulateur de manière concomitante. A la semaine 8, la rémission clinique mesurée par le score PUCAI (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) était de 33,3 % (17/51).

A la semaine 54, la proportion de patients ayant une rémission clinique, selon le score de PUCAI était de 38 % (8/21) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 18 % (4/22) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines. Pour les patients recevant des corticoïdes à l'inclusion, la proportion de patients ayant une rémission sans corticoïdes à la semaine 54 était de 38,5 % (5/13) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 8 semaines et de 0 % (0/13) dans le groupe recevant le traitement d'entretien toutes les 12 semaines.

Dans cette étude, il y avait plus de patients âgés de 12 à 17 ans que de patients âgés de 6 à 11 ans (45/60 contre 15/60). Bien que le nombre de patients dans chacun des sous-groupes soit insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'âge, un nombre plus élevé d'augmentation de dose ou d'interruption de traitement pour efficacité insuffisante a été rapporté chez les patients les plus jeunes.

Autres indications pédiatriques :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence à base d'infliximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et la maladie de Crohn (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des perfusions intraveineuses uniques de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab ont produit des augmentations linéaires proportionnelles à la dose de la concentration sérique maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC). Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd médiane de 3 à 4,1 litres) était indépendant de la dose administrée, ce qui indique que l'infliximab est essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire. Les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas temps-dépendants. Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été identifiées. L'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines. Aucune différence majeure liée à l'âge ou au poids en termes de clairance ou de volume de distribution n'a été observée chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab chez le patient âgé n'ont pas été étudiés. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients avec une maladie hépatique ou rénale.

Aux doses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg, les valeurs médianes de Cmax étaient respectivement de 77, 118 et 277 µg/mL. La demi-vie d'élimination terminale médiane de ces doses était comprise entre 8 et 9,5 jours. Chez la plupart des patients, l'infliximab pouvait être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après la dose recommandée unique de 5 mg/kg pour la maladie de Crohn et la dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les 8 semaines pour la polyarthrite rhumatoïde.

L'administration répétée d'infliximab (5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines dans la maladie de Crohn fistulisée, 3 ou 10 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines dans la polyarthrite rhumatoïde) a conduit à une légère accumulation d'infliximab dans le sérum après la deuxième dose. Aucune autre accumulation cliniquement significative n'a été observée. Chez la plupart des patients atteints de maladie de Crohn fistulisée, l'infliximab était détecté dans le sérum pendant 12 semaines (intervalle de 4 à 28 semaines) après administration du schéma posologique.

Population pédiatrique :

L'analyse pharmacocinétique de population basée sur les données obtenues chez les patients appartenant à la tranche d'âge de 2 mois à 17 ans, atteints de rectocolite hémorragique (N = 60), de la maladie de Crohn (N = 112), d'arthrite juvénile (N = 117) et de la maladie de Kawasaki (N = 16) indiquait que l'exposition à l'infliximab dépendait du poids corporel de manière non linéaire. Après l'administration d'infliximab à 5 mg/kg toutes les 8 semaines, les taux médians d'infliximab attendus à l'état d'équilibre (aire sous la courbe à l'état d'équilibre, ASCss) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans étaient approximativement 20 % plus faibles que ceux attendus chez les adultes. L'ASCss médiane chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans était estimée environ 40 % inférieure à celle chez les adultes, bien que le nombre de patients à l'origine de cette estimation soit limité.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'infliximab ne réagit pas de façon croisée avec le TNF-α des espèces autres que l'homme et le chimpanzé. Par conséquent, les données de sécurité préclinique standard de l'infliximab sont limitées. Lors d'une étude de toxicité sur le développement conduite chez la souris, à l'aide d'un anticorps analogue inhibant sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF-α de souris, il n'y avait pas de signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Dans une étude sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction, le nombre de souris gravides était réduit après l'administration du même anticorps analogue. On ne sait pas si cette observation était due aux effets sur les mâles et/ou sur les femelles. Dans une étude de toxicité à doses répétées conduite pendant 6 mois chez la souris, utilisant le même anticorps analogue anti-TNF-α de souris, des dépôts de cristaux ont été observés sur la capsule du cristallin de certains mâles traités. Aucun examen ophtalmologique spécifique n'a été réalisé chez des patients afin d'évaluer la pertinence clinique de ces observations.

Des études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène de l'infliximab n'ont pas été effectuées. Les études chez la souris déficiente en TNF-α n'ont démontré aucune augmentation des tumeurs en présence d'inducteurs et/ou promoteurs de tumeurs connus.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 60 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Remsima peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25 °C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date de péremption initiale. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage. Après la sortie du réfrigérateur, Remsima ne doit pas être remis en conditions réfrigérées.

Après reconstitution : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dès que possible et dans les 3 heures suivant sa reconstitution et dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

1. La dose et le nombre de flacons de Remsima doivent être déterminés. Chaque flacon de Remsima contient 100 mg d'infliximab. Le volume total nécessaire de solution reconstituée de Remsima doit être calculé.
2. En conditions d'asepsie, chaque flacon de Remsima doit être reconstitué avec 10 mL d'eau pour préparations injectables, à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille de 21 gauge (0,8 mm) ou d'une aiguille d'un diamètre inférieur. La capsule protectrice du flacon doit être retirée et le haut du flacon doit être essuyé avec un tampon alcoolisé à 70 %. L'aiguille de la seringue doit être introduite dans le flacon, au centre du bouchon en caoutchouc et le jet d'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi en verre du flacon. La solution doit être mélangée doucement par rotation du flacon afin de dissoudre la poudre. Toute agitation prolongée ou trop énergique doit être évitée. **Le flacon ne doit pas être secoué.** De la mousse provenant de la solution peut apparaître lors de la reconstitution. Il convient de laisser reposer la solution ainsi obtenue pendant 5 minutes. La solution doit être incolore à faiblement jaune, opalescente. La solution peut contenir quelques particules fines et translucides car l'infliximab est une protéine. La solution ne doit pas être utilisée en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques ou étrangères.
3. Le volume nécessaire de solution reconstituée de Remsima doit être dilué jusqu'à 250 mL à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Ne pas diluer la solution reconstituée de Remsima avec un autre diluant. Cela peut être fait en retirant du flacon en verre ou de la poche pour perfusion de 250 mL un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) correspondant au volume de solution reconstituée de Remsima. Le volume nécessaire de solution reconstituée de Remsima doit être rajouté doucement dans le flacon ou la poche pour perfusion de 250 mL et doucement mélangé.
4. La solution pour perfusion doit être administrée sur une période qui ne soit pas inférieure à celle recommandée (cf Posologie/Mode d'administration). Seul un set d'administration muni d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible pouvoir de liaison aux protéines (pores de 1,2 micromètre ou moins) doit être utilisé. Comme aucun conservateur n'est présent dans la

formule, il est recommandé de débuter l'administration de la solution pour perfusion dès que possible et dans les 3 heures qui suivent la reconstitution et la dilution. Si la reconstitution et la dilution ont été effectuées en conditions d'asepsie, la solution pour perfusion de Remsima peut être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée entre 2 °C et 8 °C. Le reste de solution inutilisé ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.

5. Remsima doit être inspecté visuellement avant administration pour détecter la présence de particules ou un jaunissement. En cas de jaunissement ou de présence de particules opaques visibles ou de particules étrangères, le produit ne doit pas être utilisé.
6. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/13/853/001 ; CIP 3400958676208 (2013, RCP rév 23.01.17).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894023036 : 382,275 €.

Collect et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications suivantes :
- Dans l'ensemble du libellé de l'AMM : rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.
- Dans le psoriasis en plaques chronique grave chez l'adulte : en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte : en association avec le méthotrexate, réduction des signes et symptômes, mais aussi amélioration des capacités fonctionnelles, chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.

Titulaire de l'AMM : Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky ut 12., 4 em. 410, Hongrie.

BIOGARAN

15, bd Charles-de-Gaulle. 92707 Colombes cdx

Tél : 01 55 72 41 00. Fax : 01 55 72 42 00

RENAGEL ®

sévélamer

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 800 mg (ovale, gravé « Renagel 800 » sur une face ; blanchâtre) : Flacon de 180, muni d'un bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Sévélamer (DCI) chlorhydrate .... 800 mg

Excipients : Noyau : silice colloïdale anhydre, acide stéarique. *Pelliculage :* hypromellose (E464), monoglycérides diacétylés. *Encre d'impression :* noir d'oxyde de fer (E172), propylèneglycol, hypromellose (E464).

DC INDICATIONS

Renagel est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale. Renagel doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée de chlorhydrate de sévélamer est de 2,4 g, ou de 4,8 g, par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renagel doit être pris trois fois par jour au cours des repas.

Taux de phosphate sérique chez les patients non traités par chélateur du phosphate	Posologie initiale de Renagel (800 mg cp)
1,76 à 2,42 mmol/L (5,5 à 7,5 mg/dl)	1 cp 3 fois/jour
> 2,42 mmol/L (> 7,5 mg/dl)	2 cp 3 fois/jour

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate, la posologie initiale de Renagel doit correspondre gramme par gramme à la dose du chélateur, avec surveillance ultérieure des taux de phosphates sériques jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale.

Augmentation des doses et posologie d'entretien :

La concentration sérique de phosphate doit être régulièrement contrôlée et la dose de chlorhydrate de sévélamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g/j) en vue de réduire ce taux à 1,76 mmol/L (5,5 mg/dl) ou moins. Le phosphate sérique doit être mesuré toutes les deux à trois semaines jusqu'à stabilisation du taux sérique de phosphate, puis régulièrement par la suite.

La plage posologique peut varier entre 1 et 5 comprimés de 800 mg par repas. La dose quotidienne moyenne réelle utilisée au cours de la phase chronique d'une étude clinique d'une durée d'un an était de 7 grammes de sévélamer.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de ce produit chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale :

La tolérance et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les patients en prédialyse.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les patients doivent prendre Renagel au cours des repas et se conformer au régime alimentaire prescrit. Les comprimés doivent être avalés entiers sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux avant administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au sévélamer ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Hypophosphorémie.
- Occlusion intestinale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'efficacité et la tolérance du Renagel n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant de :
- troubles de la déglutition ;
- maladie intestinale inflammatoire non contrôlée ;
- troubles du transit gastro-intestinal, y compris gastroparésie non traitée ou sévère, diverticulose, rétention du contenu gastrique et transit anormal ou irrégulier ;
- patients ayant des antécédents de chirurgie gastro-intestinale majeure.

Par conséquent, Renagel doit être administré avec précaution chez les patients présentant ces pathologies.

Occlusion intestinale et iléus/subiléus :

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients pendant le traitement par chlorhydrate de sévélamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par chlorhydrate de sévélamer. Ce traitement doit être réévalué chez le patient en cas d'apparition d'une constipation sévère ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles :

En fonction de l'apport alimentaire et de la nature de l'insuffisance rénale en phase terminale, les patients dialysés sont susceptibles de développer une hypovitaminose A, D, E et K. On ne peut exclure que Renagel fixe les vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation. Par conséquent, chez les patients ne recevant pas de compléments vitaminiques, la surveillance des concentrations de vitamines A, D et E, et l'évaluation de la concentration en vitamines K par la mesure du temps de prothrombine doivent être envisagées et un complément en vitamines doit être administré si nécessaire. Une surveillance particulière des concentrations en vitamines et de l'acide folique est recommandée chez les patients sous dialyse péritonéale, les concentrations des vitamines A, D, E et K n'ayant pas été mesurées chez ces patients dans l'étude clinique.

Carence en folates :

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates au cours d'un traitement prolongé par Renagel.

Hypocalcémie/hypercalcémie :

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Renagel ne contient pas de calcium. La calcémie doit être surveillée dans le cadre de la prise en charge normale d'un patient dialysé. Une supplémentation calcique doit être administrée en cas d'hypocalcémie.

Acidose métabolique :

L'insuffisance rénale chronique est un facteur de prédisposition de l'acidose métabolique. Une aggravation de l'acidose a été rapportée lorsque le sévélamer a été substitué à d'autres chélateurs de phosphore dans plusieurs études, avec des taux de bicarbonate observés chez les patients sous sévélamer inférieurs à ceux observés chez les patients sous chélateurs à base de calcium. Une surveillance accrue des taux sériques de bicarbonate est donc recommandée.

Péritonite :

Les patients sous dialyse sont à risque d'infections inhérent à la méthode de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue survenant chez les patients sous dialyse péritonéale (DP). Dans une étude clinique avec Renagel, plusieurs cas de péritonite ont été rapportés. Par conséquent, les patients sous DP doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'assurer le respect des conditions d'asepsie et la reconnaissance précoce de tous les signes et symptômes associés à une péritonite ainsi que sa prise en charge rapide.

Difficultés de déglutition et risque d'étouffement :

Des difficultés pour avaler les comprimés de Renagel ont été signalés dans de rares cas. Pour la plupart, il s'agissait de patients ayant des comorbidités associées, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies œsophagiennes. Une attention particulière doit être apportée lorsque Renagel est prescrit à des patients présentant des troubles de la déglutition.

Hypothyroïdie :

Chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée par lévothyroxine et recevant du chlorhydrate de sévélamer, une surveillance plus étroite est recommandée (cf Interactions).

Traitement chronique au long cours :

En l'absence de données sur l'utilisation chronique du sévélamer au-delà de 1 an, l'absorption et l'accumulation potentielles du sévélamer au cours d'un traitement chronique prolongé ne peuvent être totalement exclues (cf Pharmacocinétique).

Hyperparathyroïdie :

Renagel seul n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renagel doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour réduire les concentrations d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).

Chlorémie :

La chlorémie peut augmenter pendant le traitement avec Renagel dans la mesure où le chlore peut être échangé avec le phosphore dans la lumière intestinale. Bien qu'aucune augmentation cliniquement significative de la chlorémie n'ait été observée pendant les études cliniques, la chlorémie doit être surveillée comme c'est le cas lors du suivi normal d'un patient dialysé. Un gramme de Renagel contient environ 180 mg (5,1 mEq) de chlore.

Troubles inflammatoires gastro-intestinaux :

Des cas graves de troubles inflammatoires affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites...) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés dans la littérature. Cependant, la relation de cause à effet entre les cristaux de sevelamer et la survenue de tels troubles n'a pas été démontrée. Le traitement par chlorhydrate ou carbonate de sevelamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dialyse :

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez les patients dialysés.

Ciprofloxacine :

Dans les études d'interaction portant sur des volontaires sains, le chlorhydrate de sévélamer a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine approximativement de 50 % lorsqu'elle était administrée avec Renagel. Par conséquent, Renagel ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Antiarythmiques et anticonvulsivants :

Les patients qui recevaient des médicaments antiarythmiques pour traiter une arythmie ou des médicaments anticonvulsivants pour traiter des troubles épileptiques ont été exclus des essais cliniques. Le chlorhydrate de sévélamer ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également ces médicaments.

Lévothyroxine :

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations de thyréostimuline (TSH) ont été rapportés chez des patients traités conjointement par lévothyroxine et le chlorhydrate de sévélamer. Par conséquent, une surveillance plus étroite des concentrations de TSH est recommandée chez les patients recevant ces deux médicaments.

Ciclosporine, mycophénolate mofétil et tacrolimus chez les patients transplantés :

Une diminution des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés lors de coadministration avec le chlorhydrate de sévélamer, mais ceci est sans conséquence clinique (par exemple rejet de greffe). L'éventualité d'une interaction médicamenteuse ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de mycophénolate mofétil, de ciclosporine et de tacrolimus doit être envisagée durant la co-administration et après son arrêt.

Digoxine, warfarine, énalapril, métoprolol :

Renagel n'a montré aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol lors d'études d'interaction chez le volontaire sain.

Inhibiteurs de la pompe à protons :

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par des inhibiteurs de la pompe à protons et le chlorhydrate de sévélamer.

Biodisponibilité :

Renagel n'est pas absorbé et peut influer sur la biodisponibilité d'autres médicaments. Lorsqu'un médicament est administré et qu'une baisse de sa biodisponibilité pourrait avoir un impact clinique non négligeable sur sa tolérance ou son efficacité, ce médicament doit être administré au moins une heure avant ou trois heures après Renagel, ou le médecin doit envisager une surveillance des taux sanguins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'innocuité du chlorhydrate de sévélamer n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, aucune toxicité embryofœtale n'a été retrouvée avec Renagel. Cependant, en cas de grossesse, Renagel ne doit être administré qu'en cas de réelle nécessité et après une évaluation attentive du rapport risques/bénéfices tant pour la mère que pour le fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

L'innocuité du chlorhydrate de sévélamer n'a pas été établie chez les femmes qui allaitent. Renagel ne doit être administré chez une femme qui allaite qu'en cas de réelle nécessité et après une évaluation attentive du rapport risques/bénéfices tant pour la mère que pour le nourrisson (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sévélamer sur la fertilité chez l'homme. Des études chez l'animal ont montré que le sévélamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, sur la base d'une comparaison des surfaces corporelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le sévélamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment observés (⩾ 5 % des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ».

Tableau listant les effets indésirables :

Des études en groupes parallèles portant sur 244 patients hémodialysés traités sur une période allant jusqu'à 54 semaines et sur 97 patients en dialyse péritonéale traités sur une période de traitement de 12 semaines ont été menées.

Les effets indésirables issus de ces études (299 patients) et d'essais cliniques non contrôlés (384 patients) et qui sont rapportés spontanément après commercialisation sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur fréquence. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Acidose, augmentation de la chlorémie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Fréquent	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur abdominale haute, constipation
Fréquence indéterminée	Douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite, perforation intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Prurit, éruption cutanée

* après commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Renagel a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 g, équivalant à 17 comprimés de 800 mg par jour pendant 8 jours sans effet indésirable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Traitement de l'hyperphosphorémie (code ATC : V03AE02).

Renagel contient du sévélamer, un chélateur du phosphate, polymère du chlorhydrate de poly(allylamine) non absorbé, dépourvu de métal et de calcium. Il contient plusieurs amines séparées par un ion carbone de la structure polymérique. Ces amines sont partiellement ionisées dans l'intestin et interagissent avec les molécules de phosphate à travers des liaisons ioniques et hydrogène.

Grâce à la chélation du phosphate dans le tractus gastro-intestinal, le sévélamer réduit la concentration de phosphate dans le sérum.

Dans des essais cliniques, le sévélamer s'est montré efficace dans la réduction du phosphore sérique chez des patients en hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Le sévélamer diminue l'incidence des épisodes hypercalcémiques en comparaison avec des patients utilisant uniquement des chélateurs de phosphate à base de calcium, probablement car le produit lui-même ne contient pas de calcium. Il a été prouvé que les effets sur le phosphate et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi.

Le sévélamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Dans des essais cliniques, le taux moyen de cholestérol total et de LDL cholestérol a diminué de 15 à 31 %. Cet effet est observé après 2 semaines et se maintient avec un traitement à long terme. Les triglycérides, le HDL cholestérol et l'albumine n'ont pas varié.

Dans les études cliniques réalisées chez des patients hémodialysés, le sévélamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi). Toutefois, dans l'étude sur 12 semaines incluant des patients en dialyse péritonéale, des réductions similaires

de la PTHi comparables à celles des patients recevant de l'acétate de calcium ont été observées. Chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renagel doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour réduire les concentrations de PTHi. Lors d'un essai clinique d'une durée de 1 an, Renagel n'a eu aucun effet indésirable sur le remodelage osseux ou sur la minéralisation osseuse par rapport au carbonate de calcium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Renagel n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique de dose unique chez les volontaires sains. Il n'y a pas eu d'étude pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des études précliniques chez des rats et des chiens, Renagel, à une dose représentant 10 fois les doses maximales humaines, a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K, et d'acide folique.

Dans une étude chez le rat, suite à l'administration d'une dose de sévélamer 15 à 30 fois supérieure à la dose prescrite chez l'homme, une augmentation du cuivre sérique a été détectée. Celle-ci n'a pas été confirmée dans une étude chez le chien, ni lors des essais cliniques.

Actuellement, aucune donnée formelle concernant le potentiel cancérigène n'est disponible. Cependant, des études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que Renagel ne présente pas de potentiel génotoxique. En outre, le médicament n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Les études sur la reproduction n'ont montré aucun signe indiquant que le sévélamer induisait des effets embryo-létaux, fœtotoxiques ou tératogènes aux doses étudiées (jusqu'à 1 g/kg/jour chez les lapins et jusqu'à 4,5 g/kg/jour chez les rats). Des déficits d'ossification squelettique ont été observés en plusieurs sites chez des fœtus de rats femelles recevant du sévélamer 8 à 20 fois la dose maximale humaine de 200 mg/kg. A ces doses élevées, les effets peuvent résulter d'une déplétion en vitamine D et/ou vitamine K.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé pour le protéger de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/99/123/012 ; CIP 3400935726599 (RCP rév 31.08.16).

Prix : 151,65 € (180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas.

Exploitant :

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

RENITEC ®

énalapril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (blanc en forme de triangle arrondi, gravé « MSD 712 » sur une face et comportant une barre de cassure* sur l'autre face) *et à 20 mg* (pêche en forme de triangle arrondi, gravé « MSD 714 » sur une face et comportant une barre de cassure* sur l'autre face) *:* Boîtes de 28, sous plaquettes.

* La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Énalapril maléate .... 5 mg
ou 20 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, bicarbonate de sodium, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium ; oxydes de fer rouge et de fer jaune E 172 (cp 20 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (198 mg/cp 5 mg ; 154 mg/cp 20 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'hypertension artérielle.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection ⩽ 35 %) : cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'absorption de Renitec comprimé n'est pas affectée par les aliments.

La dose sera adaptée en fonction du profil du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et de la réponse tensionnelle.

Population pédiatrique :

L'expérience clinique de l'utilisation de Renitec chez les enfants hypertendus est limitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Hypertension artérielle :

La dose initiale est de 5 à 20 mg maximum, en fonction du degré de l'hypertension et de l'état du patient (voir ci-dessous). Renitec se prend en une fois par jour. Dans l'hypertension légère, la dose initiale recommandée est de 5 à 10 mg. Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement stimulé (par exemple hypertension rénovasculaire, déplétion hydrique et/ou sodée, décompensation cardiaque, ou hypertension sévère) peuvent présenter une chute excessive de la pression artérielle suite à la dose initiale. Une dose initiale de 5 mg ou moins est recommandée chez de tels patients et l'initiation du traitement devra se faire sous surveillance médicale.

Un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement par l'énalapril. Une dose initiale de 5 mg ou plus faible est recommandée chez de tels patients. Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2-3 jours avant le début du traitement par Renitec. La fonction rénale et le potassium sérique seront contrôlés.

La dose habituelle d'entretien est de 20 mg par jour.

La dose d'entretien maximum est de 40 mg par jour.

Insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique :

Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, Renitec est utilisé en complément des diurétiques et, si nécessaire, des digitaliques ou bêtabloquants. La dose initiale de Renitec chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique est de 2,5 mg et doit être administrée sous surveillance médicale étroite afin d'apprécier l'effet initial sur la pression artérielle. En l'absence d'hypotension symptomatique qui suit l'instauration du traitement par Renitec dans l'insuffisance cardiaque ou après prise en charge efficace de celle-ci, la dose doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose habituelle d'entretien de 20 mg, donnée en une prise unique ou en deux prises, selon la tolérance du patient. Il est recommandé de faire cet ajustement de la dose sur une période de 2 à 4 semaines. La dose maximum est de 40 mg par jour administrée en deux doses fractionnées.

Tableau 1 : Schéma posologique indicatif de Renitec chez les patients ayant une insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Semaine	Dose en mg/jour
Semaine 1	- Jours 1 à 3 : 2,5 mg/jour* en une prise unique - Jours 4 à 7 : 5 mg/jour répartie en deux prises
Semaine 2	10 mg/jour en une prise unique ou répartie en deux prises
Semaines 3 et 4	20 mg/jour en une prise unique ou répartie en deux prises

* Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant une fonction rénale altérée ou prenant des diurétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La pression artérielle et la fonction rénale doivent être toutes les deux surveillées étroitement avant et après le début du traitement par Renitec (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), car une hypotension et (plus rarement) une insuffisance rénale consécutive ont été rapportées. Chez les patients traités par diurétiques, la dose doit être, si possible, diminuée avant de démarrer le traitement par Renitec. La survenue d'une hypotension après la dose initiale de Renitec n'implique pas qu'une hypotension puisse à nouveau survenir au cours du traitement d'entretien par Renitec et n'empêche pas la poursuite du traitement par le médicament. Le potassium sérique et la fonction rénale seront également surveillés.

Insuffisance rénale :

En général, l'intervalle entre les prises d'énalapril doit être augmenté et/ou la posologie diminuée.

Tableau 2 : Posologie en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine [Clcr] (ml/min)	Dose initiale (mg/jour)
30 < Clcr < 80	5 - 10
10 < Clcr ⩽ 30	2,5
Clcr ⩽ 10	2,5 les jours de dialyse*

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Patients hémodialysés. L'énalaprilate est dialysable. Les jours où les patients ne sont pas dialysés, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle.

Patient âgé :

La dose doit tenir compte de la fonction rénale du patient âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Altération de la fonction rénale).

Population pédiatrique :

Pour les patients qui peuvent avaler les comprimés, la dose sera adaptée en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients de 20 à < 50 kg et de 5 mg chez les patients de ⩾ 50 kg. Renitec est administré une fois par jour. La posologie sera adaptée en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients de 20 à < 50 kg et 40 mg chez les patients de ⩾ 50 kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Renitec n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m², car il n'y a aucune donnée disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou tout autre IEC.
- Antécédent d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Renitec à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) : cf Interactions, Pharmacodynamie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypotension symptomatique :

Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus traités par Renitec, une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir si le patient présente une déplétion hydrique préalable, par exemple en cas de traitement par diurétique, de régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements (cf Interactions, Effets indésirables). Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension symptomatique a été observée. Elle est le plus susceptible de survenir chez ceux présentant les stades d'insuffisance cardiaque les plus sévères, comme le montrent l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, l'existence d'une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, le traitement doit être débuté sous surveillance médicale et les patients doivent être suivis étroitement chaque fois que la dose de Renitec et/ou de diurétique est ajustée. Des mesures similaires peuvent être prises chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou ayant eu des accidents vasculaires cérébraux, patients chez lesquels une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, lesquelles peuvent être données habituellement sans difficulté une fois la pression artérielle remontée après l'expansion volémique.

Chez certains patients insuffisants cardiaques qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec Renitec. Cet effet est attendu et n'est habituellement pas une raison pour arrêter le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou de Renitec peuvent être nécessaires.

Sténose aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Comme tous les vasodilatateurs, les IEC doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une obstruction valvulaire du ventricule gauche et une obstruction à l'éjection et doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.

Altération de la fonction rénale :

En cas d'altération rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min) la posologie initiale d'énalapril sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (cf Posologie/Mode d'administration) et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. Le contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale chez ces patients.

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale lorsqu'elle est associée à un traitement avec l'énalapril est habituellement réversible.

Certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque l'énalapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. Cette situation devra évoquer la possibilité d'une sténose sous-jacente des artères rénales (cf ci-dessous : Hypertension rénovasculaire).

Hypertension rénovasculaire :

Il y a un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses, une augmentation progressive de la posologie, et un contrôle de la fonction rénale.

Transplantation rénale :

Il n'y a aucune expérience concernant l'administration de Renitec chez des patients ayant une transplantation rénale récente. Par conséquent le traitement par Renitec n'est pas recommandé.

Insuffisance hépatique :

Rarement, des IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (quelquefois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'IEC et recevoir un suivi médical approprié.

Neutropénie/agranulocytose :

Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Chez des patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de complication, la neutropénie survient rarement. L'énalapril sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide, ou une association de ces facteurs de complication, particulièrement si la fonction rénale pré-existante est altérée. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans certains cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.

Hypersensibilité/angio-œdème :

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, incluant Renitec. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, Renitec doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser partir le malade. Même dans les cas où l'on n'observe qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une mise en observation prolongée car un traitement par antihistaminique et corticostéroïdes peut s'avérer insuffisant.

Des issues fatales ont été très rarement rapportées, à la suite d'un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont atteints, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, particulièrement s'ils ont un antécédent de chirurgie des voies aériennes. Lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié qui peut comporter une injection sous-cutanée d'une solution d'adrénaline au 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou toutes mesures visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être administrées rapidement.

On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous traitement par IEC (cf aussi Contre-indications).

Chez les patients traités par un IEC en co-administration avec un inhibiteur mTOR (récepteur mammalien de la rapamycine) (tels que temsirolimus, sirolimus, évérolimus) le risque d'angiœdème peut être augmenté.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères :

Rarement, des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL :

Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple, AN 69 ®) et traités simultanément par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe de médicament antihypertenseur.

Hypoglycémie :

Les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, débutant un traitement par IEC, doivent être informés de veiller particulièrement au risque d'hypoglycémie, spécialement au cours du premier mois de traitement par l'association de ces deux médicaments (cf Interactions).

Toux :

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle a comme caractéristiques d'être improductive, persistante et de disparaître à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être envisagée au cours du diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie :
Chez les patients ayant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par le remplissage vasculaire.

Hyperkaliémie :
Des élévations de potassium sérique ont été observées chez quelques patients traités par IEC, y compris l'énalapril. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent : une insuffisance rénale, une aggravation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), ou de médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de l'énalapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution, et sous contrôle fréquent de la kaliémie (cf Interactions).

Lithium :
L'association de lithium et d'énalapril n'est généralement pas recommandée (cf Interactions).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Lactose :
Renitec contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Renitec contient moins de 200 mg de lactose par comprimé.

Population pédiatrique :
L'expérience sur l'efficacité et la sécurité d'emploi est limitée chez les enfants hypertendus âgés > 6 ans, mais il n'y a aucune expérience dans les autres indications. Des données limitées de pharmacocinétique sont disponibles chez des enfants de plus 2 mois (voir également Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Renitec n'est pas recommandé chez les enfants dans d'autres indications que l'hypertension.
Renitec n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m^2, car il n'y a aucune donnée disponible (cf Posologie/Mode d'administration).

Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement continu par IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Particularités ethniques :
Comme avec les autres IEC, l'énalapril peut être moins efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients noirs que chez les autres, probablement à cause d'une plus forte prévalence de faibles taux de rénine dans la population hypertendue noire.

DC INTERACTIONS

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'évènements indésirables, tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments potassiques :
Les IEC atténuent la perte en potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques, ou les sels de remplacement contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives en potassium sérique. Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, ils seront utilisés avec prudence, nécessitant un contrôle fréquent du potassium sérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse) :
Un traitement préalable avec des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par l'énalapril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par arrêt du diurétique, en augmentant la volémie ou l'apport en sel ou en initiant le traitement avec une faible dose d'énalapril.

Autres médicaments antihypertenseurs :
L'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle.

Lithium :
Des augmentations des concentrations sériques de lithium et une toxicité réversibles ont été observées lors de la coadministration de lithium et d'IEC. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité avec les IEC. L'utilisation d'énalapril et de lithium n'est pas recommandée, mais si l'association est jugée nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques de lithium sera effectué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques :
L'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant les inhibiteurs sélectifs de la cycloxygénase-2 (COX-2) :
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant les inhibiteurs sélectifs de la cycloxygénase-2 (COX-2) peuvent réduire l'effet des diurétiques et autres médicaments antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des IEC peut être atténué par les AINS incluant les inhibiteurs sélectifs de la cycloxygénase-2 (COX-2).
La coadministration d'AINS (dont les inhibiteurs de la COX-2) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'IEC exerce un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, et peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles.
Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, particulièrement chez des patients ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou présentant une déplétion volémique, y compris ceux suivant un traitement diurétique. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Les patients doivent être hydratés en conséquence et leur fonction rénale doit être surveillée, après initiation du traitement, et de façon régulière ensuite.

Sels d'or :
Chez des patients traités de façon concomitante par sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et IEC dont l'énalapril, des réactions nitritoïdes (symptômes incluant rougeur de la face, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées.

Inhibiteurs de récepteur mammalien de la rapamycine (mTOR) :
Chez les patients traités en co-administration avec un inhibiteur mTOR (tels que temsirolimus, sirolimus, évérolimus) le risque d'angio-œdème peut augmenter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sympathomimétiques :
Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Antidiabétiques :
Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est survenu plus souvent dans les premières semaines de la coadministration et chez des patients ayant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Alcool :
L'alcool renforce l'effet hypotenseur des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et bêtabloquants :
L'énalapril peut être administré sans risque avec de l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), des thrombolytiques, et des bêtabloquants.

Population pédiatrique :
Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1[er] trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition au 1[er] trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue.
A moins que le traitement IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition au traitement par IEC au cours des 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ; cf Sécurité préclinique.
Des cas d'oligohydramnios maternel, représentant vraisemblablement la fonction rénale fœtale diminuée, peuvent survenir et entraîner des contractures des membres, des déformations craniofaciales et le développement d'une hypoplasie pulmonaire.
En cas d'exposition à partir du 2[e] trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (cf également Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent ne pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de Renitec est déconseillée chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal et de l'expérience clinique insuffisante.
Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de Renitec peut être envisagée chez la femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle d'étourdissements ou de lassitude doit être prise en considération.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'énalapril lors des études cliniques et après l'expérience post-commercialisation.
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables de Renitec

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie (y compris aplasique et hémolytique)
Rare	Neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, maladie auto-immune
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Peu fréquent	Confusion, insomnie, nervosité
Rare	Rêves anormaux, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Étourdissements
Fréquent	Céphalées, syncope, dysgueusie
Peu fréquent	Somnolence, paresthésies, vertiges
Affections oculaires	
Très fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Douleurs thoraciques, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie
Peu fréquent	Palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral *, pouvant être secondaire à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension (y compris hypotension orthostatique)
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique
Rare	Syndrome de Raynaud
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme
Rare	Infiltrat pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales
Peu fréquent	Iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastroduodénal
Rare	Stomatite/ulcérations aphteuses, glossite
Très rare	Angio-œdème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, hépatite comprenant nécrose, cholestase (y compris ictère)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Rash, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquent	Diaphorèse, prurit, urticaire, alopécie
Peu fréquent	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie
Fréquence indéterminée	Une association de symptômes a été rapportée pouvant regrouper certains ou l'ensemble des signes suivants : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires positifs, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. Un rash, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie
Rare	Oligurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Malaise, fièvre
Investigations	
Fréquent	Hyperkaliémie, augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Augmentation de l'urée sanguine, hyponatrémie
Rare	Élévation des enzymes hépatiques, élévation de la bilirubine sérique

* Les incidences étaient comparables entre les groupes placebo et contrôle actif dans les essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Les données disponibles sur le surdosage chez l'Homme sont limitées. Les caractéristiques les plus importantes du surdosage rapportées à ce jour sont une hypotension marquée, débutant environ six heures après l'ingestion des comprimés, consécutive au blocage du système rénine-angiotensine, et une stupeur. Les symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Des taux sériques d'énalaprilate 100 à 200 fois supérieurs à ceux habituellement observés lors de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion respectivement de 300 mg et 440 mg d'énalapril.

Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus. Si disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. Si l'ingestion est récente, prendre des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril (par exemple utilisation d'émétiques, lavage gastrique, administration d'absorbants, et sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les taux de créatinine doivent être continuellement contrôlés.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (code ATC : C09AA02).

Renitec (maléate d'énalapril) est le sel de maléate de l'énalapril, un dérivé de deux aminoacides, la L-alanine et la L-proline. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidase peptidique qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasopressive. Après absorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, Renitec peut aussi bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, le rôle de cette action dans les effets thérapeutiques de Renitec reste à élucider.

Mécanisme d'action :

Bien que le mécanisme par lequel Renitec baisse la pression artérielle soit considéré comme étant principalement l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, Renitec a une action antihypertensive même chez les patients ayant une hypertension à rénine basse.

Effets pharmacodynamiques :

L'administration de Renitec à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle à la fois en décubitus et en position debout sans augmentation significative de la fréquence cardiaque.

Une hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, l'obtention de la diminution maximale de la pression artérielle peut demander plusieurs semaines de traitement. L'arrêt brutal de Renitec n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle.

Une inhibition efficace de l'ECA apparaît habituellement 2 à 4 heures après la prise orale d'une dose unique d'énalapril. Le début de l'activité antihypertensive est survenu habituellement en une heure, et le pic de réduction de la pression artérielle a été atteint 4 à 6 heures après la prise. La durée de l'effet est dose-dépendante. Cependant, aux doses recommandées, il a été montré que les effets antihypertenseurs et hémodynamiques étaient maintenus au moins 24 heures.

Dans les études hémodynamiques menées chez des patients ayant une hypertension essentielle, la baisse de pression artérielle a été associée à une réduction des résistances artérielles périphériques avec augmentation du débit cardiaque et peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Une augmentation du débit sanguin rénal est survenue après la prise de Renitec ; le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signes de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux bas de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont habituellement augmenté.

Dans des études cliniques de courte durée menées chez des patients diabétiques ou non diabétiques, ayant une maladie rénale, des diminutions de l'albuminurie, de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale ont été observées après l'administration d'énalapril.

Lorsque Renitec est coadministré avec des diurétiques thiazidiques, les effets sur la baisse tensionnelle sont au moins additifs. Renitec peut réduire ou prévenir la survenue d'une hypokaliémie induite par les thiazidiques.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque traitée par digitaliques et diurétiques, le traitement par Renitec, par voie orale ou en injection, a été associé à une diminution des résistances périphériques et de la pression artérielle. Le débit cardiaque a augmenté tandis que la fréquence cardiaque (habituellement élevée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque) a diminué. La pression capillaire pulmonaire bloquée a également été réduite. La tolérance à l'effort et la sévérité de l'insuffisance cardiaque, mesurées selon les critères de la New York Heart Association, se sont améliorées. Ces effets se sont maintenus lors du traitement d'entretien. Chez des patients ayant une insuffisance cardiaque légère à modérée, l'énalapril a retardé la progression de la dilatation/élargissement du cœur et de l'insuffisance cardiaque, ce dont témoignent la réduction des volumes ventriculaires gauches télédiastoliques et télésystoliques et l'amélioration de la fraction d'éjection.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Efficacité et sécurité clinique :

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo (étude SOLVD prévention) a étudié une population ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG < 35 %). 4228 patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (n = 2117) soit l'énalapril (n = 2111). Dans le groupe placebo, 818 patients ont eu une insuffisance cardiaque ou sont décédés (38,6 %) comparé à 630 dans le groupe énalapril (29,8 %) [réduction du risque : 29 %, IC 95 % : 21-36 %, p < 0,001]. 518 patients dans le groupe placebo (24,5 %) et 434 patients dans le groupe énalapril (20,6 %) sont décédés ou ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque récente ou aggravée [réduction du risque : 20 %, IC 95 % : 9-30 %, p < 0,001].

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo (étude SOLVD traitement) a étudié une population ayant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique due à une dysfonction systolique (fraction d'éjection < 35 %). 2569 patients recevant le traitement classique pour insuffisance cardiaque ont été répartis au hasard pour recevoir soit le placebo (n = 1284) soit l'énalapril (n = 1285). Il y a eu 510 décès dans le groupe placebo (39,7 %) comparé à 452 dans le groupe énalapril (35,2 %) [réduction du risque : 16 %, IC 95 % : 5-26 %, p = 0,0036]. Il y a eu 461 décès cardiovasculaires dans le groupe placebo comparé à 399 dans le groupe énalapril [réduction du risque 18 %, IC 95 % : 6-28 %, p < 0,002], en raison principalement d'une diminution des décès pour insuffisance cardiaque évolutive (251 dans le groupe placebo *vs* 209 dans le groupe énalapril) [réduction du risque : 22 %, IC 95 % : 6-35 %].

Moins de patients sont décédés ou ont été hospitalisés pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (736 dans le groupe placebo et 613 dans le groupe énalapril) [réduction du risque : 26 %, IC 95 % : 18-34 %, p < 0,0001]. Sur l'ensemble de l'étude SOLVD, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, Renitec a réduit le risque d'infarctus du myocarde de 23 % (IC 95 % : 11-34 %, p < 0,001) et a réduit le risque d'hospitalisation pour angor instable de 20 % (IC 95 % : 9-29 %, p < 0,001).

Population pédiatrique :

L'expérience est limitée concernant l'utilisation chez les enfants hypertendus > 6 ans. Dans une étude clinique incluant 110 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, ayant un poids corporel ⩾ 20 kg et un taux de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1,73 m², les patients pesant moins de 50 kg (< 50 kg) ont reçu soit 0,625, 2,5 ou 20 mg d'énalapril par jour et ceux pesant ⩾ 50 kg ont reçu soit 1,25, 5 ou 40 mg d'énalapril par jour. L'administration d'énalapril une fois par jour a diminué la valeur de la pression artérielle de manière dose-dépendante. L'efficacité antihypertensive dose-dépendante de l'énalapril a été cohérente parmi tous les sous-groupes (âge, stade de Tanner, sexe, race). Cependant, les doses étudiées les plus faibles, 0,625 mg et 1,25 mg, correspondant à une moyenne de 0,02 mg/kg une fois par jour, n'ont pas paru apporter une efficacité antihypertensive adéquate. La dose étudiée maximum a été de 0,58 mg/kg (jusqu'à 40 mg) une fois par jour. Le profil des effets indésirables chez l'enfant n'est pas différent de celui observé chez l'adulte.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé, avec des pics de concentrations sériques survenant au cours de la première heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité d'énalapril absorbée après la prise orale d'un comprimé est d'environ 60 %. L'absorption de Renitec par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Après absorption, l'énalapril par voie orale est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate surviennent environ 4 heures après une prise orale d'un comprimé d'énalapril. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après des doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez des patients ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après 4 jours de traitement.

Distribution :

Dans la fourchette de concentrations en rapport avec les doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalaprilate ne dépasse pas 60 %.

Biotransformation :

A l'exception de la transformation en énalaprilate, il n'a pas été mis en évidence de métabolisme significatif de l'énalapril.

Élimination :

L'excrétion de l'énalaprilate est essentiellement rénale. Les principaux composés retrouvés dans les urines sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose, et l'énalapril sous forme intacte (environ 20 %).

Insuffisance rénale :

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 40-60 ml/min), l'ASC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale après administration de 5 mg une fois par jour. Dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min), l'ASC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate à la suite de doses multiples de maléate d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le temps à l'état d'équilibre est retardé (cf Posologie/Mode d'administration). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance de la dialyse est de 62 ml/min.

Enfants et adolescents :

Une étude de pharmacocinétique à doses multiples a été réalisée chez 40 enfants de sexe masculin et féminin âgés de 2 mois à ⩽ 16 ans à la suite de l'administration orale quotidienne de 0,07 à 0,14 mg/kg de maléate d'énalapril. Il n'y a pas eu de différence majeure dans la pharmacocinétique de l'énalaprilate chez l'enfant comparé aux valeurs « historiques » chez l'adulte. Les données indiquent une augmentation de l'ASC (normalisée avec la dose/poids) avec l'augmentation de l'âge ; cependant, une augmentation de l'ASC n'a pas été observée lorsque les données sont normalisées par rapport à la surface corporelle. A l'état d'équilibre, la demi-vie effective moyenne d'accumulation de l'énalaprilate a été de 14 heures.

Allaitement :

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale chez cinq femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 µg/l (écart de 0,54 µg/l à 5,9 µg/l), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 µg/l (écart de 1,2 µg/l à 2,3 µg/l) et survenaient à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids.

Une femme qui avait reçu par voie orale une dose orale journalière de 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 µg/l 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate de 0,75 µg/l, 9 heures environ après la prise. Les concentrations totales d'énalapril et d'énalaprilate mesurées dans le lait au cours de la période de 24 heures étaient de, respectivement, 1,44 µg/l et de 0,63 µg/l.

La concentration d'énalaprilate dans le lait n'était plus détectable (< 0,2 µg/l) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg chez une mère et de 10 mg chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a pas d'effet sur la fertilité et les performances reproductrices des rats, et n'est pas tératogène. Dans une étude dans laquelle des rats femelles ont été traités avant l'accouplement et pendant toute la gestation, il y a eu une incidence accrue de décès chez les ratons pendant la lactation. Il a été montré que l'énalaprilate traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, en tant que classe, se sont révélés fœtotoxiques (provoquant des lésions et/ou des décès chez le fœtus) lorsqu'ils sont administrés pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932708987 (1984, RCP rév 01.08.17) 28 cp 5 mg.
3400932709069 (1984, RCP rév 01.08.17) 28 cp 20 mg.

Prix : 2,45 € (28 comprimés à 5 mg).
3,76 € (28 comprimés à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,45 € (28 cp 5 mg), 3,76 € (28 cp 20 mg). Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

RENNIE®
RENNIE SANS SUCRE®
carbonates de calcium et de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Rennie :

Comprimé : Boîte de 48, sous plaquettes.

Rennie sans sucre :

Comprimé à croquer : Boîtes de 36, de 60 ou de 96, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Carbonate de calcium	680 mg
(soit en calcium : 272 mg/cp)	
Carbonate de magnésium lourd	80 mg

Excipients :

Rennie : amidon de pomme de terre, amidon de maïs gélifiable, stéarate de magnésium, talc, paraffine liquide légère, arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée 16 à 20 %, maltodextrine, gomme arabique), arôme citron (huile essentielle de citron, maltodextrine de maïs, alpha-tocophérol), saccharose.

Rennie sans sucre : sorbitol, amidon de pomme de terre, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, talc, paraffine liquide légère, arôme menthe (mélange d'huiles essentielles de Mentha spicata L et de Mentha piperita), saccharine sodique.

Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC **INDICATIONS**

Ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans les brûlures d'estomac et remontées acides.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

POSOLOGIE :

La posologie usuelle par 24 heures est de :

- 1 à 2 comprimés au moment des douleurs, soit 4 à 8 comprimés.
- En cas de douleurs plus intenses, la posologie pourra être portée, pour une brève période, à 12 comprimés par jour.

La durée du traitement est limitée à 10 jours.

Rennie sans sucre :

Populations particulières :

Ce médicament convient aux sujets diabétiques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère.
- Hypercalcémie et/ou toutes situations conduisant à une hypercalcémie.
- Néphrolithiase liée à la présence de calculs calciques.
- Hypophosphatémie.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :

- perte de poids,
- difficultés à avaler ou gêne abdominale persistante,
- troubles de la digestion apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment,
- insuffisance rénale (nécessité d'une surveillance de la calcémie, phosphatémie et magnésémie),
- hypercalciurie.

Rennie :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Rennie sans sucre :
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de persistance des troubles au-delà de 10 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
- Rennie ou Rennie sans sucre ne doit pas être utilisé par cure de plus de 10 jours : des effets indésirables ont été observés lors de l'association avec des diurétiques thiazidiques ou chez des patients prenant de grandes quantités de lait ou de produits lactés, notamment lors de traitements prolongés.
- L'utilisation prolongée de fortes doses de Rennie ou de Rennie sans sucre peut entraîner des effets indésirables tels qu'une hypercalcémie, une hypermagnésémie et un syndrome de Burnett associé à des complications rénales en particulier chez les insuffisants rénaux.
- Rennie et Rennie sans sucre ne doivent pas être pris avec de grandes quantités de lait ou de produits laitiers.
- L'utilisation prolongée peut augmenter le risque de formation de calculs rénaux.
- Si on est conduit à dépasser 4 à 8 comprimés par jour, ce traitement devra être de courte durée, ne devra pas être poursuivi après la disparition des symptômes et ne devra pas dépasser 12 comprimés par jour.
- *Rennie :* Ce médicament contient 475 mg de saccharose par comprimé : en tenir compte dans la ration journalière.

DC INTERACTIONS

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures si possible avec : acide acétylsalicylique, antisécrétoires antihistaminiques H_2, aténolol, bisphosphonates, catiorésine sulfosodique (réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal), chloroquine, cyclines, digitaliques, estramustine, éthambutol, fer, fexofénadine, fluor, fluoroquinolones, glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) (décrit pour la prednisolone et dexaméthasone), hormones thyroïdiennes, indométacine, isoniazide, kétoconazole (diminution de l'absorption digestive du kétoconazole par élévation du pH gastrique), lansoprazole, lincosanides, métoprolol, propranolol, neuroleptiques phénothiaziniques, pénicillamine, phosphore, strontium, sulpiride, zinc.

Associations à prendre en compte :
Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, il n'y a pas de données fiables de tératogenèse. Des anomalies de l'ossification ont été décrites à fortes doses et en cas d'administration prolongée de carbonate de calcium.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour aux posologies préconisées. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Tenir compte de la présence :
- des sels de magnésium susceptibles de provoquer une diarrhée ;
- de sels de calcium qui, à doses élevées et prolongées, exposent au risque d'hypercalcémie avec calcinose de différents organes, notamment des reins.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible dans les conditions normales d'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles du système immunitaire : des réactions d'hypersensibilité ont été très rarement rapportées incluant rash, urticaire, angio-œdème et choc anaphylactique.
- Troubles métaboliques et de la nutrition : chez certains patients, notamment avec une insuffisance rénale, l'utilisation prolongée de fortes doses peut entraîner une hypermagnésémie, une hypercalcémie et une alcalose qui peuvent accentuer les symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse musculaire.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu connectif : faiblesse musculaire.

Effets indésirables spécifiques au syndrome de Burnett :
- Affections gastro-intestinales : agueusie.
- Troubles généraux : calcinose et asthénie.
- Troubles du système nerveux : maux de tête.
- Troubles rénaux et urinaires : azotémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez certains patients, notamment avec une insuffisance rénale, l'utilisation prolongée de carbonate de calcium et de carbonate de magnésium peut entraîner une hypermagnésémie, une hypercalcémie, et une alcalose qui peuvent accentuer les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation) et une faiblesse musculaire. Dans ces cas, la prise du médicament doit être arrêtée et une réhydratation adéquate envisagée. Dans les cas sévères de surdosage, d'autres mesures de réhydratation (perfusion) peuvent être nécessaires.
En cas de surdosage, des troubles du transit peuvent apparaître (diarrhée).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiacides (code ATC : A02A).
Association de deux antiacides (carbonate de calcium et carbonate de magnésium).
Ce médicament a une action locale, et ne dépend pas d'une absorption sanguine.
Le carbonate de calcium a un effet neutralisant. Cet effet est potentialisé par l'addition du carbonate de magnésium qui présente également un effet neutralisant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Calcium et magnésium.
Dans l'estomac : le carbonate de calcium et le carbonate de magnésium réagissent avec l'acidité gastrique en formant de l'eau et des sels solubles.
Le calcium et le magnésium peuvent être absorbés à partir de leurs sels (solubles).
Le taux d'absorption dépend de la dose et de variations interindividuelles. Près de 10 % du calcium et 15-20 % du magnésium sont absorbés.
Chez les sujets sains, les faibles quantités de calcium et de magnésium absorbées sont habituellement rapidement excrétées par les reins. Cependant, chez les insuffisants rénaux, la calcémie et la magnésémie peuvent devenir anormalement élevées.
Dans le tractus intestinal, les divers liquides digestifs non gastriques transforment les sels solubles en sels insolubles, qui sont alors éliminés dans les matières fécales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Rennie :
Durée de conservation :
3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Rennie sans sucre :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932477708 (1993, RCP rév 04.07.17) Rennie 48 cp.
3400933028886 (1988, RCP rév 26.07.17) Rennie sans sucre 36 cp.
3400933029029 (1988, RCP rév 26.07.17) Rennie sans sucre 60 cp.
3400933029197 (1988, RCP rév 26.07.17) Rennie sans sucre 96 cp.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

RENNIE ORANGE ®

carbonates de calcium et de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer : Boîte de 36, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Carbonate de calcium	680 mg
Carbonate de magnésium lourd	80 mg

Excipients : saccharose, amidon de maïs prégélatinisé, amidon de pomme de terre, talc, stéarate de magnésium, paraffine liquide légère, arôme orange (huile essentielle d'orange, maltodextrine, eau), saccharine sodique.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans les brûlures d'estomac et remontées acides.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
La posologie usuelle par 24 heures est de 1 à 2 comprimés au moment des douleurs, soit 4 à 8 comprimés par jour.
En cas de douleurs plus intenses, la posologie pourra être portée, pour une brève période, à 12 comprimés par jour.
La durée du traitement est limitée à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'un des composants du comprimé.
- Insuffisance rénale sévère.
- Hypercalcémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :
- perte de poids,
- difficultés à avaler ou gêne abdominale persistante,
- troubles de la digestion apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment,
- insuffisance rénale (nécessité d'une surveillance de la calcémie).

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de persistance des troubles au-delà de 10 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé par cure de plus de 10 jours : des effets indésirables ont été observés lors de l'association avec des diurétiques thiazidiques ou chez des patients prenant de grandes quantités de lait ou de produits lactés, notamment lors de traitements prolongés.
- Si on est conduit à dépasser 4 à 8 comprimés par jour, ce traitement devra être de courte durée, ne devra pas être poursuivi après la disparition des symptômes et ne devra pas dépasser 12 comprimés par jour.
- Ce médicament contient 475 mg de saccharose par comprimé. En tenir compte dans la ration journalière.

DC INTERACTIONS

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- On constate une diminution de l'absorption digestive de certains médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures si possible avec : antisécrétoires antihistaminiques H_2, aténolol, bisphosphonates, chloroquine, cyclines, diflunisal, digitaliques, éthambutol, fer, fexofénadine, fluor, fluoroquinolones, glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), indométacine, isoniazide, kétoconazole, lansoprazole, lévothyroxine, lincosanides, métoprolol, neuroleptiques phénothiaziniques, pénicillamine, phosphore, propranolol, thyroxine.
- Acide acétylsalicylique : augmentation de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par alcalinisation des urines.
- Catiorésine sulfosodique : réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, il n'y a pas de données fiables de tératogenèse. Des anomalies de l'ossification ont été décrites à fortes doses et en cas d'administration prolongée de carbonate de calcium.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour aux posologies préconisées. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Tenir compte de la présence :
- des sels de magnésium susceptibles de provoquer une diarrhée ;
- de sels de calcium qui, à doses élevées et prolongées, exposent au risque d'hypercalcémie avec calcinose de différents organes, notamment des reins.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible dans les conditions normales d'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Liés au magnésium : possibilité de diarrhée à fortes doses.
- Liés au calcium (272 mg/cp) : en usage prolongé à fortes doses, survenue possible d'hypercalcémie, risque de néphrolithiase et d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, des troubles du transit peuvent apparaître (diarrhée).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiacides (code ATC : A02AX).
Association de deux antiacides (carbonate de calcium et carbonate de magnésium).
Ce médicament a une action locale, et ne dépend pas d'une absorption sanguine.
Le carbonate de calcium a un effet neutralisant. Cet effet est potentialisé par l'addition du carbonate de magnésium qui présente également un effet neutralisant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Calcium et magnésium.
Dans l'estomac : le carbonate de calcium et le carbonate de magnésium réagissent avec l'acidité gastrique en formant des sels solubles.
Le calcium et le magnésium peuvent être absorbés à partir de leurs sels (solubles).
Le taux d'absorption dépend de la dose et de variations interindividuelles. Près de 10 % du calcium et 15-20 % du magnésium sont absorbés.
Chez les sujets sains, les faibles quantités de calcium et de magnésium absorbées sont habituellement rapidement excrétées par les reins. Cependant, chez les insuffisants rénaux, la calcémie et la magnésémie peuvent devenir anormalement élevées.
Dans le tractus intestinal, les divers liquides digestifs non gastriques transforment les sels solubles en sels insolubles, qui sont alors éliminés dans les matières fécales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936948075 (2005, RCP rév 23.07.14).
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

RENNIE ® DÉFLATINE ® SANS SUCRE

carbonates de calcium et de magnésium, diméticone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer édulcoré au sorbitol : Étui de 18, sous films thermosoudés.

COMPOSITION	*p cp*
Carbonate de calcium	680 mg
(soit en calcium : 272 mg/cp)	
Carbonate de magnésium lourd	80 mg
Diméticone activée	
(silbione antimousse)*	25 mg

* Diméticone activée (silbione antimousse) : polydiméthylsiloxane activé par la silice.
Excipients : sorbitol, talc, amidon de maïs prégélatinisé, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, arôme menthe(1), arôme citron(2).
(1) *Arôme menthe :* mélange d'huiles essentielles de Mentha piperita-dextrine.
(2) *Arôme citron :* huile essentielle de citron, maltodextrine de maïs, alpha-tocophérol.
Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des brûlures épigastriques associées au météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.
La posologie usuelle par 24 heures est de 1 à 2 comprimés à sucer ou à croquer 2 à 3 fois par jour au moment des douleurs.
Ne pas dépasser 7 comprimés par jour.
La durée du traitement est limitée à 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère.
- Hypercalcémie et/ou toutes situations conduisant à une hypercalcémie.
- Néphrolithiase liée à la présence de calculs calciques.
- Hypophosphatémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :
- perte de poids ;
- difficultés à avaler ou gêne abdominale persistante ;
- troubles de la digestion apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment ;

- insuffisance rénale (nécessité d'une surveillance de la calcémie, phosphatémie et magnésémie).
- hypercalciurie.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Rennie Déflatine sans sucre ne doit pas être utilisé par cure de plus de 10 jours : des effets indésirables ont été observés lors de l'association avec des diurétiques thiazidiques ou chez des patients prenant de grandes quantités de lait ou de produits lactés, notamment lors de traitements prolongés.

En cas de persistance des troubles au-delà de 10 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.

L'utilisation prolongée de fortes doses de Rennie Déflatine sans sucre peut entraîner des effets indésirables tels qu'une hypercalcémie, une hypermagnésémie et un syndrome de Burnett associé à des complications rénales en particulier chez les insuffisants rénaux.

Ce médicament ne doit pas être pris avec de grandes quantités de lait ou de produits laitiers.

L'association avec des diurétiques thiazidiques doit être évitée en raison du risque d'hypercalcémie (cf Interactions).

L'utilisation prolongée peut augmenter le risque de formation de calculs rénaux.

Si les symptômes persistent ou ne diminuent que partiellement, la situation thérapeutique doit être réévaluée.

DC INTERACTIONS

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec :

- Acide acétylsalicylique ; antisécrétoires antihistaminiques H2 ; aténolol ; bisphosphonates ; cationrésine sulfosodique (réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal) ; chloroquine ; cyclines ; digitaliques ; éthambutol ; fer ; fexofénadine ; fluor ; fluoroquinolones ; glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone ; hormones thyroïdiennes ; indométacine ; isoniazide ; kétoconazole (diminution de l'absorption digestive du kétoconazole par élévation du pH gastrique) ; lansoprazole ; lincosanides ; métoprolol, propranolol ; neuroleptiques phénothiaziniques ; pénicillamine ; phosphore ; strontium ; sulpiride ; ulipristal ; zinc.

Associations à prendre en compte :

- Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées aux carbonates de calcium et de magnésium est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de ce produit ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et dans ce cas il convient d'essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ces médicaments.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible dans les conditions normales d'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- *Troubles du système immunitaire :* des réactions d'hypersensibilité ont été très rarement rapportées incluant rash, urticaire, angio-œdème et choc anaphylactique.
- *Troubles métaboliques et de la nutrition :* chez certains patients notamment avec une insuffisance rénale, l'utilisation prolongée de fortes doses peut entraîner une hypermagnésémie, une hypercalcémie et une alcalose qui peuvent accentuer les symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse musculaire.
- *Affections gastro-intestinales :* nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.
- *Troubles musculo-squelettiques et du tissu connectif :* faiblesse musculaire.

Effets indésirables spécifiques au syndrome de Burnett :

- *Affections gastro-intestinales :* agueusie.
- *Troubles généraux :* calcinose et asthénie.
- *Troubles du système nerveux :* maux de tête.
- *Troubles rénaux et urinaires :* azotémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez certains patients notamment avec une insuffisance rénale, l'utilisation prolongée de carbonate de calcium et de carbonate de magnésium peut entraîner une hypermagnésémie, une hypercalcémie et une alcalose qui peuvent accentuer les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation) et une faiblesse musculaire. Dans ces cas, la prise du médicament doit être arrêtée et une réhydratation adéquate envisagée. Dans les cas sévères de surdosage, d'autres mesures de réhydratation (perfusion) peuvent être nécessaires.

En cas de surdosage, des troubles du transit peuvent apparaître (diarrhée), dans ce cas, il est recommandé d'interrompre le traitement et de consulter un médecin.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiacide (code ATC : A02A ; A : appareil digestif et métabolisme).

Association de deux antiacides (carbonate de calcium et carbonate de magnésium) associé à de la siméthicone, un agent antimoussant, qui agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz, provoquant ainsi leur coalescence.

Ce médicament a une action locale, et ne dépend pas d'une absorption sanguine.

Le carbonate de calcium a un effet neutralisant. Cet effet est potentialisé par l'addition du carbonate de magnésium qui présente également un effet neutralisant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Calcium et magnésium :

Absorption :

Dans l'estomac : le carbonate de calcium et le carbonate de magnésium réagissent avec l'acidité gastrique en formant de l'eau et des sels solubles.

Le calcium et le magnésium peuvent être absorbés à partir de leurs sels (solubles).

Le taux d'absorption dépend de la dose et de variations interindividuelles. Près de 10 % du calcium et 15 - 20 % du magnésium sont absorbés.

Chez les sujets sains, les faibles quantités de calcium et magnésium absorbées sont habituellement rapidement excrétées par les reins. Cependant, chez les insuffisant rénaux, la calcémie et la magnésémie peuvent devenir anormalement élevées.

Élimination :

Dans le tractus intestinal, les divers liquides digestifs non gastriques transforment les sels solubles en sels insolubles, qui sont alors éliminés dans les matières fécales.

Siméthicone :

La siméthicone n'est pas systématiquement absorbée par la muqueuse digestive et est une substance physiologiquement inerte.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933260095 (1990, RCP rév 29.06.17).

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

RENNIELIQUO ® SANS SUCRE

hydrotalcite

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à 1 g/10 ml, édulcorée à la saccharine sodique : Sachets-dose de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION *p sachet*

Hydrotalcite .... 1 g

Excipients : carmellose sodique, silice colloïdale anhydre, bentonite, saccharine sodique, huiles essentielles de menthe verte et de cannelle, eau purifiée.

Teneur en aluminium : 90 mg/g d'hydrotalcite.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans dans les brûlures d'estomac et les remontées acides.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 15 ans.

1 sachet-dose par prise, au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides, à renouveler si nécessaire après 2 heures (en fonction de la gêne), sans dépasser 4 sachets-dose par jour.

La durée du traitement est limitée à 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'hydrotalcite ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère, en raison de la présence de magnésium.
- Hypophosphatémie.
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :

- perte de poids,
- difficultés à avaler ou gêne abdominale persistante,
- troubles de la digestion apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment,
- insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'hydrotalcite est un sel d'aluminium et de magnésium ; aussi chez les insuffisants rénaux et les dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie) : 90 mg par gramme d'hydrotalcite.
- En cas de persistance des troubles au-delà de 10 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
- L'utilisation de fortes doses ou en traitement prolongé est à éviter chez les patients en insuffisance rénale (particulièrement chez les patients hémodialysés), les patients souffrant d'Alzheimer ou d'autres formes de démence, et les patients souffrant d'hypophosphatémie ou suivant un régime alimentaire pauvre en phosphate.
- L'hydrotalcite ne doit pas être pris simultanément avec des aliments apportant de l'acidité (raisin, jus de fruit...) car cela entraînerait une augmentation de l'absorption intestinale en hydroxyde d'aluminium.

DC INTERACTIONS

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de **prendre les antiacides à distance des autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures, si possible, avec :**

+ Acide acétylsalicylique.
+ Antisécrétoires antihistaminiques H2.
+ Aténolol.
+ Biphosphonates.
+ Cationrésine sulfo-sodique.
+ Chloroquine.
+ Cyclines.
+ Digitaliques.
+ Éthambutol.
+ Fer.
+ Fexofénadine.
+ Fluor.
+ Fluoroquinolones.
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif).
+ Hormones thyroïdiennes.
+ Indométacine.
+ Isoniazide.
+ Kétoconazole.
+ Lansoprazole.
+ Lincosanides.
+ Métoprolol.
+ Neuroleptiques phénothiaziniques.
+ Pénicillamine.
+ Phosphore.
+ Propranolol.
+ Sulpiride.
+ Ulipristal.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Généralement, les substances contenant de l'aluminium sont excrétées dans le lait maternel.

Concernant RennieLiquo sans sucre, suspension buvable édulcorée à la saccharine sodique, il n'y a pas de données sur l'excrétion dans le lait maternel. Cependant, due à sa faible absorption entérale chez la mère et l'enfant, aucun risque n'est attendu chez le nouveau-né.

L'allaitement peut être poursuivi lors de ce traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

RennieLiquo sans sucre, suspension buvable édulcorée à la saccharine sodique en sachet-dose n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- ***Troubles gastro-intestinaux :***
  A fortes doses survenue possible de vomissement, diarrhée ou constipation.
- ***Troubles métaboliques :***
  Déplétion phosphorée, hypermagnésémie.
- ***Troubles du système immunitaire :***
  Réactions allergiques.

Chez les patients insuffisants rénaux, un traitement au long cours peut entrainer une intoxication à l'aluminium avec ostéomalacie et encéphalopathie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiacide (A : appareil digestif et métabolisme).

- Étude *in vitro* d'une dose unitaire selon la méthode Vatier : la capacité antiacide totale (titration à pH1) est de 24 mmol d'ions H+.
- La suspension buvable confère un bon contact de l'antiacide avec la phase acide se traduisant par un effet protecteur de la muqueuse œsogastroduodénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934380105 (1997, RCP rév 17.08.17).

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

RENVELA ®

sévélamer

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 800 mg (blanc à blanc cassé, portant la mention « RENVELA 800 » sur une face) : Flacon de 180, boîte unitaire.

Poudre pour suspension buvable à 2,4 g (jaune pâle) : Boîte de 90 sachets.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Sévélamer carbonate .... 800 mg

Excipients : cellulose microcristalline, chlorure de sodium, stéarate de zinc. *Pelliculage :* hypromellose (E464), monoglycérides diacétylés. *Encre d'impression :* oxyde de fer noir (E172), propylène glycol, alcool isopropylique, hypromellose (E464).

Suspension buvable : *p sachet*

Sévélamer carbonate .... 2,4 g

Excipients : alginate de propylène glycol, arôme crème d'agrumes, chlorure de sodium, sucralose, oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS

- Comprimé et poudre pour suspension buvable :
  Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.
  Renvela est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égale à 1,78 mmol/l.
- Poudre pour suspension buvable :
  Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (> à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m^2) atteints d'insuffisance rénale chronique.

Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dose initiale :

- Adultes (comprimé et poudre pour suspension buvable) :
  La dose initiale recommandée de carbonate de sévélamer pour les adultes est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renvela doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sévélamer à prendre sur trois repas
1,78-2,42 mmol/l (5,5-7,5 mg/dl)	2,4 g *
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g *

* Avec augmentation ultérieure de la dose conformément aux instructions.

- Enfants/adolescents > à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m^2 (poudre pour suspension buvable) :
  La dose initiale recommandée de carbonate de sévélamer pour les enfants se situe entre 2,4 g et 4,8 g par jour sur la base de leur surface corporelle. Renvela

doit être pris trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation.

Surface corporelle (m^2)	Dose quotidienne totale de carbonate de sévélamer à prendre sur trois repas ou collations
> 0,75 à < 1,2	2,4 g *
> 1,2	4,8 g *

* Avec augmentation ultérieure de la dose conformément aux instructions.

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sévélamer ou chélateurs à base de calcium), Renvela doit être administré à posologie équivalente en grammes tout en surveillant les taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

Augmentation des doses et posologie d'entretien :

- Adultes (comprimé et poudre pour suspension buvable) :
  Pour les patients adultes, les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sévélamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g par jour) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillée régulièrement par la suite.
  En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne adulte attendue est, en moyenne, d'environ 6 g par jour.
- Enfants et adolescents > à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m^2 (poudre pour suspension buvable) :
  Pour la population pédiatrique, le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la dose de carbonate de sévélamer augmentée par paliers en fonction de la surface corporelle du patient, trois fois par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite.
  Dosage pédiatrique basé sur la surface corporelle (m^2)

Surface corporelle (m^2)	Dose initiale	Augmentation/diminution des doses
> 0,75 à < 1,2	0,8 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g trois fois par jour
⩾ 1,2	1,6 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g trois fois par jour

Les patients sous Renvela doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la surface corporelle est inférieure à 0,75 m^2 n'ont pas été établies.

Pour la population pédiatrique, les comprimés n'étant pas adaptés, la suspension buvable doit être administrée.

Pour la population pédiatrique dont la surface corporelle est < 1,2 m^2, la suspension buvable doit être administrée, les comprimés ne sont pas appropriés n'ayant pas été étudiés dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Par voie orale.

Renvela doit être pris au cours d'un repas ou d'une collation et ne doit pas être pris à jeun.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux avant administration.

Chaque sachet de 2,4 g de poudre doit être versé dans 60 mL d'eau avant administration (cf Modalités manipulation/élimination). La suspension doit être avalée dans les 30 minutes qui suivent sa préparation.

Pour obtenir la dose adéquate, il est possible de diviser un sachet de 2,4 g de Renvela. La poudre Renvela peut être mesurée par volume (mL) à l'aide d'une coupelle ou d'une cuillère doseuse. La notice destinée au patient contient des instructions plus détaillées.

Dose de carbonate de sévélamer (g)	Volume (mL)
0,4 g (400 mg)	1,0 mL
0,8 g (800 mg)	2,0 mL
1,2 g (1200 mg)	3,0 mL
1,6 g (1600 mg)	4,0 mL

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypophosphorémie.
- Occlusion intestinale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sécurité et l'efficacité de Renvela n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, Renvela n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité de Renvela n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :

- dysphagie ;
- troubles de la déglutition ;
- troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières ;
- maladie intestinale inflammatoire évolutive ;
- chirurgie gastro-intestinale lourde.

Par conséquent, Renvela doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Occlusion intestinale et iléus/subiléus :

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sévélamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sévélamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles :

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par Renvela des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas être exclue. Chez les patients sous sévélamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de Renvela. Chez les patients sous dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.

Carence en folates :

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par Renvela.

Hypocalcémie/hypercalcémie :

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Renvela ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.

Acidose métabolique :

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.

Péritonite :

Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans une étude clinique sur le chlorhydrate de sévélamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sévélamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.

Difficultés de déglutition et risque d'étouffement :

Des cas peu fréquents de difficultés pour avaler les comprimés de Renvela ont été signalés. Pour la plupart, il s'agissait de patients avec une comorbidité, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies œsophagiennes. Une attention particulière devrait être apportée lorsque Renvela est prescrit à des patients présentant des difficultés de déglutition. Dans ce cas, l'administration de Renvela en poudre pour suspension buvable doit être envisagée.

Hypothyroïdie :

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sévélamer et de la lévothyroxine est recommandée (cf Interactions).

Traitement chronique au long cours :

Lors d'un essai clinique de 1 an, aucun signe d'accumulation du sévélamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sévélamer lors d'un traitement chronique au long cours (> 1 an) ne peuvent pas être totalement exclues (cf Pharmacocinétique).

Hyperparathyroïdie :

Renvela n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour réduire les taux d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).

Troubles inflammatoires gastro-intestinaux :

Des cas graves de troubles inflammatoires affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites...) associés à la présence de cristaux de sévélamer ont été rapportés dans la littérature. Cependant, la relation de cause à effet entre les cristaux de sévélamer et la survenue de tels troubles n'a pas été démontrée. Le traitement par chlorhydrate ou carbonate de sévélamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dialyse :

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.

Ciprofloxacine :

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sévélamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que Renvela, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50 % lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, dans une étude à dose unique. Par conséquent, Renvela ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Ciclosporine, mycophénolate mofétil et tacrolimus chez les patients transplantés :

Une baisse des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sévélamer, sans conséquences cliniques (par exemple un rejet de la greffe). L'éventualité d'une interaction ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus doit être envisagée lors de la coadministration avec Renvela et après son arrêt.

Lévothyroxine :

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients qui recevaient conjointement du chlorhydrate de sévélamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sévélamer, et de la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des taux d'hormone thyréostimulante (TSH) est donc recommandée chez les patients sous carbonate de sévélamer et lévothyroxine.

Antiarythmiques et anticonvulsivants :

Les patients sous antiarythmiques pour une arythmie ou sous anticonvulsivants pour des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques. Renvela ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également ces types de médicament.

Digoxine, warfarine, énalapril ou métoprolol :

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sévélamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sévélamer, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol.

Inhibiteurs de la pompe à protons :

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le carbonate de sévélamer.

Biodisponibilité :

Renvela n'est pas absorbé et peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Les médicaments dont la diminution de biodisponibilité peut avoir un impact clinique significatif sur leur tolérance ou leur efficacité, doivent être administrés au moins 1 heure avant ou 3 heures après la prise de Renvela. En cas d'impossibilité, une surveillance des taux sanguins doit être envisagée par le médecin.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de sévélamer chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le sévélamer était administré à de fortes doses à des rats (cf Sécurité préclinique). Il a également été démontré que le sévélamer réduit l'absorption de plusieurs vitamines, dont l'acide folique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Renvela ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque, à la fois pour la mère et pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du sévélamer dans le lait maternel. Le sévélamer n'étant pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement, ou de continuer ou d'interrompre le traitement par Renvela doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Renvela pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sévélamer sur la fertilité chez l'être humain.

Des études chez l'animal ont montré que le sévélamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des surfaces corporelles relatives.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le sévélamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 5 % des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

La sécurité du sévélamer (sous forme de carbonate ou chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse traités sur une période de 4 à 50 semaines (724 patients traités par le chlorhydrate de sévélamer et 245 par le carbonate de sévélamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale traités sur une période de 12 semaines (tous traités par le chlorhydrate de sévélamer) et de 128 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et non dialysés traités sur une période de 8 à 12 semaines (79 patients traités par le chlorhydrate de sévélamer et 49 par le carbonate de sévélamer).

Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques ou rapportés spontanément depuis la commercialisation sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation
Fréquent	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales
Fréquence indéterminée	Obstruction intestinale, iléus/subiléus, perforation intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Prurit, éruption cutanée

* Après commercialisation.

Population pédiatrique :

En général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le chlorhydrate de sévélamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sévélamer, a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 g par jour pendant 8 jours, sans effet indésirable. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 g de carbonate de sévélamer en dose unique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Traitement de l'hyperphosphorémie (code ATC : V03AE02).

Renvela contient du sévélamer, un polymère réticulé non absorbé chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. Le sévélamer contient plusieurs amines séparées par un atome de carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines protonées fixent les ions négatifs, tels que les phosphates alimentaires, dans les intestins. Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le sévélamer réduit la concentration de phosphates dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphates sériques doit toujours être mise en place pendant l'administration d'un chélateur de phosphate.

Lors de deux études cliniques randomisées (plans croisés), le carbonate de sévélamer en comprimés ou en poudre administré trois fois par jour a montré son équivalence thérapeutique avec le chlorhydrate de sévélamer. Il est donc efficace dans le contrôle des taux de phosphates sériques chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

La première étude a démontré que les comprimés de carbonate de sévélamer administrés trois fois par jour étaient équivalents aux comprimés de chlorhydrate de sévélamer administrés trois fois par jour chez 79 patients hémodialysés traités sur deux périodes de traitement randomisé de 8 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de 1,5 mmol/l ± 0,3 pour le carbonate de sévélamer et le chlorhydrate de sévélamer). La seconde étude a démontré que la poudre de carbonate de sévélamer administrée trois fois par jour était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sévélamer administrés trois fois par jour chez 31 patients hémodialysés atteints d'hyperphosphorémie (définie comme un taux de phosphates sériques ⩾ 1,78 mmol/l) sur deux périodes de traitement randomisé de 4 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de 1,6 mmol/l ± 0,5 pour

la poudre de carbonate de sévélamer et de 1,7 mmol/l ± 0,4 pour les comprimés de chlorhydrate de sévélamer).
Dans les études cliniques réalisées chez des patients hémodialysés, le sévélamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi). Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonéale, des réductions de PTHi comparables à celles des patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour réduire les taux d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).
Le sévélamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Lors des essais cliniques sur le sévélamer, les taux moyens de cholestérol total et de LDL cholestérol ont diminué de 15 à 39 %. La diminution des taux de cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et s'est maintenue lors du traitement prolongé. Les taux de triglycérides, de HDL cholestérol et d'albumine n'ont pas varié après le traitement par sévélamer. Étant donné que le sévélamer fixe les acides biliaires, il peut perturber l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.
Le sévélamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport au traitement par chélateurs de phosphate à base de calcium seuls. Il a été prouvé que les effets du sévélamer sur les phosphates et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec 1 an de suivi. Ces informations sont tirées d'études où le chlorhydrate de sévélamer a été utilisé.
La sécurité et l'efficacité du carbonate de sévélamer dans la population pédiatrique hyperphosphorémique atteinte d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) ont été évaluées dans une étude multicentrique avec une période à dose fixe de 2 semaines, randomisée et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert à un seul bras. Un total de 101 patients (âgés de 6 à 18 ans avec une surface corporelle comprise entre 0,8 m^2 et 2,4 m^2) ont été randomisés dans l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu le carbonate de sévélamer et 51 patients ont reçu le placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. Par la suite, tous les patients ont reçu le carbonate de sévélamer durant la période d'ajustement posologique de 26 semaines. Le critère d'évaluation principal a été atteint, ce qui signifie que le carbonate de sévélamer a réduit le taux de phosphates sériques par une différence moyenne de −0,90 mg/dL (méthode des moindres carrés) comparé au placebo, et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont également été atteints. Chez les patients pédiatriques atteints d'une hyperphosphorémie secondaire à une IRC, le carbonate de sévélamer a réduit de manière significative le taux de phosphates sériques comparé au placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. La réponse thérapeutique a été maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sévélamer durant la période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert. Vingt-sept pour cent des patients pédiatriques ont atteint un taux de phosphates sériques correspondant à celui de leur âge à la fin du traitement. Dans le sous-groupe de patients sous hémodialyse et celui de dialyse péritonéale, ces chiffres ont été de 23 % et 15 %, respectivement. La réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la surface corporelle, en revanche aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients pédiatriques ayant un taux de phosphates inférieur à 7,0 mg/dL. La majorité des effets indésirables reportés comme étant liés, ou pouvant être liés au carbonate de sévélamer étaient de nature gastro-intestinale. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec l'utilisation du carbonate de sévélamer au cours de l'étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur le carbonate de sévélamer. Le chlorhydrate de sévélamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sévélamer, n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, ce qui a été confirmé lors d'une étude d'absorption réalisée chez des volontaires sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées ou de génotoxicité sur sévélamer, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de sévélamer oral ont été réalisées sur la souris (doses allant jusqu'à 9 g/kg/jour) et chez le rat (0,3, 1 ou 3 g/kg/jour). Une augmentation de l'incidence des papillomes à cellules transitionnelles de la vessie chez le rat mâle a été observée dans le groupe recevant une forte dose (équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors des essais). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris (dose équivalente à une dose humaine trois fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).
Lors d'une épreuve cytogénétique *in vitro* sur cellules de mammifères avec activation métabolique, le chlorhydrate de sévélamer a provoqué une augmentation statistiquement significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurelles. Le chlorhydrate de sévélamer n'était pas mutagène lors du test d'Ames de mutation chez les bactéries.
Chez le rat et le chien, le sévélamer a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K (facteurs de coagulation) et de l'acide folique.
Des déficits d'ossification squelettique ont été observés en plusieurs sites chez des fœtus de rats femelles ayant reçu des doses intermédiaires et élevées de sévélamer (dose équivalente à une dose humaine inférieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors de l'essai clinique). Les effets peuvent résulter d'une déplétion en vitamine D.
Chez des femelles lapin gravides ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de sévélamer par gavage pendant l'organogenèse, une augmentation de résorptions fœtales précoces s'est produite dans le groupe traité à forte dose (dose équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).
Le chlorhydrate de sévélamer n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles lors d'une étude d'administration alimentaire au cours de laquelle les femelles étaient traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la période de gestation et les mâles, pendant les 28 jours qui ont précédé l'accouplement. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était de 4,5 g/kg/jour (dose équivalente chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des surfaces corporelles relatives).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé :
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.
Pas de précaution particulière de conservation en matière de température.
Poudre pour suspension buvable :
Pas de précautions particulières de conservation.
La suspension reconstituée doit être administrée dans les 30 minutes qui suivent sa reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Poudre pour suspension buvable :
La poudre doit être versée dans 60 ml d'eau par sachet avant administration. La suspension est jaune pâle et a un arôme d'agrumes.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/09/521/003 ; CIP 3400939670270 (RCP rév 31.08.17) cp.
EU /1/09/521/007 ; CIP 3400939670799 (RCP rév 31.08.17) pdre p susp buv.
Prix : 151,65 € (180 comprimés).
224,74 € (90 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Suspension buvable : non remboursable et non agréé Collect dan l'indication « contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (> à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m^2) atteints d'insuffisance rénale chronique ».
Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

REPEVAX®

vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigène[s])

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (uniforme, trouble, blanchâtre) : Seringue préremplie de 0,5 ml munie d'un bouchon-piston*, sans aiguille attachée, avec un protège-embout* et avec 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.
* Les bouchons-pistons et protège-embouts sont sans latex.

COMPOSITION

	p dose
Anatoxine diphtérique	⩾ 2 UI (2 Lf)*
Anatoxine tétanique	⩾ 20 UI (5 Lf)*
Antigènes pertussiques :	
- Anatoxine pertussique	2,5 µg
- Hémagglutinine filamenteuse	5 µg
- Pertactine	3 µg
- Fimbriae types 2 + 3	5 µg
Virus de la poliomyélite (inactivé)** :	
- type 1	40 UD
- type 2	8 UD
- type 3	32 UD
Phosphate d'aluminium (adsorbant) (soit 0,33 mg aluminium)	1,5 mg

Excipients : phénoxyéthanol, polysorbate 80, eau ppi.
Repevax peut contenir des traces de formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et d'albumine de sérum bovin, qui sont utilisés au cours du processus de fabrication (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
* Limite inférieure de confiance (p = 0,95) de l'activité mesurée selon les essais décrits dans la Pharmacopée européenne.
** Produit sur cellules Vero.

DC INDICATIONS

Repevax est indiqué pour l'immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans en rappel après primovaccination.
L'utilisation de Repevax doit être définie sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Une dose unique (0,5 ml) est recommandée quel que soit le groupe d'âge concerné.
Repevax est un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique en combinaison avec des antigènes coquelucheux et poliomyélitiques pour les vaccinations de rappel.
Chez les adolescents et les adultes qui présentent un statut vaccinal inconnu ou incomplet vis-à-vis de la diphtérie ou du tétanos, une dose de Repevax peut être administrée dans le cadre d'un schéma vaccinal pour protéger contre la coqueluche et la poliomyélite et, dans la plupart des cas, également contre le tétanos et la diphtérie. Une dose supplémentaire d'un vaccin contenant les valences diphtérie et tétanos (dT) peut être administrée un mois plus tard, suivie d'une 3[e] dose de vaccin contenant la valence diphtérie ou les valences diphtérie et tétanos (dT), 6 mois après la première dose, pour optimiser la protection contre la maladie (cf Pharmacodynamie). Le nombre de doses et le schéma vaccinal devront être déterminés selon les recommandations locales.
Repevax peut être utilisé en vaccination de rappel pour stimuler l'immunité contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans un intervalle de 5 à 10 ans (cf Pharmacodynamie). La vaccination de rappel doit être réalisée selon les recommandations officielles.
Les vaccinations de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et/ou la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles définis selon les recommandations officielles.
Repevax peut être utilisé pour la prise en charge des sujets présentant des blessures à risque tétanigène avec ou sans l'administration concomitante d'immunoglobulines tétaniques, selon les recommandations officielles.
Population pédiatrique :
Repevax ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 3 ans.
Les enfants à partir de l'âge de 3 ans et les adolescents doivent recevoir la même dose que les adultes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Une dose unique de Repevax (0,5 ml) doit être administrée par voie intramusculaire. L'administration se fera de préférence dans le muscle deltoïde.
Repevax ne doit pas être administré dans la région fessière ; les voies intradermique ou sous-cutanée ne doivent pas être utilisées (la voie sous-cutanée peut être envisagée dans des cas exceptionnels, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Pour les instructions concernant la manipulation de ce médicament avant son administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Repevax ne doit pas être administré aux personnes ayant une hypersensibilité connue :
  - aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite ou la coqueluche,
  - à l'un des autres composants du vaccin (cf Composition),
  - à l'un des résidus du processus de fabrication (formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et albumine de sérum bovin), qui peut être présent à l'état de traces indétectables.
- Repevax ne doit pas être administré aux personnes ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.
- Comme avec les autres vaccins, l'administration de Repevax doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure (par exemple infection bénigne des voies respiratoires supérieures) n'est pas une contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Repevax ne doit pas être administré en primovaccination.
Il convient de respecter de manière générale les recommandations officielles en ce qui concerne l'intervalle entre une dose de rappel de Repevax et les doses de rappel antérieures de vaccins diphtériques et/ou tétaniques. Des données cliniques chez des adultes ont démontré qu'il n'existait pas de différence cliniquement significative au niveau de la fréquence de survenue des événements indésirables, que Repevax ait été administré dès 4 semaines ou au moins 5 ans après une précédente dose de vaccin tétanique et diphtérique.
Avant l'immunisation :
La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux de la personne à vacciner (en particulier les vaccinations antérieures et les événements indésirables possibles). Chez les personnes ayant présenté des réactions graves ou sévères dans les 48 heures après l'injection d'un précédent vaccin contenant les mêmes substances, la décision d'administrer le vaccin Repevax doit être prise avec précaution.
Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin.
Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels.
Repevax ne doit pas être administré aux personnes présentant un trouble neurologique évolutif ou instable, un état épileptique incontrôlé, ou une encéphalopathie évolutive jusqu'à ce qu'un traitement ait été mis en place et que l'état du patient ait été stabilisé.
Le taux et la gravité des effets indésirables chez des sujets ayant reçu de l'anatoxine tétanique sont conditionnés par le nombre de doses administrées auparavant et le taux des anticorps préexistants.
L'immunogénicité du vaccin peut être réduite en cas de traitement immunosuppresseur ou de déficit immunitaire. Dans ce cas, il est recommandé de différer si possible la vaccination jusqu'à la fin de la maladie ou du traitement. Néanmoins, la vaccination des personnes ayant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.
Précautions d'administration :
Ne pas injecter par voie intravasculaire ou intradermique.
Les injections intramusculaires doivent être pratiquées avec précaution chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou souffrant de troubles de la coagulation, en raison des risques d'hémorragie. Dans ce cas et suivant les recommandations officielles, l'administration de Repevax par injection sous-cutanée profonde peut être envisagée bien que le risque de réactions locales soit augmenté.
Une syncope (évanouissement) peut survenir dans le cadre d'une administration de vaccins injectables, comme Repevax. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement, et afin de prendre en charge les réactions syncopales.
Autres considérations :
Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés (cf Pharmacodynamie).
Un nodule persistant au site d'injection peut survenir avec tous les vaccins adsorbés, en particulier si le vaccin est administré dans les couches superficielles du tissu sous-cutané.

DC INTERACTIONS

Repevax peut être administré simultanément avec une dose de vaccin grippal inactivé, d'après les résultats d'une étude clinique menée chez des sujets âgés de 60 ans et plus.
Repevax peut être administré simultanément avec une dose de vaccin contre l'hépatite B.
Repevax peut être administré simultanément avec une dose de vaccin papillomavirus humain recombinant, sans interférence clinique significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin. Cependant, une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (GMT) en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle Repevax a été administré de façon concomitante avec la première dose de Gardasil (cf Effets indésirables).
Des membres différents doivent être utilisés comme site d'injection. Aucune étude d'association n'a été menée avec d'autres vaccins, produits biologiques ou médicaments. Toutefois, en accord avec les recommandations communément admises concernant la vaccination, Repevax étant un vaccin inactivé, il peut être administré simultanément avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines, en des sites d'injection séparés.
Dans le cas d'un traitement immunosuppresseur, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'effet de Repevax sur le développement embryofœtal n'a pas été évalué. Aucun effet tératogène n'a été observé suite à l'administration à des femmes enceintes de vaccins contenant des anatoxines diphtériques ou tétaniques, ou des poliovirus inactivés.
Des données existantes sur l'administration pendant la grossesse ne montrent pas d'effet délétère sur le fœtus ou la mère attribuable à Repevax. L'administration de Repevax à une femme enceinte doit se faire sur la base des recommandations officielles ou sur une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques.
ALLAITEMENT :
L'effet de l'administration de Repevax pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Toutefois, étant donné que Repevax contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'adminis-

trer Repevax aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé.

FERTILITÉ :

Repevax n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Repevax n'a aucun effet ou seulement un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Lors des essais cliniques conduits avec Repevax, le vaccin a été administré à 1384 sujets incluant 390 enfants âgés de 3 à 6 ans et 994 adolescents et adultes. Suite à la vaccination, les réactions le plus fréquemment rapportées ont été des réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur et œdème). Ces signes et symptômes étaient généralement modérés en intensité et apparaissaient dans les 48 heures suivant la vaccination (les effets indésirables ont été observés dans les 24 heures et dans les 7 jours suivant la vaccination chez les enfants de 3 à 6 ans). Ils disparaissaient tous, sans séquelle.

Les taux de réactions locales et générales observés chez les adolescents avaient tendance à être plus élevés que chez les adultes. Dans les deux groupes d'âge, l'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au site d'injection.

Les effets indésirables locaux d'apparition tardive (c'est-à-dire les effets indésirables locaux qui ont débuté ou augmenté en sévérité 3 à 14 jours après la vaccination), tels que douleur au site d'injection, érythème et gonflement sont apparus dans moins de 1,2 % des cas. La plupart des effets indésirables rapportés sont apparus dans les 24 heures après la vaccination.

Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents en bonne santé, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration de la première dose de Gardasil de façon concomitante avec Repevax a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient inférieures à 10 % et chez la majorité des sujets, les effets indésirables étaient rapportés avec une intensité légère à modérée.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés en terme de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000, y compris les cas isolés) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 1 décrit les effets indésirables observés lors des études cliniques et inclut également des événements indésirables additionnels rapportés spontanément lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Repevax dans le monde entier. Les événements indésirables chez les enfants ont été collectés à partir d'études cliniques menées chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 5 à 6 ans. La fréquence la plus élevée issue de ces études est présentée. Étant donné que les événements indésirables notifiés après commercialisation étaient rapportés volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de calculer leurs fréquences d'une manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme « indéterminée ».

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés lors des études cliniques et lors de l'utilisation après la mise sur le marché dans le monde

Classe de système organe		
Fréquence	Enfants de 3 à 6 ans	Adolescents et adultes
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Indéterminée	Lymphadénopathie *	
Affections du système immunitaire		
Indéterminée	Réactions anaphylactiques, telles qu'urticaire, œdème de la face et dyspnée *	
Affections du système nerveux		
Très fréquent		Céphalées
Fréquent	Céphalées	
Indéterminée	Convulsions, syncope vasovagale, syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, myélite, névrite brachiale, paresthésie/hypoesthésie transitoire du membre vacciné, sensations vertigineuses *	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée	Nausées
Fréquent	Vomissements, nausées	Diarrhées, vomissements
Indéterminée	Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Fréquent	Rash	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent		Arthralgie/œdème des articulations, myalgies
Fréquent	Arthralgie/œdème des articulations	
Indéterminée	Douleur au niveau du membre vacciné *	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue/asthénie, fièvre[a]	Fatigue/asthénie, frissons
	Douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, érythème au site d'injection	
Fréquent	Irritabilité, dermatite au site d'injection, contusion au site d'injection, prurit au site d'injection	Fièvre[a]
Indéterminée	Malaise[c], pâleur *, œdème étendu d'un membre[b], induration au site d'injection *	

* Effets indésirables observés après commercialisation.

a) La fièvre était définie comme une température ⩾ 37,5 °C dans les groupes « Enfants » et comme une température ⩾ 38 °C dans les groupes « Adolescents et adultes ».

b) Cf ci-dessous : Description de certains effets indésirables.

c) Était observé très fréquemment chez les adolescents et adultes, dans des études avec Triaxis (composant dTca de Repevax ; contenant la même quantité d'antigènes diphtériques, tétaniques et coquelucheux).

Description de certains effets indésirables :

Des œdèmes étendus du membre, pouvant s'étendre du site d'injection au-delà d'une ou deux articulations, et fréquemment associés à un érythème, avec parfois des vésicules ont été rapportés suite à l'administration de Repevax. La majorité de ces réactions apparaissent dans les 48 heures suivant la vaccination et disparaissent spontanément sur une durée moyenne de 4 jours, sans séquelle.

Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin d/DTaP administrées auparavant, avec un risque augmenté à la suite des 4^e^ et 5^e^ doses.

Population pédiatrique :

Le profil de tolérance de Repevax chez 390 enfants âgés de 3 à 6 ans, comme présenté dans le tableau 1, provient de deux études cliniques :

Dans une étude clinique, 240 enfants ont reçu une primovaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire administré à 3, 5 et 12 mois, sans dose additionnelle administrée dans la deuxième année de vie. Ces enfants ont reçu Repevax à l'âge de 5 à 6 ans.

150 enfants ayant reçu une primovaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux à germes entiers (sans dose additionnelle administrée dans la seconde année de vie), ont reçu Repevax entre 3 et 5 ans.

Dans les deux études, les taux de survenue de la plupart des symptômes généraux dans les 7 à 10 jours suivant la vaccination étaient inférieurs à 10 %. Seules de la fièvre (⩾ 37,5 °C) et de la fatigue ont été rapportées chez plus de 10 % des sujets âgés de 3 à 6 ans. De plus, une irritabilité a été rapportée chez plus de 10 % des sujets âgés de 3 à 5 ans (voir tableau 1).

Un gonflement sévère transitoire du bras vacciné a été rapporté chez moins de 1 % des enfants âgés de 5 à 6 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (code ATC : J07CA02).

Études cliniques :

Les réponses immunitaires obtenues chez les adultes, adolescents et des enfants âgés de 3 à 6 ans, un mois après la vaccination avec Repevax, sont présentées dans le tableau 2. L'utilisation de Repevax chez les enfants âgés de 3 à 5 ans s'appuie sur des études cliniques au cours desquelles Repevax était administré en tant que 4^e^ dose (1^er^ rappel) de vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique.

Tableau 2 : Réponses immunitaires obtenues 4 semaines après vaccination

Antigènes	Seuils	Adultes et adolescents[1] (n = 994)	Enfants de 5-6 ans[2] (n = 240)	Enfants de 3-5 ans[3] (n = 148)
Diphtérie	⩾ 0,1 UI/ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tétanos	⩾ 0,1 UI/ml[4]	100 %	99,5 %	100 %
Coqueluche : Anatoxine coquelucheuse	⩾ 5 UE/ml[5]	99,7 %	91,2 %	99,3 %
Hémagglutinine filamenteuse	⩾ 5 UE/ml[5]	99,9 %	99,1 %	99,3 %
Pertactine	⩾ 5 UE/ml[5]	99,6 %	100 %	100 %
Fimbriae types 2 + 3	⩾ 5 UE/ml[5]	99,8 %	99,5 %	100 %
Polio 1	⩾ dilution 1:8	99,9 %	100 %	100 %
Polio 2	⩾ dilution 1:8	100 %	100 %	100 %
Polio 3	⩾ dilution 1:8	100 %	100 %	100 %

(1) A partir de l'âge de 10 ans.

(2) Primovaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire à l'âge de 3 et 5 mois avec un rappel à l'âge de 12 mois.

(3) Primovaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux à germes entiers à l'âge de 2, 3 et 4 mois.

(4) Mesuré par ELISA.

(5) UE = unités ELISA : des titres en anticorps supérieurs à 5 UE/ml ont été considérés comme les marqueurs possibles d'une protection vis-à-vis de la coqueluche par Storsaeter J. et al, Vaccine 1998 ; 16 : 1907-1916.

La tolérance et l'immunogénicité de Repevax chez les adultes et les adolescents sont apparues comme étant comparables à celles observées avec une dose unique de rappel de vaccin dT adsorbé ou de dT Polio adsorbé contenant une quantité équivalente d'anatoxines diphtérique et tétanique et de poliovirus type 1, 2 et 3 inactivés.

La réponse plus faible obtenue vis-à-vis de l'anatoxine diphtérique chez les adultes reflétait probablement l'inclusion de certains sujets présentant un historique vaccinal incertain ou incomplet.

Les corrélations sérologiques avec la protection contre la coqueluche n'ont pas été établies. Se basant sur la comparaison avec des données obtenues au cours de deux essais distincts d'efficacité contre la coqueluche Sweden I entre 1992 et 1996, lors desquels la primovaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire de Sanofi Pasteur Ltd a confirmé une efficacité protectrice de 85 % vis-à-vis de la coqueluche, il a été considéré que Repevax avait induit des réponses immunitaires protectrices.

Dans une étude postérieure, des réponses immunitaires robustes ont été observées suite à l'administration d'une dose unique de Repevax chez des enfants anglais âgés de 3 ans et demi à 4 ans précédemment primovaccinés avec un vaccin combiné coquelucheux acellulaire (DTaP-IPV-Hib) ou avec un vaccin combiné coquelucheux à germes entiers (DTwP//Hib) et poliomyélitique oral (OPV).

Persistance d'anticorps :

Des études pivotales conduites avec Triaxis (composant dTca de Repevax ; contenant la même quantité d'antigènes diphtérique, tétanique et coquelucheux) fournissent un suivi des données sérologiques à 3, 5 et 10 ans, chez les sujets précédemment immunisés avec une seule dose de rappel de Triaxis. La persistance de la séroprotection contre la diphtérie et le tétanos, ainsi que la séropositivité à la coqueluche sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Persistance des taux de séroprotection/séropositivité chez les enfants, adolescents et adultes à 3, 5 et 10 ans suivant une dose de Triaxis (composant dTca de Repevax) (Population PPI[1])

		Enfants (4-6 ans)[2]	Adolescents (11-17 ans)[2]			Adultes (18-64 ans)[2]		
Point dans le temps		5 ans	3 ans	5 ans	10 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Anticorps		N = 128-150	N = 300	N = 204-206	N = 28-39	N = 292	N = 237-238	N = 120-136
Diphtérie (SN, UI/ml)	⩾ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	⩾ 0,01	100,0	100,0	100,0	100,0	95,2	93,7	99,3
Tétanos (ELISA, UI/ml)	⩾ 0,1	97,3	100,0	100,0	100,0	99,0	97,1	100,0
Coqueluche (ELISA, UI/ml) PT	Séropositivité[3]	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100,0	99,5	100,0	99,3	100,0	100,0
PRN		95,3	99,7	98,5	100,0	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100,0	93,5	99,6	98,5

N = Nombre de sujets avec des données disponibles ; SN : séroneutralisation ; ELISA : Enzyme Linked Immunoassay.

(1) Sujets éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène à un point dans le temps spécifique.

(2) Age auquel les sujets ont reçu une dose de Triaxis.

(3) Pourcentage de sujets avec des anticorps ⩾ 4 EU/ml pour PT, FHA et PRN et ⩾ 17 EU/ml pour FIM pour le suivi de 3 ans ; ⩾ 4 EU/ml pour PT, FIM et PRN, et ⩾ 3 EU/ml pour FHA pour le suivi sur 5 et 10 ans.

Dans les études de suivi sérologique conduites avec Repevax, les niveaux de séroprotection d'anticorps (⩾ 1:8 dilution) pour chaque poliovirus (type 1, 2 et 3) étaient maintenus pour 95 à 100 % des enfants, adolescents et adultes au terme du suivi de 5 ans et 100 % des adolescents au terme du suivi de 10 ans.

Immunogénicité suivant le rappel de vaccination :

L'immunogénicité de Triaxis (composant dTca de Repevax) suivant le rappel de vaccination a été évaluée 10 ans après une dose précédente de Triaxis ou Repevax. Un mois après la vaccination, ⩾ 98,5 % des participants de l'étude ont atteint des taux séroprotecteurs d'anticorps (⩾ 0,1 UI/ml) pour la diphtérie et le tétanos, et ⩾ 84 % ont eu des réponses à la dose de rappel pour les antigènes coquelucheux. (Une réponse au rappel coquelucheux a été définie par une concentration d'anticorps post-vaccinale ⩾ 4 fois le LLOQ si le taux de pré-vaccination était < à LLOQ ; ⩾ à 4 fois le taux de pré-vaccination s'il était ⩾ à LLOQ mais < à 4 fois LLOQ ; ou ⩾ à 2 fois le niveau de pré-vaccination s'il était ⩾ à 4 fois le LLOQ).

Basé sur les données du suivi sérologique et de la vaccination de rappel, Repevax peut être utilisé à la place d'un vaccin dT ou d'un vaccin dT-polio inactivé pour stimuler l'immunité contre la coqueluche en complément de la diphtérie, du tétanos et de la polio.

Immunogénicité chez les sujets naïfs :

Après l'administration d'une dose de Repevax à 330 adultes ⩾ 40 ans qui n'avaient pas reçu de vaccin contenant les valences diphtérie et tétanos dans les 20 dernières années :

- ⩾ 95,8 % des adultes étaient séropositifs (⩾ 5 UI/ml) pour les anticorps dirigés contre tous les antigènes pertussiques contenus dans le vaccin ;
- 82,4 % et 92,7 % étaient séroprotégés vis-à-vis de la diphtérie à des seuils de ⩾ 0,1 et ⩾ 0,01 UI/ml respectivement ;
- 98,5 % et 99,7 % étaient séroprotégés vis-à-vis du tétanos à des seuils de ⩾ 0,1 et ⩾ 0,01 UI/ml respectivement ;
- et ⩾ 98,8 % étaient séroprotégés vis-à-vis de la polio (types 1, 2 et 3) à des seuils de ⩾ dilution 1:8.

Après l'administration de deux doses supplémentaires de vaccin diphtérie-tétanos-polio à 316 sujets, 1 et 6 mois après la première dose, les taux de séroprotection vis-à-vis de la diphtérie étaient de 94,6 % et 100 % (⩾ 0,1 et ⩾ 0,01 UI/ml, respectivement), vis-à-vis du tétanos de 100 % (⩾ 0,1 UI/ml), et vis-à-vis de la polio (types 1, 2 et 3) de 100 % (⩾ dilution 1:8) (voir tableau 4).

Tableau 4 : Statut immunitaire sérologique (taux de séroprotection/séroréponse et MGC/MGT) avant vaccination et après chaque dose d'un schéma de vaccination avec 3 doses comprenant Repevax (dose 1) suivi de 2 doses de Revaxis, 1 et 6 mois plus tard (doses 2 et 3) chez les sujets vaccinés selon le protocole (FAS)

Antigène	Critère	Prévaccination	Post-dose 1 Repevax	Post-dose 2 Revaxis	Post-dose 3 Revaxis
		N = 330	N = 330	N = 325	N = 316
Diphtérie (SN, UI/ml)	MGC IC 95 %	0,059 [0,046 ; 0,077]	0,813 [0,624 ; 1,059]	1,373 [1,100 ; 1,715]	1,489 [1,262 ; 1,757]
	⩾ 0,1 IC 95 %	44,5 % [39,1 ; 50,1]	82,4 % [77,9 ; 86,4]	90,5 % [86,7 ; 93,4]	94,6 % [91,5 ; 96,8]
	⩾ 0,01 IC 95 %	72,4 % [67,3 ; 77,2]	92,7 % [89,4 ; 95,3]	96,0 % [93,3 ; 97,9]	100 % [98,8 ; 100]
Tétanos (ELISA, UI/ml)	MGC IC 95 %	0,48 [0,39 ; 0,60]	6,82 [5,92 ; 7,87]	7,60 [6,77 ; 8,52]	5,46 [5,01 ; 5,96]
	⩾ 0,1 IC 95 %	81,2 % [76,6 ; 85,3]	98,5 % [96,5 ; 99,5]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
	⩾ 0,01 IC 95 %	92,4 % [89,0 ; 95,0]	99,7 % [98,3 ; 100]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Poliomyélite (SN, 1/dil)					
Type 1	MGT IC 95 %	162,6 [133,6 ; 198,0]	2869,0 [2432,9 ; 3383,4]	2320,2 [2010,9 ; 2677,0]	1601,9 [1425,4 ; 1800,3]
	⩾ 8 IC 95 %	93,3 % [90,1 ; 95,8]	99,4 % [97,8 ; 99,9]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Type 2	MGT IC 95 %	164,5 [137,6 ; 196,8]	3829,7 [3258,5 ; 4501,1]	3256,0 [2818,2 ; 3761,7]	2107,2 [1855,7 ; 2392,8]
	⩾ 8 IC 95 %	95,5 % [92,6 ; 97,4]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Type 3	MGT IC 95 %	69,0 [56,9 ; 83,6]	5011,4 [4177,4 ; 6012,0]	3615,6 [3100,5 ; 4216,4]	2125,8 [1875,5 ; 2409,6]
	⩾ 8 IC 95 %	89,1 % [85,2 ; 92,2]	98,8 % [96,9 ; 99,7]	99,7 % [98,3 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Coqueluche (ELISA, EU/ml)					
PT	MGC IC 95 %	7,7 [6,8 ; 8,7]	41,3 [36,7 ; 46,5]		
	⩾ 5 IC 95 %	-	96,3 % [93,6 ; 98,1]	-	-
FHA	MGC IC 95 %	28,5 [25,5 ; 31,8]	186,7 [169,6 ; 205,6]		

	⩾ 5 IC 95 %	-	100 % [98,9 ; 100]	-	-
PRN	MGC IC 95 %	7,7 [6,7 ; 8,9]	328,6 [273,0 ; 395,6]		
	⩾ 5 IC 95 %	-	96,4 % [97,8 ; 99,9]	-	-
FIM 2 & 3	MGC IC 95 %	6,1 [5,2 ; 7,1]	149,6 [123,6 ; 181,0]		
	⩾ 5 IC 95 %	-	95,8 % [93,0 ; 97,7]	-	-

MGC : Moyenne géométrique des concentrations en anticorps ; MGT : Moyenne géométrique des titres d'anticorps ; IC : Intervalle de confiance ; SN : Séroneutralisation ; ELISA : Enzyme Linked Immunoassay ; dil : dilution ; FAS : Full Analysis Set - comprend tous les sujets qui ont reçu le schéma complet et pour qui l'évaluation de l'immunogénicité postvaccinale était disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, en se basant sur des études conventionnelles de toxicité à des doses répétées.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, Repevax ne doit être mélangé avec aucun autre vaccin ni avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Ne pas congeler. Jeter le vaccin si celui-ci a été congelé. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Mode d'emploi :

Tout produit parentéral doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou le changement de coloration avant son administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

L'aspect normal du vaccin est une suspension uniforme, trouble, blanchâtre qui peut sédimenter durant la conservation. Bien agiter la seringue préremplie pour obtenir une suspension homogène avant l'administration du vaccin.

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue préremplie puis tournée à 90 degrés.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les aiguilles ne doivent pas être recapuchonnées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936873971 (2002, RCP rév 29.03.17) ser + 2 aiguilles.

Prix : 23,85 € (1 seringue avec 2 aiguilles séparées).

Remb Séc soc à 65 % dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Collect.

Sanofi Pasteur Europe

14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél : 08 00 55 56 58

REPLAGAL ®

agalsidase alpha

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 1 mg/ml (transparente et incolore) : Flacon de 3,5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Agalsidase alpha* .... 3,5 mg

Excipients : phosphate monosodique monohydraté, polysorbate 20, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg d'agalsidase alpha.

* L'agalsidase alpha est la protéine humaine α-galactosidase A produite par génie génétique dans une lignée cellulaire humaine.

DC INDICATIONS

Replagal est indiqué dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase A) chez les patients.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Replagal doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires.

POSOLOGIE :

Replagal doit être administré par doses de 0,2 mg/kg de poids corporel, une semaine sur deux, par perfusion intraveineuse de 40 minutes.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucune étude n'a été menée chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Aucun schéma posologique ne peut donc être recommandé à ce jour pour ce type de patients, les données de sécurité et d'efficacité n'ayant pas encore été établies.

Sujets atteints d'insuffisance hépatique :

Aucune étude n'a été réalisée sur les personnes présentant des troubles de la fonction hépatique.

Sujets atteints d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

La présence d'une lésion rénale étendue (filtration glomérulaire estimée (eGFR) < 60 ml/min) est susceptible de limiter la réponse rénale à l'enzymothérapie de substitution. Des données limitées sont disponibles chez les patients sous dialyse ou après une transplantation rénale, aucun ajustement de dose n'est recommandé.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Replagal chez les enfants âgés de 0 à 6 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Lors d'études cliniques menées chez des enfants âgés de 7 à 18 ans traités à la dose de 0,2 mg/kg de Replagal une semaine sur deux, aucun événement inattendu en termes de tolérance du produit n'a été mis en évidence (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Administrer la solution pour perfusion pendant 40 minutes à l'aide d'un nécessaire de perfusion IV équipé d'un filtre intégré.

Ne pas perfuser Replagal sur la même ligne de perfusion que d'autres agents.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion :

13,7 % des patients adultes traités par Replagal au cours d'études cliniques ont souffert de réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion. Quatre des 17 enfants (23,5 %) âgés ⩾ 7 ans inclus dans les études cliniques ont présenté au moins une réaction à la perfusion sur une période de traitement de 4,5 ans (durée moyenne d'environ 4 ans). Trois des 8 enfants (37,5 %) âgés < 7 ans ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion sur une durée moyenne d'observation de 4,2 ans. Les symptômes les plus fréquents étaient les suivants : frissons, céphalées, nausées, pyrexie, bouffées congestives et fatigue. Des réactions graves à la perfusion ont été peu fréquemment rapportées. Les symptômes suivants ont notamment été rapportés : pyrexie, frissons, tachycardie, urticaire, nausées/vomissements, œdème angioneurotique avec sensation de boule pharyngée, stridor et tuméfaction de la langue. D'autres symptômes liés à la perfusion peuvent inclure vertiges et hyperhidrose. Une analyse des troubles cardiaques rapportés a montré que les réactions liées à la perfusion pouvaient être associées à un stress hémodynamique lui-même responsable de troubles cardiaques chez les patients présentant des manifestations cardiaques préexistantes de la maladie de Fabry.

L'apparition des réactions liées à la perfusion a généralement eu lieu entre les 2e et 4e premiers mois suivant le début du traitement par Replagal, bien qu'une apparition tardive (après 1 an) ait été également rapportée. Ces effets ont diminué avec le temps. En cas de réactions d'intolérance à la perfusion aiguës, modérées ou légères, il est nécessaire de solliciter immédiatement l'attention d'un médecin et de prendre les mesures qui s'imposent. Il est possible d'interrompre momentanément la perfusion (pendant 5 à 10 minutes) jusqu'à disparition des symptômes. La perfusion peut alors ensuite être poursuivie. Il est possible que des réactions légères et passagères ne nécessitent ni traitement médical ni interruption de la perfusion. En outre, un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes administré per os ou par voie intraveineuse 1 à 24 heures avant la perfusion peut éviter des réactions consécutives chez les patients qui exigeaient un traitement symptomatique.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. En cas de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité sévères, l'administration de Replagal doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les normes médicales actuelles pour les traitements d'urgence devront être respectées.

Anticorps anti-protéine :

Comme avec tous les produits pharmaceutiques protéiniques, les patients sont susceptibles de développer des anticorps dirigés contre la protéine. Une réponse par anticorps IgG de faible titre a été observée chez environ 24 % des patients de sexe masculin traités par Replagal. D'après des données limitées, ce pourcentage s'est révélé inférieur (7 %) chez la population pédiatrique masculine. Apparemment, ces anticorps IgG apparaissent après environ 3 à 12 mois de traitement. Après 12 à 54 mois de traitement, 17 % des patients traités par Replagal continuaient à être positifs en anticorps, tandis que 7 % d'entre eux montraient des signes de tolérance immunologique, prouvée par la disparition des anticorps IgG avec le temps. Les 76 % restants étaient négatifs en anticorps tout au long de l'étude. Chez les enfants de > 7 ans, 1 patient sur les 16 de sexe masculin a été testé positif aux anticorps IgG anti-agalsidase alfa au cours de l'étude. Aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables n'a été détectée chez ce patient. Chez les enfants de < 7 ans, aucun patient sur les 7 de sexe masculin n'a été testé positif aux anticorps IgG anti-agalsidase alfa. Une sérologie douteuse en anticorps IgE non associée à une anaphylaxie a été décrite chez un nombre très limité de patients au cours des études cliniques.

Patients atteints d'une insuffisance rénale :

L'existence d'une détérioration importante de la fonction rénale peut limiter la réponse rénale à l'enzymothérapie substitutive, probablement en raison des modifications pathologiques irréversibles sous-jacentes. Dans ce cas, la diminution de la fonction rénale reste dans les limites normales de la progression naturelle de la maladie.

DC INTERACTIONS

Replagal ne doit pas être associé à la chloroquine, à l'amiodarone, au monobenzone ou à la gentamicine, car ces substances ont le potentiel d'inhiber l'activité intracellulaire de l'α-galactosidase.

Puisque l'α-galactosidase A est une enzyme, il est peu probable qu'il existe une possibilité d'interaction médicamenteuse avec d'autres substances utilisant le cytochrome P450 comme médiateur. Lors des études cliniques, on a administré à la plupart des patients des traitements concomitants contre la douleur neuropathique (par exemple de la carbamazépine, de la phénytoïne et de la gabapentine) sans qu'aucun signe d'interaction ait pu être constaté.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données très limitées concernant des cas de grossesse exposées à Replagal. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire/fœtal en cas d'exposition pendant l'organogenèse (cf Sécurité préclinique). Replagal sera prescrit avec précaution chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Replagal est excrété dans le lait maternel. Replagal ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme allaitant.

FERTILITÉ :

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité des mâles lors des études de reproduction chez le rat mâle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Replagal n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, apparus chez 13,7 % des patients adultes traités par Replagal au cours d'études cliniques, étaient des réactions d'intolérance à la perfusion. La plupart des effets indésirables étaient de gravité légère à modérée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 1 répertorie les effets indésirables constatés chez les 177 patients traités par Replagal dans le cadre d'études cliniques, notamment 21 patients présentant des antécédents de maladie rénale en phase terminale, 24 patients pédiatriques (âgés de 7 à 17 ans) et 17 patients de sexe féminin, ainsi que les notifications spontanées de pharmacovigilance. Les informations sont présentées par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1 000, < 1/100). Les effets indésirables appartenant à la catégorie « fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) » sont issus de notifications spontanées de pharmacovigilance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On considérera que l'occurrence d'un événement chez un seul patient constitue un événement peu fréquent au vu du nombre de patients traités. Un même patient peut être touché par plusieurs effets indésirables.

Effets indésirables identifiés avec l'agalsidase alfa :

Tableau 1

Fréquence	Effet indésirable
Classe de système d'organes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Œdème périphérique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse, dysgueusie, douleurs neuropathiques, tremblements, hypersomnie, hypoesthésie, paresthésie
Peu fréquent	Parosmie
Affections oculaires	
Fréquent	Diminution du réflexe cornéen, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes, aggravation d'acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Fréquence indéterminée	Troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie), ischémie myocardique, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffée congestive
Fréquent	Hypertension
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, enrouement, sensation de gorge serrée, dyspnée, rhinopharyngite, pharyngite, augmentation des sécrétions de la gorge, rhinorrhée
Peu fréquent	Diminution de la saturation en oxygène
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleur/gêne abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, érythème, prurit, rash, livedo réticularis
Peu fréquent	Œdème angio-neurotique, urticaire
Fréquence indéterminée	Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Gêne musculo-squelettique, myalgie, dorsalgie, douleurs dans les membres, œdème périphérique, arthralgie, tuméfaction articulaire
Peu fréquent	Sensation de lourdeur
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Frissons, fièvre, douleur et gêne, fatigue
Fréquent	Fatigue aggravée, sensation de chaleur, sensation de froid, asthénie, douleurs thoraciques, oppression thoracique, syndrome grippal, rash au point d'injection, malaise

Cf également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description de certains effets indésirables :

Les réactions liées à la perfusion issues des notifications de pharmacovigilance (voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi) peuvent inclure des troubles cardiaques tels que l'arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie), l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant des manifestations cardiaques de la maladie de Fabry. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquemment rapportées sont d'intensité légère et incluent frissons, pyrexie, bouffées congestives, céphalées, nausées, dyspnée, tremblements et prurit. Les symptômes liés à la perfusion peuvent également inclure vertiges, hyperhidrose, hypotension, toux, vomissements et fatigue. Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées.

Patients avec pathologie rénale :

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez les patients présentant des antécédents de maladie rénale en phase terminale étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale de patients.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables liés au traitement rapportés dans la population pédiatrique (enfants et adolescents) étaient, en général, similaires à ceux rapportés chez l'adulte. Toutefois, les réactions liées à la perfusion (pyrexie, dyspnée, douleurs thoraciques) et l'exacerbation de la douleur sont survenues plus fréquemment.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg une fois par semaine ont été utilisées dans les études cliniques et leur profil de tolérance n'a pas été différent de celui de la dose recommandée de 0,2 mg/kg toutes les deux semaines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme - Enzymes. Code ATC : A16AB03.

Mécanisme d'action :
La maladie de Fabry est un trouble du stockage des glycosphingolipides causé par une activité déficiente de l'enzyme lysosomale appelée α-galactosidase A, provoquant une accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3 ou GL-3, également connu sous le nom de céramide-trihexoside (CTH)), substrat glycosphingolipide de cette enzyme. L'agalsidase alpha catalyse l'hydrolyse du Gb3 en séparant de la molécule un résidu de galactose terminal. L'administration de cette enzyme réduit donc l'accumulation de Gb3 dans de nombreux types de cellules, notamment les cellules endothéliales et parenchymales. L'agalsidase alpha est produite dans une lignée cellulaire humaine ; elle fournit un profil de glycosylation humain qui a une action sur l'absorption réalisée par les récepteurs du mannose-6-phosphate situés à la surface des cellules cibles. Le choix de la dose de 0,2 mg/kg (administrée en perfusion de 40 minutes) pour les études cliniques d'enregistrement était destiné à obtenir une saturation temporaire de la capacité des récepteurs du mannose-6-phosphate à internaliser l'agalsidase alpha dans le foie et permettre la distribution de l'enzyme dans les tissus d'autres organes cibles. Les données cliniques indiquent qu'une dose d'au moins 0,1 mg/kg est nécessaire pour obtenir une réponse pharmacodynamique.

Efficacité et sécurité clinique :
La sécurité et l'efficacité de Replagal ont été évaluées lors de deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, et d'études d'extension ouvertes, portant sur un total de 40 patients chez lesquels on avait diagnostiqué une maladie de Fabry suite à des analyses cliniques et biochimiques. Les patients ont reçu la dose recommandée de 0,2 mg/kg de Replagal. Vingt-cinq patients ont terminé la première étude puis ont participé à l'étude d'extension. Après 6 mois de thérapie, on a constaté, grâce au *Brief Pain Inventory* (outil validé de mesure de la douleur), une réduction significative de la douleur chez les patients sous Replagal, par rapport à ceux sous placebo (p = 0,021). On a observé également une réduction significative de l'utilisation chronique de médicaments contre les douleurs neuropathiques et du nombre de jours pendant lesquels les patients prenaient des médicaments antalgiques. Au cours des études ultérieures, on a observé chez le patient pédiatrique âgé de plus de 7 ans de sexe masculin une réduction de la douleur après 9 et 12 mois de traitement par Replagal comparé aux valeurs initiales pré-thérapeutiques. Cette diminution de la douleur a persisté sur 4 ans de traitement par Replagal chez 9 patients (patients âgés de 7 à 18 ans).
Un traitement par Replagal de 12 à 18 mois a permis une amélioration de la qualité de vie (QdV) d'après les scores obtenus par des instruments validés.
Après 6 mois de traitement, Replagal a stabilisé la fonction rénale de la population traitée, alors que les patients sous placebo ont vu la leur diminuer. Les recherches effectuées sur des échantillons de biopsie du rein ont révélé une augmentation significative de la proportion des glomérules normaux et une diminution significative de la proportion des glomérules avec hypertrophie mésangiale chez les patients sous Replagal (à l'inverse du placebo). Après 12 à 18 mois de traitement d'entretien, Replagal a amélioré la fonction rénale : on a constaté une amélioration de 8,7 ± 3,7 ml/min du taux de filtration glomérulaire mesuré par la clairance de l'inuline (p = 0,030). Un traitement à long terme (de 48 à 54 mois) a permis une stabilisation du taux de filtration glomérulaire chez les patients de sexe masculin dont le taux initial de filtration glomérulaire était normal (⩾ 90 ml/min/1,73 m^2) et ceux ayant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 60 à < 90 ml/min/1,73 m^2) ; ainsi qu'un ralentissement de la diminution de la fonction rénale et de la progression vers la maladie rénale en phase terminale chez le patient de sexe masculin atteint de maladie de Fabry et ayant une insuffisance rénale plus sévère (taux de filtration glomérulaire de 30 à < 60 ml/min/1,73 m^2).
Dans une deuxième étude, quinze patients présentant une hypertrophie du ventricule gauche ont suivi une étude contrôlée par placebo pendant 6 mois puis ont intégré une étude d'extension. On a constaté, grâce à un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), que Replagal avait permis d'obtenir une diminution de 11,5 g de la masse du ventricule gauche chez les patients participant à l'étude contrôlée, tandis que les patients sous placebo présentaient une augmentation de 21,8 g de la masse de leur ventricule gauche. De plus, dans la première étude à laquelle ont participé 25 patients, Replagal a provoqué une réduction significative de la masse cardiaque après 12 à 18 mois de traitement d'entretien (p < 0,001). Replagal a également été associé à une amélioration de la contractilité myocardiale, à une diminution de la durée de QRS moyenne et à une diminution concomitante de l'épaisseur septale mesurée par échographie. Deux patients souffrant de bloc de branche droit sont revenus à la normale grâce à la thérapie par Replagal. Des études ultérieures en ouvert ont montré une réduction significative par rapport à la baseline de la masse ventriculaire gauche mesurée par échocardiographie chez les patients atteints de maladie de Fabry à la fois de sexe masculin et féminin lors d'un traitement par Replagal de 24 à 36 mois. La réduction de la masse ventriculaire gauche observée par échocardiographie chez les patients atteints de maladie de Fabry à la fois de sexe masculin et féminin lors d'un traitement par Replagal de 24 à 36 mois a été associée à une amélioration notable des symptômes, mesurés selon les classifications NYHA et CCS chez les patients atteints de maladie de Fabry présentant une insuffisance cardiaque sévère ou des symptômes angineux lors de l'inclusion.
Par rapport au placebo, Replagal est également parvenu à réduire l'accumulation du Gb3. Après les 6 premiers mois de thérapie, on a observé une régression moyenne d'environ 20 à 50 % dans le plasma, le sédiment urinaire et les échantillons de biopsie hépatique, rénale et cardiaque. Après 12 à 18 mois de traitement, on a observé une réduction de 50 à 80 % dans le plasma et le sédiment urinaire. Ces effets métaboliques ont également été associés à des gains de poids cliniquement significatifs, à une augmentation de la sudation et de l'énergie. Le traitement par l'enzyme a réduit l'accumulation de Gb3 dans un grand nombre de types de cellules, y compris les cellules épithéliales tubulaires et glomérulaires du rein, les cellules endothéliales capillaires rénales (les cellules endothéliales capillaires dermiques et cardiaques n'ont pas été examinées) et les cellules du muscle cardiaque, ce qui corrobore les effets cliniques déjà constatés avec Replagal. Chez le patient pédiatrique de sexe masculin atteint de la maladie de Fabry, le Gb3 plasmatique a diminué de 40-50 % après 6 mois de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal. Cette réduction s'est maintenue après un total de 4 ans de traitement chez 11 patients.
La perfusion de Replagal à domicile est une option envisageable chez les patients tolérant bien leurs perfusions.

Population pédiatrique :
Chez les patients pédiatriques de sexe masculin atteints de la maladie de Fabry, âgés de ⩾ 7 ans, l'hyperfiltration peut être le signal le plus précoce d'implication rénale de la maladie. Une réduction de leurs taux estimés de filtration glomérulaire hypernormaux a été observée dans les 6 mois suivant la mise en place du traitement par Replagal. Après un an de traitement par 0,2 mg/kg d'agalsidase alfa une semaine sur deux, le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) anormalement élevé a diminué de 143,4 ± 6,8 à 121,3 ± 5,6 ml/min/1,73 m^2 dans ce sous-groupe et ces eGFR se sont stabilisés dans les valeurs normales au cours des 4 années de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal (tendance également observée chez les eGFR des patients non atteints d'hyperfiltration).
Chez les patients pédiatriques de sexe masculin âgés ⩾ 7 ans, les valeurs initiales de variabilité du rythme cardiaque étaient anormales et se sont améliorées après 6 mois de traitement par Replagal chez 15 garçons. Cette amélioration a été maintenue pendant 6,5 ans de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal au cours d'une étude d'extension ouverte à long terme chez 9 garçons. Chez les 9 garçons dont l'index de masse ventriculaire gauche (IMVG) indexée à la taille[2,7] était compris dans les valeurs normales chez l'enfant (< 39 g/$m^{2,7}$ chez le garçon), le IMVG est resté stable et à des valeurs inférieures à celles de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) pendant les 6,5 années de traitement. Au cours d'une seconde étude, les résultats relatifs à la variabilité du rythme cardiaque obtenus chez 14 patients âgés ⩾ 7 ans coïncidaient avec ceux obtenus au cours des études précédentes. Au cours de cette étude, seul un patient a montré une HVG initiale, laquelle a été maintenue stable pendant toute la durée de l'étude.
Concernant les patients âgés de 0 à 7 ans, des données limitées n'indiquent aucun problème de tolérance particulier.

Étude des patients traités par Replagal (agalsidase alfa) en relais d'agalsidase bêta :
Cent (100) patients [patients naïfs de traitement (n = 29) ou patients précédemment traités par agalsidase bêta et passés à Replagal (n = 71)] ont été traités jusqu'à 30 mois par Replagal au cours d'une étude ouverte, non contrôlée. Une analyse a indiqué la survenue d'événements indésirables graves chez 39,4 % des patients passés de l'agalsidase bêta à Replagal, contre 31,0 % des patients naïfs de traitement avant leur inclusion dans l'étude. Les patients passés d'un traitement par agalsidase bêta à un traitement par Replagal présentaient un profil de tolérance cohérent avec celui décrit au cours d'autres études cliniques. Des réactions liées à la perfusion ont été décrites chez 9 patients de la population naïve, soit 31,0 %, contre 27 chez les patients de la population ayant changé de traitement, soit 38,0 %.

Étude menée avec différents schémas posologiques :
Dans une étude randomisée en ouvert, il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives entre les patients adultes traités pendant 52 semaines à la dose de 0,2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines (n = 20) et les patients traités à la dose de 0,2 mg/kg une fois par semaine (n = 19) sur la variation moyenne de la valeur de la MVG indexée ou sur d'autres critères (fonction cardiaque, fonction rénale et activité pharmacodynamique) par rapport au début de l'étude. Dans chaque groupe de traitement, la valeur de la MVG indexée est restée stable pendant la période de traitement de l'étude. L'incidence globale des EIG par groupe de traitement n'a pas montré d'effet évident du schéma posologique sur le profil d'EIG entre les groupes.

Immunogénicité :
On a montré que les anticorps de l'agalsidase alpha ne sont associés à aucun effet cliniquement significatif du point de vue de la sécurité (par exemple les réactions à la perfusion) ou de l'efficacité.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
On a administré à des patients adultes de sexe masculin des doses uniques d'agalsidase alpha allant de 0,007 à 0,2 mg d'enzyme par kilogramme de poids corporel en perfusion intraveineuse de 20 à 40 minutes et à des adultes de sexe féminin 0,2 mg d'enzyme par kilo de poids corporel en perfusion intraveineuse de 40 minutes. Les propriétés pharmacocinétiques n'ont globalement pas été affectées par la dose d'enzyme. Après une unique dose intraveineuse de 0,2 mg/kg, l'agalsidase alpha a eu dans la circulation un profil de distribution et d'élimination biphasique. Les paramètres pharmacocinétiques ne se sont pas avérés significativement différents entre les hommes et les femmes. La demi-vie d'élimination de la protéine a été d'environ 108 ± 17 minutes chez les hommes contre 89 ± 28 minutes chez les femmes ; le volume de distribution a été estimé à environ 17 % du poids corporel pour les deux sexes. La clairance normalisée en fonction du poids corporel est de 2,66 ml/min/kg chez les hommes et de 2,10 ml/min/kg chez les femmes. Étant donné la similarité des propriétés pharmacocinétiques de l'agalsidase alpha chez l'homme et la femme, on peut s'attendre à ce que sa distribution dans les principaux tissus et organes soit également comparable chez l'homme et la femme.
Après six mois de traitement sous Replagal, la pharmacocinétique s'est altérée chez 12 des 28 patients masculins, avec augmentation visible de la clairance. Ces modifications ont été associées au développement d'anticorps à faible titre à l'agalsidase alpha mais aucun effet cliniquement significatif pour la sécurité ou l'efficacité n'a été observé chez les patients étudiés.
L'analyse de biopsies hépatiques pré- et post-doses chez des hommes souffrant de maladie de Fabry a révélé une demi-vie tissulaire supérieure à 24 heures. L'absorption hépatique de l'enzyme est estimée à 10 % de la dose administrée.
L'agalsidase alpha est une protéine. Elle ne devrait pas se lier aux protéines. Sa dégradation métabolique devrait suivre les mêmes voies que celle des autres protéines, à savoir, une hydrolyse peptidique. Il est peu probable que l'agalsidase alfa soit à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Insuffisance rénale :
L'élimination rénale de l'agalsidase alpha est considérée comme une voie de clairance minime car les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas affectés par une dégradation de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique :
Le métabolisme devant se produire par hydrolyse peptidique, une diminution de la fonction hépatique ne devrait pas affecter les propriétés pharmacocinétiques de l'agalsidase alpha de façon cliniquement significative.

Population pédiatrique :
Chez l'enfant (âgé de 7 à 18 ans), le Replagal administré à 0,2 mg/kg était éliminé plus rapidement de la circulation que chez l'adulte. La clairance moyenne de Replagal chez l'enfant (âgé de 7 à 11 ans), chez l'adolescent (âgé de 12 à 18 ans) et chez l'adulte était respectivement de 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg et de 2,3 ml/min/kg. Les données pharmacodynamiques suggèrent qu'à une dose de 0,2 mg/kg de Replagal, les réductions en Gb3 plasmatique sont plus ou moins comparables chez l'adolescent et le jeune enfant (cf Pharmacodynamie).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun potentiel génotoxique ou cancérogène n'a été mis en évidence. Les études toxicologiques sur la reproduction, réalisées sur la femelle du rat et du lapin, n'ont révélé aucun effet sur la gestation ou sur le développement du fœtus. Aucune étude n'a été menée concernant la parturition ou le développement périnatal/post-natal. On ne sait pas si Replagal passe dans le placenta.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il n'est pas administré immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser les 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
- Calculer la dose et le nombre de flacons de Replagal nécessaires.
- Diluer le volume total de la solution à diluer Replagal requis dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Veiller à garantir la stérilité des solutions préparées car Replagal ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique ; les mesures d'asepsie doivent être respectées. Après dilution, la solution doit être mélangée doucement sans l'agiter.
- Étant donné l'absence de conservateurs, il est recommandé de commencer la perfusion au plus tôt une fois la dilution effectuée.
- Avant administration, la solution doit faire l'objet d'un contrôle visuel afin de détecter la présence de particules ou une éventuelle décoloration.
- La solution est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/01/189/001 ; CIP 3400956340057 (2001, RCP rév 14.07.16).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892388618 (flacon de 3,5 ml) : 1560,935 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Suède.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

REQUIP
ropinirole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 0,25 mg (de forme pentagonale biseautée, gravé « SB » sur une face et « 4890 » sur l'autre ; blanc) : Boîte de 21, sous plaquettes, avec sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à 0,5 mg (de forme pentagonale biseautée, gravé « SB » sur une face et « 4891 » sur l'autre ; jaune) : Boîte de 21, sous plaquettes, avec sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à 1 mg (de forme pentagonale biseautée, gravé « SB » sur une face et « 4892 » sur l'autre ; vert) : Boîte de 21, sous plaquettes, avec sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à 2 mg (de forme pentagonale biseautée, gravé « SB » sur une face et « 4893 » sur l'autre ; rose) : Boîte de 21, sous plaquettes, avec sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à 5 mg (de forme pentagonale biseautée, gravé « SB » sur une face et « 4894 » sur l'autre ; bleu) : Boîte de 21, sous plaquettes, avec sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Ropinirole (DCI) chlorhydrate exprimé en ropinirole		0,25 mg
	ou	0,5 mg
	ou	1 mg
	ou	2 mg
	ou	5 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage : cp 0,25 mg :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80 (E 433) ; *cp 0,5 mg :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, oxydes de fer jaune (E 172) et rouge (E 172), laque aluminique d'indigotine (E 132) ; *cp 1 mg :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer jaune (E 172), laque aluminique d'indigotine (E 132) ; *cp 2 mg :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, oxydes de fer jaune (E 172) et rouge (E 172) ; *cp 5 mg :* dioxyde de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, laque aluminique d'indigotine (E 132), polysorbate 80 (E 433).
Excipient à effet notoire : lactose : 45,3 mg/cp 0,25 mg ; 45 mg/cp 0,5 mg ; 44,9 mg/cp 1 mg ; 44,6 mg/cp 2 mg ; 43,7 mg/cp 5 mg.

DC INDICATIONS
Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :
- Traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie.
- Association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes :
La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
Requip doit être administré en 3 prises, de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.
Instauration du traitement :
La dose initiale de ropinirole recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour, pendant la première semaine. La dose de ropinirole est ensuite augmentée de 0,25 mg par prise, 3 fois par jour, selon le schéma suivant :

	Semaine			
	1	2	3	4
Dose de ropinirole par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1
Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3

Poursuite du traitement :
Après la phase d'instauration du traitement, la dose de ropinirole peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg par prise, 3 fois par jour (soit 1,5 à 3 mg/jour).
Une réponse thérapeutique peut être obtenue pour des doses de ropinirole allant de 3 à 9 mg/jour.
Si les symptômes ne sont pas ou plus suffisamment contrôlés après la phase d'instauration décrite ci-dessus, la dose de ropinirole peut être progressivement augmentée jusqu'à 24 mg par jour.
Des doses quotidiennes de ropinirole supérieures à 24 mg n'ont pas été étudiées.
Si le traitement est interrompu pendant un jour ou plus, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma d'instauration de traitement décrit plus haut.
Lorsque Requip est administré en association à la lévodopa, il est possible de réduire progressivement la dose de lévodopa en fonction de la réponse clinique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 20 % chez les patients recevant du Requip en association. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, chez les patients recevant du ropinirole en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître au cours de la phase d'initiation de traitement par le ropinirole. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (cf Effets indésirables).
Lorsque le ropinirole est utilisé en remplacement d'un autre agoniste dopaminergique, ce dernier doit être arrêté selon les recommandations qui s'y rattachent avant de commencer le traitement par le ropinirole.
Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants et adolescents :
Requip n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujets âgés :
La clairance du ropinirole est diminuée de 15 % approximativement chez les patients de 65 ans et plus. Bien qu'un ajustement de la dose ne soit pas nécessaire, la posologie de ropinirole doit être adaptée individuellement pour une réponse clinique optimale avec une surveillance étroite de la tolérance.

Insuffisants rénaux :
Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), la clairance du ropinirole n'est pas modifiée ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.
Une étude sur l'utilisation du ropinirole chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré qu'un ajustement de la dose chez ces patients est nécessaire selon la description ci-après : la dose initiale recommandée de Requip est de 0,25 mg trois fois par jour. Ensuite les augmentations de doses seront basées sur la tolérance et l'efficacité.
Chez les patients régulièrement hémodialysés, la dose maximale recommandée de Requip est de 18 mg par jour. Après l'hémodialyse, des doses supplémentaires ne sont pas nécessaires (cf Pharmacocinétique).
L'utilisation du ropinirole chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) sans hémodialyse régulière n'a pas été étudiée.
Coût pour 1 cp : 0,15 € (cp à 0,25 mg) ; 0,20 € (cp à 0,5 mg) ; 0,30 € (cp à 1 mg) ; 0,46 € (cp à 2 mg) ; 0,91 € (cp à 5 mg).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sans hémodialyse régulière.
- Insuffisance hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.
> Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Les patients présentant des troubles psychiatriques ou psychotiques majeurs ou ayant des antécédents ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.
Troubles du contrôle des impulsions : Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont Requip. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.
Syndrome malin des neuroleptiques : Des symptômes suggérant un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors d'un arrêt brutal de traitement dopaminergique. En conséquence, il est recommandé de réduire progressivement le traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
En raison du risque d'hypotension, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement, chez les patients présentant une affection cardiovasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne).
Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques : La dose de ropinirole doit être diminuée progressivement en cas d'arrêt du traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (cf Posologie/Mode d'administration). Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques, dont le ropinirole. Ce syndrome est associé à des symptômes potentiellement sévères tels que de l'apathie, de l'anxiété, de la dépression, de la fatigue, une sudation et des douleurs. Les patients devront être informés de ce risque avant de diminuer la dose de l'agoniste dopaminergique, un suivi régulier devra être mis en place par la suite. Si les symptômes persistent, il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose de ropinirole (cf Effets indésirables).
Hallucinations : Les hallucinations sont des effets indésirables connus lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques et par la lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations peuvent survenir.
Ce médicament contient du lactose.
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre le ropinirole et la lévodopa ou la dompéridone justifiant un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments.
Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou le métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.
Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par de fortes doses d'estrogènes. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas de début ou d'arrêt de l'hormonothérapie substitutive.
Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique (menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson avec du ropinirole à libération immédiate à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la Cmax et l'aire sous la courbe (ASC) du ropinirole, respectivement de 60 % et 84 %, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.
Une étude d'interaction pharmacocinétique menée chez des patients parkinsoniens, entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline (un substrat du CYP1A2), n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline.
Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.
Chez les sujets recevant l'association : antagonistes de vitamine K et ropinirole, des cas de déséquilibre de l'INR ont été rapportés. Une augmentation de la surveillance clinique et biologique (INR) est justifiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.
Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

ALLAITEMENT :
Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

> Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. Il est précisé si ces effets indésirables, ont été rapportés dans les essais cliniques en cas de monothérapie ou en association à la lévodopa.
Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne pouvant pas être estimé à partir des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Troubles du système immunitaire :
- Indéterminé : réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angiœdème, éruption cutanée, prurit).

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : hallucinations.
- Peu fréquent : réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa.
- Indéterminé : agression*, syndrome de dysrégulation dopaminergique.
  * agression associée à des réactions psychotiques ainsi que des symptômes compulsifs.
- Troubles du contrôle des impulsions (indéterminé) : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant Requip (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Utilisation en association :
- Fréquent : confusion.

Troubles du système nerveux :
- Très fréquent : somnolence.
- Fréquent : sensations vertigineuses et vertiges.
- Peu fréquent : accès de sommeil d'apparition soudaine, somnolence diurne excessive. Somnolence pouvant être associée peu fréquemment avec une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine.

Utilisation en monothérapie :
- Très fréquent : syncope.

Utilisation en association :
- Très fréquent : dyskinésie.
  A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par le ropinirole. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (cf Posologie/Mode d'administration).

Troubles vasculaires :
- Peu fréquent : hypotension orthostatique, hypotension, rarement sévères.

Troubles gastro-intestinaux :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : pyrosis.

Utilisation en monothérapie :
- Fréquent : vomissements, douleurs abdominales.

Troubles hépatobiliaires :
- Indéterminé : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.

Troubles généraux :
Utilisation en monothérapie :
- Fréquent : œdème périphérique (incluant un œdème des membres inférieurs).
- Indéterminé : syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs).

Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques :
- Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques, dont le ropinirole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en ropinirole sont liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste dopaminergique, code ATC : N04BC04.

Mécanisme d'action :
Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.
Le ropinirole pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson par stimulation des récepteurs striataux dopaminergiques.
Le ropinirole inhibe la sécrétion de prolactine par action au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Étude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque :
Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg de ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (meilleur estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.
Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent pas d'indiquer un risque de prolongation de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole supérieures à 4 mg/jour. Un risque de prolongation de l'intervalle QT ne peut pas être exclu car une étude jusqu'aux doses de 24 mg/jour n'a pas été menée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). L'absorption orale du ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heure après la prise. Un repas riche en graisse diminue l'absorption de ropinirole, comme l'indique le retard du T_{max} moyen de 2,6 heures et la diminution moyenne de 25 % de la C_{max}.

Distribution :
La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10-40 %).
En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (approximativement 7 l/kg).

Biotransformation :
Le ropinirole est principalement métabolisé par l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450 et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie urinaire. Le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination :
La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. Aucun changement dans la clairance du ropinirole n'est observé après une administration orale unique ou répétée. Une large variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques a été observée.

Insuffisants rénaux :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé.
La clairance du ropinirole orale est réduite d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, hémodialysés régulièrement. La clairance orale des métabolites SKF-104557 et SKF-89124 est également réduite d'environ 80 % et 60 %, respectivement. Par conséquent, chez les patients parkinsoniens, la dose maximale recommandée est limitée à 18 mg/jour (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité sur la reproduction :
L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/j (approximativement 2 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 3 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg/j (approximativement 5 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg/j (approximativement 4 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

Toxicologie :
Le profil toxicologique est déterminé principalement par l'activité pharmacologique du ropinirole : modifications du comportement, hypoprolactinémie, diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ptosis et salivation.
Chez le rat albinos seulement, une rétinite dégénérative a été observée dans une étude à long terme et à la plus forte dose (50 mg/kg/j), probablement liée à une surexposition à la lumière.

Génotoxicité :
Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité :
Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/j, n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seules lésions liées au ropinirole ont été une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires résultant de l'hypoprolactinémie induite par le ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Sécurité pharmacologique :
Des études in vitro ont montré que le ropinirole inhibe les canaux hERG. L'IC50 est 5 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximum attendue pour des patients traités aux plus fortes doses recommandées (24 mg/jour) : cf Pharmacodynamie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400938799903 (1996, RCP rév 25.09.17) cp à 0,25 mg.
3400938801774 (1996, RCP rév 25.09.17) cp à 0,5 mg.
3400938801835 (1996, RCP rév 25.09.17) cp à 1 mg.
3400938802146 (1996, RCP rév 25.09.17) cp à 2 mg.
3400938802375 (1996, RCP rév 25.09.17) cp à 5 mg.
Mis sur le marché en 1997.
Prix : 2,05 € (21 comprimés à 0,25 mg).
3,23 € (21 comprimés à 0,5 mg).
5,23 € (21 comprimés à 1 mg).
8,60 € (21 comprimés à 2 mg).
18,14 € (21 comprimés à 5 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,05 € (21 cp à 0,25 mg) ; 3,23 € (21 cp à 0,50 mg) ; 5,23 € (21 cp à 1 mg) ; 8,60 € (21 cp à 2 mg) ; 18,14 € (21 cp à 5 mg). Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

REQUIP LP
ropinirole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 2 mg (de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « 3V2 » sur l'autre face ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes avec sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 4 mg (de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « WXG » sur l'autre face ; marron clair) : Boîte de 28, sous plaquettes avec sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 8 mg (de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « 5CC » sur l'autre face ; rouge) : Boîte de 28, sous plaquettes avec sécurité enfant.

COMPOSITION	*p cp*
Ropinirole (DCI)	2 mg
ou	4 mg
ou	8 mg

Excipients (communs) : hypromellose, huile de ricin hydrogénée, carmellose sodique, povidone (K 29-32), maltodextrine, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, mannitol (E421), oxyde de fer jaune (E172), dibéhénate de glycérol. *Pelliculage : cp 2 mg :* Opadry rose OY-S-24900 (hypromellose, oxyde de fer jaune E172, dioxyde de titane E171, macrogol 400, oxyde de fer rouge E172) ; *cp 4 mg :* Opadry marron clair OY-27207 (hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol 400, laque aluminique d'indigotine E132, laque aluminique de jaune orangé S E110) ; *cp 8 mg :* Opadry rouge 03B25227 (hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol 400, oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer noir E172, oxyde de fer rouge E172).

Excipients à effet notoire : lactose (44 mg/cp à 2 mg ; 41,8 mg/cp à 4 mg ; 37,5 mg/cp à 8 mg) ; jaune orangé S E110 (0,22 mg/cp à 4 mg).

DC INDICATIONS
Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :
- Traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie.
- Association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adulte :
La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les comprimés à libération prolongée de Requip LP doivent être pris une fois par jour et à la même heure chaque jour. Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique).
Les comprimés à libération prolongée de Requip LP doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.
Initiation du traitement :
La dose initiale de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est de 2 mg/jour en une seule prise pendant la première semaine. La dose sera ensuite augmentée à 4 mg une fois par jour à partir de la seconde semaine de traitement. Une réponse thérapeutique peut être observée dès 4 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.
Lors de l'instauration de traitement par une dose de 2 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, si les patients éprouvent des effets indésirables qu'ils ne peuvent pas tolérer, leur traitement pourra être substitué par du ropinirole comprimé à libération immédiate avec une dose quotidienne plus faible divisée en trois prises par jour.
Poursuite du traitement :
Les patients devront être maintenus à la dose la plus faible de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée permettant d'obtenir un contrôle des symptômes.
Si ce contrôle n'est pas suffisant ou maintenu à 4 mg une fois par jour, la dose journalière de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée peut être augmentée par paliers de 2 mg par semaine (ou sur une durée plus longue), jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 8 mg en une seule prise par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.
Si le contrôle des symptômes n'est toujours pas suffisant ou maintenu à 8 mg une fois par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, la dose journalière peut être augmentée par paliers de 2 mg ou 4 mg toutes les 2 semaines ou plus. La dose maximale quotidienne de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est de 24 mg/jour.
CTJ : 0,29 € (2 mg) à 3,42 € (24 mg).
Il est recommandé de prescrire aux patients le nombre minimum de comprimés à libération prolongée nécessaires pour atteindre la dose optimale en utilisant les plus forts dosages de Requip LP comprimé à libération prolongée.
Si le traitement est interrompu pendant 1 jour ou plus d'un jour, il devra être envisagé de réinstaurer le traitement selon le schéma d'Initiation du traitement, cf supra.
Lorsque Requip LP comprimé à libération prolongée est administré en association à la lévodopa, la dose de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse clinique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 30 % chez les patients recevant simultanément des comprimés à libération prolongée de Requip LP. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, chez les patients recevant Requip LP comprimé à libération prolongée en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par Requip LP comprimé à libération prolongée. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (cf Effets indésirables).
Lorsque le ropinirole est utilisé en remplacement d'un autre agoniste dopaminergique, ce dernier doit être arrêté selon les recommandations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui s'y rattachent avant de commencer le traitement par le ropinirole.
Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant la dose quotidienne sur une période d'une semaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Substitution de Requip comprimé à libération immédiate par Requip LP comprimé à libération prolongée :
Requip comprimé à libération immédiate peut être remplacé du jour au lendemain par Requip LP comprimé à libération prolongée. La dose de Requip LP comprimé à libération prolongée doit être choisie en fonction de la dose quotidienne totale de Requip comprimé à libération immédiate que le patient prenait, selon le tableau d'équivalence de doses suivant :

Dose quotidienne totale (mg) de Requip cp à libération immédiate	Dose quotidienne totale (mg) de Requip LP cp à libération prolongée
0,75-2,25	2
3-4,5	4
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

Après substitution par Requip LP comprimé à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (cf supra : Initiation du traitement et Poursuite du traitement).
Enfant et adolescent :
Requip LP n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.
Sujet âgé :
La clairance du ropinirole est diminuée de 15 % approximativement chez les patients de 65 ans et plus. Bien qu'un ajustement de la dose ne soit pas nécessaire, la posologie de ropinirole doit être adaptée individuellement pour une réponse clinique optimale avec une surveillance étroite de la tolérance.
Chez les patients de 75 ans et plus, une augmentation plus lente de la dose peut être envisagée durant l'instauration du traitement.
Insuffisant rénal :
Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), la clairance du ropinirole n'est pas modifiée ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.
Une étude sur l'utilisation du ropinirole chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré qu'un ajustement de la dose chez ces patients est nécessaire selon la description ci-après : la dose initiale recommandée de Requip LP est de 2 mg une fois par jour. Ensuite, les augmentations de doses seront basées sur la tolérance et l'efficacité. Chez les patients régulièrement hémodialysés, la dose maximale recommandée de Requip LP est de 18 mg par jour. Après l'hémodialyse, des doses supplémentaires ne sont pas nécessaires (cf Pharmacocinétique).
L'utilisation du ropinirole chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) sans hémodialyse régulière n'a pas été étudiée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sans hémodialyse régulière.
- Insuffisance hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.
Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.
Les patients présentant des antécédents ou ayant des troubles psychiques ou psychotiques caractérisés ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.
Troubles du contrôle des impulsions : les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions, comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont Requip LP. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.
Syndrome malin des neuroleptiques : des symptômes suggérant un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors d'un arrêt brutal de traitement dopaminergique. En conséquence, il est recommandé de réduire progressivement le traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
Les comprimés de Requip LP sont conçus pour libérer le médicament sur une période de 24 heures. En cas de transit intestinal accéléré, il peut y avoir un risque de libération incomplète du médicament et de passage de résidus de médicament dans les selles.
En raison du risque d'hypotension, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, en particulier à l'initiation du traitement, chez les patients présentant une affection cardiovasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne).
Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques : La dose de ropinirole doit être diminuée progressivement en cas d'arrêt du traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (cf Posologie/Mode d'administration). Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques, dont le ropinirole. Ce syndrome est associé à des symptômes potentiellement sévères tels que de l'apathie, de l'anxiété, de la dépression, de la fatigue, une sudation et des douleurs. Les patients devront être informés de ce risque avant de diminuer la dose de l'agoniste dopaminergique, un suivi régulier devra être mis en place par la suite. Si les symptômes persistent, il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose de ropinirole (cf Effets indésirables).
Hallucinations : Les hallucinations sont des effets indésirables connus lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques et par la lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations peuvent survenir.
Ce médicament contient aussi du lactose.
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Requip LP 4 mg, comprimé à libération prolongée contient un colorant azoté appelé le jaune orangé S (E 110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS
- Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre le ropinirole et la lévodopa ou la dompéridone justifiant un ajustement de la posologie de ces médicaments.
- Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou le métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.
- Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par de fortes doses d'estrogènes. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas de début ou d'arrêt de l'hormonothérapie substitutive.
- Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson (avec du ropinirole comprimé à libération immédiate à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) du ropinirole, respectivement de 60 % et 84 %, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.
- Une étude d'interaction pharmacocinétique menée chez des patients parkinsoniens, entre le ropinirole comprimé à libération immédiate (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline.
- Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.
- Chez les sujets recevant l'association : antagonistes de vitamine K et ropinirole, des cas de déséquilibre de l'INR ont été rapportés. Une augmentation de la surveillance clinique et biologique (INR) est justifiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.
Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.
ALLAITEMENT :
Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. Il est précisé si ces effets indésirables ont été rapportés dans les essais cliniques en cas de monothérapie ou en association à la lévodopa.
Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminé (ne pouvant pas être estimé à partir des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés soit lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson avec des doses de Requip LP, comprimé à libération prolongée, ou de Requip, comprimé à libération immédiate, allant jusqu'à 24 mg par jour, soit après commercialisation :

Classes de systèmes d'organes		
Fréquence	Effets indésirables	
	En monothérapie	En association
Affections du système immunitaire		
Indéterminé	Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angiœdème, éruption cutanée, prurit)	
Affections psychiatriques		
Fréquent	Hallucinations	
		Confusion
Peu fréquent	Réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa	

Indéterminé	Jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant Requip LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Indéterminé	Agression* Syndrome de dysrégulation dopaminergique	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Somnolence Syncope	Somnolence** Dyskinésie***
Fréquent	Sensations vertigineuses (incluant des vertiges), accès de sommeil d'apparition soudaine	
Peu fréquent	Somnolence diurne excessive	
Affections vasculaires		
Fréquent		Hypotension orthostatique, hypotension
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées	Nausées****
Fréquent	Constipation, pyrosis	
	Vomissements, douleurs abdominales	
Affections hépatobiliaires		
Indéterminé	Réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fréquent	Œdèmes périphériques	
	Œdèmes des membres inférieurs	
Indéterminé	Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs)*****	

* Les agressions ont été associées aussi bien à des réactions psychotiques qu'à des symptômes compulsifs.

** La somnolence a été rapportée très fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération immédiate utilisées en association, et fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération prolongée utilisées en association.

*** Chez les patients ayant une maladie de Parkinson à un stade avancé, les dyskinésies peuvent survenir pendant la période d'initiation du traitement par ropinirole. Dans les essais cliniques, il a été montré qu'une diminution de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (cf Posologie/Mode d'administration).

**** Les nausées ont été rapportées très fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération immédiate utilisées en association, et fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération prolongée utilisées en association.

***** Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques, dont le ropinirole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en ropinirole sont liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste dopaminergique (code ATC : N04BC04).

Mécanisme d'action :
Le ropinirole est un agoniste dopaminergique, non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.
Le ropinirole pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson par stimulation des récepteurs striataux dopaminergiques.
Le ropinirole inhibe la sécrétion de prolactine par action au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Efficacité clinique :
Dans un essai croisé en trois périodes, en double aveugle, en monothérapie, d'une durée de 36 semaines et mené chez 161 patients parkinsoniens au stade initial de leur maladie, une non-infériorité de Requip LP comprimé à libération prolongée par rapport à Requip comprimé à libération immédiate a été démontrée en monothérapie sur le critère d'évaluation principal : différence entre traitements de la modification par rapport à l'état initial du score moteur de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).
La différence moyenne ajustée entre Requip LP comprimé à libération prolongée et Requip comprimé à libération immédiate, entre l'état initial et la fin de l'étude, a été de – 0,7 point (IC95 % [– 1,51 ; 0,10], p = 0,0842) (une marge de non-infériorité de 3 points au niveau du score moteur de l'échelle UPDRS ayant été définie).
Après substitution du jour au lendemain par une dose comparable de la deuxième formulation, il n'y a eu aucune différence du profil de tolérance et moins de 3 % des patients ont nécessité une adaptation de la posologie (toutes les adaptations de posologie étaient des augmentations d'un palier. Aucun patient n'a nécessité une diminution de la posologie).
Dans un essai en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlé contre placebo, d'une durée de 24 semaines, chez des patients présentant une maladie de Parkinson non contrôlée de manière optimale par la lévodopa et prenant Requip LP comprimé à libération prolongée, une supériorité statistiquement et cliniquement significative par rapport au placebo a été démontrée sur le critère d'évaluation principal : modification par rapport à l'état initial de la période « off » à l'éveil (différence moyenne ajustée entre traitements : – 1,7 heure ($IC_{95\ \%}$ [– 2,34 ; – 1,09], p < 0,0001). Ce résultat a été étayé par les critères secondaires d'efficacité : modification par rapport à l'état initial de la période « on » totale à l'éveil : + 1,7 heure ($IC_{95\ \%}$ [1,06 ; 2,33], p < 0,0001) et de la période « on » totale à l'éveil sans dyskinésies gênantes : +1,5 heure ($IC_{95\ \%}$ [0,85 ; 2,13], p < 0,0001). Il est à noter qu'il n'y a pas eu d'augmentation par rapport à l'état initial de la période « on » totale à l'éveil avec dyskinésies gênantes ni au niveau des données du carnet patient, ni au niveau des items de l'échelle UPDRS.

Étude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque :
Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg de ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (meilleur estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.
Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent pas d'indiquer un risque de prolongation de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole supérieures à 4 mg/jour. Un risque de prolongation de l'intervalle QT ne peut pas être exclu car une étude jusqu'aux doses de 24 mg/jour n'a pas été menée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % - 57 %). Après une administration orale de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, les concentrations plasmatiques ont augmenté lentement, avec une C_{max} généralement atteinte entre 6 et 10 heures (médiane).
Une étude menée chez 25 patients parkinsoniens recevant 12 mg de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, administrés une fois par jour, a montré qu'un repas riche en graisse augmente l'exposition systémique au ropinirole. En moyenne, l'ASC a été augmentée de 20 % et la C_{max} de 44 %. Le T_{max} a été retardé de 3,0 heures. Cependant, il est peu probable que ces changements soient cliniquement pertinents (comme, par exemple, par une augmentation de l'incidence des événements indésirables).
Pour la même dose quotidienne, l'exposition systémique du ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est identique à celle du ropinirole sous forme de comprimé à libération immédiate.

Distribution :
La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10-40 %). En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (environ 7 l/kg).

Biotransformation :
Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire. Le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination :
La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. L'exposition systémique au ropinirole (C_{max} et aire sous la courbe) augmente proportionnellement avec la dose dans la fourchette thérapeutique.
Aucun changement dans la clairance du ropinirole n'est observé après une administration orale unique ou répétée. Une large variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques a été observée.
Après administration de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, la variabilité inter-individuelle de la C_{max} était entre 30 % et 55 % et de l'ASC entre 40 % et 70 %, à l'état d'équilibre.

Insuffisants rénaux :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé.
La clairance du ropinirole orale est réduite d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, hémodialysés régulièrement. La clairance orale des métabolites SKF-104557 et SKF-89124 est également réduite d'environ 80 % et 60 %, respectivement. Par conséquent, chez les patients parkinsoniens, la dose maximale recommandée est limitée à 18 mg/jour (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité sur la reproduction :
L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/jour (approximativement 2 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/jour (approximativement 3 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg/jour (approximativement 5 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain).
Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg/jour (approximativement 4 fois l'ASC à la dose maximale chez l'humain) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

Toxicologie :
Le profil toxicologique est déterminé principalement par l'activité pharmacologique du ropinirole : modifications du comportement, hypoprolactinémie, diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ptosis et salivation. Chez le rat albinos seulement, une rétinite dégénérative a été observée dans une étude à long terme et à la plus forte dose (50 mg/kg/jour), probablement liée à une surexposition à la lumière.

Génotoxicité :
Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité :
Des études conduites durant 2 ans chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seules lésions liées au ropinirole ont été une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires résultant de l'hypoprolactinémie induite par le ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Sécurité pharmacologique :
Des études *in vitro* ont montré que le ropinirole inhibe les canaux hERG. L'IC50 est 5 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximale attendue pour des patients traités aux plus fortes doses recommandées (24 mg/jour) : cf Pharmacodynamie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimé à 2 mg : 2 ans.
- Comprimés à 4 et à 8 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937921541 (2007, RCP rév 25.09.17) 28 cp 2 mg.
3400937922142 (2007, RCP rév 25.09.17) 28 cp 4 mg.
3400937922371 (2007, RCP rév 25.09.17) 28 cp 8 mg.
Prix : 6,97 € (28 comprimés à 2 mg).
13,36 € (28 comprimés à 4 mg).
26,72 € (28 comprimés à 8 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 6,97 € (28 cp à 2 mg), 13,36 € (28 cp à 4 mg), 26,72 € (28 cp à 8 mg).
Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

RESIKALI ®

polystyrène sulfonate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (fine ; crème à marron clair) *pour suspension orale/rectale :* Récipient multidose contenant 500 g de poudre avec cuillère-mesure (= 20 g de poudre), boîte unitaire.

COMPOSITION *p c mes*

Polystyrène sulfonate de calcium .... 15,18-18,98 g
(soit en calcium : 36 mmol/c mes)
Excipients : saccharose, acide citrique anhydre.
Excipient à effet notoire : saccharose (1,01-4,81 g/c mes).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris les patients sous dialyse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Administration par voie orale ou en lavement rectal.
Les posologies recommandées sont données à titre indicatif. Elles doivent être déterminées en fonction des contrôles cliniques et biologiques réguliers.
La durée du traitement de Resikali, qui est un échangeur cationique à base de calcium, est fonction des résultats d'examens quotidiens de la concentration sérique en potassium. Si cette concentration chute à 5 mmol/l, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'elle dépasse 5 mmol/l, le traitement doit reprendre.

Voie orale :
Resikali doit être pris au moins 3 heures après l'absorption d'anti-acides ou de laxatifs tels que l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium ou le carbonate de calcium : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Resikali doit être pris avec les repas principaux.
Pour les liquides appropriés pour la dilution de Resikali avant administration orale, cf Modalités manipulation/élimination.
Chez les adultes, y compris les personnes âgées :
20 grammes (1 cuillère-mesure) de poudre 1 à 3 fois par jour, mélangé à 150 ml de liquide.
Chez les enfants, y compris ceux en bas âge :
0,5 à 1,0 g/kg de poids corporel par jour en plusieurs prises, mélangé à 150 ml de liquide. Cette préparation doit être fractionnée au moins en 3 prises réparties sur 24 heures.
Resikali ne doit pas être administré par voie orale à des nouveau-nés.

Voie rectale (lavement) :
Chez les adultes, y compris les personnes âgées :
Après un lavement rectal, 40 g (2 cuillères-mesure) sont mis en suspension dans 150 ml de solution de glucose à 5 % puis administrés 1 à 3 fois par jour. En début de traitement, une administration par voie rectale ou par voie orale peut favoriser une baisse rapide de la concentration sérique en potassium.
Durée de rétention : 6 heures.
Enfants :
Lorsqu'il n'est pas possible de l'administrer par voie orale, une dose au moins équivalente à une dose orale peut être administrée par voie rectale : 0,5 à 1,0 g/kg de masse corporelle par jour en suspension dans 150 ml de glucose à 5 %. Cette préparation doit être fractionnée au moins en trois doses réparties sur 24 heures. Après un lavement rectal, le côlon doit être irrigué pour assurer une élimination adéquate de la résine.
Cependant, une attention particulière est nécessaire lors d'une administration rectale de ce produit à des enfants ou des nouveau-nés. En effet, un dosage excessif ou une dilution inadaptée peut conduire à un agglomérat de la résine. Par conséquent, lors d'une administration de ce produit à des enfants nés prématurés ou à des nouveau-nés de faible poids corporel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une attention particulière est nécessaire en raison d'un risque d'hémorragie gastro-intestinale ou de nécrose du côlon.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypokaliémie (potassium sérique < 5 mmol/l).
- Pathologie associée à une hypercalcémie (par exemple hyperthyroïdie, myélomes multiples, sarcoïdose et carcinome métastatique).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie obstructive de l'intestin.
- Motricité réduite de l'intestin.
- Administration concomitante de sorbitol (cf Interactions).
- Risque de nécrose du côlon.

Nouveau-nés :
- Resikali ne doit pas être administré par voie orale aux nouveau-nés et est également contre-indiqué, quelle que soit la voie d'administration, aux nouveau-nés ayant une motricité réduite de l'intestin (par exemple postopératoire ou induite par un autre traitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Resikali, échangeur cationique à base de calcium, n'est pas suffisamment efficace dans les cas d'intoxication grave au potassium (taux supérieurs à 6,5 mmol/l et/ou modifications de l'ECG). Dans ces situations, des mesures d'urgence (administration de bicarbonate de sodium, mise sous perfusion d'insuline en solution glucosée) ou une dialyse doivent être envisagées.
- La possibilité d'une déplétion sévère en potassium est à envisager, une surveillance clinique et biologique adéquate est donc nécessaire pendant le traitement, en particulier chez les patients traités par des digitaliques. L'administration de la résine doit être interrompue lorsque ce taux est inférieur à 5 mmol/l.
- L'apport de calcium lors de ce traitement peut conduire à une augmentation importante du calcium sérique, particulièrement dans le cas où le patient suit un régime riche en calcium ou s'il prend d'autres préparations contenant du calcium, tels que des chélateurs du phosphore ou des analogues de la vitamine D. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les concentrations de calcium sérique constamment.
- Pour atteindre ces objectifs, la thérapie utilisant la résine échangeuse de cations Resikali doit être renforcée par d'autres mesures telles que la restriction d'apport de potassium, le contrôle d'apparition d'une acidose et une alimentation hypercalorique.

- Comme d'autres résines polystyrène sulfonate, le Resikali n'est pas entièrement sélectif vis-à-vis du potassium, son usage peut présenter un risque d'hypomagnésémie. Par conséquent, le taux sérique de magnésium doit être contrôlé pendant un traitement avec Resikali.
- En cas de constipation ayant une incidence clinique, le traitement avec Resikali doit être interrompu.
- 20 g de Resikali contient 4,81 g de saccharose, correspondant approximativement à 0,41 d'hydrates de carbone, ce qui doit être pris en compte chez les patients diabétiques.
- Un intervalle d'au moins 3 heures doit être respecté entre la prise d'anti-acides ou de laxatifs, tels que l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium ou le carbonate de calcium, et la prise de Resikali ; une administration concomitante pouvant conduire à une alcalose métabolique (cf Interactions).
- En raison d'un risque de nécrose du côlon, le sorbitol ne doit pas être utilisé comme laxatif conjointement à une administration de Resikali, que ce soit par voie orale ou par voie rectale (cf Contre-indications).
- Une attention particulière est nécessaire lors de l'administration par voie orale afin d'éviter une absorption dans les voies respiratoires. Le Resikali doit être administré, si possible, au patient en position assise.
- Les patients souffrant de troubles génétiques rares tels qu'une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en saccharase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Population pédiatrique :

Chez les nouveau-nés, le polystyrène sulfonate de calcium ne doit pas être donné par voie orale (cf Contre-indications). Chez les enfants et les nouveau-nés, une attention particulière est nécessaire lors d'une administration par voie rectale. En effet, une posologie excessive ou une dilution inadéquate peut entraîner un agglomérat de la résine. Une attention particulière est nécessaire chez des prématurés ou des nouveau-nés de faible poids corporel, en raison du risque d'hémorragies gastro-intestinales et de nécrose du côlon.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Sorbitol par voie orale ou rectale : L'utilisation de sorbitol lors d'un traitement au Resikali peut provoquer une nécrose du côlon. L'administration concomitante de sorbitol et de polystyrène sulfonate de calcium est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Agents libérant des cations : Ils peuvent diminuer l'efficacité du polystyrène sulfonate de calcium à fixer le potassium.
- Anti-acides libérant des cations et les laxatifs non absorbables : Des alcaloses systémiques ont été rapportées lors d'une administration conjointe de résine échangeuse de cations et d'anti-acides ou de laxatifs tels que l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium ou le carbonate de calcium. Un certain délai doit être observé entre l'administration de ces médicaments et la prise de Resikali (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hydroxyde d'aluminium : Une obstruction intestinale due à des concrétions d'hydroxyde d'aluminium a été rapportée lorsque l'hydroxyde d'aluminium a été combiné à une résine (sous forme sodique).
- Médicaments digitaliques : Les effets toxiques des digitaliques sur le cœur, en particulier des arythmies ventriculaires et des dissociations du nœud auriculoventriculaire, sont susceptibles d'être accrus en cas de développement d'une hypokaliémie et/ou d'une hypercalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lithium : Possible diminution de l'absorption du lithium.
- L-thyroxine : Possible diminution de l'absorption de la L-thyroxine.
- Tétracyclines : Possible diminution de l'absorption des tétracyclines due à la libération d'ions calcium par la résine dans le tractus gastro-intestinal.
- Diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse : L'utilisation concomitante de Resikali et de diurétiques thiazidiques ou de diurétiques de l'anse peut augmenter le risque d'hypokaliémie.
- Anticholinergiques : Ils peuvent réduire la motricité de l'estomac et augmenter ainsi le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux du Resikali.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de polystyrène sulfonate de calcium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Resikali ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que l'état clinique de la femme justifie un traitement avec polystyrène sulfonate de calcium.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de polystyrène sulfonate de calcium/métabolites dans le lait maternel. Resikali ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à moins d'une nécessité absolue.

FERTILITÉ :

Les données ne sont pas disponibles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Resikali n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : bronchite aiguë et/ou bronchopneumonie associée à l'inhalation du polystyrène sulfonate de calcium.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements.
- Peu fréquent : constipation, diarrhée, obstruction intestinale, ulcères de l'estomac, nécrose du côlon voire des perforations, anorexie.
- Rare : dans des cas graves, iléus occlusif en raison d'agglutination intestinale de la résine, bouchon fécal suite à une administration rectale chez les enfants, concrétions gastro-intestinales suite à une administration orale chez les nouveau-nés.
- Chez des prématurés et des nouveau-nés ayant un faible poids corporel à la naissance, une rectorragie a été observée suite à l'administration de lavements contenant des résines de polystyrène sulfonate.

Dans le cas d'administration orale, les patients peuvent avoir des difficultés à avaler les volumes assez importants de poudre dissoute. L'importance de cette difficulté est fonction de la prédisposition individuelle, de la maladie, du mode d'administration et de la durée du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les perturbations biochimiques suite à un surdosage peuvent conduire à des signes cliniques symptomatiques d'une hypokaliémie, incluant des anomalies d'ECG, une détérioration de la fonction cardiaque, une irritabilité, de la confusion, des troubles de l'attention, une faiblesse musculaire, une hyporéflexie et une éventuelle paralysie. Les changements de l'électrocardiogramme peuvent indiquer une hypokaliémie ou une hypercalcémie ; une arythmie cardiaque peut survenir. D'autres symptômes de surdosage peuvent être une constipation, un iléus occlusif et une rétention de sodium et d'eau. Des mesures appropriées pour corriger les taux sériques d'électrolytes doivent être prises et la résine doit être retirée du tractus digestif par l'utilisation de laxatifs ou de lavements appropriés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie (code ATC : V03AE01).

Mécanisme d'action :

Resikali est une résine échangeuse de cations qui libère le calcium dans les intestins et fixe le potassium. Ce processus réduit l'absorption des ions potassium et leur biodisponibilité.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption/Distribution/Élimination :

Le calcium lié à la résine est échangé contre du potassium présent dans les intestins. Selon plusieurs publications, 1 g de la résine échangeuse peut fixer 0,7 mmol de potassium *in vivo*.

Les résines de polystyrène sont insolubles et non absorbables. Elles passent dans le tractus intestinal et sont excrétées presque totalement dans les selles. Ainsi, le potassium fixé à la résine échangeuse de cations est excrété avec la résine. Le calcium libéré de la résine est partiellement absorbé. L'électrolyte est alors soumis aux voies physiologiques d'absorption, de distribution et d'élimination.

La capacité du Resikali à échanger le potassium dépend, en grande partie du pH car d'autres cations tels que l'ammonium et le magnésium ainsi que les lipides et les protéines ont également une forte affinité pour la résine échangeuse lors de leur passage dans les intestins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique sur Resikali n'est disponible. Des études de toxicité par administration de doses uniques de polystyrène sulfonate de calcium par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée n'ont pas révélé de risque de toxicité aiguë. Aucune étude préclinique avec le polystyrène sulfonate de calcium n'est disponible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le récipient soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Après première ouverture du récipient : A conserver au maximum 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les liquides appropriés pour la dissolution de Resikali avant administration par voie orale sont l'eau, le thé et les boissons non alcoolisées.

Resikali ne doit pas être pris avec des jus de fruits qui contiennent une forte dose de potassium.

Les liquides appropriés pour la dissolution de Resikali avant administration par voie rectale sont les solutions de glucose à 5 %.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400938049862 (2007, RCP rév 04.02.16).

Prix : 30,53 € (1 récipient).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg VDH, Allemagne.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

RESITUNE®

acide acétylsalicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé gastrorésistant à 75 mg (rose, en forme de cœur, biconvexe, non marqué) *et à 100 mg* (blanc, en forme de cœur, biconvexe, non marqué) : Flacons de 30 et de 90.

COMPOSITION

	p cp
Acide acétylsalicylique	75 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : *Noyau du comprimé :* cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, gélatine, oxyde de magnésium lourd. *Enrobage du comprimé :* copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle de type A, polysorbate 80, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, bicarbonate de sodium, citrate de triéthyle, talc ; oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172) pour le comprimé à 75 mg.

DC INDICATIONS

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë.
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal.
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde :

La dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable :

La dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë :

La dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal :

La dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë :

La dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des accidents vasculaires cérébraux :

La dose recommandée est de 75 mg à 300 mg une fois par jour.

Sujet âgé :

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement devra être revu régulièrement.

Population pédiatrique :

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec suffisamment de boisson (½ verre d'eau). En raison de l'enrobage gastrorésistant, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés. L'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin. Les comprimés ne doivent pas être pris avec un antiacide car ce dernier va augmenter le pH de l'estomac et dégrader l'enrobage entérique.

Étant donné que sa forme pharmaceutique entraîne une absorption différée, Resitune n'est pas indiqué chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu. Cependant, en cas d'urgence, les comprimés peuvent être écrasés ou mâchés dans le but d'accélérer l'absorption de l'acide acétylsalicylique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux salicylés ou aux inhibiteurs de la prostaglandine synthétase (par exemple certains patients asthmatiques peuvent présenter une crise d'asthme ou de syncope) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ulcère gastroduodénal actif ou récurrent et/ou saignements gastriques et/ou intestinaux ou autres types de saignements, notamment hémorragies vasculaires cérébrales.
- Diathèse hémorragique ; troubles de l'hémostase, notamment hémophilie et thrombopénie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Posologies supérieures à 100 mg/jour au cours du troisième trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Méthotrexate utilisé à des posologies > 15 mg/semaine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Resitune n'est pas destiné à être utilisé comme anti-inflammatoire/analgésique/antipyrétique.

Population pédiatrique :

Recommandé pour une utilisation chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans. Ce médicament n'est pas recommandé chez les adolescents/enfants de moins de 16 ans sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques. L'aspirine peut être un facteur contribuant à provoquer un syndrome de Reye chez certains enfants.

Il y a un risque accru d'hémorragie, particulièrement au cours ou après une intervention chirurgicale (y compris dans le cas d'interventions mineures, par exemple une extraction dentaire). A utiliser avec prudence avant une intervention chirurgicale, y compris une extraction dentaire. L'interruption temporaire du traitement peut être nécessaire.

Resitune n'est pas recommandé en cas de ménorragie car il peut aggraver les saignements menstruels.

Resitune doit être utilisé avec précaution en cas d'hypertension et en cas d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'épisodes hémorragiques, ou chez les patients recevant un traitement anticoagulant.

Les patients doivent signaler tout symptôme de saignements inhabituels à leur médecin. Si des saignements gastro-intestinaux ou des ulcérations se produisent, le traitement doit être interrompu.

Resitune doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée (contre-indiqué si sévère) ou chez les patients déshydratés, puisque l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Les tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'acide acétylsalicylique peut favoriser l'apparition d'un bronchospasme et de crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont asthme, rhume des foins, polypose nasale ou maladies respiratoires chroniques. Il en est de même pour les patients qui présentent également des réactions allergiques (réactions cutanées, démangeaisons ou urticaire par exemple) à d'autres substances.

Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont rarement été rapportées chez des patients recevant de l'acide acétylsalicylique (cf Effets indésirables). Resitune doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique. Parmi les effets indésirables les plus fréquents : saignements gastro-intestinaux et perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration). Si un traitement prolongé est nécessaire, les patients doivent être contrôlés régulièrement.

Un traitement concomitant de Resitune avec d'autres médicaments susceptibles de modifier l'hémostase (c'est-à-dire des anticoagulants comme la warfarine, des agents thrombolytiques et des antiagrégants plaquettaires, des anti-inflammatoires et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) n'est pas recommandé, sauf en cas d'indication stricte, car cette association peut majorer le risque d'hémorragie (voir la rubrique Interactions). Si leur administration simultanée ne peut pas être évitée, une surveillance étroite des signes d'hémorragie est recommandée.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant qui pourrait augmenter le risque d'ulcère, tel que les corticostéroïdes par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et le déférasirox (cf Interactions).

L'aspirine à faible dose diminue l'excrétion d'acide urique. De ce fait, les patients qui souffrent d'une diminution de l'excrétion d'acide urique peuvent avoir des crises de goutte (cf Interactions).

Le risque d'induction d'une hypoglycémie par les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline peut être potentialisé en cas de prise de Resitune (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacodynamiques :

- Anticoagulants, médicaments thrombolytiques/autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : les

salicylates inhibent la fonction des plaquettes et, par conséquent, intensifient l'effet des anticoagulants. Comme il y a une augmentation du risque de saignement, il faut être prudent en cas de traitement associé. Il est conseillé de surveiller la coagulation.

- Ciclosporine, tacrolimus : il est possible que l'administration concomitante d'AINS et de ciclosporine ou de tacrolimus augmente l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus.
  La fonction rénale doit être surveillée quand des AINS sont associés à l'un des médicaments ci-dessous :
- Diurétiques et antihypertenseurs : les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des diurétiques et des antihypertenseurs. Comme pour les autres AINS, l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë.
- Corticostéroïdes et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'association d'acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes ou d'autres AINS peut provoquer une augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale.
- Médicaments augmentant l'excrétion d'acide urique : les salicylates contrent l'effet du probénécide ; cette association doit donc être évitée.
- Ibuprofène : des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet des faibles doses d'aspirine sur l'agrégation plaquettaire lorsque les médicaments sont administrés simultanément. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* au contexte clinique ne permettent pas d'établir de conclusions définitives concernant une utilisation régulière de l'ibuprofène, et un effet cliniquement significatif est considéré comme peu probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).

Interactions pharmacocinétiques :

- Méthotrexate : l'acide acétylsalicylique et les autres AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate. Un traitement combiné entraînera donc une augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate. Cela augmente le risque d'effets indésirables dus au méthotrexate, qui est particulièrement élevé après l'administration de fortes doses (oncologiques). Un traitement combiné comprenant une forte dose de méthotrexate doit donc être évité. Les études portant sur l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et d'une faible dose de méthotrexate montrent que l'acide acétylsalicylique augmente nettement la concentration plasmatique du 7-OH méthotrexate, métabolite potentiellement cytotoxique.
- Digoxine et lithium : l'acide acétylsalicylique inhibe l'excrétion rénale de la digoxine et du lithium, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces agents. Il est recommandé de pratiquer des dosages des concentrations plasmatiques de la digoxine et du lithium au début du traitement par acide acétylsalicylique et au moment de son interruption. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.
- Acide valproïque : il a été rapporté que l'acide acétylsalicylique diminue la fixation du valproate à l'albumine sérique, ce qui augmente ses concentrations plasmatiques libres à l'état d'équilibre.
- Phénytoïne : le salicylate diminue la liaison de la phénytoïne à l'albumine plasmatique, ce qui peut conduire à une augmentation de la fraction libre de phénytoïne et aboutir à une augmentation de la clairance de la phénytoïne totale. L'interaction entre le déplacement du médicament lié à l'albumine et l'augmentation de la clairance systémique crée une nette diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne totale ; cependant, elle ne semble pas avoir beaucoup d'effet sur les concentrations plasmatiques de phénytoïne non liée, et donc, sur l'effet thérapeutique.
- Sulfonylurées : on considère que les salicylés ont la capacité de potentialiser l'effet hypoglycémique des sulfonylurées. Un certain nombre de rapports de cas le laissent suggérer. Le mécanisme n'est pas clair mais il est possible qu'il implique une diminution de la liaison des sulfonylurées à la sérum-albumine. Cependant, on a observé une diminution de la concentration sérique totale du glibenclamide et une augmentation de sa clairance orale après son administration concomitante avec de l'acide acétylsalicylique.
- Acide nicotinique : dans une étude expérimentale, on a observé une nette augmentation du taux plasmatique d'acide nicotinique après l'administration de 1 g d'acide acétylsalicylique. Ce mécanisme intègre probablement l'inhibition compétitive de la conjugaison de l'acide nicotinique à la glycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Doses faibles (jusqu'à 100 mg/jour) :

Les études cliniques indiquent que l'utilisation de doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans une utilisation obstétricale encadrée, nécessitant une surveillance spécialisée, paraît sûre.

Doses comprises entre 100 mg et 300 mg/jour :

L'expérience clinique est insuffisante concernant l'utilisation de posologies au-delà de 100 mg/jour lors de la grossesse. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des conséquences négatives sur la grossesse. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation des risques d'avortements spontanés après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines avait provoqué une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire), à un dysfonctionnement rénal qui peut évoluer jusqu'à une insuffisance rénale avec oligo-hydramnios.

En fin de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le nouveau-né à un allongement éventuel du temps de saignement, à un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à très faibles doses et à une inhibition des contractions utérines entraînant un travail allongé ou retardé.

Les recommandations suivantes s'appliquent donc à cette gamme posologique.

- Les AINS doivent être utilisés pendant les deux premiers trimestres de la grossesse ou pendant le travail uniquement si le bénéfice potentiel pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.
- L'utilisation d'acide acétylsalicylique à des posologies supérieures à 100 mg/jour est contre-indiquée lors du troisième trimestre de grossesse.

ALLAITEMENT :

Les salicylates et leurs métabolites sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel. Dans la mesure où, jusqu'à présent, aucun effet négatif sur le nouveau-né n'a été observé en cas d'utilisation occasionnelle, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement après une administration unique. En cas d'utilisation régulière ou de prise de doses élevées, l'allaitement devra être interrompu.

FERTILITÉ :

L'utilisation de Resitune est susceptible de diminuer la fertilité des femmes et est déconseillée chez celles qui essayent d'être enceintes. Il faut envisager d'arrêter l'administration de Resitune chez les femmes qui ont des difficultés à être enceintes ou qui subissent des examens pour infertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée avec Resitune.

Resitune n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables, comme l'apparition de vertiges, sont possibles après un traitement par Resitune. S'ils en souffrent, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont regroupés ci-dessous dans la liste tabulée des réactions indésirables selon la classe de systèmes d'organes.

Dans chaque classe de systèmes d'organes, les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe des systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence des termes rapportés selon MedDRA	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diathèse hémorragique
Rare	Thrombopénie, granulocytose, anémie aplasique
Fréquence indéterminée	Hématémèse(1), méléna(1), épistaxis(2), saignement gingival(2)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique(3), hypersensibilité, angio-œdème, œdème allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hyperuricémie
Affections du système nerveux	
Rare	Hémorragie intracrânienne
Fréquence indéterminée	Vertiges, maux de tête
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Hypoacousie, acouphènes
Affections vasculaires	
Rare	Vascularite hémorragique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinite
Rare	Asthme, bronchospasme
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Ménorragie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Rare	Hémorragie gastro-intestinale, vomissements, nausées
Fréquence indéterminée	Perforation d'ulcère gastrique, perforation d'ulcère duodénal
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire
Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, purpura, érythème noueux
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Atteinte de la fonction rénale

(1) Saignement existant (hématémèse, méléna) ou gastro-intestinal occulte pouvant mener à une anémie par carence en fer (plus fréquente à des doses élevées).

(2) Cas de saignement avec temps de saignement allongé tel qu'épistaxis ou saignement gingival. Les symptômes peuvent persister pendant une période de 4 à 8 jours après l'arrêt de la prise d'acide acétylsalicylique. Il existe donc un risque élevé d'hémorragie lors des procédures chirurgicales.

(3) Dont choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Bien que des variations interindividuelles considérables puissent intervenir, la dose toxique peut être considérée comme proche de 200 mg/kg chez l'adulte et de 100 mg/kg chez l'enfant. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25 à 30 grammes. Les concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 300 mg/l indiquent une intoxication.

Des concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 500 mg/l chez l'adulte et 300 mg/l chez l'enfant provoquent généralement une toxicité sévère. Un surdosage peut être nocif pour les patients âgés et en particulier pour les petits enfants (un surdosage ou intoxications accidentelles fréquentes peuvent être fatals).

Symptômes d'intoxications modérées :

Acouphènes, troubles de l'audition, maux de tête, vertiges, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs abdominales).

Symptômes d'intoxications sévères :

Les symptômes sont liés à de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Une hyperventilation apparaît en premier lieu, suivie d'une alcalose respiratoire. Il s'ensuit une acidose respiratoire provoquée par la suppression du centre respiratoire. En outre, une acidose métabolique survient à cause de la présence de salicylates.

Comme les jeunes enfants ne sont le plus souvent pas présentés à un médecin avant d'avoir atteint un stade avancé d'intoxication, ils sont généralement vus au stade d'acidose.

En outre, les symptômes suivants peuvent également être observés : hyperthermie et transpiration, entraînant une déshydratation ; sensation d'agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie. Une dépression du système nerveux central peut entraîner un coma, un collapsus cardiovasculaire ou un arrêt respiratoire.

Traitement du surdosage :

En cas d'ingestion d'une dose toxique, une hospitalisation est nécessaire.

Un lavage gastrique sera réalisé au cours de la première heure suivant l'ingestion d'une quantité élevée du médicament. Par la suite, le traitement comportera l'administration de charbon activé (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif).

Le charbon activé peut être administré en dose unique (50 g pour un adulte, 1 g/kg de poids corporel pour un enfant jusqu'à 12 ans).

L'alcalinisation de l'urine (250 mmol de $NaHCO_3$, pendant 3 heures) sera effectuée tout en vérifiant le pH urinaire.

En cas d'intoxication sévère, l'hémodialyse sera privilégiée.

Les autres mesures thérapeutiques seront symptomatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques : antiagrégants plaquettaires à l'exclusion de l'héparine (code ATC : B01AC06).

Mécanisme d'action :

L'acide acétylsalicylique exerce ses effets bénéfiques en cas de maladies cardio- et cérébro-vasculaires en inhibant l'activation plaquettaire. L'acide acétylsalicylique inhibe l'activation plaquettaire en se liant à la cyclo-oxygénase de manière irréversible et en inhibant la production de thromboxane A2. Cette inhibition continue tout au long de la vie de la plaquette car aucune synthèse supplémentaire de la cyclo-oxygénase n'a lieu.

L'activité analgésique et antipyrétique de l'acide acétylsalicylique, ainsi qu'un grand nombre de ses effets problématiques, résultent également de l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire, lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément.

Au cours d'une étude, l'administration d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans un délai de 8 heures avant ou de 30 minutes après l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg) a entraîné une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire.

Cependant, les limitations de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* au contexte clinique ne permettent pas d'établir des conclusions définitives concernant l'utilisation régulière de l'ibuprofène, et aucun effet cliniquement significatif n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Grâce à l'enrobage gastrorésistant de Resitune, l'acide acétylsalicylique est libéré par le comprimé seulement quand il se trouve en milieu alcalin dans l'intestin grêle. Comme l'absorption n'a lieu qu'après la vidange gastrique, les concentrations plasmatiques maximales de Resitune sont retardées.

Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Le principal site d'absorption est le segment proximal de l'intestin grêle. Toutefois, une partie importante de la dose est déjà hydrolysée en acide salicylique dans la paroi intestinale au cours du processus d'absorption. Le degré d'hydrolyse dépend de la vitesse d'absorption.

Comme la nourriture retarde la vidange gastrique, la prise des comprimés de Resitune en même temps que des aliments provoque un retard des concentrations plasmatiques maximales par rapport à sa prise à jeun.

Distribution :

L'acide acétylsalicylique ainsi que son principal métabolite, l'acide salicylique, sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, et distribués rapidement dans tous les organes. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est fortement dépendant de la concentration de l'acide salicylique et de l'albumine.

Le volume de distribution de l'acide acétylsalicylique est d'environ 0,16 l/kg de poids corporel. L'acide salicylique diffuse lentement dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Biotransformation :

L'acide acétylsalicylique est rapidement métabolisé en acide salicylique, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes. L'acide salicylique est ensuite converti en conjugués de glycine et de l'acide glucuronique, et en traces d'acide gentisique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, parce que le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. Ainsi, la demi-vie d'élimination est variée, elle est de 2 à 3 heures après administration de doses faibles, de 12 heures après l'administration de doses analgésiques usuelles et de 15 à 30 heures après administration de fortes doses thérapeutiques ou en cas d'intoxication.

Élimination :

L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études effectuées chez le rat, une fœtotoxicité et des effets tératogènes étaient observés en cas d'administration de doses d'acide acétylsalicylique toxiques pour la mère. Des malformations squelettiques ont été observées chez les rats à une dose environ 3 fois plus importante (en se basant sur une aire de surface corporelle) que les doses maximales recommandées dans les indications cardiovasculaires concernées.

L'acide acétylsalicylique a été largement étudié sur le plan des effets mutagènes et cancérigènes. L'ensemble des résultats des études effectuées chez la souris et le rat ne révèle aucun indice d'une quelconque action mutagène ou cancérigène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Comprimé à 75 mg : 2 ans.

Comprimé à 100 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930013953 (2015, RCP rév 06.12.16) 30 cp à 75 mg.
3400930013984 (2015, RCP rév 06.12.16) 90 cp à 75 mg.
3400930014035 (2015, RCP rév 18.05.17) 30 cp à 100 mg.
3400930014066 (2015, RCP rév 18.05.17) 90 cp à 100 mg.

Prix : 1,61 € (30 comprimés à 75 mg).
4,47 € (90 comprimés à 75 mg).
1,61 € (30 comprimés à 100 mg).
4,47 € (90 comprimés à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

RESOLOR ®
prucalopride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1 mg (rond, biconvexe, portant l'inscription « PRU 1 » sur un côté ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 28 x 1, sous plaquettes thermoformées de 7 (avec jours de la semaine inscrits).
Comprimé pelliculé à 2 mg (rond, biconvexe, portant l'inscription « PRU 2 » sur un côté ; rose) : Boîtes de 28 x 1 et de 14 x 1, sous plaquettes thermoformées de 7 (avec jours de la semaine inscrits).

COMPOSITION *p cp*

Prucalopride (DCI) succinate
exprimé en prucalopride .... 1 mg
ou 2 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hypromellose, lactose monohydraté, triacétine, dioxyde de titane (E 171), macrogol ; cp 2 mg : oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132).
Excipient à effet notoire : lactose, sous forme de monohydrate (142,5 mg/cp 1 mg et 156,75 mg/cp 2 mg).

DC INDICATIONS

Resolor est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les patients adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :
2 mg une fois par jour, au cours ou en dehors des repas, à n'importe quel moment de la journée.
En raison du mode d'action spécifique du prucalopride (stimulation de la motilité propulsive), il n'est pas attendu que la prise d'une dose supérieure à la dose quotidienne de 2 mg améliore l'efficacité du produit.
Si la prise quotidienne d'une dose de prucalopride n'est pas efficace au bout de 4 semaines de traitement, le patient doit être à nouveau examiné et l'intérêt de la poursuite du traitement doit être étudié.
L'efficacité du prucalopride a été démontrée lors d'études en double aveugle, contrôlées contre placebo, sur des périodes allant jusqu'à 3 mois. L'efficacité au-delà de trois mois n'a pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées contre placebo (cf Pharmacodynamie). En cas de traitement prolongé, l'intérêt du traitement doit être reconsidéré à intervalles réguliers.
Populations particulières :
Personnes âgées (> 65 ans) :
Commencer le traitement par 1 mg une fois par jour (cf Pharmacocinétique) ; si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg une fois par jour.
Patients souffrant d'insuffisance rénale :
La dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2) est de 1 mg une fois par jour (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.
Patients souffrant d'une insuffisance hépatique :
Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), le traitement doit débuter à la dose de 1 mg une fois par jour, qui peut être augmentée à 2 mg si nécessaire pour améliorer l'efficacité, et si la dose de 1 mg est bien tolérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée.
Enfants et adolescents :
Resolor ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse.
- Perforation ou obstruction intestinale due à un trouble structurel ou fonctionnel de la paroi de l'intestin, à un iléus obstructif, à des maladies inflammatoires sévères du tractus intestinal telles que maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, et à un mégacôlon/mégarectum toxique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du prucalopride (cf Pharmacocinétique). Une dose de 1 mg est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Du fait des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence s'impose en cas de prescription de Resolor chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).
La sécurité et l'efficacité de Resolor chez les patients souffrant d'une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (par exemple, une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire, des affections neurologiques ou psychiatriques, un cancer ou le sida, ainsi que d'autres affections endocriniennes) n'ont pas été établies dans des études cliniques contrôlées. La prudence doit être de rigueur lorsque Resolor est prescrit aux patients souffrant de ce type de maladies, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou de maladie cardiovasculaire ischémique.
En cas de diarrhée sévère, l'efficacité des contraceptifs oraux peut diminuer et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée, afin de compenser tout échec de la contraception orale (consulter les informations relatives au contraceptif oral).
Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le prucalopride possède un faible potentiel d'interaction. Une fraction importante est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (environ 60 % de la dose) et le métabolisme *in vitro* est très lent.
Dans les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains, le prucalopride n'a pas inhibé les activités spécifiques du CYP450 aux concentrations thérapeutiques.
Bien que le prucalopride puisse être un substrat faible pour la glycoprotéine P (P-gp), il n'est pas un inhibiteur de la P-gp à des concentrations cliniquement significatives.
Effets du prucalopride sur d'autres médicaments :
Une augmentation de 30 % des concentrations plasmatiques d'érythromycine a été observée lors de l'administration concomitante de prucalopride. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair.
Le prucalopride n'a pas eu un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la warfarine, de la digoxine, de l'alcool, de la paroxétine ou des contraceptifs oraux.
Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du prucalopride :
Le kétoconazole (200 mg 2 fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l'exposition systémique au prucalopride d'environ 40 %. Cet effet est trop limité pour être cliniquement significatif. Des interactions d'importances similaires sont prévisibles avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp, tels que le vérapamil, la ciclosporine A et la quinidine.
Les doses thérapeutiques de probénécide, de cimétidine, d'érythromycine et de paroxétine n'ont pas affecté les propriétés pharmacocinétiques du prucalopride.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le prucalopride.

GROSSESSE :

L'expérience des traitements par prucalopride au cours de la grossesse est limitée. Des cas d'avortements spontanés ont été observés au cours d'études cliniques bien que, en présence d'autres facteurs de risque, la relation avec le prucalopride soit inconnue. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Resolor n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le prucalopride est excrété dans le lait maternel. Toutefois, à des doses thérapeutiques de Resolor, aucun effet n'est anticipé sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. En l'absence de données chez l'homme, l'utilisation de Resolor pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des vertiges et une fatigue ayant été observés dans les études cliniques, notamment le premier jour du traitement, Resolor peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Dans une analyse intégrée de 17 études en double aveugle contrôlées contre placebo, Resolor a été administré par voie orale à environ 3300 patients souffrant de constipation chronique. Parmi ces patients, plus de 1500 patients ont reçu Resolor à la dose recommandée de 2 mg par jour, tandis qu'environ 1360 patients ont été traités avec 4 mg de prucalopride par jour. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par Resolor 2 mg sont les maux de tête (17,8 %) et les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales [13,7 %], nausées [13,7 %] et diarrhées [12,0 %]). Les effets secondaires apparaissent principalement au début du traitement et disparaissent généralement au bout de quelques jours de traitement continu. D'autres effets secondaires ont été rapportés de façon occasionnelle. La majorité des effets secondaires était d'intensité légère à modérée.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors d'études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 2 mg, aux fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont calculées sur la base de l'analyse intégrée de 17 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables (EI) associés à Resolor

Classe de systèmes d'organes	
Catégorie d'incidence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Tremblements
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale
Fréquent	Vomissement, dyspepsie, flatulences, sons gastro-intestinaux anormaux
Peu fréquent	Hémorragie rectale
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Fièvre, malaise

Description de certains effets indésirables :
Après le premier jour de traitement, les effets indésirables les plus fréquents ont été rapportés à des fréquences similaires (différence d'incidence non supérieure à 1 % entre le prucalopride et le placebo) au cours d'un traitement par Resolor comme au cours d'un traitement par placebo, à l'exception des nausées et de la diarrhée qui survenaient encore plus fréquemment au cours du traitement par Resolor, mais la différence d'incidence était moins importante (différence d'incidence entre Resolor et le placebo de 1,3 % et 3,4 % respectivement).
Les palpitations ont été rapportées chez 0,7 % des patients recevant le placebo, chez 0,9 % des patients recevant 1 mg de prucalopride, chez 0,9 % des patients recevant 2 mg de prucalopride et chez 1,9 % des patients recevant 4 mg de prucalopride. La majorité des patients a continué à utiliser le prucalopride. Comme pour tout nouveau symptôme, les patients doivent discuter de l'apparition de palpitations avec leur médecin.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans une étude portant sur des volontaires sains, le traitement par prucalopride était bien toléré lorsqu'il était administré selon un schéma de titration élevé, jusqu'à 20 mg par jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée). Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du prucalopride et se traduire par des maux de tête, des nausées et une diarrhée. Aucun traitement spécifique n'est disponible en cas de surdosage de Resolor. En cas de surdosage, le patient doit être traité pour les symptômes qu'il présente et des mesures de soutien doivent être mises en place, si nécessaire. Des pertes importantes de liquides dues à la diarrhée et aux vomissements peuvent nécessiter la correction des troubles électrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres laxatifs (code ATC : A06AX05).
Mécanisme d'action :
Le prucalopride est un dihydrobenzofurane-carboxamide possédant des effets procinétiques sur l'appareil digestif. Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT4) à forte affinité, ce qui est susceptible d'expliquer ses effets procinétiques. *In vitro,* une affinité pour d'autres récepteurs n'a été détectée qu'à des concentrations supérieures à au moins 150 fois son affinité pour les récepteurs 5-HT4. Chez le rat, le prucalopride étudié *in vivo* à des doses supérieures à 5 mg/kg (au moins 30 à 70 fois plus que l'exposition clinique) a induit une hyperprolactinémie provoquée par une action antagoniste au niveau du récepteur D2.
Chez le chien, le prucalopride altère les schémas de motilité du côlon *via* la stimulation des récepteurs 5-HT4 de la sérotonine : il stimule la motilité du côlon proximal, favorise la motilité gastroduodénale et accélère la vidange gastrique retardée. En outre, des contractions migratoires géantes sont induites par le prucalopride. Elles sont équivalentes aux mouvements de masse du côlon chez l'homme, et représentent la principale force de propulsion dans le processus de défécation. Chez le chien, les effets observés au niveau du tractus gastro-intestinal sont sensibles au blocage par des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT4 montrant ainsi que les effets observés sont exercés, par une action sélective, sur les récepteurs 5-HT4.
Ces effets pharmacodynamiques du prucalopride ont été confirmés par manométrie chez des patients souffrant de constipation chronique lors d'une étude croisée, randomisée en ouvert, en aveugle pour l'interprétateur, évaluant l'effet du prucalopride 2 mg et d'un laxatif osmotique sur la motilité colique, déterminée comme le nombre de contractions propagées de grande amplitude (HAPC - *High-Amplitude Propagating Contractions,* appelées également contractions géantes) dans le côlon. Par rapport à un traitement de la constipation agissant par action osmotique, la stimulation procinétique avec le prucalopride a augmenté la motilité colique, mesurée par le nombre d'HAPC au cours des 12 premières heures suivant la prise du médicament expérimental. La pertinence clinique ou le bénéfice de ce mécanisme d'action par rapport aux autres laxatifs n'ont pas été explorés.
Efficacité et sécurité clinique :
Population adulte :
L'efficacité de Resolor a été établie au cours de trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines, portant sur des sujets souffrant de constipation chronique (n = 1279 sous Resolor : 1124 femmes, 155 hommes). Les doses de Resolor étudiées dans chacune de ces trois études étaient de 2 mg et de 4 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion (%) de sujets atteignant une normalisation de leurs selles, définie comme une moyenne de trois selles complètes spontanées ou plus par semaine, sur la période de traitement de 12 semaines. Le pourcentage de patients chez lesquels les laxatifs n'ont pas eu l'effet escompté traités à la dose recommandée de 2 mg de Resolor (n = 458) ayant obtenu en moyenne ⩾ 3 selles complètes par semaine a été de 31,0 % (semaine 4) et 24,7 % (semaine 12) *versus* 8,6 % (semaine 4) et 9,2 % (semaine 12) avec le placebo. Une amélioration cliniquement significative de ⩾ 1 selle(s) complète(s) par semaine, le plus important critère secondaire d'efficacité, a été obtenue chez 51,0 % (semaine 4) et 44,2 % (semaine 12) des patients traités avec Resolor 2 mg *versus* 21,7 % (semaine 4) et 22,6 % (semaine 12) des patients recevant le placebo.
L'effet de Resolor sur les selles spontanées s'est également révélé statistiquement supérieur à celui du placebo chez les patients ayant obtenu une augmentation d'au moins une selle spontanée par semaine au cours des 12 semaines de traitement. A la semaine 12, 68,3 % des patients traités avec 2 mg de Resolor avaient obtenu une augmentation moyenne d'au moins une selle spontanée par semaine *versus* 37,0 % des patients recevant le placebo (p < 0,001 *versus* placebo).
Dans les trois études, le traitement par Resolor a également entraîné des améliorations significatives au niveau d'un ensemble de symptômes, évalués grâce à un instrument spécifique à la maladie et validé (PAC-SYM), tels que les symptômes abdominaux (ballonnement, gêne, douleur et crampes), les symptômes liés aux selles (selles incomplètes, fausse alerte, effort de défécation, selles trop dures, selles trop petites) et les symptômes rectaux (selles douloureuses, brûlure, saignement/déchirure), évalués à la semaine 4 et à la semaine 12. A la semaine 4, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ⩾ 1 point par rapport au score initial de chaque sous-échelle (symptômes abdominaux, symptômes liés aux selles et symptômes rectaux) du questionnaire PAC-SYM ont été respectivement de 41,3 %, 41,6 % et 31,3 % chez les patients traités par Resolor 2 mg *versus* 26,9 %, 24,4 % et 22,9 % des patients recevant le placebo. Des résultats comparables ont été observés à la semaine 12 : 43,4 %, 42,9 % et 31,7 % respectivement dans le groupe Resolor 2 mg *versus* 26,9 %, 27,2 % et 23,4 % dans le groupe placebo (p < 0,001 *versus* placebo).
Lors des évaluations faites à la semaine 4 et à la semaine 12, un bénéfice significatif du traitement a également été observé sur un certain nombre de points relatifs à la qualité de vie, tels que le degré de satisfaction par rapport au traitement et aux selles, l'inconfort physique et psychosocial, ainsi que les peurs et les inquiétudes. A la semaine 4, le pourcentage de patients présentant une amélioration ⩾ 1 point par rapport au score initial de la sous-échelle « Satisfaction » du questionnaire PAC-QOL *(Patient Assessment of Consti-*

pation-Quality of Life) a été de 47,7 % chez les patients traités par Resolor 2 mg *versus* 20,2 % des patients recevant le placebo. Des résultats comparables ont été observés à la semaine 12 : 46,9 % des patients du groupe Resolor 2 mg *versus* 19,0 % des patients du groupe placebo (p < 0,001 *versus* placebo).
De plus, l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Resolor chez les hommes souffrant de constipation chronique ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines (N = 370). Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint : le pourcentage de patients obtenant en moyenne ⩾ 3 selles complètes par semaine a été significativement plus élevé dans le groupe Resolor (37,9 %) que dans le groupe placebo (17,7 %) (p < 0,0001) pendant la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Le profil de sécurité de Resolor a concordé avec celui observé chez les patientes.
Étude à long terme :
L'efficacité et la sécurité de Resolor chez des patients (âgés de 18 ans et plus) souffrant de constipation chronique ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines (N = 361). La proportion de patients ayant obtenu une fréquence moyenne d'au moins 3 selles complètes spontanées par semaine (répondeurs) pendant la phase de traitement de 24 semaines en double aveugle n'a pas été statistiquement différente (*p* = 0,367) entre les groupes de traitements Resolor (25,1 %) et placebo (20,7 %). La différence entre les groupes de traitements de la fréquence moyenne d'au moins 3 selles complètes spontanées par semaine n'a pas été statistiquement significative pendant les semaines 1 à 12, ce qui ne concorde pas avec les cinq autres études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines ayant montré l'efficacité à ce temps d'évaluation chez des patients adultes. L'étude est donc considérée comme non concluante en ce qui concerne l'efficacité. Cependant, la totalité des données incluant les autres études en double aveugle de 12 semaines corrobore l'efficacité de Resolor. Dans cette étude de 24 semaines, le profil de sécurité de Resolor a concordé avec celui observé dans les études antérieures de 12 semaines.
Il a été montré que Resolor n'entraînait pas d'effet rebond et n'induisait pas de dépendance.
Étude TQT :
Une étude QT approfondie a été menée afin d'évaluer les effets de Resolor sur l'intervalle QT à des doses thérapeutiques (2 mg) et suprathérapeutiques (10 mg) et de les comparer aux effets observés avec un placebo et un groupe de contrôle positif. Cette étude n'a pas montré de différences significatives entre Resolor et le placebo à l'une de ces deux doses, si l'on se base sur les mesures moyennes de l'intervalle QT et l'analyse des observations aberrantes. Cette étude a confirmé les résultats de deux études QT contrôlées contre placebo. Dans des études cliniques en double aveugle, l'incidence des effets indésirables liés à l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires était faible et comparable à celle observée avec le placebo.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité de Resolor chez les enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) présentant une constipation fonctionnelle ont été évaluées dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 8 semaines (N = 213), suivie d'une étude en ouvert contrôlée contre comparateur actif (polyéthylène glycol 4000) d'une durée allant de 16 à 24 semaines (N = 197). La dose initiale administrée était de 0,04 mg/kg/jour, ajustée à une dose allant de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 mg par jour) chez les enfants pesant ⩽ 50 kg, administrée sous forme de solution buvable de Resolor ou de placebo correspondant. Les enfants pesant plus de 50 kg ont reçu 2 mg/jour de Resolor comprimés ou le placebo correspondant.
La réponse au traitement était définie comme une moyenne d'au moins 3 selles spontanées par semaine et un nombre moyen d'épisodes d'incontinence fécale ⩽ 1 sur 2 semaines. Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différences en termes d'efficacité entre Resolor et le placebo, avec des taux de réponse de respectivement 17 % et 17,8 % (*p* = 0,9002). Resolor a été généralement bien toléré. L'incidence de patients présentant au moins un événement indésirable apparu sous traitement (EIAT) a été comparable entre le groupe Resolor (69,8 %) et le groupe placebo (60,7 %). Globalement, le profil de sécurité de Resolor chez les enfants a été le même que chez les adultes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Le prucalopride est rapidement absorbé ; après une dose unique de 2 mg administrée par voie orale, la Cmax a été atteinte en 2-3 heures. La biodisponibilité orale absolue est > 90 %. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas la biodisponibilité orale du prucalopride.
Distribution :
Le prucalopride est largement distribué, et possède un volume de distribution en plateau (Vd_{ss}) de 567 litres. Le taux de fixation protéique dans le plasma du prucalopride est d'environ 30 %.
Biotransformation :
Le métabolisme n'est pas la voie principale d'élimination du prucalopride. *In vitro*, le métabolisme du foie humain est très lent et seules de faibles quantités de métabolites sont observées. Lors d'une étude portant sur l'administration orale d'une dose de prucalopride marqué chez l'homme, de petites quantités de sept métabolites ont été retrouvées dans l'urine et les selles. Le métabolite le plus abondant dans les excreta, R107504, représentait 3,2 % et 3,1 % de la dose dans les urines et les fèces respectivement. Les autres métabolites identifiés et quantifiés dans les urines et les fèces étaient le R084536 (formé par N-désalkylation), représentant 3 % de la dose, et des produits d'hydroxylation (3 % de la dose) et de N-oxydation (2 % de la dose). La substance active non modifiée représentait environ 92 à 94 % de la radioactivité totale dans le plasma. R107504, R084536 et R104065 (formé par O-déméthylation) ont été identifiés comme des métabolites plasmatiques mineurs.
Élimination :
Une fraction importante de la substance active est excrétée sous sa forme initiale (environ 60 % à 65 % de la dose administrée dans l'urine et environ 5 % dans les selles). L'excrétion rénale de prucalopride non modifié implique les phénomènes de filtration passive et de sécrétion active. La clairance plasmatique du prucalopride atteint en moyenne 317 ml/min. Sa demi-vie terminale est d'environ un jour. Le *steady-state* est atteint au bout de trois à quatre jours. Avec un traitement comprenant une dose de 2 mg de prucalopride administrée une fois par jour, les concentrations plasmatiques au *steady-state* variaient entre des valeurs minimales et maximales de 2,5 et 7 ng/ml, respectivement. Le ratio d'accumulation après une dose quotidienne allait de 1,9 à 2,3. Les propriétés pharmacocinétiques du prucalopride sont proportionnelles à la dose à l'intérieur et au-delà de la gamme de doses thérapeutiques (testées jusqu'à 20 mg). Le prucalopride pris une fois par jour présente une cinétique dépendante du temps au cours d'un traitement prolongé.
Populations spécifiques :
- Pharmacocinétique de population : une analyse de la pharmacocinétique de population a montré que la clairance apparente totale du prucalopride était corrélée à la clairance de la créatinine, mais que l'âge, le poids, le sexe ou l'origine ethnique n'avait aucune influence.
- Personnes âgées : après une dose unique de 1 mg par jour, les concentrations maximales plasmatiques et l'ASC du prucalopride chez les personnes âgées étaient de 26 % à 28 % plus élevées que chez les jeunes adultes. Cet effet peut être attribué à une fonction rénale réduite chez les personnes âgées.
- Insuffisance rénale : par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques de prucalopride après une dose unique de 2 mg étaient en moyenne 25 % et 51 % plus élevées chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (Clcr 50-79 ml/min) et modérée (Clcr 25-49 ml/min), respectivement. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr ⩽ 24 ml/min), les concentrations plasmatiques étaient 2,3 fois plus élevées que les niveaux observés chez les sujets sains (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique : l'élimination non rénale représente environ 35 % de l'élimination totale du produit. Dans une petite étude pharmacocinétique, la Cmax et l'ASC du prucalopride ont été supérieures de 10 à 20 % en moyenne chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère par rapport aux volontaires sains (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Une série importante d'études de pharmacologie de sécurité, mettant notamment l'accent sur les paramètres cardiovasculaires, n'a montré aucun changement pertinent au niveau des paramètres hémodynamiques et dérivés de l'ECG (QTc), à l'exception d'une faible augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle observée chez des porcs anesthésiés après injection en intraveineuse, et d'une augmentation de la pression artérielle chez des chiens conscients après injection bolus en intraveineuse, qui n'a été observée ni chez les chiens anesthésiés, ni après administration du produit par voie orale chez des chiens présentant des concentrations plasmatiques similaires. Dans une étude de toxicité néonatale/juvénile par voie sous-cutanée menée chez les rats âgés de 7 à 55 jours, la NOAEL a été de 10 mg/kg/jour. Les rapports d'exposition (AUC_{0-24h}) à la NOAEL comparativement à l'exposition observée chez des enfants (recevant environ 0,04 mg/kg par jour) étaient compris entre 21 et 71, ce qui confère des marges de sécurité suffisantes pour la dose clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/09/581/001 ; CIP 3400949416271 (RCP rév 27.05.15) cp 1 mg.
EU /1/09/581/002 ; CIP 3400949416561 (RCP rév 27.05.15) 28 cp 2 mg.
EU /1/09/581/006 ; CIP 3400941850028 (RCP rév 27.05.15) 14 cp 2 mg.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.
Exploitant :

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

RESTRICAL ®
paraffine liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable (Estragon ou Noisette) : Flacon de 500 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*
Paraffine liquide .... 85,5 g
Excipients (communs) : glycérides de l'huile d'arachide (Olicine), bêtacarotène, essence d'estragon déterpénée ou arôme noisette (extraits de malt, fenugrec et vanille-caramel de sucre, alcool à 20°).

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique de la constipation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
- Adulte : 15 à 45 ml, soit 1 à 3 cuillères à soupe, par jour.
- Enfant de plus de 6 ans : 10 à 15 ml, soit 2 à 3 cuillères à café, par jour.

La prise peut avoir lieu soit le matin à jeun, soit de préférence à distance des repas. En cas de prise le soir, il faut recommander au malade de ne pas s'aliter dans les 2 heures qui suivent la prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et de tenir compte du délai d'action (6 à 8 heures).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Ne pas utiliser en cas d'obstruction intestinale et de douleurs abdominales d'étiologie inconnue.
- Ne pas utiliser chez les personnes présentant des difficultés de déglutition en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'utilisation prolongée de l'huile de paraffine est susceptible de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).
- L'administration d'huile de paraffine chez les jeunes enfants, les personnes débilitées, allongées, ou ayant des difficultés de déglutition, doit être prudente en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.
- Cette huile ne doit pas être chauffée.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu du risque de diminution d'absorption des vitamines A, D, E, K lors d'un traitement prolongé, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible mais ponctuellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
L'utilisation à forte dose d'huile de paraffine expose au risque de suintement anal et parfois d'irritation périanale.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, l'utilisation à forte dose de paraffine liquide expose à un risque de : stéatorrhée ; suintement anal ; irritation périanale.
En cas de surdosage, arrêter le traitement et appliquer un traitement symptomatique local.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : laxatif lubrifiant.
L'huile de paraffine est un laxatif à action mécanique agissant en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles. Son action se manifeste en 6 à 8 heures par voie orale.
L'huile de paraffine n'étant pas métabolisée, son apport calorique est nul.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
A dose usuelle, l'huile de paraffine n'est pas absorbée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931314417 (1992, RCP rév 07.10.11) Estragon.
3400931759294 (1992, RCP rév 07.10.11) Noisette.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Théranol Deglaude.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

RETROVIR ® gélule
zidovudine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 100 mg (gélatine dure, portant l'inscription « GSYJU » ; avec coiffe et corps blanc opaque) : Boîte de 100, sous plaquettes (PVC/ALU).
Gélule à 250 mg (gélatine dure, portant l'inscription « GSJV2 » ; avec coiffe bleue opaque et corps blanc opaque) : Boîte de 40, sous plaquettes (PVC/ALU).

COMPOSITION *p gélule*
Zidovudine (DCI) .... 100 mg
ou 250 mg
Excipients (communs) : amidon de maïs, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, indigotine E 132 (gélule à 250 mg). *Encre d'impression (encres noires Opacode 10A1 ou 10A2) :* gommes laques, oxyde de fer noir E 172, propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium à 28 % (uniquement dans l'encre noire Opacode 10A1), solution concentrée d'ammonium (uniquement dans l'encre noire Opacode 10A2), hydroxyde de potassium (uniquement dans l'encre noire Opacode 10A2).

DC INDICATIONS
- Retrovir est indiqué dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- La chimioprophylaxie par Retrovir est indiquée chez la femme enceinte, séropositive pour le VIH (après 14 semaines d'aménorrhée), dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Retrovir doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
Retrovir est également disponible sous forme de solution buvable (100 mg/10 ml) pour l'administration chez l'enfant.
Adulte et adolescent pesant au moins 30 kg :
La posologie recommandée de Retrovir en association avec d'autres agents antirétroviraux est de 250 mg ou 300 mg deux fois par jour.
Population pédiatrique :
- Enfant pesant de 22 kg à 29 kg inclus :
  La posologie recommandée de Retrovir est de 2 gélules de 100 mg deux fois par jour, en association avec d'autres agents antirétroviraux.
- Enfant pesant de 14 kg à 21 kg inclus :
  La posologie recommandée de Retrovir est de 1 gélule de 100 mg le matin et de 2 gélules de 100 mg le soir.
- Enfant pesant de 8 kg à 13 kg inclus :
  La posologie recommandée de zidovudine est de 1 gélule de 100 mg deux fois par jour.

La solution buvable permet d'ajuster la posologie chez l'enfant pesant moins de 8 kg et chez l'enfant pesant plus de 8 kg mais ne pouvant pas avaler de gélules (cf Retrovir solution buvable).
Les données disponibles sont insuffisantes pour proposer des recommandations posologiques spécifiques chez l'enfant pesant moins de 4 kg (cf paragraphe suivant : « Transmission maternofœtale », et Pharmacocinétique).

Poids (kg)	Matin	Soir	Dose journalière (mg)
8-13	1 gélule de 100 mg	1 gélule de 100 mg	200
14-21	1 gélule de 100 mg	2 gélules de 100 mg	300
22-29	2 gélules de 100 mg	2 gélules de 100 mg	400
Une autre alternative pour les enfants pesant de 28 kg à 30 kg (inclus) est de prendre :			
28-30	1 gélule de 250 mg	1 gélule de 250 mg	500

Prévention de la transmission maternofœtale :
Chez la femme enceinte (après 14 semaines d'aménorrhée), la posologie est de 500 mg/jour (100 mg 5 fois par jour) administrés par voie orale jusqu'au déclenchement du travail.
Pendant le travail et l'accouchement, la posologie de Retrovir est de 2 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse, pendant 1 heure, puis de

1 mg/kg/h par perfusion intraveineuse continue jusqu'au clampage du cordon ombilical.
Chez le nouveau-né, le traitement doit débuter dans les 12 heures qui suivent la naissance, à la posologie de 2 mg/kg de poids corporel, administrés oralement toutes les 6 heures, et être poursuivi jusqu'à l'âge de 6 semaines (par exemple, un nouveau-né de 3 kg recevra une dose de 0,6 ml de solution buvable toutes les 6 heures). Chez les nourrissons ne pouvant pas recevoir le traitement par voie orale, Retrovir sera administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, à la posologie de 1,5 mg/kg de poids corporel, toutes les 6 heures.
En cas de césarienne programmée, la perfusion intraveineuse de Retrovir sera débutée 4 heures avant l'intervention.
En cas de travail inefficace, la perfusion intraveineuse de Retrovir sera interrompue et le traitement par voie orale repris.

Ajustement posologique recommandé en cas de mauvaise tolérance hématologique :
Le remplacement de la zidovudine par un autre traitement devra être envisagé chez les patients dont le taux d'hémoglobine ou le nombre de neutrophiles diminuent de façon cliniquement significative. Les autres causes potentielles d'anémie ou de neutropénie devront être exclues. Une réduction posologique de Retrovir ou une interruption du traitement devra être envisagée en l'absence de traitement alternatif (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé :
Le profil pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans et aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, une surveillance particulière est recommandée chez ces patients avant et pendant l'administration de Retrovir, en raison d'une possible baisse de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques liées à l'âge.

Insuffisance rénale :
La posologie recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) et chez les patients ayant une insuffisance rénale en phase terminale, sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale, est de 100 mg toutes les 6 à 8 heures (300-400 mg par jour). Les paramètres hématologiques et la réponse clinique peuvent nécessiter un ajustement posologique ultérieur (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :
Les données observées chez des patients cirrhotiques ayant reçu de la zidovudine suggèrent une possible accumulation de la zidovudine chez des patients insuffisants hépatiques en raison d'une baisse de la glucuronoconjugaison. Une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire mais des recommandations précises ne sont pas possibles, en raison de l'importante variabilité de l'exposition à la zidovudine chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Si un contrôle des concentrations plasmatiques de zidovudine n'est pas réalisable, il sera nécessaire de surveiller les signes d'intolérance, tels que la survenue d'anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie) et de réduire la posologie et/ou augmenter de façon appropriée l'intervalle entre les prises (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la zidovudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5 g/dl soit 4,65 mmol/l, ou taux de neutrophiles < 0,75 x 10^9/l).
- Nouveau-nés ayant une hyperbilirubinémie nécessitant un traitement autre que la photothérapie ou ayant des taux de transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
La guérison de l'infection par le VIH n'est pas obtenue par la prise de Retrovir. En conséquence, l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible chez les patients traités par Retrovir ou par un autre traitement antirétroviral.
L'utilisation concomitante de rifampicine ou de stavudine et de zidovudine doit être évitée (cf Interactions).

Effets indésirables hématologiques :
Les patients recevant Retrovir sont susceptibles de présenter une anémie (habituellement observée après six semaines de traitement par Retrovir mais survenant parfois plus tôt), une neutropénie (habituellement observée après quatre semaines de traitement mais survenant parfois plus tôt) et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie). Ces effets indésirables sont plus fréquents avec des posologies élevées (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients ayant une insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH (cf Effets indésirables).
Les paramètres hématologiques devront donc être étroitement surveillés. Chez les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, ce contrôle hématologique est généralement recommandé au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement et au minimum une fois par mois ensuite.
Suivant l'état général du patient, la surveillance hématologique peut être moins fréquente, mensuelle ou trimestrielle par exemple.
Si l'on observe une diminution du taux d'hémoglobine entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou une diminution du nombre de neutrophiles entre 0,75 x 10^9/l et 1,0 x 10^9/l, la posologie quotidienne pourra être réduite jusqu'au retour à la normale de la fonction médullaire. Une interruption brève (2-4 semaines) du traitement par Retrovir peut accélérer ce retour à la normale. Le retour à une fonction médullaire normale s'observe habituellement en 2 semaines, après quoi, le traitement par Retrovir peut être repris à une posologie réduite. Chez les patients ayant une anémie sévère, en plus de l'ajustement posologique, il est parfois nécessaire de recourir à des transfusions (cf Contre-indications).

Acidose lactique :
Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).
L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.
L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs mois de traitement.
Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.
L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.
Les patients à risque devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Lipoatrophie :
Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.

Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Atteinte hépatique :
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, sans cirrhose (score de Child- Pugh de 5-6), la clairance de la zidovudine est similaire à celle observée chez les sujets sains. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la zidovudine n'est nécessaire chez ces patients. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh de 7-15), il n'est pas possible d'émettre des recommandations posologiques spécifiques en raison de l'importante variabilité des expositions à la zidovudine observées. Par conséquent, la zidovudine n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Autres :
En raison de l'existence connue d'interactions médicamenteuses, il conviendra d'avertir les patients des risques potentiels de l'automédication (cf Interactions).

Utilisation chez les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux ou hépatiques :
Cf Posologie/Mode d'administration.

Ostéonécrose :
Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont cependant été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C :
L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante de zidovudine et de rifampicine diminue l'ASC (aire sous la courbe de concentration plasmatique) de la zidovudine de 48 % ± 34, ce qui peut conduire à une diminution ou une perte d'efficacité de la zidovudine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de zidovudine avec la rifampicine est à éviter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *In vitro*, il existe un antagonisme entre la zidovudine et la stavudine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de zidovudine avec la stavudine est à éviter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le probénécide augmente l'ASC de la zidovudine de 106 % (de 100 à 170 %). Les patients recevant ces deux médicaments devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité hématologique.
- Une faible augmentation de la Cmax de la zidovudine (28 %) a été observée lors d'une administration concomitante de zidovudine et de lamivudine. Cependant, l'exposition générale (ASC) n'a pas été modifiée de façon significative. La zidovudine est sans effet sur le profil pharmacocinétique de la lamivudine.
- Une variation des taux plasmatiques de phénytoïne a été rapportée chez quelques patients traités par Retrovir, correspondant en général à une baisse des concentrations de phénytoïne, sauf dans un cas où une élévation a été observée. Une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne est donc recommandée chez les patients recevant les deux médicaments.
- Atovaquone : la zidovudine ne semble pas modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone. Toutefois, des données de pharmacocinétique ont montré que l'atovaquone semble diminuer la vitesse de transformation de la zidovudine en son métabolite glucuronoconjugué (l'ASC de la zidovudine à l'équilibre est augmentée de 33 % et le pic plasmatique de la concentration du métabolite glucuronoconjugué est diminué de 19 %). Il semble cependant peu probable que l'association pendant 3 semaines de l'atovaquone, à la phase aiguë d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP), à 500 ou 600 mg/jour de zidovudine, puisse conduire à une augmentation de l'incidence des effets indésirables imputables à des concentrations plasmatiques plus élevées de zidovudine. Les patients recevant un traitement prolongé par atovaquone devront être attentivement surveillés.
- L'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, coadministrés avec la zidovudine, produisent une diminution de la clairance de la zidovudine avec une augmentation correspondante de l'ASC. Les données disponibles étant limitées, la signification clinique de ces résultats n'est pas clairement établie. Toutefois, en cas de coadministration de la zidovudine avec l'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité de la zidovudine.
- Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisée pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.
- L'association, en particulier lors d'un traitement d'attaque, avec des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélotoxiques tels que pentamidine par voie générale, dapsone, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine ou doxorubicine peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables avec la zidovudine. Dans le cas où l'association avec l'un de ces médicaments est nécessaire, une surveillance très attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques sera effectuée et, en cas de besoin, la posologie de l'un ou de plusieurs des produits devra être réduite.
- Des données limitées provenant d'études cliniques ne montrent pas de risque accru de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine lorsque le cotrimoxazole, la pentamidine par aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir lui sont associés aux doses utilisées en prophylaxie.
- Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine. Ceci peut être évité en espaçant d'au moins 2 heures l'administration de zidovudine et celle de clarithromycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal (cf Sécurité préclinique), ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes. Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-fœtale du VIH.
Un nombre important de données chez des femmes enceintes (données issues de plus de 3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre, et plus de 3000 grossesses exposées au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres) n'indique aucun effet malformatif. Retrovir peut être utilisé pendant la grossesse si la situation clinique le justifie. Sur la base du nombre important de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.
Des données issues d'études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de la zidovudine sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). **La substance active de Retrovir peut inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal.** La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Un passage transplacentaire de la zidovudine a été observé chez l'Homme.
Dysfonctionnement mitochondrial : il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

FERTILITÉ :
Aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles n'a été observée après administration de doses orales de zidovudine allant jusqu'à 450 mg/kg/jour. Chez

la femme, l'effet de Retrovir sur la fertilité est inconnu. Chez l'homme, il n'a pas été observé de modification du spermogramme (numération, morphologie, motilité) après traitement par Retrovir.

ALLAITEMENT :

Après administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait maternel et dans le sérum.

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a évalué l'effet de Retrovir sur les performances de conduite ou la capacité à utiliser des machines. De par la pharmacologie de ce médicament, aucun effet délétère sur de telles activités n'est attendu. Cependant, l'état clinique des patients et les effets indésirables de Retrovir doivent être gardés en mémoire pour définir l'aptitude des patients à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil des effets indésirables semble comparable chez l'adulte et chez l'enfant. Les effets indésirables les plus sévères incluent anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. Celles-ci sont plus fréquentes aux posologies élevées (1200 à 1500 mg/j) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier en cas d'insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les patients avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3. Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les patients ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B_{12} à l'initiation du traitement par Retrovir.

Les effets suivants ont été rapportés chez des patients traités par Retrovir. Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, neutropénie et leucopénie.
- Peu fréquent : pancytopénie avec hypoplasie médullaire, thrombocytopénie.
- Rare : aplasie érythrocytaire isolée.
- Très rare : anémie aplasique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie.

Affections psychiatriques :
- Rare : anxiété et dépression.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : vertiges.
- Rare : convulsions, baisse de l'acuité intellectuelle, insomnie, paresthésies, somnolence.

Affections cardiaques :
- Rare : cardiomyopathies.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée.
- Rare : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, diarrhée et douleur abdominale.
- Peu fréquent : flatulences.
- Rare : pancréatite, pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : élévation des enzymes hépatiques dans le sang et de la bilirubinémie.
- Rare : anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie sévère avec stéatose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée et prurit.
- Rare : urticaire, pigmentation des ongles et de la peau et sueurs.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : myalgies.
- Peu fréquent : myopathie

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : malaise.
- Peu fréquent : asthénie, fièvre et douleur généralisée.
- Rare : douleur thoracique et syndrome pseudo-grippal, frissons.

Les données disponibles des études contrôlées contre placebo ou ouvertes réalisées avec Retrovir montrent que l'incidence des nausées et des autres événements indésirables fréquents rapportés décroît avec le temps, au cours des premières semaines de traitement par Retrovir.

Effets indésirables et prévention de la transmission maternofœtale :

Lors d'une étude contrôlée contre placebo, l'ensemble des événements indésirables cliniques et des anomalies des paramètres biologiques ont été similaires chez les femmes des groupes Retrovir et placebo. Toutefois, une anémie légère à modérée a été observée plus souvent avant l'accouchement chez les femmes traitées par la zidovudine.

Dans la même étude, les taux d'hémoglobine des nourrissons traités par Retrovir dans cette indication étaient légèrement moindres que dans le groupe placebo. Aucune transfusion n'a toutefois été nécessaire. L'anémie a régressé dans les 6 semaines suivant la fin du traitement par Retrovir. Les autres événements indésirables (cliniques et biologiques) étaient similaires dans les groupes Retrovir et placebo. Les conséquences à long terme d'une exposition à Retrovir *in utero* et dès la naissance ne sont pas connues.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Retrovir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Retrovir ne doit pas être poursuivi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :

Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés tels que fatigue, céphalées, vomissements et troubles hématologiques occasionnels, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été observé suite à un surdosage aigu à la zidovudine. Après la prise d'une quantité non spécifiée de zidovudine par un patient chez qui des taux sériques compatibles avec un surdosage supérieur à 17 g ont été observés, aucune séquelle à court terme d'ordre hématologique, biochimique ou clinique n'a été observée.

Traitement :

Les patients doivent bénéficier d'une surveillance étroite, à la recherche d'éventuels effets toxiques (cf Effets indésirables), et recevoir un traitement comportant les mesures appropriées.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'auront que peu d'effet sur l'élimination de la zidovudine, mais accéléreront celle du métabolite glucuronoconjugué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue nucléosidique, code ATC : J05AF01.

Mécanisme d'action :

La zidovudine est un antiviral particulièrement actif *in vitro* sur les rétrovirus, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La zidovudine est phosphorylée dans les cellules infectées et les cellules saines en dérivé monophosphate par une thymidine-kinase cellulaire. Les phosphorylations successives en dérivés di et triphosphate sont catalysées respectivement par une thymidilate-kinase cellulaire et des kinases non spécifiques. La zidovudine triphosphate est à la fois substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse virale. De plus, son incorporation dans la chaîne d'ADN proviral en empêche l'élongation. La zidovudine triphosphate est environ 100 fois plus inhibitrice vis-à-vis de la transcriptase inverse du VIH que vis-à-vis de l'ADN alpha-polymérase cellulaire.

Expérience clinique et virologique :

Les relations entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la zidovudine et la réponse clinique au traitement sont toujours à l'étude. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas encore standardisés et les résultats peuvent ainsi varier en fonction de la méthodologie utilisée. Des données *in vitro* ont montré une baisse de la sensibilité à la zidovudine d'isolats du VIH provenant de patients traités au long cours par Retrovir. Les informations disponibles indiquent que pour les patients à un stade précoce de la maladie, la fréquence et l'importance de la diminution de la sensibilité *in vitro* sont nettement moindres qu'aux stades avancés de l'infection par le VIH.

Une diminution de sensibilité liée à l'émergence de souches résistantes à la zidovudine limite l'utilité de la zidovudine en monothérapie. Lors des essais cliniques, les résultats cliniques montrent que la zidovudine, notamment en association avec la lamivudine, mais aussi avec la didanosine ou la zalcitabine, entraîne une diminution significative du risque de progression de la maladie et du taux de mortalité. L'utilisation d'un inhibiteur de protéase avec l'association zidovudine/lamivudine a montré un bénéfice additionnel en retardant l'évolution de la maladie et en améliorant le taux de survie, ceci comparativement à la bithérapie.

L'efficacité antivirale *in vitro* d'associations d'antirétroviraux fait actuellement l'objet de recherches. Les études cliniques et celles conduites *in vitro* sur la zidovudine en association avec la lamivudine indiquent que les isolats de virus résistants à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à la zidovudine quand ils acquièrent simultanément une résistance à la lamivudine.

De plus, les études cliniques montrent que l'association zidovudine-lamivudine retarde l'émergence d'une résistance à la zidovudine chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, lamivudine et interféron-alpha).

La résistance aux analogues de la thymidine (dont la zidovudine fait partie) est bien caractérisée et résulte de l'accumulation de mutations spécifiques successives (pouvant aller jusqu'à 6) au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 de la transcriptase inverse du VIH. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine du fait de l'association de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins 4 de ces 6 mutations. Ces mutations de résistance aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, une forte résistance croisée aux autres nucléosidiques, ce qui autorise l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur de la transcriptase inverse.

Deux profils de mutations induisant des résistances à plusieurs médicaments entraînent une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse. Le premier est caractérisé par des mutations au niveau des codons 62, 75, 77, 116 et 151 de la transcriptase inverse du VIH et le second implique une mutation T69S avec insertion de 6 paires de bases à la même position. Ces deux profils de résistance à plusieurs analogues nucléosidiques ont pour conséquence de limiter fortement le choix des futures options thérapeutiques.

Dans l'étude américaine ACTG076, une diminution du risque de transmission maternofœtale du VIH-1 a été démontrée (taux d'infection de 23 % pour le placebo *versus* 8 % pour la zidovudine) après administration de Retrovir (100 mg, 5 fois/jour) chez les femmes enceintes (14 à 34 semaines d'aménorrhée), infectées par le VIH, et chez leurs nouveau-nés (2 mg/kg, toutes les 6 heures) jusqu'à l'âge de 6 semaines.

Dans l'étude menée en Thaïlande par le CDC en 1998 sur une plus courte durée de traitement, l'utilisation de Retrovir par voie orale en monothérapie (300 mg, 2 fois/jour), de la 36^e semaine d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement, a également réduit le taux de transmission maternofœtale du VIH (taux d'infection de 19 % pour le placebo *versus* 9 % pour la zidovudine). Ces données, ainsi que celles d'une étude publiée comparant divers traitements avec la zidovudine dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH, ont montré que les traitements de courte durée (à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée) de la mère sont moins efficaces que des traitements plus prolongés (de la 14^e à la 34^e semaine d'aménorrhée) en terme de réduction de la transmission périnatale du VIH.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Adulte :

Absorption :

Pour toutes les doses étudiées, la zidovudine est bien résorbée au niveau intestinal (biodisponibilité : 60 à 70 %). Lors d'une étude de bioéquivalence réalisée chez 16 patients recevant 300 mg de zidovudine sous forme de comprimé, deux fois par jour, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre (% du coefficient de variation : % CV), de Cmax, Cmin et ASC étaient respectivement de 8,57 µmol/l (54 % ; 2,29 µg/ml), 0,08 µmol/l (96 % ; 0,02 µg/ml) et 8,39 h x µmol/l (40 % ; 2,24 h x µg/ml).

Distribution :

Après administration intraveineuse de Retrovir, des études ont montré que la demi-vie plasmatique terminale moyenne est de 1,1 heure, la clairance corporelle totale moyenne est de 27,1 ml/min/kg et le volume apparent de distribution de 1,6 l/kg.

Chez l'adulte, le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma observées 2 à 4 heures après administration de la zidovudine est d'approximativement 0,5. Des données indiquent que la zidovudine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique et le sang fœtal. La zidovudine est également détectable dans le sperme et le lait.

La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est relativement faible (34 à 38 %) et ne laisse pas présager d'interactions médicamenteuses par déplacement du site de fixation.

Biotransformation :

La zidovudine est principalement éliminée par conjugaison hépatique sous forme d'un métabolite glucuroconjugué inactif. Le dérivé 5'-glucuronoconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire, représentant 50 à 80 % de la dose administrée, excrétée par voie rénale.

Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino-3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

Élimination :

La clairance rénale de la zidovudine excède largement la clairance de la créatinine, indiquant l'existence d'une sécrétion tubulaire significative.

Population pédiatrique :

Absorption :

Chez l'enfant de plus de 5-6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui de l'adulte. Elle est bien résorbée au niveau intestinal et à toutes les doses étudiées, la biodisponibilité est d'environ 65 % (60 à 74 %). Les concentrations maximales à l'équilibre sont de 4,45 µmol/l (1,19 µg/ml) après une prise de 120 mg/m^2 de surface corporelle (SC) de Retrovir (en solution) et 7,70 µmol/l (2,06 µg/ml) après administration de 180 mg/m^2 SC. Une posologie de 180 mg/m^2 SC, 4 fois par jour, chez l'enfant induit une imprégnation systémique ($ASC_{0\to24\ h}$: 40 µmol/l x h ou 10,7 µg/ml x h) comparable à une posologie de 200 mg, 6 fois par jour chez l'adulte ($ASC_{0\to24\ h}$: 40,7 µmol/l x h ou 10,9 µg/ml x h).

Distribution :

Après administration intraveineuse, les valeurs moyennes de la demi-vie plasmatique terminale et de la clairance corporelle totale sont respectivement de 1,5 heure et de 30,9 ml/min/kg.

Chez l'enfant, le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma observées 0,5 à 4 heures après administration orale de la zidovudine varie de 0,52 à 0,85. Ce rapport est de 0,87, 1 à 5 heures après perfusion intraveineuse de 1 heure. Lors d'une perfusion intraveineuse continue, le rapport des concentrations moyennes à l'état d'équilibre LCR/plasma est de 0,24.

Biotransformation :

Le métabolite principal est le 5'-glucuronoconjugué. Après administration intraveineuse, 29 % de la dose étaient éliminés dans l'urine sous forme inchangée et 45 % sous forme de glucuronoconjugué.

Élimination :

La clairance rénale de la zidovudine est nettement supérieure à celle de la créatinine, indiquant une importante sécrétion tubulaire.

Les données disponibles de pharmacocinétique chez le nouveau-né et le nourrisson montrent une diminution de la glucuronoconjugaison de la zidovudine qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité, une baisse de la clairance et une plus longue demi-vie chez les enfants de moins de 14 jours. Passé cet âge, la pharmacocinétique semble identique à celle de l'adulte.

Grossesse :

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée lors d'une étude portant sur 8 femmes au cours du 3^e trimestre de grossesse. Aucune preuve d'accumulation médicamenteuse n'a été observée en cours de grossesse. La pharmacocinétique de la zidovudine était similaire à celle des femmes adultes non enceintes. Les concentrations plasmatiques de la zidovudine mesurées chez le nouveau-né à la naissance étaient comparables à celles trouvées dans le plasma maternel lors de l'accouchement. Ceci confirme la transmission passive transplacentaire du médicament.

Sujets âgés :

Il n'existe pas de données spécifiques sur la pharmacocinétique de la zidovudine chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, la clairance apparente de la zidovudine, après administration orale de zidovudine, est environ 50 % inférieure à celle retrouvée chez le sujet sain ayant une fonction rénale normale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'ont pas d'effet significatif sur l'élimination de la zidovudine alors qu'elles augmentent celle de son métabolite glucuronoconjugué inactif (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisants hépatiques :

Les données concernant la pharmacocinétique de la zidovudine chez l'insuffisant hépatique sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Mutagenèse :

La zidovudine n'est pas mutagène sur le test d'Ames mais elle l'est légèrement dans le test sur cellules de lymphome de souris. La réponse a été positive sur le test de transformation cellulaire *in vitro*. Un effet clastogène (altération chromosomique) a été observé *in vitro* sur des lymphocytes humains et *in vivo* chez le rat et la souris lors de tests du micronucleus, après administration de doses orales répétées. Une étude de cytogénicité, réalisée *in vivo* chez le rat n'a pas montré d'anomalies chromosomiques. Une étude des lymphocytes du sang périphérique, provenant de 11 patients atteints du sida, a montré une fréquence de cassure chromosomique plus élevée chez les sujets recevant Retrovir que chez les sujets non traités. Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez l'adulte, y compris chez la femme enceinte, recevant de la zidovudine dans le traitement de l'infection par le VIH-1, ou dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang du cordon chez les nouveau-nés dont la

mère est traitée par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, à des doses équivalentes à celles administrées chez l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation plus importante des analogues nucléosidiques à l'ADN de divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères comparativement à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Cancérogenèse :

Dans les études de cancérogenèse réalisées chez la souris et le rat après administration par voie orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intravaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur d'origine médicamenteuse n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

De plus, deux études de cancérogenèse transplacentaire ont été menées sur la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12e au 18e jour de gestation. Un an après la naissance, une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel, à terme) a été observée. Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses $\leqslant$ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10e jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et un délai d'apparition semblables à ceux de l'étude de cancérogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve comme quoi la zidovudine agit en tant qu'agent cancérigène transplacentaire.

En conclusion, même si les données de cancérogenèse transplacentaire provenant de la première étude représentent un risque hypothétique, il a bien été prouvé que l'administration de zidovudine au cours de la grossesse réduit le risque de transmission maternelle du VIH à l'enfant non infecté.

Toxicologie de la reproduction :

Des études menées chez des rats et des lapins en gestation, recevant de la zidovudine par voie orale, à des doses allant jusqu'à 450 et 500 mg/kg/jour respectivement au cours de la période d'organogénèse n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Toutefois une augmentation statistiquement significative des résorptions fœtales a été observée chez des rats recevant 150 à 450 mg/kg/jour de zidovudine et chez des lapins recevant 500 mg/kg/jour de zidovudine.

Une autre étude sur des rats, rapportée par la suite, a montré qu'une dose de 3000 mg/kg/jour, ce qui est très proche de la dose orale létale médiane (3683 mg/kg), entraînait une toxicité maternelle importante et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales. Aucun effet tératogène n'a été observé dans cette étude aux plus faibles doses évaluées (600 mg/kg/jour ou moins).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
A conserver dans son emballage d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
AMM 3400933880514 (1987, RCP rév 29.05.17) gél 100 mg.
3400933880453 (1987, RCP rév 29.05.17) gél 250 mg.
Prix : 132,90 € (100 gélules à 100 mg).
132,90 € (40 gélules à 250 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891196597 (gélule à 100 mg) : 1,101 €.
UCD 3400891244427 (gélule à 250 mg) : 2,751 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : VIIV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni
Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

RETROVIR® solution buvable
zidovudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 100 mg/10 ml (claire, aromatisée à la fraise, sans sucre, jaune pâle) *:* Flacon (verre brun) de 200 ml, avec seringue (PP) pour administration orale de 10 ml ou de 1 ml (conditionnement spécifique aux nouveau-nés) graduée en ml et adaptateur plastique devant être installé sur le flacon avant utilisation.

COMPOSITION *p 10 ml*

Zidovudine (DCI) .... 100 mg
Excipients : solution de maltitol, glycérol, acide citrique, benzoate de sodium E 211, saccharine sodique, arôme fraise, arôme sucre blanc, eau purifiée.
Teneur en maltitol : 6,4 g/10 ml.

DC INDICATIONS

- Retrovir solution buvable est indiqué dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- La chimioprophylaxie par Retrovir est indiquée chez la femme enceinte, séropositive pour le VIH (après 14 semaines d'aménorrhée), dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Retrovir doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adulte et adolescent pesant au moins 30 kg :
La posologie recommandée de Retrovir en association avec d'autres agents antirétroviraux est de 250 ou 300 mg deux fois par jour.

Population pédiatrique :
Retrovir est également disponible sous forme de gélules dosées à 100 mg pour administration chez l'enfant.
Enfant pesant de 9 kg à 29 kg inclus :
La posologie recommandée de Retrovir est de 9 mg/kg deux fois par jour, en association avec d'autres agents antirétroviraux.
La posologie maximale utilisée ne devra pas dépasser 300 mg deux fois par jour.
Enfant pesant de 4 kg à 8 kg inclus :
La posologie recommandée de Retrovir est de 12 mg/kg deux fois par jour, en association avec d'autres agents antirétroviraux.
Les données disponibles sont insuffisantes pour proposer des recommandations posologiques spécifiques chez l'enfant pesant moins de 4 kg (cf paragraphe suivant : « transmission maternofœtale » et Pharmacocinétique).

Prévention de la transmission maternofœtale :
Chez la femme enceinte (après 14 semaines d'aménorrhée), la posologie est de 500 mg/jour (100 mg 5 fois par jour) administrés par voie orale jusqu'au déclenchement du travail.
Pendant le travail et l'accouchement, la posologie de Retrovir est de 2 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse pendant 1 heure, puis de 1 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue jusqu'au clampage du cordon ombilical.
Chez le nouveau-né, le traitement doit débuter dans les 12 heures qui suivent la naissance, à la posologie de 2 mg/kg de poids corporel, administrés oralement toutes les 6 heures, et doit être poursuivi jusqu'à l'âge de 6 semaines (par exemple, un nouveau-né de 3 kg recevra une dose de 0,6 ml de solution buvable toutes les 6 heures).
Chez les nourrissons ne pouvant pas recevoir le traitement par voie orale, Retrovir sera administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, à la posologie de 1,5 mg/kg de poids corporel, toutes les 6 heures.
En raison des faibles volumes de solution buvable nécessaires, le calcul des doses chez le nouveau-né devra faire l'objet d'une attention particulière. Afin de faciliter la précision du dosage, une seringue doseuse graduée de 1 ml est incluse dans le conditionnement spécifique aux nouveau-nés.
En cas de césarienne programmée, la perfusion intraveineuse de Retrovir sera débutée 4 heures avant l'intervention. En cas de travail inefficace, la perfusion intraveineuse sera interrompue et le traitement par voie orale repris.

Ajustement posologique recommandé en cas de mauvaise tolérance hématologique :
Le remplacement de la zidovudine par un autre traitement devra être envisagé chez les patients dont le taux d'hémoglobine ou le nombre de neutrophiles diminuent de façon cliniquement significative. Les autres causes potentielles d'anémie ou de neutropénie devront être exclues. Une réduction posologique de Retrovir ou une interruption du traitement devra être envisagée en l'absence de traitement alternatif (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé :
Le profil pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans et aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, une surveillance particulière est recommandée chez ces patients avant et pendant l'administration de Retrovir, en raison d'une possible baisse de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques liées à l'âge.

Insuffisance rénale :
La posologie recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) et chez les patients ayant une insuffisance rénale en phase terminale, sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale, est de 100 mg toutes les 6 à 8 heures (300-400 mg par jour). Les paramètres hématologiques et la réponse clinique peuvent nécessiter un ajustement posologique ultérieur (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :
Les données observées chez des patients cirrhotiques ayant reçu de la zidovudine suggèrent une possible accumulation de la zidovudine chez des patients insuffisants hépatiques en raison d'une baisse de la glucuronoconjugaison. Une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire mais des recommandations précises ne sont pas possibles, en raison de l'importante variabilité de l'exposition à la zidovudine chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Si un contrôle des concentrations plasmatiques de zidovudine n'est pas réalisable, il sera nécessaire de surveiller les signes d'intolérance, tels que la survenue d'anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie) et de réduire la posologie et/ou d'augmenter de façon appropriée l'intervalle entre les prises (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la zidovudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5 g/dl soit 4,65 mmol/l, ou taux de neutrophiles < 0,75 x 10^9/l).
- Nouveau-né ayant une hyperbilirubinémie nécessitant un traitement autre que la photothérapie ou ayant des taux de transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
La guérison de l'infection par le VIH n'est pas obtenue par la prise de Retrovir. En conséquence, l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible chez les patients traités par Retrovir ou par un autre traitement antirétroviral.
L'utilisation concomitante de rifampicine ou de stavudine et de zidovudine doit être évitée (cf Interactions).

Effets indésirables hématologiques :
Les patients recevant Retrovir sont susceptibles de présenter une anémie (habituellement observée après 6 semaines de traitement par Retrovir mais survenant parfois plus tôt), une neutropénie (habituellement observée après 4 semaines de traitement mais survenant parfois plus tôt) et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie). Ces effets indésirables sont plus fréquents avec des posologies élevées (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients ayant une insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH (cf Effets indésirables).
Les paramètres hématologiques devront donc être étroitement surveillés. Chez les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, ce contrôle hématologique est généralement recommandé au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement et au minimum une fois par mois ensuite.
Suivant l'état général du patient, la surveillance hématologique peut être moins fréquente, mensuelle ou trimestrielle par exemple.
Si l'on observe une diminution du taux d'hémoglobine entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou une diminution du nombre de neutrophiles entre 0,75 x 10^9/l et 1,0 x 10^9/l, la posologie quotidienne pourra être réduite jusqu'au retour à la normale de la fonction médullaire. Une interruption brève (2-4 semaines) du traitement par Retrovir peut accélérer ce retour à la normale. Le retour à une fonction médullaire normale s'observe habituellement en 2 semaines, après quoi, le traitement par Retrovir peut être repris à une posologie réduite. Chez les patients ayant une anémie sévère, en plus de l'ajustement posologique, il est parfois nécessaire de recourir à des transfusions (cf Contre-indications).

Acidose lactique :
Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).
L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.
L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs mois de traitement.
Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.
L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.
Les patients à risque devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Lipoatrophie :
Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.

Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Atteinte hépatique :
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, sans cirrhose (score de Child-Pugh de 5-6), la clairance de la zidovudine est similaire à celle observée chez les sujets sains. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la zidovudine n'est nécessaire chez ces patients. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh de 7-15), il n'est pas possible d'émettre des recommandations posologiques spécifiques en raison de l'importante variabilité des expositions à la zidovudine observées. Par conséquent, la zidovudine n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois

suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Autres :
En raison de l'existence connue d'interactions médicamenteuses, il conviendra d'avertir les patients des risques potentiels de l'automédication (cf Interactions).
Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Utilisation chez les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux ou hépatiques :
Cf Posologie/Mode d'administration.

Ostéonécrose :
Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont cependant été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C :
L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante de zidovudine et de rifampicine diminue l'ASC (aire sous la courbe de concentration plasmatique) de la zidovudine de 48 % ± 34, ce qui peut conduire à une diminution ou une perte d'efficacité de la zidovudine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de zidovudine avec la rifampicine est à éviter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *In vitro*, il existe un antagonisme entre la zidovudine et la stavudine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de zidovudine avec la stavudine est à éviter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le probénécide augmente l'ASC de la zidovudine de 106 % (de 100 à 170 %). Les patients recevant ces deux médicaments devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité hématologique.
- Une faible augmentation de la Cmax de la zidovudine (28 %) a été observée lors d'une administration concomitante de zidovudine et de lamivudine. Cependant, l'exposition générale (ASC) n'a pas été modifiée de façon significative. La zidovudine est sans effet sur le profil pharmacocinétique de la lamivudine.
- Une variation des taux plasmatiques de phénytoïne a été rapportée chez quelques patients traités par Retrovir, correspondant en général à une baisse des concentrations de phénytoïne, sauf dans un cas où une élévation a été observée. Une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne est donc recommandée chez les patients recevant les deux médicaments.
- Atovaquone : la zidovudine ne semble pas modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone. Toutefois, des données de pharmacocinétique ont montré que l'atovaquone semble diminuer la vitesse de transformation de la zidovudine en son métabolite glucuronoconjugué (l'ASC de la zidovudine à l'équilibre est augmentée de 33 % et le pic plasmatique de la concentration du métabolite glucuronoconjugué est diminué de 19 %). Il semble cependant peu probable que l'association pendant 3 semaines de l'atovaquone, à la phase aiguë d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP), à 500 ou 600 mg/jour de zidovudine, puisse conduire à une augmentation de l'incidence des effets indésirables imputables à des concentrations plasmatiques plus élevées de zidovudine. Les patients recevant un traitement prolongé par atovaquone devront être attentivement surveillés.
- L'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, coadministrés avec la zidovudine, produisent une diminution de la clairance de la zidovudine avec une augmentation correspondante de l'ASC. Les données disponibles étant limitées, la signification clinique de ces résultats n'est pas clairement établie. Toutefois, en cas de coadministration de la zidovudine avec l'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité de la zidovudine.
- Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisée pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.
- L'association, en particulier lors d'un traitement d'attaque, avec des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélotoxiques tels que pentamidine par voie générale, dapsone, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine ou doxorubicine peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables avec la zidovudine. Dans le cas où l'association avec l'un de ces médicaments est nécessaire, une surveillance très attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques sera effectuée et, en cas de besoin, la posologie de l'un ou de plusieurs des produits devra être réduite.
- Des données limitées provenant d'études cliniques ne montrent pas de risque accru de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine lorsque le cotrimoxazole, la pentamidine par aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir lui sont associés aux doses utilisées en prophylaxie.
- Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine. Ceci peut être évité en espaçant d'au moins 2 heures l'administration de zidovudine et celle de clarithromycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal (cf Sécurité préclinique), ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.
Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-fœtale du VIH.
Un nombre important de données chez des femmes enceintes (données issues de plus de 3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre, et plus de 3000 grossesses exposées au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres) n'indique aucun effet malformatif.
Retrovir peut être utilisé pendant la grossesse si la situation clinique le justifie. Sur la base du nombre important de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.
Des données issues d'études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de la zidovudine sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). **La substance active de Retrovir peut inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal.** La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Un passage transplacentaire de la zidovudine a été observé chez l'Homme.
Dysfonctionnement mitochondrial : il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

FERTILITÉ :
Aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles n'a été observée après administration de doses orales de zidovudine allant jusqu'à 450 mg/kg/jour. Chez la femme, l'effet de Retrovir sur la fertilité est inconnu. Chez l'homme, il n'a pas été observé de modification du spermogramme (numération, morphologie, motilité) après traitement par Retrovir.

ALLAITEMENT :
Après administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était semblable dans le lait maternel et dans le sérum.
Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a évalué l'effet de Retrovir sur les performances de conduite ou la capacité à utiliser des machines. De par la pharmacologie de ce médicament, aucun effet délétère sur de telles activités n'est attendu. Cependant, l'état clinique du patient et les effets indésirables de Retrovir doivent être gardés en mémoire pour définir l'aptitude des patients à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil des effets indésirables semble comparable chez l'adulte et chez l'enfant. Les effets indésirables les plus sévères incluent anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. Celles-ci sont plus fréquentes aux posologies élevées (1200 à 1500 mg/j) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier en cas d'insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les patients avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3. Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les patients ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B_{12} à l'initiation du traitement par Retrovir.
Les effets suivants ont été rapportés chez des patients traités par Retrovir. Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, neutropénie et leucopénie.
- Peu fréquent : pancytopénie avec hypoplasie médullaire, thrombocytopénie.
- Rare : aplasie érythrocytaire isolée.
- Très rare : anémie aplasique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie.

Affections psychiatriques :
- Rare : anxiété et dépression.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : vertiges.
- Rare : convulsions, baisse de l'acuité intellectuelle, insomnie, paresthésies, somnolence.

Affections cardiaques :
- Rare : cardiomyopathie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée.
- Rare : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, diarrhée et douleur abdominale.
- Peu fréquent : flatulences.
- Rare : pancréatite, pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : élévation des enzymes hépatiques dans le sang et de la bilirubinémie.
- Rare : anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie sévère avec stéatose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée et prurit.
- Rare : urticaire, pigmentation des ongles et de la peau et sueurs.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : myalgies.
- Peu fréquent : myopathie

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et des seins :
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
- Fréquent : malaise.
- Peu fréquent : asthénie, fièvre et douleur généralisée.
- Rare : douleur thoracique et syndrome pseudo-grippal, frissons.

Les données disponibles des études contrôlées contre placebo ou ouvertes réalisées avec Retrovir montrent que l'incidence des nausées et des autres événements indésirables fréquents rapportés décroît avec le temps, au cours des premières semaines de traitement par Retrovir.

Effets indésirables et prévention de la transmission maternofœtale :
Lors d'une étude contrôlée contre placebo, l'ensemble des événements indésirables cliniques et des anomalies des paramètres biologiques ont été similaires chez les femmes des groupes Retrovir et placebo. Toutefois, une anémie légère à modérée a été observée plus souvent avant l'accouchement chez les femmes traitées par la zidovudine.
Dans la même étude, les taux d'hémoglobine des nourrissons traités par Retrovir dans cette indication étaient légèrement moindres que dans le groupe placebo. Aucune transfusion n'a toutefois été nécessaire. L'anémie a régressé dans les 6 semaines suivant la fin du traitement par Retrovir.
Les autres événements indésirables (cliniques et biologiques) étaient similaires dans les groupes Retrovir et placebo. Les conséquences à long terme d'une exposition à Retrovir *in utero* et dès la naissance ne sont pas connues.
Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Retrovir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Retrovir ne doit pas être poursuivi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :
Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés tels que fatigue, céphalées, vomissements et troubles hématologiques occasionnels, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été observé suite à un surdosage aigu à la zidovudine. Après la prise d'une quantité non spécifiée de zidovudine par un patient chez qui des taux sériques compatibles avec un surdosage supérieur à 17 g ont été observés, aucune séquelle à court terme d'ordre hématologique, biochimique ou clinique n'a été observée.

Traitement :
Les patients doivent bénéficier d'une surveillance étroite, à la recherche d'éventuels effets toxiques (cf Effets indésirables), et recevoir un traitement comportant les mesures appropriées.
L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'auront que peu d'effet sur l'élimination de la zidovudine, mais accéléreront celle du métabolite glucuronoconjugué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue nucléosidique, code ATC : J05AF01.

Mécanisme d'action :
La zidovudine est un antiviral particulièrement actif *in vitro* sur les rétrovirus, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
La zidovudine est phosphorylée dans les cellules infectées et les cellules saines en dérivé monophosphate par une thymidine-kinase cellulaire. Les phosphorylations successives en dérivés di et triphosphate sont catalysées respectivement par une thymidilate-kinase cellulaire et des kinases non spécifiques. La zidovudine triphosphate est à la fois substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse virale. De plus, son incorporation dans la chaîne d'ADN proviral en empêche l'élongation. La zidovudine triphosphate est environ 100 fois plus inhibitrice vis-à-vis de la transcriptase inverse du VIH que vis-à-vis de l'ADN alpha-polymérase cellulaire.

Expérience clinique et virologique :
Les relations entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la zidovudine et la réponse clinique au traitement sont toujours à l'étude. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas encore standardisés et les résultats peuvent ainsi varier en fonction de la méthodologie utilisée.
Des données *in vitro* ont montré une baisse de la sensibilité à la zidovudine d'isolats du VIH provenant de patients traités au long cours par Retrovir. Les informations disponibles indiquent que pour les patients à un stade précoce de la maladie, la fréquence et l'importance de la diminution de la sensibilité *in vitro* sont nettement moindres qu'aux stades avancés de l'infection par le VIH.
Une diminution de sensibilité liée à l'émergence de souches résistantes à la zidovudine limite l'utilité de la zidovudine en monothérapie. Lors des essais cliniques, les résultats cliniques montrent que la zidovudine, notamment en association avec la lamivudine, mais aussi avec la didanosine ou la zalcitabine, entraîne une diminution significative du risque de progression de la maladie et du taux de mortalité. L'utilisation d'un inhibiteur de protéase avec l'association zidovudine/lamivudine a montré un bénéfice additionnel en retardant l'évolution de la maladie et en améliorant le taux de survie, ceci comparativement à la bithérapie.
L'efficacité antivirale *in vitro* d'associations d'antirétroviraux fait actuellement l'objet de recherches. Les études cliniques et celles conduites *in vitro* sur la zidovudine en association avec la lamivudine indiquent que les isolats de virus résistants à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à la zidovudine quand ils acquièrent simultanément une résistance à la lamivudine. De plus, les études cliniques montrent que l'association zidovudine-lamivudine retarde l'émergence d'une résistance à la zidovudine chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.
Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, lamivudine et interféron-alpha).
La résistance aux analogues de la thymidine (dont la zidovudine fait partie) est bien caractérisée et résulte de l'accumulation de mutations spécifiques successives (pouvant aller jusqu'à 6) au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 de la transcriptase inverse du VIH. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine du fait de l'association de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par

l'accumulation d'au moins 4 de ces 6 mutations. Ces mutations de résistance aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, une forte résistance croisée aux autres nucléosidiques, ce qui autorise l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur de la transcriptase inverse.

Deux profils de mutations induisant des résistances à plusieurs médicaments entraînent une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse. Le premier est caractérisé par des mutations au niveau des codons 62, 75, 77, 116 et 151 de la transcriptase inverse du VIH et le second implique une mutation T69S avec insertion de 6 paires de bases à la même position. Ces deux profils de résistance à plusieurs analogues nucléosidiques ont pour conséquence de limiter fortement le choix des futures options thérapeutiques.

Dans l'étude américaine ACTG076, une diminution du risque de transmission maternofœtale du VIH-1 a été démontrée (taux d'infection de 23 % pour le placebo *versus* 8 % pour la zidovudine) après administration de Retrovir (100 mg, 5 fois/jour) chez les femmes enceintes (14 à 34 semaines d'aménorrhée), infectées par le VIH, et chez leurs nouveau-nés (2 mg/kg, toutes les 6 heures) jusqu'à l'âge de 6 semaines.

Dans l'étude menée en Thaïlande par le CDC en 1998 sur une plus courte durée de traitement, l'utilisation de Retrovir par voie orale en monothérapie (300 mg, 2 fois/jour), de la 36^{e} semaine d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement, a également réduit le taux de transmission maternofœtale du VIH (taux d'infection de 19 % pour le placebo *versus* 9 % pour la zidovudine). Ces données, ainsi que celles d'une étude publiée comparant divers traitements avec la zidovudine dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH, ont montré que les traitements de courte durée (à partir de la 36^{e} semaine d'aménorrhée) de la mère sont moins efficaces que des traitements plus prolongés (de la 14^{e} à la 34^{e} semaine d'aménorrhée) en terme de réduction de la transmission périnatale du VIH.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Adulte :

Absorption :

Pour toutes les doses étudiées, la zidovudine est bien résorbée au niveau intestinal (biodisponibilité : 60 à 70 %). Lors d'une étude de bioéquivalence réalisée chez 16 patients recevant 300 mg de zidovudine sous forme de comprimé, deux fois par jour, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre (% du coefficient de variation : % CV), de Cmax, Cmin et ASC étaient respectivement de 8,57 µmol/l (54 % ; 2,29 µg/ml), 0,08 µmol/l (96 % ; 0,02 µg/ml) et 8,39 h x µmol/l (40 % ; 2,24 h x µg/ml).

Distribution :

Après administration intraveineuse de Retrovir, des études ont montré que la demi-vie plasmatique terminale moyenne est de 1,1 heure, la clairance corporelle totale moyenne est de 27,1 ml/min/kg et le volume apparent de distribution de 1,6 l/kg.

Chez l'adulte, le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma observées 2 à 4 heures après administration de la zidovudine est d'approximativement 0,5. Des données indiquent que la zidovudine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique et le sang fœtal. La zidovudine est également détectable dans le sperme et le lait.

La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est relativement faible (34 à 38 %) et ne laisse pas présager d'interactions médicamenteuses par déplacement du site de fixation.

Biotransformation :

La zidovudine est principalement éliminée par conjugaison hépatique sous forme d'un métabolite glucuroconjugué inactif. Le dérivé 5'-glucuronoconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire, représentant 50 à 80 % de la dose administrée, excrétée par voie rénale.

Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino-3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

Élimination :

La clairance rénale de la zidovudine excède largement la clairance de la créatinine, indiquant l'existence d'une sécrétion tubulaire significative.

Population pédiatrique :

Absorption :

Chez l'enfant de plus de 5 à 6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui de l'adulte. Elle est bien résorbée au niveau intestinal et à toutes les doses étudiées, la biodisponibilité est d'environ 65 % (60 à 74 %). Les concentrations maximales à l'équilibre sont de 4,45 µmol/l (1,19 µg/ml) après une prise de 120 mg/m^2 de surface corporelle (SC) de Retrovir (en solution) et 7,70 µmol/l (2,06 µg/ml) après administration de 180 mg/m^2 SC. Une posologie de 180 mg/m^2 SC, 4 fois par jour, chez l'enfant induit une imprégnation systémique ($ASC_{0\rightarrow 24h}$: 40 µmol/l x h ou 10,7 µg/ml x h) comparable à une posologie de 200 mg, 6 fois par jour chez l'adulte ($ASC_{0\rightarrow 24h}$: 40,7 µmol/l x h ou 10,9 µg/ml x h).

Distribution :

Après administration intraveineuse, les valeurs moyennes de la demi-vie plasmatique terminale et de la clairance corporelle totale sont respectivement de 1,5 heures et de 30,9 ml/min/kg.

Chez l'enfant, le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma observées 0,5 à 4 heures après administration orale de la zidovudine varie de 0,52 à 0,85. Ce rapport est de 0,87, 1 à 5 heures après perfusion intraveineuse de 1 heure. Lors d'une perfusion intraveineuse continue, le rapport des concentrations moyennes à l'état d'équilibre LCR/plasma est de 0,24.

Biotransformation :

Le métabolite principal est le 5'-glucuronoconjugué. Après administration intraveineuse, 29 % de la dose étaient éliminés dans l'urine sous forme inchangée et 45 % sous forme de glucuronoconjugué.

Élimination :

La clairance rénale de la zidovudine est nettement supérieure à celle de la créatinine, indiquant une importante sécrétion tubulaire.

Les données disponibles de pharmacocinétique chez le nouveau-né et le nourrisson montrent une diminution de la glucuronoconjugaison de la zidovudine qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité, une baisse de la clairance et une plus longue demi-vie chez les enfants de moins de 14 jours. Passé cet âge, la pharmacocinétique semble identique à celle de l'adulte.

Grossesse :

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée lors d'une étude portant sur 8 femmes au cours du 3^{e} trimestre de grossesse. Aucune preuve d'accumulation médicamenteuse n'a été observée en cours de grossesse. La pharmacocinétique de la zidovudine était similaire à celle des femmes adultes non enceintes. Les concentrations plasmatiques de zidovudine mesurées chez le nouveau-né à la naissance étaient comparables à celles trouvées dans le plasma maternel lors de l'accouchement. Ceci confirme la transmission passive transplacentaire du médicament.

Sujets âgés :

Il n'existe pas de données spécifiques sur la pharmacocinétique de la zidovudine chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, la clairance apparente de la zidovudine, après administration orale de zidovudine, est environ 50 % inférieure à celle retrouvée chez le sujet sain ayant une fonction rénale normale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'ont pas d'effet significatif sur l'élimination de la zidovudine alors qu'elles augmentent celle de son métabolite glucuronoconjugué inactif (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisants hépatiques :

Les données concernant la pharmacocinétique de la zidovudine chez l'insuffisant hépatique sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Mutagenèse :

La zidovudine n'est pas mutagène sur le test d'Ames mais elle l'est légèrement dans le test sur cellules de lymphome de souris. La réponse a été positive sur le test de transformation cellulaire *in vitro*.

Un effet clastogène (altération chromosomique) a été observé *in vitro* sur des lymphocytes humains et *in vivo* chez le rat et la souris lors de tests du micronucleus, après administration de doses orales répétées. Une étude de cytogénicité, réalisée *in vivo* chez le rat, n'a pas montré d'anomalies chromosomiques. Une étude des lymphocytes du sang périphérique, provenant de 11 patients atteints du sida, a montré une fréquence de cassure chromosomique plus élevée chez les sujets recevant Retrovir que chez les sujets non traités. Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez l'adulte, y compris chez la femme enceinte, recevant de la zidovudine dans le traitement de l'infection par le VIH-1, ou dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang du cordon chez les nouveau-nés dont la mère est traitée par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, à des doses équivalentes à celles administrées chez l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation plus importante des analogues nucléosidiques à l'ADN de divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères comparativement à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Cancérogenèse :

Dans les études de cancérogenèse réalisées chez la souris et le rat après administration par voie orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intra-vaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur d'origine médicamenteuse n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

De plus, deux études de cancérogenèse transplacentaire ont été menées sur la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12^{e} au 18^{e} jour de gestation. Un an après la naissance, une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel, à terme) a été observée. Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses ⩽ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10^{e} jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et un délai d'apparition semblables à ceux de l'étude de cancérogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve comme quoi la zidovudine agit en tant qu'agent cancérigène transplacentaire.

En conclusion, même si les données de cancérogenèse transplacentaire provenant de la première étude représentent un risque hypothétique, il a bien été prouvé que l'administration de zidovudine au cours de la grossesse réduit le risque de transmission maternelle du VIH à l'enfant non infecté.

Toxicologie de la reproduction :

Des études menées chez des rats et des lapins en gestation, recevant de la zidovudine par voie orale, à des doses allant jusqu'à 450 et 500 mg/kg/jour respectivement au cours de la période d'organogénèse n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Toutefois une augmentation statistiquement significative des résorptions fœtales a été observée chez des rats recevant 150 à 450 mg/kg/jour de zidovudine et chez des lapins recevant 500 mg/kg/jour de zidovudine.

Une autre étude sur des rats, rapportée par la suite, a montré qu'une dose de 3000 mg/kg/jour, ce qui est très proche de la dose orale létale médiane (3683 mg/kg), entraînait une toxicité maternelle importante et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales. Aucun effet tératogène n'a été observé dans cette étude aux plus faibles doses évaluées (600 mg/kg/jour ou moins).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon dans le conditionnement extérieur.

Après ouverture : Ne pas conserver plus d'un mois après ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM 3400933884246 (1992, RCP rév 29.05.17) flacon avec seringue de 10 ml.
3400936341593 (1992, RCP rév 29.05.17) flacon avec seringue de 1 ml.

Prix : 29,29 € (flacon 200 ml + seringue 10 ml).
29,29 € (flacon 200 ml + seringue 1 ml).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400891541823 (fl avec ser 10 ml) : 22,07 €.
UCD 3400892619088 (fl avec ser 1 ml) : 22,07 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : VIIV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

RETROVIR ® solution à diluer pour perfusion

zidovudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 10 mg/ml (concentré aqueux stérile ; limpide ; pratiquement incolore) : Flacons (verre brun) contenant 20 ml de solution, boîte de 5.

COMPOSITION	*p flacon*
Zidovudine (DCI)	200 mg

Excipients : acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.

pH : environ 5,5.

DC INDICATIONS

- Retrovir solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement à court terme des manifestations sévères de l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients au stade sida (syndrome d'immunodéficience acquise), dans l'impossibilité de prendre les formes orales de Retrovir. Dans la mesure du possible, Retrovir solution à diluer ne devra pas être utilisé en monothérapie pour cette indication (cf Pharmacodynamie).
- La chimioprophylaxie par Retrovir est indiquée chez la femme enceinte, séropositive pour le VIH (après 14 semaines d'aménorrhée), dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né. Retrovir solution à diluer ne sera utilisé que lorsqu'un traitement par voie orale ne sera pas possible (excepté pendant le travail et l'accouchement : cf Posologie/Mode d'administration : Prévention de la transmission maternofœtale).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Retrovir doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Retrovir solution à diluer pour perfusion doit être administré, après dilution, par perfusion intraveineuse lente **pendant une heure.**

Retrovir solution à diluer pour perfusion **ne doit pas** être administré par voie intramusculaire.

Dilution : Retrovir solution à diluer pour perfusion **doit être** dilué avant administration (cf Modalités manipulation/élimination).

POSOLOGIE :

Adulte :

Une posologie de Retrovir solution à diluer pour perfusion égale à 1 ou 2 mg de zidovudine/kg de poids corporel toutes les 4 heures fournit une exposition similaire (ASC : aire sous la courbe) à une dose orale de 1,5 ou 3,0 mg de zidovudine/kg toutes les 4 heures (600 ou 1200 mg/jour pour un patient de 70 kg). La posologie recommandée de Retrovir (formes orales) est de 250 ou 300 mg deux fois par jour. Cette posologie est utilisée en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Le traitement par Retrovir solution à diluer pour perfusion ne doit être envisagé que lorsque le traitement par voie orale ne peut pas être administré.

Population pédiatrique :

Les données disponibles relatives à l'utilisation de Retrovir solution à diluer pour perfusion chez l'enfant sont limitées. L'administration par voie intraveineuse de doses comprises entre 80 et 160 mg/m^2 toutes les 6 heures (320-640 mg/m^2/jour) ont été utilisées. Après administration d'une dose de 120 mg/m^2 toutes les 6 heures, l'exposition en zidovudine correspond approximativement à celle obtenue après administration orale d'une dose de 180 mg/m^2 toutes les 6 heures. Une dose de Retrovir par voie orale de 360 à 480 mg/m^2/jour correspond approximativement à l'administration intraveineuse d'une dose de 240-320 mg/m^2/jour.

Prévention de la transmission maternofœtale :

Chez la femme enceinte après 14 semaines d'aménorrhée, la posologie est de 500 mg/jour (100 mg 5 fois par jour) administrés par voie orale jusqu'au déclenchement du travail. Pendant le travail et l'accouchement, la posologie de Retrovir est de 2 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse, pendant 1 heure, puis de 1 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue jusqu'au clampage du cordon ombilical.

Chez le nouveau-né, le traitement doit débuter dans les 12 heures qui suivent la naissance, à la posologie de 2 mg/kg de poids corporel, administrés oralement toutes les 6 heures, et être poursuivi jusqu'à l'âge de 6 semaines (par exemple, un nouveau-né de 3 kg nécessitera une dose de 0,6 ml de solution buvable toutes les 6 heures). Chez les nourrissons ne pouvant pas recevoir le traitement par voie orale, Retrovir sera administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, à la posologie de 1,5 mg/kg de poids corporel, toutes les 6 heures.

En cas de césarienne programmée, la perfusion intraveineuse sera débutée 4 heures avant l'intervention. En cas de travail inefficace, la perfusion intraveineuse de Retrovir sera interrompue et le traitement par voie orale repris.

Ajustement posologique recommandé en cas de mauvaise tolérance hématologique :

Le remplacement de la zidovudine par un autre traitement devra être envisagé chez les patients dont le taux d'hémoglobine ou le nombre de neutrophiles diminue de façon cliniquement significative. Les autres causes potentielles d'anémie ou de neutropénie devront être exclues. Une réduction posologique de Retrovir ou une interruption du traitement devra être envisagée en l'absence de traitement alternatif (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé :

Le profil pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans et aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, une surveillance particulière est recommandée chez ces sujets avant et pendant l'administration de Retrovir, en raison d'une possible baisse de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques liés à l'âge.

Insuffisance rénale :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, la posologie recommandée de Retrovir solution à diluer pour perfusion est de 1 mg/kg, trois à quatre fois par jour. Celle-ci correspond à la posologie quotidienne de 300 à 400 mg de Retrovir (formes orales) recommandée pour ces patients, compte tenu d'une biodisponibilité orale de 60-70 %. Les paramètres hématologiques et la réponse clinique peuvent nécessiter un ajustement posologique ultérieur.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale en phase terminale, sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale, la posologie recommandée est de 100 mg toutes les 6 à 8 heures (300 mg-400 mg par jour) : cf Pharmacocinétique.

Insuffisance hépatique :

Les données observées chez des patients cirrhotiques ayant reçu de la zidovudine suggèrent une possible accumulation de la zidovudine chez des patients insuffisants hépatiques en raison d'une baisse de la glucuronoconjugaison. Une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire mais des recommandations précises ne sont pas possibles, en raison de l'importante variabilité de l'exposition à la zidovudine chez les

patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Si un contrôle des concentrations plasmatiques de zidovudine n'est pas réalisable, il sera nécessaire de surveiller les signes d'intolérance, tels que la survenue d'anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie) et de réduire la posologie et/ou d'augmenter de façon appropriée l'intervalle entre les prises (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la zidovudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5 g/dl soit 4,65 mmol/l, ou taux de neutrophiles < 0,75 x 10^9/l).
- Nouveau-nés ayant une hyperbilirubinémie nécessitant un traitement autre que la photothérapie ou ayant des taux de transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
La guérison de l'infection par le VIH n'est pas obtenue par la prise de Retrovir. En conséquence, l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible chez les patients traités par Retrovir ou par un autre traitement antirétroviral.
L'utilisation concomitante de rifampicine ou de stavudine et de zidovudine doit être évitée (cf Interactions).

Effets indésirables hématologiques :
Les patients recevant Retrovir sont susceptibles de présenter une anémie (habituellement observée après 6 semaines de traitement par Retrovir mais survenant parfois plus tôt), une neutropénie (habituellement observée après 4 semaines de traitement mais survenant parfois plus tôt) et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie). Ces effets indésirables sont plus fréquents avec des posologies élevées (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients ayant une insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH (cf Effets indésirables).
Les paramètres hématologiques devront donc être étroitement surveillés. Le contrôle hématologique est recommandé au moins une fois par semaine chez les patients traités par Retrovir solution à diluer pour perfusion.
Si l'on observe une diminution du taux d'hémoglobine entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou une diminution du nombre de neutrophiles entre 0,75 x 10^9/l et 1,0 x 10^9/l, la posologie quotidienne pourra être réduite jusqu'au retour à la normale de la fonction médullaire. Une interruption brève (2-4 semaines) du traitement par Retrovir peut accélérer ce retour à la normale. Le retour à une fonction médullaire normale s'observe habituellement en 2 semaines, après quoi, le traitement par Retrovir peut être repris à une posologie réduite. Les données sur l'utilisation de Retrovir pendant des périodes supérieures à 2 semaines sont limitées. Chez les patients ayant une anémie sévère, en plus de l'ajustement posologique, il est parfois nécessaire de recourir à des transfusions (cf Contre-indications).

Acidose lactique :
Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).
L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.
L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs mois de traitement.
Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.
L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.
Les patients à risque devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Lipoatrophie :
Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.

Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Atteinte hépatique :
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, sans cirrhose (score de Child- Pugh de 5-6), la clairance de la zidovudine est similaire à celle observée chez les sujets sains. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la zidovudine n'est nécessaire chez ces patients. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh de 7-15), il n'est pas possible d'émettre des recommandations posologiques spécifiques en raison de l'importante variabilité des expositions à la zidovudine observées. Par conséquent, la zidovudine n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Autres :
En raison de l'existence connue d'interactions médicamenteuses, il conviendra d'avertir les patients des risques potentiels de l'automédication (cf Interactions).

Ostéonécrose :
Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont cependant été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C :
L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).

Allergie au latex :
Le bouchon en caoutchouc des flacons de Retrovir IV pour perfusion contient du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au latex.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante de zidovudine et de rifampicine diminue l'ASC (aire sous la courbe de concentration plasmatique) de la zidovudine de 48 % ± 34, ce qui peut conduire à une diminution ou une perte d'efficacité de la zidovudine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de zidovudine avec la rifampicine est à éviter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *In vitro*, il existe un antagonisme entre la zidovudine et la stavudine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de zidovudine avec la stavudine est à éviter (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Le probénécide augmente l'ASC de la zidovudine de 106 % (de 100 à 170 %). Les patients recevant ces deux médicaments devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité hématologique.
- Une faible augmentation de la Cmax de la zidovudine (28 %) a été observée lors d'une administration concomitante de zidovudine et de lamivudine. Cependant, l'exposition générale (ASC) n'a pas été modifiée de façon significative. La zidovudine est sans effet sur le profil pharmacocinétique de la lamivudine.
- Une variation des taux plasmatiques de phénytoïne a été rapportée chez quelques patients traités par Retrovir, correspondant en général à une baisse des concentrations de phénytoïne, sauf dans un cas où une élévation a été observée. Une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne est donc recommandée chez les patients recevant les deux médicaments.
- Atovaquone : la zidovudine ne semble pas modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone. Toutefois, des données de pharmacocinétique ont montré que l'atovaquone semble diminuer la vitesse de transformation de la zidovudine en son métabolite glucuronoconjugué (l'ASC de la zidovudine à l'équilibre est augmentée de 33 % et le pic plasmatique de la concentration du métabolite glucuronoconjugué est diminué de 19 %). Il semble cependant peu probable que l'association pendant 3 semaines de l'atovaquone, à la phase aiguë d'une pneumonie à *pneumocystis jirovecii* (PCP), à 500 ou 600 mg/jour de zidovudine, puisse conduire à une augmentation de l'incidence des effets indésirables imputables à des concentrations plasmatiques plus élevées de zidovudine. Les patients recevant un traitement prolongé par atovaquone devront être attentivement surveillés.
- L'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, coadministrés avec la zidovudine, produisent une diminution de la clairance de la zidovudine avec une augmentation correspondante de l'ASC. Les données disponibles étant limitées, la signification clinique de ces résultats n'est pas clairement établie. Toutefois, en cas de coadministration de la zidovudine avec l'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité de la zidovudine.
- Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisée pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.
- L'association, en particulier lors d'un traitement d'attaque, avec des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélotoxiques tels que pentamidine par voie générale, dapsone, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine ou doxorubicine peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables avec la zidovudine. Dans le cas où l'association avec l'un de ces médicaments est nécessaire, une surveillance très attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques sera effectuée et, en cas de besoin, la posologie de l'un ou de plusieurs des produits devra être réduite.
- Des données limitées provenant d'études cliniques ne montrent pas de risque accru de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine lorsque le cotrimoxazole, la pentamidine par aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir lui sont associés aux doses utilisées en prophylaxie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal (cf Sécurité préclinique), ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes. Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-fœtale du VIH.
Un nombre important de données chez des femmes enceintes (données issues de plus de 3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre, et plus de 3000 grossesses exposées au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres) n'indique aucun effet malformatif. Retrovir peut être utilisé pendant la grossesse si la situation clinique le justifie. Sur la base du nombre important de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.
Des données issues d'études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de la zidovudine sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). **La substance active de Retrovir peut inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal.** La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Un passage transplacentaire de la zidovudine a été observé chez l'Homme.
Dysfonctionnement mitochondrial : il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

FERTILITÉ :
Aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles n'a été observée après administration de doses orales de zidovudine allant jusqu'à 450 mg/kg/jour. Chez la femme, l'effet de Retrovir sur la fertilité est inconnu. Chez l'homme, il n'a pas été observé de modification du spermogramme (numération, morphologie, motilité) après traitement par Retrovir.

ALLAITEMENT :
Après administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait maternel et dans le sérum.
Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Retrovir solution à diluer pour perfusion est généralement administré à des patients hospitalisés, qui ne sont de fait pas concernés par les informations sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude n'a évalué l'effet de Retrovir sur les performances de conduite ou la capacité à utiliser des machines. De par la pharmacologie de ce médicament, aucun effet délétère sur de telles activités n'est attendu. Cependant, l'état clinique du patient et les effets indésirables de Retrovir doivent être gardés en mémoire pour définir l'aptitude des patients à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil des effets indésirables semble comparable chez l'adulte et chez l'enfant. Les effets indésirables les plus sévères incluent anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. Celles-ci sont plus fréquentes aux posologies élevées (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier en cas d'insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les patients avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3. Une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les patients ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B_{12} à l'initiation du traitement par Retrovir.
Les effets suivants ont été rapportés chez des patients traités par Retrovir. Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).
Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie, neutropénie et leucopénie.
- Peu fréquent : pancytopénie avec hypoplasie médullaire, thrombocytopénie.
- Rare : aplasie érythrocytaire isolée.
- Très rare : anémie aplasique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Rare : acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie.

Affections psychiatriques :

- Rare : anxiété et dépression.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.

- Fréquent : vertiges.
- Rare : convulsions, baisse de l'acuité intellectuelle, insomnie, paresthésies, somnolence.

Affections cardiaques :
- Rare : cardiomyopathie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée.
- Rare : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, diarrhée et douleur abdominale.
- Peu fréquent : flatulences.
- Rare : pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie. Pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : élévation des enzymes hépatiques dans le sang et de la bilirubinémie.
- Rare : anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie sévère avec stéatose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée et prurit.
- Rare : urticaire, pigmentation des ongles et de la peau, et sueurs.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : myalgies.
- Peu fréquent : myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
- Fréquent : malaise.
- Peu fréquent : asthénie, fièvre et douleur généralisée.
- Rare : douleur thoracique et syndrome pseudo-grippal, frissons.

Les données cliniques sont limitées quant à l'utilisation de Retrovir solution à diluer pour perfusion pour une durée de traitement supérieure à 2 semaines, bien que certains patients aient reçu le traitement jusqu'à 12 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie, neutropénie et leucopénie. Les réactions locales étaient peu fréquentes.

Les données disponibles des études réalisées avec Retrovir montrent que l'incidence des nausées et des autres événements indésirables fréquents rapportés décroît régulièrement avec le temps, au cours des premières semaines de traitement par Retrovir.

Effets indésirables et prévention de la transmission maternofœtale :

Lors d'une étude contrôlée contre placebo, l'ensemble des événements indésirables cliniques et des anomalies des paramètres biologiques ont été similaires chez les femmes des groupes Retrovir et placebo. Toutefois, une anémie légère à modérée a été observée plus souvent avant l'accouchement chez les femmes traitées par la zidovudine.

Dans la même étude, les taux d'hémoglobine des nourrissons traités par Retrovir dans cette indication étaient légèrement moindres que dans le groupe placebo. Aucune transfusion n'a toutefois été nécessaire. L'anémie a régressé dans les 6 semaines suivant la fin du traitement par Retrovir. Les autres événements indésirables (cliniques et biologiques) étaient similaires dans les groupes Retrovir et placebo. Les conséquences à long terme d'une exposition à Retrovir *in utero* et dès la naissance ne sont pas connues.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Retrovir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Retrovir ne doit pas être poursuivi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes et signes :

Des posologies allant jusqu'à 7,5 mg/kg ont été administrées par perfusion toutes les 4 heures pendant 2 semaines à 5 patients. Un patient a éprouvé de l'anxiété alors que les 4 autres n'ont développé aucun effet indésirable.

Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés tels que fatigue, céphalées, vomissements et troubles hématologiques occasionnels, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été observé suite à un surdosage aigu à la zidovudine administrée par voie orale. Après la prise d'une quantité non spécifiée de zidovudine par un patient chez qui des taux sériques compatibles avec un surdosage supérieur à 17 g ont été observés, aucune séquelle à court terme d'ordre hématologique, biochimique ou clinique n'a été observée.

Traitement :

Les patients doivent bénéficier d'une surveillance étroite, à la recherche d'éventuels effets toxiques (cf Effets indésirables), et recevoir un traitement comportant les mesures appropriées.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'auront que peu d'effet sur l'élimination de la zidovudine, mais accéléreront celle du métabolite glucuronoconjugué.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analogue nucléosidique, code ATC : J05AF01.

Mécanisme d'action :

La zidovudine est un antiviral particulièrement actif *in vitro* sur les rétrovirus, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La zidovudine est phosphorylée dans les cellules infectées et les cellules saines en dérivé monophosphate par une thymidine-kinase cellulaire. Les phosphorylations successives en dérivés di- et triphosphate sont catalysées respectivement par une thymidilate-kinase cellulaire et des kinases non spécifiques. La zidovudine triphosphate est à la fois substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse virale. De plus, son incorporation dans la chaîne d'ADN proviral en empêche l'élongation. La zidovudine triphosphate est environ 100 fois plus inhibitrice vis-à-vis de la transcriptase inverse du VIH que vis-à-vis de l'ADN alpha-polymérase cellulaire.

Expérience clinique et virologique :

Les relations entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la zidovudine et la réponse clinique au traitement sont toujours à l'étude. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas encore standardisés et les résultats peuvent ainsi varier en fonction de la méthodologie utilisée.

Des données *in vitro* ont montré une baisse de la sensibilité à la zidovudine d'isolats du VIH provenant de patients traités au long cours par Retrovir. Les informations disponibles indiquent que pour les patients à un stade précoce de la maladie, la fréquence et l'importance de la diminution de la sensibilité *in vitro* sont nettement moindres qu'aux stades avancés de l'infection par le VIH.

Une diminution de sensibilité liée à l'émergence de souches résistantes à la zidovudine limite l'utilité de la zidovudine en monothérapie. Lors des essais cliniques, les résultats cliniques montrent que la zidovudine, notamment en association avec la lamivudine, mais aussi avec la didanosine ou la zalcitabine, entraîne une diminution significative du risque de progression de la maladie et du taux de mortalité. L'utilisation d'un inhibiteur de protéase avec l'association zidovudine/lamivudine a montré un bénéfice additionnel en retardant l'évolution de la maladie et en améliorant le taux de survie, ceci comparativement à la bithérapie.

L'efficacité antivirale *in vitro* d'associations d'antirétroviraux fait actuellement l'objet de recherches. Les études cliniques et celles conduites *in vitro* sur la zidovudine en association avec la lamivudine indiquent que les isolats de virus résistants à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à la zidovudine quand ils acquièrent simultanément une résistance à la lamivudine.

De plus, les études cliniques montrent que l'association zidovudine-lamivudine retarde l'émergence d'une résistance à la zidovudine chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, lamivudine et interféron-alpha).

La résistance aux analogues de la thymidine (dont la zidovudine fait partie) est bien caractérisée et résulte de l'accumulation de mutations spécifiques successives (pouvant aller jusqu'à 6) au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 de la transcriptase inverse du VIH. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine du fait de l'association de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins 4 de ces 6 mutations. Ces mutations de résistance aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, une forte résistance croisée aux autres nucléosidiques, ce qui autorise l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur de la transcriptase inverse.

Deux profils de mutations induisant des résistances à plusieurs médicaments entraînent une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse. Le premier est caractérisé par des mutations au niveau des codons 62, 75, 77, 116 et 151 de la transcriptase inverse du VIH et le second implique une mutation T69S avec insertion de 6 paires de bases à la même position. Ces deux profils de résistance à plusieurs analogues nucléosidiques ont pour conséquence de limiter fortement le choix des futures options thérapeutiques.

Dans l'étude américaine ACTG076, une diminution du risque de transmission maternofœtale du VIH-1 a été démontrée (taux d'infection de 23 % pour le placebo *versus* 8 % pour la zidovudine) après administration de Retrovir (100 mg, 5 fois/jour) chez les femmes enceintes (14 à 34 semaines d'aménorrhée), infectées par le VIH, et chez leurs nouveau-nés (2 mg/kg, toutes les 6 heures) jusqu'à l'âge de 6 semaines.

Dans l'étude menée en Thaïlande par le CDC en 1998 sur une plus courte durée de traitement, l'utilisation de Retrovir par voie orale en monothérapie (300 mg, 2 fois/jour), de la 36[e] semaine d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement, a également réduit le taux de transmission maternofœtale du VIH (taux d'infection de 19 % pour le placebo *versus* 9 % pour la zidovudine). Ces données, ainsi que celles d'une étude publiée comparant divers traitements avec la zidovudine dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH, ont montré que les traitements de courte durée (à partir de la 36[e] semaine d'aménorrhée) de la mère sont moins efficaces que des traitements plus prolongés (de la 14[e] à la 34[e] semaine d'aménorrhée) en terme de réduction de la transmission périnatale du VIH.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Adulte :

Absorption :

Des cinétiques dose indépendantes ont été observées chez les patients recevant des perfusions d'une heure de 1 à 5 mg/kg, 3 à 6 fois par jour. Une perfusion d'une heure, de 2,5 mg/kg toutes les 4 heures entraîne à l'équilibre des concentrations plasmatiques moyennes maximales de 4,0 µmol/l (1,1 µg/ml) et minimales de 0,4 µmol/l (0,1 µg/ml).

Distribution :

La demi-vie plasmatique terminale moyenne est de 1,1 heure, la clairance corporelle totale moyenne de 27,1 ml/min/kg et le volume apparent de distribution de 1,6 l/kg.

Chez l'adulte, le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma observées 2 à 4 heures après administration de la zidovudine est d'approximativement 0,5. Des données indiquent que la zidovudine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique et le sang fœtal. La zidovudine est également détectable dans le sperme et le lait.

La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est relativement faible (34 à 38 %) et ne laisse pas présager d'interactions médicamenteuses par déplacement du site de fixation.

Biotransformation :

La zidovudine est principalement éliminée par conjugaison hépatique sous forme d'un métabolite glucuroconjugué inactif. Le dérivé 5'-glucuronoconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire, représentant 50 à 80 % de la dose administrée, excrétée par voie rénale.

Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino-3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

Élimination :

La clairance rénale de la zidovudine excède largement la clairance de la créatinine, indiquant l'existence d'une sécrétion tubulaire significative.

Population pédiatrique :

Absorption :

Chez l'enfant de plus de 5 à 6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui de l'adulte. Les concentrations plasmatiques maximales à l'équilibre sont de 1,46 µg/ml après une dose de zidovudine par voie intraveineuse de 80 mg/m^2 de surface corporelle, de 2,26 µg/ml après une dose de 120 mg/m^2 et de 2,96 µg/ml après une dose de 160 mg/m^2.

Distribution :

Après administration intraveineuse, les valeurs moyennes de la demi-vie plasmatique terminale et de la clairance corporelle totale sont respectivement de 1,5 heures et 30,9 ml/min/kg.

Chez l'enfant, le rapport des concentrations moyennes LCR/plasma observées 0,5 à 4 heures après administration orale de la zidovudine varie de 0,52 à 0,85. Ce rapport est de 0,87, 1 à 5 heures après perfusion intraveineuse de 1 heure. Lors d'une perfusion intraveineuse continue, le rapport des concentrations moyennes à l'état d'équilibre LCR/plasma est de 0,24.

Biotransformation :

Le métabolite principal est le 5'-glucuronoconjugué. Après administration intraveineuse, 29 % de la dose étaient éliminés dans l'urine sous forme inchangée et 45 % sous forme de glucuronoconjugué.

Élimination :

La clairance rénale de la zidovudine est nettement supérieure à celle de la créatinine, indiquant une importante sécrétion tubulaire.

Les données disponibles de pharmacocinétique chez le nouveau-né et le nourrisson montrent une diminution de la glucuronoconjugaison de la zidovudine qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité, une baisse de la clairance et une plus longue demi-vie chez les enfants de moins de 14 jours. Passé cet âge, la pharmacocinétique semble identique à celle de l'adulte.

Grossesse :

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée lors d'une étude portant sur 8 femmes au cours du 3[e] trimestre de grossesse. Aucune preuve d'accumulation médicamenteuse n'a été observée en cours de grossesse. La pharmacocinétique de la zidovudine était similaire à celle des femmes adultes non enceintes. Les concentrations plasmatiques de zidovudine mesurées chez le nouveau-né à la naissance étaient comparables à celles trouvées dans le plasma maternel lors de l'accouchement. Ceci confirme la transmission passive transplacentaire du médicament.

Sujets âgés :

Il n'existe pas de données spécifiques sur la pharmacocinétique de la zidovudine chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, la concentration maximale plasmatique de zidovudine administrée par voie orale, est de 50 % supérieure à celle retrouvée chez le sujet sain. L'exposition systémique (mesurée par la surface sous la courbe) est augmentée de 100 %, la demi-vie n'est pas significativement modifiée. Par ailleurs, en cas d'insuffisance rénale sévère, une accumulation importante du métabolite principal glucuronoconjugué est observée. Cette accumulation ne semble cependant pas être à l'origine de toxicité. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'ont pas d'effet significatif sur l'élimination de la zidovudine, alors qu'elles augmentent celle de son métabolite glucuronoconjugué inactif (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisants hépatiques :

Les données concernant la pharmacocinétique de la zidovudine chez l'insuffisant hépatique sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Mutagenèse :

La zidovudine n'est pas mutagène sur le test d'Ames mais elle l'est légèrement dans le test sur cellules de lymphome de souris. La réponse a été positive sur le test de transformation cellulaire *in vitro*.

Un effet clastogène (altération chromosomique) a été observé *in vitro* sur des lymphocytes humains et *in vivo* chez le rat et la souris lors de tests du micronucleus, après administration de doses orales répétées. Une étude cytogénétique, réalisée *in vivo* chez le rat, n'a pas montré d'anomalies chromosomiques. Une étude des lymphocytes du sang périphérique, provenant de 11 patients atteints du sida, a montré une fréquence de cassure chromosomique plus élevée chez les sujets recevant Retrovir que chez les sujets non traités. Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez l'adulte, y compris chez la femme enceinte, recevant de la zidovudine dans le traitement de l'infection par le VIH-1, ou dans la prévention de la transmission maternofœtale du VIH. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang du cordon chez les nouveau-nés dont la mère est traitée par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, à des doses équivalentes à celles administrées chez l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation plus importante des analogues nucléosidiques à l'ADN dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères comparativement à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Cancérogenèse :

Dans les études de cancérogenèse réalisées chez la souris et le rat après administration par voie orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intravaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur d'origine médicamenteuse n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

De plus, deux études de cancérogenèse transplacentaire ont été menées sur la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12[e] au 18[e] jour de gestation. Un an après la naissance, une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel, à terme) a été observée. Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses $\leqslant$ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance au 10[e] jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et un délai d'apparition semblables à ceux de l'étude de cancérogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve comme quoi la zidovudine agit en tant qu'agent cancérigène transplacentaire.

En conclusion, même si les données de cancérogenèse transplacentaire provenant de la première étude représentent un risque hypothétique, il a bien été prouvé que l'administration de zidovudine au cours de la grossesse réduit le risque de transmission maternelle du VIH à l'enfant non infecté.

Toxicologie de la reproduction :
Des études menées chez des rats et des lapins en gestation, recevant de la zidovudine par voie orale, à des doses allant jusqu'à 450 et 500 mg/kg/jour respectivement au cours de la période d'organogenèse n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Toutefois une augmentation statistiquement significative des résorptions fœtales a été observée chez des rats recevant 150 à 450 mg/kg/jour de zidovudine et chez des lapins recevant 500 mg/kg/jour de zidovudine.
Une autre étude sur des rats, rapportée par la suite, a montré qu'une dose de 3000 mg/kg/jour, ce qui est très proche de la dose orale létale médiane (3683 mg/kg), entraînait une toxicité maternelle importante et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales. Aucun effet tératogène n'a été observé dans cette étude aux plus faibles doses évaluées (600 mg/kg/jour ou moins).

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon dans son emballage extérieur.
Durée de conservation après ouverture du flacon : Cf Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Retrovir solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant administration.
Étant donné que la solution ne contient aucun conservateur antimicrobien, la dilution doit être réalisée dans de strictes conditions d'asepsie, de préférence immédiatement avant l'administration. Toute solution partiellement utilisée ne doit pas être réemployée.
La dose requise doit être ajoutée, puis mélangée à une solution pour perfusion intraveineuse de glucose à 5 % m/v de façon à obtenir une concentration finale de zidovudine de 2 mg/ml ou 4 mg/ml. Ces dilutions sont chimiquement et physiquement stables pendant 48 heures à 5 °C et à 25 °C. En cas d'apparition d'un trouble dans le produit, avant ou après dilution ou pendant la perfusion, la préparation ne doit pas être utilisée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé aux hôpitaux et soumis à des dispositions particulières.
AMM 3400955801146 (1987, RCP rév 29.05.17).
Collect.
Titulaire de l'AMM : VIIV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.
Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

REVATIO ®
sildénafil

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 20 mg (biconvexe, rond ; inscrit « Pfizer » sur une face et « RVT 20 » sur l'autre ; blanc) : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées de 15.
Poudre pour suspension buvable à 10 mg/ml (blanche à blanc cassé) : Flacon de 125 ml + 1 godet doseur (gradué pour indiquer 30 ml) + 1 seringue graduée pour administration orale (de 3 ml) avec adaptateur à pression, boîte unitaire.

COMPOSITION
Comprimé : *p cp*
Sildénafil (DCI) citrate
exprimé en sildénafil .... 20 mg
Excipients : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétate de glycérol.
Excipient à effet notoire : lactose (0,7 mg/cp).

Poudre pour suspension buvable : *p ml**
Sildénafil (DCI) citrate
exprimé en sildénafil .... 10 mg
Excipients : sorbitol, acide citrique anhydre, sucralose, citrate de sodium, gomme xanthane, dioxyde de titane (E171), benzoate de sodium (E211), silice colloïdale anhydre. *Arôme raisin :* maltodextrine, concentré de jus de raisins, gomme acacia, concentré de jus d'ananas, acide citrique anhydre, arôme naturel.
Excipient à effet notoire : sorbitol (250 mg/ml).
Chaque flacon de suspension buvable reconstituée (112 ml, dont 90 ml sont destinés à la dispensation de la dose par voie orale) contient 1,12 g de sildénafil (sous forme de citrate).
* De suspension reconstituée.

DC INDICATIONS
Adultes :
Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.
Population pédiatrique :
Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans.
L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement doit être uniquement initié et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. En cas de détérioration de l'état clinique malgré le traitement par Revatio, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
POSOLOGIE :
Adultes :
La dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour. Les médecins doivent prévenir les patients qu'en cas d'oubli d'une prise du traitement, ils devront prendre dès que possible la dose oubliée et continuer ensuite selon la posologie prescrite. Les patients ne doivent pas prendre une dose double pour compenser celle oubliée.
Population pédiatrique (de 1 an à 17 ans) :
Chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans, la dose recommandée est :
- poids corporel ⩽ 20 kg : 10 mg (1 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour ;
- poids corporel > 20 kg : 20 mg (2 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour.

Les doses utilisées en pédiatrie dans le traitement de l'HTAP ne doivent pas dépasser celles recommandées ci-dessus (cf également rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Les comprimés à 20 mg ne doivent pas être utilisés chez les patients plus jeunes chez qui la posologie préconisée est de 10 mg 3 fois par jour. D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles pour l'administration chez les patients de poids corporel ⩽ 20 kg ou les patients plus jeunes qui ne peuvent pas avaler des comprimés.
Traitements concomitants :
D'une façon générale, toute adaptation de la posologie ne sera envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de l'association médicamenteuse.
Une diminution de la posologie à 20 mg deux fois par jour doit être envisagée lorsque le sildénafil est administré en association à un traitement par des inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'érythromycine ou le saquinavir. Une diminution de la posologie à 20 mg une fois par jour est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone. Pour une utilisation du sildénafil avec les inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants, cf Contre-indications. Une adaptation de la dose de sildénafil peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 (cf Interactions).
Populations particulières :
Personnes âgées (⩾ 65 ans) :
Un ajustement de la posologie n'est pas requis chez les sujets âgés. L'efficacité clinique sur la distance de marche parcourue en 6 minutes peut être moindre chez les sujets âgés.
Insuffisants rénaux :
Un ajustement de la posologie initiale n'est pas requis en cas d'insuffisance rénale, y compris en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Un ajustement à la baisse de la posologie à 20 mg deux fois par jour doit être envisagé après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque seulement si le traitement n'est pas bien toléré.
Insuffisants hépatiques :
Un ajustement de la posologie initiale n'est pas requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique (classes Child-Pugh A et B). Un ajustement à la baisse de la posologie à 20 mg deux fois par jour doit être envisagé après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque seulement si le traitement n'est pas bien toléré.
Revatio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) : cf Contre-indications.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant âgé de moins de 1 an, l'efficacité et la sécurité de Revatio n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Interruption du traitement :
Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de Revatio n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire. Cependant, afin d'éviter l'éventuelle survenue d'une dégradation clinique brutale au moment de l'interruption, la posologie doit être réduite de façon progressive. Une surveillance accrue est recommandée durant la période d'interruption.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale exclusivement.
Comprimé :
Les comprimés doivent être pris toutes les 6 à 8 heures environ avec ou sans nourriture.
Suspension buvable :
La suspension buvable reconstituée (suspension buvable de couleur blanche, arôme raisin) doit être prise toutes les 6 à 8 heures environ avec ou sans nourriture. Le flacon devra être agité pendant au moins 10 secondes avant d'y prélever la dose requise.
Pour les instructions relatives à la reconstitution de la suspension buvable avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec les produits dits donneurs de monoxyde d'azote (tels que le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés, sous quelque forme que ce soit, en raison des effets hypotenseurs des nitrates (cf Pharmacodynamie).
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tels que le sildénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (cf Interactions).
- Association avec les inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, ritonavir) : cf Interactions.
- Patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La sécurité du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation est par conséquent contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, d'hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) à l'initiation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'efficacité de Revatio n'a pas été établie chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire sévère (classe fonctionnelle IV). Si l'état clinique se détériore, les traitements qui sont recommandés au stade sévère de la maladie (par exemple époprosténol) doivent être envisagés (cf Posologie/Mode d'administration).
Le rapport bénéfice/risque du sildénafil n'a pas été établi chez les patients en classe fonctionnelle I (classification OMS de l'hypertension artérielle pulmonaire).
Les études avec le sildénafil ont été menées dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique), dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif ou à une maladie cardiaque congénitale (cf Pharmacodynamie). L'utilisation du sildénafil dans les autres formes d'HTAP n'est pas recommandée.
Au cours de la phase d'extension de suivi long terme d'une étude pédiatrique, une augmentation des décès a été observée chez les patients recevant des doses supérieures à celles recommandées à la rubrique Posologie/Mode d'administration ci-dessus. En conséquence, les doses utilisées en pédiatrie dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ne devront pas dépasser les doses recommandées (cf également rubriques Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Rétinite pigmentaire :
La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée chez les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiestérases rétiniennes) et par conséquent, l'utilisation du sildénafil est déconseillée.
Effet vasodilatateur :
Lors de la prescription de sildénafil, il conviendra de considérer avec attention la possibilité de survenue d'un effet délétère lié aux propriétés vasodilatatrices légères à modérées du sildénafil, chez les patients présentant certaines pathologies sous-jacentes telles qu'une hypotension, une déplétion hydrique, une obstruction majeure à l'éjection du ventricule gauche ou une dysfonction du système nerveux autonome (cf infra).
Facteurs de risque cardiovasculaires :
Au cours de l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du sildénafil dans la dysfonction érectile chez l'homme, des événements cardiovasculaires graves tels que : infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés, en relation temporelle avec l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme étant survenus au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme étant survenus après l'utilisation du sildénafil sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.
Priapisme :
Le sildénafil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).
Depuis la mise sur le marché, des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés chez les patients recevant du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente (cf Effets indésirables).
Crises vaso-occlusives chez des patients ayant une anémie falciforme :
Le sildénafil ne doit pas être utilisé chez des patients ayant une hypertension artérielle secondaire à une anémie falciforme. Dans une étude clinique, des événements de crises vaso-occlusives nécessitant une hospitalisation ont été plus fréquemment rapportés chez des patients recevant Revatio que chez ceux recevant du placebo conduisant à l'arrêt prématuré de cette étude.
Effets indésirables visuels :
Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une affection rare, ont été notifiés spontanément et dans le cadre d'une étude observationnelle suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (cf Effets indésirables). En cas d'apparition de toute anomalie visuelle soudaine, le traitement doit être immédiatement interrompu et une alternative thérapeutique doit être envisagée (cf Contre-indications).
Traitement concomitant avec un médicament alpha-bloquant :
Il convient d'être prudent lorsque le sildénafil est administré à des patients recevant un alphabloquant car l'administration concomitante est susceptible de conduire à une hypotension symptomatique chez les personnes prédisposées (cf Interactions). Afin de minimiser les risques d'hypotension orthostatique, les patients doivent être stabilisés sur le plan hémodynamique avec leur traitement par alphabloquant avant d'instaurer un traitement par le sildénafil. Les patients devront être informés de la conduite à tenir en cas de survenue des symptômes d'une hypotension orthostatique.
Troubles hémorragiques :
Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium *in vitro*. Il n'existe pas de données sur la tolérance du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.
Traitement concomitant avec un antivitamine K :
Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, le risque de saignement peut être augmenté lorsque le sildénafil est initié chez des patients utilisant déjà un médicament antivitamine K (AVK), notamment chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une maladie du tissu conjonctif.
Maladie veino-occlusive :
Aucune donnée n'est disponible pour le sildénafil chez les patients présentant une hypertension pulmonaire associée à une maladie pulmonaire veino-occlusive. Cependant, des cas d'œdèmes pulmonaires menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec des vasodilatateurs (principalement la prostacycline) lorsque ces derniers sont utilisés chez ce type de patients. Par conséquent, si des signes d'œdème pulmonaire apparaissent lorsque le sildénafil est administré à des patients présentant une hypertension pulmonaire, l'éventualité d'une maladie veino-occlusive associée doit être envisagée.
Intolérance au galactose (comprimé) :
Le pelliculage du comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Intolérance au fructose (suspension buvable) :
La poudre contient du sorbitol. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Association du sildénafil avec le bosentan :
L'efficacité du sildénafil chez des patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 :
La sécurité et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres médicaments contenant un inhibiteur de la PDE5, y compris le Viagra, n'ont pas été étudiées dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le recours à de telles associations n'est donc pas recommandé (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :
Études in vitro :
Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil, tandis que les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil. Pour les recommandations concernant les adaptations de dose, cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications.

Études in vivo :

- L'administration concomitante de sildénafil par voie orale et d'époprosténol par voie intraveineuse a été étudiée (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- L'efficacité et la sécurité du sildénafil administré en association à d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple ambrisentan, iloprost) n'ont pas été étudiées par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'association de traitements.
- La sécurité et l'efficacité du sildénafil en coadministration avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'analyse pharmacocinétique de population des données des essais cliniques réalisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire a montré une diminution de la clairance du sildénafil et/ou une augmentation de sa biodisponibilité orale en cas d'administration simultanée avec des substrats du CYP3A4 seuls ou associés à des bêtabloquants. Ils étaient les seuls facteurs pour lesquels un effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du sildénafil a été mis en évidence chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire. L'exposition systémique au sildénafil chez les patients sous traitement par substrats du CYP3A4 seuls et par substrats du CYP3A4 associés aux bêtabloquants était plus élevée de 43 % et 66 %, respectivement, par rapport aux patients ne recevant pas ces classes de médicaments. L'exposition au sildénafil a été 5 fois plus élevée à une dose de 80 mg trois fois par jour en comparaison avec l'exposition à une dose de 20 mg trois fois par jour. Cette différence de concentration correspond à l'augmentation de l'exposition au sildénafil observée au cours des études d'interactions médicamenteuses spécifiques avec les inhibiteurs du CYP3A4 (à l'exception des inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants, tels que kétoconazole, itraconazole, ritonavir).
- Les inducteurs du CYP3A4 ont semblé avoir un impact important sur la pharmacocinétique du sildénafil chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire ; ce qui a été confirmé lors de l'étude d'interaction *in vivo* avec le bosentan, un inducteur du CYP3A4.
- L'administration concomitante de bosentan (un inducteur modéré du CYP3A4, du CYP2C9 et probablement du CYP2C19) à la dose de 125 mg deux fois par jour et de sildénafil à la dose de 80 mg trois fois par jour (à l'état d'équilibre) durant 6 jours à des volontaires sains a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) du sildénafil de 63 %. Une analyse pharmacocinétique de population a été menée sur des données concernant l'utilisation du sildénafil chez des patients adultes présentant une HTAP et ayant participé à des essais cliniques, notamment à une étude de 12 semaines visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une dose de 20 mg de sildénafil administrée trois fois par jour par voie orale associé à une dose stable de bosentan (62,5 mg à 125 mg deux fois par jour). Cette analyse a indiqué que l'administration concomitante du bosentan entraînait une baisse de l'exposition au sildénafil du même ordre que celle observée chez les volontaires sains (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- L'efficacité du sildénafil doit être étroitement surveillée chez les patients recevant simultanément un inducteur puissant du CYP3A4, tel que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis et la rifampicine.
- L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 1000 % (11 fois) de l'ASC du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ces observations sont en accord avec les effets marqués du ritonavir observés sur un grand nombre de substrats du cytochrome P450. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (cf Contre-indications).
- L'administration concomitante de sildénafil (100 mg en prise unique) et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir. Pour les recommandations concernant les adaptations de dose, cf Posologie/Mode d'administration.
- Une augmentation de 182 % de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration de sildénafil (100 mg en prise unique) avec l'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours) a été observée. Pour les recommandations concernant les adaptations de dose, cf Posologie/Mode d'administration. Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, sur la Cmax, sur le Tmax, sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Il n'y a pas lieu de préconiser une adaptation de la posologie. Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % des concentrations plasmatiques du sildénafil. Il n'y a pas lieu de préconiser une adaptation de la posologie.
- Des effets similaires à celui exercés par le ritonavir sont attendus avec les inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole (cf Contre-indications). Avec les inhibiteurs du CYP3A4 comme la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone, un effet intermédiaire entre celui du ritonavir et celui des inhibiteurs du CYP3A4 comme le saquinavir ou l'érythromycine est attendu, une augmentation de l'exposition d'un facteur 7 étant supposée. Par conséquent, des ajustements de la posologie sont recommandés lors de l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration).
- L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, a suggéré que l'administration concomitante de bêtabloquants avec des substrats du CYP3A4 pourrait entraîner une augmentation supplémentaire de l'exposition au sildénafil, comparativement à l'administration de substrats du CYP3A4 seuls.
- Le jus de pamplemousse est un inhibiteur faible du métabolisme induit par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et peut entraîner une légère augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil. Il n'y a a priori pas lieu de préconiser une adaptation de la posologie mais par mesure de précaution la prise concomitante de jus de pamplemousse et du sildénafil n'est pas recommandée.
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet des antiacides (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) en doses uniques sur la biodisponibilité du sildénafil.
- Il n'a pas été mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du sildénafil lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel).
- Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction importante avec le sildénafil (cf Contre-indications).

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments :

Études in vitro :

- Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (IC_{50} > 150 µM) du cytochrome P450.
- Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiestérases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible.

Études in vivo :

- Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif du sildénafil sur l'exposition à l'atorvastatine (augmentation de 11 % de l'ASC), ce qui suggère que le sildénafil n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur le CYP3A4.
- Aucune interaction n'a été observée entre le sildénafil (dose unique de 100 mg) et l'acénocoumarol.
- Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation par le sildénafil (50 mg) de l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).
- Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation par le sildénafil (50 mg) de l'effet hypotenseur induit par l'alcool chez des volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dl.
- Au cours d'une étude portant sur des volontaires sains, le sildénafil (80 mg trois fois par jour) a entraîné à l'état d'équilibre une augmentation de 50 % de l'ASC des concentrations plasmatiques du bosentan (administré à la dose de 125 mg deux fois par jour). Une analyse pharmacocinétique de population a été menée sur des données issues d'une étude portant sur des patients adultes présentant une HTAP et recevant un traitement à dose stable par bosentan (62,5 mg à 125 mg deux fois par jour). Cette analyse a mis en évidence une augmentation de l'ASC du bosentan (20 % (95 % IC : 9,8 - 30,8), lorsqu'il est associé à une dose stable de sildénafil (20 mg trois fois par jour), plus faible que celle observée chez les volontaires sains lorsqu'il est associé à 80 mg de sildénafil trois fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des sujets hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique en position couchée de 8 mmHg. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante en position couchée était de 7 mmHg. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle systémique étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains.
- Au cours de trois études spécifiques portant sur les interactions médicamenteuses, l'alphabloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément à des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate stabilisés par un traitement par la doxazosine. Dans ces études, il a été observé des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg et 8/4 mmHg, respectivement, et des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés simultanément chez des patients stabilisés avec le traitement par la doxazosine, une hypotension orthostatique symptomatique a été observée dans de rares cas. Parmi ces cas étaient décrits des sensations vertigineuses et des sensations d'ébriété, mais aucune syncope. L'administration concomitante de sildénafil à des patients recevant un traitement par alphabloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez les personnes prédisposées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il n'a pas été observé d'effet du sildénafil (100 mg en une prise unique) sur la pharmacocinétique de l'antiprotéase saquinavir, substrat inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre.
- En accord avec la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique [GMPc] (cf Pharmacodynamie), il a été mis en évidence une potentialisation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Riociguat : les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tels que le sildénafil, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif du sildénafil sur les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylœstradiol et 150 µg de lévonorgestrel).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

En raison d'un manque de données chez la femme enceinte, Revatio n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer sauf si des mesures contraceptives appropriées sont utilisées.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sildénafil chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ne montrent pas d'effet nocif direct ou indirect sur la gestation et le développement embryofœtal. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

En raison d'un manque de données, Revatio ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf en cas d'extrême nécessité.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Revatio ne doit pas être administré à la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Les études précliniques conventionnelles de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Revatio a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ayant été rapportés dans les études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent tester au préalable leur réaction individuelle à Revatio avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours de l'étude pivot contrôlée contre placebo utilisant Revatio dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 207 patients a été randomisé pour être traité avec 20 mg, 40 mg ou 80 mg, trois fois par jour de Revatio comprimés par voie orale et 70 patients ont été randomisés dans le groupe placebo. La durée prévue du traitement était de 12 semaines. La fréquence globale d'interruptions du traitement chez les patients traités par le sildénafil aux doses de 20 mg, 40 mg et 80 mg trois fois par jour a été respectivement de 2,9 %, 3 % et 8,5 %, comparativement à 2,9 % sous placebo. Sur les 277 patients randomisés dans l'étude pivot, 259 ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Des doses allant jusqu'à 80 mg trois fois par jour (soit 4 fois la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour) ont été administrées et après 3 ans, 87 % des 183 patients restés sous traitement recevaient Revatio 80 mg trois fois par jour.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo utilisant Revatio en association avec l'époprosténol par voie intraveineuse dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 134 patients a été traité par Revatio (selon un schéma posologique consistant en l'administration de doses croissantes partant de 20 mg, puis 40 mg, puis 80 mg, trois fois par jour, en fonction de la tolérance) et époprosténol, et 131 patients ont été traités par placebo et époprosténol. La durée prévue du traitement était de 16 semaines. La fréquence globale d'interruptions du traitement chez les patients traités par sildénafil/époprosténol en raison d'effets indésirables était de 5,2 % contre 10,7 % chez les patients traités par placebo/époprosténol. Les effets indésirables récemment rapportés qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe traité par sildénafil/époprosténol, ont été : hyperhémie oculaire, vision trouble, congestion nasale, sueurs nocturnes, douleurs dorsales et sécheresse buccale. La fréquence des effets indésirables déjà connus, tels que céphalées, rougeur de la face, douleur des extrémités et œdème était supérieure chez les patients traités par sildénafil/époprosténol par rapport aux patients traités par placebo/époprosténol. Parmi les sujets qui ont terminé l'étude initiale, 242 ont été inclus dans l'étude d'extension à long terme. Des doses jusqu'à 80 mg trois fois par jour ont été administrées et après 3 ans, 68 % des 133 patients restés sous traitement recevaient Revatio 80 mg trois fois par jour.

Au cours de deux études contrôlées *versus* placebo, les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (fréquence ⩾ 10 %) survenant sous Revatio par rapport au placebo ont été des céphalées, des rougeurs de la face, une dyspepsie, des diarrhées et des douleurs des extrémités.

Présentation des effets indésirables :

Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés dans l'étude pivot ou dans l'ensemble des études contrôlées contre placebo réalisées dans l'hypertension artérielle pulmonaire à des doses de 20, 40 ou 80 mg trois fois par jour, et survenus chez plus de 1 % des patients traités par Revatio et plus fréquemment observés que dans le groupe placebo (différence de plus de 1 %). Les effets indésirables sont répertoriés par classe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les notifications rapportées depuis la mise sur le marché sont indiquées *en italique*.

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V.14.0)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Cellulite, syndrome grippal, bronchite, sinusite, rhinite, gastroentérite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention hydrique
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, anxiété
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Migraine, tremblement, paresthésie, sensations de brûlure, hypoesthésie
Troubles oculaires	
Fréquent	Hémorragie rétinienne, déficience visuelle, vision trouble, photophobie, chromatopsie, cyanopsie, irritation oculaire, hyperhémie oculaire
Peu fréquent	Baisse de l'acuité visuelle, diplopie, sensation de gêne oculaire
Non déterminé	*Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) *, occlusion vasculaire rétinienne *, altération du champ visuel **
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Non déterminé	*Perte de l'audition brutale*
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Rougeurs de la face
Non déterminé	*Hypotension*
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Épistaxis, toux, congestion nasale
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Diarrhée, dyspepsie
Fréquent	Gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, ballonnement abdominal, sécheresse buccale

Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	Alopécie, érythème, sueurs nocturnes
Non déterminé	*Rash*
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur des extrémités
Fréquent	Myalgie, douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Troubles des fonctions des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Hémorragie pénienne, hématospermie, gynécomastie
Non déterminé	*Priapisme, érection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre

* Ces effets/réactions indésirables ont été rapportés chez les patients prenant du sildénafil pour le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme.

Population pédiatrique :

Dans une étude contrôlée *versus* placebo chez des patients âgés de 1 à 17 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire, un total de 174 patients a été traité trois fois par jour avec soit des doses faibles de Revatio (10 mg chez les patients > 20 kg ; aucun patient ⩽ 20 kg n'a reçu la faible dose), soit des doses moyennes (10 mg chez les patients ⩾ 8-20 kg ; 20 mg chez les patients ⩾ 20-45 kg ; 40 mg chez les patients > 45 kg) soit des doses élevées (20 mg chez les patients ⩾ 8-20 kg ; 40 mg chez les patients ⩾ 20-45 kg ; 80 mg chez les patients > 45 kg) et 60 patients ont reçu un placebo.

Le profil de tolérance observé dans cette étude pédiatrique correspond globalement à celui de l'adulte (voir tableau ci-dessus).

Les effets indésirables (EI) le plus fréquemment rapportés chez les patients prenant Revatio (fréquence de survenue ⩾ 1 %, toutes doses confondues) et dont la fréquence était > 1 % par rapport au placebo ont été : fièvre (11,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (11,5 %), vomissements (10,9 %), augmentation de l'érection incluant des érections péniennes spontanées chez les patients masculins (9 %), nausées (4,6 %), bronchite (4,6 %), pharyngite (4 %), rhinorrhée (3,4 %), pneumonie (2,9 %), rhinite (2,9 %).

Sur les 234 patients pédiatriques traités dans le cadre de l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 220 enfants ont été inclus dans la phase d'extension à plus long terme. Les enfants qui avaient reçu le sildénafil ont continué le traitement avec le même schéma posologique, alors que les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildénafil.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études à court et à long terme étaient, d'une façon générale, similaires à ceux observés lors de l'étude à court terme. Les effets indésirables rapportés chez > 10 % des 229 enfants traités par le sildénafil (toutes doses confondues et incluant 9 patients n'ayant pas continué l'étude à long terme) étaient : infections des voies respiratoires supérieures (31 %), maux de tête (26 %), vomissements (22 %), bronchite (20 %), pharyngite (18 %), fièvre (17 %), diarrhée (15 %), grippe (12 %) et épistaxis (12 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 94 (41 %) des 229 enfants recevant le sildénafil. Parmi les 94 enfants rapportant un effet indésirable grave, 14/55 (25,5 %) enfants faisaient partie du groupe à dose faible, 35/74 (47,3 %) du groupe à dose moyenne, et 45/100 (45 %) du groupe à dose élevée. Les effet indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec une fréquence ⩾ 1 % chez les patients sous sildénafil (toutes doses confondues) étaient : pneumonie (7,4 %), insuffisance cardiaque (5,2 %), hypertension pulmonaire (5,2 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,1 %), insuffisance ventriculaire droite (2,6 %), gastroentérite (2,6 %), syncope (2,2 %), bronchite (2,2 %), bronchopneumonie (2,2 %), hypertension artérielle pulmonaire (2,2 %), douleur thoracique (1,7 %), caries dentaires (1,7 %), choc cardiogénique (1,3 %), gastroentérite virale (1,3 %), infection urinaire (1,3 %).

Les effets indésirables graves suivants ont été considérés comme liés au traitement : entérocolite, convulsion, hypersensibilité, stridor, hypoxie, surdité d'origine neurosensorielle et arythmie ventriculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. A la dose de 200 mg, l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Le sildénafil étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines, il est peu probable que la clairance du sildénafil soit augmentée par la dialyse rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Urologie ; médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (code ATC : G04BE03).

Mécanisme d'action :

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), l'enzyme qui est responsable de la dégradation de la GMPc. Outre la présence de cette enzyme dans les corps caverneux du pénis, la PDE5 est également présente dans le système vasculaire pulmonaire. Par conséquent, le sildénafil accroît la GMPc présente au sein des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, cet effet peut conduire à une vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire et, dans une moindre mesure, à une vasodilatation de la circulation générale.

Effets pharmacodynamiques :

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafil était sélectif pour la PDE5. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiestérases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. La sélectivité est de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiestérase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Le sildénafil entraîne des diminutions faibles et transitoires de la pression artérielle, dans la plupart des cas sans retentissement clinique. Après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle systémique, le changement moyen par rapport à l'état initial de la pression artérielle systolique et diastolique a été une diminution de 9,4 mmHg et de 9,1 mmHg respectivement. Après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, des effets moindres en terme de diminution de la pression artérielle systémique ont été observés (une diminution de 2 mmHg à la fois de la pression systolique et diastolique). A la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour, aucune diminution des pressions artérielles systolique et diastolique n'a été constatée.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif à la lecture des ECG chez des volontaires sains ayant reçu des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif à la lecture des ECG après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire.

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70 % d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7 % et 6 % par rapport à l'état initial. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle est impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée *versus* placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce (n = 9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Efficacité clinique et sécurité :

Données d'efficacité chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo a été conduite chez 278 patients présentant une hypertension pulmonaire idiopathique, une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif et une HTAP consécutive à une réparation chirurgicale de lésions cardiaques congénitales. Les patients étaient randomisés dans un des quatre groupes de traitement : placebo, sildénafil 20 mg, sildénafil 40 mg ou sildénafil 80 mg, trois fois par jour. Sur les 278 patients randomisés, 277 patients ont reçu au moins 1 dose du médicament de l'étude. La population de l'étude était constituée de 68 hommes (25 %) et de 209 femmes (75 %), d'un âge moyen de 49 ans (extrêmes : 18 à 81 ans) et capables initialement de parcourir en 6 minutes une distance de marche comprise entre 100 et 450 mètres (moyenne : 344 mètres). Lors du diagnostic, 175 patients (63 %) inclus présentaient une hypertension pulmonaire idiopathique, 84 (30 %) présentaient une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif et 18 (7 %) présentaient une HTAP suivant une chirurgie réparatrice de lésions cardiaques congénitales. La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II de l'OMS (107/277, 39 %) ou III (160/277, 58 %) ; avec, à l'état initial, une distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes de 378 mètres et 326 mètres respectivement ; moins de patients étaient en classe I (1/277, 0,4 %) ou IV (9/277, 3 %) à l'état initial. Les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % ou une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche < 0,2 n'ont pas été étudiés.

Le sildénafil (ou le placebo) a été ajouté au traitement de fond des patients, lequel était susceptible d'inclure une association d'anticoagulants, de digoxine, d'inhibiteurs calciques, de diurétiques ou d'oxygène. L'utilisation de prostacycline, d'analogues de la prostacycline et d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline n'était pas autorisée en traitement d'association, et pas plus que ne l'était un apport supplémentaire en arginine. Les patients précédemment non répondeurs à un traitement par bosentan étaient exclus de l'étude.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évolution, entre l'état initial à l'inclusion et la 12^{e} semaine, de la distance de marche parcourue en 6 minutes. Une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée dans les 3 groupes recevant une dose de sildénafil comparativement aux groupes recevant un placebo. Les augmentations de la distance parcourue en 6 minutes ajustée par rapport à l'effet dans le groupe placebo, ont été de 45 mètres (p < 0,0001), 46 mètres (p < 0,0001) et 50 mètres (p < 0,0001) pour les groupes recevant respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil 3 fois par jour. Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effet entre les doses de sildénafil. Chez les patients dont la distance de marche à 6 minutes était initialement < 325 m, une amélioration a été observée avec des doses élevées (effet corrigé par rapport à l'effet dans le groupe placebo : 58 m, 65 m et 87 m avec respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg 3 fois par jour).

Une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée dans le groupe à la dose de 20 mg lors de l'analyse en fonction de la classe fonctionnelle OMS. Pour la classe fonctionnelle II et la classe fonctionnelle III, les augmentations de la distance de marche ajustée par rapport à l'effet dans le groupe placebo étaient respectivement de 49 mètres (p = 0,0007) et de 45 mètres (p = 0,0031).

L'amélioration de la distance parcourue en 6 minutes était apparente après 4 semaines de traitement et cet effet était toujours présent aux semaines 8 et 12. Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'étiologie (HTAP idiopathique et associée à une maladie du tissu conjonctif), la classe fonctionnelle de l'OMS, le sexe, la race, la localisation, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et l'index de résistance vasculaire pulmonaire.

Les patients sous sildénafil, toutes doses confondues, ont obtenu une diminution statistiquement significative de leur PAPm et de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par rapport aux patients sous placebo. Les effets sur la PAPm, exprimés en valeur moyenne ajustée par rapport à la valeur de l'effet dans le groupe placebo, ont été de - 2,7 mmHg (p = 0,04), de - 3 mmHg (p = 0,01) et de - 5,1 mmHg (p < 0,0001) avec respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour. Les effets du traitement, corrigés par rapport au placebo, sur la RVP étaient respectivement de - 178 dyne.sec/cm^{5} (p = 0,0051), de - 195 dyne.sec/cm^{5} (p = 0,0017) et de - 320 dyne.sec/cm^{5} (p < 0,0001), avec respectivement 20 mg ,40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour. La diminution de la RVP à la 12^{e} semaine avec 20 mg ,40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour (11,2 %, 12,9 %, 23,3 % par rapport à la valeur de base) a été proportionnellement plus importante que celle de la résistance vasculaire systémique (RVS) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). L'effet du sildénafil sur la mortalité n'est pas connu.

Avec chacune des doses de sildénafil, un pourcentage plus important de patients (soit 28 %, 36 % et 42 % des patients ayant reçu respectivement 20 mg ,40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour) ont présenté une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle OMS à la 12^{e} semaine comparativement au placebo (7 %). Les odd-ratio respectifs étaient de 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) et 5,75 (p < 0,0001).

Données de survie à long terme dans une population naïve :

Les patients inclus dans l'étude pivot étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension long terme en ouvert. A 3 ans, 87 % des patients recevaient la dose de 80 mg trois fois par jour. Au total 207 patients ont été traités avec Revatio dans l'étude pivot, et la mortalité a été mesurée sur une période de suivi d'au moins 3 ans. Dans cette population, les estimations par la méthode de Kaplan-Meier des taux de survie à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 96 %, 91 % et 82 %. La survie à 1, 2 et 3 ans des patients qui à l'inclusion étaient en classe fonctionnelle OMS II a été respectivement de 99 %, 91 % et 84 %, et pour les patients de la classe fonctionnelle OMS III à l'inclusion, la survie estimée était respectivement 94 %, 90 % et 81 %.

Données d'efficacité chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (lors de l'association à l'époprosténol) :

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo a été conduite chez 267 patients présentant une HTAP, et stabilisés par l'administration intraveineuse d'époprosténol. Les patients présentant une HTAP incluaient ceux présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive (212/267, 79 %) et une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif (55/267, 21 %). La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II de l'OMS (68/267, 26 %) ou III (175/267, 66 %) ; moins de patients étaient en classe I (3/267, 1 %) ou IV (16/267, 6 %) à l'état initial ; la classe fonctionnelle de l'OMS de quelques patients (5/267, 2 %) était inconnue. Les patients étaient randomisés dans les groupes placebo ou sildénafil (selon un schéma posologique consistant en l'administration de doses croissantes partant de 20 mg, puis 40 mg, puis 80 mg, trois fois par jour en fonction de la tolérance) en cas d'administration combinée d'époprosténol par voie intraveineuse.

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution, entre l'état initial et la semaine 16, du test de marche évaluant la distance parcourue en 6 minutes. Une amélioration statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée pour le sildénafil par rapport au placebo. Une augmentation moyenne de la distance de marche parcourue de 26 mètres, corrigée par rapport au placebo, a été observée en faveur de sildénafil (95 % CI : 10,8-41,2 ; p = 0,0009).

Pour les patients présentant une distance de marche initiale ⩾ 325 m, l'effet du traitement a été de 38,4 m en faveur du sildénafil. Pour les patients présentant une distance de marche initiale < 325 m, l'effet du traitement a été de 2,3 m en faveur du placebo. Pour les patients présentant une HTAP primitive, l'effet du traitement a été de 31,1 m comparé à 7,7 m pour les patients présentant une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif. La différence de résultat entre ces sous-groupes de randomisation peut être due au hasard, compte tenu de la petite taille des échantillons de patients traités.

Les patients sous sildénafil ont obtenu une diminution statistiquement significative de leur PAPm par rapport aux patients sous placebo. Un effet moyen du traitement corrigé par rapport au placebo de − 3,9 mmHg était observé en faveur du sildénafil (95 % CI : − 5,7, − 2,1 ; p = 0,00003). Le délai d'apparition d'une aggravation clinique était un critère secondaire défini comme le délai entre la randomisation et la première apparition d'un événement caractérisant une aggravation clinique (décès, transplantation pulmonaire, initiation d'un traitement par bosentan, ou détérioration clinique nécessitant une modification du traitement par époprosténol). Le traitement par sildénafil a significativement retardé le délai d'apparition d'une aggravation clinique de l'HTAP par rapport au placebo (p = 0,0074). 23 patients ont présenté une aggravation clinique dans le groupe placebo (17,6 %) contre 8 patients dans le groupe sildénafil (6 %).

Données de survie à long terme dans l'étude utilisant l'époprosténol en traitement de fond :

Les patients inclus dans l'étude associant le sildénafil avec l'époprosténol étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme en ouvert. A 3 ans, 68 % des patients recevaient la dose de 80 mg trois fois par jour. Au total, 134 patients ont été traités avec Revatio dans l'étude initiale, et la survie à long terme a été évaluée sur une période minimale de 3 ans. Dans cette population, les estimations par la méthode de Kaplan-Meier des taux de survie à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 92 %, 81 % et 74 %.

Efficacité et sécurité chez des patients adultes présentant une HTAP (en association avec du bosentan) :

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée chez 103 sujets cliniquement stables, traités par bosentan depuis au moins trois mois pour une HTAP (classe fonctionnelle II et III de l'OMS). Ces patients présentaient une HTAP primitive ou une HTAP associée à une connectivite et ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit du sildénafil (20 mg trois fois par jour) en association avec du bosentan (62,5 à 125 mg deux fois par jour). Le critère principal d'efficacité était l'évolution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes entre le début de l'étude et la semaine 12. Les résultats n'indiquent pas de différence significative en termes d'évolution moyenne de la distance parcourue par rapport au début de l'étude entre le groupe traité par sildénafil à la dose de 20 mg trois fois par jour et le groupe traité par placebo (13,62 m [95 % IC : − 3,89 à 31,12] et 14,08 m [95 % IC : − 1,78 à 29,95] respectivement).

Des différences ont été observées sur le test de marche de 6 minutes entre les patients du groupe HTAP primitive et ceux du groupe HTAP associée à une connectivite. Chez les sujets du groupe HTAP primitive (67 sujets), l'évolution moyenne par rapport à la valeur initiale était de 26,39 m (95 % IC : 10,70 à 42,08) et 11,84 m (95 % IC : − 8,83 à 32,52) respectivement pour le sildénafil et le

placebo. Toutefois, chez les sujets du groupe HTAP associée à une connectivite (36 sujets), l'évolution moyenne par rapport au début de l'étude était de − 18,32 m (95 % IC : − 65,66 à 29,02) et 17,50 m (95 % IC : − 9,41 à 44,41) respectivement pour le sildénafil et le placebo.

Globalement, les effets indésirables étaient semblables dans les deux groupes de traitement (sildénafil plus bosentan contre bosentan seul) et correspondaient au profil de sécurité connu du sildénafil utilisé en monothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Population pédiatrique :

Un total de 234 patients âgés de 1 à 17 ans a été traité dans une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, à doses croissantes.

Les patients (38 % masculins et 62 % féminins) avaient un poids corporel ⩾ 8 kg et une hypertension pulmonaire primitive [HPP] (33 %), ou une HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale (shunt gauche-droit 37 %, chirurgie réparatrice 30 %). Au cours de cet essai, 63 patients sur 234 (27 %) étaient âgés de moins de 7 ans (sildénafil administré à dose faible n = 2 ; dose moyenne n = 17 ; dose élevée n = 28 ; placebo n = 16) et 171 des 234 patients (73 %) étaient âgés de 7 ans ou plus (sildénafil administré à dose faible n = 40 ; dose moyenne n = 38 ; dose élevée n = 49 ; placebo n = 44). A l'inclusion, la plupart des patients étaient en classe fonctionnelle OMS I (75/234 = 32 %) ou II (120/234 = 51 %), peu de patients étaient en classe fonctionnelle OMS III (35/234 = 15 %) ou IV (1/234 = 0,4 %) ; pour quelques patients (3/234 = 1,3 %), la classe fonctionnelle OMS était inconnue.

Les patients n'avaient jamais reçu de traitement spécifique pour l'HTAP au préalable et l'utilisation de prostacycline, des analogues de la prostacycline ou des antagonistes des récepteurs aux endothélines n'était pas autorisée dans l'étude, ainsi que la supplémentation en arginine, nitrates, alphabloquants ou inhibiteurs puissants du CYP450 3A4.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de 16 semaines de traitement avec le sildénafil par voie orale dans une population de sujets pédiatriques pour améliorer la capacité à l'exercice mesurée par l'épreuve d'effort cardiorespiratoire chez les sujets capables de réaliser le test, n = 115). Les critères secondaires incluaient le suivi des paramètres hémodynamiques, l'évolution des symptômes cliniques et de la classe fonctionnelle selon la classification OMS, les modifications du traitement conventionnel et la mesure de la qualité de vie.

Les patients inclus étaient répartis dans l'un des trois groupes de traitement par sildénafil, dose faible (10 mg), moyenne (10-40 mg) ou élevée (20-80 mg) de Revatio administré trois fois par jour, ou dans le groupe placebo. Les doses administrées dans chaque groupe étaient ajustées en fonction du poids corporel (cf Effets indésirables). La proportion de sujets recevant un traitement conventionnel à l'inclusion (anticoagulants, digoxine, inhibiteurs calciques, diurétiques et/ou oxygène) était similaire chez les sujets recevant du sildénafil toutes doses confondues (47,7 %) et dans le groupe des sujet recevant le placebo (41,7 %).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de variation de la VO_2 max entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 16e semaine, par rapport au placebo toutes doses confondues (tableau 2).

Un total de 106 sujets sur 234 (45 %) était évaluable par le test d'effort cardiorespiratoire comprenant des enfants âgés de 7 ans ou plus et capables d'effectuer l'épreuve du test. Les enfants âgés de moins de 7 ans (sildénafil toutes doses confondues n = 47 ; placebo n = 16) étaient évaluables uniquement pour les critères secondaires.

La moyenne initiale de la VO_2 max était similaire entre les groupes de traitement par sildénafil (17,37 à 18,03 ml/kg/min), et légèrement plus élevée dans le groupe placebo (20,02 ml/kg/min). Le résultat de l'analyse principale comparant sildénafil toutes doses confondues *versus* placebo ne montrait pas de différence statistiquement significative (p = 0,056) : cf tableau 2. La différence estimée entre la dose moyenne de sildénafil et le placebo était de 11,33 % (IC 95 % : 1,72 à 20,94) : cf tableau 2).

Tableau 2 : Variation (%) de la valeur initiale de la VO_2 max contre placebo en fonction de la dose de traitement actif

Groupe de traitement sildénafil	Différence estimée	Intervalle de confiance à 95 %
Faible dose (n = 24)	3,81	− 6,11 ; 13,73
Dose moyenne (n = 26)	11,33	1,72 ; 20,94
Dose élevée (n = 27)	7,98	− 1,64 ; 17,60
Groupe toutes doses confondues (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	− 0,19 ; 15,60

(n = 29 pour le groupe placebo.)

(Estimation basée sur ANCOVA avec ajustement pour la valeur initiale de la VO_2 max, l'étiologie et le groupe de poids.)

Une corrélation de l'intensité de l'effet observé en fonction de la dose administrée était observée pour la résistance vasculaire pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP). Une réduction de la résistance vasculaire pulmonaire, de 18 % (IC 95 % : 2 % à 32 %) et de 27 % (IC 95 % : 14 % à 39 %), par rapport au placebo étaient observée respectivement dans le groupe sildénafil à dose moyenne et dans celui à dose élevée ; alors qu'il n'était pas retrouvé de différence significative par rapport au placebo (différence de 2 %) dans le groupe de patients recevant la faible dose. Les variations moyennes de la mPAP par rapport à l'inclusion et comparativement au placebo, ont été de −3,5 mmHg (IC 95 % : −8,9 ; 1,9) dans le groupe recevant sildénafil à dose moyenne et − 7,3 mmHg (IC 95 % : − 12,4 ; − 2,1) dans le groupe recevant sildénafil à dose élevée. Dans le groupe traité par faible dose, la différence observée par rapport au placebo était faible (différence de 1,6 mmHg). Une amélioration de l'index cardiaque a été observée pour les trois groupes de sildénafil par rapport au placebo, de respectivement 10 %, 4 % et 15 % dans les groupes recevant une dose faible, moyenne ou élevée.

Des améliorations significatives de la classe fonctionnelle par rapport au placebo ont été observées seulement chez les sujets à dose élevée de sildénafil. Les odd-ratio par rapport au placebo des groupes de dose faible, moyenne ou élevée de sildénafil étaient respectivement de 0,6 (IC 95 % : 0,18 ; 2,01), 2,25 (IC 95 % : 0,75 ; 6,69) et 4,52 (IC 95 % : 1,56 ; 13,10).

Données issues de la phase d'extension de traitement à long terme de l'étude :

Sur les 234 patients pédiatriques traités dans le cadre de l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 220 ont été inclus dans la phase d'extension à plus long terme. Les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildénafil. Les enfants de poids corporel ⩽ 20 kg ont été inclus dans les groupes à dose moyenne ou élevée (1 ; 1), tandis que ceux dont le poids était > 20 kg ont été inclus dans les groupes à dose faible, moyenne ou élevée (1 ; 1 ; 1). Sur les 229 enfants ayant reçu le sildénafil, 55 ont été inclus dans le groupe à dose faible, 74 dans le groupe à dose moyenne et 100 dans le groupe à dose élevée. Dans les études à court et à long terme, la durée totale du traitement depuis le début de l'étude en double aveugle allait de 3 à 3129 jours. Dans les groupes d'enfants traités par sildénafil, la durée médiane de traitement était de 1696 jours (à l'exclusion des 5 enfants ayant reçu un placebo au cours de la phase en double aveugle et qui n'ont pas participé à la phase d'extension à long terme).

La survie à 3 ans, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, était respectivement de 94 %, 93 % et 85 % dans les groupes de patients recevant le sildénafil à doses faible, moyenne et élevée chez les patients de poids corporel > 20 kg. Chez les patients de poids corporel ⩽ 20 kg à l'inclusion, elle était respectivement de 94 % et 93 % dans les groupes recevant le sildénafil à doses moyenne et élevée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Pendant l'étude, 42 décès sont survenus au total pendant la phase de traitement ou lors de la phase de suivi. Trente-sept d'entre eux sont survenus avant la décision, prise par le Comité de contrôle des données, de réduire progressivement la dose administrée aux enfants suite à l'observation d'un déséquilibre du taux de mortalité corrélé à la dose reçue. Sur ces 37 décès, le nombre (%) de décès était respectivement de 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) et 22/100 (22 %) dans les groupes de sildénafil à dose faible, moyenne et élevée. Cinq décès supplémentaires ont été rapportés par la suite. Les causes des décès étaient liées à une HTAP.

Les doses utilisées en traitement de l'HTAP en pédiatrie ne doivent pas dépasser celles recommandées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'analyse de la VO_2 max a été réalisée à partir des données obtenues lors de la phase contrôlée *versus* placebo 1 an après le début de l'étude. Chez les patients traités par le sildénafil, physiquement aptes à effectuer le test d'effort cardiorespiratoire, 59/114 sujets (52 %) n'ont montré aucune détérioration de la VO_2 max par rapport à la valeur au début du traitement. De même, après 1 an d'évaluation, 191 des 229 sujets (83 %) ayant reçu du sildénafil ont soit maintenu soit amélioré leur classe fonctionnelle OMS.

L'obligation de soumettre les résultats des études avec Revatio chez les nouveau-nés avec hypertension artérielle pulmonaire a été différée à une date ultérieure par l'Agence européenne du médicament (cf Posologie/Mode d'administration pour l'information sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41 % en moyenne (intervalle : 25 à 63 %). Après une administration orale trois fois par jour de sildénafil, l'ASC et la Cmax augmentent proportionnellement à la dose pour les doses se situant entre 20 et 40 mg. Après des doses orales de 80 mg trois fois par jour, une augmentation supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques de sildénafil a été observée. Chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, la biodisponibilité orale du sildénafil après une dose de 80 mg trois fois par jour était en moyenne 43 % (IC de 90 % : 27 %-60 %) supérieure comparativement aux doses plus faibles.

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée avec un allongement moyen du Tmax de 60 minutes et une diminution moyenne de la Cmax de 29 % ; cependant, l'étendue de l'absorption n'a pas été significativement affectée (ASC diminuée de 11 %).

Distribution :

Le volume de distribution moyen (Vss) à l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après des doses orales de 20 mg trois fois par jour, la concentration plasmatique totale maximale moyenne du sildénafil à l'état d'équilibre est d'environ 113 ng/ml. Le sildénafil et son principal métabolite circulant, N-déméthylé, sont approximativement liés à 96 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Biotransformation :

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiestérases est similaire à celui du sildénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 heures. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations plasmatiques du métabolite N-déméthylé représentent approximativement 72 % de celles du sildénafil après une administration de doses de 20 mg trois fois par jour (traduisant une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). L'effet ultérieur sur l'efficacité n'est pas connu.

Élimination :

Le coefficient d'épuration total du sildénafil est de 41 l/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose orale administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers :

- Sujets âgés :
  Chez des volontaires sains âgés (65 ans ou plus), la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-déméthylé supérieures d'environ 90 % à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafil était d'environ 40 %.
- Insuffisants rénaux :
  Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifié après une administration unique de 50 mg par voie orale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait des augmentations moyennes de l'ASC et de la Cmax de 100 % et 88 % respectivement par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200 % et 79 % chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.
- Insuffisants hépatiques :
  Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (classes Child-Pugh A et B), la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (85 %) et de la Cmax (47 %) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. De plus, les valeurs de l'ASC et de la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées de 154 % et 87 % respectivement chez les sujets cirrhotiques par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères.
- Pharmacocinétique de population :
  Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 20 à 50 % plus élevées que celles des volontaires sains sur l'échelle de doses étudiée de 20 à 80 mg trois fois par jour. Un doublement de la Cmin a été observé par rapport aux volontaires sains. Ces deux observations suggèrent une clairance inférieure et/ou une biodisponibilité orale supérieure du sildénafil chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport aux volontaires sains.
- Population pédiatrique :
  L'analyse du profil pharmacocinétique du sildénafil chez les patients inclus dans les études cliniques pédiatriques a montré que le poids corporel est un facteur prédictif de l'exposition systémique au médicament chez l'enfant. La demi-vie plasmatique du sildénafil est comprise entre 4,2 et 4,4 heures pour des sujets de poids corporel allant de 10 à 70 kg, sans que soit retrouvée de différence pouvant apparaître comme cliniquement significative. La Cmax après une dose unique de 20 mg de sildénafil administrée *per os* a été estimée à 49, 104 et 165 ng/ml pour des patients dont le poids corporel est respectivement de 70, 20 et 10 kg. La Cmax après une dose unique de 10 mg de sildénafil administrée *per os* a été estimée à 24, 53 et 85 ng/ml pour des patients dont le poids corporel est respectivement de 70, 20 et 10 kg. Le Tmax a été estimé à approximativement 1 heure et était globalement indépendant du poids corporel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse, de toxicité sur les fonctions de reproduction et sur le développement embryofœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez des nouveau-nés de rats traités avant et après la naissance par 60 mg/kg de sildénafil, une diminution de la taille de la portée, du poids du nouveau-né au jour 1 et de la survie à 4 jours a été constatée à des expositions de l'ordre de 50 fois l'exposition attendue chez l'homme pour une dose de 20 mg trois fois par jour. Des effets dans les études non cliniques ont été observés à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale lors de l'administration chez l'homme pour leur accorder une valeur prédictive pour l'utilisation en pratique clinique.

Il n'a pas été observé d'effets indésirables qui pourraient avoir une signification clinique, chez l'animal à des niveaux d'exposition cliniquement significatifs qui n'aient pas été également observés dans les études cliniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Suspension buvable :

Poudre :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Suspension buvable reconstituée :

Après reconstitution, la suspension buvable est stable pendant 30 jours.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé :

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Suspension buvable :

Tout médicament non utilisé ou matériel de déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Il est recommandé que la reconstitution de la suspension buvable de Revatio avant administration au patient soit réalisée par le pharmacien.

Instructions de reconstitution :

Note : quelle que soit la dose à administrer, un volume total de 90 ml (3 x 30 ml) d'eau, doit être utilisé pour reconstituer le contenu du flacon.

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Retirer le bouchon.
3. Mesurer 30 ml d'eau en remplissant le godet doseur (inclus dans la boite) jusqu'au trait de graduation, puis verser l'eau dans le flacon. En utilisant le godet doseur, mesurer à nouveau 30 ml d'eau et l'ajouter au flacon (figure 1).

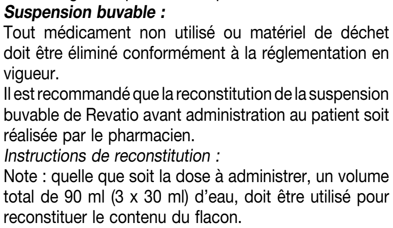

figure 1

4. Remettre le bouchon et secouer le flacon pendant un minimum de 30 secondes (figure 2).

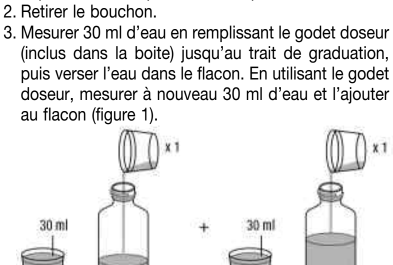

figure 2

5. Retirer le bouchon.

6. En utilisant le godet doseur, mesurer à nouveau 30 ml d'eau et l'ajouter au flacon. Vous devez toujours ajouter un total de 90 ml (3 x 30 ml) d'eau, quelle que soit la dose qui doit être administrée (figure 3).

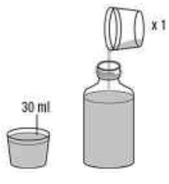

figure 3

7. Remettre le bouchon et secouer le flacon pendant un minimum de 30 secondes (figure 4).

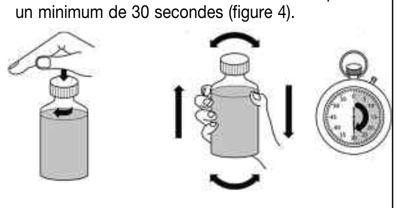

figure 4

8. Retirer le bouchon.
9. Introduire l'adaptateur de flacon dans le goulot du flacon (voir figure 5 ci-dessous). L'adaptateur est fourni de telle sorte que vous puissiez, à partir du flacon, remplir la seringue graduée pour administration orale avec le médicament. Remettre le bouchon sur le flacon.

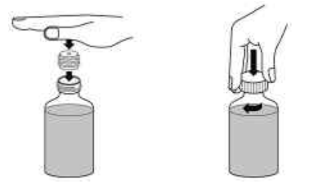

figure 5

10. Après reconstitution, la poudre diluée produit une suspension buvable blanche (arôme raisin). Écrire sur l'étiquette du flacon la date d'expiration de la suspension buvable reconstituée (la date d'expiration de la suspension buvable reconstituée est de 30 jours à partir de la date de reconstitution). Toute suspension buvable non utilisée après cette date doit être éliminée ou rapportée à votre pharmacien.

Instructions d'utilisation :

1. Secouer vigoureusement le flacon bouché de suspension buvable reconstituée pendant un minimum de 10 secondes avant utilisation. Retirer le bouchon (figure 6).

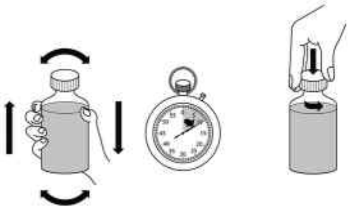

figure 6

2. Poser le flacon verticalement sur une surface plane, insérer l'extrémité de la seringue graduée pour administration orale dans l'adaptateur (figure 7).

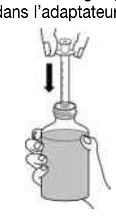

figure 7

3. Retourner le flacon vers le bas en maintenant la seringue graduée destinée à l'administration par voie orale en place. Tirer lentement le piston de la seringue graduée jusqu'au trait de graduation qui indique la dose à administrer (1 ml de suspension reconstituée correspond à une dose de 10 mg, 2 ml de suspension reconstituée correspondent à une dose de 20 mg). Pour mesurer correctement la dose, le bord supérieur du piston doit être aligné sur le trait de graduation correspondant à la dose prescrite sur la seringue (figure 8).

figure 8

4. Si de grosses bulles apparaissent, pousser lentement le piston dans la seringue afin de renvoyer le médicament dans le flacon. Puis renouveler l'étape 3 (cf ci-dessus).
5. Retourner le flacon verticalement en maintenant la seringue graduée toujours en place. Retirer la seringue du flacon.
6. Placer l'extrémité de la seringue dans la bouche. Orienter son extrémité vers l'intérieur de la joue. Pousser **lentement** le piston. Ne pas exercer une pression trop rapide qui délivrerait la solution trop rapidement. Lors d'une administration chez un enfant, celui-ci doit être en position assise, ou maintenu bien droit avant de lui administrer le médicament (figure 9).

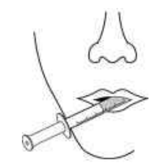

figure 9

7. Remettre le bouchon sur le flacon, en laissant l'adaptateur du flacon en place. Laver la seringue ayant servi à l'administration par voie orale comme indiqué ci-dessous.

Nettoyage et conservation de la seringue :

1. La seringue doit être rincée après chaque administration. Retirer le piston de la seringue et laver chaque partie dans l'eau.
2. Sécher les deux parties. Remettre le piston dans la seringue. Conserver la dans un endroit sûr et propre avec le médicament.

Après reconstitution, la suspension buvable doit être administrée en utilisant uniquement la seringue graduée destinée à l'administration orale fournie dans chaque conditionnement. Voir la notice patient pour des instructions d'utilisation plus détaillées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.

AMM EU /1/05/318/001 ; CIP 3400937024068 (RCP rév 29.07.16) cp.
EU /1/05/318/003 ; CIP 3400922277653 (RCP rév 29.07.16) susp buv.

Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

REVAXIS ®

vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (trouble, blanchâtre) *IM, SC :* Seringue préremplie de 0,5 ml avec 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose (0,5 ml)**
Anatoxine diphtérique	⩾ 2 UI
Anatoxine tétanique	⩾ 20 UI
Virus poliomyélitique (inactivé) :	
- de type 1 (souche Mahoney)***	40 UD**
- de type 2 (souche MEF-1)***	8 UD**
- de type 3 (souche Saukett)***	32 UD**

Excipients : phénoxyéthanol, formaldéhyde, acide acétique ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH, milieu 199 Hanks contenant notamment des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines et de l'eau ppi.

* Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté 0,35 mg (Al^{3+}).
** Unité antigène D ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée.
*** Produit sur cellules VERO.

DC INDICATIONS

Ce vaccin combiné est indiqué chez l'adulte, en rappel d'une vaccination antérieure, pour la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite. Il convient de se référer aux recommandations officielles du calendrier vaccinal.

A titre exceptionnel, pour les rappels de l'enfant et de l'adolescent à l'âge de 6 ans et de 11-13 ans, ce vaccin peut être utilisé en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une dose de rappel (0,5 ml) administrée selon les recommandations officielles du calendrier vaccinal.

Chez les adultes pour lesquels l'administration de deux doses est jugée nécessaire en raison d'un statut vaccinal inconnu ou d'un délai jugé excessif par rapport à l'administration d'une dose antérieure, une deuxième dose de vaccin peut être proposée au moins un mois plus tard particulièrement en cas d'exposition au risque de diphtérie. Toutefois, chez les adultes non vaccinés, il est recommandé pour la première dose l'administration du vaccin contenant la valence coquelucheuse (dTcaP). Il convient de se référer aux recommandations officielles du calendrier vaccinal.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site d'injection recommandé est le deltoïde.

La voie sous-cutanée profonde peut aussi être utilisée. La voie intradermique et la voie intraveineuse ne doivent pas être utilisées.

Pour les précautions particulières de manipulation concernant la seringue sans aiguille attachée et l'agitation avant injection, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Comme avec les autres vaccins, l'administration de Revaxis doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure (par exemple infection bénigne des voies respiratoires supérieures) n'est pas une contre-indication.
- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, à la néomycine ou streptomycine ou polymyxine B (présents à l'état de traces).
- Réaction d'hypersensibilité sévère ou désordres neurologiques survenus après une injection précédente d'un vaccin contenant une anatoxine diphtérique ou tétanique associée ou non à des poliovirus inactivés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
- Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas rare d'une réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.
- L'immunogénicité de ce vaccin peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est alors recommandé d'attendre la fin de la maladie ou du traitement pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des personnes ayant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.
- Afin de minimiser les risques de réaction indésirable, éviter l'administration chez les personnes ayant reçu, dans les 5 années précédentes, une primo-vaccination complète ou un rappel avec un vaccin contenant une anatoxine diphtérique ou tétanique.
- Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels.
- Comme tout vaccin, ce vaccin doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut entraîner des saignements chez ces sujets.

DC INTERACTIONS

Excepté le cas d'un traitement immunodépresseur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments n'a été rapportée à ce jour.

Il n'y a pas d'inconvénient connu à l'administration simultanée de ce vaccin au cours de la même séance de vaccination avec d'autres vaccins usuels.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été mis en évidence, ce vaccin n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Chez les femmes enceintes exposées à un risque de tétanos à la suite d'une blessure, il est préférable d'employer le vaccin tétanique adsorbé.

ALLAITEMENT :

L'allaitement n'est pas une contre-indication.

FERTILITÉ :

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base de données disponibles.

Lors des études cliniques, les événements les plus courants survenant après administration du vaccin sont les réactions locales au point d'injection (douleur, érythème, induration et œdème), qui sont rapportées chez 65 % à 80 % des sujets dans chaque essai. Ces réactions commencent généralement dans les 48 heures suivant l'injection et persistent 1 à 2 jours ; elles sont parfois accompagnées de nodules au point d'injection.

Les événements listés ci-dessous ont été observés lors des études cliniques, des études de tolérance après commercialisation ou ont été rapportés spontanément après commercialisation.

Étant donné que les événements indésirables notifiés après commercialisation étaient rapportés volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de calculer leurs fréquences d'une manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme « indéterminée ».

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : lymphadénopathies.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité immédiate anaphylactique et choc anaphylactique, œdème de Quincke, réaction anaphylactique et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Fréquence indéterminée : convulsions, syndrome de Guillain-Barré, neuropathie du plexus brachial, paresthésie et hypoesthésie transitoires du membre vacciné, syncope vasovagale.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : hypotension.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, diarrhées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : réactions de type allergique telles que différents types de rash, prurit, urticaire, œdème de la face (suggérant une possible réaction d'hypersensibilité).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : myalgies.
- Rare : arthralgies.
- Fréquence indéterminée : douleurs dans le membre vacciné.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions locales (douleur, érythème, induration, œdème et nodule au point d'injection).
- Fréquent : hyperthermie.
- Peu fréquent : malaise.
- Fréquence indéterminée : large réaction au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours.
  Abcès amicrobiens.
  Pâleur.
  Asthénie survenant et disparaissant habituellement en quelques jours.
  Frissons.
  Symptômes pseudogrippaux survenant le plus souvent le jour de la vaccination.

Événements indésirables potentiels :

Comme pour le vaccin tétanique adsorbé, l'incidence et la gravité des réactions locales peuvent être influencées par le choix du site, de la voie d'injection et par le nombre des injections précédentes.

Les réactions systémiques sont principalement observées chez les patients hyperimmunisés, particulièrement par les rappels diphtériques et tétaniques trop fréquents.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (code ATC : J07CA01 ; J : anti-infectieux, vaccins bactériens et viraux associés).

Le vaccin est préparé à partir de toxines tétaniques et diphtériques détoxifiées par le formaldéhyde puis purifiées, et de virus poliomyélitiques de types 1, 2 et 3, cultivés sur cellule Vero, purifiés puis inactivés par le formaldéhyde. La concentration en anatoxine diphtérique a été réduite au 1/6^{e} de la dose utilisée en primo-vaccination. Cette dose réduite a été évaluée comme nécessaire et suffisante pour garantir efficacité et tolérance.

Un sujet est considéré comme protégé contre la diphtérie et le tétanos lorsque son taux d'anticorps est ⩾ 0,1 UI (Elisa) par ml, et contre la poliomyélite lorsque son titre (inverse de dilution en séroneutralisation) est ⩾ 5.

Lors des études cliniques réalisées chez des sujets jeunes d'une moyenne d'âge de 23 ans ayant reçu leur dernière injection entre 5 et 10 ans auparavant, plus de 99 % des sujets dépassaient les seuils définis comme protecteurs un mois après l'injection d'une dose de Revaxis.

Dans une étude clinique, chez des sujets plus âgés d'une moyenne d'âge de 52 ans ayant reçu leur dernière injection de rappel il y a plus de 10 ans (valeurs extrêmes

11-60 ans), il a été montré qu'un mois après l'administration d'une dose de rappel tous les sujets dépassaient les seuils définis comme protecteurs contre la poliomyélite, plus de 97 % contre le tétanos et plus de 80 % contre la diphtérie. Un mois après l'administration d'une deuxième dose, tous les sujets dépassent les seuils définis comme protecteurs contre le tétanos et la poliomyélite et plus de 93 % contre la diphtérie.
En l'état actuel des connaissances chez l'adulte, l'immunité conférée devrait durer au moins 10 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
Le vaccin présente un aspect trouble blanchâtre.
Agiter avant injection, jusqu'à obtention d'une suspension trouble blanchâtre homogène.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936876293 (2000, RCP rév 26.01.15).
Prix : 8,90 € (1 seringue de 0,5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

REVESTIVE ®
teduglutide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable (SC) à 1,25 mg :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 0,5 mL, boîte de 28.
Poudre (blanche) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable (SC) à 5 mg :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 0,5 mL, boîtes de 1 et 28.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Teduglutide*	1,25 mg
ou	5 mg

Excipients : L-histidine, mannitol, phosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique heptahydraté. Pour ajustement du pH (dosage à 5 mg) : hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.
Solvant : eau pour préparations injectables.
Revestive 1,25 mg :
Aprés reconstitution, chaque flacon contient 1,25 mg de teduglutide dans 0,5 ml de solution correspondant à une concentration de 2,5 mg/mL.
Revestive 5 mg :
Aprés reconstitution, chaque flacon contient 5 mg de teduglutide dans 0,5 ml de solution correspondant à une concentration de 10 mg/mL.
* Le teduglutide est un analogue du *glucagon-like peptide-2* (GLP -2) produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l 'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Revestive est indiqué dans le traitement des patients âgés d'un an et plus présentant un syndrome du grêle court (SGC). Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC.
Le traitement ne doit pas être instauré avant qu'il ne soit raisonnablement prévisible que le patient soit stable suite à la période d'adaptation intestinale. Les apports liquidiens et nutritionnels intraveineux doivent être optimisés et stabilisés avant le début du traitement.
L'évaluation clinique par le médecin devra prendre en compte les objectifs du traitement et les choix individuels du patient. En l'absence d'amélioration de l'état général du patient, le traitement doit être arrêté. L'efficacité et la sécurité doivent faire l'objet chez tous les patients d'une surveillance étroite régulière conformément aux recommandations thérapeutiques.

POSOLOGIE :

Adultes (Revestive 5 mg) :

La dose recommandée de Revestive est de 0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour. Les volumes à injecter en fonction du poids corporel sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. En raison de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de SGC, une diminution progressive de la dose sous étroite surveillance peut être envisagée chez certains patients pour optimiser la tolérance du traitement. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour.
L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. Un traitement continu est recommandé pour les patients chez lesquels la nutrition parentérale a été arrêtée.
Tableau 1

Dosage à 5 mg	
Poids corporel	Volume à injecter
38 à 41 kg	0,20 mL
42 à 45 kg	0,22 mL
46 à 49 kg	0,24 mL
50 à 53 kg	0,26 mL
54 à 57 kg	0,28 mL
58 à 61 kg	0,30 mL
62 à 65 kg	0,32 mL
66 à 69 kg	0,34 mL
70 à 73 kg	0,36 mL
74 à 77 kg	0,38 mL
78 à 81 kg	0,40 mL
82 à 85 kg	0,42 mL
86 à 89 kg	0,44 mL
90 à 93 kg	0,46 mL

Population pédiatrique (âge ⩾ 1 an) (Revestive 5 mg et Revestive 1,25 mg) :

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du SGC chez les patients pédiatriques.
Pour les patients ayant un poids > 20 kg, le flacon du dosage à 5 mg doit être utilisé.
Un flacon du dosage à 1,25 mg est disponible pour l'usage pédiatrique (patients pesant moins de 20 kg).
La dose recommandée de Revestive chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) est la même que chez les adultes (0,05 mg/kg de poids corporel une fois par jour).
Le volume à injecter en fonction du poids corporel en cas d'utilisation du flacon du dosage à 1,25 mg est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.
Tableau 2 (Revestive 1,25 mg)

Dosage à 1,25 mg	
Poids corporel	Volume à injecter
5 à 6 kg	0,10 mL
7 à 8 kg	0,14 mL
9 à 10 kg	0,18 mL
11 à 12 kg	0,22 mL
13 à 14 kg	0,26 mL
15 à 16 kg	0,30 mL
17 à 18 kg	0,34 mL
19 à 20 kg	0,38 mL
> 20 kg	Utiliser le flacon du dosage à 5 mg

Le volume à injecter en fonction du poids corporel en cas d'utilisation du flacon du dosage à 5 mg est présenté dans le tableau 3 ci-dessous
Tableau 3 (Revestive 5 mg)

Dosage à 5 mg	
Poids corporel	Volume à injecter
10 à 11 kg	0,05 mL
12 à 13 kg	0,06 mL
14 à 17 kg	0,08 mL
18 à 21 kg	0,10 mL
22 à 25 kg	0,12 mL
26 à 29 kg	0,14 mL
30 à 33 kg	0,16 mL
34 à 37 kg	0,18 mL
38 à 41 kg	0,20 mL
42 à 45 kg	0,22 mL
46 à 49 kg	0,24 mL
⩾ 50 kg	Voir le tableau 1 à la section « Adultes ».

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être injectée dès que possible le même jour. Une durée de traitement de 12 semaines est recommandée, après laquelle l'effet du traitement doit être évalué. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques après 12 semaines.
La sécurité et l'efficacité de Revestive chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières :

Revestive 5 mg :

Sujets âgés :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Revestive 5 mg et 1,25 mg :

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère. Chez les patients adultes ou pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) ou au stade terminal, la dose quotidienne doit être réduite de 50 % (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, sur la base d'une étude menée chez des sujets adultes au stade B de Child-Pugh. Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution reconstituée doit être administrée par injection sous-cutanée une fois par jour en alternant les sites entre les quatre quadrants de l'abdomen. La cuisse peut également être utilisée si l'injection dans l'abdomen est difficile en raison d'une douleur, de cicatrices ou d'une induration des tissus. Revestive ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à des traces de résidus de tétracycline.
- Cancer actif ou suspecté.
- Antécédents de cancer de l'appareil gastro-intestinal, y compris du système hépatobiliaire et du pancréas au cours des cinq dernières années.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lors de chaque administration de Revestive à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de maintenir la traçabilité du lot utilisé pour le patient.

Adultes :

Polypes colorectaux :
Une coloscopie avec exérèse des polypes doit être effectuée au moment de l'instauration du traitement par Revestive. Des coloscopies (ou autres examens d'imagerie) de contrôle une fois par an sont recommandées au cours des 2 premières années de traitement par Revestive. Des coloscopies sont recommandées par la suite au moins tous les cinq ans. Une évaluation individuelle visant à déterminer si un accroissement de la fréquence de la surveillance est nécessaire doit être réalisée sur la base des caractéristiques du patient (par exemple âge, maladie sous-jacente). Voir également Pharmacodynamie.
En cas d'identification d'un polype, il est recommandé d'observer les recommandations actuelles pour la surveillance des polypes. En cas de tumeur maligne, le traitement par Revestive doit être arrêté (cf Contre-indications).
Néoplasie gastro-intestinale, y compris du système hépatobiliaire :
Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, des tumeurs bénignes ont été observées dans l'intestin grêle et les voies biliaires extrahépatiques. Ces observations n'ont pas été confirmées lors d'études cliniques d'une durée de plus d'un an. Si une tumeur maligne est détectée, elle doit être réséquée. En cas de tumeur maligne, le traitement par Revestive doit être arrêté (cf Contre-indications et Sécurité préclinique).
Vésicule biliaire et voies biliaires :
Des cas de cholécystite, de cholangite et de lithiase biliaire ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de symptômes liés à la vésicule biliaire ou aux voies biliaires, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.
Affections pancréatiques :
Des événements indésirables pancréatiques, tels qu'une pancréatite chronique ou aiguë, une sténose du canal pancréatique et une augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie, ont été rapportés lors des études cliniques. En cas de pancréatite, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.
Surveillance de l'intestin grêle, de la vésicule, des voies biliaires et du pancréas :
Les patients souffrant de SGC doivent être tenus sous observation étroite conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques. Cela comporte habituellement une surveillance de la fonction de l'intestin grêle, de la vésicule biliaire, des voies biliaires, et du pancréas pour détecter des signes ou symptômes, et éventuellement d'autres analyses biologiques et examens d'imagerie s'ils sont indiqués.
Occlusion intestinale :
Des cas d'occlusion intestinale ont été rapportés lors des études cliniques. En cas d'occlusion intestinale récurrente, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.
Surcharge liquidienne :
Des cas de surcharge liquidienne ont été observés dans les études cliniques. Les événements indésirables de surcharge liquidienne sont survenus le plus souvent pendant les 4 premières semaines de traitement et ont diminué au cours du temps.
En raison d'une augmentation de l'absorption des liquides, les patients atteints d'une affection cardiovasculaire telle qu'une insuffisance cardiaque et une hypertension doivent être surveillés à la recherche d'une surcharge liquidienne, particulièrement en début de traitement. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent contacter leur médecin en cas de prise de poids soudaine, d'œdème des chevilles et/ou de dyspnée.
En règle générale, une surcharge liquidienne peut être prévenue par l'évaluation adéquate et en temps utile des besoins en nutrition parentérale. Cette évaluation doit être plus fréquente durant les premiers mois du traitement.
Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés dans les études cliniques. En cas d'aggravation significative de l'affection cardiovasculaire, la nécessité de la poursuite du traitement par Revestive doit être réévaluée.
Gestion hydrique pendant le traitement par Revestive :
Chez les patients recevant Revestive, l'apport parentéral doit être diminué avec précaution et ne doit pas être interrompu brutalement. L'état hydrique du patient doit être évalué après la diminution de l'apport parentéral et l'ajustement correspondant doit être effectué si nécessaire.
Médicaments concomitants :
Les patients recevant des médicaments concomitants par voie orale nécessitant une adaptation de la dose ou à marge thérapeutique étroite doivent être étroitement surveillés en raison de la possibilité d'augmentation de l'absorption (cf Interactions).
Situations cliniques particulières :
Revestive n'a pas été étudié chez des patients présentant des maladies concomitantes sévères cliniquement instables (par exemple cardiovasculaires, respiratoires, rénales, infectieuses, endocriniennes, hépatiques ou neurologiques) ou ayant des antécédents de cancer au cours des cinq dernières années (cf Contre-indications).
Revestive doit être prescrit avec prudence dans ces cas.
Insuffisance hépatique :
Revestive n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les données provenant de son administration à des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ne suggèrent pas la nécessité d'une restriction d'utilisation.
Arrêt du traitement :
En raison du risque de déshydratation, l'arrêt du traitement par Revestive doit être géré avec soin.

Population pédiatrique :

Voir également les précautions générales chez les adultes ci-dessus, dans cette rubrique.
Polypes colorectaux/néoplasies :
Avant l'instauration du traitement par Revestive, une recherche de sang occulte dans les selles doit être réalisée chez tous les enfants et adolescents. Le test doit ensuite être effectué une fois par an pendant le traitement par Revestive.
Avant l'instauration du traitement par Revestive, une coloscopie/sigmoïdoscopie doit être réalisée chez les enfants et adolescents âgés de 12 ans et plus, sauf si elle a été effectuée au cours de l'année précédente.
L'examen doit également être effectué chez les enfants âgés de moins de 12 ans en cas de présence inexpliquée de sang dans les selles.
Une coloscopie est recommandée chez tous les enfants et adolescents après un an de traitement, puis au moins tous les cinq ans lors du traitement continu par Revestive.

Excipients :

Revestive contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Revestive doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la tétracycline (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une étude *in vitro* a indiqué que le teduglutide n'inhibait pas les enzymes du cytochrome P450 métabolisant les médicaments. Sur la base de l'effet pharmacodynamique du teduglutide, une augmentation de l'absorption de médicaments concomitants est possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Revestive chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Revestive pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le teduglutide est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, la concentration moyenne du teduglutide dans le lait a été inférieure à 3 % de la concentration plasmatique maternelle à la suite d'une injection SC unique de 25 mg/kg. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Revestive pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de donnée sur les effets du teduglutide sur la fertilité humaine. Les données des études effectuées chez l'animal n'indiquent aucune altération de la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Revestive a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette et à utiliser des machines.
Des cas de syncope ont toutefois été rapportés lors des études cliniques (cf Effets indésirables). Des troubles

de ce type peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des effets indésirables ont été enregistrés lors de 2 études cliniques contrôlées par placebo chez 109 patients adultes présentant un SGC traités par le teduglutide aux doses de 0,05 mg/kg/jour et 0,10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Des effets indésirables sont apparus chez environ 52 % des patients traités par le teduglutide (contre 36 % chez ceux recevant un placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs abdominales et distension abdominale (45 %), infections des voies respiratoires (28 %) (dont rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures), nausées (26 %), réactions au site d'injection (26 %), céphalées (16 %) et vomissements (14 %). Environ 38 % des patients traités porteurs d'une stomie ont présenté des complications gastro-intestinales liées à la stomie. La majorité de ces effets indésirables a été de sévérité légère ou modérée.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez des patients exposés à 0,05 mg/kg/jour de teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois dans une étude de suivi à long terme en ouvert.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont mentionnés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tous les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation sont indiqués *en italique*.

Classe de système d'organe	
Fréquence	*Effets indésirables*
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection respiratoire[(a)]
Fréquent	*Syndrome pseudo-grippal*
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	*Hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, surcharge liquidienne
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Distension abdominale, douleurs abdominales, nausées, vomissements
Fréquent	Polype colorectal, sténose du côlon, flatulences, occlusion intestinale, sténose du canal pancréatique, pancréatite[(b)], sténose de l'intestin grêle
Peu fréquent	Polype duodénal
Fréquence indéterminée	*Polype gastrique*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Cholécystite, cholécystite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction au site d'injection[(c)]
Fréquent	Œdème périphérique
Fréquence indéterminée	*Rétention hydrique*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Complication d'une stomie gastro-intestinale

a) Inclut les termes préférentiels suivants : rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires inférieures.

b) Inclut les termes préférentiels suivants : pancréatite, *pancréatite aiguë* et pancréatite chronique.

c) Inclut les termes préférentiels suivants : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Immunogénicité :

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de Revestive peut déclencher la formation d'anticorps.

Selon les données combinées de deux études menées chez des adultes présentant un SGC (une étude randomisée contrôlée par placebo de 6 mois suivie d'une étude en ouvert de 24 mois), les taux de développement d'anticorps anti-teduglutide chez les patients qui recevaient une injection sous-cutanée de 0,05 mg/kg de teduglutide une fois par jour étaient de 3 % (2/60) au mois 3, 17 % (13/77) au mois 6, 24 % (16/67) au mois 12, 33 % (11/33) au mois 24 et 48 % (14/29) au mois 30. Dans les études de phase III menées chez des patients présentant un SGC qui ont reçu le teduglutide pendant 2 ans ou plus, 28 % des patients ont développé des anticorps anti-protéines d' *E. coli* (protéines résiduelles des cellules hôtes provenant du procédé de fabrication). La formation d'anticorps n'a pas été associée à des observations cliniquement pertinentes pour la tolérance, à une réduction de l'efficacité ou à une modification des paramètres pharmacocinétiques de Revestive.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection sont apparues chez 26 % des patients présentant un SGC traités par le teduglutide contre 5 % des patients du bras placebo. Ces réactions incluaient : hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et hémorragie au site d'injection (voir également Sécurité préclinique).

La majorité des réactions était de sévérité modérée et aucun cas n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Protéine C réactive :

Des augmentations modérées du taux de protéine C réactive d'environ 25 mg/ml ont été observées au cours des sept premiers jours de traitement par le teduglutide, et les taux ont diminué de façon continue avec la poursuite des injections quotidiennes. Après 24 semaines de traitement par le teduglutide, des patients ont présenté de faibles augmentations globales du taux de protéine C réactive, de 1,5 mg/ml en moyenne. Ces modifications n'ont pas été associées à des modifications d'autres paramètres biologiques ni à des symptômes rapportés. Il n'a pas été observé d'augmentation moyenne cliniquement significative du taux de protéine C réactive par rapport à la valeur initiale suite à un traitement au long cours par le teduglutide pendant une durée allant jusqu'à 30 mois.

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique achevée, 37 enfants et adolescents (âgés de 1 à 14 ans) ont été inclus et traités par le teduglutide pendant une durée de 12 semaines. Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'un événement indésirable. Globalement, le profil de sécurité du teduglutide chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) a été comparable à celui observé chez les adultes.

Les événements suivants ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes : fatigue (très fréquent), défécation douloureuse (très fréquent) et sensations vertigineuses (fréquent). Cependant, la base de données de sécurité chez les enfants et les adolescents est limitée.

Les données de sécurité à long terme ne sont pas encore disponibles pour cette population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose maximale de teduglutide étudiée durant le développement clinique a été de 86 mg/jour pendant huit jours. Aucun effet indésirable systémique inattendu n'a été observé (cf Effets indésirables).

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé par un professionnel de santé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'appareil digestif et le métabolisme, médicaments divers pour l'appareil digestif et le métabolisme, (Code ATC : A16AX08).

Mécanisme d'action :

Le GLP-2 (*human glucagon-like peptide-2*) est un peptide d'origine naturelle sécrété par les cellules L de l'intestin et qui augmente le débit sanguin intestinal et portal, inhibe la sécrétion gastrique acide et diminue la motilité intestinale. Le teduglutide est un analogue du GLP-2. Plusieurs études précliniques ont montré que le teduglutide préserve l'intégrité de la muqueuse en favorisant la réparation et la croissance normale de l'intestin par une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes.

Effets pharmacodynamiques :

Comme le GLP-2, le teduglutide est une chaîne formée de 33 acides aminés, avec la substitution d'un acide aminé, l'alanine par la glycine, en deuxième position de l'extrémité N-terminale. Cette substitution d'un seul acide aminé par rapport au GLP-2 d'origine naturelle confère une résistance à la dégradation *in vivo* par l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), ce qui entraîne un allongement de la demi-vie. Le teduglutide augmente la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes de l'épithélium intestinal.

Sur la base des observations des études précliniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Sécurité préclinique) et du mécanisme d'action proposé se composant d'effets trophiques sur la muqueuse intestinale, il paraît exister un risque de développement de néoplasies de l'intestin grêle et/ou du côlon. Les études cliniques menées n'ont pu ni exclure ni confirmer une telle augmentation du risque. Plusieurs cas de polypes colorectaux bénins sont survenus durant les études, mais leur fréquence n'a pas été plus élevée comparativement aux patients recevant un placebo. Outre la nécessité d'une coloscopie avec ablation des polypes au moment de l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), la nécessité d'une augmentation de la fréquence de la surveillance doit être déterminée chez chaque patient sur la base de ses caractéristiques (âge et maladie sous-jacente, antécédents de polypes, etc.)

Efficacité clinique :

Adultes :

Le teduglutide a été étudié lors d'une étude multicentrique ouverte de détermination de dose d'une durée de 21 jours chez 17 patients présentant un SGC qui, assignés à un groupe de traitement sur cinq possibles, ont été traités par 0,03, 0,10 ou 0,15 mg/kg de teduglutide une fois par jour ou 0,05 ou 0,075 mg/kg deux fois par jour. Le traitement a résulté en une amélioration d'environ 750 à 1 000 mL/jour de l'absorption gastro-intestinale des liquides, avec une augmentation de celle des macronutriments et des électrolytes, une diminution de l'excrétion fécale des macronutriments et des liquides et un accroissement des adaptations structurelles et fonctionnelles majeures de la muqueuse intestinale. Les adaptations structurelles ont été transitoires et sont revenues à la situation initiale dans les trois semaines suivant l'arrêt du traitement.

Lors d'une étude pivot de phase III en double aveugle contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de SGC chez qui une nutrition parentérale était requise, 43 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 0,05 mg/kg/jour de teduglutide et 43 un placebo pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines.

La proportion de patients ayant obtenu une réduction de 20 à 100 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était différente de façon statistiquement significative entre les groupes de patients traités par le teduglutide (27 patients sur 43, 62,8 %) et ceux recevant le placebo (13 patients sur 43, 30,2 % ; *p* = 0,002). Le traitement par le teduglutide a résulté en une réduction de 4,4 L/semaine des besoins en nutrition parentérale (la valeur avant traitement étant de 12,9 litres) à la semaine 24, comparativement à 2,3 L/semaine (la valeur avant traitement étant de 13,2 litres) dans le groupe placebo. Le temps sous nutrition parentérale a diminué d'au moins un jour chez 21 patients du groupe teduglutide (48,8 %) et 9 du groupe placebo (20,9 %) (*p* = 0,008).

Quatre-vingt-dix-sept pour cent (97 %) des patients (37 sur 39 traités par le teduglutide) ayant achevé l'étude contrôlée versus placebo sont entrés dans une étude d'extension à long terme dans laquelle tous les patients ont reçu 0,05 mg/kg/jour de Revestive pendant une durée supplémentaire allant jusqu'à 2 ans. Au total, 88 patients ont participé à cette étude d'extension dont 39 traités par placebo et 12 inclus, mais non randomisés, dans l'étude précédente ; 65 des 88 patients ont terminé l'étude d'extension. Une augmentation de la réponse au traitement a persisté pendant une durée allant jusqu'à 2,5 ans dans tous les groupes exposés au teduglutide en termes de réduction du volume de nutrition parentérale, de gain de jours supplémentaires sans nutrition parentérale par semaine et d'arrêt total de l'apport parentéral.

Trente (30) des 43 patients traités par le teduglutide dans l'étude pivot ayant participé à l'étude d'extension ont achevé 30 mois de traitement au total. Chez ceux-ci, une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 28 patients (93 %). Parmi les répondeurs de l'étude pivot ayant achevé l'étude d'extension, la réponse au teduglutide était maintenue chez 21 patients sur 22 (96 %) après une période supplémentaire de 2 ans de traitement continu.

La réduction moyenne de la nutrition parentérale (n = 30) était de 7,55 L/semaine (soit une réduction de 65,6 % par rapport à la valeur initiale). La nutrition parentérale a été totalement arrêtée chez 10 patients traités pendant 30 mois par le teduglutide. Les patients ont été maintenus sous teduglutide même s'ils ne nécessitaient plus de nutrition parentérale. Ces 10 patients avaient eu besoin d'une nutrition parentérale pendant 1,2 à 15,5 ans et avant le traitement par le teduglutide, ils avaient eu besoin d'un volume de nutrition parentérale compris entre 3,5 L/semaine et 13,4 L/semaine. À la fin de l'étude, 21 (70 %), 18 (60 %) et 18 (60 %) des 30 patients ayant terminé l'étude avaient obtenu une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral, respectivement.

Parmi les 39 patients sous placebo, 29 ont achevé 24 mois de traitement par le teduglutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 3,11 L/semaine (soit une réduction supplémentaire de 28,3 %). Seize (16, 55,2 %) des 29 patients ayant achevé l'étude ont obtenu une réduction de la nutrition parentérale d'au moins 20 %. À la fin de l'étude, 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) et 5 (17,2 %) des patients avaient obtenu une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de la nutrition parentérale, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté pour deux (2) patients pendant le traitement par le teduglutide.

Parmi les 12 patients non randomisés dans l'étude pivot, 6 ont achevé 24 mois de traitement par le teduglutide. La réduction moyenne de la nutrition parentérale était de 4,0 L/semaine (soit une réduction de 39,4 % par rapport à la valeur initiale : le début de l'étude d'extension) et une réduction d'au moins 20 % de l'apport parentéral a été obtenue chez 4 des 6 patients ayant achevé l'étude (66,7 %). À la fin de l'étude, une réduction de 1, 2 ou 3 jours par semaine de l'apport parentéral a été obtenue chez 3 (50 %), 2 (33 %) et 2 (33 %) patients, respectivement. L'apport parentéral a été totalement arrêté chez un patient pendant le traitement par le teduglutide.

Lors d'une autre étude de phase III en double aveugle contrôlée par placebo, des patients atteints de SGC chez qui une nutrition parentérale était requise ont reçu une dose de 0,05 mg/kg/jour (n = 35) ou de 0,10 mg/kg/jour (n = 32) de teduglutide ou un placebo (n = 16) pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines.

L'analyse principale de l'efficacité dans cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe teduglutide 0,10 mg/kg et le groupe placebo, tandis que la proportion des patients ayant obtenu une réduction d'au moins 20 % de la nutrition parentérale aux semaines 20 et 24 était significativement différente entre le groupe teduglutide 0,05 mg/kg/jour (46 %) et le groupe placebo (6,3 % ; *p* < 0,01). Le traitement par le teduglutide a résulté en une réduction de 2,5 L/semaine des besoins en nutrition parentérale (comparativement à 9,6 litres avant traitement) à la semaine 24, *versus* 0,9 L/semaine (comparativement à 10,7 litres avant traitement) dans le groupe placebo.

Le traitement par le teduglutide a induit un accroissement de l'absorption épithéliale en augmentant significativement la hauteur des villosités dans l'intestin grêle.

Soixante-cinq (65) patients présentant un SGC ont été inclus dans une étude de suivi comportant jusqu'à 28 semaines supplémentaires de traitement. La dose précédemment attribuée a été maintenue durant la totalité de la phase d'extension chez les patients du groupe teduglutide, tandis que ceux du groupe placebo ont été assignés par randomisation pour recevoir 0,05 ou 0,10 mg/kg/jour de teduglutide.

La réduction de 20 % des besoins en nutrition parentérale observée aux semaines 20 et 24 de l'étude initiale a persisté chez 75 % des patients sous teduglutide après un traitement continu allant jusqu'à un an.

La réduction moyenne du volume hebdomadaire moyen de la nutrition parentérale a été de 4,9 L/semaine (réduction de 52 % par rapport à l'entrée dans l'étude) au bout d'un an de traitement continu par teduglutide. La nutrition parentérale a été totalement arrêtée à la semaine 24 chez deux (2) patients recevant la dose de teduglutide recommandée, et a pu également l'être chez un autre patient durant l'étude de suivi.

Population pédiatrique :

Le teduglutide a été étudié dans une étude clinique en ouvert de 12 semaines menée chez 42 enfants et adolescents âgés de 1 an à 14 ans présentant un SGC qui étaient dépendants de la nutrition parentérale.

Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du teduglutide par rapport au traitement conventionnel. Trois (3) doses de teduglutide, 0,0125 mg/kg par jour (n = 8), 0,025 mg/kg par jour (n = 14) et 0,05 mg/kg par jour (n = 15) ont été évaluées pendant 12 semaines. Cinq (5) patients ont été inclus dans une cohorte recevant un traitement conventionnel.

Arrêt total de la nutrition parentérale :

La nutrition parentérale avait été totalement arrêtée à la semaine 12 chez trois patients (3/15, 20 %) recevant la dose de teduglutide recommandée. Après une période de sevrage de 4 semaines, l'apport parentéral a été réinstauré chez deux de ces patients.

Réduction du volume de la nutrition parentérale :

La réduction moyenne du volume de la nutrition parentérale à la semaine 12 par rapport au volume initial dans la population ITT, sur la base des données de prescription par le médecin, a été de -2,57 (± 3,56) L/semaine, soit une diminution moyenne de -39,11 % (± 40,79) *versus* 0,43 (± 0,75) L/semaine, soit une augmentation de 7,38 % (± 12,76) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

À la semaine 16 (4 semaines après la fin du traitement), les réductions du volume de la nutrition parentérale étaient encore évidentes, mais inférieures à celles observées à la semaine 12 lorsque les patients recevaient toujours le teduglutide (diminution moyenne de -31,80 % (± 39,26) par rapport à une augmentation de 3,92 % (± 16,62) dans le groupe de traitement conventionnel.

Réduction de l'apport calorique dans la nutrition parentérale :

À la semaine 12, il a été observé une variation moyenne de -35,11 % (± 53,04) par rapport à la valeur initiale de l'apport calorique dans la nutrition parentérale dans la

population ITT, sur la base des données de prescription du médecin. La variation correspondante dans la cohorte recevant le traitement conventionnel était de 4,31 % (± 5,36). A la semaine 16, l'apport calorique dans la nutrition parentérale a continué à diminuer, avec des variations moyennes en pourcentage de -39,15 % (± 39,08) *versus* -0,87 % (± 9,25) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

Augmentation du volume de la nutrition entérale :

Sur la base des données de prescription, la variation moyenne en pourcentage du volume de la nutrition entérale à la semaine 12 par rapport au volume initial dans la population ITT a été de 25,82 % (± 41,59) *versus* 53,65 % (± 57,01) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel. A la semaine 16, une augmentation du volume de la nutrition entérale a été observée dans les deux cohortes recevant le teduglutide et le traitement conventionnel.

Augmentation de l'apport calorique dans la nutrition entérale :

Les augmentations du volume de la nutrition entérale correspondaient aux augmentations de l'apport calorique dans la nutrition entérale, qui étaient les plus élevées à la dose recommandée.

À la semaine 12 dans la population ITT, l'augmentation en pourcentage par rapport à la valeur initiale de l'apport calorique prescrit dans la nutrition entérale était de 58,80 % (± 64,20) *versus* 57,02 % (± 55,25) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

À la semaine 16, l'apport calorique dans la nutrition entérale continuait à augmenter, avec des augmentations en pourcentage par rapport à la valeur initiale de 64,57 % (± 57,53) *versus* 59,63 % (± 52,62) dans la cohorte recevant le traitement conventionnel.

Réduction de la durée de perfusion :

La diminution moyenne du nombre de jours par semaine de nutrition parentérale à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale dans l'étude dans la population ITT, sur la base des données de prescription du médecin, a été de -1,36 (± 2,37) jours par semaine, soit une diminution en pourcentage de -24,49 % (± 42,46). Il n'a pas été observé de modification par rapport à la valeur initiale dans la cohorte de traitement conventionnel. Quatre patients (26,7 %) recevant le teduglutide à la dose recommandée ont obtenu une diminution d'au moins trois jours des besoins de nutrition parentérale.

A la semaine 12, sur la base des données des carnets patients, il a été observé des réductions moyennes en pourcentage de 35,55 % (± 35,23) du nombre d'heures par jour par rapport à la valeur initiale, ce qui correspondait à des réductions de -4,18 (± 4,08) heures par jour d'utilisation de la nutrition parentérale, tandis que la variation de ce paramètre au même temps d'évaluation chez les patients de la cohorte de traitement conventionnel a été minimale.

Il n'a pas été observé de nouveaux signaux de sécurité inattendus dans cette étude.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Revestive dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du SGC (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.)

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le teduglutide est rapidement absorbé à partir des sites d'absorption sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ 3 à 5 heures après l'administration à toutes les doses. La biodisponibilité absolue du teduglutide administré par voie sous-cutanée est élevée (88 %). Aucune accumulation du teduglutide n'a été observée à la suite d'administrations sous-cutanées réitérées.

Distribution :

Après administration par voie sous-cutanée, le volume apparent de distribution du teduglutide est de 26 litres chez les patients présentant un SGC.

Biotransformation :

Le métabolisme du teduglutide n'est pas totalement connu. Le teduglutide étant un peptide, le mécanisme principal de son métabolisme est probablement celui des peptides.

Élimination :

La demi-vie terminale d'élimination du teduglutide est d'environ deux heures. Après administration par voie intraveineuse, la clairance plasmatique du teduglutide est d'environ 127 mL/h/kg, valeur équivalente à celle du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'élimination rénale a été confirmée par une étude des paramètres pharmacocinétiques chez des sujets insuffisants rénaux. Aucune accumulation du teduglutide n'a été observée à la suite d'administrations sous-cutanées réitérées.

Linéarité/non-linéarité :

La concentration et l'aire sous la courbe du teduglutide sont proportionnelles à la dose à la suite d'administrations uniques et réitérées de doses allant jusqu'à 20 mg.

Pharmacocinétique dans des sous-populations :

Population pédiatrique :

Après administration sous-cutanée, une valeur comparable de la C_{max} du teduglutide entre les tranches d'âge a été démontrée par modélisation pharmacocinétique de population. Cependant, une exposition (ASC) plus faible et une demi-vie plus courte ont été observées chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans par rapport aux adultes. Le profil pharmacocinétique du teduglutide dans cette population pédiatrique, évalué par la clairance et le volume de distribution, était différent de celui observé chez les adultes après correction pour les poids corporels. En particulier, la clairance diminue avec l'avancement en âge, de 1 an à l'âge adulte. Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou au stade terminal (IRT).

Sexe :

Aucune différence cliniquement pertinente selon le sexe n'a été observée lors des études cliniques.

Sujets âgés :

Une étude de phase I n'a décelé aucune différence des paramètres pharmacocinétiques du teduglutide entre des volontaires sains âgés de moins de 65 ans et de plus de 65 ans. Les données sont limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus.

Insuffisants hépatiques :

Une étude de phase I a évalué l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du teduglutide à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose de 20 mg. L'exposition maximale et l'aire sous la courbe du teduglutide après administration unique de doses sous-cutanées de 20 mg ont été plus faibles (10 à 15 %) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée que chez des témoins sains appariés.

Insuffisants rénaux :

Une étude de phase I a évalué l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du teduglutide à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 mg. Avec la progression du stade de l'insuffisance rénale allant jusqu'au stade terminal inclus, les principaux paramètres pharmacocinétiques du teduglutide ont augmenté d'un facteur allant jusqu'à 2,6 (AUC_{inf}) et 2,1 (C_{max}) comparativement à des sujets sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une hyperplasie de la vésicule biliaire, des canaux biliaires hépatiques et des canaux pancréatiques a été observée lors des études de toxicité subchronique et chronique. Ces observations ont été potentiellement associées à l'action pharmacologique attendue du teduglutide et le degré de réversibilité a été variable en fonction de la période de récupération allant de 8 à 13 semaines après une administration chronique.

Réactions au site d'injection :

Des cas d'inflammation granulomateuse sévère ont été observés aux sites d'injection lors des études précliniques.

Cancérogenèse/mutagenèse :

Les résultats d'une batterie de tests de génotoxicité du teduglutide ont été négatifs.

Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, les néoplasies bénignes liées au traitement consistaient en tumeurs de l'épithélium des voies biliaires chez les mâles exposés à des concentrations plasmatiques de teduglutide environ 32 et 155 fois plus élevées que celles obtenues chez les patients recevant la dose recommandée (incidence de 1 sur 44 et 4 sur 48 respectivement). Des adénomes de la muqueuse du jéjunum ont été observés chez 1 mâle sur 50 et chez 5 mâles sur 50 exposés à des concentrations plasmatiques de teduglutide environ 10 et 155 fois plus élevées que celles obtenues chez les patients recevant la dose recommandée. Un adénocarcinome jéjunal a été également observé chez un rat mâle ayant reçu la plus faible dose testée (marge d'exposition plasmatique animal/homme d'environ 10 fois).

Toxicité sur la reproduction et le développement :

Des études de toxicité du teduglutide sur les fonctions de reproduction et le développement ont été menées chez le rat et le lapin à des doses de 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour par voie sous-cutanée. Le teduglutide n'a pas été associé à des effets sur la performance reproductive, à des effets *in utero* ou sur les paramètres du développement mesurés lors des études visant à évaluer la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement pré et postnatal. Les données pharmacocinétiques ont montré que l'exposition au teduglutide des fœtus de lapins et des jeunes rats allaités était très faible.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des flacons non ouverts :

- Revestive à 1,25 mg : 24 mois.
  À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Revestive à 5 mg : 4 ans.
  À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Durée de conservation du médicament reconstitué :

- Revestive à 1,25 mg : la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température allant jusqu'à 25 °C.
- Revestive à 5 mg : la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement, sauf si la reconstitution a été effectuée en conditions d'asepsie.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La détermination du nombre de flacons nécessaires pour l'administration d'une dose doit être fondée sur le poids du patient et la dose recommandée de 0,05 mg/kg/jour. Le médecin doit, à chaque visite, peser le patient, déterminer la dose quotidienne à administrer jusqu'à la prochaine visite et informer le patient en conséquence.

Les tableaux présentant les volumes à injecter basés sur la dose recommandée en fonction du poids corporel chez les adultes, les enfants et adolescents figurent à la rubrique Posologie/Mode d'administration.

La seringue préremplie doit être assemblée avec une aiguille pour reconstitution.

La poudre dans le flacon doit ensuite être dissoute en ajoutant la totalité du solvant contenu dans la seringue préremplie.

Le flacon ne doit pas être agité, mais peut être roulé entre les paumes et délicatement retourné tête en bas une seule fois. Quand une solution limpide et incolore s'est formée dans le flacon, la solution doit être aspirée dans une seringue de 1 mL pour injection (ou dans une seringue de 0,5 mL ou d'un volume inférieur pour l'usage pédiatrique) munie de graduations de 0,02 mL ou inférieures (non incluse dans la boîte).

Si deux flacons sont nécessaires, la procédure doit être répétée pour le second flacon, et la solution injectable supplémentaire doit être aspirée dans la seringue pour injection contenant la solution provenant du premier flacon. Tout volume excédant la dose prescrite en mL doit être expulsé et éliminé.

La solution doit être injectée par voie sous-cutanée dans une zone nettoyée de l'abdomen ou, si cela n'est pas possible, d'une cuisse (cf Posologie/Mode d'administration) au moyen d'une aiguille fine pour injection sous-cutanée, adaptée notamment à l'usage pédiatrique.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'injection de Revestive sont fournies dans la notice.

La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou contient des particules.

À usage unique uniquement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Toutes les aiguilles et les seringues doivent être jetées dans un collecteur d'aiguilles.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou aux médecins compétents en nutrition.

AMM EU /1/12/787/003 ; CIP 3400930115053 (2017) 1,25 mg, fl/28 + ser/28.
EU /1/12/787/002 ; CIP 3400930078617 (2012, RCP rév 23.06.17) 5 mg, fl/1 + ser/1.
EU /1/12/787/001 ; CIP 3400927722097 (2012, RCP rév 23.06.17) 5 mg, fl/28 + ser/28.

Prix : 17605,77 € (boîte de 28 flac + seringues à 5 mg).

Dosage à 5 mg :
- boîte de 28 : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
- boîte de 1 : Collect.

Dosage à 1,25 mg : Non remboursable et non agréé Collect à la date du 06.10.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. Tél. : +800 6774 4357.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

REVITALOSE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable sans sucre édulcorée au sorbitol : Ampoules jumelées (5 ml) autocassables, boîte de 14, soit 14 ampoules A (liquide, limpide, incolore) + 14 ampoules B (liquide, limpide, incolore).

Granulés pour solution buvable : Sachets-dose, boîte de 14, soit 14 sachets A (poudre blanc cassé, arôme de fruit) + 14 sachets B (poudre blanche ou presque blanche).

COMPOSITION

Solution buvable :

Par ampoule A :

Aspartate de magnésium dihydraté	200 mg
Monochlorhydrate de L-lysine	200 mg
L-leucine	25 mg
L-phénylalanine	10 mg
L-valine	10 mg

Excipients : sorbitol, arôme orange soluble (huiles essentielles d'orange et de mandarine, butyrate d'éthyle, acétaldéhyde, acétate d'éthyle, hexanol, dodécanol, acétate de linalyle, éthanol), parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, acétate de sodium, acide acétique glacial, eau purifiée.

Par ampoule B :

Ascorbate de sodium	1,125 g

(correspondant à 1 g d'acide ascorbique/amp)

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, gallate de propyle, alcool à 96 % V/V, glycérol, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : sorbitol E420 (0,500 g), parahydroxybenzoate de méthyle sodé E219 (0,0055 g), parahydroxybenzoate de propyle sodé E217 (0,00125 g), parahydroxybenzoate de méthyle E218 (0,004 g), parahydroxybenzoate de propyle E216 (0,002 g), 96 % V/V éthanol (0,015 ml), sodium (0,1327 g).

Granulés pour solution buvable :

Par sachet A :

Aspartate de magnésium	200 mg
Chlorhydrate de lysine	200 mg
Leucine	25 mg
Phénylalanine	10 mg
Valine	10 mg

Excipients : mannitol, acésulfame potassique, maltodextrine, arôme pêche (alcool benzylique, acétate d'éthyle, gamma-décalactone, linalol, gamma-undécalactone, 3-hexenol, 3-hexenyl acétate, gamma-dodécalactone, huile essentielle d'orange, cinnamate d'éthyle, benzaldéhyde, acétate d'hexyle, maltol, acide octanoïque, méthylisopropylthiazol, octanoate d'éthyle, bêtadamascone, mercaptomenthanone, saccharose, lécithine, dioxyde de silice).

Excipient à effet notoire : saccharose (0,014 g/sachet A).

Par sachet B :

Acide ascorbique	1 g

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Ce médicament est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents âgés de plus de 15 ans : 1 dose par jour à dissoudre dans un verre d'eau, de préférence le matin.

Solution buvable :

1 dose est composée de l'ampoule A et de l'ampoule B.

Granulés pour solution buvable :

1 dose est composée du sachet A et du sachet B.

MODE D'ADMINISTRATION :

La durée maximale de traitement sera de 15 jours.

Une alimentation équilibrée permet de couvrir les apports journaliers en vitamine C, acides aminés.

Solution buvable :

Pour briser la pointe de l'ampoule plus facilement, placer celle-ci dans le coin d'une serviette propre et exercer une légère flexion. La pointe se cassera selon le trait circulaire.

Les ampoules autocassables peuvent générer des débris de verre lors de l'ouverture. Nous recommandons de ne pas casser les pointes au-dessus du verre.

(Cf Modalités manipulation/élimination.)

Granulés pour solution buvable :

Mélanger le contenu des 2 sachets (sachet A et sachet B) dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lithiases rénales lorsque la dose de vitamine C est supérieure à 1 g/24 heures ou en cas de néphrolithiases avec oxalurie.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence de phénylalanine.
- Patients atteints de pathologies sous-jacentes telles que l'hémochromatose et patients traités simultanément par des suppléments de fer, les doses élevées de vitamine C pouvant augmenter l'absorption du fer.
- Patients souffrant d'insuffisance en glucose-6-phosphate déshydrogénase (danger d'hémolyse) lorsque la dose de vitamine C est supérieure à 1 g/24 heures.
- Enfants âgés de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

En cas de persistance des troubles au-delà de 15 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.

L'utilisation prolongée de la vitamine C à doses élevées augmente l'oxalurie physiologique et, en cas de troubles du métabolisme existants, peut entraîner l'apparition d'une lithiase urinaire oxalique.

Précautions d'emploi :

En raison d'un effet légèrement stimulant, il est préférable de ne pas prendre ce produit en fin de journée.

Mises en garde concernant les excipients :

Solution buvable :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), du parahydroxybenzoate de propyle (E216), du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule buvable.

Ce médicament contient 5,772 mmol (ou 132,7 mg) de sodium par ampoule buvable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Granulés pour solution buvable :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

L'acide ascorbique est un agent réducteur fort et peut interférer avec des tests biologiques impliquant des réactions d'oxydation et de réduction. Consommé à fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose, sanguins et urinaires (contrôle du diabète par bandelette à la glucose-oxydase).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Tétracyclines :
Diminution de l'absorption de la tétracycline par formation de complexes faiblement absorbables avec des cations métalliques polyvalents tels que Mg^{2+}. Un intervalle de 3 heures doit être respecté entre les deux administrations.

+ Déféroxamine :
Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de reprotoxicité n'a été réalisée avec le produit Revitalose. Les études effectuées chez l'animal avec la vitamine C ou les acides aminés sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité de la reproduction.
La vitamine C passe le placenta.
Revitalose n'est pas recommandé pendant la grossesse (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de Revitalose et/ou de ses métabolites dans le lait maternel.
L'acide ascorbique passe dans le lait maternel ; par conséquent si la consommation maternelle en vitamine C est adéquate, les nourrissons allaités ne nécessitent pas d'apport supplémentaire.
Aux doses thérapeutiques de Revitalose, aucun effet chez les nourrissons allaités n'est attendu.
Revitalose peut être utilisé pendant l'allaitement.
Des doses excessives doivent être évitées pour prévenir des effets indésirables chez la mère et l'enfant.

FERTILITÉ :
Les données disponibles montrent qu'à des doses très fortes, l'acide ascorbique induit de l'infertilité chez les femelles. Les données expérimentales sur les effets potentiels de l'acide ascorbique sur la fertilité des mâles et des acides aminés sur les fertilités des mâles et des femelles ne sont pas disponibles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Revitalose n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par System Organ Classe (SOC). La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les doses élevées d'acide ascorbique (supérieures à 1 g/jour) favorisent le risque de :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : troubles digestifs tels que les douleurs abdominales.
- Peu fréquent : diarrhée.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Rare : lithiases cystiniques et uriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas d'ingestion massive par voie orale, l'acide ascorbique peut être déplacé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Voies digestives et métabolisme - Toniques, code ATC : A13A.
Apport d'acides aminés et de vitamine C.
Les acides aminés sont à la fois des précurseurs de la synthèse des protéines et des produits de leur dégradation, jouant ainsi un rôle clé dans le maintien des fonctions vitales. A l'exception de l'aspartate, les acides aminés présents dans Revitalose sont des acides aminés essentiels.
Le magnésium joue un rôle multiple dans diverses réactions enzymatiques et est indispensable pour le bon déroulement de la contraction musculaire.
L'acide ascorbique renforce les défenses du système immunitaire. L'acide ascorbique joue un rôle important de régulation du potentiel d'oxydoréduction cellulaire en servant de transporteur d'hydrogène grâce à la réversibilité entre l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique, sa forme oxydée. Il intervient dans la synthèse et la maturation du collagène et protège le stock d'acide folique actif en empêchant l'oxydation du tétrahydrofolate. Sa carence peut provoquer des troubles du métabolisme glucidique (hyperglycémie, résistance à l'insuline) et une diminution de l'absorption intestinale du fer (anémie ferriprive).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption de la vitamine C est un processus saturable et dose-dépendant qui se produit par transport actif. La vitamine C est absorbée à travers l'intestin grêle. Sa biodisponibilité est de 100 % après une dose unique de 200 mg et diminue lorsque la dose ingérée augmente.

Distribution :
La vitamine C est stockée à travers les tissus du corps et le sang, les concentrations des tissus étant trois à dix fois supérieures à celles trouvées dans le plasma. Les glandes pituitaires, les glandes surrénales et le cristallin de l'œil contiennent les concentrations les plus élevées de vitamine C, les plus faibles concentrations se trouvant dans la salive et le plasma.
Environ 25 % de la dose est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :
A des doses physiologiques, une partie est oxydée à l'étape de dioxyde de carbone et de l'eau ; son métabolisme conduit à la formation d'oxalate.

Élimination :
La demi-vie moyenne de la vitamine C est comprise entre 16 et 20 jours. Sa demi-vie est inversement proportionnelle à la consommation.
La vitamine C et ses métabolites sont soumis à la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire presque complète de la quantité filtrée. Lorsque les taux plasmatiques de vitamine C dépassent le seuil rénal de 14 mg/L, des quantités significatives de la dose sont excrétées principalement sous forme inchangée dans l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la solution buvable : 3 ans
Durée de conservation des granulés : 2 ans
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable :
Pour briser la pointe de l'ampoule plus facilement, il est recommandé de placer celle-ci dans le coin d'une serviette propre et d'exercer une légère flexion. La pointe se cassera selon le trait circulaire. Les ampoules autocassables peuvent générer lors de l'ouverture un croissant de verre, c'est-à-dire un morceau se détachant de la pointe. Pour éviter de recueillir des débris de verre, il est important :
- d'ouvrir la première pointe hors de son verre ;
- puis retourner l'ampoule, l'incliner, placer l'ampoule cassée au-dessus du verre ;
- ouvrir la deuxième pointe elle aussi hors du verre.

(Cf Posologie/Mode d'administration.)
Granulés pour solution buvable :
Mélanger le contenu des 2 sachets dans un verre d'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933573003 (1956/92, RCP rév 06.06.17) sol buv.
3400935753045 (2001, RCP rév 04.05.17) glé.
Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

REVOLADE ®

eltrombopag olamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg (rond et biconvexe, approximativement 10,3 mm de diamètre, gravé « GS NX3 » et « 25 » sur une face ; blanc) *ou à 50 mg* (rond et biconvexe, approximativement 10,3 mm de diamètre, gravé « GS UFU » et « 50 » sur une face ; marron) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Eltrombopag (DCI) olamine
exprimé en eltrombopag .... 25 mg
ou 50 mg
Excipients (communs) : stéarate de magnésium, mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) ; *cp à 25 mg :* polysorbate 80 ; *cp à 50 mg :* oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172).

DC INDICATIONS

Revolade est indiqué chez le patient âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI ; idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Revolade est indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Revolade est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement prétraités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par eltrombopag doit être initié et maintenu sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques ou la prise en charge de l'hépatite C et de ses complications.

POSOLOGIE :
Le schéma posologique de l'eltrombopag doit être individualisé sur la base du taux plaquettaire du patient.
L'objectif du traitement par eltrombopag n'est pas de normaliser le taux plaquettaire.
La poudre pour suspension buvable* peut entraîner une exposition plus élevée à l'eltrombopag que la forme comprimé (cf Pharmacocinétique). Lors du changement de la forme comprimé à la forme poudre pour suspension buvable, le taux plaquettaire doit être contrôlé chaque semaine pendant 2 semaines.

* La poudre pour suspension buvable n'est pas commercialisée en France à la date du 21.03.2017.

Thrombopénie auto-immune (idiopathique) chronique :
La dose la plus faible d'eltrombopag permettant d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire ⩾ 50 000/µl doit être utilisée. Les adaptations posologiques sont basées sur la réponse obtenue en termes de taux plaquettaires. L'eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser les taux plaquettaires. Dans les études cliniques, les taux de plaquettes ont augmenté en général dans les 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement par eltrombopag, et diminué dans les 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Adultes et population pédiatrique âgée de 6 à 17 ans :
La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 50 mg une fois par jour. Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est (tels que les Chinois, Japonais, Taïwanais, Coréens ou Thaïlandais), l'eltrombopag doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique âgée de 1 à 5 ans :
La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 25 mg une fois par jour.

Surveillance et adaptation posologique :
Après la période d'initiation du traitement par eltrombopag, la dose doit être adaptée afin d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire ⩾ 50 000/µl, taux nécessaire pour réduire le risque de saignements. La dose journalière ne doit pas excéder 75 mg.
L'examen clinique et les tests hépatiques doivent être régulièrement contrôlés tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique de l'eltrombopag modifié en fonction du taux plaquettaire comme indiqué dans le tableau 1. Pendant le traitement par eltrombopag, un hémogramme complet, incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doit être effectué chaque semaine, jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable (⩾ 50 000/µl pendant au moins 4 semaines). Par la suite, des hémogrammes incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

Tableau 1 : Adaptation posologique de l'eltrombopag chez les patients ayant un PTI

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
< 50 000/µl après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25 mg jusqu'à un maximum de 75 mg/jour*.
De ⩾ 50 000/µl à ⩽ 150 000/µl	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag et/ou du traitement concomitant pour le PTI afin de maintenir un taux plaquettaire permettant d'éviter ou réduire les saignements.
De > 150 000/µl à ⩽ 250 000/µl	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie**.
> 250 000/µl	Arrêter l'eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à deux fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à ⩽ 100 000/µl, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg.

* Pour les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois tous les deux jours, augmenter la dose à 25 mg une fois par jour.
** Pour les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, il doit être envisagé d'administrer 12,5 mg une fois par jour, ou sinon une dose de 25 mg une fois tous les deux jours.

L'eltrombopag peut être administré en association à d'autres médicaments pour le traitement du PTI. Le schéma posologique des traitements concomitants pour le PTI doit être modifié de manière médicalement appropriée, afin d'éviter des augmentations excessives des taux plaquettaires pendant le traitement par eltrombopag.
Toute adaptation de posologie nécessite un délai d'attente d'au minimum 2 semaines afin d'évaluer son effet sur la réponse plaquettaire du patient avant d'envisager une nouvelle adaptation de la posologie.
Une adaptation posologique standard de l'eltrombopag, qu'il s'agisse d'une diminution ou d'une augmentation, est de 25 mg une fois par jour.

Arrêt du traitement :
Le traitement par eltrombopag doit être interrompu si, après quatre semaines de traitement par eltrombopag à la posologie de 75 mg une fois par jour, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter les saignements cliniquement importants.
Une évaluation clinique des patients doit être faite régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin sur une base individuelle. Chez les patients non splénectomisés, l'intérêt de la splénectomie doit être évalué. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Thrombopénie associée à l'hépatite C (VHC) chronique :
Lors de l'administration d'eltrombopag en association avec des traitements antiviraux, les Résumés des caractéristiques des produits de chacun des médicaments coadministrés doivent servir de référence pour obtenir l'ensemble des informations relatives à la sécurité ou les contre-indications.
Dans les études cliniques, les taux de plaquettes ont en général commencé à augmenter dans la première semaine après l'initiation du traitement par eltrombopag.
L'objectif du traitement par eltrombopag est d'obtenir le niveau minimum du taux de plaquettes nécessaire pour initier un traitement antiviral, en accord avec les recommandations de pratique clinique. Pendant le traitement antiviral, l'objectif du traitement par eltrombopag est de maintenir un taux plaquettaire à un niveau prévenant le risque de complications hémorragiques, normalement autour de 50 000 -75 000/µl. Les taux plaquettaires > 75 000/µl doivent être évités. La dose la plus faible d'eltrombopag nécessaire à l'obtention du taux plaquettaire cible doit être utilisée. Les adaptations posologiques sont basées sur la réponse obtenue en termes de taux plaquettaires.

Schéma posologique à l'initiation du traitement :
Le traitement par eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC, originaires de l'Asie de l'Est ou ayant une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique).

Surveillance et adaptation posologique :
La dose d'eltrombopag doit être adaptée par palier de 25 mg toutes les 2 semaines dans le but d'obtenir le taux plaquettaire cible requis pour initier un traitement antiviral. Le taux plaquettaire doit être contrôlé chaque semaine avant de débuter un traitement antiviral. Une chute du taux de plaquettes pouvant survenir à l'initiation du traitement antiviral, des adaptations immédiates de la dose d'eltrombopag doivent par conséquent être évitées (cf tableau 2).
Pendant le traitement antiviral, les doses d'eltrombopag doivent être adaptées de manière à éviter des réductions de dose de peginterféron dues à une diminution du taux plaquettaire pouvant entraîner un risque de saignement pour les patients (cf tableau 2). Le taux de plaquettes doit être contrôlé chaque semaine pendant le traitement antiviral jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable, normalement autour de 50 000 - 75 000/µl. Par la suite, des hémogrammes complets incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement. Des diminutions de la dose journalière par palier de 25 mg doivent être envisagées si les taux de plaquettes excèdent la valeur cible. Il est recommandé d'attendre 2 semaines pour évaluer les effets de cette diminution et envisager toute adaptation ultérieure de la posologie.
La dose journalière d'eltrombopag ne doit pas excéder 100 mg.

Tableau 2 : Adaptation posologique de l'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC pendant le traitement antiviral

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
< 50 000/µl après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25 mg jusqu'à un maximum de 100 mg/jour.
De ⩾ 50 000/µl à ⩽ 100 000/µl	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag permettant d'éviter des diminutions de dose du peginterféron.
De > 100 000/µl à ⩽ 150 000/µl	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie*.

> 150 000/µl	Arrêter l'eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à 2 fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à ⩽ 100 000/µl, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg**.

* Le taux de plaquettes pouvant chuter à l'initiation du traitement antiviral, des diminutions immédiates de la dose d'eltrombopag doivent par conséquent être évitées.

** Pour les patients recevant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, la réinitialisation du traitement à une dose de 25 mg un jour sur deux doit être envisagée.

Arrêt du traitement :

Si après 2 semaines de traitement par eltrombopag à la posologie de 100 mg, le taux de plaquettes requis pour initier le traitement antiviral n'est pas obtenu, l'eltrombopag doit être arrêté.

Le traitement par eltrombopag doit être arrêté lorsque le traitement antiviral est arrêté sauf justification contraire. Des réponses excessives du taux de plaquettes ou des anomalies hépatiques sévères nécessitent également l'arrêt de l'eltrombopag.

Aplasie médullaire sévère :

Posologie initiale :

Le traitement par eltrombopag doit être initié à la dose de 50 mg une fois par jour. Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est, l'eltrombopag doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (cf Pharmacocinétique). Le traitement ne doit pas être initié lorsque les patients présentent des anomalies cytogénétiques du chromosome 7.

Surveillance et adaptation posologique :

La réponse hématologique nécessite une adaptation posologique, généralement jusqu'à 150 mg, et peut nécessiter jusqu'à 16 semaines après le début du traitement par eltrombopag (cf Pharmacodynamie). La dose d'eltrombopag doit être adaptée par palier de 50 mg toutes les 2 semaines dans le but d'obtenir le taux plaquettaire cible ⩾ 50 000/µl. Pour les patients prenant une dose de 25 mg une fois par jour, la dose doit être augmentée à 50 mg par jour avant d'adapter la dose par palier de 50 mg. La dose journalière ne doit pas excéder 150 mg. Le bilan hématologique et les tests hépatiques doivent être contrôlés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique de l'eltrombopag doit être modifié en fonction du taux plaquettaire comme indiqué dans le tableau 3.

Tableau 3 : Adaptation posologique de l'eltrombopag chez les patients ayant une aplasie médullaire sévère

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
< 50 000/µl après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 50 mg jusqu'à un maximum de 150 mg/jour. Pour les patients prenant une dose de 25 mg une fois par jour, augmenter la dose à 50 mg par jour avant d'adapter la dose par palier de 50 mg.
De ⩾ 50 000/µl à ⩽ 150 000/µl	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag afin de maintenir le taux plaquettaire.
De > 150 000/µl à ⩽ 250 000/µl	Diminuer la dose journalière par palier de 50 mg. Attendre 2 semaines avant d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie.
> 250 000/µl	Arrêter l'eltrombopag ; pendant au moins une semaine. Une fois le taux de plaquettes ⩽ 100 000/µl, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 50 mg.

Réduction de dose en fonction des réponses des trois lignées cellulaires sanguines (lymphocytes, érythrocytes, et plaquettes) :

Pour les patients qui ont obtenu une réponse des trois lignées, et qui n'ont plus besoin de transfusion, pendant une durée d'au moins 8 semaines : la dose d'eltrombopag peut être réduite de 50 %.

Si les taux restent stables après 8 semaines à la dose réduite, l'eltrombopag doit alors être interrompu et les numérations sanguines doivent être surveillées. Si le taux de plaquettes chute < 30 000/µl, le taux d'hémoglobine est < 9 g/dl ou le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) est < 0,5 x 10^9/l, l'eltrombopag peut être réintroduit à la dose précédemment efficace.

Arrêt du traitement :

Si aucune réponse hématologique n'a eu lieu après 16 semaines de traitement par eltrombopag, le traitement doit être arrêté. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il faut évaluer si la poursuite du traitement par eltrombopag est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Des réponses excessives du taux de plaquettes (comme indiqué dans le tableau 3) ou des anomalies hépatiques sévères nécessitent également l'arrêt de l'eltrombopag (cf Effets indésirables).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. L'eltrombopag doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une fonction rénale altérée, et une surveillance étroite de ces patients doit être réalisée, en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un PTI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ⩾ 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si l'utilisation d'eltrombopag est estimée nécessaire chez les patients présentant un PTI et ayant une insuffisance hépatique, la dose d'initiation doit être de 25 mg une fois par jour. Après initiation d'un traitement par eltrombopag chez les patients insuffisants hépatiques, un délai de 3 semaines doit être respecté avant d'augmenter la dose.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients thrombopéniques avec une infection chronique par le VHC et ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh ⩽ 6). Les patients atteints d'une infection chronique par le VHC et les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère avec une insuffisance hépatique doivent initier le traitement par eltrombopag à la dose de 25 mg une fois par jour (cf Pharmacocinétique). Après l'initiation d'eltrombopag chez les patients ayant une insuffisance hépatique, un délai de 2 semaines doit être respecté avant d'augmenter la dose.

Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thromboemboliques, chez les patients thrombopéniques ayant une maladie hépatique chronique avancée, traités par eltrombopag, soit dans le cadre de la préparation à un acte chirurgical invasif, soit chez les patients infectés par le VHC recevant un traitement antiviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Sujets âgés :

Les données sur l'utilisation de l'eltrombopag chez les patients ayant un PTI âgés de 65 ans et plus sont limitées et aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant un PTI âgés de plus de 85 ans. Les études cliniques réalisées avec l'eltrombopag n'ont globalement pas révélé de différences cliniquement significatives concernant la sécurité de l'eltrombopag entre les sujets âgés de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses au traitement entre les sujets âgés et les patients plus jeunes, bien qu'une exacerbation de la sensibilité ne peut être exclue chez certains sujets plus âgés (cf Pharmacocinétique).

Les données sur l'utilisation de l'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC et les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère âgés de plus de 75 ans sont limitées. La prudence est requise chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients originaires de l'Asie de l'Est :

Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est (tels que les Chinois, Japonais, Taïwanais, Coréens ou Thaïlandais), y compris ceux ayant une insuffisance hépatique, le traitement par eltrombopag doit être initié à une dose de 25 mg une fois par jour (cf Pharmacocinétique).

La surveillance du taux plaquettaire des patients doit être maintenue et les adaptations ultérieures des doses devront suivre les critères standard.

Population pédiatrique :

Revolade n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an ayant un PTI chronique en raison de données de sécurité et d'efficacité insuffisantes. La sécurité et l'efficacité de l'eltrombopag n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) présentant une thrombopénie associée à une infection par le VHC chronique ou une aplasie médullaire sévère. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après la prise de produits tels que les anti-acides, produits laitiers (ou tout autre aliment contenant du calcium), ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (par exemple : fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc) : cf Interactions, Pharmacocinétique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'eltrombopag ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thromboemboliques potentiellement d'issue fatale, chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC avec une maladie hépatique chronique avancée, définie par un taux bas d'albumine ⩽ 35 g/l ou un score du modèle pour la maladie hépatique au stade terminal (« MELD ») « Model for End Stage Liver Disease » ⩾ 10, lorsqu'ils sont traités par eltrombopag en association avec un traitement à base d'interféron. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ⩽ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Le traitement par eltrombopag chez ces patients doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hépatite C avancée et uniquement lorsque les risques de thrombopénie ou de suspension du traitement antiviral justifient une intervention. Si le traitement est considéré comme étant cliniquement justifié, une surveillance étroite de ces patients est nécessaire.

Association avec des agents antiviraux à action directe :

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies en association avec des agents antiviraux à action directe approuvés dans le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C.

Risque d'hépatotoxicité :

L'administration d'eltrombopag peut entraîner un dysfonctionnement de la fonction hépatique et une hépatotoxicité sévère, pouvant engager le pronostic vital. Dans les études cliniques contrôlées dans le PTI chronique avec l'eltrombopag, des augmentations des taux d'alanine aminotransférases (ALAT), d'aspartate aminotransférases (ASAT) et de bilirubine sériques ont été observées (cf Effets indésirables).

Ces augmentations étaient pour la plupart de caractère modéré (grade 1-2), réversible, et n'étaient accompagnées d'aucun symptôme cliniquement significatif, pouvant indiquer une fonction hépatique altérée. Au cours des 3 études contrôlées *versus* placebo dans le PTI chronique de l'adulte, 1 patient dans le groupe placebo et 1 patient dans le groupe eltrombopag ont présenté une anomalie de grade 4 des tests hépatiques. Dans deux études contrôlées *versus* placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) ayant un PTI chronique, un taux d'ALAT ⩾ 3 fois la limite supérieure de la normale (x LSN) a été rapporté chez 4,7 % et 0 % des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo.

Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients infectés par le VHC, des taux d'ALAT ou ASAT ⩾ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés chez 34 % et 38 % des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. La plupart des patients recevant de l'eltrombopag en association avec peginterféron/ribavirine présenteront une hyperbilirubinémie indirecte. De façon globale, un taux de bilirubine totale ⩾ 1,5 x LSN a été rapporté chez 76 % et 50 % des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo.

Les taux sériques d'ALAT, ASAT et de bilirubine doivent être mesurés, préalablement à l'initiation du traitement par eltrombopag, puis toutes les deux semaines pendant la phase d'adaptation de la dose, et mensuellement une fois la dose stable établie. L'eltrombopag inhibe l'UGT1A1 et l'OATP1B1, ce qui peut entraîner une hyperbilirubinémie indirecte. Si la bilirubine est élevée, un fractionnement doit être réalisé. Les tests sériques hépatiques anormaux doivent être contrôlés de façon répétée dans les 3 à 5 jours. Si ces anomalies sont confirmées, les tests sériques hépatiques doivent être contrôlés jusqu'à ce que les résultats redeviennent normaux, stables ou conformes aux taux initiaux. L'eltrombopag doit être arrêté si les taux d'ALAT augmentent (⩾ 3 x LSN chez les patients avec une fonction hépatique normale ou ⩾ 3 fois la valeur initiale ou > 5 x LSN, la plus faible valeur étant retenue, chez les patients ayant des transaminases élevées avant le traitement) et sont :

- progressifs, ou
- persistants pendant ⩾ 4 semaines, ou
- associés à une augmentation de la bilirubine directe, ou
- accompagnés de symptômes cliniques de lésion hépatique ou mettant en évidence une décompensation hépatique.

L'eltrombopag doit être administré avec précaution chez les patients ayant une maladie hépatique. Lors de l'administration d'eltrombopag chez les patients présentant un PTI et les patients présentant une aplasie médullaire sévère (AMS) et ayant une insuffisance hépatique, une dose d'initiation d'eltrombopag plus faible doit être utilisée et une surveillance étroite de ces patients doit être mise en place (cf Posologie/Mode d'administration).

Décompensation hépatique (utilisation avec interféron) :

Décompensation hépatique chez les patients ayant une hépatite C chronique : les patients ayant un taux d'albumine bas (⩽ 35 g/l) ou avec un score MELD ⩾ 10 à l'initiation doivent être surveillés.

Les patients ayant une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose peuvent être à risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent le traitement par interféron alfa. Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC, une décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, péritonite bactérienne spontanée) a été rapportée plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11 %) par rapport au bras placebo (6 %). Chez les patients ayant un taux d'albumine bas (⩽ 35 g/l) ou avec un score MELD ⩾ 10 à l'initiation, il y avait un risque trois fois plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable d'issue fatale par rapport aux patients avec une maladie hépatique moins avancée. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une RVS par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ⩽ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. L'eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes de décompensation hépatique. Le Résumé des caractéristiques du produit de l'interféron concerné doit servir de référence pour les critères d'arrêt. L'eltrombopag doit être arrêté si le traitement antiviral est arrêté en raison d'une décompensation hépatique.

Complications thrombotiques/thromboemboliques :

Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement à base d'interféron (n = 1439), 38 des 955 sujets (4 %) traités par eltrombopag et 6 des 484 sujets (1 %) du groupe placebo ont présenté des événements thromboemboliques (ETE). Les complications thrombotiques/thromboemboliques rapportées comprenaient des événements à la fois veineux et artériels. La majorité des ETE étaient non graves et étaient résolus à la fin de l'étude. La thrombose veineuse portale était l'ETE le plus fréquent dans les deux groupes de traitement (2 % chez les patients traités par eltrombopag *versus* < 1 % pour le placebo). Aucune relation temporelle spécifique entre le début du traitement et la survenue de l'ETE n'a été observée. Les patients ayant un taux d'albumine bas (⩽ 35 g/l) ou un score MELD ⩾ 10 avaient un risque deux fois plus élevé d'ETE que ceux avec des taux plus élevés d'albumine, les patients âgés de ⩾ 60 ans avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport aux patients plus jeunes. L'eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes d'ETE.

Le risque d'ETE s'est avéré augmenté chez les patients ayant une maladie hépatique chronique (MHC), traités par 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant deux semaines, dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs. Six des 143 patients adultes (4 %) ayant une MHC et recevant l'eltrombopag ont présenté des ETE (tous du système veineux portal) et deux des 145 sujets (1 %) du groupe placebo ont présenté des ETE (un du système veineux portal et un infarctus du myocarde). Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté une complication thrombotique à un taux de plaquettes > 200 000/µl, et ce dans les 30 jours après la dernière dose d'eltrombopag.

L'eltrombopag n'est pas indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez les patients ayant une maladie hépatique chronique dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs.

Dans les études cliniques réalisées avec l'eltrombopag dans le PTI, des événements thromboemboliques ont été observés à des taux de plaquettes bas et normaux.

L'eltrombopag doit être administré avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thromboembolisme, incluant, mais non limités à, des facteurs de risque héréditaires (par exemple, facteur V de Leiden) ou des facteurs de risques acquis (par exemple, déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides), un âge avancé, des périodes d'immobilisation prolongée, des tumeurs malignes, la prise de contraceptifs et traitements hormonaux de substitution, en cas de chirurgie/traumatisme, obésité et tabagisme. Les taux plaquettaires doivent être attentivement contrôlés et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement par eltrombopag doit être envisagé si le taux plaquettaire excède le taux cible (cf Posologie/Mode d'administration). Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients à risque d'événements thromboemboliques (ETE) quelle qu'en soit l'étiologie.

L'eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un PTI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ⩾ 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale. Chez des patients ayant une insuffisance hépatique, le traitement par eltrombopag, s'il est jugé approprié, doit être administré avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Risque de saignement après arrêt de l'eltrombopag :

Chez les patients ayant un PTI, la thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement par eltrombopag. Chez la majorité des patients, les taux plaquettaires après arrêt de l'eltrombopag reviennent aux taux initiaux dans les 2 semaines, ce qui augmente le risque de saignement et peut dans certains cas entraîner un saignement. Ce risque est augmenté en cas d'arrêt du traitement par eltrombopag alors qu'un traitement par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est en cours. En cas d'interruption du traitement par eltrombopag, il est recommandé de reprendre le traitement du PTI selon les recommandations habituelles de prise en charge. Une prise en charge médicale supplémentaire peut comprendre l'arrêt définitif des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes. Les taux plaquettaires doivent être surveillés hebdomadairement pendant 4 semaines après arrêt du traitement par eltrombopag.

Dans les études cliniques VHC, une incidence plus élevée des saignements gastro-intestinaux, incluant des cas graves et d'issue fatale, a été rapportée suite à l'arrêt du peginterféron, de la ribavirine et de l'eltrombopag. Après l'arrêt du traitement, les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme de saignement gastro-intestinal.

Formation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse :

L'eltrombopag peut accroître le risque de développement ou d'augmentation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse. Comme avec tous les autres ago-

nistes du récepteur à la thrombopoïétine (TPO-R), la pertinence de ce risque n'a pas encore été établie.

Préalablement à l'initiation du traitement par eltrombopag, les frottis de sang périphérique doivent être attentivement examinés afin d'établir un profil initial des anomalies morphologiques cellulaires. Une fois la dose stable d'eltrombopag établie, un hémogramme complet sera effectué tous les mois. Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphérique doivent être effectués afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes (par exemple : globules rouges en forme de larme et nucléés, globules blancs immatures) ou une cytopénie. Dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies morphologiques ou une aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie, le traitement par eltrombopag doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée.

Progression des syndromes myélodysplasiques (SMD) préexistants :

Les agonistes du TPO-R sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le TPO-R est principalement exprimé sur la surface des cellules de la lignée myéloïde. En ce qui concerne les agonistes du TPO-R, il existe un risque de stimulation de la progression d'hémopathies malignes existantes tels que les syndromes myélodysplasiques (SMD).

Dans les études cliniques réalisées avec un agoniste du TPO-R chez des patients présentant un SMD, des cas d'augmentation transitoire du nombre de cellules blastiques ont été observés et des cas de progression de SMD vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés.

Le diagnostic du PTI ou de l'aplasie médullaire sévère (AMS) chez les patients adultes et les patients âgés doit être confirmé par l'exclusion de toutes les autres étiologies d'une thrombopénie ; en particulier, tout diagnostic de SMD doit être exclu. La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes systémiques, ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

L'efficacité et la sécurité de l'eltrombopag n'ont pas été établies dans le cadre d'une utilisation dans d'autres situations de thrombopénie, incluant les thrombopénies induites par la chimiothérapie et les SMD. L'eltrombopag ne doit pas être utilisé en dehors des études cliniques dans le traitement des thrombopénies dues aux SMD ou à toute autre cause de thrombopénie autres que les indications autorisées.

Anomalies cytogénétiques et progression en SMD/LAM chez les patients atteints d'AMS :

Des anomalies cytogénétiques peuvent survenir chez les patients atteints d'AMS. Chez ces patients, l'augmentation du risque d'anomalies cytogénétiques lors d'un traitement avec l'eltrombopag n'a pas été démontrée. Dans l'étude clinique de phase II chez les patients atteints d'AMS traités avec l'eltrombopag, l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques a été observée chez 19 % des patients [8/43 (parmi lesquels 5 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique dans l'étude était de 2,9 mois.

Dans les essais cliniques avec l'eltrombopag dans l'AMS, un SMD a été diagnostiqué chez 4 % des patients (5/133). Le délai médian pour le diagnostic était de 3 mois à partir de l'initiation du traitement par eltrombopag.

Pour les patients atteints d'AMS réfractaires ou lourdement prétraités par un traitement immunosuppresseur antérieur, des examens cytogénétiques par aspiration de la moelle osseuse sont recommandés avant l'initiation du traitement par eltrombopag, après 3 mois de traitement, puis tous les 6 mois. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il doit être évalué si la poursuite du traitement par eltrombopag est appropriée.

Troubles oculaires :

Des cataractes ont été observées dans des études de toxicologie réalisées avec l'eltrombopag chez le rongeur (cf Sécurité préclinique). Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement par interféron (n = 1439), la progression de cataracte(s) pré-existante(s) au moment de l'initiation ou la survenue de cataractes a été rapportée chez 8 % des patients du groupe eltrombopag et 5 % des patients du groupe placebo. Des hémorragies rétiniennes, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez des patients infectés par le VHC recevant de l'interféron, de la ribavirine et de l'eltrombopag (2 % dans le groupe eltrombopag et 2 % dans le groupe placebo). Les hémorragies sont survenues sur la surface de la rétine (prérétiniennes), sous la rétine (sous-rétiniennes) ou dans le tissu rétinien. Il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière ophtalmique des patients.

Prolongation du QT/QTc :

Une étude sur le QTc chez les volontaires sains à la dose de 150 mg d'eltrombopag par jour n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la repolarisation cardiaque. La prolongation de l'intervalle QTc a été rapportée dans les études cliniques chez les patients ayant un PTI et chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC. La pertinence clinique de ces événements de prolongation du QTc n'est pas connue.

Perte de réponse thérapeutique au traitement par eltrombopag :

En cas de diminution de la réponse ou de l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec l'eltrombopag dans l'intervalle des posologies recommandées, il est nécessaire d'en rechercher l'origine, notamment l'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse.

Population pédiatrique :

Les mises en garde et les précautions relatives au PTI s'appliquent également à la population pédiatrique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets de l'eltrombopag sur les autres médicaments :

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :

Des études *in vitro* ont démontré que l'eltrombopag n'est pas un substrat du transporteur polypeptide des anions organiques, OATP1B1, mais un inhibiteur de ce transporteur. Des études *in vitro* ont également démontré que l'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg de rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP à 39 sujets sains adultes a entraîné une augmentation de la Cmax plasmatique de la rosuvastatine de 103 % (intervalle de confiance [IC] 90 % : 82 %-126 %), ainsi qu'une augmentation de l'$ASC_{0-\infty}$ de 55 % (IC 90 % : 42 %-69 %). Des interactions sont également attendues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, incluant l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine. En cas de coadministration avec l'eltrombopag, une dose réduite de statines doit être envisagée et une surveillance attentive doit être effectuée afin de détecter d'éventuels effets indésirables des statines (cf Pharmacocinétique).

Substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP :

La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'eltrombopag et de substrats de l'OATP1B1 (par exemple, méthotrexate) et de la BCRP (par exemple, topotécan et méthotrexate) : cf Pharmacocinétique.

Substrats du cytochrome P450 :

Dans des études utilisant des microsomes de foie humain, l'eltrombopag (jusqu'à 100 µM) n'a montré aucune inhibition *in vitro* des enzymes du CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et 4A9/11, mais est un inhibiteur des CYP2C8 et CYP2C9, tel que mesuré en utilisant paclitaxel et diclofénac comme substrats sondes. L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 7 jours à 24 sujets sains adultes de sexe masculin n'a ni inhibé ni induit le métabolisme des substrats sondes pour 1A2 (caféine), 2C19 (oméprazole), 2C9 (flurbiprofène) ou 3A4 (midazolam) chez l'homme. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue en cas de coadministration d'eltrombopag et des substrats du CYP450 (cf Pharmacocinétique).

Inhibiteurs de la protéase du VHC :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de la coadministration d'eltrombopag avec le télaprévir ou le bocéprévir. La coadministration d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag avec 750 mg de télaprévir toutes les 8 heures n'a pas modifié les concentrations plasmatiques en télaprévir.

La coadministration d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag avec 800 mg de bocéprévir toutes les 8 heures n'a pas modifié l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique du bocéprévir, mais a augmenté la Cmax de 20 % et diminué la Cmin de 32 %. La pertinence clinique de la diminution de la Cmin n'a pas été établie, une surveillance clinique et biologique renforcée du contrôle virologique du VHC est recommandée.

Effets d'autres médicaments sur l'eltrombopag :

Ciclosporine :

Des études *in vitro* ont montré que l'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Une diminution de l'exposition à l'eltrombopag a été observée lors de la coadministration avec 200 mg et 600 mg de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP) (cf Pharmacocinétique). L'ajustement de la dose d'eltrombopag est permis au cours du traitement en fonction du taux plaquettaire du patient (cf Posologie/Mode d'administration). Le taux plaquettaire doit être surveillé au moins de manière hebdomadaire pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est coadministré avec la ciclosporine. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'eltrombopag en fonction du taux plaquettaire.

Cations polyvalents (chélation) :

L'eltrombopag chélate les cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc. L'administration d'une dose unique de 75 mg d'eltrombopag avec un anti-acide contenant un cation polyvalent (1524 mg d'hydroxyde d'aluminium et 1425 mg de carbonate de magnésium) a entraîné une diminution de l'$ASC_{0-\infty}$ plasmatique de l'eltrombopag de 70 % (IC 90 % : 64 %-76 %) et une diminution de la Cmax de 70 % (IC 90 % : 62 %-76 %). L'eltrombopag doit être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après les produits suivants : les anti-acides, les produits laitiers ou les compléments minéraux contenant des cations polyvalents, afin d'éviter une diminution significative de l'absorption de l'eltrombopag du fait de la chélation (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Lopinavir/ritonavir :

La coadministration d'eltrombopag et de lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) peut entraîner une diminution de la concentration de l'eltrombopag. Une étude réalisée chez 40 volontaires sains a montré que la coadministration d'une dose unique de 100 mg d'eltrombopag et d'une dose répétée de 400/100 mg de LPV/RTV deux fois par jour a entraîné une diminution de l'$ASC_{0-\infty}$ plasmatique de l'eltrombopag de 17 % (IC 90 % : 6,6 %-26,6 %). Par conséquent, la coadministration d'eltrombopag et de LPV/RTV devra faire l'objet de précautions particulières. Le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de s'assurer que la dose d'eltrombopag soit la plus appropriée médicalement lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par lopinavir/ritonavir.

Inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP1A2 et CYP2C8 :

L'eltrombopag est métabolisé via de multiples voies incluant CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 et UGT1A3 (cf Pharmacocinétique). Les médicaments qui inhibent ou induisent une seule enzyme ne sont pas susceptibles d'affecter significativement les concentrations plasmatiques de l'eltrombopag, alors que les médicaments qui inhibent ou induisent de multiples enzymes ont le potentiel d'augmenter (par exemple, fluvoxamine) ou de diminuer (par exemple, rifampicine) les concentrations de l'eltrombopag.

Inhibiteurs de protéase du VHC :

Les résultats d'une étude pharmacocinétique (PK) d'interactions médicamenteuses montrent que la coadministration de doses répétées de 800 mg de bocéprévir toutes les 8 heures ou de 750 mg de télaprévir toutes les 8 heures avec une seule dose de 200 mg d'eltrombopag n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques en eltrombopag.

Médicaments utilisés dans le traitement du PTI :

Dans les études cliniques, les médicaments utilisés dans le traitement du PTI en association avec l'eltrombopag étaient les corticoïdes, le danazol et/ou l'azathioprine, les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) et les immunoglobulines anti-D. Le taux plaquettaire doit être surveillé en cas d'association de l'eltrombopag avec un autre médicament du traitement du PTI afin de s'assurer du maintien des taux de plaquettes dans l'intervalle recommandé (cf Posologie/Mode d'administration).

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

L'administration d'eltrombopag sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) a réduit de manière significative l'$ASC_{0-\infty}$ et la Cmax plasmatiques de l'eltrombopag. En revanche, l'administration d'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un repas riche en calcium ou pauvre en calcium (< 50 mg de calcium) n'a pas altéré, de manière cliniquement significative, l'exposition plasmatique en eltrombopag (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'eltrombopag chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Revolade n'est pas recommandé pendant la grossesse.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Revolade n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

L'excrétion d'eltrombopag/de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Des études chez l'animal ont montré que l'eltrombopag était susceptible d'être excrété dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique) ; par conséquent, le risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise entre interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir du traitement avec Revolade en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

La fertilité n'a pas été affectée chez les rats mâles et femelles à des expositions qui étaient comparables à l'exposition humaine. Cependant, un risque chez l'Homme ne peut être exclu (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'eltrombopag a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut tenir compte de l'état clinique du patient et du profil des effets indésirables de l'eltrombopag, incluant des sensations vertigineuses et un manque de vigilance, lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui requièrent des aptitudes de jugement, motrices ou cognitives.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans 4 études cliniques contrôlées et 2 études cliniques non contrôlées, 530 patients adultes ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition à l'eltrombopag était de 260 jours. Les effets indésirables graves les plus importants étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thromboemboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10 % des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, insomnie, toux, nausées, diarrhée, alopécie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème périphérique.

Dans 2 études cliniques contrôlées, 171 patients pédiatriques ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 171 jours. Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes avec quelques effets indésirables supplémentaires marqués (1) dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables les plus fréquents dans la population pédiatrique ayant un PTI âgée de 1 an et plus (supérieur ou égal à 3 % et supérieur au placebo) étaient : infection des voies respiratoires hautes, rhinopharyngite, toux, diarrhée, pyrexie, rhinite, douleur abdominale, douleur oropharyngée, douleur dentaire, éruption cutanée, élévation des ASAT et rhinorrhée.

Dans 2 études cliniques contrôlées, 955 patients thrombopéniques ayant une infection par VHC étaient traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 183 jours. Les effets indésirables graves les plus importants identifiés étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thromboemboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10 % des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, insomnie, toux, nausées, diarrhée, alopécie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème périphérique.

Dans l'aplasie médullaire sévère, la sécurité de l'eltrombopag a été évaluée dans une étude, en ouvert, comportant un seul bras (N = 43), dans laquelle 12 patients (28 %) ont été traités pendant > 6 mois et 9 patients (21 %) ont été traités pendant > 1 an. Les effets indésirables graves les plus importants étaient neutropénie fébrile et sepsis/infection. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10 % des patients ont inclus : céphalées, sensations vertigineuses, insomnie, toux, dyspnée, douleur oropharyngée, rhinorrhée, nausées, diarrhée, douleur abdominale, augmentation des transaminases, ecchymose, arthralgie, spasme musculaire, douleur dans les extrémités, fatigue, neutropénie fébrile et pyrexie.

Résumé des effets indésirables :

Les événements indésirables des études dans le PTI de l'adulte (N = 550), dans le PTI de l'enfant (N = 107), dans le VHC (N = 955), dans l'AMS (N = 43) et dans les notifications post-commercialisation sont listés ci-dessous, selon les classes d'organe et fréquences MedDRA.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Population des études dans le PTI :

Infections et infestations :
- Très fréquent : rhinopharyngite(1), infection des voies respiratoires hautes(1).
- Fréquent : rhinite(1).
- Peu fréquent : pharyngite, infection urinaire, grippe, herpès oral, pneumonie, sinusite, angine, infections des voies respiratoires, gingivite, infection cutanée.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes) :
- Peu fréquent : cancer rectosigmoïdien.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie, anisocytose, hyperéosinophilie, anémie hémolytique, hyperleucocytose, myélocytose, thrombopénie, augmentation de l'hémoglobine, augmentation du nombre de neutrophiles immatures non segmentés, diminution de l'hémoglobine, présence de myélocytes, augmentation du taux de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : anorexie, hypokaliémie, diminution de l'appétit, goutte, hypocalcémie, augmentation de l'uricémie.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : troubles du sommeil, dépression, apathie, troubles de l'humeur, pleurs.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : paresthésie.
- Peu fréquent : hypoesthésie, somnolence, migraine, tremblements, troubles de l'équilibre, dysesthésie, hémiparésie, migraine avec aura, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, troubles de la parole, neuropathie toxique, algies vasculaires.

Affections oculaires :
- Fréquent : sécheresse oculaire.
- Peu fréquent : vision floue, opacité lenticulaire, astigmatisme, cataracte corticale, douleur oculaire, augmentation lacrymale, hémorragie rétinienne, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, diminution de l'acuité visuelle, troubles de la vision, examens de l'acuité visuelle anormaux, blépharite et kératoconjonctivite sèche.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : douleur auriculaire, vertige.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : tachycardie, infarctus aigu du myocarde, troubles cardiovasculaires, cyanose, tachycardie sinusale, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : thrombose veineuse profonde, embolie, bouffées de chaleur, thrombophlébite superficielle, rougeur, hématomes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux[1], douleur oropharyngée[1], rhinorrhée[1].
- Peu fréquent : embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, inconfort nasal, vésicules oropharyngées, douleur oropharyngée, troubles des sinus, syndrome d'apnée du sommeil.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, diarrhées*, ulcération buccale, douleur dentaire[1].
- Peu fréquent : sécheresse buccale, vomissements, douleur abdominale, glossodynie, hémorragies buccales, inconfort abdominal, selles décolorées, flatulence, intoxication alimentaire, selles fréquentes, hématémèse, inconfort oral.

* Très fréquent dans le PTI de l'enfant.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : augmentation des alanine aminotransférases*, augmentation des aspartate aminotransférases*, hyperbilirubinémie, fonction hépatique anormale.
- Peu fréquent : cholestase, lésion hépatique, hépatite, lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

* Des augmentations des alanine aminotransférases et des aspartate aminotransférases peuvent survenir simultanément, mais à des fréquences plus faibles.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée, alopécie.
- Peu fréquent : hyperhidrose, prurit généralisé, urticaire, dermatose, pétéchie, sueur froide, érythème, mélanose, troubles de la pigmentation, altération de la couleur de la peau, exfoliation cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : myalgie, spasme musculaire, douleurs musculosquelettiques, douleur osseuse, douleur au niveau du dos.
- Peu fréquent : faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : insuffisance rénale, leucocyturie, néphrite lupique, nycturie, protéinurie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, augmentation du ratio protéine/créatinine dans l'urine.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : ménorragie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie[1].
- Peu fréquent : douleur thoracique, sensation de chaleur, hémorragie d'un vaisseau au site de ponction, asthénie, sensation d'énervement, inflammation des plaies, malaise, pyrexie, sensation de corps étranger.

Investigations :
- Peu fréquent : augmentation de l'albuminémie, augmentation des phosphatases alcalines sériques, augmentation des protéines totales, diminution de l'albuminémie, augmentation du pH urinaire.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Peu fréquent : érythème solaire.

(1) Effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques (âge de 1 à 17 ans).

Population des études dans le VHC (en association avec un traitement antiviral par interféron et ribavirine) :

Infections et infestations :
- Fréquent : infection urinaire, infection des voies respiratoires hautes, bronchite, rhinopharyngite, grippe, herpès oral, gastroentérite, pharyngite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes) :
- Fréquent : néoplasme hépatique malin.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : anémie.
- Fréquent : lymphopénie, anémie hémolytique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : diminution de l'appétit.
- Fréquent : hyperglycémie, perte anormale de poids.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : insomnie.
- Fréquent : dépression, anxiété, troubles du sommeil, confusion, agitation.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : sensations vertigineuses, troubles de l'attention, dysgueusie, encéphalopathie hépatique, léthargie, altération de la mémoire, paresthésie.

Affections oculaires :
- Fréquent : cataracte, exsudats rétiniens, sécheresse oculaire, ictère oculaire, hémorragie rétinienne.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertige.

Affections cardiaques :
- Fréquent : palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : toux.
- Fréquent : dyspnée, douleur oropharyngée, dyspnée d'effort, toux productive.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, diarrhée.
- Fréquent : vomissements, ascites, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, sécheresse buccale, constipation, distension abdominale, douleurs dentaires, stomatite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, inconfort abdominal, gastrite, varices œsophagiennes, stomatite aphteuse, hémorragies des varices œsophagiennes.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hyperbilirubinémie, ictère, thrombose veineuse portale, défaillance hépatique, lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : prurit, alopécie.
- Fréquent : éruption cutanée, sécheresse cutanée, eczéma, éruption cutanée prurigineuse, érythème, hyperhidrose, prurit généralisé, sueurs nocturnes, lésions cutanées.
- Fréquence indéterminée : altération de la couleur de la peau, hyperpigmentation cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : myalgie.
- Fréquent : arthralgie, spasmes musculaires, douleur au niveau du dos, douleurs des extrémités, douleurs musculosquelettiques, douleur osseuse.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : dysurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : pyrexie, fatigue, syndrome pseudo-grippal, asthénie, frissons, œdème périphérique.
- Fréquent : irritabilité, douleur, malaise, réaction au site d'injection, douleur thoracique non cardiaque, œdème, éruption au site d'injection, gêne au niveau thoracique, prurit au site d'injection.

Investigations :
- Fréquent : augmentation de la bilirubinémie, perte de poids, diminution du nombre de globules blancs, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation de l'INR (« International Normalised Ratio »), temps de céphaline activée prolongé, augmentation du glucose dans le sang, diminution de l'albuminémie, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme.

Population des études dans l'AMS :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : neutropénie, infarctus splénique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : surcharge en fer, diminution de l'appétit, hypoglycémie, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : insomnie.
- Fréquent : anxiété, dépression.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées, sensations vertigineuses.
- Fréquent : syncope.

Affections oculaires :
- Fréquent : sécheresse oculaire, prurit oculaire, cataracte, ictère oculaire, vision floue, troubles de la vision, corps flottants vitréens.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très fréquent : toux, dyspnée, douleur oropharyngée, rhinorrhée.
- Fréquent : épistaxis.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : douleur abdominale, diarrhée, nausées.
- Fréquent : saignement gingival, vésicule sur la muqueuse buccale, douleur buccale, vomissements, gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, distension abdominale, dysphagie, selles décolorées, gonflement de la langue, troubles de la motilité gastro-intestinale, flatulence.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : augmentation des transaminases.
- Fréquent : augmentation de la bilirubine sanguine (hyperbilirubinémie), ictère.
- Fréquence indéterminée : lésion hépatique d'origine médicamenteuse*.

* Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été rapportés chez des patients ayant un PTI et chez des patients infectés par le VHC.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : ecchymoses.
- Fréquent : pétéchies, éruption cutanée, prurit, urticaire, lésions cutanées, éruption maculeuse.
- Fréquence indéterminée : altération de la couleur de la peau, hyperpigmentation cutanée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : arthralgie, spasmes musculaires, douleurs des extrémités.
- Fréquent : douleur dorsale, myalgie, douleur osseuse.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : chromaturie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fatigue, neutropénie fébrile, pyrexie.
- Fréquent : Asthénie, œdème périphérique, frissons, malaise.

Investigations :
- Fréquent : augmentation des CPK (créatine phosphokinase).

Description de certains effets indésirables :

Événements thrombotiques/thromboemboliques (ETE) :

Dans 3 études cliniques contrôlées et 2 études cliniques non contrôlées, parmi les patients adultes ayant un PTI chronique recevant de l'eltrombopag (n = 446), 17 sujets ont présenté un total de 19 ETE, qui ont inclus (par ordre décroissant d'incidence) : thromboses veineuses profondes (n = 6), embolies pulmonaires (n = 6), infarctus aigu du myocarde (n = 2), accidents vasculaires cérébraux (n = 2), embolies (n = 1) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo (n = 288, population évaluable pour la tolérance), après 2 semaines de traitement dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs, 6 des 143 patients adultes (4 %) ayant une maladie hépatique chronique et recevant de l'eltrombopag ont présenté 7 ETE du système veineux portal et 2 des 145 sujets (1 %) du groupe placebo ont présenté 3 ETE. Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté un ETE à un taux de plaquettes > 200 000/µl.

Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié chez les patients ayant présenté un ETE, à l'exception d'un taux de plaquettes ⩾ 200 000/µl (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC (n = 1439), 38 des 955 patients (4 %) traités par eltrombopag ont présenté un ETE et 6 des 484 sujets (1 %) du groupe placebo ont présenté un ETE. La thrombose veineuse portale était l'ETE le plus fréquent dans les deux groupes de traitement (2 % chez les patients traités par eltrombopag *versus* < 1 % pour le placebo), cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Les patients ayant un taux d'albumine bas (⩽ 35 g/l) ou un score MELD ⩾ 10 avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport à ceux ayant des taux plus élevés d'albumine ; les patients âgés de ⩾ 60 ans avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport aux patients plus jeunes.

Décompensation hépatique (utilisation avec l'interféron) :

Les patients ayant une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose peuvent être à risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent un traitement par interféron alfa. Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC, une décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, péritonite bactérienne spontanée) a été rapportée plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11 %) que dans le bras placebo (6 %). Chez les patients ayant un taux d'albumine bas (⩽ 35 g/l) ou un score « MELD » ⩾ 10 à l'initiation, il y avait un risque 3 fois plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable d'issue fatale par rapport aux patients avec une maladie hépatique moins avancée. L'eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes de décompensation hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Thrombopénie après arrêt du traitement :

Dans les 3 études cliniques contrôlées dans le PTI, des diminutions transitoires des taux de plaquettes à des valeurs inférieures à celles à l'inclusion ont été observées respectivement dans 8 % et 8 % des groupes eltrombopag et placebo après arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse :

Au cours du programme clinique, aucun patient n'a présenté d'anomalies cliniquement significatives de la moelle osseuse ou d'éléments cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Chez un petit nombre de patients ayant un PTI, le traitement par eltrombopag a été arrêté en raison de la réticuline dans la moelle osseuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anomalies cytogénétiques :

Dans l'étude, en ouvert, comportant un seul bras dans l'AMS, les anomalies cytogénétiques ont été évaluées sur les aspirations de moelle osseuse réalisées chez les patients. Huit patients (19 %) ont présenté des nouvelles anomalies cytogénétiques, parmi lesquels 5 patients présentaient des modifications du chromosome 7. Dans les deux études en cours (ELT116826 et ELT116643), des anomalies cytogénétiques ont été détectées respectivement chez 4/28 sujets (14 %) et chez 4/62 sujets (6 %).

Hémopathies malignes :

Dans l'étude, en ouvert, comportant un seul bras dans l'AMS, un SMD a été diagnostiqué chez trois patients (7 %) à la suite du traitement par eltrombopag. Dans les deux études en cours (ELT116826 et ELT116643), 1/28 sujets (4 %) et 1/62 sujets (2 %) ont été diagnostiqués avec un SMD ou une LAM, dans chaque étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de survenue d'un surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thromboemboliques. En cas de surdosage, l'administration par voie orale d'une préparation contenant un cation métallique telle qu'une préparation à base de calcium, d'aluminium ou de magnésium, doit être envisagée afin de chélater l'eltrombopag et d'en limiter ainsi l'absorption. Le taux plaquettaire devra être attentivement surveillé. Le traitement par eltrombopag devra être réintroduit conformément aux recommandations de posologie et d'administration (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans les études cliniques, un cas de surdosage a été rapporté chez un sujet ayant ingéré 5000 mg d'eltrombopag. Les effets indésirables rapportés ont inclus une éruption cutanée légère, une bradycardie transitoire, une augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT et une fatigue. Les enzymes hépatiques mesurées entre le 2e et le 18e jour suivant l'ingestion ont atteint des taux maximum de 1,6 fois la limite supérieure de la normale d'ASAT, 3,9 fois la limite supérieure de la normale d'ALAT et 2,4 fois la limite supérieure de la normale de bilirubine totale. Dix-huit jours après l'ingestion, le taux de plaquettes était de 672 000/µl, sachant que le taux plaquettaire maximal atteint a été de 929 000/µl. Tous les événements se sont résolus sans séquelle après le traitement.

L'eltrombopag n'étant pas excrété de manière significative par le rein et étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il n'est pas attendu que l'hémodialyse soit une méthode efficace permettant d'augmenter l'élimination de l'eltrombopag.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques (code ATC : B02BX05).

Mécanisme d'action :

La TPO est la cytokine principale impliquée dans la régulation de la mégacaryopoïèse et dans la production plaquettaire, et est le ligand endogène du TPO-R. L'eltrombopag interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain et initie des cascades de signalisation similaires mais non identiques à celles de la thrombopoïétine endogène (TPO), induisant la prolifération et la différenciation à partir des précurseurs de la moelle osseuse.

Efficacité et sécurité cliniques :

Études dans la thrombopénie auto-immune (idiopathique) [PTI] chronique :

Deux études randomisées de phase III, double aveugle, contrôlées *versus* placebo RAISE (TRA102537) et TRA100773B et deux études en ouvert REPEAT (TRA108057) et EXTEND (TRA105325) ont évalué la sécurité et l'efficacité de l'eltrombopag chez des patients adultes préalablement traités pour un PTI chronique.

Au total, l'eltrombopag a été administré pendant au moins 6 mois à 277 patients présentant un PTI et pendant au moins 1 an à 202 patients.

Études en double aveugle, contrôlées versus placebo :

RAISE : 197 patients présentant un PTI ont été randomisés 2:1, eltrombopag (n = 135) et placebo (n = 62), et la randomisation a été stratifiée sur la base du statut de splénectomie, de l'utilisation de médicaments pour le PTI à l'inclusion et du taux initial de plaquettes. La dose d'eltrombopag a été adaptée au cours de la période de 6 mois de traitement sur la base des taux individuels de plaquettes. Tous les patients ont commencé le traitement par eltrombopag à 50 mg. Du Jour 29 à la fin du traitement, 15 à 28 % des patients traités par eltrombopag ont été maintenus à ⩽ 25 mg et 29 à 53 % ont reçu 75 mg.

De plus, les patients pouvaient réduire les médicaments concomitants pour le PTI et recevoir des traitements de secours selon les pratiques médicales standard. Plus de la moitié des patients dans chaque groupe ont eu au moins 3 traitements antérieurs du PTI et 36 % ont eu auparavant une splénectomie.

Les taux médians plaquettaires initiaux étaient de 16 000/µl pour les deux groupes de traitement. Dans le groupe eltrombopag, les taux plaquettaires médians étaient maintenus au dessus de 50 000/µl à toutes les visites à partir de Jour 15 et durant le traitement. En revanche, les taux médians plaquettaires dans le groupe placebo étaient restés < 30 000/µl tout au long de l'étude.

Pendant la période de 6 mois de traitement, une réponse plaquettaire entre 50 000 et 400 000/µl, a été atteinte en l'absence de traitement de secours, par un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe traité par eltrombopag, p < 0,001. Après 6 semaines de traitement, 54 % des patients traités par eltrombopag et 13 % des patients traités avec le placebo ont atteint ce niveau de réponse. Tout au long de l'étude une réponse plaquettaire similaire a été maintenue, avec 52 % des patients répondeurs à la fin de la période de 6 mois de traitement dans le groupe eltrombopag et 16 % des patients dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité selon les critères secondaires de RAISE

Principaux critères secondaires d'évaluation	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Nombre de semaines cumulatives avec des taux plaquettaires ⩾ 50 000-400 000/µl, Moyenne (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patients avec ⩾ 75 % des évaluations dans les valeurs cibles (de 50 000 à 400 000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valeur du p*	< 0,001	
Patients avec survenue de saignement (grades OMS 1-4) à n'importe quel moment durant les 6 mois, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valeur du p*	0,012	
Patients avec survenue de saignement (grades OMS 2-4) à n'importe quel moment durant les 6 mois, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valeur du p*	0,002	

Patients ayant eu recours à un traitement de secours, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valeur du p *	0,001	
Patients recevant un traitement pour le PTI à l'inclusion (n)	63	31
- Patients ayant tenté de réduire ou d'arrêter des traitements du PTI au moment de l'inclusion, n (%) **	37 (59)	10 (32)
Valeur du p *	0,016	

* Modèle de régression logistique ajustée sur des variables de stratification de la randomisation.

** 21 des 63 (33 %) patients traités par eltrombopag et prenant un médicament pour le PTI à l'inclusion ont définitivement arrêté tous les médicaments initiaux pour le PTI.

A l'inclusion, plus de 70 % des patients présentant un PTI dans chaque groupe de traitement ont rapporté un saignement (grades OMS 1-4) et plus de 20 % ont rapporté un saignement cliniquement significatif (grades OMS 2-4) respectivement.

La proportion des patients traités par eltrombopag, tout saignement confondu (grades 1-4) et saignement cliniquement significatif (grades 2-4) a été réduite par rapport à l'inclusion d'approximativement 50 % du Jour 15 à la fin du traitement tout au long de la période de traitement de 6 mois.

TRA100773B : Le critère principal d'efficacité a été la proportion des répondeurs, défini comme les patients présentant un PTI et qui ont eu une augmentation des taux de plaquettes ⩾ 50 000/µl à Jour 43 à partir d'un niveau initial < 30 000/µl ; les patients qui ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un taux plaquettaire > 200 000/µl ont été considérés répondeurs, ceux qui ont arrêté pour toute autre raison ont été considérés comme non répondeurs quel que soit le taux plaquettaire. Un total de 114 patients ayant un PTI chronique préalablement traité ont été randomisés selon un rapport 2:1 eltrombopag (n = 76) et placebo (n = 38).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Critère principal d'évaluation		
Éligible pour une analyse de l'efficacité, n	73	37
Patients avec un taux de plaquettes ⩾ 50 000/µl après 42 jours de traitement (comparé au taux initial < 30 000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valeur du p *	< 0,001	
Critère secondaire d'évaluation		
Patients avec une évaluation pour un saignement à Jour 43, n	51	30
- Saignements (grades OMS 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
Valeur du p *	0,029	

* Modèle de régression logistique ajustée sur des variables de stratification de la randomisation.

Dans les deux études RAISE et TRA100773B, la réponse à l'eltrombopag par rapport au placebo a été similaire indépendamment de l'utilisation de médicaments concomitants pour le PTI, du statut vis-à-vis de la splénectomie et du taux initial de plaquettes (⩽ 15 000/µl, > 15 000/µl) à la randomisation.

Dans les études RAISE et TRA100773B, dans le sous-groupe de patients présentant un PTI avec un taux initial de plaquettes ⩽ 15 000/µl, le taux plaquettaire médian n'a pas atteint le niveau cible (> 50 000/µl), alors que dans les deux études, une réponse a été obtenue chez 43 % de ces patients traités par eltrombopag, après 6 semaines de traitement. De plus, dans l'étude RAISE, 42 % des patients ayant un taux initial de plaquettes < 15 000/µl et traités par eltrombopag ont répondu à la fin d'une période de 6 mois de traitement. Dans l'étude RAISE, 42 à 60 % des patients traités par eltrombopag ont reçu 75 mg du Jour 29 à la fin du traitement.

Une étude en ouvert à doses répétées (3 cycles de 6 semaines de traitement, suivis par 4 semaines sans traitement) n'a montré aucune perte de réponse suite à l'utilisation épisodique d'eltrombopag lors de cycles multiples.

L'eltrombopag a été administré à 302 patients présentant un PTI dans l'étude d'extension en ouvert EXTEND (TRA105325), 218 patients ont terminé une année de traitement, 180 ont terminé 2 années, 107 ont terminé 3 années, 75 ont terminé 4 années, 34 ont terminé 5 années et 18 ont terminé 6 années. Le taux initial médian de plaquettes a été de 19 000/µl avant l'administration d'eltrombopag. Les taux médians de plaquettes à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 années de l'étude ont été respectivement 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl et 76 000/µl.

Les études cliniques comparant l'eltrombopag aux autres options thérapeutiques (par ex. la splénectomie) n'ont pas été réalisées. La sécurité à long terme de l'eltrombopag doit être prise en compte avant de démarrer le traitement.

Population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans) :

La sécurité et l'efficacité de l'eltrombopag chez les sujets pédiatriques ont été évaluées dans deux études.

TRA115450 (PETIT 2) : Le critère principal d'évaluation était une réponse maintenue, définie comme étant la proportion de sujets recevant de l'eltrombopag, par rapport au placebo, et ayant atteint un taux plaquettaire ⩾ 50 000/µl pendant au moins 6 semaines sur 8 (en l'absence de traitement de secours), entre les semaines 5 à 12 pendant la période randomisée en double aveugle. Les sujets avaient été diagnostiqués comme ayant un PTI chronique depuis au moins 1 an et étaient réfractaires ou en récidive après au moins un traitement antérieur pour le PTI ou avaient arrêté leurs autres traitements pour le PTI pour une raison médicale et avaient un taux plaquettaire < 30 000/µl. Quatre-vingt-douze sujets ont été randomisés par stratification en trois cohortes d'âge (2:1) pour l'eltrombopag (n = 63) ou le placebo (n = 29). La dose d'eltrombopag pouvait être ajustée en fonction des taux plaquettaires individuels.

Globalement, une proportion significativement supérieure de sujets sous eltrombopag (40 %) ont atteint le critère principal d'évaluation par rapport aux sujets sous placebo (3 %) (Odds Ratio : 18,0 [IC 95 % : 2,3 ; 140,9] p < 0,001), proportion qui était similaire dans les trois cohortes d'âge (tableau 6).

Tableau 6 : Taux de réponse plaquettaire maintenue par cohorte d'âge chez les sujets pédiatriques ayant un PTI chronique

	Eltrombopag n/N (%) [IC 95 %]	Placebo n/N (%) [IC 95 %]
Cohorte 1 (12 à 17 ans)	9/23 (39 %) [20 % ; 61 %]	1/10 (10 %) [0 % ; 45 %]
Cohorte 2 (6 à 11 ans)	11/26 (42 %) [23 % ; 63 %]	0/13 (0 %) [NA]
Cohorte 3 (1 à 5 ans)	5/14 (36 %) [13 % ; 65 %]	0/6 (0 %) [NA]

Statistiquement, moins de sujets sous eltrombopag ont nécessité un traitement de secours pendant la période randomisée par rapport aux sujets sous placebo (19 % [12/63] *vs* 24 % [7/29], p = 0,032).

A l'inclusion, 71 % des sujets dans le groupe eltrombopag et 69 % dans le groupe placebo ont rapporté un saignement (grades OMS 1-4). A la semaine 12, la proportion de sujets sous eltrombopag rapportant un saignement avait diminué de moitié par rapport à l'inclusion (36 %). Par comparaison, à la semaine 12, 55 % de sujets sous placebo rapportaient un saignement.

Les sujets étaient autorisés à réduire ou arrêter le traitement du PTI à l'inclusion seulement pendant la phase en ouvert de l'étude et 53 % (8/15) des sujets ont été en mesure de réduire (n = 1) ou d'arrêter (n = 7) le traitement du PTI à l'inclusion, principalement des corticoïdes, sans nécessiter de traitement de secours.

TRA108062 (PETIT) : Le critère principal d'évaluation était la proportion de sujets ayant obtenu des taux plaquettaires ⩾ 50 000/µl au moins une fois entre les semaines 1 et 6 de la période randomisée. Les sujets étaient réfractaires ou avaient récidivé après au moins un traitement antérieur du PTI avec un taux plaquettaire < 30 000/µl (n = 67). Pendant la période randomisée de l'étude, les sujets étaient randomisés par stratification dans 3 cohortes d'âge (2:1) pour l'eltrombopag (n = 45) ou le placebo (n = 22). La dose d'eltrombopag pouvait être ajustée en fonction du taux plaquettaire individuel.

Globalement, une proportion significativement supérieure de sujets sous eltrombopag (62 %) ont atteint le critère principal d'évaluation par rapport aux sujets sous placebo (32 %) (Odds Ratio : 4,3 [IC 95 % : 1,4 ; 13,3] p = 0,011).

La réponse maintenue a été observée chez 50 % des répondeurs initiaux pendant 20 semaines sur les 24 semaines dans l'étude PETIT 2 et pendant 15 semaines sur les 24 semaines dans l'étude PETIT.

Études dans la thrombopénie associée à l'hépatite C chronique :

L'efficacité et la sécurité de l'eltrombopag dans le traitement de la thrombopénie chez les patients ayant une infection par le VHC ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo. Dans ENABLE 1, le peginterféron alfa-2a et la ribavirine étaient utilisés comme traitement antiviral, et dans ENABLE 2, le peginterféron alfa-2b et la ribavirine étaient utilisés. Les patients n'ont pas reçu d'agents antiviraux à action directe. Dans les deux études, les patients ayant un taux de plaquettes < 75 000/µl ont été inclus et une stratification en fonction du taux plaquettaire (< 50 000/µl et de ⩾ 50 000/µl à < 75 000/µl), de la charge virale à l'inclusion (ARN du VHC < 800 000 UI/ml et ⩾ 800 000 UI/ml), et du génotype du VHC (génotype 2/3 et génotype 1/4/6) a été effectuée.

Les caractéristiques des malades à l'inclusion étaient similaires dans les deux études et étaient celles attendues d'une population de patients infectés par le VHC avec une cirrhose compensée. La majorité des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (64 %) et avaient une fibrose en pont/cirrhose. 31 % des patients avaient précédemment été traités avec des traitements contre le VHC, principalement l'interféron pégylé associé à la ribavirine. Le taux initial médian de plaquettes était de 59 500/µl dans les deux groupes de traitement : 0,8 %, 28 % et 72 % des patients inclus avaient respectivement une numération plaquettaire < 20 000/µl, < 50 000/µl et ⩾ 50 000/µl.

Les études consistaient en deux phases : une phase préalable au traitement antiviral et une phase de traitement antiviral. Dans la phase préalable au traitement antiviral, les sujets ont reçu de l'eltrombopag en ouvert afin d'augmenter le taux de plaquettes ⩾ 90 000/µl pour ENABLE 1 et ⩾ 100 000/µl pour ENABLE 2. Le temps médian pour obtenir le taux cible de plaquettes ⩾ 90 000/µl (ENABLE 1) ou ⩾ 100 000/µl (ENABLE 2) a été de 2 semaines.

Le critère d'efficacité principal pour les deux études était une réponse virologique soutenue (RVS), définie comme le pourcentage de patients sans ARN-VHC détectable à 24 semaines après la fin de la période prévue de traitement.

Dans les deux études dans le VHC, une proportion significativement plus élevée de patients traités par eltrombopag (n = 201, 21 %) a obtenu une RVS par rapport à ceux ayant reçu le placebo (n = 65, 13 %) [cf tableau 7]. L'amélioration de la proportion de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue était constante dans tous les sous-groupes des strates de randomisation (taux plaquettaire initial [< 50 000 *versus* > 50 000], charge virale [< 800 000 UI/ml *versus* ⩾ 800 000 UI/ml] et génotype [2/3 *versus* 1/4/6]).

Tableau 7 : Réponse virologique chez les patients infectés par le VHC dans ENABLE 1 et ENABLE 2

	Données poolées		ENABLE 1[(a)]		ENABLE 2[(b)]	
Patients ayant obtenu un taux plaquettaire cible et ayant initié un traitement antiviral[(c)]	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	E	P	E	P	E	P
Nombre total de patients inclus dans la phase de traitement antiviral	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% de patients ayant obtenu une réponse virologique					
RVS globale[(d)]	21	13	23	14	19	13
Génotype de l'ARN VHC						
- Génotype 2/3	35	25	35	24	34	25
- Génotype 1/4/6[(e)]	15	8	18	10	13	7
Taux d'albumine[(f)]						
- ⩽ 35 g/l	11	8				
- > 35 g/l	25	16				
Score MELD[(f)]						
- ⩾ 10	18	10				
- < 10	23	17				

E = eltrombopag ; P = placebo.

a) Eltrombopag administré en association avec peginterféron alfa-2a (180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 ; 24 semaines pour les génotypes 2/3) + ribavirine (800 à 1200 mg par jour par voie orale en 2 doses séparées).

b) Eltrombopag administré en association avec peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg une fois par semaine pendant 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 ; 24 semaines pour les génotypes 2/3) + ribavirine (800 à 1400 mg par voie orale en 2 doses séparées).

c) Le taux de plaquettes cible était ⩾ 90 000/µl pour ENABLE 1 et ⩾ 100 000/µl pour ENABLE 2. Pour ENABLE 1, 682 patients ont été randomisés dans la phase de traitement antiviral ; cependant 2 sujets ont ensuite retiré leur consentement avant de recevoir le traitement antiviral.

d) Valeur du p < 0,05 pour eltrombopag *versus* placebo.

e) 64 % des sujets participant à ENABLE 1 et ENABLE 2 étaient de génotype 1.

f) Analyses *post hoc*.

Les autres observations secondaires des études comprenaient comme suit : un nombre significativement inférieur de patients traités par eltrombopag a arrêté prématurément le traitement antiviral par rapport au placebo (45 % *versus* 60 %, p < 0,0001). Une plus grande proportion de patients sous eltrombopag n'a pas nécessité de diminution de la dose de traitement antiviral par rapport à ceux sous placebo (45 % *versus* 27 %). Le traitement par eltrombopag a retardé et réduit le nombre de diminutions des doses de peginterféron.

Aplasie médullaire sévère :

L'eltrombopag a été étudié dans une étude monocentrique, en ouvert, comportant un seul bras, chez 43 patients atteints d'une aplasie médullaire sévère avec une thrombocytopénie réfractaire après au moins un traitement immunosuppresseur antérieur (TIS), et qui avaient un taux de plaquettes ⩽ 30 000/µl.

La majorité des patients, 33 (77 %), a été considérée comme ayant une « maladie réfractaire primaire », définie comme n'ayant pas eu de réponse préalable adéquate à un TIS dans aucune lignée. Les 10 patients restants ont eu une réponse plaquettaire insuffisante aux traitements antérieurs. Ces 10 patients avaient tous reçu au moins deux thérapies préalables par TIS et 50 % avaient reçu au moins trois thérapies préalables par TIS. Les patients atteints d'une anémie de Fanconi, d'une infection ne répondant pas au traitement approprié, d'une taille de clone HPN neutrophile ⩾ 50 %, ont été exclus de l'étude.

A l'inclusion, le taux médian de plaquettes était de 20 000/µl, le taux d'hémoglobine était de 8,4 g/dl, le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) était de 0,58 x 10^9/l et le taux absolu de réticulocytes était de 24,3 x 10^9/l. Quatre-vingt-six pour cent des patients étaient dépendants aux transfusions d'érythrocytes, et 91 % étaient dépendants aux transfusions de plaquettes. La majorité des patients (84 %) avaient reçu au moins deux traitements immunosuppresseurs antérieurs. Trois patients avaient des anomalies cytogénétiques à l'inclusion.

Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'une réponse hématologique après 12 semaines de traitement par eltrombopag. La réponse hématologique a été définie comme répondant à l'un ou plusieurs des critères suivants : 1) l'augmentation du taux de plaquettes à 20 000/µl au-dessus du taux de référence ou un taux de plaquettes stable avec une indépendance transfusionnelle pendant au moins 8 semaines ; 2) augmentation du taux d'hémoglobine de > 1,5 g/dl, ou une réduction ⩾ 4 unités de transfusions d'érythrocytes pendant 8 semaines consécutives ; 3) augmentation du Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) de 100 % ou augmentation du Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) > 0,5 x 10^9/l.

Le taux de réponse hématologique était de 40 % (17/43 patients ; 95 % IC 25, 56), la majorité étant des réponses sur une seule lignée (13/17, 76 %) bien qu'à la semaine 12 il y avait 3 réponses sur deux lignées et 1 réponse sur trois lignées. Le traitement par eltrombopag était interrompu après 16 semaines si aucune réponse hématologique ou aucune indépendance transfusionnelle n'avaient été observée. Les patients qui répondaient poursuivaient le traitement dans une phase d'extension de l'étude. Un total de 14 patients a été inclus dans la phase d'extension de l'étude. Neuf de ces patients ont obtenu une réponse multilignée, 4 des 9 patients ont continué le traitement par eltrombopag et 5 ont diminué progressivement la dose d'eltrombopag, et leur réponse au traitement a été maintenue (suivi médian : 20,6 mois, écart : de 5,7 à 22,5 mois). Les 5 patients restants ont arrêté le traitement, dont trois en raison d'une rechute lors de la visite d'extension au 3[e] mois.

Pendant le traitement par eltrombopag, 59 % (23/39) des patients sont devenus indépendants à la transfusion de plaquettes (28 jours sans transfusion de plaquettes) et 27 % (10/37) sont devenus indépendants à la transfusion d'érythrocytes (56 jours sans transfusion d'érythrocytes). La plus longue période sans transfusion plaquettaire pour les patients non répondeurs était de 27 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion plaquettaire pour les patients répondeurs était de 287 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion érythrocytaire pour les patients non répondeurs était de 29 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion érythrocytaire pour les patients répondeurs était de 266 jours (médiane).

Plus de 50 % des patients répondeurs et qui étaient dépendants à la transfusion à l'inclusion ont présenté une réduction de > 80 % des besoins transfusionnels en plaquettes et en érythrocytes par rapport aux besoins à l'inclusion.

Les résultats préliminaires d'une étude support (étude ELT116826), en cours, non randomisée, de phase II, comportant un seul bras, en ouvert chez les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère réfractaire, ont présenté des résultats similaires. Les données sont limitées à 21 patients sur les 60 prévus avec une réponse hématologique rapportée chez 52 % des patients à 6 mois. Des réponses multilignées ont été rapportées chez 45 % des patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Propriétés pharmacocinétiques :

Les données concernant la concentration plasmatique de l'eltrombopag en fonction du temps recueillies chez 88 patients atteints de PTI dans les études TRA100773A et TRA100773B ont été combinées avec les données provenant de 111 sujets sains adultes dans une analyse pharmacocinétique de population. Les estimations de l'$ASC_{0-\tau}$ et de Cmax plasmatiques de l'eltrombopag chez les patients ayant un PTI sont présentées ci-après (tableau 8).

Tableau 8 : Moyenne géométrique (intervalles de confiance à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques, à l'état d'équilibre, de l'eltrombopag chez des sujets adultes atteints de PTI

Dose d'eltrombopag, une fois par jour	N	$ASC_{0-\tau}$ *, µg.h/ml	Cmax *, µg/ml
30 mg	28	47 (39 ; 58)	3,78 (3,18 ; 4,49)
50 mg	34	108 (88 ; 134)	8,01 (6,73 ; 9,53)
75 mg	26	168 (143 ; 198)	12,7 (11,0 ; 14,5)

* $ASC_{0-\tau}$ et Cmax basées sur des estimations *post hoc* de pharmacocinétique de population.

Les concentrations plasmatiques de l'eltrombopag en fonction du temps, recueillies chez 590 patients ayant une infection par le VHC inclus dans les études de phase III TPL103922/ENABLE 1 et TPL108390/ENABLE 2 ont été combinées avec les données provenant de patients atteints de VHC inclus dans l'étude de phase II TPL102357 et des sujets sains adultes dans une analyse pharmacocinétique de population. Les estimations de l'$ASC_{0-\tau}$ et de la Cmax plasmatiques de l'eltrombopag chez les patients ayant une infection par

le VHC inclus dans les études de phase III sont présentées pour chaque dose étudiée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Moyenne géométrique (IC 95 %) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques, à l'état d'équilibre, de l'eltrombopag chez des patients atteints d'hépatite C chronique

Dose d'eltrombopag, une fois par jour	N	$ASC_{0-\tau}$*, µg.h/ml	Cmax*, µg/ml
25 mg	330	118 (109 ; 128)	6,40 (5,97 ; 6,86)
50 mg	119	166 (143 ; 192)	9,08 (7,96 ; 10,35)
75 mg	45	301 (250 ; 363)	16,71 (14,26 ; 19,58)
100 mg	96	354 (304 ; 411)	19,19 (16,81 ; 21,91)

Données présentées comme une moyenne géométrique (IC 95 %).

* $ASC_{0-\tau}$ et Cmax basées sur des estimations *post hoc* de pharmacocinétique de population à la dose la plus élevée parmi les données de chaque patient.

Absorption et biodisponibilité :

L'eltrombopag est absorbé avec une concentration maximale survenant 2 à 6 heures après administration orale. L'administration concomitante d'eltrombopag avec des antiacides et d'autres produits contenant des cations polyvalents tels que les produits laitiers et les compléments minéraux réduit significativement l'imprégnation en eltrombopag (cf Posologie/Mode d'administration). Dans une étude sur la biodisponibilité relative chez les adultes, l'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable donnait une $ASC_{0-\infty}$ plasmatique de 22 % supérieure à celle de la forme comprimé. La biodisponibilité orale absolue de l'eltrombopag après administration chez l'homme n'a pas été établie. En se basant sur l'excrétion urinaire et les métabolites éliminés dans les fèces, l'absorption orale des dérivés liés au médicament après administration d'une dose unique de 75 mg de solution d'eltrombopag était estimée être d'au moins 52 %.

Distribution :

L'eltrombopag est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 99,9 %), principalement à l'albumine. L'eltrombopag est un substrat de la BCRP, mais n'est pas un substrat de la glycoprotéine P ou de l'OATP1B1.

Biotransformation :

L'eltrombopag est principalement métabolisé par clivage, oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique, le glutathion ou la cystéine. Dans une étude radiomarquée réalisée chez l'homme, l'eltrombopag représentait environ 64 % de l'$ASC_{0-\infty}$ du radiocarbone plasmatique. Des métabolites mineurs issus de la glucuronoconjugaison et de l'oxydation ont également été détectés. Des études *in vitro* suggèrent que le CYP1A2 et le CYP2C8 sont responsables du métabolisme oxydatif de l'eltrombopag. Les uridine diphosphoglucuronyl transférases UGT1A1 et UGT1A3 sont responsables de la glucuronoconjugaison, et les bactéries situées au niveau du tractus gastro-intestinal inférieur peuvent être responsables du processus de clivage.

Élimination :

L'eltrombopag absorbé est largement métabolisé. La principale voie d'excrétion de l'eltrombopag est par les fèces (59 %), avec 31 % de la dose retrouvée dans les urines sous forme de métabolites. Le composé parent inchangé (eltrombopag) n'est pas détecté dans les urines. L'eltrombopag inchangé excrété dans les fèces représente approximativement 20 % de la dose. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'eltrombopag est d'environ 21-32 heures.

Interactions pharmacocinétiques :

Sur la base d'une étude réalisée chez l'homme avec de l'eltrombopag radiomarqué, la glucuronoconjugaison joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'eltrombopag. Les études sur le microsome de foie humain ont identifié UGT1A1 et UGT1A3 comme étant les enzymes responsables de la glucuronoconjugaison de l'eltrombopag. L'eltrombopag était un inhibiteur d'un certain nombre d'enzymes UGT *in vitro*. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant la glucuronoconjugaison ne sont pas attendues en raison de la contribution limitée des enzymes individuelles UGT dans la glucuronoconjugaison de l'eltrombopag.

Environ 21 % d'une dose d'eltrombopag pourrait faire l'objet d'un métabolisme oxydatif. Des études sur le microsome de foie humain ont identifié CYP1A2 et CYP2C8 comme étant les enzymes responsables de l'oxydation de l'eltrombopag. Sur la base des données *in vitro* et *in vivo*, l'eltrombopag n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP (cf Interactions).

Des études *in vitro* ont démontré que l'eltrombopag est un inhibiteur du transporteur OATP1B1 et un inhibiteur du transporteur BCRP, et une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'eltrombopag augmente l'imprégnation en rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP (cf Interactions). Dans des études cliniques réalisées avec l'eltrombopag, une diminution de la dose de statines de 50 % était recommandée.

La coadministration avec 200 mg de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP) a diminué respectivement la Cmax et l'ASC_{inf} de l'eltrombopag de 25 % et 18 %. La coadministration avec 600 mg de ciclosporine a diminué respectivement la Cmax et l'ASC_{inf} de l'eltrombopag de 39 % et 24 %.

L'eltrombopag chélate les cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé au cours d'un petit déjeuner standard riche en calories et en graisses, comprenant des produits laitiers, a entraîné une diminution de l'$ASC_{0-\infty}$ plasmatique moyenne de 59 % et de la Cmax moyenne plasmatique de l'eltrombopag de 65 %.

L'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium, modéré en graisses et modéré en calories a réduit de 75 % l'$ASC_{0-\infty}$ plasmatique moyenne de l'eltrombopag et la Cmax plasmatique moyenne de 79 %. Cette diminution de l'exposition a été atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne était diminuée de 20 % et la Cmax moyenne de 14 %).

Une alimentation pauvre en calcium (< 50 mg de calcium) notamment constituée de fruits, de jambon maigre, de bœuf et de jus de fruits non enrichis (pas de calcium, de magnésium ou de fer ajoutés), de lait de soja non enrichi et de céréales non enrichies n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de la teneur en calories et en graisses (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Populations particulières de patients :

Insuffisants rénaux :

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag chez des sujets adultes insuffisants rénaux. Suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg, l'$ASC_{0-\infty}$ de l'eltrombopag était de 32 % à 36 % plus faible chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée, et 60 % plus faible chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère, comparé aux volontaires sains. Une variabilité substantielle et un chevauchement significatif des imprégnations entre les patients insuffisants rénaux et les volontaires sains ont été observés. Les concentrations d'eltrombopag non lié (actif) n'ont pas été mesurées pour ce médicament fortement lié aux protéines. Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, l'eltrombopag doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite, en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine (cf Posologie/Mode d'administration). L'efficacité et la sécurité de l'eltrombopag n'ont pas été établies chez les sujets ayant à la fois une insuffisance rénale modérée à sévère et une insuffisance hépatique.

Insuffisants hépatiques :

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag chez des sujets adultes insuffisants hépatiques. Suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg, l'$ASC_{0-\infty}$ de l'eltrombopag était 41 % supérieure chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère et de 80 à 93 % supérieure chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, comparé aux volontaires sains. Une variabilité substantielle et un chevauchement significatif des imprégnations entre les patients insuffisants hépatiques et les volontaires sains ont été observés. Les concentrations d'eltrombopag non lié (actif) n'ont pas été mesurées pour ce médicament fortement lié aux protéines.

L'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag suite à une administration répétée a été évalué, via une analyse de pharmacocinétique de population, chez 28 adultes sains et 714 patients avec insuffisance hépatique (673 patients infectés par le VHC et 41 patients ayant une maladie hépatique chronique d'une autre étiologie). Parmi ces 714 patients, 642 avaient une insuffisance hépatique légère, 67 une insuffisance hépatique modérée, et 2 une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, les valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag étaient augmentées d'approximativement 111 % (IC 95 % : 45 % à 283 %) par rapport aux volontaires sains. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, les valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag étaient augmentées d'approximativement 183 % (IC 95 % : 90 % à 459 %) par rapport aux volontaires sains. Par conséquent, l'eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un PTI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ⩾ 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les patients infectés par le VHC, l'eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration).

Ethnie :

L'influence de l'ethnie de l'Asie de l'Est sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 111 adultes sains (31 de l'Asie de l'Est) et 88 patients ayant un PTI (18 de l'Asie de l'Est). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patients de l'Asie de l'Est (c'est-à-dire Japonais, Chinois, Taïwanais et Coréens) ayant un PTI avaient des valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag approximativement 49 % supérieures à celles des patients non originaires de l'Asie de l'Est, qui étaient principalement caucasiens (cf Posologie/Mode d'administration).

L'influence de l'ethnie de l'Asie de l'Est (tels que Chinois, Japonais, Taïwanais, Coréens et Thaïlandais) sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 635 patients infectés par le VHC (145 de l'Asie de l'Est et 69 patients de l'Asie du Sud-Est). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patients de l'Asie de l'Est avaient des valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag approximativement 55 % supérieures à celles des patients d'autres origines qui étaient principalement caucasiens (cf Posologie/Mode d'administration).

Sexe :

L'influence du sexe des patients sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 111 adultes sains (14 femmes) et 88 patients ayant un PTI (57 femmes). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patients de sexe féminin ayant un PTI avaient une $ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag approximativement 23 % supérieure à celle des patients masculins, sans ajustement en fonction des différences pondérales.

L'influence du sexe des patients sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 635 patients avec une infection par le VHC (260 femmes). Sur la base des estimations du modèle, les patients de sexe féminin avec une infection par le VHC avaient une $ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag approximativement 41 % supérieure à celle des patients masculins.

Age :

L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 28 sujets sains, 673 patients infectés par le VHC et 41 patients avec une maladie hépatique chronique d'une autre étiologie, âgés de 19 à 74 ans. Il n'y a pas de données de pharmacocinétique sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients ⩾ 75 ans. Sur la base des estimations du modèle, les patients âgés (⩾ 65 ans) avaient une $ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag approximativement 41 % supérieure à celle des patients plus jeunes (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans) :

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée chez 168 sujets pédiatriques ayant un PTI avec une administration une fois par jour dans deux études, TRA108062/PETIT et TRA115450/PETIT 2. La clairance plasmatique apparente de l'eltrombopag après l'administration orale (CL/F) a augmenté avec l'augmentation du poids corporel. Les effets de l'ethnie et du sexe sur les estimations de la CL/F plasmatique de l'eltrombopag étaient cohérents entre les patients pédiatriques et adultes. Les patients pédiatriques d'Asie de l'Est ayant un PTI avaient des valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag d'environ 43 % supérieures à celles des patients non originaires d'Asie de l'Est. Les patients pédiatriques de sexe féminin ayant un PTI avaient des valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ plasmatique de l'eltrombopag d'environ 25 % supérieures à celles des patients de sexe masculin.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag chez les sujets pédiatriques atteints de PTI sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Moyenne géométrique (IC 95 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre chez des sujets pédiatriques ayant un PTI (posologie 50 mg une fois par jour)

Age	Cmax* (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$* (µg.hr/ml)
12 à 17 ans (n = 62)	6,80 (6,17 ; 7,50)	103 (91,1 ; 116)
6 à 11 ans (n = 68)	10,3 (9,42 ; 11,2)	153 (137 ; 170)
1 à 5 ans (n = 38)	11,6 (10,4 ; 12,9)	162 (139 ; 187)

Données présentées comme une moyenne géométrique (IC 95 %).

* $ASC_{0-\tau}$ et Cmax basées sur des estimations *post hoc* de la pharmacocinétique de population.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'eltrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat et le chien, en raison de la spécificité propre au récepteur à la TPO. Par conséquent, les données issues de ces espèces animales ne sont pas totalement représentatives des effets indésirables potentiels liés à la pharmacologie de l'eltrombopag chez l'homme, y compris en ce qui concerne les études de reproduction et de cancérogenèse.

L'apparition de cataractes a été observée chez le rongeur, ces effets sont reliés au traitement, et sont dose- et temps-dépendants. Des cataractes ont été observées chez la souris après 6 semaines d'administration, et chez le rat après 28 semaines, à une exposition ⩾ 6 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et à une exposition 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC. Des cataractes ont été observées chez la souris après 13 semaines d'administration, et chez le rat après 39 semaines, à une exposition ⩾ 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et à une exposition 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC. Aux doses non tolérées chez des rats juvéniles avant sevrage avec administration à partir des jours 4-32 (équivalent approximativement à une personne humaine âgée de 2 ans à la fin de la période d'administration), des opacités oculaires ont été observées (histologie non effectuée) à 9 fois l'exposition clinique humaine maximale chez des patients pédiatriques ayant un PTI à 75 mg/jour, sur la base de l'ASC. Toutefois, des cataractes n'ont pas été observées chez des rats juvéniles auxquels ont été administrées des doses tolérées de 5 fois l'exposition clinique humaine pour les patients pédiatriques atteints de PTI, sur la base de l'ASC. Aucune cataracte n'a été observée chez le chien adulte après 52 semaines d'administration d'eltrombopag à 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et à une exposition équivalente à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Une toxicité tubulaire rénale a été observée dans des études durant jusqu'à 14 jours chez la souris et le rat, à des expositions généralement associées à une morbidité et une mortalité. Une toxicité tubulaire a également été observée dans une étude de cancérogenèse orale de 2 ans réalisée chez la souris, à des doses de 25, 75 et 150 mg/kg/jour. Les effets se sont avérés moins sévères à des doses plus faibles, et étaient caractérisés par un spectre de modifications régénératives. L'exposition à la dose la plus faible correspondait à 1,2 fois ou 0,8 fois l'exposition clinique humaine, sur la base de l'ASC, pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à la dose de 75 mg/jour, et 0,6 fois l'exposition clinique humaine, sur la base de l'ASC, pour les patients infectés par le VHC traités à la dose de 100 mg/jour. Aucun effet rénal n'a été observé chez le rat après 28 semaines, ni chez le chien après 52 semaines, à une exposition 4 et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ayant un PTI et 3 et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et à 2 fois l'exposition et à une exposition équivalente à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Une dégénérescence et/ou une nécrose hépatocytaire, souvent accompagnée d'une augmentation des enzymes sériques hépatiques, a été observée chez la souris, le rat et le chien, à des doses associées à une morbidité et une mortalité ou mal tolérées. Aucun effet hépatique n'a été observé après administration chronique chez le rat (28 semaines) et chez le chien (52 semaines) à 4 ou 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ayant un PTI et 3 ou 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et à 2 fois l'exposition et à une exposition équivalente à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

A des doses mal tolérées chez le rat et chez le chien (> 10 ou > 7 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour et > 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC), une diminution du nombre de réticulocytes et une hyperplasie érythroïde régénérative de la moelle osseuse (rat uniquement) ont été observées durant des études à court terme. Aucun effet significatif n'a été observé sur la masse de globules rouges, ni sur le nombre de réticulocytes après une administration d'eltrombopag allant jusqu'à 28 semaines chez le rat, 52 semaines chez le chien et 2 ans chez la souris et le rat, aux doses maximales tolérées, correspondant à 2 à 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour et ⩽ 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Une hyperostose endostale a été observée dans une étude de toxicité sur 28 semaines chez le rat, à une dose non tolérée de 60 mg/kg/jour (6 fois ou 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Aucune modification osseuse n'a été observée chez les souris et les rats après exposition durant toute la durée de vie (2 ans) à 4 fois ou 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

L'eltrombopag n'était pas cancérogène chez la souris à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour, ni chez le rat à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (expositions jusqu'à 4 ou 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). L'eltrombopag n'était ni mutagène, ni clastogène lors d'un test de mutation bactérienne, ni lors de deux tests *in vivo* chez le rat (micronoyau et synthèse non programmée de l'ADN, 10 fois ou 8 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et 7 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de la Cmax). Lors du test *in vitro* sur lymphome de souris, l'eltrombopag était marginalement positif (< 3 fois d'augmentation de la fréquence de mutation). Ces résultats *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'eltrombopag ne présente pas de risque génotoxique chez l'homme.

L'administration d'eltrombopag chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou adolescents [12-17 ans] ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et équivalent à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) n'a montré aucun impact sur la fertilité des femelles, ni sur le développement embryonnaire précoce ou le développement embryofœtal. De même aucun effet sur le développement embryofœtal des lapins n'a été observé à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (0,3 à 0,5 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant un PTI traités à 75 mg/jour et pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Toutefois, à une dose maternelle toxique de 60 mg/kg/jour (6 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) chez le rat, le traitement par eltrombopag a été associé à une embryolétalité (augmentation des pertes pré- et postimplantatoires), une diminution du poids des fœtus et du poids de l'utérus des femelles gravides durant l'étude de fertilité, une faible incidence de côtes cervicales, ainsi qu'une diminution du poids fœtal durant l'étude de développement embryofœtal. L'eltrombopag ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). L'eltrombopag chez le rat à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant un PTI traités à 75 mg/jour, et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC), n'a montré aucun impact sur la fertilité des rats mâles. Durant l'étude de développement pré- et postnatal chez le rat, il n'y a eu aucun effet indésirable sur la grossesse, la parturition ou l'allaitement des rats femelles (F0) à des doses maternelles non toxiques (10 et 20 mg/kg/jour), et pas d'effet sur la croissance, le développement, la fonction neurocomportementale ou reproductive de la descendance (F1). L'eltrombopag a été détecté dans le plasma de tous les ratons (F1) tout au long de la période de prélèvement de 22 heures, suite à l'administration du médicament aux mères (F0), suggérant une exposition des ratons à l'eltrombopag via l'allaitement.

Des études *in vitro* réalisées avec l'eltrombopag suggèrent un risque phototoxique potentiel ; toutefois, aucune phototoxicité cutanée n'a été mise en évidence chez les rongeurs (10 ou 7 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI à 75 mg/jour, et 5 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC), ni aucune phototoxicité oculaire (⩾ 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant un PTI à 75 mg/jour, et 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). De plus, une étude de pharmacologie clinique portant sur 36 sujets n'a pas révélé d'augmentation de la photosensibilité suite à l'administration de 75 mg d'eltrombopag. Ceci a été mesuré par le retard de l'indice de phototoxicité. Néanmoins, un risque potentiel de photoallergie ne peut être exclu, aucune étude préclinique spécifique n'ayant pu être mise en place.

On ne dispose pas de résultats chez des rats juvéniles pouvant suggérer un risque supérieur de toxicité du traitement par eltrombopag chez les patients pédiatriques ayant un PTI par rapport aux patients adultes ayant un PTI.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en gastro-entérologie et hépatologie, en infectiologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/10/612/001 ; CIP 3400937458580 (RCP rév 24.11.16) 14 cp à 25 mg.
EU /1/10/612/002 ; CIP 3400937458641 (RCP rév 24.11.16) 28 cp à 25 mg.
EU /1/10/612/004 ; CIP 3400937458870 (RCP rév 24.11.16) 14 cp à 50 mg.
EU /1/10/612/005 ; CIP 3400937458931 (RCP rév 24.11.16) 28 cp à 50 mg.

Prix : 491,51 € (14 comprimés à 25 mg).
948,99 € (28 comprimés à 25 mg).
948,99 € (14 comprimés à 50 mg).
1848,74 € (28 comprimés à 50 mg).

- Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les indications :
  - « traitement chez le patient adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI ; idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines), Revolade peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez le patient adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée » ;
  - « traitement des patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement prétraités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ».
- Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « traitement de l'enfant âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI ; idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) » (demandes à l'étude à la date du 21.03.17).
- Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « traitement en 2de intention du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, chez le patient adulte non splénectomisé n'ayant pas de contre-indication à la chirurgie » (demandes à l'étude à la date du 21.03.17).
- Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

REXORUBIA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés : Boîte de 350 g.

COMPOSITION

Pour 350 g : Natrum sulfuricum 3 DH 1,2 %. Silicea 3 DH 4 %. Calcarea carbonica 2 DH 4 %. Calcarea iodata 4 DH 2 %. Calcarea phosphorica 2 DH 4 %. Natrum phosphoricum 2 DH 2 %. Magnesia phosphorica 2 DH 1,2 %. Ferrum phosphoricum 2 DH 1,2 %. Rubia 2 DH 4 %. Juglans regia pulvis 2 DH 4 %.

Excipients : lactose, saccharose, vanilline.

Teneur en saccharose : 5 g/c à c.

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles de la croissance, de la minéralisation et au cours de l'allaitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Adulte : 1 cuillerée à café, 3 fois par jour.

Enfant : ½ cuillerée à café, 3 fois par jour.

Granulés à croquer ou à dissoudre dans un peu d'eau. Enfant de moins de 30 mois : granulés à dissoudre dans un peu d'eau.

A prendre de préférence en dehors des repas.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques rares). Tenir compte de la teneur en saccharose chez les patients souffrant de diabète sucré (cf Composition).

PP PHARMACODYNAMIE

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA 2760-14.808 (1953) ; CIP 3400932766949.

Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

RHEOBRAL voie orale

troxérutine, vincamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

RHÉOFLUX ® 3500 mg

troxérutine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 3500 mg : Sachets-dose, boîte de 10.

Solution buvable à 3500 mg/7 ml : Ampoules de 7 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Poudre pour solution buvable :	*p sachet-dose*
Troxérutine (DCI)	3,5 g

Excipients : mannitol, arôme orange (gomme arabique, maltodextrine, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, butylhydroxyanisole), saccharine sodique.

Teneur en sodium : 0,24 mg/sachet.

Solution buvable :	*p ampoule*
Troxérutine (DCI)	3,5 g

Excipients : saccharine sodique, éthanol à 96 %/eau purifiée (mélange à 50/50).

Titre alcoolique de la solution : 36,3 % (v/v).

Teneur en alcool : 2 g/ampoule.

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

1 sachet ou 1 ampoule par jour dans un verre d'eau, à prendre de préférence au cours du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Crise hémorroïdaire : l'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.

Le traitement doit être de courte durée.

Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

Solution buvable : tenir compte de la teneur en alcool par unité de prise (cf Composition). Ce médicament est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la troxérutine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rares cas de nausées cédant spontanément lors de la prise du produit au cours d'un repas.

Poudre pour solution buvable : en raison de la présence de mannitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasculoprotecteur/médicament agissant sur les capillaires (C05CA04 : système cardiovasculaire).

Veinotonique et vasculoprotecteur :

- La troxérutine augmente le tonus veineux : études faites chez l'animal et chez l'homme.
- La troxérutine réduit la perméabilité des capillaires : cette propriété a été démontrée par différents modèles (irradiations, extravasation du dextran et des grosses molécules, stase capillaire) dans différentes espèces animales.
  Cette réduction de la perméabilité des capillaires se traduit par :
  - une diminution locale des œdèmes,
  - un effet sur l'agrégation des plaquettes et des hématies.

Correcteur rhéologique :

La troxérutine à forte dose modifie favorablement la déformabilité des hématies et diminue les microviscosités sanguine et plasmatique.

Propriétés mises en évidence chez l'animal et chez l'homme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La cinétique de la troxérutine se caractérise par :

- une absorption rapide : la concentration maximale est atteinte en 2 à 3 heures après administration orale de 2000 mg ;
- une large distribution au niveau des différents organes ;
- une faible métabolisation : présence dans le sang de troxérutine sous forme libre et glucuroconjuguée ainsi que sous forme trihydroxyéthylquercétine ;
- l'existence d'un cycle entérohépatique : des concentrations non négligeables (7 µg/ml) persistent pendant 48 heures après administration orale de 2000 mg, contribuant à allonger la durée d'action de la troxérutine ;
- une élimination essentiellement fécale (65 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933627843 (1993, RCP rév 07.04.10) sachets-dose.
3400933627782 (1993, RCP rév 07.04.10) amp buv.

Non remb Séc soc.

Laboratoires NEGMA
Buroplus 3. ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1 bis, av Jean d'Alembert. 78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 16
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 23

RHINADVIL ® MAUX DE GORGE TIXOCORTOL/CHLORHEXIDINE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation buccale : Flacon de 12 ml (66 doses) muni d'une pompe doseuse et d'un embout buccal.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Tixocortol pivalate	0,333 g
Chlorhexidine digluconate	0,143 g

(sous forme de solution aqueuse à 20 % m/v : 0,760 g/100 ml)

Excipients : chlorure de cétylpyridinium, acésulfame potassique, glycérol, arôme naturel orange (pulpe d'orange, huile essentielle d'orange, sirop de sucre inverti, alcool, gomme arabique, benzoate de sodium), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : benzoate de sodium, sirop de sucre inverti (source de glucose et de fructose), potassium.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint anti-inflammatoire et antibactérien des affections limitées à l'oropharynx.

NB : devant les signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant de plus de 6 ans :

Agiter avant emploi.

En raison des indications visées, la durée d'administration de ce corticoïde sera la plus courte possible et ne devra pas dépasser habituellement 5 jours sans avis médical.

1 ou 2 pulvérisations 3 ou 4 fois par jour.

Rhinadvil Maux de gorge tixocortol/chlorhexidine est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants au-dessous de 6 ans.
- Rhinadvil Maux de gorge tixocortol/chlorhexidine ne doit pas être utilisé en présence d'une infection virale localisée impliquant la muqueuse buccale, telle que *Herpes simplex.*
- Rhinadvil Maux de gorge tixocortol/chlorhexidine ne doit pas être utilisé en présence d'une infection fongique locale, telle que la candidose.
- En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme buccal récent, ne doivent pas utiliser Rhinadvil Maux de gorge tixocortol/chlorhexidine jusqu'à la guérison.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cette spécialité contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans potassium ».

Ce médicament contient du sucre inverti. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

En raison de la présence de benzoate de sodium, ce médicament peut provoquer une irritation des muqueuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence de tixocortol conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse.

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes *per os* lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement

tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Cependant, ce produit peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions d'intolérance locale (picotements...) peuvent survenir en début de traitement.
De rares réactions locales de type allergique (œdème cutanéomuqueux de la face, exceptionnellement œdème de Quincke) ont été signalées. Elles cèdent à l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE à action locale ANTISEPTIQUE, ORL/Préparation pour la gorge (R : système respiratoire).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études conduites chez l'animal et chez l'homme ont montré une métabolisation très rapide du pivalate de tixocortol.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935349668 (2000, RCP rév 26.06.17).
Non remb Séc soc.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

RHINADVIL ® RHUME IBUPROFÈNE/PSEUDOÉPHÉDRINE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (ovale ; imprimé « Rhinadvil » sur une face ; brun rosé) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Ibuprofène (DCI)	200 mg
Pseudoéphédrine (DCI) chlorhydrate	30 mg

Excipients : Noyau : amidon de maïs, acide stéarique, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, amidon de pomme de terre prégélatinisé. *Enrobage :* saccharose, cellulose microcristalline, Opaglos GS-2-0310 (gomme laque, povidone K30), Opalux AS-3739 (dioxyde de titane E171, oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer rouge E172, saccharose, povidone K 30, parahydroxybenzoate de méthyle E218, parahydroxybenzoate de propyle E216), encre noire Opacode S-1-17823 (gomme laque, oxyde de fer noir E172, N-butylalcool, eau purifiée, propylène glycol, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium), cire de carnauba.
Teneur en saccharose : 174,6 mg/cp.

DC INDICATIONS

Indiqué chez l'adolescent (15-17 ans) et l'adulte, dans le traitement symptomatique de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite aiguë, présumée virale avec céphalée et/ou fièvre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adolescent (15-17 ans) et à l'adulte.
1 comprimé (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures.
En cas de symptômes plus intenses, 2 comprimés (400 mg d'ibuprofène/60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 6 comprimés (1200 mg d'ibuprofène/180 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par jour.
Dans tous les cas, ne jamais dépasser la posologie maximale de 6 comprimés (1200 mg d'ibuprofène et 180 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par jour.
La durée maximale du traitement est de 5 jours.
Si un seul symptôme prédomine, douleur et/ou fièvre, ou congestion nasale, il est préférable d'utiliser une seule molécule.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Enfant et adolescent de moins de 15 ans.
- Femme enceinte au cours du 3e trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine, ou antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé.
- Antécédent d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liées à un traitement par des anti-inflammatoires.
- Ulcère gastroduodénal actif ou antécédent d'ulcère/hémorragie récurrents (deux épisodes distincts ou plus d'ulcères ou de saignements avérés).
- Hémorragie gastro-intestinale, cérébrovasculaire ou autre.
- Trouble de l'hématopoïèse non élucidé.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptible de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Antécédents d'infarctus du myocarde.
- Antécédents de convulsions.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Autres médicaments vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine) et méthylphénidate.
- IMAO non sélectifs (iproniazide).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

RELATIVES :
- Anticoagulants oraux.
- Autres AINS (y compris l'aspirine à fortes doses).
- Corticoïdes.
- Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé.
- Anti-agrégants plaquettaires.
- Lithium.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
- Méthotrexate (utilisé à des doses > 20 mg/semaine).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter l'utilisation de Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine en même temps que d'autres AINS contenant des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2.
Les effets indésirables peuvent être atténués par l'utilisation de la plus petite dose efficace associée à la plus courte durée nécessaire pour contrôler les symptômes (voir « Effets gastro-intestinaux et risques cardiovasculaires » ci-après).

> La persistance des symptômes au-delà du 5e jour de traitement par Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine impose de réévaluer la conduite à tenir, et notamment l'intérêt éventuel d'un traitement antibiotique.
> La rhinosinusite aiguë présumée virale est définie par des symptômes rhinologiques bilatéraux d'intensité modérée, dominés par une congestion nasale avec rhinorrhée séreuse ou puriforme, survenant dans un contexte épidémique. L'aspect puriforme de la rhinorrhée est fréquent et ne correspond pas systématiquement à une surinfection bactérienne.
> Les douleurs sinusiennes lors des premiers jours sont liées à une congestion de la muqueuse des sinus (rhinosinusite aiguë congestive) et sont le plus souvent spontanément résolutives.
> En cas de sinusite aiguë bactérienne, un traitement antibiotique est justifié.

MISES EN GARDE :
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
- Possibles réactions allergiques immédiates ou retardées en raison de la présence de conservateurs (parahydroxybenzoates de méthyle et propyle).

Liées à la présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine :
- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 5 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical :
  - en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète ;
  - en cas d'association avec les antimigraineux, notamment les vasoconstricteurs alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.
- Par conséquent, il convient notamment :
  - de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux, ou en cas d'antécédents convulsifs ;
  - de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.
- Le sujet âgé pourrait être plus sensible aux effets sur le système nerveux central.

Liées à la présence d'ibuprofène :
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

Effets gastro-intestinaux :
Des ulcérations, perforations, hémorragies pouvant être fatales ont été signalées avec tous les AINS, quelle que soit la durée de traitement, avec ou sans antécédent ou signe avant-coureur.
Le risque d'hémorragie, ulcération ou perforation pouvant être fatales, augmente avec les doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère (compliqués en particulier d'hémorragie ou perforation, cf Contre-indications) chez les patients plus âgés. Ceux-ci devront commencer le traitement avec la dose la plus faible.
L'association avec des mucoprotecteurs (i.e. misoprostol, inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, pour ceux qui prennent en même temps de faibles doses d'aspirine, ou d'autres molécules pouvant augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-après et Interactions).
Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les sujets âgés, peuvent présenter des symptômes abdominaux inhabituels en début de traitement (saignements gastro-intestinaux en particulier).
Prudence particulière chez les patients recevant simultanément des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcère ou d'hémorragie tels que corticoïdes oraux, anticoagulants tels que warfarine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antiagrégants plaquettaires tels que l'aspirine (cf Interactions).
En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, arrêter immédiatement le traitement avec Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine.
Les AINS seront prescrits avec précaution chez les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) pour ne pas exacerber ces pathologies (cf Effets indésirables).

Effets cardio et cérébrovasculaires :
Des études cliniques et épidémiologiques suggèrent que l'ibuprofène, particulièrement à doses élevées (supérieures à 2400 mg/jour) et à long terme, peut être associé à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle (i.e. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Généralement, d'après les études épidémiologiques, de faibles doses d'ibuprofène (inférieures à 1200 mg/jour) ne semblent pas associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.
Ce traitement ne pourra être envisagé qu'avec prudence chez un patient ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, après avis du médecin et/ou du pharmacien, si une rétention hydrique, une hypertension ou un œdème ont déjà été observés lors d'un traitement par les AINS.

Réactions cutanées :
Des réactions cutanées sévères, certaines fatales, telles que dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, et nécrolyse épidermique toxiques ont été très rarement observées lors de traitement par les AINS (cf Effets indésirables).Le risque le plus élevé est en début de traitement, l'apparition de ces réactions apparaissant au cours du premier mois de traitement dans la plupart des cas. Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine devra être interrompu dès l'apparition de rash cutané, lésions muqueuses, ou tout autre signe d'hypersensibilité.
Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et de la synthèse des prostaglandines peuvent modifier l'ovulation chez la femme en âge de procréer. Le phénomène est réversible à l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, ce médicament ne devrait être administré à la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Liées à la présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine :
- En cas d'intervention chirurgicale programmée et en cas d'utilisation d'anesthésiques volatils halogénés, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant, en raison du risque de poussée hypertensive (cf Interactions).
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que le chlorhydrate de pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées à la présence d'ibuprofène :
- Sujet âgé : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre, mais une surveillance attentive doit être observée chez le sujet âgé, en raison d'une augmentation des effets secondaires liés aux AINS, en particulier des saignements et perforations gastro-intestinaux, pouvant être fatals.
- L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).
- En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine :
Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Autres sympathomimétiques indirects : médicaments vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine), et méthylphénidate : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.
- Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- IMAO-A sélectifs, linézolide, alcaloïdes dopaminergiques de l'ergot de seigle, alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

Liées à la présence d'ibuprofène :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.
Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.
Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'acide acétylsalicylique et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide, l'abciximab, l'iloprost.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Corticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal (synergie additive).

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, telle la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines à doses curatives (de bas poids moléculaires ou non fractionnées) ou chez le sujet âgé : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Anti-agrégants plaquettaires : augmentation du risque de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : augmentation du risque de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les AINS).
- Pémétrexed : chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses ($\leqslant$ 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les AINS). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost) : majoration du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteur de l'enzyme de conversion, inhibiteur de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines de bas poids moléculaires ou non fractionnées, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprime) : risque d'hyperkaliémie.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Héparines à doses prophylactiques (en dehors du sujets âgé) : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le chlorhydrate de pseudoéphédrine diminue la circulation utérine chez la mère, mais les données cliniques sont insuffisantes pour apprécier les effets sur la grossesse.

Ibuprofène :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse ou le développement embryofœtal. Des données épidémiologiques ont évoqué une possible augmentation du risque d'interruption de grossesse, de malformations cardiaque ou gastrique, après la prise, en début de grossesse, d'inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

Le risque augmenterait avec la dose et la durée du traitement.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité reproductible sur la reproduction.

Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne sera administré que si absolument nécessaire.

Si l'ibuprofène doit être administré à une femme en désir de grossesse, ou pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, la dose sera la plus faible possible, la durée de traitement aussi courte que possible.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel), un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- la mère et l'enfant (en fin de grossesse) à un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant apparaître, même à faible dose, une inhibition des contractions utérines allongeant ou modifiant la durée du travail.

En conséquence, l'utilisation de Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine est :

- contre-indiquée pendant le dernier trimestre de la grossesse ;
- prescrite seulement si absolument nécessaire pendant les deux premiers trimestres.

ALLAITEMENT :

La présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine parmi les constituants conditionne la conduite à tenir pendant l'allaitement, le chlorhydrate de pseudoéphédrine passant dans le lait maternel.

Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine a peu ou pas d'effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au chlorhydrate de pseudoéphédrine :

- Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie, infarctus du myocarde.
- Troubles visuels : crise de glaucome par fermeture de l'angle.
- Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale, nausées, vomissements.
- Troubles du système nerveux : accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires ; accidents vasculaires ischémiques, céphalées, convulsions (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*).
- Troubles psychiatriques : anxiété, agitation (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*), troubles du comportement (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*), hallucinations (en particulier chez l'enfant après administration des vasoconstricteurs*), insomnie (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*).
  * Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage, ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles urinaires : dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques), rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Troubles cutanés : sueurs, exanthème, prurit, urticaire.
- Troubles vasculaires : hypertension (poussée hypertensive).

Liés à l'ibuprofène :

Des études cliniques et épidémiologiques suggèrent que la prise d'ibuprofène (particulièrement à des doses élevées de 2400 mg/jour) et lors de traitement à long terme, peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle (i.e. infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets secondaires le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale :

Des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, quelquefois fatals, peuvent être observés en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de nausées, vomissements,diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, melaena, hématémèse, stomatite ulcérative, exacerbations de colite ou maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés après administration. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension, et insuffisance cardiaque ont été également rapportés lors de traitements par AINS.

- Troubles du système sanguin et lymphatique : agranulocytose, anémie hémolytique.
- Troubles visuels : exceptionnels cas de troubles de la vision.
- Troubles gastro-intestinaux :
  Dyspepsies, gastralgies, hémorragies gastro-intestinales occultes ou non, troubles du transit, nausées, vomissements.
  Ces effets gastro-intestinaux sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
- Troubles généraux : œdème.
- Modification de l'immunité : réactions d'hypersensibilité.
- Troubles infectieux : la découverte d'une méningite aseptique chez les patients sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.
- Biologie : augmentation transitoire des transaminases.
- Effets sur les tissus mous et l'appareil musculosquelettique : voir « Perturbations des systèmes lymphatique et sanguin » évoquées précédemment.
- Effets sur le système nerveux central : rares cas de vertiges ou céphalées.
- Troubles rénaux ou urinaires : modification de la fonction rénale, oligurie.
- Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux : survenue de crise d'asthme chez certains sujets, pouvant être liées à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (cf Contre-indications).
- Troubles cutanés ou sous-cutanés : aggravation d'urticaire chronique, prurit, rash, éruption cutanée, érythème multiforme, angio-œdème systémique.
- Éruptions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en chlorhydrate de pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délire, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Acidifier les urines en donnant du chlorure d'ammonium (pour augmenter l'élimination de la pseudoéphédrine).
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume ; décongestionnant nasal à usage systémique/pseudoéphédrine en association (code ATC : R05X ; R01BA52).

Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine associe un vasoconstricteur (le chlorhydrate de pseudoéphédrine) et un AINS à une dose antalgique (l'ibuprofène).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique qui, pris par voie systémique, agit comme décongestionnant nasal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Ibuprofène :

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte environ 90 minutes après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales, chez l'adulte sain, sont proportionnelles à la dose (Cmax 17 µg/ml $\pm$ 3,5 pour une dose de 200 mg et 30,3 µg/ml $\pm$ 4,7 pour une dose de 400 mg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on le retrouve avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la Cmax synoviale étant environ égale au tiers de la Cmax plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Excrétion :

L'élimination est essentiellement urinaire, elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %).

Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire. L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec pour conséquence un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les DL 50 de l'association ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine, en administration orale, dans les études de toxicité aiguë sont respectivement de 2,40 g/kg chez la souris et de 1,45 g/kg chez le rat.

Aucune étude de toxicité après administration de doses répétées n'a été menée avec les principes actifs pris séparément ou avec l'association ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Le test d'Ames réalisé avec l'ibuprofène ou l'association chlorhydrate de pseudoéphédrine/ibuprofène n'a pas révélé de mutagénicité.

Les études de toxicité chronique ou subchronique de l'ibuprofène chez l'animal ont principalement montré des lésions et ulcérations du tractus digestif ; lors des études chez le rat ou la souris, il n'est apparu aucun effet cancérigène induit par l'ibuprofène.

Les études de reprotoxicité réalisées chez le rat ou la souris, avec chacun des principes actifs (100 mg/kg d'ibuprofène, ou 15 mg/kg de chlorhydrate de pseudoéphédrine), ou avec l'association, n'ont mis en évidence aucune toxicité maternelle, fœtale ou tératogène.

A dose toxique pour la mère, le chlorhydrate de pseudoéphédrine induit une fœtotoxicité (diminution du poids fœtal, retard d'ossification) chez le rat. Aucune étude de fertilité péri post-natale n'a été menée avec le chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Des études de toxicité sur la reproduction récemment publiées, menées avec l'ibuprofène ont démontré une inhibition de l'ovulation chez le lapin et une altération de l'implantation dans différentes espèces (lapin, rat, souris).

Des études récemment publiées, chez le rat et le lapin, ont démontré un passage de l'ibuprofène dans le placenta. A des doses toxiques chez la mère, il a été observé une augmentation des malformations (malformation du septum ventriculaire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933408480 (1991, RCP rév 30.07.15).
Non remb Séc soc.

PFIZER Santé Familiale
23-25, av du Docteur-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 39 17

RHINAMIDE voie nasale

acide benzoïque, éphédrine chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Oto-Rhino-Laryngologie / Congestion nasale

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

RHINATHIOL ® EXPECTORANT CARBOCISTÉINE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 5 % adulte : Flacon de 250 ml, avec godet doseur de 15 ml.

Sirop à 5 % sans sucre adulte édulcoré à la saccharine sodique : Flacon de 250 ml, avec godet doseur de 15 ml.

Sirop à 2 % enfant : Flacon de 125 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

Sirop à 2 % sans sucre enfant édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide : Flacon de 125 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION

Rhinathiol 5 % avec sucre : *p godet*

Carbocistéine (DCI) .... 750 mg

Excipients : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), colorant caramel (E 150) (glucose, fructose, dextrose, sucre inverti, saccharose, hydroxyde d'ammonium), huile essentielle de cannelle, élixir aromatique*, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

* Elixir aromatique : extrait concentré de rhum, distillat de rhum, esters des alcools : éthylique, propylique, butylique, amylique ; des acides : acétique, propionique, butyrique.

Excipients à effet notoire : saccharose (6 g/godet doseur), sodium (97 mg/godet doseur), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), éthanol.

Titre alcoolique v/v : 1,64° (0,2 g d'éthanol/godet doseur).

Rhinathiol 5 % sans sucre : *p godet*

Carbocistéine (DCI) .... 750 mg

Excipients : glycérol, hydroxyéthylcelullose, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), caramel en poudre (E 150), élixir aromatique*, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

* Elixir aromatique : vanilline, esters des alcools éthylique, propylique, butylique, isoamylique, allylique, esters des acides acétique, propionique, butyrique, isovalérique, caproïque, caprique, laurique, propylèneglycol, glycérol.

Excipients à effet notoire : sodium (90 mg/godet doseur), parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219).

Apport calorique : 0,020 kcal/godet doseur.

Rhinathiol 2 % avec sucre : *p c mes*

Carbocistéine (DCI) .... 100 mg

Excipients : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), vanilline, rouge cochenille A (E 124), parfum framboise (alcoolatures de framboise et vanille, alcoolats de framboise et citron), parfum cerise (alcoolature de cerise, alcoolats de marasque, framboise et citron), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose (3,5 g/c mes), sodium (13 mg/c mes), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), rouge cochenille A (E 124).

Rhinathiol 2 % sans sucre : *p c mes*

Carbocistéine (DCI) .... 100 mg

Excipients : hydroxyéthylcellulose, saccharine sodique, maltitol liquide (Lycasin), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), rouge cochenille A (E 124), arôme cerise-framboise*, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

* Arôme cerise-framboise : vanilline, maltol oxyphénylon, ionones, benzaldéhyde, ester de l'alcool éthylique, ester de l'alcool propylique, ester de l'alcool butylique, ester de l'alcool amylique, ester de l'acide acétique, ester de l'acide propionique, ester de l'acide butylique, propylèneglycol.

Excipients à effet notoire : sodium (13,4 mg/c mes), maltitol liquide, rouge cochenille A (E 124), parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219).

Apport calorique : 3 kcal/c mes.

DC INDICATIONS

Rhinathiol à 5 %, avec ou sans sucre :

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

Rhinathiol à 2 %, avec ou sans sucre :

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les spécialités sans sucre sont adaptées aux patients suivant un régime hypoglucidique ou hypocalorique.

Rhinathiol à 5 %, avec ou sans sucre :

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
- 1 godet doseur de 15 ml = 750 mg de carbocistéine.
- Prendre 1 godet doseur de 15 ml, 3 fois par jour, de préférence en dehors des repas.

Durée de traitement :

Elle doit être brève et ne pas excéder 5 jours.

Rhinathiol à 2 %, avec ou sans sucre :

1 cuillère-mesure de 5 ml contient 100 mg de carbocistéine.

Population pédiatrique :
- Enfants de 2 à 5 ans :
  200 mg par jour, répartis en 2 prises, soit 1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois par jour.
- Enfants de plus de 5 ans :
  300 mg par jour, répartis en 3 prises, soit 1 cuillère-mesure de 5 ml 3 fois par jour.

Durée de traitement :

Elle doit être brève, de 8 à 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Rhinathiol à 5 %, avec ou sans sucre :

Hypersensibilité à la carbocistéine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Rhinathiol à 2 % enfant, avec ou sans sucre :
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants (notamment au parahydroxybenzoate de méthyle et autres sels de parahydroxybenzoate).
- Nourrisson (moins de 2 ans), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho pulmonaire, sont à respecter.
- L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.
- Rhinathiol à 2 %, avec ou sans sucre :
  - En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou en cas de maladie chronique des bronches et des poumons, procéder à un réexamen de la situation clinique.
  - Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).
  - Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, ou de la pathologie.
- Rhinathiol à 5 % et Rhinathiol à 2 %, avec sucre :
  Ces médicaments contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Rhinathiol à 5 %, avec sucre :

> Attention : le titre alcoolique de ce médicament est de 1,64°, soit 0,2 gramme d'alcool par godet doseur de 15 ml, ce qui équivaut à 4,92 ml de bière ou 2,05 ml de vin par dose de 15 ml.

  L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Rhinathiol à 2 %, sans sucre :
  Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La prudence est recommandée chez les sujets âgés, chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux, ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments susceptibles de provoquer des saignements gastro-intestinaux. En cas d'apparition de ces saignements, les patients doivent arrêter le traitement.
- Rhinathiol à 5 % et Rhinathiol à 2 %, avec sucre :
  Ces médicaments contiennent du saccharose (6 g/godet doseur de 15 ml de Rhinathiol à 5 % ; 3,5 g/cuillère mesure de Rhinathiol à 2 %) dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Rhinathiol à 5 % et Rhinathiol à 2 %, avec ou sans sucre :
  Ces médicaments contiennent du sodium (97 mg/godet doseur de 15 ml de Rhinathiol à 5 % ; 13,4 mg par cuillère mesure de Rhinathiol à 2 %). A prendre en compte chez les patients suivant un régime sans sel ou hyposodé strict.
  Ces médicaments contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) ou du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) ; ils peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Rhinathiol à 2 %, avec ou sans sucre :
  Ces médicaments contiennent un agent colorant azoïque (rouge cochenille A [E 124]) ; ils peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison de la teneur en alcool de Rhinathiol à 5 % avec sucre :

A prendre en compte :
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie) : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique).
- Dépresseurs du système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la carbocistéine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de la carbocistéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel.

Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Troubles gastro-intestinaux (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.
- Saignements gastro-intestinaux. Il est recommandé d'arrêter le traitement.
- Possibilité de réactions cutanées allergiques telles que urticaire, angio-œdème, prurit, éruption érythémateuse.
- Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.
- Cas isolés de dermatoses bulleuses telles que syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.

Rhinathiol à 2 %, avec ou sans sucre :

Risque de surencombrement bronchique chez le nourrisson (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique, code ATC : R05CB03 (R : système respiratoire).

La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption

La carbocistéine, après administration par voie orale, est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 heures.

Biotransformation

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

Élimination

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Rhinathiol à 5 % avec sucre et à 2 %, avec ou sans sucre : 3 ans.
- Rhinathiol à 5 % sans sucre : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture de Rhinathiol à 5 % sans sucre : 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921776652 (2011, RCP rév 03.09.12) 250 ml 5 % avec sucre.
3400921776713 (2011, RCP rév 15.09.16) 250 ml 5 % sans sucre.
3400930909379 (1965/95, RCP rév 15.09.16) 125 ml 2 % avec sucre.
3400934309656 (1997, RCP rév 15.09.16) 125 ml 2 % sans sucre.

Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RHINATHIOL ® prométhazine

carbocistéine, prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 200 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION	*p c mes*	*p c à s*
Carbocistéine (DCI)	100 mg	300 mg
Prométhazine (DCI) chlorhydrate	2,5 mg	7,5 mg

Excipients : saccharose, hydroxyde de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), colorant poudre de caramel (E150), parfum cacao (alcoolature de vanille, alcoolat de cacao, additionné de vanilline, d'esters des acides : acétique, butyrique, caproïque, isobutyrique, valérique, d'esters des alcools : éthylique, butylique, amylique, hexylique, de solvant : alcool éthylique, propylène glycol), vanilline, éthanol, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : sodium (13 mg/c mes, 39 mg/c à s) ; éthanol (122 mg/c mes, 366 mg/c à s) ; saccharose (3 g/c mes, 9 g/c à s) ; parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Titre alcoolique volumique : 3,09 % (v/v).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

Remarque : l'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Adulte : 3 à 4 cuillères à soupe (15 ml) par jour.

Enfant (utiliser la cuillère-mesure fournie avec ce sirop) :
- de 24 à 30 mois : 3 à 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour ;
- de 30 mois à 12 ans : 4 à 6 cuillères-mesure de 5 ml par jour ;
- de 12 à 15 ans : 6 à 9 cuillères-mesure de 5 ml par jour.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment au parahydroxybenzoate de méthyle et autres sels de parahydroxybenzoate.
- Enfant de moins de 2 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En raison de la présence de chlorhydrate de prométhazine :
- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En association avec la cabergoline et le quinagolide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à ce médicament antitussif.
- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Les mucolytiques peuvent induire un suremcombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (cf Contre-indications, Effets indésirables).
- Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de la mort subite du nourrisson, la prométhazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du risque de dépression respiratoire fatale.
- Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, ou de la pathologie.
- Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
-

> Attention : ce médicament contient de l'alcool :
> Le titre alcoolique du sirop est de 3,09 %, soit :
> - 122 mg d'alcool par cuillère-mesure (5 ml),
> - 366 mg d'alcool par cuillère à soupe (15 ml).

  Ce médicament contient 3,09 % v/v d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 366 mg par cuillère à soupe de sirop, soit 1,46 g d'éthanol par dose journalière maximale, ce qui équivaut à 37 ml de bière ou 15 ml de vin maximum par jour. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à la présence de carbocistéine :

La prudence est recommandée chez les sujets âgés, chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux, ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments susceptibles de provoquer des saignements gastro-intestinaux.

En cas d'apparition de ces saignements les patients doivent arrêter le traitement.

Liées à la présence de prométhazine :

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.

Le chlorhydrate de prométhazine doit être utilisé avec prudence :
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser la prométhazine comme antitussif.

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (cf Interactions).

Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Les antihistaminiques H_1 doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de sédation. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée (cf Interactions).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient 3 g de saccharose par cuillère-mesure et 9 g par cuillère à soupe, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 13 mg de sodium par 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les interactions mentionnées sont liées à la présence de prométhazine.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Hypnotique :

Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'il sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa.

Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.
- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Consommation d'alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (2 heures si possible).
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Autres hypnotiques : majoration de la dépression centrale.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.
- Dapoxetine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1^er trimestre) :

Les études chez l'animal :
- n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la carbocistéine ;
- n'ont pas établi de données fiables de tératogenèse pour la prométhazine.

En clinique :
- Il n'y a pas de données disponibles pour la carbocistéine ;
- l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect fœtotoxique (2^ème et 3^ème trimestres) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique comme la prométhazine ont été rarement décrits des signes digestifs, liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3^ème trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Compte tenu d'un passage faible, mais réel, des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence de carbocistéine :
- Risque de suremcombrement bronchique, notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Réactions cutanées allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, urticaire et angiœdème.
- Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.
- Troubles gastro-intestinaux (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.
- Saignements gastro-intestinaux. Il est recommandé d'arrêter le traitement.
- Cas isolés de dermatoses bulleuses telles que syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.

Liés à la présence de prométhazine :

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement, effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;
- incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé) ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, effets à type d'excitation, agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- érythème, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- crise d'asthme ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- photosensibilisation.

Effets hématologiques :
- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Signes d'un surdosage en prométhazine : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.
- Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).

Prométhazine :

Antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Carbocistéine :

La carbocistéine après administration par voie orale est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Son élimination et celle de ses métabolites se fait essentiellement par le rein.

Prométhazine :

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique est de 1,5 à 3 heures.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75-80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.

Variation physiopathologique : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936368859 (1966/97, RCP rév 15.09.16).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RHINOCORT ®
budésonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 64 µg/dose : Flacon pulvérisateur de 10 ml (120 doses), muni d'une pompe à valve doseuse et d'un embout nasal.

COMPOSITION

	p dose
Budésonide	64 µg

Excipients : cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, glucose anhydre, polysorbate 80, édétate disodique, sorbate de potassium (E202), acide chlorhydrique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans.

Traitement symptomatique de la polypose nasale de l'adulte.

(Remarque : l'instillation nasale de budésonide en cas de polypose nasale améliore les symptômes et entraîne une diminution du volume des polypes mais n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la diminution du recours à la polypectomie par voie nasale ni dans la prévention de la récidive de la polypose.)

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :

La dose initiale préconisée est de 256 µg en 1 à 2 prises par jour :
- soit 2 pulvérisations de 64 µg dans chaque narine 1 fois par jour (le matin) ;
- soit 1 pulvérisation de 64 µg dans chaque narine 2 fois par jour (matin et soir).

Le traitement sera poursuivi en s'efforçant d'abaisser progressivement les doses dès l'amélioration des symptômes (en général 1 à 2 semaines). Une dose d'entretien de 64 µg (soit une pulvérisation) dans chaque narine le matin est suffisante dans la plupart des cas.

Il convient d'informer le patient que l'efficacité du médicament ne se manifeste qu'au bout de quelques jours de traitement.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

Traitement symptomatique de la polypose nasale chez l'adulte :

La dose préconisée est de 256 µg en 2 prises par jour, soit 1 pulvérisation de 64 µg dans chaque narine 2 fois par jour (matin et soir).

La dose quotidienne peut être administrée en une prise par jour (soit 2 pulvérisations de 64 µg dans chaque narine) dans les formes peu sévères.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie nasale.

Agiter le flacon avant emploi.

Lors du premier usage, agiter le flacon et amorcer la pompe par 5 ou 10 mouvements de pulvérisation dans l'air. Si l'appareil n'est pas utilisé quotidiennement, il doit être réamorcé de nouveau en pompant simplement une fois dans l'air.

Nettoyage de l'embout nasal :

Il convient de nettoyer régulièrement la partie supérieure en plastique du flacon. Pour cela, le bouchon et l'embout nasal seront ôtés et les parties en plastique seront rincées à l'eau chaude puis séchées complètement avant de les remettre en place.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par herpès virus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le risque d'effets systémiques, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou, *a fortiori*, par voie systémique.
- Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou tableau cushingoïde, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de crois-

sance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Le risque d'insuffisance surrénale latente après administration prolongée devra être considéré dans les situations susceptibles de déclencher un stress (infection intercurrente, accident, etc.) ou en cas de chirurgie programmée.
- Il est important de toujours rechercher la posologie minimale efficace de corticoïdes par voie nasale.
- L'administration conjointe de corticoïdes par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale. Une attention particulière sera portée lors du passage d'une corticothérapie systémique à un traitement par Rhinocort en cas de suspicion d'inhibition des fonctions surrénaliennes.
- L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.
- La perméabilité des fosses nasales doit être assurée pour la diffusion optimale du budésonide dans les fosses nasales. En avertir le patient en lui conseillant de se moucher avant chaque instillation.
- En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
- En cas de traitement prolongé, des examens détaillés des fosses nasales s'imposent du fait du risque de retentissement sur la muqueuse nasale. La constatation d'une atrophie de la muqueuse doit conduire à la diminution des doses de corticoïdes locaux.
- En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
- En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination des corticoïdes est réduite et en conséquence expose les patients à des concentrations systémiques plus élevées et une augmentation du risque d'effets systémiques. La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique.
- Ce médicament contient du sorbate de potassium et peut provoquer des réactions cutanées et muqueuses locales (par exemple : eczéma).
- Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Population pédiatrique :
Il a été observé un ralentissement de la croissance chez des enfants recevant des corticoïdes par voie nasale aux posologies thérapeutiques. Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant une corticothérapie au long cours. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses de corticoïde nasal. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie par voie nasale face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance. L'avis d'un spécialiste pédiatre peut être requis.

Sportif :
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :
- Ritonavir, kétoconazole, itraconazole :
  Augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
  Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP P450 3A4. Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.
Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénalienne néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il peut être justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait du budésonide n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.
Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.
En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rhinocort n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables imputables au budésonide sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 et < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rares (< 1/10 000) et indéterminée (fréquence de survenue ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Système-organe	
Fréquence	Symptôme
Troubles respiratoires, ORL, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Sécrétion hémorragique, épistaxis, sécheresse de la muqueuse nasale, irritation nasale
Rare	Ulcération nasale, perforation du septum nasal, dysphonie
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, rash cutané, dermatite, prurit ou angiœdème
Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	Contractures musculaires
Rare	Ecchymoses
Troubles oculaires	
Indéterminé	Cataracte, glaucome
Rare	Hypertonie oculaire, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Effets locaux :
Ont été décrits des cas d'infections nasales et pharyngées à *Candida albicans* lors de traitement par corticoïdes locaux. Il est préférable dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.

Effets systémiques :
Occasionnellement, des signes et symptômes d'effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes peuvent survenir lors de l'utilisation de glucocorticoïdes par voie nasale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le risque d'insuffisance surrénale latente après administration prolongée devra être considéré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Lors de l'administration au long cours de budésonide, un retentissement systémique et sur la croissance, en particulier chez l'enfant, n'est pas exclu. Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.
La croissance des enfants et des adolescents doit être surveillée régulièrement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage au long cours pourrait entraîner une freination hypophyso-surrénalienne et, s'il se prolongeait, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement qui doit être progressif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde local par voie nasale (code ATC : R01AD05).
Le budésonide administré par voie nasale, exerce une activité anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse nasale.

Population pédiatrique :
Une étude randomisée de 6 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo en groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance de Rhinocort à la dose de 128 µg une fois par jour chez 202 enfants (âgés de 6 à 16 ans) ayant une rhinite allergique perannuelle. Les critères primaires d'efficacité étaient le score de symptômes nasaux combinés (somme des scores des symptômes : congestion, écoulement nasal et éternuement mesurés sur une échelle de 0 à 3) et le débit inspiratoire de pointe nasal. Rhinocort a amélioré ces deux critères de façon statistiquement significative comparativement au placebo.
Une étude randomisée de 2 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance de Rhinocort à la dose de 16, 32 et 64 µg une fois par jour chez 400 enfants (âgés de 2 à 5 ans) ayant une rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle). Une diminution du score combiné de symptômes nasaux (somme des scores de symptômes nasaux congestion, écoulement nasal et éternuement mesurés sur une échelle de 0 à 3) a été observée par rapport à la valeur de base dans tous les groupes de traitement, y compris le groupe placebo. La différence entre les groupes Rhinocort et le groupe placebo n'était pas statistiquement significative.
L'effet de l'administration de Rhinocort sur la croissance a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo incluant 229 enfants pré-pubères âgés de 4 à 8 ans traités par Rhinocort à la dose de 64 µg par jour ou par placebo, pendant 12 mois après une période sans traitement corticoïde préalable pendant 6 mois. La différence moyenne de vitesse de croissance entre le groupe traité par placebo et le groupe traité par Rhinocort était de 0,27 cm/an (intervalle de confiance à 95 % : – 0,07 à 0,62).

Influence sur la concentration de cortisol plasmatique :
Après une administration de courte durée de Rhinocort chez des volontaires sains, une réduction dose-dépendante des concentrations de cortisol urinaire et plasmatiques a été observée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La biodisponibilité systémique du budésonide administré par voie nasale avec ce dispositif, rapporté à la dose théorique, est de 33 %. Avec cette spécialité, la concentration plasmatique maximale observée chez l'adulte après administration de 256 µg de budésonide a été de 0,64 nmol/l. Elle a été atteinte en moyenne en 0,7 heures.
L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques après administration de 256 µg de budésonide avec Rhinocort est de 2,7 nmol.h/litre chez l'adulte.

Distribution :
Le budésonide a un volume de distribution de 3 litres/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 %.

Biotransformation :
Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90 %) avec transformation en métabolites pratiquement dénués d'activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des métabolites principaux, 6β-hydroxybudésonide et 16α-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 %.
Le budésonide est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A, une sous-famille du cytochrome P450.
Le budésonide ne subit pas d'inactivation métabolique dans les voies respiratoires nasales.

Élimination :
Les métabolites sont excrétés principalement dans les urines, inchangés ou après conjugaison. Il n'a pas été détecté de budésonide sous forme inchangée dans les urines.
La clairance plasmatique est élevée (environ 1,2 L/min) et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

Linéarité/Non-linéarité :
La cinétique du budésonide est linéaire aux doses thérapeutiques préconisées.

Population pédiatrique :
La clairance plasmatique du budésonide est d'environ 0,5 L/min chez les enfants de 4 à 6 ans asthmatiques anciens. La clairance chez l'enfant exprimée par kg de poids est environ 50 % plus élevée que chez l'adulte. La demi-vie terminale du budésonide après inhalation est environ de 2,3 heures chez l'enfant asthmatique. Elle est approximativement la même chez l'adulte sain. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques après administration de 256 µg de budésonide avec Rhinocort est de 5,5 nmol.h/L chez l'enfant. Ceci indique qu'il y a une exposition systémique aux corticoïdes plus grande chez l'enfant que chez l'adulte. Aux doses cliniquement recommandées, les cinétiques du budésonide sont proportionnelles à la dose et l'exposition plasmatique est corrélée au poids du patient. Par conséquent, ceci doit être pris en compte lors de l'établissement des posologies chez l'enfant.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935158222 (1999, RCP rév 11.07.17).
Prix : 6,67 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (nº Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

RHINOFLUIMUCIL ®

acétylcystéine, tuaminoheptane, benzalkonium chlorure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon de 10 ml (200 doses) + nébuliseur.

COMPOSITION

	p flacon
Acétylcystéine (DCI) ou N-acétylcystéine ..	100 mg
Tuaminoheptane (DCI) sulfate	50 mg
Benzalkonium chlorure (DCI)	1,25 mg

Excipients : hypromellose, édétate disodique, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, dithiothreitol, sorbitol à 70 %, essence de menthe, éthanol à 96 %, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local symptomatique de courte durée des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

POSOLOGIE :
Adulte et adolescent de plus de 15 ans : 2 pulvérisations dans chaque narine, 3 à 4 fois par jour.
La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant, afin d'éviter d'avaler le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine...) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse, et correspond à un mésusage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison de la présence de tuaminoheptane :
Ne pas avaler.
Ne pas utiliser de façon prolongée, en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.
Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.
Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Contre-indications).
Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.
La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha, avec les médicaments suivants (cf Interactions) :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) ;
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).

Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agi-

tation, d'insomnie ont été décrits après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.
Par conséquent, il convient notamment :
- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium : Ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contenant du tuaminoheptane peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à la présence du vasoconstricteur = tuaminoheptane :
Contre-indiquées :
- Sympathomimétiques indirects (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine et méthylphénidate) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées :
- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'utilisation du tuaminoheptane sulfate au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence et en raison de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictrices de cette molécule, l'utilisation du tuaminoheptane est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Le passage de tuaminoheptane dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer le tuaminoheptane pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence du vasoconstricteur = tuaminoheptane :
Troubles cardiaques :
- Palpitations.
- Tachycardie.
- Infarctus du myocarde.

Troubles visuels :
- Crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux :
- Sécheresse buccale.
- Nausées.
- Vomissements.

Troubles du système nerveux :
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.
- Accidents vasculaires ischémiques.
- Céphalées.
- Convulsions.

Troubles psychiatriques :
- Anxiété.
- Agitation.
- Troubles du comportement.
- Hallucinations.
- Insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage, ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Troubles urinaires :
- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).

Troubles cutanés :
- Sueurs.
- Exanthème.
- Prurit.
- Urticaire.

Troubles vasculaires :
- Hypertension (poussée hypertensive).

Effets locaux :
- Sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration réitérée ou abusive, le sulfate de tuaminoheptane peut provoquer, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Sympathomimétiques en association, sauf aux corticoïdes (code ATC : R01AB08).
Ce médicament contient un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant par voie nasale, le sulfate de tuaminoheptane, un antiseptique, le chlorure de benzalkonium, et un mucolytique, la N-acétylcystéine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administré par voie nasale, le tuaminoheptane est résorbé au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 30 mois.
A conserver à une *température ne dépassant pas 25 °C.*
Après ouverture : Conserver le médicament 20 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932637119 (1983, RCP rév 21.10.15).
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

RHINOMAXIL ®

béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension pour pulvérisation nasale à 100 µg/dose : Flacon pulvérisateur de 120 doses, avec pompe doseuse et embout nasal.

COMPOSITION	*p dose*
Béclométasone dipropionate	100 µg

Excipients : polysorbate 20, cellulose microcristalline et carmellose sodique, chlorure de benzalkonium, alcool phényléthylique, glucose monohydraté, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

- Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières.
- Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie nasale.
1 pulvérisation délivre 100 µg de dipropionate de béclométasone.

POSOLOGIE :
Adultes :
La dose quotidienne est en moyenne de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.
La posologie sera adaptée à l'état clinique du patient et ne devra habituellement pas dépasser 1 mg par jour (soit 5 pulvérisations dans chaque narine par jour).
Dans les formes chroniques, on s'efforcera d'abaisser progressivement les doses à 200 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour.
Enfants de plus de 3 ans :
La dose quotidienne est en moyenne de 200 à 400 µg par jour (6 à 13 µg/kg/jour), soit 1 pulvérisation dans chaque narine 1 à 2 fois par jour.
La posologie sera adaptée à l'état clinique du patient et ne devra habituellement pas dépasser 600 µg chez l'enfant de moins de 12 ans (soit 3 pulvérisations dans chaque narine par jour).
Dans la rhinite allergique, la mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.
Le traitement sera poursuivi en s'efforçant d'abaisser progressivement les doses dès l'amélioration des symptômes.

MODE D'ADMINISTRATION :
Secouer le flacon vigoureusement avant application.
Enlever le capuchon et appuyer 1 ou 2 fois dans le vide pour activer.
Administrer comme suit :
1. Nettoyer le nez soigneusement.
2. Enlever le capuchon protecteur.
3. Enlever la bague.
4. Appuyer sur le pulvérisateur plusieurs fois jusqu'à obtention d'un fin nuage.
5. Introduire l'applicateur nasal dans une narine et fermer l'autre en appuyant avec un doigt. Inspirer tout en appuyant sur la base de l'applicateur nasal. Ceci délivre une dose précise de principe actif. Procéder de la même manière dans l'autre narine.
6. Après utilisation, remettre la bague sur le flacon, ainsi que le capuchon.

Lors de l'utilisation du médicament pour la première fois, ou après quelques jours sans l'avoir utilisé, enlever le capuchon et appuyer plusieurs fois sur le pulvérisateur jusqu'à obtention d'un fin nuage.
Si aucun nuage ne sort, ne pas essayer de déboucher l'orifice du pulvérisateur avec une épingle ou tout autre objet pointu, mais enlever l'embout en tirant vers le haut et le nettoyer en le trempant dans l'eau chaude pendant quelques minutes. Le rincer ensuite sous le robinet et le laisser sécher avant de le remonter.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection orobucconasale et ophtalmique par herpès virus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez l'enfant, en cas de traitement prolongé, il convient de rester vigilant sur les risques de retentissement sur la croissance.
Le risque d'effets systémiques, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou a fortiori par voie systémique.
Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).
L'administration conjointe de corticoïdes par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance rénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.
L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.
Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour une diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.
En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.
En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.
En cas de traitement prolongé, des examens répétés de la muqueuse nasale sont recommandés (à titre indicatif, environ 2 mois après la mise en route du traitement puis tous les 6 mois) afin d'évaluer le retentissement éventuel de la corticothérapie sur la muqueuse nasale. Si une atrophie de la muqueuse nasale est constatée, il conviendra d'envisager la diminution des doses de corticoïdes locaux.
Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier, et qu'un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôle antidopage.

DC INTERACTIONS

Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.
Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os lors du premier trimestre.
Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénalienne néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.
Il peut être justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.
En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait de la béclométasone n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.
Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.
En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :
Possibilité d'épistaxis, d'irritation nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale.
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées (prurit, éruptions cutanées, œdème de la face).
Ont été décrits des cas d'infections nasales et pharyngées à Candida albicans lors de traitement par corticoïdes locaux. Il est préférable dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.
De rares cas de perforation du septum ainsi que d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes par voie nasale.
Effets systémiques :
- Lors de l'administration au long cours de béclométasone, un retentissement systémique, et en particulier sur la croissance chez l'enfant, n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou a fortiori par voie systémique. Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage au long cours pourrait entraîner une freination hypophysosurrénalienne et, s'il se prolongeait, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement, qui doit être progressif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie nasale (R : système respiratoire).
Le dipropionate de béclométasone administré par voie nasale exerce une activité anti-inflammatoire sur les muqueuses nasales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dipropionate de béclométasone, en partie absorbé par la muqueuse nasale et en partie dégluti, est métabolisé dans le foie en monopropionate et béclométasone-alcool, puis excrété sous forme de métabolites inactifs dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937071253 (2006, RCP rév 03.07.17).
Prix : 7,11 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

RHINOTROPHYL ®

acide ténoïque

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 12 ml, muni d'un embout nasal et d'un tube plongeur, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Acide ténoïque sel d'éthanolamine	3 g

Excipients : hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, hydrogénophosphate de sodium dihydraté, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de propyle sodé, parahydroxybenzoate de méthyle sodé.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des affections de la muqueuse rhinopharyngée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :
Enfant de plus de 30 mois :
1 pulvérisation dans chaque narine 3 à 4 fois par jour.
Nourrisson :
1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.
Adulte :
1 pulvérisation dans chaque narine 4 à 6 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les pulvérisations nasales se font avec la tête légèrement penchée en arrière et le flacon en position verticale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé.
Devant des signes cliniques généraux associés, un traitement par voie générale doit être envisagé.
Dès l'ouverture du conditionnement et, a fortiori, dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle sodé et du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rhinotrophyl n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possible irritation nasale.
Réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème, érythème ou urticaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation nasale à visée antiseptique (classe R : système respiratoire, code ATC : R01AX10).
Ténoate d'éthanolamine : à visée antiseptique et décongestionnante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400921629880 (2017, RCP rév 05.09.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

RHOPHYLAC ®

immunoglobuline humaine anti-D (Rh)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV ou IM (limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle) *à 200 µg/2 ml et à 300 µg/2 ml :* Seringues préremplies de 2 ml + aiguilles pour injection, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p seringue*	*p ml*
Immunoglobuline humaine anti-D* ..	200 µg (1000 UI)	100 µg (500 UI)
ou	300 µg (1500 UI)	150 µg (750 UI)

* Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.
Excipients (communs) : albumine humaine, glycine, chlorure de sodium, eau ppi.
Excipient à effet notoire : le contenu maximal en sodium est de 11,5 mg (0,5 mmol) par seringue.
Le produit contient des protéines plasmatiques humaines à la concentration maximale de 25 mg/ml (sol inj à 200 µg) ou de 30 mg/ml (sol inj à 300 µg), dont 10 mg/ml correspondant à de l'albumine humaine servant d'agent stabilisant. 95 % au moins des autres protéines plasmatiques sont des IgG.
Distribution des sous-classes IgG (valeurs approximatives) : IgG1 : 84,1 %. IgG2 : 7,6 %. IgG3 : 8,1 %. IgG4 : 1,0 %.
La teneur en Immunoglobuline A (IgA) ne dépasse pas 5 µg/ml.
Osmolarité : au moins 240 mOsmol/kg.
Rhophylac ne contient pas de conservateurs.

DC INDICATIONS

- **Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif.**
  - Prophylaxie *antepartum* :
    - prophylaxie *antepartum* planifiée ;
    - prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse incluant : avortement/risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, mort fœtale intra-utérine, hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie *antepartum*, amniocentèse, biopsie chorionique ou manœuvres obstétricales telles que version par manœuvre externe, interventions invasives, cordocentèse, traumatisme abdominal brusque ou intervention thérapeutique fœtale.
  - Prophylaxie *postpartum* : accouchement d'un bébé Rh(D) positif (D, D^faible^, D^partiel^).
    Une grossesse incompatible Rh(D) est présumée si le fœtus/bébé est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu ou si le père est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu.
- **Traitement des adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) Rh(D) négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.**

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose d'immunoglobuline anti-D doit être déterminée en fonction du niveau d'exposition aux globules rouges (GR) Rh(D) positif sachant que 0,5 ml de concentré de GR Rh(D) positif ou 1 ml de sang Rh(D) positif est neutralisé par approximativement 10 microgrammes (50 UI) d'immunoglobuline anti-D.
Les schémas posologiques suivants sont recommandés sur la base des études cliniques réalisées avec Rhophylac. Pour les données cliniques spécifiques, cf Pharmacodynamie.
Il convient de respecter les doses et les schémas posologiques d'une immunoglobuline humaine anti-D par voie intramusculaire ou intraveineuse recommandés dans les autres directives officielles.

Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif :

- Prophylaxie *antepartum* : la dose recommandée est une dose unique de 300 microgrammes (1500 UI), administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.
  - prophylaxie *antepartum* planifiée : une dose unique de 300 microgrammes à 28-30 semaines de grossesse ;
  - prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse : une dose unique de 300 microgrammes doit être administrée dès que possible dans les 72 heures. Si nécessaire la dose peut être répétée à des intervalles de 6-12 semaines tout au long de la grossesse.
- Prophylaxie *postpartum* : la dose recommandée est une dose unique de 300 microgrammes (1500 UI) administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. En cas d'administration intraveineuse, une dose de 200 microgrammes peut être suffisante pour éviter une hémorragie fœtomaternelle importante.
  Pour une utilisation *postpartum*, le produit doit être administré à la mère dès que possible dans les 72 heures qui suivent l'accouchement d'un enfant Rh positif (D, D^faible^, D^partiel^). Si le délai de 72 heures est écoulé, le produit ne doit pas être écarté mais administré sans attendre.
  La dose *postpartum* doit être également administrée même si une prophylaxie *antepartum* a été administrée et qu'une activité résiduelle de la prophylaxie *antepartum* peut être démontrée par l'analyse du sérum maternel.
  Si une hémorragie fœtomaternelle importante (> 4 ml [0,7 %-0,8 % des femmes]) est soupçonnée, par exemple lors d'une anémie fœtale/néonatale ou lors d'une mort fœtale intra-utérine, son intensité peut être estimée par une méthode adéquate tel que le test d'élution acide de Kleihauer-Betke qui détecte l'hémoglobine fœtale (HbF) ou par la technique de la cytométrie de flux qui identifie de manière spécifique les cellules Rh(D) positif. Des doses complémentaires d'immunoglobulines anti-D doivent être administrées en conséquence (10 microgrammes ou 50 UI) par 0,5 ml de GR fœtaux.

Transfusions incompatibles de GR chez les patients Rh(D) négatif :
La dose recommandée est de 20 microgrammes (100 UI) d'immunoglobuline anti-D pour 2 ml de sang Rh(D) positif transfusés ou par 1 ml de concentré de GR. La dose appropriée doit être déterminée en concertation avec un spécialiste de la transfusion sanguine. Des tests de suivi des GR Rh(D) positif doivent être réalisés toutes les 48 heures et des anti-D doivent être à nouveau administrés jusqu'à ce que tous les GR Rh(D) positif aient disparu de la circulation sanguine. Une dose maximale de 3000 microgrammes (15 000 UI) est suffisante si plus de 300 ml de sang Rh(D) positif ou 150 ml de concentré érythrocytaire a été transfusé.
La voie intraveineuse est recommandée pour obtenir immédiatement les niveaux plasmatiques adéquats. En cas d'injection intramusculaire, il convient d'administrer la dose élevée sur une période de plusieurs jours.
Population pédiatrique :
Comme la posologie en cas de transfusion incompatible dépend du volume de sang Rh (D) positif ou de concentré de GR transfusé, la dose recommandée chez les enfants et adolescents (0-18 ans) n'est pas considérée comme différente de celle des adultes. Toutefois, la posologie doit être déterminée en consultation avec un spécialiste de la transfusion sanguine.
Population âgée :
Comme la posologie en cas de transfusion incompatible dépend du volume de sang Rh(D) positif ou de concentré de GR transfusé, la dose recommandée chez les patients âgés (⩾ 65 ans) n'est pas considérée comme différente de celle des adultes. La posologie doit être déterminée en consultation avec un spécialiste de la transfusion sanguine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme avec tous les produits sanguins, les patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration de Rhophylac.
Injecter lentement par voie intraveineuse ou intramusculaire.
Si un volume important (> 2 ml pour les enfants ou > 5 ml pour les adultes) est nécessaire et l'injection intramusculaire est choisie, il est conseillé d'injecter des doses fractionnées en différents sites.
Si la voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles hémorragiques), Rhophylac doit être administré par voie intraveineuse.
Patients en surpoids :
Chez les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) ⩾ 30, l'administration intraveineuse doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de Rhophylac listés en rubrique Composition.
- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines.
- La voie intramusculaire est contre-indiquée chez les sujets présentant une thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'utilisation *postpartum*, l'immunoglobuline anti-D est destinée à une administration maternelle. Elle ne doit pas être administrée au nouveau-né.
Le produit ne doit pas être utilisé chez les sujets Rh(D) positif, ni chez les personnes déjà immunisées contre l'antigène Rh(D).
Hypersensibilité :
Les réactions allergiques à l'immunoglobuline anti-D peuvent survenir même chez les patients qui ont tolérés les administrations précédentes. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité : urticaire, urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité de l'effet secondaire. En cas de choc, la prise en charge médicale standard pour le traitement du choc doit être respectée. Si les symptômes de réactions de type allergique ou anaphylactique apparaissent, l'interruption immédiate de l'administration est nécessaire. La concentration d'IgA contenue dans Rhophylac est inférieure à la limite de détection de 5 microgrammes/ml. Néanmoins, le produit peut contenir des quantités infimes d'IgA.
Bien que l'immunoglobuline anti-D ait été utilisée avec succès pour traiter les patients présentant un déficit en IgA, celles-ci peuvent développer des anticorps anti-IgA et présenter une réaction anaphylactique après administration de dérivés du sang contenant des IgA. Le médecin traitant doit évaluer le bénéfice du traitement avec Rhophylac par rapport aux risques potentiels de réactions d'hypersensibilité.
Réactions hémolytiques :
Les patients qui ont reçu une transfusion incompatible et à qui des doses très importantes d'immunoglobulines anti-D sont administrées, doivent être suivis sur le plan clinique et du point de vue des paramètres biologiques, en raison du risque de réaction hémolytique.
Obésité :
Il a été reporté que l'administration intramusculaire de Rhophylac chez des patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) ⩾ 30 est associée à un risque accru de manque d'effet. Par conséquent, chez les patients présentant un IMC ⩾ 30, l'administration intraveineuse doit être envisagée.
Excipient :
Rhophylac contient jusqu'à 11,5 mg (0,5 mmol) de sodium par seringue. Cela doit être pris en considération chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.
Informations sur la sécurité relative au risque de transmission d'agents infectieux :
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma, ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).
Elles peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.
L'expérience clinique avec les immunoglobulines montre l'absence de transmission du VHA ou du parvovirus B19 et laisse également supposer que la présence d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.
Il est fortement recommandé, lors de chaque administration de Rhophylac à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Vaccins à base de virus vivants atténués :
L'immunisation active avec des vaccins à virus vivant atténué (par exemple, le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) doit être reportée jusqu'à 3 mois après la dernière administration de l'immunoglobuline anti-D car l'efficacité du vaccin peut être altérée.
Si l'immunoglobuline anti-D doit être administrée dans les 2 à 4 semaines qui suivent l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué, l'efficacité de cette vaccination peut être altérée.
Interférence avec les tests sérologiques :
Après l'injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut être responsable de résultats faux positifs lors de tests sérologiques.
La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires, tels que les groupes sanguins A ou B, Rh(C), Rh(D), peut interférer avec certains tests sérologiques sur les anticorps des globules rouges, comme le test à l'antiglobuline (ou test de Coombs), en particulier chez les nouveau-nés Rh(D) positif dont la mère a reçu une prophylaxie *antepartum.*

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament est destiné à être utilisé pendant la grossesse.
Aucun événement indésirable imputable au médicament n'a été rapporté chez les enfants lors d'une étude incluant 432 femmes Rh(D) négatif ayant reçu une injection de Rhophylac 300 microgrammes avant l'accouchement.

ALLAITEMENT :

Ce médicament peut être utilisé pendant l'allaitement.
Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun événement indésirable imputable au médicament n'a été rapporté chez les enfants de 256 femmes ayant reçu une administration *postpartum* de Rhophylac 300 microgrammes, ni chez les enfants de 139 femmes ayant reçu une administration *postpartum* de Rhophylac 200 microgrammes.

FERTILITÉ :

Aucune étude chez l'animal n'a été menée avec Rhophylac. Cependant, l'expérience clinique avec l'immunoglobuline humaine anti-D suggère qu'aucun effet toxique sur la fertilité ne devrait être attendu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rhophylac n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus sévères observées au cours du traitement sont une hypersensibilité ou des réactions allergiques qui peuvent dans de rares cas évoluer vers une chute soudaine de la pression artérielle et un choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas présenté une hypersensibilité lors d'une précédente administration. Lorsque les immunoglobulines anti-D sont administrées par voie intramusculaire, une douleur

locale et une sensibilité peuvent être observées au niveau du site d'injection.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à partir des études cliniques menées chez 592 patients et de l'expérience après commercialisation. Le tableau récapitulatif présenté ci-dessous est conforme à la classification du système d'organe MedDRA (catégories standard de fréquence).

La fréquence a été évaluée en utilisant les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de système d'organe MedDRA (SOC)	
Fréquence	Effets indésirables (Termes Préconisés, TP, MedDRA)
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, choc anaphylactique
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Maux de tête
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réaction cutanée, érythème, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fièvre, malaise, frissons
Rare	Réaction au site d'injection : gonflement, douleur, érythème, induration, chaleur, prurit, éruption cutanée

Il y a eu des cas spontanés d'hémolyse intravasculaire sévère quand l'anti-D a été administrée par voie intraveineuse à des patients Rh(D) positif atteints de thrombocytopénie immune primaire. Une hémolyse accompagnée de décès a été rapportée. L'exacte fréquence de cet effet indésirable n'est pas connue.

Pour une information sur la sécurité virale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible concernant un surdosage. Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : immunsérums et immunoglobulines ; immunoglobuline anti-D(Rh) ; code ATC : J06BB01.

Mécanisme d'action :

Rhophylac contient des anticorps spécifiques de type IgG, dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains.

Il peut également contenir des anticorps contre d'autres antigènes Rh par exemple anticorps anti-Rh C.

Pendant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement, des GR fœtaux peuvent passer dans la circulation maternelle. Si la femme est Rh(D) négatif et que le fœtus est Rh(D) positif, elle peut s'immuniser contre l'antigène Rh(D) et produire des anticorps anti-Rh(D) qui traversent le placenta pouvant provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né. L'immunisation passive avec l'immunoglobuline anti-D prévient l'immunisation Rh(D) dans plus de 99 % des cas, à condition qu'une dose suffisante d'immunoglobulines anti-D soit administrée suffisamment tôt après l'exposition aux GR fœtaux Rh(D) positif.

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-D supprime l'immunisation contre les hématies Rh(D) positif n'a pas été élucidé. Cette suppression peut être liée à l'élimination des hématies de la circulation avant qu'elles n'aient atteint des sites immunocompétents, ou à des mécanismes plus complexes impliquant la reconnaissance de l'antigène étranger et la présentation de cet antigène par les cellules appropriées aux sites compétents, en présence ou absence d'anticorps.

Effets pharmacodynamiques :

Prévention de l'iso-immunisation Rh(D) :

Chez des volontaires sains, Rh(D) négatif, de sexe masculin, l'administration intraveineuse et intramusculaire de 200 microgrammes (1000 UI) de Rhophylac, 48 heures après l'injection de 5 ml de GR Rh(D) positif, a entraîné l'élimination quasi complète de ces cellules en 24 heures. Alors que l'administration intraveineuse de Rhophylac a déclenché instantanément le début de l'élimination des GR, celui observé après l'administration intramusculaire a été retardé, les IgG anti-D devant d'abord être absorbées à partir du point d'injection. Soixante-dix pour cent, en moyenne, des GR injectés ont été éliminés 2 heures après l'administration intraveineuse de Rhophylac. Après une administration intramusculaire, un pourcentage comparable d'élimination des hématies a été mesuré après 12 heures.

De plus, l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de Rhophylac sont confirmées par les résultats de trois études cliniques réalisées chez des patientes. Dans une étude clinique, Rhophylac 200 (1000 UI) a été administré après l'accouchement à 139 patientes « per-protocole ». Dans les deux autres études cliniques, Rhophylac 300 (1500 UI) a été administré avant l'accouchement à 446 patientes « per protocole » et également après l'accouchement à 256 patientes qui ont donné naissance à un enfant Rh(D) positif. Aucune des patientes enrôlées dans ces études n'a développé d'anticorps dirigés contre l'antigène Rh(D). Dans les études cliniques avec le Rhophylac 300, 222 femmes se sont vues administrer une dose de Rhophylac 300 par voie intraveineuse, et 224 femmes par voie intramusculaire. Dans plus de 99 % des cas, le mode d'administration avant et après accouchement était le même.

Des études cliniques avec un dosage inférieur à 200 microgrammes (1000 UI) de Rhophylac n'ont pas été effectuées.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Rhophylac n'ont pas été démontrées dans la population pédiatrique après une transfusion incompatible de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des GR.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine anti-D par voie intraveineuse est complète et immédiate. L'IgG est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extravasculaire.

L'immunoglobuline humaine anti-D pour administration intramusculaire est lentement absorbée dans la circulation des compartiments et atteint un maximum après un délai de 2-3 jours.

Élimination :

L'immunoglobuline humaine anti-D a une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. Cette demi-vie peut varier individuellement d'un patient à un autre.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés par les cellules du système réticulo-endothélial.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En raison de l'induction d'anticorps et de leur interférence, les données précliniques pertinentes disponibles sur l'immunoglobuline anti-D sont limitées. Les études de toxicité par administrations répétées et de toxicité embryo-fœtale n'ont pas été effectuées et sont irréalisables. Le potentiel mutagène des immunoglobulines n'a pas été étudié.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Le produit ne doit pas être utilisé après la date de péremtion (EXP) imprimée sur l'emballage extérieur.

Conserver la seringue (conditionnement primaire) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Rhophylac doit être amené à la température ambiante ou à la température corporelle avant utilisation.

Rhophylac doit être inspecté visuellement avant administration pour mettre en évidence la présence de particules et/ou un changement de coloration.

Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant un dépôt.

Rhophylac est à usage unique seulement (une seringue - un patient).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936397026 (2004, RCP rév 04.01.17) 200 µg/2 ml.
3400936397194 (2004, RCP rév 04.01.17) 300 µg/2 ml.

Prix : 59,34 € (1 seringue de 2 ml à 200 µg).
82,76 € (1 seringue de 2 ml à 300 µg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

CSL BEHRING SA
7-11, quai André-Citroën. Tour Cristal. 75015 Paris
Tél : 01 53 58 54 00. Fax : 01 53 58 56 83
Site web : www.cslbehring.fr

RIAMET ®

artéméther, luméfantrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 20 mg/120 mg (rond, gravé « NC » sur une face et « CG » sur l'autre, jaune pâle) : Boîte de 24, sous plaquettes de 6 (PVC/PE/PVDC/alu).

COMPOSITION *p cp*

Artéméther (DCI) .... 20 mg
Luméfantrine (DCI) .... 120 mg

Excipients : polysorbate 80, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

Il conviendra de prendre en considération les recommandations en vigueur pour une utilisation adaptée des traitements antipaludiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimés pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, Riamet doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (cf Pharmacocinétique). Riamet pourra être utilisé en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être diminuée. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Pour l'administration chez les jeunes enfants et les nourrissons, le(s) comprimé(s) pourra(ont) être écrasé(s).

POSOLOGIE :

Adulte et enfant de 12 ans ou plus et pesant 35 kg ou plus :

La dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés (soit 24 comprimés) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant :

Première prise au moment du diagnostic : 4 comprimés.
Puis 5 prises de 4 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Enfant et nourrisson pesant de 5 kg à moins de 35 kg :

La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel :

Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg :
Première prise au moment du diagnostic : 1 comprimé.
Puis 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg :
Première prise au moment du diagnostic : 2 comprimés.
Puis 5 prises de 2 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg :
Première prise au moment du diagnostic : 3 comprimés.
Puis 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Paludisme sévère, selon la définition de l'OMS*.
- Traitement concomitant par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine).
- Antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QTc long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc.
- Traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc (proarythmiques) tels que :
  - antiarythmiques de classe Ia et III ;
  - neuroleptiques, antidépresseurs ;
  - macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés ;
  - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ;
  - cisapride ;
  - flécaïnide.
- Antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.
- Anomalies du ionogramme sanguin, telles que hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Traitement concomitant par de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

* Présence d'un ou plusieurs signes cliniques ou biologiques suivants :
Manifestations cliniques : prostration ; troubles de la conscience ou coma profond ; difficultés d'alimentation ; respiration profonde, détresse respiratoire (respiration en état d'acidose) ; convulsions multiples ; collapsus circulatoire ou choc, œdème pulmonaire (signes radiologiques) ; saignements anormaux ; ictère ; hémoglobinurie.
Analyses biologiques : anémie normocytaire sévère ; hémoglobinurie ; hypoglycémie ; acidose métabolique ; insuffisance rénale ; hyperlactatémie ; hyperparasitémie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Riamet ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Riamet n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment neuropaludisme ou autres manifestations sévères, telles qu'œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer Riamet en association à un autre médicament antipaludique (cf Interactions), sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative. Cependant, si l'état d'un patient se dégrade sous Riamet, un autre traitement antipaludique doit être instauré sans délai. Dans ce cas, une surveillance électrocardiographique est recommandée et des mesures devront être prises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques.

Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfantrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par Riamet.

En cas d'administration de quinine après Riamet, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée (cf Interactions).

Si Riamet est administré après la prise de méfloquine, les apports alimentaires devront être étroitement surveillés (cf Interactions).

Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de Riamet.

Riamet n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, pour la prophylaxie du paludisme.

Riamet doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des antirétroviraux car la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine (DHA) et/ou de luméfantrine peut aboutir à une diminution de l'efficacité antipaludique de Riamet (cf Interactions).

Comme d'autres antipaludiques (tels que : l'halofantrine, la quinine et la quinidine), Riamet peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (cf Pharmacodynamie).

La prudence est recommandée en cas d'association de Riamet avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur modéré ou compétitif sur le CYP3A4 en raison de la possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés. Les médicaments ayant un effet combiné inhibiteur/inducteur sur le CYP3A4, en particulier les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par Riamet (cf Interactions, Pharmacocinétique).

La prudence est recommandée lors de la prise concomitante de Riamet avec des contraceptifs hormonaux. Riamet peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux patientes prenant des contraceptifs hormonaux par voie orale, un dispositif transdermique ou tout autre contraceptif hormonal systémique d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (cf Interactions).

Si l'intolérance alimentaire persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé d'échec du traitement.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise pour le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères (cf Pharmacocinétique).

Insuffisants rénaux :

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. La luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale dans les études conduites chez des volontaires sains et l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère. Une surveillance électrocardiographique (ECG) et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Insuffisants hépatiques :

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Une surveillance électrocardiographique (ECG) et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Sujets âgés :

Aucune information ne suggère que la posologie chez les patients de plus de 65 ans doive être différente de celle chez les jeunes adultes.

Réinfestations :

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de Riamet s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins, en l'absence de donnée de cancérogenèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

Interactions avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc :

Riamet est contre-indiqué avec l'administration concomitante de médicaments (ils peuvent causer des allon-

gements de l'intervalle QTc et des torsades de pointes) tels que : les antiarythmiques de classe Ia et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, certains antibiotiques appartenant aux classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et agents antifongiques triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), cisapride, flécaïnide (cf Contre-indications).

Interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 :

Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la luméfantrine a été observée au cours des études menées *in vitro*. Cette observation peut être prédictive d'un éventuel retentissement clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de Riamet avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple les neuroleptiques, le métoprolol et les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine) est ainsi contre-indiquée (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Interactions avec de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine :

L'administration par voie orale de rifampicine (dose de 600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, avec des comprimés de Riamet (6 doses réparties sur 3 jours) chez six patients adultes co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose sans être atteints par le paludisme a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'artéméther (89 %), à la DHA (85 %) et à la luméfantrine (68 %) par comparaison aux valeurs d'exposition après la prise de Riamet seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis est contre-indiquée avec la prise de Riamet (cf Contre-indications).

Les médicaments inducteurs ne doivent pas être administrés pendant au moins un mois après la prise de Riamet, à moins que le prescripteur ne juge que le traitement par Riamet est indispensable.

Déconseillées :

Interactions avec d'autres médicaments antipaludiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Les données de sécurité d'emploi et d'efficacité étant limitées, Riamet ne doit pas être administré en association à un autre médicament antipaludique, sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si Riamet est administré après une administration de méfloquine ou de quinine, une étroite surveillance des apports alimentaires (pour la méfloquine) ou de l'ECG (pour la quinine) est recommandée. Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfantrine lors de l'administration de quinine chez les patients traités préalablement par Riamet. Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine doit être respecté avant l'administration de Riamet (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- *Méfloquine :*
  Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de Riamet réparties sur 60 heures. La cure de Riamet était débutée 12 heures après l'achèvement d'une cure de 3 doses de méfloquine ou de placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine déterminées à partir de l'adjonction de Riamet n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.
  Un traitement préalable par méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméther ou sur le rapport des concentrations plasmatiques artéméther/dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de luméfantrine a été observée, due probablement à une diminution de son absorption, elle-même secondaire à une diminution de la production biliaire induite par la méfloquine. Il doit être conseillé aux patients de prendre Riamet au cours d'un repas pour compenser la diminution de la biodisponibilité.
- *Quinine :*
  Une étude d'interaction menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfantrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6e dose) de Riamet (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfantrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de Riamet chez 14 sujets n'a pas entraîné d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine en monothérapie chez 14 autres sujets a induit un allongement transitoire de l'intervalle QTc, compatible avec les effets cardiotoxiques connus avec la quinine. Cet effet était retrouvé légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine intraveineuse a été administrée après Riamet à 14 autres sujets. Il semble donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse ait été majoré par l'administration préalable de Riamet.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Interactions affectant l'utilisation de Riamet :

Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 :

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés essentiellement par le cytochrome CYP3A4, mais aux concentrations thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur sur cette enzyme.

Kétoconazole :

L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et de Riamet chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméther, à la DHA et à la luméfantrine. Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des antipaludiques n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'adaptation de la dose de Riamet n'apparaît pas utile lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *Plasmodium falciparum*.

Riamet doit être utilisé avec précaution avec les médicaments qui inhibent le CYP3A4 et est contre-indiqué avec les médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QTc (cf Contre-indications), en raison de la possibilité d'augmentation des concentrations de luméfantrine pouvant conduire à un allongement de l'intervalle QT.

Jus de pamplemousse :

L'administration d'artéméther avec du jus de pamplemousse chez des adultes sains a entraîné un doublement de l'exposition systémique à la molécule mère. La précaution est de rigueur lors de la prise de jus de pamplemousse pendant le traitement par Riamet.

Interactions avec les inducteurs de CYP3A4 faibles à modérés :

L'administration concomitante de Riamet avec des inducteurs modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations d'artéméther et/ou de luméfantrine et la perte de l'efficacité antipaludique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont connus pour avoir des profils d'activité variables d'inhibition, d'induction ou de compétition sur le CYP3A4. Riamet doit être utilisé avec précaution chez les patients sous antirétroviraux car une diminution des concentrations d'artéméther, de DHA, et/ou de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique de Riamet, et une augmentation des concentrations de luméfantrine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- *Lopinavir/ritonavir :*
  Dans une étude clinique chez des volontaires sains, le lopinavir et le ritonavir ont diminué d'approximativement 40 % les expositions systémiques à l'artéméther et à la DHA, mais ont augmenté d'approximativement 2 à 3 fois l'exposition à la luméfantrine. Les expositions au lopinavir et au ritonavir n'ont pas été significativement affectées par l'utilisation concomitante de Riamet.
- *Névirapine :*
  Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine a significativement réduit le Cmax médian et l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther d'approximativement 61 % et 72 % respectivement, et réduit le Cmax médian et l'ASC de la dihydroartémisinine d'approximativement 45 % et 37 % respectivement. Le Cmax et l'ASC de la luméfantrine n'ont pas été réduits par la névirapine. L'artéméther et la luméfantrine ont réduit le Cmax médian et l'ASC de la névirapine d'approximativement 43 % et 46 % respectivement.
- *Efavirenz :*
  L'éfavirenz diminue les expositions à l'artéméther, la DHA et la luméfantrine d'approximativement 50 %, 45 % et 20 % respectivement. Les expositions à l'éfavirenz ne sont pas significativement modifiées par l'utilisation concomitante de Riamet.

A prendre en compte :

Interactions avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 :

L'administration concomitante de Riamet avec des substrats du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration des substrats et une potentielle perte de leur efficacité. Les études cliniques menées chez l'homme ont montré que l'artémisinine pouvait exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 et le CYP2C19 et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 et le CYP1A2. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, il est possible que ces effets entraînent une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Interactions avec les contraceptifs hormonaux :

Des études menées *in vitro* n'ont pas montré d'induction du métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel par l'artéméther, la DHA ou la luméfantrine. Cependant, il a été rapporté que l'artéméther induit faiblement l'activité du CYP2C19, du CYP2B6 et du CYP3A dans la population humaine. Par conséquent, Riamet peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, un dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Interactions médicament-aliments/boissons :

Riamet doit être pris au cours des repas ou avec une boisson riche en graisses telle que le lait afin d'améliorer l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine (cf Posologie/Mode d'administration).

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par Riamet.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données relatives à l'administration de l'artéméther et de la luméfantrine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Riamet lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique). Au cours des études de reproduction réalisées avec l'artéméther, des pertes postimplantatoires et une tératogénicité ont été observées chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine, avec un risque accru pendant les premiers mois de gestation (cf Sécurité préclinique).

Les données de sécurité d'emploi d'une étude observationnelle dédiée à la grossesse sur environ 500 femmes enceintes ayant été exposées à Riamet (dont un tiers des patientes l'ayant été au cours du premier trimestre) et les données publiées sur plus de 500 autres patientes ayant été exposées à l'artéméther-luméfantrine (dont plus de 50 patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), ainsi que des données publiées sur plus de 1000 femmes enceintes ayant été exposées à des dérivés de l'artémisinine n'ont pas montré d'augmentation en termes de grossesse pathologique ou d'effet tératogène par rapport aux taux habituels.

Riamet ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Cependant, le traitement ne doit pas être différé dans les situations où le pronostic vital est engagé si d'autres antipaludiques efficaces ne sont pas disponibles. Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, un dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel mais aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Les femmes traitées par Riamet ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (2 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de Riamet avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Riamet.

FERTILITÉ :

Aucune information n'est disponible concernant les effets de Riamet sur la fertilité humaine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il conviendra d'informer les patients du risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de Riamet pouvant rendre dangereuses la conduite ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance de Riamet a été évaluée au cours de 20 études cliniques incluant plus de 3500 patients. Un total de 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins ont été traités par Riamet au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation sont listés ci-dessous selon des classes de systèmes d'organes. Les effets indésirables sont classés par fréquence dans chaque classe (selon la classification MeDRA) : très fréquent (⩾ 1/10 cas) ; fréquent (⩾ 1/100 cas, < 1/10 cas) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 cas, < 1/100 cas) ; rare (⩾ 1/10 000 cas, < 1/1000 cas) ; très rare (< 1/10 000 cas) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

	Adulte et adolescent de plus de 12 ans	Nourrisson et enfant âgé de 12 ans ou moins (estimation d'incidence)
Affections du système immunitaire :		
Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition :		
Perte d'appétit	Très fréquent	Très fréquent (16,8 %)
Affections psychiatriques :		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Fréquent (6,4 %)
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux :		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent (17,1 %)
Étourdissements	Très fréquent	Fréquent (5,5 %)
Paresthésies	Fréquent	-
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	-
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Mouvements cloniques	Fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques :		
Palpitations	Très fréquent	Fréquent (1,8 %)
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent (5,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Toux	Fréquent	Très fréquent (22,7 %)
Affections gastro-intestinales :		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent (20,2 %)
Douleurs abdominales	Très fréquent	Très fréquent (12,1 %)
Nausées	Très fréquent	Fréquent (6,5 %)
Diarrhées	Fréquent	Fréquent (8,4 %)
Affections hépatobiliaires :		
Anomalies du bilan hépatique	Peu fréquent	Fréquent (4,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :		
Rash	Fréquent	Fréquent (2,7 %)
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
angiœdème*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques :		
Arthralgies	Très fréquent	Fréquent (2,1 %)
Myalgies	Très fréquent	Fréquent (2,2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent (5,2 %)
Fatigue	Très fréquent	Fréquent (9,2 %)
Troubles de la marche	Fréquent	-

* Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets rapportés spontanément étant issus d'une population de taille inconnue, il est difficile d'estimer leur fréquence.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de suspicion de surdosage : traitement symptomatique, surveillance électrocardiographique et surveillance de la kaliémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique. Schizonticide sanguin, code ATC : P01BF01.

Effets pharmacodynamiques :

Riamet est une association fixe d'artéméther et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémozoïne non toxique, pigment du plasmodium. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire. L'artéméther agit par l'intermédiaire des radicaux libres toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires.

Traitement de l'accès palustre non compliqué à Plasmodium falciparum :

L'efficacité de Riamet a été évaluée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué (défini comme un paludisme symptomatique à *Plasmodium falciparum* sans signe ni symptôme traduisant un paludisme sévère ou sans mise en évidence d'un dysfonctionnement d'un organe vital) dans cinq études avec administration en 6 prises et dans une étude comparant une administration en 6 prises avec une administration en 4 prises. La densité parasitaire initiale variait entre 500/µl-200 000/µl (parasitémie comprise entre 0,01 % et 4 %) chez la majorité des patients. Les études ont été menées chez des adultes et des enfants (poids corporel ⩾ 5 kg), sains (hormis l'accès palustre) partiellement immunisés ou non immunisés présentant un paludisme non compliqué en Thaïlande, Afrique sub-saharienne, Europe et Amérique du Sud.

Les critères d'efficacité étaient :
- taux de guérison à 28 jours, proportion de patients présentant une élimination des parasites asexués en 7 jours sans recrudescence au jour 28 ;
- délai d'élimination du parasite (PCT), défini comme le temps entre la première prise et la première disparition totale et continue du parasite asexué se prolongeant pendant au moins 48 heures ;
- délai d'élimination de la fièvre (FCT), défini comme le temps entre la première prise et le moment où la température corporelle descend en dessous de 37,5 °C et reste en dessous de 37,5 °C pendant au moins 48 heures (seulement pour les patients ayant une température > à 37,5 °C initialement).

Dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) ont été inclus tous les patients présentant un diagnostic confirmé de paludisme et ayant reçu au moins une dose du médicament étudié. Les patients évaluables sont généralement tous les patients qui ont eu une évaluation parasitologique au jour 7 et au jour 28 ou étant en échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité clinique

Étude N° :	Âge	Taux de guérison à 28 jours(1) n/N (%) chez les patients évaluables corrigé par PCR	FCT(2) médian [25e, 75e percentile]	PCT(2) médian [25e, 75e percentile]	Année/Lieu d'étude
A025(4)	3-62 ans	93/96 (96,9)	n(3) = 59 35 heures [20, 46]	n = 118 44 heures [22, 47]	1996-97 Thaïlande
A026	2-63 ans	130/133 (97,7)	n(3) = 87 22 heures [19, 44]	NA	1997-98 Thaïlande
A028	12-71 ans	148/154 (96,1)	n(3) = 76 29 heures [8, 51]	n = 164 29 heures [18, 40]	1998-99 Thaïlande
A2401	16-66 ans	119/124 (96,0)	n(3) = 100 37 heures [18, 44]	n = 162 42 heures [34, 63]	2001-05 Europe, Colombie
A2403	2 mois-9 ans	289/299 (96,7)	n(3) = 309 8 heures [8, 24]	n = 310 24 heures [24, 36]	2002-03 3 pays en Afrique
B2303CT	3 mois-12 ans	403/419 (96,2)	n(3) = 323 8 heures [8, 23]	n = 452 35 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique
B2303DT	3 mois-12 ans	394/416 (94,7)	n(3) = 311 8 heures [8, 24]	n = 446 34 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique

(1) Taux d'efficacité et de guérison basé sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin.

(2) Population mITT.

(3) Seulement pour les patients ayant une température corporelle > 37,5 °C.

(4) Seulement les données du groupe ayant reçu 6 prises sur 60 heures sont présentées.

CT-Riamet, comprimés administrés sous forme écrasée.

DT-Riamet, comprimés dispersibles.

Riamet n'est pas indiqué et n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*, bien qu'au cours des études cliniques, certains patients présentaient une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* avant la mise en route du traitement. Riamet est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

Population pédiatrique :

Deux études ont été conduites.

L'étude A2403 a été conduite en Afrique chez 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant entre 5 et 25 kg, ayant une température axillaire ⩾ 37,5 °C. Les résultats des taux de guérison à 28 jours (corrigés par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés entre 3 mois et 12 ans, pesant entre 5 et 35 kg, avec une fièvre (⩾ 37,5 °C au niveau axillaire ou ⩾ 38 °C au niveau rectal) ou un antécédent de fièvre dans les précédentes 24 heures. Cette étude a comparé les comprimés après écrasement avec les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Efficacité clinique en fonction du poids dans les études pédiatriques

Étude N : Catégorie de poids	PCT(1) médian [25e, 75e percentile]	Taux de guérison à 28 jours(2) n/N (%) chez les patients évaluables corrigé par PCR
Étude A2403 :		
5-< 10 kg	24 heures [24, 36]	145/149 (97,3)
10-< 15 kg	35 heures [24, 36]	103/107 (96,3)
15-25 kg	24 heures [24, 36]	41/43 (95,3)
Étude B2303CT :		
5-< 10 kg	36 heures [24, 36]	65/69 (94,2)
10-< 15 kg	35 heures [24, 36]	174/179 (97,2)
15-< 25 kg	35 heures [24, 36]	134/140 (95,7)
25-35 kg	26 heures [24, 36]	30/31 (96,8)

(1) Population mITT.

(2) Taux d'efficacité et de guérison basé sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin.

CT-Riamet comprimés administrés sous forme écrasée.

Allongement de l'intervalle QT/QTc :

Adultes et enfants présentant un paludisme : cf Mises en garde/Précautions d'emploi relatives au risque d'augmentation de QT/QTc.

Adultes sains :

Dans une étude clinique menée en groupes parallèles, contrôlée *versus* placebo et moxifloxacine chez des adultes volontaires sains (n = 42 dans chaque groupe), l'administration de Riamet en 6 prises était associée à un allongement de l'intervalle QTcF. L'allongement moyen par rapport à l'état initial, observé 68, 72, 96 et 108 heures après l'administration de la première dose était respectivement de 7,45 ; 7,29 ; 6,12 et 6,84 msec. L'allongement moyen de QTcF 156 et 168 heures après l'administration de la première dose était proche de zéro par rapport à l'état initial. Aucun patient n'a présenté d'augmentation > 30 msec par rapport à l'état initial, ni d'allongement > 500 msec en valeur absolue. Par rapport au placebo, le traitement par moxifloxacine (contrôle) était associé à une augmentation de l'intervalle QTcF jusqu'à 12 heures après l'administration d'une dose unique avec une augmentation maximale de 14,1 msec observée 1 heure après la prise.

Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8 %) traités par Riamet ont présenté un QTcB > 500 msec et 3 patients (0,4 %) un QTcF > 500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 36 % des patients. Dans les essais cliniques conduits chez les enfants avec l'administration de 6 doses, aucun patient n'a présenté un QTcF postbaseline > 500 msec tandis que 29,4 % avaient un QTcF augmenté > 30 % par rapport à l'état initial, et 5,1 % > 60 msec. Dans les essais cliniques conduits chez les adultes et les adolescents avec l'administration de 6 doses, un allongement du QTcF postbaseline > 500 msec a été rapporté chez 0,2 % des patients, tandis qu'une augmentation du QTcF postbaseline > 30 msec a été rapportée chez 33,9 % et > 60 msec chez 6,2 % des patients.

Parmi les enfants/nourrissons inclus dans les essais cliniques conduits avec Riamet, 3 patients (0,2 %) ont présenté un QTcB > 500 msec. Aucun n'a présenté un QTcF > 500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 34 % des enfants dont le poids corporel était compris entre 5 et 10 kg, 31 % des enfants dont le poids était compris entre 10 et 15 kg, 24 % des enfants dont le poids était compris entre 15 et 25 kg et 32 % des enfants dont le poids était compris entre 25 et 35 kg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de Riamet sont mal définis du fait, d'une part de l'absence de formulation intraveineuse disponible, et d'autre part de l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther et de la luméfantrine (ASC, Cmax).

Absorption :

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale. Chez l'adulte sain après administration orale de Riamet 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther se situent respectivement entre 60,0-104 ng/ml et 146-338 ng.h/ml. Les valeurs de la Cmax et de l'ASC de la dihydroartémisinine se situent respectivement entre 49,7-104 ng/ml et 169-308 ng.h/ml.

L'absorption de la luméfantrine, composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration orale, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise (valeur moyenne entre 5,10-9,80 µg/ml). Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine se situent entre 108 et 243 µg.h/ml.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Riamet était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméther et de la luméfantrine ont augmenté respectivement d'un facteur 2 et d'un facteur 16 comparativement à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, une augmentation de l'absorption de la luméfantrine a également été observée avec la prise alimentaire. Cette augmentation n'était que d'un facteur 2, probablement du fait de la plus faible teneur en lipides des aliments ingérés par les patients lors de l'accès palustre. Les études d'interaction avec l'alimentation ont mis en évidence une très faible absorption de la luméfantrine administrée chez des sujets à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en lipide ; à jeun, le taux d'absorption serait inférieur à 10 % de la dose administrée). Par conséquent, il conviendra de recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution :

In vitro, la liaison de l'artéméther et de la luméfantrine aux protéines plasmatiques humaines est importante (respectivement 95,4 % et 99,7 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47-76 %).

Biotransformation :

Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux *in vitro* que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme.

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées de Riamet, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent nettement, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Le rapport des valeurs des aires sous courbe à J3 et J1 était compris entre 0,19 et 0,44 pour l'artéméther et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméther. Un faible effet inducteur de l'artéméther et de la dihydorartémisinine sur le CYP3A4 a été décrit. Les observations *in vivo* relatives au mécanisme d'induction sont cohérentes avec les résultats expérimentaux *in vitro* tels que décrits à la rubrique Interactions.

Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, la luméfantrine est N-débutylée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la luméfantrine est glucuroconjuguée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfantrine augmente après une administration répétée de Riamet sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé (cf supra Élimination). L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, représentait moins de 1 % de l'exposition systémique retrouvée pour la molécule mère. La pharmacocinétique de la desbutyl-luméfantrine n'a pas été documentée dans la population de sujets africains. *In vitro*, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (cf Contre-indications, Interactions).

Élimination :

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfantrine est, quant à elle, éliminée très lentement, avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Riamet.

Des données limitées concernant l'excrétion urinaire chez l'homme sont disponibles. Chez 16 volontaires sains, il n'a pas été retrouvé de luméfantrine ni d'artéméther dans les urines après administration de Riamet, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine s'élevait à moins de 0,01 % de la dose d'artéméther).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artéméther sous forme inchangée n'a été détectée ni dans les fèces ni dans les urines, en raison de l'effet de premier passage hépatique rapide et extensif, mais certains métabolites (partiellement identifiés) ont été décelés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et seulement sous forme de traces dans les urines. Des métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile/les fèces.

Relation effet-dose :

Il n'a pas été mené d'études effet-dose spécifiques. Des données limitées suggèrent une augmentation de l'exposition systémique à la luméfantrine proportionnelle lors du doublement de la dose de Riamet. Aucune donnée n'est disponible pour l'artéméther.

Populations particulières :

Aucune étude spécifique de pharmacocinétique n'a été menée chez les sujets âgés. Cependant, aucune information ne suggère que la posologie utilisée chez les patients de plus de 65 ans doive être différente de celle utilisée chez les jeunes adultes.

Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la Cmax (CV %) de l'artéméther (observée après la première prise de Riamet) était de 223 (139 %), 198 (90 %) et 174 ng/ml (83 %) respectivement pour les groupes de poids corporel 5 - < 15, 15 - < 25 et 25 - < 35 kg par rapport à 186 ng/ml (67 %) chez les patients adultes. La moyenne de la Cmax de la DHA associée était respectivement de 54,7 (108 %) ; 79,8 (101 %) et 65,3 ng/ml (36 %) par rapport à 101 ng/ml (57 %) chez les patients adultes. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de la luméfantrine (moyenne de la population recevant 6 doses de Riamet) était de 577, 699 et 1150 µg.h/ml pour les patients enfants respectivement pour les groupes de poids corporel 5 - < 15, 15 - < 25 et 25 - < 35 kg par rapport à la moyenne de l'ASC de 758 µg.h/ml chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

Il n'a pas été mené d'étude spécifique de pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale ou chez les patients âgés. Le mécanisme principal de clairance de l'artéméther et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise dans le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères. Des données de pharmacocinétique obtenues chez 16 volontaires sains n'ont pas montré d'excrétion rénale de luméfantrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de Riamet n'est recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité générale :

Les principaux effets observés dans les études en administration réitérée sont liés à l'action pharmacologique au niveau des érythrocytes et à l'hématopoïèse réactionnelle.

Neurotoxicité :

Des études menées chez le chien et le rat ont montré que des injections intramusculaires d'artéméther sont à l'origine de lésions cérébrales. Celles-ci ont principalement été observées au niveau des noyaux du tronc cérébral incluant chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, apoptose et neurones assombris.

Ces lésions ont été observées chez des rats ayant reçu 25 mg/kg d'artéméther pendant 7 ou 14 jours et chez des chiens ayant reçu 20 mg/kg d'artéméther pendant au moins 8 jours, mais pas après des durées d'administrations plus courtes ni après une administration orale. L'aire sous la courbe (ASC) 24 h estimée de l'artéméther après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé (10 mg/kg/jour administré en intramusculaire) est approximativement 7 fois supérieure à l'ASC 24 h estimée de l'artéméther chez l'homme au Jour 1 du schéma standard d'administration par voie orale en 3 jours ; l'exposition orale chez l'homme décroît dans les jours suivants, en conséquence la marge d'exposition augmente. Les chiens ayant reçu 143 mg/kg d'artéméther par voie orale ont montré un effet statistiquement mesurable sur le seuil d'audition à 20 dB. Cette dose équivaut à environ 29 fois la plus forte dose clinique d'artéméther (160 mg/jour), en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles. La plupart des évènements indésirables mis en évidence au niveau du système nerveux dans les études avec une administration en 6 prises étaient d'intensité faible et résolus à la fin de l'étude.

Génotoxicité :

Les tests *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène de l'association artéméther/luméfantrine (au ratio 1/6 pour l'artéméther et la luméfantrine, respectivement). Le test du micronucléus a mis en évidence une toxicité au niveau de la moelle osseuse aux doses de 500, 1000, et 2000 mg/kg régressant pratiquement en totalité 48 heures après l'administration.

Cancérogenèse :

Il n'a pas été mené d'étude de cancérogenèse avec l'association artéméther/luméfantrine.

Étude des fonctions de reproduction :

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artéméther/luméfantrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes postimplantatoires à des doses ⩾ 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour d'artéméther) et de 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'ont pas été observés avec des doses plus faibles.

Avec la luméfantrine administrée seule, il n'a pas été observé chez les rats et les lapins de signes de toxicité sur la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour.

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine (par exemple l'artésunate) sont connus pour être embryotoxiques.

L'artéméther a induit des augmentations de pertes postimplantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) à la dose de 19,4 mg/kg chez les rats et de 30 mg/kg chez les lapins. Une toxicité maternelle a également été mise en évidence chez les lapins à la dose de 30 mg/kg/jour. Aucun autre événement indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez les lapins. La dose sans effet observé (DSEO) a été de 3 mg/kg/jour chez les rats et de 25 mg/kg/jour chez les lapins.

La dose embryotoxique d'artéméther, à savoir 20 mg/kg/jour chez le rat, a induit des expositions à l'artéméther

et à la dihydroartémisinine comparables à celles obtenues chez l'homme.
L'artésunate, un composé structurellement apparenté, a également entraîné des augmentations de pertes postimplantatoires et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats à la dose de 6 mg/kg et chez les lapins à la dose la plus faible testée, soit 5 mg/kg/jour.

Fertilité :
Après administration d'artéméther-luméfantrine pendant 10 semaines chez les rats mâles et 2 semaines chez les rats femelles, une réduction de la fertilité est survenue à une dose de 1000 mg/kg/jour. Une altération de la mobilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une diminution du nombre de spermatozoïdes épididymaires, une augmentation du poids des testicules, une embryotoxicité ainsi que d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'embryons implantés et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés. Une toxicité générale a été mise en évidence chez les mâles et les femelles à des doses supérieures ou égales à 300 mg/kg/jour. La dose sans effet sur la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de ces résultats chez l'homme est inconnue.

Étude de toxicité chez les jeunes animaux :
Une étude spécifique a évalué la neurotoxicité de l'artéméther chez des jeunes rats après administration orale d'artéméther à quatre intervalles de dose différents, à des doses de 30 ou 80 mg/kg/jour entre les jours 7 et 13 en post partum, et à des doses de 30 ou 120 mg/kg/jour entre les jours 14 et 21, 22 et 28 ou 29 et 36 en post partum. La mortalité, les signes cliniques et la réduction des paramètres du poids corporel sont survenus plus particulièrement pendant les deux premiers intervalles de dose. Malgré la toxicité systémique observée, il n'y avait pas d'effets de l'artéméther sur aucun des tests fonctionnels réalisés et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique direct de l'artéméther administré par voie orale sur le cerveau des jeunes rats.
Des études menées chez les jeunes rats ont indiqué que les très jeunes animaux (âgés de 7 à 21 jours) sont plus sensibles à l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y aucune différence de sensibilité chez les rats légèrement plus âgés (3 à 5 semaines) ayant reçu le traitement pendant 13 semaines par artéméther/luméfantrine. En accord avec ces données, les études cliniques ont établi la sécurité d'emploi de l'artéméther et de la luméfantrine chez les patients pesant 5 kg et plus.

Pharmacologie de sécurité cardiaque :
Dans les études de toxicité menées chez le chien à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/jour, doses plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, des allongements de l'intervalle QTc (marge de sécurité pour l'artéméther de 1,3 à 2,2 fois estimée en utilisant la Cmax libre calculée) ont été observés. Au cours d'un essai in vitro sur les cellules HEK293 exprimant les canaux HERG de façon constante, la luméfantrine et son principal métabolite, la desbutyl-luméfantrine ont montré un effet inhibiteur sur un des courants de repolarisation. L'effet inhibiteur était inférieur à celui des autres médicaments antipaludiques testés. L'effet inhibiteur estimé par la valeur des IC50 se classe de la façon suivante : halofantrine (IC50 = 0,04 µM) > chloroquine (IC50 = 2,5 µM) > méfloquine (IC50 = 2,6 µM) > desbutyl-luméfantrine (IC50 = 5,5 µM) > luméfantrine (IC50 = 8,1 µM).
Des études supplémentaires ont été conduites pour évaluer les effets in vitro de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine, sur le courant HERG. A des concentrations qui entraînent une inhibition significative, les marges de sécurité pour l'artéméther et la dihydroartémisinine sont supérieures à 100 si elles sont estimées en utilisant la concentration maximale thérapeutique totale ou supérieures à 1000 si elles sont estimées en utilisant la Cmax libre calculée. Sur la base des données non cliniques disponibles, le risque d'allongement de l'intervalle QTc ne peut pas être écarté chez l'homme. Pour les effets chez l'homme, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Utilisation dans la population pédiatrique :
Pour le traitement des enfants et des nourrissons, le conditionnement de 24 comprimés doit être prescrit. Le prescripteur et le pharmacien doivent informer le parent ou le soignant de la posologie destinée à l'enfant et qu'un nombre variable de comprimés (en fonction du poids de l'enfant) est requis pour un traitement complet. Une fois le traitement terminé, les comprimés restants devront être jetés ou rapportés au pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400927603303 (2001, RCP rév 25.01.17).
Aucun conditionnement spécifique pour le traitement des enfants et des nourrissons n'est disponible.
Le conditionnement de 24 comprimés doit être utilisé pour cette population de patients et le parent ou le soignant doit prendre en compte les instructions nécessaires (cf Modalités manipulation/élimination).
Prix : 37,06 € (24 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

RIFADINE ® voie orale
rifampicine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 300 mg : Boîtes de 8 et de 30, sous plaquettes. Modèle hospitalier : Boîte de 60.
Suspension buvable à 2 % : Flacon de 120 ml + double cuillère-mesure 2,5 ml/5 ml (48 cuillères-mesure de 2,5 ml ou 24 cuillères-mesure de 5 ml).

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Rifampicine	300 mg

Excipients : stéarate de magnésium, amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine, érythrosine.

Suspension buvable :	*p c mes de 2,5 ml*	*de 5 ml*
Rifampicine	50 mg	100 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), sorbate de potassium, métabisulfite de sodium, agar-agar, saccharose, saccharine, sucre blanc officinal, polysorbate 80, arôme framboise, diéthanolamine, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : saccharose (2 g/c mes de 5 ml), métabisulfite de sodium (E223), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées à :
Tuberculose sous toutes ses formes :
- Traitement en polythérapie :
  - tuberculose pulmonaire de 1re atteinte ou de rechute ;
  - tuberculoses extrapulmonaires : méningite tuberculeuse, tuberculose urogénitale, ostéoarticulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépatosplénique, cutanée, etc.
- Chimioprophylaxie en bi ou monothérapie :
  - virages isolés des réactions cutanées tuberculiniques ;
  - sujets à réactions tuberculiniques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires ;
  - patients immunodéprimés en présence d'un contact avec des tuberculeux bacillaires ou susceptibles d'un réveil tuberculeux.

Autres infections à mycobactéries sensibles.
Lèpre : Dans le cadre de la polythérapie.
Brucellose.
Infections graves : Traitées en milieu hospitalier, à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram − sensibles.
Prophylaxie des méningites à méningocoques :
Le but est d'éradiquer le germe (Neisseria meningitidis) du nasopharynx.
La rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoques.
Elle est préconisée en prophylaxie chez deux types de personnes :
- le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité ;
- les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées du malade dans les 10 jours précédant son hospitalisation.

La décision de traiter l'ensemble des membres d'une collectivité, en particulier les enfants, doit tenir compte des risques « d'exposition ». Cette prescription doit être rigoureuse afin de limiter les effets secondaires de la rifampicine et la possibilité d'apparition de souche résistante (1 à 10 % dans certaines études après traitement prophylactique).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Tuberculose :
Principes de traitement :
La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel.
Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.
Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.
Pour être efficace, ce traitement doit :
- associer plusieurs antituberculeux :
  - trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois),
  - au moins deux ensuite, pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées pour éviter tout surdosage).

La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB).
Posologie du traitement :
5 ml de sirop = 100 mg de rifampicine
- Adulte : 8 à 12 mg/kg/jour, de préférence à distance des repas en une prise.
- Enfant, à partir de l'âge de 3 mois pour la suspension buvable, ou à partir de 6 ans pour les gélules : 15 (10-20) mg/kg/j, en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j.
  Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.
  Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique...).
  Chez l'enfant de moins de 3 mois, aucune recommandation posologique ne peut être préconisée en l'absence de données disponibles. Si nécessaire, se référer à l'avis de médecins expérimentés dans la prise en charge pédiatrique de la tuberculose (suspension buvable).

Le schéma habituel recommandé pour le traitement de la tuberculose pulmonaire non compliquée, à bacilles sensibles, est une trithérapie initiale : rifampicine, pyrazinamide, isoniazide, pendant 2 mois. Celle-ci peut être remplacée par une quadrithérapie initiale incluant l'éthambutol en cas de rechute, de suspicion de résistance ou d'antécédents de tuberculose.
Ce traitement initial est suivi d'une phase de consolidation de 4 mois associant rifampicine et isoniazide (durée totale du traitement : 6 mois).
Si le malade n'a pas reçu de pyrazinamide à la phase initiale, la phase de consolidation doit être poursuivie 7 mois (durée totale du traitement : 9 mois).
A la phase de consolidation (à partir du 3e mois), l'association rifampicine + isoniazide peut être prescrite de façon intermittente 2 ou 3 fois par semaine. Ce mode d'administration rentre surtout dans le cadre des traitements supervisés et nécessite l'augmentation de la prise unitaire d'isoniazide.
En chimioprophylaxie :
La posologie est la même qu'en cas de tuberculose avérée. La durée du traitement est habituellement de 6 à 12 mois.
Lèpre :
Pour le traitement de la lèpre, les posologies recommandées par l'OMS sont :
Formes multibacillaires (LL, BL, BB) :
Adulte :
Rifampicine : 600 mg une fois par mois, sous surveillance ;
+ dapsone : 100 mg par jour, auto-administrée ;
+ clofazimine : 300 mg une fois par mois, sous surveillance, et 50 mg par jour, auto-administrée.
Population pédiatrique :
Rifampicine : 10 mg/kg, une fois par mois ;
+ dapsone : 1-2 mg/kg/jour ;
+ clofazimine : 200 mg une fois par mois + 50 mg un jour sur deux.
Durée du traitement : au moins 2 ans.
Formes paucibacillaires (TT, BT) :
Adulte :
Rifampicine : 600 mg une fois par mois, sous surveillance ;
+ dapsone : 100 mg (1-2 mg/kg) une fois par jour.
Population pédiatrique :
Rifampicine : 10 mg/kg, une fois par mois ;
+ dapsone : 1-2 mg/kg/jour.
Durée du traitement : 6 mois.
Brucellose :
En association :
- Rifampicine : 900 mg/jour, en une prise le matin à jeun ;
- doxycycline : 200 mg/jour en une prise, lors du repas du soir.

Pour les brucelloses aiguës, la durée du traitement est de 45 jours.
Infections graves à germes Gram + et Gram − :
Après élimination d'une éventuelle tuberculose, la rifampicine sera administrée, toujours en association à un autre antibiotique actif, en fonction des résultats de l'antibiogramme, à la posologie suivante :
- Adulte : 20 à 30 mg/kg/jour répartis en deux prises, à prendre en dehors des repas.
- Nourrisson et enfant (entre 1 mois et 15 ans pour la suspension buvable, ou à partir de 6 ans pour les gélules) : 20 à 30 mg/kg/jour selon la gravité de l'infection, à répartir en 2 prises, en dehors des repas.
- Nouveau-né avant 1 mois (pour la suspension buvable) : 15 à 20 mg/kg/jour en 2 prises en dehors des repas.

Prophylaxie des méningites à méningocoques :
La rifampicine sera donnée pendant 48 heures à la posologie suivante :
Adulte : 600 mg toutes les 12 heures.
Population pédiatrique :
- Nourrisson et enfant (entre 1 mois et 15 ans pour la suspension buvable, ou à partir de 6 ans pour les gélules) : 10 mg/kg toutes les 12 heures.
- Nouveau-né avant 1 mois (pour la suspension buvable) : 5 mg/kg toutes les 12 heures.

Insuffisance hépatique préexistante :
La posologie devra être diminuée (par exemple, pour la tuberculose, 5 mg/kg/jour en 1 prise, sans dépasser 900 mg/jour). On pourra s'aider du dosage de la rifampicinémie.
Insuffisance rénale :
Aux posologies élevées, dans les infections graves à germes Gram + ou Gram −, le degré d'insuffisance rénale peut imposer d'espacer les prises :
- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 30 ml/min) : vérifier la rifampicinémie au 2e ou 3e jour du traitement pour, éventuellement, espacer les prises ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) : l'espacement des prises est indispensable.
- Les jours de dialyse, la posologie à utiliser sera celle préconisée chez le sujet non insuffisant rénal.

MODE D'ADMINISTRATION :
La forme gélule est réservée aux adultes et aux enfants à partir de 6 ans.
Pour garantir une absorption optimale, les gélules et la suspension buvable de rifampicine doivent être prises de préférence à jeun, au moins ½ heure avant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- *Pour la forme gélule :* enfant en dessous de 6 ans, en raison du risque de fausse-route.
- Hypersensibilité à la substance active, aux rifamycines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyries.
- Association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (cf Interactions).
- Association avec le praziquantel, le télaprévir ou le voriconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cours de traitement, l'émergence de mutants résistants, en particulier de staphylocoques, est possible. En conséquence, une telle acquisition de résistance devra être recherchée lors d'un échec thérapeutique, afin, le cas échéant, de modifier l'antibiothérapie.
Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (cf Effets indésirables).
Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.
Si de tel signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.
Le traitement par Rifadine doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.
Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :
- en association avec : aprépitant, atorvastatine, bocéprévir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosine kinases, itraconazole, kétoconazole, midazolam, névirapine, nimodipine, posaconazole, quinine, ranolazine, simvastatine, quétiapine, télithromycine, œstroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, ivacaftor, miansérine, sertraline et vémurafénib (cf Interactions) ;
- au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Rifadine suspension buvable :
Excipients à effets notoires :
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 2 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
- Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Si on réinstaure un traitement par la rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive. Chez l'adulte, on commencera par 150 mg par jour, dose que l'on augmente chaque jour de 150 mg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose utile. Dans ces cas, on surveillera attentivement la fonction rénale. En cas exceptionnel d'apparition de thrombocytopénie, de purpura, d'anémie hémolytique ou de grande insuffisance rénale, on cessera immédiatement et définitivement la médication.
- On évitera la prise discontinue de rifampicine en insistant lors de la prescription sur la nécessité d'une prise quotidienne régulière, excepté pour le traitement de la lèpre (cf Posologie/Mode d'administration).
- Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité).
- Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide, voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit) et de l'hémogramme (+ plaquettes), par exemple au 8e jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) (cf Effets indésirables).
- Les patients ayant une fonction hépatique altérée ne doivent prendre de la rifampicine qu'en cas de nécessité absolue et sous surveillance médicale stricte. Chez ces patients, la fonction hépatique, et plus particulièrement les concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et pendant toute la durée du traitement toutes les 2 à 4 semaines. Si des signes d'atteinte hépatocellulaire apparaissent, le traitement doit être interrompu.
- Dans certains cas, une hyperbilirubinémie peut se produire dans les premiers jours de traitement, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour l'excrétion hépatique. Une hyperbilirubinémie isolée et modérée ne constitue pas en soi une indication pour interrompre le traitement ; cette décision devant être prise après répétition des tests, en fonction des tendances observées et en tenant compte de l'état clinique du patient (cf Effets indésirables).
- Coloration anormale des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes.
  La rifampicine peut entraîner une coloration anormale (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes ; le patient doit en être informé. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.
- La prise de Rifadine peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute (cf Effets indésirables).
- La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance hépatique préexistante, d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (cf Posologie/Mode d'administration).

Interaction avec les examens paracliniques :

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B_{12} ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

Une réactivité croisée avec fausse positivité urinaire aux opiacés ayant été rapportée chez des patients traités par rifampicine, en particulier lors de la détection par méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg par jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Contre-indiquées :

- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
  Pour l'association (saquinavir + ritonavir) : risque de toxicité hépatocellulaire sévère. Dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases « boostés ».
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.
- Télaprévir : diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Voriconazole : diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Déconseillées :

- Aprépitant : diminution très importante des concentrations d'aprépitant.
- Atorvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Bocéprévir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprévir. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Bosentan : risque de diminution, importante pour la rifampicine, des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Dabigatran : diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.
- Fluconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Ivacaftor : diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte de l'efficacité.
- Kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.
- Midazolam : risque d'absence d'effet du midazolam avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Névirapine : diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Posaconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Quétiapine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.
- Quinine : risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Ranolazine : diminution très importante des concentrations de ranolazine.
- Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.
- Simvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Télithromycine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Albendazole : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Antagonistes des canaux calciques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antiarythmiques classe Ia : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).
- Antidiabétiques glitazones : diminution des concentrations plasmatiques de la glitazone par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de la glitazone pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antivitamines K : diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
- Buspirone : diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Carvédilol : diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par la rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.
- Clozapine : risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la rifampicine.
- Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine ou bien préférer la digoxine moins métabolisée par le foie.
- Efavirenz : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'efavirenz par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Glucocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Halopéridol : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Immunosuppresseurs : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Isoniazide : augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Linézolide : risque de diminution de l'efficacité du linézolide par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie du linézolide pendant le traitement par la rifampicine.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Minéralocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Morphine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Progestatifs non contraceptifs (associés ou non à un estrogène) : diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Terbinafine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.
- Théophylline (et par extrapolation aminophylline) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique). Surveillance clinique et si besoin, de la théophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique. Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la rifampicine.
- Acide valproïque (et par extrapolation valpromide) : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Zolpidem : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.
- Zopiclone : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

A prendre en compte :

- Exemestane : risque de diminution de l'efficacité de l'exemestane par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur enzymatique.
- Métoprolol, Propranolol : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêta-bloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Pérampanel : diminution importante (jusqu'aux deux tiers) des concentrations de pérampanel.
- Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines

classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène chez le rat et la souris à doses élevées.

En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée, au cours de la grossesse, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance, par la vitamine K_1, est proposé.

ALLAITEMENT :

La rifampicine passe dans le lait maternel. Par conséquent, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies en utilisant la convention (CIOMS) suivante :

Très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % et < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 %, < 1 %), rare (⩾ 0,01 %, et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des réactions à la rifampicine apparaissant lors des traitements quotidiens ou intermittents :

Infections et infestations :

- Fréquence indéterminée : colite pseudomembraneuse, syndrome grippal consistant en épisodes fébriles (pyrexie), frissons, maux de tête, étourdissements et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3ème et le 6ème mois de traitement.

La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 pour cent des patients recevant des traitements une fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : thrombocytopénie avec ou sans purpura, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura.
- Peu fréquent : leucopénie.
- Fréquence indéterminée : des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections endocriniennes :

- Fréquence indéterminée : décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Trouble du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : perte de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés.

Affection du système nerveux :

- Fréquence indéterminée : dans les cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue ou reprise.

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : choc, réactions vasomotrices, vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissement.
- Peu fréquent : diarrhées.
- Fréquence indéterminée : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente).

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : hépatite, hyperbilirubinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une atteinte hépatique ou une hépatite peuvent être observées dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du 1er mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie (coloration anormale de l'urine). Une nécrose corticale a également été rapportée.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie fœto-maternelle.

Affection des organes de reproduction et du sein :

- Fréquence indéterminée : troubles menstruels.

Affections congénitales, familiales et génétiques :

- Fréquence indéterminée : porphyrie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquence indéterminée : Œdème.

Investigations :

- Fréquent : augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aminotransférase aspartate (ASAT), augmentation de l'aminotransférase alanine (ALAT).
- Fréquence indéterminée : diminution de la pression artérielle, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations suivantes ont été décrites lors de tentatives d'intoxication : sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et des urines en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un prurit, des céphalées et un état de léthargie peuvent survenir rapidement en cas d'intoxication aiguë ; une perte de connaissance peut survenir en cas d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'hypotension, de tachycardie sinusale, d'arythmie ventriculaire, de convulsions et d'arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. Des œdèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été établie et la dose minimale létale semble très variable, notamment en fonction de l'existence de comorbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool). Chez l'adulte, des manifestations de surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g.

Conduite à tenir : en dehors des mesures habituelles en vue de l'élimination rapide du ou des produits ingérés, instituer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des rifamycines. Antituberculeux. Antilépreux, code ATC : J04AB02 (J : Anti-infectieux).

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries.

Antituberculeux majeur, la rifampicine :

- procure, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur Mycobacterium tuberculosis, quelles que soient les variations individuelles et les modalités de prise ;
- exerce son effet bactéricide, à la fois sur les bacilles en phase de multiplication active et sur les bacilles quiescents (bacilles extracellulaires à multiplication lente et bacilles intracellulaires) ;
- est régulièrement active sur M. leprae et M. bovis et les mycobactéries atypiques du groupe I (M. kansasii...) et fréquemment active sur les autres bactéries atypiques.

Sur le plan de la résistance du bacille tuberculeux :

- rareté des résistances primaires (de l'ordre de 0,25 % en France),
- absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux,
- moindre risque de résistance acquise (faible taux de mutants résistants) en association.

Antilépreux majeur.

Activité antibactérienne :

Son activité et en particulier son effet bactéricide est le même, que les germes soient en position extra ou intracellulaire.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

- *Staphylococcus* spp : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 16 mg/l.
- Autres bactéries : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus méti-S, staphylococcus méti-R** (2-30 %), *staphylococcus* à coagulase négative (0-25 %), streptocoques A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae*, streptocoques viridans ou non groupables.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, brucella, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, pasteurella.*
- Anaérobies : *bacteroides, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, fusobacterium, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, Legionella, Mycobacterium africanum* (?), *Mycobacterium bovis* (?), *Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis* (1 %-7 % pour la suspension buvable).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : entérocoques.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram – : entérobactéries, *pseudomonas.*
- Autres : mycobactéries atypiques (sauf *Mycobacterium kansasii*).

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Type de résistance :

Il n'a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante.

La résistance est de type chromosomique en un seul échelon.

L'apparition de mutants résistants sous monothérapie rend obligatoire l'association à un autre antibiotique actif (une monothérapie ne pourrait être envisagée qu'en cas d'administration de très courte durée, n'excédant pas 2 jours, comme dans le cas de la prophylaxie de la méningite à méningocoque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale. La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la rifampicine. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 10 µg/ml sont atteintes en 2-3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Distribution :

Le volume de distribution apparent est de 0,8 l/kg chez l'adulte et de 1,1 l/kg chez l'enfant. La liaison aux protéines sériques est d'environ 80 %.

La pénétration intracellulaire est bonne, jusque dans les macrophages incluant les BK.

La diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, le foie et le rein ; bonne dans les autres tissus mais faible dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

Biotransformation :

La rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine qui a la même activité antibactérienne. La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose ; elle est d'environ 2,5 heures après une dose unique de 300 mg, de 3-4 heures après 600 mg et d'environ 5 heures après 900 mg. Après administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la biodisponibilité de la rifampicine diminue et sa demi-vie s'abaisse à 1-2 heures après des doses répétées de 600 mg. Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre métabolisme ; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire, 80 % de la quantité excrétée étant constitués par un métabolite, la désacétyl-rifampicine.

La rifampicine est également retrouvée dans les urines. Entre 150 mg et 900 mg, 4-18 % de la dose sont excrétés dans les urines de façon dose-dépendante et sous forme inchangée.

L'élimination dans le lait est d'environ de 2 µg/ml après une prise de 600 mg et, dans la salive, en moyenne de 0,5 µg/ml après une prise de 600 mg.

Caractéristiques selon les patients :

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques sont semblables à celles des sujets jeunes. Lors d'atteinte fonctionnelle rénale, la demi-vie d'élimination n'augmente qu'à des doses dépassant 600 mg/jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cours de dialyse.

Quand la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques s'élèvent et la demi-vie d'élimination augmente. En présence d'un dysfonctionnement hépatique grave, il faudra éventuellement réajuster la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Suspension buvable :

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Gélule :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930915172 (1968/91, RCP rév 20.05.15) 8 gél.
3400930915004 (1968/91, RCP rév 20.05.15) 30 gél.
3400955366560 (1968/91, RCP rév 20.05.15) 60 gél.
3400931186762 (1971/91, RCP rév 13.10.17) susp buv.

Prix : 4,81 € (8 gélules).
15,97 € (30 gélules).
5,82 € (flacon de 120 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RIFADINE ® 600 mg pour perfusion

rifampicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution pour perfusion IV : Flacon de poudre + ampoule de solvant (10 ml), boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Rifampicine sel de sodium	
exprimé en rifampicine	600 mg

Excipients : formaldéhyde sulfoxylate de sodium, hydroxyde de sodium.

Ampoule de solvant : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées à :

- Tuberculose et autres infections à mycobactéries sensibles, particulièrement chez les malades en situation critique atteints de formes sévères de la maladie ou pour lesquels la voie orale est impossible ou inadaptée (troubles de la conscience ou troubles digestifs gênant l'absorption du produit par voie orale).
- Infections graves dues aux germes suivants, soit après échec de la thérapeutique habituelle utilisée contre les germes en cause, soit du fait de sa résistance aux autres antibiotiques :
  - staphylocoques (*aureus, epidermidis,* souches polyrésistantes) ;
  - entérocoques (*faecalis, faecium*) ;
  - bacilles Gram négatif dont la sensibilité à la rifampicine a été vérifiée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Principes de traitement :

Tuberculose :

La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel.

Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.

Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.

Pour être efficace, ce traitement doit :

- associer plusieurs antituberculeux :
  - trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois),
  - au moins deux ensuite, pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées pour éviter tout surdosage).

La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB).

Posologie du traitement :

Tuberculose :

- Adulte : en moyenne 10 mg/kg/jour en une seule perfusion quotidienne.
- Enfant à partir de l'âge de 3 mois : 15 (10-20) mg/kg/j, en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/j.
  Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.
  Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique...).
  Chez l'enfant de moins de 3 mois, aucune recommandation posologique ne peut être préconisée en l'absence de données disponibles. Si nécessaire, se référer à l'avis de médecins expérimentés dans la prise en charge pédiatrique de la tuberculose.

Infections à germes Gram + ou Gram − :

- Adulte : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 perfusions.
- Nouveau-né de 0 à 1 mois (prématuré ou non) : 15 à 20 mg/kg/jour en 2 perfusions.
- Enfant à partir de 1 mois : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 perfusions.

Le schéma habituel recommandé pour le traitement de la tuberculose pulmonaire non compliquée, à bacilles sensibles, est une trithérapie initiale : rifampicine, pyrazinamide, isoniazide, pendant 2 mois. Celle-ci peut être remplacée par une quadrithérapie initiale incluant l'éthambutol en cas de rechute, de suspicion de résistance ou d'antécédents de tuberculose.

Ce traitement initial est suivi d'une phase de consolidation de 4 mois associant rifampicine et isoniazide (durée totale du traitement : 6 mois).

Si le malade n'a pas reçu de pyrazinamide à la phase initiale, la phase de consolidation doit être poursuivie 7 mois (durée totale du traitement : 9 mois).

A la phase de consolidation (à partir du 3e mois), l'association rifampicine + isoniazide peut être prescrite de façon intermittente 2 ou 3 fois par semaine. Ce mode d'administration rentre surtout dans le cadre des traitements supervisés et nécessite l'augmentation de la prise unitaire d'isoniazide.

Insuffisance hépatique préexistante :

La posologie devra être diminuée (par exemple, pour la tuberculose, 5 mg/kg/jour en 1 prise, sans dépasser 900 mg/jour). On pourra s'aider du dosage de la rifampicinémie.

Insuffisance rénale :

Aux posologies élevées dans les infections graves à germes Gram + ou Gram −, le degré d'insuffisance rénale peut imposer d'espacer les prises :

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 30 ml/min) : vérifier la rifampicinémie au 2e ou 3e jour du traitement pour, éventuellement, espacer les prises ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) : l'espacement des prises est indispensable.
- Les jours de dialyse, la posologie à utiliser sera celle préconisée chez le sujet non insuffisant rénal.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie injectable intraveineuse en perfusion lente (en principe 1 h 30).

Préparation de la solution :

- Mise en solution extemporanée de la poudre dans le solvant. Ne pas injecter directement dans la veine.
- Puis, incorporation de cette solution dans le soluté pour perfusion de 250 ml de solution à 5 % de glucose.

Remarque : la perfusion ne devra contenir que ce produit. Les médicaments associés doivent être apportés séparément.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active et aux rifamycines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyries.
- Association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (cf Interactions).
- Association avec le praziquantel, le télaprévir ou le voriconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En cours de traitement, l'émergence de mutants résistants, en particulier de staphylocoques, est possible. En conséquence, une telle acquisition de résistance devra être recherchée lors d'un échec thérapeutique, afin, le cas échéant, de modifier l'antibiothérapie.

Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (cf Effets indésirables).

Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.

Si de tels signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin. Le traitement par Rifadine IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- en association avec : aprépitant, atorvastatine, bocéprévir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosine kinases, itraconazole, kétoconazole, midazolam, névirapine, nimodipine, posaconazole, quinine, ranolazine, simvastatine, quétiapine, télithromycine, estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, ivacaftor, miansérine, sertraline et vémurafénib (cf Interactions) ;
- au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Si on réinstaure un traitement par la rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive. Chez l'adulte, on commencera par 150 mg par jour, dose que l'on augmente chaque jour de 150 mg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose utile. Dans ce cas, on surveillera attentivement la fonction rénale. En cas exceptionnel d'apparition de thrombocytopénie, de purpura, d'anémie hémolytique ou de grande insuffisance rénale, on cessera immédiatement et définitivement la médication.
- On évitera la prise discontinue de rifampicine en insistant, lors de la prescription, sur la nécessité d'une prise quotidienne régulière, excepté pour le traitement de la lèpre (cf Posologie/Mode d'administration).
- Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité).
- Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide [voir le Résumé des caractéristiques de ce produit]) et de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple au 8e jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) : cf Effets indésirables.
- Les patients ayant une fonction hépatique altérée ne doivent prendre de la rifampicine qu'en cas de nécessité absolue et sous surveillance médicale stricte. Chez ces patients, la fonction hépatique, et plus particulièrement les concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT), doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et pendant toute la durée du traitement toutes les 2 à 4 semaines. Si des signes d'atteinte hépatocellulaire apparaissent, le traitement doit être interrompu.
- Dans certains cas, une hyperbilirubinémie peut se produire dans les premiers jours de traitement, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour l'excrétion hépatique. Une hyperbilirubinémie isolée et modérée ne constitue pas en soi une indication pour interrompre le traitement ; cette décision devant être prise après répétition des tests, en fonction des tendances observées et en tenant compte de l'état clinique du patient (cf Effets indésirables).
- Coloration anormale des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes.
  La rifampicine peut entraîner une coloration anormale (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes ; le patient doit en être informé. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.
- La prise de Rifadine peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction corticosurrénalienne au moindre doute (cf Effets indésirables).

La posologie doit être adaptée en cas :

- d'insuffisance hépatique préexistante,
- d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

Interaction avec les examens paracliniques :

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B_{12} ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

Une réactivité croisée avec fausse positivité urinaire aux opiacés ayant été rapportée chez des patients traités par rifampicine, en particulier lors de la détection par méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

DC INTERACTIONS

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Associations contre-indiquées :

- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir :
  Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
  Pour l'association (saquinavir + ritonavir) : risque de toxicité hépatocellulaire sévère. Dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases « boostés ».
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.
- Télaprévir : diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Voriconazole : diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Associations déconseillées :

- Aprépitant : diminution très importante des concentrations d'aprépitant.
- Atorvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Bocéprévir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprévir. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Bosentan : risque de diminution, importante pour la rifampicine, des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Dabigatran : diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.
- Fluconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Ivacaftor : diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte de l'efficacité.
- Kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.
- Midazolam : risque d'absence d'effet du midazolam avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Névirapine : diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Posaconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Quétiapine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par inducteur, avec risque d'inefficacité.
- Quinine : risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Ranolazine : diminution très importante des concentrations de ranolazine.
- Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.
- Simvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Télithromycine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Albendazole : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Antagonistes des canaux calciques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antiarythmiques classe IA : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).
- Antidiabétiques glitazones : diminution des concentrations plasmatiques de la glitazone par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de la glitazone pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antivitamines K : diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
- Buspirone : diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Carvédilol : diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par la rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.
- Clozapine : risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la rifampicine.
- Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine ou bien préférer la digoxine moins métabolisée par le foie.
- Efavirenz : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'efavirenz par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Glucocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Halopéridol : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T_3 et de la T_4. Surveillance des concentrations sériques de T_3 et de T_4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou

en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Immunosuppresseurs : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Isoniazide : augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Linézolide : risque de diminution de l'efficacité du linézolide par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie du linézolide pendant le traitement par la rifampicine.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Minéralocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Morphine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Progestatifs non contraceptifs (associés ou non à un estrogène) : diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Terbinafine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.
- Théophylline (et par extrapolation aminophylline) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique). Surveillance clinique et si besoin, de la théophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique. Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la rifampicine.
- Acide valproïque (et par extrapolation valpromide) : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Zolpidem : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.
- Zopiclone : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte :
- Exemestane : risque de diminution de l'efficacité de l'exemestane par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur enzymatique.
- Métoprolol, propranolol : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêta-bloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Pérampanel : diminution importante (jusqu'aux deux tiers) des concentrations de pérampanel.
- Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.
Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène chez le rat et la souris, à doses élevées.
En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée, au cours de la grossesse, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.
En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance par la vitamine K_1 est proposé.

ALLAITEMENT :
La rifampicine passe dans le lait maternel. Par conséquent, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies en utilisant la convention (CIOMS) suivante : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % et < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 % et < 1 %), rare (⩾ 0,01 % et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
Fréquence indéterminée : colite pseudomembraneuse, syndrome grippal consistant en épisodes fébriles (pyrexie), frissons, maux de tête, étourdissements et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3e et le 6e mois de traitement.
La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 % des patients recevant des traitements une fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : thrombocytopénie avec ou sans purpura, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura.
- Peu fréquent : leucopénie.
- Fréquence indéterminée : des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections endocriniennes :
Fréquence indéterminée : décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Trouble du métabolisme et de la nutrition :
Fréquence indéterminée : perte de l'appétit.

Affections psychiatriques :
Fréquence indéterminée : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés.

Affection du système nerveux :
Fréquence indéterminée : dans les cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue ou reprise.

Affections oculaires :
Fréquence indéterminée : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Affections vasculaires :
Fréquence indéterminée : choc, réactions vasomotrices, vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquence indéterminée : dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissement.
- Peu fréquent : diarrhées.
- Fréquence indéterminée : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente).

Affections hépatobiliaires :
Fréquence indéterminée : hépatite, hyperbilirubinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une atteinte hépatique ou une hépatite peuvent être observées dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du 1er mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : érythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses.

Affections du rein et des voies urinaires :
Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie (coloration anormale de l'urine). Une nécrose corticale a également été rapportée.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie fœto-maternelle.

Affection des organes de reproduction et du sein :
Fréquence indéterminée : troubles menstruels.

Affections congénitales, familiales et génétiques :
Fréquence indéterminée : porphyrie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquence indéterminée : œdème.

Investigations :
- Fréquent : augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aminotransférase aspartate (ASAT), augmentation de l'aminotransférase alanine (ALAT).
- Fréquence indéterminée : diminution de la pression artérielle, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations suivantes ont été décrites lors de tentatives d'intoxication : sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et des urines en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un prurit, des céphalées et un état de léthargie peuvent survenir rapidement en cas d'intoxication aiguë ; une perte de connaissance peut survenir en cas d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. Des œdèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été établie et la dose minimale létale semble très variable, notamment en fonction de l'existence de comorbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool). Chez l'adulte, des manifestations de surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g.
Conduite à tenir : en dehors des mesures habituelles en vue de l'élimination rapide du ou des produits ingérés, instituer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques antibactériens de la famille des rifamycines, antituberculeux, antilépreux ; code ATC : J04AB02 (J : Anti-infectieux).
La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries.

Antituberculeux majeur, la rifampicine :
- Procure, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur *Mycobacterium tuberculosis*, quelles que soient les variations individuelles et les modalités de prise.
- Exerce son effet bactéricide, à la fois sur les bacilles en phase de multiplication active et sur les bacilles quiescents (bacilles extracellulaires à multiplication lente et bacilles intracellulaires).
- Est régulièrement active sur *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium bovis* et les mycobactéries atypiques du groupe I (*Mycobacterium kansasii*...) et fréquemment active sur les autres bactéries atypiques.

Sur le plan de la résistance du bacille tuberculeux :
- rareté des résistances primaires (de l'ordre de 0,25 % en France),
- absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux,
- moindre risque de résistance acquise (faible taux de mutants résistants en association).

Activité antibactérienne :
Son activité, et en particulier son effet bactéricide, est la même que les germes soient en position extra ou intracellulaire.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
- *Staphylococcus* spp : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 16 mg/l.
- Autres bactéries : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus méti-S, Staphylococcus méti-R** (2-30 %), *Staphylococcus* à coagulase négative (0-25 %), streptocoques A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae*, streptocoques viridans ou non groupables.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, brucella, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, pasteurella.*
- Anaérobies : *bacteroides, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, fusobacterium, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, legionella, Mycobacterium africanum* (?), *Mycobacterium bovis* (?), *Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : entérocoques.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : entérobactéries, *pseudomonas.*
- Autres : mycobactéries atypiques (sauf *Mycobacterium kansasii*).

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Type de résistance :
Il n'a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante.
La résistance est de type chromosomique en un seul échelon.
L'apparition de mutants résistants sous monothérapie rend obligatoire l'association à un autre antibiotique actif (une monothérapie ne pourrait être envisagée qu'en cas d'administration de très courte durée, n'excédant pas 2 jours, comme dans le cas de la prophylaxie de la méningite à méningocoque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La résorption est totale (perfusion IV). En administration répétée, le pic sérique se situe, en moyenne, à 6 µg/ml pour une dose de 600 mg et de 15 µg/ml pour une dose de 900 mg. Le pic est atteint à la fin de la perfusion.

Distribution :
Le volume de distribution apparent est de 0,8 l/kg chez l'adulte et de 1,1 l/kg chez l'enfant. La liaison aux protéines sériques est d'environ 80 %.
La pénétration intracellulaire est bonne, jusque dans les macrophages incluant les BK.
La diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, le foie et le rein ; bonne dans les autres tissus mais faible dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

Biotransformation :
La rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine qui a la même activité antibactérienne. La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose ; en administration répétée, la demi-vie est d'environ 2 heures pour une dose de 600 mg et de 3 heures pour une dose de 900 mg.
Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre métabolisme ; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire, 80 % de la quantité

excrétée étant constitués par un métabolite, la désacétyl-rifampicine.
La rifampicine est également retrouvée dans les urines. L'élimination dans le lait est d'environ 2 µg/ml après une prise de 600 mg et, dans la salive, en moyenne de 0,5 µg/ml après une prise de 600 mg.
Caractéristiques selon les patients :
Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques sont semblables à celles des sujets jeunes. Lors d'atteinte fonctionnelle rénale, la demi-vie d'élimination n'augmente qu'à des doses dépassant 600 mg/jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cours de dialyse.
Quand la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques s'élèvent et la demi-vie d'élimination augmente. En présence d'un dysfonctionnement hépatique grave, il faudra éventuellement réajuster la posologie.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400936923690 (1981, RCP rév 02.10.17).
Prix : 5,91 € (1 poche).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RIFAMYCINE CHIBRET ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 1 000 000 UI/100 ml : Flacon de 10 ml + compte-gouttes.
Pommade ophtalmique à 1 000 000 UI/100 g : Tube de 5 g muni d'une canule.

COMPOSITION
Collyre : *p flacon*
Rifamycine (DCI) sodique .... 100 000 UI
Excipients : acide ascorbique, povidone, méthylcellulose 4000 cps, édétate de sodium, eau purifiée. *Conservateur :* disulfite de potassium (E 224), thiomersal.
Pommade ophtalmique : *p tube*
Rifamycine (DCI) sodique .... 50 000 UI
Excipients : ascorbate de sodium, cholestérol, paraffine liquide légère, vaseline.

DC INDICATIONS
Collyre et pommade :
Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens dus à des germes sensibles à la rifamycine.
Pommade :
Traitement antibactérien local des blépharites et de l'orgelet dus à des germes sensibles à la rifamycine.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Collyre :
Voie locale.
En instillation oculaire.
1 à 2 gouttes de collyre, 4 à 6 fois par jour selon la gravité, pendant 7 jours en moyenne.
Instiller les gouttes de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil ou des yeux malade(s) en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
Ne pas toucher l'œil ni les paupières avec l'embout du flacon.
Reboucher le flacon après utilisation.
Pommade :
Voie locale.
En application oculaire.
1 à 2 applications par jour, dont une application le soir de préférence, pendant 7 jours en moyenne.
Appliquer une quantité équivalente à un grain de blé de pommade dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil ou des yeux malade(s) et éventuellement sur le bord de la paupière.
Pour ce faire, tirer la paupière vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer la pommade entre la paupière et le globe oculaire.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'extrémité du tube.
Reboucher le tube après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament, notamment à la rifamycine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Collyre et pommade :
Ce médicament ne doit pas être utilisé lors du port de lentilles de contact souples, hydrophiles, qu'il peut colorer de façon définitive. Par ailleurs, en cas d'infection de l'œil, le port de lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
En cas d'hypersensibilité, arrêt du traitement.
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Les patients doivent être informés que ce médicament tache (vêtements, lunettes et autres...) ; il doit par conséquent être manipulé avec précaution.
Collyre :
Le collyre ne doit pas être administré en injection péri- ou intraoculaire.
En cas de traitement par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Collyre :
L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée d'un autre collyre (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à une forme collyre, le passage systémique à partir d'une forme pommade est vraisemblablement très faible.
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la rifamycine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
En cas de gêne oculaire liée à l'infection bactérienne de l'œil, il est recommandé d'attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Collyre et pommade :
- Possibilité d'irritation transitoire.
- Risque de réaction d'hypersensibilité.

Collyre :
- En raison de la présence de disulfite de potassium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.
- Ce collyre contient un conservateur, le thiomersal (un composé organomercuriel) ; par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (cf Contre-indications).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Médicament ophtalmologique, anti-infectieux (S : organes sensoriels ; S01AA16).
Antibiotique antibactérien actif par voie locale sur la plupart des germes pathogènes Gram + et Gram –.
L'activité de la rifamycine s'exerce au niveau de l'ARN-polymérase ADN-dépendante par formation d'un complexe stable provoquant l'inhibition de la croissance des bactéries.
Spectre antibactérien naturel de la rifamycine :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
- *Staphylococcus* spp : S $\leqslant$ 0,5 mg/l et R > 16 mg/l.
- Autres bactéries : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (2-30 %), *Staphylococcus* à coagulase négative (0-25 %), streptocoques A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae,* Streptocoques *viridans* ou non groupables.
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella.*
- Anaérobies : *Bacteroides, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnettii, Legionella, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis* (1-7 %), autres mycobactéries du complexe *Tuberculosis.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : entérocoques.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : entérobactéries, mycobactéries atypiques (sauf *Mycobacterium kansasii), Pseudomonas.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Type de résistance :
- Il n'a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante.
- La résistance est de type chromosomique en un seul échelon.
- L'apparition de mutants résistants sous monothérapie rend obligatoire l'association à un autre antibiotique actif (une monothérapie ne pourrait être envisagée qu'en cas d'administration de très courte durée, n'excédant pas 2 jours, comme dans le cas de la prophylaxie de la méningite à méningocoque).

Remarque :
Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la rifamycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Collyre :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture du flacon : 15 jours.
Pommade :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930915233 (1967/97, RCP rév 30.11.15) collyre.
3400930915462 (1973/97, RCP rév 11.04.06) pom.
Prix : 2,23 € (flacon de 10 ml).
1,78 € (tube de 5 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

RIFATER ®
rifampicine, isoniazide, pyrazinamide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé (rose pâle) : Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Rifampicine .... 120 mg
Isoniazide .... 50 mg
Pyrazinamide .... 300 mg
Excipients : povidone, carmellose sodique, stéarate de calcium, laurylsulfate de sodium. *Enrobage :* gomme arabique, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane (E171), kaolin, talc, saccharose, povidone, silice colloïdale anhydre, oxyde d'aluminium hydraté, oxyde de fer rouge (E172).
Excipients à effet notoire : saccharose, sodium.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées au traitement de toutes les formes de tuberculose, notamment la tuberculose pulmonaire.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Principes de traitement :
La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel.
Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.
Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.
Pour être efficace, ce traitement doit :
- associer plusieurs antituberculeux :
  - trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et de toute façon pendant au moins 2 mois),
  - au moins deux ensuite pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées, pour éviter tout surdosage).

Le schéma habituel recommandé pour le traitement de la tuberculose pulmonaire non compliquée, à bacilles sensibles, est une trithérapie initiale : rifampicine, pyrazinamide, isoniazide, pendant 2 mois. Celle-ci peut être remplacée par une quadrithérapie initiale incluant l'éthambutol en cas de rechute, de suspicion de résistance ou d'antécédents de tuberculose.
Ce traitement initial est suivi d'une phase de consolidation de 4 mois, associant rifampicine et isoniazide (durée totale du traitement : 6 mois).
Si le malade n'a pas reçu de pyrazinamide à la phase initiale, la phase de consolidation doit être poursuivie 7 mois (durée totale du traitement : 9 mois).
A la phase de consolidation (à partir du 3[e] mois), l'association rifampicine + isoniazide peut être prescrite de façon intermittente 2 ou 3 fois par semaine. Ce mode d'administration rentre surtout dans le cadre des traitements supervisés et nécessite l'augmentation de la prise unitaire d'isoniazide.
Posologie du traitement :
Adulte :

	Dose usuelle	Composition d'un cp
Rifampicine	8-12 mg/kg/j	120 mg
Isoniazide	5 mg/kg/j	50 mg
Pyrazinamide	15-30 mg/kg/j	300 mg

30 à 39 kg = 3 comprimés par jour,
40 à 49 kg = 4 comprimés par jour,
50 à 65 kg = 5 comprimés par jour,
65 kg et plus = 6 comprimés par jour.
La phase intensive du traitement doit être poursuivie pendant 2 mois. D'autres antituberculeux tel l'éthambutol ou la streptomycine peuvent être ajoutés au traitement.
Après cette phase intensive, le traitement doit être poursuivi avec l'association rifampicine-isoniazide.
Population pédiatrique :
Les doses recommandées chez l'enfant pour chaque substance active prise isolément sont les suivantes :

	Dose usuelle journalière
Rifampicine	15 (10-20) mg/kg, sans dépasser 600 mg/j
Isoniazide	10 (10-15) mg/kg, sans dépasser 300 mg/j
Pyrazinamide	35 (30-40) mg/kg

Compte tenu des recommandations posologiques pour chaque antituberculeux, Rifater comprimé enrobé n'apparaît pas adapté à une utilisation chez l'enfant considérant la dose requise pour chaque substance active composant le comprimé.
Rifater comprimé enrobé ne devrait être utilisé chez l'enfant à partir de 6 ans que dans certains cas particuliers après un examen attentif des doses journalières recommandées pour chacun des composants.
MODE D'ADMINISTRATION :
La forme comprimé est réservée aux adultes et aux enfants à partir de 6 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Chez l'enfant en dessous de 6 ans en raison du risque de fausse-route.
- Hypersensibilité aux rifamycines, à l'isoniazide, et au pyrazinamide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique.
- Sujets hyperuricémiques ou insuffisants rénaux (compte tenu de l'effet inhibiteur du pyrazinamide sur l'excrétion de l'acide urique).
- Porphyries.
- Intervention avec anesthésie générale.
- En association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (cf Interactions).
- En association avec le praziquantel, le télaprévir ou le voriconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'hépatotoxicité des 3 composants s'accumule (cf Précautions d'emploi).
- L'isoniazide peut provoquer des crises convulsives, en cas de surdosage (acétyleurs lents) ou sur terrain prédisposé. Une surveillance étroite et l'administration concomitante d'anticonvulsivants sont essentielles.
- L'isoniazide peut accroître les taux sanguins de phénytoïne et entraîner des signes toxiques avec nystagmus, ataxie, confusion. L'association est déconseillée ou impose de surveiller les taux sanguins de phénytoïne et d'adapter la posologie en conséquence.
- Des hépatites sévères et parfois fatales peuvent survenir lors de traitement par isoniazide et ce même après plusieurs mois de traitement. Le risque de développer une hépatite est lié à l'âge.
- Le traitement doit être arrêté immédiatement si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels que : fatigue, faiblesse, malaises, anorexie, nausées ou vomissements. La poursuite du

traitement peut provoquer des atteintes hépatiques sévères. Une surveillance étroite doit être mise en place lors de l'administration d'isoniazide chez les patients ayant une maladie hépatique chronique ou souffrants d'une insuffisance rénale sévère.
- Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi « 1) Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique ».
- Des cas de réactions cutanées graves, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de syndrome de Lyell (Toxic Epidermal Necrolysis ou TEN) parfois fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'isoniazide (cf Effets indésirables). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes des réactions cutanées et doivent être surveillés étroitement. Si des signes ou symptômes de SJS ou de TEN (éruption cutanée progressive souvent accompagnée de bulles et de lésions des muqueuses) se développent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin. Le traitement par l'isoniazide doit être arrêté définitivement en l'absence d'une étiologie identifiée.
- En cours de traitement, l'émergence de mutants résistants, en particulier de staphylocoques, est possible. En conséquence, une telle acquisition de résistance devra être recherchée lors d'un échec thérapeutique afin, le cas échéant, de modifier l'antibiothérapie.
- Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement antituberculeux (cf Effets indésirables).
  Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.
  Si de tels signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.
  Le traitement par Rifater, comprimé enrobé doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :
- En association avec l'aprépitant, atorvastatine, bocéprévir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosine kinases, itraconazole, kétoconazole, midazolam, névirapine, nimodipine, quinine, posaconazole, ranolazine, simvastatine, télithromycine, estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, ivacaftor, miansérine, sertraline, quétiapine, vémurafénib, carbamazépine et disulfirame (cf Interactions).
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Excipient à effets notoires :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Coloration anormale des dents, de l'urine, des crachats et des larmes.
  La rifampicine peut entraîner une coloration anormale (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes ; le patient doit en être informé. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.
- Ce médicament ne doit être utilisé que dans les cas où une surveillance clinique et biologique régulière est possible.
- Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique, rénal et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie. Le bilan rénal et l'uricémie seront faits régulièrement tous les mois.

1- Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteurs de risque hépatique (éthylisme, antécédents d'hépatite) [cf Effets indésirables] **:**

Des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue (en particulier tuberculose multirésistante) et ce, avec précaution et sous surveillance médicale stricte.

La toxicité hépatique accrue par l'association de l'isoniazide, de la rifampicine et du pyrazinamide doit entraîner une surveillance régulière :
- de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple, au 8e jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois) ;
- des fonctions hépatiques (transaminases, bilirubine).

Le bilan hépatique est répété tous les 8 jours dans les premières semaines du traitement, puis tous les 15 jours.

L'élévation des transaminases au-delà de 3 fois la normale :
- dans le cadre d'une utilisation de courte durée, impose une surveillance hépatique accrue par dosages plus fréquents : l'élévation progressant à 2 examens successifs impose l'arrêt du traitement ;
- dans le cadre d'une utilisation de longue durée, impose l'arrêt du traitement. Un tel arrêt précoce est un paramètre important pour une normalisation du bilan hépatique.

Les cas d'hépatite associés à l'administration d'isoniazide étant plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 35 ans, il est recommandé dans cette population de mesurer les concentrations de transaminases au début du traitement, puis au moins 1 fois par mois au cours du traitement.

Il existe d'autres facteurs augmentant le risque de survenue d'hépatite incluant la consommation quotidienne d'alcool, une maladie hépatique chronique, l'administration de médicament par voie intraveineuse. Les femmes noires ou d'origine hispanique sont plus exposées au risque d'hépatite.

Dans certains cas, une hyperbilirubinémie peut se produire dans les premiers jours de traitement, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour l'excrétion hépatique. Une hyperbilirubinémie isolée et modérée ne constitue pas en soi une indication pour interrompre le traitement ; cette décision devant être prise après répétition des tests, en fonction des tendances observées et en tenant compte de l'état clinique du patient (cf Effets indésirables).

2 - Au plan de l'uricémie :

Si l'hyperuricémie dépasse 100 mg/ml (655 µmol/l), un traitement correcteur (à l'exception des inhibiteurs de la xanthine oxydase) est à envisager. Des arthralgies modérées, non goutteuses, répondent habituellement à un traitement symptomatique. La persistance des arthralgies, ou leur caractère goutteux, doit faire arrêter le traitement par Rifater.

3 - Au plan rénal :
- Sujets à fonction rénale normale : un bilan rénal mensuel est suffisant.
- Sujets insuffisants rénaux chroniques : s'il y a nécessité absolue, le traitement par Rifater pourra être utilisé en milieu spécialisé.

4 - Neuropathies périphériques :
- Examen clinique neurologique régulier.
- Prudence particulière d'administration chez l'éthylique.
- L'administration de pyridoxine (vitamine B_6) prévient ou fait régresser les rares cas de neuropathie provoqués par le médicament tout particulièrement chez les sujets âgés ou malnutris.

5 - Traitement intermittent :

Les manifestations d'hypersensibilité sont fréquemment, voire exclusivement, liées à des administrations intermittentes ou à des arrêts-reprises de la rifampicine (cf Effets indésirables).

6 - Précautions liées aux traitements associés : (cf Interactions).

7 - Au plan surrénal :

La prise de Rifater peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde. Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction corticosurrénalienne au moindre doute.

8 - Interactions avec les examens paracliniques :

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B_{12} ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

La lecture des bandelettes réactives, de type Acétest, pour la recherche d'une cétonurie est ininterprétable chez les malades traités par le pyrazinamide.

Une réactivité croisée avec fausse positivité urinaire aux opiacés ayant été rapportée chez des patients traités par rifampicine, en particulier lors de la détection par méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Contre-indiquées :

Liées à la rifampicine :
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
  Pour l'association (saquinavir + ritonavir) : risque de toxicité hépatocellulaire sévère. Dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases « boostés ».
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.
- Télaprévir : diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Voriconazole : diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Déconseillées :

Liées à l'isoniazide :
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Disulfirame : troubles du comportement et de la coordination.

Liées à la rifampicine :
- Aprépitant : diminution très importante des concentrations d'aprépitant.
- Atorvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Bocéprévir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprevir. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Bosentan : risque de diminution, importante pour la rifampicine, des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Dabigatran : diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.
- Fluconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Ivacaftor : diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte de l'efficacité.
- Kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.
- Midazolam : risque d'absence d'effet du midazolam avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Névirapine : diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Posaconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Quétiapine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par inducteur, avec risque d'inefficacité.
- Quinine : risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Ranolazine : diminution très importante des concentrations de ranolazine.
- Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.
- Simvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Télithromycine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Liées à l'isoniazide :
- Anesthésiques volatils halogénés : potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide. En cas d'intervention programmée, par prudence, arrêter le traitement par l'isoniazide une semaine avant l'intervention et ne le reprendre que 15 jours après.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif). Décrit pour la prednisolone. Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole. Espacer les prises des deux anti-infectieux d'au moins 12 heures. Surveiller les concentrations plasmatiques du kétoconazole et adapter éventuellement sa posologie.
- Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) : surdosage en phénytoïne (diminution de son métabolisme). Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par l'isoniazide et après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pyrazinamide : addition des effets hépatotoxiques. Surveillance clinique et biologique.
- Rifampicine : augmentation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide - cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
- Stavudine : risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début de traitement.

Liées à la rifampicine :
- Albendazole : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Antagonistes des canaux calciques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antiarythmiques classe IA : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).
- Antidiabétiques glitazones : diminution des concentrations plasmatiques de la glitazone par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de la glitazone pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antivitamines K : diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
- Buspirone : diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Carvédilol : diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par la rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.
- Clozapine : risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la rifampicine.
- Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine ou bien préférer la digoxine moins métabolisée par le foie.
- Efavirenz : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'efavirenz par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmen-

tation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.
Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Halopéridol : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Immunosuppresseurs : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Isoniazide : augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Linezolide : risque de diminution de l'efficacité du linézolide par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie du linézolide pendant le traitement par la rifampicine.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Minéralocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.
Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Morphine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Progestatifs non contraceptifs (associés ou non à un estrogène) : diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Terbinafine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.
- Théophylline (et par extrapolation aminophylline) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique). Surveillance clinique et si besoin, de la théophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique. Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la rifampicine.
- Acide valproïque (et par extrapolation valpromide) : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Zolpidem : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.
- Zopiclone : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

A prendre en compte :

Liées à la rifampicine :
- Exémestane : risque de diminution de l'efficacité de l'exemestane par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur enzymatique.
- Métoprolol, propranolol : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêta-bloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Pérampanel : diminution importante (jusqu'aux deux tiers) des concentrations de pérampanel.
- Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Rifampicine :
L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène, chez le rat et la souris, à doses élevées.
En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée, au cours de la grossesse, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

Isoniazide :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'isoniazide. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation de l'isoniazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Pyrazinamide :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du pyrazinamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Au total pour l'association, en raison de la présence de pyrazinamide, il est préférable de ne pas utiliser cette association, sauf s'il existe des facteurs de résistance. En conséquence, l'utilisation de cette association ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, tout en sachant que, chez la femme enceinte, le traitement efficace d'une tuberculose active doit être maintenu tel qu'il était prescrit avant la grossesse.
Lorsqu'elle est administrée en fin de grossesse, cette association peut entraîner des hémorragies maternelles et néonatales précoces. Le risque hémorragique est augmenté en association avec la rifampicine. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement, et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né, semblent efficaces. Une association avec la pyridoxine est souhaitable.

ALLAITEMENT :
En raison du passage dans le lait maternel des composés de cette association, l'allaitement est déconseillé.
L'isoniazide est faiblement lié aux protéines plasmatiques et le passage dans le lait maternel est démontré, avec des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles. Dans la mesure où il existe un risque potentiel de défaut d'acétylation chez le nouveau-né et compte tenu de la neurotoxicité et de l'hépatotoxicité de l'isoniazide, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies en utilisant la convention (CIOMS) suivante : très fréquent ($\geqslant$ 10 %), fréquent ($\geqslant$ 1 % et < 10 %), peu fréquent ($\geqslant$ 0,1 % et < 1 %), rare ($\geqslant$ 0,01 % et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Rifampicine :
Des réactions à la rifampicine apparaissent lors des traitements quotidiens ou intermittents :

Infections et infestations
- Fréquence indéterminée : colite pseudomembraneuse, syndrome grippal consistant en épisodes fébriles (pyrexie), frissons, maux de tête, étourdissements et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3e et le 6e mois de traitement.
La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 pour cent des patients recevant des traitements une fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : thrombocytopénie avec ou sans purpura, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura.
- Peu Fréquent : leucopénie
- Fréquence indéterminée : des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections endocriniennes :
- Fréquence indéterminée : décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Trouble du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : perte de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés.

Affection du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : dans les cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue ou reprise.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : choc, réactions vasomotrices, vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissement.
- Peu fréquent : diarrhées.
- Fréquence indéterminée : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente).

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : Hépatite, hyperbilirubinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une atteinte hépatique ou une hépatite peuvent être observées dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du 1er mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie. Une nécrose corticale a également été rapportée. Coloration anormale de l'urine.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie fœto-maternelle.

Affection des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée : troubles menstruels.

Affections congénitales, familiales et génétiques :
- Fréquence indéterminée : porphyrie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : œdème.

Investigations :
- Fréquent : augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aminotransférase aspartate (ASAT), augmentation de l'aminotransférase alanine (ALAT).
- Fréquence indéterminée : diminution de la pression artérielle, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques.

Isoniazide :

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Gynécomastie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), éruption cutanée, acné, nécrolyse épidermique toxique (TEN, Syndrome de Lyell), Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dermatite exfoliative, pemphigus.

Affections gastro-intestinales :
- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques.
- Fréquence indéterminée : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Hépatotoxicité : élévation relativement fréquente des transaminases, bilirubinurie, rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certaines pouvant être sévères et parfois fatales.
L'hépatotoxicité est accrue par association à la rifampicine, par un mécanisme d'induction enzymatique. D'autres inducteurs enzymatiques pourraient avoir le même effet (barbituriques).

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : vascularite.

Affections du système nerveux :
- Neurotoxicité : elle semble due au principe actif lui-même par carence en pyridoxine :
  - neuropathies périphériques, annoncées par des paresthésies distales qui surviennent surtout chez les acétyleurs lents, le dénutri et l'éthylique ;
  - convulsions.

Affections psychiatriques :
- Troubles psychiques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie.
- Sur terrain prédisposé, et en particulier lors d'association avec l'éthionamide, on a noté : accès maniaques, délires aigus ou dépressions.
- anorexie.

Affections oculaires :
- Névrite et atrophie optiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Pyrexie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Myalgies, arthralgies.
- Exceptionnellement : syndrome rhumatoïde, algodystrophie (syndrome épaule-main), syndrome lupique.

Affection du système immunitaire :
- De nombreux effets toxiques sont liés à une hypersensibilité et/ou à des doses élevées (supérieures à 10 mg/kg).
- Réactions d'hypersensibilité.
- Rarement : fièvre, éruptions cutanées, acné, ictère ou purpura, lymphadénie, éosinophilie, dyscrasie sanguine.

Pyrazinamide :

Hépatites cytolytiques :
- L'apparition d'hépatite biologique non symptomatique est fréquente.
- L'apparition de signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), d'asthénie marquée ou de fièvre, ou a fortiori un subictère, doit alerter et faire faire un bilan hépatique incluant un TP.
- Des cas d'hépatites plus sévères avec ictère, de rares cas d'hépatite aigue parenchymateuse et de décès ont été rapportés à la suite de la prise de pyrazinamide notamment en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, en particulier l'isoniazide (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Élévation de l'uricémie et arthralgies :
- L'hyperuricémie est très fréquente (cf Précautions d'emploi).
- Les arthralgies sont observées dans environ 1 % des cas (cf Précautions d'emploi).

Autres effets indésirables :
- Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et/ou fièvre, asthénie marquée (cf Effets hépatiques).
- Rash, érythème.
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'adulte, des manifestations de surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g.

Les symptômes observés sont le plus souvent liés à l'isoniazide dont la dose létale est de 200 mg/kg. L'absorption de dose massive entraîne des signes dont l'apparition se situe entre 1/2 h et 3 h : nausées, vomissements, vertiges, troubles visuels, hallucinations, coloration rouge des téguments et de l'urine en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases.

Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés. Des œdèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été établie et la dose minimale létale semble très variable notamment en fonction de l'existence de co-morbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool).

Possibilité d'installation d'un coma convulsif, responsable d'anoxie pouvant entraîner la mort.

Biologie :

Il existe une acidose métabolique, une cétonurie et une hyperglycémie.

Traitement :

En centre spécialisé : par lavage d'estomac, lutte contre l'acidose, réanimation cardiorespiratoire, administration d'anticonvulsivants et de fortes doses de pyridoxine. Dans les cas sévères, on peut réaliser une épuration par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antimycobactérien, antituberculeux, code ATC : J04AM05 (J : Anti-infectieux).

Les 3 principes actifs de ce médicament, sont des antituberculeux bactéricides. Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles extracellulaires à croissance rapide et ont également une activité bactéricide intracellulaire. La rifampicine est active sur le Mycobacterium tuberculosis en croissance lente et intermittente.

- La rifampicine agit sur la RNA polymérase DNA dépendante des souches sensibles. Elle interagit avec la RNA polymérase bactérienne sans inhiber les systèmes enzymatiques de l'hôte.
  Sur le plan de la résistance du bacille tuberculeux :
  - Rareté des résistances primaires : de l'ordre de 0,25 % pour la rifampicine et 2 % pour l'isoniazide en France, négligeable pour le pyrazinamide.
  - Moindre risque de résistance acquise (faible taux de mutants résistants) en association.
  - Absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux.
- L'isoniazide est actif sur le bacille tuberculeux en croissance rapide.
- Le pyrazinamide dérivé comme l'isoniazide de la nicotinamide est actif sur les bacilles intracellulaires localisés particulièrement dans l'environnement acide des macrophages.

Spectre d'activité antibactérienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Rifampicine :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

- Staphylococcus spp : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 16 mg/l.
- Autres bactéries : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus méti-S, staphylococcus méti-R* (2-30 %), staphylococcus à coagulase négative (0-25 %), streptocoques A, B, C, G, Streptococcus pneumoniae, Streptocoques viridans ou non groupables.
- Aérobies à Gram − : Branhamella catarrhalis, brucella, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, pasteurella.
- Anaérobies : bacteroides, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, fusobacterium, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.
- Autres : Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, legionella, Mycobacterium africanum (?), Mycobacterium bovis (?), Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : entérocoques.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram − : entérobactéries, pseudomonas.
- Autres : mycobactéries atypiques (sauf Mycobacterium kansasii).

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Isoniazide :

Espèces sensibles :

- Autres : Mycobacterium africanum (?), Mycobacterium bovis (?), Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium tuberculosis (3-12 %).

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Autres : Mycobacterium kansasii.

Espèces résistantes :

- Autres : mycobactéries atypiques (sauf Mycobacterium kansasii).

Pyrazinamide :

Espèces sensibles :

- Autres : Mycobacterium africanum (?), Mycobacterium tuberculosis.

Espèces résistantes :

- Autres : Mycobacterium bovis, Mycobacterium bovis BCG, mycobactéries atypiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Rifampicine :

Absorption :

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale. La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la rifampicine. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 10 µg/ml sont atteintes en 2-3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Distribution :

Le volume de distribution apparent est de 0,8 l/kg chez l'adulte et de 1,1 l/kg chez l'enfant. La liaison aux protéines sériques est d'environ 80 %.

La pénétration intracellulaire est bonne jusque dans les macrophages incluant les B.K.

La diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, le foie et le rein ; bonne dans les autres tissus, mais faible dans l'os compact, dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

Biotransformation :

La rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine, qui a la même activité antibactérienne. La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose ; elle est d'environ 2,5 heures après une dose unique de 300 mg, de 3-4 heures après 600 mg et d'environ 5 heures après 900 mg. Après administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la biodisponibilité de la rifampicine diminue et sa demi-vie s'abaisse à 1-2 heures après des doses répétées de 600 mg. Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre métabolisme ; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire ; 80 % de la quantité excrétée étant constitués par un métabolite, la désacétyl-rifampicine.

La rifampicine est également retrouvée dans les urines. Entre 150 mg et 900 mg, 4 à 18 % de la dose sont excrétés dans les urines de façon dose-dépendante et sous forme inchangée.

L'élimination dans le lait est d'environ 2 µg/ml après une prise de 600 mg, et dans la salive, en moyenne de 0,5 µg/ml après une prise de 600 mg.

Caractéristiques selon les patients :

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques sont semblables à celles des sujets jeunes. Lors d'atteinte fonctionnelle rénale, la demi-vie d'élimination n'augmente qu'à des doses dépassant 600 mg/jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cours de dialyse. Quand la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques s'élèvent et la demi-vie d'élimination augmente. En présence d'un dysfonctionnement hépatique grave, il faudra éventuellement réajuster la posologie.

Isoniazide :

L'isoniazide donne un pic de concentration maximale 1 à 2 heures après l'administration orale. A la 3ème heure, la concentration plasmatique efficace doit être comprise entre 1 et 2 µg/ml. L'isoniazide diffuse bien dans tout l'organisme, notamment dans la plèvre, le poumon, les crachats, la salive, les liquides céphalo-rachidien, péritonéal et ascitique. L'isoniazide passe également la barrière placentaire. Sa concentration dans le lait est identique à celle du plasma.

L'isoniazide est essentiellement métabolisé par acétylation en acétylisoniazide. Ce métabolisme est génétiquement déterminé. On distingue deux types de population : les « acétyleurs lents » et les « acétyleurs rapides ».

L'acétylisoniazide est ensuite transformé en acétylhydrazine qui serait responsable de l'hépatotoxicité de l'isoniazide. L'acétylhydrazine est à son tour acétylé en diacétylhydrazine dénué de toxicité. La demi-vie plasmatique est en moyenne de 1 h pour les acétyleurs rapides et de 3 h pour les acétyleurs lents.

75 à 95 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines de 24 h essentiellement sous forme de métabolites. Les autres voies d'élimination (selles, salive) sont quantitativement peu importantes.

Pyrazinamide :

Résorption :

Rapide et totale, au niveau gastro-intestinal ; le pic sérique, obtenu vers la 2ème heure, est de 33 µg/ml en moyenne après une prise de 1,5 g.

Liaison aux protéines :

Pratiquement nulle.

Distribution :

- Bonne pénétration intracellulaire jusque dans les macrophages incluant les B.K.
- Diffusion tissulaire : l'expérimentation animale a montré la diffusion du pyrazinamide dans le poumon, le foie et le rein. Chez l'homme, les concentrations atteintes dans le poumon tuberculeux sont d'environ 15 µg/ml ; le passage dans le LCR est bon (en cas de méningite seulement) avec des concentrations voisines des taux sériques.
- Passage dans le lait et le placenta : aucune donnée dans la littérature.

Biotransformation :

Le pyrazinamide est métabolisé par le foie en acide pyrazinoïque (présentant in vitro la même activité que le pyrazinamide) qui est lui-même dégradé secondairement en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque.

Élimination :

Presque exclusivement rénale, sous forme principalement d'acide pyrazinoïque (environ 40 %) et d'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque (environ 30 %). L'élimination sous forme de pyrazinamide inchangé ne dépasse pas, en 24 heures, 4 % de la dose administrée ; mais le taux urinaire de pyrazinamide inchangé est malgré tout de 50 µg/ml en moyenne. La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 heures après une prise de 1,5 g.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure ou égale à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932993536 (1987, RCP rév 13.10.17).

Prix : 23,50 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RIFINAH ®

isoniazide, rifampicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 300 mg/150 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Rifampicine	300 mg
Isoniazide	150 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, carmellose sodique, stéarate de calcium, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Enrobage :* gomme arabique, gélatine, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane (E171), kaolin, talc, saccharose, povidone, silice colloïdale anhydre, laque de jaune orangé S (E110).

Excipients à effet notoire : saccharose, jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées au traitement de la tuberculose sous toutes ses formes, notamment la tuberculose pulmonaire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte de plus de 50 kg.

Principes de traitement :

La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel.

Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.

Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.

Pour être efficace, ce traitement doit :

- associer plusieurs antituberculeux :
  - trois ou quatre jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et de toute façon pendant au moins 2 mois),
  - au moins deux ensuite pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées, pour éviter tout surdosage).

La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA), avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB).

Posologie du traitement :

2 comprimés par jour en une seule prise :

- dose usuelle de rifampicine : 8 à 12 mg/kg/jour,
- dose usuelle d'isoniazide : 5 mg/kg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux rifamycines et à l'isoniazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique.
- Porphyries.
- Intervention avec anesthésie générale.
- Association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (cf Interactions).
- Association avec le praziquantel, le télaprévir ou le voriconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Rifinah 300 mg/150 mg, comprimé enrobé est l'association de deux composants. Ils ont tous deux été associés à l'apparition de troubles hépatiques.

MISES EN GARDE :

- L'isoniazide peut provoquer des crises convulsives, en cas de surdosage (acétyleurs lents) ou sur terrain prédisposé. Une surveillance étroite et l'administration concomitante d'anticonvulsivants sont essentielles.
- L'isoniazide peut accroître les taux sanguins de phénytoïne et entraîner des signes toxiques avec nystagmus, ataxie, confusion (cf Interactions).
- Des hépatites sévères et parfois fatales peuvent survenir lors de traitement par isoniazide et même après plusieurs mois de traitement. Le risque de développer une hépatite est lié à l'âge.
  Le traitement doit être arrêté immédiatement si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels que : fatigue, faiblesse, malaises, anorexie, nausées ou vomissements. La poursuite du traitement peut provoquer des atteintes hépatiques sévères. Une surveillance étroite doit être mise en place lors de l'administration d'isoniazide chez les patients ayant une maladie hépatique chronique ou souffrants d'une insuffisance rénale sévère.
  Cf Précautions d'emploi : « Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteurs de risque hépatique ».
- Des cas de réactions cutanées graves, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de syndrome de Lyell (Toxic Epidermal Necrolysis ou TEN) parfois fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'isoniazide (cf Effets indésirables). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes des réactions cutanées et doivent être surveillés étroitement. Si des signes ou symptômes de SJS ou de TEN (éruption cutanée progressive souvent accompagnée de bulles et de lésions des muqueuses) se développent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin. Le traitement par l'isoniazide doit être arrêté définitivement en l'absence d'une étiologie identifiée.
- Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement antituberculeux (cf Effets indésirables).
  Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.
  Si de tels signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.
  Le traitement par Rifinah 300 mg/150 mg, comprimé enrobé doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.
- Excipients à effets notoires :
  - Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
  - Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- En association avec l'aprépitant, atorvastatine, bocéprévir, bosentan, dabigatran, dronédarone, fentanyl, fluconazole, inhibiteurs des tyrosines kinases, itraconazole, kétoconazole, midazolam, névirapine, nimodipine, quétiapine, quinine, posaconazole, ranolazine, simvastatine, télithromycine, estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, miansérine, sertraline, vémurafénib, carbamazépine et le disulfirame (cf Interactions).
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Fonctions hépatiques perturbées (cf Effets indésirables) :

Des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue et ce, avec précaution et sous surveillance médicale stricte.

Le risque de toxicité hépatique accrue possible de l'isoniazide et de la rifampicine doit entraîner une surveillance clinique et biologique régulière :
- de l'hémogramme (+ plaquettes), par exemple au 8e jour, à la fin du 1er mois, puis de façon plus espacée (2 mois),
- des fonctions hépatiques (transaminases, bilirubine).

Si des signes d'atteinte hépatique cellulaire (hépatite) apparaissent, le traitement doit être interrompu.

Les cas d'hépatite associés à l'administration d'isoniazide étant plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 35 ans, il est recommandé dans cette population de mesurer les concentrations de transaminases au début du traitement, puis au moins 1 fois par mois au cours du traitement. Il existe d'autres facteurs augmentant le risque de survenue d'hépatite incluant la consommation quotidienne d'alcool, une maladie hépatique chronique, l'administration de médicament par voie intraveineuse. Les femmes noires ou d'origine hispanique sont plus exposées au risque d'hépatite.

Dans certains cas, une hyperbilirubinémie peut se produire dans les premiers jours de traitement, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour l'excrétion hépatique. Une hyperbilirubinémie isolée et modérée ne constitue pas en soi une indication pour interrompre le traitement ; cette décision devant être prise après répétition des tests, en fonction des tendances observées et en tenant compte de l'état clinique du patient (cf Effets indésirables).

Coloration anormale des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes :

La rifampicine peut entraîner une coloration anormale (jaune, orange, rouge, brune) des dents, de l'urine, de la sueur, des crachats et des larmes ; le patient doit en être informé. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Neuropathies périphériques :
- Examen clinique neurologique régulier.
- Prudence particulière d'administration chez l'éthylique.
- L'administration de pyridoxine (vitamine B6) prévient ou fait régresser les rares cas de neuropathie provoqués par le médicament, tout particulièrement chez les sujets âgés ou malnutris.

Traitement intermittent :

Les manifestations d'hypersensibilité sont fréquemment, voire exclusivement, liées à des administrations intermittentes ou à des arrêts-reprises de la rifampicine (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS LIÉES AUX TRAITEMENTS ASSOCIÉS :
(Cf Interactions.)

Au plan surrénal :

La prise de Rifinah peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement corticoïde (cf Effets indésirables). Il est donc recommandé de surveiller ces patients et de réaliser les tests de fonction cortico-surrénalienne au moindre doute.

Interactions avec les examens paracliniques :

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B12 ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition, à titre temporaire, avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

Une réactivité croisée avec fausse positivité urinaire aux opiacés ayant été rapportée chez des patients traités par rifampicine, en particulier lors de la détection par méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticules in Solution), il est recommandé de vérifier les résultats par des tests tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

DC INTERACTIONS

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Associations contre-indiquées :

Liées à la rifampicine :
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
  Pour l'association (saquinavir + ritonavir) : risque de toxicité hépatocellulaire sévère. Dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases « boostés ».
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique du praziquantel par la rifampicine.
- Télaprévir : diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Voriconazole : diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Associations déconseillées :

Liées à l'isoniazide :
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Disulfirame : troubles du comportement et de la coordination.

Liées à la rifampicine :
- Aprépitant : diminution très importante des concentrations d'aprépitant.
- Atorvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Bocéprévir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprévir. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Bosentan : risque de diminution, importante pour la rifampicine, des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Dabigatran : diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Préférer un autre morphinique.
- Fluconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Inhibiteurs des tyrosines kinases : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Ivacaftor : diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte de l'efficacité.
- Kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.
- Midazolam : risque d'absence d'effet du midazolam avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Névirapine : diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Posaconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Quétiapine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par inducteur, avec risque d'inefficacité.
- Quinine : risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.
- Ranolazine : diminution très importante des concentrations de ranolazine.
- Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.
- Simvastatine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
- Télithromycine : diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Liées à l'isoniazide :
- Anesthésiques volatils halogénés : potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide. En cas d'intervention programmée, par prudence, arrêter le traitement par l'isoniazide une semaine avant l'intervention et ne le reprendre que 15 jours après.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) ; décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole. Espacer les prises des deux anti-infectieux d'au moins 12 heures. Surveiller les concentrations plasmatiques du kétoconazole et adapter éventuellement sa posologie.
- Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) : surdosage en phénytoïne (diminution de son métabolisme). Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par l'isoniazide et après son arrêt.
- Pyrazinamide : addition des effets hépatotoxiques. Surveillance clinique et biologique.
- Rifampicine : augmentation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
- Stavudine : risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début de traitement.

Liées à la rifampicine :
- Albendazole : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Antagonistes des canaux calciques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antiarythmiques classe IA : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).
- Antidiabétiques glitazones : diminution des concentrations plasmatiques de la glitazone par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de la glitazone pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antivitamines K : diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
- Buspirone : diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.
- Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Carvédilol : diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par la rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.
- Clozapine : risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la rifampicine.
- Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.
- Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine ou bien préférer la digoxine moins métabolisée par le foie.
- Efavirenz : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'efavirenz par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Glucocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Halopéridol : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Immunosuppresseurs : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Isoniazide : augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (augmentation de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Linézolide : risque de diminution de l'efficacité du linézolide par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie du linézolide pendant le traitement par la rifampicine.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Minéralocorticoïdes : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Morphine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Progestatifs non contraceptifs (associés ou non à un estrogène) : diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
- Terbinafine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.
- Théophylline (et par extrapolation aminophylline) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique). Surveillance

clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique. Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la rifampicine.
- Acide valproïque (et par extrapolation valpromide) : risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique, et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Zolpidem : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.
- Zopiclone : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte :

Liées à la rifampicine :

- Exémestane : risque de diminution de l'efficacité de l'exémestane par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur enzymatique.
- Métoprolol, propranolol : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Pérampanel : diminution importante (jusqu'aux deux tiers) des concentrations de pérampanel.
- Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Rifampicine :

L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène, chez le rat et la souris, à doses élevées.

En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Bien que la rifampicine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang ombilical des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée, au cours de la grossesse, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

Isoniazide :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'isoniazide. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de l'isoniazide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation de cette association ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, tout en sachant que, chez la femme enceinte, le traitement efficace d'une tuberculose active doit être maintenu tel qu'il était prescrit avant la grossesse. Une association avec la pyridoxine est souhaitable, en raison de la présence de l'isoniazide.

Lorsqu'elle est administrée en fin de grossesse, cette association peut entraîner des hémorragies maternelles et néonatales précoces. Le risque hémorragique est augmenté en association avec la rifampicine. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement, et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né, semblent efficaces. Une association avec la pyridoxine est souhaitable.

ALLAITEMENT :

En raison du passage dans le lait maternel des composés de cette association, l'allaitement est déconseillé. L'isoniazide est faiblement lié aux protéines plasmatiques et le passage dans le lait maternel est démontré, avec des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles. Dans la mesure où il existe un risque potentiel de défaut d'acétylation chez le nouveau-né et compte tenu de la neurotoxicité et de l'hépatotoxicité de l'isoniazide, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La rifampicine et l'isoniazide sont habituellement bien tolérés aux doses recommandées.

Les fréquences sont définies en utilisant la convention (CIOMS) suivante :

Très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % et < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 %, < 1 %), rare (⩾ 0,01 %, et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Rifampicine :

Des réactions à la rifampicine apparaissant lors des traitements quotidiens ou intermittents :

Infections et infestations :

- Fréquence indéterminée : colite pseudomembraneuse, syndrome grippal consistant en épisodes fébriles (pyrexie), frissons, maux de tête, étourdissements et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3[e] et le 6[e] mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 pour cent des patients recevant des traitements une fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : thrombocytopénie avec ou sans purpura, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura.
- Peu fréquent : leucopénie
- Fréquence indéterminée : des cas de coagulation intravasculaire disséminée parfois fatals ont été rapportés, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique.

Affections endocriniennes :

- Fréquence indéterminée : décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : perte de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : des cas isolés de troubles psychiatriques ou psychiques ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

- Fréquence indéterminée : dans les cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue ou reprise.

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : coloration anormale des larmes. La rifampicine peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : choc, réactions vasomotrices, vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : dyspnées, troubles respiratoires et asthmatiformes, expectoration de couleur anormale.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissement.
- Peu fréquent : diarrhées.
- Fréquence indéterminée : autres troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, météorisme, coloration anormale des dents (pouvant être permanente).

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : hépatite, hyperbilirubinémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une atteinte hépatique ou une hépatite peuvent être observées dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du 1[er] mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine peut être observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une hyperbilirubinémie transitoire peut survenir dans les premiers jours de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), réaction d'hypersensibilité cutanée, prurit avec ou sans éruption, urticaire, dermatite allergique, pemphigoïde, coloration anormale de la sueur.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, myopathie, douleurs osseuses.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire rénale ou à une néphrite tubulo-interstitielle, chromaturie (coloration anormale de l'urine). Une nécrose corticale a également été rapportée.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- Fréquence indéterminée : hémorragie post-partum, hémorragie fœto-maternelle.

Affection des organes de reproduction et du sein :

- Fréquence indéterminée : troubles menstruels.

Affections congénitales, familiales et génétiques :

- Fréquence indéterminée : porphyrie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquence indéterminée : œdème.

Investigations :

- Fréquent : augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aminotransférase aspartate (ASAT), augmentation de l'aminotransférase alanine (ALAT).
- Fréquence indéterminée : diminution de la pression artérielle, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques.

Isoniazide :

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Gynécomastie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), éruption cutanée, acné, nécrolyse épidermique toxique (TEN, syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dermatite exfoliative, pemphigus.

Affections gastro-intestinales :

- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques.
- Fréquence indéterminée : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

- Hépatotoxicité : élévation relativement fréquente des transaminases, bilirubinurie, rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certaines pouvant être sévères et parfois fatales.
  L'hépatotoxicité est accrue par association à la rifampicine, par un mécanisme d'induction enzymatique. D'autres inducteurs enzymatiques pourraient avoir le même effet (barbituriques).

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : vascularite.

Affections du système nerveux :

- Neurotoxicité (elle semble due au principe actif lui-même par carence en pyridoxine) : neuropathies périphériques, annoncées par des paresthésies distales qui surviennent surtout chez les acétyleurs lents, le dénutri et l'éthylique.
- Convulsions.

Affections psychiatriques :

- Troubles psychiques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie.
- Sur terrain prédisposé, et en particulier lors d'association avec l'éthionamide, on a noté : accès maniaques, délires aigus ou dépressions.
- Anorexie.

Affections oculaires :

- Névrite et atrophie optiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Pyrexie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Myalgies, arthralgies.
- Exceptionnellement : syndrome rhumatoïde, algodystrophie (syndrome épaule-main), syndrome lupique.

Affection du système immunitaire :

- De nombreux effets toxiques sont liés à une hypersensibilité et/ou à des doses élevées (supérieures à 10 mg/kg). Réactions d'hypersensibilité :
- Rarement : fièvre, éruptions cutanées, acné, ictère ou hépatite, lymphadénie, éosinophilie, dyscrasie sanguine.
- En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'adulte, des manifestations de surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g.

Les symptômes observés sont le plus souvent liés à l'isoniazide dont la dose létale est de 200 mg/kg. L'absorption de dose massive entraîne des signes dont l'apparition se situe entre ½ h et 3 h : nausées, vomissements, vertiges, troubles visuels, hallucinations, coloration rouge des téguments et de l'urine en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases.

Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale, ont été rapportés lors de surdosage en rifampicine. Des œdèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été établie et la dose minimale létale semble très variable, notamment en fonction de l'existence de comorbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool). Possibilité d'installation d'un coma convulsif, responsable d'anoxie pouvant entraîner la mort.

Biologie :

Il existe une acidose métabolique, une cétonurie et une hyperglycémie.

Traitement :

En centre spécialisé par lavage d'estomac, lutte contre l'acidose, réanimation cardiorespiratoire, administration d'anticonvulsivants et de fortes doses de pyridoxine. Dans les cas sévères, on peut réaliser une épuration par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactérien, antituberculeux (J04AM02).

La rifampicine et l'isoniazide, les deux principes actifs de ce médicament sont des antituberculeux bactéricides. Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles extracellulaires à croissance rapide et ont également une activité bactéricide intracellulaire.

La rifampicine est active sur *Mycobacterium tuberculosis* en croissance lente et intermittente.

La rifampicine agit sur la RNA polymérase DNA dépendante des souches sensibles. Elle interagit avec la RNA polymérase bactérienne sans inhiber les systèmes enzymatiques de l'hôte.

L'isoniazide est actif sur le bacille tuberculeux en croissance rapide.

Spectre d'activité antibactérienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Isoniazide :

Espèces sensibles :

- autres : *Mycobacterium africanum* (?), *Mycobacterium bovis* (?), *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium tuberculosis* (3-12 %).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- autres : *Mycobacterium kansasii.*

Espèces résistantes :

- autres : mycobactéries atypiques (sauf *Mycobacterium kansasii*).

Rifampicine :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

- *Staphylococcus* spp : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 16 mg/l.
- Autres bactéries : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

Espèces sensibles :

- aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus* méti-S, *staphylococcus* méti-R * (2-30 %), *staphylococcus* à coagulase négative (0-25 %), streptocoques A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae, Streptocoques viridans* ou non groupables ;
- aérobies à Gram − : *Branhamella catarrhalis, brucella, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, pasteurella* ;
- anaérobies : *bacteroides, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, fusobacterium, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes* ;
- autres : *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, legionella, Mycobacterium africanum* (?), *Mycobacterium bovis* (?), *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis.*

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- aérobies à Gram + : entérocoques ;
- aérobies à Gram − : entérobactéries, *pseudomonas* ;
- autres : mycobactéries atypiques (sauf *Mycobacterium kansasii*).

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Rifampicine :

Absorption :

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale. La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la rifampicine. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 10 µg/ml sont atteintes en 2 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Distribution :

Le volume de distribution apparent est de 0,8 l/kg chez l'adulte et de 1,1 l/kg chez l'enfant. La liaison aux protéines sériques est d'environ 80 %.

La pénétration intracellulaire est bonne jusque dans les macrophages incluant les BK.

La diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, le foie et le rein ; bonne dans les autres tissus, mais faible dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

Biotransformation :

La rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine, qui a la même activité antibactérienne.

La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose ; elle est d'environ 2,5 heures après une dose

unique de 300 mg, de 3 à 4 heures après 600 mg et d'environ 5 heures après 900 mg. Après administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la biodisponibilité de la rifampicine diminue et sa demi-vie s'abaisse à 1 à 2 heures après des doses répétées de 600 mg. Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre métabolisme ; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire ; 80 % de la quantité excrétée étant constitués par un métabolite, la désacétyl-rifampicine.
La rifampicine est également retrouvée dans les urines. Entre 150 mg et 900 mg, 4 à 18 % de la dose sont excrétés dans les urines de façon dose-dépendante et sous forme inchangée.
L'élimination dans le lait est d'environ 2 µg/ml après une prise de 600 mg, et dans la salive, en moyenne de 0,5 µg/ml après une prise de 600 mg.
Caractéristiques selon les patients :
Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques sont semblables à celles des sujets jeunes. Lors d'atteinte fonctionnelle rénale, la demi-vie d'élimination n'augmente qu'à des doses dépassant 600 mg/jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cours de dialyse. Quand la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques s'élèvent et la demi-vie d'élimination augmente. En présence d'un dysfonctionnement hépatique grave, il faudra éventuellement réajuster la posologie.
Isoniazide :
L'isoniazide donne un pic de concentration maximale 1 à 2 heures après l'administration orale. A la 3e heure, la concentration plasmatique efficace doit être comprise entre 1 et 2 µg/ml. L'isoniazide diffuse bien dans tout l'organisme, notamment dans la plèvre, le poumon, les crachats, la salive, les liquides céphalorachidien, péritonéal et ascitique. L'isoniazide passe également la barrière placentaire. Sa concentration dans le lait est identique à celle du plasma.
L'isoniazide est métabolisé essentiellement par acétylation en acétylisoniazide. Ce métabolisme est génétiquement déterminé. On distingue deux types de population : les « acétyleurs lents » et les « acétyleurs rapides ». L'acétylisoniazide est ensuite transformé en acétylhydrazine qui serait responsable de l'hépatotoxicité de l'isoniazide. L'acétylhydrazine est à son tour acétylé en diacétylhydrazine dénué de toxicité. La demi-vie plasmatique est en moyenne de 1 heure pour les acétyleurs rapides et de 3 heures pour les acétyleurs lents.
75 à 95 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines de 24 heures essentiellement sous forme de métabolites. Les autres voies d'élimination (selles, salive) sont quantitativement peu importantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932954094 (1987, RCP rév 02.10.17).
Prix : 20,37 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RILUTEK®
riluzole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 50 mg (oblong, gravé « RPR 202 » sur l'une des faces, blanc) : Étui de 56, sous plaquettes thermoformées de 14.

COMPOSITION *p cp*
Riluzole (DCI) .... 50 mg
Excipients : Noyau : hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS
Rilutek est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).
Les essais cliniques ont montré que Rilutek augmente la survie des patients atteints de SLA (cf Pharmacodynamie). La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé. Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Rilutek n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.
L'efficacité et la sécurité d'emploi de Rilutek n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, Rilutek ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Rilutek ne doit être initié que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

POSOLOGIE :
La posologie quotidienne recommandée chez les adultes ou les personnes âgées est de 100 mg (50 mg toutes les 12 heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.
Populations à risque :
- Insuffisants rénaux : l'usage de Rilutek n'est pas recommandé chez l'insuffisant rénal en raison de l'absence d'étude à dose répétée réalisée chez ce type de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Personnes âgées : compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation de Rilutek dans cette population.
- Insuffisants hépatiques : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Population pédiatrique : l'usage de Rilutek n'est pas recommandé dans la population pédiatrique, en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole dans les maladies neurodégénératives de l'enfant ou de l'adolescent.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie hépatique ou taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement.
- Femme enceinte ou allaitante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Dysfonctionnement hépatique :
Le riluzole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou chez les patients présentant une légère élévation des transaminases sériques (ALAT/SGPT ; ASAT/SGOT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale), de la bilirubine et/ou des gamma-glutamyl transférases (GGT). Une perturbation de plusieurs paramètres hépatiques (en particulier taux de bilirubine élevé) doit faire déconseiller l'utilisation de riluzole (cf Effets indésirables).
Du fait du risque hépatique, le taux de transaminases sériques, dont les ALAT (SGPT), doit être contrôlé avant la mise sous traitement et pendant la durée du traitement par le riluzole.
Les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois pendant la première année et périodiquement ensuite. Ce suivi devra être plus fréquent chez les patients dont le taux d'ALAT s'élève sous traitement.
Le traitement par le riluzole devra être interrompu si les taux d'ALAT s'élèvent jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou au-delà. Les effets d'une réduction posologique ou d'une réadministration ultérieure chez les patients dont le taux d'ALAT a atteint ou dépassé 5 fois la limite supérieure de la normale ne sont pas connus. Toute réadministration du riluzole chez ces patients est donc déconseillée.
Neutropénie :
Les patients doivent être avertis qu'il convient d'informer leur médecin de toute maladie fébrile. La survenue d'une maladie fébrile doit entraîner un contrôle de la numération formule sanguine et une interruption du traitement par le riluzole en cas de neutropénie (cf Effets indésirables).
Maladie interstitielle pulmonaire :
Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, pour certains sévères, ont été rapportés chez des patients traités avec riluzole (cf Effets indésirables). Devant l'apparition de symptômes respiratoires tels que toux sèche et/ou dyspnée, une radiographie pulmonaire doit être réalisée. En cas de signes évocateurs d'une maladie interstitielle pulmonaire (opacités pulmonaires diffuses bilatérales), le riluzole doit être immédiatement arrêté. Dans la majorité des cas rapportés, les symptômes disparaissent après l'arrêt du produit et sous traitement symptomatique.
Insuffisant rénal :
Aucune étude à dose répétée n'a été réalisée chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Il n'y a pas eu d'études cliniques évaluant les interactions du riluzole avec d'autres médicaments. Des études in vitro utilisant des préparations à base de microsomes hépatiques humains suggèrent que le CYP 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif initial du riluzole. Les inhibiteurs du CYP 1A2 (dont la caféine, le diclofénac, le diazépam, la nicergoline, la clomipramine, l'imipramine, la fluvoxamine, la phénacétine, la théophylline, l'amitriptyline et les quinolones) peuvent potentiellement diminuer le taux d'élimination du riluzole, tandis que les inducteurs du CYP 1A2 (dont la fumée de cigarette, la nourriture fumée au charbon de bois, la rifampicine et l'oméprazole) pourraient augmenter le taux d'élimination du riluzole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Rilutek est contre-indiqué en cas de grossesse (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). Il n'y a pas d'expérience clinique d'utilisation du riluzole chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :
Rilutek est contre-indiqué chez la femme qui allaite (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). Le passage du riluzole dans le lait maternel humain n'est pas connu.

FERTILITÉ :
Les études sur la fertilité des rats ont révélé une légère diminution de la capacité de reproduction et de la fertilité à des doses de 15 mg/kg/jour (supérieures à la dose thérapeutique), probablement imputable à une certaine léthargie et sédation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les patients doivent être informés du risque d'étourdissements ou de vertiges ; la conduite de véhicules et l'utilisation de machines leur seront déconseillées en cas de survenue de ces effets.
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé des données de sécurité :
Dans les essais cliniques de phase III conduits chez les patients atteints de SLA et traités par riluzole, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été asthénie, nausées et anomalies des paramètres biologiques hépatiques.
Tableau sommaire des effets indésirables :
Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous et classés selon la fréquence définie par la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Fréquence indéterminée	Neutropénie sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction de type anaphylactique, angio-œdème
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, paresthésie buccale, somnolence
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Maladie interstitielle pulmonaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, vomissements
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des paramètres biologiques hépatiques
Fréquence indéterminée	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Douleur

Description des effets indésirables sélectionnés :
Anomalies des paramètres biologiques hépatiques :
L'élévation des alanine-aminotransférases apparaissait généralement dans les trois premiers mois du traitement par riluzole. Elle a été habituellement transitoire et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la limite supérieure de la normale après 2 à 6 mois malgré la poursuite du traitement. Ces élévations peuvent être associées à un ictère. Chez les patients des études cliniques (n = 20) présentant une élévation des ALAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement a été interrompu et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la LSN dans les 2 à 4 mois dans la plupart des cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Selon les données de l'étude, il s'avère que les patients asiatiques peuvent être plus sensibles aux anomalies des paramètres biologiques hépatiques : 3,2 % (194/5995) des patients asiatiques et 1,8 % (100/5641) des patients caucasiens.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des cas isolés de symptômes psychiatriques et neurologiques, d'encéphalopathie toxique aiguë s'accompagnant d'un état stuporeux, de coma et de méthémoglobinémie ont été observés.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être mis en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux (code ATC : N07XX02).
Mécanisme d'action :
Bien que la pathogenèse de la SLA ne soit pas totalement élucidée, il semble que le glutamate (principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central) joue un rôle dans la mort cellulaire liée à la maladie. Le riluzole agirait par inhibition de processus glutamatergiques. Le mécanisme d'action est incertain.
Efficacité et sécurité clinique :
Dans un essai randomisé, 155 patients ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant une durée de 12 à 21 mois. La survie, telle que définie ci-dessus (cf Indications : 2e paragraphe), a été significativement augmentée chez les patients recevant le riluzole comparativement au groupe placebo. La médiane de survie a été de 17,7 mois pour les patients recevant le riluzole contre 14,9 mois pour le groupe placebo.
Dans une étude dose-réponse, 959 patients atteints de SLA ont été randomisés en quatre groupes : riluzole 50, 100 ou 200 mg/jour et placebo, et ont été suivis pendant 18 mois. Chez les patients traités par 100 mg/jour de riluzole, la survie a été significativement augmentée par rapport à celle des patients recevant le placebo. L'effet du riluzole à la dose de 50 mg/jour n'a pas été statistiquement différent du placebo, l'effet du riluzole à la dose de 200 mg/jour a été comparable à l'effet observé avec 100 mg/jour. La médiane de survie a été d'environ 16,5 mois pour les patients recevant le riluzole à la dose de 100 mg/jour contre 13,5 mois pour le groupe placebo.
Dans un essai en groupe parallèle, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des malades à un stade avancé de la maladie, la durée de survie et les fonctions motrices n'ont pas été significativement différentes dans le groupe recevant le riluzole et dans le groupe placebo. Dans cette étude, la majorité des patients avaient une capacité vitale inférieure à 60 %.
Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des patients japonais, 204 malades ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant 18 mois. Dans cette étude, l'efficacité a été évaluée sur l'incapacité de se déplacer seul, sur l'atteinte fonctionnelle des membres supérieurs, la trachéotomie, le recours à la ventilation assistée, l'alimentation par sonde gastrique ou la mort. La survie sans trachéotomie dans le groupe de patients traités par riluzole n'a pas été significativement différente de celle du groupe placebo. Cependant, la puissance de cette étude à détecter des différences entre les groupes de traitements était faible. Une méta-analyse incluant cette étude et celles décrites plus haut montre un effet du riluzole par rapport au placebo moins marqué sur la survie, mais les différences sont toujours statistiquement significatives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les propriétés pharmacocinétiques du riluzole ont été évaluées après administration orale d'une dose unique allant de 25 à 300 mg et après administration orale réitérée de doses allant de 25 mg à 100 mg 2 fois par jour chez des volontaires sains de sexe masculin.
Les concentrations plasmatiques augmentent de façon linéaire avec la dose, et le profil cinétique est indépendant de la dose. Après administration répétée (50 mg de riluzole 2 fois par jour pendant 10 jours), la concentration plasmatique du riluzole inchangé double et l'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours.
Absorption :
Le riluzole est rapidement absorbé après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 60 à 90 minutes : Cmax = 173 ng/ml ± 72 (DS). Environ 90 % de la dose sont absorbés. La biodisponibilité absolue du riluzole est de 60 % ± 18.
La prise de nourriture riche en graisses réduit la vitesse et le niveau d'absorption du riluzole (diminution de la Cmax de 44 % et de l'aire sous la courbe de 17 %).
Distribution :
Le riluzole se distribue largement dans l'ensemble de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique. Son volume de distribution est d'environ 245 l ± 69 (3,4 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %, le riluzole étant lié essentiellement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines.
Biotransformation :
Le riluzole sous forme inchangée est le composant principal retrouvé dans le plasma. Il est fortement métabolisé par le cytochrome P450 puis subit une glucuronidation. Des études in vitro sur préparations de cellules de foie humain ont montré que le cytochrome P450 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme du riluzole.
Les métabolites identifiés dans les urines sont 3 dérivés phénoliques et 1 dérivé uréido. Du riluzole inchangé est également retrouvé.
La voie métabolique principale du riluzole est une oxydation initiale par le cytochrome P450 1A2, donnant le N-hydroxyriluzole (RPR 112512), principal métabolite

actif du riluzole. Ce métabolite est rapidement glucuronoconjugué en dérivés O- et N-glucuronides.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est de 9 à 15 heures. Le riluzole est éliminé principalement dans les urines. L'excrétion urinaire totale représente environ 90 % de la dose. Les glucuronides représentent plus de 85 % des métabolites retrouvés dans les urines. Seulement 2 % d'une dose de riluzole sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux : après administration orale d'une dose unique de 50 mg du riluzole, il n'y a pas de différence significative entre les paramètres cinétiques obtenus chez des patients insuffisants rénaux modérés ou sévères (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml/min) et des volontaires sains.
- Personnes âgées : les paramètres pharmacocinétiques de riluzole ne sont pas modifiés après administration répétée (50 mg de riluzole deux fois par jour pendant 4 jours et demi) chez les personnes âgées (> 70 ans).
- Dysfonctionnement hépatique : après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'AUC du riluzole est multipliée environ par 1,7 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques légers et environ par 3 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques modérés.
- Race : une étude clinique a été conduite chez 16 adultes volontaires sains, de sexe masculin, d'origine japonaise et caucasienne afin d'évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxyriluzole après administration orale biquotidienne répétée pendant 8 jours. Le groupe d'origine japonaise a montré une plus faible exposition au riluzole (Cmax 0,85 [IC 90 % 0,68-1,08] et une ASC_{inf} 0,88 [IC 90 % 0,69-1,13]) que le groupe caucasien et une exposition similaire au métabolite. La signification clinique de ces résultats demeure inconnue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun potentiel carcinogène n'a été démontré chez le rat et la souris avec le riluzole.

Les études standards de génotoxicité réalisées avec le riluzole ont été négatives. Deux études in vitro réalisées avec le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs. Sept autres études plus approfondies réalisées in vitro ou in vivo n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique pour ce métabolite. Sur la base de ces données, et en tenant compte des études négatives sur la carcinogénicité du riluzole chez la souris et le rat, l'effet génotoxique de ce métabolite est considéré comme dénué de signification clinique chez l'homme.

Des réductions des paramètres de la lignée rouge et/ou des altérations des paramètres biologiques hépatiques ont été notées de façon inconstante dans les études de toxicité subaiguë et chronique effectuées chez le rat et le singe. Chez le chien, une anémie hémolytique a été observée.

Dans une étude de toxicité conduite chez le rat, une absence de corps jaune ovarien a été notée avec une incidence plus grande dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Cette observation isolée n'a été enregistrée dans aucune autre étude ou espèce.

Ces données ont toutes été observées pour des doses 2 à 10 fois supérieures à la dose thérapeutique de 100 mg/jour.

Chez la rate gestante, un passage du ^{14}C-riluzole à travers la barrière placentaire vers le fœtus a été mis en évidence. Chez le rat, le riluzole entraîne une diminution du taux de grossesses et du nombre d'implantations pour des niveaux d'exposition systémique au moins 2 fois supérieurs à l'exposition systémique à la dose thérapeutique chez l'homme. Aucune malformation n'a été observée au cours des études de reproduction chez l'animal.

Chez la rate allaitante, le ^{14}C-riluzole passe dans le lait maternel.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie.

AMM EU /1/96/010/001 ; CIP 3400934164682 (1996, RCP rév 18.12.13).

Prix : 144,77 € (56 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 144,77 €. Collect.

Titulaire de l'AMM : Aventis Pharma SA.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

Les adresses des centres de pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

RIMACTAN® 300 mg gélule

rifampicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (brun et rouille) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Rifampicine (DCI) .... 300 mg

Excipients : stéarate de calcium, lactose. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, dioxyde de titane. *Encre d'impression :* shellac Glaze 47,5 % (20 % stérifié) dans l'éthanol (oxyde de fer noir, N-butanol, eau purifiée, propylèneglycol, éthanol anhydre, alcool isopropylique, solution d'ammoniaque 28 %).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées à :

Tuberculose sous toutes ses formes :

- Traitement en polythérapie :
  - tuberculose pulmonaire de 1[re] atteinte ou rechute ;
  - tuberculoses extrapulmonaires : méningite tuberculeuse, tuberculose urogénitale, ostéoarticulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestive, hépatosplénique, cutanée, etc.
- Chimioprophylaxie en bi ou monothérapie :
  - virages isolés des réactions cutanées tuberculiniques ;
  - sujets à réactions tuberculiniques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires ;
  - patients immunodéprimés en présence d'un contact avec des tuberculeux bacillaires ou susceptibles d'un réveil tuberculeux.

Autres infections à mycobactéries sensibles.

Lèpre dans le cadre de la polythérapie.

Brucellose.

Infections graves traitées en milieu hospitalier : à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram − sensibles.

Prophylaxie des méningites à méningocoque :

- Le but est d'éradiquer le germe *(Neisseria meningitidis)* du nasopharynx.
- La rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque ; elle est préconisée en prophylaxie chez deux types de personnes :
  - le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité ;
  - les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées du malade dans les dix jours précédant son hospitalisation.

La décision de traiter l'ensemble des membres d'une collectivité, en particulier les enfants, doit tenir compte des risques « d'exposition ». Cette prescription doit être rigoureuse afin de limiter les effets secondaires de la rifampicine et la possibilité d'apparition de souche résistante (1 à 10 % dans certaines études après traitement prophylactique).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tuberculose :

Principes de traitement :

La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel.

Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose. L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.

Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition (4 à 6 prélèvements), le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.

Pour être efficace, ce traitement doit :

- associer plusieurs antituberculeux :
  - 3 ou 4 jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois) ;
  - au moins 2 ensuite, pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à des doses efficaces (mais adaptées, pour éviter tout surdosage).

La chimiothérapie de la tuberculose associe habituellement la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) avec adjonction éventuelle d'éthambutol (EMB).

Posologie du traitement :

- Adulte : 8 à 12 mg/kg/jour, de préférence à distance des repas, en une prise.
- Enfant à partir de 6 ans : 15 (10-20) mg/kg/jour, en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg/jour. Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie. Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique...).

Le schéma habituel recommandé pour le traitement de la tuberculose pulmonaire non compliquée, à bacilles sensibles, est une trithérapie initiale : rifampicine, pyrazinamide, isoniazide pendant 2 mois. Celle-ci peut être remplacée par une quadrithérapie initiale incluant l'éthambutol en cas de rechute, de suspicion de résistance ou d'antécédents de tuberculose.

Ce traitement initial est suivi d'une phase de consolidation de 4 mois associant rifampicine et isoniazide (durée totale du traitement : 6 mois).

Si le malade n'a pas reçu de pyrazinamide à la phase initiale, la phase de consolidation doit être poursuivie 7 mois (durée totale du traitement : 9 mois).

A la phase de consolidation (à partir du 3[e] mois), l'association rifampicine + isoniazide peut être prescrite de façon intermittente 2 ou 3 fois par semaine. Ce mode d'administration rentre surtout dans le cadre des traitements supervisés et nécessite l'augmentation de la prise unitaire d'isoniazide.

En chimioprophylaxie :

La posologie est la même qu'en cas de tuberculose avérée. La durée du traitement est habituellement de 6 à 12 mois.

Lèpre :

Pour le traitement de la lèpre, les posologies recommandées par l'OMS sont :

Formes multibacillaires (LL, BL, BB) :

- Adulte :
  rifampicine : 600 mg une fois par mois, sous surveillance ;
  + dapsone : 100 mg par jour, auto-administrée ;
  + clofazimine : 300 mg une fois par mois, sous surveillance, et 50 mg par jour, auto-administrée.
- Enfant :
  rifampicine : 10 mg/kg une fois par mois ;
  + dapsone : 1 à 2 mg/kg/jour ;
  + clofazimine : 200 mg une fois par mois + 50 mg un jour sur deux.

Durée du traitement : au moins 2 ans.

Formes paucibacillaires (TT, BT) :

- Adulte :
  rifampicine : 600 mg une fois par mois, sous surveillance ;
  + dapsone : 100 mg (1 à 2 mg/kg) une fois par jour.
- Enfant :
  rifampicine : 10 mg/kg une fois par mois ;
  + dapsone : 1 à 2 mg/kg/jour.

Durée du traitement : 6 mois.

Brucellose :

En association :

Rifampicine : 900 mg/jour, en une prise le matin à jeun ;
+ doxycycline : 200 mg/jour en une prise, lors du repas du soir.

Pour les brucelloses aiguës, la durée du traitement est de 45 jours.

Infections graves à germe Gram + ou − :

Après élimination d'une éventuelle tuberculose, la rifampicine sera administrée, toujours en association à un autre antibiotique actif, en fonction des résultats de l'antibiogramme, à la posologie suivante :

- Adulte : 20 à 30 mg/kg/jour répartis en 2 prises, à prendre en dehors des repas.
- Enfant à partir de 6 ans : même posologie que l'adulte.

Prophylaxie des méningites à méningocoque :

La rifampicine sera donnée pendant 48 heures à la posologie suivante :

- Adulte : 600 mg toutes les 12 heures.
- Enfant à partir de 6 ans : 10 mg/kg toutes les 12 heures.

Insuffisance hépatique préexistante :

La posologie devra être diminuée (par exemple, pour la tuberculose, 5 mg/kg/jour en 1 prise, sans dépasser 900 mg/jour). On pourra s'aider du dosage de la rifampicinémie.

Insuffisance rénale :

Aux posologies élevées, dans les infections graves à germes Gram + ou Gram −, le degré d'insuffisance rénale peut imposer d'espacer les prises :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 30 ml/min) : vérifier la rifampicinémie au 2[e] ou 3[e] jour du traitement pour, éventuellement, espacer les prises.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : l'espacement des prises est indispensable.
  Les jours de dialyse, la posologie à utiliser sera celle préconisée chez le sujet non insuffisant rénal.

MODE D'ADMINISTRATION :

La forme gélule est réservée aux adultes et aux enfants à partir de 6 ans.

Pour garantir une absorption optimale, les gélules de rifampicine doivent être prises, de préférence à jeun, au moins ½ heure avant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Enfant en dessous de 6 ans en raison du risque de fausse-route.
- Hypersensibilité aux rifamycines.
- Porphyries.
- Antiprotéases : amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, delavirdine (cf Interactions).
- Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.

RELATIVES :

- Contraceptifs œstroprogestatifs et progestatifs, névirapine (cf Interactions).
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- En cours de traitement, l'émergence de mutants résistants, en particulier de staphylocoques, est possible. En conséquence, une telle acquisition de résistance devra être recherchée lors d'un échec thérapeutique afin, le cas échéant, de modifier l'antibiothérapie.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Si on réinstaure un traitement par la rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive. Chez l'adulte, on commencera par 150 mg par jour, dose que l'on augmente chaque jour de 150 mg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose utile. Dans ces cas, on surveillera attentivement la fonction rénale. En cas exceptionnel d'apparition de thrombocytopénie, de purpura, d'anémie hémolytique ou de grande insuffisance rénale, on cessera immédiatement et définitivement la médication.
- On évitera la prise discontinue de rifampicine en insistant lors de la prescription sur la nécessité d'une prise quotidienne régulière, excepté pour le traitement de la lèpre (cf Posologie/Mode d'administration).
- Après la fin du traitement, le produit éventuellement restant ne doit jamais être réutilisé sans avis médical (risque d'hypersensibilité).
- Surveillance régulière des fonctions hépatiques (en particulier en cas d'association avec l'isoniazide) et de l'hémogramme (+ plaquettes) par exemple au 8[e] jour, à la fin du 1[er] mois, puis de façon plus espacée (2 mois).
- La posologie doit être adaptée en cas :
  - d'insuffisance hépatique préexistante,
  - d'insuffisance rénale pour les posologies élevées (cf Posologie/Mode d'administration).

Interactions avec les examens paracliniques :

La rifampicine peut retarder l'excrétion biliaire des produits de contraste utilisés pour l'examen radiographique de la vésicule biliaire.

Les méthodes microbiologiques servant à déterminer la concentration plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B_{12} ne sont pas utilisables pendant le traitement par la rifampicine.

La rifampicine entre en compétition à titre temporaire avec la bilirubine et la BSP. Pour éviter les faux résultats positifs, le test à la BSP devra être réalisé le matin avant l'administration de la rifampicine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Contre-indiquées :

- Antiprotéases (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Delavirdine : diminution importante des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la delavirdine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Déconseillées :

- Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) : diminution de l'efficacité contraceptive (augmentation du métabolisme hépatique). Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Névirapine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antagonistes du calcium (décrit pour vérapamil, diltiazem et nifédipine) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de leur métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Antiarythmiques classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (accélération de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).
- Anticoagulants oraux : diminution de l'effet des anticoagulants oraux (augmentation de leur métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.

– Antifongiques (fluconazole, itraconazole, kétoconazole) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique). La diminution des concentrations plasmatiques du fluconazole est moins marquée que celle des deux autres azolés. Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller les concentrations plasmatiques de l'azolé antifongique et adapter éventuellement la posologie. Pour l'association rifampicine-kétoconazole : espacer les prises des deux anti-infectieux de 12 heures.
– Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
– Ciclosporine, tacrolimus : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'immunodépresseur par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie à l'arrêt de la rifampicine.
– Corticoïdes (gluco-minéralo, voie générale) : risque de diminution de l'efficacité des corticoïdes (augmentation de leur métabolisme) ; les conséquences pourraient être particulièrement importantes lorsque les corticoïdes sont administrés comme traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine.
– Digitoxine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt de la rifampicine ou bien préférer la digoxine moins métabolisée par le foie.
– Éfavirenz : diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral par augmentation de son métabolisme hépatique.
– Estrogènes et progestatifs (non contraceptifs) : diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'estrogène ou du progestatif pendant le traitement à la rifampicine et après son arrêt.
– Hormones thyroïdiennes (décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine) : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T_3 et de la T_4. Surveillance des concentrations sériques de T_3 et de T_4 et adaptation, si besoin, de la posologie de la lévothyroxine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
– Isoniazide : augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide (accélération de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide). Surveillance clinique et biologique de cette association classique. En cas d'hépatite, arrêter l'isoniazide.
– Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
– Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
– Morphine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
– Phénytoïne : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la phénytoïne par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage des concentrations plasmatiques de la phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
– Terbinafine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine (augmentation de sa clairance plasmatique). Adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
– Théophylline (base et sels) et aminophylline : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline (augmentation de son métabolisme par induction enzymatique). Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adapter, s'il y a lieu, la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
– Tolbutamide : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du tolbutamide par augmentation de son métabolisme hépatique. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
– Zidovudine : risque de diminution de l'efficacité de la zidovudine (accélération de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique régulière.
– Zolpidem : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

A prendre en compte :

– Alprénolol, métoprolol, propranolol (bêtabloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des bêtabloquants (accélération de leur métabolisme hépatique).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR : De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène chez le rat et la souris à doses élevées.

En clinique, l'utilisation de la rifampicine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance par la vitamine K_1 est proposé.

ALLAITEMENT : La rifampicine passe dans le lait maternel. Par conséquent, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions comme l'urine, les crachats et le liquide lacrymal. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Des réactions à la rifampicine apparaissent lors des traitements quotidiens ou intermittents comprenant :

– Manifestations cutanées :
 Occasionnellement : réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption et urticaire.
 Cas isolés : réactions d'hypersensibilité cutanées. Quelques cas isolés de syndrome de Lyell ont été rapportés.
– Manifestations gastro-intestinales :
 Occasionnellement : anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.
 Rarement : vomissements, diarrhées.
 Des cas isolés de colite pseudomembraneuse ont été rapportés.
– Manifestations hépatiques :
 Rarement : manifestations hépatiques d'hypersensibilité, d'apparition précoce (1er mois). Il peut apparaître une hypertransaminasémie isolée, exceptionnellement associée à des signes cliniques.
– Manifestations hématologiques et hémodynamiques :
 Rarement : éosinophilie, leucopénie et œdème.
 Des cas isolés de thrombocytopénie, avec ou sans purpura, peuvent apparaître, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura. Dans ces cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue.
– Manifestations endocriniennes :
 Occasionnellement : perturbations du cycle menstruel rapportées chez des patientes recevant des traitements antituberculeux prolongés contenant de la rifampicine.

Des réactions, apparaissant habituellement lors de traitements intermittents ou lors de la prise de la médication après interruption momentanée, plus probablement d'origine immunoallergique, ont été décrites :

– syndrome grippal (« flu-syndrom ») consistant en épisodes fébriles, frissons, maux de tête, vertiges et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3e et le 6e mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 % des patients recevant des traitements 1 fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus ;
– troubles respiratoires et asthmatiformes ;
– baisse de la pression artérielle et choc ;
– anémie hémolytique aiguë ;
– insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations suivantes ont été décrites lors de tentatives d'intoxication : sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et de l'urine en rapport avec la couleur de la rifampicine et l'hyperbilirubinémie, foie palpable, élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. Aucune perturbation cardiovasculaire, rénale, hématologique ou de l'équilibre électrolytique n'a été signalée. Après un traitement symptomatique, retour à la normale vers le 3e jour.

Conduite à tenir : en dehors des mesures habituelles en vue de l'élimination rapide du ou des produits ingérés, instituer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotiques antibactériens de la famille des rifamycines ; antituberculeux ; antilépreux (J : anti-infectieux).

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries.

Antituberculeux majeur, la rifampicine :

– procure, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur *Mycobacterium tuberculosis*, quelles que soient les variations individuelles et les modalités de prise ;
– exerce son effet bactéricide, à la fois sur les bacilles en phase de multiplication active et sur les bacilles quiescents (bacilles extracellulaires à multiplication lente et bacilles intracellulaires) ;
– est régulièrement active sur *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium bovis* et les mycobactéries atypiques du groupe I (*Mycobacterium kansasii...*) et fréquemment active sur les autres bactéries atypiques.

Sur le plan de la résistance du bacille tuberculeux :

– rareté des résistances primaires (de l'ordre de 0,25 % en France),
– absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux,
– moindre risque de résistance acquise (faible taux de mutants résistants) en association.

Antilépreux majeur.

Activité antibactérienne :

Son activité et, en particulier, son effet bactéricide sont les mêmes, que les germes soient en position extra ou intracellulaire.

Spectre d'activité antibactérienne de la rifampicine :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

– *Staphylococcus* sp : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 16 mg/l.
– Autres bactéries : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

– Aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (2 - 30 %), *Staphylococcus* à coagulase négative (0 - 25 %), streptocoques A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae,* streptocoques viridans ou non groupables.
– Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella.*
– Anaérobies : *Bacteroides, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.*
– Autres : *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnettii, Legionella, Mycobacterium africanum* (?), *Mycobacterium bovis* (?), *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium tuberculosis.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

– Aérobies à Gram + : entérocoques.

Espèces résistantes :

– Aérobies à Gram – : entérobactéries, *Pseudomonas.*
– Autres : mycobactéries atypiques (sauf *Mycobacterium kansasii*).

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Type de résistance :

– il n'a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante ;
– la résistance est de type chromosomique en un seul échelon ;
– l'apparition de mutants résistants sous monothérapie rend obligatoire l'association à un autre antibiotique actif (une monothérapie ne pourrait être envisagée qu'en cas d'administration de très courte durée, n'excédant pas 2 jours, comme dans le cas de la prophylaxie de la méningite à méningocoque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale. La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la rifampicine.

Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 10 µg/ml sont atteintes en 2 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Distribution :

– volume de distribution apparent : 0,8 l/kg chez l'adulte et 1,1 l/kg chez l'enfant. Liaison aux protéines sériques : environ 80 % ;
– bonne pénétration intracellulaire jusque dans les macrophages incluant les BK ;
– diffusion tissulaire excellente dans le poumon, le foie et le rein ; bonne dans les autres tissus, mais faible dans le LCR et seulement en cas de méningite. Important passage placentaire.

Biotransformation :

La rifampicine est métabolisée principalement en désacétylrifampicine qui a la même activité antibactérienne. La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose : elle est d'environ 2,5 heures après une dose unique de 300 mg, de 3 à 4 heures après 600 mg et d'environ 5 heures après 900 mg. Après administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la biodisponibilité de la rifampicine diminue et sa demi-vie s'abaisse à 1 à 2 heures après des doses répétées de 600 mg. Par son effet d'induction enzymatique au niveau du foie, la rifampicine accélère son propre métabolisme ; il en résulte que sa clairance systémique augmente après administration itérative. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire, 80 % de la quantité excrétée étant constitués par un métabolite, la désacétylrifampicine.

La rifampicine est également retrouvée dans les urines. Entre 150 mg et 900 mg, 4 à 18 % de la dose sont excrétés dans les urines de façon dose-dépendante et sous forme inchangée.

L'élimination dans le lait est d'environ 2 µg/ml après une prise de 600 mg et, dans la salive, en moyenne de 0,5 µg/ml après une prise de 600 mg.

Caractéristiques selon les patients :

Chez les sujets âgés, les concentrations plasmatiques sont semblables à celles des sujets jeunes.

Lors d'atteinte fonctionnelle rénale, la demi-vie d'élimination n'augmente qu'à des doses dépassant 600 mg/jour.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cours de dialyse.

Quand la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques s'élèvent et la demi-vie d'élimination augmente. En présence d'un dysfonctionnement hépatique grave, il faudra éventuellement réajuster la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans le conditionnement d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930916292 (1968/91, RCP rév 30.01.14).

Mis sur le marché en 1969.

Prix : 13,63 € (30 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

RIMENDIA voie orale

drospirénone, éthinylestradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

RINOCLÉNIL ®

béclométasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation nasale à 100 µg/dose : Flacon pulvérisateur de 120 doses (30 ml) avec pompe doseuse et embout nasal.

COMPOSITION *p dose*

Béclométasone (DCI) dipropionate .... 100 µg

Excipients : polysorbate 20, cellulose microcristalline et carmellose sodique, chlorure de benzalkonium, alcool phényléthylique, glucose monohydraté, eau purifiée.

DC INDICATIONS

– Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières.
– Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie nasale.

1 pulvérisation délivre 100 µg de dipropionate de béclométasone.

POSOLOGIE :

Adulte :

La dose quotidienne est en moyenne de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.

La posologie sera adaptée à l'état clinique du patient et ne devra habituellement pas dépasser 1 mg par jour (soit 5 pulvérisations dans chaque narine par jour).

Dans les formes chroniques, on s'efforcera d'abaisser progressivement les doses à 200 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour.

Enfant de plus de 3 ans :

La dose quotidienne est en moyenne de 200 à 400 µg par jour (6 à 13 µg/kg/jour), soit 1 pulvérisation dans chaque narine 1 à 2 fois par jour.

La posologie sera adaptée à l'état clinique du patient et ne devra habituellement pas dépasser 600 µg chez l'enfant de moins de 12 ans (soit 3 pulvérisations dans chaque narine par jour).

Dans la rhinite allergique, la mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique. Le traitement sera poursuivi en s'efforçant d'abaisser progressivement les doses dès l'amélioration des symptômes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Secouer le flacon vigoureusement avant application.

Enlever le capuchon et appuyer 1 ou 2 fois dans le vide pour activer.

Administrer comme suit :

- Nettoyer le nez soigneusement.
- Enlever le capuchon protecteur.
- Enlever la bague.
- Appuyer sur le pulvérisateur plusieurs fois jusqu'à obtention d'un fin nuage.
- Introduire l'applicateur nasal dans une narine et fermer l'autre en appuyant avec un doigt. Inspirer tout en appuyant sur la base de l'applicateur nasal. Ceci délivre une dose précise de principe actif. Procéder de la même manière dans l'autre narine.
- Après utilisation, remettre la bague sur le flacon, ainsi que le capuchon.

Lors de l'utilisation du médicament pour la première fois, ou après quelques jours sans l'avoir utilisé, enlever le capuchon et appuyer plusieurs fois sur le pulvérisateur jusqu'à obtention d'un fin nuage.

Si aucun nuage ne sort, ne pas essayer de déboucher l'orifice du pulvérisateur avec une épingle ou tout autre objet pointu, mais enlever l'embout en tirant vers le haut et le nettoyer en le trempant dans l'eau chaude pendant quelques minutes. Le rincer ensuite sous le robinet et le laisser sécher avant de le remonter.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection orobucconasale et ophtalmique par herpès virus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Chez l'enfant, en cas de traitement prolongé, il convient de rester vigilant sur les risques de retentissement sur la croissance.

Le risque d'effets systémiques, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou a fortiori par voie systémique.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

L'administration conjointe de corticoïdes par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.

L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez tant que la guérison n'est pas complète.

La présence de chlorure de benzalkonium (conservateur) dans ce médicament peut entraîner une réaction œdémateuse au niveau de la muqueuse nasale, notamment en cas de traitement prolongé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour une diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.

En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.

En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.

En cas de traitement prolongé, des examens répétés de la muqueuse nasale sont recommandés (à titre indicatif, environ 2 mois après la mise en route du traitement puis tous les 6 mois) afin d'évaluer le retentissement éventuel de la corticothérapie sur la muqueuse nasale. Si une atrophie de la muqueuse nasale est constatée, il conviendra d'envisager la diminution des doses de corticoïdes locaux.

Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier, et qu'un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôle antidopage.

DC INTERACTIONS

Le métabolisme de la béclométasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables ; néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue et il est donc conseillé d'être prudent et d'appliquer une surveillance adéquate en cas d'utilisation de ces agents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.

Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénalienne néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il peut être justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait de la béclométasone n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.

Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.

En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Possibilité d'épistaxis, d'irritation nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale.
- Ont été décrits des cas d'infections nasales et pharyngées à *Candida albicans* lors de traitement par corticoïdes locaux. Il est préférable dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.
- De rares cas de perforation du septum ainsi que d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Effets systémiques :

- Lors de l'administration au long cours de béclométasone, un retentissement systémique, et en particulier sur la croissance chez l'enfant, n'est pas exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.

  Le retentissement clinique, notamment à long terme, n'est pas clairement établi.
- Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.
- Fréquence très rare : cataracte et glaucome.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage au long cours pourrait entraîner une freination hypophysosurrénalienne et, s'il se prolongeait, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront après l'arrêt du traitement, qui doit être progressif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie nasale (R : système respiratoire).

Le dipropionate de béclométasone administré par voie nasale exerce une activité anti-inflammatoire sur les muqueuses nasales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dipropionate de béclométasone, en partie absorbé par la muqueuse nasale et en partie dégluti, est métabolisé dans le foie en monopropionate et béclométasone-alcool, puis excrété sous forme de métabolites inactifs dans la bile et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937071024 (2006, RCP rév 21.03.17).

Prix : 7,11 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

CHIESI SAS

17, av de l'Europe. 92270 Bois-Colombes

Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 10 25 81 Service & appel gratuits

RISORDAN® 20 mg comprimé à libération immédiate

isosorbide dinitrate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 20 mg (rose) : Boîte de 60.

COMPOSITION *p cp*

Isosorbide dinitrate (DCI) .... 20 mg

Excipients : lactose, mannitol, amidon de maïs, carmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, érythrosine.

Teneur en sodium : 10^{-2} mEq/cp à 20 mg.

DC INDICATIONS

- Traitement préventif de la crise d'angor.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque gauche ou globale, en association aux autres thérapeutiques usuelles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue sur le nycthémère en aménageant un intervalle libre quotidien afin d'éviter le phénomène d'échappement thérapeutique bien établi lorsque les dérivés nitrés sont administrés de façon continue.

Cet intervalle libre sera choisi dans la période où le patient ne présente pas de crise. L'horaire des prises du traitement antiangineux associé (bêtabloquant et/ou antagoniste calcique) devra être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant l'intervalle libre. La durée de l'intervalle libre est d'environ 12 heures.

Les modalités d'administration sont les mêmes dans le traitement préventif de la crise d'angor et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le phénomène d'échappement est bien établi. Une maîtrise des modalités de prescription respectant un intervalle libre assure aux dérivés nitrés une efficacité thérapeutique reconnue. Dès le début du traitement, les formes les plus adaptées sont celles à libération prolongée. Les formes conventionnelles peuvent être utilisées si la posologie n'excède pas 60 mg par jour.

Dans l'insuffisance cardiaque, le phénomène d'échappement a également été observé. Il peut être au moins partiellement combattu par les thérapeutiques adjuvantes (diurétiques, IEC). Il est possible que son importance clinique soit moindre lorsque des fortes doses de dérivés nitrés sont utilisées.

Traitement préventif de la crise d'angor/Traitement de l'insuffisance cardiaque gauche ou globale :

- Dose initiale : il est conseillé de commencer le traitement par le dosage le plus faible de dérivés nitrés. La spécialité sera administrée 2 à 3 fois par 24 heures, en respectant un intervalle libre d'au moins 12 heures (par exemple à 8 h, 12 h, 18 h).
- Dose d'entretien : la dose sera ensuite ajustée en fonction de l'effet clinique souhaité et de la réaction individuelle de chaque patient. La dose usuelle varie de 10 à 80 mg par 24 heures, répartie en 2 ou 3 prises, en respectant un intervalle libre d'au moins 12 heures.

Insuffisance cardiaque réfractaire : En raison de l'équilibre hémodynamique précaire de ces patients, les doses devront être augmentées très progressivement jusqu'à la dose maximale de 240 mg par 24 heures. Les doses élevées s'adressent à des cas exceptionnels de patients en général hospitalisés et donc sous surveillance clinique étroite. Les formes à libération prolongée sont particulièrement adaptées à ce type de patients car elles permettent d'atteindre les concentrations plasmatiques efficaces de manière très progressive.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés directement, sans être croqués ni sucés.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés.
- État de choc, hypotension sévère.
- Sildénafil (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - Chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.
  - En cas de traitement par sildénafil, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate.

    De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas de s'abstenir de tout traitement nitré.

    D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

RELATIVES :

- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur, avec extension au ventricule droit à la phase aiguë.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'insuffisance cardiaque droite pure n'est pas une indication.
- En cas de survenue d'une crise d'angor pendant l'intervalle libre (de même qu'en dehors), une réévaluation de la coronaropathie s'impose et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et, éventuellement, revascularisation).
- Association de dérivés nitrés au sildénafil : l'association d'un dérivé nitré, quelle que soit sa nature ou son mode d'administration, au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Interactions, Contre-indications).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du lactose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La posologie efficace devra être atteinte progressivement, en raison du risque d'hypotension artérielle et de céphalées violentes chez certains sujets.
- La posologie quotidienne doit être répartie et ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient.
- Les substances vasodilatatrices, antihypertensives, les diurétiques et l'alcool peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez le sujet âgé.
- Il n'est pas logique d'associer le dinitrate d'isosorbide avec la molsidomine ou le nicorandil dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Sildénafil : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dinitrate d'isosorbide lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation du dinitrate d'isosorbide est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Céphalées dose-dépendantes, fréquentes en début de traitement, et le plus souvent transitoires, ou pouvant nécessiter une diminution de posologie.

- Hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rapportée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes.
- Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'absorption massive le plus souvent accidentelle, les dérivés nitrés peuvent entraîner une méthémoglobinémie, justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Vasodilatateur utilisé en cardiologie (C01DA08).
Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.
Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :
- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la précharge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la postcharge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré et postcharge), et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.
Par ailleurs, la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la postcharge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le dinitrate d'isosorbide se présente sous forme de comprimés à libération instantanée, mais de durée d'action prolongée. Les taux plasmatiques relevés après 30 minutes sont de 9 ng/ml pour 10 mg oral et 17 ng/ml pour 20 mg oral.
Le dinitrate d'isosorbide est un nitrate organique rapidement et totalement métabolisé par les glutathion-S-transférases. La demi-vie plasmatique d'une dose orale unique sous forme de comprimé standard est de 40 minutes chez l'homme.
Toutefois, ce produit se transforme en 2 métabolites, le 2-mononitrate d'isosorbide et le 5-mononitrate d'isosorbide présents à plus forte concentration que la molécule mère, doués d'une nette activité, quoique moindre, et dont la demi-vie excède celle de la substance mère : 4 à 5 heures.
Des travaux, au moyen de traceurs radioactifs, ont montré qu'une dose orale de dinitrate d'isosorbide était totalement absorbée par l'organisme.
L'élimination du dinitrate d'isosorbide marqué chez l'homme se fait pour 99 % de la radioactivité, par voie urinaire.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932404438 (1980, RCP rév 22.10.01).
Prix : 3,97 € (60 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

RISORDAN® 10 mg/10 ml injectable
isosorbide dinitrate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable (IV, intracoronaire) à 10 mg/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 50.

COMPOSITION
p ampoule

Isosorbide dinitrate (DCI) .... 10 mg
Excipients : D-mannitol, acide acétique, glycine, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.
Teneur en sodium : 0,24 mmol par ampoule.

DC INDICATIONS
Voie intraveineuse :
- Insuffisance ventriculaire gauche en particulier à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.
- Œdème aigu du poumon cardiogénique.
- Angor instable (angor réfractaire, angor spontané, syndrome de menace).

Voie intracoronaire :
- Levée d'un spasme artériel coronaire ou d'une vasoconstriction spontanée ou induite soit par un test pharmacologique soit par une manipulation instrumentale, pratiquée dans un but diagnostique ou thérapeutique.
- Recherche d'une vasodilatation coronaire maximale en cours de coronarographie, en préparation notamment à une angioplastie coronaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La voie intraveineuse est utilisée lorsqu'un effet rapide et soutenu est souhaité.
Perfusion veineuse continue à débit constant :
La posologie initiale est fonction du principe actif et de l'indication.
La posologie sera ensuite adaptée progressivement par paliers de 1 mg/h, en fonction de l'évolution clinique et hémodynamique (surveillance tensionnelle étroite).
L'utilisation prolongée au-delà de 4 à 5 jours de dérivés nitrés par voie intraveineuse expose à un phénomène d'échappement thérapeutique.
En l'absence d'insuffisance cardiaque (angor instable) :
- posologie initiale : 2 à 4 mg/h ;
- posologie d'entretien : 2 à 5 mg/h.

En cas d'insuffisance cardiaque :
- posologie initiale : 2 à 4 mg/h ;
- posologie d'entretien : 2 à 15 mg/h.

Adaptation posologique : toutes les 45 minutes.
Si la tension artérielle systolique est inférieure à 110 mm Hg ou si le patient est en état de déplétion hydrosodée, commencer de 1 à 3 mg/h.
Injection IV directe lente (2 min) :
Utilisable en urgence (œdème aigu du poumon) ou à la phase initiale d'un traitement, à la dose maximale de 2 mg.
Relais de la voie IV : il peut être assuré par l'administration de dérivés nitrés par voie orale ou de dispositifs transdermiques.
Voie intracoronaire :
La dose est fonction de l'effet recherché, la réponse est dose-dépendante :
- en présence d'un spasme artériel coronaire : une dose de 2 à 3 mg est nécessaire ; une deuxième dose peut être utilisée quelques minutes plus tard ;
- en l'absence de spasme artériel coronaire : des doses plus faibles, de 0,1 à 0,5 mg, sont généralement suffisantes pour obtenir une vasodilatation coronaire maximale sans effet périphérique notable.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Hypersensibilité connue aux dérivés nitrés ou à un des autres constituants de ce médicament.

RELATIVES :
- Choc hypovolémique, hypotension artérielle.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Lors de l'administration répétée par voie intracoronaire au cours des actes de cardiologie interventionnelle, une hypotension artérielle et un malaise vagal peuvent survenir et peuvent être traités par un remplissage vasculaire et l'administration d'atropine (0,5 mg à 1 mg) par voie intraveineuse.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement, en raison du risque de rebond.
Contrôler la pression artérielle systémique, avant et pendant la durée du traitement.
La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison du risque d'hypotension artérielle systémique et de céphalées violentes chez certains sujets.
Les substances vasodilatatrices, antihypertensives et les diurétiques peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez les personnes âgées.
Il n'est pas logique d'associer le dinitrate d'isosorbide avec la molsidomine, le nicorandil ou le nitroprussiate de sodium.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,24 mmol (ou 5,6 mg) de sodium par ampoule de 10 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict (pour une dose > 40 mg).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dinitrate d'isosorbide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation du dinitrate d'isosorbide est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Céphalées dose-dépendantes, fréquentes en début de traitement et le plus souvent transitoires, ou pouvant nécessiter une diminution de posologie.
- Hypotension artérielle surtout rapportée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.
- Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.
- Troubles digestifs (nausées et vomissements).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage massif, les dérivés nitrés peuvent entraîner une méthémoglobinémie, justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Vasodilatateur utilisé en cardiologie (C01DA08).
Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.
Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :
- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la précharge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la post-charge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré- et post-charge) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.
Par ailleurs la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la post-charge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.
Par voie intracoronaire chez l'homme :
- une dose intracoronaire de 0,1 à 0,5 mg de DNIS (dinitrate d'isosorbide) permet d'obtenir une vasodilatation coronaire sans effet hémodynamique périphérique ;
- les doses supérieures de 1 à 3 mg permettent de lever le spasme artériel coronaire mais peuvent entraîner les effets hémodynamiques périphériques connus des dérivés nitrés ;
- l'effet hémodynamique et coronaire maximal se situe entre la 2e et la 4e minute, des doses supplémentaires peuvent être réinjectées après ce délai.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
En perfusion IV à débit constant (2 à 2,5 mg/h), sans dose de charge, les concentrations plasmatiques en DNIS atteignent un pseudo-plateau d'équilibre en 90 à 120 min de perfusion. La baisse de pression artérielle systolique et de travail cardiaque (produit pression systolique - fréquence cardiaque) observée dès la 20e min de perfusion est maximale au plateau de concentration et se prolonge plus de 2 h après l'arrêt de celle-ci. Le DNIS en perfusion IV se caractérise par des paramètres de distribution élevés : le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de l'ordre de 4,35 l/kg ± 1,7 et la clairance systémique de l'ordre de 3,80 l/min ± 1,48.
La diffusion tissulaire, chez l'animal, est importante et rapide : le cœur, les parois artérielles et veineuses notamment sont durablement imprégnés. Par cette voie, le DNIS est aussi métabolisé par les glutathions transférases hépatiques (dénitration en 2- et 5-mononitrates d'isosorbide).
La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 65 min ± 30, et s'apparente à celle trouvée après administration par voie perlinguale et orale.

DP INCOMPATIBILITÉS
Compatibilité avec le matériel de perfusion : des études montrent qu'une partie non négligeable des dérivés nitrés injectables est adsorbée par le plastique du matériel de perfusion en chlorure de polyvinyle.
- Contenant et seringues : le matériel en verre, en polypropylène ou en polyéthylène doit être utilisé préférentiellement.
- Tubulures, prolongateur : l'utilisation de tubulures et de prolongateur en polypropylène, polyéthylène ou en téflon est recommandée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la Santé publique.
AMM 3400955579250 (1981 rév 25.09.06).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RISPERDALORO voie orale
rispéridone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Psychiatrie / Neuroleptiques

RITALINE® 10 mg comprimé sécable
méthylphénidate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable * (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes.
* Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales.

COMPOSITION
p cp

Méthylphénidate (DCI) chlorhydrate .... 10 mg
Excipients : amidon de blé, lactose monohydraté, phosphate tricalcique, talc, gélatine, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : amidon de blé, lactose monohydraté.

DC INDICATIONS
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus :
Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement chez l'enfant Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.
L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.
Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée), une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.
Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.
Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant.
Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.
Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus :
Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement :
Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, sera réalisée.
Une anamnèse complète devra documenter :
- les traitements concomitants,
- les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels,
- les antécédents familiaux, d'arythmie ventriculaire, de mort subite notamment d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué.

De plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Surveillance continue :
La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.
Posologie et adaptation posologique :
L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par le méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.
Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.
L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j.
En règle générale, la posologie ne dépassera pas 1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises.
La posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant :
- commencer le traitement par de faibles doses, qui seront augmentées graduellement toutes les semaines. Débuter le traitement avec ½ comprimé sécable à 10 mg 2 fois par jour (par exemple : au petit déjeuner et au repas de midi) ;
- augmenter graduellement la dose quotidienne de 5-10 mg par semaine. Une 3e prise dans la soirée peut être nécessaire chez certains patients. En règle générale, il est préférable de ne pas administrer de méthylphénidate dans les 4 heures qui précèdent le coucher pour éviter les problèmes d'endormissement. Cependant, si les effets du médicament se dissipent trop tôt dans la soirée, une nervosité et/ou des difficultés pour s'endormir peuvent survenir chez l'enfant (cf Effets indésirables). L'administration d'une faible dose dans la soirée peut permettre de résoudre ce problème. Les avantages et les inconvénients de l'administration de cette faible dose en soirée pour faciliter l'endormissement doivent être considérés ;
- la posologie quotidienne maximale est de 60 mg/j ;
- si, après avoir ajusté la dose durant 1 mois, aucune amélioration n'est observée, interrompre le traitement.

Mode d'administration :
Les comprimés sécables de Ritaline peuvent être pris avec ou sans aliments (cf Pharmacocinétique).
Durée d'administration :
Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient, et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, qu'il soit temporaire ou définitif.
Diminution de posologie ou arrêt du traitement :
En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.
Populations spéciales :
Adulte :
L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Sujet âgé :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Enfant de moins de 6 ans :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Insuffisants rénaux :
Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénydate chez des patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).
Insuffisants hépatiques :
Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénydate chez des patients insuffisants hépatiques.
Narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil :
Posologie et mode d'administration :
Population pédiatrique :
La posologie recommandée chez l'enfant de plus de 6 ans dans l'indication narcolepsie est la même que celle dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (cf ci-dessus : Posologie et adaptation posologique).
Adultes :
Commencer le traitement avec 10 à 15 mg par jour, puis augmenter graduellement toutes les semaines jusqu'à atteindre une posologie optimale.
Les posologies moyennes sont en général de 20 à 30 mg par jour.
Certains patients nécessitent une posologie de 40 à 60 mg par jour.
Une dose journalière supérieure à 60 mg n'est pas recommandée.
Le fractionnement du traitement doit être adapté individuellement, toutefois la plupart des patients sont contrôlés par 2 ou 3 prises par jour. Il conviendra d'éviter l'administration le soir en raison du risque d'insomnie. La dernière prise devra avoir lieu à distance du coucher.

> Le traitement est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie, et pédiatrie, et aux centres du sommeil.
> La prescription initiale hospitalière a une validité d'un an.
> Dans les périodes intermédiaires, tout médecin peut renouveler cette prescription.
> Ce médicament est délivré par un pharmacien d'officine sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Glaucome.
- Phéochromocytome.
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant les 14 jours suivant leur arrêt, en raison du risque de survenue de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En cas de traitement par d'autres sympathomimétiques indirects ou des sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (cf Interactions).
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose.
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite *(borderline).*
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type 1) [et mal contrôlé].
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique ; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Le méthylphénidate n'est pas indiqué chez les enfants présentant des symptômes liés à des facteurs environnementaux (notamment enfants victimes de mauvais traitements) et/ou des symptômes liés à des troubles d'origine psychiatrique, y compris psychotiques.
Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge.
Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement, conformément aux recommandations décrites dans les rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveau troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.
Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient, et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, qu'il soit temporaire ou définitif.
Populations spéciales :
Adultes :
L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Sujets âgés :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Population pédiatrique (enfant de moins de 6 ans) :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
État cardiovasculaire :
Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris leurs antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée, ou d'arythmie maligne ou d'arythmie ventriculaire) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.
L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg au repos par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
Cf Contre-indications pour les contre-indications au traitement par méthylphénidate.
L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.
Les patients qui développeraient des symptômes évocateurs de troubles cardiaques au cours du traitement par méthylphénidate devront être examinés rapidement par un cardiologue.
L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans l'hypertension sévère et dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (cf Contre-indications).
Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères :
Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères.
Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, le méthylphénidate n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.
Mésusage et événements cardiovasculaires :
Le mésusage du méthylphénidate peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements cardiovasculaires sévères.
Troubles vasculaires cérébraux :
Cf Contre-indications pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex : antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement à la recherche de signes et de symptômes neurologiques.
La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure : céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.
Le traitement par le méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.
Troubles psychiatriques :
Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. Les antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques doivent être systématiquement recherchés avant de débuter un traitement par méthylphénidate (cf Posologie/Mode d'administration).
En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.
En cas de psychose aiguë, manie aiguë ou tendance suicidaire aiguë, un traitement du TDAH par méthylphénidate, ne doit pas être mis en place avant que ces troubles ne soient contrôlés par un traitement approprié.
La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.
Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants :
Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.
Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques :
Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé (cf Effets indésirables).
Agressivité ou comportement hostile :
L'administration de méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Néanmoins, l'agressivité peut être liée au TDAH et la relation de causalité au traitement est dans ce cas difficile à évaluer.
Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement, en gardant à l'esprit qu'une augmentation ou une baisse de dosage peut être appropriée. L'interruption du traitement pourra être envisagée.
Tendances suicidaires :
Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement pour le TDAH devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.
Tics :
Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisés chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation de tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement.
La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Anxiété, agitation ou tension psychique :
Le méthylphénidate est associé à une aggravation des symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Formes de trouble bipolaire :
Lors de l'utilisation de méthylphénidate pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type 1 non traité ou d'autres formes de trouble bipolaire), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.
Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (cf ci-dessus le paragraphe « Troubles psychiatriques » et la rubrique Posologie/Mode d'administration). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Priapisme :
Des érections prolongées et douloureuses ont été signalées avec des produits à base de méthylphénidate, principalement en association avec une modification du schéma du traitement par méthylphénidate. Les patients qui développent des érections anormalement prolongées ou fréquentes et douloureuses doivent immédiatement demander conseil à un médecin.

Croissance :
Un ralentissement staturopondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.
A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.
Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

Convulsions :
Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et, rarement, chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition récente de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.

Abus, mésusage et usage détourné :
Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.
Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.
Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.
L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider l'initiation d'un traitement d'un TDAH.
Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.
Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée ; un traitement par un médicament non stimulant doit être envisagé.

Sevrage :
Il est indispensable de surveiller attentivement le patient à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.
Une surveillance attentive du patient devra être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue.

Excipients :
- Lactose : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Amidon de blé : ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Choix de la formulation de méthylphénidate :
Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate devra être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas ; ce choix dépend de la durée de l'effet souhaitée.

Contrôle antidopage :
Le méthylphénidate peut donner des résultats faux positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immuno-essais.

Insuffisance rénale ou hépatique :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Surveillance hématologique :
La tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.
En cas de troubles hématologiques, des mesures appropriées devront être prises.

Risque d'obstruction gastro-intestinale :
En raison du caractère non déformable de Ritaline 10 mg, comprimé sécable, et puisque ce comprimé sécable ne subit pas de modification notable de sa forme dans le tube digestif, Ritaline 10 mg, comprimé sécable, ne doit généralement pas être administré chez des patients qui présentent des sténoses digestives sévères préexistantes (de nature pathologique ou iatrogène) ou chez des patients atteints de dysphagie ou éprouvant une difficulté importante à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes d'obstruction gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant des sténoses digestives connues qui avaient pris des médicaments de formulation non déformable et à libération prolongée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :
L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.
Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement pertinente dans le métabolisme du méthylphénidate.
Une modification significative de pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A. Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex : phénobarbital, phénytoïne, primidone), de la phénylbutazone et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés avec le méthylphénidate. A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Contre-indiquées :
- Autres sympathomimétiques indirects et sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO irréversibles : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques ou vasoconstricteurs, et IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques halogénés : il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

A prendre en compte :
- Agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (exemple : clonidine) : la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2 adrénergiques centraux n' a pas été évaluée de manière systématique.
- Antihypertenseurs : le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.
- Consommation d'alcool : l'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.
- Médicaments dopaminergiques : la prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-Dopa et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).
- Médicaments augmentant la pression artérielle : la prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (voir également les paragraphes relatifs aux affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :
Il n'existe pas de données permettant de soutenir une recommandation particulière concernant les femmes en âge d'avoir des enfants.

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.
Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.
Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).
L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

ALLAITEMENT :
Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel de mères traitées par méthylphénidate.
Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.
Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir/interrompre du/un traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité chez l'Homme. Chez l'animal, le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ritaline a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue, ainsi que des hallucinations et autres effets indésirables affectant le système nerveux central (cf Effets indésirables).
Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Ritaline 10 mg, comprimé sécable, ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Ritaline 10 mg, comprimé sécable, a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.
Les effets indésirables (liste 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent. De plus, les catégories de fréquence sont déterminées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Liste 1 - Effets indésirables rapportés avec Ritaline et issus des études cliniques, des notifications spontanées et de la littérature :

Infections et infestations :
- Fréquent : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique.
- Fréquence indéterminée : pancytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :*
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*.

Affections psychiatriques :*
- Très fréquent : insomnie, nervosité.
- Fréquent : anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal.
- Peu fréquent : troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, impatiences, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil.
- Rare : manie*, désorientation, troubles de la libido.
- Très rare : comportement suicidaire (y compris suicide)*, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportement répétitifs, idées fixes.
- Fréquence indéterminée : délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée.
- Fréquent : vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence.
- Peu fréquent : sédation, tremblements.
- Très rare : convulsions, mouvements choréoathétosiques, déficit neurologique ischémique réversible.
- Fréquence indéterminée : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.

De très rares cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés ; les cas étaient mal documentés et, dans la plupart de ces cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : diplopie, vision floue.
- Rare : difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel.

Affections cardiaques :*
- Fréquent : arythmie, palpitations, tachycardie.
- Peu fréquent : douleur thoracique.
- Rare : angine de poitrine.
- Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde.
- Fréquence indéterminée : tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles.

Affections vasculaires :*
- Fréquent : hypertension.
- Très rare : artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux, douleur pharyngolaryngée.
- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, gêne épigastrique, vomissements. Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. Sécheresse buccale.
- Peu fréquent : constipation.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques.
- Très rare : fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : alopécie, prurit, rash, urticaire.
- Peu fréquent : œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.
- Rare : hyperhidrose, éruption maculaire, érythème.
- Très rare : érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie, secousses musculaires.
- Très rare : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : hématurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gynécomastie.
- Fréquence indéterminée : dysfonction érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie, sensation de nervosité, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*.
- Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue.
- Très rare : mort subite d'origine cardiaque*.
- Fréquence indéterminée : gêne thoracique, hyperthermie.

Investigations :
- Fréquent : modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*.

- Peu fréquent : souffle cardiaque*, augmentation des enzymes hépatiques.
- Très rare : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale.

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le retard de libération de méthylphénidate pour les formulations à libération prolongée devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

Signes et symptômes :
L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase, et sécheresse des muqueuses.

Traitement :
Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.
Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures d'assistance symptomatiques appropriées.
Le patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac à l'aide de manœuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions (le cas échéant) et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine après en avoir évalué soigneusement le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.
Des soins intensifs devront être mis en œuvre pour maintenir une circulation et les échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.
L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie lors d'un surdosage au méthylphénidate.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, sympathomimétiques d'action centrale (code ATC : N06BA04 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :
Le méthylphénidate est un racémique composé de 1:1 d-méthylphénidate (d-MPH) et l-méthylphénidate (l-MPH).
Le l-énantiomère est probablement inactif pharmacologiquement.
Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. Son mode d'action chez l'Homme n'est pas complètement élucidé, mais ses effets stimulants pourraient s'expliquer par une inhibition de la recapture de la dopamine dans le striatum, sans déclencher la libération de dopamine. C'est un sympathomimétique indirect. Il augmenterait la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique.
La relation entre ce mode d'action et l'effet clinique chez l'homme n'est pas encore complètement élucidée, mais on suppose que l'effet est dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le méthylphénidate est absorbé rapidement et presque complètement. Compte tenu d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'atteint qu'environ 30 % (11 à 51 %) de la dose.
La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur l'absorption. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 40 nmol/l (11 ng/ml) en moyenne sont atteintes 2 heures après l'administration d'une dose de 0,30 mg/kg.
Cependant, les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) ainsi que les concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose administrée.

Distribution :
Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le méthylphénidate et ses métabolites ont un taux de liaison protéique peu élevé (environ 15 %). Le volume de distribution apparent du méthylphénidate est d'environ 13 l/kg après administration par voie orale, le volume de distribution apparent (Vss) après administration par voie IV est de 2,23 l/kg pour le racémique chez le volontaire sain adulte.

Biotransformation :
La biotransformation du méthylphénidate par la carboxylestérase CES1A1 est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite principal désestérifié, l'acide α-phényl 2-pipéridine acétique, sont atteintes environ 2 heures après l'administration du méthylphénidate et sont environ 50 fois plus élevées que celles de la substance inchangée. La demi-vie de l'acide α-phényl 2-pipéridine acétique est environ deux fois supérieure à celle du méthylphénidate et la clairance systémique moyenne est de 0,17 l/h/kg. Les métabolites hydroxylés (hydroxyméthylphénidate et acide hydroxyritalinique notamment) ne sont décelables qu'en faibles quantités. L'activité thérapeutique semble due essentiellement à la substance inchangée.

Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures. La clairance apparente moyenne du racémique est de 10 l/h/kg après administration par voie orale et la clairance systémique du racémique est de 0,565 l/kg après administration par voie IV du racémique chez le volontaire sain adulte. Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et environ 1 % dans les fèces sous forme de métabolites, et ce, en 48 à 96 heures. On ne retrouve que de faibles quantités de méthylphénidate inchangé dans les urines (< 1 %). La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'acide α-phényl 2-pipéridine acétique (60 à 90 %).

Populations spéciales :
Effet de l'âge : La pharmacocinétique du méthylphénidate ne présente pas de différence apparente entre les enfants hyperactifs et les adultes sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogénicité :
Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.
Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à de doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

Toxicité des fonctions de reproduction et de développement :
Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale, c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à doses maternotoxiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTSMédicament soumis à prescription limitée à 28 jours.
Médicament soumis à prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie et aux centres du sommeil.
AMM 3400933929404 (1995, RCP rév 08.03.17).
Prix : 5,70 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

RITALINE ® LP
méthylphénidate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 10 mg (avec les impressions « NVR » et « R10 » ; brun clair opaque et blanc opaque), *à 20 mg* (blanc opaque), *à 30 mg* (jaune opaque) *et à 40 mg* (brun clair opaque) *:* Flacons de 28, avec bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION	*p gélule*
Méthylphénidate (DCI) chlorhydrate	10 mg
ou	20 mg
ou	30 mg
ou	40 mg

Excipients :
Saccharose (sphères de sucre), copolymère d'ammonio méthacrylate (type B), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1), talc, citrate de triéthyle, macrogol 6000.
Enveloppe de la gélule LP à 10 mg : Tête : oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer rouge E172, oxyde de fer noir E172, dioxyde de titane E171, gélatine. Corps : dioxyde de titane E171, gélatine.
Enveloppe des gélules LP à 20 mg, 30 mg, 40 mg : dioxyde de titane E171, gélatine ; oxyde de fer jaune E172 (gél LP à 30 mg et à 40 mg) ; oxydes de fer noir et rouge E172 (gél LP à 40 mg).
Excipient à effet notoire : saccharose (sphères de sucre).

DC INDICATIONS

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement chez l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.
L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.
Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée), une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.
Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.
Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement :
Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, sera réalisée.
Une anamnèse complète devra documenter :
- les traitements concomitants,
- les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels,
- les antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire, de mort subite notamment d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué.

De plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Surveillance continue :
La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (cf également rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Posologie et adaptation posologique :
L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par le méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.
Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.
L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/jour.
La posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant :
- Le traitement sera instauré avec la forme Ritaline 10 mg, comprimé sécable : commencer le traitement par de faibles doses : ½ comprimé à 10 mg, 1 à 2 fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi). Il est préférable de ne pas administrer de méthylphénidate dans les 4 heures qui précèdent le coucher pour éviter les problèmes d'endormissement. Cependant, si les effets du médicament se dissipent trop tôt avant le coucher, il existe un risque de nervosité et d'insomnie. L'administration d'une faible dose dans la soirée peut permettre de résoudre ce problème. Les avantages et les inconvénients de l'administration de cette faible dose en soirée pour faciliter l'endormissement doivent être considérés.
- La posologie journalière sera augmentée graduellement de 5 à 10 mg par semaine jusqu'à atteindre une posologie optimale.
- La posologie quotidienne maximale est de 60 mg/jour.
- Si, après avoir ajusté la dose durant 1 mois, aucune amélioration n'est observée, le traitement doit être arrêté.

Une fois la posologie optimale de méthylphénidate atteinte (par exemple : 20 mg/jour), un passage de la forme Ritaline, comprimé sécable à la forme Ritaline LP, gélule à libération prolongée est approprié (voir paragraphe « Mode d'administration »).
Ritaline LP, administré en une dose unique, possède une biodisponibilité (ASC) comparable à celle de la même dose totale de Ritaline, comprimé sécable administré biquotidiennement (matin et midi).
Le choix de la dose de Ritaline LP, gélule à libération prolongée, se base sur le tableau d'équivalence suivant :

Ancienne posologie de Ritaline, comprimé sécable	Posologie recommandée de Ritaline LP, gélule à libération prolongée
10 mg, 2 fois par jour	20 mg en 1 prise par jour, le matin
15 mg, 2 fois par jour	30 mg, en 1 prise par jour, le matin
20 mg, 2 fois par jour	40 mg, en 1 prise par jour, le matin

Ritaline LP ne doit pas être pris trop tard dans la matinée puisqu'il peut être à l'origine de trouble du sommeil.
Si l'effet du médicament se dissipe trop tôt en fin d'après-midi ou dans la soirée, des troubles du comportement et des difficultés d'endormissement peuvent réapparaître. Le recours à une faible dose de Ritaline à libération immédiate en fin de journée peut permettre de résoudre ces troubles. Dans ce cas, l'administration de deux doses quotidiennes de la forme à libération immédiate de méthylphénidate devra être considérée. Les avantages et les inconvénients de l'administration d'une faible dose le soir doivent être considérés pour faciliter l'endormissement.
Le traitement ne devrait pas être poursuivi avec Ritaline LP si une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate devient nécessaire, sauf s'il est déjà connu que cette même dose supplémentaire était déjà nécessaire dans le cadre d'un traitement avec un comprimé à libération immédiate administré le matin et à midi.
Le traitement permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus petite dose quotidienne devrait être choisi.

Mode d'administration :
Ritaline LP doit être administré par voie orale en une seule prise par jour, le matin.
Ritaline LP peut être pris avec ou sans aliments. La gélule de Ritaline LP peut être avalée entière ou ouverte, pour faciliter la prise, et son contenu mélangé avec un peu de nourriture (voir paragraphe « Facilité d'administration par ouverture de la gélule »).
Les gélules de Ritaline LP et leur contenu ne doivent être ni écrasés, ni broyés, ni divisés.
Facilité d'administration par ouverture de la gélule :
Les gélules peuvent être ouvertes soigneusement et leur contenu dispersé sur de la nourriture d'une consistance semi-solide (par exemple : compote de pommes). Les aliments ne doivent pas être chauds car cela pourrait altérer les propriétés de libération du principe actif de cette forme à libération prolongée.
Le mélange (contenu de la gélule et aliments) doit être avalé immédiatement et entièrement. Ce mélange ne doit pas être conservé en vue d'un usage ultérieur.

Durée d'administration :
Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient, et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, qu'il soit temporaire ou définitif.
Diminution de posologie ou arrêt du traitement :
En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Populations spéciales :
Adultes :
L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Sujets âgés :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Enfants de moins de 6 ans :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Insuffisants rénaux :
Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).
Insuffisants hépatiques :
Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants hépatiques.

Le traitement est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.
La prescription initiale hospitalière a une validité d'un an.
Dans les périodes intermédiaires, tout médecin peut renouveler cette prescription.
Ce médicament est délivré par un pharmacien d'officine sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Glaucome.
- Phéochromocytome.
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant les 14 jours suivant leur arrêt, en raison du risque de survenue de poussées hypertensives (cf Interactions).
- En cas de traitement par d'autres sympathomimétiques indirects ou des sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (cf Interactions).
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose.
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline).
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type 1) (et mal contrôlé).
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique ; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le méthylphénidate n'est pas indiqué chez les enfants présentant des symptômes liés à des facteurs environnementaux (notamment enfants victimes de mauvais traitements) et/ou des symptômes liés à des troubles d'origine psychiatrique, y compris psychotiques.
Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge.
Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement, conformément aux recommandations décrites dans les rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.
Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient, et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, qu'il soit temporaire ou définitif.

Populations spéciales :
Adultes :
L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Sujets âgés :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
Population pédiatrique (enfant de moins de 6 ans) :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.
État cardiovasculaire :
Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris leurs antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée, ou d'arythmie maligne ou d'arythmie ventriculaire) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.
L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg au repos par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. **La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.**
Cf en rubrique Contre-indications les contre-indications au traitement par méthylphénidate.
L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.
Les patients qui développeraient des symptômes évocateurs de troubles cardiaques au cours du traitement par méthylphénidate devront être examinés rapidement par un cardiologue.
L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans l'hypertension sévère et dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (cf Contre-indications).
Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères :
Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, le méthylphénidate n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.
Mésusage et événements cardiovasculaires :
Le mésusage du méthylphénidate peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements cardiovasculaires sévères.
Troubles vasculaires cérébraux :
Cf en rubrique Contre-indications les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex : antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement à la recherche de signes et symptômes neurologiques.
La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure : céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.
Le traitement par méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.
Troubles psychiatriques :
Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. Les antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques doivent être systématiquement recherchés avant de débuter un traitement par méthylphénidate (cf Posologie/Mode d'administration).
En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.
En cas de psychose aiguë, manie aiguë ou tendance suicidaire aiguë, un traitement du TDAH par méthylphénidate ne doit pas être mis en place avant que ces troubles ne soient contrôlés par un traitement approprié.
La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.
Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants :
Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.
Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques :
Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé (cf Effets indésirables).
Agressivité ou comportement hostile :
L'administration de méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Néanmoins, l'agressivité peut être liée au TDAH et la relation de causalité au traitement est dans ce cas difficile à évaluer.
Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement, en gardant à l'esprit qu'une augmentation ou une baisse de dosage peut être appropriée. L'interruption du traitement pourra être envisagée.
Tendances suicidaires :
Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement pour le TDAH devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.
Tics :
Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisés chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation de tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement.
La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.
Anxiété, agitation ou tension psychique :
Le méthylphénidate est associé à une aggravation des symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate.
Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.
Formes de trouble bipolaire :
Lors de l'utilisation de méthylphénidate pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type 1 non traité ou d'autres formes de trouble bipolaire), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.
Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (cf ci-dessus le paragraphe « Troubles psychiatriques » et la rubrique Posologie/Mode d'administration). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.
Priapisme :
Des érections prolongées et douloureuses ont été signalées avec des produits à base de méthylphénidate, principalement en association avec une modification du schéma du traitement par méthylphénidate. Les patients qui développent des érections anormalement prolongées ou fréquentes et douloureuses doivent immédiatement demander conseil à un médecin.
Croissance :
Un ralentissement staturopondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.
A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.
Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.
Convulsions :
Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et, rarement, chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition récente de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.
Abus, mésusage et usage détourné :
Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.
Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.
Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.
L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider l'initiation d'un traitement d'un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.
Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée ; un traitement par un médicament non stimulant doit être envisagé.
Sevrage :
Il est indispensable de surveiller attentivement le patient à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.
Une surveillance attentive du patient devra être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.
Fatigue :
Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue.
Excipients :
Présence de saccharose : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
Choix de la formulation de méthylphénidate :
Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate devra être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas ; ce choix dépend de la durée de l'effet souhaitée.
Contrôle antidopage :
Le méthylphénidate peut donner des résultats faux positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immuno-essais.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Surveillance hématologique :
La tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant

une insuffisance rénale ou hépatique sévère. En cas de troubles hématologiques, des mesures appropriées devront être prises.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.

Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement pertinente dans le métabolisme du méthylphénidate. Une modification significative de pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex : phénobarbital, phénytoïne, primidone), de la phénylbutazone et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés avec le méthylphénidate. A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Contre-indiquées :

- Autres sympathomimétiques indirects et sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- IMAO irréversibles : hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques ou vasoconstricteurs, et IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques halogénés : il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

A prendre en compte :

- Agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex : clonidine) : la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2 adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.
- Antihypertenseurs : le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.
- Médicaments augmentant la pression artérielle : la prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (voir également les paragraphes relatifs aux affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Consommation d'alcool : l'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.
- Médicaments dopaminergiques : la prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-Dopa et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Il n'existe pas de données permettant de soutenir une recommandation particulière concernant les femmes en âge d'avoir des enfants.

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique).

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel de mères traitées par méthylphénidate.

Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre un traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité chez l'Homme. Chez l'animal, le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ritaline a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue, ainsi que des hallucinations et autres effets indésirables affectant le système nerveux central (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Ritaline LP, gélule à libération prolongée, ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Ritaline LP, gélule à libération prolongée a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Les effets indésirables (liste 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent. De plus, les catégories de fréquence sont déterminées selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Liste 1 - Effets indésirables rapportés avec Ritaline et issus des études cliniques, des notifications spontanées et de la littérature :

Infections et infestations :
- Fréquent : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique.
- Fréquence indéterminée : pancytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :*
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*.

Affections psychiatriques :*
- Très fréquent : insomnie, nervosité.
- Fréquent : anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal.
- Peu fréquent : troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, impatiences, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil.
- Rare : manie*, désorientation, troubles de la libido.
- Très rare : comportement suicidaire (y compris suicide)*, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportement répétitifs, idées fixes.
- Fréquence indéterminée : délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalée.
- Fréquent : vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence.
- Peu fréquent : sédation, tremblements.
- Très rare : convulsions, mouvements choréoathétosiques, déficit neurologique ischémique réversible.
- Fréquence indéterminée : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.

De très rares cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés ; les cas étaient mal documentés et, dans la plupart de ces cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : diplopie, vision floue.
- Rare : difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel.

Affections cardiaques :*
- Fréquent : arythmie, palpitations, tachycardie.
- Peu fréquent : douleur thoracique.
- Rare : angine de poitrine.
- Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde.
- Fréquence indéterminée : tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles.

Affections vasculaires :*
- Fréquent : hypertension.
- Très rare : artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux, douleur pharyngolaryngée.
- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, gêne épigastrique et vomissements. Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. Sécheresse buccale.
- Peu fréquent : constipation.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques.
- Très rare : fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : alopécie, prurit, rash, urticaire.
- Peu fréquent : œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.
- Rare : hyperhidrose, éruption maculaire, érythème.
- Très rare : érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : arthralgie.
- Peu fréquent : myalgie, secousses musculaires.
- Très rare : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : hématurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rare : gynécomastie.
- Fréquence indéterminée : dysfonction érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie, sensation de nervosité, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*.
- Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue.
- Très rare : mort subite d'origine cardiaque*.
- Fréquence indéterminée : gêne thoracique, hyperthermie.

Investigations :
- Fréquent : modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*.
- Peu fréquent : souffle cardiaque*, augmentation des enzymes hépatiques.
- Très rare : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale.

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le retard de libération de méthylphénidate pour les formulations à libération prolongée devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

Signes et symptômes :

L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase, et sécheresse des muqueuses.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.

Le médecin qui prend en charge un tel surdosage doit garder à l'esprit qu'une seconde libération de méthylphénidate aura lieu environ 4 heures après l'administration de la forme à libération prolongée de Ritaline LP.

Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures d'assistance symptomatiques appropriées.

Le patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac à l'aide de manœuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions (le cas échéant) et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine après en avoir évalué soigneusement le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs devront être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie lors d'un surdosage au méthylphénidate.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, sympathomimétiques d'action centrale (code ATC : N06BA04 ; N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le méthylphénidate est un racémique composé de 1 : 1 d-méthylphénidate (d-MPH) et l-méthylphénidate (l-MPH).

Le l-énantiomère est probablement inactif pharmacologiquement.

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. Son mode d'action chez l'Homme n'est pas complètement élucidé, mais ses effets stimulants pourraient s'expliquer par une inhibition de la recapture de la dopamine dans le striatum, sans déclencher la libération de dopamine. C'est un sympathomimétique indirect. Il augmenterait la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique.

La relation entre ce mode d'action et l'effet clinique chez l'homme n'est pas encore complètement élucidée, mais on suppose que l'effet est dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex.

Efficacité et sécurité clinique :

Études cliniques :

Ritaline LP a été évalué au cours d'un essai clinique en groupes parallèles, contrôlé *versus* placebo, en double aveugle et randomisé, mené chez 134 enfants âgés de 6 à 12 ans avec un diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) établi selon les critères de DSM-IV. Ces enfants ont reçu une dose unique quotidienne, le matin, comprise entre 10 et 40 mg/jour de Ritaline LP ou un placebo, pendant plus de 2 semaines. La dose optimale pour chaque patient a été déterminée dans la phase de titration de l'étude, avant la randomisation.

Le critère principal d'efficacité était la variation entre le score initial et le score final de la sous-échelle d'évaluation du TDAH-DSM-IV utilisé par les enseignants (CADS-T : Conner's ADHD DSM-IV-Teachers).

La sous-échelle CADS-T évalue les symptômes d'hyperactivité et d'inattention.

L'analyse du critère principal d'efficacité a montré une différence significative en faveur de Ritaline LP ($p < 0.0001$). Un effet thérapeutique statistiquement significatif de Ritaline LP *versus* placebo a également été obtenu lors de l'analyse de tous les critères secondaires d'efficacité, et lors de deux analyses post-hoc réalisées en fonction des sous-types de TDAH (type combiné et type inattentif).

Les résultats d'analyses du critère principal et des critères secondaires sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Sous-échelles du TDAH-DSM-IV utilisées par les parents (CADS-P) et les enseignants (CADS-T) : variation par rapport à la valeur de base (population ITT, analyse LOCF : Last Observation Carried Forward, dernière observation rapportée)

Ritaline LP			Placebo		
	n	Différence moyenne[(1)] (ET[(2)])	n	Différence moyenne[(1)] (ET[(2)])	p value
Sous-échelle CADS-T					
Total	62[(3)]	10,7 (15,7)	70[(3)]	– 2,8 (10,6)	< 0,0001
Type inattentif	62	5,3 (8,25)	70	– 1,5 (5,67)	< 0,0001
Type hyperactif-impulsif	62	5,4 (7,95)	70	– 1,3 (5,93)	< 0,0001
Sous-échelle CADS-P					
Total	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
Type inattentif	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Type hyperactif-impulsif	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

(1) Score à la fin de la période « placebo washout » moins le score final.

(2) Écart type.

(3) Pour deux patients (un dans chaque groupe de traitement), les valeurs de CADS-T n'étaient pas disponibles au tout début de l'étude mais l'ont été après randomisation. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans les statistiques descriptives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La prise orale de Ritaline LP, chez des enfants présentant des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et chez des adultes, a montré que le méthylphénidate était rapidement absorbé. Une seconde absorption intervient environ 4 heures après la prise.

Ainsi le profil de concentration plasmatique du méthylphénidate en fonction du temps, présente 2 pics distincts espacés par environ 4 heures d'intervalle.

Ritaline LP, administré en une dose unique, possède une biodisponibilité comparable à celle de la même dose totale de Ritaline comprimé sécable administré biquotidiennement (matin et midi).

Les fluctuations journalières des concentrations plasmatiques de méthylphénidate sont moindres pour Ritaline LP en une prise quotidienne que pour Ritaline, comprimé sécable en 2 prises par jour.

Ritaline LP peut être pris pendant ou en dehors du repas. Il n'y a pas de différence significative au niveau de la pharmacocinétique lors d'une prise de Ritaline LP avec un petit déjeuner riche en graisses que lors d'une prise de Ritaline LP à jeun.

Aucune libération soudaine de la totalité du méthylphénidate contenu dans Ritaline LP n'a été mise en évidence lors d'une prise en présence ou en l'absence de nourriture.

Pour les patients incapables d'avaler la gélule de Ritaline LP, la gélule peut être ouverte afin d'en mélanger le contenu avec un peu de nourriture (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le méthylphénidate et ses métabolites ont un taux de liaison protéique peu élevé (environ 15 %).

Le volume de distribution apparent du méthylphénidate est d'environ 13 l/kg après administration par voie orale, le volume de distribution apparent (Vss) après administration par voie IV est de 2,23 l/kg pour le racémique chez le volontaire sain adulte.

Biotransformation :

La biotransformation du méthylphénidate par la carboxylestérase CES1A1 est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite principal désestérifié, l'acide α-phényl 2-pipéridine acétique, sont atteintes environ 2 heures après l'administration du méthylphénidate et sont environ 50 fois plus élevées que celles de la substance inchangée.

La demi-vie de l'acide α-phényl 2-pipéridine acétique est environ deux fois supérieure à celle du méthylphénidate et la clairance systémique moyenne est de 0,17 l/h/kg. Les métabolites hydroxylés (hydroxyméthylphénidate et acide hydroxyritalinique notamment) ne sont décelables qu'en faibles quantités. L'activité thérapeutique semble due essentiellement à la substance inchangée.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures. La clairance apparente moyenne du racémique est de 10 l/h/kg après administration par voie orale et la clairance systémique du racémique est de 0,565 l/kg après administration par voie IV du racémique chez le volontaire sain adulte.

Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et environ 1 % dans les fèces sous forme de métabolites, et ce, en 48 à 96 heures.

On ne retrouve que de faibles quantités de méthylphénidate inchangé dans les urines (< 1 %). La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'acide α-phényl 2-pipéridine acétique (60 à 90 %).

Populations spéciales :

Effet de l'âge : La pharmacocinétique du méthylphénidate ne présente pas de différence apparente entre les enfants hyperactifs et les adultes sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogénicité :

Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.

Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

Toxicité des fonctions de reproduction et de développement :

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à doses maternotoxiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation de la gélule LP à 10 mg : 3 ans.
Durée de conservation des gélules LP à 20 mg, 30 mg et 40 mg : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.

AMM 3400941686535 (2011, RCP rév 08.03.17) LP 10 mg.
3400936534933 (2003, RCP rév 08.03.17) LP 20 mg.
3400936535015 (2003, RCP rév 08.03.17) LP 30 mg.
3400936535183 (2003, RCP rév 08.03.17) LP 40 mg.

Prix : 16,35 € (28 gélules LP à 10 mg).
24,71 € (28 gélules LP à 20 mg).
31,47 € (28 gélules LP à 30 mg).
39,47 € (28 gélules LP à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

RIVOTRIL ®
clonazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé quadrisécable à 2 mg (blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 2,5 mg/ml (bleue) : Flacon de 20 ml, soit 500 gouttes.

Solution injectable à diluer à 1 mg/1 ml : Ampoules de 1 ml de solution (verre brun) + ampoules de 1 ml de solvant (verre), boîte de 6 + 6.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Clonazépam (DCI)	2 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

Solution buvable :	*p goutte*
Clonazépam (DCI)	0,1 mg

Excipients : saccharine sodique, arôme pêche PHL-14725*, acide acétique, propylèneglycol, bleu brillant FCF (E133).

* Composition de l'arôme pêche : linalol, lactones en C9 et C11, acétate d'éthyle, benzoate de benzyle, butyrates d'éthyle et de géranyle et autres esters en solution dans de la triacétine.

Solution injectable :	*p ampoule*
Clonazépam (DCI)	1 mg

Excipients : Acide acétique glacial, éthanol anhydre, alcool benzylique, propylène glycol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : éthanol (159 mg/ampoule), alcool benzylique (30 mg/ampoule).

DC INDICATIONS

Comprimé (adulte et enfant) *et solution buvable* (enfant) :

Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Solution injectable à diluer :

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Relation dose efficace-taux plasmatiques du clonazépam :

Les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement interindividuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées, les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre.

On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml.

Formes orales :

Solution buvable en gouttes : cette forme est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans.

Comprimé : le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route). Dans ce cas, utiliser plutôt la solution buvable en gouttes.

Dose :

La posologie doit tenir compte de l'âge, du poids du malade et de la sensibilité individuelle : 0,05 à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien (pour la solution buvable, 1 goutte = 0,1 mg de clonazépam).

Cette posologie devra être atteinte progressivement.

Insuffisant rénal ou insuffisant hépatique : il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam.

Mode d'administration :

Solution buvable en gouttes : ne pas administrer les gouttes de Rivotril du flacon compte-gouttes directement dans la bouche. Les gouttes sont à administrer à l'aide d'une cuillère ou diluées dans un verre avec de l'eau, du thé ou du jus de fruit et de façon extemporanée.

Forme injectable :

Posologie :

- Enfant de 1 à 15 ans : en injection intraveineuse très lente, ¼ à ½ ampoule de Rivotril à diluer avec une ampoule de solvant.
- Enfant à partir de 15 ans et adulte : en injection intraveineuse lente, renouvelable par voie intraveineuse ou intramusculaire 4 à 6 fois dans les 24 heures, 1 ampoule de Rivotril à diluer avec une ampoule de solvant.

Mode d'administration :

Voie injectable (IV et IM).

Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (0,25 mg à 1 mg, soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à diluer dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant (1 ml).

État de mal convulsif : l'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures.

On peut compléter l'administration intraveineuse par une injection intramusculaire de ¼, de ½ ou 1 ampoule entière (après dilution), selon l'âge et la rapidité du résultat obtenu dans l'heure suivant l'injection intraveineuse.

Lors de l'administration intraveineuse, une veine de calibre suffisant doit être choisie et l'injection doit être effectuée lentement pour éviter le risque de thrombophlébite, sous surveillance continue de la fonction respiratoire et de la pression artérielle.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue au clonazépam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres constituants du produit.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.
- Comprimé et solution buvable : Antécédent d'abus ou dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool.
- Solution injectable à diluer : en raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le clonazépam.

  Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients et à leur entourage de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires. Les patients ayant des antécédents dépressifs et/ou de tentatives de suicide doivent être étroitement surveillés.
- Comme tous les médicaments de ce type, Rivotril peut, en fonction de la posologie, du mode d'administration et de la sensibilité individuelle, modifier les réactions du patient (par exemple son aptitude à conduire ou son comportement au volant) (cf Conduite/Utilisation de machines).
- L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce, indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne les benzodiazépines, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.
- Porphyrie :

  Le clonazépam est considéré comme étant probablement non porphyrinogène, bien qu'il y ait certaines observations contradictoires. Le clonazépam doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de porphyrie.
- Intolérance au lactose : le comprimé contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
- Forme injectable :

  Ce médicament contient 20 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 159 mg d'alcool par ampoule de 1 ml, ce qui équivaut à 4 ml de bière ou 1,6 ml de vin par ampoule. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

  Ce médicament contient 30 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Liées à la classe :

- Tolérance pharmacologique :

  L'effet antiépileptique du clonazépam peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.
- Abus et dépendance :

  L'utilisation des benzodiazépines peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique y compris à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. En particulier, le traitement au long cours ou à doses élevées peut entraîner des affections réversibles telles que dysarthrie, incoordination motrice et trouble de la marche (ataxie), nystagmus et altération de la vision (diplopie). Par ailleurs, le risque d'amnésie antérograde, qui peut apparaître en cas d'utilisation des benzodiazépines aux posologies thérapeutiques, peut augmenter lors de posologies plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié. Avec certaines formes d'épilepsie, une augmentation de la fréquence des crises (cf Effets indésirables) est possible pendant le traitement au long cours.

  Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance aux médicaments, à l'alcool et/ou aux drogues.

  Des symptômes de sevrage peuvent se développer après une période d'utilisation prolongée, notamment à doses élevées ou si la posologie quotidienne est réduite rapidement ou que le traitement est arrêté brutalement.

  Les symptômes, dont certains peuvent être d'apparence banale, sont à type de tremblements, sueurs, agitation, troubles du sommeil et anxiété, céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, impatience, confusion, irritabilité et crises épileptiques pouvant être la conséquence du sevrage au clonazépam.

  Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou hallucinations. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage est plus important après l'arrêt brutal du traitement, le retrait brutal du médicament doit donc être évité et le traitement, même s'il n'était que de courte durée, doit être arrêté par la réduction progressive de la posologie quotidienne.

  L'association de plusieurs benzodiazépines risque, qu'elle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Le risque de symptômes de sevrage est alors accru lorsque le clonazépam ou d'autres benzodiazépines sont arrêtés de manière brutale (tolérance croisée).

  Des cas d'abus ont également été rapportés.
- Phénomène de rebond :

  Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation des troubles qui avaient motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
- Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices : Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
- Troubles du comportement :

  Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

  Peuvent être observés :
  - aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
  - idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
  - désinhibition avec impulsivité ;
  - euphorie, irritabilité ;
  - amnésie antérograde ;
  - suggestibilité.

  Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
  - comportement inhabituel pour le patient ;
  - comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
  - conduites automatiques avec amnésie postévénementielle.

  Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
- Risque d'accumulation :

  Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

  Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau

d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration et Précautions d'emploi : Liées à la classe).
- Sujet âgé :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'apparition éventuelle en début de traitement de somnolence et/ou d'une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue, chez les sujets particulièrement sensibles, doit conduire à réduire, dans les quatre premières semaines de traitement, la progression posologique et à fractionner l'administration quotidienne de sorte que la dose du soir soit la plus forte.
- Un contrôle de la fréquence et de l'intensité ou de la durée des crises permet de suivre l'efficacité et la tolérance du clonazépam.
- Dans certains cas, on peut noter une réduction d'efficacité vers le 6e mois de traitement obligeant à aménager les posologies du clonazépam et/ou à compléter le traitement avec un autre antiépileptique.
- L'absorption d'alcool pendant le traitement est formellement déconseillée.

Liées à la classe :

- Le clonazépam doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'ataxie spinale ou cérébelleuse.
- Utilisation concomitante d'alcool/de dépresseurs du SNC :
L'utilisation concomitante de Rivotril et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Une telle utilisation concomitante pourrait augmenter les effets cliniques de Rivotril, y compris peut-être une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente.
- Sujet présentant un épisode dépressif majeur : les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls, car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.
- Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Les anticonvulsivants, dont Rivotril, ne doivent pas être arrêtés brutalement chez les patients épileptiques au risque de survenue d'un état de mal épileptique.
Les modalités d'arrêt du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.
Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.
- Enfant :
Chez les nourrissons et les enfants, le clonazépam peut augmenter la production de salive et de sécrétion bronchique. Aussi, une surveillance particulière est recommandée afin de maintenir la perméabilité des voies aériennes.
- Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Posologie/Mode d'administration et supra : Mises en garde).
- Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).
La posologie de clonazépam doit être ajustée aux besoins individuels des patients présentant une maladie respiratoire (ex : bronchopneumopathie chronique obstructive), ainsi que chez les patients prenant de façon concomitante un autre dépresseur du système nerveux central ou un autre antiépileptique (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs (dérivés morphiniques [analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine] ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine (avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de clonazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de clonazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par clonazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même s'il est pris conformément aux instructions, le clonazépam peut provoquer des somnolences et/ou une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et ralentir les réactions au point d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ces effets sont aggravés par la consommation d'alcool et l'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte (cf Interactions).

La conduite de véhicules, l'utilisation de machines et les autres activités dangereuses doivent donc être évitées complètement ou au moins pendant les premiers jours du traitement. La décision à cet égard relève du médecin et elle doit se baser sur la réponse du patient au traitement et sur la posologie utilisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Après la mise sur le marché :

Affections du système immunitaire :

Réactions allergiques et très rares cas d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.

Affections psychiatriques :

- Altération de la concentration, agitation, état confusionnel, désorientation, modification de la conscience, trouble du comportement.
- Une dépression peut se produire chez les patients traités par Rivotril, mais elle peut également être associée à la maladie sous-jacente.
- Les réactions paradoxales suivantes ont été observées : excitabilité, irritabilité, agressivité, agitation, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars et rêves d'apparence réelle.
- Dans de rares cas, une baisse ou une modification de la libido peut se produire.
- Pharmacodépendance même à doses thérapeutiques et symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

- Somnolence, réactions ralenties, hypotonie musculaire, étourdissements, ataxie (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Des céphalées ont été observées dans de rares cas.
- Des crises convulsives généralisées ont été observées très rarement.
- Troubles réversibles tels que dysarthrie, incoordination motrice, trouble de la marche (ataxie) et nystagmus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Amnésie antérograde (qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose) et effets amnésiques pouvant être associés à un comportement inapproprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Augmentation de la fréquence des crises dans certaines formes d'épilepsie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des crises peuvent aussi apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.

Affections oculaires :

- Troubles réversibles de la vision (diplopie, flou visuel) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fréquent : nystagmus.

Affections cardiaques :

Insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Dépression respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

Les effets suivants ont été rapportés dans de rares cas : nausées, troubles épigastriques, hypersécrétion salivaire.

Manifestations hépatiques :

Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Les effets suivants peuvent se produire dans de rares cas : urticaire, prurit, éruption, chute transitoire des cheveux, modifications de la pigmentation.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Faiblesse musculaire, hypotonie musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du rein et des voies urinaires :

Dans de rares cas, une incontinence urinaire ou une rétention urinaire peuvent se produire.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dans de rares cas, une dysfonction érectile peut se produire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fatigue, lassitude (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

Une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez des patients traités par benzodiazépines. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Investigations :

Dans de rares cas, une thrombopénie, leucopénie et exceptionnellement une anémie peuvent se produire.

Population pédiatrique :

Affections endocriniennes :

Cas isolés de développement réversible de caractères sexuels secondaires précoces (puberté précoce incomplète).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Chez le nourrisson et le jeune enfant, augmentation de la production de salive et de sécrétion bronchique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus. Un surdosage par Rivotril menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement :

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardiorespiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple en induisant un vomissement en cas de surdosage oral antérieur à 1 heure si le patient est conscient ou encore en administrant du charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique. Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.

Mise en garde :

L'utilisation de l'antagoniste des benzodiazépines (flumazénil) n'est pas recommandée chez les patients épileptiques traités par benzodiazépines sauf en cas de dépression sévère du SNC et sous réserve d'une étroite surveillance. L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, code ATC : N03AE01.

Le clonazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Voie orale :

- La biodisponibilité est d'environ 80 %. La solution buvable a une biodisponibilité comparable à celle du comprimé.
- La concentration plasmatique maximale est atteinte entre la 1re et la 4e heure suivant l'administration.
- Les concentrations de clonazépam qui permettent d'obtenir un effet optimal se situent entre 20 et 70 ng/ml.

Voie intraveineuse :

L'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures.

Voie intramusculaire :

Après administration intramusculaire de clonazépam, le Tmax est approximativement de 3 heures, et la biodisponibilité d'environ 93 %.

Distribution :

Le volume de distribution du clonazépam est d'environ 3 l/kg.

La liaison aux protéines du clonazépam est d'environ 85 %.

Le clonazépam traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (le taux de passage dans le lait est de 33 %).

Métabolisme et élimination :

Le métabolisme du clonazépam est essentiellement hépatique. La principale voie métabolique est la réduction aboutissant à la formation de 7-amino-clonazépam. Le clonazépam et le 7-amino-clonazépam peuvent également être métabolisés par hydroxylation aboutissant à 2 dérivés hydroxylés.

Excrétion :

La demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 60 heures.

Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée.

Voie injectable :

La clairance est en moyenne de 0,50 ml/min/kg.

Voie orale :

- Durant les 24 heures suivant l'administration par voie orale, 10 à 30 % de la dose ingérée sont excrétés dans les fèces.
- La clairance est de 1,55 ml/min/kg.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable à diluer :

Le principe actif de Rivotril peut être adsorbé sur le PVC. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des récipients en verre. Par ailleurs, en raison de l'adsorption du principe actif de Rivotril sur les tubulures en PVC, le mélange pour perfusion doit être administré immédiatement et habituellement dans les 4 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé quadrisécable : 5 ans.
- Solution buvable : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.
Durée de conservation après ouverture : 120 jours.
- Solution injectable à diluer : 4 ans avant ouverture.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Après dilution : une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures maximum à une température ne dépassant pas 25 °C ou pendant 24 heures maximum entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution injectable à diluer :

Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (de 0,25 mg à 1 mg soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à diluer dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant (1 ml).

L'ampoule contenant le principe actif de Rivotril, utilisée pour perfusion, peut être diluée avec les solutions suivantes dans un rapport de 1 ampoule (1 mg) pour au moins 85 ml (exemple : 3 ampoules dans 250 ml) pour éviter une précipitation : chlorure de sodium 0,9 %, chlorure de sodium 0,45 % + glucose 2,5 %, glucose 5 % et glucose 10 %.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Comprimé et solution buvable :

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999). Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

AMM 3400938164985 (2007, RCP rév 09.02.17) cp.
3400931705246 (1970/86, RCP rév 09.02.17) sol buv.
3400934428272 (1970/95, RCP rév 09.02.17) sol inj.

Prix : 1,35 € (28 comprimés).
1,42 € (solution buvable, flacon 20 ml).
3,65 € (solution injectable, boîte 6 + 6).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

RIXUBIS®

nonacog gamma

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable IV à 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI ou 3000 UI :* Flacon de poudre + flacon de solvant (soit 5 ml d'eau pour préparation injectable stérilisée) + 1 dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Nonacog gamma* (DCI) (facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr))	250 UI
ou	500 UI
ou	1000 UI
ou	2000 UI
ou	3000 UI

Excipients (communs) : saccharose, mannitol, chlorure de sodium, chlorure de calcium, L-histidine, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables stérilisée.
Excipient à effet notoire : sodium (19 mg par flacon).

La solution reconstituée contient approximativement 50 UI/ml (Rixubis 250 UI), 100 UI/ml (Rixubis 500 UI), 200 UI/ml (Rixubis 1000 UI), 400 UI/ml (Rixubis 2000 UI) ou 600 UI/ml (Rixubis 3000 UI) de nonacog gamma.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide de l'épreuve de coagulation en une étape de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de Rixubis est d'environ 200-390 UI/mg de protéine.

* Le nonacog gamma (facteur IX de coagulation recombinant) est une glycoprotéine purifiée à chaîne unique comportant 415 acides aminés. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

Rixubis est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être administré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT :

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur IX afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions répétées. La réponse au facteur IX varie d'un patient à l'autre et se traduit par une demi-vie et une guérison différentes. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster la dose basée sur le poids chez les patients présentant un déficit pondéral ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure, il est indispensable d'effectuer un suivi attentif du traitement de substitution en effectuant des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX).

Pour s'assurer que le taux d'activité plasmatique souhaité du facteur IX a été atteint, il est conseillé de le contrôler attentivement à l'aide d'un test approprié de l'activité du facteur IX et, au besoin, d'effectuer les ajustements appropriés de la posologie et de la fréquence des perfusions répétées. Lors de l'utilisation de l'épreuve de coagulation en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA) *in vitro* pour déterminer l'activité plasmatique du facteur IX, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement du laboratoire et/ou des réactifs utilisés pour l'épreuve.

POSOLOGIE :

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, de l'emplacement et de la gravité de l'hémorragie et de l'état clinique du patient, de son âge et des paramètres pharmacocinétiques du facteur IX, tels que sa récupération progressive et sa demi-vie.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits à base de facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée sous forme de pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur IX correspond à la même quantité de facteur IX présente dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur la découverte empirique du fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 0,9 UI/dl (fourchette de 0,5 à 1,4 UI/dl) ou de 0,9 % de l'activité normale chez les patients de 12 ans et plus (pour plus d'informations, cf Pharmacocinétique).

La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

Patients de 12 ans et plus :

Unités requises = Poids corporel (en kg) x Hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x Inverse de la récupération observée (dl/kg).

Pour une récupération progressive de 0,9 UI/dl par UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Unités requises = Poids corporel (en kg) x Hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x 1,1 dl/kg.

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours viser l'efficacité clinique dans le cas concerné.

En cas de survenue des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau suivant peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Degré d'hémorragie/ type de procédure chirurgicale	Niveau de facteur IX requis (% ou UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/ durée du traitement (jours)
Hémorragie : Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu comme indiqué par la douleur ou jusqu'à la guérison
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la résolution de la douleur et de l'incapacité aiguë
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce que le pronostic vital ne soit plus menacé
Chirurgie : Chirurgie mineure, incluant une extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à la guérison
Chirurgie majeure	80-100 (phase pré et post-opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation adéquate, puis traitement pendant 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur IX entre 30 et 60 % (UI/dl).

Un suivi attentif du traitement par substitution est particulièrement important en cas de chirurgie majeure ou d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.

Prophylaxie :

Pour la prophylaxie à long terme visant à prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses habituelles sont de 40 à 60 UI de facteur IX par kilo de poids corporel à intervalles de 3 à 4 jours pour des patients de 12 ans et plus. Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge, du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Perfusion continue :

Ne pas administrer Rixubis en perfusion continue.

Population pédiatrique :

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur la découverte empirique du fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 0,7 UI/dl (fourchette de 0,31 à 1,0 UI/dl) ou de 0,7 % de l'activité normale chez les patients de moins de 12 ans (pour plus d'informations, cf Pharmacocinétique).

La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

Patients de moins de 12 ans :

Unités requises = Poids corporel (en kg) x Hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x Inverse de la récupération observée (dl/kg).

Pour une récupération progressive de 0,7 UI/dl par UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Unités requises = Poids corporel (en kg) x Hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x 1,4 dl/kg.

Le même tableau que pour les adultes peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie (voir ci-dessus).

Prophylaxie :

La fourchette de doses recommandée pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans se situe entre 40 et 80 UI/kg à intervalles de 3 à 4 jours. Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge, du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

En cas d'auto-administration ou d'administration par un soignant, une formation appropriée est nécessaire.

Rixubis doit être administré à une vitesse permettant d'assurer le confort du patient, à un maximum de 10 ml/min.

Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore, exempte de particules et présente un pH de 6,8 à 7,2. L'osmolalité est supérieure à 240 mosmol/kg.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

N'utiliser que des seringues luer-lock en plastique avec ce produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été rapportées avec Rixubis. Le produit contient des traces de protéines de hamster. En cas de symptômes d'hypersensibilité, les patients ou leurs soignants doivent arrêter immédiatement la prise du médicament et consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que les éruptions urticariennes, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, les sibilances, l'hypotension et l'anaphylaxie.

Le risque est maximal pendant les premières phases de l'exposition initiale aux concentrés de facteur IX chez les patients non traités précédemment (PNTP), en particulier chez ceux présentant des mutations génétiques à haut risque. Des études ont fait état d'une association entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques, en particulier chez les patients présentant une mutation génétique à haut risque. Les patients présentant des réactions allergiques doivent donc être évalués afin de détecter la présence d'un inhibiteur.

En cas de choc, un traitement médical standard du choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs :

Après un traitement répété par des produits à base de facteur IX de coagulation humain (ADNr), les patients doivent être suivis afin de détecter la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) qui doivent être quantifiés en unités Bethesda (UB) à l'aide de tests biologiques appropriés.

Des études ont fait état d'une corrélation entre la formation d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques. Les patients présentant des réactions allergiques doivent donc être évalués afin de détecter la présence d'un inhibiteur. Il convient de noter que les patients présentant des inhibiteurs du facteur IX peuvent courir un risque plus élevé d'anaphylaxie en cas d'administration ultérieure de facteur IX.

En raison du risque de réactions allergiques avec des concentrés de facteur IX, les premières administrations de facteur IX doivent, selon le jugement du médecin traitant, être effectuées sous observation médicale dans un environnement permettant de prodiguer les soins appropriés en cas de réaction allergique.

Syndrome néphrotique :

Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés après une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie B et ayant des inhibiteurs du facteur IX.

Thromboembolie :

En raison du risque de complications thrombotiques, une surveillance clinique visant à détecter les premiers signes de coagulopathie de consommation et de thrombose doit être mise en place avec des tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de pathologies hépatiques, à des patients en phase post-opératoire, à des nouveau-nés ou à des patients présentant un risque de phénomène thrombotique ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, les bénéfices du traitement par Rixubis doivent être comparés au risque de survenue de ces complications.

Événements cardiovasculaires :

L'administration d'un traitement de substitution du facteur IX peut augmenter les risques cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter :

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

Considérations liées aux excipients :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,83 mmol (19 mg) de sodium par flacon. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Il est fortement recommandé, à chaque administration de Rixubis à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament afin de maintenir un lien entre le patient et le lot de médicament.

Population pédiatrique :

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aux adultes comme aux enfants.

Personnes âgées :

Les études cliniques sur Rixubis n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans ou plus. Nous ignorons s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Comme chez tous les patients, la sélection de la dose chez un patient âgé doit être personnalisée.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction de produits de facteur IX de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été signalée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction sur l'animal n'a été menée avec le facteur IX. Étant donné la rareté de l'hémophilie B chez la femme, aucune donnée concernant l'utilisation de facteur IX pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur IX ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et l'allaitement.

Il n'existe aucune information sur les effets du facteur IX recombinant sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rixubis n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angio-œdème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) ont été observées dans de rares cas et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc). Dans certains cas, ces réactions ont entraîné une anaphylaxie sévère et sont survenues de manière concomitante avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés après une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie B et ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

De très rares cas de développement d'anticorps aux protéines de hamster avec des réactions d'hypersensibilité concomitantes ont été observés.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au facteur IX. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est conseillé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie.

Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, qui est plus élevé en cas de préparations de faible pureté. L'utilisation de facteur IX de faible pureté a été associée à la survenue d'infarctus de myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteur IX de grande pureté est rarement associée à ces réactions indésirables.

Liste tabulée des effets indésirables :

Dans les études cliniques sur Rixubis, 99 sujets ont été exposés au moins une fois à Rixubis. Au total, 5 réactions indésirables ont été observées. Le tableau ci-dessous utilise la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Réactions indésirables à un médicament, sur la base des essais cliniques et des signalements spontanés

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence par patient	Réactions indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité[(a)]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Extrémités douloureuses

a) Réaction indésirable expliquée à la rubrique suivante.

Description de certaines réactions indésirables :

Hypersensibilité :

Des réactions de type allergique se sont manifestées sous la forme de dyspnée, de prurit, d'urticaire généralisée et de rash.

Population pédiatrique :

La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte. Nous ne disposons toutefois d'aucune donnée sur les patients non traités précédemment car seuls des patients déjà traités précédemment ont été inclus dans les études cliniques ; aucune investigation d'immunogénicité n'a donc été menée sur le développement d'inhibiteurs dans cette population à risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets de doses de Rixubis supérieures à celles recommandées n'ont pas été décrits.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, facteur IX de coagulation sanguine (code ATC : B02BD04).

Rixubis contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog gamma). Le facteur IX est une glycoprotéine à chaîne unique d'une masse moléculaire d'environ 68 000 daltons. Il s'agit d'un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K qui est synthétisé par le foie. Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie de coagulation intrinsèque et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie extrinsèque. Le facteur IX activé, en association avec le facteur VIII activé, active à son tour le facteur X. Le facteur X activé transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène en fibrine et un caillot se forme.

L'hémophilie B est une anomalie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe et due à une diminution du taux de facteur IX. Elle entraîne d'abondantes hémorragies dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanées ou consécutives à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce au traitement substitutif, la concentration plasmatique de facteur IX augmente, ce qui corrige temporairement le déficit en facteur et les syndromes hémorragiques.

Efficacité et sécurité clinique :

Prophylaxie et contrôle des hémorragies chez les patients traités précédemment de 12 ans et plus :

L'efficacité de Rixubis a été évaluée lors de la partie ouverte et non contrôlée d'une étude combinée de phase 1/3, au cours de laquelle un total de 73 patients traités précédemment (PTP) de sexe masculin âgés de 12 à 59 ans ont reçu Rixubis en prophylaxie et/ou pour le traitement d'épisodes hémorragiques à la demande. Tous les sujets souffraient d'une hémophilie B sévère (taux de facteur IX < 1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ⩽ 2 %). Cinquante-neuf PTP ont reçu Rixubis en prophylaxie. Cinquante-six de ces PTP qui ont reçu Rixubis pendant un minimum de 3 mois ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité à des fins de prophylaxie. Quatorze PTP supplémentaires ont reçu Rixubis pour le traitement d'épisodes hémorragiques uniquement. Des sujets de la cohorte à la demande ont nécessité un traitement pour au moins 12 épisodes hémorragiques documentés dans les 12 mois suivant l'inclusion. La durée moyenne de traitement dans la cohorte à la demande était de 3,5 ± 1,00 mois (médiane 3,4, fourchette de 1,2 à 5,1 mois), le taux annualisé d'hémorragie (TAH) total moyen était de 33,9 ± 17,37 avec une médiane de 27,0, et une fourchette de 12,9 à 73,1.

Le TAH médian sous prophylaxie avec Rixubis pour l'ensemble des hémorragies était de 2,0, pour les hémorragies spontanées de 0,0 et pour les hémorragies articulaires de 0,0. Vingt-quatre sujets (42,9 %) n'ont présenté aucune hémorragie.

Au total, 249 épisodes hémorragiques ont été traités par Rixubis, dont 197 étaient des hémorragies articulaires et 52 des hémorragies non articulaires (tissus mous, muscles, cavités corporelles, intracrâniennes et autres). Sur un total de 249 épisodes hémorragiques, 163 étaient modérés, 71 mineurs et 15 majeurs. Le traitement a été adapté en fonction de la sévérité, de la cause et de l'emplacement de l'hémorragie. Sur les 249 épisodes hémorragiques, la majorité (211 ; 84,7 %) a été traitée avec 1 à 2 perfusions. L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96 % de tous les épisodes hémorragiques traités.

Prophylaxie et contrôle de l'hémorragie chez des PTP de moins de 12 ans :

L'efficacité de Rixubis a été évaluée lors d'une étude combinée de phase 2/3, au cours de laquelle un total de 23 PTP de sexe masculin entre 1,8 et 11,8 ans (âge médian 7,10 ans) dont 11 patients < 6 ans ont reçu Rixubis pour la prophylaxie et le contrôle des épisodes hémorragiques. Tous les sujets étaient atteints d'hémophilie sévère (taux de facteur IX < 1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ⩽ 2 %). Les 23 sujets ont tous reçu un traitement prophylactique avec Rixubis pendant un minimum de 3 mois et ont été inclus dans l'évaluation d'efficacité pour la prophylaxie.

Le TAH médian était de 2,0, pour les hémorragies spontanées de 0,0 et pour les hémorragies articulaires de 0,0.

Neuf sujets (39,1 %) n'ont présenté aucune hémorragie. Au total, 26 épisodes hémorragiques ont été traités avec Rixubis, dont 23 étaient dus à des lésions, 2 spontanés et un d'origine inconnue. Dix-neuf hémorragies étaient non articulaires (tissus mous, muscles, cavités corporelles, intracrâniennes et autres) et 7 étaient des hémorragies articulaires, dont une dans une articulation cible. Sur les 26 épisodes hémorragiques, 15 étaient mineurs, 9 modérés et 2 majeurs. Le traitement a été adapté en fonction de la sévérité, de la cause et de l'emplacement de l'hémorragie. La majorité (23 ; 88,5 %) a été traitée avec 1 à 2 perfusions. L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96,2 % de tous les épisodes hémorragiques traités.

Prise en charge peropératoire :

La sécurité et l'efficacité dans un contexte peropératoire ont été évaluées lors d'une étude de phase 3 prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous Rixubis. L'analyse d'efficacité *per protocole* englobe 37 interventions pratiquées sur 27 patients âgés de 17 à 57 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Vingt interventions étaient majeures, dont 13 orthopédiques et 3 dentaires. Dix-sept interventions, dont 10 extractions dentaires, ont été considérées comme mineures. Les patients subissant une intervention majeure devaient faire l'objet d'une évaluation pharmacocinétique (PK). Tous les patients ont reçu une dose calculée sur la base de leur récupération progressive la plus récente. La dose de charge initiale recommandée de Rixubis était destinée à maintenir le taux d'activité du facteur IX entre 80 et 100 % pendant les interventions majeures et entre 30 et 60 % pendant les interventions mineures. Rixubis a été perfusé en bolus.

L'hémostase a été maintenue pendant toute la durée de l'étude.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rixubis chez les patients non traités précédemment dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies en cas d'hémophilie B (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Patients traités précédemment de 12 ans et plus :

Une étude pharmacocinétique croisée randomisée, en aveugle, contrôlée portant sur Rixubis et un comparateur a été menée chez des sujets de sexe masculin sans hémorragie (⩾ 15 ans) dans le cadre de l'étude pivot combinée de phase 1/3. Les sujets ont reçu l'un des produits en perfusion intraveineuse unique. Les doses moyenne (± ET) et médiane de Rixubis dans l'ensemble d'analyse per protocole (n=25) étaient de 74,69 ± 2,37 et de 74,25 UI/kg, respectivement, avec une fourchette entre 71,27 et 79,38 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés sur la base de mesures de l'activité du facteur IX dans des échantillons de sang prélevés jusqu'à 72 heures après chaque perfusion.

L'évaluation pharmacocinétique a été répétée pour Rixubis dans une étude ouverte non contrôlée avec Rixubis chez des sujets de sexe masculin qui ont participé à l'étude PK croisée initiale et ont reçu une prophylaxie avec Rixubis pendant 26 ± 1 semaines (moyenne ± ET) et accumulé au moins 30 jours d'exposition (JE) à Rixubis. La fourchette de doses de Rixubis dans l'étude pharmacocinétique en administration répétée était de 64,48 à 79,18 UI/kg (n=23).

Les paramètres pharmacocinétiques des sujets évaluables (analyse per protocole) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètre	Rixubis Étude croisée initiale (N=25)	Rixubis Évaluation répétée (N=23)
$ASC_{0-72\,h}$ (UI.h/dl)[(a)]		
Moyenne ± ET	1067,81 ± 238,42	1 156,15 ± 259,44
Médiane (fourchette)	1 108,35 (696,07-1 571,16)	1 170,26 (753,85-1 626,81)
Récupération progressive à Cmax (UI/dl:UI/kg)[(b)]		
Moyenne ± ET	0,87 ± 0,22	0,95 ± 0,25
Médiane (fourchette)	0,88 (0,53-1,35)	0,93 (0,52-1,38)
Demi-vie (h)		
Moyenne ± ET	26,70 ± 9,55	25,36 ± 6,86
Médiane (fourchette)	24,58 (15,83-52,34)	24,59 (16,24-42,20)
Cmax (UI/dl)		
Moyenne ± ET	66,22 ± 15,80	72,75 ± 19,73
Médiane (fourchette)	68,10 (41,70-100,30)	72,40 (38,50-106,30)
Temps de séjour moyen (h)		
Moyenne ± ET	30,82 ± 7,26	29,88 ± 4,16
Médiane (fourchette)	28,93 (22,25-47,78)	29,04 (21,32-37,52)
V_{ss}[(c)] (dl/kg)		
Moyenne ± ET	2,02 ± 0,77	1,79 ± 0,45
Médiane (fourchette)	1,72 (1,10-3,94)	1,74 (1,12-2,72)
Clairance (dl/(kg.h))		
Moyenne ± ET	0,0644 ± 0,0133	0,0602 ± 0,0146
Médiane (fourchette)	0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0576 (0,0413-0,0945)

a) Aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de l'heure 0 à 72 heures après la perfusion.

b) Calculé selon la formule (Cmax de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où Cmax est la mesure maximale de facteur IX après la perfusion.

c) Volume de distribution à l'état d'équilibre.

La récupération progressive 30 minutes après la perfusion a été déterminée chez tous les sujets dans l'étude combinée de phase 1/3 au jour d'exposition 1, lors des visites des semaines 5, 13 et 26, et au terme de l'étude ou à son interruption, si elle ne coïncidait pas avec la visite de la semaine 26. Les données démontrent que la récupération progressive est uniforme au fil du temps (voir tableau ci-dessous).

	Jour d'exposition 1 (N=73)	Semaine 5 (N=71)	Semaine 13 (N=68)	Semaine 26 (N=55)	Au terme/À l'interruption de l'étude[(b)] (N=23)
Récupération progressive 30 min après la perfusion (UI/dl : UI/kg)[(a)]					
Moyenne ± ET	0,79 ± 0,20	0,83 ± 0,21	0,85 ± 0,25	0,89 ± 0,12	0,87 ± 0,20
Médiane (fourchette)	0,78 (0,26-1,35)	0,79 (0,46-1,48)	0,83 (0,14-1,47)	0,88 (0,52-1,29)	0,89 (0,52-1,32)

a) Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

b) Si elle ne coïncide pas avec la visite de la semaine 26.

Population pédiatrique (patients traités précédemment de moins de 12 ans) :

Les 23 sujets de sexe masculin ont tous subi une évaluation pharmacocinétique initiale de Rixubis en l'absence d'hémorragie dans le cadre de l'étude pédiatrique combinée de phase 2/3. Les sujets ont été randomisés en deux groupes aux séquences de prélèvement sanguin différentes afin d'éviter les prélèvements sanguins fréquents chez un même sujet. Les doses moyenne (± ET) et médiane de Rixubis dans l'ensemble d'analyse complet (n=23) étaient de 75,50 ± 3,016 et de 75,25 UI/kg, respectivement, avec une fourchette entre 70,0 et 83,6 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés sur la base de mesures de l'activité du facteur IX dans des échantillons de sang prélevés jusqu'à 72 heures après la perfusion. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ensemble des sujets (ensemble d'analyse complet) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètre	< 6 ans (N=11)	6 à < 12 ans (N=12)	Tous (N=23)
ASC_{inf} (UI.h/dl)[(a)]			
Moyenne ± ET	723,7 ± 119,00	886,0 ± 133,66	808,4 ± 149,14
Médiane (fourchette)	717,2 (488-947)	863,7 (730-1 138)	802,9 (488-1 138)
Demi-vie (h)			
Moyenne ± ET	27,67 ± 2,66	23,15 ± 1,58	25,31 ± 3,13
Médiane (fourchette)	27,28 (24,0-32,2)	22,65 (21,8-27,4)	24,48 (21,8-32,2)
Temps de séjour moyen (h)			
Moyenne ± ET	30,62 ± 3,27	25,31 ± 1,83	27,85 ± 3,73
Médiane (fourchette)	30,08 (26,2-36,2)	24,74 (23,7-30,3)	26,77 (23,7-36,2)
V_{ss}[(b)] (dl/kg)			
Moyenne ± ET	3,22 ± 0,52	2,21 ± 0,32	2,7 ± 0,67
Médiane (fourchette)	3,16 (2,65-4,42)	2,185 (1,70-2,70)	2,69 (1,70-4,42)
Clairance (dl/(kg.h))			
Moyenne ± ET	0,1058 ± 0,01650	0,0874 ± 0,01213	0,0962 ± 0,01689
Médiane (fourchette)	0,1050 (0,081-0,144)	0,0863 (0,069-0,108)	0,0935 (0,069-0,144)

a) Aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de l'heure 0 à l'infini.

b) Volume de distribution à l'état d'équilibre.

La récupération progressive 30 minutes après la perfusion a été déterminée chez tous les sujets dans l'étude combinée de phase 2/3 lors de l'évaluation pharmacocinétique initiale (jour d'exposition 1), lors des visites des semaines 5, 13 et 26, et au terme de l'étude ou à son interruption, si elle ne coïncidait pas avec la visite de la semaine 26. Les données démontrent que la récupération progressive est uniforme au fil du temps dans toutes les tranches d'âge pédiatriques. Voir tableaux ci-dessous.

Récupération progressive de Rixubis 30 minutes après la perfusion, dans les deux tranches d'âge pédiatriques :

Récupération progressive 30 min après la perfusion				
	PK (JE 1) Tous (N=22)	Semaine 5 Tous (N=23)	Semaine 13 Tous (N=21)	Semaine 26 Tous (N=21)
(UI/dl : UI/kg)[(a)]				
Moyenne ± ET	0,67 ± 0,16	0,68 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,15
Médiane (fourchette)	0,69 (0,31 - 1,00)	0,66 (0,48 - 0,92)	0,66 (0,51-1,00)	0,734 (0,51-1,01)

a) Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

Récupération progressive de Rixubis 30 minutes après la perfusion, patients pédiatriques < 6 ans :

Récupération progressive 30 min après la perfusion				
	PK (JE 1) Tous (N=10)	Semaine 5 Tous (N=11)	Semaine 13 Tous (N=10)	Semaine 26 Tous (N=10)
(UI/dl : UI/kg)[(a)]				
Moyenne ± ET	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Médiane (fourchette)	0,59 (0,31-0,75)	0,6 (0,49-0,80)	0,66 (0,51-0,84)	0,61 (0,51-0,84)

a) Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

Récupération progressive de Rixubis 30 minutes après la perfusion, patients pédiatriques de 6 à < 12 ans :

Récupération progressive 30 min après la perfusion				
	PK (JE 1) Tous (N=12)	Semaine 5 Tous (N=12)	Semaine 13 Tous (N=11)	Semaine 26 Tous (N=11)
(UI/dl : UI/kg)[(a)]				
Moyenne ± ET	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Médiane (fourchette)	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)

a) Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Rixubis n'a pas montré de risque thrombogène à une dose de 750 UI/kg dans un modèle de stase chez le lapin (test de Wessler).

Rixubis n'a entraîné aucun effet indésirable cardiovasculaire, respiratoire ou clinique jusqu'à la dose de 450 UI/kg chez le singe cynomolgus.

Aucune investigation n'a été menée chez l'animal concernant la carcinogénicité, les troubles de la fertilité et le développement fœtal.

Rixubis a été bien toléré lors d'études de toxicité en dose unique et en administration répétée chez la souris, le rat et le singe cynomolgus à des doses maximales de 7 500 UI/kg (dose unique) et de 750 UI/kg (administration répétée).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

N'utiliser que des seringues luer-lock en plastique avec ce produit. Une dose incorrecte peut être due à une adsorption du facteur IX de coagulation humain par les surfaces internes de certains équipements de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver et transporter à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Après ouverture :

La stabilité physico-chimique après ouverture de l'emballage a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur sera responsable de la durée et des conditions de conservation. Ne pas mettre au réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Rixubis doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni.

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (Baxject II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif Baxject II, son système de protection stérile ou son emballage est endommagé ou montre des signes de détérioration.

Reconstitution :

Procédez de manière aseptique.

1. Si le produit est conservé au réfrigérateur, sortez les flacons de solvant et de poudre Rixubis du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
2. Lavez-vous bien les mains à l'eau chaude et au savon.
3. Décapsulez les flacons de poudre et de solvant.
4. Nettoyez les bouchons à l'aide de tampons imbibés d'alcool. Placez les flacons sur une surface plane et propre.
5. Ouvrez l'emballage du dispositif Baxject II en détachant la protection de papier sans toucher l'intérieur (fig a). Ne sortez pas le dispositif de l'emballage.

Fig. a

6. Retournez l'emballage et insérez le perforateur en plastique transparent à travers le bouchon de solvant. Tenez l'emballage par les bords et retirez l'emballage de Baxject II (fig b).
   Ne retirez pas le capuchon bleu du dispositif Baxject II.

Fig. b

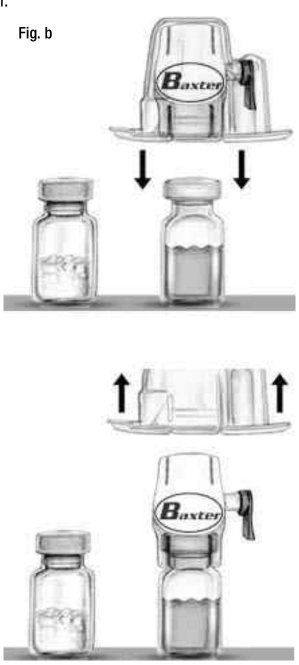

7. Avec Baxject II fixé au flacon de solvant, retournez le système de manière à ce que le flacon de solvant se trouve au-dessus du dispositif. Enfoncez le perforateur en plastique blanc à travers le bouchon de Rixubis. Le vide aspirera le solvant dans le flacon de Rixubis (fig c).

Fig. c

8. Agitez délicatement jusqu'à ce que la dissolution soit terminée. Le produit se dissout rapidement (dans les 2 minutes). Assurez-vous que la poudre Rixubis est entièrement dissoute, sans quoi l'intégralité de la solution reconstituée ne traversera pas le filtre du dispositif. Les médicaments reconstitués doivent être contrôlés visuellement afin de détecter d'éventuelles particules ou décolorations avant administration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. N'utilisez pas de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution. Utilisez immédiatement.

Administration :

Procédez de manière aseptique.

1. Retirez le capuchon bleu de Baxject II. **N'aspirez pas d'air dans la seringue.** Connectez la seringue à Baxject II (fig d).

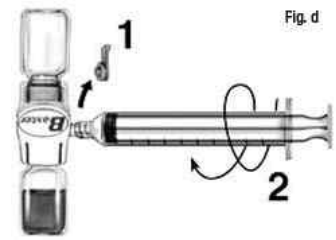

2. Retournez le système (le flacon contenant la solution reconstituée doit se trouver au-dessus).
   Aspirez la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (fig e).

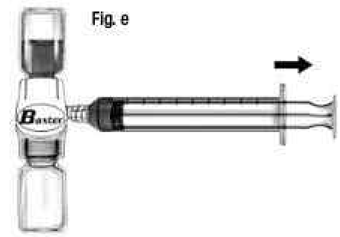

3. Détachez la seringue.
4. Fixez une aiguille à ailettes à la seringue. Injectez par voie intraveineuse. La solution doit être administrée lentement, à une vitesse adaptée au niveau de confort du patient, sans dépasser 10 ml par minute.

Si possible, notez le nom du produit et son numéro de lot à chaque fois que vous utilisez Rixubis (p ex dans votre carnet) afin d'assurer la traçabilité des produits et des lots utilisés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

AMM EU /1/14/970/001 ; CIP 3400955003960 (RCP rév 31.03.16) 250 UI (flacon + flacon solvant).
EU /1/14/970/002 ; CIP 3400955003984 (RCP rév 31.03.16) 500 UI (flacon + flacon solvant).
EU /1/14/970/003 ; CIP 3400955003991 (RCP rév 31.03.16) 1000 UI (flacon + flacon solvant).
EU /1/14/970/004 ; CIP 3400955004004 (RCP rév 31.03.16) 2000 UI (flacon + flacon solvant).
EU /1/14/970/005 ; CIP 3400955004011 (RCP rév 31.03.16) 3000 UI (flacon + flacon solvant).

Collect, inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans la seule indication « traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894074472 (Fl + fl solv à 250 UI) : 162,00 €.
UCD 3400894074533 (Fl + fl solv à 500 UI) : 324,00 €.
UCD 3400894074243 (Fl + fl solv à 1000 UI) : 648,00 €.
UCD 3400894074304 (Fl + fl solv à 2000 UI) : 1296,00 €.
UCD 3400894076193 (Fl + fl solv à 3000 UI) : 1944,00 €.

Titulaire de l'AMM : Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienne, Autriche.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

ROACCUTANE voie orale

isotrétinoïne

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

ROACCUTANE® gel

isotrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application locale à 0,050 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Isotrétinoïne (DCI) .... 0,05 g
Excipients : butylhydroxytoluène, hydroxypropylcellulose, alcool.

DC INDICATIONS

- Acné polymorphe juvénile.
- Acné à prédominance rétentionnelle : comédonienne ou microkystique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer le produit en couche mince avec les doigts, une à deux fois par jour, sur les régions cutanées à traiter, environ un quart d'heure après la toilette.

Procéder au lavage soigneux des mains aussitôt après l'application.

Les doses seront modulées en fonction de la sensibilité de chaque patient.

Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent généralement dès la fin du premier mois de traitement. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 mois en moyenne.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants du produit.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux, la bouche, les narines et les muqueuses. En cas de contact accidentel, il est recommandé d'effectuer un lavage soigneux à l'eau. Éviter d'utiliser tout produit parfumé ou alcoolisé qui pourrait occasionner une irritation supplémentaire.

Une prudence particulière s'impose lors d'un traitement simultané avec d'autres préparations locales, surtout celles présentant un pouvoir desquamant. Si, avant le traitement par Roaccutane, le patient a déjà été traité avec des préparations kératolytiques ou exfoliantes, il est recommandé d'attendre la fin des phénomènes irritatifs cutanés.

L'exposition au soleil et aux lampes à ultraviolets provoque une irritation supplémentaire. Éviter en conséquence une exposition pendant le traitement par Roaccutane dans toute la mesure du possible. Le traitement pourra cependant être poursuivi si l'exposition est réduite au minimum (protection par le port d'un chapeau et l'utilisation d'une crème écran solaire) et le rythme des applications ajusté.

En cas d'exposition exceptionnelle au soleil (une journée à la mer par exemple), ne pas appliquer Roaccutane la veille, le jour même et le lendemain.

Si une exposition préalable a entraîné des brûlures, attendre un complet rétablissement avant d'entreprendre le traitement par Roaccutane.

Compte tenu de l'absence de passage systémique, les précautions d'emploi propres aux rétinoïdes administrés par voie générale peuvent être levées lors d'un traitement par Roaccutane gel.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'absorption transcutanée de l'isotrétinoïne pouvant être considérée comme nulle, l'interaction avec des médicaments administrés par voie systémique est donc peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'isotrétinoïne est tératogène par voie orale chez l'homme et l'animal.

Les études de tératogenèse réalisées chez le rat et le lapin, par voie cutanée, avec des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Dans l'espèce humaine, les données cliniques concernant l'utilisation de l'isotrétinoïne par voie cutanée chez la femme enceinte sont limitées et incitent à ne pas utiliser les préparations à base d'isotrétinoïne lors du premier trimestre de la grossesse. Toutefois, le passage percutané se révèle faible et le risque malformatif n'est pas démontré.

En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté.

ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est déconseillée au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets secondaires locaux peuvent apparaître au cours des premières semaines du traitement, sous forme de phénomènes irritatifs caractérisés par un érythème sec légèrement cuisant des zones d'application, en particulier péribuccale et du cou.

Ces phénomènes restent en général modérés et rétrocèdent avec l'espacement des applications.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un emploi exagéré ne fera qu'entraîner une réaction désagréable de la peau, mais n'améliorera pas le résultat du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Dermatologie (D010AD04 : préparations antiacnéiques à usage topique).

L'isotrétinoïne est un isomère synthétique de l'acide tout trans-rétinoïque (trétinoïne).

Le mécanisme d'action du gel Roaccutane n'a pas été élucidé en détail.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune concentration mesurable d'isotrétinoïne, de trétinoïne ou de leurs métabolites 4-oxo n'a été mise en évidence chez l'homme après une application réitérée d'une dose suprathérapeutique de Roaccutane.

Ainsi l'absorption transcutanée de l'isotrétinoïne peut être considérée comme nulle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Bien refermer le tube après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933471705 (1992, RCP rév 07.11.14).

Non remb Séc soc.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

ROACTEMRA®

tocilizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) à 162 mg/0,9 ml (incolore à jaune pâle) : Seringue préremplie avec dispositif de mise en sécurité de l'aiguille, boîte de 4.

COMPOSITION *p ser*

Tocilizumab* .... 162 mg
Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-arginine, chlorhydrate de L-arginine, L-méthionine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

* Anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 humaine.

DC INDICATIONS

- RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :
  - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX ;
  - le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

  Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.
  Il a été montré que RoActemra, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
- RoActemra est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR et/ou de l'ACG. La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra. Le médecin devra évaluer l'aptitude du patient à être traité par voie sous-cutanée à domicile et l'informer de la nécessité de prévenir un professionnel de santé s'il présente des symptômes d'une réaction allergique. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La forme pour administration sous-cutanée de RoActemra ne doit pas être utilisée par voie intraveineuse.

PR :

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée.

Les informations disponibles sont limitées quant au passage de la formulation intraveineuse de RoActemra à la formulation sous-cutanée à dose fixe de RoActemra. La fréquence d'administration d'une fois par semaine doit être respectée.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première administration sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

ACG :

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée, en association à une corticothérapie dégressive. RoActemra peut être utilisé seul après l'arrêt des corticoïdes.

RoActemra ne doit pas être utilisé en monothérapie pour traiter une rechute aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Compte tenu de la nature chronique de l'ACG, le traitement au-delà de 52 semaines doit être déterminé

selon l'activité de la maladie, le jugement médical et le choix du patient.

PR et ACG :

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Anomalies des enzymes hépatiques :

Valeur des ALAT/ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection de RoActemra à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les 2 semaines, en fonction de l'état clinique.
> 3 à 5 x LSN	Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN (confirmées par des dosages répétés, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), arrêter le traitement par RoActemra.
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra.

Diminution du nombre de neutrophiles :

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2000 x 10^6/L.

Nombre de neutrophiles (cellules x 10^6/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10^6/L, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra.

Diminution du nombre de plaquettes :

Numération plaquettaire (cellules/µL)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra.

Dose oubliée :

Le patient doit être prévenu qu'en cas d'oubli d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra, il doit reprendre l'injection à la prochaine date préalablement programmée, afin de respecter un intervalle minimum de 7 jours entre 2 injections.

En cas d'injection sous-cutanée toutes les 2 semaines de RoActemra, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 7 jours suivant la date initialement prévue de l'injection, la dose oubliée doit être injectée immédiatement et les injections suivantes doivent être poursuivies aux dates initialement prévues.

Populations spéciales :

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique :

RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

RoActemra est utilisé par voie sous-cutanée.

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter RoActemra si leur médecin les considère aptes à le faire.

Le contenu (0,9 ml) d'une seringue préremplie doit être administré en totalité par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être réalisées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, ou non intacte.

La seringue préremplie ne doit pas être agitée.

Des instructions détaillées sur l'administration de RoActemra en seringue préremplie sont fournies dans la notice, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections sévères ou actives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Infections :

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra (cf Effets indésirables). Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (cf Contre-indications). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (cf Effets indésirables). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des immunosuppresseurs tels que RoActemra pour une PR modérée à sévère ou une ACG, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, en raison de la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Les patients doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose :

Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez tous les patients avant de commencer un traitement par RoActemra. Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par RoActemra.

Réactivation virale :

Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec RoActemra, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Complications de diverticulite :

Des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment chez les patients traités par RoActemra (cf Effets indésirables). RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées en association avec RoActemra (cf Effets indésirables). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors de précédents traitements par tocilizumab, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de RoActemra doit être immédiatement arrêtée, un traitement adapté instauré, et le traitement par tocilizumab doit être définitivement arrêté.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique :

Le traitement par RoActemra, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le MTX, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par RoActemra est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Augmentation des transaminases hépatiques :

Au cours des études cliniques, des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra, sans atteintes hépatiques (cf Effets indésirables). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique, notamment la bilirubine, doivent être envisagés.

L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 x LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 x LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, cf Posologie/Mode d'administration. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à 5 x LSN, le traitement par RoActemra doit être interrompu.

Anomalies hématologiques :

Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX (cf Effets indésirables). Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF.

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2000 x 10^6/L. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/µL). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles < 500 x 10^6/L ou un nombre de plaquettes < 50 000/µL.

Des neutropénies sévères peuvent être associées à un risque accru d'infections graves, bien qu'à ce jour il n'y ait pas de relation clairement établie entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés avec RoActemra.

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, cf Posologie/Mode d'administration.

Paramètres lipidiques :

Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par tocilizumab (cf Effets indésirables). Chez la majorité des patients, il n'a pas été observé d'augmentation des indices d'athérogénicité, et les augmentations du cholestérol total ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies.

Affections neurologiques :

Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec RoActemra est actuellement inconnu.

Affections malignes :

Le risque de développement d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de PR. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développement d'une affection maligne.

Vaccinations :

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Dans une étude randomisée en ouvert, les patients adultes atteints de PR traités par RoActemra et MTX ont présenté une réponse efficace et comparable à celle observée chez les patients sous MTX seul, au vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent et au vaccin tétanique. Il est recommandé que tous les patients, particulièrement les patients âgés, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débuter un traitement par RoActemra. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par RoActemra doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardiovasculaire :

Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardiovasculaires, et seraient susceptibles de présenter des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Association avec les anti-TNF :

Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation de RoActemra avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques chez les patients atteints de PR. L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

ACG :

RoActemra ne doit pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës car l'efficacité dans cette situation n'a pas été établie. Les corticoïdes doivent être administrés suivant un avis médical et selon les recommandations cliniques.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de RoActemra en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance de RoActemra chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition à RoActemra.

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme RoActemra.

Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4. RoActemra normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 % une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab. Ces concentrations de simvastatine étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez des sujets sains.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, la méthylprednisolone, la dexaméthasone (avec un possible syndrome de sevrage pour les corticoïdes administrés par voie orale), l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phenprocoumone, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP 450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de RoActemra chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané/de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion de RoActemra dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère.

FERTILITÉ :

Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité sous traitement par RoActemra.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

RoActemra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables : Étourdissement).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité est établi sur la base de 4158 patients exposés à RoActemra dans des essais cliniques ; la majorité de ces patients a participé à des études sur la PR (n = 4009), tandis que les patients restants proviennent d'études sur l'ACG (n = 149). Le

profil de sécurité de RoActemra demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

Les effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité.

Tableau résumant les effets indésirables :

Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 1 par système organe classe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ou très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables survenus chez des patients traités par RoActemra.

Système organe Classe [A1]	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie, neutropénie
Troubles endocriniens	
Peu fréquent	Hypothyroïdisme
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite
Peu fréquent	Stomatite, ulcère gastrique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité, réaction au site d'injection
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures
Fréquent	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona
Peu fréquent	Diverticulite
Investigations	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques, prise de poids, augmentation de la bilirubine totale *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercholestérolémie *
Peu fréquent	Hypertriglycéridémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Troubles rénaux et urinaires	
Peu fréquent	Néphrolithiase
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Toux, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit, urticaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension

* Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous).

PR :

Voie intraveineuse :

La tolérance de RoActemra a été analysée au cours de 4 études contrôlées *versus* placebo (études II, III, IV et V), d'une étude contrôlée *versus* MTX (étude I) et de leur phase d'extension (cf Pharmacodynamie).

La phase contrôlée en double aveugle a duré 6 mois dans quatre études (études I, III, IV, V) et jusqu'à 2 ans dans une étude (étude II). Au cours des études contrôlées en double aveugle, 774 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1870 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD et 288 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie.

La population exposée à long terme inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de RoActemra aussi bien dans la phase contrôlée en double aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études. Parmi les 4009 patients de cette population, 3577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3296 pendant au moins un an, 2806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1222 pendant 3 ans.

Description de certains effets indésirables :

Infections :

Au cours des 6 mois des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec RoActemra 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global avec RoActemra a été de 108 événements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux d'infections graves avec RoActemra 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'étude en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 événements pour 100 patients-années dans le groupe RoActemra et de 1,5 événement pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme pulmonaire ou extrapulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioïdomycose et pneumocystose (Pneumocystis jirovecii), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Pneumopathie interstitielle :

Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer une infection. Des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

Perforation gastro-intestinale :

Pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 événement pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,28 événement pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale sous RoActemra ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion :

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 8 patients sur 4009, soit 0,2 %) a été plus élevé avec la posologie de 4 mg/kg qu'avec celle de 8 mg/kg. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à RoActemra et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4009 (soit 1,4 %) traités par RoActemra au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de RoActemra (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par RoActemra par voie intraveineuse, après sa mise sur le marché (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Immunogénicité :

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 2876 patients au cours des études cliniques contrôlées à 6 mois. Quarante-six patients (1,6 %) ont développé des anticorps anti-RoActemra, parmi lesquels 6 ont présenté une réaction d'hypersensibilité médicalement significative ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 d'entre eux. Trente patients (1,1 %) ont développé des anticorps neutralisants.

Anomalies hématologiques :

- *Neutrophiles :*

  Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à 1000 x 10^6/L a été observée chez 3,4 % des patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD. Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles < 1000 x 10^6/L ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à 500 x 10^6/L ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

  Pendant la phase contrôlée en double aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

- *Plaquettes :*

  Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à 100 000/µL a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans événements hémorragiques associés.

  Pendant la phase contrôlée en double aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

  De très rares cas de pancytopénie ont été observés depuis la commercialisation.

Augmentation des transaminases hépatiques :

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT > 3 x LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par RoActemra 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu RoActemra 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 x LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant RoActemra en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Ces augmentations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à 2 x LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 x LSN.

Pendant la phase contrôlée en double aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Paramètres lipidiques :

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24 % des patients recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total ⩾ 6,2 mmol/L et 15 % ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol ⩾ 4,1 mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Affections malignes :

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

Réactions cutanées :

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés depuis la commercialisation.

Voie sous-cutanée :

PR :

La sécurité de RoActemra sous-cutané dans la PR a été étudiée au cours d'une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, l'étude SC-I. L'étude SC-I était une étude de non-infériorité comparant l'efficacité et la sécurité de RoActemra 162 mg administré une fois par semaine *versus* tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse chez 1262 patients atteints de PR. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs).

Le profil de sécurité et l'immunogénicité observés pour RoActemra administré par voie sous-cutanée ont été cohérents avec le profil de sécurité connu de RoActemra intraveineux et aucun nouvel effet indésirable ou inattendu n'a été observé (voir le Tableau 1). Une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec RoActemra sous-cutané *versus* le placebo sous-cutané (groupe RoActemra intraveineux).

Réactions au site d'injection :

Au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-I, la fréquence des réactions au site d'injection a été de 10,1 % (64/631) et de 2,4 % (15/631) respectivement avec le tocilizumab sous-cutané et le placebo sous-cutané (groupe tocilizumab intraveineux) injectés une fois par semaine. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème, prurit, douleur et hématome) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité d'entre elles s'est résolue sans traitement et aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement.

Immunogénicité :

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 625 patients traités par le RoActemra 162 mg une fois par semaine au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-I. Cinq patients (0,8 %) ont développé des anticorps anti-RoActemra, tous ont développé des anticorps neutralisants. Un patient a été testé positif pour l'isotype IgE (0,2 %).

La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez un total de 434 patients traités par RoActemra 162 mg toutes les deux semaines au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC- II. Sept patients (1,6 %) ont développé des anticorps anti-RoActemra, dont 6 (1,4 %) ont développé des anticorps neutralisants. Quatre patients ont été testés positifs pour l'isotype IgE (0,9 %).

Aucune corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables n'a été observée.

Anomalies hématologiques :

- *Neutrophiles :*

  La surveillance biologique de routine a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1000 x 10^6/L chez 2,9 % des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab, au cours des 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I. Il n'a pas été clairement établi de relation entre la diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1000 x 10^6/L et la survenue d'infections graves.

- *Plaquettes :*

  La surveillance biologique de routine n'a pas montré de diminution de la numération plaquettaire inférieure à 50 000/µL chez les patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab, au cours des 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I.

Augmentation des transaminases hépatiques :

Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I, des augmentations des ALAT ou des ASAT ⩾ 3 x LSN ont été observées chez respectivement 6,5 % et 1,4 % des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab.

Paramètres lipidiques :

Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I, 19 % des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), dont 9 % ont présenté une élévation prolongée du LDL > 4,1 mmol/L (160 mg/dL).

<u>ACG :</u>

Voie sous-cutanée :

La sécurité de RoActemra administré par voie sous-cutanée a été étudiée au cours d'une étude de phase III (WA28119) chez 251 patients atteints d'ACG. Pendant la phase contrôlée de 12 mois en double aveugle *versus* placebo, la durée totale d'exposition dans la population totale traitée par RoActemra a été de 138,5 patients-années. Le profil global de sécurité observé dans les groupes traités par RoActemra était cohérent avec le profil de sécurité connu de RoActemra (voir Tableau 1).

Infections :

Le taux d'infections/infections sévères était équilibré entre le groupe traité par RoActemra une fois par semaine (200,2/9,7 évènements pour 100 patients-années) *versus* les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone (156,0/4,2 évènements pour 100 patients-années) et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (210,2/12,5 évènements pour 100 patients-années).

Réactions au site d'injection :

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, 6 % (6/100) des patients ont présenté un effet indésirable au site d'injection. Aucune réaction au site d'injection n'a été rapportée comme un évènement indésirable grave ou n'a nécessité un arrêt de traitement.

Immunogénicité :

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, un patient (1,1 %, 1/95) a développé des anticorps neutralisants anti-RoActemra, bien qu'aucun ne soit d'isotype IgE. Ce patient n'a pas développé de réaction d'hypersensibilité ni de réaction au site d'injection.

Anomalies hématologiques :

- *Neutrophiles :*

  Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1000 x 10^6/L a été observée chez 4 % des patients recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée. Ceci n'a été observé dans aucun des groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

- *Plaquettes :*

  Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution temporaire du nombre de plaquettes inférieure à 100 000/µL est survenue chez un patient (1 %, 1/100) recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée, sans être associée à des saignements. Une diminution du nombre de plaquettes en dessous de 100 000/µL n'a été observée dans aucun des groupes traités par placebo en association avec un traitement dégressif de prednisone.

Augmentation des transaminases hépatiques :

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une augmentation des ALAT ⩾ 3 x LSN a été observée chez 3 % des patients dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre 2 % des patients traités dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone et aucun patient traité dans le groupe

placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone. Une augmentation des ASAT > 3 x LSN a été observée chez 1 % des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre aucun patient des deux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

Paramètres lipidiques :

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, 34 % des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), dont 15 % une élévation prolongée du LDL ⩾ 4,1 mmol/L (160 mg/dL).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données disponibles sur le surdosage de RoActemra sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg par voie intraveineuse. Aucune réaction indésirable n'a été observée.

Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 28 mg/kg, bien qu'une neutropénie limitant la dose ait été observée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine (code ATC : L04AC07).

Mécanisme d'action :

RoActemra se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Effets pharmacodynamiques :

Au cours des études cliniques sur RoActemra dans la PR, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par RoActemra a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par RoActemra, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2[e] semaine et maintenue tout au long du traitement.

Au cours de l'étude clinique WA28119 dans l'ACG, des diminutions rapides et similaires de la CRP et de la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées parallèlement à de légères augmentations de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Chez les sujets sains ayant reçu du RoActemra à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg par voie intraveineuse et entre 81 et 162 mg par voie sous-cutanée, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 2 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante. Les patients atteints de PR et d'ACG ont montré une diminution comparable (aux volontaires sains) du nombre absolu de neutrophiles après l'administration de RoActemra (cf Effets indésirables).

PR :

Voie intraveineuse :

Efficacité clinique :

L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq études multicentriques randomisées en double aveugle. Les études I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion. Dans l'étude I, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des études II, III et V, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en association avec le MTX et comparé à l'association d'un placebo et du MTX. Dans l'étude IV, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec un autre DMARD et comparé à un placebo associé à un autre DMARD. Le critère de jugement principal de chacune des cinq études a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24.

L'étude I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. RoActemra a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'étude II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52 et 104, a évalué 1196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de RoActemra. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo plus MTX, 86 % d'entre eux ont reçu en ouvert 8 mg/kg de RoActemra au cours de la 2[e] année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

L'étude III a évalué 623 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines, en association avec une dose stable de MTX (10 à 25 mg une fois par semaine).

L'étude IV a évalué 1220 patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARDs. Une posologie de 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo a été administré toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de DMARD.

L'étude V a évalué 499 patients qui avaient présenté une réponse clinique inadéquate ou qui étaient intolérants à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Le traitement par anti-TNF a été interrompu avant la randomisation. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de MTX (10 à 25 mg une fois par semaine).

Réponse clinique :

Dans toutes les études, les patients traités par RoActemra à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 2). Dans l'étude I, la supériorité de RoActemra 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.

L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2[e] semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les études d'extension en ouvert en cours I à V.

Chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans toutes les études.

Les patients des études I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion, comprises entre – 3,1 et – 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre – 1,3 et – 2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12 %). Dans l'étude II, 65 % des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48 % à 52 semaines et 33 % à 24 semaines.

Dans une analyse poolée des études II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,03). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,0001).

Tableau 2 : Réponses ACR lors des études contrôlées *versus* placebo/MTX/DMARD (% de patients)

		N	sem	ACR 20	ACR 50	ACR 70
Étude I AMBITION	TCZ 8 mg/kg	286	24	70 % **	44 % *	28 % *
			52			
	MTX	284	24	52 %	33 %	15 %
			52			
Étude II LITHE	TCZ 8 mg/kg + MTX	398	24	56 % **	32 % **	13 % **
			52	56 % **	36 % **	20 % **
	PBO + MTX	393	24	27 %	10 %	2 %
			52	25 %	10 %	4 %
Étude III OPTION	TCZ 8 mg/kg + MTX	205	24	59 % **	44 % **	22 % **
			52			
	PBO + MTX	204	24	26 %	11 %	2 %
			52			
Étude IV TOWARD	TCZ 8 mg/kg + DMARD	803	24	61 % **	38 % **	21 % **
			52			
	PBO + DMARD	413	24	24 %	9 %	3 %
			52			
Étude V RADIATE	TCZ 8 mg/kg + MTX	170	24	50 % **	29 % **	12 % *
			52			
	PBO + MTX	158	24	10 %	4 %	1 %
			52			

TCZ = tocilizumab ; MTX = méthotrexate ; PBO = placebo ; DMARD = traitement de fond.

* p < 0,01, TCZ vs PBO + MTX/DMARD

** p < 0,0001, TCZ vs PBO + MTX/DMARD

Réponse clinique majeure :

Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique :

Dans l'étude II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par RoActemra comparé au groupe contrôle (Tableau 3).

Durant la phase d'extension en ouvert de l'étude II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2[e] année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp-Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX (p < 0,0001) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 3 : Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude II

	PBO + MTX (+ TCZ à partir de la sem 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Score total de Sharp modifié par Genant	1,13	0,29 *
Score d'érosion	0,71	0,17 *
Score de pincement articulaire	0,42	0,12 **

PBO = placebo ; MTX = méthotrexate ; TCZ = tocilizumab.

* p ⩽ 0,0001, TCZ vs PBO + MTX

** p < 0,005, TCZ vs PBO + MTX

Après 1 an de traitement avec tocilizumab + MTX, 85 % des patients (n = 348) n'ont présenté aucune progression des dommages structuraux articulaires, définie par une modification du score total de Sharp de zéro ou moins, contre 67 % chez les patients sous placebo + MTX (n = 290 ; p ⩽ 0,001). Ces résultats restent similaires après 2 ans de traitement (83 % ; n = 353). Quatre-vingt treize pour cent des patients (93 % ; n = 271) n'ont présenté aucune progression entre les semaines 52 et 104.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie :

Les patients traités par RoActemra ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques (FACIT-Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par RoActemra par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'étude II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de – 0,58 dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX, par rapport à – 0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX (– 0,61).

Concentration en hémoglobine :

Des augmentations statistiquement significatives des concentrations en hémoglobine ont été observées avec RoActemra par rapport aux DMARDs (p < 0,0001) à la semaine 24. Les concentrations moyennes en hémoglobine ont augmenté dès la 2[e] semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24[e] semaine.

***Tocilizumab versus* adalimumab en monothérapie :**

L'étude VI (WA19924), étude de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée (SC) de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection SC d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion IV de placebo toutes les 4 semaines. Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab *versus* adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité pour l'étude VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valeur de p[(a)]
Critère de jugement principal - Variation moyenne à la semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	- 1,8	- 3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95%)	-1,5 (- 1,8, - 1,1)		< 0,0001
Critères secondaires - Pourcentage de répondeurs à la semaine 24[(b)]			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ⩽ 3,2, n (%)	32(19,8)	84(51,5)	< 0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

a) La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.

b) En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les tests multiples.

Le profil global des événements indésirables cliniques était similaire entre tocilizumab et adalimumab. La proportion de patients présentant des événements indésirables graves était équilibrée entre les groupes de traitement (RoActemra 11,7 % *versus* adalimumab 9,9 %). Les types d'effets indésirables dans le groupe tocilizumab étaient cohérents avec le profil de tolérance connu de RoActemra, et la fréquence des effets indésirables rapportés était similaire à celle présentée dans le Tableau 1. Une incidence plus élevée des infections et infestations a été rapportée dans le bras RoActemra (48 % *versus* 42 %), mais sans différence sur l'incidence des infections graves (3,1 %). Les deux traitements ont induit le même type de modifications des paramètres biologiques (diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes, augmentation du taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides). Cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec RoActemra *versus* adalimumab. Quatre (2,5 %) patients dans le groupe RoActemra et deux (1,2 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8 %) patients dans le groupe RoActemra et cinq (3,1 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe RoActemra et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe RoActemra était cohérente avec le profil de tolérance connu de RoActemra et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

Voie sous-cutanée :

Efficacité clinique :

L'efficacité de RoActemra administré par voie sous-cutanée sur l'amélioration des signes et des symptômes de la PR et sur la réponse radiographique a été évaluée au cours de deux études multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle. L'étude I (SC-I) a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée selon les critères ACR, et qui présentaient au moins quatre articulations douloureuses et quatre articulations gon-

flées à l'inclusion. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (DMARDs) non biologiques. L'étude II (SC-II) a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée selon les critères de réponse ACR, et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Le passage de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines à 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine modifiera l'exposition au traitement. L'importance de l'exposition varie selon le poids corporel du patient (augmentée chez les patients plus légers et diminuée chez les patients plus lourds), mais l'évolution clinique est cohérente avec celle observée chez les patients traités par voie intraveineuse.

Réponse clinique :

L'étude SC-I a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20 % des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Dans l'étude SC-I, 1262 patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir RoActemra 162 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée ou RoActemra 8 mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le critère de jugement principal de l'étude était la différence de proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 24. Les résultats de l'étude SC-I sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Réponses ACR dans l'étude SC-I (% de patients) à la semaine 24

	SC-I[a]	
	TCZ SC 162 mg 1 fois/semaine + DMARD N = 558	TCZ IV 8 mg/kg 1 fois/4 semaines + DMARD N = 537
ACR20 à la semaine 24	69,4 %	73,4 %
Différence pondérée (IC à 95 %)	− 4,0 (− 9,2, 1,2)	
ACR50 à la semaine 24	47,0 %	48,6 %
Différence pondérée (IC à 95 %)	− 1,8 (− 7,5, 4,0)	
ACR70 à la semaine 24	24,0 %	27,9 %
Différence pondérée (IC à 95 %)	− 3,8 (− 9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab.

a) population per protocole.

Dans l'étude SC-I, à l'inclusion, les patients avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen de 6,6 et 6,7 respectivement dans les groupes sous-cutané et intraveineux. A la semaine 24, une diminution significative du score DAS28 par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 3,5 a été observée dans les deux groupes de traitement et une proportion comparable de patients a atteint une rémission clinique DAS28 (DAS28 < 2,6) dans les groupes sous-cutané (38,4 %) et intraveineux (36,9 %).

Réponse radiographique :

La réponse radiographique au RoActemra administré par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, chez des patients présentant une PR active (étude SC-II). L'étude SC-II a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20 % des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. L'étude SC-II a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, diagnostiquée selon les critères ACR, et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion. Dans l'étude SC-II, 656 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir le RoActemra SC 162 mg toutes les deux semaines ou le placebo, en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs).

Dans l'étude SC-II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS). L'inhibition de la progression des dommages structuraux a été mise en évidence à la semaine 24 par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par RoActemra sous-cutané *versus* placebo (mTSS moyen de 0,62 *versus* 1,23, *p* = 0,0149 (van Elteren). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez les patients traités par tocilizumab intraveineux.

Dans l'étude SC-II, à la semaine 24, les taux de réponses ACR20, ACR50 et ACR70 étaient respectivement de 60,9 %, 39,8 % et 19,7 % chez les patients traités par RoActemra sous-cutané toutes les deux semaines *versus* 31,5 %, 12,3 % et 5,0 % chez les patients sous placebo. Les patients avaient un score DAS28 moyen à l'inclusion de 6,7 dans le groupe sous-cutané et de 6,6 dans le groupe placebo. Une diminution significative du score DAS28 a été observée à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, soit de 3,1 dans le groupe sous-cutané et de 1,7 dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à la semaine 24 était de 32,0 % dans le groupe sous-cutané et de 4,0 % dans le groupe placebo.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie :

Dans l'étude SC-I, la diminution moyenne du HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de 0,6 dans les deux groupes, sous-cutané et intraveineux. La proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente du HAQ-DI à la semaine 24 (variation ⩾ 0,3 unité par rapport à l'inclusion) était également similaire dans les groupes sous-cutané (65,2 %) et intraveineux (67,4 %), avec une différence pondérée dans les proportions de − 2,3 % (IC à 95 % − 8,1, 3,4). Concernant le SF-36 (questionnaire sur la qualité de vie), la variation moyenne du score de la composante mentale à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de 6,22 dans le groupe sous-cutané et de 6,54 dans le groupe intraveineux et la variation moyenne du score de la composante physique était également similaire, avec une valeur de 9,49 dans le groupe sous-cutané et de 9,65 dans le groupe intraveineux.

Dans l'étude SC-II, la diminution moyenne du HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était significativement plus importante chez les patients traités par tocilizumab sous-cutané toutes les deux semaines (0,4) par rapport à celle observée sous placebo (0,3). La proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente du HAQ-DI à la semaine 24 (variation ⩾ 0,3 unité par rapport à l'inclusion) était plus élevée avec le tocilizumab sous-cutané toutes les deux semaines (58 %) *versus* placebo (46,8 %). La variation moyenne des composantes mentale et physique du SF-36 était significativement plus importante dans le groupe tocilizumab sous-cutané (6,5 et 5,3) *versus* placebo (3,8 et 2,9).

ACG :

Voie sous-cutanée :

Efficacité clinique :

L'étude WA28119 est une étude de supériorité de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle *versus* placebo, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de RoActemra chez les patients atteints d'ACG.

Deux cent cinquante et un (251) patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute ont été inclus et randomisés dans l'un des 4 bras de traitements. L'étude a consisté en une période de 52 semaines en double aveugle (Partie 1) suivie d'une phase d'extension en ouvert de 104 semaines (Partie 2). L'objectif de la partie 2 était de décrire la sécurité à long terme et le maintien de l'efficacité après 52 semaines de traitement par RoActemra, d'explorer le taux de rechute et la nécessité d'un recours à un traitement par RoActemra au-delà de 52 semaines, ainsi que d'évaluer l'effet potentiel d'épargne cortisonique à long terme de RoActemra.

Deux posologies de RoActemra par voie sous-cutanée (162 mg une fois par semaine et 162 mg toutes les deux semaines) ont été comparées à deux groupes placebo différents, selon une randomisation 2 : 1 : 1 : 1. Tous les patients ont reçu un traitement de fond par corticoïde (prednisone). Chacun des groupes traités par RoActemra et l'un des groupes traités par placebo suivent un traitement dégressif prédéterminé de 26 semaines de prednisone, tandis que le second groupe traité par placebo suit un traitement dégressif prédéterminé de 52 semaines de prednisone, conçu pour être plus conforme avec la pratique standard.

La durée de la corticothérapie pendant la phase de sélection et avant l'initiation de RoActemra (ou placebo) était similaire dans les 4 groupes de traitement (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Durée de la corticothérapie pendant la phase de sélection dans l'étude WA28119

Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N = 50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N = 51	RoActemra 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N = 100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N = 49
Durée (jours)			
Moyenne (SD)			
35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Médiane			
42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max			
6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Le critère de jugement principal d'efficacité, évalué par la proportion de patients atteignant une rémission prolongée en l'absence de corticoïde à la semaine 52, dans le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, a été atteint (voir Tableau 7).

Le principal critère secondaire, également basé sur la proportion de patients atteignant une rémission prolongée à la semaine 52, comparant le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone, a également été atteint (voir Tableau 7).

Un effet supérieur du traitement, statistiquement significatif, a été observé en faveur de RoActemra par rapport au placebo en atteignant une rémission prolongée en l'absence de corticoïde à 52 semaines dans le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone.

Le pourcentage de patients ayant atteint une rémission prolongée à la semaine 52 est présenté dans le Tableau 7.

Critères secondaires :

L'évaluation du délai avant la première poussée d'ACG a montré une réduction significative du risque de poussée dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines ou de 52 semaines de prednisone, et dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée toutes les deux semaines par rapport au groupe traité par placebo plus 26 semaines de prednisone (pour une comparaison à un seuil de significativité de 0,01). L'administration de RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine a également montré une réduction cliniquement significative du risque de poussée par rapport au placebo plus 26 semaines de prednisone, à la fois chez les patients qui sont entrés dans l'essai avec une ACG en rechute et chez ceux qui étaient nouvellement diagnostiqués (voir Tableau 7).

Dose cumulée de corticoïdes :

La dose cumulée de prednisone à la semaine 52 a été significativement plus basse dans les deux groupes traités par RoActemra par rapport aux deux groupes traités par placebo (Tableau 6). Dans une analyse séparée des patients ayant reçu de la prednisone de secours pour traiter une poussée d'ACG pendant les 52 premières semaines, la dose cumulée de prednisone était très variable. Les doses médianes pour les patients en échappement thérapeutique étaient respectivement de 3129,75 mg et 3847 mg dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines. Ces deux doses sont nettement plus basses que celles mesurées dans les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines et de 52 semaines de prednisone, qui sont respectivement de 4023,25 mg et 5389,5 mg.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude WA28119

Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N = 50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N = 51	RoActemra 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N = 100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N = 49
Critère de jugement principal			
*Rémission prolongée**** (groupes Tocilizumab vs Placebo + 26)*			
Répondeurs à la semaine 52, n (%)			
7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5 %)			
N/A	N/A	42 %* (18,00 - 66,00)	39,06 %* (12,46 - 65,66)
Principal critère secondaire			
Rémission prolongée (groupes Tocilizumab vs Placebo + 52)			
Répondeurs à la semaine 52, n (%)			
7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5 %)			
N/A	N/A	38,35 %* (17,89 - 58,81)	35,41 %** (10,41 - 60,41)
Autres critères secondaires			
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC à 99 %)			
N/A	N/A	0,23* (0,11 - 0,46)	0,28** (0,12 - 0,66)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC à 99 %)			
N/A	N/A	0,39** (0,18 - 0,82)	0,48 (0,20 - 1,16)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC à 99 %)			
N/A	N/A	0,23*** (0,09 - 0,61)	0,42 (0,14 - 1,28)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC à 99 %)			
N/A	N/A	0,36 (0,13 - 1,00)	0,67 (0,21 - 2,10)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC à 99 %)			
N/A	N/A	0,25*** (0,09 - 0,70)	0,20*** (0,05 - 0,76)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC à 99 %)			
N/A	N/A	0,44 (0,14 - 1,32)	0,35 (0,09 - 1,42)
Dose cumulée de corticoïdes (mg)			
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 26[2])			
3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 52[2])			
N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Critères exploratoires			
Taux annuel de rechute, Semaine 52[a]			
1,74	1,30	0,41	0,67
Moyenne (SD)			
(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001.

** p < 0,005 (seuil de significativité pour les tests de supériorité principaux et secondaires principaux).

*** Valeur descriptive de p < 0,005.

**** **Poussée : réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG et/ou VS ⩾ 30 mm/h** - Augmentation de la dose de prednisone requise.

Rémission : absence de poussée et normalisation de la CRP.

Rémission prolongée : rémission de la semaine 12 à la semaine 52 - Les patients doivent respecter la réduction progressive des doses de prednisone prévue par le protocole.

(1) Analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie.

(2) Les valeurs de p sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques.

a) Les analyses statistiques n'ont pas été réalisées.

N/A = Non applicable. HR = Hazard Ratio. IC = Intervalle de Confiance.

Résultats relatifs à la qualité de vie :

Dans l'étude WA28119, les résultats du SF-36 ont été séparés en scores de composantes physique et mentale (respectivement SCP et SCM). La variation moyenne du SCP à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été plus importante (plus d'amélioration) dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement 4,10 et 2,76] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines : -0,28 ; placebo plus 52 semaines : -1,49], bien que seule la comparaison entre RoActemra une fois par semaine en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (5,59 ; IC à 99 % : 8,6 - 10,32) ait montré une différence statistiquement significative (p = 0,0024). Pour le SCM, la variation moyenne à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été plus importante dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement 7,28 et 6,12] par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives [p = 0,0252 pour RoActemra une fois par semaine, p = 0,1468 pour RoActemra toutes les deux semaines]) et similaire par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone [6,67].

L'Évaluation Globale de l'activité de la maladie par le Patient a été évaluée sur une Échelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm. La variation moyenne sur l'EVA à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été moins importante (montrant une meilleure amélioration) dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement -19,0 et -25,3] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines -3,4 et placebo plus 52 semaines -7,2], bien que seul le groupe traité par RoActemra toutes les deux semaines en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone ait montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo [placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines p = 0,0059 et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines p = 0,0081].

Les variations des scores de FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport aux valeurs d'inclusion ont été calculées pour tous les groupes. Les variations moyennes [SD] des scores ont été les suivantes : RoActemra une fois par semaine plus 26 semaines 5,61 [10,115], RoActemra toutes les deux semaines plus 26 semaines

1,81 [8,836], placebo plus 26 semaines 0,26 [10,702] et placebo plus 52 semaines -1,63 [6,753].
Les variations des scores de EQ5D à la semaine 52 par rapport aux valeurs d'inclusion ont été les suivantes : RoActemra une fois par semaine plus 26 semaines 0,10 [0,198], RoActemra toutes les deux semaines plus 26 semaines 0,05 [0,215], placebo plus 26 semaines 0,07 [0,293] et placebo plus 52 semaines -0,02 [0,159]. Les scores les plus élevés de FACIT-Fatigue et EQ5D indiquent une amélioration.
L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RoActemra dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des arthrites chroniques (comprenant polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et arthrite juvénile idiopathique). Cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de RoActemra est caractérisée par une élimination non linéaire qui est une combinaison de clairance linéaire et d'élimination de Michaelis-Menten. La partie non linéaire de l'élimination de RoActemra entraîne une augmentation de l'exposition qui est plus que proportionnelle à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra ne changent pas avec le temps. En raison de l'effet de la clairance totale sur les concentrations sériques en RoActemra, la demi-vie de RoActemra est aussi concentration-dépendante et varie selon le niveau de concentration sérique. Les analyses pharmacocinétiques de population quelle que soit la population de patients testée jusqu'à présent n'indique pas de relation entre la clairance apparente et la présence d'anticorps anti-médicament.

PR :

Voie intraveineuse :
Les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de RoActemra aux posologies de 4 ou 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, ou par une injection sous-cutanée de 162 mg de RoActemra soit une fois par semaine soit toutes les deux semaines pendant 24 semaines.
Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues ± SD) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de RoActemra administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre, l'AUC = 38 000 ± 13 000 h.µg/mL, la C_{min} = 15,9 ± 13,1 µg/mL et la C_{max} = 182 ± 50,4 µg/mL. Les ratios d'accumulation pour l'AUC et la C_{max} ont été faibles, respectivement de 1,32 et 1,09. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la C_{min} (2,49), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la C_{max}, et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'AUC et la C_{min}. L'AUC, la C_{min} et la C_{max} de RoActemra ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids ⩾ 100 kg, la valeur moyenne attendue (± SD) à l'état d'équilibre de l'AUC, la C_{min} et la C_{max} de RoActemra étaient respectivement de 50 000 ± 16 800 µg.h/mL, 24,4 ± 17,5 µg/mL et 226 ± 50,3 µg/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse de RoActemra s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration de RoActemra, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec RoActemra à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :
Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 L, le volume périphérique de distribution a été de 3,35 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,07 L.

Élimination :
Après l'administration intraveineuse, RoActemra est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale de RoActemra a été dépendante de la concentration, et égale à la somme des clairances linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population. La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de RoActemra. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de RoActemra, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.
La demi-vie ($t_{1/2}$) de RoActemra est dépendante de la concentration. À l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Linéarité :
Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'AUC et de la C_{min} a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La C_{max} a augmenté proportionnellement à la dose. A l'état d'équilibre, l'AUC et la C_{min} attendues ont été respectivement 3,2 fois et 30 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg.

Voie sous-cutanée :
Les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ou par 4 ou 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant 24 semaines.
Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra n'ont pas varié avec le temps. Avec la dose de 162 mg une fois par semaine, les valeurs moyennes attendues (± SD) de l'$AUC_{1\ semaine}$, de la C_{min} et de la C_{max} de RoActemra à l'état d'équilibre étaient respectivement de 7970 ± 3432 µg.h/mL, 43,0 ± 19,8 µg/mL et 49,8 ± 21,0 µg/mL. Les ratios d'accumulation pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max} étaient respectivement de 6,32, 6,30 et 5,27. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max}.
Avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines, les valeurs moyennes attendues (± SD) de l'$AUC_{2\ semaines}$, de la C_{min} et de la C_{max} de RoActemra à l'état d'équilibre étaient respectivement de 3430 ± 2660 µg.h/mL, 5,7 ± 6,8 µg/mL et 13,2 ± 8,8 µg/mL. Les ratios d'accumulation pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max} étaient respectivement de 2,67, 6,02 et 2,12. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'AUC et la C_{min} et après la semaine 10 pour la C_{max}.

Absorption :
Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints de PR, le temps pour atteindre le pic de concentration de RoActemra dans le sérum t_{max} était de 2,8 jours. La biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 79 %.

Élimination :
A l'état d'équilibre, après l'administration sous-cutanée, la $t_{1/2}$ apparente dépendante de la concentration atteint 12 jours avec la dose de 162 mg une fois par semaine et 5 jours avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines chez les patients atteints de PR.

ACG :

Voie sous-cutanée :
La pharmacocinétique de RoActemra chez les patients atteints d'ACG a été déterminée en utilisant un modèle pharmacocinétique de population à partir d'un ensemble de données d'analyse composées de 149 patients atteints d'ACG traités par 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine ou 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Le modèle développé avait la même structure que le modèle pharmacocinétique de population développé plus tôt basé sur les données des patients atteints de PR (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Moyenne prévue ± SD des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'ACG

	Voie sous-cutanée	
Paramètre pharmacocinétique de RoActemra	162 mg toutes les deux semaines	162 mg une fois par semaine
C_{max} (µg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{min} (µg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
$C_{moyenne}$ (µg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Accumulation C_{max}	2,18	8,88
Accumulation C_{min}	5,61	9,59
Accumulation $C_{moyenne}$ ou AUC_{τ}	2,81	10,91

Le profil à l'état d'équilibre suivant l'administration de RoActemra une fois par semaine était presque plat, avec de très légères fluctuations entre les valeurs minimales et maximales, tandis que des fluctuations substantielles ont été observées avec RoActemra administré toutes les deux semaines. Environ 90 % de l'état d'équilibre ($AUC\tau$) était atteint à la semaine 14 dans le groupe traité par RoActemra toutes les deux semaines et à la semaine 17 dans le groupe traité par RoActemra une fois par semaine.
Selon la caractérisation actuelle de la pharmacocinétique, des concentrations en RoActemra plus élevées de 50 % sont observées dans cette population par rapport aux concentrations moyennes issues d'un vaste ensemble de données provenant de la population PR. Les raisons de ces différences sont inconnues. Les différences pharmacocinétiques n'étant pas associées à des différences marquées au niveau des paramètres pharmacodynamiques, la pertinence clinique est inconnue.
Chez les patients atteints d'ACG, une exposition plus élevée a été observée chez les patients de faible poids corporel. Pour le régime d'administration de 162 mg par semaine, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre a été de 51 % plus élevée chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 60 kg par rapport aux patients pesant entre 60 et 100 kg. Pour le régime d'administration de 162 mg toutes les deux semaines, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre a été de 129 % plus élevée chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 60 kg par rapport aux patients pesant entre 60 et 100 kg. Il existe des données limitées pour les patients de plus de 100 kg (n = 7).

Absorption :
Suivant l'administration sous-cutanée chez les patients atteints d'ACG, la demi-vie d'absorption $t_{1/2}$ était d'environ 4 jours. La biodisponibilité pour la forme SC était de 0,8. Les valeurs médianes du T_{max} étaient de 3 jours après l'administration de RoActemra une fois par semaine et de 4,5 jours après l'administration toutes les deux semaines.

Distribution :
Chez les patients atteints d'ACG, le volume central de distribution était de 4,09 L et le volume périphérique de distribution était de 3,37 L, résultant en un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,46 L.

Élimination :
La clairance totale de RoActemra était concentration-dépendante et la somme des clairances linéaire et non linéaire. La clairance linéaire était estimée comme un paramètre dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 6,7 mL/h chez les patients atteints d'ACG.
Chez les patients atteints d'ACG, à l'état d'équilibre, la $t_{1/2}$ efficace de RoActemra variait entre 18,3 et 18,9 jours pour une administration de 162 mg une fois par semaine, et entre 4,2 et 7,9 jours pour une administration de 162 mg toutes les deux semaines. Aux concentrations sériques élevées, lorsque la clairance totale est dominée par la clairance linéaire, une $t_{1/2}$ efficace d'environ 32 jours a été calculée à partir des estimations des paramètres de population.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :
Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra n'a été effectuée. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population dans les études sur la PR et l'ACG présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée calculée avec la formule de Cockcroft-Gault) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra.
Environ un tiers des patients de l'étude sur l'ACG présentait une insuffisance rénale modérée à l'inclusion (clairance de la créatinine estimée de 30 à 59 mL/min). Aucun impact sur l'exposition de RoActemra n'a été observé chez ces patients.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique :
Aucune étude spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra n'a été effectuée.

Age, sexe et ethnicité :
Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez les patients atteints de PR et d'ACG ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgG1 ne sont pas considérés comme ayant un potentiel carcinogène intrinsèque.
Les données non cliniques disponibles ont montré l'effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par RoActemra. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.
Les données non cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'une étude de toxicité chronique sur le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. RoActemra administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée à la suite d'une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour, en comparaison avec les groupes placebo ou recevant des doses plus faibles. Bien que l'IL-6 ne semble pas constituer une cytokine essentielle dans la croissance fœtale ou le contrôle immunologique de l'interface mère/fœtus, une relation entre cette observation et RoActemra ne peut pas être exclue.
Le traitement par un analogue murin n'a pas exercé de toxicité chez la souris jeune. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.
Le profil de tolérance non clinique chez le singe cynomolgus ne suggère pas de différence entre les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 24 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Une fois sorti du réfrigérateur, RoActemra doit être administré dans les 8 heures et doit être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

RoActemra est présenté en seringue préremplie à usage unique avec un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, la seringue préremplie doit être amenée à température ambiante (18 °C à 28 °C) en attendant entre 25 à 30 minutes avant d'injecter RoActemra. La seringue préremplie ne doit pas être secouée. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 5 minutes, afin d'éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si la seringue préremplie n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez la jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.
Si après l'insertion de l'aiguille, vous ne pouvez pas abaisser le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.
Ne pas utiliser ce médicament s'il est trouble ou contient des particules, s'il présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle, ou si n'importe quelle partie de la seringue préremplie semble être endommagée.
Des instructions complètes pour l'administration de RoActemra en seringue préremplie sont fournies dans la notice.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/08/492/007 ; CIP 3400927824845 (2014, RCP rév 18.09.17).
Prix : 923,72 €.
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 18.10.2017 dans les indications :
- « en association au MTX, traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX » ;
- « traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894043775 : 204,60 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications :
- « en association au MTX, traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX » ;
- « traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes ».

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01
Chugaï Pharma France
Tour Franklin. La Défense 8
100/101 Quartier Boieldieu
92042 Paris-La Défense cdx

ROCALTROL ®

calcitriol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 0,25 µg (bicolore, orangé et blanc, opaque) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p capsule*

Calcitriol* .... 0,25 µg

Excipients : butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, triglycéride à chaîne moyenne. *Tunique :* dioxyde de titane (E171), gélatine, glycérol 85 %, Karion 83 (sorbitol, mannitol, amidon hydrogéné hydrolysé), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : sorbitol.

* 1,25-dihydroxycholécalciférol [1,25 $(OH)_2$ D_3].

DC INDICATIONS

- Ostéodystrophie rénale.
- Ostéomalacies vitaminorésistantes.
- Rachitismes vitaminorésistants.
- Hypoparathyroïdie.
- Pseudohypoparathyroïdie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer ni les croquer.

Posologie usuelle :

Sauf situation d'urgence, il est recommandé de commencer par :

- 0,50 µg par jour, en une ou deux prises, dans l'ostéodystrophie rénale de l'adulte, les hypoparathyroïdies et pseudohypoparathyroïdies dans leur forme habituelle ;
- 1 µg par jour chez l'adulte, en une ou deux prises, dans les rachitismes, ostéomalacies et hypoparathyroïdies vitaminorésistants.

La posologie ultérieure est strictement individuelle et doit être déterminée en fonction de :

- la calcémie et la phosphorémie qui doivent être mesurées une fois par semaine pendant la phase d'équilibration et une fois par mois ensuite ;
- la calciurie chez les malades dont la fonction rénale est normale ;
- l'efficacité jugée sur des paramètres adaptés à chaque affection.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité des capsules de calcitriol chez les enfants n'ont pas été suffisamment étudiées pour pouvoir établir des recommandations sur la posologie. Les données disponibles sur l'utilisation des capsules de calcitriol chez les patients pédiatriques sont limitées.

DC CONTRE-INDICATIONS

Rocaltrol est contre-indiqué :

- en cas de maladies associées à une hypercalcémie, quelles qu'elles soient (lithiase calcique avec hypercalciurie, hyperparathyroïdisme primaire...) ;
- en cas d'hypersensibilité connue au calcitriol (ou aux produits de la même classe) ou à l'un des excipients ;
- en cas de signes d'intoxication à la vitamine D.

Il est préférable de n'utiliser ce produit chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement qu'après avoir mis en balance les avantages attendus et l'éventuel risque thérapeutique (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il existe une étroite corrélation entre le traitement par le calcitriol et l'apparition d'une hypercalcémie.

Une augmentation soudaine des apports calciques faisant suite à une modification de l'alimentation (par exemple une consommation accrue de laitages) ou la prise incontrôlée de préparations à base de calcium peut provoquer une hypercalcémie. Il est indispensable de recommander aux patients et à leurs familles une stricte observance du régime alimentaire prescrit et de leur apprendre à reconnaître les symptômes d'une hypercalcémie.

- Les patients immobilisés, par exemple après une opération chirurgicale, sont particulièrement exposés au risque d'hypercalcémie.
- Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'hypercalcémie chronique peut s'accompagner d'une augmentation de la créatininémie.
- Le calcitriol augmente les taux sériques de phosphate inorganique. La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et de la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique (Ca x P) qui ne doit pas dépasser 70 mg^2/dl^2 et, en l'absence d'insuffisance rénale sévère, de la calciurie.
- Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium et les phosphatases alcalines sériques.
- La surveillance sera plus fréquente pendant la période d'établissement de la posologie utile et au moment où l'efficacité du traitement se traduit par une diminution des phosphatases alcalines.
- Dès que la calcémie s'élève de 1 mg/100 ml (soit 250 µmol/l) au-dessus de la normale (9-11 mg/100 ml, soit 2250-2750 µmol/l), ou que la créatininémie dépasse 120 µmol/l, l'administration de Rocaltrol doit être immédiatement interrompue jusqu'à réapparition d'une calcémie normale (cf Posologie/Mode d'administration).
- Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hypercalciurie. Chez les sujets non insuffisants rénaux, l'apparition d'une calciurie ⩾ 0,15 mmol (6 mg)/kg par 24 heures doit conduire à diminuer la posologie, même en l'absence de toute hypercalcémie.
- Bien qu'utile chez les patients atteints d'hypophosphatémie, il convient d'être prudent chez les patients atteints d'une insuffisance rénale en raison du risque de calcifications ectopiques. Dans ce cas, la phosphatémie doit être maintenue à sa valeur normale (2-5 mg/100 ml, soit 0,65-1,62 mmol/l) grâce à l'administration orale appropriée d'agents liant le phosphore et à une alimentation pauvre en phosphore.
- Les patients atteints de rachitisme résistant à la vitamine D (hypophosphatémie familiale) et traités par Rocaltrol doivent poursuivre leurs prises orales de phosphate. Il convient cependant de tenir compte d'une éventuelle stimulation de l'absorption intestinale du phosphore par Rocaltrol, car cet effet peut modifier le besoin d'une supplémentation en phosphore.
- Le calcitriol étant actuellement le métabolite le plus actif de la vitamine D, aucune autre préparation de vitamine D ne doit être prescrite au cours du traitement par Rocaltrol afin d'éviter tout risque d'hypervitaminose D.
- Dans le cas où une modification du traitement interviendrait chez le patient (passage d'un traitement par ergocalciférol [vitamine D_2] à un traitement par calcitriol), plusieurs mois pourraient être nécessaires pour que le taux sanguin de l'ergocalciférol retourne à sa valeur initiale (cf Interactions, Surdosage).
- La déshydratation doit être évitée chez les patients à fonction rénale normale traités par Rocaltrol. Des apports hydriques appropriés doivent être maintenus.

Liés aux excipients :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Vitamine D et autres dérivés de la vitamine D : le calcitriol étant actuellement le métabolite le plus actif de la vitamine D, aucun autre traitement contenant de la vitamine D ne doit être prescrit au cours du traitement par Rocaltrol, et ce, afin d'éviter tout risque d'hypervitaminose D. Les doses pharmacologiques de vitamine D et de ses dérivés doivent être interrompues au cours du traitement par Rocaltrol afin d'éviter tout éventuel effet additif et une hypercalcémie. Dans le cas où une modification du traitement interviendrait chez le patient (passage d'un ergocalciférol [vitamine D_2] à un traitement par calcitriol), plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que le taux sanguin de l'ergocalciférol retourne à sa valeur initiale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).
- Calcium : les recommandations diététiques, en particulier celles concernant les suppléments calciques, doivent être strictement observées, et les apports non contrôlés de préparations contenant du calcium doivent être évités.
- Diurétique thiazidique : l'administration concomitante d'un diurétique thiazidique augmente le risque d'hypercalcémie.
- Magnésium : une hypermagnésémie pouvant se produire au cours de l'insuffisance rénale avancée, et Rocaltrol favorisant l'absorption digestive du magnésium, s'abstenir d'administrer des médicaments contenant du magnésium (antiacides, laxatifs) chez les patients sous dialyse rénale chronique traités par Rocaltrol.
- Digitaline : administrer Rocaltrol avec prudence aux sujets sous digitaline ; la survenue d'une hypercalcémie peut, chez de tels malades, provoquer une arythmie.
- Corticoïdes : il existe une relation antagoniste fonctionnelle entre les analogues de la vitamine D, qui favorisent l'absorption du calcium, et les corticoïdes, qui l'inhibent.
- Phosphore et agents liant le phosphore : les patients atteints de rachitisme résistant à la vitamine D (hypophosphatémie familiale) doivent poursuivre leur prise orale de phosphore. Il convient toutefois de tenir compte d'une éventuelle stimulation de l'absorption intestinale du phosphore par le calcitriol, car cet effet peut modifier le besoin d'une supplémentation en phosphore. Rocaltrol exerçant un effet sur le transport du phosphore dans les intestins, les reins et les os, la posologie des agents liant le phosphore doit être ajustée à la concentration sérique du phosphore (valeurs normales : 2-5 mg/100 ml ou 0,65-1,62 mmol/l).
- Chélateurs des acides biliaires : l'absorption intestinale de Rocaltrol, comme avec d'autres vitamines liposolubles, peut être réduite par la prise simultanée de chélateurs des acides biliaires, incluant la cholestyramine et le sévélamer.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Une sténose aortique supravalvulaire a été induite par des doses orales quasi létales de vitamine D chez des fœtus de lapines gravides. Rien n'indique que la vitamine D soit tératogène chez l'homme, même à de très hautes doses.

Rocaltrol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

On peut penser que le calcitriol exogène est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'hypercalcémie chez la mère et des effets indésirables de Rocaltrol chez les nourrissons allaités, les mères traitées par Rocaltrol pourront allaiter leur enfant sous réserve d'une surveillance de la calcémie de la mère et du nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rocaltrol est sans effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, au vu du profil pharmacodynamique des effets indésirables rapportés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques :

Les effets indésirables listés ci-dessous reflètent l'expérience des études cliniques menées avec Rocaltrol, et depuis sa commercialisation.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypercalcémie.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par système organe-classe MedDRA et catégories de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence et de système organe-classe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1. Résumé des effets indésirables survenus chez des patients traités par Rocaltrol (calcitriol)

Systèmes Organe-Classe (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypercalcémie
Peu fréquent	Perte d'appétit
Fréquence indéterminée	Polydipsie, déshydratation, perte de poids
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Apathie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, troubles sensoriels
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, nausées
Peu fréquent	Vomissements
Fréquence indéterminée	Constipation, douleur abdominale haute
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Fréquence indéterminée	Érythème, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Retard de croissance
Affection du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Infection du tractus urinaire
Fréquence indéterminée	Polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Calcinose, fièvre, soif
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie

Le calcitriol ayant la même activité que la vitamine D, il peut produire les mêmes effets indésirables que ceux observés lors de la prise d'une dose excessive de vitamine D, à savoir un syndrome hypercalcémique ou une intoxication par le calcium (suivant la sévérité et la durée de l'hypercalcémie) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Occasionnellement, on peut observer des symptômes aigus incluant une perte d'appétit, des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales y compris des douleurs abdominales hautes et une constipation.

En raison de la courte demi-vie biologique du calcitriol, les études pharmacocinétiques ont montré une normalisation de l'élévation du taux de calcium sérique en quelques jours après l'arrêt du traitement, c'est-à-dire beaucoup plus rapidement qu'en cas de traitement par des médicaments contenant de la vitamine D_3.

Les effets chroniques suivants sont possibles : faiblesse musculaire, perte de poids, troubles sensoriels, fièvre, soif, polydipsie, polyurie, déshydratation, apathie, retard de croissance et infections urinaires.

En cas d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie > 6 mg/100 ml (soit > 1,9 mmol/l) concomitantes, il peut se produire une calcinose visible sur les radiographies.

Des réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, érythème, prurit et urticaire sont possibles chez certaines personnes sensibles.

Anomalies biologiques :

Chez les patients à fonction rénale normale, l'hypercalcémie chronique peut s'accompagner d'une augmentation de la créatininémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Post-commercialisation :

Le nombre d'effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de Rocaltrol sur une période de 15 ans, dans toutes les indications, est très bas ; pour chacun de ces effets incluant l'hypercalcémie, la fréquence est très rare (inférieure ou égale à 0,001 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses excessives de Rocaltrol peut provoquer une hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperphosphaturie.

Le calcitriol étant un dérivé de la vitamine D, les symptômes de surdosage sont identiques à ceux du surdosage en vitamine D. La prise de doses élevées de calcium et de phosphore en même temps que Rocaltrol peut générer des symptômes comparables.

Le produit calcémie x phosphatémie (Ca x P) ne doit pas dépasser 70 mg^2/dl^2. Un taux élevé de calcium dans le dialysat peut contribuer au développement d'une hypercalcémie.

Les symptômes aigus de l'intoxication par la vitamine D sont : anorexie, céphalées, vomissements, constipation. Dans la phase asymptomatique, il existe déjà une hypercalciurie, d'où l'importance de ce paramètre chez les malades dont la fonction rénale est normale.

Les symptômes chroniques de l'intoxication sont : dystrophie (faiblesse, amaigrissement), troubles sensoriels, éventuelle fièvre avec soif, polyurie, déshydratation, apathie, arrêt de la croissance et infections urinaires. Il s'ensuit une hypercalcémie avec calcification métastatique des reins, du myocarde, des poumons et du pancréas.

Chez les hémodialysés, en cas d'hypercalcémie, le traitement par Rocaltrol doit être immédiatement interrompu ; un régime hypocalcique sera instauré. La calcémie doit être dosée chaque jour jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale, habituellement, en 2 à 5 jours, quelquefois en 10 jours.

Lorsque la calcémie est revenue à la normale, le traitement par Rocaltrol sera repris à demi-dose, la calcémie étant dosée deux fois par semaine. Une hypercalcémie sévère doit être corrigée en utilisant un dialysat dépourvu de calcium.

En cas de surdosage accidentel avec Rocaltrol, il convient de provoquer des vomissements et de pratiquer un lavage gastrique si cela est possible précocement ; sinon, l'administration d'une huile minérale (exemple : paraffine liquide) est susceptible de favoriser l'élimination fécale du produit. La calcémie et la calciurie doivent être dosées de façon répétée. Un ECG sera pratiqué. On instaurera un régime hypocalcique. En cas de persistance d'une calcémie élevée, des phosphates et des corticoïdes peuvent être administrés et des mesures prises pour assurer une diurèse adéquate.

Une hypercalcémie très élevée (> 3,2 mmol/l) peut entraîner une insuffisance rénale, surtout si la phosphatémie est normale ou élevée en raison d'une fonction rénale perturbée.

En cas d'hypercalcémie sévère, l'hospitalisation s'impose.

PP PHARMACODYNAMIE

Au niveau de l'intestin, Rocaltrol augmente l'absorption du calcium et du phosphore.

Au niveau de l'os, Rocaltrol augmente la résorption ostéoclastique, libérant ainsi du calcium de l'os profond ; cette action s'exerce conjointement à celle de la parathormone, permettant la minéralisation du tissu ostéoïde.

Au niveau du rein, Rocaltrol, à doses physiologiques, augmente la réabsorption tubulaire de phosphore et, peut-être aussi, celle du calcium.

Ces trois activités entraînent, au cours du traitement de certaines maladies osseuses et métaboliques, une normalisation de la calcémie, de la phosphorémie, du taux sérique des phosphatases alcalines et de l'hormone parathyroïdienne.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La vitamine D_3 subit dans l'organisme deux hydroxylations successives : elle est transformée au niveau du foie en 25 $(OH)D_3$, puis au niveau du rein en $1,25(OH)_2D_3$ ou calcitriol. Métabolite naturel le plus actif de la vitamine D_3, le calcitriol, dont le rôle essentiel est la régulation du métabolisme calcique, est considéré actuellement comme une hormone : produit dans le rein, transporté par une protéine, il agit sur les récepteurs à distance (intestin, os, rein, parathyroïde) et subit un rétrocontrôle.

La concentration plasmatique de base du calcitriol est de 30 à 40 pg/ml chez l'adulte. Cette concentration diminue en cas d'insuffisance rénale chronique. Après

administration orale de 1 à 2 µg de Rocaltrol, le taux plasmatique atteint un maximum vers la 6e heure puis décroît pour rejoindre les valeurs de base après la 12e heure. La demi-vie plasmatique est de quelques heures mais les effets biologiques peuvent persister 2 à 4 jours. L'élimination se fait sous forme de métabolites par voies urinaire et fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932644322 (1982, RCP rév 19.05.17).

Prix : 8,17 € (30 capsules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx

Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00

Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61

Pharmacovigilance :

Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ROCÉPHINE ® IM

ceftriaxone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (stérile, cristalline, blanche à jaune-orangé) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution injectable IM à 500 mg/2 ml :* Flacon de poudre avec un bouchon en caoutchouc + ampoule de solvant de 2 ml, boîte unitaire.

Poudre (stérile, cristalline, blanche à jaune-orangé) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution injectable IM à 1 g/3,5 ml :* Flacon de poudre avec un bouchon en caoutchouc + ampoule de solvant de 3,5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*	
Ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique)	500 mg	1 g

Solvant : chlorhydrate de lidocaïne (10 mg/ml, soit 20 mg/2 ml, soit 35 mg/3,5 ml), eau pour préparations injectables.

Rocéphine contient approximativement 83 mg (3,6 mmol) de sodium par gramme de ceftriaxone.

DC INDICATIONS

Rocéphine est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) :

- Méningite bactérienne.
- Pneumonie communautaire.
- Pneumonie nosocomiale.
- Otite moyenne aiguë.
- Infections intra-abdominales.
- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse).
- Infections des os et des articulations.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Gonorrhée.
- Syphilis.
- Endocardite bactérienne.

Rocéphine peut être utilisé :

- Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.
- Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.
- En prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire.
- Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.
- Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Rocéphine doit être coadministré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'ensemble de l'information relative aux posologies des spécialités Rocéphine par voie IV ou IM est mentionné dans cette rubrique. Il importe de toujours se référer à l'information pertinente en fonction de la dose et de la voie d'administration utilisées.

POSOLOGIE :

La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité bactérienne, du site et du type d'infection, ainsi que de l'âge et de la fonction hépatique et rénale du patient.

Les doses recommandées dans les tableaux qui suivent correspondent aux doses généralement recommandées dans les indications mentionnées ci-dessous. Dans les cas particulièrement sévères, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

Adultes et enfants de plus de 12 ans (⩾ 50 kg) :

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
1-2 g	Une fois par jour	Pneumonie communautaire
		Poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive
		Infections intra-abdominales
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
2 g	Une fois par jour	Pneumonie nosocomiale
		Infections compliquées de la peau et des tissus mous
		Infections des os et des articulations
2-4 g	Une fois par jour	Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
		Endocardite bactérienne
		Méningite bactérienne

* En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

** Une administration deux fois par jour (toutes les 12 heures) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (⩾ 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

- Otite moyenne aiguë :
  Il est possible d'administrer une seule dose de 1 à 2 g de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 1 à 2 g par jour pendant 3 jours par voie intramusculaire en cas de symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire :
  Dose pré-opératoire unique de 2 g.
- Gonorrhée :
  Dose unique de 500 mg par voie intramusculaire.
- Syphilis :
  Les doses généralement recommandées sont de 500 mg à 1 g une fois par jour, portées à 2 g une fois par jour en cas de neurosyphilis, pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.
- Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III]) :
  2 g une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Population pédiatrique :

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) :

Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose habituellement recommandée chez l'adulte doit être utilisée.

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
50-80 mg/kg	Une fois par jour	Infections intra-abdominales
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
		Pneumonie communautaire
		Pneumonie nosocomiale
50-100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Infections compliquées de la peau et des tissus mous
		Infections des os et des articulations
		Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
80-100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Méningite bactérienne
100 mg/kg (max 4 g)	Une fois par jour	Endocardite bactérienne

* En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

** Une administration deux fois par jour (toutes les 12 heures) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

- Otite moyenne aiguë :
  Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours par voie intramusculaire dans les cas où l'enfant présente une symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire :
  Dose préopératoire unique de 50 à 80 mg/kg.
- Syphilis :
  Les doses généralement recommandées sont de 75 à 100 mg/kg (max 4 g) en une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.
- Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [Stade II] et phase tardive [Stade III]) :
  50 à 80 mg/kg une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Nouveau-nés de 0 à 14 jours :

Rocéphine est contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique).

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration	Indications
20-50 mg/kg	Une fois par jour	Infections intra-abdominales
		Infections compliquées de la peau et des tissus mous
		Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
		Pneumonie communautaire
		Pneumonie nosocomiale
		Infections des os et des articulations
		Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
50 mg/kg	Une fois par jour	Méningite bactérienne
		Endocardite bactérienne

* En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées, sans dépasser la dose maximale journalière de 50 mg/kg.

Indications pour les nouveau-nés de 0 à 14 jours nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

- Otite moyenne aiguë :
  Il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire :
  Dose préopératoire unique de 20 à 50 mg/kg.
- Syphilis :
  La dose généralement recommandée est de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'évolution de la pathologie. Comme pour tout traitement antibiotique, l'administration de ceftriaxone doit être poursuivie 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre chez le patient ou après l'obtention de l'éradication bactérienne.

Patients âgés :

Il n'est pas nécessaire de modifier les doses recommandées chez le patient âgé, à condition que les fonctions rénale et hépatique soient satisfaisantes.

Patients insuffisants hépatiques :

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

Patients insuffisants rénaux :

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale, à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour.

Les patients sous dialyse ne nécessitent pas de dose supplémentaire suite à la dialyse. La ceftriaxone n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ni par hémodialyse. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est recommandée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique sévères, une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rocéphine peut être administré par injection intramusculaire profonde. Les injections intramusculaires doivent être injectées dans une masse musculaire importante et sans dépasser 1 g dans un même site.

L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient. Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée.

Le solvant utilisé étant de la lidocaïne, la solution obtenue ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse (cf Contre-indications). Les informations contenues dans le Résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne doivent être prises en compte.

La ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né (⩽ 28 jours) ayant besoin (ou risquant d'avoir besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telles les poches de nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de ceftriaxone calcique (cf Contre-indications).

Pour la prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire, la ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant la chirurgie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ceftriaxone, à une autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêtalactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge post-menstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique)*.
- Nouveau-nés à terme (jusqu'à 28 jours) :
  - en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypoalbuminémie ou d'acidose, en raison du risque de modification de la liaison de la bilirubine*
  - s'ils ont besoin (ou risquent d'avoir besoin) d'un traitement par calcium administré par voie intraveineuse ou de perfusions de solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation d'un sel calcique de ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Incompatibilités).

  * Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients.
- Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
  Lorsque le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, les contre-indications à la lidocaïne doivent être respectées avant d'envisager une administration par injection intramusculaire de ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Consulter les informations fournies dans le Résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne, avec une attention particulière aux contre-indications.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Comme avec tous les antibactériens de la famille des bêtalactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (cf Effets indésirables). En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, le traitement par la ceftriaxone doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées. Avant de commencer le traitement, il convient de déterminer si le patient a un antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère à la ceftriaxone, à d'autres céphalosporines ou à un autre antibiotique de la famille des bêtalactamines. Il convient d'être prudent en cas d'administration de la ceftriaxone à des patients présentant un antécédent de réaction d'hypersensibilité non sévère à d'autres bêtalactamines.

Des réactions indésirables cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées ; toutefois la fréquence de ces événements n'est pas connue (cf Effets indésirables).

Interaction avec les produits contenant du calcium :

Des cas de réactions fatales, avec présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme âgés de moins d'un mois, ont été décrits. Au moins un de ces nouveau-nés avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à des périodes d'administration différentes et par des voies intraveineuses séparées. Les données scientifiques disponibles ne mentionnent aucun cas de précipitation intravasculaire confirmée chez des patients autres que des nouveau-nés, traités par la ceftriaxone, et des solutions ou d'autres produits contenant du calcium. Des études *in vitro* ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone calcique est accru chez le nouveau-né comparativement aux autres groupes d'âge.

Quel que soit l'âge du patient, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, même par des tubulures de perfusion ou sur des sites de perfusion différents. Cependant, chez les patients âgés de plus de 28 jours, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées séquentiellement de manière consécutive, à condition d'utiliser des tubulures de perfusion sur des sites différents ou à

condition que les tubulures de perfusion soient changées ou soigneusement rincées entre les perfusions à l'aide de solution saline physiologique, ce qui permettra ainsi d'éviter toute précipitation. Pour les patients nécessitant l'administration par perfusion continue d'une nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les professionnels de santé pourraient envisager le recours à d'autres traitements antibactériens qui ne présentent pas le même risque de précipitation. Si l'utilisation de la ceftriaxone est considérée comme indispensable chez les patients ayant besoin d'une nutrition parentérale continue, les solutions de NPT et la ceftriaxone peuvent être administrées simultanément, toutefois via des tubulures de perfusion différentes placées sur des sites différents. Autrement, la perfusion de la solution pour NPT peut aussi être arrêtée pendant la durée de perfusion de la ceftriaxone et les tubulures de perfusion rincées entre chaque administration de solutions (cf Contre-indications, Effets indésirables, Pharmacocinétique, Incompatibilités).

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité de Rocéphine chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants ont été établies pour les doses mentionnées aux rubriques Posologie et Mode d'administration (cf Posologie/Mode d'administration). Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique.

Rocéphine est contre-indiqué chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique (cf Contre-indications).

Anémie hémolytique à médiation immunitaire :

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, incluant Rocéphine (cf Effets indésirables). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par Rocéphine, chez des adultes et chez des enfants.

Si un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la ceftriaxone arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.

Traitement à long terme :

Pendant un traitement prolongé, il convient de réaliser une numération formule sanguine à intervalles réguliers.

Colite/Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles :

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la ceftriaxone avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant et après l'administration de ceftriaxone (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement par la ceftriaxone et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Des surinfections par des micro-organismes non sensibles peuvent survenir, comme avec tout agent antibactérien.

Insuffisances hépatique et rénale sévères :

En cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères, il est conseillé de procéder à une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité (cf Posologie/Mode d'administration).

Interférence sur les tests de sérologie :

Une interférence sur les tests de Coombs peut survenir, Rocéphine pouvant entraîner des faux positifs. Rocéphine peut aussi entraîner des faux positifs pour les tests de galactosémie (cf Effets indésirables).

Les méthodes non enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner lieu à des faux positifs. Le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique lors d'un traitement par Rocéphine (cf Effets indésirables).

La présence de ceftriaxone peut faussement abaisser les valeurs de glycémie sanguine obtenues avec certains appareils de mesure de glycémie. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation de chaque appareil. Des méthodes alternatives de mesure peuvent être utilisées si nécessaire.

Sodium :

Chaque gramme de Rocéphine contient 3,6 mmol de sodium. Cette information doit être prise en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sel.

Spectre d'activité antibactérienne :

Le spectre d'activité antibactérienne de la ceftriaxone est limité, et la ceftriaxone peut ne pas être adaptée à une monothérapie pour le traitement de certains types d'infection sauf en cas de documentation de l'agent pathogène (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'infections polymicrobiennes, lorsque les agents pathogènes suspectés peuvent être résistants à la ceftriaxone, la coadministration d'un antibiotique doit être envisagée.

Utilisation de la lidocaïne :

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Si le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, l'utilisation des solutions de ceftriaxone contenant ce solvant doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire. Il conviendra avant utilisation de tenir compte des contre-indications à la lidocaïne, des mises en garde et autres informations importantes mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne (cf Contre-indications).

Lithiase biliaire :

Si des ombres sont observées à l'échographie, la possibilité d'une présence de précipités de ceftriaxone calcique doit être d'envisagée. Des ombres, interprétées par erreur comme étant des calculs biliaires, ont été détectées lors d'échographie de la vésicule et ont été observées plus fréquemment à des doses de ceftriaxone allant de 1 g par jour ou plus. Il convient d'être particulièrement prudent dans la population pédiatrique. Ces précipités disparaissent après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone. Rarement, les précipités de ceftriaxone calcique ont été associés à des symptômes. En cas de symptômes, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé et l'arrêt du traitement par la ceftriaxone doit être envisagé par le médecin, sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque (cf Effets indésirables).

Stase biliaire :

Des cas de pancréatite pouvant être due à une obstruction biliaire ont été rapportés chez des patients traités par Rocéphine (cf Contre-indications). La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire, par exemple un traitement lourd antérieur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale. On ne peut exclure l'existence d'un élément déclenchant ou d'un cofacteur de précipitation biliaire liée à Rocéphine.

Lithiase rénale :

Des cas de lithiase rénale ont été rapportés et se sont avérés réversibles à l'arrêt de la ceftriaxone (cf Effets indésirables). Dans certains cas symptomatiques, une échographie doit être réalisée. Chez les patients présentant un antécédent de lithiase rénale ou une hypercalciurie, l'utilisation doit être envisagée par le médecin sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice-risque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les diluants contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour la reconstitution des flacons de Rocéphine, ou pour la dilution d'un flacon reconstitué pour administration intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. Une précipitation de ceftriaxone calcique peut aussi se produire lorsque la ceftriaxone est mélangée avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. La ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium, telles les poches de nutrition parentérale, dans un site d'injection en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées de manière consécutive si les tubulures de perfusion sont soigneusement rincées entre chaque perfusion en utilisant une solution compatible. Des études menées *in vitro* sur du plasma adulte et néonatal issu du sang de cordon ombilical ont démontré que les nouveau-nés présentent un risque accru de précipitation de ceftriaxone calcique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Incompatibilités).

Une utilisation concomitante avec des anticoagulants oraux peut augmenter l'effet des anti-vitamines K et le risque de saignement. Il est recommandé de contrôler régulièrement l'International Normalized Ratio (INR) et la posologie des anti-vitamines K doit être ajustée en conséquence, pendant et après le traitement par la ceftriaxone (cf Effets indésirables).

Les éléments de preuve d'une augmentation potentielle de la toxicité rénale des aminosides utilisés en même temps que les céphalosporines sont contradictoires. Dans ces cas, il convient de respecter étroitement les recommandations de surveillance des concentrations d'aminoside (et de la fonction rénale) en pratique clinique.

Dans une étude *in vitro*, des effets antagonistes ont été observés lors de l'association du chloramphénicol et de la ceftriaxone. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.

Aucune interaction n'a été rapportée entre la ceftriaxone et des produits contenant du calcium administrés par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et des produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).

Chez les patients traités par la ceftriaxone, les résultats du test de Coombs peuvent se révéler être des faux positifs.

La ceftriaxone, comme d'autres antibiotiques, peut entraîner des faux positifs pour les tests de galactosémie.

De la même manière, les méthodes non enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner des faux positifs. C'est pourquoi le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique pendant un traitement par la ceftriaxone.

Aucune atteinte de la fonction rénale n'a été observée après administration concomitante de doses élevées de ceftriaxone et de diurétiques puissants (par exemple furosémide).

L'administration simultanée de probénécide ne réduit pas l'élimination de la ceftriaxone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de la ceftriaxone chez la femme enceinte sont limitées. Les études portant sur des animaux ne révèlent aucun effet néfaste direct ou indirect sur le développement embryonnaire/fœtal, périnatal ou postnatal (cf Sécurité préclinique). L'administration de la ceftriaxone pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, doit être envisagée uniquement si le bénéfice est supérieur au risque.

ALLAITEMENT :

La ceftriaxone est excrétée en faibles concentrations dans le lait maternel mais à des doses thérapeutiques, elle ne devrait avoir aucun effet sur le nourrisson allaité. Toutefois, le risque de diarrhée et d'infection fongique des membranes muqueuses ne peut être écarté. La possibilité d'une sensibilisation doit aussi être prise en compte. Il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir de traiter par la ceftriaxone, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement antibiotique pour la mère.

FERTILITÉ :

Des études sur la reproduction n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pendant le traitement par la ceftriaxone, des effets indésirables (par exemple étourdissements), susceptibles d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec la ceftriaxone sont : éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, diarrhées, éruption cutanée et augmentation des enzymes hépatiques.

Les données utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables liés à la ceftriaxone sont issues d'essais cliniques.

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection fongique génitale
Rare	Colite pseudomembraneuse[(b)]
Fréquence indéterminée[(a)]	Surinfection[(b)]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Éosinophilie, leucopénie, thrombopénie
Peu fréquent	Granulocytopénie, anémie, coagulopathie
Fréquence indéterminée[(a)]	Anémie hémolytique[(b)], agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée[(a)]	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité[(b)]
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, étourdissement
Fréquence indéterminée[(a)]	Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée[(a)]	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée[(b)], selles molles
Peu fréquent	Nausées, vomissements
Fréquence indéterminée[(a)]	Pancréatite[(b)], stomatite, glossite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée[(a)]	Précipitation dans la vésicule biliaire[(b)], ictère nucléaire néonatal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Prurit
Rare	Urticaire
Fréquence indéterminée[(a)]	Syndrome de Stevens-Johnson[(b)], nécrolyse épidermique toxique[(b)], érythème polymorphe, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Hématurie, glycosurie
Fréquence indéterminée[(a)]	Oligurie, précipitation rénale (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Phlébite, douleur au site d'injection, pyrexie
Rare	Œdème, frissons
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine
Fréquence indéterminée[(a)]	Test de Coombs faux positif[(b)], test de galactosémie faux positif[(b)], faux positifs aux méthodes non enzymatiques de dosage du glucose[(b)]

a) D'après les cas rapportés depuis la commercialisation. Compte tenu que ces réactions sont rapportées sur la base de la déclaration spontanée et sont survenues dans une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui par conséquent est catégorisée comme indéterminée.

b) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description de certains effets indésirables :

Infections et infestations :

Les cas de diarrhées déclarées après l'utilisation de la ceftriaxone peuvent être liés à *Clostridium difficile*. Un traitement hydroélectrolytique approprié doit être instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Précipitation de sels calciques de ceftriaxone :

Rarement, des réactions indésirables sévères et dans certains cas fatales, ont été déclarées chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme (de moins de 28 jours) ayant été traités par ceftriaxone et calcium par voie intraveineuse. Des précipités de sels calciques de ceftriaxone ont été observés *post mortem* dans les poumons et les reins. Le risque élevé de précipitation chez le nouveau-né est lié à leur faible volémie et à une demi-vie plus longue de la ceftriaxone comparativement à l'adulte (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Des cas de précipitation de la ceftriaxone dans le tractus urinaire ont été rapportés, principalement chez des enfants traités par des doses élevées (par exemple ⩾ 80 mg/kg/jour ou des doses totales dépassant 10 grammes) et présentant des facteurs de risque (par exemple déshydratation ou alitement). Cet événement peut être asymptomatique ou symptomatique et peut entraîner une obstruction urétérale ou une insuffisance rénale aiguë postrénale, mais il est habituellement réversible lors de l'arrêt de la ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire a été observée, principalement chez des patients traités à des doses supérieures à la dose standard recommandée. Chez l'enfant, des études prospectives ont montré une incidence variable de précipitation lors de l'administration intraveineuse, supérieure à 30 % dans certaines études. L'incidence semble être moins élevée en cas de perfusion lente (en 20 à 30 minutes). Cet effet est habituellement asymptomatique mais les précipitations ont été accompagnées dans de rares cas de symptômes cliniques tels que des douleurs, des nausées et des vomissements. Dans ces cas, un traitement symptomatique est recommandé. La précipitation est habituellement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les symptômes de nausées, vomissements et diarrhées peuvent survenir. Il n'est pas possible de réduire les concentrations de ceftriaxone par hémodialyse ni par dialyse péritonéale. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement du surdosage sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien à usage systémique, céphalosporines de troisième génération (code ATC : J01DD04).

Mécanisme d'action :

La ceftriaxone inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP), ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse (du peptidoglycane) de la paroi cellulaire, et conduit à la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

Résistance :

La résistance bactérienne à la ceftriaxone peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par les bêtalactamases, incluant les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou dé-réprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram – ;
- diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone ;
- imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram – ;
- pompes à efflux bactériennes.

Concentrations critiques :

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on

Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Agent pathogène	Test de dilution (CMI, mg/l)	
	Sensible	Résistant
Enterobacteriaceae	⩽ 1	> 2
Staphylococcus spp	[a]	[a]
Streptococcus spp (groupes A, B, C et G)	[b]	[b]
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,5[c]	> 2
Streptocoques du groupe *Viridans*	⩽ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	⩽ 0,12[c]	> 0,12
Moraxella catarrhalis	⩽ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	⩽ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	⩽ 0,12[c]	> 0,12
Concentrations critiques non liées à l'espèce	⩽ 1[d]	> 2

a) Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.
b) Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.
c) Les isolats présentant une CMI de ceftriaxone supérieure à la concentration critique sont rares et, s'ils sont détectés, doivent être re-testés ; s'ils sont confirmés, ils doivent être envoyés à un laboratoire de référence.
d) Les valeurs critiques sont applicables pour une dose quotidienne intraveineuse de 1 g x 1 et pour une dose élevée d'au moins 2 g x 1.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt de la ceftriaxone dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)*, staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline)*, *Streptococcus pyogenes* (groupe A), *Streptococcus agalactiae* (groupe B) *Streptococcus pneumoniae*, streptocoques du groupe *Viridans*.
- Aérobies à Gram – : *Borrelia burgdorferi, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Providencia* spp, *Treponema pallidum*.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus epidermidis***, *Staphylococcus haemolyticus***, *Staphylococcus hominis***.
- Aérobies à Gram – : *Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli****, *Klebsiella pneumoniae****, *Klebsiella oxytoca****, *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Serratia marcescens*.
- Anaérobies : *Bacteroides* spp, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Clostridium perfringens*.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus* spp, *Listeria monocytogenes*.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia*.
- Anaérobies : *Clostridium difficile*.
- Autres : *Chlamydia* spp, *Chlamydophila* spp, *Mycoplasma* spp, *Legionella* spp, *Ureaplasma urealyticum*.

* Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont aussi résistants à la ceftriaxone.
** Taux de résistance > 50 % dans au moins une région
*** Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont environ la moitié de celles observées après administration intraveineuse d'une dose équivalente. La concentration plasmatique maximale après une seule dose intramusculaire de 1 g est d'environ 81 mg/l ; elle est atteinte 2 à 3 heures après administration.
L'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps après administration intramusculaire est équivalente à celle obtenue après administration intraveineuse d'une dose équivalente.
Distribution :
Le volume de distribution de la ceftriaxone est de 7 à 12 l. Des concentrations nettement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de la plupart des agents pathogènes pertinents sont détectables dans les tissus, incluant le poumon, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales et l'os, ainsi que dans les liquides céphalorachidien, pleural, prostatique et synovial.
On observe une augmentation de 8 à 15 % de la concentration plasmatique maximale (Cmax) moyenne en cas d'administration répétée ; l'état d'équilibre est atteint dans la plupart des cas en 48 à 72 heures, selon la voie d'administration.
Pénétration dans des tissus particuliers :
La ceftriaxone pénètre dans les méninges. La pénétration est plus importante lorsque les méninges sont enflammées. D'après les données publiées, les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le LCR des patients atteints d'une méningite bactérienne peuvent atteindre 25 % des taux plasmatiques, contre 2 % chez les patients ne présentant pas d'inflammation des méninges. Les concentrations maximales de ceftriaxone dans le LCR sont atteintes environ 4 à 6 heures après injection intraveineuse. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Fixation protéique :
La liaison de la ceftriaxone à l'albumine est réversible. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La fixation est saturable et la fraction liée diminue lorsque la concentration augmente (jusqu'à 85 % à une concentration plasmatique de 300 mg/l).
Biotransformation :
La ceftriaxone n'est pas métabolisée systématiquement, mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.
Élimination :
La clairance plasmatique de la ceftriaxone totale (fraction liée et non liée) est de 10 à 22 ml/min. Sa clairance rénale est de 5 à 12 ml/min. 50 à 60 % de la ceftriaxone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire, et 40 à 50 % est excrétée sous forme inchangée dans la bile. La demi-vie d'élimination de la ceftriaxone totale chez l'adulte est d'environ 8 heures.
Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :
Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que faiblement altérée : la demi-vie est légèrement augmentée (égale à moins du double), même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Cette augmentation relativement modeste de la demi-vie dans l'insuffisance rénale s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance non rénale résultant d'une diminution de la fixation protéique et correspondant à une augmentation de la clairance non rénale de la ceftriaxone totale.
Chez les patients insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone n'est pas allongée, en raison d'une augmentation compensatrice de la clairance rénale. Ceci s'explique aussi par une augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone, qui contribue à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament, avec une augmentation concomitante du volume de distribution.
Sujet âgé :
Chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination moyenne est habituellement deux à trois fois plus élevée que celle observée chez l'adulte jeune.
Population pédiatrique :
La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez les nouveau-nés. Entre la naissance et le 14e jour de vie, les taux de ceftriaxone libre peuvent être accrus par des facteurs tels qu'une diminution de la filtration glomérulaire et une modification de la fixation protéique. Pendant l'enfance, la demi-vie est plus courte que chez le nouveau-né ou l'adulte.
La clairance plasmatique et le volume de distribution de la ceftriaxone totale sont plus élevés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants que chez les adultes.
Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire et tous les principaux paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants sur la base des concentrations totales de médicament ; ils augmentent à une vitesse moindre que proportionnellement à la dose. Cette non-linéarité est due à la saturation de la fixation aux protéines plasmatiques, et elle est donc observée pour la ceftriaxone plasmatique totale mais non pour la ceftriaxone libre (non liée).
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie :
Comme avec les autres bêtalactamines, le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftriaxone pour l'espèce ciblée entre deux administrations (par exemple % T > CMI).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études menées chez l'animal ont montré que des doses élevées du sel calcique de ceftriaxone entraînaient la formation de concrétions et de précipités dans la vésicule biliaire des chiens et des singes, qui s'est avérée réversible. Les études menées chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de toxicité pour la reproduction, ni de génotoxicité. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la ceftriaxone.

DP INCOMPATIBILITÉS

D'après les données de la littérature, la ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.
Les solutions contenant de la ceftriaxone ne doivent pas être mélangées, ni ajoutées à d'autres agents excepté ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination. En particulier, il convient de ne pas utiliser de solutions contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) pour la reconstitution des flacons de ceftriaxone, ni pour la dilution d'un flacon reconstitué pour une administration par voie intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, ni administrée en même temps que ces solutions, y compris les poches de nutrition parentérale totale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.
La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment :
- Ringer lactates : Hartmann B21, glucosé B39,
- polyioniques B46, B66,
- plasmalytes B27, B22,
- Compensal B45...

En cas d'association prévue de Rocéphine pendant le traitement, avec d'autres antibiotiques l'administration ne doit pas être réalisée dans la même seringue ou dans la même solution pour perfusion.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec un autre médicament à l'exception de ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture :
Poudre pour solution injectable : 3 ans.
Solvant pour solution injectable : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après première ouverture :
La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant au moins 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C ou 24 heures entre 2 °C et 8 °C.
Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser les durées mentionnées ci-dessus de stabilité physico-chimique après reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation de la solution injectable :
L'utilisation de solutions reconstituées extemporanément est recommandée. Pour les conditions de conservation de la solution reconstituée, voir la rubrique Modalités de conservation.
Rocéphine ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un médicament autre que la solution de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % (pour une injection intramusculaire uniquement).
Les solutions sont de couleur légèrement jaune à jaune brun.
Pour l'injection par voie intramusculaire :
- *Poudre et solvant pour solution injectable à 500 mg/2 ml :* 500 mg de Rocéphine sont dissouts dans 2 ml de la solution fournie, qui contient 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne par ml. Par la suite, cette solution est administrée par voie intramusculaire profonde.
- *Poudre et solvant pour solution injectable à 1 g/3,5 ml :* 1 g de Rocéphine est dissout dans 3,5 ml de la solution fournie, qui contient 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne par ml. Par la suite, cette solution est administrée par voie intramusculaire profonde.

Les doses supérieures à 1 g doivent être divisées et injectées sur plusieurs sites.
Cf également Incompatibilités.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932675258 (1984, RCP rév 17.08.17) 1 g/3,5 ml.
3400932675029 (1984, RCP rév 17.08.17) 500 mg/2 ml.
Prix : 7,42 € (1 flacon de 1 g).
3,47 € (1 flacon de 500 mg).
Flacon de 1 g : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Flacon de 500 mg : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,47 €. Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ROCÉPHINE ® IV
ceftriaxone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (stérile, cristalline, blanche à jaune-orangé) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution injectable IV à 500 mg/5 ml :* Flacon de poudre avec un bouchon en caoutchouc + ampoule de solvant (5 ml), boîte unitaire.
Poudre (stérile, cristalline, blanche à jaune-orangé) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution injectable IV à 1 g/10 ml :* Flacon de poudre avec un bouchon en caoutchouc + ampoule de solvant (10 ml), boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	p flacon	
Ceftriaxone (sous forme de ceftriaxone sodique)	500 mg	1 g

Solvant : eau pour préparations injectables.
Rocéphine contient approximativement 83 mg (3,6 mmol) de sodium par gramme de ceftriaxone.

DC INDICATIONS

Rocéphine est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance) :
- Méningite bactérienne.
- Pneumonie communautaire.
- Pneumonie nosocomiale.
- Otite moyenne aiguë.
- Infections intra-abdominales.
- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse).
- Infections des os et des articulations.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Gonorrhée.
- Syphilis.
- Endocardite bactérienne.

Rocéphine peut être utilisé :
- Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.
- Dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) chez l'adulte et l'enfant, y compris chez le nouveau-né à partir de l'âge de 15 jours.
- En prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire.
- Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.
- Dans le traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Rocéphine doit être coadministré avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'ensemble de l'information relative aux posologies des spécialités Rocéphine par voie IV ou IM est mentionné dans cette rubrique. Il importe de toujours se référer à l'information pertinente en fonction de la dose et de la voie d'administration utilisées.
POSOLOGIE :
La dose dépend de la sévérité, de la sensibilité bactérienne, du site et du type d'infection, ainsi que de l'âge et de la fonction hépatique et rénale du patient.
Les doses recommandées dans les tableaux qui suivent correspondent aux doses généralement recommandées dans les indications mentionnées ci-dessous. Dans les cas particulièrement sévères, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.
Adultes et enfants de plus de 12 ans (⩾ 50 kg) :

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
1-2 g	1 fois par jour	Pneumonie communautaire Poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive Infections intra-abdominales Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse)
2 g	1 fois par jour	Pneumonie nosocomiale Infections compliquées de la peau et des tissus mous Infections des os et des articulations
2-4 g	1 fois par jour	Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée Endocardite bactérienne Méningite bactérienne

* En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.
** Une administration deux fois par jour (toutes les 12 h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (⩾ 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :
- Otite moyenne aiguë : il est possible d'administrer une seule dose de 1 à 2 g de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 1 à 2 g par jour pendant 3 jours par voie intramusculaire en cas de symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire : dose préopératoire unique de 2 g.
- Gonorrhée : dose unique de 500 mg par voie intramusculaire.

- Syphilis : les doses généralement recommandées sont de 500 mg à 1 g une fois par jour, portées à 2 g une fois par jour en cas de neurosyphilis, pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.
- Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) : 2 g une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Population pédiatrique :

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) :

Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose habituellement recommandée chez l'adulte doit être utilisée.

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration**	Indications
50-80 mg/kg	1 fois par jour	Infections intra-abdominales Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse) Pneumonie communautaire Pneumonie nosocomiale
50-100 mg/kg (max 4 g)	1 fois par jour	Infections compliquées de la peau et des tissus mous Infections des os et des articulations Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
80-100 mg/kg (max 4 g)	1 fois par jour	Méningite bactérienne
100 mg/kg (max 4 g)	1 fois par jour	Endocardite bactérienne

* En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées.

** Une administration deux fois par jour (toutes les 12 h) peut être envisagée lorsque des doses supérieures à 2 g par jour sont administrées.

Indications pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de 15 jours à 12 ans (< 50 kg) nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

- Otite moyenne aiguë : il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire. Des données limitées semblent indiquer que Rocéphine peut être efficace lorsqu'il est administré à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours par voie intramusculaire dans les cas où l'enfant présente une symptomatologie sévère ou en cas d'échec d'un traitement antérieur.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire : dose préopératoire unique de 50 à 80 mg/kg.
- Syphilis : les doses généralement recommandées sont de 75 à 100 mg/kg (max 4 g) en une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.
- Maladie de Lyme disséminée (phase précoce [stade II] et phase tardive [stade III]) : 50 à 80 mg/kg une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les durées de traitement recommandées varient et il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Nouveau-nés de 0 à 14 jours :

Rocéphine est contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré jusqu'à un âge postmenstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique).

Dose de ceftriaxone*	Fréquence d'administration	Indications
20-50 mg/kg	1 fois par jour	Infections intra-abdominales Infections compliquées de la peau et des tissus mous Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite incluse) Pneumonie communautaire Pneumonie nosocomiale Infections des os et des articulations Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée
50 mg/kg	1 fois par jour	Méningite bactérienne Endocardite bactérienne

* En cas de bactériémie documentée, il conviendra d'envisager les doses maximales recommandées, sans dépasser la dose maximale journalière de 50 mg/kg.

Indications pour les nouveau-nés de 0 à 14 jours nécessitant des schémas posologiques spécifiques :

- Otite moyenne aiguë : il est possible d'administrer une seule dose de 50 mg/kg de Rocéphine par voie intramusculaire.
- Prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire : dose préopératoire unique de 20 à 50 mg/kg.
- Syphilis : la dose généralement recommandée est de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Les recommandations posologiques pour la syphilis, y compris la neurosyphilis, sont basées sur des données très limitées. Il convient de se référer aux recommandations nationales ou locales.

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'évolution de la pathologie. Comme pour tout traitement antibiotique, l'administration de ceftriaxone doit être poursuivie 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre chez le patient ou après l'obtention de l'éradication bactérienne.

Patients âgés :

Il n'est pas nécessaire de modifier les doses recommandées chez le patient âgé, à condition que les fonctions rénale et hépatique soient satisfaisantes.

Patients insuffisants hépatiques :

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

Patients insuffisants rénaux :

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone en cas d'insuffisance rénale, à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour.

Les patients sous dialyse ne nécessitent pas de dose supplémentaire suite à la dialyse. La ceftriaxone n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ni par hémodialyse. Une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est recommandée.

Patients atteints d'insuffisances hépatique et rénale sévères :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique sévères, une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rocéphine peut être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes (voie à privilégier) ou par injection intraveineuse lente pendant 5 minutes. L'injection intraveineuse intermittente doit être administrée pendant 5 minutes, de préférence dans les veines de plus gros calibre. Les doses administrées par voie intraveineuse de 50 mg/kg ou plus, chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans, doivent être administrées en perfusion. Chez les nouveau-nés, les doses administrées par voie intraveineuse doivent être injectées pendant 60 minutes afin de réduire le risque possible d'encéphalopathie bilirubinique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration intramusculaire doit être envisagée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible ou est moins appropriée pour le patient. Pour des doses supérieures à 2 g, la voie intraveineuse doit être utilisée.

Si une administration par voie intramusculaire est envisagée, se référer à l'information relative aux présentations destinées à cette voie dans le Résumé des caractéristiques de schéma commun.

La ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né (⩽ 28 jours) ayant besoin (ou risquant d'avoir besoin) d'un traitement par des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium telle les poches de nutrition parentérale, en raison du risque de précipitation de ceftriaxone calcique (cf Contre-indications).

Les diluants contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour la reconstitution des flacons de ceftriaxone, ni pour la dilution d'un flacon reconstitué pour administration intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. Une précipitation de ceftriaxone calcique peut aussi se produire lorsque la ceftriaxone est mélangée avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. C'est pourquoi la ceftriaxone et les solutions contenant du calcium ne doivent pas être mélangées ou administrées simultanément (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Incompatibilités).

Pour la prophylaxie préopératoire des infections du site opératoire, la ceftriaxone doit être administrée 30 à 90 minutes avant la chirurgie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la ceftriaxone, à une autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent antibactérien de la famille des bêtalactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Nouveau-nés prématurés jusqu'à un âge postmenstruel de 41 semaines (âge gestationnel + âge chronologique)*.
- Nouveau-nés à terme (jusqu'à 28 jours) :
  - en cas d'hyperbilirubinémie, d'ictère, ou d'hypoalbuminémie ou d'acidose, en raison du risque de modification de la liaison de la bilirubine*,
  - s'ils ont besoin (ou risquent d'avoir besoin) d'un traitement par calcium administré par voie intraveineuse ou de perfusions de solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation d'un sel calcique de ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Incompatibilités).

* Des études *in vitro* ont montré que la ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne un risque possible d'encéphalopathie bilirubinique chez ces patients.

Les solutions de ceftriaxone contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

Lorsque le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, les contre-indications à la lidocaïne doivent être respectées avant d'envisager une administration par injection intramusculaire de ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Consulter les informations fournies dans le Résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne, avec une attention particulière aux contre-indications.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Comme avec tous les antibactériens de la famille des bêtalactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (cf Effets indésirables). En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, le traitement par la ceftriaxone doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées. Avant de commencer le traitement, il convient de déterminer si le patient a un antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère à la ceftriaxone, à d'autres céphalosporines ou à un autre antibiotique de la famille des bêtalactamines. Il convient d'être prudent en cas d'administration de la ceftriaxone à des patients présentant un antécédent de réaction d'hypersensibilité non sévère à d'autres bêtalactamines.

Des réactions indésirables cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell/nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées ; toutefois la fréquence de ces événements n'est pas connue (cf Effets indésirables).

Interaction avec les produits contenant du calcium :

Des cas de réactions fatales, avec présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme âgés de moins d'un mois, ont été décrits. Au moins un de ces nouveau-nés avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à des périodes d'administration différentes et par des voies intraveineuses séparées. Les données scientifiques disponibles ne mentionnent aucun cas de précipitation intravasculaire confirmée chez des patients, autres que des nouveau-nés, traités par la ceftriaxone et des solutions ou d'autres produits contenant du calcium. Des études *in vitro* ont démontré que le risque de précipitation de la ceftriaxone calcique est accru chez le nouveau-né comparativement aux autres groupes d'âge.

Quel que soit l'âge du patient, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, même par des tubulures de perfusion ou sur des sites de perfusion différents. Cependant, chez les patients âgés de plus de 28 jours, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées séquentiellement de manière consécutive, à condition d'utiliser des tubulures de perfusion sur des sites différents ou à condition que les tubulures de perfusion soient changées ou soigneusement rincées entre les perfusions à l'aide de solution saline physiologique, ce qui permettra ainsi d'éviter toute précipitation. Pour les patients nécessitant l'administration par perfusion continue d'une nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les professionnels de santé pourraient envisager le recours à d'autres traitements antibactériens qui ne présentent pas le même risque de précipitation. Si l'utilisation de la ceftriaxone est considérée comme indispensable chez les patients ayant besoin d'une nutrition parentérale continue, les solutions de NPT et la ceftriaxone peuvent être administrées simultanément, toutefois via des tubulures de perfusion différentes placées sur des sites différents.Autrement, la perfusion de la solution pour NPT peut aussi être arrêtée pendant la durée de perfusion de la ceftriaxone et les tubulures de perfusion rincées entre chaque administration de solutions (cf Contre-indications, Effets indésirables, Pharmacocinétique, Incompatibilités).

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité de Rocéphine chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants ont été établies pour les doses mentionnées aux rubriques Posologie et Mode d'administration (cf Posologie/Mode d'administration). Des études ont montré que la ceftriaxone, comme certaines autres céphalosporines, peut déplacer la bilirubine de l'albumine sérique.

Rocéphine est contre-indiqué chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique (cf Contre-indications).

Anémie hémolytique à médiation immunitaire :

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, incluant Rocéphine (cf Effets indésirables). Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés pendant le traitement par Rocéphine chez des adultes et chez des enfants.

Si un patient développe une anémie sous ceftriaxone, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la ceftriaxone arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.

Traitement à long terme :

Pendant un traitement prolongé, il convient de réaliser une numération formule sanguine à intervalles réguliers.

Colite/Prolifération en excès de micro-organismes non sensibles :

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la ceftriaxone avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant et après l'administration de ceftriaxone (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement par la ceftriaxone et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Des surinfections par des micro-organismes non sensibles peuvent survenir, comme avec tout agent antibactérien.

Insuffisances hépatique et rénale sévères :

En cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères, il est conseillé de procéder à une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité (cf Posologie/Mode d'administration).

Interférence sur les tests de sérologie :

Une interférence sur les tests de Coombs peut survenir, Rocéphine pouvant entraîner des faux positifs. Rocéphine peut aussi entraîner des faux positifs pour les tests de galactosémie (cf Effets indésirables). Les méthodes non enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner lieu à des faux positifs. Le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique lors d'un traitement par Rocéphine (cf Effets indésirables).

La présence de ceftriaxone peut faussement abaisser les valeurs de glycémie sanguine obtenues avec certains appareils de mesure de glycémie. Veuillez-vous référer aux instructions d'utilisation de chaque appareil. Des méthodes alternatives de mesure peuvent être utilisées si nécessaire.

Sodium :

Chaque gramme de Rocéphine contient 3,6 mmol de sodium. Cette information doit être prise en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sel.

Spectre d'activité antibactérienne :

Le spectre d'activité antibactérienne de la ceftriaxone est limité, et la ceftriaxone peut ne pas être adaptée à une monothérapie pour le traitement de certains types d'infection sauf en cas de documentation de l'agent pathogène (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'infections polymicrobiennes, lorsque les agents pathogènes suspectés peuvent être résistants à la ceftriaxone, la coadministration d'un antibiotique doit être envisagée.

Utilisation de la lidocaïne (uniquement pour la voie IM) :

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Si le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, l'utilisation des solutions de ceftriaxone contenant ce solvant doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire. Il conviendra avant utilisation de tenir compte des contre-indications à la lidocaïne, des mises en garde et autres informations importantes mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne (cf Contre-indications).

Lithiase biliaire :

Si des ombres sont observées à l'échographie, la possibilité d'une présence de précipités de ceftriaxone calcique doit être envisagée. Des ombres, interprétées par erreur comme étant des calculs biliaires, ont été détectées lors d'échographie de la vésicule et ont été observées plus fréquemment à des doses de ceftriaxone allant de 1 g par jour ou plus. Il convient d'être particulièrement prudent dans la population pédiatrique. Ces précipités disparaissent après l'arrêt du traitement par la ceftriaxone. Rarement, les précipités de ceftriaxone calcique ont été associés à des symptômes. En cas de symptômes, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé et l'arrêt du traitement par la ceftriaxone doit être envisagé par le médecin, sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice/risque (cf Effets indésirables).

Stase biliaire :

Des cas de pancréatite pouvant être due à une obstruction biliaire ont été rapportés chez des patients traités par Rocéphine (cf Effets indésirables). La plupart des patients présentaient des facteurs de risque de stase biliaire et de boue biliaire, par exemple un traitement lourd antérieur, une pathologie sévère et une nutrition parentérale totale. On ne peut exclure l'existence d'un élément déclenchant ou d'un cofacteur de précipitation biliaire liée à Rocéphine.

Lithiase rénale :

Des cas de lithiase rénale ont été rapportés et se sont avérés réversibles à l'arrêt de la ceftriaxone (cf Effets indésirables). Dans certains cas symptomatiques, une échographie doit être réalisée. Chez les patients présentant un antécédent de lithiase rénale ou une hypercalciurie, l'utilisation de la ceftriaxone doit être envisagée par le médecin sur la base d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice/risque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les diluants contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) ne doivent pas être utilisés pour la reconstitution des flacons de Rocéphine, ou pour la dilution d'un flacon reconstitué pour administration intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. Une précipitation de ceftriaxone calcique peut aussi se produire lorsque la ceftriaxone est mélangée avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. La ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris les perfusions continues contenant du calcium, telles les poches de nutrition parentérale, dans un site d'injection en Y. Toutefois, chez les patients autres que les nouveau-nés, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées de manière consécutive si les tubulures de perfusion sont soigneusement rincées entre chaque perfusion en utilisant une solution compatible.
Des études menées *in vitro* sur du plasma adulte et néonatal issu du sang de cordon ombilical ont démontré que les nouveau-nés présentent un risque accru de précipitation de ceftriaxone calcique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Incompatibilités).
Une utilisation concomitante avec des anticoagulants oraux peut augmenter l'effet des antivitamines K et le risque de saignement. Il est recommandé de contrôler régulièrement l'International Normalized Ratio (INR) et la posologie des antivitamines K doit être ajustée en conséquence, pendant et après le traitement par la ceftriaxone (cf Effets indésirables).
Les éléments de preuve d'une augmentation potentielle de la toxicité rénale des aminosides utilisés en même temps que les céphalosporines sont contradictoires. Dans ces cas, il convient de respecter étroitement les recommandations de surveillance des concentrations d'aminoside (et de la fonction rénale) en pratique clinique.
Dans une étude *in vitro*, des effets antagonistes ont été observés lors de l'association du chloramphénicol et de la ceftriaxone. On ne connaît pas la pertinence clinique de cette observation.
Aucune interaction n'a été rapportée entre la ceftriaxone et des produits contenant du calcium administrés par voie orale, ni entre la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et des produits contenant du calcium (administrés par voie intraveineuse ou orale).
Chez les patients traités par la ceftriaxone, les résultats du test de Coombs peuvent se révéler être des faux positifs.
La ceftriaxone, comme d'autres antibiotiques, peut entraîner des faux positifs pour les tests de galactosémie.
De la même manière, les méthodes non enzymatiques de dosage du glucose urinaire peuvent donner des faux positifs. C'est pourquoi le dosage du glucose urinaire doit être réalisé par une méthode enzymatique pendant un traitement par la ceftriaxone.
Aucune atteinte de la fonction rénale n'a été observée après administration concomitante de doses élevées de ceftriaxone et de diurétiques puissants (par exemple furosémide).
L'administration simultanée de probénécide ne réduit pas l'élimination de la ceftriaxone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de la ceftriaxone chez la femme enceinte sont limitées. Les études portant sur des animaux ne révèlent aucun effet néfaste direct ou indirect sur le développement embryonnaire/fœtal, périnatal ou postnatal (cf Sécurité préclinique). L'administration de la ceftriaxone pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, doit être envisagée uniquement si le bénéfice est supérieur au risque.

ALLAITEMENT :

La ceftriaxone est excrétée en faibles concentrations dans le lait maternel mais à des doses thérapeutiques, elle ne devrait avoir aucun effet sur le nourrisson allaité. Toutefois, le risque de diarrhée et d'infection fongique des membranes muqueuses ne peut être écarté. La possibilité d'une sensibilisation doit aussi être prise en compte. Il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir de traiter par la ceftriaxone, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement antibiotique pour la mère.

FERTILITÉ :

Des études sur la reproduction n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Pendant le traitement par la ceftriaxone, des effets indésirables (par exemple étourdissements), susceptibles d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec la ceftriaxone sont : éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, diarrhées, éruption cutanée et augmentation des enzymes hépatiques.
Les données utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables liés à la ceftriaxone sont issues d'essais cliniques.
La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection fongique génitale
Rare	Colite pseudomembraneuse[b]
Fréquence indéterminée[a]	Surinfection[b]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Éosinophilie, leucopénie, thrombopénie
Peu fréquent	Granulocytopénie, anémie, coagulopathie
Fréquence indéterminée[a]	Anémie hémolytique[b], agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée[a]	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité[b]
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, étourdissement
Fréquence indéterminée[a]	Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée[a]	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée[b], selles molles
Peu fréquent	Nausées, vomissements
Fréquence indéterminée[a]	Pancréatite[b], stomatite, glossite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée[a]	Précipitation dans la vésicule biliaire[b], ictère nucléaire néonatal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Prurit
Rare	Urticaire
Fréquence indéterminée[a]	Syndrome de Stevens-Johnson[b], nécrolyse épidermique toxique[b], érythème polymorphe, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Hématurie, glycosurie
Fréquence indéterminée[a]	Oligurie, précipitation rénale (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Phlébite, douleur au site d'injection, pyrexie
Rare	Œdème, frissons
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine
Fréquence indéterminée[a]	Test de Coombs faux positif[b], test de galactosémie faux positif[b], faux positifs aux méthodes non enzymatiques de dosage du glucose[b]

a) D'après les cas rapportés depuis la commercialisation. Compte tenu que ces réactions sont rapportées sur la base de la déclaration spontanée et sont survenues dans une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui par conséquent est catégorisée comme indéterminée.
b) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Description de certains effets indésirables :

Infections et infestations :
Les cas de diarrhées déclarées après l'utilisation de la ceftriaxone peuvent être liés à *Clostridium difficile*. Un traitement hydroélectrolytique approprié doit être instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Précipitation de sels calciques de ceftriaxone :
Rarement, des réactions indésirables sévères et dans certains cas fatales, ont été déclarées chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme (de moins de 28 jours) ayant été traités par ceftriaxone et calcium par voie intraveineuse. Des précipités de sels calciques de ceftriaxone ont été observés *post mortem* dans les poumons et les reins. Le risque élevé de précipitation chez le nouveau-né est lié à leur faible volémie et à une demi-vie plus longue de la ceftriaxone comparativement à l'adulte (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Des cas de précipitation de la ceftriaxone dans le tractus urinaire ont été rapportés, principalement chez des enfants traités par des doses élevées (par exemple ⩾ 80 mg/kg/jour ou des doses totales dépassant 10 grammes) et présentant des facteurs de risque (par exemple déshydratation ou alitement). Cet événement peut être asymptomatique ou symptomatique et peut entraîner une obstruction urétérale ou une insuffisance rénale aiguë postrénale, mais il est habituellement réversible lors de l'arrêt de la ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une précipitation de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire a été observée, principalement chez des patients traités à des doses supérieures à la dose standard recommandée. Chez l'enfant, des études prospectives ont montré une incidence variable de précipitation lors de l'administration intraveineuse, supérieure à 30 % dans certaines études. L'incidence semble être moins élevée en cas de perfusion lente (en 20 à 30 minutes). Cet effet est habituellement asymptomatique mais les précipitations ont été accompagnées dans de rares cas de symptômes cliniques tels que des douleurs, des nausées et des vomissements. Dans ces cas, un traitement symptomatique est recommandé. La précipitation est habituellement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les symptômes de nausées, vomissements et diarrhées peuvent survenir. Il n'est pas possible de réduire les concentrations de ceftriaxone par hémodialyse ni par dialyse péritonéale. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement du surdosage sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien à usage systémique, céphalosporines de troisième génération (code ATC : J01DD04).

Mécanisme d'action :
La ceftriaxone inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne après fixation aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP), ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse (du peptidoglycane) de la paroi cellulaire, et conduit à la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

Résistance :
La résistance bactérienne à la ceftriaxone peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :
- hydrolyse par les bêtalactamases, incluant les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou dé-réprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram – ;
- diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone ;
- imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram – ;
- pompes à efflux bactériennes.

Concentrations critiques :
Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Agent pathogène	Test de dilution (CMI, mg/l)	
	Sensible	Résistant
Enterobacteriaceae	⩽ 1	> 2
Staphylococcus spp	[a]	[a]
Streptococcus spp. (groupes A, B, C et G)	[b]	[b]
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,5[c]	> 2
Streptocoques du groupe *viridans*	⩽ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	⩽ 0,12[c]	> 0,12
Moraxella catarrhalis	⩽ 1	> 2
Neisseria gonorrhoeae	⩽ 0,12	> 0,12
Neisseria meningitidis	⩽ 0,12[c]	> 0,12
Concentrations critiques non liées à l'espèce	⩽ 1[d]	> 2

a) Sensibilité déduite de la sensibilité à la céfoxitine.
b) Sensibilité déduite de la sensibilité à la pénicilline.
c) Les isolats présentant une CMI de ceftriaxone supérieure à la concentration critique sont rares et, s'ils sont détectés, doivent être re-testés ; s'ils sont confirmés, ils doivent être envoyés à un laboratoire de référence.
d) Les valeurs critiques sont applicables pour une dose quotidienne intraveineuse de 1 g x 1 et pour une dose élevée d'au moins 2 g x 1.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt de la ceftriaxone dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)*, staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méticilline)*, *Streptococcus pyogenes* (groupe A), *Streptococcus agalactiae* (groupe B), *Streptococcus pneumoniae*, streptocoques du groupe *viridans.*
- Aérobies à Gram – : *Borrelia burgdorferi, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Providencia* spp, *Treponema pallidum.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus epidermidis***, *Staphylococcus haemolyticus***, *Staphylococcus hominis***.
- Aérobies à Gram – : *Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli****, *Klebsiella pneumoniae****, *Klebsiella oxytoca****, *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Serratia marcescens.*
- Anaérobies : *Bacteroides* spp, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Clostridium perfringens.*

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus* spp, *Listeria monocytogenes.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : *Clostridium difficile.*
- Autres : *Chlamydia* spp, *Chlamydophila* spp, *Mycoplasma* spp, *Legionella* spp, *Ureaplasma urealyticum.*

* Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont aussi résistants à la ceftriaxone.
** Taux de résistance > 50 % dans au moins une région.
*** Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration intraveineuse en bolus de 500 mg et de 1 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de ceftriaxone sont d'environ 120 et 200 mg/l respectivement. Après perfusion intraveineuse de 500 mg, de 1 g et de 2 g de ceftriaxone, les concentrations plasmatiques de ceftriaxone sont d'environ 80, 150 et 250 mg/l respectivement.

Distribution :
Le volume de distribution de la ceftriaxone est de 7 à 12 l. Des concentrations nettement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de la plupart des agents pathogènes pertinents sont détectables dans les tissus, incluant le poumon, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales et l'os, ainsi que dans les liquides céphalorachidien, pleural, prostatique et synovial.
On observe une augmentation de 8 à 15 % de la concentration plasmatique maximale (Cmax) moyenne en cas d'administration répétée ; l'état d'équilibre est atteint dans la plupart des cas en 48 à 72 heures, selon la voie d'administration.

Pénétration dans des tissus particuliers :
La ceftriaxone pénètre dans les méninges. La pénétration est plus importante lorsque les méninges sont enflammées. D'après les données publiées, les concentrations maximales moyennes de ceftriaxone dans le LCR des patients atteints d'une méningite bactérienne peuvent atteindre 25 % des taux plasmatiques, contre 2 % chez les patients ne présentant pas d'inflammation des méninges. Les concentrations maximales de ceftriaxone dans le LCR sont atteintes environ 4 à 6 heures après injection intraveineuse. La ceftriaxone traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Fixation protéique :
La liaison de la ceftriaxone à l'albumine est réversible. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La fixation est saturable et la fraction liée diminue lorsque la concentration augmente (jusqu'à 85 % à une concentration plasmatique de 300 mg/l).

Biotransformation :
La ceftriaxone n'est pas métabolisée systématiquement, mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

Élimination :
La clairance plasmatique de la ceftriaxone totale (fraction liée et non liée) est de 10 à 22 ml/min. Sa clairance rénale est de 5 à 12 ml/min. 50 à 60 % de la ceftriaxone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire, et 40 à 50 % est excrétée sous forme inchangée dans la bile. La demi-vie d'élimination de la ceftriaxone totale chez l'adulte est d'environ 8 heures.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :
Chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que faiblement altérée : la demi-vie est légèrement

augmentée (égale à moins du double), même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Cette augmentation relativement modeste de la demi-vie dans l'insuffisance rénale s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance non rénale résultant d'une diminution de la fixation protéique et correspondant à une augmentation de la clairance non rénale de la ceftriaxone totale.
Chez les patients insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone n'est pas allongée, en raison d'une augmentation compensatrice de la clairance rénale. Ceci s'explique aussi par une augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone, qui contribue à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament, avec une augmentation concomitante du volume de distribution.
Sujet âgé :
Chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination moyenne est habituellement deux à trois fois plus élevée que celle observée chez l'adulte jeune.
Population pédiatrique :
La demi-vie de la ceftriaxone est prolongée chez les nouveau-nés. Entre la naissance et le 14e jour de vie, les taux de ceftriaxone libre peuvent être accrus par des facteurs tels qu'une diminution de la filtration glomérulaire et une modification de la fixation protéique. Pendant l'enfance, la demi-vie est plus courte que chez le nouveau-né ou l'adulte.
La clairance plasmatique et le volume de distribution de la ceftriaxone totale sont plus élevés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants que chez les adultes.
Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique de la ceftriaxone est non linéaire et tous les principaux paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants sur la base des concentrations totales de médicament ; ils augmentent à une vitesse moindre que proportionnellement à la dose. Cette non-linéarité est due à la saturation de la fixation aux protéines plasmatiques, et elle est donc observée pour la ceftriaxone plasmatique totale mais non pour la ceftriaxone libre (non liée).
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie :
Comme avec les autres bêtalactamines, le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftriaxone pour l'espèce ciblée entre deux administrations (par exemple % T > CMI).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études menées chez l'animal ont montré que des doses élevées du sel calcique de ceftriaxone entraînaient la formation de concrétions et de précipités dans la vésicule biliaire des chiens et des singes, qui s'est avérée réversible. Les études menées chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de toxicité pour la reproduction, ni de génotoxicité. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la ceftriaxone.

DP INCOMPATIBILITÉS

D'après les données de la littérature, la ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides.
Les solutions contenant de la ceftriaxone ne doivent pas être mélangées, ni ajoutées à d'autres agents excepté ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination. En particulier, il convient de ne pas utiliser de solutions contenant du calcium (par exemple solution de Ringer ou solution de Hartmann) pour la reconstitution des flacons de ceftriaxone, ni pour la dilution d'un flacon reconstitué pour une administration par voie intraveineuse, en raison de la possibilité de formation d'un précipité. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, ni administrée en même temps que ces solutions, y compris les poches de nutrition parentérale totale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.
La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium, notamment :
- Ringer lactates : Hartmann B21, glucosé B39,
- polyioniques B46, B66,
- plasmalytes B27, B22,
- Compensal B45...

En cas d'association prévue de Rocéphine pendant le traitement, avec d'autres antibiotiques l'administration ne doit pas être réalisée dans la même seringue ou dans la même solution pour perfusion.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec un autre médicament à l'exception de ceux mentionnés en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture :
Poudre pour solution injectable : 3 ans.
Eau pour préparations injectables : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après première ouverture :
La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant au moins 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C ou 24 heures entre 2 °C et 8 °C.
Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser les durées mentionnées ci-dessus de stabilité physico-chimique après reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'utilisation de solutions reconstituées extemporanément est recommandée.
Pour les conditions de conservation de la solution reconstituée, cf Modalités de conservation.
L'injection doit être administrée sur une période de 5 minutes, directement dans la veine ou via une tubulure pour perfusion intraveineuse.
Chez les nouveau-nés, les doses administrées par voie intraveineuse doivent être injectées sur une période de 60 minutes pour réduire le risque d'encéphalopathie bilirubinémique.
Injection par voie intraveineuse :
Pour l'injection **par voie intraveineuse** :
- *Poudre et solvant pour solution injectable à 500 mg/5 ml :* 500 mg de Rocéphine sont dissouts dans les 5 ml d'eau pour préparations injectables fournis. Cf également Incompatibilités.
- *Poudre et solvant pour solution injectable à 1 g/10 ml :* 1 g de Rocéphine est dissout dans les 10 ml d'eau pour préparations injectables fournis. Cf également Incompatibilités.

Concentration de la solution injectable après reconstitution par voie intraveineuse : 100 mg/ml.
(Se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations).
La solution reconstituée est de couleur légèrement jaune à jaune-brun.
Rocéphine ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre médicament.
Perfusion intraveineuse après dilution :
Pour une perfusion intraveineuse, Rocéphine peut être dissout dans une des solutions de perfusion sans calcium suivantes : chlorure de sodium à 0,9 % ; chlorure de sodium à 0,45 % + glucose à 5 % ; glucose à 10 % ; dextran à 6 % dans du glucose à 5 % ; hydroxyéthyl amidon 6-10 %, eau pour préparations injectables.
Concentrations pour la perfusion intraveineuse : 50 mg/ml.
Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932674657 (1984, RCP rév 17.08.17) 500 mg/5 ml, bte de 1.
3400932674886 (1984, RCP rév 17.08.17) 1 g/10 ml, bte de 1.
Prix : 3,46 € (1 flacon de 500 mg, poudre + solvant).
6,53 € (1 flacon de 1 g, poudre + solvant).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,46 € (1 flacon de 500 mg, poudre + solvant), 6,53 € (1 flacon de 1 g, poudre + solvant). Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ROCGEL®
oxyde d'aluminium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à 1,2 g (blanche) : Sachets-dose, boîte de 24.

COMPOSITION *p sachet*

Oxyde d'aluminium hydraté (boehmite) ... 8,08 g
(soit en oxyde d'aluminium : 1,212 g/sachet)
Excipients : povidone, saccharose, hydroxyéthylcellulose, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217), composition aromatique (huile essentielle de cannelle, alcoolatures de brou de noix, coque d'amande, sureau, pomme, extrait concentré de rhum), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : 1 sachet contient 1,90 g de saccharose, 0,012 g de parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) et 0,006 g de parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œsogastroduodénales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale : un sachet au moment des douleurs, sans dépasser 6 sachets par jour.
Le contenu du sachet sera absorbé pur, directement.
CTJ : 0,14 à 0,83 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique et du parahydroxybenzoate de propyle sodique qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 1,90 g de saccharose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Chez les insuffisants rénaux, l'association avec les citrates peut entraîner une augmentation du taux plasmatique d'aluminium (cf Interactions).
En cas d'insuffisance rénale et de dialyses chroniques, tenir compte de la teneur en aluminium (risque d'encéphalopathie).
Enfants :
L'utilisation d'anti-acide contenant de l'aluminium est déconseillée chez les nouveau-nés et les enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Les antiacides, associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).
Les médicaments pour lesquels une réduction de l'absorption digestive a été objectivée sont notamment :
- acide acétylsalicylique,
- antihistaminiques H2,
- lanzoprazole,
- biphosphonates,
- catiorésines,
- certaines classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosamides),
- certains antituberculeux (éthambutol, isoniazide),
- digitaliques,
- glucocorticoïdes,
- hormones thyroïdiennes,
- neuroleptiques phénothiaziniques,
- sulpiride,
- certains bêta-bloquants (aténolol, métoprolol, propanolol),
- pénicillamine,
- certains ions (fer, phosphore, fluor),
- chloroquine,
- ulipristal,
- féxofénadine,
- elvitégravir,
- citrates : risque de facilitation du passage systémique de l'aluminium, notamment en cas de fonction rénale altérée. Prendre les topiques gastro-intestinaux à base d'aluminium à distance des citrates (plus de 2 heures si possible), y compris les citrates naturels (jus d'agrumes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables. Il est recommandé de limiter la dose journalière et, si possible, la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Rocgel sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines n'a pas été étudié, mais aucune donnée ne laisse supposer que Rocgel serait susceptible d'altérer ces aptitudes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à l'aluminium :
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée ou de fortes doses.
- Affections gastro-intestinales : troubles de la motricité gastro-intestinale et de la défécation : diarrhée, constipation.

Lié à la présence de parahydroxybenzoates :
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De fortes doses d'aluminium peuvent entraîner une augmentation du risque de survenue de déplétion phosphorée, d'une constipation voire d'une occlusion intestinale.
Les effets d'un éventuel surdosage sont d'autant plus à craindre chez les insuffisants rénaux.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiacide (A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932167234 (1976/91, RCP rév 09.06.15).
Prix : 3,33 € (24 sachets).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : SERB SA, avenue Louise, 480, 1050 Bruxelles, Belgique.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

RODOGYL
spiramycine, métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (blanc) : Étui de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Spiramycine ... 750 000 UI
Métronidazole ... 125 mg
Excipients : amidon de maïs, povidone K30, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, sorbitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 6000.
Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament.
Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Traitement curatif :
Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes :
- Abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péricoronarites.
- Gingivites, stomatites.
- Parodontites.
- Parotidites, sous-maxillites.

Traitement préventif :
Traitement préventif des complications infectieuses locales postopératoires en chirurgie odontostomatologique.
L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Traitement curatif :
Adulte :
- 4 à 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit : 3 à 4,5 M UI de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 8 comprimés par jour.

Population pédiatrique :
- De 6 à 10 ans : 2 comprimés par jour (soit 1,5 M UI de spiramycine et 250 mg de métronidazole).
- De 10 à 15 ans : 3 comprimés par jour (soit 2,25 M UI de spiramycine et 375 mg de métronidazole).

Traitement préventif des complications infectieuses locales postopératoires en chirurgie odontostomatologique :
Adulte :
4 à 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas.
Population pédiatrique :
- De 6 à 10 ans : 2 comprimés par jour (soit 1,5 M UI de spiramycine et 250 mg de métronidazole).
- De 10 à 15 ans : 3 comprimés par jour (soit 2,25 M UI de spiramycine et 375 mg de métronidazole).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux imidazolés à la spiramycine ou au métronidazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité/peau et annexes :
- Des réactions d'allergie, y compris des chocs anaphylactiques, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (cf Effets indésirables). Dans ces cas, le métronidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.
- Des cas de réactions cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec spiramycine/métronidazole. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.
- La survenue de signes ou symptômes de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (cf Effets indésirables) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine ou de métronidazole seule ou associée.

Système nerveux central :
- Si des symptômes évocateurs d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux apparaissent, la prise en charge du patient doit être immédiatement réévaluée et le traitement par le métronidazole doit être arrêté.
- Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés avec le métronidazole lors de la surveillance post-commercialisation. Des cas de modifications de l'IRM associées à une encéphalopathie ont également été observés (cf Effets indésirables). Les lésions observées sont localisées le plus fréquemment dans le cervelet (particulièrement dans le noyau dentelé) et dans le splenium du corps calleux. La plupart des cas d'encéphalopathie et de modifications de l'IRM sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés.
- Surveiller l'apparition de signes évocateurs d'encéphalopathie ou en cas d'aggravation chez les malades atteints d'affection neurologique centrale.
- En cas de méningite aseptique sous métronidazole, la réintroduction du traitement est déconseillée ou doit faire l'objet d'une appréciation du rapport bénéfice-risque en cas d'infection grave.

Système nerveux périphérique :
- Surveiller l'apparition de signes évocateurs de neuropathies périphériques, en particulier en cas de traitement prolongé ou chez les malades atteints d'affections neurologiques périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

Troubles psychiatriques :
- Des réactions psychotiques, avec possible comportement à risque pour le patient, peuvent survenir dès les premières prises du traitement, notamment en cas d'antécédents psychiatriques (cf Effets indésirables). Le métronidazole doit alors être arrêté, le médecin informé et les mesures thérapeutiques nécessaires prises immédiatement.

Lignée sanguine :
- En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.
- En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.

Allongement de l'intervalle QT :
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez des patients prenant des macrolides, y compris la spiramycine.
- La prudence est recommandée lors d'un traitement par spiramycine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :
  - un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
  - un syndrome du QT long congénital,
  - des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie),
  - un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques, certains antipsychotiques),
  - les personnes âgées, les nouveau-nés et les femmes peuvent être plus sensibles à l'allongement du QT.
  - (Cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Effets indésirables, Surdosage).

Déficit enzymatique en G6PD :
- Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec la spiramycine administrée par voie orale ou injectable. Sa prescription doit donc être écartée, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est fortement recommandé.
  En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte, pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Excipient à effet notoire :
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Interactions médicamenteuses :
- L'utilisation concomitante de métronidazole et d'alcool est déconseillée (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de métronidazole et de busulfan est déconseillée (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de métronidazole et de disulfirame est déconseillée (cf Interactions).

Interactions avec les examens paracliniques :
- Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

Patients atteints du syndrome de Cockayne :

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.

Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

DC INTERACTIONS

Liée à la spiramycine :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique benzamide), autres torsadogènes (arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, torémifène, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Lévodopa, associée à la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

Liées au métronidazole :

Réaction antabuse :

Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.

Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.
- Busulfan : avec le busulfan à fortes doses, doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.
- Disulfirame : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec des signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

Associations à prendre en compte :
- Fluoro-uracile (et, par extrapolation, tégafur et capécitabine) : augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Interactions avec les examens paracliniques :

Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme.

Métronidazole :

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.

Spiramycine :

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

ALLAITEMENT :

Le métronidazole et la spiramycine passant dans le lait maternel, éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges, de confusion, d'hallucinations, de convulsions ou de troubles visuels, et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la spiramycine :

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsade de pointes pouvant conduire à un arrêt cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.
- Très rares : colites pseudo-membraneuses.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruptions.
- Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, œdème de Quincke, chocs anaphylactiques, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux central et périphérique :
- Très fréquent : paresthésies occasionnelles et transitoires.
- Fréquent : dysgueusie transitoire.

Affections hépatobiliaires :
- Très rares : anomalies des tests hépatiques.
- Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés au métronidazole :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Neutropénie, agranulocytose et thrombopénie.

Affections psychiatriques :
- Hallucinations.
- Réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Humeur dépressive.

Affections du système nerveux :
- Neuropathies sensitives périphériques.
- Céphalées.
- Vertiges.
- Confusion.
- Convulsions.
- Encéphalopathies pouvant être associées à des modifications de l'IRM généralement réversibles à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'évolution fatale ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome cérébelleux subaigu (ataxie, dysarthrie, troubles de la démarche, nystagmus, tremblements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méningite aseptique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Troubles visuels transitoires tels que vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle et changement dans la vision des couleurs.
- Neuropathies/névrites optiques.

Affections gastro-intestinales :
- Troubles digestifs bénins (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée).
- Glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie.
- Pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement.
- Décoloration ou modification de l'aspect de la langue (mycose).

Affections hépatobiliaires :
- Élévation des enzymes hépatiques (ALT, AST, phosphatases alcalines), très rares cas d'atteinte hépatique aiguë de nature cytolytique (parfois ictérique), cholestatique ou mixte. Des cas isolés d'insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile.
- Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Syndrome de Lyell.
- Syndrome de Steven-Johnson.
- Érythème pigmenté fixe.

Divers :
- apparition d'une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la spiramycine ni le métronidazole.

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

Troubles liés à la spiramycine :

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine. Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).

Troubles liés au métronidazole :

Des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g ont été rapportés lors de tentatives de suicide et de surdosage accidentel. Les symptômes se sont limités à des vomissements, ataxie et légère désorientation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'antibactériens spiramycine + métronidazole, code ATC : J01RA04.

Ce médicament est une association de spiramycine, antibiotique de la famille des macrolides, et de métronidazole, antibiotique de la famille des nitro-5-imidazolés, réservé à la pathologie infectieuse buccodentaire.

Spectre d'activité antimicrobienne :

Spiramycine :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 1 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *Streptococcus B, Streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Legionella, Moraxella.*
- Anaérobies : *Actinomyces, Bacteroides* (30 - 60 %), *Eubacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus* (30 - 40 %), *Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella, Leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Haemophilus, Pseudomonas.*
- Anaérobies : *Fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

La spiramycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*

Métronidazole :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Helicobacter pylori* (30 %).
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium* (60 - 70 %), *Bilophila, Clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Eubacterium* (20 - 30 %), *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Veillonella.*

Espèces résistantes :
– Aérobies à Gram + : *Actinomyces.*
– Anaérobies : *Mobiluncus, Propionibacterium acnes.*
Activité antiparasitaire :
Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.
Synergie : La moyenne des CMI des deux produits isolés et associés montre qu'il existe une synergie pour inhiber certaines souches bactériennes sensibles.
Sur *Bacteroides fragilis*, il suffit donc d'environ 16 fois moins de spiramycine et 4 fois moins de métronidazole.

CMI en µg/ml		
Souches *Bacteroides*	mélaninogénique	*B. fragilis*
Métronidazole seul	0,25	0,5
Métronidazole + spiramycine 0,125 µg/ml	0,062	0,125
Spiramycine seule	2	32
Spiramycine + métronidazole 0,125 µg/ml	0,125	2

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Spiramycine :
Absorption :
l'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.
Distribution :
Après administration *per os* de 6 M UI, la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est voisine de 8 heures.
La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.
La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons : 20-60 µg/g, amygdales : 20-80 µg/g, sinus infectés : 75-110 µg/g, os : 5-100 µg/g).
Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.
Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.
Biotransformation :
La spiramycine est métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.
Élimination :
– urine : 10 % de la dose ingérée ;
– élimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques ;
– la spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.
Métronidazole :
Absorption :
Après administration orale, le métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure. Les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.
La biodisponibilité par voie orale est de 100 %. Elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.
Distribution :
Environ 1 heure après la prise unique de 500 mg, la concentration sérique maximale atteinte est, en moyenne, de 10 µg/ml. Après 3 heures, la concentration sérique moyenne est de 13,5 µg/ml.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à 20 %.
Le volume apparent de distribution est important aux environs de 40 l (soit 0,65 l/kg).
La diffusion est rapide et importante, avec des concentrations proches des taux sériques, dans : les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales.
Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Biotransformation :
Le métabolisme est essentiellement hépatique. Par oxydation, deux composés principaux sont formés :
– Le métabolite « alcool », métabolite principal, ayant une activité bactéricide sur les bactéries anaérobies d'environ 30 % de celle du métronidazole, et une demi-vie d'élimination d'environ 11 heures.
– Le métabolite « acide », en faible quantité, et ayant une activité bactéricide d'environ 5 % de celle du métronidazole.
Élimination :
Forte concentration hépatique et biliaire. Faible concentration colique. Faible élimination fécale. Excrétion surtout urinaire puisque le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35 à 65 % de la dose administrée.
Diffusion dans la sphère buccodentaire :
Les deux constituants de ce médicament se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire.
Les concentrations en spiramycine et métronidazole ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux 2 heures après administration de 2 comprimés de Rodogyl ; les résultats obtenus, exprimés en µg/ml ou µg/g, sont les suivants :

Concentrations	sérum	salive	gencive	os alvéolaire
Spiramycine	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Métronidazole	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930747728 (1976, RCP rév 08.06.17).
Prix : 5,52 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,52 €

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ROFÉRON®-A
interféron alfa-2a

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC à 3 MUI/0,5 ml (limpide et incolore à jaune pâle) *:* Seringues préremplies de 0,5 ml + aiguilles, emballage multiple de 12 (2 boîtes de 6) nécessaires.
Solution injectable SC à 6 MUI/0,5 ml (limpide et incolore à jaune pâle) *:* Seringues préremplies de 0,5 ml + aiguilles, boîtes de 1 ou de 12 nécessaires.
Solution injectable SC à 9 MUI/0,5 ml (limpide et incolore à jaune pâle) *:* Seringues préremplies de 0,5 ml + aiguilles, boîtes de 1 nécessaire.
COMPOSITION

Solution injectable :		*p ser**
Interféron alfa-2a**		3×10^6 UI***
	ou	6×10^6 UI***
	ou	9×10^6 UI***

Excipients (communs) : acétate d'ammonium, chlorure de sodium, alcool benzylique, polysorbate 80, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, eau ppi.
Excipient à effet notoire : alcool benzylique (10 mg/ml).
* Contenant un volume excédentaire.
** Produit dans *Escherichia coli*, par la technique de l'ADN recombinant.
*** Unités internationales.

DC INDICATIONS
Roféron-A est indiqué dans le traitement :
- De la leucémie à tricholeucocytes.
- De la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome Philadelphie. Roféron-A n'est pas une alternative thérapeutique pour les patients atteints de LMC qui ont un donneur HLA compatible dans leur famille, et pour lesquels une greffe de moelle osseuse allogénique est planifiée ou possible dans un futur proche. L'efficacité curative potentielle de Roféron-A n'a pas encore été démontrée dans cette indication.
- Du lymphome cutané à cellules T. L'interféron alfa-2a (Roféron-A) peut être efficace chez des patients en phase évolutive, réfractaires aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci.
- De l'hépatite chronique B de l'adulte, histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale, c'est-à-dire ADN du VHB ou antigène Hbe.
- De l'hépatite chronique C de l'adulte, histologiquement prouvée, avec anticorps anti-VHC ou ARN-VHC positifs et élévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) en l'absence de décompensation hépatique. L'efficacité de l'interféron alfa-2a dans le traitement de l'hépatite C est augmentée quand il est associé à la ribavirine. Roféron-A doit être donné seul, principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.
- Du lymphome folliculaire non hodgkinien.
- Du cancer du rein à un stade avancé.
- Des patients atteints d'un mélanome malin de stade II, selon la classification AJCC (index de Breslow > 1,5 mm, sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Tous les dosages de Roféron-A disponibles ne peuvent pas être utilisés pour toutes les indications mentionnées dans la rubrique Indications. Le dosage prescrit doit correspondre à la posologie recommandée pour chaque indication.
Leucémie à tricholeucocytes :
- Posologie initiale :
  3 millions UI (MUI) administrés quotidiennement en injection sous-cutanée pendant 16 à 24 semaines.
  En cas d'intolérance, soit la dose journalière sera réduite à 1,5 MUI, soit la fréquence d'administration sera diminuée à trois injections par semaine, soit la dose et la fréquence d'administration seront toutes les deux réduites.
- Posologie d'entretien :
  3 MUI administrés 3 fois par semaine en injection sous-cutanée. En cas d'intolérance, la dose journalière sera diminuée à 1,5 MUI 3 fois par semaine.
- Durée du traitement :
  Les patients doivent être traités pendant environ 6 mois avant que le médecin ne prenne la décision de la poursuite du traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêt du traitement chez les patients non répondeurs. Des patients ont été traités jusqu'à 20 mois consécutifs. La durée optimale du traitement de la leucémie à tricholeucocytes par Roféron-A n'a pas été déterminée.

La dose minimale efficace de Roféron-A dans la leucémie à tricholeucocytes n'a pas été établie.
Leucémie myéloïde chronique :
Roféron-A est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence du chromosome Philadelphie. Roféron-A n'est pas une alternative thérapeutique pour les patients atteints de LMC qui ont un donneur HLA compatible dans leur famille, et pour lesquels une greffe de moelle osseuse allogénique est planifiée ou possible dans un avenir proche.
Roféron-A permet d'obtenir une rémission hématologique chez 60 % des patients en phase chronique de leucémie myéloïde chronique, quel qu'ait été le traitement précédent. Deux tiers de ces patients présentent une réponse hématologique complète au plus tard 18 mois après la mise en route du traitement.
A la différence des chimiothérapies cytotoxiques, l'interféron alfa-2a peut engendrer des réponses cytogénétiques soutenues et durables au-delà de 40 mois. L'efficacité curative potentielle de Roféron-A n'a pas encore été démontrée dans cette indication.
- Posologie :
  Il est conseillé d'administrer Roféron-A en injection sous-cutanée pendant 8 à 12 semaines à des patients âgés de 18 ans et plus.
  Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :
  - jours 1 à 3 : 3 MUI/jour,
  - jours 4 à 6 : 6 MUI/jour,
  - jours 7 à 84 : 9 MUI/jour.
- Durée du traitement :
  Les patients doivent être traités au minimum 8 semaines et même, de préférence, pendant au moins 12 semaines avant que le médecin ne décide de la poursuite du traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêt du traitement chez les patients dont les paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés.
  Les patients répondeurs doivent être traités jusqu'à rémission hématologique complète ou pendant 18 mois au maximum. Tous les patients en rémission hématologique complète doivent poursuivre le traitement à la posologie de 9 MUI/jour (posologie optimale) ou de 9 MUI 3 fois par semaine (posologie minimale) afin d'obtenir une réponse cytogénétique le plus rapidement possible.
  La durée optimale du traitement de la leucémie myéloïde chronique par Roféron-A n'a pas été déterminée, bien que des réponses cytogénétiques aient été observées 2 ans après le début du traitement.
  La tolérance, l'efficacité et la posologie optimale de Roféron-A n'ont pas été établies chez l'enfant atteint de leucémie myéloïde chronique.

Lymphome cutané à cellules T (LCCT) :
L'interféron alfa-2a (Roféron-A) peut être efficace chez les patients atteints de lymphome cutané à cellules T en évolution, réfractaires ou ne relevant pas des traitements conventionnels.
La posologie optimale n'a pas été établie.
- Posologie initiale :
  Roféron-A doit être administré en injection sous-cutanée par paliers jusqu'à la dose de 18 MUI par jour, pendant 12 semaines, chez les patients âgés de 18 ans et plus.
  Le schéma recommandé pour l'augmentation des doses est le suivant :
  - jours 1 à 3 : 3 MUI/jour,
  - jours 4 à 6 : 9 MUI/jour,
  - jours 7 à 84 : 18 MUI/jour.
- Posologie d'entretien :
  Roféron-A doit être administré en injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose maximale tolérée par le patient, sans excéder 18 MUI.
- Durée du traitement :
  Les patients doivent être traités pendant au moins 8 semaines et de préférence pendant au moins 12 semaines avant que le médecin ne décide de continuer le traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêter chez les patients non répondeurs.
  La durée minimale de traitement chez les répondeurs doit être de 12 mois afin d'optimiser les chances d'obtenir une réponse complète et un maintien prolongé de la réponse.
  Des patients ont été traités jusqu'à 40 mois consécutifs.
  La durée optimale de traitement par Roféron-A dans le lymphome cutané à cellules T n'a pas été déterminée.
- Précaution :
  Chez environ 40 % des patients atteints de LCCT, il n'a pas été observé de réponse tumorale objective. Les réponses partielles apparaissent en général dans les 3 mois et les réponses complètes dans les 6 mois bien qu'il faille souvent plus d'un an pour obtenir les réponses optimales.

Hépatite chronique B :
Roféron-A est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique de l'adulte, histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale, c'est-à-dire ADN du VHB ou l'antigène Hbe.
- Posologie recommandée :
  Le schéma de traitement optimal n'a pas encore été établi. La dose se situe généralement entre 2,5 MUI/m² et 5 MUI/m² de surface corporelle, administrée en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois.
  La posologie peut être adaptée en fonction de la tolérance du patient au médicament.
  Si aucune amélioration n'a été observée après 3 ou 4 mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
- Enfants :
  Des doses allant jusqu'à 10 MUI/m² ont été administrées sans incident aux enfants ayant une hépatite chronique B. L'efficacité du traitement n'a cependant pas été démontrée.

Hépatite chronique C :
Roféron-A en association avec la ribavirine :
- Patients en rechute :
  Roféron-A est donné en association avec la ribavirine aux patients adultes atteints d'hépatite chronique C ayant préalablement répondu à un traitement par interféron alpha en monothérapie, mais ayant rechuté après l'arrêt du traitement.
  - Posologie :
    Roféron-A : 4,5 MUI 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 6 mois.
  - Posologie de la ribavirine :
    Dose de ribavirine : 1000 mg à 1200 mg/jour en 2 prises (1 le matin avec le petit déjeuner et 1 le soir avec le repas). Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations complémentaires sur la posologie et le mode d'administration de la ribavirine.
- Patients naïfs :
  L'efficacité de l'interféron alfa-2a dans le traitement de l'hépatite C est augmentée quand il est associé à la ribavirine. Roféron-A doit être donné seul, principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.
  - Posologie :
    Roféron-A : 3 à 4,5 MUI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant au moins 6 mois. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois supplémentaires chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale élevée avant le traitement et ayant un ARN-VHC négatif au 6ᵉ mois.
  - Posologie de la ribavirine : voir ci-dessus.

Les autres facteurs prédictifs de mauvaise réponse (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose en pont) doivent être pris en compte quant à la poursuite du traitement jusqu'à 12 mois.
Les patients n'ayant pas de réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont généralement pas de réponse virologique prolongée (ARN-VHC en dessous de la limite de détection six mois après l'arrêt du traitement).
Roféron-A en monothérapie :
Roféron-A doit être donné en monothérapie principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.
- Posologie initiale :
  En traitement d'attaque, Roféron-A doit être administré à la posologie de 3 à 6 MUI par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine pendant 6 mois si la tolérance du patient le permet. Chez les patients non répondeurs après 3 à 4 mois de traitement, l'arrêt de Roféron-A doit être envisagé.
- Posologie d'entretien :
  Les patients dont les ALAT sériques se sont normalisées et/ou l'ARN-VHC est devenu indétectable nécessitent un traitement d'entretien à la dose de 3 MUI de Roféron-A, 3 fois par semaine, pendant 6 mois supplémentaires ou plus, afin de consolider la réponse complète. La durée optimale du traitement n'a pas encore été déterminée, mais un traitement d'au moins 12 mois est recommandé.
- Remarque :
  Chez la majorité des patients qui rechutent après avoir reçu un traitement approprié par Roféron-A seul, les rechutes surviennent le plus souvent dans les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Lymphome folliculaire non hodgkinien :
Roféron-A prolonge la survie sans récidive et la survie sans progression lorsqu'il est utilisé en association à une chimiothérapie de type CHOP, chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade avancé (masse tumorale élevée).
Toutefois, l'efficacité de ce traitement adjuvant par interféron alfa-2a n'a pas encore été établie en termes de survie globale à long terme.
- Posologie recommandée :
  Roféron-A doit être administré associé à une chimiothérapie conventionnelle (telle que cyclophosphamide, prednisone, vincristine et doxorubicine), selon le schéma posologique de 6 MUI/m² en sous-cutané de J 22 à J 26 de chaque cycle de 28 jours.

Cancer du rein à un stade avancé :
Association à la vinblastine :
Le traitement par Roféron-A en association à la vinblastine induit un taux de réponse globale d'environ 17 à 26 %, retarde la progression de la maladie et prolonge

la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du rein à un stade avancé.
- Posologie recommandée :
  Roféron-A doit être administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine la première semaine, 9 MUI 3 fois par semaine la semaine suivante, et 18 MUI 3 fois par semaine par la suite.
  La vinblastine doit être administrée de façon concomitante par voie intraveineuse, conformément aux instructions du fabricant, à la dose de 0,1 mg/kg, une fois toutes les 3 semaines.
  Si Roféron-A à la dose de 18 MUI 3 fois par semaine n'est pas toléré, la posologie peut être réduite à 9 MUI 3 fois par semaine.
  Le traitement doit être administré pendant au moins 3 mois, jusqu'à un maximum de 12 mois ou jusqu'à l'apparition d'une maladie évolutive. Les patients présentant une réponse complète peuvent arrêter le traitement 3 mois après confirmation de la réponse.

Association au bevacizumab (Avastin) :
- Posologie recommandée :
  9 MUI par voie sous-cutanée 3 fois par semaine jusqu'à progression de la maladie ou au maximum pendant 12 mois. La tolérance et l'efficacité du traitement par Roféron-A après 12 mois n'ont pas été étudiées. Le traitement par Roféron-A peut être initié à une dose plus faible (3 ou 6 MUI). Cependant, la dose recommandée de 9 MUI doit être atteinte dans les 2 premières semaines de traitement.
  Si Roféron-A à la dose de 9 MUI 3 fois par semaine n'est pas toléré, la posologie peut être réduite à une dose minimum de 3 MUI 3 fois par semaine.
- Les injections de Roféron-A doivent être administrées après la fin de la perfusion d'Avastin. Pour plus d'informations sur l'utilisation en association à Avastin, veuillez vous reporter au RCP d'Avastin.

Mélanome malin après résection chirurgicale :
Un traitement adjuvant à faible dose de Roféron-A prolonge l'intervalle libre sans récidive chez des patients atteints d'un mélanome malin (épaisseur de la tumeur > 1,5 mm) sans métastase ganglionnaire ou à distance, après exérèse.
- Posologie recommandée :
  Roféron-A doit être administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine pendant 18 mois, en commençant au plus tard 6 semaines après l'intervention chirurgicale. En cas d'intolérance, la posologie devra être diminuée à 1,5 MUI 3 fois par semaine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Roféron-A est contre-indiqué en cas de :
- Antécédents d'hypersensibilité à l'interféron alfa-2a recombinant ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affection cardiaque sévère préexistante ou antécédents de maladie cardiaque. Aucun effet cardiotoxique direct n'a été démontré, mais il est probable que les effets secondaires aigus limitants (fièvre, frissons) fréquemment associés à l'administration de Roféron-A puissent aggraver une affection cardiaque préexistante.
- Insuffisance sévère rénale, hépatique ou médullaire.
- Épilepsie non contrôlée et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Hépatite chronique évoluée et décompensée ou cirrhose hépatique.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs.
- L'alcool benzylique, qui est un excipient de Roféron-A solution injectable, a été associé dans de rares occasions à des cas de toxicité potentiellement fatals et de réactions anaphylactiques chez des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans. En conséquence, Roféron-A, solution injectable, est contre-indiqué chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. La solution de Roféron-A contient 10 mg/ml d'alcool benzylique.
- Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom du médicament administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.
- Roféron-A doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié, expérimenté dans la prise en charge de l'indication considérée. La prise en charge appropriée du traitement et de ses complications n'est possible que dans la mesure où des moyens diagnostiques et thérapeutiques adéquats sont aisément disponibles.
- Les patients doivent être informés non seulement des bénéfices thérapeutiques attendus mais aussi de la survenue probable d'effets indésirables.
- Hypersensibilité : si une réaction d'hypersensibilité survient pendant le traitement par Roféron-A, seul ou associé à la ribavirine, le traitement doit être interrompu et un traitement médical approprié immédiatement instauré. Les éruptions cutanées transitoires ne nécessitent pas obligatoirement l'interruption du traitement.
- Chez les patients transplantés (greffe de rein ou de moelle osseuse par exemple), l'efficacité de la thérapeutique immunosuppressive peut être diminuée en raison de l'activité immunostimulante des interférons. Comme avec d'autres interférons alpha, des rejets de greffe ont été rapportés chez des patients prenant Roféron-A.
- Fièvre/Infections : si la fièvre peut être associée au syndrome pseudo-grippal fréquemment rapporté sous traitement par interféron, d'autres causes de fièvre persistante, notamment les infections graves (bactériennes, virales ou fongiques) doivent être recherchées, en particulier chez les patients neutropéniques. Des infections graves (bactériennes, virales ou fongiques) ont été rapportées au cours de traitements avec des interférons alpha dont Roféron-A. Un traitement anti-infectieux approprié doit être immédiatement instauré et un arrêt du traitement par Roféron-A doit être envisagé.
- Manifestations psychiatriques : des réactions indésirables psychiatriques sévères peuvent apparaître chez les patients traités par interféron, y compris Roféron-A. Une dépression, des idées suicidaires, des tentatives de suicide et suicide peuvent survenir, que les patients aient ou non des antécédents psychiatriques.
  Les médecins doivent surveiller l'apparition de signes de dépression chez tous les patients traités par Roféron-A. Avant le début du traitement, les médecins doivent prévenir les patients de l'apparition possible d'une dépression et les patients doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme de dépression. Un avis psychiatrique et/ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés dans de tels cas.
- Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances : les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.
- Modifications oculaires : comme avec les autres interférons, des rétinopathies incluant des hémorragies rétiniennes, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, une thrombose de l'artère ou de la veine rétinienne et des névrites optiques pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportés après traitement par Roféron-A. Tout patient se plaignant d'une baisse ou d'une perte de la vision doit être soumis à un examen ophtalmologique.
  Dans la mesure où ces effets oculaires peuvent survenir en présence d'autres pathologies, il est recommandé de procéder à un examen ophtalmologique avant l'initiation du traitement par Roféron-A, en monothérapie ou en association à la ribavirine, chez les patients atteints de diabète sucré ou d'hypertension.
  Le traitement par Roféron-A, en monothérapie ou associé à la ribavirine, doit être interrompu en cas de survenue de nouveaux cas ou d'aggravation de troubles ophtalmologiques.
- Système endocrinien : de rares cas d'hyperglycémie ont été observés chez des patients traités par Roféron-A. Chez tous les patients présentant des symptômes d'hyperglycémie, la glycémie doit être mesurée et faire l'objet d'un suivi approprié. Chez les patients diabétiques, une adaptation du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire.
- En cas d'insuffisance rénale, hépatique ou médullaire légère à modérée, une surveillance étroite de ces fonctions est nécessaire.
- Fonction hépatique : dans de rares cas, l'interféron alpha a été soupçonné de provoquer l'aggravation d'une maladie auto-immune sous-jacente chez des patients atteints d'hépatite. Ainsi, la prudence est recommandée lors du traitement des patients atteints d'hépatite, ayant des antécédents de maladie auto-immune. Si une détérioration de la fonction hépatique survient chez ces patients, la recherche des anticorps associés aux hépatites auto-immunes doit être envisagée. Le traitement doit être interrompu si nécessaire.
- Effet myélosuppresseur : Roféron-A doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints de myélosuppression sévère, étant donné son effet suppresseur sur la moelle osseuse, conduisant à une chute du taux des globules blancs, en particulier des granulocytes, du taux de plaquettes, et, de façon moins courante, du taux d'hémoglobine. Une augmentation du risque d'infection ou d'hémorragie peut en résulter. Il est important d'installer une surveillance étroite de ces paramètres chez ces patients, notamment en réalisant régulièrement une numération de formule sanguine avant et pendant le traitement par Roféron-A.
- Maladies auto-immunes : le développement de différents auto-anticorps a été rapporté au cours du traitement par les interférons alpha. Les manifestations cliniques d'une maladie auto-immune lors d'un traitement par l'interféron apparaissent plus fréquemment chez les sujets prédisposés au développement de troubles auto-immuns. Chez les patients ayant un antécédent clinique ou infraclinique de troubles auto-immuns, une surveillance des symptômes évocateurs de ces troubles, ainsi que le dosage des auto-anticorps et de la TSH sont recommandés.
- L'utilisation de Roféron-A n'est pas recommandée chez l'enfant, la tolérance et l'efficacité de Roféron-A chez l'enfant n'ayant pas été établies.
- L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C qui sont sous hémodialyse, ou atteints d'hémophilie ou simultanément infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans 0,5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.
- Les patients co-infectés par le VIH et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent présenter un risque augmenté de développer une acidose lactique. L'adjonction de Roféron-A et de la ribavirine à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution (voir le RCP de la ribavirine).
- Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. L'adjonction d'un traitement avec des interférons alpha seuls ou en association avec la ribavirine peut augmenter le risque chez ces patients.

DC INTERACTIONS

Les interférons alpha modifiant le métabolisme cellulaire, ils peuvent potentiellement modifier l'activité d'autres médicaments. Un effet de Roféron-A sur les systèmes enzymatiques microsomiaux spécifiques a été montré dans une étude restreinte. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.
Les interférons alpha peuvent affecter le métabolisme oxydatif ; il faut y penser lorsqu'un médicament métabolisé par cette voie fait l'objet d'une coprescription. Cependant, aucune donnée spécifique n'est encore disponible à ce sujet.
Il a été décrit un effet réducteur de Roféron-A sur la clairance de la théophylline.
Du fait de l'activité potentielle de Roféron-A sur le système nerveux central, des interactions sont possibles entre Roféron-A et des médicaments à action centrale administrés concomitamment.
Les effets toxiques neurologiques, hématologiques ou cardiaques d'autres médicaments administrés auparavant ou concomitamment peuvent être augmentés par les interférons.
Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.
Les résultats d'une étude clinique contrôlée chez des patients atteints de cancer du rein n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab (Avastin) sur la pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a (Roféron-A).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les hommes et les femmes recevant Roféron-A doivent recourir à une contraception efficace.
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Roféron-A chez la femme enceinte. Un effet abortif a été observé chez des guenons rhésus en gestation ayant reçu des doses très supérieures à la dose recommandée en clinique du début au milieu de la période fœtale (cf Sécurité préclinique). Bien que les tests chez l'animal avec Roféron-A ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes, des conséquences dommageables pour le fœtus ne peuvent être exclues. Durant la grossesse, Roféron-A ne doit être administré que si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.
Utilisation en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C :
Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Le traitement par la ribavirine est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires des patients de sexe masculin prenant Roféron-A en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois qui suivent la fin du traitement. Les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 7 mois qui suivent la fin du traitement. Veuillez vous reporter au RCP de la ribavirine.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage du médicament dans le lait maternel, le choix entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement repose sur l'évaluation du bénéfice thérapeutique pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, Roféron-A peut avoir un effet sur la rapidité des réflexes, ce qui peut gêner, par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Cet effet est variable selon la dose, le schéma thérapeutique utilisé et la sensibilité individuelle du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.
Les données suivantes sur les effets indésirables reposent sur l'étude de patients traités atteints soit d'un cancer de divers types à un stade avancé et souvent réfractaire aux traitements antérieurs, soit d'une hépatite chronique B, soit d'une hépatite chronique C.
Environ deux tiers des patients atteints d'un cancer ont présenté une anorexie, et la moitié d'entre eux des nausées. Des troubles cardiovasculaires et pulmonaires ont été observés chez environ un cinquième des patients atteints de cancer. Il s'agissait d'hypotension transitoire, d'hypertension, d'œdèmes, de cyanose, d'arythmies, de palpitations et de douleurs thoraciques. La plupart des patients atteints d'un cancer ont reçu des doses significativement plus élevées que les doses actuellement recommandées. Ceci explique probablement la plus grande fréquence des effets secondaires et leur sévérité dans ce groupe de patients, comparé aux patients atteints d'une hépatite B pour lesquels les effets secondaires sont en général transitoires et disparaissent 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement. Des troubles cardiovasculaires ont été très rarement observés chez les patients atteints d'une hépatite B. Chez les patients atteints d'une hépatite B, des modifications des transaminases signalent généralement une amélioration de l'état clinique du patient.
On retrouve chez la majorité des patients un syndrome pseudogrippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte de l'appétit, myalgies, céphalées, arthralgies et sueurs. Ces effets secondaires aigus sont habituellement atténués, voire disparaissent sous paracétamol. Ils tendent à diminuer au cours du traitement ou en modifiant la dose administrée. Cependant, la poursuite du traitement peut conduire à une léthargie, une asthénie et une fatigue.
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
(Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.)

Système/organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Pneumonie, herpès[(1)]
Affections hématologiques et du système lymphatique[(2)]	
Très fréquent	Leucopénie
Fréquent	Thrombocytopénie, anémie
Rare	Agranulocytose, anémie hémolytique
Très rare	Purpura thrombocytopénique idiopathique
Fréquence indéterminée	Neutropénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Trouble auto-immun, réactions aiguës d'hypersensibilité[(3)]
Très rare	Sarcoïdose
Fréquence indéterminée	Rejets de greffe *
Affections endocriniennes	
Rare	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, trouble thyroïdien
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie, nausées, hypocalcémie asymptomatique
Peu fréquent	Déshydratation, déséquilibre électrolytique
Rare	Diabète sucré, hyperglycémie
Très rare	Hypertriglycéridémie, hyperlipidémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, anxiété, troubles de l'humeur, confusion, troubles du comportement, nervosité, troubles de la mémoire, troubles du sommeil
Rare	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, manie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Dysgueusie
Peu fréquent	Neuropathie, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie, tremblements, somnolence

Rare	Coma, accident vasculaire cérébral, convulsions, dysfonction érectile transitoire
Très rare	Encéphalopathie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Trouble visuel, conjonctivite
Rare	Rétinopathie ischémique
Très rare	Thrombose de l'artère rétinienne, neuropathie optique, hémorragie rétinienne, thrombose de la veine rétinienne, exsudats rétiniens, rétinopathie, œdème papillaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmies(4), palpitations, cyanose
Rare	Arrêt cardiorespiratoire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension
Rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée, toux
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire**
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, nausées, sécheresse de la bouche
Rare	Pancréatite, hypermotilité intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence
Très rare	Réactivation d'un ulcère peptique, saignement gastro-intestinal (ne mettant pas en jeu le pronostic vital)
Fréquence indéterminée	Colite ischémique, colite ulcérative
Affections hépatobiliaires	
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite, dysfonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie(5), hypersudation
Peu fréquent	Psoriasis(6), prurit
Rare	Rash, sécheresse cutanée, épistaxis, sécheresse des muqueuses, rhinorrhée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies, arthralgies
Rare	Lupus érythémateux disséminé, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Protéinurie, présence de sédiment urinaire
Rare	Insuffisance rénale aiguë(7), dysfonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Syndrome pseudogrippal, diminution de l'appétit, fièvre, frissons, fatigue
Fréquent	Douleur thoracique, œdème
Très rare	Nécrose au point d'injection, réaction au point d'injection
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Peu fréquent	Augmentation des ALAT, augmentation des transaminases, augmentation des phosphatases alcalines sanguines
Rare	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'acide urique sanguin, augmentation de la LDH sanguine

(1) Dont des poussées d'herpès labial.

(2) Chez les patients présentant une myélosuppression, les cas de thrombocytopénie et de diminution de l'hémoglobine ont été plus fréquents. Le retour de ces paramètres aux valeurs observées avant traitement est survenu généralement dans les sept à dix jours après l'arrêt du traitement par Roféron-A.

(3) Par exemple urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme et choc anaphylactique.

(4) Dont bloc auriculoventriculaire.

(5) Réversible à l'arrêt ; la chute de cheveux peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

(6) Apparition ou exacerbation d'un psoriasis.

(7) Essentiellement chez des patients atteints de cancer et de maladie rénale.

* Identifiés après la commercialisation.

** Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous : Hypertension artérielle pulmonaire.

Rarement, les interférons alpha, dont Roféron-A, utilisés seuls ou en association avec la ribavirine, peuvent être associés à une pancytopénie, et, très rarement, une anémie aplasique a été rapportée.

Des anticorps neutralisants anti-interférons peuvent apparaître chez certains patients. Dans certaines situations cliniques (cancer, lupus érythémateux disséminé, zona), des anticorps anti-interféron leucocytaires humains peuvent également apparaître spontanément chez des patients qui n'ont jamais reçu d'interféron exogène. La signification clinique du développement des anticorps n'a pas été entièrement clarifiée.

Lors d'études cliniques avec du Roféron-A lyophilisat qui avait été conservé à une température de 25 °C, des anticorps neutralisants dirigés contre Roféron-A ont été détectés chez environ un cinquième des patients. Chez les patients atteints d'hépatite C, il a été constaté chez les répondeurs qui développaient des anticorps neutralisants une tendance à la disparition de la réponse sous traitement, et ce plus rapidement que chez les répondeurs qui n'avaient pas développé de tels anticorps. Aucune autre conséquence clinique de la présence d'anticorps dirigés contre Roféron-A n'a été documentée. La signification clinique du développement des anticorps n'a pas été entièrement clarifiée.

Il n'existe pas encore de données sur l'apparition d'anticorps neutralisants dans les études cliniques avec Roféron-A lyophilisat ou Roféron-A solution injectable conservés à 4 °C. Dans un modèle expérimental chez la souris, l'immunogénicité relative de Roféron-A lyophilisat augmente avec le temps, lorsque le produit est conservé à 25 °C. Ce phénomène n'existe pas lorsque Roféron-A lyophilisat est conservé à 4 °C, selon les conditions de conservation recommandées.

Hypertension artérielle pulmonaire :

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a pas été rapporté de surdosage. Cependant, l'utilisation répétée de fortes doses d'interféron peut être associée à une profonde léthargie, une asthénie, une prostration et un coma. Dans ce cas, le patient doit être hospitalisé pour observation et mise en route d'un traitement approprié.

Les effets indésirables sévères apparus sous Roféron-A régressent habituellement avec les soins appropriés dans les jours suivant l'arrêt du traitement. L'incidence de coma observée chez les patients atteints de cancer et inclus dans les essais thérapeutiques est de 0,4 %.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons (code ATC : L03AB04).

Roféron-A a démontré qu'il possédait de nombreuses propriétés de l'interféron alfa naturel humain. Roféron-A exerce ses effets antiviraux en induisant une résistance cellulaire aux infections virales et en modulant les effecteurs du système immunitaire de façon à neutraliser les virus ou éliminer les cellules infectées par le virus. Le mécanisme essentiel de l'activité antitumorale de Roféron-A n'est pas encore connu. Néanmoins, il a été constaté un certain nombre de modifications dans les cellules tumorales humaines traitées par Roféron-A : dans les cellules HT 29, on observe une diminution significative de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines.

Roféron-A exerce *in vitro* une activité antiproliférative à l'égard de diverses tumeurs humaines ; il inhibe la croissance de certaines tumeurs humaines greffées chez les souris nude. L'activité de Roféron-A a été testée *in vivo* sur un nombre limité de lignées cellulaires tumorales humaines développées chez les souris nude immunodéprimées. L'activité antiproliférative de Roféron-A a été étudiée *in vivo* sur des tumeurs incluant le carcinome muqueux du sein, l'adénocarcinome du cæcum, le carcinome du côlon et le carcinome de la prostate. L'importance de l'activité antiproliférative est variable.

Contrairement à d'autres protéines humaines, de nombreux effets de l'interféron alfa-2a disparaissent partiellement ou complètement lorsqu'il est testé sur d'autres espèces animales. Toutefois, une activité significative dirigée contre le virus de la vaccine a été induite chez des singes rhésus prétraités avec l'interféron alfa-2a.

Efficacité et sécurité clinique :

Leucémie à tricholeucocytes :

L'efficacité thérapeutique de Roféron-A dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes a été démontrée dans une large étude portant sur 218 patients, dont 174 étaient évaluables sur le plan de l'efficacité après 16 à 24 semaines de traitement. Une réponse a été observée chez 88 % des patients (33 % de réponse complète, 55 % de réponse partielle).

Leucémie myéloïde chronique (LMC) :

L'efficacité de Roféron-A a été évaluée chez 226 patients présentant une LMC en phase chronique, par comparaison à 109 patients recevant une chimiothérapie (hydroxyurée ou busulfan). Les 2 groupes avaient des caractéristiques favorables au diagnostic (moins de 10 % de cellules blastiques dans le sang) et le traitement par interféron a été initié dans les 6 mois suivant le diagnostic. Dans le traitement de la LMC en phase chronique, le pourcentage des patients chez lesquels une réponse hématologique a été obtenue était le même (85 à 90 %) qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard. En outre, pour les patients traités par Roféron-A, 8 % de réponses cytogénétiques complètes et 38 % de réponses cytogénétiques partielles ont été obtenues, contre 9 % de réponses cytogénétiques partielles avec la chimiothérapie. Le délai d'évolution de la phase chronique de la leucémie vers une phase accélérée ou blastique (acutisation) était plus long dans le groupe Roféron-A (69 mois) que dans le groupe chimiothérapie conventionnelle (46 mois ; p < 0,001), de même que la survie globale médiane (72,8 mois contre 54,5 mois ; p = 0,002).

Lymphome cutané à cellules T (CTCL) :

L'efficacité de Roféron-A a été évaluée chez 169 patients présentant un lymphome cutané à cellules T, dont la majorité (78 %) étaient résistants ou avaient rechuté sous traitement standard. Parmi les 85 patients évaluables, la réponse globale au traitement a été de 58 % (20 % de réponse complète, 38 % de réponse partielle). Quel que soit le stade de la maladie, des patients ont répondu au traitement. La durée médiane de la réponse complète après le début du traitement était de 22 mois, 94 % des patients en réponse complète restaient en rémission à 9 mois.

Hépatite chronique B :

L'efficacité de Roféron-A dans le traitement de l'hépatite chronique B (VHB) a été évaluée dans des études comportant plus de 900 patients. Dans l'étude contrôlée pivotale, 238 patients ont été randomisés en 4 groupes pour recevoir 2,5 MUI/m², 5 MUI/m², 10 MUI/m² de Roféron-A 3 fois par semaine ou ne recevoir aucun traitement. La durée du traitement était comprise entre 12 et 24 semaines selon la réponse, c'est-à-dire la disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB du sérum. Les patients étaient suivis pendant 12 mois après l'arrêt du traitement. Il existait une différence statistiquement significative en ce qui concerne la réponse prolongée (disparition de l'antigène e du VHB [Ag HBe] et de l'ADN du virus de l'hépatite B [ADN du VHB]) entre les patients traités et non traités (37 % contre 13 %). Les différences de réponse entre les 4 groupes n'atteignaient pas le seuil de signification statistique (33 %, 34 % et 43 % pour les groupes 2,5 MUI/m², 5 MUI/m² et 10 MUI/m²). Les réponses sérologiques et virologiques s'accompagnaient d'une amélioration marquée de l'histologie hépatique après 12 mois de suivi sans traitement.

Hépatite chronique C :

L'efficacité de Roféron-A dans le traitement de l'hépatite chronique C a été évaluée chez 1701 patients, avec 130 témoins non traités ou recevant un placebo. Aux doses recommandées, Roféron-A induit une réponse biochimique complète chez 85 % des patients, avec une réponse prolongée pendant au moins 6 mois après le traitement chez 11 à 44 % des patients, selon les caractéristiques de la maladie avant le traitement, la dose d'IFN et la durée du traitement. La réponse biochimique à Roféron-A s'accompagne d'une amélioration significative de la maladie hépatique, comme le montre l'évaluation des biopsies réalisées avant et après traitement. Chez les patients ayant une réponse encore présente 3 à 6 mois après la fin du traitement, la réponse a été rapportée comme prolongée pendant 4 ans. L'efficacité thérapeutique de l'interféron alfa-2a seul et en association avec la ribavirine a été comparée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, chez des patients naïfs (non préalablement traités) et chez des patients rechuteurs, présentant une hépatite chronique C documentée au plan virologique, biochimique et histologique. Six mois après la fin du traitement, la réponse prolongée biochimique et virologique ainsi que l'amélioration histologique ont été évaluées.

Une augmentation de 10 fois, statistiquement significative (de 4 % à 43 % ; p < 0,01) de la réponse virologique et biochimique prolongée a été observée chez les patients rechuteurs. L'efficacité de l'association thérapeutique s'est reflétée dans les taux de réponse en fonction du génotype ou de la charge virale initiale. Bien que les taux de réponse prolongée chez les patients ayant un génotype 1 aient été plus faibles que ceux dans la population globale (approximativement 30 % versus 0 % dans le bras en monothérapie), le bénéfice relatif de l'association ribavirine et interféron alfa-2a a été particulièrement significatif dans ce groupe de patients. De plus, l'amélioration histologique a été en faveur du traitement en association.

D'autres résultats favorables issus d'une petite étude chez les patients naïfs ont été rapportés avec l'interféron alfa-2a (3 MUI 3 fois par semaine) et la ribavirine.

Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations supplémentaires sur les propriétés pharmacodynamiques.

Lymphome folliculaire non hodgkinien :

L'efficacité de Roféron-A en association avec une chimiothérapie cytotoxique (protocole de type CHOP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone et doxorubicine) a été évaluée chez 122 patients présentant un lymphome non hodgkinien cliniquement agressif de grade faible ou intermédiaire, par comparaison à 127 témoins recevant le même protocole de chimiothérapie. Les deux traitements ont induit des réponses objectives comparables, mais l'association incluant Roféron-A a produit un effet supérieur en prolongeant le temps jusqu'à échec thérapeutique (p < 0,001), ainsi que la durée de la rémission complète (p < 0,003).

Cancer du rein :

- Association à la vinblastine :
  L'efficacité de Roféron-A, associé à la vinblastine, a été comparée à celle de la vinblastine seule. L'association Roféron-A/vinblastine est supérieure à la vinblastine seule dans le traitement du cancer du rein localement avancé ou métastatique. La médiane de survie a été de 67,8 semaines pour les 79 patients recevant l'association Roféron-A/vinblastine et de 37,8 semaines pour les 81 patients traités par la vinblastine seule (p = 0,0049). Les taux de réponse globale ont été de 16,5 % pour les patients traités par l'association Roféron-A/vinblastine et de 2,5 % pour les patients recevant la vinblastine seule (p = 0,0025).
- Association au bevacizumab (Avastin) :
  Une étude de phase III pivotale a comparé le bevacizumab en association à l'interféron alfa-2a (n = 327) à un placebo en association à l'interféron alfa-2a (n = 322) en traitement de première ligne de patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique ayant subi une néphrectomie.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité pour l'étude BO17705

Paramètre (valeur médiane)	Placebo + IFN n = 322	Bv + IFN n = 327	Hazard Ratio(a)	Valeur du p
Survie globale	21,3 mois	23,3 mois	0,91 (0,76-1,10)	p = 0,3360(b)
Survie sans progression	5,4 mois	10,2 mois	0,63 (0,52-0,75)	p < 0,0001(b)
Taux de réponse globale(c)	12,8 %	31,4 %	NA	p < 0,0001(d)

a) Déterminé avec un intervalle de confiance à 95 %.

b) La valeur du p a été obtenue en utilisant un test Log-Rank.

c) Les populations de référence correspondent aux patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude [ITT n = 289/306].

d) La valeur du p a été obtenue en utilisant un test χ^2.

Mélanome malin après résection chirurgicale :

L'efficacité de Roféron-A chez des patients présentant un mélanome cutané primitif d'épaisseur supérieure à 1,5 mm sans métastase ganglionnaire cliniquement détectable a été évaluée dans une large étude randomisée dans laquelle 253 patients ont reçu Roféron-A à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine pendant 18 mois, par comparaison à 246 témoins non traités. Après un suivi médian de 4,4 ans, un allongement significatif de la survie sans récidive (p = 0,035) sans différence statistiquement significative sur la survie globale (p = 0,059) a été constaté chez les patients traités par Roféron-A, par comparaison au groupe témoin. L'effet global du traitement a été une réduction de 25 % du risque de récidive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques d'interféron alfa-2a montrent une grande variabilité interindividuelle, tant chez les sujets sains que chez les patients présentant un cancer métastasé. Chez l'animal (singe, chien, souris), les données de pharmacocinétique de Roféron-A sont comparables à celles observées chez l'homme. La pharmacocinétique de Roféron-A chez l'homme est linéaire pour des doses comprises entre 3 et 198 MUI.

Après perfusion IV de 36 MUI d'interféron alfa-2a à des sujets sains, les paramètres sont les suivants :

- demi-vie d'élimination comprise entre 3,7 et 8,5 heures (moyenne = 5,1 heures),
- volume de distribution à l'état d'équilibre compris entre 0,223 et 0,748 l/kg (moyenne = 0,4 l/kg),
- clairance totale comprise entre 2,14 et 3,62 ml/min/kg (moyenne = 2,79 ml/min/kg).

Après administration par voie intramusculaire de 36 MUI, le pic de concentration sérique (Cmax) varie de 1500 à 2580 pg/ml (moyenne = 2020 pg/ml) pour un temps moyen au pic (Tmax) de 3,8 heures et après administration par voie sous-cutanée de 36 MUI, la Cmax varie de 1250 à 2320 pg/ml (moyenne = 1730 pg/ml) pour un Tmax de 7,3 heures.

Après injection par voie intramusculaire ou sous-cutanée, la biodisponibilité apparente est supérieure à 80 %.

La pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a, après administration par voie intramusculaire de doses uniques à des patients atteints d'un cancer métastasé ou d'une hépatite chronique B, est équivalente à celle trouvée chez des volontaires sains.

L'augmentation de la concentration sérique est proportionnelle à la dose administrée, ceci pour des doses uniques allant jusqu'à 198 MUI.

La distribution et l'élimination de l'interféron alfa-2a sont inchangées, que le traitement soit donné 2 fois par jour (0,5 à 36 MUI), 1 fois par jour (1 à 54 MUI), ou 3 fois par semaine (1 à 136 MUI), et ceci jusqu'à 28 jours de traitement.

Roféron-A est éliminé principalement par voie rénale. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires d'élimination de Roféron-A.

Roféron-A a été administré par voie intramusculaire, une ou plusieurs fois par jour, pour une durée allant

jusqu'à 28 jours, à plusieurs patients atteints d'un cancer métastasé. Les pics de concentration sérique alors observés sont deux à quatre fois plus élevés que ceux obtenus après des injections de doses uniques. Cependant, l'administration réitérée de Roféron-A ne modifie pas les paramètres de distribution ou d'élimination, et ce, pour plusieurs schémas de traitements étudiés.
Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations supplémentaires sur les propriétés pharmacocinétiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En raison de la spécificité d'espèce de l'interféron alfa humain, seules des études toxicologiques limitées ont été entreprises avec Roféron-A. La toxicité aiguë parentérale de Roféron-A a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin et le furet, à des doses allant jusqu'à 30 MUI/kg par voie intraveineuse et 500 MUI/kg par voie intramusculaire. Aucune mortalité liée au traitement n'a été notée dans les espèces étudiées ayant reçu Roféron-A, quelle que soit la voie d'administration.
A des doses très supérieures à celles recommandées en thérapeutique, aucun effet secondaire significatif n'a été observé, excepté un effet abortif chez le singe rhésus femelle lorsque le produit était administré du début jusqu'au milieu de la période fœtale et une perturbation transitoire du cycle menstruel avec allongement de la menstruation chez les femelles non gestantes.
La pertinence de ces observations chez l'homme n'a pas été établie.
Aucun effet mutagène de Roféron-A n'a été observé expérimentalement.
Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations supplémentaires sur les données de sécurité préclinique.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

A usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet, incluant les aiguilles et les seringues, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière : 1 an.
AMM 3400935257376 (1999) 3 MUI, 1 ser.
3400930038208 (1999) 3 MUI, (2 x 6) ser.
3400935256256 (1999) 6 MUI, 1 ser.
3400935256546 (1999) 6 MUI, 12 ser.
3400935256775 (1999) 9 MUI, 1 ser.
RCP révisés le 12.06.2017.
Prix : 24,77 € (1 seringue à 3 MUI/0,5 ml).
265,73 € (2 x 6 seringues à 3 MUI/0,5 ml).
47,51 € (1 seringue à 6 MUI/0,5 ml).
524,20 € (12 seringues à 6 MUI/0,5 ml).
69,53 € (1 seringue à 9 MUI/0,5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892208619 (seringue à 3 MUI/0,5 ml) : 18,72 €.
UCD 3400892208848 (seringue à 6 MUI/0,5 ml) : 37,44 €.
UCD 3400892208909 (seringue à 9 MUI/0,5 ml) : 56,17 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ROHYPNOL voie orale

flunitrazépam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Hypnotiques

R.O.R VAX ®

Voir :

M-M-RVAXPRO ®

ROSICED voie cutanée

métronidazole

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Rosacée

ROTARIX

Voir :

VACCIN ROTARIX

ROTATEQ ®

vaccin rotavirus, vivant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable (liquide clair, jaune pâle, pouvant avoir une teinte rosée) : Tube unidose souple de 2 ml, sous sachet protecteur, boîte unitaire.

COMPOSITION	p 1 dose de 2 ml
Type de rotavirus* G1	$\geqslant 2{,}2 \times 10^6$ UI(1)(2)
Type de rotavirus* G2	$\geqslant 2{,}8 \times 10^6$ UI(1)(2)
Type de rotavirus* G3	$\geqslant 2{,}2 \times 10^6$ UI(1)(2)
Type de rotavirus* G4	$\geqslant 2{,}0 \times 10^6$ UI(1)(2)
Type de rotavirus* P1A[8]	$\geqslant 2{,}3 \times 10^6$ UI(1)(2)

Excipients : saccharose, citrate de sodium, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, milieu de culture (contenant des sels inorganiques, des acides aminés et des vitamines), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : saccharose (1080 mg/dose) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
* Rotavirus réassortants humain-bovin (vivant), produits sur cellules Vero.
(1) Unités infectieuses.
(2) Limite inférieure de l'intervalle de confiance (p = 0,95).

DC INDICATIONS

RotaTeq est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
RotaTeq doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
De la naissance à 6 semaines :
RotaTeq n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.
La tolérance et l'efficacité de RotaTeq chez des sujets âgés de moins de 6 semaines n'ont pas été évaluées.
De 6 à 32 semaines :
Le schéma de vaccination est en 3 doses.
La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines.
RotaTeq peut être administré à des nourrissons nés prématurés, à condition que la durée de la grossesse soit de 25 semaines au moins. Ces nourrissons doivent recevoir la première dose de RotaTeq au moins 6 semaines après leur naissance. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.
L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines.
Il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire, la troisième (dernière) dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines (cf Pharmacodynamie).
Il n'existe pas de données sur l'interchangeabilité de RotaTeq avec un autre vaccin rotavirus. Il est recommandé que les enfants qui ont reçu une première dose de RotaTeq continuent de recevoir ce même vaccin pour les doses suivantes.
Si une dose incomplète a été avalée de façon certaine ou fortement probable, (par exemple si le nourrisson recrache ou régurgite le vaccin), une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation, cependant cette pratique n'a pas été étudiée dans des essais cliniques. Si l'incident se reproduit, une dose additionnelle ne doit pas être donnée.
Il n'est pas recommandé d'administrer de dose supplémentaire après avoir terminé le schéma de vaccination en 3 doses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, pour les informations disponibles sur la durée de la protection).
De 33 semaines à 18 ans :
RotaTeq n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.
MODE D'ADMINISTRATION :
RotaTeq est utilisé en administration orale uniquement.
RotaTeq ne doit jamais être injecté.
RotaTeq peut être administré sans précaution particulière vis-à-vis de la nourriture, des liquides ou du lait maternel.
Cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions d'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccin rotavirus.
- Antécédent d'invagination intestinale.
- Nourrissons ayant une malformation congénitale de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.
- Nourrissons ayant une immunodépression connue ou suspectée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- L'administration de RotaTeq doit être différée chez les nourrissons ayant une maladie fébrile sévère aiguë grave. Une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.
- L'administration de RotaTeq doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée aiguë ou des vomissements.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comme avec tous les vaccins, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement, en cas de rares réactions anaphylactiques survenant après l'administration du vaccin (cf Effets indésirables).
- Il n'existe pas de données de tolérance ou d'efficacité issues des essais cliniques sur l'administration de RotaTeq à des nourrissons immunodéprimés, des nourrissons infectés par le VIH ou des nourrissons qui ont reçu une transfusion sanguine ou des immunoglobulines dans les 42 jours précédant l'administration de RotaTeq. Une infection asymptomatique par le VIH ne devrait pas affecter la tolérance ou l'efficacité de RotaTeq. Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'administration de RotaTeq à des nourrissons ayant une infection asymptomatique par le VIH n'est pas recommandée.
- Des cas de gastro-entérites associés au virus vaccinal ont été rapportés après la mise sur le marché chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) : cf Contre-indications.
- Au cours des études cliniques, RotaTeq a été éliminé dans les selles de 8,9 % des nourrissons vaccinés, presque exclusivement dans la semaine suivant la première dose et chez un seul nourrisson (0,3 %) après la troisième dose.
  Le pic d'élimination est observé dans les 7 jours suivant l'administration de la dose. La transmission de souches virales vaccinales à des sujets contacts non vaccinés a été observée après mise sur le marché. RotaTeq devra être administré avec précaution chez les sujets en contact étroit avec des patients immunodéprimés (sujets présentant une pathologie maligne ou tout type d'immunodépression, sujets recevant une thérapie immunosuppressive). De plus, les personnes s'occupant d'enfants récemment vaccinés doivent soigneusement observer des règles d'hygiène, en particulier lors de contacts avec des selles.
- Dans une étude clinique, RotaTeq a été administré à environ 1000 nourrissons prématurés, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. La première dose a été administrée 6 semaines après la naissance. La tolérance et l'efficacité de RotaTeq ont été comparables entre ce sous-groupe de nourrissons et la population de nourrissons nés à terme. Toutefois, parmi ces environ 1000 enfants, 19 sont nés après une grossesse comprise entre 25 et 28 semaines, 55 sont nés après une grossesse comprise entre 29 et 31 semaines, les autres nourrissons étant nés après une grossesse comprise entre 32 et 36 semaines. Cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie.
- Invagination intestinale :
  Par précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évoquant une invagination intestinale (douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnement abdominal et/ou forte fièvre), car les données de certaines études observationnelles indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration de la vaccination contre le rotavirus (cf Effets indésirables). Il doit être recommandé aux parents ou tuteurs de signaler rapidement de tels symptômes aux professionnels de santé.
  Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, cf Contre-indications.
- La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les nourrissons présentant une maladie évolutive du système gastro-intestinal (incluant une diarrhée chronique) ou un retard de croissance. L'administration de RotaTeq doit être envisagée avec précaution chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, ne pas vacciner entraîne un plus grand risque.
- Le niveau de protection conféré par RotaTeq est basé sur l'administration d'un schéma de vaccination en 3 doses. Comme avec d'autres vaccins, la vaccination avec RotaTeq peut ne pas protéger complètement tous les sujets. RotaTeq ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des agents pathogènes autres que le rotavirus.
- Des essais cliniques d'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus ont été réalisés en Europe, aux États-Unis, en Amérique latine et en Asie. Lors de ces essais, G1P[8] était le génotype de rotavirus qui a le plus communément circulé, tandis que les génotypes de rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] étaient moins souvent identifiés. L'étendue de la protection que RotaTeq peut conférer contre d'autres génotypes de rotavirus et dans d'autres populations n'est pas connue.
- L'utilisation de RotaTeq en prophylaxie après exposition au rotavirus n'a pas été étudiée.
- RotaTeq contient du saccharose. Les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin (cf Composition).
- Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
- Rotateq ne doit être en aucun cas injecté.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La coadministration de RotaTeq avec des vaccins contenant un ou plusieurs des antigènes suivants à l'âge d'environ 2, 4 et 6 mois a démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés :
- vaccin diphtérique-tétanique-coqueluchеux acellulaire (DTCa) ;
- vaccin conjugué Haemophilus influenzae type b (Hib) ;
- vaccin poliomyélitique inactivé (IPV) ;
- vaccin de l'hépatite B (HBV) ;
- vaccin pneumococcique conjugué (VPC).

La coadministration de RotaTeq avec le vaccin DTCa-IPV-HBV-Hib (Infanrix hexa) à l'âge d'environ 2, 3 et 4 mois a démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins coadministrés n'étaient pas modifiés comparés à des administrations séparées.
La coadministration de RotaTeq avec un vaccin méningococcique conjugué du groupe C (MenCC, le vaccin étudié était un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique) à l'âge de 3 et 5 mois (et principalement en même temps que le vaccin DTCa-IPV-Hib), suivie par une troisième dose de RotaTeq à l'âge de 6 mois environ, a démontré que les réponses immunitaires de RotaTeq et MenCC n'étaient pas modifiées. La co-administration a montré un profil de tolérance acceptable.
L'administration simultanée de RotaTeq et du vaccin poliomyélitique oral (OPV) n'a pas modifié la réponse immunitaire contre les antigènes poliovirus. Bien que l'administration simultanée du vaccin OPV ait légèrement diminué la réponse immunitaire du vaccin rotavirus, il n'y a actuellement aucune preuve démontrant que la protection clinique contre les gastro-entérites sévères à rotavirus serait modifiée. La réponse immunitaire de RotaTeq n'était pas modifiée lorsque le vaccin OPV était administré deux semaines après le vaccin RotaTeq.
Par conséquent, RotaTeq peut être administré simultanément avec les vaccins monovalents ou combinés du nourrisson contenant un ou plusieurs des antigènes suivants : DTCa, Hib, IPV ou OPV, HBV, PCV et MenCC.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

RotaTeq est destiné uniquement au nourrisson. Ainsi, les données sur l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte ou qui allaite ne sont pas disponibles et des études de fécondité ou de reproduction chez l'animal n'ont pas été réalisées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les événements indésirables ont été étudiés dans un sous-groupe de nourrissons (n = 6130 recevant RotaTeq et 5560 recevant un placebo) issus de 3 études cliniques contrôlées contre placebo. Les événements indésirables apparus dans les 42 jours suivant la vaccination avec RotaTeq, avec ou sans administration concomitante d'autres vaccins pédiatriques, ont été évalués. Au total, 47 % des nourrissons recevant RotaTeq ont présenté un effet indésirable comparé à 45,8 % des nourrissons recevant le placebo. Les effets indésirables les plus communément rapportés, qui sont survenus plus fréquemment avec le vaccin qu'avec le placebo, étaient fièvre (20,9 %), diarrhée (17,6 %) et vomissement (10,1 %).
Les effets indésirables graves ont été évalués chez tous les participants des 3 études cliniques (36 150 recevant RotaTeq et 35 536 recevant le placebo) jusqu'à 42 jours après chaque dose. Leur fréquence totale a été de 0,1 % pour les nourrissons recevant RotaTeq et 0,2 % pour les nourrissons recevant le placebo.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe des vaccinés sont listés ci-dessous, par système classe-organe et fréquence. Sur la base de données issues de 3 essais cliniques au cours desquels 6130 nourrissons ont reçu RotaTeq et 5560 ont reçu le placebo, les effets indésirables listés ci-dessous sont survenus chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq avec une augmentation de l'incidence entre 0,2 % et 2,5 % par rapport aux nourrissons ayant reçu le placebo.
Les fréquences sont rapportées comme : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Effets indésirables suivant l'administration de RotaTeq dans les essais cliniques et rapportés après commercialisation (en italique) :

Systèmes classe-organe	
Fréquence	Événement/effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire haute
Peu fréquent	Rhinopharyngite, otite moyenne

Affections du système immunitaire	
Indéterminé	*Réaction anaphylactique*[3]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements
Peu fréquent	*Rectorragie*[1], douleur abdominale haute
Très rare	*Invagination intestinale*[4][2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption
Rare	*Urticaire*[1]
Indéterminé	*Œdème de Quincke*[3]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Indéterminé	*Irritabilité*[3]

(1) Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance après commercialisation.
La catégorie de fréquence a été estimée à partir des données des essais cliniques.
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) Événements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
(4) La catégorie de fréquence a été estimée à partir de données d'une étude observationnelle.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
5 cas de la maladie de Kawasaki ont été rapportés sur 36 150 nourrissons ayant reçu le vaccin (< 0,1 %) et 1 cas sur 35 536 nourrissons ayant reçu le placebo (< 0,1 %) donnant un risque relatif (RR) de 4,9 [IC 95 % 0,6 ; 239,1] (non statistiquement significatif).
Aucun risque accru de maladie de Kawasaki n'a été observé chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq lors d'une large étude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché (cf Pharmacodynamie).
Invagination intestinale :
Les données d'études observationnelles effectuées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins contre le rotavirus entraînent une augmentation du risque d'invagination intestinale, jusqu'à 6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons dans les 7 jours suivant la vaccination. Il existe des données limitées concernant une augmentation moindre du risque après la deuxième dose. L'incidence de base des invaginations intestinales chez les nourrissons de moins de 1 an variait dans ces pays de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons par an. Il n'a pas été déterminé si les vaccins contre le rotavirus modifient l'incidence globale des invaginations intestinales sur des périodes de suivi plus longues (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Autres populations particulières :
Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des gastro-entérites avec élimination dans les selles de virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ont été rapportées après commercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des cas d'administrations de doses de RotaTeq supérieures à celles recommandées ont été rapportés. En général, le profil de tolérance rapporté dans ces cas de surdosage était comparable à celui observé après l'administration des doses usuelles de RotaTeq.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccin viral (code ATC : J07BH02).
Efficacité :
Dans les études cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de génotype G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8].
L'efficacité de RotaTeq a été évaluée de deux façons différentes dans une étude clinique contrôlée contre placebo (Rotavirus Efficacy and Safety Trial [REST]) :
1. Dans un groupe de 5673 nourrissons vaccinés (2834 dans le groupe vaccin), l'efficacité a été mesurée comme une réduction de l'incidence des gastro-entérites à rotavirus (RV) dues aux génotypes inclus dans le vaccin (G1-G4) et apparaissant au moins 14 jours après la troisième dose de vaccin, pendant toute la première saison épidémique suivant la vaccination.
2. Dans un groupe de 68 038 nourrissons vaccinés (34 035 dans le groupe vaccin), l'efficacité protectrice a été mesurée comme une réduction du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV à partir de 14 jours après la troisième dose.

Les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau suivant :

Réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV pendant toute une saison épidémique suivant la vaccination (RotaTeq n = 2834) % [IC 95 %]						
Efficacité toutes sévérités confondues par génotypes de rotavirus						
Maladie grave* (G1-G4)	Tout type de gravité (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98,0 % [88,3 ; 100,0][1]	74,0 % [66,8 ; 79,9][1]	74,9 % [67,3 ; 80,9][1]	63,4 % [2,6 ; 88,2][1]	82,7 % [< 0 ; 99,6]	48,1 % [< 0 ; 91,6]	65,4 % [< 0 ; 99,3]
Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV jusqu'à 2 ans après la vaccination (RotaTeq n = 34 035) % [IC 95 %]						
G1-G4		G1	G2	G3	G4	G9
94,5 % [91,2 ; 96,6][1]		95,1 % [91,6 ; 97,1][1]	87,6 % [< 0 ; 98,5]	93,4 % [49,4 ; 99,1][1]	89,1 % [52,0 ; 97,5][1]	100 % [69,6 ; 100][1]

* Gravité définie par un score > 16/24 utilisant une échelle, validée cliniquement, fondée sur l'intensité et la durée des symptômes (fièvre, vomissement, diarrhée et modifications du comportement).
(1) Statistiquement significatif.

La réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV dues à G1-G4 lors de la deuxième saison de rotavirus après vaccination était de 88,0 % [IC 95 % : 49,4 ; 98,7] pour les maladies graves et de 62,6 % [IC 95 % : 44,3 ; 75,4] pour les maladies de quelque gravité que ce soit.
L'efficacité observée contre les rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] est fondée sur un moins grand nombre de cas que pour G1. L'efficacité observée contre G2P[4] est plus probablement attribuée au composant G2 du vaccin.
Lors d'une analyse combinée *post hoc* de l'étude REST et d'une autre étude de phase III, l'efficacité du vaccin dans la prévention des gastro-entérites à RV de types G1, G2, G3 et G4 (toutes sévérités confondues) était de 61,5 % [IC 95 % : 14,2 ; 84,2] chez les nourrissons qui, au moment de la troisième dose, étaient âgés de plus de 26 semaines (> 26) à 32 semaines incluses (⩽ 32).
Une extension de l'étude REST a été conduite en Finlande. Cette « Finnish Extension Study (FES) » comprenait un sous-groupe de 20 736 nourrissons qui avaient été inclus précédemment dans REST. Ces nourrissons ont été suivis jusqu'à 3 ans suivant la vaccination dans FES.
Dans l'étude REST, 403 hospitalisations ou visites aux urgences (20 dans le groupe vaccin et 383 dans le groupe placebo) associées à des gastro-entérites à rotavirus de type G1-G4 et G9 dans la population *per protocole* ont été rapportées. Les données complémentaires de FES ont permis d'augmenter ce nombre de 136 hospitalisations ou visites aux urgences supplémentaires, dont 9 dans le groupe vaccin et 127 dans le groupe placebo. Au total, 31 % et 25 % des hospitalisations ou visites aux urgences des groupes respectifs proviennent de FES.
Dans les données combinées de REST et de FES, la réduction jusqu'à 3 ans suivant la vaccination du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV était de 94,4 % [IC 95 % : 91,6 ; 96,2] pour les génotypes G1-G4, 95,5 % [IC 95 % : 92,8 ; 97,2] pour le génotype G1, 81,9 % [IC 95 % : 16,1 ; 98,0] pour le génotype G2, 89,0 % [IC 95 % : 53,3 ; 98,7] pour le génotype G3, 83,4 % [IC 95 % : 51,2 ; 95,8] pour le génotype G4, et 94,2 % [IC 95 % : 62,2 ; 99,9] pour le génotype G9. Lors de la troisième année, il n'y a pas eu d'hospitalisations ou de visites aux urgences pour cause de gastro-entérite à RV dans le groupe vaccin (n = 3112) et un cas (non typable) dans le groupe placebo (n = 3126).
Le schéma de vaccination en 3 doses de RotaTeq doit être administré dans sa totalité (cf Posologie/Mode d'administration) pour acquérir le niveau et la durée de protection contre les gastro-entérites à rotavirus qui ont été observé lors des études cliniques. Néanmoins, des analyses *post hoc* indiquent que RotaTeq permet d'acquérir un certain niveau de réduction du nombre de cas de gastro-entérites à rotavirus ayant une sévérité nécessitant une hospitalisation ou une admission en service d'urgence avant d'avoir reçu l'ensemble des 3 doses (environ 14 jours après l'administration de la première dose et au-delà).
Efficacité chez les nourrissons prématurés :
Dans REST, RotaTeq a été administré à environ 1000 nourrissons, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. L'efficacité était comparable entre ce sous-groupe de nourrissons et la population de nourrissons nés à terme.
Étude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché :
Dans une large étude observationnelle prospective après mise sur le marché aux États-Unis, les risques de maladie de Kawasaki ont été analysés chez 85 150 nourrissons ayant reçu une ou plusieurs doses de RotaTeq (17 433 personnes-années de suivi).
Pendant la période de suivi de 0 à 30 jours après la vaccination, il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux de maladie de Kawasaki par rapport aux taux attendu en l'absence de vaccination. De plus, il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative de cet événement indésirable pendant la période de suivi de 0 à 30 jours comparativement à un groupe contrôle de nourrissons ayant reçu DTCa, mais pas RotaTeq (n = 62 617, 12 339 personnes-années de suivi). Il y avait un cas confirmé chez les nourrissons vaccinés avec RotaTeq et un cas confirmé chez ceux du groupe contrôle vaccinés avec DTCa (risque relatif = 0,7 ; 95 % IC : 0,01 - 55,56). Aucune préoccupation particulière de tolérance n'a été identifiée dans les analyses de la tolérance générale.
Données d'efficacité sur le terrain :
Études après mise sur le marché mettant en évidence l'efficacité sur le terrain dans la prévention des gastro-entérites à RV

Méthodologie de l'étude (Région)	Population d'étude	Critères de jugement	Efficacité sur le terrain % [IC 95 %]	Saisons de RV
Analyse de base de données (USA)	33 140 vaccinés 26 167 non vaccinés Âgés ⩾ 7 mois Ayant reçu 3 doses	Hospitalisations et admissions dans les services d'urgence pour gastro-entérite à RV	100 % [87-100]	2007-2008
		Consultations ambulatoires pour gastro-entérite à RV	96 % [76-100]	
		Hospitalisations et admissions dans les services d'urgence liées à des gastro-entérites de toute cause	59 % [47-68]	
Étude de cohorte (France)	1895 vaccinés avec 3 doses 2102 non vaccinés Âgés < 2 ans	Hospitalisations pour gastro-entérite à RV	98 % [83-100]	2007-2008 2008-2009
Étude Cas/Témoins (USA)	402 cas 2559 témoins* Âgés < 8 ans Ayant reçu 3 doses	Hospitalisations et admissions dans les services d'urgence pour gastro-entérite à RV	80 % [74-84]	2011-2012 2012-2013
		Spécifique à la souche		
		- G1P[8]	89 % [55-97]	
		- G2P[4]	87 % [65-95]	
		- G3P[8]	80 % [64-89]	
		- G12P[8]	78 % [71-84]	
		Spécifique à l'âge		
		- 1^{e} année de vie	91 % [78-96]	
		- 2^{e} année de vie	82 % [69-89]	
		- 3^{e} année de vie	88 % [78-93]	
		- 4^{e} année de vie	76 % [51-88]	
		- 5^{e} année de vie	60 % [16-81]	
		- 6^{e}-7^{e} année de vie	69 % [43-84]	

* Témoins : gastro-entérites aiguës négatives au RV
Immunogénicité :
Le mécanisme immunologique selon lequel RotaTeq protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement compris. Aucun corrélat immunologique de protection n'a encore été identifié pour les vaccins à rotavirus. Dans les études de phase III, entre 92,5 % et 100 % des nourrissons ont montré une augmentation significative d'IgA sérique antirotavirus, après l'administration de 3 doses de RotaTeq. Le vaccin induit une réponse immune contre les 5 protéines de rotavirus humains exprimées sur les réassortants (G1, G2, G3, G4 et P[8]) [avec apparition d'anticorps sériques neutralisants].

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Une étude de toxicité orale à dose unique et à dose répétée chez la souris n'a pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dose administrée à la souris était approximativement de 2,79 x 10^{8} unités infectieuses par kg (environ 14 fois la dose prévue pour le nourrisson).

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).
Maintenir le tube unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
RotaTeq doit être administré rapidement après avoir été sorti du réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Le vaccin doit être administré oralement sans être mélangé avec d'autres vaccins ou solutions. Ne pas diluer.
Pour administrer le vaccin :
- Ouvrir le sachet protecteur et retirer le tube unidose.

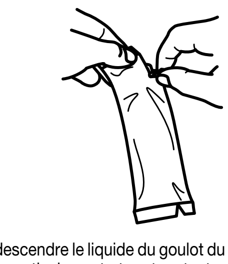

- Faire descendre le liquide du goulot du tube en tenant le tube verticalement et en tapotant sur le bouchon.

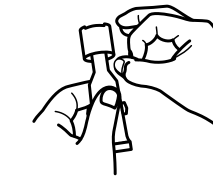

- Ouvrir le tube unidose en 2 mouvements simples :
  1. Percer le goulot du tube en vissant le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage.

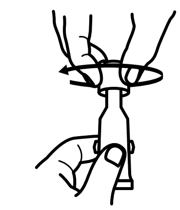

  2. Tourner le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour le retirer.

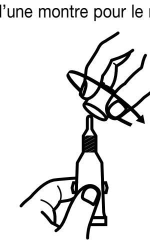

- Placer l'embout dans la bouche contre l'intérieur de la joue du nourrisson. Administrer la dose en pressant délicatement le tube jusqu'à ce que celui-ci soit complètement vide. (Une goutte résiduelle peut rester dans le goulot.)

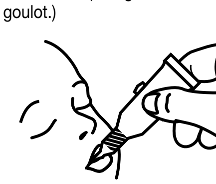

- Jeter le tube vide et le bouchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/06/348/001 ; CIP 3400937622363 (RCP rév 18.09.17).
Non remb Séc soc.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ROVALCYTE ® comprimé
valganciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 450 mg (ovale, convexe ; portant en relief la mention « VGC » sur une face et la mention « 450 » sur l'autre ; rose) *:* Flacon de 60 avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*
Valganciclovir (DCI) .... 450 mg
(sous forme de chlorhydrate : 496,3 mg/cp)
Excipients : Noyau : povidone K30, crospovidone, cellulose microcristalline, acide stéarique. *Pelliculage :* Opadry rose 15B24005 (hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol 400, oxyde de fer rouge E 172, polysorbate 80).

DC INDICATIONS
- Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

- Traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Attention : Il est essentiel d'observer strictement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Surdosage).

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Sur le plan thérapeutique, un traitement par le valganciclovir *per os* à la posologie de 900 mg deux fois par jour équivaut à un traitement par le ganciclovir administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg deux fois par jour.

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes :

Traitement d'attaque de la rétinite à CMV :

Pour les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de Rovalcyte dosés à 450 mg) deux fois par jour pendant 21 jours ; les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Un traitement d'attaque prolongé peut accroître le risque de toxicité médullaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV :

En poursuite d'un traitement d'attaque ou chez les patients présentant une rétinite à CMV non évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de Rovalcyte dosés à 450 mg) une fois par jour ; les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments.

Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave ; toutefois, la possibilité d'une résistance virale au médicament devra être envisagée.

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) dans la population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Rovalcyte dans le traitement de la rétinite à CMV n'ont pas été établies au cours d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez des enfants.

Traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation d'organes solides chez les patients adultes :

Chez les patients ayant reçu une greffe de rein, la posologie recommandée est de 900 mg (deux comprimés de Rovalcyte dosés à 450 mg) une fois par jour, le traitement doit être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

La prophylaxie peut être poursuivie jusqu'à 200 jours après la transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Chez les patients transplantés d'un organe solide autre que le rein, la posologie recommandée est de 900 mg (deux comprimés de Rovalcyte dosés à 450 mg) une fois par jour, le traitement devant être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Lorsque cela est possible, les comprimés doivent être administrés pendant un repas.

Traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation d'organes solides dans la population pédiatrique :

Chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide, dès la naissance, qui ont un risque de développer une infection à CMV, la dose quotidienne unique recommandée de Rovalcyte est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (ClCr), calculée avec la formule de Schwartz (ClCrS) selon l'équation suivante :

Posologie pédiatrique (mg) = 7 x SC x ClCrS (voir la formule de la surface corporelle de Mosteller et la formule de la clairance de la créatinine de Schwartz ci-dessous).

Si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min/1,73 m², alors une valeur maximale de 150 ml/min/1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

SC Mosteller (m²) =

$$\sqrt{\frac{\text{Taille (cm) x Poids (kg)}}{3600}}$$

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73m²) selon la formule de Schwartz :

$$\frac{\text{k x taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

k = 0,45* pour les patients âgés de moins de 2 ans ; 0,55 pour les garçons âgés de 2 à moins de 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans, et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Pour les patients âgés de plus de 16 ans, se référer à la posologie de l'adulte.

Les valeurs de k sont basées sur la méthode de Jaffé pour la mesure de la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque des méthodes enzymatiques sont utilisées.

* Pour certaines sous-populations, une diminution de la valeur du k peut également être nécessaire (par exemple chez les enfants ayant un faible poids à la naissance).

Pour les enfants ayant reçu une greffe de rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 x SC x ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 200 jours après la transplantation.

Pour les enfants ayant reçu une greffe d'organe solide autre que le rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 x SC x ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la transplantation.

Toutes les doses calculées doivent être arrondies à l'incrément de 25 mg le plus proche pour la dose réelle administrable. Si la dose calculée dépasse 900 mg, une dose maximum de 900 mg doit être administrée. La solution buvable est la formulation recommandée dans la mesure où elle permet d'administrer une dose calculée selon la formule ci-dessus. Cependant, les comprimés pelliculés de Rovalcyte peuvent être utilisés si la dose calculée est comprise dans une fenêtre de plus ou moins 10 % des dosages disponibles en comprimés, et si le patient est en mesure d'avaler des comprimés. Par exemple, si la dose calculée est comprise entre 405 mg et 495 mg, un comprimé à 450 mg peut être administré. Il est recommandé de contrôler la créatinine sérique régulièrement et de prendre en compte les variations de taille et de poids corporel, puis d'adapter la posologie en conséquence au cours de la période de prophylaxie.

Instructions posologiques particulières :

Insuffisants rénaux :

La créatinine sérique ou la clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées. La posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Une estimation de la clairance de la créatinine (ml/min) peut être obtenue à partir de la valeur de la créatinine sérique au moyen de la formule suivante :

$$\text{Chez l'homme} = \frac{(140 - \text{âge [ans]}) \text{ x (poids corporel [kg])}}{(72) \text{ x (0,011 x créatinine sérique [micromoles/l])}}$$

Chez la femme = 0,85 x la valeur chez l'homme.

Clcr (ml/min)	Posologie du valganciclovir : Traitement d'attaque	Posologie du valganciclovir : Traitement d'entretien-Prophylaxie
⩾ 60	900 mg (2 cp) 2 fois par jour	900 mg (2 cp) 1 fois par jour
40-59	450 mg (1 cp) 2 fois par jour	450 mg (1 cp) 1 fois par jour
25-39	450 mg (1 cp) 1 fois par jour	450 mg (1 cp) tous les 2 jours
10-24	450 mg (1 cp) tous les 2 jours	450 mg (1 cp) 2 fois par semaine
< 10	Non recommandé	Non recommandé

Patients hémodialysés :

Pour les patients sous hémodialyse (ClCr < 10 ml/min), il n'est pas possible de recommander une posologie. De ce fait, Rovalcyte 450 mg comprimé pelliculé ne devra pas être utilisé chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisants hépatiques :

La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte comprimé n'ont pas été étudiées chez l'insuffisant hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La posologie administrée à des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide est déterminée sur la base de la fonction rénale du patient, de sa taille et de son poids corporel.

Patients âgés :

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie de caractère sévère :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Avant de débuter le traitement.

En cas de dégradation significative de la numération formule sanguine au cours du traitement par Rovalcyte, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement doivent être envisagées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :

Rovalcyte est administré par voie orale et doit, dans la mesure du possible, être pris avec des aliments (cf Pharmacocinétique).

Chez les enfants qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés pelliculés, Rovalcyte poudre pour solution buvable peut être administré.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

Les comprimés ne doivent être ni cassés ni broyés. Rovalcyte étant considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, des précautions doivent être prises pour la manipulation de comprimés cassés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Éviter le contact direct des comprimés cassés ou broyés avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact, laver abondamment au savon et à l'eau ; rincer les yeux abondamment à l'eau stérile ou à l'eau courante en l'absence d'eau stérile.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Rovalcyte est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valganciclovir, au ganciclovir ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Du fait de la similarité de structure chimique de Rovalcyte avec celle de l'aciclovir et du valaciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. De ce fait, Rovalcyte est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'aciclovir ou au valaciclovir.
- Rovalcyte est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Avant l'initiation du traitement par le valganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles. Rovalcyte doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers (cf Sécurité préclinique). Il est également probable que Rovalcyte provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.
  Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas à risque de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Effets indésirables, Sécurité préclinique).
  Le valganciclovir est potentiellement carcinogène et toxique à long terme sur la reproduction.
- Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une myélosuppression et une anémie d'origine centrale, de caractère sévère, ont été observées chez des patients traités par Rovalcyte (ou par le ganciclovir). Aucun traitement ne devra être entrepris si le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500 cellules/µl, ou le nombre des plaquettes inférieur à 25 000/µl ou la valeur de l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- Lorsque la prophylaxie est prolongée au-delà de 100 jours, le risque éventuel de développer une leucopénie et une neutropénie doit être pris en compte (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Rovalcyte 450 mg, comprimé pelliculé doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients sous radiothérapie.
- Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine et le nombre des plaquettes régulièrement durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les insuffisants rénaux et chez les enfants, au minimum à chaque fois que le patient se rend dans l'établissement où il a été greffé. Chez les patients développant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie de caractère sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).
- La biodisponibilité du ganciclovir après administration unique de 900 mg de valganciclovir est d'environ 60 %, comparé à environ 6 % après administration orale de 1000 mg de ganciclovir (en gélules). Une exposition excessive au ganciclovir peut entraîner des effets indésirables pouvant menacer le pronostic vital. Il est donc conseillé de respecter scrupuleusement les posologies recommandées lors de l'instauration du traitement, lors du passage du traitement d'attaque au traitement d'entretien, ainsi que chez les patients qui passent du ganciclovir oral au valganciclovir, car Rovalcyte ne peut être substitué au ganciclovir en gélules sur la base d'un comprimé pour une gélule. Les patients passant des gélules de ganciclovir à Rovalcyte doivent être avertis du risque de surdosage s'ils prennent un nombre de comprimés de Rovalcyte supérieur au nombre prescrit (cf Posologie/Mode d'administration, Surdosage).
- Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Rovalcyte ne doit pas être utilisé chez les patients sous hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant de l'imipénème-cilastatine et du ganciclovir. Rovalcyte ne doit pas être utilisé en même temps que l'imipénème-cilastatine sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Interactions).
- Chez les patients traités par Rovalcyte et par (a) la didanosine, (b) des médicaments connus comme myélosuppresseurs (par exemple la zidovudine) ou (c) des substances modifiant la fonction rénale, la recherche de signes de toxicité accrue devra être étroitement surveillée (cf Interactions).
- L'essai clinique contrôlé utilisant le valganciclovir dans le traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation, tel que décrit dans la rubrique Pharmacodynamie, n'a pas inclus de patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon ou d'intestin. Par conséquent, l'expérience chez ces patients transplantés reste limitée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions avec le valganciclovir :

Aucune étude *in vivo* d'interactions médicamenteuses avec Rovalcyte n'a été réalisée. Le valganciclovir étant rapidement et largement métabolisé en ganciclovir, les interactions médicamenteuses observées avec le ganciclovir sont attendues avec le valganciclovir.

Interactions avec le ganciclovir :

- Imipénème-cilastatine : Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant de façon concomitante du ganciclovir et de l'imipénème-cilastatine. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés de façon concomitante sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Probénécide : L'administration de probénécide et de ganciclovir *per os* a entraîné une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir (20 %), provoquant une augmentation statistiquement significative de l'exposition au ganciclovir (40 %). Ces modifications étaient compatibles avec un mécanisme d'interaction faisant intervenir une compétition pour la sécrétion tubulaire rénale. Par conséquent, les patients recevant du probénécide et Rovalcyte doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité du ganciclovir.
- Triméthoprime : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque du triméthoprime et du ganciclovir oral ont été administrés en association. Toutefois, une augmentation potentielle de la toxicité est attendue, ces composés étant tous deux connus comme des myélosuppresseurs ; les deux médicaments ne devront être utilisés concomitamment que si les bénéfices potentiels justifient les risques encourus.
- Mycophénolate mofétil : Le mycophénolate mofétil (MMF) et le ganciclovir pouvant potentiellement entraîner des neutropénies et des leucopénies, les patients doivent être surveillés en raison de cette toxicité additive.
- Stavudine : Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration associée de stavudine et de ganciclovir par voie orale.
- Zidovudine : L'administration de zidovudine à des patients traités par le ganciclovir oral s'est accompagnée d'une augmentation faible (17 %) mais statistiquement significative de l'ASC de la zidovudine. Lorsque la zidovudine est administrée de façon concomitante avec le ganciclovir, une tendance à une faible diminution des concentrations en ganciclovir a été observée mais non statistiquement significative. Toutefois, comme la zidovudine et le ganciclovir ont tous les deux la capacité d'induire une neutropénie et une anémie, certains patients peuvent ne pas tolérer un traitement simultané par ces deux produits à la posologie usuelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Didanosine : Les concentrations plasmatiques de didanosine se sont révélées constamment augmentées en cas d'administration concomitante de ganciclovir (par voie intraveineuse ou orale). Aux doses orales de 3 et 6 g de ganciclovir par jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 84 et 124 % a été observée ; de même, aux doses intraveineuses de 5 et 10 mg de ganciclovir/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 38 et 67 % a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations de ganciclovir n'a été observé. Les patients doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité de la didanosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres antirétroviraux (incluant les traitements pour le VIH, VHB/VHC) :

Aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes de ganciclovir et autres antiviraux pour l'inhibition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou VHB/VHC, il est peu probable qu'un effet synergique ou antagoniste se manifeste sur l'activité de ganciclovir ou d'autres antiviraux. La possibilité d'interaction métabolique de valganciclovir ou ganciclovir est faible du fait de l'absence d'implication du cytochrome P450 dans le métabolisme du valganciclovir ou du ganciclovir. De plus, ganciclovir n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine et n'affecte pas l'UDP-glucuronyl-transférase (enzyme UGT). Par conséquent, les interactions métaboliques ainsi que celles liées aux transporteurs de valganciclovir ou de ganciclovir avec les classes antivirales suivantes sont considérées comme peu probables :

- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNRT), par exemple la rilpivirine, l'étravirine, l'éfavirenz.
- Les inhibiteurs de protéases (IP), par exemple le darunavir, le bocéprévir et le télaprévir.
- Les inhibiteurs d'entrée (inhibiteur de fusion et antagoniste du récepteur CCR5), par exemple l'enfuvirtide et le maraviroc.
- L'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase du VIH, par exemple le raltégravir.

Le gangiclovir étant excrété par le rein *via* la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active (cf Pharmacocinétique), la coadministration du valganciclovir avec

des antiviraux qui ont la même voie d'élimination par sécrétion tubulaire peut modifier les concentrations du valganciclovir et/ou des médicaments coadministrés. Des exemples incluent des analogues nucléos(t)idiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (NRTIs) (incluant ceux utilisés pour le traitement du VHB), par exemple la lamivudine, l'emtricitabine, le ténofovir, l'adéfovir et l'entécavir. La clairance rénale du ganciclovir peut aussi être inhibée par néphrotoxicité induite des médicaments tels que : cidofovir, foscarnet, NRTIs (par exemple : ténofovir, adéfovir). L'utilisation concomitante du valganciclovir avec l'ensemble de ces médicaments devra être envisagée uniquement si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres interactions médicamenteuses potentielles :

La toxicité peut être accrue lorsque le valganciclovir est administré avec, ou immédiatement avant ou après d'autres médicaments inhibant la réplication des populations cellulaires en division rapide, notamment celles de la moelle osseuse, des testicules et des couches germinatives de la peau et de la muqueuse digestive. De tels médicaments sont, par exemple, la dapsone, la pentamidine, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine, l'adriamycine, l'amphotéricine B, les associations triméthoprime/sulfamide, les analogues nucléosidiques, l'hydroxyurée et les interférons pégylés/ribavirine (avec ou sans bocéprévir ou télaprévir).

L'utilisation concomitante du valganciclovir avec l'ensemble de ces médicaments ne devra être envisagée que si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ L'HOMME ET LA FEMME :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement par Rovalcyte et pendant au moins 90 jours après ce traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas susceptible de procréer (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rovalcyte chez la femme enceinte. Son métabolite actif, le ganciclovir, traverse facilement le placenta humain. Compte tenu de son mécanisme d'action pharmacologique et des effets nocifs sur la reproduction observés avec le ganciclovir dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique), il existe un risque théorique de tératogénicité chez l'homme.

Rovalcyte ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques tératogènes potentiels pour l'enfant.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible sur la sécrétion de ganciclovir dans le lait maternel ; toutefois, l'éventualité d'une excrétion du ganciclovir dans le lait maternel, provoquant des réactions indésirables graves chez le nourrisson, ne peut être écartée. De ce fait, l'allaitement maternel doit être arrêté (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de valganciclovir sur la fertilité.

Des études de fertilité n'ont pas été effectuées avec le valganciclovir en raison de la conversion rapide et importante, dans l'organisme, de valganciclovir en ganciclovir.

Dans des études chez l'animal, le ganciclovir a été associé à une altération de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des convulsions, une sédation, des étourdissements, une ataxie et/ou une confusion ont été rapportés lors d'un traitement par Rovalcyte et/ou ganciclovir. En cas de survenue, ces effets peuvent affecter les tâches nécessitant une capacité de vigilance, notamment l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Lors d'un traitement par le valganciclovir, la survenue des effets indésirables imputables à l'utilisation du ganciclovir peut être attendue. Tous les effets indésirables observés dans les études cliniques du valganciclovir avaient déjà été observés avec le ganciclovir. Les réactions indésirables médicamenteuses le plus fréquemment rapportées suite à l'administration de valganciclovir chez les adultes sont la neutropénie, l'anémie et la diarrhée.

Le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de diarrhée, par comparaison au ganciclovir utilisé par voie intraveineuse. De plus, le valganciclovir est associé à un risque plus important de neutropénie et de leucopénie que le ganciclovir oral.

La neutropénie de caractère sévère (< 500 PNN/µl) est rencontrée plus fréquemment chez les patients atteints de rétinite à CMV et traités par valganciclovir que chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide recevant du valganciclovir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fréquence des réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques avec le valganciclovir, le ganciclovir oral ou le ganciclovir intraveineux, est présentée dans le tableau ci-dessous.

Les réactions indésirables décrites proviennent d'essais cliniques chez des patients atteints de sida en traitement d'attaque ou d'entretien de la rétinite à CMV, ou chez des patients transplantés de foie, de rein ou de cœur pour la prophylaxie de la maladie à CMV. Le terme sévère entre parenthèses dans le tableau indique que la réaction indésirable a été rapportée chez les patients avec une intensité à la fois légère/modérée et sévère/menaçant le pronostic vital, et ce, à la fréquence spécifiée.

Le profil global de sécurité d'emploi de Rovalcyte est resté similaire lorsque la prophylaxie a été prolongée jusqu'à 200 jours chez des patients adultes ayant reçu une greffe de rein et étant à risque élevé d'infection à CMV (Donneur+/Receveur−). Des cas de leucopénie ont été rapportés selon une incidence légèrement supérieure dans les bras 200 jours, tandis que les incidences de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopénie ont été similaires dans les deux bras.

Tableau des effets indésirables :

Les fréquences sont définies comme très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Systèmes Organe-classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose buccale, sepsis (bactériémie, virémie), cellulite, infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie (sévère), anémie
Fréquent	Anémie sévère, thrombopénie (sévère), leucopénie (sévère), pancytopénie (sévère)
Peu fréquent	Myélosuppression
Rare	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, anxiété, confusion, troubles de la pensée
Peu fréquent	Agitation, trouble psychotique, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, insomnie, dysgueusie (perturbations du goût), hypoesthésies, paresthésies, neuropathie périphérique, étourdissements, convulsions
Peu fréquent	Tremblements
Affections oculaires	
Fréquent	Œdème maculaire, décollement de la rétine, douleur oculaire, corps flottants
Peu fréquent	Troubles de la vision, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Douleur auriculaire
Peu fréquent	Surdité
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmies
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, constipation, flatulence, dysphagie
Peu fréquent	Distension abdominale, ulcérations buccales, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Troubles de la fonction hépatique (sévères), augmentation des phosphatases alcalines, augmentation des ASAT
Peu fréquent	Augmentation des ALAT
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Dermite, sueurs nocturnes, prurit
Peu fréquent	Alopécie, urticaire, sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses	
Fréquent	Douleurs dorsales, myalgie, arthralgie, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine, altération de la fonction rénale
Peu fréquent	Hématurie, insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Infertilité masculine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre, frissons, douleur, douleur dans la poitrine, malaise, asthénie
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, augmentation de la créatininémie

Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Un décollement de la rétine a été rapporté uniquement chez les patients atteints de sida traités par Rovalcyte pour une rétinite à CMV.

Population pédiatrique :

Rovalcyte a été étudié chez 179 enfants (âgés de 3 semaines à 16 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide et étant à risque de développer une infection à CMV et chez 133 nouveau-nés présentant une infection à CMV congénitale symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), la durée de l'exposition au ganciclovir étant comprise entre 2 et 200 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement dans les études cliniques pédiatriques ont été les suivants: diarrhée, nausées, neutropénie, leucopénie et anémie.

Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, globalement le profil de sécurité d'emploi chez les enfants était similaire à celui des adultes. Cependant, certains événements indésirables, notamment infection des voies respiratoires supérieures, pyrexie, douleur abdominale et dysurie, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, ont été rapportés avec une incidence supérieure chez les enfants par rapport aux adultes. Les cas de neutropénie ont également été rapportés avec une incidence légèrement supérieure dans les deux études réalisées chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide par rapport aux adultes, mais aucune corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux n'a été observée dans la population pédiatrique.

Chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein, l'exposition prolongée au valganciclovir jusqu'à 200 jours n'a pas été associée à une augmentation globale de l'incidence des événements indésirables. L'incidence des neutropénies sévères (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 500/µl) a été plus élevée chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein traités pendant 200 jours que chez les enfants traités pendant 100 jours ainsi que chez les adultes ayant reçu une greffe de rein traités pendant 100 ou 200 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons présentant des infections congénitales symptomatiques à CMV traités par Rovalcyte. Cependant, le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir et du ganciclovir.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Expérience du surdosage en valganciclovir :

Un adulte a développé une myélosuppression fatale (aplasie médullaire) après plusieurs jours de traitement à une dose au moins 10 fois supérieure à celle recommandée, compte tenu du degré d'insuffisance rénale du patient (clairance de la créatinine diminuée).

On peut aussi s'attendre à ce qu'un surdosage en valganciclovir puisse se traduire par une toxicité rénale accrue (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'hémodialyse et l'hydratation pourraient être bénéfiques en permettant une réduction des concentrations plasmatiques chez les patients ayant reçu un surdosage en valganciclovir (cf Pharmacocinétique).

Expérience du surdosage en ganciclovir intraveineux :

Des cas de surdosage en ganciclovir intraveineux ont été rapportés durant les études cliniques et après mise sur le marché. Dans certains cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. La majorité des patients a présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants :

- Toxicité hématologique : pancytopénie, myélosuppression, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie.
- Hépatotoxicité : hépatite, troubles de la fonction hépatique.
- Néphrotoxicité : aggravation de l'hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine.
- Toxicité gastro-intestinale : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements.
- Neurotoxicité : tremblements généralisés, convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléotides et nucléosides de la transcriptase inverse (code ATC : J05AB14).

Mécanisme d'action :

Le valganciclovir est un L-valyl ester (prodrogue) du ganciclovir. Après administration orale, le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques. Le ganciclovir est un analogue de synthèse de la 2'- désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des virus du groupe herpès *in vitro* et *in vivo*.

Les virus humains sensibles comprennent le cytomégalovirus humain (CMV), les Herpes virus simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), les Herpes virus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B (VHB).

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale pUL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'influence de kinases cellulaires conduit au ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Le métabolisme en ganciclovir triphosphate a été mis en évidence dans des cellules infectées par le HSV et le CMV, avec des demi-vies respectives de 18 heures et de 6 à 24 heures, après élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par : (a) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale, et (b) incorporation de ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral, provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

Activité antivirale :

L'activité antivirale *in vitro*, mesurée par la CI50 du ganciclovir vis-à-vis du CMV, est comprise entre 0,08 µM (0,02 µg/ml) et 14 µM (3,5 µg/ml).

L'effet antiviral clinique de Rovalcyte a été démontré dans le traitement de patients atteints du sida et présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée. L'excrétion urinaire de CMV a été diminuée de 46 % des patients (32/69) à l'entrée dans l'étude à 7 % des patients (4/55) après 4 semaines de traitement par Rovalcyte.

Efficacité clinique et sécurité chez les patients adultes :

Traitement de la rétinite à CMV :

Des patients présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée ont été randomisés dans une étude pour recevoir un traitement d'attaque par Rovalcyte (900 mg deux fois par jour) ou par le ganciclovir intraveineux (5 mg/kg deux fois par jour). La proportion des patients avec progression photographique de la rétinite à CMV à la 4^{e} semaine était comparable dans les deux groupes traités, une progression étant constatée chez 7 patients sur 70 dans le groupe ganciclovir intraveineux et chez 7 patients sur 71 dans le groupe valganciclovir.

Après le traitement d'attaque, tous les patients de cette étude ont reçu un traitement d'entretien par Rovalcyte à la dose de 900 mg une fois par jour. Le délai moyen (médian) entre la randomisation et la progression de la rétinite à CMV a été de 226 (160) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque et un traitement d'entretien par Rovalcyte et de 219 (125) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque par le ganciclovir intraveineux et un traitement d'entretien par Rovalcyte.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

Une étude clinique randomisée en double aveugle avec comparateur actif a été conduite chez des patients ayant reçu une greffe de cœur, de foie ou de rein (les patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans cette étude), à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) et qui ont reçu soit Rovalcyte (900 mg une fois par jour) soit du ganciclovir oral (1000 mg trois fois par jour), le traitement étant débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci. L'incidence de la maladie à CMV (syndrome viral avec virémie à CMV ou maladie à CMV avec invasion tissulaire) au cours des six premiers mois suivant la transplantation était de 12,1 % dans le bras Rovalcyte (n = 239) et de 15,2 % dans le bras ganciclovir oral (n = 125). La grande majorité des cas s'est produite après l'arrêt de la prophylaxie (100 jours après la transplantation) avec une apparition en moyenne plus tardive des cas dans le bras valganciclovir que dans le bras ganciclovir oral. L'incidence du rejet aigu au cours des six premiers mois était de 29,7 % chez les patients randomisés dans le bras valganciclovir contre 36 % dans le bras ganciclovir oral avec une incidence équi-

valente de perte du greffon se produisant chez 0,8 % des patients dans chacun des bras.

Une étude clinique contrôlée versus placebo, en double aveugle, a été conduite chez 326 patients ayant reçu une greffe de rein à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la prolongation de la durée de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir les comprimés de Rovalcyte (900 mg une fois par jour) dans les 10 jours suivant la transplantation et soit jusqu'à 200 jours après celle-ci, soit jusqu'à 100 jours après celle-ci suivis de 100 jours de placebo.

La proportion de patients qui ont développé une maladie à CMV dans les 12 premiers mois après la transplantation est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients ayant reçu une greffe de rein et ayant développé une maladie à CMV[1], population en ITT dans les 12 mois*

	Maladie à CMV confirmée ou suspectée[2]	Maladie à CMV confirmée
Valganciclovir 900 mg 1 fois/jour 100 jours (N = 163)	71 (43,6 %) [35,8 % ; 51,5 %]	60 (36,8 %) [29,4 % ; 44,7 %]
Valganciclovir 900 mg 1 fois/jour 200 jours (N = 155)	36 (23,2 %) [16,8 % ; 30,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 % ; 22,9 %]
Différence entre les groupes de traitement	20,3 % [9,9 % ; 30,8 %]	20,7 % [10,9 % ; 30,4 %]

(1) La maladie à CMV est définie soit par un syndrome à CMV ou par une maladie à CMV avec invasion tissulaire.

(2) Une maladie à CMV confirmée est une maladie à CMV prouvée cliniquement. Une maladie à CMV a été considérée pour les patients sans évaluation à 52 semaines et pour ceux sans confirmation de maladie à CMV avant cette période.

* Les résultats à 24 mois étaient comparables à ceux obtenus à 12 mois : maladie à CMV confirmée ou suspectée chez 48,5 % des patients dans le bras de la prophylaxie à 100 jours versus 34,2 % des patients dans le bras de la prophylaxie à 200 jours, la différence entre les groupes de traitement était 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Le nombre de transplantés rénaux à haut risque de maladie à CMV qui ont développé une maladie à CMV après une prophylaxie par Rovalcyte de 200 jours après transplantation est significativement moins élevé comparé au nombre de patients ayant reçu une prophylaxie par Rovalcyte de 100 jours après la transplantation.

Le taux de survie du greffon ainsi que l'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie est similaire dans les deux groupes de traitement. Le taux de survie du greffon à 12 mois après transplantation était de 98,2 % (160/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et 98,1 % (152/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Quatre cas supplémentaires de perte de greffon ont été rapportés, tous dans le groupe de traitement à 100 jours jusqu'à 24 mois après la transplantation. L'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie à 12 mois après transplantation était de 17,2 % (28/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et de 11,0 % (17/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Un cas supplémentaire a été rapporté jusqu'à 24 mois après la transplantation dans le groupe de traitement à 200 jours.

Résistance virale :

Des virus résistants au ganciclovir peuvent apparaître après traitement chronique par le valganciclovir, par sélection de mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir et/ou au niveau du gène de la polymérase virale (UL54). Dans des isolats cliniques, sept mutations canoniques au niveau du gène UL97 : M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sont les plus fréquemment rapportées lors des mutations associées à la résistance au ganciclovir.

Les virus contenant des mutations au niveau du gène UL97 sont résistants au ganciclovir seul, tandis que les virus contenant des mutations au niveau du gène UL54 sont résistants au ganciclovir, mais peuvent présenter une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent également la polymérase virale.

Traitement de la rétinite à CMV :

Une analyse génotypique des CMV dans des isolats de polynucléaires (PMNL) obtenus chez 148 patients ayant une rétinite à CMV inclus dans une étude clinique a révélé des taux de présence de mutations UL97 de 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % et 15,3 % après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

- Étude de comparateur actif :

  La résistance a été étudiée par une analyse génotypique des CMV dans des PMNL collectés : à J100 (fin de la prophylaxie) et en cas de suspicion de maladie à CMV jusqu'à 6 mois après transplantation. Parmi les 245 patients randomisés dans le bras ganciclovir, 198 échantillons à J100 ont été recueillis pour être testés et aucune mutation de résistance au ganciclovir n'a été observée.

  Ceci est à comparer aux deux mutations de résistance au ganciclovir détectées dans les 103 échantillons testés (1,9 %) des patients du bras comparateur (ganciclovir oral).

  Parmi les 245 patients randomisés dans le bras valganciclovir, 50 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et aucune mutation de résistance n'a été observée. Parmi les 127 patients randomisés dans le bras comparateur ganciclovir, 29 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et deux mutations de résistance ont été observées, soit une incidence de résistance de 6,9 %.

- Étude de prolongation de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation :

  Une analyse génotypique a été conduite sur les gènes viraux UL54 et UL97 extraits de 72 patients qui ont répondu au critère d'analyse de la résistance : patients qui ont eu une charge virale positive (> 600 copies/ml) à la fin de la prophylaxie et/ou patients qui ont une maladie à CMV confirmée jusqu'à 12 mois (52 semaines) après la transplantation. Trois patients dans chaque groupe de traitement ont eu une mutation de résistance au ganciclovir.

Population pédiatrique :

Traitement de la rétinite à CMV :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dispense vis-à-vis de l'obligation d'effectuer des études avec Rovalcyte dans tous les sous-types de population pédiatrique dans le traitement de l'infection à CMV chez des patients immunodéprimés (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Prévention des infections à CMV en cas de transplantation :

Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours selon un algorithme d'adaptation posologique pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration) permettant d'obtenir des expositions similaires à celles de l'adulte (cf Pharmacocinétique). Le suivi après le traitement était de 12 semaines. Le statut sérologique CMV D/R initial était D+/R– dans 40 % des cas, D+/R+ dans 38 %, D–/R+ dans 19 % et D–/R– dans 3 % des cas. La présence du virus CMV a été rapportée chez 7 patients. Les effets indésirables observés étaient de nature similaire à ceux rapportés chez l'adulte (cf Effets indésirables).

Une étude de tolérance de phase IV chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein (âgés de 1 à 16 ans, n = 57) recevant du valganciclovir une fois par jour jusqu'à 200 jours, selon l'algorithme posologique (cf Posologie/Mode d'administration) a mis en évidence une faible incidence du CMV. Le suivi post-thérapeutique a été de 24 semaines. Le statut sérologique des donneurs et des receveurs (D/R) vis-à-vis du CMV à l'inclusion a été le suivant : D+/R+ 45 % ; D+/R– 39 % ; D–/R+ 7 % ; D–/R– 7 % et non déterminé (ND)R + dans 2 % des cas. Une virémie à CMV a été rapportée chez trois patients et une maladie à CMV a été suspectée chez un patient, mais non confirmée par une PCR effectuée sur le CMV par le laboratoire central. Les effets indésirables observés ont été de nature similaire à ceux survenant chez les patients adultes (cf Effets indésirables).

Ces données soutiennent l'extrapolation des données d'efficacité des adultes à des enfants, et permettent de fournir des recommandations posologiques pour les enfants.

Une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase 1 chez des patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), traités par une dose quotidienne unique de valganciclovir selon l'algorithme posologique pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration) pendant deux jours consécutifs, a mis en évidence des expositions similaires à celles constatées chez l'adulte (cf Pharmacocinétique). Le suivi post-thérapeutique a été de sept jours. Le profil de tolérance a été conforme à celui observé au cours d'autres études menées chez des enfants et des adultes, bien que le nombre de patients et l'exposition au valganciclovir aient été limités au cours de cette étude.

Infection à CMV congénitale :

L'efficacité et la tolérance du ganciclovir et/ou du valganciclovir ont été étudiées dans deux études chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection symptomatique congénitale à CMV.

Au cours de la première étude, la pharmacocinétique et la tolérance d'une dose unique de valganciclovir (écart de doses : 14-16-20 mg/kg/dose) ont été étudiées chez 24 nouveau-nés (âgés de 8 à 34 jours) atteints d'une infection congénitale à CMV symptomatique (cf Pharmacocinétique). Les nouveau-nés ont reçu 6 semaines de traitement antiviral. Parmi les 24 patients, 19 ont reçu jusqu'à 4 semaines de traitement oral par valganciclovir suivi de ganciclovir par voie IV au cours des 2 semaines suivantes. Les 5 autres patients ont reçu le ganciclovir par voie IV pendant la période de suivi de l'étude. Dans la seconde étude, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par le valganciclovir de six semaines par rapport à six mois ont été étudiées chez 109 nourrissons âgés de 2 à 30 jours présentant une infection symptomatique congénitale à CMV. Tous les nourrissons ont reçu le valganciclovir par voie orale à la posologie de 16 mg/kg deux fois par jour pendant six semaines. Après six semaines de traitement, les nourrissons ont été randomisés selon une proportion de 1:1 pour poursuivre le traitement par le valganciclovir à la même posologie ou recevoir un placebo afin de compléter les six mois de traitement.

Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Le design des études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité du valganciclovir.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du valganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints de sida et de rétinite à CMV et chez des patients transplantés d'organes solides.

Absorption :

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il est bien absorbé à partir du tube digestif et rapidement et largement métabolisé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. L'exposition systémique au valganciclovir est transitoire et faible. La biodisponibilité du ganciclovir issu d'une administration orale de valganciclovir est d'environ 60 % pour l'ensemble des populations de patients étudiées et l'exposition résultante au ganciclovir est similaire à celle obtenue après administration intraveineuse de ganciclovir (cf ci-dessous).

En comparaison, la biodisponibilité du ganciclovir après une administration orale de 1000 mg (en gélule) est de 6 à 8 %.

- Valganciclovir chez les patients VIH-positifs, CMV-positifs :

  L'exposition systémique de patients VIH-positifs, CMV-positifs après administration deux fois par jour de ganciclovir et de valganciclovir pendant une semaine est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (5 mg/kg, IV) n = 18	Valganciclovir (900 mg, *per os*) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ASC (0-12 h) (µg x h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

  L'efficacité du ganciclovir à accroître le délai avant progression de la rétinite à CMV s'est révélée corrélée avec l'exposition systémique (ASC).

- Valganciclovir chez les patients transplantés d'organes solides :

  L'exposition systémique à l'état d'équilibre de patients transplantés d'organes solides après administration quotidienne orale de ganciclovir et de valganciclovir est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (1000 mg, 3 fois/jour) n = 82	Valganciclovir (900 mg, 1 fois/jour) n = 161
	Ganciclovir	Ganciclovir
ASC (0-24 h) (µg x h/ml)	28 ± 10,9	46,3 ± 15,2
Cmax (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

  L'exposition systémique au ganciclovir était similaire chez les patients ayant reçu une greffe de cœur, ou de rein ou de foie après administration orale de valganciclovir en respectant l'algorithme de réduction de la posologie tenant compte de l'état de la fonction rénale.

Effet de l'alimentation :

La proportionnalité à la dose de l'ASC du ganciclovir après administration de 450 à 2625 mg de valganciclovir n'a été démontrée que chez le sujet ayant pris des aliments. Lorsque le valganciclovir était administré en présence d'aliments à la dose recommandée de 900 mg, des augmentations étaient constatées à la fois pour l'ASC moyenne du ganciclovir (environ 30 %) et pour la Cmax moyenne du ganciclovir (environ 14 %), par comparaison à l'administration à jeun. En outre, les variations interindividuelles de l'exposition au ganciclovir diminuent lorsque Rovalcyte est pris avec des aliments. Rovalcyte a toujours été administré avec des aliments au cours des études cliniques. Il est par conséquent recommandé d'administrer Rovalcyte avec des aliments (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

En raison de la conversion rapide du valganciclovir en ganciclovir, la liaison du valganciclovir aux protéines n'a pas été déterminée. La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques était de 1 à 2 % sur des concentrations de 0,5 et 51 µg/ml. Le volume de distribution du ganciclovir à l'état d'équilibre après administration intraveineuse était de 0,680 l/kg ± 0,161 (n = 114).

Biotransformation :

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir ; aucun autre métabolite n'a été détecté. Aucun métabolite du ganciclovir marqué par un isotope radioactif administré par voie orale (dose unique de 1000 mg) n'a représenté plus de 1 à 2 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces ou dans l'urine.

Élimination :

Après administration de Rovalcyte, l'excrétion rénale sous forme de ganciclovir par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active est la principale voie d'élimination du valganciclovir. La clairance rénale représente 81,5 % ± 22 % (n = 70) de la clairance systémique du ganciclovir.

Des estimations bayésiennes *post hoc* de la clairance apparente moyenne du ganciclovir, chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min, est de 14,05 ± 4,13 l/h. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance apparente moyenne du ganciclovir est de 8,46 ± 1,67 l/h (40 < ClCr (ml/min) < 60 ml/min) et de 7,00 ± 1,08 l/h (25 < ClCr (ml/min) < 40).

La demi-vie du ganciclovir issu du valganciclovir est de 4,1 heures ± 0,9 chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

Insuffisants rénaux :

L'altération de la fonction rénale a conduit à une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir et à une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Par conséquent, une adaptation de la posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients hémodialysés :

Chez les patients hémodialysés, il est impossible de recommander une posologie pour Rovalcyte 450 mg, comprimé pelliculé. En effet, la dose individuelle de Rovalcyte nécessaire pour ces patients est inférieure au dosage du comprimé (450 mg). De ce fait, Rovalcyte 450 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé chez ces patients : cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Insuffisants hépatiques :

La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte 450 mg comprimé pelliculé chez l'insuffisant hépatique n'ont pas été étudiées. L'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du ganciclovir puisqu'il est excrété par voie rénale ; de ce fait, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être donnée.

Patients atteints de mucoviscidose :

Dans une étude de pharmacocinétique de phase I chez des patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon avec ou sans mucoviscidose (FK), 31 patients (16FK, 15-nonFK) ont reçu après la transplantation un traitement en prophylaxie par Rovalcyte à la posologie de 900 mg/jour. L'étude a démontré que la mucoviscidose n'a pas d'influence significative sur l'exposition systémique au ganciclovir chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon. L'exposition au ganciclovir chez ces patients était comparable à celle démontrée comme étant efficace dans la prévention des infections à CMV chez les autres transplantés d'organes solides.

Population pédiatrique :

Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont été similaires quel que soit l'organe transplanté, l'âge et ont été comparables à ceux obtenus chez l'adulte. Un modèle pharmacocinétique de population a démontré que la biodisponibilité était d'environ 60 %. La clairance a été corrélée positivement à la fois à la surface corporelle et à la fonction rénale.

Dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase I chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de cœur (âgés de 3 semaines à 125 jours, n =14), le valganciclovir a été administré une fois par jour durant deux jours. Les propriétés pharmacocinétiques de population ont permis d'estimer une biodisponibilité moyenne de 64 %.

Une comparaison des résultats de ces deux études avec les résultats pharmacocinétiques obtenus dans la population adulte montre que les intervalles de l'ASC_{0-24h} ont été semblables dans toutes les tranches d'âge, y compris les adultes. Les valeurs moyennes de l'ASC_{0-24h} et de la Cmax ont également été similaires dans toutes les tranches d'âge pédiatriques inférieures à 12 ans, bien qu'il ait été observé une tendance à une diminution des valeurs moyennes de l'ASC_{0-24h} et de la Cmax dans l'ensemble de la population pédiatrique, montrant une corrélation avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance a été plus prononcée pour les valeurs moyennes de la clairance et de la demi-vie ($t_{1/2}$). Cependant, ces résultats étaient attendus dans la mesure où la clairance est influencée par les changements du poids, de la taille et de la fonction rénale associés à la croissance des patients, comme cela est indiqué par la modélisation des propriétés pharmacocinétiques de population.

Le tableau, ci-après, résume les intervalles des ASC_{0-24h} estimés par le modèle pour le ganciclovir à partir de ces deux études, ainsi que les valeurs moyennes et l'écart type de l'ASC_{0-24h}, de la Cmax, de la clairance et de la $t_{1/2}$ pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents comparativement aux valeurs obtenues chez l'adulte :

Paramètre PK	Adultes*	Enfants			
	⩾ 18 ans (n = 160)	< 4 mois (n = 14)	4 mois à ⩽ 2 ans (n = 17)	> 2 à < 12 ans (n = 21)	⩾ 12 ans à 16 ans (n = 25)
$ASC_{0-24\,h}$ (µg x h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervalle d'$ASC_{0-24\,h}$	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
Cmax (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4

Clairance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t½ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Extrait du rapport d'étude PV 16000.

La dose unique quotidienne de Rovalcyte dans les deux études décrites ci-dessus a été déterminée sur la base de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Schwartz modifiée et a été calculée en utilisant l'algorithme posologique présenté dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir après l'administration de valganciclovir ont également été évaluées au cours de deux études menées chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection congénitale symptomatique à CMV. Dans la première étude, 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours, ont reçu 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour. Les patients ont ensuite été traités par valganciclovir oral, la dose de valganciclovir poudre pour solution buvable étant comprise entre 14 mg/kg et 20 mg/kg deux fois par jour. La durée totale du traitement a été de six semaines. Une dose de 16 mg/kg deux fois par jour de valganciclovir poudre pour solution buvable a démontré une exposition au ganciclovir comparable à 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour chez les nouveau-nés et a permis d'atteindre une exposition au ganciclovir similaire à une dose intraveineuse efficace de 5 mg/kg chez l'adulte.

Dans la deuxième étude, 109 nouveau-nés âgés de 2 à 30 jours ont reçu 16 mg/kg de valganciclovir poudre pour solution buvable deux fois par jour pendant six semaines, puis 96 des 109 patients ont été randomisés pour continuer à recevoir le valganciclovir ou un placebo pendant six mois. Cependant, les valeurs moyennes de l'$ASC_{0\text{-}12h}$ ont été inférieures par rapport à celles de la première étude. Le tableau, ci-après, présente les valeurs moyennes de l'ASC, de la Cmax et de la t½, avec les écarts types, comparativement aux données obtenues chez l'adulte :

Paramètre PK	Adultes	Nouveau-nés		
	5 mg/kg GAN Dose unique (n = 8)	6 mg/kg GAN 2 fois/jour (n = 19)	16 mg/kg VAL 2 fois/jour (n = 19)	16 mg/kg VAL 2 fois/jour (n = 100)
$ASC_{0\text{-}\infty}$ (µg x h/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
$ASC_{12\,h}$ (µg x h/l)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
Cmax (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t½ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = ganciclovir IV ; VAL = valganciclovir oral.

Ces données sont trop limitées pour conclure en matière d'efficacité ou de donner des recommandations posologiques pour les enfants souffrant d'infection congénitale à CMV.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir ; par conséquent, les effets observés avec le ganciclovir sont également applicables au valganciclovir. Dans les études de sécurité préclinique, la toxicité du valganciclovir était la même que celle observée avec le ganciclovir et elle se manifestait à des degrés d'exposition au ganciclovir comparables ou inférieurs à ceux atteints chez l'homme lors du traitement d'attaque.

Ces observations étaient une gonadotoxicité (perte de cellules testiculaires) et une néphrotoxicité (urémie, dégénérescence cellulaire) qui étaient irréversibles, une myélotoxicité (anémie, neutropénie, lymphopénie) et une toxicité gastro-intestinale (nécrose cellulaire muqueuse) qui étaient réversibles.

D'autres études ont montré que le ganciclovir est mutagène, carcinogène, tératogène, embryotoxique, aspermatogène (réduction de la fertilité des mâles) et qu'il réduit la fertilité des femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936013612 (2002, RCP rév 08.07.15).

Prix : 1160,08 € (60 cp).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 02.03.16 chez les enfants (de la naissance à 18 ans) dans l'indication « Traitement prophylactique des infections à CMV » (demande à l'étude).

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx

Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00

Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61

Pharmacovigilance :

Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ROVALCYTE ®
poudre pour solution buvable
valganciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 50 mg/ml sous forme de granulé (blanc à légèrement jaune)* : Flacon de 100 ml avec bouchon de sécurité enfant + 2 seringues pour administration orale graduées tous les 25 mg jusqu'à 500 mg, boîte unitaire.

* Lorsque la poudre est dissoute, il se forme une solution limpide, incolore à brune.

COMPOSITION *p ml**

Valganciclovir (DCI) .... 50 mg

(sous forme de chlorhydrate : 5,5 g/flacon)

Excipients : povidone, acide fumarique, benzoate de sodium (E 211), saccharine sodique, mannitol, arôme Tuttifrutti (maltodextrines [maïs], propylèneglycol, gomme arabique [E 414] et substances aromatisantes naturelles principalement composées d'arôme banane, ananas et pêche).

Excipient à effet notoire : ce médicament contient un total de 0,188 mg/ml de sodium.

Chaque flacon contient 12 g de poudre pour solution buvable. Après reconstitution, le volume de la solution est de 100 ml, correspondant à un volume utilisable minimum de 88 ml.

* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

- Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (sida).
- Traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Attention : Il est essentiel d'observer strictement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Sur le plan thérapeutique, un traitement par le valganciclovir oral à la posologie de 900 mg deux fois par jour équivaut à un traitement par le ganciclovir administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg deux fois par jour.

L'exposition systémique au ganciclovir après administration de 900 mg de solution buvable de valganciclovir est équivalente à celle après administration de 900 mg de valganciclovir sous forme de comprimés.

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) :

Patients adultes :

- Traitement d'attaque de la rétinite à CMV :
  Pour les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir deux fois par jour pendant 21 jours. Un traitement d'attaque prolongé peut accroître le risque de toxicité médullaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement d'entretien de la rétinite à CMV :
  En poursuite d'un traitement d'attaque ou chez les patients présentant une rétinite à CMV non évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir une fois par jour. Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave. Toutefois, la possibilité d'une résistance virale au médicament devra être envisagée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Rovalcyte dans le traitement de la rétinite à CMV n'ont pas été établies au cours d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez des enfants.

Traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation d'organes solides :

Patients adultes :

Chez les patients ayant reçu une greffe de rein, la posologie recommandée est de 900 mg une fois par jour ; le traitement doit être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

La prophylaxie peut être poursuivie jusqu'à 200 jours après la transplantation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Chez les patients transplantés d'un organe solide autre que le rein, la posologie recommandée est de 900 mg une fois par jour, le traitement devant être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Population pédiatrique :

Chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide, dès la naissance, qui ont un risque de développer une infection à CMV, la dose quotidienne unique recommandée de Rovalcyte est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (ClCr), calculée avec la formule de Schwartz (ClCrS), selon l'équation suivante :

Posologie pédiatrique (mg) = 7 x SC x ClCrS (voir la formule de la surface corporelle de Mosteller et la formule de la clairance de la créatinine de Schwartz ci-dessous).

Si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min/1,73 m², alors une valeur maximale de 150 ml/min/1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

SC Mosteller (m²) =

$$\sqrt{\frac{\text{Taille (cm) x Poids (kg)}}{3600}}$$

Clairance de la créatinine de Schwartz (ml/min/1,73 m²) =

$$\frac{\text{k x taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

k = 0,45* pour les patients âgés de moins de 2 ans ; 0,55 pour les garçons âgés de 2 à moins de 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Pour les patients âgés de plus de 16 ans, se référer à la posologie de l'adulte.

Les valeurs de k sont basées sur la méthode de Jaffé pour la mesure de la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque des méthodes enzymatiques sont utilisées.

* Pour certaines sous-populations, une diminution de la valeur du k peut également être nécessaire (par exemple chez les enfants ayant un faible poids à la naissance).

Pour les enfants ayant reçu une greffe de rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 x SC x ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 200 jours après la transplantation.

Pour les enfants ayant reçu une greffe d'organe solide autre que le rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 x SC x ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la transplantation.

Toutes les posologies calculées doivent être arrondies à l'incrément de 25 mg le plus proche pour la dose réelle administrable. Si la dose calculée dépasse 900 mg, une dose maximum de 900 mg doit être administrée. La solution buvable est la formulation recommandée dans la mesure où elle permet d'administrer une dose calculée selon la formule ci-dessus. Cependant, les comprimés pelliculés de Rovalcyte peuvent être utilisés si la dose calculée est comprise dans une fenêtre de plus ou moins 10 % des dosages disponibles en comprimés, et si le patient est en mesure d'avaler des comprimés. Par exemple, si la dose calculée est comprise entre 405 mg et 495 mg, un comprimé à 450 mg peut être administré.

Il est recommandé de contrôler la créatinine sérique régulièrement et de prendre en compte les variations de taille et de poids corporel, puis d'adapter la posologie en conséquence au cours de la période de prophylaxie.

Instructions posologiques particulières :

Insuffisants rénaux :

La créatinine sérique ou la clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées. La posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Une estimation de la clairance de la créatinine (ml/min) peut être obtenue à partir de la valeur de la créatinine sérique au moyen de la formule suivante :

$$\text{Chez l'homme} = \frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{(72) \times (0{,}011 \times \text{créatinine sérique [micromoles/l]})}$$

Chez la femme = 0,85 x la valeur chez l'homme.

Clcr (ml/min)	Posologie du valganciclovir : Traitement d'attaque	Posologie du valganciclovir : Traitement d'entretien-Prophylaxie
⩾ 60	900 mg 2 fois par jour	900 mg 1 fois par jour
40-59	450 mg 2 fois par jour	450 mg 1 fois par jour
25-39	450 mg 1 fois par jour	225 mg 1 fois par jour
10-24	225 mg 1 fois par jour	125 mg 1 fois par jour
< 10	200 mg 3 fois par semaine après dialyse	100 mg 3 fois par semaine après dialyse

Patients hémodialysés :

Une adaptation posologique est nécessaire pour les patients sous hémodialyse (ClCr < 10 ml/min ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) et une posologie recommandée est indiquée dans le tableau ci-dessus.

Insuffisants hépatiques :

La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte n'ont pas été étudiées chez l'insuffisant hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La posologie administrée à des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide est déterminée sur la base de la fonction rénale du patient, de sa taille et de son poids corporel.

Patients âgés :

La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte n'ont pas été établies dans cette population.

Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie de caractère sévère :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi avant de débuter le traitement.

En cas de dégradation significative de la numération formule sanguine au cours du traitement par Rovalcyte, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement doivent être envisagées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Rovalcyte est administré par voie orale et doit, dans la mesure du possible, être pris au cours d'un repas (cf Pharmacocinétique).

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

Rovalcyte poudre pour solution buvable doit être préalablement reconstitué avant administration orale. Deux seringues pour administration orale avec des graduations de 25 mg à 500 mg sont fournies. Il est recommandé aux patients d'utiliser la seringue. Pour des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Rovalcyte est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valganciclovir, au ganciclovir ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.
- Du fait de la similarité de structure chimique de valganciclovir (substance active de Rovalcyte) avec celle de l'aciclovir et du valaciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. De ce fait, Rovalcyte est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'aciclovir ou au valaciclovir.
- Rovalcyte est contre-indiqué durant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison du caractère tératogène, la poudre Rovalcyte et la solution reconstituée doivent être manipulées avec précaution. L'inhalation doit être évitée. En cas de contact de la poudre ou de la solution avec la peau, la surface doit être soigneusement lavée avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux, ceux-ci doivent être immédiatement et soigneusement rincés avec de l'eau.
- Avant l'initiation du traitement par le valganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles. Rovalcyte doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers (cf Sécurité préclinique). Il est également probable que Rovalcyte provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.
  Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas à risque de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Effets indésirables, Sécurité préclinique).
- Le valganciclovir est potentiellement carcinogène et toxique à long terme sur la reproduction.
- Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une myélosuppression et une anémie d'origine centrale, de caractère sévère, ont été observées chez des patients traités par Rovalcyte (ou par le ganciclovir). Aucun traitement ne devra être entrepris si le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500 cellules/µl, ou le nombre des plaquettes inférieur à 25 000/µl, ou la valeur de l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- Lorsque la prophylaxie est prolongée au-delà de 100 jours, le risque éventuel de développer une leucopénie et une neutropénie doit être pris en compte (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Rovalcyte doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients sous radiothérapie.
- Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine et le nombre des plaquettes régulièrement durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les insuffisants rénaux et chez les enfants, au minimum à chaque fois que le patient se rend dans l'établissement où il a été greffé. Chez les patients développant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie de caractère sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant de l'imipénème-cilastatine et du ganciclovir. Rovalcyte ne doit pas être utilisé en même temps que l'imipénème-cilastatine sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Interactions).
- Chez les patients traités par Rovalcyte et par (a) la didanosine, (b) des médicaments connus comme myélosuppresseurs (par exemple la zidovudine) ou (c) des substances modifiant la fonction rénale, la recher-

che de signes de toxicité accrue devra être étroitement surveillée (cf Interactions).

- L'essai clinique contrôlé utilisant le valganciclovir dans le traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation, tel que décrit dans la rubrique Pharmacodynamie, n'a pas inclus de patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin. Par conséquent, l'expérience chez ces patients transplantés reste limitée.
- Pour les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium, ce médicament contient un total de 0,188 mg/ml de sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions avec le valganciclovir :

Aucune étude *in vivo* d'interactions médicamenteuses avec Rovalcyte n'a été réalisée. Le valganciclovir étant rapidement et largement métabolisé en ganciclovir, les interactions médicamenteuses observées avec le ganciclovir sont attendues avec le valganciclovir.

Interactions avec le ganciclovir :

- Imipénème-cilastatine : Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant de façon concomitante du ganciclovir et de l'imipénème-cilastatine. Ces médicaments ne devront pas être utilisés de façon concomitante sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Probénécide : L'administration de probénécide et de ganciclovir oral a entraîné une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir (20 %), provoquant une augmentation statistiquement significative de l'exposition au ganciclovir (40 %). Ces modifications étaient compatibles avec un mécanisme d'interaction faisant intervenir une compétition pour la sécrétion tubulaire rénale. Par conséquent, les patients recevant du probénécide et Rovalcyte doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité du ganciclovir.
- Triméthoprime : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque du triméthoprime et du ganciclovir oral ont été administrés en association. Toutefois, une augmentation potentielle de la toxicité est attendue, ces composés étant tous deux connus comme des myélosuppresseurs ; les deux médicaments ne devront être utilisés concomitamment que si les bénéfices potentiels justifient les risques encourus.
- Mycophénolate mofétil : Le mycophénolate mofétil (MMF) et le ganciclovir pouvant potentiellement entraîner des neutropénies et des leucopénies, les patients doivent être surveillés en raison de cette toxicité additive.
- Stavudine : Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration associée de stavudine et de ganciclovir par voie orale.
- Zidovudine : L'administration de zidovudine à des patients traités par le ganciclovir oral s'est accompagnée d'une augmentation faible (17 %) mais statistiquement significative de l'ASC de la zidovudine. Lorsque la zidovudine est administrée de façon concomitante avec le ganciclovir, une tendance à une faible diminution des concentrations en ganciclovir a été observée mais non statistiquement significative. Toutefois, comme la zidovudine et le ganciclovir ont tous les deux la capacité d'induire une neutropénie et une anémie, certains patients peuvent ne pas tolérer un traitement simultané par ces deux produits à la posologie usuelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Didanosine : Les concentrations plasmatiques de didanosine se sont révélées constamment augmentées en cas d'administration concomitante de ganciclovir (par voie intraveineuse ou orale). Aux doses orales de 3 et 6 g de ganciclovir par jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 84 et 124 % a été observée ; de même, aux doses intraveineuses de 5 et 10 mg de ganciclovir/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 38 et 67 % a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations de ganciclovir n'a été observé. Les patients doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité de la didanosine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres antirétroviraux (incluant les traitements pour le VIH, VHB/VHC) :

Aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes de ganciclovir et autres antiviraux pour l'inhibition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou VHB/VHC, il est peu probable qu'un effet synergique ou antagoniste se manifeste sur l'activité de ganciclovir ou d'autres antiviraux. La possibilité d'interaction métabolique de valganciclovir ou ganciclovir est faible du fait d'absence d'implication du cytochrome P450 dans le métabolisme du valganciclovir ou du ganciclovir. De plus, ganciclovir n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine et n'affecte pas l'UDP-glucuronyl-transférase (enzyme UGT). Par conséquent, les interactions métaboliques ainsi que celles liées aux transporteurs de valganciclovir ou de ganciclovir avec les classes antivirales suivantes sont considérées comme peu probables :

- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNRT), par exemple la rilpivirine, l'étravirine, l'éfavirenz.
- Les inhibiteurs de protéases (IP), par exemple le darunavir, le bocéprévir et le télaprévir.
- Les inhibiteurs d'entrée (inhibiteur de fusion et antagoniste du récepteur CCR5), par exemple l'enfuvirtide et le maraviroc.
- L'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase du VIH, par exemple le raltégravir.

Le gangiclovir étant excrété par le rein *via* la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active (cf Pharmacocinétique), la coadministration du valganciclovir avec des antiviraux qui ont la même voie d'élimination par sécrétion tubulaire peut modifier les concentrations du valganciclovir et/ou des médicaments coadministrés. Des exemples incluent des analogues nucléo(t)idiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (NRTIs) (incluant ceux utilisés pour le traitement du VHB), par exemple la lamivudine, l'emtricitabine, le ténofovir, l'adéfovir et l'entécavir. La clairance rénale du ganciclovir peut aussi être inhibée par néphrotoxicité induite des médicaments tels que : cidofovir, foscarnet, NRTIs (par exemple : ténofovir, adéfovir). L'utilisation concomitante du valganciclovir avec l'ensemble de ces médicaments devra être envisagée uniquement si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres interactions médicamenteuses potentielles :

La toxicité peut être accrue lorsque le valganciclovir est administré avec, ou immédiatement avant ou après d'autres médicaments inhibant la réplication des populations cellulaires en division rapide, notamment celles de la moelle osseuse, des testicules et des couches germinatives de la peau et de la muqueuse digestive. De tels médicaments sont, par exemple, la dapsone, la pentamidine, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine, l'adriamycine, l'amphotéricine B, les associations triméthoprime/sulfamide, les analogues nucléosidiques, l'hydroxyurée et les interférons pégylés/ribavirine (avec ou sans bocéprévir ou télaprévir).

L'utilisation concomitante du valganciclovir avec l'ensemble de ces médicaments ne devra être envisagée que si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ L'HOMME ET LA FEMME :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement par Rovalcyte et pendant au moins 90 jours après ce traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas susceptible de procréer (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Rovalcyte chez la femme enceinte. Son métabolite actif, le ganciclovir, traverse facilement le placenta humain. Compte tenu de son mécanisme d'action pharmacologique et des effets nocifs sur la reproduction observés avec le ganciclovir dans les études chez l'animal (cf Sécurité préclinique), il existe un risque théorique de tératogénicité chez l'homme.

Rovalcyte ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque tératogène potentiel pour l'enfant.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible sur la sécrétion de ganciclovir dans le lait maternel ; toutefois, l'éventualité d'une excrétion du ganciclovir dans le lait maternel, provoquant des réactions indésirables graves chez le nourrisson, ne peut être écartée. De ce fait, l'allaitement maternel doit être arrêté (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de valganciclovir sur la fertilité.

Des études de fertilité n'ont pas été effectuées avec le valganciclovir en raison de la conversion rapide et importante, dans l'organisme, de valganciclovir en ganciclovir. Dans des études chez l'animal, le ganciclovir a été associé à une altération de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des convulsions, une sédation, des étourdissements, une ataxie et/ou une confusion ont été rapportés lors d'un traitement par Rovalcyte et/ou ganciclovir. En cas de survenue, ces effets peuvent affecter l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisée en ganciclovir après administration orale. Lors d'un traitement par le valganciclovir, la survenue des effets indésirables imputables à l'utilisation du ganciclovir peut être attendue. Tous les effets indésirables observés dans les études cliniques du valganciclovir avaient déjà été observés avec le ganciclovir. Les réactions indésirables médicamenteuses les plus fréquemment rapportées suite à l'administration de valganciclovir chez les adultes sont la neutropénie, l'anémie et la diarrhée.

Le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de diarrhée, par comparaison au ganciclovir utilisé par voie intraveineuse. De plus, le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de neutropénie et de leucopénie, par comparaison au ganciclovir utilisé par voie orale.

La neutropénie de caractère sévère (< 500 PNN/mm^3) est rencontrée plus fréquemment chez les patients atteints de rétinite à CMV et traités par valganciclovir que chez les patients transplantés d'organes solides recevant du valganciclovir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fréquence des réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques avec le valganciclovir, le ganciclovir oral ou le ganciclovir intraveineux, est présentée dans le tableau ci-dessous. Les réactions indésirables décrites proviennent d'essais cliniques chez des patients atteints de sida en traitement d'attaque ou d'entretien de la rétinite à CMV, ou chez des patients transplantés de foie, de rein ou de cœur pour la prophylaxie de la maladie à CMV. Le terme « sévère » entre parenthèses dans le tableau indique que la réaction indésirable a été rapportée chez les patients avec une intensité à la fois légère/modérée et sévère/menaçant le pronostic vital, et ce, à la fréquence spécifiée.

Le profil global de sécurité d'emploi de Rovalcyte est resté similaire lorsque la prophylaxie a été prolongée jusqu'à 200 jours chez des patients adultes ayant reçu une greffe de rein et étant à risque élevé d'infection à CMV (Donneur+/Receveur−). Des cas de leucopénie ont été rapportés selon une incidence légèrement supérieure dans le bras des 200 jours, tandis que les incidences de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopénie ont été similaires dans les deux bras.

Tableau des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Organe-classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose buccale, sepsis (bactériémie, virémie), cellulite, infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie (sévère), anémie
Fréquent	Anémie sévère, thrombopénie (sévère), leucopénie (sévère), pancytopénie (sévère)
Peu fréquent	Myélosuppression
Rare	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, anxiété, confusion, troubles de la pensée
Peu fréquent	Agitation, trouble psychotique, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, insomnie, dysgueusie (perturbations du goût), hypoesthésies, paresthésies, neuropathie périphérique, étourdissements, convulsions
Peu fréquent	Tremblements
Affections oculaires	
Fréquent	Œdème maculaire, décollement de la rétine, douleur oculaire, corps flottants
Peu fréquent	Troubles de la vision, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Douleur auriculaire
Peu fréquent	Surdité
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmies
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, constipation, flatulence, dysphagie
Peu fréquent	Distension abdominale, ulcérations buccales, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Troubles de la fonction hépatique (sévères), augmentation des phosphatases alcalines, augmentation des ASAT
Peu fréquent	Augmentation des ALAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Dermite, sueurs nocturnes, prurit
Peu fréquent	Alopécie, urticaire, sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses	
Fréquent	Douleurs dorsales, myalgie, arthralgie, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine, altération de la fonction rénale
Peu fréquent	Hématurie, insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Infertilité masculine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre, frissons, douleur, douleur dans la poitrine, malaise, asthénie
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, augmentation de la créatininémie

Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Un décollement de la rétine a été rapporté uniquement chez les patients atteints de sida traités par Rovalcyte pour une rétinite à CMV.

Population pédiatrique :

Rovalcyte a été étudié chez 179 enfants (âgés de 3 semaines à 16 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide et étant à risque de développer une infection à CMV et chez 133 nouveau-nés présentant une infection à CMV congénitale symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), la durée de l'exposition au ganciclovir étant comprise entre 2 et 200 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement dans les études cliniques pédiatriques ont été les suivants : diarrhée, nausées, neutropénie, leucopénie et anémie.

Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, globalement le profil de sécurité d'emploi chez les enfants était similaire à celui des adultes. Cependant, certains événements indésirables, notamment infection des voies respiratoires supérieures, pyrexie, douleur abdominale et dysurie, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, ont été rapportés avec une incidence supérieure chez les enfants par rapport aux adultes. Les cas de neutropénie ont également été rapportés avec une incidence légèrement supérieure dans les deux études réalisées chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide par rapport aux adultes, mais aucune corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux n'a été observée dans la population pédiatrique.

Chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein, l'exposition prolongée au valganciclovir jusqu'à 200 jours n'a pas été associée à une augmentation globale de l'incidence des événements indésirables. L'incidence des neutropénies sévères (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 500/µl) a été plus élevée chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein traités pendant 200 jours que chez les enfants traités pendant 100 jours ainsi que chez les adultes ayant reçu une greffe de rein traités pendant 100 ou 200 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons présentant des infections congénitales symptomatiques à CMV traités par Rovalcyte. Cependant, la sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir et du ganciclovir.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Expérience du surdosage en valganciclovir :

Un adulte a développé une myélosuppression fatale (aplasie médullaire) après plusieurs jours de traitement à une dose au moins 10 fois supérieure à celle recommandée, compte tenu du degré d'insuffisance rénale du patient (clairance de la créatinine diminuée).

On peut aussi s'attendre à ce qu'un surdosage en valganciclovir puisse se traduire par une toxicité rénale accrue (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'hémodialyse et l'hydratation pourraient être bénéfiques en permettant une réduction des concentrations plasmatiques chez les patients ayant reçu un surdosage en valganciclovir (cf Pharmacocinétique).

Expérience du surdosage en ganciclovir intraveineux : Des cas de surdosage en ganciclovir intraveineux ont été rapportés durant les études cliniques et après mise sur le marché. Dans certains cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. La majorité des patients a présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants :

- Toxicité hématologique : pancytopénie, myélosuppression, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie.
- Hépatotoxicité : hépatite, troubles de la fonction hépatique.
- Néphrotoxicité : aggravation de l'hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine.
- Toxicité gastro-intestinale : douleur abdominale, diarrhée, vomissements.
- Neurotoxicité : tremblements généralisés, convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléotides et nucléosides de la transcriptase inverse (code ATC : J05AB14).

Mécanisme d'action :

Le valganciclovir est un L-valyl ester (prodrogue) du ganciclovir. Après administration orale, le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques. Le ganciclovir est un analogue de synthèse de la 2'-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des virus du groupe herpès *in vitro* et *in vivo*.

Les virus humains sensibles comprennent le cytomégalovirus humain (CMV), les Herpes virus simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), les Herpes virus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B (VHB).

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale pUL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'influence de kinases cellulaires conduit au ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Le métabolisme en ganciclovir triphosphate a été mis en évidence dans des cellules infectées par le HSV et le CMV, avec des demi-vies respectives de 18 heures et de 6 à 24 heures, après élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par : (a) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale, et (b) incorporation de ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral, provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

Activité antivirale :

L'activité antivirale *in vitro*, mesurée par la CI50 du ganciclovir vis-à-vis du CMV, est comprise entre 0,08 µM (0,02 µg/ml) et 14 µM (3,5 µg/ml).

L'effet antiviral clinique de Rovalcyte a été démontré dans le traitement de patients atteints du sida et présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée (essai clinique WV15376). L'excrétion urinaire de CMV a été diminuée de 46 % des patients (32/69) à l'entrée dans l'étude à 7 % des patients (4/55) après 4 semaines de traitement par Rovalcyte.

Efficacité clinique et sécurité chez les patients adultes :

Traitement de la rétinite à CMV :

Des patients présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée ont été randomisés dans une étude pour recevoir un traitement d'attaque par Rovalcyte (900 mg deux fois par jour) ou par le ganciclovir intraveineux (5 mg/kg deux fois par jour). La proportion des patients avec progression photographique de la rétinite à CMV à la 4e semaine était comparable dans les deux groupes traités, une progression étant constatée chez 7 patients sur 70 dans le groupe ganciclovir intraveineux et chez 7 patients sur 71 dans le groupe valganciclovir.

Après le traitement d'attaque, tous les patients de cette étude ont reçu un traitement d'entretien par Rovalcyte à la dose de 900 mg une fois par jour. Le délai moyen (médian) entre la randomisation et la progression de la rétinite à CMV a été de 226 (160) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque et un traitement d'entretien par Rovalcyte et de 219 (125) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque par le ganciclovir intraveineux et un traitement d'entretien par Rovalcyte.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

Une étude clinique randomisée en double aveugle avec comparateur actif a été conduite chez des patients ayant reçu une greffe de cœur, de foie ou de rein (les patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans cette étude), à haut risque de maladie à CMV (D+/R–) et qui ont reçu soit Rovalcyte (900 mg une fois par jour) soit du ganciclovir oral (1000 mg trois fois par jour), le traitement étant débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci. L'incidence de la maladie à CMV (syndrome viral avec virémie à CMV ou maladie à CMV avec invasion tissulaire) au cours des six premiers mois suivant la transplantation était de 12,1 % dans le bras Rovalcyte (n = 239) et de 15,2 % dans le bras ganciclovir oral (n = 125). La grande majorité des cas s'est produite après l'arrêt de la prophylaxie (100 jours après la transplantation) avec une apparition en moyenne plus tardive des cas dans le bras valganciclovir que dans le bras ganciclovir oral. L'incidence du rejet aigu au cours des six premiers mois était de 29,7 % chez les patients randomisés dans le bras valganciclovir contre 36 % dans le bras ganciclovir oral avec une incidence équivalente de perte du greffon se produisant chez 0,8 % des patients dans chacun des bras.

Une étude clinique contrôlée versus placebo, en double aveugle, a été conduite chez 326 patients ayant reçu une greffe de rein à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la prolongation de la durée de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir les comprimés de Rovalcyte (900 mg une fois par jour) dans les 10 jours suivant la transplantation et soit jusqu'à 200 jours après celle-ci, soit jusqu'à 100 jours après celle-ci suivis de 100 jours de placebo.

La proportion de patients qui ont développé une maladie à CMV dans les 12 premiers mois après la transplantation est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients ayant reçu une greffe de rein et ayant développé une maladie à CMV(1), population en ITT dans les 12 mois *

	Maladie à CMV confirmée ou suspectée(2)	Maladie à CMV confirmée
Valganciclovir 900 mg 1 fois/jour 100 jours (N = 163)	71 (43,6 %) [35,8 % ; 51,5 %]	60 (36,8 %) [29,4 % ; 44,7 %]
Valganciclovir 900 mg 1 fois/jour 200 jours (N = 155)	36 (23,2 %) [16,8 % ; 30,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 % ; 22,9 %]
Différence entre les groupes de traitement	20,3 % [9,9 % ; 30,8 %]	20,7 % [10,9 % ; 30,4 %]

(1) La maladie à CMV est définie soit par un syndrome à CMV ou par une maladie à CMV avec invasion tissulaire.

(2) Une maladie à CMV confirmée est une maladie à CMV prouvée cliniquement. Une maladie à CMV a été considérée pour les patients sans évaluation à 52 semaines et pour ceux sans confirmation de maladie à CMV avant cette période.

* Les résultats à 24 mois étaient comparables à ceux obtenus à 12 mois : maladie à CMV confirmée ou suspectée chez 48,5 % des patients dans le bras de la prophylaxie à 100 jours versus 34,2 % des patients dans le bras de la prophylaxie à 200 jours, la différence entre les groupes de traitement était 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Le nombre de transplantés rénaux à haut risque de maladie à CMV qui ont développé une maladie à CMV après une prophylaxie par Rovalcyte de 200 jours après transplantation est significativement moins élevé comparé au nombre de patients ayant reçu une prophylaxie par Rovalcyte de 100 jours après la transplantation.

Le taux de survie du greffon ainsi que l'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie est similaire dans les deux groupes de traitement. Le taux de survie du greffon à 12 mois après transplantation était de 98,2 % (160/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et de 98,1 % (152/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Quatre cas supplémentaires de perte de greffon ont été rapportés, tous dans le groupe de traitement à 100 jours jusqu'à 24 mois après la transplantation. L'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie à 12 mois après transplantation était de 17,2 % (28/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et de 11,0 % (17/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Un cas supplémentaire a été rapporté jusqu'à 24 mois après la transplantation dans le groupe de traitement à 200 jours.

Résistance virale :

Des virus résistants au ganciclovir peuvent apparaître après traitement chronique par le valganciclovir, par sélection de mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir et/ou au niveau du gène de la polymérase virale (UL54). Dans des isolats cliniques, sept mutations canoniques au niveau du gène UL97 : M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sont les plus fréquemment rapportées lors des mutations associées à la résistance au ganciclovir.

Les virus contenant des mutations au niveau du gène UL97 sont résistants au ganciclovir seul, tandis que les virus contenant des mutations au niveau du gène UL54 sont résistants au ganciclovir, mais peuvent présenter une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent également la polymérase virale.

Traitement de la rétinite à CMV :

Une analyse génotypique des CMV dans des isolats de polynucléaires (PMNL) obtenus chez 148 patients ayant une rétinite à CMV inclus dans une étude clinique a révélé des taux de présence de mutations UL97 de 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % et 15,3 % après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

- Étude de comparateur actif :
  La résistance a été étudiée par une analyse génotypique des CMV dans des PMNL collectés : 1) à J100 (fin de la prophylaxie) et 2) en cas de suspicion de maladie à CMV jusqu'à 6 mois après transplantation. Parmi les 245 patients randomisés dans le bras ganciclovir, 198 échantillons à J100 ont été recueillis pour être testés et aucune mutation de résistance au ganciclovir n'a été observée.
  Ceci est à comparer aux deux mutations de résistance au ganciclovir détectées dans les 103 échantillons testés (1,9 %) des patients du bras comparateur (ganciclovir oral).
  Parmi les 245 patients randomisés dans le bras valganciclovir, 50 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et aucune mutation de résistance n'a été observée. Parmi les 127 patients randomisés dans le bras comparateur ganciclovir, 29 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et deux mutations de résistance ont été observées, soit une incidence de résistance de 6,9 %.
- Étude de prolongation de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation :
  Une analyse génotypique a été conduite sur les gènes viraux UL54 et UL97 extraits de 72 patients qui ont répondu au critère d'analyse de la résistance : patients qui ont eu une charge virale positive (> 600 copies/ml) à la fin de la prophylaxie et/ou patients qui ont une maladie à CMV confirmée jusqu'à 12 mois (52 semaines) après la transplantation. Trois patients dans chaque groupe de traitement ont eu une mutation de résistance au ganciclovir.

Population pédiatrique :

Traitement de la rétinite à CMV :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dispense vis-à-vis de l'obligation d'effectuer des études avec Rovalcyte dans tous les sous-types de population pédiatrique dans le traitement de l'infection à CMV chez des patients immunodéprimés (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Prévention des infections à CMV en cas de transplantation :

Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours selon un algorithme d'adaptation posologique pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration) permettant d'obtenir des expositions similaires à celles de l'adulte (cf Pharmacocinétique). Le suivi après le traitement était de 12 semaines. Le statut sérologique CMV D/R initial était D+/R– dans 40 % des cas, D+/R+ dans 38 %, D–/R+ dans 19 % et D–/R– dans 3 % des cas. La présence du virus CMV a été rapportée chez 7 patients. Les effets indésirables observés étaient de nature similaire à ceux rapportés chez l'adulte (cf Effets indésirables).

Une étude de tolérance de phase IV chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein (âgés de 1 à 16 ans, n = 57) recevant du valganciclovir une fois par jour jusqu'à 200 jours, selon l'algorithme posologique (cf Posologie/Mode d'administration) a mis en évidence une faible incidence du CMV. Le suivi post-thérapeutique a été de 24 semaines. Le statut sérologique des donneurs et des receveurs (D/R) vis-à-vis du CMV à l'inclusion a été le suivant : D+/R+ 45 % ; D+/R– 39 % ; D–/R+ 7 % ; D–/R– 7 % et non déterminé (ND)R + dans 2 % des cas. Une virémie du CMV a été rapportée chez trois patients et une maladie à CMV a été suspectée chez un patient, mais non confirmée par une PCR effectuée sur le CMV par le laboratoire central. Les effets indésirables observés ont été de nature similaire à ceux survenant chez les patients adultes (cf Effets indésirables).

Ces données soutiennent l'extrapolation des données d'efficacité des adultes à des enfants, et permettent de fournir des recommandations posologiques pour les enfants.

Une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase 1 chez des patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), traités par une dose quotidienne unique de valganciclovir selon l'algorithme posologique pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration) pendant deux jours consécutifs, a mis en évidence des expositions similaires à celles constatées chez l'adulte (cf Pharmacocinétique). Le suivi post-thérapeutique a été de sept jours. Le profil de tolérance a été conforme à celui observé au cours d'autres études menées chez des enfants et des adultes, bien que le nombre de patients et l'exposition au valganciclovir aient été limités au cours de cette étude.

Infection à CMV congénitale :

L'efficacité et la tolérance du ganciclovir et/ou du valganciclovir ont été étudiées dans deux études chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection symptomatique congénitale à CMV.

Au cours de la première étude, la pharmacocinétique et la tolérance d'une dose unique de valganciclovir (écart de doses : 14-16-20 mg/kg/dose) ont été étudiées chez 24 nouveau-nés (âgés de 8 à 34 jours) atteints d'une infection congénitale à CMV symptomatique (cf Pharmacocinétique). Les nouveau-nés ont reçu 6 semaines de traitement antiviral. Parmi les 24 patients, 19 ont reçu jusqu'à 4 semaines de traitement oral par valganciclovir suivi de ganciclovir par voie IV au cours des 2 semaines suivantes. Les 5 autres patients ont reçu le ganciclovir par voie IV pendant la période de suivi de l'étude. Dans la seconde étude, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par le valganciclovir de six semaines par rapport à six mois ont été étudiées chez 109 nourrissons âgés de 2 à 30 jours présentant une infection symptomatique congénitale à CMV. Tous les nourrissons ont reçu le valganciclovir par voie orale à la posologie de 16 mg/kg deux fois par jour pendant six semaines. Après six semaines de traitement, les nourrissons ont été randomisés selon une proportion de 1 : 1 pour poursuivre le traitement par le valganciclovir à la même posologie ou recevoir un placebo afin de compléter les six mois de traitement.

Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Le design des études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité du valganciclovir.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du valganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints du sida et de rétinite à CMV et chez des patients transplantés d'organes solides.

Absorption :

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il est bien absorbé à partir du tube digestif et rapidement et largement métabolisé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. L'exposition systémique au valganciclovir est transitoire et faible. La biodisponibilité du ganciclovir issu d'une administration orale de valganciclovir est d'environ 60 % pour l'ensemble des populations de patients étudiées et l'exposition résultante au ganciclovir est similaire à celle obtenue après administration intraveineuse de ganciclovir (cf ci-dessous).

- Valganciclovir chez les patients VIH-positifs, CMV-positifs :
  L'exposition systémique de patients positifs au VIH et au CMV après administration deux fois par jour de ganciclovir et de valganciclovir pendant une semaine est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (5 mg/kg, IV) n = 18	Valganciclovir (900 mg, *per os*) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ASC (0-12 h) (µg x h/ml)	28,6 ± 9	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

  L'efficacité du ganciclovir à accroître le délai avant progression de la rétinite à CMV s'est révélée corrélée avec l'exposition systémique (ASC).

- Valganciclovir chez les patients transplantés d'organes solides :
  L'exposition systémique à l'état d'équilibre de patients transplantés d'organes solides après administration quotidienne orale de ganciclovir et de valganciclovir est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (1000 mg, 3 fois/jour) n = 82	Valganciclovir (900 mg, 1 fois/jour) n = 161
		Ganciclovir
ASC (0-24 h) (µg x h/ml)	28 ± 10,9	46,3 ± 15,2
Cmax (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

  Après administration orale de valganciclovir respectant l'algorithme d'adaptation posologique selon l'état de la fonction rénale, l'exposition systémique au ganciclovir était similaire chez les patients ayant reçu une greffe de cœur, de rein ou de foie.
  Après administration de valganciclovir sous forme de solution buvable, des expositions systémiques au ganciclovir équivalentes ont été obtenues en comparaison aux comprimés.

- Effet de l'alimentation :
  La proportionnalité à la dose de l'ASC du ganciclovir après administration de 450 à 2625 mg de valganciclovir n'a été démontrée que chez le sujet ayant pris des aliments. Lorsque le valganciclovir était administré en présence d'aliments à la dose recommandée de 900 mg, des augmentations étaient constatées à la fois pour l'ASC moyenne du ganciclovir (environ 30 %) et pour la Cmax moyenne du ganciclovir (environ 14 %), par comparaison à l'administration à jeun. En outre, les variations interindividuelles de l'exposition au ganciclovir diminuent lorsque Rovalcyte est pris avec des aliments. Rovalcyte a toujours été administré avec des aliments au cours des études cliniques. Il est donc recommandé d'administrer Rovalcyte avec des aliments (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

En raison de la conversion rapide du valganciclovir en ganciclovir, la liaison du valganciclovir aux protéines n'a pas été déterminée. La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques était de 1 à 2 % sur des concentrations de 0,5 et 51 µg/ml. Le volume de distribution (Vd) du ganciclovir à l'état d'équilibre après administration intraveineuse était de 0,680 l/kg ± 0,161 (n = 114).

Biotransformation :

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir ; aucun autre métabolite n'a été détecté. Aucun métabolite du ganciclovir marqué par un isotope radioactif administré par voie orale (dose unique de 1000 mg) n'a représenté plus de 1 à 2 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces ou dans l'urine.

Élimination :

Après administration de Rovalcyte, l'excrétion rénale sous forme de ganciclovir par filtration glomérulaire et

sécrétion tubulaire active est la principale voie d'élimination du valganciclovir. La clairance rénale représente 81,5 % ± 22 (n = 70) de la clairance systémique du ganciclovir. Des estimations bayésiennes *post hoc* de la clairance apparente moyenne du ganciclovir, chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min, est de 14,05 l/h ± 4,13. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance apparente moyenne du ganciclovir est de 8,46 l/h ± 1,67 (40 < ClCr [ml/min] < 60 ml/min) et de 7,00 l/h ± 1,08 (25 < ClCr [ml/min] < 40).

La demi-vie du ganciclovir issu du valganciclovir est de 4,1 heures ± 0,9 chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières :

Insuffisants rénaux :

L'altération de la fonction rénale a conduit à une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir et à une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Par conséquent, une adaptation de la posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients hémodialysés :

Chez les patients hémodialysés, Rovalcyte poudre pour solution buvable est recommandé car il permet une adaptation posologique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :

La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte chez l'insuffisant hépatique n'ont pas été étudiées. L'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter significativement la pharmacocinétique du ganciclovir puisqu'il est excrété par voie rénale ; de ce fait, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être donnée.

Patients atteints de mucoviscidose :

Dans une étude de pharmacocinétique de phase I chez des patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon avec ou sans mucoviscidose (FK), 31 patients (16FK, 15-nonFK) ont reçu après la transplantation un traitement en prophylaxie par Rovalcyte à la posologie de 900 mg/jour. L'étude a démontré que la mucoviscidose n'a pas d'influence significative sur l'exposition systémique au ganciclovir chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon. L'exposition au ganciclovir chez ces patients était comparable à celle démontrée comme étant efficace dans la prévention des infections à CMV chez les autres transplantés d'organes solides.

Population pédiatrique :

Dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont été similaires quel que soit l'organe transplanté, l'âge, et ont été comparables à ceux obtenus chez l'adulte. Un modèle pharmacocinétique de population a démontré que la biodisponibilité était d'environ 60 %. La clairance a été corrélée positivement à la fois à la surface corporelle et à la fonction rénale.

Dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase I chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de cœur (âgés de 3 semaines à 125 jours, n =14), le valganciclovir a été administré une fois par jour durant deux jours. Les propriétés pharmacocinétiques de population ont permis d'estimer une biodisponibilité moyenne de 64 %.

Une comparaison des résultats de ces deux études avec les résultats pharmacocinétiques obtenus dans la population adulte montre que les intervalles de l'ASC_{0-24h} ont été semblables dans toutes les tranches d'âge, y compris les adultes. Les valeurs moyennes de l'ASC_{0-24h} et de la Cmax ont également été similaires dans toutes les tranches d'âge pédiatriques inférieures à 12 ans, bien qu'il ait été observé une tendance à une diminution des valeurs moyennes de l'ASC_{0-24h} et de la Cmax dans l'ensemble de la population pédiatrique, montrant une corrélation avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance a été plus prononcée pour les valeurs moyennes de la clairance et de la demi-vie (t½). Cependant, ces résultats étaient attendus dans la mesure où la clairance est influencée par les changements du poids, de la taille et de la fonction rénale associés à la croissance des patients, comme cela est indiqué par la modélisation des propriétés pharmacocinétiques de population.

Le tableau, ci-après, résume les intervalles des ASC_{0-24h} estimés par le modèle pour le ganciclovir à partir de ces deux études, ainsi que les valeurs moyennes et l'écart type de l'ASC_{0-24h}, de la Cmax, de la clairance et de la t½ pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents comparativement aux valeurs obtenues chez l'adulte :

Paramètre PK	Adultes *	Enfants			
	⩾ 18 ans (n = 160)	< 4 mois (n = 14)	4 mois à ⩽ 2 ans (n = 17)	> 2 à < 12 ans (n = 21)	⩾ 12 ans à 16 ans (n = 25)
$ASC_{0-24\,h}$ (µg x h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervalle d'$ASC_{0-24\,h}$	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
Cmax (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clairance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t½ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Extrait du rapport d'étude PV 16000.

La dose unique quotidienne de Rovalcyte dans les deux études décrites ci-dessus a été déterminée sur la base de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Schwartz modifiée et a été calculée en utilisant l'algorithme posologique présenté dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

La pharmacocinétique du ganciclovir après l'administration de valganciclovir a également été évaluée au cours de deux études menées chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection congénitale symptomatique à CMV. Dans la première étude, 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours, ont reçu 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour. Les patients ont ensuite été traités par valganciclovir oral, la dose de valganciclovir poudre pour solution buvable étant comprise entre 14 mg/kg et 20 mg/kg deux fois par jour. La durée totale du traitement a été de six semaines. Une dose de 16 mg/kg deux fois par jour de valganciclovir poudre pour solution buvable a démontré une exposition au ganciclovir comparable à 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour chez les nouveau-nés et a permis d'atteindre une exposition au ganciclovir similaire à une dose intraveineuse efficace de 5 mg/kg chez l'adulte.

Dans la deuxième étude, 109 nouveau-nés âgés de 2 à 30 jours ont reçu 16 mg/kg de valganciclovir poudre pour solution buvable deux fois par jour pendant six semaines, puis 96 des 109 patients ont été randomisés pour continuer à recevoir le valganciclovir ou un placebo pendant six mois. Cependant, les valeurs moyennes de l'$ASC_{0\text{-}12h}$ ont été inférieures par rapport à celles de la première étude. Le tableau, ci-après, présente les valeurs moyennes de l'ASC, de la Cmax et de la t½, avec les écarts types, comparativement aux données obtenues chez l'adulte :

Paramètre PK	Adultes	Nouveau-nés		
	5 mg/kg GAN Dose unique (n = 8)	6 mg/kg GAN 2 fois/jour (n = 19)	16 mg/kg VAL 2 fois/jour (n = 19)	16 mg/kg VAL 2 fois/jour (n = 100)
$ASC_{0-\infty}$ (µg x h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
$ASC_{12\,h}$ (µg x h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,4
Cmax (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t½ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = ganciclovir IV ; VAL = valganciclovir oral.

Ces données sont trop limitées pour conclure en matière d'efficacité ou de donner des recommandations posologiques pour les enfants souffrant d'infection congénitale à CMV.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir ; par conséquent, les effets observés avec le ganciclovir sont également applicables au valganciclovir. Dans les études de sécurité préclinique, la toxicité du valganciclovir était la même que celle observée avec le ganciclovir et elle se manifestait à des degrés d'exposition au ganciclovir comparables ou inférieurs à ceux atteints chez l'homme lors du traitement d'attaque.

Ces observations étaient une gonadotoxicité (perte de cellules testiculaires) et une néphrotoxicité (urémie, dégénérescence cellulaire) qui étaient irréversibles, une myélotoxicité (anémie, neutropénie, lymphopénie) et une toxicité gastro-intestinale (nécrose cellulaire muqueuse) qui étaient réversibles.

D'autres études ont montré que le ganciclovir est mutagène, carcinogène, tératogène, embryotoxique, aspermatogène (réduction de la fertilité des mâles) et qu'il réduit la fertilité des femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée : 49 jours. A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Rovalcyte étant considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de la manipulation de la poudre et de la solution reconstituée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Éviter l'inhalation et le contact direct de la poudre et de la solution avec la peau et les muqueuses. En cas de contact, laver soigneusement avec de l'eau et du savon. Si de la poudre ou de la solution est en contact avec les yeux, rincer les yeux soigneusement avec de l'eau.

Il est recommandé que le pharmacien reconstitue Rovalcyte poudre pour solution buvable avant de le délivrer au patient.

Préparation de la solution buvable :

1. Mesurer 91 ml d'eau dans une éprouvette graduée.
2. Retirer le bouchon de sécurité enfant, ajouter l'eau dans le flacon, puis fermer le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Agiter le flacon fermé jusqu'à ce que la poudre soit dissoute en formant une solution limpide, incolore à brune.
3. Retirer le bouchon de sécurité enfant et introduire en poussant l'adaptateur flacon dans le goulot du flacon.
4. Refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat de l'adaptateur flacon et assurera la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants.
5. Noter la date de péremption de la solution reconstituée sur l'étiquette du flacon (cf Modalités de conservation).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938673371 (2008, RCP rév 08.07.15).

Prix : 251,13 € (1 flacon + 2 seringues).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 02.03.16 chez les enfants (de la naissance à 18 ans) dans l'indication « Traitement prophylactique des infections à CMV » (demandes à l'étude).

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx

Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00

Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61

Pharmacovigilance :

Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77

Logistique produits et approvisionnement d'urgence :

Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ROVAMYCINE ® comprimé

spiramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 1,5 M UI (blanc) : Étui de 16.

Comprimé pelliculé à 3 M UI (blanc) : Étuis de 10 et de 16.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp*

Spiramycine (DCI) .... 1,5 M UI
ou 3 M UI

Excipients (communs) : stéarate de magnésium, amidon de maïs gélifiable, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - sans facteurs de risque,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermo-hypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêtalactamines.
- Toxoplasmose de la femme enceinte.
- Prophylaxie des méningites à méningocoques en cas de contre-indication à la rifampicine :
  - le but est d'éradiquer le germe (Neisseria meningitidis) du nasopharynx ;
  - la spiramycine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque ;
  - elle est préconisée en prophylaxie chez le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité, et chez les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées dans les dix jours précédant son hospitalisation.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

Le dosage à 3 M UI n'est pas adapté à l'enfant. Il est réservé à l'adulte.

En général :

- Adulte : 6 à 9 M UI/24 h, soit 2 à 3 comprimés à 3 M UI ou 4 à 6 comprimés à 1,5 M UI par jour, en 2 ou 3 prises.
- Enfant (comprimé à 1,5 M UI) :
  1,5 à 3 M UI par 10 kg de poids et par jour, en 2 à 3 prises.

La durée du traitement des angines est de 10 jours.

Prophylaxie des méningites à méningocoques :

- Adulte : 3 M UI/12 heures pendant 5 jours.
- Enfant (cp à 1,5 M UI) : 75 000 UI/kg/12 heures pendant 5 jours.

Chez le sujet insuffisant rénal :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Comprimés à 1,5 M UI et à 3 M UI :

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité à la spiramycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Comprimé à 1,5 M UI :

Chez l'enfant de moins de 6 ans car la forme comprimé peut entraîner un risque de fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route (cp à 1,5 M UI).

L'absence d'élimination rénale de la molécule active permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.

De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Lévodopa, en cas d'association à la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

ALLAITEMENT :

Le passage de la spiramycine dans le lait maternel est non négligeable. Des troubles digestifs ont été décrits chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Système gastro-intestinal : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée et très rares cas de colites pseudomembraneuses.
- Peau et annexes : éruptions, urticaire, prurit.
  Très rarement œdème de Quincke, chocs anaphylactiques.
  Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Système nerveux central et périphérique : paresthésies occasionnelles et transitoires.
- Manifestations hépatiques : très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.
  Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.
- Lignée sanguine : de très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine. Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).
Il n'existe pas d'antidote spécifique.
Le traitement symptomatique est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA02).
Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), *streptococcus B, streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *haemophilus, pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

La spiramycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : L'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète ; elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.
Distribution :
Après administration per os de 6 M UI, la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/ml. La demi-vie plasmatique est voisine de 8 h. La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %). Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons : de 20 à 60 µg/g ; amygdales : de 20 à 80 µg/g ; sinus infectés : de 75 à 110 µg/g ; os : de 5 à 100 µg/g). Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste de 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.
Biotransformation : La spiramycine est métabolisée dans le foie avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.
Excrétion :
- urine : 10 % de la dose ingérée ;
- élimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques ;
- la spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Comprimés à 1,5 M UI :
Pas de précautions particulières de conservation.
Comprimés à 3 M UI :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931241683 (1983, RCP rév 28.03.14) 16 cp à 1,5 M UI.
3400934359743 (1990, RCP rév 28.03.14) 16 cp à 3 M UI.
3400933247089 (1990, RCP rév 28.03.14) 10 cp à 3 M UI.
3400955832072 (1990, RCP rév 28.03.14) 100 cp à 3 M UI.

Prix : 8,92 € (16 comprimés à 1,5 M UI).
8,36 € (10 comprimés à 3 M UI).
13,67 € (16 comprimés à 3 M UI).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,36 € (10 cp à 3 M UI) et 13,67 € (16 cp à 3 M UI).
Modèle hospitalier (100 cp à 3 MUI) : Collect dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM, à l'exception des indications suivantes :
- Sinusites aiguës.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Prophylaxie des méningites à méningocoques en cas de contre-indication à la rifampicine.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ROVAMYCINE® forme injectable

spiramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour usage parentéral IV à 1,5 M UI : Flacon de poudre.

COMPOSITION	*p flacon*
Spiramycine (DCI) adipate exprimé en spiramycine	1 500 000 UI

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans les manifestations bronchopulmonaires aiguës :
- pneumopathies aiguës,
- surinfection des bronchopneumopathies chroniques,
- asthme infecté.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Sujet aux fonctions rénales normales :
1,5 M UI toutes les 8 heures (soit 4,5 M UI par jour) en perfusion lente.
En cas d'infection sévère, la posologie peut être doublée.
Dès que l'état clinique du patient le permet, le relais peut être assuré par la voie orale.
Insuffisant rénal :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Dissoudre le contenu d'un flacon à l'aide de 4 ml d'eau pour préparations injectables. Administrer en perfusion lente d'une heure dans un volume minimal de 100 ml de solution injectable de glucose à 5 %.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la spiramycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Sujets à risque de QT long : syndrome du QT long congénital connu ou antécédent familial de syndrome du QT long congénital (sauf si un ECG a éliminé ce diagnostic), ou allongement acquis connu de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse, métabolique ou cardiovasculaire.
- En association avec les médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe la (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ; sultopride (neuroleptique benzamide) ; autres : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, mizolastine, lévofloxacine, moxifloxacine, prucalopride, torémifène, vincamine IV, érythromycine IV, dronédarone, méquitazine, citalopram, dompéridone, escitalopram, vandétanib : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.
La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
L'absence d'élimination rénale de la molécule active permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.
De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée.
La spiramycine par voie IV fait partie des médicaments donnant des torsades de pointes. Selon les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, l'association avec la spiramycine IV est contre-indiquée ou déconseillée (cf Contre-indications, Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments antiarythmiques ou non. La spiramycine par voie IV fait partie des médicaments donnant des torsades de pointes. L'hypokaliémie (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes, tétracosactide) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) et un espace QT long préexistant, congénital ou acquis.
Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe la (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique benzamide) ; autres torsadogènes : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, torémifène, vincamine IV, dronédarone, méquitazine, citalopram, dompéridone, escitalopram, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol), bradycardisants [notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiaryhtmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques (ambénonium, donépézil, galantamine, mémantine, néostigmine, pyridostigmine, rivastigmine)] : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracoside, amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Lévodopa, en cas d'association avec la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.
ALLAITEMENT :
le passage de la spiramycine dans le lait maternel est non négligeable. Des troubles digestifs ont été décrits chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Site d'injection : Irritation veineuse rare et de gravité moyenne nécessitant exceptionnellement une interruption du traitement.
Système gastro-intestinal : Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée et très rares cas de colites pseudo-membraneuses.
Peau et annexes :
- Éruptions, urticaire, prurit.
- Très rarement œdème de Quincke, chocs anaphylactiques.
- Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Système nerveux central et périphérique : Paresthésies occasionnelles et transitoires.
Manifestations hépatiques :
- Très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.
- Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

Lignée sanguine : De très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Système cardiovasculaire : Très rares cas d'allongement de l'intervalle QT.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine.
Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.
Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT.
En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associé (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).
Il n'existe pas d'antidote spécifique.
Le traitement symptomatique est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA02).
Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae, entérocoques (50 - 70 %), Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70 - 80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30 - 60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30 - 40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

* la fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, entérobactéries, haemophilus, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium.
- Autres : Mycoplasma hominis.

La spiramycine possède une activité in vitro et in vivo sur Toxoplasma gondii.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Après administration de 1,5 M UI de spiramycine en perfusion d'une heure, la concentration sérique maximale est d'environ 2,30 µg/ml. La demi-vie d'élimination apparente est de l'ordre de 5 h. Lors d'un traitement à raison de 1,5 M UI de spiramycine toutes les 8 h, l'état d'équilibre est atteint à la fin du 2[e] jour (Cmax : environ 3 µg/ml ; Cmin : environ 0,50 µg/ml).
Le volume de distribution tissulaire est important, et les concentrations parenchymateuses en spiramycine sont très supérieures aux concentrations sériques.

La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR.
La spiramycine passe dans le lait maternel.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité des macrolides sur les bactéries intracellulaires.
Biotransformation : La spiramycine est métabolisée dans le foie avec formation de métabolites, inconnus chimiquement, mais actifs.
Élimination : L'excrétion biliaire est prépondérante ; l'élimination urinaire de la spiramycine sous forme active représente environ 14 % de la dose administrée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il est préférable de ne pas mélanger Rovamycine 1,5 M UI poudre pour usage parentéral IV avec un autre médicament dans le flacon de perfusion.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Après reconstitution : 12 heures.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400955595458 (1987, RCP rév 28.03.14).
Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ROZACRÈME

métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,75 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Métronidazole (DCI) .... 0,750 g
Excipients : alcool benzylique, palmitate d'isopropyle, glycérol, sorbitol à 70 % non cristallisable, cire émulsifiable, acide lactique et/ou hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local de la rosacée.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer la crème en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour après la toilette.
La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Éviter le contact avec les yeux.
- Interrompre totalement ou momentanément le traitement en cas d'intolérance locale.
- La zone traitée par le métronidazole ne doit pas être exposée au soleil, ni aux rayonnements ultraviolets.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.
ALLAITEMENT :
L'administration de Rozacrème peut être envisagée pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions secondaires imputables au métronidazole crème sont mineures et consistent essentiellement en des symptômes d'irritation locale tels que picotements, prurit et sensations de brûlures.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotique et chimiothérapie à usage dermatologique (code ATC : D06BX01 ; D : dermatologie).
Le métronidazole est un antiparasitaire et un antibactérien actif contre de nombreux germes pathogènes.
Le métronidazole est particulièrement efficace contre la composante inflammatoire papulopustuleuse de la maladie. Son mécanisme d'action semble vraisemblablement impliquer un effet anti-inflammatoire.
Spectre d'activité antimicrobienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : *Helicobacter pylori* (30 %).
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, bifidobacterium* (60 - 70 %), *bilophila, clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, eubacterium* (20 - 30 %), *fusobacterium, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella, veillonella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *actinomyces.*
- Anaérobies : *mobiluncus, Propionibacterium acnes.*

Activité antiparasitaire :
- *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.*

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après application sur le visage de 12 sujets sains de 1 g de Rozacrème 0,75 % crème, la concentration sérique moyenne de métronidazole rapportée est de 32,9 ng/ml (14,8 à 54,4 ng/ml). Ce résultat est inférieur à moins de 1 % de la concentration sérique moyenne retrouvée chez les sujets sains après administration de 250 mg de métronidazole par voie orale (C_{max} moyenne = 7245 ng/ml : 4270 à 13 970 ng/ml).
Le pic de ces concentrations se situe entre 0,25 et 4 heures après une administration orale de métronidazole et entre 6 et 24 heures après une application cutanée de Rozacrème 0,75 % crème.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une apparition plus précoce des tumeurs cutanées induites par rayonnement UV chez la souris nue traitée par le métronidazole par voie intrapéritonéale a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas réfrigérer.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935345936 (2000, RCP rév 02.11.16).
Prix : 5,09 € (tube de 30 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Bailleul SA, 10-12, avenue Pasteur, L-2310 Luxembourg, Luxembourg.
Exploitant :

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

ROZAGEL ®

métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application locale : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Métronidazole (DCI) .... 225 mg
Excipients : propylèneglycol, carbomère (Carbopol 980), édétate de sodium, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Conservateurs : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.

DC INDICATIONS

Traitement local de la rosacée.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer le gel en couche mince sur toute la surface à traiter deux fois par jour après la toilette.
La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux.
Interrompre totalement ou momentanément le traitement en cas d'intolérance locale.
La zone traitée par le métronidazole ne doit pas être exposée au soleil ni aux rayonnements ultraviolets.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules les études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.
ALLAITEMENT : L'administration de Rozagel peut être envisagée pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions secondaires imputables au métronidazole en gel sont mineures et consistent essentiellement en des symptômes d'irritation locale tels que des picotements, du prurit et des sensations de brûlures.
En raison de la présence de propylèneglycol, de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotique et chimiothérapie à usage dermatologique (code ATC : D06BX01 ; D : dermatologie).
Le métronidazole est un antiparasitaire et un antibactérien actif contre de nombreux germes pathogènes.
Le métronidazole est particulièrement efficace contre la composante inflammatoire papulopustuleuse de la maladie. Son mécanisme d'action semble vraisemblablement impliquer un effet anti-inflammatoire.
Spectre d'activité antimicrobienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : Helicobacter pylori (30 %).
- Anaérobies : Bacteroides fragilis, bifidobacterium, bilophila (60 - 70 %), clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, eubacterium (20 - 30 %), fusobacterium, peptostreptococcus, prevotella, porphyromonas, veillonella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : actinomyces.
- Anaérobies : mobiluncus, Propionibacterium acnes.

Activité antiparasitaire :
- Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de biodisponibilité avec Rozagel sur des patients atteints de rosacée, traités avec 7,5 mg de métronidazole appliqué localement sur le visage, montrent un maximum de concentration sérique de 66 ng/ml, approximativement 100 fois moins que celui atteint par une dose orale unique de 250 mg.
Le passage systémique du métronidazole après application locale de gel est variable suivant les sujets. Chez la plupart des patients, les concentrations sériques ont été en dessous des limites de détection (25 ng/ml) ; quand elles étaient dosables, elles étaient de l'ordre de 2 %.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une apparition plus précoce des tumeurs cutanées induites par rayonnement UV chez la souris nue traitée par le métronidazole par voie intrapéritonéale a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933472184 (1992, RCP rév 12.07.02).
Prix : 5,09 € (tube de 30 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

ROZEX ®

métronidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 0,75 % : Tube de 50 g.
Émulsion pour application cutanée à 0,75 % : Tube de 50 g.
Gel à 0,75 % : Tube de 50 g.

COMPOSITION

Crème : *p 100 g*
Métronidazole (DCI) .... 0,750 g
Excipients : alcool benzylique, palmitate d'isopropyle, glycérol, sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, cire émulsifiable, acide lactique et/ou hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : alcool cétostéarylique (contenu dans la cire émulsifiable).

Émulsion pour application cutanée : *p 100 g*
Métronidazole (DCI) .... 0,750 g
Excipients : carbomère 941 (Carbopol 981), alcool benzylique, glycérol, macrogol 400, stéareth-21, stéarate de glycéryl et de polyoxyéthylèneglycol 100, alcool stéarylique (2,00 g/100 g), paraffine liquide, cyclométhicone, sorbate de potassium (0,02 g/100 g), solution d'acide lactique à 1 % et/ou solution d'hydroxyde de sodium à 10 %, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : alcool stéarylique (2,00 g/100 g), sorbate de potassium (0,02 g/100 g).

Gel : *p 100 g*
Métronidazole (DCI) .... 0,750 g
Excipients : propylèneglycol, carbomère (Carbopol 980), édétate de sodium, parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol (3,00 g/100 g), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) (0,08 g/100 g), parahydrobenzoate de propyle (E 216) (0,02 g/100 g).

DC INDICATIONS

Traitement local de la rosacée.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer Rozex en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour, matin et soir, après la toilette avec un nettoyant doux. Après application, les patients doivent se laver les mains. Ils doivent utiliser des produits cosmétiques non comédogènes et non astringents. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.
L'utilisation de Rozex n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité.
La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois.
La durée recommandée du traitement ne doit pas être dépassée. Cependant, si le traitement présente un intérêt manifeste, le médecin peut envisager de continuer le traitement 3 ou 4 mois de plus selon la sévérité de la rosacée.
Au cours des études cliniques, le traitement de la rosacée par le métronidazole par voie topique a été poursuivi jusqu'à 2 ans.
En l'absence d'amélioration significative, le traitement doit être arrêté.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux, et avec les muqueuses.
Interrompre totalement ou momentanément le traitement en cas d'intolérance locale.
La zone traitée par le métronidazole ne doit pas être exposée au soleil ni aux rayonnements ultraviolets.
Le métronidazole est un nitro-imidazole et doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints ou ayant des antécédents de dyscrasie sanguine. L'utilisation inutile et prolongée de ce médicament doit être évitée. Des études ont mis en évidence la carcinogénicité du métronidazole chez certaines espèces animales. A ce jour, aucun effet carcinogène n'a été mis en évidence chez l'Homme.
Crème :
Rozex 0,75 %, crème contient de l'alcool cétostéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma).
Émulsion :
Rozex 0,75 %, émulsion pour application cutanée contient du sorbate de potassium et de l'alcool stéarylique qui peuvent causer des réactions cutanées locales telles qu'une dermatite de contact.

Gel :
Rozex 0,75 %, gel contient du propylèneglycol qui peut entrainer des irritations cutanées.
Rozex 0,75 %, gel contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
Les interactions avec les médicaments systémiques sont peu probables en raison de la faible absorption du métronidazole suite à une application cutanée de Rozex. Cependant, un effet antabuse a été reporté chez un petit nombre de patients prenant du métronidazole et de l'alcool de façon concomitante.
Le métronidazole par voie orale a été identifié comme potentialisant l'effet de la warfarine et des autres anticoagulants dérivant de la coumarine, entraînant un allongement du temps de prothrombine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole.
En conséquence, Rozex peut être utilisé pendant la grossesse si besoin.
ALLAITEMENT :
Après une administration orale, le métronidazole est excrété dans le lait maternel à des concentrations identiques à celles observées dans le plasma. Cependant, l'utilisation cutanée de métronidazole conduit à une exposition systémique faible après une application cutanée de Rozex, (la concentration sérique est inférieure à 1 % de celle obtenue après une administration orale) (cf Pharmacocinétique). En conséquence, l'administration de Rozex pendant l'allaitement peut être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
En se basant sur le profil pharmacodynamique et l'expérience clinique, Rozex n'aurait pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/ 1,000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Hypœsthésie, paresthésie, dysgueusie (goût métallique)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sécheresse cutanée, érythème, prurit, gêne cutanée (brûlure, douleur cutanée/picotements), irritation cutanée, aggravation de la rosacée
Fréquence indéterminée	Dermite de contact, desquamation cutanée, œdème de la face

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Crème et gel :
Il n'existe pas de donnée sur le surdosage chez l'Homme. Des études de toxicité orale aiguë réalisées chez les rats avec un topique contenant 0,75 % de métronidazole n'ont pas mis en évidence de toxicité avec des doses allant jusqu'à 5 g de produit par kilogramme de poids corporel, la dose la plus élevée testée.
Émulsion :
Aucune donnée n'existe chez l'Homme.
Les études de toxicité orale aiguë faites chez le rat avec une formulation topique contenant 0,75 % p/p de métronidazole n'ont montré aucune réaction toxique à des doses supérieures à 5 g de produit fini par kilogramme, la plus forte dose utilisée. Cette dose est équivalente à la dose prise avec plus de 7 tubes de 50 g de Rozex 0,75 %, émulsion pour un adulte pesant 72 kg, et plus d'un tube pour un enfant pesant 12 kg.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Chimiothérapie à usage topique (code ATC : D06BX01).
Le métronidazole est un antiparasitaire et un antibactérien actif contre de nombreux germes pathogènes.
Le métronidazole est particulièrement efficace contre la composante inflammatoire papulopustuleuse de la maladie.
Son mécanisme d'action semble vraisemblablement impliquer un effet anti-inflammatoire.
Spectre d'activité antimicrobienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram – : Helicobacter pylori (30 %).
- Anaérobies : Bacteroides fragilis, bifidobacterium (60 - 70 %), bilophila, clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, eubacterium (20 - 30 %), fusobacterium, peptostreptococcus, prevotella, porphyromonas, veillonella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : actinomyces.
- Anaérobies : mobiluncus, Propionibacterium acnes.

Activité antiparasitaire :
- Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique, et sur la stabilité du produit *in situ*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Crème et gel :
Après application sur le visage de 12 sujets sains de 1 g de Rozex 0,75 g, la concentration sérique moyenne de métronidazole rapportée est de 32,9 ng/ml (14,8 à 54,4 ng/ml). Ce résultat est inférieur à moins de 1 % de la concentration sérique moyenne retrouvée chez les sujets sains après administration de 250 mg de métronidazole par voie orale (Cmax moyenne = 7245 ng/ml : 4270 à 13 970 ng/ml). Le pic de ces concentrations se situe entre 0,25 et 4 heures après une administration orale de métronidazole et entre 6 et 24 heures après une application cutanée de Rozex 0,75.
Émulsion :
Après application sur le visage de 12 sujets sains de 1 g de Rozex 0,75 %, émulsion, la concentration sérique moyenne de métronidazole rapportée est de 34,4 ng/ml (19,7 à 63,8 ng/ml).
Ce résultat est inférieur à 0,5 % de la concentration sérique moyenne retrouvée chez les sujets sains après administration de 250 mg de métronidazole par voie orale (Cmax moyenne = 7428 ng/ml : 4270 à 13 970 ng/ml). Les Tlag et Tmax du métronidazole après application topique d'une émulsion sont significativement prolongés (p < 0,05) par rapport à l'administration orale. Concernant les comprimés oraux, le Tmax moyen se traduit de 7 à 8 heures (intervalle de confiance : 95 %, 3,6 à 12,1 heures) plus tard qu'avec l'émulsion.
La Cmax du métabolite (2-hydroxyméthylmétronidazole) après administration orale de 250 mg de métronidazole est de l'ordre de 626 à 1788 ng/ml, avec un pic se situant entre 4 et 12 heures. Après l'application topique de Rozex 0,75 %, émulsion, les concentrations sériques moyennes de l'hydrométabolite se situent à la valeur limite quantifiable du dosage (< 9,6 ng/ml) à la majorité des pointages. La valeur de la Cmax après application topique de métronidazole se trouve à la limite quantifiable à 17,3 ng/ml.
L'importance de l'exposition (aire sous la courbe) d'une application de 1 g de métronidazole par voie topique (Rozex 0,75 %, émulsion) était de 1,4 % de l'aire sous la courbe d'une dose orale unique de 250 mg de métronidazole (moyenne : 971,1 ng/h/ml) et approximativement de 67 107 ng/h/ml.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Une apparition plus précoce des tumeurs cutanées induites par rayonnement UV chez la souris nude traitée par le métronidazole par voie intrapéritonéale a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Crème, gel : 3 ans.
- Émulsion : 2 ans.

A conserver à une température ambiante, ne dépassant pas 25 °C. *Crème* : ne pas mettre au réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930059562 (2017, RCP rév 27.04.16) crème.
3400930059555 (2017, RCP rév 27.04.16) émuls.
3400935011169 (2017, RCP rév 15.12.15) gel.
Prix : 8,64 € (crème, tube de 50 g).
8,64 € (émulsion, tube de 50 g).
8,64 € (gel, tube de 50 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

RUBOZINC
zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 15 mg (blanc opaque) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*
Gluconate de zinc exprimé en zinc .... 15 mg
Excipients : amidon de blé, silice colloïdale hydratée (lévilite), stéarate de magnésium, lactose. *Enveloppe de la gélule :* gélatine. *Calibrage :* n° 2.

DC INDICATIONS
- Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.
- Acrodermatite entéropathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
- Acné :
  La posologie journalière est de 2 gélules par jour (ce qui correspond à 30 mg de zinc métal) en une seule prise le matin à jeun avec un verre d'eau, ou à distance des repas.
  Cette posologie de 2 gélules par jour est maintenue 3 mois, puis ramenée ensuite à 1 seule gélule.
- Acrodermatite entéropathique :
  La posologie journalière à respecter, au moins jusqu'à la puberté, est de 1 gélule : le traitement devra être poursuivi très rigoureusement sous peine de rechute. Au moment de la puberté, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie à 2 gélules quotidiennes. Après cette phase de croissance, il est possible de revenir à 1 gélule par jour, sous contrôle de la zincémie plasmatique.

DC CONTRE-INDICATIONS
Dans le cadre des études cliniques et de la bibliographie, non connues à ce jour.
Excipient à effet notoire :
Amidon de blé : patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Afin d'obtenir une absorption maximale, la prise du médicament se fera à distance des repas.
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Rubozinc contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cyclines, fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des cyclines ou des fluoroquinolones par le zinc. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines ou des fluoroquinolones (plus de 2 heures si possible).
- Fer et calcium : diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer ou le calcium. Prendre les sels de fer ou de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium par le zinc. Prendre le strontium à distance des sels de zinc (plus de 2 heures si c'est possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant la grossesse.
Dans l'acné, au 1[er] trimestre, compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le Rubozinc. En effet, les données cliniques sont rassurantes, mais encore limitées, et les données animales ne sont pas pertinentes (cf Sécurité préclinique).
Aux 2[e] et 3[e] trimestres, l'utilisation de Rubozinc est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).
ALLAITEMENT :
Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant l'allaitement.
Dans l'acné, l'utilisation de Rubozinc chez une femme qui allaite est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).
A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable chez les enfants dont les mères ont reçu des posologies inférieures ou égales à 30 mg de zinc-élément pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des manifestations gastro-intestinales peuvent être observées, essentiellement gastriques, elles sont de faible intensité et transitoires.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
La probabilité d'une intoxication aiguë est nulle, aussi les éventuels traitements par les sels de l'EDTA calcique ou de l'acide phytique ne sont signalés que pour mémoire.

PP PHARMACODYNAMIE
Autres préparations à usage systémique (code ATC : D10BX ; D : dermatologie).
Le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire de l'acné.
Exposition solaire :
Deux études cliniques ont montré que Rubozinc n'entraîne pas de réaction phototoxique ou photoallergique. Le traitement par Rubozinc est compatible avec l'exposition solaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- Le gluconate de zinc est résorbé par voie intestinale.
- Le pic sérique est obtenu entre la 2[e] et 3[e] heure.
- L'absorption est influencée par la prise du médicament pendant les repas.
- Des travaux de pharmacologie clinique ont montré que le zinc se retrouve au niveau cutané.
- L'élimination est essentiellement fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucune étude pertinente n'a été conduite chez l'animal pour évaluer la toxicité du gluconate de zinc vis-à-vis des fonctions de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933068578 (1988 rév 04.08.09) 30 gél.
3400937054454 (2005 rév 04.08.09) 60 gél.
Mis sur le marché en 1988 (30 gélules) et en 2006 (60 gélules).
Prix : 4,49 € (30 gélules).
7,22 € (60 gélules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

RUDIVAX voie parentérale
virus vivants atténués de la rubéole souche Wistar RA 27/3 M

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

RUFOL ®
sulfaméthizol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 100 mg (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Sulfaméthizol (DCI) .... 100 mg
Excipients : amidon de maïs, gélatine, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium, talc.

DC INDICATIONS
Elles sont limitées au traitement de la cystite aiguë, non compliquée de la femme, à Escherichia coli sensible.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à la jeune fille de plus de 12 ans.
Adulte : 2 comprimés 3 fois par jour.
Jeune fille de plus de 12 ans (35 à 50 kg) : 2 comprimés 2 fois par jour.
Durée du traitement : 3 à 4 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Allaitement (si le nouveau-né a moins d'un mois).
- Déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse.
- Allergie aux sulfamides.
- Insuffisance hépatique grave et insuffisance rénale sévère.

RELATIVES :
- En période d'allaitement.
- Phénytoïne.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- D'autres antibiotiques de la famille des sulfamides peuvent être à l'origine de manifestations cutanées ou hématologiques. Bien qu'aucun accident de ce type n'ait été décrit avec le sulfaméthizol, leur survenue imposerait l'arrêt immédiat et définitif du traitement.
- Un risque de photosensibilisation existe avec la prise de sulfaméthizol.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Assurer une diurèse abondante.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme). Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : augmentation des concentrations sériques de méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques par certains sulfamides. Dosage des concentrations de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
- Chlorpropamide, tolbutamide : hypoglycémie sévère. Mécanisme invoqué : déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques. Prévenir le malade et renforcer l'autosurveillance sanguine. Adapter éventuellement la posologie des sulfamides hypoglycémiants pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.
- Warfarine (et, par extrapolation, autres anticoagulants oraux) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Mécanisme invoqué : déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

  Surveillance du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du sulfaméthizol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les sulfamides passent dans le placenta. Des cas d'ictère nucléaire ont été rapportés avec les sulfamides à demi-vie longue, du fait de l'immaturité des systèmes détoxifiant la bilirubine chez le nouveau-né.

Par ailleurs, chez des enfants présentant un déficit en G6PD, des hémolyses ont été rapportées.

En conséquence, l'utilisation du sulfaméthizol est déconseillée pendant la grossesse.

Dans le cas d'un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale de quelques jours s'impose.

ALLAITEMENT :

Les sulfamides passent dans le lait maternel.

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée en période d'allaitement dans le cas où l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

Avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né.

En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois.

Au-delà de cet âge, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par un sulfamide.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été signalé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions cutanées allergiques.
- Troubles digestifs, nausées, vomissements, diarrhées.
- Agranulocytose.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure des nausées, vertiges et vomissements. Le sulfaméthizol est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibiotique antibactérien de la famille des sulfamides (J : anti-infectieux). Antiseptique urinaire.

Rufol est un sulfamide antibactérien d'élimination rapide. Rufol possède la capacité de se substituer à l'acide para-aminobenzoïque, précurseur de l'acide folique, essentiel à la multiplication des bactéries. Il est bactériostatique. Il existe une résistance croisée entre le sulfaméthizol et les autres sulfamides ou associations dérivées (exemple : cotrimoxazole).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : $S \leqslant 64$ mg/l et $R > 256$ mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

Aérobies à Gram − : Escherichia coli (10-60 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Rufol est rapidement absorbé après administration orale.

Distribution : Le pic sérique est atteint 2 heures après l'absorption orale.

La demi-vie est de 2 à 3 heures. Après administration par voie orale, le sulfaméthizol est essentiellement retrouvé dans l'urine.

Le sulfaméthizol traverse la barrière hématoplacentaire et est excrété dans le lait.

Biotransformation : Le taux d'acétylation est de 5 % dans le sang au bout de 24 heures. Le sulfaméthizol et son dérivé acétylé sont solubles dans l'urine, ce qui permet une diminution du risque de cristallurie.

Excrétion dans les urines : 98 %. L'excrétion rénale est due à une filtration glomérulaire. Après une prise unique de 100 mg, 80 % sont éliminés en 2 heures et la presque totalité en 24 heures.

Après doses réitérées de 100 mg toutes les 2 heures, les concentrations urinaires atteignent 100 mg/l à la 3e prise.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930933152 (1960/98, RCP rév 19.09.17).

Non remb Séc soc : prix libre.

Titulaire de l'AMM : Mylan Medical SAS, 40-44, rue Washington, 75008 Paris.

Exploitant :

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

RULID ®

roxithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable pour suspension buvable à 50 mg (blanc) *:* Boîtes de 10 et de 16, sous plaquettes thermoformées, + cuillère non doseuse.

Comprimé enrobé à 150 mg : Boîtes de 10 et de 16, sous plaquettes.

COMPOSITION

Comprimé pour suspension buvable :	*p cp*
Roxithromycine	50 mg

Excipients : macrogol 6000, copolymère d'acide méthacrylique (Eudragit L), hydroxyde de sodium, citrate de triéthyle, talc, cellulose microcristalline, polyvidone, acide fumarique, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, arôme réglisse (glycyrrhizinate d'ammonium pentahydraté, huile essentielle d'anis, huile essentielle d'eucalyptus, huile essentielle de menthe, vanilline, maltodextrine), arôme fraise (butyrate d'éthyle, isovalérate d'éthyle, n-hexanol, isovalérate d'isoamyle, heptanoate de méthyle, gomme arabique, maltodextrine, lactose), stéarate de magnésium.

Comprimé :	*p cp*
Roxithromycine	150 mg

Excipients : hydroxypropylcellulose, polyoxyéthylène-polyoxypropylèneglycol (Pluronic F68), polyvidone-excipient, silice colloïdale anhydre (aérosil 200), stéarate de magnésium, talc, amidon de maïs. *Enrobage :* méthylhydroxypropylcellulose 6 CPS, glucose anhydre, dioxyde de titane, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la roxithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez les sujets :
  - sans facteurs de risques,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués, quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections génitales non gonococciques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes (comprimé à 150 mg) :

300 mg par jour, soit 1 comprimé à 150 mg, matin et soir, de préférence avant les repas.

Durée de traitement : la durée de traitement des angines est de 10 jours.

Enfants (comprimé sécable pour suspension buvable à 50 mg) :

La posologie est de 5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises par voie orale (la dose moyenne utilisée dans les essais cliniques pédiatriques a été de 6 mg/kg/jour).

Soit, en fonction du poids de l'enfant :

- Enfants de 6 à 11 kg : ½ comprimé matin et soir.
- Enfants de 12 à 23 kg : 1 comprimé matin et soir.
- Enfants de 24 à 40 kg : 2 comprimés matin et soir.

Le traitement ne sera pas prolongé au-delà de 10 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les angines, la durée de traitement est de 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimé pour suspension buvable à 50 mg :

Mettre le demi-comprimé ou le comprimé dans la cuillère contenue dans l'étui, remplie d'eau et attendre 30 à 40 secondes que le comprimé se désagrège. Administrer la suspension à l'enfant et lui faire boire ensuite un peu d'eau.

La roxithromycine sera administrée de préférence avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients (cf Composition).
- En association avec :
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : dihydroergotamine, ergotamine (cf Interactions) ;
  - la colchicine (cf Interactions) ;
  - le cisapride (cf Interactions).
- Femme qui allaite un enfant traité par cisapride (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la roxithromycine n'est pas recommandée. En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la roxithromycine doit être utilisée avec précaution. Si l'administration est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie.

Insuffisance rénale :

L'élimination rénale de la molécule active et de ses métabolites est faible (10 % de la dose orale), ce qui permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.

Sujet âgé :

Chez les sujets âgés, la demi-vie est allongée. Cependant, après administration répétée de 150 mg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques maximales et l'aire sous la courbe, à l'état d'équilibre entre 2 prises de roxithromycine, ne sont pas différentes de celles obtenues chez les sujets jeunes.

Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les sujets âgés.

Durée du traitement chez l'enfant (comprimé pour suspension buvable à 50 mg) :

Dans la mesure où chez le jeune animal ont été observées à des doses au moins 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques des anomalies du cartilage de conjugaison, il est recommandé de limiter la posologie à 5-8 mg/kg/jour pendant une période maximale de 10 jours.

Association avec les alcaloïdes ergotés :

Une vasoconstriction sévère (ergotisme) avec possible nécrose des extrémités a été rapportée avec les macrolides en cas d'association avec les alcaloïdes ergotés vasoconstricteurs. Il est nécessaire de vérifier l'absence d'un traitement par ces alcaloïdes avant toute prescription de roxithromycine (cf Contre-indications, Interactions).

La prise concomitante de roxithromycine avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques est déconseillée (cf Interactions).

Réactions bulleuses graves :

Des cas de réactions bulleuses graves telles que syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell ont été rapportés avec la roxithromycine (cf Effets indésirables). Si le patient présente des symptômes ou des signes de syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (par exemple éruption cutanée progressive souvent avec des cloques ou lésions des muqueuses), Rulid doit être arrêté.

Excipients à effet notoire :

Comprimé pour suspension buvable à 50 mg :

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 0,473 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Comprimé à 150 mg :

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Allongement de l'intervalle QT :

Dans certaines conditions, les macrolides incluant la roxithromycine, ont la possibilité d'allonger l'intervalle QT. Par conséquent, la roxithromycine devra être utilisée avec précaution chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital, des conditions proarythmiques (exemple : hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée, bradycardie cliniquement significative), et chez les patients recevant des traitements pouvant allonger l'intervalle QT (cf Interactions, Effets indésirables).

Myasthénie :

Comme c'est le cas avec d'autres macrolides, la roxithromycine peut aggraver une myasthénie.

Surveillance clinique en cas de traitement prolongé :

La surveillance de la fonction hépatique, de la fonction rénale et de la formule sanguine est recommandée en particulier en cas de traitement prolongé (par exemple : durée de traitement supérieure à 2 semaines) (cf Effets indésirables).

Infection à Clostridium difficile :

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris la roxithromycine (cf Effets indésirables). Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

Clostridium difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, ces infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques et la roxithromycine devra être arrêtée immédiatement. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Ergotamine, dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine et inhibition de l'élimination hépatique de la dihydroergotamine).

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) (amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, citalopram, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron, dompéridone, dronédarone, dropéridol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévofloxacine, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol) : ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (notamment induite par des médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (notamment induite par des médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Bradycardisant : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Antivitaminique K (acénocoumarol, fluindione, phénindione, warfarine) : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
  Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
  De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.
- Atorvastatine, simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiants.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine et autres digitaliques : augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption. Surveillance clinique (symptomatologie et contrôle ECG) et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt. Cette surveillance clinique est obligatoire s'il survient les symptômes suggérant un surdosage de digitalique. La toxicité cardiaque du digitalique peut se manifester par les symptômes suivants : nausée, vomissement, diarrhée, céphalée ou vertige, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque.

Associations à prendre en compte :

- Midazolam : majoration légère de la sédation.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant. Toutefois, ceci ne requiert généralement pas de modification de la posologie usuelle.
- La roxithromycine est un inhibiteur faible du CYP3A4. Elle peut diminuer jusqu'à 2 fois l'élimination des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A. La prudence est de rigueur lorsque la roxithromycine est co-prescrite avec un médicament métabolisé par le CYP3A (tel que rifabutine et bromocriptine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les comprimés pour suspension buvable à 50 mg sont destinés à l'enfant. Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants (valables pour les 2 dosages).

GROSSESSE :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la roxithromycine au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes, bien que les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique à des doses supérieures à 200 mg/kg/j ou 40 fois la dose thérapeutique chez l'homme.

ALLAITEMENT :

Le passage de la plupart des macrolides dans le lait maternel est documenté, avec des concentrations dans le lait égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant, les quantités ingérées par le nouveau-né restent faibles au regard des posologies pédiatriques.

Le risque majeur consiste en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement (ou le médicament).

En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de macrolides à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous récapitule les effets indésirables identifiés durant les essais cliniques et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance, par catégorie de système et d'organe et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies en appliquant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; et fréquence indéterminée (impossible à estimer à partir de données disponibles).

Classe par système et organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et Infestations	
Fréquence indéterminée	Surinfection (en cas d'utilisation prolongée) : colite à *Clostridium difficile* (colite pseudomembraneuse) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du tissu lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Fréquence indéterminée	Thrombopénie, neutropénie, agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme, de réactions anaphylactoïdes, choc anaphylactique
Troubles psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Hallucinations, état confusionnel (confusion)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Fréquence indéterminée	Paresthésies, agueusie, dysgueusie, parosmie, anosmie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, gastralgie, diarrhées
Fréquence indéterminée	Diarrhée sanglante, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Ictère, hépatite cholestatique ou cytolytique aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau ou du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Réactions bulleuses dont érythèmes polymorphes, urticaire
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), purpura, angiœdème
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation des transaminases ASAT et des ALAT, augmentation des phosphatases alcalines sériques
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Surdité transitoire, hypoacousie, vertige, acouphène
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Conduite en cas de surdosage :

Lavage gastrique et traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA06 ; J : anti-infectieux).

La roxithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae,* entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram − : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis,* campylobacter, *legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella,* leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram − : *haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram − : *acinetobacter,* entérobactéries, *pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

La roxithromycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*

La roxithromycine a *in vitro* une activité modérée sur *Mycobacterium avium.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité :

Une étude de biodisponibilité comparant le sachet à 50 mg et le comprimé à 50 mg pour suspension buvable a montré que les 2 formes sont bioéquivalentes en terme de quantité de produit absorbé.

Une étude de bioéquivalence a montré qu'il y avait bioéquivalence entre les formes sachet à 50 mg, comprimé à 50 mg et comprimé à 150 mg.

La forme comprimé à 100 mg étant homothétique à la forme comprimé à 150 mg, il n'a pas été effectué d'étude de bioéquivalence.

Absorption :

L'absorption est rapide. La roxithromycine se révèle stable en milieu acide et l'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 15^e^ minute ; le pic sérique se situe à 2,2 heures après la prise de 150 mg à jeun chez l'adulte, et à 1,6 heure après la prise de 2,5 mg/kg à jeun chez l'enfant. Il a été montré que la prise d'un comprimé ¼ d'heure avant le repas n'entraîne pas de modification de la pharmacocinétique chez le sujet sain.

Distribution :

Les paramètres pharmacocinétiques, après prise unique d'un comprimé chez le sujet normal, sont les suivants :

- concentration plasmatique maximale en moyenne : 6,6 mg/l,
- concentration (12 heures après une prise) en moyenne : 1,8 mg/l,
- demi-vie d'élimination moyenne : 10,5 heures.

Après administration de doses répétées chez le sujet normal (150 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours), au niveau plasmatique, l'état d'équilibre est atteint entre le 2^e^ et le 4^e^ jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont les suivantes :

- concentration maximale : 9,3 mg/l,
- concentration minimale : 3,6 mg/l.

En raison de l'absence d'accumulation du produit, la dose journalière peut donc être donnée en 2 prises, à 12 heures d'intervalle, ce qui assure une concentration plasmatique de l'antibiotique efficace sur les germes sensibles pendant 24 heures.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la roxithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Diffusion tissulaire :

Bonne, notamment dans le tissu pulmonaire, les amygdales, le tissu prostatique, 6 h et 12 h après prises répétées de roxithromycine.

- Liaison aux protéines plasmatiques : 96 % ; la roxithromycine se fixe essentiellement sur l'alpha-1-glycoprotéine acide. Cette liaison est saturable et diminue pour une concentration de roxithromycine supérieure à 4 mg/l.
- Il a été constaté un très faible passage de la roxithromycine dans le lait : inférieur à 0,05 % de la quantité présente dans la dose administrée.

Biotransformation :

La roxithromycine est relativement peu biotransformée (par le CYP3A), plus de la moitié du produit étant excrété inchangé. Trois structures ont été identifiées dans l'urine et les matières fécales : la descladinose roxithromycine, dérivé le plus abondant, et les N-mono et N-didéméthyl roxithromycine, métabolites mineurs. Les proportions de roxithromycine et de ses trois dérivés sont voisines dans l'urine et les matières fécales.

Sur la base d'études in vitro, la roxithromycine a démontré une inhibition faible du CYP3A, mais n'a pas inhibé les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Élimination :

L'élimination est essentiellement fécale : après administration orale de roxithromycine ^{14}C, la radioactivité urinaire ne représente en 72 heures que 12 % de l'ensemble excrété dans l'urine et les matières fécales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimé à 150 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Comprimé pour suspension buvable à 50 mg : Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE IAMM :

3400933953645 (1995, RCP rév 02.10.17) 10 cp p susp buv à 50 mg.
3400934373299 (1995, RCP rév 02.10.17) 16 cp p susp buv à 50 mg.
3400932903818 (1986, RCP rév 07.07.17) 10 cp à 150 mg.
3400933761318 (1994, RCP rév 07.07.17) 16 cp à 150 mg.

Prix : 4,81 € (10 comprimés p susp buv à 50 mg).
7,94 € (16 comprimés p susp buv à 50 mg).
7,55 € (10 comprimés à 150 mg).
12,35 € (16 comprimés à 150 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

RYDAPT ®

midostaurine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 25 mg (oblongue, orange clair, portant l'inscription « PKC NVR » en rouge, dimensions approximatives de 25,4 x 9,2 mm) : Boîtes de 112 (4 boîtes de 28), sous plaquettes de 4.

COMPOSITION

	p caps
Midostaurine	25 mg

Excipients : Contenu de la capsule : hydroxystéarate de macrogolglycérol, macrogol, éthanol anhydre, mono-di-triglycérides d'huile de maïs, tocophérol, tout rac-alpha. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), eau purifiée. *Encre d'impression :* carmin (E120), hypromellose, propylène glycol.
Excipients à effet notoire : éthanol anhydre (83 mg/caps), hydroxystéarate de macrogolglycérol (415 mg/caps).

DC INDICATIONS

Rydapt est indiqué :

- dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par Rydapt en monothérapie (cf Posologie/Mode d'administration) ;
- dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Rydapt doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Chez les patients présentant une LAM, la mutation du gène FLT3 (duplication interne en tandem [ITD] ou domaine tyrosine kinase [TKD]) doit être confirmée au moyen d'un test validé avant le début du traitement par midostaurine.

POSOLOGIE :

Rydapt doit être pris par voie orale, deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Les capsules doivent être prises avec des aliments (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Un traitement antiémétique peut être administré à titre préventif, conformément aux pratiques médicales locales et selon la tolérance du patient.

LAM :

La dose de Rydapt recommandée est de 50 mg deux fois par jour, par voie orale.

Rydapt est administré aux jours 8 à 21 des cycles de chimiothérapie d'induction et de consolidation, puis pour les patients en rémission complète, tous les jours comme traitement d'entretien en monothérapie jusqu'à la survenue d'une rechute pour une durée maximale de 12 cycles de 28 jours chacun (cf Indications). Chez les

patients qui vont recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le traitement par Rydapt doit être interrompu 48 heures avant de débuter le protocole de conditionnement de la greffe.

Modifications de la dose dans la LAM :

Les recommandations concernant les modifications de la dose de Rydapt chez les patients atteints de LAM sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations d'interruption, de réduction et d'arrêt de l'administration de Rydapt chez les patients présentant une LAM

Phase	
Critères	Administration de Rydapt
Induction, consolidation et entretien	
Infiltrats pulmonaires de Grade 3/4	Interrompre Rydapt pour le reste du cycle. Reprendre Rydapt à la même dose après retour des infiltrats à un Grade ⩽ 1.
Autres toxicités non hématologiques de Grade 3/4	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que les toxicités liées à Rydapt soient de Grade ⩽ 2, puis reprendre Rydapt.
Intervalle QTc > 470 ms et ⩽ 500 ms	Diminuer la dose de Rydapt à 50 mg une fois par jour pendant le reste du cycle. Reprendre Rydapt à la dose initiale au cycle suivant si l'intervalle QTc est ⩽ 470 ms au début de ce cycle. Sinon, poursuivre Rydapt à 50 mg/jour.
Intervalle QTc > 500 ms	Différer ou interrompre le traitement par Rydapt pour le reste du cycle. Si l'intervalle QTc est ⩽ 470 ms juste avant le prochain cycle, reprendre Rydapt à la dose initiale. Si l'intervalle QTc ne s'est pas normalisé à temps pour le cycle suivant, ne pas administrer Rydapt pendant ce cycle. Le traitement par Rydapt peut être suspendu pendant le nombre de cycles nécessaire, jusqu'à normalisation de l'intervalle QTc.
Entretien uniquement	
Neutropénie de Grade 4 (NAN < 0,5 x 10^9/l)	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit ⩾ 1,0 x 10^9/l, puis reprendre à la dose de 50 mg deux fois par jour. Si la neutropénie (NAN < 1,0 x 10^9/l) persiste > 2 semaines et qu'un lien avec Rydapt est suspecté, arrêter Rydapt.
Toxicité de Grade 1/2 persistante	Une toxicité de Grade 1 ou 2 persistante jugée intolérable par le patient peut justifier une interruption de traitement jusqu'à 28 jours.
NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles.	

MSA, MS-AHM et LM :

La dose initiale de Rydapt recommandée est de 100 mg deux fois par jour, par voie orale.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Modifications de la dose dans la MSA, la MS-AHM et la LM :

Les recommandations concernant les modifications de la dose de Rydapt chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations d'interruption, de réduction et d'arrêt de l'administration de Rydapt chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM

Critères	Administration de Rydapt
NAN < 1,0 x 10^9/l attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou NAN inférieur à 0,5 x 10^9/l attribué à Rydapt chez les patients ayant un NAN initial de 0,5-1,5 x 10^9/l	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit ⩾ 1,0 x 10^9/l, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si le NAN reste bas pendant une durée > 21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Numération plaquettaire inférieure à 50 x 10^9/l attribuée à Rydapt chez les patients sans MCL, ou numération plaquettaire inférieure à 25 x 10^9/l chez les patients ayant une numération plaquettaire initiale de 25-75 x 10^9/l	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 50 x 10^9/l, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si la numération plaquettaire reste basse pendant une durée > 21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/l attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou une anémie attribuée à Rydapt mettant en jeu le pronostic vital chez les patients ayant un taux d'hémoglobine initial de 8-10 g/l	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit supérieur ou égal à 8 g/l, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si le taux d'hémoglobine reste bas pendant une durée > 21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Nausées de Grade 3/4 et/ou vomissements persistants malgré un traitement antiémétique	Interrompre Rydapt pendant 3 jours (6 doses), puis reprendre à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter progressivement la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour.
Autres toxicités non hématologiques de Grade 3/4	Interrompre Rydapt jusqu'au retour des effets indésirables à un Grade ⩽ 2, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si la toxicité n'est pas revenue à un Grade ⩽ 2 dans les 21 jours, ou si une toxicité sévère réapparaît à une dose réduite de Rydapt.
NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles. Sévérité CTCAE : Grade 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés ; 3 = symptômes sévères ; 4 = symptômes mettant en jeu le pronostic vital.	

Oubli de doses :

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra prendre la dose suivante à l'heure prévue.

En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire de Rydapt, mais doit prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Populations particulières :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf Pharmacocinétique). Dans la LAM, les données concernant l'utilisation de la midostaurine chez les patients âgés de 60-70 ans sont limitées et il n'y a pas de données chez les patients de plus de 70 ans. Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, Rydapt ne doit être utilisé que chez les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive avec un score de performance suffisant et sans comorbidités associées.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est limitée et on ne dispose d'aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B) (cf Pharmacocinétique). Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Leucémie aiguë promyélocytaire :

Rydapt n'a pas été étudié chez les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population de patients.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Rydapt chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacodynamie). Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rydapt est utilisé par voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées, ceci afin de s'assurer que la dose correcte a été prise et afin d'éviter le goût désagréable du contenu de la capsule.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, l'enzalutamide, la phénytoïne (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Neutropénie et infections :

Une neutropénie est survenue chez des patients recevant Rydapt en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (cf Effets indésirables). Dans les études menées sur la MSA, la MS-AHM ou la LM, la neutropénie sévère (NAN < 0,5 x 10^9/l) était généralement réversible après l'interruption du traitement par Rydapt jusqu'au retour à des valeurs normales et après l'arrêt du traitement. La numération des globules blancs doit être surveillée régulièrement, en particulier au début du traitement.

Chez les patients développant une neutropénie sévère inexpliquée, il est recommandé d'interrompre le traitement par Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit ⩾ 1,0 x 10^9/l, comme indiqué dans les Tableaux 1 et 2. Il est recommandé d'arrêter Rydapt chez les patients qui développent une neutropénie sévère récurrente ou prolongée suspectée d'être liée à Rydapt (cf Posologie/Mode d'administration).

Toute infection grave active doit être maîtrisée avant le début de la monothérapie par Rydapt. Il convient de surveiller les signes et symptômes d'infection chez les patients, y compris les infections liées aux dispositifs médicaux, et si un diagnostic d'infection est posé, un traitement approprié doit être initié rapidement, incluant si nécessaire l'arrêt de Rydapt.

Dysfonctionnement cardiaque :

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ont été exclus des études cliniques. Dans les études sur la MSA, la MS-AHM et la LM, des dysfonctionnements cardiaques, comme une insuffisance cardiaque congestive (ICC) (avec certains cas d'issue fatale) et des diminutions transitoires de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), sont survenus. Dans l'étude randomisée sur la LAM, il n'a pas été observé de différence en ce qui concerne l'ICC entre les bras Rydapt + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie. Chez les patients à risque, il convient d'utiliser Rydapt avec prudence et de surveiller étroitement le patient en évaluant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si cliniquement indiqué (au début et pendant le traitement).

Une augmentation de la fréquence des cas d'allongement de l'intervalle QTc a été relevée chez les patients traités par midostaurine (cf Effets indésirables), cependant, l'origine mécanistique de cette observation n'est pas connue. La prudence est requise en cas d'administration de la midostaurine chez des patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QTc (ex. administration concomitante de médicaments et/ou déséquilibres électrolytiques). La surveillance de l'intervalle QTc à l'ECG doit être envisagée lorsque Rydapt est administré en association avec des médicaments qui sont susceptibles de prolonger l'intervalle QTc.

Toxicité pulmonaire :

Des pneumopathies interstitielles (PI) et des pneumopathies inflammatoires, dans certains cas fatales, sont survenues chez des patients traités par Rydapt en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. L'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs d'une PI ou d'une pneumopathie inflammatoire doit être surveillée et Rydapt doit être arrêté chez les patients qui présentent des symptômes pulmonaires évocateurs de PI ou de pneumopathie inflammatoire ⩾ Grade 3 (NCI CTCAE).

Toxicité embryofœtale et allaitement :

Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus ; il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'effectuer un test de grossesse dans les 7 jours avant le début du traitement par Rydapt et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Rydapt et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement. Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent utiliser en plus une méthode contraceptive de barrière.

En raison du risque d'effets indésirables graves de Rydapt chez les enfants nourris au lait maternel, les femmes doivent arrêter l'allaitement pendant leur traitement par Rydapt et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Insuffisance hépatique sévère :

La prudence est requise en cas d'administration de la midostaurine chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère et ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale sévère :

La prudence est requise en cas d'administration de la midostaurine chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale et ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité (cf Pharmacocinétique).

Interactions :

La prudence est requise lors de la prescription concomitante de la midostaurine avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4, incluant entre autres, les antifongiques (ex. kétoconazole), certains antiviraux (ex. ritonavir), les antibiotiques de la famille des macrolides (ex. clarithromycine) et la néfazodone car ces produits peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la midostaurine particulièrement lors d'une initiation ou d'une reprise du traitement par midostaurine (cf Interactions). Il faut privilégier les médicaments qui ne sont pas de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique satisfaisante, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe de toxicité lié à la midostaurine.

Excipients :

Rydapt contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol, qui peut provoquer des maux d'estomac et des diarrhées.

Une dose de 100 mg de Rydapt contient approximativement 14 % vol. d'éthanol anhydre, ce qui correspond à 333 mg d'alcool. Ceci équivaut à 8,4 ml de bière ou 3,5 ml de vin. L'alcool peut être nocif pour les patients ayant des problèmes liés à l'alcool, une épilepsie ou des problèmes hépatiques ou au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

DC INTERACTIONS

La midostaurine est fortement métabolisée dans le foie, principalement par les enzymes du CYP3A4, qui peuvent être soit induites, soit inhibées, par un certain nombre de médicaments pris de façon concomitante.

Effet d'autres médicaments sur Rydapt :

Les médicaments ou substances connus pour affecter l'activité du CYP3A4 peuvent avoir une influence sur les concentrations plasmatiques de la midostaurine et donc la sécurité et/ou l'efficacité de Rydapt.

Inducteurs puissants du CYP3A4 :

L'administration concomitante de Rydapt avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la carbamazépine, la rifampicine, l'enzalutamide, la phénytoïne, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) est contre-indiqué (cf Contre-indications). Les inducteurs puissants du CYP3A4 entraînent une diminution de l'exposition à la midostaurine et à ses métabolites actifs (CGP52421 et CGP62221). Dans une étude conduite chez des sujets sains, la co-administration de la rifampicine (600 mg par jour) - un puissant inducteur du CYP3A4 - à l'état d'équilibre avec une dose unique de 50 mg de midostaurine a diminué la C_{max} de la midostaurine de 73 % et l'ASC_{inf} de 96 % en moyenne. Le CGP62221 a présenté des caractéristiques similaires. L'ASC_{last} moyenne du CGP52421 a diminué de 60 %.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations sanguines de midostaurine. Dans une étude menée chez 36 sujets sains, la co-administration de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) à l'état d'équilibre, avec une seule dose de 50 mg de midostaurine a conduit à une augmentation significative de l'exposition à la midostaurine (augmentation de la C_{max} d'un facteur 1,8 et de l'ASC_{inf} d'un facteur 10), et à une augmentation d'un facteur 3,5 de l'ASC_{inf} du CGP62221, tandis que les C_{max} des métabolites actifs (CGP62221 et CGP52421) ont diminué de moitié (cf Pharmacocinétique). À l'état d'équilibre de la midostaurine (50 mg deux fois par jour pendant 21 jours), avec l'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) à l'état d'équilibre chez un sous-groupe de patients (N = 7), l'exposition à la midostaurine à l'état d'équilibre (C_{min}) était augmentée d'un facteur 2,09. La C_{min} du CGP52421 était augmentée d'un facteur 1,3 alors qu'aucun effet significatif sur l'exposition au CGP62221 n'était observé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de Rydapt sur d'autres médicaments :

In vivo, la midostaurine n'est pas un inhibiteur du CYP3A4. Les propriétés pharmacocinétiques du midazolam (substrat sensible du CYP3A4) n'étaient pas affectées après l'administration de midostaurine pendant trois jours chez des sujets sains.

D'après les données *in vitro*, la midostaurine et/ou ses métabolites sont des inhibiteurs potentiels du CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 et du CYP3A4/5.

D'après les données *in vitro*, la midostaurine et/ou ses métabolites sont des inducteurs potentiels du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4. La midostaurine a inhibé *in vitro* OATP1B1, BCRP et la P-glycoprotéine (P-gp) (cf Pharmacocinétique). Les données d'auto-induction de la midostaurine à dose répétée *in vivo* et l'augmentation des niveaux de 4β-OH cholestérol plasmatique suggèrent que la midostaurine pourrait être à minima un inducteur modéré du CYP3A4 *in vivo*.

Aucune étude *in vivo* n'a été conduite pour rechercher une induction ou une inhibition des enzymes et des transporteurs par la midostaurine et ses métabolites actifs. Les médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats du CYP1A2 (ex. tizanidine), CYP2D6 (ex. codéine), CYP2C8 (ex. paclitaxel), CYP2C9 (ex. warfarine), CYP2C19 (ex. oméprazole), CYP2E1 (ex. chlorzoxazone), CYP3A4/5 (ex. tacrolimus), CYP2B6 (ex. efavirenz), P-gp (ex. paclitaxel), BCRP (ex. atorvastatine) ou OATP1B1 (ex. digoxine) doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante avec la midostaurine, et peuvent nécessiter un ajustement de la dose pour maintenir une exposition optimale (cf Pharmacocinétique).

On ne sait pas actuellement si la midostaurine peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, c'est pourquoi les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent utiliser en plus une méthode contraceptive de barrière (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Interactions avec les aliments :

Chez les sujets sains, l'absorption de la midostaurine (ASC) était augmentée de 22 % en moyenne lorsque Rydapt était co-administré avec un repas standard, et de 59 % en moyenne lors d'une co-administration avec un repas riche en matières grasses. Le pic de concentration de la midostaurine (C_{max}) était diminué de 20 % avec un repas standard et de 27 % avec un repas riche en matières grasses par rapport à un estomac vide (cf Pharmacocinétique).

Il est recommandé d'administrer Rydapt avec de la nourriture.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études animales ont montré que la midostaurine nuit au développement du fœtus. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actives d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement par Rydapt et d'utiliser une contraception efficace (méthodes qui permettent des taux de grossesse inférieurs à 1 %) lors de l'utilisation de Rydapt et pendant au moins 4 mois après avoir arrêté le traitement par Rydapt. On ne sait pas actuellement si la midostaurine peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, c'est pourquoi les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent utiliser en plus une méthode contraceptive de barrière.

GROSSESSE :

La midostaurine peut nuire au développement du fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les études de

reproduction chez les rats et les lapins ont démontré que la midostaurine est fœtotoxique (cf Sécurité préclinique). Rydapt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la midostaurine ou ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait humain. Les données disponibles chez l'animal ont montré que la midostaurine et ses métabolites actifs passent dans le lait des rates allaitantes. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Rydapt et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de Rydapt sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré une altération de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rydapt a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et des vertiges ont été rapportés chez des patients traités par Rydapt ; cela doit être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

LAM :

L'évaluation de la sécurité d'emploi de Rydapt (50 mg deux fois par jour) chez des patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3 repose sur une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, incluant 717 patients. La durée médiane globale d'exposition était de 42 jours (comprise entre 2 et 576 jours) pour les patients du bras Rydapt plus chimiothérapie standard versus 34 jours (comprise entre 1 et 465 jours) pour les patients du bras placebo plus chimiothérapie standard. Pour les 205 patients (120 dans le bras Rydapt et 85 dans le bras placebo) entrés dans la phase d'entretien, la durée médiane d'exposition pendant la phase d'entretien était de 11 mois dans les deux bras (de 16 à 520 jours pour les patients du bras Rydapt et de 22 à 381 jours pour les patients du bras placebo).

Les effets indésirables les plus fréquents dans le bras Rydapt étaient les suivants : neutropénie fébrile (83,4 %), nausées (83,4 %), dermatite exfoliatrice (61,6 %), vomissements (60,7 %), céphalées (45,9 %), pétéchies (35,8 %) et pyrexie (34,5 %). Les effets indésirables de Grade 3/4 les plus fréquents étaient : neutropénie fébrile (83,5 %), lymphopénie (20,0 %), infection liée au dispositif (15,7 %), dermatite exfoliatrice (13,6 %), hyperglycémie (7,0 %) et nausées (5,8 %). Les anomalies de laboratoire les plus fréquentes étaient la diminution de l'hémoglobine (97,3 %), la diminution du NAN (86,7 %), l'augmentation de l'ALAT (84,2 %), l'augmentation de l'ASAT (73,9 %) et l'hypokaliémie (61,7 %). Les anomalies de Grade 3/4 les plus fréquentes étaient la diminution du NAN (85,8 %), la diminution de l'hémoglobine (78,5 %), l'augmentation de l'ALAT (19,4 %) et l'hypokaliémie (13,9 %).

Des effets indésirables graves sont survenus à des fréquences similaires chez les patients du bras Rydapt et chez les patients du bras placebo. L'effet indésirable grave le plus fréquent dans les deux bras était la neutropénie fébrile (16 %).

Des arrêts de traitement dus à un effet indésirable sont survenus chez 3,1 % des patients du bras Rydapt versus 1,3 % des patients du bras placebo. L'effet indésirable de Grade 3/4 le plus fréquent conduisant à l'arrêt dans le bras Rydapt était la dermatite exfoliatrice (1,2 %).

Profil de sécurité pendant la phase d'entretien :

Le Tableau 3 fournit l'incidence des effets indésirables sur la durée totale de l'étude, mais lorsque la phase d'entretien (Rydapt en monothérapie ou placebo) était évaluée séparément, une différence de type et de sévérité des effets indésirables était observée. L'incidence globale des effets indésirables pendant la phase d'entretien était plus faible d'une manière générale que pendant la phase d'induction et la phase de consolidation. La survenue des effets indésirables était cependant plus élevée dans le bras Rydapt que dans le bras placebo pendant la phase d'entretien. Pendant la phase d'entretien les effets indésirables plus fréquemment observés dans le bras midostaurine par rapport au bras placebo étaient les nausées (46,4 % versus 17,9 %), l'hyperglycémie (20,2 % versus 12,5 %), les vomissements (19 % versus 5,4 %) et l'allongement de l'intervalle QT (11,9 % versus 5,4 %).

La plupart des anomalies hématologiques signalées sont survenues pendant la phase d'induction et de consolidation, lorsque les patients recevaient Rydapt ou un placebo en association avec une chimiothérapie. Les anomalies hématologiques de Grade 3/4 les plus fréquentes signalées chez les patients pendant la phase d'entretien par Rydapt étaient une diminution du NAN (20,8 % versus 18,8 %) et une leucopénie (7,5 % versus 5,9 %).

Les effets indésirables rapportés pendant la phase d'entretien ont conduit à des arrêts de traitement chez 1,2 % des patients dans le bras Rydapt et aucun dans le bras placebo.

MSA, MS-AHM et LM :

Le profil de tolérance de Rydapt (100 mg deux fois par jour) en monothérapie chez des patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM a été évalué chez 142 patients dans deux études multicentriques, à un seul bras, menées en ouvert. La durée médiane d'exposition à Rydapt était de 11,4 mois (comprise entre 0 et 81 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : nausées (82 %), vomissements (68 %), diarrhées (51 %), œdème périphérique (35 %) et fatigue (31 %). Les effets indésirables de Grade 3/4 les plus fréquents étaient : fatigue (8,5 %), sepsis (7,7 %), pneumonie (7 %), neutropénie fébrile (7 %) et diarrhée (6,3 %). Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes étaient : hyperglycémie (93,7 %), augmentation de la bilirubine totale (40,1 %), augmentation de la lipase (39,4 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase - ASAT - (33,8 %) et augmentation de l'alanine aminotransférase - ALAT - (33,1 %), et les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient : une diminution de la numération absolue des lymphocytes (73,2 %) et une diminution du NAN (58,5 %). Les anomalies biologiques de Grade 3/4 les plus fréquentes étaient une diminution du nombre absolu de lymphocytes (45,8 %), une diminution du NAN (26,8 %), une hyperglycémie (19 %), et une augmentation de la lipase (17,6 %).

Des modifications de la dose (interruption ou ajustement) dues aux effets indésirables ont concerné 31 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une modification de la dose (incidence ⩾ 5 %) étaient des nausées et des vomissements.

Des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement sont survenus chez 9,2 % des patients. Les plus fréquents (incidence ⩾ 1 %) étaient la neutropénie fébrile, les nausées, les vomissements et l'épanchement pleural.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, avec l'effet indésirable le plus fréquent apparaissant en premier, en utilisant la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

LAM :

Le Tableau 3 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables signalés dans l'étude de phase III menée chez des patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3.

Tableau 3 : Effets indésirables observés dans l'étude clinique sur la LAM

Effet indésirable	Tout Grade	Grade 3/4	Catégorie de fréquence
	Rydapt + chimio N = 229[(1)] %	Rydapt + chimio N = 345[(1)] %	
Infections et infestations			
Infection liée à un dispositif	24	15,7	Très fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures	5,2	0,6	Fréquent
Sepsis neutropénique	0,9	3,5	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie fébrile	83,4	83,5	Très fréquent
Pétéchies	35,8	1,2	Très fréquent
Lymphopénie	16,6	20	Très fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	15,7	0,6	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperuricémie	8,3	0,6	Fréquent
Affections psychiatriques			
Insomnie	12,2	0	Très fréquent
Affections du système nerveux			
Céphalées	45,9	2,6	Très fréquent
Syncope	5,2	4,6	Fréquent
Tremblements	3,9	0	Fréquent
Affections oculaires			
Œdème palpébral	3,1	0	Fréquent
Affections cardiaques			
Hypotension artérielle	14,4	5,5	Très fréquent
Tachycardie sinusale	9,6	1,2	Fréquent
Hypertension artérielle	7,9	2,3	Fréquent
Épanchement péricardique	3,5	0,6	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Épistaxis	27,5	2,6	Très fréquent
Douleurs laryngées	11,8	0,6	Très fréquent
Dyspnée	10,9	5,5	Très fréquent
Épanchement pleural	5,7	0,9	Fréquent
Rhinopharyngite	8,7	0	Fréquent
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2,2	2,3	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
Nausées	83,4	5,8	Très fréquent
Vomissements	60,7	2,9	Très fréquent
Stomatite	21,8	3,5	Très fréquent
Douleurs abdominales supérieures	16,6	0	Très fréquent
Hémorroïdes	15,3	1,4	Très fréquent
Gêne anorectale	7	0,9	Fréquent
Gêne abdominale	3,5	0	Fréquent
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			
Dermatite exfoliatrice	61,6	13,6	Très fréquent
Hyperhydrose	14,4	0	Très fréquent
Sécheresse cutanée	7	0	Fréquent
Kératite	6,6	0,3	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Douleurs dorsales	21,8	1,4	Très fréquent
Arthralgies	14	0,3	Très fréquent
Douleurs osseuses	9,6	1,4	Fréquent
Douleurs dans les extrémités	9,6	1,4	Fréquent
Cervicalgies	7,9	0,6	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fièvre	34,5	3,2	Très fréquent
Thrombose sur cathéter	3,5	2	Fréquent
Investigations			
Diminution de l'hémoglobine *	97,3	78,5	Très fréquent
Diminution du NAN *	86,7	85,8	Très fréquent
Augmentation de l'ALAT *	84,2	19,4	Très fréquent
Augmentation de l'ASAT *	73,9	6,4	Très fréquent
Hypokaliémie *	61,7	13,9	Très fréquent
Hyperglycémie	20,1	7	Très fréquent
Hypernatrémie *	20	1,2	Très fréquent
Prolongation du temps de céphaline activée	12,7	2,6	Très fréquent
Hypercalcémie *	6,7	0,6	Fréquent
Prise de poids	6,6	0,6	Fréquent

(1) Pour les sites situés en Amérique du Nord, les effets de tout grade étaient collectés pour 13 effets indésirables pré-définis. Pour tous les autres effets indésirables, seuls les effets de Grades 3 et 4 étaient collectés. Par conséquent, les effets indésirables de tout grade sont résumés seulement pour les patients n'étant pas issus des centres situés en Amérique du Nord, alors que les effets indésirables de Grades 3 et 4 sont résumés pour tous les patients de tous les sites participant à l'étude.

* La fréquence est basée sur les valeurs de laboratoire.

MSA, MS-AHM et LM :

Le Tableau 4 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables basée sur les données groupées de deux études menées chez des patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM.

Tableau 4 : Effets indésirables observés dans les études cliniques sur la MSA, la MS-AHM et la LM

Effet indésirable	Rydapt (100 mg deux fois par jour) N = 142		Catégorie de fréquence
	Tout grade %	Grades 3/4 %	
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	13	2,8	Très fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures	11	1,4	Très fréquent
Pneumonie	8,5	7,0	Fréquent
Sepsis	7,7	7,7	Fréquent
Bronchite	5,6	0	Fréquent
Herpès buccal	4,9	0	Fréquent
Cystite	4,2	0	Fréquent
Sinusite	4,2	0,7	Fréquent
Érysipèle	3,5	1,4	Fréquent
Zona	3,5	0,7	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie fébrile	7,7	7,0	Fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	2,1	0	Fréquent
Choc anaphylactique	0,7	0,7	Peu fréquent
Affections du système nerveux			
Céphalées	26	1,4	Très fréquent
Sensation vertigineuse	13	0	Très fréquent
Troubles de l'attention	7	0	Fréquent
Tremblements	6,3	0	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertiges	4,9	0	Fréquent
Affections vasculaires			
Hypotension artérielle	9,2	2,1	Fréquent
Hématomes	6,3	0,7	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée	18	5,6	Très fréquent
Toux	16	0,7	Très fréquent
Épanchement pleural	13	4,2	Très fréquent
Épistaxis	12	2,8	Très fréquent
Douleurs oropharyngées	4,2	0	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
Nausées	82	5,6	Très fréquent
Vomissements	68	5,6	Très fréquent
Diarrhées	51	6,3	Très fréquent
Constipation	29	0,7	Très fréquent
Dyspepsie	5,6	0	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	4,2	3,5	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdèmes périphériques	35	3,5	Très fréquent
Fatigue	31	8,5	Très fréquent
Pyrexie	27	4,2	Très fréquent
Asthénie	4,9	0,7	Fréquent
Frissons	4,9	0	Fréquent
Œdème	4,2	0,7	Fréquent
Investigations			
Hyperglycémie (à jeun) *	93,7	19,0	Très fréquent
Diminution du nombre absolu de lymphocytes *	73,2	45,8	Très fréquent
Diminution du NAN *	58,5	26,8	Très fréquent
Augmentation de la bilirubine totale *	40,1	4,9	Très fréquent
Augmentation de la lipase *	39,4	17,6	Très fréquent
Augmentation de l'ASAT *	33,8	2,8	Très fréquent
Augmentation de l'ALAT *	33,1	3,5	Très fréquent
Augmentation de l'amylase *	20,4	7,0	Très fréquent
Prise de poids	5,6	2,8	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Contusion	6,3	0	Fréquent
Chute	4,2	0,7	Fréquent

* La fréquence est basée sur les valeurs de laboratoire.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Affections gastro-intestinales :

Des nausées, des vomissements et des diarrhées ont été observés chez les patients atteints de LAM, de MSA, de MS-AHM ou de LM. Chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, ces évènements ont conduit à un ajustement de dose ou à une interruption de traitement chez 26 % des patients et à un arrêt de traitement chez 4,2 % des patients. La plupart des évènements se sont produits dans les 6 premiers mois après le début du traitement et ont été gérés avec des médicaments prophylactiques de support.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas rapportés de surdosage chez l'Homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 600 mg ont été administrées avec une tolérance immédiate acceptable. Les effets indésirables observés étaient des diarrhées, des douleurs abdominales et des vomissements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la midostaurine. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour repérer tout signe ou symptôme évocateur d'effet indésirable, et un traitement symptomatique et de support appropriés doivent être initiés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, Inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE39.

Mécanisme d'action :

La midostaurine inhibe un grand nombre de récepteurs tyrosine kinase, parmi lesquels les FLT3 et KIT kinase. Dans les cellules leucémiques exprimant des récepteurs mutants FLT3 ITD ou TKD ou surexprimant les récepteurs FLT3 de type sauvage, la midostaurine inhibe la signalisation via le récepteur FTL3 et induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Les données *in vitro* indiquent que la midostaurine inhibe les récepteurs KIT porteur de la mutation D816V aux niveaux d'exposition atteints chez les patients (exposition moyenne atteinte supérieure à la CI_{50}). Les données *in vitro* indiquent que les récepteurs KIT non mutés sont inhibés dans une moindre mesure à ces concentrations (exposition moyenne atteinte inférieure à la CI_{50}). La midostaurine interfère avec la signalisation anormale médiée par le KIT D816V et inhibe la prolifération, la survie et la libération d'histamine des mastocytes.

De plus, la midostaurine inhibe plusieurs autres récepteurs tyrosine kinase tels que PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes) ou VEGFR2 (récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), ainsi que les membres de la famille sérine/thréonine kinase PKC (protéine kinase C). La midostaurine se lie au domaine catalytique de ces kinases et inhibe la signalisation mitogène des facteurs de croissance correspondants dans les cellules, entraînant un arrêt de la croissance.

La midostaurine, en association avec des agents chimiothérapeutiques (cytarabine, doxorubicine, idarubicine et daunorubicine) a entraîné une inhibition de croissance synergique dans des lignées cellulaires de LAM exprimant la mutation FLT3-IDT.

Effets pharmacodynamiques :

Deux métabolites majeurs ont été identifiés dans les modèles murins et humains, le CGP62221 et le CGP52421. Dans des essais de prolifération avec des cellules exprimant la mutation FLT3-ITD, le CGP62221 a montré une puissance similaire à celle du composé parent, toutefois le CGP52421 était approximativement 10 fois moins puissant.

Électrophysiologie cardiaque :

Une étude spécifique de l'intervalle QT chez 192 sujets sains à une dose de 75 mg deux fois par jour n'a pas révélé d'allongement cliniquement significatif du QT avec la midostaurine et le CGP62221 mais la durée de l'étude n'était pas suffisante pour estimer les effets sur l'allongement de l'intervalle QTc du métabolite CGP52421 à longue durée d'action. Par conséquent, la modification du QTcF par rapport à sa valeur à l'inclusion en fonction de la concentration de midostaurine et des deux métabolites a été étudiée de manière plus approfondie dans une étude de phase II chez 116 patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM. Aux pics de concentrations C_{min} médians atteints à la dose de 100 mg deux fois par jour, ni la midostaurine, ni le CGP62221, ni le CGP52421 n'ont montré de potentiel de prolongation cliniquement significative du QTcF, car les limites supérieures de la modification prédite à ces niveaux de concentration étaient inférieures à 10 ms (respectivement 5,8, 2,4 et 4,0 ms). Dans cette population de patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM, 25,4 % ont eu au moins un ECG avec un QTcF supérieur à 450 ms et 4,7 % supérieur à 480 ms.

Efficacité clinique :

LAM :

L'efficacité et la sécurité de la midostaurine en association avec une chimiothérapie standard comparativement à un placebo plus chimiothérapie standard et dans le cadre d'un traitement d'entretien en monothérapie ont été étudiées chez 717 patients (âgés de 18 à 60 ans) dans une étude de phase III randomisée en double aveugle. Des patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3 confirmée par un test ont été randomisés (selon un rapport 1/1) pour recevoir la midostaurine 50 mg deux fois par jour (n = 360) ou un placebo (n = 357) de manière séquentielle en association avec une induction standard par daunorubicine (60 mg/m^2 par jour aux jours 1 à 3)/cytarabine (200 mg/m^2 par jour aux jours 1 à 7) et une consolidation par cytarabine à dose élevée (3 g/m^2 toutes les 12 heures aux jours 1, 3, 5), suivi d'un traitement par midostaurine ou placebo continu selon l'affectation initiale pendant un maximum de 12 cycles (28 jours/cycle). L'étude incluait des patients présentant diverses anomalies cytogénétiques liées à la LAM, mais les patients ayant une leucémie promyélocytaire aiguë (M3) ou une LAM secondaire à un traitement étaient exclus. Les patients étaient stratifiés en fonction du statut de mutation FLT3 : TKD, ITD avec rapport allélique < 0,7, et ITD avec rapport allélique ⩾ 0,7.

Les deux groupes de traitement étaient globalement équilibrés en termes de paramètres démographiques et de caractéristiques de la maladie à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 47 ans (compris entre 18 et 60 ans), une majorité de ces patients avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (88,3 %), et la plupart des patients avaient une LAM *de novo* (95 %). Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible, 88,1 % étaient caucasiens. La majorité des patients (77,4 %) avaient des mutations FLT3-ITD, la plupart d'entre eux (47,6 %) avec un ratio allélique faible (< 0,7), et 22,6 % des patients avaient des mutations FLT3-TKD. Quarante-huit pourcent des patients étaient des hommes dans le bras midostaurine et 41 % dans le bras placebo.

Les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont arrêté le traitement à l'étude avant le début du protocole de conditionnement de la greffe de CSH. Le taux global de greffe de CSH était de 59,4 % (214/360) chez les patients du bras midostaurine plus chimiothérapie standard versus 55,2 % (197/357) chez les patients du bras placebo plus chimiothérapie standard. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi de la survie.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie globale (SG), évaluée à partir de la date de randomisation et jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse primaire a été conduite après un suivi minimal d'environ 3,5 ans après la randomisation du dernier patient. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG avec une réduction du risque de décès de 23 % avec midostaurine plus chimiothérapie standard comparativement au placebo plus chimiothérapie standard (voir Tableau 6 et Figure 1).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, non censurée en cas de greffe de CSH

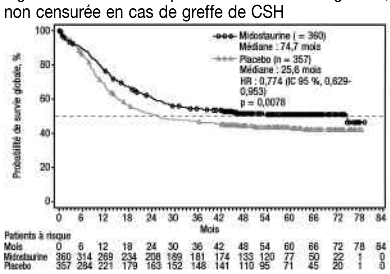

Le critère clé d'évaluation secondaire était la survie sans événement (SSE ; un événement SSE étant défini comme la non-obtention d'une rémission complète (RC) dans les 60 jours suivant le début du traitement défini par le protocole, ou la rechute, ou le décès quelle qu'en soit la cause). Une amélioration statistiquement significative de la SSE a été mise en évidence dans le groupe midostaurine plus chimiothérapie standard comparativement au groupe placebo plus chimiothérapie standard (HR : 0,78 [IC à 95 %, 0,66 à 0,93] p = 0,0024), et une SSE médiane de 8,2 mois et de 3,0 mois respectivement ; voir Tableau 5.

Tableau 5 : Efficacité de la midostaurine dans la LAM

Paramètre d'efficacité	Midostaurine N = 360	Placebo N = 357	HR[a] (IC 95 %)	Valeur p[b]
Survie globale (SG)[1]				
SG médiane en mois (IC 95 %)	74,7 (31,5-NE)	25,6 (18,6-42,9)	0,77 (0,63-0,95)	0,0078
Estimations de Kaplan-Meier à 5 ans (IC 95 %)	0,51 (0,45-0,56)	0,43 (0,38-0,49)		
Survie sans événement (SSE)[2]				
SSE médiane en mois, avec une RC dans les 60 jours suivant le début du traitement (IC 95 %)	8,2 (5,4-10,7)	3,0 (1,9-5,9)	0,78 (0,66-0,93)	0,0024
SSE médiane en mois, avec une RC à n'importe quel moment pendant l'induction (IC 95 %)	10,2 (8,1-13,9)	5,6 (2,9-6,7)	0,73 (0,61-0,87)	0,0001
Survie sans maladie (SSM)				
SSM médiane en mois (IC 95 %)	26,7 (19,4-NE)	15,5 (11,3-23,5)	0,71 (0,55-0,92)	0,0051
Rémission complète (RC)				
Dans les 60 jours suivant le début du traitement (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073[c]
À n'importe quel moment pendant l'induction (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027[c]
Incidence cumulée des rechutes (ICR)				
Médiane (IC à 95 %)	NE (25,7-NE)	17,6 (12,7-46,3)	0,68 (0,52-0,89)	0,0023

(1) Critère principal d'évaluation.
(2) Critère clé d'évaluation secondaire.
NE : Non évalué.
a) Hazard ratio (HR) estimé en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié en fonction du facteur de mutation FLT3 de randomisation.
b) Valeur p unilatérale calculée en utilisant le test du logrank stratifié en fonction du facteur de mutation FLT3 de randomisation.
c) Non significatif.

Une tendance en faveur de la midostaurine était observée pour le taux de RC au jour 60 dans le bras midostaurine (58,9 % versus 53,5 % ; p = 0,073), se maintenant lorsque l'on tenait compte de toutes les RC pendant l'induction (65,0 % versus 58,0 % ; p = 0,027). En outre, chez les patients ayant obtenu une rémission complète pendant l'induction, l'incidence cumulée des rechutes à 12 mois était de 26 % dans le bras midostaurine versus 41 % dans le bras placebo.

Les analyses de sensibilité de la SG et de la SSE en cas de censure au moment d'une greffe de CSH indiquaient également un bénéfice clinique de la midostaurine plus chimiothérapie standard comparativement au placebo.

Les résultats de SG avec ou sans greffe de CSH sont présentés dans la Figure 2. En ce qui concerne la SSE en considérant les rémissions complètes dans les 60 jours suivant le début du traitement ; le HR était de 0,602 (IC à 95 % : 0,372 ; 0,974) pour les patients ayant reçu une greffe de CSH et de 0,827 [IC à 95 % : 0,689 ; 0,993]) en l'absence de greffe de CSH, ces résultats étant en faveur de la midostaurine.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la LAM avec ou sans greffe de CSH

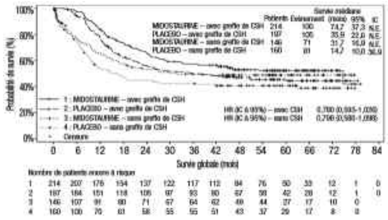

Une analyse de sous-groupe n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice de SG apparent pour les femmes, cependant, un bénéfice du traitement a été observé chez les femmes pour tous les critères secondaires d'efficacité (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Présentation de la SG, la SSE, des RC, de la SSM et de l'ICR en fonction du sexe chez les patients atteints de LAM

Critère	Global IC à 95 %	Hommes IC à 95 %	Femmes IC à 95 %
SG (HR)	0,774 (0,629-0,953)	0,533 (0,392-0,725)	1,007 (0,757-1,338)
SSE (RC induction) (HR)	0,728 (0,613-0,866)	0,660 (0,506-0,861)	0,825 (0,656-1,037)
RC induction (OR)	0,743* (0,550-1,005)	0,675* (0,425-1,072)	0,824* (0,552-1,230)
SSM (RC induction) (HR)	0,663 (0,516-0,853)	0,594 (0,408-0,865)	0,778 (0,554-1,093)
ICR (RC induction) (HR)	0,676 (0,515-0,888)	0,662 (0,436-1,006)	0,742 (0,516-1,069)

* L'odds ratio est calculé de la manière suivante (Absence de rémission complète sous traitement/rémission complète sous traitement)/(Absence de rémission complète sous placebo/rémission complète sous placebo).
HR = Hazard ratio ; OR = odds ratio.

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de 60 à 70 ans ont été évaluées dans une étude académique de phase II, à un seul bras, de la midostaurine en association à une chimiothérapie intensive d'induction et de consolidation avec greffe allogénique de CSH et en traitement d'entretien en monothérapie chez les patients présentant une LAM avec mutation FLT3-ITD. Sur la base d'une analyse intérimaire, le taux de survie sans évènement à 2 ans (critère primaire) était de 27,1 % (IC à 95 % : 16,6 ; 44,1) et la médiane de la SG était de 15,5 mois chez les patients âgés de plus de 60 ans (46 patients sur 145).

MSA, MS-AHM et LM :

L'efficacité de la midostaurine chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM, collectivement désignées par le terme mastocytose systémique (MS) avancée, a été évaluée dans deux études multicentriques à un seul bras menées en ouvert (142 patients au total).

L'étude pivot était une étude de phase II multicentrique à un seul bras conduite chez 116 patients présentant une MS avancée (étude CPKC412D2201). La midostaurine était administrée par voie orale à la dose de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité intolérable. Parmi les 116 patients recrutés, 89 ont été considérés comme éligibles pour l'évaluation de la réponse et ont constitué la population d'évaluation du critère principal d'efficacité. Parmi ceux-ci, 73 patients présentaient une MSA (57 avec une AHN), et 16 patients présentaient une MCL (6 avec une AHN). L'âge médian dans la population d'évaluation du critère principal d'efficacité était de 64 ans, avec approximativement la moitié des patients âgés de ⩾ 65 ans. Environ un tiers (36 %) avaient reçu un précédent traitement antinéoplasique pour la MSA, la MS-AHM ou la LM. À l'inclusion dans la population d'évaluation du critère principal d'efficacité, 65 % des patients présentaient ⩾ 1 symptôme mesurable de C-finding (thrombopénie, hypoalbuminémie, anémie, bilirubine totale élevée, anémie dépendante des transfusions, perte de poids, neutropénie, élévation des ALAT ou ASAT). La mutation KIT D816V a été détectée chez 82 % des patients.

Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse globale (TRG). Les taux de réponse étaient évalués sur la base des critères de Valent et Cheson modifiés et les réponses étaient confirmées par un comité de pilotage de l'étude. Les critères secondaires d'évaluation étaient notamment la durée de la réponse, le délai jusqu'à la réponse et la survie globale. Les réponses au traitement par midostaurine sont présentées dans le Tableau 7. L'activité était observée indépendamment du nombre de traitements antérieurs et de la présence ou de l'absence d'une AHN. Des réponses confirmées ont été observées à la fois chez les patients porteurs d'une mutation KIT D816V (ORR = 63 %) et chez les patients non porteurs d'une mutation D816V ou de statut mutationnel indéterminé (ORR = 43,8 %). Cependant, la médiane de survie pour les patients porteurs d'une mutation KIT D816V était plus longue, i.e. 33,9 mois (IC à 95 % : 20,7-42), que pour les patients non porteurs d'une mutation D816V ou de statut mutationnel indéterminé, i.e. 10 mois (IC à 95 % : 6,9-17,4). Quarante-six pour cent des patients présentaient une diminution de plus de 50 % des mastocytes dans la moelle osseuse et 58 % des patients avaient une diminution de plus de 50 % des taux de tryptase sérique. Le volume splénique avait diminué de ⩾ 10 % chez 68,9 % des patients avec au moins 1 évaluation post-inclusion (26,7 % des patients présentaient une réduction ⩾ 35 %, ce qui est corrélé avec une diminution de 50 % à la palpation).

Le délai médian jusqu'à la réponse était de 0,3 mois (compris entre 0,1 et 3,7 mois). La durée médiane de suivi était de 43 mois.

Tableau 7 : Efficacité de la midostaurine dans la MSA, la MS-AHM et la LM : population d'évaluation du critère principal d'efficacité

	Tous N = 89	MSA N = 16	MS-AHM N = 57	LM N = 16
Critère principal d'évaluation				
Réponse globale, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(IC 95 %)	(48,6-69,8)	(47,6-92,7)	(44,1-70,9)	(24,7-75,3)
- Réponse majeure, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
- Réponse partielle, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Maladie stabilisée, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Maladie en progression, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Critères secondaires d'évaluation				
Durée médiane de la réponse, mois (IC 95 %)	18,6 (9,9-34,7)	36,8 (5,5-NE)	10,7 (7,4-22,8)	NR (3,6-NE)
Survie globale médiane, mois (IC 95 %)	26,8 (17,6-34,7)	51,1 (28,7-NE)	20,7 (16,3-33,9)	9,4 (7,5-NE)
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (IC 95 %)	26,1 (14,6-39,2)	34,8 (1,7-76,2)	19,9 (8,6-34,5)	33,7 (12,3-56,8)

NE : Non évalué. NA : Non atteint.
Les patients ayant reçu un traitement antinéoplasique non prévu au protocole ont été considérés en progression au moment de l'introduction du nouveau traitement.

Bien que l'étude ait été conçue pour être évaluée selon les critères de Valent et Cheson modifiés, en tant qu'analyse *post-hoc* exploratoire, l'efficacité a aussi été évaluée par le critère de 2013 de l'*International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis* (IWG-MRT-ECNM). La réponse à Rydapt a été déterminée en utilisant un algorithme de calcul appliqué sans arbitrage. Sur les 116 patients, 113 présentaient un symptôme de C-finding défini par le critère de réponse IWG (excluant les ascites reconnues comme signe C). Toutes les réponses ont été prises en compte et exigées lors de la confirmation à 12 semaines (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Efficacité de la midostaurine dans la MSA, la MS-AHM et la LM évaluée par le critère IWG-MRT-ECNM en utilisant une approche algorithmique

	Tous les patients évalués N = 113	MSA N = 15	MS-AHM N = 72	LM N = 21	Sous-type inconnu N = 5
Taux de survie globale, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(IC à 95 %)	(20,2-37,6)	(32,3-83,7)	(12,2-32,0)	(14,6-57,0)	(0,5-71,6)
Meilleure réponse globale, n (%)					
Rémission complète	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Rémission partielle	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Amélioration clinique	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Durée de réponse*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
Médiane (IC à 95 %)	NE (27,0-NE)	36,8 (10,3-36,8)	NE (17,3-NE)	NE (4,1-NE)	NE
Survie globale					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
Médiane (IC à 95 %)	29,9 (20,3-42,0)	51,1 (34,7-NE)	22,1 (16,8-32,2)	22,6 (8,3-NE)	NE

* Toutes les réponses ont dû être confirmées à 12 semaines.
L'analyse exclue les ascites reconnues comme un signe C.
Les patients ayant reçu une thérapie anti-néoplasique hors de l'étude ont été considérés comme en progression à la date de leur nouveau traitement.

L'étude support était une étude de phase II multicentrique à un seul bras menée en ouvert chez 26 patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM (CPKC412A2213). La midostaurine était administrée par voie orale à la dose de 100 mg deux fois par jour, pendant des cycles de 28 jours. L'absence de réponse majeure (RM) ou de réponse partielle (RP) à la fin du second cycle nécessitait un arrêt du traitement à l'étude. Vingt (76,9 %) patients avaient une MSA (17 [85 %] avec une AHN) et 6 patients (23,1 %) avaient une MCL (2 [33,3 %] avec une AHN). L'âge médian était de 64,5 ans, avec la moitié des patients âgés de ⩾ 65 ans. À l'inclusion, 88,5 % avaient > 1 symptôme de C-finding de la maladie et 69,2 % avaient reçu au moins un précédent traitement antinéoplasique.

Le critère principal d'évaluation était le TRG évalué par les critères de Valent pendant les 2 premiers cycles de traitement. Dix-neuf patients (73,1 % ; IC 95 % = [52,2, 88,4]) présentaient une réponse pendant les deux premiers cycles de traitement (13 RM ; 6 RP). La durée médiane du suivi était de 73 mois, et la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte. La médiane de survie globale était de 40,0 mois (les patients n'étaient suivis que pendant un an pour la survie après l'arrêt du traitement).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rydapt dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de la mastocytose maligne et de la leucémie à mastocytes (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rydapt dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La midostaurine est peu soluble et a une bonne absorption. Deux de ses métabolites (CGP52421 et CGP62221) ont démontré des activités pharmacologiques. Après une administration à doses multiples, la midostaurine et le CGP62221 présentaient des profils pharmacocinétiques temps-dépendants, avec une augmentation initiale observée durant la première semaine suivie d'une diminution des concentrations jusqu'à atteindre un état d'équilibre au jour 28. Les concentrations du CGP52421 ne diminuaient pas de manière aussi significative que celles de la midostaurine et du CGP62221.

Absorption :

La biodisponibilité absolue de la midostaurine après une administration orale n'est pas connue.

Chez l'homme, l'absorption de la midostaurine marquée était rapide après l'administration orale, avec un T_{max} de radioactivité totale observée entre 1 et 3 heures post-administration. L'analyse de pharmacocinétique de population indiquait que l'absorption chez les patients est plus faible que si elle était proportionnelle aux doses > 50 mg deux fois par jour.

Chez les sujets sains, après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de midostaurine avec de la nourriture, l'ASC de la midostaurine était augmentée à 20 800 ng*h/ml et la C_{max} était diminuée à 963 ng/ml (cf Interactions). De façon similaire, pour le CGP52421 et le CGP62221 les ASC ont été augmentées à 19 000 et 29 200 ng*h/ml et les C_{max} ont été diminuées à 172 et 455 ng/ml, respectivement. Le temps pour atteindre le pic de concentration a également été retardé en présence d'un repas riche en matières grasses. Le T_{max} a été retardé pour toutes les entités, le T_{max} médian de la midostaurine était de 3 h, et pour CGP52421 et CGP62221 le T_{max} a été retardé à 6 et 7 heures respectivement.

Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérance de Rydapt ont été évaluées après administration avec un repas léger. Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de midostaurine après un repas chez des patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM, l'ASC_{inf}, la C_{max} et le T_{max} de la midostaurine étaient respectivement de 49 600 ng*h*ml, de 2940 ng/ml et de 3 h. Pour le CGP52421, l'ASC_{0-12h} et la C_{max} étaient respectivement de 2770 ng*h/ml et de 299 ng/ml. L'ASC_{0-12h} et la C_{max} pour le CGP62221 étaient respectivement de 8700 ng*h/ml et de 931 ng/ml. Après l'administration de doses orales multiples de 100 mg de midostaurine deux fois par jour, la $C_{min.ss}$ de la midostaurine plasmatique dans la population de patients atteints de LAM et dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM étaient respectivement de 919 et de 1060 ng/ml. La $C_{min.ss}$ du CGP62221 dans la population de patients atteints de LAM et dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM étaient respectivement de 1610 ng/ml et de 2020 ng/ml. La $C_{min.ss}$ du CGP52421 dans la population de patients atteints de LAM et dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM et de LM étaient respectivement de 8630 ng/ml et de 2860 ng/ml.

Distribution :

La midostaurine présente une distribution tissulaire de moyenne géométrique 95,2 l (Vz/F). La midostaurine et ses métabolites sont distribués essentiellement dans le plasma plutôt que dans les globules rouges. Les données *in vitro* ont montré que la midostaurine est liée à plus de 98 % aux protéines plasmatiques, comme l'albumine, l'α-1-glycoprotéine acide (AGP) et la lipoprotéine.

Biotransformation :

La midostaurine est métabolisée par le CYP3A4, essentiellement par des voies oxydatives. Les composants plasmatiques principaux incluaient la midostaurine et deux métabolites actifs majeurs, le CGP62221 (par O-déméthylation) et le CGP52421 (par hydroxylation), représentant respectivement 27,7 ± 2,7 % et 38,0 ± 6,6 % de l'exposition plasmatique totale 96 heures après l'administration d'une dose unique de 50 mg de midostaurine.

Élimination :

Les demi-vies terminales médianes de la midostaurine, du CGP62221 et du CGP52421 dans le plasma sont d'environ 20,5, 32,3 et 482 heures. La clairance plasmatique apparente moyenne (CL/F) était de 2,4-3,1 l/h chez les sujets sains. Chez les patients atteints de LAM et de MSA, de MS-AHM et de LM, les estimations de pharmacocinétique de population pour la clairance de la midostaurine à l'état d'équilibre étaient respectivement de 5,9 l/h et 4,4 l/h. Les résultats de l'étude du bilan de masse chez l'Homme ont indiqué que l'excrétion fécale est la principale voie d'excrétion (78 % de la dose), et principalement sous forme de métabolites (73 % de la dose), tandis que la midostaurine sous forme non modifiée représente 3 % de la dose. Seulement 4 % de la dose sont retrouvés dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité :

De manière générale, la midostaurine et ses métabolites ne présentaient pas de déviation majeure par rapport à la dose-proportionnalité après une dose unique comprise entre 25 mg et 100 mg. Toutefois, il a été observé une augmentation proportionnellement inférieure de l'exposition après l'administration de multiples doses comprises entre 50 mg et 225 mg par jour.

Après l'administration de multiples doses orales, la midostaurine présentait un profil pharmacocinétique temps-dépendant, avec une augmentation de la concentration plasmatique initiale pendant la première semaine (pic C_{min}) suivie d'une baisse avec le temps jusqu'à un état d'équilibre après environ 28 jours (diminution d'un facteur 2,5). Le mécanisme exact de diminution de la concentration de midostaurine n'est pas clair, mais il est probable qu'elle soit due à l'auto-induction de la midostaurine et de ses deux métabolites CGP52421 et CPG62221 sur le CYP3A4. Le profil pharmacocinétique du métabolite CGP62221 présentait une tendance similaire. Toutefois, les concentrations de CGP52421 présentaient une augmentation d'un facteur allant jusqu'à 2,5 pour la MSA, la MS-AHM et la LM et 9 pour la LAM comparativement à la midostaurine après un mois de traitement.

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses :

Interactions médicamenteuses enzymatiques :

Inhibition du cytochrome P450 :

D'après les données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs, le CGP52421 et le CGP62221, sont considérés comme des inhibiteurs et peuvent potentiellement provoquer des augmentations de l'exposition à des médicaments co-administrés essentiellement éliminés par le CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4/5. De plus, un effet inhibiteur dépendant du temps de la midostaurine sur le CYP3A4/5, le CGP52421, et sur le CGP62221 a également été observé *in vitro*.

Induction du cytochrome P450 :

D'après les données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs, le CGP52421 et le CGP62221, sont également considérés comme des inducteurs et peuvent potentiellement provoquer des diminutions de l'exposition à des médicaments co-administrés essentiellement éliminés par le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, et CYP3A4 (cf Interactions).

Interactions médicamenteuses au niveau des transporteurs :

Les essais *in vitro* montrent que la midostaurine, le CGP52421 et le CGP62221 peuvent potentiellement inhiber la P-gp, la BCRP et l'OATP1B1.

Populations particulières :

Population âgée :

D'après des analyses de pharmacocinétique de population, aucun impact significatif de l'âge sur la pharmacocinétique de la midostaurine et de ses deux métabolites actifs n'a été identifié chez les patients âgés de 65 à 85 ans. Chez les patients adultes présentant une MSA, une MS-AHM, une LM ou une LAM, aucun ajustement de la dose de midostaurine n'est requis en fonction de l'âge.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Rydapt n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (cf Posologie/Mode d'administration). Les caractéristiques pharmacocinétiques de la midostaurine chez les patients pédiatriques ont été explorées dans une étude de phase I en monothérapie avec escalade de dose menée chez 22 patients (12 patients âgés de 0-2 ans et 10 patients âgés de 10-17 ans) présentant une LAM ou une LAL avec réarrangement du gène MLL, en utilisant une approche de pharmacocinétique de population. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la midostaurine étaient plus faibles que si elles étaient proportionnelles aux doses de 30 mg/m^2 et 60 mg/m^2 après une dose unique ou répétée. En raison de données pharmacocinétiques limitées chez les patients pédiatriques, aucune comparaison avec les propriétés pharmacocinétiques de la midostaurine chez l'adulte ne peut être donnée.

Sexe :

D'après les analyses de modèles pharmacocinétiques de population portant sur l'effet du sexe sur la clairance de la midostaurine et de ses métabolites actifs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée et les changements anticipés de l'exposition (< 20 %) n'étaient pas jugés cliniquement pertinents. Aucun ajustement de la dose de midostaurine n'est requis en fonction du sexe.

Race/ethnicité :

Il n'existe pas de différence de profil pharmacocinétique entre les sujets caucasiens et noirs. D'après une étude de phase I menée chez des volontaires sains japonais, les profils pharmacocinétiques de la midostaurine et de ses métabolites (CGP62221 et CGP52421) sont similaires à ceux observés dans d'autres études pharmacocinétiques menées chez des caucasiens et des noirs. Aucun ajustement de la dose de midostaurine n'est requis en fonction de l'ethnicité.

Insuffisance hépatique :

Une étude dédiée à l'insuffisance hépatique a évalué l'exposition systémique à la midostaurine après une administration orale de 50 mg deux fois par jour pendant 6 jours chez des sujets ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée à l'inclusion (Child-Pugh Classe A ou B, respectivement) et chez des sujets témoins avec une fonction hépatique normale. Dans tous les groupes, la concentration maximale était atteinte entre 2 et 3 heures après l'administration d'une dose unique ou répétée. Au jour 1, l'ASC_{0-12} et le C_{max} étaient respectivement de 8130 ng*h/ml et 1206 ng/ml chez les sujets sains. L'ASC_{0-12} diminuait de 39 % et 36 % chez les sujets atteint d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement. Au jour 7, l'ASC_{trough} (exposition sous la courbe du C_{trough} du jour 1 au jour 7) était de 5410 ng*h/ml chez les sujets sains et diminuait de 35 % et 20 % chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement. L'ASC_{tau} a diminué respectivement de 28 % et de 20 % au jour 7. Enfin, les données à long terme des patients ont été analysées en utilisant une approche de pharmacocinétique de population. Aucun impact d'une insuffisance hépatique n'a été identifié chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM, de LM ou de LAM.

Globalement, il n'y avait pas d'augmentation cliniquement pertinente de l'exposition (ASC) à la midostaurine plasmatique chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement. La pharmacocinétique de la midostaurine n'a pas été évaluée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère à l'inclusion (Child-Pugh Classe C) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

L'élimination rénale est une voie mineure d'élimination de la midostaurine. Aucune étude dédiée à l'insuffisance rénale n'a été conduite avec la midostaurine. Les analyses pharmacocinétiques de population ont été conduites en utilisant les données obtenues dans les études cliniques sur les patients atteints de LAM (n = 180) et de MSA, MS-AHM ou de LM (n = 141). Sur les 321 patients inclus, 177 présentaient une insuffisance rénale préexistante légère (n = 113), modérée (n = 60) ou sévère (n = 4) (15 ml/min ⩽ clairance de la créatinine [CrCL] < 90 ml/min). 144 patients présentaient une fonction rénale normale (CrCL > 90 ml/min) à l'inclusion. Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, la clairance de la midostaurine n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale et par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En raison d'une toxicité limitant la dose, les niveaux d'exposition thérapeutiques cliniques n'ont pas pu être atteints chez l'animal. Tous les résultats obtenus chez l'animal décrits ci-dessous ont été observés à une exposition à la midostaurine significativement inférieure aux niveaux thérapeutiques.

Pharmacologie de sécurité et toxicité à dose unique/répétée :

Les études de pharmacologie de sécurité indiquent que la midostaurine n'interfère probablement pas avec les fonctions vitales du système nerveux central. *In vitro*, la midostaurine n'a pas inhibé l'activité du canal hERG jusqu'à la limite de solubilité de 12 µM. Les deux principaux métabolites chez l'homme, le CGP52421 et le CGP62221 (également testés à la limite de solubilité), ont inhibé le courant hERG avec des marges de sécurité modérées. Au cours des études en doses répétées chez le chien, une diminution de la fréquence cardiaque, une prolongation de l'intervalle PQ, et des blocs auriculo-ventriculaires sporadiques ont été observés chez des animaux individuels.

Lors des études en doses répétées, les organes cibles pour la toxicité ont été le tractus gastro-intestinal (vomissements chez les chiens et les singes, diarrhées et altération de la muqueuse), les testicules (diminution de la spermatogenèse), la moelle osseuse (hypocellularité) et les organes lymphoïdes (déplétion/atrophie). L'effet sur la moelle osseuse et les organes lymphoïdes a été accompagné de changements hématologiques, à savoir une diminution des globules blancs, des lymphocytes et des paramètres érythrocytaires. Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) a toujours été observée chez les rats, les chiens et les singes dans les études à long terme d'une durée ⩾ 3 mois, sans corrélations histopathologiques.

Reprotoxicité :

Lors des études de fertilité chez le rat, la midostaurine a été associée à une réduction de la fertilité, une dégénérescence et une atrophie testiculaires, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, une oligospermie/une aspermie, une augmentation des résorptions, une diminution du taux de grossesse et du nombre d'implantations et d'embryons vivants.

Lors des études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, une augmentation du nombre de résorptions tardives, une réduction du poids fœtal et de l'ossification squelettique ont été observées.

Lors d'une étude sur le développement pré- et post-natal, une dystocie maternelle et une réduction de la taille des portées, un poids corporel plus faible des petits, une accélération de l'ouverture complète des yeux et un retard du développement de la réponse de sursaut au bruit ont été observés.

Études sur des animaux juvéniles :

Lors d' une étude de toxicité sur des rats juvéniles, la midostaurine a été administrée entre le 7[e] et le 70[e] jour post-partum. Une réduction du poids corporel, une hémorragie et une infiltration de cellules mixtes dans les poumons, ainsi qu'une érythrocytose/érythrophagocytose dans les ganglions lymphatiques mésentériques, ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur le développement physique, les fonctions sensorielles ou les fonctions comportementales. L'indice d'accouplement, l'indice de fertilité et le taux de conception ont été réduits aux doses de 0, 5 et 15 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 2 mg/kg/jour.

Génotoxicité :

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* couvrant les critères d'évaluation de génotoxicité importants n'ont montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Évaluation du risque environnemental :

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la midostaurine est potentiellement persistante, a un potentiel de bioaccumulation et est potentiellement toxique pour l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en oncologie, aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie, aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière.

AMM EU /1/17/1218/001 ; CIP 3400930113608 (2017).

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la sécurité sociale. Prise en charge par les collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte. Demande d'admission au titre de l'AMM à l'étude.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

RYTHMODAN ® oral

disopyramide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé LP à 250 mg (blanc) : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

Gélule à 100 mg (jaune, vert) *:* Boîte de 40, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Disopyramide (DCI)	250 mg

(sous forme de phosphate : 322,5 mg/comprimé)

Excipients : monostéarate de glycérol, povidone, saccharose, stéarate de magnésium. *Enrobage :* glucose, hypromellose, propylèneglycol.

Excipients à effet notoire : glucose, saccharose.

Gélule :	*p gélule*
Disopyramide (DCI)	100 mg

Excipients : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), indigotine (E132).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimé enrobé LP 250 mg :

La forme à libération prolongée :
- ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes ;
- est réservée à l'adulte.

La posologie recommandée est de 2 comprimés de Rythmodan 250 mg LP, comprimé enrobé, par jour (500 mg par jour en 2 prises) chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises, soit 750 mg (la présence d'un sillon de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

L'équivalence d'efficacité avec Rythmodan 100 mg gélule est réalisée par la prise d'un comprimé matin et soir de Rythmodan 250 mg LP, comprimé enrobé, à la place de 2 gélules 3 fois par jour de Rythmodan 100 mg gélule.

Sujet âgé de plus de 70 ans :

La posologie doit être réduite de moitié (habituellement : ½ comprimé de Rythmodan 250 mg LP, comprimé enrobé, matin et soir).

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, la forme Rythmodan 250 mg LP, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique, la forme Rythmodan 250 mg LP, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

Gélule 100 mg :

Toujours répartir en au moins 3 prises régulièrement espacées.

Adulte à fonctions rénale et hépatique normales :
- Traitement d'attaque : 4 à 6 gélules par jour (400 à 600 mg).
- Traitement d'entretien : la posologie d'entretien sera recherchée en abaissant progressivement la dose ; ne pas descendre au-dessous de 1 gélule toutes les 8 heures, de préférence toutes les 6 heures, soit 3 à 4 gélules par 24 heures (300 à 400 mg).

Insuffisance rénale :

La posologie doit être réduite.
- Traitement d'attaque (1re prise) : jamais supérieur à 200 mg.
- Traitement d'entretien (prises ultérieures), selon la sévérité de l'atteinte rénale :
  - clairance de la créatinine > 50 ml/min : 400 mg par jour en 4 prises (1 gélule toutes les 6 heures) ;
  - clairance de la créatinine entre 50 et 30 ml/min : 300 mg par jour en 3 prises (1 gélule toutes les 8 heures) ;
  - clairance de la créatinine entre 30 et 10 ml/min : 200 mg par jour en 2 prises (1 gélule toutes les 12 heures) ;
  - clairance de la créatinine < 10 ml/min : 100 mg par jour en une seule prise (1 gélule).

Insuffisance hépatique (cirrhose) :

La posologie doit être réduite de 25 % (à titre indicatif) et adaptée en fonction de la surveillance électrocardiographique et, si possible, des concentrations plasmatiques du disopyramide.

Population pédiatrique :

Le disopyramide doit être utilisé en milieu spécialisé et sous stricte surveillance. La posologie est, en général, plus élevée que chez l'adulte, soit :
- 1 an ou moins : 10 à 30 mg/kg/j ;
- 1 à 4 ans : 10 à 20 mg/kg/j ;
- 4 à 12 ans : 10 à 15 mg/kg/j ;
- 12 à 18 ans : 6 à 15 mg/kg/j (posologie adulte).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Comprimé enrobé LP 250 mg et gélule 100 mg :
- Hypersensibilité au disopyramide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital.
- Insuffisance cardiaque, quel que soit le trouble rythmique.
- Bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage.
- Allongement de QT préexistant.
- Glaucome, myasthénie, troubles urétroprostatiques, notamment hypertrophie prostatique (liés à l'activité anticholinergique du disopyramide).
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol, nébivolol) : cf Interactions.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, spiramycine IV, moxifloxacine : cf Interactions.

Comprimé enrobé LP 250 mg :
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique.
- Utilisation chez l'enfant.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> D'autres antiarythmiques de classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) dans des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques récupérés sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

> Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de ce médicament en termes de survie ou de mort subite.

La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec certains antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes, avec l'érythromycine (voie orale), la josamycine, la clarithromycine et la méthadone (cf Interactions).

Le disopyramide ne doit pas être administré aux patients atteints d'un glaucome. Chez les patients ayant des antécédents ou antécédents familiaux de glaucome, la pression intraoculaire doit être mesurée avant l'initiation du traitement (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Comprimé enrobé LP 250 mg :
- Ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Gélule 100 mg :
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Effet proarythmique :

Le disopyramide, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie préexistante ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament.

L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Antécédents d'insuffisance cardiaque :

En raison de son action inotrope négative, le disopyramide sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.

Modifications électrocardiographiques :
- Le disopyramide doit être administré avec précaution chez les malades ayant des anomalies préexistantes de la conduction.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage du disopyramide.
- Un élargissement de QRS et/ou un allongement de QT supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie du disopyramide ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Perturbations électrolytiques :

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration du disopyramide.

Effets atropiniques :

Lié aux propriétés anticholinergiques du disopyramide (cf Contre-indications), il existe un risque :
- d'hypertension oculaire chez les patients souffrant de glaucome à angle fermé ;
- de rétention urinaire aiguë chez les patients avec une hypertrophie prostatique ;
- d'aggravation d'une myasthénie.

Hypoglycémie :

Étant donné le risque d'hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma, en particulier chez les sujets âgés ou malnutris, les diabétiques traités et en cas d'insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie s'impose chez ces patients.

Porteurs de stimulateurs cardiaques :

Prendre en compte la possibilité d'une élévation du seuil.

Sujet âgé :

Une surveillance des fonctions rénales et hépatiques s'impose du fait du risque de surdosage.

Lié aux propriétés anticholinergiques du disopyramide, il y a un risque, chez le sujet âgé, d'apparition de troubles cognitifs qui nécessitent une surveillance médicale (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :
- Comprimé enrobé LP 250 mg : en cas d'insuffisance rénale, la forme Rythmodan LP 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Gélule 100 mg : en cas d'insuffisance rénale, la posologie du disopyramide doit être réduite et le rythme d'administration modifié (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :
- Comprimé enrobé LP 250 mg : en cas d'insuffisance hépatique, la forme Rythmodan LP 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé, est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Gélule 100 mg : la posologie du disopyramide doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Iléus paralytique :

Il existe un risque d'iléus paralytique, survenant particulièrement chez les personnes âgées, dans un contexte d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments anticholinergiques ou d'augmentation de la concentration plasmatique du disopyramide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Surdosage).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :
- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.

L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.
- Certains médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la mizolastine, la vincamine IV, la moxifloxacine, la spiramycine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Clarithromycine, érythromycine (voie orale), josamycine : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide (hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes). Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Esmolol : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H_1 sédatifs, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, les neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Bêtabloquants chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables : la prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables reste un cas particulier pour lequel l'utilisation des bêtabloquants en association avec le disopyramide peut être envisagée, dans la mesure où cette indication n'est envisagée que dans des cas exceptionnels en milieu hospitalier spécialisé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le disopyramide au cours de la grossesse. En effet bien que les études réalisées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique, les données cliniques sont insuffisantes. Cependant, en cas d'administration en fin de grossesse tenir compte du fait qu'un effet ocytocique a été rapporté.

ALLAITEMENT :

Le disopyramide et son métabolite actif passent dans le lait maternel. Compte tenu de la survenue possible d'effets indésirables pour le nouveau-né, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement chronique par ce médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et des données de pharmacovi-

gilance, le disopyramide peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme (cf Effets indésirables).
Il est également susceptible d'entraîner des troubles de la vision (troubles de l'accommodation, diplopie), des sensations vertigineuses et des hypoglycémies (cf Effets indésirables) exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent donc être informés de ces risques.
De plus, il est rappelé que les troubles du rythme, pouvant entraîner une défaillance du système cardiovasculaire, imposent de prendre un avis spécialisé sur l'aptitude à conduire des véhicules.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Comme tous les antiarythmiques, le disopyramide peut entraîner l'aggravation ou l'apparition de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes). Le disopyramide augmente l'intervalle QT et peut être responsable de torsades de pointes. Ces accidents sont favorisés par une hypokaliémie et/ou l'association à d'autres antiarythmiques et/ou une cardiopathie sévère et/ou un allongement de l'espace QT.
- Des troubles de la conduction cardiaque peuvent survenir : élargissement de QRS, bloc sino-auriculaire, blocs auriculoventriculaires et/ou intraventriculaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des poussées d'insuffisance cardiaque, voire des états de choc cardiogénique, ont également été décrits, en particulier chez des malades atteints de cardiopathie sévère. Le bas débit qui en résulte peut provoquer une insuffisance rénale et/ou une insuffisance hépatique aiguë simulant une hépatite aiguë cytolytique.

Autres effets indésirables :
- De type atropinique :
  - urinaires : dysurie, rétention aiguë d'urine, notamment en cas d'hypertrophie prostatique (cf Contre-indications) ;
  - visuels : troubles de l'accommodation, diplopie ; glaucome ;
  - digestifs : sécheresse de la bouche, constipation ;
  - troubles psychiatriques ;
  - troubles cognitifs.
- Épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée.
- Impuissance.
- Rarement : hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), sensation vertigineuse.
- Exceptionnellement : ictère cholestatique, céphalée, rash, neutropénie, agranulocytose, réaction de type anaphylactique avec urticaire, angio-œdème (essentiellement avec la forme orale) et parfois choc (essentiellement avec la forme IV).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage thérapeutique se traduit par des troubles électrocardiographiques tels que : allongement de l'espace QT, annonciateur d'autres troubles du rythme, avec, à l'extrême, des torsades de pointes entraînant des syncopes à répétition, élargissement du QRS, bloc auriculoventriculaire de degré variable.
Les signes cliniques d'une intoxication peuvent comporter :
- une mydriase bilatérale (évocatrice) ;
- une hypotension artérielle, voire choc ;
- un arrêt cardiaque par bloc intraventriculaire ou asystolie ;
- des troubles respiratoires ;
- un coma profond avec mydriase bilatérale en cas d'intoxication massive ;
- un iléus paralytique.

A part les dérivés de la prostigmine qui peuvent être utilisés pour traiter les effets atropiniques, il n'existe pas d'antidote spécifique du disopyramide.
Le traitement d'une intoxication aiguë doit être mené en unité de soins intensifs sous surveillance cardiaque permanente. Le traitement symptomatique peut comporter :
- lavage gastrique précoce puis administration de charbon activé par voie orale ou sonde gastrique,
- administration IV d'isoprénaline et/ou d'autres vasopresseurs et/ou d'agents inotropes positifs,
- si nécessaire, perfusion de lactate et/ou de magnésium, assistance électrosystolique, cardioversion par choc électrique externe, mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique, assistance respiratoire,
- le disopyramide est peu dialysable, cependant une hémodialyse peut être réalisée pour diminuer les taux sériques de disopyramide.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiarythmique de classe Ia (code ATC : C01BA03 ; système cardiovasculaire).
Antiarythmique de la classe Ia de Vaughan-Williams.
Le disopyramide est un inhibiteur des canaux sodiques à effet stabilisant de membrane.

Propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques :
Le disopyramide est actif sur divers modèles expérimentaux d'arythmies auriculaires et ventriculaires, ischémiques ou non.
En électrophysiologie cellulaire, ses effets comportent :
- une diminution de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action (phase 0) ;
- un allongement de la durée du potentiel d'action ;
- une diminution de l'automaticité, de la vitesse de dépolarisation lente spontanée (phase 4) ;
- un allongement de la période réfractaire effective à l'étage auriculaire et ventriculaire.

En électrophysiologie clinique :
- l'automaticité du sinus est peu modifiée (sauf en cas d'atropinisation ou de maladie du sinus) ;
- l'effet sur la conduction dans le nœud auriculoventriculaire dépend du tonus vagal ; généralement la conduction est peu modifiée à ce niveau ;
- la conduction est ralentie dans le faisceau de His et le réseau de Purkinje ;
- la conduction est également ralentie dans les voies de conduction accessoires du syndrome de Wolff-Parkinson-White (si les conductions antérograde et rétrograde sont ralenties, l'effet prédomine sur la conduction rétrograde).

Propriétés hémodynamiques :
Le disopyramide :
- augmente les résistances périphériques,
- modifie peu la fréquence cardiaque et la pression artérielle,
- possède un effet inotrope négatif pouvant être marqué à fortes doses et/ou en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.

Autres propriétés pharmacologiques :
Le disopyramide :
- est anesthésique local,
- est un atropinique,
- n'a pas d'effet alpha ou bêtabloquant,
- a une action anticholinergique (à l'origine d'effets indésirables),
- a un léger effet hypoglycémiant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comprimé enrobé LP 250 mg :
Après ingestion d'un comprimé de Rythmodan LP à 250 mg, la biodisponibilité du disopyramide est de 90 à 100 %, comparable à celle des gélules.
Le taux plasmatique maximal est de 2,3 ± 0,3 µg/ml chez le sujet sain (2,8 ± 0,9 µg/ml chez les malades alités porteurs d'une cardiopathie).
Il est atteint en 4,5 heures après la prise (en 6,1 heures chez les malades cardiaques alités).
Des concentrations plasmatiques moyennes de 3-9 µg/ml ont été atteintes rapidement après une administration de 400 à 800 mg de disopyramide par voie orale sous forme retard : ces concentrations ont persisté 12 heures.
La demi-vie plasmatique est de 13,5 heures (28,3 heures chez les malades cardiaques alités).

Gélule 100 mg :
La biodisponibilité du disopyramide est de 90 à 100 % de la dose administrée par voie orale. Après prise de 200 mg chez le sujet sain, la concentration plasmatique maximale, en moyenne de 3 µg/ml (2,5 à 3,5 µg/ml) est obtenue 1 à 2 heures après l'ingestion.
Chez l'insuffisant rénal, la concentration maximale, pour la même quantité ingérée, est de 3,6 ± 1,2 µg/ml, obtenue 3,8 ± 2,2 heures après l'ingestion.
La demi-vie plasmatique est de 4,4 à 8,2 heures chez le sujet sain et de 17 ± 5 heures chez l'insuffisant rénal.
Le volume apparent de distribution est de 0,5 à 1 l/kg.
La demi-vie d'élimination du disopyramide est de 4,4 à 7,8 heures chez le volontaire sain mais elle peut se prolonger jusqu'à 15 heures chez les patients alités porteurs de cardiopathies.

Comprimé enrobé LP 250 mg et gélule 100 mg :
Dans le plasma, le disopyramide se lie principalement et de façon saturable à l'alpha-1-glycoprotéine acide (30 à 40 % chez l'adulte). Sa fraction libre peut varier en fonction des concentrations de disopyramide et de celles de sa protéine de liaison.
Le métabolite principal du disopyramide est le N-mono-déalkyl-disopyramide, issu d'une déalkylation hépatique de l'amine tertiaire de la chaîne latérale. Il possède une activité antiarythmique et des effets anticholinergiques.
Compte tenu des données actuellement disponibles, le disopyramide serait principalement métabolisé au niveau du foie par le cytochrome CYP3A.
L'élimination est à la fois urinaire et fécale (respectivement 80 à 90 % et 10 à 20 %). La quantité éliminée dans les urines en 24 heures est le ⅓ de la dose ingérée et est constituée pour 70 % par du disopyramide libre et pour 30 % par un métabolite (N-mono-déalkyl-disopyramide). Ces pourcentages sont inversés pour l'élimination fécale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé enrobé LP 250 mg : pas de précautions particulières de conservation.
Gélule 100 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932460267 (1981, RCP rév 29.09.16) cp 250 mg.
3400930935453 (1986, RCP rév 29.09.16) gél 100 mg.
Prix : 7,07 € (20 comprimés).
3,73 € (40 gélules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

RYTHMOL ®

propafénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 300 mg (blanc) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Propafénone (DCI) chlorhydrate .... 300 mg
Excipients : Noyau : amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, eau purifiée. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie usuelle est de 450 à 600 mg fractionnés en 2 ou 3 prises par jour pendant la période de titration et en traitement d'entretien chez les patients pesant environ 70 kg.
La posologie maximale est de 1 comprimé à 300 mg 3 fois par jour.
La dose quotidienne doit être diminuée en conséquence chez les patients pesant moins de 70 kg .
Ne pas augmenter la posologie avant 3 à 4 jours de traitement.
Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients présentant un élargissement significatif du complexe QRS ou un bloc auriculoventriculaire du deuxième ou troisième degré.
La dose d'entretien individuelle doit être déterminée sous surveillance cardiologique incluant une surveillance ECG et des contrôles répétés de la pression artérielle (phase de titration).
En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose initiale sera de 1 comprimé à 300 mg par jour. La posologie pourra, si nécessaire, être augmentée sous surveillance clinique et électrocardiographique.
Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale, une accumulation du médicament peut se produire aux doses thérapeutiques habituelles. Néanmoins, l'augmentation du dosage en chlorhydrate de propafénone est tout de même possible chez ces patients en surveillant l'ECG et les concentrations plasmatiques.

Sujets âgés :
Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée dans cette population de patients, toutefois, une plus grande sensibilité des personnes âgées ne peut être exclue, par conséquent, ces patients nécessitent une surveillance particulière. La même recommandation s'applique au traitement d'entretien.
Chez le sujet âgé, la dose initiale sera de 1 comprimé à 300 mg par jour. La posologie pourra, si nécessaire, être augmentée sous surveillance clinique et électrocardiographique.
Si une augmentation de la posologie est nécessaire, elle peut être réalisée après 5 à 8 jours de traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :
En raison du goût amer et de l'action anesthésique de surface du propafénone, les comprimés doivent être avalés entier (sans être croqués), avec un liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de propafénone ou à l'un des excipients.
- Syndrome de Brugada connu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antécédent d'infarctus du myocarde au cours des 3 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée avec débit ventriculaire gauche inférieur à 35 %.
- Choc cardiogénique, sauf si celui-ci est provoqué par l'arythmie.
- Bradycardie symptomatique sévère.
- Bloc de branche ou bloc distal en l'absence de stimulateur cardiaque, blocs auriculoventriculaires du 2e et du 3e degré, dysfonctionnement sinusal, anomalies de la conduction auriculaire.
- Hypotension sévère.
- Cirrhose.
- Hypokaliémie, hyperkaliémie ou hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bronchopneumopathie obstructive sévère.
- Myasthénie grave.
- En association au ritonavir et aux bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez chaque patient traité par la propafénone, une évaluation électrocardiographique et clinique avant et pendant le traitement est essentielle pour déterminer si la réponse à la propafénone justifie la poursuite du traitement.
Comme pour les autres antiarythmiques de classe Ic, les sujets atteints d'anomalies cardiaques structurelles significatives peuvent être prédisposés à des effets indésirables sévères. La propafénone est donc contre-indiquée chez ces patients (cf Contre-indications) .
L'exposition à la propafénone chez les porteurs asymptomatiques du syndrome de Brugada peut révéler le syndrome ou entraîner des modifications sur l'ECG semblables à celles induites par un syndrome de Brugada. Après l'initiation du traitement par la propafénone, tout symptôme suggérant un syndrome de Brugada doit imposer la réalisation d'un ECG (cf Contre-indications).

Effets proarythmiques :
La propafénone, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie préexistante ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Modifications électrocardiographiques :
- La propafénone doit être administrée avec précaution chez les patients ayant des anomalies préexistantes de conduction.
- La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire interrompre la propafénone.
- Un élargissement de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie de la propafénone ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Perturbations électrolytiques :
L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration de chlorhydrate de propafénone (cf Contre-indications).

Utilisation dans l'indication du flutter auriculaire :
Des observations de transformation de fibrillation auriculaire paroxystique en flutter 2/1 avec bloc ou 1/1 sans bloc ont été rapportées. Il peut donc être judicieux d'associer un ralentisseur nodal (digitaliques, diltiazem, vérapamil, bêtabloquants) dans certains cas laissés au jugement du médecin.
Il est cependant souligné que cette association nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement (cf Interactions).

Atteintes hépatiques :
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'atteinte hépatique et chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination peut être ralentie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables. L'existence de ce risque justifie une diminution posologique.
- La survenue d'augmentation des enzymes hépatiques (supérieure à 3 fois la normale) doit faire interrompre le traitement.

Atteintes bronchopulmonaires :
En raison de l'effet bêtabloquant, la propafénone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une obstruction des voies respiratoires (par exemple asthme).

Porteurs de stimulateurs cardiaques :
La propafénone peut affecter le seuil de détection et de stimulation d'un stimulateur cardiaque : les fonctions d'un stimulateur cardiaque doivent ainsi être surveillées et éventuellement reprogrammées au cours du traitement ou après son arrêt.
Prendre en compte la possibilité d'une élévation de seuil.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades

de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Les médicaments inhibant les isoenzymes CYP2D6, CYP1A2 et CYP3A4 tels que le kétoconazole, la cimétidine, la quinidine, l'érythromycine ou le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone. Une surveillance clinique étroite et une adaptation de la posologie sont nécessaires lors de l'administration concomitante de propafénone avec des inhibiteurs de ces enzymes.

Il n'a pas été noté d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la propafénone et de la lidocaïne lors de leur administration concomitante. Cependant, il a été rapporté que l'association de propafénone et de lidocaïne augmente le risque d'effets indésirables neurologiques centraux de la lidocaïne.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone peut se produire lorsque celle-ci est associée aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine et la paroxétine. La coadministration de propafénone et de fluoxétine chez des métaboliseurs rapides a augmenté la Cmax et l'ASC de la propafénone S de respectivement 39 % et 50 %, celles de la propafénone R de 71 % et 50 %. Une posologie plus faible de propafénone peut être suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

L'administration concomitante de propafénone et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (phénobarbital, rifampicine) peut diminuer les concentrations plasmatiques de propafénone, et donc son efficacité antiarythmique. La réponse à un traitement par la propafénone doit être surveillée lors de traitement concomitant chronique par le phénobarbital et/ou la rifampicine.

La coadministration de propafénone avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (comme la venlafaxine) peut augmenter leurs concentrations plasmatiques. Des augmentations des concentrations plasmatiques de propranolol, métoprolol, désipramine, ciclosporine, théophylline et digoxine ont été rapportées au cours de traitements par la propafénone. Les doses de ces médicaments doivent être réduites comme approprié si des signes de surdosage sont observés.

Contre-indiquées :

- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).
- Ritonavir : en raison d'une augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de propafénone, la coadministration de propafénone et de ritonavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Abiratérone : risque d'augmentation des effets indésirables de la propafénone, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la propafénone pendant le traitement par l'abiratérone.
- Anesthésiques locaux (par exemple lors de la pose d'un stimulateur cardiaque, d'une intervention chirurgicale ou dentaire) : risque de potentialisation des effets indésirables des antiarythmiques : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme oxydatif de l'antivitamine K. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.
- Anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine) : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- Bupropion : risque d'augmentation des effets indésirables des antiarythmiques, par diminution de leur métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par le bupropion.
- Bêtabloquants et esmolol : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la propafénone (accélération de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de sa posologie pendant le traitement et après son arrêt.
- Duloxétine : augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie de la propafénone pendant le traitement par la duloxétine et après son arrêt.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.
- Cinacalcet : augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie de la propafénone pendant le traitement par le cinacalcet.
- Darifénacine : augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie de la propafénone pendant le traitement par la darifénacine.
- Digoxine : risque d'augmentation de la digoxinémie, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt du millepertuis.
- Terbinafine : risque d'augmentation des effets indésirables de la propafénone, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la propafénone pendant le traitement par la terbinafine.
- Théophylline : risque d'augmentation de la théophyllinémie par diminution de son métabolisme hépatique par la propafénone. Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'a pas été mené d'études contrôlées spécifiques chez la femme enceinte. La propafénone ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

La propafénone passe la barrière placentaire. Il a été rapporté dans le cordon ombilical une concentration d'environ 30 % de celle mesurée dans le sang maternel.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la propafénone dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Des données limitées suggèrent un passage dans le lait maternel. Il convient d'utiliser avec précaution la propafénone en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La vision trouble, les étourdissements, la fatigue et l'hypotension orthostatique peuvent diminuer la vitesse de réaction du patient et altérer son aptitude à conduire des véhicules à moteur ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents et très fréquents associés au traitement par la propafénone sont des étourdissements, des troubles de la conduction cardiaque et des palpitations.

Synthèse des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés avec la propafénone dans les essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance.

Les effets indésirables considérés comme ayant une relation au moins possible avec la propafénone sont présentés par classe de système d'organes et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10) ; fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (effets indésirables rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance ; ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité lorsque la gravité a pu être évaluée.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, leucopénie, granulopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité[(1)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Peu fréquent	Cauchemars
Fréquence indéterminée	État confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Étourdissements[(2)]
Fréquent	Céphalées, dysgueusie
Peu fréquent	Syncope, ataxie, paresthésies
Fréquence indéterminée	Convulsions, symptômes extrapyramidaux, agitation, lipothymie, tremblements
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Très fréquent	Troubles de la conduction[(3)], palpitations
Fréquent	Bradycardie sinusale, bradycardie, tachycardie, flutter auriculaire
Peu fréquent	Tachycardie ventriculaire, arythmies[(4)]
Fréquence indéterminée	Fibrillation ventriculaire, insuffisance cardiaque[(5)], diminution de la fréquence cardiaque
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, vomissements, nausées, diarrhée, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	Distension abdominale, flatulences
Fréquence indéterminée	Réflexe nauséeux, troubles gastro-intestinaux
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale[(6)]
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire, cas rapportés d'hépatites, généralement cholestatiques ou mixtes, quelquefois aggravées d'ictères[(7)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, prurit, rash, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Syndrome lupique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Fréquence indéterminée	Diminution de la numération des spermatozoïdes[(8)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur thoracique, asthénie, fatigue, pyrexie

(1) Peut se manifester par une cholestase, des dyscrasies sanguines et un rash.

(2) A l'exclusion des vertiges.

(3) Incluant bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire et bloc intraventriculaire.

(4) La propafénone peut être associée à des effets proarythmiques qui se manifestent sous forme d'augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) ou de fibrillation ventriculaire. Certaines de ces arythmies peuvent engager le pronostic vital et nécessiter une réanimation pour prévenir une issue potentiellement fatale.

(5) Une aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante peut survenir.

(6) Ce terme couvre les anomalies des paramètres hépatiques telles qu'augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des gamma glutamyl transférases et augmentation de la phosphatase alcaline sanguine.

(7) L'atteinte peut survenir plusieurs jours après l'arrêt du traitement. L'évolution est généralement favorable dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

(8) La diminution du nombre de spermatozoïdes est réversible à l'arrêt de la propafénone.

Effets indésirables cardiaques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Des poussées d'insuffisance cardiaque sévère, des états de choc cardiogénique peuvent survenir chez les patients souffrant d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Aggravation d'un trouble de la conduction cardiaque. La survenue d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement.
- Ralentissement de la conduction cardiaque, en particulier chez les patients âgés, correspondant le plus souvent à des troubles de conduction préexistants.
- Comme tous les autres antiarythmiques de classe I, la propafénone peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble du rythme.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Symptômes myocardiques :

Il est marqué en particulier par des modifications électrocardiographiques, un allongement de l'intervalle PQ, un élargissement du complexe QRS par une suppression de l'automatisme sinusal, un bloc auriculoventriculaire, une tachycardie ventriculaire, un flutter ventriculaire et une fibrillation ventriculaire. La diminution de la contractilité (effet inotrope négatif) peut provoquer une hypotension qui, dans les cas sévères, peut entraîner un choc cardiovasculaire.

Symptômes extracardiaques :

Des céphalées, des étourdissements, une vision trouble, des paresthésies, des tremblements, des nausées, une constipation et une sécheresse buccale peuvent survenir fréquemment. De très rares cas de convulsions ont été rapportés après un surdosage. Des décès ont également été rapportés.

Dans les cas sévères d'intoxication, des convulsions tonicocloniques, des paresthésies, une somnolence, un coma et un arrêt respiratoire peuvent survenir.

Traitement :

En plus des mesures d'urgence générales, les paramètres vitaux du patient doivent être surveillés dans un service de soins intensifs et corrigés le cas échéant.

Une défibrillation et une perfusion de dopamine et d'isoprotérénol ont été efficaces pour contrôler le rythme et la pression artérielle. Les convulsions ont régressé avec l'administration de diazépam intraveineux. Des mesures de soutien générales telles que ventilation mécanique et massage cardiaque externe peuvent s'avérer nécessaires.

Compte tenu de la forte liaison aux protéines plasmatiques (> 95 %) et du large volume de distribution, l'hémodialyse est inefficace, et les tentatives d'élimination par hémofiltration sont d'efficacité limitée.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiarythmique (C01BC03 : système cardiovasculaire).

Cet antiarythmique appartient à la classe I de la classification de Vaughan-Williams, sous-classe IC.

Chez l'homme :

A l'étage auriculaire :

- augmentation du temps de conduction sino-auriculaire et des périodes réfractaires effectives auriculaires ;
- action peu marquée sur l'automatisme sinusal : effet bradycardisant, surtout si la fréquence cardiaque est élevée (il se manifeste alors de jour comme de nuit, toutefois un peu plus prononcé en période diurne qu'en période nocturne).

Au niveau du nœud auriculoventriculaire :

- augmentation des périodes réfractaires effectives ;
- ralentissement de la conduction nodale.

A l'étage ventriculaire :

- allongement du temps de conduction intraventriculaire ;
- augmentation des périodes réfractaires du His-Purkinje et du myocarde ventriculaire à un moindre degré.

Sur les faisceaux accessoires :

- ralentissement de la conduction, aussi bien antérograde que rétrograde ;
- augmentation des périodes réfractaires antérograde et rétrograde, même dans les faisceaux à période réfractaire courte.

Autres effets :

- aux doses thérapeutiques, la propafénone possède un effet bêtabloquant et un effet inotrope négatif ;
- la propafénone n'a pas d'effet atropinique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La propafénone est un mélange racémique de propafénone S et R.

Absorption :

La concentration maximale après administration orale du chlorhydrate de propafénone est obtenue au bout de 2 à 3 heures environ.

La propafénone est connue pour subir une biotransformation présystémique importante et saturable (effet de premier passage hépatique CYP2D6) qui se traduit par une biodisponibilité absolue dépendante de la dose et de la forme. Bien que la prise de nourriture ait augmenté les concentrations plasmatiques maximales et la biodisponibilité dans une étude à dose unique, lors de l'administration de doses multiples de propafénone chez les sujets sains, la prise de nourriture n'a pas modifié de façon significative la biodisponibilité.

Distribution :

La propafénone est distribuée rapidement. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,9 à 3,0 l/kg. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est dépendant de la concentration et a diminué de 97,3 % à une concentration de 0,25 ng/ml à 91,3 % à une concentration de 100 ng/ml.

Biotransformation et élimination :

Il y a deux types de métabolismes génétiquement prédéfinis de la propafénone. Chez plus de 90 % des patients, la métabolisation du médicament est rapide et importante avec une demi-vie d'élimination de 2 à 10 heures (ie métaboliseurs rapides). La propafénone est principalement métabolisée au niveau hépatique en 2 métabolites actifs : la 5-hydroxy propafénone par le CYP2D6 et la N-dépropylpropafénone (norpropafénone) par le CYP3A4 et le CYP1A2.

Chez moins de 10 % des patients, le métabolisme de la propafénone est plus lent car le métabolite 5-hydroxy n'est pas formé ou l'est de manière minime (ie méta-

boliseurs lents). L'estimation de la demi-vie d'élimination de la propafénone varie de 2 à 10 heures pour les métaboliseurs rapides et de 10 à 32 heures pour les métaboliseurs lents. La clairance de la propafénone est de 0,67 à 0,81 l/h/kg.

L'état d'équilibre étant atteint après trois à quatre jours d'administration de chlorhydrate de propafénone, la posologie recommandée de propafénone est la même quel que soit le statut métabolique (métaboliseurs lents ou rapides) pour tous les patients.

Variabilité inter/intra-individuelle :

Avec le chlorhydrate de propafénone, il y a un degré élevé de variabilité individuelle de la pharmacocinétique qui est dû, en grande partie, à l'effet de premier passage hépatique et à une pharmacocinétique non linéaire chez les métaboliseurs rapides. La grande variabilité des taux sanguins nécessite que la dose soit augmentée avec précaution chez les patients, en accordant une attention particulière aux données de toxicité cliniques et électrocardiographiques.

Sujets âgés :

L'exposition à la propafénone chez les sujets âgés présentant une fonction rénale normale était très variable, et non significativement différente de celle des sujets jeunes en bonne santé. L'exposition au 5-hydroxypropafénone était semblable, mais l'exposition aux formes glycuroconjuguées de la propafénone a été doublée.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à la propafénone et à la 5-hydroxypropafénone était similaire à celle chez les sujets sains, alors qu'une accumulation de métabolites glycuroconjuguées a été observée. Le chlorhydrate de propafénone doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

La biodisponibilité orale et la demi-vie de la propafénone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La posologie doit être ajustée chez les patients présentant une maladie du foie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932657100 (1983, RCP rév 16.10.15).

Prix : 10,56 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS

40-44, rue Washington. 75008 Paris

Tél : 01 56 64 10 70

S

SABRIL ®

vigabatrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (ovale, biconvexe ; avec une barre de cassure* sur une face et « SABRIL » gravé sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

Granulés (blanc à blanc cassé) *pour solution buvable à 500 mg :* Sachets-dose, boîte de 60.

* La barre de cassure sert à faciliter la prise par ½ comprimé en cas de difficulté à avaler les comprimés, mais ne sert pas à les diviser en 2 doses égales.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Vigabatrine (DCI) .... 500 mg

Excipients : Noyau : povidone K30 (E 1201), cellulose microcristalline (E 460), carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc OY-S-7298 (hypromellose 15 mPa.s [E 464], dioxyde de titane [E 171], macrogol 8000).

Granulés pour solution buvable : *p sachet*

Vigabatrine (DCI) .... 500 mg

Excipient : povidone K30 (E 1201).

DC INDICATIONS

- En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.
- Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Sabril ne peut être instauré que par un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique. Le suivi doit être assuré sous la supervision d'un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique.

POSOLOGIE :

Sabril est destiné à une administration par voie orale, en une ou deux prises quotidiennes, avant ou après les repas.

- Comprimés : ils doivent être avalés avec un demi-verre d'eau.
- Granulés pour solution buvable : le contenu du ou des sachets doit être dissous dans une boisson (eau, jus de fruits ou lait) immédiatement avant administration.

Si, après un essai de traitement bien conduit, la vigabatrine ne procure pas une amélioration cliniquement significative des manifestations de l'épilepsie, le traitement ne doit pas être poursuivi. Le traitement par la vigabatrine doit être arrêté progressivement sous étroite surveillance médicale.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse-route.

Chez l'adulte :

L'efficacité maximale est généralement obtenue avec une posologie quotidienne comprise entre 2 et 3 g. Le traitement est instauré à une posologie quotidienne de 1 g en complément du traitement antiépileptique du patient. La dose quotidienne doit ensuite être augmentée par paliers de 0,5 g à intervalles d'une semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose maximale recommandée est de 3 g/jour.

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du produit dépend de la vitesse de re-synthèse de la GABA-transaminase et non de la concentration plasmatique du produit (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Traitement des épilepsies partielles résistantes :

La dose initiale recommandée chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent est de 40 mg/kg/jour. Les recommandations sur la base du poids corporel pour le traitement d'entretien sont les suivantes :

Poids corporel	Posologie
10 à 15 kg	0,5 à 1 g/jour
15 à 30 kg	1 à 1,5 g/jour
30 à 50 kg	1,5 à 3 g/jour
> 50 kg	2 à 3 g/jour

La posologie maximale recommandée pour chacune des catégories de poids corporel ne doit pas être dépassée.

Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West) :

La posologie initiale recommandée est de 50 mg/kg/jour. Cette posologie peut être atteinte par une augmentation progressive sur une période d'une semaine, si nécessaire. Des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour ont été bien tolérées.

Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal :

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de son administration chez la personne âgée et, plus particulièrement, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Un ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration doit être envisagé. Ces patients sont susceptibles de répondre à une dose d'entretien plus faible. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la vigabatrine ou à l'un des composants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A l'exception du traitement des spasmes infantiles, Sabril ne doit pas être instauré en monothérapie.

Des anomalies du champ visuel ont été rapportées avec une prévalence élevée chez les patients traités par la vigabatrine (environ 1 patient sur 3). Les fréquences des anomalies du champ visuel, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique Pharmacodynamie. Ces anomalies surviennent généralement après des mois, voire des années, de traitement par la vigabatrine. Le degré de rétrécissement du champ visuel peut être important, ce qui peut avoir des conséquences pratiques pour le patient. La plupart des patients présentant des anomalies confirmées à la périmétrie étaient asymptomatiques. Cet effet indésirable ne peut donc être détecté de manière fiable que par la réalisation systématique d'une périmétrie, celle-ci n'étant généralement réalisable que chez les patients âgés de plus de 9 ans d'âge mental.

Une méthode spécialement mise au point pour évaluer la vision périphérique chez l'enfant âgé de 3 ans et plus, basée sur les Potentiels évoqués visuels (PEV) spécifiques du champ visuel, est disponible sur demande auprès du laboratoire. Cette méthode n'a pas, à l'heure actuelle, été validée pour la détection des anomalies du champ visuel imputables à la vigabatrine. L'électrorétinographie peut être utile mais elle ne doit être utilisée que chez les adultes incapables de coopérer lors de la périmétrie ou chez les très jeunes enfants (voir Anomalies du champ visuel).

Les données disponibles suggèrent que les anomalies du champ visuel sont irréversibles, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine.

Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut être exclue. La vigabatrine ne doit donc être utilisée qu'après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

La vigabatrine n'est pas recommandée chez les patients présentant une anomalie du champ visuel préexistante cliniquement significative.

Les patients devront subir un examen de dépistage systématique dès le début du traitement par la vigabatrine, puis à intervalles réguliers, afin de détecter d'éventuelles anomalies du champ visuel. Un examen du champ visuel devra être effectué tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement (voir Anomalies du champ visuel).

Anomalies du champ visuel (ACV) :

Selon les données disponibles, les anomalies du champ visuel se présentent généralement sous la forme d'un rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel, qui est généralement plus prononcé du côté nasal que temporal. Une amputation nasale annulaire est fréquemment observée dans le champ visuel central (dans une limite de 30 degrés d'excentricité). Les ACV rapportées chez les patients traités par la vigabatrine ont cependant été d'intensité légère à sévère. Les cas sévères sont potentiellement invalidants.

La plupart des patients qui présentent des anomalies confirmées à la périmétrie n'avaient pas auparavant spontanément remarqué de symptômes, y compris dans les cas où une anomalie sévère a été mise en évidence à la périmétrie. Les éléments disponibles semblent indiquer que l'ACV est irréversible, y compris après l'arrêt du traitement par la vigabatrine. Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut être exclue.

Le regroupement des données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente une ACV. Les hommes seraient plus à risque que les femmes. Les fréquences des ACV, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique Pharmacodynamie. Un lien possible entre le risque d'ACV et l'importance de l'exposition à la vigabatrine, en termes de dose journalière (de 1 gramme à plus de 3 grammes) et de durée de traitement (maximum pendant les 3 premières années) a été montré dans cette étude.

Avant le début du traitement par la vigabatrine, tous les patients doivent être adressés à un ophtalmologiste pour une exploration du champ visuel.

Une exploration appropriée du champ visuel (périmétrie) à l'aide d'une méthode de périmétrie standard statique (Humphrey ou Octopus) ou cinétique (Goldmann) devra être réalisée avant la mise en route du traitement, puis tous les six mois pendant toute la durée du traitement. La périmétrie statique est la méthode de choix pour la détection des anomalies du champ visuel associées à la vigabatrine.

L'électrorétinographie peut être utile mais elle ne doit être utilisée que chez les adultes incapables de coopérer lors de la périmétrie. Selon les données disponibles, il semble que les premières réponses du potentiel oscillatoire et du clignotement à 30 Hz qui apparaissent sur l'électrorétinogramme soient corrélées à une ACV associée à la vigabatrine. Ces réponses sont retardées et de plus faible amplitude que la normale. Ces modifications n'ont pas été observées chez les patients traités par la vigabatrine qui n'ont pas d'ACV.

Le patient et/ou les proches doivent recevoir une information complète sur la fréquence et les conséquences du développement d'une ACV au cours du traitement par la vigabatrine. Il est recommandé aux patients de signaler l'apparition de tout nouveau problème ou symptôme visuel susceptible d'être associé à un rétrécissement du champ visuel. En cas d'apparition de symptômes visuels, le patient devra être adressé à un ophtalmologiste.

En cas d'apparition d'un rétrécissement du champ visuel au cours du suivi, il faudra envisager d'arrêter progressivement le traitement par la vigabatrine. S'il est décidé de poursuivre le traitement, il faudra envisager un suivi plus fréquent (périmétrie) afin de détecter la progression du rétrécissement ou la survenue d'anomalies potentiellement dangereuses pour la vision.

La vigabatrine ne doit pas être administrée parallèlement à d'autres médicaments rétinotoxiques.

Population pédiatrique :

La périmétrie est rarement possible chez l'enfant âgé de moins de 9 ans d'âge mental. Le risque du traitement doit être très soigneusement évalué par rapport au bénéfice attendu chez l'enfant. A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode établie pour diagnostiquer ou exclure des anomalies du champ visuel chez les enfants chez lesquels une périmétrie standard ne peut pas être réalisée. Une méthode spécialement mise au point pour évaluer la vision périphérique chez l'enfant âgé de 3 ans et plus, basée sur les Potentiels évoqués visuels (PEV) spécifiques du champ visuel, est disponible sur demande auprès du laboratoire. Cette méthode n'a pas, à l'heure actuelle, été validée pour la détection des anomalies du champ visuel imputables à la vigabatrine. Si la méthode révèle une réponse normale du champ visuel central mais une absence de réponse périphérique, les bénéfices et le risque de la vigabatrine devront être réévalués et un arrêt progressif du traitement envisagé. La présence d'une vision périphérique n'exclut toutefois pas la possibilité de survenue d'ACV. L'électrorétinographie peut être utile mais elle ne doit être utilisée que chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Affections neurologiques et psychiatriques :

Compte tenu des résultats des études de sécurité conduites chez l'animal (cf Sécurité préclinique), les patients traités par la vigabatrine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables neurologiques.

De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, à type de sédation prononcée, stupeur ou confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été décrits peu de temps après le début du traitement par la vigabatrine. Les facteurs de risque de développement de ces réactions sont notamment l'administration d'une dose initiale plus élevée que la dose recommandée, une augmentation des doses plus rapide et/ou par paliers plus importants que les paliers recommandés, ou encore la présence d'une insuffisance rénale. Ces événements se sont révélés réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt de la vigabatrine (cf Effets indésirables).

Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM, en particulier chez des jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles avec des doses élevées de vigabatrine. Les conséquences cliniques de ces anomalies ne sont pas connues à ce jour.

Des mouvements anormaux incluant dystonies, dyskinésies et hypertonie ont été rapportés chez des patients traités pour des spasmes infantiles. Le rapport bénéfice/risque de la vigabatrine doit être évalué pour chaque patient. En cas d'apparition de nouveaux mouvements anormaux pendant le traitement par la vigabatrine, une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement peuvent être envisagés.

Comme avec tout antiépileptique, certains patients sous vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (cf Effets indésirables). Ces phénomènes peuvent également résulter d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique administré parallèlement ou d'un effet paradoxal.

Comme avec tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond. Dans le cas où le patient devrait arrêter un traitement par la vigabatrine, il est recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période de 2 à 4 semaines.

La vigabatrine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de psychose, de dépression ou de troubles du comportement. Des effets indésirables psychiatriques (par exemple agitation, dépression, troubles de l'idéation, réactions paranoïdes) ont été rapportés au cours du traitement par la vigabatrine. Ces effets ont été observés chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et ils ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie de la vigabatrine ou d'arrêt progressif du traitement.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la vigabatrine.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal :

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min ainsi que chez les sujets âgés. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Comme la vigabatrine n'est ni métabolisée, ni liée aux protéines, ni inducteur d'enzymes hépatiques à cytochrome P_{450} responsables du métabolisme des médicaments, il y a peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. Une réduction progressive des concentrations plasmatiques de la phénytoïne atteignant 16 à 33 % a parfois été rapportée lors des études cliniques contrôlées. Le mécanisme précis de cette interaction n'est pas connu mais, dans la majorité des cas, cette interaction n'a pas eu de conséquence clinique.

Les concentrations plasmatiques de carbamazépine, de phénobarbital et de valproate de sodium ont également été surveillées lors des essais cliniques contrôlés et aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

La vigabatrine peut entraîner une diminution des taux plasmatiques d'alanine-aminotransférase (ALAT) et, dans une moindre mesure, des taux plasmatiques d'aspartate-aminotransférase (ASAT). La variation de la diminution de l'ALAT s'est située entre 30 et 100 %. Ces tests hépatiques peuvent donc ne pas être fiables du point de vue quantitatif chez les patients traités par la vigabatrine (cf Effets indésirables).

La vigabatrine peut entraîner une augmentation des taux d'acides aminés dans les urines pouvant se traduire par des faux positifs lors des examens de dépistage de certaines affections métaboliques génétiques rares (par exemple acidurie alpha-aminoadipique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risques liés à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :

Chez des enfants nés de mères traitées par des médicaments antiépileptiques, la prévalence des malformations est de 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. Un traitement associant plusieurs antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie par conséquent, la monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible.

Un avis médical doit être donné aux femmes débutant une grossesse ou en âge de procréer. La nécessité d'un traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. En cas de grossesse chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut conduire à l'augmentation des crises qui pourraient avoir des conséquences graves pour la femme et le fœtus.

Risques liés à la vigabatrine :

Les données d'exposition à la vigabatrine pendant la grossesse issues de notifications spontanées, ont rapporté des cas d'anomalie dans la descendance des mères prenant de la vigabatrine (anomalies congénitales ou avortements spontanés). Compte tenu du nombre limité de données disponibles et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors de ces grossesses, il n'est pas possible de conclure sur l'augmentation éventuelle du risque de malformations liée à l'administration de vigabatrine pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Sabril ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Très peu d'informations sont disponibles quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés in utero à la vigabatrine.

ALLAITEMENT :

La vigabatrine est excrétée dans le lait maternel. Les informations sur les effets de la vigabatrine sur les nouveau-nés et les nourrissons sont insuffisantes actuellement. La décision soit d'interrompre l'allaite-

ment soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Sabril doit être prise en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Des études de fertilité chez le rat n'ont montré aucun effet sur la fertilité du mâle ou de la femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En règle générale, les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée ne sont pas à même de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses. Compte tenu du fait que des cas de somnolence ont été observés au cours des essais cliniques avec Sabril, les patients doivent être informés de ce risque lors de la mise en route du traitement.

Des anomalies du champ visuel susceptibles d'affecter de manière significative l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ont été fréquemment rapportées en association avec Sabril. Les patients doivent être examinés afin de dépister d'éventuelles anomalies du champ visuel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les patients qui conduisent, qui utilisent des machines ou qui effectuent des tâches dangereuses doivent être particulièrement prudents.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé des données de sécurité :

Des anomalies du champ visuel d'intensité légère à sévère ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par la vigabatrine. Les cas sévères sont potentiellement invalidants. Ces anomalies apparaissent généralement après quelques mois ou années de traitement par la vigabatrine. Le regroupement de données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente des anomalies du champ visuel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors des études cliniques contrôlées, environ 50 % des patients ont présenté des effets indésirables au cours du traitement par la vigabatrine. Chez l'adulte, les principaux effets indésirables sont en relation avec le système nerveux central, à type de sédation, somnolence, fatigue et troubles de la concentration. Chez l'enfant, en revanche, les cas d'excitation ou d'agitation sont fréquents. L'incidence de ces effets indésirables est généralement plus élevée au début du traitement et diminue ensuite.

Comme avec tout antiépileptique, certains patients traités par la vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises, voire un état de mal épileptique. Les patients qui présentent des crises myocloniques sont particulièrement susceptibles de présenter cet effet. L'apparition de novo d'une myoclonie ou l'aggravation d'une myoclonie préexistante a été observée dans de rares cas.

Tableau sommaire des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés dans chaque rubrique par fréquence, en suivant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
*Affections psychiatriques**	
Fréquent	Agitation, agressivité, nervosité, dépression, réaction paranoïde
Peu fréquent	Hypomanie, manie, troubles psychotiques
Rare	Tentative de suicide
Très rare	Hallucinations
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles de l'élocution, céphalées, étourdissements, paresthésies, troubles de l'attention et de la mémoire, diminution des facultés mentales (troubles de l'idéation), tremblements
Peu fréquent	Troubles de la coordination (ataxie)
Rare	Encéphalopathie**
Très rare	Névrite optique
Fréquence indéterminée	Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Mouvements anormaux, incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie, isolées ou associées à des anomalies de l'IRM, ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections oculaires	
Très fréquent	Anomalies du champ visuel
Fréquent	Vision trouble, vision double, nystagmus
Rare	Affections rétiniennes (par ex. atrophie rétinienne périphérique)
Très rare	Atrophie du nerf optique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption
Rare	Œdème de Quincke, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Œdème, irritabilité
*Investigations****	
Fréquent	Prise de poids

* Des réactions psychiatriques ont été rapportées sous traitement par la vigabatrine. Ces réactions ont été observées chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et elles ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie ou d'arrêt progressif du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La dépression est une réaction psychiatrique qui a été fréquemment observée au cours des essais cliniques, mais elle n'a que rarement nécessité l'arrêt du traitement par la vigabatrine.

** De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, à type de sédation prononcée, stupeur ou confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été décrits peu de temps après le début du traitement par la vigabatrine. Ces réactions se sont révélées totalement réversibles après une réduction de la posologie ou à l'arrêt de la vigabatrine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

*** Les résultats des examens biologiques indiquent que le traitement par la vigabatrine ne provoque pas de néphrotoxicité. Des baisses de l'ALAT et de l'ASAT, considérées comme le résultat de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées.

Population pédiatrique :

- Affections psychiatriques :
  Très fréquent : excitation, agitation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des cas de surdosage de la vigabatrine ont été rapportés. Quand elles étaient connues, les doses étaient le plus souvent comprises entre 7,5 et 30 g, mais des surdosages atteignant 90 g ont également été signalés. Dans près de la moitié des cas, il s'agissait d'ingestions médicamenteuses multiples. Les symptômes le plus fréquemment rapportés ont été une somnolence ou un coma. D'autres symptômes ont été rapportés moins fréquemment, et notamment vertiges, céphalées, psychose, dépression respiratoire ou apnée, bradycardie, hypotension artérielle, agitation, irritabilité, confusion, troubles du comportement, troubles de l'élocution. Aucun des cas de surdosage n'a eu d'issue fatale.

Conduite à tenir :

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Les mesures symptomatiques habituelles doivent être prises. Des mesures visant à éliminer le produit non encore absorbé doivent être envisagées. Dans une étude in vitro, le charbon activé n'a pas adsorbé de manière significative la vigabatrine. L'efficacité de l'hémodialyse dans le traitement du surdosage en vigabatrine n'est pas connue. Dans des cas isolés chez des patients insuffisants rénaux traités par des doses thérapeutiques de vigabatrine, l'hémodialyse a réduit les concentrations plasmatiques de vigabatrine de 40 à 60 %.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiépileptique (code ATC : N03AG04 ; N : système nerveux central).

La vigabatrine est un antiépileptique dont le mécanisme d'action est clairement défini. Le traitement par la vigabatrine entraîne une augmentation de la concentration du GABA (acide gamma-aminobutyrique), principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur. La vigabatrine est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA.

Les essais cliniques contrôlés et à long terme ont montré que la vigabatrine est un anticonvulsivant efficace lorsqu'elle est administrée comme traitement d'appoint chez les patients épileptiques contrôlés de manière non satisfaisante par les traitements classiques. L'efficacité de la vigabatrine est particulièrement marquée chez les patients atteints d'épilepsie partielle.

L'épidémiologie des anomalies du champ visuel chez les patients présentant une épilepsie partielle réfractaire a été examinée dans une étude de phase IV observationnelle, en ouvert, multicentrique, comparative, en groupes parallèles, incluant 734 patients, âgés d'au moins 8 ans, et présentant une épilepsie partielle réfractaire depuis au moins un an.

Les patients ont été divisés en 3 groupes de traitement : les patients sous traitement avec de la vigabatrine (groupe I), les patients précédemment traités par la vigabatrine (groupe II) et les patients n'ayant jamais été traités par la vigabatrine (groupe III).

Les tableaux suivants présentent les principaux résultats à l'inclusion, à la première et à la dernière évaluation dans la population chez laquelle l'évaluation était réalisable (n = 524).

	Enfant (8-12 ans)		
	Groupe I[1] N = 38	Groupe II[2] N = 47	Groupe III N = 41
Anomalies du champ visuel sans étiologie identifiée			
A l'inclusion	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)
A la première évaluation concluante	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)
A la dernière évaluation concluante	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)

	Adulte (> 12 ans)		
	Groupe I[3] N = 150	Groupe II[4] N = 151	Groupe III N = 97
Anomalies du champ visuel sans étiologie identifiée			
A l'inclusion	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
A la première évaluation concluante	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
A la dernière évaluation concluante	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

(1) Durée de traitement médiane : 44,4 mois ; posologie journalière moyenne : 1,48 g.

(2) Durée de traitement médiane : 20,6 mois ; posologie journalière moyenne : 1,39 g.

(3) Durée de traitement médiane : 48,8 mois ; posologie journalière moyenne : 2,10 g.

(4) Durée de traitement médiane : 23,0 mois ; posologie journalière moyenne : 2,18 g.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La vigabatrine est un produit hydrosoluble, dont l'absorption digestive est rapide et totale.

La prise de nourriture n'influence pas l'absorption de la vigabatrine. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est approximativement 1 heure.

Distribution :

Le produit se distribue de manière importante, avec un volume de distribution apparent légèrement supérieur à celui de l'eau corporelle totale. Les concentrations dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien sont proportionnelles à la dose administrée dans l'intervalle des posologies recommandées.

Biotransformation :

La vigabatrine n'est pas métabolisée de façon significative. Aucun métabolite n'a été identifié dans le plasma.

Élimination :

La vigabatrine est éliminée par excrétion rénale avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 5 et 8 heures. La clairance orale (Cl/F) est approximativement de 7 L/h (i.e. 0,10 L/h/kg). Approximativement 70 % de la dose administrée ont été retrouvés inchangés dans les urines 24 heures après l'administration d'une dose orale unique.

La vigabatrine n'est pas inducteur des enzymes hépatiques à cytochrome P450 et elle n'est ni métabolisée ni liée aux protéines. Il y a donc peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamiques :

Il n'y a pas de corrélation directe entre la concentration plasmatique et l'efficacité. La durée d'action du produit dépend de la vitesse de re-synthèse de la GABA-transaminase.

Population pédiatrique :

Les propriétés pharmacocinétiques de la vigabatrine ont été étudiées dans des groupes de six nouveau-nés (âgés de 15 à 26 jours), six nourrissons (5 à 22 mois) et six enfants (4,6 à 14,2 ans) souffrant d'épilepsie résistante. Après l'administration d'une dose unique de 37-50 mg/kg de vigabatrine en solution orale, le tmax était approximativement de 2,5 heures chez les nouveau-nés, 5,7 heures chez les nourrissons et 5,5 heures chez les enfants. La moyenne Cl/F de l'énantiomère S actif de la vigabatrine chez les nourrissons et les enfants était de 0,591 L/h/kg et de 0,446 L/h/kg respectivement.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de sécurité conduites chez le rat, la souris, le chien et le singe ont montré que la vigabatrine n'a pas d'effets indésirables importants sur le foie, le rein, le poumon, le cœur et le tube digestif.

Dans le cerveau, une microvacuolisation a été observée dans la substance blanche du rat, de la souris et du chien à des doses comprises entre 30 et 50 mg/kg/jour. Chez le singe, ces lésions sont minimes ou discutables. Ce phénomène est provoqué par le décollement de l'enveloppe lamellaire externe des fibres myélinisées, qui est une modification caractéristique de l'œdème intramyélinique. Aussi bien chez le rat que chez le chien, l'œdème intramyélinique s'est révélé réversible à l'arrêt du traitement par la vigabatrine et, même en cas de poursuite du traitement, une régression histologique a été observée. Chez les rongeurs, toutefois, des modifications résiduelles mineures à type de gonflement des axones (sphéroïdes éosinophiles) ou de minéralisation des peroxysomes ont été observées. Chez le chien, les résultats d'une étude électrophysiologique indiquent que l'œdème intramyélinique est associé à une augmentation de la latence du potentiel évoqué sensitif, réversible à l'arrêt du traitement.

Une rétinotoxicité associée à la vigabatrine a été observée chez le rat albinos, mais pas chez le rat pigmenté, le chien ou le singe. Les modifications rétiniennes chez le rat albinos ont été caractérisées par une désorganisation focale ou multifocale de la couche nucléaire externe avec déplacement des noyaux dans la zone des cellules à cônes et bâtonnets. Les autres couches de la rétine n'ont pas été affectées. Ces lésions ont été observées chez 80 à 100 % des animaux à la dose de 300 mg/kg/jour par voie orale. L'aspect histologique de ces lésions s'est révélé comparable à celui des lésions retrouvées chez le rat albinos après une exposition excessive à la lumière. Les modifications rétiniennes pourraient toutefois résulter également d'un effet direct du produit.

Les études chez l'animal ont montré que la vigabatrine n'a pas d'effet délétère sur la fertilité et le développement des petits. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (3 fois la dose humaine) et chez des lapins traités par des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Chez le lapin, toutefois, une légère augmentation de l'incidence des fentes palatines a été observée à des doses comprises entre 150 et 200 mg/kg.

Les études de la vigabatrine n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ni carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Granulés pour solution buvable :

Utiliser immédiatement après dissolution.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Granulés pour solution buvable : Le contenu du sachet ou des sachets doit être dissous dans au moins 100 ml d'eau, jus de fruits ou lait, juste avant administration. Après dissolution dans l'eau, la solution est limpide et jaune.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une surveillance particulière.

Prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres.

AMM 3400933780418 (1990, RCP rév 13.01.16) cp.
3400933780647 (1993, RCP rév 07.01.16) sol buv.

Prix : 45,60 € (60 comprimés).
47,74 € (60 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SAFLUTAN voie ophtalmique

tafluprost

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiglaucomateux

SAIZEN ® solution injectable

somatropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (claire à légèrement opalescente) *à 5,83 mg/ml :* Cartouche de 1,03 ml, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire à légèrement opalescente) *à 8 mg/ml :* Cartouches de 1,50 ml et de 2,50 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Solution injectable à 5,83 mg/ml :	*p cartouche de 1,03 ml*
Somatropine*	6 mg

Solution injectable à 8 mg/ml :	*p cartouche de 1,50 ml*	*de 2,50 ml*
Somatropine*	12 mg	20 mg

Excipients (communs) : saccharose, poloxamère 188, phénol, acide citrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

pH : entre 5,6 et 6,6.

Osmolalité : entre 250 et 450 mOsm/kg.

* Hormone de croissance humaine recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant sur cellules de mammifère.

DC INDICATIONS

Saizen est indiqué pour traiter :

Enfants et adolescents :

- Le retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène chez l'enfant.

- Le retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique.
- Le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère.
- Le retard de croissance (taille actuelle < – 2,5 DS et taille des parents ajustée < – 1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < – 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Adultes :

- Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants :
  - Déficit acquis pendant l'enfance : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débuter le traitement substitutif par Saizen.
  - Déficit acquis à l'âge adulte : les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débuter le traitement substitutif par hormone de croissance.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Saizen 5,83 mg/ml et Saizen 8 mg/ml sont destinés à un usage multidose chez un patient donné.

POSOLOGIE :

Il est recommandé d'administrer Saizen au moment du coucher selon la posologie suivante :

Population pédiatrique :

La posologie de Saizen doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la surface corporelle (m^2) ou du poids corporel (kg).

- Retard de croissance lié à une sécrétion inadéquate d'hormone de croissance endogène : 0,7 à 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour ou 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
- Retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) : 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour ou 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
  Un traitement concomitant par des stéroïdes anabolisants non androgéniques chez les patientes présentant un syndrome de Turner peut augmenter la réponse au traitement.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère : 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour correspondant à environ 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
- Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la dose quotidienne recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel (ou 1 mg/m^2) administrés par voie sous-cutanée.

Durée du traitement :

Le traitement doit être interrompu lorsque le patient a atteint une taille adulte satisfaisante ou lorsque les épiphyses sont soudées.

Pour un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, le traitement est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS. Il devra être interrompu lorsque la taille finale sera atteinte (vitesse de croissance < 2 cm/an) et, lorsqu'une confirmation s'avère nécessaire, si l'âge osseux est > 14 ans (filles) ou > 16 ans (garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Adultes :

- Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :
  Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses faibles : 0,15 à 0,3 mg/jour par voie sous-cutanée. La dose doit être ensuite adaptée progressivement et contrôlée par les valeurs du taux de facteur de croissance (IGF-1). La dose d'entretien recommandée d'hormone de croissance dépasse rarement 1,0 mg/jour. En général, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible. Chez les patients plus âgés ou en surcharge pondérale, des doses plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique :

Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour l'administration de la solution injectable de Saizen, suivre les instructions de la notice et du manuel d'instructions fourni avec l'auto-injecteur choisi : auto-injecteurs cool.click (sans aiguille) ou easypod.

Les principaux utilisateurs auxquels easypod est destiné sont les enfants à partir de 7 ans et jusqu'à l'âge adulte. L'utilisation d'un dispositif par un enfant doit toujours s'effectuer sous la surveillance d'un adulte.

Pour les instructions de manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de rétinopathie diabétique proliférante ou préproliférante.
- Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à des situations similaires ne doivent pas être traités par somatropine.
- Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement par somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement doit être réalisé et suivi par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. La dose journalière maximale recommandée ne doit pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).

Néoplasme :

Les patients présentant une néoplasie intra- ou extra-crânienne en période de rémission qui reçoivent un traitement par hormone de croissance devront être examinés attentivement et à intervalles réguliers par leur médecin.

Lorsque le déficit en hormone de croissance est secondaire à une tumeur intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de surveiller une progression ou une récidive du processus tumoral sous-jacent.

Chez les patients ayant survécu à un cancer infantile, une augmentation du risque d'un second néoplasme a été rapportée chez ceux traités par la somatropine après leur premier néoplasme. Les tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes chez les patients traités par radiothérapie à la tête lors de leur premier néoplasme, étaient les tumeurs le plus fréquemment observées en second néoplasme.

Syndrome de Prader-Willi :

Saizen n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des patients pédiatriques atteints d'un retard de croissance secondaire à un syndrome de Prader-Willi confirmé par test génétique, sauf s'ils présentent également un déficit en hormone de croissance.

Des cas d'apnée du sommeil et de mort subite ont été rapportés après l'instauration d'un traitement par hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée.

Leucémie :

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance sans facteur de prédisposition.

Sensibilité à l'insuline :

La somatropine pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints de diabète, il conviendra, si nécessaire, d'ajuster la dose d'insuline après l'instauration d'un traitement par un produit contenant de la somatropine. Les patients présentant un diabète ou une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement par somatropine.

Rétinopathie :

Une rétinopathie débutante stable ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement substitutif par somatropine.

Fonction thyroïdienne :

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie infraclinique. Un suivi de la fonction thyroïdienne doit donc être effectué chez tous les patients. Chez les patients atteints d'hypopituitarisme, le traitement substitutif standard doit être étroitement contrôlé en cas d'administration d'un traitement par somatropine.

Hypertension intracrânienne bénigne :

En cas de céphalées sévères ou récidivantes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est conseillé de pratiquer un examen du fond de l'œil à la recherche d'un œdème papillaire.

En cas d'œdème papillaire confirmé, il faut envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne (ou *Pseudotumor cerebri*) et, si cela est justifié, le traitement par Saizen devra être interrompu. A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne normalisée. Si le traitement par hormone de croissance est réinstauré, une surveillance rapprochée à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Pancréatite :

Bien que rare, la pancréatite doit être considérée chez les patients traités par somatropine, en particulier chez les enfants développant des douleurs abdominales.

Anticorps :

Comme avec tous les autres médicaments contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients est susceptible de développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et ils n'ont pas d'effet sur le taux de croissance. Une recherche d'anticorps anti-somatropine doit être effectuée chez tous les patients qui ne répondent pas au traitement.

Épiphysiolyse de la tête fémorale :

Une épiphysiolyse de la tête fémorale est souvent associée à des troubles endocriniens, tels qu'un déficit en hormone de croissance et une hypothyroïdie, ainsi qu'à des poussées de croissance. Chez les enfants traités par hormone de croissance, une épiphysiolyse de la tête fémorale peut être due soit à des troubles endocriniens sous-jacents, soit à une augmentation de la vitesse de croissance liée au traitement. Les poussées de croissance peuvent accroître le risque de troubles articulaires, la hanche étant particulièrement sollicitée lors de la poussée de croissance prépubertaire. Les médecins et les parents devront être alertés par la survenue, chez les enfants traités par Saizen, d'une claudication ou de douleurs à la hanche ou au genou.

Retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique :

Les patients présentant un retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique devront être examinés périodiquement afin de détecter toute progression d'ostéodystrophie rénale. Une épiphysiolyse ou une nécrose avasculaire de la tête fémorale peut être observée chez les enfants atteints d'ostéodystrophie rénale avancée, mais la relation avec le traitement par hormone de croissance n'a pas été établie. Une radiographie de la hanche doit être pratiquée avant d'initier le traitement.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée d'au moins 50 % par rapport à la normale avant de débuter le traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra avoir été suivie pendant un an préalablement à l'instauration du traitement. Un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (comprenant des contrôles de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et du statut nutritionnel pendant l'année précédant le traitement) devra avoir été établi et être maintenu pendant le traitement. Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes, médicales ou thérapeutiques, pouvant expliquer ce retard de croissance doivent être exclues avant de débuter le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant le début du traitement, puis tous les ans. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (par exemple antécédents familiaux de diabète, obésité, indice de masse corporelle élevé, insulino-résistance sévère, *Acanthosis nigricans),* un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être effectué. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne doit pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-1 avant la mise en route du traitement, puis deux fois par an. Si, à l'occasion de mesures répétées, les taux d'IGF-1 sont supérieurs à +2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-1/IGFBP-3 peut être pris en considération pour envisager un ajustement de la dose.

L'expérience de l'initiation d'un traitement chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel en période prépubertaire est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté. L'expérience chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentant un syndrome de Silver-Russell est limitée.

Une partie du gain de taille obtenu chez des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, traités par la somatropine, peut être perdue si le traitement est interrompu avant que la taille finale ne soit atteinte.

Rétention hydrique :

Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance.

En cas d'œdème persistant ou de paresthésie sévère, la posologie doit être diminuée afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

État critique aigu :

Chez tous les patients développant un état critique aigu, le bénéfice possible du traitement par somatropine doit être évalué au regard du risque potentiellement encouru.

Généralités :

Les sites d'injection doivent varier afin d'éviter une lipoatrophie.

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie de longue durée et elle doit être traitée comme telle, bien que l'expérience chez les patients âgés de plus de 60 ans et l'expérience d'un traitement à long terme soient limitées.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration concomitante de glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants des médicaments contenant de la somatropine sur la croissance. Chez les patients atteints d'un déficit en hormone corticotrope (ACTH), la posologie du traitement substitutif par glucocorticoïdes doit être soigneusement adaptée afin d'éviter tout effet inhibiteur sur l'hormone de croissance.

De plus, l'initiation d'un traitement substitutif par hormone de croissance peut mettre en évidence une insuffisance surrénalienne périphérique chez certains patients en diminuant l'activité de la 11 β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β-HSD1), une enzyme convertissant la cortisone inactive en cortisol. L'initiation du traitement par somatropine chez les patients recevant un traitement substitutif par glucocorticoïdes peut conduire à des manifestations d'insuffisance corticotrope. Un ajustement de la dose de glucocorticoïdes peut être nécessaire.

Puisque les œstrogènes par voie orale peuvent réduire la réponse de l'IGF-1 sérique au traitement par somatropine, les patients recevant un traitement substitutif par œstrogènes par voie orale peuvent avoir besoin de doses plus élevées de somatropine.

Des données issues d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints de déficit en hormone de croissance suggèrent que l'administration de somatropine peut augmenter la clairance de substances connues pour être métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P_{450}. La clairance des substances métabolisées par le cytochrome P_{450} 3A4 (exemple : stéroïdes sexuels, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être particulièrement augmentée, ce qui se traduit par une diminution de la concentration plasmatique de ces substances. L'importance clinique de cet effet n'est pas connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données cliniques disponibles concernant l'exposition pendant la grossesse. Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec des produits contenant de la somatropine n'ont pas montré d'augmentation du risque de réactions indésirables chez l'embryon ou chez le fœtus (cf Sécurité préclinique). Cependant, les médicaments contenant de la somatropine ne sont pas recommandés ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

ALLAITEMENT :

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la somatropine chez des femmes durant l'allaitement. Il n'existe aucune donnée concernant le passage de la somatropine dans le lait maternel. C'est pourquoi la somatropine doit être administrée avec prudence chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Les études de toxicité non clinique ont montré que l'hormone de croissance humaine recombinante n'induisait pas d'effet indésirable ni sur la fertilité des mâles, ni sur la fertilité des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les médicaments contenant de la somatropine n'ont aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Jusqu'à 10 % des patients peuvent voir apparaître rougeurs et démangeaisons au site d'injection, particulièrement en cas d'administration par voie sous-cutanée.

Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance. Œdème, gonflement articulaire, arthralgie, myalgie et paresthésie peuvent être des manifestations cliniques de rétention hydrique. Cependant, ces symptômes ou signes cliniques sont généralement transitoires et dose-dépendants.

Les patients adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, diagnostiqué dès l'enfance, ont rapporté des effets indésirables moins fréquemment que ceux présentant un déficit en hormone de croissance acquis à l'âge adulte.

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. A ce jour, ces anticorps ont une capacité de liaison réduite et n'ont pas été associés à une diminution de la croissance, excepté chez les patients présentant des délétions génétiques. Dans de très rares cas, lorsque la petite taille est due à une délétion du complexe génique de l'hormone de croissance, le traitement par hormone de croissance peut induire le développement d'anticorps limitant la croissance.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, parmi lesquels certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance, sans facteur de prédisposition.

La terminologie de fréquence utilisée ci-dessous est définie de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets

indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête (isolés), syndrome du canal carpien (chez l'adulte)
Peu fréquent	Hypertension intracrânienne idiopathique (hypertension intracrânienne bénigne), syndrome du canal carpien (chez l'enfant)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Épiphysiolyse de la tête fémorale *(Epiphysiolysis capitis femoris)* ou nécrose avasculaire de la tête fémorale
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité localisées et généralisées
Affections endocriniennes	
Très rare	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent (chez l'adulte)	Rétention hydrique : œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie
Peu fréquent (chez l'enfant)	Rétention hydrique : œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de rares cas, à une hyperglycémie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection : lipoatrophie localisée, qui peut être évitée en variant les sites d'injection
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Pancréatite

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dépasser les doses recommandées peut entraîner des effets indésirables. Un surdosage peut provoquer une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. De plus, un surdosage de somatropine est susceptible de déclencher des manifestations de rétention hydrique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones de l'antéhypophyse et analogues (code ATC : H01AC01).
Saizen contient une hormone de croissance humaine recombinante obtenue par génie génétique à partir de cellules de mammifères.
Il s'agit d'un polypeptide formé de 191 acides aminés dont la séquence en acides aminés, la composition, la carte peptidique, le point isoélectrique, le poids moléculaire, la structure isomérique et la bioactivité sont identiques à l'hormone de croissance hypophysaire humaine.
L'hormone de croissance est synthétisée à partir d'une lignée cellulaire murine, modifiée par addition du gène codant pour l'hormone de croissance hypophysaire.
Saizen est un agent anabolique et anticatabolique qui agit non seulement sur la croissance mais aussi sur la composition corporelle et le métabolisme. Il interagit avec des récepteurs spécifiques sur divers types de cellules, telles que les myocytes, les hépatocytes, les adipocytes, les lymphocytes et les cellules hématopoïétiques. Certains de ces effets sont transmis par une autre catégorie d'hormones, les somatomédines (IGF-1 et IGF-2).
En fonction de la posologie, l'administration de Saizen provoque un accroissement des taux d'IGF-1, d'IGFBP-3, d'acides gras non estérifiés et de glycérol, une diminution du taux de l'urée sanguine et des excrétions urinaires d'azote, de sodium et de potassium. La durée d'augmentation des taux d'hormone de croissance peut influencer l'amplitude des effets. Une saturation relative des effets de Saizen à fortes doses est probable. Ce n'est pas le cas pour la glycémie et l'excrétion urinaire du peptide-C, qui sont significativement élevées après de fortes doses (20 mg).
Au cours d'un essai clinique randomisé, le traitement d'enfants prépubères de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, à la dose de 0,067 mg/kg/jour pendant 3 ans, a conduit à un gain de taille moyen de + 1,8 DS. Les enfants qui n'ont pas poursuivi le traitement après 3 ans ont perdu une partie du bénéfice thérapeutique ; toutefois, ces patients ont conservé un gain de taille significatif de + 0,7 DS lorsqu'ils ont atteint leur taille finale (p < 0,01 par rapport à la taille initiale). Les patients qui ont poursuivi le traitement après une période d'observation de durée variable ont bénéficié d'un gain total de taille de + 1,3 DS lorsqu'ils ont atteint leur taille finale (p = 0,001 par rapport à la taille initiale). Dans ce 2^e groupe, la durée cumulative moyenne de traitement était de 6,1 ans. Dans ce groupe, le gain de taille à taille finale (+ 1,3 ± 1,1 DS) était significativement différent (p < 0,05) du gain de taille observé dans le 1^er groupe (+ 0,7 ± 0,8 DS) traité pendant 3 ans en moyenne.
Un second essai clinique a évalué deux schémas posologiques distincts pendant 4 ans. Un groupe a été traité par 0,067 mg/kg/jour pendant 2 ans puis observé sans traitement pendant 2 ans. Le 2^e groupe a reçu 0,067 mg/kg/jour au cours des 1^re et 3^e années, et n'a reçu aucun traitement au cours des 2^e et 4^e années. Quel que soit le schéma posologique, la dose cumulative administrée au cours de l'essai correspondait à 0,033 mg/kg/jour sur 4 ans. Au terme des 4 ans de l'essai, les deux groupes ont montré une accélération comparable de la croissance avec des gains de taille significatifs s'élevant respectivement à + 1,55 DS (p < 0,0001) et + 1,43 DS (p < 0,0001). Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de Saizen est linéaire jusqu'à une dose de 2,67 mg (8 UI). A des doses supérieures à 20 mg (60 UI), un certain degré de non-linéarité ne peut être écarté, bien que sans pertinence clinique.
Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 7 L, la clairance totale est d'environ 15 L/h, tandis que la clairance rénale est négligeable et la demi-vie d'élimination du médicament est de 20 à 35 minutes.
Après injection unique de Saizen par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, la demi-vie finale apparente est nettement plus longue, environ 2 à 4 heures, en raison d'une limitation de la vitesse d'absorption.
La biodisponibilité absolue pour les deux voies est comprise entre 70 et 90 %.
Les concentrations sériques maximales en hormone de croissance sont atteintes après approximativement 4 heures et les taux sériques retournent à la normale en 24 heures, ce qui indique qu'aucune accumulation d'hormone de croissance ne se produira au cours d'administrations répétées.
Les solutions injectables de Saizen (5,83 mg/ml et 8 mg/ml) administrées par voie sous-cutanée sont bioéquivalentes par rapport à la formulation lyophilisée à 8 mg.
Insuffisance rénale :
On sait que la clairance à la somatropine est réduite chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
Chez les enfants prépubères présentant un retard de croissance dû à une insuffisance rénale chronique, une posologie spécifique est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance hépatique :
On sait que la clairance à la somatropine est réduite chez les patients insuffisants hépatiques. Cependant, Saizen n'ayant pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La tolérance locale de la solution injectable de Saizen lorsqu'elle est injectée chez des animaux à une concentration de 8 mg/ml, pour un volume de 1 ml/site, s'est révélée bonne et adaptée à l'administration sous-cutanée.
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été réalisée. Cela est justifié, étant donné la nature protéique de la substance active et le résultat négatif des études de génotoxicité. Les effets potentiels de l'hormone de croissance recombinante sur la croissance de tumeurs pré-existantes ont été évalués par le biais d'études *in vitro* et *in vivo*. Ces études ont montré que l'hormone de croissance recombinante ne devrait pas provoquer, ni stimuler des tumeurs chez les patients. Les études toxicologiques de reproduction n'indiquent pas de dommages au fœtus ou d'altération de la fertilité, malgré l'administration de doses suffisamment élevées pour induire des effets pharmacologiques sur la croissance.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
Conserver la cartouche non usagée de Saizen au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après 1^re utilisation :
La stabilité physique, chimique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant un total de 28 jours entre 2 et 8 °C, dont 7 jours consécutifs maximum peuvent être à une température inférieure ou égale à 25 °C.
Toutes les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.
Après la première injection, la cartouche de Saizen ou l'auto-injecteur easypod contenant la cartouche de Saizen doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), pendant au maximum 28 jours, dont maximum 7 jours consécutifs peuvent être hors du réfrigérateur à une température inférieure ou égale à 25 °C. Lorsqu'elle est conservée en dehors du réfrigérateur pendant maximum 7 jours consécutifs, la cartouche de Saizen doit être remise dans le réfrigérateur et utilisée dans les 28 jours qui suivent la première injection. Lorsque l'auto-injecteur easypod est utilisé, la cartouche est laissée à l'intérieur du dispositif. L'auto-injecteur sans aiguille cool.click doit être conservé hors du réfrigérateur, toujours séparément de la cartouche Saizen. Protéger la cartouche en cours d'utilisation de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La cartouche contenant la solution de Saizen 5,83 mg/ml ou de Saizen 8 mg/ml ne doit être utilisée qu'avec les auto-injecteurs cool.click (sans aiguille) ou easypod.
Pour la conservation de l'auto-injecteur contenant une cartouche, cf Modalités de conservation.
La solution injectable doit être claire à légèrement opalescente, sans particule ni signe visible de détérioration. Si celle-ci contient des particules, elle ne doit pas être injectée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.
AMM 3400941557453 (2011, RCP rév 31.05.17) sol inj 5,83 mg/ml cartouche de 1,03 ml.
3400941557682 (2011, RCP rév 31.05.17) sol inj 8 mg/ml cartouche de 1,50 ml.
3400941557743 (2011, RCP rév 31.05.17) sol inj 8 mg/ml cartouche de 2,50 ml.
Prix : 188,37 € (1 cartouche de 1,03 ml à 5,83 mg/ml).
369,43 € (1 cartouche de 1,50 ml à 8 mg/ml).
605,75 € (1 cartouche de 2,50 ml à 8 mg/ml).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 100 % dans toutes les indications thérapeutiques. Dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » : remb Séc soc à 100 % pour l'enfant avec une taille actuelle ⩽ – 3 DS.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

SALAGEN ®
pilocarpine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 5 mg : Boîte de 84, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Pilocarpine chlorhydrate .... 5 mg
Excipients : cellulose microcristalline, acide stéarique, Opadry blanc OY-7300 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400), cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Hyposialies et xérostomies post-radiothérapiques chez l'adulte.
Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, en cas d'inefficacité des traitements locaux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Hyposialies et xérostomies post-radiothérapiques chez l'adulte :
La posologie est de 5 mg (1 comprimé), 3 fois par jour.
La posologie peut être portée à 10 mg (2 comprimés), 3 fois par jour, après plusieurs semaines d'utilisation, en cas de réponse insuffisante au traitement, s'il n'existe pas de problème de tolérance.
Les comprimés seront pris au cours ou immédiatement après les repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.
L'effet thérapeutique maximal est obtenu au bout de 4 à 8 semaines de traitement.
Le traitement sera interrompu si aucune amélioration n'a été observée au bout de 3 mois de traitement.
Syndrome de Gougerot-Sjögren :
La posologie maximale est de 5 mg (1 comprimé), 4 fois par jour.
Le traitement doit être initié en commençant par une dose faible de 5 mg (soit 1 comprimé). Cette dose sera augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une posologie quotidienne efficace pour le patient, soit 15 à 20 mg (3 à 4 comprimés) par jour.
Les comprimés seront avalés avec un verre d'eau au moment des repas et au coucher.
L'effet thérapeutique a été démontré après 6 semaines de traitement.
Le traitement sera interrompu si aucune amélioration de la sécheresse buccale et/ou oculaire n'a été observée après 2 à 3 mois de traitement.
Populations spéciales :
Sujets âgés :
La pilocarpine doit être utilisée avec prudence chez les sujets âgés, qui peuvent être plus sensibles aux risques de déshydratation (sueurs excessives, difficultés à boire, forte chaleur) et aux effets cardiologiques, ophtalmologiques et neurologiques du produit (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisants rénaux :
En raison du peu de données disponibles sur le métabolisme et l'élimination de la molécule, la pilocarpine sera administrée avec prudence chez l'insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
La pilocarpine doit être administrée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de la pilocarpine chez les enfants n'ont pas été établies.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Affections cardiaques ou rénales non maîtrisées, asthme non contrôlé, autres maladies chroniques pour lesquelles les agonistes cholinergiques représentent un risque.
- Lorsqu'un myosis n'est pas souhaitable, par exemple en cas d'inflammation aiguë de l'iris, ou lorsqu'une diminution de la profondeur de la chambre antérieure de l'œil n'est pas souhaitable, comme dans un glaucome à angle étroit (glaucome par fermeture de l'angle).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Générale :
La prudence est recommandée chez les patients qui transpirent exagérément et qui ne peuvent pas boire suffisamment, afin de prévenir le risque de déshydratation.
Sur le plan ophtalmologique :
Un examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil doit être effectué avant d'instaurer le traitement.
La pilocarpine peut provoquer une vision trouble pouvant entraîner une baisse de l'acuité visuelle, en particulier la nuit et chez les patients présentant des altérations du cristallin.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Affections pulmonaires :
La pilocarpine augmente la résistance des voies aériennes et les sécrétions bronchiques. Chez les patients asthmatiques, la pilocarpine ne sera administrée que si l'asthme est bien contrôlé et le bénéfice thérapeutique jugé supérieur aux risques. Une surveillance médicale étroite est alors nécessaire.
Les patients atteints de bronchite chronique et/ou de bronchopneumopathie chronique obstructive sont sujets à une hyperréactivité des voies aériennes. La pilocarpine peut induire chez eux une augmentation du tonus du muscle lisse bronchique et des sécrétions bronchiques.
Salagen doit donc être prescrit avec prudence chez les patients atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques.
Maladies cardiovasculaires :
La pilocarpine induit des modifications transitoires de l'hémodynamique ou du rythme cardiaque : bradycardie, ralentissement de la conduction, vasodilatation.
En cas de maladie cardiovasculaire, le traitement ne sera administré que si la maladie est bien contrôlée et si le bénéfice thérapeutique est jugé supérieur aux risques et sous surveillance médicale étroite.
Maladies digestives :
- La pilocarpine sera administrée avec prudence chez les patients souffrant d'ulcère peptique en raison du risque de sécrétion accrue d'acide gastrique.
- La pilocarpine sera administrée avec prudence en présence d'une lithiase ou d'une maladie des voies biliaires connue ou suspectée. Les données expérimentales connues sur la pilocarpine laissent envisager une possibilité de contractions de la vésicule biliaire ou du muscle lisse pouvant induire des complications telles que cholécystite, angiocholite et obstruction biliaire.

Pathologie rénale et urinaire :
Une étude réalisée en prise unique sur un nombre réduit d'insuffisants rénaux légers à modérés n'a pas montré de modification de la clairance de la pilocarpine dans cette population. Cependant, en raison du peu de données disponibles sur le métabolisme et l'élimination de la molécule, la pilocarpine sera administrée avec prudence chez l'insuffisant rénal.
La pilocarpine peut accroître le tonus du muscle lisse urétéral et pourrait théoriquement induire des coliques néphrétiques (ou un « reflux urétéral »), en particulier en cas de lithiase rénale.
Pathologie hépatique :
En raison d'un effet de premier passage important en rapport avec une métabolisation hépatique par le cytochrome P450 (CYP2A6), la pilocarpine doit être administrée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique.

Système nerveux central :
Les agonistes cholinergiques, tels le chlorhydrate de pilocarpine, peuvent avoir des effets neurologiques centraux dose-dépendants (excitation, convulsions à doses toxiques). Il faut tenir compte de ces effets potentiels lors du traitement des patients atteints de troubles cognitifs ou psychiatriques sous-jacents.
Sujets âgés :
La pilocarpine doit être utilisée avec prudence chez les sujets âgés, qui peuvent être plus sensibles aux risques de déshydratation (sueurs excessives, difficultés à boire, forte chaleur) et aux effets cardiologiques, ophtalmologiques et neurologiques du produit.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Des études *in vitro* ont montré que la pilocarpine est un inhibiteur du CYP2A6. Une interaction *in vivo* avec des substrats du CYP2A6 (par exemple les dérivés coumariniques) ne peut donc être exclue.
Médicaments bradycardisants : De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.
Déconseillées :
Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continue pendant les 24 heures suivant la première dose de fingolimod.
Nécessitant des précautions d'emploi :
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, fluphénazine, pipotiazine) ; benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (flupentixol, pimozide, pipampérone, sertindole, zuclopenthixol) ; et autres : arsénieux, bépridil, cisapride, citalopram, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, escitalopram, halofantrine, lévofloxacine, luméfantrine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
A prendre en compte :
- Anticholinestérasiques : risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La sécurité d'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie. Chez l'Homme, il n'existe pas de données concernant les effets de la pilocarpine sur la survie et le développement du fœtus. Cependant, des études pré- et post-natales réalisées chez le rat ont montré une toxicité (cf Sécurité préclinique).
Salagen ne peut être prescrit chez la femme enceinte qu'après une évaluation rigoureuse par le médecin des risques et bénéfices.
ALLAITEMENT :
Des études chez l'animal ont montré que les concentrations de pilocarpine retrouvées dans le lait maternel sont similaires aux concentrations sanguines. Chez l'Homme, en l'absence de données sur le passage de la pilocarpine dans le lait maternel et compte tenu du profil d'effets secondaires de cette substance, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par Salagen.
FERTILITÉ :
Des études menées chez 3 espèces animales ont montré des effets indésirables sur la spermatogenèse et une possible diminution de la fertilité chez les rats femelles (cf Sécurité préclinique).
La marge de sécurité concernant les effets sur la fertilité chez l'Homme n'est pas connue. Un impact sur la fertilité masculine et féminine ne peut donc pas être exclu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être informés du risque de gêne visuelle liée à l'administration du produit, particulièrement en cas de conduite nocturne ou dans des conditions de faible luminosité ainsi que du risque de sensations vertigineuses.
Tant que ces symptômes persistent, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables observés lors du traitement par Salagen sont la conséquence d'une hyperstimulation parasympathique.
Les sueurs représentent l'effet secondaire le plus fréquent.
Au cours des essais cliniques contrôlés, les évènements indésirables suivants ont été observés :
Les effets indésirables sont classés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent, selon les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables sont rangés dans le tableau suivant par classes de systèmes d'organes selon le dictionnaire MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Fréquent	Rhinite
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections oculaires	
Fréquent	Hypersécrétion lacrymale, vision floue, troubles de la vision, conjonctivite, douleurs oculaires
Affections cardiaques	
Fréquent	Hypertension, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices (flush), vasodilatation
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation, hypersécrétion salivaire
Peu fréquent	Flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Fréquent	Urticaire, rash, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Pollakiurie
Peu fréquent	Mictions impérieuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Syndrome grippal
Fréquent	Asthénie, frissons

Des conjonctivites et des douleurs oculaires ont été observées au cours des essais cliniques. Ces évènements indésirables sont souvent survenus après plusieurs mois de traitement par Salagen, ils ont été de courte durée et d'intensité légère à modérée.
Les autres effets indésirables en rapport avec les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont les suivants : détresse respiratoire notamment en cas d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, douleur gastro-intestinale, bloc auriculo-ventriculaire, troubles du rythme cardiaque (tachycardie, bradycardie ou arythmie), hypotension artérielle, état de choc, tremblements et troubles mentaux parmi lesquels perte de mémoire, hallucinations, humeur changeante, confusion et agitation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des effets neurologiques centraux tels qu'une excitation et des convulsions, et des effets cardiovasculaires tels que bradycardie, hypotension et choc cardiogénique peuvent être observés à des doses supra-thérapeutiques.
Un surdosage sera traité par l'administration de doses ajustées d'atropine (0,5 mg à 1,0 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse) et éventuellement par une assistance respiratoire et circulatoire. L'adrénaline peut être utilisée en cas de dépression cardiovasculaire sévère ou de bronchoconstriction.
Le caractère dialysable ou non de la pilocarpine n'est pas connu.
Il n'existe pas de données de tolérance pour des doses supérieures à 10 mg administrées trois fois par jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Parasympathomimétique (code ATC : N07AX01).
La pilocarpine est un parasympathomimétique doté d'un large spectre d'action pharmacologique, l'effet muscarinique étant prédominant. Adéquatement dosée, la pilocarpine accroît la sécrétion des glandes exocrines telles que les glandes sudoripares, salivaires et lacrymales, les glandes exocrines de l'estomac, des intestins et du pancréas, et la sécrétion des cellules muqueuses de l'appareil respiratoire.
En fonction de la dose administrée, la pilocarpine stimule la musculature lisse du tractus intestinal, pouvant être à l'origine d'une augmentation du tonus musculaire et de la motricité, de spasmes et de ténesme. Le tonus des muscles lisses bronchiques ainsi que le tonus et la motricité du tractus urinaire, de la vésicule biliaire et des voies biliaires peuvent être augmentées.
La pilocarpine peut déclencher des effets paradoxaux sur le système cardiovasculaire. L'effet escompté d'un agoniste muscarinique est la vasodilatation ; la prise de pilocarpine peut cependant, après un court épisode d'hypotension, conduire à une hypertension artérielle. Bradycardie et tachycardie ont toutes deux été rapportées après la prise de pilocarpine.
Après la prise unique de 5 mg et de 10 mg de Salagen par des volontaires masculins sains, une augmentation de la salivation a été constatée après 20 minutes et a persisté pendant 3 à 5 heures, avec une valeur maximale après 1 heure.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Lors d'une cinétique à doses réitérées chez le volontaire sain de 5 ou 10 mg de chlorhydrate de pilocarpine 3 fois par jour pendant 2 jours, le Tmax est proche d'1 h. La Cmax est respectivement de 15 ng/ml et de 41 ng/ml pour les doses de 5 et 10 mg.
L'absorption orale de la pilocarpine est ralentie après un repas riche en graisses : Tmax de 1,47 h, *versus* 0,87 h à jeun. La Cmax passe de 59 ng/ml à jeun à 52 ng/ml.
L'absorption de Salagen (sous forme de comprimés) est proportionnelle à la dose, en termes de Cmax et d'AUC, pour des doses de pilocarpine comprises entre 2,5 et 20 mg.
Métabolisme et élimination :
Le bilan d'excrétion et le métabolisme sont très partiellement connus. La pilocarpine est principalement métabolisée par le CYP2A6. Environ 35 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme de 3-hydroxypilocarpine et 20 %, sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 0,76 et 1,35 h pour 5 et 10 mg respectivement.
Populations spéciales :
Sujets âgés :
Chez le sujet âgé de sexe mâle, la Cmax et l'AUC sont plus élevées que chez le sujet jeune.
Chez la femme âgée, on observe une Cmax et une AUC doubles de celles des sujets mâles, en raison d'un volume de distribution réduit.
Insuffisance rénale :
Une étude réalisée, en prise unique, sur un nombre réduit d'insuffisants rénaux légers à modérés n'a pas montré de modification de la clairance de la pilocarpine dans cette population par rapport au sujet sain. Il n'y a pas d'études dans l'insuffisance rénale sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Cancérogénicité et génotoxicité :
Les études de génotoxicité in vitro et in vivo se sont révélées négatives.
La pilocarpine ne s'est pas révélée cancérogène après administration par voie orale chez la souris, mais une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes bénins chez le rat a été observée pour des fortes doses largement supérieures aux doses utilisées en clinique.
Toxicité de la reproduction :
Des études chez des rates gestantes ont montré des diminutions du poids fœtal moyen et des augmentations de l'incidence des modifications du squelette, liées au traitement, à des doses approchant 26 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme pour un sujet de 50 kg (sur la base de comparaisons de surface corporelle [mg/m^2]). Ces effets sont apparus à des doses toxiques pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence dans les études animales.
Deux études ont été menées sur des rats mâles et femelles recevant de la pilocarpine avant et après l'accouplement, et pendant 21 jours après la mise bas chez les femelles.
Des augmentations de l'incidence des mort-nés, une diminution de la survie néonatale et une réduction du poids corporel moyen des petits, attribuables au traitement, ont été observées. Une marge de sécurité pour ces effets ne peut être calculée. Cependant, des comparaisons de surface corporelle [mg/m^2] suggèrent que l'effet est apparu à environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme pour un sujet de 50 kg. L'incidence en pratique clinique de ces observations n'est pas connue (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Le développement post-natal des survivants de la génération F1 n'a pas été affecté après administration aux mères de doses allant jusqu'à 72 mg/kg/jour. La génération F2 n'a pas été affectée.
Fertilité :
Une administration chez les rats mâles de doses supérieures ou égales à 18 mg/kg/jour pendant 28 jours a montré un effet négatif sur la fertilité, une diminution de la mobilité des spermatozoïdes et une augmentation des anomalies du sperme. Chez les femelles recevant les mêmes doses, il y a eu baisse de la fertilité et un di-œstrus prolongé. La survie des petits a également été diminuée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
De plus, une altération de la spermatogenèse a été également observée chez le chien ayant reçu de la pilocarpine pendant 6 mois. Des modifications histopathologiques ont également été observées au niveau des testicules et des glandes bulbo-urétrales chez des souris ayant reçu de la pilocarpine pendant 2 ans.
La marge de sécurité concernant les effets chez l'Homme n'est pas connue. Cependant, les comparaisons de surface corporelle [mg/m^2] suggèrent que la dose minimale associée à une altération de la fertilité (3 mg/kg/jour chez le chien) est approximativement 3 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'Homme. Un risque pour l'Homme ne peut donc pas être exclu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933991784 (1995, RCP rév 29.03.17).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II SARL, 26-28, rue Edward-Steichen, 2540 Luxembourg, Luxembourg.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

SALAZOPYRINE ®
sulfasalazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastro-résistant à 500 mg : Flacon de 100.

COMPOSITION *p cp*

Sulfasalazine (DCI) .... 500 mg
(sous forme de sulfasalazine avec polyvidone : 535 mg/cp)
Excipients : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé q.s.p. un noyau.
Enrobage : acétophtalate de cellulose, propylène glycol, cire d'abeille blanche, cire de carnauba, monostéarate de glycérol auto-émulsifiant, macrogol 20 000, talc.

DC INDICATIONS

En gastro-entérologie :
- Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes.
- Maladie de Crohn dans sa localisation colique.

En rhumatologie :
- Polyarthrite rhumatoïde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte (incluant le sujet âgé) :
En gastro-entérologie :
- Traitement d'attaque : 4 à 6 g par jour, soit 8 à 12 comprimés par jour, en 3 ou 6 prises régulièrement espacées.
  Chez les acétyleurs lents, il est conseillé de n'atteindre cette dose qu'en 2 ou 3 jours.
- Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises.

En rhumatologie :
- 2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé).

Chez l'enfant (de plus de 6 ans) :
- Traitement d'attaque : 100 à 150 mg/kg/j.
- Traitement d'entretien : 50 à 75 mg/kg/j.

Une étude du caractère acétyleur lent ou rapide de l'enfant devrait permettre d'adapter la posologie.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, de préférence après les repas, et ne doivent être ni cassés ni écrasés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, ses métabolites, aux sulfamides, aux salicylés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse.
- Prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques.
- Porphyrie intermittente aiguë et porphyrie variegata.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Des infections graves associées à une myélosuppression, comprenant septicémie et pneumonie, ont été rapportées. Les patients qui développent une nouvelle infection pendant le traitement par la sulfasalazine doivent être étroitement suivis. L'administration de sulfasalazine doit être interrompue si le patient développe une infection grave. Il faut être prudent lors de l'utilisation de la sulfasalazine chez des patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques ou de conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections.
- Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.
- La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères.
- Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement, puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement. Lors du second trimestre de traitement, ce contrôle devra être effectué

mensuellement, puis tous les 3 mois ou lors de l'apparition de signes cliniques.
- La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatinémie, protéinurie).
- Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante.
- Les manifestations cutanées ou des muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement.
- En cas d'exacerbation des symptômes de la maladie, le rapport bénéfice/risque doit être réévalué.
- L'apparition de signes cliniques tels qu'un mal de gorge, une fièvre, une pâleur, un purpura ou un ictère pendant le traitement par la sulfasalazine peut faire suspecter une myélosuppression, une hémolyse ou une hépatotoxicité. Il faut arrêter le traitement en attendant les résultats sanguins.
- La sulfasalazine, par voie orale, inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) et peut par conséquent entraîner une carence en acide folique, se traduisant par des troubles sanguins graves (par exemple une macrocytose ou une pancytopénie).
- La sulfasalazine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant une allergie grave ou un asthme bronchique.
- Des organes peuvent être touchés par des réactions sévères d'hypersensibilité, telles qu'une hépatite, une néphrite, une myocardite, un syndrome mononucléosique (c'est-à-dire pseudomononucléose), des anomalies hématologiques (comprenant l'histiocytose hémataphage) et/ou une pneumonie avec infiltration des éosinophiles.
- Des réactions d'hypersensibilité systémiques sévères mettant en jeu le pronostic vital telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) ont été rapportées chez des patients prenant différents médicaments y compris la sulfasalazine. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. En présence de ces signes ou symptômes, le patient doit être évalué immédiatement. La sulfasalazine doit être interrompue si aucune autre étiologie ne peut être trouvée aux signes ou symptômes.
- Des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, y compris la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées dans de très rares cas en association avec l'utilisation de la sulfasalazine. Les patients semblent être les plus exposés à ces risques en début de traitement, le début de ces événements survenant généralement pendant le premier mois du traitement. La sulfasalazine doit être interrompue dès l'apparition des premiers signes de rash, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- L'utilisation chez les enfants présentant la forme de polyarthrite rhumatoïde juvénile à début systémique peut entraîner une réaction de type maladie sérique ; par conséquent la sulfasalazine n'est pas recommandée chez ces patients.
- Une coloration anormale des lentilles de contact souples a pu être observée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Des cas de myélosuppression et de leucopénie ont été rapportés lorsque la thiopurine 6-mercaptopurine ou sa prodrogue, l'azathioprine, ont été administrées simultanément avec la sulfasalazine par voie orale, en raison d'une inhibition de la thiopurine méthyltransférase par la sulfasalazine.

La co-administration de la sulfasalazine par voie orale et du méthotrexate aux patients présentant une polyarthrite rhumatoïde n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de ces molécules. Cependant, une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux, particulièrement les nausées, a été rapportée.

Il a été observé plusieurs cas d'interférences possibles, lors du dosage de la normétanéphrine urinaire par chromatographie liquide entraînant de faux résultats positifs, chez les patients exposés à la sulfasalazine ou à ses métabolites, la mésalamine/la mésalazine.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Digoxine : diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50 %. Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Azathioprine, mercaptopurine : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

La sulfasalazine par voie orale inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique et peut donc entraîner des carences en acide folique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de bébés nés avec des malformations du tube neural ont été rapportés en cas d'exposition de la mère à la sulfasalazine pendant la grossesse, bien que le rôle de la sulfasalazine dans ces malformations n'ait pas été établi. Le risque de malformation ne pouvant être totalement exclu, la sulfasalazine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale fœtale est conseillée. En effet, et bien qu'aucun cas n'ait été rapporté avec la sulfasalazine elle-même, un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/j per os de mésalazine seule, au 2e trimestre de la grossesse. Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour lors de l'administration de sulfasalazine, jusqu'à l'accouchement.

En cas de déficit fœtal en G6PD, un risque d'hémolyse lié à la présence de sulfapyridine est à craindre (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

La sulfasalazine est peu excrétée dans le lait maternel, à l'inverse de la sulfapyridine, que l'on retrouve à des concentrations non négligeables dans le lait.

En raison de la présence du sulfamide dans le lait maternel :
- L'allaitement est contre-indiqué dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.
- Avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois.

Des cas de selles sanglantes et de diarrhées ont été rapportés chez le nourrisson allaité, lors du traitement de la mère par sulfasalazine. Dans ce cas, il convient d'interrompre l'allaitement (ou le médicament) pour permettre la disparition de ces symptômes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Catégories de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Méningite aseptique, colite pseudo-membraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Peu fréquent	Thrombocytopénie[(1)]
Fréquence indéterminée	Pancytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pseudomononucléose *[(1)], anémie hémolytique, macrocytose, anémie mégaloblastique, hyperéosinophilie, lymphocytose atypique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie *, maladie sérique, adénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Fréquence indéterminée	Carence en folate *[(1)]
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalée, troubles du goût
Fréquence indéterminée	Encéphalopathie, neuropathie périphérique, troubles de l'odorat
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Myocardite *[(1)], péricardite, cyanose
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Pâleur *[(1)]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle *, infiltrat à éosinophiles, fibrose alvéolaire, atteinte pulmonaire interstitielle, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie, nausées
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée *, vomissement *
Fréquence indéterminée	Aggravation de la colite ulcéreuse *, pancréatite, aggravation de la rectocolite hémorragique, douleurs gastriques, troubles gastriques
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Ictère *[(1)]
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique *, hépatite fulminante *, hépatite[(1)], hépatite cholestatique *, cholestase *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Purpura *[(1)], prurit
Peu fréquent	Alopécie, urticaire
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) *[(1)], nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)[(1)], syndrome de Stevens-Johnson[(1)], exanthème, dermatite exfoliative[(1)], œdème de Quincke *, pustulose exanthématique aiguë généralisée, lichen plan, photosensibilité, érythème, rash cutané, décoloration de la peau et des fluides biologiques, toxidermie pustuleuse, œdème facial, dermatose pustuleuse toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Fréquence indéterminée	Syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, néphrolithiase *, hématurie, cristallurie[(1)]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Oligo-asthénospermie réversible[(1)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre[(1)]
Peu fréquent	Œdème de la face
Fréquence indéterminée	Coloration jaune de la peau et des liquides biologiques *
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée	Induction d'auto-anticorps

* EI identifiés après la commercialisation.

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes principaux de surdosage, communs à d'autres sulfamides, sont les nausées et les vomissements. Les patients atteints d'insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de toxicité grave. Le traitement est symptomatique et doit être adapté, y compris avec alcalinisation des urines.

Le développement de la méthémoglobinémie ou sulfahémoglobinémie doit être surveillé chez les patients. Si cela se produit, traiter de façon appropriée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires intestinaux (code ATC : A07EC02).

Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le côlon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.

Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin), ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50 % plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.

La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après ingestion orale, la sulfasalazine n'est que partiellement absorbée au cours du trajet dans l'intestin grêle (environ ⅓ de la dose administrée), de sorte qu'elle atteint en grande partie le côlon où elle est soumise à l'action des bactéries intestinales. Ces dernières sont capables de rompre le pont azoïque et de libérer :
- d'une part, l'acide 5-aminosalicylique qui est partiellement absorbé puis éliminé par les selles,
- d'autre part, la sulfapyridine qui, au contraire, est presque totalement absorbée par le côlon. Elle est métabolisée au niveau du foie, où elle subit en particulier une acétylation, puis éliminée dans les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932268801 (1975/92, RCP rév 04.05.17).

Mis sur le marché en 1986 (nouvelle forme).

Prix : 12,97 € (100 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SALBUMOL voie orale

salbutamol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Gynécologie, Obstétrique / Utérorelaxants

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml solution injectable

salbutamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable : Ampoules bouteilles de 1 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p ampoule*

Salbutamol (DCI) .... 0,5 mg
(sous forme de sulfate : 0,6 mg/amp)

Excipients : chlorure de sodium, acide sulfurique, eau ppi.

DC INDICATIONS

- Traitement à court terme du travail prématuré sans complication :
  Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique.
- Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Traitement à court terme du travail prématuré sans complication et traitement d'urgence :

Le traitement par Salbumol 0,5 mg/1 ml doit être initié seulement par des obstétriciens/médecins expérimentés dans l'utilisation des agents tocolytiques. Il doit être mené dans des établissements pourvus d'équipements adéquats afin d'effectuer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du fœtus.

Il se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.

La durée de traitement ne doit pas excéder 48 heures car les données montrent que le principal effet du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement jusqu'à 48 heures ; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observé dans les essais randomisés contrôlés. Ce délai de courte durée peut être utilisé pour mettre en œuvre d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale.

Salbumol 0,5 mg/1 ml doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'un travail prématuré, et après un examen de la patiente pour éliminer les contre-indications à l'usage du sulfate de salbutamol (cf Contre-indications). Cela doit inclure une évaluation adéquate de l'état cardiovasculaire de la patiente avec une surveillance de la fonction cardiorespiratoire et un contrôle continu par ECG durant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Mises en garde spéciales pour la perfusion :
- La dose permettant la suppression des contractions doit être ajustée individuellement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et des modifications de la pression artérielle, qui sont des facteurs limitants. Ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Une fréquence cardiaque maternelle maximale de 120 battements/min ne doit pas être dépassée.
- Un contrôle attentif du niveau d'hydratation est essentiel pour éviter le risque d'œdème pulmonaire chez la mère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le volume de liquide dans lequel le médicament est

administré doit donc être maintenu à un minimum. Un dispositif de perfusion contrôlé doit être utilisé, de préférence un pousse-seringue électrique.
- Utiliser les ampoules à 0,5 mg/ml non diluées pour injection par voie IM ou SC, diluées pour injection par voie IV lente ou perfusion.
- Dans le cas où l'administration serait réalisée au moyen d'une perfusion, la vitesse de celle-ci ne devrait pas excéder 15 à 20 gouttes/min, afin de ne pas dépasser 1,5 l de volume total perfusé par 24 heures. Préparer alors une solution titrant 20 µg/ml en diluant, par exemple, 10 ampoules de Salbumol 0,5 mg/1 ml, soit 5 mg de salbutamol, dans 250 ml de solution isotonique salée ou glucosée.
- Quel que soit le mode d'administration employé, le débit initial sera de 15 à 20 µg/min (soit 15 à 20 gouttes/min dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml). S'il y a lieu, ce débit peut être augmenté progressivement, par paliers de 5 à 10 µg/min toutes les 10 minutes.
- En règle générale, le débit d'entretien efficace est inférieur au débit initial et compris en moyenne entre 10 et 20 µg/min.
- Maintenir encore le débit pendant l'heure qui suit l'arrêt des contractions puis le diminuer à la dose minimale efficace pour maintenir ce résultat jusqu'au lendemain.
- Dans certaines indications, hypercinésie lors du travail par exemple, une injection IV directe peut être nécessaire : injecter lentement 100 µg, soit 1/5 d'ampoule préalablement diluée.

Coût par ampoule : 0,45 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

Salbumol 0,5 mg/1 ml est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité au salbutamol ou à l'un des constituants.
- Toute situation avec un âge gestationnel < 22 semaines.
- Comme agent tocolytique chez les patientes présentant une pathologie cardiaque ischémique préexistante ou ayant des facteurs de risque significatifs de pathologies cardiaques ischémiques.
- Menace d'avortement spontané au cours du 1[er] et du 2[e] trimestre.
- Toute situation de la mère ou du fœtus dans laquelle la prolongation de la grossesse est dangereuse, par exemple, toxémie grave, infection intra-utérine, saignements vaginaux résultant d'un placenta praevia, éclampsie ou prééclampsie grave, décollement placentaire ou compression du cordon.
- Mort fœtale *in utero*, malformation congénitale ou chromosomique létales connues.

Salbumol 0,5 mg/1 ml est également contre-indiqué dans les situations médicales déjà préexistantes avec lesquelles un bêta-2-mimétique aurait un effet inapproprié, par exemple l'hypertension artérielle pulmonaire et des troubles cardiaques tels que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou tout type d'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple une sténose aortique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Tocolyse :

Toute décision d'initier le traitement par Salbumol 0,5 mg/1 ml doit être prise après un examen attentif des risques et des bénéfices du traitement.

Le traitement doit seulement être effectué dans des établissements adéquats équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé maternel et fœtal. La tocolyse avec des bêta-2-mimétiques n'est pas recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4 cm.

Salbumol 0,5 mg/1 ml doit être utilisé avec précaution dans la tocolyse et la surveillance de la fonction cardiorespiratoire et le contrôle de l'ECG doivent être effectués tout au long du traitement.

Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez la mère et, quand cela est possible/approprié, chez le fœtus :
- pression artérielle et rythme cardiaque ;
- ECG ;
- bilan électrolytique et hydrique pour surveiller les œdèmes pulmonaires ;
- taux de glucose et de lactate, avec une attention particulière chez les patientes diabétiques ;
- taux de potassium : les bêta-2-mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique, ce qui augmente le risque d'arythmie (cf Interactions).

Le traitement doit être interrompu si des signes d'ischémie myocardique (comme une douleur dans la poitrine ou des modifications de l'ECG) apparaissent.

Salbumol 0,5 mg/1 ml ne doit pas être utilisé comme un agent tocolytique chez les patientes avec des facteurs de risque importants, ou une suspicion de toute pathologie cardiaque préexistante (c'est-à-dire tachycardie, insuffisance cardiaque, ou maladie cardiaque valvulaire ; cf Contre-indications). Lors d'un travail prématuré chez une patiente ayant une maladie cardiaque connue ou suspectée, un médecin spécialisé en cardiologie doit évaluer la pertinence du traitement avant la perfusion intraveineuse avec Salbumol 0,5 mg/1 ml.

Œdème pulmonaire :

Des cas d'œdème pulmonaire maternel et d'ischémie myocardique ont été rapportés pendant ou à la suite du traitement d'une menace d'accouchement prématuré par des bêta-2-mimétiques ; une attention particulière doit donc être accordée à l'équilibre hydrique et à la fonction cardiorespiratoire. Les patientes ayant des facteurs de risque incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et prééclampsie peuvent avoir une augmentation du risque de développement d'un œdème pulmonaire. L'administration avec un pousse-seringue électrique contrairement à la perfusion IV limitera le risque de surcharge hydrique. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pression artérielle et rythme cardiaque :

Des augmentations de la fréquence cardiaque maternelle de l'ordre de 20 à 50 battements par minute accompagnent habituellement la perfusion de bêta-2-mimétiques. Le pouls maternel doit être surveillé et la nécessité de maîtriser ces augmentations par la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être évaluée au cas par cas. En général, le pouls de la mère ne doit pas dépasser un taux constant de 120 battements par minute.

La pression artérielle maternelle peut diminuer légèrement au cours de la perfusion, l'effet étant plus marqué sur la pression diastolique que sur la pression systolique. Les chutes de la pression diastolique sont habituellement de l'ordre de 10 à 20 mmHg. L'effet de la perfusion sur le rythme cardiaque du fœtus est moins marqué, mais des augmentations allant jusqu'à 20 battements par minute peuvent se produire.

Afin de minimiser le risque d'hypotension associée à un traitement tocolytique, une précaution particulière doit être prise pour éviter la compression cave en gardant la patiente dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.

Diabète :

L'administration des bêta-2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie et le taux de lactate doivent être surveillés chez les mères atteintes de diabète et le traitement du diabète doit être ajusté en conséquence pour répondre aux besoins de la mère diabétique au cours de la tocolyse (cf Interactions). Chez les diabétiques, il est préférable, le cas échéant, d'effectuer les dilutions dans du sérum physiologique.

Hyperthyroïdie :

Salbumol 0,5 mg/1 ml doit seulement être administré avec prudence aux patientes souffrant de thyréotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.

Anesthésiques halogénés :

Une anesthésie par anesthésiques halogénés est déconseillée en association avec ce traitement (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Anesthésie générale ou péridurale :

Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.

Surveillance néonatale :

L'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle mais il est exceptionnel de la voir persister à la naissance. De même, les valeurs de la glycémie postnatale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Anesthésiques halogénés : du fait de l'effet antihypertenseur supplémentaire, il existe une augmentation de l'inertie utérine avec un risque d'hémorragie ; de plus, de graves troubles du rythme ventriculaire, dus à une augmentation de la réactivité cardiaque, ont été signalés lors d'interaction avec les anesthésiques halogénés. Le traitement doit être interrompu dans la mesure du possible au moins 6 heures avant toute anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Corticostéroïdes : les corticostéroïdes systémiques sont fréquemment donnés lors du travail prématuré pour améliorer le développement des poumons du fœtus. Des cas d'œdème pulmonaire chez les femmes auxquelles il a été administré concomitamment des bêta-2-mimétiques et des corticostéroïdes ont été rapportés. Les corticostéroïdes sont connus pour augmenter la glycémie et peuvent épuiser le potassium sérique ; par conséquent, une administration concomitante doit être faite avec prudence avec une surveillance continue de la patiente en raison du risque accru d'hyperglycémie et d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidiabétiques : l'administration de bêta-2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie, ce qui peut être interprété comme une atténuation du traitement antidiabétique ; par conséquent, le traitement antidiabétique peut avoir besoin d'être ajusté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents entraînant une déplétion potassique : en raison de l'effet hypokaliémiant des bêta-2-mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes, doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques, avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du salbutamol.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique du salbutamol.

En conséquence, le salbutamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage des bêta-2-mimétiques dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter. Elle expose le nouveau-né à une accélération du rythme cardiaque et à une hyperglycémie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents de Salbumol 0,5 mg/1 ml sont corrélés à l'activité pharmacologique bêta-2-mimétique et peuvent être limités ou évités par une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques, comme la pression artérielle et le rythme cardiaque, et un ajustement approprié de la dose. Ils disparaissent normalement à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés.

Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe/organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie* (1)
Rare	Hyperglycémie(1)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Affections psychiatriques	
Très rare	Modification du comportement incluant agitation, nervosité
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie(1)
Fréquent	Palpitations(1), diminution de la pression diastolique(1)
Rare	Arythmies cardiaques incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles, ischémie myocardique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(1)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(1)
Rare	Vasodilatation périphérique(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Œdème pulmonaire** (1)
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées, vomissements
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très rare	Légère douleur ou sensation de brûlure au point d'injection (injection non diluée par voie IM)

* Le traitement par bêta-2-mimétique peut entraîner des hypokaliémies sévères, ainsi que des augmentations de la glycémie régressant à l'arrêt du traitement.

** Les patientes ayant des prédispositions incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et prééclampsie peuvent présenter un risque accru de développer un œdème pulmonaire.

(1) Ces réactions ont été rapportées en association avec l'utilisation d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage sont majorés : tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation.

Conduite à tenir :

Si nécessaire, administrer, en milieu hospitalier, un bêtabloquant ; la surveillance sera renforcée en cas d'asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de diabète ou d'insuffisance cardiaque.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacodynamique : Sympathomimétique, inhibiteur du travail (code ATC : G02CA : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Bêta-2-mimétique aux propriétés utéro-relaxantes.

Aux doses thérapeutiques usuelles, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 des fibres lisses utérines. Il réduit l'amplitude, la fréquence et la durée des contractions utérines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration IV directe de salbutamol détermine un pic plasmatique immédiat suivi d'une décroissance de type exponentiel. Près des ¾ de la dose injectée sont éliminés par le rein, en majorité sous forme de produit inchangé.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à l'abri de la lumière

Conservation des solutions diluées : 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le salbutamol peut être dilué dans du sérum physiologique (NaCl 9 ‰), une solution glucosée isotonique ou une solution mixte de chlorure de sodium et de glucose isotoniques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932993246 (1987/96, RCP rév 18.12.14).

Mis sur le marché en 1988.

Prix : 1,69 € (6 ampoules injectables).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

SALBUMOL voie rectale

salbutamol

n'est plus commercialisé

à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Gynécologie, Obstétrique / Utérorelaxants

SALBUMOL FORT 5 mg/5 ml solution pour perfusion IV

salbutamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion IV : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Salbutamol (DCI) .... 5 mg

(sous forme de sulfate : 6 mg/amp)

Excipients : chlorure de sodium, acide sulfurique, eau ppi. *Gaz d'inertage :* azote.

DC INDICATIONS

Utilisation en pneumologie :

Voie intraveineuse en perfusion continue : traitement de l'asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

Remarque : l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.

Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

Utilisation en obstétrique :
- Traitement à court terme du travail prématuré sans complication :
  Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique.
- Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utilisation en pneumologie :

Mode d'administration :

Voie intraveineuse en perfusion continue à la seringue

électrique et en unité de soins intensifs sous surveillance électrocardiographique.

Attention : cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébuliseur.

Posologie :

- Adulte : la dose se situe entre 0,25 et 1,5 mg/heure, soit ½ à 3 ampoules en 10 heures. La dose sera adaptée toutes les 10 minutes en fonction de l'évolution clinique et de la tolérance du produit.
- Enfant et nourrisson : une dose de charge de 5 µg/kg sera administrée sur une durée de 5 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 0,1 à 0,3 µg/kg/min.

Utilisation en obstétrique :

Traitement à court terme du travail prématuré sans complication et traitement d'urgence :

Le traitement par Salbumol Fort 5 mg/5 ml doit être initié seulement par des obstétriciens/médecins expérimentés dans l'utilisation des agents tocolytiques. Il doit être mené dans des établissements pourvus d'équipements adéquats afin d'effectuer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du fœtus.

Il se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.

La durée de traitement ne doit pas excéder 48 heures car les données montrent que le principal effet du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement jusqu'à 48 heures ; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observé dans les essais randomisés contrôlés. Ce délai de courte durée peut être utilisé pour mettre en œuvre d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale.

Salbumol Fort 5 mg/5 ml doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'un travail prématuré, et après un examen de la patiente pour éliminer les contre-indications à l'usage du sulfate de salbutamol (cf Contre-indications). Cela doit inclure une évaluation adéquate de l'état cardiovasculaire de la patiente avec une surveillance de la fonction cardiorespiratoire et un contrôle continu par ECG durant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Mises en garde spéciales pour la perfusion :

- La dose permettant la suppression des contractions doit être ajustée individuellement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et des modifications de la pression artérielle, qui sont des facteurs limitants. Ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Une fréquence cardiaque maternelle maximale de 120 battements/min ne doit pas être dépassée.
- Un contrôle attentif du niveau d'hydratation est essentiel pour éviter le risque d'œdème pulmonaire chez la mère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le volume de liquide dans lequel le médicament est administré doit donc être maintenu à un minimum. Un dispositif de perfusion contrôlé doit être utilisé, de préférence un pousse-seringue électrique.
- Dans le cas où l'administration serait réalisée au moyen d'une perfusion, la vitesse de perfusion ne devrait pas dépasser 1,5 l de volume total perfusé par 24 heures. Préparer alors une solution titrant 20 µg/ml en diluant, par exemple, 2 ampoules de Salbumol Fort 5 mg/5 ml, soit 10 mg de salbutamol, dans 500 ml de solution isotonique salée ou glucosée.
- Quel que soit le mode d'administration employé, le débit initial sera de 15 à 20 µg/min (soit 15 à 20 gouttes/min dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml).
- S'il y a lieu, ce débit peut être augmenté progressivement, par paliers de 5 à 10 µg/min toutes les 10 minutes.
- En règle générale, le débit d'entretien efficace est inférieur au débit initial et compris en moyenne entre 10 et 20 µg/min.
- Maintenir encore le débit pendant l'heure qui suit l'arrêt des contractions puis le diminuer à la dose minimale efficace pour maintenir ce résultat jusqu'au lendemain.

DC CONTRE-INDICATIONS

Utilisation en pneumologie :

- Allergie à l'un des constituants.

Utilisation en obstétrique :

Salbumol Fort 5 mg/5 ml est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au salbutamol ou à l'un des constituants.
- Toute situation avec un âge gestationnel < 22 semaines.
- Comme agent tocolytique chez les patientes présentant une pathologie cardiaque ischémique préexistante ou ayant des facteurs de risque significatifs de pathologies cardiaques ischémiques.
- Menace d'avortement spontané au cours du 1er et du 2e trimestre.
- Toute situation de la mère ou du fœtus dans laquelle la prolongation de la grossesse est dangereuse, par exemple, toxémie grave, infection intra-utérine, saignements vaginaux résultant d'un placenta prævia, éclampsie ou prééclampsie grave, décollement placentaire ou compression du cordon.
- Mort fœtale in utero, malformation congénitale ou chromosomique létales connues.

Salbumol Fort 5 mg/5 ml est également contre-indiqué dans les situations médicales déjà préexistantes avec lesquelles un bêta-2-mimétique aurait un effet inapproprié, par exemple l'hypertension artérielle pulmonaire et des troubles cardiaques tels que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou tout type d'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple une sténose aortique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utilisation en pneumologie :

Mises en garde spéciales :

L'utilisation des bêta-2-mimétiques par voie générale peut parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue. Dans la mesure du possible, l'administration par voie inhalée doit être privilégiée car elle représente le meilleur rapport efficacité/tolérance.

Une anesthésie à l'halothane est déconseillée durant le traitement (cf Interactions).

Précautions d'emploi :

L'administration par voie injectable de salbutamol doit être envisagée avec prudence en cas de :

- hyperthyroïdie ;
- affection cardiovasculaire, notamment troubles coronariens, cardiomyopathie obstructive, trouble du rythme cardiaque, hypertension artérielle ;
- diabète sucré où le risque de décompensation est majoré, en particulier en cas d'association à une corticothérapie.

Les bêta-2-mimétiques à forte dose, et principalement par voie parentérale, peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie. Une surveillance de la kaliémie est recommandée, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Utilisation en obstétrique :

Mises en garde spéciales :

Tocolyse :

Toute décision d'initier le traitement par Salbumol Fort 5 mg/5 ml doit être prise après un examen attentif des risques et des bénéfices du traitement.

Le traitement doit seulement être effectué dans des établissements adéquats équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé maternel et fœtal. La tocolyse avec des bêta-2-mimétiques n'est pas recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4 cm.

Salbumol Fort 5 mg/5 ml doit être utilisé avec précaution dans la tocolyse et la surveillance de la fonction cardiorespiratoire et le contrôle de l'ECG doivent être effectués tout au long du traitement.

Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez la mère et, quand cela est possible/approprié, chez le fœtus :

- pression artérielle et rythme cardiaque ;
- ECG ;
- bilan électrolytique et hydrique pour surveiller les œdèmes pulmonaires ;
- taux de glucose et de lactate avec une attention particulière chez les patientes diabétiques ;
- taux de potassium : les bêta-2-mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique ce qui augmente le risque d'arythmie (cf Interactions).

Le traitement doit être interrompu si des signes d'ischémie myocardique (comme une douleur dans la poitrine ou des modifications de l'ECG) apparaissent.

Salbumol Fort 5 mg/5 ml ne doit pas être utilisé comme un agent tocolytique chez les patientes avec des facteurs de risque importants, ou une suspicion de toute pathologie cardiaque préexistante (c'est-à-dire tachycardie, insuffisance cardiaque, ou maladie cardiaque valvulaire ; cf Contre-indications). Lors d'un travail prématuré chez une patiente ayant une maladie cardiaque connue ou suspectée, un médecin spécialisé en cardiologie doit évaluer la pertinence du traitement avant la perfusion intraveineuse avec Salbumol Fort 5 mg/5 ml.

Œdème pulmonaire :

Des cas d'œdème pulmonaire maternel et d'ischémie myocardique ont été rapportés pendant ou à la suite du traitement d'une menace d'accouchement prématuré par des bêta-2-mimétiques ; une attention particulière doit donc être accordée à l'équilibre hydrique et à la fonction cardiorespiratoire. Les patientes ayant des facteurs de risque incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et prééclampsie peuvent avoir une augmentation du risque de développement d'un œdème pulmonaire. L'administration avec un pousse-seringue électrique contrairement à la perfusion IV limitera le risque de surcharge hydrique. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pression artérielle et rythme cardiaque :

Des augmentations de la fréquence cardiaque maternelle de l'ordre de 20 à 50 battements par minute accompagnent habituellement la perfusion de bêta-2-mimétiques. Le pouls maternel doit être surveillé et la nécessité de maîtriser ces augmentations par la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être évaluée au cas par cas. En général, le pouls de la mère ne doit pas dépasser un taux constant de 120 battements par minute.

La pression artérielle maternelle peut diminuer légèrement au cours de la perfusion, l'effet étant plus marqué sur la pression diastolique que sur la pression systolique. Les chutes de la pression diastolique sont habituellement de l'ordre de 10 à 20 mmHg. L'effet de la perfusion sur le rythme cardiaque du fœtus est moins marqué, mais des augmentations allant jusqu'à 20 battements par minute peuvent se produire.

Afin de minimiser le risque d'hypotension associée à un traitement tocolytique, une précaution particulière doit être prise pour éviter la compression cave en gardant la patiente dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.

Diabète :

L'administration des bêta-2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie et le taux de lactate doivent être surveillés chez les mères atteintes de diabète et le traitement du diabète doit être ajusté en conséquence pour répondre aux besoins de la mère diabétique au cours de la tocolyse (cf Interactions). Chez les diabétiques, il est préférable, le cas échéant, d'effectuer les dilutions dans du sérum physiologique.

Hyperthyroïdie :

Salbumol Fort 5 mg/5 ml doit seulement être administré avec prudence aux patientes souffrant de thyréotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.

Anesthésiques halogénés :

Une anesthésie par anesthésiques halogénés est déconseillée en association avec ce traitement (cf Interactions).

Précautions d'emploi :

Anesthésie générale ou péridurale :

Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.

Surveillance néonatale :

L'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle mais il est exceptionnel de la voir persister à la naissance. De même, les valeurs de la glycémie postnatale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Utilisation en pneumologie :

Déconseillées :

- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêtastimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

Utilisation en obstétrique :

Déconseillées :

- Anesthésiques halogénés : du fait de l'effet anti-hypertenseur supplémentaire, il existe une augmentation de l'inertie utérine avec un risque d'hémorragie ; de plus, de graves troubles du rythme ventriculaire, dus à une augmentation de la réactivité cardiaque, ont été signalés lors d'interaction avec les anesthésiques halogénés. Le traitement doit être interrompu dans la mesure du possible au moins 6 heures avant toute anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Corticostéroïdes : les corticostéroïdes systémiques sont fréquemment donnés lors du travail prématuré pour améliorer le développement des poumons du fœtus. Des cas d'œdème pulmonaire chez les femmes auxquelles il a été administré concomitamment des bêta-2-mimétiques et des corticostéroïdes ont été rapportés. Les corticostéroïdes sont connus pour augmenter la glycémie et peuvent épuiser le potassium sérique ; par conséquent, une administration concomitante doit être faite avec prudence avec une surveillance continue de la patiente en raison du risque accru d'hyperglycémie et d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidiabétiques : l'administration de bêta-2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie, ce qui peut être interprété comme une atténuation du traitement antidiabétique ; par conséquent, le traitement antidiabétique peut avoir besoin d'être ajusté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents entraînant une déplétion potassique : en raison de l'effet hypokaliémiant des bêta-2-mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes, doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques, avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Utilisation en obstétrique : cf Utilisation en pneumologie, ci-dessous.

GROSSESSE :

Utilisation en pneumologie :

En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité du salbutamol pendant la grossesse.

En conséquence, le salbutamol, par voie injectable, peut être administré en cas de grossesse.

Lors de l'administration pendant la grossesse :

L'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.

De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

En cas d'administration avant accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.

ALLAITEMENT :

Utilisation en pneumologie :

Les bêta-2-mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Utilisation en pneumologie :

Peuvent être observés :

- Tachycardie sinusale, troubles du rythme cardiaque, érythème, sueurs, céphalées.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).
- Allergie cutanée.
- Vertiges, tremblements des extrémités, crampes d'origine musculaire.
- Modifications biologiques réversibles à l'arrêt du traitement, telles qu'hypokaliémie et augmentation de la glycémie.

Utilisation en obstétrique :

Les effets indésirables les plus fréquents de Salbumol Fort 5 mg/5 ml sont corrélés à l'activité pharmacologique bêta-2-mimétique et peuvent être limités ou évités par une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques, comme la pression artérielle et le rythme cardiaque, et un ajustement approprié de la dose. Ils disparaissent normalement à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10000) y compris les cas isolés.

Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie * [1]
Rare	Hyperglycémie [1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Affections psychiatriques	
Très rare	Modification du comportement incluant agitation, nervosité
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie [1]
Fréquent	Palpitations [1], diminution de la pression artérielle diastolique [1]
Rare	Arythmies cardiaques incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles, ischémie myocardique [1] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) [1]
Rare	Vasodilatation périphérique [1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Œdème pulmonaire * * [1]
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Nausées, vomissements
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très rare	Légère douleur ou sensation de brûlure au point d'injection (injection non diluée par voie IM)

* Le traitement par bêta-2-mimétique peut entraîner des hypokaliémies sévères, ainsi que des augmentations de la glycémie régressant à l'arrêt du traitement.

** Les patientes ayant des prédispositions incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et prééclampsie peuvent présenter un risque accru de développer un œdème pulmonaire.

(1) Ces réactions ont été rapportées en association avec l'utilisation d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Utilisation en pneumologie et en obstétrique :
En cas de surdosage sont majorés : tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, risque d'hypokaliémie.
Conduite à tenir : Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide par voie injectable. Utérorelaxant.
Le salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaires) que sur les récepteurs bêta-1-cardiaques. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais ne sont pas négligeables et peuvent apparaître à fortes doses.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration de salbutamol par voie intraveineuse permet d'obtenir un pic plasmatique immédiat plus précoce que la voie orale. 25 à 30 % de la dose administrée est métabolisée, le métabolite principal, sulfoconjugué, est dépourvu d'effet sur les bêta-récepteurs.
L'élimination, essentiellement urinaire, se fait en partie sous forme active, en partie sous forme de métabolites inactifs.
Le salbutamol passe la barrière placentaire et diffuse dans le lait.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger à d'autres spécialités dans la même seringue ou la même perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.
Conservation des solutions diluées : 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le salbutamol peut être dilué dans du sérum physiologique (NaCl 9 ‰), une solution glucosée isotonique ou une solution mixte de chlorure de sodium et de glucose isotoniques.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938092394 (2010, RCP rév 18.12.14).
Mis sur le marché en 2011.
Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

SALVACYL ® LP
triptoréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à jaunâtre) *et solvant* (solution limpide) *pour suspension injectable à libération prolongée à 11,25 mg :* Flacon de poudre + ampoule de solvant de 2 ml + 1 seringue et 2 aiguilles (une avec un système de sécurité pour l'injection et une sans système de sécurité pour la reconstitution), boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Triptoréline (DCI) embonate
exprimé en triptoréline .... 11,25 mg
Excipients : polymère-d, l-lactide-co-glycolide, mannitol, carmellose sodique, polysorbate 80.
Solvant : eau ppi.
Excipient à effet notoire : ce médicament contient du sodium, mais moins de 1 mmol (23 mg) par flacon.
Après reconstitution dans 2 ml de solvant, la suspension reconstituée contient 11,25 mg de triptoréline sous forme d'embonate de triptoréline.

DC INDICATIONS

Salvacyl est indiqué pour la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviances sexuelles sévères.
Le traitement par Salvacyl doit être instauré et contrôlé par un psychiatre. Le traitement doit être associé à une psychothérapie dans le but de diminuer le comportement sexuel déviant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée de Salvacyl est de 11,25 mg de triptoréline (1 flacon) administrée toutes les douze semaines par injection intramusculaire unique.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Salvacyl chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies, c'est pourquoi Salvacyl n'est pas indiqué dans ces populations.

Insuffisants rénaux ou hépatiques :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Salvacyl est une suspension de microgranules, son injection accidentelle par voie intravasculaire doit être strictement évitée.
Salvacyl doit être administré sous contrôle médical (personnel soignant ou médecin).
Le bénéfice thérapeutique sera suivi régulièrement, par exemple avant une nouvelle injection.
Il est nécessaire de changer périodiquement de site d'injection.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Ostéoporose grave.
- Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, à ses analogues ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf aussi Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le traitement par Salvacyl doit faire l'objet d'une évaluation individuelle et doit être initié uniquement si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques associés, après une évaluation très prudente.
- Au début du traitement, la triptoréline peut entraîner une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Ainsi, lors de la phase initiale du traitement, le patient sera suivi attentivement par le médecin traitant et l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté sera envisagée si nécessaire, ceci afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et ainsi la possible augmentation des pulsions sexuelles.
- A l'arrêt du traitement, il existe un risque d'augmentation de la sensibilité à la testostérone, ce qui peut conduire à une forte augmentation des pulsions sexuelles. Dès lors, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté avant l'arrêt de Salvacyl doit être envisagée.
- Une fois le taux de castration de la testostérone atteint à la fin du premier mois, ce taux est maintenu aussi longtemps que les patients reçoivent leur injection toutes les douze semaines.
- L'évaluation de l'efficacité du traitement est essentiellement clinique. Une évaluation clinique de l'efficacité sera faite régulièrement, par exemple avant chaque injection trimestrielle. En cas de doute sur l'efficacité du traitement, cette dernière pouvant être liée à l'observance du traitement ou à un problème technique lors de l'injection, les taux sériques de testostérone peuvent être mesurés.
- La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants, en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.
- L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système hypophysogonadique. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction hypophysogonadique effectués pendant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un agoniste de la LH-RH peuvent donc être erronés.
- L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique, qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH, est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.
  Des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association avec un analogue de la GnRH pourrait réduire le risque de déminéralisation osseuse. Des précautions particulières sont nécessaires pour la prise en charge des patients présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (alcoolisme chronique, tabagisme, traitement au long cours par des médicaments responsables d'une diminution de la densité minérale osseuse, tels qu'anticonvulsivants ou corticoïdes, antécédent familial d'ostéoporose, malnutrition).
  La densité minérale osseuse peut être mesurée avant le début du traitement et suivie régulièrement pendant le traitement.
  Afin de prévenir la perte osseuse liée au traitement, un changement du mode de vie, comprenant l'arrêt du tabac, une consommation modérée d'alcool et des exercices physiques réguliers entraînant une charge sur le squelette, est recommandé. Un régime alimentaire adéquat en calcium et en vitamine D est également recommandé.
- Dans de rares cas, le traitement par des analogues de la LH-RH peut révéler la présence jusque-là inconnue d'un adénome hypophysaire gonadotrope. Les patients concernés peuvent présenter une apoplexie pituitaire qui se caractérise par des céphalées d'apparition brutale, des vomissements, une altération de la vision et une ophtalmoplégie.
- Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la LH-RH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la LH-RH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.
- Il y a un risque accru de survenue d'une dépression (potentiellement sévère) chez les patients traités par les agonistes de la GnRH, comme la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent.
- Les patients présentant une dépression connue doivent être surveillés de près pendant le traitement.
- Le traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.
  Chez les patients avec des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (cf Interactions), le rapport bénéfice/risque incluant le risque de torsades de pointe devra être évalué par le médecin avant l'initiation d'un traitement par Salvacyl.
- De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que les patients pouvaient présenter des changements métaboliques (ex : intolérance au glucose), ou un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Cependant, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients présentant un risque élevé de maladies métaboliques ou cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant d'instaurer le traitement et doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.
- Salvacyl contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Lorsque la triptoréline est administrée avec des médicaments agissant sur la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, le patient doit faire l'objet d'une surveillance particulière, notamment de son statut hormonal.
L'inhibition de la sécrétion androgénique pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Salvacyl et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe IA (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc doit être évaluée avec attention (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Salvacyl n'est pas indiqué chez la femme.
Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur les paramètres de l'appareil reproducteur (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.
Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée si le patient se plaint de sensations vertigineuses, de somnolence ou de troubles de la vision qui peuvent être des effets indésirables du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la LH-RH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur, une dysfonction érectile (observée chez plus de 10 % des patients). A l'exception de réactions d'hypersensibilité (rare) et de douleur au site d'injection (< 5 %), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie. L'utilisation au long terme des analogues de synthèse de la LH-RH peut être associée à une augmentation de la perte osseuse et conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture osseuse.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement lors des études cliniques réalisées chez des hommes atteints de cancer avancé de la prostate ou chez des hommes volontaires sains. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale. La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes des systèmes d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée*	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diabète, goutte, hyperlipidémie, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Diminution de la libido
Fréquent	Perte de la libido, dépression**, changements d'humeur**
Peu fréquent	Insomnie, irritabilité
Rare	État confusionnel, baisse de l'activité, humeur euphorique
Fréquence indéterminée*	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Paresthésies des membres inférieurs
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées
Peu fréquent	Paresthésies
Rare	Troubles mnésiques
Affections oculaires	
Peu fréquent	Défauts visuels
Rare	Sensation anormale de l'œil, perturbation visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée*	Allongement de l'intervalle QT** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Rare	Orthopnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, vomissement
Rare	Distension abdominale, dysgueusie, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Acné, alopécie, érythème, prurit, rash, urticaire
Rare	Éruption bullaire, purpura
Fréquence indéterminée*	Œdème angioneurotique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur dorsale
Fréquent	Douleur musculosquelettique, extrémités douloureuses
Peu fréquent	Arthralgie, douleur osseuse, crampes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie
Rare	Raideur articulaire, gonflement articulaire, raideur musculosquelettique, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Nycturie, rétention urinaire
Fréquence indéterminée*	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)
Fréquent	Douleur pelvienne
Peu fréquent	Gynécomastie, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, douleur mammaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur), œdème
Peu fréquent	Œdèmes périphériques, douleur, frissons, somnolence, léthargie
Rare	Douleur thoracique, dystasie, syndrome pseudogrippal, fièvre
Fréquence indéterminée*	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, urémie augmentée, pression artérielle augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, poids abaissé
Rare	Phosphatase alcaline augmentée

* Effets indésirables recueillis après la commercialisation.

** La fréquence de ces effets de classe est basée sur la fréquence commune aux agonistes de la GnRH.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La forme pharmaceutique de Salvacyl et son mode d'administration rendent le risque de surdosage accidentel ou intentionnel improbable. Des tests réalisés chez l'animal suggèrent qu'aucun autre effet que les effets thérapeutiques sur la concentration d'hormones sexuelles et sur l'appareil reproducteur n'est attendu avec des doses plus élevées de Salvacyl. En cas de surdosage, une prise en charge symptomatique est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones et apparentés, analogue de l'hormone entraînant la libération des gonadotrophines (code ATC : L02AE04).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
La triptoréline, un agoniste de la LH-RH, agit comme inhibiteur puissant de la sécrétion des gonadotrophines lorsqu'elle est donnée de façon continue et à doses thérapeutiques. Chez l'homme, des études ont montré qu'après administration de triptoréline, survient dans un premier temps une augmentation transitoire des taux circulant de l'hormone lutéinique (LH), de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) et de la testostérone.
Cependant, une administration chronique et continue de triptoréline provoque une diminution de la sécrétion de la LH et de la FSH ainsi que la suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires. Une diminution des taux sériques de testostérone à des taux observés chez les hommes castrés chirurgicalement survient approximativement entre 2 et 4 semaines après le début du traitement. Ceci entraîne une atrophie des organes sexuels accessoires. Ces effets sont généralement réversibles après arrêt du médicament.
La testostérone joue un rôle majeur dans la régulation de la sexualité, des agressions, de la cognition, des émotions et de la personnalité. En particulier, c'est un déterminant majeur du désir, des fantasmes et du comportement sexuel et de façon fondamentale, du contrôle de la fréquence, de la durée et de l'ampleur des érections spontanées. Les effets de la testostérone (et de son métabolite, le 5α-dihydrotestostérone [DHT]) agissent par leur action sur les récepteurs androgéniques intracellulaires.

Efficacité et sécurité clinique :
L'administration par voie intramusculaire d'un total de 3 doses (9 mois) de Salvacyl chez des patients ayant un cancer avancé de la prostate permet d'atteindre, après quatre semaines, des taux de testostérone à un niveau de castration chez 97,6 % d'entre eux, taux maintenus du 2ᵉ au 9ᵉ mois de traitement chez 94,1 % des patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après une injection unique par voie intramusculaire de Salvacyl, le Tmax était de 2 (2-6) heures et le Cmax (0-85 jours) de 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. La triptoréline ne s'est pas accumulée après 9 mois de traitement.

Distribution :
Les résultats d'études pharmacocinétiques conduites chez l'homme sain indiquent qu'après une administration par voie intraveineuse en bolus, la triptoréline est distribuée et éliminée selon un modèle à trois compartiments et les demi-vies correspondantes sont d'environ 6 minutes, 45 minutes et 3 heures.
Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la triptoréline après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline est approximativement de 30 l chez les volontaires sains masculins.

Biotransformation :
Le métabolisme de la triptoréline n'a pas été déterminé chez l'homme.

Élimination :
La triptoréline est éliminée par le foie et les reins. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez le volontaire sain, 42 % de la dose était éliminée dans les urines sous forme de triptoréline inchangée. Chez ces volontaires sains, la demi-vie terminale de la triptoréline est de 2,8 heures et la clairance totale de 212 ml/min.

Populations particulières :
- La clairance à la triptoréline diminue chez l'insuffisant rénal ou hépatique. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée (Clcreat 40 ml/min), la triptoréline avait une clairance de 120 ml/min ; 88,6 ml/min chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère (Clcreat 8,9 ml/min) et 57,8 ml/min chez les patients avec une insuffisance hépatique faible à modérée (Clcreat 89,9 ml/min).
- Au vu de l'importante marge thérapeutique de Salvacyl aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Les effets de l'âge et de l'ethnie sur la pharmacocinétique de la triptoréline n'ont pas été étudiés.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques :
La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la triptoréline n'est pas simple à déterminer car elle est non linéaire et dépendante de la durée d'administration. Toutefois, après administration aiguë chez des sujets non traités, la triptoréline induit une augmentation dose-dépendante de la réponse en termes de LH et de FSH. Lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée, la triptoréline stimule la sécrétion de LH et FSH durant les premiers jours et par conséquent la sécrétion de testostérone. Les différentes études de bioéquivalence montrent que l'augmentation maximale de la testostérone est atteinte après environ 4 jours avec un Cmax équivalent, qui est indépendant de la vitesse de libération de la triptoréline. La réponse initiale n'est pas maintenue malgré l'exposition continue à la triptoréline et est suivie par une diminution progressive des taux de testostérone. Dans ce cas également, le degré d'exposition à la triptoréline peut varier largement sans affecter l'effet global sur les taux de testostérone sériques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité de la triptoréline sur les organes extragénitaux est faible.
Les effets observés sont principalement liés à une exacerbation des effets pharmacologiques de la triptoréline.
Lors d'études de toxicologie chronique, la triptoréline induit à doses cliniques des changements macro et microscopiques sur les organes de la reproduction chez les rats, les chiens et les singes mâles. Ceux-ci sont considérés comme reflétant la suppression de la fonction gonadique due à l'activité pharmacologique du principe actif. Ces changements sont partiellement réversibles pendant la période de récupération. Après administration chez le rat par voie sous cutanée de 10 µg/kg du jour 6 à 15 de la gestation, la triptoréline n'a pas démontré d'embryotoxicité, de tératogénicité, ou d'effet sur le développement de la progéniture (génération F1) ou sur leur performance reproductrice. Une diminution de l'augmentation du poids maternel et une augmentation des résorptions ont été observées à 100 µg/kg.
La triptoréline n'est pas mutagénique in vitro ou in vivo. Aucun effet oncogénique n'a été observé chez la souris à des doses de triptoréline allant jusqu'à 6000 µg/kg, après 18 mois de traitement. Une étude de carcinogénicité conduite chez le rat pendant 23 mois, a montré une incidence de près de 100 % des tumeurs bénignes pituitaires à chaque dose, conduisant à une mort prématurée. L'augmentation de l'incidence des tumeurs pituitaires chez le rat est un effet fréquemment associé au traitement par les agonistes de la LH-RH. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après reconstitution : La stabilité physicochimique de la suspension reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La suspension pour injection doit être reconstituée en conditions aseptiques et en utilisant exclusivement l'ampoule de solvant pour injection.
Il faut suivre strictement les instructions pour la reconstitution mentionnées ci-après et dans la notice.
La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue fournie en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (20G, sans système de sécurité) et transférée dans le flacon contenant la poudre. La suspension doit être reconstituée en agitant le flacon doucement d'un mouvement circulaire assez longtemps pour obtenir une suspension laiteuse et homogène. Ne pas retourner le flacon.
Il est important de vérifier qu'il n'y a pas d'agglomérats dans le flacon. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue sans retourner le flacon. L'aiguille pour la reconstitution doit être remplacée par l'aiguille pour injection (20G avec système de sécurité) utilisée pour l'administration du produit.
Le produit est sous la forme d'une suspension, il doit être injecté immédiatement après la reconstitution pour éviter sa précipitation.
Pour administration unique seulement. Après utilisation, le système de sécurité doit être activé d'une seule main, soit en poussant le butoir avec le doigt, soit en poussant la gaine de protection sur une surface plane. Dans les deux cas, appuyer avec un mouvement ferme rapide jusqu'à l'audition d'un clic. Il doit être vérifié visuellement que l'aiguille est complètement prise dans le manchon de protection.
Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie.
AMM 3400938081459 (2007, RCP rév 08.12.16).
Prix : 384,32 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9324299 (flacon à 11,25 mg) : 327,71 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

SANDIMMUN voie orale

ciclosporine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Dermatologie / Dermatite atopique
- Dermatologie / Psoriasis
- Immunologie, Transplantation / Immunosuppresseurs sélectifs
- Ophtalmologie / Immunosuppresseurs
- Rhumatologie / Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires
- Urologie, Néphrologie / Néphropathies glomérulaires primitives : immunosuppresseurs

SANDIMMUN® 50 mg/ml solution injectable

ciclosporine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer (limpide, marron-jaune oléagineuse) *à 50 mg/ml pour perfusion IV :* Ampoules de 1 ml, boîtes de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Ciclosporine	50 mg

Excipients : éthanol anhydre, ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl 35).
Excipients à effet notoire : éthanol (278 mg/ml ; environ 34,4 % v/v d'éthanol, 27,8 % m/v d'éthanol) ; ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl 35 : 650 mg/ml).

DC INDICATIONS

Indications dans la greffe :
Greffes d'organes solides :
- Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides.
- Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.

Greffes de moelle osseuse :
- Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches.
- Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les intervalles posologiques pour l'administration sont donnés à titre de recommandation uniquement.
Sandimmun ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs et/ou des transplantations d'organes ou par des médecins travaillant en étroite collaboration avec ceux-ci.
Indications dans la greffe :
Greffes d'organes solides :
La dose recommandée de Sandimmun solution à diluer pour perfusion est d'environ un tiers de la dose par voie orale, et le passage dès que possible à un traitement oral est recommandé.
Pour référence, la dose orale initiale de Sandimmun ou de Néoral est comprise entre 10 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées et doit être initiée dans les 12 heures précédant l'intervention chirurgicale. Cette dose quotidienne doit être maintenue pendant 1 à 2 semaines après l'intervention puis doit être progressivement réduite en fonction des taux sanguins selon les protocoles d'immunosuppressions en vigueur localement jusqu'à atteindre une dose d'entretien recommandée d'environ 2 à 6 mg/kg administrée en 2 prises séparées.
Lorsqu'une forme orale de Sandimmun ou de Néoral est administrée avec d'autres immunosuppresseurs (par exemple avec des corticoïdes ou dans le cadre d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie), des doses plus faibles peuvent être utilisées (par exemple une dose comprise entre 3 et mg/kg, administrée en 2 prises séparées pour l'initiation du traitement).
Greffes de moelle osseuse :
La dose initiale doit être administrée la veille de la greffe. Dans la plupart des cas, on préférera utiliser Sandimmun solution à diluer pour perfusion. La dose intraveineuse recommandée est comprise entre 3 et 5 mg/kg/jour. La perfusion sera poursuivie à cette dose au cours de la période post-transplantation immédiate allant jusqu'à 2 semaines, avant la conversion à un traitement d'entretien oral par Sandimmun ou Néoral à des doses orales quotidiennes d'environ 12,5 mg/kg administrées en 2 prises séparées.
Le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins 3 mois (et de préférence pendant 6 mois) avant que la dose ne soit progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt du traitement 1 an après la greffe.
Si une forme orale de Sandimmun ou de Néoral est utilisée pour l'instauration du traitement, la dose quotidienne recommandée est comprise entre 12,5 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées ; le traitement doit être débuté la veille de la greffe.
L'utilisation de doses plus fortes de Sandimmun administré par voie orale ou de Néoral ou d'un traitement intraveineux par Sandimmun peut être nécessaire en cas de troubles digestifs susceptibles de diminuer l'absorption.
Chez certains patients, une réaction du greffon contre l'hôte se manifeste après l'arrêt du traitement par la ciclosporine mais, en règle générale, elle répond favorablement à la réintroduction du traitement. Dans ces circonstances, une dose de charge orale initiale comprise entre 10 et 12,5 mg/kg doit être administrée, suivie de l'administration quotidienne de la dose orale d'entretien qui s'est précédemment révélée satisfaisante. Des doses faibles de Sandimmun doivent être utilisées pour traiter une maladie du greffon contre l'hôte chronique légère.
Populations particulières :
Patients insuffisants rénaux (toutes les indications) :
La ciclosporine subit une élimination rénale minime et sa pharmacocinétique n'est pas beaucoup affectée par une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique). Toutefois, compte tenu de son potentiel néphrotoxique (cf Effets indésirables), une surveillance attentive de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients présentant une insuffisance hépatique :
La ciclosporine est métabolisée de manière importante par le foie. Une augmentation de l'exposition à la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois peut être observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère afin de maintenir les taux sanguins dans l'intervalle cible recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) et il est recommandé de surveiller les taux sanguins de ciclosporine jusqu'à ce que des taux stables aient été atteints.
Population pédiatrique :
Les études cliniques ont inclus des enfants âgés d'un an et plus. Dans plusieurs études, des enfants ont nécessité et ont toléré des doses de ciclosporine par kg de poids corporel plus fortes que celles utilisées chez les adultes.
L'utilisation de Sandimmun chez l'enfant dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Sujets âgés (65 ans et plus) :
L'expérience avec Sandimmun est limitée chez le sujet âgé.
Lors des essais cliniques avec la ciclosporine dans la polyarthrite rhumatoïde, les patients âgés de 65 ans et plus ont été plus sujets à développer une hypertension artérielle systolique sous traitement, et à avoir une créatininémie augmentée de $\geqslant$ 50 % par rapport au taux initial après 3 à 4 mois de traitement.
L'ajustement de la dose chez les sujets âgés doit être réalisé avec prudence, en débutant habituellement par la plus faible dose de la fourchette thérapeutique, pour tenir compte de la fréquence plus élevée d'atteintes des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de traitements associés et de l'augmentation de la sensibilité aux infections.
MODE D'ADMINISTRATION :
Administration intraveineuse.
Les types de récipients appropriés pour la solution pour perfusion sont mentionnés dans la rubrique Incompatibilités.
Compte tenu du risque de réactions anaphylactiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'utilisation de

Sandimmun solution à diluer pour perfusion doit être réservée aux patients ayant reçu une greffe d'organe et qui sont dans l'incapacité de prendre le médicament par voie orale (ex : juste après une opération chirurgicale), ou chez lesquels l'absorption des formes orales pourrait être altérée par des troubles gastro-intestinaux. Dans ces cas, il est recommandé de passer à une administration par voie orale dès que possible. L'initiation du traitement chez les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse est une autre utilisation reconnue de Sandimmun solution à diluer pour perfusion.
La solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans la proportion de 1/20 à 1/100 dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose à 5 % et administrée en perfusion intraveineuse lente de 2 à 6 heures.
Une fois l'ampoule ouverte, le contenu doit être utilisé immédiatement. Les solutions pour perfusion diluées doivent être jetées après 24 heures.
Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à des produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis ; cf Interactions).
- Association avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux ou de protéines de transport des anions organiques (OATP) et pour lesquels des élévations des concentrations plasmatiques sont associées à des évènements graves et/ou menaçant le pronostic vital, par exemple bosentan, dabigatran étexilate et aliskiren (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance médicale :
Sandimmun doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs et qui peuvent assurer un suivi adapté, incluant un examen physique complet et régulier, la mesure de la pression artérielle et le contrôle des paramètres de tolérance biologiques. Les patients transplantés recevant ce médicament doivent être pris en charge dans des structures ayant des ressources permettant un suivi médical et biologique adapté. Le médecin en charge du traitement d'entretien doit recevoir toutes les informations concernant le suivi du patient.
Ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl) et réactions anaphylactiques :
Sandimmun solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin polyoxyl, qui peut entraîner des réactions anaphylactiques après administration intraveineuse. Ces réactions peuvent être des bouffées de chaleur au visage et dans la partie supérieure du thorax, et des œdèmes pulmonaires non cardiogéniques, avec détresse respiratoire aiguë, dyspnée, respiration sifflante, modification de la pression artérielle et tachycardie. Une précaution particulière est donc nécessaire chez les patients ayant précédemment reçu des préparations contenant de l'huile de ricin polyoxyl (ex : une préparation contenant Cremophor® EL) par injection ou perfusion intraveineuse, et chez les patients présentant des antécédents allergiques.
Ainsi, les patients recevant Sandimmun solution à diluer pour perfusion doivent être sous surveillance continue pendant au moins les 30 premières minutes après le début de la perfusion puis à intervalles fréquents. En cas de réaction anaphylactique, la perfusion doit être arrêtée. Une solution aqueuse d'adrénaline à 1/1000 et une source d'oxygène doivent être disponibles à proximité du lit. L'administration prophylactique d'un antihistaminique (H_1 + H_2) avant celle de Sandimmun solution à diluer pour perfusion a également été démontrée comme efficace dans la prévention de la survenue de réactions anaphylactiques.
Lymphomes et autres cancers :
Comme les autres immunosuppresseurs, la ciclosporine augmente le risque de développer des lymphomes et d'autres cancers, en particulier des cancers cutanés. L'augmentation du risque semble liée au degré et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation de substances spécifiques.
Les protocoles thérapeutiques associant plusieurs immunosuppresseurs (dont la ciclosporine) doivent donc être utilisés avec prudence car ils peuvent conduire à l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs et de tumeurs solides, dont certains ont été rapportés d'issue fatale.
Du fait du risque potentiel de survenue de cancers cutanés, il est fortement déconseillé aux patients traités par Sandimmun, en particulier ceux traités pour un psoriasis ou une dermatite atopique, de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection et d'être traités de façon concomitante par une irradiation UVB ou une PUVA-thérapie.
Infections :
Comme les autres immunosuppresseurs, la ciclosporine expose les patients au risque de développer diverses infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales, souvent dues à des agents pathogènes opportunistes. L'activation d'infections latentes à polyomavirus qui peuvent entraîner une néphropathie à polyomavirus (PVAN), notamment une néphropathie à virus BK (BKVN), ou une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, a été observée chez des patients traités par la ciclosporine. Ces affections sont souvent liées à une charge totale d'immunosuppression élevée et elles doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des cas graves et/ou d'issue fatale ont été rapportés. Il conviendra d'utiliser des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces, en particulier chez les patients traités au long cours par plusieurs immunosuppresseurs.
Néphrotoxicité :
Une augmentation de la créatinine et de l'urée sériques, complication fréquente et potentiellement grave, peut se produire au cours du traitement par Sandimmun. Ces modifications fonctionnelles sont dose-dépendantes, initialement réversibles et répondent généralement à une réduction de la dose.
Lors de traitements au long cours, des modifications structurelles du rein (fibrose interstitielle par exemple) peuvent apparaître chez certains patients, ce qui, chez les transplantés rénaux, doit être différencié des modifications dues à un rejet chronique.
Une surveillance fréquente de la fonction rénale est par conséquent nécessaire selon les recommandations locales dans l'indication concernée (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Hépatotoxicité :
Sandimmun peut aussi entraîner des augmentations dose-dépendantes et réversibles de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques (cf Effets indésirables). Des cas d'hépatotoxicité et de lésions hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont fait l'objet de rapports sollicités ou de notifications spontanées chez des patients traités par la ciclosporine. La plupart des cas concernaient des patients présentant des comorbidités importantes, des affections sous-jacentes et d'autres facteurs de confusion, tels que des complications infectieuses et la prise de médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques. Dans certains cas, principalement chez des patients transplantés, une issue fatale a été rapportée (cf Effets indésirables).
Une surveillance étroite des paramètres d'évaluation de la fonction hépatique est nécessaire et des valeurs anormales peuvent nécessiter une réduction de la dose (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Sujets âgés (65 ans et plus) :
Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée.
Surveillance des taux de ciclosporine (cf Posologie/Mode d'administration) :
Lorsque Sandimmun est utilisé chez des patients transplantés, la surveillance en routine des concentrations sanguines de ciclosporine constitue une mesure de sécurité importante. Pour surveiller les concentrations de ciclosporine dans le sang total, il est préférable d'utiliser un anticorps monoclonal spécifique (mesure de la substance mère) ; une méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC), qui dose aussi la substance mère, peut également être utilisée. Si l'on utilise le plasma ou le sérum, il faut suivre un protocole standard de séparation (temps et température). Pour la surveillance initiale des patients transplantés hépatiques, afin de s'assurer que la dose administrée permet une immunosuppression adéquate, on doit utiliser l'anticorps monoclonal spécifique seul, ou bien des dosages parallèles utilisant à la fois l'anticorps monoclonal spécifique et l'anticorps monoclonal non spécifique.
Hypertension artérielle :
Une surveillance régulière de la pression artérielle est nécessaire pendant le traitement par Sandimmun. Si une hypertension artérielle apparaît, un traitement antihypertenseur adapté doit être instauré.
Il est préférable d'administrer un antihypertenseur qui n'interfère pas avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, par exemple l'isradipine (cf Interactions).
Élévation des lipides sanguins :
Il a été rapporté que Sandimmun induit une élévation légère et réversible des lipides sanguins ; il est donc conseillé de doser les lipides avant le traitement puis après le premier mois de traitement. En cas d'élévation des lipides, un régime pauvre en graisses et, si nécessaire, une réduction de la dose doivent être envisagés.
Hyperkaliémie :
La ciclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Il convient de prendre des précautions lorsque la ciclosporine est associée à des épargneurs de potassium (par exemple diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou à des médicaments contenant du potassium, ainsi que chez les patients suivant un régime riche en potassium. Un contrôle de la kaliémie est conseillé dans ces cas.
Hypomagnésémie :
La ciclosporine augmente la clairance du magnésium. Cela peut entraîner une hypomagnésémie symptomatique, notamment dans la période post-transplantation immédiate. Un dosage du magnésium sérique est de ce fait recommandé durant cette période, particulièrement en cas de symptômes et signes neurologiques. Si nécessaire, une supplémentation en magnésium peut être administrée.
Hyperuricémie :
La prudence est requise chez les patients présentant une hyperuricémie.
Vaccins vivants atténués :
Au cours du traitement par la ciclosporine, la vaccination peut être moins efficace. Le recours à des vaccins vivants atténués doit être évité (cf Interactions).
Interactions :
La prudence est requise lors de l'administration concomitante de la ciclosporine avec des médicaments qui augmentent ou diminuent de façon importante les concentrations plasmatiques de ciclosporine, par inhibition ou induction du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (cf Interactions).
Lors de l'initiation d'un traitement par la ciclosporine avec des substances qui augmentent les taux de ciclosporine ou avec des substances présentant une synergie néphrotoxique, la toxicité rénale doit être surveillée (cf Interactions).
Une utilisation concomitante de la ciclosporine et du tacrolimus doit être évitée (cf Interactions).
La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et elle peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs. La prudence est requise lors de l'administration concomitante de tels médicaments et de la ciclosporine ou une utilisation concomitante doit être évitée (cf Interactions).
La ciclosporine augmente l'exposition aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines). En cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations figurant dans leurs mentions légales. Le traitement par statines doit être interrompu temporairement ou arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de myopathie ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésions rénales sévères, y compris une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (cf Interactions).
Après administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine, l'ASC de la lercanidipine a triplé et l'ASC de la ciclosporine a augmenté de 21 %. Aussi, l'administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine doit être évitée. L'administration de ciclosporine 3 heures après la lercanidipine n'entraînait pas de changement de l'ASC de la lercanidipine, mais l'ASC de la ciclosporine augmentait de 27 %. Cette association doit donc être donnée avec prudence, avec un intervalle d'au moins 3 heures.
Excipients à effet notoire :
- Ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl 35) :
  Sandimmun contient du ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl 35) et peut provoquer des réactions allergiques sévères.
- Éthanol :
  Sandimmun contient environ 34,4 % v/v d'éthanol. Une dose de 100 mg de Sandimmun contient 556 mg d'éthanol équivalent à près de 15 ml de bière ou 5 ml de vin. Ceci peut être nocif pour les patients alcoolo-dépendants et il faut en tenir compte chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent, chez les patients souffrant d'une maladie du foie ou d'une épilepsie, ou si le patient est un enfant.

Utilisation pédiatrique dans des indications hors greffes :
A l'exception du traitement du syndrome néphrotique, il n'y pas suffisamment d'expérience avec Sandimmun. Son utilisation chez l'enfant de moins de 16 ans dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Parmi les nombreuses substances rapportées pour interférer avec la ciclosporine, seules celles dont les interactions sont bien établies et considérées comme ayant des implications cliniques sont mentionnées ci-dessous.
Différents agents sont connus pour soit augmenter, soit diminuer les taux de ciclosporine plasmatiques ou dans le sang total, généralement par inhibition ou induction des enzymes impliquées dans le métabolisme de la ciclosporine, en particulier le CYP3A4.
La ciclosporine est également un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments administrés de manière concomitante, lorsque ces médicaments sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs.
Médicaments connus pour réduire ou augmenter la biodisponibilité de la ciclosporine : chez les patients transplantés, une mesure fréquente des taux de ciclosporine et, si nécessaire, un ajustement posologique de la ciclosporine sont requis, en particulier lors de l'introduction ou de l'arrêt du médicament coadministré. Chez les patients non transplantés, la relation entre les concentrations sanguines et les effets cliniques est moins bien établie. Si l'on administre de manière concomitante des médicaments connus pour augmenter les taux de ciclosporine, une évaluation fréquente de la fonction rénale et une surveillance attentive des effets indésirables de la ciclosporine sont peut-être préférables à la mesure des concentrations sanguines.
Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine :
Tous les inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une diminution des taux de ciclosporine.
- Exemples de médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine : barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, nafcilline, sulfadimidine intraveineuse, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (millepertuis), ticlopidine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan.
- Les produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis) ne doivent pas être utilisés de façon concomitante à Sandimmun du fait du risque de diminution des taux sanguins de la ciclosporine et donc d'une diminution de l'efficacité (cf Contre-indications).
- La rifampicine active le métabolisme intestinal et hépatique de la ciclosporine. En cas de coadministration, il peut être nécessaire d'augmenter de 3 à 5 fois les doses de ciclosporine.
- L'octréotide diminue l'absorption orale de la ciclosporine et il peut être nécessaire d'augmenter de 50 % la dose de ciclosporine ou de changer pour une forme à administration intraveineuse.

Médicaments qui augmentent les taux de ciclosporine :
Tous les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux de ciclosporine.
- Exemples : nicardipine, métoclopramide, contraceptifs oraux, méthylprednisolone (forte dose), allopurinol, acide cholique et dérivés, inhibiteurs de protéase, imatinib, colchicine, néfazodone.
- Les macrolides : l'érythromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition à la ciclosporine de 4 à 7 fois, entraînant parfois une néphrotoxicité. Un doublement de l'exposition à la ciclosporine a été rapporté avec la clarithromycine. L'azithromycine augmente le taux de ciclosporine d'environ 20 %.
- Les azolés : kétoconazole, fluconazole, itraconazole et voriconazole peuvent entraîner une augmentation d'au moins 2 fois de l'exposition de la ciclosporine.
- Le vérapamil augmente les concentrations sanguines de la ciclosporine de 2 à 3 fois.
- La coadministration du télaprévir et de la ciclosporine entraîne une augmentation d'environ 4,64 fois de l'exposition à la ciclosporine (ASC pondérée par la dose).
- L'amiodarone augmente de façon importante les concentrations plasmatiques de ciclosporine ainsi que la créatininémie. Cette interaction peut apparaître longtemps après l'arrêt de l'amiodarone du fait de sa très longue demi-vie (environ 50 jours).
- Des augmentations des concentrations sanguines de la ciclosporine d'environ 50 % ont été rapportées avec le danazol.
- Le diltiazem (à des doses de 90 mg/jour) peut entraîner jusqu'à 50 % d'augmentation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine.
- L'imatinib peut entraîner une augmentation de l'exposition à la ciclosporine et de la Cmax d'environ 20 %.

Interactions avec les aliments :
La consommation concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de la ciclosporine.
Associations augmentant le risque de néphrotoxicité :
La prudence est requise en cas d'utilisation de la ciclosporine avec d'autres substances actives qui présentent une synergie néphrotoxique, telles que : aminosides (dont gentamicine, tobramycine), amphotéricine B, ciprofloxacine, vancomycine, triméthoprime (+ sulfaméthoxazole), dérivés de l'acide fibrique (par exemple, bézafibrate, fénofibrate), AINS (dont diclofénac, naproxène, sulindac), melphalan, antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (par exemple cimétidine, ranitidine), méthotrexate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'administration concomitante d'un médicament pouvant présenter une synergie néphrotoxique, une surveillance étroite de la fonction rénale doit être effectuée. Si une altération significative de la fonction rénale apparaît, la posologie du médicament coadministré doit être réduite ou un traitement alternatif envisagé.
Une utilisation concomitante de la ciclosporine et du tacrolimus doit être évitée du fait du risque de néphrotoxicité et d'interactions pharmacocinétiques via le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments :
- La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, transporteur actif multispécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP). L'administration concomitante de médicaments substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P et des OATP avec de la ciclosporine peut augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou des transporteurs.
  Des exemples sont listés ci-dessous :
  La ciclosporine peut réduire la clairance de la digoxine, de la colchicine, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) et de l'étoposide. Si l'un de ces médicaments est utilisé de façon concomitante à la ciclosporine, une surveillance clinique étroite du patient doit être assurée afin de permettre la détection précoce des manifestations toxiques de ces médica-

ments, suivie de la réduction de la posologie ou de l'arrêt de ce traitement. En cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations figurant dans leurs mentions légales. Les modifications d'exposition aux statines couramment utilisées lorsqu'elles sont associées à la ciclosporine sont résumées dans le tableau 1. Le traitement par statines doit être interrompu temporairement ou arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de myopathie ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésions rénales sévères, y compris une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse.

Tableau 1 : Résumé des modifications d'exposition aux statines couramment utilisées lorsqu'elles sont associées à la ciclosporine

Statines	*Dosages disponibles*	*Facteur multiplicateur d'exposition lors d'une utilisation concomitante avec la ciclosporine*
Atorvastatine	10-80 mg	8-10
Simvastatine	10-80 mg	6-8
Fluvastatine	20-80 mg	2-4
Lovastatine	20-40 mg	5-8
Pravastatine	20-80 mg	5-10
Rosuvastatine	5-40 mg	5-10
Pitavastatine	1-4 mg	4-6

- Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Après administration concomitante de ciclosporine et d'aliskiren, un substrat de la glycoprotéine P, la Cmax de l'aliskiren a été multipliée par environ 2,5 et l'ASC par environ 5. Le profil pharmacocinétique de la ciclosporine n'a toutefois pas été significativement modifié. L'administration concomitante de ciclosporine et d'aliskiren n'est pas recommandée (cf Contre-indications).
- L'administration concomitante de dabigatran étexilate n'est pas recommandée du fait de l'activité inhibitrice de la glycoprotéine P de la ciclosporine (cf Contre-indications).
- L'administration concomitante de nifédipine et de ciclosporine peut accroître l'incidence de l'hyperplasie gingivale par rapport à ce qui est observé lorsque la ciclosporine est administrée seule.
- On a montré que l'utilisation concomitante de diclofénac et de ciclosporine entraînait une augmentation significative de la biodisponibilité du diclofénac, avec comme conséquence possible une altération réversible de la fonction rénale. L'augmentation de la biodisponibilité du diclofénac est très probablement due à une réduction de son important effet de premier passage.

  Aucune augmentation de biodisponibilité des AINS à faible effet de premier passage (par exemple acide acétylsalicylique) n'est attendue s'ils sont administrés simultanément à la ciclosporine.
- Des élévations de la créatininémie ont été observées dans des études utilisant l'évérolimus ou le sirolimus en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion à dose totale. Cet effet est souvent réversible avec une réduction de la dose de ciclosporine. L'évérolimus et le sirolimus n'ont eu qu'une influence mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine. L'administration concomitante de ciclosporine augmente de manière significative les taux sanguins d'évérolimus et de sirolimus.
- La prudence est requise en cas d'utilisation concomitante de médicaments d'épargne potassique (par exemple diurétiques épargneurs de potassium, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou de médicaments contenant du potassium car cela peut entraîner des élévations significatives de la kaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La ciclosporine peut augmenter les concentrations plasmatiques de répaglinide et ainsi augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Après administration concomitante de bosentan et de ciclosporine chez des volontaires sains, l'exposition au bosentan a été multipliée et l'exposition à la ciclosporine diminuée de 35 %. L'administration concomitante de ciclosporine et de bosentan n'est pas recommandée (voir ci-dessus Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine, et Contre-indications).
- L'exposition à l'ambrisentan a été environ doublée, tandis que l'exposition à la ciclosporine a augmenté de façon marginale (d'environ 10 %) après administration de doses répétées d'ambrisentan et de ciclosporine à des volontaires sains.
- Une augmentation significative de l'exposition aux antibiotiques de la famille des anthracyclines (par exemple doxorubicine, mitoxanthrone, daunorubicine) a été observée chez les patients atteints de cancer lors de l'administration concomitante d'antibiotiques de la famille des anthracyclines par voie intraveineuse et de doses très fortes de ciclosporine.
- Au cours du traitement par la ciclosporine, la vaccination peut être moins efficace et le recours à des vaccins vivants atténués doit être évité.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction chez le rat et chez le lapin.

L'expérience avec Sandimmun chez la femme enceinte est limitée. Les femmes enceintes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur après une greffe, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques contenant de la ciclosporine, présentent un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines).

On dispose d'un nombre limité d'observations d'enfants exposés *in utero* à la ciclosporine, suivis jusqu'à l'âge d'environ 7 ans. Chez ces enfants, la fonction rénale et la pression artérielle étaient normales. Toutefois, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez des femmes enceintes. C'est pourquoi Sandimmun ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque possible pour le fœtus.

La teneur en éthanol des formulations de Sandimmun doit aussi être prise en compte chez la femme enceinte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

La ciclosporine passe dans le lait maternel.

La teneur en éthanol des formulations de Sandimmun doit également être prise en compte chez la femme qui allaite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les mères traitées par Sandimmun ne doivent pas allaiter en raison du risque potentiel de Sandimmun de provoquer des effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité. La décision doit être prise soit de s'abstenir d'allaiter, soit de s'abstenir du traitement, en prenant en compte l'importance du traitement pour la mère.

FÉCONDITÉ :

On dispose de données limitées sur l'effet de Sandimmun sur la fécondité humaine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de Sandimmun sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :

Les principaux effets indésirables observés dans les essais cliniques, associés à l'administration de la ciclosporine, sont un dysfonctionnement rénal, un tremblement, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une diarrhée, une anorexie, des nausées et des vomissements.

De nombreux effets indésirables associés au traitement par la ciclosporine sont dose-dépendants et sensibles à une réduction de la dose.

Dans les différentes indications, le profil global d'effets indésirables est essentiellement le même ; cependant, il y a des différences pour leur incidence et leur sévérité. Les effets indésirables sont plus fréquents et, en général, plus sévères chez les patients transplantés que chez les patients traités pour d'autres indications à cause de la dose initiale plus élevée et de la durée plus longue du traitement requis après transplantation.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées après l'administration intraveineuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections et infestations :

Les patients qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections (infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ces infections peuvent être généralisées ou localisées. Les infections préexistantes peuvent également s'aggraver et une réactivation d'infections à polyomavirus peut entraîner une néphropathie à polyomavirus (PVAN) ou une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Des cas graves et/ou fatals ont été rapportés.

Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiques (incluant des kystes et des polypes) :

Les patients qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru de développer des lymphomes ou des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres cancers, en particulier de la peau. La fréquence des cancers augmente avec l'intensité et la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Certains cancers peuvent être fatals.

Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés dans les études cliniques :

Les effets indésirables observés dans les études cliniques (tableau 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissante. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissante. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est présentée selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Peu fréquent	Thrombopénie, anémie
Rare	Syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique microangiopathique
Fréquence indéterminée*	Microangiopathie thrombotique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperlipidémie
Fréquent	Hyperglycémie, anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblement, céphalées
Fréquent	Convulsions, paresthésies
Peu fréquent	Encéphalopathie incluant syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), signes et symptômes tels que convulsions, confusion, désorientation, diminution de la réactivité, agitation, insomnie, troubles visuels, cécité corticale, coma, parésies et ataxie cérébelleuse
Rare	Polyneuropathie motrice
Très rare	Œdème rétinien incluant œdème papillaire, avec possibilité de troubles visuels secondaires à une hypertension intracrânienne bénigne
Fréquence indéterminée*	Migraine
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension artérielle
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, gêne/douleurs abdominales, diarrhée, hyperplasie gingivale, ulcère gastroduodénal
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée*	Hépatotoxicité et lésions hépatiques incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, dans certains cas d'issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hirsutisme
Fréquent	Acné, hypertrichose
Peu fréquent	Rash allergique
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies, crampes musculaires
Rare	Faiblesse musculaire, myopathie
Fréquence indéterminée*	Douleurs des membres inférieurs
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Dysfonctionnement rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Troubles menstruels, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, fatigue
Peu fréquent	Œdème, prise de poids

* Événements indésirables rapportés après commercialisation et dont la fréquence n'est pas connue en raison de l'absence de dénominateur connu.

Autres effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation :

Des cas d'hépatotoxicité et d'atteintes hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont fait l'objet de rapports sollicités ou de notifications spontanées chez des patients traités par la ciclosporine. La plupart des cas concernaient des patients présentant des comorbidités significatives, des affections sous-jacentes et d'autres facteurs de confusion, tels que des complications infectieuses et la prise de médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques. Dans certains cas, principalement chez des patients transplantés, des issues fatales ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Néphrotoxicité aiguë et chronique :

Les patients traités par inhibiteurs de la calcineurine (ICN), y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru d'atteinte rénale aiguë ou chronique (néphrotoxicité). Des cas associés à l'utilisation de Sandimmun ont été rapportés dans les études cliniques et après la commercialisation. Des cas de néphrotoxicité aiguë ont rapporté des perturbations ioniques, tels qu'hyperkaliémie, hypomagnésémie et hyperuricémie. Des cas de modifications morphologiques chroniques tels que hyalinose artériolaire, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Douleurs des membres inférieurs :

Des cas isolés de douleurs des membres inférieurs ont été rapportés avec la ciclosporine. Une douleur des membres inférieurs a également été observée dans les cas de syndrome douloureux induit par un inhibiteur de la calcineurine (SDIC) .

Population pédiatrique :

Des études cliniques ont inclus des enfants à partir de l'âge d'un an en employant la posologie standard de ciclosporine ; le profil de sécurité a été comparable à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La DL_{50} de la ciclosporine administrée par voie orale est de 2329 mg/kg chez la souris, 1480 mg/kg chez le rat et > 1000 mg/kg chez le lapin. La DL_{50} lors de l'administration par voie intraveineuse est de 148 mg/kg chez la souris, 104 mg/kg chez le rat et 46 mg/kg chez le lapin.

Symptômes :

L'expérience en matière de surdosage aigu avec la ciclosporine est limitée. Des doses orales de ciclosporine allant jusqu'à 10 g (environ 150 mg/kg) ont eu des conséquences cliniques relativement mineures, telles que vomissements, somnolence, céphalées, tachycardie et, chez quelques patients, une altération modérément sévère et réversible de la fonction rénale. Toutefois, des symptômes graves d'intoxication ont été rapportés après un surdosage accidentel en ciclosporine par voie parentérale chez des nouveau-nés prématurés.

Traitement :

Dans tous les cas de surdosage, des mesures d'ordre général doivent être suivies et des traitements symptomatiques administrés. Dans les premières heures qui suivent une administration orale, les vomissements provoqués et le lavage gastrique peuvent être utiles. La ciclosporine est peu dialysable et n'est pas bien éliminée par hémoperfusion sur charbon actif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine (code ATC : L04AD01).

La ciclosporine (également connue sous le nom de ciclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. Il s'agit d'un immunosuppresseur puissant, qui, chez l'animal, prolonge la survie des allogreffes de peau, cœur, rein, pancréas, moelle osseuse, intestin grêle ou poumon. Les études suggèrent que la ciclosporine inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire, y compris l'immunité de l'allogreffe, l'hypersensibilité retardée cutanée, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, l'arthrite à l'adjuvant de Freund, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et aussi la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, elle inhibe la production et la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2 (facteur de croissance des lymphocytes T, TCGF). La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G_0 ou G_1 du cycle cellulaire, et inhibe la libération de lymphokines par les lymphocytes T activés lors de la stimulation antigénique.

Les données disponibles suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires.

Des greffes d'organes solides et de moelle osseuse ont été réalisées avec succès chez l'Homme en utilisant la ciclosporine pour prévenir et traiter le rejet et la réaction du greffon contre l'hôte. La ciclosporine a été utilisée avec succès chez des patients transplantés hépatiques qu'ils soient positifs ou négatifs au virus de l'hépatite C (VHC). Des effets bénéfiques du traitement par la ciclosporine ont également été montrés dans diverses pathologies dont l'origine auto-immune est établie ou suspectée.

Population pédiatrique :

Il a été montré que la ciclosporine est efficace dans le syndrome néphrotique corticodépendant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

La ciclosporine se distribue largement dans l'espace extravasculaire, avec un volume apparent de distribution moyen de 3,5 l/kg. Dans le sang, la répartition est la suivante : 33-47 % dans le plasma, 4-9 % dans les lymphocytes, 5-12 % dans les granulocytes et 41-58 % dans les hématies. Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux protéines, principalement les lipoprotéines.

Biotransformation :

La ciclosporine est fortement métabolisée en une quinzaine de métabolites. Le métabolisme se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et les principales voies métaboliques relèvent de monohydroxylation, de dihydroxylation et des N-déméthylation à différents endroits de la molécule. Tous les métabolites identifiés jusqu'à présent contiennent la structure peptidique intacte du composant parent ; certains possèdent une faible activité immunosuppressive (jusqu'à un dixième de médicament inchangé).

Élimination :

Les données disponibles sur la demi-vie d'élimination terminale de la ciclosporine sont très variables selon la méthode de dosage employée et la population cible. La demi-vie d'élimination terminale varie de 6,3 heures chez les volontaires sains à 20,4 heures chez les patients présentant une maladie hépatique sévère.

L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6 % de la dose excrétée dans l'urine après administration orale, et avec moins de 1 % sous forme inchangée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

La demi-vie d'élimination chez les patients transplantés rénaux est d'environ 11 heures avec un intervalle compris entre 4 et 25 heures.

Populations particulières :

- Patients insuffisants rénaux :
  Dans une étude conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la clairance systémique représentait les deux tiers environ de la clairance systémique moyenne atteinte chez des patients ayant une fonction rénale normale. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminé par dialyse.
- Patients présentant une insuffisance hépatique :
  Une augmentation de l'exposition de la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude conduite chez des patients atteints de maladie hépatique sévère avec cirrhose prouvée par biopsie, la demi-vie d'élimination terminale a été de 20,4 heures (extrêmes : 10,8 et 48,0 heures) contre 7,4 à 11,0 heures chez des sujets sains.
- Population pédiatrique :
  Les données de pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques recevant Sandimmun ou Néoral sont très limitées.
  Chez 15 patients transplantés rénaux âgés de 3 à 16 ans, la clairance de la ciclosporine dans le sang total après administration intraveineuse de Sandimmun était de 10,6 ml/min/kg $\pm$ 3,7 (analyse : RIA Cyclo-Trac spécifique). Au cours d'une étude chez 7 patients transplantés rénaux âgés de 2 à 16 ans, la clairance de la ciclosporine était dans l'intervalle 9,8-15,5 ml/min/kg. Chez 9 patients transplantés hépatiques âgés de 0,65 à 6 ans, la clairance était de 9,3 ml/min/kg $\pm$ 5,4 (analyse : CLHP).
  Par rapport aux données chez les patients adultes transplantés, la différence de la biodisponibilité entre Néoral et Sandimmun dans la population pédiatrique est comparable à celle observée chez les adultes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La ciclosporine *per os* n'a pas montré d'effet tératogène ni mutagène lors des tests standard (jusqu'à 17 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin). A des doses toxiques (30 mg/kg/jour chez le rat et 100 mg/kg/jour chez le lapin, *per os*), la ciclosporine s'est avérée embryo et fœtotoxique, comme l'ont indiqué l'augmentation de la mortalité pré et post-natale, la réduction du poids fœtal et les retards de développement du squelette.

Dans deux études publiées, des lapines exposées à la ciclosporine *in utero* (à la dose de 10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée) ont présenté une réduction du nombre de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension systémique et l'installation progressive d'une insuffisance rénale jusqu'à l'âge de 35 semaines. L'incidence des communications interventriculaires a été trouvée augmentée chez les fœtus portés par des rates gravides ayant reçu 12 mg/kg/jour de ciclosporine par voie intraveineuse (soit deux fois la dose intraveineuse recommandée chez l'Homme). Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et on ne connaît pas leur pertinence chez l'Homme. Aucune altération de la fertilité n'a été montrée dans les études chez des rats mâles et femelles.

De nombreux tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menés avec la ciclosporine et ils n'ont pas montré de potentiel mutagénique cliniquement pertinent.

Les études de carcinogénicité ont été conduites chez des rats et souris mâles et femelles. Dans l'étude de 78 semaines chez la souris à des doses de 1, 4 et 16 mg/kg/jour, une tendance statistiquement significative à l'augmentation des lymphomes lymphocytiques a été trouvée chez les femelles et, chez les mâles qui avaient reçu la dose moyenne, l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été significativement supérieure aux valeurs témoins. Dans l'étude de 24 mois chez le rat à des doses de 0,5, 2 et 8 mg/kg/jour, la fréquence d'adénomes langerhansiens a été statistiquement plus élevée chez les animaux traités à la dose faible que chez les témoins. La fréquence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes pancréatiques était indépendante de la dose administrée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Sandimmun solution à diluer pour perfusion contient du ricinoléate de macrogolglycérol/huile de ricin polyoxyl 35, pouvant entraîner le décrochage du phtalate contenu dans le polychlorure de vinyl. Si possible, des récipients en verre doivent être utilisés pour la perfusion. Des récipients en plastique ne doivent être utilisés que s'ils sont conformes aux normes actuelles de la Pharmacopée européenne « Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang » ou « Récipients vides et stériles en matériau à base de polychlorure de vinyle plastifié pour le sang humain et les produits du sang ». Les récipients et bouchons ne doivent pas contenir d'huile de silicone ni de corps gras.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Une fois l'ampoule ouverte, le contenu doit être utilisé immédiatement.

Après dilution : La solution doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les conditions et durées de conservation sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et la conservation ne doit pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être diluée en conditions aseptiques dans la proportion de 1:20 à 1:100 dans une solution saline normale ou de glucose à 5 %, et administrée en perfusion intraveineuse lente de 2 à 6 heures. Les solutions pour perfusion diluées doivent être jetées après 24 heures.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400955457961 (1983, RCP rév 25.03.16) 1 ml. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SANDOGLOBULINE voie parentérale

immunoglobulines humaines

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Immunologie, Transplantation / Immunomodulateurs
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie
- Neurologie / Syndrome de Guillain Barré

SANDOSTATINE ®
50 µg/ml, 100 µg/ml, 500 µg/ml, solution injectable/pour perfusion

octréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) ou pour perfusion (IV) à 50 µg/ml, 100 µg/ml et 500 µg/ml (solution limpide, incolore) *:* Ampoules de 1 ml, boîtes de 6.

COMPOSITION

	p ampoule
Octréotide (DCI) acétate exprimé en octréotide	50 µg
ou	100 µg
ou	500 µg

Excipients (communs) : acide lactique, mannitol (E421), bicarbonate de sodium, eau pour préparations injectables. *Excipient à effet notoire :* contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INDICATIONS

- Contrôle des symptômes et diminution des taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 chez les patients acromégales mal contrôlés après chirurgie ou radiothérapie. Sandostatine est également indiqué chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention ou qui la refusent, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie.
- Soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (cf Pharmacodynamie).
- Sandostatine n'est pas un médicament anticancéreux et n'est pas un traitement curatif pour ces patients.
- Prévention des complications de la chirurgie pancréatique.
- Traitement en urgence des hémorragies, et prévention de la récidive de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques. Sandostatine doit être utilisé en association avec une thérapie spécifique telle que la sclérothérapie endoscopique.
- Traitement des adénomes thyréotropes :
  - lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;
  - chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;
  - chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Acromégalie :

Dose initiale de 0,05 à 0,1 mg toutes les 8 à 12 heures, en injection sous-cutanée (SC). L'ajustement posologique doit être fondé sur le dosage mensuel des taux de GH et IGF-1 (objectif : GH < 2,5 ng/mL ; IGF-1 normale), les symptômes cliniques et la tolérance. La posologie journalière optimale est de 0,3 mg chez la plupart des patients. La dose maximale de 1,5 mg par jour ne devrait pas être dépassée. Chez les patients traités par une dose stable de Sandostatine, un dosage du taux de GH doit être réalisé tous les 6 mois.

Si aucune réduction satisfaisante du taux de GH et aucune amélioration des symptômes cliniques n'ont été obtenues dans les 3 mois qui suivent le début du traitement par Sandostatine, celui-ci devrait être interrompu.

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques :

Dose initiale de 0,05 mg, 1 à 2 fois par jour, en injection sous-cutanée (SC). En fonction de la réponse clinique, de l'effet sur les taux d'hormones produites par les tumeurs (dans le cas de tumeurs carcinoïdes, sur l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indol-acétique), et de la tolérance, la posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 0,1 à 0,2 mg, 3 fois par jour. Dans des circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires. Les doses d'entretien doivent être ajustées au cas par cas.

Pour le traitement des tumeurs carcinoïdes, en l'absence de bénéfice clinique après une semaine de traitement avec la dose maximale tolérée de Sandostatine, le traitement ne devrait pas être poursuivi.

Complications après une chirurgie pancréatique :

Dose de 0,1 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours, en injection sous-cutanée, avec administration de la dose initiale le jour de l'intervention au minimum 1 heure avant la laparotomie.

Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes :

25 microgrammes/heure pendant 5 jours, en perfusion intraveineuse (IV) continue. Sandostatine peut être dilué dans une solution physiologique saline.

Chez les patients cirrhotiques présentant une hémorragie des varices gastro-œsophagiennes, Sandostatine a été bien toléré avec une administration par perfusion IV continue à des doses allant jusqu'à 50 microgrammes/heure pendant 5 jours.

Adénomes thyréotropes :

Une posologie de 100 microgrammes 3 fois par jour par injection sous-cutanée (SC) est efficace dans la plupart des cas. La dose peut être adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Au minimum 5 jours de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité.

Population âgée :

Il n'existe aucune preuve de diminution de la tolérance ou de nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés traités avec Sandostatine.

Population pédiatrique :

L'expérience de l'utilisation de Sandostatine chez l'enfant est limitée.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, la demi-vie du médicament peut être augmentée, nécessitant une adaptation de la dose d'entretien.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) d'octréotide injecté en sous-cutané. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandostatine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sandostatine peut être administré directement par injection sous-cutanée (SC) ou par perfusion intraveineuse (IV) après dilution. Pour les instructions concernant la manipulation et la dilution du médicament, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, entraînant des complications sévères (par exemple une altération du champ visuel). Il est donc important de surveiller attentivement tous les patients. En cas d'augmentation de volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux de l'hormone de croissance (GH) et de la normalisation des taux d'IGF-1 chez les patientes acromégales sont susceptibles de restaurer la fertilité. Il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception adéquat si nécessaire durant un traitement par octréotide (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Un suivi de la fonction thyroïdienne doit être réalisé chez les patients traités au long cours par octréotide.

Un suivi de la fonction hépatique doit être réalisé au cours du traitement par octréotide.

Effets cardiovasculaires :

Des cas fréquents de bradycardie ont été rapportés. Une adaptation posologique de médicaments tels que bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydroélectrolytique peut être nécessaire (cf Interactions).

Effets sur la vésicule biliaire :

L'octréotide inhibe la sécrétion de cholécystokinine, ce qui entraîne une diminution de la contractilité vésiculaire et un risque accru de formation de boue et de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement au long cours par Sandostatine SC est estimée à environ 15 à 30 %. La prévalence dans la population générale est environ de 5 à 20 %. Il est cependant recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par Sandostatine puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement. La présence de calculs chez les patients traités par Sandostatine est généralement asymptomatique ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par dissolution par des acides biliaires, soit par chirurgie.

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques :

Au cours du traitement des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques, de rares cas d'échappement soudain au contrôle symptomatique par Sandostatine peuvent se produire, avec réapparition rapide de symptômes sévères. Si le traitement est arrêté, les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître.

Métabolisme du glucose :

Sandostatine peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur les sécrétions de GH, glucagon et insuline. La tolérance au glucose post-prandial peut être perturbée, et dans certains cas, une hyperglycémie persistante peut résulter d'une administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés.

Chez les patients ayant un insulinome, l'octréotide peut augmenter l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Ceci s'explique par le fait que l'octréotide inhibe de manière relativement plus importante la sécrétion de GH et du glucagon que celle de l'insuline, et que la durée de son action inhibitrice est plus courte sur l'insuline. Ces patients doivent être étroitement surveillés en début de traitement avec Sandostatine, ainsi qu'à chaque modification de posologie. L'administration plus fréquente de doses plus faibles peut réduire les fortes variations de glycémie observées.

L'administration de Sandostatine peut réduire les besoins en insuline chez le diabétique de type 1. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type 2 avec des réserves d'insuline partiellement intactes, l'administration de Sandostatine pourrait augmenter la glycémie post-prandiale. Ainsi, il est recommandé de suivre régulièrement la glycémie et le traitement antidiabétique.

Varices œsophagiennes :

Puisque après des épisodes hémorragiques de varices œsophagiennes, il existe un risque plus élevé d'apparition de diabète insulino-dépendant ou de modification des besoins en insuline chez les patients qui présentaient un diabète pré-existant, une surveillance adaptée de l'équilibre glycémique est indispensable.

Réactions locales au site d'injection :

Dans une étude de toxicité de 52 semaines conduite chez le rat, principalement réalisée chez des mâles, des sarcomes ont été observés au niveau du site d'injection SC, et ceci uniquement pour la dose la plus élevée (environ 8 fois la dose maximale administrée à l'homme, basée sur la surface corporelle).

Chez le chien, aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a été observée au site d'injection SC lors d'une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines.

Chez les patients traités par Sandostatine, dont certains depuis 15 ans, il n'a jamais été rapporté de formation tumorale au site d'injection.

Toutes les informations disponibles à ce jour indiquent que les résultats observés chez le rat sont spécifiques à cette espèce et n'ont pas de pertinence pour l'utilisation du médicament chez l'homme (cf Sécurité préclinique).

Nutrition :

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.

Chez certains patients traités avec l'octréotide, une diminution du taux de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par octréotide chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

Teneur en sodium :

Sandostatine contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Une adaptation posologique de médicaments tels que bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydroélectrolytique peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en même temps que Sandostatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'adminis-

tration concomitante de Sandostatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il a été montré que Sandostatine réduit l'absorption intestinale de la ciclosporine et retarde celle de la cimétidine.
L'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine augmente la biodisponibilité de cette dernière.
Des données limitées de la littérature indiquent que les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des substances métabolisées par le cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à l'inhibition de l'hormone de croissance. Comme on ne peut exclure que l'octréotide puisse avoir cet effet, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine, terfénadine) doivent être utilisés avec prudence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'exposition de la femme enceinte à l'octréotide sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas, les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues. La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de la moitié des expositions à l'octréotide pendant la grossesse a été rapportée chez des patientes acromégales. La plupart des patientes avaient été exposées à l'octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse, à une dose comprise entre 100 et 1200 microgrammes/jour de Sandostatine SC, ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatine LP. Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4 % des cas de grossesse dont l'issue est connue, sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec la prise d'octréotide.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par précaution, il est préférable de ne pas utiliser Sandostatine au cours de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont montré que l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Au cours du traitement par Sandostatine, les patientes ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :
On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles des femelles traitées durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles traités à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel/jour (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sandostatine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être incités à la prudence s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses, de l'asthénie/de la fatigue ou des céphalées au cours d'un traitement par Sandostatine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'octréotide sont des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des troubles hépatobiliaires, et des troubles nutritionnels et du métabolisme.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec l'octréotide étaient : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, flatulences, céphalées, cholélithiase, hyperglycémie et constipation.
D'autres effets indésirables ont été fréquemment rapportés comme des sensations vertigineuses, des douleurs localisées, des boues biliaires, des dysfonctionnements thyroïdiens (par exemple diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre), des selles molles, une intolérance au glucose, des vomissements, une asthénie et une hypoglycémie.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables listés dans le tableau 1 ci-dessous ont été rapportés lors des études cliniques avec l'octréotide.
Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), incluant les cas isolés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences
Fréquent	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, dysthyroïdie (par exemple, diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Cholélithiase
Fréquent	Cholécystite, boue biliaire, hyperbilirubinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie
Fréquent	Hypoglycémie, intolérance au glucose, anorexie
Peu fréquent	Déshydratation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Élévation du taux des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash, alopécie
Affections respiratoires	
Fréquent	Dyspnée
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Tachycardie

Post-commercialisation :
Les effets indésirables listés dans le tableau 2 ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Tableau 2 - Effets indésirables issus de la notification spontanée

Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire
Affections hépatobiliaires	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique
Affections cardiaques	Arythmies
Investigations	Élévation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyl-transférases

Description de certains effets indésirables :
Affections gastro-intestinales :
Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë avec distension abdominale progressive, douleur épigastrique sévère, sensibilité et défense abdominales.
En général, la fréquence des événements gastro-intestinaux décroît progressivement au cours du traitement.
Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent être atténués en évitant de réaliser l'injection sous-cutanée au moment des repas, c'est-à-dire en injectant le produit entre deux repas ou avant le coucher.
Réactions au site d'injection :
La douleur, les sensations de piqûre, de picotements ou de brûlure au site d'injection sous-cutanée, avec rougeur et gonflement, durent rarement plus de 15 minutes. La gêne locale peut être diminuée en laissant la solution atteindre la température ambiante avant l'injection ou en administrant un plus petit volume à une concentration plus élevée.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Bien que l'excrétion de graisses dans les selles puisse être augmentée, il n'y a pas de preuve à ce jour que le traitement au long cours par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle par malabsorption.
Enzymes pancréatiques :
Dans de très rares cas, des pancréatites aiguës ont été rapportées, en général dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par Sandostatine SC, et se sont résolues à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Sandostatine SC.
Affections cardiaques :
Chez des patients atteints d'acromégalie et de syndromes carcinoïdes, des modifications de l'ECG telles que, allongement de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, microvoltage, transition R/S, onde R précoce et modifications non spécifiques du segment ST-T ont été observées. La relation entre ces événements et le traitement par acétate d'octréotide n'a cependant pas été établie car de nombreux patients présentaient des pathologies cardiaques associées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un nombre limité de cas de surdosages accidentels de Sandostatine chez l'adulte et l'enfant a été rapporté.
Pour les adultes, la dose allait de 2400 à 6000 microgrammes/jour administrés en perfusion continue (100 à 250 microgrammes/heure) ou sous-cutanée (1500 microgrammes, 3 fois par jour). Les effets indésirables rapportés ont été les suivants : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose hépatique, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique.
Chez l'enfant, la dose allait de 50 à 3000 microgrammes/jour administrés en perfusion continue (2,1 à 500 microgrammes/heure) ou en sous-cutané (50 à 100 microgrammes). Le seul effet indésirable rapporté a été une hyperglycémie modérée.
Aucun effet indésirable inattendu n'a été notifié chez les patients atteints de cancer recevant Sandostatine à des doses de 3000 à 30 000 microgrammes/jour en plusieurs injections par voie sous-cutanée.
La prise en charge du surdosage est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Somatostatine et analogues (code ATC : H01CB02).
L'octréotide est un octapeptide de synthèse, dérivant de la somatostatine naturelle, possédant les mêmes effets pharmacologiques mais dont la durée d'action est nettement prolongée. Il inhibe l'augmentation pathologique de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que de peptides et de la sérotonine produits par le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).
Chez l'animal, l'octréotide est, par rapport à la somatostatine, un inhibiteur plus puissant de la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline, avec une plus grande sélectivité pour l'inhibition de la GH et du glucagon.
Chez le sujet sain, il a été constaté que Sandostatine inhibait :
- la libération de la GH stimulée par l'arginine, par l'exercice ou par l'hypoglycémie induite par l'insuline ;
- la libération post-prandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, de même que la libération d'insuline et de glucagon provoquée par l'arginine ;
- la libération d'hormone thyréotrope (TSH) induite par la TRH.

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe la sécrétion de GH préférentiellement à celle de l'insuline et son administration n'est pas suivie d'un rebond de sécrétion hormonale (c'est-à-dire de GH chez les acromégales).
Chez les patients acromégales, Sandostatine diminue les taux plasmatiques de GH et d'IGF-1. Une réduction de GH de 50 % ou plus se produit chez près de 90 % des patients, et une diminution des taux plasmatiques de GH à des doses inférieures à 5 ng/mL peut être obtenue dans environ la moitié des cas. Chez la plupart des patients, Sandostatine réduit significativement les symptômes cliniques de la maladie tels que céphalées, gonflement de la peau et des tissus mous, hyperhidrose, arthralgie et paresthésie. Chez les patients présentant un adénome hypophysaire volumineux, Sandostatine peut entraîner une diminution de la masse tumorale.
Chez les patients porteurs de tumeurs fonctionnelles du système endocrinien gastro-entéro-pancréatique, Sandostatine, en raison de ses divers effets endocriniens, modifie de nombreux paramètres cliniques. Une amélioration clinique et un bénéfice sur les symptômes sont observés chez des patients qui présentent des symptômes dus à leurs tumeurs persistant malgré des traitements antérieurs, notamment chirurgie, embolisation de l'artère hépatique, et diverses chimiothérapies telles que la streptozocine et le 5-fluoro-uracile. Les effets de Sandostatine dans les différents types de tumeurs sont les suivants :

Tumeurs carcinoïdes :
L'administration de Sandostatine peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des « flush » et de la diarrhée. Dans de nombreux cas, cela s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de sérotonine et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indol-acétique.

VIPomes :
La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration de Sandostatine permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer de façon importante la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, l'examen par tomodensitométrie suggère que l'évolution tumorale a été ralentie ou stoppée, ou même une réduction de la masse tumorale, notamment de métastases hépatiques, a pu être observée. L'amélioration clinique s'accompagne généralement d'une réduction du taux plasmatique de VIP, qui peut même se normaliser.

Glucagonomes :
L'administration de Sandostatine entraîne dans la plupart des cas une amélioration notable de l'érythème migratoire nécrolytique qui caractérise ces tumeurs. Sandostatine a souvent un effet sur le diabète léger, mais cet effet n'est pas prononcé et n'est généralement pas suffisant pour entraîner une diminution des besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux. Sandostatine permet une amélioration des diarrhées, ainsi qu'une prise de poids. Bien que l'administration de Sandostatine provoque souvent une baisse immédiate du taux plasmatique de glucagon, elle ne se maintient généralement pas au cours d'une administration prolongée, bien que l'amélioration des symptômes se maintienne.

Gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison :
Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2 permet généralement de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique. Cependant, il est possible que la diarrhée, qui est aussi un symptôme majeur, ne soit pas soulagée de manière adéquate par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Sandostatine peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les hypergastrinémies de certains patients.

Insulinomes :
L'administration de Sandostatine entraîne une chute de l'insuline immunoréactive circulante, mais cette baisse peut être de brève durée (2 heures environ). Chez les patients porteurs de tumeurs opérables, Sandostatine peut contribuer à rétablir et à maintenir une glycémie normale avant l'intervention. Chez les patients porteurs de tumeurs bénignes inopérables ou malignes, le contrôle de la glycémie peut être amélioré même en l'absence d'une réduction concomitante et durable des taux circulants d'insuline.

Complications après une chirurgie pancréatique :
Chez les patients subissant une chirurgie pancréatique, l'administration péri- et post-opératoire de Sandostatine réduit l'incidence des complications post-opératoires typiques (par exemple fistule pancréatique, abcès et septicémie consécutive, pancréatite aiguë post-opératoire).

Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes :
Chez les patients présentant des hémorragies des varices gastro-œsophagiennes dues à une cirrhose, Sandostatine administré conjointement à un traitement spécifique (par exemple sclérothérapie) est associé à un meilleur contrôle des saignements et des récidives précoces, à des besoins réduits en transfusion et à une amélioration de la survie à 5 jours. Bien que le mode d'action précis de Sandostatine ne soit pas complètement élucidé, il est supposé que Sandostatine réduit le débit sanguin splanchnique par inhibition des hormones vasoactives (par exemple VIP, glucagon).

Adénomes hypophysaires thyréotropes :
Les effets du traitement par Sandostatine ont été prospectivement observés chez 21 patients et mis en commun avec des séries de 37 cas publiés. Parmi 42 patients dont les données biochimiques sont évaluables, il y avait 81 % des patients (n = 34) avec des résultats satisfaisants (réduction d'au moins 50 % de la TSH et réduction substantielle des hormones thyroïdiennes), tandis que 67 % (n = 28) avaient des taux de TSH et d'hormones thyroïdiennes qui s'étaient normalisés. Chez ces patients, la réponse a été maintenue pendant toute la durée du traitement (jusqu'à 61 mois, moyenne 15,7 mois).
En ce qui concerne les symptômes cliniques, une nette amélioration a été observée chez 19 patients sur 32 souffrant d'hyperthyroïdie clinique. Une réduction du volume de la tumeur supérieure à 20 % a été observée dans 11 cas (41 %) avec une diminution supérieure à 50 % dans 4 cas (15 %). La réduction la plus précoce a été rapportée après 14 jours de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après injection sous-cutanée, l'octréotide est rapidement et complètement absorbé. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints dans les 30 minutes.

Distribution :
Le volume de distribution est d'environ 0,27 L/kg et la clairance corporelle totale est de 160 mL/min. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La quantité de Sandostatine liée aux hématies est négligeable.

Élimination :
La demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée est de 100 minutes. Après administration intraveineuse, l'élimination est biphasique avec des demi-vies de 10 et 90 minutes. La majeure partie du peptide administré est éliminée dans les selles ; approximativement 32 % du produit sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Populations particulières :
L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) de l'octréotide administré par voie sous-cutanée.
L'élimination peut être diminuée chez les patients atteints de cirrhose hépatique, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, embryo/

fœtotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un léger ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Aucune étude spécifique n'a été menée chez le rat jeune. Lors des études de développement pré- et post-natal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 après administration d'octréotide à la mère pendant toute la durée de la grossesse et la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée pour les descendants mâles de la génération F1, mais aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité des mâles de la génération F1 touchés. Ainsi, les effets mentionnés ci-dessus ont été temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.

Cancérogénicité/toxicité chronique :

Chez les rats recevant de l'acétate d'octréotide, à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1,25 mg/kg de poids corporel, des fibrosarcomes ont été observés au site d'injection sous-cutané après 52, 104 et 113/116 semaines, principalement chez les mâles. Des tumeurs locales sont également apparues chez les rats témoins, mais le développement de ces tumeurs a été attribué à une fibroplasie anormale produite par des effets irritants soutenus aux sites d'injection, majorée par le véhicule acide lactique/mannitol. Cette réaction tissulaire non spécifique semble être particulière aux rats. Aucune lésion néoplasique n'a été observée chez les souris recevant des injections sous-cutanées quotidiennes d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines, ou chez les chiens traités quotidiennement par des doses sous-cutanées de ce médicament pendant 52 semaines.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination. L'acétate d'octréotide n'est pas stable dans les solutions de nutrition parentérale totale (NPT).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement après préparation.

A conserver dans le conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.

Les ampoules peuvent être conservées à température ne dépassant pas 30 °C jusqu'à deux semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

L'ampoule (50, 100 et 500 µg/1 mL) est uniquement destinée à un usage unique ; elle doit être ouverte juste avant l'administration et toute partie non utilisée doit être jetée.

Administration sous-cutanée :

Les patients qui s'auto-administrent le médicament par injection SC doivent recevoir des instructions précises du médecin ou de l'infirmier/ère.

Afin de réduire la gêne locale, il est recommandé que la solution soit à température ambiante avant l'injection. Plusieurs injections à intervalles courts sur le même site d'injection doivent être évitées.

Perfusion intraveineuse :

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'un examen visuel pour vérifier l'absence de décoloration et de particules avant leur administration. En perfusion intraveineuse, le produit doit être dilué avant administration. Sandostatine (acétate d'octréotide) est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures dans les solutions salines physiologiques stériles ou les solutions stériles de dextrose (glucose) à 5 % dans l'eau. Cependant, étant donné que Sandostatine peut avoir un effet sur l'homéostasie du glucose, il est recommandé d'utiliser des solutions salines physiologiques plutôt que des solutions de glucose. Les solutions diluées sont physiquement et chimiquement stables pendant au moins 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. Sur le plan microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Le contenu d'une ampoule de 500 microgrammes doit normalement être dilué dans 60 mL de sérum physiologique et la solution obtenue doit être perfusée à l'aide d'une pompe à perfusion. Ceci doit être répété autant de fois que nécessaire jusqu'à ce que la durée de traitement prescrite soit atteinte.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM 3400934244100 (1989, RCP rév 18.09.17) 50 µg/ml.
3400934244278 (1989, RCP rév 18.09.17) 100 µg/ml.
3400934244339 (1990, RCP rév 18.09.17) 500 µg/ml.

Mis sur le marché en 1989 (50 µg/ml et 100 µg/ml) et en 1990 (500 µg/ml).

Prix : 43,33 € (6 ampoules 50 µg/ml).
78,01 € (6 ampoules 100 µg/ml).
356,17 € (6 ampoules 500 µg/ml).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SANDOSTATINE ® LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, suspension injectable
octréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée à 10 mg, 20 mg et 30 mg : 1 flacon de poudre (constituée de microsphères) + 1 seringue préremplie de 2,5 ml + 2 aiguilles.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Octréotide * (DCI)	14,73 mg
ou	25,93 mg
ou	37,34 mg

(sous forme d'acétate : 16,50 mg/fl 10 mg ; 29,05 mg/fl 20 mg ; 41,84 mg/fl 30 mg)

Excipients (communs) : poly(D, L lactide-co-glycolide), mannitol.

Solvant (commun) : carmellose sodique, mannitol, eau ppi.
Excipient à effet notoire : carmellose sodique.

* La quantité d'octréotide effectivement injectée au patient est respectivement de 10 mg, 20 mg et 30 mg.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'acromégalie chez les patients pour lesquels la chirurgie est inadaptée ou inefficace, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie (cf Posologie/Mode d'administration).
- Traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (cf Pharmacodynamie).
- Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.
- Traitement des adénomes thyréotropes :
  - lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;
  - chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;
  - chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Acromégalie :

Il est recommandé de débuter le traitement par Sandostatine LP à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Chez les patients sous traitement par Sandostatine par voie sous-cutanée (SC), le traitement avec Sandostatine LP peut être initié le lendemain de la dernière administration de Sandostatine SC. L'ajustement de la dose sera basé sur les taux sériques de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1/somatomédine C, ainsi que sur les symptômes cliniques.

Si après 3 mois de traitement, les symptômes cliniques et les taux hormonaux (GH ; IGF-1) ne sont pas complètement contrôlés (concentration de GH toujours > 2,5 microgrammes/L), la dose de Sandostatine LP peut être augmentée à 30 mg administrée toutes les 4 semaines. Si 3 mois plus tard, les concentrations de GH et d'IGF-1 sont insuffisamment contrôlées par l'administration de 30 mg de Sandostatine LP, la dose pourra être augmentée à 40 mg toutes les 4 semaines.

Chez les patients dont le taux de GH se maintient toujours au-dessous de 1 microgramme/L, dont le taux d'IGF-1 est normalisé et chez qui les principaux signes/symptômes réversibles de l'acromégalie ont disparu après 3 mois de traitement à la dose de 20 mg, il est possible de réduire la dose à 10 mg de Sandostatine LP toutes les 4 semaines. Néanmoins, chez ces patients qui reçoivent de faibles doses de Sandostatine LP, une surveillance stricte des valeurs sériques de GH et d'IGF-1 et de l'évolution clinique est recommandée.

Pour les patients qui sont traités par une dose stable de Sandostatine LP, un dosage des taux de GH et d'IGF-1 doit être réalisé tous les 6 mois.

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques :

- Traitement des patients présentant des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles :
  Il est recommandé de débuter le traitement par Sandostatine LP à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients sous traitement par Sandostatine par voie sous-cutanée (SC), l'administration de Sandostatine (SC) doit être poursuivie, pendant les 2 semaines qui suivent la première injection de Sandostatine LP à la même posologie efficace que précédemment.
  Chez les patients dont les symptômes et les marqueurs biologiques sont bien contrôlés après 3 mois de traitement, la posologie peut être réduite à 10 mg de Sandostatine LP toutes les 4 semaines.
  Chez les patients dont les symptômes ne sont que partiellement contrôlés après 3 mois de traitement, la posologie peut être augmentée à 30 mg de Sandostatine LP toutes les 4 semaines.
  Durant les périodes où les symptômes liés aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques pourraient se majorer pendant le traitement par Sandostatine LP, il est recommandé d'administrer simultanément Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine LP. Cela peut se produire principalement au cours des 2 premiers mois de traitement car les concentrations thérapeutiques efficaces d'octréotide n'ont pas encore été atteintes.
- Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus :
  La dose recommandée de Sandostatine LP est de 30 mg toutes les 4 semaines (cf Pharmacodynamie).
  Le traitement par Sandostatine LP dans le but de contrôler la tumeur doit être poursuivi en l'absence de progression tumorale.

Adénomes thyréotropes :

Le traitement par Sandostatine LP doit débuter à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois avant d'envisager une adaptation posologique. La dose sera adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) de l'octréotide injecté par voie sous-cutanée. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandostatine LP.

Insuffisance hépatique :

Lors d'une étude réalisée avec Sandostatine administrée par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, il a été montré que la capacité d'élimination pouvait être réduite chez les patients atteints de cirrhose, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique. Dans certains cas, un ajustement de la dose pourrait être nécessaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Population âgée :

Dans une étude réalisée avec Sandostatine administrée par voie sous-cutanée, aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez ces patients.

Population pédiatrique :

Les données relatives à l'utilisation de Sandostatine LP chez l'enfant sont limitées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sandostatine LP doit être exclusivement administré par injection intramusculaire profonde. En cas d'administrations intramusculaires répétées, les injections doivent être effectuées alternativement dans le muscle fessier droit et gauche (cf Modalités manipulation/élimination).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, entraînant des complications sévères (par exemple une altération du champ visuel). Il est donc important de surveiller attentivement tous les patients. En cas d'augmentation de volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux de l'hormone de croissance (GH) et de la normalisation des taux d'IGF-1 chez les patientes acromégales sont susceptibles de restaurer la fertilité. Il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception adéquat durant un traitement par octréotide (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Un suivi de la fonction thyroïdienne doit être réalisé chez les patients traités au long cours par octréotide.

Un suivi de la fonction hépatique doit être réalisé au cours du traitement par octréotide.

Effets cardiovasculaires :

Des cas fréquents de bradycardie ont été rapportés. Une adaptation posologique de médicaments tels que bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydroélectrolytique peut être nécessaire (cf Interactions).

Effets sur la vésicule biliaire :

L'octréotide inhibe la sécrétion de cholécystokinine, ce qui entraîne une diminution de la contractilité vésiculaire et un risque accru de formation de boue biliaire et de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement au long cours par Sandostatine SC est estimée à environ 15 à 30 %. La prévalence dans la population générale (entre 40 et 60 ans) est environ de 5 à 20 %. Un traitement par Sandostatine LP au long cours, comparé à la forme sous-cutanée, n'augmente pas l'incidence des lithiases vésiculaires chez des patients acromégales ou atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Il est cependant recommandé d'effectuer une échographie de la vésicule biliaire avant l'initiation du traitement par Sandostatine LP puis tous les 6 mois environ pendant le traitement. Les calculs sont généralement asymptomatiques ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par dissolution par des acides biliaires, soit par chirurgie.

Métabolisme du glucose :

Sandostatine LP peut altérer la glycorégulation en raison de son action inhibitrice sur les sécrétions de GH, glucagon et insuline. La tolérance au glucose en post-prandial peut être perturbée. Comme cela a été rapporté avec Sandostatine SC, dans certains cas, une hyperglycémie persistante peut résulter d'une administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés.

Sandostatine LP peut interférer avec le métabolisme du glucose et réduire les besoins en insuline chez le diabétique de type 1. Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type 2 avec des réserves en insuline partiellement intactes, l'administration de Sandostatine SC pourrait augmenter la glycémie postprandiale. Ainsi, il est recommandé de suivre régulièrement la glycémie et le traitement antidiabétique.

Chez les patients ayant un insulinome, l'octréotide peut augmenter l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Ceci s'explique par le fait que l'octréotide inhibe de manière plus importante la sécrétion de la GH et du glucagon que celle de l'insuline, et que la durée de son action inhibitrice est plus courte sur l'insuline. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

Nutrition :

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.

Chez certains patients traités avec l'octréotide, une diminution du taux de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par Sandostatine LP chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 23 mg (ou 1 mmol) par dose maximale journalière, c'est-à-dire « sans sodium ». Cette dose maximale est de 30 mg d'octréotide, substance active de ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Une adaptation posologique de médicaments tels que bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydroélectrolytique peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en même temps que Sandostatine LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Sandostatine LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il a été montré que l'octréotide réduit l'absorption intestinale de la ciclosporine et retarde celle de la cimétidine.

L'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine augmente la biodisponibilité de cette dernière.

Des données limitées de la littérature indiquent que les analogues de la somatostatine pourraient diminuer la clairance métabolique des substances métabolisées par le cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à l'inhibition de l'hormone de croissance. Comme on ne peut exclure que l'octréotide puisse avoir cet effet, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine, terfénadine) doivent être utilisés avec prudence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'exposition de la femme enceinte à l'octréotide sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas, les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues. La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de la moitié des expositions à l'octréotide pendant la grossesse a été rapportée chez des patientes acromégales. La plupart des patientes avaient été exposées à l'octréotide pendant le premier trimestre de la grossesse, à des doses comprises entre 100 et 1200 microgrammes/jour de Sandostatine SC, ou entre 10 et 40 mg/mois de Sandostatine LP. **Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4 % des cas de grossesse dont l'issue est connue**, sans qu'aucun lien de causalité n'ait été établi avec la prise d'octréotide.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par précaution, il est préférable de ne pas utiliser Sandostatine LP au cours de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont montré que l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Au cours du traitement par Sandostatine LP, les patientes ne doivent pas allaiter.

FERTILITÉ :

On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles des femelles traitées durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles traités à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel par jour (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sandostatine LP n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être incités à la prudence s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses, de l'asthénie/de la fatigue ou des céphalées au cours d'un traitement par Sandostatine LP.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'octréotide sont des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des troubles hépato-biliaires, et des troubles nutritionnels et du métabolisme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec l'octréotide étaient : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, flatulences, céphalées, cholélithiase, hyperglycémie et constipation.

D'autres effets indésirables ont été fréquemment rapportés comme des sensations vertigineuses, des douleurs localisées, des boues biliaires, des dysfonctionnements thyroïdiens (par exemple diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre), des selles molles, une intolérance au glucose, des vomissements, une asthénie et une hypoglycémie.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables listés dans le tableau 1 ci-dessous ont été rapportés lors des études cliniques avec l'octréotide.

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), incluant les cas isolés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences
Fréquent	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, dysthyroïdie (par ex diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Cholélithiase
Fréquent	Cholécystite, boue biliaire, hyperbilirubinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie
Fréquent	Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie
Peu fréquent	Déshydratation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Élévation du taux des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash, alopécie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Tachycardie

Postcommercialisation :

Les effets indésirables listés dans le tableau 2 ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Tableau 2 : Effets indésirables issus de la notification spontanée

Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire
Affections hépatobiliaires	Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique
Affections cardiaques	Arythmies
Investigations	Élévation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyl-transférases

Description de certains effets indésirables :

Affections gastro-intestinales :

Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë avec distension abdominale progressive, douleur épigastrique sévère, sensibilité et défense abdominales.

En général, la fréquence des événements gastro-intestinaux décroît progressivement au cours du traitement.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection, notamment douleur, brûlure, rougeur, hématome, hémorragie, prurit ou œdème, ont été fréquemment rapportées chez les patients recevant un traitement par Sandostatine LP. Cependant, ces événements n'ont pas nécessité d'intervention médicale dans la majorité des cas.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Bien que l'excrétion de graisses dans les selles puisse être augmentée, il n'y a pas de preuve à ce jour que le traitement au long cours par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle par malabsorption.

Enzymes pancréatiques :

Dans de très rares cas, des pancréatites aiguës ont été rapportées dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par Sandostatine SC, et se sont résolues à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Sandostatine SC.

Affections cardiaques :

Chez des patients atteints d'acromégalie et de syndromes carcinoïdes, des modifications de l'ECG telles que, allongement de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, microvoltage, transition R/S, onde R précoce et modifications non spécifiques du segment ST-T ont été observées. La relation entre ces événements et le traitement par acétate d'octréotide n'a cependant pas été établie car de nombreux patients présentaient des pathologies cardiaques associées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un nombre limité de surdosages accidentels avec Sandostatine LP a été rapporté. La dose allait de 100 mg à 163 mg/mois de Sandostatine LP. Le seul effet indésirable rapporté a été des bouffées de chaleur.

Des cas de patients atteints de cancer recevant des doses de Sandostatine LP allant jusqu'à 60 mg/mois et jusqu'à 90 mg toutes les 2 semaines ont été rapportés. Ces doses ont été en général bien tolérées. Cependant les effets indésirables suivants ont été rapportés : mictions plus fréquentes, fatigue, dépression, anxiété et altération de la concentration.

La prise en charge du surdosage est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Somatostatine et analogues (code ATC : H01CB02).

L'octréotide est un octapeptidique de synthèse, dérivant de la somatostatine naturelle, possédant les mêmes effets pharmacologiques et dont la durée d'action est nettement prolongée. Il inhibe l'augmentation pathologique de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que de peptides et de la sérotonine produits par le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).

Chez l'animal, l'octréotide est, par rapport à la somatostatine, un inhibiteur plus puissant de la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline, avec une plus grande sélectivité pour l'inhibition de la GH et du glucagon.

Chez le sujet sain, il a été constaté que l'octréotide, comme la somatostatine, inhibait :

- la libération de la GH stimulée par l'arginine, par l'exercice ou par l'hypoglycémie induite par l'insuline ;
- la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, de même que la libération d'insuline et de glucagon provoquée par l'arginine ;
- la libération d'hormone thyréotrope (TSH) induite par la TRH.

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe la sécrétion de GH préférentiellement à celle de l'insuline et son administration n'est pas suivie d'un rebond de sécrétion hormonale (c'est-à-dire de GH chez les acromégales).

Chez les patients acromégales, Sandostatine LP, une forme galénique de l'octréotide permettant l'administration répétée toutes les 4 semaines, permet d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques et stables d'octréotide entraînant une baisse constante de la GH et une normalisation des concentrations sériques d'IGF-1, chez la majorité des patients.

Chez la plupart des patients, Sandostatine LP réduit significativement les symptômes cliniques de la maladie tels que : céphalées, transpiration, paresthésie, fatigue, douleur ostéoarticulaire et syndrome du canal carpien.

Chez les patients acromégales non traités auparavant ayant un adénome hypophysaire somatotrope, Sandostatine LP permet une réduction du volume tumoral supérieure à 20 % pour une proportion significative de patients (50 %).

Chez certains patients présentant un adénome hypophysaire somatotrope, Sandostatine LP peut entraîner une diminution du volume tumoral (avant l'intervention chirurgicale). Toutefois, l'intervention chirurgicale ne doit pas être retardée.

Chez les patients atteints de tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, Sandostatine LP assure un contrôle continu des symptômes liés à l'affection sous-jacente.

Les effets de l'octréotide dans les différents types de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques sont les suivants :

Tumeurs carcinoïdes :

L'administration d'octréotide peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des « flushs » et de la diarrhée. Dans de nombreux cas, cela s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de sérotonine et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique.

VIPomes :

La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration d'octréotide permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer de façon importante la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydroélectrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, l'examen par tomodensitométrie suggère que l'évolution tumorale a été ralentie ou stoppée, ou même une réduction de la masse tumorale, notamment de métastases hépatiques, a pu être observée. L'amélioration clinique s'accompagne généralement d'une réduction du taux plasmatique de VIP, qui peut même se normaliser.

Glucagonomes :

L'administration d'octréotide entraîne dans la plupart des cas une amélioration notable de l'érythème migratoire nécrolytique qui caractérise ces tumeurs. L'octréotide a souvent un effet sur le diabète léger, mais cet effet n'est pas prononcé et n'est généralement pas suffisant pour entraîner une diminution des besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux. L'octréotide permet une amélioration des diarrhées, ainsi qu'une prise de poids. Bien que l'administration d'octréotide provoque souvent une baisse immédiate du taux plasmatique de glucagon, elle ne se maintient généralement pas au cours d'une administration prolongée, bien que l'amélioration des symptômes se maintienne.

Gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison :

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H2 permet généralement de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique. Cependant, il est possible que la diarrhée, qui est aussi un symptôme majeur, ne soit pas soulagée de manière adéquate par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Sandostatine LP peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les hypergastrinémies de certains patients.

Insulinomes :

L'administration d'octréotide entraîne une chute de l'insuline immunoréactive circulante. Chez les patients porteurs de tumeurs opérables, l'octréotide peut contribuer à rétablir et à maintenir une glycémie normale avant l'intervention. Chez les patients porteurs de tumeurs bénignes inopérables ou malignes, le contrôle de la glycémie peut être amélioré même en l'absence d'une réduction concomitante et durable des taux circulants d'insuline.

Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les autres localisations possibles de la tumeur primitive ont été exclues :

Une étude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo (PROMID) a démontré que Sandostatine LP inhibe la croissance tumorale chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen.

85 patients ont été randomisés entre une administration de Sandostatine LP 30 mg toutes les 4 semaines (n = 42) ou de placebo (n = 43) pendant 18 mois ou jusqu'à progression de la tumeur ou décès.

Les principaux critères d'inclusion étaient : naïf de traitement médical, confirmation histologique, tumeur localisée inopérable ou métastatique bien différenciée, tumeurs/carcinomes neuroendocrines fonctionnels ou non, primitifs de l'intestin moyen ou d'origine inconnue présumée provenir de l'intestin moyen après exclusion d'une origine pancréatique, thoracique ou autre.

Le critère principal d'évaluation était le temps jusqu'à progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur (TTP : Time To Progression).

Dans la population en intention de traiter (ITT) (tous les patients randomisés), 26 et 41 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes Sandostatine LP et placebo, respectivement (HR = 0,32 ; 95 % IC, 0,19 à 0,55 ; p = 0,000015).

Dans la population en intention de traiter « conservatrice » (ITTc), dans laquelle 3 patients ont été censurés à la date de la randomisation, 26 et 40 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes Sandostatine LP et placebo, respectivement (HR = 0,34 ; 95 % IC, 0,20 à 0,59 ; p = 0,000072 ; Figure 1). Le temps médian jusqu'à progression de la tumeur était de 14,3 mois (95 % IC, 11,0 à 28,8 mois) dans le groupe Sandostatine LP et 6,0 mois (95 % IC, 3,7 à 9,4 mois) dans le groupe placebo.

Dans la population per protocole (PP), dans laquelle des patients additionnels ont été censurés à la fin du traitement, 19 et 38 cas de progression de la tumeur ou décès lié à la tumeur ont été rapportés dans les groupes Sandostatine LP et placebo, respectivement (HR = 0,24 ; 95 % IC, 0,13 à 0,45 ; p = 0,0000036).

Figure 1 : Estimations de Kaplan-Meier du TTP, comparant Sandostatine LP à un placebo (population ITT conservatrice) :

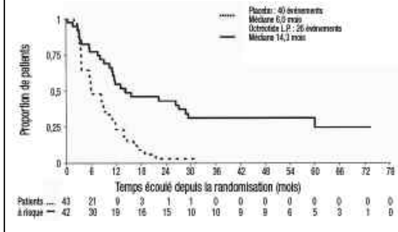

Test du logrank stratifié par activité fonctionnelle : p = 0,000072, HR = 0,34 [IC à 95 % : 0,20-0,59]

Tableau 3 : Temps jusqu'à progression (TTP) - résultats selon la population analysée

	Événements TTP		TTP médian en mois [IC à 95 %]		HR [IC à 95 %] Valeur p *
	Sandostatine LP	Placebo	Sandostatine LP	Placebo	
ITT	26	41	NM	NM	0,32 [IC à 95 % : 0,19 à 0,55] ; p = 0,000015)
ITTc	26	40	14,3 [IC à 95 % : 11,0 à 28,8]	6,0 [IC à 95 % : 3,7 à 9,4]	0,34 [IC à 95 % : 0,20 à 0,59] ; p = 0,000072)
PP	19	38	NM	NM	0,24 [IC à 95 % : 0,13 à 0,45] ; p = 0,0000036)

NM = non mentionné ; HR : hazard ratio ; TTP = délai jusqu'à progression de la tumeur ; ITT = intention de traiter ; ITTc = ITT conservatrice ; PP = per protocole

* Test du logrank stratifié par activité fonctionnelle.

L'efficacité du traitement est similaire chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines fonctionnelles (HR = 0,23 ; 95 % IC, 0,09 à 0,57) ou non fonctionnelles (HR = 0,25 ; 95 % IC, 0,10 à 0,59).

Après 6 mois de traitement, une stabilisation de la maladie est observée chez 66 % des patients du groupe Sandostatine LP contre 37 % dans le groupe placebo.

Du fait du bénéfice clinique significatif de Sandostatine LP au moment de l'analyse intermédiaire planifiée, le recrutement dans l'étude a été arrêté.

La tolérance de Sandostatine LP dans cette étude était en accord avec son profil de tolérance connu.

Adénomes hypophysaires thyréotropes :

Il a été montré qu'une injection intramusculaire de Sandostatine LP toutes les 4 semaines permet de réguler les taux d'hormones thyroïdiennes élevés, de normaliser le taux de TSH et d'améliorer les signes et symptômes cliniques d'hyperthyroïdie chez les patients présentant des adénomes thyréotropes. Un effet statistiquement significatif par rapport aux données initiales a été atteint après 28 jours du traitement par Sandostatine LP et les bénéfices du traitement ont perduré jusqu'à 6 mois.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une injection intramusculaire unique de Sandostatine LP, la concentration sérique en octréotide atteint un pic initial transitoire dans l'heure qui suit l'administration, suivie par une diminution progressive jusqu'à parvenir dans les 24 h à un taux bas, non détectable, d'octréotide. Après ce pic initial le premier jour, la concentration en octréotide se maintient à des taux infrathérapeutiques chez la majorité des patients pendant les 7 jours suivants. Par la suite, la concentration d'octréotide s'élève à nouveau, atteint un plateau vers le 14^{e} jour et se maintient relativement constante au cours des 3 à 4 semaines suivantes. Le niveau du pic au jour 1 est plus bas que les niveaux atteints lors de la phase de plateau et pas plus de 0,5 % de la quantité totale de médicament n'est libéré au cours du jour 1. Aux environs du 42^{e} jour, la concentration d'octréotide diminue lentement, parallèlement à la dégradation finale de la matrice de polymère de cette forme galénique.

Chez les acromégales, les concentrations plateau d'équilibre après des doses uniques de 10 mg, 20 mg et 30 mg de Sandostatine LP s'élèvent respectivement à 358 ng/L, 926 ng/L et 1710 ng/L. A l'état d'équilibre, les concentrations sériques d'octréotide obtenues après 3 injections à 4 semaines d'intervalle, sont 1,6 à 1,8 fois plus élevées et atteignent 1557 ng/L et 2384 ng/L respectivement après des injections répétées de 20 mg et 30 mg de Sandostatine LP.

Chez les patients porteurs de tumeurs carcinoïdes, les taux sériques moyens (et médians) d'octréotide à l'état d'équilibre après injections répétées de 10 mg, 20 mg et 30 mg de Sandostatine LP à 4 semaines d'intervalle

augmentent également proportionnellement à la dose et atteignent respectivement 1231 (894) ng/L, 2620 (2270) ng/L et 3928 (3010) ng/L.
Sur une période incluant jusqu'à 28 injections mensuelles de Sandostatine LP, l'octréotide ne s'est pas accumulé au-delà de ce qui était attendu à partir du chevauchement des courbes de libération.
Le profil pharmacocinétique de l'octréotide après injection de Sandostatine LP reflète le profil de libération à partir de la matrice en polymère et sa biodégradation. Une fois l'octréotide libéré dans la circulation systémique, sa distribution se fait selon ses propriétés pharmacocinétiques connues, décrites lors de l'administration sous-cutanée. Le volume de distribution de l'octréotide à l'état d'équilibre est de 0,27 L/kg, la clairance corporelle totale est de 160 ml/min. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La quantité d'octréotide liée aux hématies est négligeable.
Les données pharmacocinétiques issues des prélèvements sanguins limités réalisés chez des patients pédiatriques présentant une obésité d'origine hypothalamique, âgés de 7 à 17 ans et traités par Sandostatine LP 40 mg une fois par mois, ont montré des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'octréotide de 1395 ng/L après la première injection et de 2973 ng/L à l'état d'équilibre. Une variabilité inter-individuelle importante a été observée.
Les concentrations résiduelles d'octréotide à l'état d'équilibre n'étaient pas corrélées avec l'âge et l'IMC, mais étaient modérément corrélées avec le poids corporel (52,3-133 kg) et les différences entre hommes et femmes étaient significatives, avec des valeurs plus élevées de 17 % chez les femmes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, embryo/fœtotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un léger ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Aucune étude spécifique n'a été menée chez le rat jeune. Lors des études de développement pré- et postnatal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 après administration d'octréotide à la mère pendant toute la durée de la grossesse et la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles de la génération F1, mais aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité des mâles de la génération F1 touchés. Ainsi, les effets mentionnés ci-dessus étaient temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.

DP INCOMPATIBILITÉS

La suspension doit être injectée seule, sans dilution avec d'autres produits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
Durée de conservation après reconstitution : la suspension doit être administrée immédiatement.
A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Ce médicament peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25 °C et dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière au maximum 24 heures avant l'injection.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La suspension de Sandostatine LP doit être préparée immédiatement avant son administration.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
AMM 3400936510630 (2004, RCP rév 28.05.15) 10 mg.
3400936510869 (2004, RCP rév 28.05.15) 20 mg.
3400936510920 (2004, RCP rév 28.05.15) 30 mg.
Prix : 1125,19 € (poudre et solvant à 10 mg).
1317,16 € (poudre et solvant à 20 mg).
1509,04 € (poudre et solvant à 30 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Non remboursable et non agréé Collect à la date du 22.01.16 dans l'indication : « Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus ».

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SAVENE ®
dexrazoxane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer (lyophilisat blanc à blanc cassé) *et diluant pour solution pour perfusion IV* (solution isotonique transparente) *à 20 mg/ml :* Kit d'urgence de 10 flacons de poudre et de 3 flacons de diluant.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Dexrazoxane (DCI)	500 mg*

(sous forme de chlorhydrate de dexrazoxane : 589 mg)
Diluant pour perfusion (295 mOsm/l, pH environ 7,4) : chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, trihydrate d'acétate de sodium, gluconate de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipients aux effets notoires : potassium (98 mg/500 ml ou 5,0 mmol/l), sodium (1,61 g/500 ml ou 140 mmol/l).
* Chaque ml contient 20 mg de dexrazoxane après reconstitution avec 25 ml de diluant Savene.

DC INDICATIONS

Savene est indiqué pour le traitement de l'extravasation d'anthracycline chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Savene doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

POSOLOGIE :
Le traitement doit être administré une fois par jour pendant 3 jours consécutifs. La posologie recommandée est :
- Jour 1 : 1000 mg/m².
- Jour 2 : 1000 mg/m².
- Jour 3 : 500 mg/m².

La première perfusion doit être commencée dès que possible et dans les 6 heures suivant l'accident. Le traitement des Jours 2 et 3 doit commencer à la même heure (± 3 heures) que le premier jour.
Il n'y a pas d'expérience de réduction/augmentation de dose, ni de modification du schéma posologique dans le traitement de l'extravasation. Pour les patients dont la surface corporelle est supérieure à 2 m², la dose unique ne doit pas dépasser 2000 mg.
Insuffisance rénale :
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, son utilisation chez ces patients est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une diminution de la fonction rénale peut entraîner une diminution du taux d'élimination et une exposition systémique prolongée.
Insuffisance hépatique :
Le dexrazoxane n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, son utilisation chez ces patients est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Personnes âgées :
La sécurité et l'efficacité du dexrazoxane n'ont pas été évaluées chez les personnes âgées, son utilisation chez ces patients est déconseillée.
Enfants :
La sécurité et l'efficacité de Savene n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans et aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution.
Pour les instructions sur la reconstitution et la dilution de Savene avant administration, se reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination. La dose indiquée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 1-2 heures, dans une veine large située dans une extrémité/zone autre que celle affectée par l'extravasation. Pour permettre un débit sanguin suffisant, retirer au minimum 15 minutes avant l'administration de Savene les dispositifs de refroidissement (par exemple, sachets de glace) apposés sur la zone à traiter.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccination concomitante avec un vaccin antiamaril (fièvre jaune) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance continue :
Après le traitement et jusqu'à la guérison, un examen local doit être régulièrement effectué.
En cas de suspicion d'une extravasation de composés vésicants autres que des anthracyclines par le même accès intraveineux (par exemple, avec la vincristine, la mitomycine et la vinorelbine), Savene n'aura aucun effet sur la réaction provoquée par ces composés.
Dans la mesure où Savene est administré à des patients suivant un traitement cytotoxique avec anthracycline, son potentiel cytotoxique (en particulier la toxicité hématologique réversible avec un nadir se produisant aux jours 11-12) sera par conséquent ajouté à celui de la chimiothérapie administrée. Par conséquent, une surveillance hématologique doit être régulièrement effectuée.
Surveillance des fonctions hépatique et rénale :
Étant donné que des atteintes de la fonction hépatique (augmentation des transaminases et de la bilirubine) peuvent se produire (en particulier à des doses supérieures à 1000 mg/m² de dexrazoxane), il est recommandé d'effectuer des tests de routine de la fonction hépatique avant chaque administration de dexrazoxane chez les patients présentant, à l'initiation du traitement par Savene, des troubles de la fonction hépatique.
Étant donné que l'insuffisance rénale peut ralentir l'élimination du dexrazoxane, les patients souffrant de troubles préexistants de la fonction rénale doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels signes d'une toxicité hématologique.
Réaction anaphylactique :
Des réactions anaphylactiques, incluant angioedème, réactions cutanées, bronchospasmes, détresse respiratoire, hypotension et perte de conscience ont été observées chez les patients traités avec du dexrazoxane et des anthracyclines (cf Effets indésirables). Les antécédents d'allergie au dexrazoxane doivent être examinés avec attention avant l'administration (cf Contre-indications).
Contenu en potassium et sodium :
Le diluant Savene contient du potassium (98 mg/500 ml). Ceci doit être pris en compte chez les patients ayant une fonction rénale altérée ou chez ceux ayant un régime contrôlé en potassium. La concentration plasmatique de potassium doit faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients présentant un risque d'hyperkaliémie.
Le diluant Savene contient aussi du sodium (1,61 g/500 ml) pouvant être nocif pour les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions communes à tous les cytotoxiques :
- En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients souffrant d'affections malignes, l'utilisation d'anticoagulants est fréquente. En raison de l'interaction possible des agents cytotoxiques avec les anticoagulants oraux, les patients sous traitement anticoagulant doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente.
- Le dexrazoxane risquant d'accroître la toxicité du cycle de chimiothérapie au cours duquel l'incident s'est produit, les paramètres hématologiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interaction spécifique au dexrazoxane :
Les tests sur les cinq principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) n'ont montré aucune inhibition de ces isoenzymes par le dexrazoxane.

Contre-indiquées :
- Vaccin antiamaril (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (cf Contre-indications).

Associations non recommandées :
- Autres vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser si possible un vaccin inactivé (poliomyélite) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ne pas administrer de diméthylsulfoxide (DMSO) chez les patients qui reçoivent du dexrazoxane pour le traitement de l'extravasation d'anthracycline (cf Sécurité préclinique).
- Phénytoïne : les agents cytotoxiques peuvent réduire l'absorption de la phénytoïne, entraînant une recrudescence des convulsions. Le dexrazoxane n'est pas recommandé en association à la phénytoïne.

Associations à évaluer avec attention :
- Ciclosporine, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER / CONTRACEPTION FÉMININE ET MASCULINE :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives durant le traitement et doivent immédiatement informer leur médecin si elles sont enceintes (cf Contre-indications).
Le dexrazoxane étant mutagène, il est recommandé aux hommes traités par le dexrazoxane de ne pas procréer durant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Ils doivent utiliser des mesures contraceptives pendant la même période.

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données sur l'utilisation du dexrazoxane chez la femme enceinte. Toutefois, le dexrazoxane peut entraîner des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Peu de données précliniques sur la toxicité de la reproduction sont disponibles (cf Sécurité préclinique).
Le dexrazoxane ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :
Le passage du dexrazoxane dans le lait humain n'est pas connu. En raison de la sévérité des effets indésirables potentiels chez le nouveau-né allaité et exposé au dexrazoxane, la mère doit interrompre l'allaitement pendant le traitement (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des cas de vertige, somnolence et syncope ont été rapportés chez quelques patients inclus dans les études TT01 et TT02 évaluant Savene (cf Effets indésirables). Le dexrazoxane a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Plusieurs publications portant sur plus de 1000 patients ont fait apparaître l'existence uniforme d'effets indésirables dose-dépendants. Les plus fréquents sont : nausées/vomissements, myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie), réactions au site d'injection, diarrhée, stomatite et augmentation des transaminases hépatiques (ALAT/ASAT). Tous ces effets indésirables ont été rapidement réversibles. Les informations suivantes sont issues de deux études cliniques (TT01 et TT02) portant sur l'administration de Savene chez des patients ayant présenté une extravasation au cours d'une chimiothérapie.
Les effets indésirables rapportés avec le dexrazoxane ont été ceux habituellement observés avec une chimiothérapie standard : nausées/vomissements chez environ un tiers des patients, neutropénie et thrombocytopénie chez environ la moitié des patients, plus rarement augmentation des transaminases hépatiques (ALAT/ASAT).
Les réactions indésirables observées dans les deux études sont répertoriés ci-dessous.

Incidence des réactions indésirables (convention MedDRA) observées dans les études TT01 et TT02 (n = 80 patients) :
(Les chiffres concernant les troubles se rapportant aux affections hématologiques et à celles du système lymphatique sont regroupés avec les valeurs biologiques.)
Les réactions indésirables rapportées ci-dessous le sont selon leur fréquence de survenue : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Réactions indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection postopératoire
Fréquent	Infection, infection neutropénique
Affections du système immunitaire	
Inconnue	Réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, perte sensitive, syncope, tremblements
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite, thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse des membres
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, pneumonie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, diarrhée, stomatite, bouche sèche
Affections de la peau et des tissus sous-cutanée	
Fréquent	Alopécie, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au site d'injection
Fréquent	Pyrexie, phlébite au point d'injection, érythème au point d'injection, fatigue, induration au point d'injection, tuméfactions au point d'injection, œdème périphérique, somnolence
Investigations	
Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Complication de la plaie

Incidence des anomalies biologiques dans les études TT01 et TT02 (n = 80 patients) :

Test	Nbre de patient avec valeur de base	CTC grades 3-4	
		N	%
Hémoglobine	80	2	2,5 %
Leucocytes	80	36	45,0 %
Neutrophiles	78	36	46,2 %
Plaquettes	80	17	21,3 %
Hyponatrémie	79	5	6,3 %
Hypokaliémie	79	2	2,5 %
Hyperkaliémie	79	0	0,0 %
Phosphatases alcalines	77	0	0,0 %
Bilirubine	77	1	1,3 %
ASAT	57	2	3,5 %

ALAT	71	3	3,9 %
Créatinine	76	2	2,6 %
LDH	78	0	0,0 %
Hypocalcémie (calcium total)	28	2	7,1 %

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les signes et symptômes probables de surdosage sont : leucopénie, thrombocytopénie, nausées, vomissements, diarrhée, réactions cutanées et alopécie. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicaments détoxifiants dans un traitement cytostatique (code ATC : V03AF02).
Deux propriétés pharmacodynamiques du dexrazoxane sont décrites dans la littérature :
1. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines.
2. Effet anticancéreux.
Mécanisme d'action :
Le dexrazoxane est associé à deux mécanismes d'action majeurs :
1. Chélation du fer, en particulier par l'intermédiaire de son métabolite à cycle ouvert, réduisant ainsi le stress oxydatif dépendant du fer responsable de la cardiotoxicité des anthracyclines.
2. Inhibition de la topo-isomérase II.
La contribution de ces deux mécanismes à la protection tissulaire après une extravasation d'anthracycline n'est pas connue.
La chélation est aussi probablement responsable d'une augmentation de l'excrétion de fer et de zinc dans les urines et de la diminution de la concentration de calcium sérique (comme l'indiquent quelques études).
Efficacité et sécurité cliniques :
Le programme clinique relatif à Savene (dexrazoxane) comportait deux études multicentriques en ouvert à un seul bras.
L'objectif global de chaque étude était d'évaluer l'efficacité de Savene, administré par voie intraveineuse, dans la prévention des lésions tissulaires liées à l'extravasation d'une anthracycline, et par conséquent le recours à l'excision chirurgicale des tissus affectés, habituellement pratiquée dans ces cas. En raison de la rareté de cet accident, seules des données historiques ont pu être utilisées pour comparaison (des taux de chirurgie de 35-50 % ont été rapportés, et dans un pays un taux de 100 %, pour des cas confirmés par biopsie).
Le schéma posologique était identique dans les deux études. Le traitement par Savene devait commencer dans les 6 heures suivant l'incident et être répété au bout de 24 et 48 heures. Les deux premières doses étaient de 1000 mg/m² et la troisième de 500 mg/m².
Pour que les patients puissent être inclus dans l'analyse d'efficacité des études, l'extravasation d'anthracycline devait être confirmée par microscopie à fluorescence d'une ou plusieurs biopsies. Pour les besoins de l'étude, les patients dont l'extravasation s'était produite avec un cathéter veineux central n'étaient pas inclus dans l'évaluation de l'efficacité. Les patients présentant une neutropénie et une thrombocytopénie de grade > 1 selon les critères communs de toxicité (CTC) n'ont pas été inclus dans les études cliniques.
Vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude TT01 et ont reçu un traitement par Savene. Dix huit étaient évaluables pour l'efficacité et la sécurité, les cinq autres patients étaient évaluables uniquement pour la toxicité. Aucun patient n'a dû subir une intervention chirurgicale. Cinquante sept patients ont été inclus dans l'étude TT02 et ont reçu la première dose de Savene. Trente-six d'entre eux ont été évaluables pour l'efficacité. Un seul a subi une intervention chirurgicale. Tous les patients des deux études avaient reçu une anthracycline, le composé le plus couramment administré était l'épirubicine (56 % des patients).
Dans les deux études, le traitement par dexrazoxane a évité le développement d'une nécrose, a permis, dans la majorité des cas (70,4 %), la poursuite de la chimiothérapie selon le planning prévu, et a réduit la survenue des séquelles (seules quelques séquelles légères à long terme ont été observées).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Savene doit être administré uniquement par voie intraveineuse.
Distribution :
Les données bibliographiques démontrent que la cinétique sérique du dexrazoxane, après administration par voie intraveineuse, suit un modèle ouvert à deux compartiments, indépendant du schéma posologique et de la dose. Les volumes apparents de distribution sont de 0,13-1,3 l/kg (médiane 0,49 l/kg). Le volume de distribution est indépendant de la dose. L'AUC est proportionnelle à la dose. La distribution tissulaire est rapide, les niveaux les plus élevés de molécule mère inchangée et de produit d'hydrolyse apparaissant dans le foie et les reins. La liaison du dexrazoxane aux protéines est d'environ 2 %.
Biotransformation : Dans un premier temps, le dexrazoxane subit une hydrolyse intracellulaire, en deux intermédiaires à un cycle ouvert (B et C), puis à sa forme à deux cycles ouverts (ADR-925) dont la structure est similaire à l'EDTA, un fort chélateur du fer et des cations divalents sous forme d'ions calcium.
Élimination : Le dexrazoxane présente une cinétique d'élimination biphasique. La demi-vie d'élimination initiale (alpha) est de 0,18-1 h (médiane 0,34 h) et la demi-vie d'élimination terminale est de 1,9-9,1 h (médiane 2,8 h). L'élimination urinaire totale du dexrazoxane inchangé est de 34 %-60 %. La clairance systémique est indépendante de la dose. La pharmacocinétique des métabolites provient d'une seule étude avec cinq patients. La demi-vie d'élimination moyenne des métabolites B et C à un cycle ouvert est, respectivement, de 0,9-3,9 h (n = 5) et 0,5-0,8 h (n = 3). La demi-vie d'élimination du métabolite ADR-925 à deux cycles ouverts n'est pas indiquée dans la littérature. L'ADR-925 augmente d'un facteur de trois dans les 15 min. suivant l'injection de 1500 mg/m², puis reste relativement constant, en plateau, pendant 4 heures et diminue de moitié au bout de 24 heures. La clairance peut être réduite chez les patients présentant une faible clairance de la créatinine.
Les études *in vitro* sur des microsomes humains ont montré une stabilité élevée du dexrazoxane indiquant l'improbabilité d'un métabolisme majeur via le cytochrome P450.
Les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions quant aux facteurs pharmacocinétiques intrinsèques tels que l'âge, le sexe, la race et le poids. Les variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles n'ont pas été systématiquement étudiées. La variabilité interindividuelle calculée sous forme de coefficient de variation (% CV) à partir d'un nombre limité de patients, a été estimée à environ 30 % pour les principaux paramètres pharmacocinétiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Le dexrazoxane possède une activité mutagène. Son potentiel carcinogène n'a pas été étudié, mais le razoxane (mélange racémique de dexrazoxane et de levrazoxane) a été associé au développement de tumeurs malignes secondaires chez les souris (néoplasmes lymphoïdes) et les rats (cancers de l'utérus) après administration pendant une période prolongée. Ces deux effets sont attendus pour cette classe de composés.
Des études de toxicité à doses répétées ont montré que les organes cibles sont les tissus à division cellulaire rapide : moelle osseuse, tissu lymphoïde, testicule et tube digestif. La myélosuppression est par conséquent courante. Les effets observés ont été plus importants au cours de l'administration chronique que de l'administration aiguë. La toxicité en association à la doxorubicine était additive et non synergique. Le dexrazoxane s'est avéré embryotoxique chez la souris, le rat et le lapin et tératogène chez le rat et la souris.
Lorsque des souris avec extravasation expérimentale de daunorubicine ont été traitées avec du dexrazoxane donné par voie systémique et associé à l'application locale de DMSO sur la peau affectée par la daunorubicine, 67 % des souris ont développé de petites lésions cutanées, alors que le traitement par dexrazoxane seul a complètement empêché la nécrose cutanée induite par la daunorubicine dans un autre groupe de souris. Par conséquent, le DMSO ne doit pas être utilisé chez les patients traités avec du dexrazoxane, pour traiter l'extravasation d'anthracycline.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les flacons de poudre et les flacons de diluant pour perfusion dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution et dilution :
La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 4 heures quand le produit est conservé entre 2 et 8 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 4 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Avant la perfusion, la poudre Savene doit être reconstituée avec 25 ml de diluant Savene pour obtenir une concentration de 20 mg de dexrazoxane par ml.
Le concentré obtenu est légèrement jaune.
Le concentré doit, ensuite, être dilué à nouveau dans le reste du diluant Savene.
Manipuler et préparer avec précaution le concentré, puis la solution reconstituée. Adopter des procédures appropriées à la manipulation de produits médicaux cytotoxiques. La préparation ne doit pas être manipulée par une femme enceinte. L'utilisation de gants et d'autres vêtements de protection pour éviter tout contact cutané est recommandée. Des réactions cutanées ont été signalées à la suite d'un contact avec le dexrazoxane.
En cas de contact de la poudre ou de la solution avec la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/06/350/001 ; CIP 3400937717618 (RCP rév 26.03.15).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9291602 (pdre + flacon de diluant) : 208,00 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Clinigen Healthcare Ltd, Pitcairn House, Crown Square, First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire DE14 2WW, Royaume-Uni.
Exploitant :

Laboratoire NOVEX PHARMA
151-161, boulevard Victor-Hugo
93588 Saint-Ouen cdx
E-mail : Lnp.information@quintilesims.com

SCLÉRÉMO ®
alun de chrome, glycérol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable IV : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p ampoule*
Alun de chrome	16 mg
Glycérol (DCI)	1,44 g

Excipient : eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS
Sclérose des varices.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Injection intraveineuse stricte.
Il est souhaitable de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose-test minime.
Le volume injecté doit être proportionnel à l'importance de la lésion traitée ; il est recommandé de ne pas injecter un volume supérieur à 10 ml.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Allergie connue à l'alun de chrome ou à l'un de ses excipients.
- Patients immobilisés de façon prolongée.
- Épisode thromboembolique récent.
- Cancer évolutif.
- Foramen ovale perméable symptomatique connu.
- Érysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.
- Lésions rénales en raison de la présence de glycérine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.
- Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.
- Un passage du produit ou de débris cellulaires dans le cœur droit étant possible, la présence d'un FOP peut favoriser la survenue d'accidents artériels. De ce fait, la recherche d'un foramen ovale perméable est conseillée avant la sclérothérapie chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébrovasculaires, d'HTAP ou de migraine avec aura.
- Les injections doivent être faites exclusivement par un médecin expérimenté. L'échoguidage est recommandé.
- La sclérothérapie est déconseillée chez les patients présentant :
  - des antécédents de maladie thromboembolique,
  - un risque élevé de maladie thromboembolique,
  - une thrombophilie héréditaire connue.
  Si la sclérothérapie s'avère nécessaire, un traitement anticoagulant préventif pourra être institué.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les patients porteurs d'un foramen ovale perméable connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection.
- Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles.
- A utiliser avec prudence chez les patients diabétiques en raison de la présence de glycérine.
- L'association aux bêtabloquants risque de réduire les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc anaphylactique.
- Dans les minutes qui suivent l'injection, surveiller les manifestations évocatrices d'une hypersensibilité (rougeur cutanée et conjonctivale, prurit, toux...) et les manifestations neurologiques (scotomes, amaurose, migraine avec aura, paresthésie, déficit focalisé).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Ne pas administrer Sclérémo IV solution injectable pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables, observés avec des fréquences différentes, sont listés ci-dessous par classe organique.
- Affections du système immunitaire : choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, asthme.
- Affections du système nerveux : céphalées, migraine, paresthésie, perte de conscience, état confusionnel, vertiges.
- Affections oculaires : phosphènes, scotomes, amaurose.
- Affections cardiaques : palpitations.
- Affections vasculaires :
  - néovascularisation, hématome ;
  - thrombophlébite superficielle, phlébite ;
  - thrombose veineuse profonde ;
  - syncope vasovagale ;
  - vascularite.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, sensation d'oppression.
- Affections gastro-intestinales : nausées.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - hyperpigmentation de la peau, ecchymose ;
  - dermatite allergique, urticaire, érythème.
- Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :
  - douleur au point d'injection (court terme), thrombose au point d'injection (caillots sanguins intravariqueux locaux) ;
  - induration, œdème ;
  - des réactions locales à type de nécrose en particulier au niveau de la peau et des tissus sous-jacents (et, dans quelques rares cas, au niveau des nerfs) ont été observées dans le traitement des varices des jambes après l'injection par inadvertance dans les tissus environnants (injection para-veineuse).
- Investigations : pression artérielle anormale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique antivariqueuse/médicaments sclérosants pour injection locale (code ATC : C05B).
L'injection entraîne une destruction locale de l'endothélium, accompagnée généralement d'un vasospasme, puis d'un thrombus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La pharmacocinétique de Sclérémo IV, solution injectable, n'a pas été évaluée.

DP INCOMPATIBILITÉS
Agents oxydants, solutions alcalines, acides forts.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400936399327 (1950/87, RCP rév 31.01.11).
Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

SCOPODERM TTS ® 1 mg/72 h
scopolamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Dispositif transdermique : Étui de 5, sous sachets unitaires.
Modèle hospitalier : Boîte de 30, sous sachets unitaires.

COMPOSITION	*p dispositif*
Scopolamine	1,5 mg

Contenu du réservoir : scopolamine (1,31 mg), huile de paraffine fluide, polyisobutylène 1 200 000, polyisobutylène 35 000. *Membrane laminaire :* polyéthylène basse densité, aluminium, polyester. *Membrane perméable :* polypropylène. *Adhésif :* scopolamine (0,23 mg), huile de paraffine fluide, polyisobutylène 1 200 000, polyisobutylène 35 000. *Membrane de protection :* polyester/silicone.

DC INDICATIONS
- Prévention des symptômes du mal des transports.
- Traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Prévention des symptômes du mal des transports :
- Appliquer un dispositif derrière l'oreille à un endroit sec, sain et dépourvu de cheveux, la veille au soir pour un départ matinal ou le plus longtemps possible avant le départ (entre 6 et 12 heures).
- Le dispositif sera retiré dès la fin du voyage.
- La pose d'un seul dispositif est suffisante pour assurer une protection pendant 72 heures. En cas de voyage

plus long, au bout de 72 heures retirer le dispositif et mettre en place un nouveau dispositif derrière l'autre oreille.
- Dans un certain nombre de cas, les effets subsistent plus de 12 heures après le retrait du dispositif.

Soins palliatifs :
Le dispositif sera appliqué sur un endroit sec, sain et dépourvu de poils. Lors de l'application du dispositif, la scopolamine est délivrée durant une période de 72 heures. Il convient de débuter le traitement par la pose d'1 patch et de réévaluer l'efficacité et la tolérance clinique toutes les 24 heures afin d'adapter la posologie optimale. Il est possible que 2 ou 3 patchs soient ainsi appliqués simultanément. Dans ce cas, il faut évidemment tenir compte des doses cumulées et du fait que la vitesse de délivrance de la scopolamine est variable et plus élevée dans les 24 premières heures suivant la pose du dispositif.

MODE D'UTILISATION :
- Ouvrir le sachet (l'emballage) par le haut. Retirer tout le dispositif, de couleur chair, avec son feuillet de protection hexagonal transparent (figure 1). Attention retirer entièrement le feuillet de protection. Ne pas découper, ni plier le dispositif.

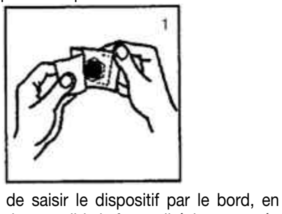

- Prendre soin de saisir le dispositif par le bord, en touchant le moins possible la face adhésive argentée (figure 2) et décoller le feuillet hexagonal de protection.

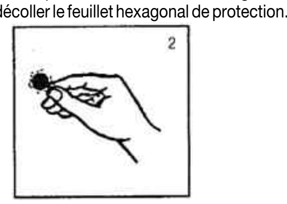

- Appliquer par une pression énergique la face adhésive (argentée) sur la peau saine, sèche et dépourvue de poils, derrière l'oreille (figure 3).

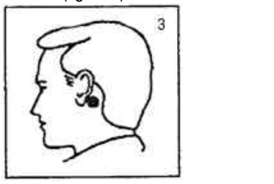

- Pour éviter tout contact de la substance active avec l'œil (risque de légers troubles transitoires de la vue et dilatation pupillaire), éviter de toucher le dispositif après qu'il a été appliqué ; se laver les mains et nettoyer le lieu d'application après chaque pose ou retrait d'un dispositif.
- En cas de décollement spontané, il convient de remettre en place un nouveau dispositif.
- Tout dispositif avant ou après son utilisation doit être soigneusement tenu hors de portée des enfants.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité à la scopolamine.
- Il est déconseillé de prendre de l'alcool pendant le traitement (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Scopoderm sera utilisé avec prudence en cas de sténose du pylore, de constipation ou d'occlusion intestinale, ou de dysurie (par exemple en cas de troubles prostatiques), ainsi que chez les sujets âgés et les personnes présentant des troubles métaboliques ou une atteinte fonctionnelle hépatique ou rénale.
En cas d'antécédents d'élévation de la pression intra-oculaire (douleur à la pression, vision floue, halo glaucomateux), n'employer Scopoderm qu'après un examen ophtalmologique
Dans de rares cas, des états confusionnels et/ou des hallucinations visuelles peuvent survenir. Dans de tels cas, le dispositif Scopoderm doit être enlevé. Si, malgré cela, les symptômes persistent sous une forme grave, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises : par exemple, administration de physostigmine à la posologie de 1 à 4 mg, en IV (intraveineuse) lente, à répéter si nécessaire.
Dans des cas isolés, une augmentation de la fréquence des crises chez les patients épileptiques a été signalée. Des réactions idiosyncrasiques peuvent survenir avec des doses thérapeutiques de scopolamine.
Après le retrait du dispositif, des précautions doivent être prises car les effets de la scopolamine peuvent persister jusqu'à 24 heures ou plus.
En raison de la présence d'aluminium dans l'une des couches du dispositif, celui-ci doit être retiré avant la réalisation d'un scanner ou d'une IRM.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : risque de majoration de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, clonidine et apparentés, hypnotiques, méthadone. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'utilisation de la scopolamine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la scopolamine pendant la grossesse.
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments à propriétés anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial...).
En conséquence, il semble raisonnable d'essayer de limiter les doses et les durées de prescription pendant la grossesse.
En cas de traitement prolongé et/ou à doses élevées et/ou proche du terme, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT : Le produit passe dans le lait à l'état de traces. Toutefois, en raison d'une marge thérapeutique étroite et de la longue demi-vie du produit, l'allaitement doit être déconseillé pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
En raison des risques de somnolence et de troubles visuels liés à l'administration de scopolamine, l'utilisation de ce produit est déconseillée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines (cf Effets indésirables).
Les patients doivent donc en être avertis. Une mise en garde concernant les activités telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines est nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont listés ci-dessous par type d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Affections psychiatriques :
Rare : désorientation, confusion, hallucinations et agitation.
Affections du système nerveux : (plus particulièrement chez le sujet âgé)
Très fréquent : somnolence, sensations de vertige.
Rare : troubles de la mémoire et de l'attention.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquence indéterminée : brûlures au site d'application.
Affections oculaires :
Très fréquent : cycloplégie (troubles de l'accommodation visuelle) incluant vision floue, myopie et mydriase (parfois unilatérale, en particulier lorsque des traces de substances actives restées sur les doigts parviennent aux yeux ou sur les lentilles de contact).
Fréquent : irritation des paupières.
Très rare : glaucome par fermeture de l'angle.
Affections gastro-intestinales :
Très fréquent : sécheresse buccale passagère.
Fréquence indéterminée : constipation.
Affections de la peau et du tissus sous-cutané :
Fréquent : irritations de la peau.
Très rare : exanthèmes généralisés.
Affections du rein et des voies urinaires :
Rare : rétention urinaire.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquence indéterminée : hyperviscosité des sécrétions bronchiques.
Effets indésirables après retrait du dispositif : à l'arrêt du traitement après une utilisation pendant quelques jours, de rares cas de vertiges, nausées, vomissements, céphalées et troubles de l'équilibre ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes et symptômes :
Compte tenu du dispositif d'administration et de la libération contrôlée de la scopolamine, le risque de surdosage est très faible.
Les actions centrales de la scopolamine à fortes doses sont similaires à celles de l'atropine.
Elles se manifestent d'abord par de l'agitation, des états d'excitation et de la confusion.
A des doses plus élevées, des délires, des hallucinations ainsi que des convulsions peuvent survenir.
A doses très élevées, un coma et une paralysie respiratoire peuvent apparaître.
Traitement :
En cas de surdosage (application accidentelle de plusieurs dispositifs), l'apparition d'effets indésirables liés au blocage muscarinique nécessite le retrait immédiat des dispositifs et la mise en route d'un traitement symptomatique.
En effet, certains symptômes de surdosage peuvent persister jusqu'à 24 heures ou plus, même après le retrait du dispositif.
L'antidote le plus efficace est la physostigmine, qui, selon la gravité de l'intoxication, doit être injecté en IV lente à des doses de 1 à 4 mg. Comme la physostigmine est rapidement métabolisée, le patient peut tomber dans le coma à nouveau dans les 1 à 2 heures suivantes, ce qui nécessite de nouvelles injections de physostigmine.
En cas d'excitation et de convulsions, l'administration de diazépam à faible dose peut s'avérer utile.
Des doses trop élevées doivent être évitées en raison d'un risque supplémentaire de dépression respiratoire. Dans les cas graves, le recours à la respiration artificielle peut être nécessaire. En présence d'une hyperthermie, il faut dissiper la chaleur rapidement (bains froids).

PP PHARMACODYNAMIE
Anticholinergique (A : appareil digestif et métabolisme ; R : appareil respiratoire).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le dispositif transdermique permet le passage contrôlé de la substance active à travers la peau dans la circulation générale.
Après l'application du Scopoderm, l'équilibre entre la quantité de substance active absorbée et éliminée est atteint après environ 6 heures.
Ce dispositif délivre *in vivo* approximativement 1 mg de scopolamine en 72 heures.
Si la vitesse de délivrance est constante de la 24^e à la 72^e heure (cinétique d'ordre 0) avec un taux plasmatique en plateau allant de 0,17 à 0,33 nmol/l (coefficients de variation inter et intrasujets de 30 et 25 % environ), elle est en revanche nettement plus élevée pendant les 24 premières heures en raison d'une dose de charge de scopolamine dans la couche adhésive.
Peu de données sur la répartition de la scopolamine est disponible, mais le médicament distribue bien et atteint le système nerveux central. La scopolamine semble être liée aux protéines plasmatiques de manière réversible.
Le métabolisme de la scopolamine n'a pas été entièrement caractérisé. Le médicament semble être métabolisé dans le foie (glucuronide ou conjugaison de sulfate).
La scopolamine est excrétée dans l'urine. La vitesse d'excrétion urinaire entre la 24^e et 72^e heure est voisine de celle de la perfusion IV.
La quantité de substance active se trouvant dans l'organisme diminue lentement, à environ ⅓ de la valeur précédente, au cours des 24 heures qui suivent le retrait du dispositif, car la scopolamine encore présente dans la peau, diffuse dans la circulation sanguine.
Le taux d'excrétion urinaire de la scopolamine sous forme libre et totale (libre et conjugué) a été d'environ 0,7 et 3,8 microgrammes/heure, respectivement, après l'application d'un seul dispositif de scopolamine. Moins de 10% de la dose totale est excrétée dans l'urine sous forme inchangée et de ses métabolites après 108 heures. Après une seule application de deux dispositifs de scopolamine, la demi-vie d'élimination moyenne du médicament (scopolamine libre) était de 9,5 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques basées sur des études conventionnelles de toxicité à doses répétées ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme d'irritation cutanée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité pour la reproduction. Un effet marginal embryotoxique a été observé chez le lapin avec du bromhydrate de scopolamine administré par injection intraveineuse quotidienne à des doses qui étaient environ 100 fois le niveau atteint avec les dispositifs. Aucun effet indésirable n'a été enregistré dans les études de reprotoxicité après administration intraveineuse chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932849437 (1985, RCP rév 13.01.17) 5 disp.
3400957584863 (2009, RCP rév 13.01.17) 30 disp.
Non remb Séc soc : prix libre.
Boîte de 5 disp et modèle hospitalier : Collect pour l'indication en soins palliatifs.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

SCOPOLAMINE COOPER

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 0,5 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîtes de 10 et de 50.

COMPOSITION	*p ampoule*
Scopolamine bromhydrate	0,5 mg

(soit en scopolamine anhydre : 0,35 mg/amp)
Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré qs pH 3,5 à 4, eau ppi.

DC INDICATIONS
Traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La posologie préconisée est individuelle et sera ajustée en fonction de l'effet clinique recherché et de la tolérance du patient.
A titre indicatif, la posologie habituellement préconisée chez l'adulte est :
- en injection sous-cutanée : 0,2 à 0,6 mg de scopolamine base, soit ½ à 2 ampoules, toutes les 4 heures ;
- en perfusion sous-cutanée : 0,8 à 2,4 mg de scopolamine base, soit 2 à 7 ampoules, par 24 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Utiliser avec précaution en cas de :
- hypertrophie prostatique,
- insuffisance hépatique ou rénale,
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie,
- bronchite chronique,
- iléus paralytique, d'atonie intestinale, en particulier chez le sujet âgé.

La scopolamine même à faible dose peut constituer un facteur précipitant d'un délire en association à d'autres facteurs favorisants chez les sujets traités en soins palliatifs. Il convient de s'assurer après la première utilisation de scopolamine à la posologie recommandée que le patient ne présente pas d'altération des fonctions cognitives, d'agitation ou d'hallucinations avant de renouveler l'injection.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Autres substances atropiniques (antiparkinsoniens, anticholinergiques, antidépresseurs imipraminiques et neuroleptiques phénothiaziniques, antihistaminiques H_1 et méquitazine, disopyramide) : addition des effets atropiniques en cas d'administration concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la scopolamine administrée à dose élevée chez plusieurs espèces.
En clinique, l'utilisation de la scopolamine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
La scopolamine traverse la barrière placentaire.
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments à propriétés anticholinergiques, ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial...). En cas d'administration de scopolamine chez une femme enceinte, proche du terme, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions digestives du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
La scopolamine passe dans le lait à l'état de traces.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables le plus souvent rencontrés sont ceux liés aux effets anticholinergiques :
- épaississement des sécrétions bronchiques,
- diminution de la sécrétion lacrymale,
- troubles de l'accommodation,
- tachycardie, palpitations,
- constipation,
- rétention urinaire,
- confusion mentale, agitation, hallucinations, délire en particulier chez les sujets âgés. Ces troubles cognitifs sont fréquemment décrits à faible dose chez les sujets fragilisés traités en soins palliatifs.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Les premiers signes d'intoxication aiguë sont ceux des

atropiniques : troubles de l'accommodation, tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire, dépression respiratoire.

Traitement d'un surdosage :

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire en milieu hospitalier.

L'antidote de la scopolamine est la physostigmine : 2 à 3 mg en IM toutes les 2 heures jusqu'à ce que les performances cognitives reviennent à la normale.

PP PHARMACODYNAMIE

La scopolamine est un parasympatholytique de type atropinique qui agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine et des autres agonistes muscariniques.

L'administration de ce médicament entraîne une diminution des sécrétions salivaires. Son effet sur la diminution des sécrétions bronchiques est beaucoup moins marqué. Aux doses préconisées, il peut être observé une diminution de leur viscosité rendant plus difficile leur expectoration.

La scopolamine diminue la motilité intestinale et exerce un effet tachycardisant moins marqué que l'atropine. Au niveau du système nerveux central, elle exerce un effet sédatif prédominant, contrairement à l'atropine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La scopolamine administrée par voie orale est rapidement absorbée. Elle est presque entièrement métabolisée par le foie, seule une petite proportion est retrouvée inchangée. La scopolamine et ses métabolites sont excrétés par le rein.

La scopolamine passe la barrière méningée.

Elle passe la barrière placentaire et elle est en partie éliminée dans le lait.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934763298 (1998, RCP rév 26.12.07) 10 amp.
3400934763359 (1998, RCP rév 26.12.07) 50 amp.

Prix : 7,30 € (10 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Boîte de 50 amp : Collect.

COOPER

Coopération Pharmaceutique Française

Place Lucien-Auvert. 77020 Melun cdx

Tél : 01 64 87 20 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

SEASONIQUE ®

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé rose (rond, biconvexe, d'environ 5,7 mm de diamètre, portant l'inscription « 172 » sur une face et « T » sur l'autre face) + *comprimé pelliculé blanc* (rond, biconvexe, d'environ 5,7 mm de diamètre, portant l'inscription « 173 » sur une face et « T » sur l'autre face) : 91 comprimés pelliculés (84 comprimés roses et 7 comprimés blancs) : 2 plaquettes x 28 comprimés pelliculés roses + 1 plaquette x (28 comprimés pelliculés roses + 7 comprimés pelliculés blancs), dans un étui, sous sachet, boite unitaire.

Les comprimés blancs occupent la cinquième (dernière) rangée de la troisième plaquette thermoformée. Seule la troisième plaquette thermoformée contient 5 rangées de comprimés et elle est de forme rectangulaire.

COMPOSITION

Comprimé rose :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	150 µg
Éthinylestradiol (DCI)	30 µg

Excipients : Noyau : lactose anhydre, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol 400, laque aluminique rouge Allura AC (E129), polysorbate 80, laque aluminique de bleu brillant FCF (E133).

Excipients à effet notoire : lactose (63,02 mg/cp), laque aluminique rouge Allura AC (E129) (0,169 mg/cp), laque aluminique de bleu brillant FCF (E133) (0,009 mg/cp).

Comprimé blanc :	*p cp*
Éthinylestradiol (DCI)	10 µg

Excipients : Noyau : lactose anhydre, polacriline potassique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane E171, polydextrose FCC, hypromellose, triacétine, macrogol 8000.

Excipients à effet notoire : lactose (69,20 mg/cp).

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Seasonique doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Seasonique en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Seasonique est un contraceptif oral à cycle prolongé, où les comprimés doivent être pris en continu pendant 91 jours. La boîte suivante correspondant à un nouveau cycle de 91 jours doit être entamée le lendemain de la prise du dernier comprimé de la boîte précédente.

Chaque boîte de Seasonique contient 84 comprimés de l'association de 150 microgrammes de lévonorgestrel et de 30 microgrammes d'éthinylestradiol et 7 comprimés de 10 microgrammes d'éthinylestradiol.

Comment utiliser Seasonique :

La prise des comprimés est continue pendant 91 jours. Un comprimé doit être pris par voie orale à la même heure chaque jour dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée.

Prendre un comprimé rose contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol tous les jours pendant 84 jours consécutifs, suivi d'un comprimé blanc d'éthinylestradiol pendant 7 jours, période au cours de laquelle une hémorragie de privation se produira normalement.

Comment débuter la prise de Seasonique :

Les comprimés doivent être pris tous les jours à peu près à la même heure, si nécessaire avec un peu d'eau, dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée. Prendre un comprimé tous les jours pendant 91 jours consécutifs. Prendre un comprimé rose tous les jours pendant 84 jours consécutifs, suivi d'un comprimé blanc pendant 7 jours consécutifs. Une hémorragie de privation se produira normalement pendant la période de 7 jours de prise des comprimés blancs.

Commencer chaque cycle suivant de 91 jours sans interruption le même jour de la semaine que celui de la première prise de Seasonique, en suivant le même schéma.

- Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois) :
  La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel normal (c'est-à-dire le premier jour des règles). La prise de Seasonique peut débuter plus tard (entre le 2e et le 5e jour du cycle) mais, dans ce cas, l'utilisation simultanée d'une méthode contraceptive barrière est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.
- Relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal, dispositif transdermique) :
  La prise de Seasonique doit débuter le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent. En cas d'utilisation antérieure d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, l'utilisation de Seasonique doit commencer le jour du retrait de l'anneau ou du dispositif et, au plus tard, le jour où l'application suivante aurait dû être faite.
- Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative, injection, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif :
  Le relais de la pilule progestative peut être effectué n'importe quel jour (le relais de l'implant ou du SIU doit être effectué le jour de son retrait ; le relais de l'injection doit être débuté le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous ces cas, l'utilisation simultanée d'une méthode contraceptive barrière est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.
- Après un avortement/fausse-couche au 1er trimestre :
  La prise des comprimés peut débuter immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.
- Après un accouchement ou un avortement/fausse-couche au 2e trimestre :
  Il est recommandé de commencer la prise des comprimés entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2e trimestre. En cas de début plus tardif, il est recommandé d'utiliser simultanément une méthode contraceptive barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer la prise du COC ou d'attendre les règles suivantes.
  Néanmoins, l'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Pour les femmes qui allaitent, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Oubli de comprimés :

L'efficacité contraceptive peut être réduite en cas d'oubli de comprimés roses, et notamment en cas d'oubli des premiers comprimés de la plaquette.

En cas d'oubli d'un comprimé rose depuis moins de 12 heures, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et les comprimés suivants seront pris à l'heure habituelle.

En cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés roses depuis plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. 7 jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Oubli de comprimés roses de lévonorgestrel/éthinylestradiol :

- Entre le 1er et le 7e jour (1re semaine) :
  La femme doit prendre le dernier comprimé rose oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. De plus, une méthode contraceptive barrière, par exemple un préservatif, doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la phase de prise des comprimés blancs, plus le risque de grossesse sera élevé.
- Entre le 8e et le 77e jour (2e à 11e semaine) :
  La femme doit prendre le dernier comprimé rose oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si la femme a pris ses comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si la femme a oublié plus d'un comprimé, il faut lui recommander de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.
- Entre le 78e et le 84e jour (12e semaine) :
  Le risque d'efficacité réduite est imminent en raison de la proximité de la période de 7 jours de prise des comprimés d'éthinylestradiol seul. Il est cependant encore possible d'empêcher la diminution de la protection contraceptive en ajustant le schéma de prise des comprimés. Il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires, à condition que la femme ait pris correctement tous les comprimés durant les 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé. Si tel n'est pas le cas, elle doit prendre des mesures contraceptives complémentaires pendant les 7 jours suivants et doit arrêter de prendre les comprimés roses et prendre les comprimés blancs d'éthinylestradiol seul, moins le nombre de comprimés qu'elle a oubliés, afin de provoquer des hémorragies de privation. Par la suite, elle peut débuter un nouveau cycle de Seasonique.

Oubli de comprimés blancs d'éthinylestradiol (13e semaine) :

Les comprimés oubliés ne seront pas remplacés et les comprimés restants seront pris à l'heure habituelle jusqu'à la fin de la plaquette. Il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives supplémentaires.

En cas d'absence d'hémorragies de privation pendant la 13e semaine (pendant la prise des comprimés blancs d'éthinylestradiol), la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer un nouveau cycle de 91 jours.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

En cas de vomissements pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, les conseils concernant les comprimés oubliés devront être suivis.

Pour ne pas modifier l'ordre de prise des comprimés, le ou les comprimés roses supplémentaires devant être pris peuvent être prélevés dans la dernière rangée (12e semaine).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Seasonique chez les femmes en âge de procréer âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un CHC, l'utilisation de ce produit doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite, en cas d'association avec une hypertriglycéridémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou antécédent.
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple des organes génitaux ou des seins).
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.
- En association avec du millepertuis *(Hypericum perforatum).*
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Seasonique doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Seasonique doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Troubles circulatoires :

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. On ne connaît pas encore le niveau de risque de TEV de Seasonique par rapport à celui des autres CHC contenant du lévonorgestrel. La décision d'utiliser Seasonique doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

Le nombre de TEV par année avec des CHC faiblement dosés est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

L'influence de Seasonique sur la survenue de ces événements thromboemboliques veineux comparativement aux autres CHC contenant du lévonorgestrel est inconnue.

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Seasonique est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte.

Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Seasonique n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Seasonique est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que la prise de COC à long terme (> 5 ans) pourrait être associée à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'un COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'un COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un COC ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'une augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des CHC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais les cas cliniquement significatifs sont rares. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci. Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou lors de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.

Bien que les CHC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés lors de la prise de CHC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Consultation/examen médical :

L'instauration ou la reprise d'un traitement par Seasonique doit être précédée du recueil complet des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux). Une éventuelle grossesse devra être écartée. Un examen clinique complet, incluant une mesure de la pression artérielle, doit être effectué en tenant compte des contre-indications (cf Contre-indications) et des mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Seasonique comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et d'en respecter les recommandations. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Efficacité réduite :

L'efficacité des COC peut être réduite, par exemple en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration) ou d'utilisation concomitante de médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Avec tous les CHC, des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les 3 premiers mois d'utilisation. L'évaluation de la régularité des saignements doit être réalisée si les saignements persistent.

Dans les essais cliniques de Seasonique, les hémorragies (de privation) programmées et/ou les spottings ont été relativement constants avec le temps, avec en moyenne 3 jours de saignement et/ou spottings par cycle de 91 jours. Les saignements et spottings irréguliers ont diminué lors des cycles de 91 jours suivants.

En cas de survenue de saignements ou spottings irréguliers, la prise des comprimés doit se poursuivre normalement. Si les saignements persistent ou se prolongent, la femme devra consulter son médecin.

Les comprimés de Seasonique contiennent du lactose. Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les comprimés roses de Seasonique contiennent des colorants azoïques comme la laque aluminique rouge Allura AC (E129) et la laque aluminique de bleu brillant FCF (E133) qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les informations relatives à la prescription des médicaments associés doivent être consultées pour identifier toute interaction éventuelle.

Influence d'autres médicaments sur Seasonique :

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception. Les interactions suivantes ont été retrouvées dans la littérature.

Métabolisme hépatique :

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par exemple, la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, le bosentan, le vémurafénib et les médicaments contre le VIH (par exemple ritonavir, névirapine) et peut-être aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)). En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement ; cependant, elle peut se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Conduite à tenir :

Les femmes prenant pendant une courte durée un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs enzymatiques) autres que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus de leur COC, pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.

Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale est recommandée.

Influence de Seasonique sur les autres médicaments :

L'utilisation concomitante de COC et de lamotrigine a entraîné une réduction d'environ 50 % des taux de lamotrigine. Cette interaction pourrait être due au composant œstrogène puisqu'elle ne se produit pas avec les progestatifs administrés seuls. Chez une patiente déjà traitée par la lamotrigine, une surveillance clinique étroite et éventuellement un ajustement posologique au commencement et à l'arrêt du contraceptif pourront être nécessaires. En revanche, l'instauration d'une contraception orale pendant la titration de la lamotrigine doit être évitée.

Examens biologiques :

L'utilisation des CHC peut avoir un effet sur les résultats de certaines analyses biologiques dont les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux plasmatiques des protéines (porteuses), ex. la *corticosteroid-binding globulin* (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Les femmes sous traitement substitutif par hormones thyroïdiennes auront peut-être besoin de doses plus fortes d'hormones thyroïdiennes car les concentrations sériques de la *thyroxin binding globulin* augmentent avec l'utilisation des CHC.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Seasonique n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de Seasonique, le traitement doit être immédiatement arrêté. De grandes études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse ni d'effet tératogène lorsqu'un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (cf Sécurité préclinique). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé dans l'espèce humaine.

L'augmentation du risque de TEV en période post-

partum doit être prise en compte lors de la reprise de Seasonique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les COC pouvant influer sur la quantité de lait maternel et sa composition, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

FERTILITÉ :

Seasonique est indiqué dans la prévention de la grossesse.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'essai clinique pivot qui a évalué la tolérance et l'efficacité de Seasonique était une étude sur 12 mois, multicentrique, randomisée, en ouvert, qui a inclus des femmes âgées de 18 à 40 ans, parmi lesquelles 1006 ont pris au moins un comprimé de Seasonique.

Les effets indésirables apparus sous traitement les plus fréquemment rapportés ont été des saignements utérins irréguliers et/ou abondants, une prise de poids et de l'acné.

Les effets indésirables supplémentaires identifiés après la mise sur le marché de Seasonique sont rapportés comme étant de fréquence indéterminée.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection fongique, vaginose fongique, vaginite bactérienne, infection vésicale, gastro-entérite, sinusite, pharyngite, candidose vaginale, infection vaginale, vaginite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Maladie fibrokystique du sein, fibromes utérins, aggravation de fibromes utérins
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, anorexie, diminution de l'appétit, diabète, insulinorésistance
Affections psychiatriques	
Fréquent	Changements d'humeur, diminution de la libido, dépression
Peu fréquent	Irritabilité, anxiété, aggravation d'une dépression, humeur dépressive, détresse émotionnelle, insomnie, labilité affective, aggravation d'une anxiété, orgasme anormal, paranoïa
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées(1), migraine(2)
Peu fréquent	Étourdissements, hyperesthésie, hypoesthésie
Fréquence indéterminée	Perte de conscience
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, hypertension, aggravation d'une hypertension, hypotension orthostatique
Rare	Thrombo-embolie artérielle (TEA), thrombo-embolie veineuse (TEV)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Congestion sinusale
Rare	Embolie pulmonaire, thrombose pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées(3), douleurs abdominales(4)
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, aggravation de nausées
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné(5)
Peu fréquent	Éruption, pousse anormale des cheveux/poils, texture anormale des cheveux/poils, hypotrichose, affection des ongles, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, hyperpigmentation cutanée
Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Gonflement périphérique, douleurs dorsales, spasmes musculaires, arthralgies, raideur articulaire, myalgies, douleurs cervicales
Fréquence indéterminée	Douleur dans les extrémités
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Métrorragies
Fréquent	Ménorragies, tension mammaire, dysménorrhée
Peu fréquent	Sécheresse vulvovaginale, spasme utérin, douleurs mammaires, irrégularité menstruelle, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, dyspareunie, saignement postcoïtal, écoulement vaginal, écoulement mammaire, prurit génital, éruption génitale, douleurs pelviennes, ovaires polykystiques, affection vulvaire, gêne vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, œdème(6), douleurs, douleurs thoraciques, sensation de chaleur, affection pseudogrippale, malaise, fièvre
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, augmentation des lipides, perte de poids

(1) Y compris aggravation des céphalées et céphalées de tension.

(2) Y compris aggravation d'une migraine et migraine avec aura.

(3) Y compris aggravation de nausées.

(4) Y compris distension abdominale, douleurs abdominales hautes et douleurs abdominales basses.

(5) Y compris aggravation de l'acné.

(6) Y compris œdème périphérique.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les événements indésirables graves suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de CHC et sont discutés à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- maladies thromboemboliques veineuses ;
- maladies thromboemboliques artérielles ;
- hypertension artérielle ;
- tumeurs hépatiques ;
- dépression ;
- survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec l'utilisation de COC n'a pas été établie : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de l'utilisation des COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique se soient normalisés ;
- possible induction ou aggravation des symptômes d'angiœdème suite à l'administration exogène d'œstrogènes chez les femmes ayant un angiœdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas est faible par comparaison au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation des COC n'est pas établie. Pour plus d'informations, voir rubriques Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec les contraceptifs oraux à ce jour. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés contenant des hormones sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs hormonaux à usage systémique, progestatifs et œstrogènes en association fixe (code ATC : G03AA07).

Indice de Pearl global (18-35 ans) : 0,76 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % en bilatéral : 1,76).

Indice de Pearl pour l'échec de la méthode (18-35 ans) : 0,26 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % en bilatéral : 0,80).

Indice de Pearl global (18-40 ans) : 0,67 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % en bilatéral : 1,56).

L'action contraceptive des COC dépend de l'interaction de différents facteurs dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification de l'endomètre.

Seasonique est un contraceptif oral à cycle prolongé de 91 jours qui réduit les saignements menstruels de privation à 4 épisodes programmés par an. De plus, pendant les 7 derniers jours du cycle prolongé (85e à 91e jour), Seasonique inclut 10 microgrammes d'éthinylestradiol au lieu d'un placebo afin de renforcer la suppression folliculaire ovarienne et de diminuer le risque d'ovulation d'échappement. Cependant, on ne sait pas dans quelle mesure l'efficacité contraceptive est modifiée.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Seasonique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la contraception (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration orale. Le lévonorgestrel est absorbé complètement après administration orale (biodisponibilité d'environ 100 %) et ne subit pas d'effet de premier passage. L'éthinylestradiol est absorbé dans le tube digestif mais, du fait de l'effet de premier passage dans la muqueuse intestinale et le foie, sa biodisponibilité est d'environ 43 %.

État d'équilibre :

Lors de l'utilisation continue de Seasonique, les taux sériques de lévonorgestrel augmentent d'environ 3 fois et les taux d'éthinylestradiol d'environ 1,6 fois au 21e jour par rapport au 1er jour du traitement.

L'exposition quotidienne au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol au 21e jour, correspondant à la fin d'un cycle contraceptif classique de 3 semaines, et au 84e jour, à la fin d'un cycle prolongé, a été similaire, sans accumulation supplémentaire du médicament.

Distribution :

Le lévonorgestrel se lie fortement aux protéines, principalement à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) et à l'albumine sérique. L'éthinylestradiol se lie à l'albumine sérique de manière importante (environ 95 %) mais pas spécifique. L'éthinylestradiol ne se lie pas à la SHBG, mais induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG, influençant la distribution relative du lévonorgestrel dans les différentes fractions protéiques (augmentation de la fraction liée à la SHBG et diminution de la fraction liée à l'albumine).

Biotransformation :

Après absorption, le lévonorgestrel est conjugué en position 17β-OH pour former des sulfates et, dans une moindre mesure, des glucuroconjugués dans le plasma. L'effet de premier passage de l'éthinylestradiol implique la formation d'éthinylestradiol-3-sulfate dans la paroi intestinale, suivie de la 2-hydroxylation d'une portion de l'éthinylestradiol inchangé restant par le cytochrome hépatique P-450 3A4. Les divers métabolites hydroxylés subissent ensuite une méthylation et/ou une conjugaison.

Élimination :

Environ 45 % du lévonorgestrel et de ses métabolites sont excrétés dans les urines et environ 32 % sont excrétés dans les selles, principalement sous forme de glucuroconjugués. La demi-vie d'élimination terminale du lévonorgestrel après l'administration d'une dose unique de Seasonique a été d'environ 34 heures.

L'éthinylestradiol est excrété dans les urines et les selles sous forme de glucuroconjugués et de sulfoconjugués et il subit une recirculation entérohépatique. La demi-vie d'élimination terminale de l'éthinylestradiol après l'administration d'une dose unique de Seasonique a été d'environ 18 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les effets du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol se sont limités à ceux associés à leur action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de toxicité sur la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez l'animal.

Les données non cliniques pour l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel issues des études de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Il convient toutefois de se rappeler que les hormones stéroïdes sexuelles peuvent favoriser la croissance de certains tissus hormonodépendants et de certaines tumeurs.

Évaluation du risque environnemental (ERE) :

Les études d'évaluation environnementale ont démontré que les composés contenant de l'éthinylestradiol présentent un risque pour le milieu aquatique, en particulier pour les poissons (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout comme les autres produits contenant de l'éthinylestradiol, ce médicament est susceptible de présenter un risque pour le milieu aquatique (cf Sécurité préclinique).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930010518 (2015, RCP rév 26.01.17) 3 plaquettes.

Non remb Séc soc. Non agréé Collect.

TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle

92931 La Défense cdx

Standard/Pharmacovigilance/Info médic :

Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

SEBIPROX

ciclopirox olamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Shampooing à 1,5 % (liquide visqueux ; jaune paille à orangé) *:* Flacon de 100 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Ciclopirox (DCI) olamine	1,5 g *

Excipients : sulfate laurique d'éther de sodium à 70 %, cocamidopropylbétaïne, phosphate disodique dodécahydraté, acide citrique monohydraté (pour ajuster le pH), diéthanolamide d'acide gras d'huile de coco, hexylène glycol, alcool oléique, polysorbate 80, polyquaternium 10, parfum AF 17050 (contenant du dipropylène glycol), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée.

* 1,5 % p/p.

DC INDICATIONS

Traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Pour usage cutané uniquement.

Utiliser le shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine deux à trois fois par semaine. Mouiller les cheveux et appliquer une quantité suffisante de shampooing afin d'obtenir une mousse abondante. Masser vigoureusement le cuir chevelu et les zones adjacentes du bout des doigts. Ensuite, bien rincer les cheveux et répéter l'opération. Laisser le shampooing agir en contact avec le cuir chevelu pendant 3 à 5 minutes au total pour les deux applications.

La durée du traitement recommandée est de 4 semaines. Un shampooing doux peut être utilisé entre les applications du shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine n'ont pas encore été évaluées chez l'enfant de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine est réservé à l'usage externe.

Éviter le contact avec les yeux. Le shampooing Sebiprox peut causer des irritations oculaires. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer à l'eau.

Le shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine peut provoquer une irritation de la peau. Si une irritation se produit et persiste, interrompre le traitement.

Dans de rares cas, principalement chez des patients ayant les cheveux abîmés par des agents chimiques (par exemple à cause des colorations capillaires) ou des cheveux gris ou blancs, une modification de la couleur des cheveux a été observée.

Le shampooing Sebiprox contient du dipropylène glycol (contenu dans le parfum AF 17050) qui peut causer une irritation de la peau.

DC INTERACTIONS

A ce jour, il n'existe aucune donnée sur d'éventuelles interactions médicamenteuses. Toutefois, compte tenu du faible taux d'absorption systémique, la survenue d'interactions médicamenteuses est peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la ciclopirox olamine chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques directs ou indirects sur la reproduction. Cependant, il n'y a pas suffisamment de données concernant les éventuels effets à long terme sur le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du shampooing Sebiprox pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'est pas établi si la ciclopirox olamine est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, les femmes allaitantes ne doivent pas utiliser le shampooing Sebiprox.

FERTILITÉ :

Les études chez l'animal ayant reçu de la ciclopirox olamine par voie orale ou sous-cutanée n'ont révélé aucune altération de la fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine n'a aucun effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ils sont listés par classe organe et par fréquence, en utilisant les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (lorsque la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

Classe organe	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare : hypersensibilité au site d'application, dermatite de contact allergique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : irritation de la peau*, prurit*
	Fréquent : érythème*, rash*, sensation de brûlure de la peau
	Rare : eczéma, exfoliation de la peau*, troubles capillaires tels qu'alopécie*, modifications de la couleur des cheveux, modifications de la texture des cheveux (cheveux secs, emmêlés et ternes)

* Comme ces effets sont également des symptômes de la pathologie traitée, ils seront considérés comme effets indésirables si une aggravation des symptômes est notée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion accidentelle, une prise en charge conforme aux indications cliniques est nécessaire et les mesures appropriées doivent être envisagées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongique à usage topique (code ATC : D01AE14).

La ciclopirox olamine est un antifongique (famille des pyridones) actif *in vitro* contre pityrosporum sp (également connu sous le nom de malassezia sp). Ces levures sont considérées comme étant les agents pathogènes responsables des pellicules et de la dermatite séborrhéique. La ciclopirox olamine possède une activité antibactérienne contre de nombreuses bactéries à Gram + et à Gram −.

Elle présente également une activité anti-inflammatoire due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

Le shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine présente une activité antifongique *in vivo* contre malassezia sp. Les effets cliniques de l'activité antibactérienne dans la dermatite séborrhéique ne sont pas déterminés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption percutanée est très faible après l'application topique d'une crème contenant 1 % de ciclopirox olamine : 1,1 à 1,7 % de la dose appliquée a été détecté dans les urines.

Le risque potentiel d'absorption systémique de la ciclopirox olamine contenue dans le shampooing à 1,5 % de ciclopirox olamine qui se rince est très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, carcinogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935233073 (1999, RCP rév 04.12.15).

Prix : 7,90 €(flacon de 100 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Stiefel Laboratories Ltd, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

SEBIVO ®
telbivudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg (ovale ; portant l'inscription « LDT » sur une face ; blanc à légèrement jaunâtre) : Boîte de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Telbivudine .... 600 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, hypromellose.

DC INDICATIONS

Sebivo est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

L'initiation d'un traitement par Sebivo doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié.

Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

POSOLOGIE :

Adulte :

La dose recommandée de Sebivo est de 600 mg (1 comprimé) 1 fois par jour.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés, l'utilisation de Sebivo solution buvable* peut être envisagée.

* Non commercialisée en France à la date du 11.08.17.

Surveillance au cours du traitement :

Il a été démontré que la réponse à la semaine 24 de traitement est prédictive de la réponse à long terme (cf tableau 7, Pharmacodynamie). Les taux d'ADN du VHB doivent être surveillés à la semaine 24 de traitement afin de s'assurer que la suppression virale est complète (ADN du VHB < 300 copies/ml). Pour les patients avec ADN du VHB détectable après 24 semaines de traitement, une modification du traitement doit être envisagée.

L'ADN du VHB doit être surveillé tous les 6 mois afin de s'assurer que le patient continue à répondre au traitement. Si l'ADN du VHB se révèle positif à un moment ou à un autre après la réponse initiale, une modification du traitement doit être envisagée. Le traitement optimal doit être guidé par l'évaluation de la résistance.

Durée du traitement :

La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement devra être envisagée comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après la confirmation de la séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection des anticorps anti-HBe avec ADN du VHB indétectable), ou jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, il est recommandé de vérifier régulièrement que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, le patient pourra prendre la dose oubliée jusqu'à 4 heures avant la dose suivante prévue. La dose suivante pourra être prise à l'heure habituelle.

Sujets âgés (de plus de 65 ans) :

Il n'existe pas de données permettant de recommander une posologie spécifique pour les patients âgés de plus de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la posologie recommandée de telbivudine n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ⩾ 50 ml/min. Une adaptation de la posologie est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés. Une diminution de la posologie journalière en utilisant la solution buvable de Sebivo est recommandée, comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous. Si l'utilisation de la solution buvable n'est pas possible, les comprimés pelliculés de Sebivo peuvent être utilisés comme alternative, en adaptant la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises, comme détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Adaptation de la posologie de Sebivo chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml solution buvable Adaptation de la posologie journalière	Telbivudine 600 mg comprimé pelliculé Adaptation* de la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises
⩾ 50	600 mg (30 ml) 1 fois/j	600 mg 1 fois/j
30-49	400 mg (20 ml) 1 fois/j	600 mg 1 fois toutes les 48 h
< 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	200 mg (10 ml) 1 fois/j	600 mg 1 fois toutes les 72 h
IRT**	120 mg (6 ml) 1 fois/j	600 mg 1 fois toutes les 96 h

* Lorsque la solution buvable ne peut être utilisée.

** Insuffisance rénale terminale.

Les ajustements posologiques proposés sont basés sur une extrapolation et peuvent ne pas être optimaux. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations d'adaptation posologique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. Aussi, une surveillance clinique étroite est recommandée chez ces patients.

Patients atteints d'une insuffisance rénale terminale :

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT), Sebivo doit être administré après l'hémodialyse (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la posologie recommandée de Sebivo n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Sebivo n'ont pas encore été établies dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sebivo doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture. Le comprimé ne doit pas être mâché, cassé ou écrasé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après l'initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients au fur et à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent (cf Effets indésirables). Chez les patients traités par la telbivudine, des exacerbations ont été observées après un délai moyen de 4 à 5 semaines après l'initiation du traitement. En général, l'élévation transitoire des taux d'ALAT est survenue plus souvent chez les patients AgHBe positifs que chez les patients AgHBe négatifs. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, cette élévation des taux sériques d'ALAT ne s'accompagne généralement pas d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'autres signes de décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique en cas d'exacerbation de l'hépatite. Ces patients doivent donc être étroitement surveillés.

Des cas d'exacerbations de l'hépatite ont également été rapportés chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B. Les élévations des taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement sont généralement associées à une augmentation des taux sériques de l'ADN du VHB et sont spontanément résolutives dans la plupart des cas. Cependant des cas d'exacerbations sévères, pouvant être fatals, ont été rapportés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, la fonction hépatique devra être surveillée à intervalles réguliers tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'hépatite B.

Acidose lactique :

De rares cas d'acidose lactique ont été rapportés avec la telbivudine depuis la commercialisation. Ces cas ont été plus fréquemment rapportés comme étant secondaires à d'autres pathologies graves (par exemple rhabdomyolyse) et/ou associés à des événements musculaires (par exemple myopathie, myosite). Pour ces cas secondaires, certains ont également été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique et une insuffisance rénale. Dans certains cas, des issues fatales ont été rapportées lorsque l'acidose lactique était secondaire à une rhabdomyolyse. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par la telbivudine doit être arrêté en cas d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante.

Effets musculaires :

Des cas de myopathie et de myalgie ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine, plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du traitement (cf Effets indésirables). Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine depuis sa commercialisation (cf Effets indésirables).

Le diagnostic de myopathie défini par des douleurs musculaires persistantes et inexpliquées et/ou une faiblesse musculaire, quel que soit le degré d'élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK), doit être évoqué chez tout patient présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité musculaire, une faiblesse musculaire ou une myosite (définie comme une myopathie avec lésion musculaire histologiquement prouvée). Les patients doivent être informés de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires persistantes et inexpliquées. Si l'un de ces symptômes est rapporté, un examen musculaire détaillé doit être réalisé afin d'évaluer la fonction musculaire. Le traitement par la telbivudine doit être arrêté en cas de diagnostic de myopathie.

On ignore si le risque de myopathie associé au traitement par la telbivudine augmente en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments favorisant une myopathie (par exemple statines, fibrates ou ciclosporine). Les médecins envisageant un traitement concomitant par d'autres médicaments favorisant une myopathie doivent mettre en balance les bénéfices et les risques éventuels et doivent surveiller les patients, en étant attentifs à la survenue éventuelle de tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

Neuropathie périphérique :

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés, avec une incidence peu fréquente, chez les patients traités par la telbivudine. En cas de suspicion de neuropathie périphérique, le traitement par la telbivudine doit être reconsidéré (cf Effets indésirables).

Un risque accru de développer une neuropathie périphérique a été observé au cours d'une étude clinique lors de la co-administration de telbivudine et d'interféron alpha-2a pégylé (cf Interactions). L'augmentation de ce risque ne peut être exclue en cas d'association à d'autres interférons alpha (standard ou pégylé). De plus, le bénéfice de l'association telbivudine et interféron alpha (standard ou pégylé) n'est pas établi à ce jour. Par conséquent, l'association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Fonction rénale :

La telbivudine étant principalement excrétée par voie rénale, une adaptation de l'intervalle entre les prises est recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients hémodialysés. L'efficacité de cette adaptation de l'intervalle entre les prises n'a pas été cliniquement évaluée. En conséquence, la réponse virologique doit être étroitement surveillée chez les patients traités avec augmentation de l'intervalle entre les prises (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Patients ayant une cirrhose non décompensée :

Les données disponibles étant limitées (environ 3 % des patients inclus dans les essais cliniques avaient une cirrhose), la telbivudine doit être utilisée avec précaution particulière chez les patients ayant une cirrhose. Une surveillance étroite des paramètres cliniques, biochimiques et virologiques associés à l'hépatite B doit être réalisée chez ces patients, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement.

Patients ayant une cirrhose décompensée :

Il n'existe aucune donnée adéquate d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée.

Patients ayant été précédemment exposés à des analogues nucléosidiques/nucléotidiques :

In vitro, la telbivudine n'était pas active contre les souches du VHB portant les mutations rtM204V/rtL180M ou rtM204I (cf Pharmacodynamie). La telbivudine en monothérapie n'est pas adaptée aux patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec une résistance confirmée à la lamivudine. Il n'est pas attendu de bénéfice d'un traitement par la telbivudine en monothérapie chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique après plus de 24 semaines de traitement par la lamivudine. Chez les patients présentant une réduction virale complète sous lamivudine, il n'existe pas, à ce jour, de données cliniques permettant d'évaluer de façon satisfaisante le bénéfice et le risque de substituer la lamivudine par la telbivudine.

Il n'existe aucune donnée concernant le traitement par telbivudine de patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec résistance confirmée à l'adéfovir par mutation unique rtN236T ou A181V. Les résultats sur cultures cellulaires ont montré que la substitution A181V, associée à une résistance à l'adéfovir, conférait une réduction de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur 1,5 à 4 environ.

Patients ayant eu une transplantation hépatique :

La tolérance et l'efficacité de la telbivudine chez les patients ayant eu une transplantation hépatique ne sont pas connues.

Sujets âgés :

Le nombre de patients âgés de plus de 65 ans inclus dans les études cliniques réalisées avec la telbivudine n'a pas été suffisant pour déterminer si ces patients répondent différemment au traitement par rapport aux

sujets plus jeunes. En général, il conviendra d'être prudent lors de la prescription de Sebivo à des patients âgés, compte tenu de la fréquence accrue de l'altération de la fonction rénale chez ces patients due à des pathologies concomitantes ou à l'usage concomitant d'autres médicaments.

Autres populations particulières :

Sebivo n'a pas été évalué chez les patients porteurs du VHB et co-infectés par un autre virus (par ex. virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus de l'hépatite C [VHC] ou virus de l'hépatite D [VHD]).

En général :

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été montré de réduction du risque de transmission du VHB à des tiers par contact sexuel ou exposition au sang lors d'un traitement par Sebivo.

L'utilisation de la telbivudine avec la lamivudine n'est pas recommandée car, dans un essai de phase II, la réponse au traitement observée avec l'association de la telbivudine avec la lamivudine était plus faible que celle avec la telbivudine seule.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance en cas d'association de la telbivudine avec d'autres antiviraux n'est disponible à ce jour.

DC INTERACTIONS

La telbivudine étant essentiellement éliminée par excrétion rénale, une coadministration de Sebivo avec des médicaments altérant la fonction rénale (tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la vancomycine, l'amphotéricine B) peut modifier les concentrations plasmatiques de la telbivudine et/ou des médicaments coadministrés. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de telbivudine avec ces médicaments. La pharmacocinétique de la telbivudine à l'état d'équilibre n'a pas été modifiée par la coadministration à doses répétées de lamivudine, d'adéfovir dipivoxil, de fumarate de ténofovir disoproxil, de ciclosporine ou d'interféron alpha-2a pégylé. De plus, la telbivudine ne modifie pas la pharmacocinétique de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil, du fumarate de ténofovir disoproxil ou de la ciclosporine. Aucune conclusion définitive ne peut être déterminée quant aux effets de la telbivudine sur la pharmacocinétique de l'interféron pégylé en raison d'une importante variabilité interindividuelle des concentrations d'interféron alpha-2a pégylé. Une étude clinique, évaluant l'association telbivudine 600 mg une fois par jour et interféron alpha-2a pégylé 180 µg une fois par semaine par voie sous-cutanée, montre que cette association est liée à un risque accru de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'association de telbivudine et de tout type d'interféron alpha est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P_{450} (CYP_{450}) : cf Pharmacocinétique. En conséquence le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au CYP_{450} avec Sebivo est faible.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique). Des études réalisées chez des rates ou des lapines gravides ont révélé que la telbivudine traverse le placenta. Des études réalisées chez des lapines gravides ont révélé des accouchements prématurés et/ou des avortements secondaires à une toxicité maternelle.

Des données cliniques limitées (sur moins de 300 grossesses) après exposition à la telbivudine au cours du premier trimestre de la grossesse indiquent qu'il n'existe pas de toxicité malformative et de nombreuses données (sur plus de 1000 grossesses) après exposition à la telbivudine au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse indiquent qu'il n'existe pas de toxicité fœtale/néonatale.

Sebivo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

La littérature montre que l'exposition à la telbivudine au cours du deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse a montré une réduction du risque de transmission mère-enfant du VHB lorsque la telbivudine est prise en association à l'immunoglobuline de l'hépatite B et au vaccin contre l'hépatite B.

ALLAITEMENT :

La telbivudine est excrétée dans le lait maternel des rats. On ne sait pas si la telbivudine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant la prise de Sebivo.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée clinique concernant les effets de la telbivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Lors d'études de toxicité de la reproduction chez des animaux adultes, la fertilité a été légèrement diminuée lorsque des rats mâles et des rats femelles ont reçu de la telbivudine. Les effets indésirables sur la fertilité étaient plus élevés dans une autre étude chez des animaux juvéniles lorsque les 2 sexes recevaient de la telbivudine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sebivo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

L'évaluation des effets indésirables est basée principalement sur deux études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015, dans lesquelles 1699 patients atteints d'hépatite B chronique ont reçu un traitement en double aveugle soit par telbivudine (600 mg/jour, n = 847) soit par lamivudine (n = 852) pendant 104 semaines.

Au cours de ces études d'une durée de 104 semaines, les effets indésirables rapportés ont été généralement classés comme étant d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des élévations de grade 3 ou 4 des taux de créatine kinase (6,8 %), une fatigue (4,4 %), des céphalées (3,0 %) et des nausées (2,6 %).

Liste des effets indésirables :

Le tableau 2 présente les effets indésirables listés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare*	Acidose lactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myopathie/myosite arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur au niveau du cou et du flanc
Rare*	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase, augmentation des taux sanguins d'amylase
Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'aspartate aminotransférase

* Cet effet indésirable a été identifié après la commercialisation mais n'a pas été observé dans les essais cliniques. La catégorie de fréquence a été estimée à partir d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la telbivudine dans les essais cliniques (n = 8914).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Élévation du taux de créatine kinase :

Dans l'analyse combinée des études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 à 104 semaines de traitement, une élévation de grade 3 ou 4 des taux de CPK (> 7 x LSN) est survenue chez 12,6 % des patients traités par telbivudine (n = 847) et chez 4,0 % des patients traités par lamivudine (n = 846). La plupart des élévations des taux de CPK étaient asymptomatiques et les valeurs de CPK avaient généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement.

Élévation du taux d'ALAT :

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT selon la définition de l'AASLD (Association américaine pour l'étude des maladies du foie : élévation du taux d'ALAT > 2 x valeur initiale et > 10 x LSN) survenant au cours du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Élévation du taux d'ALAT survenant au cours du traitement - Résumé - Études combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

Élévation du taux d'ALAT ALAT > 2 x valeur initiale et > 10 x LSN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Total	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
De la visite d'instauration du traitement à la semaine 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
De la semaine 24 à la fin de l'étude	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Exacerbations de l'hépatite B après l'arrêt du traitement :

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients ayant interrompu leur traitement contre l'hépatite B y compris avec la telbivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Élévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement - Résumé - Études combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

	Lamivudine	Telbivudine
Élévation du taux d'ALAT	n/N (%)	n/N (%)
ALAT > 2 x valeur initiale et > 10 x LSN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Résultats à 208 semaines :

Après 104 semaines de traitement par telbivudine, 78 % des patients (530/680) de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 82 % (137/167) des patients de l'étude NV-02B-015 ont été inclus dans l'étude d'extension CLDT600A2303 (cf Pharmacodynamie) pour poursuivre le traitement jusqu'à 208 semaines. L'analyse de la sécurité d'emploi à long terme a porté sur 655 patients, dont 518 de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 137 de l'étude NV-02B-015. Le profil de sécurité d'emploi global issu de l'analyse des données combinées de ces études a été similaire après 104 semaines et après 208 semaines. Des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK sont survenues *de novo* chez 15,9 % des patients traités par telbivudine pendant 208 semaines. La plupart des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK étaient asymptomatiques et transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune information relative à un surdosage intentionnel de telbivudine n'est disponible, mais un sujet ayant reçu un surdosage non intentionnel n'a pas développé de symptômes. L'administration de doses testées allant jusqu'à 1800 mg/jour, c'est-à-dire trois fois plus élevées que la dose quotidienne recommandée, a été bien tolérée. La dose maximale tolérée de telbivudine n'a pas été déterminée. En cas de surdosage, l'administration de Sebivo devra être arrêtée et un traitement symptomatique approprié devra être administré si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (code ATC : J05AF11).

Mécanisme d'action :

La telbivudine est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine doté d'une activité contre l'ADN polymérase du VHB. Elle est efficacement phosphorylée par les kinases cellulaires en une forme triphosphatée active, qui possède une demi-vie intracellulaire de 14 heures. La telbivudine-5'-triphosphate inhibe l'ADN polymérase du VHB (transcriptase inverse) par compétition avec le substrat naturel, la thymidine-5'-triphosphate. L'incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l'ADN viral bloque l'élongation de la chaîne d'ADN, entraînant une inhibition de la réplication du VHB.

Effets pharmacodynamiques :

La telbivudine est un inhibiteur de la synthèse du premier brin du VHB (CE_{50} = 0,4-1,3 µM) et du deuxième brin (CE_{50} = 0,12-0,24 µM), et présente une nette préférence pour l'inhibition de la production du deuxième brin. A l'inverse, à des concentrations allant jusqu'à 100 µM, la telbivudine-5'-triphosphate n'a pas inhibé les ADN polymérases cellulaires α, β ou γ. Au cours de tests relatifs à la structure mitochondriale, à la fonction mitochondriale et à la teneur en ADN, la telbivudine n'a induit aucune toxicité notable à des concentrations atteignant 10 µM, et n'a pas augmenté la production d'acide lactique *in vitro*.

L'activité antivirale *in vitro* de la telbivudine a été étudiée dans la lignée cellulaire hépatique humaine 2.2.15 exprimant le VHB. La concentration de telbivudine inhibant efficacement 50 % de la synthèse virale (CE_{50}) était d'environ 0,2 µM. L'activité antivirale de la telbivudine est spécifique des virus de l'hépatite B et des Hepadnavirus apparentés. La telbivudine n'était pas active contre le VIH *in vitro*. L'absence d'activité de la telbivudine contre le VIH n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques. Une diminution transitoire du taux d'ARN du VIH-1 a été rapportée chez un petit nombre de patients après administration de telbivudine en l'absence de traitement antirétroviral. La pertinence clinique de cette diminution n'a pas été déterminée.

Expérience clinique :

La tolérance et l'efficacité d'un traitement à long terme (104 semaines) par Sebivo ont été évaluées au cours de deux études contre comparateur actif ayant inclus 1699 patients atteints d'hépatite B chronique (NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015).

Étude NV-02B-007 (GLOBE) :

L'étude NV-02B-007 (GLOBE) est une étude internationale de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine à la lamivudine sur une période de traitement de 104 semaines chez 1367 patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques. La majorité de la population incluse était d'origine asiatique. Les génotypes du VHB les plus fréquents étaient les génotypes B (26 %) et C (51 %). Un faible nombre de patients d'origine caucasienne (98 au total) ont été traités par la telbivudine. L'analyse principale des données a été réalisée après que tous les patients eurent atteint la semaine 52.

- *Patients AgHBe positifs :* L'âge moyen des patients était de 32 ans, 74 % étaient de sexe masculin, 82 % étaient asiatiques, 12 % caucasiens et 6 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.
- *Patients AgHBe négatifs :* L'âge moyen des patients était de 43 ans, 79 % étaient de sexe masculin, 65 % étaient asiatiques, 23 % caucasiens et 11 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.

Résultats à la semaine 52 :

Les critères d'efficacité clinique et virologique ont été évalués séparément chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs. Le critère d'évaluation principal de la réponse thérapeutique était un critère d'évaluation sérologique composite, défini par une réduction du taux de l'ADN du VHB < 5 log_{10} copies/ml associée soit à une perte de l'AgHBe sérique ou à une normalisation des taux d'ALAT. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la réponse histologique, la normalisation du taux d'ALAT et diverses autres mesures de l'efficacité antivirale.

Indépendamment des caractéristiques initiales, la majorité des patients traités par Sebivo a présenté des réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques au traitement. Des taux initiaux d'ALAT > 2 x LSN et d'ADN du VHB < 9 log_{10} copies/ml ont été associés à des taux plus élevés de séroconversion AgHBe chez les patients AgHBe positifs. Les patients ayant des taux d'ADN du VHB < 3 log_{10} copies/ml à la semaine 24 ont eu une réponse optimale au traitement ; inversement, les patients ayant des taux d'ADN du VHB > 4 log_{10} copies/ml à la semaine 24 présentaient des résultats moins favorables à la semaine 52.

Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était supérieure à celle de la lamivudine (75,3 % de répondeurs versus 67,0 % ; p = 0,0047). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était non inférieure à celle de la lamivudine (75,2 % de répondeurs versus 77,2 % ; p = 0,6187). Dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), l'origine ethnique caucasienne a été associée à une plus faible réponse au traitement pour les deux antiviraux utilisés ; néanmoins, la population de patients d'origine caucasienne dans cette étude était très limitée (n = 98).

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs et 177 patients AgHBe négatifs ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable. Parmi les patients AgHBe positifs étant indétectables à 24 semaines, 95 % ont présenté à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 39 % une séroconversion AgHBe, 90 % une normalisation des taux d'ALAT, et 0,5 % ont présenté une résistance à la semaine 48. De même, parmi les patients AgHBe négatifs étant indétectables à 24 semaines, 96 % présentaient à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 79 % une normalisation du taux d'ALAT, et 0 % ont présenté une résistance à la semaine 48.

Les résultats sélectionnés des évaluations virologiques, biochimiques et sérologiques sont présentés dans le tableau 5 et la réponse histologique est présentée dans le tableau 6.

Tableau 5 : Critères d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 52 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

Paramètre de réponse	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale (log_{10} copies/ml) ± ESM[(1) (2) (3)]	– 6,45 (0,11)*	– 5,54 (0,11)	– 5,23 (0,13)*	– 4,40 (0,13)
% de patients avec ADN du VHB indétectable par PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
Normalisation du taux d'ALAT[(4)]	77 %	75 %	74 %	79 %
Séroconversion AgHBe[(4)]	23 %	22 %	–	–
Perte de l'AgHBe[(5)]	26 %	23 %	–	–

* p < 0,0001.

(1) ESM : Erreur standard sur la moyenne.

(2) Test PCR Roche COBAS Amplicor ® (limite inférieure de quantification ⩽ 300 copies/ml).

(3) AgHBe positifs n = 443 et 444, AgHBe négatifs n = 219 et 219, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La différence entre les populations est due au nombre de patients sortis de l'étude et aux données manquantes de mesure de l'ADN du VHB à la semaine 52.

(4) AgHBe positifs n = 440 et 446, AgHBe négatifs n = 203 et 207, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La normalisation du taux d'ALAT n'a été évaluée que chez les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN.

(5) n = 432 et 442, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La séroconversion et la perte de

l'AgHBe n'ont été évaluées que chez les patients ayant présenté initialement un AgHBe détectable.

Tableau 6 : Amélioration histologique et modification du Score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384)(1)	Lamivudine 100 mg (n = 386)(1)	Telbivudine 600 mg (n = 199)(1)	Lamivudine 100 mg (n = 207)(1)
Réponse histologique(2)				
Amélioration	71 % *	61 %	71 %	70 %
Pas d'amélioration	17 % *	24 %	21 %	24 %
Score de fibrose d'Ishak(3)				
Amélioration	42 %	47 %	49 %	45 %
Pas de modification	39 %	32 %	34 %	43 %
Aggravation	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsie manquante à la semaine 52	12 %	15 %	9 %	7 %

* p = 0,0024.

(1) Patients ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude et présentant des biopsies hépatiques interprétables et un score d'activité histologique de Knodell (HAI) initial > 3.

(2) Réponse histologique définie par une réduction du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell ⩾ 2 points par rapport au score initial sans aggravation du score de fibrose d'Ishak.

(3) Pour le score de fibrose d'Ishak, l'amélioration est définie par une réduction ⩾ 1 point du score de fibrose d'Ishak à 52 semaines par rapport au score initial.

Résultats à la semaine 104 :

Dans l'ensemble, les résultats observés à la semaine 104 chez les patients traités par la telbivudine ont confirmé ceux rapportés à la semaine 52, ce qui témoigne du maintien de la réponse chez les patients poursuivant le traitement par la telbivudine.

Chez les patients AgHBe positifs, les résultats en termes de réponse thérapeutique (63 % vs 48 % ; p < 0,0001) et sur les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne ($\log_{10}$ copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale : − 5,74 vs − 4,42 ; p < 0,0001, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 56 % vs 39 % ; p < 0,0001 et pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT : 70 % vs 62 %] ont montré une différence encore plus marquée entre, respectivement, la telbivudine et la lamivudine à la semaine 104. Une tendance à des taux plus élevés de perte de l'AgHBe (35 % vs 29 %) et de séroconversion AgHBe (30 % vs 25 %) a également été observée avec la telbivudine. De plus, dans le sous-groupe de patients présentant des valeurs initiales d'ALAT ⩾ 2 x LSN (n = 320), une proportion significativement plus élevée de patients traités par la telbivudine présentait une séroconversion AgHBe à la semaine 104 par rapport aux patients traités par la lamivudine (36 % vs 28 % respectivement).

Chez les patients AgHBe négatifs, les résultats observés pour la réponse thérapeutique (78 % vs 66 %) et les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne ($\log_{10}$ copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale : − 5,00 vs − 4,17, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 82 % vs 57 % ; p < 0,0001] étaient plus élevés jusqu'à la semaine 104 chez les patients traités par la telbivudine. Le pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT était toujours plus élevé à la semaine 104 chez les patients traités par la telbivudine (78 % vs 70 %).

Prédictibilité à la semaine 24 :

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs (44 %) et 177 patients AgHBe négatifs (80 %) traités par la telbivudine ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable. De façon similaire, chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, le taux d'ADN du VHB à la semaine 24 était prédictif d'une réponse favorable à plus long terme. Les patients traités par la telbivudine ayant un ADN du VHB indétectable par PCR à la semaine 24 présentaient les taux les plus élevés d'ADN du VHB indétectable par PCR et de séroconversion AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ainsi que les taux les plus bas d'échappement virologique à la semaine 104.

Les résultats à la semaine 104, en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24, chez les patients positifs et AgHBe négatifs, sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Principaux critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24 chez les patients traités par la telbivudine dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

ADN du VHB à la semaine 24	Critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction des résultats à la semaine 24				
	Réponse thérapeutique n/N (%)	Indétectabilité de l'ADN du VHB n/N (%)	Séroconversion AgHBe n/N (%)	Normalisation du taux d'ALAT n/N (%)	Échappement virologique * n/N (%)
Patients AgHBe positifs					
< 300 copies/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
⩾ 300 copies/ml et < 3 $\log_{10}$ copies/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
⩾ 3 $\log_{10}$ copies/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
Patients AgHBe négatifs :					
< 300 copies/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
⩾ 300 copies/ml et < 3 $\log_{10}$ copies/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
⩾ 3 $\log_{10}$ copies/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = non applicable

* Définition de l'échappement virologique : « 1 log au-dessus du nadir » à la semaine 104.

Étude NV-02B-015 :

Les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) ont été confirmés dans l'étude NV-02B-015. Cette étude est une étude de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine 600 mg une fois par jour à la lamivudine 100 mg une fois par jour sur une période de traitement de 104 semaines chez 332 patients d'origine chinoise, AgHBe positifs et AgHBe négatifs, atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques.

Étude CLDT600A2303 - Résultats cliniques sur 208 semaines :

L'étude CLDT600A2303 était une étude d'extension en ouvert de 104 semaines chez des patients atteints d'hépatite B chronique compensée, ayant été précédemment traités par telbivudine pendant 2 ans, dans les études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 et fournissant des données d'efficacité et de tolérance après 156 et 208 semaines de traitement continu par telbivudine. Les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 ont obtenu de meilleurs résultats aux semaines 156 et 208 (tableau 8).

Tableau 8 : Analyse poolée d'efficacité à partir des données combinées des études NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 et CLDT600A2303

	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 156	Semaine 208
*Patients AgHBe positifs (n = 293 *)*				
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Taux cumulés de séroconversion AgHBe (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Taux cumulés de séroconversion AgHBe chez les patients ayant des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
*Patients AgHBe négatifs (n = 209 *)*				
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* La population sans résistance virale lors de l'inclusion dans l'étude CLDT600A2303 était composée de 502 patients (293 patients AgHBe positifs et 209 patients AgHBe négatifs).

Étude CLDT600ACN04E1 - Effet du traitement sur l'histologie hépatique :

Dans l'étude CLDT600ACN04E1, les modifications de l'histologie hépatique ont été évaluées chez 57 patients ayant des paires de biopsies hépatiques disponibles avant et après un traitement d'une durée moyenne de 260,8 semaines (38 patients AgHBe positifs et 19 patients AgHBe négatifs) :

- Le score d'activité nécro-inflammatoire moyen de Knodell était de 7,6 (écart-type 2,9) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré (*p* < 0,0001) à 1,4 (écart-type 0,9), avec une modification moyenne de - 6,3 (écart-type 2,8). Un score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell ⩽ 3 (pas d'activité nécro-inflammatoire ou activité nécro-inflammatoire minimale) a été observé chez 98,2 % (56/57) des patients.
- Le score de fibrose moyen d'Ishak était de 2,2 (écart-type 1,1) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré (*p* < 0,0001) à 0,9 (écart-type 1,0), avec une modification moyenne de - 1,3 (écart-type 1,3). Un score de fibrose d'Ishak ⩽ 1 (pas de fibrose ou fibrose minimale) a été observé chez 84,2 % (48/57) des patients.

Les modifications du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell et du score de fibrose d'Ishak ont été similaires pour les patients AgHBe positifs et pour les patients AgHBe négatifs.

Étude CLDT600A2303 - Durabilité des réponses AgHBe après l'arrêt du traitement :

L'étude CLDT600A2303 a inclus des patients AgHBe positifs ayant été initialement traités dans les études NV-02B-007 (GLOBE) ou NV-02B-015 pour un suivi de la réponse après l'arrêt du traitement. Ces patients avaient reçu ⩾ 52 semaines de traitement par telbivudine et ils présentaient une perte de l'AgHBe depuis ⩾ 24 semaines et un ADN du VHB < 5 $\log_{10}$ copies/ml lors de la dernière visite sous traitement. La durée médiane du traitement a été de 104 semaines. Après une période de suivi médiane de 120 semaines après l'arrêt du traitement, la majorité des patients AgHBe positifs traités par telbivudine maintenaient leur perte de l'AgHBe (83,3 % ; 25/30) et maintenaient leur séroconversion AgHBe (79,2 % ; 19/24). Les patients maintenant leur séroconversion AgHBe avaient un taux moyen d'ADN du VHB de 3,3 $\log_{10}$ copies/ml et 73,7 % avaient un taux d'ADN du VHB < 4 $\log_{10}$ copies/ml.

Résistance clinique :

Un test génotypique de résistance a été réalisé dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE ; n = 680) chez les patients présentant un rebond virologique (augmentation confirmée de l'ADN du VHB ⩾ 1 $\log_{10}$ copies/ml par rapport au nadir).

A la semaine 48, parmi les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, respectivement 5 % (23/458) et 2 % (5/222) ont présenté un rebond virologique associé à des mutations détectables de résistance du VHB.

Études NV-02B-007 (GLOBE) et CLDT600A2303 - Taux cumulés de résistance génotypique :

L'analyse initiale des taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 et à la semaine 208 s'est basée sur la population en intention de traiter et a inclus tous les patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à 4 ans, indépendamment des taux d'ADN du VHB. Parmi les 680 patients traités par telbivudine initialement inclus dans l'étude pivotale NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76 %) ont poursuivi le traitement par telbivudine jusqu'à 208 semaines dans l'étude CLDT600A2303. Parmi ces 517 patients, 159 patients (patients AgHBe positifs = 135, patients AgHBe négatifs = 24) avaient des taux d'ADN du VHB indétectables.

Les taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 étaient de 25,1 % (115/458) chez les patients AgHBe positifs et 10,8 % (24/222) chez les patients AgHBe négatifs.

Dans la population en intention de traiter globale, les taux cumulés de résistance à 4 ans pour les patients AgHBe positifs et les patients AgHBe négatifs étaient respectivement de 40,8 % (131/321) et 18,9 % (37/196).

Les taux cumulés de résistance génotypique ont également été calculés par l'application d'un modèle mathématique dans lequel seuls les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables au début de l'année considérée ont été pris en compte. Les taux cumulés de résistance à 4 ans étaient respectivement, dans cette analyse, de 22,3 % chez les patients AgHBe-positifs et de 16 % chez les patients AgHBe-négatifs.

Parmi les patients présentant un rebond virologique à la semaine 104 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), le taux de résistance était plus faible chez les patients dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24 que chez les patients dont l'ADN du VHB était ⩾ 300 copies/ml à la semaine 24. Chez les patients AgHBe positifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 1 % (3/203) à la semaine 48 et de 9 % (18/203) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ⩾ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 8 % (20/247) à la semaine 48 et de 39 % (97/247) à la semaine 104. Chez les patients AgHBe négatifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 0 % (0/177) à la semaine 48 et de 5 % (9/177) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ⩾ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 11 % (5/44) à la semaine 48 et de 34 % (15/44) à la semaine 104.

Profil des mutations génotypiques et résistance croisée :

L'analyse génotypique des 203 paires d'échantillons évaluables avec un ADN du VHB ⩾ 1000 copies/ml à la semaine 104 (étude NV-02B-007 [GLOBE]) a montré que la principale mutation associée à une résistance à la telbivudine était la mutation rtM204I, souvent associée aux mutations rtL108M et rtL80I/V et, de façon peu fréquente, aux mutations rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I et rtA200V. Les facteurs à l'inclusion associés au développement d'une résistance génotypique à la telbivudine incluaient : le traitement par lamivudine, un ADN du VHB élevé à l'inclusion, un taux d'ALAT bas à l'inclusion, et un poids/IMC élevés. Les paramètres de réponse sous traitement à la semaine 24 prédictifs de l'émergence d'un virus résistant au traitement à la semaine 104 étaient un ADN du VHB > 300 copies/ml et un taux d'ALAT élevé.

L'analyse génotypique de 50 isolats de VHB de patients traités par telbivudine à la semaine 208 (étude CLDT600A2303) a montré un profil de résistance similaire à celui observé à la semaine 104. Les conversions aux positions 80, 180 et aux positions polymorphiques 91 et 229 étaient toujours détectées dans les séquences portant la mutation M204I qui confère la résistance génotypique. Ces mutations sont vraisemblablement des mutations compensatoires. Une mutation isolée rtM204V et deux mutations rtM204I/V/M ont été rapportées chez des patients traités par telbivudine jusqu'à la semaine 208 et présentant un échappement virologique. Aucune nouvelle mutation n'a été rapportée. Des résistances croisées ont été observées avec les analogues nucléosidiques actifs contre le VHB (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Au cours de tests réalisés sur des cultures cellulaires, des souches du VHB résistantes à la lamivudine et portant soit la mutation rtM204I, soit la double mutation rtL180M/rtM204V ont présenté une diminution de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur ⩾ 1000. Les souches du VHB codant pour les mutations de résistance à l'adéfovir rtN236T ou rtA181 présentaient une modification de susceptibilité à la telbivudine respectivement d'un facteur 0,3 et 4 environ en culture cellulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de telbivudine a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hépatite B chronique. La pharmacocinétique de la telbivudine n'a pas été évaluée à la dose recommandée de 600 mg chez les patients atteints d'hépatite B chronique. Néanmoins la pharmacocinétique de la telbivudine est similaire dans les deux populations.

Absorption :

Suite à l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine chez des sujets sains (n = 42), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la telbivudine était de 3,2 ± 1,1 µg/ml (moyenne ± DS), et était atteinte après un temps médian de 3,0 heures après la prise. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de la telbivudine ($ASC_{00-\infty}$) était de 28,0 ± 8,5 µg x h/ml (moyenne ± DS). La variabilité interindividuelle (% CV) était typiquement d'environ 30 % pour les mesures des expositions systémiques (C_{max}, ASC).

Effet de l'alimentation sur l'absorption orale :

L'absorption et l'exposition à la telbivudine n'ont pas été modifiées lorsque la dose unique de 600 mg a été prise de façon concomitante avec un repas.

Distribution :

In vitro, le taux de liaison de la telbivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (3,3 %).

Biotransformation :

Aucun métabolite de la telbivudine n'a été détecté suite à l'administration de ^{14}C-telbivudine chez l'être humain. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450).

Élimination :

Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations plasmatiques de telbivudine ont diminué de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale ($t_{½}$) de 41,8 ± 11,8 heures. La telbivudine est éliminée principalement par excrétion urinaire sous forme inchangée. La clairance rénale de la telbivudine est proche de la vitesse de filtration glomérulaire normale, ce qui suggère que la filtration est le principal mécanisme d'excrétion. Approximativement 42 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 7 jours suivant la prise orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine. L'excrétion rénale étant la voie principale d'élimination, une adaptation de l'intervalle entre les prises est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients hémodialysés (cf Posologie/Mode d'administration).

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique de la telbivudine est proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses comprises entre 25 et 1800 mg. L'état d'équilibre a été atteint 5 à 7 jours après une administration unique journalière avec une accumulation d'environ 1,5 fois pour l'exposition systémique, suggérant une demi-vie efficace d'accumulation d'environ 15 heures. Suite à l'administration unique journalière de 600 mg de telbivudine, les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre étaient d'environ 0,2 à 0,3 µg/ml.

Populations particulières :

Sexe :

Il n'existe pas de différence significative liée au sexe quant à la pharmacocinétique de la telbivudine.

Race :

Il n'existe pas de différence significative liée à la race quant à la pharmacocinétique de la telbivudine.

Enfants et sujets âgés (65 ans et plus) :

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou le sujet âgé.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de doses uniques de telbivudine (200, 400 et 600 mg) a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance rénale (évaluée par la clairance de la créatinine). Sur la base des résultats présentés dans le tableau 9, il est recommandé d'ajuster l'intervalle entre les prises de telbivudine chez les

patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± DS) de la telbivudine chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale

	Fonction rénale (clairance de la créatinine en ml/min)				
	Fonction rénale normale > 80 (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale légère 50 - 80 (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale modérée 30 - 49 (n = 8) 400 mg	Insuffisance rénale sévère < 30 (n = 6) 200 mg	IRT/Hémodialyse (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
$AUC_{(0-\infty)}$ (µg x h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL rénale (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	–

Patients présentant une insuffisance rénale et hémodialysés :

Une hémodialyse (jusqu'à 4 heures) réduit l'exposition systémique de la telbivudine d'environ 23 %. Une fois que l'adaptation de l'intervalle entre les prises en fonction de la clairance de la créatinine est effectuée, aucune adaptation supplémentaire de la dose n'est nécessaire lors d'une hémodialyse de routine (cf Posologie/Mode d'administration). La telbivudine devra être administrée après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de la telbivudine a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance hépatique ainsi que chez certains patients présentant une maladie hépatique décompensée. Aucune modification significative de la pharmacocinétique de la telbivudine n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les résultats de ces études indiquent qu'aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La telbivudine n'a montré aucun potentiel carcinogène. Aucun effet toxique direct de la telbivudine n'a été observé lors de tests standards de toxicité de la reproduction. Chez le lapin, des doses de telbivudine produisant des taux d'exposition 37 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme après administration de la dose thérapeutique (600 mg) ont été associés à une augmentation de l'incidence d'avortements et d'accouchements prématurés. Cet effet a été considéré comme étant secondaire à la toxicité maternelle.

La fertilité a été évaluée au cours d'études conventionnelles réalisées chez des rats adultes et dans le cadre d'une étude de toxicologie juvénile.

Chez les rats adultes, la fertilité était réduite lorsqu'à la fois les rats mâles et les rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses de 500 ou 1000 mg/kg/jour (indice de fertilité inférieur comparativement aux groupes contrôles). Il n'y avait pas d'anomalie morphologique ou fonctionnelle du sperme, et ni les testicules ni les ovaires n'étaient histologiquement modifiés.

Il n'a pas été démontré d'altération de la fertilité dans d'autres études lorsque soit des rats mâles soit des rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses supérieures à 2000 mg/kg/jour et accouplés avec des rats non traités (taux d'exposition systémique d'environ 6 à 14 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme).

Dans l'étude de toxicologie juvénile, des rats étaient traités entre le jour 14 et le jour 70 *post-partum* et ont été accouplés avec des rats recevant le même traitement (aucun accouplement au sein d'une fratrie). La fertilité était réduite chez les couples ayant reçu plus de 1000 mg/kg/jour comme démontré par les diminutions des indices de fertilité et d'accouplement ainsi que par la réduction des taux de conception. Cependant, les paramètres ovariens et utérins des femelles ayant réussi à s'accoupler n'étaient pas affectés.

La dose sans effet toxique (NOAEL) ayant des effets sur la fertilité ou sur les paramètres d'accouplement s'élevait à 250 mg/kg/jour, ce qui correspondait à des taux d'exposition de 2,5 à 2,8 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme ayant une fonction rénale normale aux doses thérapeutiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/07/388/001 ; CIP 3400937993579 (RCP rév 23.06.17).

Prix : 411,58 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893009567 (comprimé) : 12,55 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

SECNOL ®

secnidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés à 2 g : Sachet-dose, boîte unitaire.

COMPOSITION *p sachet*

Secnidazole (DCI) anhydre .... 2 g

Excipients : microgranules neutres (saccharose, amidon), povidone, macrogol 4000, polymères d'esters d'acide méthacrylique (Eudragit NE30D), talc, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200).

DC INDICATIONS

Secnol 2 g, granulés en sachet-dose est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*,
- vaginoses bactériennes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi « Vaginoses bactériennes »),
- amibiase intestinale,
- amibiase hépatique,
- giardiase.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Cette spécialité dosée à 2 g par sachet n'est pas adaptée à toutes les posologies recommandées. Si besoin, il conviendra d'avoir recours à d'autres présentations, notamment chez l'enfant.

Urétrites et vaginites à Trichomonas vaginalis, vaginoses bactériennes :

- Adulte : 2 g en une prise unique ; dose à prendre un seul jour.
  En cas d'urétrites et de vaginites, un traitement simultané du partenaire doit être pratiqué.

Amibiase intestinale :

- Amibiase aiguë symptomatique (forme *histolytica*) :
  - Adulte : 2 g, en une prise unique ; dose à prendre un seul jour ;
  - Enfant : 30 mg/kg/jour, en une prise unique, dose à prendre un seul jour.
- Amibiase asymptomatique (formes *minuta* et kystique) : même dose quotidienne pendant 3 jours.

Amibiase hépatique :

- Adulte : 1,5 g par jour, en une ou plusieurs prises, pendant 5 jours ;
- Enfant : 30 mg/kg/jour, en une ou plusieurs prises, pendant 5 jours.

NB : à la phase suppurative de l'amibiase hépatique, effectuer conjointement le traitement par le secnidazole et l'évacuation du pus ou des abcès.

Giardiase :

- Enfant : 30 mg/kg/jour, en une prise unique, dose à prendre un seul jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ce médicament est à prendre au début du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au secnidazole ou à la famille des imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- *Vaginoses bactériennes* :
  Le niveau de démonstration est basé sur une seule étude comparant secnidazole en une prise unique au métronidazole administré pendant sept jours. En lien avec les paramètres pharmacocinétiques (cf Pharmacocinétique), le schéma en dose unique de secnidazole pourrait être insuffisant chez certaines patientes avec la nécessité d'un recours éventuel au traitement vaginal local.
- *Hypersensibilité* :
  Des réactions d'allergie peuvent survenir et être sévères (cf Effets indésirables). Dans ces cas, le secnidazole doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.
- *Lignée sanguine* :
  Éviter l'administration de secnidazole chez les sujets présentant des antécédents de dyscrasie sanguine.
- *Excipient à effet notoire* :
  Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- *Interactions médicamenteuses* :
  L'utilisation concomitante de secnidazole et d'alcool est déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Réaction antabuse :

Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.

Déconseillées :

- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Au premier trimestre de grossesse, les données cliniques sont limitées. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant le premier trimestre de la grossesse. Au-delà du premier trimestre, compte tenu du recul clinique, l'utilisation du secnidazole est envisageable.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel avec le secnidazole.

Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté avec d'autres dérivés imidazolés, et des cas de candidoses oro-anales et de diarrhée ont été décrits chez des enfants allaités de mères traitées par ces autres imidazolés.

En conséquence, il est préférable d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement ou de suspendre l'allaitement pendant 24 heures en cas de prise unique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements, épigastralgies, dysgueusie (goût métallique), glossites, stomatites.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquence indéterminée : leucopénie (réversible à l'arrêt du traitement).

Affections du système nerveux :

- Rare : céphalées, vertiges, incoordination, ataxie, paresthésies, polynévrites sensitivomotrices.

Affections du système immunitaire :

- Rare : réaction d'hypersensibilité immédiate (fièvre, érythème, urticaire, angio-œdème).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut s'attendre à un renforcement des effets indésirables liés à l'administration du secnidazole, en particulier des troubles neurologiques comme rapportés pour d'autres imidazolés.

Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires-Dérivés du nitroimidazole. Code ATC : P01AB07.

Le secnidazole est un dérivé synthétique de la famille des nitro-5-imidazolés.

Mécanisme d'action :

Le secnidazole possède des propriétés amœbicides et antiprotozoaire.

Sur le plan bactériologique, bien que les espèces habituellement incriminées dans la survenue de la vaginose soient résistantes aux nitro-5-imidazolés dont le secnidazole, les données disponibles ont montré une activité du secnidazole dans cette affection sans que le mécanisme d'action ne soit élucidé.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des souches résistantes.

Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (à partir des recommandations établies par le CA-SFM pour le métronidazole) : S ⩽ 4 mg/l et R > 4 mg/l.

Spectre d'activité antimicrobienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'anti-infectieux :

Espèces habituellement sensibles :

- Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium* spp. y compris *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Veillonella*.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Anaérobies : *Bifidobacterium**, *Eubacterium*.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies : *Gardnerella vaginalis*.
- Anaérobies : *Atopobium*, *Actinomyces*, *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*.

* La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

Activité antiparasitaire :

Espèces sensibles : *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale d'une prise unique de 2 g de secnidazole, la concentration sérique maximale est obtenue à 5,3 ± 1,3 heures. La demi-vie plasmatique est en moyenne de 17,5 ± 4,3 heures. L'élimination, essentiellement urinaire, est lente ; environ 15 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines collectées jusqu'à la 168e heure après administration.

Dans une étude de Phase I (étude IPR_CONCVAG_10) menée chez des femmes (n = 14 évaluables) présentant une vaginose bactérienne, une variabilité importante a été constatée avec, dans certains cas, une chute importante des paramètres pharmacocinétiques entre la 48e heure et la 72e heure, les concentrations vaginales de secnidazole ont été de 3,6 ± 2,8 mg/l et 1,74 ± 1,4 mg/l respectivement 48 heures et 72 heures après l'administration orale d'une prise unique de 2 g de secnidazole.

Comme pour d'autres dérivés imidazolés, le secnidazole peut traverser le placenta et passer dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, issues d'études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque potentiel particulier pour l'être humain.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à température ambiante.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933370718 (1991, RCP rév 07.05.15).

Prix : 7,01 € (sachet-dose).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires IPRAD PHARMA

174, quai de Jemmapes. 75010 Paris

Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05

E-mail : contact@laboratoiresiprad.com

Site web : www.laboratoiresiprad.com

SECTRAL ®

acébutolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Étuis de 30 et de 90.

Modèle hospitalier : Étui de 100 en dose unitaire.

Comprimé pelliculé à 400 mg (oblong, blanc) : Étuis de 30 et de 90.

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 500 mg (oblong, blanc) : Étui de 28.

Solution buvable à 40 mg/ml : Flacon de 125 ml, avec seringue doseuse et bouchon sécurité-enfant.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Acébutolol (DCI) .... 200 mg

ou 400 mg

(sous forme de chlorhydrate : 221,7 mg/cp à 200 mg ; 443,4, mg/cp à 400 mg)

Excipients (communs) : lactose (monohydraté pour le cp 400 mg), talc, amidon de blé, silice colloïdale anhydre, povidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage* : hypromellose, macrogol 20 000.

Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé (gluten).

Comprimé à libération prolongée : *p cp*

Acébutolol (DCI) .... 500 mg

(sous forme de chlorhydrate : 554,25 mg/cp)

Excipients : Noyau : hyétellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dispersion aqueuse d'un copolymère d'acides et d'esters acryliques et méthylacryliques (Eudragit L 30 D), triacétine.

Solution buvable : p ml
Acébutolol (DCI) .... 40 mg
(sous forme de chlorhydrate : 44,34 mg/ml)
Excipients : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, saccharine sodique, propylèneglycol, alcool, huile essentielle d'orange douce, arôme d'abricot, eau purifiée.
Teneur en alcool : 9,9 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 80 mg par ml de solution buvable, ce qui équivaut à 2 ml de bière, 0,8 ml de vin.

DC INDICATIONS

Comprimés à 200 et 400 mg :
- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires).

Comprimé à 200 mg :
Traitement au long cours après infarctus du myocarde (l'acébutolol diminue le risque de récidive d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite).
Comprimé LP 500 mg :
Prophylaxie des crises d'angor stable.
Solution buvable à 40 mg/ml :
Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Comprimés à 200 et 400 mg :
Hypertension artérielle :
La posologie journalière habituelle de l'acébutolol est de 400 mg, que l'on administrera soit de préférence en une seule prise chaque matin, soit en deux prises, une le matin et une le soir.
Cette posologie pourra être majorée en cas d'hypertension artérielle sévère.
Prophylaxie des crises d'angor d'effort, tachyarythmies :
La dose journalière peut varier de 400 à 800 mg (600 mg en moyenne), en commençant par la dose la plus faible et en adaptant, par paliers progressifs, la posologie à l'état clinique ou à l'électrocardiogramme.
Comprimés à 200 mg :
Traitement au long cours après infarctus du myocarde :
Le traitement par l'acébutolol devra être institué de préférence entre le 3e et le 21e jour après l'épisode aigu de l'infarctus : la posologie est de 2 comprimés à 200 mg par jour, en deux prises.
Comprimé LP 500 mg :
Prophylaxie des crises d'angor stable :
Chez les malades préalablement équilibrés avec 3 comprimés par jour de la forme conventionnelle à 200 mg, le relais sera pris par la forme à libération prolongée à 500 mg (Sectral LP 500 mg).
Posologie : 1 comprimé par jour, pris de préférence le matin.
Ne pas croquer ni broyer le comprimé.
En cas de réponse thérapeutique non satisfaisante, il conviendra de réévaluer le traitement.
Solution buvable à 40 mg/ml :
Hypertension artérielle :
Cette présentation est réservée à l'enfant ou à toute autre personne pour laquelle la forme gouttes buvables est plus adaptée, en particulier lorsque la prise de comprimés s'avère difficile, voire impossible, ou encore lorsque des doses inférieures à 200 mg par prise sont nécessaires.
La dose habituelle au début du traitement de l'hypertension artérielle est de 10 mg/kg/j en 2 prises. Elle doit être adaptée selon l'effet sur les chiffres de la pression artérielle. Une dose de 10 mg/kg/j est le plus souvent suffisante dans l'hypertension artérielle essentielle. La posologie peut être augmentée dans l'hypertension artérielle secondaire d'origine rénovasculaire jusqu'à 15, voire 20 mg/kg/j.
Remarque : Sectral, solution buvable, contient 80 mg d'éthanol par ml de solution : cette concentration ne paraît pas devoir entraîner d'effet clinique aux doses thérapeutiques usuelles.
Pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité-enfant en appuyant. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardies (< 45-50 battements/min).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension (tension artérielle ⩽ 100/60 mmHg).
- Hypersensibilité à l'acébutolol ou aux autres bêtabloquants ou à tout autre composant contenu dans Sectral.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Acidose métabolique.
- Allaitement.

Comprimés à 200 mg et à 400 mg : ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Comprimés à 200 mg et à 400 mg :
Liées aux excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Arrêt du traitement :
Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères, en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.
En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.
Un bronchospasme induit par un médicament est habituellement au moins partiellement réversible par l'utilisation d'un agoniste adéquat.
Même si les bêtabloquants cardiosélectifs agissent moins sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, comme avec tous les bêtabloquants, ils devraient être évités chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, excepté si un motif clinique justifie leur utilisation. Quand de telles raisons existent, les bêtabloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec la plus grande précaution.
Insuffisance cardiaque :
Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'acébutolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.
Bradycardie :
Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50 à 55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Bloc auriculoventriculaire du premier degré :
Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
Angor de Prinzmetal :
Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
Troubles artériels périphériques :
Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
Phéochromocytome :
L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Ils devraient seulement être utilisés chez les patients souffrant de phéochromocytome traité avec un alpha-adrénorécepteur.
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
Insuffisant rénal :
L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication à l'utilisation de l'acébutolol qui possède une élimination rénale et extrarénale. Des précautions doivent être prises quand de fortes doses sont administrées à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère car une accumulation du produit est possible dans ces circonstances.
En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50 à 55 batt/min au repos).
La fréquence des prises ne doit pas dépasser une administration par jour chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. On peut recommander de diminuer de 50 % la dose quand le débit de filtration glomérulaire est compris entre 25 et 50 ml/min et de 75 % quand il est inférieur à 25 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujet diabétique :
Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.
Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
Réactions allergiques :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
Anesthésie générale :
Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension d'au moins 24 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
- chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine, renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées ;

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
Thyrotoxicose :
Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Comprimés à 200 mg et à 400 mg :
Liées aux excipients :
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Solution buvable :
Ce médicament contient 9,9 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire 80 mg d'alcool par ml, ce qui équivaut à 2 ml de bière, 0,8 ml de vin. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.
Déconseillées :
- Diltiazem, vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
  L'acébutolol ne doit pas être utilisé avec le vérapamil ou dans les jours suivants la prise de vérapamil (ou inversement). Une grande attention doit être portée lors de l'association avec tout autre antagoniste calcique, en particulier avec le diltiazem.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
  Les antiarythmiques de la classe I (tels que le disopyramide) et l'amiodarone peuvent augmenter le temps de conduction atriale et induire des effets inotropes négatifs quand ils sont utilisés en association avec les bêtabloquants.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
  Si un bêtabloquant est utilisé en association avec la clonidine, l'arrêt progressif du bêtabloquant devra d'abord être envisagé avant l'arrêt de la clonidine.
- Insuline, glinides, gliptines et sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début du traitement, l'autosurveillance glycémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Chez les patients souffrant d'un diabète instable ou d'un diabète insulinodépendant, la posologie du médicament hypoglycémique (par ex. : insuline ou antidiabétique oral) pourrait être diminuée. En outre, les bêtabloquants sont aussi connus pour diminuer l'effet du glibenclamide.
- Lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
  Les antiarythmiques de la classe I (tels que le disopyramide) et l'amiodarone peuvent augmenter le temps de conduction atriale et induire des effets inotropes négatifs quand ils sont utilisés en association avec les bêtabloquants.

A prendre en compte :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole (voie IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alpha-bloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
L'acébutolol ne doit pas être administré chez la femme enceinte pendant le 1er trimestre de la grossesse à moins que le médecin ne considère le traitement comme essentiel. Dans de tels cas, la dose la plus faible possible doit être utilisée.
Les bêtabloquants administrés en fin de grossesse

peuvent augmenter le risque de bradycardie, d'hypoglycémie et de complications cardiaques ou pulmonaires chez le fœtus et le nouveau-né.
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie mais, le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).
Les bêtabloquants peuvent réduire la perfusion placentaire, ce qui peut être à l'origine d'un mort fœtale intra-utérine, de fausses couches et d'accouchements prématurés.
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :
En cas de traitement par l'acébutolol, l'allaitement est contre-indiqué, en raison d'un passage important dans le lait et des risques d'hypoglycémie et de bradycardie auxquels le nouveau-né est exposé (cf Pharmacocinétique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude sur les effets de l'acébutolol sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Comme avec tous les bêtabloquants, un malaise ou une fatigue peuvent se produire occasionnellement. Ceci doit être pris en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables associés à l'acébutolol pendant les essais cliniques contrôlés chez des patients souffrant d'hypertension, d'angine de poitrine ou d'arythmie (1002 patients exposés à l'acébutolol) sont présentés par système organe-classe et par ordre de fréquence décroissante.
La fréquence des effets indésirables « anticorps antinucléaires » et « syndrome lupus-like » a été déterminée à partir des 1440 patients souffrant d'hypertension, d'angine de poitrine ou d'arythmie et exposés à l'acébutolol dans des études ouvertes ou en double aveugle réalisées aux États-Unis.
Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). Quand la fréquence exacte n'a pas été rapportée, la catégorie de fréquence « indéterminée » est assignée (Effets indésirables notés avec un *).
Les effets indésirables rapportés lors de l'expérience postmarketing ont aussi été listés. Ces effets indésirables proviennent des cas spontanés rapportés et par conséquent, la fréquence de ces réactions est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets indésirables de l'acébutolol les plus fréquents et les plus sévères sont liés à l'activité bêtabloquante adrénergique. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment rapportés sont la fatigue et les troubles gastro-intestinaux. Les effets indésirables les plus sévères sont l'insuffisance cardiaque, le bloc auriculoventriculaire et le bronchospasme. Un arrêt brutal, comme avec tous les bêtabloquants, peut exacerber une angine de poitrine et des précautions sont en particulier nécessaires chez des patients souffrant de maladie cardiaque ischémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Anticorps anti-nucléaire **
Peu fréquent	Syndrome lupus-like **
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, cauchemar
Indéterminé	Psychoses, hallucinations, confusion, perte de libido*, trouble du sommeil
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Malaise, maux de tête
Indéterminé	Paresthésie*, trouble du système nerveux central
Affections des yeux	
Fréquent	Trouble visuel
Indéterminé	Sécheresse des yeux*
Affections cardiaques	
Indéterminé	Insuffisance cardiaque*, bloc auriculoventriculaire de 1er degré, aggravation d'un bloc auriculoventriculaire existant, bradycardie*
Affections vasculaires	
Indéterminé	Claudication intermittente, syndrome de Raynaud, cyanose et froideur des extrémités, hypotension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Indéterminé	Pneumonie, infiltration pulmonaire, bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Troubles gastro-intestinaux
Fréquent	Nausée, diarrhée
Indéterminé	Vomissement*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections générales et du site d'administration	
Indéterminé	Syndrome de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépatobiliaires	
Indéterminé	Élévation du taux sanguin des enzymes hépatiques, atteinte hépatique principalement hépatocellulaire

** Cédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de bradycardie ou d'hypotension excessive, 1 mg d'atropine sulfate administrée par voie intraveineuse sera donnée sans délai. Si cela est insuffisant, cette injection devra être suivie par une injection intraveineuse lente d'isoprénaline (5 µg par minute) avec une surveillance continue jusqu'à ce que la réponse se produise. Dans les cas sévères de surdosage avec un collapsus circulatoire ne répondant pas à l'atropine ni aux catécholamines, l'injection intraveineuse de 10 à 20 mg de glucagon pourrait entraîner une amélioration importante. Une stimulation cardiaque doit être utilisée si la bradycardie devient sévère.
L'utilisation de vasopresseurs, diazépam, phénytoïne, lidocaïne, digoxine et bronchodilatateurs doit être considérée en fonction de l'état du patient.
L'acébutolol peut être éliminé du sang par hémodialyse.
D'autres symptômes et signes de surdosage incluent le choc cardiogénique, le bloc auriculoventriculaire, les problèmes de conduction, un œdème pulmonaire, une dépression du niveau de conscience, un bronchospasme et rarement une hyperkaliémie.
En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies, en général élevées, et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant sélectif (code ATC : C07AB04).
L'acébutolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- activité bêtabloquante bêta-1 sélective,
- effet antiarythmique,
- pouvoir agoniste partiel (activité sympathomimétique intrinsèque modérée).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Comprimés à 200 et 400 mg, solution buvable à 40 mg/ml :
- Absorption : administré par voie orale, l'acébutolol est rapidement et presque complètement résorbé ; toutefois, l'effet de premier passage hépatique est important et la biodisponibilité est de 40 % ; le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures environ.
  A noter que chez l'enfant, la concentration plasmatique maximale est légèrement plus élevée, pour une résorption globalement comparable à celle de l'adulte (solution buvable à 40 mg/ml).
- Biotransformation : la majorité de l'acébutolol est transformée au niveau hépatique en un dérivé N-acétylé, le diacétolol, qui est un métabolite actif ; le pic de concentration plasmatique de ce métabolite est atteint au bout de 4 heures environ, et les concentrations plasmatiques de diacétolol représentent le double de celles de l'acébutolol.

Comprimé LP 500 mg :
La formulation à libération prolongée modifie les valeurs des concentrations plasmatiques maximales et des temps correspondants.
- Pour l'acébutolol : très net écrêtement du pic de concentration plasmatique (2,5 fois plus faible que celui de la forme à libération immédiate), se traduisant par un profil cinétique en « pseudo-plateau » atteint plus tardivement (Tmax = 5 heures) et se maintenant pendant 8 à 10 heures.
- Pour le diacétolol (dérivé N-acétylé actif) : diminution très significative du pic de concentration plasmatique (près de 3 fois plus faible que celui de la forme à libération immédiate) et atteint plus tardivement (Tmax = 7 heures).

La modification du site d'absorption de l'acébutolol dans le tractus digestif, due à l'enrobage de nature gastrorésistante du comprimé à libération prolongée, n'altère pas sa biodisponibilité.
L'administration chronique d'acébutolol sous la forme à libération prolongée conduit à des concentrations résiduelles (c'est-à-dire juste avant la prise suivante, 24 heures après) équivalentes à celles que l'on observe avec la forme conventionnelle à 200 mg administrée en 3 prises, et les valeurs des paramètres hémodynamiques, au repos comme à l'effort, ne sont pas modifiées. En ce qui concerne le métabolite actif, le diacétolol, le niveau du plateau d'équilibre des concentrations est comparable à celui retrouvé avec le comprimé à 200 mg administré en 3 prises quotidiennes.

Toutes formes orales :
Distribution :
- Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est faible : 9 à 11 % pour l'acébutolol, 6 à 9 % pour le diacétolol.
- Demi-vie d'élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'acébutolol est de 4 heures environ et de 10 heures pour le diacétolol.

Élimination : L'acébutolol et le diacétolol circulants sont excrétés en majorité par le rein.
Populations à risque :
- Insuffisance rénale :
  L'élimination urinaire est diminuée et les demi-vies de l'acébutolol, et plus encore du diacétolol, augmentent. Il existe une corrélation très significative entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du diacétolol.
  Les risques d'accumulation existent lors d'une insuffisance rénale, notamment en cas de prises biquotidiennes. Réduire les doses, le cas échéant, en exerçant une surveillance attentive de la clinique, sur l'effet bradycardisant, par exemple (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sujet âgé : la baisse physiologique de la fonction rénale peut conduire à l'augmentation des demi-vies de l'acébutolol et du diacétolol.
- Grossesse :
  L'acébutolol passe dans le placenta. Les rapports moyens des concentrations sang du cordon/sang maternel d'acébutolol et de son métabolite actif, le diacétolol, sont d'environ 1,6 pour des doses de 200 et 400 mg.
  Les concentrations maximales sont observées, pour l'acébutolol, 4 à 5 heures après la dernière prise, pour le diacétolol, 5 à 7 heures après.
- Allaitement : l'acébutolol est excrété dans le lait maternel ; la concentration d'acébutolol dans le lait est maximale entre 4 h 30 et 6 heures après la prise.
  Les rapports moyens des concentrations lait maternel/sang maternel varient dans un rapport de 4 à 5,5 pour des doses de 200 et 400 mg respectivement. Pour le diacétolol, ces rapports varient entre 3 et 4, la concentration maximale étant observée 7 heures après une prise de 200 mg et 12 heures après une prise de 400 mg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimés à 200 et 400 mg :
Durée de conservation : 36 mois.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934047039 (1975, RCP rév 03.05.17) 30 cp 200 mg.
3400937208581 (2005, RCP rév 03.05.17) 90 cp 200 mg.
3400955899198 (1995, RCP rév 03.05.17) 100 cp 200 mg.
3400932207718 (1978, RCP rév 03.05.17) 30 cp 400 mg.
3400937222549 (2005, RCP rév 03.05.17) 90 cp 400 mg.
3400933173128 (1989, RCP rév 22.01.15) 28 cp LP 500 mg.
3400933046057 (1988, RCP rév 22.01.15) sol buv.
Prix : 4,96 € (30 comprimés à 200 mg).
13,97 € (90 comprimés à 200 mg).
8,00 € (30 comprimés à 400 mg).
22,63 € (90 comprimés à 400 mg).
17,83 € (28 comprimés LP à 500 mg).
17,78 € (flacon de 125 ml, solution buvable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier (100 comprimés à 200 mg) : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SÉDATIF TIBER ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Sirop : Flacon de 150 ml.

COMPOSITION

	p 100 g
Aubépine (extrait fluide hydroalcoolique) ...	2,50 g
Passiflore (extrait fluide hydroalcoolique) ..	5,00 g
Sodium bromure	2,00 g
Potassium bromure	2,00 g

Excipients : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, eau purifiée, arôme caramel (acétylméthylcarbinol, propylèneglycol, éthylmaltol, vanilline, éthylvanilline, gammadécalactone, extrait de cacao, essence de cannelle, saccharinate de sodium), arôme banane (acétate d'isoamyle, butyrate d'isoamyle, butyrate d'éthyle, butyrate de géranyle, vanilline, caprylate d'éthyle, cinnamate isoamyle, acétate de propyle, propylèneglycol).

Une cuillère à café (5 ml) de sirop renferme 190 mg de brome.
Excipients à effet notoire : saccharose (3,7 g par cuillère à café), sodium (30 mg par cuillère à café), parahydroxybenzoate de méthyle sodé.

DC INDICATIONS
Utilisé dans les troubles légers du sommeil, irritabilité, nervosité.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
En raison du risque d'accumulation (cf Pharmacocinétique), ne pas dépasser :
- la dose journalière de 10 mg/kg/j de brome : soit 1 à 3 cuillères à café par jour ;
- 3 semaines de traitement.

En cas de réadministration, ménager un intervalle de 3 à 4 semaines entre 2 traitements.
Population pédiatrique :
Sédatif Tiber est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 30 mois (cf Contre-indications).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Insuffisance rénale sévère.
- Sujet âgé dénutri et/ou déshydraté.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
La survenue de manifestations cutanées et/ou de troubles neuropsychiques impose l'arrêt immédiat du traitement (cf Effets indésirables).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- A utiliser avec prudence chez le sujet âgé en raison du risque majoré d'effets neuropsychiques, notamment en cas de déshydratation et/ou d'insuffisance rénale modérée.
- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- Ce médicament contient du sodium. Il contient 30 mg de sodium par cuillère à café. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient 3,7 g de saccharose par cuillère à café dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
  Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
- En cas de régime désodé, diminution de l'élimination des bromures.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Cyclines par voie orale : il est recommandé d'espacer d'au moins 2 à 3 heures la prise (diminution de l'absorption digestive des cyclines).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Dans l'espèce humaine :
- au cours du premier trimestre, le risque n'est pas connu ;
- au cours des deuxième et troisième trimestres : lors de traitements de la mère par les bromures, il a été rapporté chez le nouveau-né des hypotonies, somnolences, éruptions cutanées (parfois retardées).

Par conséquent, par mesure de prudence, la prescription de bromure est déconseillée pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En raison du passage des bromures dans le lait maternel et du risque potentiel de somnolence, d'hypotonie et de lésions cutanées chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention des conducteurs de véhicules et utilisateurs d'engins est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Atteintes cutanées à type d'éruptions acnéiformes, de bromides (lésions végétantes).
- Troubles neuropsychiques : somnolence diurne, confusion, désorientation temporospatiale, irritabilité, hallucinations. Ces effets s'observent en particulier chez le sujet âgé et aux fortes posologies.
- Troubles digestifs : anorexie, constipation.
- Interférence avec le dosage des chlorures. Des pseudo-hyperchlorémies ont été rapportées en cas de traitement par les bromures.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national

de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ce médicament est un sédatif (tranquillisant).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption intestinale des bromures est rapide avec un pic de concentration entre 30 et 45 min. L'élimination se fait en majeure partie par voie rénale.
La demi-vie plasmatique est de 12 jours, entraînant un risque d'accumulation dont il faudra tenir compte en cas d'usage prolongé (cf Posologie/Mode d'administration).
Un passage fœtoplacentaire et dans le lait maternel a été démontré pour les bromures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune donnée n'est disponible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931064206 (1990, RCP rév 19.01.17).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : TERALI INNOV, 23, rue Christophe-Plantin, ZA La Haute-Limougère, 37230 Fondettes.

TERALI PRODUCTS
ZA La Haute-Limougère. 23, rue Christophe-Plantin
BP 24. 37230 Fondettes
Tél : 02 47 49 34 00. Fax : 02 47 49 34 33

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

SEEBRI BREEZHALER ®
glycopyrronium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *pour inhalation à 44 µg/dose en gélule* (portant le code produit « GPL 50 » au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société sous la ligne, imprimés en noir ; transparente et de couleur orange) : Boîtes de 10 et de 30 gélules, sous plaquettes thermoformées prédécoupées unitaires, avec inhalateur monodose.

COMPOSITION *p gélule*

Glycopyrronium bromure (DCI) .... 63 µg
(soit en glycopyrronium : 50 µg/gél)
Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 23,6 mg/gélule.
Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 44 µg de glycopyrronium.

DC INDICATIONS

Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler.
Il est recommandé d'administrer Seebri Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.
Populations particulières :
- Sujets âgés : Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus) (cf Effets indésirables).
- Insuffisance rénale : Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients.
- Population pédiatrique : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Seebri Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie inhalée.
Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler (cf Modalités manipulation/élimination).
Les gélules ne doivent pas être avalées.
Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif et l'administration du médicament. En cas de non-amélioration des symptômes respiratoires par le traitement, il convient de vérifier que le patient n'avale pas la gélule au lieu de l'utiliser en inhalation à l'aide du dispositif d'inhalation. Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé pour le traitement des symptômes aigus :
Seebri Breezhaler est un traitement continu au long cours qui doit être administré régulièrement une fois par jour et non en traitement de secours pour soulager les symptômes d'un épisode de bronchospasme aigu.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration de Seebri Breezhaler. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, notamment angiœdème (difficultés à respirer ou à déglutir, gonflement de la langue, des lèvres et du visage), urticaire ou réaction cutanée, Seebri Breezhaler doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.
Bronchospasme paradoxal :
Il n'a pas été observé de bronchospasme paradoxal dans les études cliniques conduites avec Seebri Breezhaler. Cependant, des bronchospasmes paradoxaux pouvant engager le pronostic vital, ont été observés avec d'autres traitements administrés par voie inhalée. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement par Seebri Breezhaler doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.
Effet anticholinergique :
Seebri Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.
Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Seebri Breezhaler et contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.
Insuffisance rénale sévère :
Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_{τ}) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2) ou en phase terminale sous dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (cf Pharmacocinétique). La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients.
Patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires :
Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (QTc > 450 ms pour les hommes ou > 470 ms pour les femmes) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'expérience clinique est limitée chez ces patients et Seebri Breezhaler devra être utilisé avec prudence.
Excipients :
Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'administration concomitante de Seebri Breezhaler avec d'autres médicaments contenant une substance anticholinergique n'a pas été étudiée. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée.
Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'ait été réalisée, il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente lors de l'administration concomitante de Seebri Breezhaler avec d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement de la BPCO, incluant les bronchodilatateurs sympathomimétiques, les méthylxanthines, et les corticoïdes oraux ou inhalés.
Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminué de 23 % la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.
L'administration concomitante de Seebri Breezhaler et d'indacatérol (un agoniste bêta-2-adrénergique) par voie inhalée n'a pas entraîné d'interaction pharmacocinétique entre les 2 médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Seebri Breezhaler chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le glycopyrronium ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le bromure de glycopyrronium est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) sont excrétés dans le lait de la rate allaitante (cf Sécurité préclinique). L'utilisation du glycopyrronium pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la patiente est supérieur aux risques encourus pour le nourrisson (cf Sécurité préclinique).
FERTILITÉ :
Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le glycopyrronium n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :
L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4 %). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté.
Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés pendant les 6 premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (tableau 1). Dans chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans la base combinée à 6 mois

Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	
Nasopharyngite[1]	Fréquent
Rhinite	Peu fréquent
Cystite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Angiœdème[2]	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée[3]	Fréquent
Hypoesthésie	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Congestion au niveau des sinus	Peu fréquent
Toux productive	Peu fréquent
Irritation de la gorge	Peu fréquent
Épistaxis	Peu fréquent
Dysphonie[2]	Peu fréquent
Bronchospasme paradoxal[2]	Fréquence inconnue
Affections gastro-intestinales	
Sécheresse buccale	Fréquent
Gastro-entérite	Fréquent
Dyspepsie	Peu fréquent
Caries dentaires	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Prurit[2]	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Douleurs des extrémités	Peu fréquent
Douleur thoracique musculosquelettique	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Infection urinaire[3]	Fréquent
Dysurie	Peu fréquent
Rétention urinaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Sensation de fatigue	Peu fréquent
Asthénie	Peu fréquent

(1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois.
(2) Des cas ont été observés depuis la commercialisation de Seebri Breezhaler. Ces cas sont issus de notifications spontanées sans information sur la population totale exposée, ce qui rend impossible l'estimation précise de la fréquence de survenue de cet effet indésirable. Par conséquent, la fréquence de survenue présentée a été calculée à partir des données issues des essais cliniques.
(3) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé > 75 ans uniquement.

Description spécifique des effets indésirables :
Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,2 % avec Seebri Breezhaler *versus* 1,1 % avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0 % *versus* 0,8 % et celle de la gastro-entérite de 1,4 % *versus* 0,9 %.
La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40 % des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses élevées de glycopyrronium pourraient entraîner des signes et symptômes anticholinergiques pour lesquels un traitement symptomatique serait indiqué.
Une intoxication aiguë par ingestion accidentelle de gélules de Seebri Breezhaler est peu probable compte tenu de la faible biodisponibilité orale (environ 5 %).
Après administration intraveineuse de 150 µg de bromure de glycopyrronium (équivalant à 120 µg de glycopyrronium) chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale ont été environ 50 fois et 6 fois supérieures à la concentration maximale et à l'exposition totale qui ont été atteintes à l'état d'équilibre avec la dose de Seebri Breezhaler recommandée (44 µg une fois par jour) et ont été bien tolérées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, anticholinergiques (code ATC : R03BB06).
Mécanisme d'action :
Seebri Breezhaler est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action administré par voie inhalée une fois par jour en traitement bronchodilatateur continu dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La bronchoconstriction des voies respiratoires est en majorité liée au système nerveux parasympathique dont l'effet cholinergique est le principal composant de l'obstruction réversible des voies aériennes dans la BPCO. Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur relaxation.
Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 fois plus élevée pour les récepteurs M3 humains que pour les récepteurs M2. Son délai d'action est rapide, selon les valeurs des constantes d'association et de dissociation aux récepteurs et le délai d'action après une inhalation observé dans les études cliniques.
La longue durée d'action peut être attribuée en partie à la persistance des taux de substance active dans le poumon, comme en témoigne la demi-vie d'élimination terminale du glycopyrronium qui apparaît prolongée après une inhalation avec l'inhalateur Seebri Breezhaler, par rapport à une administration par voie intraveineuse (cf Pharmacocinétique).

Effets pharmacodynamiques :

Deux études de phase III ont été conduites : une étude de 6 mois contrôlée contre placebo et une étude de 12 mois contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (tiotropium 18 µg une fois par jour en ouvert), incluant toutes les deux des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.

Effets sur la fonction respiratoire :

Dans plusieurs études cliniques, Seebri Breezhaler 44 µg une fois par jour a induit une amélioration constamment et statistiquement significative de la fonction respiratoire (volume expiratoire maximum par seconde [VEMS], capacité vitale forcée [CVF] et capacité inspiratoire [CI]). Dans les études de phase III, les effets bronchodilatateurs ont été observés dans les 5 minutes suivant la première dose et se sont maintenus pendant la période de 24 heures entre deux doses. Il n'a pas été observé d'atténuation de l'effet bronchodilatateur au cours du temps dans les études de 6 et 12 mois. L'amplitude de l'effet était dépendante de la réversibilité initiale de l'obstruction bronchique (mesurée par l'administration d'un bronchodilatateur antagoniste des récepteurs muscariniques de courte durée d'action). L'effet bronchodilatateur observé était plus faible chez les patients qui avaient à l'état initial une réversibilité < 5 % que chez ceux qui avaient une réversibilité ⩾ 5 %. Après 12 semaines le VEMS (critère principal), était augmenté de 72 ml chez les patients qui avaient le degré de réversibilité le plus faible à l'état initial (< 5 %) et de 113 ml chez ceux qui avaient un degré de réversibilité plus élevé à l'état initial (⩾ 5 %) dans le groupe de sujets traités par Seebri Breezhaler en comparaison au placebo (p < 0,05 dans les 2 cas).

Dans l'étude de 6 mois, le VEMS était augmenté après la première dose de Seebri Breezhaler, avec une amélioration moyenne de 93 ml dans les 5 minutes suivant l'administration et de 144 ml dans les 15 minutes par rapport au placebo (p < 0,001 dans les 2 cas). Dans l'étude de 12 mois, les améliorations moyennes ont été de 87 ml à 5 minutes et de 143 ml à 15 minutes (p < 0,001 dans les 2 cas). Dans l'étude de 12 mois, l'amélioration moyenne du VEMS était statistiquement significative par rapport au tiotropium dans les 4 heures suivant l'administration le jour 1 et à la semaine 26, et les valeurs du VEMS étaient numériquement plus élevées que dans le groupe traité par le tiotropium dans les 4 heures suivant l'administration aux semaines 12 et 52.

Les valeurs du VEMS mesuré à la fin de l'intervalle entre 2 administrations (24 heures après l'administration) ont été comparables après la première dose et après 1 an de traitement. A la semaine 12 (critère principal), l'augmentation du VEMS moyen était de 108 ml dans l'étude de 6 mois et de 97 ml dans l'étude de 12 mois par rapport au placebo (p < 0,001 dans les 2 cas). Dans l'étude de 12 mois, l'amélioration observée avec le tiotropium par rapport au placebo a été de 83 ml (p < 0,001).

Effets sur les symptômes :

Seebri Breezhaler administré à raison de 44 µg une fois par jour a diminué de façon statistiquement significative la dyspnée, évaluée par le questionnaire Transitional Dyspnoea Index (TDI). Dans une analyse regroupant les 2 études pivots de 6 et 12 mois, le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration d'au moins 1 point du score TDI à la semaine 26 a été de façon statistiquement significative supérieur chez les patients recevant Seebri Breezhaler par rapport au placebo (58,4 % et 46,4 % respectivement, p < 0,001). Ces résultats ont été comparables à ceux observés chez les patients recevant le tiotropium, dont 53,4 % ont répondu par une amélioration ⩾ 1 point (p = 0,009 par rapport au placebo).

Seebri Breezhaler une fois par jour a également eu un effet statistiquement significatif sur la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Une analyse regroupant les données des 2 études pivots de 6 mois et 12 mois a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ à la semaine 26 était de façon statistiquement significative supérieur dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler par rapport au groupe placebo (respectivement 57,8 % et 47,6 %, p < 0,001). Chez les patients ayant reçu le tiotropium, 61,0 % ont présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ (p = 0,004 en comparaison au placebo).

Réduction des exacerbations de la BPCO :

Les données relatives à la survenue des exacerbations de la BPCO ont été recueillies au cours des études pivotales de 6 et 12 mois. Dans les 2 études, le pourcentage de patients présentant une exacerbation modérée à sévère (définie comme nécessitant un traitement par des corticoïdes oraux et/ou des antibiotiques ou une hospitalisation) a été réduit. Dans l'étude à 6 mois, le pourcentage de patients présentant une exacerbation modérée à sévère a été de 17,5 % pour le groupe Seebri Breezhaler et 24,2 % pour le groupe placebo et, dans l'étude à 12 mois ce pourcentage était de 32,8 % pour le groupe Seebri Breezhaler et 40,2 % pour le groupe placebo (Hazard ratio : 0,66 ; p = 0,001). Dans une analyse regroupant les données des 6 premiers mois des études de 6 et 12 mois, en comparaison au placebo, le délai moyen de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère était de façon statistiquement significative plus long dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler, et l'incidence des exacerbations modérées ou sévères était diminuée (0,53 exacerbation par an comparativement à 0,77 exacerbation par an, p < 0,001). Cette analyse a également montré un nombre de patients présentant une exacerbation nécessitant une hospitalisation plus faible dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler que dans le groupe de patients recevant le placebo (1,7 % contre 4,2 %, p = 0,003).

Autres effets :

Seebri Breezhaler administré une fois par jour a réduit de façon statistiquement significative le recours à un traitement de secours (salbutamol) par rapport au placebo, de 0,46 bouffée par jour (p = 0,005) sur 26 semaines et de 0,37 bouffée par jour (p = 0,039) sur 52 semaines dans les études de 6 et 12 mois respectivement.

Dans une étude de 3 semaines dans laquelle la tolérance à l'effort a été testée à l'aide d'un cycloergomètre à intensité sous-maximale (80 %) (test de tolérance à l'effort sous-maximal), l'administration de Seebri Breezhaler le matin a réduit l'hyperinflation dynamique et amélioré la durée pendant laquelle l'effort pouvait être maintenu, et ce dès la première dose. Le premier jour de traitement, la capacité inspiratoire pendant l'effort a été améliorée de 230 ml et la durée d'endurance à l'effort a été améliorée de 43 secondes (augmentation de 10 %) par rapport au placebo. Après 3 semaines de traitement, l'amélioration moyenne de la capacité inspiratoire induite par Seebri Breezhaler a été similaire à celle observée le premier jour (200 ml), mais la durée d'endurance à l'effort a augmenté de 89 secondes (augmentation de 21 %) par rapport au placebo. Seebri Breezhaler a diminué la dyspnée et l'inconfort dans les jambes pendant l'effort, mesurés à l'aide des échelles de Borg. Seebri Breezhaler a également diminué la dyspnée au repos, mesurée à l'aide du Transitional Dyspnoea Index.

Effets pharmacodynamiques secondaires :

Aucune modification des valeurs moyennes de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle QTc n'a été observée après l'administration de Seebri Breezhaler à des doses allant jusqu'à 176 µg chez des patients présentant une BPCO. Dans une étude spécifique de l'intervalle QT menée chez 73 volontaires sains, une dose inhalée unique de 352 µg de glycopyrronium (8 fois la dose thérapeutique) n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc et a diminué légèrement la fréquence cardiaque (effet maximal : - 5,9 bpm ; effet moyen sur 24 heures : - 2,8 bpm) par rapport au placebo. L'effet sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc de 150 µg de bromure de glycopyrronium (équivalant à 120 µg de glycopyrronium) administré par voie intraveineuse a été étudié chez des volontaires sains jeunes. Les expositions maximales (Cmax) ont été environ 50 fois plus élevées qu'après l'inhalation de 44 µg de glycopyrronium à l'état d'équilibre et n'ont pas entraîné de tachycardie ni d'allongement de l'intervalle QTc. Une légère réduction de la fréquence cardiaque (différence moyenne sur 24 heures de - 2 bpm par rapport au placebo), qui est un effet connu des expositions faibles aux anticholinergiques, a été observée chez les volontaires sains jeunes.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Seebri Breezhaler dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la BPCO (Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après inhalation à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler, le glycopyrronium est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte 5 minutes après l'administration.

La biodisponibilité absolue estimée du glycopyrronium administré à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler est d'environ 45 % de la dose délivrée. Après une inhalation, environ 90 % de l'exposition systémique sont dus à l'absorption pulmonaire et 10 % à l'absorption gastro-intestinale.

Chez les patients présentant une BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium est atteint une semaine après le début du traitement. En cas d'administration de 44 µg de glycopyrronium une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximale et résiduelle moyennes à l'état d'équilibre sont respectivement de 166 pg/ml et 8 pg/ml. L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre (ASC mesurée entre deux doses) est environ 1,4 à 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale est presque 20 fois plus important, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38 % à 41 % aux concentrations de 1 à 10 ng/ml.

Biotransformation :

Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Une hydroxylation entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées. *In vivo,* le métabolite M9 est formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium administrée. Des glycuroconjugués et/ou des sulfoconjugués du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.

De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction du métabolisme du glycopyrronium entraîne une modification significative de l'exposition systémique à la substance active.

Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium des isoenzymes du cytochrome P450 ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Élimination :

Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [^{3}H] chez l'homme, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85 % de la dose. Une fraction représentant 5 % de la dose a en outre été détectée dans la bile.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40 %. La clairance biliaire contribue à la clairance non rénale, mais la majorité de l'élimination non rénale semble être due au métabolisme.

Après une inhalation, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 23% de la dose délivrée ont été retrouvés sous forme de molécule mère dans les urines.

Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un transfert du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Linéarité/non-linéarité :

Chez des patients présentant une BPCO, l'exposition systémique et l'élimination urinaire totale de glycopyrronium sont à peu près linéaire à l'état d'équilibre pharmacocinétique sur l'intervalle de doses de 44 à 176 µg.

Populations particulières :

Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO a montré que le poids et l'âge étaient des facteurs intercurrents sur la variabilité interindividuelle de l'exposition systémique. Seebri Breezhaler 44 µg une fois par jour peut être utilisé en toute sécurité dans tous les groupes d'âges et de poids.

Le sexe, le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique.

Il n'a pas été observé de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) entre des sujets japonais et caucasiens après l'administration de bromure de glycopyrronium par voie inhalée. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes ethniques ou races.

Insuffisance hépatique :

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique au bromure de glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_T) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé, DFGe, ⩾ 30 ml/min/1,73 m^2). En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m^2) ou terminale sous dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du bromure de glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du bromure de glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, la concentration dans le lait ayant été jusqu'à 10 fois supérieure à la concentration sanguine chez la mère.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du bromure de glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène à des expositions systémiques (ASC) correspondant chez la souris à environ 53 fois et chez le rat à environ 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 44 µg 1 fois par jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette à l'abri de l'humidité et ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utiliser l'inhalateur délivré avec chaque nouveau conditionnement. Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

Comment utiliser votre inhalateur :

- Retirer le capuchon de l'inhalateur.
- Ouvrir l'inhalateur :
  Tenez fermement la base de l'inhalateur et inclinez l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.

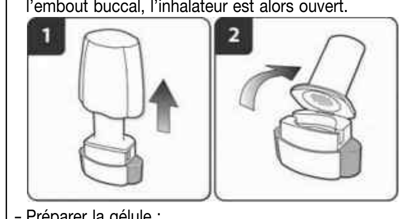

- Préparer la gélule :
  Détachez une alvéole de la plaquette thermoformée en découpant le long de la perforation.
  Retirez la pellicule protectrice de l'alvéole pour faire apparaître la gélule.
  Ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Extraire une gélule :
  Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée et ne doivent être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
  Avec les mains sèches, sortez une gélule de la plaquette thermoformée.
  N'avalez pas la gélule.

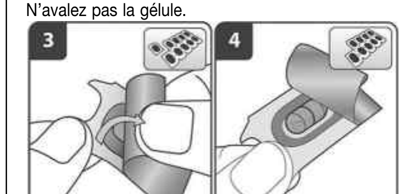

- Insérer la gélule :
  Placez la gélule dans son logement.
  Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.
- Fermer l'inhalateur :
  Refermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».

- Percer la gélule :
  - Tenez l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
  - Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.
  - Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.

- Vous devez entendre un « clic » lorsque la gélule est percée.
- Relâchez complètement les boutons latéraux.

- Expirer :
  Expirez à fond avant de placer l'embout buccal dans votre bouche.
  Ne pas souffler dans l'embout buccal.

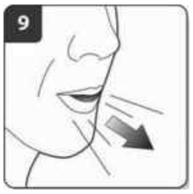

- Inhaler le médicament :
  Pour inhaler profondément le médicament dans vos voies respiratoires :
  - Tenez l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
  - Placez l'embout buccal dans la bouche et serrez les lèvres.
  - Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible.
    N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
  Note : Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et vous devez entendre un bourdonnement. Vous sentirez un goût sucré lorsque le médicament pénétrera dans vos poumons.
- Si vous n'entendez pas de bourdonnement :
  La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :
  - Ouvrez l'inhalateur et libérez avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
  - Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 9 et 10.

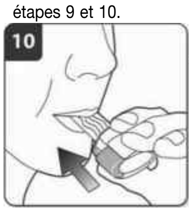

- Retenir sa respiration :
  Après avoir inhalé le médicament :
  - Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre respiration pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
  - Expirez ensuite.
  - Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

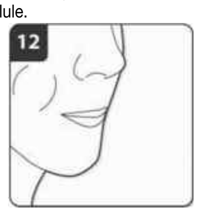

- S'il reste de la poudre dans la gélule :
  - Fermez l'inhalateur.
  - Répétez les étapes 9 à 12.
  En général, la gélule peut être vidée en 1 ou 2 inhalations.
- Informations supplémentaires :
  Certains patients peuvent parfois légèrement tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si c'est votre cas, ne vous inquiétez pas. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.
- Une fois l'inhalation de votre dose quotidienne de Seebri Breezhaler terminée :
  - Ouvrez à nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jetez la gélule vide avec vos ordures ménagères.
  - Fermez l'inhalateur et replacez le capuchon.

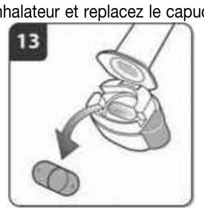

- Les gélules ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur Seebri Breezhaler.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/12/788/007 ; CIP 3400930021026 (RCP rév 15.09.16) 10 x 1 gél.
EU /1/12/788/003 ; CIP 3400926754983 (RCP rév 15.09.16) 30 x 1 gél.

Prix : 32,05 € (30 gélules + 1 inhalateur).
Remb Séc soc à 65 %.
Boîte de 10 gélules + 1 inhalateur : Disponible uniquement à l'hôpital. Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.
Exploitant :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SEGLOR voie orale
dihydroergotamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypotenseurs
- Neurologie / Antimigraineux

SÉLÉNIUM OLIGOSOL 100 µg/2 ml

Voir :
OLIGOSOL

SELEXID ®
pivmécillinam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîte de 12, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Pivmécillinam (DCI) chlorhydrate .... 200 mg
Excipients : hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 6 cps, siméticone (émulsion à 30 %), paraffine synthétique.

DC INDICATIONS

Selexid 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez la femme adulte dans le traitement d'infections urinaires (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.

POSOLOGIE :

Chez la femme adulte :

Indications	Posologie
Cystites aiguës non compliquées	400 mg x 2/jour pendant 5 jours
Cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques Bactériuries asymptomatiques gravidiques	400 mg x 2/jour pendant 7 jours

En cas d'insuffisance rénale :
La dose de charge sera identique : la posologie d'entretien sera ensuite réduite en rapport avec la diminution de la clairance de la créatinine. Quand la filtration glomérulaire est comprise entre 15 et 30 ml/min, diviser la posologie par deux. Quand la filtration glomérulaire est inférieure à 15 ml/min, diviser la posologie par trois. Toutefois, les modalités d'adaptation posologique optimales chez l'insuffisant rénal ne sont pas établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés en position assise ou debout, au milieu d'un repas, avec un grand verre d'eau afin d'éviter le risque d'ulcération œsophagienne. Il est important de ne pas s'allonger ou de ne pas se coucher pendant les 30 minutes qui suivent la prise des comprimés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- Antécédent d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par exemple anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par exemple, une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ;
- Anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine, telles qu'un défaut du transporteur de la carnitine, une acidurie méthylmalonique ou une acidémie propionique (cf Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité :
Les données sont limitées dans le traitement des cystites à risque de complication et des bactériuries asymptomatiques gravidiques.
Population pédiatrique :
On ne dispose pas de données cliniques chez l'adolescente et l'enfant.
Hypersensibilité :
- Avant de débuter un traitement par pivmécillinam, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines.
- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par Selexid et la mise en œuvre d'un traitement adapté (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Ulcérations œsophagiennes :
Des cas d'ulcération œsophagienne ont été rapportés avec Selexid. Par conséquent, en raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, la prudence est recommandée chez les patients avec des antécédents récents d'affection gastro-intestinale majeure, ou ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, ou toute autre maladie pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne. De plus, les modalités d'administration devront être respectées afin d'éviter ce risque (cf Mode d'administration, Effets indésirables).
Encéphalopathie :
Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Méthotrexate :
L'utilisation concomitante du pivmécillinam et du méthotrexate est déconseillée (cf Interactions).
Acide valproïque/valproate :
L'utilisation concomitante du pivmécillinam et de l'acide valproïque/valproate est déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.
- Acide valproïque/valproate : augmentation du risque de déficit en carnitine pouvant provoquer des myopathies, hypoglycémies, cardiomyopathies, voire des encéphalopathies.

A prendre en compte :
L'association avec l'allopurinol augmente le risque d'accidents cutanés.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses exposées) n'ont mis en évidence aucun effet fœtotoxique ni malformatif du pivmécillinam. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité de la reproduction (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation du pivmécillinam est envisageable pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

A forte posologie, de faibles quantités de mécillinam passent dans le lait maternel. Par conséquent, une diarrhée, une éruption cutanée ou encore une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous selon la classification des classes de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence.
Les catégories de fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux	- Indéterminée : encéphalopathie*
Affections gastro-intestinales	- Rare : nausées, vomissements, diarrhée, candidose - Indéterminée : ulcération œsophagienne (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Rare : éruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépatobiliaires	- Très rare : élévation modérée et transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines
Affections des organes de reproduction et du sein	- Très rare : irritation vaginale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Indéterminée : déficit en carnitine (cf Contre-indications)

* Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'absorption massive, traitement symptomatique en milieu spécialisé.
Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Pénicillines à large spectre, code ATC : J01CA08.
Le pivmécillinam est un bioprécurseur du mécillinam, antibiotique actif apparenté chimiquement à la famille des bêta-lactamines : c'est un dérivé de l'acide 6 amidino-pénicillanique.
Le mécillinam est bactéricide et agit par blocage de la synthèse de la paroi cellulaire en se fixant électivement sur l'enzyme PBP_2.
Son mode d'action particulier explique son spectre antibactérien : le mécillinam agit surtout sur les organismes à Gram négatif de la famille des entérobactéries, en raison de sa grande affinité pour les PBP_2 de ces organismes.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :
Recommandations EUCAST (v.5.0, 2015-01-01) :
Enterobacteriaceae : S ⩽ 8[(1)] mg/l et R > 8[(1)] mg/l.
(1) Concentrations critiques définies pour *E.coli, Klebsiella* spp. et *P.mirabilis*
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Classes :
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram négatif :
  Citrobacter koseri, Escherichia coli, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram négatif :
  Citrobacter freundii, Enterobacter, Klebsiella, Morganella morganii*, Proteus mirabilis*, Providencia*, Serratia*.*

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram positif :
  Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyticus[(1)].
- Aérobies à Gram négatif :
  Acinetobacter sp., *Pseudomonas* sp.

* La prévalence de la résistance bactérienne est ⩾ 50 % en France.
(1) Une efficacité a été rapportée dans certaines études cliniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le bioprécurseur pivmécillinam est absorbé à 75 %, puis complètement et rapidement hydrolysé en mécillinam que l'on retrouve dans le compartiment vasculaire. Le taux et la vitesse d'absorption ne sont pas modifiés par la prise de nourriture.

Distribution chez les sujets normorénaux :

- Après prise unique de 200, 400 ou 800 mg de pivmécillinam, la concentration sérique maximale en mécillinam, atteinte après environ 60 min, est respectivement de 2 à 3, 4 à 5, 6 à 8 µg/ml et elle reste supérieure à 1 µg/ml pendant respectivement 2, 3 à 4 et 4 à 5 heures.
- La demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure (mesurée par voie microbiologique).
- Diffusion humorale et tissulaire :
  La diffusion est très importante dans le foie, les reins, la prostate et plus particulièrement dans la bile et les urines où elle dépasse très largement les CMI des germes sensibles (respectivement plus de 10 fois et plus de 50 fois).
  La diffusion est faible dans le liquide céphalorachidien.
  Le passage à travers le placenta est faible.
  La concentration est pratiquement nulle dans le lait à dose thérapeutique.
  A forte posologie, de faibles quantités de mécillinam passent dans le lait maternel.
- La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 10 à 15 %.

Biotransformation :

Le bioprécurseur pivmécillinam est complètement hydrolysé en mécillinam au moment de l'absorption. On a identifié dans l'urine 4 métabolites du mécillinam représentant environ 20 % de la dose administrée : un seul possède une activité antibiotique.

Élimination :

Le mécillinam est excrété principalement dans les urines, mais aussi dans la bile et, de là, dans les fèces. Après administration orale de 200 ou 400 mg de pivmécillinam, on obtient dans les 6 premières heures des concentrations urinaires respectivement de 70 et 120 µg/ml. Dans les 6 heures qui suivent l'administration, on retrouve dans l'urine environ 40-45 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée.

Chez les insuffisants rénaux, le délai d'apparition et la hauteur du pic sérique sont augmentés mais toutefois pas dans des proportions aussi fortes que le laisserait prévoir la diminution de la clairance de la créatinine ; ce phénomène est dû à une augmentation compensatrice de l'élimination biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937993050 (1981, RCP rév 11.04.17).

Prix : 4,93 € (12 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Traitement des infections urinaires communautaires uniquement en cas de cystite aiguë simple de la femme ». Collect.

LEO Pharma

2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux

Tél : 01 30 14 40 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

SELINCRO ®

nalméfène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 18 mg (ovale, biconvexe, de 6,0 x 8,75 mm, portant un « S » gravé sur l'une des faces ; blanc) : Étui de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nalméfène chlorhydrate dihydraté

exprimé en nalméfène .... 18,06 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, lactose anhydre, crospovidone type A, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : lactose (60,68 mg/cp).

DC INDICATIONS

Selincro est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (cf Pharmacodynamie), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

Le traitement par Selincro doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Selincro doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

A la visite initiale, le statut clinique du patient, son niveau de dépendance à l'alcool, et son niveau de consommation d'alcool doivent être évalués (sur la base des déclarations du patient). Ensuite, le patient renseignera sa consommation d'alcool pendant environ deux semaines.

Puis, si le patient a maintenu une consommation d'alcool à haut risque (cf Pharmacodynamie) pendant cette période de deux semaines, Selincro sera initié en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Dans les études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 4 premières semaines. La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre un traitement pharmacologique devront être évaluées régulièrement (par exemple mensuellement, cf Pharmacodynamie). Le médecin doit continuer d'évaluer la réduction de la consommation d'alcool, ainsi que les progrès du patient sur son fonctionnement global, l'observance au traitement et les effets indésirables potentiels. Les données des études cliniques contrôlées et randomisées de Selincro ont été étudiées sur une période de 6 à 12 mois. La prudence est conseillée lorsque Selincro est prescrit pour une période de plus d'un an.

Selincro doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin : chaque jour où il perçoit le risque de boire de l'alcool, la prise de Selincro doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de Selincro, il devra prendre un comprimé dès que possible.

La dose maximale de Selincro est de 1 comprimé par jour. Selincro peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).

Populations spéciales :

- Personnes âgées (⩾ 65 ans) : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez cette population de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité de Selincro chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Selincro doit être administré par voie orale. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être divisé ni écrasé, car le nalméfène peut provoquer une réaction cutanée lorsqu'il se trouve au contact direct de la peau (cf Sécurité préclinique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients traités par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes [comme la méthadone] ou des agonistes partiels [comme la buprénorphine]) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Patients actuellement dépendants aux opioïdes ou ayant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes.
- Patients présentant des symptômes aigus du syndrome de sevrage aux opioïdes.
- Patients pour lesquels une consommation récente d'opioïdes est suspectée.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh).
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire estimée [TFGe] < 30 mL/min/1,73 m^2).
- Patient ayant un antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool (incluant hallucinations, convulsions et *delirium tremens*).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Selincro n'est pas destiné aux patients dont l'objectif thérapeutique est une abstinence immédiate. La réduction de la consommation d'alcool est un objectif intermédiaire sur la voie de l'abstinence.

Administration d'opioïdes :

Lorsque des opioïdes doivent être administrés en urgence à un patient sous Selincro, la quantité d'opioïdes pour obtenir l'effet désiré peut, si nécessaire, être plus importante que d'habitude. Dans ce cas, le patient doit être étroitement surveillé, notamment les symptômes de dépression respiratoire résultant de l'administration d'opioïdes et toutes autres réactions indésirables.

En cas de nécessité d'administrer des opioïdes en urgence, la dose d'opioïdes devra toujours être déterminée au cas par cas. Lorsque des doses inhabituellement élevées sont requises, une surveillance étroite du patient devra être instaurée.

Selincro devra être interrompu pendant la semaine qui précède une administration prévue d'opioïdes, par exemple en cas d'utilisation possible d'analgésiques opioïdes lors d'une intervention chirurgicale programmée.

Le prescripteur doit prévenir les patients qu'il est important d'informer leur professionnel de santé de la dernière prise de Selincro en cas de nécessité d'utilisation d'opioïdes.

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de médicaments contenant des opioïdes (par exemple, des médicaments contre la toux, des analgésiques opioïdes [cf Interactions]).

Comorbidités :

- Troubles psychiatriques : des effets psychiatriques ont été rapportés dans les études cliniques (cf Effets indésirables). En cas de survenue de symptômes psychiatriques non liés à l'initiation du traitement par Selincro, ou persistants, d'autres causes de ces symptômes devront alors être recherchées par le prescripteur et la poursuite du traitement par Selincro devra être réévaluée.
  Selincro n'a pas été étudié chez des patients atteints de troubles psychiatriques instables. Il convient d'être prudent lors de la prescription de Selincro chez des patients atteints d'une pathologie psychiatrique en cours, comme un trouble dépressif majeur.
- Troubles convulsifs : les données sont limitées chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, y compris les convulsions liées au sevrage alcoolique.
  La prudence est recommandée lorsqu'un traitement visant à réduire la consommation d'alcool est initié chez ces patients.
- Insuffisance rénale ou hépatique : Selincro est majoritairement métabolisé par le foie et principalement excrété dans les urines. Il convient donc d'être prudent lors de la prescription de Selincro chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée ou d'une insuffisance rénale légère ou modérée, par exemple par des contrôles plus fréquents.
  La prudence est recommandée si Selincro est prescrit à des patients présentant un taux d'ALAT ou d'ASAT élevé (> 3 fois la limite supérieure de la normale, LSN) car ces patients n'ont pas été inclus dans les études du programme de développement clinique.

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Les données cliniques sur l'utilisation de Selincro chez des patients dépendants à l'alcool âgés de plus de 65 ans sont limitées.

La prudence est recommandée lorsque Selincro est prescrit chez des patients âgés de plus de 65 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Autres :

La prudence est recommandée lorsque Selincro est coadministré avec un inhibiteur puissant de l'UGT2B7 (cf Interactions).

Lactose :

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse *in vivo* n'a été réalisée.

Sur la base d'études *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue entre le nalméfène, ou ses métabolites, et des médicaments administrés en association, métabolisés par les enzymes CYP450 et UGT les plus courantes ou les transporteurs de membrane.

L'association avec des médicaments puissants inhibiteurs de l'enzyme UGT2B7 (par exemple, diclofénac, fluconazole, acétate de médroxyprogestérone, acide méclofénamique) peut significativement augmenter l'exposition au nalméfène. Des conséquences sont peu probables lors d'une utilisation occasionnelle. Mais si un traitement concomitant à long terme est initié avec un inhibiteur puissant de l'UGT2B7, une augmentation potentielle de l'exposition au nalméfène ne peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Inversement, l'administration concomitante d'un inducteur de l'UGT (par exemple, dexaméthasone, phénobarbital, rifampicine, oméprazole) peut potentiellement induire des concentrations plasmatiques infrathérapeutiques de nalméfène.

Lorsque Selincro est associé à des agonistes opioïdes (par exemple, certains types de médicaments contre la toux et le rhume, certains médicaments antidiarrhéiques ainsi que les analgésiques opioïdes), ceux-ci peuvent ne pas être efficaces.

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement pertinente entre le nalméfène et l'alcool. Une légère diminution des fonctions cognitives et psychomotrices semble survenir après l'administration de nalméfène. Cependant, l'effet de l'association de nalméfène et d'alcool n'excède pas la somme des effets de chacune des substances prises séparément.

Une prise simultanée d'alcool et de Selincro n'empêche pas les conséquences d'une intoxication aiguë à l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas ou peu de données concernant la prise de nalméfène chez la femme enceinte (moins de 300 grossesses).

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.

L'utilisation de Selincro n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques provenant des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du nalméfène et de ses métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si le nalméfène est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

Il est nécessaire de décider s'il convient d'arrêter l'allaitement, d'arrêter le traitement par Selincro ou de s'abstenir d'instaurer un traitement par Selincro, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Selincro pour la mère.

FÉCONDITÉ :

Dans les études de fécondité chez le rat, aucun effet du nalméfène n'a été observé sur les paramètres de fertilité, de reproduction, de gestation ni sur le sperme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets du nalméfène sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Selincro peut provoquer des effets indésirables tels que nausées, vertiges, insomnies et céphalées. La majorité de ces effets étaient légers ou modérés, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée.

Selincro n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Plus de 3000 patients ont été exposés au nalméfène au cours des études cliniques. Dans l'ensemble, le profil de sécurité semble cohérent dans toutes les études cliniques qui ont été conduites.

Les fréquences des effets indésirables du tableau 1 ont été calculées sur la base de trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients présentant une dépendance à l'alcool (1144 patients exposés à Selincro et 797 exposés au placebo).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée.

Des états confusionnels et, rarement, des hallucinations ou dissociation ont été rapportés dans les études cliniques. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée (de quelques heures à quelques jours). La plupart des effets indésirables ont disparu au cours de la poursuite du traitement et ne sont pas réapparus lors de la poursuite du traitement. Comme ces effets étaient généralement de courte durée, ils pouvaient mimer une psychose alcoolique, un syndrome de sevrage alcoolique ou un trouble psychiatrique comorbide.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables :

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : fréquences des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Troubles du sommeil, état confusionnel, impatiences, baisse de la libido (incluant perte de libido)
Fréquence indéterminée	Hallucinations (incluant hallucinations auditives, tactiles, visuelles et somatiques), dissociation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensation de vertige, céphalée
Fréquent	Somnolence, tremblements, perturbation de l'attention, paresthésie, hypoesthésie
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose

Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Contractures musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie, malaises, sensation d'état anormal
Investigations	
Fréquent	Perte de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans une étude menée chez des patients diagnostiqués comme étant des joueurs pathologiques, des doses de nalméfène allant jusqu'à 90 mg par jour pendant 16 semaines ont été étudiées. Dans une étude chez des patients atteints de cystite interstitielle, 20 patients ont reçu 108 mg/jour de nalméfène pendant plus de 2 ans. Il a été rapporté qu'une prise unique de 450 mg de nalméfène n'a pas entraîné de modification de la pression artérielle, du rythme cardiaque, du rythme respiratoire ni de la température corporelle.
Il n'a pas été observé de modification des effets indésirables dans ce contexte ; cependant, les données sont limitées.
La prise en charge d'un surdosage repose sur une surveillance et un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool (code ATC : N07BB05).
Mécanisme d'action :
Le nalméfène est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ, δ et κ :
- Des études *in vitro* ont démontré que le nalméfène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ, et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ.
- Des études *in vivo* ont démontré que le nalméfène réduit la consommation d'alcool, probablement en modulant les fonctions corticomésolimbiques.

Des données provenant des études non cliniques, des études cliniques et de la littérature ne suggèrent aucune forme de dépendance ou de consommation abusive éventuelle avec Selincro.
Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité de Selincro sur la réduction de la consommation d'alcool chez des patients présentant une dépendance à l'alcool (DSM-IV) a été évaluée dans deux études d'efficacité. Les patients présentant des antécédents de *delirium tremens*, d'hallucinations, de convulsions, de comorbidités psychiatriques significatives ou d'anomalies significatives de la fonction hépatique, ainsi que ceux présentant des symptômes de sevrage significatifs à la visite de sélection ou à la visite de randomisation, étaient exclus. A la visite de sélection, la majorité (80 %) des patients inclus présentaient une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS) ; 65 % d'entre eux ont maintenu une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé entre la sélection et la randomisation.
Les deux études étaient randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, et contrôlées *versus* placebo. Après 6 mois de traitement, les patients ayant reçu Selincro ont été à nouveau randomisés pour recevoir le placebo ou Selincro pendant une période supplémentaire de 1 mois. L'efficacité de Selincro a été également évaluée dans une étude à 1 an, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, et contrôlée *versus* placebo. Au total, les études incluaient 1941 patients, dont 1144 traités par Selincro 18 mg selon un schéma posologique dépendant des besoins du patient.
Lors de la visite initiale, l'état clinique, la situation sociale et le mode de consommation d'alcool des patients ont été évalués (sur la base des déclarations du patient). A la randomisation, qui avait lieu 1 à 2 semaines après, le niveau de risque de consommation d'alcool était réévalué et le traitement par Selincro était initié en même temps qu'un suivi psychosocial (BRENDA) axé sur l'observance au traitement et la réduction de la consommation d'alcool. Le traitement qui était prescrit en fonction des besoins du patient a entraîné une prise de Selincro en moyenne un jour sur deux.
L'efficacité de Selincro a été mesurée sur deux critères principaux d'évaluation : la modification, entre l'état initial et 6 mois, du nombre de jours de consommation excessive par mois (HDD : *Heavy Drinking Days*) et la modification, entre l'état initial et 6 mois, de la consommation totale d'alcool par jour (TAC : *Total Alcohol Consumption*). Un jour de consommation excessive (HDD) a été défini comme un jour au cours duquel la consommation d'alcool était ⩾ 60 g d'alcool pur chez l'homme et ⩾ 40 g chez la femme.
Une réduction significative du nombre de HDD et de la TAC, observée chez certains patients entre la sélection et la randomisation, a été due à des effets non pharmacologiques.
Dans les études 1 (n = 579) et 2 (n = 655), respectivement 18 % et 33 % de la population totale a considérablement réduit sa consommation d'alcool entre la sélection et la randomisation. Parmi les patients présentant une consommation à risque élevé ou très élevé à l'état initial, 35 % se sont améliorés grâce à l'intervention non pharmacologique entre la sélection et la randomisation. A la randomisation, ces patients consommaient une quantité d'alcool si faible qu'il ne restait qu'une possibilité limitée d'amélioration supplémentaire (effet plancher). Ainsi, les patients qui maintenaient un niveau de consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé à la randomisation ont été définis *a posteriori* comme la population cible. Dans cette population *post-hoc*, l'effet du traitement était plus important que dans la population totale.
L'efficacité et la pertinence clinique de Selincro ont été analysées chez des patients présentant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé aux visites de sélection et de randomisation. A l'état initial, les patients présentaient en moyenne 23 HDD par mois (11 % des patients présentaient moins de 14 HDD par mois) et consommaient 106 g d'alcool/jour. La majorité des patients avaient un niveau de dépendance à l'alcool faible (55 % avaient un score entre 0 et 13) ou intermédiaire (36 % avaient un score entre 14 et 21) selon l'Échelle de dépendance à l'alcool.
Analyse d'efficacité post-hoc chez les patients ayant maintenu une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé à la randomisation :
Dans l'étude 1, la proportion de patients étant sortis de l'étude était supérieure dans le groupe Selincro par rapport au groupe placebo (respectivement 50 % *versus* 32 %). Le nombre de HDD était de 23 jours/mois à l'état initial dans le groupe Selincro (n = 171) ainsi que dans le groupe placebo (n = 167). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, le nombre de HDD était de 9 jours/mois dans le groupe Selincro (n = 85) et de 14 jours/mois dans le groupe placebo (n = 114). La TAC était de 102 g/jour à l'état initial dans le groupe Selincro (n = 171) et de 99 g/jour à l'état initial dans le groupe placebo (n = 167). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, la TAC était de 40 g/jour dans le groupe Selincro (n = 85) et de 57 g/jour dans le groupe placebo (n = 114).
Dans l'étude 2, la proportion de patients sortis de l'étude était supérieure dans le groupe Selincro par rapport au groupe placebo (respectivement 30 % *versus* 28 %). Le nombre de HDD était de 23 jours/mois à l'état initial dans le groupe Selincro (n = 148) et de 22 jours/mois à l'état initial dans le groupe placebo (n = 155). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, le nombre de HDD était de 10 jours/mois dans le groupe Selincro (n = 103) et de 12 jours/mois dans le groupe placebo (n = 111). La TAC était de 113 g/jour à l'état initial dans le groupe Selincro (n = 148) et de 108 g/jour à l'état initial dans le groupe placebo (n = 155). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 6 mois étaient disponibles, la TAC était de 44 g/jour dans le groupe Selincro (n = 103) et de 52 g/jour dans le groupe placebo (n = 111).
L'analyse des répondeurs des données poolées des 2 études est présentée dans le tableau 2.
Tableau 2 : résultats de l'analyse poolée des répondeurs chez les patients présentant une consommation à risque élevé ou très élevé à l'état initial et à la randomisation

Réponse[a]	Placebo	Nalméfène	Odds Ratio (IC 95 %)	p
TAC R70[b]	19,9 %	25,4 %	1,44 (0,97 ; 2,13)	0,067
0-4 HDD[c]	16,8 %	22,3 %	1,54 (1,02 ; 2,35)	0,040

a) L'analyse a considéré les patients sortis de l'étude comme non répondeurs.
b) Réponse : réduction ⩾ 70 % de la TAC à 6 mois par rapport à l'état initial (périodes de 28 jours).
c) Réponse : 0 à 4 HDD/mois à 6 mois (périodes de 28 jours).

Des données limitées sont disponibles jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.
Étude à un an :
Cette étude a inclus un total de 665 patients. Cinquante deux pour cent (52 %) de ces patients avaient une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé à l'état initial. Parmi eux, 52 % (représentant 27 % de la population totale) ont maintenu un niveau de risque élevé ou très élevé à la randomisation. Dans cette population cible *post-hoc*, un plus grand nombre de patients est sorti de l'étude dans le groupe recevant Selincro (45 %) que dans le groupe recevant du placebo (31 %). A l'état initial, le nombre de HDD était de 19 jours/mois dans le groupe Selincro (n = 141) et de 19 jours/mois à l'état initial dans le groupe placebo (n = 42). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 1 an étaient disponibles, le nombre de HDD était de 5 jours/mois dans le groupe Selincro (n = 78) et de 10 jours/mois dans le groupe placebo (n = 29). La TAC était de 100 g/jour à l'état initial dans le groupe Selincro (n = 141) et de 101 g/jour à l'état initial dans le groupe placebo (n = 42). Pour les patients ayant poursuivi l'étude et pour lesquels des données d'efficacité à 1 an étaient disponibles, la TAC était de 24 g/jour dans le groupe Selincro (n = 78) et 47 g/jour dans le groupe placebo (n = 29).
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Selincro dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la dépendance à l'alcool (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le nalméfène est rapidement absorbé après une administration orale unique de 18,06 mg, avec une concentration maximale (C_{max}) de 16,5 ng/mL après environ 1,5 heure et une aire sous la courbe (AUC) de 131 ng x h/mL.
La biodisponibilité orale absolue du nalméfène est de 41 %. L'administration d'aliments à forte teneur en matières grasses augmente l'AUC de 30 % et la concentration maximale (C_{max}) de 50 %. Le temps nécessaire pour parvenir à la concentration maximale (tmax) est retardé de 30 min (le tmax est de 1,5 heure). On considère qu'il est peu probable que cette modification soit cliniquement pertinente.
Distribution :
Le taux de fixation moyen de nalméfène aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. Le volume estimé de la distribution (Vd) est d'environ 3200 L.
Les taux de fixation obtenus par une étude TEP après l'administration d'une dose quotidienne unique et d'une dose répétée de 18,06 mg de nalméfène, se situent entre 94 % et 100 % dans les trois heures après l'administration de la dose, ce qui suggère que le nalméfène traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.
Biotransformation :
Après une administration orale, le nalméfène est rapidement métabolisé en un métabolite principal : nalméfène-3-O-glucuronide. L'enzyme UGT2B7 est principalement responsable de cette métabolisation, les enzymes UGT1A3 et UGT1A8 étant des contributeurs mineurs. Une faible proportion du nalméfène est métabolisée en nalméfène-3-O-sulfate par sulfatation et en nornalméfène par le CYP3A4/5. Le nornalméfène est ensuite métabolisé en nornalméfène-3-O-glucuronide et en nornalméfène-3-O-sulfate. Les métabolites sont considérés comme ayant une activité pharmacologique non significative sur les récepteurs opioïdes chez l'homme, excepté le nalméfène-3- O-sulfate qui a une activité comparable à celle du nalméfène. Toutefois, le nalméfène-3-O-sulfate est présent à des concentrations inférieures à 10 % par rapport à celle du nalméfène ; on considère donc qu'il est fortement improbable qu'il soit un contributeur majeur à l'effet pharmacologique du nalméfène.
Élimination :
Le métabolisme par glucuronoconjugaison est le mécanisme principal de la clairance du nalméfène ; l'élimination du nalméfène et de ses métabolites se faisant principalement par voie rénale. 54 % de la dose totale est excrétée dans les urines sous forme de nalméfène-3-O-glucuronide, alors que le nalméfène et ses autres métabolites sont présents dans les urines en quantités inférieures à 3 % chacun. La clairance orale du nalméfène (Cl) a été estimée à 169 L/h et la demi-vie terminale a été estimée à 12,5 heures.
A partir des données de distribution, de métabolisme et d'excrétion, il apparaît que le nalméfène présente un coefficient d'extraction hépatique élevé.
Linéarité/non-linéarité :
Le nalméfène présente un profil pharmacocinétique linéaire indépendant de la dose à des posologies allant de 18,06 mg à 72 mg, avec une augmentation de la C_{max} de 4,4 fois et de l'$AUC_{0\text{-}tau}$ de 4,3 fois (à l'état d'équilibre ou proche de l'équilibre).
Le profil pharmacocinétique de nalméfène ne présente pas de différences importantes selon le sexe, l'âge, ou l'origine ethnique.
Toutefois, la surface corporelle semble affecter la clairance du nalméfène à un faible degré (la clairance augmente avec l'augmentation de la surface corporelle), mais on considère qu'il est peu probable que cela soit cliniquement pertinent.
Insuffisance rénale :
Une administration orale unique de 18,06 mg de nalméfène à des patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, classée en utilisant le taux de filtration glomérulaire estimé, a entraîné une augmentation de l'exposition au nalméfène par rapport à celle des sujets sains. Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'AUC du nalméfène était 1,1 fois, 1,4 fois et 2,4 fois plus élevée, respectivement. De plus, la C_{max} et la demi-vie d'élimination du nalméfène étaient jusqu'à 1,6 fois supérieures chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Aucune modification cliniquement significative de la t_{max} n'a été observée dans aucun des groupes. Pour le principal métabolite inactif, le nalméfène-3-O-glucuronide, l'AUC et la C_{max} étaient jusqu'à 5,1 fois et 1,8 fois plus élevées, respectivement, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients en insuffisance hépatique légère ou modérée recevant une dose unique de nalméfène 18,06 mg, il a été observé que l'AUC était supérieure par rapport à celle des sujets sains. Chez les patients en insuffisance hépatique légère, l'AUC a augmenté de 1,5 fois et la clairance orale a diminué d'environ 35 %. Chez les patients en insuffisance hépatique modérée, l'AUC a augmenté de 2,9 fois et la C_{max} de 1,7 fois, alors que la clairance orale a diminué d'environ 60 %. Il n'a été observé aucune modification cliniquement pertinente du t_{max} ou de la demi-vie d'élimination dans aucun des groupes. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration orale de nalméfène chez des patients insuffisants hépatiques sévères (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Personnes âgées :
Aucune étude spécifique avec une posologie orale chez des patients de plus de 65 ans n'a été conduite. Une étude en administration IV a montré des modifications pertinentes de la pharmacocinétique chez les personnes âgées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il a été démontré que le nalméfène entraîne une sensibilisation cutanée lors de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris après une application topique.
Les études chez l'animal ne montrent pas d'effets nocifs directs sur la fertilité, la gestation, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal.
Dans une étude de toxicité du développement embryo-fœtal chez le lapin, des effets sur les fœtus en termes de réduction du poids fœtal et de retard de l'ossification, mais sans anomalie majeure, ont été observés. L'aire sous la courbe à la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* : dose sans effet toxique observable) pour ces effets était inférieure à celle observée chez l'Homme à la posologie clinique recommandée.
Dans des études de toxicité pré et postnatale chez les rats, une augmentation des mort-nés et une diminution de la viabilité postnatale ont été observées. Ces effets étaient considérés comme des effets indirects liés à la toxicité chez la mère.
Des études chez le rat ont démontré une excrétion du nalméfène ou de ses métabolites dans le lait.
Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. Ces données proviennent des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité ou de potentiel cancérigène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/12/815/007 ; CIP 3400930008263 (2013, RCP rév 18.11.16).
Prix : 49,25 € (14 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

SELOKEN ® 100
SELOKEN ® LP 200
métoprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Seloken 100 :
Comprimé sécable à 100 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Seloken LP 200 :
Comprimé à libération prolongée à 200 mg (ovale ; de 7 mm x 13 mm ; présentant une barre de cassure* sur les deux faces et gravé A/MD sur une face ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquette thermoformée.
* La barre de cassure est présente uniquement pour casser le comprimé afin de faciliter la déglutition, et ne divise pas le comprimé en deux doses égales.

COMPOSITION
Seloken 100 : *p cp*
Métoprolol (DCI) tartrate .... 100 mg
Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, acide silicilique colloïdal, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Seloken LP 200 : *p cp*
Métoprolol (DCI) tartrate .... 200 mg
Excipients : silicate d'aluminium, stéarate de magnésium, éthylcellulose 10 cP, hypromellose 6 cP, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171), paraffine.

DC INDICATIONS

Seloken 100 et Seloken LP 200 :
- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

Seloken 100 :
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité).
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires).
- Manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque.

Seloken LP 200 :
- Traitement de fond de la migraine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension artérielle :
- 1 à 2 comprimés sécables à 100 mg par jour en 1 ou 2 prises (soit 100 à 200 mg), seul ou associé ;

ou :
- 1 comprimé LP à 200 mg le matin, seul ou associé.

La posologie sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle ; elle pourra être diminuée à 50 mg/jour ou augmentée.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort :
Le traitement est initié à la dose de 50 à 100 mg par jour, en 1 à 2 prises, posologie éventuellement augmentée à intervalles hebdomadaires, en fonction de la réponse clinique.

Traitement au long cours après infarctus du myocarde :
1 à 2 comprimés sécables à 100 mg par jour (soit 100 à 200 mg) en 2 ou 3 prises.

Troubles du rythme :
En général, 1 à 2 comprimés sécables à 100 mg par jour (soit 100 à 200 mg) en 2 ou 3 prises. Une posologie de ½ comprimé sécable à 100 mg par jour (soit 50 mg) pourra être utilisée.

Éréthisme cardiaque :
½ à 1 comprimé sécable à 100 mg par jour.

Traitement de fond de la migraine :
La dose usuelle est de 1 comprimé LP à 200 mg par jour ; chez certains patients, une posologie de 1 comprimé à 100 mg par jour peut suffire.

CTJ : 0,06 à 0,22 € (½ à 2 cp séc à 100 mg/jour) ; 0,21 à 0,22 € (cp LP à 200 mg).

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés seront avalés pendant ou juste après les repas, la prise alimentaire augmentant la biodisponibilité du métoprolol.
Seloken LP à 200 mg : Les comprimés ne doivent être ni écrasés ni croqués.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45 à 50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au métoprolol.
- Antécédent de réaction anaphylactique.

Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le diltiazem, le fingolimod et le vérapamil (cf Interactions) et au cours de l'allaitement.
Seloken 100 : en raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Arrêt du traitement : le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
  Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.
  En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.
- Insuffisance cardiaque : chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le métoprolol sera administré à très faibles doses, progressivement croissantes, et sous surveillance médicale stricte.
- Bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Angor de Prinzmetal : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
- Troubles artériels périphériques : chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
- Phéochromocytome : l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
- Sujet âgé : le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Insuffisance hépatique :
  Cirrhose : la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter par diminution de la clairance.
  En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).
- Sujet diabétique :
  Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.
  Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale :
  Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

  L'initiation en période péri-opératoire de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée. En effet, une augmentation du risque de bradycardies, d'hypotension et d'accident vasculaire cérébral, incluant la mise en jeu du pronostic vital chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, a été observée dans des essais thérapeutiques.
- Thyrotoxicose : les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
- Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, de la digoxine, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Déconseillées :
- Diltiazem, vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.
  En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Cinacalcet : augmentation des concentrations plasmatiques de métroprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métroprolol pendant le traitement par cinacalcet.
- Darifénacine : augmentation des concentrations plasmatiques de métroprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métroprolol pendant le traitement par darifénacine.
- Duloxétine : augmentation des concentrations plasmatiques de métroprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métroprolol pendant le traitement par la duloxétine.
- Fluoxétine, paroxétine : risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la fluoxétine ou la paroxétine. Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la fluoxétine ou la paroxétine, et après son arrêt.
- Insuline, glinides, gliptines, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne : avec la lidocaïne par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Substances susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacide et charbon : diminution de l'absorption digestive du métoprolol. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Dérivés nitres et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole : avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration du risque d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Phénobarbital (et par extrapolation, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
En général, les bêtabloquants diminuent la perfusion du placenta. Ceci a été associé à un retard de croissance, des morts intra-utérines, des avortements et des accouchements prématurés. De ce fait, il est conseillé d'instaurer une surveillance de la mère et de l'enfant chez les femmes enceintes traitées par le métoprolol.
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.
Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :
Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique).
La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêtabloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de vertiges ou de sensation de fatigue pouvant se produire occasionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés après l'administration de Seloken sont : asthénie, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort.

Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables observés après l'administration de Seloken dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.
Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des effets indésirables	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertige, céphalée
Rare	Paresthésie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Crampe musculaire
Très rare	Arthralgie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation
Peu fréquent	Vomissement
Rare	Bouche sèche
Très rare	Dysgueusie, fibrose rétropéritonéale

Affections hépatobiliaires	
Rare	Enzyme hépatique augmentée
Très rare	Hépatite
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, sévère le cas échéant, hypotension orthostatique, palpitations
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, douleur précordiale, choc cardiogénique chez les patients présentant un infarctus du myocarde *
Rare	Ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), arythmie cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Froideur des extrémités
Peu fréquent	Œdème
Rare	Syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante
Très rare	Gangrène chez des patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères, accident vasculaire cérébral (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, somnolence, insomnie, cauchemar
Rare	Nervosité, anxiété
Très rare	Amnésie/atteinte de la mémoire, confusion, hallucination
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Impuissance
Très rare	Maladie de La Peyronie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées incluant des éruptions maculopapuleuses et vésiculaires, urticaire, prurit, eczéma, psoriasis, éruption lichénoïde, hyperhidrose
Rare	Alopécie
Très rare	Exacerbation d'un psoriasis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), réaction de photosensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée d'effort
Peu fréquent	Bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Rhinite
Affections oculaires	
Rare	Défauts visuels, sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Acouphènes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie, poids augmenté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement

* La fréquence plus élevée de 0,4 % par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46000 patients présentant un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3 % dans le groupe métoprolol et de 1,9 % dans le groupe placebo dans le sous-groupe des patients présentant un indice de risque de choc faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes de surdosage peuvent inclure une hypotension, une insuffisance cardiaque, une bradycardie et une bradyarythmie, des troubles de la conduction cardiaque et un bronchospasme.

Conduite à tenir :
Les soins doivent être dispensés dans un établissement permettant une prise en charge, une surveillance et un encadrement approprié.
Si nécessaire, un lavage gastrique et/ou du charbon actif peuvent être administrés.
De l'atropine, des stimulants adrénergiques ou un pacemaker peuvent être utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.
L'hypotension, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'arrêt cardiaque doivent être traités avec une expansion volémique convenable, un bolus de glucagon (si nécessaire, suivi d'une perfusion de glucagon), une administration intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, des agonistes des récepteurs α1 si présence d'une vasodilatation. Une administration intraveineuse de Ca2+ peut également être considérée.
Le bronchospasme peut généralement être traité par des bronchodilatateurs.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquants sélectifs (code ATC : C07AB02 ; C : système cardiovasculaire).
Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- une activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- un effet antiarythmique,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Administré par voie orale, le métoprolol est rapidement résorbé ; la biodisponibilité est comprise entre 40 et 50 % et augmente avec la prise alimentaire. L'effet de premier passage hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 1 à 2 heures environ.
Métabolisme : Environ 10 % du métoprolol est transformé au niveau hépatique en un métabolite, l'alpha-hydroxy-métoprolol. Celui-ci est 10 fois moins actif que la molécule mère.
Distribution :
Le volume de distribution est de 5,5 l/kg.
Le métoprolol passe la barrière hémato-encéphalique.
Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique du métoprolol est comprise entre 2,5 et 5 heures.
Le métoprolol est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites (95 %).
Populations à risque :
- Insuffisance rénale : elle ne nécessite pas d'ajustement posologique.
- Insuffisance hépatique : il peut être nécessaire de réduire la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sujet âgé : les faibles variations cinétiques n'imposent pas d'ajustement posologique.
- Grossesse : le métoprolol passe dans le placenta. Le rapport moyen des concentrations sang du cordon/sang maternel de métoprolol est égal à 1.
- Allaitement : le métoprolol est excrété dans le lait maternel ; le rapport moyen des concentrations lait maternel/sang maternel est de 3,7.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Seloken LP 200 :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de l'humidité et à température inférieure à 30 °C.
Seloken 100 :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937150309 (1979, RCP rév 19.10.16) 30 cp séc à 100 mg.
3400937225212 (2005, RCP rév 19.10.16) 30 cp LP à 200 mg.
3400937225441 (2005, RCP rév 19.10.16) 90 cp LP à 200 mg.
Prix : 3,33 € (30 comprimés sécables à 100 mg).
6,67 € (30 comprimés LP à 200 mg).
18,87 € (90 comprimés LP à 200 mg).
Seloken 100 : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,90 € (30 cp séc). Collect.
Seloken LP 200 : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

Les médicaments
sous surveillance renforcée
sont identifiables
par le picto ▼
en haut de monographie

SELOZOK® LP

succinate de métoprolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 23,75 mg (oblong ; de 5,5 mm x 10,5 mm ; avec une barre de sécabilité* des deux côtés et gravé A/β d'un côté ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 95 mg (rond ; avec un diamètre de 10 mm ; avec une barre de cassure* et gravé A/mS d'un côté ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.
* La barre de cassure est présente uniquement pour casser le comprimé afin de faciliter la déglutition, et ne divise pas le comprimé en doses égales.
Comprimé pelliculé à libération prolongée à 190 mg (oblong ; de 8,5 mm x 17 mm, avec une barre de cassure* et gravé A/mY d'un côté ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.
* La barre de cassure est présente uniquement pour casser le comprimé afin de faciliter la déglutition, et ne divise pas le comprimé en doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Métoprolol (DCI) succinate	23,75 mg
ou	95 mg
ou	190 mg

Excipients (communs) : éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, silice, stéarylfumarate de sodium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 6000, paraffine solide, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection ⩽ 40 %) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et, le plus souvent, des digitaliques.
Dans l'étude MERIT-HF menée chez des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère, le succinate de métoprolol a permis de réduire la mortalité à un an de 34 %, IC 95 % [19-47 %] : cf Pharmacodynamie.
Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans :
Traitement de l'hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des quatre dernières semaines. Ils doivent être traités par un IEC à dose optimale et un diurétique, et, le plus souvent, par des digitaliques, avant l'administration du succinate de métoprolol. Ce traitement ne doit pas avoir été significativement modifié au cours des deux dernières semaines.
Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque.
Les comprimés de succinate de métoprolol doivent être administrés en une prise par jour.
Ils doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent être ni croqués ni écrasés.
Le traitement par succinate de métoprolol doit être débuté par une période de titration, selon le schéma décrit ci-dessous.
L'initiation du traitement doit être instaurée en consultation, afin d'exercer une surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures (en particulier surveillance de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Au cours des deux premières semaines, la posologie initiale recommandée est de 1 comprimé de Selozok 23,75 mg par jour (dose de départ pour les patients en classe II de la NYHA).
Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, il est préconisé d'initier le traitement par un demi-comprimé à 23,75 mg par jour au cours de la première semaine, puis d'augmenter à 1 comprimé à 23,75 mg en cas de bonne tolérance.
Si le médicament est bien toléré, la posologie sera par la suite doublée toutes les deux semaines (après évaluation de la tolérance du palier précédent), jusqu'à une dose cible maximale de 190 mg en une prise par jour (ou la plus forte dose tolérée).
CTJ : 0,33 à 0,66 €.
La posologie maximale recommandée est de 190 mg une fois par jour.
L'apparition d'effets indésirables chez certains patients peut empêcher l'administration de la dose maximale recommandée. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement. En cas de nécessité, le traitement peut être interrompu, et réinstauré éventuellement.
Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance au médicament, il est recommandé de diminuer la dose de succinate de métoprolol, voire d'arrêter immédiatement le traitement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, de décompensation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculoventriculaire). Adapter également, si nécessaire, les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.
Le renouvellement pourra être effectué en consultation non spécialisée, lorsque la dose maximale tolérée aura été établie et si le patient ne se déstabilise pas.
Le traitement d'entretien après la phase de titration nécessite une surveillance identique à celle de tout patient souffrant d'insuffisance cardiaque. Le traitement doit être prolongé en situation stable. L'aggravation de l'état justifie le recours au médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque.
Insuffisance rénale ou hépatique :
On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du succinate de métoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.
Sujets âgés :
Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque par le succinate de métoprolol chez les patients âgés de plus de 80 ans.
Population pédiatrique :
Enfants et adolescents :
Traitement de l'insuffisance cardiaque :
Aucune donnée n'étant disponible avec le succinate de métoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez l'enfant, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable.
Traitement de l'hypertension artérielle :
La posologie initiale recommandée de Selozok chez les patients hypertendus âgés de ⩾ 6 ans est de 0,48 mg/kg. La dose finale administrée en milligrammes doit correspondre à la plus proche approximation de la dose calculée en mg/kg.
Chez les patients ne répondant pas à la dose de 0,48 mg/kg, la posologie peut être augmentée à 0,95 mg/kg, tout en n'excédant pas 47,5 mg - correspondant à 2 comprimés de Selozok 23,75 mg.
Chez les patients ne répondant pas à 0,95 mg/kg, la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose quotidienne maximale de 1,9 mg/kg. Des doses supérieures à 190 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.
L'efficacité et la sécurité d'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de Selozok n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :
- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés (non appareillés).
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie définie par une fréquence cardiaque inférieure à 50-55 battements par minute avant le début du traitement.
- Hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg).
- Asthme sévère, ou bronchopneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères.
- Troubles artériels périphériques et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- En cas d'association aux antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne), au vérapamil (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique) est indispensable avant de commencer le traitement par succinate de métoprolol.
L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de succinate de métoprolol.
La surveillance du patient doit prendre en compte le fait que le traitement par succinate de métoprolol, comme tout traitement bêtabloquant, peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque par effet inotrope négatif, notamment pendant la phase de titration des doses.
Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez le coronarien (risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite), sauf en cas de nécessité (bradycardie symptomatique, hypotension sévère, choc cardiogénique ou BAV).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Modalités de surveillance du traitement :
- Après la première administration : surveillance clinique toutes les heures pendant un minimum de 3 heures : pouls, pression artérielle, couché et debout, état

clinique (signes d'intolérance : vertiges, malaise...), électrocardiogramme au cours de la 3e heure de surveillance.
- A chaque augmentation de dose : pouls, pression artérielle, couché et debout, état clinique, électrocardiogramme si nécessaire.
  Une fois la dose efficace atteinte, une surveillance régulière de l'insuffisance cardiaque et de l'état hémodynamique doit être effectuée, ainsi qu'un contrôle régulier de la fonction rénale, si nécessaire.

Peu de données sont actuellement disponibles chez les patients en insuffisance cardiaque de classe IV de la NYHA.

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque par le succinate de métoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :
- diabète insulinodépendant (type I) ;
- cardiomyopathie restrictive ;
- cardiopathie congénitale ;
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique.

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :

Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.

Bradycardie :

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal :

Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles artériels périphériques :

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles.

Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome :

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le succinate de métoprolol ne doit pas être administré avant le traitement alphabloquant.

Sujet diabétique :

Chez les patients présentant un diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs. Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Psoriasis :

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêtabloquants (dont le métoprolol) qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

Réactions allergiques :

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :

La prudence est recommandée en raison des effets inotropes négatifs synergiques du succinate de métoprolol et des produits anesthésiques (cf Interactions).

Chez les patients présentant une insuffisance coronaire grave, tout comme chez les patients insuffisants cardiaques traités au long cours par succinate de métoprolol, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.

L'initiation en période périopératoire de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée. En effet, une augmentation du risque de bradycardies, d'hypotension et d'accident vasculaire incluant la mise en jeu du pronostic vital chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire a été observée dans des essais thérapeutiques. Avant une intervention chirurgicale, informer l'anesthésiste que le patient reçoit un bêtabloquant.

Thyrotoxicose :

Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Interactions avec d'autres médicaments :

Ce médicament est déconseillé avec les antagonistes du calcium (diltiazem), les antihypertenseurs centraux (clonidine, méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) et le fingolimod : cf Interactions.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, de la digoxine, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

A l'heure actuelle, 4 bêtabloquants ont l'indication « insuffisance cardiaque » : le carvédilol, le bisoprolol, le métoprolol et le nébivolol.

Les interactions médicamenteuses des bêtabloquants, lorsqu'ils sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque, peuvent avoir des conséquences cliniques plus sévères que celles rencontrées lors de leur prescription dans d'autres indications. Ainsi, certaines associations médicamenteuses, couramment réalisées dans les indications classiques des bêtabloquants, doivent être reconsidérées à la lumière de cette indication très particulière, avec un niveau de recommandation souvent plus contraignant.

Contre-indiquées :

(Cf Contre-indications).
- Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.
- Vérapamil : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

Déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihypertenseurs centraux : diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêtabloquant et vasodilatateur.
- Diltiazem : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Abiratérone : chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'abiratérone.
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive. Surveillance clinique et ECG régulière.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Anticholinestérasiques : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière, notamment en début d'association.
- Bupropion, avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par le bupropion.
- Cimétidine, avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque, et la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation des concentrations du métoprolol, pouvant être préjudiciables dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque, par diminution de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la cimétidine.
- Cinacalcet : augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métroprolol pendant le traitement par le cinacalcet.
- Darifénacine : augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol, avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la darifénacine.
- Duloxétine : augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par duloxétine et après son arrêt.
- Fluoxétine, paroxétine : risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la fluoxétine ou la paroxétine. Surveillance clinique accrue. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la fluoxétine ou la paroxétine et après son arrêt.
- Hydroxychloroquine, avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par l'hydroxychloroquine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'hydroxychloroquine.
- Insuline, glinides, gliptines et sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne, utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Mirabégron : avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque, augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol par diminution de son métabolisme par le mirabégron. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie du métoprolol.
- Substances susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Terbinafine : chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption de ces substances. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Digoxine : troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole, avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Lidocaïne : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.
- Phénobarbital (et, par extrapolation, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

En général, les bêtabloquants diminuent la perfusion du placenta. Ceci a été associé à un retard de croissance, des morts intra-utérines, des avortements et des accouchements prématurés. De ce fait, il est conseillé d'instaurer une surveillance de la mère et de l'enfant chez les femmes enceintes traitées par le métoprolol.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais, le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique).

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêtabloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de vertiges ou de sensation de fatigue pouvant se produire occasionnellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés après l'administration de Selozok LP, comprimé pelliculé à libération prolongée, sont : asthénie, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables observés après l'administration de Selozok LP, comprimé pelliculé à libération prolongée, dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des effets indésirables	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertige, céphalée
Rare	Paresthésie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Crampe musculaire
Très rare	Arthralgie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation
Peu fréquent	Vomissement
Rare	Bouche sèche
Très rare	Dysgueusie, fibrose rétropéritonéale
Affections hépatobiliaires	
Rare	Enzyme hépatique augmentée
Très rare	Hépatite
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, sévère le cas échéant, hypotension orthostatique, palpitations
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, douleur précordiale, choc cardiogénique chez les patients présentant un infarctus du myocarde*
Rare	Ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), arythmie cardiaque

Affections vasculaires	
Fréquent	Froideur des extrémités
Peu fréquent	Œdème
Rare	Syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante
Très rare	Gangrène chez des patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères, accident vasculaire cérébral (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, somnolence, insomnie, cauchemar
Rare	Nervosité, anxiété
Très rare	Amnésie/atteinte de la mémoire, confusion, hallucination
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Impuissance
Très rare	Maladie de La Peyronie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées incluant des éruptions maculopapuleuses et vésiculaires, urticaire, prurit, eczéma, psoriasis, éruption lichénoïde, hyperhidrose
Rare	Alopécie
Très rare	Exacerbation d'un psoriasis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), réaction de photosensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée d'effort
Peu fréquent	Bronchospasme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Rhinite
Affections oculaires	
Rare	Défauts visuels, sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Acouphènes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie, poids augmenté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement

* La fréquence plus élevée de 0,4 % par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46 000 patients présentant un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3 % dans le groupe métoprolol et de 1,9 % dans le groupe placebo dans le sous-groupe des patients présentant un indice de risque de choc faible.
L'indice de risque de choc était basé sur le risque absolu de choc de chaque patient en fonction de : âge, sexe, délai, classe Killip, pression artérielle, fréquence cardiaque, anomalie électrocardiographique et des antécédents d'hypertension artérielle.
Le groupe de patients présentant un indice de risque de choc faible correspond à des patients chez lesquels le métoprolol est recommandé dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes de surdosage peuvent inclure une hypotension, une insuffisance cardiaque, une bradycardie et une bradyarythmie, des troubles de la conduction cardiaque et un bronchospasme.

Conduite à tenir :
Les soins doivent être dispensés dans un établissement permettant une prise en charge, une surveillance et un encadrement approprié.
Si nécessaire, un lavage gastrique et/ou du charbon actif peuvent être administrés.
De l'atropine, des stimulants adrénergiques ou un pacemaker peuvent être utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.
L'hypotension, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'arrêt cardiaque doivent être traités avec une expansion volémique convenable, un bolus de glucagon (si nécessaire, suivi d'une perfusion de glucagon), une administration intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, des agonistes des récepteurs $\alpha 1$ si présence d'une vasodilatation. Une administration intraveineuse de $Ca2^+$ peut également être considérée.
Le bronchospasme peut généralement être traité par des bronchodilatateurs.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant sélectif ; code ATC : C07AB02 (C : système cardiovasculaire).
Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- une activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- un effet antiarythmique,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Une étude (MERIT-HF) multicentrique, randomisée en double insu *versus* placebo, a étudié une population présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (3,6 % des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère), stable (fraction d'éjection ⩽ 40 %), d'origine ischémique ou non ischémique. 3991 patients (âge moyen de 64 ans) ont été randomisés (1990 patients sous succinate de métoprolol, 2001 sous placebo). Le traitement conventionnel associé comportait dans la majorité des cas un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique et un digitalique.
Le critère principal était la mortalité totale. L'étude a été prématurément arrêtée au vu des résultats d'une analyse intermédiaire qui a mis en évidence un effet bénéfique du traitement par succinate de métoprolol après un an de suivi. 217 décès (11 %) ont été observés dans le groupe placebo et 145 décès (7,2 %) dans le groupe succinate de métoprolol (diminution du risque de 34 %, IC 95 % [19-47 %], p = 0,0062).
Le critère combiné mortalité et hospitalisations toutes causes a également été diminué de 19 % dans le groupe succinate de métoprolol (641 événements) par rapport au groupe placebo (767 événements), IC 95 % [10-27 %], p = 0,00012. La dose moyenne utilisée dans l'étude a été de 159 mg/jour ; cette dose a été atteinte par paliers d'au moins 15 jours en débutant par une posologie de 12,5 mg ou 25 mg/jour.
Parmi les événements indésirables rapportés, les vertiges (1,8 %), bradycardies (1,5 %) et hypotensions (1,1 %) ont été plus fréquents dans le groupe succinate de métoprolol par rapport au groupe placebo (1,0 %, 0,4 % et 0,6 % respectivement).
Chez 144 patients pédiatriques (de 6 à 16 ans) atteints principalement d'hypertension artérielle essentielle, l'administration de Selozok a engendré, dans une étude de 4 semaines, une réduction de la pression artérielle systolique de 5,2 mm Hg à la dose de 0,2 mg/kg (p = 0,145), de 7,7 mm Hg à la dose de 1,0 mg/kg (p = 0,027) et de 6,3 mm Hg à la dose de 2,0 mg/kg (p = 0,049), avec un maximum de 200 mg/jour, par rapport à une réduction de 1,9 mm Hg dans le groupe placebo. Pour la pression artérielle diastolique, cette réduction a été de 3,1 (p = 0,655), 4,9 (p = 0,280), 7,5 (p = 0,017) et 2,1 mm Hg, respectivement. Aucune différence apparente dans la réduction de la pression artérielle n'a été observée en fonction de l'âge, du stade de Tanner ou de l'origine ethnique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :
Selozok LP, comprimé pelliculé à libération prolongée, est totalement résorbé après administration par voie orale. La biodisponibilité systémique du succinate de métoprolol, en dose unique, est de l'ordre de 50 % en raison d'un effet de premier passage important.
La fixation du succinate de métoprolol aux protéines plasmatiques est faible (5 à 10 %).

Biotransformation et élimination :
Le succinate de métoprolol subit un métabolisme oxydatif au niveau hépatique. Il est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites. Environ 5 % de la dose reçue sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.
Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3,5 heures en moyenne. La clairance totale est de l'ordre de 1 litre/min.
La pharmacocinétique du succinate de métoprolol n'est pas significativement modifiée chez le sujet âgé.
En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion des métabolites est réduite. Une accumulation significative de métabolites a été constatée chez des patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 5 ml/min. Toutefois, ceci ne renforce pas l'effet bêtabloquant.
La pharmacocinétique du succinate de métoprolol est peu modifiée en cas d'altération de la fonction hépatique. Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie sévère ou d'une anastomose porto-cave, la biodisponibilité du succinate de métoprolol peut cependant augmenter et la clairance totale être réduite.

Enfants et adolescents :
Le profil pharmacocinétique du métoprolol chez les patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans est similaire à celui décrit chez les adultes. La clairance orale apparente du métoprolol (CL/F) augmente de façon linéaire avec le poids corporel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.
Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.
AMM 3400935846747 (2002, RCP rév 10.02.17) 28 cp 23,75 mg.
3400933108472 (2002, RCP rév 10.02.17) 28 cp 95 mg.
3400933108991 (2002, RCP rév 10.02.17) 28 cp 190 mg.
Prix : 18,40 € (28 comprimés à 23,75 mg).
18,40 € (28 comprimés à 95 mg).
18,40 € (28 comprimés à 190 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle » chez les enfants âgés de 6 à 18 ans.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

SELUTRIO voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Toxicologie / Solution d'électrolytes
- Urologie, Néphrologie / Epuration extrarénale

SEPTÉAL®

chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Chlorhexidine (DCI) digluconate .... 500 mg
(correspondant à 2,5 ml de solution aqueuse à 20 %)
Excipients : alcool éthylique à 95 % v/v, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre des micro-organismes.
- Antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques.
- Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser pur, 2 fois par jour, en badigeonnage sur la peau et sans rinçage.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la chlorhexidine (ou à sa classe chimique).
- Ce produit ne doit pas pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique ni, d'une façon générale, être mis au contact du tissu nerveux ou des méninges.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Usage externe exclusivement.
- Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu.
  Ces effets systémiques pourraient être favorisés par la répétition des applications, par l'utilisation sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège).
- Cette spécialité ne peut être utilisée pour la désinfection du matériel médico-chirurgical ni pour l'antisepsie du champ opératoire.
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Tout antiseptique est à utiliser avec précautions dans les conditions où un effet systémique peut être redouté, notamment chez le nourrisson, en cas de peau lésée, sur une grande surface (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Générales : compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques est à éviter, sauf avec les autres composés cationiques.
- Particulières : prendre garde aux incompatibilités physicochimiques, notamment avec tous les dérivés anioniques (cf Incompatibilités).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quelques rares cas d'idiosyncrasie ont été observés avec la chlorhexidine.
- Possibilité d'eczéma allergique de contact.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion orale massive, procéder à un lavage gastrique. La toxicité aiguë per os de la chlorhexidine est faible (absorption digestive presque négligeable).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiseptique bactéricide à large spectre.
- Solution de chlorhexidine, antibactérien cationique dérivé des biguanides, dans l'alcool éthylique.
- Spectre d'activité de la chlorhexidine : la chlorhexidine exerce en moins de 5 minutes, in vitro, une activité bactéricide sur les germes Gram + et, à un moindre degré, Gram –.
- Activité fongicide sur Candida albicans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption transcutanée par la peau normale est négligeable, même chez le nouveau-né. L'absorption digestive est pratiquement nulle (environ 99 % de la dose administrée sont retrouvés inchangés dans les fèces).

DP INCOMPATIBILITÉS

- L'activité de la chlorhexidine est partiellement inhibée par les matières organiques (sérum...) et les phospholipides.
- La chlorhexidine se comporte comme un cationique ; elle est donc incompatible avec tous les dérivés anioniques. Elle précipite à pH supérieur à 8, en présence de nombreux anions.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932924639 (1986, RCP rév 07.09.10).
Prix : 2,68 € (flacon de 250 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Pierre Fabre Médicament.
Exploitant :

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

SERC®

bétahistine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 8 mg (blanc cassé, rond, plat, biseauté, diamètre de 7 mm, « 256 » est inscrit sur un des deux côtés du biseau) : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Bétahistine dichlorhydrate .... 8 mg
Excipients : cellulose microcristalline, mannitol, acide citrique monohydraté, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), talc.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour, de préférence au milieu des repas, sans dépasser 6 comprimés, soit 48 mg de bétahistine par jour.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Serc 8 mg chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.
Sujet âgé :
Les données disponibles étant limitées, la bétahistine doit être utilisée avec prudence chez le sujet âgé.
Insuffisance rénale :
Il n'y a pas de donnée disponible chez le patient insuffisant rénal.
Insuffisance hépatique :
Il n'y a pas de donnée disponible chez le patient insuffisant hépatique.
Durée du traitement :
La durée du traitement recommandée est de 2 à 3 mois, à renouveler éventuellement, suivant l'évolution de la maladie, en cures continues ou discontinues.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être avalés sans être croqués avec un verre d'eau au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Phéochromocytome.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :
Chez les asthmatiques, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière (risque de bronchoconstriction).
Chez les patients ayant un antécédent d'ulcère gastroduodénal, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement.

La bétahistine ne constitue pas le traitement adapté des pathologies suivantes :
- vertige paroxystique bénin,
- vertige en relation avec une affection du système nerveux central.

Précautions d'emploi :
La prise du médicament au milieu des repas permet d'éviter des gastralgies.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. D'après les données *in vitro*, aucune inhibition des enzymes du cytochrome P450 n'est attendue *in vivo*.
Les données *in vitro* montrent une inhibition du métabolisme de la bétahistine par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), incluant les IMAO-B (tels que la sélégéline). Une attention particulière est recommandée lors de l'utilisation concomitante de la bétahistine avec les IMAO (notamment IMAO-B sélectifs).
La bétahistine étant un analogue de l'histamine, la prise de bétahistine avec des antihistaminiques peut théoriquement affecter l'efficacité d'un des médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de la bétahistine chez la femme enceinte. Les études sur l'animal sont insuffisantes pour évoquer des effets de la bétahistine sur la grossesse, sur le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement post-natal. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. La bétahistine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique ne justifie ce traitement.

ALLAITEMENT :
L'excrétion de la bétahistine dans le lait maternel n'est pas connue. Il n'existe pas d'études chez l'animal concernant le passage de la bétahistine dans le lait maternel. L'intérêt d'instaurer un traitement chez la femme qui allaite doit être apprécié face aux bénéfices de l'allaitement et aux risques potentiels pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La bétahistine est indiquée dans le traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire. Ces symptômes peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au cours d'essais cliniques spécifiquement conçus pour étudier les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, la bétahistine n'a montré aucun effet ou qu'un effet négligeable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par bétahistine au cours d'essais cliniques contrôlés contre placebo avec les fréquences indiquées ci-après : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).
Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées et dyspepsies.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Outre ces évènements observés pendant les essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément pendant la phase de commercialisation du médicament et dans la littérature scientifique. Leur fréquence ne peut pas être estimée compte tenu des données disponibles (fréquence inconnue).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité (des cas d'anaphylaxie ont été rapportés).

Affections gastro-intestinales :
- Des troubles gastriques bénins ont été rapportés (comme gastralgies, vomissements, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, distension et ballonnement abdominaux). Ces effets sont généralement résorbés en prenant le comprimé au cours d'un repas ou en diminuant la dose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Des réactions d'hypersensibilité cutanée et sous-cutanée ont été observées, en particulier œdème de Quincke, urticaire, rash et prurit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Certains patients ont éprouvé des symptômes d'intensité légère à modérée avec des doses allant jusqu'à 640 mg (comme nausées, somnolence, douleurs abdominales). Des complications plus sérieuses (de type convulsion, complication cardiaque ou pulmonaire) ont été observées notamment dans des cas de surdosage volontaire de bétahistine en association avec de fortes doses d'autres médicaments. Le surdosage doit être traité par les mesures correctives habituelles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations anti-vertigineuses, code ATC : N07CA01.
Mécanisme d'action :
Le mécanisme d'action de la bétahistine n'est que partiellement connu. Il existe plusieurs hypothèses envisagées sur la base des études chez l'animal et des données chez l'homme :
- La bétahistine modifie le système histaminergique : la bétahistine agit à la fois comme un agoniste partiel des récepteurs histaminergiques H1 et comme antagoniste des récepteurs histaminergiques H3, également dans le tissu neuronal, et a une action négligeable sur les récepteurs H2. La bétahistine augmente le renouvellement et la libération de l'histamine en bloquant les récepteurs H3 présynaptiques et en réduisant le nombre de récepteurs H3.
- La bétahistine pourrait augmenter le débit sanguin dans la région cochléaire ainsi que dans tout le cerveau : les essais pharmacologiques chez l'animal ont montré que la circulation sanguine est améliorée dans les stries vasculaires de l'oreille interne, probablement par un relâchement des sphincters précapillaires de la microcirculation de l'oreille interne. Il a été également montré une augmentation par la bétahistine du débit sanguin cérébral chez l'homme.
- La bétahistine facilite la compensation vestibulaire : la bétahistine accélère la récupération vestibulaire après une neurotomie unilatérale chez l'animal, en favorisant et facilitant la compensation vestibulaire centrale ; cet effet caractérisé par une augmentation du renouvellement et de la libération de l'histamine, est réalisé via l'antagonisme des récepteurs H3. Chez l'homme, le délai de récupération après une neurotomie vestibulaire a également été réduit lors d'un traitement par la bétahistine.
- La bétahistine modifie les décharges neuronales dans les noyaux vestibulaires : il a été montré que la bétahistine a un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'apparition des potentiels d'action au niveau neuronal dans les noyaux vestibulaires médial et latéral.

In vitro, la bétahistine facilite la transmission histaminergique par son effet agoniste partiel sur les récepteurs H1, et un effet antagoniste des récepteurs de type H3. La bétahistine diminue l'activité électrique des neurones polysynaptiques des noyaux vestibulaires après administration IV chez l'animal.
La bétahistine n'a pas d'effet sédatif. Les propriétés pharmacologiques démontrées chez l'animal peuvent contribuer à l'effet thérapeutique de la bétahistine dans le système vestibulaire.
Efficacité et sécurité clinique :
L'efficacité de la bétahistine a été démontrée dans les études cliniques chez des patients atteints de vertiges vestibulaires ou de maladie de Ménière, par une amélioration de la sévérité et de la fréquence des crises de vertige.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Administrée par voie orale, la bétahistine est rapidement et presque complètement absorbée dans tout le tractus gastro-intestinal. Après absorption, la substance est rapidement et presque complètement métabolisée en acide 2-pyridyl acétique (2-PAA). Les taux plasmatiques de bétahistine sont très faibles. Les données de pharmacocinétiques sont donc basées sur les taux urinaires et plasmatiques de 2-PAA. Lorsque la bétahistine est prise pendant un repas, la Cmax est plus faible que lorsqu'elle est prise à jeun. Cependant, les quantités absorbées de bétahistine sont similaires dans les deux conditions, ce qui indique que la prise d'aliments ne fait que ralentir l'absorption de la bétahistine.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de moins de 5 %.
Biotransformation :
Après absorption, la bétahistine est rapidement et presque complètement métabolisée en 2-PAA (qui n'a pas d'activité pharmacologique). Après administration orale de bétahistine, la concentration plasmatique (et urinaire) en 2-PAA atteint son maximum 1 heure après l'administration et diminue avec une demi-vie d'environ 3,5 heures.
Élimination :
Le 2-PAA est rapidement excrété dans les urines. Pour une dose orale comprise entre 8 et 48 mg, environ 85 % de la dose initiale est retrouvée dans les urines. L'élimination rénale et fécale de la bétahistine est peu importante.
Linéarité/non-linéarité :
Pour une dose orale comprise entre 8 et 48 mg, les taux retrouvés sont constants, ce qui suggère que la pharmacocinétique de la bétahistine est linéaire et que la voie métabolique impliquée n'est pas saturée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité chronique :
Des effets indésirables sur le système nerveux central ont été observés chez le chien et le babouin à des doses supérieures ou égales à 120 mg/kg par intraveineuse.
Les études de toxicité chronique par voie orale avec le dichlorhydrate de bétahistine ont été effectuées chez le rat pendant 18 mois et chez le chien pendant 6 mois. Des doses de 500 mg/kg chez le rat et de 25 mg/kg chez le chien ont été tolérées sans modification des paramètres chimiques, cliniques et hématologiques. Aucun résultat histologique lié au traitement n'a été trouvé à ces doses. Des vomissements ont été observés chez le chien lors de l'augmentation de la dose à 300 mg/kg. Selon les données de la littérature, dans une étude expérimentale d'administration de la bétahistine chez le rat pendant plus de 6 mois à des doses supérieures ou égales à 39 mg/kg, il a été rapporté une hyperémie dans certains tissus. Les données de cette publication sont limitées et par conséquent, l'impact de ces résultats n'est pas clair.
Potentiels mutagène et carcinogène :
La bétahistine n'a pas d'effet mutagène.
Aucune étude particulière de carcinogenèse n'a été réalisée avec le dichlorhydrate de bétahistine. Cependant, les études de toxicité chronique pendant 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence de tumeurs, de néoplasmes ou d'hyperplasie lors des examens histopathologiques. Par conséquent, il n'a pas été mis en évidence de potentiel carcinogène du dichlorhydrate de bétahistine à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg dans cette étude limitée à 18 mois.
Toxicité sur la reproduction :
Les données disponibles pour la bétahistine sur la reproduction sont limitées. Dans une étude sur 1 génération de rat, une dose orale de 250 mg/kg/jour de bétahistine n'a pas eu d'effet indésirable sur la fertilité du mâle ou de la femelle, sur l'implantation fœtale, la parturition ou la viabilité des petits pendant l'allaitement. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats sevrés. Chez les lapines gravides traitées par voie orale avec 10 ou 100 mg/kg de bétahistine, aucun effet indésirable n'a été noté sur l'implantation, la vitalité ou le poids des fœtus, et aucune anomalie fœtale n'a été observée sur les tissus squelettiques ou mous. D'après ces études, on peut conclure que la bétahistine n'a pas d'effet visible sur les paramètres pertinents de la reproduction chez le rat et le lapin. La bétahistine n'est pas tératogène. Cependant, en raison du caractère expérimental de ces études, un risque ne peut être entièrement exclu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935539755 (1973/95, RCP rév 09.05.17).
Prix : 6,68 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

SÉRÉCOR ®
hydroquinidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à libération prolongée à 300 mg (vert et rose) : Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION *p gélule*

Hydroquinidine chlorhydrate .... 300 mg
Excipients : saccharose, povidone, talc, sphères de sucre (mélange contenant 80 % de saccharose et 20 % d'amidon de maïs, soit 92,7 mg de saccharose et 23,2 mg d'amidon de maïs par gélule), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 : 1) (Eudragit L100). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), érythrosine (E 127), indigotine (E 132), oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose active est en général de 1 gélule le matin, 1 gélule le soir à 12 heures d'intervalle.
En cas de contrôle incomplet de l'arythmie, 2 gélules le matin, 2 gélules le soir.
Cette dose permet d'obtenir une libération régulière d'une quantité d'hydroquinidine efficace, sans surdosage, ni discontinuité d'action et sans entraîner de manifestations notables d'intolérance.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'hydroquinidine n'a pas été démontrée chez les enfants. Aucune donnée n'est disponible.
Insuffisance rénale :
En cas de fonction rénale diminuée, un contrôle des électrolytes devrait être intensifié sachant qu'une hyperkaliémie augmente les effets de l'hydroquinidine.
Dans l'insuffisance rénale modérée ou sévère, la posologie doit être ajustée en cas de besoin en fonction des concentrations plasmatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Surveillance plasmatique :
La surveillance plasmatique est recommandée dans les situations de surexposition (comme en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, de traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4 et de sous-exposition [inducteurs puissants du CYP3A4]), et des ajustements de dose peuvent être nécessaires. Le dosage du taux plasmatique d'hydroquinidine par des méthodes spécifiques (chromatographie liquide haute pression) doit être compris entre 3 µmol/L et 6 µmol/L (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate d'hydroquinidine ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- hypersensibilité à l'hydroquinidine ou à la quinidine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- bloc auriculoventriculaire non appareillé ;
- bloc de branche complet, autres troubles marqués de la conduction intraventriculaire ;
- troubles de l'automatisme sinusal (maladie de l'oreillette) non appareillés ;
- troubles du rythme de l'intoxication digitalique ;
- torsades de pointes ;
- QT long ;
- insuffisance cardiaque ;
- association avec les médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone) :
  - antiarythmiques de classe Ia (quinidine, disopyramide),
  - antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
  - et autres médicaments tels que : arsénieux, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, toréminofène, vandétanib, vincamine IV (cf Interactions) ;
- en association aux bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

D'autres antiarythmiques de classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST, Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) dans des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans avant le début de l'essai. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de l'hydroquinidine en termes de survie ou de mort subite.

Hypersensibilité/idiosyncrasie :
L'éventualité d'accidents gravissimes en cas d'hypersensibilité (en particulier arrêt cardiocirculatoire inopiné) conduit à tester la sensibilité des patients avant la mise en route d'un traitement par l'hydroquinidine :
- une gélule test est administrée ;
- si dans les premières heures après la première prise apparaissent une hypotension, une éruption cutanée, un épisode fébrile, une crise d'asthme, ou si l'intervalle QT s'allonge de 0,04 seconde ou plus, ou si le QRS s'élargit de plus de 25 % ou qu'apparaissent des extrasystoles nombreuses et/ou polymorphes : l'hypersensibilité est vraisemblable et le traitement doit être suspendu ;
- par contre, si les modifications électrocardiographiques ne se produisent qu'après 48 heures (et en l'absence des autres signes décrits ci-dessus), il suffira de diminuer les doses ;
- l'hydroquinidine pouvant entraîner des torsades de pointes, il est nécessaire de surveiller la kaliémie (l'hypokaliémie favorise ce trouble du rythme ventriculaire grave responsable de syncopes et de mort subite) et de suivre par des ECG réguliers, surtout en début de traitement, les modifications de la durée de l'intervalle QT ;
- la survenue d'une fièvre inexpliquée doit conduire à la réalisation d'un bilan hépatique.

Le chlorhydrate d'hydroquinidine est généralement déconseillé dans les situations suivantes :
- grossesse, allaitement,
- myasthénie,
- en association avec certains antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine et pentamidine), certains neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dompéridone, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), autres neuroleptiques (thioridazine, trifluopérazine), la méthadone et le fingolimod (cf Interactions).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du

glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Effets proarythmiques :

L'hydroquinidine, comme les autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie préexistante ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Modifications électrocardiographiques :

- l'hydroquinidine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant des anomalies préexistantes de la conduction ;
- la survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire interrompre l'hydroquinidine ;
- un élargissement de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la dose ;
- un allongement de QT supérieur à 25 % des valeurs de base entraînera l'arrêt du médicament.

En cas de modification de la dose de l'hydroquinidine ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Perturbations électrolytiques :

L'hypokaliémie ou encore l'hypomagnésie peuvent entraîner les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration de chlorhydrate d'hydroquinidine.

Insuffisance rénale :

La surveillance électrolytique doit être renforcée (l'hyperkaliémie majore les effets de l'hydroquinidine). Dans l'insuffisance rénale modérée à sévère, la dose sera adaptée si nécessaire en fonction des concentrations plasmatiques (cf Posologie/Mode d'administration).

Porteurs de stimulateurs cardiaques :

Prendre en compte la possibilité d'une élévation de seuil.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de L'ECG.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des médicaments antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram et l'escitalopram ne suivent pas cet assouplissement et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Contre-indiquées :

- Médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) et autres médicaments tels que : arsénieux, cisapride, citalopram, escitalopram, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV : risque majoré de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs) avec risque de décompensation cardiaque. Surveillance clinique et ECG.

Déconseillées :

- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dompéridone, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques : thioridazine, trifluopérazine.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Alcalinisants urinaires (acétazolamide, bicarbonate de sodium, trométamol) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'hydroquinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de l'hydroquinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations de l'hydroquinidine ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Médicaments bradycardisants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Digoxine : augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance rénale de la digoxine. De plus, troubles de l'automatisme (bradycardie excessive et troubles de la conduction auriculoventriculaire). Surveillance clinique et ECG. En cas de réponse inattendue, contrôler la digoxinémie et adapter la dose.
- Itraconazole : risque d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole). Surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et diminution éventuelle de sa posologie si nécessaire.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Médicaments hypokaliémiants : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le médicament et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Esmolol : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la dose de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Autres médicaments bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'hydroquinidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'hydroquinidine est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En raison du passage dans le lait maternel et du profil d'effets secondaires, l'allaitement est à éviter en cas de traitement par l'hydroquinidine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Inconnue	Purpura thrombopénique, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Inconnue	Cas d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges*
Inconnue	Diplopie*, photophobie*, bourdonnements d'oreille
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Inconnue	Hypoacousie*
*Affections cardiaques***	
Fréquent	Tachycardie ventriculaire, syncope grave particulièrement dans les cas d'hypersensibilité
Inconnue	Arythmie cardiaque et troubles de la conduction, arrêt cardiocirculatoire, bloc auriculoventriculaire, bloc intraventriculaire, extrasystoles, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausées
Inconnue	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Atteinte hépatique d'origine immuno-allergique, le plus souvent accompagnée de fièvre
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Inconnue	Photosensibilisation
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Inconnue	Cinchonisme* (essentiellement en cas de surdosage), cf Surdosage

* Signes de cinchonisme : ces signes peuvent survenir isolément et sur un mode mineur aux posologies usuelles.

** Comme tous les antiarythmiques (et tout particulièrement ceux de la classe I), l'hydroquinidine possède un pouvoir arythmogène potentiel.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage s'observent pour des doses massives (égales ou supérieures à 4 g d'hydroquinidine base) ; ces symptômes sont les suivants : troubles digestifs, neurosensoriels (visuels, auditifs), respiratoires (apnée), agitation, hypotension.

Les signes électrocardiographiques vont d'un aspect de bloc de branche ou de bibloc, de QRS élargi à des troubles rythmiques ventriculaires majeurs : tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire.

Conduite d'urgence : hospitalisation en milieu spécialisé, lavage gastrique, entraînement électrosystolique, correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-arythmique classe Ia (code ATC : C01BA).

L'hydroquinidine possède à un degré renforcé toutes les propriétés de la quinidine et le chlorhydrate améliore sa tolérance digestive.

L'hydroquinidine est le chef de file des antiarythmiques de classe I (sous-classe Ia), dits « stabilisants de membrane ».

Ces produits modifient la perméabilité membranaire aux ions Na^+ et K^+ et agissent ainsi sur la dépolarisation et la repolarisation des cellules myocardiques :

- diminution de l'automaticité (normale et anormale) ;
- diminution de la vitesse de conduction dans les oreillettes, le système de His-Purkinje et les ventricules (effet dromotrope négatif) ;
- diminution de l'excitabilité ;
- l'hydroquinidine ralentit la repolarisation, ce qui entraîne un allongement des périodes réfractaires effectives auriculaires, du système de His-Purkinje et ventriculaires ;
- dépression de la contractilité (effet inotrope négatif) ;
- l'hydroquinidine possède des propriétés anticholinergiques pouvant entraîner une accélération de la conduction dans la jonction auriculoventriculaire ;
- l'hydroquinidine est vasodilatatrice artérielle, ce qui, en l'absence de mécanismes compensateurs, peut entraîner une hypotension artérielle.

Les propriétés antiarythmiques de l'hydroquinidine s'exercent donc aux deux niveaux supraventriculaire et ventriculaire.

Les études randomisées et/ou en aveugle n'existent pas dans le cadre des maladies arythmiques héréditaires. La plupart des données disponibles proviennent d'études observationnelles, de registres et de séries de cas de suivi de patients et des informations de résultats enregistrés. Elles montrent l'efficacité de l'hydroquinidine dans la prévention de l'induction de la tachyarythmie ventriculaire, des événements arythmiques chez les patients souffrant du syndrome de Brugada, du syndrome du QT court et de la repolarisation précoce.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Sérécor est une forme à libération prolongée d'hydroquinidine dans le tube digestif. Après une dose orale unique de 300 à 600 mg de Sérécor, la moyenne de Cmax est de 0,47 et 1,11 mg/L (à savoir 1,4 à 3,4 µM) avec un Tmax respectif de 6 à 7 heures.

Après absorption intestinale, l'alcaloïde est lié à 80 % aux protéines plasmatiques, puis se fixe rapidement et en grande concentration aux protéines tissulaires myocardiques du réticulum sarcoplasmique et des mitochondries.

L'excrétion de l'hydroquinidine se fait dans les urines sous forme de métabolites et d'hydroquinidine. Cette excrétion est ralentie en cas d'alcalinisation des urines et de réduction de la filtration glomérulaire.

La forme galénique de Sérécor permet d'obtenir des taux plasmatiques d'hydroquinidine constants et stables pendant une longue durée.

En effet, par comparaison à l'hydroquinidine simple, il n'existe pas de pic d'hydroquinidinémie élevée suivant la prise orale et la concentration plasmatique maximale se maintient plusieurs heures (la durée de concentration plasmatique supérieure à la moitié de la concentration maximale est de l'ordre de 13 à 14 heures, environ le double de celle obtenue avec l'hydroquinidine simple).

L'étude des concentrations plasmatiques en état d'équilibre (dès le 3[e] jour) démontre que la moyenne des concentrations a une valeur identique à celle trouvée à la 8[e] heure après une prise unique et que les variations des taux plasmatiques sont très faibles.

Le taux plasmatique d'hydroquinidine dosé par des méthodes spécifiques (type chromatographie liquide haute pression) ne doit pas dépasser 6 µmol/L.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 à 9 heures.

La concentration plasmatique d'hydroquinidine peut être augmentée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ou en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4 (comme l'itraconazole, l'azithromycine, la clarithromycine ou la roxithromycine [cf Interactions]). Elle peut être diminuée en cas de traitement associé avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne). La surveillance plasmatique est recommandée s'il y a suspicion de surexposition ou de sous-exposition, et des ajustements de dose peuvent être nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données de tolérance précliniques sont très limitées. Aucun résultat issu des tests précliniques ne serait exploitable pour le prescripteur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint.

AMM 3400932400874 (1980, RCP rév 31.08.16).

Mis sur le marché en 1981.

Prix : 17,42 € (60 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

SÉRESTA ®
oxazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 10 mg (blanc) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé sécable à 50 mg (rose) : Étui de 20, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Oxazépam (DCI) .... 10 mg
ou 50 mg
Excipients (communs) : amidon de riz, cellulose microcristalline, lactose, stéarate de magnésium, talc. *Colorant (cp 50 mg) :* laque aluminique jaune orangé S.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Dose :
Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.
Séresta 10 mg :
L'utilisation de l'oxazépam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).
La posologie habituelle chez l'adulte est :
- En anxiété en pratique :
  2 à 6 comprimés à 10 mg par jour (20 à 60 mg), répartis en plusieurs prises, par exemple 1 comprimé le matin, 1 comprimé à midi, 2 comprimés le soir.
  D'une manière générale, réserver la prise la plus importante pour le soir.
  Dans les cas sévères et en psychiatrie, où des posologies plus élevées peuvent être justifiées, utiliser les comprimés dosés à 50 mg.
- Sevrage alcoolique : 15 à 30 mg, 3 ou 4 fois par jour.

Sujet âgé, insuffisant rénal :
Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.
Séresta 50 mg :
Réservé à l'adulte.
- Anxiété : la forme à 50 mg est plus spécialement adaptée à la psychiatrie et aux cas sévères.
  La posologie usuelle est de 25 à 150 mg/j, soit ½ à 3 comprimés à 50 mg en 3 ou 4 prises.
  D'une manière générale, réserver la prise la plus importante pour le soir.
  Modérée le premier jour, la dose sera augmentée s'il est nécessaire les jours suivants par paliers de 25 à 50 mg, jusqu'à l'efficacité recherchée.
- Sevrage alcoolique : 15 à 30 mg, 3 ou 4 fois par jour.

Sujet âgé, insuffisant rénal :
Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.
Durée :
Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : Traitement bref, de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Le comprimé sécable à 50 mg contient du jaune orangé S et peut provoquer des réactions allergiques.
Tolérance pharmacologique :
L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration pendant plusieurs semaines.
Dépendance :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.
Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.
Phénomène de rebond :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :
Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Troubles du comportement :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire. Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Risque d'accumulation :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujet âgé :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).
Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :
Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.
Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.
Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.
Enfant :
Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec l'oxazépam.
Sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde).
Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1[er] trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2[e] et/ou 3[e] trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.
Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation d'oxazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.
En cas de prescription d'oxazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.
En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par oxazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.
ALLAITEMENT : L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.
L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).
Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
- Effets indésirables neuropsychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
  - troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
  - dépendances physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
  - sensations ébrieuses, céphalées, ataxie ;
  - somnolence, baisse de la vigilance, confusion, voire coma lors de situations à risque (coprescriptions de psychotropes, intoxication volontaire ou sujet très âgé), insomnie, cauchemars, tension ;
  - modifications de la libido.
- Effets indésirables cutanés : éruptions cutanées, prurigineuses ou non.
- Effets indésirables généraux : hypotonie musculaire, asthénie, malaise, chute avec risque potentiel de fracture en particulier chez le sujet âgé.
- Effets indésirables oculaires : diplopie.
- Effets indésirables vasculaires : quelques rares cas d'hypotension sont apparus notamment lors de coprescriptions d'antihypertenseurs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).
En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.
Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.
Les cas plus sérieux se manifestent par : ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, exceptionnellement décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissements sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE
Anxiolytique (code ATC : N05BA ; N : système nerveux central).
L'oxazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ_1 et BZ_2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La résorption de l'oxazépam est rapide : le Tmax est voisin de 2 heures. La biodisponibilité absolue est de 90 à 95 % ; elle n'est pas modifiée par l'alimentation.
Distribution :
Le volume de distribution de l'oxazépam est de l'ordre de 1 à 1,5 l/kg.
La liaison aux protéines est d'environ 85 %.
Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.
Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique, ainsi que dans le placenta et le lait maternel.
Métabolisme et élimination :
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable d'oxazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.
La demi-vie de l'oxazépam est en moyenne de 8 heures.
L'oxazépam est éliminé à 90 % par voie rénale sous forme d'un dérivé glycuroconjugué (métabolite dénué d'activité).
Populations à risque :
- Sujet âgé : les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.
- Cirrhose, hépatite virale : la demi-vie n'est pas augmentée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400935887559 (1965/86, RCP rév 09.02.17) 30 cp 10 mg.
3400957896188 (2011, RCP rév 09.02.17) 100 cp 10 mg.
3400930959695 (1965/86, RCP rév 09.02.17) 20 cp 50 mg.
3400955337065 (1965/86, RCP rév 09.02.17) 100 cp 50 mg.

Prix : 1,26 € (30 comprimés à 10 mg).
1,91 € (20 comprimés à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire BIODIM
84, rue de Grenelle. 75007 Paris
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com

SERETIDE, SERETIDE DISKUS

fluticasone, salmétérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Seretide :

Suspension pour inhalation à 50 µg/25 µg/dose, à 125 µg/25 µg/dose et à 250 µg/25 µg/dose (blanche à blanchâtre) *:* Flacon pressurisé de 8 ml (120 doses) avec valve doseuse. La cartouche est insérée dans un applicateur en plastique violet muni d'un embout buccal fermé par un capuchon, avec un compteur de doses pour indiquer le nombre de doses restantes.

Seretide Diskus :

Poudre pour inhalation à 100 µg/50 µg/dose, à 250 µg/50 µg/dose et à 500 µg/50 µg/dose :

Distributeur (Diskus) de 60 récipients unidoses (régulièrement espacés), sous film thermosoudé.

Modèles hospitaliers : Distributeur (Diskus) de 28 récipients unidoses, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

Seretide :	*p dose**	*p dose délivrée*
Fluticasone (DCI) propionate ..	50 µg	44 µg
ou	125 µg	110 µg
ou	250 µg	220 µg
Salmétérol (DCI) xinafoate exprimé en salmétérol	25 µg	21 µg

* Émise par la valve doseuse.

Excipient (commun) : norflurane (HFA 134a ; gaz propulseur).

Seretide Diskus :	*p dose**	*p dose délivrée***
Fluticasone (DCI) propionate ..	100 µg	92 µg
ou	250 µg	231 µg
ou	500 µg	460 µg
Salmétérol (DCI) xinafoate exprimé en salmétérol	50 µg	47 µg

* Contenue dans chaque récipient unidose.

** Au niveau de l'embout buccal.

Excipient (commun) : lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

Teneur en lactose : jusqu'à 12,5 mg/dose.

DC INDICATIONS

Seretide et Seretide Diskus :

Asthme :

Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,
  ou
- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Remarque :

Les dosages Seretide suspension pour inhalation 50 µg/25 µg/dose et Seretide Diskus 100 µg/50 µg/dose ne sont pas adaptés au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

Seretide Diskus à 500 µg/50 µg/dose :

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie d'administration : voie inhalée.

Il conviendra d'informer le patient que, pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement, même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en 2 prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à 1 prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par β-2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme.

Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, β-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Il convient de souligner que les dosages Seretide suspension pour inhalation 50 µg/25 µg/dose et Seretide Diskus 100 µg/50 µg/dose ne sont pas adaptés au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

POSOLOGIE PRÉCONISÉE :

Asthme :

Adulte et adolescent de 12 ans et plus :

Seretide suspension pour inhalation :

- 2 inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ;
  CTJ : 1,20 €,
  ou
  2 inhalations de 125 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ;
  CTJ : 1,38 €,
  ou
  2 inhalations de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ;
  CTJ : 1,84 €.

Seretide Diskus :

- 1 inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ;
  CTJ : 1,09 €,
  ou
  1 inhalation de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ;
  CTJ : 1,29 €,
  ou
  1 inhalation de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ;
  CTJ : 1,66 €.

Seretide peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 µg de salmétérol et 50 µg de propionate de fluticasone 2 fois par jour (Seretide suspension pour inhalation), ou d'une inhalation de 50 µg de salmétérol et 100 µg de propionate de fluticasone 2 fois par jour (Seretide Diskus).

Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Seretide utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 des critères de sévérité évoqués ci-dessus ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Les dosages 50 µg/25 µg (Seretide suspension pour inhalation) et 100 µg/50 µg (Seretide Diskus) ne conviennent pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique :

Enfant de 4 ans et plus :

- Seretide suspension pour inhalation :
  2 inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour.
  CTJ : 1,20 €.
- Seretide Diskus :
  1 inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour.
  CTJ : 1,09 €.

Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 µg, 2 fois/jour.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide suspension pour inhalation et de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.

- Seretide suspension pour inhalation :
  Les enfants de moins de 12 ans peuvent avoir des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec leur inspiration. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé est recommandée chez les patients ayant ou susceptible d'avoir des difficultés à coordonner leur inspiration avec le déclenchement du dispositif d'inhalation. Une étude clinique récente a montré que les patients pédiatriques ayant utilisé une chambre d'inhalation non obtenu une exposition similaire à celle d'adultes n'ayant pas utilisé de chambre d'inhalation et à celle de patients pédiatriques ayant utilisé un dispositif Diskus, ce qui confirme que les chambres d'inhalation compensent une mauvaise technique d'inhalation (cf Pharmacocinétique). Il est possible d'utiliser les chambres d'inhalation Volumatic ou AeroChamber Plus (selon les recommandations nationales). Des données limitées ont mis en évidence une exposition systémique plus importante lorsque le produit est inhalé à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus comparé à la chambre d'inhalation Volumatic (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Les patients devront être informés des modalités d'utilisation et d'entretien de leur dispositif d'inhalation et de leur chambre d'inhalation. Il conviendra également de vérifier que le patient utilise convenablement la chambre d'inhalation afin que le produit soit délivré de façon optimale jusqu'au poumon. Dans la mesure du possible, les patients doivent continuer à utiliser le même type de chambre d'inhalation, le passage d'une chambre d'inhalation à une autre pouvant faire varier la dose de produit inhalé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lors de l'introduction ou du changement de chambre d'inhalation, il convient de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (Seretide Diskus 500 µg/50 µg/dose) :

Adulte : 1 inhalation de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour.

CTJ : 1,66 €.

Populations à risque (Seretide et Seretide Diskus) :

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Instructions pour l'utilisation de Seretide suspension pour inhalation :

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'aérosol doseur (voir notice).

Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'aérosol a été conçu pour un usage en position verticale.

Vérification du fonctionnement du dispositif :

Avant la première utilisation, afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, tenir le dispositif entre les doigts en positionnant le pouce à la base du dispositif sous l'embout buccal, puis presser sur la cartouche. Bien agiter le dispositif juste avant de l'activer pour libérer chaque bouffée. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, le patient doit bien agiter l'inhalateur après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal et doit libérer deux bouffées de produit dans l'air. Le compteur de doses est décompté d'une unité à chaque fois que le dispositif est déclenché.

Utilisation de l'aérosol :

1. Le patient doit retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté.
2. Le patient devra vérifier qu'il n'existe pas de corps étranger à l'intérieur ou à l'extérieur du dispositif et notamment de l'embout buccal, pour s'assurer qu'il est propre.
3. Le patient doit bien agiter l'aérosol pour éliminer tout corps étranger et assurer le mélange des composants de la suspension dans le flacon.
4. Le patient doit tenir l'aérosol bien droit entre les doigts et le pouce avec son pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Le patient doit expirer autant que possible puis placer l'embout buccal dans sa bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Signaler au patient qu'il ne doit pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche à travers le dispositif, le patient doit fermement appuyer vers le bas sur le haut de l'aérosol doseur pour libérer le produit, tout en inspirant régulièrement et profondément.
7. Pendant qu'il retient sa respiration, le patient retirera l'inhalateur de sa bouche. Le patient retiendra sa respiration autant que cela lui est possible.
8. Si le patient doit prendre une seconde inhalation, il devra garder l'aérosol doseur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. Le patient devra replacer le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après en appuyant fermement sur le capuchon en veillant à ce qu'il soit placé dans la position correcte. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

Important :

- Les étapes 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que le patient débute une respiration aussi lente que possible avant de déclencher son dispositif. Le patient devra s'entraîner les premières fois devant un miroir. S'il voit un peu de « fumée » sortir du haut de l'aérosol doseur ou à la commissure des lèvres, il doit alors recommencer à partir de l'étape 3.
- Les patients devront se rincer la bouche avec de l'eau en la recrachant et/ou se brosser les dents après chaque utilisation de Seretide afin de réduire les risques de candidose buccale et pharyngée ainsi que l'apparition d'une raucité de la voix.
- Les patients doivent penser au remplacement de l'aérosol doseur lorsque le compteur de doses affiche le nombre 020. Lorsque toutes les doses disponibles dans le dispositif auront été délivrées, le compteur affiche 000. L'aérosol doseur devra être remplacé lorsque le compteur affiche 000.
- Les patients ne doivent jamais essayer de modifier les chiffres sur le compteur ou de détacher celui-ci de la cartouche métallique. Le compteur ne peut pas être remis à zéro et reste en permanence attaché à la cartouche.

Nettoyage (également détaillé dans la notice d'information à l'utilisateur) :

Le dispositif doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Remettre le capuchon de l'embout buccal en veillant à ce qu'il soit placé correctement dans le bon sens. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

Ne pas mettre la cartouche en métal dans l'eau.

Instructions pour l'utilisation de Seretide Diskus poudre pour inhalation :

Après ouverture du dispositif : pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres ; la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Seretide et Seretide Diskus ne sont pas adaptés au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnées paroxystiques. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Le traitement par Seretide ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Seretide. Il convient d'informer les patients que, si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de médicaments bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée (dit « médicaments de secours ») ou une diminution de la réponse à ceux-ci est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Seretide doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Seretide doit être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par corticoïdes systémiques est habituellement indiqué chez les patients souffrant d'exacerbations de leur BPCO ; par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par Seretide.

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical.

Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme les autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongiques et virales ou d'autres infections des voies respiratoires. Un traitement approprié doit être instauré rapidement si nécessaire.

Rarement, Seretide peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou à risque d'hypokaliémie.
Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (cf Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.
Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de Seretide, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.
Les effets indésirables pharmacologiques des traitements β-2 agonistes, tels que tremblements, palpitations et maux de tête ont été rapportés, mais ces manifestations sont généralement transitoires passagères et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.
La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant ; voir la sous-rubrique Population pédiatrique ci-dessous pour plus d'informations sur les effets systémiques des corticoïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.
L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 µg.
Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.
L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution et leur fonction cortico-surrénalienne régulièrement surveillée. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.
Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets indésirables systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (cf Interactions).

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO :
Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.
Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.
Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.
Des données issues d'un essai clinique à grande échelle (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial », [SMART]) ont suggéré une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables respiratoires graves ou de décès d'origine respiratoire chez les patients afro-américains traités par salmétérol par rapport au placebo (cf Pharmacodynamie). Il n'a pu être déterminé si ces observations étaient d'origine pharmacogénétique ou résultaient d'autres facteurs intercurrents. Si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, les patients d'origine noire africaine ou afro-caribéenne doivent continuer leur traitement par Seretide tout en prenant rapidement avis auprès de leur médecin.
L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol, pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (cf Interactions).
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Seretide suspension pour inhalation :
Le propionate de fluticasone et le salmétérol sont essentiellement absorbés par voie pulmonaire. L'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à l'aérosol doseur peut augmenter la dose de produit délivrée au poumon, pouvant ainsi augmenter le risque de survenue d'effets indésirables systémiques. Des données de cinétique en administration en dose unique ont mis en évidence une exposition systémique deux fois plus importante lorsque Seretide suspension pour inhalation est administré à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® par rapport à la chambre d'inhalation Volumatic®.

Seretide Diskus :
Contient jusqu'à 12,5 mg de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose.

Population pédiatrique :
Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ⩾ 1000 µg par jour) sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Il convient alors d'adresser l'enfant ou l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie.
La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée.
La corticothérapie inhalée devra être réduite à la plus faible dose assurant un contrôle efficace de l'asthme.

DC INTERACTIONS

Les β-bloquants adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les β-bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme, sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut survenir suite à un traitement par β-2 agoniste. Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme aigu sévère en raison du risque d'aggravation de cette hypokaliémie par l'administration d'un traitement concomitant à base de dérivés de la xanthine, de stéroïdes et de diurétiques.
L'administration concomitante d'autres β-adrénergiques peut potentialiser les effets β-2 mimétiques.

Propionate de fluticasone :
Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un effet de premier passage présystémique important (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible.
Néanmoins, une étude d'interaction, chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4), à la dose de 100 mg deux fois par jour, augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Il n'y a pas de donnée documentant l'interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie inhalée, mais une augmentation importante des concentrations plasmatiques est attendue ; des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie.
Une étude de faible effectif menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole (inhibiteur un peu moins puissant du cytochrome P450 3A4) augmentait de 150 % l'exposition systémique d'une dose de propionate de fluticasone par voie inhalée. La réduction du cortisol plasmatique était plus importante que celle observée après l'administration de propionate de fluticasone seul. Une augmentation de l'exposition systémique et du risque d'effets indésirables systémiques est attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (ex : itraconazole) et d'inhibiteurs modérés du CYP3A (ex : érythromycine). La prudence est recommandée et les traitements au long cours associant ce type de médicaments devront être évités dans la mesure du possible.

Salmétérol :
- Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 :
  L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 µg par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (concentration maximale [Cmax] augmentée d'un facteur 1,4 et aire sous la courbe [ASC] augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations, par rapport à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné de prolongation de la demi-vie d'élimination du salmétérol ni son accumulation après administrations répétées.
  Il convient d'éviter l'association de kétoconazole avec un traitement par le salmétérol, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télithromycine, le ritonavir).
- Inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4 :
  L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 µg par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, mais non statistiquement significative, des concentrations plasmatiques du salmétérol (Cmax augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 1,2). Aucun effet indésirable grave n'a été associé à l'administration concomitante avec l'érythromycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de donnée chez l'Homme. Cependant, les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet du salmétérol ou du propionate de fluticasone sur la fécondité.

GROSSESSE :
Une quantité modérée de données obtenues chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 cas de grossesses documentées) ne rapportent pas de toxicité malformative ou fœtonéonatale du salmétérol et du propionate de fluticasone. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des β-2-mimétiques et des glucocorticoïdes (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation de Seretide au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus. Chez la femme enceinte, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme.

ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel du salmétérol et du propionate de fluticasone, et de leurs métabolites, n'est pas connu.
Des études ont mis en évidence que le salmétérol et le propionate de fluticasone, et leurs métabolites, sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au sein ne peut être exclu. La décision d'interruption de l'allaitement ou du traitement par Seretide sera établie en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant face à celui du traitement pour la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Seretide n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.
Les effets secondaires associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence.
Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences ont été définies sur la base des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

Classes de systèmes d'organes	
Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	
Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent(1)(3)(5)
Bronchite	Fréquent(1)(3)
Candidose œsophagienne	Rare
Troubles du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité à type de réactions cutanées d'hypersensibilité, de symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
Réactions d'hypersensibilité à type d'angiœdème (principalement œdème facial et oropharyngé), de symptômes respiratoires (bronchospasme), de réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique	Rare
Troubles endocriniens	
Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse	Rare(4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypokaliémie	Fréquent(3)
Hyperglycémie	Peu fréquent(4)
Troubles psychiatriques	
Anxiété, troubles du sommeil	Peu fréquent
Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants)	Rare
Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	
Maux de tête	Très fréquent(1)
Tremblements	Peu fréquent
Troubles oculaires	
Cataracte	Peu fréquent
Glaucome	Rare(4)
Troubles cardiaques	
Palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire, angine de poitrine	Peu fréquent
Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Rhinopharyngite	Très fréquent(2)(3)
Gêne pharyngée, raucité de la voix/dysphonie	Fréquent
Sinusite	Fréquent(1)(3)
Bronchospasme paradoxal	Rare(4)
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Contusions	Fréquent(1)(3)
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Fractures traumatiques	Fréquent(1)(3)
Crampes musculaires, arthralgies, myalgies	Fréquent

(1) Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.
(2) Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo.
(3) Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude dans la BPCO.
(4) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(5) Cf Pharmacodynamie.

Description de certains effets indésirables :
- Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques β-2 mimétiques du salmétérol, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.
- Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de Seretide, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.
- Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée, et rarement œsophagienne peuvent survenir chez certains patients. Les candidoses buccales et pharyngées

peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage de dents après utilisation de Seretide. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide.

Population pédiatrique :

Les effets systémiques tels que Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne et ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, sont possibles (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi). Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement, incluant hyperactivité et irritabilité, peuvent également survenir chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec Seretide. Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs.

Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des vertiges, une augmentation de la pression artérielle systolique, des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Si le traitement par Seretide doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux β-2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. Si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium et la kaliémie devra être surveillée.

Surdosage aigu :

L'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique.

Surdosage chronique en propionate de fluticasone inhalé :

La fonction surrénalienne doit être surveillée et un traitement à base de corticoïde systémique peut alors être nécessaire. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque d'inhibition surrénalienne.

En cas de surdosage aigu ou chronique en propionate de fluticasone, le traitement par Seretide doit être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques (code ATC : R03AK06).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui ont des modes d'action différents.

Les mécanismes d'action respectifs de ces 2 principes actifs sont présentés ci-après.

Salmétérol :

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs β-2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les β-2 mimétiques de courte durée d'action administrés aux posologies usuelles.

Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau de la muqueuse bronchique. En conséquence, les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.

Efficacité clinique et sécurité :

Études cliniques conduites avec Seretide dans l'asthme :

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma controL, GOAL), réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de Seretide à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme.

La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le contrôle total[b] ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par Seretide que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes.

Un bon contrôle[a] de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Seretide que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets inclus dans l'étude atteignent leur première semaine de bon contrôle[a] a été de 16 jours pour les sujets traités par Seretide et de 37 jours pour ceux traités par corticostéroïdes inhalés (CSI). Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (Seretide) et de 23 jours (CSI).

Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :

Pourcentage de patients atteignant le « bon contrôle » (BC)[a] et le « contrôle total » (CT)[b] de l'asthme sur 12 mois				
Traitement avant inclusion dans l'étude	FP[f]/ salmétérol		FP[f]	
	BC	CT	BC	CT
Aucun CSI[c] (β-2 CDA[d] seul)	78 %	50 %	70 %	40 %
CSI à faible dose (⩽ 500 µg de BDP[e] ou équivalent par jour)	75 %	44 %	60 %	28 %
CSI à dose moyenne (> 500 - 1000 µg de BDP[e] ou équivalent par jour)	62 %	29 %	47 %	16 %
Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)	71 %	41 %	59 %	28 %

a) Bon contrôle (BC) de l'asthme : 2 jours par semaine maximum avec un score des symptômes supérieur à 1 (un score des symptômes de 1 est défini comme « présence de symptômes pendant une courte période pendant la journée »), utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action : 2 jours maximum par semaine et 4 fois maximum par semaine, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin ⩾ 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

b) Contrôle total (CT) de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur β-2 agoniste de courte durée d'action, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

c) CSI : corticostéroïdes par voie inhalée.

d) β-2 CDA : β-2 agoniste de courte durée d'action.

e) BDP : dipropionate de béclométasone.

f) FP : propionate de fluticasone.

Les résultats de cette étude suggèrent que Seretide 100 µg/50 µg/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme (cf Posologie/Mode d'administration).

Une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de Seretide pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de Seretide (quel que soit le dosage), sur une durée allant jusqu'à 14 jours, entraîne par rapport à l'administration d'une inhalation deux fois par jour, une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité β-mimétique (tremblements : 1 patient [1 %] vs 0, palpitations : 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] vs 1 [< 1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], raucité de la voix : 2 [2 %] vs 4 [2 %]). La faible augmentation des effets indésirables liés à l'activité β-mimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de Seretide chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

Études cliniques menées avec Seretide Diskus dans la BPCO :

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par Seretide Diskus 500 µg/50 µg/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 µg/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 µg/dose 2 fois par jour ou par placebo chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO présentant à l'inclusion, un VEMS (prébronchodilatateur) < 60 % de la valeur théorique ont été randomisés pour recevoir les traitements médicamenteux en double aveugle. Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser leur traitement habituel de la BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie systémique au long cours. La survie à 3 ans a été déterminée pour l'ensemble des patients, y compris ceux ayant arrêté le traitement en cours d'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité globale à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo.

Mortalité globale à 3 ans	Placebo	Salmétérol 50µg	Propionate de fluticasone (FP) 500 µg	Seretide Diskus 500 µg/ 50 µg
	n = 1524	n = 1521	n = 1534	n = 1533
Nombre de décès (%)	231 (15,2)	205 (13,5)	246 (16)	193 (12,6)
Risque relatif vs placebo (IC)	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06)	1,060 (0,89 ; 1,27)	0,825 (0,68 ; 1,00)
valeur du « p »		0,180	0,525	0,052 *
Risque relatif Seretide 500 µg/50µg vs chacun des principes actifs [salmétérol ou FP] (IC)	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13)	0,774 (0,64 ; 0,93)	N/A
valeur du « p »		0,481	0,007	

* p = statistiquement non significatif, valeur déterminée après ajustement prenant en compte les 2 analyses intermédiaires sur le critère principal d'efficacité. Analyse log-rank stratifiée en fonction du degré de tabagisme.

Il a été observé une tendance à une amélioration de la survie à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo mais le seuil de significativité statistique (p ⩽ 0,05) n'a pas été atteint.

Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à leur BPCO durant les 3 ans était de 6,0 % pour le placebo, 6,1 % pour le salmétérol, 6,9 % pour le propionate de fluticasone (FP) et 4,7 % pour Seretide.

Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe des sujets traités par Seretide comparé aux groupes des sujets traités par salmétérol, par propionate de fluticasone (FP) et ceux recevant un placebo (taux moyen dans le groupe Seretide : 0,85 par rapport à 0,97 dans le groupe salmétérol ; 0,93 dans le groupe FP et 1,13 dans le groupe placebo). La réduction des taux observés d'exacerbations modérées à sévères était de 25 % (IC 95 % [19 à 31 %], p < 0,001) par rapport au placebo, de 12 % par rapport au salmétérol (IC 95 % [5 à 19 %], p = 0,002) et de 9 % par rapport au propionate de fluticasone (FP) (IC 95 % [1 à 16 %], p = 0,024). Le taux d'exacerbations avec le salmétérol et le propionate de fluticasone était significativement diminué par rapport au placebo, respectivement de 15 % (IC 95 % [7 % à 22 %], p < 0,001) et de 18 % (IC 95 % [11 % à 24 %], p < 0,001).

La qualité de vie, mesurée à l'aide du Questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George (SGRQ), a été améliorée dans chacun des groupes des traitements actifs comparativement au placebo. Dans le groupe de patients traités par Seretide, l'amélioration moyenne sur 3 ans était de – 3,1 unités (IC 95 % [– 4,1 à – 2,1], p < 0,001) par rapport au placebo, de – 2,2 unités (p < 0,001) par rapport au salmétérol et de – 1,2 unité par rapport à FP (p = 0,017). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement pertinente.

La probabilité estimée, dans l'étude sur 3 ans, de la survenue d'une pneumonie rapportée en tant qu'événement indésirable était de 12,3 % pour le placebo, 13,3 % pour le salmétérol, 18,3 % pour le propionate de fluticasone et 19,6 % pour Seretide (risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,64 [IC 95 % (1,33 à 2,01), p < 0,001]). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité en relation avec la survenue de pneumonies. Le nombre de cas où la cause principale du décès a été attribuée à la survenue d'une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour Seretide. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le pourcentage d'apparition de fracture osseuse (placebo : 5,1 % ; salmétérol : 5,1 % ; FP : 5,4 % et Seretide : 6,3 %. Risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,22 [IC 95 % (0,87 à 1,72), p = 0,248]).

Les études cliniques contrôlées contre placebo, d'une durée de 6 ou 12 mois, ont montré qu'une prise régulière de Seretide 500 µg/50 µg/dose améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et la consommation des médicaments destinés au traitement des symptômes aigus.

Les études SCO40043 et SCO100250, conduites selon un protocole identique, étaient des études randomisées, en groupes parallèles, comparant en double aveugle les effets de Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour (dose n'ayant pas été approuvée pour le traitement de la BPCO dans l'Union Européenne) à ceux de 50 µg deux fois par jour de salmétérol sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des patients atteints de BPCO présentant un VEMS inférieur à 50 % de la valeur prédite et ayant des antécédents d'exacerbations. Les exacerbations modérées/sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation.

Les sujets en état clinique stable après une période de 4 semaines (période de « run-in ») de traitement standard, en ouvert, par l'association FP/salmétérol 250/50, étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir, en aveugle pendant 52 semaines, FP/salmétérol 250/50 (n total en ITT = 776) ou salmétérol (n total en ITT = 778). Les traitements antérieurs de la BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action, étaient interrompus avant la période de run-in préalable à la randomisation. L'utilisation concomitante des bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée (β-2 mimétiques et anticholinergiques), des associations d'ipratropium/salbutamol, des β-2 mimétiques oraux et des préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations de BPCO, selon des modalités d'utilisations spécifiques. Pendant les études, les patients utilisaient le salbutamol en traitement bronchodilatateurs pris « à la demande ». Les résultats de ces deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO significativement plus bas dans le groupe traité par Seretide 250/50 par rapport au groupe recevant le traitement par salmétérol (étude SCO40043 : respectivement 1,06 et 1,53 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; p < 0,001 et étude SCO100250 : respectivement 1,10 et 1,59 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; p < 0,001). Les résultats sur les critères d'efficacité secondaires (délai avant la survenue de la première exacerbation modérée/sévère, taux annuel d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale et VEMS matinal avant la prise) étaient significativement en faveur de Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Les événements indésirables étaient similaires, à l'exception d'une incidence plus élevée des cas de pneumonie et des effets secondaires locaux bien connus (candidose et dysphonie) dans le groupe Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Des événements associés à une pneumonie ont été signalés par 55 (7 %) sujets dans le groupe Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour et par 25 sujets (3 %) dans le groupe salmétérol. L'incidence accrue de cas de pneumonie signalés avec Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour semble être du même ordre de grandeur que celle observée suite au traitement par Seretide 500 µg/50 microgrammes/dose deux fois par jour dans l'étude TORCH.

Essai multicentrique dans l'asthme avec le salmétérol (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial » [SMART]) :

L'étude SMART était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, versus placebo, réalisée aux États-Unis sur 28 semaines. 13 176 patients ont reçu du salmétérol (50 µg deux fois par jour) et 13 179 patients ont reçu du placebo administré en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, être asthmatiques et avoir un traitement antiasthmatique en cours (à l'exclusion d'un traitement par β-2 agoniste de longue durée d'action). La corticothérapie inhalée n'était pas obligatoire pendant l'étude, la prise éventuelle de corticoïdes était néanmoins enregistrée à l'entrée dans l'étude. Le critère de jugement principal de l'étude SMART était un critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Résultats de l'étude SMART sur le critère de jugement principal :

Groupes de patients	Critère principal : nb d'événements/nb de patients		Risque relatif (IC[a] à 95 %)
	Salmétérol	Placebo	
Population globale incluse	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	23/6127	19/6138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	27/7049	17/7041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Sous-groupe des patients afro-américains	20/2366	5/2319	4,10 (1,54 ; 10,90)[b]

a) Intervalle de confiance.

b) Statistiquement significatif à 95 %.

Autres résultats de l'étude SMART en fonction de la prise ou non de corticoïdes par voie inhalée à l'inclusion :

	Critères secondaires : nb d'événements/nb de patients		Risque relatif (IC[a] à 95 %)
	Salmétérol	Placebo	
Nombre de décès liés à une cause respiratoire			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	10/6127	5/6138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	14/7049	6/7041	2,28 (0,88 ; 5,94)
Critère combiné associant les épisodes d'asthme ayant entraîné le décès ou mettant en jeu le pronostic vital			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	16/6127	13/6138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	21/7049	9/7041	2,39 (1,10 ; 5,22)[b]
Nombre de décès liés à l'asthme			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	4/6127	3/6138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	9/7049	0/7041	[c]

a) Intervalle de confiance.

b) Les résultats sont statistiquement significatifs à 95 %. Les critères secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la significativité statistique dans l'ensemble de la population étudiée. Les critères secondaires de « décès ou menaces vitales toutes causes confondues », « décès toutes causes confondues » ou « hospitalisation toutes causes confondues » n'ont pas atteint la significativité statistique sur l'ensemble de la population étudiée.

c) Risque relatif n'ayant pu être calculé en raison de l'absence d'événement dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :
Dans l'étude SAM101667, conduite chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme symptomatique, l'association propionate de fluticasone/salmétérol était aussi efficace qu'une double dose de propionate de fluticasone sur le contrôle des symptômes et sur la fonction pulmonaire. Cette étude n'était pas conçue pour l'étude de l'effet sur les exacerbations.
Seretide :
Dans une étude de 12 semaines conduite chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (n = 428), un traitement par propionate de fluticasone/salmétérol Diskus (100/50 µg, une inhalation deux fois par jour) a été comparé à un traitement par propionate de fluticasone/salmétérol en flacon pressurisé avec valve doseuse (50/25 µg, 2 inhalations deux fois par jour). La moyenne ajustée du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory Flow) mesurée le matin à l'inclusion par rapport à sa valeur après 12 semaines de traitement était de 37,7 l/min pour le groupe DISKUS et de 38,6 l/min pour le groupe en flacon pressurisé avec valve doseuse. Dans les 2 groupes de traitement, des améliorations ont également été observées sur les symptômes et sur la diminution de la consommation de traitement dit « de secours » aussi bien nocturne que diurne.
Seretide Diskus :
Dans une étude de 12 semaines conduite chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (n = 257) traités par l'association propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 µg 2 fois par jour ou par salmétérol 50 µg et propionate de fluticasone 100 µg 2 fois par jour, une augmentation moyenne de 14 % du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory flow) ainsi qu'une amélioration des scores de sévérité des symptômes et une diminution de la consommation de traitement dit « de secours » (salbutamol) ont été observées dans les 2 groupes comparés. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement. De même, il n'a pas été montré de différence entre les 2 groupes de traitement en termes de tolérance.
Une étude de 12 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance a été menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (n = 203) présentant un asthme persistant et qui restaient symptomatiques malgré un traitement par corticostéroïde inhalé. Les enfants ont reçu soit l'association propionate de fluticasone/salmétérol (100/50 µg) soit du propionate de fluticasone (100 µg) seul à raison de deux prises par jour. Deux enfants du groupe propionate de fluticasone/salmétérol et 5 enfants du groupe propionate de fluticasone seul ont interrompu l'étude en raison de l'aggravation de leur asthme. Après 12 semaines, aucun des enfants des deux groupes de traitement n'avait de taux anormaux d'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. Il n'y avait pas de différence de profil de tolérance entre les deux groupes de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone par voie inhalée ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de chacun des principes actifs administrés séparément. La pharmacocinétique de chaque constituant peut donc être considérée séparément.
Salmétérol :
Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol après administration par voie inhalée, car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 pg/ml), et difficilement mesurables.
Propionate de fluticasone :
La biodisponibilité absolue après administration d'une dose unique de propionate de fluticasone inhalé chez les volontaires sains varie approximativement de 5 à 11 % de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone a été observée chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.
L'absorption est essentiellement pulmonaire. Elle est rapide dans un premier temps puis se poursuit plus lentement.
Le reste de la dose peut être dégluti mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi inférieure à 1 %. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée.
L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 ml/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 litres) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.
Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également retrouvés dans les fèces.
La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5 % de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.
Population pédiatrique :
Dans une analyse pharmacocinétique de population regroupant les données de 9 études cliniques contrôlées conduites avec différents dispositifs d'inhalation (Diskus, flacon pressurisé) et incluant 350 patients atteints d'asthme âgés de 4 à 77 ans (dont 174 patients âgés de 4 à 11 ans), l'exposition systémique au propionate de fluticasone après traitement par Seretide Diskus 100/50 était plus élevée par rapport au propionate de fluticasone Diskus 100.
Tableau : Rapport de la moyenne géométrique [IC 90 %] de l'ASC et de la Cmax pour le propionate de fluticasone/salmétérol par rapport au propionate de fluticasone Diskus. Comparaison dans la population enfant par rapport à la population adulte/adolescent

Traitement (testé par rapport à la référence)	Population	ASC	Cmax
Propionate de fluticasone/salmétérol Diskus 100/50 Propionate de fluticasone Diskus 100	Enfants (4-11 ans)	1,20 [1,06-1,37]	1,25 [1,11-1,41]
Propionate de fluticasone/salmétérol Diskus 100/50 Propionate de fluticasone Diskus 100	Adolescent/ Adulte (⩾ 12 ans)	1,52 [1,08-2,13]	1,52 [1,08-2,16]

L'effet de 21 jours de traitement par Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé 50 µg/25 µg/dose (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par Seretide Diskus 100 µg/50 µg/dose (1 inhalation deux fois par jour) a été évalué chez 31 enfants âgés de 4 à 11 ans ayant un asthme léger. L'exposition systémique au propionate de fluticasone était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation (107 pg hr/ml [IC à 95 % : 45,7-252,2]) et pour Seretide Diskus (138 pg hr/ml [IC à 95 % : 69,3-273,2]), mais plus faible pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé (24 pg hr/ml [IC à 95 % : 9,6-60,2]).
L'exposition systémique au salmétérol était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé, Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et Seretide Diskus (126 pg hr/ml [IC à 95 % : 70-225], 103 pg hr/ml [IC à 95 % : 54-200], et 110 pg hr/ml [IC à 95 % : 55-219], respectivement).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les résultats des études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des produits.
Au cours des études de reproduction menées chez l'animal, des malformations ont été observées après administration de glucocorticoïdes (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées.
Les études menées chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale seulement après exposition à de fortes doses.
Après administration concomitante des deux principes actifs, il a été observé, chez des rats recevant des doses de glucocorticoïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital.
Seretide suspension pour inhalation :
L'expérimentation animale, menée en administration quotidienne pendant 2 ans, n'a pas mis en évidence d'effet toxique du gaz propulseur, le norflurane, lorsqu'il était administré à des doses nettement supérieures à celles qui peuvent être utilisées en thérapeutique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Seretide suspension pour inhalation :
Durée de conservation : 2 ans.
Précautions particulières de conservation :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C, protéger des rayons du soleil.
La cartouche ne doit pas être percée, ni brûlée même si elle est vide.
Comme pour la plupart des produits en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique peut être diminué quand la cartouche est froide.
Seretide Diskus :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Seretide Diskus :
Le Diskus libère une poudre qui est inhalée dans le poumon.
Sur le Diskus, un compteur de doses indique le nombre de prises restantes.
Pour des informations détaillées, consulter la notice patient.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935658661 (2001, RCP rév 06.05.15) 50 µg/25 µg/dose, 120 doses.
3400935658722 (2001, RCP rév 06.05.15) 125 µg/25 µg/dose,120 doses.
3400935658890 (2001, RCP rév 06.05.15) 250 µg/25 µg/dose, 120 doses.
3400935459350 (2000, RCP rév 11.05.17) 100 µg/50 µg/dose, 60 doses.
3400935459299 (2000, RCP rév 11.05.17) 100 µg/50 µg/dose, 28 doses.
3400935459701 (2000, RCP rév 11.05.17) 250 µg/50 µg/dose, 60 doses.
3400935459640 (2000, RCP rév 11.05.17) 250 µg/50 µg/dose, 28 doses.
3400935473547 (2000, RCP rév 11.05.17) 500 µg/50 µg/dose, 60 doses.
3400935473486 (2000, RCP rév 11.05.17) 500 µg/50 µg/dose, 28 doses.
Prix : 31,63 € (flacon à 50 µg/25 µg/dose).
37,70 € (flacon à 125 µg/25 µg/dose).
48,73 € (flacon à 250 µg/25 µg/dose).
31,63 € (60 doses à 100 µg/50 µg).
37,70 € (60 doses à 250 µg/50 µg).
48,73 € (60 doses à 500 µg/50 µg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

SEREVENT
SEREVENT DISKUS
salmétérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Serevent :
Suspension pour inhalation à 25 µg/dose : Flacon pressurisé de 120 doses, avec valve doseuse.
Serevent Diskus :
Poudre pour inhalation à 50 µg/dose : Distributeur de 60 doses, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Serevent : *p dose*
Salmétérol (DCI) xinafoate exprimé en salmétérol .... 25 µg
Gaz propulseur : norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

Serevent Diskus : *p dose*
Salmétérol (DCI) .... 50 µg
(soit en salmétérol xinafoate : 72,5 µg/dose)
Excipient : lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

DC INDICATIONS

Serevent et Serevent Diskus :
- Traitement symptomatique continu de l'asthme :
  - chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée ;
  - et/ou en cas de symptômes nocturnes ;
  en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.
- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

NB : Le salmétérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou, en fonction de la gravité, par voie injectable.
- Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

NB : Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive.
Serevent Diskus :
Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez lesquels il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 4 ans.
POSOLOGIE :
Traitement symptomatique continu de l'asthme :
- Dose usuelle : 50 µg matin et soir (soit 1 dose de 50 µg, ou 2 inhalations de 25 µg, matin et soir).
- Dose maximale :
  - chez l'adulte : 100 µg matin et soir (soit 2 doses de 50 µg à inhaler matin et soir ou 4 inhalations de 25 µg matin et soir) ;
  - chez l'enfant de plus de 4 ans : il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de posologies supérieures à 50 µg deux fois par jour dans cette indication.

CTJ : 0,72 à 1,44 € (pdre et susp ad) ; 0,72 € (pdre et susp enf).
Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort :
50 µg (soit 1 dose de 50 µg ou 2 inhalations de 25 µg), ½ heure à 1 heure avant l'effort.
CTJ : 0,36 € (pdre et 2 bouffées susp).
Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive :
Adulte : 50 µg matin et soir (soit 1 dose de 50 µg, ou 2 inhalations de 25 µg, matin et soir).
CTJ : 0,72 € (pdre et susp ad).
MODE D'ADMINISTRATION :
Inhalation par distributeur avec embout buccal.
Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil :
Serevent :
Vérification du fonctionnement du dispositif :
Avant la première utilisation ou si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine, il conviendra, afin de vérifier son bon fonctionnement, de libérer deux bouffées de produit dans l'air. Pour cela, bien agiter l'inhalateur après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté et presser sur la cartouche.
Utilisation du dispositif :
Après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté de celui-ci, le patient devra :
- vérifier l'absence de corps étrangers à l'intérieur et à l'extérieur de l'aérosol y compris dans l'embout buccal ;
- bien agiter l'aérosol afin de s'assurer de l'absence de tout corps étranger et que les composants de l'aérosol ont été correctement mélangés ;
- expirer profondément ;
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut ;
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément ;
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes ;
- repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

L'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.
Ne pas mettre la cartouche métallique dans l'eau.
En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée. Une forme poudre mieux adaptée à ces patients est également disponible.
Serevent Diskus :
- Ouvrir le Diskus. Pousser le levier jusqu'en butée.
- Souffler à fond loin du Diskus pour vider les poumons.
- Placer l'embout buccal du Diskus entre les lèvres.
- Inspirer par la bouche aussi profondément que possible.
- Retenir brièvement la respiration.
- Refermer le Diskus.

Une fois les 60 doses utilisées, il est inutile de forcer le levier : le Diskus doit être jeté.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le salmétérol est un bronchodilatateur à action retardée et de longue durée.
- Le salmétérol devra être administré avec prudence chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.
- Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (cf Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.
- Des effets cardiovasculaires, tels que l'augmentation de la fréquence cardiaque et éventuellement de la pression artérielle systolique, peuvent survenir occasionnellement en relation avec l'activité sympathomimétique, particulièrement lorsque le produit est utilisé à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Ainsi, le salmétérol devra être prescrit avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire préexistante.
- Une baisse transitoire de la kaliémie peut se produire du fait de l'activité sympathomimétique à des doses supérieures aux doses thérapeutiques (cf Surdosage). Ainsi, le salmétérol devra être prescrit avec prudence chez les patients prédisposés à une hypokaliémie.
- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- En cas d'intolérance à ce médicament (survenue de toux, de bronchospasme après inhalation du produit), il conviendra d'arrêter le traitement et d'envisager d'autres thérapeutiques ou formes d'administration.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que ces spécialités contiennent un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Asthme :
- Serevent et Serevent Diskus ne doivent pas être utilisés (et ne sont pas suffisants) en traitement de première intention dans l'asthme.
- Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de

1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques. Le salmétérol, indiqué en traitement continu chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 mimétiques et/ou en cas d'asthme nocturne, doit être associé à un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes par voie inhalée et ne doit en aucun cas s'y substituer. Le patient asthmatique doit, par ailleurs, être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

- Bien que Serevent et Serevent Diskus puissent être utilisés en traitement additif lorsque la corticothérapie n'apporte pas un contrôle suffisant des symptômes d'asthme, le traitement par Serevent et Serevent Diskus ne doit pas être initié dans le but de traiter une exacerbation sévère d'asthme, une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme.
- Serevent et Serevent Diskus ne constituent pas le traitement de la crise d'asthme et doivent être réservés au traitement continu de fond. Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, il sera recommandé au patient de recourir à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes. Le médecin devra l'informer qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur de courte durée d'action.
- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateur bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique.

  Le médecin devra donc prévenir de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
- Des évènements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Serevent ou Serevent Diskus. Il convient d'informer les patients que, si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Serevent ou Serevent Diskus, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

  Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Serevent ou de Serevent Diskus doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Serevent ou de Serevent Diskus doit être utilisée.
- Des données issues d'un essai clinique à grande échelle (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial » [SMART]) ont suggéré une augmentation du risque de survenue d'évènements indésirables respiratoires graves ou de décès chez les patients afro-américains traités par salmétérol par rapport au placebo (cf Pharmacodynamie). Il n'a pu être déterminé si ces observations étaient d'origine pharmacogénétique ou résultaient d'autres facteurs intercurrents. Si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Serevent, les patients d'origine noire africaine ou originaires des Caraïbes doivent continuer leur traitement par Serevent tout en prenant rapidement avis auprès de leur médecin.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données cliniques pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du salmétérol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du salmétérol ne sera envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Serevent suspension pour inhalation :

Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a ; gaz propulseur) : L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le salmétérol peut être retrouvé à très faible taux dans le lait maternel. Le retentissement de ce passage chez le nouveau-né n'est pas connu.

Serevent suspension pour inhalation :

Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a ; gaz propulseur) : Le passage de HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence.

Les fréquences sont définies en fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), et très rare (< 1/10000) y compris les cas isolés.

Les effets fréquents et peu fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. L'incidence correspondante dans les bras placebo n'a pas été prise en considération. Les effets indésirables très rares sont issus des notifications spontanées après commercialisation.

Les fréquences mentionnées ci-après ont été estimées pour une dose usuelle de 50 µg de salmétérol deux fois par jour. Les fréquences avec la plus forte dose autorisée de 100 µg deux fois par jour ont aussi été prises en compte lorsque cela s'avèrait nécessaire.

Classe organique	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de : - urticaire - angio-œdème - bronchospasme - choc anaphylactique	Peu fréquent Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Très rare
Troubles du système nerveux	Maux de tête, tremblements des extrémités	Fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Fréquent Peu fréquent Très rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Irritations de la bouche et de la gorge, bronchospasme paradoxal	Très rare
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires Arthralgies	Fréquent Très rare

Les effets secondaires liés aux propriétés pharmacodynamiques du bêta-2-mimétique, tels que tremblements, maux de tête et palpitations ont été rapportés mais sont habituellement transitoires, liés à la dose et tendent à disparaître avec la poursuite du traitement.

Les tremblements et la tachycardie surviennent plus fréquemment quand les doses administrées sont supérieures à 50 µg deux fois par jour.

Comme avec d'autres médicaments inhalés, possibilité de survenue de toux et de bronchospasme paradoxal survenant à la suite de l'inhalation de ce produit. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Serevent Diskus :

Chez les patients sensibles à l'inhalation d'une poudre, il peut occasionnellement apparaître un enrouement, ceci peut être prévenu en se rinçant la bouche après inhalation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition d'effets indésirables typiques d'une stimulation excessive bêta-2 mimétique tels que tremblements, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, céphalées, nausées, hypokaliémie, hyperglycémie, augmentation de la pression artérielle systolique.

Conduite à tenir : Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste sélectif bêta-2 adrénergique (code ATC : R03AC12).

Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action retardée et de longue durée par voie inhalée.

Après inhalation, le salmétérol exerce une action stimulante sélective sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique.

Après inhalation d'une dose unique, il entraîne une bronchodilatation ne débutant que 15 minutes après l'administration et persistant environ 12 heures.

Essai multicentrique dans l'asthme avec le salmétérol (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial » [SMART])

L'étude SMART était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, réalisée aux États-Unis sur 28 semaines. 13176 patients ont reçu du salmétérol (50 microgrammes deux fois par jour) et 13 179 patients ont reçu du placebo, en plus de leur traitement anti-asthmatique habituel. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, être asthmatiques et avoir un traitement anti-asthmatique en cours (hormis un bêta-2 agoniste de longue durée d'action). La corticothérapie inhalée n'était pas obligatoire pendant l'étude, la prise éventuelle de corticoïdes était néanmoins enregistrée à l'entrée dans l'étude. Le critère de jugement principal de l'étude SMART était un critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Résultats de l'étude SMART sur le critère de jugement principal :

Groupes de patients	Critère principal : nb évènements/nb patients		Risque relatif (Intervalle de confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
Population globale incluse	50/13176	36/13179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	23/6127	19/6138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	27/7049	17/7041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Sous-groupe des patients afro-américains	*20/2366*	*5/2319*	*4,10 (1,54 ; 10,90)**

* Statistiquement significatif à 95 %.

Autres résultats de l'étude SMART en fonction de la prise ou non de corticoïdes par voie inhalée à l'inclusion :

	Critères secondaires : nb évènements/nb patients		Risque relatif (Intervalle de confiance à 95 %)
	salmétérol	placebo	
Nombre de décès liés à une cause respiratoire			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	10/6127	5/6138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	14/7049	6/7041	2,28 (0,88 ; 5,94)
Critère combiné associant les épisodes d'asthme ayant entraîné le décès ou mettant en jeu le pronostic vital			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	16/6127	13/6138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	*21/7049*	*9/7041*	*2,39 (1,10 ; 5,22)**
Nombre de décès liés à l'asthme			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	4/6127	3/6138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	9/7049	0/7041	**

* Les résultats sont statistiquement significatifs à 95 %. Les critères secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la significativité statistique dans l'ensemble de la population étudiée.

** Risque relatif n'ayant pu être calculé en raison de l'absence d'événement dans le groupe placebo.

Les critères secondaires de « décès ou menaces vitales toutes causes confondues », « décès toutes causes confondues » ou « hospitalisation toutes causes confondues » n'ont pas atteint la significativité statistique sur l'ensemble de la population étudiée.

Étude clinique menée avec Serevent dans la BPCO :

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par l'association fixe salmétérol/propionate de fluticasone Diskus 500/50 µg/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 µg/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 µg/dose 2 fois par jour ou par placebo chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO, présentant à l'inclusion un VEMS (pré-bronchodilatateur) < 60 % de la valeur théorique, ont été randomisés pour recevoir les traitements médicamenteux en double aveugle. Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser leur traitement habituel de la BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie systémique au long cours. La survie à 3 ans a été déterminée pour l'ensemble des patients y compris ceux ayant arrêté le traitement en cours d'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité globale à 3 ans avec l'association fixe salmétérol/FP par rapport au placebo.

	Placebo N = 1524	Salmétérol 50 µg N = 1521	Propionate de fluticasone (FP) 500 µg N = 1534	Assoc fixe salmétérol/FP 500/50 µg N = 1533
Mortalité globale à 3 ans				
Nombre de décès (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Risque relatif vs Placebo (IC)	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06)	1,060 (0,89 ; 1,27)	0,825 (0,68 ; 1,00)
valeur de p	N/A	0,180	0,525	0,052 *
Risque relatif Association fixe salmétérol/FP 500/50 vs chacun des principes actifs (salmétérol ou FP) (IC)	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13)	0,774 (0,64 ; 0,93)	N/A
Valeur de p	N/A	0,481	0,007	N/A

* Statistiquement non significatif ; valeur déterminée après ajustement prenant en compte les 2 analyses intermédiaires sur le critère principal d'efficacité. Analyse log-rank stratifiée en fonction du degré de tabagisme.

Il a été observé une tendance à une amélioration de la survie à 3 ans avec l'association fixe salmétérol/FP par rapport au placebo mais le seuil de significativité statistique (p ⩽ 0,05) n'a pas été atteint.

Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à leur BPCO durant les 3 ans était de 6,0 % pour le placebo ; 6,1 % pour le salmétérol ; 6,9 % pour le propionate de fluticasone (FP) et 4,7 % pour l'association fixe salmétérol/FP.

Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe des sujets traités par l'association fixe salmétérol/FP comparé aux groupes des sujets traités par salmétérol, par propionate de fluticasone (FP) et ceux recevant un placebo (taux moyen dans le groupe l'association fixe salmétérol/FP : 0,85 par rapport à 0,97 dans le groupe salmétérol ; 0,93 dans le groupe FP et 1,13 dans le groupe placebo). La réduction des taux observés d'exacerbations modérées à sévères était de 25 % (IC 95 % [19 à 31 %], p < 0,001) par rapport au placebo, de 12 % par rapport au salmétérol (IC 95 % [5 à 19 %], p = 0,002) et de 9 % par rapport au propionate de fluticasone (FP) [IC 95 % (1 à 16 %), p = 0,024]. Le taux d'exacerbations avec le salmétérol et le propionate de fluticasone était significativement diminué par rapport au placebo, respectivement de 15 % (IC 95 % [7 à 22 %], p < 0,001) et de 18 % (IC 95 % [11 à 24 %], p < 0,001).

La qualité de vie, mesurée à l'aide du questionnaire respiratoire de l'hôpital St George (SGRQ), a été améliorée dans chacun des groupes des traitements actifs comparativement au placebo. Dans le groupe des patients traités par l'association fixe salmétérol/FP, l'amélioration moyenne sur 3 ans était de -3,1 unités (IC 95 % [-4,1 à -2,1], p < 0,001) par rapport au placebo, de -2,2 unités (p < 0,001) par rapport au salmétérol et de -1,2 unités par rapport à FP (p = 0,017). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement pertinente.

La probabilité estimée, dans l'étude sur 3 ans, de la survenue d'une pneumonie rapportée en tant qu'évènement indésirable était de 12,3 % pour le placebo ; 13,3 % pour le salmétérol ; 18,3 % pour le propionate de fluticasone et 19,6 % pour l'association fixe salmétérol/FP (risque relatif pour l'association fixe salmétérol/FP vs placebo : 1,64 (IC 95 % [1,33 à 2,01], p < 0,001)). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité en relation avec la survenue de pneumonies. Le nombre de cas où la cause principale du décès a été attribuée à la survenue d'une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour l'association fixe salmétérol/FP. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le pourcentage d'apparition de fracture osseuse (placebo : 5,1 % ; salmétérol : 5,1 % ; FP : 5,4 % et l'association fixe salmétérol/FP : 6,3 % [risque relatif pour l'association fixe salmétérol/FP vs placebo : 1,22 (IC 95 % [0,87 à 1,72], p = 0,248]).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le salmétérol agissant localement au niveau du poumon, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. En outre, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol, car les taux plasmatiques maximaux après inhalation sont très faibles (au plus 200 picogrammes/ml), valeurs techniquement difficiles à mesurer.

Serevent suspension pour inhalation :

Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a ; gaz propulseur) :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats). Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez les patients après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Serevent :

Repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Récipient sous pression :

- Ne pas exposer à une chaleur excessive.
- Ne pas percer.
- Ne pas jeter au feu, même vide.
- Protéger du gel et des rayons directs du soleil.

Serevent Diskus :
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933457808 (1991 rév 30.07.15) Serevent.
3400933919467 (1995 rév 16.02.09) Serevent Diskus.
Mis sur le marché en 1994 (Serevent) et en 1997 (Serevent Diskus).
Prix : 20,58 € (flacon de 120 doses à 25 µg).
20,58 € (distributeur de 60 doses à 50 µg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

SERMION voie orale
nicergoline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques
- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

SEROPLEX ®
escitalopram

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (rond ; marqué « EK » sur une face ; blanc) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 98, sous plaquettes thermoformées (présentation unitaire).
Comprimé pelliculé sécable à 10 mg (ovale ; marqué « E » et « L » de chaque côté de la ligne de sécabilité* sur une face ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 98, sous plaquettes thermoformées (présentation unitaire).
Comprimé pelliculé sécable à 15 mg (ovale ; marqué « E » et « M » de chaque côté de la ligne de sécabilité* sur une face ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 98, sous plaquettes thermoformées (présentation unitaire).
Comprimé pelliculé sécable à 20 mg (ovale ; marqué « E » et « N » de chaque côté de la ligne de sécabilité* sur une face ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 98, sous plaquettes thermoformées (présentation unitaire).
* Les comprimés à 10 mg, à 15 mg et à 20 mg peuvent être divisés en 2 doses égales.
Solution buvable en gouttes à 20 mg/ml (avec un goût amer ; limpide, presque incolore à légèrement jaunâtre) : Flacon de 15 ml avec compte-gouttes et fermeture sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé :		*p cp*
Escitalopram oxalate exprimé en escitalopram		5 mg
	ou	10 mg
	ou	15 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, talc, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400 et dioxyde de titane (E 171).

Solution buvable :	*p ml*
Escitalopram (DCI)	20 mg

(sous forme d'oxalate : 25,551 mg/ml)
Excipients : gallate de propyle, acide citrique anhydre, éthanol à 96 %, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Chaque goutte contient 1 mg d'escitalopram.
Excipient à effet notoire : éthanol (4,7 mg/gte).

DC INDICATIONS

- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.
- Traitement du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale).
- Traitement du trouble anxiété généralisée.
- Traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La sécurité à des posologies supérieures à 20 mg (soit 20 gouttes pour la solution buvable) par jour n'a pas été démontrée.
Seroplex est administré en une seule prise journalière pendant les repas ou à distance de ceux-ci.
La solution buvable de Seroplex peut être mélangée à de l'eau, du jus d'orange ou du jus de pomme. Retournez le flacon complètement à l'envers. Si aucune goutte ne sort, tapez légèrement sur le flacon pour démarrer l'écoulement.

Épisodes dépressifs majeurs :
La posologie usuelle est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour, posologie maximale.
Généralement, l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Après la disparition des symptômes, la poursuite du traitement pendant au moins 6 mois est nécessaire à la consolidation de l'effet thérapeutique.
Trouble panique avec ou sans agoraphobie :
Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée au cours de la première semaine de traitement, avant une augmentation à 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois de traitement. Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois.
Trouble anxiété sociale :
La posologie usuelle est de 10 mg par jour. Deux à quatre semaines sont généralement nécessaires pour obtenir un soulagement des symptômes. Par la suite, en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la dose pourra être réduite à 5 mg par jour ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Le trouble anxiété sociale est une pathologie d'évolution chronique, et la poursuite du traitement pendant douze semaines est recommandée pour renforcer la réponse thérapeutique. Un traitement prolongé de patients répondeurs a été étudié sur 6 mois et peut être envisagé au cas par cas pour prévenir les rechutes ; le bénéfice du traitement devra être réévalué à intervalles réguliers.
La terminologie « trouble anxiété sociale » est bien définie et correspond à une pathologie précise, qui doit être distinguée d'une simple timidité excessive. Le traitement médicamenteux n'est indiqué que si ce trouble perturbe de façon importante les activités sociales ou professionnelles.
La place relative de ce traitement par rapport à la thérapie cognitive et comportementale n'a pas été évaluée. Le traitement médicamenteux fait partie de la stratégie thérapeutique générale.
Anxiété généralisée :
La posologie initiale est de 10 mg en une prise par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Le traitement au long cours des patients répondeurs à la posologie de 20 mg par jour a été étudié pendant au moins 6 mois. Le bénéfice du traitement et la posologie doivent être réévalués à intervalles réguliers (cf Pharmacodynamie).
Troubles obsessionnels compulsifs :
La posologie initiale est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.
Les TOC constituant une pathologie d'évolution chronique, les patients doivent être traités pendant une période suffisante pour assurer la disparition des symptômes.
Le bénéfice du traitement et la posologie devront être réévalués à intervalles réguliers (cf Pharmacodynamie).
Personnes âgées de plus de 65 ans :
La posologie initiale est de 5 mg par jour. Cette dose peut être augmentée à 10 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient (cf Pharmacocinétique).
L'efficacité de Seroplex dans le trouble anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les sujets âgés.
Population pédiatrique :
L'escitalopram est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr inférieure à 30 ml/min) : cf Pharmacocinétique.
Insuffisance hépatique :
Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour. La vigilance est de mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente (cf Pharmacocinétique).
Métaboliseurs lents du CYP2C19 :
Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2C19, une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour (cf Pharmacocinétique).
Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :
L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par escitalopram, la posologie sera réduite progressivement sur une période d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement reprendre la décroissance posologique, mais de façon plus progressive.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique Composition.
- Inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif et irréversible, en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec agitation, tremblements, hyperthermie... : cf Interactions.
- Inhibiteurs de la MAO-A réversibles (ex : moclobémide) ou inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible (linézolide), du fait du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique : cf Interactions.
- Patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.
- Autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ces mises en garde et précautions d'emploi s'appliquent à la classe thérapeutique des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).
Population pédiatrique : L'utilisation de Seroplex est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.
Anxiété paradoxale : Certains patients souffrant de trouble panique peuvent présenter une exacerbation des symptômes anxieux en début de traitement par antidépresseur. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement au cours des deux premières semaines de traitement. Il est donc conseillé de débuter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue de cet effet anxiogène (cf Posologie/Mode d'administration).
Convulsions : Seroplex doit être interrompu si le patient présente des convulsions pour la première fois ou si la fréquence des convulsions augmente (pour les patients chez qui une épilepsie a été diagnostiquée précédemment). Les ISRS doivent être évités chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance particulière des patients est recommandée.
Épisodes maniaques : Les ISRS doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques ou d'hypomanie. Les ISRS doivent être interrompus en cas d'accès maniaque.
Diabète : Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique (hypoglycémie ou hyperglycémie). Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.
Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques pour lesquels Seroplex est prescrit peuvent aussi être associés à un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent coexister avec un épisode dépressif majeur. Les précautions observées pendant le traitement des patients présentant un épisode dépressif majeur doivent donc également être appliquées aux patients traités pour d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Akathisie/impatience psychomotrice : L'utilisation des ISRS/IRSNa a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par des impatiences ressenties comme désagréables ou pénibles et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.
Hyponatrémie : De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. La prudence est recommandée chez les patients à risque tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose, ou en cas d'association avec d'autres médicaments hyponatrémiants.
Hémorragie : Des troubles hémorragiques cutanés, tels qu'ecchymoses et purpura, ont été décrits avec les ISRS. La prudence est recommandée en particulier chez les patients traités par des anticoagulants oraux ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (par exemple, parmi les antipsychotiques : les atypiques ou les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la ticlopidine, le dipyridamole) et chez les patients dont la tendance aux hémorragies est connue.
ECT (électroconvulsivothérapie) : En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électroconvulsivothérapie, la prudence est recommandée.
Syndrome sérotoninergique : La prudence est recommandée si l'escitalopram est associé à des médicaments sérotoninergiques tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol et le tryptophane. De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients associant un traitement avec des ISRS et des médicaments sérotoninergiques. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Dans ce cas, cette association doit être immédiatement interrompue et un traitement symptomatique instauré.
Millepertuis : La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (cf Interactions).
Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :
L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans les études cliniques, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 25 % des patients traités par escitalopram et 15 % des patients sous placebo.
Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose.
Les réactions le plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.
Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, cependant, ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement durant les tous premiers jours d'arrêt de traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et s'estompent habituellement en moins de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger dans certains cas (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses d'escitalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les impératifs du patient (cf Posologie/Mode d'administration : Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement).
Coronaropathie : En raison d'une expérience clinique limitée, la prudence est recommandée chez les patients présentant une coronaropathie (cf Sécurité préclinique).
Allongement de l'intervalle QT :
Il a été montré que l'escitalopram induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes ont été rappor-

tés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (cf Contre-indications, Interactions, Effets indésirables et Surdosage).
La prudence est recommandée chez les patients présentant une bradycardie significative, un infarctus aigu du myocarde récent ou souffrant d'insuffisance cardiaque non équilibrée.
Des anomalies électrolytiques telles qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débuter tout traitement par l'escitalopram.
Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débuter le traitement.
Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par l'escitalopram, celui-ci doit être arrêté et un ECG doit être effectué.
Glaucome à angle fermé :
Les ISRS, dont l'escitalopram, peuvent avoir un effet sur le diamètre de la pupille, entraînant une mydriase. Cet effet mydriatique peut réduire l'angle de l'œil, conduisant à une augmentation de la pression intraoculaire et à un risque de glaucome à angle fermé, en particulier chez les patients prédisposés. L'escitalopram doit donc être utilisé avec précaution chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de glaucome.
Solution buvable en gouttes à 20 mg/ml :
Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose. Chaque goutte contient 4,7 mg d'éthanol.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Interactions pharmacodynamiques :
Contre-indiquées :
- IMAO non sélectifs et irréversibles : des cas de réactions sévères ont été rapportés chez des patients traités par un ISRS en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif et irréversible ou chez des patients ayant récemment interrompu un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO (cf Contre-indications). Dans quelques cas, les patients ont présenté un syndrome sérotoninergique (cf Effets indésirables).
  L'escitalopram est contre-indiqué en association avec un IMAO non sélectif et irréversible. Un traitement par escitalopram doit commencer au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible. Au moins 7 jours doivent s'écouler entre la fin d'un traitement par escitalopram et le début d'un traitement par IMAO non sélectif et irréversible.
- Inhibiteur de la MAO-A sélectif et réversible (moclobémide) : l'association de l'escitalopram avec un inhibiteur de la MAO-A tel que le moclobémide est contre-indiquée du fait du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (cf Contre-indications). En cas de nécessité absolue, le traitement peut être initié à la posologie minimale recommandée, et la surveillance clinique doit être renforcée.
- Inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible (linézolide) : l'antibiotique linézolide est un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible et ne doit pas être administré aux patients traités par escitalopram. En cas de nécessité absolue, il doit être administré à la posologie minimale et sous surveillance clinique étroite (cf Contre-indications).
- Inhibiteur de la MAO-B sélectif et irréversible (sélégiline) : en cas d'association avec la sélégiline (inhibiteur de la MAO-B irréversible), la prudence est recommandée du fait d'un risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique. Des doses de sélégiline allant jusqu'à 10 mg par jour ont été administrées en toute sécurité en association avec le citalopram racémique.
- Allongement de l'intervalle QT : aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'escitalopram associé à des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif de l'escitalopram et de ces traitements ne peut pas être exclu. Par conséquent, l'administration concomitante d'escitalopram et de traitements allongeant l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques (exemple : dérivés de phenotiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (exemple : sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, traitements antipaludiques en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astemizole, mizolastine), est contre-indiquée.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments sérotoninergiques : l'association avec des médicaments sérotoninergiques (ex : tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique.
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple antidépresseurs (tricycliques, ISRS), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion et tramadol].
- Lithium, tryptophane : une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS et de lithium ou tryptophane, justifiant des précautions d'emploi lors de telles associations.
- Millepertuis : la prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Hémorragie : les effets des anticoagulants oraux peuvent être altérés lors d'une association avec l'escitalopram. Les tests de la coagulation chez les patients traités avec des anticoagulants oraux doivent être soigneusement contrôlés, en particulier lors du début et de l'arrêt du traitement par escitalopram (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Alcool : aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est attendue entre l'escitalopram et l'alcool. Néanmoins, comme avec les autres psychotropes, l'association avec l'alcool est déconseillée.
- Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie : la prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui induisent une hypokaliémie/hypomagnésémie, car ces anomalies augmentent le risque d'arythmies malignes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :
Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'escitalopram :
Le métabolisme de l'escitalopram implique essentiellement la voie de l'isoenzyme CYP2C19. Dans une moindre mesure, les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 peuvent également y contribuer. Le S-DCT (escitalopram déméthylé), métabolite majeur, semble être partiellement catabolisé par l'isoenzyme CYP2D6.
L'administration concomitante d'escitalopram et d'oméprazole (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19) à la posologie de 30 mg une fois par jour a entraîné une augmentation modérée (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram.
L'administration concomitante d'escitalopram avec de la cimétidine (inhibiteur enzymatique non spécifique moyennement puissant) à la posologie de 400 mg deux fois par jour a montré une augmentation modérée (d'environ 70 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram. La prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est administré en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique peut être nécessaire.
La prudence est donc recommandée en cas d'association avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 (par exemple oméprazole, ésoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou la cimétidine. Une diminution de la posologie de l'escitalopram peut s'avérer nécessaire en fonction du suivi des effets indésirables au cours du traitement concomitant.
Effets de l'escitalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments :
L'escitalopram est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et dont la marge thérapeutique est étroite comme le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol (quand il est utilisé dans les infarctus du myocarde), ou certains médicaments du SNC principalement métabolisés par le CYP2D6 comme les antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques comme la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut être justifiée.
L'association avec la désipramine ou le métoprolol multiplie par deux la concentration plasmatique de ces 2 substrats du CYP2D6.
Des études in vitro ont montré que l'escitalopram pouvait également entraîner une faible inhibition du CYP2C19. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données cliniques relatives aux expositions à l'escitalopram durant la grossesse sont limitées.
Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Seroplex ne devra donc être prescrit au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité clairement établie et seulement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.
Le nouveau-né doit être surveillé si la mère a poursuivi Seroplex en fin de grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre. Un arrêt brutal du traitement doit être évité pendant la grossesse.
Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après prise maternelle d'ISRS/IRSNa en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus à des effets sérotoninergiques ou être liés à l'arrêt du traitement. Dans la majorité des situations, les complications débutent immédiatement ou très rapidement (< 24 heures) après la naissance.
Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.
ALLAITEMENT :
Il est à prévoir une excrétion de l'escitalopram dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.
FERTILITÉ :
Des données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme (cf Sécurité préclinique).
Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé à ce jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien que l'escitalopram n'ait pas montré d'altération des fonctions cognitives et psychomotrices, il peut, comme tout produit psychotrope, altérer le jugement ou les capacités. Le patient doit donc être mis en garde contre le risque potentiel d'altération de son aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont surtout notés durant la première ou la seconde semaine du traitement et s'estompent habituellement par la suite en intensité et en fréquence.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables, connus pour la classe des ISRS et également rapportés pour l'escitalopram dans des études contrôlées versus placebo ou rapportés spontanément depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous par classe système/organe et selon leur fréquence.
Les fréquences sont issues des études cliniques ; elles n'ont pas été corrigées comparativement au placebo.
Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système/organe Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit ou augmentation de l'appétit, prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, anorexie*
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, impatiences, rêves anormaux Baisse de la libido Chez la femme : anorgasmie
Peu fréquent	Bruxisme, agitation, nervosité, attaques de panique, état confusionnel
Rare	Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations
Fréquence indéterminée	Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire**
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Insomnie, somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies, tremblements
Peu fréquent	Dysgueusie, troubles du sommeil, syncope
Rare	Syndrome sérotoninergique
Fréquence indéterminée	Dyskinésies, mouvements anormaux, convulsions, agitation psychomotrice/akathisie*
Affections oculaires	
Peu fréquent	Mydriase, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Bradycardie
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Sinusite, bâillements
Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements, bouche sèche
Peu fréquent	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite, anomalie du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hypersudation
Peu fréquent	Urticaire, alopécie, éruption cutanée, prurit
Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angio-œdèmes
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Chez l'homme : troubles de l'éjaculation, impuissance
Peu fréquent	Chez la femme : métrorragie, ménorragie
Fréquence indéterminée	Galactorrhée Chez l'homme : priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre
Peu fréquent	Œdèmes

* Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.
** Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par escitalopram ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Allongement de l'intervalle QT :
Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Surdosage, Pharmacodynamie).
Effets de classe :
Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.
Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :
L'arrêt du traitement par ISRS/IRSNa (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions le plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Toxicité :
Les données cliniques sur le surdosage en escitalopram sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments. Dans la majorité des cas, peu de symptômes ont été rapportés voire aucun.
Des cas mortels de surdosage en escitalopram ont rarement été rapportés avec l'escitalopram seul ; la majorité des cas comprenait un surdosage concomitant

en plusieurs médicaments. Des doses d'escitalopram seul comprises entre 400 et 800 mg ont été prises sans qu'aucun symptôme sévère n'apparaisse.
Symptômes :
Les symptômes rapportés en cas de surdosage avec l'escitalopram concernent principalement le système nerveux central (allant de sensations vertigineuses, tremblements et agitation, à de rares cas de syndrome sérotoninergique, convulsions et coma), le système gastro-intestinal (nausées/vomissements) et le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie, allongement du QT et arythmie) et l'équilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie).
Traitement :
Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'escitalopram. Une ventilation et une oxygénation adéquates du patient doivent être instaurées. Le lavage gastrique et l'administration de charbon activé doivent être envisagés. Le lavage gastrique doit être effectué dès que possible après ingestion du médicament. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque.
Un contrôle de l'électrocardiogramme est recommandé en cas de surdosage, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive/bradyarythmie, chez les patients utilisant des traitements allongeant l'intervalle QT ou chez les patients présentant un trouble métabolique (par exemple : une insuffisance hépatique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur/inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB10).
Mécanisme d'action :
L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de la sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible.
L'escitalopram n'a pas ou peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_2, dopaminergiques D_1 et D_2, α_1, α_2 et β-adrénergiques, histaminergiques H_1, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.
L'inhibition de la recapture de la 5-HT est le seul mécanisme d'action probable expliquant les propriétés pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.
Effets pharmacodynamiques :
Dans une étude en double aveugle de l'ECG, contrôlée versus placebo, chez des sujets sains, la variation moyenne du QTc (en utilisant la formule de correction de Fridericia) par rapport à la valeur initiale et versus placebo a été de 4,3 msec (IC 90 % : 2,2 ; 6,4) à la posologie de 10 mg/jour et de 10,7 msec (IC 90 % : 8,6 ; 12,8) à la dose suprathérapeutique de 30 mg/jour (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables, Surdosage).
Efficacité clinique :
- Épisodes dépressifs majeurs :
  L'escitalopram a montré son efficacité dans le traitement aigu des épisodes dépressifs majeurs dans 3 des 4 études à court terme (8 semaines) en double aveugle, versus placebo.
  Dans une étude de prévention des rechutes à long terme, 274 patients qui avaient répondu pendant une phase initiale de traitement de 8 semaines en ouvert avec de l'escitalopram à 10 ou 20 mg par jour ont été randomisés pour poursuivre le traitement avec de l'escitalopram à la même posologie ou du placebo, pour une durée allant jusqu'à 36 semaines. Dans cette étude, les patients ayant reçu de l'escitalopram pendant 36 semaines présentaient un délai avant rechute significativement plus long que ceux ayant reçu le placebo.
- Trouble anxiété sociale :
  Dans le trouble anxiété sociale, l'escitalopram s'est montré efficace à la fois dans 3 études à court terme (12 semaines) et dans une étude de prévention des rechutes menée sur 6 mois chez les patients répondeurs. L'efficacité des doses de 5, 10 et 20 mg par jour a été démontrée dans une étude de recherche de dose sur 24 semaines.
- Trouble anxiété généralisée :
  L'escitalopram à des doses de 10 et 20 mg par jour s'est montré efficace dans les 4 études contrôlées versus placebo.
  Les données poolées de 3 études de méthodologie similaire, regroupant 421 patients traités par escitalopram et 419 patients traités par placebo, retrouvaient respectivement 47,5 % et 28,9 % de répondeurs, ainsi que 37,1 % et 20,8 % de patients en rémission. Un effet durable est apparu dès la première semaine.
  Le maintien de l'efficacité de l'escitalopram à une posologie de 20 mg par jour a été démontré dans une étude randomisée de maintien d'efficacité, conduite sur 24 à 76 semaines, chez 373 patients ayant répondu à une phase initiale de traitement en ouvert de 12 semaines.
- Troubles obsessionnels compulsifs :
  Dans une étude clinique randomisée en double insu, l'escitalopram à la posologie de 20 mg par jour s'est différencié du placebo pour le score total sur l'échelle Y-BOCS après 12 semaines de traitement.
  Après 24 semaines de traitement, l'escitalopram aux posologies de 10 et 20 mg par jour s'est montré supérieur au placebo.
  L'escitalopram a démontré une efficacité dans la prévention des rechutes, à des posologies de 10 et 20 mg par jour, au cours d'une étude randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo de 24 semaines, chez des patients répondeurs à l'escitalopram après 16 semaines de traitement en ouvert.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale (Tmax moyen) est de 4 heures après doses répétées. Comme avec le citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram est d'environ 80 %.
Distribution :
Le volume apparent de distribution ($V_{d,\,\beta}$/F) après administration orale est de 12 à 26 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.
Biotransformation :
L'escitalopram est métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé. Tous deux sont pharmacologiquement actifs. D'autre part, l'azote peut être métabolisé en N-oxyde métabolite par oxydation. L'escitalopram et ses métabolites sont en partie excrétés sous forme glucuroconjuguée. Après des doses répétées, les concentrations moyennes en déméthyl et didéméthyl métabolites atteignent respectivement 28 à 31 % et moins de 5 % de la concentration en escitalopram. La biotransformation de l'escitalopram en son métabolite déméthylé fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19, avec une possible contribution des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6.
Élimination :
La demi-vie d'élimination ($t_{½\,\beta}$) après des doses répétées est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Cl_{orale}) est d'environ 0,6 l/min. Les métabolites majeurs ont une demi-vie significativement plus longue.
L'escitalopram et ses métabolites majeurs semblent être éliminés par voie hépatique (métabolisme hépatique) et par voie rénale. La majeure partie est éliminée sous forme de métabolites urinaires.
Linéarité :
La pharmacocinétique est linéaire. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine. Une concentration moyenne à l'équilibre de 50 nmol/l (de 20 à 125 nmol/l) est atteinte pour une posologie de 10 mg par jour.
Patients âgés de plus de 65 ans :
L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les sujets âgés que chez les jeunes patients. L'exposition systémique (AUC) est environ 50 % plus importante chez le sujet âgé comparativement au volontaire sain jeune (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stades A et B de la classification de Child-Pugh), la demi-vie de l'escitalopram est environ deux fois plus longue et l'exposition est environ 60 % plus importante comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance rénale :
Une demi-vie plus longue et une augmentation mineure de l'AUC ont été observées avec le citalopram racémique chez les patients présentant une fonction rénale réduite (Clcr : 10 à 53 ml/min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles pourraient être augmentées (cf Posologie/Mode d'administration).
Polymorphisme :
Il a été observé que les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2C19 ont une concentration plasmatique de l'escitalopram 2 fois plus élevée que celle des métaboliseurs rapides. Aucune modification significative de l'AUC n'a été observée chez les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2D6 (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques classiques complètes n'ont pas été réalisées avec l'escitalopram du fait que les études toxicocinétiques et toxicologiques conduites chez le rat avec l'escitalopram et le citalopram ont montré des résultats similaires. De ce fait, les données obtenues avec le citalopram peuvent être extrapolées à l'escitalopram.
Dans des études toxicologiques comparatives chez le rat, l'escitalopram et le citalopram ont entraîné une toxicité cardiaque incluant une insuffisance cardiaque congestive après plusieurs semaines de traitement, à des doses entraînant également des effets toxiques généraux. La cardiotoxicité semble être corrélée aux pics de concentrations plasmatiques plutôt qu'à l'exposition systémique (AUC). Les pics de concentrations plasmatiques de l'escitalopram pour lesquels aucun effet indésirable n'a été observé sont 8 fois supérieurs à ceux atteints en clinique, alors que l'AUC est seulement de 3 à 4 fois supérieure à celle atteinte en clinique. Les valeurs d'AUC du citalopram, pour le S-énantiomère, sont 6 à 7 fois supérieures à l'exposition atteinte en clinique. Ces observations sont probablement en relation avec une influence accrue sur les amines biogènes, secondaire aux effets pharmacologiques primaires, entraînant des effets hémodynamiques (réduction du flux coronaire) et une ischémie. Cependant, le mécanisme exact induisant une cardiotoxicité chez le rat n'est pas clair. L'expérience clinique avec le citalopram et l'expérience issue des essais cliniques avec l'escitalopram n'indiquent pas que ces observations aient une corrélation clinique.
Une augmentation de la teneur en phospholipides dans certains tissus comme par exemple dans le poumon, l'épididyme et le foie, a été observée chez le rat, après un traitement prolongé sur de longues périodes avec l'escitalopram et le citalopram. Ces observations sur l'épididyme et le foie ont été retrouvées chez l'homme à des expositions similaires. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement. L'accumulation de phospholipides (phospholipidose) chez l'animal a été observée avec de nombreux médicaments cationiques amphophiles. La pertinence de ce phénomène au regard de l'espèce humaine n'est pas connue.
Dans les études de développement chez le rat, des effets embryotoxiques (diminution du poids fœtal et retard d'ossification réversible) ont été observés pour des expositions, en termes d'AUC, supérieures à celles atteintes en clinique. Aucune augmentation de la fréquence de malformations n'a été retrouvée.
Une étude de pré et de postnatalité a montré une diminution de la survie des portées au cours de la période de lactation pour des expositions, en terme d'AUC, supérieures à celles atteintes en clinique.
Des données chez l'animal ont montré une diminution des indices de fécondité et de grossesse, une diminution du nombre de nidation et un sperme anormal lors d'une exposition à des doses de citalopram très supérieures aux doses thérapeutiques. Aucune donnée chez l'animal relative à ce sujet n'est disponible pour l'escitalopram.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution buvable :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des comprimés et de la solution buvable : 3 ans.
Comprimés : Pas de précautions particulières de conservation.
Solution buvable : Après ouverture, le flacon doit être conservé à une température ne dépassant pas + 25 °C et la solution buvable doit être utilisée dans les 8 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936428973 (2002) 14 cp à 5 mg.
3400935993519 (2002) 28 cp à 5 mg.
3400957095079 (2007) 98 cp à 5 mg.
3400935993748 (2002) 28 cp à 10 mg.
3400957095130 (2007) 98 cp à 10 mg.
3400935993977 (2002) 28 cp à 15 mg.
3400957095369 (2007) 98 cp à 15 mg.
3400935994110 (2002) 28 cp à 20 mg.
3400957095420 (2007) 98 cp à 20 mg.
RCP révisés le 08.01.14.
3400938204599 (2007, RCP révisé le 11.08.17) sol buv.
Prix : 3,93 € (14 comprimés à 5 mg).
8,19 € (28 comprimés à 5 mg).
8,19 € (28 comprimés à 10 mg).
8,19 € (28 comprimés à 15 mg).
8,19 € (28 comprimés à 20 mg).
13,65 € (flacon de 15 ml de solution buvable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
Titulaire de l'AMM : H. Lundbeck A/S (Danemark).

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

SEROPRAM ® oral
citalopram

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 20 mg (blanc) : Étui de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 98, sous plaquettes thermoformées prédécoupées.
Solution buvable à 40 mg/ml : Flacon de 12 ml + seringue pour administration orale de 1 ml graduée en centièmes de ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Citalopram (DCI)	20 mg

(sous forme de bromhydrate : 24,98 mg/cp)
Excipients : amidon de maïs, lactose, copovidone, glycérol à 85 %, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane.

Solution buvable :	*p ml*
Citalopram (DCI)	40 mg

(sous forme de chlorhydrate : 44,48 mg/ml)
Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyéthylcellulose 300, éthanol à 96 pour cent, eau purifiée.
Teneur en alcool : 76 mg/ml.
Un flacon de 12 ml renferme 480 mg de citalopram.

DC INDICATIONS

- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Forme comprimé :
Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) :
Chez l'adulte : 20 à 40 mg par jour.
La posologie minimale efficace est de 20 mg par jour et sera utilisée comme dose de départ. Une augmentation pourra se faire en fonction de la réponse clinique individuelle jusqu'à 40 mg par jour, dose maximale.
Durée du traitement :
L'effet antidépresseur apparaît habituellement après 2 à 4 semaines de traitement.
Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute.
Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie :
Chez l'adulte : la posologie recommandée est de 20 à 30 mg par jour. Le traitement doit être débuté à dose faible, 10 mg par jour la première semaine avant d'augmenter la dose jusqu'à 20 mg par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg par jour en fonction de la réponse clinique individuelle.
Durée du traitement :
Le traitement sera prolongé plusieurs mois. Une étude clinique fait apparaître que l'efficacité maximale est atteinte à 3 mois de traitement et que la réponse est maintenue pendant toute la durée du traitement.
Populations particulières :
- Personnes âgées de plus de 65 ans :
  La posologie initiale chez le sujet âgé correspond à la moitié de la posologie habituellement recommandée, soit 10 à 20 mg par jour. La posologie maximale recommandée chez le sujet âgé est de 20 mg par jour.
- Enfants et adolescents (< 18 ans) :
  Seropram ne doit pas être utilisé pour traiter l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.
- Insuffisance hépatique :
  Une posologie initiale de 10 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse individuelle, la posologie pourra être augmentée à 20 mg par jour. La vigilance est de mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr inférieure à 30 ml/min), cf Pharmacocinétique.

Forme solution buvable :
Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) :
Chez l'adulte : 16 à 32 mg par jour, soit 0,4 à 0,8 ml (0,1 ml renferme 4 mg de citalopram).
La posologie minimale efficace est de 16 mg par jour (soit 0,4 ml) et sera utilisée comme dose de départ. Une augmentation pourra se faire en fonction de la réponse clinique individuelle jusqu'à 32 mg par jour, soit 0,8 ml, dose maximale.
Durée du traitement :
L'effet antidépresseur apparaît habituellement après 2 à 4 semaines de traitement.
Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute.
Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie :
Chez l'adulte : la posologie recommandée est de 16 à 24 mg par jour (soit 0,4 à 0,6 ml). Le traitement doit être débuté à dose faible, 8 mg (soit 0,2 ml) la première semaine avant d'augmenter la dose jusqu'à 16 mg par jour, soit 0,4 ml. La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 32 mg par jour (soit 0,8 ml) en fonction de la réponse clinique individuelle.
Durée du traitement :
Le traitement sera prolongé plusieurs mois. Une étude clinique fait apparaître que l'efficacité maximale est atteinte à 3 mois de traitement et que la réponse est maintenue pendant toute la durée du traitement.
Populations particulières :
- Personnes âgées de plus de 65 ans :
  La posologie initiale chez le sujet âgé correspond à la moitié de la posologie habituellement recommandée, soit 8 à 16 mg par jour (soit 0,2 à 0,4 ml). La posologie maximale recommandée chez le sujet âgé est de 16 mg par jour (soit 0,4 ml).
- Population pédiatrique :
  Seropram ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- Insuffisance hépatique :
  Une posologie initiale de 8 mg par jour (0,2 ml) est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse individuelle, la posologie pourra être augmentée à 16 mg par jour (0,4 ml). La vigilance est de

mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr inférieure à 30 ml/min), cf Pharmacocinétique.

Comprimé et solution buvable :

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement (toutes indications) :

L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt de traitement par le citalopram, la posologie sera réduite progressivement sur une période d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement reprendre la décroissance posologique, mais de façon plus progressive.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés et la solution buvable de citalopram peuvent être administrés en une seule prise journalière, à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

Solution buvable :

La solution buvable peut être diluée dans un peu d'eau ou dans du jus de fruits (jus d'orange ou jus de pomme) selon la posologie prescrite (0,1 ml = 4 mg).

La biodisponibilité de la forme solution buvable étant supérieure à celle de la forme comprimé en moyenne de 25 %, l'équivalence entre les 2 formes est la suivante :

Comprimé	Solution buvable
10 mg	8 mg (0,2 ml)
20 mg	16 mg (0,4 ml)
30 mg	24 mg (0,6 ml)
40 mg	32 mg (0,8 ml)

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, en l'absence de données.
- Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs en raison du risque de syndrome sérotoninergique (cf Interactions).
- Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.
  Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant 7 jours après l'arrêt du citalopram.
- Association avec le pimozide (cf Interactions).
- Chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.
- Association avec un autre médicament qui pourrait entraîner un allongement du QT (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement des sujets âgés et des patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique :

Cf Posologie/Mode d'administration.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Seropram est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Anxiété paradoxale :

Certains patients souffrant de trouble panique peuvent présenter une exacerbation des symptômes anxieux en début de traitement par antidépresseur. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement au cours des 2 premières semaines de traitement. Il est donc conseillé de débuter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue de cet effet anxiogène (cf Posologie/Mode d'administration).

Hyponatrémie :

De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Seropram est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients et, en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Akathisie/agitation psychomotrice :

L'utilisation des ISRS/IRSNa a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.

Épisodes maniaques :

Une phase maniaque peut survenir chez les patients atteints de troubles bipolaires. Le citalopram doit être interrompu en cas d'accès maniaque.

Convulsions :

Les convulsions sont un risque potentiel avec les traitements antidépresseurs. Le citalopram devra être interrompu chez tout patient présentant des convulsions. Le citalopram devra être évité chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance particulière des patients est recommandée. Le citalopram doit être interrompu en cas d'augmentation de la fréquence des convulsions.

Diabète :

Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique. Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.

Syndrome sérotoninergique :

De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez les patients traités par ISRS. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Le traitement par citalopram devra être interrompu immédiatement et un traitement symptomatique instauré.

Traitements sérotoninergiques :

L'association du citalopram à des traitements sérotoninergiques, tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol, l'oxytriptan et le tryptophane, doit être évitée.

Hémorragie :

Des cas de saignements cutanés, tels que des ecchymoses, des anomalies du temps de saignement, des hémorragies gynécologiques, des saignements gastro-intestinaux, et d'autres saignements cutanés ou muqueux, ont été décrits avec les ISRS (cf Effets indésirables). La prudence est recommandée, en particulier chez les patients traités par des traitements connus pour altérer la fonction plaquettaire ou tout autre médicament connu pour augmenter le risque hémorragique, ou chez les patients avec des antécédents de troubles hémorragiques.

ECT (électroconvulsivothérapie) :

En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électroconvulsivothérapie, la prudence est recommandée.

Millepertuis :

La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)* peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Par conséquent, le citalopram et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans une étude clinique de prévention des récidives, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 40 % des patients versus 20 % des patients qui continuent le traitement par le citalopram.

Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose. Les réactions le plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, cependant, ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement durant les tous premiers jours d'arrêt de traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et s'estompent habituellement en moins de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger dans certains cas (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les impératifs du patient (cf Posologie/Mode d'administration).

Psychoses :

Le traitement des patients psychotiques souffrant d'épisodes dépressifs peut entraîner une exacerbation des symptômes psychotiques.

Allongement de l'intervalle QT :

Il a été démontré que le citalopram entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (cf Contre-indications, Interactions, Effets indésirables, Pharmacodynamie)

La prudence est recommandée chez les patients souffrant de bradycardie ou ayant eu un infarctus du myocarde récent ou souffrant d'une insuffisance cardiaque non compensée.

Des anomalies électrolytiques comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débuter un traitement par le citalopram.

Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité par le citalopram, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débuter le traitement.

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par le citalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

Glaucome à angle fermé :

Les ISRS, dont le citalopram, peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille à l'origine d'une mydriase. Cet effet mydriatique peut entraîner un rétrécissement de l'angle de l'œil résultant en une pression intraoculaire élevée et un glaucome à angle fermé, principalement chez les patients prédisposés. Seropram devra par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou ayant des antécédents de glaucome.

Excipients :

- Comprimé : les comprimés contiennent du monohydrate de lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.
- Solution buvable : en raison de la teneur en alcool (cf Composition), cette forme est déconseillée chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes.

DC INTERACTIONS

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Ces médicaments sont essentiellement représentés par :
- le linézolide ;
- le bleu de méthylène ;
- le millepertuis ;
- la péthidine et le tramadol ;
- la plupart des antidépresseurs : la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine) ; les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine) ; avec indications d'autres que la dépression (atomoxétine, duloxétine, oxitriptan) ; les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :
- neuropsychique (agitation, confusion, hypomanie) ;
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma) ;
- digestif (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Contre-indiquées :

- IMAO irréversibles (iproniazide) :
  Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
  Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par le citalopram, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du citalopram et le début du traitement par l'IMAO.
- Allongement de l'intervalle QT :
  Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique entre le citalopram et des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif du citalopram et de ces traitements ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de citalopram et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme des antiarythmiques des groupes IA et III, des antipsychotiques (par exemple les phénothiazines, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (par exemple sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitements antipaludiques en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine), etc., est donc contre-indiquée.
- Pimozide :
  L'administration concomitante d'une dose unique de pimozide 2 mg chez des sujets traités avec du citalopram racémique 40 mg par jour pendant 11 jours a entraîné une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) et de la Cmax de pimozide, bien que cela n'ait pas été systématiquement noté dans les études. L'administration concomitante de pimozide et de citalopram entraîne un allongement moyen de l'intervalle QTc d'approximativement 10 msec. Du fait de cette interaction observée avec de faibles doses de pimozide, l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée.
  Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène (moclobémide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf supra). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments sérotoninergiques :
  Lithium et tryptophane :
  Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée dans les études cliniques où le citalopram a été administré de façon concomitante à du lithium. Cependant, une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS et de lithium ou de tryptophane, justifiant des précautions d'emploi lors de telles associations. Une surveillance clinique régulière du taux de lithium doit être réalisée.
  L'administration concomitante à des médicaments sérotoninergiques (exemple : tramadol, sumatriptan) peut entraîner l'augmentation des effets 5-HT associés. En attendant la disponibilité de données complémentaires, l'utilisation concomitante de citalopram et d'agonistes du 5-HT, tels que le sumatriptan et les autres triptans, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Millepertuis par voie orale (inducteur enzymatique) : des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre les ISRS et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum)* peuvent se produire, entraînant une augmentation des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.
- Hémorragie : la prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des anticoagulants, des médicaments qui modifient la fonction plaquettaire, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole, et la ticlopidine ou les autres traitements (exemple : antipsychotiques atypiques, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques) pouvant augmenter le risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ECT (électroconvulsivothérapie) : il n'existe pas d'études cliniques permettant d'établir les risques et les bénéfices de l'utilisation combinée de l'électroconvulsivothérapie et du citalopram (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Alcool : aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est attendue entre le citalopram et l'alcool. Néanmoins, l'association citalopram et alcool est déconseillée.
- Médicaments entraînant un allongement du QT ou une hypokaliémie/hypomagnésémie : la prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de traitements qui allongent l'intervalle QT ou qui induisent une hypokaliémie/hypomagnésémie.
- Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène : les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'administration d'un traitement qui abaisse le seuil épileptogène (ex. les

antidépresseurs [tricycliques, ISRS], les neuroleptiques [phénothiazines, thioxanthènes, et butyrophénones], la méfloquine, le bupropion et le tramadol).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le citalopram et à son arrêt.
- Antidépresseurs imipraminiques : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et fréquence accrue des effets indésirables. En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.

A prendre en compte :
- IMAO-B (rasagiline, sélégiline) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Cyproheptadine : risque de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur.
- Tramadol : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique (cf supra).
- Triptans (almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) : risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire ou de syndrome sérotoninergique (cf supra).

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est réalisée par le biais du CYP2C19 (environ 38 %), le CYP3A4 (environ 31 %) et le CYP2D6 (environ 31 %), isozymes du système de cytochromes P_{450}. Le citalopram étant métabolisé par plusieurs CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable, car l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Par conséquent, la coadministration de citalopram avec d'autres médicaments a un faible risque d'entraîner une interaction médicamenteuse pharmacocinétique.

Alimentation :

L'absorption et les autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram ne sont pas modifiées par la prise d'aliments.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram :
- L'administration avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) ne modifie pas la pharmacocinétique du citalopram.
- Une étude d'interaction pharmacocinétique entre le lithium et le citalopram n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique (voir aussi plus haut).
- Cimétidine :

  La cimétidine (puissant inhibiteur des CYP2D6, 3A4 et 1A2) entraîne une augmentation modérée du taux moyen à l'équilibre de citalopram. La prudence est recommandée lors de l'administration de citalopram en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique pourrait être justifiée.

Effets du citalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments :
- Métoprolol :

  Au cours d'une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de citalopram et de métoprolol (un substrat du CYP2D6) a montré un doublement des concentrations de métoprolol, mais sans augmentation statistiquement significative des effets du métoprolol sur la pression artérielle et le rythme cardiaque chez le volontaire sain. La prudence est toutefois recommandée lors de l'administration concomitante de métoprolol et de citalopram. Un ajustement de posologie peut être nécessaire.

  Le citalopram et le déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables des CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4 et sont seulement faibles inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 en comparaison aux autres ISRS, connus comme inhibiteurs significatifs.
- Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine :

  Aucune modification, ou seulement des modifications mineures sans importance clinique, n'a été observée lors de l'administration de citalopram avec des substrats du CYP1A2 (clozapine et théophylline), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), du CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et du CYP3A4 (warfarine, carbamazépine [et son métabolite, l'époxyde de carbamazépine] et le triazolam).

  Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le citalopram et la lévomépromazine ou la digoxine (à noter que le citalopram n'induit pas et n'inhibe pas la glycoprotéine P).
- Désipramine, imipramine : au cours d'une étude pharmacocinétique, aucun effet n'a été observé à n'importe quelle concentration de citalopram ou d'imipramine, bien que la concentration de désipramine, le métabolite primaire de l'imipramine, ait été augmentée. Lorsque la désipramine est associée au citalopram, une augmentation de la concentration plasmatique a été observée. Une réduction des doses de désipramine peut être nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Des données publiées chez la femme enceinte (plus de 2500 naissances exposées pendant la grossesse) ne montrent pas de toxicité malformative fœtale. Cependant, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf s'il est clairement nécessaire et après avoir évalué le rapport bénéfice/risque.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. Les symptômes suivants ont été rapportés chez le nouveau-né après utilisation d'IRS/INRS en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblement, trémulation, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence, troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent traduire soit la survenue d'une imprégnation sérotoninergique, soit la survenue d'un sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou rapidement (< 24 heures) après l'accouchement.

Les nouveau-nés doivent être surveillés en conséquence si le traitement a été poursuivi jusqu'à un stade tardif de la grossesse.

Un arrêt brutal au cours de la grossesse doit être évité.

ALLAITEMENT :

Bien que le passage du citalopram dans le lait maternel soit très faible, en l'absence de données suffisantes, la prudence est recommandée en cas d'allaitement au cours d'un traitement par le citalopram.

FERTILITÉ :

Des données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme (cf Sécurité préclinique).

Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme était réversible.

L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Seropram a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les médicaments psychoactifs peuvent réduire la capacité de jugement et la réaction aux situations d'urgence. Les patients doivent être informés de ces effets et alertés sur la possibilité d'altération de conduite des véhicules et d'utilisation des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés durant le traitement par citalopram sont en général d'intensité peu sévère et transitoires et sont plus fréquemment observés durant la première, voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite en intensité et en fréquence.

Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant : augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.

Les effets indésirables observés lors de traitement par ISRS et/ou par citalopram des patients dans des études contrôlées versus placebo ou depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe système-organe MedDRA et selon leur fréquence.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes organes Fréquence/Effet indésirable	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, diminution du poids
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids
Rare	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux
Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie
Fréquence indéterminée	Attaque de panique, bruxisme, impatience, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportements suicidaires[1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, insomnie, céphalées
Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissement, difficulté d'attention
Peu fréquent	Syncope
Rare	Convulsions de type grand mal, dyskinésie, perturbation du goût
Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, akathisie, mouvements anormaux
Affections oculaires	
Peu fréquent	Mydriase
Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie (chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse), tachycardie
Fréquence indéterminée	Allongement du QT[2], arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bâillements
Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation
Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatite
Fréquence indéterminée	Tests de la fonction hépatique anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hypersudation
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Urticaire, alopécie, rash, purpura, photosensibilité
Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angiœdème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation
Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie
Fréquence indéterminée	Chez la femme : métrorragie Chez l'homme : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème
Rare	Pyrexie

Nombre de patients ayant reçu citalopram/placebo : 1346/545.

(1) Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par le citalopram ou peu après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(2) Allongement de l'intervalle QT : des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaires incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (cf Contre-indications, Interactions, Pharmacodynamie).

Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes :
- de rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux ;
- très rarement : syndrome sérotoninergique en association (cf Interactions) ;
- de très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes ont été rapportés lors d'un traitement par le citalopram.

Des cas d'hyponatrémie réversible à l'arrêt du traitement et pouvant se révéler par une confusion, voire une crise convulsive, ont été observés, notamment chez le sujet âgé.

Fractures osseuses :

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement par le citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions le plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par le citalopram n'est plus nécessaire de diminuer progressivement les doses (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :
- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent :

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec le citalopram dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ces effets indésirables, notamment comportement de type suicidaire (incluant tentative de suicide et idées suicidaires) et agitation, rappellent ceux observés avec les autres ISRS et pourraient traduire un effet stimulant du citalopram.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Toxicité :

Les données cliniques sur le surdosage en citalopram sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments et/ou alcool. Des cas mortels de surdosage en citalopram ont été rapportés avec le citalopram seul. Cependant, la majorité des cas comprenait un surdosage concomitant de plusieurs médicaments.

Symptômes :

Les symptômes suivants ont été rapportés en cas de surdosage avec le citalopram : convulsion, tachycardie, somnolence, allongement de l'espace QT, coma, vomissements, tremblements, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, sensations vertigineuses, bloc de branche, allongement du complexe QRS, hypertension et mydriase, torsades de pointes, stupeur, sueurs, cyanose, hyperventilation, et arythmies auriculaire et ventriculaire.

Traitement :

On ne connaît pas d'antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique. L'administration de charbon activé, de laxatifs osmotiques (tels que le sulfate de sodium) et le lavage gastrique doivent être envisagés. Si la conscience est altérée, le patient devra être intubé. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque.

Un contrôle de l'électrocardiogramme est recommandé en cas de surdosage chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive/bradyarythmie, chez des patients utilisant des traitements allongeant l'intervalle QT ou chez des patients présentant une insuffisance métabolique (par exemple une insuffisance hépatique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseur/inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB04).

Le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine (5-HT).

Le citalopram est l'inhibiteur le plus sélectif de la recapture de la sérotonine connu à ce jour.

Le citalopram est pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la noradrénaline (NA), de la dopamine (DA) et de l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

Le citalopram n'a pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_2, alpha-1-adrénergiques, histaminergiques H_1, cholinergiques (muscariniques). Par ailleurs, le citalopram n'a également pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, dopaminergiques D_1 et D_2, alpha-2 et bêta-adrénergiques, benzodiazépiniques et opioïdes.

Cette sélectivité du citalopram pourrait expliquer la faible incidence de certains effets indésirables du citalopram.

Il n'y a pas de phénomène de tolérance induit par les traitements à long terme avec le citalopram.
Tout comme les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs sérotoninergiques et les IMAO, le citalopram diminue la quantité de sommeil paradoxal et augmente le pourcentage des phases de sommeil profond.
Bien que le citalopram n'ait pas d'affinité pour les récepteurs morphiniques, il potentialise l'effet antinociceptif des analgésiques centraux communément utilisés.
Chez l'homme, le citalopram ne diminue pas les fonctions cognitives (fonctions intellectuelles) ni les performances psychomotrices. Il a très peu ou pas d'effet sédatif, même en association avec l'alcool.
Le citalopram n'a pas réduit le flux salivaire lors d'une étude après administration unique à des volontaires sains. Par ailleurs, dans toutes les études menées chez des volontaires sains, les paramètres cardiovasculaires n'ont pas été significativement modifiés.
Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez le sujet adulte sain, l'allongement moyen de l'intervalle QTcF (correction selon la formule de Fridericia) par rapport à la valeur initiale était de 7,5 msec (IC 90 % 5,9-9,1) à la dose de 20 mg par jour et de 16,7 msec (IC 90 % 15,0-18,4) à la dose de 60 mg par jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'absorption est rapide, presque complète et indépendante de la prise alimentaire :
- Comprimé : T_{max} proche de 4 h ; T_{max} moyen = 3 h.
- Solution buvable : T_{max} moyen = 2 h.

La biodisponibilité de la forme comprimé par voie orale est de l'ordre de 80 %.
La biodisponibilité du citalopram solution buvable est approximativement 25 % supérieure comparée à la forme comprimé.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour le citalopram et ses principaux métabolites.
Biotransformation :
Tous les métabolites actifs du citalopram, et notamment le didéméthylcitalopram, sont également des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, bien que moins puissants que la molécule mère.
Les concentrations plasmatiques de citalopram inchangé restent prédominantes.
Élimination :
La demi-vie d'élimination est d'environ 33 heures.
Il n'y a pas d'accumulation des concentrations plasmatiques dans la gamme de doses recommandées.
L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 à 2 semaines.
Le citalopram est principalement éliminé par voie hépatique (85 %), 15 % étant éliminés par voie rénale.
Chez les patients âgés de plus de 65 ans :
Le temps de demi-vie est allongé et les valeurs des clairances sont diminuées.
Chez les insuffisants hépatiques :
Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
La demi-vie du citalopram est environ deux fois plus longue, et les concentrations plasmatiques du citalopram deux fois plus élevées à l'état d'équilibre, pour une dose donnée, par rapport aux concentrations atteintes chez des patients ayant une fonction hépatique normale.
Chez les insuffisants rénaux :
Après administration unique d'une dose de 20 mg de citalopram, l'élimination est plus lente chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée, sans que cela entraîne une modification importante des paramètres pharmacocinétiques du citalopram.
Actuellement, il n'y a pas d'information disponible sur le devenir des patients ayant une insuffisance rénale sévère qui seraient traités, au long cours, par le citalopram (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le citalopram a une faible toxicité aiguë.
Dans les études de toxicité chronique, aucun élément préjudiciable à l'usage thérapeutique n'a été observé.
Lors des expérimentations chez l'animal, le citalopram ne s'est pas montré tératogène et n'a pas modifié la gestation ou la périnatalité. De très faibles concentrations de citalopram passent cependant dans le lait (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Des données chez l'animal ont montré une diminution des indices de fécondité et de grossesse, une diminution du nombre de nidations et un sperme anormal lors d'une exposition à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à + 25 °C.
Solution buvable :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
- Avant ouverture du flacon : Pas de précaution particulière de conservation.
- Après ouverture du flacon : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Le produit ne doit pas être conservé au-delà de 16 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable :
- Appuyer sur le bouchon et dévisser.
- Placer la seringue dans l'orifice du système d'adaptation.
- Renverser le flacon et la seringue puis aspirer la solution buvable. Le volume aspiré dans la seringue doit être légèrement supérieur à celui prescrit.
- Appuyer sur le piston de la seringue afin d'éliminer la solution buvable en excès et d'avoir la dose exacte prescrite.
- Retourner le flacon et la seringue avant de séparer la seringue du flacon.
- Verser le contenu de la seringue dans une cuillère ou un verre d'eau ou de jus de fruit.
- Laver la seringue à l'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933833619 (1994, RCP rév 03.03.16) 28 cp.
3400957051075 (2007, RCP rév 03.03.16) 98 cp.
3400934653728 (1998, RCP rév 30.05.17) sol buv.
Prix : 7,80 € (28 comprimés).
24,81 € (flacon de 12 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

SEROPRAM® 20 mg/0,5 ml
citalopram

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution à diluer pour perfusion à 20 mg/0,5 ml : Ampoules de 0,5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*
Citalopram (DCI) .... 20 mg
(sous forme de chlorhydrate : 22,24 mg/ampoule)
Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'adulte : 20 à 40 mg par jour.
La posologie minimale efficace est de 20 mg par jour et sera utilisée comme dose de départ. Une augmentation pourra se faire en fonction de la réponse clinique individuelle jusqu'à 40 mg par jour, dose maximale.
Durée du traitement :
L'effet antidépresseur apparaît habituellement après 2 à 4 semaines de traitement.
Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute.
La durée du traitement par la forme injectable de citalopram est limitée à 8-10 jours. Le relais sera ensuite pris par une forme orale de citalopram. Comme précisé ci-dessous, l'équivalence posologique dépendra de la forme orale envisagée. Pour la forme comprimé, la dose utilisée sera identique à celle prescrite pour la forme injectable. En revanche, pour la forme solution buvable, la dose devra être adaptée selon les équivalences présentées ci-dessous :

Forme injectable	Comprimé	Solution buvable
20 mg	20 mg	16 mg, soit 0,4 ml
40 mg	40 mg	32 mg, soit 0,8 ml

Personnes âgés de plus de 65 ans :
La posologie initiale chez le sujet âgé correspond à la moitié de la posologie habituellement recommandée, soit 10 à 20 mg par jour. La posologie maximale recommandée chez le sujet âgé est de 20 mg/jour.
Population pédiatrique :
Seropram 20 mg/0,5 ml ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
Insuffisant hépatique :
Une posologie initiale de 10 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse individuelle, la posologie pourra être augmentée à 20 mg par jour. La vigilance est de mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} inférieure à 30 ml/min) (cf Pharmacocinétique).
Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :
L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par citalopram, la posologie sera réduite progressivement sur une période d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement reprendre la décroissance posologique, mais de façon plus progressive.

MODE D'ADMINISTRATION :
La solution concentrée à 20 mg/0,5 ml de citalopram doit être diluée avec 250 ml de sérum physiologique ou de soluté glucosé à 5 %.
Ce médicament doit être administré **exclusivement par perfusion intraveineuse lente** en respectant la vitesse maximale de perfusion correspondant à 20 mg de citalopram base par heure (et sans injection « en bolus »).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, en l'absence de données.
- Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) irréversibles en raison du risque de syndrome sérotoninergique (cf Interactions).
- Le citalopram ne doit pas être administré pendant 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible ou pendant le temps spécifié dans les mentions légales d'un IMAO réversible après l'arrêt de celui-ci.
- Les IMAO ne doivent pas être administrés pendant 7 jours après l'arrêt du citalopram.
- Association avec le pimozide (cf Interactions).
- Chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.
- Association avec un autre médicament qui pourrait entraîner un allongement du QT (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement des personnes âgées et des patients présentant une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique :
Cf Posologie/Mode d'administration.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Seropram est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.
Anxiété paradoxale :
Certains patients souffrant de trouble panique peuvent présenter une exacerbation des symptômes anxieux en début de traitement par antidépresseur. Cette réaction paradoxale s'estompe généralement au cours des 2 premières semaines de traitement. Il est donc conseillé de débuter le traitement à faible dose afin de réduire le risque de survenue de cet effet anxiogène (cf Posologie/Mode d'administration).
Hyponatrémie :
De rares cas d'hyponatrémie, probablement dus à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), ont été décrits avec les ISRS. Cette hyponatrémie disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Les femmes âgées semblent être plus à risque.
Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Seropram est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Akathisie/agitation psychomotrice :
L'utilisation des ISRS/IRSNa a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de posologie peut être préjudiciable aux patients ayant développé ces symptômes.
Épisodes maniaques :
Une phase maniaque peut survenir chez les patients atteints de troubles bipolaires. Le citalopram doit être interrompu en cas d'accès maniaque.
Convulsions :
Les convulsions sont un risque potentiel avec les traitements antidépresseurs. Le citalopram devra être interrompu chez tout patient présentant des convulsions.
Le citalopram devra être évité chez les patients présentant une épilepsie instable. En cas d'épilepsie contrôlée, une surveillance particulière des patients est recommandée. Le citalopram doit être interrompu en cas d'augmentation de la fréquence des convulsions.
Diabète :
Un traitement par ISRS chez les patients diabétiques peut perturber l'équilibre glycémique. Un ajustement posologique de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut s'avérer nécessaire.
Syndrome sérotoninergique :
De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez les patients traités par ISRS. Des symptômes tels qu'une agitation, des tremblements, des myoclonies et une hyperthermie peuvent indiquer la survenue d'un tel syndrome. Le traitement par citalopram devra être interrompu immédiatement et un traitement symptomatique instauré.
Traitements sérotoninergiques :
L'association du citalopram à des traitements sérotoninergiques, tels que le sumatriptan ou autres triptans, le tramadol, l'oxitriptan et le tryptophane, doit être évitée.
Hémorragie :
Des cas de saignements cutanés, tels que des ecchymoses, des anomalies du temps de saignement, des hémorragies gynécologiques, des saignements gastro-intestinaux, et d'autres saignements cutanés ou muqueux, ont été décrits avec les ISRS (cf Effets indésirables). La prudence est recommandée, en particulier chez les patients traités par des traitements connus pour altérer la fonction plaquettaire ou tout autre médicament connu pour augmenter le risque hémorragique, ou chez les patients avec des antécédents de troubles hémorragiques.
ECT (électroconvulsivothérapie) :
En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électro-convulsivothérapie, la prudence est recommandée.
Millepertuis :
La prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Par conséquent, le citalopram et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être administrés de façon concomitante.
Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :
L'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans une étude clinique de prévention des récidives, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent chez environ 40 % des patients *versus* 20 % des patients qui continuent le traitement par le citalopram.
Le risque de survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose. Les réactions le plus souvent rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, perturbations sensorielles (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.
Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, cependant, ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement durant les tous premiers jours d'arrêt de traitement, mais de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.
Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et s'estompent habituellement en moins de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger dans certains cas (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses de citalopram sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les impératifs du patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Psychoses :
Le traitement des patients psychotiques souffrant d'épisodes dépressifs peut entraîner une exacerbation des symptômes psychotiques.
Allongement de l'intervalle QT :
Il a été démontré que le citalopram entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez

les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (cf Contre-indications, Interactions, Effets indésirables, Pharmacodynamie).
La prudence est recommandée chez les patients souffrant de bradycardie ou ayant eu un infarctus du myocarde récent ou souffrant d'une insuffisance cardiaque non compensée.
Des anomalies électrolytiques comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débuter un traitement par le citalopram.
Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité par le citalopram, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débuter le traitement.
Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par le citalopram, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

Glaucome à angle fermé :
Les ISRS dont le citalopram peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille à l'origine d'une mydriase. Cet effet mydriatique peut entraîner un rétrécissement de l'angle de l'œil résultant en une pression intra-oculaire élevée et un glaucome à angle fermé, principalement chez les patients prédisposés. Seropram devra par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou ayant des antécédents de glaucome.

Mode d'administration :
Ce médicament devra être administré exclusivement par perfusion intraveineuse lente en respectant la vitesse maximale de perfusion correspondant à 20 mg de citalopram base par heure (et sans injection « en bolus ») : cf Posologie/Mode d'administration.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :
Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.
Ces médicaments sont essentiellement représentés par :
- le linézolide ;
- le bleu de méthylène ;
- le millepertuis ;
- la péthidine et le tramadol ;
- la plupart des antidépresseurs : la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine ; les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine) ; avec des indications autres que la dépression (atomoxétine, duloxétine, oxitriptan) ; les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.
Ces symptômes peuvent être d'ordre :
- neuropsychique (agitation, confusion, hypomanie) ;
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma) ;
- digestif (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Contre-indiquées :
- IMAO irréversibles (iproniazide) :
  Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
  Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par le citalopram, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du citalopram et le début du traitement par l'IMAO.
- Allongement de l'intervalle QT :
  Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique entre le citalopram et des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif du citalopram et de ces traitements ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de citalopram et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme des antiarythmiques des groupes IA et III, des antipsychotiques (par exemple les phénothiazines, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (par exemple sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitements antipaludiques en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine), etc, est donc contre-indiquée.
- Pimozide :
  L'administration concomitante d'une dose unique de pimozide 2 mg chez des sujets traités avec du citalopram racémique 40 mg/jour pendant 11 jours a entraîné une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) et de la C_{max} de pimozide, bien que cela n'ait pas été systématiquement noté dans les études. L'administration concomitante de pimozide et de citalopram entraîne un allongement moyen de l'intervalle QTc d'approximativement 10 msec. Du fait de cette interaction observée avec de faibles doses de pimozide, l'administration concomitante de citalopram et de pimozide est contre-indiquée.
  Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène (moclobémide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf supra). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Médicaments sérotoninergiques :
  Lithium et tryptophane :
  Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée dans les études cliniques où le citalopram a été administré de façon concomitante à du lithium. Cependant, une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS et de lithium ou de tryptophane, justifiant des précautions d'emploi lors de telles associations. Une surveillance clinique régulière du taux de lithium doit être réalisée.
  L'administration concomitante à des médicaments sérotoninergiques (exemple : tramadol, sumatriptan) peut entraîner l'augmentation des effets 5-HT associés. En attendant la disponibilité de données complémentaires, l'utilisation concomitante de citalopram et d'agonistes du 5-HT, tels que le sumatriptan et les autres triptans, n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Millepertuis par voie orale (inducteur enzymatique) : des interactions pharmacodynamiques entre les ISRS et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent se produire, entraînant une augmentation des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les interactions pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées.
- Hémorragie : la prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des anticoagulants, des médicaments qui modifient la fonction plaquettaire, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole, et la ticlopidine ou les autres traitements (exemple : antipsychotiques atypiques, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques) pouvant augmenter le risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ECT (électroconvulsivothérapie) : il n'existe pas d'études cliniques permettant d'établir les risques et les bénéfices de l'utilisation combinée de l'électroconvulsivothérapie et du citalopram (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Alcool : aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est attendue entre le citalopram et l'alcool. Néanmoins, l'association citalopram et alcool est déconseillée.
- Médicaments entraînant un allongement du QT ou une hypokaliémie/hypomagnésémie : la prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de traitements qui allongent l'intervalle QT ou qui induisent une hypokaliémie/hypomagnésémie.
- Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène : les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'administration d'un traitement qui abaisse le seuil épileptogène (exemple : les antidépresseurs [tricycliques, ISRS], les neuroleptiques [phénothiazines, thioxanthènes, et butyrophénones], la méfloquine, le bupropion et le tramadol).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le citalopram et à son arrêt.
- Antidépresseurs imipraminiques : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et fréquence accrue des effets indésirables. En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.

A prendre en compte :
- IMAO-B (rasagiline, sélégiline) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Cyproheptadine : risque de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur.
- Tramadol : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique (cf supra).
- Triptans (almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) : risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire ou de syndrome sérotoninergique (cf supra).

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :
La biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram est réalisée par le biais du CYP2C19 (environ 38 %), le CYP3A4 (environ 31 %) et le CYP2D6 (environ 31 %), isozymes du système de cytochromes P_{450}. Le citalopram étant métabolisé par plusieurs CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable, car l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Par conséquent, la coadministration de citalopram avec d'autres médicaments a un faible risque d'entraîner une interaction médicamenteuse pharmacocinétique.

Alimentation :
L'absorption et les autres propriétés pharmacocinétiques du citalopram ne sont pas modifiées par la prise d'aliments.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du citalopram :
- L'administration avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) ne modifie pas la pharmacocinétique du citalopram.
- Une étude d'interaction pharmacocinétique entre le lithium et le citalopram n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique (voir aussi plus haut).
- Cimétidine :
  La cimétidine (puissant inhibiteur des CYP2D6, 3A4 et 1A2) entraîne une augmentation modérée du taux moyen à l'équilibre de citalopram. La prudence est recommandée lors de l'administration de citalopram en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique pourrait être justifiée.

Effets du citalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments :
- Métoprolol :
  Au cours d'une étude d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de citalopram et de métoprolol (un substrat du CYP2D6) a montré un doublement des concentrations de métoprolol, mais sans augmentation statistiquement significative des effets du métoprolol sur la pression artérielle et le rythme cardiaque chez le volontaire sain. La prudence est toutefois recommandée lors de l'administration concomitante de métoprolol et de citalopram. Un ajustement de posologie peut être nécessaire.
  Le citalopram et le déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables des CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4 et sont seulement faibles inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 en comparaison aux autres ISRS, connus comme inhibiteurs significatifs.
- Lévomépromazine, digoxine, carbamazépine :
  Aucune modification, ou seulement des modifications mineures sans importance clinique, n'a été observée lors de l'administration de citalopram avec des substrats du CYP1A2 (clozapine et théophylline), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (imipramine et méphénytoïne), du CYP2D6 (spartéine, imipramine, amitriptyline, rispéridone) et du CYP3A4 (warfarine, carbamazépine [et son métabolite, l'époxyde de carbamazépine] et le triazolam).
  Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le citalopram et la lévomépromazine ou la digoxine (à noter que le citalopram n'induit pas et n'inhibe pas la glycoprotéine P).
- Désipramine, imipramine : au cours d'une étude pharmacocinétique, aucun effet n'a été observé à n'importe quelle concentration de citalopram ou d'imipramine, bien que la concentration de désipramine, le métabolite primaire de l'imipramine, ait été augmentée. Lorsque la désipramine est associée au citalopram, une augmentation de la concentration plasmatique a été observée. Une réduction des doses de désipramine peut être nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Des données publiées chez la femme enceinte (plus de 2500 naissances exposées pendant la grossesse) ne montrent pas de toxicité malformative fœtale. Cependant, le citalopram ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf s'il est clairement nécessaire et après avoir évalué le rapport bénéfice/risque.
Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.
Les symptômes suivants ont été rapportés chez le nouveau-né après utilisation d'IRS/INRS en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblement, trémulation, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence, troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent traduire soit la survenue d'une imprégnation sérotoninergique, soit la survenue d'un sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou rapidement (< 24 heures) après l'accouchement.
Les nouveau-nés doivent être surveillés en conséquence si le traitement a été poursuivi jusqu'à un stade tardif de la grossesse.
Un arrêt brutal au cours de la grossesse doit être évité.

ALLAITEMENT :
Bien que le passage du citalopram dans le lait maternel soit très faible, en l'absence de données suffisantes, la prudence est recommandée en cas d'allaitement au cours d'un traitement par le citalopram.

FERTILITÉ :
Des données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme (cf Sécurité préclinique).
Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme était réversible.
L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Seropram 20 mg/0,5 ml a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les médicaments psychoactifs peuvent réduire la capacité de jugement et la réaction aux situations d'urgence. Les patients doivent être informés de ces effets et alertés sur la possibilité d'altération de conduite des véhicules et d'utilisation des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés durant le traitement par le citalopram sont en général d'intensité peu sévère et transitoires et sont plus fréquemment observés durant la première, voire les deux premières semaines du traitement et s'estompent par la suite en intensité et en fréquence.
Pour les effets indésirables suivants, il a été noté un effet dose-dépendant : augmentation de la transpiration, bouche sèche, insomnie, somnolence, diarrhée, nausées et fatigue.
Les effets indésirables observés lors d'un traitement par ISRS et/ou par citalopram chez ⩾ 1% des patients dans les études contrôlées *versus* placebo ou depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous par classe système-organe MedDRA et selon leur fréquence.
Les fréquences sont ainsi définies : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de Systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Sécrétion inappropriée d'ADH
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, diminution du poids
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, augmentation du poids
Rare	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, baisse de la libido, anxiété, nervosité, confusion, anorgasmie chez la femme, rêves anormaux
Peu fréquent	Agression, dépersonnalisation, hallucinations, manie
Fréquence indéterminée	Attaque de panique, bruxisme, impatience, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportements suicidaires[1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, insomnie, céphalées
Fréquent	Tremblements, paresthésie, étourdissements, difficulté d'attention
Peu fréquent	Syncope
Rare	Convulsions de type grand mal, dyskinésie, perturbation du goût
Fréquence indéterminée	Convulsions, syndrome sérotoninergique, syndrome extrapyramidal, akathisie, mouvements anormaux
Affections oculaires	
Peu fréquent	Mydriase
Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie (chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse), tachycardie
Fréquence indéterminée	Allongement du QT[2], arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bâillements
Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées
Fréquent	Diarrhée, vomissements, constipation
Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales (incluant des rectorragies)

Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatite
Fréquence indéterminée	Tests de la fonction hépatique anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hypersudation
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Urticaire, alopécie, rash, purpura, photosensibilité
Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angiœdème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Chez l'homme : impuissance, troubles de l'éjaculation
Peu fréquent	Chez la femme : ménorragie
Fréquence indéterminée	Chez la femme : métrorragie Chez l'homme : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème
Rare	Pyrexie

Nombre de patients ayant reçu citalopram/placebo : 1346/545.

(1) Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par le citalopram ou peu après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(2) Allongement de l'intervalle QT : des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaires incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (cf Contre-indications, Interactions, Pharmacodynamie).

Ont été retrouvés, en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes :
- de rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux ;
- très rarement : syndrome sérotoninergique en association (cf Interactions) ;
- de très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes ont été rapportés lors d'un traitement par le citalopram.

Des cas d'hyponatrémie réversible à l'arrêt du traitement et pouvant se révéler par une confusion, voire une crise convulsive, ont été observés, notamment chez le sujet âgé.

Fractures osseuses :

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement par le citalopram (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt. Les réactions le plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par le citalopram n'est plus nécessaire de diminuer progressivement les doses (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Par ailleurs, certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive :
- levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ;
- inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ;
- réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques ;
- manifestations paroxystiques d'angoisse.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent :

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés dans les essais cliniques menés avec le citalopram dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ces effets indésirables, notamment comportement de type suicidaire (incluant tentative de suicide et idées suicidaires) et agitation, rappellent ceux observés avec les autres ISRS et pourraient traduire un effet stimulant du citalopram.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Toxicité :

Les données cliniques sur le surdosage en citalopram sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments et/ou alcool. Des cas mortels de surdosage en citalopram ont été rapportés avec le citalopram seul. Cependant, la majorité des cas comprenait un surdosage concomitant en plusieurs médicaments.

Symptômes :

Les symptômes suivants ont été rapportés en cas de surdosage avec le citalopram : convulsion, tachycardie, somnolence, allongement de l'espace QT, coma, vomissements, tremblements, hypotension, arrêt cardiaque, nausées, syndrome sérotoninergique, agitation, bradycardie, sensations vertigineuses, bloc de branche, allongement du complexe QRS, hypertension et mydriase, torsades de pointe, stupeur, sueurs, cyanose, hyperventilation, et arythmies auriculaire et ventriculaire.

Traitement :

On ne connaît pas d'antidote spécifique du citalopram. Le traitement doit être symptomatique. L'administration de charbon activé, de laxatifs osmotiques (tels que le sulfate de sodium) et le lavage gastrique doivent être envisagés. Si la conscience est altérée, le patient devra être intubé. La surveillance médicale portera sur les constantes vitales et sur la fonction cardiaque.

Un contrôle de l'électrocardiogramme est recommandé en cas de surdosage chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive/bradyarythmie, chez des patients utilisant des traitements allongeant l'intervalle QT ou chez des patients présentant une insuffisance métabolique (par exemple une insuffisance hépatique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur/inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06AB04.

Le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la sérotonine (5-HT).

Le citalopram est l'inhibiteur le plus sélectif de la recapture de la sérotonine connu à ce jour.

Le citalopram est pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la noradrénaline (NA), de la dopamine (DA) et de l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

Le citalopram n'a pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs $5\text{-}HT_2$, alpha-1-adrénergiques, histaminergiques H_1, cholinergiques (muscariniques). Par ailleurs, le citalopram n'a également pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs $5\text{-}HT_{1A}$, dopaminergiques D_1 et D_2, alpha-2 et bêta-adrénergiques, benzodiazépiniques et opioïdes.

Cette sélectivité du citalopram pourrait expliquer la faible incidence de certains effets indésirables du citalopram.

Il n'y a pas de phénomène de tolérance induit par les traitements à long terme avec le citalopram.

Tout comme les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs sérotoninergiques et les IMAO, le citalopram diminue la quantité de sommeil paradoxal et augmente le pourcentage des phases de sommeil profond.

Bien que le citalopram n'ait pas d'affinité pour les récepteurs morphiniques, il potentialise l'effet antinociceptif des analgésiques centraux communément utilisés. Chez l'homme, le citalopram ne diminue pas les fonctions cognitives (fonctions intellectuelles) ni les performances psychomotrices. Il a très peu ou pas d'effet sédatif, même en association avec l'alcool.

Le citalopram n'a pas réduit le flux salivaire lors d'une étude après administration unique à des volontaires sains. Par ailleurs, dans toutes les études menées chez des volontaires sains, les paramètres cardiovasculaires n'ont pas été significativement modifiés.

Dans une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez le sujet adulte sain, l'allongement moyen de l'intervalle QTcF (correction selon la formule de Fridericia) par rapport à la valeur initiale était de 7,5 msec (IC 90 % 5,9-9,1) à la dose de 20 mg par jour et de 16,7 msec (IC 90 % 15,0-18,4) à la dose de 60 mg par jour.

La forme injectable n'est pas supérieure aux formes orales, ni en termes d'intensité de l'efficacité, ni en termes de délai d'action.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité absolue du citalopram étant de 80 % ± 13, on constate que les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'équilibre C_{max} et C_{min} du citalopram et de ses métabolites sont voisines après administration par voie orale et par perfusion intraveineuse.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre, déterminées expérimentalement dans 2 études chez des patients déprimés, sont en accord avec les concentrations théoriques simulées chez les volontaires sains ayant reçu 40 mg/j de citalopram en perfusion IV de 2 heures, soit respectivement C_{min} = 211 nM ± 57 et C_{max} = 407 nM ± 72.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour le citalopram et ses principaux métabolites.

Biotransformation :

Tous les métabolites actifs du citalopram, et notamment le didéméthylcitalopram, sont également des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, bien que moins puissants que la molécule mère.

Les concentrations plasmatiques de citalopram inchangé restent prédominantes.

Il n'y a pas de spécificité propre à la voie IV par rapport à la biotransformation observée après administration orale.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est d'environ 33 heures.

Il n'y a pas d'accumulation des concentrations plasmatiques dans la gamme de doses recommandées.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 à 2 semaines.

Le citalopram est principalement éliminé par voie hépatique (85 %), 15 % étant éliminés par voie rénale.
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans :
  Le temps de demi-vie est allongé et les valeurs des clairances sont diminuées.
- Chez les insuffisants hépatiques :
  Le citalopram est éliminé plus lentement chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
  La demi-vie du citalopram est environ 2 fois plus longue, et les concentrations plasmatiques du citalopram deux fois plus élevées à l'état d'équilibre, pour une dose donnée, par rapport aux concentrations atteintes chez des patients ayant une fonction hépatique normale.
- Chez les insuffisants rénaux :
  Après administration unique d'une dose de 20 mg de citalopram, l'élimination est plus lente chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée, sans que cela entraîne une modification importante des paramètres pharmacocinétiques du citalopram.
  Actuellement, il n'y a pas d'information disponible sur le devenir des patients ayant une insuffisance rénale sévère qui seraient traités, au long cours, par le citalopram (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le citalopram a une faible toxicité aiguë.

Dans les études de toxicité chronique, aucun élément préjudiciable à l'usage thérapeutique n'a été observé.

Lors des expérimentations chez l'animal, le citalopram ne s'est pas montré tératogène et n'a pas modifié la gestation ou la périnatalité. De très faibles concentrations de citalopram passent cependant dans le lait (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Des données chez l'animal ont montré une diminution des indices de fécondité et de grossesse, une diminution du nombre de nidation et un sperme anormal lors d'une exposition à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.

DP INCOMPATIBILITÉS

La solution à diluer pour perfusion intraveineuse de citalopram ne doit être diluée qu'avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant dilution : 36 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de la lumière.

Après dilution : La solution se conserve 6 heures à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400956155804 (1998, RCP rév 30.06.17) 20 mg/0,5 ml.

Collect.

LUNDBECK SAS
37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 79 41 29 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 79 41 29 79

SETOFILM® Gé 4 mg et 8 mg film orodispersible

ondansétron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Film orodispersible à 4 mg (rectangulaire [3 cm^2] ; blanc) *et à 8 mg* (rectangulaire [6 cm^2] ; blanc) *:* Sachets, boîtes de 2 et de 4.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 30 sachets.

COMPOSITION	*p film*
Ondansétron (DCI)	4 mg
ou	8 mg

Excipients (communs) : poly (vinyl alcool), macrogol 1000, acésulfame de potassium (E 950), glycérol (E 422), dioxyde de titane (E 171), amidon de riz, lévomenthol, polysorbate 80 (E 433).

DC INDICATIONS

Adultes :
- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO).

Population pédiatrique :
- Prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'enfant âgé de 6 mois et plus (⩾ 6 mois).
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'enfant de 4 ans et plus (⩾ 4 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Setofilm est destiné uniquement à la voie orale. Se référer aux RCP correspondants pour les formes pharmaceutiques d'ondansétron destinées à une autre voie. Setofilm peut être recommandé en cas de risque accru de fausse-route. Il peut être utile pour les patients ayant des difficultés à avaler tels que l'enfant ou le sujet âgé.

POSOLOGIE :

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie :

Adultes :

Le potentiel émétique des traitements anticancéreux varie selon les posologies et les associations de protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie utilisés. Le choix du schéma posologique devra être déterminé selon l'intensité du risque émétique.

Chimiothérapie et radiothérapie émétisantes :

L'ondansétron peut être administré par voie rectale, orale, intraveineuse ou intramusculaire.

Setofilm est une spécialité destinée à la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg 1 à 2 heures avant le traitement, suivi de 8 mg par voie orale 12 heures après.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés, se produisant après les 24 premières heures, la prise orale de Setofilm doit être poursuivie, jusqu'à 5 jours après le traitement. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg, 2 fois par jour.

Chimiothérapie hautement émétisante (i.e. forte dose de cisplatine) :

L'ondansétron peut être administré par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire.

Setofilm est une spécialité destinée à la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 24 mg prise avec une dose de 12 mg de phosphate de sodium de dexaméthasone 1 à 2 heures avant le traitement.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés, se produisant après les 24 premières heures, la prise orale de Setofilm doit être poursuivie, jusqu'à 5 jours après le traitement. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg, 2 fois par jour.

Population pédiatrique :

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCI) :

La dose pour les NVCI peut être calculée à partir de la surface corporelle (SC) ou du poids - voir le tableau 1 ci-dessous. La dose journalière calculée à partir du poids est supérieure à celle calculée à partir de la surface corporelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par les traitements cytotoxiques (NVCI) ou sur l'utilisation de l'ondansétron pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie (NVRI) chez l'enfant.

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose IV unique. La dose IV unique ne doit pas excéder 8 mg.

Un relais par la forme orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi pendant 5 jours. Voir le tableau 1 ci-dessous.

La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Tableau 1 : Calcul de la posologie basé sur la SC et le poids pour la chimiothérapie

SC	*Jour 1*[(a) (b)]	*Jour 2-6*[(b)]
< 0,6 m^2	5 mg/m^2 IV * puis 2 mg ** par voie orale après 12 heures	2 mg ** par voie orale toutes les 12 heures
⩾ 0,6 m^2	5 mg/m^2 IV * puis 4 mg par voie orale après 12 heures	4 mg par voie orale toutes les 12 heures
Poids	*Jour 1*[(a) (b)]	*Jour 2-6*[(b)]
⩽ 10 kg	Jusqu'à 3 doses IV * à 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle	2 mg ** par voie orale toutes les 12 heures
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses IV * à 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle	4 mg par voie orale toutes les 12 heures

a) La dose IV ne doit pas dépasser 8 mg.

b) La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

* Setofilm existe uniquement sous une forme orale, il n'est pas disponible sous une forme intraveineuse.

** Setofilm existe uniquement en films de 4 mg et de 8 mg. Il n'est pas possible de couper le film pour obtenir un dosage équivalent à 2 mg.

Patients âgés :
L'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans, et aucune modification de posologie, de fréquence ou de voie d'administration n'est requise.
Les prescripteurs doivent tenir compte des recommandations et de la pratique actuelle lorsqu'ils prescrivent l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements retardés associés à la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte, l'adolescent ou l'enfant.
Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) :
Adultes :
Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) :
Pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires, la dose orale recommandée est de 16 mg une heure avant l'anesthésie.
Alternativement, 8 mg peuvent être administrés une heure avant l'anesthésie suivis de deux autres prises de 8 mg, à huit heures d'intervalle.
Traitement des nausées et vomissements postopératoires avérés :
Pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires avérés, l'administration intraveineuse ou intramusculaire est recommandée.
Population pédiatrique :
Nausées et vomissements postopératoires :
Pour la prévention et le traitement des NVPO, une injection intraveineuse lente est recommandée.
Alternativement, chez les enfants de poids égal ou supérieur à 40 kg, une dose orale de 4 mg de Setofilm peut être utilisée une heure avant l'anesthésie, suivie d'une autre prise de 4 mg 12 heures après.
Aucune donnée relative à l'utilisation de l'ondansétron dans le traitement des NVPO chez les enfants de moins de 2 ans n'est disponible.
Patients âgés :
L'expérience de l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention et le traitement des NVPO chez les sujets âgés est limitée. Cependant, l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans recevant une chimiothérapie.
Populations particulières - toutes indications :
Patients présentant une altération de la fonction rénale :
Aucune modification de la posologie quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est requise.
Patients présentant une altération de la fonction hépatique :
La clairance de l'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets avec une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique. Chez ces patients, une dose totale quotidienne de 8 mg ne doit pas être dépassée.
Patients métaboliseurs lents de la spartéine et la débrisoquine :
La demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas modifiée chez les patients classés comme métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. En conséquence, pour ces patients, les niveaux d'exposition au médicament après des doses répétées ne seront pas différents de ceux observés pour la population générale. Aucun changement dans la posologie quotidienne ou la fréquence d'administration n'est requis.
MODE D'ADMINISTRATION :
- Setofilm, film orodispersible, doit être retiré de son sachet individuel en prenant soin de ne pas endommager le film.
- Ouvrir le sachet en suivant les traits indiqués et extraire le film doucement. Ne pas couper le sachet. Avant la prise, vérifier que le film n'est pas endommagé, seuls les films en bon état doivent être utilisés. Les patients doivent vérifier que leur bouche est vide et que leurs doigts sont secs avant de placer Setofilm, film orodispersible, sur la langue.
- Le film doit se désintégrer sur la langue sans eau en quelques secondes (dans la salive qui peut ensuite être avalée).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT3 (par exemple granisétron, dolasétron).
- Basée sur des cas rapportés d'hypotension artérielle profonde et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec du chlorhydrate d'apomorphine, la prise concomitante d'apomorphine est contre-indiquée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui ont manifesté une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs du récepteur 5-HT3. Les événements respiratoires doivent être traités de façon symptomatique et les cliniciens doivent y porter une attention particulière car pouvant constituer des signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité.
L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (cf Pharmacodynamie). De plus, des cas de torsades de pointes chez des patients traités par ondansétron ont été rapportés après commercialisation.
L'ondansétron doit être évité chez les patients porteurs du syndrome congénital du QT long. L'ondansétron doit être administré avec précaution chez les patients qui ont développé ou sont susceptibles de développer une prolongation de l'intervalle QTc parmi lesquels ceux présentant des troubles électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou les patients prenant d'autres médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. Une hypokaliémie et une hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansétron.
Ont été rapportés après commercialisation des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des troubles neuromusculaires), consécutif à l'utilisation concomitante de l'ondansétron avec d'autres médicaments sérotoninergiques (incluant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSNa]). Si un traitement concomitant par ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance adéquate du patient est conseillée.
L'ondansétron pouvant ralentir le transit intestinal, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent par conséquent être surveillés après l'administration.
Chez des patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, la prévention des nausées et des vomissements par administration d'ondansétron peut masquer un saignement occulte. Pour cette raison, ces patients doivent être surveillés attentivement après l'administration d'ondansétron.
Population pédiatrique :
Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents de chimiothérapie hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés en raison des risques d'altération de la fonction hépatique.
Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie :
En calculant la dose en mg/kg et lors de l'administration de trois doses à intervalles de 4 heures, la dose totale journalière sera plus élevée que lors de l'administration d'une dose de 5 mg/m^2 suivie d'une dose orale. L'efficacité comparative de ces deux schémas thérapeutiques n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. Une comparaison inter-essais indique une efficacité similaire pour les deux options (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Apomorphine : basés sur des cas rapportés d'hypotension artérielle profonde et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec le chlorhydrate d'apomorphine, la prise concomitante d'apomorphine est contre-indiquée.
Il n'y a aucune preuve que l'ondansétron induise ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments fréquemment coadministrés. Des études spécifiques montrent que l'ondansétron n'interagit pas avec l'alcool, le témazépam, le furosémide, l'alfentanil, le tramadol, la morphine, la lignocaïne, le thiopental et le propofol.
L'ondansétron est métabolisé par de nombreuses enzymes hépatiques du cytochrome P450 : CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A2. Du fait de la capacité de nombreuses enzymes à métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou l'activité réduite d'une de ces enzymes (par exemple le déficit congénital en CYP2D6) est normalement compensée par les autres enzymes et il n'en résulte qu'une modification mineure ou non significative de la clairance de l'ondansétron ou de la dose requise.
Ont été rapportés après commercialisation des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des troubles neuromusculaires), consécutif à l'utilisation concomitante de l'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (comme les ISRS et les IRSNa) : Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Phénytoïne, carbamazépine et rifampicine : chez les patients traités avec des inducteurs puissants du CYP3A4, la clairance orale de l'ondansétron a été augmentée et les concentrations sanguines d'ondansétron ont diminué.
- Tramadol : des données issues d'études de faible effectif indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.

L'utilisation de l'ondansétron avec des médicaments allongeant l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante de l'ondansétron avec des médicaments cardiotoxiques (par exemple les anthracyclines telles que la doxorubicine, la daunorubicine ou le trastuzumab), des antibiotiques (tels que l'érythromycine), des antifongiques (tels que le kétoconazole), des antiarythmiques (tels que l'amiodarone) et des bêtabloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peuvent augmenter le risque d'arythmie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
La sécurité d'utilisation de l'ondansétron chez la femme enceinte n'a pas été établie.
L'analyse des résultats des études chez l'animal ne révèle aucun effet nocif direct ou indirect sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation et le développement péri- et post-natal. Toutefois, les études animales ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, il est recommandé de ne pas utiliser l'ondansétron pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Des tests ont montré que l'ondansétron passait dans le lait des animaux qui allaitent.
Il est donc recommandé que les mères prenant de l'ondansétron n'allaitent pas leur bébé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'ondansétron a peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Les événements très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées post-commercialisation. Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron en fonction des indications thérapeutiques et des formes pharmaceutiques.
Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, incluant des réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : des convulsions, des troubles du mouvement y compris des syndromes extrapyramidaux tels que des dystonies, des crises oculogyres et des dyskinésies ont été observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.
- Rare : étourdissements pendant l'administration intraveineuse rapide.

Affections de la vision :
- Rare : troubles visuels transitoires (par exemple vision trouble) principalement lors de l'administration par voie intraveineuse.
- Très rare : cécité transitoire principalement lors de l'administration par voie intraveineuse.
  La majorité des cas de cécité qui ont été signalés se sont résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu une chimiothérapie comprenant du cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : troubles du rythme, douleur thoracique avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie.
- Rare : allongement de l'intervalle QTc (incluant torsades de pointes).

Affections vasculaires :
- Fréquent : bouffées de chaleur.
- Peu fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales :
- Peu fréquent : hoquet.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique. Ces événements ont été fréquemment observés chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.

Population pédiatrique :
Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Actuellement, peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles ; cependant, un nombre limité de patients a eu des surdosages. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et des épisodes vasovagaux avec un bloc auriculoventriculaire transitoire du second degré. Dans tous les cas, la résolution a été totale.
L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Un contrôle de l'ECG est recommandé en cas de surdosage.
Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage suspecté, un traitement symptomatique et d'appoint approprié doit être instauré.
L'utilisation d'ipécacuanha pour traiter le surdosage par ondansétron n'est pas recommandée, puisqu'il est improbable que les patients répondent à cause de l'action antiémétique de l'ondansétron lui-même.
Population pédiatrique :
Des cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés dans la population pédiatrique suite à un surdosage accidentel en ondansétron par voie orale (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT3), code ATC : A04AA01.
L'ondansétron est un puissant antagoniste hautement sélectif des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine.
Son mode d'action précis permettant le contrôle des nausées et vomissements n'est pas connu.
La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent entraîner une libération de 5-HT dans l'intestin grêle déclenchant un réflexe de vomissement par stimulation des récepteurs 5-HT3 situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe.
L'excitation des fibres afférentes du vague peut également provoquer une libération de 5-HT dans l'*area postrema*, située dans le plancher du quatrième ventricule et cela peut également favoriser les vomissements à travers un mécanisme central. L'effet de l'ondansétron dans la gestion des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5-HT3 sur les neurones situés à la fois dans le système nerveux central et périphérique. Les mécanismes d'action en cas de nausées et vomissements postopératoires ne sont pas connus mais il peut y avoir une similitude avec des nausées et vomissements induits par des cytotoxiques.
L'ondansétron ne modifie pas les concentrations plasmatiques de prolactine.
L'efficacité de l'ondansétron dans les vomissements induits par les opiacés n'est pas encore établi.
L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée, en double aveugle, randomisée, contrôlée avec placebo et médicament actif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes sains. Des doses d'ondansétron de 8 mg et 32 mg administrées par voie intraveineuse sur 15 minutes ont été utilisées. A la plus forte dose testée de 32 mg, la différence moyenne maximale corrigée (limite supérieure de l'indice de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 19,6 (21,5) msec. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale corrigée (limite supérieure de l'indice de confiance à 90 %) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 5,8 (7,8) msec. Dans cette étude, il n'y a pas eu d'intervalles QTcF mesurés supérieurs à 480 msec et aucun allongement de l'intervalle QTcF n'était plus élevé que 60 msec. Aucune modification significative n'a été observée pour les intervalles PR ou QRS mesurés par ECG.
Population pédiatrique :
Nausées et vomissements induits par chimiothérapie :
L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans. Les jours de chimiothérapie, les patients recevaient soit 5 mg/m^2 d'ondansétron intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral après 8-12 h ou 0,45 mg/kg d'ondansétron intraveineux + placebo oral après 8-12 h.
Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron oral deux fois par jour pendant 3 jours.
Le taux de contrôle complet des épisodes émétiques, le jour de la chimiothérapie où ils étaient les plus intenses, était au minimum de 49 % (5 mg/m^2 intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral) et 41 % (0,45 mg/kg intraveineux + placebo oral).
Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop, deux fois par jour pendant 3 jours.
Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.
Un essai randomisé en double aveugle contre placebo chez 438 patients âgés de 1 an à 17 ans a démontré un contrôle complet des épisodes émétiques le jour de la chimiothérapie où ils étaient les plus intenses chez :
- 73 % des patients lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m^2 associé à 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale.
- 71 % des patients lorsque l'ondansétron était administré en sirop à une dose de 8 mg + 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie.

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron oral deux fois par jour pendant 2 jours.
Aucune différence dans la fréquence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.
L'efficacité de l'ondansétron chez 75 enfants âgés de 6 à 48 mois a été étudiée dans un essai ouvert, non comparatif, à un seul bras. Tous les enfants ont reçu trois doses d'ondansétron de 0,15 mg/kg par voie intraveineuse, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis quatre et huit heures après la première dose. Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 56 % des patients.
Une autre étude ouverte, non comparative, à un seul bras, a étudié l'efficacité d'une dose d'ondansétron par voie intraveineuse de 0,15 mg/kg suivie de deux doses d'ondansétron par voie orale de 4 mg chez des enfants âgés de moins de 12 ans et 8 mg pour les enfants âgés de 12 ans et plus (nombre total d'enfants inclus n = 28). Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 42 % des patients.
Prévention des nausées et vomissements postopératoires :
L'efficacité de l'ondansétron pris en dose unique dans

la prévention des nausées et vomissements postopératoires a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle versus placebo chez 670 patients âgés de 1 à 24 mois (âge après conception ⩾ 44 semaines, poids ⩾ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un statut ASA ⩽ III. Une dose unique d'ondansétron de 0,1 mg/kg a été administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie.

La proportion de sujets ayant eu au moins un épisode émétique pendant les 24 heures d'évaluation (ITT) était supérieure pour les patients ayant reçu le placebo que pour ceux ayant reçu de l'ondansétron (28 % vs 11 %, p < 0,0001).

Quatre études menées en double aveugle versus placebo ont été effectuées chez 1469 patients masculins et féminins (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés afin de recevoir une dose IV unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques pesant 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) ou le placebo (nombre de patients = 734). Le traitement à l'étude a été administré sur une durée d'au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a été significativement plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et des vomissements.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Setofilm est un film orodispersible. Une fois au contact avec la salive, il se désagrège en quelques secondes.

Après administration orale d'ondansétron, l'absorption est rapide avec une concentration plasmatique maximale d'environ 30 ng/ml atteinte approximativement 1,5 heure après une dose de 8 mg. Le sirop et les comprimés sont bioéquivalents et ont une biodisponibilité orale absolue de 60 %. Le métabolisme de l'ondansétron après une dose orale, intraveineuse ou intramusculaire est similaire avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 l. L'ondansétron ne se lie pas fortement aux protéines (70-76 %) et est éliminé de la circulation générale principalement par un métabolisme hépatique selon plusieurs voies enzymatiques. Une quantité inférieure à 5 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron sont inchangées pour des doses répétées.

Populations particulières :

Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) :

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) ayant subi une chirurgie, la clairance normalisée par le poids était d'environ 30 % plus lente que chez les patients âgés de 5 à 24 mois (n = 22) mais comparable à celle des patients âgés de 3 à 12 ans.

La demi-vie dans la population pédiatrique âgée de 1 à 4 mois était en moyenne de 6,7 heures et de 2,9 heures chez les patients âgés de 5 à 24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences des paramètres pharmacocinétiques dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent être expliquées en partie par le pourcentage supérieur d'eau corporelle totale chez les nouveau-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les médicaments hydrosolubles tels que l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans ayant subi une chirurgie programmée avec anesthésie générale, les valeurs absolues pour la clairance et le volume de distribution de l'ondansétron étaient réduits en comparaison des valeurs des patients adultes. Ces deux paramètres augmentaient de manière linéaire avec le poids et à partir de l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Lorsque la clairance et le volume de distribution étaient ajustés au poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires entre les différents groupes d'âge. L'utilisation de doses en fonction du poids permet de compenser les modifications liées à l'âge et est efficace pour la normalisation de l'exposition systémique chez les patients pédiatriques.

Une analyse pharmacocinétique de la population a été effectuée chez 428 sujets (patients atteints de cancer, patients opérés et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après une administration intraveineuse d'ondansétron. En se basant sur cette analyse, l'exposition systémique en ondansétron (ASC) après administration orale ou intraveineuse chez les enfants et les adolescents était comparable à celle des adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume de distribution était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance était liée au poids mais non à l'âge à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure à une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou à une simple variabilité inhérente au faible nombre de sujets étudiés dans cette tranche d'âge. Étant donné que les patients âgés de moins de 6 mois ne recevront qu'une dose unique en cas de nausées et vomissements postopératoires, il est peu probable qu'une clairance diminuée soit cliniquement pertinente.

Patients âgés :

Des études chez des sujets âgés volontaires sains ont montré des augmentations liées à l'âge légères mais non significatives à la fois de la biodisponibilité orale (65 %) et de la demi-vie (5 heures). Des disparités entre les sexes ont été observées dans le métabolisme de l'ondansétron, chez les femmes avec une vitesse et un taux d'absorption plus élevés après une dose orale et une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajustés au poids).

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine > 15 ml/min), la réduction de la clairance systémique et du volume de distribution est à l'origine d'une légère augmentation non cliniquement significative de la demi-vie d'élimination (5,4 h). Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ayant besoin d'une hémodialyse régulière (examinés entre les dialyses) a montré que la pharmacocinétique de l'ondansétron était essentiellement inchangée.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique, la clairance systémique est nettement réduite avec une demi-vie d'élimination prolongée (15-32 h) et une biodisponibilité orale proche de 100 % en raison d'un métabolisme présystémique réduit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'ondansétron et ses métabolites s'accumulent dans le lait des rats ; le ratio lait/plasma était de 5,2:1.

Une étude menée sur clones humains de canaux ioniques cardiaques a montré que l'ondansétron a la capacité d'affecter la repolarisation cardiaque *via* le blocage des canaux potassiques HERG.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le sachet soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927369001 (2010, RCP rév 05.07.17) 4 mg, 2 films.
3400927369179 (2010, RCP rév 05.07.17) 4 mg, 4 films.
3400958429279 (2010, RCP rév 05.07.17) 4 mg, 30 films.
3400927369230 (2010, RCP rév 05.07.17) 8 mg, 2 films.
3400927369469 (2010, RCP rév 05.07.17) 8 mg, 4 films.
3400958429330 (2010, RCP rév 05.07.17) 8 mg, 30 films.

Prix : 4,31 € (2 films à 4 mg).
8,97 € (4 films à 4 mg).
7,78 € (2 films à 8 mg).
16,03 € (4 films à 8 mg).

Médicament d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique).

Film orodispersible à 4 mg : Remb Séc soc à 65 %.

Film orodispersible à 8 mg : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 7,78 € (2 films à 8 mg) ; 16,03 € (4 films à 8 mg).

Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

NORGINE SAS
2, rue Jacques-Daguerre. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01

SEVORANE ®

sévoflurane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Liquide pour inhalation par vapeur : Flacons de 250 ml, avec système de fermeture fixe Quik-Fil.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Sévoflurane* (DCI)	100 ml

* Stabilisant : eau (à l'état de traces).

DC INDICATIONS

Anesthésie générale par inhalation, utilisable en induction et entretien, pour les patients hospitalisés ou ambulatoires, chez l'adulte et chez l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Propriétés physicochimiques : le sévoflurane est un liquide clair, incolore. Une protection contre les acides de Lewis environnementaux est assurée par la présence d'au moins 300 ppm d'eau. Aucun autre adjuvant ou stabilisant n'est utilisé. Le sévoflurane est non inflammable et non explosif, selon les exigences de la Commission électrotechnique internationale 601-2-13. Le sévoflurane n'est pas âcre. Il est miscible à l'éthanol, l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole et légèrement soluble dans l'eau.
- Des évaporateurs spécialement calibrés pour le sévoflurane doivent être utilisés afin de contrôler avec précision la concentration de l'anesthésique délivrée.
- La concentration alvéolaire minimale (CAM) du sévoflurane est fonction de l'âge et de la composition du gaz vecteur.
- La CAM du sévoflurane est plus faible chez les sujets âgés et lorsque le gaz vecteur est un mélange oxygène-protoxyde d'azote.
- Le choix de recourir ou non à une prémédication ainsi que le choix de la prémédication sont fonction des besoins de chaque patient et laissés à la discrétion de l'anesthésiste.

Dégradation du sévoflurane :

Le sévoflurane est stable lorsqu'il est conservé dans des conditions normales d'éclairage. Aucune dégradation perceptible du sévoflurane ne se produit en présence d'acides forts ou de chaleur. Le sévoflurane n'est pas corrosif en contact avec l'acier inoxydable, le laiton, l'aluminium, le laiton nickelé, le laiton chromé ou l'alliage de cuivre et de béryllium.

Une dégradation chimique peut se produire lorsque l'anesthésique inhalé entre en contact avec l'absorbeur de CO_2 dans l'appareil d'anesthésie. Lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions avec des absorbeurs frais, le sévoflurane subit une dégradation minime et ses produits de dégradation sont indétectables ou non toxiques. La dégradation du sévoflurane et la formation de produits de dégradation sont accentuées en cas d'augmentation de la température de l'absorbeur, d'emploi d'un absorbeur de CO_2 deshydraté (particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium, comme le Baralyme®), d'augmentation de la concentration de sévoflurane et de diminution du débit de gaz frais. Le sévoflurane peut subir une dégradation alcaline par deux voies. La première résulte de la perte de fluorure d'hydrogène avec formation de pentafluoro-isopropanyl-fluorométhyl éther (PIFE, plus connu sous le nom de composé A). La seconde voie de dégradation du sévoflurane se produit uniquement en présence d'absorbeurs de CO_2 deshydraté et entraîne la décomposition du sévoflurane en hexafluoro-isopropanol (HFIP) et en formaldéhyde. Le HFIP est une substance inactive et non génotoxique, rapidement glycuroconjuguée et éliminée, qui a une toxicité comparable à celle du sévoflurane. Le formaldéhyde est quant à lui présent dans les processus métaboliques normaux. En contact avec un absorbeur très deshydraté, le formaldéhyde peut être dégradé à son tour en méthanol et en formiate. Le formiate peut contribuer à la formation de monoxyde de carbone en présence de températures élevées. Le méthanol peut réagir avec le composé A pour produire le composé B par ajout du groupement méthoxy. Le composé B peut subir une dégradation supplémentaire par perte de fluorure d'hydrogène pour former les composés C, D et E. En présence d'absorbeurs très déshydratés, particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium (comme le Baralyme®), la formation de formaldéhyde, de méthanol, de monoxyde de carbone, de composé A et peut-être d'autres de ses produits de dégradation, les composés B, C et D, peut survenir.

Induction de l'anesthésie :

La posologie doit être individualisée et ajustée pour obtenir l'effet souhaité en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient. Un agent hypnotique peut être administré par voie intraveineuse préalablement à l'inhalation de sévoflurane.

Le sévoflurane est administré avec de l'oxygène seul ou avec un mélange oxygène/protoxyde d'azote. Des concentrations maximales inspirées de sévoflurane de 8 % produisent habituellement une anesthésie de stade chirurgical en moins de 2 minutes chez l'adulte et l'enfant. Après la perte de conscience, la concentration inspirée sera adaptée à la profondeur de l'anesthésie souhaitée.

Entretien de l'anesthésie :

Le stade chirurgical de l'anesthésie est entretenu avec une concentration inhalée de sévoflurane de 0,5 % à 3 % avec ou sans utilisation concomitante de protoxyde d'azote.

Tableau 1 : Valeurs de CAM en fonction de l'âge des patients

Age du patient	Sévoflurane dans 100 % d'O_2	Sévoflurane dans 65 % N_2O/35 % O_2
0 - 1 mois*	3,3 %	
1 - < 6 mois	3,0 %	
< 3 ans	2,8 %	2,0 %**
3 - 12 ans	2,5 %	
25 ans	2,6 %	1,4 %
40 ans	2,1 %	1,1 %
60 ans	1,7 %	0,9 %
80 ans	1,4 %	0,7 %

* Enfants nés à terme. La CAM n'a pas été déterminée chez les enfants prématurés.

** Pour les enfants de 1 à < 3 ans, le mélange 60 % N_2O/40 % O_2 a été utilisé.

Réveil :

Les délais de réveil sont généralement plus courts après une anesthésie au sévoflurane qu'avec les autres agents anesthésiques volatils. De ce fait, il peut être nécessaire de débuter l'analgésie postopératoire plus précocement.

Posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique :

Des concentrations inhalées de sévoflurane de 0,4 à 2,3 % associées au mélange protoxyde d'azote/oxygène ont été utilisées sans inconvénient particulier chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

Sujet âgé :

Chez les sujets âgés, la CAM diminuant avec l'âge, des concentrations moins importantes de sévoflurane seront nécessaires.

La concentration moyenne de sévoflurane nécessaire pour atteindre la CAM chez une personne de 80 ans est approximativement 50 % plus faible que chez une personne de 20 ans.

Population pédiatrique :

Les valeurs de CAM chez l'enfant sont présentées dans le tableau 1, en fonction de l'âge.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au sévoflurane ou à d'autres agents anesthésiques halogénés (par exemple antécédents de troubles des fonctions hépatiques, de fièvre ou d'hyperleucocytose inexpliquées après une anesthésie par l'un de ces agents).
- Patients ayant une prédisposition génétique connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne.
- Patients chez qui l'anesthésie générale est contre-indiquée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Le sévoflurane ne doit être utilisé qu'en présence d'un anesthésiste-réanimateur disposant d'un matériel complet d'anesthésie et de réanimation.
- Tout l'équipement permettant de maintenir les voies aériennes libres, la ventilation artificielle, la mise sous oxygénothérapie et la réanimation cardiovasculaire doit être disponible immédiatement.
- Comme les anesthésiques volatils ont des propriétés physiques différentes, seuls les évaporateurs spécialement calibrés pour le sévoflurane doivent être utilisés. L'administration d'une anesthésie générale doit être individualisée et ajustée sur la réponse du patient.

Remplacement des absorbeurs de dioxyde de carbone (CO_2) déshydratés :

- Des réactions entraînant un dégagement de chaleur peuvent survenir avec tous les agents halogénés, y compris le sévoflurane et les absorbeurs de CO_2.
- De rares cas isolés de chaleur excessive, de dégagements de fumée et/ou de combustion spontanée dans des appareils d'anesthésie ont été rapportés durant l'utilisation de sévoflurane en présence d'absorbeurs de CO_2 déshydratés notamment ceux contenant de l'hydroxyde de potassium.
- Une augmentation particulièrement lente ou une diminution inattendue de la concentration de sévoflurane délivrée dans la branche inspiratoire par rapport au réglage de l'évaporateur peut être en rapport avec une température excessive du canister contenant l'absorbeur de CO_2.
- Une réaction exothermique, une dégradation accrue du sévoflurane et la production de composés de dégradation peuvent apparaître lorsque l'absorbeur de CO_2 est déshydraté, notamment après une période prolongée de passage de gaz sec à travers le canister contenant l'absorbant de CO_2. Des produits de dégradation du sévoflurane (méthanol, formaldéhyde, monoxyde de carbone et composés A, B, C et D) ont été observés dans le circuit respiratoire d'un appareil expérimental d'anesthésie en présence d'un absorbeur de CO_2 déshydraté et de concentrations maximales de sévoflurane (8 %) administrées pendant des périodes prolongées (⩾ 2 heures). Les concentrations de formaldéhyde observées dans le circuit respiratoire de l'appareil d'anesthésie (utilisant des absorbeurs contenant de l'hydroxyde de sodium) étaient de même magnitude que celles connues pour entraîner une légère irritation respiratoire. Les conséquences cliniques de ces produits de dégradation observés dans ce modèle expérimental extrême ne sont pas connues.
- En cas de doute sur la dessication de l'absorbeur de CO_2, celui-ci doit être remplacé avant l'administration du sévoflurane. Les indicateurs de la plupart des absorbeurs de CO_2 ne changent pas obligatoirement de couleur lorsque ces derniers sont déshydratés. C'est pourquoi l'absence de changement de couleur ne doit pas être considérée comme un signe fiable d'une hydratation suffisante. Les absorbeurs de CO_2 doivent être remplacés périodiquement, qu'il y ait ou non un changement de couleur de l'indicateur.
- Une hypotension artérielle et une dépression respiratoire (d'autant plus importantes que l'anesthésie est plus profonde) peuvent être observées. Le degré d'hypotension et de dépression ventilatoire peut fournir une indication sur le niveau d'anesthésie des patients.
- Pendant la phase d'entretien de l'anesthésie, l'augmentation de la concentration de sévoflurane se traduit par une baisse dose-dépendante de la pression artérielle. Une chute excessive de la pression artérielle peut être liée à la profondeur de l'anesthésie et elle peut dans ce cas être corrigée par une diminution de la concentration inhalée de sévoflurane. La posologie doit être adaptée avec une attention particulière chez les patients hypovolémiques, hypotendus ou en déséquilibre hémodynamique, par exemple par la prise concomitante de médicaments.
- L'utilisation répétée d'anesthésiques halogénés, dont le sévoflurane, sur une période relativement courte, expose à un risque accru d'hépatite.
- De très rares cas d'hépatite ou d'atteinte hépatique postopératoire légère, modérée ou sévère, avec ou sans ictère, ont été rapportés depuis la mise sur le marché.
- Une évaluation clinique est recommandée en cas d'utilisation du sévoflurane chez des patients présentant une atteinte hépatique sous-jacente ou sous traitement par des médicaments connus pour entraîner une atteinte hépatique (cf Effets indésirables).
- Chez les patients ayant présenté une atteinte hépatique, un ictère, une fièvre inexpliquée, ou une éosino-

philie après administration d'un anesthésique halogéné, il est recommandé d'éviter d'administrer du sévoflurane s'il existe des alternatives par voie intraveineuse.
- Chez les sujets prédisposés, le sévoflurane peut déclencher un état d'hypermétabolisme du muscle squelettique conduisant à une forte demande en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne (HM). Ce syndrome clinique comprend une hypercapnie, des symptômes non spécifiques tels que rigidité musculaire, tachycardie, tachypnée, cyanose, arythmie et/ou tension artérielle instable, ainsi qu'une élévation de l'ensemble du métabolisme qui se traduit par une élévation de la température corporelle et l'augmentation du CO_2 en fin d'expiration ($PetCO_2$). De tels effets ont été observés, dans des rares cas, chez l'homme après une anesthésie par le sévoflurane.
- Certains des signes non spécifiques peuvent également se manifester au cours d'une anesthésie légère, une hypoxie aiguë, une hypercapnie et une hypovolémie.
- Dans les essais cliniques, un cas d'hyperthermie maligne a été rapporté.
- De plus, des cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés après la mise sur le marché, certains cas ont eu une issue fatale.
- Le traitement consiste dans l'arrêt des agents ayant déclenché ce mécanisme (par exemple le sévoflurane), la dépose des évaporateurs, la purge du circuit, l'administration intraveineuse de dantrolène (consulter le RCP du dantrolène sodique par voie intraveineuse pour obtenir des informations complémentaires sur la prise en charge du patient), et dans l'instauration d'un traitement symptomatique. Un tel traitement nécessite des soins intensifs pour rétablir une température corporelle normale, une assistance respiratoire et circulatoire appropriée, et une prise en charge des désordres hydro-électrolytiques et acido-basiques.
- Une insuffisance rénale peut survenir ultérieurement et la diurèse doit être surveillée et maintenue, si possible.
- Il est déconseillé d'utiliser le sévoflurane chez les sujets susceptibles de présenter une hyperthermie maligne (antécédents d'hyperthermie maligne d'effort, myopathies telles que les dystrophies musculaires, syndrome de King, myotonie, myopathies à noyau central).
- **Chez des enfants en période postopératoire, l'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares augmentations de la kaliémie ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès. Les patients atteints d'une affection neuromusculaire latente ou manifeste, notamment une dystrophie musculaire de Duchenne semblent les plus vulnérables. Dans la plupart de ces cas, il y avait une administration concomitante de succinylcholine. Ces patients ont aussi présenté des augmentations significatives de créatine phosphokinase et, dans certains cas, des modifications urinaires compatibles avec une myoglobinurie. En dépit des similitudes avec une hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a présenté des signes de rigidité musculaire ou d'hypermétabolisme. Il est recommandé de traiter précocement et de manière efficace l'hyperkaliémie et les arythmies réfractaires ainsi que de rechercher par la suite une affection neuromusculaire latente.**
- Des cas isolés d'allongement de l'espace QT ont été rapportés, très rarement associés à des torsades de pointe (exceptionnellement d'évolution fatale). Le sévoflurane doit être administré avec prudence chez ces patients à risque.
- Des cas isolés d'arythmies ventriculaires ont été rapportés chez des enfants souffrant de la maladie de Pompe.
- Les anesthésiques généraux, y compris le sévoflurane, doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant de maladies mitochondriales.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les sujets âgés, des concentrations inhalées moins importantes de sévoflurane sont nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration).
- Comme avec tous les anesthésiques, le maintien de la stabilité hémodynamique est important pour éviter une ischémie myocardique chez les patients atteints de maladie coronarienne.
- La qualité du réveil anesthésique doit être précisément évaluée avant d'autoriser la sortie du patient de la salle de réveil.
- Bien que le réveil après l'administration de sévoflurane intervienne généralement en quelques minutes, l'impact sur les fonctions cognitives pendant les 2 ou 3 jours qui suivent l'anesthésie n'a pas été étudié.
- Comme avec tous les anesthésiques, de légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration (cf Conduite/Utilisation de machines).
- **Insuffisance rénale :** compte tenu du nombre limité de patients insuffisants rénaux (créatininémie > 15 mg/l) étudiés, la sécurité d'utilisation du sévoflurane n'est pas complètement établie chez ces patients. En conséquence, le sévoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux.
- **Neurochirurgie :** chez les patients susceptibles de présenter une hypertension intracrânienne, le sévoflurane doit être administré avec prudence et des manœuvres destinées à réduire l'hypertension intracrânienne, telles que l'hyperventilation, doivent être associées.
- **Crises convulsives :**
Des cas rares de crises convulsives ont été rapportés après l'administration de sévoflurane.
L'utilisation du sévoflurane a été associée à des crises convulsives, survenant chez des enfants et des adolescents ainsi que chez des adultes plus âgés avec ou sans facteur de risque. Lors de l'utilisation de sévoflurane, une évaluation clinique est requise chez les patients présentant un risque convulsif. Chez l'enfant, la profondeur de l'anesthésie doit donc être limitée. L'utilisation de l'électro-encéphalographie (EEG) permet d'optimiser la dose de sévoflurane et d'éviter la survenue de signes électriques épileptiformes chez les patients présentant un risque convulsif (cf Précautions d'emploi, ci-dessous : Population pédiatrique ; Effets indésirables).
- **Population pédiatrique :** l'utilisation du sévoflurane a été associée à des crises convulsives. La majorité de ces crises est apparue chez des adolescents et des enfants à partir de l'âge de 2 mois, dont la plupart ne présentaient aucun facteur de risque. Lors de l'utilisation de sévoflurane, une évaluation clinique est recommandée chez les patients présentant un risque convulsif (cf Précautions d'emploi, ci-dessus : Crises convulsives ; Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dans la plupart des cas où un traitement médicamenteux est indispensable, il n'y a pas lieu de l'arrêter avant l'anesthésie générale. Il suffit d'en informer l'anesthésiste.

Déconseillées :
- Sympathomimétiques alpha et bêta (dopamine, adrénaline, noradrénaline) : pour action systémique par voie parentérale. Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.
- Sympathomimétique bêta (isoprénaline) : troubles du rythme ventriculaire graves (augmentation de l'excitabilité cardiaque).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- IMAO non sélectifs : risque de collapsus au cours de l'opération. Il est généralement recommandé d'arrêter l'IMAO 2 semaines avant l'intervention.
- Agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants : Comme les autres anesthésiques par inhalation, le sévoflurane affecte à la fois l'intensité et la durée du blocage neuromusculaire par les myorelaxants non dépolarisants.
Lorsqu'il est utilisé pour compléter une anesthésie à l'alfentanil-N_2O, le sévoflurane potentialise le bloc neuromusculaire induit par le pancuronium, le vécuronium ou l'atracurium. Les ajustements posologiques de ces myorelaxants administrés simultanément avec le sévoflurane sont similaires aux ajustements posologiques requis avec l'isoflurane. L'effet du sévoflurane sur la succinylcholine et sur la durée du blocage neuromusculaire dépolarisant n'a pas été étudié. La réduction de la posologie des agents bloquants neuromusculaires pendant l'induction de l'anesthésie peut retarder le conditionnement adapté à une intubation endotrachéale ou se traduire par une relaxation musculaire inadéquate dans la mesure où une potentialisation des agents bloquants neuromusculaires est observée au cours des minutes qui suivent le début de l'administration du sévoflurane. Parmi les agents non dépolarisants, les interactions avec le vécuronium, le pancuronium et l'atracurium ont été étudiées. En l'absence de recommandations spécifiques : (1) pour l'intubation endotrachéale, ne pas réduire la dose des myorelaxants non dépolarisants ; (2) au cours de l'entretien de l'anesthésie, la dose des myorelaxants non dépolarisants devrait être réduite par rapport à celle utilisée pendant l'anesthésie au N_2O/opiacés. L'administration de doses supplémentaires de myorelaxants doit être guidée par la réponse à la stimulation nerveuse.
- Bêtabloquants : le sévoflurane peut renforcer les effets inotrope, chronotrope et dromotrope négatifs des bêta-bloquants par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par des bêtastimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Inducteurs du CYP2E1 : les médicaments et les substances potentialisant l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450, tels que l'isoniazide et l'alcool, peuvent augmenter le métabolisme du sévoflurane et entraîner une hausse significative des concentrations plasmatiques en fluor (cf Pharmacocinétique : Métabolisme).
- Isoniazide : potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'isoniazide avec formation accrue de métabolites toxiques de l'isoniazide. En cas d'intervention programmée, arrêter par prudence le traitement par l'isoniazide une semaine avant l'intervention et ne le reprendre que 15 jours après.
- Adrénaline (voie buccodentaire ou sous-cutanée) : risque de troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.
- Sympathomimétiques indirects : amphétamines et dérivés (anorexigènes, psychostimulants), éphédrine et dérivés : poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.
- Benzodiazépines et opiacés : on s'attend à ce que les benzodiazépines et les opiacés réduisent la CAM du sévoflurane dans les mêmes proportions que les autres anesthésiques par inhalation. Le sévoflurane est compatible avec les benzodiazépines et les opiacés couramment utilisés dans la pratique chirurgicale. Les opiacés tels que l'alfentanil et le sufentanil, lorsqu'ils sont associés au sévoflurane, peuvent entraîner une baisse synergique de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la fréquence respiratoire. La fonction respiratoire et la pression artérielle doivent être étroitement surveillées et assistées si nécessaire.
- Barbituriques : le sévoflurane est compatible avec les barbituriques couramment utilisés dans la pratique chirurgicale.
- Vérapamil : un trouble de la conduction auriculoventriculaire a été observé lors de la prise simultanée de vérapamil et de sévoflurane.
- Antagonistes calciques : le sévoflurane peut entraîner une hypotension marquée chez les patients traités par des antagonistes calciques, surtout ceux appartenant à la famille des dihydropyridines. La prudence est recommandée en cas de coadministration avec des antagonistes calciques, due au risque additionnel d'un effet inotropique négatif.
- Millepertuis : une hypotension artérielle sévère et un retard de réveil anesthésique ont été rapportés après l'inhalation d'anesthésiques halogénés chez des patients traités au long cours par le millepertuis.
- Protoxyde d'azote : comme avec les autres anesthésiques volatils halogénés, la CAM du sévoflurane est diminuée en cas d'administration simultanée avec le protoxyde d'azote. La CAM correspondante est réduite d'environ 50 % chez l'adulte et d'environ 25 % chez l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration : Entretien).
- Succinylcholine : ce produit, associé à des agents anesthésiques inhalés, a entraîné de rares augmentations de la kaliémie ayant mené à des arythmies cardiaques et décès chez des patients pédiatriques au cours de la période postopératoire.

Le sévoflurane s'est révélé sûr et efficace en cas d'administration concomitante avec divers agents couramment utilisés en peropératoire, comme les dépresseurs du système nerveux central, des médicaments du système nerveux autonome, des myorelaxants, des anti-infectieux, notamment des aminosides, des hormones et des substituts synthétiques, des dérivés sanguins et des médicaments cardiovasculaires, notamment l'adrénaline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études de reproduction effectuées sur des rats et des lapins, soumis à des concentrations pouvant atteindre 1,0 CAM de sévoflurane, n'ont pas montré d'effet nocif sur le fœtus.

Aucune donnée concernant l'utilisation du sévoflurane chez la femme enceinte n'est actuellement disponible. En conséquence, le sévoflurane ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'indication formelle.Il n'y a pas d'étude portant sur le travail et l'accouchement sous sévoflurane. La sécurité pour la mère et l'enfant de l'anesthésie par le sévoflurane pour les césariennes a été démontrée dans un essai multicentrique.

Le sévoflurane, comme les autres agents inhalés, a un effet relaxant sur l'utérus avec un risque potentiel d'hémorragie utérine. Une évaluation clinique est recommandée en cas d'utilisation du sévoflurane au cours d'une anesthésie obstétricale.

ALLAITEMENT :

En l'absence d'information sur le passage du sévoflurane ou de ses métabolites dans le lait maternel, il doit être recommandé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant 48 h après administration du sévoflurane, et d'éliminer le lait produit pendant cette période.

FERTILITÉ :

Les études de reproduction effectuées sur des rats et des lapins, soumis à des concentrations pouvant atteindre 1,0 CAM de sévoflurane, n'ont pas montré d'effet nocif du sévoflurane sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines est attirée sur le fait qu'après une anesthésie générale il y a persistance, pendant un certain temps, d'une altération de la vigilance qui rend dangereuses la conduite des véhicules et l'utilisation des machines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les anesthésiques inhalés puissants, le sévoflurane peut provoquer une dépression cardiorespiratoire dose-dépendante. La plupart des effets indésirables sont d'intensité légère ou modérée et de nature transitoire. Des nausées, vomissements et délires ont été observés en postopératoire, mais ce sont des effets fréquents après une intervention chirurgicale et une anesthésie générale, qui peuvent être dus à l'anesthésique par inhalation, aux autres agents administrés en per ou postopératoire ou à la réponse du patient au geste chirurgical.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont les suivants :
- Chez l'adulte : hypotension artérielle, nausées et vomissements.
- Chez le patient âgé : bradycardie, hypotension artérielle et nausées.
- Chez l'enfant : agitation, toux, vomissements et nausées.

Tableau résumé des effets indésirables :

Tous les événements indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché, ayant au moins un lien de causalité possible avec le sévoflurane, sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe. Les groupes de fréquence suivants sont utilisés : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), cas isolés inclus. Des événements indésirables ont été spontanément rapportés après mise sur le marché du sévoflurane. Mais le niveau d'exposition de la population à partir de laquelle ces évènements ont été rapportés n'est pas connu. Par conséquent, il n'est pas possible d'établir l'incidence réelle de ces événements, leur fréquence est « indéterminée ».

La nature, la gravité et la fréquence des événements indésirables chez les patients ayant reçu le sévoflurane au cours des essais cliniques sont comparables à celles observées chez les patients ayant reçu les produits de référence.

Données sur les effets indésirables issues des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché :

Résumé des effets indésirables les plus fréquents lors des essais cliniques avec le sévoflurane et après la mise sur le marché		
Classe système-organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Indéterminé	Réaction anaphylactique[1], réaction anaphylactoïde, hypersensibilité[1]
Affections psychiatriques	Très fréquent	Agitation (essentiellement chez l'enfant)
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence, étourdissements, céphalées
	Indéterminé	Convulsions[2][3], mouvements dystoniques
Affections cardiaques	Très fréquent	Bradycardie (essentiellement chez le patient âgé)
	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire complet
	Indéterminé	Arrêt cardiaque[4], allongement de l'intervalle QT parfois associé à des torsades de pointe
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension
	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux (chez l'enfant)
	Fréquent	Toux, dépression respiratoire, laryngospasme
	Indéterminé	Bronchospasme, dyspnée[1], sibilance[1]
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Hypersalivation
Affections hépatobiliaires	Indéterminé	Hépatite[1][2], insuffisance hépatique[1][2], nécrose hépatique[1][2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminé	Dermatite de contact[1], prurit, rash[1], œdème facial[1], urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Frissons, fièvre
	Indéterminé	Gêne thoracique[1], hyperthermie maligne[1][2]
Investigations	Fréquent	Glycémie anormale, ANOMALIE DES PARAMETRES DU BILAN HEPATIQUE[5], hyperleucocytose ou leucopénie, augmentation du fluor sérique[1]
	Indéterminé	Hyperkaliémie accompagnée d'élévation des CPK (chez l'enfant)[3]

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Hypothermie

(1) Cf Effets indésirables : Description d'effets indésirables sélectionnés.

(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(3) Cf Effets indésirables : Population pédiatrique.

(4) De très rares cas d'arrêt cardiaque ont été rapportés après commercialisation.

(5) Des cas extrêmement rares de modification transitoire des paramètres du bilan hépatique ont été rapportés avec le sévoflurane et avec les produits de référence.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Une élévation transitoire de la concentration sérique de fluor inorganique peut survenir pendant et après l'anesthésie au sévoflurane. Le pic de concentration est habituellement observé dans les 2 heures qui suivent l'anesthésie au sévoflurane et le retour aux valeurs de base survient dans les 48 heures. Au cours des essais cliniques, les concentrations élevées de fluor n'ont pas été associées à une altération de la fonction rénale.
De rares cas d'hépatite postopératoire ont été observés. De plus, de rares cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique, associés à l'utilisation d'anesthésiques volatils puissants, dont le sévoflurane, ont été rapportés après la mise sur le marché. L'incidence réelle et l'imputabilité de ces événements au sévoflurane ne peuvent toutefois pas être établies avec certitude (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
De rares cas d'hypersensibilité (y compris dermatite de contact, rash, dyspnée, sibilance, gêne thoracique, œdème facial ou réaction anaphylactique) ont été rapportés, notamment en association avec une exposition professionnelle prolongée à des anesthésiques inhalés, dont le sévoflurane.
De même qu'avec les autres agents anesthésiques de ce type, le sévoflurane peut déclencher un état d'hypermétabolisme du muscle squelettique conduisant à une forte demande en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne (HM) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :
L'utilisation du sévoflurane a été associée à des crises convulsives. La majorité de ces crises est apparue chez des adolescents et des enfants à partir de l'âge de 2 mois, dont la plupart ne présentaient aucun facteur de risque. Lors de l'utilisation de sévoflurane, une évaluation clinique est recommandée chez les patients présentant un risque convulsif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
De rares cas d'hyperkaliémie accompagnée d'élévations des CPK et ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès ont été rapportés chez des enfants en période post-opératoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, il est nécessaire d'arrêter l'administration de l'anesthésique, d'assurer la liberté des voies aériennes et d'entreprendre une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène pur, tout en assurant le maintien des fonctions cardiovasculaires.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques généraux (code ATC : N01AB08).

Mécanisme d'action :
Le sévoflurane est un anesthésique halogéné volatil, administré par inhalation. Il provoque, selon la dose, perte de conscience, abolition réversible de la douleur, de l'activité motrice volontaire, diminution des réflexes autonomes, dépression de la respiration et du système cardiovasculaire.
L'induction de l'anesthésie s'accompagne d'un minimum d'excitation ou de signes d'irritation des voies respiratoires supérieures, d'aucune sécrétion excessive dans l'arbre trachéobronchique et d'aucune stimulation du système nerveux central.
Le sévoflurane est un dérivé fluoré. Il présente un faible coefficient de partage sang/gaz (0,65) permettant un réveil postanesthésique rapide.
La concentration alvéolaire minimale de sévoflurane (CAM) obtenue au cours de l'anesthésie, pour une composition donnée du gaz vecteur, dépend de l'âge : elle est plus faible chez les sujets âgés.

Effets pharmacodynamiques :
Effets cardiovasculaires :
Le sévoflurane peut provoquer une baisse de la pression artérielle concentration-dépendante. Le sévoflurane sensibilise le myocarde à l'action arythmogène de l'adrénaline exogène ; cette sensibilisation est comparable à celle qui est induite par l'isoflurane. Dans les études cliniques, l'incidence d'ischémie myocardique et d'infarctus du myocarde chez les patients à risque d'ischémie myocardique a été comparable entre le sévoflurane et l'isoflurane.
Effets sur les flux sanguins régionaux :
Les études animales ont montré que le sévoflurane ne modifie pas les flux sanguins régionaux (circulation hépatique, rénale, cérébrale). Dans les études animales (chien, lapin) ainsi que dans les études cliniques, les modifications des paramètres hémodynamiques (pression intracrânienne, flux sanguin cérébral/vélocité du flux sanguin, consommation cérébrale d'oxygène et pression de perfusion cérébrale) ont été comparables entre le sévoflurane et l'isoflurane. Le sévoflurane a un effet minime sur la PIC (pression intracrânienne) et préserve la sensibilité au CO_2.
Effet sur la fonction rénale :
Le sévoflurane ne modifie pas la capacité de concentration rénale, même après une anesthésie prolongée, jusqu'à environ 9 heures.
Effets sur le système nerveux central et autonome :
Le sévoflurane n'a pas d'effet stimulant sur le système nerveux sympathique. Il n'a pas été mis en évidence d'effet convulsivant.

Efficacité et sécurité clinique :
Description des études cliniques :
Efficacité :
De nombreuses études cliniques ont été conduites sur l'anesthésie au sévoflurane chez des enfants et des adultes. Les résultats ont montré que le sévoflurane procure une induction rapide et en douceur de l'anesthésie ainsi qu'un réveil rapide.
Le sévoflurane a été associé à des délais d'induction et des délais avant réveil, réponse aux ordres et orientation plus courts qu'avec les produits de référence.
Tolérance :
Les études cliniques conduites dans un vaste éventail de populations de patients (enfants, adultes, sujets âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, obèses, patients faisant l'objet d'un pontage aortocoronarien, patients traités par aminosides ou inducteurs métaboliques, patients exposés à des interventions chirurgicales à répétition, patients faisant l'objet d'interventions chirurgicales d'une durée ⩾ 6 heures), les résultats de la détermination des paramètres biologiques (par exemple, SGPT, SGOT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, créatininémie, urée) ainsi que l'incidence des événements indésirables liés aux fonctions hépatique et rénale rapportés par les investigateurs ont montré que le sévoflurane n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la fonction hépatique ou rénale et qu'il n'aggravait pas une insuffisance rénale ou hépatique préexistante dans les populations étudiées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Ces études ont également montré qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre le sévoflurane et les produits de référence dans les proportions de patients présentant des modifications de tel ou tel paramètre biochimique.
L'impact sur la fonction rénale a été comparable entre le sévoflurane et les produits de référence, entre les différents types de circuit d'anesthésie, entre les différents débits et entre les patients avec ou sans concentration en fluor inorganique ⩾ 50 µM.
L'incidence de dysfonction rénale a été < 1 % aussi bien pour le sévoflurane (0,17 %) que pour les produits de référence (0,22 % ; isoflurane, halothane, enflurane, propofol) dans les études comparatives. Cette incidence globale est cohérente avec celle relevée dans la population chirurgicale générale.Il y avait dans tous les cas une cause alternative ou une explication raisonnable à la dysfonction rénale.
Insuffisance hépatique :
Au cours des études cliniques, le sévoflurane a été efficace et bien toléré lorsqu'il était utilisé comme agent principal pour l'entretien de l'anesthésie chez des patients atteints d'insuffisance hépatique de classe Child-Pugh A ou B. Le sévoflurane n'a pas aggravé une insuffisance hépatique préexistante.
Pour les effets indésirables rapportés au niveau hépatique suite à la mise sur le marché, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
Insuffisance rénale :
Le sévoflurane a été évalué chez des patients insuffisants rénaux ayant un taux initial de créatininémie ⩾ 1,5 mg/dl (130 µmol/l). Sur la base de l'incidence et de l'ampleur des variations de la créatininémie, le sévoflurane n'a pas accentué la détérioration de la fonction rénale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Solubilité :
La très faible solubilité du sévoflurane dans le sang laisse prévoir une augmentation rapide de la concentration alvéolaire pendant l'induction et une décroissance rapide à l'arrêt de l'administration.
Des mesures des concentrations inspirée et alvéolaire (F_I et F_A) avec le sévoflurane ont montré que le rapport F_A/F_I (wash-in) à la 30e minute est de 0,85. La vitesse d'ascension vers le pseudo-plateau est rapide. Le rapport FA/FA_O (wash-out) à la 5e minute est de 0,15 (FA_O : concentration alvéolaire à l'arrêt de l'administration).
Distribution :
Les effets du sévoflurane sur le déplacement des médicaments liés aux protéines sériques et tissulaires n'ont pas été étudiés. D'autres anesthésiques volatils fluorés ont montré *in vitro* qu'ils déplaçaient des médicaments liés aux protéines sériques et tissulaires. La portée clinique de ces données n'a pas été établie. Les études cliniques n'ont montré aucune réaction indésirable lorsque le sévoflurane est administré aux patients qui prennent des médicaments qui sont fortement liés et qui ont un faible volume de distribution (par ex la phénytoïne).
Métabolisme :
Chez l'homme, moins de 5 % du sévoflurane absorbé est métabolisé au niveau hépatique par l'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450 en hexafluoro-isopropanol (HFIP) avec libération de fluor et de dioxyde de carbone (ou d'un fragment carboné). Une fois formé, l'HFIP est rapidement conjugué avec l'acide glucuronique et excrété dans les urines. Aucune autre voie métabolique n'a été identifiée pour le sévoflurane. C'est le seul anesthésique volatil fluoré qui n'est pas métabolisé en acide trifluoroacétique. L'élimination pulmonaire rapide et importante du sévoflurane réduit la quantité d'anesthésique susceptible d'être métabolisée.
Le métabolisme du sévoflurane n'est pas inductible par les barbituriques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Études de reproduction :
Les études effectuées sur des rats et des lapins, soumis à des concentrations pouvant atteindre 1,0 CAM de sévoflurane, n'ont pas montré d'effet nocif sur la fertilité ni sur le fœtus. L'absence de données concernant le sévoflurane dans l'espèce humaine justifie des précautions d'emploi chez la femme en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Effets sur la fonction circulatoire et la consommation d'oxygène :
Les résultats d'études conduites chez les chiens indiquent que le sévoflurane n'induit pas de phénomène de « vol coronaire » et n'aggrave pas une ischémie myocardique préexistante.
Les études chez l'animal ont montré que le sévoflurane ne modifie pas :
- les circulations hépatique et rénale,
- le débit sanguin cérébral.

Le sévoflurane diminue la consommation d'oxygène cérébrale (CMRO2) dans une proportion analogue à l'isoflurane : une diminution approximative de 50 % de la consommation d'oxygène cérébrale est observée à des concentrations proches de 2,0 CAM.
Effets du sévoflurane sur le système nerveux central :
Chez l'animal, le sévoflurane supprime l'activité électroencéphalographique à des concentrations équipotentes à celles de l'isoflurane.
Il n'a pas été mis en évidence d'activité épileptiforme durant la normocapnie ou l'hypocapnie. Contrairement à l'enflurane, l'administration de sévoflurane en hypocapnie avec des stimulations auditives rythmiques n'induit pas d'activité électro-encéphalographique de type épileptique.
Composé A :
Le composé A est un produit de dégradation du sévoflurane, généré par l'absorbeur de CO_2. Sa concentration augmente généralement en fonction de la hausse de la température d'absorption, de la concentration du sévoflurane et de l'abaissement du débit de gaz frais.
Les études conduites chez le rat ont démontré une néphrotoxicité réversible, dépendante de la concentration et de la durée d'exposition (augmentations concentration-dépendantes de l'urée, de la créatinine, du glucose, des rapports protéines/créatinine et des rapports N-acétyl-glucosamidase/créatinine). La néphrotoxicité chez le rat a été démontrée aux concentrations de 25 à 200 ppm. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.
En clinique, la concentration la plus élevée du composé A (en utilisant de la chaux sodée comme absorbeur de CO_2 du circuit) était de 15 ppm chez l'enfant et de 32 ppm chez l'adulte. Dans les systèmes utilisant le Baralyme® comme absorbeur de CO_2, des concentrations atteignant 61 ppm ont été observées. La concentration du composé A toxique pour l'être humain n'a pas été établie. Bien que l'expérience de l'exposition au sévoflurane dans des circuits à faible débit soit limitée, il n'a pas été mis en évidence à ce jour de troubles rénaux attribuables au composé A.
Composé B :
En clinique, la concentration du composé B décelée dans le circuit d'anesthésie n'a pas dépassé 1,5 ppm. L'inhalation du composé B à des concentrations pouvant atteindre 2400 ppm (0,24 %) pendant 3 heures n'a donné lieu à aucun effet indésirable sur les paramètres rénaux ni sur l'histologie tissulaire chez le rat.
Carcinogénicité :
Aucune étude du potentiel carcinogène n'a été effectuée. Aucun effet mutagène n'a pu être observé au cours du test d'Ames et aucune aberration chromosomique ne s'est produite dans les cultures de cellules de mammifères.

DP INCOMPATIBILITÉS
Le sévoflurane est un produit chimiquement stable. Il ne se dégrade pas en présence d'acides forts ni à la chaleur. La seule réaction de dégradation connue en clinique se produit au contact direct des absorbeurs de CO_2 (chaux sodée et Baralyme) qui produisent en petite quantité le composé A (pentafluoro-isopropényl-fluorométhyl éther [PIFE]) et des traces de composé B (pentafluorométhoxy-isopropyl-fluorométhyl éther [PMFE]). Aucun ajustement de concentration et aucun changement dans la pratique clinique ne sont cependant nécessaires en cas d'utilisation de circuits anesthésiques comportant une recirculation ; en effet, la quantité de composé A produite est non significative du point de vue clinique. Aucun effet indésirable imputable à ce composé n'a été rapporté dans les études cliniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Mode d'emploi et instructions concernant la manipulation du flacon Quik-Fil :
- Enlever le bouchon placé sur l'extrémité de l'embout Quik-Fil destiné à être connecté à l'évaporateur.
- Vérifier que l'évaporateur est sur la position « fermé ».
- Enlever le bouchon obturant l'orifice de l'évaporateur. Aligner les encoches de l'embout Quik-Fil avec les rainures de l'orifice de remplissage sur l'évaporateur. Insérer l'embout dans l'évaporateur.
- Enfoncer le flacon dans l'orifice pour remplir l'évaporateur jusqu'au niveau supérieur du témoin de remplissage translucide. Ne pas dépasser ce niveau.
- Retirer le flacon lorsque l'évaporateur est rempli.
- Replacer les bouchons sur l'évaporateur et le flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400956316274 (1995, RCP rév 12.09.16).
Collect.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

SICCAFLUID®
carbomère

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel ophtalmique à 2,5 mg/g (légèrement jaune et opalescent) : Flacon compte-gouttes de 10 g.

COMPOSITION	*p flacon*
Carbomère 974 P	25 mg

Excipients : sorbitol, lysine monohydratée, acétate de sodium trihydraté, alcool polyvinylique, eau pour préparations injectables. *Conservateur* : chlorure de benzalkonium.
Teneur en chlorure de benzalkonium : 0,06 mg/g de gel.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie ophtalmique.
Adultes (y compris les personnes âgées) :
Instiller une goutte de gel dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 1 à 4 fois par jour, en fonction des troubles oculaires.
Enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans :
La sécurité et l'efficacité de Siccafluid 2,5 mg/g gel ophtalmique à la posologie recommandée chez les adultes a été établie par l'expérience clinique, mais aucune donnée d'étude clinique n'est disponible.
Après instillation, il est recommandé de poser le flacon verticalement, bouchon vers le bas, afin de faciliter la formation des gouttes lors de la prochaine utilisation.
Ne pas toucher l'œil avec l'embout du flacon. Reboucher le flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- De rares cas de kératites ponctuées et/ou de kératites ulcéreuses ont été rapportés avec le chlorure de benzalkonium qui est couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques.
- Le chlorure de benzalkonium peut s'adsorber sur les lentilles de contact et les jaunir. Aussi, il doit être recommandé aux patients d'attendre 30 minutes après l'instillation de Siccafluid 2,5 mg/g, gel ophtalmique, avant de remettre les lentilles de contact.
- Si les symptômes persistent ou s'aggravent, le patient doit être réexaminé par un médecin.

DC INTERACTIONS
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.
Siccafluid 2,5 mg/g, gel ophtalmique, doit être le dernier produit instillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Siccafluid 2,5 mg/g, gel ophtalmique, n'a pas été étudié chez la femme enceinte et en cours d'allaitement.
En conséquence, Siccafluid 2,5 mg/g, gel ophtalmique, ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
La vision peut être brouillée pendant quelques minutes après l'instillation. Dans ce cas, il doit être recommandé au patient de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision normale soit rétablie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Comme pour les autres collyres, possibilité de picotements ou de sensation de brûlures, légers et passagers, à l'instillation.

- Possibilité de trouble visuel passager après l'instillation jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un éventuel surdosage par voie oculaire ou orale n'aurait pas de conséquences cliniques.

PP PHARMACODYNAMIE

Substitut lacrymal (S : organes des sens).
- Gel ophtalmique fluide à base de polymère hydrophile de haut poids moléculaire (carbomère 974 P).
- Grâce à ses propriétés physiques, ce gel forme à la surface de l'œil un film transparent, lubrifiant et mouillant qui supplée temporairement à l'insuffisance de larmes.
- Son pH (7,3) et son osmolarité sont similaires à ceux du film lacrymal normal.
- Sa viscosité (700 mPas) est supérieure à celle d'une larme artificielle, ce qui se traduit par une fréquence d'administration moins élevée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En raison de la taille relativement importante de la molécule de carbomère, la pénétration à travers la cornée est peu probable.
Le temps de rémanence à la surface de l'œil est de l'ordre de 30 minutes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les résultats des études de toxicité aiguë et de tolérance locale ne sont pas significatifs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après ouverture : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934175220 (1998, RCP rév 16.03.15).
Prix : 2,56 € (flacon de 10 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

SIFROL ®
SIFROL ® LP une prise quotidienne
pramipexole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sifrol :
Comprimé à 0,18 mg (plat, ovale, sillon de sécabilité* sur les deux faces, code P7 gravé sur une face, symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim gravé sur l'autre ; blanc) : Boîtes de 30 et de 100, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 0,7 mg (plat, rond, sillon de sécabilité* sur les deux faces, code P9 gravé sur une face, symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim gravé sur l'autre ; blanc) : Boîtes de 30 et de 100, sous plaquettes thermoformées.
* Les comprimés sont divisibles en 2 parties égales.

Sifrol LP :
Comprimé à libération prolongée à 0,26 mg (rond, à bords biseautés, avec le code « P1 » gravé sur une face et le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim gravé sur l'autre face ; blanc à blanc cassé), *à 0,52 mg* (rond, à bords biseautés, avec le code « P2 » gravé sur une face et le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim gravé sur l'autre face ; blanc à blanc cassé), *à 1,05 mg* (ovale, avec le code « P3 » gravé sur une face et le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim gravé sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) *et à 2,1 mg* (ovale, avec le code « P4 » gravé sur une face et le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim gravé sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION

Sifrol : *p cp*
Pramipexole (DCI) .... 0,18 mg
ou 0,7 mg
(sous forme de dichlorhydrate monohydraté : 0,25 mg pour le cp à 0,18 mg ou 1 mg pour le cp à 0,7 mg)
Excipients (communs) : mannitol, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone K 25, stéarate de magnésium.

Sifrol LP : *p cp*
Pramipexole (DCI) .... 0,26 mg
ou 0,52 mg
ou 1,05 mg
ou 2,1 mg
(sous forme de dichlorhydrate monohydraté : 0,375 mg pour le cp à 0,26 mg ; 0,75 mg pour le cp à 0,52 mg ; 1,5 mg pour le cp à 1,05 mg ; 3 mg pour le cp à 2,1 mg)
Excipients (communs) : hypromellose 2208, amidon de maïs, carbomère 941, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
NB : Dans la littérature, les doses de pramipexole sont toujours exprimées par rapport à la forme salifiée. Dans ce texte, les doses seront exprimées à la fois pour la forme base et la forme sel (entre parenthèses).

DC INDICATIONS

Sifrol et Sifrol LP :
Chez les adultes :
- Traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

Sifrol :
Chez les adultes :
- Traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) : cf Posologie/Mode d'administration.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Maladie de Parkinson (Sifrol et Sifrol LP) :
Sifrol :
Fractionner la dose journalière totale en trois prises égales.
Traitement initial :
La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique de Sifrol

Sem	Dose	Dose totale/j	Dose	Dose totale/j
	(mg de base)		(mg de sel)	
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour. Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,1 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) : cf Effets indésirables.
Traitement d'entretien :
La posologie individuelle de pramipexole doit être comprise entre 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,3 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours d'études pivots, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et la survenue d'effets indésirables. Au cours des essais cliniques, 5 % des patients environ ont été traités à des doses quotidiennes inférieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel) par jour peuvent être nécessaires chez des patients chez lesquels une réduction de la dose de lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de Sifrol et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (cf Interactions).
Arrêt du traitement :
L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif, avec décroissance des doses de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sifrol LP :
Sifrol comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.
Traitement initial :
La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour ; elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique de Sifrol comprimés à libération prolongée

Semaine	Dose/jour (mg de base)	Dose/jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour. Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) : cf Effets indésirables.
Chez les patients déjà traités par Sifrol comprimés, un relais du traitement à Sifrol comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Sifrol comprimés par Sifrol comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (cf Pharmacodynamie).
Traitement d'entretien :
La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours d'études pivots, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et la survenue d'effets indésirables. Au cours des essais cliniques, 5 % des patients environ ont été traités à des doses quotidiennes inférieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel) par jour peuvent être nécessaires chez des patients lorsqu'une réduction de la dose de lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de Sifrol et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (cf Interactions).
Oubli de dose :
Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose de Sifrol comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au-delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.
Arrêt du traitement :
L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sifrol et Sifrol LP :
Insuffisance rénale :
L'élimination du pramipexole étant dépendante de la fonction rénale, le schéma posologique recommandé en début de traitement est le suivant :
Sifrol :
- Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses n'est nécessaire.
- Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose journalière initiale de Sifrol doit être de 0,176 mg de forme base (0,25 mg de forme sel), fractionnée en deux prises de 0,088 mg de forme base chacune (0,125 mg de forme sel). La dose quotidienne de 1,57 mg de pramipexole base (2,25 mg de forme sel) ne doit pas être dépassée.
- Si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, il faut commencer par 0,088 mg de forme base (0,125 mg de forme sel) en une seule prise quotidienne. La dose quotidienne de 1,1 mg de pramipexole base (1,5 mg de forme sel) ne doit pas être dépassée.
- En cas d'altération de la fonction rénale survenant en cours de traitement, la dose journalière de Sifrol doit être réduite de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine : par exemple, si la clairance de la créatinine diminue de 30 %, alors la dose journalière de Sifrol devra être réduite de 30 %. La dose journalière peut être fractionnée en deux prises si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min et être administrée en une seule prise si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

Sifrol LP :
- Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses n'est nécessaire.
- Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg de Sifrol comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.
- Le traitement par Sifrol comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation de Sifrol comprimés doit être envisagée.
- Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Insuffisance hépatique :
Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % de la substance active est éliminée par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Sifrol chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Sifrol dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson.

Syndrome des jambes sans repos (Sifrol) :
La dose initiale recommandée de Sifrol est de 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel), à prendre une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. Pour les patients nécessitant un soulagement supplémentaire de leurs symptômes, la dose peut être augmentée tous les 4 à 7 jours, jusqu'à la dose maximale de 0,54 mg par jour de la forme base (0,75 mg de la forme sel), comme indiqué dans le tableau ci-dessous.
Schéma d'adaptation posologique de Sifrol :

Étape d'adaptation posologique	Dose quotidienne en 1 prise unique le soir	
	en mg de base	en mg de sel
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

* Si nécessaire.

La réponse du patient doit être déterminée après 3 mois de traitement et la nécessité de la poursuite de ce dernier doit être reconsidérée. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours, il doit être réinstauré en respectant une période d'adaptation de la dose comme décrit plus haut.
Arrêt du traitement :
Le traitement par Sifrol peut être arrêté sans diminution progressive des doses, tant que la dose quotidienne pour le traitement du syndrome des jambes sans repos n'excède pas 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel). Dans un essai clinique contrôlé contre placebo de 26 semaines, un phénomène de rebond des symptômes du syndrome des jambes sans repos (aggravation de la sévérité des symptômes par rapport à l'état initial) a été observé chez 10 % des patients (14 sur 135) après une interruption brutale du traitement. Cet effet est identique pour toutes les doses.
Insuffisance rénale :
L'élimination du pramipexole est dépendante de la fonction rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne n'est nécessaire.
L'utilisation de Sifrol n'a pas été étudiée chez les patients hémodialysés ou atteints d'insuffisance rénale sévère.
Insuffisance hépatique :
Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % de la substance active est éliminée par voie rénale.
Population pédiatrique :
L'utilisation de Sifrol n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison de l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité.

Maladie de Gilles de la Tourette (Sifrol) :
Population pédiatrique :
L'utilisation de Sifrol n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, étant donné que l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies dans cette population. Sifrol ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents ayant une maladie de Gilles de la Tourette car le rapport bénéfice/risque est négatif pour cette maladie (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :
Sifrol :
Les comprimés sont à prendre par voie orale avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.
Sifrol LP :
Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Sifrol et Sifrol LP :

Il est recommandé de réduire la dose selon le schéma décrit à la rubrique Posologie/Mode d'administration en cas d'utilisation de Sifrol chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisants rénaux.

Hallucinations :

Les hallucinations sont un effet indésirable connu du traitement par les agonistes dopaminergiques et la lévodopa. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue d'hallucinations (le plus souvent visuelles).

Dyskinésies :

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase initiale de traitement par Sifrol. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence :

L'administration de pramipexole a été associée à des cas de somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des accès de sommeil d'apparition soudaine, survenant au cours des activités quotidiennes, parfois sans prodromes ou signes d'alarme, ont été rapportés peu fréquemment. Les patients traités par Sifrol doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. De plus, une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool (cf Interactions, Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Troubles du contrôle des impulsions :

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont Sifrol. Une réduction de dosage/un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

Manie et délire :

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de manie et de délire. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue de manie et de délire chez les patients traités par pramipexole. Une réduction de dosage/un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

Patients présentant des troubles psychotiques :

Les patients présentant des troubles psychotiques ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru. L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (cf Interactions).

Surveillance ophtalmologique :

Une surveillance ophtalmologique est recommandée à intervalles réguliers ou lorsque des troubles de la vision apparaissent.

Troubles cardiovasculaires sévères :

En cas de troubles cardiovasculaires sévères, une attention particulière s'impose. Il est recommandé de contrôler la pression artérielle, en particulier au début du traitement, compte tenu du risque d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.

Syndrome malin des neuroleptiques :

Des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal d'autres traitements dopaminergiques (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques :

Pour arrêter le traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, le pramipexole doit être diminué progressivement (cf Posologie/Mode d'administration). Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lorsque l'on diminue progressivement ou que l'on arrête les agonistes dopaminergiques, dont le pramipexole. Ce syndrome est associé à des symptômes potentiellement sévères tels que de l'apathie, de l'anxiété, de la dépression, de la fatigue, une sudation et des douleurs. Les patients doivent être informés de ce risque avant de réduire progressivement la dose d'agoniste dopaminergique et doivent être suivis régulièrement par la suite. Si les symptômes persistent, il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose de pramipexole (cf Effets indésirables).

Sifrol :

Phénomène d'augmentation des symptômes (syndrome des jambes sans repos) :

Des rapports de la littérature indiquent que le traitement du syndrome des jambes sans repos par des médicaments dopaminergiques peut provoquer un phénomène d'augmentation des symptômes.

Le phénomène d'augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire même dans l'après-midi), à une aggravation des symptômes et à leur propagation à d'autres extrémités. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8 % des patients du groupe pramipexole (N = 152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N = 149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo.

Sifrol LP :

Résidus dans les selles :

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans les fèces pouvant ressembler à des comprimés à libération prolongée de Sifrol intacts. Si les patients rapportent ce type d'observation, le médecin doit réévaluer leur réponse au traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Liaison aux protéines plasmatiques : le taux de liaison du pramipexole aux protéines plasmatiques est très faible (< 20 %) et sa biotransformation est peu importante chez l'homme. Le risque d'interaction avec d'autres médicaments liés aux protéines plasmatiques ou éliminés par biotransformation est donc faible. Les médicaments anticholinergiques étant principalement éliminés par biotransformation, les interactions avec ce type de molécules sont peu probables bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'une étude spécifique. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la sélégiline et la lévodopa.
- Inhibiteurs/compétiteurs de la voie d'élimination rénale active : la cimétidine réduit la clairance rénale du pramipexole d'environ 34 %, probablement par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale active des produits cationiques. Par conséquent, les médicaments inhibant cette voie d'élimination rénale, ou éliminés par cette voie, tels que la cimétidine, l'amantadine, la mexilétine, la zidovudine, le cisplatine, la quinine et le procaïnamide peuvent interagir avec le pramipexole et entraîner une réduction de la clairance du pramipexole. En cas d'association avec l'un de ces médicaments, il est recommandé de réduire la dose de Sifrol.
- Association à la lévodopa : lorsque Sifrol est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole, il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la dose des autres antiparkinsoniens.
  En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).
- Médicaments antipsychotiques : l'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), par exemple si des effets antagonistes peuvent être attendus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'effet du traitement sur la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Les études menées chez des rats et des lapins n'ont pas montré d'effets tératogènes, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique). Sifrol ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire si le bénéfice potentiel est jugé supérieur au risque pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le pramipexole inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation.

Le passage du pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration de la substance active marquée s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma.

En l'absence de données chez l'homme, Sifrol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

FERTILITÉ :

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fertilité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles œstraux et réduit la fertilité des femelles, comme cela est attendu avec un agoniste dopaminergique. Cependant, ces études n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des mâles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sifrol peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Sifrol qui sont sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être prévenus qu'ils devront s'abstenir de conduire ou d'effectuer des activités qui pourraient les exposer ou exposer des tiers à des risques graves ou mortels en cas d'altération de leur vigilance (par exemple l'utilisation de machines) et ce, jusqu'à l'arrêt de ces symptômes (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Sifrol :
  L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1923 patients sous placebo et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63 % des patients traités par du pramipexole et 52 % des patients sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.
- Sifrol LP :
  L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

La majorité des effets indésirables se manifestent généralement en début de traitement et la plupart d'entre eux tendent à disparaître même lorsque le traitement est poursuivi.

Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence (nombre attendu de patients qui présenteront l'effet indésirable), en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents (Sifrol et Sifrol LP) :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (⩾ 5 %) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous pramipexole que sous placebo sont : nausées, dyskinésies, hypotension, étourdissements, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et fatigue. L'incidence de la somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,5 mg de pramipexole sel/jour (cf Posologie/Mode d'administration). L'effet indésirable le plus fréquent en association avec la lévodopa est la dyskinésie. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose de pramipexole est augmentée trop rapidement.

Tableau 1 : Maladie de Parkinson

Système corporel	Effet indésirable
Infections et infestations :	
Peu fréquent	Pneumonie
Affections endocriniennes :	
Peu fréquent	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique(1)
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Insomnie, hallucinations, rêves anormaux, confusion, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs
Peu fréquent	Achats compulsifs, jeu pathologique, agitation, hypersexualité, idées délirantes, troubles de la libido, paranoïa, délire, consommation excessive de nourriture(1), hyperphagie(1)
Rare	Manie
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	Somnolence, sensation vertigineuse, dyskinésie
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Accès de sommeil d'apparition brutale, amnésie, hyperkinésie, syncope
Affections oculaires :	
Fréquent	Altération de la vision notamment diplopie, vision trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque(1)
Affections vasculaires :	
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Dyspnée, hoquet
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue, œdème périphérique
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations :	
Fréquent	Perte de poids, y compris diminution de l'appétit
Peu fréquent	Prise de poids

(1) Cet effet indésirable a été observé au cours de l'expérience acquise après la commercialisation. Avec un intervalle de confiance de 95 %, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à « peu fréquent », mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaît pas dans la base de données des essais cliniques incluant 2762 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par le pramipexole.

Syndrome des jambes sans repos, effets indésirables les plus fréquents (Sifrol) :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (⩾ 5 %) chez les patients atteints de syndrome des jambes sans repos sont : nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue rapportés sous pramipexole ont été plus fréquents chez les femmes (respectivement 20,8 % et 10,5 %) que chez les hommes (6,7 % et 7,3 % respectivement).

Tableau 2 : Syndrome des jambes sans repos

Système corporel	Effet indésirable
Infections et infestations :	
Peu fréquent	Pneumonie(1)
Affections endocriniennes :	
Peu fréquent	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique(1)
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent	Agitation, confusion, hallucinations, troubles de la libido, idées délirantes(1), hyperphagie(1), paranoïa(1), manie(1), délire(1), symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs(1) (tels que : achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, consommation excessive de nourriture)
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
Peu fréquent	Accès de sommeil d'apparition brutale, syncope, dyskinésie, amnésie(1), hyperkinésie(1)
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Altération de la vision notamment diplopie, vision trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque(1)
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Dyspnée, hoquet
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Constipation, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Œdème périphérique
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations :	
Peu fréquent	Perte de poids, y compris diminution de l'appétit, prise de poids

(1) Cet effet indésirable a été observé au cours de l'expérience acquise après la commercialisation. Avec un intervalle de confiance de 95 %, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à « peu fréquent », mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaît pas dans la base de données des essais cliniques incluant 1395 patients atteints du syndrome des jambes sans repos et traités par le pramipexole.

Description de certains effets indésirables, Sifrol et Sifrol LP :

Somnolence :

L'administration de pramipexole est fréquemment associée à des cas de somnolence et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil

d'apparition soudaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles de la libido :

L'administration de pramipexole est peu fréquemment associée à des troubles de la libido (augmentation ou diminution).

Troubles du contrôle des impulsions :

Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires peuvent apparaître chez les patients traités par les agonistes dopaminergiques dont Sifrol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lors d'une étude transversale, rétrospective et cas-témoins incluant 3090 patients souffrant de la maladie de Parkinson, 13,6 % de l'ensemble des patients qui ont reçu un traitement dopaminergique ou un traitement non-dopaminergique ont présenté des symptômes de troubles du contrôle des impulsions au cours des six derniers mois. Les manifestations observées comprenaient le jeu pathologique, les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et le comportement sexuel compulsif (hypersexualité). Les facteurs de risque indépendants possibles des troubles du contrôle des impulsions comprenaient les traitements dopaminergiques et les doses élevées de traitement dopaminergique, un âge $\leqslant$ 65 ans, ne pas être marié et les antécédents familiaux rapportés de comportements de jeu.

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques :

Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lorsque l'on diminue progressivement la dose ou que l'on arrête les agonistes dopaminergiques, tel que le pramipexole. Les symptômes comprennent l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, une sudation et des douleurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance cardiaque :

Au cours des essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation, l'insuffisance cardiaque a été rapportée chez des patients traités par pramipexole. Au cours d'une étude pharmacoépidémiologique, il a été observé une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque lors de l'administration de pramipexole par rapport à sa non-administration (risque relatif observé 1,86 ; CI 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée clinique n'est disponible quant au surdosage massif. On pourrait s'attendre à des effets indésirables liés aux propriétés pharmacodynamiques d'un agoniste dopaminergique, à type de nausées, vomissements, hyperkinésie, hallucinations, agitation et hypotension. Il n'existe pas d'antidote connu des agonistes dopaminergiques. En cas de signes de stimulation du système nerveux central, un neuroleptique peut être indiqué. Le traitement du surdosage repose sur des mesures générales de réanimation, avec lavage gastrique, remplissage vasculaire, administration de charbon actif et une surveillance électrocardiographique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, agonistes dopaminergiques (code ATC : N04BC05).

Mécanisme d'action :

Le pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur les récepteurs dopaminergiques D_2 au sein desquels il présente une affinité préférentielle pour les récepteurs D_3 et exerce une activité intrinsèque complète.

Le pramipexole atténue les déficits moteurs parkinsoniens en stimulant les récepteurs dopaminergiques du striatum. Les études effectuées chez l'animal ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Sifrol :

Le mécanisme d'action du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos n'est pas connu. Les données neuropharmacologiques suggèrent que le système dopaminergique est impliqué dans ce syndrome.

Effets pharmacodynamiques :

Chez des volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine. Au cours d'un essai clinique chez des volontaires sains, dans lequel les doses de Sifrol comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité et sécurité cliniques dans la maladie de Parkinson (Sifrol et Sifrol LP) :

Le pramipexole corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées contre placebo ont inclus environ 1800 patients à un stade I-V selon la classification de Hoehn et Yahr traités par le pramipexole. Parmi ces patients, environ 1000 présentaient un stade avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lévodopa et souffraient de complications motrices.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement par le pramipexole aux stades précoce et avancé de la maladie de Parkinson a été maintenue pendant 6 mois environ. Dans des études ouvertes de suivi menées sur des périodes de plus de 3 ans, il n'y a pas eu de diminution de l'efficacité. Au cours d'une étude clinique contrôlée en double aveugle versus lévodopa, d'une durée de 2 ans, le traitement initial par pramipexole a significativement retardé la survenue des complications motrices et a réduit leur fréquence. Ce retard de survenue des complications motrices sous pramipexole doit être mis en balance avec une amélioration plus importante de la fonction motrice avec la lévodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien. Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Sifrol LP :

La sécurité et l'efficacité de Sifrol comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité de Sifrol comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Sifrol comprimés à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimés à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité de Sifrol comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage de Sifrol comprimés à Sifrol comprimés à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour Sifrol comprimés à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous Sifrol comprimés à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sifrol dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité et sécurité cliniques dans le syndrome des jambes sans repos (Sifrol) :

L'efficacité du pramipexole a été évaluée dans quatre essais cliniques contrôlés contre placebo chez environ 1000 patients atteints de syndrome idiopathique des jambes sans repos, d'intensité modérée à très sévère. Les critères principaux d'efficacité ont été la modification moyenne des scores de l'échelle d'évaluation du syndrome des jambes sans repos (RLSRS : Restless Legs Syndrome Rating Scale) et du questionnaire d'impression clinique globale (CGI : Clinical Global Impression Improvement) par rapport à l'entrée dans l'étude. Pour les deux critères principaux, des différences statistiquement significatives ont été observées entre les groupes pramipexole 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg de pramipexole sel et le groupe placebo. Après 12 semaines de traitement, le score RLSRS initial s'est amélioré de 23,5 à 14,1 points sous placebo et de 23,4 à 9,4 points sous pramipexole (doses regroupées). La différence moyenne ajustée a été de - 4,3 points (IC 95 % - 6,4 ; - 2,1, valeur de p < 0,0001). Les taux des répondeurs CGI (améliorés, très améliorés) ont été de 51,2 % sous placebo et de 72,0 % sous pramipexole (différence 20 % ; IC 95 % : 8,1 % - 31,8 %, p < 0,0005).

Le produit s'est avéré efficace dès la première semaine de traitement à la dose quotidienne de 0,088 mg de pramipexole base (soit 0,125 mg de sel).

Dans une étude polysomnographique contrôlée contre placebo d'une durée de 3 semaines, Sifrol a significativement diminué le nombre des mouvements périodiques des jambes pendant la nuit.

L'efficacité à long terme a été évaluée dans un essai clinique contrôlé contre placebo. Après 26 semaines de traitement, il a été observé une diminution moyenne ajustée du score total de RLSRS de 13,7 et 11,1 points, respectivement dans les groupes pramipexole et placebo, avec une différence moyenne entre traitements statistiquement significative (p = 0,008) de − 2,6. Les taux des répondeurs CGI (bien améliorés, très améliorés) ont été de 50,3 % (80 sur 159) et 68,5 % (111 sur 162), respectivement sous placebo et pramipexole (p = 0,001) correspondant à un nombre de patients à traiter (NNT) de 6 patients (IC 95 % : 3,5 ; 13,4).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sifrol dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le syndrome des jambes sans repos (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité et sécurité cliniques dans la maladie de Gilles de la Tourette (Sifrol) :

L'efficacité du pramipexole (0,0625-0,5 mg/jour) chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de la maladie de Gilles de la Tourette a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique à doses flexibles, contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 6 semaines. Au total, 63 patients ont été randomisés (43 dans le groupe pramipexole, 20 dans le groupe placebo). Le critère principal était la modification par rapport à l'état initial du score total des tics (Total Tic Score [TTS]) sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale [YGTSS]). Aucune différence n'a été observée entre le pramipexole et le placebo pour le critère principal et les critères secondaires d'efficacité qui comprenaient le score total sur l'échelle YGTSS, l'impression globale d'amélioration du patient (Patient Global Impression of Improvement [PGI-I]), l'impression globale clinique d'amélioration (Clinical Global Impression of Improvement [CGI-I]) ou les impressions globales cliniques de la sévérité de la maladie (Clinical Global Impressions of Severity of Illness [CGI-S]). Les événements indésirables survenant chez au moins 5 % des patients du groupe pramipexole et plus fréquemment que chez les patients sous placebo ont été : céphalée (27,9 %, 25 % sous placebo), somnolence (7,0 %, 5,0 % sous placebo), nausée (18,6%, 10,0% sous placebo), vomissements (11,6 %, 0,0 % sous placebo), douleur dans la partie supérieure de l'abdomen (7,0 %, 5,0 % sous placebo), hypotension orthostatique (9,3 %, 5,0 % sous placebo), myalgie (9,3 %, 5,0 % sous placebo), troubles du sommeil (7,0 %, 0,0 % sous placebo), dyspnée (7,0 %, 0,0 % sous placebo) et infection des voies respiratoires supérieures (7,0 %, 5,0 % sous placebo). D'autres événements indésirables significatifs ayant conduit à la sortie de l'essai clinique des patients qui recevaient le pramipexole ont été : état confusionnel, trouble de la parole et aggravation de l'état (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Sifrol :

Après administration orale, le pramipexole est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 % et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 1 à 3 heures. La prise concomitante d'aliments ralentit la vitesse d'absorption sans diminuer l'absorption totale. La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Sifrol LP :

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimés à libération immédiate et comprimés à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (Cmin, Cmax) ainsi que l'exposition (ASC) à la même dose quotidienne de Sifrol comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et de Sifrol comprimés administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour de Sifrol comprimés à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour de pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate.

Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour de Sifrol comprimés à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales (Cmax) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (ASC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale (Cmax) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité et l'efficacité de Sifrol comprimés à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas. Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'ASC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales (Cmax). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la Cmax de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance de Sifrol comprimés à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Distribution :

Chez l'homme, le taux de liaison du pramipexole aux protéines est très faible (< 20 %) et le volume de distribution est important (400 l). Chez le rat, il a été observé des concentrations élevées dans le tissu cérébral (environ 8 fois supérieures aux concentrations plasmatiques).

Biotransformation :

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination :

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination (t½) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicologie en administration répétée ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau du système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye et chez le singe, il a été noté un effet hypotenseur.

Les effets potentiels du pramipexole sur les fonctions de reproduction ont été étudiés chez le rat et le lapin. Le pramipexole n'a pas montré d'effet tératogène pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Étant donné le choix des espèces et le nombre limité de paramètres étudiés, les effets indésirables du pramipexole sur la grossesse et la fertilité masculine n'ont pas été totalement élucidés.

Un retard du développement sexuel (séparation préputiale et ouverture du vagin) a été observé chez les rats. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

Le pramipexole n'a pas montré d'effet génotoxique. Dans une étude de cancérogenèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de cancérogenèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Sifrol : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Sifrol LP : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Sifrol :

AMM EU /1/97/050/003 ; CIP 3400936346918 (RCP rév 29.06.17) 30 cp à 0,18 mg.
EU /1/97/050/004 ; CIP 3400936347168 (RCP rév 29.06.17) 100 cp à 0,18 mg.
EU /1/97/050/005 ; CIP 3400936347458 (RCP rév 29.06.17) 30 cp à 0,7 mg.
EU /1/97/050/006 ; CIP 3400936347519 (RCP rév 29.06.17) 100 cp à 0,7 mg.

Sifrol LP :
AMM EU /1/97/050/014 ; CIP 3400939749266 (2009, RCP rév 29.06.17) 30 cp à 0,26 mg.
EU /1/97/050/017 ; CIP 3400939749556 (2009, RCP rév 29.06.17) 30 cp à 0,52 mg.
EU /1/97/050/020 ; CIP 3400939749785 (2009, RCP rév 29.06.17) 30 cp à 1,05 mg.
EU /1/97/050/023 ; CIP 3400939749907 (2009, RCP rév 29.06.17) 30 cp à 2,1 mg.
Prix : 5,33 € (30 comprimés à 0,18 mg).
18,88 € (100 comprimés à 0,18 mg).
22,74 € (30 comprimés à 0,7 mg).
70,96 € (100 comprimés à 0,7 mg).
7,03 € (30 comprimés LP à 0,26 mg).
14,39 € (30 comprimés LP à 0,52 mg).
26,90 € (30 comprimés LP à 1,05 mg).
modif="m"51,48 € (30 comprimés LP à 2,1 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Sifrol : Non remboursable dans l'indication « Traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos ».
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,33 € (30 comprimés à 0,18 mg) ; 18,88 € (100 comprimés à 0,18 mg) ; 22,74 € (30 comprimés à 0,7 mg) ; 70,96 € (100 comprimés à 0,7 mg).
Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

SIGNIFOR ® 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg
pasiréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable (SC) à 0,3 mg et à 0,9 mg (limpide, incolore) : Ampoules de 1 ml avec système de rupture One Point, boîtes de 60.
Solution injectable (SC) à 0,6 mg (limpide, incolore) : Ampoules de 1 ml avec système de rupture One Point, boîtes de 6 et de 60.

COMPOSITION *p ml*
Pasiréotide (DCI) di-aspartate exprimé en pasiréotide	0,3 mg
ou	0,6 mg
ou	0,9 mg

Excipients (communs) : mannitol, acide tartrique, hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS
Traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La dose initiale recommandée est de 0,6 mg de pasiréotide en injection sous-cutanée deux fois par jour.
Le bénéfice clinique doit être évalué après deux mois de traitement par Signifor. Chez les patients qui présentent une diminution significative du taux de cortisol libre urinaire (CLU), le traitement par Signifor doit être poursuivi tant qu'il apporte un bénéfice. Une augmentation de la dose à 0,9 mg peut être envisagée sur la base de la réponse au traitement, à condition que la dose de 0,6 mg soit bien tolérée par le patient. En l'absence de réponse à Signifor au bout de deux mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
A tout moment pendant le traitement, la prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. Il est recommandé de diminuer la dose par paliers de 0,3 mg deux fois par jour.
Si une dose de Signifor est oubliée, l'injection suivante doit être administrée au moment habituel. La dose ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.
Passage de la forme intramusculaire à la forme sous-cutanée :
Aucune donnée clinique n'est disponible sur le passage de la forme intramusculaire du pasiréotide à la forme sous-cutanée. Si un tel changement est nécessaire, il est recommandé d'attendre au moins 28 jours entre la dernière injection intramusculaire et la première injection sous-cutanée, et d'initier les injections sous-cutanées à la dose de 0,6 mg de pasiréotide deux fois par jour. La réponse au traitement et la tolérance du patient doivent être surveillées et des ajustements de dose peuvent être nécessaires.
Populations particulières :
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Signifor chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Les données concernant l'utilisation de Signifor chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). La dose initiale recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 0,3 mg deux fois par jour (cf Pharmacocinétique). La dose maximale recommandée chez ces patients est de 0,6 mg deux fois par jour. Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Signifor doit être administré par voie sous-cutanée, en auto-injection par le patient. Le médecin ou un professionnel de santé doit apprendre au patient comment injecter Signifor par voie sous-cutanée.
L'utilisation du même site pour deux injections consécutives doit être évitée. L'injection ne doit pas être administrée sur un site présentant des signes d'inflammation ou d'irritation. Les sites préférables pour les injections sous-cutanées sont le haut des cuisses et l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille).
Pour plus de détails concernant la manipulation du médicament, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Métabolisme glucidique :
Des modifications de la glycémie ont été fréquemment rapportées chez des volontaires sains et des patients recevant le pasiréotide. Des cas d'hyperglycémie et, moins fréquemment, d'hypoglycémie, ont été rapportés chez les sujets participant aux études cliniques du pasiréotide (cf Effets indésirables).
Le niveau d'hyperglycémie semble être plus élevé chez les patients présentant un état prédiabétique ou un diabète installé. Au cours de l'étude clinique pivotale, les taux d'HbA_{1C} ont augmenté de manière significative et se sont stabilisés, mais ils ne sont pas revenus aux valeurs initiales (cf Effets indésirables). La plupart des cas d'arrêt du traitement et un taux plus élevé d'événements indésirables sévères liés à l'hyperglycémie ont été rapportés chez les patients traités à la dose de 0,9 mg deux fois par jour.
Le développement d'une hyperglycémie semble être lié à la diminution de la sécrétion d'insuline (en particulier pendant la période post-dose) et d'hormones incrétines (GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et GIP [glucose-dependent insulinotropic polypeptide]).
Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A_{1C} [GAJ/HbA_{1C}]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1C} pendant le traitement doit suivre les recommandations établies. L'auto-surveillance de la glycémie et/ou les dosages de la glycémie à jeun doivent être effectués toutes les semaines pendant les deux à trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié, ainsi que pendant les deux à quatre semaines qui suivent une augmentation de dose. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA_{1C} 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.
En cas de développement d'une hyperglycémie chez un patient traité par Signifor, il est recommandé d'instaurer ou d'adapter le traitement antidiabétique, en suivant les recommandations thérapeutiques établies pour la prise en charge de l'hyperglycémie. Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste malgré un traitement médical approprié, la dose de Signifor doit être diminuée ou le traitement arrêté (cf également Interactions).
Les patients ayant une maladie de Cushing avec un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA_{1C} > 8 % sous traitement antidiabétique) peuvent être plus à risque de développer une hyperglycémie sévère et des complications associées (par exemple une acidocétose). Chez les patients avec un mauvais contrôle glycémique, la prise en charge et la surveillance du diabète doivent être intensifiées avant l'instauration du traitement par pasiréotide et pendant le traitement.
Paramètres hépatiques :
Des élévations transitoires légères des transaminases sont généralement observées chez les patients traités par le pasiréotide. De rares cas d'élévations concomitantes de l'ALAT (alanine aminotransférase) > 3 x LSN et de la bilirubine > 2 x LSN ont également été observés (cf Effets indésirables). Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement et après une, deux, quatre, huit et douze semaines de traitement. Par la suite, la fonction hépatique doit être surveillée quand cela est cliniquement indiqué.
Les patients qui présentent une augmentation des taux de transaminases doivent avoir une deuxième évaluation de la fonction hépatique afin de confirmer cette observation. Si celle-ci est confirmée, le patient doit être suivi par des contrôles fréquents de la fonction hépatique jusqu'au retour des valeurs aux niveaux préthérapeutiques. Le traitement par pasiréotide doit être arrêté si le patient développe un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une dysfonction hépatique cliniquement significative, en cas d'augmentation prolongée de l'ASAT (aspartate aminotransférase) ou de l'ALAT ⩾ 5 x LSN ou en cas d'élévations simultanées de l'ALAT ou de l'ASAT à > 3 x LSN, et de la bilirubine à > 2 x LSN. Après l'arrêt du traitement par pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des problèmes. Le traitement ne doit pas être repris.
Événements cardiovasculaires :
Des cas de bradycardie ont été rapportés avec le pasiréotide (cf Effets indésirables). Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie et/ou des facteurs de risque de bradycardie, par exemple antécédents de bradycardie cliniquement significative ou d'infarctus du myocarde aigu, bloc cardiaque de haut degré, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV), angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire. Une adaptation de la dose des médicaments tels que bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments destinés à contrôler l'équilibre électrolytique peut s'avérer nécessaire (cf Interactions).
Dans deux études spécifiques chez des volontaires sains, le pasiréotide a entraîné un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. La pertinence clinique de cet allongement n'est pas connue.
Dans les études cliniques menées chez des patients présentant une maladie de Cushing, un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez 2/201 patients. Ces épisodes ont été sporadiques et ne sont survenus qu'une fois, sans répercussions cliniques observées. Il n'a pas été rapporté d'épisodes de torsades de pointes dans ces études ou dans les études cliniques menées dans d'autres populations de patients.
Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence et le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients présentant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc, par exemple en cas de :
- syndrome du QT long congénital ;
- cardiopathie non contrôlée ou sévère incluant infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, angor instable ou bradycardie cliniquement significative ;
- traitement par des antiarythmiques ou par d'autres substances connues pour entraîner un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions) ;
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie.

Il est recommandé de surveiller un effet sur l'intervalle QTc et un ECG doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Signifor, une semaine après le début du traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué par la suite. L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par Signifor et surveillées régulièrement pendant le traitement.
Hypocortisolisme :
Le traitement par Signifor entraîne une suppression rapide de la sécrétion d'ACTH (hormone corticotrope) chez les patients présentant une maladie de Cushing. L'inhibition rapide, complète ou presque complète de la sécrétion d'ACTH peut entraîner une diminution des taux sanguin de cortisol et éventuellement un hypocortisolisme/hypoadrénalisme transitoire.
Il est donc nécessaire de surveiller et d'informer les patients sur les signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple, faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie). En cas d'hypocortisolisme documenté, un traitement de substitution temporaire par stéroïde exogène (hydrocortisone, glucocorticoïde) et/ou une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par Signifor peuvent s'avérer nécessaires.
Vésicule biliaire et événements associés :
La lithiase biliaire est un effet indésirable connu associé à l'utilisation au long cours d'analogues de la somatostatine et elle a été rapportée fréquemment dans les études cliniques menées avec le pasiréotide (cf Effets indésirables). Il est donc recommandé de pratiquer une échographie de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement par Signifor et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités par Signifor, la présence de calculs biliaires est généralement asymptomatique ; les lithiases symptomatiques doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique.
Hormones hypophysaires :
L'activité pharmacologique du pasiréotide simulant celle de la somatostatine, un freinage des hormones hypophysaires autres que l'ACTH ne peut pas être exclu. Une surveillance de la fonction hypophysaire (par exemple TSH/T4 libre, GH/IGF-1) avant l'instauration du traitement par Signifor et régulièrement pendant le traitement doit être envisagée quand cela est cliniquement indiqué.
Effet sur la fécondité :
Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution ou d'une normalisation des taux sériques de cortisol pourraient éventuellement restaurer la fertilité chez les patientes présentant une maladie de Cushing. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate au cours du traitement par Signifor (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Insuffisance rénale :
En raison de l'augmentation de l'exposition au médicament sous sa forme non liée, Signifor doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale (cf Pharmacocinétique).
Teneur en sodium :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
Interactions pharmacocinétiques prévisibles entraînant des effets sur le pasiréotide :
L'effet du vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, sur la pharmacocinétique du pasiréotide administré par voie sous-cutanée a été évalué dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains. Aucun effet sur la pharmacocinétique (taux ou degré d'exposition) du pasiréotide n'a été observé.
Interactions pharmacocinétiques prévisibles entraînant des effets sur d'autres médicaments :
Le pasiréotide peut diminuer la biodisponibilité relative de la ciclosporine. En cas d'association de pasiréotide et de ciclosporine, une adaptation de la dose de ciclosporine peut être nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques.
Interactions pharmacodynamiques prévisibles :
- Médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT :
  Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT tels que : antiarythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, procaïnamide, disopyramide), antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains antibactériens (érythromycine intraveineuse, pentamidine injectable, clarithromycine, moxifloxacine), certains neuroleptiques (par exemple, chlorpromazine, thioridazine, fluphénazine, pimozide, halopéridol, tiapride, amisulpride, sertindole, méthadone), certains antihistaminiques (par exemple, terfénadine, astémizole, mizolastine), antipaludéens (par exemple, chloroquine, halofantrine, luméfantrine), certains antifongiques (kétoconazole, sauf dans les shampooings) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Médicaments bradycardisants :
  Une surveillance clinique de la fréquence cardiaque, en particulier en début de traitement, est recommandée chez les patients recevant du pasiréotide en association avec des médicaments à effet bradycardisant tels que les bêtabloquants (par exemple, métoprolol, cartéolol, propranolol, sotalol), les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par exemple, rivastigmine, physostigmine), certains inhibiteurs calciques (par exemple, vérapamil, diltiazem, bépridil), certains antiarythmiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuline et médicaments antidiabétiques :
  Des adaptations posologiques (diminution ou augmentation) de l'insuline et des antidiabétiques (par exemple, metformine, liraglutide, vildagliptine, natéglinide) peuvent être nécessaires en cas de coadministration avec du pasiréotide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation de pasiréotide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation de pasiréotide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le pasiréotide est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez la rate ont mis en évidence l'excrétion du pasiréotide dans le lait (cf Sécurité préclinique). L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Signifor.
FERTILITÉ :
Les études effectuées chez le rat ont mis en évidence des effets sur les paramètres de la reproduction chez la femelle (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Signifor peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils ressentent une fatigue, des vertiges ou des maux de tête pendant le traitement par Signifor.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Synthèse du profil de sécurité :
Au total, 201 patients présentant une maladie de Cushing ont reçu Signifor dans les études de phases II et III. Le profil de tolérance de Signifor a concordé avec celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception de l'occurrence d'hypocortisolisme et du degré d'hyperglycémie.
Les données présentées ci-dessous sont celles de l'exposition à Signifor de 162 patients présentant une maladie de Cushing dans l'étude de phase III. Lors de l'inclusion dans l'étude, les patients ont été randomisés pour recevoir deux doses quotidiennes de 0,6 mg ou 0,9 mg de Signifor. L'âge moyen des patients était d'environ 40 ans et la majorité des patients (77,8 %) étaient des femmes. La majorité des patients (83,3 %) présentaient une maladie de Cushing persistante ou récidivante et quelques patients (⩽ 5 %) de chaque groupe de traitement avaient reçu antérieurement une radiothérapie hypophysaire. L'exposition médiane au traitement jusqu'à la date de clôture de l'analyse principale de l'efficacité et de la sécurité était de 10,37 mois

(0,03-37,8), avec une exposition d'au moins 6 mois chez 66,0 % des patients.

Des effets indésirables de grades 1 et 2 ont été rapportés chez 57,4 % des patients. Des effets indésirables de grade 3 ont été observés chez 35,8 % des patients et des effets indésirables de grade 4 chez 2,5 % des patients. Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été liés essentiellement à l'hyperglycémie. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 10 %) ont été : diarrhée, nausées, douleurs abdominales, lithiase biliaire, réactions au site d'injection, hyperglycémie, diabète, fatigue et augmentation de l'hémoglobine glyquée.

Tableau des effets indésirables :

Les événements indésirables rapportés jusqu'à la date de clôture de l'analyse sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes principale MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans l'étude de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie, diabète
Fréquent	Diminution de l'appétit, diabète de type 2, intolérance au glucose
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie sinusale, allongement de l'intervalle QT
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales hautes
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Lithiase biliaire
Fréquent	Cholécystite *, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction au site d'injection, fatigue
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de l'hémoglobine glyquée
Fréquent	Élévation des gamma-glutamyltransférases, élévation des alanines aminotransférases, élévation des aspartate aminotransférases, élévation de la lipase, élévation de la glycémie, élévation de l'amylasémie, allongement du temps de Quick

* La cholécystite inclut la cholécystite aiguë.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Troubles du métabolisme glucidique :

L'élévation de la glycémie a été l'anomalie biologique de grade 3 la plus fréquente (23,2 % des patients) dans l'étude de phase III menée chez des patients présentant une maladie de Cushing. Les augmentations moyennes de l'HbA_{1C} ont été moins prononcées chez les patients qui avaient une glycémie normale (n = 62 au total) lors de l'inclusion dans l'étude (respectivement 5,29 % et 5,22 % lors de l'inclusion et 6,50 % et 6,75 % au mois 6 pour les groupes de dose 0,6 et 0,9 mg deux fois par jour) par rapport aux patients ayant un prédiabète (n = 38 au total ; 5,77 % et 5,71 % lors de l'inclusion et 7,45 % et 7,13 % au mois 6) ou aux patients diabétiques (n = 54 au total ; 6,50 % et 6,42 % lors de l'inclusion et 7,95 % et 8,30 % au mois 6). Les augmentations des valeurs moyennes de la glycémie à jeun ont été fréquentes au cours du premier mois de traitement, une diminution et une stabilisation étant observées les mois suivants. Les valeurs de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1C} ont généralement diminué dans les 28 jours suivant l'arrêt du pasiréotide mais sont restées supérieures aux valeurs initiales. Des données de suivi à long terme ne sont pas disponibles. Les patients qui avaient un taux initial d'HbA_{1C} ⩾ 7 % ou qui recevaient des agents antidiabétiques avant la randomisation ont eu tendance à présenter des modifications moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1C} plus importantes que les autres patients. Des effets indésirables d'hyperglycémie et de diabète ont entraîné la sortie de l'étude de respectivement 5 (3,1 %) et 4 (2,5 %) patients. Un cas de cétose et un cas d'acidocétose ont été rapportés lors de l'usage compassionnel de Signifor.

Il est recommandé de surveiller la glycémie chez les patients traités par Signifor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

Des affections gastro-intestinales ont été rapportées fréquemment chez les patients traités par Signifor. Ces effets ont été généralement de faible grade, n'ont pas nécessité d'intervention et ont régressé avec la poursuite du traitement.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 13,6 % des patients inclus dans l'étude de phase III dans la maladie de Cushing. Des réactions au site d'injection ont également été rapportées dans les études cliniques menées dans d'autres populations. Les réactions ont été rapportées le plus fréquemment comme une douleur locale, un érythème, un hématome, un saignement et un prurit. Ces réactions se sont résolues spontanément et n'ont pas nécessité d'intervention.

Enzymes hépatiques :

Des élévations transitoires des enzymes hépatiques ont été rapportées avec les analogues de la somatostatine et ont également été observées chez les patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été la plupart du temps asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. De rares cas d'élévations concomitantes de l'ALAT > 3 x LSN et de la bilirubine > 2 x LSN ont été observés. Tous les cas d'élévations concomitantes ont été identifiés au cours des 10 jours suivant l'instauration du traitement par Signifor. Les patients ont récupéré sans séquelles cliniques et les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement.

La surveillance des enzymes hépatiques est recommandée avant et pendant le traitement par Signifor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) si elle est cliniquement justifiée.

Enzymes pancréatiques :

Des élévations asymptomatiques de la lipase et de l'amylase ont été observées chez des patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été généralement asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. La pancréatite est un effet indésirable potentiel du traitement par les analogues de la somatostatine en raison de l'association entre lithiase biliaire et pancréatite aiguë.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après administration de doses allant jusqu'à 2,1 mg chez des volontaires sains, des effets indésirables de diarrhée ont été observés à une fréquence élevée.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place, en fonction de l'état clinique du patient, jusqu'à la résolution des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatostatine et analogues (code ATC : H01CB05).

Mécanisme d'action :

Le pasiréotide est un nouvel analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptide cyclique. Comme les hormones peptidiques naturelles, la somatostatine-14 et la somatostatine-28 (appelée également SRIF *[Somatotropin Release Inhibiting Factor]*) et les autres analogues de la somatostatine, le pasiréotide exerce son activité biologique en se liant aux récepteurs à la somatostatine (SSTR). 5 sous-types de récepteurs à la somatostatine ont été identifiés : SSTR1, 2, 3, 4 et 5. Ces sous-types de récepteurs sont exprimés dans différents tissus dans les conditions physiologiques normales. Les analogues de la somatostatine se lient aux récepteurs SSTR avec différentes puissances (cf Tableau 2). Le pasiréotide se lie avec une haute affinité à 4 des 5 sous-types SSTR.

Tableau 2 : Affinités de liaison de la somatostatine (SRIF-14), du pasiréotide, de l'octréotide et du lantréotide aux 5 sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SSTR1-5)

Substance active	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somato-statine (SRIF-14)	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Pasiréotide	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	> 1000	0,16 ± 0,01
Octréotide	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	> 1000	6,3 ± 1,0
Lanréotide	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne des valeurs CI_{50} exprimées en nmol/l.

Effets pharmacodynamiques :

Les récepteurs à la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, en particulier dans les tumeurs endocrines qui sécrètent une quantité excessive d'hormones, incluant l'ACTH dans la maladie de Cushing.

Les études *in vitro* ont montré une surexpression des récepteurs SSTR5 par les cellules tumorales corticotropes chez les patients présentant une maladie de Cushing, tandis que les autres sous-types de récepteurs ne sont pas exprimés ou sont exprimés à un niveau significativement plus faible. Le pasiréotide se lie à 4 des 5 sous-types de récepteurs et les active, en particulier SSTR5, dans les cellules corticotropes des adénomes sécrétant de l'ACTH, ce qui entraîne l'inhibition de la sécrétion d'ACTH.

Efficacité et sécurité cliniques :

Une étude randomisée multicentrique de phase III a été menée pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de différentes doses de Signifor pendant une période de traitement de douze mois chez des patients présentant une maladie de Cushing persistante ou récidivante ou une maladie de novo qui n'étaient pas candidats à la chirurgie ou qui refusaient l'intervention.

Dans cette étude, 162 patients ayant un taux de CLU initial > 1,5 x LSN ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir une injection sous-cutanée de 0,6 mg ou 0,9 mg de Signifor deux fois par jour. Après 3 mois de traitement, les patients qui avaient un taux moyen de CLU sur 24 heures ⩽ 2 x LSN et inférieur ou égal à leur taux initial ont poursuivi le traitement en aveugle à la dose randomisée jusqu'au mois 6. Chez les patients qui ne répondaient pas à ces critères, l'insu a été levé et la dose a été augmentée de 0,3 mg deux fois par jour. Après les 6 premiers mois de l'étude, les patients sont entrés dans une période de traitement en ouvert de six mois supplémentaires. En l'absence de réponse au mois 6 ou si la réponse n'était pas maintenue pendant la période de traitement en ouvert, la posologie pouvait être augmentée de 0,3 mg deux fois par jour. A tout moment pendant l'étude, la dose pouvait être diminuée par paliers de 0,3 mg deux fois par jour en cas d'intolérance.

Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant obtenu une normalisation du taux moyen de CLU sur 24 heures (CLU ⩽ LSN) après 6 mois de traitement et chez lesquels la dose n'avait pas été augmentée (par rapport à la dose attribuée par randomisation) pendant cette période. Les critères secondaires étaient entre autres les modifications par rapport au début de l'étude du CLU sur 24 heures, de l'ACTH plasmatique, de la cortisolémie, et des signes et symptômes cliniques de la maladie de Cushing. Toutes les analyses ont été effectuées sur la base des groupes de doses randomisées.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de doses randomisées et concordaient avec l'épidémiologie de la maladie. L'âge moyen des patients était d'environ 40 ans et la majorité des patients (77,8 %) étaient des femmes. La majorité des patients (83,3 %) présentaient une maladie de Cushing persistante ou récidivante et quelques patients (⩽ 5 %) de chaque groupe de traitement avaient reçu antérieurement une radiothérapie hypophysaire.

Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les deux groupes de doses randomisées, à l'exception d'une différence notable dans la valeur moyenne du taux de CLU sur 24 heures (1156 nmol/24 h pour le groupe 0,6 mg deux fois par jour et 782 nmol/24 h pour le groupe 0,9 mg deux fois par jour ; valeurs normales : 30-145 nmol/24 h).

Résultats :

Au mois 6, une normalisation du taux moyen de CLU a été observée respectivement chez 14,6 % (IC à 95 % : 7,0-22,3) et 26,3 % (IC à 95 % : 16,6-35,9) des patients randomisés dans les groupes pasiréotide 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour. L'étude a satisfait l'objectif principal d'efficacité pour le groupe 0,9 mg deux fois par jour puisque la limite inférieure de l'IC à 95 % est supérieure au seuil de 15 % prédéfini. La réponse dans le groupe de dose 0,9 mg a semblé plus élevée chez les patients ayant un taux moyen de CLU plus faible au début de l'étude. Le taux de réponse au mois 12 a été comparable à celui observé au mois 6, avec respectivement 13,4 % et 25,0 % dans les groupes 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour.

Une analyse d'efficacité de confirmation a été effectuée, dans laquelle les patients ont été classés en trois catégories de réponse, sans tenir compte des augmentations de dose au mois 3 : patients complètement contrôlés (CLU ⩽ 1 x LSN), partiellement contrôlés (CLU > 1 x LSN, mais avec une réduction du CLU ⩾ 50 % par rapport aux valeurs initiales) ou non contrôlés (réduction du CLU < 50 %). La proportion totale de patients avec un contrôle complet ou partiel du CLU moyen au mois 6 a été de 34 % et de 41 % des patients randomisés pour recevoir les doses de 0,6 mg et 0,9 mg respectivement. Il est probable que les patients non contrôlés aux mois 1 et 2 (90 %) ne seront pas contrôlés aux mois 6 et 12.

Dans les deux groupes de dose, Signifor a induit une diminution du taux moyen de CLU après 1 mois de traitement, qui s'est maintenue dans le temps.

Des diminutions ont également été démontrées par la variation du pourcentage total des taux moyens et médians de CLU aux mois 6 et 12 par rapport aux valeurs initiales (cf tableau 3). Des réductions des taux d'ACTH plasmatique ont également été observées à chaque temps d'évaluation dans chaque groupe de dose.

Tableau 3 : Variation en pourcentage des taux moyens et médians de CLU par groupe de dose randomisée aux mois 6 et 12 par rapport aux valeurs initiales

	Pasiréotide 0,6 mg 2 x par jour Variation en % (n)	Pasiréotide 0,9 mg 2 x par jour Variation en % (n)
Variation moyenne du CLU (% par rapport à la valeur initiale)		
Mois 6	– 27,5 * (52)	– 48,4 (51)
Mois 12	– 41,3 (37)	– 54,5 (35)
Variation médiane du CLU (% par rapport à la valeur initiale)		
Mois 6	– 47,9 (52)	– 47,9 (51)
Mois 12	– 67,6 (37)	– 62,4 (35)

* Inclut 1 patient qui avait des résultats significativement aberrants, avec une modification de + 542,2 % par rapport à la valeur initiale.

Des diminutions de la pression artérielle systolique et diastolique en position assise, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du cholestérol total ont été observées dans les deux groupes de dose au mois 6. Les réductions globales de ces paramètres ont été observées chez des patients avec un contrôle total ou partiel du CLU moyen, mais elles ont eu tendance à être plus importantes chez les patients dont le taux de CLU était normalisé. Des tendances similaires ont été observées au mois 12.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Signifor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Cushing hypophysaire, l'hypersécrétion hypophysaire d'ACTH et l'hypercorticisme d'origine hypophysaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez les volontaires sains, le pasiréotide est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 0,25 à 0,5 heure. La Cmax et l'ASC sont à peu près dose-proportionnelles après administration de doses uniques et répétées.

Il n'a pas été mené d'études pour évaluer la biodisponibilité du pasiréotide chez l'homme.

Distribution :

Chez les volontaires sains, le pasiréotide est largement distribué, avec un volume de distribution apparent élevé (Vz/F > 100 litres). La distribution entre les cellules sanguines et le plasma est indépendante de la concentration et montre que le pasiréotide est présent essentiellement dans le plasma (91 %). La liaison aux protéines plasmatiques est modérée (88 %) et indépendante de la concentration.

Sur la base des données *in vitro*, le pasiréotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp. Sur la base des données *in vitro*, le pasiréotide n'est pas un substrat du transporteur d'efflux BCRP (*breast cancer resistance protein*) ni des transporteurs d'influx OCT1 (*organic cation transporter 1*), OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ou 2B1. Aux doses thérapeutiques, le pasiréotide n'est pas non plus un inhibiteur des UGT1A1, OATP, 1B1 ou 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 et BSEP.

Biotransformation :

Le pasiréotide présente une stabilité métabolique élevée et les données *in vitro* montrent que le pasiréotide n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des principales isoenzymes du CYP450. Chez les volontaires sains, le pasiréotide est retrouvé essentiellement sous forme inchangée dans le plasma, les urines et les fèces.

Élimination :

Le pasiréotide est éliminé essentiellement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. Dans une étude ADME chez l'homme, 55,9 % ± 6,63 de la dose radioactive ont été récupérés pendant les 10 premiers jours suivant l'administration, dont 48,3 % ± 8,16 de la radioactivité dans les fèces et 7,63 % ± 2,03 dans les urines.

La clairance du pasiréotide est lente (CL/F ~ 7,6 l/h chez les volontaires sains et ~ 3,8 l/h chez les patients atteints de la maladie de Cushing). Sur la base des rapports d'accumulation pour l'ASC, la demi-vie effective ($t_{1/2\ eff}$) calculée chez les volontaires sains a été d'environ 12 heures.

Linéarité et temps-dépendance :

Chez les patients atteints de la maladie de Cushing, la pharmacocinétique du pasiréotide est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle de doses de 0,3 mg à 1,2 mg deux fois par jour. Une analyse de pharmacocinétique de population semble indiquer que sur la base de la Cmax et de l'ASC, 90 % de la concentration à l'état d'équilibre sont atteints après environ 1,5 et 15 jours respectivement chez les patients présentant une maladie de Cushing.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Il n'a pas été mené d'études chez l'enfant et l'adolescent.

Patients insuffisants rénaux :

La clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du pasiréotide chez l'homme. Dans une étude clinique

menée chez des sujets ayant une fonction rénale altérée et recevant une dose unique de 900 µg de pasiréotide par voie sous cutanée, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou une maladie rénale terminale n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition plasmatique totale de pasiréotide. L'exposition plasmatique au pasiréotide sous sa forme non liée ($ASC_{inf,u}$) a été augmentée chez les sujets ayant une insuffisance rénale (légère : 33 %, modérée : 25 %, sévère : 99 %, terminale : 143 %) comparée au groupe contrôle.

Patients présentant une insuffisance hépatique :
Dans une étude clinique menée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B et C), des différences statistiquement significatives n'ont été observées que chez les sujet atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh B et C). Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'ASC_{inf} a été augmentée de 60 % et 79 %, la Cmax de 67 % et 69 % et la CL/F a été diminuée de 37 % et 44 %, respectivement.

Patients âgés (⩾ 65 ans) :
L'âge a été une covariable dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une maladie de Cushing. Une diminution de la clairance corporelle totale et une augmentation de l'exposition pharmacocinétique avec l'âge ont été observées. Il est attendu que dans l'éventail d'âges étudié, à savoir 18 à 73 ans, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre pendant un intervalle de 12 heures entre deux doses (ASC_{ss}) soit comprise entre 86 % et 111 % de celle d'un patient type de 41 ans. Cette variation est modérée et elle est considérée comme peu pertinente en considérant le large éventail d'âges dans lequel cet effet a été observé. Les données chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant une maladie de Cushing sont limitées, mais elles ne suggèrent aucune différence cliniquement significative de tolérance ou d'efficacité par rapport aux patients plus jeunes.

Caractéristiques démographiques :
Les analyses pharmacocinétiques de population de Signifor semblent indiquer que l'origine ethnique et le sexe n'ont pas d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques.
Le poids a été une covariable dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une maladie de Cushing. Il est attendu que pour un poids de 60 à 100 kg, la diminution de l'ASC_{ss} avec l'augmentation du poids soit d'environ 27 %, ce qui est considéré comme modéré et d'une pertinence clinique mineure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques de tolérance issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La plupart des anomalies observées dans les études de toxicologie en administration répétée ont été réversibles et imputables à la pharmacologie du pasiréotide. Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.
Le pasiréotide n'a pas été génotoxique dans les essais *in vitro* et *in vivo*.
Les études de cancérogenèse menées chez des rats et des souris transgéniques n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène.
Le pasiréotide n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles, mais comme cela était prévisible du fait de sa pharmacologie, des cycles anormaux ou une absence de cycles et une diminution des nombres de corps jaunes et de sites d'implantation ont été observés chez les femelles. Une toxicité embryonnaire a été observée chez le rat et le lapin à des doses induisant une toxicité maternelle, mais aucun potentiel tératogène n'a été détecté. Dans une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat, le pasiréotide n'a pas eu d'effet sur le travail et la mise bas mais a entraîné un léger retard du déploiement du pavillon de l'oreille et une diminution du poids des petits.
Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du pasiréotide dans le lait.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Signifor solution injectable doit se présenter sous forme de solution incolore limpide sans particules. Ne pas utiliser Signifor si la solution n'est pas limpide ou contient des particules.
Pour les informations sur les instructions d'utilisation, se reporter à la fin de la notice : Comment injecter Signifor.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/12/753/004 ; CIP 3400922235141 (RCP rév 18.09.17) 60 amp à 0,3 mg.
EU /1/12/753/005 ; CIP 3400922235202 (RCP rév 18.09.17) 6 amp à 0,6 mg.
EU /1/12/753/008 ; CIP 3400922235660 (RCP rév 18.09.17) 60 amp à 0,6 mg.
EU /1/12/753/012 ; CIP 3400922236032 (RCP rév 18.09.17) 60 amp à 0,9 mg.
Prix : 3281,71 € (60 amp à 0,3 mg).
401,91 € (6 amp à 0,6 mg).
3631,92 € (60 amp à 0,6 mg).
3982,12 € (60 amp à 0,9 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (http://www.ema.europa.eu/).
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.
Représentant local :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SIGNIFOR ®
10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg et 60 mg
pasiréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre (légèrement jaune à jaunâtre) *et solvant* (limpide, incolore à légèrement jaune ou légèrement brun) *pour suspension injectable (IM) à 10 mg, à 20 mg, à 30 mg, à 40 mg et à 60 mg :* 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de solvant + adaptateur avec aiguille à injection sécurisée, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Pasiréotide pamoate exprimé en pasiréotide	10 mg
ou	20 mg
ou	30 mg
ou	40 mg
ou	60 mg

Excipients : Poudre : poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50-60:40-50), poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50). *Solvant :* carmellose sodique, mannitol, poloxamer 188, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS
- Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative, et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.
- Traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable, ou en cas d'échec de la chirurgie.

Le dosage à 60 mg doit être réservé au traitement de l'acromégalie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :

Acromégalie :
La dose initiale recommandée pour le traitement de l'acromégalie est de 40 mg de pasiréotide toutes les 4 semaines.
La dose peut être augmentée jusqu'à 60 mg au maximum chez les patients dont les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ne sont pas totalement contrôlés après 3 mois de traitement par Signifor à la dose de 40 mg.
La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exagérée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive.

Maladie de Cushing :
La dose initiale recommandée pour le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de pasiréotide par injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines. Le bénéfice clinique pour le patient doit être évalué après le premier mois de traitement puis de façon régulière. La dose peut être adaptée tous les 2 à 4 mois en fonction de la réponse et de la tolérance. La dose maximale de Signifor pour la maladie de Cushing est de 40 mg toutes les 4 semaines. Si aucun bénéfice clinique n'est observé à la dose maximale tolérée, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
La prise en charge d'effets indésirables ou d'une réponse exagérée au traitement (taux de cortisol < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction de dose, l'interruption ou l'arrêt du Signifor.

Passage de la forme sous-cutanée à la forme intramusculaire dans la maladie de Cushing :
Aucune donnée clinique n'est disponible sur le passage de la forme sous-cutanée du pasiréotide à la forme intramusculaire. Si un tel changement est nécessaire, la dose initiale recommandée dans le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de pasiréotide en injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines. La réponse au traitement et la tolérance du patient doivent être surveillées et des ajustements de dose peuvent être nécessaires

Dose oubliée :
Si une dose de Signifor est oubliée, l'injection oubliée doit être administrée le plus rapidement possible. La dose suivante devra être programmée 4 semaines après cette injection afin de reprendre le schéma thérapeutique normal d'une dose toutes les 4 semaines.

Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Les données concernant l'utilisation de Signifor chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A).
Acromégalie : la dose initiale recommandée chez les patients acromégales présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 20 mg toutes les 4 semaines et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 40 mg toutes les 4 semaines (cf Pharmacocinétique).
Maladie de Cushing : la dose initiale recommandée chez les patients présentant une maladie de Cushing associée à une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 10 mg toutes les 4 semaines, et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 20 mg toutes les 4 semaines (cf Sécurité préclinique).
Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (cf Contre-indications, et Mises en garde/ Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Signifor chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Signifor doit être administré par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté. La suspension de Signifor doit être préparée juste avant son administration.
Il est nécessaire d'alterner les sites d'injections intramusculaires répétées entre les muscles fessiers gauche et droit.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Métabolisme glucidique :
Des modifications de la glycémie ont été fréquemment rapportées chez des volontaires sains et des patients recevant le pasiréotide. Des cas d'hyperglycémie et, moins fréquemment, d'hypoglycémie, ont été rapportés chez les sujets participant aux études cliniques du pasiréotide (cf Effets indésirables).
Les patients ayant développé une hyperglycémie répondaient en général au traitement antidiabétique. Lors des études cliniques évaluant le pasiréotide, l'hyperglycémie a été peu fréquemment la cause d'une réduction de dose ou d'un arrêt du traitement par pasiréotide.
Le développement d'une hyperglycémie semble être lié à la diminution de la sécrétion d'insuline et d'hormones incrétines (GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et GIP [glucose-dependent insulinotropic polypeptide]).
Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A_{1C} [GAJ/HbA_{1C}]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1C} pendant le traitement doit suivre les recommandations établies. L'auto-surveillance de la glycémie et/ou les dosages de la glycémie à jeun doivent être effectués toutes les semaines pendant les trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié, ainsi que pendant les quatre à six semaines qui suivent une augmentation de dose. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA_{1C} 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.
En cas de développement d'une hyperglycémie chez un patient traité par Signifor, il est recommandé d'instaurer ou d'adapter le traitement antidiabétique, en suivant les recommandations thérapeutiques établies pour la prise en charge de l'hyperglycémie. Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste malgré un traitement médical approprié, la dose de Signifor doit être diminuée ou le traitement arrêté (cf également Interactions).
Les patients ayant un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA_{1C} > 8 % sous traitement antidiabétique) peuvent être plus à risque de développer une hyperglycémie sévère et des complications associées (par exemple une acidocétose). Chez les patients ayant un mauvais contrôle glycémique, la prise en charge et la surveillance du diabète doivent être intensifiées avant l'instauration du traitement par pasiréotide et pendant le traitement.

Paramètres hépatiques :
Des élévations transitoires légères des transaminases sont généralement observées chez les patients traités par le pasiréotide. De rares cas d'élévations concomitantes de l'ALAT (alanine aminotransférase) à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN ont également été observés (cf Effets indésirables). Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par pasiréotide par voie intramusculaire, dans les deux à trois semaines qui suivent le début du traitement, puis tous les mois pendant trois mois. Par la suite, la fonction hépatique doit être surveillée quand cela est cliniquement indiqué.
Les patients qui présentent une augmentation des taux de transaminases doivent être suivis à intervalles fréquents jusqu'au retour des valeurs aux niveaux préthérapeutiques. Le traitement par pasiréotide doit être arrêté si le patient développe un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une dysfonction hépatique cliniquement significative, en cas d'augmentation prolongée de l'ASAT (aspartate aminotransférase) ou de l'ALAT à ⩾ 5 x LSN ou en cas d'élévations simultanées de l'ALAT ou de l'ASAT à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN. Après l'arrêt du traitement par pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des problèmes. Le traitement ne doit pas être repris si les anomalies de la fonction hépatique sont suspectées d'être liées au pasiréotide.

Événements cardiovasculaires :
Des cas de bradycardie ont été rapportés avec le pasiréotide (cf Effets indésirables). Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie et/ou des facteurs de risque de bradycardie, par exemple antécédents de bradycardie cliniquement significative ou d'infarctus du myocarde aigu, bloc cardiaque de haut degré, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV), angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire. Une adaptation de la dose des médicaments tels que bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments destinés à contrôler l'équilibre électrolytique peut s'avérer nécessaire (cf Interactions).
Dans deux études spécifiques menées chez des volontaires sains avec la formulation sous-cutanée, le pasiréotide a entraîné un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. La pertinence clinique de cet allongement n'est pas connue. Les études cliniques de phase III réalisées chez des patients acromégales n'ont identifié aucune différence cliniquement significative en termes d'allongement de l'intervalle QT entre le pasiréotide administré par voie intramusculaire et les analogues de la somatostatine utilisés comme comparateurs actifs. Tous les événements liés à l'allongement de l'intervalle QT ont été transitoires et se sont résolus sans intervention thérapeutique.
Aucun épisode de torsades de pointes n'a été observé dans les études cliniques réalisées avec le pasiréotide. Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence et le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients présentant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc, par exemple en cas de :
- syndrome du QT long congénital ;
- cardiopathie non contrôlée ou sévère incluant infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, angor instable ou bradycardie cliniquement significative ;
- traitement par des antiarythmiques ou par d'autres substances connues pour entraîner un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions) ;
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie.

Il est recommandé de réaliser un ECG de référence avant l'instauration du traitement par Signifor. Il est conseillé de contrôler si l'intervalle QTc est modifié 21 jours après le début du traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué par la suite. L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par Signifor et surveillées régulièrement pendant le traitement.

Hypocortisolisme :
La suppression de la sécrétion d'ACTH (hormone corticotrope) peut conduire à un hypocortisolisme chez les patients traités par Signifor. Il est donc nécessaire de surveiller et d'informer les patients sur les signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie). En cas d'hypocortisolisme documenté, un traitement de substitution temporaire par stéroïde exogène (hydrocortisone, glucocorticoïde) et/ou une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par Signifor peuvent s'avérer nécessaires. Les diminutions rapides des taux de cortisol peuvent être associées à des diminutions de la numération des globules blancs.

Vésicule biliaire et événements associés :
La lithiase biliaire est un effet indésirable connu associé aux analogues de la somatostatine et elle a été rapportée fréquemment dans les études cliniques menées avec le pasiréotide (cf Effets indésirables). Il est donc recommandé de pratiquer une échographie de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement par Signifor et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités par Signifor, la présence de calculs biliaires est généralement asymptomatique ; les lithiases symptomatiques doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique.

Hormones hypophysaires :
L'activité pharmacologique de pasiréotide simulant celle de la somatostatine, un freinage des hormones hypophysaires autres que la GH et/ou l'IGF-1 chez les patients ayant une acromégalie et l'ACTH/cortisol chez les patients présentant une maladie de Cushing ne peut pas être exclu. Une surveillance de la fonction hypophysaire (par exemple TSH/T4 libre) avant l'instauration du traitement par Signifor et régulièrement pendant le traitement doit être envisagée quand cela est cliniquement indiqué.
Effet sur la fertilité féminine :
Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux d'hormone de croissance (GH) et d'une normalisation de la concentration d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) chez les patientes présentant une acromégalie et d'une diminution ou d'une normalisation des taux sériques de cortisol chez les patientes présentant une maladie de Cushing peuvent restaurer la fertilité. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate, si nécessaire, au cours du traitement par Signifor (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Anomalies de la coagulation :
Les patients présentant un allongement significatif du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA) ou les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine ont été exclus des études cliniques réalisées avec le pasiréotide, car le profil de tolérance de l'association avec ces anticoagulants n'a pas été établi. Si l'utilisation concomitante d'anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine et de Signifor par voie intramusculaire ne peut être évitée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler toute modification des paramètres de la coagulation (TP et TCA) et la dose d'anticoagulants doit être adaptée en conséquence.
Insuffisance rénale :
En raison de l'augmentation de l'exposition au médicament sous sa forme non liée, Signifor doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale (cf Pharmacocinétique).
Teneur en sodium :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Interactions pharmacocinétiques prévisibles entraînant des effets sur le pasiréotide :
L'effet du vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, sur la pharmacocinétique du pasiréotide administré par voie sous-cutanée a été évalué dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains. Aucun effet sur la pharmacocinétique (taux ou degré d'exposition) du pasiréotide n'a été observé.
Interactions pharmacocinétiques prévisibles entraînant des effets sur d'autres médicaments :
Le pasiréotide peut diminuer la biodisponibilité relative de la ciclosporine. En cas d'association de pasiréotide et de ciclosporine, une adaptation de la dose de ciclosporine peut être nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques.
Interactions pharmacodynamiques prévisibles :
- Médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT :
  Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT tels que : antiarythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, procaïnamide, disopyramide), antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains antibactériens (érythromycine intraveineuse, pentamidine injectable, clarithromycine, moxifloxacine), certains neuroleptiques (par exemple, chlorpromazine, thioridazine, fluphénazine, pimozide, halopéridol, tiapride, amisulpride, sertindole, méthadone), certains antihistaminiques (par exemple, terfénadine, astémizole, mizolastine), antipaludéens (par exemple, chloroquine, halofantrine, luméfantrine), certains antifongiques (kétoconazole, sauf dans les shampooings) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Médicaments bradycardisants :
  Une surveillance clinique de la fréquence cardiaque, en particulier en début de traitement, est recommandée chez les patients recevant du pasiréotide en association avec des médicaments à effet bradycardisant tels que les bêtabloquants (par exemple, métoprolol, cartéolol, propranolol, sotalol), les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par exemple, rivastigmine, physostigmine), certains inhibiteurs calciques (par exemple, vérapamil, diltiazem, bépridil), certains antiarythmiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuline et médicaments antidiabétiques :
  Des adaptations posologiques (diminution ou augmentation) de l'insuline et des antidiabétiques (par exemple, metformine, liraglutide, vildagliptine, natéglinide) peuvent être nécessaires en cas de coadministration avec du pasiréotide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du pasiréotide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal avec le pasiréotide administré par voie sous-cutanée ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'utilisation du pasiréotide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le pasiréotide est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez les rates ayant reçu du pasiréotide par voie sous-cutanée ont mis en évidence l'excrétion du pasiréotide dans le lait (cf Sécurité préclinique). L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Signifor.
FERTILITÉ :
Les études effectuées chez le rat dans lesquelles du pasiréotide était administré par voie sous-cutanée ont mis en évidence des effets sur les paramètres de la reproduction chez la femelle (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Signifor peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils ressentent une fatigue, une sensation d'étourdissement ou des maux de tête pendant le traitement par Signifor.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :
Le profil de tolérance du pasiréotide administré par voie intramusculaire est comparable à celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception d'hyperglycémies de grade et de fréquence plus élevés observées avec le pasiréotide par voie intramusculaire. Le profil de tolérance du pasiréotide administré par voie intramusculaire était largement similaire dans les deux indications acromégalie et maladie de Cushing.
Acromégalie :
Pour l'acromégalie, le profil de tolérance a été évalué sur la base de 491 patients ayant reçu du pasiréotide (419 patients ont reçu du pasiréotide par voie intramusculaire et 72 par voie sous-cutanée) au cours des études de phases I, II et III.
Selon les données de sécurité groupées issues des études de phase III C2305 et C2402, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 1/10) ont été les suivants (par ordre décroissant) : diarrhée (plus fréquente dans l'étude C2305), lithiase biliaire, hyperglycémie (plus fréquente dans l'étude C2402) et diabète. Les effets indésirables de grades 3 et 4 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) ont été liés essentiellement à l'hyperglycémie.
Maladie de Cushing :
Pour la maladie de Cushing, le profil de tolérance de la formulation intramusculaire a été évalué sur la base de 150 patients ayant reçu pasiréotide dans l'étude de phase III G2304 (durée médiane d'exposition : 57 semaines). Les patients ont été randomisés dans un rapport 1 : 1 pour recevoir des doses initiales de 10 mg ou de 30 mg de pasiréotide, avec possibilité d'adaptation posologique jusqu'à une dose maximale de 40 mg tous les 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 1/10) dans l'étude de phase III G2304 ont été l'hyperglycémie, la diarrhée, la lithiase biliaire et le diabète. La fréquence et la sévérité des effets indésirables tendaient à être plus élevées avec la dose initiale > 30 mg, mais ces tendances n'étaient pas observées pour tous les effets indésirables.
Tableau des effets indésirables :
Les effets indésirables indiqués dans le Tableau 1 incluent les événements rapportés dans les études pivots avec la formulation intramusculaire chez les patients présentant une acromégalie et une maladie de Cushing. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes principale MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100).
Tableau 1 : Effets indésirables du pasiréotide par voie intramusculaire, selon le terme privilégié

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Insuffisance surrénalienne *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie, diabète
Fréquent	Diabète de type 2, intolérance au glucose, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie sinusale *, allongement de l'intervalle QT
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausée, douleurs abdominales *
Fréquent	Distension abdominale, vomissements
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Lithiase biliaire
Fréquent	Cholécystite *, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue *
Fréquent	Réaction au site d'injection *
Investigations	
Fréquent	Augmentation de l'hémoglobine glyquée, élévation des alanine aminotransférases, élévation des aspartates aminotransférases, élévation des gamma-glutamyltransférases, élévation de la glycémie, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine, élévation de la lipase
Peu fréquent	Élévation de l'amylase, allongement du temps de Quick

* Termes groupés : L'insuffisance surrénalienne inclut l'insuffisance surrénalienne et la diminution de la cortisolémie. La bradycardie sinusale inclut la bradycardie et la bradycardie sinusale. Les douleurs abdominales incluent les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes. Les réactions au site d'injection incluent la douleur au site d'injection, le nodule au site d'injection, la gêne au niveau du site d'injection, l'ecchymose au site d'injection, le prurit au site d'injection, la réaction au site d'injection, l'hypersensibilité au site d'injection et le gonflement au site d'injection. La cholécystite inclut la cholécystite aiguë et la cholécystite chronique. La fatigue inclut la fatigue et l'asthénie.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Troubles du métabolisme glucidique :
Acromégalie :
Chez les patients acromégales, l'élévation de la glycémie à jeun a été l'anomalie biologique de grade 3 à 4 la plus fréquente dans les deux études de phase III. Dans l'étude C2305, des élévations de la glycémie à jeun ont été rapportées pour le grade 3 chez 9,7 % et 0,6 % des patients avec acromégalie traités respectivement par pasiréotide par voie intramusculaire et octréotide par voie intramusculaire et pour le grade 4 chez respectivement 0,6 % et 0 % des patients. Dans l'étude C2402, des élévations de la glycémie à jeun de grade 3 ont été rapportées chez 14,3 % et 17,7 % des patients avec acromégalie traités respectivement par pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, et chez aucun patient dans le groupe traité par le comparateur actif. Deux cas d'urgences liées à une hyperglycémie (acidocétose diabétique et coma hyperglycémique diabétique) ont été rapportés à la suite d'une augmentation de la dose de pasiréotide à 60 mg chez des patients naïfs de traitement médical ; l'un chez un patient présentant une hyperglycémie non traitée et HbA_{1c} > 8 % avant l'initiation du pasiréotide et l'autre chez un patient présentant une hyperglycémie non traitée et une glycémie à jeun de 359 mg/dl, respectivement. Dans les deux études, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} atteignent leur niveau maximal durant les trois premiers mois de traitement par pasiréotide par voie intramusculaire. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur (étude C2305), l'augmentation moyenne absolue de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} chez tous les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire a été similaire à la plupart des temps d'évaluation, quelles que soient les valeurs initiales.
Dans les deux études pivots menées chez des patients atteints d'acromégalie, le degré et la fréquence des hyperglycémies observées ont été plus élevés avec Signifor par voie intramusculaire qu'avec le comparateur actif (octréotide par voie intramusculaire ou lanréotide par injection sous-cutanée profonde). Dans une analyse poolée des deux études pivots, les incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été, pour Signifor par voie intramusculaire, de 58,6 % (tous grades confondus) et 9,9 % (grades 3 et 4 CTC) versus 18,0 % (tous grades confondus) et 1,1 % (grades 3 et 4 CTC) pour le comparateur actif. Dans l'étude pivot ayant inclus des patients insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine, la proportion de patients non préalablement traités par des antidiabétiques qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 17,5 % et 16,1 % dans les bras Signifor 40 mg et 60 mg *versus* 1,5 % dans le bras comparateur actif. Dans l'étude pivot ayant inclus des patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur, le pourcentage de patients qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 36 % dans le bras Signifor versus 4,4 % dans le bras comparateur actif.
Maladie de Cushing :
Chez les patients présentant une maladie de Cushing, l'élévation de la glycémie à jeun a été l'anomalie biologique de grade 3 CTC la plus fréquente (14,7 % des patients) dans l'étude de phase III G2304 ; aucun cas de Grade 4 n'a été rapporté. Les augmentations moyennes de l'HbA1c ont été moins prononcées chez les patients qui avaient une glycémie normale lors de l'inclusion dans l'étude comparativement aux patients pré-diabétiques ou aux patients diabétiques. Les augmentations des valeurs moyennes de la glycémie à jeun ont été fréquentes au cours du premier mois de traitement, une diminution et une stabilisation étant observées les mois suivants. Les augmentations de la glycémie à jeun et de l'HbA1c ont été dose-dépendantes, et les valeurs ont généralement diminué à l'arrêt du pasiréotide administré par voie intramusculaire mais sont restées supérieures aux valeurs initiales. Les incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été de 75,3 % (tous grades confondus) et de 22,7 % (grade 3 CTC). Les effets indésirables de type hyperglycémie et diabète ont entraîné la sortie de l'étude de 3 (2,0 %) et 4 patients (2,7 %) respectivement.
Les élévations de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} observées avec le pasiréotide administré par voie intramusculaire sont réversibles après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez les patients traités par Signifor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections gastro-intestinales :
Des affections gastro-intestinales ont été rapportées fréquemment chez les patients traités par Signifor. Ces effets ont été généralement de faible grade, n'ont pas nécessité d'intervention et ont régressé avec la poursuite du traitement. Chez les patients acromégales, les affections gastro-intestinales ont été moins fréquentes chez les patients insuffisamment contrôlés que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur.
Réactions au site d'injection :
Dans les études de phase III, les réactions au site d'injection (ex : douleur au site d'injection, gêne au niveau du site d'injection) ont essentiellement été de sévérité de grade 1 ou 2. L'incidence de ces événements était plus élevée durant les trois premiers mois de traitement. Dans les études sur l'acromégalie, les événements étaient comparables entre patients traités par pasiréotide administré par voie intramusculaire et patients traités par octréotide administré par voie intramusculaire, et étaient moins fréquents chez les patients insuffisamment contrôlés que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur.
Allongement de l'intervalle QT :
Dans l'étude C2305, chez les patients acromégales, la proportion de patients ayant nouvellement présenté des modifications notables des intervalles QT/QTc a été, jusqu'à la phase de cross-over, comparable dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire avec peu de valeurs hors norme notables. Un intervalle QTcF > 480 ms a été rapporté chez 3 patients dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire *versus* 2 dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire, et un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été rapporté respectivement chez 2 patients *versus* 1. Dans l'étude C2402, la seule élévation notable fut un intervalle QTcF > 480 ms chez 1 patient du groupe traité par pasiréotide 40 mg par voie intramusculaire. Dans l'étude G2304 sur la maladie de Cushing, un intervalle QTcF > 480 ms a été rapporté chez 2 patients. Aucun intervalle QTcF > 500 ms n'a été observé dans aucune des études pivots.
Enzymes hépatiques :
Des élévations transitoires des enzymes hépatiques ont été rapportées avec les analogues de la somatostatine et ont également été observées chez les sujets sains et les patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été la plupart du temps asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. Quelques cas d'élévations concomitantes de l'ALAT à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN ont été observés avec la formulation sous-cutanée, mais pas chez les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire. Tous les cas d'élévations concomitantes observés ont été identifiés au cours des dix jours suivant l'instauration du traitement. Les patients ont récupéré sans séquelles cliniques et les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement. La surveillance des enzymes hépatiques est recommandée avant et pendant le traitement par Signifor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) si elle est cliniquement justifiée.
Enzymes pancréatiques :
Des élévations asymptomatiques de la lipase et de l'amylase ont été observées chez des patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été généralement asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. La pancréatite est un effet indésirable potentiel du traitement par les analogues de la somatostatine en raison de l'association entre lithiase biliaire et pancréatite aiguë.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place, en fonction de l'état clinique du patient, jusqu'à la résolution des symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatostatine et analogues (code ATC : H01CB05).

Mécanisme d'action :

Le pasiréotide est un analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptide cyclique. Comme les hormones peptidiques naturelles, la somatostatine-14 et la somatostatine-28 (appelée également SRIF [*Somatotropin Release Inhibiting Factor*]) et les autres analogues de la somatostatine, le pasiréotide exerce son activité biologique en se liant aux récepteurs à la somatostatine (SSTR). Cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine ont été identifiés : SSTR1, 2, 3, 4 et 5. Ces sous-types de récepteurs sont exprimés dans différents tissus dans les conditions physiologiques normales. Les analogues de la somatostatine se lient aux récepteurs SSTR avec différentes puissances (cf tableau 2). Le pasiréotide se lie avec une haute affinité à quatre des cinq sous-types SSTR.

Tableau 2 : Affinités de liaison de la somatostatine (SRIF-14), du pasiréotide, de l'octréotide et du lanréotide aux cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SSTR1-5)

Substance active	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatine (SRIF-14)	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Pasiréotide	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	>100	0,16 ± 0,01
Octréotide	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	>1000	6,3 ± 1,0
Lanréotide	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne des valeurs CI_{50} exprimées en nmol/l.

Effets pharmacodynamiques :

Les récepteurs à la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, en particulier dans les tumeurs neuroendocrines qui sécrètent une quantité excessive d'hormones, incluant la GH dans l'acromégalie et l'ACTH dans la maladie de Cushing.

Les études *in vitro* ont montré une surexpression des récepteurs SSTR5 par les cellules tumorales corticotropes chez les patients présentant une maladie de Cushing, tandis que les autres sous-types de récepteurs ne sont pas exprimés ou sont exprimés à un niveau plus faible. Pasiréotide se lie à quatre des cinq sous-types de récepteurs et les active, en particulier SSTR5, dans les cellules corticotropes des adénomes sécrétant de l'ACTH, ce qui entraîne l'inhibition de la sécrétion d'ACTH.

En raison de son profil de liaison aux récepteurs de la somatostatine étendu, le pasiréotide peut stimuler les sous-types de récepteurs SSTR2 et SSTR5 intervenant dans l'inhibition de la sécrétion de GH et d'IGF-1 et, par conséquent, être efficace dans le traitement de l'acromégalie.

Métabolisme du glucose :

Dans une étude du mécanisme d'action randomisée et conduite en double aveugle chez des volontaires sains, l'apparition d'une hyperglycémie avec le pasiréotide administré par voie sous-cutanée à des doses de 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour a été relié à la diminution significative de la sécrétion d'insuline ainsi que d'hormones incrétines (c'est-à-dire, de GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et de GIP [glucose-dependent insulinotropic polypeptide]). Le pasiréotide n'a pas modifié la sensibilité à l'insuline.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité du pasiréotide par voie intramusculaire a été démontrée dans deux études multicentriques de phase III menées chez des patients présentant une acromégalie et dans une étude multicentrique de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing.

Étude C2402 dans l'acromégalie, patients insuffisamment contrôlés :

L'étude C2402 était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, à trois bras, évaluant le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg en double aveugle par rapport à l'octréotide par voie intramusculaire 30 mg ou le lanréotide en injection sous-cutanée profonde 120 mg en ouvert chez des patients acromégales insuffisamment contrôlés. Au total, 198 patients ont été randomisés pour recevoir le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg (n = 65), le pasiréotide par voie intramusculaire 60 mg (n = 65) ou un comparateur actif (n = 68). Cent quatre-vingt douze patients ont été traités. Au total, 181 patients ont terminé la phase principale (24 semaines) de l'étude.

Dans l'étude C2402, les patients insuffisamment contrôlés étaient définis comme des patients ayant une concentration moyenne de GH (profil à partir de 5 points sur 2 heures) supérieure à 2,5 µg/L et une concentration d'IGF-1 ajustée en fonction de l'âge et du sexe supérieure à 1,3 x LSN. Les patients devaient avoir été traités avec les doses maximales indiquées d'octréotide par voie intramusculaire (30 mg) ou de lanréotide en injection sous-cutanée profonde (120 mg) pendant au moins 6 mois avant la randomisation. Les trois quarts des patients avaient préalablement été traités par octréotide par voie intramusculaire et un quart par lanréotide en injection sous-cutanée profonde. Près de la moitié des patients avaient déjà reçu un traitement médical autre que des analogues de la somatostatine pour leur acromégalie. Deux tiers des patients avaient préalablement fait l'objet d'une intervention chirurgicale. Les concentrations moyennes initiales de GH étaient de 17,6 µg/L, 12,1 µg/L et 9,5 µg/L dans les groupes recevant 40 mg, 60 mg et le comparateur actif, respectivement. Les concentrations moyennes initiales d'IGF-1 étaient de 2,6, 2,8 et 2,9 x LSN, respectivement.

Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique (défini par une concentration moyenne de GH < 2,5 µg/L et une normalisation de la concentration d'IGF-1 ajustée en fonction de l'âge et du sexe) à la semaine 24 avec le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg ou 60 mg par rapport au comparateur actif en traitement continu (l'octréotide par voie intramusculaire 30 mg ou le lanréotide en injection sous-cutanée profonde 120 mg), séparément. Le critère d'efficacité principal de l'étude a été satisfait pour les deux doses de pasiréotide administré par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique à 24 semaines était de 15,4 % (valeur p = 0,0006) et 20,0 % (valeur p < 0,0001) pour le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, respectivement, *versus* zéro dans le bras traité par le comparateur actif (tableau 3).

Tableau 3 : Principaux résultats à la semaine 24 (étude C2402)

	Signifor voie IM 40 mg N = 65 n (%), valeur p	Signifor voie IM 60 mg N = 65 n (%), valeur p	Comparateur actif N = 68 n (%)
GH < 2,5 µg/L et IGF-1 normalisée *	10 (15,4 %), p = 0,0006	13 (20,0 %), p < 0,0001	0 (0 %)
Normalisation de l'IGF-1	16 (24,6 %), p < 0,0001	17 (26,2 %), p < 0,0001	0 (0 %)
GH < 2,5 µg/L	23 (35,4 %)	28 (43,1 %)	9 (13,2 %)

* Critère d'évaluation principal (les patients ayant une concentration d'IGF-1 inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) n'étaient pas considérés comme « répondeurs »).

Chez les patients traités par le pasiréotide par voie intramusculaire qui ont présenté une diminution des concentrations de GH et d'IGF-1, ces modifications sont survenues durant les 3 premiers mois de traitement et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24.

Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution ou aucune modification du volume de la tumeur hypophysaire à la semaine 24 était de 81,0 % et 70,3 % avec le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, respectivement, *versus* 50,0 % avec le comparateur actif. En outre, le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du volume tumoral d'au moins 25 % était plus élevé dans les bras traités par pasiréotide par voie intramusculaire (18,5 % et 10,8 % pour 40 mg et 60 mg, respectivement) que dans le bras traité par le comparateur actif (1,5 %).

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide du questionnaire AcroQol a montré, entre le début de l'étude et la semaine 24, une amélioration statistiquement significative des scores relatifs aux dimensions physique, psychologique , apparence, et global dans le groupe recevant 60 mg et du sous-score de la dimension physique dans le groupe recevant 40 mg. Les modifications observées dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde n'étaient pas statistiquement significatives. L'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 entre les groupes de traitement n'était pas non plus statistiquement significative.

Étude C2305 dans l'acromégalie, patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en aveugle a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité du pasiréotide par voie intramusculaire *versus* de l'octréotide par voie intramusculaire chez des patients présentant une acromégalie active et n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur. Au total, 358 patients ont été randomisés et traités. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement, au sein de chacune des deux strates suivantes : 1) patients ayant fait l'objet d'une ou plusieurs interventions chirurgicales hypophysaires mais n'ayant pas reçu de traitement médical ou 2) patients *de novo* présentant un adénome hypophysaire visible à l'IRM et ayant refusé de se faire opérer ou pour qui la chirurgie hypophysaire était contre-indiquée.

Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Le pourcentage de patients n'ayant fait l'objet d'aucune intervention chirurgicale hypophysaire (*de novo*) était de 59,7 % dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et de 56 % dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire.

La dose initiale était de 40 mg pour le pasiréotide par voie intramusculaire et de 20 mg pour l'octréotide par voie intramusculaire. Une augmentation de la dose pour une meilleure efficacité était autorisée à la discrétion des investigateurs après trois et six mois de traitement si les paramètres biologiques montraient une concentration moyenne de GH ⩾ 2,5 µg/L et/ou d'IGF-1 > LSN (pour l'âge et le sexe). La dose maximale autorisée était de 60 mg pour le pasiréotide par voie intramusculaire et de 30 mg pour l'octréotide par voie intramusculaire.

Le critère d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une diminution de la concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 µg/L et une normalisation de la concentration d'IGF-1 (pour l'âge et le sexe) à 12 mois. Le critère d'efficacité principal a été satisfait ; le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique était de 31,3 % et 19,2 % pour le pasiréotide par voie intramusculaire et l'octréotide par voie intramusculaire, respectivement, mettant ainsi en évidence un résultat significativement supérieur, sur le plan statistique, en faveur du pasiréotide par voie intramusculaire (valeur p = 0,007) (tableau 4).

Tableau 4 : Principaux résultats à 12 mois - étude de phase III chez des patients acromégales

	Pasiréotide voie IM n (%) N = 176	Octréotide voie IM n (%) N = 182	Valeur p
GH < 2,5 µg/L et IGF-1 normalisée *	31,3 %	19,2 %	p = 0,007
GH < 2,5 µg/L et IGF-1 ⩽ LSN	35,8 %	20,9 %	-
IGF-1 normalisée	38,6 %	23,6 %	p = 0,002
GH < 2,5 µg/L	48,3 %	51,6 %	p = 0,536

* Critère d'évaluation principal (les patients ayant une concentration d'IGF-1 inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) n'étaient pas considérés comme « répondeurs »).

LSN = limite supérieure de la normale

Un contrôle biologique a été obtenu rapidement au cours de l'étude (à 3 mois) par une proportion de patients plus élevée dans le bras traité par pasiréotide par voie intramusculaire que dans le bras traité par octréotide par voie intramusculaire (30,1 % et 21,4 %) et a été maintenu lors de toutes les évaluations suivantes durant la phase principale.

A 12 mois, la diminution du volume tumoral était comparable dans les deux groupes de traitement ainsi que chez les patients ayant fait l'objet et n'ayant pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale hypophysaire antérieure. Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du volume tumoral supérieure à 20 % à 12 mois était de 80,8 % pour le pasiréotide par voie intramusculaire et de 77,4 % pour l'octréotide par voie intramusculaire.

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire AcroQol a montré à 12 mois une amélioration statistiquement significative des scores relatifs aux dimensions physique, psychologique (apparence) et générale dans les deux groupes de traitement. Les améliorations moyennes par rapport au début de l'étude étaient plus importantes pour le pasiréotide par voie intramusculaire que pour l'octréotide par voie intramusculaire, mais sans signification statistique.

Phase d'extension :

A l'issue de la phase principale, les patients ayant obtenu un contrôle biologique ou ayant tiré bénéfice du traitement, selon l'évaluation de l'investigateur, pouvaient continuer à recevoir le traitement à l'essai qui leur avait été initialement attribué par randomisation dans le cadre d'une phase d'extension.

Durant la phase d'extension, 74 patients ont continué à recevoir le pasiréotide par voie intramusculaire et 46 patients ont continué à recevoir l'octréotide par voie intramusculaire. A 25 mois, 48,6 % des patients (36/74) ont obtenu un contrôle biologique dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire, *versus* 45,7 % (21/46) dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant présenté une concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 µg/L et une normalisation de l'IGF-1 au même temps d'évaluation était également comparable dans les deux bras de traitement.

Durant la phase d'extension, le volume tumoral a continué à diminuer.

Phase de cross-over :

A l'issue de la phase principale, les patients ne répondant pas suffisamment à leur traitement initial étaient autorisés à changer de traitement. Quatre-vingt-un patients sont passés d'octréotide par voie intramusculaire au pasiréotide par voie intramusculaire, et 38 patients sont passés du pasiréotide par voie intramusculaire à l'octréotide par voie intramusculaire.

Douze mois après le cross-over, le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique était de 17,3 % (14/81) pour le pasiréotide par voie intramusculaire et de 0 % (0/38) pour l'octréotide par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique, y compris les patients présentant une concentration d'IGF-1 < LIN, était de 25,9 % dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et de 0 % dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire.

Une nouvelle diminution du volume tumoral a été observée dans les deux groupes de traitement 12 mois après le cross-over, et celle-ci était plus importante chez les patients ayant changé de bras pour recevoir le pasiréotide par voie intramusculaire (−24,7 %) que chez les patients ayant changé de bras pour recevoir l'octréotide par voie intramusculaire (−17,9 %).

Etude G2304 dans la maladie de Cushing :

L'efficacité et la tolérance du pasiréotide administré par voie intramusculaire ont été évaluées dans une étude multicentrique de phase III pendant une période de traitement de 12 mois chez des patients présentant une maladie de Cushing persistante ou récidivante ou une maladie de novo pour qui la chirurgie était contre-indiquée ou qui refusaient l'intervention. Les critères d'éligibilité incluaient un taux moyen de cortisol libre urinaire (CLUm) compris entre 1,5 et 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) à la sélection. L'étude a recruté 150 patients. L'âge moyen était de 35,8 ans, et la majorité des patients étaient des femmes (78,8 %). La plupart des patients (82,0 %) ont fait l'objet d'une intervention chirurgicale hypophysaire antérieure, et la moyenne des CLUm initiaux était de 470 nmol/24 h (LSN : 166,5 nmol/24 h).

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1 : 1 pour recevoir une dose de départ soit de 10 mg soit de 30 mg de pasiréotide administré par voie intramusculaire toutes les 4 semaines. Après quatre mois de traitement, les patients présentant un CLUm ⩽ 1,5 x LSN ont poursuivi le traitement en aveugle à la dose à laquelle ils avaient été randomisés, et les patients présentant un CLUm > 1,5 x LSN ont augmenté leur dose en aveugle de 10 mg à 30 mg, ou de 30 mg à 40 mg, sous réserve qu'il n'existe aucun problème de tolérance. Des adaptations posologiques additionnelles (jusqu'à un maximum de 40 mg) ont été autorisées aux mois 7 et 9 de la phase principale. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant obtenu un taux moyen de CLU sur 24 heures ⩽ LSN après 7 mois de traitement, quelle que soit l'augmentation de dose précédente. Les critères d'évaluation secondaires incluaient les modifications par rapport au début de l'étude : du CLU sur 24 heures, de l'ACTH plasmatique, de la cortisolémie et des signes et symptômes cliniques de la maladie de Cushing. Toutes les analyses ont été effectuées sur la base des groupes randomisés de doses.

Résultats :

L'objectif principal d'efficacité a été atteint pour les deux groupes de dose (limite inférieure de l'IC à 95 % pour le taux de réponse de chaque bras de traitement > 15 %). Au mois 7, 41,9 % et 40,8 % des patients randomisés pour recevoir une dose de départ de 10 mg et de 30 mg, respectivement ont obtenu une réponse en termes de CLUm. Le pourcentage de patients ayant atteint soit un CLUm ⩽ LSN soit une réduction du CLUm d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude était de 50,0 % dans le groupe recevant la dose de 10 mg et de 56,6 % dans les groupes recevant la dose de 30 mg (Tableau 5). Dans les deux groupes de dose, Signifor a induit une diminution du taux moyen de CLU après un mois de traitement, qui s'est maintenue dans le temps. Des diminutions ont également été démontrées par la variation du pourcentage global des taux moyens et médians de CLUm aux mois 7 et 12 par rapport aux valeurs initiales. Des réductions des taux de cortisol sérique et d'ACTH plasmatique ont également été observées aux mois 7 et 12 dans chaque groupe de dose.

Tableau 5 : Principaux résultats - étude de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing (formulation intramusculaire)

	Pasiréotide 10 mg N = 74	**Pasiréotide 30 mg N = 76**
Pourcentage de patients avec : – CLUm ⩽ LSN au mois 7 (IC à 95 %) * – CLUm ⩽ LSN et aucune augmentation de dose avant le mois 7 (IC à 95 %) – CLUm ⩽ LSN ou diminution par rapport au début de l'étude ⩾ 50 % au mois 7 (IC à 95 %)	 41,9 (30,5 ; 53,9) 28,4 (18,5 ; 40,1) 50,0 (38,1 ; 61,9)	 40,8 (29,7 ; 52,7) 31,6 (21,4 ; 43,3) 56,6 (44,7 ; 67,9)
Changement du CLUm médian (min, max) en % par rapport au début de l'étude au mois 7	-47,9 (-94,2 ; 651,1)	-48,5 (-99,7 ; 181,7)
Changement du CLUm médian (min, max) en % par rapport au début de l'étude au mois 12	-52,5 (-96,9 ; 332,8)	-51,9 (-98,7 ; 422,3)

* Critère principal d'évaluation utilisant la DOR (dernière observation reportée).

CLUm : taux moyen de cortisol libre urinaire ; LSN : limite supérieure de la normale ; IC : intervalle de confiance.

Des diminutions de la pression artérielle systolique et diastolique et du poids corporel ont été observées dans les deux groupes de dose au mois 7. Dans l'ensemble, les réductions de ces paramètres avaient tendance à être plus importantes chez les patients qui étaient répondeurs en termes de CLUm. Des tendances similaires ont été observées au mois 12.

Au mois 7, la plupart des patients ont montré, soit une amélioration, soit une stabilisation des symptômes de la maladie de Cushing tels que l'hirsutisme, les vergetures, les ecchymoses et la force musculaire. Les rougeurs du visage ont été améliorées chez 43,5 % (47/108) des patients, et plus d'un tiers des patients ont montré une amélioration du coussinet adipeux supraclaviculaire (34,3 %) et du coussinet adipeux dorsal

(34,6 %). Des résultats similaires ont également été observés au mois 12.

La qualité de vie liée à l'état de santé a été évaluée par une échelle spécifique à la pathologie complétée par le patient (CushingQoL) et une échelle de qualité de vie générique (SF-12v2 General Health Survey). Des améliorations ont été observées dans les deux groupes de dose pour le score CushingQoL et le résumé de la composante mentale (RCM) du score SF-12v2, mais pas pour le résumé de la composante physique (RCP) du score SF-12v2.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Signifor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'acromégalie et le gigantisme hypophysaire, et dans la maladie de Cushing hypophysaire, l'hypersécrétion hypophysaire d'ACTH et l'hypercorticisme d'origine hypophysaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pasiréotide par voie intramusculaire se présente sous forme de microsphères pour libération prolongée. Après une seule injection, la concentration plasmatique de pasiréotide présente un pic le jour de l'injection, suivi d'une diminution prononcée du jour 2 au jour 7, puis d'une lente augmentation jusqu'à atteindre la concentration maximale aux environs du jour 21, et d'une phase de lent déclin les semaines suivantes, coïncidant avec la phase de dégradation terminale de la matrice en polymère de la forme pharmaceutique.

Absorption :

La biodisponibilité relative du pasiréotide administré par voie intramusculaire par rapport au pasiréotide administré par voie sous-cutanée est totale. Aucune étude n'a été menée pour évaluer la biodisponibilité absolue du pasiréotide chez l'Homme.

Distribution :

Chez les volontaires sains, le pasiréotide administré par voie intramusculaire est largement distribué, avec un volume de distribution apparent élevé ($V_z/F > 100$ litres). La distribution entre les cellules sanguines et le plasma est indépendante de la concentration et montre que le pasiréotide est présent essentiellement dans le plasma (91 %). La liaison aux protéines plasmatiques est modérée (88 %) et indépendante de la concentration.

Sur la base des données *in vitro*, le pasiréotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P). Sur la base des données *in vitro*, le pasiréotide n'est pas un substrat du transporteur d'efflux BCRP (*breast cancer resistance protein*) ni des transporteurs d'influx OCT1 (*organic cation transporter 1*), OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ou 2B1. Aux doses thérapeutiques, le pasiréotide n'est pas non plus un inhibiteur des UGT1A1, OATP1B1 ou 1B3, OAT1 ou OAT3, OCT1 ou OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 et BSEP.

Biotransformation :

Le pasiréotide présente une stabilité métabolique élevée et les données *in vitro* montrent que le pasiréotide n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du CYP450. Chez les volontaires sains, le pasiréotide est retrouvé essentiellement sous forme inchangée dans le plasma, les urines et les fèces.

Élimination :

Le pasiréotide est éliminé essentiellement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. Dans une étude ADME chez l'Homme, 55,9 ± 6,63 % de la dose radioactive de pasiréotide administré par voie sous-cutanée ont été récupérés pendant les 10 premiers jours suivant l'administration, dont 48,3 ± 8,16 % de la radioactivité dans les fèces et 7,63 ± 2,03 % dans les urines.

La clairance apparente (CL/F) du pasiréotide administré par voie intramusculaire chez les volontaires sains est en moyenne de 4,5-8,5 litres/h. Selon les analyses de pharmacocinétique de population (PK), la CL/F estimée était d'environ 4,8 à 6,5 litres/h pour les patients présentant une maladie de Cushing type, et d'environ 5,6 à 8,2 litres/h pour les patients présentant une acromégalie type.

Linéarité et temps-dépendance :

L'état d'équilibre pharmacocinétique du pasiréotide administré par voie intramusculaire est atteint en trois mois. Après plusieurs doses mensuelles, le pasiréotide administré par voie intramusculaire présente une exposition pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses allant de 10 mg à 60 mg toutes les 4 semaines.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Il n'a pas été mené d'études chez l'enfant et l'adolescent.

Patients insuffisants rénaux :

La clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du pasiréotide chez l'Homme. Dans une étude clinique menée chez des sujets ayant une fonction rénale altérée et recevant une dose unique de 900 µg de pasiréotide par voie sous cutanée, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou une maladie rénale terminale n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition plasmatique totale de pasiréotide. L'exposition plasmatique au pasiréotide sous sa forme non liée ($ASC_{inf,u}$) a été augmentée chez les sujets ayant une insuffisance rénale (légère : 33 %, modérée : 25 %, sévère : 99 %, terminale : 143 %) comparée au groupe contrôle.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique portant sur le pasiréotide par voie intramusculaire n'a été réalisée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude clinique évaluant une dose unique de pasiréotide par voie sous-cutanée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique, des différences statistiquement significatives n'ont été observées que chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh B et C). Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'ASC_{inf} a été augmentée de 60 % et 79 %, la C_{max} de 67 % et 69 % et la CL/F a été diminuée de 37 % et 44 % respectivement.

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

L'âge n'est pas une covariable significative dans l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients.

Caractéristiques démographiques :

Les analyses de PK de population du pasiréotide par voie intramusculaire semblent indiquer que l'origine ethnique n'a pas d'effet sur les paramètres PK. L'exposition PK présentait une légère corrélation avec le poids corporel dans l'étude portant sur les patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur pour l'acromégalie, mais pas dans l'étude portant sur les patients insuffisamment contrôlés. Les femmes acromégales avaient une exposition plus élevée que les hommes de 32 % et 51 % dans les études menées chez les patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur et chez les patients insuffisamment contrôlés, respectivement ; ces différences d'exposition n'étaient pas cliniquement pertinentes sur la base des données d'efficacité et de sécurité.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques de tolérance issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse menées avec le pasiréotide administré par voie sous-cutanée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. De plus, des études de tolérance et de toxicologie en administration répétée ont été menées avec le pasiréotide par voie intramusculaire. La plupart des anomalies observées dans les études de toxicologie en administration répétée ont été réversibles et imputables à la pharmacologie du pasiréotide. Des effets n'ont été observés dans les études non cliniques, qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, et ont peu de signification clinique.

Le pasiréotide administré par voie sous-cutanée n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles, mais comme cela était prévisible du fait de sa pharmacologie, des cycles anormaux ou une absence de cycles et une diminution des nombres de corps jaunes et de sites d'implantation ont été observés chez les femelles. Une toxicité embryonnaire a été observée chez le rat et le lapin à des doses induisant une toxicité maternelle, mais aucun potentiel tératogène n'a été détecté. Dans une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat, le pasiréotide n'a pas eu d'effet sur le travail et la mise bas mais a entraîné un léger retard du déploiement du pavillon de l'oreille et une diminution du poids des petits.

Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du pasiréotide dans le lait.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La reconstitution de Signifor comporte deux étapes importantes. **Le non-respect de ces étapes pourrait entraîner une mauvaise administration de l'injection.**

- **Le kit d'injection doit être amené à température ambiante.** Retirez le kit d'injection du réfrigérateur et laissez-le à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant la reconstitution, mais pas plus de 24 heures.
- Après avoir ajouté le solvant, **agitez modérément le flacon** pendant au moins 30 secondes **jusqu'à la formation d'une suspension uniforme**.

Sont inclus dans le kit d'injection :

a) un flacon contenant la poudre,
b) une seringue préremplie contenant le solvant,
c) un adaptateur pour flacon pour la reconstitution du médicament,
d) une aiguille à injection sécurisée (20G x 1,5").

Suivez scrupuleusement les instructions ci-dessous pour reconstituer correctement Signifor poudre et solvant pour suspension injectable, avant de procéder à l'injection intramusculaire profonde.

La suspension de Signifor doit être préparée juste avant son administration.

Signifor doit être administré par un professionnel de santé expérimenté.

Pour préparer Signifor afin de procéder à l'injection intramusculaire profonde, veuillez suivre les instructions suivantes :

1. Retirez le kit d'injection de Signifor du réfrigérateur. **Attention : il est essentiel que le kit d'injection soit amené à température ambiante avant de commencer le processus de reconstitution. Laissez le kit à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant la reconstitution, mais pas plus de 24 heures.** Si le kit d'injection n'est pas utilisé dans les 24 heures, il peut être remis au réfrigérateur.
2. Retirez le capuchon en plastique du flacon et nettoyez le bouchon en caoutchouc de ce dernier avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Enlevez l'opercule de l'emballage contenant l'adaptateur pour flacon, mais ne retirez pas l'adaptateur de son emballage.
4. En tenant l'adaptateur par l'emballage, placez l'adaptateur pour flacon sur le haut du flacon et enfoncez-le au maximum jusqu'à ce qu'il se mette en place et qu'un « clic » se fasse entendre.
5. Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon en le soulevant bien droit.
6. Retirez le capuchon de la seringue préremplie de solvant et **vissez** la seringue sur l'adaptateur pour flacon.
7. Poussez lentement le piston à fond pour transférer la totalité du solvant dans le flacon.
8. **Attention :** maintenez le piston enfoncé et agitez le flacon **modérément pendant au moins 30 secondes** jusqu'à ce que la poudre soit complètement mise en suspension. **Agiter de nouveau modérément pendant 30 secondes si la poudre n'est pas complètement mise en suspension.**
9. Retournez la seringue et le flacon, tirez **lentement** sur le piston et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue.
10. Dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon.
11. Vissez l'aiguille à injection sécurisée sur la seringue.
12. Enlevez l'embout protecteur de l'aiguille en tirant bien droit. Pour éviter la sédimentation, vous pouvez agiter doucement la seringue afin de conserver une suspension uniforme. Tapotez doucement la seringue pour éliminer les bulles d'air éventuellement présentes et expulsez-les de la seringue. La suspension reconstituée de Signifor est maintenant prête pour une administration **immédiate**.
13. Signifor doit être administré par injection intramusculaire profonde uniquement. Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Insérez entièrement l'aiguille dans le muscle fessier gauche ou droit à un angle de 90 degrés. Tirez doucement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint (changez de site d'injection si un vaisseau sanguin a été atteint). Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Retirez l'aiguille du site d'injection et activez le dispositif de sécurité.
14. Activez le dispositif de sécurité pour recouvrir l'aiguille de l'une des deux manières suivantes :
    - soit en appuyant la partie articulée du dispositif de sécurité contre une surface dure,
    - soit en poussant la charnière vers l'avant avec votre doigt.

    Un « clic » sonore confirme le verrouillage du dispositif. Jetez immédiatement la seringue dans un récipient pour déchets piquants, coupants ou tranchants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et nutrition ou médecine interne.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/12/753/018 ; CIP 3400930117392 (2017) 1 fl à 10 mg.
EU /1/12/753/013 ; CIP 3400930001417 (2015, RCP rév 18.09.17) 1 fl à 20 mg.
EU /1/12/753/019 ; CIP 3400930117408 (2017) 1 fl à 30 mg.
EU /1/12/753/014 ; CIP 3400930001424 (2015, RCP rév 18.09.17) 1 fl à 40 mg.
EU /1/12/753/016 ; CIP 3400930001431 (2015, RCP rév 18.09.17) 1 fl à 60 mg.

Prix : 3027,28 € (1 flacon à 20 mg).
3027,28 € (1 flacon à 40 mg).
3027,28 € (1 flacon à 60 mg).

Flacons de 20 mg, 40 mg et 60 mg :
Remb Séc soc à 30 % et agréé Collect dans le traitement de l'acromégalie.
Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « maladie de Cushing » à la date du 11.10.17 (demandes à l'étude).

Flacons de 10 mg et 30 mg : Non remb Séc soc et non agréé Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (http://www.ema.europa.eu/).

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Représentant local :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SIKLOS®

hydroxycarbamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond, gravé « 100 » sur une face ; blanc) : Flacon de 60, avec une fermeture de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé sécable à 1000 mg (de forme oblongue, marqué par trois entailles sur chaque face, peut être divisé en quatre parties égales ; blanc) : Flacon de 30, avec une fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION

	p cp
Hydroxycarbamide (DCI)	100 mg
ou	1000 mg

Excipients (communs) : stéaryl fumarate de sodium, cellulose microcristalline silicifiée, méthacrylate de butyle copolymère basique.

DC INDICATIONS

Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Siklos doit être instauré par un médecin ayant une bonne expérience de la prise en charge de la drépanocytose.

POSOLOGIE :

Adulte, adolescent et enfant de plus de 2 ans :

La posologie doit être basée sur le poids corporel du patient.

La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg par jour et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour.

La dose de Siklos doit être maintenue aussi longtemps que le patient présente une réponse, clinique ou hématologique, au traitement (par exemple, augmentation de l'hémoglobine F [HbF], du volume globulaire moyen [VGM], de la numération des neutrophiles).

En cas de non-réponse (réapparition des crises ou absence de diminution de la fréquence des crises), la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 2,5 à 5 mg/kg par jour en utilisant la formulation la mieux adaptée.

Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg par jour peut être justifiée sous étroite surveillance hématologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si un patient ne présente toujours pas de réponse lorsqu'il est traité à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg/jour) pendant trois à six mois, un arrêt définitif du traitement par Siklos peut être envisagé.

Si les numérations globulaires atteignent des valeurs traduisant un effet toxique, le traitement par Siklos doit être temporairement arrêté jusqu'à la normalisation des numérations sanguines. Une normalisation hématologique apparaît habituellement en deux semaines. Le traitement peut alors être repris à dose réduite. La dose de Siklos peut ensuite être à nouveau augmentée sous étroite surveillance hématologique. Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être retenté plus de deux fois.

Une toxicité peut se caractériser par les résultats suivants aux analyses sanguines : neutrophiles < 2000/mm³, plaquettes < 80 000/mm³, hémoglobine < 4,5 g/dl, réticulocytes < 80 000/mm³ si la concentration en hémoglobine est < 9 g/dl.

Il existe des données sur le traitement continu à long terme par hydroxycarbamide chez des enfants et des adolescents atteints de drépanocytose ; la durée du suivi était de 12 ans chez les enfants et les adolescents, et de plus de 13 ans chez l'adulte. Actuellement, on ignore pendant combien de temps il faut traiter les patients par Siklos. La durée du traitement est sous la responsabilité du médecin traitant et doit reposer sur l'état clinique et hématologique de chaque patient.

Populations spéciales :

Enfant de moins de 2 ans :

Des schémas posologiques n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 2 ans en raison de la rareté des données à long terme sur le traitement par hydroxycarbamide ; le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.

Insuffisance rénale :

Comme l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, une réduction de la dose de Siklos doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine ⩽ 60 ml/min, la dose initiale de Siklos doit être diminuée de 50 %. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients. Siklos ne doit pas être administré chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.

Insuffisance hépatique :

Il n'existe aucune donnée justifiant le recours à des ajustements posologiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance hématologique est néanmoins conseillée chez ces patients. Pour des raisons de sécurité, Siklos est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

- Siklos 100 mg comprimés pelliculés : en fonction de la dose individuelle, le comprimé doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avant le petit déjeuner, avec un verre d'eau ou une très petite quantité d'aliments.
- Siklos 1000 mg comprimés pelliculés sécables : en fonction de la dose individuelle, le comprimé entier ou la moitié ou le quart de comprimé doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avant le petit déjeuner, avec un verre d'eau ou une très petite quantité d'aliments.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, il est possible de les désagréger **immédiatement avant leur prise,** dans une petite cuillère contenant un peu d'eau. On pourra y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture pour masquer une éventuelle amertume.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du médicament.
- Insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Signes toxiques de myélosuppression décrits dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par Siklos nécessite une étroite surveillance clinique. L'état hématologique du patient ainsi que les fonctions rénale et hépatique doivent être évalués avant le traitement et régulièrement pendant le traitement. Pendant le traitement par Siklos, les numérations sanguines doivent être réalisées toutes les deux semaines au début du traitement (par exemple pendant les deux premiers mois) et en cas de dose quotidienne d'hydroxycarbamide allant jusqu'à 35 mg/kg de poids corporel. Les patients stables aux plus faibles doses doivent être surveillés tous les 2 mois.

Le traitement par Siklos doit être arrêté en cas d'effet myélosuppressif marqué. Une neutropénie est généralement la première et la plus fréquente de ces manifestations hématologiques. Une thrombopénie et une anémie sont moins fréquentes et sont rarement observées en l'absence de neutropénie antérieure. La récupération de la myélosuppression est habituellement rapide en cas d'interruption du traitement. Le traitement par Siklos peut ensuite être réintroduit à une dose plus faible (cf Posologie/Mode d'administration).

Siklos doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration).

Aucune donnée n'étant disponible, Siklos doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients présentant des ulcères de jambe, Siklos doit être utilisé avec prudence. Les ulcères de jambe sont une complication fréquente de la drépanocytose, mais ont également été rapportés chez les patients traités par hydroxycarbamide. Des vascularites cutanées toxiques, y compris ulcérations et gangrène d'origine vascularitique, sont apparues chez des patients atteints d'affections myéloprolifératives au cours de leur traitement par hydroxycarbamide. Ces vascularites toxiques ont été rapportées le plus souvent chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par interféron dans le passé ou actuellement traités par ce médicament. Comme des conséquences cliniques potentiellement sévères des ulcères ayant pour origine une vascularite cutanée ont été rapportées chez les patients atteints d'une affection myéloproliférative, le traitement par hydroxycarbamide doit être arrêté et/ou sa dose réduite si des ulcères secondaires à une vascularite cutanée se développent. Dans de rares cas, les ulcères sont dus à une vascularite leucocytoclastique.

Un suivi continu de la croissance des enfants et des adolescents traités est recommandé.

L'hydroxycarbamide entraîne une macrocytose, qui peut masquer le développement fortuit d'un déficit en acide folique et en vitamine B_{12}. Une administration prophylactique d'acide folique est recommandée.

L'hydroxycarbamide est incontestablement génotoxique sur une large gamme de systèmes testés.

L'hydroxycarbamide est supposé être carcinogène pour les différentes espèces. Une leucémie secondaire a été rapportée chez les patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme pour des affections myéloprolifératives. On ignore si cet effet leucémogène est secondaire à l'hydroxycarbamide ou associé à la maladie du patient. Un cancer de la peau a également été rapporté chez les patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme.

Les patients et/ou les parents ou la personne légalement responsable doivent être capables de suivre les instructions relatives à l'administration de ce médicament, à la surveillance et aux soins.

DC INTERACTIONS

- Aucune étude d'interaction particulière n'a été réalisée avec l'hydroxycarbamide.
- Une hépatotoxicité et une pancréatite potentiellement fatales ainsi qu'une neuropathie périphérique sévère ont été rapportées chez des patients infectés par le virus VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide en association avec des antirétroviraux, en particulier la didanosine associée à la stavudine. Les patients traités par hydroxycarbamide en association avec la didanosine, la stavudine et de l'indinavir ont présenté une diminution médiane des cellules CD4 d'environ 100/mm^3.
- L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec d'autres médicaments myélosuppresseurs ou une radiothérapie peut majorer la dépression médullaire, les troubles gastro-intestinaux ou une mucite. Un érythème secondaire à une radiothérapie peut être aggravé par l'hydroxycarbamide.
- L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal et/ou augmenter la réaction indésirable au virus vaccinal car les mécanismes de défense normaux peuvent être supprimés par le traitement par hydroxycarbamide. Une vaccination avec un vaccin vivant chez un patient traité par hydroxycarbamide peut entraîner des infections sévères. En général, la réponse vaccinale du patient en termes d'anticorps développés peut être diminuée. Le traitement par Siklos et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'il est déconseillé d'être enceinte pendant le traitement par hydroxycarbamide et qu'il faut prévenir immédiatement le médecin traitant en cas de survenue d'une grossesse.

L'utilisation d'une contraception efficace est fortement recommandée.

Les patients hommes et femmes traités par hydroxycarbamide souhaitant avoir un enfant doivent, dans la mesure du possible, arrêter le traitement 3 à 6 mois avant la grossesse. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque du traitement par hydroxycarbamide par rapport au passage à un programme de transfusions sanguines.

GROSSESSE :

Dans une analyse rétrospective portant sur une cohorte de 123 patients adultes traités par hydroxycarbamide, vingt-trois grossesses ont été rapportées chez 15 femmes traitées par hydroxycarbamide et chez les partenaires de 3 hommes traités par hydroxycarbamide. La plupart (61 %) avaient des résultats normaux par rapport au terme de la grossesse et une naissance normale. Dans les autres cas où l'évolution était connue, la grossesse avait été interrompue soit dans le cadre d'une IVG soit sur avis médical. L'utilisation de l'hydroxycarbamide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet délétère de l'hydroxycarbamide sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (cf Sécurité préclinique). Les patientes traitées par hydroxycarbamide doivent être informées des risques théoriques pour le fœtus.

En raison du nombre limité d'informations disponibles, en cas d'exposition à l'hydroxycarbamide d'une femme enceinte traitée, ou d'une femme enceinte dont le partenaire est traité par hydroxycarbamide, il convient d'envisager un suivi minutieux incluant des examens cliniques, biologiques et échographiques appropriés.

ALLAITEMENT :

L'hydroxycarbamide est excrété dans le lait humain. En raison du risque de réactions indésirables sévères pour le nourrisson, l'allaitement doit être arrêté pendant la prise de Siklos.

FERTILITÉ :

La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement.

Des cas très fréquents d'oligospermie et d'azoospermie réversibles ont été observés chez l'homme, même si ces anomalies peuvent être également liées à la maladie sous-jacente. Une altération de la fertilité a été observée chez les rats mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Siklos a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines s'ils ressentent des vertiges lorsqu'ils prennent Siklos.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de l'hydroxycarbamide a été évaluée lors d'études rétrospectives à partir d'une cohorte de 123 adultes durant 13 ans et d'une cohorte de 352 adolescents et enfants âgés de plus de 2 ans avec un suivi allant jusqu'à 12 ans.

La réaction indésirable la plus fréquente est une myélosuppression s'accompagnant d'une neutropénie comme manifestation la plus courante. La myélosuppression est un effet toxique dose-limitant de l'hydroxycarbamide. Lorsque la dose maximale tolérée n'est pas atteinte, une myélotoxicité transitoire apparaît chez moins de 10 % des patients, alors qu'à la dose maximale tolérée plus de 50 % des patients peuvent présenter une myélosuppression réversible. Ces réactions indésirables attendues sont basées sur la pharmacologie de l'hydroxycarbamide. Un ajustement posologique progressif peut permettre de diminuer ces effets (cf Posologie/Mode d'administration).

Les données cliniques obtenues chez les patients atteints de drépanocytose n'ont pas révélé de réactions indésirables de l'hydroxycarbamide sur les fonctions hépatique et rénale.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous en fonction du système organique atteint et de la fréquence absolue. Les fréquences sont définies en termes de très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Infection à parvovirus B 19
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Fréquence indéterminée	Leucémie et cancers de la peau chez les patients âgés
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Myélosuppression[(a)], y compris neutropénie (< 2 x 10^9/L), réticulopénie (< 80 x 10^9/L), macrocytose[(b)]
Fréquent	Thrombopénie (< 80 x 10^9/L), anémie (hémoglobine < 4,5 g/dl)[(c)]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hémorragies
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Fréquence indéterminée	Troubles gastro-intestinaux, vomissements, ulcère gastro-intestinal, hypomagnésémie sévère
Affections hépatobiliaires	
Rare	Élévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale
Peu fréquent	Érythème, mélanonychie, alopécie
Rare	Ulcères de jambe
Fréquence indéterminée	Sécheresse cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Oligospermie, azoospermie[(d)]
Fréquence indéterminée	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fièvre
Investigations	
Fréquence indéterminée	Prise de poids[(e)]

a) Une normalisation hématologique apparaît habituellement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'hydroxycarbamide.

b) La macrocytose provoquée par l'hydroxycarbamide ne dépend pas de la vitamine B_{12} ou de l'acide folique.

c) Principalement due à une infection par parvovirus ou à une séquestration splénique.

d) L'oligospermie et l'azoospermie sont en général réversibles, mais doivent être prises en compte en cas de désir de paternité (cf Sécurité préclinique). Ces affections sont également associées à la maladie sous-jacente.

e) Qui peuvent être un effet de l'amélioration de l'état général.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une toxicité aiguë mucocutanée a été rapportée chez les patients traités par hydroxycarbamide à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique. Des douleurs, un érythème violacé, un œdème des paumes et des plantes de pied suivi d'une desquamation des mains et des pieds, une hyperpigmentation généralisée sévère de la peau et une stomatite ont été observés.

Chez les patients atteints de drépanocytose, une neutropénie a été rapportée dans des cas isolés de surdosage en hydroxycarbamide (1,43 fois et 8,57 fois la dose maximale recommandée de 35 mg/kg/jour). Il est recommandé de surveiller les numérations sanguines pendant plusieurs semaines après le surdosage car la récupération peut être retardée.

Le traitement du surdosage repose sur un lavage de l'estomac suivi d'un traitement symptomatique et d'un contrôle de la fonction médullaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, autres antinéoplasiques (code ATC : L01XX05).

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action spécifique de l'hydroxycarbamide n'est pas parfaitement compris. Un des mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide est l'augmentation des concentrations d'hémoglobine fœtale (HbF) chez les patients atteints de drépanocytose. L'hémoglobine fœtale (HbF) interfère avec la polymérisation de l'HbS et empêche ainsi la falciformation du globule rouge. Dans toutes les études cliniques, il existait, après traitement par hydroxycarbamide, une augmentation significative de l'HbF par rapport à la valeur initiale.

Il a récemment été montré que l'hydroxycarbamide s'accompagnait de la formation d'oxyde nitrique. Ceci suggère que l'oxyde nitrique stimule la production de guanosine monophosphatase cyclique (GMPc) qui active alors une protéine kinase et augmente la production d'HbF. Parmi les autres effets pharmacologiques de l'hydroxycarbamide susceptibles de contribuer à ses effets bénéfiques dans la drépanocytose, on compte la diminution des neutrophiles, l'augmentation de la teneur en eau des hématies, l'augmentation de la déformabilité des drépanocytes et l'altération de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium.

En outre, l'hydroxycarbamide entraîne une inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN en agissant en tant qu'inhibiteur de la ribonucléotide réductase, sans interférer avec la synthèse de l'acide ribonucléique ou celle des protéines.

Effets pharmacodynamiques :

Comparativement à la corrélation inconstante entre la réduction de la fréquence des crises et l'augmentation de l'HbF, l'effet cytoréducteur de l'hydroxycarbamide, en particulier la diminution des neutrophiles, représentait le facteur ayant la plus forte corrélation avec la réduction de la fréquence des crises.

Efficacité et sécurité cliniques :

Dans presque toutes les études cliniques portant sur la drépanocytose, l'hydroxycarbamide a réduit de 66 à 80 % la fréquence des épisodes vaso-occlusifs chez l'enfant et l'adulte. La même diminution a été observée pour le nombre d'admissions à l'hôpital et le nombre de jours d'hospitalisation dans les groupes traités. La fréquence annuelle des syndromes thoraciques aigus a également été réduite de 25 à 33 % sous hydroxycarbamide dans plusieurs études. Dans la drépanocytose, le syndrome thoracique aigu est une complication fréquente qui menace le pronostic vital et qui se caractérise par une douleur thoracique ou une fièvre ou une dyspnée qui s'accompagne d'un infiltrat récent sur les radiographies du thorax.

Un bénéfice clinique prolongé a été démontré chez les patients restant sous traitement par hydroxycarbamide pendant une durée allant jusqu'à 8 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale à une dose de 20 mg/kg, l'hydroxycarbamide est rapidement absorbé et atteint des pics de concentration plasmatiques de 30 mg/L environ respectivement après 0,75 h et 1,2 h chez les enfants et les adultes atteints de drépanocytose. L'exposition totale jusqu'à 24 h après l'administration est de 124 mg x h/L chez les enfants et les adolescents et de 135 mg x h/L chez les adultes. La biodisponibilité orale de l'hydroxycarbamide est quasi complète d'après des analyses effectuées dans des indications autres que la drépanocytose.

Distribution :

L'hydroxycarbamide se distribue rapidement dans l'organisme humain, passe dans le liquide céphalorachidien, apparaît dans le liquide péritonéal et les ascites et se concentre dans les leucocytes et les hématies. Le volume de distribution estimé de l'hydroxycarbamide se rapproche du volume du compartiment hydrique corporel total. Le volume de distribution à l'état d'équilibre, après ajustement en fonction de la biodisponibilité, est de 0,57 L/kg chez les patients atteints de drépanocytose (soit approximativement 72 L chez l'enfant et 90 L chez l'adulte). L'importance de la liaison de l'hydroxycarbamide aux protéines est inconnue.

Biotransformation :

Les voies de biotransformation ainsi que les métabolites ne sont pas totalement identifiés. L'urée représente un métabolite de l'hydroxycarbamide. L'hydroxycarbamide à 30, 100 et 300 µM n'est pas métabolisé in vitro par le cytochrome P_{450}s des microsomes hépatiques humains. Aux concentrations comprises entre 10 et 300 µM, l'hydroxycarbamide ne stimule pas l'activité ATPase in vitro de la glycoprotéine P recombinante humaine (GPP), ce qui indique que l'hydroxycarbamide n'est pas un substrat de la GPP.

Aucune interaction n'est donc attendue en cas d'administration concomitante avec des substances qui sont des substrats des cytochromes P_{450} ou de la glycoprotéine P.

Élimination :

Une étude de l'administration répétée menée chez des adultes atteints de drépanocytose a permis de détecter environ 60 % de la dose d'hydroxycarbamide dans les urines à l'état d'équilibre. Chez l'adulte, la clairance totale ajustée en fonction de la biodisponibilité était de

9,89 L/h (0,16 L/h/kg), dont respectivement 5,64 et 4,25 L/h pour la clairance rénale et non rénale. Chez l'enfant, la valeur correspondante de la clairance était de 7,25 L/h (0,20 L/h/kg) avec des valeurs égales à 2,91 et 4,34 L/h pour les voies rénale et non rénale.

Chez les adultes atteints de drépanocytose, l'excrétion urinaire moyenne cumulée de l'hydroxycarbamide représentait, après 8 heures, 62 % de la dose administrée et était supérieure à celle de patients atteints de cancer (35 à 40 %). Chez les patients atteints de drépanocytose, l'hydroxycarbamide avait une demi-vie d'élimination d'environ six à sept heures, ce qui est supérieure aux demi-vies rapportées dans d'autres indications.

Patients âgés, sexe et race :
Aucune information n'est disponible sur les différences pharmacocinétiques dues à l'âge (sauf pour les enfants), le sexe et la race.

Patients pédiatriques :
Chez les patients pédiatriques et adultes atteints de drépanocytose, l'exposition systémique à l'hydroxycarbamide à l'état d'équilibre était similaire d'après les moyennes des aires sous la courbe temps-concentration. Les concentrations plasmatiques maximales et le volume de distribution apparent en fonction du poids corporel étaient comparables entre les groupes d'âge différent. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale et le pourcentage de la dose excrétée dans les urines étaient augmentés chez les enfants par rapport aux adultes. Chez les enfants, la demi-vie était légèrement plus longue et la clairance totale en fonction du poids corporel légèrement plus élevée que chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :
Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination, il faut envisager une diminution de la dose de Siklos chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une étude ouverte portant sur une administration unique d'hydroxycarbamide chez des patients adultes atteints de drépanocytose (Yan JH et al, 2005) a évalué l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'hydroxycarbamide. Des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ClCr > 80 ml/min), une insuffisance rénale légère (ClCr 60 - 80 ml/min), modérée (ClCr 30 - < 60 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min) ont reçu une administration unique d'hydroxycarbamide, à une dose de 15 mg/kg de poids corporel en utilisant des gélules de 200 mg, 300 mg ou 400 mg. Chez les patients ayant une ClCr < 60 ml/min ou ceux présentant une néphropathie au stade terminal, l'exposition moyenne à l'hydroxycarbamide était supérieure de 64 % environ à celle des patients présentant une fonction rénale normale. Une étude plus approfondie a montré que les patients présentant une ClCr < 60 ml/min avaient une surface sous la courbe supérieure d'environ 51 % à celle des patients ayant une ClCr ⩾ 60 ml/min. Ceci suggère qu'une réduction de 50 % de la dose d'hydroxycarbamide peut se révéler appropriée chez les patients ayant une ClCr ⩽ 60 ml/min. Une hémodialyse a réduit de 33 % l'exposition à l'hydroxycarbamide (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Une étroite surveillance des paramètres hématologiques est recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique :
Il n'existe aucune donnée justifiant des recommandations spécifiques d'ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, pour des raisons de sécurité, Siklos est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Une étroite surveillance des paramètres hématologiques est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité préclinique, les effets le plus fréquemment constatés étaient une dépression médullaire, une atrophie lymphoïde et des lésions dégénératives de l'épithélium du côlon et de l'intestin grêle. Des effets cardiovasculaires et des anomalies hématologiques ont été observés chez certaines espèces. Chez le rat, il est également apparu une atrophie testiculaire accompagnée d'une diminution de la spermatogenèse alors qu'une azoospermie réversible a été notée chez le chien.

L'hydroxycarbamide est incontestablement génotoxique sur une large gamme de systèmes testés. Même si des études classiques à long terme destinées à évaluer le potentiel carcinogène de l'hydroxycarbamide n'ont pas été réalisées, l'hydroxycarbamide est supposé être carcinogène pour les différentes espèces.

L'hydroxycarbamide traverse la barrière placentaire et s'est révélé avoir un puissant effet tératogène et embryotoxique dans une grande variété de modèles animaux à des doses inférieures ou égales à la dose thérapeutique humaine. La tératogénicité se caractérisait par une ossification partielle des os crâniens, une absence d'orbites, une hydrocéphalie, un « bipartite sternebrae » (spina bifida), une absence de vertèbres lombaires. L'embryotoxicité se caractérisait par une diminution de la viabilité fœtale, une réduction de la taille de la portée vivante et un retard de développement.

L'hydroxycarbamide administré à des rats mâles à une dose de 60 mg/kg de poids corporel par jour (environ le double de la dose maximale recommandée chez l'homme) a entraîné une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse et une réduction significative de leur pouvoir de fécondation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Siklos 1000 mg comprimés pelliculés sécables :
Les fractions de comprimés non utilisées doivent être replacées dans le flacon et utilisées dans les 3 mois qui suivent.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Siklos est un médicament qui doit être manipulé avec prudence. Les personnes ne prenant pas Siklos, et en particulier les femmes enceintes, doivent éviter tout contact avec l'hydroxycarbamide. Toute personne manipulant Siklos doit se laver les mains avant et après avoir manipulé les comprimés.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Siklos 1000 mg comprimés pelliculés sécables :
Si la dose prescrite nécessite de fractionner le comprimé en deux ou en quatre, ceci doit se faire à l'écart de tout aliment. La poudre éventuellement libérée au cours du fractionnement du comprimé doit être essuyée à l'aide d'une lingette jetable à usage unique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/07/397/002 ; CIP 3400941580574 (2007, RCP rév 24.04.17) 100 mg.
EU /1/07/397/001 ; CIP 3400938101942 (2007, RCP rév 24.04.17) 1000 mg.
Prix : 83,61 € (60 comprimés à 100 mg).
399,29 € (30 comprimés à 1000 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ADDMEDICA
37, rue de Caumartin. 75009 Paris
Tél : 01 72 69 01 86. Fax : 01 73 72 94 13
E-mail : question@addmedica.com

SILODYX ®
silodosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 4 mg (opaque ; jaune) *et à 8 mg* (opaque ; blanche) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Silodosine (DCI)	4 mg
ou	8 mg

Excipients (communs) : amidon prégélatinisé (maïs), mannitol E 421, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171 ; oxyde de fer jaune E 172 (gél 4 mg). *Calibrage :* n° 3 (gél 4 mg) ; n° 0 (gél 8 mg).

DC INDICATIONS

Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 1 gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est de 1 gélule de Silodyx 4 mg chaque jour (voir ci-dessous).
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Clcr ⩾ 50 et ⩽ 80 ml/min).
La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clcr ⩾ 30 et < 50 ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodyx dans la population pédiatrique dans l'indication.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) :
Des cas de SIHP (une variante du syndrome de la pupille étroite) ont été observés au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients suivant ou ayant précédemment suivi un traitement par α1-bloquants. Il peut en résulter des difficultés techniques supplémentaires pendant l'intervention.
L'instauration d'un traitement par la silodosine n'est pas recommandée chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale de la cataracte est programmée. Il est recommandé d'interrompre le traitement par α1-bloquant 1 à 2 semaines avant toute intervention chirurgicale de la cataracte, mais les bénéfices et la durée de l'arrêt du traitement avant intervention chirurgicale de la cataracte n'ont pas encore été établis.
Lors de l'évaluation préopératoire, le chirurgien ophtalmologiste et son équipe doivent vérifier si le patient qui va être opéré de la cataracte est ou a été traité par la silodosine, afin de s'assurer que les mesures appropriées pourront être mises en œuvre pour la prise en charge d'un SIHP pendant l'intervention.
Hypotension orthostatique :
L'incidence de l'hypotension orthostatique liée à la silodosine est très faible. Cependant, une baisse de la pression artérielle peut survenir chez certains patients et, dans de rares cas, entraîner une syncope. Dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (tels que des vertiges posturaux), le patient doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à disparition des symptômes. Chez les patients atteints d'hypotension orthostatique, le traitement par la silodosine n'est pas recommandé.
Insuffisance rénale :
L'utilisation de la silodosine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune donnée n'étant disponible, l'utilisation de la silodosine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Cancer de la prostate :
Une HBP et un cancer de la prostate pouvant se manifester par des symptômes identiques et pouvant coexister, les patients chez lesquels une HBP est suspectée doivent être examinés avant de débuter un traitement par la silodosine afin d'exclure la présence d'un cancer de la prostate. Un toucher rectal et, si nécessaire, un dosage du PSA devront être effectués avant le traitement puis à intervalles réguliers.
Fertilité :
Le traitement par la silodosine entraîne une réduction du volume de l'éjaculat, ce qui peut affecter temporairement la fertilité masculine. Cet effet disparaît après l'arrêt du traitement par la silodosine (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La silodosine subit un métabolisme intensif, principalement par l'intermédiaire du CYP3A4, de l'alcool déshydrogénase et de l'UGT2B7. La silodosine est également un substrat de la P-glycoprotéine. Les substances ayant un effet inhibiteur (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir ou la ciclosporine) ou inducteur (comme la rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne) sur ces enzymes et protéines de transport peuvent affecter les concentrations plasmatiques de la silodosine et de ses métabolites actifs.
Alphabloquants :
On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant la sécurité d'utilisation de la silodosine en association avec d'autres antagonistes des récepteurs adrénergiques α. En conséquence, l'utilisation concomitante d'autres antagonistes des récepteurs adrénergiques α n'est pas recommandée.
Inhibiteurs du CYP3A4 :
Lors d'une étude d'interaction, une augmentation d'un facteur 3,7 des concentrations plasmatiques maximales de la silodosine et une augmentation d'un facteur 3,1 de l'exposition à la silodosine (c'est-à-dire de l'ASC) ont été observées après administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (kétoconazole 400 mg). L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir ou la ciclosporine) n'est pas recommandée. Lorsque la silodosine a été administrée en association avec un inhibiteur du CYP3A4 de puissance modérée tel que le diltiazem, une augmentation de 30 % environ de l'ASC de la silodosine a été observée, mais la Cmax et la demi-vie n'ont pas été affectées. Cette altération n'entraîne aucun retentissement clinique ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs de la PDE-5 :
Des interactions pharmacodynamiques minimes ont été observées entre la silodosine et les doses maximales de sildénafil ou de tadalafil. Lors d'une étude contrôlée *versus* placebo, conduite chez 24 sujets âgés de 45-78 ans recevant de la silodosine, l'administration concomitante de sildénafil 100 mg ou de tadalafil 20 mg n'a provoqué aucune baisse moyenne de la pression artérielle systolique ou diastolique, telle qu'évaluée par les tests orthostatiques (position debout *versus* décubitus dorsal), qui soit cliniquement significative. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, les baisses moyennes de pression artérielle observées à différents moments de mesure ont été de 5 à 15 mmHg (pour la pression artérielle systolique) et de 0 à 10 mmHg (pour la pression artérielle diastolique). Les tests orthostatiques positifs sont légèrement plus fréquents en cas d'administration concomitante ; cependant, aucun cas d'hypotension orthostatique symptomatique ou de vertige n'est apparu. Les patients prenant des inhibiteurs de la PDE-5 en association avec la silodosine doivent être surveillés afin de détecter tout effet indésirable.
Antihypertenseurs :
Lors des études cliniques, de nombreux patients suivaient également un traitement antihypertenseur (à base essentiellement d'agents agissant sur le système rénine-angiotensine, de bêtabloquants, d'inhibiteurs calciques et de diurétiques). Aucune augmentation de l'incidence de l'hypotension orthostatique n'a été constatée. L'instauration d'un traitement antihypertenseur concomitant se fera toutefois avec une prudence particulière et les patients devront être surveillés afin de détecter tout effet indésirable.
Digoxine :
Les taux à l'équilibre de la digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine, n'ont pas été affectés de façon significative par l'administration concomitante de silodosine 8 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Non applicable étant donné que la silodosine n'est destinée qu'aux patients de sexe masculin.
FERTILITÉ :
Lors des études cliniques, une émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation a été observée pendant le traitement par la silodosine (cf Effets indésirables), en raison des propriétés pharmacodynamiques de la silodosine. Avant de débuter le traitement, le patient doit être informé de cet effet potentiel pouvant affecter temporairement sa fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Silodyx a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le patient doit être informé du risque de survenue de symptômes liés à l'hypotension orthostatique (tels que des vertiges) et la prudence est recommandée avant de conduire une voiture ou d'utiliser une machine, jusqu'à ce que la réaction individuelle du patient à la silodosine ait été déterminée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an.
Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale postcommercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et œdème pharyngé(1)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse
Rare	Syncope, perte de conscience(1)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie(1)
Rare	Palpitations(1)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Peu fréquent	Hypotension(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale

Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Nausées, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Tests de fonction hépatique anormaux(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash cutané(1), prurit(1), urticaire(1), éruption d'origine médicamenteuse(1)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, émission réduite ou nulle de sperme
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

(1) Effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I-IV et les études non interventionnelles).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Hypotension orthostatique :

L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) :

Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La silodosine a été évaluée à des doses allant jusqu'à 48 mg par jour chez des sujets sains de sexe masculin. L'effet indésirable limitant la dose a été l'hypotension orthostatique. En cas d'ingestion récente, le vomissement forcé ou le lavage d'estomac peuvent être envisagés. Si le surdosage de silodosine entraîne une hypotension orthostatique, une assistance cardiovasculaire doit être mise en place. La silodosine étant fortement (96,6 %) liée aux protéines plasmatiques, la dialyse n'apporte aucun bénéfice significatif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments urologiques, alphabloquants (code ATC : G04CA04).

Mécanisme d'action :

La silodosine est fortement sélective vis-à-vis des récepteurs adrénergiques α_{1A} situés principalement dans la prostate humaine, au niveau de la base de la vessie, du col de la vessie, de la capsule prostatique et de l'urètre prostatique. Le blocage de ces récepteurs adrénergiques α_{1A} entraîne un relâchement des muscles lisses de ces tissus, ce qui réduit la résistance à l'évacuation hors de la vessie, sans affecter la contractilité du muscle lisse détrusor. Ceci permet d'atténuer à la fois les symptômes irritatifs dus au remplissage de la vessie et les symptômes obstructifs liés à la miction (troubles urinaires du bas appareil, TUBA) associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. La silodosine présente une affinité considérablement plus faible vis-à-vis des récepteurs adrénergiques α_{1B} situés principalement au niveau du système cardiovasculaire. Il a été montré *in vitro* que le ratio de liaison α_{1A} /α_{1B} de la silodosine est extrêmement élevé (162/1).

Efficacité et sécurité clinique :

Lors d'une étude clinique de phase II de recherche de dose, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite avec la silodosine 4 ou 8 mg une fois par jour, une amélioration plus importante du score AUA (American Urologic Association) a été observée sous silodosine 8 mg (– 6,8 ± 5,8 ; n = 90 ; p = 0,0018) et sous silodosine 4 mg (– 5,7 ± 5,5 ; n = 88 ; p = 0,0355) que sous placebo (– 4,0 ± 5,5 ; n = 83).

Plus de 800 patients présentant des symptômes modérés à sévères de HBP (International Prostate Symptom Score, IPSS, score initial ⩾ 13) ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour au cours de deux études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo conduites aux États-Unis et d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo et *versus* traitement actif conduite en Europe. Dans toutes ces études, les patients n'ayant pas répondu au placebo pendant le délai de latence de 4 semaines sous placebo ont été randomisés pour recevoir le traitement de l'étude. Dans toutes ces études, une réduction plus importante des symptômes irritatifs et obstructifs de l'HBP (liés, respectivement, à la rétention d'urine et à la difficulté à uriner) a été observée chez les patients traités par la silodosine par rapport aux patients sous placebo d'après l'évaluation effectuée après 12 semaines de traitement. Les données relevées au sein des populations en intention de traiter de chaque étude sont présentées ci-dessous :

	Étude US-1		Étude US-2	
	Silodosine	Placebo	Silodosine	Placebo
Nb de patients	233	228	233	229
	IPSS Score total			
Score initial (± écart type)	22 ± 5	21 ± 5	21 ± 5	21 ± 5
Évolution par rapport au score initial	– 6,5	– 3,6	– 6,3	– 3,4
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	– 2,8(1) (– 3,9 ; – 1,7)		– 2,9(1) (– 4,0 ; – 1,8)	
	IPSS Symptômes irritatifs			
Évolution par rapport au score initial	– 2,3	– 1,4	– 2,4	– 1,3
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	– 0,9(1) (– 1,4 ; – 0,4)		– 1,0(1) (– 1,5 ; – 0,6)	
	IPSS Symptômes obstructifs			
Évolution par rapport au score initial	– 4,2	– 2,2	– 3,9	– 2,1
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	– 1,9(1) (– 2,6 ; – 1,2)		– 1,8(1) (– 2,5 ; – 1,1)	

	Étude Europe		
	Silodosine	Tamsulosine	Placebo
Nb de patients	371	376	185
	IPSS Score total		
Score initial (± écart type)	19 ± 4	19 ± 4	19 ± 4
Évolution par rapport au score initial	– 7,0	– 6,7	– 4,7
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	– 2,3(1) (– 3,2 ; – 1,4)	– 2,0(1) (– 2,9 ; – 1,1)	
	IPSS Symptômes irritatifs		
Évolution par rapport au score initial	– 2,5	– 2,4	– 1,8
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	– 0,7(2) (– 1,1 ; – 0,2)	– 0,6(2) (– 1,1 ; – 0,2)	
	IPSS Symptômes obstructifs		
Évolution par rapport au score initial	– 4,5	– 4,2	– 2,9
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	– 1,7(1) (– 2,2 ; – 1,1)	– 1,4(1) (– 2,0 ; – 0,8)	

(1) p < 0,001 par rapport au placebo.

(2) p = 0,002 par rapport au placebo.

Lors de l'étude clinique européenne, contrôlée *versus* un traitement actif, la non-infériorité de la silodosine 8 mg une fois par jour comparativement à la tamsulosine 0,4 mg une fois par jour a été démontrée : la différence moyenne ajustée (IC à 95 %) entre les traitements pour le score IPSS total dans la population per protocol a été de 0,4 (– 0,4 à 1,1). Le taux de réponse (c'est-à-dire amélioration d'au moins 25 % du score IPSS total) a été significativement plus élevé dans les groupes silodosine (68 %) ou tamsulosine (65 %) que dans le groupe placebo (53 %).

Lors de la phase d'extension à long terme, en ouvert, de ces études contrôlées, les patients ont reçu la silodosine pendant une durée allant jusqu'à 1 an et l'amélioration des symptômes induite par la silodosine en semaine 12 du traitement s'est maintenue pendant la période de 1 an.

Dans un essai clinique de phase IV réalisé en Europe, 77,1 % de la cohorte de patients, dont le score total IPSS moyen était de 18,9 points à l'inclusion, étaient répondeurs à la silodosine (soit une amélioration du score IPSS d'au moins 25 % par rapport à l'inclusion). Environ la moitié de ces patients a rapporté une amélioration des symptômes les plus gênants décrits à l'inclusion (nycturie, fréquence des mictions, diminution du jet urinaire, urgenturie, goutte terminale et vidange incomplète), selon les données du questionnaire ICS.

Aucune baisse significative de la pression artérielle en décubitus dorsal n'a été observée dans aucune des études cliniques conduites avec la silodosine.

La silodosine 8 mg et 24 mg une fois par jour n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur l'électrocardiogramme comparé au placebo.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Silodyx dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une HBP (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de la silodosine et de ses principaux métabolites ont été évaluées chez des sujets adultes de sexe masculin atteints ou non de HBP après administrations uniques et répétées de doses comprises entre 0,1 mg et 48 mg par jour. Le profil pharmacocinétique de la silodosine est linéaire sur l'ensemble de cet intervalle de doses. L'exposition au principal métabolite dans le plasma, la silodosine glucuronide (KMD-3213G), est, à l'équilibre, environ 3 fois supérieure à celle de la substance mère. La silodosine et son conjugué glucuronide atteignent l'équilibre respectivement au bout de 3 et 5 jours de traitement.

Absorption :

L'absorption de la silodosine administrée par voie orale est bonne et proportionnelle à la dose. La biodisponibilité absolue du produit est d'environ 32 %.

Une étude *in vitro* sur des cellules Caco-2 a montré que la silodosine est un substrat de la P-glycoprotéine.

Les aliments réduisent la Cmax d'environ 30 %, augmentent le Tmax d'environ 1 heure et ont peu d'effet sur l'ASC.

Chez les sujets sains de sexe masculin dans la tranche d'âge cible (n = 16, âge moyen 55 ans ± 8), après administration de 8 mg par voie orale une fois par jour immédiatement après le petit déjeuner, et ce, pendant 7 jours, les valeurs pharmacocinétiques suivantes ont été obtenues : Cmax 87 ng/ml ± 51 (écart type), Tmax 2,5 heures (intervalle 1,0-3,0), ASC 433 ng x h/ml ± 286.

Distribution :

La silodosine présente un volume de distribution de 0,81 l/kg et se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 96,6 %. Elle ne diffuse pas dans les cellules sanguines.

La silodosine glucuronide se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 91 %.

Biotransformation :

La silodosine subit un métabolisme intensif par glucuronidation (UGT2B7), par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase, et par oxydation, principalement par le CYP3A4. Le principal métabolite dans le plasma, le conjugué glucuronide de la silodosine (KMD-3213G), dont l'activité a été démontrée *in vitro*, présente une demi-vie prolongée (environ 24 heures) et atteint des concentrations plasmatiques environ quatre fois supérieures à celles de la silodosine.

Les données *in vitro* indiquent que la silodosine n'a pas de pouvoir inhibiteur ou inducteur sur les systèmes enzymatiques du cytochrome P_{450}.

Élimination :

Après administration orale de silodosine marquée au ^{14}C, environ 33,5 % de la radioactivité a été retrouvée au bout de 7 jours dans les urines et 54,9 % dans les selles. La clairance totale de la silodosine a été d'environ 0,28 l/h/kg. La silodosine est éliminée principalement sous forme de métabolites ; les quantités de médicament inchangé retrouvées dans les urines sont très faibles. Les demi-vies terminales de la substance mère et de son conjugué glucuronide sont respectivement de 11 heures et 18 heures environ.

Populations particulières :

- Sujets âgés : l'exposition à la silodosine et à ses principaux métabolites ne varie pas de façon significative avec l'âge, même chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- Population pédiatrique : la silodosine n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- Insuffisance hépatique :

  Lors d'une étude en administration unique, les propriétés pharmacocinétiques de la silodosine n'ont pas été modifiées chez neuf patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (scores de Child-Pugh de 7 à 9), comparé aux neuf volontaires sains. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence car les patients recrutés présentaient des valeurs biochimiques normales, suggérant que la fonction métabolique était normale, alors que du fait d'une ascite et de l'encéphalopathie hépatique, ils étaient classés comme atteints d'insuffisance hépatique modérée.

  Les caractéristiques pharmacocinétiques de la silodosine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées.
- Insuffisance rénale :

  Lors d'une étude en administration unique, l'exposition à la silodosine (non liée) chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (n = 8) et modérée (n = 8) a entraîné, en moyenne, une augmentation de la Cmax (d'un facteur 1,6) et de l'ASC (d'un facteur 1,7) comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (n = 8). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (n = 5), l'augmentation de l'exposition a été d'un facteur 2,2 pour la Cmax et 3,7 pour l'ASC. L'exposition aux principaux métabolites, la silodosine glucuronide et le KMD-3293, a également été augmentée.

  Lors d'une étude clinique de phase III, le contrôle des concentrations plasmatiques a montré qu'au total, les concentrations de silodosine au bout de 4 semaines de traitement étaient inchangées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (n = 70), comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (n = 155), alors qu'elles avaient doublé en moyenne chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n = 7).

  L'examen des données de sécurité chez les patients recrutés dans l'ensemble des études cliniques ne fait pas apparaître de risque supplémentaire (telle l'augmentation des vertiges ou de l'hypotension orthostatique) lié à une insuffisance rénale légère (n = 487) lors du traitement par la silodosine, comparé aux patients dont la fonction rénale est normale (n = 955). En conséquence, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. L'expérience étant limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n = 35), il est recommandé d'utiliser la dose initiale plus faible de 4 mg. L'administration de Silodyx chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, cancérogenèse, mutagénicité et tératogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets n'ont été observés chez l'animal (affectant la glande thyroïde chez les rongeurs) qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Chez les rats mâles, une baisse de la fertilité a été observée à partir d'expositions correspondant à environ deux fois l'exposition obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme. L'effet constaté a été réversible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/09/607/004 ; CIP 3400937490757 (2010, RCP rév 26.02.15) 4 mg.
EU /1/09/607/011 ; CIP 3400937493420 (2010, RCP rév 26.02.15) 8 mg.

Prix : 13,67 € (30 gélules à 4 mg).
13,67 € (30 gélules à 8 mg).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Recordati Ireland Ltd, Raheens East, Ringaskiddy Co, Cork, Irlande.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

SIMBRINZA ®

brinzolamide, brimonidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en suspension à 10 mg/ml + 2 mg/ml (uniforme, blanche à blanchâtre) : Flacon de 5 ml.

COMPOSITION	*p ml*
Brinzolamide (DCI)	10 mg
Brimonidine (DCI) tartrate	2 mg

(soit en brimonidine : 1,3 mg)

Excipients : chlorure de benzalkonium, propylène glycol, carbomère 974P, acide borique, mannitol, chlorure de sodium, tyloxapol, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,03 mg/ml).

pH 6,5 (environ).

DC INDICATIONS

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés :

La dose recommandée est de une goutte de Simbrinza dans l'œil (ou les yeux) atteint(s) deux fois par jour.

Insuffisance hépatique et/ou rénale :

Simbrinza n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique ; il doit donc être utilisé avec précaution dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Simbrinza n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ni chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Étant donné que le brinzolamide contenu dans Simbrinza et son métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, Simbrinza est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de Simbrinza chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Simbrinza n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Simbrinza ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 2 ans en raison de problèmes de tolérance (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie oculaire.

Les patients doivent être informés de la nécessité de bien agiter le flacon avant utilisation.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gout-

tes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Les patients doivent être informés de la nécessité de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

Simbrinza peut être utilisé avec d'autres médicaments topiques ophtalmiques pour réduire la pression intra-oculaire. En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicaments doivent être espacées d'au moins 5 minutes.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante, comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s), deux fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux sulfonamides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients traités par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (cf Interactions).
- Patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par ex antidépresseurs tricycliques et miansérine) (cf Interactions).
- Patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients ayant une acidose hyperchlorémique.
- Nouveau-nés et nourrissons de moins de 2 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament ne doit pas être injecté. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas avaler Simbrinza.

Effets oculaires :

Simbrinza n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome à angle étroit ; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Le rôle éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée. Une surveillance attentive est recommandée chez les patients ayant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies cornéennes. Le port de lentilles de contact est possible lors de l'utilisation de Simbrinza, mais sous étroite surveillance (cf ci-dessous la section « Chlorure de benzalkonium »).

Le tartrate de brimonidine peut provoquer des réactions oculaires allergiques. En cas d'apparition de réactions allergiques, le traitement doit être arrêté. Des réactions d'hypersensibilité oculaire retardées ont été signalées avec le tartrate de brimonidine, certaines étant accompagnées d'une augmentation de la PIO.

Les effets potentiels après arrêt du traitement par Simbrinza n'ont pas été étudiés. Malgré l'absence d'étude sur la durée de la baisse de PIO avec Simbrinza, il est attendu que la réduction de PIO sous brinzolamide persiste jusqu'à 5 à 7 jours. La baisse de PIO sous brimonidine peut durer plus longtemps.

Effets systémiques :

Simbrinza contient un sulfamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide, qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux sulfonamides peuvent être observés après administration par voie locale. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu.

Troubles cardiaques :

Après administration de Simbrinza, de légères baisses de la pression artérielle ont été observées chez certains patients. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de médicaments, comme les antihypertenseurs et/ou les glucosides cardiotoniques et de Simbrinza ou chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée (cf Interactions).

Simbrinza doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, du phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

Troubles acido-basiques :

Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pris par voie orale. Simbrinza contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide, qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. L'administration topique d'inhibiteurs carboniques peut donner lieu aux mêmes types d'effets indésirables que leur administration orale (à savoir, déséquilibres acido-basiques) (cf Interactions).

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez des patients ayant un risque d'insuffisance rénale en raison du risque possible d'acidose métabolique. Simbrinza est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :

Simbrinza n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; il doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Vigilance mentale :

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique chez les personnes âgées. Simbrinza présentant une absorption systémique, ceci peut aussi se produire après administration locale (cf Conduite/Utilisation de machines).

Chlorure de benzalkonium :

Simbrinza contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation de Simbrinza et qu'ils doivent attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de les remettre.

Des kératopathies ponctuées et/ou des kératopathies ulcératives toxiques ont aussi été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite des patients est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance de Simbrinza chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans n'ont pas été établies. Des symptômes de surdosage en brimonidine (notamment perte de conscience, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose et apnée) ont été rapportés chez des nouveau-nés et des nourrissons recevant un collyre contenant de la brimonidine dans le cadre d'un traitement du glaucome congénital. Simbrinza est donc contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans (cf Contre-indications).

Le traitement des enfants de 2 ans et plus (en particulier les enfants de 2 à 7 ans et/ou pesant moins de 20 kg) n'est pas recommandé en raison du risque d'effets indésirables sur le système nerveux central (cf Surdosage).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec Simbrinza.

Simbrinza est contre-indiqué chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase et chez les patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par ex antidépresseurs tricycliques et miansérine) (cf Contre-indications). Les antidépresseurs tricycliques peuvent atténuer la réponse hypotensive oculaire de Simbrinza.

La prudence est de mise en raison du risque d'effet additif ou de potentialisation des effets avec les médicaments dépresseurs du SNC (par ex alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques).

On ne dispose d'aucune donnée sur le taux de catécholamines circulantes après administration de Simbrinza. La prudence est cependant de mise chez les patients prenant des médicaments pouvant affecter le métabolisme et l'absorption d'amines circulantes (par ex chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine).

Les agonistes alpha-adrénergiques (par ex tartrate de brimonidine), en tant que classe, peuvent réduire la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Après l'administration de Simbrinza, de légères baisses de la pression artérielle ont été observées chez certains patients. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante d'antihypertenseurs et/ou de glucosides cardiotoniques et de Simbrinza.

La prudence est de mise en cas d'instauration (ou de modification de la dose) d'un traitement concomitant de médicaments systémiques (quelle que soit leur forme pharmaceutique) pouvant entrer en interaction avec des agonistes α-adrénergiques ou interférer avec leur activité, comme les agonistes ou antagonistes du récepteur adrénergique (par ex isoprénaline, prazosine).

Le brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec Simbrinza.

Il existe une possibilité de potentialisation des effets systémiques connus d'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients prenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et le brinzolamide en topique. Il n'est pas recommandé d'administrer de façon concomitante Simbrinza et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale.

Les isoenzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est donc attendu que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine puissent inhiber le métabolisme du brinzolamide via le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque des inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Simbrinza chez la femme enceinte. Après administration systémique, le brinzolamide s'est révélé être tératogène chez le rat, mais pas chez le lapin. Les études effectuées sur l'animal avec de la brimonidine par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction. Dans les études chez l'animal, la brimonidine a traversé le placenta et a pénétré la circulation fœtale en quantité limitée. Simbrinza n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si Simbrinza en topique est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence qu'après administration orale, de faibles quantités de brinzolamide sont excrétées dans le lait maternel. La brimonidine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel. Simbrinza ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les données non cliniques n'ont mis en évidence aucun effet du brinzolamide ou de la brimonidine sur la fertilité. Aucune donnée sur l'effet de l'administration oculaire locale de Simbrinza sur la fertilité chez l'homme n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Simbrinza a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Simbrinza peut occasionner des vertiges, de la fatigue et/ou une somnolence pouvant nuire à l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale peuvent diminuer l'aptitude des personnes âgées aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Lors des essais cliniques dans lesquels Simbrinza a été administré deux fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ont été une hyperémie oculaire, des réactions oculaires de type allergique survenant chez environ 6 à 7 % des patients, et une dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) chez environ 3 % des patients. Le profil de tolérance de Simbrinza était similaire à celui de chacun de ses composants pris individuellement (brinzolamide 10 mg/ml et brimonidine 2 mg/ml).

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques avec Simbrinza administré deux fois par jour et au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation de ses composants, brinzolamide et brimonidine, pris individuellement. Ils ont été classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), et très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Rhinopharyngite[2], pharyngite[2], sinusite[2]
Fréquence indéterminée	Rhinite[2]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Diminution du nombre de globules rouges[2], augmentation du taux de chlorure dans le sang[2]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité[3]
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Apathie[2], dépression[2][3], humeur dépressive[2], insomnie[1], diminution de la libido[2], cauchemar[2], nervosité[2]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence[1], vertiges[3], dysgueusie[1]
Peu fréquent	Maux de tête[1], dysfonctionnement de la motricité[2], amnésie[2], trouble de la mémoire[2], paresthésie[2]
Très rare	Syncope[3]
Fréquence indéterminée	Tremblements[2], hypoesthésie[2], agueusie[2]
Affections oculaires	
Fréquent	Allergie oculaire[1], kératite[1], douleur oculaire[1], gêne oculaire[1], vision floue[1], vision anormale[3], hyperhémie oculaire[1], blanchiment de la conjonctive[3]
Peu fréquent	Érosion cornéenne[1], œdème cornéen[2], blépharite[1], dépôts cornéens (précipités kératiques)[1], affection de la conjonctive (papilles)[1], photophobie[1], photopsie[2], gonflement oculaire[2], œdème de la paupière[1], œdème de la conjonctive[1], œil sec[1], écoulement oculaire[1], baisse d'acuité visuelle[2], larmoiement augmenté[1], ptérygion[2], érythème de la paupière[1], méibomite[2], diplopie[2], éblouissements[2], hypoesthésie oculaire[2], pigmentation sclérale[2], kyste sous-conjonctival[2], sensation anormale dans l'œil[1], asthénopie[1]
Très rare	Uvéite[3], myosis[3]
Fréquence indéterminée	Troubles visuels[2], madarose[2]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	vertiges[1], acouphène[2]
Troubles cardiaques	
Peu fréquent	Détresse cardio-respiratoire[2], angine de poitrine[2], arythmie[3], palpitations[2][3], fréquence cardiaque irrégulière[2], bradycardie[2][3], tachycardie[3]
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension[1]
Très rare	Hypertension[3]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée[2], hyperactivité bronchique[2], douleur pharyngolaryngée[2], gorge sèche[1], toux[2], épistaxis[2], congestion des voies respiratoires supérieures[2], congestion nasale[1], rhinorrhée[2], irritation de la gorge[2], sécheresse nasale[1], rhinorrhée postérieure[1], éternuements[2]
Fréquence indéterminée	Asthme[2]
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent	Bouche sèche[1]
Peu fréquent	Dyspepsie[1], œsophagite[2], gêne abdominale[1], diarrhée[2], vomissements[2], nausées[2], mouvements intestinaux fréquents[2], flatulences[2], hypoesthésie orale[2], paresthésie orale[1]
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Bilan hépatique anormal[2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite de contact[1], urticaire[2], rash[2], rash maculopapuleux[2], prurit généralisé[2], alopécie[2], tiraillements cutanés[2]
Fréquence indéterminée	Œdème facial[3], dermatite[2][3], érythème[2][3]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Mal de dos[2], spasmes musculaires[2], myalgie[2]
Fréquence indéterminée	Arthralgie[2], douleur aux extrémités[2]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Douleurs rénales[2]
Fréquence indéterminée	Pollakiurie[2]
Affections des organes de reproduction et troubles mammaires	
Peu fréquent	Dysfonction érectile[2]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur[2], gêne thoracique[2], sensation de mal-être[2], sensation de nervosité[2], irritabilité[2], résidu de médicament[1]
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique[2], œdème périphérique[2][3]

(1) Réaction indésirable observée avec Simbrinza.

(2) Réaction indésirable supplémentaire observée avec le brinzolamide en monothérapie.

(3) Réaction indésirable supplémentaire observée avec la brimonidine en monothérapie.

Description de certains effets indésirables :

La dysgueusie a été l'effet indésirable systémique le plus fréquemment associé à l'utilisation de Simbrinza (3,4 %). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrymal et il est principalement imputable au brinzolamide contenu dans Simbrinza. L'occlusion nasolacrymale ou la légère fermeture des paupières après l'instillation peut contribuer à réduire la fréquence de cet effet (cf Posologie/Mode d'administration).

Simbrinza contient du brinzolamide qui est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique. Les effets gastro-intestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale.

Les effets indésirables fréquemment associés à la brimonidine présente dans Simbrinza sont : développement de réactions oculaires de type allergique, fatigue et/ou somnolence et bouche sèche.
L'utilisation de la brimonidine a été associée à des diminutions minimes de la pression artérielle. Certains patients recevant Simbrinza ont présenté des baisses de la pression artérielle similaires à celles observées avec l'administration de la brimonidine en monothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage avec Simbrinza, le traitement devra être symptomatique et de soutien. Les voies respiratoires du patient doivent être libres.
A cause du brinzolamide présent dans Simbrinza, un déséquilibre électrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin devront être surveillés.
On dispose d'informations limitées sur l'ingestion accidentelle de la brimonidine présente dans Simbrinza chez l'adulte. A ce jour, le seul effet indésirable rapporté a été une hypotension. L'épisode hypotensif a été suivi d'une hypertension de rebond.
Les symptômes observés lors de surdosages oraux d'autres agonistes alpha-2 ont été : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, détresse respiratoire et convulsions.
Population pédiatrique :
Des effets indésirables graves ont été signalés chez des patients pédiatriques après ingestion accidentelle de la brimonidine présente dans Simbrinza. Les patients ont eu les symptômes suivants : dépression du SNC, coma généralement temporaire ou faible niveau de conscience, léthargie, somnolence, hypotonie, bradycardie, hypothermie, pâleur, détresse respiratoire et apnée et admission en soins intensifs avec intubation, le cas échéant. Tous les sujets ont totalement récupéré au bout de 6 à 24 heures.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, préparations antiglaucomateuses et myotiques (code ATC : S01EC54).
Mécanisme d'action :
Simbrinza contient deux principes actifs : le brinzolamide et le tartrate de brimonidine. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) et d'hypertension oculaire (HTO) en diminuant la formation d'humeur aqueuse par les procès ciliaires de l'œil. Bien que le brinzolamide et la brimonidine réduisent la PIO en empêchant la formation d'humeur aqueuse, leurs mécanismes d'action sont différents.
Le brinzolamide inhibe l'enzyme anhydrase carbonique (CA-II) dans l'épithélium ciliaire, ce qui ralentit la formation des ions bicarbonates et de ce fait le transport de sodium et de liquide à travers l'épithélium ciliaire, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse. La brimonidine, un agoniste alpha-2 adrénergique, inhibe l'enzyme adénylate cyclase et empêche la formation AMPc-dépendante d'humeur aqueuse. De plus, l'administration de brimonidine entraîne une augmentation du débit uvéo-scléral.
Effets pharmacodynamiques :
Efficacité et tolérance clinique :
Dans une étude clinique de contribution des éléments, contrôlée, sur 6 mois, incluant 560 patients atteints de glaucome à angle ouvert (y compris les formes pseudo-exfoliatives ou à dispersion pigmentaire) et/ou d'hypertension oculaire qui, selon l'avis de l'investigateur, étaient insuffisamment contrôlés en monothérapie ou déjà traités par plusieurs médicaments baissant la PIO en polythérapie, et qui avaient une PIO moyenne diurne initiale de 26 mm Hg, la baisse de PIO moyenne diurne de Simbrinza administré deux fois par jour a été d'environ 8 mm Hg. A toutes les visites, tout au long de l'étude, les réductions de PIO moyenne diurne étaient statistiquement supérieures avec Simbrinza par rapport au brinzolamide 10 mg/ml ou à la brimonidine 2 mg/ml administrés deux fois par jour (figure 1).
Figure 1 : Modification de la PIO moyenne diurne[a] (9 h, + 2 h, + 7 h) par rapport à la valeur initiale (mm Hg) - Étude de contribution des éléments

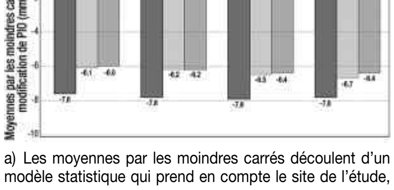

a) Les moyennes par les moindres carrés découlent d'un modèle statistique qui prend en compte le site de l'étude, la PIO initiale à 9 h et les mesures de PIO corrélées. Toutes les différences entre traitements (Simbrinza par rapport à chacun de ses composants pris séparément) étaient statistiquement significatives avec p ⩽ 0,0001.
Les réductions moyennes de la PIO par rapport à la valeur initiale à chaque temps de mesure de chaque visite étaient plus élevées avec Simbrinza (6 à 9 mm Hg) qu'avec le brinzolamide (5 à 7 mm Hg) ou la brimonidine (4 à 7 mm Hg) en monothérapie. Les pourcentages des baisses moyennes de PIO obtenues avec Simbrinza par rapport aux valeurs initiales étaient comprises entre 23 et 34 %. Le pourcentage de patients ayant une mesure de la PIO inférieure à 18 mm Hg était plus élevé dans le groupe Simbrinza que dans le groupe brinzolamide pour 9 des 12 évaluations jusqu'au mois 6 et était plus élevé dans le groupe Simbrinza que dans le groupe brimonidine pour les 12 évaluations jusqu'au mois 6. Au temps de mesure + 2 h (temps correspondant au pic d'efficacité du matin) pour le critère primaire d'efficacité au mois 3, le pourcentage de patients ayant une PIO inférieure à 18 mm Hg était de 61,7 % dans le groupe Simbrinza, de 40,1 % dans le groupe brinzolamide et de 40,0 % dans le groupe brimonidine.
Dans une étude clinique de non-infériorité contrôlée sur 6 mois incluant 890 patients atteints d'un glaucome à angle ouvert (y compris les formes pseudo-exfoliatives ou à dispersion pigmentaire) et/ou d'hypertension oculaire qui, selon l'avis de l'investigateur, étaient insuffisamment contrôlés sous monothérapie ou déjà traités par plusieurs médicaments abaissant la PIO et ayant une PIO moyenne diurne initiale comprise entre 26 et 27 mm Hg, la non-infériorité de Simbrinza par rapport au brinzolamide 10 mg/ml + brimonidine 2 mg/ml administrés de façon concomitante a été démontrée à toutes les visites tout au long de l'étude en ce qui concerne la réduction de la PIO moyenne diurne par rapport aux valeurs initiales (tableau 1).
Tableau 1 : Comparaison de la modification de PIO moyenne diurne (mm Hg) depuis la valeur initiale - Étude de non-infériorité

Visite	Simbrinza-Moyenne[a]	Brinzolamide + brimonidine Moyenne[a]	Différence Moyenne[a] (IC à 95 %)
Semaine 2	− 8,4 (n = 394)	− 8,4 (n = 384)	− 0,0 (− 0,4, 0,3)
Semaine 6	− 8,5 (n = 384)	− 8,4 (n = 377)	− 0,1 (− 0,4, 0,2)
Mois 3	− 8,5 (n = 384)	− 8,3 (n = 373)	− 0,1 (− 0,5, 0,2)
Mois 6	− 8,1 (n = 346)	− 8,2 (n = 330)	0,1 (− 0,3, 0,4)

a) Moyennes par les moindres carrés découlant d'un modèle statistique tenant compte du site de l'étude, la PIO initiale à 9 h et des mesures de la PIO corrélées.
Les réductions de PIO moyenne par rapport aux valeurs initiales à chaque temps de mesure de chaque visite étaient similaires (entre 7 et 10 mm Hg) avec Simbrinza ou avec les composants individuels administrés de façon concomitante. Les pourcentages de baisse de PIO moyenne par rapport aux valeurs initiales obtenues avec Simbrinza étaient comprises entre 25 et 37 %. Le pourcentage de patients ayant une mesure de la PIO inférieure à 18 mm Hg était similaire à toutes les visites de l'étude pour le même temps de mesure jusqu'au mois 6 dans les groupes Simbrinza et brinzolamide + brimonidine. Au temps de mesure + 2 h (temps correspondant au pic d'efficacité du matin) pour la première visite d'efficacité au mois 3, le pourcentage de patients ayant une PIO inférieure à 18 mm Hg était de 65,6 % dans le groupe Simbrinza et de 63,7 % dans le groupe brinzolamide + brimonidine.
Population pédiatrique :
L'Agence Européenne du Médicament a annulé l'obligation de soumettre les résultats d'études de Simbrinza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le brinzolamide est absorbé par la cornée après administration oculaire locale. Le principe actif est également absorbé dans la circulation systémique où il se lie fortement à l'anhydrase carbonique dans les globules rouges (GR). Les concentrations plasmatiques sont très faibles. La demi-vie d'élimination sanguine totale est plus longue (> 100 jours) chez l'homme du fait de la liaison de l'anhydrase carbonique aux globules rouges.
La brimonidine est rapidement absorbée dans l'œil après administration topique. Chez le lapin, les concentrations oculaires maximales ont été atteintes en moins d'une heure dans la plupart des cas. Les concentrations plasmatiques maximales chez l'homme sont inférieures à 1 ng/ml et atteintes en moins de 1 heure. Les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'environ 2 à 3 heures. Aucune accumulation ne se produit en cas d'administration chronique.
Dans une étude clinique oculaire topique comparant les propriétés pharmacocinétiques de Simbrinza administré deux ou trois fois par jour au brinzolamide et à la brimonidine administrés séparément en utilisant les deux mêmes posologies, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre dans le sang total du brinzolamide et du N-déséthylbrinzolamide étaient similaires entre le produit combiné et le brinzolamide administré seul. De même, les propriétés pharmacocinétiques dans le plasma à l'état d'équilibre de la brimonidine de la combinaison étaient similaires à celles observées pour la brimonidine administrée seule à l'exception du groupe traité deux fois par jour par Simbrinza, dans lequel l'$ASC_{0-12\ heures}$ moyenne était environ 25 % plus basse que celle de la brimonidine administrée seule deux fois par jour.
Distribution :
Les études sur le lapin montrent que les concentrations oculaires maximum du brinzolamide après administration locale se situent dans les tissus antérieurs comme la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire. La rétention dans les tissus oculaires est prolongée du fait de la liaison à l'anhydrase carbonique. Chez l'homme, le brinzolamide se lie modérément (environ 60 %) aux protéines plasmatiques.
La brimonidine présente une affinité pour les tissus oculaires pigmentés, en particulier l'iris et le corps ciliaire, du fait de ses propriétés connues de liaison à la mélanine. Cependant, les données de tolérance cliniques et non cliniques montrent qu'elle est bien tolérée et sans danger en cas d'administration chronique.
Biotransformation :
Le brinzolamide est métabolisé par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P450, en particulier CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Le principal métabolite est le N-déséthylbrinzolamide, suivi du N-desméthoxypropyle et du O-desméthyle, ainsi qu'un analogue de l'acide N-propionique formé par oxydation de la chaîne latérale N-propyle du brinzolamide O-desméthyle. Le brinzolamide et le N-déséthylbrinzolamide n'inhibent pas les isoenzymes du cytochrome P450 à des concentrations au moins 100 fois supérieures aux niveaux systémiques maximum.
La brimonidine est largement métabolisée par l'aldéhyde oxydase hépatique avec formation de 2-oxobrimonidine, 3-oxobrimonidine et 2,3-dioxobrimonidine comme principaux métabolites. On observe également le clivage oxydatif du cycle de l'imidazoline en 5-bromo-6-guanidinoquinoxaline.
Élimination :
Le brinzolamide est principalement éliminé dans les urines sous forme non modifié. Chez l'homme, le brinzolamide et le N-déséthylbrinzolamide urinaires représentent respectivement environ 60 et 6 % de la dose. Chez le rat, on observe une légère excrétion biliaire (environ 30 %), principalement sous forme de métabolites.
La brimonidine est principalement éliminée dans les urines sous forme de métabolites. Chez le rat et le singe, les métabolites urinaires ont représenté entre 60 et 75 % de doses orales ou intraveineuses.
Linéarité/non-linéarité :
Les propriétés pharmacocinétiques du brinzolamide sont par nature non linéaires du fait de la liaison saturable à l'anhydrase carbonique dans le sang total et dans différents tissus. L'exposition à l'état d'équilibre n'augmente pas proportionnellement à la dose.
Au contraire, la brimonidine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur l'intervalle de doses cliniques thérapeutiques.
Relation(s) pharmacocinétique(s)/pharmacodynamique(s) :
Simbrinza est destiné à avoir une action locale dans l'œil. L'évaluation de l'exposition oculaire chez l'homme à des doses efficaces n'est pas réalisable. La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique chez l'homme pour l'abaissement de la PIO n'a pas été établie.
Autres populations spécifiques :
Aucune étude destinée à déterminer les effets de l'âge, de l'origine ethnique et de l'insuffisance rénale ou hépatique n'a été réalisée avec Simbrinza. Une étude sur le brinzolamide comparant des sujets japonais à des sujets non japonais a mis en évidence des propriétés pharmacocinétiques systémiques similaires dans les deux groupes. Dans une étude sur le brinzolamide administré à des sujets atteints d'insuffisance rénale, l'exposition systémique au brinzolamide et au N-déséthylbrinzolamide chez des sujets ayant une insuffisance rénale modérée a été 1,6 à 2,8 fois supérieure à celle de sujets présentant une fonction rénale normale. Cette augmentation des concentrations, à l'état d'équilibre, dans les globules rouges d'éléments apparentés à la substance n'a pas inhibé l'activité de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges à des niveaux associés à des effets indésirables systémiques. En revanche, le produit combiné n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/minute).
La Cmax, l'AUC et la demi-vie d'élimination de la brimonidine sont similaires chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les adultes jeunes. Les effets de l'insuffisance rénale et hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques systémiques de la brimonidine n'ont pas été évalués. Compte tenu de la faible exposition systémique à la brimonidine après une administration oculaire topique, un changement de l'exposition plasmatique ne semble pas pertinent d'un point de vue clinique.
Population pédiatrique :
Les propriétés pharmacocinétiques systémiques du brinzolamide et de la brimonidine, seuls et en combinaison, chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Brinzolamide :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de tolérance, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans des études non cliniques de toxicité sur la reproduction et le développement, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et sont donc peu pertinents cliniquement. Chez le lapin, des doses orales maternotoxiques de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (soit 261 fois la dose clinique journalière recommandée de 23 µg/kg/jour) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal. Chez le rat, des doses de 18 mg/kg/jour (soit 783 fois la dose clinique journalière recommandée) ont donné lieu à une légère baisse de l'ossification du crâne et des sternèbres chez les fœtus, mais pas pour une dose de 6 mg/kg/jour. Ces résultats ont été associés à une acidose métabolique avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Des diminutions dose-dépendantes du poids fœtal ont été observées chez les petits de mères ayant reçu des doses de 2 à 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.
Brimonidine :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Durée de conservation après ouverture :
4 semaines après la première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/14/933/001 ; CIP 3400927929625 (2014, RCP rév 08.05.17).
Prix : 13,98 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SIMPONI ®
golimumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 50 mg SC (limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune*) :
Stylo prérempli SmartJect de 0,5 mL avec aiguille attachée et protège-aiguille (caoutchouc contenant du latex), boîte de 1.
Seringue préremplie de 0,5 mL avec aiguille attachée et protège-aiguille (caoutchouc contenant du latex), boîte de 1.
Solution injectable à 100 mg SC (limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune*) :
Stylo prérempli SmartJect de 1 mL avec aiguille attachée et protège-aiguille (caoutchouc contenant du latex), boîte de 1.
Seringue préremplie de 1 mL avec aiguille attachée et protège-aiguille (caoutchouc contenant du latex), boîte de 1.
* Ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

COMPOSITION	*par stylo ou par seringue 0,5 mL*	*par stylo ou par seringue 1 mL*
Golimumab* (DCI)	50 mg	100 mg

Excipients (communs) : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparation injectable.
Excipient à effet notoire : sorbitol (20,5 mg/stylo ou seringue de 0,5 mL ; 41 mg/stylo ou seringue de 1 mL).
* Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde (PR) :
Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate ;
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.
Pour toute information concernant l'indication dans

l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, voir mentions relatives à Simponi 50 mg dans la monographie.

Arthrite juvénile idiopathique (Simponi 50 mg) :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) :

Simponi, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.

Rhumatisme psoriasique (RP) :

Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (cf Pharmacodynamie) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale :

Spondylarthrite ankylosante (SA) :

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) :

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Rectocolite hémorragique (RCH) :

Simponi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Simponi doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Simponi 50 mg), du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Simponi devront recevoir la carte de signalement patient.

POSOLOGIE :

Polyarthrite rhumatoïde :

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois. Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique :

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg : pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (cf Effets indésirables). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

Rectocolite hémorragique :

Patients pesant moins de 80 kg : Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines (cf Pharmacodynamie).

Patients pesant 80 kg ou plus : Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (cf Pharmacodynamie).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

En cas d'oubli d'une prise de Simponi :

Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :
- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial ;
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

Populations particulières :

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Insuffisance rénale et hépatique :

Simponi n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

Population pédiatrique :

Simponi 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

La sécurité et l'efficacité de Simponi chez les patients âgés de moins de 18 ans pour tout autre indication que l'AJIp n'ont pas été établies.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Simponi 50 mg) :

Simponi 50 mg est administré une fois par mois, à la même date chaque mois, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les enfants pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

MODE D'ADMINISTRATION :

Simponi est destiné à un usage sous-cutané.

Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'administration fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections, y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par Simponi. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Simponi ne doit pas être réadministré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (cf Contre-indications).

Simponi ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Simponi est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par Simponi. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Simponi doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de Simponi doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par Simponi, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

- Tuberculose :
  Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.
  Avant l'instauration du traitement par Simponi, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermoréaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermoréaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.
  Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Simponi ne doit pas être initié (cf Contre-indications).
  En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte.
  Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Simponi et ce, conformément aux recommandations locales.
  Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par Simponi. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Simponi chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.
  Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par Simponi pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par Simponi doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.
  Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple : toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Simponi.
- Réactivation du virus de l'hépatite B :
  Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.
  La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Simponi. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.
  Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Simponi pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Simponi et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Simponi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

- Tumeur maligne pédiatrique :
  Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ⩽ 18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.
- Lymphome et leucémie :
  Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris Simponi, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle.
  Au cours des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.
  Depuis la commercialisation de Simponi, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (cf Effets indésirables). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de Simponi doit être soigneusement évalué. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.
- Tumeurs malignes autres que le lymphome :
  Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe Simponi et le groupe contrôle.
- Dysplasie/carcinome colique :
  L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par Simponi avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.
  Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Simponi chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (cf Effets indésirables). La signification de ce résultat est inconnue.
  Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.
- Cancers cutanés :
  Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont Simponi (cf Effets indésirables). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) :

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et Simponi doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (cf Contre-indications).

Atteintes neurologiques :

L'utilisation d'anti-TNF, y compris Simponi, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de

nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants préexistants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par Simponi.

L'arrêt de Simponi devra être envisagé si ces troubles se produisent (cf Effets indésirables).

Chirurgie :

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par Simponi chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par Simponi doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

Immunosuppression :

Il est possible que les anti-TNF, y compris Simponi, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

Réactions auto-immunes :

La déficience relative en TNF-α due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Simponi et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Simponi doit alors être interrompu (cf Effets indésirables).

Réactions hématologiques :

Depuis leur commercialisation, des cas de pancytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Des cytopénies, y compris une pancytopénie, ont rarement été rapportées avec Simponi dans les études cliniques. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de Simponi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra :

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de Simponi et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept :

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de Simponi et d'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies :

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi. L'administration concomitante de Simponi avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques :

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables, dont les infections, peut être augmenté.

Vaccination/Agents infectieux thérapeutiques :

Les patients traités par Simponi pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (cf Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Simponi.

Réactions allergiques :

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Simponi. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de Simponi doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

Hypersensibilité au latex : le protège-aiguille du stylo prérempli ou de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

Populations particulières :

- Sujets âgés (⩾ 65 ans) : au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par Simponi par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.
- Insuffisance rénale et hépatique : aucune étude spécifique de Simponi n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Simponi doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Population pédiatrique (Simponi 50 mg) :
  Vaccinations :
  Si possible, il est recommandé qu'avant d'initier un traitement par Simponi, les enfants aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur.

Excipients :

Simponi contient du sorbitol (E 420). Les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Simponi.

Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses :

Simponi est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique Posologie (cf Posologie/Mode d'administration). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies :

L'association de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les même affections que Simponi, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Vaccins vivants/Autres agents infectieux thérapeutiques :

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Méthotrexate :

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de Simponi chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose de Simponi, ni celle du MTX (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par le golimumab.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). L'utilisation de golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; le golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité. Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés in utero au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

ALLAITEMENT :

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par le golimumab.

FERTILITÉ :

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF-α de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Simponi peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Simponi (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »), réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables :

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1 /1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste sous forme de tableau des EI

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)
Fréquent	Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès
Peu fréquent	Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite
Rare	Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmose, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent	Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)
Rare	Lymphome, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel
Indéterminé	Lymphome T hépatosplénique *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie
Rare	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif
Rare	Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésies
Peu fréquent	Troubles de l'équilibre
Rare	Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels (telles que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (tels que prurit et irritation)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires
Rare	Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur
Rare	Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique)
Peu fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (telles que gastrite et colite), stomatite
Peu fréquent	Constipation, reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash, alopécie, dermatite
Peu fréquent	Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition *de novo* ou aggravation d'un psoriasis préexistant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire
Rare	Exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Rare	Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	
Rare	Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	
Peu fréquent	Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (tels qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique
Rare	Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	
Fréquent	Fractures osseuses

* Observé avec d'autres anti-TNF.

Dans toute cette rubrique, la durée médiane de suivi (approximativement 4 ans) est généralement présentée quels que soient l'indication et le dosage de golimumab utilisés. Lorsque l'utilisation de golimumab est décrite par dose, la durée médiane de suivi varie (approximativement 2 ans pour la dose de 50 mg, approximativement 3 ans pour la dose de 100 mg) car les patients ont pu passer d'une dose à une autre.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Infections :

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 34,9 évènements ; IC de 95 % : 33,8, 36,0 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 81,1 évènements ; IC de 95 % : 79,5, 82,8 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée

des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,1 ; IC de 95 % : 3,6, 4,5, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,5 ; IC de 95 % : 2,0, 3,1 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

Tumeurs malignes :

- Lymphome :
  Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 11 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 10 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,15) et 0,13 (0,06, 0,24) évènement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,57) évènement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Tumeurs malignes autres que le lymphome :
  Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.
  Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 31 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,36 (0,26, 0,49) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo.
  Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 21 dans le groupe golimumab 50 mg et 34 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,48 (0,36, 0,62) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme :
  Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients, et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.
  Au cours de la phase contrôle *versus* placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

Atteintes neurologiques :

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Augmentation du taux des enzymes hépatiques :

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, la proportion de patients avec une augmentation légère du taux d'ALAT a été de 24,7 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT ⩾ 5 x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT ⩾ 5 x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Aucun cas n'a été rapporté au cours des périodes contrôlées et non contrôlées de l'étude dans la SpA axiale NR (jusqu'à 1 an). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT ⩾ 5 x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, pendant la période d'entretien, la proportion de patients avec une augmentation du taux d'ALAT ⩾ 5 x LNS a été de 0,8 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques préexistantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

Auto-anticorps :

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était de 1,1 %.

Population pédiatrique (Simponi 50 mg) :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

La sécurité du golimumab a été étudiée dans une étude de phase III chez 173 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Le suivi moyen était d'approximativement deux ans. Dans cette étude, le type et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été généralement similaires à ceux observés dans les études dans la PR chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF-α) ; code ATC : L04AB06.

Mécanisme d'action :

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF-α humain, ce qui empêche la liaison du TNF-α à ses récepteurs.

Effets pharmacodynamiques :

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF-α, des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF-α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

Efficacité clinique :

Polyarthrite rhumatoïde :

L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées vs placebo chez plus de 1500 patients âgés de ⩾ 18 ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras Simponi 50 mg + MTX. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'étanercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du(des) critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes :

Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

Tableau 2 : Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Répondeurs, % de patients						
ACR 20						
Semaine 14	33 %	55 % *	18 %	35 % *	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 % *	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Semaine 14	10 %	35 % *	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 % *	4 %	16 % *	29 %	40 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 % *	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

NA = non applicable.

a) n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

* p ⩽ 0,001.

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,053). A la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX vs MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 (p ⩽ 0,001). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par

Simponi, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.
Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure vs 7 % des patients du bras placebo + MTX (p = 0,018). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.
Réponse radiographique :
Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le tableau 3. Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S ⩽ 0 était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin (p = 0,003). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.
Tableau 3 : Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n(a)	160	159
Score total		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Score d'érosion		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Score JSN		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

a) n indique le nombre de patients randomisés.
* p = 0,015.
** p = 0,044.
Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé :
La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap liée à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ-DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ-DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.
Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi vs placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue*).
Rhumatisme psoriasique :
La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif (⩾ 3 articulations gonflées et ⩾ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale-IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme. Environ 48 % des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (⩽ 25 mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.
En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à Simponi 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.
Signes et symptômes :
Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le tableau 4 et sont décrits ci-dessous.
Tableau 4 : Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n(a)	113	146
Répondeurs, % de patients		
ACR 20		
Semaine 14	9 %	51 %
Semaine 24	12 %	52 %
ACR 50		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
ACR 70		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
PASI(b) 75(c)		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

* p < 0,05 pour toutes les comparaisons.
a) n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.
b) *Score PASI (Psoriasis Area and Severity Index).*
c) D'après le sous-groupe de patients avec ⩾ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.
Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.
Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 (p < 0,05).
A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ-DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ-DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.
Réponse radiographique :
La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).
A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen ± l'écart-type était de 0,27 ± 1,3 dans le groupe placebo vs – 0,16 ± 1,3 dans le groupe Simponi ; p = 0,011). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.
Spondyloarthrite axiale :
Spondylarthrite ankylosante :
La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI]) score ⩾ 4 et une EVA pour des douleurs dorsales totales ⩾ 4, sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 *(Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group)* à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.
Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg, jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.
Tableau 5 : Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n(a)	78	138
Répondeurs, % de patients		
ASAS 20		
Semaine 14	22 %	59 %
Semaine 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

* p ⩽ 0,001 pour toutes les comparaisons.
a) n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.
Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.
Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives (p ⩽ 0,017) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.
Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.
Spondyloarthrite axiale non radiographique :
La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI ⩾ 4 et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales ⩾ 4, chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 avec des évaluations d'efficacité effectuées jusqu'à la semaine 52 et un suivi de la tolérance jusqu'à la semaine 60. Environ 93 % des patients qui ont reçu Simponi au début de la phase d'extension en ouvert (semaine 16) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52). Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrits ci-dessous.
Tableau 6 : Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16

Améliorations des signes et des symptômes				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n(a)	100	97	80	78
Répondeurs, % de patients				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C(b) < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n(c)	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC(d) dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	– 0,9	– 5,3**	– 1,2	– 6,4**

a) n indique le nombre de patients randomisés et traités.
b) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités - Placebo, N = 90 ; Population totale de patients traités - Simponi 50 mg, N = 88 ; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation - Placebo, N = 71 ; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation - Simponi 50 mg, N = 71).
c) n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM.
d) Score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada).
* p < 0,05 pour les comparaisons Simponi *vs* placebo.
** p < 0,0001 pour les comparaisons Simponi *vs* placebo.
Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévère de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaques à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (p < 0,0001).
Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI *(Bath Ankylosing Metrology Index)* et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI *(Bath Ankylosing Functional Index)* ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport aux patients traités par placebo (p < 0,0001). Les patients traités par Simponi ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par

ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrés dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation à la semaine 16.

Dans les deux populations, population totale de patients traités et population de patients avec des signes objectifs d'inflammation, les améliorations des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie, et de productivité observés à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg ont continué chez ceux restant dans l'étude à la semaine 52.

Rectocolite hémorragique :

L'efficacité de Simponi a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ⩾ 2), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont corticodépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par Simponi. Les patients ont été randomisés pour recevoir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54. Les patients ayant terminé l'étude d'entretien jusqu'à la semaine 54 ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension, avec une efficacité évaluée jusqu'à la semaine 216. L'évaluation de l'efficacité dans l'étude d'extension a été basée sur les modifications dans l'utilisation des corticoïdes, l'évaluation globale de la maladie par le médecin (PGA), et l'amélioration de la qualité de vie telle que mesurée par l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin).

Tableau 7 : Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT-Induction et PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction		
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253
Pourcentage de patients		
Patients en réponse clinique à la semaine 6[(a)]	30 %	51 % *
Patients en rémission clinique à la semaine 6[(b)]	6 %	18 % *
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 6[(c)]	29 %	42 % *

PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[(d)] N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Pourcentage de patients			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54)[(e)]	31 %	47 % **	50 % *
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54)[(f)]	16 %	23 %[(g)]	28 % **

N = nombre de patients.

* p ⩽ 0,001.

** p ⩽ 0,01.

a) Définie comme une diminution du score Mayo ⩾ 30 % et ⩾ 3 points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal ⩾ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

b) Définie comme un score Mayo ⩽ 2 points, avec aucun sous-score individuel > 1.

c) Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

d) Induction par Simponi uniquement.

e) L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

f) Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

g) Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par Simponi dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de p < 0,05) et dans le groupe 100 mg (42 %, p < 0,005) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87). Parmi les patients qui sont entrés dans l'étude d'extension, la proportion de sujets restant sans traitement corticoïde a été généralement maintenue jusqu'à la semaine 216.

À la semaine 6, Simponi avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Simponi, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

Environ 63 % des patients qui ont reçu Simponi au début de l'étude d'extension (semaine 56), sont restés traités jusqu'à la fin de l'étude (dernière administration de golimumab à la semaine 212).

Immunogénicité :

Au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode de dosage immunoenzymatique (EIA) chez 5 % (105/2 062) des patients traités par golimumab et, pour ceux testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 235] versus 8 % [64/827], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 7 % (14/193) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 52 par la méthode EIA.

Dans les études de phase II et III dans la RCH jusqu'à la semaine 54, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode EIA chez 3 % (26/946) des patients traités par golimumab. Soixante-huit pour cent (21/31) des patients positif aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association avec des immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et MTX) une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans immunomodulateurs (1 % [4/308] contre 3 % [22/638], respectivement). Parmi les patients qui ont continué dans l'étude d'extension et qui avaient des échantillons évaluables jusqu'à la semaine 228, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (23/604) des patients traités par golimumab. Quatre-vingt-deux pour cent (18/22) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*.

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

Simponi 50 mg : une méthode spécifique de dosage immunoenzymatique (EIA) a été utilisée dans l'étude sur l'AJIp pour la détection des anticorps anti-golimumab. En raison d'une sensibilité élevée et d'une amélioration de la spécificité au médicament, une incidence plus importante de détection des anticorps anti-golimumab était attendue avec la méthode spécifique EIA par rapport à la méthode EIA. Dans l'étude de phase III sur l'AJIp, les anticorps anti-golimumab ont été détectés jusqu'à la semaine 48 avec la méthode spécifique EIA chez 40 % (69/172) des enfants traités par golimumab dont la majorité avait un titre inférieur à 1/1000. Un effet sur les concentrations de golimumab sériques a été observé à des titres > 1/100 alors qu'un effet sur l'efficacité n'a pas été observé jusqu'à des titres > 1/1000, bien que le nombre d'enfants ayant des titres > 1/1000 était faible (N = 8). Parmi les enfants qui ont été testés positifs aux anticorps anti-golimumab, 39 % (25/65) ont eu des anticorps neutralisants. L'incidence plus élevée d'anticorps avec la méthode spécifique EIA n'a pas eu d'impact apparent sur les concentrations du médicament, l'efficacité et la tolérance, et ne représente donc aucun nouveau signal de sécurité, les titres d'anticorps étant principalement faibles.

Population pédiatrique :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Simponi 50 mg) :

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (GO-KIDS) chez 173 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints d'AJIp active avec au moins 5 articulations actives et présentant une réponse inadéquate au MTX. Les enfants atteints d'une AJI d'évolution polyarticulaire (polyarthrite avec facteur rhumatoïde positif ou négatif, oligoarthrite étendue, arthrite psoriasique juvénile ou AJI systémique sans symptômes systémiques en cours) ont été inclus dans l'étude. La valeur médiane du nombre d'articulations actives était de 12, et la CRP médiane était de 0,17 mg/dL à l'inclusion.

La 1[re] partie de l'étude consistait en une phase ouverte de 16 semaines qui incluait 173 enfants ayant reçu Simponi à 30 mg/m^2 (maximum : 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et du MTX. Les 154 enfants ayant obtenu une réponse ACR Ped 30 à la semaine 16 sont entrés dans la 2[e] partie de l'étude, la phase randomisée de retrait, et ont reçu Simponi à 30 mg/m^2 (maximum : 50 mg) + MTX ou un placebo + MTX toutes les 4 semaines. Après une poussée de la maladie, les enfants ont reçu Simponi à 30 mg/m^2 (maximum : 50 mg) + MTX. A la semaine 48, les enfants entrent dans la phase d'extension à long terme.

Les enfants de cette étude ont démontré une réponse ACR Ped 30, 50, 70, et 90 dès la semaine 4.

A la semaine 16, 87 % des enfants étaient répondeurs ACR Ped 30 et 79 %, 66 % et 36 % des enfants respectivement étaient répondeurs ACR Ped 50, ACR Ped 70 et ACR Ped 90. A la semaine 16, 34 % des enfants avaient une maladie inactive définie par la présence de tous les éléments suivants : pas d'articulations présentant une arthrite active ; pas de fièvre, éruption cutanée, sérosite, splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphadénopathie généralisée attribuable à l'AJI ; uvéite non active ; VS normal (< 20 mm/heure), ou CRP (< 1,0 mg/dL) ; évaluation globale de la maladie par le médecin (⩽ 5 mm sur l'EVA) ; la durée de la raideur matinale < 15 minutes.

À la semaine 16, toutes les composantes ACR Ped ont démontré une amélioration cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion (voir le tableau 8).

Tableau 8 : Amélioration clinique par rapport à l'inclusion des composantes de l'ACR Ped à la semaine 16[(a)]

	Pourcentage médian d'amélioration
	Simponi 30 mg/m^2 n[(b)] = 173
Évaluation globale de la maladie par le médecin (EVA[(c)] 0 - 10 cm)	88 %
Évaluation globale du bien-être par les patients/parents (EVA 0 - 10 cm)	67 %
Nombre d'articulations actives	92 %
Nombre d'articulations avec une limitation de la mobilité	80 %
Fonction physique évaluée par CHAQ[(d)]	50 %
VS (mm/h)[(e)]	33 %

a) Base de référence = semaine 0.

b) « n » reflète les patients inclus.

c) EVA : échelle visuelle analogique.

d) CHAQ : Child Health Assessment Questionaire.

e) VS (mm/h) : vitesse de sédimentation (millimètres par heure).

Le critère principal, la proportion d'enfants répondeurs ACR Ped 30 à la semaine 16 et qui n'ont pas présenté une poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48, n'a pas été atteint. La majorité des enfants n'a pas présenté de poussée entre la semaine 16 et la semaine 48 (59 % dans le groupe Simponi + MTX et 53 % dans le groupe placebo + MTX, respectivement ; p = 0,41).

Des analyses pré-spécifiées du critère principal dans les sous-groupes caractérisés par rapport aux valeurs initiales de CRP (⩾ 1 mg/dL vs < 1 mg/dL) ont démontré un taux de poussées plus élevé parmi les patients avec une CRP ⩾ 1 mg/dL (87 % vs 40 % ; p = 0,0068) chez les patients traités par placebo + MTX par rapport aux patients traités par Simponi + MTX.

A la semaine 48, respectivement 53 % et 55 % des enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX étaient répondeurs ACR Ped 30, et 40 % et 28 % d'enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX ont développé une maladie inactive.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

A la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (Tmax) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne (Cmax) ± écart-type de 3,1 µg/mL ± 1,4.

A la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté une pharmacocinétique quasi proportionnelle à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

Distribution :

A la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était 115 mL/kg ± 19.

Élimination :

La clairance systémique du golimumab était estimée à 6,9 mL/jour/kg ± 2,0. La demi-vie terminale était estimée à environ 12 jours ± 3 chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables (± écart-type) d'environ 0,6 µg/mL ± 0,4 chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ 0,5 µg/mL ± 0,4 chez des patients atteints de RP actif et environ 0,8 µg/mL ± 0,4 chez des patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables du golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR était similaire à celle observée chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu du golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ 0,9 µg/mL ± 0,5 et 1,8 µg/mL ± 1,1.

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (cf Pharmacodynamie).

Linéarité :

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

Effet du poids sur la pharmacocinétique :

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique (Simponi 50 mg) :

Les données pharmacocinétiques du golimumab ont été déterminées chez 173 enfants atteints d'une AJIp, âgés de 2 à 17 ans. Dans l'étude chez les enfants atteints d'AJIp, les enfants qui ont reçu du golimumab à 30 mg/m^2 (maximum : 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines avaient une médiane des concentrations résiduelles stable du golimumab qui étaient similaires entre les différents groupes d'âge, et qui étaient également similaires ou légèrement supérieures par rapport aux adultes atteints de PR qui ont reçu 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

La modélisation et la simulation pharmacocinétique/pharmacodynamique dans la population chez les enfants atteints d'AJIp ont confirmé la relation entre l'exposition à du golimumab sérique et l'efficacité clini-

que ; cela soutient le fait que la posologie du golimumab à 50 mg toutes les 4 semaines chez les enfants d'au moins 40 kg avec une AJIp permet d'obtenir des expositions similaires à celles révélées efficaces chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF-α de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 22 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli ou la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Simponi est fourni sous forme de stylo prérempli à usage unique appelé SmartJect ou sous forme de seringue préremplie à usage unique. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi du stylo ou de la seringue. Après avoir retiré le stylo prérempli ou la seringue préremplie du réfrigérateur, il ou elle doit être maintenu(e) à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. Le stylo ou la seringue ne doit pas être secoué(e).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'est pas inhabituel pour les solutions contenant des protéines. Simponi ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Simponi en stylo prérempli ou en seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Dosage à 50 mg :

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en gastro-entérologie et hépatologie ou en pédiatrie.

Dosage à 100 mg :

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie et hépatologie.

AMM EU /1/09/546/001 ; CIP 3400939730745 (RCP rév 02.02.17) stylo 0,5 mL.
EU /1/09/546/003 ; CIP 3400939730974 (RCP rév 02.02.17) seringue 0,5 mL.
EU /1/09/546/005 ; CIP 3400927568312 (RCP rév 02.02.17) stylo 1 mL.
EU /1/09/546/007 ; CIP 3400927568480 (RCP rév 02.02.17) seringue 1 mL.

Prix : 880,46 € (1 stylo de 0,5 mL).
880,46 € (1 seringue de 0,5 mL).
880,46 € (1 stylo de 1 mL).
880,46 € (1 seringue de 1 mL).

Médicament d'exception : Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans les seules indications :

- traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le méthotrexate, a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi, en association au méthotrexate, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique ;
- traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, seul ou en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique ;
- traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ;
- traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA) ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans les indications :

- traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive, en association avec le méthotrexate, chez les adultes non traités auparavant par le méthotrexate ;
- traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, en association avec le MTX, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX (uniquement Simponi 50 mg).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893771372 (stylo de 0,5 mL) : 778,430 €.
UCD 3400893771204 (seringue de 0,5 mL) : 778,430 €.
UCD 3400893987544 (stylo de 1 mL) : 778,430 €.
UCD 3400893987483 (seringue de 1 mL) : 778,430 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (demande en cours pour la spondyloarthrite axiale non radiographique).

Titulaire de l'AMM : Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Pays-Bas.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

SIMULECT ®
basiliximab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et solvant pour solution injectable ou pour perfusion à 10 mg et à 20 mg :* Flacon de poudre + ampoule de solvant de 5 ml*.

* La poudre à 10 mg est reconstituée avec 2,5 ml de solvant ; la poudre à 20 mg est reconstituée avec 5 ml de solvant.

COMPOSITION		*p flacon*
Basiliximab (DCI)*		10 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : phosphate monopotassique, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, saccharose, mannitol (E 421), glycine.

Solvant : eau ppi.

1 ml de solution reconstituée contient 4 mg de basiliximab.

* Anticorps monoclonal recombinant chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), produit à partir d'une lignée cellulaire murine de myélome selon la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique *de novo* chez l'adulte et chez l'enfant (1-17 ans : cf Posologie/Mode d'administration).

Simulect doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes, chez les patients ayant moins de 80 % d'alloréactivité vis-à-vis des antigènes HLA du panel ou en association à une trithérapie immunosuppressive d'entretien comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Simulect doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organes. Simulect doit être administré sous contrôle médical qualifié.

Simulect ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant.

Simulect doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes. Il peut être utilisé en association à une trithérapie immunosuppressive à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes et comprenant de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil.

POSOLOGIE :

Enfant et adolescent (1 an à 17 ans) :

- Enfant de moins de 35 kg : la posologie totale recommandée est de 20 mg, administrée en deux doses de 10 mg chacune.
- Enfant de 35 kg ou plus : la posologie recommandée est la posologie de l'adulte, c'est-à-dire une posologie totale de 40 mg, administrée en deux doses de 20 mg chacune.

La première dose doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose doit être administrée 4 jours après la transplantation. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à Simulect ou de complications postopératoires telles que la perte du greffon (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adulte :

La posologie standard totale est de 40 mg, administrée en 2 doses de 20 mg chacune. La première dose de 20 mg doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation. La seconde dose de 20 mg doit être administrée 4 jours après la transplantation. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à Simulect ou de complications postopératoires telles que la perte du greffon (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujet âgé (⩾ 65 ans) :

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de Simulect chez le sujet âgé, mais rien n'indique que les patients âgés nécessiteraient une posologie différente de celle des adultes plus jeunes.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution reconstituée de Simulect peut être administrée soit en injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion intraveineuse en 20 à 30 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients recevant Simulect doivent être pris en charge dans des infrastructures pourvues d'un laboratoire disposant de l'équipement et du personnel adéquats, et d'un support médical adapté, incluant les traitements des réactions d'hypersensibilité sévères.

Les traitements immunosuppresseurs comportant plusieurs médicaments en association augmentent la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections d'évolution fatale et les sepsis ; le risque augmente avec l'intensité de l'immunosuppression globale.

Simulect ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude absolue que le patient recevra le greffon et un traitement immunosuppresseur concomitant.

Réactions d'hypersensibilité :

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères aiguës (survenant dans les 24 heures) ont été observés lors d'une première exposition à Simulect ou lors d'une réexposition au cours d'un traitement ultérieur.

Ces cas comprenaient des réactions de type anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibilance respiratoire, hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire et syndrome de fuite capillaire. En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, le traitement par Simulect doit être interrompu de façon définitive et aucune autre dose ne doit être administrée. Il convient d'être prudent lorsque des patients ayant déjà reçu Simulect sont réexposés au cours d'un traitement ultérieur.

Un ensemble de données montre qu'un sous-groupe de patients présente un risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité. Il s'agit de patients chez lesquels, après administration initiale de Simulect, le traitement immunosuppresseur concomitant a été interrompu prématurément, en raison, par exemple, d'un abandon de la transplantation ou de la perte précoce du greffon. Des réactions d'hypersensibilité aiguë ont été observées chez certains de ces patients lors de la réadministration de Simulect au cours d'une transplantation ultérieure.

Cancers et infections :

Les patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur comprenant une association avec ou sans basiliximab ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs (comme un lymphome) et des infections opportunistes (comme une infection à cytomégalovirus [CMV], BK virus). Dans les essais cliniques, la fréquence des infections opportunistes a été similaire chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs qu'ils comprennent ou non Simulect. L'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études n'a pas montré de différence de fréquence des affections malignes et des syndromes lymphoprolifératifs entre les traitements immunosuppresseurs avec ou sans association au basiliximab (cf Effets indésirables).

Vaccination :

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de la vaccination avec des vaccins vivants ou inactivés, ou sur la transmission d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Simulect. Cependant, l'utilisation de vaccins vivants n'est pas recommandée chez les patients immunodéprimés. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit donc être évitée chez les patients traités par Simulect. Les vaccins inactivés peuvent être administrés à des patients immunodéprimés ; cependant, la réponse au vaccin peut dépendre du degré d'immunosuppression et de ce fait, la vaccination peut être moins efficace au cours du traitement par Simulect.

Utilisation en transplantation cardiaque :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Simulect n'ont pas été démontrées dans la prévention du rejet aigu du greffon chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'organe solide autre que rénale. Dans plusieurs essais cliniques de petite taille conduits chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque, des événements indésirables cardiaques graves tels qu'un arrêt cardiaque (2,2 %), un flutter auriculaire (1,9 %) et des palpitations (1,4 %) ont été rapportés plus fréquemment avec Simulect qu'avec les autres traitements immunosuppresseurs d'induction.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le basiliximab étant une immunoglobuline, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est à prévoir.

En plus de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil, d'autres médicaments concomitants administrés habituellement en transplantation d'organe ont été utilisés pendant les essais cliniques sans augmentation de la fréquence des effets indésirables. Ces médicaments concomitants comprennent les antiviraux systémiques, les médicaments antibactériens et antifongiques, les analgésiques, les antihypertenseurs tels que bêtabloquants ou inhibiteurs calciques, et les diurétiques.

L'apparition d'anticorps humains antimurins (HAMA) a été rapportée dans un essai clinique où 172 patients étaient traités par le basiliximab, ceci sans valeur prédictive pour la tolérance clinique. La fréquence était de 2/138 chez les patients non exposés au muromonab-CD3 (OKT3) et de 4/34 chez les patients ayant reçu de façon concomitante du muromonab-CD3. L'utilisation du basiliximab n'exclut pas le recours ultérieur à des anticorps antilymphocytaires murins.

Dans les études de phase III initiales, durant les 3 premiers mois après la transplantation, 14 % des patients du groupe basiliximab et 27 % des patients du groupe placebo ont eu un épisode de rejet aigu traité avec des anticorps (OKT3 ou immunoglobulines anti-thymocytes/anti-lymphocytes T [ATG/ALG]), sans augmentation des effets indésirables ni des infections dans le groupe basiliximab par rapport au groupe placebo.

Trois essais cliniques ont étudié le basiliximab en association à une trithérapie incluant l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. La clairance totale du basiliximab a été réduite de 22 % en moyenne quand l'azathioprine a été ajoutée à un schéma thérapeutique comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. La clairance totale du basiliximab a été réduite de 51 % en moyenne quand le mycophénolate mofétil a été rajouté à un schéma thérapeutique comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. L'utilisation du basiliximab avec une trithérapie incluant l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil n'a pas augmenté les effets indésirables ou les infections dans le groupe basiliximab comparé au groupe placebo (cf Effets indésirables).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Simulect est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications).

Le basiliximab possède des effets immunosuppresseurs potentiellement dangereux, d'une part pour le déroulement de la grossesse et, d'autre part, pour le nouveau-né exposé au basiliximab via le lait maternel.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 16 semaines après son arrêt.

Il n'existe aucune donnée chez l'animal ou chez l'homme concernant l'excrétion du basiliximab dans le lait maternel. Cependant, le basiliximab étant une IgG1, son excrétion dans le lait maternel est prévisible. L'allaitement doit donc être évité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le basiliximab a été étudié dans 4 études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo chez des patients transplantés rénaux, comme traitement d'induction en association avec les traitements immunosuppresseurs suivants : ciclosporine sous forme de microémulsion et corticoïdes dans deux études (346 et 380 patients), ciclosporine sous forme de microémulsion, azathioprine et corticoïdes dans une étude (340 patients) et ciclosporine sous forme de microémulsion, mycophénolate mofétil et corticoïdes dans une autre étude (123 patients).

Les données de tolérance chez les enfants ont été obtenues à partir d'une étude ouverte pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des patients transplantés rénaux (41 patients).

Fréquence des effets indésirables :

Dans les quatre essais cliniques contrôlés contre placebo mentionnés ci-dessus, les effets indésirables observés chez 590 patients traités par la dose recommandée de basiliximab se sont révélés comparables à ceux des 595 patients traités par placebo. La fréquence globale des effets indésirables relatifs au traitement pour l'ensemble des patients dans les études individuelles n'était pas significativement différente entre les groupes traités par basiliximab (7,1 % - 40 %) et par placebo (7,6 % - 39 %).

Adulte :

Les effets le plus fréquemment rapportés (> 20 %) après

bi ou trithérapie dans les deux groupes de traitement (basiliximab *versus* placebo) étaient : constipation, infection urinaire, douleur, nausées, œdèmes périphériques, hypertension, anémie, céphalées, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, complication de lésion postopératoire, prise de poids, élévation de la créatinine sanguine, hypophosphatémie, diarrhée et infections respiratoires hautes.

Enfant :

Les effets le plus fréquemment rapportés (> 20 %) après bithérapie dans les deux cohortes de patients (< 35 kg *versus* ⩾ 35 kg de poids corporel) étaient : infection urinaire, hypertrichose, rhinite, fièvre, hypertension, infections respiratoires hautes, infections virales, septicémie et constipation.

Fréquence des tumeurs malignes :

La fréquence globale des tumeurs malignes chez l'ensemble des patients dans les études individuelles était identique entre le groupe traité par le basiliximab et le groupe traité par le comparateur. Au total, des lymphomes/syndromes lymphoprolifératifs sont apparus chez 0,1 % (1/701) des patients du groupe traité par le basiliximab, comparé à 0,3 % (2/595) des patients du groupe placebo en association avec une bi- ou trithérapie immunosuppressive. D'autres affections malignes ont été rapportées chez 1 % (7/701) des patients du groupe basiliximab, comparé à 1,2 % (7/595) du groupe placebo.

Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études, la fréquence des syndromes lymphoprolifératifs et des cancers s'est révélée identique avec le basiliximab (7 %, 21/295) et le placebo (7 %, 21/291), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Fréquence des épisodes infectieux :

La fréquence globale et le profil des infections virales, bactériennes et fongiques chez les patients traités par le basiliximab ou le placebo en association avec une bi- ou trithérapie immunosuppressive étaient comparables entre les groupes. La fréquence globale des infections était de 75,9 % dans le groupe basiliximab et de 75,6 % dans le groupe placebo, et la fréquence des infections graves était respectivement de 26,1 % et de 24,8 %. La fréquence des infections à CMV était identique dans les deux groupes (14,6 % *versus* 17,3 %) après bi- ou trithérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fréquence et les causes de décès après bi- ou trithérapie étaient identiques dans les groupes basiliximab (2,9 %) et placebo (2,6 %), les infections représentant la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes (basiliximab = 1,3 %, placebo = 1,4 %).

Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études, la fréquence et les causes de décès sont demeurées similaires dans les deux groupes de traitement (basiliximab 15 %, placebo 11 %), la principale cause de décès étant les troubles d'origine cardiaque tels qu'insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde (basiliximab 5 %, placebo 4 %).

Liste des effets indésirables issus de la notification spontanée depuis la mise sur le marché :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés sur la base de notifications spontanées recueillies après la mise sur le marché et sont classés par système-organe. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernent une population dont la taille n'est pas connue précisément, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Troubles du système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïde telles qu'éruption cutanée, urticaire, prurit, éternuement, sibilance respiratoire, bronchospasme, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, hypotension, tachycardie, insuffisance respiratoire, syndrome de fuite capillaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Syndrome de libération de cytokines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le basiliximab a été administré chez l'homme dans le cadre d'études cliniques à une dose maximale de 60 mg en administration unique, et à une dose cumulée de 150 mg en administration réitérée pendant 24 jours, sans aucun effet indésirable aigu.

Pour les informations concernant la toxicologie préclinique, cf Sécurité préclinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs des interleukines, Code ATC : L04AC02.

Mécanisme d'action :

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain ($IgG_{1\kappa}$) dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité (K_D = 0,1 nM) à l'antigène CD25 présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2R) et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab dépassent 0,2 µg/ml (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration). Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le basiliximab n'entraîne pas de myélosuppression.

Études cliniques :

L'efficacité du basiliximab en prévention du rejet après transplantation rénale *de novo* a été démontrée par des études en double aveugle contrôlées contre placebo. Les résultats de deux études pivot multicentriques (722 patients au total) ayant comparé pendant 12 mois le basiliximab à un placebo montrent que le basiliximab, associé à la ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes, réduit de manière significative la fréquence des épisodes de rejet aigu aussi bien dans les 6 mois (31 % *versus* 45 %, p < 0,001) que dans les 12 mois (33 % *versus* 48 %, p < 0,001) suivant la transplantation. Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par le basiliximab et ceux traités par le placebo en ce qui concerne la survie du greffon à 6 et à 12 mois : à 12 mois, 32 pertes de greffon sous basiliximab (9 %) et 37 sous placebo (10 %). La fréquence des épisodes de rejet aigu était considérablement plus faible chez les patients recevant le basiliximab en association avec une trithérapie immunosuppressive.

Les résultats de deux études multicentriques en double aveugle (463 patients au total) comparant le basiliximab au placebo montrent que le basiliximab réduit de façon significative la fréquence des épisodes de rejet aigu dans les 6 mois suivant la transplantation quand il est utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et avec de l'azathioprine (21 % *versus* 35 %) ou du mycophénolate mofétil (15 % *versus* 27 %). Une perte du greffon à 6 mois s'est produite chez 6 % des patients sous basiliximab et 10 % des patients sous placebo. Le profil des effets indésirables est resté comparable dans les groupes de traitement.

Lors de l'analyse groupée des données d'extension à 5 ans de deux études (586 patients au total), les taux combinés de survie des greffons et des patients n'étaient pas statistiquement différents dans les groupes basiliximab et placebo. Les études d'extension ont également montré que les patients ayant eu un épisode de rejet aigu au cours de la première année post-transplantation ont présenté un nombre plus important de pertes de greffon et de décès au cours de la période de suivi à 5 ans que les patients n'ayant pas eu de rejet. Le basiliximab n'a pas eu d'influence sur ces événements.

- Population pédiatrique :

  L'efficacité et la sécurité d'emploi du basiliximab ont été évaluées dans deux études pédiatriques.

  Le basiliximab a été utilisé en association à de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes dans une étude non contrôlée chez 41 enfants transplantés rénaux *de novo*. Un rejet aigu a eu lieu chez 14,6 % des patients 6 mois après la transplantation, et chez 24,3 % à 12 mois. Le profil global des effets indésirables était cohérent avec l'expérience clinique générale en transplantation rénale pédiatrique et avec le profil des effets indésirables dans les études contrôlées de transplantation chez l'adulte.

  Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, d'une durée de 12 mois, le basiliximab associé à de la ciclosporine sous forme de microémulsion, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes a été étudié chez des enfants recevant une allogreffe rénale. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de cette association dans la prévention du rejet aigu par rapport à un traitement associant la ciclosporine sous forme de microémulsion à du mycophénolate mofétil et des corticoïdes. Sur les 202 patients, 104 ont été randomisés dans le groupe basiliximab et 98 dans le groupe placebo. Le critère principal d'efficacité, le délai d'apparition du premier épisode de rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) ou l'échec du traitement défini par la perte du greffon, le décès ou la suspicion de rejet au cours des 6 premiers mois post-transplantation, a été atteint chez 16,7 % des patients traités par le basiliximab et chez 21,7 % des patients sous placebo. Lorsque les lésions histologiques à la limite du rejet ont été incluses dans le critère principal d'efficacité, les taux étaient respectivement de 26,0 % et 23,9 %, sans aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par le basiliximab et le groupe placebo (HR : 1,04, IC 90 % : [0,64 ; 1,68]). Les taux de RAPB étaient de 9,4 % dans le groupe basiliximab et 17,4 % dans le groupe placebo (HR : 0,50, IC 90 % : [0,25 ; 0,99]). Lorsque les lésions histologiques à la limite du rejet ont été incluses, les taux étaient respectivement de 20,8 % et 19,6 % (HR : 1,01, IC 90 % : [0,59 ; 1,72]). Le profil global de sécurité observé était similaire dans les deux groupes. La fréquence et le type d'effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes de traitement et correspondaient à ceux attendus avec ce type de trithérapie et de pathologies sous-jacentes.

- Immunogénicité : parmi les 339 patients transplantés rénaux traités par le basiliximab chez lesquels une recherche d'anticorps anti-idiotypiques a été effectuée, seuls 4 patients (1,2 %) ont développé des anticorps anti-idiotypiques. Lors d'un essai clinique où 172 patients ont reçu le basiliximab, la fréquence des anticorps humains antimurins (HAMA) chez des patients transplantés rénaux traités par le basiliximab était de 2 sur 138 chez les patients non exposés au muromonab-CD3 et de 4 sur 34 chez les patients ayant reçu du muromonab-CD3 de façon concomitante. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de muromonab-CD3 chez des patients préalablement traités par le basiliximab suggèrent que l'utilisation ultérieure du muromonab-CD3 ou d'autres anticorps antilymphocytaires murins reste possible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Adulte :

Des études de pharmacocinétique après administration unique et administration répétée ont été menées chez des patients adultes transplantés rénaux. Les doses cumulatives étaient comprises entre 20 et 60 mg. Le pic de concentration sérique (Cmax) après une perfusion intraveineuse de 20 mg administrée en 30 minutes est de 7,1 mg/l ± 5,1. Une augmentation de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC), proportionnelle à la dose, a été observée pour des doses uniques allant de 20 à 60 mg. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 8,6 l ± 4,1. L'étendue et le niveau de distribution dans les différents compartiments n'ont pas été étudiés en détail. Les études *in vitro* sur des tissus humains montrent que le basiliximab ne se lie qu'aux lymphocytes activés et aux macrophages/monocytes. La demi-vie terminale est de 7,2 jours ± 3,2. La clairance corporelle totale était de 41 ml/h ± 19.

Aucune influence clinique significative du poids corporel ou du sexe sur le volume de distribution ou la clairance n'a été observée chez les patients adultes. L'âge, le sexe ou la race n'ont pas eu d'influence sur la demi-vie d'élimination.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du basiliximab a été évaluée chez 39 enfants transplantés du rein *de novo.* Chez les nourrissons et les enfants de 1 à 11 ans (n = 25), il a été observé un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,8 l ± 2,1, une demi-vie de 9,5 jours ± 4,5 et une clairance de 17 ml/h ± 6. Le volume de distribution et la clairance sont réduits d'environ 50 % par rapport aux adultes transplantés rénaux. Dans ce groupe d'âge, aucune influence clinique significative de l'âge (1 à 11 ans), du poids corporel (9 à 37 kg) ou de la surface corporelle (0,44 à 1,20 m^2) n'a été observée sur les autres paramètres pharmacocinétiques.

Chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans (n = 14), il a été observé un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,8 l ± 5,1, une demi-vie de 9,1 jours ± 3,9 et une clairance de 31 ml/h ± 19. Ces paramètres sont comparables à ceux des patients transplantés rénaux adultes. La relation entre la concentration sérique et la saturation des récepteurs a été évaluée chez 13 patients et était identique à celle des patients adultes transplantés rénaux.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune toxicité n'a été observée lors de l'administration au singe rhésus de doses intraveineuses de basiliximab atteignant soit 5 mg/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines, suivies d'une période sans traitement de 8 semaines, soit 24 mg/kg par semaine pendant 39 semaines suivies d'une période sans traitement de 13 semaines. Lors de l'étude de 39 semaines, la dose la plus élevée a conduit à une exposition systémique (ASC) environ 1000 fois supérieure à celle observée chez les patients recevant la dose thérapeutique recommandée en association avec le traitement immunosuppresseur concomitant.

Aucune toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée chez le singe cynomolgus après des injections de basiliximab à des doses atteignant 5 mg/kg deux fois par semaine pendant la période d'organogenèse.

Aucun potentiel mutagène n'a été observé *in vitro.*

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités Manipulation/Élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation (poudre) : 3 ans.

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Après reconstitution : La stabilité physicochimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à température ambiante (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Simulect 10 mg : Afin de préparer la solution pour perfusion ou injection, prélever aseptiquement 2,5 ml d'eau pour préparations injectables à partir de l'ampoule de 5 ml et ajouter en condition aseptique ces 2,5 ml d'eau pour préparations injectables au flacon contenant la poudre de Simulect 10 mg.

Simulect 20 mg : Afin de préparer la solution pour perfusion ou injection, ajouter en condition aseptique les 5 ml d'eau pour préparations injectables contenus dans l'ampoule au flacon contenant la poudre de Simulect 20 mg.

Pour les deux dosages :

Agiter doucement le flacon pour dissoudre la poudre, en évitant la formation de mousse. Il est recommandé d'utiliser la solution incolore, claire à opalescente immédiatement après reconstitution. Un examen visuel de l'absence de particules de la solution reconstituée est recommandé avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules étrangères.

Après reconstitution, la stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou pendant 4 heures à température ambiante. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Au-delà de ce délai, la solution doit être éliminée.

La solution reconstituée est isotonique et peut être administrée en injection en bolus ou en perfusion diluée :

- dans un volume de 25 ml ou plus de soluté physiologique ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion (Simulect 10 mg) ;
- dans un volume de 50 ml ou plus de soluté physiologique ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion (Simulect 20 mg).

La compatibilité avec d'autres médicaments pour administration intraveineuse n'ayant pas été étudiée, Simulect ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et doit toujours être administré séparément.

La compatibilité avec plusieurs dispositifs de perfusion a été vérifiée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/98/084/002 ; CIP 3400956451210 (RCP rév 22.02.17) 10 mg.
EU /1/98/084/001 ; CIP 3400956189281 (RCP rév 22.02.17) 20 mg.

Mis sur le marché en 1999.

Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SINEMET ®
100 mg/10 mg, 250 mg/25 mg
lévodopa, carbidopa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 100 mg/10 mg (avec la mention « 647 » sur une face et uni de l'autre ; rond, tacheté bleu) : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 250 mg/25 mg (avec la mention « 654 » sur une face et uni de l'autre ; rond, tacheté bleu) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

p comprimé	*100 mg/10 mg*	*250 mg/25 mg*
Lévodopa (DCI)	100 mg	250 mg
Carbidopa (DCI) anhydre	10 mg	25 mg

(sous forme de carbidopa monohydratée : 10,80 mg/cp à 100 mg/10 mg ; 27 mg/cp à 250 mg/25 mg)

Excipients (communs) : amidon de maïs prégélatinisé 1500, cellulose microcristalline, carmin d'indigo (E132), stéarate de magnésium, crospovidone, hydroxypropylcellulose.

DC INDICATIONS

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Sinemet doit être débuté progressivement, la dose d'entretien sera atteinte par paliers en recherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle.

Traitement initial :

Il est conseillé de débuter le traitement par la dose la plus faible possible.

Au début de la maladie, il est recommandé de commencer le traitement par 125 mg/12,5 mg, voire 50 mg/5 mg, de lévodopa/carbidopa. Dès qu'il est établi que le patient tolère bien ce premier dosage, il peut être augmenté lentement et très progressivement, par paliers (125 mg/12,5 mg ou 50 mg/5 mg de lévodopa/carbidopa tous les jours ou tous les deux jours) jusqu'à ce que la posologie optimale ait été atteinte.

A noter : Sinemet comprimé ne permet pas d'utiliser une posologie de 125 mg/12,5 mg ou 50 mg/5 mg de lévodopa/carbidopa. Si de telles posologies sont recommandées, utiliser une formulation commercialisée de lévodopa/carbidopa 250 mg/50 mg ou 100 mg/10 mg en comprimés sécables.

L'absence de réponse clinique ou une réponse clinique insuffisante (inférieure à 30 % d'amélioration du score moteur de l'UPDRS) doit faire remettre en question le

diagnostic et suspecter une autre étiologie qu'une maladie de Parkinson idiopathique.

Traitement d'entretien :

La dose optimale est strictement individuelle. Chez la plupart des patients, la posologie d'entretien peut varier de 3 à 6 comprimés de Sinemet 250 mg/25 mg par jour, sans dépasser 8 comprimés par jour. Il ne faut pas augmenter la dose quotidienne si des mouvements anormaux apparaissent (surdosage) ; on doit même la diminuer légèrement s'ils persistent. Quand ces effets auront disparu ou seront atténués, on pourra à nouveau augmenter les doses si les signes parkinsoniens redeviennent gênants, quitte à suivre une progression plus lente.

Chez les patients présentant des fluctuations d'efficacité de type fin de dose, ou des mouvements anormaux, il est justifié de fractionner les prises de Sinemet au cours de la journée, d'utiliser les différentes formes galéniques ou d'adjoindre un autre antiparkinsonien. Le nombre de prises et leur répartition au cours de la journée doivent être ajustées individuellement pour obtenir un effet optimal.

Observations particulières :

- Chez les sujets âgés, le traitement doit être adapté avec attention.
- Les patients traités par d'autres antiparkinsoniens peuvent recevoir Sinemet. Dans ce cas, pendant l'installation du traitement par Sinemet et l'apparition de ses effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de réduire la posologie des autres médicaments ou de les supprimer progressivement. A l'inverse, l'introduction d'un autre antiparkinsonien (IMAO B, ICOMT, agoniste dopaminergique), en augmentant l'effet du Sinemet, peut amener à baisser la dose de lévodopa.
- Quand on veut substituer Sinemet à une association de lévodopa et d'un autre inhibiteur de la décarboxylase, il faut interrompre le traitement au moins 12 heures avant d'administrer Sinemet. Commencer par une posologie de Sinemet qui apporte la même quantité d'association lévodopa-inhibiteur de la décarboxylase.
- Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris à la dose antérieure, sauf si le malade a été dans l'impossibilité d'absorber les comprimés pendant plus de 4 ou 5 jours, auquel cas le traitement sera repris en augmentant lentement la posologie jusqu'à la dose antérieurement prescrite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le patient doit impérativement avaler les comprimés sans les mâcher ni les écraser.

L'absorption de Sinemet peut être modifiée par la prise des repas. Il est recommandé, autant que possible, de prendre Sinemet à la fin du repas ou, en tous cas, avec un peu de nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Psychoses graves, confusion mentale.
- Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.
- Glaucome à angle fermé.
- En association à la réserpine, aux neuroleptiques antiémétiques, à la tétrabénazine : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance médicale attentive, y compris l'hospitalisation éventuelle en début de traitement, chez les malades ayant des antécédents ou des manifestations de :

- troubles psychiques : risque d'aggravation. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par la lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace ;
- affections cardiaques (insuffisance coronaire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ;
- hypotension artérielle orthostatique. L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement (elle est souvent iatrogène). Des mesures simples doivent être conseillées (par exemple : augmentation de l'apport hydrosodique, port de bas de contention). Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique ;
- ulcères gastroduodénaux (différer le début du traitement en cas de poussée ulcéreuse en cours).

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la lévodopa. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement par lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Administration prudente en cas de glaucome à angle ouvert. Une surveillance régulière de la pression intraoculaire est conseillée, la lévodopa pouvant théoriquement entraîner une augmentation de la pression intraoculaire.

En début de traitement, éviter l'interruption brutale des médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques usuels éventuellement reçus par le malade.

Le traitement par Sinemet ne doit pas être interrompu brutalement. Une telle interruption du traitement peut entraîner l'équivalent d'un « syndrome malin des neuroleptiques » (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique) qui peut menacer le pronostic vital. Après évaluation, le traitement par Sinemet peut éventuellement être repris.

Troubles du contrôle des pulsions :

L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et le personnel soignant doivent être informés des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles du comportement alimentaire, qui peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa incluant Sinemet. Une modification du traitement doit être envisagée si de tels symptômes apparaissent.

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé (2 à approximativement 6 fois supérieur) de développer un mélanome que le reste de la population. Il n'y a pas de relation de cause à effet claire entre la maladie de Parkinson ou d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie, et l'augmentation observée du risque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- Réserpine : inhibition des effets de la lévodopa.
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre la lévodopa et la tétrabénazine.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Fer : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de deux heures si possible).
- Méthyldopa : augmentation de l'activité de la lévodopa mais également de ses effets indésirables, majoration de l'effet antihypertenseur de la méthyldopa. Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa.

A prendre en compte :

- IMAO-B sélectif (sélégiline) : augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
- IMAO non sélectifs : potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral.
  L'association de la L-dopa avec des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (IDC) rend cette interaction peu probable.
- Spiramycine : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'association lévodopa-carbidopa lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, si cela est possible, différer la mise en route de l'association lévodopa-carbidopa au-delà du 1er trimestre. En cas d'impossibilité ou de traitement instauré préalablement à la grossesse, une surveillance prénatale soigneuse est nécessaire.

ALLAITEMENT : En raison du passage dans le lait de la lévodopa, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par Sinemet.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses liées à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par la lévodopa présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer, eux-mêmes ou d'autres personnes, à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques ou après la commercialisation. La fréquence de ces événements est considérée comme inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections cardiaques :

- Troubles du rythme cardiaque.
- Palpitations.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rares cas d'anémie, de thrombopénie et de leucopénie.

Affections du système nerveux :

- Des dyskinésies (ou mouvements anormaux), essentiellement de type choréoathétosique, dès le début du traitement. Les dyskinésies et les dystonies survenant au long cours témoignent d'une variation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques. La résurgence des symptômes, dont l'akinésie de fin de dose, traduit la progression de la maladie.
- Une somnolence a été rapportée lors du traitement par la lévodopa. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.
- Épisodes bradykinétiques (phénomène on/off), vertiges, troubles de la marche, céphalées, paresthésies, syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Cas isolés de dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

- Des troubles digestifs, surtout pendant la période d'ajustement posologique : nausées, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche, constipation ou diarrhées.
- Coloration noire de la salive.
- Hémorragie gastro-intestinale, douleur abdominale, dyspepsie.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Tardivement peuvent apparaître : rétention ou incontinence urinaire, coloration noire de l'urine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rares cas d'allergie cutanée (rash, prurit, urticaire), coloration noire de la sueur.
- Alopécie, purpura rhumatoïde (maladie de Henoch-Schönlein).

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Mouvements involontaires.
- Crampes musculaires, dystonie musculaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Anorexie.

Affections vasculaires :

- Hypotension artérielle orthostatique.
- Hypertension artérielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fluctuation d'effets.
- Fatigue, douleur thoracique, syndrome malin analogue à celui des neuroleptiques.

Affections psychiatriques :

- Troubles du contrôle des pulsions :
  Des symptômes tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles du comportement alimentaire peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou par d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa incluant Sinemet (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des troubles psychiques dès le début du traitement notamment chez des sujets présentant des antécédents de tels troubles : manifestations paranoïdes, confusion, hallucinations, délire, anxiété, troubles du sommeil (insomnies, somnolence et cauchemars).
- Anomalies du rêve, insomnie, délire.
- Dépression avec ou sans tendance suicidaire, agitation, désorientation.

Il est possible de limiter considérablement les troubles survenant en début de traitement en commençant progressivement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les accidents de surdosage connus à la lévodopa sont extrêmement rares. Il semble toutefois que l'on puisse dresser le tableau clinique suivant :

- disparition totale des signes parkinsoniens,
- hypertension artérielle initiale, suivie rapidement d'une hypotension d'une durée de quelques heures et prolongée par une hypotension orthostatique,
- tachycardie sinusale,
- confusion mentale,
- insomnie,
- anorexie,
- nausées, vomissements.

Les effets de ce surdosage durent environ une semaine. Les traitements en ont été symptomatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsonien dopaminergique (code ATC : N04BA03).

Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et, par sa transformation en dopamine, vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

La carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase périphérique, permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La décarboxylation périphérique étant inhibée, cette efficacité est obtenue de façon plus rapide et s'accompagne d'une diminution des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension orthostatique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La lévodopa est un acide aminé, précurseur physiologique de la dopamine.

Rapidement absorbée au niveau du tube digestif, la lévodopa est transformée principalement en dopamine sous l'intervention de la dopadécarboxylase périphérique. L'acidité gastrique, la prise simultanée d'aliments, les repas riches en protéines ou en certains acides aminés retardent la résorption du produit et diminuent son pic plasmatique.

Seule une faible quantité intacte de lévodopa ingérée franchit la barrière hématoencéphalique pour être transformée en dopamine sous l'action de la dopadécarboxylase cérébrale.

La demi-vie varie de 1 à 3 heures.

80 % de la dose de lévodopa sont excrétés par le rein en 24 heures sous forme de métabolites de la dopamine. Ceux-ci peuvent colorer les urines en brun-noir sans signification pathologique.

Après absorption, **la carbidopa** présente un pic plasmatique en une heure et demie à 5 heures chez le parkinsonien.

La carbidopa est rapidement métabolisée en au moins deux métabolites.

La présence de carbidopa modifie le métabolisme de la lévodopa en empêchant sa décarboxylation périphérique en dopamine permettant ainsi le passage d'une plus grande quantité de dopa dans le compartiment cérébral.

Aux doses thérapeutiques, la carbidopa ne traverse pas la barrière hématoméningée.

Après administration orale indépendante, la demi-vie de la carbidopa est d'environ 3 heures et celle de la lévodopa de 45 minutes. Lorsque la carbidopa et la lévodopa sont administrées conjointement, la demi-vie de la lévodopa est prolongée jusqu'à environ 3 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932008056 (1976/89, RCP rév 06.11.14) 100 mg/10 mg.
3400931724636 (1974/89, RCP rév 06.11.14) 250 mg/25 mg.

Prix : 9,45 € (100 cp à 100 mg/10 mg).
12,54 € (50 cp à 250 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Responsable de la mise sur le marché :

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

SINEMET ® LP
100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg
lévodopa, carbidopa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 100 mg/25 mg (ovale ; rose avec la mention « 601 » sur une face et uni sur l'autre face) *ou à 200 mg/50 mg* (ovale ; violet tacheté, avec la mention « 521 » sur une face et uni de l'autre) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

p cp	*100 mg/25 mg*	*200 mg/50 mg*
Lévodopa (DCI)	100 mg	200 mg
Carbidopa (DCI) anhydre	25 mg	50 mg

(sous forme de carbidopa monohydratée : 27 mg/cp à 100 mg/25 mg ; 54 mg/cp à 200 mg/50 mg)

Excipients : Cp à 100 mg/25 mg : hydroxypropylcellulose, copolymère d'acétate polyvinylique et d'acide crotonique, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge. *Cp à 200 mg/50 mg :* hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, carmin d'indigo (E132), rouge allura AC (E129).

DC INDICATIONS

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Sinemet LP doit être débuté progressivement, la dose d'entretien sera atteinte par paliers en recherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle.

Traitement initial :

Il est conseillé de débuter le traitement par la dose la plus faible possible.

La posologie initiale de Sinemet LP ne devrait pas apporter environ plus de 10 % de lévodopa en plus par jour par rapport à la posologie antérieure. Des posolo-

gies apportant jusqu'à 30 % de lévodopa en plus peuvent être nécessaires.
L'intervalle entre les prises devrait être compris entre 4 et 8 heures pendant les heures de veille.
Chez les patients ayant une maladie légère à modérée, la dose initiale recommandée est de 1 comprimé de Sinemet LP 2 ou 3 fois par jour.
L'absence de réponse clinique ou une réponse clinique insuffisante (inférieure à 30 % d'amélioration du score moteur de l'UPDRS) doit faire remettre en question le diagnostic et suspecter une autre étiologie qu'une maladie de Parkinson idiopathique.
Le tableau ci-dessous peut aider à déterminer la posologie initiale de Sinemet LP en cas de substitution à Sinemet :

Sinemet Dose journalière	Sinemet LP 200/50 Dose journalière	
Lévodopa (mg)	Lévodopa (mg)	Posologie
300-400	400	1 cp 2 fois/jour
500-600	600	1 cp 3 fois/jour
700-800	800	4 cp en 3 prises séparées ou plus
900-1000	1000	5 cp en 3 prises séparées ou plus
1100-1200	1200	6 cp en 3 prises séparées ou plus
1300-1400	1400	7 cp en 3 prises séparées ou plus
1500-1600	1600	8 cp en 3 prises séparées ou plus

Sinemet LP 100 mg/25 mg permet l'ajustement de la posologie par paliers de 100 mg.
Traitement d'entretien :
Comme avec les formes conventionnelles, l'ajustement posologique individuel doit être réalisé lentement et soigneusement, en respectant un intervalle d'au moins 3 jours entre chaque changement de posologie.
Lorsque l'on administre des doses de Sinemet LP à des intervalles inférieurs à 4 heures ou lorsque les prises fractionnées ne sont pas égales, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses à la fin de la journée.
Observations particulières :
- Chez les sujets âgés, le traitement doit être adapté avec attention.
- Les patients traités par d'autres antiparkinsoniens peuvent recevoir Sinemet LP. Dans ce cas, pendant l'installation du traitement par Sinemet LP et l'apparition de ses effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de réduire la posologie des autres médicaments ou de les supprimer progressivement. A l'inverse, l'introduction d'un autre antiparkinsonien (IMAO B, ICOMT, agoniste dopaminergique), en augmentant l'effet de Sinemet LP, peut amener à baisser la dose de lévodopa.
- Sinemet LP est destiné aux patients présentant des fluctuations motrices mal contrôlées par la forme à libération conventionnelle et aux patients présentant des fluctuations en rapport avec des variations des taux plasmatiques (par exemple, les dyskinésies liées au pic). La substitution de Sinemet conventionnel par Sinemet LP peut se faire du jour au lendemain. Chez les patients traités par lévodopa seule, il faut interrompre le traitement par la lévodopa au moins huit heures avant de commencer à administrer Sinemet LP. Chez certains patients, l'effet de la première dose matinale peut être retardé d'une heure par comparaison à la réponse habituellement obtenue avec Sinemet conventionnel.
- Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris à la dose antérieure, sauf si le malade a été dans l'impossibilité d'absorber les comprimés pendant plus de 4-5 jours, auquel cas le traitement sera repris en augmentant lentement la posologie jusqu'à la dose antérieurement prescrite.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le patient doit impérativement avaler les comprimés sans les mâcher, ni les écraser, ni les couper.
Il est recommandé de prendre Sinemet LP au début des repas ou, en tout cas, avec un peu de nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Psychoses graves, confusion mentale.
- Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.
- Glaucome à angle fermé.
- En association à la réserpine, aux neuroleptiques antiémétiques, à la tétrabénazine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Surveillance médicale attentive, y compris hospitalisation éventuelle en début de traitement, chez les malades ayant des antécédents ou des manifestations de :
- troubles psychiques : risque d'aggravation. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace ;
- affections cardiaques (insuffisance coronaire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ;
- hypotension artérielle orthostatique. L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement (elle est souvent iatrogène). Des mesures simples doivent être conseillées (par exemple : augmentation de l'apport hydrosodique, port de bas de contention). Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique ;
- ulcères gastroduodénaux (différer le début du traitement en cas de poussée ulcéreuse en cours).

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par lévodopa. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement par lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.
Administration prudente en cas de glaucome à angle ouvert. Une surveillance régulière de la pression intraoculaire est conseillée, la lévodopa pouvant théoriquement entraîner une augmentation de la pression intraoculaire.
En début de traitement, éviter l'interruption brutale des médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques usuels, éventuellement reçus par le malade.
Le traitement par Sinemet ne doit pas être interrompu brutalement. Une telle interruption du traitement peut entraîner l'équivalent d'un « syndrome malin des neuroleptiques » (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique) qui peut menacer le pronostic vital. Après évaluation, le traitement par Sinemet peut éventuellement être repris.
Troubles du contrôle des pulsions :
L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et le personnel soignant doivent être informés des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles du comportement alimentaire, qui peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa incluant Sinemet LP. Une modification du traitement doit être envisagée si de tels symptômes apparaissent.
Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé (2 à approximativement 6 fois supérieur) de développer un mélanome que le reste de la population. Il n'y a pas de relation de cause à effet claire entre la maladie de Parkinson ou d'autres facteurs tels que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie, et l'augmentation observée du risque.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
(Cf Contre-indications.)
- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- Réserpine : inhibition des effets de la lévodopa.
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre la lévodopa et la tétrabénazine.

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Fer : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de deux heures si possible).
- Méthyldopa : augmentation de l'activité de la lévodopa mais également de ses effets indésirables ; majoration de l'effet antihypertenseur de la méthyldopa. Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa.

A prendre en compte :
- IMAO-B sélectif (sélégiline) : augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
- IMAO non sélectifs : potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral. L'association de la L-dopa avec des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (IDC) rend cette interaction peu probable.
- Spiramycine : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'association lévodopa/carbidopa lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, si cela est possible, différer la mise en route de l'association lévodopa-carbidopa au-delà du premier trimestre. En cas d'impossibilité ou de traitement instauré préalablement à la grossesse, une surveillance prénatale soigneuse est nécessaire.
ALLAITEMENT :
En raison du passage dans le lait de la lévodopa, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par Sinemet LP.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses liées à l'utilisation de ce médicament. Les patients traités par lévodopa présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer, eux-mêmes ou d'autres personnes, à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les événements indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques ou après la commercialisation. La fréquence de ces événements est considérée comme inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).
Affections cardiaques :
- Troubles du rythme cardiaque.
- Palpitations.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rares cas d'anémie, de thrombopénie et de leucopénie.

Affections du système nerveux :
- Des dyskinésies (ou mouvements anormaux), essentiellement de type choréoathétosique, dès le début du traitement. Les dyskinésies et les dystonies survenant au long cours témoignent d'une variation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques. La résurgence des symptômes, dont l'akinésie de fin de dose, traduit la progression de la maladie.
- Une somnolence a été rapportée lors du traitement par la lévodopa. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.
- Épisodes bradykinétiques (phénomène on/off), vertiges, troubles de la marche, céphalées, paresthésies, syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Cas isolés de dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Des troubles digestifs, surtout pendant la période d'ajustement posologique : nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation ou diarrhées.
- Coloration noire de la salive.
- Hémorragie gastro-intestinale, douleur abdominale, dyspepsie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Tardivement peuvent apparaître : rétention ou incontinence urinaire, coloration noire de l'urine.

Affections de la peau et du tissus sous-cutané :
- Très rares cas d'allergie cutanée (rash, prurit, urticaire), coloration noire de la sueur.
- Alopécie, purpura rhumatoïde (maladie de Henoch-Schönlein).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Mouvements involontaires.
- Crampes musculaires, dystonie musculaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Anorexie.

Affections vasculaires :
- Hypotension artérielle orthostatique.
- Hypertension artérielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fluctuation d'effets.
- Fatigue, douleur thoracique, syndrome malin analogue à celui des neuroleptiques.

Affections psychiatriques :
- Troubles du contrôle des pulsions :
  Des symptômes tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles du comportement alimentaire peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou par d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa incluant Sinemet LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des troubles psychiques dès le début du traitement notamment chez les sujets présentant des antécédents de tels troubles : manifestations paranoïdes, confusion, hallucinations, délire, anxiété, troubles du sommeil (insomnies, somnolence et cauchemars).
- Anomalies du rêve, insomnie, délire.
- Dépression avec ou sans tendance suicidaire, agitation, désorientation.

Il est possible de limiter considérablement les troubles survenant en début de traitement en commençant progressivement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les accidents de surdosage connus à la lévodopa sont extrêmement rares.
Il semble toutefois que l'on puisse dresser le tableau clinique suivant :
- disparition totale des signes parkinsoniens ;
- hypertension artérielle initiale, suivie rapidement d'une hypotension d'une durée de quelques heures et prolongée par une hypotension orthostatique ;
- tachycardie sinusale ;
- confusion mentale ;
- insomnie ;
- anorexie ;
- nausées, vomissements.

Les effets de ce surdosage durent environ une semaine.
Les traitements en ont été symptomatiques.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsonien dopaminergique (code ATC : N04BA03).
Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et, par sa transformation en dopamine, vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.
La carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase périphérique, permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La décarboxylation périphérique étant inhibée, cette efficacité est obtenue de façon plus rapide et s'accompagne d'une diminution des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension orthostatique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La lévodopa est un acide aminé, précurseur physiologique de la dopamine.
Rapidement absorbée au niveau du tube digestif, la lévodopa est transformée principalement en dopamine sous l'intervention de la dopadécarboxylase périphérique. L'acidité gastrique, la prise simultanée d'aliments, les repas riches en protéines ou en certains acides aminés retardent la résorption du produit et diminuent son pic plasmatique.
Seule une faible quantité intacte de la lévodopa ingérée franchit la barrière hématoencéphalique pour être transformée en dopamine sous l'action de la dopadécarboxylase cérébrale.
La demi-vie varie de 1 à 3 heures.
80 % de la dose de lévodopa sont excrétés par le rein en 24 heures sous forme de métabolites de la dopamine. Ceux-ci peuvent colorer les urines en brun-noir sans signification pathologique.
La carbidopa est rapidement métabolisée en au moins deux métabolites. La présence de carbidopa modifie le métabolisme de la lévodopa en empêchant sa décarboxylation périphérique en dopamine, permettant ainsi le passage d'une plus grande quantité de dopa dans le compartiment cérébral.
Aux doses thérapeutiques, la carbidopa ne traverse pas la barrière hématoméningée.
Les caractéristiques pharmacocinétiques de la forme à libération prolongée sont les suivantes : biodisponibilité d'environ 70 %-75 % par rapport à la forme standard chez le volontaire sain âgé ; Tmax 2,4 h - Cmax 1143 ng/ml.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimé LP à 100 mg/25 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Comprimé LP à 200 mg/50 mg :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933566548 (1992, RCP rév 06.11.14) 100 mg/25 mg.
3400933569389 (1991, RCP rév 06.11.14) 200 mg/50 mg.
Prix : 3,17 € (30 comprimés à 100 mg/25 mg).
6,22 € (30 comprimés à 200 mg/50 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM :

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

SINGULAIR ® 10 mg

montélukast

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (carré à bords arrondis ; gravé « Singulair » sur une face, « MSD 117 » sur l'autre ; beige) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées. Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées prédécoupées.

COMPOSITION *p cp*

Montélukast (DCI) sodique
exprimé en montélukast .... 10 mg
Excipients : Noyau : hyprolose (E 463), cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hyprolose (E 463), hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E 172), cire de carnauba.
Teneur en lactose monohydraté : 89,3 mg/cp.

DC INDICATIONS

- Traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.
  Pour ces mêmes patients, chez qui Singulair est indiqué pour l'asthme, Singulair peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière.
- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et adolescent de 15 ans et plus, asthmatique, avec ou sans rhinite allergique saisonnière associée :
La posologie préconisée est de 1 comprimé à 10 mg par jour le soir.
Recommandations générales :
L'effet thérapeutique de Singulair 10 mg sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Singulair 10 mg peut être pris avec ou sans aliments. Informer les patients qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.
Singulair ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant le même principe actif (le montélukast).
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés, les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.
Administration de Singulair avec les autres traitements de l'asthme :
Ce médicament peut s'associer au traitement en cours de l'asthme.
Corticoïdes administrés par voie inhalée :
Singulair peut être ajouté au traitement en cours lorsque la corticothérapie inhalée et l'utilisation d'un bêta-2 mimétique de courte durée d'action « à la demande » pour le traitement des symptômes n'apportent pas un contrôle suffisant des symptômes. Le traitement par Singulair ne doit pas se substituer brutalement à la corticothérapie par voie inhalée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les enfants âgés de 6 à 14 ans, des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il conviendra d'avertir les patients que le montélukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme et qu'ils doivent toujours avoir à disposition, dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2 mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.
Le montélukast ne doit pas se substituer brutalement aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.
Il n'existe pas de données permettant de démontrer qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement par le montélukast est instauré.
Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montélukast, la survenue d'une hyperéosinophilie, parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont souvent, mais pas toujours, été décrits lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. L'imputabilité des inhibiteurs des récepteurs aux leucotriènes dans l'émergence d'un syndrome de Churg-Strauss ne peut ni être affirmée ni être exclue. Les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.
Le traitement par montélukast ne dispense pas les patients intolérants à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (rare), un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le montélukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montélukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinylestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.
L'administration de phénobarbital chez les sujets traités par montélukast a entraîné une diminution d'environ 40 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montélukast. Le montélukast est métabolisé par le CYP 3A4. Par conséquent, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante de montélukast et de médicaments inducteurs du CYP 3A4 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.
Des études in vitro ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montélukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montélukast sur le CYP 2C8 in vivo. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montélukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple : paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.
Des données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre Singulair et des malformations (telles qu'anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché.
Singulair ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Des études chez le rat ont montré que le montélukast est excrété dans le lait (cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si le montélukast est excrété dans le lait maternel.
Singulair ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'est pas attendu que le montélukast ait un effet sur l'aptitude d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, dans de très rares cas, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le montélukast a été étudié au cours d'essais cliniques, comme suit :
- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients asthmatiques adultes âgés de 15 ans et plus ;
- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 400 patients asthmatiques adultes âgés de 15 ans et plus présentant une rhinite allergique saisonnière ;
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 enfants asthmatiques âgés de 6 à 14 ans.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants, imputables au médicament, ont été rapportés fréquemment (⩾ 1/100 à < 1/10) chez des patients asthmatiques traités par montélukast et avec une incidence supérieure à celle des patients traités par placebo :
Adultes âgés de 15 ans et plus (2 études de 12 semaines ; n = 795) :
- Troubles neurologiques : céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales.

Enfants âgés de 6 à 14 ans (1 étude de 8 semaines, n = 201 ; 2 études de 56 semaines, n = 615) :
- Troubles neurologiques : céphalées.

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.
Expérience acquise depuis la mise sur le marché :
Les effets indésirables, rapportés depuis la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et par terminologie conventionnelle des effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques correspondants.
La catégorie de fréquence est définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations :	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures(1)
Troubles hématologiques et du système lymphatique :	
Rare	Augmentation du risque de saignement
Troubles du système immunitaire :	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie
Très rare	Infiltration éosinophile hépatique
Troubles psychiatriques :	
Peu fréquent	Rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, irritabilité, anxiété, fébrilité, agitation incluant agressivité, ou comportement hostile, dépression
Rare	Tremblements
Très rare :	Hallucinations, idées suicidaires avec tentatives de suicide
Troubles du système nerveux :	
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie/hypoesthésie, somnolence, convulsions
Troubles cardiaques :	
Rare	Palpitations
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	
Peu fréquent	Épistaxis
Très rare	Syndrome de Churg-Strauss (SCS), cf Mises en garde/Précautions d'emploi
Troubles gastro-intestinaux :	
Fréquent	Diarrhée(2), nausée(2), vomissements(2)
Peu fréquent	Sécheresse de la bouche, dyspepsie
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquent	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)
Très rare	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Rash cutané(2)
Peu fréquent	Ecchymoses, urticaire, prurit
Rare	Angio-œdème
Très rare	Érythème noueux
Troubles musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Pyrexie(2)
Peu fréquent	Asthénie/sensation de fatigue, malaise, œdème

(1) Cet effet indésirable, rapporté comme « Très fréquent » chez les patients ayant reçu du montélukast, était déjà rapporté comme « Très fréquent » chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.
(2) Cet effet indésirable, rapporté comme « Fréquent » chez les patients ayant reçu du montélukast, était déjà rapporté comme « Fréquent » chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montélukast. Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montélukast a été administré aux patients à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg par jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.
Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montélukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits. Les événements le plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montélukast, incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements, et hyperactivité psychomotrice.
Aucune donnée permettant d'établir si le montélukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : anti-asthmatique pour usage systémique ; antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (code ATC : R03DC03).
Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sont des éicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs proasthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Les récepteurs cystéinés de type I ($CysLT_1$) sont présents dans les voies aériennes respiratoires de l'homme (au niveau des cellules du muscle lisse et des macrophages des voies aériennes) et dans d'autres cellules pro-inflammatoires (comme les éosinophiles et certaines cellules ciliées). Les leucotriènes cystéinés (CysLT) interviennent dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets médiés par les leucotriènes comprennent la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire et le recrutement des éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les leucotriènes cystéinés (CysLT) sont libérés à partir de la muqueuse nasale après une exposition allergénique aussi bien à la phase précoce qu'en phase tardive et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. Lors des tests de provocation intranasale par les leucotriènes cystéinés, une augmentation de la résistance des voies aériennes nasales et des symptômes d'obstruction nasale a été observée.
Le montélukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur $CysLT_1$ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montélukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD_4 dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale du montélukast. L'ajout d'un bêta-2 agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par le montélukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montélukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montélukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.
Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montélukast 10 mg en une prise par jour a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 l/min contre 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta-2 mimétiques « à la demande » (– 26,1 % contre – 4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.
Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montélukast contre béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêtamimétiques « à la demande » : – 8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montélukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien que, après 12 semaines, un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-2 mimétiques « à la demande » : – 28,28 % contre – 43,89 %).
Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montélukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple, chez 50 % des patients traités par la béclométasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montélukast ont obtenu la même réponse).
Une étude clinique a été menée chez des patients asthmatiques âgés de 15 ans ou plus, présentant une rhinite allergique saisonnière. Cette étude a montré une amélioration statistiquement significative du score symptomatique journalier de rhinite dans le groupe de patients traités par montélukast 10 mg administré une fois par jour comparé au placebo. Le score symptomatique journalier de rhinite est la moyenne du score symptomatique nasal diurne (moyenne des scores de congestion nasale, de rhinorrhée, d'éternuement, de démangeaison nasale) et du score symptomatique nocturne (moyenne des scores de congestion nasale au réveil, de difficultés d'endormissement et de réveil nocturne). L'évaluation globale de la rhinite allergique par le patient et par le médecin a été significativement améliorée comparée au placebo. Cette étude n'avait pas pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité sur l'asthme.
Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montélukast 5 mg administré en une prise par jour a amélioré la fonction respiratoire (VEMS : 8,71 % contre 4,16 % par rapport aux valeurs initiales ; débit expiratoire de pointe matinal : 27,9 l/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de bêta-2 mimétiques « à la demande » (– 11,7 % contre + 8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.
Une réduction significative, par rapport au placebo, de

la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines, menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par le montélukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants (chute maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.
Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, le traitement par montélukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS : + 8,55 % contre – 1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêtamimétiques : – 27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le montélukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (Cmax) est atteinte 3 heures (Tmax) après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la Cmax ne sont pas influencées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montélukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.
Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la Cmax a été observée 2 heures après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montélukast radiomarqué à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarqués mesurées dans les autres tissus 24 h après la prise étaient faibles.
Biotransformation :
Le montélukast est largement métabolisé. Dans les études menées aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montélukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et chez les enfants.
Les études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains révèlent que les cytochromes P450 3A4, 2A6 et 2C9 sont impliqués dans le métabolisme du montélukast. D'après d'autres résultats obtenus in vitro sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montélukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montélukast est minimale.
Élimination :
La clairance plasmatique moyenne du montélukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montélukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces recueillies sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du montélukast, ceci indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.
Patients à risque :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montélukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).
L'administration de doses élevées de montélukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte) a entraîné une diminution des taux plasmatiques de théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg en une prise quotidienne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique supérieure à 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique supérieure à 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique.
Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité des rates exposées à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans les études menées chez les lapins, il a été mis en évidence une incidence plus importante d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.
Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de dose de montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15 000 mg/m^2 et 30 000 mg/m^2 chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).
Le montélukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses supérieures à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).
Le montélukast ne s'est pas révélé être mutagène lors des tests réalisés in vitro et in vivo. Le montélukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934614118 (1998, RCP rév 19.10.11) 28 cp.
3400956116652 (1998, RCP rév 19.10.11) 50 cp.
Prix : 23,31 € (28 comprimés à 10 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

SINGULAIR ® 5 mg

montelukast

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer à 5 mg (rond, biconvexe, de diamètre 9,5 mm ; gravé « Singulair » sur une face et « MSD 275 » sur l'autre ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées prédécoupées.

COMPOSITION *p cp*

Montelukast sodique
exprimé en montelukast .... 5 mg
Excipients : mannitol (E421), cellulose microcristalline, hyprolose (E463), oxyde de fer rouge (E172), croscarmellose sodique, arôme cerise, aspartam (E951), stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : aspartam (E951) [1,5 mg/cp].
Teneur en phénylalanine : 0,842 mg/cp.

DC INDICATIONS

- Traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.
  Singulair peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez l'enfant de 6 à 14 ans, la posologie préconisée est de 1 comprimé à croquer à 5 mg par jour le soir. Il conviendra de respecter un délai à distance des repas d'au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise alimentaire. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge.
Recommandations générales :
L'effet thérapeutique de Singulair sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
La posologie est la même, quel que soit le sexe du patient.
Singulair utilisé comme une alternative à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger :
Le montelukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montelukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses ne doit être envisagée que chez les enfants présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant nécessité une corticothérapie par voie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée (cf Indications). Un asthme persistant léger est caractérisé par des symptômes diurnes se manifestant plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour, des symptômes nocturnes plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine, une fonction pulmonaire normale entre les crises. Si au cours du suivi le contrôle de l'asthme est jugé insuffisant (en général, dans le mois qui suit), l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire additionnel ou différent doit être envisagée selon un schéma de prise en charge par étape. Le contrôle de l'asthme doit être régulièrement évalué chez ces patients.
Administration de Singulair avec les autres traitements de l'asthme :
Lorsque Singulair est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes inhalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des comprimés dosés à 10 mg sont disponibles pour les adultes et les adolescents à partir de 15 ans.
Population pédiatrique :
Singulair 5 mg, comprimé à croquer ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité de Singulair 5 mg, comprimé à croquer chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles pour les enfants de 2 à 5 ans.
Des granulés dosés à 4 mg sont disponibles pour les enfants de 6 mois à 5 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être croqués avant d'être avalés.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il conviendra d'avertir les patients que le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition, dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2 mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.
Il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.
Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement par le montelukast est instauré.
Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montelukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'il n'ait pas été établi de lien de causalité avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.
Le traitement par montelukast ne dispense pas les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens.
Singulair contient de l'aspartam, source de phénylalanine. En cas de phénylcétonurie, il convient de prendre en compte l'apport de 0,842 mg de phénylalanine par comprimé de 5 mg.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le montelukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montelukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinylestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.
L'administration de phénobarbital chez les sujets traités par montelukast a entraîné une diminution d'environ 40 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montelukast. Le montelukast est métabolisé par les CYP 3A4, 2C8 et 2C9. Par conséquent, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante de montelukast et de médicaments inducteurs des CYP 3A4, 2C8 et 2C9 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.
Des études *in vitro* ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montelukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montelukast sur le CYP 2C8 *in vivo*. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montelukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).
Des études *in vitro* ont montré que le montelukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse réalisée avec le montelukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montelukast d'un facteur 4,4. Aucun ajustement de la posologie habituelle du montelukast n'est nécessaire lors de l'administration concomitante du montelukast avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8 ; cependant, il convient de tenir compte du risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.
D'après ces données *in vitro,* il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime). L'administration concomitante de montelukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, a entraîné une augmentation non significative de l'exposition systémique du montelukast.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.
Des données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre Singulair et des malformations (telles qu'anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché.
Singulair ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Des études chez le rat ont montré que le montelukast est excrété dans le lait (cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si le montelukast/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Singulair ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Singulair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le montelukast a été étudié au cours d'essais cliniques :
- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4 000 patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus ;
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1 750 enfants âgés de 6 à 14 ans.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants, liés au médicament, ont été rapportés fréquemment (⩾ 1/100 à < 1/10) chez des patients traités par montelukast et avec une incidence supérieure à celle des patients traités par placebo :

Classes organiques	Adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n = 795)	Enfants âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n = 201) (deux études de 56 semaines ; n = 615)
Troubles du système nerveux	céphalées	céphalées
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales	

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables, rapportés depuis la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et par effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques correspondants.

Infections et infestations :	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures[1]
Troubles hématologiques et du système lymphatique :	
Rare	Augmentation du risque de saignement

Troubles du système immunitaire :	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie
Très rare	Infiltration éosinophile hépatique
Troubles psychiatriques :	
Peu fréquent	Rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (incluant irritabilité, fébrilité, tremblements(3))
Rare	Troubles de l'attention, troubles de la mémoire
Très rare	Hallucinations, désorientation, idées suicidaires avec tentatives de suicide
Troubles du système nerveux :	
Peu fréquent	Étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions
Troubles cardiaques :	
Rare	Palpitations
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	
Peu fréquent	Épistaxis
Très rare	Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), eosinophilie pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux :	
Fréquent	Diarrhée(2), nausée(2), vomissements(2)
Peu fréquent	Sécheresse de la bouche, dyspepsie
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquent	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)
Très rare	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Rash cutané(2)
Peu fréquent	Ecchymoses, urticaire, prurit
Rare	Angio-œdème
Très rare	Erythème noueux, érythème polymorphe
Troubles musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Pyrexie(2)
Peu fréquent	Asthénie/sensation de fatigue, malaise, œdème

Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : Très fréquent (⩾ 1/10), Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), Très rare (< 1/10 000).

(1) Cet effet indésirable, rapporté comme Très fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, était déjà rapporté comme Très fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

(2) Cet effet indésirable, rapporté comme Fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, était déjà rapporté comme Fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

(3) Catégorie de fréquence : Rare

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montelukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.
Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montelukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1 000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits.

Symptômes d'un surdosage :
Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montelukast, incluant douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

Traitement d'un surdosage :
Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montelukast. Aucune donnée permettant d'établir si le montelukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, code ATC : R03DC03.

Mécanisme d'action :
Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sont des éicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme, notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs proasthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques :
Le montelukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT1 avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD_4 dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale du montelukast. L'ajout d'un bêta-2 agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le traitement par le montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montelukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique :
Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montelukast 10 mg en une prise par jour a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 L/min contre 3,3 L/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta-2 mimétiques « à la demande » (– 26,1 % contre – 4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.
Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montelukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montelukast contre béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêtamimétiques « à la demande » : – 8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montelukast a entraîné une réponse initiale plus rapide bien que après 12 semaines, un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montelukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-2 mimétiques « à la demande » : – 28,28 % contre – 43,89 %). Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montelukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple, chez 50 % des patients traités par la béclométasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montelukast ont obtenu la même réponse).
Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montelukast 5 mg administré en une prise par jour a amélioré la fonction respiratoire (VEMS : 8,71 % contre 4,16 % par rapport aux valeurs initiales ; débit expiratoire de pointe matinal : 27,9 L/min contre 17,8 L/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de bêta-2 mimétiques « à la demande » (– 11,7 % contre + 8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.
Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montelukast (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée (200 µg/jour) sur le contrôle de l'asthme, chez des enfants de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger. Sur le critère principal de l'étude, pourcentage de jours sans recours à un traitement symptomatique de secours, l'analyse des résultats retrouve une non-infériorité du montelukast par rapport à la fluticasone. En moyenne, sur la période de traitement de 12 mois, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement symptomatique de secours a augmenté de 61,6 % à 84,0 % dans le groupe montelukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de – 2,8 % (IC 95 % = [– 4,7 % ; – 0,9 %]) était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies.
Le montelukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement :

- La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 l à 2,09 l dans le groupe montelukast et de 1,85 l à 2,14 l dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montelukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de – 0,02 l (IC 95 % = [– 0,06 l ; 0,02 l]).
- Ces augmentations moyennes du VEMS par rapport à la valeur initiale, exprimées en pourcentage des valeurs individuelles théoriques, ont été de 0,6 % dans le groupe montelukast et de 2,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée sur ce critère entre les deux groupes : – 2,2 % par rapport aux valeurs initiales (IC 95 % = [– 3,6 % ; – 0,7 %]) était significative (méthode des moindres carrés).
- Le pourcentage de jours avec utilisation de bêta-2 mimétiques a diminué de 38,0 à 15,4 % dans le groupe montelukast et de 38,5 % à 12,8 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était significative (méthode des moindres carrés).
- Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montelukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le odd-ratio marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]).
- Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montelukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) ; méthode des moindres carrés.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montelukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants (diminution maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.
Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, le traitement par montelukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS + 8,55 % contre – 1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêtamimétiques, – 27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le montelukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 heures (T_{max}) après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la C_{max} ne sont pas influencées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montelukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.
Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la C_{max} a été observée 2 heures après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.

Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montelukast radiomarqué à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarqués mesurées dans les autres tissus 24 heures après la prise étaient faibles.

Biotransformation :
Le montelukast est largement métabolisé. Dans les études menées aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montelukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et chez les enfants.
Le cytochrome P450 2C8 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du montelukast. De plus, les CYP 3A4 et 2C9 peuvent exercer un rôle mineur bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, n'ait pas mis en évidence de modification des variables pharmacocinétiques chez les volontaires sains ayant reçu 10 mg de montelukast par jour. D'après des résultats obtenus *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montelukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montelukast est minimale.

Élimination :
La clairance plasmatique moyenne du montelukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montelukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces recueillies sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du montelukast, ceci indique que le montelukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

Patients à risque :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montelukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).
L'administration de doses élevées de montelukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte) a entraîné une diminution des taux plasmatiques de théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg en une prise quotidienne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique supérieure à 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique supérieure à 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montelukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique.
Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité des rates exposées à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans les études menées chez les lapins, il a été mis en évidence une incidence plus importante d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montelukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.
Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de dose de montelukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15 000 mg/m^2 et 30 000 mg/m^2 chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25 000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).
Le montelukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).
Le montelukast ne s'est pas révélé être mutagène lors des tests réalisés *in vitro* et *in vivo*. Le montelukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934612855 (1998, RCP rév 19.09.16) 28 cp.
3400956116591 (1998, RCP rév 19.09.16) 50 cp.
Prix : 23,31 € (28 comprimés à 5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

SINGULAIR ® 4 mg
montelukast

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés (solides, blancs, granuleux, grossiers, fluides, homogènes sans particules étrangères) *à 4 mg :* Sachets, boîte de 28.

COMPOSITION *p sachet*

Montelukast sodique
exprimé en montelukast .... 4 mg
Excipients : mannitol (E421), hyprolose (E463), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Singulair est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.
Singulair peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (cf Posologie/Mode d'administration).
Singulair est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, la posologie préconisée est de 1 sachet de granulés à 4 mg par jour le soir. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Les données d'efficacité à partir d'essais cliniques réalisés chez l'enfant de 6 mois à 2 ans présentant un asthme persistant sont limitées. La réponse au traitement par le montelukast doit être évaluée après 2 à 4 semaines, le traitement doit être interrompu devant l'absence de réponse. Singulair 4 mg, granulés ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 mois.
Administration des granulés Singulair :
Les granulés Singulair peuvent être administrés directement dans la bouche ou mélangés avec une cuillère de nourriture de préférence semi-liquide froide ou à température ambiante (compote de pommes, glace, carottes et riz par exemple). Le sachet ne doit être ouvert qu'au moment de la prise. Après ouverture, la dose complète de granulés de Singulair doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). S'ils sont mélangés à de la nourriture, les granulés de Singulair ne doivent pas être conservés en vue d'une administration ultérieure. Les granulés de Singulair ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, des boissons peuvent être prises après administration. Les granulés Singulair peuvent être administrés sans tenir compte du moment de l'ingestion alimentaire.
Recommandations générales :
L'effet thérapeutique de Singulair sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.
Singulair utilisé comme une alternative à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger : Le montelukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montelukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses ne doit être envisagée que chez les enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant nécessité une corticothérapie par voie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée (cf Indications). Un asthme persistant léger est caractérisé par des symptômes diurnes se manifestant plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour, des symptômes nocturnes plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine, une fonction pulmonaire normale entre les crises. Si au cours du suivi le contrôle de l'asthme est jugé insuffisant (en général, dans le mois qui suit), l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire additionnel ou différent doit être envisagée selon un schéma de prise en charge par étape. Le contrôle de l'asthme doit être régulièrement évalué chez ces patients.
Singulair utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans : Chez les enfants de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante d'un asthme persistant qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés. La réponse au traitement par le montelukast devra être évaluée après 2 à 4 semaines. Si l'effet est insuffisant, un traitement complémentaire ou différent devra être envisagé.
Administration de Singulair avec les autres traitements de l'asthme : Lorsque Singulair est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes inhalés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des comprimés pelliculés dosés à 10 mg sont disponibles pour les adultes et les adolescents à partir de 15 ans.
Population pédiatrique :
Singulair 4 mg, granulés ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 mois. La sécurité et l'efficacité de Singulair 4 mg, granulés chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies.
Des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles pour les enfants de 6 à 14 ans.
Des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles en alternative aux granulés pour les enfants de 2 à 5 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les très jeunes enfants (6 mois à 2 ans), l'avis d'un pédiatre ou d'un pneumologue est requis pour établir le diagnostic d'asthme persistant.
Il conviendra d'avertir les patients que le montelukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.
Il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.
Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement par le montelukast est instauré.
Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montelukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont parfois été associés à la réduction ou l'arrêt d'une corticothérapie orale. Bien qu'il n'ait pas été établi de lien de causalité avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.
Le traitement par montelukast ne dispense pas les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Le montelukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montelukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux (éthinylestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.
- L'administration de phénobarbital chez les sujets traités par le montelukast a entraîné une diminution d'environ 40 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montelukast. Le montelukast est métabolisé par les CYP 3A4, 2C8 et 2C9. Par conséquent, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante de montelukast et de médicaments inducteurs des CYP 3A4, 2C8 et 2C9 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.
- Des études *in vitro* ont montré que le montelukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montelukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montelukast sur le CYP 2C8 *in vivo.* Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montelukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).
- Des études *in vitro* ont montré que le montelukast est un substrat du CYP 2C8 et, dans une moindre mesure, du 2C9 et du 3A4. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse réalisée avec le montelukast et le gemfibrozil (un inhibiteur des CYP 2C8 et 2C9), le gemfibrozil a augmenté l'exposition systémique au montelukast d'un facteur 4,4. Aucun ajustement de la posologie habituelle du montelukast n'est nécessaire lors de l'administration concomitante du montelukast avec le gemfibrozil ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP 2C8 ; cependant, il convient de tenir compte du risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.
  D'après ces données in vitro, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les inhibiteurs moins puissants du CYP 2C8 (par exemple, le triméthoprime). L'administration concomitante de montelukast et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, a entraîné une augmentation non significative de l'exposition systémique du montelukast.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.
Des données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre Singulair et des malformations (telles que anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché.
Singulair ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
Des études chez le rat ont montré que le montelukast est excrété dans le lait (cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si le montelukast/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Singulair ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Singulair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le montelukast a été étudié au cours d'essais cliniques réalisés chez des patients présentant un asthme persistant :
- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus ;
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 enfants âgés de 6 à 14 ans ;
- en comprimés à croquer à 4 mg chez 851 enfants âgés de 2 à 5 ans ;
- et en granulés à 4 mg chez 175 enfants de 6 mois à 2 ans.

Le montelukast a été étudié au cours d'un essai clinique réalisé chez des patients présentant un asthme intermittent :
- en granulés et comprimés à croquer à 4 mg chez 1038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants, imputables au médicament, ont été rapportés fréquemment (⩾ 1/100 à < 1/10) chez des patients traités par montelukast et avec une incidence supérieure à celle des patients traités par placebo :

Adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n = 795)	Enfants âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines ; n = 201) (deux études de 56 semaines ; n = 615)	Enfants âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines ; n = 461) (une étude de 48 semaines ; n = 278)	Enfants âgés de 6 mois à 2 ans (une étude de 6 semaines ; n = 175)
Troubles du système nerveux			
céphalées	céphalées		hyperkinésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
			asthme
Troubles gastro-intestinaux			
douleurs abdominales		douleurs abdominales	diarrhée
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
			dermatite eczémateuse, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
		soif	

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans.
Au total, 502 enfants de 2 à 5 ans ont été traités par montelukast pendant au moins 3 mois, 338 pendant 6 mois ou plus et 534 patients pendant 12 mois ou plus. Le profil de sécurité ne s'est pas non plus modifié chez ces patients ayant reçu un traitement prolongé.
Le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les enfants de 6 mois à 2 ans ayant reçu un traitement allant jusqu'à 3 mois.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables, rapportés depuis la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et par effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques correspondants.

Infections et infestations :	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures(1)
Troubles hématologiques et du système lymphatique :	
Rare	Augmentation du risque de saignement
Troubles du système immunitaire :	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie
Très rare	Infiltration éosinophile hépatique
Troubles psychiatriques :	
Peu fréquent	Rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (incluant irritabilité, fébrilité, tremblements(3))
Rare	Troubles de l'attention, troubles de la mémoire
Très rare	Hallucinations, désorientation, idées suicidaires avec tentatives de suicide
Troubles du système nerveux :	
Peu fréquent	Étourdissements, somnolence, paresthésie/hypoesthésie, convulsions
Troubles cardiaques :	
Rare	Palpitations
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	
Peu fréquent	Épistaxis
Très rare	Syndrome de Churg-Strauss (SCS) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), éosinophilie pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux :	
Fréquent	Diarrhée(2), nausée(2), vomissements(2)
Peu fréquent	Sécheresse de la bouche, dyspepsie
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquent	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)
Très rare	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent	Rash cutané(2)
Peu fréquent	Ecchymoses, urticaire, prurit
Rare	Angio-œdème
Très rare	Erythème noueux, érythème polymorphe
Troubles musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Pyrexie(2)
Peu fréquent	Asthénie/sensation de fatigue, malaise, œdème

Catégorie de fréquence : définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : Très fréquent (⩾ 1/10), Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), Très rare (< 1/10 000).
(1) Cet effet indésirable, rapporté comme Très fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, était déjà rapporté comme Très fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.
(2) Cet effet indésirable, rapporté comme Fréquent chez les patients ayant reçu du montelukast, était déjà rapporté comme Fréquent chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.
(3) Catégorie de fréquence : Rare
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montelukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.
Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montelukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits.
Symptômes d'un surdosage :
Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du monte-

lukast, incluant : douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

Traitement d'un surdosage :

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montelukast. Aucune donnée permettant d'établir si le montelukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, code ATC : R03DC03.

Mécanisme d'action :

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC4, LTD4, LTE4) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques :

Le montelukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur $CysLT_1$ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD4 dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale de montelukast. L'ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le traitement par montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montelukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration. Chez les adultes et les enfants et adolescents de 2 à 14 ans, le montelukast, comparé au placebo, a diminué le taux d'éosinophiles mesuré dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montelukast 10 mg en une prise par jour, a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 l/min contre 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta-2-mimétiques « à la demande » (– 26,1 % contre – 4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montelukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montelukast contre béclométasone, concernant respectivement : le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêtamimétiques à la demande : – 8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montelukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montelukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » : – 28,28 % contre – 43,89 %).

Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montelukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montelukast ont obtenu la même réponse).

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montelukast 5 mg administré en une prise par jour, a amélioré la fonction respiratoire (VEMS 8,71 % contre 4,16 % par rapport aux valeurs initiales ; débit expiratoire de pointe matinal 27,9 l/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » (– 11,7 % contre + 8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montelukast (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée (200 µg/jour) sur le contrôle de l'asthme, chez des enfants de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger. Sur le critère principal de l'étude, pourcentage de jours sans recours à un traitement symptomatique de secours, l'analyse des résultats retrouve une non-infériorité du montelukast par rapport à la fluticasone. En moyenne, sur la période de traitement de 12 mois, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement symptomatique de secours a augmenté de 61,6 % à 84,0 % dans le groupe montelukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de – 2,8 % (IC 95 % = [– 4,7 % ; – 0,9 %]) était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies.

Le montelukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement :

La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 l à 2,09 l dans le groupe montelukast et de 1,85 l à 2,14 l dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montelukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de – 0,02 l (IC 95 % = [– 0,06 l ; 0,02 l]).

Ces augmentations moyennes du VEMS par rapport à la valeur initiale, exprimées en pourcentage des valeurs individuelles théoriques, ont été de 0,6 % dans le groupe montelukast et de 2,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée sur ce critère entre les deux groupes : – 2,2 % par rapport aux valeurs initiales (IC 95 % = [– 3,6 % ; – 0,7 %]) était significative (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de jours avec utilisation de bêta-2-mimétiques a diminué de 38,0 % à 15,4 % dans le groupe montelukast et de 38,5 % à 12,8 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était significative (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montelukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le odd-ratio marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]).

Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montelukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) (méthode des moindres carrés).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants de 2 à 5 ans, contrôlée contre placebo, le montelukast 4 mg administré en une prise par jour a amélioré les paramètres utilisés pour l'évaluation du contrôle de l'asthme par rapport au placebo, indépendamment des traitements concomitants (corticothérapie ou traitement à base de cromoglycate de sodium par voie inhalée ou par nébulisation) ; 60 % des patients ne prenaient pas d'autres traitements. Le montelukast a amélioré les symptômes diurnes (y compris toux, sifflement, difficulté à respirer et limitation de l'activité) et nocturnes par rapport au placebo. Le montelukast a également permis la diminution de la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » et le recours aux corticoïdes administrés en cas d'aggravation de l'asthme, par rapport au placebo. Les patients recevant le montelukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux sous placebo. L'effet du traitement a été obtenu dès la première prise.

Dans une étude de 12 mois contrôlée contre placebo, menée chez des enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme léger avec des épisodes d'exacerbation, le montelukast 4 mg administré en une prise par jour a diminué de façon significative ($p \leqslant 0,01$) le taux annuel d'épisodes d'exacerbation par rapport au placebo (respectivement, 1,60 vs 2,34), le taux d'épisodes d'exacerbation étant défini par $\geqslant$ 3 jours consécutifs avec des symptômes diurnes nécessitant soit l'utilisation de bêta-2-mimétiques ou de corticoïdes (par voie orale ou inhalée), soit une hospitalisation en raison de l'asthme. Le pourcentage annuel d'épisodes d'exacerbation d'asthme a diminué de 31,9 % (IC 95 % = [16,9 ; 44,1]).

Dans une étude contrôlée contre placebo, conduite chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme intermittent mais pas un asthme persistant, le traitement par montelukast a été administré pendant 12 mois, soit à raison de 4 mg en une prise par jour, soit par périodes de 12 jours, chaque période débutant à l'apparition des symptômes d'un épisode d'asthme intermittent. Il n'a pas été observé de différence significative entre les patients traités par le montelukast 4 mg et ceux recevant le placebo quant au nombre d'épisodes d'asthme aboutissant à un épisode d'exacerbation, défini comme nécessitant le recours à des soins médicaux tels qu'une visite non programmée chez un médecin, aux urgences ou à l'hôpital ou un traitement par corticoïde par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire.

L'efficacité du montelukast chez les enfants de 6 mois à 2 ans est basée sur l'extrapolation de l'efficacité démontrée chez les patients âgés de 2 ans et plus souffrant d'asthme, et sur la similarité des données de pharmacocinétique, en supposant que l'évolution de la maladie, la physiopathologie et l'effet du médicament sont sensiblement identiques entre ces populations.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montelukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants de 6 à 14 ans (diminution maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou *per os*, le traitement par montelukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS + 8,55 % contre – 1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêtamimétique, – 27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le montelukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 heures (T_{max}) après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la C_{max} ne sont pas influencées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montelukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la C_{max} a été observée deux heures après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard.

Après administration à jeun d'un comprimé à croquer à 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans, la C_{max} a été atteinte deux heures après administration. La moyenne des C_{max} est de 66 % supérieure à celle retrouvée chez les adultes après administration d'un comprimé à 10 mg alors que la moyenne des C_{min} est inférieure.

Administrée à des adultes à jeun, la forme granulés 4 mg s'est montrée bioéquivalente à la forme comprimés à croquer 4 mg. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans, la C_{max} était atteinte 2 heures après administration de la forme granulés à 4 mg. La C_{max} était près de 2 fois plus élevée que chez les adultes recevant un comprimé à 10 mg. La co-administration de compote de pommes ou d'un repas standard riche en graisses n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du montelukast en granulés comme l'ont montré les mesures des aires sous courbes des concentrations plasmatiques (ASC) mesurées : 1225,7 vs 1223,1 ng x h/ml, respectivement avec et sans compote, et 1191,8 vs 1148,5 ng.h/mL, respectivement avec et sans repas standard riche en graisses.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montelukast radiomarqué à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarqués mesurées dans les autres tissus 24 h après la prise étaient faibles.

Biotransformation :

Le montelukast est largement métabolisé. Dans les études menées aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montelukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et chez les enfants.

Le cytochrome P450 2C8 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du montelukast. De plus, les CYP 3A4 et 2C9 peuvent exercer un rôle mineur bien que l'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, n'ait pas mis en évidence de modification des variables pharmacocinétiques chez les volontaires sains ayant reçu 10 mg de montelukast par jour. D'après des résultats obtenus in vitro sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montelukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montelukast est minimale.

Élimination :

La clairance plasmatique moyenne du montelukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montelukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces recueillis sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du montelukast, ceci indique que le montelukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

Patients à risque :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montelukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

L'administration de doses élevées de montelukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte) a entraîné une diminution des taux plasmatiques de théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg en une prise quotidienne.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique > 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique > 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montelukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique. Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité des rates à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans des études menées chez les lapins, il a été mis en évidence une incidence plus importante d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montelukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montelukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m^2 et 30000 mg/m^2 chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).

Le montelukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).

Le montelukast ne s'est pas révélé être mutagène lors des tests réalisés in vitro et in vivo. Le montelukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939312361 (2009, RCP rév 21.09.16).

Prix : 23,31 € (28 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

SINTROM ®
MINI-SINTROM ®

acénocoumarol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sintrom :

Comprimé quadrisécable à 4 mg* (rond, blanc, plat, à bords biseautés, portant sur une face une barrette de fractionnement en croix avec la gravure « A » sur chaque quadrant et « CG » sur l'autre face) *:* Boîte de 30, sous plaquettes (PVC/Aluminium).

* Le comprimé peut être divisé en quatre quart de doses égales.

Mini-Sintrom :

Comprimé à 1 mg (rond, blanc, plat, à bords biseautés, avec les gravures « AA » sur une face et « CG » sur l'autre face) *:* Boîte de 20, sous plaquettes (PVC/Aluminium).

COMPOSITION

Sintrom :	*p cp*
Acénocoumarol	4 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, aérosil 200, amidon de maïs STA-RX 1500.
Excipient à effet notoire : lactose (304,4 mg/cp).

Mini-Sintrom :	*p cp*
Acénocoumarol	1 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, talc.
Excipient à effet notoire : lactose (20 mg/cp).

DC INDICATIONS

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains

troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récidive, en relais de l'héparine.

Ces indications sont détaillées à la rubrique Posologie/Mode d'administration : Surveillance biologique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Rythme d'administration :

Ce médicament doit être administré en une prise par jour, à la même heure. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

L'utilisation de Mini-Sintrom permet d'éviter de couper les comprimés en 4, ce qui facilite l'utilisation.

Population générale :

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle.

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques.

Ne pas utiliser de dose de charge.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.

Lorsque la valeur de l'INR avant le début du traitement est comprise dans les normes habituelles, la dose initiale habituelle de Sintrom ou Mini-Sintrom est comprise entre 2 mg/jour et 4 mg/jour, sans administration d'une dose de charge. Lorsque la valeur de l'INR initiale est anormale, le traitement doit être instauré avec précautions.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR (cf ci-dessous).

Surveillance biologique et adaptation posologique :

Le test biologique adapté de surveillance des AVK est l'INR :

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test.

Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité inter-laboratoire et permet une meilleure surveillance du traitement que l'ancien taux de prothrombine (TP).

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de ⩽ 1,2.

Dans la majorité des situations (cf tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :
- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5 ;
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante ;
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique (cf Surdosage : Conduite à tenir en cas de surdosage).

Rythme des contrôles biologiques :

Avant initialisation du traitement, il est recommandé de faire un contrôle de l'INR afin de détecter d'éventuels troubles de la coagulation et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3e prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4e jour), pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas, entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués (1 à 2 fois par semaine) jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après une modification de dose ; les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine).

INR recommandés et durées de traitement :

Les zones thérapeutiques et durées de traitement conseillées sont précisées dans les tableaux ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales.

Relais de l'héparinothérapie :

En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route d'un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 Giga/L.

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée et de reprendre la dose suivante à l'heure habituelle, et le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Le patient devra signaler un oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

Recommandations INR et durée de traitement :
- Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes :

Indications	Recommandations INR Durée de traitement
Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes : *âge :* < 75 ans avec facteur de risque * > 75 ans **	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Valvulopathies mitrales : (particulièrement le **rétrécissement mitral**) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Prothèses valvulaires : - prothèses **mécaniques**	INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (cf tableau ci-dessous) ; à long terme
- prothèses **biologiques**	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois

* Antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète. En l'absence de facteurs de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.

** Après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques :

Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses(a)	Facteurs de risque liés au patient(b)	
	Aucun facteur de risque	⩾ 1 facteur de risque
Faible	2,5	3,0
Moyen	3,0	3,5
Élevé	3,5	4,0

a) Risque thrombogénique des prothèses mécaniques :
- Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée.
- Élevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille.
- Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente.

b) Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quel que soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que FA, flutter, tachycardie atriale.

- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...

Recommandations INR	cible 2,5 ; INR 2 à 3
Durée de traitement	au moins 3 mois (la poursuite du traitement sera discutée au cas par cas)

- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine :

Recommandations INR	cible 2,5 ; INR 2 à 3
Durée de traitement	durée minimale de 3 mois à moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation (cf tableau ci-dessous)

Contexte clinique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)	Durée de traitement *
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)	⩾ 6 mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	⩾ 6 mois

* La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récidive de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR...

Traitement en cas d'intervention dentaire ou chirurgicale :

Chez les patients traités par Sintrom ou Mini-Sintrom et devant subir une intervention chirurgicale ou invasive, une surveillance étroite de la coagulabilité est indispensable.

Dans certaines circonstances, par ex. actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, INR compris entre 2 et 3 avant le geste invasif et absence de risque hémorragique additionnel (ex. antiagrégant, AINS), des interventions dentaires ou des petites chirurgies peuvent être entreprises sous traitement anticoagulant sans crainte d'un risque hémorragique excessif.

S'il est envisagé d'arrêter le traitement par Sintrom ou Mini-Sintrom, même pour une courte durée, les bénéfices et les risques doivent être minutieusement évalués. L'initiation d'un traitement relais anticoagulant par ex. par l'héparine doit être basée sur une évaluation du risque possible de thromboembolie et d'hémorragie.
- Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire :
  Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l'initiation du traitement, l'utilisation d'un relais héparine-AVK n'est pas indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

L'expérience des anticoagulants oraux, y compris avec l'acénocoumarol, chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les AVK sont à éviter autant que possible chez les nourrissons de moins d'un mois.

Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant ne reposent que sur l'expérience pratique.

La dose moyenne à administrer per os, pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre entre 2 et 3, doit être calculée en fonction de l'âge mais surtout du poids.

Chez l'enfant de **plus de 3 ans**, la dose par kg de poids corporel se rapproche de celle de l'adulte.

Chez l'enfant de **moins de 3 ans**, et notamment avant 12 mois, les doses moyennes utilisées sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre que chez l'enfant plus âgé.

Une dose initiale recommandée pour obtenir à l'équilibre un INR entre 2 et 3 est proposée à titre indicatif dans le tableau ci-dessous. Elle est toujours probatoire, et doit être aussi proche que possible de la dose attendue à l'équilibre.

En pratique, pour ce médicament, la dose initiale conseillée correspond à la moyenne des doses utilisées par les spécialistes.

Doses initiales recommandées en mg/kg/jour :

	< 12 mois	12 mois - 3 ans	> 3 ans - 18 ans
Acénocoumarol	0,14	0,08	0,05

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour), s'effectue suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Cependant des précautions particulières et une surveillance biologique plus fréquente de l'INR est recommandée. Une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre 2 INR ne doit pas dépasser 15 jours. Chez l'enfant, les changements dans le régime alimentaire, les interactions médicamenteuses, les infections intercurrentes entraînent des variations importantes de l'INR. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il faudra de plus tenir compte d'une plus grande variabilité des INR et des difficultés liées à l'utilisation de ce produit (régurgitations, contrôle des prises, fréquence des prélèvements sanguins...).

Sujet âgé et très âgé (⩾ 65 ans) :

Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Des précautions particulières et une surveillance biologique de l'INR plus fréquente est recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, l'acénocoumarol (ou aux dérivés coumariniques) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'association avec les médicaments ou composés suivants (cf Interactions) :
  1. L'acide acétylsalicylique :
     - pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ;
     - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
  2. Le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal.
  3. Les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales).
  4. En cas d'association avec le millepertuis.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé :
- En cas de risque hémorragique :
  La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
  - lésion organique susceptible de saigner ;
  - intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
  - ulcère gastroduodénal récent ou en évolution ;
  - varices œsophagiennes ;
  - hypertension artérielle non contrôlée ;
  - antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique).
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- En association avec (cf Interactions) :
  - L'acide acétylsalicylique ou un de ses dérivés :
    - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
    - pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
  - Les autres AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, cf Contre-indications).
  - Le 5-fluoro-uracile et, par extrapolation, tégafur et capécitabine.
  - La méthylprednisolone.
  - La noscapine.
  - Le sulfaméthoxazole.

Le patient doit être informé et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :
- de prendre son traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ;
- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), de préférence dans le même laboratoire ;
- d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (cf Interactions).

La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi pour le traitement par AVK sont recommandées.

L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (frisé, choux de Bruxelles, chou blanc, brocolis...), les épinards, les asperges (cf Interactions).

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

En cas de saignement lors d'un traitement par anticoagulant, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR (cf Surdosage). En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible. C'est un acte invasif qui justifie l'arrêt du traitement AVK avec un relais si nécessaire par une héparine, voire la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence (cf Précautions d'emploi : Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK, ci-dessous).

Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intramusculaires qui peuvent provoquer des hématomes.

Association AVK-aspirine faibles doses :

Chez les patients ayant une indication d'AVK et nécessitant de faibles doses d'aspirine (75-100 mg) du fait d'une pathologie artérielle confirmée, l'association AVK-aspirine faible dose doit reposer sur une analyse individuelle des risques thrombo-emboliques et hémorragiques.

Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire :

Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l'initiation du traitement, l'utilisation d'un relais

héparine-AVK doit être évitée dans la mesure où dans ce contexte, ce relais n'est pas indiqué et qu'il augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :
- d'insuffisance hépatique modérée,
- d'hypoprotidémie,
- au cours de tout évènement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

En cas de déficit congénital connu ou suspecté en protéine S ou C, l'administration d'AVK doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits sévères en protéine C (< 20 %), la perfusion de concentré de protéine C lors de l'introduction des AVK peut être discutée pour prévenir la survenue de nécroses cutanées observées à l'introduction des AVK.

Populations particulières :

Chez l'enfant et le sujet âgé (⩾ 65 ans), la prudence est de mise. Il est recommandé de surveiller très fréquemment l'INR (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, l'instauration d'un traitement antivitaminique K, de même que la poursuite de ce traitement, ne devra se faire qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. La décision d'un traitement et son suivi doivent notamment prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :
- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques ;
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute ;
- risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK :

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie.

Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK :

Le traitement par AVK avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (2 à 3) peut être poursuivi dans certaines chirurgies ou actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Des gestes d'hémostase locale peuvent s'avérer nécessaires. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption des AVK. Ces situations concernent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé :

- **Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thrombo-embolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé**, un relais pré et postopératoire par une héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.

  L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement par AVK en postopératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.

  Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et postopératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique.

  Chez les patients en ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire), le risque thrombo-embolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.

  Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thrombo-embolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thrombo-embolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ⩾ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).
- **Dans les autres cas**, le relais postopératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique :

En cas de chirurgie ou d'acte invasif URGENT (un acte urgent est défini par un délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre un objectif d'un INR < 1,5 ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie, ponction lombaire), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

La conduite à tenir est alors la suivante :
- L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.
- Association de 5 mg de vitamine K à l'administration des concentrés de complexes prothrombiniques, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible.
- Réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou acte invasif recommandé. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adaptée à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.
- La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

Calciphylaxie :

La calciphylaxie est un syndrome rare de calcification vasculaire avec nécrose cutanée, associée à une forte mortalité. Cette pathologie est principalement observée chez des patients sous dialyse au stade final de maladie rénale ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéines C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie.

De rares cas de calciphylaxie ont été signalés chez des patients prenant des antagonistes de la vitamine K, y compris Sintrom ou Mini-Sintrom, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par Sintrom ou Mini-Sintrom doit être envisagé.

DC INTERACTIONS

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Associations contre-indiquées :

+ Acide acétylsalicylique :
- pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ;
- pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés : phénylbutazone :

Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation du risque hémorragique de l'antivitamine K (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

+ Miconazole (voie générale et gel buccal) :

Avec le miconazole par voie générale et gel buccal : hémorragies imprévisibles, éventuellement graves.

+ Millepertuis :

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (évènement thrombotique).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Associations déconseillées :

+ Acide acétylsalicylique et ses dérivés :
- pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
- pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

+ AINS (sauf AINS pyrazolés, voir Associations contre-indiquées) :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.

+ Clindamycine :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la clindamycine et après son arrêt.

+ Fluorouracile (et, par extrapolation autres fluoropyrimidines) :

Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

+ Noscapine :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

+ Sulfaméthoxazole :

Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole + triméthoprime) et après son arrêt.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Allopurinol :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.

+ Alpha-tocophérol :

Avec la vitamine E utilisée à des doses supérieures ou égales à 500 mg/j : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par vitamine E et après son arrêt.

+ Aminogluthétimide :

Décrit pour warfarine et acénocoumarol. Diminution de l'effet de l'antivitamine K, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aminogluthémide.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par aminogluthétimide et deux semaines après son arrêt.

+ Amiodarone :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.

+ Androgènes :

Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'androgène et après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) :

Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.

+ Antipurine :

Diminution de l'effet antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K à la mise en route du traitement par l'immunomodulateur et après son arrêt.

+ Aprépitant :

Risque de diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant et après l'association.

+ Benzbromarone :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la benzbromarone et après son arrêt.

+ Bosentan :

Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.

+ Certaines céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

+ Cimétidine :

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.

+ Colchicine :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

+ Cholestyramine :

Diminution de l'effet de l'antivitamine K (diminution de son absorption intestinale).

Prendre la cholestyramine à distance de l'antivitamine K (plus de 2 heures, si possible).

+ Cyclines :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

+ Cytotoxiques :

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

+ Danazol :

Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

+ Disulfirame :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.

+ Dronédarone :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la dronédarone et 8 jours après son arrêt.

+ Éconazole :

Quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par éconazole et après son arrêt.

+ Fibrates :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le fibrate et 8 jours après son arrêt.

+ Fluconazole, itraconazole :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.

+ Fluoroquinolones (ciprofloxacine, énoxacine, fléroxacine, gémifloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine) :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'antivitamine K et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Griséofulvine :

Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la griséofulvine.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.

+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

Augmentation du risque hémorragique.

Lors du relais de l'héparine par l'antivitamine K, renforcer la surveillance clinique.

+ Hormones thyroïdiennes : lévothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiraticol :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombinique).

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.

+ Inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (statines : atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir :

Variation de l'effet de l'antivitamine K, le plus souvent dans le sens d'une diminution.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant la durée du traitement.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

+ Lévocarnitine :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant la durée du traitement par la lévocarnitine et 8 jours après son arrêt.
+ Ipilimumab :
Augmentation du risque d'hémorragies digestives. Surveillance clinique étroite.
+ Macrolides (sauf spiramycine) :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques :
Augmentation du risque hémorragique.
Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.
+ Méthylprednisolone :
Pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.
+ Névirapine, efavirenz :
Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
+ Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.
+ Orlistat :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.
+ Paracétamol :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
+ Pentoxifylline :
Augmentation du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.
+ Pristinamycine :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pristinamycine et après son arrêt.
+ Proguanil :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.
+ Propafénone :
Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.
Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme de l'antivitamine K.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.
+ Rifampicine :
Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.
+ Ropinirole :
Augmentation du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par ropinirole et après son arrêt.
+ Sucralfate :
Diminution de l'absorption digestive de l'antivitamine K.
Prendre le sucralfate à distance de l'antivitamine K (plus de 2 heures, si possible).
+ Sulfafurazol, sulfaméthizol :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.
+ Tamoxifène :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
+ Tibolone :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.
+ Tramadol :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.
+ Viloxazine :
Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.
+ Voriconazole :
Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.
Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par voriconazole et 8 jours après son arrêt.
Associations à prendre en compte :
+ Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) :
Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.
+ Alcool (boissons ou excipients) :
Variations possibles de l'effet anticoagulant avec augmentation en cas d'intoxication aiguë ou diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).
Puisque la sévérité et les premiers signes d'une interaction ne sont pas prévisibles, les patients traités par Sintrom ou Mini-Sintrom doivent limiter leur consommation d'alcool, particulièrement s'ils présentent des troubles de la fonction hépatique.
+ Antiagrégants plaquettaires (diflunisal, clopidogrel et ticlopidine) :
Augmentation du risque hémorragique.
+ Déférasirox :
Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
+ Thrombolytiques et inhibiteurs directs de la thrombine (ex : argatroban) :
Augmentation du risque hémorragique.
Problème particulier de l'antibiotique :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques (par ex. amoxicilline, chloramphénicol, clindamycine, érythromycine, fluoroquinolones, néomycine, pristinamycine, tétracyclines). Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.
Problème particulier des anti-cancéreux :
En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Les médicaments suivants peuvent renforcer l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol :
- Stéroïdes anabolisants, androgènes, antiarythmiques (par ex. quinidine), inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. oméprazole), activateurs du plasminogène (par ex. urokinase, streptokinase et altéplase), et anti-acides (par ex. hydroxyde de magnésium).
- Les médicaments inhibiteurs du CYP2C9 peuvent renforcer l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol :
- Les inducteurs du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent réduire l'action anticoagulante de l'acénocoumarol.
- Les aliments riches en vitamine K peuvent diminuer les effets de l'acénocoumarol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Avec tous les antivitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.
Une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.
En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'antivitamines K.
Chez la femme enceinte, la prescription des antivitamines K doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.
En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36e semaine d'aménorrhée.
Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux antivitamines K.
ALLAITEMENT :
Sintrom et Mini-Sintrom passent en très faible quantité dans le lait maternel, mais aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. L'allaitement est donc possible. Si l'allaitement est exclusif, un apport en vitamine K_1 est recommandé aux doses usuelles.
FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant l'effet de Sintrom et Mini-Sintrom sur la fertilité chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sintrom et Mini-Sintrom n'ont pas d'influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut cependant conseiller aux patients de garder sur eux une carte mentionnant la prise de traitement anticoagulant, en cas d'éventuelles blessures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Hémorragies :
Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement avec Sintrom et Mini-Sintrom.
Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège ; hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.
Il peut s'agir d'hémorragies non graves, par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.
Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon la convention CIOMS III suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 ; < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 ; < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau des effets indésirables :

Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité (ex : urticaire, éruption cutanée, prurit) *
Affections vasculaires	
Fréquent	Hémorragie
Très rare	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées, vomissements
Fréquence indéterminée	Diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Lésions hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Alopécie
Très rare	Nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur la protéine S
Fréquence indéterminée	Calciphylaxie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Arthralgies isolées

* réversibles après arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Traitement :
Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valves mécaniques pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, comorbidités, etc...). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose.
Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte le permet.
L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel.
Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :
En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) :
- INR < 4,5 : pas de saut de prise, pas de vitamine K. En cas d'hémorragies non graves cliniquement (INR < 4,5), comme un bref saignement de nez ou la survenue de petits hématomes isolés, une réduction temporaire de la dose ou le saut d'une prise est souvent suffisant.
- 4,5 ≤ INR < 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K.
- 6 ≤ INR < 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR > 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (½ ampoule buvable forme adulte).

En cas de traitement par AVK avec INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5) :
- INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
- 6 ≤ INR < 10 : saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex : cardiologue, si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR ≥ 10 : un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Dans tous les cas :
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR suprathérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.
- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :
En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.
Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentré de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.
La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée.
En cas d'INR persistant > 1,5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant le RCP du médicament utilisé, est recommandé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.
L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.
Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des antivitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.
En cas d'intoxication en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques.
L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, code ATC : B01AA07.
Mécanisme d'action :
L'acénocoumarol, la substance active de Sintrom et Mini-Sintrom, est un dérivé coumarinique et agit comme un antagoniste de la vitamine K. Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K produisent leur effet anticoagulant par inhibition de la vitamine-K-epoxide réductase. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique.
Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Cette gamma-carboxylation a un effet significatif sur l'interaction entre les facteurs de coagulation mentionnés précédemment et les ions calcium. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.
Administrées *per os*, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.
La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.
Après arrêt de l'antivitamine K, l'action anticoagulante persiste 2 à 4 jours, la vitesse de correction étant fonction des capacités de synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant et de la demi-vie de l'AVK.
La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'acénocoumarol, mélange racémique des énantio-

mères R(+) et S(-), est rapidement absorbé par voie orale, et au moins 60 % de la dose est biodisponible dans le compartiment systémique. Le pic de concentration plasmatique de 0,3 ± 0,05 microgrammes/ml est atteint dans les 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 10 mg.

Les pics de concentration plasmatique et les aires sous la courbe sont proportionnels à la dose lorsqu'elle est située dans l'intervalle de dose 8-16 mg.

Les concentrations plasmatiques interindividuelles présentent une telle variabilité qu'aucune corrélation ne peut être établie entre la dose, les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol et le niveau apparent de prothrombine.

Distribution :

L'acénocoumarol absorbé se lie à 98,7 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le volume apparent de distribution est de 0,16-0,18 L/kg pour l'énantiomère R(+) et 0,22-0,34 L/kg pour l'énantiomère S(-).

L'acénocoumarol passe dans le lait maternel, mais en très petites quantités qui ne peuvent pas être détectées par les méthodes analytiques usuelles. Il traverse également la barrière placentaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Biotransformation :

L'acénocoumarol est largement métabolisé. L'hydroxylation en 6- et 7- des deux énantiomères de l'acénocoumarol sont les métabolites principaux et le cytochrome P450 2C9 est le catalyseur majeur de la formation de ces 4 métabolites. Les autres enzymes impliquées dans le métabolisme du (R)-acénocoumarol sont le CYP1A2 et le CYP2C19. Par réduction du groupe keto, deux différents métabolites carbinol sont formés. La réduction du groupe nitro conduit à un amino-métabolite. La variabilité génétique liée au CYP2C9 participe à 14 % de la variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

Élimination :

L'acénocoumarol est éliminé du plasma avec une demi-vie de 8 à 11 heures. La clairance plasmatique apparente est de 3,65 L/h après administration orale. La clairance plasmatique totale de l'énantiomère R(+) qui possède une activité anticoagulante significativement plus élevée, est beaucoup plus basse que celle de l'énantiomère S(-).

Seul environ 0,12 à 0,18 % de la dose est excrété sous forme inchangée dans l'urine. L'excrétion cumulée en une semaine des métabolites et de l'acénocoumarol conduit à une élimination de 60 % de la dose dans l'urine et 29 % dans les fèces.

Populations particulières :

Patients âgés :

Dans une étude, les concentrations plasmatiques de l'acénocoumarol, produisant un niveau donné de prothrombine, paraissaient plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans que chez les patients plus jeunes, bien que les doses administrées ne soient pas plus importantes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité :

Toxicité en dose unique :

L'acénocoumarol a démontré une toxicité aiguë modérée chez la souris, le rat et le lapin et plus élevée chez le chien.

L'acénocoumarol a une toxicité aiguë modérée par voie orale chez la souris et le rat, et une toxicité aiguë élevée par voie orale chez le chien.

Aucune étude de toxicité par administration réitérée n'a été conduite chez l'animal.

Toxicité en doses répétées :

L'administration orale répétée d'acénocoumarol à des souris et des rats sur une période de 4 à 12 jours a entraîné une mortalité à partir de la dose de 1 mg/kg chez le rat, des signes cliniques de toxicité (y compris perte de poids, sédation, motilité réduite, pâleur des muqueuses, de la peau, et des extrémités, hématomes isolés et respiration irrégulière), et une augmentation importante mais prévue du taux de prothrombine de coagulation.

Dans les études à doses répétées, le foie est présumé être le principal organe cible de la toxicité des dérivés coumariniques, y compris l'acénocoumarol. L'administration de ces substances à des doses pharmacologiques excessives peut provoquer des hémorragies.

Reprotoxicité, tératogénicité :

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal afin d'étudier la toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction. Cependant, les effets sur la coagulation sont susceptibles de provoquer des malformations fœtales et des hémorragies néonatales à la fois chez l'animal et chez l'Homme (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Mutagénicité :

Dans l'ensemble, le poids des résultats d'études *in vitro* avec l'acénocoumarol et *in vitro* et *in vivo* des études de génotoxicité avec des composés dérivés, y compris les autres antagonistes de la vitamine K, suggère que l'acénocoumarol manque de potentiel génotoxique.

Carcinogénicité :

Aucune étude de cancérogenèse à long terme n'a été conduite sur l'acénocoumarol.

La coumarine a été associée à une augmentation de la survenue de tumeurs pulmonaires et hépatiques (bénignes) chez la souris, et de tumeurs hépatiques et rénales (bénignes) chez le rat. Les tumeurs hépatiques chez le rat et les tumeurs pulmonaires chez la souris sont considérées comme étant en relation avec des voies métaboliques espèce-spécifiques.

L'administration alimentaire de la coumarine à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans a été associé à une incidence accrue de fibrose, cholangiocarcinome, et/ou des tumeurs des cellules du parenchyme hépatique aux doses administrées les plus fortes (234 et 283 mg/kg, respectivement chez les mâles et les femelles). L'hépatotoxicité de la coumarine et de ses dérivés, mise en évidence chez le rat, est liée à une induction enzymatique et à la voie de métabolisation et/ou aux métabolites de la coumarine qui sont spécifiques aux espèces de rongeurs étudiés. Les tumeurs rénales observées chez des souris mâles sont considérées comme un effet espèce-spécifique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Sintrom : 5 ans.
- Mini-Sintrom : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933564308 (1990, RCP rév 12.10.17) Sintrom.
3400933662912 (1993, RCP rév 12.10.17) Mini-Sintrom.

Mis sur le marché en 1959 (Sintrom) et en 1994 (Mini-Sintrom).

Prix : 2,00 € (30 comprimés à 4 mg).
1,17 € (20 comprimés à 1 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II SARL, 26-28, rue Edward-Steichen, 2540 Luxembourg, Luxembourg.

Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

SINUSPAX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Par comprimé : Belladonna 3 DH 20 mg. Calcarea carbonica ostrearum 3 DH 20 mg. Calcarea fluorica 3 DH 20 mg. Cinnabaris 8 DH 20 mg. Hepar sulfuris calcareum 5 DH 20 mg. Hydrastis canadensis 3 DH 20 mg. Kalium bichromicum 5 DH 20 mg. Kalium sulfuricum 4 DH 20 mg. Manganum sulfuricum 3 DH 20 mg. Sabadilla 3 DH 20 mg. Silicea 5 DH 20 mg. Thuya occidentalis 2 DH 20 mg.

Excipients : lactose, saccharose, mannitol (E421), stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : lactose (105 mg/cp), saccharose (50 mg/cp), mannitol (100 mg/cp).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement adjuvant de la sinusite et dans le traitement de la rhinite.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Adultes : 2 comprimés à croquer 2 à 3 fois par jour.

Enfants de plus de 6 ans : 1 comprimé à croquer 2 à 3 fois par jour.

Laisser fondre sous la langue, de préférence à distance des repas.

Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 10 jours.

Voie sublinguale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfants de moins de 6 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Compte tenu de la présence de la souche *Silicea* dans la formule, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'otite ou de sinusite sans avis médical.

Compte tenu de la présence de la souche *Hepar sulfur* dans la formule, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'otite ou de sinusite sans avis médical.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Précautions particulières de conservation :

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930001486 (RCP rév 07.09.15).

Non remb Séc soc.

Laboratoires LEHNING
3, rue du Petit-Marais. 57640 Sainte-Barbe
Tél : 03 87 76 72 24
Site web : www.lehning.com

SIROCTID ®
octréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution (limpide, incolore) *injectable ou solution à diluer pour perfusion à 0,05 mg/ml, à 0,1 mg/ml ou à 0,5 mg/ml :* Seringues préremplies de 1 ml, boîtes de 6, sous blister.

COMPOSITION

	p seringue
Octréotide acétate exprimé en octréotide	50 µg
ou	100 µg
ou	500 µg

Excipients (communs) : acide (S)-lactique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium pour ajustement du pH, eau pour préparations injectables.

Ce médicament contient moins de 1 mmole (23 mg) de sodium pour 1 ml de solution (c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »).

DC INDICATIONS

- Contrôle symptomatique et abaissement des taux plasmatiques de GH (hormone de croissance) et des taux d'IGF-1 chez des patients atteints d'acromégalie qui ne sont pas suffisamment contrôlés par la chirurgie ou la radiothérapie.
- Siroctid est également indiqué chez les patients acromégales dont l'état de santé ne permet pas une intervention chirurgicale ou qui la refusent, et pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie.
- Soulagement des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques (GEP) fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec caractéristiques de syndrome carcinoïde (cf Pharmacodynamie).
  Siroctid n'est pas un médicament anticancéreux et n'est pas un traitement curatif pour ces patients.
- Prévention des complications après chirurgie pancréatique.
- Traitement en urgence, et prévention de la récidive de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques.
  Siroctid doit être utilisé en association à un traitement spécifique tel que la sclérothérapie endoscopique.
- Traitement des adénomes thyréotropes :
  - lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ;
  - chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ;
  - chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Acromégalie :

Dose initiale de 0,05 à 0,1 mg toutes les 8 à 12 heures, en injection sous-cutanée (s.c.). L'ajustement posologique doit être fondé sur le dosage mensuel des taux de GH et IGF-1 (objectif : GH < 2,5 ng/ml ; IGF-1 normale), les symptômes cliniques et la tolérance. La posologie journalière optimale est de 0,3 mg chez la plupart des patients. La dose maximale de 1,5 mg par jour ne doit pas être dépassée. Chez les patients traités par une dose stable de Siroctid, un dosage du taux de GH doit être réalisé tous les 6 mois.

Si aucune réduction satisfaisante du taux de GH et aucune amélioration des symptômes cliniques n'ont été obtenues dans les 3 mois qui suivent le début du traitement par Siroctid, celui-ci doit être interrompu.

Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques :

Dose initiale de 0,05 mg, 1 à 2 fois par jour, en injection sous-cutanée (s.c).

En fonction de la réponse clinique, de l'effet sur les taux d'hormones produites par les tumeurs (dans le cas de tumeurs carcinoïdes, sur l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique), et de la tolérance, la posologie peut être progressivement augmentée jusqu'à 0,1 à 0,2 mg 3 fois par jour.

Dans des circonstances exceptionnelles, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires. Les doses d'entretien doivent être ajustées au cas par cas.

Pour le traitement des tumeurs carcinoïdes, en l'absence de bénéfice clinique après une semaine de traitement par Siroctid, à la dose maximale tolérée, le traitement ne doit pas être poursuivi.

Complications après une chirurgie pancréatique :

Dose de 0,1 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours en injection sous-cutanée, avec administration de la dose initiale le jour de l'intervention au minimum 1 heure avant la laparotomie.

Hémorragies de varices gastro-œsophagiennes :

Dose de 25 microgrammes/heure pendant 5 jours en perfusion intraveineuse (i.v.) continue. Siroctid peut être dilué avec une solution de NaCl à 0,9 %.

Chez les patients cirrhotiques présentant une hémorragie des varices gastro-œsophagiennes, Siroctid a été bien toléré avec une administration par perfusion i.v. continue à des doses allant jusqu'à 50 microgrammes/heure pendant 5 jours.

Traitement des adénomes thyréotropes :

Une posologie de 100 microgrammes, 3 fois par jour par injection sous-cutanée (s.c.), est efficace dans la plupart des cas. La dose peut être adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Au minimum 5 jours de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité.

Population âgée :

Il n'existe aucune preuve de diminution de la tolérance ou de nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés traités avec Siroctid.

Population pédiatrique :

L'expérience de l'utilisation de Siroctid chez l'enfant est limitée.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, la demi-vie du médicament peut être augmentée, nécessitant une adaptation de la dose d'entretien.

Insuffisance rénale :

L'altération de la fonction rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) d'octréotide injecté en sous-cutanée ; de ce fait, aucun ajustement de dose de Siroctid n'est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Les adénomes hypophysaires somatotropes peuvent parfois augmenter de volume, entraînant des complications sévères (par exemple une altération du champ visuel). Il est donc important de surveiller attentivement tous les patients. En cas d'augmentation de volume de l'adénome, des alternatives thérapeutiques devraient être envisagées.

Les bénéfices thérapeutiques d'une réduction du taux d'hormone de croissance (GH) et de la normalisation des taux d'IGF-1 chez les patientes atteintes d'acromégalie peuvent potentiellement restaurer la fertilité. Pour les patientes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par l'octréotide si nécessaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Un suivi de la fonction thyroïdienne doit être réalisé chez les patients traités au long cours par l'octréotide.

Un suivi de la fonction hépatique doit être réalisé au cours du traitement par l'octréotide.

Effets cardiovasculaires :

Des cas fréquents de bradycardie ont été rapportés. Une adaptation posologique de médicaments tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, ou des agents pour le contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique, peut être nécessaire (cf Interactions).

Effets sur la vésicule biliaire :

L'octréotide inhibe la sécrétion de cholécystokinine, ce qui entraîne une diminution de la contractilité de la vésicule biliaire et un risque accru de formation de boue et de calculs biliaires. L'incidence de la formation de calculs biliaires sous traitement au long cours par Siroctid est estimée à environ 15 à 30 %. L'incidence dans la population générale est de 5 à 20 %. Une échographie de la vésicule biliaire est donc recommandée avant le traitement par Siroctid puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités par Siroctid la présence de calculs biliaires est très souvent asymptomatique ; les calculs symptomatiques doivent être traités par une thérapie de dissolution avec des acides biliaires ou par chirurgie.

Tumeurs endocrines GEP :

Pendant le traitement des tumeurs endocrines GEP, il peut y avoir de rares cas d'échappement soudain au contrôle symptomatique par Siroctid entraînant une récidive rapide des symptômes sévères. Si le traitement est arrêté, les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître.

Métabolisme du glucose :

En raison de son action inhibitrice sur l'hormone de croissance, sur le glucagon et sur l'insuline, Siroctid peut altérer la glycorégulation. La tolérance au glucose post-prandial peut être affectée et, dans certains cas, l'état d'hyperglycémie persistante peut être induit à la suite de l'administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés.

Chez les patients ayant un insulinome, l'octréotide peut augmenter l'intensité et la durée de l'hypoglycémie. Ceci s'explique par le fait que l'octréotide inhibe de manière relativement plus importante la sécrétion de GH et du glucagon que celle de l'insuline, et que la durée de son

action inhibitrice est plus courte sur l'insuline. Ces patients doivent être étroitement surveillés en début du traitement par Siroctid et lors de chaque changement de posologie.
Les variations prononcées de la glycémie peuvent être réduites par l'administration plus fréquente de plus petites doses.
L'administration de Siroctid peut réduire les besoins en insuline chez le diabétique de type I.
Chez les patients non diabétiques et les patients présentant un diabète de type II avec des réserves d'insuline partiellement intacte, l'administration de Siroctid peut entraîner une augmentation post-prandiale de la glycémie. Il est donc recommandé de suivre régulièrement la glycémie et le traitement antidiabétique.

Varices gastro-œsophagiennes :
Puisque après des épisodes hémorragiques de varices œsophagiennes il existe un risque plus élevé d'apparition de diabète insulino-dépendant ou des modifications des besoins en insuline chez les patients qui présentent un diabète pré-existant, une surveillance adaptée de l'équilibre glycémique est indispensable.

Réactions au site d'injection :
Dans une étude de toxicité de 52 semaines chez les rats, surtout chez les mâles, des sarcomes ont été observés au niveau du site d'injection s.c. et seulement à la dose la plus élevée (environ 8 fois la dose maximale chez l'homme basée sur la surface corporelle). Aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a eu lieu au niveau du site d'injection sous-cutanée dans une étude de toxicité de 52 semaines chez le chien. Aucune formation de tumeur au niveau du site d'injection n'a été rapportée chez les patients traités par Siroctid pendant 15 ans. Toutes les informations disponibles à l'heure actuelle indiquent que les résultats chez les rats sont spécifiques à l'espèce et n'ont aucune signification pour l'utilisation du médicament chez l'homme (cf Sécurité préclinique).

Nutrition :
Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.
Chez certains patients traités avec l'octréotide, une diminution du taux de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par l'octréotide chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

DC INTERACTIONS

Une adaptation posologique de médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou substances agissant sur l'équilibre hydro-électrolytique peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en même temps que Siroctid (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des adaptations posologiques de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Siroctid (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une diminution de l'absorption intestinale de la ciclosporine et un retard de celle de la cimétidine ont été observés en cas de traitement par Siroctid.
Une augmentation de la biodisponibilité de la bromocriptine a été observée en cas d'administration concomitante d'octréotide et de bromocriptine.
Des résultats publiés limités montrent que des analogues de somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique de substances connues pour être métabolisées par les enzymes du cytochrome P450, ceci pouvant être dû à l'inhibition de l'hormone de croissance. Cet effet ne pouvant être exclu avec l'octréotide, les médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et ayant un indice thérapeutique faible doivent être utilisés avec précaution (comme la quinine, la terfénadine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'exposition de la femme enceinte à l'octréotide sont limitées (moins de 300 grossesses), et dans environ un tiers de ces cas les données sur l'issue des grossesses ne sont pas connues. La majorité des rapports a été reçue après la commercialisation de l'octréotide et plus de 50 % des expositions pendant la grossesse ont été rapportés chez des patientes acromégales. La plupart des femmes a été exposée à l'octréotide au cours du premier trimestre de la grossesse à des doses allant de 100 à 1200 microgrammes/jour de Siroctid sous-cutané ou 10 à 40 mg/mois de la forme à libération lente d'octréotide.
Des anomalies congénitales ont été rapportées dans environ 4 % des cas de grossesse dont l'issue est connue. Aucun lien de causalité n'a été établi avec la prise d'octréotide pour ces cas.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Siroctid au cours de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'octréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'octréotide dans le lait maternel. **Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Siroctid.**

FERTILITÉ :
On ne sait pas si l'octréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les descendants mâles des femelles traitées durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, l'octréotide n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles traités à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel par jour (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Siroctid n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être incités à la prudence s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses, de l'asthénie/de la fatigue ou des céphalées au cours d'un traitement par Siroctid.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par l'octréotide comprennent des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des troubles hépato-biliaires et du métabolisme et des troubles nutritionnels.
Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les essais cliniques avec l'administration de l'octréotide ont été la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées, les flatulences, les maux de tête, la lithiase biliaire, l'hyperglycémie et la constipation. D'autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient des étourdissements, des douleurs localisées, des boues biliaires, des dysfonctionnements de la thyroïde (par exemple, diminution de la TSH, diminution de la T4 totale, et diminution de la T4 libre), des selles molles, une intolérance au glucose, des vomissements, de l'asthénie, et de l'hypoglycémie.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants, énumérés dans le tableau 1, ont été rapportés dans des études cliniques avec l'octréotide :
Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), y compris cas isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences
Fréquent	Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration de selles
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie, dysfonctionnement de la thyroïde (par exemple, diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)
Affections hépato-biliaires	
Très fréquent	Lithiases biliaires
Fréquent	Cholécystite, boue biliaire, hyperbilirubinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie
Fréquent	Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie
Peu fréquent	Déshydratation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux de transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash, alopécie
Affections respiratoires	
Fréquent	Dyspnée
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Peu fréquent	Tachycardie

Post-commercialisation :
Les effets indésirables listés dans le tableau 2, ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.
Tableau 2 : Effets indésirables des médicaments provenant de déclarations spontanées

Affections du système immunitaire
Anaphylaxie, allergie/réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Urticaire
Affections hépato-biliaires
Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique
Affections cardiaques
Arythmie
Investigations
Augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase

Description de certains effets indésirables :
Affections gastro-intestinales :
Dans de rares cas, les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent évoquer une occlusion intestinale aiguë avec distension abdominale progressive, douleur épigastrique sévère, sensibilité et défense abdominales.
La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux est connue pour décroître progressivement au cours du traitement.
Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent être atténués en évitant de réaliser l'injection sous-cutanée de Siroctid au moment des repas, c'est-à-dire en injectant le produit entre deux repas ou avant le coucher.
Réactions au site d'injection :
La douleur, les sensations de piqûre, de picotements ou de brûlure au site d'injection sous-cutanée, avec rougeur et gonflement, durent rarement plus de 15 minutes. La gêne locale peut être diminuée en laissant la solution atteindre la température ambiante avant l'injection ou en administrant un plus petit volume à une concentration plus élevée.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Bien que l'excrétion de graisses dans les selles puisse être augmentée, il n'y a pas de preuve à ce jour que le traitement au long cours par l'octréotide puisse conduire à une carence nutritionnelle par malabsorption.
Enzymes pancréatiques :
Dans de très rares cas, des pancréatites aiguës ont été rapportées en général, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement par Siroctid s.c. et se sont résolues à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des cas de pancréatites dues à une lithiase biliaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Siroctid s.c.
Affections cardiaques :
Chez des patients atteints d'acromégalie et de syndromes carcinoïdes, des modifications de l'ECG, telles que : allongement de l'intervalle QT, déviation axiale, repolarisation précoce, microvoltage, transition R/S, onde R précoce et modifications non spécifiques du segment ST-T ont été observées. La relation entre ces événements et le traitement par acétate d'octréotide n'a pas été établie car de nombreux patients présentaient des pathologies cardiaques associées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un nombre limité de surdosages accidentels par Siroctid chez les adultes et les enfants a été rapporté.
Chez les adultes, les doses allaient de 2400 à 6000 microgrammes/jour, administrées en perfusion continue (100-250 microgrammes/heure) ou sous-cutanée (1500 microgrammes trois fois par jour). Les événements indésirables rapportés ont été : arythmie, hypotension, arrêt cardiaque, hypoxie cérébrale, pancréatite, stéatose, hépatite, diarrhée, faiblesse, léthargie, perte de poids, hépatomégalie et acidose lactique.
Chez les enfants, les doses allaient de 50 à 3000 microgrammes/jour, administrées en perfusion continue (2,1 à 500 microgrammes/heure) ou sous-cutanée (50-100 microgrammes). Le seul effet indésirable rapporté a été une légère hyperglycémie.
Aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté chez les patients cancéreux recevant Siroctid à des doses de 3000 à 30 000 microgrammes/jour en doses fractionnées par voie sous-cutanée.
Le traitement du surdosage est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : somatostatine et analogues, code ATC : H01CB02.
L'octréotide est un octapeptide synthétique dérivant de la somatostatine naturelle, ayant des effets pharmacologiques identiques mais une durée d'action nettement prolongée.
Il inhibe la sécrétion anormalement augmentée d'hormone de croissance (GH), de peptides et de sérotonine produits dans le système endocrinien GEP.
Chez l'animal, l'octréotide est un inhibiteur de la sécrétion de GH, de glucagon et d'insuline plus puissant que la somatostatine, avec une plus grande sélectivité pour l'inhibition de la GH et du glucagon.
Chez les sujets sains, il a été constaté que Siroctid inhibait :
- la libération de la GH stimulée par l'arginine, par l'exercice ou par l'hypoglycémie induite par l'insuline ;
- la libération post-prandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides du système endocrinien GEP, et la libération d'insuline et de glucagon provoquée par l'arginine ;
- la libération d'hormone thyréotrope (TSH) induite par la TRH.

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe la sécrétion de GH préférentiellement à celle de l'insuline et son administration n'est pas suivie d'un rebond d'hypersécrétion hormonale (c.-à-d. de GH chez les patients acromégales).
Chez les patients acromégales, Siroctid diminue les taux plasmatiques de GH et d'IGF-1. Une réduction de GH de 50 % ou plus se produit chez près de 90 % des patients, et une diminution des taux plasmatiques de GH à des doses inférieures à 5 ng/ml peut être obtenue dans environ la moitié des cas. Chez la plupart des patients, Siroctid réduit significativement les symptômes cliniques de la maladie tels que : céphalées, gonflement de la peau et des tissus mous, hyperhidrose, arthralgie et paresthésie. Chez les patients présentant un adénome hypophysaire volumineux, Siroctid peut entraîner une diminution de la masse tumorale.
Chez les patients porteurs de tumeurs fonctionnelles du système endocrinien GEP, Siroctid, en raison de ses divers effets endocriniens, modifie de nombreux paramètres cliniques. Une amélioration clinique et un bénéfice sur les symptômes sont observés chez des patients qui présentent des symptômes dus à leurs tumeurs persistant malgré des traitements antérieurs, notamment chirurgie, embolisation de l'artère hépatique, et diverses chimiothérapies telles que la streptozocine et le 5-fluoro-uracile.

Les effets de Siroctid dans les différents types de tumeurs sont les suivants :

Tumeurs carcinoïdes :
L'administration de Siroctid peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des « flush » et de la diarrhée. Dans de nombreux cas, cela s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de sérotonine et de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole acétique.

VIPomes :
La caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration de Siroctid permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère typique de cette affection, et améliore de ce fait la qualité de vie des patients. Cet effet s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés tels que l'hypokaliémie, ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale. Chez certains patients, la tomodensitométrie suggère un ralentissement ou un arrêt de la progression de la tumeur, voire une réduction de la tumeur, en particulier des métastases hépatiques. L'amélioration clinique est généralement accompagnée d'un abaissement des taux plasmatiques de VIP, voire d'une normalisation des taux.

Glucagonomes :
L'administration de Siroctid entraîne dans la plupart des cas une amélioration non négligeable de l'érythème migratoire nécrolytique, caractéristique de cette pathologie. En cas de diabète sucré, souvent associé, mais modéré, l'effet du Siroctid est peu important et n'est généralement pas suffisant pour entraîner une diminution des besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux. Chez les patients atteints de cette pathologie, Siroctid entraîne une amélioration de la diarrhée, et de ce fait un gain de poids. L'administration de Siroctid entraîne souvent une diminution immédiate des taux plasmatiques de glucagon ; cette diminution ne se maintient généralement pas en cas d'administration prolongée, malgré la persistance de l'amélioration symptomatique.

Gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison :
Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes des récepteurs H2 permet généralement de contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique. Cependant, il est possible que la diarrhée, qui est aussi un symptôme majeur, ne soit pas soulagée de manière adéquate par les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Siroctid peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les taux élevés de gastrine de certains patients.

Insulinomes :
L'administration de Siroctid entraîne une chute de l'insuline immunoréactive circulante, mais cette baisse peut être de courte durée (2 h environ). Chez les patients porteurs de tumeurs opérables, Siroctid peut contribuer à rétablir et à maintenir une glycémie normale avant l'intervention. Chez les patients porteurs de tumeurs bénignes inopérables ou malignes, le contrôle de la glycémie peut être amélioré même en l'absence d'une réduction concomitante et durable des taux circulants d'insuline.

Complications après une chirurgie pancréatique :
Chez les patients subissant une chirurgie pancréatique, l'administration péri et postopératoire de Siroctid diminue l'incidence de complications postopératoires typiques (par ex fistule pancréatique, abcès et septicémie consécutive, pancréatite aiguë postopératoire).

Hémorragie des varices gastro-œsophagiennes :
Chez les patients présentant des hémorragies des varices gastro-œsophagiennes dues à une cirrhose, l'administration de Siroctid en association à un traitement spécifique (par ex : la sclérothérapie) est associée à un meilleur contrôle des saignements et de leurs

récidives précoces, des besoins réduits en transfusion et une amélioration de la survie à 5 jours. Bien que le mode d'action précis de Siroctid ne soit pas complètement élucidé, il est supposé que Siroctid réduit le débit sanguin splanchnique par inhibition des hormones vasoactives (par ex VIP, glucagon).

Adénomes hypophysaires thyréotropes :

Les effets du traitement par Siroctid ont été prospectivement observés chez 21 patients et mis en commun avec des séries de 37 cas publiés. Parmi 42 patients dont les données biochimiques sont évaluables, il y avait 81 % des patients (n = 34) avec des résultats satisfaisants (réduction d'au moins 50 % de la TSH et réduction substantielle des hormones thyroïdiennes), tandis que 67 % (n = 28) avait des taux de TSH et d'hormones thyroïdiennes qui s'étaient normalisés. Chez ces patients, la réponse a été maintenue pendant toute la durée du traitement (jusqu'à 61 mois, moyenne 15,7 mois).

En ce qui concerne les symptômes cliniques, une nette amélioration a été observée chez 19 patients sur 32 souffrant d'hyperthyroïdie clinique. Une réduction du volume de la tumeur supérieure à 20 % a été observée dans 11 cas (41 %) avec une diminution supérieure à 50 % dans 4 cas (15 %). La réduction la plus précoce a été rapportée après 14 jours de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après injection s.c, Siroctid est rapidement et totalement absorbé. Les pics de concentration plasmatiques sont atteints dans les 30 minutes.

Distribution :

Le volume de distribution est de 0,27 l/kg et la clairance corporelle totale est de 160 ml/min. La liaison aux protéines plasmatiques s'élève à 65 %. La quantité de Siroctid liée aux hématies est négligeable.

Élimination :

La demi-vie d'élimination après administration s.c est de 100 minutes.

Après injection i.v l'élimination est biphasique avec des demi-vies de 10 et 90 minutes. La majeure partie du peptide est éliminée dans les selles ; approximativement 32 % du produit sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Populations particulières :

L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) à l'octréotide administré par injection s.c. L'élimination peut être diminuée chez les patients atteints de cirrhose du foie, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë et répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, embryo/fœtotoxique ou délétère sur la reproduction après administration de l'octréotide aux parents à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un ralentissement de la croissance physiologique a été noté dans la descendance du rat, mais ce ralentissement était transitoire et imputable à l'inhibition de la GH due à une activité pharmacodynamique excessive (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Aucune étude spécifique n'a été menée chez le rat jeune. Lors des études de développement pré- et post-natal, un retard de croissance et de maturation a été observé chez les sujets de la génération F1 après administration d'octréotide à la mère pendant toute la durée de la grossesse et la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée pour les descendants mâles de la génération F1, mais aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité des mâles de la génération F1 touchés. Ainsi, les effets mentionnés ci-dessus ont été temporaires et considérés comme consécutifs à l'inhibition de la GH.

Cancérogénicité/toxicité chronique :

Chez les rats recevant de l'acétate d'octréotide à des doses journalières allant jusqu'à 1,25 mg/kg de poids corporel, des fibrosarcomes ont été observés au site d'injection sous-cutané après 52, 104 et 113/116 semaines, principalement chez les mâles. Des tumeurs locales sont également apparues chez les rats témoins mais le développement de ces tumeurs a été attribué à une fibroplasie anormale produite par des effets irritants soutenus aux sites d'injection, majorée par le véhicule acide lactique/mannitol. Cette réaction tissulaire non spécifique semble être particulière aux rats. Aucune lésion néoplasique n'a été observée chez les souris recevant des injections s.c. quotidiennes d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines ou chez les chiens traités quotidiennement par des doses s.c. de ce médicament pendant 52 semaines.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Dans le cadre d'une utilisation journalière, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant 30 jours maximum.

Ne pas congeler. Conserver les seringues préremplies dans le blister afin de protéger le produit de la lumière.

Après dilution :

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans les flacons en verre, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement pour détecter les changements de couleur ou les particules solides.

Il est recommandé de ne pas mélanger ou diluer Siroctid, solution injectable à l'exception d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Pour usage unique exclusivement.

Administration par voie sous-cutanée :

Il est préférable d'administrer Siroctid par voie sous-cutanée, sans reconstitution ou dilution.

Administration par voie intraveineuse :

Tumeurs GEP :

Nécessitant une réponse rapide (administration i.v. en bolus), Siroctid doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (m/v) dans un rapport ne dépassant pas 1:100.

Hémorragie de varices gastro-œsophagiennes :

Lorsque le produit doit être administré par perfusion i.v. le contenu d'une seringue de 500 microgrammes doit être dilué dans 60 ml de solution de chlorure de sodium et la solution doit être administrée au moyen d'une pompe à perfusion. Cette procédure doit être répétée autant de fois que nécessaire jusqu'à la fin de la durée du traitement prescrit. L'octréotide peut être perfusé à des concentrations plus faibles.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM 3400939535456 (2009, RCP rév 07.07.17) 0,05 mg/ml.
3400939538587 (2009, RCP rév 07.07.17) 0,1 mg/ml.
3400939542379 (2009, RCP rév 07.07.17) 0,5 mg/ml.

Prix : 31,37 € (6 ser 0,05 mg/ml).
55,66 € (6 ser 0,1 mg/ml).
251,54 € (6 ser 0,5 mg/ml).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

SIVEXTRO ®
tédizolide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (ovale, 13,8 mm de longueur sur 7,4 mm de largeur, portant la mention « TZD » gravée sur une face et « 200 » sur l'autre face, jaune) *:* Boîte de 6, sous plaquettes unidose prédécoupées avec sécurité enfant (6 x 1 comprimé).

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 200 mg (blanche à blanc cassé) *:* Flacon-tube de 10 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Phosphate de tédizolide	200 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, mannitol, povidone, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172).

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :	*p fl*
Phosphate de tédizolide disodique exprimé en phosphate de tédizolide	200 mg

Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de phosphate de tédizolide.

DC INDICATIONS

Sivextro est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le phosphate de tédizolide comprimés pelliculés ou poudre pour solution à diluer pour perfusion peut être utilisé en traitement initial. Le traitement des patients initié avec la formulation parentérale peut être poursuivi avec la forme orale du traitement selon le contexte clinique.

Dose et durée de traitement recommandées :

La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours.

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide administré pendant plus de 6 jours n'ont pas été établies chez les patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise ou administrée au patient le plus tôt possible à tout moment jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue. Si le délai jusqu'à la prochaine dose est de moins de 8 heures, il faut attendre le moment de la prochaine dose prévue. Ne pas prendre ou administrer de dose double pour compenser une dose oubliée.

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique). L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimé :

Pour administration orale. Les comprimés pelliculés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Après administration orale à jeun, le temps jusqu'à la concentration maximale de tédizolide est diminué de 6 heures par rapport à l'administration avec un repas hyperlipidique et hypercalorique (cf Pharmacocinétique). Si un effet antibiotique rapide est nécessaire, l'administration par voie intraveineuse doit être envisagée.

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Sivextro doit être administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients présentant une neutropénie :

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide chez les patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1000 cellules/mm^3) n'ont pas été étudiées. Dans un modèle animal d'infection, l'activité antibactérienne du phosphate de tédizolide a été réduite en l'absence de granulocytes. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. D'autres traitements doivent être envisagés chez les patients présentant une IBAPTM et une neutropénie (cf Pharmacodynamie).

Dysfonctionnement mitochondrial :

Le tédizolide inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Des effets indésirables tels qu'une acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique) peuvent survenir du fait de cette inhibition. Ces événements ont été observés avec un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones lorsqu'il était administré pendant une durée supérieure à celle recommandée pour Sivextro.

Aplasie médullaire :

Des diminutions des plaquettes, de l'hémoglobine et des neutrophiles ont été observées chez quelques patients pendant le traitement par le phosphate de tédizolide. Lorsque le traitement par le tédizolide a été arrêté, les paramètres hématologiques modifiés sont revenus aux valeurs d'avant traitement. Des cas d'aplasie médullaire (incluant anémie, leucopénie, pancytopénie et thrombopénie) ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones et le risque de ces effets semblait être lié à la durée du traitement.

Neuropathie périphérique et affections du nerf optique :

Des cas de neuropathie périphérique, ainsi que de neuropathie optique évoluant parfois vers une perte de vision, ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones pendant des durées de traitement supérieures à celle recommandée pour Sivextro. Il n'a pas été rapporté de neuropathie (optique et périphérique) chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée de traitement recommandée de 6 jours. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler les symptômes à type de troubles visuels tels que des modifications de l'acuité visuelle, des modifications de la vision des couleurs, une vision floue ou une anomalie du champ visuel. Dans ces cas, il est recommandé d'effectuer rapidement un examen en adressant le patient à un ophtalmologiste si nécessaire.

Acidose lactique :

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés lors du traitement par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones. Il n'a pas été rapporté d'acidose lactique chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée recommandée de 6 jours.

Réactions d'hypersensibilité :

Le phosphate de tédizolide doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres oxazolidinones en raison du risque d'hypersensibilité croisée.

Diarrhée associée à Clostridium difficile :

Des cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec le phosphate de tédizolide (cf Effets indésirables). Leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à une colite d'issue fatale. Le traitement par antibiotiques altère la flore intestinale normale et peut permettre la prolifération de *C. difficile*. Une DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée sévère après une antibiothérapie. Une anamnèse attentive est nécessaire car la survenue de DACD a été rapportée jusqu'à plus de deux mois après l'administration d'antibiotiques.

En cas de suspicion ou de confirmation d'une DACD, le phosphate de tédizolide et si possible, les autres antibiotiques ne ciblant pas directement *C. difficile*, doivent être arrêtés et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être instaurées immédiatement. Des mesures thérapeutiques appropriées, un traitement antibiotique de l'infection à *C. difficile* et un examen chirurgical doivent être envisagés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Inhibition de la monoamine oxydase :

Le tédizolide est un inhibiteur non sélectif réversible de la monoamine oxydase (MAO) *in vitro* (cf Interactions).

Syndrome sérotoninergique :

Des cas spontanés de syndrome sérotoninergique associé à l'administration concomitante d'un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones et d'agents sérotoninergiques ont été rapportés (cf Interactions).

Il n'existe pas de donnée clinique de phase III chez des patients recevant de façon concomitante Sivextro et des agents sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les triptans et d'autres médicaments pouvant avoir une activité adrénergique ou sérotoninergique.

Micro-organismes non sensibles :

La prescription de phosphate de tédizolide en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement suspectée augmente le risque de développement de bactéries résistantes.

Le phosphate de tédizolide n'est généralement pas actif contre les bactéries à Gram négatif.

Limites des données cliniques :

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide administré pendant plus de 6 jours n'ont pas été établies. Dans les études menées dans les IBAPTM, les types d'infections traitées étaient limités aux cellulites et aux érysipèles ou aux abcès cutanés importants et aux infections de plaies seulement. Les autres types d'infections cutanées n'ont pas été étudiés.

Il existe des données limitées sur le phosphate de tédizolide dans le traitement de patients présentant de façon concomitante des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et une bactériémie secondaire et il n'existe pas de données dans le traitement des IBAPTM avec sepsis sévère ou choc septique.

Les études cliniques contrôlées n'ont pas inclus de patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1000 cellules/mm^3) ou de patients présentant une immunodépression sévère.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacocinétiques :

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (10 mg) de rosuvastatine (substrat de la Protéine de Résistance au Cancer du Sein [*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP]) seule ou associée à Sivextro (une dose orale de 200 mg, une fois par jour), l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 55 %, en cas de co-administration avec Sivextro. Par conséquent, Sivextro administré par voie orale peut entraîner une inhibition de la BCRP au niveau intestinal. Si possible, une interruption du médicament substrat de la BCRP co-administré (tels que l'imatinib, le lapatinib, le méthotrexate, la pitavastatine, la rosuvastatine, la sulfasalazine et le topotécan) doit être envisagée pendant les six jours de traitement par Sivextro par voie orale.

Comprimé :

Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (2 mg) de midazolam (substrat du CYP3A4) seul ou associé à Sivextro (une dose orale de 200 mg, une fois par jour pendant 10 jours), l'ASC et la C_{max} du midazolam lors de la co-administration avec Sivextro étaient respectivement 81 % et 83 % de l'ASC et de la C_{max} du midazolam administré seul. Cet effet n'est pas cliniquement significatif et aucune adaptation posologique des substrats du CYP3A4 co-administrés n'est nécessaire pendant le traitement par Sivextro.

Interactions pharmacodynamiques :

Inhibition de la monoamine oxydase :

Le tédizolide est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (MAO) *in vitro ;* cependant, aucune interaction n'est attendue lorsque l'on compare la CI_{50} pour l'inhibition de la MAO-A et les expositions plasmatiques attendues chez l'homme. Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des volontaires sains pour déterminer les effets d'une dose orale de 200 mg de Sivextro à l'état d'équilibre sur les effets vasopresseurs de la pseudoéphédrine et de la tyramine. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque avec la pseudoéphédrine chez les volontaires sains, ni d'augmentation cliniquement pertinente de la sensibilité à la tyramine.

Interactions sérotoninergiques potentielles :
Le potentiel d'interactions sérotoninergiques n'a pas été étudié chez des patients ou des volontaires sains (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du phosphate de tédizolide chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez la souris et le rat ont mis en évidence des effets sur le développement (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du phosphate de tédizolide pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le phosphate de tédizolide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le tédizolide est excrété dans le lait chez la rate (cf Sécurité préclinique). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Sivextro en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Les effets du phosphate de tédizolide sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études du phosphate de tédizolide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Sivextro peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer des vertiges, une fatigue ou, peu fréquemment, une somnolence (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La sécurité du phosphate de tédizolide a été évaluée chez 1485 patients au total ayant reçu au moins une dose de phosphate de tédizolide administré par voie orale ou intraveineuse. La base principale de données de sécurité est constituée des études cliniques de phase III au cours desquelles 662 patients ont reçu le phosphate de tédizolide 200 mg par voie orale et/ou intraveineuse (331/662 patients) pendant 6 jours au maximum.
Environ 22,4 % des patients traités par Sivextro dans les études cliniques de phase III (n = 662) ont présenté au moins un effet indésirable apparu sous traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant le phosphate de tédizolide dans les études cliniques de phase III contrôlées poolées (tédizolide 200 mg une fois par jour pendant 6 jours) étaient des nausées (6,9 %), des céphalées (3,5 %), une diarrhée (3,2 %) et des vomissements (2,3 %), et ont été généralement de sévérité légère à modérée.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans deux études pivots de phase III comparatives avec Sivextro (tableau 1). Le profil de sécurité a été similaire lors de la comparaison des patients recevant Sivextro seulement par voie intraveineuse et des patients recevant seulement la formulation orale, à l'exception d'une incidence plus élevée d'affections gastro-intestinales associées à l'administration orale. Les effets indésirables sont présentés par terme préférentiel et classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).
Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes dans les études cliniques de phase III comparatives poolées

Classe de système organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Mycose vulvovaginale, infection fongique, candidose vulvovaginale, abcès, colite à *Clostridium difficile*, dermatophytose, candidose buccale, infection des voies respiratoires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Adénopathie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation, diabète mal contrôlé, hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, troubles du sommeil, anxiété, cauchemars
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Peu fréquent	Somnolence, dysgueusie, tremblements, paresthésies, hypoesthésies
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision floue, myodésopsies
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, sécheresse nasale, congestion pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, vomissements
Peu fréquent	Douleurs abdominales, constipation, gêne abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, douleur abdominale haute, flatulences, reflux gastro-œsophagien, hématochézie, haut-le-cœur
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit généralisé
Peu fréquent	Hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, urticaire, alopécie, éruption érythémateuse, éruption généralisé, acné, prurit allergique, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, spasmes musculaires, dorsalgie, gêne dans les membres, cervicalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Odeur anormale des urines
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Prurit vulvovaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Frissons, douleur au site de perfusion (poudre pour solution à diluer), phlébite au site de perfusion (poudre pour solution à diluer), irritabilité, pyrexie, réaction liée à la perfusion (poudre pour solution à diluer), œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquent	Diminution de la force de préhension, élévation des transaminases, diminution du taux de leucocytes

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, Sivextro doit être arrêté et un traitement symptomatique instauré. L'hémodialyse n'entraîne pas d'élimination significative du tédizolide de la circulation systémique. La dose unique maximale administrée dans les études cliniques était de 1200 mg. Tous les effets indésirables observés à cette dose ont été de sévérité légère à modérée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres antibactériens (Code ATC : J01XX11).
Mécanisme d'action :
Le phosphate de tédizolide est une prodrogue du tédizolide de la famille des oxazolidinones. Le tédizolide exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, ce qui inhibe la synthèse protéique.
Le tédizolide est actif principalement contre les bactéries à Gram positif.
Le tédizolide est bactériostatique *in vitro* contre les entérocoques, les staphylocoques et les streptocoques.
Résistance :
Les mutations entraînant une résistance aux oxazolidinones les plus fréquemment observées chez les staphylocoques et les entérocoques sont présentes dans une ou plusieurs copies des gènes codant pour l'ARNr 23S (*G2576U* et *T2500A*).
Les organismes résistants aux oxazolidinones par des mutations des gènes chromosomiques codant pour l'ARNr 23S ou les protéines ribosomales (L3 et L4) présentent en général une résistance croisée au tédizolide.
Un deuxième mécanisme de résistance est codé par un gène de résistance au chloramphénicol-florfénicol (*cfr*) associé à un transposon et porté par un plasmide, qui confère une résistance des staphylocoques et entérocoques aux oxazolidinones, aux phénicolés, aux lincosamides, aux pleuromutilines, à la streptogramine A et aux macrolides à 16 atomes. Du fait de la présence d'un groupement hydroxyméthyle en position C5, le tédizolide conserve une activité contre les souches de *Staphylococcus aureus* qui expriment le gène *cfr* en l'absence de mutations chromosomiques.
Le mécanisme d'action est différent de celui des autres antibiotiques n'appartenant pas à la classe des oxazolidinones ; par conséquent, une résistance croisée entre le tédizolide et d'autres classes d'antibiotiques est peu probable.
Activité antibactérienne en association avec d'autres antibactériens et antifongiques :
Les études d'association *in vitro* réalisées avec le tédizolide et l'amphotéricine B, l'aztréonam, la ceftazidime, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, la clindamycine, la colistine, la daptomycine, la gentamicine, l'imipénème, le kétoconazole, la minocycline, la pipéracilline, la rifampicine, la terbinafine, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la vancomycine n'ont pas montré de synergie ni d'antagonisme.
Concentrations critiques :
Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) déterminées par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont :

Micro-organismes	Concentrations minimales inhibitrices (mg/l)	
	Sensible (⩽ S)	Résistant (R >)
Staphylococcus sp.	0,5	0,5
Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C, G	0,5	0,5
Streptocoques du groupe *viridans* (groupe *Streptococcus anginosus* seulement)	0,25	0,25

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Le rapport ASC/CMI était le paramètre pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité dans des modèles murins d'infections à *S. aureus* de la cuisse et du poumon.
Dans un modèle murin d'infection de la cuisse à *S. aureus*, l'activité antibactérienne du tédizolide était réduite en l'absence de granulocytes. Le rapport ASC/CMI pour obtenir une bactériostase chez des souris neutropéniques était au moins 16 fois plus élevé que chez les animaux immunocompétents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Efficacité clinique contre des pathogènes spécifiques :
L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques contre les pathogènes, répertoriés par indication, et qui étaient sensibles *in vitro* au tédizolide.
Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous :
- *Staphylococcus aureus.*
- *Streptococcus pyogenes.*
- *Streptococcus agalactiae.*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus, S. intermedius* et *S. constellatus*).

Activité antibactérienne contre d'autres pathogènes pertinents :
L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils devraient être sensibles au tédizolide en l'absence de mécanismes de résistance acquis :
- *Staphylococcus lugdunensis.*

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sivextro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le phosphate de tédizolide administré par voie orale et intraveineuse est une prodrogue qui est transformée rapidement par des phosphatases en tédizolide, la fraction microbiologiquement active. Seul le profil pharmacocinétique du tédizolide est présenté dans cette rubrique. Les études pharmacocinétiques ont été réalisées chez des volontaires sains et les analyses de pharmacocinétique de population ont été effectuées chez les patients des études de phase III.
Absorption :
À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes [écart-type] de la Cmax (2,2 [0,6] et 3,0 [0,7] µg/ml) et de l'ASC (25,6 [8,5] et 29,2 [6,2] µg x h/ml) du tédizolide sont comparables après administration de phosphate de tédizolide par voie orale et intraveineuse respectivement. La biodisponibilité absolue du tédizolide est supérieure à 90 %. Après administration orale de Sivextro à jeun, la concentration plasmatique maximale de tédizolide est atteinte en 3 heures environ.
Après administration de phosphate de tédizolide avec un repas riche en graisses, les concentrations maximales (Cmax) de tédizolide sont diminuées d'environ 26 % et retardées de 6 heures par rapport à l'administration à jeun, tandis que l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est comparable après administration avec un repas ou à jeun.
Distribution :
La liaison moyenne du tédizolide aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 70 - 90 %. Après administration d'une dose intraveineuse unique de 200 mg de phosphate de tédizolide chez des adultes sains (n = 8), le volume de distribution moyen du tédizolide à l'état d'équilibre est de 67 à 80 l.
Biotransformation :
Le phosphate de tédizolide est transformé par des phosphatases plasmatiques et tissulaires endogènes en tédizolide, la fraction microbiologiquement active. À part le tédizolide, qui représente environ 95 % de l'ASC de la radioactivité totale dans le plasma, il n'existe pas d'autres métabolites importants en circulation. Après incubation avec des microsomes hépatiques humains en pool, le tédizolide a été stable, ce qui semble indiquer que le tédizolide n'est pas un substrat des enzymes du CYP450 hépatique. Plusieurs enzymes sulfotransférases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2 et SULT2A1) participent à la biotransformation du tédizolide pour former un conjugué sulfaté inactif et non circulant détecté dans les excreta.
Élimination :
Le tédizolide est éliminé dans les excreta, essentiellement sous forme de conjugué sulfaté non circulant. Après administration à jeun d'une dose orale unique de Sivextro marqué au ^{14}C, l'élimination s'effectue essentiellement par voie hépatique avec 81,5 % de la dose radioactive retrouvés dans les fèces et 18 % dans les urines, la majorité de l'élimination (> 85 %) se produisant dans les 96 heures. Moins de 3 % de la dose de Sivextro administrée sont éliminés sous forme de tédizolide actif. La demi-vie d'élimination du tédizolide est d'environ 12 heures et la clairance intraveineuse est de 6 - 7 l/h.
Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique du tédizolide est linéaire en termes de temps et de dose. La Cmax et l'ASC du tédizolide augmentent de façon à peu près dose-proportionnelle dans l'intervalle de doses uniques de 200 mg à 1200 mg par voie orale et de 100 mg à 400 mg par voie intraveineuse. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours et indiquent une accumulation modeste de la substance active d'environ 30 % après administration répétée de doses orales ou intraveineuses une fois par jour, comme cela est prédit par une demi-vie d'environ 12 heures.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Après administration d'une dose IV unique de 200 mg de Sivextro chez 8 patients présentant une insuffisance rénale sévère, définie comme un DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2, la Cmax n'a pas été significativement modifiée et l'$ASC_{0-\infty}$ a été modifiée de moins de 10 % par rapport aux valeurs observées chez 8 sujets témoins sains appariés. L'hémodialyse n'entraîne pas une élimination significative du tédizolide de la circulation systémique, comme cela a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m^2). Le DFGe a été calculé à l'aide de l'équation MDRD4.
Insuffisance hépatique :
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de Sivextro, la pharmacocinétique du tédizolide n'a pas été modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 8) ou sévère (n = 8) (classes B et C de Child-Pugh).
Population âgée (⩾ 65 ans) :
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de Sivextro, la pharmacocinétique du tédizolide chez des volontaires sains âgés (65 ans et plus, dont au moins 5 sujets âgés d'au moins 75 ans ; n = 14) a été comparable à celle observée chez des témoins plus jeunes (25 à 45 ans ; n = 14).
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique du tédizolide a été évaluée chez des adolescents (12 à 17 ans ; n = 20) après administration d'une dose orale ou IV unique de 200 mg de Sivextro. Après administration par voie orale ou IV de tédizolide 200 mg, la Cmax et l'$ASC_{0-\infty}$ moyennes étaient comparables chez les adolescents et les sujets adultes sains.
Sexe :
L'effet du sexe sur la pharmacocinétique de Sivextro a été évalué chez des hommes et femmes sains dans des études cliniques et dans une analyse pharmacocinétique de population. La pharmacocinétique du tédizolide était comparable chez les hommes et les femmes.
Études d'interactions médicamenteuses :
Effets d'autres médicaments sur Sivextro :
Des études *in vitro* ont montré que des interactions médicamenteuses entre le tédizolide et les inhibiteurs ou inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ne sont pas attendues.
Plusieurs isoformes de sulfotransférases (SULT) (SULT1A1, SULT1A2, et SULT2A1) capables de conjuguer le tédizolide ont été identifiées *in vitro*, ce qui suggère qu'aucune isoenzyme unique n'est essentielle pour l'élimination du tédizolide.
Effets de Sivextro sur les autres médicaments :
Enzymes du métabolisme des médicaments :
Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le phosphate de tédizolide et le tédizolide n'inhibent pas significativement le métabolisme médié par les isoenzymes suivantes du CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4). Le tédizolide n'altère pas l'activité des isoenzymes du CYP sélectionnées, mais une induction de l'ARNm du CYP3A4 a été observée *in vitro* dans les hépatocytes.
Une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (2 mg) de midazolam (substrat du CYP3A4) seul ou associé à Sivextro (une dose orale de

200 mg, une fois par jour pendant 10 jours), n'a démontré aucune différence cliniquement significative de la C_{max} ou de l'ASC du midazolam. Aucune adaptation posologique des substrats du CYP3A4 n'est nécessaire pendant le traitement par Sivextro.

Transporteurs membranaires :
Le potentiel du tédizolide ou du phosphate de tédizolide à inhiber le transport des substrats tests d'importants transporteurs d'influx (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2) et d'efflux (P-gp et BCRP) a été testé *in vitro*.
Comprimé : Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec ces transporteurs, à l'exception de la BCRP.
Poudre pour solution à diluer pour perfusion : Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec ces transporteurs avec l'administration de la formulation parentérale.
Dans une étude clinique comparant la pharmacocinétique d'une dose unique (10 mg) de rosuvastatine (substrat de la BCRP) seule ou associée à l'administration orale de Sivextro comprimés pelliculés, l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 55 %, en cas de co-administration avec Sivextro.
Par conséquent, administré par voie orale, Sivextro peut entraîner une inhibition de la BCRP au niveau intestinal (cf Interactions).
Inhibition de la monoamine oxydase :
Le tédizolide est un inhibiteur réversible de la MAO *in vitro ;* cependant, aucune interaction n'est attendue lorsque l'on compare la CI_{50} et les expositions plasmatiques attendues chez l'homme. Il n'a pas été observé de signes d'inhibition de la MAO-A dans les études de phase I visant spécifiquement à évaluer le potentiel de cette interaction.
Agents adrénergiques :
Deux études croisées contrôlées *versus* placebo ont été menées pour évaluer le potentiel d'une dose orale de 200 mg de phosphate de tédizolide à l'état d'équilibre à augmenter les réponses vasopressives à la pseudo-éphédrine et à la tyramine chez des volontaires sains. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque avec la pseudoéphédrine. La dose médiane de tyramine nécessaire pour entraîner une augmentation $\geqslant$ 30 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur pré-dose à l'état basal a été de 325 mg avec Sivextro *versus* 425 mg avec le placebo. L'administration de Sivextro avec des aliments riches en tyramine (c'est-à-dire ayant une teneur en tyramine d'environ 100 mg) ne devrait pas induire de réponse vasopressive.
Agents sérotoninergiques :
Les effets sérotoninergiques observés à des doses de phosphate de tédizolide jusqu'à 30 fois la dose équivalente chez l'homme n'étaient pas différents de ceux observés avec le véhicule contrôle dans un modèle murin prédisant l'activité sérotoninergique cérébrale. Les données chez les patients concernant l'interaction entre les agents sérotoninergiques et le phosphate de tédizolide sont limitées. Dans les études de phase III, les patients traités par des agents sérotoninergiques incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques, et les agonistes des récepteurs à la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT1) (triptans), la mépéridine ou la buspirone étaient exclus.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse à long terme avec le phosphate de tédizolide.
Dans les études de toxicologie d'une durée de 1 mois et 3 mois chez le rat, l'administration de doses orales et intraveineuses répétées a induit une hypocellularité médullaire dose et temps-dépendante (lignées myéloïde, érythroïde et mégacaryocytaire), avec une diminution associée des érythrocytes, leucocytes et plaquettes en circulation. Ces effets ont montré des signes de réversibilité et sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolide (ASC) $\geqslant$ 6 fois supérieurs à l'exposition plasmatique à la dose thérapeutique humaine. Dans une étude d'immunotoxicologie d'un mois chez le rat, l'administration de doses orales répétées de phosphate de tédizolide a entraîné une diminution significative des lymphocytes B et T spléniques et une diminution des titres d'IgG plasmatiques. Ces effets sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolide (ASC) $\geqslant$ 3 fois supérieurs à l'exposition plasmatique attendue chez l'homme à la dose thérapeutique.
Une étude de neuropathologie spécifique a été effectuée chez des rats Long Evans pigmentés recevant le phosphate de tédizolide une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 9 mois. Cette étude a utilisé une analyse morphologique sensitive du tissu du système nerveux central et périphérique fixé par perfusion. Aucun signe de neurotoxicité, incluant des modifications neuro-comportementales ou une neuropathie optique ou périphérique, n'a été associé au tédizolide après 1, 3, 6 ou 9 mois d'administration par voie orale de doses entraînant des niveaux d'exposition plasmatique (ASC) allant jusqu'à 8 fois l'exposition plasmatique attendue chez l'homme à la dose orale thérapeutique.
Le phosphate de tédizolide n'a été génotoxique dans aucun des essais *in vitro* (essai de mutation réverse sur bactéries [test d'Ames], essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois [CHL]) et dans aucun des tests *in vivo* (test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris, test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat). Le potentiel génotoxique du tédizolide, formé à partir du phosphate de tédizolide après activation métabolique (*in vitro* et *in vivo*) a également été évalué. Le tédizolide a été positif dans un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules CHL *in vitro*, mais négatif pour le potentiel génotoxique dans les autres essais *in vitro* (test d'Ames, test de mutagénicité sur cellules de lymphome de souris) et dans un test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris *in vivo*.
Le phosphate de tédizolide n'a pas eu d'effets toxiques sur la fertilité ou les performances reproductives de rats mâles, incluant la spermatogenèse, à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 50 mg/kg/jour, ou chez des rates adultes à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 15 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à des marges d'expositions $\geqslant$ 5,3 fois pour les mâles et $\geqslant$ 4,2 fois pour les femelles par rapport aux valeurs de l'ASC_{0-24} plasmatique du tédizolide à la dose orale thérapeutique chez l'homme.
Les études du développement embryonnaire et fœtal effectuées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène à des niveaux d'exposition représentant respectivement 4 et 6 fois ceux attendus chez l'homme. Dans les études du développement embryonnaire et fœtal, le phosphate de tédizolide a induit des toxicités sur le développement fœtal chez la souris et le rat. Les effets sur le développement fœtal chez la souris survenant en l'absence de toxicité maternelle étaient une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence de soudure des cartilages costaux (une exacerbation de la prédisposition génétique normale aux variations sternales chez la souris de souche CD-1) à la dose élevée de 25 mg/kg/jour (4 fois le niveau d'exposition humaine estimé sur la base des ASC). Chez le rat, des diminutions du poids des fœtus et une augmentation des anomalies squelettiques, incluant une diminution de l'ossification des sternèbres, des vertèbres et du crâne, ont été observées à la dose élevée de 45 mg/kg/jour (6 fois l'exposition humaine estimée sur la base des ASC) et étaient associées à une toxicité maternelle (diminutions du poids des mères). Les doses sans effets toxiques observables (NOAELs) pour la toxicité fœtale chez la souris (5 mg/kg/jour) et la toxicité maternelle et fœtale chez le rat (2,5 mg/kg/jour) étaient associées à des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) plasmatique du tédizolide approximativement équivalentes à la valeur de l'ASC du tédizolide à la dose orale thérapeutique chez l'homme.
Le tédizolide est excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations similaires à celles observées dans le plasma maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination. Sivextro est incompatible avec les solutions contenant des cations divalents (par exemple Ca^{2+}, Mg^{2+}), y compris les solutions injectables de Lactate Ringer et de Hartmann.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Poudre pour solution à diluer pour perfusion : après reconstitution et dilution, le produit doit être utilisé dans les 4 heures s'il a été conservé à température ambiante ou dans les 24 heures s'il a été conservé entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé : Pas d'exigences particulières.
Poudre pour solution à diluer pour perfusion :
Les flacons de Sivextro sont à usage unique.
Pour une administration en perfusion intraveineuse uniquement. Il ne doit pas être administré en bolus intraveineux.
Des conditions aseptiques doivent être appliquées pour préparer la solution pour perfusion. Le contenu du flacon doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparations injectables, et doit être tourné doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Éviter d'agiter et d'effectuer des mouvements rapides car cela pourrait provoquer la formation de mousse.
Pour l'administration, la solution reconstituée doit ensuite être diluée dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Ne pas agiter la poche. La solution obtenue est une solution limpide incolore ou jaune clair et doit être administrée en une heure environ.
Il n'existe que des données limitées sur la compatibilité de Sivextro avec d'autres substances intraveineuses ; par conséquent, des additifs ou d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés dans les flacons à usage unique de Sivextro ni administrés simultanément. Si la même ligne intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments différents, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
Avant l'administration, la solution reconstituée doit être examinée visuellement pour vérifier l'absence de particules. Ne pas utiliser de solutions reconstituées contenant des particules visibles.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/15/991/001 ; CIP 3400930011140 (2015, RCP rév 11.11.16) cp.
EU /1/15/991/003 ; CIP 3400930011164 (2015, RCP rév 11.11.16) pdre p sol à diluer p perf.
Collect dans l'indication « traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) uniquement chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée ».
Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

SKELID ®
acide tiludronique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 mg (rond ; biconvexe ; gravé « SW » d'un côté et « 200 » de l'autre ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acide tiludronique (DCI) .... 200 mg
(sous forme de tiludronate disodique : 240 mg/cp)
Excipients : laurylsulfate de sodium, hypromellose, crospovidone, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Skelid est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la maladie de Paget.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
Réservé à l'adulte.
Posologie journalière : 400 mg (soit 2 comprimés), en une seule prise, pendant une durée de 3 mois (soit 12 semaines).
La plupart des patients répondent au traitement dans les trois premiers mois, qu'ils aient ou non été précédemment traités par un autre bisphosphonate.
L'amélioration du taux de phosphatases alcalines sériques peut se poursuivre 18 mois après l'arrêt du traitement.
La cure peut être répétée si les marqueurs biochimiques (élévation des phosphatases alcalines sériques avec ou sans augmentation de l'hydroxyprolinurie) ou si les douleurs traduisent une reprise de la maladie.
Une deuxième cure ne sera entreprise qu'après un intervalle libre d'au moins 6 mois.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés sont à absorber en une prise avec un verre d'eau, à distance (au moins deux heures) des repas.
Les patients doivent éviter, dans les deux heures précédant ou suivant la prise, d'absorber des aliments, en particulier des aliments riches en calcium (comme le lait et les produits laitiers) et des protecteurs gastriques antiacides (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide tiludronique ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'allergie aux bisphosphonates.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Maladie de Paget juvénile.
- Grossesse et allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le tiludronate n'est pas métabolisé et est excrété inchangé par le rein. Le tiludronate doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 90 ml/min) et insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) ; surveiller régulièrement la fonction rénale.
- Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.
- Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection localisée (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates, principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.
  Un examen dentaire avec soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risque concomitants (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccodentaire).
  Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.
- L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.
Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.
Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Le tiludronate doit être absorbé à distance (plus de 2 heures) :
- des sels de calcium, topiques gastro-intestinaux, anti-acides, administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates ;
- de l'indométacine : augmentation de la biodisponibilité de l'acide tiludronique.

Les paramètres pharmacocinétiques du tiludronate ne sont pas significativement modifiés par la prise concomitante d'aspirine ou de diclofénac.
Les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ne sont pas significativement modifiés par la prise concomitante de tiludronate.
L'association du tiludronate avec des produits susceptibles d'entraîner des troubles de la minéralisation doit être évitée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'administration est contre-indiquée chez la femme enceinte (absence de données).
Bien que le tiludronate n'ait pas montré d'effet néfaste au cours des études de reproduction, un retard de maturation du squelette et d'ossification chez le fœtus a été rapporté au cours d'expérimentations animales avec d'autres bisphosphonates.
Le passage transplacentaire du tiludronate chez la femme n'est pas documenté.
ALLAITEMENT :
L'administration est contre-indiquée en cas d'allaitement (absence de données).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune précaution particulière n'est à prendre en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont classés selon les catégories suivantes :
Très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, nausées, diarrhées. Ces effets sont d'intensité légère à modérée et leur incidence est liée à la dose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash.

Affections du système nerveux :
- Rare : sensations vertigineuses, céphalées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : asthénie.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :
- Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates).
- Fréquence indéterminée : douleurs osseuses.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage massif, certains patients pourraient présenter une hypocalcémie et une insuffisance rénale. Du charbon activé devra être administré. Un traitement symptomatique de l'hypocalcémie (sels de calcium par voie intraveineuse, gluconate de calcium par exemple) et/ou de l'insuffisance rénale devrait être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates (code ATC : M05BA05).

Utilisé dans le traitement des maladies osseuses :
Le tiludronate, comme les autres bisphosphonates, inhibe l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes. Le tiludronate ralentit le remodelage osseux des lésions pagétiques, ainsi qu'en témoigne la diminution des phosphatases alcalines sériques. Dans la maladie de Paget, des études préliminaires sur un faible échantillonnage de biopsies ont montré que le tiludronate réduit le remodelage excessif dû à la maladie.

Des données sur les troubles éventuels de la minéralisation à long terme ne sont pas disponibles sur le plan clinique. Cependant, le traitement journalier à long terme (6 mois à 1 an) à fortes doses chez le rat et le babouin n'a pas induit d'ostéomalacie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité absolue du tiludronate est faible, en moyenne de 6 %, et variable (2 à 11 %). Après administrations répétées à la posologie de 400 mg par jour, les pics des concentrations plasmatiques sont très variables (le plus souvent compris entre 1 et 5 mg/l) et surviennent 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité est diminuée lors de l'administration pendant ou après un repas et chute très fortement en présence de calcium.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 91 % et est constante dans la gamme des concentrations thérapeutiques. L'albumine est la protéine responsable de cette fixation. Moins de 5 % sont fixés aux hématies. Environ la moitié de la dose absorbée est fixée sur l'os.

Le tiludronate est excrété sous forme inchangée par le rein. Après administration orale d'une dose unique, les quantités excrétées inchangées de tiludronate retrouvé au bout de 48 heures sont 3,5 ± 1,9 %.

Après arrêt du traitement, la décroissance plasmatique du tiludronate est décrite par deux phases, dont la seconde beaucoup plus lente est difficile à déterminer avec précision en raison des très faibles concentrations plasmatiques (demi-vie supérieure à une centaine d'heures). Cette dernière phase est due au remodelage osseux et au relargage très lent du tiludronate à partir des os.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

- Toxicité par administration unique :
  Après administration orale, on observe une toxicité aiguë modérée chez le rat (DL 50 environ de 550 mg/kg) et faible chez la souris (DL 50 ⩾ 1000 mg/kg). Les principaux organes cibles sont le rein, l'estomac et les poumons.
- Toxicité par administration réitérée :
  Après administration orale réitérée jusqu'à 1 an, des gastrites et des tubulopathies proximales rénales ont été observées principalement chez le rat et le babouin pour des doses ⩾ 50 mg/kg/j. Ces doses sont substantiellement supérieures aux doses pharmacologiquement actives de 5-10 mg/kg/j qui permettent l'inhibition de la résorption osseuse et l'augmentation de la densité osseuse de l'os trabéculaire.
- Génotoxicité et cancérogenèse :
  Aucune toxicité n'a été démontrée lors d'études in vitro et in vivo de mutation génique, d'aberration chromosomique, de processus de répartition de l'ADN.
  Aucune carcinogénicité n'a été détectée chez la souris traitée à des doses jusqu'à 50 mg/kg/j pendant 80 semaines, ni chez le rat traité jusqu'à 25 mg/kg/j pendant 2 ans.
- Toxicité sur les fonctions de reproduction :
  Des doses administrées par voie orale jusqu'à 375 mg/kg/j n'ont pas montré d'effet tératogène ni d'embryotoxicité directe chez le rat, la souris et le lapin. Jusqu'à 75 mg/kg/j, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité ou le développement péri et postnatal chez le rat.
  Cependant, du fait du retard de maturation du squelette et d'ossification chez le fœtus rapporté au cours d'expérimentations animales avec d'autres bisphosphonates et compte tenu de l'absence de données sur le passage transplacentaire chez la femme, le tiludronate est contre-indiqué pendant la grossesse.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933855321 (1995, RCP rév 25.03.16).
Prix : 121,36 € (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

SKENAN ® LP
sulfate de morphine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Microgranules à libération prolongée en gélule à 10 mg (jaune et incolore), *à 30 mg* (rose et incolore), *à 60 mg* (orange et incolore), *à 100 mg* (blanc et incolore), *à 200 mg* (incolore) : Boîtes de 14, sous plaquettes.

COMPOSITION		*p gélule*
Morphine sulfate		10 mg
	ou	30 mg
	ou	60 mg
	ou	100 mg
	ou	200 mg

Excipients (communs) : microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), macrogol 4 000, dispersion aqueuse d'éthylcellulose (Aquacoat ECD 30 : éthylcellulose, laurylsulfate de sodium, alcool cétylique), dibutyl sébaçate, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (sauf gélule à 200 mg), jaune de quinoléine (gélule à 10 mg), érythrosine (gélule à 30 mg), jaune orangé S (gélule à 60 mg). *Calibrage :* n° 4 (gélules à 10 mg et à 30 mg), n° 3 (gélule à 60 mg), n° 2 (gélule à 100 mg), n° 0 (gélule à 200 mg).

Excipients à effet notoire : saccharose [tous dosages], jaune orangé S (E110) [gél 60 mg].

DC INDICATIONS

Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois.
Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate (LI) avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée (LP).

POSOLOGIE :

Posologie initiale :

Adulte :
En règle générale, la dose journalière de départ est de 60 mg par jour.

Sujet âgé :
Il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.

Sujet très âgé :
Il convient de débuter le traitement avec une posologie de l'ordre de 2,5 à 5 mg de morphine orale LI 4 à 6 fois par jour.

Enfant :
La dose journalière de départ est de 1 mg/kg par jour.

Insuffisant rénal :
Les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

Adaptation posologique :

Fréquence de l'évaluation :
Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.

Adaptation posologique :
Si la douleur n'est pas contrôlée, il peut être proposé une augmentation de 50 % de la posologie journalière antérieure de morphine LP.

L'adaptation posologique sera plus sûre et plus rapide en utilisant des interdoses de morphine LI. Chaque interdose correspond à 10 % de la dose journalière en morphine LP. Si le patient utilise régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour, ces interdoses seront intégrées à la posologie journalière suivante de morphine.

Dans ces processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Correspondance entre les différentes voies d'administration :
La posologie varie selon la voie d'administration.
Par rapport à la voie orale, la posologie par voie intraveineuse doit être divisée par trois et la posologie par voie sous-cutanée doit être divisée par deux.
Le passage d'une voie d'administration à une autre doit tenir compte de ces coefficients afin de maintenir la même quantité de morphine biodisponible.
En cas de relais d'une forme orale à libération immédiate à une forme orale à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Avec les formes à libération prolongée, la dose journalière totale doit être répartie en 2 prises, le plus souvent équivalentes, à 12 heures d'intervalle.
Dans le cas où les gélules ne peuvent être avalées, leur contenu peut être administré directement dans une alimentation semi-solide (purée, confiture, yaourt), ou encore dans des sondes gastriques ou de gastrostomie de diamètre supérieur à 16 F.G, à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux. Un rinçage de la sonde avec 30 à 50 ml d'eau est suffisant.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit **jamais** être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants.
- Enfant de moins de 6 mois (pour les formes à libération prolongée).
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie).
- En aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée.
- Épilepsie non contrôlée.
- Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (cf Interactions).
- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les formes à libération prolongée ne sont pas des traitements de l'urgence.
L'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.
Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.
En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.
La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.
Des antécédents de toxicomanie permettent toutefois la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :
- Insuffisance rénale : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débuter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.
- Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément : il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.
- Chez l'insuffisant respiratoire non décompensé : la fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.
  Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.
- Chez l'insuffisant hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.
- Chez les personnes âgées et très âgées : leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale (cf Posologie/Mode d'administration).
  Une pathologie urétroprostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.
  Les coprescriptions de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables.
- Constipation : il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.
- Chez le nourrisson, surtout avant trois mois : les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.
- Hypertension intracrânienne : en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.
- Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine principalement avec les voies intrathécale et péridurale.
- Sportifs : l'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.
- Liées aux excipients : les gélules à 60 mg contiennent un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E110), et peuvent provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :
- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques, de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol).
- Antitussifs morphine-like (dextrométorphane, noscapine, pholcodine).
- Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).
- Barbituriques.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la morphine.
En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.
En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

- Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né.
- En cas d'administration répétée sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement.
- En cas d'instauration **ou de poursuite après la naissance** d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation, en revanche, ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire avec, au maximum, apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale ;
- prurit et rougeur ;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies ;
- chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.
- Gélule à 60 mg : en raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Symptômes :

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une dépression respiratoire.

Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Conduite d'urgence :

- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Système nerveux central, analgésique opioïde (code ATC : N02AA01).

Action sur le système nerveux central :

La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation. Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. La triple action sur le centre du vomissement, éventuellement sur le centre cochléo-vestibulaire ainsi que sur la vidange gastrique (cf infra), lui confère des propriétés émétisantes variables. La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse :

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-cæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Il s'agit d'une forme à libération prolongée permettant une administration orale biquotidienne.

Absorption :

Les concentrations sériques maximales de morphine sont obtenues en 2 à 4 heures.

L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

Distribution :

Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.

Métabolisme :

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

Élimination :

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'élimination fécale est faible (< 10 %).

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

AMM 3400933323523 (1991, RCP rév 24.11.16) gél 10 mg.
3400933323691 (1991, RCP rév 24.11.16) gél 30 mg.
3400933323752 (1991, RCP rév 24.11.16) gél 60 mg.
3400933323813 (1991, RCP rév 24.11.16) gél 100 mg.
3400934053702 (1996, RCP rév 24.11.16) gél 200 mg.

Prix : 3,24 € (14 gélules LP 10 mg).
7,92 € (14 gélules LP 30 mg).
17,03 € (14 gélules LP 60 mg).
25,44 € (14 gélules LP 100 mg).
47,53 € (14 gélules LP 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+33) 1 41 12 65 63
E-mail : infomed@ethypharm.com

SKIACOL ®
cyclopentolate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,5 % (limpide et incolore) : Flacon unidose contenant 0,5 ml de solution.

COMPOSITION *p goutte*

Cyclopentolate chlorhydrate .... 165 µg

Excipients : acide borique, chlorure de potassium, solution de chlorure de benzalkonium à 50 % (p/v), édétate de sodium, carbonate de sodium monohydraté et/ou acide chlorhydrique concentré (ajustement du pH), eau purifiée. Excipient à effet notoire : solution de chlorure de benzalkonium à 50 % (p/v) (0,02 g/100 ml de solution).

DC **INDICATIONS**

Chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus :

- Cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction.
- Diagnostic des ésotropies postchirurgicales.
- Dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Voie ophtalmique.

1 goutte de collyre contient 165 µg de principe actif (cyclopentolate).

1 ml de solution contient environ 28 gouttes de collyre. La posologie chez l'adulte est d'une goutte, suivie d'une deuxième goutte instillée 10 minutes après si nécessaire.

Population pédiatrique :

Il est recommandé d'établir une surveillance étroite des jeunes enfants et enfants durant les 30 minutes suivant l'instillation.

Jeunes enfants (1 an à 3 ans) : une instillation dans l'œil. *Enfants (3 ans à 12 ans) :* une instillation dans l'œil. En cas de mydriase insuffisante, et uniquement dans ce cas, une 2e instillation pourra être administrée dans les 10 à 30 minutes suivant la 1re instillation.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation*.
- Pour éviter l'ingestion surtout chez l'enfant, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
- Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas réutiliser une unidose ouverte pour une administration ultérieure.
- Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.

* Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du cyclopentolate dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle connu ou suspecté.
- Enfants de moins d'un an.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- Utiliser avec précaution chez les patients, en particulier les enfants, ayant eu auparavant une réaction systémique sévère avec de l'atropine (locale et/ou systémique).
- En cas d'hypersensibilité, arrêter le traitement.
- Avec le collyre, il existe un passage du cyclopentolate dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du cyclopentolate dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue (cf Posologie/Mode d'administration), et d'établir une surveillance étroite de l'enfant durant les 30 minutes suivant l'instillation. Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (cf Posologie/Mode d'administration).
- Le cyclopentolate est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.
- Glaucome à angle ouvert : le cyclopentolate en collyre peut être utilisé dans le glaucome chronique après avoir vérifié que l'angle est bien ouvert.
- Le cyclopentolate en collyre doit être administré avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central, ce médicament pouvant entraîner des troubles du système nerveux central, surtout chez les jeunes enfants.
- Le cyclopentolate pouvant provoquer des hyperthermies, utiliser avec précaution chez les patients, en particulier les enfants, qui peuvent être exposés à des températures extérieures élevées ou qui sont fébriles (cf Effets indésirables).
- Le cyclopentolate en collyre doit être utilisé avec précaution en cas d'adénome prostatique (cf Effets indésirables).

Ce collyre contient un ammonium quaternaire, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.

Population pédiatrique :

- Des troubles digestifs peuvent survenir suite à l'utilisation ophtalmique de ce produit chez les nourrissons (cf Effets indésirables). Il est recommandé de ne rien leur donner à manger dans les 4 heures qui suivent l'examen.
- Utiliser avec beaucoup de précaution, voire ne pas utiliser du tout, chez les nourrissons, les prématurés ou les jeunes enfants, ou les enfants atteints du syndrome de Down, de paralysie spastique ou de lésions cérébrales (cf Posologie/Mode d'administration).
- Les prématurés et nourrissons, les jeunes enfants, ou les enfants atteints du syndrome de Down, de paralysie spastique, ou de lésions cérébrales sont particulièrement sensibles aux troubles du système nerveux central, aux toxicités cardiovasculaire et gastro-intestinale dues à l'absorption systémique de cyclopentolate (cf Effets indésirables).

DC **INTERACTIONS**

Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.

Associations à prendre en compte :

- Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche, etc.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques, les administrations doivent être espacées d'au moins 15 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Skiacol 0,5 pour cent, collyre chez la femme enceinte. Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de Skiacol 0,5 pour cent, collyre sur la grossesse. Skiacol 0,5 pour cent, collyre n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du cyclopentolate et/ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit de suspendre temporairement l'allaitement, soit de s'abstenir du traitement avec Skiacol 0,5 pour cent, collyre en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets sur la fertilité de l'administration oculaire topique du cyclopentolate.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Skiacol 0,5 pour cent, collyre a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

L'instillation de cyclopentolate en collyre entraîne une mydriase gênante pendant quelques heures. En conséquence, après instillation, la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines sont fortement déconseillés pendant toute la durée des troubles visuels.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation de Skiacol 0,5 pour cent, collyre.

Effets indésirables oculaires :

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle (cf Contre-indications).
- Mydriase gênante, photophobie, troubles de l'accommodation prolongés.
- Irritation locale, picotement, vision floue, douleur oculaire, possibilité de réaction allergique.

Effets indésirables systémiques :

Le cyclopentolate en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables sont essentiellement neurologiques et psychiatriques :

- En particulier : agitation, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, confusion, amnésie rétrograde, troubles de l'équilibre, céphalée, vertige.
- Plus rarement à posologies thérapeutiques : convulsions et hallucinations.
- L'enfant et le sujet âgé ont des réponses variables aux collyres atropiniques.

D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents :

- Rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale.
- Rétention urinaire en particulier chez le sujet âgé avec adénome prostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fièvre chez l'enfant, rarement sévère, sauf en cas de surdosage.
- Troubles digestifs :
  - nausée, vomissements ;
  - constipation, en particulier chez le sujet âgé ;
  - chez le nouveau-né prématuré : distension abdominale, iléus, occlusion.

Une grande prudence d'administration est indispensable dans cette population de nouveau-nés prématurés.

Les effets indésirables du cyclopentolate surviennent dans les 20 à 30 minutes qui suivent l'instillation, et bien que généralement transitoires (cessant en 4 à 6 heures), les symptômes peuvent durer 12 à 24 heures.

Population pédiatrique :

Des risques accrus de toxicité systémique ont été observés chez les prématurés et les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants atteints du syndrome de Down, de paralysie spastique ou de lésions cérébrales avec cette classe de médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage avec Skiacol 0,5 pour cent, collyre, rincer l'œil (les yeux) à l'eau tiède.

Deux situations sont possibles :

- soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors d'instillations répétées) ;
- soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.

Les signes « rougeur de la face, sécheresse de la bouche et mydriase » aident au diagnostic. La gravité est liée aux troubles de régulation thermique, à la toxicité neurologique et psychiatrique : convulsions, délire, voire coma.

La prise en charge est symptomatique en milieu spécialisé.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : mydriatiques et cycloplégiques, anticholinergiques, code ATC : S01FA04.

Le cyclopentolate bloque les réponses aux stimulations cholinergiques du sphincter irien et du muscle ciliaire responsable de l'accommodation.

Il produit ainsi une dilatation de la pupille (mydriase) et une paralysie de l'accommodation (cycloplégie).

Il agit rapidement, mais possède une durée d'action plus courte que l'atropine.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Aucune étude clinique pharmacocinétique n'a été conduite avec Skiacol 0,5 pour cent, collyre. Cependant, des études avec d'autres formulations de chlorhydrate

de cyclopentolate ont démontré une absorption systémique suite à une administration oculaire topique. A la suite d'une administration oculaire topique (deux gouttes de 30 µL) à des adultes volontaires sains (n = 8) d'un dosage à 1 % (p/v), une concentration plasmatique maximale (Cmax) de 2,8 ± 1,3 ng/mL a été atteinte à 15 ± 11 minutes (tmax) après l'administration. La demi-vie plasmatique de cyclopentolate était de 112 ± 23 minutes. Bien que la dose totale de chlorhydrate de cyclopentolate contenue dans Skiacol 0,5 pour cent, collyre soit plus faible, on doit s'attendre à une absorption systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Sécurité :

Des études sur l'animal ont montré que le cyclopentolate a un très faible potentiel d'irritation oculaire et aucun potentiel de toxicité systémique suite à l'administration d'une dose très élevée.

Mutagénicité :

Aucune donnée préclinique associée à un potentiel mutagène et carcinogène du cyclopentolate n'a été rapportée lors de la revue des bases de données disponibles.

Tératogénicité :

Aucune donnée préclinique associée à un potentiel tératogène du cyclopentolate n'a été rapportée lors de la revue des bases de données disponibles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à température ambiante.
Jeter le flacon unidose après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932162901 (1988, RCP rév 14.09.17).
Non remb Séc soc.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SKINOREN ® 20 %

acide azélaïque

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème pour application cutanée à 20 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Acide azélaïque micronisé* .... 6 g

Excipients : acide benzoïque (E210), eau purifiée, glycérol à 85 %, macrogolglycérides stéariques, mélange de stéarate de glycéryle, d'alcool cétéarylique, de palmitate de cétyle et de glycérides de coco (CUTINA CBS), octanoate cétéarylique, propylèneglycol.

Excipients à effet notoire : 100 g de crème contiennent 12,50 g de propylèneglycol et 0,20 g d'acide benzoïque.

* Acide azélaïque micronisé : acide heptane 1,7 dicarboxylique.

DC INDICATIONS

Traitement local de l'acné vulgaire.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Appliquer Skinoren sur les lésions acnéiques de la peau, 2 fois par jour, matin et soir, et faire pénétrer en massant légèrement.
- Approximativement 2,5 cm de crème suffisent pour couvrir la totalité du visage.
- Nettoyer la peau soigneusement à l'eau claire, ou avec un produit de toilette non irritant et sécher avant d'appliquer Skinoren.
- Éviter l'utilisation concomitante de tout produit à usage cosmétique ou thérapeutique susceptible d'être irritant.
- Il est essentiel d'appliquer Skinoren régulièrement, pendant toute la durée de traitement.
- La durée d'utilisation de Skinoren varie selon les individus, en fonction de la sévérité de l'acné. L'amélioration initiale se manifeste généralement au bout de 4 semaines, et augmente avec la poursuite du traitement, qui doit, pour obtenir un résultat optimal, être poursuivi pendant plusieurs mois.

En cas de survenue d'une intolérance cutanée (cf Effets indésirables), il convient de diminuer la quantité de crème appliquée ou de réduire la fréquence d'administration à une application par jour jusqu'à disparition des symptômes. Si besoin, le traitement devra être temporairement interrompu.

Population pédiatrique :

Utilisation chez les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Skinoren lors de son utilisation chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.
La sécurité et l'efficacité de Skinoren chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Patients âgés :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients de plus de 65 ans.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Skinoren est réservé au seul usage cutané.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Skinoren contient de l'acide benzoïque légèrement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses, et du propylèneglycol qui peut provoquer des irritations cutanées. Il faut prendre soin d'éviter tout contact avec les yeux, la bouche et toute autre muqueuse et il faut en avertir les patients (cf Sécurité préclinique). En cas de contact accidentel avec les yeux, la bouche et/ou les muqueuses un rinçage abondant à l'eau doit être pratiqué. Si l'irritation oculaire persiste, les patients doivent consulter un médecin. Les mains doivent être lavées après chaque application de Skinoren.
Une aggravation de l'asthme chez des patients traités avec de l'acide azélaïque a été rapportée dans de rares cas lors de la surveillance post-commercialisation.
L'utilisation de démaquillants, teintures et astringents à base d'alcool, d'agents abrasifs et exfoliants, est déconseillée chez les patients utilisant de l'acide azélaïque.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de l'administration cutanée d'acide azélaïque chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un risque d'effets sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Néanmoins, la dose maximale sans effet nocif observé chez l'animal varie, selon les études, de 3 à 32 fois la dose maximale humaine recommandée en fonction de la surface corporelle (cf Sécurité préclinique).
Il faut être prudent lors de la prescription d'acide azélaïque chez une femme enceinte.

ALLAITEMENT :

In vivo, l'excrétion d'acide azélaïque dans le lait maternel n'a pas été démontrée. Néanmoins, un passage de cette substance dans le lait maternel a été mis en évidence *in vitro* par une technique de dialyse à l'équilibre.
Cependant, le passage de l'acide azélaïque dans le lait maternel n'est pas susceptible de causer un changement significatif du niveau basal d'acide azélaïque dans le lait maternel. L'acide azélaïque ne se concentre pas dans le lait et, après application cutanée, moins de 4 % d'acide azélaïque est absorbé dans la circulation systémique, ce qui n'augmente pas l'exposition endogène au-delà du niveau physiologique.
Toutefois, il faut être prudent lorsque Skinoren est administré chez une femme qui allaite.
Les enfants ne doivent pas être mis en contact avec la zone traitée (peau/sein).

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données relatives aux effets de Skinoren sur la fertilité humaine. Les résultats d'études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité chez le rat mâle ou femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Skinoren n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Sur la base des essais cliniques et des données de surveillance post-commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : brûlure, prurit et érythème au site d'application.
Les fréquences des effets indésirables observés au cours des études cliniques et issus de la surveillance post-commercialisation, répertoriés dans le tableau ci-dessous, sont définies selon les normes de fréquence MedDRA : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité médicamenteuse (qui peut survenir avec un ou plusieurs des effets indésirables suivants : angiœdème[1], dermatite de contact[1], gonflement des yeux[1], gonflement du visage[1]), aggravation de l'asthme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Séborrhée, dépigmentation de la peau, acné
Rare	Urticaire[1], chéilite, éruption cutanée[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Brûlure au site d'application, prurit au site d'application, érythème au site d'application
Fréquent	Douleur au site d'application, exfoliation au site d'application, sécheresse au site d'application, altération de la couleur au site d'application, irritation au site d'application
Peu fréquent	Paresthésie au site d'application, dermatite au site d'application, inconfort au site d'application, œdème au site d'application
Rare	Chaleur au site d'application, vésicules au site d'application, eczéma au site d'application, ulcère au site d'application

(1) Ces effets indésirables ont été rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation de Skinoren.

Les irritations cutanées locales régressent au cours du traitement (voir conduite à tenir en Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Dans les études cliniques incluant des adolescents âgés de 12 à 18 ans (454/1336 ; 34 %), la tolérance locale de Skinoren a été la même dans les populations pédiatrique et adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Skinoren n'est prévu que pour l'usage externe.
En raison de la très faible toxicité locale et systémique de l'acide azélaïque, une intoxication est peu probable.
Des essais chez l'animal ont montré que des vomissements sont possibles, après ingestion accidentelle de grandes quantités.
Cependant, aucune toxicité organique n'est à craindre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations anti-acnéiques à usage local (code ATC : D10AX03).
L'activité antimicrobienne de l'acide azélaïque et son influence sur l'hyperkératose folliculaire permettent d'expliquer l'effet de Skinoren dans le traitement de l'acné.
L'acide azélaïque possède un effet antibactérien sur le *Propionibacterium acnes,* principal responsable des phénomènes inflammatoires. Skinoren diminue significativement le nombre de *Propionibacterium acnes* et de *Staphylococcus epidermidis* ainsi que la quantité d'acides gras libres dans les lipides de la surface cutanée.
L'acide azélaïque inhibe la prolifération des kératinocytes en culture par inhibition de la synthèse de l'ADN. Il accélère la lyse des comédons induits par le tétradécane, dans le modèle expérimental de l'oreille de lapin. Skinoren aurait une action sur les différentes étapes de la kératinisation du follicule pilosébacé et sur la différenciation des kératinocytes (filaggrine).
Des données cliniques sur une utilisation en continu jusqu'à un an sont disponibles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration cutanée de la crème, l'acide azélaïque pénètre dans toutes les couches de la peau : 3,6 % de la dose administrée sont absorbés. La pénétration est plus rapide si la peau est lésée.
En raison de la faible absorption percutanée, le passage dans le lait maternel est négligeable, et la dose d'acide azélaïque absorbée par l'enfant est inférieure à 200 µg par jour, ce qui correspond à 0,01 % des doses maximales appliquées (soit 5 g 2 fois par jour) (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Une partie de l'acide azélaïque absorbée à travers la peau est éliminée, inchangée, avec l'urine. L'autre partie est métabolisée par bêta-oxydation en acides dicarboxyliques à chaîne courte (en C7 et C5), qui s'éliminent également par l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de tolérance systémique après administration répétée orale et cutanée d'acide azélaïque et des excipients contenus dans la crème n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables attendus même dans les conditions extrêmes d'utilisation telles que l'application sur une surface étendue et/ou sous occlusion.
Dans les études du développement embryo-fœtal chez le rat, le lapin et le singe, l'acide azélaïque administré par voie orale durant la période d'organogenèse a mis en évidence une embryotoxicité à des doses associées à une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé. La dose maximale sans effet nocif observé (NOAEL) pour le développement embryo-fœtal correspondait chez le rat à 32 fois la dose maximale humaine recommandée (MRHD) selon la surface corporelle (BSA), à 6,5 fois chez le lapin et à 19 fois chez le singe (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Dans une étude du développement péri-et post-natal chez le rat, l'acide azélaïque administré oralement à partir du 15e jour de gestation jusqu'au 21e jour de post-partum a mis en évidence de légères perturbations dans le développement post-natal des fœtus à des doses associées à une toxicité maternelle. Dans cette étude, la dose maximale sans effet nocif observé correspondait à 3 fois la dose maximale humaine recommandée selon la surface corporelle. Aucun effet sur la maturation sexuelle des fœtus n'a été observé au cours de cette étude.
Les études toxicologiques de fertilité chez l'animal n'indiquent pas de risques particuliers résultant de l'utilisation de Skinoren à la dose thérapeutique.
Les études in vitro et in vivo avec l'acide azélaïque n'ont pas révélé d'effets mutagènes sur les cellules germinales et somatiques. Aucune étude de cancérogenèse spécifique n'a été menée sur l'acide azélaïque sous forme de crème. De tels essais ne sont pas jugés nécessaires car l'acide azélaïque est présent dans le métabolisme normal des mammifères et aucun potentiel cancérogène n'est attendu, compte tenu de la nature chimique de cette substance et des données précliniques disponibles. En effet, ces dernières montrent une absence de toxicité sur les organes cibles, une absence de prolifération et une absence d'induction de génotoxicité/mutagénicité.
Les études expérimentales animales portant sur la tolérance locale cutanée de Skinoren chez le lapin ont mis en évidence de légères réactions d'intolérance.
Le contact de Skinoren avec les yeux doit être évité en raison de son effet irritant modéré à sévère décelé au cours d'études de tolérance sur l'œil de lapin et de singe. Aucune réaction comédogène de Skinoren crème n'a été démontrée sur l'oreille de lapin.
Aucun effet sensibilisant de la substance active n'a été trouvé lors du test de maximisation chez le cochon d'Inde.
L'administration unique d'acide azélaïque par voie intraveineuse n'a pas montré d'effets sur le système nerveux (test Irwin), la fonction cardiovasculaire, le métabolisme intermédiaire, les muscles lisses et les fonctions hépatiques et rénales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après première ouverture du tube : le médicament doit être conservé maximum 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933244828 (1989, RCP rév 01.06.17).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

SKUDEXUM ®

chlorhydrate de tramadol, dexkétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 75 mg/25 mg (presque blanc à légèrement jaune, de forme allongée, avec une barre de cassure* sur une face et l'inscription « M » gravée sur l'autre, d'une taille d'environ 14 mm de long et 6 mm de large) : Boîte de 10, sous plaquettes (PVC/PVDC/aluminium).

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Chlorhydrate de tramadol .... 75 mg
Dexkétoprofène .... 25 mg

Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose de sodium, fumarate de stéaryle sodique, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* alcool de polyvinyle, dioxyde de titane, macrogol/PEG 3350, talc.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dexkétoprofène.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes :

La dose recommandée est d'un comprimé (correspondant à 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 25 mg de dexkétoprofène). Des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire, avec un intervalle minimum de 8 heures. La dose totale journalière ne doit pas dépasser trois comprimés par jour (correspondant à 225 mg de chlorhydrate de tramadol et 75 mg de dexkétoprofène).
SKUDEXUM est uniquement destiné à un usage de courte durée, strictement limité à la durée des symptômes, et sans dépasser 5 jours. La substitution de la

combinaison par un agent antalgique seul doit être évaluée selon l'intensité de douleur et la réponse du patient.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients âgés :

Chez les patients âgés, la dose initiale recommandée est d'un comprimé ; des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire avec un intervalle minimal de 8 heures, sans dépasser la dose totale journalière de 2 comprimés (correspondant à 150 mg de chlorhydrate de tramadol et 50 mg de dexkétoprofène). Uniquement après qu'une bonne tolérance générale a été établie, la dose peut être augmentée à un maximum de 3 comprimés par jour, comme recommandé pour la population générale. Les données disponibles chez les patients de plus de 75 ans sont limitées, SKUDEXUM doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée doivent commencer le traitement avec un nombre réduit de doses (dose totale journalière de 2 comprimés de SKUDEXUM) et faire l'objet d'une surveillance étroite.

SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

La dose totale journalière initiale doit être réduite à 2 comprimés de SKUDEXUM chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ⩽ 59 ml/min) (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de SKUDEXUM chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Par conséquent, SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration :

Voie orale.

SKUDEXUM doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). La prise concomitante de nourriture ralentit l'absorption du médicament (cf Pharmacocinétique). Pour un effet plus rapide, les comprimés peuvent être pris au moins 30 minutes avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications signalées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapie doivent être prises en compte.

Le dexkétoprofène ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- hypersensibilité au dexkétoprofène, à tout autre AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- patients chez lesquels des substances ayant un mode d'action similaire (par exemple acide acétylsalicylique ou autres AINS) entraînent des crises d'asthme, un bronchospasme, une rhinite aiguë ou provoquent des polypes nasaux, de l'urticaire ou un œdème angioneurotique ;
- réactions photoallergiques ou phototoxiques connues au cours d'un traitement par kétoprofène ou fibrates ;
- patients présentant un ulcère gastroduodénal actif ou une hémorragie gastro-intestinale active ou tout antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales ;
- patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales, liées à un traitement antérieur par AINS ;
- patients présentant une dyspepsie chronique ;
- patients présentant d'autres hémorragies actives ou des troubles hémorragiques ;
- patients présentant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) ;
- patients ayant des antécédents d'asthme bronchique (même d'origine non médicamenteuse) ;
- patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ;
- patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 59 ml/min) ;
- patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ;
- patients présentant un terrain hémorragique et d'autres troubles de la coagulation ;
- patients présentant une déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, une diarrhée ou une prise insuffisante de liquides).

Le tramadol ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques, aux opioïdes ou aux psychotropes ;
- patients recevant des IMAO ou en ayant pris au cours des 14 derniers jours (cf Interactions) ;
- patients dont l'épilepsie n'est pas équilibrée de manière adéquate par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- dépression respiratoire sévère.

SKUDEXUM est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde spéciales et les précautions signalées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène :

Administrer avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'allergies.

L'utilisation concomitante de dexkétoprofène et d'autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée (cf Interactions).

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et risques gastro-intestinaux [GI] et cardiovasculaires ci-dessous).

Risques gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales, potentiellement fatales, ont été signalées avec tous les AINS à tout moment du traitement, sans qu'il y ait nécessairement eu de signes d'alerte ou d'antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. En cas d'apparition d'une hémorragie ou d'une ulcération gastro-intestinales chez un patient recevant du dexkétoprofène, le traitement doit être arrêté.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales augmente avec la dose d'AINS chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications), ainsi que chez les patients âgés.

Comme pour tous les AINS, tout antécédent d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcère gastroduodénal doit être identifié afin de pouvoir s'assurer de leur guérison totale avant le début du traitement par dexkétoprofène. Les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents de pathologie gastro-intestinale doivent faire l'objet d'une surveillance des troubles digestifs, en particulier des hémorragies gastro-intestinales.

Les AINS doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car leur pathologie est susceptible d'être aggravée (cf Effets indésirables).

Une association avec des agents protecteurs (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant un traitement concomitant par des doses faibles d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique Interactions).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme gastro-intestinal inhabituel (en particulier tout saignement gastro-intestinal), en particulier en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

Risques rénaux :

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance rénale. Chez ces patients, l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, une rétention hydrique et des œdèmes. Il est également nécessaire de faire preuve de prudence chez les patients recevant un traitement diurétique et chez ceux susceptibles de développer une hypovolémie, car le risque de néphrotoxicité est augmenté.

Une prise adéquate de liquides doit être assurée au cours du traitement afin de prévenir toute déshydratation et toute possible augmentation associée de la toxicité rénale.

Comme tous les AINS, le dexkétoprofène peut augmenter les taux plasmatiques d'urée et de créatinine. Comme d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, il peut être associé à des effets indésirables touchant le système rénal qui peuvent conduire à une glomérulonéphrite, une néphrite interstitielle, une nécrose papillaire rénale, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale aiguë.

Risques hépatiques :

Une attention particulière doit être portée chez les patients insuffisants hépatiques. Comme les autres AINS, le dexkétoprofène peut entraîner des augmentations légères et transitoires de certains paramètres hépatiques, ainsi que des augmentations significatives des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) ou transaminase glutamo-oxaloacétique sérique (SGOT), et d'alanine-aminotransférase (ALAT) ou transaminase glutamopyruvique sérique (SGPT). En cas d'augmentation significative de ces paramètres, le traitement doit être arrêté.

Risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance appropriée et des conseils sont requis pour les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, car des cas de rétention hydrique et d'œdèmes ont été signalés lors de traitements par AINS. Il convient d'être particulièrement prudent avec les patients ayant des antécédents de pathologie cardiaque, en particulier ceux ayant présenté des épisodes d'insuffisance cardiaque, car il existe un risque accru de déclencher une insuffisance cardiaque.

Des données cliniques et épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à doses élevées et à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont insuffisantes pour écarter un tel risque avec le dexkétoprofène.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une pathologie artérielle périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale ne doivent être traités par dexkétoprofène uniquement après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une évaluation similaire doit être réalisée avant d'instaurer un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme).

Tous les AINS non sélectifs peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et rallonger le temps de saignement en inhibant la synthèse des prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de dexkétoprofène est déconseillée chez les patients recevant d'autres traitements interférant avec l'hémostase, tels que la warfarine ou autres coumarines ou l'héparine (cf Interactions).

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées graves, certaines fatales, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des nécrolyses épidermiques toxiques, ont été signalées très rarement lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables). Le risque d'apparition de ces réactions semble être le plus élevé en début de traitement, la réaction survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le traitement par dexkétoprofène doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Patients âgés :

Les réactions indésirables aux AINS, en particulier les hémorragies et les perforations gastro-intestinales potentiellement fatales, sont plus fréquentes chez les personnes âgées (cf Posologie/Mode d'administration). Ces patients doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible.

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, cardiovasculaire ou hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Autres informations :

Une prudence particulière est nécessaire chez les patients :

- présentant un trouble congénital du métabolisme de la porphyrine (par exemple porphyrie aiguë intermittente) ;
- présentant une déshydratation ;
- juste après une intervention chirurgicale lourde.

Des cas graves de réactions d'hypersensibilité aiguë (choc anaphylactique par exemple) ont été observés à de très rares occasions. Le traitement doit être arrêté dès l'apparition des premiers signes de réaction d'hypersensibilité grave suivant une prise de dexkétoprofène. En fonction des symptômes, tous les actes médicaux nécessaires doivent être initiés par un professionnel de santé spécialiste.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, une sinusite chronique et/ou une polypose nasale ont un risque plus élevé d'allergie à l'acide acétylsalicylique et/ou aux AINS que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut provoquer des crises d'asthme ou un bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

De manière exceptionnelle, la varicelle peut être à l'origine de graves complications infectieuses touchant la peau et les tissus mous. À ce jour, il ne peut être exclu que les AINS jouent un rôle dans l'aggravation de ces infections. Par conséquent, il est recommandé d'éviter l'utilisation de dexkétoprofène en cas de varicelle.

Le dexkétoprofène doit être administré avec précaution aux patients souffrant de troubles hématopoïétiques, de lupus érythémateux systémique ou d'une connectivite mixte.

Comme d'autres AINS, le dexkétoprofène peut masquer les symptômes de pathologies infectieuses.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de SKUDEXUM chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Tramadol :

Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une addiction, et ceux présentant un traumatisme crânien, un choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoires ou une hypertension intracrânienne.

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients sensibles aux opiacés.

Il convient d'être prudent lors du traitement de patients présentant une dépression respiratoire, ou en cas d'administration concomitante de médicaments dépresseurs du SNC (cf Interactions) ou si la dose recommandée est significativement dépassée (cf Surdosage) ; la possibilité d'une dépression respiratoire ne peut être exclue dans ces situations.

Des convulsions ont été signalées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose limite supérieure quotidienne recommandée (400 mg).

De plus, le tramadol peut accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou ceux susceptibles de présenter des convulsions ne doivent être traités par du tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Une accoutumance, une addiction psychique et physique peuvent apparaître en cas d'utilisation prolongée. Chez les patients présentant une tendance à l'abus de médicaments ou à la dépendance, un traitement par tramadol ne doit s'effectuer que sur de courtes périodes et sous surveillance médicale stricte.

DC INTERACTIONS

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer l'impact potentiel des interactions médicamenteuses sur le profil de sécurité de SKUDEXUM. Cependant, celles signalées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapie doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène :

Les interactions suivantes s'appliquent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en général :

Associations déconseillées :

- Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 et les fortes doses de salicylés (⩾ 3 g/jour) : l'administration concomitante de plusieurs AINS est susceptible d'augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux par effet synergique.
- Anticoagulants : les AINS sont susceptibles de renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine, en raison de la forte liaison du dexkétoprofène aux protéines plasmatiques, de l'inhibition de la fonction plaquettaire et des lésions de la muqueuse gastroduodénale. Si cette association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un contrôle des valeurs biologiques doivent être mis en place.
- Héparines : risque accru d'hémorragie (en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire et des lésions de la muqueuse gastroduodénale). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un contrôle des valeurs biologiques doivent être mis en place.
- Corticostéroïdes : existence d'un risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales.
- Lithium (décrit avec plusieurs AINS) : les AINS entraînent une augmentation des taux sanguins de lithium, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Ce paramètre nécessite donc une surveillance lors de l'instauration, de l'ajustement et de l'arrêt du traitement par dexkétoprofène.
- Méthotrexate utilisé à des doses élevées (15 mg/semaine ou plus) : toxicité hématologique accrue du méthotrexate en raison d'une diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général.
- Hydantoïnes (y compris phénytoïne) et sulfonamides : les effets toxiques de ces substances peuvent être accrus.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aminosides antibactériens et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : le dexkétoprofène est susceptible de réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (par exemple patients déshydratés ou patients âgés avec altération de la fonction rénale), l'administration concomitante d'agents inhibant la cyclo-oxygénase et d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aminosides antibactériens peut altérer davantage la fonction rénale, cet effet étant généralement réversible. En cas de prescription simultanée de dexkétoprofène et d'un diurétique, il est essentiel de s'assurer de la bonne hydratation du patient et de surveiller la fonction rénale au début du traitement puis régulièrement. L'administration concomitante de dexkétoprofène et de diurétiques épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie. Une surveillance des concentrations sanguines en potassium est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (moins de 15 mg/semaine) : toxicité hématologique accrue du méthotrexate en raison d'une diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général. Contrôle hebdomadaire de la numération sanguine au cours des premières semaines de traitement. Surveillance renforcée en cas d'altération même légère de la fonction rénale, ainsi que chez les patients âgés.

- Pentoxyfilline : risque accru d'hémorragie. Surveillance clinique renforcée et contrôle plus fréquent du temps de saignement.
- Zidovudine : risque accru de toxicité sur la lignée érythrocytaire par l'intermédiaire d'une action sur les réticulocytes, avec anémie sévère survenant une semaine après le début du traitement par AINS. Vérifier la numération de la formule sanguine et des réticulocytes une à deux semaines après le début du traitement par AINS.
- Sulfonylurées : les AINS sont susceptibles d'accroître l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par déplacement depuis les sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Associations à prendre en compte :

- Bêtabloquants : le traitement par AINS est susceptible de diminuer leur effet antihypertenseur par inhibition de la synthèse des prostaglandines.
- Ciclosporine et tacrolimus : les AINS peuvent accroître leur néphrotoxicité par l'intermédiaire d'effets médiés par les prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement combiné, il est nécessaire de mesurer la fonction rénale.
- Thrombolytiques : risque accru d'hémorragie.
- Agents antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Probénécide : augmentation possible des concentrations plasmatiques de dexkétoprofène. Cette interaction peut être due à un mécanisme d'inhibition au niveau du site de sécrétion tubulaire rénale et de glucuronoconjugaison, et nécessite un ajustement de la dose de dexkétoprofène.
- Glucosides cardiotoniques : les AINS peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique en glucosides.
- Mifépristone : en raison d'un risque théorique que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase altèrent l'efficacité de la mifépristone, les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifépristone.
  Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration de prostaglandines n'influe pas de manière négative sur les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation cervicale ou la contractilité utérine et ne réduit pas l'efficacité clinique de l'interruption médicale de grossesse.
- Antibiotiques de la famille des quinolones : des données chez l'animal indiquent que des doses élevées de quinolones en association avec des AINS peuvent augmenter le risque d'apparition de convulsions.
- Ténofovir : l'association avec un AINS peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'azote uréique et de créatinine. La fonction rénale doit être surveillée afin de déceler une éventuelle influence synergique sur la fonction rénale.
- Déférasirox : l'association avec des AINS peut entraîner une augmentation du risque de toxicité gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire lorsque le déférasirox est associé à ces substances.
- Pémétrexed : l'association avec des AINS peut entraîner une diminution de l'élimination du pémétrexed. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'administration de doses élevées d'AINS. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), l'administration d'AINS doit être évitée 2 jours avant et 2 jours après l'administration de pémétrexed.

Tramadol :

Associations déconseillées :

- Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (cf Contre-indications). Chez des patients traités par IMAO au cours des 14 jours précédant l'utilisation de péthidine, un opioïde, des interactions potentiellement mortelles affectant le système nerveux central et les fonctions respiratoire et cardiovasculaire ont été observées. Les mêmes interactions avec les IMAO ne peuvent être exclues au cours du traitement par tramadol.
- Il est nécessaire de faire preuve de prudence en cas d'association de tramadol et de dérivés de la coumarine (par exemple warfarine), des élévations de l'INR (*International Normalized Ratio*) avec hémorragie grave et ecchymoses ayant été signalées chez certains patients.
- L'association d'agonistes-antagonistes mixtes des récepteurs opioïdes (par exemple buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) et de tramadol est déconseillée, car l'effet analgésique d'un agoniste pur peut théoriquement être réduit dans de telles circonstances.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).
- L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les IMAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut entraîner une toxicité sérotoninergique. Un syndrome sérotoninergique est probable lorsque l'un des éléments suivants est observé : clonus spontané, clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse, tremblements et hyperréflexie, hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire inductible. L'arrêt des médicaments sérotoninergiques permet généralement une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la gravité des symptômes.

Associations à prendre en compte :

- L'administration concomitante de tramadol et d'autres dépresseurs du SNC ou d'alcool peut potentialiser les effets sur le système nerveux central (cf Effets indésirables).
- À ce jour, les résultats d'études pharmacocinétiques ont montré que des interactions cliniquement significatives sont peu susceptibles de survenir en cas d'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique).
- Une administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) est susceptible de réduire l'effet analgésique ainsi que la durée d'action.
- Dans un nombre limité d'études, l'administration pré ou postopératoire d'ondansétron, un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT3, a augmenté les doses nécessaires de tramadol chez les patients présentant des douleurs postopératoires.

D'autres substances actives connues pour inhiber le CYP3A4, telles que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement celui du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Aucun cas de grossesse n'a été observé au cours du développement clinique de SKUDEXUM. Le profil de sécurité de SKUDEXUM pendant la grossesse n'a pas été établi dans les études cliniques incluses dans cette rubrique. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines est susceptible d'avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Des données issues d'études épidémiologiques ont soulevé des inquiétudes portant sur un risque accru de fausse couche, de malformations cardiaques et de laparoschisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. Il est supposé que ce risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation de la perte pré et post-implantatoire et de la létalité embryofœtale. De plus, il a été fait état d'incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez des animaux auxquels un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été administré pendant l'organogenèse. Néanmoins, les études animales portant sur le dexkétoprofène n'ont mis en évidence aucune toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Au cours du troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont susceptibles d'exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligoamnios.

À la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né sont susceptibles d'être exposés à :

- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou allonger le travail.

Tramadol :

Des études animales portant sur le tramadol ont montré des effets, à très fortes doses, sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Aucun effet tératogène n'a été observé. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Les données disponibles portant sur la sécurité du tramadol pendant la grossesse humaine sont insuffisantes.

Le tramadol, administré avant ou pendant l'accouchement, n'altère pas la contractilité utérine. Chez le nouveau-né, il est susceptible d'induire des modifications de la fréquence respiratoire qui ne sont généralement pas cliniquement pertinentes. L'utilisation chronique pendant la grossesse peut conduire à un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Compte tenu des informations ci-dessus, SKUDEXUM est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Allaitement :

Aucun essai contrôlé n'a été mené afin d'étudier l'excrétion de SKUDEXUM dans le lait maternel. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène :

On ignore si le dexkétoprofène est excrété dans le lait maternel.

Tramadol :

Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en faibles quantités dans le lait maternel.

Un nourrisson pourrait ingérer environ 0,1 % de la dose administrée à sa mère. Le tramadol ne doit pas être pris pendant l'allaitement.

Compte tenu des informations ci-dessus, SKUDEXUM est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

Fertilité :

Comme les autres AINS, l'utilisation de dexkétoprofène peut temporairement altérer la fertilité féminine ; il est déconseillé chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou subissant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement par dexkétoprofène doit être envisagé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets connus de chaque composant de SKUDEXUM s'appliquent à l'association fixe.

Dexkétoprofène :

Le dexkétoprofène a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison de la possibilité de vertiges ou de somnolence.

Tramadol :

Même lorsqu'il est pris dans le respect des instructions, le tramadol est susceptible d'entraîner des effets indésirables tels qu'une somnolence et des vertiges. Il peut donc altérer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines.

Ceci s'applique en particulier en cas d'association avec d'autres substances psychotropes et l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec un lien possible avec SKUDEXUM ainsi que les effets indésirables rapportés dans les RCP de dexkétoprofène et de tramadol en comprimés sont listés dans le tableau ci-dessous et présentés par classe de systèmes d'organes.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent : $\geqslant$ 1/10

Fréquent : $\geqslant$ 1/100 et < 1/10

Peu fréquent : $\geqslant$ 1/1 000 et < 1/100

Rare : $\geqslant$ 1/10 000 et < 1/1 000

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Effet indésirable	Fréquence		
	SKUDEXUM	Dexkétoprofène	Tramadol
Classe de systèmes d'organes			
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombocytose	Peu fréquent		
Neutropénie	-	Très rare	-
Thrombopénie	-	Très rare	-
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité (par exemple dyspnée, bronchospasme, sibilances, angio-œdème)	-	Très rare	Rare
Réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique	-	Très rare	Rare
Œdème laryngé	Peu fréquent	Rare	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Troubles de l'appétit			Rare
Appétit diminué	-	Rare	-
Hypoglycémie			Fréquence indéterminée
Hypokaliémie	Peu fréquent		
Troubles psychiatriques			
Anxiété		Peu fréquent	Rare
Trouble cognitif			Rare
État confusionnel			Rare
Dépendance			Rare
Hallucination			Rare
Insomnie		Peu fréquent	
Humeur modifiée			Rare
Cauchemar			Rare
Trouble psychotique	Peu fréquent		
Trouble du sommeil			Rare
Affections du système nerveux			
Coordination anormale			Rare
Sensation vertigineuse	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
Épilepsie			Rare
Céphalée	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Contractions musculaires involontaires			Rare
Paresthésie		Rare	Rare
Trouble sensoriel			Rare
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Trouble de la parole			Fréquence indéterminée
Syncope		Rare	Rare
Tremblement			Rare
Affections oculaires			
Vision floue		Très rare	Rare
Mydriase			Fréquence indéterminée
Myosis			Rare
Œdème périorbital	Peu fréquent		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Acouphènes		Très rare	
Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent	
Affections cardiaques			
Bradycardie			Rare
Palpitations		Peu fréquent	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
Affections vasculaires			
Collapsus circulatoire			Peu fréquent
Bouffée congestive		Peu fréquent	
Crise aiguë d'hypertension	Peu fréquent		
Hypotension	Peu fréquent	Très rare	
Hypotension orthostatique			Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Bradypnée		Rare	
Bronchospasme		Très rare	
Dyspnée		Très rare	Rare
Dépression respiratoire			Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Gêne abdominale			Peu fréquent
Distension abdominale	Peu fréquent		Peu fréquent
Douleur abdominale		Fréquent	
Constipation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Diarrhée		Fréquent	Peu fréquent
Sécheresse buccale		Peu fréquent	Fréquent
Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	
Flatulences		Peu fréquent	
Gastrite		Peu fréquent	
Irritation des voies gastro-intestinales		Peu fréquent	
Nausées	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Pancréatite		Très rare	
Ulcère gastro-duodénal hémorragique		Rare	
Ulcère gastro-duodénal perforé		Rare	
Ulcère gastro-duodénal		Rare	
Efforts de vomissement			Peu fréquent
Vomissement	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Affections hépatobiliaires			
Hépatite		Rare	
Lésion hépatocellulaire		Rare	
Élévation des enzymes hépatiques, notamment test de la fonction hépatique anormal et Gamma-glutamyltransférase augmentée	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Acné		Rare	
Œdème du visage	Peu fréquent	Très rare	
Hyperhidrose	Peu fréquent	Rare	Fréquent
Réaction de photosensibilité		Très rare	
Prurit		Très rare	Peu fréquent
Rash		Peu fréquent	Peu fréquent
Syndrome de Stevens-Johnson		Très rare	
Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)		Très rare	
Urticaire	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Dorsalgie		Rare	
Faiblesse			Rare
Affections du rein et des voies urinaires			
Dysurie			Rare
Hématurie	Peu fréquent		
Trouble mictionnel			Rare
Néphrite		Très rare	
Syndrome néphrotique		Très rare	
Polyurie		Rare	
Insuffisance rénale aiguë		Rare	
Rétention urinaire			Rare
Affections des organes de reproduction et du sein			
Trouble menstruel		Rare	
Trouble prostatique		Rare	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	
Frissons	Peu fréquent	Peu fréquent	
Gêne	Peu fréquent		
Sensation d'état anormal	Peu fréquent		
Syndrome de sevrage médicamenteux (agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux : rares ; crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et troubles inhabituels du SNC, c'est-à-dire confusion, délires, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa)			Rare/très rare
Fatigue		Peu fréquent	Fréquent
Malaise		Peu fréquent	
Œdème périphérique		Rare	
Douleur		Peu fréquent	

Investigations			
Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent	Rare	Rare
Augmentation du taux de phosphatases alcalines dans le sang	Peu fréquent		
Augmentation du taux de lactate-déshydrogénase	Peu fréquent		

Dexkétoprofène-tramadol :
Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les vomissements, les nausées et les sensations vertigineuses (respectivement 2,9 %, 2,7 % et 1,1 % des patients).
Dexkétoprofène :
Gastro-intestinal : les événements indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastroduodénaux, des perforations et des hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, en particulier chez les patients âgés, peuvent survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de flatulences, de constipation, de dyspepsie, de douleurs abdominales, de méléna, d'hématémèse, de stomatite ulcéreuse, d'aggravation de colite ou de maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration de dexkétoprofène. Des cas de gastrite ont été observés de manière moins fréquente. Des cas d'œdèmes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association à un traitement par AINS.
Comme avec d'autres AINS, les effets indésirables suivants sont susceptibles de survenir : méningite aseptique, tout particulièrement chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique ou de connectivite mixte ; et réactions hématologiques (purpura, anémie aplasique et hémolytique et, rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire).
Réactions bulleuses, notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare).
Des données d'essais cliniques et d'épidémiologie suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à doses élevées et à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tramadol :
Les effets indésirables liés au tramadol les plus fréquemment rapportés sont les nausées et les sensations vertigineuses, survenant chez plus de 10 % des patients.
Une dépression respiratoire peut survenir si les doses recommandées sont largement dépassées ou si d'autres dépresseurs du SNC sont administrés de manière concomitante (cf Interactions).
Des cas d'aggravation d'un asthme existant ont été rapportés, bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi.
Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après traitement concomitant avec des médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène ou provoquer eux-mêmes des convulsions cérébrales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Des symptômes de sevrage, similaires à ceux observés en cas de sevrage des opiacés, peuvent survenir tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
D'autres symptômes très rarement observés lors de l'arrêt du traitement par tramadol comprennent : les crises de panique, une anxiété sévère, des hallucinations, des paresthésies, des acouphènes et des troubles inhabituels du SNC (c'est-à-dire confusion, délires, dépersonnalisation, déréalisation et paranoïa).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte.
Symptômes :
Dexkétoprofène :
La symptomatologie en cas de surdosage de dexkétoprofène n'est pas connue.
Les médicaments contenant du dexkétoprofène ont entraîné des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, douleurs abdominales) et neurologiques (somnolence, vertiges, désorientation, céphalées).
Tramadol :
En principe, en cas de surdosage de tramadol, les mêmes symptômes que ceux observés avec tous les autres analgésiques à action centrale (opioïdes) apparaissent. Ceux-ci incluent en particulier un myosis, des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions et une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.
Prise en charge :
Dexkétoprofène :
En cas de prise accidentelle ou excessive, instaurer immédiatement un traitement symptomatique selon l'état clinique du patient.
Si une dose supérieure à 5 mg/kg a été prise par un adulte ou un enfant, il convient d'administrer du charbon activé au cours de l'heure suivant l'ingestion. Le dexkétoprofène peut être éliminé par dialyse.
Tramadol :
Garder les voies respiratoires libres (et éviter l'aspiration), maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. Dans des expériences menées sur les animaux, la naloxone n'avait aucun effet sur les convulsions. Dans ce cas, il convient d'administrer du diazépam par voie intraveineuse.
En cas d'intoxication par voie orale, une désintoxication gastro-intestinale à l'aide de charbon activé est recommandée dans les deux heures suivant la prise du tramadol.
Le tramadol peut être éliminé par dialyse, mais son épuration du sérum par hémodialyse ou hémofiltration est très faible. Par conséquent, le traitement d'une intoxication aiguë au tramadol par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas adapté à une désintoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Opiacés en combinaison avec des analgésiques non opioïdes, code ATC : non encore attribué.
Mécanisme d'action :
Le dexkétoprofène est le sel de trométhamine de l'acide S-(+)-2-(3-benzoylphényl)propionique, un médicament analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique appartenant au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01AE).
Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens est lié à la réduction de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la cyclooxygénase. Plus précisément, il existe une inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, PGG2 et PGH2, qui produisent les prostaglandines PGE1, PGE2, PGF2α et PGD2 ainsi que la prostacycline PGI2 et des thromboxanes (TxA2 et TxB2). De plus, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter d'autres médiateurs de l'inflammation tels que les kinines, entraînant une action indirecte qui s'ajouterait à l'action directe.
Des études animales et humaines ont démontré que le dexkétoprofène est un inhibiteur des activités de COX-1 et de COX-2.
Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique opioïde de synthèse à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs opioïdes μ, δ et κ, avec une affinité particulière pour les récepteurs μ. L'activité opioïde est due à la fois à une liaison de faible affinité de la molécule et une liaison de plus grande affinité du métabolite O-déméthylé M1 aux récepteurs opioïdes μ. Dans les modèles animaux, M1 possède un effet analgésique jusqu'à 6 fois plus puissant que celui du tramadol et une affinité pour les récepteurs opioïdes μ 200 fois plus grande. Dans plusieurs tests réalisés sur les animaux, l'analgésie induite par le tramadol n'était que partiellement antagonisée par la naloxone, un antagoniste des opiacés. La contribution relative du tramadol et de M1 à l'analgésie humaine dépend des concentrations plasmatiques de chaque molécule.
Il a démontré que le tramadol inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine *in vitro*, comme cela a été le cas pour certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes sont susceptibles de contribuer de manière indépendante au profil analgésique global du tramadol.
Le tramadol possède un effet antitussif. À l'inverse de ce qui est observé pour la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présentent pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire tendent à être légers. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) celle de la morphine.
Effets pharmacodynamiques :
Des études précliniques ont montré une interaction synergique entre les substances actives observée dans des modèles d'inflammation aiguë et chronique et suggèrent que des doses plus faibles de chaque substance active permettent d'obtenir une analgésie efficace.
Efficacité et sécurité clinique :
Des études cliniques réalisées sur plusieurs modèles de douleur nociceptive modérée à sévère (y compris douleurs dentaires, somatiques et viscérales) ont montré l'activité analgésique effective de SKUDEXUM.
Dans une étude en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle et portant sur des doses multiples, réalisée sur 606 patientes présentant une douleur modérée à sévère après une hystérectomie abdominale, avec une moyenne d'âge de 47,6 ans (min : 25 - max : 73), l'efficacité analgésique de l'association par rapport aux composants individuels a été évaluée par la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur sur 8 heures (SPID8) après la première dose du traitement à l'étude, l'intensité de la douleur étant évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm. Une valeur plus élevée de la SPID indique un plus grand soulagement de la douleur. Le traitement par SKUDEXUM a entraîné un effet analgésique significativement plus important que celui des composants individuels administrés à la même dose (25 mg de dexkétoprofène) ou à une dose plus élevée (100 mg de tramadol) ; les résultats sont les suivants : SKUDEXUM (241,8), dexkétoprofène 25 mg (184,5) et tramadol 100 mg (157,3).
Au cours des 8 premières heures après l'administration de SKUDEXUM, les patients ont rapporté une Intensité de Douleur significativement plus faible (ID-VAS = 33.6) avec une différence statistiquement significative (p < 0.0001) versus 25 mg de dexkétoprofène (ID-VAS = 42.6) et 100 mg de tramadol (ID-VAS = 42.9). L'effet antalgique supérieur a été aussi démontré sur une période de 56 heures après administration de doses répétées selon le schéma posologique dans une population ITT de patients, dans laquelle des patients qui n'ont pas reçu le traitement actif en première dose unique ont été exclus, avec une différence statistiquement significative (p < 0.0001) entre SKUDEXUM et 25 mg de dexkétoprofène (-8.4) et 100 mg de tramadol (-5.5).
Les patients traités avec SKUDEXUM ont eu besoin de moins de médicaments de secours pour contrôler la douleur (11.8 % patients comparé à 21.3 % [p = 0.0104] et 21.4 % [p = 0.0097] sous 25 mg de dexkétoprofène et 100 mg de tramadol, respectivement). Quand l'impact de l'utilisation de médicaments de secours est pris en compte, l'effet antalgique supérieur de SKUDEXUM dans l'utilisation répétée sur 56 heures devient plus évident, atteignant une différence en ID-VAS en faveur du SKUDEXUM versus le dexkétoprofène (-11.0) et le tramadol (-9.1) avec une significativité statistique (p = < 0.0001).
Dans une étude en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle et portant sur des doses multiples, réalisée sur 641 patients présentant une douleur modérée à sévère après une athrosplastie totale de la hanche, avec une moyenne d'âge de 61,9 ans (min : 29 - max : 80), l'efficacité analgésique de l'association par rapport aux composants individuels a été évaluée sur 8 heures après la première dose du traitement à l'étude (SPID8). Le traitement par SKUDEXUM a entraîné un effet analgésique significativement plus important que celui des composants individuels administrés à la même dose (25 mg de dexkétoprofène) ou à une dose plus élevée (100 mg de tramadol) ; les résultats étant les suivants : SKUDEXUM (246,9), dexkétoprofène 25 mg (208,8) et tramadol 100 mg (204,6).
Au cours des 8 premières heures après SKUDEXUM, les patients ont rapporté une Intensité de Douleur significativement plus basse (ID-VAS = 26.3) avec une différence statistiquement significative (p < 0.0001) versus 25 mg de dexkétoprofène (ID-VAS = 33.6) et 100 mg de tramadol (ID-VAS = 33.7).
L'effet antalgique supérieur a été aussi démontré sur 56 heures après l'administration de doses répétées selon le schéma posologique dans une population ITT dans laquelle des patients qui n'ont pas reçu le traitement actif en première dose unique ont été exclus, avec une différence statistiquement significative (p < 0.0001) entre SKUDEXUM et 25 mg de dexkétoprofène (-8.1) et 100 mg de tramadol (-6.3), respectivement.
Les médicaments de secours pour contrôler la douleur ont été exigés chez 15.5 % de patients sous SKUDEXUM, en comparaison à 28.0 % (p = 0.0017) et 25.2 % (p = 0.0125) sous 25 mg de dexkétoprofène et 100 mg de tramadol, respectivement. Quand l'impact de l'utilisation des médicaments de secours est pris en compte, l'effet antalgique supérieur de SKUDEXUM dans l'utilisation répétée sur 56 heures devient plus évident, atteignant une différence statistique (p = < 0.0001) en ID-VAS en faveur du SKUDEXUM versus le dexkétoprofène (-10.4) et tramadol (-8.3).
Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur l'utilisation de SKUDEXUM dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la douleur aiguë modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de dexkétoprofène et de tramadol n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de chacun des composants.
Chez l'adulte sain normal, les concentrations plasmatiques maximales de dexkétoprofène et de tramadol sont atteintes en environ 30 minutes (15 à 60 min) et 1,6 à 2 heures respectivement.
Dexkétoprofène :
Absorption :
Après administration de dexkétoprofène par voie orale chez l'homme, la Cmax est atteinte en 30 min (15 à 60 min).
En cas de prise concomitante de nourriture, l'aire sous la courbe (AUC) n'est pas modifiée, mais la Cmax du dexkétoprofène diminue et sa vitesse d'absorption est réduite (augmentation de Tmax).

Distribution :

Les demi-vies de distribution et d'élimination du dexkétoprofène sont respectivement de 0,35 et de 1,65 heure. Comme c'est le cas pour d'autres médicaments avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (99 %), le volume de distribution a une valeur moyenne inférieure à 0,25 L/kg.

Dans des études pharmacocinétiques portant sur des doses multiples, il a été observé que l'AUC après la dernière administration ne diffère pas de celle obtenue après une dose unique, ce qui indique l'absence d'accumulation du médicament.

Biotransformation et élimination :

Après l'administration de dexkétoprofène, seul l'énantiomère S-(+) est retrouvé dans les urines, ce qui démontre l'absence de conversion vers l'énantiomère R-(-) chez l'homme.

La principale voie d'élimination du dexkétoprofène est la glucuronoconjugaison suivie de l'excrétion rénale.

Tramadol :

Absorption :

Après administration par voie orale, plus de 90 % du tramadol est absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne est de l'ordre de 70 %, indépendamment de la prise concomitante de nourriture.

La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due à un faible effet de premier passage. Après administration par voie orale, l'effet de premier passage est au maximum de 30 %.

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire (Vd,β = 203 ± 40 L). La liaison aux protéines est d'environ 20 %.

Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de tramadol sous forme de gélules ou de comprimés à de jeunes volontaires sains, les concentrations plasmatiques étaient détectables après environ 15 à 45 minutes, avec une Cmax moyenne de 280 à 208 µg/L et un Tmax de 1,6 à 2 h.

Distribution :

Le tramadol traverse les barrières hématoencéphalique et placentaire. De très faibles quantités de la substance et de son dérivé O-déméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose ingérée).

Biotransformation :

Chez l'homme, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et par conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-déméthyltramadol est pharmacologiquement actif. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. À ce jour, onze métabolites ont été retrouvés dans les urines. Des expériences menées sur des animaux ont montré que l'O-déméthyltramadol est 2 à 4 fois plus puissant que la molécule mère. Sa demi-vie $t_{1/2}\beta$ (6 volontaires sains) est de 7,9 h (5,4 à 9,6 h) et correspond approximativement à celle du tramadol.

L'inhibition de l'une ou des deux isoenzymes du cytochrome P450, CYP3A4 et CYP2D6, impliquées dans le métabolisme du tramadol, peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif. À ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été signalée.

Élimination :

La demi-vie d'élimination $t_{1/2}\beta$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment du mode d'administration. Chez les patients de plus de 75 ans, elle peut être multipliée par 1,4.

Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement éliminés par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'altération des fonctions hépatique et rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose hépatique, des demi-vies d'élimination de 13,3 ± 4,9 h (tramadol) et de 18,5 ± 9,4 h (O-déméthyltramadol) ont été déterminées, avec dans un cas extrême, des demi-vies de 22,3 h et 36 h respectivement. Chez des patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 5 mL/min), les valeurs étaient de 11 ± 3,2 h et de 16,9 ± 3 h. Dans un cas extrême, elles étaient respectivement de 19,5 h et 43,2 h.

Linéarité/non-linéarité :

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique.

La relation entre les concentrations sériques et l'effet analgésique est dose-dépendante, mais varie considérablement dans des cas isolés. Une concentration sérique comprise entre 100 et 300 ng/ml est généralement efficace.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Association chlorhydrate de tramadol-dexkétoprofène :

Les données précliniques concernant cette association n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité et la toxicité après doses répétées.

Selon des tests *in vitro* et *in vivo*, l'association de dexkétoprofène et de tramadol n'a eu aucun effet significatif sur le système cardiovasculaire. Un effet moindre sur le transit gastro-intestinal a été observé avec l'association par rapport au tramadol en monothérapie.

Une étude de toxicité chronique de 13 semaines réalisée sur des rats a mis en évidence une dose sans effet toxique (NOAEL) de 6 mg/kg/jour pour le dexkétoprofène et de 36 mg/kg/jour pour le tramadol (doses les plus élevées testées), et ce, que les molécules soient administrées en monothérapie ou en association (ce qui correspond aux expositions sur la base des ASC à la NOAEL après des doses uniques de 25, 10 et 1,38 fois l'exposition humaine au dexkétoprofène et au tramadol respectivement, après une dose clinique unique de 25 mg de dexkétoprofène et 75 mg de tramadol).

Aucune nouvelle toxicité, différente de celles décrites précédemment pour le dexkétoprofène et le tramadol, n'a été observée.

Dexkétoprofène :

Les données précliniques portant sur le dexkétoprofène n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité après administrations à doses répétées, la génotoxicité, la reprotoxicité et l'immunopharmacologie. Les études de toxicité chronique réalisées chez la souris et le singe ont mis en évidence une dose sans effet toxique (NOAEL) de 3 mg/kg/jour. Les principaux effets toxiques observés à fortes doses étaient l'érosion gastro-intestinale et les ulcères dont l'apparition était dose-dépendante.

La substance active dexkétoprofène trométamol montre un risque environnemental pour les algues.

Tramadol :

Après administration répétée par voies orale et parentérale de tramadol pendant 6 à 26 semaines à des rats et des chiens et après administration par voie orale pendant 12 mois à des chiens, les examens hématologiques, cliniques, chimiques et histologiques n'ont montré aucune modification liée à la substance. Des manifestations au niveau du système nerveux central ne sont survenues qu'après administration de doses élevées dépassant largement l'intervalle thérapeutique. Elles comprenaient une agitation, une salivation excessive, des convulsions et une réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont toléré respectivement des doses orales de 20 mg/kg et de 10 mg/kg de poids corporel. Les chiens ont toléré des doses administrées par voie rectale de 20 mg/kg de poids corporel sans aucune réaction.

Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont entraîné des effets toxiques sur les femelles gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Dans la descendance, des conséquences ont été observées sous la forme de troubles de l'ossification et de retard dans l'ouverture du vagin et des yeux. La fertilité des mâles n'a pas été altérée. Après de fortes doses (supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour), les femelles présentaient une réduction du taux de gestation. Chez le lapin, des effets toxiques chez les femelles gestantes à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance ont été observés.

Il a été retrouvé dans certains tests *in vitro* des preuves d'effets mutagènes. Les études *in vivo* n'ont montré aucun effet de ce type.

Selon les connaissances acquises à ce jour, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études portant sur le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été réalisées chez le rat et la souris. Les études chez le rat n'ont montré aucun signe en faveur d'une augmentation de l'incidence des tumeurs qui serait liée à la substance. Dans l'étude menée chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante et non significative à des doses supérieures ou égales à 15 mg/kg) ainsi qu'une augmentation des tumeurs pulmonaires chez les femelles de tous les groupes (augmentation significative mais non dose-dépendante).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières concernant la température.

Conserver le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930048559 (2016).

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 20.10.16 (demandes à l'étude).

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

SMECTA ® 3 g fraise

diosmectite

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable : Sachets, boîte de 12.

COMPOSITION	*p sachet*
Diosmectite	3 g

Excipients : glucose monohydraté, saccharine sodique, arôme fraise (maltodextrine, propylèneglycol, gomme arabique, mélange d'arômes naturels et de synthèse).
Excipient à effet notoire : glucose.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte.
- Traitement symptomatique de la diarrhée chronique.
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales et coliques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la diarrhée aiguë :

Chez le nourrisson et l'enfant :

- avant 1 an : 2 sachets par jour pendant 3 jours, puis 1 sachet par jour ;
- après 1 an : 4 sachets par jour pendant 3 jours, puis 2 sachets par jour.

Chez l'adulte :

En moyenne 3 sachets par jour.

En pratique, la posologie quotidienne peut être doublée en début de traitement.

Autres indications :

Chez le nourrisson et l'enfant :

- avant 1 an : 1 sachet par jour ;
- entre 1 et 2 ans : 1 à 2 sachets par jour ;
- après 2 ans : 2 à 3 sachets par jour.

Chez l'adulte :

En moyenne 3 sachets par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le contenu du sachet doit être mis en suspension juste avant utilisation.

Administrer de préférence :

- après les repas dans les œsophagites ;
- à distance des repas dans les autres indications.

Chez l'enfant et le nourrisson :

Le contenu du sachet peut être délayé dans un biberon de 50 ml d'eau, à répartir au cours de la journée, ou bien mélangé à un aliment semi-liquide : bouillie, compote, purée, « petit pot »...

Chez l'adulte :

Le contenu du sachet peut être délayé dans un demi-verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la diosmectite ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La diosmectite doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de constipation chronique sévère.

Chez l'enfant, le traitement de la diarrhée aiguë doit s'effectuer en association avec l'administration précoce d'un soluté de réhydratation orale (SRO) afin d'éviter la déshydratation.

Chez l'adulte, le traitement ne dispense pas d'une réhydratation si celle-ci s'avère nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- de maintenir l'alimentation le temps de la diarrhée :
  - en excluant certains apports, et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés ;
  - en privilégiant les viandes grillées et le riz.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les propriétés adsorbantes de ce produit pouvant interférer avec les délais et/ou les taux d'absorption d'une autre substance, il est recommandé d'administrer tout autre médicament à distance de Smecta 3 g fraise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à Smecta 3 g fraise est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, prenant en compte que Smecta 3 g fraise n'est pas absorbé, son utilisation ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques réalisées chez l'enfant et l'adulte.

Ces effets indésirables ont été généralement d'intensité mineure et transitoire et ont concerné principalement l'appareil digestif.

Les fréquences des effets indésirables ont été classées de la façon suivante : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : constipation, cédant habituellement à la réduction de la posologie mais pouvant, dans de rares cas, conduire à l'arrêt du traitement.
- Peu fréquent : flatulence, vomissements.

Au cours de la commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité (fréquence non connue) comprenant urticaire, éruption, prurit et angio-œdème ont été rapportés.

Des cas d'aggravation de constipation ont également été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres adsorbants intestinaux ; code ATC : A07BC05 (A : appareil digestif et métabolisme).

La diosmectite est un silicate double d'aluminium et de magnésium.

La diosmectite, par sa structure en feuillets et sa viscosité plastique élevée, possède un pouvoir couvrant important de la muqueuse digestive.

La diosmectite, en interagissant avec les glycoprotéines de mucus, augmente la résistance du gel muqueux adhérent face aux agresseurs.

La diosmectite, par son action sur la barrière muqueuse digestive et sa capacité de fixation élevée, protège la muqueuse digestive.

La diosmectite est radio-transparente, ne colore pas les selles et, aux doses usuelles, ne modifie pas le temps de transit intestinal physiologique.

Les résultats combinés de 2 études randomisées en double aveugle comparant l'efficacité de la diosmectite *versus* placebo et incluant 602 patients âgés de 1 à 36 mois souffrant de diarrhée aiguë montrent une réduction significative du débit des selles émises au cours des 72 premières heures dans le groupe de patients traités par la diosmectite, en complément de la réhydratation orale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Compte tenu de la structure de la diosmectite, la diosmectite n'est ni absorbée ni métabolisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930007907 (2013, RCP rév 06.05.15).

Non remb Séc soc et non agréé Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

SMECTA ® 3 g orange-vanille

diosmectite

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable : Sachets, boîtes de 30 et de 60.

COMPOSITION	*p sachet*
Diosmectite	3 g

Excipients : glucose monohydraté, saccharine sodique. *Arôme :* orange (maltodextrine, saccharose, gomme arabique [E 414], esters mono et diacétyltartriques des mono et diglycérides d'acides gras [E 472e], dioxyde de silicium [E 551], parfum orange) et vanille (maltodextrine, saccharose, triacétate de glycéryle [E 1518], dioxyde de silicium [E 551], alcool éthylique, lécithine de soja [E 322], parfum vanille).
Excipients à effet notoire : glucose, saccharose.

DC INDICATIONS

- Traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte.
- Traitement symptomatique de la diarrhée fonctionnelle chronique chez l'adulte.
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la diarrhée aiguë :

Chez le nourrisson et l'enfant :

- avant 1 an : 2 sachets par jour pendant 3 jours, puis 1 sachet par jour ;
- à partir de 1 an : 4 sachets par jour pendant 3 jours, puis 2 sachets par jour.

Chez l'adulte : En moyenne 3 sachets par jour. En

pratique, la posologie quotidienne peut être doublée en début de traitement.

Autres indications :

Chez l'adulte : en moyenne 9 grammes (3 sachets) par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Le contenu du sachet doit être mis en suspension juste avant utilisation.

Chez l'enfant et le nourrisson, le contenu du sachet peut être délayé dans un biberon de 50 ml d'eau à répartir au cours de la journée, ou bien mélangé à un aliment semi-liquide : bouillie, compote, purée, « petit-pot »...

Chez l'adulte, le contenu du sachet peut être délayé dans un demi-verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la diosmectite ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La diosmectite doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de constipation chronique sévère.

Chez l'enfant, le traitement de la diarrhée aiguë doit s'effectuer en association avec l'administration précoce d'un soluté de réhydratation orale (SRO) afin d'éviter la déshydratation.

Chez l'adulte, le traitement ne dispense pas d'une réhydratation si celle-ci s'avère nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- de maintenir l'alimentation le temps de la diarrhée :
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés ;
  - en privilégiant les viandes grillées et le riz.

Ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les propriétés adsorbantes de ce produit pouvant interférer avec les délais et/ou les taux d'absorption d'une autre substance, il est recommandé d'administrer tout autre médicament à distance de Smecta (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'exposition systémique à Smecta étant négligeable, aucun effet n'est attendu au cours de la grossesse. Smecta peut être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'exposition systémique à la diosmectite étant négligeable au cours de l'allaitement, aucun effet n'est attendu sur le nouveau-né ou le nourrisson allaité. Smecta peut être utilisé au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

L'effet de la diosmectite sur la fertilité n'a pas été étudié. Toutefois, l'exposition systémique à la diosmectite étant négligeable, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, l'effet attendu est nul ou négligeable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est la constipation, qui survient chez environ 7 % des adultes et 1 % des enfants. En cas de survenue d'une constipation, le traitement par diosmectite doit être arrêté, et réintroduit si nécessaire à une dose plus faible.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et du suivi post-commercialisation sont listés ci-dessous. Leur fréquence est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; inconnue (ne peut pas être estimée à partir des sources disponibles).

Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et du suivi post-commercialisation :

Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	
Fréquent*	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent*	Éruption
Rare*	Urticaire
Inconnu	Angiœdème, prurit
Affections du système immunitaire	
Inconnu	Hypersensibilité

* Fréquence estimée à partir des taux d'incidence observés au cours des études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une constipation sévère ou un bézoard.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres adsorbants intestinaux, code ATC : A07BC05.

Il a été démontré en pharmacologie clinique que la diosmectite :

- Adsorbe les gaz intestinaux chez l'adulte.
- Restaure la perméabilité normale de la muqueuse, au cours d'une étude clinique effectuée chez des enfants présentant une gastroentérite.

Par sa structure en feuillets et sa viscosité plastique élevée, la diosmectite possède un pouvoir couvrant important de la muqueuse digestive.

Les études de pharmaco-toxicologie montrent que la diosmectite :

- Exerce une action de stabilisation du mucus et de cytoprotection de la muqueuse digestive contre les agents agresseurs tels que l'acide chlorhydrique, les sels d'acides biliaires et les autres irritants.
- Possède une capacité d'adsorption élevée vis-à-vis des entérotoxines, des bactéries et des virus.
- Renforce la barrière muqueuse intestinale.
- Restaure les lésions de la barrière épithéliale provoquées par la cytokine pro-inflammatoire TNF-α (impliquée dans divers troubles intestinaux : diarrhées infectieuses, maladies inflammatoires intestinales, allergie alimentaire).

Les résultats combinés de 2 études randomisées en double aveugle comparant l'efficacité de Smecta *versus* placebo et incluant 602 patients âgés de 1 à 36 mois souffrant de diarrhée aiguë montrent une réduction significative du débit des selles émises au cours des 72 premières heures dans le groupe de patients traités par Smecta, en complément de la réhydratation orale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Compte tenu de la structure de la diosmectite, Smecta reste du côté luminal de l'épithélium digestif. Il n'est ni absorbé ni métabolisé.

Le diosmectite est éliminée dans les selles selon le processus naturel du transit intestinal.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données de sécurité précliniques, obtenues lors d'études conventionnelles de toxicité aiguë et à doses répétées et d'études de génotoxicité, n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931923077 (1975/88, RCP rév 02.05.17) 30 sach.
3400931923138 (1975/88, RCP rév 02.05.17) 60 sach.

Prix : 3,33 € (30 sachets).
6,39 € (60 sachets).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

SMECTALIA ®

diosmectite

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable à 3 g : Sachets, boîte de 18.

Suspension buvable à 3 g : Sachets, boîte de 12.

COMPOSITION *p sachet*

Diosmectite (DCI) .... 3 g

Excipients :

Poudre pour suspension buvable : glucose monohydraté, saccharine sodique, arôme orange (maltodextrine, saccharose, gomme arabique [E414], ester mono- et diacétyltartiques des mono- et diglycérides d'acide gras [E472e], dioxyde de sillicium [E551], parfum orange), arôme vanille (maltodextrine, saccharose, triacétate de glycéryle [E1518], dioxyde de sillicium [E551], alcool éthylique, lécithine de soja [E322], parfum vanille).

Suspension buvable : gomme xanthane, acide citrique monohydraté, acide ascorbique, sorbate de potassium, sucralose, arôme caramel-cacao (mélange d'arômes naturels et synthétiques, colorant caramel [E150d], sirop de sucre caramélisé, propylèneglycol, eau, éthanol, caféine), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : glucose, saccharose (pdre p susp buv) ; éthanol (susp buv).

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée de la diarrhée aiguë de l'adulte et de l'enfant de plus de 15 ans. Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 sachet (3 g) puis 1 sachet après chaque nouvelle selle non moulée, sans dépasser 6 sachets par jour.

La durée maximale de traitement est de 3 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Administrer de préférence à distance des repas.

Poudre pour suspension buvable :

Le contenu du sachet doit être mis en suspension juste avant utilisation, par exemple dans un demi-verre d'eau.

Suspension buvable :

Pour fluidifier la suspension, il est recommandé de malaxer le sachet entre les doigts avant de l'ouvrir.

Le contenu du sachet peut être avalé pur ou délayé dans un peu d'eau avant utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la diosmectite ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La diosmectite doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de constipation chronique sévère.

Le traitement ne dispense pas d'une réhydratation si celle-ci s'avère nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- de maintenir l'alimentation le temps de la diarrhée :
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés.
  - en privilégiant les viandes grillées et le riz.

Poudre pour suspension buvable : ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Suspension buvable : ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose journalière.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les propriétés adsorbantes de ce produit pouvant interférer avec les délais et/ou les taux d'absorption d'une autre substance, il est recommandé d'administrer tout autre médicament à distance de Smectalia.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à Smectalia est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, prenant en compte que Smectalia n'est pas absorbé, son utilisation ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques réalisées chez l'enfant et l'adulte. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité mineure et transitoire et concernent principalement l'appareil digestif.

Les fréquences des effets indésirables sont classées de la façon suivante : fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : constipation, cédant habituellement à la réduction de la posologie mais pouvant dans de rares cas conduire à l'arrêt du traitement.
- Peu fréquent : flatulence, vomissements.

Au cours de la commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité (fréquence non connue) comprenant urticaire, éruption, prurit et angio-œdème ont été rapportés.

Des cas d'aggravation de constipation ont également été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres adsorbants intestinaux (code ATC : A07BC05 ; A : appareil digestif et métabolisme).

La diosmectite est un silicilate double d'aluminium et de magnésium.

La diosmectite, par sa structure en feuillets et sa viscosité plastique élevée, possède un pouvoir couvrant important de la muqueuse digestive.

La diosmectite, en interagissant avec les glycoprotéines de mucus, augmente la résistance du gel muqueux adhérent face aux agresseurs.

La diosmectite, par son action sur la barrière muqueuse digestive et sa capacité de fixation élevée, protège la muqueuse digestive.

La diosmectite est radiotransparente, ne colore pas les selles, et aux doses usuelles, ne modifie pas le temps de transit intestinal physiologique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Compte tenu de la structure de la diosmectite, Smectalia n'est ni absorbé ni métabolisé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400949313792 (2009, RCP rév 30.07.10) pdre p susp buv.
3400930007877 (2014, RCP rév 18.11.15) susp buv.

Non remb Séc soc.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

SMOFKABIVEN ®
SMOFKABIVEN ® E

FORMES/PRÉSENTATIONS

Smofkabiven et Smofkabiven E :

Émulsion pour perfusion en poches tricompartimentées suremballées :

Poches de 493 ml, boîtes de 6.
Poches de 986 ml, boîtes de 4.
Poches de 1477 ml, boîtes de 4.
Poches de 1970 ml, boîtes de 4.

Chaque compartiment contient respectivement une solution de glucose, une solution d'acides aminés (toutes deux limpides, incolores à légèrement jaunes et dépourvues de particules) et une émulsion lipidique (homogène, blanche).

COMPOSITION

Volumes de chaque compartiment (en ml)	***Smofkabiven et Smofkabiven E***				
	493 ml	986 ml	1477 ml	1970 ml	pour 1000 ml
Solution d'acides aminés avec ou sans électrolytes	250	500	750	1000	508
Glucose à 42 %	149	298	446	595	302
Émulsion lipidique	94	188	281	375	190

Ce qui correspond aux compositions totales suivantes :

Substances actives (en g)	***Smofkabiven et Smofkabiven E***				
	par poche de mélange				Pour 1000 ml
	493 ml	986 ml	1477 ml	1970 ml	
Alanine	3,5	7	10,5	14	7,1
Arginine	3	6	9	12	6,1
Glycine	2,8	5,5	8,2	11	5,6
Histidine	0,8	1,5	2,2	3	1,5
Isoleucine	1,3	2,5	3,8	5	2,5
Leucine	1,9	3,7	5,6	7,4	3,8
Lysine (sous forme d'acétate)	1,7	3,3	5	6,6	3,4
Méthionine	1,1	2,2	3,2	4,3	2,2
Phénylalanine	1,3	2,6	3,8	5,1	2,6
Proline	2,8	5,6	8,4	11,2	5,7
Sérine	1,6	3,2	4,9	6,5	3,3
Taurine	0,25	0,5	0,75	1	0,5
Thréonine	1,1	2,2	3,3	4,4	2,2
Tryptophane	0,5	1	1,5	2	1,0
Tyrosine	0,10	0,2	0,3	0,4	0,20
Valine	1,6	3,1	4,6	6,2	3,1
Glucose (sous forme monohydratée)	63	125	187	250	127
Huile de soja raffinée	5,6	11,3	16,9	22,5	11,4
Triglycérides à chaîne moyenne	5,6	11,3	16,9	22,5	11,4
Huile d'olive raffinée	4,7	9,4	14,1	18,8	9,5
Huile de poisson riche en acides gras oméga-3	2,8	5,6	8,4	11,3	5,7

	Smofkabiven E				
Chlorure de calcium (sous forme dihydratée)	0,14	0,28	0,42	0,56	0,28
Glycérophosphate de sodium (sous forme hydratée)	1,1	2,1	3,1	4,2	2,1
Sulfate de magnésium (sous forme heptahydratée)	0,3	0,6	0,9	1,2	0,61
Chlorure de potassium	1,1	2,2	3,4	4,5	2,3
Acétate de sodium (sous forme trihydratée)	0,9	1,7	2,6	3,4	1,7
Sulfate de zinc (sous forme heptahydratée)	0,0033	0,0065	0,0097	0,013	0,0066

Correspondant à :

Par poche de mélange	Smofkabiven et Smofkabiven E				
	493 ml	986 ml	1477 ml	1970 ml	pour 1000 ml
Acides aminés (g)	25	50	75	100	51
Azote (g)	4	8	12	16	8
Glucides (g) :					
- glucose anhydre	63	125	187	250	127
Lipides (g)	19	38	56	75	38
Apport calorique :					
- total (~)					
kcal MJ	550 2,3	1100 4,6	1600 6,7	2200 9,2	1100 4,6
- non protéique (~)					
kcal MJ	450 1,9	900 3,8	1300 5,4	1800 7,5	900 3,8
	Smofkabiven				
- acétate (mmol)(1)	37	73	110	147	74,5
- phosphate (mmol)(2)	1,4	2,8	4,2	5,6	2,8
	Smofkabiven E				
Électrolytes (mmol) :					
- sodium	20	40	60	80	41
- potassium	15	30	45	60	30
- magnésium	2,5	5	7,5	10	5,1
- calcium	1,3	2,5	3,8	5	2,5
- phosphate(3)	6	12	19	25	13
- zinc	0,02	0,04	0,06	0,08	0,04
- sulfate	2,5	5	7,5	10	5,1
- chlorure	18	35	52	70	36
- acétate	52	104	157	209	106

(1) Apporté par la solution d'acides aminés.
(2) Apporté par l'émulsion lipidique.
(3) Apporté par l'émulsion lipidique et par la solution d'acides aminés.

Osmolalité : ~ 1600 mOsmol/kg d'eau (Smofkabiven) ; ~ 1800 mOsmol/kg d'eau (Smofkabiven E).
Osmolarité : ~ 1300 mOsmol/l (Smofkabiven) ; ~ 1500 mOsmol/l (Smofkabiven E).
pH (après mélange) : ~ 5,6.

Excipients (communs) : glycérol, phospholipides d'œuf purifiés, tout-rac-α-tocophérol, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), oléate de sodium, acide acétique (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau ppi.

DC INDICATIONS

Nutrition parentérale chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans quand la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'aspect du produit après le mélange des 3 compartiments est une émulsion blanche.

La capacité du patient à éliminer les lipides et à métaboliser l'azote et le glucose ainsi que ses besoins nutritionnels doivent déterminer la posologie et le débit de perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La posologie est individuelle et doit être adaptée en fonction de l'état clinique du patient, de son poids, de ses besoins nutritionnels et énergétiques et être ajustée selon les apports oraux ou entéraux.

Les besoins azotés pour le maintien de la masse protéique de l'organisme dépendent de l'état du patient (par exemple état nutritionnel et degré de stress catabolique ou d'anabolisme).

POSOLOGIE :

Adultes :

Les besoins sont de 0,6 à 0,9 g d'acides aminés/kg/jour (0,10 à 0,15 g d'azote/kg/jour) quand l'état nutritionnel est normal ou en présence d'un léger stress catabolique. Chez les patients en état de stress métabolique modéré à élevé avec ou sans malnutrition, les besoins sont de l'ordre de 0,9 à 1,6 g d'acides aminés/kg/jour (0,15 à 0,25 g d'azote/kg/jour). Les besoins azotés peuvent même être plus importants dans certaines situations très particulières (par exemple brûlures ou anabolisme important).

Posologie :

La posologie est de 13 à 31 ml de Smofkabiven ou de Smofkabiven E/kg/jour (apportant 0,6 à 1,6 g d'acides aminés/kg/jour ce qui correspond à 0,10 à 0,25 g d'azote/kg/jour) et 14 à 35 kcal/kg/jour d'énergie totale (12 à 27 kcal/kg/jour d'énergie non protéique). Ces apports couvrent les besoins de la majorité des patients. Chez les patients obèses, la dose doit être déterminée en fonction du poids idéal estimé.

Débit de perfusion :

Le débit maximal de perfusion est de 0,25 g/kg/h pour le glucose, 0,1 g/kg/h pour les acides aminés et 0,15 g/kg/h pour les lipides.

Le débit de perfusion ne doit pas excéder 2,0 ml/kg/heure (correspondant à 0,10 g d'acides aminés, 0,25 g de glucose, et 0,08 g de lipides/kg/h). La durée recommandée de perfusion est de 14 à 24 heures.

Posologie maximale journalière :

La posologie maximale journalière varie en fonction de l'état clinique du patient et peut même changer d'un jour à l'autre. La posologie maximale journalière recommandée est de 35 ml/kg/jour.

La dose maximale quotidienne recommandée de 35 ml/kg/jour apporte 1,8 g d'acides aminés/kg/jour (correspondant à 0,28 g d'azote/kg/jour), 4,5 g de glucose/kg/jour, 1,33 g de lipides/kg/jour et une énergie totale de 39 kcal/kg/jour (correspondant à 31 kcal/kg/jour d'énergie non protéique).

Population pédiatrique :

Enfants (de 2 à 11 ans) :

Posologie :

La dose, pouvant aller jusqu'à 35 ml/kg/jour, doit être régulièrement ajustée en fonction des besoins de l'enfant qui varient davantage que ceux des adultes.

Débit de perfusion :

Le débit de perfusion maximal recommandé est de 2,4 ml/kg/h (correspondant à 0,12 g d'acides aminés/kg/h, 0,30 g de glucose/kg/h et 0,09 g de lipides/kg/h). A ce débit maximal de perfusion, l'administration ne doit pas durer plus de 14 heures et 30 minutes, sauf dans des cas exceptionnels sous surveillance particulière.

La durée recommandée de perfusion est de 12 à 24 heures.

Posologie maximale journalière :

La posologie maximale journalière varie en fonction de l'état clinique du patient et peut même changer d'un jour à l'autre. La posologie maximale journalière recommandée est de 35 ml/kg/jour.

La dose maximale quotidienne recommandée de 35 ml/kg/jour apporte 1,8 g d'acides aminés/kg/jour (correspondant à 0,28 g d'azote/kg/jour), 4,5 g de glucose/kg/jour, 1,33 g de lipides/kg/jour et une énergie totale de 39 kcal/kg/jour (correspondant à 31 kcal/kg/jour d'énergie non protéique).

Adolescents (de 12 à 18 ans) :

Pour les adolescents, Smofkabiven/Smofkabiven E peut être utilisé comme chez les adultes.

MODE D'ADMINISTRATION :

En perfusion intraveineuse par voie centrale.

Les présentations de Smofkabiven et de Smofkabiven E sont destinées aux patients dont les besoins nutritionnels sont élevés, modérément augmentés ou de base. Pour apporter une nutrition parentérale complète, des oligoéléments, des vitamines et éventuellement des électrolytes doivent être ajoutés à Smofkabiven et à Smofkabiven E (en prenant en compte les électrolytes déjà contenus dans Smofkabiven E) en fonction des besoins du patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux protéines de poisson, d'œuf, de soja ou d'arachide ou à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hyperlipidémie sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Troubles sévères de la coagulation sanguine.
- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés.
- Insuffisance rénale sévère sans possibilité d'hémofiltration ou de dialyse.
- Choc aigu.
- Hyperglycémie non contrôlée.
- Contre-indications générales d'un traitement par perfusion : œdème pulmonaire aigu, hyperhydratation et insuffisance cardiaque décompensée.
- Syndrome hémophagocytaire.
- Etat instable (par exemple état post-traumatique sévère, diabète décompensé, phase aiguë d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie, acidose métabolique, sepsis sévère, déshydratation hypotonique et coma hyperosmolaire).
- Nourrissons et enfants de moins de 2 ans
- Pour Smofkabiven E : Taux sérique pathologiquement élevé de l'un des électrolytes contenus dans Smofkabiven E.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La capacité à éliminer les lipides est individuelle et doit donc être suivie conformément à la pratique habituelle du clinicien, généralement en contrôlant la triglycéridémie. La triglycéridémie ne doit pas excéder 4 mmol/l au cours de la perfusion. Un surdosage peut aboutir à un syndrome de surcharge graisseuse (cf Effets indésirables).

Smofkabiven et Smofkabiven E doivent être administrés avec prudence en cas d'altération du métabolisme des lipides, qui peut survenir chez un patient présentant une insuffisance rénale, un diabète, une pancréatite, une altération de la fonction hépatique, une hypothyroïdie ou un sepsis.

Ce médicament contient de l'huile de graine de soja, de l'huile de poisson et des phospholipides d'œuf, ce qui peut provoquer dans de rares cas des réactions allergiques. Des réactions d'allergie croisées ont été observées entre le soja et l'arachide.

Afin d'éviter les risques liés à une perfusion trop rapide, il est recommandé de réaliser une perfusion continue et bien contrôlée, si possible au moyen d'une pompe volumétrique.

En raison de l'accroissement du risque d'infection associé à l'utilisation d'une veine centrale, des précautions strictes d'asepsie doivent être prises afin d'éviter toute contamination pendant l'insertion et la manipulation du cathéter.

Il est également nécessaire de surveiller la glycémie, l'ionogramme et l'osmolarité ainsi que le bilan liquidien, l'équilibre acidobasique et les explorations fonctionnelles hépatiques.

La formule sanguine et la coagulation doivent être surveillées quand des lipides sont administrés pendant une longue durée.

Les apports en phosphate (Smofkabiven et Smofkabiven E) et en potassium (Smofkabiven E) doivent être soigneusement contrôlés chez les insuffisants rénaux afin de prévenir une hyperphosphatémie (Smofkabiven et Smofkabiven E) et une hyperkaliémie (Smofkabiven E). La quantité de chacun des électrolytes à ajouter dépend de l'état clinique du patient et des résultats d'un contrôle fréquent des taux sériques.

La nutrition parentérale doit être réalisée avec prudence en cas d'acidose lactique, d'oxygénation cellulaire insuffisante ou d'augmentation de l'osmolarité sérique.

Tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (notamment fièvre, frissons, éruption ou dyspnée) doit entraîner l'arrêt immédiat de la perfusion.

En raison de leur teneur en lipides, Smofkabiven et Smofkabiven E peuvent interférer avec certains examens biologiques (notamment bilirubine, lactate déshydrogénase, saturation en oxygène, hémoglobinémie) si le sang est prélevé avant que les lipides administrés aient été éliminés de façon adéquate de la circulation sanguine. Les lipides sont éliminés après une période sans apport de lipides de 5 à 6 heures chez la plupart des patients.

Une perfusion intraveineuse d'acides aminés s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'oligoéléments, notamment de cuivre et de zinc. Cela doit être pris en compte pour la détermination de la dose d'oligoéléments, notamment au cours d'une nutrition intraveineuse de longue durée. La teneur en zinc contenue dans Smofkabiven E doit être prise en compte.

Chez les patients dénutris, l'instauration d'une nutrition parentérale peut précipiter des déséquilibres liquidiens entraînant un œdème pulmonaire et une insuffisance cardiaque congestive ainsi qu'une diminution de la concentration sérique du potassium, du phosphore, du magnésium et des vitamines hydrosolubles. Ces modifications peuvent apparaître en 24 à 48 heures, et une instauration prudente et lente de la nutrition parentérale est donc recommandée chez ces patients, ainsi qu'une surveillance étroite et une adaptation adéquate des liquides, électrolytes, minéraux et vitamines.

Smofkabiven et Smofkabiven E ne doivent pas être administrés en même temps que du sang dans le même dispositif de perfusion en raison d'un risque de pseudoagglutination.

Une administration d'insuline peut être nécessaire chez les patients hyperglycémiques.

Smofkabiven :

Smofkabiven est pratiquement dépourvu d'électrolytes, et donc destiné aux patients ayant des besoins particuliers et/ou limités en électrolytes. Du sodium, du potassium, du calcium, du magnésium et une quantité additionnelle de phosphate doivent être ajoutés en fonction de l'état clinique du patient et des résultats d'un contrôle fréquent des taux sériques.

Smofkabiven E :

Les troubles de l'équilibre hydroélectrolytique (par exemple taux sériques anormalement élevés ou bas des électrolytes) doivent être corrigés avant le début de la perfusion.

Smofkabiven E doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tendance à la rétention d'électrolytes. Une surveillance clinique particulière est nécessaire au début de toute perfusion intraveineuse. La perfusion doit être arrêtée en cas de signe anormal.

Population pédiatrique :

En raison de la composition de la solution d'acides aminés de Smofkabiven et de Smofkabiven E, ceux-ci ne doivent pas être administrés chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 2 ans. Il n'existe pas d'expérience clinique de l'utilisation de Smofkabiven et Smofkabiven E chez l'enfant âgé de 2 à 18 ans.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certains médicaments tels que l'insuline peuvent interférer avec le système des lipases. L'importance clinique de ce type d'interaction paraît toutefois limitée.

L'héparine administrée à dose clinique peut induire une libération transitoire de lipoprotéine lipase dans la circulation. Il peut en résulter une augmentation initiale de la lipolyse plasmatique suivie d'une diminution transitoire de l'élimination des triglycérides.

L'huile de graines de soja contient naturellement de la vitamine K1. La concentration de cette vitamine dans Smofkabiven et Smofkabiven E est cependant si faible qu'elle ne devrait pas significativement influencer le processus de la coagulation chez les patients traités par un dérivé coumarinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de donnée concernant l'exposition de femmes enceintes ou qui allaitent à Smofkabiven et Smofkabiven E. Aucune étude de toxicité pour la reproduction chez l'animal n'est disponible. La nutrition parentérale peut devenir nécessaire au cours de la grossesse et de l'allaitement. Smofkabiven et Smofkabiven E ne doivent être administrés à une femme enceinte ou allaitante qu'après une étude approfondie de la situation.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Perte d'appétit, nausées, vomissements
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Taux plasmatiques élevés d'enzymes hépatiques
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension, hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Légère augmentation de la température corporelle
Peu fréquent	Frissons, sensations vertigineuses, céphalées
Rare	Réactions d'hypersensibilité (exemple : réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, éruption cutanée, urticaire, bouffées vasomotrices, céphalées), sensation de chaleur ou de froid, pâleur, cyanose, douleurs cervicales, dorsales, osseuses, thoraciques et lombaires

En cas de survenue de l'un de ces effets indésirables au cours de la perfusion de Smofkabiven ou de Smofkabiven E, celle-ci doit être interrompue ou, si nécessaire, poursuivie à une dose plus faible.

Syndrome de surcharge graisseuse :

Une altération de la capacité à éliminer les triglycérides peut aboutir à un syndrome de surcharge graisseuse, qui peut être dû à un surdosage. Des signes de surcharge métabolique doivent être recherchés. La cause peut être génétique (différences métaboliques interindividuelles), ou le métabolisme lipidique peut être altéré par une affection en cours ou antérieure. Ce syndrome peut également apparaître au cours d'une hypertriglycéridémie sévère, même au débit de perfusion recommandé, et en association à une modification subite de l'état clinique du patient, par exemple une altération de la fonction rénale ou une infection. Le syndrome de surcharge graisseuse se caractérise par les manifestations suivantes : hyperlipémie, fièvre, infiltration lipidique, hépatomégalie avec ou sans ictère, splénomégalie, anémie, leucopénie, thrombopénie, troubles de la coagulation, hémolyse et réticulocytose, anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques et coma. Ces troubles disparaissent habituellement à l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique.

Perfusion excessive d'acides aminés :

Comme avec les autres solutions d'acides aminés, le contenu en acides aminés de Smofkabiven et Smofkabiven E peut induire des effets indésirables si le débit de perfusion excède celui recommandé. Ces effets sont des nausées, des vomissements, des frissons et une sudation. Une perfusion d'acides aminés peut également induire une augmentation de la température corporelle. Un accroissement du taux de métabolites azotés (par exemple créatinine, urée) peut survenir en cas d'altération de la fonction rénale.

Perfusion excessive de glucose :

Une hyperglycémie survient en cas de dépassement des capacités d'élimination du glucose du patient.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Cf Effets indésirables, « Syndrome de surcharge graisseuse » et « Perfusion excessive d'acides aminés et Perfusion excessive de glucose ».

La perfusion doit être ralentie ou arrêtée en cas de manifestation de surdosage en lipides ou en acides aminés. Il n'existe aucun antidote spécifique du surdosage. La prise en charge d'urgence doit reposer sur des mesures générales de soutien, avec une surveillance particulière de la fonction respiratoire et du système cardiovasculaire. Une surveillance étroite des paramètres biochimiques est indispensable et les anomalies constatées doivent être traitées de façon adéquate.

Si une hyperglycémie survient, elle doit être traitée en fonction de l'état clinique du patient par administration appropriée d'insuline et/ou adaptation du taux de perfusion.

De plus, un surdosage peut être à l'origine d'une surcharge liquidienne, de déséquilibres électrolytiques et d'une hyperosmolalité.

Dans certains cas rares et graves, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peuvent être envisagées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : solutions pour nutrition parentérale, code ATC : B05BA10.

Émulsion lipidique :

L'émulsion lipidique de Smofkabiven et de Smofkabiven E se compose de Smoflipid. La taille des particules et les propriétés biologiques sont similaires à celles des chylomicrons endogènes. Les composants de Smoflipid (huile de graines de soja, triglycérides à chaîne moyenne, huile d'olive et huile de poisson) possèdent leurs propres propriétés pharmacodynamiques, à l'exception de leur teneur en énergie.

L'huile de graine de soja est riche en acides gras essentiels. L'acide linoléique (acide gras oméga-6) est le plus abondant (environ 55 à 60 %). L'acide alpha-linolénique (acide gras oméga-3) représente environ 8 % de ces acides gras. Ce constituant du produit apporte la quantité nécessaire en acides gras essentiels.

Les acides gras à chaîne moyenne sont rapidement oxydés et apportent à l'organisme de l'énergie sous forme immédiatement disponible.

L'huile d'olive apporte de l'énergie, sous la forme d'acides gras mono-insaturés, qui sont beaucoup moins sujets à une peroxydation que la quantité correspondante d'acides gras poly-insaturés.

L'huile de poisson se caractérise par sa teneur élevée en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA). Le DHA est une composante structurelle importante des membranes cellulaires, tandis que l'EPA est un précurseur d'éicosanoïdes tels que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes.

Deux études cliniques ont été réalisées sur des patients recevant une nutrition parentérale à domicile au long cours. Leur objectif principal était de démontrer la bonne tolérance du traitement. L'efficacité était l'objectif secondaire de l'une des études portant sur la population pédiatrique. Cette étude divisait la population pédiatrique en deux groupes : de 1 mois à moins de 2 ans et de 2 ans à 11 ans. Ces deux études montrent que la tolérance de Smoflipid est la même que celle du comparateur (Intralipide 20 %). L'efficacité dans une population pédiatrique a été évaluée par la recherche d'une augmentation du poids, une mesure de l'indice de masse corporelle, les taux de pré-albuminémie et de RBP plasmatique ainsi que par le profil en acide gras. Après 4 semaines de traitement, aucune différence n'a été observée entre ces deux groupes à l'exception du profil en acide gras. Une augmentation des acides gras oméga-3 dans les lipoprotéines plasmatiques et dans les phospholipides des globules rouges, reflet de la composition de l'émulsion lipidique perfusée, a été observée chez les patients recevant Smoflipid.

Acides aminés (Smofkabiven et Smofkabiven E) et électrolytes (Smofkabiven E) :

Les acides aminés, constituants des protéines de l'alimentation habituelle, sont utilisés pour la synthèse du tissu protéique, et leur éventuel excédent est dirigé vers diverses voies métaboliques. Des études ont montré qu'une perfusion d'acides aminés exerçait un effet thermogène.

Glucose :

Le glucose ne devrait exercer aucun effet pharmacodynamique, à l'exception de sa contribution au maintien ou à la restauration d'un état nutritionnel normal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Émulsion lipidique :

Les taux d'élimination de chacun des triglycérides présents dans Smoflipid sont différents, mais Smoflipid, à titre de mélange, est éliminé plus rapidement que les triglycérides à chaîne longue (TCL). Sur l'ensemble des composants, le taux d'élimination le plus lent est celui de l'huile d'olive (légèrement plus lent que celui des TCL), le plus rapide étant celui des triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Le taux d'élimination de l'huile de poisson mélangée à des TCL est identique à celui des TCL seuls.

Acides aminés (Smofkabiven et Smofkabiven E) et électrolytes (Smofkabiven E) :

Les propriétés pharmacocinétiques des acides aminés et des électrolytes perfusés ou apportés par l'alimentation habituelle sont quasiment identiques. Cependant, les acides aminés provenant des protéines alimentaires passent tout d'abord par la veine porte puis dans la circulation systémique, tandis que les acides aminés perfusés passent directement dans la circulation systémique.

Glucose :

Les propriétés pharmacocinétiques du glucose perfusé ou apporté par l'alimentation habituelle sont quasiment identiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de sécurité préclinique de Smofkabiven et de Smofkabiven E n'a été réalisée. Les données précliniques concernant Smoflipid ainsi que des solutions d'acides aminés et de glucose à diverses concentrations et du glycérophosphate de sodium (Smofkabiven E) n'ont cependant révélé aucun risque particulier pour l'homme issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de génotoxicité. Il n'a pas été observé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez le lapin avec les solutions d'acides aminés et ne sont pas attendus avec les émulsions lipidiques et le glycérophosphate de sodium (Smofkabiven E) lorsqu'elles sont administrées aux doses recommandées dans la thérapie de substitution. Les produits de nutrition (solutions d'acides aminés et émulsions lipidiques et glycérophosphate de sodium [Smofkabiven E]) utilisés en thérapie de substitution à des niveaux physiologiques ne devraient pas être embryotoxiques, tératogènes ou influencer les fonctions de reproduction ou la fertilité.

Une étude chez le cobaye (test de maximalisation) a montré qu'une émulsion d'huile de poisson possédait un potentiel modéré de sensibilisation cutanée. Une étude de l'antigénicité systémique n'a révélé aucun signe de potentiel anaphylactique de l'huile de poisson.

Une inflammation transitoire légère a été observée après administration intra-artérielle, paraveineuse ou sous-cutanée lors d'une étude de la tolérance locale avec Smoflipid chez le lapin. Une inflammation transitoire modérée et une nécrose tissulaire ont été observées chez certains animaux, après administration intramusculaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Ne pas congeler. Conserver dans le suremballage.

Durée de conservation après mélange :

La stabilité physicochimique dans la poche à trois compartiments après mélange a été démontrée pendant 36 heures à 25 °C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Durée de conservation après mélange avec des additifs :

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement quand un ajout a été effectué. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant administration relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C sauf si les mélanges ont été effectués en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Précautions particulières de manipulation :

Ne pas utiliser si le conditionnement est endommagé. N'utiliser que si les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides et incolores ou légèrement jaunes et si l'émulsion lipidique est blanche et homogène. Les contenus des trois compartiments doivent être mélangés avant l'administration, et avant tout ajout par le site de supplémentation.

Après séparation des soudures pelables, la poche doit être retournée plusieurs fois afin d'assurer un mélange homogène, dépourvu de tout aspect de séparation de phase.

Compatibilité :

Seuls les médicaments ou les solutions nutritionnelles dont la compatibilité a été documentée peuvent être ajoutés à Smofkabiven et Smofkabiven E. Des données sur la compatibilité de divers mélanges et leur durée de conservation seront communiquées sur demande.

Tout ajout doit être effectué de façon aseptique.

A usage unique exclusivement. Tout mélange restant après une perfusion doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400926835750 (2012, RCP rév 03.11.16) Smofkabiven, 6 x 493 ml.
3400939283814 (2008, RCP rév 03.11.16) Smofkabiven, 4 x 986 ml.
3400939284064 (2008, RCP rév 03.11.16) Smofkabiven, 4 x 1477 ml.
3400939284293 (2008, RCP rév 03.11.16) Smofkabiven, 4 x 1970 ml.
3400921787719 (2011, RCP rév 08.11.16) Smofkabiven E, 6 x 493 ml.
3400939280790 (2008, RCP rév 08.11.16) Smofkabiven E, 4 x 986 ml.
3400939280912 (2008, RCP rév 08.11.16) Smofkabiven E, 4 x 1477 ml.
3400939281223 (2008, RCP rév 08.11.16) Smofkabiven E, 4 x 1970 ml.

Prix : 107,83 € (Smofkabiven E 493 ml, 6 poches).
111,10 € (Smofkabiven E 986 ml, 4 poches).
128,98 € (Smofkabiven E 1477 ml, 4 poches).
146,90 € (Smofkabiven E 1970 ml, 4 poches).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Smofkabiven (tous volumes) : Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

SOFTACORT®

hydrocortisone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 3,35 mg/ml (quasiment limpide, incolore à légèrement jaune, pratiquement exempte de particules) : Récipients unidoses de 0,4 ml sous sachets de 10, Boîte de 30.

COMPOSITION

p ml

Phosphate sodique d'hydrocortisone ...... 3,35 mg

Excipients : phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, édétate disodique, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

pH : 6,9 - 7,5.

Osmolalité : 280 - 320 mosmol/kg.

Une goutte contient environ 0,12 mg de phosphate sodique d'hydrocortisone.

DC INDICATIONS

Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 2 gouttes 2 à 4 fois par jour dans l'œil affecté.

La durée du traitement varie habituellement de quelques jours à 14 jours au maximum. Une diminution progressive jusqu'à une administration tous les deux jours est recommandée afin d'éviter une rechute.

En cas de réponse insuffisante, un corticoïde plus puissant doit être utilisé.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Personnes âgées :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

Une unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.

A usage unique seulement.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur. La solution contenue dans le récipient unidose doit être administrée immédiatement après son ouverture dans l'un ou les yeux atteints (cf Modalités de conservation).

Les patients doivent être informés :

- d'éviter tout contact entre l'embout de l'unidose et l'œil ou la paupière,
- d'utiliser le collyre en solution immédiatement après la première ouverture du récipient unidose et de jeter le récipient unidose après utilisation.

L'occlusion naso-lacrymale par la compression du canal lacrymal pendant une minute peut permettre de réduire l'absorption systémique.

En cas d'utilisation de plusieurs collyres en solution, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypertension oculaire connue liée à l'administration de glucocorticoïdes et autre forme d'hypertension oculaire.
- Infection aiguë par le virus *Herpes simplex* ou la plupart des autres infections cornéennes virales au stade de l'ulcération (sauf en cas d'association avec une chimiothérapie antivirale spécifique au virus de l'herpès), conjonctivite avec kératite ulcéreuse dès le stade initial (test positif à la fluorescéine).
- Tuberculose oculaire.
- Mycose oculaire.
- Infection oculaire purulente aiguë, conjonctive purulente ou blépharite purulente, orgelet ou infection par le virus de l'herpès susceptibles d'être masqués ou aggravés par l'administration de médicaments anti-inflammatoires.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les corticoïdes à usage local ne doivent jamais être administrés en présence d'un œil rouge non diagnostiqué.

Ce médicament n'est pas recommandé pour le traitement de la kératite herpétique, mais il peut être utilisé si nécessaire uniquement en association avec un traitement antiviral et sous la supervision étroite d'un ophtalmologiste.

Un amincissement pathologique de la cornée et de la sclère peut accroître le risque de perforation lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

Une infection fongique doit être suspectée en cas d'ulcération cornéenne quand un corticoïde est ou a été utilisé pendant une période prolongée.

Les patients traités par un collyre à base d'hydrocortisone doivent faire l'objet d'un suivi fréquent. Il a été montré que l'utilisation prolongée de corticoïdes peut causer une hypertension oculaire ou un glaucome en particulier chez les patients présentant des antécédents d'augmentation de la PIO liée à l'administration de corticoïdes ou présentant une PIO élevée préexistant ou un glaucome (cf Contre-indications, Effets indésirables) et le développement d'une cataracte, notamment chez les enfants et les personnes âgées.

L'utilisation de corticoïdes peut également provoquer des infections oculaires opportunistes liées à la suppression de la réponse de l'hôte ou au retardement de la cicatrisation. De plus, les corticoïdes à usage local administrés par voie ophtalmique peuvent favoriser, aggraver ou masquer les signes et symptômes d'infections oculaires opportunistes.

Il convient d'éviter le port de lentilles de contact pendant le traitement par un collyre contenant des corticoïdes.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, un traitement continu de longue durée par les corticoïdes peut produire une insuffisance surrénalienne (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez l'enfant, l'hypertension oculaire liée à l'utilisation de corticoïdes topiques est plus fréquente, plus sévère et plus rapide que celle rapportée chez l'adulte.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Une augmentation du risque d'effets secondaires systémiques est attendu en cas de traitement concomitant (ou traitement en association) avec des inhibiteurs du CYP3A, y compris les produits contenant du cobicistat. L'association doit être évitée sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques liés aux corticoïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets secondaires systémiques liés à l'utilisation de corticoïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe que peu ou pas de données sur l'utilisation de Softacort chez la femme enceinte. Les corticoïdes traversent le placenta. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction avec la formation de fentes palatines (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Après administration de corticoïdes par voie systémique à des doses plus élevées, des effets sur le fœtus/nouveau-né ont été rapportés (retard de croissance intra-utérine, inhibition de la fonction corticosurrénale). Néanmoins, ces effets n'ont pas été rapportés lors d'un usage par voie ophtalmique.

L'utilisation de Softacort n'est pas recommandée au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Les glucocorticoïdes administrés de façon systémique sont excrétés dans le lait maternel et peuvent provoquer un arrêt de la croissance ou de la production de corticoïdes endogènes ou peuvent avoir d'autres effets indésirables.

On ignore si Softacort est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

FERTILITÉ :

Il n'existe aucune donnée concernant un effet potentiel du phosphate sodique d'hydrocortisone 3,35 mg/ml sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'effet de ce médicament sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Une vision trouble temporaire ou d'autres perturbations de la vue peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si une vision trouble apparaît, le patient doit attendre jusqu'à ce que sa vision soit revenue à la normale avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Hydrocortisone :

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : Brûlures*, picotements*.

Effets de la classe des corticoïdes :

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec l'hydrocortisone, mais sont survenus avec d'autres corticoïdes à usage local.

Affections oculaires :

- Fréquence indéterminée : Réactions allergiques et d'hypersensibilité, retard de cicatrisation, cataracte capsulaire postérieure*, infections opportunistes (infection par le virus *Herpes simplex*, infections fongiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), glaucome*, mydriase, ptosis, uvéite induite par les corticoïdes, variations de l'épaisseur de la cornée*, kératopathie cristalline.

* Voir rubrique « Description de certains effets indésirables ».

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement

rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération significative de la cornée.

Description de certains effets indésirables :

Une sensation de brûlure et des picotements peuvent apparaître immédiatement après l'instillation. Ces manifestations sont généralement modérées, de courte durée et n'ont aucune conséquence.

Il a été montré que l'utilisation prolongée de corticoïdes peut causer une hypertension oculaire ou un glaucome (en particulier chez les patients présentant des antécédents d'augmentation de la pression intra-oculaire suite à la prise de corticoïdes ou présentant une pression intra-oculaire élevée préexistante ou un glaucome, ou des antécédents familiaux de PIO élevée ou de glaucome) ou également la formation d'une cataracte. Les enfants et les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles à l'augmentation de la pression intraoculaire induite par les corticoïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'augmentation de la pression intra-oculaire induite par un traitement topique corticoïde a été généralement observée au cours des 2 premières semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les diabétiques sont également plus susceptibles de développer une cataracte sous-capsulaire suite à l'administration de corticoïde topique.

Dans les maladies provoquant un amincissement de la cornée, l'utilisation topique de corticoïdes peut conduire dans certains cas à une perforation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage lors d'une administration locale, avec irritation oculaire prolongée, il convient de rincer l'œil ou les yeux à l'eau stérile.

Un surdosage prolongé peut entraîner une hypertension oculaire. Dans ce cas, il est nécessaire d'interrompre le traitement.

La symptomatologie due à une ingestion accidentelle n'est pas connue. Néanmoins, comme avec d'autres corticoïdes, le médecin peut envisager un lavage d'estomac ou le déclenchement de vomissements.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires-Corticoïdes non associés, code ATC : S01BA02.

Mécanisme d'action :

L'hydrocortisone ou cortisol est un glucocorticoïde sécrété par les glandes surrénales et doté d'une activité anti-inflammatoire capable de déclencher la sécrétion et d'induire la synthèse d'un inhibiteur spécifique de la PLA2 (lipocortine), ce qui bloque la cascade de l'acide arachidonique et la formation de facteurs phlogogéniques, tels que les prostaglandines, les thromboxanes, et les leucotriènes (SRS-A). Ce mécanisme d'action explique les propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude pharmacocinétique menée chez le lapin avec Softacort a démontré que, après administration, l'hydrocortisone se propage rapidement dans l'humeur aqueuse, la cornée et la conjonctive. La pénétration de l'hydrocortisone est la plus élevée dans la cornée, puis dans la conjonctive, et est très faible dans l'humeur aqueuse. Il a également été observé un faible passage de l'hydrocortisone dans la circulation systémique (< 2 % de la dose instillée).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration répétée d'hydrocortisone sur une période prolongée par voie systémique chez l'animal a entraîné une diminution de la prise de poids, une augmentation de la néoglucogenèse et de l'hyperglycémie, une thymolyse et une hypertension oculaire.

Toxicité sur la reproduction :

Chez la souris, il a été démontré que l'hydrocortisone administrée par voie ophtalmique entraîne des résorptions fœtales et la formation de fentes palatines. Chez le lapin, l'administration d'hydrocortisone par voie ophtalmique a entraîné des résorptions fœtales et des anomalies multiples affectant la tête et l'abdomen.

De plus, une inhibition de la croissance intra-utérine et des altérations du développement fonctionnel du système nerveux central ont été rapportées suite à l'administration de corticoïdes chez l'animal au cours de la gestation.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'incompatibilité avec d'autres médicaments n'a pas été étudiée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans dans l'emballage extérieur.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver les récipients unidose dans le sachet, à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture du sachet : utiliser les récipients unidose dans un délai d'un mois.

Après ouverture du récipient unidose : utiliser immédiatement et jeter le récipient unidose après utilisation.

La stérilité ne pouvant pas être maintenue après l'ouverture du récipient unidose, tout contenu restant doit être jeté immédiatement après l'administration.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930095645 (2017) 30 récipients unidoses.

Non remb Séc soc.

Non agréé Collect à la date du 21.09.17 (demande à l'étude).

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

SOLACY ® ADULTES

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (blanche) : Boîtes de 45 et de 90, sous plaquettes de 15.

COMPOSITION	*p gélule*
L-cystine	72,6 mg
Soufre précipité	22 mg
Acétate de vitamine A enrobé* quantité correspondant en rétinol	1 650 UI
Levure *Saccharomyces cerevisiae***	77,4 mg

Excipients : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : saccharose.

* Composition : acétate de vitamine A cristallisé à 500 000 UI/g, gélatine, saccharose, amidon de maïs, antioxydant (BHT).

** Constituée par fermentation haute de *Saccharomyces cerevisiae* lavée et séchée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique d'appoint des affections rhinopharyngées de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

3 gélules par jour pendant 3 mois.

Avaler les gélules avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cette spécialité contenant de la vitamine A, tenir compte des doses administrées en cas de prise simultanée d'une autre spécialité contenant de la vitamine A.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La vitamine A est tératogène chez l'animal sur plusieurs espèces.

Dans l'espèce humaine, des cas de malformations ont été rapportés avec de fortes doses. Toutefois, à ce jour, l'absence d'étude épidémiologique fiable et le faible effectif des notifications isolées empêchent de conclure définitivement sur la réalité de ce risque malformatif.

En conséquence, compte tenu de l'apport alimentaire quotidien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 5000 UI de vitamine A apportée par des médicaments.

ALLAITEMENT :

A dose élevée, il existe un risque de surdosage chez le nouveau-né.

En conséquence, compte tenu de l'apport alimentaire quotidien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 5000 UI de vitamine A, apportée par des médicaments.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Solacy Adultes n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques réactions cutanées ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'absorption massive, possibilité de manifestations d'hypervitaminose A.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume (code ATC : R05X).

Effets pharmacodynamiques :

Association de soufre, de vitamine A et de levures, visant à atténuer l'inflammation au niveau de la muqueuse rhinopharyngée.

La présence de vitamine A confère des propriétés immunostimulantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931739593 (1974/96, RCP rév 10.08.17) 45 gél.
3400935572233 (1974/96, RCP rév 10.08.17) 90 gél.

Non remb Séc soc.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

SOLACY ® PÉDIATRIQUE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc crème) *pour suspension buvable :* Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p comprimé*
L-cystine	36,3 mg
Soufre précipité	11 mg
Acétate de vitamine A enrobé*, quantité correspondant en rétinol	1000 UI
Levure *Saccharomyces cerevisiae***	38,7 mg

Excipients : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre, cyclamate de sodium, arôme fraise (maltodextrine, gomme arabique, dextrose, gamma undécalactone, acide butyrique, butyryllactate de butyl-isobutyrate de cinnamyle, diacétyle, di-n-propylcétone, isovalérianate d'éthyle, acétate d'héliotropyle, octine carbonate de méthyle, salicylate de méthyle, éthylvanilline, vanilline, maltol, éthylmaltol, héliotropine, bétanatphtyléthyléther, aldéhyde benzoïque).

Excipient à effet notoire : saccharose.

* Composition : acétate de vitamine A cristallisé à 500 000 UI/g, gélatine, saccharose, amidon de maïs, antioxydant (BHT).

** Constituée par fermentation haute de *Saccharomyces cerevisiae* lavée et séchée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique d'appoint des affections rhinopharyngées de l'enfant de plus de 6 mois.

Solacy pédiatrique est indiqué chez les nourrissons de plus de 6 mois et chez les enfants.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Réservé au nourrisson de plus de 6 mois et chez les enfants.

Il est **impératif** de délayer le comprimé dans un peu d'eau ou tout autre liquide froid, car la prise de comprimé non délité chez l'enfant de moins de 6 ans peut entraîner une fausse-route. A prendre de préférence au cours du repas.

- De 6 à 30 mois : 1 comprimé par jour, pendant 3 mois.
- De 30 mois à 5 ans : 2 comprimés par jour, pendant 3 mois.
- A partir de 5 ans : 3 comprimés par jour, pendant 3 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

En raison de la présence de vitamine A, Solacy pédiatrique ne doit pas être associé :

- aux cyclines en cas d'apport de 10 000 UI/j ou plus de vitamine A ;
- aux rétinoïdes.

Cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter de prolonger le traitement en cas d'intolérance digestive.

Cette spécialité contenant de la vitamine A (rétinol), tenir compte des doses administrées en cas de prise simultanée d'autre spécialité contenant cette vitamine.

Chaque comprimé contient 1000 UI de vitamine A (rétinol) ; il convient de respecter impérativement les posologies recommandées afin de ne pas dépasser les apports nutritionnels quotidiens conseillés en vitamine A, figurant ci-dessous :

- nourrissons < 1 an : 1250 à 1330 UI ;
- enfants de 1 à 3 ans : 1330 UI ;
- enfants de 4 à 12 ans : 2000 à 2700 UI ;
- adolescents : 2700 à 3300 UI.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques rares).

DC INTERACTIONS

Contre-indiquées :

- Cyclines : en cas d'apport de 10 000 UI/j et plus de vitamine A (ce qui représente plus de 3 fois la dose apportée par Solacy pédiatrique chez l'enfant à partir de 5 ans), il existe un risque d'hypertension intracrânienne.
- Rétinoïdes : en raison de la présence de vitamine A, en cas d'administration concomitante de Solacy pédiatrique et de rétinoïde, il existe un risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Cette spécialité est destinée à l'enfant. Toutefois, la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement est mentionnée à titre informatif.

GROSSESSE :

La vitamine A est tératogène chez l'animal sur plusieurs espèces.

Dans l'espèce humaine, des cas de malformations ont été rapportés avec de fortes doses. Toutefois, à ce jour, l'absence d'étude épidémiologique fiable et le faible effectif des notifications isolées empêchent de conclure définitivement sur la réalité de ce risque malformatif.

En conséquence, compte tenu de l'apport alimentaire quotidien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 5000 UI de vitamine A chez l'adulte, apportée par des médicaments.

ALLAITEMENT :

A dose élevée, il existe un risque de surdosage chez le nouveau-né.

En conséquence, compte tenu de l'apport alimentaire quotidien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 5000 UI de vitamine A chez l'adulte, apportée par des médicaments.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Solacy Pédiatrique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de troubles digestifs à type de gastralgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'absorption massive, possibilité de manifestations d'hypervitaminose A.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du rhume (code ATC : R05X ; R : système respiratoire).

Association de soufre, de vitamine A et de levures, visant à atténuer l'inflammation au niveau de la muqueuse rhinopharyngée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933371548 (1988, RCP rév 10.08.17).

Non remb Séc soc.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

SOLARAZE ® 3 %

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 3 % m/m (limpide, transparent, incolore à jaune pâle) : Tube de 25 g.

COMPOSITION	*p g*
Diclofénac (DCI) sodique	30 mg

Excipients : hyaluronate de sodium, alcool benzylique, éther monométhylique de macrogol 350, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local des kératoses actiniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

Solaraze est appliqué localement 2 fois par jour en massant doucement.

La quantité nécessaire dépend de la taille de la lésion. Généralement, 0,5 g de gel (la taille d'un pois) suffit pour une lésion de 5 cm x 5 cm. La durée habituelle de traitement est de 60 à 90 jours.

Une efficacité supérieure a été observée pour des durées de traitement atteignant la limite supérieure de cette norme. La guérison complète ou l'efficacité thérapeutique maximale peuvent n'être observées que 30 jours après l'arrêt du traitement. Une posologie maximale de 8 g/jour de gel ne doit pas être dépassée. L'efficacité à long terme n'a pas été établie.

Sujet âgé :

Utiliser la même posologie que chez l'adulte.

Enfant :

La posologie recommandée et les indications n'ont pas été établies chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au diclofénac, à l'alcool benzylique, à l'éther monométhylique de macrogol 350 et/ou au hyaluronate de sodium.
- En raison du risque de réaction croisée : chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité tels qu'un asthme, une rhinite allergique ou une urticaire, à l'acide acétylsalicylique ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Pendant le troisième trimestre de la grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Compte tenu du faible taux d'absorption par voie percutanée, le risque d'effet systémique après application locale de Solaraze est très faible comparé à la fréquence des effets secondaires après la prise de diclofénac par voie orale. Cependant, la survenue d'effets indésirables systémiques suite à l'application de diclofénac topique ne peut être exclue s'il est utilisé sur des zones cutanées étendues et durant une période prolongée (voir les informations produit sur les formes systémiques de diclofénac).
- Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents ou souffrant d'ulcère gastroduodénal en évolution, d'hémorragie ou d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, étant donné la survenue de cas isolés d'effets indésirables systémiques de type rénal avec les antiphlogistiques topiques.
- Il est établi que les AINS peuvent interférer sur la fonction plaquettaire. Bien que le risque d'effets indésirables systémiques soit faible, la prudence s'impose chez les patients qui présentent une hémorragie intracrânienne et une diathèse hémorragique.
- Éviter les expositions solaires et les rayons UV pendant le traitement. Si une photosensibilité cutanée apparaît, le traitement devra être arrêté.
- Ne pas appliquer Solaraze sur les plaies cutanées ni en cas d'infections ou de dermite exfoliative.
- Éviter tout contact avec les yeux ou d'autres muqueuses. Ne pas ingérer.
- Arrêter le traitement en cas de survenue d'une éruption cutanée généralisée suite à l'application du produit.
- Le diclofénac topique peut être utilisé sous des pansements non occlusifs mais ne doit pas être utilisé sous des pansements occlusifs hermétiques.

DC INTERACTIONS

Les interactions médicamenteuses sont peu probables, l'absorption systémique du diclofénac étant limitée après application topique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La concentration systémique en diclofénac est plus faible suite à une application topique comparée aux formulations orales. En se basant sur l'expérience d'un traitement par AINS oral, voici les recommandations à suivre :

- L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le cours de la grossesse et /ou le développement embryofœtal. Des données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque, et de gastroschisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 % jusqu'à environ 1,5 %. Il semble que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.
- Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a provoqué une augmentation des pertes pré et post-implantatoires et de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence accrue de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.
- Le diclofénac ne doit pas être utilisé durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Si le diclofénac est utilisé par des femmes essayant de tomber enceintes ou pendant le premier et le deuxième trimestres de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible (< 30 % de la surface corporelle) et la durée de traitement aussi courte que possible (ne devra pas dépasser 3 semaines).

Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, la prise d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peut exposer le fœtus à :

- Une atteinte rénale. A partir de la 12e semaine : des oligohydramnios (généralement réversibles à la fin du traitement) ou des anamnios (en particulier après une exposition prolongée). Après la naissance : une atteinte rénale peut persister (en particulier après une exposition tardive ou prolongée).
- Une toxicité cardiopulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel). Ce risque est présent dès le début du 6e mois et augmente si le médicament est administré peu de temps avant l'accouchement.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le nouveau-né à :

- Une prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à faible dose.
- Une inhibition des contractions utérines conduisant à un retard ou à une prolongation du travail.
- Une augmentation du risque d'œdème chez la mère.

En conséquence, Solaraze est contre-indiqué durant le troisième trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

ALLAITEMENT :

Comme tous les autres AINS, le diclofénac passe dans le lait maternel en faible quantité. Toutefois, aux doses thérapeutiques recommandées de Solaraze, aucun effet n'est envisagé chez le nourrisson.

En raison de l'absence d'études contrôlées chez la femme qui allaite, ce médicament ne doit être utilisé pendant l'allaitement que sur les conseils du médecin. En conséquence, Solaraze ne doit pas être appliqué sur les seins des mères qui allaitent, ni sur une grande surface cutanée ou pendant une période prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'application cutanée de diclofénac topique n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets le plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées locales telles que l'eczéma de contact, l'érythème et l'éruption cutanée, ou des réactions au point d'application telles que l'inflammation, l'irritation, les douleurs et l'éruption bulleuse. Les études n'ont montré aucune augmentation des effets ou du profil des réactions avec l'âge.

Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par système-organe et par ordre décroissant de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organique/ Fréquence	Effets indésirables
Troubles oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Douleur oculaire, troubles des glandes lacrymales
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausées
Très rare	Hémorragie gastro-intestinale
Troubles généraux et administration au point d'application	
Fréquent	Réactions au point d'application (y compris inflammation, irritation, douleur et picotements ou éruption bulleuse)
Troubles du système immunitaire	
Très rare	L'application locale de grandes quantités peut entraîner des effets systémiques, y compris tous types d'hypersensibilités (incluant urticaire, œdème angioneurotique)
Infections et infestations	
Très rare	Éruption pustuleuse
Système nerveux	
Fréquent	Hyperesthésie, hypertonie, paresthésie localisée
Troubles du système rénal et urinaire	
Très rare	Insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très rare	Asthme
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Dermatite (incluant dermatite de contact), eczéma, peau sèche, érythème, œdème, prurit, rash, éruption cutanée, éruption squameuse, hypertrophie cutanée, ulcères de la peau, éruption vésiculobulleuse
Peu fréquent	Alopécie, œdème du visage, éruption maculopapuleuse, séborrhée
Rare	Dermatite bulleuse
Très rare	Photosensibilisation
Troubles vasculaires	
Peu fréquent	Hémorragie

Des tests épicutanés effectués chez des patients traités antérieurement indiquent une probabilité de 2,18 % de survenue d'une sensibilisation au diclofénac (type IV) dont la signification clinique n'est pas encore connue. Une réaction croisée avec d'autres AINS est peu probable. Aucun anticorps anti-diclofénac de type I n'a été observé dans le sérum de plus de 100 patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Compte tenu du faible passage systémique de Solaraze, un surdosage après application topique est très peu probable. Néanmoins, dans ce cas, la peau doit être rincée à l'eau. Il n'y a pas eu de cas clinique connu de surdosage dû à l'absorption de Solaraze.

Dans l'hypothèse d'une ingestion accidentelle (100 g de Solaraze gel contient l'équivalent de 3000 mg de diclofénac sodique) entraînant des effets systémiques significatifs, des mesures thérapeutiques générales normalement entreprises devant tout surdosage en AINS doivent être suivies.

Le traitement des complications telles qu'une insuffisance rénale, des convulsions, une irritation gastro-intestinale ou une dépression respiratoire sera symptomatique. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé peuvent être envisagés s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament. Des traitements spécifiques tels qu'une diurèse forcée et la dialyse seront probablement peu efficaces pour l'élimination de l'AINS, compte tenu de son taux élevé de liaison aux protéines.

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : D11AX.

Mécanisme d'action :

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Son mécanisme d'action sur la kératose actinique n'est pas élucidé, mais il est possible que ses effets fassent intervenir une inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase résultant en une réduction de la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2).

L'efficacité du traitement n'a été démontrée que par des études contrôlées versus placebo.

Il n'a pas été réalisé d'études versus le 5-FU topique.

L'efficacité à long terme de Solaraze n'a pas été démontrée.

Pharmacodynamie :

Solaraze est efficace dans le traitement des kératoses actiniques, avec un effet thérapeutique maximal 30 jours après l'arrêt du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption percutanée du diclofénac varie entre moins de 1 % et 12 %, avec une importante variabilité inter-individuelle. Le taux d'absorption dépend de la dose utilisée et du site d'application.

Distribution :

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Le métabolisme du diclofénac comprend une conjugaison directe du médicament inchangé, certains dérivés phénolés résultant de différentes hydroxylations, la plupart étant glucuroconjugués. Deux de ces métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, bien qu'à un moindre degré que le diclofénac. Après administration percutanée ou par voie orale, le métabolisme du diclofénac est comparable.

Élimination :

Le diclofénac et ses métabolites sont éliminés essentiellement par les urines. La clairance plasmatique du diclofénac est de 263 ml/min ± 56 après administration orale. La demi-vie plasmatique est courte : 1 à 2 heures. Les métabolites ont aussi une demi-vie courte de 1 à 3 heures.

Variations physiopathologiques :

Après application topique, l'absorption du diclofénac par la peau saine ou lésée est comparable, bien que les variations interindividuelles soient importantes. L'absorption systémique du diclofénac est de l'ordre de 12 % de la dose administrée au niveau d'une peau lésée, et de 9 % au niveau de la peau intacte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études expérimentales publiées effectuées chez l'animal ont montré qu'après administration par voie orale, les principaux effets indésirables touchaient le tractus digestif. Le diclofénac inhibait l'ovulation chez la lapine et entravait l'implantation ainsi que le développement précoce de l'embryon chez la rate. La toxicité éventuelle du diclofénac sur l'embryon/le fœtus a été évaluée dans trois espèces animales (rat, souris et lapin). La mort du fœtus et le retard de croissance se sont produits avec des doses maternelles toxiques ; toutefois, selon les données connues, le diclofénac n'est pas considéré comme tératogène. La durée de la gestation et celle de la mise bas ont été prolongées par le diclofénac. Les doses inférieures aux doses maternelles toxiques n'ont pas affecté le développement postnatal. Le résultat des études de génotoxicité et de cancérogénicité suggère que le risque cancérigène chez l'homme est improbable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Après première ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934908033 (1998, RCP rév 31.03.15).

Non remb Séc soc.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

SOLIAN ®
amisulpride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 100 mg (rond, plat, avec l'inscription « AMI 100 » gravée sur une face et avec une barre de sécabilité sur l'autre face) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 150.

Comprimé sécable à 200 mg (rond, plat, avec l'inscription « AMI 200 » gravée sur une face et avec une barre de sécabilité sur l'autre face) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 150.

Comprimé pelliculé sécable à 400 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 80.

Solution buvable à 100 mg/ml (jaune pâle) : Flacon de 60 ml, avec seringue pour administration orale et bouchon sécurité enfant.

Solution injectable à 200 mg/4 ml : Ampoules de 4 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Amisulpride (DCI)	100 mg
ou	200 mg
ou	400 mg

Excipients (communs) : carboxyméthylamidon sodique (type A), lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium. *Pelliculage du cp à 400 mg :* Sepifilm blanc 752 (hypromellose, cellulose microcristalline, polyoxyl 40 stéarate, dioxyde de titane).

Solution buvable :	*p ml*
Amisulpride (DCI)	100 mg

Excipients : Gestweet (saccharine sodique, gluconate de sodium, gluconolactone), acide chlorhydrique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbate de potassium, arôme caramel (extraits de fèves de tonka, vanilline, benzaldéhyde, acétylméthyl carbinol, gamma et delta décalactones, esters d'acides acétique, butyrique et 2 méthylbutyrique, esters d'alcools éthylique et cinnamique, propylèneglycol, alcool éthylique), eau purifiée.

Teneur en potassium : 0,52 mg/ml.

Solution injectable :	*p ampoule*
Amisulpride (DCI)	200 mg

Excipients : acide chlorhydrique concentré, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement de la schizophrénie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

De façon générale, si la dose quotidienne est ⩽ 400 mg, l'administration se fera en une prise ; au-delà de 400 mg, l'administration se fera en 2 prises par jour.

Épisodes psychotiques aigus :

Il est possible de commencer par voie IM pendant quelques jours à une dose maximale de 400 mg/jour, puis relais par la voie orale.

La posologie recommandée par voie orale est de 400 à 800 mg/jour ; la posologie maximale ne devra pas dépasser 1200 mg/jour. La tolérance des doses supérieures à 1200 mg/jour n'a pas été largement évaluée. Par conséquent, ces doses ne devront pas être utilisées. La posologie sera ensuite maintenue ou adaptée en fonction de la réponse individuelle du patient.

Dans tous les cas, le traitement d'entretien sera établi individuellement avec la dose minimale efficace.

Épisodes négatifs prédominants :

La posologie recommandée est de 50 à 300 mg par jour. Les posologies seront adaptées individuellement. La posologie optimale se situe autour de 100 mg par jour.

Enfant et adolescent :

L'efficacité et la tolérance de l'amisulpride de la puberté à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies : les données disponibles sur l'utilisation de l'amisulpride dans la schizophrénie chez les adolescents sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de l'amisulpride n'est pas recommandée de la puberté jusqu'à l'âge de 18 ans. Chez les enfants de moins de 15 ans, l'amisulpride est contre-indiqué, sa tolérance n'ayant pas été établie (cf Contre-indications).

Personne âgée :

La tolérance de l'amisulpride a été étudiée chez un nombre limité de personnes âgées. L'amisulpride devra être utilisé avec une précaution particulière dans cette population, en raison du risque d'hypotension et de sédation. Une diminution de la dose peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

En raison de l'élimination rénale de l'amisulpride, la posologie chez l'insuffisant rénal devra être réduite de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine (Clcr) est comprise entre 30 et 60 ml/min, et au tiers

chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min.
En l'absence de donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (Clcr < 10 ml/min), une surveillance particulière est recommandée chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.
MODE D'ADMINISTRATION :
Solution buvable :
Voie orale.
Pour ouvrir le flacon, il faut ouvrir le bouchon sécurité-enfant en appuyant. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.
Utiliser la seringue délivrant la solution en fonction de la dose à administrer.
1 ml de solution contient 100 mg d'amisulpride.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les cas suivants :
- hypersensibilité à l'amisulpride ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Des accidents hypertensifs graves ont été signalés chez les porteurs de phéochromocytome avec des médicaments antidopaminergiques dont certains benzamides. Il est donc prudent de s'abstenir de prescrire ce produit chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence de donnée clinique.
- Allaitement.
- Tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée, par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein.
- En association avec :
  - les dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide),
  - le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, la pipéraquine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal :
Comme avec les autres neuroleptiques, la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience, augmentation des CPK) est possible. En cas d'hyperthermie, en particulier avec des doses journalières élevées, tout traitement antipsychotique, dont l'amisulpride, doit être interrompu.
Allongement de l'intervalle QT :
L'amisulpride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QTc) : cf Effets indésirables.
Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
- bradycardie < 55 battements/min,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements/min), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QTc : cf Contre-indications, Interactions.

Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
Accident vasculaire cérébral :
Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque 3 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
Patients âgés déments :
Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).
Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
Thromboembolie veineuse :
Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par Solian et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant (cf Effets indésirables).
Hyperglycémie/syndrome métabolique :
Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et de survenue ou d'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par certains antipsychotiques atypiques, dont l'amisulpride (cf Effets indésirables).
Les patients traités par Solian doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.
Convulsion :
L'amisulpride peut diminuer le seuil épileptogène. Les patients ayant des antécédents de crises convulsives doivent donc être étroitement surveillés lors du traitement par Solian.
Populations spéciales :
En raison de l'élimination rénale du produit, il est recommandé de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal ou un autre traitement peut être envisagé. Il n'y a pas de donnée chez l'insuffisant rénal grave (cf Posologie/Mode d'administration).
Comme tout antipsychotique, l'amisulpride doit être utilisé avec une précaution particulière chez les sujets âgés, en raison d'un risque potentiel de sédation et d'hypotension. Une diminution de la dose chez les sujets âgés peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
Comme tout autre antidopaminergique, l'amisulpride doit être utilisé avec précaution chez les parkinsoniens, en raison d'un risque de détérioration de la maladie. L'amisulpride ne devra être utilisé que si le traitement neuroleptique est indispensable.
Syndrome de sevrage :
Des symptômes de sevrage incluant des nausées, des vomissements et une insomnie ont été décrits après un arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques. Une réapparition des symptômes psychotiques peut également survenir et la survenue de mouvements involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) ont été rapportés avec l'amisulpride. Par conséquent, un arrêt progressif de l'amisulpride est conseillé.
Hyperprolactinémie :
L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine (cf Effets indésirables). Les patients ayant des antécédents d'hyperprolactinémie et/ou de tumeur potentiellement prolactinodépendante doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par amisulpride (cf Contre-indications).
Tumeur hypophysaire bénigne :
L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine. Des cas de tumeurs bénignes hypophysaires tels que prolactinome ont été observés pendant un traitement par amisulpride (cf Effets indésirables). En cas de taux très élevés de prolactine ou de signes cliniques de tumeur hypophysaire (tels que troubles du champ visuel et céphalées), une investigation par imagerie médicale doit être réalisée. Si le diagnostic de tumeur hypophysaire est confirmé, le traitement par amisulpride doit être arrêté (cf Contre-indications).
Autres :
Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont Solian. Des infections inexpliquées ou de la fièvre inexpliquée peuvent être révélateurs d'une leucopénie (cf Effets indésirables) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.
La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, la lévodopa et d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, l'oxybate de sodium et l'hydroxychloroquine (cf Interactions).
Liées aux excipients :
Comprimés :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Solution buvable :
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient 0,52 mg de potassium par ml : en tenir compte dans la ration journalière.
Solution injectable :
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.
D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la piperaquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.
Contre-indiquées :
- Dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsenieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser des doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, lévofloxacine, norfloxacine, roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. De plus, effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'amisulpride n'a pas montré de toxicité sur la reproduction. Une diminution de la fertilité liée aux effets pharmacologiques du médicament (effet dépendant de la prolactine) a été observée. Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène de l'amisulpride.
En clinique, les données disponibles au cours de la grossesse sont limitées. En conséquence, la sécurité d'emploi de l'amisulpride pendant la grossesse n'a pas été établie. L'utilisation de l'amisulpride pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels.
Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Solian) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vision trouble attachés à l'emploi de ce médicament (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).
Données issues des études cliniques : les effets indésirables suivants ont été observés dans des études cliniques contrôlées. Parfois, il peut être difficile de différencier les événements indésirables des symptômes de la maladie sous-jacente.
Affections du système nerveux :
- Très fréquent :
  Des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, akathisie, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement modérés aux posologies optimales et

partiellement réversibles, sans arrêt de Solian, avec un traitement antiparkinsonien anticholinergique.
La fréquence des symptômes extrapyramidaux qui sont dose-dépendants est très faible chez les patients recevant des doses entre 50 et 300 mg/j dans le traitement des symptômes déficitaires prédominants.
- Fréquent :
Une dystonie aiguë (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...) peut apparaître. Elle est réversible sans arrêt du traitement sous l'effet d'un antiparkinsonien anticholinergique.
Somnolence.
- Peu fréquent :
Des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue et/ou du visage ont été rapportées, surtout après administration prolongée.
Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
Des cas de crises convulsives.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : insomnie, anxiété, agitation, frigidité.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche.

Affections endocriniennes :
- Fréquent : augmentation de la prolactinémie réversible à l'arrêt du traitement, pouvant entraîner au plan clinique : galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie, tension mammaire, dysérection.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hyperglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquent : hypotension.
- Peu fréquent : bradycardie.

Investigations :
- Fréquent : prise de poids.
- Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques, principalement des transaminases.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions allergiques.

Expérience depuis la mise sur le marché :
Les effets indésirables suivants ont été spontanément rapportés :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, et agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie.
Hyponatrémie, Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion.

Affections du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : vision trouble (cf Conduite/Utilisation de machines).

Affections endocriniennes :
- Fréquence indéterminée : tumeur hypophysaire bénigne telle que prolactinome (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT. Arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque, mort subite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales, ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : ostéopénie, ostéoporose.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : congestion nasale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec l'amisulpride sont limitées. Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament, se traduisant au plan clinique par : somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux. Des issues fatales ont été rapportées, principalement lors d'association avec d'autres antipsychotiques.
Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à l'amisulpride. En cas de surdosage aigu, l'association à d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre :
- surveillance étroite des fonctions vitales ;
- surveillance cardiaque sous monitorage (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient ;
- en cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré ;
- l'amisulpride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse a un intérêt limité pour éliminer le produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotique (code ATC : N05AL05).
L'amisulpride est un antipsychotique de la classe des benzamides substitués.
Son profil pharmacodynamique se caractérise par une affinité sélective et prédominante sur les récepteurs dopaminergiques D_2 et D_3 du système limbique. L'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et pour d'autres neurorécepteurs de type histaminique, cholinergique et adrénergique.
A fortes doses, dans les études effectuées chez l'animal, l'amisulpride bloque préférentiellement les neurones dopaminergiques du système mésolimbique comparé à ceux du système striatal. Cette affinité spécifique pourrait expliquer les effets antipsychotiques prédominants de l'amisulpride comparés à ses effets extrapyramidaux.
A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs présynaptiques dopaminergiques D_2 et D_3, ce qui pourrait expliquer son action sur les symptômes négatifs.
Dans une étude contrôlée en double aveugle versus halopéridol incluant 191 patients schizophrènes aigus, l'amisulpride a été associé à une amélioration de la symptomatologie négative secondaire significativement supérieure au comparateur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, l'amisulpride présente deux pics d'absorption : un premier, atteint rapidement une heure après la prise, et un second, atteint 3 ou 4 heures après l'administration.
Les taux plasmatiques correspondants sont respectivement de 39 ng/ml ± 3 et de 54 ng/ml ± 4 après l'administration d'une dose de 50 mg.
Le volume de distribution est de 5,8 l/kg. Le taux de fixation aux protéines est faible (16 %) et ne laisse pas envisager d'interactions médicamenteuses au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité absolue est de 48 %.
L'amisulpride est faiblement métabolisé : deux métabolites inactifs ont été identifiés et représentent 4 % de la quantité totale éliminée.
Après administration répétée, l'amisulpride ne s'accumule pas et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.
La demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures après une administration orale et d'environ 8 heures après une administration sous forme injectable.
L'amisulpride est éliminé sous forme inchangée dans les urines. 50 % de la dose administrée par voie IV est éliminée dans les urines, principalement au cours des premières 24 heures (90 % de l'excrétion urinaire).
La clairance rénale est de l'ordre de 330 ml/min.
Un repas riche en glucides abaisse significativement l'AUC, le T_{max} et la C_{max} de l'amisulpride, tandis qu'un repas riche en graisses ne modifie pas ces paramètres ; l'influence de ces résultats lors du traitement par amisulpride n'est pas connue.

Insuffisance hépatique :
L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale :
La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients insuffisants rénaux, tandis que la clairance totale est réduite d'un facteur 2,5 à 3.
L'AUC de l'amisulpride est multipliée par 2 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, et par presque 10 en cas d'insuffisance rénale modérée.
L'expérience est toutefois limitée et il n'existe pas de données disponibles pour des doses supérieures à 50 mg.
L'amisulpride est faiblement dialysable.

Sujet âgé :
Les données de pharmacocinétique disponibles chez le sujet âgé de plus de 65 ans montrent une augmentation de 10 à 30 % de C_{max}, T ½ et AUC après une prise unique de 50 mg.
Aucune donnée n'est disponible après des prises répétées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique de l'amisulpride est dominé par les effets pharmacologiques de la molécule. Aucun organe cible ne semble être révélé par les études de toxicité après administration répétée. La molécule est dépourvue de pouvoir tératogène et génotoxique. Les études de cancérogenèse mettent en évidence des tumeurs hormonodépendantes chez les rongeurs. Elles sont sans pertinence clinique chez l'homme.
Une diminution de la fertilité liée aux propriétés pharmacologiques du produit (effets médiés par la prolactine) a été observée chez l'animal.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé :
Pas de conditions particulières de conservation.
Solution buvable :
- Avant ouverture du flacon : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Après ouverture du flacon : Ce médicament est à utiliser dans les 2 mois.

Solution injectable :
- Avant ouverture de l'ampoule : Pas de conditions particulières de conservation.
- Après ouverture de l'ampoule : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934874741 (1998, RCP rév 09.03.17) 30 cp 100 mg.
3400956131211 (1998, RCP rév 09.03.17) 150 cp 100 mg.
3400934736216 (1998, RCP rév 09.03.17) 60 cp 200 mg.
3400955665458 (1986, RCP rév 09.03.17) 150 cp 200 mg.
3400934874802 (1998, RCP rév 09.03.17) 30 cp 400 mg.
3400935120779 (1999, RCP rév 09.03.17) 80 cp 400 mg.
3400935287014 (1999, RCP rév 09.05.17) sol buv.
3400933220815 (1989, RCP rév 09.03.17) sol inj.
Prix : 10,33 € (30 comprimés à 100 mg).
41,79 € (60 comprimés à 200 mg).
18,60 € (30 comprimés à 400 mg).
44,01 € (solution buvable, flacon de 60 ml).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 10,33 € (30 cp 100 mg) ; 41,79 € (60 cp 200 mg) ; 18,60 € (30 cp 400 mg). Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
Solution buvable : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Solution injectable : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SOLUBACTER® 1 %

triclocarban

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale (bleu pâle) : Flacons de 150 et de 400 ml.

COMPOSITION

	p 100 g
Triclocarban (DCI)	1 g

Excipients : solution aqueuse de NN dihydroxyéthyl N alkyl amino acétate de 36 à 40 % (m/m) de matière active (Amonyl 640 NL[ND]), solution aqueuse de N oxyde d'alkyl diméthylamine de 30 à 32 % (m/m) de matière active (Aromox DMMCD-W[ND]), solution aqueuse d'alkyl amido propyldiméthylamino polypeptide de 24 à 28 % (m/m) de matière active (Montéine LCQ[ND]), edétate de sodium, parfum chemoderm[ND] (alcool phényléthylique, linalol, citronellol, aldéhyde alpha hexyl cinnamique, hydroxycitronellal, esters d'acide acétique, esters d'acide butyrique, esters d'acide phénylacétique, alcool éthylique, alcool méthylique, alcool phényléthylique, phtalate d'éthyle), bleu patenté (E 131), acide lactique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.
- Nettoyage et traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- La solution doit être préparée aseptiquement et extemporanément.
- Rincer abondamment après emploi.
- Solubacter ne doit pas être chauffé ni mélangé à l'eau chaude (supérieure à 50 °C) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Ne pas conserver la solution diluée.
- Dans le cas du nettoyage et de l'antisepsie des petites plaies, le produit peut être utilisé pur mais l'application doit être suivie d'un rinçage abondant.
- En cas d'utilisation répétée, utiliser la solution diluée.
Dilutions habituelles :
  - Adulte :
  Solubacter s'utilise généralement dilué à la dose habituelle de 30 ml dans 250 ml d'eau, représentant une concentration de 0,12 % en triclocarban.
  Rincer toujours abondamment.
  - Enfant et nourrisson :
  Il est nécessaire de respecter la dilution suivante :
    - pour le bain : 1 cuillère à soupe (15 ml) par baignoire d'enfant (environ 10 litres), représentant une concentration de 0,0015 % en triclocarban. Rincer toujours abondamment après le bain ;
    - pour l'antisepsie locale : imbiber une compresse de Solubacter dilué : 1 cuillère à café (5 ml) par litre d'eau, soit une concentration de 0,005 % en triclocarban.
    Rincer après le traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe).
Cette solution ne doit pas être utilisée :
- pour l'antisepsie avant prélèvement (ponction et injection),
- pour tout geste invasif nécessitant une antisepsie de type chirurgical (PL, voie veineuse centrale, etc.),
- pour la désinfection du matériel médicochirurgical.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Aux conditions d'utilisation préconisées, il n'a pas été rapporté d'effet systémique avec le triclocarban (cf Précautions d'emploi).
- Éviter le contact avec les yeux.
- Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- La chaleur dégrade le triclocarban, entraînant la libération de chloroanilines responsables de cas de méthémoglobinémies.
En conséquence, ne pas diluer dans l'eau chaude (⩾ 50 °C) et conserver à l'abri de la chaleur.
- N'en imprégner en aucun cas des linges qui seraient ensuite lavés à l'eau très chaude, repassés ou stérilisés.
- En raison de la grande capacité d'absorption par voie cutanée que présente le nouveau-né, il est recommandé d'éviter l'emploi du produit pendant les premières heures de la vie, ainsi que pour la désinfection et le toucher vaginal de la femme au moment de l'accouchement.
- Utiliser aux dilutions recommandées.
- Toujours rincer abondamment après l'emploi.
- Les antiseptiques gynécologiques peuvent inactiver les spermicides locaux et entraver leur activité contraceptive.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation...), l'emploi simultané ou successif avec d'autres antiseptiques est à éviter.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rares réactions cutanées de nature allergique.

PP PHARMACODYNAMIE

Solution moussante antiseptique, bactéricide et fongicide sur *Candida albicans.*
Son activité n'est pas inhibée en présence de produits organiques (pus, sang, exsudats).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Sur peau saine ou lésée, l'absorption du triclocarban est très faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- La solution doit être préparée aseptiquement et extemporanément.
- Ne pas diluer dans l'eau chaude (> 50 °C).
- Rincer abondamment après emploi.
- Ne pas imprégner des tissus qui sont ensuite lavés à l'eau très chaude, repassés ou stérilisés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931178149 (1970/94, RCP rév 20.09.13) 150 ml.
3400931539742 (1970/94, RCP rév 20.09.13) 400 ml.
Non remb Séc soc.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

SOLUDACTONE®

canrénoate de potassium, trométamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat et solution pour usage parentéral à 100 mg et à 200 mg : Flacons de lyophilisat + ampoules de solvant de 2 ml, boîtes de 5.

COMPOSITION

Soludactone à 100 mg :

Lyophilisat :	*p flacon*
Acide canrénoïque (DCI) sel de potassium	0,100 g
Trométamol (DCI)	0,005 g
Solvant :	*p ampoule*
Eau pour préparations injectables	2 ml

Soludactone à 200 mg :

Lyophilisat :	*p flacon*
Acide canrénoïque (DCI)	
sel de potassium	0,200 g
Trométamol (DCI)	0,010 g
Solvant :	*p ampoule*
Eau pour préparations injectables	2 ml

DC INDICATIONS

Affections médicales et chirurgicales comportant un hyperaldostéronisme et un risque de déplétion potassique :

Chirurgie :
- Prophylaxie des troubles électrolytiques post-opératoires et de leurs conséquences.
- Chirurgie cardio-vasculaire : prophylaxie des troubles du rythme secondaires *per* et post-opératoires (extrasystole auriculaire ou ventriculaire, fibrillation auriculaire).

Médecine :
- Œdèmes de l'insuffisance cardiaque.
- Ascites cirrhotiques.

En thérapeutique adjuvante des états hypokaliémiques, en particulier lorsque l'hypokaliémie constitue un facteur aggravant :
- Troubles du rythme avec hyperexcitabilité myocardique.
- Intoxication digitalique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

La dose quotidienne moyenne se situe entre 400 mg et 600 mg, en IV ou en perfusion. La dose maximale recommandée est de 800 mg par 24 heures, et 400 mg en une seule injection.

L'injection IV lente d'une ampoule ne doit pas se faire en un temps inférieur à 3 minutes.

En raison du pH variable des solutés glucosés à 5 p. cent et isotoniques de chlorure de sodium et afin d'éviter les risques de précipitation de Soludactone, il est recommandé de ne pas diluer une ampoule de Soludactone dans un volume supérieur à 100 ml de soluté glucosé et 500 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium.

On peut également diluer Soludactone dans un sérum glucosé à 5 % de sérum physiologique.

La durée du traitement n'excédera pas trois mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Insuffisance rénale sévère.
- Hyperkaliémie.
- Troubles graves de la conduction auriculo-ventriculaire.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Associations contre-indiquées : diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium (excepté en cas d'hypokaliémie).

RELATIVES :
- Associations déconseillées avec le lithium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- La surveillance de l'ionogramme sanguin (en particulier la kaliémie) et urinaire, un bilan rénal et hépatique, sont indispensables chez les malades graves. Cette surveillance est justifiée chez tous les patients en cas de traitement simultané par un diurétique puissant.
- En cas de diabète, l'hyperglycémie favorise le risque d'hyperkaliémie.
- Déconseillé chez le cirrhotique quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées (excepté s'il existe une hypokaliémie) :
- Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Contre-indiqué sauf s'il existe une hypokaliémie.
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Contre-indiqué sauf s'il existe une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.

Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion : sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 135 micromoles/litre chez l'homme et 110 micromoles/litres chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'E.C.G. et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Hydroquinidine/quinidine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'hydroquinidine ou de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de l'hydroquinidine ou de la quinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations de l'hydroquinidine ou de la quinidinémie ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Corticoïdes (voie générale), tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alpha-bloquants à visée urologique (sauf doxazosine), antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur, orthostatiquement majoré.
- Doxazosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Anticoagulants oraux, héparines, thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Phénylbutazone (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des anti-inflammatoires pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, toutefois à fortes doses il a été décrit une féminisation des fœtus mâles lorsque le canrénoate de potassium était administré en fin de gestation.

Dans l'espèce humaine le risque n'est pas connu, cependant aucun cas de féminisation n'a été rapporté à ce jour. En conséquence, le canrénoate de potassium est déconseillé pendant toute la grossesse et ce d'autant plus que son administration ne se justifie, ni dans le traitement des œdèmes et les états de rétention hydrosodée gravidiques, ni dans l'HTA gravidique.

ALLAITEMENT : L'allaitement est déconseillé pendant toute la durée du traitement en raison de l'excrétion du canrénoate de potassium dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Douleur locale au point de l'injection.
- Hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Somnolence, éruptions cutanées.
- Comme pour les autres spironolactones, le canrénoate, s'il était utilisé en traitement prolongé, serait susceptible d'être à l'origine de gynécomasties, réversibles en général à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Somnolence, nausées et vomissements, diarrhée.
Hyponatrémie ou hyperkaliémie (éventuelle).

Traitement :

Procéder à un lavage gastrique, corriger les éventuelles variations des électrolytes.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétique distal (épargneur de potassium) (C : système cardiovasculaire).

Activité antialdostérone rénale, natriurétique et épargneur potassique.

Action inotrope positive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'injection IV de 200 mg de canrénoate de potassium, on retrouve dans le plasma trois métabolites :
- l'acide canrénoïque,
- l'aldadiène ou canrénone,
- le glycuroconjugué de l'aldadiène,

dont les deux premiers s'éliminent rapidement du plasma : leurs demi-vies sont de 0,073 et 0,85 heure respectivement. Le glycuroconjugué s'élimine plus lentement, sa demi-vie est de 43,31 heures. Il constitue 90 % de la radioactivité totale plasmatique au bout de 24 heures.

La voie principale d'élimination est urinaire : 47 % de la radioactivité totale sont éliminés par les urines en cinq jours, dont 25 à 30 % sont constitués par l'aldadiène. Enfin, 14 % s'éliminent par les fèces.

Le canrénoate de potassium ou ses métabolites peuvent passer la barrière placentaire. La canrénone est excrétée dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'acide canrénoïque est transformé dans l'organisme en canrénone. Par ailleurs, il existe une réaction d'équilibre entre l'acide canrénoïque et la canrénone. Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents : négatifs pour la canrénone, positifs pour l'acide canrénoïque, dans certains tests.

Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone et l'acide canrénoïque ont montré l'existence de tumeurs sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilités, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 4 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932522453 (1967/88, RCP rév 29.06.2015) 5 fl 100 mg + 5 amp solv. 2 ml
3400932522514 (1972/88, RCP rév 29.06.2015) 5 fl 200 mg + 5 amp solv. 2 ml

Mis sur le marché en 1971.

Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SOLU-MÉDROL ® 500 mg, 1 g

méthylprednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable à 500 mg : Flacons de poudre, boîte de 10.

Poudre et solvant pour solution injectable à 1 g : Flacon de poudre + flacon de solvant de 15,6 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solu-Médrol 500 mg :

Poudre :	*p flacon*
Méthylprednisolone (DCI)	500 mg

(sous forme d'hémisuccinate : 633,65 mg/flacon)

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium à 10 %.

Solu-Médrol 1 g :

Poudre :	*p flacon*
Méthylprednisolone (DCI)	1 g

(sous forme d'hémisuccinate : 1267,30 mg/flacon)

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium à 10 %.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium

DC INDICATIONS

Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires, en particulier :
- Manifestations extrarénales de certaines maladies systémiques telles que lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle.
- Traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique, en cas d'échec d'un traitement usuel.
- Certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques.
- Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
  - traitement du rejet de greffe ;
  - traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.
- Manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle.
- Certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères.
- Sclérose en plaques en poussée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Ce médicament est réservé aux cas nécessitant une corticothérapie à haute dose.

POSOLOGIE :

La posologie est variable en fonction de l'indication :
- Manifestations aiguës de polyarthrite rhumatoïde, manifestations extrarénales de certaines maladies systémiques, certaines vascularites nécrosantes, traitement d'attaque de certaines glomérulopathies : 500 mg à 1 g par jour.
- Greffe d'organe, rejet de greffe : 10 à 15 mg/kg/jour.
- Réaction du greffon contre l'hôte : 10 à 20 mg/kg/jour et jusqu'à 500 mg/m^2 toutes les 6 heures pendant 48 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'administration se fera en intraveineux :
- soit directe, en injection lente ; durée minimum : 20 à 30 minutes (cf Effets indésirables) ;
- soit en perfusion, dans du soluté injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Cette corticothérapie à hautes doses est généralement limitée à 3 à 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :
- Tout état infectieux.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants ou vaccins vivants atténués chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En administration par voie intrathécale.
- En administration par voie épidurale.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections :

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Les sujets traités par des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les sujets sains. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Ces viroses peuvent suivre une évolution plus sévère, voire mortelle, chez les enfants non immunisés ou chez les adultes prenant des corticostéroïdes.

L'administration des vaccins vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie (cf Contre-indications, Interactions). Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppressives de cortico-

stéroïdes. Cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Les procédures d'immunisation indiquées peuvent être menées chez les patients recevant des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'utilisation de corticostéroïdes dans la tuberculose active doit être limitée aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels les corticoïdes sont utilisés pour contrôler la maladie en association avec un régime thérapeutique antituberculeux approprié.

Des cas de sarcome de Kaposi ont été rapportés chez les patients recevant une corticothérapie. L'arrêt de la corticothérapie peut entraîner une rémission clinique.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique est controversé, les premières études rapportant des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, il a été démontré qu'un traitement complémentaire par corticostéroïdes pouvait être bénéfique aux patients présentant un choc septique établi et une insuffisance surrénalienne. Cependant, leur utilisation en routine en cas de choc septique n'est pas recommandée et une revue systématique a conclu que l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose pendant une brève période n'était pas recommandée. Cependant, des méta-analyses et une autre revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11 jours) par corticostéroïdes à faible dose pouvaient réduire la mortalité, en particulier chez les patients présentant un choc septique sensible aux vasoconstricteurs.

Effets sur le système immunitaire :
Des réactions allergiques peuvent se produire. De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie, une attention particulière sera portée avant toute administration, en particulier chez les sujets présentant un terrain atopique.

Effets endocriniens :
Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, l'augmentation de la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante est indiquée.

L'administration prolongée de doses pharmacologiques de corticostéroïdes peut entraîner une inhibition hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (insuffisance corticosurrénale secondaire). L'importance et la durée de l'insuffisance corticosurrénale produite varient d'un patient à l'autre et dépendent de la dose, de la fréquence, de l'heure d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïdes. Cet effet peut être minimisé en administrant le traitement tous les deux jours.

De plus, l'arrêt brutal des corticostéroïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë pouvant être fatale.

L'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut ainsi être minimisée par la réduction progressive de la posologie. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, dans toute situation de stress survenant pendant cette période, l'hormonothérapie devrait être réintroduite.

Un « syndrome de sevrage » lié aux stéroïdes, visiblement sans rapport avec l'insuffisance corticosurrénale, peut également se produire après l'interruption brutale de glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie, perte de poids, et/ou une hypotension. Il semblerait que ces effets sont dus au brusque changement de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles niveaux de corticostéroïdes.

Sachant que les glucocorticoïdes peuvent entraîner ou aggraver un syndrome de Cushing, l'utilisation de glucocorticoïdes doit être évitée chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Les corticostéroïdes ont un effet majoré chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

Métabolisme et nutrition :
Les corticoïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, aggraver un diabète préexistant ou prédisposer à un diabète les patients qui les reçoivent à long terme.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge.

Effets psychiatriques :
Des troubles psychiques peuvent apparaître lors de l'utilisation des corticostéroïdes, tels que l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les changements de personnalité, dépression sévère et aussi les manifestations psychotiques franches. De plus, l'instabilité émotionnelle existante ou les tendances psychotiques peuvent être aggravés par les corticostéroïdes.

Des réactions indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. Bien qu'un traitement spécifique puisse dans certains cas être nécessaire, la plupart de ces réactions régressent après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; leur fréquence est inconnue. Les patients/soignants doivent demander un avis médical en cas d'apparition de symptômes psychologiques chez le patient, en particulier en cas de suspicion de dépression ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent être alertés de la possible survenue de troubles psychiatriques pouvant survenir pendant ou immédiatement après diminution de la dose ou l'arrêt des stéroïdes systémiques.

Effets sur le système nerveux :
Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des troubles convulsifs. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave (voir aussi paragraphe sur la myopathie dans la section Effets musculo-squelettiques).

Bien que des essais cliniques contrôlés aient démontré l'efficacité des corticostéroïdes dans l'accélération de la résolution des poussées aiguës de la sclérose en plaques, ils ne démontrent pas que les corticostéroïdes affectent le résultat final ou l'évolution naturelle de la maladie. Les études indiquent que des doses relativement élevées de corticostéroïdes sont nécessaires pour démontrer un effet significatif.

Des événements médicaux sévères ont été rapportés en association avec les voies d'administration intrathécales/épidurales (cf Effets indésirables).

Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie, généralement à long terme et avec des doses élevées.

Effets oculaires :
Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire en raison de la possible perforation cornéenne.

L'utilisation prolongée des corticoïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (en particulier chez l'enfant), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intraoculaire, pouvant entraîner un glaucome avec une possible atteinte des nerfs optiques. La survenue d'infections oculaires fongiques et virales secondaires peut aussi être majorée chez les patients sous glucocorticoïdes.

La corticothérapie a été associée à une chorio-rétinopathie séreuse centrale, pouvant occasionner un décollement de la rétine.

Effets cardiaques :
Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur le système cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités présentant des facteurs de risque cardiovasculaire à d'autres effets cardiovasculaires, en cas de traitements prolongés et d'utilisation de doses élevées. Par conséquent, les corticoïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients, une attention particulière à une modification du risque et une surveillance cardiaque supplémentaire si nécessaire devront être accordées.

Un traitement à faibles doses ou tous les deux jours peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie.

Des cas d'arythmies cardiaques et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque suite à une administration rapide de fortes doses intraveineuses d'hémisuccinate de méthylprednisolone ont été rapportés (plus de 0,5 g administré sur une durée de moins de 10 minutes). Une bradycardie a été rapportée pendant ou après l'administration de fortes doses d'hémisuccinate de méthylprednisolone, et peut ne pas être liée avec la vitesse ou la durée de la perfusion.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec précaution, et seulement si cela est strictement nécessaire.

Effets vasculaires :
Des thromboses, y compris des cas de maladie thromboembolique veineuse, ont été rapportées avec les corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont ou qui peuvent être prédisposés à des troubles thromboemboliques.

En cas d'hypertension, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, l'hypertension n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge.

Effets gastro-intestinaux :
De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Il n'existe pas de consensus sur le fait que les corticostéroïdes en soi soient responsables des ulcères gastroduodénaux rencontrés au cours du traitement. Cependant, les glucocorticoïdes peuvent masquer les symptômes de l'ulcère gastro-duodénal de sorte qu'une perforation ou une hémorragie pourrait survenir sans douleur importante.

La corticothérapie peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite.

Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente en cas d'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, chez les sujets présentant une colite ulcéreuse notamment en cas de risque de perforation, abcès ou autres infections pyogènes, diverticulites, anastomoses intestinales récentes, ulcère gastroduodénal évolutif ou latent.

Effets hépatobiliaires :
Des injections IV cycliques de méthylprednisolone à fortes doses (habituellement à 1 g/jour), sur un court intervalle de temps et durant plusieurs jours peuvent induire une atteinte hépatique telle qu'une hépatite aiguë. Le délai de survenue de l'hépatite aiguë peut être de plusieurs semaines ou plus. La résolution de l'événement indésirable a été observé après l'arrêt du traitement.

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse incluant des hépatites aiguës ou l'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être une conséquence de l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse en traitement intermittent cyclique (en général à une dose initiale $\geqslant$ 1 g/jour). De rares cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être de plusieurs semaines ou plus. Dans la majorité des études de cas, la résolution des effets indésirables a été observée après arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

Effets musculo-squelettiques :
Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients présentant des troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple myasthénie grave) ou chez des patients recevant un traitement concomitant par des anticholinergiques tels que les inhibiteurs neuromusculaires (par exemple pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une quadriparésie. On peut observer une augmentation de la créatine kinase. L'amélioration clinique ou le rétablissement, après arrêt des corticostéroïdes peut nécessiter plusieurs semaines à plusieurs années.

L'ostéoporose est un effet fréquent, mais rarement reconnu comme effet indésirable associé à une utilisation à long terme de fortes doses de glucocorticoïdes.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance en cas d'ostéoporose et de myasthénie grave.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Troubles rénaux et urinaires :
Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Investigations :
Des doses moyennes à fortes d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une élévation de la pression artérielle, une rétention hydrosodée et une excrétion accrue de potassium. Ces effets sont le moins susceptibles de se produire avec les dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés à fortes doses. Un régime hyposodé et une supplémentation potassique peuvent être nécessaires.

Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
Les corticostéroïdes par voie orale ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens, et ne doivent donc pas être utilisés dans ces cas.

Une étude multicentrique, a montré une augmentation de la mortalité à deux semaines et à six mois après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Une relation de causalité avec le traitement par l'hemisuccinate de méthylprednisolone n'a pas été établie.

Utilisation chez l'enfant :
Il convient d'observer attentivement la croissance et le développement des nourrissons et des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes.

La croissance peut être empêchée chez les enfants recevant un traitement quotidien à long terme de doses fractionnées de glucocorticoïdes. Ce protocole d'utilisation devrait être limité aux indications les plus urgentes.

La prise de glucocorticoïdes tous les deux jours évite habituellement ou minimise cet effet secondaire.

Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée sont particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite chez les enfants.

Autres :
Les complications liées au traitement par glucocorticoïdes dépendent de la dose et la durée du traitement. De ce fait, une évaluation bénéfice/risque doit se faire au cas par cas, tant sur la dose et la durée du traitement que sur l'utilisation de la thérapie quotidienne ou intermittente.

La dose la plus faible possible de corticostéroïdes devra être utilisée pour contrôler l'état du patient sous traitement et lorsque la diminution de la dose est possible, elle doit être progressive.

L'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec prudence en association avec les corticostéroïdes.

L'administration concomitante avec des inhibiteurs de CYP3A, incluant des produits contenant du cobicistat, devrait augmenter le risque d'effets secondaires systémiques. Cette association devrait être évitée à moins que les bénéfices l'emportent sur l'augmentation du risque d'effets secondaires systémique lié aux corticostéroïdes, auquel cas les patients devront être surveillés pour les effets secondaires systémiques liés aux corticostéroïdes (cf Interactions). Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après administration des corticostéroïdes par voie systémique. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou avéré qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone ; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
- Des thromboses, y compris des thromboembolies veineuses, ont été rapportées avec la prise de corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui y sont prédisposés.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient :
  - *Solu-Médrol 500 mg :* 2,4 mmol de sodium par flacon de poudre ;
  - *Solu-Médrol 1 g :* 4,85 mmol de sodium par flacon de poudre.

  A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Hypokaliémiants :
L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Métabolisme par CYP3A4 :
La méthylprednisolone est un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et est principalement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille la plus abondante du CYP dans le foie des sujets adultes. Elle catalyse la 6β-hydroxylation des stéroïdes, l'étape essentielle du métabolisme de phase I des corticoïdes endogènes ou de synthèse.

De nombreux autres composés sont également des substrats de CYP3A4, dont certains (ainsi que d'autres médicaments) modifient le métabolisme des glucocorticoïdes par induction ou inhibition de cette enzyme.

Inhibiteurs de CYP3A4 : [Antibiotiques (isoniazide), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), agents de potentialisation pharmacocinétique (cobicistat), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinylestradiol, norethindrone), jus de pamplemousse, immunosuppresseurs (ciclosporine), antibiotiques macrolides (clarythromycine, érythromycine, troleandomycine)] :

Les médicaments qui inhibent l'activité de CYP3A4 diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme telle la méthylprednisolone. En cas de traitement concomitant avec un inhibiteur de CYP3A4, il est nécessaire d'adapter la dose de méthylprednisolone afin d'éviter des manifestations de toxicité des corticoïdes.

Inducteurs de CYP3A4 : [Antibiotiques, antituberculeux (rifampicine), anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, et phénytoïne)] :

Les médicaments qui induisent l'activité de CYP3A4 augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme. En cas d'administration concomitante, une augmentation de la dose de méthylprednisolone peut être nécessaire pour l'obtention du résultat souhaité.

Substrats de CYP3A4 : [Anticonvulsivants (carbamazépine), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinylestradiol/norethindrone), immunosuppresseurs (ciclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus), antibiotiques macrolides (clarythromycine, érythromycine)] :

En présence d'un autre substrat de CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être altérée, ce qui nécessite une adaptation correspondante de la dose. Une administration conjointe pourrait accroître la probabilité d'effets indésirables associés à l'un ou l'autre médicament administré seul.

Associations contre-indiquées :

- Vaccins vivants atténués : chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Associations déconseillées :

- Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour : majoration du risque hémorragique.
  Par ailleurs, la méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique administré à fortes doses ce qui peut provoquer une baisse des niveaux sériques de salicylate. L'arrêt du traitement par la méthylprednisolone peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de salicylate et conduire à un risque accru de toxicité aux salicylates.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anticoagulants oraux : impact éventuel variable de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Des cas de majoration et aussi de diminution de l'effet de l'anticoagulant ont été rapportés lorsqu'il est administré en concomitance avec les corticostéroïdes. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé (en cas de relais par voie orale) supérieur à 10 jours.
  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Antivitamines K : pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.
- Autres hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), xanthènes et β2 agonistes : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie, avec, si besoin, correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), rifabutine, rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Antidiabétiques : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide, potentiellement par acétylation, et diminution de celui des glucocorticoïdes et effet potentiel sur la clairance de l'isoniazide. Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques ⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Ciclosporine (avec la méthylprednisolone administrée par voie IV) : augmentation possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatinémie. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine. Par conséquent, il est possible que les effets indésirables liés à l'administration de l'un des deux médicaments surviennent lors d'une administration concomitante. Des cas de convulsions ont été rapportés suite à l'administration concomitante de méthylprednisolone et de ciclosporine.
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Curares non dépolarisants (avec les glucocorticoïdes par voie IV) : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été décrit chez des patients recevant une corticothérapie. Cette interaction peut être attendue avec tous les curarisants compétitifs.
- Inhibiteur de l'aromatase (aminoglutéthimide) : l'inhibition de la fonction surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements endocriniens causés par un traitement prolongé par glucocorticoïdes.
- Anticholinestérasiques : les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérasiques sur la myasthénie grave.
- Antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH) : les corticostéroïdes peuvent avoir un effet inducteur sur le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et réduire ainsi leurs concentrations plasmatiques.

Incompatibilités :

Afin d'éviter les problèmes de compatibilité et de stabilité, il est recommandé d'administrer l'hémisuccinate de méthylprednisolone séparément des autres produits administrés par voie IV. Les médicaments physiquement incompatibles en solution avec l'hémisuccinate de méthylprednisolone comprennent mais ne sont pas limités aux médicaments suivants : allopurinol sodium, chlorhydrate de doxapram, tigécycline, chlorhydrate de diltiazem, gluconate de calcium, bromure de vécuronium, bromure de rocuronium, bésilate de cisatracurium, glycopyrrolate, propofol.

[DC] FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticostéroïdes lorsqu'ils sont administrés chez les femelles à fortes doses. Cependant, les corticoïdes ne semblent pas provoquer d'anomalies congénitales lorsqu'ils sont administrés chez des femmes enceintes.

Étant donné qu'aucune étude de reproduction humaine adéquate n'a été réalisée avec l'hémisuccinate de méthylprednisolone, ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.

Dans l'espèce humaine, certains corticostéroïdes traversent facilement le placenta. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Une étude rétrospective a montré une incidence accrue de faible poids à la naissance chez les nourrissons nés de mères recevant des corticostéroïdes. Chez l'Homme, le risque de faible poids de naissance semble être dose-dépendante et peut être minimisé par l'administration de doses plus faibles de corticostéroïdes. Bien que l'insuffisance surrénale néonatale semble être rare chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux corticoïdes, les enfants nés de mères ayant reçu des doses substantielles de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être soigneusement observés et évalués pour des signes d'insuffisance surrénale.

Il n'y a aucun effet connu des corticostéroïdes sur le travail et l'accouchement.

Après corticothérapie à long terme pendant la grossesse, des cas de cataractes ont été observés chez les nourrissons.

ALLAITEMENT :

Les corticostéroïdes passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité. Ce médicament ne devra être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nourrisson.

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

FERTILITÉ :

Une altération de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes dans les études menées chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

[DC] CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet des corticoïdes sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été évalué. Les effets indésirables, tels que des étourdissements, vertiges, troubles visuels et fatigue sont possibles après un traitement par corticostéroïdes. Si ces symptômes apparaissent, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors de l'administration contre-indiquée par voie intrathécale/épidurale : arachnoïdite, trouble gastro-intestinal fonctionnel/dysfonctionnement de la vessie, maux de tête, méningite, paraparésie/paraplégie, crise convulsive, troubles sensoriels.

Classes de systèmes d'organes (MedDRA v. 18.0)	Effets indésirables
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, péritonite(1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes)
Affections endocriniennes	Cushingoïde, hypopituitarisme, syndrome de sevrage des stéroïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémiants oraux chez les diabétiques), lipomatose, augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids)
Affections psychiatriques	Troubles affectifs (incluant humeur dépressive, humeur euphorique, labilité, dépendance aux drogues, idées suicidaires), troubles psychotiques (incluant manie, illusion, hallucination et schizophrénie), troubles mentaux, changement de personnalité, état confusionnel, anxiété, sautes d'humeur, comportement anormal, insomnie, irritabilité
Affections du système nerveux	Lipomatose épidurale, augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [l'hypertension intracrânienne bénigne]), crise convulsive, amnésie, troubles cognitifs, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires	Chorio-rétinopathie, cataracte, glaucome, exophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients à risque), arythmie
Affections vasculaires	Thrombose, hypertension, hypotension, événements thrombotiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, hoquets
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastroduodénal (éventuellement avec perforation et hémorragie), perforation intestinale, hémorragie digestive, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatite **
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, hypopigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance
Affections des organes de reproduction et du sein	Irrégularités menstruelles
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection
Investigations	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution de la tolérance glucidique, diminution du potassium sanguin, augmentation du calcium urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés *
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse

* N'est pas un terme MedDRA.

** Des cas d'hépatite ont été rapportés en administration par voie IV (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(1) La péritonite peut être le principal signe ou symptôme d'un trouble gastro-intestinal tel qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

[DC] SURDOSAGE

Il n'y a pas de syndrome clinique de surdosage aigu lié aux corticoïdes. Les cas rapportés de toxicité aiguë et/ou de mort suite à un surdosage aux corticoïdes sont rares. En cas de surdosage, aucun antidote spécifique n'est disponible, le traitement est symptomatique. La méthylprednisolone est dialysable.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes à usage systémique non associés (code ATC : H02AB04).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire puissant. Sa puissance anti-inflammatoire est supérieure à celle de la prednisolone et elle entraîne moins de rétention hydrosodée que cette dernière.

La méthylprednisolone est 4 fois plus puissante que l'hydrocortisone.

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de la méthylprednisolone sont linéaires et indépendants de la voie d'administration.

Absorption :

Après l'administration d'une dose de 40 mg de succinate sodique de méthylprednisolone par voie intramusculaire (IM) à quatorze volontaires sains, adultes, de sexe masculin et en bonne santé, le pic de concentration moyenne de 454 ng/mL a été atteint en 1 heure. A 12 heures, la concentration plasmatique de méthylprednisolone a diminué à 31,9 ng/mL. La méthylprednisolone n'a pas été détectée 18 heures après l'administration. Sur la base de l'aire sous la courbe concentration-temps, une indication de la quantité totale de médicament absorbé, le succinate sodique de méthylprednisolone intramusculaire a été jugé équivalent à la même dose de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse (IV).

Les résultats d'une étude ont montré que l'ester de succinate sodique de méthylprednisolone est rapidement et largement transformé en méthylprednisolone active après toutes les voies d'administration. Le niveau d'absorption de la méthylprednisolone libre après administration IV et IM a été jugé équivalent et significativement supérieur par rapport à celui après administration de solution buvable et de comprimés de méthylprednisolone par voie orale. Étant donné que le niveau d'absorption de la méthylprednisolone après administration IV et IM était équivalent en dépit de la plus grande quantité de l'ester d'hémisuccinate atteignant la voie systémique après administration IV, il apparaît que l'ester est converti dans le tissu après injection IM avec une absorption ultérieure en méthylprednisolone libre.

Distribution :

La diffusion est rapide. La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémoméningée et est sécrétée dans le lait. Son volume de distribution apparent est d'environ 1,4 l/kg. Le taux de liaison de la méthylprednisolone aux protéines plasmatiques est d'environ 77 % chez l'Homme.

Biotransformation :

Chez l'Homme, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs ; les principaux sont la 20α-hydroxyméthylprednisolone et la 20β-hydroxyméthylprednisolone. Le métabolisme hépatique s'effectue principalement par les enzymes du CYP3A4. (Cf Interactions).

La méthylprednisolone, comme de nombreux substrats de CYP3A4 peut également être un substrat de la glycoprotéine P, protéine de transport de la famille des ABC (ATP-binding cassette), ce qui peut avoir un impact sur la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres médicaments.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination de la méthylprednisolone totale est de 1,8 à 5,2 heures. La clairance totale est d'environ 5 à 6 ml/min/kg.

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

[PP] SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées n'ont révélé aucun risque inattendu. Les toxicités observées lors des études à doses répétées sont celles attendues avec une exposition continue à des stéroïdes exogènes.

Carcinogenèse :

La carcinogénicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée convenablement à travers des études chez les rongeurs. Des résultats variables ont été obtenus avec d'autres glucocorticoïdes testés pour leur potentiel carcinogène chez les souris et les rats. Cependant, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes apparentés, dont le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone peuvent augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration orale dans l'eau potable

des rats mâles. Ces effets tumorigènes ont été observés à des doses qui étaient plus faibles que les doses cliniques habituelles sur une base mg/m^2.

Mutagenèse :

La génotoxicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée convenablement. Cependant, le sulfonate de méthylprednisolone, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez *Salmonella typhimurium* à des doses de 250 à 2 000 µg/plaque, ou via le test de mutation génique sur des cellules de mammifères utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois à des doses de 2 000 à 10 000 µg/ml. Le suleptanate de méthylprednisolone n'a pas induit la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes primaires de rat à des doses de 5 à 1 000 µg/ml. En outre, une revue des données publiées indique que la prednisolone farnésylée, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez des souches *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli* à des doses de 312 à 5 000 µg/plaque. Dans une lignée de cellules fibroblastiques de hamster chinois, la prednisolone farnésylée a entraîné une légère augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques structurelles avec activation métabolique à la plus forte concentration testée 1 500 µg/ml.

Toxicité sur la reproduction :

Une réduction de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes chez le rat. Des doses de corticostérone de 0, 10 et 25 mg/kg/jour ont été administrées à des rats mâles par injection sous-cutanée une fois par jour pendant 6 semaines et ces rats mâles ont été accouplés à des femelles non traitées. La forte dose a été réduite à 20 mg/kg/jour après le 15^e jour. Une diminution du bouchon copulatoire a été observée, ce qui peut avoir été secondaire à une diminution du poids des organes accessoires. Le nombre d'implantations et de fœtus viables ont été réduits. Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après administration de doses équivalentes à celle chez l'Homme. Dans les études animales sur la reproduction, les glucocorticoïdes tels que la méthyprednisolone se sont avérés augmenter l'incidence des malformations (fente palatine, malformations squelettiques), de la létalité embryo-fœtale (par exemple, augmentation des résorptions), et un retard de croissance intra-utérine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Après reconstitution : La solution doit être utilisée extemporanément.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solu-Médrol 500 mg : la poudre doit être reconstituée avec 7,8 ml d'eau pour préparations injectables.

Solu-Médrol 1 g : la poudre doit être reconstituée avec 15,6 ml d'eau pour préparations injectables.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400938677744 (1991, RCP rév 11.09.17) 500 mg.
3400938677225 (1999, RCP rév 11.09.17) 1 g.

Prix : 13,00 € (fl pdre et solv p sol inj à 1 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Poudre à 500 mg : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SOLU-MÉDROL ® 20 mg, 40 mg, 120 mg
méthylprednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat et solution pour usage parentéral à 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml et 120 mg/2 ml : Flacon de lyophilisat + ampoule de solvant (2 ml), boîte unitaire.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 10 flacons.

COMPOSITION

Lyophilisat :		*p flacon*
Méthylprednisolone		20 mg
	ou	40 mg
	ou	120 mg

(sous forme d'hémisuccinate : 25,35 mg/fl à 20 mg ; 50,70 mg/fl à 40 mg ; 152,06 mg/fl à 120 mg)

Excipients : phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, lactose (Solu-Médrol 20 mg et 40 mg), solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (Solu-Médrol 120 mg).

Solvant : eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Les indications sont :

- Celles de la corticothérapie générale *per os*, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience).
- Les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :
  - Allergiques : œdème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques ; choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.
  - Infectieuses : fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma ; laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
  - Neurologiques : œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...).
  - ORL : dyspnée laryngée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ces spécialités ne sont pas adaptées à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

POSOLOGIE :

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

Solu-Médrol 20 mg et 40 mg :

Après mélange, la solution obtenue peut être administrée directement par voie IM profonde, par voie IV lente (durée minimum : 20 à 30 minutes) ou par perfusion IV après dilution dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

- Adulte : 20 à 60 mg par jour. Cette dose peut être renouvelée 2 à 3 fois par 24 heures, si nécessaire.
- Enfant : 1 à 3 mg/kg/jour.

Solu-Médrol 120 mg :

Réservé à l'adulte.

Après mélange, la solution obtenue peut être administrée par voie IV :

- soit directement en injection lente, durée minimum : 20 à 30 minutes (cf Effets indésirables) ;
- soit par perfusion IV après dilution dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Lorsque la voie IV ne peut être utilisée, l'administration pourra être effectuée par voie IM profonde sous asepsie rigoureuse.

La posologie est de 120 mg par jour. Dans des situations très exceptionnelles, cette posologie pourra être répétée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Injections intraveineuse ou intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants ou vaccins vivants atténués chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
  Solu-Médrol 20 mg et 40 mg : Ce médicament contient du lactose monohydraté fabriqué à partir du lait de vache. Il est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au lait de vache, à l'un de ses constituants ou à d'autres produits laitiers, car il peut contenir des traces de substances laitières.
- En administration par voie intrathécale.
- En administration par voie épidurale.
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours, en cas d'injection intramusculaire.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections :

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Les sujets traités par des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les sujets sains. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Ces viroses peuvent suivre une évolution plus sévère, voire mortelle, chez les enfants non immunisés ou chez les adultes prenant des corticostéroïdes.

L'administration des vaccins vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie (cf Contre-indications, Interactions). Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Les procédures d'immunisation indiquées peuvent être menées chez les patients recevant des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'utilisation de corticostéroïdes dans la tuberculose active doit être limitée aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels les corticoïdes sont utilisés pour contrôler la maladie en association avec un régime thérapeutique antituberculeux approprié.

Des cas de sarcome de Kaposi ont été rapportés chez les patients recevant une corticothérapie. L'arrêt de la corticothérapie peut entraîner une rémission clinique.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique est controversé, les premières études rapportant des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, il a été démontré qu'un traitement complémentaire par corticostéroïdes pouvait être bénéfique aux patients présentant un choc septique établi et une insuffisance surrénalienne. Cependant, leur utilisation en routine en cas de choc septique n'est pas recommandée et une revue systématique a conclu que l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose pendant une brève période n'était pas recommandée. Cependant, des méta-analyses et une autre revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11 jours) par corticostéroïdes à faible dose pouvaient réduire la mortalité, en particulier chez les patients présentant un choc septique sensible aux vasoconstricteurs.

Effets sur le système immunitaire :

Des réactions allergiques peuvent se produire. De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie, une attention particulière sera portée avant toute administration, en particulier chez les sujets présentant un terrain atopique.

Effets endocriniens :

Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, l'augmentation de la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante est indiquée.

L'administration prolongée de doses pharmacologiques de corticostéroïdes peut entraîner une inhibition hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (insuffisance corticosurrénale secondaire). L'importance et la durée de l'insuffisance corticosurrénale produite varient d'un patient à l'autre et dépendent de la dose, de la fréquence, de l'heure d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïdes. Cet effet peut être minimisé en administrant le traitement tous les deux jours.

De plus, l'arrêt brutal des corticostéroïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë pouvant être fatale.

L'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut ainsi être minimisée par la réduction progressive de la posologie. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, dans toute situation de stress survenant pendant cette période, l'hormonothérapie devrait être réintroduite.

Un « syndrome de sevrage » lié aux stéroïdes, visiblement sans rapport avec l'insuffisance corticosurrénale, peut également se produire après l'interruption brutale de glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie, perte de poids, et/ou une hypotension. Il semblerait que ces effets sont dus au brusque changement de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles niveaux de corticostéroïdes.

Sachant que les glucocorticoïdes peuvent entraîner ou aggraver un syndrome de Cushing, l'utilisation de glucocorticoïdes doit être évitée chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Les corticostéroïdes ont un effet majoré chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

Métabolisme et nutrition :

Les corticoïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, aggraver un diabète préexistant ou prédisposer à un diabète les patients qui les reçoivent à long terme.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge.

Effets psychiatriques :

Des troubles psychiques peuvent apparaître lors de l'utilisation des corticostéroïdes, tels que l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les changements de personnalité, dépression sévère et aussi les manifestations psychotiques franches. De plus, l'instabilité émotionnelle existante ou les tendances psychotiques peuvent être aggravés par les corticostéroïdes.

Des réactions indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. Bien qu'un traitement spécifique puisse dans certains cas être nécessaire, la plupart de ces réactions régressent après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; leur fréquence est inconnue. Les patients/soignants doivent demander un avis médical en cas d'apparition de symptômes psychologiques chez le patient, en particulier en cas de suspicion de dépression ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent être alertés de la possible survenue de troubles psychiatriques pouvant survenir pendant ou immédiatement après diminution de la dose ou l'arrêt des stéroïdes systémiques.

Effets sur le système nerveux :

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des troubles convulsifs.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave (voir aussi paragraphe sur la myopathie dans la section Effets musculo-squelettiques).

Bien que des essais cliniques contrôlés aient démontré l'efficacité des corticostéroïdes dans l'accélération de la résolution des poussées aiguës de la sclérose en plaques, ils ne démontrent pas que les corticostéroïdes affectent le résultat final ou l'évolution naturelle de la maladie. Les études indiquent que des doses relativement élevées de corticostéroïdes sont nécessaires pour démontrer un effet significatif.

Des événements médicaux sévères ont été rapportés en association avec les voies d'administration intrathécales/épidurales (cf Effets indésirables).

Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie, généralement à long terme et avec des doses élevées.

Effets oculaires :

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire en raison de la possible perforation cornéenne.

L'utilisation prolongée des corticoïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (en particulier chez l'enfant), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intraoculaire, pouvant entraîner un glaucome avec une possible atteinte des nerfs optiques. La survenue d'infections oculaires fongiques et virales secondaires peut aussi être majorée chez les patients sous glucocorticoïdes.

La corticothérapie a été associée à une chorio-rétinopathie séreuse centrale, pouvant occasionner un décollement de la rétine.

Effets cardiaques :

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur le système cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités présentant des facteurs de risque cardiovasculaire à d'autres effets cardiovasculaires, en cas de traitements prolongés et d'utilisation de doses élevées. Par conséquent, les corticoïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients, une attention particulière à une modification du risque et une surveillance cardiaque supplémentaire si nécessaire devront être accordées. Un traitement à faibles doses ou tous les deux jours peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie.

Des cas d'arythmies cardiaques et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque suite à une administration rapide de fortes doses intraveineuses d'hémisuccinate de méthylprednisolone ont été rapportés (plus de 0,5 g administré sur une durée de moins de 10 minutes). Une bradycardie a été rapportée pendant ou après l'administration de fortes doses d'hémisuccinate de méthylprednisolone, et peut ne pas être liée avec la vitesse ou la durée de la perfusion.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec précaution, et seulement si cela est strictement nécessaire.

Effets vasculaires :

Des thromboses, y compris des cas de maladie thromboembolique veineuse, ont été rapportées avec les corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont ou qui peuvent être prédisposés à des troubles thromboemboliques.

En cas d'hypertension, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, l'hypertension n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge.

Effets gastro-intestinaux :

De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Il n'existe pas de consensus sur le fait que les corticostéroïdes en soi soient responsables des ulcères gastroduodénaux rencontrés au cours du traitement. Cependant, les glucocorticoïdes peuvent masquer les symptômes de l'ulcère gastroduodénal de sorte qu'une perforation ou une hémorragie pourrait survenir sans douleur importante.

La corticothérapie peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite.

Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente en cas d'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.
L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée chez les sujets présentant une colite ulcéreuse notamment en cas de risque de perforation, abcès ou autres infections pyogènes, diverticulites, anastomoses intestinales récentes, ulcère gastroduodénal évolutif ou latent.

Effets hépatobiliaires :
Des injections IV cycliques de méthylprednisolone à fortes doses (habituellement à 1 g/jour), sur un court intervalle de temps et durant plusieurs jours peuvent induire une atteinte hépatique telle qu'une hépatite aiguë. Le délai de survenue de l'hépatite aiguë peut être de plusieurs semaines ou plus. La résolution de l'événement indésirable a été observé après l'arrêt du traitement.
Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse incluant des hépatites aiguës ou l'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être une conséquence de l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse en traitement intermittent cyclique (en général à une dose initiale ⩾ 1 g/jour). De rares cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être de plusieurs semaines ou plus. Dans la majorité des études de cas, la résolution des effets indésirables a été observée après arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

Effets musculo-squelettiques :
Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients présentant des troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple myasthénie grave) ou chez des patients recevant un traitement concomitant par des anticholinergiques tels que les inhibiteurs neuromusculaires (par exemple pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une quadriparésie. On peut observer une augmentation de la créatine kinase. L'amélioration clinique ou le rétablissement, après arrêt des corticostéroïdes peut nécessiter plusieurs semaines à plusieurs années.
L'ostéoporose est un effet fréquent, mais rarement reconnu comme effet indésirable associé à une utilisation à long terme de fortes doses de glucocorticoïdes.
L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance en cas d'ostéoporose et de myasthénie grave.
Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Troubles rénaux et urinaires :
Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Investigations :
Des doses moyennes à fortes d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une élévation de la pression artérielle, une rétention hydrosodée et une excrétion accrue de potassium. Ces effets sont le moins susceptibles de se produire avec les dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés à fortes doses. Un régime hyposodé et une supplémentation potassique peuvent être nécessaires.
Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
Les corticostéroïdes par voie orale ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens, et ne doivent donc pas être utilisés dans ces cas.
Une étude multicentrique, a montré une augmentation de la mortalité à deux semaines et à six mois après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Une relation de causalité avec le traitement par l'hemisuccinate de méthylprednisolone n'a pas été établie.

Utilisation chez l'enfant :
Il convient d'observer attentivement la croissance et le développement des nourrissons et des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes.
La croissance peut être empêchée chez les enfants recevant un traitement quotidien à long terme de doses fractionnées de glucocorticoïdes. Ce protocole d'utilisation doit être limité aux indications les plus urgentes.
La prise de glucocorticoïdes tous les deux jours évite habituellement ou minimise cet effet secondaire.
Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée sont particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.
Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite chez les enfants.

Autres :
Les complications liées au traitement par glucocorticoïdes dépendent de la dose et la durée du traitement. De ce fait, une évaluation bénéfice/risque doit se faire au cas par cas, tant sur la dose et la durée du traitement que sur l'utilisation de la thérapie quotidienne ou intermittente.
La dose la plus faible possible de corticostéroïdes devra être utilisée pour contrôler l'état du patient sous traitement et lorsque la diminution de la dose est possible, elle doit être progressive.
L'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec prudence en association avec les corticostéroïdes.
L'administration concomitante avec des inhibiteurs de CYP3A, incluant des produits contenant du cobicistat, devrait augmenter le risque d'effets secondaires systémiques. Cette association devrait être évitée à moins que les bénéfices l'emportent sur l'augmentation du risque d'effets secondaires systémique lié aux corticostéroïdes, auquel cas les patients devront être surveillés pour les effets secondaires systémiques liés aux corticostéroïdes (cf Interactions).
Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après administration des corticostéroïdes par voie systémique. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou avéré qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone ; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.
Des thromboses, y compris des thromboembolies veineuses, ont été rapportées avec la prise de corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui y sont prédisposés.
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 2 ml de solution, c'est à dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Hypokaliémiants :
L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Métabolisme par CYP3A4 :
La méthylprednisolone est un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et est principalement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille la plus abondante du CYP dans le foie des sujets adultes. Elle catalyse la 6β-hydroxylation des stéroïdes, l'étape essentielle du métabolisme de phase I des corticoïdes endogènes ou de synthèse.
De nombreux autres composés sont également des substrats de CYP3A4, dont certains (ainsi que d'autres médicaments) modifient le métabolisme des glucocorticoïdes par induction ou inhibition de cette enzyme.
Inhibiteurs de CYP3A4 : [Antibiotiques (isoniazide), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), agents de potentialisation pharmacocinétique (cobicistat), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinylestradiol, norethindrone), jus de pamplemousse, immunosuppresseurs (ciclosporine), antibiotiques macrolides (clarythromycine, érythromycine, troleandomycine)] :
Les médicaments qui inhibent l'activité de CYP3A4 diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme telle la méthylprednisolone. En cas de traitement concomitant avec un inhibiteur de CYP3A4, il est nécessaire d'adapter la dose de méthylprednisolone afin d'éviter des manifestations de toxicité des corticoïdes.
Inducteurs de CYP3A4 : [Antibiotiques, antituberculeux (rifampicine), anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, et phénytoïne)] :
Les médicaments qui induisent l'activité de CYP3A4 augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme. En cas d'administration concomitante, une augmentation de la dose de méthylprednisolone peut être nécessaire pour l'obtention du résultat souhaité.
Substrats de CYP3A4 : [Anticonvulsivants (carbamazépine), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinylestradiol/norethindrone), immunosuppresseurs (ciclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus), antibiotiques macrolides (clarythromycine, érythromycine)] :
En présence d'un autre substrat de CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être altérée, ce qui nécessite une adaptation correspondante de la dose. Une administration conjointe pourrait accroître la probabilité d'effets indésirables associés à l'un ou l'autre médicament administré seul.

Associations contre-indiquées :
- Vaccins vivants atténués : chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Associations déconseillées :
- Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour : majoration du risque hémorragique.
  Par ailleurs, la méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique administré à fortes doses ce qui peut provoquer une baisse des niveaux sériques de salicylate. L'arrêt du traitement par la méthylprednisolone peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de salicylate et conduire à un risque accru de toxicité aux salicylates.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Anticoagulants oraux : impact éventuel variable de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Des cas de majoration et aussi de diminution de l'effet de l'anticoagulant ont été rapportés lorsqu'il est administré en concomitance avec les corticostéroïdes.
  Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé (en cas de relais par voie orale) supérieur à 10 jours.
  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Antivitamines K : pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
  Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.
- Autres hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), xanthènes et β2 agonistes : risque majoré d'hypokaliémie.
  Surveillance de la kaliémie, avec, si besoin, correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), rifabutine, rifampicine. Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Antidiabétiques : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide, potentiellement par acétylation, et diminution de celui des glucocorticoïdes et effet potentiel sur la clairance de l'isoniazide. Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques ⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour : majoration du risque hémorragique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Ciclosporine (avec la méthylprednisolone administrée par voie IV) : augmentation possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatinémie. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine. Par conséquent, il est possible que les effets indésirables liés à l'administration d'un des deux médicaments surviennent lors d'une administration concomitante. Des cas de convulsions ont été rapportés suite à l'administration concomitante de méthylprednisolone et de ciclosporine.
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Curares non dépolarisants (avec les glucocorticoïdes par voie IV) : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été décrit chez des patients recevant une corticothérapie. Cette interaction peut être attendue avec tous les curarisants compétitifs.
- Inhibiteur de l'aromatase (aminoglutéthimide) : l'inhibition de la fonction surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements endocriniens causés par un traitement prolongé par glucocorticoïdes.
- Anticholinestérasiques : les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérasiques sur la myasthénie grave.
- Antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH) : les corticostéroïdes peuvent avoir un effet inducteur sur le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et réduire ainsi leurs concentrations plasmatiques.

Incompatibilités :
Afin d'éviter les problèmes de compatibilité et de stabilité, il est recommandé d'administrer l'hémisuccinate de méthylprednisolone séparément des autres produits administrés par voie IV. Les médicaments physiquement incompatibles en solution avec l'hémisuccinate de méthylprednisolone comprennent mais ne sont pas limités aux médicaments suivants : allopurinol sodium, chlorhydrate de doxapram, tigécycline, chlorhydrate de diltiazem, gluconate de calcium, bromure de vécuronium, bromure de rocuronium, bésilate de cisatracurium, glycopyrrolate, propofol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticostéroïdes lorsqu'ils sont administrés chez les femelles à fortes doses. Cependant, les corticoïdes ne semblent pas provoquer d'anomalies congénitales lorsqu'ils sont administrés chez des femmes enceintes. Étant donné qu'aucune étude de reproduction humaine adéquate n'a été réalisée avec l'hémisuccinate de méthylprednisolone, ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.
Dans l'espèce humaine, certains corticostéroïdes traversent facilement le placenta. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.
Une étude rétrospective a montré une incidence accrue de faible poids à la naissance chez les nourrissons nés de mères recevant des corticostéroïdes. Chez l'Homme, le risque de faible poids de naissance semble être dose-dépendant et peut être minimisé par l'administration de doses plus faibles de corticostéroïdes. Bien que l'insuffisance surrénale néonatale semble être rare chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux corticoïdes, les enfants nés de mères ayant reçu des doses substantielles de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être soigneusement observés et évalués pour des signes d'insuffisance surrénale.
Il n'y a aucun effet connu des corticostéroïdes sur le travail et l'accouchement.
Après corticothérapie à long terme pendant la grossesse, des cas de cataractes ont été observés chez les nourrissons.

ALLAITEMENT :
Les corticostéroïdes passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité.
Ce médicament ne devra être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nourrisson.
En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

FERTILITÉ :
Une altération de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes dans les études menées chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet des corticoïdes sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été évalué. Les effets indésirables, tels que des étourdissements, vertiges, troubles visuels et fatigue sont possibles après un traitement par corticostéroïdes. Si ces symptômes apparaissent, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors de l'administration contre-indiquée par voie intrathécale/épidurale : arachnoïdite, trouble gastro-intestinal fonctionnel/dysfonctionnement de la vessie, maux de tête, méningite, paraparésie/paraplégie, crise convulsive, troubles sensoriels.

Classes de systèmes d'organes (MedDRA v. 18.0)	Effets indésirables
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, péritonite[1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes)

Affections endocriniennes	Cushingoïde, hypopituitarisme, syndrome de sevrage des stéroïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémiants oraux chez les diabétiques), lipomatose, augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids)
Affections psychiatriques	Troubles affectifs (incluant humeur dépressive, humeur euphorique, labilité, dépendance aux drogues, idées suicidaires), troubles psychotiques (incluant manie, illusion, hallucination et schizophrénie), troubles mentaux, changement de personnalité, état confusionnel, anxiété, sautes d'humeur, comportement anormal, insomnie, irritabilité
Affections du système nerveux	Lipomatose épidurale, augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [l'hypertension intracrânienne bénigne]), crise convulsive, amnésie, troubles cognitifs, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires	Chorio-rétinopathie, cataracte, glaucome, exophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients à risque), arythmie
Affections vasculaires	Thrombose, hypertension, hypotension, événements thrombotiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, hoquets
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastroduodénal (éventuellement avec perforation et hémorragie), perforation intestinale, hémorragie digestive, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatite**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, hypopigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance
Affections des organes de reproduction et du sein	Irrégularités menstruelles
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection
Investigations	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution de la tolérance glucidique, diminution du potassium sanguin, augmentation du calcium urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse

* N'est pas un terme MedDRA.
** Des cas d'hépatite ont été rapportés en administration par voie IV (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(1) La péritonite peut être le principal signe ou symptôme d'un trouble gastro-intestinal tel qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il n'y a pas de syndrome clinique de surdosage aigu lié aux corticoïdes. Les cas rapportés de toxicité aiguë et/ou de mort suite à un surdosage aux corticoïdes sont rares. En cas de surdosage, aucun antidote spécifique n'est disponible, le traitement est symptomatique. La méthylprednisolone est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes à usage systémique non associés (code ATC : H02AB04).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.
La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire puissant. Sa puissance anti-inflammatoire est supérieure à celle de la prednisolone et elle entraîne moins de rétention hydrosodée que cette dernière.
La méthylprednisolone est 4 fois plus puissante que l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les paramètres pharmacocinétiques de la méthylprednisolone sont linéaires et indépendants de la voie d'administration.
Absorption :
Après l'administration d'une dose de 40 mg de succinate sodique de méthylprednisolone par voie intramusculaire (IM) à quatorze volontaires sains, adultes, de sexe masculin et en bonne santé, le pic de concentration moyenne de 454 ng/mL a été atteint en 1 heure. A 12 heures, la concentration plasmatique de méthylprednisolone a diminué à 31,9 ng/mL. La méthylprednisolone n'a pas été détectée 18 heures après l'administration. Sur la base de l'aire sous la courbe concentration-temps, une indication de la quantité totale de médicament absorbé, le succinate sodique de méthylprednisolone intramusculaire a été jugé équivalent à la même dose de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse (IV).
Les résultats d'une étude ont montré que l'ester de succinate sodique de méthylprednisolone est rapidement et largement transformé en méthylprednisolone active après toutes les voies d'administration. Le niveau d'absorption de la méthylprednisolone libre après administration IV et IM a été jugé équivalent et significativement supérieur par rapport à celui après administration de solution buvable et de comprimés de méthylprednisolone par voie orale. Étant donné que le niveau d'absorption de la méthylprednisolone après administration IV et IM était équivalent en dépit de la plus grande quantité de l'ester d'hémisuccinate atteignant la voie systémique après administration IV, il apparaît que l'ester est converti dans le tissu après injection IM avec une absorption ultérieure en méthylprednisolone libre.
Distribution :
La diffusion est rapide. La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémoméningée et est sécrétée dans le lait. Son volume de distribution apparent est d'environ 1,4 l/kg. Le taux de liaison de la méthylprednisolone aux protéines plasmatiques est d'environ 77 % chez l'Homme.
Biotransformation :
Chez l'Homme, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs ; les principaux sont la 20α-hydroxyméthylprednisolone et la 20β-hydroxyméthylprednisolone. Le métabolisme hépatique s'effectue principalement par les enzymes du CYP3A4. (Cf Interactions).
La méthylprednisolone, comme de nombreux substrats de CYP3A4 peut également être un substrat de la glycoprotéine P, protéine de transport de la famille des ABC (ATP-binding cassette), ce qui peut avoir un impact sur la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres médicaments.
Élimination
La demi-vie moyenne d'élimination de la méthylprednisolone totale est de 1,8 à 5,2 heures. La clairance totale est d'environ 5 à 6 ml/min/kg.
L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées n'ont révélé aucun risque inattendu. Les toxicités observées lors des études à doses répétées sont celles attendues avec une exposition continue à des stéroïdes exogènes.
Carcinogenèse :
La carcinogénicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée convenablement à travers des études chez les rongeurs. Des résultats variables ont été obtenus avec d'autres glucocorticoïdes testés pour leur potentiel carcinogène chez les souris et les rats. Cependant, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes apparentés, dont le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone peuvent augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration orale dans l'eau potable des rats mâles. Ces effets tumorigènes ont été observés à des doses qui étaient plus faibles que les doses cliniques habituelles sur une base mg/m^2.
Mutagenèse :
La génotoxicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée convenablement. Cependant, le sulfonate de méthylprednisolone, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez *Salmonella typhimurium* à des doses de 250 à 2 000 µg/plaque, ou via le test de mutation génique sur des cellules de mammifères utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois à des doses de 2 000 à 10 000 µg/ml. Le suleptanate de méthylprednisolone n'a pas induit la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes primaires de rat à des doses de 5 à 1 000 µg/ml. En outre, une revue des données publiées indique que la prednisolone farnésylée, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez des souches *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli* à des doses de 312 à 5 000 µg/plaque. Dans une lignée de cellules fibroblastiques de hamster chinois, la prednisolone farnésylée a entraîné une légère augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques structurelles avec activation métabolique à la plus forte concentration testée 1 500 µg/ml.
Toxicité sur la reproduction :
Une réduction de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes chez le rat. Des doses de corticostérone de 0, 10 et 25 mg/kg/jour ont été administrées à des rats mâles par injection sous-cutanée une fois par jour pendant 6 semaines et ces rats mâles ont été accouplés à des femelles non traitées. La forte dose a été réduite à 20 mg/kg/jour après le 15e jour. Une diminution du bouchon copulatoire a été observée, ce qui peut avoir été secondaire à une diminution du poids des organes accessoires. Le nombre d'implantations et de fœtus viables ont été réduits.
Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après administration de doses équivalentes à celle chez l'Homme. Dans les études animales sur la reproduction, les glucocorticoïdes tels que la méthyprednisolone se sont avérés augmenter l'incidence des malformations (fente palatine, malformations squelettiques), de la létalité embryo-fœtale (par exemple, augmentation des résorptions), et un retard de croissance intra-utérine.

DP INCOMPATIBILITÉS
Solu-Médrol 20 mg et 40 mg : Cf Posologie/Mode d'administration.
Solu-Médrol 120 mg : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
- Solu-Médrol 20 mg et 40 mg :
  Pas de précautions particulières de conservation.
  Après ouverture/reconstitution/dilution : la solution doit être utilisée immédiatement.
- Solu-Médrol 120 mg :
  A conserver à une température inférieure à 25 °C.
  Après reconstitution : la solution doit être utilisée extemporanément.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Le lyophilisat doit être reconstitué avec 2 ml d'eau pour préparations injectables.
La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 gauges).
L'utilisation d'une aiguille de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon dans le flacon.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400930971703 (1991, RCP rév 11.09.17) 20 mg/1 fl + solv.
3400955864820 (1995, RCP rév 11.09.17) 20 mg/10 fl.
3400930971871 (1991, RCP rév 11.09.17) 40 mg/1 fl + solv.
3400955865070 (1995, RCP rév 11.09.17) 40 mg/10 fl.
3400931552819 (1991, RCP rév 11.09.17) 120 mg/1 fl + solv.
3400955865360 (1995, RCP rév 11.09.17) 120 mg/10 fl.
Prix : 1,26 € (flacon de 20 mg + solvant).
1,74 € (flacon de 40 mg + solvant).
4,05 € (flacon de 120 mg + solvant).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

SOLUPRED ®
prednisolone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé effervescent à 5 mg : Flacon de 30.
Comprimé effervescent à 20 mg : Flacon de 20.
Comprimé orodispersible à 5 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé orodispersible à 20 mg : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.
Solution buvable à 1 mg/ml : Flacon de 50 ml avec bouchon sécurité enfant et seringue doseuse (4 graduations : 0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml).

COMPOSITION
Comprimé effervescent :	*p cp*
Prednisolone	5 mg
ou	20 mg

(sous forme de métasulfobenzoate sodique : 7,86 mg/cp à 5 mg ; 32,416 mg/cp à 20 mg)
Excipients :
Cp à 5 mg : acide tartrique, acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, benzoate de lithium, saccharose.
Cp à 20 mg : acide tartrique, acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, benzoate de lithium, citron arôme naturel (maltodextrine, gomme végétale, sorbitol, huile essentielle de citron, citral, citronellal), saccharinate de sodium, silicone émulsion anti-mousse.
Excipients à effet notoire :
Cp à 5 mg : sodium (24 mg/cp), saccharose.
Cp à 20 mg : sodium (50,8 mg/cp), sorbitol.

Comprimé orodispersible :	*p cp*
Prednisolone	5 mg
ou	20 mg

(sous forme de métasulfobenzoate sodique : 7,86 mg/cp à 5 mg ; 31,44 mg/cp à 20 mg)
Excipients (communs) : dispersion de polyacrylate à 30 % (Eudragit NE 30 D), silice colloïdale hydrophobe (Aérosil R972), mannitol (granulé), mannitol (poudre), crospovidone, aspartam, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : aspartam.

Solution buvable :	*p ml*
Prednisolone	1 mg

(sous forme de métasulfobenzoate sodique : 1,57 mg/ml)
Excipients : cyclamate de sodium, glycérol, acide sorbique, saccharinate de sodium, sorbitol (E420), saccharose, éthanol, eau purifiée. *Arôme :* abricot (alcool éthylique, vanilline, aldéhyde benzoïque, acétate d'isoamyle, diacétyle, ionone, caproate d'allyle, gamma undélactone, gamma nonalactone, teinture de lévisticum, huiles essentielles de citron, d'orange, de bergamote, de coriandre, de néroli, de camomille, de cannelle, de noix de muscade).
Excipients à effet notoire : saccharose, sorbitol (E420), éthanol.
1 ml de solution contient 30 mg d'alcool, 200 mg de saccharose et 150 mg de sorbitol (E420).
Titre alcoolique : 4 % (v/v).

DC INDICATIONS
Affections ou maladies :
Collagénoses, connectivites :
- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :
- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :
- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :
- Thyroïdite subaiguë de de Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :
- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :
- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à Pneumocystis carinii avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :
- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :
- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.

- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :
- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :
- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :
- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :
- Asthme persistant, de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :
- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimés à 20 mg : Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 10 kg.

Solution buvable : Réservé aux nourrissons et aux jeunes enfants.

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 5 mg de prednisolone ; pour 20 mg de prednisone : 20 mg de prednisolone. 1 graduation de 1 ml de Solupred solution buvable (correspondant à 1 mg de prednisolone) est équivalent à 1 mg de prednisone.

POSOLOGIE :

Les comprimés à 20 mg sont adaptés aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg.

En traitement d'entretien et pour des posologies inférieures à 20 mg par jour, utiliser le dosage à 5 mg et, si la dose calculée en fonction du poids est inférieure à 5 mg par jour, utiliser la solution buvable (1 mg/ml).

Adultes :

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

- ***Traitement d'attaque :*** 0,35 à 1,2 mg/kg/jour.
  A titre indicatif : 4 à 14 comprimés à 5 mg ou 1 à 4 comprimés à 20 mg par jour chez un adulte de 60 kg.
  Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,75 à 1,2 mg/kg/jour.
  A titre indicatif : 9 à 14 comprimés à 5 mg ou 2 à 4 comprimés à 20 mg par jour pour un adulte de 60 kg.
  Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.
- ***Traitement d'entretien :*** 5 à 15 mg/jour, soit 1 à 3 comprimés à 5 mg par jour.

Population pédiatrique :

Si la dose calculée en fonction du poids est inférieure à 5 mg par jour, utiliser la solution buvable (1 mg/ml), si elle est supérieure à 5 mg par jour, le comprimé est plus approprié.

La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.

- ***Traitement d'attaque :*** 0,5 à 2 mg/kg/jour (cp) ou 0,5 à 2 ml/kg/jour (sol buv).
  A titre indicatif : 2 à 10 comprimés à 5 mg pour un enfant de 25 kg, ou ½ à 2 comprimés à 20 mg pour un enfant de 20 kg.
- ***Traitement d'entretien :*** 0,25 à 0,5 mg/kg/jour (cp) ou 0,2 à 0,5 ml/kg/jour (sol buv).
  A titre indicatif : 1 à 2 comprimés à 5 mg pour un enfant de 25 kg.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïde et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes, et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

EN GÉNÉRAL :

Le traitement « à la dose d'attaque » doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. En cas de traitement au long cours, la décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire.

Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours du repas.

ARRÊT DU TRAITEMENT :

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers, en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.

Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas à eux seuls la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.

Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comprimés effervescents :

Le comprimé sera dissous dans un verre d'eau, au cours du repas.

Comprimés orodispersibles :

Le comprimé orodispersible est un comprimé qui se délite rapidement dans la bouche grâce à la salive. Mettre le comprimé orodispersible dans la bouche, laisser fondre, avaler et boire un verre d'eau.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé pourra être délité au préalable dans un peu d'eau, puis avalé. Ne pas croquer le comprimé pour éviter le risque d'amertume.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Hypersensibilité à la prednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (cf Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Comprimés orodispersibles : Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
  Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.
  En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- Ce médicament est déconseillé en association avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
- Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
- La survenue de crises liées à la présence d'un phéochromocytome, et pouvant être fatales a été rapportée après administration de corticoïdes. Les corticoïdes ne doivent être administrés aux patients chez qui un phéochromocytome est suspecté ou identifié, qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque (cf Effets indésirables).
- Solution buvable :
  Ce médicament contient 4 % (v/v) de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 34 mg par dose de 1 ml, ce qui équivaut à 0,8 ml de bière et 0,33 ml de vin par dose de 1 ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Comprimé effervescent à 5 mg et solution buvable : Ces médicaments contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Comprimé effervescent à 20 mg et solution buvable : Ces médicaments contiennent du sorbitol. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Comprimés effervescents à 5 mg et à 20 mg : Ces médicaments contiennent du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg (cp) et supérieures à 15 mg (sol buv) d'équivalent prednisone, et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. Tenir compte de la teneur en sodium (cp efferv).
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
- *Comprimés :* L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

DC INTERACTIONS

Médicaments hypokaliémiants :

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Vaccins vivants atténués : à l'exception des voies inhalées et locales, et pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués même pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.

Associations déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digoxine : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Inhibiteurs du CYP3A : il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Associations à prendre en compte :

- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
- Ciclosporine : augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Comprimés :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

ALLAITEMENT :

Comprimés :

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- ***Désordres hydroélectrolytiques :*** hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

- ***Troubles endocriniens et métaboliques :*** syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles, survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet classe des corticostéroïdes - Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- ***Troubles musculosquelettiques :*** atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
  Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- ***Troubles digestifs :*** ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- ***Troubles cutanés :*** atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- ***Troubles neuropsychiques :***
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- ***Troubles oculaires :*** vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, choriorétinopathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes (code ATC : H02AB06 ; H : hormones systémiques non sexuelles).
Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 4 heures (comprimé effervescent et solution buvable) ou en 5 heures (comprimé orodispersible).
Distribution :
La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.
Biotransformation :
Le métabolisme est hépatique.
Élimination :
L'élimination est urinaire et biliaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé effervescent :
Durée de conservation :
Comprimé à 5 mg : 5 ans.
Comprimé à 20 mg : 3 ans.
Reboucher soigneusement le flacon après chaque prise.
Tenir à l'abri de l'humidité.
Comprimé orodispersible
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution buvable :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930975206 (1964/91, RCP rév 02.10.17) cp efferv à 5 mg.
3400932014668 (1964/91, RCP rév 02.10.17) cp efferv à 20 mg.
3400934936708 (1999, RCP rév 02.10.17) 30 cp orodispers à 5 mg.
3400957490102 (2009, RCP rév 02.10.17) 50 cp orodispers à 5 mg.
3400934936876 (1999, RCP rév 02.10.17) 20 cp orodispers à 20 mg.
3400957490270 (2009, RCP rév 02.10.17) 50 cp orodispers à 20 mg.
3400932820399 (1985/91, RCP rév 02.10.17) sol buv.

Prix : 2,18 € (30 comprimés effervescents à 5 mg).
3,55 € (20 comprimés effervescents à 20 mg).
2,18 € (30 comprimés orodispersibles à 5 mg).
3,73 € (20 comprimés orodispersibles à 20 mg).
4,09 € (flacon de 50 ml de solution buvable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SOLUTRICINE® maux de gorge tétracaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer à 0,2 mg (blanc) : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Tétracaïne (DCI) chlorhydrate .... 0,2 mg
Excipients : saccharose, sorbitol, silice colloïdale anhydre, arôme menthe (menthol, gomme arabique), nébulisat de gomme arabique, povidone, stéarate de magnésium.
Apport calorique par comprimé : 2,84 kcal.
Teneur en saccharose : 0,7 g/prise.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de mal de gorge peu intense et sans fièvre, d'aphtes, de petites plaies de la bouche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Adulte : 6 à 8 comprimés à sucer par jour, en espaçant les prises d'au moins 1 heure.
Enfant : 2 à 4 comprimés à sucer par jour, en espaçant les prises d'au moins 2 heures.
Il est préférable de sucer le comprimé à distance des repas.
Sucer lentement le comprimé sans le croquer ni l'avaler.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux ou aux autres composants du comprimé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En raison d'une possibilité de fausse-route par anesthésie du carrefour oropharyngé :
  - utiliser ce médicament avec précaution chez l'enfant de moins de 12 ans ;
  - ne pas utiliser ce médicament avant les repas ou avant la prise de boisson.
- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours.
- Un traitement répété ou prolongé au niveau de la muqueuse peut exposer aux risques d'effets systémiques toxiques des anesthésiques de contact (atteinte du système nerveux central avec convulsions, dépression du système cardiovasculaire).
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
- Ce médicament contient 0,7 g de saccharose par prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir devra être réévaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de :
- sensibilisation aux anesthésiques locaux avec risque de réaction anaphylactique ;
- engourdissement passager de la langue et possibilité de fausse-route (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Possibilité de retentissement neurologique et cardiovasculaire (tétracaïne) en cas de surconsommation.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparations pour la gorge (code ATC : R02A).
Préparation à usage buccal ou oropharyngé contenant un anesthésique local (chlorhydrate de tétracaïne).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936866188 (2005).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SOLUVIT®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat pour usage parentéral : Flacons, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Thiamine (DCI) .... 2,5 mg
(sous forme de mononitrate : 3,1 mg/flacon)
Riboflavine (DCI) .... 3,6 mg
(sous forme de phosphate sodique : 4,9 mg/flacon)
Nicotinamide (DCI) .... 40 mg
Pyridoxine (DCI) .... 4 mg
(sous forme de chlorhydrate : 4,9 mg/flacon)
Acide pantothénique .... 15 mg
(sous forme de pantothénate de sodium : 16,5 mg/flacon)
Acide ascorbique .... 100 mg
(sous forme d'ascorbate de sodium : 113 mg/flacon)
Biotine (DCI) .... 0,06 mg
Acide folique (DCI) .... 0,4 mg
Cyanocobalamine (DCI) .... 0,005 mg
Excipients : glycocolle, édétate de sodium. *Conservateur :* parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

DC INDICATIONS

Supplémentation en vitamines hydrosolubles pour couvrir les besoins journaliers chez l'adulte et l'enfant en nutrition parentérale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
- Chez l'adulte et l'enfant de 10 kg et plus : la posologie recommandée correspond à l'apport vitaminique d'un flacon reconstitué par 24 heures.
- Chez l'enfant de moins de 10 kg : la posologie recommandée correspond à l'apport vitaminique d'un millilitre d'un flacon reconstitué par kilogramme de poids et par 24 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intraveineuse stricte.
Soluvit, lyophilisat pour usage parentéral, doit être reconstitué avant utilisation. La reconstitution est réalisée par l'addition, dans des conditions aseptiques, d'une solution ou d'une émulsion lipidique injectable pour perfusion intraveineuse.
Le lyophilisat reconstitué ne doit jamais être injecté directement dans la veine, mais doit toujours être ajouté à une solution ou une émulsion pour perfusion IV, dont la compatibilité avec Soluvit aura été déterminée au préalable.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, notamment ne pas injecter aux sujets ayant présenté des signes d'intolérance à la thiamine (vitamine B_1) et au parahydroxybenzoate de méthyle ;
- En association avec la Lévodopa (cf Interactions) ;
- Hypervitaminose à toute vitamine contenue dans ce médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Soluvit lyophilisat pour usage parentéral ne contient aucune vitamine liposoluble.
Soluvit contenant de l'acide folique, peut retarder le diagnostic d'une anémie de Biermer.
Soluvit lyophilisat pour usage parentéral doit être reconstitué avant utilisation.
Le produit reconstitué ne doit pas être injecté directement dans la veine, mais toujours ajouté à une solution ou une émulsion pour perfusion compatible avec Soluvit (cf Posologie/Mode d'administration).
Vérifier avant emploi que le flacon est indemne de fêlure ou d'éclat.
Ne pas conserver un flacon partiellement utilisé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquée (liée à la présence de pyridoxine) :
- Lévodopa : inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

Nécessitant des précautions d'emploi (liées à la présence d'acide folique) :
- Phénobarbital, phénytoïne, primidone : réduction des taux plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques par augmentation de leur métabolisme hépatique, dont les folates représentent l'un des cofacteurs dans les réactions enzymatiques concernées. Surveillance clinique et, éventuellement, des taux plasmatiques. Adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène des vitamines qui composent Soluvit. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Dans l'espèce humaine, il n'existe aucune donnée clinique pertinente de l'utilisation de Soluvit pendant la grossesse. En conséquence, Soluvit ne sera administré chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité.
ALLAITEMENT : L'administration de Soluvit est déconseillée en cas d'allaitement du fait d'un risque de surdosage en vitamines chez le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :
Compte tenu de la présence de vitamine B_1 (thiamine), il est possible d'observer des réactions anaphylactiques chez des sujets présentant un terrain allergique (cf Contre-indications).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en vitamines hydrosolubles à usage parentéral n'est pas attendu. Aucun effet indésirable en rapport avec un surdosage n'a été rapporté à ce jour.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Additifs pour solutions intraveineuses/vitamines. Code ATC :B05XC (B : Sang et organes hématopoïétiques).
Soluvit est une association équilibrée de vitamines hydrosolubles couvrant les besoins quotidiens lors d'une nutrition parentérale. Soluvit ne contient pas de vitamines liposolubles néanmoins indispensables en cas de nutrition parentérale exclusive.
Les propriétés pharmacodynamiques de Soluvit sont celles de chacune des 9 vitamines hydrosolubles entrant dans sa composition. Les propriétés principales sont les suivantes :
- Vitamine B_1 (thiamine) : en association avec l'ATP, formation d'une coenzyme intervenant dans le métabolisme des hydrates de carbone.
- Vitamine B_2 (riboflavine) : action de coenzyme dans le métabolisme énergétique cellulaire, les systèmes de respiration tissulaires et le métabolisme des macronutriments.
- Vitamine B_3 (PP) : composant des coenzymes, NAD et NADP, intervenant dans les réactions d'oxydoréduction essentielles pour le métabolisme des macronutriments et la respiration tissulaire.
- Vitamine B_5 (acide pantothénique) : précurseur de la coenzyme A intervenant dans le métabolisme d'oxydation des hydrates de carbone, la néoglucogenèse et la synthèse des acides gras, des stérols, des hormones stéroïdes et des porphyrines.
- Vitamine B_6 (pyridoxine) : coenzyme dans le métabolisme des protéines, des hydrates de carbone et des graisses.
- Vitamine B_{12} : source exogène nécessaire pour la synthèse des nucléoprotéines et de la myéline, la reproduction cellulaire, la croissance et le maintien d'une érythropoïèse normale.
- Vitamine C : propriétés anti-oxydantes ; essentielle pour la formation et le maintien des substances intercellulaires et du collagène, la biosynthèse des catécholamines, la synthèse de la carnitine et des stéroïdes, le métabolisme de l'acide folique et de la tyrosine.
- Acide folique : source exogène nécessaire pour la synthèse des nucléoprotéines et le maintien d'une érythropoïèse normale.
- Biotine : liée à au moins 4 enzymes, intervient dans le métabolisme énergétique dont la néoglucogenèse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de Soluvit sont celles de chacune des 9 vitamines entrant dans sa composition. Les propriétés principales sont les suivantes :
- Vitamine B_1 (thiamine) : 80 à 96 % d'une administration intraveineuse sont excrétés par voie urinaire.
- Vitamine B_2 (riboflavine) : liée à des protéines dans le plasma ; taux plasmatiques très variables ; excrétée principalement par voie urinaire sous forme libre ou de métabolites.
- Vitamine B_3 (PP) : trouvée sous forme acide ou amide dans le plasma ; excrétée par voie urinaire sous forme libre ou de métabolites.
- Vitamine B_5 (acide pantothénique) : présente sous forme libre ou de coenzyme A dans le plasma et les globules rouges ; excrétée par voie urinaire.
- Vitamine B_6 (pyridoxine) : métabolisée dans le foie et éliminée par voie urinaire.
- Vitamine B_{12} : taux sériques normaux de 200 à 900 pg/ml ; liée aux protéines ; stockée dans le foie ; distribuée dans le lait maternel ; 50 à 90 % de l'apport sont éliminés par voie urinaire.
- Vitamine C : réabsorption rénale tubulaire totale aux concentrations normales (8 à 14 mg/l). Au-delà, excrétion de l'excès par voie urinaire.

- Acide folique : concentration sérique normale de 0,005 à 0,015 µg/ml ; distribution dans tous les tissus ; métabolisé et stocké dans le foie ; à doses élevées, réabsorption rénale tubulaire insuffisante et excrétion par voie urinaire.
- Biotine : trouvée sous forme libre ou liée à des protéines dans le plasma ; stockée principalement dans le foie, et excrétée essentiellement non transformée par voie urinaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C et conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936766952 (1989, RCP rév 29.12.15).

Prix : 30,41 € (10 flacons).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication chez l'adulte. Non Remb Séc soc dans l'indication chez l'enfant. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

SOMATULINE® LP
60 mg, 90 mg, 120 mg
lanréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à libération prolongée à 60 mg, à 90 mg et 120 mg (préparation semi-solide blanche à jaune pâle) *:* Seringue préremplie avec système de sécurité automatique et 1 aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION *p seringue*

Lanréotide acétate
exprimé en lanréotide .... 60 mg
ou 90 mg
ou 120 mg

Excipients (communs) : eau pour préparations injectables, acide acétique (pour ajustement du pH).

La seringue préremplie contient une solution sursaturée d'acétate de lanréotide correspondant à 0,246 mg de lanréotide base/mg de solution, permettant l'injection d'une dose de 60 mg, 90 mg ou 120 mg de lanréotide.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'acromégalie lorsque les taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie ou lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ne peuvent pas être envisagés.
- Traitement des symptômes cliniques au cours de l'acromégalie.
- Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes.
- Traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 ⩽ 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Somatuline LP, solution injectable à libération prolongée, existe sous 3 dosages différents : 60 mg, 90 mg et 120 mg.

Acromégalie et traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes :

Initiation du traitement :

Dans l'acromégalie :

La posologie recommandée varie de 60 à 120 mg tous les 28 jours.

Par exemple :

- Chez les patients préalablement traités par Somatuline LP 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée tous les 14 jours, la dose initiale de Somatuline LP est de 60 mg tous les 28 jours.
- Chez les patients préalablement traités par Somatuline LP 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée tous les 10 jours, la dose initiale de Somatuline LP est de 90 mg tous les 28 jours.
- Chez les patients préalablement traités par Somatuline LP 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée tous les 7 jours, la dose initiale de Somatuline LP est de 120 mg tous les 28 jours.

Dans le traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes :

La dose initiale recommandée est de 90 mg tous les 28 jours (4 semaines) pendant 2 mois.

Adaptation du traitement :

Le traitement doit être adapté pour chaque patient, en milieu spécialisé.

La posologie sera adaptée en fonction de l'évolution des concentrations plasmatiques de GH et d'IGF-1, ainsi que de l'évolution des signes cliniques.

Dans l'acromégalie :

Il est conseillé :

- de diminuer la dose lorsque les concentrations sont normalisées (taux de GH < 1 ng/ml et taux d'IGF-1 normalisé et/ou disparition des symptômes cliniques),
- de maintenir la dose lorsque les concentrations de GH sont comprises entre 2,5 ng/ml et 1 ng/ml,
- d'augmenter la dose lorsque les concentrations de GH sont supérieures à 2,5 ng/ml.

Chez les patients bien contrôlés par analogues de la somatostatine, Somatuline LP 120 mg peut être administré tous les 42 ou 56 jours.

Dans le traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes :

En cas de réponse insuffisante, jugée sur les symptômes cliniques (épisodes de flushes et selles diarrhéiques), la posologie peut être augmentée à 120 mg tous les 28 jours (4 semaines).

En cas de réponse suffisante, jugée sur les symptômes cliniques (flushes et selles diarrhéiques), la posologie peut être diminuée à 60 mg tous les 28 jours (4 semaines).

Traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 ⩽ 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur :

La dose recommandée est de 1 injection de Somatuline LP 120 mg tous les 28 jours. Le traitement doit être poursuivi pendant la durée nécessaire pour assurer le contrôle tumoral.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie (cf Pharmacocinétique).

Sujets âgés :

Chez le sujet âgé, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

En l'absence de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation de Somatuline LP n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution doit être injectée par voie sous-cutanée profonde dans le quadrant supéro-externe de la fesse ou dans la région supéro-externe de la cuisse.

L'injection est pratiquée par un professionnel de santé. Toutefois, chez les patients recevant une dose stable de Somatuline LP, le produit peut être administré soit par le patient, soit par une personne de son entourage après une formation appropriée par un professionnel de santé.

Dans le cas d'une autoinjection, celle-ci devra être réalisée dans la région supéro-externe de la cuisse.

La décision d'administration par le patient ou par une autre personne formée devra être prise par le professionnel de santé.

Quel que soit le site d'injection, la peau ne doit pas être pincée et l'aiguille doit être introduite rapidement sur toute sa longueur, perpendiculairement à la peau. Les injections seront réalisées alternativement du côté droit et du côté gauche.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la somatostatine ou aux peptides apparentés, ainsi qu'à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le lanréotide peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs. Un contrôle régulier des patients peut donc être nécessaire. Il est conseillé, lors des traitements prolongés, de pratiquer auparavant, et tous les 6 mois, une échographie de la vésicule biliaire (cf Effets indésirables).
- Des études de pharmacologie animale et humaine ont montré que le lanréotide, comme la somatostatine et ses analogues, inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Ainsi, une hypoglycémie ou une hyperglycémie peuvent survenir chez les patients traités par lanréotide. La glycémie doit être surveillée lors de l'initiation du traitement par lanréotide et lors de toute modification de posologie. Le traitement antidiabétique sera adapté en conséquence. Chez le diabétique insulinotraité, les doses d'insuline seront a priori réduites de 25 %, puis adaptées aux glycémies, qui devront être contrôlées attentivement chez ces patients dès l'instauration du traitement.
- Chez le patient acromégale traité par lanréotide, on a pu observer une légère diminution de la fonction thyroïdienne s'accompagnant rarement d'une hypothyroïdie clinique. Un examen de la fonction thyroïdienne est recommandé selon la pertinence clinique.
- Chez l'acromégale et chez les patients présentant un adénome thyréotrope primitif, l'utilisation du lanréotide ne dispense pas de la surveillance du volume tumoral hypophysaire.
- Chez le patient sans pathologie cardiaque sous-jacente, le lanréotide peut entraîner une diminution du rythme cardiaque, sans atteindre nécessairement le seuil de bradycardie. En cas de problèmes cardiaques préexistants, une bradycardie sinusale peut survenir. Chez les patients souffrant de bradycardie, il convient d'être prudent lors de l'initiation du traitement par lanréotide (cf Interactions).
- L'apparition d'une élévation franche et durable de la stéatorrhée justifie la prescription complémentaire d'extraits pancréatiques.

DC INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Ciclosporine (voie orale) : baisse des concentrations sanguines de ciclosporine (diminution de son absorption intestinale). Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement.
- Insuline, glitazones, répaglinide et sulfamides hypoglycémiants :
  Risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie : diminution des besoins en traitement antidiabétique, par diminution ou augmentation de la sécrétion de glucagon endogène.
  Renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par lanréotide.
- L'administration concomitante de médicaments induisant une bradycardie (ex : bêtabloquants) peut avoir un effet additif sur la légère diminution du rythme cardiaque associée au lanréotide. Un ajustement posologique de ces médicaments peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Selon des données limitées de la littérature, les analogues de la somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique des produits métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à la suppression de l'hormone de croissance. Cet effet ne pouvant être exclu avec le lanréotide, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine) doivent être utilisés avec prudence.

Autres informations :

Les interactions avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont peu probables compte tenu de la liaison modeste du lanréotide aux protéines plasmatiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène lié au lanréotide au cours de l'organogenèse.

Il existe un nombre très limité de grossesses exposées au lanréotide. En conséquence, le lanréotide ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de stricte nécessité.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du lanréotide dans le lait maternel.

Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose en cas d'administration du lanréotide au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Une diminution de la fertilité a été observée chez la rate en raison de l'inhibition de la sécrétion de GH, à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme en thérapeutique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien qu'aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ait été établi, des vertiges ont été rapportés avec Somatuline LP. En cas de survenue de tels effets, le patient doit s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques lors du traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques par le lanréotide sont listés par classe-organe selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100).

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par lanréotide sont les troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhée et douleurs abdominales, habituellement légères à modérées et transitoires), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et les réactions au site d'injection (douleur, nodule et induration).

Le profil de tolérance observé est similaire dans toutes les indications.

Classe de système d'organes	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	hypoglycémie, appétit diminué**, hyperglycémie, diabète
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	insomnie*
Affections du système nerveux	
Fréquent	sensations vertigineuses, céphalées, léthargie**
Affections cardiaques	
Fréquent	bradycardie sinusale*
Affections vasculaires	
Peu fréquent	bouffées de chaleur*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, selles molles*, douleurs abdominales
Fréquent	nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale, inconfort abdominal, dyspepsie, stéatorrhée**
Peu fréquent	décoloration des selles*
Expérience postcommercialisation (fréquence inconnue)	pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	lithiase biliaire
Fréquent	dilatation biliaire*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	douleurs musculosquelettiques**, myalgie**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	alopécie, hypotrichose*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, induration, nodule, prurit)
Investigations	
Fréquent	élévation des ALAT*, anomalies des ASAT et des ALAT*, élévation de la bilirubinémie*, élévation de la glycémie*, élévation de l'hémoglobine glycosylée*, perte de poids, enzymes pancréatiques diminuées**
Peu fréquent	élévation des ASAT*, élévation des phosphatases alcalines*, anomalies de la bilirubinémie*, diminution de la natrémie*
Affections du système immunitaire	
Expérience postcommercialisation (fréquence inconnue)	réactions allergiques (incluant angio-œdème, anaphylaxie, hypersensibilité)

* Sur la base d'un ensemble d'études effectuées dans l'acromégalie.

** Sur la base d'un ensemble d'études effectuées dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihormones de croissance (code ATC : H01CB03).

Le lanréotide est un octapeptide analogue de la somatostatine naturelle. Comme la somatostatine, le lanréotide est un inhibiteur de différentes fonctions endocrines, neuroendocrines, exocrines et paracrines. Il présente une forte affinité pour les récepteurs à la somatostatine humaine (SSTR) 2 et 5, et une affinité faible sur les SSTR 1, 3 et 4. L'inhibition de l'hormone de croissance s'expliquerait principalement par cette activité au niveau des récepteurs SSTR 2 et 5. Le lanréotide est plus actif que la somatostatine naturelle et présente une durée d'action plus longue.

Sa sélectivité marquée vis-à-vis de la sécrétion de l'hormone de croissance par rapport à celle de l'insuline en fait un produit adapté au traitement de l'acromégalie.

Comme la somatostatine, le lanréotide a une action antisécrétoire exocrine générale. Il inhibe la sécrétion basale de motiline, de peptide inhibiteur gastrique et de polypeptide pancréatique, mais n'a pas d'action significative sur la sécrétion à jeun de sécrétine ou de gastrine. En outre, il diminue le taux plasmatique de chromogranine A et le taux urinaire de 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique) chez les patients présentant une TNE gastro-entéro-pancréatique associée à des taux élevés de ces marqueurs tumoraux. Le lanréotide inhibe l'augmentation du débit sanguin de l'artère mésentérique supérieure et de la veine porte en post-prandial. Le lanréotide diminue significativement la sécrétion hydro-électrolytique jéjunale (eau, sodium, potassium, chlorures) stimulée par la prostaglandine E1. Le lanréotide diminue les taux de prolactine chez les patients acromégales traités au long cours.

Au cours d'une étude en ouvert, le lanréotide LP 120 mg a été administré tous les 28 jours pendant 48 semaines chez 90 patients acromégales présentant un macroadénome hypophysaire et non traités préalablement.

A la semaine 48, 63 % des patients ont montré une réduction cliniquement pertinente du volume tumoral ⩾ 20 % (critère principal d'efficacité), bien que cette réduction ne soit pas statistiquement significative (IC 95 % : 52 %-73 %).
Le pourcentage moyen de réduction du volume tumoral était de 26,8 %. La concentration de GH était inférieure à 2,5 µg /l chez 77,8 % des patients et la concentration d'IGF-1 était normalisée chez 50 % des patients. Quarante-trois pour cent des patients ont présenté à la fois une concentration d'IGF-1 normalisée et une concentration de GH-inférieure à 2,5 µg/l.
Des patients ont rapporté une amélioration des symptômes d'acromégalie tels que fatigue (56,5 %), transpiration excessive (66,1 %), arthralgies (59,7 %), gonflement des tissus mous (66,1 %) et céphalées (38,7 %).
Une réduction du volume tumoral et des concentrations de GH et d'IGF-1 a été mise en évidence dès la douzième semaine de traitement et s'est maintenue pendant 48 semaines.
Les patients qui devaient subir une intervention chirurgicale ou une radiothérapie hypophysaire au cours de la période étaient exclus de l'étude.
L'action inhibitrice du lanréotide sur la sécrétion exocrine intestinale, les hormones digestives et les mécanismes de prolifération cellulaire est particulièrement intéressante pour son application au traitement symptomatique des tumeurs endocrines digestives, notamment carcinoïdes.
Une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée fixe de 96 semaines a été menée dans le but d'évaluer l'effet antiprolifératif du lanréotide chez des patients présentant une TNE gastro-entéro-pancréatique.
Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 entre le groupe lanréotide LP 120 mg tous les 28 jours (n = 101) et le groupe placebo (n = 103). La randomisation était stratifiée en fonction des traitements reçus avant l'entrée dans l'étude et de la présence/absence de progression à l'état initial, évaluée selon les critères RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) au cours d'une phase de sélection d'une durée de 3 à 6 mois.
Les patients présentaient une tumeur inopérable, métastatique et/ou localement avancée, confirmée au plan histologique comme étant bien ou moyennement différenciée, avec une localisation primitive au niveau du pancréas (44,6 % des patients), de l'intestin moyen (35,8 %), de l'intestin postérieur (6,9 %) ou d'origine autre ou inconnue (12,7 %).
69 % des patients présentaient une TNE gastro-entéro-pancréatique de grade G1, définie soit par un index de prolifération Ki67 ⩽ 2 % (50,5 % de la population totale), soit par un index mitotique < 2 mitoses/10 HPF (18,5 % de la population totale). 30 % des patients présentaient une TNE gastro-entéro-pancréatique se situant dans la fourchette basse du grade G2 (2 % < Ki67 ⩽ 10 %). Le grade n'était pas connu chez 1 % des patients. Les patients présentant une TNE gastro-entéro-pancréatique de grade G2 avec index de prolifération plus élevé (10 %< Ki67 ⩽ 20 %) ou présentant un carcinome neuroendocrine de grade G3 (Ki67 > 20 %) étaient exclus de l'étude.
Globalement, la charge tumorale hépatique était ⩽ 10 %, comprise entre 10 et 25 % et > 25 % chez respectivement 52,5 %, 14,5 % et 33 % des patients.
Le critère principal était la survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre soit la progression de la maladie selon les critères RECIST 1.0, soit le décès, au cours des 96 semaines suivant la première administration du traitement. L'analyse de la SSP était basée sur l'évaluation radiologique de la progression tumorale, effectuée de façon centralisée et indépendante.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude de phase III

Médiane de survie sans progression (semaines)		Hazard Ratio (IC 95 %)	Réduction du risque de progression ou de décès	p
Lanréotide LP (n = 101)	Placebo (n = 103)			
> 96 semaines	72,00 semaines (IC 95 % : 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53 %	0,0002

Figure 1 : Survie sans progression : courbes de Kaplan-Meier

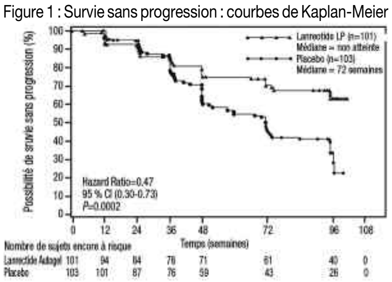

L'effet bénéfique du lanréotide LP sur la réduction du risque de progression ou de décès était cohérent, quel que soit le site primitif de la tumeur, la charge hépatique tumorale, la chimiothérapie antérieure, le Ki67 à l'état initial, le grade tumoral ou les autres caractéristiques pré-spécifiées (voir Figure 2).
Le bénéfice clinique du traitement par lanréotide LP a été observé chez les patients présentant une tumeur ayant pour origine le pancréas, l'intestin moyen ou une origine autre/inconnue, ainsi que dans la population totale de l'étude. Compte tenu du nombre limité de patients présentant une tumeur originaire de l'intestin postérieur (14/204), l'interprétation des résultats est difficile dans ce sous-groupe. Les données disponibles suggèrent une absence de bénéfice du lanréotide chez ces patients.

Figure 2 : Analyse des cofacteurs de la SSP par le modèle de Cox à risques proportionnels

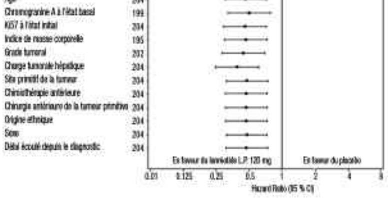

Note : Tous les Hazard ratios expriment le risque relatif pour le lanréotide LP versus placebo. Les résultats des cofacteurs sont issus de modèles de Cox à risques proportionnels avec les facteurs traitement, progression à l'état initial, traitement antérieur à l'inclusion dans l'étude et le facteur identifié sur l'axe vertical.
Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude, 45,6 % des patients (47/103) sont passés du placebo au traitement par le lanréotide LP.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec le lanréotide LP dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, pour l'acromégalie et le gigantisme d'origine pituitaire (voir les informations concernant l'usage pédiatrique en rubrique Posologie/Mode d'administration). L'Agence européenne des médicaments a inscrit les TNE gastro-entéro-pancréatiques (à l'exception des neuroblastomes, des neurogangliobastomes et des phéochromocytomes) sur la liste des exemptions de classe.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques intrinsèques du lanréotide après administration intraveineuse chez le volontaire sain montrent que sa distribution extravasculaire est limitée, avec un volume de distribution à l'équilibre de 16,1 l. Sa clairance totale est de 23,7 l/h, sa demi-vie terminale de 1,14 heure et son temps de résidence moyen de 0,68 heure.
Au cours des études d'élimination, moins de 5 % du lanréotide était excrété par voie urinaire et moins de 0,5 % était retrouvé sous forme inchangée dans les fèces, indiquant une excrétion biliaire.
Chez le volontaire sain, après injection sous-cutanée profonde de Somatuline LP 60 mg, 90 mg et 120 mg, les concentrations sériques de lanréotide augmentent pour atteindre un pic de concentration (C_{max}) de 4,25, 8,39 et 6,79 ng/ml. La Cmax est atteinte le jour de l'administration en 8, 12 et 7 heures (valeurs médianes). Les concentrations diminuent ensuite lentement en suivant une cinétique de premier ordre, avec une demi-vie terminale d'élimination de respectivement 23,3, 27,4 et 30,1 jours. Quatre semaines après l'administration, les concentrations sériques moyennes de lanréotide sont respectivement de 0,9, 1,11 et 1,69 ng/ml. La biodisponibilité absolue est de 73,4, 69,0 et 78,4 %.
Chez le patient acromégale, après injection sous-cutanée profonde de Somatuline LP 60 mg, 90 mg et 120 mg, les concentrations sériques de lanréotide augmentent pour atteindre un pic de concentration (C_{max}) de 1,6, 3,5 et 3,1 ng/ml. La Cmax est atteinte le jour de l'administration en 6, 6 et 24 heures. Les concentrations diminuent ensuite lentement en suivant une cinétique de premier ordre. Quatre semaines après l'administration, les concentrations sériques moyennes de lanréotide sont respectivement de 0,7, 1,0 et 1,4 ng/ml.
Les concentrations sériques de lanréotide à l'équilibre sont obtenues en moyenne après 4 injections pratiquées toutes les 4 semaines. Après administration répétée toutes les 4 semaines de Somatuline LP 60 mg, 90 mg et 120 mg, la Cmax à l'équilibre est respectivement de 3,8, 5,7 et 7,7 ng/ml et la Cmin est respectivement de 1,8, 2,5 et 3,8 ng/ml. L'index de fluctuation pic-nadir est modéré, allant de 81 à 108 %.
Après injection sous-cutanée profonde de Somatuline LP 60 mg, 90 mg et 120 mg chez le patient acromégale, un profil pharmacocinétique de libération linéaire a été observé.
Les concentrations sériques minimales de lanréotide obtenues après trois injections sous-cutanées profondes de Somatuline LP 60 mg, 90 mg ou 120 mg administrées tous les 28 jours sont identiques à celles obtenues à l'état d'équilibre chez des patients acromégales précédemment traités tous les 14, 10 ou 7 jours respectivement par Somatuline LP 30 mg, par voie intramusculaire.
Une libération initiale rapide a été observée, avec une Cmax moyenne de 7,49 ± 7,58 ng/ml, atteinte au cours du 1[er] jour suivant une injection unique, lors d'une analyse pharmacocinétique portant sur une population de 290 patients souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique recevant du lanréotide LP 120 mg. Les concentrations à l'équilibre ont été atteintes après 5 injections de lanréotide LP 120 mg tous les 28 jours ; elles ont été maintenues jusqu'à la dernière mesure (jusqu'à 96 semaines suivant la 1[ère] injection). A l'équilibre, la Cmax moyenne était de 13,9 ± 7,44 ng/ml et la concentration sérique moyenne la plus basse était de 6,56 ± 1,99 ng/ml. La demi-vie terminale apparente moyenne était de 49,8 ± 28,0 jours.

Insuffisance hépatique/rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère, on observe une réduction de moitié environ de la clairance sérique totale du lanréotide, avec pour conséquence une augmentation de la demi-vie et l'ASC. En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, on observe une diminution de la clairance de 30 %. Le volume de distribution et le temps de résidence moyen augmentent, quel que soit le degré d'insuffisance hépatique.
Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la fourchette des concentrations bien tolérées chez le volontaire sain.
Aucun effet sur la clairance du lanréotide n'a été observé au cours d'une analyse pharmacocinétique conduite sur une population de 165 patients atteints d'une insuffisance rénale légère et modérée (respectivement 106 et 59) et souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique traités par le lanréotide LP. Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique n'ont pas été étudiés. Aucun patient souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique présentant une insuffisance hépatique (selon le score de ChildPugh) n'a été étudié.

Sujets âgés :
Une augmentation de la demi-vie et du temps de résidence moyen est observée chez le sujet âgé comparativement aux sujets sains jeunes. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez le sujet âgé, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la fourchette des concentrations bien tolérées chez le volontaire sain.
Aucun effet de l'âge sur la clairance et le volume de distribution du lanréotide n'a été observé, lors d'une analyse pharmacocinétique de population conduite chez 122 patients âgés de 65 à 85 ans souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études de cancérogenèse chez le rat et la souris, aucune modification néoplasique systémique n'a été observée à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme en thérapeutique. Une augmentation de l'incidence des tumeurs sous-cutanées a été observée au site d'injection, probablement en raison de la plus grande fréquence d'administration chez l'animal (quotidienne) que chez l'homme (administration mensuelle) et n'est donc pas pertinente en clinique.
Au cours des tests standard *in vitro* et *in vivo*, le lanréotide n'a pas montré de potentiel génotoxique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.
Après ouverture de l'emballage laminé protecteur : Le produit doit être administré immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution injectable contenue dans la seringue préremplie de Somatuline LP 60, 90 et 120 mg, solution injectable à libération prolongée est une solution sursaturée de lanréotide prête à l'emploi, formant un autogel d'aspect blanchâtre et translucide.
A usage immédiat et unique après ouverture.
Le produit doit être injecté conformément aux instructions données dans la notice.
Ne pas utiliser si l'emballage laminé est endommagé ou ouvert.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle.
AMM 3400935728722 (2001, RCP rév 03.07.17) 60 mg.
3400935728890 (2001, RCP rév 03.07.17) 90 mg.
3400935728951 (2001, RCP rév 03.07.17) 120 mg.
Prix : 1125,19 € (solution injectable à 60 mg).
1317,17 € (solution injectable à 90 mg).
1509,04 € (solution injectable à 120 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Dans l'indication « Traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 ⩽ 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur » : Non remboursable et non agréé Collect à la date du 06.10.17 (demandes à l'étude).

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

SOMATULINE ® LP 30 mg
lanréotide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (constituée de microsphères lyophilisées) *et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée :* Flacon de poudre et ampoule de solvant (2 ml) + 1 seringue et 2 aiguilles.

COMPOSITION

Poudre : *p dose minimale injectée*
Lanréotide (DCI) acétate
exprimé en lanréotide .... 30 mg *
Excipients : copolymères (lactide-glycolide et lactique-glycolique), mannitol, carmellose sodique, polysorbate 80.

Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables.
* Compte tenu des caractéristiques de la forme pharmaceutique, chaque flacon contient une quantité d'acétate de lanréotide correspondant à 40 mg de lanréotide.

DC INDICATIONS

- Traitement de l'acromégalie : lorsque les taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie ou lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ne peuvent pas être envisagées.
- Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes.
- Traitement des adénomes thyréotropes primitifs responsables d'une hyperthyroïdie : en préparation ou en complément de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, ou lorsque ces thérapeutiques ne sont pas appropriées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être adapté pour chaque patient, en milieu spécialisé.

POSOLOGIE :
Compte tenu du caractère variable de la sensibilité des tumeurs aux analogues de la somatostatine, il est recommandé de commencer le traitement par une injection test pour évaluer la qualité de la réponse (sécrétion de GH, symptômes en rapport avec la tumeur carcinoïde, sécrétions tumorales...). Une non-réponse à cette première injection doit remettre en cause l'intérêt du traitement.
- Acromégalie :
  Le rythme d'administration de la forme à libération prolongée peut être fixé initialement à 1 injection intramusculaire tous les 14 jours. En cas de réponse insuffisante, jugée sur les taux d'hormone de croissance et d'IGF-1 (mesurés avant l'injection suivante), ce rythme peut être porté à 1 injection tous les 10 jours.
- Tumeurs carcinoïdes :
  Le rythme d'administration de la forme à libération prolongée peut être fixé initialement à 1 injection intramusculaire tous les 14 jours. En cas de réponse insuffisante, jugée sur les symptômes cliniques (flushes, selles diarrhéiques), ce rythme peut être porté à 1 injection tous les 10 jours.
- Adénomes thyréotropes primitifs responsables d'une hyperthyroïdie :
  Le rythme d'administration de la forme à libération prolongée peut être fixé initialement à une injection intramusculaire tous les 14 jours. En cas de réponse insuffisante, jugée sur les taux d'hormones thyroïdiennes et la TSH, ce rythme peut être porté à 1 injection tous les 10 jours.

Insuffisance rénale et/ou hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie (cf Pharmacocinétique).
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Pédiatrie :
En l'absence de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation de Somatuline LP 30 mg n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent.

MODE D'ADMINISTRATION :
Somatuline LP 30 mg doit être administré par voie intramusculaire, dans le quadrant supero-externe de la fesse.
Les injections intramusculaires seront réalisées alternativement du côté droit et du côté gauche.
Pour les instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, son utilisation, sa manipulation et son élimination, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la somatostatine ou aux peptides apparentés, ainsi qu'à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le lanréotide peut diminuer la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs. Un contrôle régulier des patients peut donc être nécessaire. Il est conseillé, lors des traitements prolongés, de pratiquer auparavant, et tous les 6 mois, une échographie de la vésicule biliaire (cf Effets indésirables).
- Des études de pharmacologie animale et humaine ont montré que le lanréotide, comme la somatostatine et ses autres analogues, inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Ainsi, une hypoglycémie ou une hyperglycémie peuvent survenir chez les patients traités

par lanréotide. La glycémie doit être surveillée lors de l'initiation du traitement par lanréotide et lors de toute modification de posologie. Le traitement antidiabétique sera adapté en conséquence. Chez le diabétique insulinotraité, les doses d'insuline seront a priori réduites de 25 %, puis adaptées aux glycémies, qui devront être contrôlées attentivement chez ces patients dès l'instauration du traitement.

- Chez le patient acromégale traité par lanréotide, on a pu observer une légère diminution de la fonction thyroïdienne s'accompagnant rarement d'hypothyroïdie clinique. Un examen de la fonction thyroïdienne est recommandé selon la pertinence clinique.
- Chez l'acromégale et chez les patients présentant un adénome thyréotrope primitif, l'utilisation du lanréotide ne dispense pas de la surveillance du volume tumoral hypophysaire.
- Chez le patient sans pathologie cardiaque sous-jacente, le lanréotide peut entraîner une diminution du rythme cardiaque, sans atteindre nécessairement le seuil de bradycardie. En cas de problèmes cardiaques préexistants, une bradycardie sinusale peut survenir. Chez les patients souffrant de bradycardie, il convient d'être prudent lors de l'initiation du traitement par lanréotide (cf Interactions).
- L'apparition d'une élévation franche et durable de la stéatorrhée justifie la prescription complémentaire d'extraits pancréatiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine (voie orale) : baisse des concentrations sanguines de ciclosporine (diminution de son absorption intestinale). Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement.
- Insuline, glitazones, répaglinide et sulfamides hypoglycémiants : risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ; diminution des besoins en traitement antidiabétique par diminution ou augmentation de la sécrétion de glucagon endogène. Renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par lanréotide.
- L'administration concomitante de médicaments induisant une bradycardie (ex : bêtabloquants) peut avoir un effet additif sur la légère diminution du rythme cardiaque associée au lanréotide. Un ajustement posologique de ces médicaments peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Selon des données limitées de la littérature, les analogues de la somatostatine peuvent diminuer la clairance métabolique des produits métabolisés par le système enzymatique cytochrome P450, ce qui pourrait être lié à la suppression de l'hormone de croissance. Cet effet ne pouvant être exclu avec le lanréotide, les médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 et possédant un faible index thérapeutique (ex : quinidine) doivent être utilisés avec prudence.

Autres informations :

Les interactions avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont peu probables compte tenu de la liaison modeste du lanréotide aux protéines plasmatiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène lié au lanréotide au cours de l'organogenèse.

Il existe un nombre très limité de grossesses exposées au lanréotide. En conséquence, le lanréotide ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de stricte nécessité.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du lanréotide dans le lait maternel.

Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose en cas d'administration du lanréotide au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Une diminution de la fertilité a été observée chez la rate en raison de l'inhibition de la sécrétion de GH, à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme en thérapeutique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Bien qu'aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ait été établi, des vertiges ont été rapportés avec Somatuline LP 30 mg. En cas de survenue de tels effets, le patient doit s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques lors du traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques par le lanréotide sont listés par classe-organe selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100).

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par lanréotide sont les troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhée et douleurs abdominales, habituellement légères à modérées et transitoires), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et les réactions au site d'injection (douleur, nodule et induration).

Le profil de tolérance observé dans les autres indications est similaire.

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie, appétit diminué**, hyperglycémie, diabète
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées, léthargie**
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie sinusale*
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, selles molles*, douleurs abdominales
Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale, inconfort abdominal, dyspepsie, stéatorrhée**
Peu fréquent	Décoloration des selles*
Expérience post-commercialisation (fréquence inconnue)	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Lithiase biliaire
Fréquent	Dilatation biliaire*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Douleurs musculo-squelettiques**, myalgie**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, hypotrichose*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, induration, nodule, prurit)
Investigations	
Fréquent	Élévation des ALAT*, anomalies des ASAT et des ALAT*, élévation de la bilirubinémie*, élévation de la glycémie*, élévation de l'hémoglobine glycosylée*, perte de poids, enzymes pancréatiques diminuées**
Peu fréquent	Élévation des ASAT*, élévation des phosphatases alcalines*, anomalies de la bilirubinémie*, diminution de la natrémie*
Affections du système immunitaire	
Expérience post-commercialisation (fréquence inconnue)	Réactions allergiques (incluant angio-œdème, anaphylaxie, hypersensibilité)

* Sur la base d'un ensemble d'études effectuées dans l'acromégalie.

** Sur la base d'un ensemble d'études effectuées dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihormones de croissance (code ATC : H01CB03).

Le lanréotide est un octapeptide, analogue de la somatostatine naturelle. Comme la somatostatine, le lanréotide est un inhibiteur de différentes fonctions endocrines, neuro-endocrines, exocrines et paracrines. Il présente une forte affinité pour les récepteurs à la somatostatine humaine (SSTR) 2 et 5 et une affinité faible pour les SSTR 1, 3 et 4. L'inhibition de l'hormone de croissance s'expliquerait principalement par cette activité au niveau des récepteurs SSTR 2 et 5.

Sa sélectivité marquée vis-à-vis de la sécrétion de l'hormone de croissance par rapport à celle de l'insuline en fait un produit adapté au traitement de l'acromégalie. En inhibant la synthèse de l'hormone thyréotrope (TSH), le lanréotide permet également de normaliser la fonction thyroïdienne chez des patients porteurs d'adénomes thyréotropes sécrétants.

L'action inhibitrice du lanréotide sur la sécrétion exocrine intestinale, les hormones digestives et les mécanismes de prolifération cellulaire est particulièrement intéressante pour son application au traitement symptomatique des tumeurs endocrines digestives, notamment carcinoïdes.

Comme la somatostatine, le lanréotide a une action anti-sécrétoire exocrine générale. Il inhibe la sécrétion basale de motiline, de peptide inhibiteur gastrique et de polypeptide pancréatique, mais n'a pas d'action significative sur la sécrétion à jeun de sécrétine ou de gastrine. Le lanréotide inhibe l'augmentation du débit sanguin de l'artère mésentérique supérieure et de la veine porte en postprandial.

Le lanréotide diminue significativement la sécrétion hydroélectrolytique jéjunale (eau, sodium, potassium, chlorures) stimulée par la prostaglandine E1. Le lanréotide diminue les taux de prolactine chez les patients acromégales traités au long cours.

Le lanréotide est nettement plus actif que la somatostatine naturelle et présente une durée d'action beaucoup plus longue.

Une étude randomisée contre placebo a étudié les effets du lanréotide LP 30 mg administré en complément des traitements en cours (comprenant corticoïdes IV, inhibiteurs de la pompe à protons, antispasmodiques, antiémétiques et analgésiques), tous les 10 jours chez 80 patients présentant une occlusion intestinale haute d'origine maligne due à une carcinose péritonéale confirmée. Les patients étaient traités dans un contexte de soins palliatifs, présentaient au moins 2 épisodes de vomissement par jour ou étaient porteurs d'une sonde nasogastrique et étaient considérés inopérables à la suite d'un avis chirurgical récent. Les patients présentant une occlusion intestinale susceptible d'être d'origine non maligne étaient exclus de l'étude.

L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients répondeurs 7 jours après injection unique de lanréotide LP 30 mg *versus* placebo. La réponse au traitement était définie par une fréquence des épisodes de vomissements ⩽ 1 par jour pendant au moins 3 jours consécutifs ou une absence de récurrence des vomissements pendant au moins 3 jours consécutifs pour les sujets chez lesquels la sonde nasogastrique avait été retirée.

Dans la population en Intention de Traiter (ITT), le taux de répondeurs basé sur les fiches de suivi des patients évaluées au jour 7 a été plus élevé dans le groupe lanréotide que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative (41,9 % [18/43] *versus* 29,7 % [11/37], odds ratio = 1,75 [IC 95 % : 0,68, 4,49, p = 0,24]).

Dans la population Per Protocole (PP), le taux de répondeurs basé sur les fiches de suivi des patients était significativement plus élevé dans le groupe lanréotide que dans le groupe placebo (respectivement 57,7 % [15/26] et 30,4 % [7/23], [OR = 3,60, IC 95 % 1,03, 12,62, p = 0,045]).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques intrinsèques du lanréotide après administration intraveineuse chez le volontaire sain montrent que sa distribution extravasculaire est limitée, avec un volume de distribution à l'équilibre de 16,1 l. Sa clairance totale est de 23,7 l/h, sa demi-vie terminale de 1,14 heures et son temps de résidence moyen de 0,68 heures.

Au cours des études d'élimination, moins de 5 % du lanréotide était excrété par voie urinaire et moins de 0,5 % était retrouvé sous forme inchangée dans les fèces, indiquant une excrétion biliaire.

La cinétique plasmatique d'une dose unique de lanréotide à partir de Somatuline LP 30 mg, administré par voie intramusculaire chez le volontaire sain est caractérisée par une première phase de libération rapide, correspondant au relargage du peptide lié à la surface des microsphères, puis par une seconde phase de libération, suivie d'une décroissance très lente induite par la libération prolongée du principe actif capturé à l'intérieur des microparticules.

Après un premier pic sérique de 8,5 ng/ml ± 4,7 survenant 1 à 2 heures après administration, les taux sériques diminuent pendant 1 à 3 jours puis augmentent du jour 3 à 5 jusqu'au jour 14-21, marquant un pseudo-plateau, avec des taux sériques se situant majoritairement autour de 1 ng/ml au cours de cette période.

La libération prolongée se traduit par un temps de résidence moyen de 15,0 jours ± 1,6 et une demi-vie de 5,0 jours ± 2,3.

Le profil pharmacocinétique observé chez le patient acromégale après administration d'une dose unique de Somatuline LP 30 mg est comparable à celui observé chez le volontaire sain.

Le profil pharmacocinétique a été également étudié après administrations répétées chez les patients acromégales. L'état d'équilibre est atteint après la 4e administration consécutive, avec un pic de 10,9 ng/ml ± 4,4 observé environ 2 heures après administration, puis un pseudo-plateau suivi d'une cinétique de premier ordre. Les concentrations sériques minimum et moyenne à l'état d'équilibre sont respectivement de 2,2 ng/ml ± 0,7 et 2,8 ng/ml ± 0,8. Aucune accumulation significative n'est observée (Rac = 2,2).

Insuffisance hépatique/rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère, on observe une réduction de moitié environ de la clairance sérique totale du lanréotide, avec pour conséquence une augmentation de la demi-vie et de l'ASC. En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, on observe une diminution de la clairance de 30 %. Le volume de distribution et le temps de résidence moyen augmentent quel que soit le degré d'insuffisance hépatique.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la fourchette des concentrations bien tolérées chez le volontaire sain.

Sujet âgé :

Une augmentation de la demi-vie et du temps de résidence moyen est observée chez le sujet âgé comparativement aux sujets sains jeunes. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez le sujet âgé, dans la mesure où les concentrations sériques de lanréotide attendues chez ces patients restent dans la fourchette des concentrations bien tolérées chez le volontaire sain.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

- Au cours des études de cancérogenèse chez le rat et la souris, aucune modification néoplasique systémique n'a été observée à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme en thérapeutique. Une augmentation de l'incidence des tumeurs sous-cutanées a été observée au site d'injection, probablement en raison de la plus grande fréquence d'administration chez l'animal (quotidienne) que chez l'homme (administration mensuelle) et n'est donc pas pertinente en clinique.
- Au cours des tests standard *in vitro* et *in vivo*, le lanréotide n'a pas montré de potentiel génotoxique.
- La résorption des microsphères est complète en 45-60 jours.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les microsphères doivent être mises en suspension extemporanément en utilisant exclusivement la solution fournie dans le conditionnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La mise en suspension de la poudre dans le solvant spécifique doit être effectuée immédiatement avant l'injection, en agitant le flacon, doucement, 20 à 30 fois jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène ayant un aspect laiteux.

Celle-ci ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM 3400933735234 (1994, RCP rév 01.08.16).

Prix : 657,20 € (nécessaire pour une injection).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

SOMAVERT®

pegvisomant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à légèrement blanche) *et solvant pour solution injectable (SC) à 10 mg, et à 15 mg :* Flacons de poudre (verre flint de type I) munis d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl) + 1 ml de solvant dans une seringue préremplie (verre borosilicate de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) et d'un protège-embout (caoutchouc bromobutyle). Boîtes de 30 flacons avec seringues préremplies et aiguilles de sécurité.

La couleur du capuchon de protection en plastique est spécifique au dosage du produit.

Poudre (blanche à légèrement blanche) *et solvant pour solution injectable (SC) à 20 mg :* Flacons de poudre (verre flint de type I) munis d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl) + 1 ml de solvant dans une seringue préremplie (verre borosilicate de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) et d'un protège-embout (caoutchouc bromobutyle). Boîtes de 1 ou de 30 flacons avec seringues préremplies et aiguilles de sécurité.

La couleur du capuchon de protection en plastique est spécifique au dosage du produit.

COMPOSITION	*p ml**
Pegvisomant** (DCI)	10 mg
ou	15 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : glycine, mannitol (E421), phosphate disodique anhydre, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté.

Excipient à effet notoire : sodium (0,4 mg/flacon de poudre à 10 mg, 15 mg ou 20 mg).

Solvant : eau pour préparations injectables.

* De solution reconstituée.

** Produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Traitement de l'acromégalie chez des patients adultes qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'acromégalie.

POSOLOGIE :

Une dose de charge de 80 mg de pegvisomant devra être administrée par voie sous-cutanée sous contrôle médical. Ensuite, Somavert 10 mg reconstitué dans 1 mL de solvant devra être administré une fois par jour par voie sous-cutanée.

L'ajustement de dose devra être basé sur les taux sériques d'IGF-I. Les concentrations sériques d'IGF-I doivent être mesurées toutes les quatre à six semaines, et une adaptation appropriée des doses doit être faite par paliers de 5 mg/jour de façon à maintenir la concentration d'IGF-I sérique dans la fourchette normale correspondant à l'âge du patient et à maintenir une réponse thérapeutique optimale.

La dose maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

Pour les différents schémas posologiques, les dosages suivants sont disponibles : Somavert 10 mg, Somavert 15 mg, Somavert 20 mg.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Somavert chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées :

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale ou hépatique :

La tolérance et l'efficacité de Somavert chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le pegvisomant doit être administré par injection sous-cutanée.

Le site d'injection doit être alterné quotidiennement afin de prévenir la survenue de lipohypertrophie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tumeurs sécrétant de l'hormone de croissance :

Les tumeurs pituitaires sécrétant de l'hormone de croissance peuvent parfois se développer, entraînant des complications graves (par exemple, altérations du champ visuel). Le traitement par pegvisomant ne réduit pas la taille de la tumeur. Tous les patients ayant ce type de tumeur doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin d'éviter toute augmentation de la taille de celle-ci lors du traitement.

Surveillance des concentrations d'IGF-1 sériques :

Le pegvisomant est un antagoniste puissant de l'hormone de croissance. L'administration de ce médicament peut entraîner un tableau de déficit en hormone de croissance, malgré la présence de taux sériques élevés d'hormone de croissance. Les concentrations d'IGF-I sériques doivent être surveillées et maintenues dans la fourchette normale correspondant à l'âge du patient en adaptant la dose de pegvisomant.

Augmentations des concentrations d'ALAT ou d'ASAT :

Les concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) doivent être surveillées à des intervalles de quatre à six semaines pendant les six premiers mois de traitement par pegvisomant, ou à tout moment chez les patients présentant des symptômes d'hépatite. En cas d'augmentation des concentrations d'ALAT et d'ASAT ou en cas d'antécédents de traitement par tout analogue de la somatostatine, il faudra éliminer une pathologie obstructive des voies biliaires. L'administration du pegvisomant devra être arrêtée si les signes de maladie du foie persistent.

Hypoglycémie :

L'étude conduite avec le pegvisomant chez les patients diabétiques traités par insuline ou par hypoglycémiants oraux a révélé un risque d'hypoglycémie dans cette population. En conséquence, chez les patients acromégales et diabétiques, une réduction des doses d'insuline ou d'hypoglycémiants oraux pourra être nécessaire (cf Interactions).

Augmentation de la fertilité :

Les bénéfices thérapeutiques d'une réduction de la concentration d'IGF-I, conduisant à une amélioration des conditions cliniques des patients, peuvent potentiellement accroître la fertilité des patientes. Les patientes doivent être conseillées pour qu'elles utilisent des moyens de contraception adéquats si nécessaire. Le pegvisomant n'est pas recommandé pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. La poursuite du traitement avec les analogues de la somatostatine devra être évaluée. L'utilisation de ce médicament en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'acromégalie n'a pas été étudiée de façon approfondie.

Il est possible que les patients recevant de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux nécessitent une réduction des doses de ces substances actives en raison de l'effet du pegvisomant sur la sensibilité à l'insuline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une analogie structurelle importante du pegvisomant avec l'hormone de croissance est à l'origine de réactions croisées avec les dosages d'hormone de croissance disponibles sur le marché. Les concentrations sériques thérapeutiques efficaces de ce médicament étant généralement 100 à 1000 fois supérieures à celles de l'hormone de croissance naturelle observées en cas d'acromégalie, les mesures de concentrations sériques d'hormone de croissance avec les dosages disponibles sur le marché seront faussées. La surveillance ou l'adaptation d'un traitement par pegvisomant ne devra donc pas s'appuyer sur les concentrations sériques d'hormone de croissance déterminées avec ces dosages.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de pegvisomant chez la femme enceinte.

Les études réalisées chez l'animal ne sont pas suffisantes au regard des effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

Somavert ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

L'excrétion du pegvisomant dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Les données cliniques sont trop limitées (un cas rapporté) pour conclure à l'excrétion de pegvisomant dans le lait maternel humain. Par conséquent, le pegvisomant ne devra pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. Toutefois, l'allaitement peut être continué si ce médicament est arrêté : cette décision devra prendre en compte le bénéfice du traitement par pegvisomant pour la mère et le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible pour le pegvisomant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance du produit :

La liste ci-dessous contient des effets indésirables observés lors des essais cliniques avec Somavert.

Au cours des études cliniques, chez les patients traités par pegvisomant (n = 550), la plupart des effets indésirables était d'une intensité légère à modérée, d'une durée limitée et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez au moins 10 % des patients acromégales traités par pegvisomant, ont été les suivants : céphalées 25 %, arthralgie 16 % et diarrhée 13 %.

Liste des effets indésirables :

La liste ci-dessous regroupe les effets indésirables observés au cours des études cliniques ou rapportés spontanément, classés par système d'organes et par fréquence.

Les effets secondaires sont listés selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, diathèse hémorragique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité[b]
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique[b], réaction anaphylactoïde[b]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypoglycémie, prise de poids
Peu fréquent	Hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Perturbations des rêves
Peu fréquent	Crise de panique, perte de la mémoire immédiate, apathie, confusion, troubles du sommeil, augmentation de la libido
Fréquence indéterminée	Colère
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Somnolence, tremblements, étourdissement, hypoesthésie
Peu fréquent	Narcolepsie, migraine, dysgueusie
Affections oculaires	
Fréquent	Douleur oculaire
Peu fréquent	Fatigue oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Syndrome de Ménière
Affections cardiaques	
Fréquent	Œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Laryngospasme[b]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, constipation, nausées, météorisme abdominal, dyspepsie, flatulence
Peu fréquent	Hémorroïdes, sialorrhée, bouche sèche, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Tests fonctionnels hépatiques anormaux (par exemple : élévation des transaminases) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose, contusion, prurit[b], rash[b]
Peu fréquent	Œdème facial, peau sèche, tendance accrue à l'ecchymose, sueurs nocturnes, érythème[b], urticaire[b]
Fréquence indéterminée	Angiœdème[b]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie
Peu fréquent	Protéinurie, polyurie, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au niveau du site d'injection (incluant une hypersensibilité au niveau du site d'injection), ecchymose ou hémorragie au niveau du site d'injection, hypertrophie au niveau du site d'injection (par exemple une lipohypertrophie)[a], syndrome pseudogrippal, fatigue, asthénie, fièvre
Peu fréquent	Sensations anormales, trouble de la cicatrisation, faim

a) Voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés.

b) Effets indésirables liés à une réaction d'hypersensibilité.

Description des effets indésirables sélectionnés :

La plupart des réactions au niveau du site d'injection, caractérisées par des érythèmes et une douleur localisés, se résolvent spontanément avec un traitement symptomatique local, sans arrêt du traitement par pegvisomant. La survenue d'une hypertrophie au niveau du site d'injection, incluant une lipohypertrophie, a été observée.

Le développement d'anticorps isolés anti-hormone de croissance à une faible concentration a été observé chez 16,9 % des patients traités par pegvisomant. La signification clinique de ces anticorps est inconnue.

Des réactions d'hypersensibilité systémique incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, des laryngospasmes, des angiœdèmes, des réactions cutanées généralisées (rash, érythème, prurit, urticaire) ont été rapportées lors d'utilisations après la commercialisation. Certains patients ont dû être hospitalisés. Ces symptômes ne sont pas réapparus chez les patients pour lesquels le produit a été de nouveau administré.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience d'un surdosage avec le pegvisomant est limitée. Un seul cas de surdosage aigu a été rapporté pour lequel un patient, ayant reçu 80 mg/jour pendant 7 jours, a présenté un léger surcroît de fatigue et une sécheresse de la bouche. Dans la semaine suivant l'arrêt du traitement, on a noté les effets indésirables suivants : insomnie, surcroît de fatigue, œdème périphérique, tremblements et prise de poids. Deux semaines après arrêt du traitement, une leucocytose et une hémorragie modérée au niveau des sites d'injection et de ponction veineuse ont été observées, qui peuvent être considérées imputables au pegvisomant.

En cas de surdosage, l'administration de ce médicament doit être interrompue et ne doit pas être reprise avant que les taux d'IGF-I ne soient revenus dans la fourchette normale ou au-dessus de celle-ci.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres hormones de l'anté-hypophyse et analogues (code ATC : H01AX01).

Mécanisme d'action :

Le pegvisomant est un analogue de l'hormone de croissance humaine modifié par génie génétique pour être un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance.

Le pegvisomant se lie aux récepteurs membranaires de l'hormone de croissance où il bloque la liaison de l'hormone de croissance et interfère par conséquent avec la transduction intracellulaire des signaux de l'hormone de croissance.

Le pegvisomant est hautement sélectif pour le récepteur de l'hormone de croissance et n'interagit pas avec les récepteurs d'autres cytokines, dont la prolactine.

Effets pharmacodynamiques :

L'inhibition de l'action de l'hormone de croissance par le pegvisomant entraîne une baisse des concentrations sériques moyennes de l'IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I), ainsi que celles des autres protéines sériques stimulées par l'hormone de croissance telles que l'IGF-I libre, la sous-unité acide-labile de l'IGF-I (ALS) et l'IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3).

Efficacité et sécurité clinique :

Des patients acromégales (n = 112) ont été traités au cours d'une étude comparative pegvisomant *versus* placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle d'une durée de 12 semaines. Des réductions dose-dépendantes, statistiquement significatives des valeurs moyennes d'IGF-I (p < 0,0001), d'IGF-I libre (p < 0,05), d'IGFBP-3 (p < 0,05) et d'ALS (p < 0,05) ont été observées au cours de toutes les visites suivant l'inclusion dans les groupes traités par pegvisomant. La concentration d'IGF-I s'est normalisée à la fin de cette étude (semaine 12) chez 9,7 %, 38,5 %, 75 % et 82 % des sujets traités par placebo et par 10 mg/jour, 15 mg/jour ou 20 mg/jour de pegvisomant respectivement.

Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo (p < 0,05) ont été observées pour l'amélioration du score total des signes et symptômes.

Un groupe de 38 sujets acromégales a été suivi dans le cadre d'une étude en ouvert, à long terme, avec titration, pendant au moins 12 mois consécutifs de traitement quotidien par pegvisomant (moyenne = 55 semaines). Dans cette cohorte, la concentration moyenne d'IGF-I est passée de 917 ng/mL à 299 ng/mL, 92 % des patients ayant atteint une concentration d'IGF-I (ajustée en fonction de l'âge) normale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration sous-cutanée, l'absorption du pegvisomant est lente et prolongée ; les pics de concentration sérique ne sont généralement pas atteints avant 33-77 heures suivant l'administration. L'absorption moyenne d'une dose sous-cutanée est de 57 % par rapport à une dose intraveineuse.

Distribution :

Le volume apparent de distribution du pegvisomant est relativement faible (7 à 12 L).

Biotransformation :

Le métabolisme du pegvisomant n'a pas été étudié.

Élimination :

La clairance systémique totale moyenne du pegvisomant après administration répétée est estimée à 28 mL/h pour des doses sous-cutanées de 10 à 20 mg/jour. La clairance rénale du pegvisomant est négligeable et participe pour moins de 1 % à la clairance totale. Le pegvisomant s'élimine lentement du sérum, avec une demi-vie moyenne variant en général de 74 à 172 heures après administration unique ou répétée.

Linéarité/non-linéarité :

Après une seule injection sous cutanée de pegvisomant, on n'observe pas de linéarité avec des doses croissantes de 10, 15 ou 20 mg. Une cinétique proche de la linéarité, à l'état d'équilibre, est observée dans les études de pharmacocinétique. Les données provenant de 2 études à long terme, sur 145 patients ayant reçu des doses journalières de 10, 15 ou 20 mg montrent que les concentrations sériques moyennes de pegvisomant (± DS) sont approximativement de 8800 ± 6300, 13 200 ± 8000 et 15 600 ± 10 300 ng/mL, respectivement.

Les propriétés pharmacocinétiques du pegvisomant sont similaires chez les volontaires sains normaux et chez les patients acromégales. Toutefois, les sujets ayant une surcharge pondérale ont tendance à présenter une clairance totale du pegvisomant supérieure à celle des sujets plus légers, et peuvent par conséquent nécessiter des doses de pegvisomant plus importantes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée chez le rat et chez le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, du fait de la réponse pharmacologique marquée chez le singe, les expositions systémiques supérieures à celles atteintes chez les patients traités à doses thérapeutiques n'ont pas été étudiées. Excepté un test du segment II chez le lapin, aucune autre étude de toxicité sur la fonction de reproduction n'a été conduite.

Dans l'étude de carcinogenèse chez le rat, des histio-

cytomes fibreux malins, associés à une fibrose et à une inflammation histiocytaire, ont été observés aux sites d'injection chez les mâles, et ce, à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs à l'exposition chez l'homme sur la base des concentrations plasmatiques moyennes obtenues lors de deux études au long terme à une dose journalière de 30 mg. La pertinence clinique de cette observation pour l'homme n'est pas connue.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver les flacons et les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La seringue et l'aiguille de sécurité utilisées pour l'administration de l'injection sont fournies avec le médicament. Retirer le capuchon de la seringue préremplie avant de monter l'aiguille de sécurité fournie en brisant le capuchon. La seringue doit être maintenue en position verticale pour éviter un écoulement. Eviter le contact de l'extrémité de la seringue avec quoi que ce soit.

La poudre doit être reconstituée avec 1 ml de solvant. Pour l'ajout du solvant de la seringue, tenir le flacon et la seringue inclinés comme illustré dans la figure ci-dessous.

Ajouter le solvant dans le flacon de poudre. Le solvant doit être transféré lentement dans le flacon afin d'éviter le risque de formation de mousse. Cela rendrait le médicament inutilisable. Dissoudre délicatement la poudre par un mouvement de rotation lent. Ne pas secouer vigoureusement car cela pourrait dénaturer la substance active.

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour s'assurer de l'absence de particules externes (ou étrangères) et d'anomalies quelconques de l'aspect physique avant l'administration. Si ce n'est pas le cas, le médicament doit être détruit.

Avant de prélever le Somavert dissous, retourner le flacon avec la seringue encore insérée dans le flacon, et s'assurer que l'échancrure du bouchon est visible comme illustré dans la figure ci-dessous :

Reculer l'aiguille vers le bas de manière à ce que l'extrémité de l'aiguille soit positionnée au point le plus bas dans le liquide. Reculer lentement le piston de la seringue pour prélever le médicament du flacon. En cas de présence d'air dans la seringue, tapoter le cylindre de la seringue pour faire remonter les bulles, puis expulser délicatement les bulles dans le flacon.

Avant d'éliminer la seringue et l'aiguille, replier la protection d'aiguille sur l'aiguille et s'assurer qu'elle est correctement verrouillée (on entend un clic). Ne jamais réutiliser la seringue et l'aiguille.

Pour usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie ou médecine interne.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/02/240/001 ; CIP 3400936078376 (RCP rév 30.06.16) 10 mg x 30.
EU /1/02/240/002 ; CIP 3400936078437 (RCP rév 30.06.16) 15 mg x 30.
EU /1/02/240/003 ; CIP 3400936118102 (RCP rév 30.06.16) 20 mg x 30.
EU /1/02/240/004 ; CIP 3400936225060 (RCP rév 30.06.16) 20 mg x 1.

Prix : 1902,34 € (30 flacons à 10 mg).
2788,56 € (30 flacons à 15 mg).
3674,78 € (30 flacons à 20 mg).
139,57 € (1 flacon à 20 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SOMNIDORON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes : Flacon de 30 ml (environ 600 gouttes), muni d'un compte-gouttes.

COMPOSITION	p flacon
Coffea tosta 20DH	10 ml
Stramonium 12DH	10 ml
Valeriana officinalis 3DH	10 ml

Excipients : éthanol , eau purifiée.
Excipient à effet notoire : éthanol.
Titre alcoolique volumique de la solution : 30 % (v/v).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles mineurs du sommeil, notamment en cas de difficultés d'endormissement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Médicament réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

La posologie recommandée est de 30 gouttes à diluer dans un peu d'eau et à garder quelques instants en bouche avant d'avaler.

La prise aura lieu avant le coucher.

La durée du traitement ne doit pas dépasser 15 jours. Au-delà, un avis médical est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.

Le flacon doit être renversé, compte-gouttes vers le bas. Dès lors, l'air entre par l'orifice percé dans le compte-gouttes. Ceci permet de libérer les gouttes une à une, jusqu'à obtention de la posologie souhaitée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient 30 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 369 mg par dose (30 gouttes), ce qui équivaut à 9,2 ml de bière, à 3,7 ml de vin par dose.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ce médicament est susceptible de modifier ou d'augmenter l'effet d'un autre médicament.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicament homéopathique.

L'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936097018 (2005, RCP rév 19.02.16).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

SONOVUE ®

hexafluorure de soufre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour dispersion injectable (poudre blanche ; solvant limpide, incolore) *à 8 microlitres/mL :* Flacon de 25 mg de poudre lyophilisée sèche sous atmosphère d'hexafluorure de soufre + seringue préremplie de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) + système de transfert séparé (Mini-Spike).

COMPOSITION	
Poudre :	*p mL*
Hexafluorure de soufre	8 µL

Excipients : macrogol 4000, distéaroylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylglycérol sodé, acide palmitique.

Solvant : solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Chaque mL de dispersion contient 8 µL de microbulles d'hexafluorure de soufre, correspondant à 45 microgrammes.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. SonoVue est destiné à être utilisé au cours d'un examen échographique, afin d'améliorer l'échogénicité du sang ou des liquides dans le tractus urinaire, ce qui permet une amélioration du rapport signal/bruit.

SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure.

Échocardiographie :

SonoVue est un produit de contraste pour échocardiographie, traversant le lit capillaire pulmonaire, utilisé chez les patients adultes présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification des cavités cardiaques et améliore la définition du relief endocardique du ventricule gauche.

Examen Doppler des gros vaisseaux :

SonoVue augmente la précision dans la détection ou l'exclusion d'anomalies des artères cérébrales et carotides extracrâniennes ou des artères périphériques chez l'adulte, en améliorant le rapport signal/bruit en mode Doppler. SonoVue augmente la qualité de l'image Doppler du flux sanguin et la durée du rehaussement du signal cliniquement utile lors de l'examen de la veine porte chez l'adulte.

Examen Doppler des microvaisseaux :

SonoVue améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler chez l'adulte, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions.

Échographie des voies excrétrices urinaires :

SonoVue est indiqué dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral. Pour les limites de l'interprétation d'un examen échographique urinaire négatif, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés en échographie.

Un équipement d'urgence et du personnel formé doivent être facilement accessibles.

POSOLOGIE :

Administration intraveineuse :

Les doses recommandées de SonoVue chez l'adulte sont les suivantes :

- échographie en mode B des cavités cardiaques, au repos ou de stress : 2 mL ;
- imagerie Doppler vasculaire : 2,4 mL.

Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque cela est jugé utile par le médecin.

Sujets âgés :

Les posologies recommandées pour l'administration intraveineuse s'appliquent également aux sujets âgés.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans pour la voie intraveineuse et l'échocardiographie et imagerie Doppler vasculaire.

Administration intravésicale :

- Chez l'enfant, la dose recommandée de SonoVue est de 1 mL.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avant administration de SonoVue, cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions de reconstitution.

Administration intraveineuse :

SonoVue doit être administré juste après aspiration dans la seringue, par injection dans une veine périphérique. Chaque injection doit être suivie de l'administration rapide de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

Administration intravésicale :

Après introduction d'un cathéter urinaire stérile 6F-8F dans la vessie, dans des conditions stériles, la vessie est vidée de l'urine contenue puis remplie de sérum physiologique (solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %) jusqu'à environ un tiers à la moitié de son volume total estimé [(âge en années + 2) x 30] mL. SonoVue est ensuite administré à l'aide d'un cathéter urinaire. L'administration de SonoVue est suivie par le remplissage complet de la vessie avec du sérum physiologique jusqu'à ce que le patient ressente le besoin d'uriner ou dès le premier léger signe de contre-pression dans la perfusion. L'échographie de la vessie et des reins est réalisée durant le remplissage et la vidange de la vessie. Immédiatement après la première vidange, la vessie peut être remplie de nouveau de sérum physiologique pour un second cycle de vidange et d'imagerie, sans qu'il y ait besoin d'une seconde administration de SonoVue.

Un faible index mécanique (⩽ 0,4) est recommandé pour l'imagerie de la vessie, des uretères et des reins durant l'échographie de contraste des voies urinaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'administration intraveineuse de SonoVue est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée, ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire.
- SonoVue ne doit pas être utilisé en association avec la dobutamine chez les patients ayant des pathologies suggérant une instabilité cardiovasculaire pour lesquels la dobutamine est contre-indiquée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, un traitement par bétabloquants (incluant les solutions ophtalmiques) peut aggraver la réaction. Les patients pourraient ne pas réagir aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour le traitement des réactions allergiques.

Administration intraveineuse :

Patients présentant un état cardiopulmonaire instable :

Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque, si cela est cliniquement justifié.

Une surveillance médicale étroite du patient est recommandée au cours de l'administration de SonoVue et pendant au moins les 30 minutes qui suivent cette administration.

Une extrême prudence doit être respectée lorsque l'on envisage d'administrer SonoVue chez les patients ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable, notamment : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, modification récente de l'ECG, altération des paramètres cliniques ou biologiques), insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou troubles du rythme sévères. En effet, chez ces patients, les réactions à type d'allergie ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital. SonoVue ne doit être administré à ces patients qu'après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance étroite des signes vitaux doit être réalisée durant et après l'administration.

Il faut souligner que l'échocardiographie de stress, qui peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie, peut potentialiser le risque lié à l'utilisation de SonoVue. En conséquence, l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'une échocardiographie de stress doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent. L'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'un examen échocardiographique utilisant un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine).

Pathologie pulmonaire obstructive chronique :

Une attention particulière sera apportée lors de l'administration de SonoVue chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.

Autres pathologies concomitantes :

La prudence est recommandée pour l'administration du produit en cas de : endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique, car le nombre de patients porteurs de ces pathologies et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques est limité.

Patients sous assistance respiratoire ou souffrant de pathologies neurologiques instables :

SonoVue n'est pas adapté aux patients sous assistance respiratoire ni à ceux souffrant de pathologie neurologique instable.

Interprétation de l'échographie des voies excrétrices urinaires avec SonoVue et limites d'utilisation :

Des cas de faux négatif peuvent survenir avec l'échographie des voies excrétrices avec SonoVue et n'ont pas été clarifiés (cf Pharmacodynamie).

Recommandation technique :

Au cours des études chez l'animal, l'emploi des agents de contraste pour échographie a entraîné des effets indésirables biologiques (notamment lésion des cellules endothéliales, rupture capillaire) par interaction avec le faisceau d'ultrasons. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'emploi d'un faible index mécanique est recommandé.

Excipients :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire pratiquement sans sodium.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été mise en œuvre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune donnée concernant l'exposition de la femme enceinte à SonoVue. Les études chez l'animal ne mettent en évidence aucun effet toxique sur la gestation et le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de SonoVue pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Aucune donnée n'existe sur le passage de l'hexafluorure de soufre dans le lait. Cependant, compte tenu de son élimination rapide dans l'organisme par l'intermédiaire de l'air expiré, il est considéré que l'allaitement peut être repris deux à trois heures après l'administration de SonoVue.

FERTILITÉ :
Aucune donnée clinique n'est disponible. Les essais chez l'animal ne montrent pas d'effet nocif sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

SonoVue n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Adultes - administration intraveineuse :
La tolérance de SonoVue après administration intraveineuse a été évaluée sur 4653 patients adultes ayant participé à 58 essais cliniques. Les effets indésirables rapportés après administration intraveineuse de SonoVue ont été le plus souvent non graves, transitoires et ont disparu spontanément sans effet résiduel. Durant les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après administration intraveineuse ont été : maux de tête, réaction au point d'injection et nausées.
Les effets indésirables sont classés par système d'organe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Systèmes d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité *
Affections psychiatriques	
Rare	Insomnie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie
Rare	Céphalée d'origine sinusienne
Fréquence indéterminée	Réaction vaso-vagale
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde **, ischémie myocardique **
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée congestive
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pharyngite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Gêne thoracique, réaction au site d'injection, sensation de chaud
Rare	Douleur thoracique, douleur, fatigue
Investigations	
Peu fréquent	Élévation de la glycémie

* Des cas suggérant l'hypersensibilité peuvent inclure : érythème cutané, bradycardie, hypotension, dyspnée, perte de conscience, l'arrêt cardiaque/cardiorespiratoire, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde ou un choc anaphylactique.

** Dans certains cas d'hypersensibilité, chez les patients souffrant d'une pathologie coronarienne sous-jacente, des cas d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde ont été également rapportés.

Dans de très rares cas, une évolution fatale, comportant un lien chronologique avec l'administration de SonoVue, a été rapportée. Chez tous ces patients il existait, de manière sous-jacente, un risque élevé de complications cardiaques majeures qui auraient pu conduire au décès.

Population pédiatrique - administration intravésicale :
La tolérance de SonoVue après administration intravésicale a été basée sur l'évaluation de la littérature publiée portant sur l'utilisation de SonoVue chez plus de 6000 enfants (d'âge allant de 2 jours à 18 ans). Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En conséquence, aucun signe ni symptôme de surdosage ne peut être décrit. Au cours d'une étude de phase I, des doses allant jusqu'à 56 mL de SonoVue ont été administrées chez le volontaire sain sans que des événements indésirables graves ne soient rapportés. En cas de surdosage, le patient devra être mis en observation et un traitement symptomatique sera instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Produit de contraste pour échographie (code ATC : V08DA05).
L'hexafluorure de soufre est un gaz inerte, doué d'innocuité et faiblement soluble dans les solutions aqueuses. La littérature rapporte l'emploi de ce gaz dans l'étude de la physiologie respiratoire et pour la rétinopexie pneumatique.
L'addition de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v à la poudre du lyophilisat, suivie d'une agitation vigoureuse, entraîne l'apparition de microbulles d'hexafluorure de soufre. Les microbulles ont un diamètre moyen d'environ 2,5 µm, avec 90 % d'entre elles ayant un diamètre inférieur à 6 µm et 99 % un diamètre inférieur à 11 µm. Un mL de SonoVue contient 8 µL de microbulles. L'intensité du signal réfléchi dépend de la concentration en microbulles et de la fréquence du faisceau d'ultrasons. L'interface entre les bulles d'hexafluorure de soufre et le milieu aqueux agit comme un réflecteur du faisceau d'ultrasons, améliorant ainsi l'échogénicité du sang et augmentant le contraste entre le sang et les tissus environnants.

Administration intraveineuse :
Aux doses proposées en clinique pour l'administration intraveineuse, SonoVue a permis d'obtenir une augmentation nette de l'intensité du signal pendant plus de 2 minutes en échocardiographie en mode-B et de 3 à 8 minutes en imagerie Doppler des gros vaisseaux et des microvaisseaux.

Administration intravésicale :
Au cours de l'échographie de l'appareil excréteur urinaire chez l'enfant, après administration intravésicale, SonoVue accroît l'intensité du signal liquidien dans l'urètre, la vessie, les uretères et le bassinet, et facilite la détection du reflux liquide de la vessie vers les uretères.
L'efficacité de SonoVue dans la détection/exclusion du reflux vésico-urétéral a été étudiée dans deux études publiées ouvertes et monocentriques. La présence ou l'absence de reflux vésico-urétéral par échographie avec SonoVue a été comparée au standard de référence radiologique. Dans l'une des études incluant 183 patients (366 unités rein-uretère), l'échographie avec SonoVue a été correctement positive dans 89 des 103 unités avec reflux et correctement négative dans 226 des 263 unités sans reflux.
Dans la seconde étude incluant 228 patients (463 unités rein-uretère), l'échographie avec SonoVue a été correctement positive dans 57 des 71 unités avec reflux et correctement négative dans 302 des 392 unités sans reflux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La quantité totale d'hexafluorure de soufre administrée dans une dose clinique est extrêmement faible (dans une dose de 2 mL, les microbulles contiennent 16 µL de gaz). L'hexafluorure de soufre se dissout dans le sang et est ensuite expiré.
Après une administration intraveineuse unique à des volontaires sains de 0,03 ou 0,3 mL/kg de SonoVue (environ 1 et 10 fois la dose maximale administrée au cours d'un examen), l'hexafluorure de soufre a été éliminé rapidement. La demi-vie d'élimination terminale a été de 12 minutes (allant de 2 à 33 minutes). Plus de 80 % de l'hexafluorure de soufre administré ont été retrouvés dans l'air expiré dans les 2 minutes qui ont suivi l'injection et pratiquement 100 % dans les 15 minutes.
Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire interstitielle, le pourcentage de la dose retrouvée dans l'air expiré avoisine les 100 % et la demi-vie d'élimination terminale a été similaire à celle mesurée chez les volontaires sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme au vu des études conventionnelles de sécurité de pharmacologie, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction. Des lésions cæcales observées dans certaines études avec administration réitérée chez le rat, mais pas chez le singe, ne sont pas transposables à l'homme dans les conditions normales d'administration.
La tolérance locale intravésicale de SonoVue a également été évaluée. Une étude de dose unique et une étude de doses répétées, toutes deux suivies d'une période sans traitement, ont été réalisées chez des rates avec une évaluation macroscopique et histopathologique de la toxicité locale sur les deux reins, les uretères, la vessie et l'urètre. Aucune lésion liée au test n'a été mise en évidence dans les deux études de dose simple et de dose répétée. Il a donc été conclu que SonoVue est bien toléré par l'appareil urinaire du rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.
Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée sur une durée de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les conditions et la durée de conservation avant l'emploi sont de l'entière responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant l'utilisation, examiner le produit afin de s'assurer que le flacon et la fermeture sont intacts.
SonoVue doit être préparé avant administration par l'injection, à travers le septum, de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans le contenu du flacon. Celui-ci doit être ensuite agité vigoureusement durant 20 secondes, après quoi le volume désiré de dispersion peut être prélevé dans une seringue, comme indiqué ci-après.

1. Fixer le piston en le vissant sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.
2. Ouvrir l'enveloppe du système de transfert Mini-Spike et enlever le capuchon de la seringue.
3. Ouvrir le capuchon du système de transfert et connecter le système à la seringue en le vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
4. Retirer le disque protecteur du flacon. Glisser le flacon dans le manchon transparent du système de transfert et appuyer fermement pour verrouiller le flacon dans son emplacement.
5. Vider le contenu de la seringue dans le flacon, en appuyant sur le piston.
6. Agiter vigoureusement durant 20 secondes pour mélanger tous les composants du flacon afin d'obtenir un liquide blanc laiteux homogène.
7. Retourner le système et aspirer doucement SonoVue dans la seringue.
8. Dévisser la seringue du système de transfert.

Ne pas utiliser si le liquide obtenu est limpide et/ou si des particules solides du lyophilisat sont visibles dans la suspension.
SonoVue doit être administré immédiatement par injection dans une veine périphérique dans le cadre de l'échocardiographie et de l'imagerie Doppler chez l'adulte ou par voie intravésicale dans le cadre de l'échographie de l'appareil excréteur urinaire chez l'enfant.
Lorsque SonoVue n'est pas utilisé immédiatement après sa reconstitution, la dispersion de microbulles doit être agitée à nouveau avant d'être prélevée dans une seringue. La stabilité physique et chimique de la dispersion de microbulles a été démontrée sur 6 heures.
Chaque flacon est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé, conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes suivants : angiologues, cardiologues, neurologues, radiologues, réanimateurs médicaux et anesthésistes réanimateurs.
AMM EU 1/01/177/002 ; CIP 3400935756466 (RCP rév 22.08.17).
Prix : 90,10 € (flacon de 25 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Bracco International BV, Strawinskylaan 3051, 1077 ZX Amsterdam. Pays-Bas.

BRACCO IMAGING FRANCE
7, place Copernic. Courcouronnes
91023 Évry cdx
Tél : 01 60 79 82 76. Fax : 01 60 79 82 52

SOOLANTRA®

ivermectine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème (hydrophile ; blanche à jaune pâle) : Tube de 15 g, muni d'un bouchon sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 1 g de crème*

Ivermectine (DCI) .... 10 mg

Excipients : glycérol, palmitate d'isopropyle, carbomère, diméticone, édétate disodique, acide citrique monohydraté, alcool cétylique, alcool stéarylique, éther cétostéarylique de macrogol, stéarate de sorbitan, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), phénoxyéthanol, propylèneglycol, alcool oléique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : 1 gramme de crème contient 35 mg d'alcool cétylique, 25 mg d'alcool stéarylique, 2 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 1 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216) et 20 mg de propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Soolantra est indiqué dans le traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Une application par jour, jusqu'à 4 mois. Soolantra doit être appliqué quotidiennement tout au long du traitement. le traitement peut être répété.
En cas d'absence d'amélioration après 3 mois, le traitement doit être interrompu.

Populations particulières :
Insuffisant rénal :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisant hépatique :
la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Personnes âgées :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (cf également rubrique Effets indésirables).

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Soolantra chez les enfants et adolescents âgés moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Uniquement voie cutanée.
Application cutanée d'une quantité de médicament équivalente à un petit pois sur chacune des cinq zones du visage (à répartir sur le front, le menton, le nez et les deux joues). Le médicament doit être réparti en couche mince sur l'ensemble du visage, en évitant les yeux, les lèvres et les muqueuses.
Soolantra doit être appliqué uniquement sur le visage.
Les mains doivent être lavées après l'application du médicament.
Des cosmétiques peuvent être appliqués après que Soolantra ait séché.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Soolantra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Le médicament contient :

- de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermite de contact) ;
- du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ;
- du propylèneglycol qui peut provoquer une irritation cutanée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée (cf Pharmacocinétique : Biotransformation).
L'utilisation concomitante de Soolantra avec d'autres médicaments topiques ou systémiques dans le traitement de la rosacée n'a pas été étudiée.
Des études *in vitro* ont montré que l'ivermectine est principalement métabolisée par le CYP3A4. Par conséquent, la prudence est recommandée quand l'ivermectine est administrée de manière concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4, car l'exposition plasmatique peut être significativement augmentée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation topique de l'ivermectine chez la femme enceinte.
Des études de toxicité par voie orale sur la reproduction ont montré que l'ivermectine est tératogène chez le rat et le lapin (cf Sécurité préclinique). Cependant, en raison de la faible exposition systémique après administration topique du produit à la posologie proposée, il y a un faible risque pour un fœtus humain. Soolantra n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Après administration orale, l'ivermectine est excrétée dans le lait maternel en faibles concentrations.
L'excrétion dans le lait maternel après l'administration topique n'a pas été évaluée. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'ivermectine dans le lait.
Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Soolantra en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Aucune donnée humaine n'est disponible concernant l'effet de l'ivermectine sur la fertilité. Chez le rat, le traitement par ivermectine n'avait aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Soolantra n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les suivants : sensation de brûlure cutanée, irritation cutanée, prurit et sécheresse cutanée, survenant chacun chez 1 % ou moins des patients traités avec Soolantra dans les études cliniques.

Ils sont généralement d'intensité légère à modérée et normalement diminuent lorsque le traitement est poursuivi.

Aucune différence significative des profils de sécurité n'a été observée entre les sujets de 18 à 65 ans et les sujets de 65 ans et plus.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), et ont été rapportés avec l'utilisation de Soolantra dans les études cliniques (cf tableau 1).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sensation de brûlure cutanée
Peu fréquent	Irritation cutanée, prurit, sécheresse cutanée
Fréquence indéterminée	Érythème

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a aucun surdosage rapporté avec Soolantra.

Chez l'Homme, lors d'exposition accidentelle ou significative à des quantités inconnues de préparations vétérinaires d'ivermectine, par ingestion, inhalation, injection, ou exposition des surfaces du corps, les effets indésirables suivants ont été rapportés le plus fréquemment : éruption cutanée, œdème, maux de tête, vertiges, asthénie, nausées, vomissements et diarrhée. D'autres effets indésirables ont été rapportés, dont : convulsion, ataxie, dyspnée, douleurs abdominales, paresthésies, urticaire et dermite de contact.

En cas d'ingestion accidentelle, un traitement symptomatique pourrait inclure : équilibration hydroéléctrolytique parentérale, assistance respiratoire (oxygène et ventilation mécanique si nécessaire) et agents hypertensifs en cas d'hypotension cliniquement significative. Des vomissements provoqués et/ou lavage gastrique dès que possible, suivis par des laxatifs et d'autres mesures habituelles antipoison peuvent être indiqués pour empêcher l'absorption de la substance ingérée, si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, autres dermatologiques (code ATC : D11AX22).

Mécanisme d'action :

L'ivermectine appartient à la classe des avermectines. Les avermectines ont des effets anti-inflammatoires par inhibition de la production de cytokines inflammatoires induites par le lipopolysaccharide. Les propriétés anti-inflammatoires de l'ivermectine par voie cutanée ont été observées dans des modèles animaux de l'inflammation de la peau. L'ivermectine provoque aussi la mort des parasites, principalement par liaison sélective aux canaux chlorure glutamate-dépendants avec une affinité importante, qui se produit dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Le mécanisme d'action de Soolantra dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée n'est pas connu mais peut être lié a l'activité anti-inflammatoire de l'ivermectine, ainsi qu'en provoquant la mort des acariens *Demodex,* discuté comme étant un facteur important dans l'inflammation de la peau au cours de la rosacée.

Efficacité et sécurité clinique :

Soolantra appliqué une fois par jour au coucher a été évalué dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée dans deux études cliniques de même méthodologie, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* véhicule. Ces études ont été menées sur 1371 sujets âgés de 18 ans et plus qui ont été traités une fois par jour pendant 12 semaines avec Soolantra ou le véhicule.

Parmi les sujets, 96 % étaient de type caucasien et 67 % étaient des femmes. D'après l'échelle à 5 niveaux, IGA (Investigator Global Assessment/Évaluation Globale par l'Investigateur), 79 % des sujets ont présenté un score modéré (IGA = 3) et 21 % un score sévère (IGA = 4) à l'inclusion.

Les 2 critères principaux d'efficacité des 2 études cliniques étaient le taux de succès défini par le résultat IGA (% de sujets « guéri » et « presque guéri » à la semaine 12 de l'étude) et la différence absolue du nombre de lésions inflammatoires par rapport à l'inclusion. L'échelle IGA est basée sur les définitions suivantes :

Tableau 2 : *Echelle Investigator Global Assessment* (IGA)

Grade	Score	Description clinique
Guéri	0	Pas de lésions inflammatoires, pas d'érythème
Presque guéri	1	Très peu de petites papules/pustules, érythème très léger
Léger	2	Quelques petites papules/pustules, érythème léger
Modéré	3	Plusieurs petites ou grandes papules/pustules, érythème modéré
Sévère	4	Nombreuses petites ou grandes papules/pustules, érythème sévère

Les résultats des deux études cliniques ont démontré que Soolantra appliqué une fois par jour pendant 12 semaines était significativement supérieur à son véhicule en termes de taux de succès du score IGA et de différence absolue du nombre de lésions inflammatoires (p < 0,001, cf tableau 3 et figure 1, figure 2, figure 3 et figure 4).

Les tableau et figures suivants présentent l'efficacité des résultats des deux études.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité

	Étude 1		Étude 2	
	Soolantra (N = 451)	Véhicule (N = 232)	Soolantra (N = 459)	Véhicule (N = 229)
Investigator Global Assessment				
Nombre (%) de sujets guéris ou presque guéris selon l'IGA à la semaine 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Lésions inflammatoires				
Nombre moyen de lésions inflammatoires à l'inclusion	31,0	30,5	33,3	32,2
Nombre moyen de lésions inflammatoires à la semaine 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Différence absolue moyenne (% de différence) du nombre de lésions inflammatoires entre l'inclusion et la semaine 12	− 20,5 (− 64,9)	− 12,0 (− 41,6)	− 22,2 (− 65,7)	− 13,4 (− 43,4)

Figures 1 et 2 : Taux de succès selon l'IGA au cours du temps, en semaine

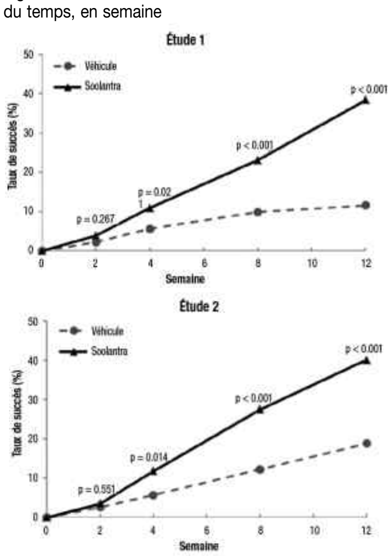

Figures 3 et 4 : Différence absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires depuis l'inclusion au cours du temps, en semaine

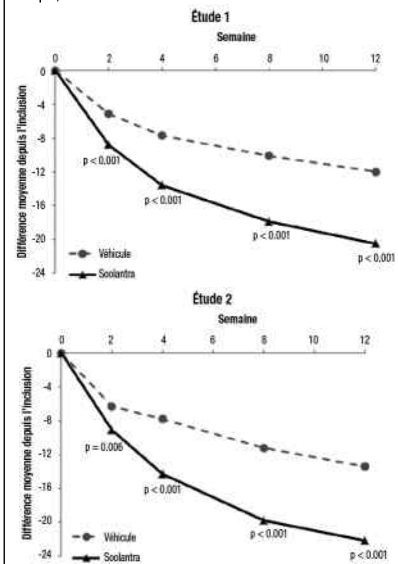

Soolantra était significativement supérieur à son véhicule pour les 2 critères principaux d'efficacité, avec un début d'efficacité dès 4 semaines de traitement (p < 0,05).

L'IGA a été évalué lors de l'extension de 40 semaines des deux études cliniques et les pourcentages de sujets traités par Soolantra atteignant un score IGA de 0 ou 1 a continué a augmenter jusqu'à la semaine 52. Le taux de succès (IGA = 0 ou 1) à la semaine 52 était de 71 % et 76 % dans les études 1 et 2, respectivement.

L'efficacité et la tolérance du médicament dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée ont également été évaluées dans une étude clinique randomisée, investigateur aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif. L'étude a été menée sur 962 sujets âgés de 18 ans et plus qui ont été traités pendant 16 semaines avec Soolantra une fois par jour ou une crème de métronidazole dosée à 7,5 mg/g, deux fois par jour. Dans cette étude, 99,7 % des sujets étaient de type caucasien et 65,2 % étaient des femmes ; sur l'échelle IGA, à l'inclusion 83,3 % des sujets avait un score modéré (IGA = 3) et 16,7 % un score sévère (IGA = 4) (cf figure 5).

Les résultats de cette étude ont montré que Soolantra était statistiquement supérieur à la crème de métronidazole dosée à 7,5 mg/g sur le critère principal d'efficacité (différence moyenne du pourcentage de lésions inflammatoires) avec une réduction de 83,0 % et de 73,7 % pour les groupes Ivermectine et Métronidazole, respectivement (p < 0,001), entre l'inclusion et après 16 semaines de traitement. La supériorité de Soolantra à la semaine 16 a été confirmée par le taux de réussite défini par l'IGA et la différence absolue du nombre de lésions inflammatoires (critères secondaires [p < 0,001]).

Figure 5 : Différence moyenne en pourcentage au cours du temps, en semaine

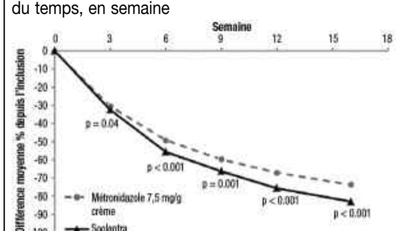

Environ 300 sujets âgés de 65 ans et plus ont été traités avec le médicament au cours des études cliniques. Aucune différence significative du profil d'efficacité et de tolérance n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets de 18 à 65 ans.

Le profil de tolérance, comme décrit dans la rubrique Effets indésirables, est resté stable dans des conditions d'utilisation à long terme, comme observé dans les traitements jusqu'à un an.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments (EMEA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Soolantra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption de l'ivermectine de Soolantra a été évaluée dans une étude clinique chez des sujets adultes atteints de rosacée papulopustuleuse sévère dans des conditions d'utilisation maximales. A l'état d'équilibre (après 2 semaines de traitement), la concentration plasmatique maximale (± écart-type) de l'ivermectine a été atteinte dans les 10 ± 8 heures après l'application (Cmax : 2,1 ± 1,0 ng/mL : de 0,7 à 4,0 ng/mL), et l'aire sous la courbe moyenne (± écart-type) ASC_{0-24h} était de 36 ± 16 ng.hr/mL (intervalle : 14-75 ng.hr/mL). Les taux d'exposition systémique de l'ivermectine ont atteint un plateau après deux semaines de traitement (conditions de l'état d'équilibre). Lors de traitement de plus longues durées (études cliniques de phase III), les taux d'exposition systémique de l'ivermectine étaient similaires à ceux observés après 2 semaines de traitement. A l'état d'équilibre, les niveaux d'exposition systémique de l'ivermectine (ASC_{0-24h} : 36 ± 16 ng.hr/mL) étaient inférieurs à ceux obtenus après une dose orale unique de 6 mg d'ivermectine chez des volontaires sains (ASC_{0-24h} : 134 ± 66 ng.hr/mL).

Distribution :

Une étude *in vitro* a montré que l'ivermectine est liée aux protéines plasmatiques à plus de 99 % et est liée essentiellement à l'albumine sérique humaine. Aucune liaison significative de l'ivermectine aux érythrocytes n'a été observée.

Biotransformation :

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes du CYP450 recombinantes ont montré que l'ivermectine est principalement métabolisée par le CYP3A4.

Les études *in vitro* montrent que l'ivermectine n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 : 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 ou 2E1. L'ivermectine n'induit pas l'expression des enzymes du CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4) dans les hépatocytes humains en culture.

Deux principaux métabolites de l'ivermectine ont été identifiés dans une étude clinique de pharmacocinétique en utilisation maximale et évalués au cours des études cliniques de phase II (3"-O-déméthyl ivermectine et 4a-hydroxy ivermectine). Comme pour le composé parent, les métabolites ont atteint l'état d'équilibre à 2 semaines de traitement, avec aucun signe d'accumulation jusqu'à 12 semaines. De plus, les expositions systémiques des métabolites (estimées avec Cmax et ASC) obtenues à l'état d'équilibre étaient beaucoup plus faibles que celles observées après l'administration orale de l'ivermectine.

Élimination :

La demi-vie terminale était en moyenne de 6 jours (moyenne : 145 heures, intervalle de 92 à 238 heures) chez les patients recevant une application cutanée quotidienne du médicament pendant 28 jours, dans l'étude clinique de pharmacocinétique en utilisation maximale. L'élimination après traitement topique par Soolantra est dépendante de l'absorption. La pharmacocinétique de l'ivermectine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études à doses répétées jusqu'à neuf mois par application cutanée de l'ivermectine 10 mg/g de crème chez le cochon nain n'ont pas montré d'effets toxiques ou de toxicité locale aux niveaux d'exposition systémique comparables à ceux de l'exposition clinique.

L'ivermectine n'est pas génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo.* Une étude de cancérogénicité sur 2 ans par application cutanée de l'ivermectine 10 mg/g de crème chez la souris n'a montré aucune augmentation de l'incidence des tumeurs.

Les études de toxicité sur la reproduction après administration orale d'ivermectine ont montré des effets tératogènes chez le rat (fentes palatines) et le lapin (flexion carpienne) à des doses élevées (marge d'exposition à la NOAEL d'au moins 70 fois par rapport à l'exposition clinique).

Dans les études par voie orale chez le rat, la toxicité néonatale n'était pas liée à l'exposition *in utero,* mais à l'exposition postnatale par le lait maternel qui a entraîné des niveaux élevés d'ivermectine dans le cerveau et dans le plasma des nouveau-nés.

Chez le cobaye, l'ivermectine 10 mg/g crème a montré une irritation de la peau, une sensibilisation et une photosensibilisation, mais n'était pas phototoxique.

Évaluation du risque environnemental :

L'ivermectine est très toxique pour les invertébrés et un risque a été identifié pour le milieu aquatique, les sédiments et le compartiment terrestre. Des précautions doivent être prises pour éviter la contamination de l'environnement, notamment dans le milieu aquatique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après première ouverture : A utiliser dans les 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des mesures d'atténuation devraient être prises pour prévenir ou réduire la contamination, en particulier en milieux aquatiques.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400930024102 (2015, RCP rév 04.11.16).

Non remb Séc soc.

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza. La Défense 4

20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx

Tél : 01 58 86 45 45

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 08 20 20 45 46

SOPROL voie orale
bisoprolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
• Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

SORBITOL DELALANDE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution buvable à 5 g : Sachets-dose, boîte de 20.

COMPOSITION	*p sachet*
Sorbitol	5 g

DC INDICATIONS
- Traitement de la constipation occasionnelle de l'adulte.
- Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques (digestion difficile, ballonnements) de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
Dissoudre le contenu du sachet dans un demi-verre d'eau.
La durée maximale de traitement par le patient sans avis médical est limitée à 1 semaine.
Traitement de la constipation occasionnelle : 1 sachet le matin à jeun
Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques (digestion difficile, ballonnements) : 1 à 3 sachets par jour à prendre avant les repas ou au moment des troubles.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...), syndrome occlusif ou subocclusif, syndrome abdominal douloureux de cause indéterminée, constipation due à la prise de certains médicaments.

RELATIVES :
- Kayexalate (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation prolongée est déconseillée.
Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Constipation occasionnelle :
La constipation occasionnelle peut être liée à une modification récente du mode de vie (voyage). Le médicament peut être une aide en traitement court.
Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical avant de commencer ou de continuer le traitement en cas de :
- constipation récente inexpliquée par le changement de mode de vie ;
- constipation accompagnée de vomissements et d'arrêt de l'émission des gaz (occlusion), de douleurs dans le ventre, de fièvre, de ballonnements (gonflement du ventre), de sang dans les selles, de perte de poids. En effet, ces signes peuvent être les symptômes d'une maladie plus grave ;
- persistance des symptômes ou lorsque la constipation s'accompagne d'autres troubles tels que : douleurs persistantes dans le ventre, alternance d'épisodes constipation/diarrhée, glaires, défécation involontaire (perte involontaire de selle).

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Digestion difficile :
Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical avant de commencer ou de continuer le traitement en cas de :
- diarrhée ;
- douleurs abdominales ;
- vomissements.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Administrer avec prudence en cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit (risque de fécalome).
Ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires ou d'insuffisance hépatocellulaire grave.
En cas de colite, éviter la prise de médicaments à jeun et diminuer la posologie.
Chez les personnes âgées, s'assurer que les apports quotidiens en eau sont suffisants.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Kayexalate (voies orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées au sorbitol est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation du sorbitol ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Risques de diarrhées et de douleurs abdominales, en particulier chez les sujets souffrant de colopathies fonctionnelles. Possibilité de météorisme abdominal.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD18 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Le sorbitol stimule la sécrétion de la cholécystokinine-pancréozymine qui favorise la contraction de la vésicule biliaire et la sécrétion du suc pancréatique.
Il entraîne une hyperhydratation du contenu intestinal et accélère le transit digestif par son effet laxatif osmotique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le sorbitol donne, par une sorbitol-déshydrogénase, du fructose puis du glucose.
Une très faible proportion de sorbitol non métabolisé s'élimine par voie rénale. Le reste s'élimine, sous forme de CO_2, dans l'air expiré.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930981696 (1956/90, RCP rév 12.11.10).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SORIATANE ®
acitrétine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule à 10 mg (imprimée « Actavis » sur la tête et « 10 » sur le corps ; blanc opaque et brun opaque) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à 25 mg (imprimée « Actavis » sur la tête et « 25 » sur le corps ; jaune opaque et brun opaque) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p gélule*
Acitrétine (DCI)		10 mg
	ou	25 mg

(sous forme de poudre pulvérisée sèche titrant 25 % d'acitrétine : 40 mg/gél 10 mg ; 100 mg/gél 25 mg)
Excipients (communs) : gélatine, nébulisat de glucose (liquide), ascorbate de sodium, cellulose microcristalline. *Enveloppe de la gélule :* Tête : oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine. Corps : dioxyde de titane (E171), gélatine. *Encre d'impression de la gélule :* shellac, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir (E172).
Excipient à effet notoire : glucose.

DC INDICATIONS
- Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.
- Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telles que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier...).
- Formes sévères de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La prescription initiale de Soriatane est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin dans la limite d'un an, au terme duquel une nouvelle prescription par un spécialiste en dermatologie est requise.
Par ailleurs, l'acitrétine doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques ainsi qu'une parfaite connaissance du risque tératogène lié au traitement par l'acitrétine et de la surveillance qu'elle impose.
La réponse au traitement et sa tolérance variant d'un sujet à l'autre, la posologie sera adaptée à chaque cas particulier.
Adulte :
Une posologie initiale de 25 à 30 mg par jour pendant 2 à 4 semaines donne des résultats thérapeutiques satisfaisants.
Après un minimum de 2 semaines de traitement et sous réserve d'une tolérance satisfaisante, cette posologie initiale pourra être augmentée par paliers hebdomadaires de 10 mg et adaptée en tenant compte des effets secondaires et du bénéfice thérapeutique. En général, un dosage quotidien de 25 à 50 mg pendant 6 à 8 semaines permet d'atteindre un résultat thérapeutique optimal.
Dans certains cas, il peut être nécessaire d'augmenter les doses jusqu'à 75 mg par jour.
Les gélules sont prises de préférence une fois par jour au cours d'un repas.
Le traitement peut être arrêté chez les patients dont les lésions ont diminué suffisamment. Les rechutes doivent être traitées comme indiqué ci-dessus.
L'acitrétine est un traitement suspensif, et un traitement d'entretien est habituellement nécessaire ; la dose journalière se situe entre 25 et 35 mg.
Dans les troubles de la kératinisation, une posologie minimale efficace est recommandée ; la dose journalière devrait être inférieure, si possible, à 20 mg par jour et ne devrait pas dépasser 50 mg par jour.
Population pédiatrique :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Du fait des effets indésirables sévères associés au traitement à long terme, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant tout traitement. L'acitrétine devra être utilisée lorsque toutes les thérapies alternatives se sont révélées inefficaces.
En cas d'utilisation chez l'enfant, la posologie journalière est d'environ 0,5 mg par kg de poids corporel. Des doses plus élevées, pouvant atteindre 1 mg par kg et par jour, peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas sur une période limitée. Il convient toutefois de ne pas dépasser 35 mg par jour.
La dose d'entretien doit être aussi faible que possible en raison des éventuels effets indésirables à long terme.
Traitements associés :
Si l'acitrétine est associée à d'autres thérapeutiques, sa posologie peut être réduite en fonction de la réponse individuelle du patient.
D'une manière générale, les traitements locaux usuels n'interfèrent pas avec l'acitrétine et peuvent être poursuivis.
MODE D'ADMINISTRATION :
Administration orale.
Les gélules devraient de préférence être prises une fois par jour avec un repas ou avec du lait.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s), aux autres rétinoïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Femmes enceintes ou qui allaitent (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions requises par le « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Hypervitaminose A.
- Hyperlipidémie.
- Association avec les tétracyclines : risque d'hypertension intracrânienne (cf Interactions).
- Association avec le méthotrexate : risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate (cf Interactions).
- Association avec la vitamine A : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose (cf Interactions).
- Consommation d'alcool (boissons, aliments, médicaments) chez la femme en âge de procréer pendant toute la durée de traitement et pendant les 2 mois qui suivent son arrêt, en raison du risque malformatif (cf Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacocinétique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets tératogènes :
L'acitrétine est un tératogène puissant. Il ne doit en aucun cas être utilisé :
- **chez la femme enceinte ;**
- **chez la femme en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies.**

Programme de prévention de la grossesse :
Information des patientes :
Chez la femme en âge de procréer, l'utilisation d'acitrétine est contre-indiquée sauf si toutes les conditions suivantes du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies :
- La patiente souffre de troubles sévères de la kératinisation résistants aux thérapeutiques habituelles.
- Elle doit être informée par le prescripteur des risques encourus en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement et au cours des 3 ans suivant son arrêt.
- Elle comprend l'importance des risques tératogènes pour l'enfant à naître en cas d'exposition pendant la grossesse et dans les 3 ans suivant l'arrêt du traitement et la nécessité d'un suivi mensuel rigoureux.
- Elle comprend et consent à utiliser une contraception **efficace** sans interruption commencée 4 semaines avant le traitement, poursuivie toute sa durée et pendant 3 ans après la fin de celui-ci.
- Même en cas d'infertilité ou d'absence d'activité sexuelle, toute femme en âge de procréer doit suivre une contraception efficace et être en mesure de respecter toutes les mesures du Programme de Prévention Grossesse.
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant l'initiation du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et pendant 2 mois après l'arrêt du traitement et aux dates convenues avec le médecin pendant les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement.
- Elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précautions nécessaires pour l'utilisation d'acitrétine.
- Elle consent à ne pas consommer d'alcool pendant le traitement et pendant les deux mois qui suivent son arrêt. En effet, la transformation d'acitrétine en étrétinate, également tératogène et dont la demi-vie d'élimination est d'environ 120 jours, est favorisée par l'ingestion d'alcool. Les aliments, les boissons ou les médicaments contenant de l'alcool sont contre-indiqués.

Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.
Le médecin prescripteur doit s'assurer que :
- Les patientes remplissent les conditions requises par le programme de prévention des grossesses.
- Les patientes ont compris les conditions sus-mentionnées et signent le formulaire d'accord de soins et de contraception.

Le médecin doit délivrer à la patiente les documents suivants : carnet-patiente (incluant un exemplaire du formulaire d'accord de soins et de contraception signé) et brochure d'information sur la contraception.
En cas de traitement répété, les mêmes mesures devront être mises en œuvre et notamment les mesures contraceptives.
Contraception :
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace depuis 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et pendant 3 ans après l'arrêt de l'acitrétine.
- Si la patiente n'utilise aucun moyen contraceptif efficace, elle devra être orientée de préférence vers un médecin compétent pour être conseillée et afin qu'une contraception adaptée soit instaurée.

Voici des exemples de contraception efficaces :
- stérilet,
- pilule œstroprogestative,
- implant contraceptif.

Une seconde méthode de contraception, de préférence mécanique (préservatif ou diaphragme), est recommandée.
Test de grossesse :
Le type de test utilisé doit être un test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué chez les femmes en âge de procréer, sous la responsabilité d'un médecin comme indiqué ci-dessous.
- Avant de commencer le traitement :
  Un test de grossesse doit être effectué sous contrôle médical le jour de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation lorsque l'acitrétine est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par l'acitrétine.
- Suivi du traitement :
  Un nouveau test de grossesse sous contrôle médical doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation dédiée à la prescription.
- Fin du traitement :
  La patiente devra réaliser un test de grossesse 2 mois après l'arrêt du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec le médecin pendant les 3 ans suivant l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.

Chez l'homme :
Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous acitrétine n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'acitrétine.
Restrictions en matière de prescription et de délivrance :
Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'acitrétine est limitée à 4 semaines de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'acitrétine auront lieu le même jour. La délivrance de l'acitrétine doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription, après vérification que toutes les mentions obligatoires figurent dans le carnet-patiente.
Précautions supplémentaires :
Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à d'autres personnes, et qu'ils doivent rapporter toutes les gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement.
Aucun patient traité ou ayant été traité par Soriatane ne doit effectuer de don de sang, et ce, pendant 3 ans après l'arrêt du traitement par l'acitrétine, en raison du potentiel tératogène de l'acitrétine et de l'étrétinate, et du risque d'exposition des femmes enceintes. Ceci afin d'éviter l'exposition des femmes en âge de procréer à l'acitrétine par ce biais.
Documents d'information :
Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter toute exposition fœtale à l'acitrétine, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché leur fournira les

documents nécessaires à la prescription et délivrance du médicament (carnet-patiente) ainsi que des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'acitrétine, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse.

Les prescripteurs doivent fournir une information complète à tous les patients, aussi bien les hommes que les femmes, concernant le risque tératogène de l'acitrétine et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncés dans le « Programme de Prévention de la Grossesse ».

Les prescripteurs doivent s'assurer que la patiente a compris les mesures du Programme de Prévention de la Grossesse, et qu'elle a lu et signé le formulaire d'accord de soins et de contraception.

Troubles hépatobiliaires :

Chez les malades recevant de l'acitrétine, on procédera à une surveillance régulière des transaminases (avant traitement, tous les quinze jours au cours des deux premiers mois de traitement puis tous les 3 mois). En cas de résultats supérieurs à la normale, un contrôle hebdomadaire sera réalisé. Si la fonction hépatique ne revient pas à la normale, le traitement par Soriatane doit être arrêté. Dans ce cas, il est souhaitable de réaliser un bilan étiologique et de surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois.

Troubles du métabolisme lipidique :

Une surveillance régulière du cholestérol total et des triglycérides sériques est nécessaire : avant de débuter le traitement, un mois après le début du traitement puis tous les 3 mois.

Troubles oculaires :

Une diminution de la vision nocturne a également été observée. Les patients devront en être informés et avertis. Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie.

Hypertension intracrânienne bénigne :

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont rarement été observés. Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne incluent des céphalées sévères, des nausées, des vomissements et des troubles visuels. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'acitrétine et les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée en neurologie.

Troubles de l'ossification :

La poursuite, pendant plusieurs années, d'un traitement par acitrétine chez l'adulte et en particulier chez la personne âgée, nécessite la recherche périodique de troubles de l'ossification (cf Effets indésirables). Si de tels troubles apparaissent, il convient de peser soigneusement les risques éventuels en regard de l'effet thérapeutique attendu.

Des troubles osseux ont été rapportés chez l'enfant, incluant des soudures prématurées des cartilages épiphysaires, hyperostoses squelettiques, et des calcifications extra-osseuses après un traitement à long terme avec étrétinate. L'évolution de la croissance et le développement osseux doivent être étroitement surveillés.

A ce jour, toutes les conséquences d'une administration à long terme ne sont pas connues.

Rayons UV :

Les effets des rayons UV sont accentués avec le traitement par rétinoïdes. Les patients doivent donc éviter l'exposition intense au soleil et l'utilisation non contrôlée de lampes à rayons UV. Au besoin, il convient d'utiliser une protection solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).

Troubles psychiatriques :

Le traitement à haute dose de rétinoïdes peut provoquer des troubles de l'humeur incluant irritabilité, tendance agressive et dépression.

Patients à haut risque :

Chez les patients diabétiques, alcooliques ou avec des antécédents d'alcoolisme, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou un désordre du métabolisme lipidique et traités par acitrétine, une surveillance plus fréquente des taux sériques de lipides et/ou de la glycémie et d'autres indicateurs de risques cardiovasculaires comme la pression sanguine doit être réalisée.

Chez les diabétiques, les rétinoïdes peuvent améliorer ou aggraver la tolérance au glucose. Par mesure de prudence, une surveillance de la glycémie est donc recommandée chez les diabétiques traités par acitrétine en début de traitement.

Chez les patients à haut risque présentant des indicateurs de risques cardiovasculaires qui ne sont pas contrôlés ou qui se détériorent, une réduction posologique ou une interruption de l'acitrétine devront être envisagées.

Depuis la mise sur le marché de l'acitrétine, de très rares cas de syndrome de fuite capillaire/syndrome de l'acide rétinoïque et de dermatite exfoliative ont été rapportés.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Méthotrexate : risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate.
- Cyclines : risque d'hypertension intracrânienne.
- Vitamine A : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Autres rétinoïdes : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- Alcool : une étude sur des volontaires sains a montré que la prise concomitante d'acitrétine avec de l'alcool formait de l'étrétinate ; cette substance est hautement tératogène. Le mécanisme de métabolisation de cette substance n'a pas encore été défini, donc il n'est pas clair si d'autres interactions sont possibles. Cela doit être pris en considération lors du traitement des femmes en âge de procréer chez qui la prise d'alcool (boissons, aliments, médicaments) est contre-indiquée pendant le traitement et les 2 mois qui suivent son arrêt (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement, Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par acitrétine (cf Contre-indications**). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par acitrétine ou dans les 3 ans qui suivent son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures chez le fœtus.**

L'acitrétine est un rétinoïde et donc un puissant tératogène.

Les malformations fœtales associées au traitement par rétinoïdes incluent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphtalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

Le risque concerne essentiellement les grossesses survenues pendant le traitement par acitrétine et 2 mois après l'arrêt du traitement. Au-delà de 2 mois et pendant 3 ans après l'arrêt du traitement, le risque est diminué (en particulier chez les femmes qui n'ont pas consommé d'alcool) mais il ne peut être totalement exclu en raison de la possible formation d'étrétinate. La transformation de l'acitrétine en étrétinate, qui est également tératogène et dont la demi-vie est plus longue (environ 120 jours), est favorisée par la prise d'alcool (boissons, médicaments, aliments) pendant le traitement par Soriatane et durant les 2 mois suivant son arrêt.

Femmes en âge de procréer/contraception :

Les femmes en âge de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace 4 semaines avant le traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 3 ans après la fin du traitement par acitrétine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La patiente consent à ne pas consommer d'alcool (boissons, médicaments, aliments) pendant toute la durée du traitement et dans les 2 mois après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).

Déclaration des grossesses survenant au cours d'un traitement par Soriatane et dans les trois ans suivant son arrêt :

La déclaration des grossesses survenant au cours d'un traitement par Soriatane et dans les trois ans suivant son arrêt est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent toute grossesse survenant au cours d'un traitement par Soriatane et dans les trois ans suivant son arrêt via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, le traitement par acitrétine est contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par acitrétine. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables cliniques :

Des effets indésirables sont observés chez la plupart des patients recevant un traitement par acitrétine. Cependant, ils sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement. Une aggravation des symptômes du psoriasis a parfois été observée en début de traitement.

Les effets le plus fréquemment observés sont ceux liés aux symptômes de l'hypervitaminose A tels qu'une sécheresse des lèvres qui peut être soulagée avec un baume à lèvres.

Les effets indésirables sont classés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Vulvovaginite due à *Candida albicans*
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité de type I incluant des angio-œdèmes
Troubles du système nerveux central	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Vertiges
Rare	Neuropathie périphérique
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Troubles oculaires	
Très fréquent	Sécheresse et inflammation des muqueuses (par exemple conjonctivite, xérophtalmie), pouvant entraîner une intolérance au port des lentilles de contact
Peu fréquent	Vision floue
Très rare	Baisse de la vision nocturne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), kératite ulcéreuse
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Fréquence indéterminée	Baisse de l'acuité auditive, acouphène
Troubles vasculaires	
Fréquence indéterminée	Bouffée congestive, syndrome de fuite capillaire/syndrome de l'acide rétinoïque
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Sécheresse et inflammation des muqueuses (par exemple épistaxis et rhinites)
Fréquence indéterminée	Dysphonie
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Sécheresse buccale, sensation de soif
Fréquent	Stomatite, troubles gastro-intestinaux : par exemple douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements
Peu fréquent	Gingivite
Fréquence indéterminée	Hémorragie rectale
Troubles hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite
Très rare	Ictère
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Chéilite, prurit, alopécie, desquamation cutanée (sur tout le corps, et en particulier, paume des mains et plantes des pieds)
Fréquent	Fragilité cutanée, peau moite, dermatite, anomalies de la texture des cheveux, fragilité des ongles, paronychie, érythème
Peu fréquent	Rhagades, dermatose bulleuse, réaction de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Granulome pyogénique, madarose, urticaire, atrophie cutanée, dermatite exfoliative
Effets musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie
Peu fréquent	Douleur osseuse, exostose (le traitement peut entraîner la progression d'une hyperostose existante, l'apparition de nouvelles lésions hyperostosantes ou des calcifications ligamentaires)
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique
Investigations	
Très fréquent	Élévation transitoire et réversible des transaminases et des phosphatases alcalines, hypertriglycéridémie réversible, hypercholestérolémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Population pédiatrique :

Des troubles osseux ont été rapportés chez l'enfant, incluant des soudures prématurées des cartilages épiphysaires, hyperostoses squelettiques, et des calcifications extra-osseuses après un traitement à long terme avec étrétinate. Ces effets peuvent être attendus avec l'acitrétine. L'évolution de la croissance et le développement osseux doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients diabétiques :

Les rétinoïdes peuvent améliorer ou aggraver la tolérance au glucose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'un surdosage aigu, l'administration d'acitrétine doit être arrêtée immédiatement. Les symptômes d'un surdosage aigu sont identiques à ceux d'une hypervitaminose A aiguë (céphalées et vertiges, nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit notamment).

D'autres mesures particulières ne sont pas nécessaires du fait de la faible toxicité aiguë de ce produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Kératolytique (code ATC : D05BB02).

L'acitrétine est un analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque.

Des études cliniques ont confirmé que dans le psoriasis et dans les troubles de la kératinisation, l'acitrétine normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme.

L'action de l'acitrétine est purement symptomatique. Son mode d'action est encore mal élucidé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 4 heures après absorption du médicament. Après prise orale d'une dose unique de 50 mg d'acitrétine, la concentration plasmatique maximale (235 ng/ml) est atteinte dans un délai moyen de 3 heures.

Elle est augmentée par la prise concomitante de nourriture. La biodisponibilité moyenne est, dans ces conditions, de 60 % environ ; elle varie notablement d'un malade à l'autre (36 à 95 %).

Après prise orale d'une dose d'acitrétine de 50 mg, répétée quotidiennement pendant 2 mois, chez des volontaires sains ou des malades psoriasiques, l'état d'équilibre est atteint en 7 jours pour l'acitrétine et en 10 jours pour son métabolite direct, l'isomère 13-cis.

Distribution :

L'acitrétine est très lipophile et pénètre facilement dans les tissus. L'acitrétine est liée aux protéines plasmatiques à plus de 99 %, principalement à l'albumine et, dans une faible proportion, aux lipoprotéines.

L'acitrétine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

Biotransformation :

L'acitrétine est métabolisée par isomérisation en son isomère 13-cis-acitrétine.

L'acitrétine et son isomère sont transformés :

- soit en glucuronides avec conservation de la chaîne latérale, puis excrétion par la bile ;
- soit en dérivés à chaîne plus courte, par bêta-oxydation avec déméthoxylation du cycle aromatique puis élimination par voie urinaire.

Dans le plasma de quelques sujets, la présence de faibles quantités d'étrétinate (ester éthylique de l'acitrétine), formé à partir d'acitrétine circulante, a pu être mise en évidence. Cette transformation est favorisée en présence d'alcool (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Dans une étude chez des volontaires sains, notamment, la prise concomitante d'acitrétine et d'alcool (1,4 g/kg) a mis en évidence la formation d'étrétinate, hautement tératogène. L'étrétinate circulant, dont la demi-vie est de 120 jours (supérieure à celle de l'acitrétine), peut alors être stocké dans l'adipocyte, et ce, pendant plusieurs mois et même plusieurs années (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Élimination :

Des études à doses répétées chez des patients âgés de 21 à 70 ans ont montré que la demi-vie d'élimination moyenne est approximativement de 50 heures pour l'acitrétine et de 60 heures pour son principal métabolite, le 13-cis-acitrétine, qui est également tératogène. D'après les valeurs extrêmes des demi-vies d'élimination observées chez ces patients, soit 96 heures pour l'acitrétine et 123 heures pour le métabolite 13-cis, cela signifie, dans le cas d'une cinétique linéaire, que 99 % du médicament sont éliminés dans les 36 jours qui suivent l'arrêt d'un traitement à long terme. Les concentrations plasmatiques d'acitrétine et de 13-cis-acitrétine diminuent en dessous du seuil de sensibilité (< 6 ng/ml) dans les 36 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

L'acitrétine est excrétée totalement sous forme de métabolites, à part approximativement égale entre les reins et la bile.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études précliniques, aucun effet mutagène ou carcinogène ni aucune toxicité hépatique directe de l'acitrétine n'ont été mis en évidence ; cependant, l'acitrétine a montré un effet tératogène dose-dépendant chez l'animal ; il existe néanmoins une dose sans effet dans les trois espèces testées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente complété ;
- la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente ;
- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ;
- la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :
  - lors de la première prescription :
    - signature de l'accord de soins et de contraception,
    - mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois,
    - évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
    - date du test de grossesse (hCG plasmatiques) ;
  - lors des prescriptions suivantes :
    - poursuite d'une contraception efficace,
    - évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
    - date du test de grossesse (hCG plasmatiques) ;
- la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.

AMM 3400933126391 (1988, RCP rév 27.10.16) gél à 10 mg.
3400933126742 (1988, RCP rév 27.10.16) gél à 25 mg.

Prix : 23,86 € (30 gélules à 10 mg).
49,93 € (30 gélules à 25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ARROW GÉNÉRIQUES
26, av Tony-Garnier. 69007 Lyon
Tél : 04 72 72 60 72. Fax ; 04 72 72 60 70
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com

SOUFRE OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

SOVALDI ®

sofosbuvir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (en forme de capsule de 20 mm x 9 mm ; portant l'inscription « GSI » sur une face et « 7977 » sur l'autre ; jaune) : Flacon de 28, avec fermeture de sécurité enfant, avec du Silicagel comme déshydratant et un tampon de polyester.

COMPOSITION *p cp*

Sofosbuvir .... 400 mg

Excipients : Comprimé nu : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460i), croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

DC INDICATIONS

Sovaldi est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Sovaldi doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

POSOLOGIE :

Adultes :

La dose recommandée est d'un comprimé dosé à 400 mg une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique).

Sovaldi doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. Sovaldi n'est pas recommandé en monothérapie (cf Pharmacodynamie). Consulter également le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments utilisés en association avec Sovaldi. Le(s) médicament(s) coadministré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicament(s) coadministré(s) et durée du traitement recommandés pour les adultes recevant le traitement combiné avec Sovaldi

Populations de patients *	Traitement	Durée
Patients atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines[(a)(b)]
	Sovaldi + ribavirine Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	24 semaines
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	Sovaldi + ribavirine	12 semaines[(b)]
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines[(b)]
	Sovaldi + ribavirine	24 semaines
Patients atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	Sovaldi + ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique[(c)]

* Comprend les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

a) L'association de Sovaldi, de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

b) Une prolongation de la durée du traitement au delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).

c) Voir le paragraphe Populations particulières de patients : Patients en attente d'une transplantation hépatique, ci dessous.

Lorsque la ribavirine est utilisée en association avec Sovaldi, sa dose est calculée en fonction du poids (< 75 kg = 1000 mg et ⩾ 75 kg = 1200 mg) et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

Pour la coadministration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Modification de la dose chez les adultes :

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sovaldi. Si le sofosbuvir est utilisé en association avec le peginterféron alfa et si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à ce médicament, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa, voire d'arrêter le traitement. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alfa pour plus d'informations sur la réduction de la dose de peginterféron alfa et/ou l'arrêt de ce traitement.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 2 donne les recommandations relatives à la modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

Tableau 2 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine coadministrée avec Sovaldi chez les adultes

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les patients sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les patients avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine ⩾ 2 g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

Lorsque la prise de la ribavirine a été interrompue en raison de la survenue d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, il est possible d'essayer de réinitier la ribavirine à la dose de 600 mg par jour, puis d'augmenter encore la dose jusqu'à 800 mg par jour. Cependant, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose prescrite initialement (1000 mg à 1200 mg par jour).

Population pédiatrique :

Chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, la dose recommandée de Sovaldi est d'un comprimé une fois par jour avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique).

Sovaldi doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. Il n'est pas recommandé d'utiliser Sovaldi en monothérapie. Le schéma thérapeutique et les durées du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi sont indiqués au tableau 3 et au tableau 4.

Tableau 3 : Schéma thérapeutique et durées du traitement recommandés pour les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans traités par Sovaldi

Population de patients *	Traitement et durée
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	Sovaldi + ribavirine[(a)] pendant 12 semaines[(b)]
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi + ribavirine[(a)] pendant 24 semaines

* Comprend les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

a) Voir le tableau 4 pour la posologie recommandée de ribavirine en fonction du poids.

b) Une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) historiquement associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (par ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, noirs, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).

Tableau 4 : Posologie recommandée de la ribavirine en traitement combiné avec Sovaldi chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans

Poids corporel en kg (livres)	Dose quotidienne de RBV *
< 47 (< 103)	15 mg/kg/jour
47 - 49 (103 - 108)	600 mg/jour
50 - 65 (110 - 143)	800 mg/jour
66 - 80 (145 - 176)	1000 mg/jour
> 81 (178)	1200 mg/jour

* La dose quotidienne de ribavirine est calculée en fonction du poids et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

Modification de la dose pour la population pédiatrique :

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sovaldi. Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavarine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des recommandations relatives à la modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Arrêt de l'administration chez les adultes et les adolescents :

En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi, Sovaldi doit également être arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières de patients :

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose de Sovaldi n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et la dose appropriée de Sovaldi n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 ml/min/1,73 m^2) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose de Sovaldi n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de Child Pugh Turcotte [CPT] A, B ou C) (cf Pharmacocinétique). La sécurité et l'efficacité de Sovaldi n'ont pas été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée.

Patients en attente de transplantation hépatique :

La durée d'administration de Sovaldi chez les patients en attente d'une transplantation hépatique doit être définie sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le patient concerné (cf Pharmacodynamie).

Transplantés hépatiques :

L'administration de Sovaldi en association avec la ribavirine est recommandée pendant 24 semaines chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique. La dose initiale recommandée de ribavirine est de 400 mg administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture. Si la dose initiale de ribavirine est bien tolérée, la dose peut être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 1000 - 1200 mg par jour (1000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1200 mg pour les patients pesant ⩾ 75 kg). Si la dose initiale de ribavirine n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon la situation clinique, en s'appuyant sur les taux d'hémoglobine (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Sovaldi chez les enfants et adolescents âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le comprimé pelliculé est à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût amer de la substance active. Le comprimé doit être pris avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique).

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 2 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 2 heures après la prise du médicament, il n'est pas nécessaire de prendre un autre comprimé. Ces recommandations reposent sur la cinétique d'absorption du sofosbuvir et du GS-331007 qui tend à indiquer que la majorité de la dose est absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp :

Médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) dans l'intestin (rifampicine, rifabutine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne). La coadministration diminuera significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir et pourrait entraîner une perte de l'efficacité de Sovaldi (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Sovaldi n'est pas recommandé en monothérapie et doit être prescrit en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC. En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi, Sovaldi doit également être arrêté (cf Posologie/Mode d'administration). Consulter le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits en association avec Sovaldi avant de commencer le traitement par Sovaldi.

Bradycardie sévère et troubles de la conduction :

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association avec un autre antiviral à action directe (AAD, dont le daclatasvir, le siméprévir et le lédipasvir) lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique du sofosbuvir en association à des AAD. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Sovaldi et un autre AAD qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques. Les patients prenant également des bêta-bloquants, ou présentant des comorbidités cardiaques sous-jacentes et/ou une maladie hépatique avancée peuvent présenter un risque plus important de bradycardie symptomatique en cas de co-administration d'amiodarone.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Sovaldi en association avec un autre AAD. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Sovaldi en association avec un autre AAD.

Tous les patients traités par Sovaldi en association avec un autre AAD et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités :

Sovaldi n'a pas été étudié dans le cadre d'une étude de phase 3 chez des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités. Par conséquent, la durée optimale du traitement n'a pas été établie dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).

Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6 :

Les données cliniques qui sous-tendent l'utilisation de Sovaldi chez les patients atteints d'une infection à VHC

de génotype 5 ou 6 sont très limitées (cf Pharmacodynamie).

Traitement sans interféron pour l'infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 :

Les traitements à base de Sovaldi mais sans interféron chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 n'ont pas fait l'objet d'études de phase 3 (cf Pharmacodynamie). Le traitement et la durée de traitement optimaux n'ont pas été établis. Ce type de traitements ne devra être utilisé que pour les patients intolérants ou inéligibles au traitement par interféron et devant être traités de façon urgente.

Coadministration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC :

Sovaldi doit être coadministré avec d'autres médicaments antiviraux à action directe uniquement s'il est estimé que, d'après les données disponibles, le bénéfice est supérieur aux risques. Il n'existe pas de données étayant l'administration concomitante de Sovaldi et du télaprévir ou du bocéprévir. Une telle coadministration est déconseillée (cf Interactions).

Utilisation concomitante avec la ribavirine pendant la grossesse :

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leur partenaire de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp :

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme l'oxcarbazépine et le modafinil) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi. La coadministration de ce type de médicaments avec Sovaldi n'est pas recommandée (cf Interactions).

Insuffisance rénale :

La sécurité de Sovaldi n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) ou une IRT nécessitant une hémodialyse. De plus, la dose appropriée n'a pas été établie. Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 ml/min (cf Pharmacocinétique).

Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B) :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Sovaldi n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans car la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population.

DC INTERACTIONS

Le sofosbuvir est une prodrogue nucléotidique. Après administration orale de Sovaldi, le sofosbuvir est rapidement absorbé et subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal importants. Le clivage hydrolytique intracellulaire de la prodrogue catalysé par des enzymes telles que la carboxylestérase 1 et les étapes ultérieures de phosphorylation catalysées par des nucléotides kinases conduisent à la formation de l'analogue nucléotidique de l'uridine triphosphate, qui est pharmacologiquement actif. Le principal métabolite circulant inactif, le GS-331007, qui représente plus de 90 % de l'exposition systémique aux composés issus du sofosbuvir, est formé par une succession de réactions parallèlement à la formation du métabolite actif. La molécule mère (le sofosbuvir) représente environ 4 % de l'exposition systémique à ces composés (cf Pharmacocinétique). Dans les études de pharmacologie clinique, le sofosbuvir et le GS-331007 ont tous deux fait l'objet d'analyses pharmacocinétiques.

Le sofosbuvir est un substrat du transporteur de médicaments P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein *(Breast Cancer Resistance Protein, BCRP),* alors que le GS-331007 ne l'est pas.

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin (la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi et ils sont par conséquent contre-indiqués avec Sovaldi (cf Contre-indications). Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme l'oxcarbazépine et le modafinil) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Sovaldi. La coadministration de ce type de médicaments avec Sovaldi n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La coadministration de Sovaldi et de médicaments qui inhibent la P-gp et/ou la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique du sofosbuvir sans augmenter celle du GS-331007. Par conséquent, Sovaldi peut être coadministré avec des inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, et ne devraient donc pas augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

L'activation métabolique intracellulaire du sofosbuvir est médiée par les voies de l'hydrolase et de phosphorylation des nucléotides, qui sont généralement de faible affinité et à haute capacité, sur lesquelles il est peu probable que les médicaments pris conjointement aient un effet (cf Pharmacocinétique).

Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K :

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Sovaldi, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR).

Autres interactions :

Les informations sur les interactions médicamenteuses de Sovaldi avec les médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau 5 ci dessous (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'équivalence prédéterminées). Ce tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 5 : Interactions entre Sovaldi et d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la Cmax et la Cmin[(a)(b)]
Analeptiques	
Modafinil	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration de Sovaldi avec le modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle coadministration est déconseillée.	
Antiarythmiques	
Amiodarone	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de coadministration de ce médicament et de Sovaldi avec un autre AAD (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).	
Anticoagulants	
Antagonistes de la vitamine K	Interactions non étudiées.
Recommandations concernant la coadministration : Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs de l'INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Sovaldi.	
Anticonvulsivants	
Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007
Recommandations concernant la coadministration : Sovaldi est contre-indiqué avec la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp intestinale (cf Contre-indications).	
Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007
Recommandations concernant la coadministration : La coadministration de Sovaldi avec l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle coadministration est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Antimycobactériens	
Rifampicine[(f)] (600 mg dose unique)	*Sofosbuvir* ↓ Cmax 0,23 (0,19-0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24-0,32) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↔ Cmax 1,23 (1,14-1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88-1,03) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : Sovaldi est contre-indiqué avec la rifampicine, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (cf Contre-indications).	
Rifabutine Rifapentine	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007
Recommandations concernant la coadministration : Sovaldi est contre-indiqué avec la rifabutine, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (cf Contre-indications). La coadministration de Sovaldi avec la rifapentine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle coadministration est déconseillée.	
Produits de phytothérapie	
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007
Recommandations concernant la coadministration : Sovaldi est contre-indiqué avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (cf Contre-indications).	
Agents anti-VHC : inhibiteurs de protéase du VHC	
Bocéprévir (BOC) Télaprévir (TPV)	Interaction non étudiée. Prévisible : ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)
Recommandations concernant la coadministration : Il n'existe pas de données d'interactions médicamenteuses concernant la coadministration de Sovaldi et de bocéprévir ou de télaprévir.	
Analgésiques narcotiques	
Méthadone[(f)] (Traitement d'entretien par méthadone [30-130 mg/jour])	*R-méthadone* ↔ Cmax 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ Cmin 0,94 (0,77-1,14) *S-méthadone* ↔ Cmax 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77-1,17) ↔ Cmin 0,95 (0,74-1,22) *Sofosbuvir* ↓ Cmax 0,95[(c)] (0,68-1,33) ↑ ASC 1,30[(c)] (1,00-1,69) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↓ Cmax 0,73[(c)] (0,65-0,83) ↔ ASC 1,04[(c)] (0,89-1,22) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de méthadone, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine[(e)] (600 mg dose unique)	*Ciclosporine* ↔ Cmax 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85-1,14) Cmin (ND/SO) *Sofosbuvir* ↑ Cmax 2,54 (1,87-3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26-6,30) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↓ Cmax 0,60 (0,53-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90-1,20) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de ciclosporine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Tacrolimus[(e)] (5 mg dose unique)	*Tacrolimus* ↓ Cmax 0,73 (0,59-0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84-1,40) Cmin (ND/SO) *Sofosbuvir* ↓ Cmax 0,97 (0,65-1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81-1,57) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↔ Cmax 0,97 (0,83-1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87-1,13) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de tacrolimus, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Agents anti-VIH : inhibiteurs de la transcriptase inverse	
Efavirenz[(f)] (600 mg une fois/jour)[(d)]	*Efavirenz* ↔ Cmax 0,95 (0,85-1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91-1,03) ↔ Cmin 0,96 (0,93-0,98) *Sofosbuvir* ↓ Cmax 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↓ Cmax 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et d'efavirenz, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Emtricitabine[(f)] (200 mg une fois/jour)[(d)]	*Emtricitabine* ↔ Cmax 0,97 (0,88-1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94-1,05) ↔ Cmin 1,04 (0,98-1,11) *Sofosbuvir* ↓ Cmax 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↓ Cmax 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et d'emtricitabine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Fumarate de ténofovir disoproxil[(f)] (300 mg une fois/jour)[(d)]	*Ténofovir* ↑ Cmax 1,25 (1,08-1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91-1,05) ↔ Cmin 0,99 (0,91-1,07) *Sofosbuvir* ↓ Cmax 0,81 (0,60-1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76-1,16) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↓ Cmax 0,77 (0,70-0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76-0,92) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de fumarate de ténofovir disoproxil, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Rilpivirine[(f)] (25 mg une fois/jour)	*Rilpivirine* ↔ Cmax 1,05 (0,97-1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02-1,09) ↔ Cmin 0,99 (0,94-1,04) *Sofosbuvir* ↑ Cmax 1,21 (0,90-1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94-1,27) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↔ Cmax 1,06 (0,99-1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97-1,04) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de rilpivirine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Agents anti-VIH : inhibiteurs de protéase du VIH	
Darunavir boosté par le ritonavir[(f)] (800/100 mg une fois/jour)	*Darunavir* ↔ Cmax 0,97 (0,94-1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94-1,00) ↔ Cmin 0,86 (0,78-0,96) *Sofosbuvir* ↑ Cmax 1,45 (1,10-1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12-1,59) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↔ Cmax 0,97 (0,90-1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18-1,30) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de darunavir (boosté par le ritonavir), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Agents anti-VIH : inhibiteurs de l'intégrase	
Raltégravir[(f)] (400 mg deux fois/jour)	*Raltégravir* ↓ Cmax 0,57 (0,44-0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59-0,91) ↔ Cmin 0,95 (0,81-1,12) *Sofosbuvir* ↔ Cmax 0,87 (0,71-1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82-1,09) Cmin (ND/SO) *GS-331007* ↔ Cmax 1,09 (0,99-1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97-1,08) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de raltégravir, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Contraceptifs oraux	
Norgestimate/ éthinylestradiol	*Norelgestromine* ↔ Cmax 1,06 (0,93-1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92-1,20) Cmin (ND/SO) *Norgestrel* ↔ Cmax 1,18 (0,99-1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98-1,44) Cmin (ND/SO) *Éthinylestradiol* ↔ Cmax 1,14 (0,96-1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93-1,25) Cmin (ND/SO)
Recommandations concernant la coadministration : En cas de coadministration de sofosbuvir et de norgestimate/éthinylestradiol, aucune adaptation posologique du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.	

ND/SO = non disponible/sans objet.

a) Rapport moyen (IC 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré avec/sans le sofosbuvir et rapport moyen du sofosbuvir et du GS-331007 avec/sans médicament coadministré. Absence d'effet = 1,00.

b) Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c) Comparaison basée sur des témoins historiques.

d) Administré sous la forme d'Atripla.

e) Limites de bio-équivalence 80 %-125 %.

f) Limites d'équivalence 70 %-143 %.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Lorsque Sovaldi est utilisé en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients.

Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les femmes en âge de procréer et/ou leur

partenaire de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement, tel que recommandé dans le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour plus d'informations.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de sofosbuvir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin avec les doses étudiées les plus élevées. Cependant, il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Sovaldi pendant la grossesse.

Cependant, si la ribavirine est coadministrée avec le sofosbuvir, les contre-indications relatives à l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse s'appliquent (voir également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le sofosbuvir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion des métabolites dans le lait (pour plus de précisions, cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Sovaldi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données quant à l'effet de Sovaldi sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sovaldi a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du fait que fatigue, troubles de l'attention, sensations vertigineuses et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par le sofosbuvir en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi chez les adultes :

Au cours du traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi attendu du traitement par ribavirine et peginterféron alfa, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'ensemble des données issues des cinq études cliniques de phase 3 (contrôlées et non contrôlées).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'effets indésirables était de 1,4 % pour les patients ayant reçu le placebo, 0,5 % pour les patients ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, 0 % pour les patients ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines, 11,1 % pour les patients ayant reçu peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et 2,4 % pour les patients ayant reçu sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Sovaldi a été étudié principalement en association avec la ribavirine, avec ou sans peginterféron alfa. Dans ce contexte, aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été détecté. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients sous sofosbuvir et ribavirine ou sofosbuvir, ribavirine et peginterféron alfa ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine (tableau 6). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. On distingue les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ou très rares (< 1/10 000).

Tableau 6 : Effets indésirables observés sous sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine

Fréquence	SOF[a] + RBV[b]	SOF + PEG[c] + RBV
Infections et infestations		
Fréquent	Rhinopharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Diminution de l'hémoglobine	Anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie
Fréquent	Anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		Diminution de l'appétit
Fréquent		Perte de poids
Affections psychiatriques		
Très fréquent	Insomnie	Insomnie
Fréquent	Dépression	Dépression, anxiété, agitation
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Maux de tête	Sensations vertigineuses, maux de tête
Fréquent	Troubles de l'attention	Migraine, troubles de la mémoire, troubles de l'attention
Affections oculaires		
Fréquent		Vision floue
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent		Dyspnée, toux
Fréquent	Dyspnée, dyspnée d'effort, toux	Dyspnée d'effort
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées	Diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Gêne abdominale, constipation, dyspepsie	Constipation, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique	Augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent		Rash, prurit
Fréquent	Alopécie, peau sèche, prurit	Alopécie, peau sèche
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Très fréquent		Arthralgies, myalgies
Fréquent	Arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, myalgies	Dorsalgies, spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue, irritabilité	Frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, douleur, fièvre
Fréquent	Fièvre, asthénie	Douleur de poitrine, asthénie

a) SOF = sofosbuvir.
b) RBV = ribavirine.
c) PEG = peginterféron alfa.

Autre(s) population(s) particulière(s) :

- Co-infection VIH/VHC :
  Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH a été similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC traités par sofosbuvir et ribavirine dans les études cliniques de phase 3 (cf Pharmacodynamie).
- Patients en attente de transplantation hépatique :
  Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes infectés par le VHC en attente de transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les patients des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (cf Pharmacodynamie).
- Transplantés hépatiques :
  Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant reçu une transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les patients des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (cf Pharmacodynamie). Au cours de l'étude 0126, les diminutions du taux d'hémoglobine durant le traitement ont été très fréquentes ; 32,5 % des patients (13/40) ont présenté une réduction du taux d'hémoglobine jusqu'à < 10 g/dL, dont 1 sujet chez lequel la réduction a atteint < 8,5 g/dL. Huit patients (20 %) ont reçu de l'époétine et/ou un produit sanguin. Chez 5 patients (12,5 %), les médicaments de l'étude ont été arrêtés, modifiés ou suspendus en raison d'événements indésirables.
- Population pédiatrique :
  La sécurité et l'efficacité de Sovaldi chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans sont basées sur les données issues de 50 patients qui ont été traités par Sovaldi et ribavirine pendant 12 semaines (patients infectés par le génotype 2) et 24 semaines (patients infectés par le génotype 3) dans un essai clinique en ouvert de phase 2. Les effets indésirables observés concordaient avec ceux observés dans les études cliniques portant sur l'association Sovaldi plus ribavirine chez les adultes (voir tableau 6).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Arythmies cardiaques :

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association avec un autre AAD (dont le daclatasvir, le siméprévir et le lédipasvir) lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La plus forte dose documentée de sofosbuvir était une dose unique supra-thérapeutique de 1200 mg de sofosbuvir, administrée à 59 sujets sains. Dans cette étude, aucun effet indésirable n'a été observé à cette dose et les effets indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo et sofosbuvir 400 mg. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Sovaldi. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage de Sovaldi consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement (ratio d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant (c'est-à-dire le GS-331007). Une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe (code ATC : J05AX15).

Mécanisme d'action :

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est la prodrogue d'un nucléotide qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Dans un test biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité polymérase de la NS5B recombinante de VHC de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a avec une concentration inhibitrice à 50 % (CI_{50}) allant de 0,7 à 2,6 µM. Le GS-461203 (le métabolite actif du sofosbuvir) n'est pas un inhibiteur des ADN- et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Activité antivirale :

Dans les tests sur réplicon de VHC, les valeurs de concentration efficace (CE_{50}) du sofosbuvir contre les réplicons de pleine longueur des génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4a étaient de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 et 0,04 µM, respectivement, et les valeurs de CE_{50} du sofosbuvir contre des réplicons chimériques 1b codant pour la polymérase NS5B de génotype 2b, 5a ou 6a, allaient de 0,014 à 0,015 µM. La CE_{50} moyenne (± ET) du sofosbuvir contre les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS5B provenant d'isolats cliniques était de 0,068 µM ± 0,024 pour le génotype 1a (n = 67) ; 0,11 µM ± 0,029 pour le génotype 1b (n = 29) ; 0,035 µM ± 0,018 pour le génotype 2 (n = 15) et 0,085 µM ± 0,034 pour le génotype 3a (n = 106).

Dans ces tests, l'activité antivirale *in vitro* du sofosbuvir vis-à-vis des génotypes moins fréquents 4, 5 et 6 a été similaire à celle observée pour les génotypes 1, 2 et 3.

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir.

Résistance :

Dans les cultures cellulaires :

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89 % à 99 % par rapport au type sauvage correspondant. Dans les tests biochimiques, la polymérase NS5B recombinante de génotypes 1b, 2a, 3a et 4a exprimant la substitution S282T a montré une sensibilité réduite au GS-461203 par rapport aux types sauvages respectifs.

Dans les études cliniques - Adultes :

Dans une analyse cumulée de 991 patients qui avaient reçu le sofosbuvir dans les études de phase 3, 226 patients ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement à l'étude et parce qu'ils avaient un taux d'ARN viral > 1000 UI/mL. Les séquences de NS5B postérieures à l'inclusion étaient disponibles pour 225 des 226 patients, avec des données de séquençage par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1 %) pour 221 de ces patients. La substitution de résistance associée au sofosbuvir, S282T, n'a été détectée chez aucun de ces patients par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) ou séquençage de population. La substitution S282T dans la NS5B a été détectée chez un seul sujet recevant Sovaldi en monothérapie dans une étude de phase 2. A l'inclusion, < 1 % du VHC de ce sujet portait la mutation S282T et, 4 semaines post-traitement, 99 % de ses virus portaient la mutation S282T, ce qui a entraîné une modification de la CE_{50} d'un facteur 13,5 et réduit la capacité de réplication virale. Dans les 8 semaines qui ont suivi, la substitution S282T a disparu au profit du type sauvage et n'était plus détectable par séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) 12 semaines post-traitement.

Dans les études de phase 3 deux substitutions NS5B, L159F et V321A, ont été détectées dans des échantillons prélevés après rechute post-traitement chez de nombreux patients infectés par le VHC de génotype 3. Aucune variation de la sensibilité au sofosbuvir ou à la ribavirine des isolats des sujets présentant ces substitutions n'a été détectée. De plus, les substitutions S282R et L320F ont été détectées sous traitement par méthode sensible de séquençage (deep-sequencing) chez un sujet en attente de transplantation qui présentait une réponse partielle au traitement. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Effet des polymorphismes initiaux du VHC sur la réponse au traitement :

Population adulte :

Les séquences de NS5B à l'inclusion ont été obtenues pour 1292 patients dans les études de phase 3, par séquençage de population, et la substitution S282T n'a été détectée chez aucun sujet pour lequel on disposait de séquences de référence. Dans une analyse évaluant l'effet des polymorphismes initiaux sur la réponse au traitement, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la présence d'un variant de la NS5B du VHC à l'inclusion et la réponse au traitement.

Population pédiatrique :

Les séquences de NS5B à l'inclusion ont été obtenues pour 47 patients dans l'étude de phase 2. Parmi celles-ci, un VAR lié à une substitution dans la NS5B (F289L) a été détecté chez un patient. Ce patient a obtenu une RVS12.

Résistance croisée :

Les réplicons de VHC exprimant la substitution S282T associée à une résistance au sofosbuvir étaient totalement sensibles aux autres classes d'agents anti-VHC. Le sofosbuvir a conservé son activité contre les substitutions L159F et L320F dans la NS5B, associées à une résistance à d'autres analogues des nucléosides. Le sofosbuvir s'est montré totalement actif contre les substitutions associées à une résistance aux autres antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B, les inhibiteurs de protéase NS3 et les inhibiteurs de NS5A.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans cinq études de phase 3, chez un total de 1568 patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 à 6. Une étude a été conduite chez des patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec le peginterféron alfa 2a et la ribavirine, et les quatre autres études ont été conduites chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en association avec la ribavirine, dont une chez des patients naïfs de tout traitement, une chez des patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron, une chez des patients ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron, et une chez tout type de patients, indépendamment de leurs antécédents thérapeutiques ou de leur aptitude à recevoir le traitement par interféron. Dans ces études, les patients avaient une maladie hépatique compensée, notamment une cirrhose. Le sofosbuvir était administré à la dose de 400 mg une fois par jour. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1000-1200 mg/jour en deux doses fractionnées et la dose de peginterféron alfa 2a, le cas échéant, était de 180 µg par semaine. La durée du traitement était fixée dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des patients (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/ml. La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal pour déterminer le taux de guérisons du VHC dans toutes les études, définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Études cliniques chez des patients présentant une hépatite C chronique de génotype 1, 4, 5 ou 6 :

Patients adultes naïfs de tout traitement - NEUTRINO (étude 110) :

NEUTRINO était une étude en ouvert, à un seul bras, évaluant un traitement de 12 semaines par le sofosbuvir en association avec le peginterféron alfa 2a et la ribavirine chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, naïfs de tout traitement.

L'âge médian des patients traités (n = 327) était de 54 ans (limites : 19-70) ; 64 % des patients étaient de sexe masculin ; 79 % étaient Blancs, 17 % Noirs, 14 % Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m^2 (limites : 18-56 kg/m^2) ; 78 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log_{10} UI/ml à l'inclusion ; 17 % avaient une cirrhose ; 89 % étaient infectés par un VHC de génotype 1 et 11 % par un VHC de génotype 4, 5 ou 6.

Le tableau 7 présente les taux de réponse pour le groupe sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 7 : Taux de réponse - étude NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semaines (n = 327)
RVS12 globale	91 % (296/327)
Réponse pour les patients sans RVS12	
Échec virologique sous traitement	0/327
Rechute[(a)]	9 % (28/326)
Autres[(b)]	1 % (3/327)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Les taux de réponse pour une sélection de sous-groupes sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes - étude NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semaines (n = 327)
Génotype	
Génotype 1	90 % (262/292)
Génotype 4, 5 ou 6	97 % (34/35)
Cirrhose	
Non	93 % (253/273)
Oui	80 % (43/54)
Origine ethnique	
Noirs	87 % (47/54)
Non-Noirs	91 % (249/273)

Les taux de RVS12 étaient similairement élevés chez les patients porteurs de l'allèle C/C IL28B à l'inclusion [94/95 (99 %)] et les patients non-C/C (C/T ou T/T) [202/232 (87 %)].

27/28 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont atteint la RVS12. Le seul sujet infecté par un VHC de génotype 5 et les 6 patients infectés par un VHC de génotype 6 ont atteint la RVS12 dans cette étude.

Études cliniques chez des patients présentant une hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 :

Adultes naïfs de tout traitement - FISSION (étude 1231) :

FISSION était une étude randomisée, en ouvert, contre traitement actif, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine *versus* un traitement de 24 semaines par peginterféron alfa 2a plus ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.

La dose de ribavirine utilisée dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était calculée en fonction du poids (1000-1200 mg/jour), alors que dans le groupe peginterféron alfa 2a + ribavirine elle était de 800 mg/jour quel que soit le poids. Les patients ont été randomisés en deux groupes égaux (1/1), avec stratification par critère de cirrhose (présence *versus* absence), génotype du VHC (2 *versus* 3) et taux d'ARN du VHC à l'inclusion (< 6 log_{10} UI/ml *versus* ⩾ 6 log_{10} UI/ml). Les patients avec une infection à VHC de génotype 2 ou 3 étaient recrutés dans un rapport de 1/3 environ.

L'âge médian des patients traités (n = 499) était de 50 ans (limites : 19-77) ; 66 % des patients étaient de sexe masculin ; 87 % étaient Blancs, 3 % Noirs, 14 % Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m^2 (limites : 17-52 kg/m^2) ; 57 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log_{10} UI/ml à l'inclusion ; 20 % avaient une cirrhose ; 72 % étaient infectés par un VHC de génotype 3.

Le tableau 9 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine.

Tableau 9 : Taux de réponse - étude FISSION

	SOF+RBV 12 semaines (n = 256)[(a)]	PEG+RBV 24 semaines (n = 243)
RVS12 globale	67 % (171/256)	67 % (162/243)
- Génotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
- Génotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Rechute[(b)]	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Autres[(c)]	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a) L'analyse d'efficacité inclut 3 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

b) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c) « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

La différence des taux globaux de RVS12 entre les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine était de 0,3 % (intervalle de confiance à 95 % : - 7,5 % à 8,0 %), ce qui correspond au critère de non infériorité prédéfini.

Les taux de réponse chez les patients atteints de cirrhose à l'inclusion sont présentés, par génotype du VHC, dans le tableau 10.

Tableau 10 : Taux de RVS12 par classification de cirrhose et de génotype - étude FISSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 73)[(a)]	PEG+RBV 24 semaines (n = 67)	SOF+RBV 12 semaines (n = 183)	PEG+RBV 24 semaines (n = 176)
Cirrhose				
Non	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Oui	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a) L'analyse d'efficacité inclut 3 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

Adultes intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron - POSITRON (étude 107) :

POSITRON était une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine (n = 207) versus placebo (n = 71) chez des patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron. Les patients étaient randomisés dans un rapport de 3/1, avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence).

L'âge médian des patients traités (n = 278) était de 54 ans (limites : 21-75) ; 54 % des patients étaient de sexe masculin ; 91 % étaient Blancs, 5 % étaient Noirs, 11 % étaient Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m^2 (limites : 18-53 kg/m^2) ; 70 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log_{10} UI/ml à l'inclusion ; 16 % avaient une cirrhose ; 49 % étaient infectés par un VHC de génotype 3. Les proportions de patients qui étaient intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron étaient respectivement de 9 %, 44 % et 47 %. La plupart des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC (81,3 %).

Le tableau 11 présente les taux de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et placebo.

Tableau 11 : Taux de réponse - étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines (n = 207)	Placebo 12 semaines (n = 71)
RVS12 globale	78 % (161/207)	0/71
- Génotype 2	93 % (101/109)	0/34
- Génotype 3	61 % (60/98)	0/37
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/207	97 % (69/71)
Rechute[(a)]	20 % (42/205)	0/0
Autres[(b)]	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le taux de RVS12 dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était significativement supérieur comparé au placebo (p < 0,001).

Le tableau 12 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du statut par rapport à l'interféron.

Tableau 12 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype - étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines	
	Génotype 2 (n = 109)	Génotype 3 (n = 98)
Cirrhose		
Non	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Oui	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Classification interféron		
Inéligible	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolérant	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Refusant l'interféron	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Adultes préalablement traités - FUSION (étude 108) :

FUSION était une étude randomisée, en double aveugle, évaluant un traitement de 12 ou 16 semaines par sofosbuvir + ribavirine chez des patients qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron (non réponse ou rechute). Les patients étaient randomisés en groupes égaux (1/1) avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence) et le génotype du VHC (2 *versus* 3).

L'âge médian des patients traités (n = 201) était de 56 ans (limites : 24-70) ; 70 % des patients étaient de sexe masculin ; 87 % étaient Blancs, 3 % Noirs, 9 % Hispaniques ou Latino-Américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m^2 (limites : 19-44 kg/m^2) ; 73 % avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log_{10} UI/ml à l'inclusion ; 34 % avaient une cirrhose ; 63 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 75 % avaient rechuté.

Le tableau 13 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

Tableau 13 : Taux de réponse - étude FUSION

	SOF+RBV 12 semaines (n = 103)[(a)]	SOF+RBV 16 semaines (n = 98)[(a)]
RVS12 globale	50 % (51/103)	71 % (70/98)
- Génotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
- Génotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Réponse pour les patients sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/103	0/98
Rechute[(b)]	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Autres[(c)]	3 % (3/103)	0/98

a) L'analyse d'efficacité inclut 6 patients infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

b) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c) « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 14 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du type de réponse à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 14 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype - étude FUSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 39)	SOF+RBV 16 semaines (n = 35)	SOF+RBV 12 semaines (n = 64)	SOF+RBV 16 semaines (n = 63)
Cirrhose				
Non	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Oui	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Réponse à un précédent traitement du VHC				
Rechute	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Non-réponse	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Adultes naïfs de tout traitement et préalablement traités - VALENCE (étude 133) :

VALENCE était une étude de phase 3 qui a évalué le sofosbuvir en association avec la ribavirine, dont la dose était calculée en fonction du poids, pour le traitement d'une infection à VHC de génotype 2 ou 3 chez des patients naïfs de tout traitement ou qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron, y compris des patients présentant une cirrhose compensée.

L'étude était conçue pour comparer directement le sofosbuvir plus la ribavirine au placebo pendant 12 semaines. Cependant, sur la base de nouvelles données, l'aveugle de l'étude a été levé et tous les patients infectés par un VHC de génotype 2 ont continué à recevoir le sofosbuvir plus la ribavirine pendant 12 semaines, alors que le traitement des patients infectés par un VHC de génotype 3 a été prolongé à 24 semaines. Onze patients infectés par un VHC de génotype 3 avaient déjà reçu le traitement par sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines au moment de la modification.

L'âge médian des patients traités (n = 419) était de 51 ans (limites : 19-74) ; 60 % des patients étaient de sexe masculin ; l'indice de masse corporelle médian était de 25 kg/m^2 (limites : 17-44 kg/m^2) ; le taux moyen d'ARN du VHC était de 6,4 log_{10} UI/ml à l'inclusion ; 21 % avaient une cirrhose ; 78 % étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 65 % avaient rechuté.

Le tableau 15 présente les taux de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 24 semaines.

Les patients ayant reçu le placebo ne sont pas inclus dans les tableaux étant donné qu'aucun n'a obtenu une RVS12.

Tableau 15 : Taux de réponse - étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 12 semaines (n = 11)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
RVS12 globale	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Réponse pour les patients sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Rechute[(a)]	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Autres[(b)]	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 16 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et d'une exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 16 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype - étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
Sujets naïfs de tout traitement	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Non cirrhotiques	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Cirrhotiques	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Sujets préalablement traités	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Non cirrhotiques	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Cirrhotiques	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Concordance entre la RVS12 et la RVS24 :

La concordance entre la RVS12 et la RVS24 (RVS à 24 semaines après la fin du traitement) après traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou la ribavirine plus l'interféron pégylé démontre une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 99 %.

Efficacité et sécurité cliniques dans les populations particulières :

Patients adultes co-infectés VHC/VIH - PHOTON-1 (étude 123) :

Une étude clinique en ouvert sur le sofosbuvir a évalué la sécurité et l'efficacité de 12 ou 24 semaines de traitement par sofosbuvir et ribavirine chez des patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1, 2 ou 3 co-infectés par le VIH-1.

Les patients infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC étaient naïfs de tout traitement ou avaient déjà été traités, tandis que les patients infectés par le génotype 1 étaient naïfs de tout traitement préalable. La durée du traitement était de 12 semaines chez les patients naïfs de tout traitement présentant une infection à VHC de génotype 2 ou 3 et de 24 semaines chez les patients pré-traités présentant une infection à VHC de génotype 3, ainsi que chez les patients présentant une infection à VHC de génotype 1. Les patients ont reçu 400 mg de sofosbuvir et une dose de ribavirine en fonction de leur poids (1000 mg pour les patients pesant < 75 kg ou 1200 mg pour ceux pesant ⩾ 75 kg). Soit les patients n'étaient pas sous traitement antirétroviral et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 500 cellules/mm^3, soit ils étaient sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH-1 indétectable, et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 200 cellules/mm^3. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients recevaient un traitement antirétroviral au moment de leur recrutement. Des données de RVS12 préliminaires sont disponibles pour 210 patients.

Le tableau 17 présente les taux de réponse par génotype et exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 17 : Taux de réponse - étude PHOTON-1

	Génotype 2/3 Naïfs de tout traitement SOF+RBV 12 semaines (n = 68)	Génotype 2/3 Pré-traités SOF+RBV 24 semaines (n = 28)	Génotype 1 Naïfs de tout traitement SOF+RBV 24 semaines (n = 114)
RVS12 globale	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Réponse pour les patients sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Rechute[(a)]	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Autres[(b)]	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a) Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b) « Autres » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

Le tableau 18 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique.

Tableau 18 : Taux de RVS12 pour une sélection de sous-groupes, par génotype - étude PHOTON-1

	VHC de génotype 2		VHC de génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 26)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 15)	SOF+RBV 24 semaines NT (n = 42)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 13)
Global	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Absence de cirrhose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Cirrhose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

NT = naïfs de tout traitement ; PT = pré-traités.

Patients adultes en attente de transplantation hépatique - Étude 2025 :

Le sofosbuvir a été étudié chez des patients infectés par le VHC avant qu'ils ne reçoivent une transplantation hépatique au cours d'une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité du sofosbuvir et de la

ribavirine administrés avant la transplantation pour prévenir une réinfection par le VHC après la transplantation. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la réponse virologique post-transplantation (RVpT, définie par un taux d'ARN du VHC < LIQ 12 semaines après la transplantation). Les patients infectés par le VHC, quel que soit le génotype, avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) satisfaisant les critères de MILAN ont reçu 400 mg de sofosbuvir et 1000-1200 mg de ribavirine par jour pendant un maximum de 24 semaines, une durée qui a été portée jusqu'à 48 semaines par la suite, ou jusqu'à la transplantation hépatique, selon l'événement qui s'est produit en premier. Une analyse intermédiaire a été effectuée sur 61 patients qui ont reçu le sofosbuvir et la ribavirine ; la majorité des patients étaient porteurs d'un VHC de génotype 1, 44 avaient un score de CPT A et 17 avaient un score de CPT B. Sur ces 61 patients, 44 ont reçu la transplantation hépatique après un traitement par sofosbuvir et ribavirine d'une durée allant jusqu'à 48 semaines ; 41 avaient un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation.

Les taux de réponse virologique des 41 patients transplantés, présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ, sont indiqués dans le tableau 19. La durée de la suppression virale avant la transplantation était le facteur le plus prédictif de la RVpT chez les patients dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ au moment de la transplantation.

Tableau 19 : Réponse virologique post-transplantation chez les patients présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation hépatique

	Semaine 12 post-transplantation (RVpT)(b)
Réponse virologique chez les patients évaluables(a)	23/37 (62 %)

a) Les patients évaluables étaient les patients ayant atteint le point d'évaluation spécifié au moment de l'analyse intermédiaire.

b) RVpT : réponse virologique post-transplantation (taux d'ARN du VHC < LIQ à 12 semaines post-intervention).

Chez les patients qui ont arrêté le traitement à 24 semaines, conformément au protocole, le taux de rechute était de 11/15.

Transplantés hépatiques adultes - Étude 0126 :

Le sofosbuvir a été étudié au cours d'une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité d'un traitement de 24 semaines par sofosbuvir et ribavirine chez des patients atteints d'hépatite C chronique ayant reçu une transplantation hépatique. Les patients éligibles devaient être âgés de ⩾ 18 ans et avoir reçu une transplantation hépatique 6 à 150 mois avant le screening. Les patients présentaient un taux d'ARN du VHC ⩾ 10^4 UI/mL lors de la sélection et une infection chronique par le VHC documentée avant la transplantation. La dose initiale de ribavirine était de 400 mg administrée en doses quotidiennes fractionnées. Chez les patients dont les taux d'hémoglobine se sont maintenus à ⩾ 12 g/dL, la dose de ribavirine a été augmentée aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines au maximum jusqu'à atteindre la dose appropriée en fonction de leur poids (1000 mg par jour chez les patients pesant < 75 kg, 1200 mg par jour chez les patients pesant ⩾ 75 kg). La dose médiane de ribavirine était de 600 mg - 800 mg par jour entre les semaines 4 et 24.

Quarante patients (33 présentant une infection à VHC de génotype 1, 6 présentant une infection à VHC de génotype 3 et 1 présentant une infection à VHC de génotype 4) ont été recrutés, dont 35 chez lesquels un traitement antérieur à base d'interféron avait échoué et 16 qui présentaient une cirrhose. Au total, 28 des 40 patients (70 %) ont obtenu une RVS12 ; 22/33 (73 %) des patients infectés par un VHC de génotype 1, 6/6 (100 %) des patients infectés par un VHC de génotype 3 et 0/1 (0 %) des patients infectés par un VHC de génotype 4. Tous les patients ayant obtenu une RVS12 ont également obtenu une RVS24 et une RVS48.

Résumé des résultats en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement ; comparaison des études :

Les tableaux suivants (tableaux 20 à 23) présentent les données issues des études de phase 2 et 3 en fonction des schémas thérapeutiques de manière à aider les cliniciens à déterminer le traitement le plus adapté à chaque patient.

Tableau 20 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement - comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 1

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/ Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement(a) (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	90 % (262/292)
		Génotype 1a	92 % (206/225)
		Génotype 1b	83 % (55/66)
		Absence de cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global	76 % (87/114)
		Génotype 1a	82 % (74/90)
		Génotype 1b	54 % (13/24)
		Absence de cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)
Naïfs de tout traitement (QUANTUM(b) et 11-1-0258(b))	SOF+RBV 24 semaines	Global(c)	65 % (104/159)
		Génotype 1a(c)	69 % (84/121)
		Génotype 1b(c)	53 % (20/38)
		Absence de cirrhose(c)	68 % (100/148)
		Cirrhose(c)	36 % (4/11)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

a) L'association du sofosbuvir, du peginterféron alfa et de la ribavirine n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités. Une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (p. ex. répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine, fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).

b) Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS.

c) Données récapitulatives issues des deux études.

Tableau 21 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement - comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 2

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/ Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	95 % (69/73)
		Absence de cirrhose	97 % (59/61)
		Cirrhose	83 % (10/12)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	93 % (101/109)
		Absence de cirrhose	92 % (85/92)
		Cirrhose	94 % (16/17)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	82 % (32/39)
		Absence de cirrhose	90 % (26/29)
		Cirrhose	60 % (6/10)
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	97 % (31/32)
		Absence de cirrhose	97 % (29/30)
		Cirrhose	100 % (2/2)
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	90 % (37/41)
		Absence de cirrhose	91 % (30/33)
		Cirrhose	88 % (7/8)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	89 % (31/35)
		Absence de cirrhose	92 % (24/26)
		Cirrhose	78 % (7/9)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	88 % (23/26)
		Absence de cirrhose	88 % (22/25)
		Cirrhose	100 % (1/1)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global(a)	93 % (14/15)
		Absence de cirrhose(a)	92 % (12/13)
		Cirrhose(a)	100 % (2/2)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON(b) et PROTON(b))	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global(c)	96 % (25/26)
Préalablement traités (LONESTAR-2(b))	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	96 % (22/23)
		Absence de cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

a) Ces données sont préliminaires.

b) Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c) Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 22 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement - comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 3

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/ Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	56 % (102/183)
		Absence de cirrhose	61 % (89/145)
		Cirrhose	34 % (13/38)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	61 % (60/98)
		Absence de cirrhose	68 % (57/84)
		Cirrhose	21 % (3/14)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	30 % (19/64)
		Absence de cirrhose	37 % (14/38)
		Cirrhose	19 % (5/26)
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	62 % (39/63)
		Absence de cirrhose	63 % (25/40)
		Cirrhose	61 % (14/23)
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	93 % (98/105)
		Absence de cirrhose	94 % (86/92)
		Cirrhose	92 % (12/13)
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	77 % (112/145)
		Absence de cirrhose	85 % (85/100)
		Cirrhose	60 % (27/45)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	67 % (28/42)
		Absence de cirrhose	67 % (24/36)
		Cirrhose	67 % (4/6)
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global(a)	92 % (12/13)
		Absence de cirrhose(a)	100 % (8/8)
		Cirrhose(a)	80 % (4/5)
Naïfs de tout traitement (ELECTRON(b) et PROTON(b))	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global(c)	97 % (38/39)
Préalablement traités (LONESTAR-2(b))	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	83 % (20/24)
		Absence de cirrhose	83 % (10/12)
		Cirrhose	83 % (10/12)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

a) Ces données sont préliminaires.

b) Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c) Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 23 : Réponses aux traitements en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement - comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 4, 5 et 6

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/ Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	97 % (34/35)
		Absence de cirrhose	100 % (33/33)
		Cirrhose	50 % (1/2)

n = nombre de patients présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de patients par groupe.

Population pédiatrique :

L'efficacité du sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC âgés de 12 ans à moins de 18 ans a été évaluée dans un essai clinique en ouvert de phase 2, qui incluait 50 patients présentant une infection chronique par un VHC de génotype 2 (n = 13) ou de génotype 3 (n = 37). Les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 dans l'essai ont été traités par le sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, respectivement. Parmi les 50 patients traités, l'âge médian était de 15 ans (limites : 12 à 17) ; 42 % des patients étaient de sexe féminin, 90 % étaient blancs, 4 % noirs et 2 % asiatiques ; 4 % étaient hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle moyen était de 22 kg/m^2 (limites : 16 à 32 kg/m^2) ; 18 % avaient été préalablement traités ; 66 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion égaux ou supérieurs à 800 000 UI/mL ; 74 % des patients étaient porteurs d'allèles IL28B non CC (C/T ou T/T) ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (69 %) avaient été infectés par transmission verticale.

Le taux de RVS12 était de 100 % (13/13) chez les patients infectés par le génotype 2 et de 97 % (36/37) chez les patients infectés par le génotype 3. Aucun patient n'a présenté d'échec virologique ou de rechute sous traitement. Un patient infecté par le VHC de génotype 3 a obtenu une RVS4 mais n'est pas revenu pour la visite RVS12.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sofosbuvir est une prodrogue nucléotidique qui est largement métabolisée. Le métabolite actif est formé dans les hépatocytes et n'est pas détecté dans le plasma. Le métabolite principal (> 90 %), le GS-331007, est inactif. Il est formé par une succession de réactions parallèlement à la formation du métabolite actif.

Absorption :

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir et de son principal métabolite circulant, le GS-331007, ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et des patients atteints d'hépatite C chronique. Après administration orale, le sofosbuvir est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint ~ 0,5 à 2 heures après l'administration de la dose, quelle que soit la dose. Le pic plasmatique de GS-331007 est atteint 2 à 4 heures après l'administration. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 (n = 986), l'ASC$_{0-24}$ à l'équilibre pour le sofosbuvir et le GS-331007 était de 1010 ng.h/ml et 7200 ng.h/ml, respectivement. Par rapport aux sujets sains (n = 284), l'ASC$_{0-24}$ du sofosbuvir et du GS-331007 était supérieure de 57 % et inférieures de 39 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

Effets de la prise de nourriture :

Par rapport à une prise à jeun, l'administration d'une dose unique de sofosbuvir avec un repas normalisé à teneur élevée en matières grasses a réduit la vitesse d'absorption du sofosbuvir. Le niveau d'absorption du sofosbuvir a été augmenté approximativement d'un facteur 1,8, avec peu d'effets sur la concentration maximale. L'exposition au GS-331007 n'a pas été modifiée par un repas à teneur élevée en matières grasses.

Distribution :

Le sofosbuvir n'est pas un substrat des transporteurs d'influx hépatique, polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 1B3 et transporteur de cations organiques (OCT) de type 1. Bien qu'il fasse l'objet d'une sécrétion tubulaire active, le GS-331007 n'est pas un substrat des transporteurs rénaux, dont le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ou 3, l'OCT2, la MRP2, la P-gp, la BCRP et la MATE1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, l'OCT2 et la MATE1.

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) est d'environ 85 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/ml. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité (^{14}C) sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

Biotransformation :

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupement carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 *(Histidine Triad Nucleotide-binding Protein)* suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs de l'UGT1A1, ni des enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, le sofosbuvir et le GS-331007 représentaient environ 4 % et > 90 % de l'exposition systémique aux composés apparentés (somme des ASC du sofosbuvir et de ses métabolites, corrigée des poids moléculaires), respectivement.

Élimination :

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir la récupération totale moyenne de la dose était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés dans les urines, les fèces et l'air expiré, respectivement. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007 avec une grande proportion excrétée de manière active. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 étaient de 0,4 et 27 heures, respectivement.

Linéarité/Non-linéarité :
La linéarité à la dose du sofosbuvir et de son métabolite principal, le GS-331007, a été évaluée chez des sujets sains à jeun. Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose dans une plage de doses de 200 mg à 400 mg.
Pharmacocinétique chez les populations particulières :
Sexe et race :
Il n'a été relevé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe ou à l'origine ethnique pour le sofosbuvir et le GS-331007.
Personnes âgées :
L'analyse par pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la fourchette d'âge analysée (19-75 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Les études cliniques du sofosbuvir ont inclus 65 patients âgés de 65 ans et plus. Les taux de réponse observés chez les patients de plus de 65 ans étaient similaires à ceux des patients plus jeunes dans tous les groupes de traitement.
Insuffisance rénale :
La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ⩾ 50 et < 80 ml/min/1,73 m^2), modérée (DFGe ⩾ 30 et < 50 ml/min/1,73 m^2), sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale (DFGe > 80 ml/min/1,73 m^2), l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'ASC_{0-inf} du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement.
Chez les patients en IRT, comparativement aux patients à fonction rénale normale, l'ASC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, vs supérieure de 60 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse. L'ASC_{0-inf} du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT n'a pas pu être déterminée de façon fiable. Néanmoins, les données indiquent que l'exposition au GS-331007 était augmentée d'au moins 10 et 20 fois chez les patients au stade d'IRT par rapport aux patients avec fonction rénale normale quand Sovaldi a été administré, respectivement, une heure avant ou une heure après l'hémodialyse.
L'hémodialyse peut éliminer efficacement (ratio d'extraction de 53 %) le principal métabolite circulant (c'est-à-dire le GS-331007). Une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 18 % de la dose administrée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de Sovaldi n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou IRT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (scores de CPT B et C). Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l'ASC_{0-24} du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC_{0-24} du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse par pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Aucun ajustement de la dose de sofosbuvir n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Population pédiatrique :
Les expositions au sofosbuvir et au GS-331007 chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans étaient similaires à celles des adultes des études de phase 2/3 après administration du sofosbuvir (400 mg). La pharmacocinétique du sofosbuvir et du GS-331007 n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans.
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Une corrélation a été observée entre l'efficacité, en termes de réponse virologique rapide, et l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007. Cependant, aucun de ces critères n'est ressorti comme un marqueur global prédictif de l'efficacité (RVS12) à la dose thérapeutique de 400 mg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicologie en administration répétée menées chez le rat et le chien, des doses élevées du mélange diastéréo-isomérique 1:1 ont eu des effets hépatiques (chien), cardiaques (rats), et gastro-intestinaux (chien). L'exposition au sofosbuvir dans les études menées chez les rongeurs n'a pas pu être déterminée, probablement en raison de la forte activité estérase. Cependant, l'exposition au métabolite principal, le GS-331007, à la dose induisant une toxicité était 29 fois (rat) et 123 fois (chien) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir. Aucune anomalie hépatique ou cardiaque n'a été observée dans les études de toxicité chronique à des expositions 9 fois (rat) et 27 fois (chien) supérieures à l'exposition clinique.
Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang humain et test *in vivo* du micro-noyau de souris).
Les études de cancérogenèse menées chez la souris et le rat n'ont pas révélé de potentiel cancérogène du sofosbuvir lorsqu'il était administré à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez la souris et 750 mg/kg/jour chez le rat. Dans ces études, l'exposition au GS-331007 était jusqu'à 30 fois (souris) et 15 fois (rat) supérieure à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.
Le sofosbuvir ne s'est pas montré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofœtale, ni sur la fertilité chez le rat. Aucun effet sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture n'a été rapporté chez le rat. Dans les études menées chez le lapin, l'exposition au sofosbuvir était 9 fois supérieure à l'exposition clinique attendue. Dans les études menées chez le rat, les expositions au principal métabolite humain étaient 8 à 28 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose de 400 mg de sofosbuvir.
Les produits dérivés du sofosbuvir traversent le placenta des rates gestantes et passent dans le lait des rates allaitantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.
AMM EU /1/13/894/001 ; CIP 3400927707070 (2014, RCP rév 14.09.17).
Chez l'adulte :
Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les indications thérapeutiques figurant dans l'autorisation de mise sur le marché.
Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités et la prise en charge de cette spécialité pharmaceutique sont subordonnés au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et ce uniquement pour les patients :
- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Chez l'adolescent âgé de 12 ans à moins de 18 ans : demandes à l'étude à la date du 10.10.17.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893982112 (comprimé) : 341,667 €.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

SPAGULAX® poudre effervescente
ispaghul

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre effervescente pour suspension buvable : Sachets-dose, boîte de 20.
Poudre effervescente pour suspension buvable sans sucre : Sachets-dose, boîte de 20.

COMPOSITION *p sachet*

Ispaghul (*Plantago ovata* Forsssk),
tégument de la graine .... 2,143 g
Excipients :
Poudre effervescente : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, saccharine sodique, arôme sec de mandarine, jaune orangé S (E110), saccharose.
Poudre effervescente sans sucre : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, saccharine sodique, arôme pomme (vanilline, maltol, héliotropine, acétaldéhyde, trans-hexénol, cis-hexénol, macrogol, esters des acides acétique, butyrique et propionique, esters des alcools éthylique, butylique, iso-butylique et iso-amylique, maltodextrine, gomme arabique).
Excipients à effet notoire :
- Poudre effervescente pour suspension buvable avec ou sans sucre : sodium (120 mg/sachet-dose).
- Poudre effervescente pour suspension buvable avec sucre : jaune orangé S (E110) ; saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plante pour le traitement symptomatique de la constipation.
Ce médicament est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
Habituellement, la posologie est d'un sachet-dose avant ou après chacun des principaux repas.
Population pédiatrique :
L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Diluer la poudre dans un grand verre d'eau (200 ml). Agiter et boire immédiatement la préparation. Spagulax doit être pris au moins ½ heure à 1 heure avant ou après la prise d'autres médicaments et jamais immédiatement avant l'heure du coucher.
Délai d'action au début du traitement : 12 à 24 heures.
Lors de la préparation de la suspension buvable, il est important d'éviter d'inhaler la poudre afin de minimiser tout risque de sensibilisation au tégument de la graine d'ispaghul.
Spagulax ne doit jamais être absorbé en position allongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
DURÉE DU TRAITEMENT
Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours de traitement, un médecin ou un pharmacien doit être consulté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients souffrant d'affection sténosante du tractus gastro-intestinal, de maladies œsophagiennes et du cardia, d'occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus) ou de paralysie de l'intestin ou de mégacôlon.
- Hypersensibilité au tégument de la graine d'ispaghul ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients présentant une brusque modification de la fonction intestinale persistant depuis plus de 2 semaines.
- Un saignement rectal de cause indéterminée ou une absence de défécation après l'utilisation d'un autre laxatif.
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn).
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Fécalome.
- Patients ayant des difficultés de déglutition ou des troubles de la gorge.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Spagulax est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Chez les enfants et les adolescents, le traitement est essentiellement diététique et nécessite un avis médical.
Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
Il existe un risque de survenue de bézoards, nécessitant le plus souvent une endoscopie.
Une quantité suffisante de liquide doit toujours être absorbée (200 ml) (cf Posologie/Mode d'administration). Lorsque Spagulax est pris avec une quantité insuffisante de liquide, il peut causer une obstruction de la gorge ou de l'œsophage et entraîner un choc respiratoire. Les symptômes associés peuvent être une douleur thoracique, des vomissements ou des difficultés à avaler ou à respirer.
Les produits à base d'ispaghul ne doivent pas être utilisés en cas d'obstruction du tube digestif, de syndromes douloureux abdominaux, de nausées ou de vomissements sans avis médical, car ces symptômes peuvent être le signe d'une occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus).
Si des douleurs abdominales apparaissent, ou si les fèces sont irrégulières, il convient d'interrompre l'utilisation de Spagulax et de demander l'avis d'un médecin.
Le traitement des patients âgés ou affaiblis exige une surveillance médicale. Chez les personnes âgées, s'assurer que la ration hydrique est suffisante.
Afin de diminuer le risque d'obstruction gastro-intestinales (iléus), le tégument de la graine d'ispaghul ne peut être utilisé avec les médicaments connus pour inhiber le péristaltisme intestinal (ex. : opioïdes) que sous surveillance médicale.
Avertissement lié aux risques d'hypersensibilité :
Chez les personnes pouvant être en contact prolongé avec le tégument de la graine d'ispaghul (par ex. : professionnels de santé, aide-soignants), des réactions allergiques peuvent survenir en cas d'inhalation de la poudre, ceci étant plus fréquent chez les personnes sensibles (allergiques). Cela peut parfois entraîner des réactions d'hypersensibilité (éventuellement graves) (cf Effets indésirables).
Il est recommandé d'évaluer les personnes à risque et, si cela est justifié, de réaliser des tests d'hypersensibilité spécifiques.
En cas de réaction d'hypersensibilité, toute exposition au produit doit être immédiatement arrêtée (cf Contre-indications).
En cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome).
Une utilisation prolongée dans le cadre du traitement de la constipation est déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Excipients :
Poudre effervescente pour suspension buvable avec ou sans sucre : ces médicaments contiennent 120 mg de sodium par sachet-dose : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
Poudre effervescente avec sucre : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

L'absorption entérale de médicaments administrés de façon concomitante tels que les minéraux (ex. : lithium), les vitamines (B 12), les glycosides cardiaques, les dérivés de la coumarine et la carbamazépine, peut être retardée. Pour cette raison, Spagulax ne doit pas être pris la ½ heure ou l'heure précédant ou suivant la prise de tout autre médicament.
Les patients diabétiques ne doivent prendre Spagulax que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique.
Le tégument de la graine d'ispaghul ne doit être utilisé de façon concomitante avec les hormones thyroïdiennes que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'hormones thyroïdiennes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour avec Spagulax. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'ispaghul est insuffisant (moins de 300 suivis de grossesses) pour exclure tout risque.
Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse et de l'allaitement que si nécessaire et si le changement du régime alimentaire est inefficace.
Les laxatifs de lest doivent être utilisés avant tout autre laxatif.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de flatulence et de météorisme abdominal..
Des cas de bézoards avec obstruction œsophagienne, nécessitant le plus souvent la réalisation d'une endoscopie, ont été rapportés chez des personnes âgées dont certaines présentaient une altération de la motricité œsophagienne (en particulier lorsque le produit est avalé avec une quantité insuffisante d'eau). La fréquence n'est pas connue.
Une obstruction intestinale et un fécalome peuvent survenir également lorsque Spagulax est avalé avec une quantité insuffisante d'eau. La fréquence n'est pas connue.
En raison du caractère potentiellement allergique de l'ispaghul, les patients doivent être informés de possibles réactions d'hypersensibilité telles que rhinite, conjonctivite, bronchospasme et dans quelques cas, choc anaphylactique. La fréquence n'est pas connue.
Poudre effervescente avec sucre :
En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec le tégument de la graine d'ispaghul peut provoquer un inconfort abdominal, une flatulence et une occlusion œsophagienne ou intestinale. Une hydratation appropriée doit être assurée avec un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif de lest (code ATC : A06AC01 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Mécanisme d'action :
Le tégument de la graine d'ispaghul exerce une action laxative mécanique par effet de lest. Il augmente la masse fécale et modifie sa consistance par formation d'un gel colloïdal hydrophile.
La substance active, le tégument de la graine d'ispaghul, est contenu dans l'épiderme et dans les couches adjacentes des graines séparées mûres séchées de *Plantago ovata* Forssk. Le tégument de la graine d'ispaghul est particulièrement riche en fibres alimentaires et en mucilages. La teneur en mucilage est supérieure à celle des autres espèces de *Plantago*. Le tégument de la graine d'ispaghul peut absorber jusqu'à 40 fois son propre poids en eau. Le tégument de la graine d'ispaghul, composé de 85 % de fibres hydrosolubles est partiellement fermenté (72 % de résidus non fermentables *in vitro*) et agit par hydratation dans l'intestin. Les effets pharmacologiques du tégument de la graine

d'ispaghul sur la motricité intestinale et sur la vitesse du transit seraient dus à une stimulation mécanique de la paroi intestinale par une augmentation du volume du contenu intestinal par l'action de l'eau, et une diminution de la viscosité des selles.
Pris avec une quantité suffisante de liquide (au moins 30 ml par gramme de plante), le tégument de la graine d'ispaghul entraîne une augmentation de volume des selles en raison de ses propriétés hautement gonflantes et un stimulus avec déclenchement de la défécation ; en même temps, la masse de mucilage forme une couche lubrifiante qui facilite le transit intestinal.
Délai d'action au début du traitement :
12 à 24 heures. L'effet maximum est parfois atteint en 2 à 3 jours de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La substance active partiellement soluble absorbe l'eau et gonfle pour former un mucilage. Les polysaccharides, comme celles contenues dans certaines fibres alimentaires, sont hydrolysées en monosaccharides avant absorption intestinale.
Les résidus de xylose de la chaîne principale et des chaînes latérales sont reliés par des liaisons β-glucosidique, qui ne peuvent être rompues par les enzymes digestives humaines.
Moins de 10 % du mucilage est hydrolysé dans l'estomac, avec formation d'arabinose libre. L'absorption intestinale d'arabinose est d'environ de 85 à 93 %.
A degrés variables, les fibres alimentaires sont fermentées par des bactéries dans le côlon provoquant une production de dioxyde de carbone, d'hydrogène, de méthane, d'eau et d'acides gras à chaîne courte qui sont absorbés et passent dans la circulation hépatique.
Chez l'homme, de telles fibres atteignent le gros intestin sous forme hautement polymérisée, qui est fermentée jusqu'à une certaine limite, aboutissant à une augmentation de la concentration fécale et à l'excrétion d'acides gras à chaîne courte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans 3 études de 28 jours et de 13 semaines, des rats ont été nourris avec du tégument de la graine d'ispaghul à des doses élevées pouvant représenter jusqu'à 10 % de leur alimentation sur des périodes pouvant aller jusqu'à 13 semaines : 3,876 à 11,809 mg/kg/jour (de 3 à 16 fois le dosage chez l'homme pour un homme de 60 kg). Les effets observés étaient une diminution des protéines sériques, albumine, globuline, capacité de fixation du fer, calcium, potassium et cholestérol et une augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT.
L'absence d'augmentation des protéines urinaires et de différence dans la croissance des rats nourris par le tégument de la graine d'ispaghul pourrait démontrer l'absence d'effet indésirable sur le métabolisme protéique. Étant donné que l'absorption du tégument de la graine d'ispaghul est très faible, l'histopathologie était limitée au tractus gastro-intestinal, au foie, aux reins et aux lésions macroscopiques, sans mise en évidence d'effet lié au traitement.
Dans une étude de reproduction sur le développement embryofœtal, pré et postnatal (étude multigénérationnelle), le tégument de la graine d'ispaghul (0, 1, 2,5 ou 5 % du régime alimentaire) a été administré en continu sur deux générations de rats. Pour la reproduction, le développement fœtal et la tératogenèse, la dose maximale sans effet néfaste observable a été de 5 % du régime alimentaire, tandis que pour la croissance et le développement de leur progéniture la dose maximale sans effet néfaste observable a été à hauteur de 1 % de l'alimentation sur la base de la réduction de leur poids.
L'étude sur le développement embryofœtal chez les lapins (tégument de la graine d'ispaghul à 0, 2,5, 5 ou 10 % du régime alimentaire) doit être considérée comme préliminaire. Aucune conclusion ne peut en être déduite.
Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934069550 (1992, RCP rév 11.08.17) pdre efferv.
3400936005167 (2003, RCP rév 11.08.17) pdre efferv sans sucre.
Prix : 2,74 € (20 sachets poudre effervescente).
2,74 € (20 sachets poudre effervescente sans sucre).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

SPAGULAX ® MUCILAGE PUR

ispaghul

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés (brun clair) :
Sachet multidose de 700 g.
Sachets unidoses, boîte de 20.

COMPOSITION	*p sachet unidose*	*p 100 g*
Ispaghul (*Plantago ovata* Forssk) (tégument de la graine d')	7 g	70 g

Excipient (commun) : saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plante pour le traitement symptomatique de la constipation.
Ce médicament est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Adultes :
Habituellement, la posologie est de 3 cuillères à café (de 5 ml) (sachet multidose) ou un sachet unidose avant ou après chacun des principaux repas.
Population pédiatrique :
L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mode d'administration :
Voie orale.
- ***Sachet multidose :*** avaler les granulés de chaque cuillère à café sans les croquer et avec une quantité suffisante de liquide (environ 70 ml d'eau, de lait, jus de fruit ou liquide similaire). Au total, le patient devra boire un grand verre de liquide d'au moins 200 ml, avec les trois cuillères à café.
- ***Sachet unidose :*** diviser le contenu du sachet en 3 doses (1 sachet = 3 cuillères à café de 5 ml). Avaler les granulés de chaque cuillère à café sans les croquer et avec une quantité suffisante de liquide (environ 70 ml d'eau, de lait, jus de fruit ou liquide similaire). Au total le patient devra boire un grand verre de liquide d'au moins 200 ml pour un sachet.

Spagulax Mucilage Pur doit être pris au moins ½ heure à 1 heure avant ou après la prise d'autres médicaments et jamais immédiatement avant l'heure du coucher.
Délai d'action au début du traitement : 12 à 24 heures.
Spagulax Mucilage Pur ne doit jamais être absorbé en position allongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Durée du traitement :
Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours de traitement, un médecin ou un pharmacien doit être consulté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients souffrant d'affection sténosante du tractus gastro-intestinal, de maladies œsophagiennes et du cardia, d'occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus) ou de paralysie de l'intestin ou de mégacôlon.
- Hypersensibilité au tégument de la graine d'ispaghul ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients présentant une brusque modification de la fonction intestinale persistant depuis plus de 2 semaines.
- Saignement rectal de cause indéterminée ou absence de défécation après l'utilisation d'un autre laxatif.
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn).
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Fécalome.
- Patients ayant des difficultés de déglutition ou des troubles de la gorge.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Spagulax Mucilage Pur est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Chez les enfants et les adolescents, le traitement est essentiellement diététique et nécessite un avis médical.
Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
Il existe un risque de survenue de bézoards, nécessitant le plus souvent une endoscopie.
Une quantité suffisante de liquide doit toujours être absorbée (cf Posologie/Mode d'administration).
Lorsque Spagulax Mucilage Pur est pris avec une quantité insuffisante de liquide, il peut causer une obstruction de la gorge ou de l'œsophage et entraîner un choc respiratoire. Les symptômes associés peuvent être une douleur thoracique, des vomissements ou des difficultés à avaler ou à respirer.
Les produits à base d'ispaghul ne doivent pas être utilisés en cas d'obstruction du tube digestif, de syndromes douloureux abdominaux, de nausées ou de vomissements sans avis médical, car ces symptômes peuvent être le signe d'une occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus).
Si des douleurs abdominales apparaissent, ou si les fèces sont irrégulières, il convient d'interrompre l'utilisation de Spagulax Mucilage Pur et de demander l'avis d'un médecin.
Le traitement des patients âgés ou affaiblis exige une surveillance médicale. Chez les personnes âgées, s'assurer que la ration hydrique est suffisante.
Afin de diminuer le risque d'obstruction gastro-intestinale (iléus), le tégument de la graine d'ispaghul ne peut être utilisé avec les médicaments connus pour inhiber le péristaltisme intestinal (ex : opioïdes) que sous surveillance médicale.
Population pédiatrique :
Spagulax Mucilage Pur est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Chez les enfants et les adolescents, le traitement est essentiellement diététique et nécessite un avis médical.
Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.
Avertissement lié aux risques d'hypersensibilité :
Chez les personnes pouvant être en contact prolongé avec le tégument de la graine d'ispaghul (par ex : professionnels de santé, aides-soignants), des réactions allergiques peuvent survenir en cas d'inhalation de la poudre, ceci étant plus fréquent chez les personnes sensibles (allergiques). Cela peut parfois entraîner des réactions d'hypersensibilité (éventuellement graves) (cf Effets indésirables).
Il est recommandé d'évaluer les personnes à risque et, si cela est justifié, de réaliser des tests d'hypersensibilité spécifiques.
En cas de réaction d'hypersensibilité, toute exposition au produit doit être immédiatement arrêtée (cf Contre-indications).
En cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Une utilisation prolongée dans le cadre du traitement de la constipation est déconseillée.
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

DC INTERACTIONS

L'absorption entérale de médicaments administrés de façon concomitante tels que les minéraux (ex : lithium), les vitamines (B12), les glycosides cardiaques, les dérivés de la coumarine et la carbamazépine peut être retardée. Pour cette raison, Spagulax Mucilage Pur ne doit pas être pris la ½ heure ou l'heure précédant ou suivant la prise de tout autre médicament.
Les patients diabétiques ne doivent prendre Spagulax Mucilage Pur que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique.
Le tégument de la graine d'ispaghul ne doit être utilisé de façon concomitante avec les hormones thyroïdiennes que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'hormones thyroïdiennes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour avec Spagulax Mucilage Pur. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'ispaghul est insuffisant (moins de 300 suivis de grossesses) pour exclure tout risque.
Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse et de l'allaitement que si nécessaire et si le changement du régime alimentaire est inefficace.
Les laxatifs de lest doivent être utilisés avant tout autre laxatif.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de flatulence et de météorisme abdominal.
Des cas de bézoards avec obstruction œsophagienne, nécessitant le plus souvent la réalisation d'une endoscopie, ont été rapportés chez des personnes âgées dont certaines présentaient une altération de la motricité œsophagienne (en particulier lorsque le produit est avalé avec une quantité insuffisante d'eau). La fréquence n'est pas connue.
Une obstruction intestinale et un fécalome peuvent survenir également lorsque Spagulax Mucilage Pur est avalé avec une quantité insuffisante d'eau. La fréquence n'est pas connue.
En raison du caractère potentiellement allergique de l'ispaghul, les patients doivent être informés de possibles réactions d'hypersensibilité, telles que rhinite, conjonctivite, bronchospasme et dans quelques cas, choc anaphylactique. La fréquence n'est pas connue.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage avec le tégument de la graine d'ispaghul peut provoquer un inconfort abdominal, une flatulence et une occlusion œsophagienne ou intestinale. Une hydratation appropriée doit être assurée avec un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif de lest (code ATC : A06AC01 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Mécanisme d'action :
Le tégument de la graine d'ispaghul exerce une action laxative mécanique par effet de lest. Il augmente la masse fécale et modifie sa consistance par formation d'un gel colloïdal hydrophile.
La substance active, le tégument de la graine d'ispaghul, est contenue dans l'épiderme et dans les couches adjacentes des graines séparées mûres séchées de *Plantago ovata* Forssk. Le tégument de la graine d'ispaghul est particulièrement riche en fibres alimentaires et en mucilages. La teneur en mucilage est supérieure à celle des autres espèces de *Plantago*. Le tégument de la graine d'ispaghul peut absorber jusqu'à 40 fois son propre poids en eau. Le tégument de la graine d'ispaghul, composé de 85 % de fibres hydrosolubles, est partiellement fermenté (72 % de résidus non fermentables *in vitro*) et agit par hydratation dans l'intestin. Les effets pharmacologiques du tégument de la graine d'ispaghul sur la motricité intestinale et sur la vitesse du transit seraient dus à une stimulation mécanique de la paroi intestinale par une augmentation du volume du contenu intestinal par l'action de l'eau, et une diminution de la viscosité des selles.
Pris avec une quantité suffisante de liquide (au moins 30 ml par gramme de plante), le tégument de la graine d'ispaghul entraîne une augmentation de volume des selles en raison de ses propriétés hautement gonflantes et un stimulus avec déclenchement de la défécation ; en même temps, la masse de mucilage forme une couche lubrifiante qui facilite le transit intestinal.
Délai d'action au début du traitement : 12 à 24 heures. L'effet maximum est parfois atteint en 2 à 3 jours de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La substance active partiellement soluble absorbe l'eau et gonfle pour former un mucilage. Les polysaccharides, comme celles contenues dans certaines fibres alimentaires, sont hydrolysées en monosaccharides avant absorption intestinale.
Les résidus de xylose de la chaîne principale et des chaînes latérales sont reliés par des liaisons β-glucosidiques, qui ne peuvent être rompues par les enzymes digestives humaines.
Moins de 10 % du mucilage est hydrolysé dans l'estomac, avec formation d'arabinose libre. L'absorption intestinale d'arabinose est d'environ 85 % à 93 %.
A degrés variables, les fibres alimentaires sont fermentées par des bactéries dans le côlon provoquant une production de dioxyde de carbone, d'hydrogène, de méthane, d'eau et d'acides gras à chaîne courte qui sont absorbés et passent dans la circulation hépatique.
Chez l'homme, de telles fibres atteignent le gros intestin sous forme hautement polymérisée, qui est fermentée jusqu'à une certaine limite, aboutissant à une augmentation de la concentration fécale et à l'excrétion d'acides gras à chaîne courte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans 3 études de 28 jours et de 13 semaines, des rats ont été nourris avec du tégument de la graine d'ispaghul à des doses élevées pouvant représenter jusqu'à 10 % de leur alimentation sur des périodes pouvant aller jusqu'à 13 semaines : 3,876 à 11,809 mg/kg/jour (de 3 à 16 fois le dosage chez l'homme pour un homme de 60 kg). Les effets observés étaient une diminution des protéines sériques, albumine, globuline, capacité de fixation du fer, calcium, potassium et cholestérol et une augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT.
L'absence d'augmentation des protéines urinaires et de différence dans la croissance des rats nourris par le tégument de la graine d'ispaghul pourrait démontrer l'absence d'effet indésirable sur le métabolisme protéique. Étant donné que l'absorption du tégument de la graine d'ispaghul est très faible, l'histopathologie était limitée au tractus gastro-intestinal, au foie, aux reins et aux lésions macroscopiques, sans mise en évidence d'effet lié au traitement.
Dans une étude de reproduction, sur le développement embryofœtal, pré et postnatal (étude multigénérationnelle), le tégument de la graine d'ispaghul (0, 1, 2,5 ou 5 % du régime alimentaire) a été administré en continu sur deux générations de rats. Pour la reproduction, le développement fœtal et la tératogenèse, la dose maximale sans effet néfaste observable a été de 5 % du régime alimentaire, tandis que pour la croissance et le développement de leur progéniture, la dose maximale sans effet néfaste observable a été à hauteur de 1 % de l'alimentation sur la base de la réduction de leur poids.
L'étude sur le développement embryofœtal chez les lapins (tégument de la graine d'ispaghul à 0, 2,5, 5 ou 10 % du régime alimentaire) doit être considérée comme préliminaire. Aucune conclusion ne peut en être déduite.
Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934064357 (1955/92, RCP rév 11.08.17) 20 sach.
3400930984710 (1955/92, RCP rév 11.08.17) 700 g.
Prix : 2,74 € (20 sachets).
7,26 € (700 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

SPASFON ®
phloroglucinol, triméthylphloroglucinol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé (rose) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Solution injectable : Ampoules de 4 ml, boîte de 6.
Suppositoire : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Phloroglucinol hydraté	80 mg
(soit sous forme anhydre : 62,233 mg/cp)	
Triméthylphloroglucinol	80 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, saccharose, acétate de polyvinyle, amidon de blé, acide stéarique, stéarate de magnésium. *Enrobage :* acétate de polyvinyle, talc, saccharose, gomme arabique, gélatine, dioxyde de titane (E 171), érythrosine (E 127), cire de carnauba.

Solution injectable :	*p ampoule*
Phloroglucinol hydraté	40 mg
(soit en phloroglucinol anhydre : 31,12 mg/amp)	
Triméthylphloroglucinol	0,04 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

Suppositoire :	*p suppos*
Phloroglucinol hydraté	150 mg
(soit en phloroglucinol anhydre : 116,7 mg/suppos)	
Triméthylphloroglucinol	150 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides.

DC INDICATIONS
Comprimé et suppositoire :
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.
- Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.
- Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.

Solution injectable :
- Traitement symptomatique des douleurs aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.
- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Comprimé : 6 comprimés enrobés par 24 heures.
Solution injectable :
- Traitement d'attaque : 1 à 3 ampoules par 24 heures par voie IV ou IM.
- Traitement d'entretien : les comprimés ou les suppositoires prendront le relais du traitement d'attaque selon une posologie de 6 comprimés ou 3 suppositoires par 24 heures.

Suppositoire : 3 suppositoires par 24 heures.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Comprimé enrobé : contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'association de phloroglucinol avec des antalgiques majeurs tels que la morphine ou ses dérivés doit être évitée en raison de leur effet spasmogène.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Solution injectable : Il est contre-indiqué de mélanger dans la même seringue la solution injectable de phloroglucinol avec de la noramidopyrine en raison d'une incompatibilité physicochimique (risque de phlébothrombose).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du phloroglucinol. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation relativement répandue du phloroglucinol n'a apparemment révélé aucun risque malformatif à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de phloroglucinol ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données, il est conseillé d'éviter l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Spasfon, solution injectable en ampoule, n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Manifestations cutanéomuqueuses et allergiques : éruption, rarement urticaire, exceptionnellement œdème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique.

DC SURDOSAGE
Solution injectable : des cas de surdosage ont été rapportés sans symptomatologie spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antispasmodique musculotrope (A : appareil digestif et métabolisme ; G : système génito-urinaire).
Le phloroglucinol lève le spasme des fibres musculaires lisses et calme la douleur.

DP INCOMPATIBILITÉS
Solution injectable : en l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Solution injectable :
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à l'abri de la lumière.
Suppositoire :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I (sol inj).
AMM 3400930986080 (1963/93, RCP rév 26.02.15) cp.
3400930985830 (1964/93, RCP rév 22.11.16) sol inj.
3400930986141 (1964/93, RCP rév 20.03.09) suppos.
Mis sur le marché en 1964 (cp), 1965 (sol inj et suppos).
Prix : 1,97 € (30 comprimés).
2,59 € (6 ampoules injectables).
2,01 € (10 suppositoires).
Remb Séc soc à 15 % sauf dans l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires ».
Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

SPASFON-LYOC ®
phloroglucinol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lyophilisat oral à 80 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.
Lyophilisat oral à 160 mg (blanc à blanc crème, rond) : Boîte de 5, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Par lyophilisat à 80 mg :	
Phloroglucinol hydraté	80 mg
(soit en phloroglucinol anhydre : 62,25 mg/lyoph)	
Par lyophilisat à 160 mg :	
Phloroglucinol dihydraté	160 mg
(soit en phloroglucinol anhydre : 124,466 mg/lyoph)	

Excipients (communs) : dextran 70, mannitol ; lyophilisat à 160 mg : sucralose, hydroxystéarate de macrogol 15.

DC INDICATIONS
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.
- Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.
- Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Lyophilisat à 80 mg :
Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 2 lyophilisats oraux, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants.
Population pédiatrique :
Chez l'enfant : 1 lyophilisat 2 fois par 24 heures à dissoudre dans un verre d'eau.
Lyophilisat à 160 mg :
Réservé à l'adulte.
La posologie usuelle est de 1 lyophilisat oral, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants en respectant un intervalle minimum de 2 heures entre chaque prise sans dépasser 3 lyophilisats oraux par jour.
Population pédiatrique :
Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les lyophilisats oraux sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
L'association de phloroglucinol avec des antalgiques majeurs tels que la morphine ou ses dérivés doit être évitée en raison de leur effet spasmogène.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du phloroglucinol. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, l'utilisation relativement répandue du phloroglucinol n'a apparemment révélé aucun risque malformatif à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de phloroglucinol ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données, il est conseillé d'éviter l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Manifestations cutanéomuqueuses et allergiques : éruption, rarement urticaire, prurit, exceptionnellement œdème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodique musculotrope (code ATC : A03AX12 ; A : appareil digestif et métabolisme ; G : système génito-urinaire).
Le phloroglucinol lève le spasme des fibres musculaires lisses et calme la douleur.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Lyophilisat à 160 mg :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Lyophilisat à 80 mg :
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
Lyophilisat à 160 mg :
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931863014 (1975/92, RCP rév 29.12.16) 80 mg.
3400941686245 (2011, RCP rév 30.12.16) 160 mg.
Mis sur le marché en 1978 (lyophilisat à 80 mg).
Prix : 1,33 € (10 lyophilisats à 80 mg).
1,47 € (5 lyophilisats à 160 mg).
Lyophilisat à 80 mg : Remb Séc soc à 15 % sur la base du TFR : 1,33 €.
Lyophilisat à 160 mg : Remb séc soc à 15 % sauf dans l'indication « Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires ».
Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

SPASMAG ® gélule
magnésium, levure type *Saccharomyces cerevisiae*

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (bleu clair) : Boîte de 60, sous plaquettes de 12.

COMPOSITION	*p gélule*
Sulfate de magnésium trihydraté	423,5 mg
(soit en magnésium-élément : 59 mg/gélule)	
Levure type *Saccharomyces cerevisiae*	50 mg

Excipients : stéarate de magnésium, aspartam (E951), arôme orange (maltodextrine, protéines de soja, gomme arabique, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, huile essentielle de citron, citral, aldéhyde acétique, linalol, butyrate d'éthyle, alpha terpinéol, octanal, acétate d'éthyle, acétate de géranyle). *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132).
Excipient à effet notoire : aspartam.

DC INDICATIONS
Ce médicament contient du magnésium et de la levure type *Saccharomyces cerevisiae.*
L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :
- nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil ;
- manifestations d'anxiété telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain) ;
- crampes musculaires, fourmillements.

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes.
En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, le traitement sera réévalué.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.
Enfant à partir de 12 ans : 2 à 6 gélules par jour.
Adulte : 6 gélules par jour.
Les gélules doivent être avalées avec un peu d'eau, à répartir de préférence en plusieurs prises avant ou au cours d'un repas.
En fonction du désir du patient, la gélule peut être ouverte, son contenu devant être mélangé à un liquide.
La durée habituelle de traitement est de 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m^2).
- Enfant de moins de 12 ans.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
En l'absence d'amélioration des symptômes au bout de 1 mois de traitement, le traitement sera réévalué.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du magnésium. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Compte tenu du recul clinique, l'utilisation de ce médicament est envisageable au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme.
ALLAITEMENT : En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Diarrhées, douleurs abdominales.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de prise massive, risque de syndrome anurique.
Traitement : Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Supplément minéral (code ATC : A12CC02 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Sur le plan physiologique :
Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.

Sur le plan clinique :
- une magnésémie sérique comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée ;
- une magnésémie sérique inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :
- primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- secondaire par :
  - insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies),
  - exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive des sels de magnésium obéit, entre autres, à un mécanisme passif à propos duquel la solubilité du sel est déterminante. L'absorption digestive des sels de magnésium ne dépasse pas 50 %.
L'excrétion du magnésium est principalement urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932369096 (1980, RCP rév 10.08.17).
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

SPASMAG ® en ampoule solution buvable

magnésium, levure type *Saccharomyces cerevisiae*

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 5 ml, boîte de 30.

COMPOSITION *p ampoule*

Sulfate de magnésium heptahydraté .... 1,2 g
(soit en magnésium-élément : 118 mg/ampoule)
Levure type *Saccharomyces cerevisiae* ... 100 mg
Excipients : acide citrique anhydre, cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme orange (huile essentielle d'écorce d'orange douce, alcool), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Carences magnésiennes avérées, isolées ou associées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Population pédiatrique :
9,6 à 28,8 mg/kg/j, soit 1 à 3 ampoules par jour.
Adulte :
3 ampoules par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les ampoules doivent être secouées puis diluées dans un peu d'eau, à répartir de préférence en plusieurs prises avant ou au cours d'un repas.
La durée habituelle de traitement est de 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m^2).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas de carence sévère, le traitement doit être commencé par la voie veineuse. Il en est de même en cas de malabsorption.
En cas de carence calcique associée, il est recommandé de procéder d'abord, dans la plupart des cas, à la réplétion magnésienne avant la calcithérapie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du magnésium. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Compte tenu du recul clinique, l'utilisation de ce médicament est envisageable au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme.
ALLAITEMENT : En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Diarrhées, douleurs abdominales.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de prise massive, risque de syndrome anurique.
Traitement : Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Supplément minéral (code ATC : A12CC02 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Mécanisme d'action :
Sur le plan physiologique :
Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.
Sur le plan clinique :
- une magnésémie sérique comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée ;
- une magnésémie sérique inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :
- primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- secondaire par :
  - insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive) ;
  - malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies) ;
  - exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive des sels de magnésium obéit, entre autres, à un mécanisme passif à propos duquel la solubilité du sel est déterminante. L'absorption digestive des sels de magnésium ne dépasse pas 50 %.
L'excrétion du magnésium est principalement urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932926350 (1976, RCP rév 10.08.17).
Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

SPASMAG ® INJECTABLE solution injectable (IV) en ampoule

sulfate de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules-bouteilles de 10 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Sulfate de magnésium heptahydraté .... 1,2 g
Excipient : eau pour préparations injectables.
Teneur en magnésium élément : 490 mmol/l, soit 11 800 mg/l ; 4,9 mmol/ampoule, soit 118 mg/ampoule.
Osmolarité : 550 mOsm/l.

DC INDICATIONS

- Traitement curatif des torsades de pointes.
- Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie.
- Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique.
- Apports magnésiens en nutrition parentérale.
- Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Traitement curatif des torsades de pointes :
Injection intraveineuse directe **lente** de 2 g de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 8 mmol de magnésium élément) en quelques minutes à l'appréciation du réanimateur, suivie d'une perfusion intraveineuse de 3 à 20 mg/minute de sulfate de magnésium heptahydraté (soit de 0,012 à 0,08 mmol de magnésium élément par minute).
Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie :
- En prévention d'une crise d'éclampsie ou lorsque celle-ci se déclare, administrer une perfusion intraveineuse de 4 g de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 16 mmol de magnésium élément) en 30 minutes.
- En cas de persistance de la crise, administrer à nouveau une perfusion intraveineuse de 4 g sans dépasser la dose cumulée maximale de 8 g de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 32 mmol de magnésium élément) pendant la première heure de traitement.
- Par la suite, perfusion intraveineuse de 2 à 3 g de sulfate de magnésium heptahydraté par heure (soit 8 à 12 mmol de magnésium élément) pendant les 24 heures qui suivent la dernière crise.

Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie :
Adulte :
Perfusion intraveineuse de 6 à 8 g de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 24 à 32 mmol de magnésium élément) par 24 heures.
Le potassium en complément sera administré dans un contenant distinct de celui du magnésium.
Le traitement sera interrompu dès normalisation de la magnésémie.
Population pédiatrique :
La posologie usuelle de la perfusion intraveineuse est de 25 à 75 mg de sulfate de magnésium heptahydraté par kg de poids corporel et par 24 heures (soit 0,1 à 0,3 mmol de magnésium élément par kg de poids corporel et par 24 heures).
Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique et de la nutrition parentérale :
Adulte :
Perfusion intraveineuse de 1,5 g à 2 g de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 6 à 8 mmol de magnésium élément) par 24 heures.
Population pédiatrique :
La posologie usuelle de la perfusion intraveineuse est de 25 à 75 mg de sulfate de magnésium heptahydraté par kg de poids corporel et par 24 heures (soit 0,1 à 0,3 mmol de magnésium élément par kg de poids corporel et par 24 heures).
Synthèse des posologies dans les différentes indications :

Indication		Voie	**Débit** Sulfate de magnésium heptahydraté en mg/min (Magnésium élément en mmol)/min
Traitement curatif des torsades de pointes	D'emblée	Injection IV directe **lente**	2 g (8 mmol) en quelques minutes à l'appréciation du réanimateur
	Puis	Perfusion IV	3 à 20 mg (0,012 à 0,08 mmol)/min
Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie	En prévention d'une crise d'éclampsie ou lorsque celle-ci se déclare	Perfusion IV	4 g (16 mmol) en 30 min Soit 133 mg (0,53 mmol)/min
	Si persistance de la crise		4 g (16 mmol) sans dépasser la dose cumulée maximale de 8 g (32 mmol) pendant la 1re heure Soit 66 à 133 mg (0,26 à 0,53 mmol)/min (1re heure)
	Par la suite		2 à 3 g (8 à 12 mmol)/h pendant les 24 heures suivant la dernière crise Soit 33 à 50 mg (0,13 à 0,2 mmol)/min (24 h)
Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie		Perfusion IV	*Adulte :* 6 à 8 g (24 à 32 mmol)/24 h Soit 4 à 5 mg (0,016 à 0,022 mmol)/min (24 h)
			Enfant : 25 à 75 mg/kg/24 h (0,1 à 0,3 mmol/kg/24 h)
Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique et de la nutrition parentérale		Perfusion IV	*Adulte :* 1,5 à 2 g (6 à 8 mmol)/24 h Soit 1 à 1,4 mg (0,004 à 0,005 mmol)/min (24 h)
			Enfant : 25 à 75 mg/kg/24 h (0,1 à 0,3 mmol/kg/24 h)

En règle générale pour la perfusion IV chez l'adulte :
Afin d'éviter une hypermagnésémie potentiellement létale, le débit de la perfusion intraveineuse ne doit pas excéder 150 mg/minute de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 0,6 mmol de magnésium élément par minute).
MODE D'ADMINISTRATION :
La solution de sulfate de magnésium heptahydraté doit être administrée :
- soit en injection intraveineuse directe **lente**, chez le sujet allongé et en milieu spécialisé (réanimation, soins intensifs de cardiologie), ce mode d'administration étant réservé au traitement des torsades de pointes ;
- soit en perfusion intraveineuse diluée dans une solution glucosée ou saline.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m^2).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Solution hypertonique à injecter lentement.
- Les premières administrations intraveineuses sont à réaliser en milieu hospitalier.
- Se conformer à une vitesse de perfusion n'excédant pas 150 mg/minute de sulfate de magnésium heptahydraté, soit 0,6 mmol/minute de magnésium élément.
- Surveillance de la tension artérielle lors de l'injection intraveineuse et lors de la perfusion continue.
- Surveillance de la magnésémie ; interrompre le traitement dès sa normalisation.
- Réduire la posologie chez l'insuffisant rénal avec une surveillance accrue de la fonction rénale, de la tension artérielle et de la magnésémie.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'administration de sels de magnésium par voie IV est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce produit ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur un éventuel passage dans le lait maternel, il est préférable d'éviter d'allaiter pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, aucun effet à ce sujet n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Douleur au point d'injection, vasodilatation avec sensation de chaleur.
- Hypermagnésémie potentiellement létale en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'injection trop rapide.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les premiers signes d'une hypermagnésémie sont une inhibition des réflexes rotuliens, une impression de chaleur, une somnolence, des troubles du langage parlé, une paralysie musculaire avec difficultés respiratoires, et, au maximum, arrêt respiratoire et cardiaque.
Traitement :
- réhydratation, diurèse forcée,
- injection IV de 1 g de gluconate de calcium,
- hémodialyse ou dialyse péritonéale en cas d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Solutions de sels de magnésium (code ATC : B05XA05 ; B : sang et organes hématopoïétiques).
Au plan physiologique :
Le magnésium, cation principalement intracellulaire, diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire. Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.
C'est un élément constitutionnel : 50 % du capital magnésien se retrouve au niveau osseux.
Au plan clinique :
Une magnésémie sérique :
- comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée ;
- inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :
- soit primitive par anomalie congénitale du métabolisme du magnésium (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- soit secondaire par :
  - insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - malabsorption digestive (diarrhée chronique, fistule digestive, hypoparathyroïdie),
  - exagération des pertes rénales (tubulopathie, polyurie importante, abus de diurétiques, pyélonéphrite chronique, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

Les manifestations cliniques non spécifiques pouvant intervenir au cours de la carence magnésienne sont à type de tremblements, faiblesse musculaire, crise tétanique, ataxie, hyperréflexivité, troubles psychiques (irritabilité, nervosité, insomnie...), troubles du rythme cardiaque (extrasystoles, tachycardie), troubles digestifs (diarrhée...).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'excrétion est principalement urinaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments que ceux indiqués à la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932876112 (1982, RCP rév 10.08.17).
Prix : 1,93 € (5 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRIMBERG
ZA des Boutries, rue Vermont
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19

SPASMINE® comprimé
aubépine, valériane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (brun) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Aubépine,
poudre de sommités fleuries .... 100 mg
Valériane,
extrait hydroalcoolique sec de racines .... 120 mg
Excipients : Noyau : lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale hydratée, crospovidone, stéarate de magnésium. *Enrobage :* gomme laque décirée, talc, saccharose, gomme arabique, gélatine, Sépisperse AS 5902 brun (saccharose, eau purifiée, benzoate de sodium, oxyde de fer), Opaglos 6000 (éthanol, shellac, cire d'abeille blanche, cire de carnauba).

DC **INDICATIONS**

Médicament de phytothérapie, traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Nervosité :
- Adulte : 1 à 2 comprimés 1 à 3 fois par jour.
- Enfant : 1 comprimé, 1 à 3 fois par jour.

Troubles du sommeil :
- Adulte : 2 à 4 comprimés le soir.
- Enfant : 1 à 2 comprimés le soir.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :
En raison de la présence de lactose et de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Phytothérapie à visée sédative (N : système nerveux central).

DP **CONDITIONS DE CONSERVATION**

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930987490 (1997 rév 04.10.99) 30 cp.
3400937457811 (2006) 60 cp.
Non remb Séc soc.

Laboratoires JOLLY-JATEL
28, av Carnot. 78100 St-Germain-en-Laye
Tél : 01 34 51 00 83

SPASMODEX voie orale
dihexyvérine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

SPASMODEX voie rectale
dihexyvérine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Troubles fonctionnels digestifs

SPECIAFOLDINE® 5 mg
acide folique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Acide folique (DCI) .... 5 mg
Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydrogénophosphate de calcium, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline.

DC **INDICATIONS**

- Anémies macrocytaires par carence en acide folique.
- Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.
- Carences d'apport : malnutrition, éthylisme.
- Grossesse, en cas de carence prouvée.
  Chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida), certains auteurs ont constaté qu'une supplémentation folique périconceptionnelle de 5 mg par jour dans le mois qui précède et les 3 mois qui suivent la conception diminuait la récurrence du risque malformatif pour les grossesses ultérieures. Néanmoins, le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformations reste indispensable.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Les posologies journalières sont comprises entre 5 et 15 mg, soit 1 à 3 comprimés par jour.
Grossesse, en cas de carence prouvée : cf Indications.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Phénobarbital, phénytoïne, primidone : diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des taux plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Très rares cas de réactions allergiques cutanées.
- Possibilité de troubles gastro-intestinaux.
- Des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angiœdème, ont été rapportées dans de très rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Un apport excessif d'acide folique est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : préparation anti-anémique (code ATC : B03BB01).
L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
L'acide folique est rapidement absorbé (5 à 20 minutes), le pic sérique est observé 1 à 2 heures après l'absorption.
Distribution :
Il diffuse dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, il se concentre dans le LCR et est stocké dans le foie.
Le taux sérique moyen est de 5 à 12 ng/ml.
Élimination :
Elle est urinaire et fécale.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930408919 (1947/96 rév 19.05.16).
Prix : 1,39 € (20 cp).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II Sarl 26-28, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg, Luxembourg.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

SPECIAFOLDINE® 0,4 mg
acide folique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (jaune pâle) : Boîte de 28, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Acide folique (DCI) ou vitamine B_9 .... 0,4 mg
Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline.

DC **INDICATIONS**

Désir de grossesse :
Prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida...) chez toutes les femmes, à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou traitées par certains antiépileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé.
Néanmoins, le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformation reste indispensable.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

1 comprimé par jour.
Pour être efficace, la supplémentation doit être périconceptionnelle : elle doit couvrir au moins les 4 semaines qui précèdent la conception et les 8 semaines qui suivent celle-ci.
De ce fait, il est recommandé de débuter le traitement dès le désir de grossesse.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Phénobarbital, phénytoïne, primidone : diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des taux plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Très rares cas de réactions allergiques cutanées.
- Possibilité de troubles gastro-intestinaux.
- Des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angiœdème, ont été rapportées dans de très rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Un apport excessif d'acide folique est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : préparation antianémique (code ATC : B03BB01).
L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :
L'acide folique est rapidement absorbé (5 à 20 minutes), le pic sérique est observé 1 à 2 heures après l'absorption.
Distribution :
Il diffuse dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, il se concentre dans le LCR et est stocké dans le foie.
Le taux sérique moyen est de 5 à 12 ng/ml.
Le taux intra-érythrocytaire moyen est de 200 à 900 µg/l.
Élimination :
Elle est urinaire et fécale.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936155701 (2003 rév 19.05.16).
Prix : 2,55 € (28 cp).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II Sarl 26-28, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg, Luxembourg.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

SPEDIFEN® 400 mg
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg : Boîtes de 3 et de 12, sous plaquettes thermoformées.
Granulés pour solution buvable à 400 mg : Sachets-dose, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Ibuprofène (DCI) .... 400 mg
Excipients : arginine, bicarbonate de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, saccharose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000.
Excipients à effet notoire : sodium (83 mg/cp), saccharose.

Granulés pour solution buvable : *p sachet*
Ibuprofène (DCI) .... 400 mg
Excipients : saccharose, arginine, bicarbonate de sodium, saccharine sodique, aspartam, arôme menthe et anis.
Excipients à effet notoire : aspartam, saccharose (1,8 g/sachet), sodium (55 mg/sachet), éthanol.

DC **INDICATIONS**

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.
Comprimé et granulés pour solution buvable :
Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (soit environ 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses.
Comprimé :
Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura après au moins un avis médical.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :
Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections douloureuses et/ou fébriles (comprimé et granulés pour solution buvable) :
Adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 11-12 ans).
1 comprimé ou 1 sachet à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés ou 3 sachets à 400 mg par jour (1200 mg par jour).
Sujets âgés : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le dosage à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intenses ou non soulagées par le dosage à 200 mg d'ibuprofène.
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.
Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.
Migraine (comprimé) :
1 comprimé à 400 mg le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.
Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.
Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.
La durée de traitement ne devra pas dépasser 3 jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Comprimé :
Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.
Granulés pour solution buvable :
Les sachets sont à dissoudre dans un demi verre d'eau, à prendre de préférence au cours d'un repas.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.

- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire, ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).
- Lupus érythémateux disséminé.

Granulés pour solution buvable :

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Spedifen 400 mg avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (Cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Comprimé : le diagnostic et le suivi de la crise de migraine chez l'enfant nécessitent un avis médical.

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les anti-agrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Spedifen 400 mg, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ⩽ 1200 mg par jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg par jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg par jour) sont nécessaires.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Spedifen 400 mg devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Spedifen 400 mg en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 83 mg de sodium par comprimé ou 55 mg par sachet. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Granulés pour solution buvable :

Ce médicament contient 1,8 g de saccharose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.

INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anti-coagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

  L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables.

  Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).
- Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :

  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Spedifen 400 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :
Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragie, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Effets cutanés :
Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central :
L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique, code ATC : N02B.
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 heures qui précèdent ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Interactions).
Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles, l'effet antalgique de Spedifen 400 mg a été observé plus précocement que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :
- Comprimé : La concentration sérique maximale est atteinte très rapidement, 30 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique d'une dose de 1 comprimé à 400 mg, la concentration sérique maximale est d'environ 40,1 ± 5,7 µg/ml.
- Granulés pour solution buvable : La concentration sérique maximale est atteinte 25 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (C_{max} entre 56,4 ± 13,6 µg/ml pour la dose de 400 mg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :
L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.
Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.
Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :
L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Elimination :
L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930021033 (2003, RCP rév 18.05.17) 3 cp.
3400936251892 (2003, RCP rév 18.05.17) 12 cp.
3400935251053 (1999, RCP rév 18.05.17) glés.
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

SPEDIFEN ® 200 mg
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 200 mg : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION
	p cp
Ibuprofène (DCI)	200 mg

Excipients : arginine, bicarbonate de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : sodium (41 mg/comprimé).

DC INDICATIONS
Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.
Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ 6 ans).

Affections douloureuses et/ou fébriles :
Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).
- *Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) :* 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg).
- *Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) :* 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg).
- *Sujets âgés :* l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.
Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).
- Lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante de Spedifen 200 mg comprimé, avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Spedifen 200 mg comprimé, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ⩽ 1200 mg par jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg par jour) doivent être évitées.
Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg par jour) sont nécessaires.

Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Spedifen 200 mg comprimé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Spedifen 200 mg comprimé, en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 41 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque

d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
  L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables.
  Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif : 1er trimestre :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2ème et 3ème trimestre :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Spedifen 200 mg comprimé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragie, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés :

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique, code ATC : N02B.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 heures qui précèdent ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Interactions).

Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles, l'effet antalgique de Spedifen a été observé plus précocement que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte 30 minutes environ après administration par voie orale. Elle est de 23,75 ± 4,5 µg/ml pour la dose de 200 mg.

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Elimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936081338 (2003, RCP rév 18.05.17).

Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

SPEDRA ®
avanafil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 50 mg (ovale, avec « 50 » gravé en creux sur une des faces ; jaune pâle) : Boîtes de 4 et de 8, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 100 mg (ovale, avec « 100 » gravé en creux sur une des faces ; jaune pâle) : Boîtes de 2, de 4, de 8 et de 12, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 200 mg (ovale, avec « 200 » gravé en creux sur une des faces ; jaune pâle) : Boîtes de 4, de 8 et de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Avanafil (DCI)	50 mg
ou	100 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : mannitol, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, carbonate de calcium, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172).

DC INDICATIONS

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Spedra soit efficace.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utilisation chez l'homme adulte :

La dose recommandée est de 100 mg à prendre selon les besoins, environ 15 à 30 minutes avant l'activité sexuelle (cf Pharmacodynamie). En fonction de l'efficacité et de la tolérance individuelles, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg au maximum ou diminuée à 50 mg. La fréquence maximale de prise du médicament recommandée est de une fois par jour. Une stimulation sexuelle est requise pour obtenir une réponse au traitement.

Populations spéciales :

Hommes plus âgés (de 65 ans ou plus) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients plus âgés. Des données limitées sont disponibles pour les patients plus âgés, de 70 ans et plus.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min). Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min, mais < 80 ml/min), qui ont été inclus dans les études de phase 3, il a été observé une diminution de l'efficacité, par rapport à celle constatée chez les patients dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance hépatique :

Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C) (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classe A ou B) doivent commencer le traitement avec la dose efficace minimale et ajuster la posologie en fonction de la tolérance.

Utilisation chez l'homme souffrant de diabète :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spedra dans la population pédiatrique dans l'indication de dysfonction érectile.
Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :
Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 :
La coadministration de l'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (notamment les suivants : kétoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et télithromycine) est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (notamment les suivants : érythromycine, amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil), la dose maximale d'avanafil recommandée ne doit pas dépasser 100 mg, avec un intervalle d'au moins 48 heures entre les doses (cf Interactions).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Si Spedra est pris avec des aliments, le début de l'activité peut être retardé par rapport à une prise à jeun (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients qui utilisent une forme quelconque de dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) (cf Interactions).
- La coadministration d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), incluant l'avanafil, avec des stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre indiquée car elle peut potentiellement entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique (cf Interactions).
- Les médecins doivent tenir compte du risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante avant de prescrire Spedra.
- L'utilisation de l'avanafil est contre-indiquée chez :
  - les patients qui ont eu un infarctus du myocarde, une crise cardiaque ou une arythmie engageant le pronostic vital au cours des 6 derniers mois ;
  - les patients souffrant d'hypotension au repos (pression artérielle < 90/50 mmHg) ou d'hypertension (pression artérielle > 170/100 mmHg) ;
  - les patients présentant un angor instable, une angine de poitrine pendant les rapports sexuels ou une insuffisance cardiaque congestive de classe 2 ou supérieure de la classification NYHA *(New York Heart Association).*
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Patients ayant une perte de vision à un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet épisode ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine.
- Patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (notamment les suivants : kétoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et télithromycine) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il convient de procéder à une étude des antécédents médicaux et à un examen physique pour diagnostiquer une dysfonction érectile et déterminer les causes sous-jacentes potentielles, avant d'envisager un traitement pharmacologique.
État cardiovasculaire :
Préalablement à l'instauration de tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner l'état cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (cf Contre-indications). L'avanafil possède des propriétés vasodilatatrices entraînant des baisses légères et transitoires de la pression artérielle (cf Interactions) et potentialise de ce fait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (cf Contre-indications). Les patients souffrant d'une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple de sténose aortique ou de sténose subaortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, dont les inhibiteurs de la PDE5.
Priapisme :
Il faut avertir les patients qui souffrent d'érections de 4 heures ou plus (priapisme) qu'ils doivent demander immédiatement une aide médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente. L'avanafil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).
Problèmes de vision :
Des problèmes de vision et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine il doit arrêter la prise de Spedra et consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications)
Effet sur les saignements :
Des études *in vitro* réalisées avec des plaquettes humaines indiquent que les inhibiteurs de la PDE5 n'agissent pas eux-mêmes sur l'agrégation plaquettaire, mais qu'à des doses suprathérapeutiques, ils potentialisent l'effet antiagrégant du donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, les inhibiteurs de la PDE5 ne semblent pas modifier le temps de saignement, seuls ou en association avec l'acide acétylsalicylique.
Il n'y a pas d'informations de sécurité relatives à l'administration d'avanafil à des patients présentant des troubles du saignement ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Par conséquent, l'avanafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.
Diminution ou perte soudaine de l'audition :
Il doit être conseillé aux patients d'arrêter de prendre des inhibiteurs de la PDE5, y compris de l'avanafil, et de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition. Ces événements, qui peuvent s'accompagner d'acouphènes et de vertiges, ont été rapportés en relation temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5. Il est impossible de déterminer si ces événements sont directement liés à l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs.
Utilisation concomitante d'alphabloquants :
L'utilisation concomitante d'alphabloquants et d'avanafil peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients, en raison d'effets vasodilatateurs additionnels (cf Interactions). Il convient de prendre en compte les situations suivantes :
- Les patients doivent être stabilisés sous un traitement par un alphabloquant avant l'instauration de Spedra. Les patients présentant une instabilité hémodynamique sous un alphabloquant utilisé seul ont un risque d'hypotension symptomatique lors de l'utilisation concomitante d'avanafil.
- Chez les patients qui sont stabilisés sous un traitement par un alphabloquant, l'avanafil doit être instauré à la dose la plus faible de 50 mg.
- Chez les patients prenant déjà une dose optimisée de Spedra, le traitement par un alphabloquant doit être instauré à la dose la plus faible. Une augmentation progressive de la dose d'alphabloquant peut être associée à une baisse supplémentaire de la pression artérielle, lors de la prise d'avanafil.
- La sécurité de l'utilisation de l'avanafil associé à des alphabloquants peut être modifiée par d'autres variables, notamment par une déplétion du volume intravasculaire et par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 :
La coadministration d'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole ou le ritonavir, est contre-indiquée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).
Utilisation concomitante d'autres traitements pour la dysfonction érectile :
La sécurité et l'efficacité d'associations de Spedra avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements pour la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il convient d'avertir les patients de ne pas prendre Spedra en association avec ce type de traitements.
Utilisation concomitante d'alcool :
La consommation d'alcool en association avec de l'avanafil peut augmenter la possibilité d'une hypotension symptomatique (cf Interactions). Il convient d'informer les patients que la prise simultanée d'alcool et d'avanafil peut augmenter la probabilité de présenter une hypotension, des vertiges ou une syncope. Les médecins doivent également donner aux patients des conseils sur ce qu'il convient de faire en cas de symptômes d'hypotension posturale.
Populations non étudiées :
L'avanafil n'a pas été évalué chez des patients atteints de dysfonction érectile due à une lésion de la moelle épinière ou à d'autres affections neurologiques, ni chez des sujets insuffisants rénaux ou hépatiques sévères.

DC INTERACTIONS

Risque potentiel d'interactions pharmacodynamiques avec l'avanafil :
Dérivés nitrés :
Il a été montré que l'avanafil augmente les effets hypotenseurs des dérivés nitrés, par comparaison avec un placebo, chez les sujets sains. Cette action est supposée résulter des effets combinés des dérivés nitrés et de l'avanafil sur la voie du monoxyde d'azote/GMPc. Par conséquent, l'administration d'avanafil aux patients qui utilisent une forme quelconque de dérivés nitrés ou de donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) est contre-indiquée. Chez un patient qui a pris de l'avanafil au cours des 12 dernières heures, chez lequel une administration de dérivés nitrés est jugée médicalement nécessaire en cas de pronostic vital engagé, la probabilité d'une chute importante et potentiellement dangereuse de la pression artérielle est augmentée. Dans ces circonstances, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous strict contrôle médical, avec une surveillance hémodynamique appropriée (cf Contre-indications).
Médicaments abaissant la pression artérielle systémique :
L'avanafil étant un vasodilatateur, il peut diminuer la pression artérielle systémique. Si Spedra est utilisé en association avec un autre médicament qui abaisse la pression artérielle systémique, les effets additifs peuvent entraîner une hypotension symptomatique (par exemple des vertiges, une sensation ébrieuse, une syncope ou état proche de la syncope). Dans des études cliniques de phase III, il n'y a pas eu d'événements d'« hypotension », mais des épisodes occasionnels de « vertiges » ont été observés (cf Effets indésirables). Un épisode de « syncope » a été observé dans le groupe placebo et un épisode dans le groupe 100 mg d'avanafil, dans des études cliniques de phase III.
Les patients souffrant d'une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple de sténose aortique ou de sténose subaortique hypertrophique idiopathique) et ceux qui présentent une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle peuvent être particulièrement sensibles aux actions des vasodilatateurs, dont l'avanafil.
Alphabloquants :
Les interactions hémodynamiques avec la doxazosine et la tamsulosine ont été étudiées chez des sujets sains dans une étude croisée à deux périodes. Chez les patients recevant un traitement stable par la doxazosine, les diminutions maximales moyennes, effet placebo déduit, de la pression artérielle systolique en position debout et couchée après une prise d'avanafil étaient respectivement de 2,5 mmHg et de 6,0 mmHg. Au total, après la prise d'avanafil, chez 7/24 sujets, les valeurs ou les diminutions de pression artérielle par rapport à la ligne de base avaient une importance clinique potentielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients recevant un traitement stable par la tamsulosine, les diminutions maximales moyennes, effet placebo déduit, de la pression artérielle systolique en position debout et couchée après une prise d'avanafil étaient respectivement de 3,6 mmHg et de 3,1 mmHg, et chez 5/24 sujets, les valeurs ou les diminutions de pression artérielle par rapport à la ligne de base avaient une importance clinique potentielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune syncope ni aucun événement indésirable sévère associé à une diminution de la pression artérielle n'a été rapporté dans l'ensemble des cohortes de sujets.
Antihypertenseurs autres que les alphabloquants :
Une étude clinique a été menée pour évaluer l'effet de l'avanafil sur la potentialisation des effets de diminution de la pression artérielle de certains médicaments antihypertenseurs (amlodipine et énalapril). Les résultats ont montré une diminution maximale de la pression artérielle en position couchée de 2/3 mmHg avec l'énalapril par rapport au placebo et de 1/-1 mmHg avec l'amlodipine, en cas de coadministration d'avanafil. Il y avait une différence statistiquement significative de diminution maximale par rapport à la ligne de base de la pression artérielle en position couchée, uniquement avec l'énalapril et l'avanafil, qui est revenue à la valeur de la ligne de base 4 heures après la prise de la dose d'avanafil. Dans les deux cohortes, un sujet a présenté une diminution de la pression artérielle sans symptômes d'hypotension, qui s'est résorbée dans l'heure qui a suivi son apparition. L'avanafil n'avait pas d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine, mais l'amlodipine a fait baisser l'exposition maximale et totale à l'avanafil, respectivement de 28 % et de 60 %.
Alcool :
La consommation d'alcool en association avec l'avanafil peut augmenter la possibilité d'hypotension symptomatique. Dans une étude croisée à dose unique à trois voies, visant à évaluer des sujets sains, la diminution maximale moyenne de la pression artérielle diastolique était significativement plus importante après l'administration d'avanafil en association avec de l'alcool, qu'après une prise d'avanafil seule (3,2 mmHg) ou d'alcool seul (5,0 mmHg) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Autres traitements pour la dysfonction érectile :
La sécurité et l'efficacité des associations d'avanafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effets d'autres substances sur l'avanafil :
L'avanafil est un substrat du CYP3A4 et est essentiellement métabolisé par cette voie. Des études ont montré que les médicaments qui inhibent le CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition à l'avanafil (cf Posologie/Mode d'administration).
Inhibiteurs du CYP3A4 :
Le kétoconazole (400 mg par jour), un inhibiteur sélectif et hautement puissant du CYP3A4, augmentait la Cmax de l'avanafil à raison de 50 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement d'un facteur 3 et 14 et prolongeait la demi-vie de l'avanafil de 9 heures environ. Le ritonavir (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur hautement puissant du CYP3A4, qui inhibe également le CYP2C9, augmentait la Cmax de l'avanafil à raison de 50 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement d'un facteur 2 et 13 environ et prolongeait la demi-vie de l'avanafil de 9 heures environ. Pour d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, le néfazodone, le saquinavir, le nelfinavir, l'indinavir, l'atazanavir et la télithromycine), des effets similaires pourraient être attendus. En conséquence, la coadministration d'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'érythromycine (500 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentait la Cmax de l'avanafil à raison de 200 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement d'un facteur 2 et 3 et prolongeait la demi-vie de l'avanafil de 8 heures environ. Pour d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple l'amprénavir, l'aprépitant, le diltiazem, le fluconazole, le fosamprénavir et le vérapamil), des effets similaires pourraient être attendus. En conséquence, la dose maximale recommandée d'avanafil est de 100 mg, à ne pas dépasser par période de 48 heures, pour les patients prenant concomitamment des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration).
Bien que des interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs du CYP3A4, dont le jus de pamplemousse, augmenteraient probablement l'exposition à l'avanafil. Il convient de conseiller aux patients d'éviter le jus de pamplemousse durant les 24 heures qui précèdent la prise d'avanafil.
Substrat du CYP3A4 :
L'amlodipine (5 mg par jour) augmentait la Cmax de l'avanafil à raison de 200 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement de 28 % et 60 % environ. Ces modifications de l'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement importantes. Une dose unique d'avanafil n'a pas eu d'effet sur les taux plasmatiques de l'amlodipine.
Bien que les interactions spécifiques de l'avanafil avec le rivaroxaban et l'apixaban (tous deux substrats du CYP3A4) n'aient pas été étudiées, une interaction n'est pas attendue.
Inducteurs du cytochrome P450 :
L'effet potentiel des inducteurs des CYP, en particulier des inducteurs du CYP3A4 (par exemple bosentan, carbamazépine, efavirenz, phénobarbital et rifampicine) sur les propriétés pharmacocinétiques et l'efficacité de l'avanafil n'a pas été évalué. L'utilisation concomitante d'avanafil et d'un inducteur des CYP n'est pas recommandée, car elle peut diminuer l'efficacité de l'avanafil.
Effets de l'avanafil sur d'autres médicaments :
Inhibition du cytochrome P450 :
Dans des études *in vitro*, réalisées sur des microsomes hépatiques humains, l'avanafil a présenté un potentiel négligeable d'interactions médicamenteuses avec les CYP1A1/2, 2A6, 2B6 et 2E1. De plus, les métabolites de l'avanafil (M4, M16 et M27) ont également montré une inhibition minimale des CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Sur la base de ces résultats, il n'est pas prévu que l'avanafil puisse avoir un effet significatif sur d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes.
Dans la mesure où les données *in vitro* ont identifié des interactions potentielles entre l'avanafil et les CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 et 3A4, des études cliniques supplémentaires dans lesquelles ont été utilisés de l'oméprazole, de la rosiglitazone et de la désipramine n'ont révélé aucune interaction cliniquement importante avec les CYP 2C19, 2C8/9 et 2D6.
Induction du cytochrome P450 :
L'évaluation de l'induction potentielle des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 par l'avanafil dans des hépatocytes humains primaires *in vitro* n'a révélé aucune interaction potentielle à des concentrations cliniquement pertinentes.
Transporteurs :
Des résultats obtenus *in vitro* ont montré que l'avanafil présentait un potentiel modeste d'action en tant que substrat de la P-gp et d'inhibiteur de la P-gp avec la digoxine comme substrat à des concentrations inférieures à la concentration intestinale calculée. Le potentiel d'interférence de l'avanafil avec le transport d'autres médicaments via la P-gp n'est pas connu.
Sur la base des données *in vitro*, à des concentrations cliniquement pertinentes, l'avanafil pourrait être un inhibiteur de BCRP.
A des concentrations cliniquement pertinentes, l'avanafil n'est pas un inhibiteur d'OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 et BSEP.
L'effet de l'avanafil sur d'autres transporteurs n'est pas connu.
Riociguat :
Les études précliniques ont montré une baisse additionnelle de la pression artérielle systémique quand des inhibiteurs de la PDE5 sont associés au riociguat. Lors des études cliniques, le riociguat a montré une augmentation de l'effet hypotenseur des inhibiteurs de la PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique de la combinaison dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat et d'inhibiteurs de la PDE5, incluant l'avanafil, est contre indiquée (cf Contre-indications).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Spedra n'est pas indiqué pour une utilisation chez les femmes.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'avanafil chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'avanafil pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'y avait pas d'effet sur la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes après la prise de doses orales uniques de 200 mg d'avanafil chez des volontaires sains. Actuellement, aucune donnée sur la spermatogenèse n'est disponible chez des hommes adultes sains et des hommes adultes présentant une dysfonction érectile (DE) légère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Spedra n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Étant donné que des vertiges et des troubles de la vision ont été rapportés dans des études cliniques menées avec l'avanafil, les patients doivent savoir comment ils réagissent après une prise de Spedra avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité de Spedra a été évalué chez 2436 sujets exposés à l'avanafil pendant le programme de développement clinique. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques étaient des maux de tête, des bouffées vasomotrices, une congestion nasale et des sinus et une douleur dans le dos. Globalement, les événements indésirables et les effets indésirables chez les sujets traités par l'avanafil étaient plus fréquents chez les sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 (sujets à IMC normal).

Dans l'étude clinique de longue durée, le pourcentage de patients ressentant des effets indésirables diminuait lorsque la durée de l'exposition s'allongeait.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les études contrôlées contre placebo, selon la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables (termes préférés de MedDRA) :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Grippe, rhinopharyngite
Affections du système immunitaire	
Rare	Allergie saisonnière
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Goutte
Affections psychiatriques	
Rare	Insomnie, éjaculation précoce, affect inapproprié
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Vertiges, somnolence, sinusite
Rare	Hyperactivité psychomotrice
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Rare	Angine de poitrine, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Rare	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Congestion nasale
Peu fréquent	Congestion des sinus, dyspnée d'effort
Rare	Rhinorrhée, congestion des voies respiratoires supérieures
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Dyspepsie, nausées, vomissements, gêne gastrique
Rare	Sécheresse de la bouche, gastrite, douleurs abdominales basses, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruption
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales, rigidité musculaire
Rare	Douleurs aux flancs, myalgie, spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Troubles péniens, érection pénienne spontanée, prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Rare	Asthénie, douleur dans la poitrine, symptômes grippaux, œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, électrocardiogramme anormal, augmentation du rythme cardiaque
Rare	Augmentation de la pression artérielle, présence de sang dans les urines, murmure cardiaque, augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), prise de poids, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la température corporelle

Description de certains effets indésirables observés avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 :

Une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) et une perte soudaine de l'audition ont été rapportées dans un petit nombre de cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Aucun cas n'a été signalé pendant les études cliniques portant sur l'avanafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un priapisme a été rapporté dans quelques cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Aucun cas n'a été signalé pendant les études cliniques portant sur l'avanafil.

Une hématurie, une hématospermie et une hémorragie pénienne ont été rapportées dans quelques cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5.

Une hypotension avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 a été rapportée après commercialisation et des vertiges, un symptôme fréquemment dû à une baisse de la pression artérielle, ont été signalés dans des études cliniques menées avec l'avanafil (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une dose unique allant jusqu'à 800 mg d'avanafil a été administrée à des sujets sains et des doses quotidiennes multiples jusqu'à 300 mg ont été administrées à des patients. Les effets indésirables étaient similaires à ceux observés à des doses plus faibles, mais les taux d'incidence et les gravités étaient augmentés.

En cas de surdosage, des mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre si nécessaire. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance de l'avanafil car celui-ci est fortement lié aux protéines plasmatiques et il n'est pas éliminé dans les urines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (code ATC : G04BE10).

Mécanisme d'action :

L'avanafil est un inhibiteur réversible, hautement sélectif et puissant de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par l'avanafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux du pénis. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et un afflux de sang dans les tissus péniens, produisant ainsi une érection. L'avanafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

Effets pharmacodynamiques :

Des études *in vitro* ont montré que l'avanafil est hautement sélectif pour la PDE5. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur d'autres phosphodiestérases connues (plus de 100 fois que sur la PDE6 ; plus de 1000 fois que sur les PDE4, PDE8 et PDE10 ; plus de 5000 fois que sur les PDE2 et PDE7 ; plus de 10 000 fois que sur les PDE1, PDE3, PDE9 et PDE11). L'effet de l'avanafil est plus de 100 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, qui est présente dans la rétine et responsable de la phototransduction. La sélectivité de l'avanafil pour la PDE5 est environ 20 000 fois supérieure par rapport à celle pour la PDE3, une enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins ayant un rôle important car elle intervient dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Dans une étude de la pléthysmographie pénienne (RigiScan), l'avanafil 200 mg produisait des érections considérées comme suffisantes pour la pénétration (rigidité de 60 % au RigiScan) chez certains hommes dès 20 minutes après la prise du produit et la réponse générale à l'avanafil chez ces sujets était statistiquement significative par rapport au placebo, dans un intervalle de temps de 20 à 40 minutes.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans des études cliniques, l'avanafil a été évalué pour son effet sur la capacité d'hommes présentant une dysfonction érectile (DE) à obtenir et à maintenir une érection suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. L'avanafil a été évalué dans 4 études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, menées en groupes parallèles sur une durée allant jusqu'à 3 mois, dans la population générale des patients présentant une DE, chez des patients souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 et de DE, ainsi que chez des patients présentant une DE à la suite d'une prostatectomie bilatérale radicale avec préservation des nerfs. La quatrième étude a évalué le début d'action de l'avanafil pour deux dosages (100 et 200 mg), en termes de proportion de tentatives sexuelles par patient ayant abouti à un rapport sexuel satisfaisant. Au total, 1774 patients ont reçu de l'avanafil, qui a été pris à la demande aux doses de 50 mg (une étude), 100 mg et 200 mg (quatre études), respectivement. Il a été demandé aux patients de prendre une dose du médicament à l'étude environ 30 minutes avant le début d'une activité sexuelle. Dans la quatrième étude, les patients ont été encouragés à tenter un rapport sexuel approximativement 15 minutes après la prise du produit, pour évaluer l'apparition de l'effet érectogène d'avanafil, au dosage de 100 mg et 200 mg à la demande.

De plus, un sous-groupe de patients a été inclus dans une étude d'extension ouverte, dans laquelle 493 patients ont reçu de l'avanafil pendant au moins 6 mois et 153 patients pendant au moins 12 mois. Les patients recevaient initialement une dose d'avanafil de 100 mg et pouvaient, à tout moment de l'étude, demander à ce que leur dose d'avanafil soit augmentée à 200 mg ou diminuée à 50 mg en fonction de leur réponse individuelle au traitement.

Dans toutes les études, il a été observé une amélioration statistiquement significative pour tous les critères d'évaluation principaux d'évaluation de l'efficacité pour les trois doses d'avanafil en comparaison avec le placebo. Ces différences ont été maintenues pendant le traitement de longue durée (selon les études dans la population générale des patients présentant une DE, chez les patients souffrant de diabète et de DE, et chez les hommes présentant une DE à la suite d'une prostatectomie bilatérale radicale avec préservation des nerfs, et dans une étude d'extension ouverte).

Dans la population générale des patients présentant une DE, le pourcentage moyen de tentatives ayant abouti à un rapport sexuel réussi était environ de 47 %, 58 % et 59 % respectivement pour les groupes ayant reçu 50 mg, 100 mg et 200 mg d'avanafil, *versus* 28 % environ pour le placebo.

Chez les hommes souffrant d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2, le pourcentage moyen de tentatives ayant abouti à un rapport sexuel réussi était environ de 34 % et de 40 % respectivement pour les groupes ayant reçu 100 mg et 200 mg d'avanafil, *versus* 21 % environ pour le groupe placebo.

Chez les hommes présentant une DE à la suite d'une prostatectomie bilatérale radicale avec préservation des nefs, le pourcentage moyen de tentatives ayant abouti à un rapport sexuel réussi était environ de 23 % et 26 % respectivement pour les groupes ayant reçu 100 mg et 200 mg d'avanafil, *versus* 9 % environ pour le placebo.

Dans l'étude d'évaluation du début d'action, avanafil a démontré une augmentation statistiquement significative du critère principal d'efficacité (pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par patient en fonction du temps après administration de la dose – SEP3) *versus* placebo, ayant abouti à un rapport sexuel satisfaisant dans 24,71 % des tentatives pour la dose de 100 mg et 28,18 % pour la dose de 200 mg approximativement 15 minutes après la prise du produit, *versus* 13,78 % pour le placebo.

Pour l'ensemble des études pivots menées avec l'avanafil, le pourcentage de tentatives de rapports sexuels réussis était significativement plus élevé pour toutes les doses d'avanafil par comparaison avec le placebo, pour les tentatives à tous les intervalles de temps étudiés après la prise du produit.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spedra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication dysfonction érectile (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'avanafil est rapidement absorbé après une administration orale, avec un Tmax médian de 30 à 45 minutes. Ses propriétés pharmacocinétiques sont proportionnelles à la dose sur l'ensemble de l'intervalle des doses recommandées. Il est éliminé essentiellement par la voie du métabolisme hépatique (principalement par le CYP3A4). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole et le ritonavir) est associée à une augmentation de l'exposition plasmatique à l'avanafil (cf Interactions). L'avanafil présente une demi-vie terminale d'environ 6 à 17 heures.

Absorption : L'avanafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales observées sont atteintes en 0,5 à 0,75 heure après une prise orale à jeun. Lorsque l'avanafil est pris au cours d'un repas riche en graisses, la vitesse d'absorption est réduite, avec un délai moyen pour atteindre le Tmax de 1,25 heure et une réduction moyenne de la Cmax de 39 % (200 mg). Il n'y avait pas d'effet sur l'intensité de l'exposition (ASC). Les faibles variations de la Cmax de l'avanafil sont d'une importance clinique minime.

Distribution :

L'avanafil est lié à près de 99 % à des protéines plasmatiques. La liaison à des protéines est indépendante des concentrations totales en principe actif, de l'âge et des fonctions rénale et hépatique. Il n'a pas été observé d'accumulation de l'avanafil dans le plasma pour la posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours. Sur la base de mesures de l'avanafil dans le sperme de volontaires sains, 45 à 90 minutes après sa prise, moins de 0,0002 % de la dose administrée peut apparaître dans le sperme des patients.

Biotransformation :

L'avanafil est éliminé essentiellement par les isoenzymes CYP3A4 (voie majeure) et CYP2C9 (voie mineure) des microsomes hépatiques. Les concentrations plasmatiques des principaux métabolites circulants, M4 et M16, représentent respectivement 23 % et 29 % environ du composé parent. Le métabolite M4 présente un profil de sélectivité pour la phosphodiestérase similaire à celui de l'avanafil et une puissance d'inhibition *in vitro* pour la PDE5 égale à 18 % par rapport à celle de l'avanafil. Par conséquent, le métabolite M4 contribue à environ 4 % de l'activité pharmacologique totale. Le métabolite M16 était inactif sur la PDE5.

Élimination :

L'avanafil est fortement métabolisé chez l'homme. Après une administration orale, l'avanafil est excrété sous forme de métabolites essentiellement dans les fèces (environ 63 % de la dose orale administrée) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 21 % de la dose orale administrée).

Autres populations spéciales :

Hommes plus âgés :

Chez les patients plus âgés (de 65 ans et plus), l'exposition était comparable à celle observée chez des patients plus jeunes (18 à 45 ans). Cependant, les données concernant des sujets de plus de 70 ans sont limitées.

Insuffisance rénale :

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ⩾ 50 à < 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 à < 50 ml/min), les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de 200 mg d'avanafil étaient inchangées. Il n'existe pas de données disponibles pour les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale en phase terminale sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh, classe A) présentaient une exposition comparable à celle de sujets dont la fonction hépatique est normale, après administration d'une dose unique de 200 mg d'avanafil.

L'exposition 4 heures après la prise de la dose était inférieure chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe B), par comparaison à celle de sujets dont la fonction hépatique est normale, après la prise de 200 mg d'avanafil. La concentration et l'exposition maximales étaient similaires à celles observées après l'administration d'une dose efficace d'avanafil de 100 mg à des sujets dont la fonction hépatique était normale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce menée chez le rat, une diminution de la fertilité et de la mobilité des spermatozoïdes, une modification des cycles d'ovulation et une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux sont survenues à la dose de 1000 mg/kg/jour, une dose qui a également provoqué une toxicité chez les parents femelles et mâles traités. Aucun effet sur la fertilité ou sur les paramètres des spermatozoïdes n'a été noté à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (chez les rats mâles 9 fois l'exposition humaine, sur la base de l'ASC de la substance non liée à des protéines à la dose de 200 mg). Aucun effet sur les testicules lié au traitement n'a été observé chez les rats ou les souris ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 ou 1000 mg/kg/jour pendant 2 ans, ni chez des chiens traités par l'avanafil pendant 9 mois à des expositions 110 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Chez les rates gravides, aucun signe apparent de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a

été observé pour des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 15 fois la DMRH sur une base en mg/m²) chez un sujet de 60 kg). À une dose toxique chez la mère de 1000 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH sur une base mg/m²), il a été observé une diminution du poids des fœtus sans signes de tératogénicité. Chez des lapines gravides, il n'a été observé aucune tératogénicité, embryotoxicité ni fœtotoxicité pour des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (environ 23 fois la DMRH sur une base en mg/m²). Dans l'étude menée chez des lapins, la dose de 240 mg/kg/jour est toxique chez la mère.
Dans une étude du développement pré- et postnatal menée chez le rat, les ratons présentaient des diminutions persistantes du poids à la dose de 300 mg/kg/jour et plus (environ 15 fois la DMRH sur une base en mg/m²) et un retard du développement sexuel à la dose de 600 mg/kg/jour (environ 29 fois la DMRH sur une base en mg/m²).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/13/841/001 ; CIP 3400927594854 (RCP rév 10.03.16) 4 cp à 50 mg.
EU /1/13/841/002 ; CIP 3400927594915 (RCP rév 10.03.16) 8 cp à 50 mg.
EU /1/13/841/004 ; CIP 3400927595226 (RCP rév 10.03.16) 2 cp à 100 mg.
EU /1/13/841/005 ; CIP 3400927595394 (RCP rév 10.03.16) 4 cp à 100 mg.
EU /1/13/841/006 ; CIP 3400927595455 (RCP rév 10.03.16) 8 cp à 100 mg.
EU /1/13/841/007 ; CIP 3400927595516 (RCP rév 10.03.16) 12 cp à 100 mg.
EU /1/13/841/008 ; CIP 3400927595684 (RCP rév 10.03.16) 4 cp à 200 mg.
EU /1/13/841/009 ; CIP 3400927595745 (RCP rév 10.03.16) 8 cp à 200 mg.
EU /1/13/841/010 ; CIP 3400927595806 (RCP rév 10.03.16) 12 cp à 200 mg.
Non remb Séc soc.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

SPIFEN ® 400 mg
ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 400 mg (blanc) : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.
Granulés (blanc) *pour solution buvable à 400 mg :* Sachets-dose, boîte de 20.

COMPOSITION *p cp ou sach*

Ibuprofène (DCI) .... 400 mg
Excipients :
Comprimé : arginine, bicarbonate de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, saccharose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000.
Granulés : saccharose, arginine, bicarbonate de sodium, saccharine sodique, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de peppermint, menthol, anéthol, vanilline, dextrines, gomme arabique, dioxyde de silice), arôme anis (huile essentielle d'anis, anéthol, huile essentielle de coriandre, huile essentielle de fenouil, huile essentielle d'orange, huile essentielle de citron, BHA, teinture de benjoin, éthanol, gomme arabique, maltodextrines).

Excipients à effet notoire :
Comprimé : sodium (83 mg/cp), saccharose (16,7 mg/cp).
Granulés : aspartam, sodium (55 mg/sach), saccharose (1,8 g/sach), éthanol.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans).
Affections douloureuses et/ou états fébriles :
1 comprimé ou 1 sachet à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés pelliculés ou 3 sachets à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).
Sujet âgé :
L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant, des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les comprimés ou les sachets sont à prendre de préférence au cours d'un repas.
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.
Migraine :
1 comprimé ou 1 sachet à 400 mg le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.
Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit ni un anti-inflammatoire non stéroïdien, ni de l'aspirine.
Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Comprimé : Les comprimés sont à avaler tels quels à l'aide d'un grand verre d'eau.
Granulés : Verser le contenu du sachet dans un verre d'eau. Boire immédiatement après dissolution complète.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).
- Lupus érythémateux disséminé.

Granulés : En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante de Spifen 400 mg avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).
Sujet âgé :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Spifen 400 mg, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex. ⩽ 1200 mg par jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg par jour) doivent être évitées.
Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg par jour) sont nécessaires.
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Spifen 400 mg devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Spifen 400 mg en cas de varicelle (cf Effets indésirables).
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés, tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 83 mg de sodium par comprimé ou 55 mg par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du saccharose (16,7 mg par comprimé ou 1,8 g par sachet). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Granulés :
Ce médicament contient 1,8 g de saccharose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
  L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables. Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée,
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Spifen 400 mg ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, il convient, par mesure de précaution, d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés :

Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hépatiques : rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens, code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 heures qui précèdent ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Interactions).

Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles, l'effet antalgique de Spifen 400 mg a été observé plus précocement que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale de Spifen 400 mg comprimé pelliculé est atteinte 30 minutes environ après administration par voie orale. Elle est de 40,1 ± 5,7 µg/ml pour la dose de 400 mg.

La concentration sérique maximale de Spifen 400 mg granulés pour solution buvable est atteinte 25 minutes environ après administration par voie orale. Elle est de 56,4 ± 13,6 µg/ml pour la dose de 400 mg.

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936251373 (2003, RCP rév 18.05.17) cp.
3400934750922 (1999, RCP rév 18.05.17) glés.

Prix : 1,78 € (20 comprimés).
2,21 € (20 sachets).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

SPIFEN ® 200 mg

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Ibuprofène (DCI)	200 mg

Excipients : arginine, bicarbonate de sodium, crospovidone, stéarate de magnésium, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : sodium (41 mg/comprimé).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ 6 ans).

Affections douloureuses et/ou fébriles :

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).
- Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) : 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11 - 12 ans) : 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg).
- Sujets âgés : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV).
- Lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'utilisation concomitante de Spifen 200 mg, comprimé, avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération sur-

venant chez un patient recevant Spifen 200 mg, comprimé, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex. ⩽ 1200 mg par jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II - III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg par jour) doivent être évitées.
Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg par jour) sont nécessaires.
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Spifen 200 mg, comprimé, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de Spifen 200 mg, comprimé, en cas de varicelle (cf Effets indésirables).
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants : cf Interactions. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 41 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :
Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
  L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables.
  Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.
Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
L'administration pendant le 2e et le 3e trimestre expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Spifen 200 mg, comprimé, ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (vcf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.
Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
Effets gastro-intestinaux :
Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés :
Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effets sur le système nerveux central :
L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.
Autres :
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique (code ATC : N02B).
L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 heures qui précèdent ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Interactions).
Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles,

l'effet antalgique de Spifen a été observé plus précocement que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte 30 minutes environ après administration par voie orale. Elle est de 23,75 ± 4,5 µg/ml pour la dose de 200 mg.

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936081918 (2003, RCP rév 18.05.17).

Prix : 1,41 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

SPINAFOL ® 400 µg, comprimé

acide folique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (rond, jaune pâle) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p cp*
Acide folique (DCI)	400 µg

Excipients : cellulose microcristalline PH101, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, trisilicate de magnésium.

DC INDICATIONS

Grossesse :

Prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN) chez les femmes sans antécédent particulier d'AFTN et qui désirent concevoir.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

1 comprimé par jour soit 400 microgrammes à partir du mois précédant la conception et jusqu'à 3 mois après la conception.

Pour être efficace, la prévention doit être entreprise sans interruption pendant cette période.

Ce dosage n'est pas adapté chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalie de fermeture du tube neural ou d'antécédents familiaux d'anomalie de fermeture du tube neural (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mode d'administration :

Voie orale.

Réservé aux femmes enceintes ou qui souhaitent l'être.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité à l'acide folique ou à l'un des excipients.
- Patientes atteintes de cancer.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mise en garde :

Avant un traitement par l'acide folique, il convient d'évaluer attentivement les conditions cliniques suivantes, pouvant nécessiter des doses plus élevées d'acide folique :

- patiente ayant déjà donné naissance à un enfant (ou avorté d'un fœtus) présentant une anomalie de fermeture du tube neural ;
- patiente sous traitement antiépileptique par carbamazépine ou acide valproïque ;
- antécédents familiaux d'anomalie de fermeture du tube neural ;
- patiente traitée par des antagonistes de l'acide folique (méthotrexate, sulfasalazine) (cf Interactions) ;
- patiente présentant une anémie mégaloblastique liée à un apport insuffisant en acide folique.

L'acide folique ne doit pas être administré seul chez les patientes présentant une anémie pernicieuse ou tout autre état de carence en vitamine B12, ou une anémie mégaloblastique d'origine inconnue, car l'acide folique peut perturber le diagnostic d'anémie pernicieuse par diminution des manifestations hématologiques de la maladie alors que les complications neurologiques s'installent. Ceci peut conduire à des atteintes majeures du système nerveux avant qu'un diagnostic correct soit établi.

L'administration concomitante d'acide folique et de certains antiépileptiques n'est pas recommandée (cf Interactions).

Spinafol n'est pas efficace sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural si le traitement est commencé après le 1er mois de grossesse.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

+ Phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone : diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital, de la phénytoïne, de la fosphénytoïne et de la primidone, par augmentation de leur métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

+ Méthotrexate ou sulfasalazine : le méthotrexate ou la sulfasalazine peuvent diminuer l'effet de l'acide folique du fait de leur propriété antagoniste.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Spinafol est indiqué dans la prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural, avant et en cours de grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Allaitement :

L'acide folique est excrété dans le lait maternel.

L'acide folique n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité :

Les études chez l'animal ne montrent pas d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de l'acide folique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Depuis la commercialisation des spécialités contenant 400 microgrammes d'acide folique, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- très rares cas de réactions allergiques cutanées,
- possibilité de troubles gastro intestinaux,
- des réactions anaphylactiques telles que urticaire, angiœdème ont été rapportées dans de très rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un apport excessif d'acide folique est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire. Avec des doses plus élevées que celles contenues dans Spinafol, des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir (nausées, troubles gastro-intestinaux, flatulences), de l'irritabilité et de l'insomnie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Acide folique (code ATC : B03BB01).

Un déficit en acide folique est responsable d'une synthèse défectueuse de l'ADN dans les cellules responsables de la réplication des chromosomes. L'acide folique intervient sous forme de tétrahydrofolate dans la synthèse des acides nucléiques et de la division cellulaire et comme coenzyme dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. L'acide folique joue un rôle important dans la formation du système nerveux central, qui se développe chez l'homme entre 15 et 28 jours après la conception.

La transformation du 5-méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate peut uniquement s'effectuer dans l'organisme par transfert du groupe méthyl vers l'homocystéine, permettant la formation de méthionine sous l'action de la méthionine-synthase.

Ainsi, Spinafol permet de corriger les altérations du métabolisme d'un acide aminé essentiel, la méthionine, qui apparaissent chez la plupart des mères dont les enfants sont affectés d'une anomalie de fermeture du tube neural.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acide folique est rapidement absorbé dans le jéjunum.

Distribution :

L'acide folique diffuse dans tous les tissus et les liquides de l'organisme. Il est concentré dans le liquide céphalorachidien et stocké dans le foie.

La circulation entéro-hépatique des folates permet de maintenir leur concentration entre 5 et 10 ng/ml.

Les folates traversent le placenta et sont présents dans le lait maternel.

Métabolisation :

L'acide folique subit une réduction et une méthylation en 5-méthyltétrahydrofolate, forme sous laquelle il est présent dans la circulation.

Élimination :

Elle est urinaire et fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues de la littérature n'ont pas montré de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930011034 (2015).

Prix : 2,74 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

SPIOLTO RESPIMAT ®

tiotropium, olodatérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à inhaler (limpide et incolore) à 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/dose : cartouche de 4 ml de solution (60 bouffées, 30 jours de traitement) et un inhalateur Respimat, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p bouffée**
Bromure de tiotropium (DCI) monohydraté exprimé en tiotropium	2,5 µg
Olodatérol (DCI) chlorhydrate exprimé en olodatérol	2,5 µg

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate disodique, eau purifiée, acide chlorhydrique 1M (pour l'ajustement du pH).

* La dose délivrée par bouffée correspond à la quantité de tiotropium et d'olodatérol délivrée à la sortie de l'embout buccal.

DC INDICATIONS

Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie inhalée exclusivement.

La cartouche ne peut être insérée et utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat.

Une dose journalière correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat.

Adultes :

La posologie recommandée est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodatérol, soit 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat, en 1 prise par jour à heure fixe dans la journée.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Sujets âgés :

Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale :

Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodatérol qui est métabolisé majoritairement par le foie.

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Spiolto Respimat chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique pour ce qui concerne l'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min).

Spiolto Respimat contient de l'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas de justification à l'utilisation de Spiolto Respimat chez les enfants de moins de 18 ans dans l'indication de la BPCO.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'inhalateur par le patient.

MODE D'EMPLOI :

Introduction :

Spiolto Respimat (bromure de tiotropium et olodatérol). Veuillez lire ce mode d'emploi avant d'utiliser Spiolto Respimat.

Vous n'aurez besoin d'utiliser cet inhalateur qu'UNE SEULE FOIS PAR JOUR. A chaque fois que vous l'utilisez, prenez DEUX BOUFFEES.

- Si Spiolto Respimat n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, libérez une bouffée vers le sol.
- Si Spiolto Respimat n'a pas été utilisé pendant plus de 21 jours, répétez les étapes 4 à 6 « Préparation pour la première utilisation » jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Puis, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.
- Ne touchez pas l'élément de perçage à l'intérieur de la base.

Comment entretenir votre Spiolto Respimat :

Nettoyez l'embout buccal, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, avec un linge ou un tissu humide uniquement, au moins une fois par semaine.

Une décoloration mineure de l'embout buccal n'affecte pas les performances de votre inhalateur Spiolto Respimat.

Si nécessaire, essuyez l'extérieur de votre inhalateur Spiolto Respimat avec un linge humide.

Quand se procurer un nouvel inhalateur Spiolto Respimat :

- Votre inhalateur Spiolto Respimat contient 60 bouffées (30 jours de traitement) s'il est utilisé comme indiqué (2 bouffées/une fois par jour).
- L'indicateur de dose montre approximativement la quantité de médicament restant dans l'inhalateur.
- Lorsque l'indicateur de dose entre dans la zone rouge de l'échelle, vous devez renouveler votre prescription ; il reste suffisamment de médicament pour environ 7 jours de traitement (14 bouffées).
- Lorsque l'indicateur de dose atteint la fin de l'échelle rouge, votre Spiolto Respimat se bloque automatiquement – aucune autre dose ne peut être libérée. A ce stade, la base transparente ne peut plus être tournée.
- Spiolto Respimat doit être jeté trois mois après l'avoir préparé pour sa première utilisation, même s'il n'a pas été complètement utilisé ou pas utilisé du tout.

Préparation pour la première utilisation :

1. Retirez la base transparente :

- Maintenez le capuchon fermé.
- Appuyez sur le cliquet de sécurité tout en retirant fermement la base transparente avec votre autre main.

2. Insérez la cartouche :

- Insérez l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur.
- Placez l'inhalateur sur une surface solide et poussez fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place.
- Ne retirez pas la cartouche une fois qu'elle a été insérée dans l'inhalateur.

3. Replacez la base transparente :

- Remettez en place la base transparente jusqu'à entendre un déclic.
- Ne retirez plus la base transparente.

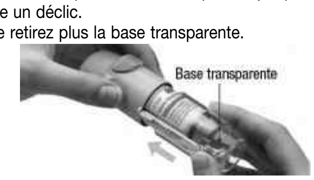

4. Tournez :

- Maintenez le capuchon fermé.
- Tournez la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).

5. Ouvrez :

- Ouvrez le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement.

6. Appuyez :

- Dirigez l'inhalateur en direction du sol.
- Appuyez sur le bouton de libération de la dose.
- Fermez le capuchon.
- Répétez les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible.
- **A l'apparition du nuage**, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé. Ces étapes n'impacteront pas le nombre de doses disponibles. Une fois préparé votre inhalateur pourra délivrer 60 bouffées (30 doses).

Utilisation quotidienne :

Tournez :

- Maintenez le capuchon fermé.
- **Tournez** la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).

Ouvrez :

- **Ouvrez** le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement.

Appuyez :

- Expirez lentement et complètement.
- Fermez vos lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Dirigez votre inhalateur vers le fond de votre gorge.
- Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, **appuyez** sur le bouton de libération de la dose et continuez d'inspirer lentement aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
- Maintenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
- Répétez **tournez**, **ouvrez**, **appuyez** pour un total de 2 bouffées.
- Fermez le capuchon jusqu'à la prochaine utilisation de votre inhalateur.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à l'atropine ou à ses dérivés, tels que par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Asthme :

Spiolto Respimat ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques. L'efficacité et la sécurité de Spiolto Respimat n'ont pas été étudiées chez les patients asthmatiques.

Utilisation aiguë, non recommandée :

Spiolto Respimat n'est pas indiqué en tant que médicament de « secours » pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

Bronchospasme paradoxal :

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de Spiolto Respimat peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Spiolto Respimat doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

Effets anticholinergiques liés au tiotropium en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie :

En raison de l'activité anticholinergique du tiotropium, Spiolto Respimat doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie.

Symptômes oculaires :

Il conviendra d'avertir les patients du risque de déclenchement ou d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, de douleur ou gêne oculaire, de vision trouble transitoire avec halo visuel coloré associé à une rougeur et un œdème cornéo-conjonctival, en cas de projection intraoculaire du produit. Si un ou plusieurs de ces symptômes oculaires apparaissent, les patients doivent interrompre l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un médecin.

Caries dentaires :

La sécheresse buccale observée avec les traitements anticholinergiques en général peut à long terme favoriser la survenue de caries dentaires.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Les concentrations plasmatiques de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min), Spiolto Respimat ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).

Effets cardiovasculaires :

Les essais cliniques ont exclu les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde survenu dans l'année précédente, une arythmie cardiaque instable ou susceptible d'engager le pronostic vital, des antécédents d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois ainsi que les patients présentant des épisodes de tachycardie paroxystique (> 100 battements par minute). L'expérience dans ces situations est donc limitée et la prudence est requise pour ce type de patients.

Comme les autres agonistes β2-adrénergiques, l'olodatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et/ou des symptômes cliniques. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) telles qu'un aplatissement de l'onde T et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les agonistes β-adrénergiques, mais la signification clinique de ces observations est inconnue.

Les agonistes β2-adrénergiques de longue durée d'action doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires, notamment une cardiopathie ischémique, une décompensation cardiaque sévère, une arythmie cardiaque, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une hypertension et un anévrisme, chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose, ainsi que chez les patients présentant un allongement de QT connu ou suspecté (par exemple QT > 0,44 s) et chez les patients développant des réactions indésirables aux amines sympathomimétiques.

Hypokaliémie :

Les agonistes β2-adrénergiques peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et par des traitements concomitants (cf Interactions), ce qui augmente le risque de survenue d'arythmies cardiaques.

Hyperglycémie :

L'inhalation de doses élevées d'agonistes β2-adrénergiques peut entraîner des augmentations de la glycémie.

Anesthésie :

La prudence est recommandée si une intervention chirurgicale nécessitant l'utilisation d'anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés est prévue, en raison de l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables cardiaques des bronchodilatateurs bêta-agonistes.

Spiolto Respimat ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments contenant des agonistes β2-adrénergiques de longue durée d'action.

Il convient d'informer les patients qui prenaient des agonistes β2-adrénergiques de courte durée d'action en inhalation de manière régulière (par exemple quatre fois par jour) de ne plus les utiliser que « à la demande » pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

La posologie de Spiolto Respimat ne doit pas dépasser une prise par jour.

Hypersensibilité :

Comme avec tout médicament, des réactions d'hypersensibilité immédiates (allergie) peuvent survenir après l'administration de Spiolto Respimat.

DC INTERACTIONS

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction *in vivo* entre Spiolto Respimat et d'autres médicaments. Néanmoins, il n'a pas été rapporté de manifestation clinique évoquant une interaction médicamenteuse lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), notamment les bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte durée d'action et les corticostéroïdes inhalés.

Médicaments anticholinergiques :

L'administration concomitante de bromure de tiotropium (une des substances de Spiolto Respimat) avec d'autres médicaments à activité anticholinergique n'a pas été étudiée et n'est, par conséquent, pas recommandée.

Médicaments adrénergiques :

L'administration concomitante d'autres médicaments adrénergiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de Spiolto Respimat.

Dérivés xanthiques, stéroïdes ou diurétiques :

Un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des stéroïdes ou des diurétiques non épargneurs du potassium est susceptible de potentialiser les effets hypokaliémiants des agonistes adrénergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bêta-bloquants :

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet de l'olodatérol. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagée mais avec prudence.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques, médicaments qui prolongent l'intervalle QTc :

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, ou d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc, peuvent potentialiser l'action de Spiolto Respimat sur le système cardiovasculaire.

Interactions pharmacocinétiques :

Il n'a pas été observé d'effet significatif sur l'exposition systémique à l'olodatérol dans les études d'interaction pharmacocinétique étudiant l'effet de l'administration concomitante de fluconazole, utilisé comme modèle d'inhibiteur du CYP 2C9.

L'administration concomitante du kétoconazole qui est un inhibiteur puissant de la P-gp et du CYP3A4 a augmenté l'exposition systémique à l'olodatérol d'environ 70 %. Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la dose de Spiolto Respimat.

Les études conduites *in vitro* n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur de l'olodatérol sur les enzymes du CYP ni sur les transporteurs des médicaments aux concentrations plasmatiques atteintes en pratique clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Tiotropium :

Les données disponibles sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des doses cliniquement significatives (cf Sécurité préclinique).

Olodatérol :

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de l'olodatérol pendant la grossesse. Les données issues des études effectuées chez l'animal avec l'olodatérol ont mis en évidence des effets caractéristiques des agonistes β-adrénergiques à des doses plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques (cf Sécurité préclinique).

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Spiolto Respimat pendant la grossesse.

Comme les autres agonistes β2-adrénergiques, l'olodatérol, une des substances de Spiolto Respimat, peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des femmes exposées au tiotropium et/ou à l'olodatérol pendant l'allaitement.

Dans les études animales menées avec le tiotropium et l'olodatérol, les substances et/ou leurs métabolites ont été détectés dans le lait de rates allaitantes, mais l'excrétion du tiotropium et/ou de l'olodatérol dans le lait maternel humain n'a pas été établie.

La décision d'interrompre/continuer l'allaitement ou bien le traitement par Spiolto Respimat doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour le tiotropium, l'olodatérol ou l'association des deux substances. Les études précliniques réalisées avec le tiotropium ou l'olodatérol séparément n'ont pas montré d'effets toxiques sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, il convient d'avertir les patients que des sensations vertigineuses ou une vision trouble ont été rapportées lors de l'utilisation de Spiolto Respimat et qu'ils doivent donc être prudents s'ils conduisent ou utilisent des machines. Si un patient présente de tels symptômes, il doit éviter de réaliser des tâches qui peuvent être dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La plus grande partie des effets indésirables rapportés peut être attribuée aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β2-adrénergiques de l'olodatérol, qui sont les substances actives de Spiolto Respimat.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodatérol 5 microgrammes (1302 patients), regroupés à partir de 5 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlées contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines.

Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe.

Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus.

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; non déterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe d'organes	
Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Déshydratation	Non déterminée
Troubles du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Peu fréquent
Insomnie	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Troubles oculaires	
Vision trouble	Rare
Glaucome	Non déterminée
Augmentation de la pression intraoculaire	Non déterminée
Troubles cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent
Tachycardie supraventriculaire	Rare
Troubles vasculaires	
Hypertension	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux	Peu fréquent
Dysphonie	Rare
Épistaxis	Rare
Laryngite	Rare
Pharyngite	Rare
Bronchospasme	Non déterminée
Sinusite	Non déterminée
Troubles gastro-intestinaux	
Sécheresse buccale	Fréquent
Constipation	Peu fréquent
Gingivite	Rare
Nausées	Rare
Candidose oropharyngée	Rare
Occlusion intestinale, iléus paralytique	Non déterminée
Caries dentaires	Non déterminée
Dysphagie	Non déterminée
Reflux gastro-œsophagien	Non déterminée
Glossite	Non déterminée
Stomatite	Non déterminée
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané, trouble du système immunitaire	
Angio-œdème	Rare
Urticaire	Rare

Hypersensibilité	Rare
Prurit	Rare
Réaction anaphylactique	Non déterminée
Éruption cutanée	Non déterminée
Sécheresse cutanée	Non déterminée
Infection cutanée/ulcération cutanée	Non déterminée
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Douleurs dorsales(1)	Rare
Arthralgie	Rare
Gonflement articulaire	Non déterminée
Troubles rénaux et des voies urinaires	
Rétention d'urine	Rare
Dysurie	Rare
Infection urinaire	Non déterminée

(1) Effet indésirable rapporté avec l'association Spiolto Respimat mais pas avec les substances actives prises séparément.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques du tiotropium et β2-adrénergiques de l'olodatérol.
Profil d'effets indésirables des anticholinergiques :
Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines utilisant Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,7 % des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7 % et 1 % des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 1029 (0,1 %) traités par Spiolto Respimat.
Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire.
Profil d'effets indésirables des agonistes bêta-adrénergiques :
Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines utilisant Spiolto Respimat, les effets indésirables liés aux effets β-adrénergiques les plus fréquemment observés étaient les palpitations, une tachycardie et une hypertension.
L'olodatérol est un agoniste β2-adrénergique de longue durée d'action. De ce fait, la possibilité d'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β2-adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angor, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.
Autres populations particulières :
Le risque de survenue des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage avec Spiolto Respimat sont limitées. Spiolto Respimat a été étudié aux doses allant jusqu'à 5 microgrammes (tiotropium)/10 microgrammes (olodatérol) chez des patients présentant une BPCO et jusqu'à 10 microgrammes (tiotropium)/40 microgrammes (olodatérol) chez des sujets sains et aucun effet cliniquement significatif n'a été observé. Un surdosage pourrait entraîner une exagération des effets anti-muscariniques liés au tiotropium et/ou des effets des agonistes β2 liés à l'olodatérol.
Symptômes :
Surdosage lié aux effets anticholinergiques du tiotropium :
L'administration de doses élevées de bromure de tiotropium peut déclencher l'apparition de signes et symptômes de type anticholinergique.
Cependant, aucun effet indésirable anticholinergique systémique n'a été observé après l'inhalation d'une dose unique allant jusqu'à 340 microgrammes de bromure de tiotropium administrée chez les volontaires sains. De plus, aucun événement indésirable pertinent, en plus de la sécheresse de la bouche, de la gorge et de la muqueuse nasale, n'a été observé après 14 jours de tiotropium en solution à inhaler administré chez des volontaires sains à une dose allant jusqu'à 40 microgrammes, à l'exception d'une diminution importante du flux salivaire à partir du 7e jour.
Surdosage lié aux effets β2-agonistes de l'olodatérol :
Un surdosage en olodatérol peut entraîner une exacerbation des effets spécifiques des agonistes β2-adrénergiques, tels que : ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tachycardie, arythmies, palpitations, sensations vertigineuses, nervosité, insomnies, anxiété, céphalées, tremblements, sécheresse buccale, spasmes musculaires, nausées, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.
Conduite à tenir en cas de surdosage :
Le traitement par Spiolto Respimat doit être arrêté. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. En cas de signes de gravité, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais avec une extrême prudence car l'administration d'un bêta-bloquant peut favoriser le bronchospasme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes ; Médicaments adrénergiques en association avec des médicaments anticholinergiques (code ATC : R03AL06).
Mécanisme d'action :
Spiolto Respimat :
Spiolto Respimat est une solution à inhaler contenant l'association fixe de tiotropium, un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA) et d'olodatérol, un agoniste sélectif des récepteurs bêta2-adrénergiques de longue durée d'action (LABA), délivrée par l'inhalateur Respimat.
Les deux substances actives exercent un effet bronchodilatateur additif lié à leurs deux modes d'action différents. Dans la mesure où les récepteurs muscariniques semblent plus nombreux dans les voies aériennes centrales, et que les récepteurs bêta2-adrénergiques ont un niveau d'expression plus élevé dans les voies aériennes périphériques, l'association du tiotropium et de l'olodatérol devrait apporter une bronchodilatation optimale dans toutes les régions des poumons.
Tiotropium :
Le bromure de tiotropium est un antagoniste spécifique de longue durée d'action des récepteurs muscariniques, qui montre une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M1 à M5. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs M3 des muscles lisses bronchiques, et inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine, entraînant ainsi une relaxation des muscles lisses bronchiques. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. Le bromure de tiotropium est un anticholinergique de type ammonium quaternaire, et il exerce une action topique (bronchique) sélective lorsqu'il est administré par inhalation, offrant ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition des effets anticholinergiques systémiques.
Olodatérol :
L'olodatérol présente une affinité et une sélectivité élevées pour les récepteurs β2-adrénergiques humains. Des études *in vitro* ont montré que l'olodatérol présente une activité agoniste plus élevée sur les récepteurs β2-adrénergiques que sur les récepteurs β1-adrénergiques (241 fois supérieure) ainsi que sur les récepteurs β3-adrénergiques (2299 fois supérieure).
L'olodatérol, administré par voie inhalée, exerce un effet local par liaison et activation des récepteurs β2-adrénergiques.
L'activation de ces récepteurs au niveau des voies aériennes respiratoires entraîne une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire qui est une enzyme impliquée dans la synthèse du 3',5'-adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Des taux élevés de cAMP entraînent une bronchodilatation par relaxation des muscles lisses des voies respiratoires.
Le profil des caractéristiques non cliniques de l'olodatérol est celui d'un agoniste des récepteurs β2- adrénergiques de longue durée d'action (LABA) ayant un début d'action rapide et une durée d'action d'au moins 24 heures.
Les récepteurs β-adrénergiques sont divisés en trois catégories : les récepteurs β1-adrénergiques exprimés principalement au niveau du muscle cardiaque, les récepteurs β2-adrénergiques exprimés principalement au niveau des muscles lisses des voies respiratoires et les récepteurs β3-adrénergiques exprimés principalement au niveau du tissu adipeux. L'action des agonistes β2 entraîne un effet bronchodilatateur. Bien que le récepteur β2 soit le principal récepteur β-adrénergique présent au niveau des muscles lisses des voies respiratoires, il est aussi présent à la surface de diverses autres cellules telles que les cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires, ainsi qu'au niveau cardiaque. L'activité des récepteurs β2 cardiaques n'est pas connue avec précision mais du fait de leur présence, la possibilité que même des agonistes β2-adrénergiques hautement sélectifs puissent entraîner des effets cardiaques n'est pas exclue.
Effets sur l'électrophysiologie cardiaque :
Tiotropium :
Dans une étude spécifique sur l'intervalle QT et portant sur 53 volontaires sains, l'administration de tiotropium 18 microgrammes et 54 microgrammes (soit 3 fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas allongé significativement l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG).
Olodatérol :
L'effet de l'olodatérol sur l'intervalle QT/QTc de l'ECG a été étudié chez 24 hommes et femmes volontaires sains dans une étude en double aveugle randomisée, contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine). L'inhalation de doses uniques de 10, 20, 30 et 50 microgrammes d'olodatérol a entraîné, sur la période de 20 minutes à 2 heures suivant l'administration, une augmentation dose-dépendante moyenne de l'espace QT par rapport à la valeur initiale de 1,6 ms (10 microgrammes d'olodatérol) à 6,5 ms (50 microgrammes d'olodatérol) comparativement au placebo. La limite supérieure des intervalles de confiance à 90 % bilatéraux de l'espace QT corrigé (QTc) était inférieure à 10 ms pour toutes les doses.
Les effets de 5 microgrammes et de 10 microgrammes d'olodatérol sur la fréquence et le rythme cardiaques ont été évalués par électrocardiogramme (ECG) continu sur 24 heures (Holter) dans un sous-groupe de 772 patients issus des essais de phase III de 48 semaines contrôlés contre placebo. Il n'a pas été observé d'influence de la dose ou du temps pour les modifications moyennes de la fréquence cardiaque ou pour la survenue d'extrasystoles. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue d'extrasystoles entre l'état initial et la fin de l'administration de l'olodatérol 5 microgrammes, de l'olodatérol 10 microgrammes et du placebo.
Spiolto Respimat :
Deux études randomisées et en double aveugle de 52 semaines effectuées avec Spiolto Respimat ont inclus un total de 5162 patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans une analyse groupée, les proportions de patients présentant une variation de l'intervalle QTcF corrigé (correction de Fredericia) > 30 ms par rapport à la valeur initiale, dans les 40 minutes suivant l'administration de la dose aux jours 85, 169 et 365, ont été respectivement les suivantes : 3,1 % ; 4,7 % et 3,6 % pour le groupe Spiolto Respimat contre 4,1 % ; 4,4 % et 3,6 % pour le groupe olodatérol 5 microgrammes et 3,4 % ; 2,3 % et 4,6 % pour le groupe tiotropium 5 microgrammes.
Efficacité et sécurité clinique :
Le programme de développement clinique de phase III de Spiolto Respimat a inclus trois études randomisées et en double aveugle :
- deux études ayant un protocole identique, conduites en groupes parallèles pendant 52 semaines comparant Spiolto Respimat au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes (1029 patients ont reçu Spiolto Respimat) [études 1 et 2] ;
- une étude en plan croisé de 6 semaines comparant Spiolto Respimat au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes et un placebo (139 patients ont reçu Spiolto Respimat) [étude 3].

Dans ces études, le tiotropium 5 microgrammes, l'olodatérol 5 microgrammes et le placebo étaient administrés avec l'inhalateur Respimat.
Caractéristiques des patients :
La majorité des 5162 patients recrutés globalement dans les études de 52 semaines [études 1 et 2] étaient des hommes (73 %), blancs (71 %) ou asiatiques (25 %), et la moyenne d'âge était de 64,0 ans. La moyenne du VEMS post-bronchodilatateur était de 1,37 litre (répartition selon la classification de GOLD : GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). L'effet moyen observé sur le VEMS après administration du bêta2-agoniste par rapport à la valeur initiale était de 16,6 % (+ 0,171 litre). Les médicaments à visée pulmonaire autorisés en traitement concomitant étaient les corticoïdes inhalés [47 %] et les xanthines [10 %].
L'étude de 6 semaines (étude 3) a été menée en Europe et en Amérique du Nord. La majorité des 219 patients recrutés étaient des hommes (59 %) blancs (99 %). La moyenne d'âge était de 61,1 ans. La moyenne du VEMS post-bronchodilatateur était de 1,55 litre (répartition selon la classification de GOLD : GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). L'effet moyen observé après administration du bêta2-agoniste par rapport aux valeurs initiales était de 15,9 % (0,193 litre). Les médicaments à visée pulmonaire autorisés en traitement concomitant étaient les corticoïdes inhalés (41 %) et les xanthines (4 %).
Effets sur la fonction pulmonaire :
Dans les études de 52 semaines ayant utilisé Spiolto Respimat administré une fois par jour, le matin, l'amélioration de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes suivant la première dose était nettement observée par rapport au tiotropium 5 microgrammes (augmentation moyenne du VEMS de 0,137 litre pour Spiolto Respimat comparé à 0,058 litre pour le tiotropium 5 microgrammes [p < 0,0001] et 0,125 litre pour l'olodatérol 5 microgrammes [p = 0,16]).
Dans les deux études, des améliorations significatives de l'$ASC_{0\text{-}3h}$ du VEMS et du VEMS résiduel pré-bronchodilatateur) mesurés à la 24e semaine (critères d'évaluation principaux de l'étude) ont été observées dans les groupes traités par Spiolto Respimat, comparativement au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes (tableau 1).
Tableau 1 : Différence de l'$ASC_{0\text{-}3h}$ du VEMS et du VEMS résiduel (pré-bronchodilatateur) pour Spiolto Respimat comparativement au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes après 24 semaines (études 1 et 2)

	$ASC_{0\text{-}3h}$ du VEMS			
	Étude 1		Étude 2	
	n	Moyenne	n	Moyenne
Spiolto Respimat comparativement à :	522	--	502	--
Tiotropium 5 µg	526	0,117 L	500	0,103 L
Olodatérol 5 µg	525	0,123 L	507	0,132 L

	VEMS résiduel			
	Étude 1		Étude 2	
	n	Moyenne	n	Moyenne
Spiolto Respimat comparativement à :	521	--	497	--
Tiotropium 5 µg	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodatérol 5 µg	519	0,082 L	503	0,088 L

Moyenne du VEMS initial à l'inclusion : étude 1 = 1,16 L ; étude 2 = 1,15 L.
$p \leqslant 0{,}0001$ pour toutes les comparaisons.
n = nombre de patients.
L'effet bronchodilatateur de Spiolto Respimat était plus élevé chez les patients dont la réversibilité bronchique était plus élevée à l'inclusion comparativement à ceux ayant une réversibilité faible.
Les effets bronchodilatateurs supérieurs de Spiolto Respimat par rapport au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes ont été maintenus pendant toute la période d'étude de 52 semaines. Une amélioration du débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré quotidiennement par les patients a été observée dans le groupe traité par Spiolto Respimat comparativement au tiotropium 5 microgrammes et à l'olodatérol 5 microgrammes.
Dans l'étude de 6 semaines, l'effet sur le VEMS observé dans le groupe traité par Spiolto Respimat était significativement supérieur à celui observé avec tiotropium 5 microgrammes, olodatérol 5 microgrammes et placebo (p < 0,0001) et ceci sur l'ensemble de la période des 24 heures entre deux doses (tableau 2).
Tableau 2 : Différence moyenne du VEMS (litre) à 3 h, 12 h et 24 h et différence du VEMS résiduel (litre) pour Spiolto Respimat par rapport au tiotropium 5 microgrammes, à l'olodatérol 5 microgrammes et au placebo après 6 semaines (étude 3)

	n	3 h moyenne	n	12 h moyenne	24 h moyenne(1)	Fin de dose
Spiolto Respimat comparativement à :	138	--	138	--	--	--
Tiotropium 5 µg	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodatérol 5 µg	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Moyenne du VEMS initial à l'inclusion : 1,30 L.
(1) Critère d'évaluation principal de l'étude.
p < 0,0001 pour toutes les comparaisons.
n = nombre de patients.
Qualité de vie liée à l'état de santé :
La réduction du score total du questionnaire de St George (St George's Respiratory Questionnaire) [SGRQ] montre une amélioration de la qualité de vie liée à l'état de santé avec Spiolto Respimat. Après 24 semaines, la différence observée sur le score total du questionnaire SGRQ entre le groupe traité par Spiolto Respimat et le groupe recevant du tiotropium 5 microgrammes et de l'olodatérol 5 microgrammes était statistiquement significative (tableau 3). Des améliorations ont été observées pour tous les domaines du SGRQ. Un plus grand nombre de patients traités par Spiolto Respimat avait une amélioration du score total du questionnaire SGRQ supérieure à la différence minimale cliniquement significative (DMCS = 4 unités) par rapport aux patients traités par tiotropium 5 microgrammes (57,5 % contre 48,7 %, p = 0,0001) et olodatérol 5 microgrammes (57,5 % contre 44,8 %, p < 0,0001).
Tableau 3 : Score total du questionnaire SGRQ après 24 semaines de traitement

		n	Moyenne du traitement (évolution par rapport à la valeur initiale)	Différence par rapport à Spiolto Respimat Moyenne (valeur de p)
Score total	Valeur initiale		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (−6,8)	
	Tiotropium 5 µg	954	37,9 (−5,6)	−1,23 (p = 0,025)
	Olodatérol 5 µg	954	38,4 (−5,1)	−1,69 (p = 0,002)

n = nombre de patients.
Dyspnée :
Après 24 semaines, le score de l'index de mesure de la dyspnée (Transition Dyspnea Index [TDI]) était de 1,98 unités pour Spiolto Respimat, avec une amélioration significative par rapport au tiotropium 5 microgrammes (différence moyenne : 0,36 ; p = 0,008) et à l'olodatérol 5 microgrammes (différence moyenne : 0,42 ; p = 0,002).
Un plus grand nombre de patients traités par Spiolto Respimat avait une amélioration du score TDI supérieure à la différence minimale cliniquement significative (DMCS = 1 unité) par rapport au tiotropium 5 microgrammes (54,9 % *vs* 50,6 % ; p = 0,0546) et à l'olodatérol 5 microgrammes (54,9 % *vs* 48,2 % ; p = 0,0026).

Utilisation du médicament de secours :
Les patients traités par Spiolto Respimat ont utilisé moins de salbutamol en traitement de secours pendant la journée et la nuit comparativement aux patients traités par le tiotropium 5 microgrammes et l'olodatérol 5 microgrammes. L'utilisation moyenne diurne du médicament de secours dans le groupe traité par Spiolto Respimat était de 0,76 fois par jour contre 0,97 fois par jour dans le groupe traité par tiotropium 5 microgrammes et 0,87 fois par jour dans le groupe olodatérol 5 microgrammes ; p < 0,0001. L'utilisation moyenne nocturne du médicament de secours était de 1,24 fois par jour dans le groupe Spiolto Respimat contre 1,69 fois dans le groupe tiotropium 5 microgrammes et 1,52 fois par jour dans le groupe olodatérol 5 microgrammes ; p < 0,0001.

Évaluation globale par les patients :
Les patients traités par Spiolto Respimat ont, d'après l'échelle de notation globale par les patients, perçu une amélioration plus importante de leur fonction respiratoire que les patients sous tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes.

Exacerbations :
Il a été précédemment démontré que le tiotropium 5 microgrammes entraînait une réduction statistiquement significative du risque d'exacerbations de BPCO par rapport au placebo. Les exacerbations de BPCO ont été ajoutées parmi les critères d'évaluation au cours des études pivots de 52 semaines (études 1 et 2). Sur l'ensemble des données groupées, la proportion de patients présentant au moins une exacerbation de BPCO modérée ou sévère a été de 27,7 % avec Spiolto Respimat et de 28,8 % avec le tiotropium 5 microgrammes (p = 0,39). Ces études n'ont pas été conçues de manière spécifique pour évaluer les effets des traitements sur les exacerbations de BPCO.

Capacité inspiratoire, gêne respiratoire et endurance à l'effort :
Les effets de Spiolto Respimat sur la capacité inspiratoire, la gêne respiratoire et l'endurance à l'effort limitée par les symptômes ont été explorés au cours de trois études randomisées et en double aveugle chez des patients atteints de BPCO :
- deux études en plan croisé de 6 semaines ayant un protocole identique et comparant Spiolto Respimat au tiotropium 5 microgrammes, à l'olodatérol 5 microgrammes et à un placebo au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante (450 patients ont reçu Spiolto Respimat) [études 4 et 5] ;
- une étude en groupes parallèles de 12 semaines comparant Spiolto Respimat à un placebo au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante (139 patients ont reçu Spiolto Respimat) et une épreuve de marche à vitesse constante (dans un sous-groupe de patients) [étude 6].

Une amélioration significative de la capacité inspiratoire au repos mesurée deux heures après l'administration était observée après 6 semaines dans les groupes traités avec Spiolto Respimat comparativement au tiotropium 5 microgrammes (étude 4 : 0,114 litre ; p < 0,0001 ; étude 5 : 0,088 litre ; p = 0,0005), à l'olodatérol 5 microgrammes (étude 4 : 0,119 litre ; p < 0,0001 ; étude 5 : 0,080 litre ; p = 0,0015) et au placebo (étude 4 : 0,244 litre ; p < 0,0001 ; étude 5 : 0,265 litre ; p < 0,0001).
Dans les études 4 et 5, une amélioration significative de l'endurance au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante était observée avec Spiolto Respimat comparativement au placebo après 6 semaines (étude 4 : moyenne géométrique de l'endurance : 454 secondes avec Spiolto Respimat comparativement à 375 secondes avec le placebo [soit une amélioration de 20,9 % ; p < 0,0001] ; étude 5 : moyenne géométrique de l'endurance : 466 secondes avec Spiolto Respimat comparativement à 411 secondes avec le placebo [soit une amélioration de 13,4 % ; p < 0,0001]).
Dans l'étude 6, une amélioration significative de l'endurance au cours d'une épreuve sur bicyclette à vitesse constante a été observée avec Spiolto Respimat comparativement au placebo après 12 semaines (moyenne géométrique de l'endurance : 528 secondes avec Spiolto Respimat contre 464 secondes avec le placebo [amélioration de 13,8 % ; p = 0,021]).

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiolto Respimat dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique conformément à la dérogation par classe (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Introduction générale :
Lorsque le tiotropium et l'olodatérol ont été administrés en association par voie inhalée, les paramètres pharmacocinétiques de chacune des substances ont été similaires à ceux observés lorsque chacune des substances actives a été administrée séparément.
La cinétique du tiotropium et de l'olodatérol est linéaire dans l'intervalle thérapeutique. Après administrations répétées en une prise par jour par voie inhalée, l'état d'équilibre du tiotropium a été atteint le 7e jour. Pour l'olodatérol administré en prises uniques quotidiennes, l'état d'équilibre a été atteint après 8 jours avec un facteur d'accumulation par rapport à une administration unique allant jusqu'à 1,8.

Caractéristiques générales des substances actives après administration du médicament :

Absorption :
Tiotropium :
Les données concernant l'excrétion urinaire chez de jeunes volontaires sains suggèrent qu'environ 33 % de la dose inhalée par l'inhalateur Respimat atteignent la circulation systémique. La biodisponibilité absolue de la solution administrée par voie orale a été de 2 à 3 %. Les concentrations plasmatiques maximales du tiotropium ont été observées à 5-7 minutes après inhalation du médicament avec Respimat.
Olodatérol :
Chez les volontaires sains, la biodisponibilité absolue de l'olodatérol après inhalation est estimée à environ 30 %, contre moins de 1 % après administration en solution par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales d'olodatérol sont généralement atteintes en 10 à 20 minutes après inhalation du médicament avec Respimat.

Distribution :
La liaison du tiotropium avec les protéines plasmatiques est d'environ 72 % et le volume de distribution est de 32 L/kg. Les études chez le rat ont montré que le bromure de tiotropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.
La liaison de l'olodatérol avec les protéines plasmatiques est d'environ 60 % et le volume de distribution est de 1110 litres. L'olodatérol est un substrat des transporteurs P-gp, OAT1, OAT3 et OCT1. L'olodatérol n'est pas un substrat des transporteurs BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 et OCT3.

Biotransformation :
Tiotropium :
Le métabolisme du bromure de tiotropium est faible comme le montre le taux d'excrétion dans l'urine de plus de 74 % sous forme inchangée après une dose intraveineuse. L'ester du bromure de tiotropium est clivé, indépendamment d'un mécanisme enzymatique, en un dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiénylglycolique), qui ne se lient pas aux récepteurs muscariniques. Les études réalisées *in vitro* sur microsomes hépatiques et sur hépatocytes d'origine humaine montrent qu'une petite partie supplémentaire (< 20 % de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par oxydation dépendante du cytochrome P450 (CYP) 2D6 et 3A4 suivie d'une conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites secondaires.
Olodatérol :
L'olodatérol est métabolisé principalement par glucuronidation directe et par O-déméthylation au niveau du groupement méthoxy suivie d'une conjugaison. Parmi les six métabolites identifiés, seul le composé déméthylé non conjugué se lie aux récepteurs β2. Toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après inhalations répétées aux doses thérapeutiques préconisées ni avec des doses jusqu'à 4 fois supérieures. Les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C8 du cytochrome P450 et, dans une moindre mesure, l'isoenzyme CYP3A4, sont impliquées dans la O-déméthylation de l'olodatérol, tandis que les isoformes UGT2B7, UGT1A1, 1A7 et 1A9 de l'uridine diphosphate glycosyltransférase sont impliquées dans la formation de glucuronides de l'olodatérol.

Élimination :
Tiotropium :
La clairance totale a été de 880 ml/mn chez des volontaires sains. Le tiotropium administré par voie intraveineuse est principalement excrété sous forme inchangée dans l'urine (74 %). Après inhalation répétée chez des patients présentant une BPCO jusqu'à l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire a été de 18,6 % de la dose, le reste de celle-ci étant principalement constitué de médicament non absorbé dans l'intestin, éliminé par les fèces. La clairance rénale du tiotropium est supérieure au taux de filtration glomérulaire, ce qui indique une sécrétion active dans l'urine. La demi-vie efficace du tiotropium après inhalation par des patients présentant une BPCO est comprise entre 27 et 45 heures.
Olodatérol :
Chez les sujets sains, la clairance totale de l'olodatérol est de 872 mL/min et sa clairance rénale est de 173 mL/min. Après administration intraveineuse de l'olodatérol marqué au [C14], 38 % de la dose radioactive a été retrouvée dans l'urine et 53 % dans les selles. La quantité d'olodatérol sous forme inchangée retrouvée dans l'urine après administration intraveineuse était de 19 %. Après administration orale, seulement 9 % de la radioactivité (0,7 % d'olodatérol sous forme inchangée) a été retrouvée dans l'urine, la plus grande partie ayant été retrouvée dans les selles (84 %). Plus de 90 % de la dose ont été excrétés dans les 6 jours suivant l'administration par voie intraveineuse et dans les 5 jours suivant l'administration par voie orale. A l'état d'équilibre après inhalation chez les volontaires sains, 5 à 7 % de la dose d'olodatérol administrée ont été excrétés par voie urinaire sous forme inchangée. Les concentrations plasmatiques d'olodatérol après inhalation diminuent de façon multiphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 45 heures.

Caractéristiques des patients :
Tiotropium :
Comme attendu chez les sujets âgés avec les produits ayant une excrétion majoritairement rénale, une diminution de la clairance rénale du tiotropium de 347 ml/mn a été observée chez des patients âgés de < 65 ans présentant une BPCO et de 275 ml/mn chez ceux âgés de ⩾ 65 ans. Cette variation n'était pas associée à une augmentation de l'ASC_{0-6} ou des valeurs de la Cmax.
Olodatérol :
Une méta-analyse pharmacocinétique effectuée à partir des données de deux études cliniques contrôlées ayant inclus 405 patients présentant une BPCO et 296 patients présentant un asthme suggère au vu des effets observés sur l'exposition systémique à l'olodatérol qu'il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés, ni en fonction du sexe ou du poids.

Origine ethnique :
Olodatérol :
L'analyse des données de pharmacocinétique issues des études cliniques conduites avec l'olodatérol a révélé une tendance à une exposition systémique plus élevée chez les sujets japonais et originaires d'autres pays asiatiques comparativement aux sujets caucasiens.
Il n'a pas été identifié de problème de sécurité d'emploi dans les études cliniques incluant des sujets caucasiens et asiatiques traités sur une durée allant jusqu'à un an avec olodatérol Respimat à des doses jusqu'à deux fois la dose thérapeutique préconisée.

Insuffisance rénale :
Tiotropium :
L'administration répétée de tiotropium par inhalation une fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre chez des patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] 50 à 80 ml/mn) a entraîné une légère augmentation de l'ASC_{0-6} (entre 1,8 et 30 % d'augmentation) et une valeur similaire de la Cmax par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/mn). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/mn), l'administration intraveineuse de tiotropium a entraîné une exposition totale deux fois supérieure (augmentation de 82 % de l'ASC_{0-4h} et de 52 % de la Cmax) comparativement à des sujets dont la fonction rénale était normale. Ces résultats ont également été observés après inhalation de la spécialité en poudre sèche.
Olodatérol :
Il n'a pas été observé d'augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :
Tiotropium :
Il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique du bromure de tiotropium en cas d'insuffisance hépatique, dans la mesure où le produit est essentiellement éliminé par voie rénale (74 % chez le jeune volontaire sain) et métabolisé par simple clivage non enzymatique des liaisons esters en produits pharmacologiquement inactifs.
Olodatérol :
Il n'a pas été observé de différence d'élimination de l'olodatérol ni de sa liaison aux protéines plasmatiques chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée comparativement aux sujets témoins sans insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Tiotropium + olodatérol :
Au cours des études non cliniques avec l'association tiotropium et olodatérol, des effets ont été observés seulement avec des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, conduisant à une faible pertinence clinique.

Tiotropium :
Les études de génotoxicité et cancérogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.
Des effets toxiques sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas et le développement postnatal n'ont pu être mis en évidence qu'à des doses toxiques pour la mère. Le bromure de tiotropium n'est pas tératogène chez le rat ou chez le lapin. Des modifications au niveau du système respiratoire (irritation) et du système urogénital (prostatite) ainsi qu'une reprotoxicité ont été observées à des expositions après administration locale ou systémique de plus de cinq fois supérieures à l'exposition thérapeutique.

Olodatérol :
Les études de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Il a été observé une augmentation de l'incidence des léiomyomes mésovariens chez le rat et une augmentation des léiomyomes utérins et des léiomyosarcomes chez la souris. Ces observations sont considérées comme étant liées à un effet de classe observé chez les rongeurs après exposition à long terme à des doses élevées d'agonistes β2. A ce jour, les agonistes β2 n'ont pas été associés à la survenue de cancers chez l'homme.
Chez le rat, aucun effet tératogène n'est survenu après inhalation de doses atteignant 1054 microgrammes/kg/jour (correspondant à une exposition > 2600 fois l'exposition humaine (ASC_{0-24}) à la dose de 5 microgrammes).
Chez des lapines NZW gravides, la dose de 2489 microgrammes/kg/jour administrée par inhalation de l'olodatérol (correspondant à une exposition > 7130 fois l'exposition humaine à la dose de 5 microgrammes en termes d'ASC_{0-24}) a entraîné une toxicité fœtale caractéristique de la stimulation du récepteur β-adrénergique, notamment ossification incomplète, os courts/courbés, ouverture incomplète des yeux, fente palatine, anomalies cardiovasculaires. Aucun effet significatif n'est survenu à une dose de 974 microgrammes/kg/jour après inhalation (environ 1353 fois la dose de 5 microgrammes en termes d'ASC_{0-24h}).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas congeler.
Après insertion de la cartouche dans l'inhalateur : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930041321 (2016, RCP rév 24.11.16) 60 doses en cartouche + inhalateur, bte unitaire.
Prix : 46,98 € (60 doses en cartouche + inhalateur, bte unitaire).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

SPIRIVA®
tiotropium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation en gélule à 18 µg (avec impression du code TI 01 du produit et du logo de la firme ; vert clair) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées prédécoupées de 10 + dispositif unidose pour inhalation Handihaler.
Modèle hospitalier : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée prédécoupée + dispositif Handihaler.

COMPOSITION *p gélule*

Tiotropium .... 18 µg
(sous forme de bromure de tiotropium [DCI] monohydraté : 22,5 µg/gélule)
Excipient : lactose monohydraté.
La dose délivrée à l'embout buccal du dispositif Handihaler est de 10 µg de tiotropium.
Teneur en lactose monohydraté : 5,5 mg/gélule.

DC INDICATIONS

Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée exclusivement.

POSOLOGIE :
La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à heure fixe dans la journée (le contenu de la gélule est à inhaler à l'aide du dispositif Handihaler).
La poudre de bromure de tiotropium contenue dans la gélule devra être inhalée uniquement à l'aide du dispositif Handihaler.
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Les gélules sont destinées à l'inhalation exclusivement.
Ne pas avaler les gélules.
Populations particulières :
- Sujets âgés : Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.
- Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min), cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Insuffisance hépatique : Le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
- Population pédiatrique :
  BPCO : il n'y a pas de justification à l'utilisation de Spiriva chez les enfants de moins de 18 ans dans cette indication.
  Mucoviscidose : la sécurité et l'efficacité de Spiriva chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies dans cette indication. Aucune étude n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel devra éduquer le patient au bon usage du dispositif.
Instructions pour la manipulation et l'utilisation :
Les instructions suivantes permettent d'expliciter au patient comment inhaler le contenu d'une gélule de Spiriva à l'aide du dispositif Handihaler.
Suivre toujours scrupuleusement les instructions du médecin pour utiliser Spiriva. Le dispositif Handihaler est exclusivement conçu pour Spiriva et ne doit pas être utilisé pour prendre un autre médicament. Ce dispositif peut être utilisé pendant un an au maximum pour prendre Spiriva.

Le dispositif Handihaler :

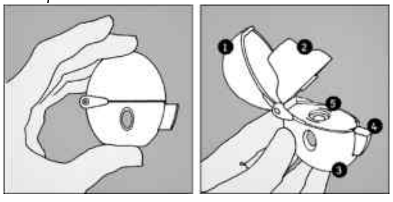

1 : capuchon antipoussière. 2 : embout buccal. 3 : base. 4 : bouton-perforateur. 5 : chambre centrale.

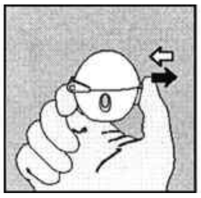

1. Pour libérer le capuchon antipoussière, appuyer complètement sur le bouton perforateur puis le relâcher.

2. Relever complètement le capuchon antipoussière en le tirant vers le haut puis ouvrir l'embout buccal en le tirant vers le haut.
3. Prendre une gélule de Spiriva du blister (juste avant l'utilisation) et la placer dans la chambre centrale (5), conformément à l'illustration. La façon dont la gélule est placée dans la chambre centrale importe peu.

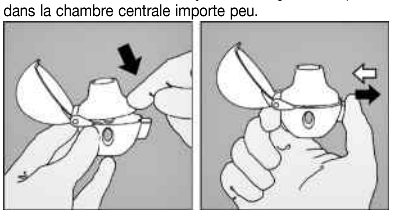

4. Refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un clic et laisser le capuchon antipoussière ouvert.
5. Tenir le dispositif Handihaler vertical, l'embout buccal dirigé vers le haut et enfoncer complètement le bouton-perforateur (vert) d'une seule pression, puis relâcher. Ceci perfore la gélule et libère le médicament qui sera inhalé lors de l'inspiration.

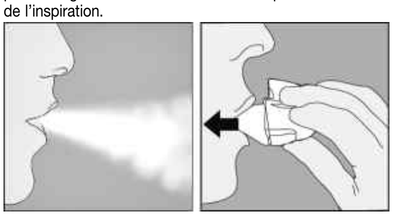

6. Expirer à fond. *Important :* ne jamais expirer dans l'embout buccal.
7. Porter le Handihaler à la bouche et refermer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Maintenir la tête droite et inspirer lentement et profondément, à un rythme toutefois suffisant pour entendre ou sentir la gélule vibrer. Inspirer jusqu'à remplir complètement les poumons, puis retenir sa respiration aussi longtemps que possible et ôter le dispositif Handihaler de la bouche. Reprendre une respiration normale et répéter une fois les étapes 6 et 7, ce qui videra totalement la gélule de son contenu.

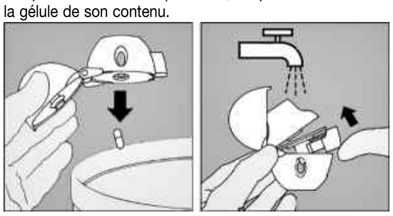

8. Ouvrir à nouveau l'embout buccal. Faire tomber la gélule et la jeter. Refermer l'embout buccal et le capuchon antipoussière pour conserver le Handihaler.

Nettoyage du Handihaler :

Nettoyer le Handihaler une fois par mois. Ouvrir le capuchon antipoussière et l'embout buccal, puis ouvrir la base en soulevant le bouton perforateur. Rincer complètement l'inhalateur à l'eau chaude pour enlever toute poudre restante. Sécher soigneusement le Handihaler en absorbant l'excès d'eau sur une serviette en papier puis laisser sécher à l'air, en laissant l'embout buccal, le capuchon antipoussière et la base ouverts. Cette opération de séchage à l'air prend 24 heures. Nettoyer donc le Handihaler juste après l'avoir utilisé et il sera prêt pour la dose suivante. Si nécessaire, nettoyer la surface externe de l'embout buccal avec un chiffon humide mais non mouillé.

Manipulation du blister :

a) Séparer le blister prédécoupé en détachant selon la perforation.

b) Relever la feuille d'aluminium (juste avant l'utilisation) jusqu'à ce qu'une seule gélule devienne complètement visible.
Si une seconde gélule est exposée à l'air par inadvertance, celle-ci doit être jetée.

c) Sortir la gélule.

Les gélules de Spiriva ne contiennent qu'une petite quantité de poudre et ne sont donc que partiellement remplies.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'hypersensibilité (allergie) au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés (ipratropium ou oxitropium), ou au lactose (excipient qui contient des protéines de lait).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le bromure de tiotropium est un traitement bronchodilatateur continu de longue durée d'action en une prise par jour et ne doit pas être utilisé comme un médicament de secours de première intention pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.
- Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent apparaître après l'administration de bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation.
- Compte tenu de son activité anticholinergique, le bromure de tiotropium doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie (cf Effets indésirables).
- D'une façon générale, l'administration de médicaments par voie inhalée est susceptible de déclencher un bronchospasme.
- Les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).
- Il conviendra d'avertir les patients du risque de déclenchement ou d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, de douleur ou gêne oculaire, de vision floue transitoire avec halo visuel coloré associé à une rougeur et un œdème cornéoconjonctival, en cas de projection intraoculaire de la poudre. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaît, les patients doivent interrompre immédiatement l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un médecin.
- La sécheresse buccale observée avec les traitements anticholinergiques en général peut à long terme favoriser la survenue de caries dentaires.
- La posologie du bromure de tiotropium ne doit pas dépasser une prise par jour (cf Surdosage).
- Spiriva gélule contient du lactose monohydraté (cf Composition).

DC INTERACTIONS

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction avec le bromure de tiotropium en poudre par voie inhalée ; néanmoins, il n'a pas été rapporté de preuve clinique d'interactions médicamenteuses lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), notamment bronchodilatateurs sympathomimétiques, méthylxanthines, corticostéroïdes oraux et inhalés.

La coadministration de bromure de tiotropium avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est, par conséquent, pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée clinique documentée n'est disponible sur une exposition au bromure de tiotropium survenue au cours d'une grossesse.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction associée à une toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu. Spiriva ne doit par conséquent être administré au cours de la grossesse que si son indication est clairement justifiée.

ALLAITEMENT :

Il n'a pas été établi si le bromure de tiotropium était excrété dans le lait maternel. Malgré des études effectuées chez les rongeurs ayant démontré que le bromure de tiotropium était excrété dans le lait maternel uniquement en petites quantités, l'utilisation de Spiriva n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. Le bromure de tiotropium est un composé à longue durée d'action. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Spiriva doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et du bénéfice du traitement par Spiriva chez la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible avec le tiotropium. Une étude animale réalisée avec du tiotropium n'a pas montré d'effets indésirables sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La survenue d'étourdissements, d'une vision trouble ou de céphalées peut retentir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du tiotropium.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans les groupes de patients traités par tiotropium (9647 patients), c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium, à partir du regroupement de 28 études cliniques contrôlées contre placebo, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 semaines et 4 ans.

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; non déterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données cliniques disponibles).

Classe-organe/Terme MedDRA	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Déshydratation	Non déterminé
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent
Insomnie	Rare
Troubles oculaires	
Vision trouble	Peu fréquent
Glaucome	Rare
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare
Troubles cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Tachycardie supraventriculaire	Rare
Tachycardie	Rare
Palpitations	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Pharyngite	Peu fréquent
Dysphonie	Peu fréquent
Toux	Peu fréquent
Bronchospasme	Rare
Épistaxis	Rare
Laryngite	Rare
Sinusite	Rare
Troubles gastro-intestinaux	
Sécheresse buccale	Fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Peu fréquent
Constipation	Peu fréquent
Candidose oropharyngée	Peu fréquent
Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Rare
Gingivite	Rare
Glossite	Rare
Dysphagie	Rare
Stomatite	Rare
Nausées	Rare
Caries dentaires	Non déterminé
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané, troubles du système immunitaire	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Urticaire	Rare
Prurit	Rare
Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate)	Rare
Œdème de Quincke	Rare
Réaction anaphylactique	Non déterminé
Infection cutanée, ulcération cutanée	Non déterminé
Peau sèche	Non déterminé
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Articulations enflées	Non déterminé
Affections du rein et des voies urinaires	
Dysurie	Peu fréquent
Rétention d'urine	Peu fréquent
Infection urinaire	Rare

Description de certains effets indésirables :

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 4 % des patients. Dans 28 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9647 patients traités par le tiotropium (soit 0,2 % des patients traités).

Les effets indésirables graves attribués aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation et occlusion intestinale incluant iléus paralytique ainsi que rétention urinaire.

Autres populations particulières :

L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses élevées de bromure de tiotropium peut déclencher l'apparition de signes et symptômes de type anticholinergique.

Cependant, l'inhalation d'une dose allant jusqu'à 340 µg de bromure de tiotropium n'a été suivie d'aucun effet indésirable de type anticholinergique systémique chez des volontaires sains. En outre, aucun effet indésirable significatif, hormis la sécheresse buccale, n'a été observé après 7 jours d'administration de doses de bromure de tiotropium allant jusqu'à 170 µg chez des volontaires sains. Aucun effet indésirable significatif n'a par ailleurs été observé lors d'une étude de 4 semaines réalisée chez des patients atteints de BPCO, recevant des doses journalières maximales de 43 µg de bromure de tiotropium.

En cas d'ingestion accidentelle de gélules de bromure de tiotropium, l'intoxication aiguë est peu probable compte tenu de la faible biodisponibilité orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, anticholinergiques (code ATC : R03BB04).

Mécanisme d'action :

Le bromure de tiotropium est un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques de longue durée d'action, souvent désigné en pratique clinique sous le terme « anticholinergique ». En se fixant aux récepteurs muscariniques des muscles lisses des bronches, le bromure de tiotropium inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine, libérée à partir des terminaisons nerveuses parasympathiques. Il possède une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M_1 à M_5. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium inhibe de façon réversible et compétitive les récepteurs M_3, ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse bronchique. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. La longue durée d'action est probablement due à la dissociation très lente des récepteurs M_3, la demi-vie de dissociation étant significativement plus longue que celle observée avec l'ipratropium.

Anticholinergique N-quaternaire, le bromure de tiotropium exerce un effet sélectif direct au niveau des bronches lorsqu'il est administré par inhalation, et offre ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition d'effets anticholinergiques systémiques.

Effets pharmacodynamiques :

La bronchodilatation est principalement due à un effet local (sur les voies aériennes) et non pas à un effet systémique. Le tiotropium se dissocie plus rapidement des récepteurs M_2 que des récepteurs M_3, comme le suggèrent les études in vitro, marquant une sélectivité plus importante (exprimée de façon cinétique) pour les récepteurs de type M_3 par rapport à M_2. La fixation importante et prolongée aux récepteurs explique la bronchodilatation cliniquement significative et de longue durée chez les patients atteints de BPCO.

Électrophysiologie cardiaque :

Électrophysiologie : lors d'une étude spécifique de l'intervalle QT conduite chez 53 volontaires sains, Spiriva administré à la dose de 18 µg et 54 µg (soit trois fois la dose thérapeutique) pendant 12 jours n'a pas augmenté de façon significative l'intervalle QT sur l'électrocardiographe.

Données d'efficacité cliniques :

Le programme de développement clinique comprend quatre études d'un an et deux études de 6 mois, toutes randomisées et en double aveugle, portant sur un total de 2663 patients, dont 1308 ont reçu le bromure de tiotropium. Parmi les études menées sur un an, deux étaient contrôlées contre placebo et deux contre un comparateur actif (ipratropium) ; les deux études de 6 mois étaient contrôlées contre placebo et salmétérol. Ces études ont inclus des mesures de la fonction pulmonaire et des critères cliniques tels que dyspnée, exacerbations et qualité de vie.

Dans ces études, l'administration de bromure de tiotropium en dose unique journalière a permis d'obtenir une augmentation significative de la fonction pulmonaire (volume expiré maximum lors de la première seconde [VEMS] et capacité vitale forcée [CVF]) dans les 30 minutes suivant la première dose et se maintenant pendant 24 heures. L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint en une semaine, l'effet bronchodilatateur maximal étant observé dès le troisième jour. Les mesures effectuées quotidiennement par le patient ont montré que le bromure de tiotropium a significativement amé-

lioré le DEP (débit expiratoire de pointe) du matin et du soir. L'activité bronchodilatatrice du bromure de tiotropium s'est maintenue au cours de l'année pendant laquelle le produit était administré, sans épuisement de l'effet.

Une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 105 patients atteints de BPCO, a révélé pendant la totalité de l'intervalle de 24 heures entre deux prises un effet bronchodilatateur par rapport au placebo se maintenant, quel que soit le moment de l'administration, le matin ou le soir.

Les études à long terme (6 mois et 1 an) ont montré que le bromure de tiotropium a significativement amélioré la dyspnée (mesurée d'après l'indice de dyspnée transitionnel de Mahler), cette amélioration se maintenant sur toute la période de traitement.

Le retentissement de l'amélioration de la dyspnée sur la tolérance à l'exercice a été étudié dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo chez 433 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère. Lors de ces essais, un traitement de 6 semaines avec Spiriva a significativement amélioré le temps d'endurance au cours d'un exercice standardisé sur cycloergomètre à 75 % de la puissance maximale, de 19,7 % (essai A : 640 secondes avec Spiriva versus 535 secondes avec le placebo, en comparaison à un temps à l'inclusion avant traitement de 492 secondes) et de 28,3 % (essai B : 741 secondes avec Spiriva versus 577 secondes pour le placebo, en comparaison à un temps à l'inclusion avant traitement de 537 secondes).

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez 1829 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, le bromure de tiotropium a réduit de façon statistiquement significative la proportion de patients présentant des exacerbations de BPCO (de 32,2 % à 27,8 %) et réduit de façon statistiquement significative le nombre d'exacerbations de 19 % (de 1,05 à 0,85 exacerbation par patient par an). De plus, 7,0 % des patients du groupe bromure de tiotropium contre 9,5 % des patients du groupe placebo ont été hospitalisés pour une exacerbation de BPCO (p = 0,056). Le nombre d'hospitalisations dû à la BPCO a été réduit de 30 % (de 0,25 à 0,18 par patient par an).

Lors d'un essai clinique randomisé, en double aveugle et contre placebo de 9 mois chez 492 patients, Spiriva a amélioré la qualité de vie telle que déterminée par le score total du questionnaire respiratoire du Saint George's Hospital (SGRQ). La proportion des patients traités par Spiriva chez lesquels le score total de ce questionnaire s'est cliniquement amélioré de plus de 4 unités était de 10,9 % plus élevée que dans le groupe placebo (59,1 % dans le groupe Spiriva contre 48,2 % dans le groupe placebo [p = 0,029]). La différence moyenne entre les groupes était de 4,19 unités (p = 0,001 ; intervalle de confiance : 1,69 - 6,68). Les améliorations du score SGRQ étaient de 8,19 unités pour le domaine relatif aux « symptômes », de 3,91 unités pour le domaine « activité » et de 3,61 unités pour le domaine « impact sur la vie quotidienne ». Les améliorations de ces domaines distincts étaient statistiquement significatives.

Dans un essai clinique de 4 ans, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez 5993 patients randomisés (3006 dans le groupe placebo et 2987 dans le groupe Spiriva), l'amélioration du VEMS par rapport au placebo est restée constante tout au long de la période d'étude de 4 ans.

Une plus grande proportion de patients ont pris au moins 45 mois de traitement dans le groupe Spiriva par rapport au groupe placebo (63,8 % vs 55,4 %, p < 0.001).

Le taux annuel de déclin du VEMS comparé au placebo a été similaire entre Spiriva et le placebo. Pendant la période de traitement, il a été retrouvé une réduction du risque de mortalité de l'ordre de 16 %. L'incidence de la mortalité a été de 4,79 pour 100 patients-année dans le groupe placebo vs 4,10 pour 100 patients-année dans le groupe tiotropium (hazard ratio [tiotropium/placebo] = 0,84, intervalle de confiance à 95 % : 0,73-0,97). Avec le traitement par tiotropium, la survenue de cas d'insuffisances respiratoires (déclarés en tant qu'événements indésirables) a été plus faible par rapport au groupe placebo de 19 % (2,09 vs 1,68 cas pour 100 patients-année, risque relatif [tiotropium/placebo] = 0,81, intervalle de confiance à 95 % : 0,65-0,999).

Un essai de 1 an, randomisé, en double aveugle, double placebo, en groupe parallèle, a comparé l'effet d'un traitement avec Spiriva 18 µg une fois par jour à celui de salmétérol 50 µg en inhalateur doseur pressurisé deux fois par jour sur la survenue d'exacerbations modérées et sévères chez un total de 7376 patients atteints de BPCO et ayant des antécédents d'exacerbations durant l'année précédant l'inclusion dans l'étude (cf tableau 1 ci-dessous)

Tableau 1 : Résumé de l'analyse des exacerbations

Critères de jugement	Spiriva 18 µg (HandiHaler) N = 3707	Salmétérol 50 µg (inhalateur doseur pressurisé) N = 3669	Risque relatif (hazard ratio) (95 % IC)	Valeur de p
Délai (jours) de survenue de la première exacerbation(1)	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001
Délai de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation)(2)	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Patients avec ⩾ 1 exacerbation, n (%)(3)	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Patients avec ⩾ 1 exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation), n (%)(3)	262 (7,1)	366 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	< 0,001

(1) Le délai (en jours) se réfère au 1er quartile des patients. Le délai a été analysé en utilisant un modèle de Cox avec comme covariables le centre et le traitement. (Le risque relatif se réfère au rapport de risques : hazard ratio)

(2) Le délai a été analysé en utilisant un modèle de Cox avec comme covariables le centre et le traitement. Le délai (en jours) pour le 1er quartile de patients ne peut pas être calculé du fait d'un nombre trop faible de patients présentant une exacerbation sévère.

(3) Le nombre de patients présentant un événement a été analysé par un test de Cochran-Mantei-Haenszel stratifié sur le centre. (Le risque se réfère au rapport de risque hazard ratio)

Le délai moyen de survenue de la première exacerbation était supérieur dans le groupe Spiriva comparé au groupe de traitement par salmétérol (187 jours versus 145 jours), avec une réduction du risque de survenue de 17 % (hazard ratio = 0,83 ; intervalle de confiance (IC à 95 %) : 0,77 à 0,90 ; p < 0,001). Le délai moyen de survenue de la première exacerbation sévère (nécessitant une hospitalisation) était également supérieur dans le groupe Spiriva (hazard ratio = 0,72 ; IC 95 % : 0,61 à 0,85 ; p < 0,001).

Population pédiatrique :

L'agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisée avec Spiriva dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la BPCO et de la mucoviscidose (cf Posologie/Mode d'administration sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Généralités :

Le bromure de tiotropium est un ammonium quaternaire non chiral, peu soluble dans l'eau. Il est administré par voie inhalée sous forme de poudre sèche. Après inhalation, la majorité de la dose délivrée se dépose au niveau du tractus digestif et, dans une plus faible mesure, au niveau de l'organe cible, le poumon. De nombreux résultats pharmacocinétiques décrits dans les paragraphes suivants ont été obtenus avec des doses plus élevées que celles recommandées en clinique.

Caractéristiques pharmacocinétiques générales de la substance active après l'administration de la spécialité :

- Absorption :
  Après inhalation de poudre sèche chez de jeunes volontaires sains, la biodisponibilité absolue est de 19,5 %, ce qui suggère que la fraction atteignant le poumon présente une biodisponibilité élevée. En raison de la structure chimique du produit (ammonium quaternaire) et compte tenu des résultats des expérimentations in vitro, l'absorption digestive attendue du bromure de tiotropium (10-15 %) est faible. La biodisponibilité absolue des solutions orales de bromure de tiotropium est de 2 à 3 %. Les concentrations plasmatiques maximales de bromure de tiotropium ont été atteintes cinq minutes après l'inhalation. La prise d'aliments ne semble pas influencer l'absorption de cet ammonium quaternaire.
- Distribution :
  La liaison du bromure de tiotropium aux protéines plasmatiques est de 72 % et son volume de distribution est de 32 l/kg. Chez les patients présentant une BPCO, les concentrations plasmatiques maximales de bromure de tiotropium atteintes à l'équilibre sont de l'ordre de 17-19 pg/ml 5 minutes après l'inhalation d'une dose de 18 µg de poudre, puis les concentrations plasmatiques diminuent rapidement selon un schéma à plusieurs compartiments. Les concentrations plasmatiques minimales atteintes à l'équilibre sont de 3-4 pg/ml. On ne connaît pas les concentrations pulmonaires locales, mais le mode d'administration laisse penser qu'elles sont beaucoup plus élevées. Les études chez le rat ont montré que le bromure de tiotropium ne traverse pas la barrière hématoencéphalique de façon significative.
- Métabolisme :
  Le métabolisme du bromure de tiotropium est faible. Chez de jeunes volontaires sains, l'excrétion urinaire de la substance non métabolisée atteint 74 % de la dose après une administration intraveineuse. L'ester du bromure de tiotropium est clivé, indépendamment d'un mécanisme enzymatique, en un dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiénylglycolique), inactifs sur les récepteurs muscariniques. Les études réalisées in vitro sur des microsomes hépatiques et des hépatocytes d'origine humaine montrent qu'une petite partie supplémentaire (< 20 % de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par une réaction d'oxydation dépendante du cytochrome P450 (CYP) puis par conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites de phase II.
  Les études in vitro effectuées sur des microsomes hépatiques suggèrent une inhibition du métabolisme par les inhibiteurs du CYP 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Les isoenzymes CYP 2D6 et 3A4 sont donc impliquées pour une part dans le métabolisme. Il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur, même avec des concentrations élevées, sur les isoenzymes CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A sur microsomes hépatiques humains.
- Élimination :
  La demi-vie d'élimination terminale du bromure de tiotropium est comprise entre 5 et 6 jours après inhalation. La clairance totale a été de 880 ml/min après une dose intraveineuse chez de jeunes volontaires sains, avec une variabilité interindividuelle de 22 %. Le bromure de tiotropium administré par voie intraveineuse est essentiellement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée (74 %). Après inhalation de la poudre, 14 % de la dose est excrétée par voie urinaire, le reste étant éliminé sous forme inchangée dans les fèces. La clairance rénale du bromure de tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire. Après inhalation chronique quotidienne en une prise par jour chez des patients atteints de BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 2-3 semaines sans accumulation.
- Linéarité/non-linéarité :
  Tant après administration par voie intraveineuse que par inhalation sous forme de poudre, la pharmacocinétique du bromure de tiotropium est linéaire aux doses thérapeutiques.

Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières :

- Sujet âgé :
  Comme pour les médicaments excrétés majoritairement par voie rénale, la clairance rénale du bromure de tiotropium diminue avec l'âge (326 ml/min chez des sujets atteints de BPCO de moins de 58 ans contre 163 ml/min chez des patients atteints de BPCO de plus de 70 ans), ce qui peut s'expliquer par l'altération de la fonction rénale. Après inhalation, l'excrétion urinaire de bromure de tiotropium diminue de 14 % (jeunes volontaires sains) à environ 7 % chez des patients atteints de BPCO. Toutefois, les concentrations plasmatiques ne varient pas significativement en fonction de l'âge chez des patients atteints de BPCO, si on compare les variations inter- et intra-individuelles (augmentation de 43 % de l'$AUC_{0\text{-}4\,h}$ après inhalation sous forme de poudre).
- Insuffisance rénale :
  Comme avec tous les autres médicaments principalement excrétés par voie rénale, l'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament et d'une diminution de sa clairance rénale, tant après perfusion intraveineuse qu'après inhalation sous forme de poudre. L'existence d'une insuffisance rénale légère (ClCr 50-80 ml/min), souvent observée chez le sujet âgé, n'augmente que légèrement les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium (augmentation de 39 % de l'$ASC_{0\text{-}4\,h}$ après perfusion intraveineuse). Chez les patients atteints de BPCO et présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr < 50 ml/min), les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium ont été doublées (augmentation de 82 % de l'$ASC_{0\text{-}4\,h}$) après l'administration intraveineuse du médicament. Ce phénomène a été confirmé par la mesure des concentrations plasmatiques après inhalation sous forme de poudre.
- Insuffisance hépatique :
  Il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique du bromure de tiotropium en cas d'insuffisance hépatique, dans la mesure où le produit est essentiellement éliminé par voie urinaire (74 % chez le jeune volontaire sain) et métabolisé par simple clivage non enzymatique des liaisons esters, en produits pharmacologiquement inactifs.
- Pédiatrie :
  Cf Posologie/Mode d'administration.

Relation(s) entre les paramètres pharmacocinétiques et paramètres pharmacodynamiques :

Il n'y a pas de relation directe entre les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

De nombreux effets observés dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction peuvent s'expliquer par les propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Chez l'animal, ont ainsi été observées une diminution de la consommation de nourriture, une réduction de la prise de poids, une sécheresse buccale et nasale, une réduction de la sécrétion de larmes et de salive, une mydriase et une augmentation du rythme cardiaque. D'autres effets notables ont été observés lors des études de toxicité en administration répétée : légère irritation du tractus respiratoire chez le rat et la souris, se manifestant par une rhinite et des altérations de l'épithélium de la cavité nasale et du larynx, et prostatite avec dépôts de substances de type protéinique et lithiases vésicales chez le rat.

Des effets délétères sur la gestation, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal n'ont été observés qu'à des doses toxiques pour les mères.

Le bromure de tiotropium n'a pas induit d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Dans une étude de la reproduction et de la fertilité chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou l'accouplement chez les parents et leur descendance aux doses administrées.

Les effets sur l'appareil respiratoire (irritation) et urogénital (prostatite), ainsi que des effets délétères sur les fonctions de reproduction ont été observés après administration locale ou systémique de doses cinq fois supérieures à la dose thérapeutique. Les études de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Après la première ouverture de la plaquette thermoformée : 9 jours.

Jeter le dispositif Handihaler 12 mois après la première utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936869202 (2005, RCP rév 17.12.14)
30 gél + disp unidose p inhal Handihaler.
3400957076269 (2007, RCP rév 17.12.14)
10 gél + disp unidose p inhal Handihaler.

Prix : 29,31 € (30 gélules + Handihaler).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

SPIRIVA RESPIMAT ®

tiotropium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation à 2,5 µg/dose (limpide et incolore) : Cartouche de 60 doses + inhalateur Respimat, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose*

Tiotropium .... 2,5 µg
(sous forme de bromure de tiotropium [DCI] monohydraté : 3,124 µg/dose)

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate disodique, eau purifiée, acide chlorhydrique à 3,6 % (pour l'ajustement du pH).

La dose délivrée correspond à la quantité de tiotropium délivré après passage à travers l'embout buccal.

DC INDICATIONS

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Le tiotropium est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Asthme :

Spiriva Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (⩾ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie inhalée exclusivement.

La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat (cf Mode d'administration).

La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 µg de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur Respimat, soit deux bouffées doses une fois par jour, à heure fixe dans la journée.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet peut n'apparaître qu'après plusieurs jours de traitement.

Populations particulières :

- Sujets âgés : le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
- Insuffisance hépatique : en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie.
- Population pédiatrique :
  - BPCO : il n'y a pas de justification à l'utilisation de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
  - Mucoviscidose : la sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat n'ont pas été établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

- Asthme : l'efficacité et la sécurité de Spiriva Respimat n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient.

Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation :

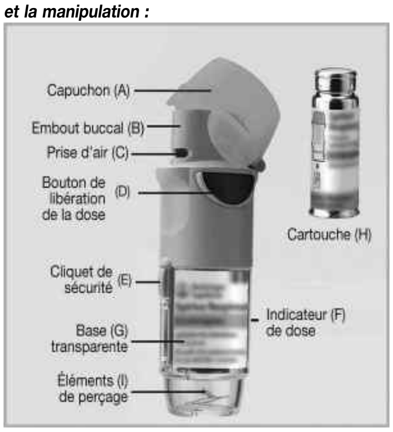

Inhalateur Spiriva Respimat et cartouche Spiriva Respimat.

Insertion de la cartouche :

Les étapes suivantes 1 à 6 sont nécessaires avant la première utilisation :

- 1. En maintenant le capuchon vert (A) fermé, appuyer sur le cliquet de sécurité (E) tout en retirant la base transparente (G).

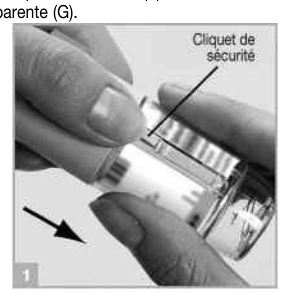

- 2. Sortir la cartouche (H) de la boîte. Pousser l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur jusqu'à ce qu'elle s'enclenche.
  Pousser fermement le fond de la cartouche contre une surface solide afin qu'elle pénètre au maximum dans l'inhalateur.
  La cartouche dépassera de l'inhalateur, la bande argentée du bas de la cartouche étant toujours visible. Ne plus tenter de retirer la cartouche lorsqu'elle a été insérée dans l'inhalateur.

- 3. Remettre en place la base transparente (G). Ne plus retirer la base transparente.

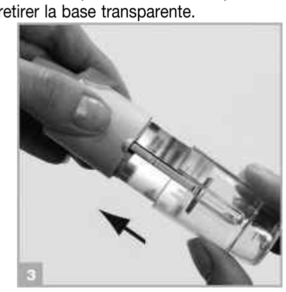

Préparation de l'inhalateur Spiriva Respimat pour la première utilisation :

- 4. Maintenir l'inhalateur Spiriva Respimat verticalement, avec le capuchon vert (A) fermé. Tourner la base (G) dans la direction des flèches noires imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).

- 5. Ouvrir le capuchon vert (A) jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement (avec un claquement).

- 6. Diriger l'inhalateur Spiriva Respimat en direction du sol puis appuyer sur le bouton de libération de la dose (D). Fermer le capuchon vert (A).

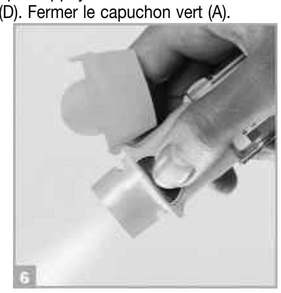

Répéter les étapes 4, 5 et 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Puis répéter les étapes 4, 5 et 6 trois autres fois afin d'assurer que l'inhalateur est prêt à être utilisé.

L'inhalateur Spiriva Respimat est maintenant prêt à l'emploi. Ces étapes n'affecteront pas le nombre de doses disponibles. Après cette préparation, l'inhalateur Spiriva Respimat pourra délivrer 60 bouffées (correspondant à 30 jours de traitement).

Utilisation quotidienne de l'inhalateur Spiriva Respimat :

L'inhalateur sera utilisé une seule fois par jour.

A chaque utilisation, prendre 2 bouffées.

- I. Maintenir l'inhalateur Spiriva Respimat en position verticale, avec le capuchon vert (A) fermé, afin d'éviter la libération accidentelle d'une dose. Tourner la base (G) dans la direction des flèches noires imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).

- II. Ouvrir le capuchon vert (A) jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement (avec un claquement). Expirer lentement et complètement, puis fermer les lèvres autour de l'extrémité de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air (C). Diriger l'inhalateur Spiriva Respimat vers le fond de la gorge. Tout en prenant une inspiration lente et profonde par la bouche, appuyer sur le bouton de libération de la dose (D), et continuer d'inspirer lentement aussi longtemps que possible. Retenir sa respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela est possible sans être gêné.

- III. Répéter les deux étapes I et II afin de recevoir la quantité recommandée de médicament (2 bouffées). Il n'est nécessaire d'utiliser cet inhalateur qu'une seule fois par jour.
  Fermer le capuchon vert jusqu'à l'utilisation suivante de l'inhalateur Spiriva Respimat.
  Si l'inhalateur Spiriva Respimat n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, libérer une bouffée vers le sol.
  Si l'inhalateur Spiriva Respimat n'a pas été utilisé pendant plus de 21 jours, reprendre les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Puis, répéter les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Quand se procurer un nouvel inhalateur Spiriva Respimat :

L'inhalateur Spiriva Respimat contient 60 bouffées (correspondant à 30 jours de traitement). L'indicateur de doses montre approximativement la quantité de médicament restant dans l'inhalateur. Lorsque l'indicateur entre dans la zone rouge de l'échelle, il reste suffisamment de médicament pour environ 7 jours de traitement (14 bouffées). C'est le moment où le patient devra renouveler la prescription pour un nouvel inhalateur Spiriva Respimat. Lorsque l'indicateur de doses atteint la fin de l'échelle rouge (c'est-à-dire que l'ensemble des 60 bouffées auront été administrées), l'inhalateur Spiriva Respimat est vide et se bloque automatiquement. A ce stade, la base ne peut plus être tournée.

L'inhalateur Spiriva Respimat doit être jeté au plus tard après 3 mois d'utilisation, même si la totalité du médicament n'a pas été utilisée.

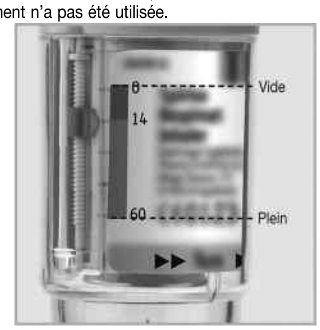

Comment entretenir l'inhalateur :

- Nettoyer l'embout buccal, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, avec un linge ou un tissu humide uniquement, au moins une fois par semaine.
- Une décoloration mineure de l'embout buccal n'affecte pas les performances de l'inhalateur Spiriva Respimat.
- Le cas échéant, essuyer l'extérieur de l'inhalateur Spiriva Respimat avec un linge humide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le bromure de tiotropium est un traitement bronchodilatateur continu de longue durée d'action en une prise par jour. Il ne doit pas être utilisé comme un médicament de première intention pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou pour le soulagement des symptômes aigus. En cas de crise d'asthme aiguë, un bêta-2-agoniste d'action rapide doit être utilisé.

Spiriva Respimat ne doit pas être utilisé en première intention en monothérapie dans le traitement de l'asthme. Lors de la mise en route du traitement par Spiriva Respimat, le traitement anti-inflammatoire par corticostéroïdes inhalés doit être poursuivi sans être modifié même si les symptômes s'améliorent.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration du bromure de tiotropium, solution pour inhalation.

En raison de son activité anticholinergique, le bromure de tiotropium doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie.

D'une façon générale, l'administration par voie inhalée des médicaments est susceptible de déclencher un bronchospasme.

Spiriva Respimat devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant un trouble du rythme cardiaque connu (cf Pharmacodynamie).

Les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine $\leqslant$ 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique).

Il conviendra d'avertir les patients du risque de déclenchement ou d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, de douleur ou gêne oculaire, de vision floue transitoire avec halo visuel coloré associé à une rougeur et un œdème cornéoconjonctival, en cas de projection intraoculaire du produit. Si une combinaison quelconque de ces symptômes oculaires apparaît, les patients doivent interrompre l'utilisation du bromure de tiotropium et consulter immédiatement un spécialiste.

La sécheresse buccale observée avec les traitements anticholinergiques en général, peut à long terme favoriser la survenue de caries dentaires.

La posologie du bromure de tiotropium ne doit pas dépasser une prise par jour (cf Surdosage).

Spiriva Respimat n'est pas recommandé dans le traitement de la mucoviscidose. En cas d'utilisation chez des patients atteints de mucoviscidose, Spiriva Respimat peut augmenter les signes et symptômes de la mucoviscidose (par exemple, événements indésirables graves, exacerbations pulmonaires, infections des voies respiratoires).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique d'interaction avec le bromure de tiotropium. Néanmoins, il n'a pas été rapporté de manifestation clinique évoquant une interaction médicamenteuse lors de l'administration concomitante d'autres médicaments habituellement utilisés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et dans l'asthme, notamment bronchodilatateurs sympathomimétiques, des méthylxanthines, des stéroïdes oraux et inhalés, des antihistaminiques, des mucolytiques, des modificateurs des leucotriènes, des cromones, un traitement anti-IgE.

La coadministration de bromure de tiotropium avec d'autres médicaments à activité anticholinergique n'a pas été étudiée et n'est, par conséquent, pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données disponibles sur l'utilisation du tiotropium chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des doses cliniquement significatives (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Spiriva Respimat pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du bromure de tiotropium dans le lait maternel n'a pas été établie. Bien que les études réalisées chez les rongeurs n'aient retrouvé une excrétion du bromure de tiotropium dans le lait maternel qu'en faibles quantités, l'utilisation de Spiriva Respimat n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. Le bromure de tiotropium est un composé de longue durée d'action. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Spiriva Respimat doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et du bénéfice du traitement par Spiriva Respimat chez la mère.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible avec le tiotropium. Une étude animale réalisée avec du tiotropium n'a pas montré d'effets indésirables sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La survenue de sensations vertigineuses ou d'une vision trouble peut influencer la capacité à conduire et à utiliser les machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables présentés ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 5 études cliniques dans la BPCO (2802 patients) et 6 études cliniques dans l'asthme (1256 patients), contrôlées contre placebo, dont les durées de traitement étaient comprises entre 12 semaines et 1 an.

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), non déterminé (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organes/Terme MedDRA recommandé	Fréquence dans la BPCO	Fréquence dans l'asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Déshydratation	Non déterminé	Non déterminé
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	Peu fréquent	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent	Peu fréquent
Insomnies	Non déterminé	Peu fréquent
Troubles oculaires		
Glaucome	Rare	Non déterminé
Augmentation de la pression intraoculaire	Rare	Non déterminé
Vision trouble	Rare	Non déterminé
Troubles cardiaques		
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent	Non déterminé
Palpitations	Peu fréquent	Peu fréquent
Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent	Non déterminé
Tachycardie	Peu fréquent	Non déterminé
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	Peu fréquent	Peu fréquent
Épistaxis	Peu fréquent	Non déterminé
Pharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphonie	Peu fréquent	Peu fréquent
Bronchospasme	Rare	Peu fréquent
Laryngite	Rare	Non déterminé
Sinusite	Non déterminé	Non déterminé
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse buccale	Fréquent	Fréquent
Constipation	Peu fréquent	Rare
Candidose oropharyngée	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Peu fréquent	Non déterminé
Reflux gastro-œsophagien	Rare	Non déterminé
Caries dentaires	Rare	Non déterminé
Gingivite	Rare	Rare

Glossite	Rare	Non déterminé
Stomatite	Rare	Rare
Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique	Non déterminé	Non déterminé
Nausées	Non déterminé	Non déterminé
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané, troubles du système immunitaire		
Éruption cutanée	Peu fréquent	Rare
Prurit	Peu fréquent	Rare
Œdème de Quincke	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare
Infection cutanée/ulcération cutanée	Rare	Non déterminé
Sécheresse cutanée	Rare	Non déterminé
Hypersensibilité (y compris réactions immédiates)	Non déterminé	Rare
Réaction anaphylactique	Non déterminé	Non déterminé
Troubles musculosquelettiques et systémiques		
Gonflement articulaire	Non déterminé	Non déterminé
Troubles rénaux et des voies urinaires		
Rétention d'urine	Peu fréquent	Non déterminé
Dysurie	Peu fréquent	Non déterminé
Infection urinaire	Rare	Non déterminé

Description de certains effets indésirables :
Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 3,2 % des patients. Dans l'asthme, la fréquence de la sécheresse buccale a été de 1,2 %.
Dans 5 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi 2802 patients traités par le tiotropium (soit 0,1 % des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 6 essais cliniques menés dans l'asthme (1256 patients).
Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire.
Autres populations particulières :
L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration de doses élevées de bromure de tiotropium peut déclencher l'apparition de signes et symptômes de type anticholinergique.
Cependant, l'inhalation d'une dose unique allant jusqu'à 340 µg de bromure de tiotropium n'a été suivie d'aucun effet indésirable de type anticholinergique systémique chez des volontaires sains. En outre, aucun effet indésirable significatif, hormis une sécheresse buccale, pharyngée ou nasale, n'a été observé après 14 jours d'administration de doses atteignant 40 µg de bromure de tiotropium solution pour inhalation chez des volontaires sains, à l'exception d'une réduction prononcée de la production de salive à partir du 7e jour.
Une intoxication aiguë par ingestion orale accidentelle de tiotropium solution pour inhalation à partir de la cartouche est peu probable compte tenu de sa faible biodisponibilité par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation, anticholinergiques (code ATC : R03BB04).
Mécanisme d'action :
Le bromure de tiotropium est un antagoniste spécifique de longue durée d'action des récepteurs muscariniques, qui montre une affinité similaire pour les sous-types de récepteurs muscariniques M_1 à M_5. Dans les voies aériennes, le bromure de tiotropium se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs M_3 des muscles lisses bronchiques et inhibe les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine entraînant ainsi une relaxation des muscles lisses bronchiques. L'effet est dose-dépendant et persiste plus de 24 heures. Anticholinergique de type ammonium quaternaire, le bromure de tiotropium exerce une action topique (bronchique) sélective, lorsqu'il est administré par inhalation, et offre ainsi une marge thérapeutique acceptable avant l'apparition des effets anticholinergiques systémiques.
Effets pharmacodynamiques :
La dissociation du tiotropium des récepteurs M_3 notamment est très lente, lui conférant une demi-vie de dissociation significativement plus longue que l'ipratropium. Le tiotropium se dissocie plus rapidement des récepteurs M_2 que des récepteurs M_3, comme le suggèrent les études in vitro, marquant une sélectivité plus importante (exprimée de façon cinétique) pour les récepteurs de type M_3 par rapport à M_2.
La forte activité, la très lente dissociation des récepteurs et la sélectivité topique de l'administration par inhalation se traduisent sur le plan clinique par une bronchodilatation significative et prolongée chez les patients atteints de BPCO et d'asthme.
Données d'efficacité et de sécurité clinique dans le traitement de la BPCO :
Le programme de développement clinique de phase III de Spiriva Respimat a été composé de plusieurs études randomisées et en double aveugle (deux études de 1 an, deux études de 12 semaines et deux études de 4 semaines) portant sur 2901 patients atteints de BPCO (1038 recevant la dose de 5 µg de tiotropium). Le développement sur 1 an a été composé de deux essais contrôlés contre placebo. Les deux études de 12 semaines consistaient en la comparaison du traitement actif (ipratropium) contre placebo. L'ensemble des six études a comporté des mesures de la fonction pulmonaire. Les deux études de 1 an ont inclus les mesures de la dyspnée, de la qualité de vie relative à l'état de santé et la survenue d'exacerbations. Dans ces études, le tiotropium solution pour inhalation, administré une fois par jour, a apporté des améliorations significatives de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum par seconde et capacité vitale forcée) dans un délai de 30 minutes suivant la première dose, par rapport au placebo (amélioration moyenne du VEMS à 30 minutes : 0,113 litres ; intervalle de confiance IC95 % : 0,102 à 0,125 litres, $p < 0,0001$). A l'état d'équilibre, l'amélioration de la fonction pulmonaire a été maintenue pendant 24 heures, par rapport au placebo (amélioration moyenne du VEMS : 0,122 litres ; IC95 % : 0,106 à 0,138 litres, $p < 0,0001$). L'état d'équilibre pharmacodynamique a été atteint en 1 semaine.
Spiriva Respimat a significativement amélioré, comparativement au placebo, le débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré quotidiennement par les patients, (amélioration moyenne du DEP le matin : 22 l/min ; IC95 % : 18 à 55 l/min, $p < 0,0001$; le soir : 26 l/min ; IC95 % : 23 à 30 l/min, $p < 0,0001$). L'utilisation de Spiriva Respimat a entraîné une réduction de l'utilisation du traitement bronchodilatateur de secours par rapport au placebo (réduction moyenne de 0,66 prise par jour, IC95 % : 0,51 à 0,81 prise par jour, $p < 0,0001$).
L'effet bronchodilatateur de Spiriva Respimat s'est maintenu pendant une période de 12 mois d'administration sans signe d'induction d'une tolérance.
Les résultats cliniques suivants ont été mis en évidence au cours d'études à long terme d'une durée de 1 an :
a) Spiriva Respimat a amélioré de façon significative la dyspnée (évaluée par l'index de dyspnée de transition) comparativement au placebo (amélioration moyenne de 1,05 unités ; IC95 % : 0,73 à 1,38 unités, $p < 0,0001$). Cette amélioration s'est maintenue pendant toute la période de traitement.
b) L'amélioration du score total moyen de la qualité de vie évalué par les patients eux-mêmes au moyen du questionnaire respiratoire de St-George, (SGRQ) obtenue avec Spiriva Respimat à la fin des deux études de 1 an a été de 3,5 unités par rapport au placebo (IC95 % : 2,1 à 4,9, $p < 0,0001$). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement significative.
c) Exacerbations de BPCO :
Dans trois études cliniques randomisées d'une durée de 1 an, conduites en double aveugle, contre placebo, le traitement par Spiriva Respimat a entraîné une réduction significative du risque d'exacerbation de BPCO par rapport au placebo. Les exacerbations de BPCO ont été définies de la façon suivante : association d'au moins deux événements ou symptômes respiratoires persistants pendant au moins 3 jours et ayant conduit à un traitement spécifique (prescription d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes systémiques et/ou modification significative du traitement à visée respiratoire).
Le traitement par Spiriva Respimat a entraîné une réduction du risque d'hospitalisations en relation avec une exacerbation de BPCO (statistiquement significatif dans l'étude qui présente la puissance appropriée).
L'analyse combinée de deux études de phase III et l'analyse distincte d'une étude supplémentaire sur les exacerbations sont présentées dans le tableau 1.
Tous les traitements à visée respiratoire, à l'exception des anticholinergiques et des β-mimétiques d'action prolongée, étaient autorisés en traitements concomitants, consistants en β-mimétiques d'action rapide, corticostéroïdes inhalés et xanthines. Les β-mimétiques d'action prolongée ont été autorisés en traitement complémentaire dans l'étude sur les exacerbations.
Tableau 1 : Analyse statistique des exacerbations de BPCO et des exacerbations de BPCO ayant nécessité une hospitalisation chez les patients présentant une BPCO modérée à très sévère

Étude *($N_{spiriva}$ $N_{placebo}$) :* Critère	Spiriva Respimat	Placebo	% de réduction du risque (IC95 %)(1)	Valeur de p
Analyse combinée des études de phase III de 1 an(4) (670, 653) :				
Nombre de jours avant la première exacerbation de BPCO	160(1)	86(1)	29 (16 à 40)(2)	< 0,0001(2)
Incidence moyenne des exacerbations par patient-année	0,78(3)	1,00(3)	22 (8 à 33)(3)	0,002(3)
Délai avant la première exacerbation de BPCO ayant nécessité une hospitalisation			25 (- 16 à 51)(2)	0,20(2)
Incidence moyenne des exacerbations ayant nécessité une hospitalisation par patient-année	0,09(3)	0,11(3)	20 (- 4 à 38)(3)	0,096(3)
Étude sur les exacerbations de phase IIIb de 1 an (1939, 1953) :				
Nombre de jours avant la première exacerbation de BPCO	169(1)	119(1)	31 (23 à 37)(2)	< 0,0001(2)
Incidence moyenne des exacerbations par patient-année	0,69(3)	0,87(3)	21 (13 à 28)(3)	< 0,0001(3)
Délai avant la première exacerbation de BPCO ayant nécessité une hospitalisation			27 (10 à 41)(2)	0,003(2)
Incidence moyenne des exacerbations ayant nécessité une hospitalisation par patient-année	0,12(3)	0,15(3)	19 (7 à 30)(3)	0,004(3)

(1) Délai avant le premier événement : nombre de jours sous traitement écoulés avant que 25 % des patients présentent au moins une exacerbation de BPCO/hospitalisation pour exacerbation de BPCO. Dans l'étude A, 25 % des patients sous placebo ont présenté une exacerbation au jour 112 alors que 25 % des patients traités par Spiriva Respimat ont présenté une exacerbation au jour 173 ($p = 0,09$). Dans l'étude B, 25 % des patients sous placebo ont présenté une exacerbation au jour 74 alors que 25 % des patients traités par Spiriva Respimat ont présenté une exacerbation au jour 149 ($p < 0,0001$).
(2) Les risques relatifs ont été estimés avec un modèle aléatoire proportionnel de COX. La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque relatif).
(3) Régression de Poisson. La réduction du risque est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - rapport des taux).
(4) Le regroupement pour l'analyse des données était prévu initialement. Les paramètres mesurant les exacerbations ont été significativement améliorés dans l'analyse séparée des deux études de 1 an.

Dans une analyse rétrospective groupée des données issues des trois études contrôlées de 1 an et d'une étude de 6 mois conduites avec Spiriva Respimat versus placebo, ayant inclus 6096 patients atteints de BPCO, une augmentation des chiffres de mortalités toutes causes confondues a été observée chez les patients traités par Spiriva Respimat (n = 68 ; incidence : 2,64 cas pour 100 patients-années) par rapport au placebo (51 ; incidence : 1,98), correspondant à un ratio de 1,33 (IC à 95 % : 0,93 à 1,92) dans la période de traitement programmée ; l'excès de mortalité a été observé chez les patients présentant des antécédents connus de troubles du rythme cardiaque.
Données d'efficacité et de sécurité clinique dans le traitement de l'asthme :
Les études de phase III conduites dans l'asthme persistant consistent en deux études d'un an randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo chez un total de 907 patients asthmatiques (dont 453 traités par Spiriva Respimat) traités par l'association d'un corticostéroïdes inhalés (CSI) (⩾ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA). Les critères de jugement principaux incluaient la mesure de la fonction pulmonaire et les exacerbations sévères.
Études PrimoTinA dans l'asthme :
Les deux études cliniques d'un an incluant des patients asthmatiques symptomatiques malgré un traitement continu par au moins l'association d'un CSI (⩾ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et d'un LABA ont mis en évidence une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire dans les groupes de patients où était ajouté un traitement par Spiriva Respimat comparativement à l'ajout d'un placebo.
A la semaine 24, les améliorations moyennes des valeurs du VEMS au pic et résiduelle ont été respectivement de 0,110 litre (IC à 95 % : 0,063 à 0,158 litre ; $p < 0,0001$) et de 0,093 litre (IC à 95 % : 0,050 à 0,137 litre ; $p < 0,0001$). L'amélioration de la fonction pulmonaire par rapport au placebo a été maintenue pendant 24 heures.
Dans les études PrimoTinA dans l'asthme, le risque d'exacerbations sévères de l'asthme était réduit de 21 % dans le groupe de patients symptomatiques traités par CSI, LABA et tiotropium (N = 453) comparativement au groupe de patients traités par CSI, LABA et placebo (N = 454). La réduction du nombre moyen d'exacerbations sévères de l'asthme par patient-année a été de 20 %.
Une réduction de 31 % du risque de détérioration de l'asthme et une réduction de 24 % du nombre moyen de détérioration de l'asthme par patient-année était également observée (cf tableau 2).
Tableau 2 : Exacerbations chez les patients symptomatiques traités par une association de CSI et de LABA (études PrimoTinA dans l'asthme)

Étude Critère	Spiriva Respimat, en complément d'un traitement par au moins un CSI(a)/ LABA (N = 453)	Placebo, en complément d'un traitement par au moins un CSI(a)/ LABA (N = 454)	% de réduction du risque (IC à 95 %)	Valeur de p
Analyse groupée des deux études de phase III d'un an				
Nombre de jours avant la première exacerbation sévère de l'asthme	282(c)	226(c)	21(b) (0-38)	0,0343
Nombre moyen d'exacerbations sévères de l'asthme par patient-année	0,530	0,663	20(d) (0-36)	0,0458
Nombre de jours avant la 1re aggravation de l'asthme	315(c)	181(c)	31(b) (18-42)	< 0,0001
Nombre moyen d'aggravations de l'asthme par patient-année	2,145	2,835	24(d) (9-37)	0,0031

a) ⩾ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent.
b) Risque relatif, intervalle de confiance et valeur de p obtenus à partir d'un modèle aléatoire proportionnel de COX avec uniquement le traitement comme effet. La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque relatif).
c) Délai avant le premier événement : nombre de jours sous traitement écoulés avant que 25 %/50 % des patients présentent au moins une exacerbation sévère de l'asthme/aggravation de l'asthme.
d) Le risque relatif a été obtenu par une régression de Poisson pondérée par un exposant logarithmique (en année). La réduction du risque exprimé en pourcentage est calculée avec la formule suivante : 100 (1 - risque relatif).
Population pédiatrique :
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
L'Agence européenne des médicaments (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiriva Respimat dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la BPCO (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
Asthme :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiriva Respimat dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'asthme (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
Données d'efficacité et sécurité clinique dans le traitement de la mucoviscidose :
Le programme de développement clinique dans la mucoviscidose incluait trois études multicentriques chez 959 patients âgés de 5 mois et plus. Les patients âgés de moins de 5 ans utilisaient une chambre d'inhalation (AeroChamber Plus®) munie d'un masque et étaient inclus uniquement pour une évaluation de la sécurité. Les deux études pivots (une étude de phase II de recherche de dose et une étude de phase III) comparaient les effets de Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg : 469 patients) par rapport au placebo (315 patients) sur la fonction pulmonaire (VEMS exprimé en pourcentage des valeurs prédites ASC_{0-4h} ([aire sous la courbe], et VEMS résiduel) pendant la période de 12 semaines, randomisée, en double aveugle ; l'étude de phase III incluait de plus une phase d'extension en ouvert d'étude à long terme pouvant aller jusqu'à 12 mois. Dans ces études, tous les traitements à visée respiratoire, à l'exception des anticholinergiques, étaient autorisés comme traitement concomitant, notamment les bêta-2 agonistes à longue durée d'action, les mucolytiques et les antibiotiques.
Les effets sur la fonction pulmonaire sont présentés dans le tableau 3. Aucune amélioration significative des symptômes et de l'état de santé (évaluation des exacerbations à l'aide du RSSQ [questionnaire sur les symptômes respiratoires et systémiques] et de la qualité de vie à l'aide du questionnaire de qualité de vie dans la mucoviscidose [CFQ, Cystic Fibrosis Questionnaire]) n'a été observée.

Tableau 3 : Valeurs absolues des différences moyennes des variations après 12 semaines par rapport à la valeur initiale, ajustée en fonction du placebo.

	Phase II		Phase III			
	Population globale ($N_{spiriva}$ = 176, $N_{placebo}$ = 168)		Population globale ($N_{spiriva}$ = 293, $N_{placebo}$ = 147)		Age ⩽ 11 ans ($N_{spiriva}$ = 95, $N_{placebo}$ = 47)	Age ⩾ 12 ans ($N_{spiriva}$ = 198, $N_{placebo}$ = 100)
	Moyenne (IC95 %)	Valeur de p	Moyenne (IC95 %)	Valeur de p	Moyenne (IC95 %)	Moyenne (IC95 %)
VEMS ASC_{0-4h} (% de la valeur théorique)[(a)] Valeur absolue de la variation	3,39 (1,67 ; 5,12)	< 0,001	1,64 (- 0,27 ; 3,55)	0,092	- 0,63 (- 4,58 ; 3,32)	2,58 (0,50 ; 4,65)
VEMS ASC_{0-4h} (litres) Valeur absolue de la variation	0,09 (0,05 ; 0,14)	< 0,001	0,07 (0,02 ; 0,12)	0,010	0,01 (- 0,07 ; 0,08)	0,10 (0,03 ; 0,17)
VEMS résiduel (% de la valeur théorique)[(a)] Valeur absolue de la variation	2,22 (0,38 ; 4,06)	0,018	1,40 (- 0,50 ; 3,30)	0,150	- 1,24 (- 5,20 ; - 271)	2,56 (0,49 ; 4,62)
VEMS résiduel (litres) Valeur absolue de la variation	0,06 (0,01 ; 0,11)	0,028	0,07 (0,02 ; 0,12)	0,012	- 0,01 (- 0,08 ; 0,06)	0,10 (0,03 ; 0,17)

a) Critères d'évaluation principaux.

Tous les effets indésirables liés au médicament observés dans les études dans la mucoviscidose sont des effets indésirables connus du tiotropium (cf Effets indésirables). Les événements indésirables considérés comme liés au médicament les plus fréquemment observés pendant les 12 semaines de traitement en double aveugle étaient la toux (4,1 %) et la sécheresse buccale (2,8 %).

Le nombre et le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) à prendre en considération spécifiquement dans la mucoviscidose quel que soit le lien de causalité sont présentés dans le tableau 4. Les signes et symptômes considérés comme des manifestations de la mucoviscidose ont augmenté en nombre avec le tiotropium, en particulier chez les patients ⩽ 11 ans, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

Tableau 4 : Pourcentage de patients avec des effets indésirables à prendre en compte spécifiquement dans la mucoviscidose quel que soit le lien de causalité, par groupes d'âge, durant les 12 semaines de traitement (phase II et phase III regroupées)

	Age ⩽ 11 ans		Age ⩾ 12 ans	
	$N_{placebo}$ = 96	$N_{Spiriva}$ = 158	$N_{placebo}$ = 215	$N_{Spiriva}$ = 307
Douleur abdominale	7,3	7,0	5,1	6,2
Constipation	1,0	1,9	2,3	2,6
Syndrome d'occlusion distale de l'intestin	0,0	0,0	1,4	1,3
Infections du tractus respiratoire	34,4	36,7	28,4	28,3
Augmentation des crachats	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbations	10,4	14,6	18,6	17,9

« Syndrome d'occlusion distale de l'intestin » et « Augmentation des crachats » sont des termes préférentiels de MedDRA. « Infections du tractus respiratoire » est le groupe de terme de haut niveau de MedDRA. « Douleur abdominale », « Constipation » et « Exacerbations » sont un ensemble de termes préférentiels de MedDRA.

Trente quatre (10,9 %) des patients randomisés dans le groupe placebo et 56 (12,0 %) des patients randomisés dans le groupe Spiriva Respimat ont présenté un événement indésirable grave.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spiriva Respimat dans le sous-groupe de la population pédiatrique de moins de 1 an.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Généralités :

Le bromure de tiotropium est un ammonium quaternaire non chiral peu soluble dans l'eau. Il est présenté sous forme de solution pour inhalation administrée par l'intermédiaire du dispositif d'inhalation Respimat. Approximativement 40 % de la dose inhalée est déposée dans les poumons, l'organe cible, le reste étant déposé dans le tractus gastro-intestinal. Certaines des données pharmacocinétiques indiquées ci-dessous ont été obtenues avec des doses supérieures à la posologie thérapeutique recommandée.

Caractéristiques pharmacocinétiques générales de la substance active après l'administration de la spécialité :

- Absorption :
  Après inhalation de la solution chez de jeunes volontaires sains, les données concernant l'excrétion urinaire suggèrent qu'approximativement 33 % de la dose inhalée atteint la circulation systémique. En raison de la structure chimique du produit (ammonium quaternaire) et compte tenu des résultats des expérimentations in vitro, l'absorption digestive attendue du bromure de tiotropium (10 - 15 %) est faible. La biodisponibilité absolue des solutions orales de bromure de tiotropium est de 2 à 3 %. La prise d'aliments n'a a priori pas d'influence sur l'absorption de cet ammonium quaternaire.
  A l'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales de bromure de tiotropium chez les patients souffrant de BPCO ont été de 10,5-11,7 pg/ml 10 minutes après l'administration d'une dose de 5 microgrammes délivrée par l'inhalateur Respimat, pour diminuer rapidement selon un modèle à compartiments multiples. Les concentrations plasmatiques minimales à l'équilibre ont été de 1,49-1,68 pg/ml. Après l'administration de la même dose à des patients asthmatiques, la concentration plasmatique maximale de tiotropium à l'état d'équilibre, atteinte en 5 minutes, est de 5,15 pg/ml.
- Distribution : la liaison du bromure de tiotropium aux protéines plasmatiques est de 72 % et son volume de distribution est de 32 l/kg. On ne connaît pas les concentrations locales pulmonaires, mais le mode d'administration laisse penser qu'elles sont beaucoup plus élevées. Les études chez le rat ont montré que le bromure de tiotropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.
- Métabolisme : le métabolisme du bromure de tiotropium est faible. Chez de jeunes volontaires sains, l'excrétion urinaire de la substance non métabolisée atteint 74 % de la dose après une administration intraveineuse. L'ester du bromure de tiotropium est clivé, indépendamment d'un mécanisme enzymatique, en un dérivé alcool (N-méthylscopine) et un dérivé acide (acide dithiénylglycolique), inactifs sur les récepteurs muscariniques. Les études réalisées in vitro sur des microsomes hépatiques et des hépatocytes d'origine humaine montrent qu'une petite partie supplémentaire (< 20 % de la dose administrée par voie intraveineuse) est métabolisée par une réaction d'oxydation dépendante du cytochrome P450 (CYP) puis par conjugaison avec le glutathion, donnant naissance à une série de métabolites de phase II.
  Les études in vitro effectuées sur des microsomes hépatiques suggèrent une inhibition du métabolisme par les inhibiteurs du CYP 2D6 (et 3A4), la quinidine, le kétoconazole et le gestodène. Les iso-enzymes CYP 2D6 et 3A4 sont donc impliquées pour une part dans le métabolisme. Il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur, même avec des concentrations élevées, sur les iso-enzymes CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A sur les microsomes hépatiques humains.
- Élimination : la demi-vie d'élimination terminale du bromure de tiotropium chez le volontaire sain et chez les patients atteints de BPCO après inhalation est comprise entre 5 et 6 jours. La demi-vie mesurée chez des patients asthmatiques a été de 34 heures. La clairance totale a été de 880 ml/min après une dose intraveineuse chez de jeunes volontaires sains, avec une variabilité interindividuelle de 22 %. Le bromure de tiotropium administré par voie intraveineuse est essentiellement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée (74 %). Après inhalation de la solution, par des volontaires sains, l'excrétion urinaire est comprise entre 20,1 et 29,4 % de la dose, le reste étant principalement constitué de médicament non absorbé dans l'intestin puis éliminé dans les fèces. Après l'administration chez des patients asthmatiques, 11,9 % (0,595 µg) de la dose ont été excrétés sous forme inchangée dans les urines pendant une période de 24 heures à l'état d'équilibre. La clairance rénale du bromure de tiotropium est plus élevée que la clairance de la créatinine, reflétant une sécrétion urinaire.
- Linéarité/Non-linéarité : le bromure de tiotropium montre des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle thérapeutique après une administration intraveineuse, une inhalation de poudre sèche et une inhalation de la solution.

Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières :

- Sujet âgé : comme pour les médicaments excrétés majoritairement par voie rénale, la clairance rénale du bromure de tiotropium diminue avec l'âge (326 ml/min chez des sujets atteints de BPCO de moins de 58 ans contre 163 ml/min chez des patients atteints de BPCO de plus de 70 ans), ce qui peut s'expliquer par la diminution physiologique de la fonction rénale avec l'âge. Après inhalation, l'excrétion urinaire de bromure de tiotropium diminue de 14 % (jeunes volontaires sains) à environ 7 % chez des patients atteints de BPCO. Toutefois, les concentrations plasmatiques ne varient pas significativement en fonction de l'âge chez des patients atteints de BPCO, si on compare les variations inter et intra-individuelles (augmentation de 43 % de l'AUC_{0-4h} après inhalation sous forme de poudre). Il n'a pas été mis en évidence de différence d'exposition systémique au tiotropium en fonction de l'âge chez des patients asthmatiques.
- Insuffisance rénale : comme avec tous les autres médicaments principalement excrétés par voie rénale, l'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament et d'une diminution de sa clairance rénale, tant après perfusion intraveineuse qu'après inhalation sous forme de poudre. L'existence d'une insuffisance rénale légère (CLcr 50-80 ml/min), souvent observée chez le sujet âgé, n'augmente que légèrement les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium (augmentation de 39 % de l'AUC_{0-4h} après perfusion intraveineuse). Chez les patients atteints de BPCO et présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (CLcr < 50 ml/min), les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium ont été doublées (augmentation de 82 % de l'AUC_{0-4h}) après l'administration intraveineuse du médicament. Ce phénomène a été confirmé par la mesure des concentrations plasmatiques après inhalation sous forme de poudre mais également après une inhalation de solution par l'inhalateur Respimat. Il n'a pas mis en évidence d'augmentation significative de l'exposition systémique après inhalation de tiotropium chez les patients asthmatiques présentant une insuffisance rénale légère (CLcr de 50 à 80 ml/mn) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.
- Insuffisance hépatique : il n'est pas attendu de modification significative de la pharmacocinétique du bromure de tiotropium en cas d'insuffisance hépatique, dans la mesure où le produit est essentiellement éliminé par voie rénale (74 % chez le jeune volontaire sain) et métabolisé par simple clivage non enzymatique des liaisons esters en produits pharmacologiquement inactifs.
- Pédiatrie :
  Le programme de développement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ne comprenait pas l'étude des patients pédiatriques (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients pédiatriques ont été étudiés dans le cadre du programme clinique dans la mucoviscidose qui comprenait également des adultes.
  Après une inhalation de 5 µg de tiotropium, la concentration plasmatique de tiotropium chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de mucoviscidose était de 10,1 pg/ml à l'état d'équilibre 5 minutes après l'administration et a ensuite diminué rapidement. La fraction de dose disponible chez les patients de moins de 5 ans atteints de mucoviscidose ayant utilisé la chambre d'inhalation munie d'un masque facial était environ 3 à 4 fois plus faible que celle observée chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 ans et plus. Chez les patients de moins de 5 ans atteints de mucoviscidose, le niveau d'exposition systémique au tiotropium était fonction du poids corporel.

Relation(s) entre paramètres pharmacocinétiques et paramètres pharmacodynamiques :

Il n'y a pas de relation directe entre les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

De nombreux effets observés dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de toxicité des fonctions de reproduction peuvent s'expliquer par les propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium.

Chez l'animal, ont ainsi été observées une diminution de la consommation de nourriture, une réduction de la prise de poids, une sécheresse buccale et nasale, une réduction de la sécrétion de larmes et de salive, une mydriase et une augmentation du rythme cardiaque. D'autres effets notables ont été observés lors des études de toxicité en administration répétée : légère irritation du tractus respiratoire chez le rat et la souris, se manifestant par une rhinite et des altérations de l'épithélium de la cavité nasale et du larynx, et prostatite avec dépôts de substances de type protéinique et lithiases vésicales chez le rat.

Les mêmes modifications pharmacologiques directes et indirectes ainsi que des rhinites ont été observées dans les études de toxicité en doses répétées chez les jeunes rats exposés du 7[e] jour après la naissance jusqu'à leur maturité sexuelle. Aucune toxicité systémique et aucun effet toxicologique significatif sur les paramètres principaux du développement de la trachée ou des organes vitaux n'ont été constatés.

Des effets délétères sur la gestation, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal n'ont été observés qu'à des doses toxiques pour les mères.

Le bromure de tiotropium n'a pas induit d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Dans une étude de la reproduction et de la fertilité chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou l'accouplement chez les parents et leur descendance aux doses administrées.

Les effets sur l'appareil respiratoire (irritation) et urogénital (prostatite), ainsi que des effets délétères sur la reproduction ont été observés après administration locale ou systémique de doses cinq fois supérieures à la dose thérapeutique. Les études de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas congeler.

Après insertion de la cartouche dans l'inhalateur : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938192032 (2007, RCP rév 17.12.14).

Prix : 29,31 € (inhalateur + cartouche).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GMBH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

Exploitant :

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

SPIROCTAN ®

spironolactone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (vert et blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

Gélule à 75 mg (bleu et blanc) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p gélule*

Spironolactone (DCI) microfine .... 50 mg
ou 75 mg

Excipients (communs) : lactose, laurylsulfate de sodium, amidon de maïs, silice colloïdale [gélule à 50 mg], silice (aérosil 1200) [gél à 75 mg], cellulose microcristalline, sel de sodium de la carboxyméthylamylopectine, polyoxyéthylène stéarique, stéarate de magnésium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, anhydride sulfureux, dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132), oxyde de fer (E 172) [gélule à 50 mg] ; bleu patenté V (E 131), érythrosine (E 127), gélatine, dioxyde de titane (E 171) [gélule à 75 mg].

DC INDICATIONS

Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.

Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.

Hypertension artérielle essentielle.

États œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire :
- œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
- ascite cirrhotique,
- syndrome néphrotique,
- œdème cyclique idiopathique.

Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Traitement de l'hyperaldostéronisme : le traitement usuel est de 300 mg par jour. Les doses seront adaptées en fonction de la réponse du malade.
- Hypertension artérielle essentielle : la dose initiale est de 50 mg par jour. Après 6 à 8 semaines de traitement, cette posologie sera augmentée si nécessaire à 75 mg par jour, voire, après un nouveau palier de 6 à 8 semaines, à 100 mg par jour. A chaque étape, en cas de contrôle tensionnel insuffisant, comme alternative à l'augmentation posologique, un autre antihypertenseur pourra être associé.
- État œdémateux et ascite de l'insuffisance cardiaque : la spironolactone peut être administrée seule ou associée à un autre diurétique. La dose habituelle quotidienne est de 50 à 100 mg en continu.
  Dans les cas sévères, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg, la dose d'entretien se situant entre 50 à 150 mg par jour.
- Ascite cirrhotique :
  - traitement d'attaque : 200 à 300 mg par jour,
  - traitement d'entretien : 50 à 150 mg par jour.
  Dans les deux cas, les doses seront adaptées à la réponse diurétique et au bilan électrolytique du malade.
- Syndromes néphrotiques : la dose moyenne est de 50 à 150 mg par jour.
  Chez l'enfant : 2 mg/kg en moyenne par 24 heures.
- Œdèmes cycliques idiopathiques : 150 à 300 mg par jour au moment des poussées, puis 50 à 100 mg par jour en traitement d'entretien.
- Myasthénie : 50 à 300 mg par jour en moyenne.

Coût d'une gélule : 0,109 € (50 mg) ; 0,150 € (75 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë, notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité à la spironolactone.
- Association à d'autres diurétiques hyperkaliémiants, aux sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) : cf Interactions.

RELATIVES :
- Chez le cirrhotique quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez le sujet susceptible de présenter une acidose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hyperkaliémie :

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (cf Interactions).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
- diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) ;
- association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime ;
- événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
- avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement ou lors de la survenue d'un événement intercurrent.

Un bilan hépatique est indispensable chez les malades graves.

Fonction rénale :

La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

avec l'âge exprimé en années, le poids en kg la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Contre-indiquées (excepté s'il existe une hypokaliémie) :
- Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : amiloride, canrénoate de potassium, triamtérène : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Déconseillées :
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf s'il existe une hypokaliémie) :
  Sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acétylsalicylique (acide) :
  Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le cas de l'insuffisance cardiaque (traitée par l'association IEC à faibles doses + diurétique hyperkaliémiant à faibles doses) :
  Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses d'IEC < 75 mg en équivalent captopril ou < 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril.
  Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse) : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique du diurétique si nécessaire.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie potentiellement létale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; toutefois, à fortes doses, il a été décrit une féminisation des fœtus mâles lorsque la spironolactone était administrée en fin de gestation. Dans l'espèce humaine, le risque n'est pas connu ; cependant aucun cas de féminisation n'a été rapporté à ce jour.

En conséquence, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse, et ce d'autant plus que son administration ne se justifie ni dans le traitement des œdèmes et des états de rétention hydrosodée gravidique, ni dans l'HTA gravidique.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé pendant toute la durée du traitement en raison de l'excrétion de la spironolactone et de ses métabolites dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au plan clinique :

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone : son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas, elle peut persister.

D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la thérapeutique ont été rencontrés ; il s'agit de : impuissance chez l'homme, troubles des règles chez la femme, intolérance digestive, éruption cutanée, somnolence, crampes des membres inférieurs.

Au plan biologique :

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que, dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Somnolence, nausées et vomissements, diarrhée. Les cas d'hyponatrémie ou d'hyperkaliémie sont rares.

Traitement : Procéder à un lavage gastrique. Corriger les éventuelles variations des électrolytes.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétique épargneur potassique (C03DA01 : système cardiovasculaire).

La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.

Elle est rapidement transformée en métabolites sanguins, dont les deux principaux sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- le β-OH-thiométhyl dérivé,

et plusieurs autres métabolites identifiés.

L'élimination de la spironolactone se fait par voie urinaire (31 % en moyenne en 5 jours) et dans les fèces (22 % en moyenne en 5 jours).

Les principaux métabolites urinaires sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6-β-OH-sulfoxide,
- le 6-β-OH-thiométhyl dérivé,
- le 15-α-hydroxycanrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures, son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.

La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La spironolactone est transformée dans l'organisme en canrénone ou aldadiène et en de nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7-α-thiospironolactone et le 7-α-thiométhylspironolactone.

Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents.

Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine. Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- 42 mois (gélule à 50 mg) ;
- 3 ans (gélule à 75 mg).

Gélule à 50 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Gélule à 75 mg : Ce médicament est à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935223838 (1981, RCP rév 30.06.14) 30 gél 50 mg.
3400935224088 (1983, RCP rév 25.11.08) 30 gél 75 mg.

Prix : 3,00 € (30 gélules à 50 mg).
4,22 € (30 gélules à 75 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM
86-88, rue Ampère. 93330 Neuilly-sur-Marne
Tél : 01 49 44 29 29

SPIROCTAZINE voie orale

altizide, spironolactone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance cardiaque
- Urologie, Néphrologie / Diurétiques

SPIROLEPT®

vaccin leptospires inactivé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable à 200 MU/ml : Seringue préremplie de 1 ml de vaccin.

COMPOSITION *p seringue*

Leptospira icterohaemorrhagiae inactivé 2 x 10^8 U*

Excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (quantité suffisante pour ajustement du pH à 7,2), eau pour préparations injectables.

* Les unités correspondent au nombre de bactéries inactivées.

DC INDICATIONS

Prophylaxie de la leptospirose due au sérogroupe Icterohaemorrhagiae. L'utilisation de Spirolept doit être définie sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Primovaccination : 2 injections à 15 jours d'intervalle.
Premier rappel : 4 à 6 mois après la primovaccination.
Rappels ultérieurs : tous les 2 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce vaccin doit être administré lentement par voie sous-cutanée au niveau de la fosse sous-épineuse ou de la face externe du deltoïde.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Contre-indications de toute vaccination : en cas de fièvre, de maladie aiguë, de poussée évolutive de maladie chronique, il est préférable de différer la vaccination sauf indication absolue.
- Ce vaccin ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Comme lors de toute vaccination, il est recommandé de disposer d'une solution d'adrénaline injectable en cas d'une éventuelle réaction anaphylactique.

Ce vaccin ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce vaccin lorsqu'il est administré pendant la grossesse (cf Contre-indications).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions locales ou loco-régionales : douleur, induration, scapulalgies, rougeur, œdème et prurit.

Réactions systémiques : fièvre, céphalées, malaise, vertige, nausées, myalgies, paresthésie, ainsi que des éruptions cutanées, notamment des urticaires, asthénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre la leptospirose (J : anti-infectieux).

L'immunité est, en règle générale, acquise 15 jours après la 2[e] injection et dure en moyenne 24 mois après le premier rappel.

La protection croisée entre les sérovars Icterohaemorrhagiae et Copenhageni a été démontrée par des données précliniques.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comme pour toute suspension, agiter avant injection.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935147165 (1979, RCP rév 12.05.17).
Non remb Séc soc. Collect.

IMAXIO
99, rue de Gerland. 69007 Lyon
Tél : 04 37 65 55 00. Fax : 04 74 26 15 78

SPIRONOLACTONE PFIZER ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 25 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé sécable à 50 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 75 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Spironolactone micronisée	25 mg
ou	50 mg
ou	75 mg

Excipients (communs) : amidon de riz, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyméthylacrylate de potassium, laurilsulfate de sodium (cp à 25 mg et à 75 mg), laurilsulfate de sodium pur (cp à 50 mg).
Excipient à effet notoire : lactose (100 mg/cp à 25 mg, 75 mg/cp à 50 mg, 112,50 mg/cp à 75 mg).

DC INDICATIONS

Chez l'adulte et l'enfant (tous dosages) :
Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.
Hypertension artérielle essentielle.
États œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire :
- œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,
- ascite cirrhotique,
- syndrome néphrotique.
- œdème cyclique idiopathique (uniquement comprimés à 50 mg et à 75 mg).

Thérapeutique adjuvante de la myasthénie : dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium.
Chez l'adulte seulement (uniquement comprimé à 25 mg) :
Traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique ⩽ 35 %), en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas.
Le traitement par Spironolactone Pfizer 25 mg au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude Rales (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte :
Tous dosages :
- Hyperaldostéronisme : le traitement usuel est de 300 mg par jour. Les doses seront adaptées en fonction de la réponse du malade.
- Hypertension artérielle essentielle : la dose initiale est de 50 mg par jour. Après 6 à 8 semaines de traitement, cette posologie sera augmentée si nécessaire à 75 mg par jour, voire, après un nouveau palier de 6 à 8 semaines, à 100 mg par jour. A chaque étape, en cas de contrôle tensionnel insuffisant, comme alternative à l'augmentation posologique, un autre antihypertenseur pourra être associé.
- État œdémateux et ascite de l'insuffisance cardiaque : la spironolactone peut être administrée seule ou associée à un autre diurétique. La dose habituelle quotidienne est de 50 à 100 mg en continu. Dans les cas sévères, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg, la dose d'entretien se situant entre 50 et 150 mg par jour.
- Ascite cirrhotique :
  Traitement d'attaque : 200 à 300 mg par jour.
  Traitement d'entretien : 50 à 150 mg par jour.
  Dans les deux cas, les doses seront adaptées à la réponse diurétique et au bilan électrolytique du malade.
- Syndromes néphrotiques : la dose moyenne est de 50 à 150 mg par jour.
- Œdèmes cycliques idiopathiques : 150 à 300 mg par jour au moment des poussées, puis 50 à 100 mg par jour en traitement d'entretien.
- Myasthénie : 50 à 300 mg par jour en moyenne.

Comprimé à 25 mg :
Insuffisance cardiaque stade III ou IV : en accord avec la thérapie standard selon la classification de la NYHA, le traitement sera initialement administré à la posologie de 25 mg de spironolactone en une prise par jour, après avoir vérifié que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l et la créatininémie inférieure à 220 µmol/l. La kaliémie et la créatininémie seront mesurées une semaine après l'initiation du traitement, à 4 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à 3 mois, puis tous les 3 mois pendant la 1ère année, puis tous les 6 mois.
En cas de rétention hydrosodée persistant 8 semaines après le début du traitement et à condition que la kaliémie reste inférieure à 5 mmol/l, la dose pourra être augmentée à 50 mg/jour en une prise en contrôlant la kaliémie et la créatininémie une semaine après.
Si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/l ou la créatininémie supérieure à 220 µmol/l, la dose de spironolactone devra être réduite à 25 mg un jour sur deux.
En cas de kaliémie supérieure ou égale à 6 mmol/l ou de créatininémie supérieure à 350 µmol/l, il est recommandé d'arrêter la spironolactone.
Chez l'enfant (tous dosages) :
Le traitement doit être assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des enfants. Les données pédiatriques sont limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
La posologie doit être déterminée individuellement et adaptée en fonction des besoins du patient et de la prise éventuelle d'autres traitements, notamment diurétiques.
La dose usuelle est de 1,5 à 3 mg/kg/jour en 1 à 2 prises/jour et peut être augmentée jusqu'à 100 mg/jour.
Pour l'enfant de moins de 6 ans, il est nécessaire d'écraser le comprimé (ou la fraction de comprimé) de manière à faire une suspension dans un liquide (le liquide sera préférentiellement un sirop ou une solution de méthyl-cellulose de 20 % de manière à favoriser la mise en suspension).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë, notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide.
- Insuffisance rénale modérée chez l'enfant.
- Maladie d'Addison.
- Hyperkaliémie.
- Stade terminal de l'insuffisance hépatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) tels que : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène, sauf s'il existe une hypokaliémie (cf Interactions).
- Association au potassium en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium (cf Interactions).
- Association au mitotane (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé :
- Chez le cirrhotique quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Chez le sujet susceptible de présenter une acidose.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Tous dosages :
Hyperkaliémie :
L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.
Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (cf également Interactions).
Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
- Diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans), autres affections connues à l'origine d'hyperkaliémie.
- Association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- Événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
- Avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après.
- De même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement.

Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de la survenue d'un événement intercurrent.
Un bilan hépatique est indispensable chez les malades graves.
Fonction rénale :
La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

Avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en micromol/l.
Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Excipient :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Comprimé à 25 mg :
Diurétiques de l'anse :
En cas d'insuffisance cardiaque sévère traitée par un IEC, l'administration de spironolactone ne peut être envisagée qu'en cas de traitement concomitant par un diurétique de l'anse, à dose suffisante. En cas de diminution de la dose de diurétique sous traitement par la spironolactone, la kaliémie sera surveillée de façon plus stricte.
Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée :
Il n'existe pas actuellement de données permettant d'établir le bénéfice d'un traitement par spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée.
La surveillance de l'ionogramme sanguin (en particulier la kaliémie) et urinaire, un bilan rénal et hépatique, sont indispensables chez les malades graves. Cette surveillance est justifiée chez tous les patients en cas de traitement simultané par un diurétique puissant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Comprimé à 25 mg :
Sujets très âgés (> 75 ans) :
La tolérance de la spironolactone n'ayant pas été étudiée chez le sujet très âgé présentant une insuffisance cardiaque, la spironolactone devra être utilisée avec précaution chez ce type de patients, en raison de la détérioration physiologique de la fonction rénale.
En cas de diabète, l'hyperglycémie favorise le risque d'hyperkaliémie.

DC INTERACTIONS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie. Les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Certaines substances ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.
Outre les autres médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.
<u>Associations contre-indiquées :</u>
+ Autres diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène) :
Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
Contre-indiquée sauf s'il existe une hypokaliémie.
+ Potassium :
Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
Association contre-indiquée en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.
+ Mitotane :
Risque de blocage de l'action du mitotane par la spironolactone.
<u>Associations déconseillées :</u>
+ Potassium :
Hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
Association déconseillée en cas d'hypokaliémie ou d'utilisation parentérale des sels de potassium.
+ Ciclosporine, tacrolimus :
Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'en cas d'hypokaliémie) :
Risque d'hyperkaliémie (potentiellement) létale surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u>
+ Lithium :
Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).
Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Acide acétylsalicylique (pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)) :
Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse) :
Risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.
Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).
+ Produits de contraste iodés :
En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.
Réhydratation avant administration du produit iodé.
+ Diurétiques hypokaliémiants :
L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
<u>Associations à prendre en compte :</u>
+ Alpha-bloquants à visée urologique, antihypertenseurs alpha-bloquants :
Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) :
Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
+ Autres hyperkaliémiants :
Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
+ Autres médicaments hyponatrémiants (diurétiques, desmopressine, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, carbamazépine, oxcarbazépine) :
Majoration du risque d'hyponatrémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, toutefois à fortes doses une féminisation des fœtus mâles a été décrite lors de l'administration de spironolactone pendant toute la vie fœtale, c'est-à-dire après l'organogenèse. En clinique,

le risque n'est pas connu, cependant, à ce jour aucun cas de féminisation des fœtus mâles n'a été rapporté.
En l'absence de données cliniques, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.
En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

ALLAITEMENT :

La spironolactone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, elle ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :
- d'une diminution voire d'une suppression de la sécrétion lactée,
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :

Au plan clinique :

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone, son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas, elle peut persister.
D'autres effets indésirables ont été rapportés avec la spironolactone, il s'agit de :
- Affections gastro-intestinales : intolérance digestive.
- Affections hépatobiliaires : hépatite.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs.
- Affections du système nerveux : somnolence.
- Affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme, impuissance chez l'homme.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS), pemphigoïde.
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique :

Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.
Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera ajusté ou arrêté dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la NYHA (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
- Somnolence, nausées et vomissements, diarrhée.
- Les cas d'hyponatrémie ou d'hyperkaliémie sont rares.

Traitement :
- Procéder à un lavage gastrique.
- Corriger les éventuelles variations des électrolytes.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétiques épargneurs potassiques (C03DA01 : système cardiovasculaire).
La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.

Comprimé à 25 mg :

Une étude (RALES) multicentrique randomisée en double insu a comparé la spironolactone au placebo dans une population d'insuffisants cardiaques sévères en classe III de la NYHA (70,5 %) ou IV (29 %) par dysfonction systolique (fraction d'éjection < 35 %), traités conjointement par un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un digitalique dans la majorité des cas. Seulement 15 % d'entre eux recevaient un traitement bêta-bloquant.
Le critère principal était la mortalité totale.
1663 patients (âge moyen 65 ans) ont été randomisés (822 sous spironolactone et 841 sous placebo).
L'étude a été prématurément arrêtée au vu des résultats d'une analyse intermédiaire, qui a mis en évidence un effet bénéfique du traitement par spironolactone après 2 ans de suivi.
284 (34.5 %) décès ont été observés dans le groupe spironolactone par rapport à 386 (45.9 %) décès dans le groupe placebo (p < 0.001) : le traitement de 1000 patients par spironolactone pendant 2 ans permet d'éviter 113 [70, 152] décès, soit une réduction de la mortalité globale de 30 %.
Cette différence s'explique essentiellement par une diminution significative des décès d'origine cardiaque, 226 (27.5 %) au lieu de 314 (37.3 %), soit une réduction de 31 %, notamment par aggravation de l'insuffisance cardiaque (15.5 % vs 22.5 %, soit une réduction de 36 %), ou dans une moindre mesure par mort subite (10.0 % vs 13.1 %, soit une réduction de 29 %).
Une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a également été observée, ainsi qu'une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification de la NYHA.

Population pédiatrique (tous dosages) :

Chez l'enfant, les informations disponibles issues des études cliniques avec la spironolactone sont limitées. Ceci est le résultat de plusieurs facteurs : le nombre limité d'essais effectués dans la population pédiatrique, l'utilisation de la spironolactone en association avec d'autres médicaments, le nombre limité de patients évalués dans chaque essai, et les différentes indications étudiées. Les recommandations posologiques chez les enfants sont basées sur l'expérience clinique et sur des études de cas documentées dans la littérature scientifique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal. Elle est rapidement transformée en métabolites sanguins, dont les deux principaux sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- le β-OH-thiométhyl dérivé,

et plusieurs autres métabolites identifiés.
L'élimination de la spironolactone se fait par voie urinaire (31 % en moyenne en 5 jours) et dans les fèces (22 % en moyenne en 5 jours).
Les principaux métabolites urinaires sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6-β-OH-sulfoxide,
- le 6-β-OH-thiométhyl dérivé,
- le 15-α-hydroxycanrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures, son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.
La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Population pédiatrique :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur l'utilisation dans la population pédiatrique. Les recommandations posologiques chez les enfants sont basées sur l'expérience clinique et sur des études de cas documentées dans la littérature scientifique (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La spironolactone est transformée partiellement dans l'organisme en canrénone ou aldadiène et en de nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7-α-thiospironolactone et le 7-α-thiométhylspironolactone.
Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents.
Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine.
Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400934850509 (1998, RCP rév 22.07.16) 30 cp 25 mg.
3400939627977 (1998, RCP rév 22.07.16) 90 cp 25 mg.
3400934670527 (1998, RCP rév 22.07.16) 30 cp 50 mg.
3400937296700 (2006, RCP rév 22.07.16) 90 cp 50 mg.
3400934318061 (1996, RCP rév 22.07.16) 30 cp 75 mg.
3400937296878 (2006, RCP rév 22.07.16) 90 cp 75 mg.

Prix : 3,49 € (30 comprimés à 25 mg).
9,54 € (90 comprimés à 25 mg).
3,00 € (30 comprimés à 50 mg).
8,14 € (90 comprimés à 50 mg).
4,22 € (30 comprimés à 75 mg).
11,75 € (90 comprimés à 75 mg).

Comprimé à 25 mg : Remb Séc soc à 65 %.
Comprimés à 50 et à 75 mg : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,00 € (30 cp 50 mg), 8,14 € (90 cp 50 mg), 4,22 € (30 cp 75 mg) et 11,75 € (90 cp 75 mg).
Boîtes de 90 comprimés : Non remb Séc soc dans les indications « État œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire » et « Thérapeutique adjuvante de la myasthénie ».
Collect : cp à 25 mg (boîtes de 30 et de 90 cp) ; cp à 50 mg (boîte de 30 cp) ; cp à 75 mg (boîte de 30 cp).

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

SPIRONOLACTONE ALTIZIDE PFIZER®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable : Boîte de 90 sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Spironolactone (DCI) micronisée	25 mg
Altizide (DCI)	15 mg

Excipients : amidon de riz, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyméthacrylate de potassium, laurylsulfate de sodium.

DC INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension artérielle :

½ à 1 comprimé par jour. Le traitement est initié à la dose d'un demi-comprimé par jour ; en cas d'inefficacité, après 6 à 8 semaines de traitement, la posologie est augmentée à 1 comprimé/jour.

Œdèmes d'origine cardiaque et rénale :
- Traitement d'attaque : 3 à 4 comprimés par jour. Ces doses seront ensuite abaissées en fonction de la réponse du malade.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 comprimés par jour.

Œdèmes d'origine hépatique :
- Traitement d'attaque : 4 à 6 comprimés par jour.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 comprimés par jour.

Dans le cas des œdèmes, ces doses seront adaptées à la réponse obtenue (diurèse, poids) et au bilan électrolytique du malade.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais** être utilisé en cas de :
- insuffisance rénale sévère ou aiguë, notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide,
- maladie d'Addison,
- hyperkaliémie,
- stade terminal de l'insuffisance hépatique,
- hypersensibilité à la spironolactone, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- association à d'autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) tels que : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène sauf s'il existe une hypokaliémie (cf Interactions),
- association au potassium en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium (cf Interactions),
- association au mitotane (cf Interactions),
- hypercalcémie importante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'association d'un diurétique épargneur de potassium et d'un natriurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie ou d'une hypokaliémie.
- Hypokaliémie :
  Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque comme les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ces cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.
  Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier des torsades de pointes potentiellement létales).
  Surveiller la kaliémie lors de l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour augmenter le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.
- Hyperkaliémie :
  L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie et l'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.
  Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémiants, et/ou lors de la survenue d'événements intercurrents (voir également rubrique Interactions).
  Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.
  Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
  - diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) et affections connues à l'origine d'hyperkaliémie.
  - association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou de suppléments potassiques et de régime riche en potassium. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie sévère en association avec la spironolactone : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX 2), héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime ou tout autre médicament pouvant entraîner une hyperkaliémie.
  - événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

  Le suivi des patients, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :
  - avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après ;
  - de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement ;

  Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement, OU lors de survenue d'un événement intercurrent.
- Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose. Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.
- Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).
- En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Glaucome aigu à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Équilibre hydroélectrolytique :
- Natrémie : elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, plus particulièrement chez les sujets âgés et les cirrhotiques chez lesquels l'administration est déconseillée lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/l.
- Calcémie : Les diurétiques thiazidiques et apparentés diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Spironolactone altizide Pfizer doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Spironolactone altizide Pfizer doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Acide urique :

Chez les patients hyperuricémiques avec ou sans crise de gouttes, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale :

La spironolactone et l'altizide ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).
La valeur de la créatininémie peut être faussement rassurante quant à la fonction rénale ; celle-ci peut être mieux évaluée par un ionogramme ou une formule comme celle de Cockcroft qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets de sexe

masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Anesthésie :

Prudence au cours de l'anesthésie : la sensibilité à la noréphédrine peut être diminuée, celle à la tubocurarine peut être augmentée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la spironolactone :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Certaines substances ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Outre les autres médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et d'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

Contre-indiquées :

- Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Contre-indiquée sauf s'il existe une hypokaliémie.
- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Association contre-indiquée en dehors d'une hypokaliémie ou en cas d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Mitotane : risque de blocage de l'action du mitotane par la spironolactone.

Déconseillées :

- Potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).
  Association déconseillée en cas d'hypokaliémie ou d'utilisation parentérale des sels de potassium.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : sauf pour la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
  Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :
  Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.
  Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35% et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.
  Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis 1 fois par mois ensuite).
- Diurétiques hypokaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.
  Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

A prendre en compte :

- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

Liées à l'altizide :

Médicaments hyponatrémiants : certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie.
  Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
  Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
  Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un IEC ou un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).
  Dans l'hypertension artérielle : lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans *l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques* (ne concerne que l'association aux IEC) : commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.
  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou l'antagoniste de l'angiotensine II.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique.
  Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.
  Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline) : l'hyperglycémie induite par les thiazidiques peut compromettre le contrôle de la glycémie. La déplétion potassique augmente l'intolérance au glucose.
  Une surveillance de la glycémie et une supplémentation potassique doivent être envisagées si besoin, afin de maintenir des concentrations sériques de potassium adéquates et adapter le traitement antidiabétique selon le besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :

- Calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

Liées à l'association :

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse ; ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.
  Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Digoxine : la spironolactone pourrait augmenter la demi-vie de la digoxine. Les perturbations électrolytiques induites par les thiazidiques, telles que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut conduire à des événements arythmiques mortels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :

- Corticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques, de la lévodopa, du baclofène, de l'amifostine... Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Effets liés à la spironolactone :

Chez le rongeur femelle, l'administration de la spironolactone a réduit la fertilité.

GROSSESSE :

L'administration de ce produit est déconseillée pendant la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

Les diurétiques peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Effets liés à la spironolactone :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; toutefois, à fortes doses, une féminisation des fœtus mâles a été décrite lors de l'administration de spironolactone pendant toute la vie fœtale, c'est-à-dire après l'organogenèse.

En clinique, le risque n'est pas connu ; cependant, à ce jour, aucun cas de féminisation des fœtus mâles n'a été rapporté.

En l'absence de données cliniques, la spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse et ne doit être réservée qu'aux indications où il n'existe aucune alternative thérapeutique.

En particulier, le traitement des œdèmes, de la rétention hydrosodée ou de l'HTA gravidique ne constituent pas une indication au traitement par diurétiques au cours de la grossesse, car ceux-ci peuvent entraîner une ischémie fœtoplacentaire avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Effets liés à l'altizide :

Les études chez les animaux sont insuffisantes.

Les thiazides traversent les barrières placentaires.

Les données cliniques concernant l'administration des thiazides lors de la grossesse et notamment, lors du premier trimestre, sont limitées. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique des thiazides, l'utilisation de l'altizide pendant le deuxième et troisième trimestre peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, désordres hydroélectrolytiques et thrombocytopénie.

Les thiazides ne doivent pas être utilisées en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire.

Les thiazides ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Spironolocatone altizide Pfizer ne doit pas être utilisé en période d'allaitement.

Effets liés à la spironolactone :

La canrénone, principal métabolite (actif) de la spironolactone, apparaît dans le lait maternel.

La spironolactone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, elle ne doit pas être utilisée en période d'allaitement en raison :

- d'une diminution, voire d'une suppression de la sécrétion lactée,
- de ses effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie).

Effets liés à l'altizide :

Les thiazides sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, ils ne sont pas recommandés en période d'allaitement en raison :

- d'une diurèse intense pouvant entraîner une suppression de la sécrétion lactée lorsqu'ils sont administrés à fortes doses,
- de leurs effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie),
- de leur appartenance aux sulfamides avec risques d'allergie et d'ictère nucléaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la spironolactone :

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte.

Au plan clinique :

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone : son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas elle peut persister.

D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la spironolactone ont été rencontrés. Il s'agit de :

- Affections gastro-intestinales : intolérance digestive.
- Affections hépatobiliaires : hépatite.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs.
- Affections du système nerveux : somnolence.
- Affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme, impuissance chez l'homme.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (syndrome DRESS), éruption cutanée, pemphigoïde.
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique :

Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'altizide :

Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont pour la plupart dose-dépendants et peuvent être réduits par la recherche de la dose minimale efficace, en particulier dans l'hypertension artérielle.

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent entraîner :

Au plan biologique :

- une déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- une hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles ;
- une élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques ;
- des troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique ;
- une hypercalcémie exceptionnelle.

Au plan clinique :

- en cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques, chez des sujets prédisposés aux manifestations allergiques et asthmatiques ;
- des cas de réaction de photosensibilité (peu fréquent) ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- éruptions maculopapuleuses, purpura, possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant ;
- nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, rarement constatés et cédant le plus souvent à une réduction de la posologie ;
- exceptionnellement : pancréatite ;
- affections oculaires : glaucome aigu à angle fermé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).

Au plan clinique, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, état confusionnel, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmaco-thérapeutique : Diurétique thiazidique et diurétique épargneur potassique en association, code ATC : C03EA04 : système cardiovasculaire.

Mécanisme d'action :

L'association altizide (diurétique apparenté aux thiazidiques) et spironolactone (diurétique épargneur de potassium à action antihormone) permet d'obtenir une faible natriurèse avec un effet d'épargne potassique diminuant ainsi la perte de potassium induite par l'altizide.

- L'altizide agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.
- La spironolactone est un antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau des récepteurs de l'hormone minéralocorticoïde.
  En bloquant l'échange sodium-potassium au niveau du tubule contourné distal, elle réduit la réabsorption des ions sodium et l'excrétion des ions potassium.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Spironolactone :

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal.

Suite à l'administration par voie orale de 500 mg de spironolactone marquée au tritium chez cinq hommes volontaires sains (à jeun), le pic plasmatique de radioactivité totale a été atteint entre 25 et 40 minutes. Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les concentrations plasmatiques maximales de la spironolactone ont été atteintes à environ 1,2 heures.

Alors que la biodisponibilité absolue de la spironolactone n'était pas déterminée, on a estimé que l'absorption devait être de 75 % car 53 % de la dose était excrétée dans l'urine au bout de 6 jours et environ 20 % dans la bile.

Comparée à l'administration à jeun, la prise accompagnée de nourriture se traduisait par une exposition supérieure. Suite à l'administration orale unique de 200 mg de spironolactone chez quatre volontaires sains, l'ASC (0 à 24 heures) moyenne (± ET) du médicament mère a augmenté, passant de 288 ± 138 (estomac vide) à 493 ± 105 ng ml^{-1} h (accompagné de nourriture) (p < 0,001).

Altizide :

Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), l'altizide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et ses concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes à environ 2,5 heures.

Distribution :

Spironolactone :

La spironolactone se lie aux protéines à environ 90 % selon la dialyse à l'équilibre. La spironolactone ou ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Altizide :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'altizide dans la liaison aux protéines. L'altizide peut traverser la barrière placentaire ou apparaître dans le lait maternel.

Biotransformation :

Spironolactone :

La spironolactone est métabolisée à la fois par les reins et le foie. Après la désacétylation et la S-méthylation, la spironolactone est transformée en 7 α thiométhylspironolactone, métabolite actif contenant du soufre et considéré comme le principal métabolite de la spironolactone dans le sang. Entre 25 % et 30 % de la spironolactone est aussi transformée en canrénone par déthioacétylation (métabolite actif ne contenant pas de soufre).

Altizide :

Le métabolisme de l'altizide est lié à celui des diurétiques thiazidiques.

Élimination :

Spironolactone :

Dans une étude pharmacocinétique incluant cinq hommes volontaires sains recevant 500 mg de spironolactone, 47 % à 57 % de la dose a été excrétée dans l'urine au bout de 6 jours et la quantité restante a été retrouvée dans les selles (récupération totale de 90 %). Dans une autre étude incluant cinq hommes volontaires sains, on a administré une dose unique de 200 mg de spironolactone (avec traceur radioactif). En 5 jours, 31,6 % ± 5,87 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine, principalement sous la forme de métabolites, et 22,7 % ± 14,1 % dans les selles. Suite à l'administration par voie orale de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination pour la spironolactone étaient de 0,71 à 0,86 heures.

Les principaux métabolites urinaires sont :
- la canrénone (ou aldadiène),
- l'ester glucuronide de canrénoate,
- le 6 β OH sulfoxide,
- le 6 β OH thiométhyl dérivé,
- la 15 α hydroxycanrénone.

L'effet maximal antiminéralocorticoïde de la spironolactone s'obtient au bout de 24 heures ; son effet diurétique se prolonge de 24 à 48 heures.

Altizide :

L'altizide est excrétée par les reins. Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 ou 2 comprimés d'une association fixe de spironolactone (25 mg) et d'altizide (15 mg), les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination pour l'altizide étaient de 2,36 à 2,38 heures.

Populations particulières :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec la spironolactone/altizide chez les personnes âgées, dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La spironolactone est transformée partiellement dans l'organisme en canrénone ou aldadiène et en nombreux métabolites, dont les plus actifs sont la spironolactone inchangée, le 7 α-thiospironolactone et le 7 α-thiométhylspironolactone.

Les tests de mutagenèse ont fourni des résultats divergents.

Certaines études de cancérogenèse réalisées avec la canrénone ont montré l'existence d'anomalies, sans qu'il soit possible d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine. Les études réalisées avec la spironolactone sont négatives.

Chez le rat, l'administration orale de spironolactone pendant 18 mois a induit une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes et des tumeurs des cellules de Leydig. La pertinence clinique de ces lésions n'est pas connue.

Chez la souris, la spironolactone induisait une diminution de la fertilité des femelles par inhibition de l'ovulation et de l'implantation. Chez le rat, une perturbation du cycle estral était observée. Les effets sur la fertilité mâle n'ont pas fait l'objet d'une étude spécifique. Aucun effet n'était rapporté sur le développement embryo-fœtal chez la souris traitée à des doses inférieures à la dose équivalente à la posologie maximale recommandée. Chez le rat, une augmentation de la mortalité fœtale était observée après administration quotidienne d'une dose équivalente à 25 fois la posologie maximale recommandée. Une féminisation des fœtus mâles était rapportée après administration quotidienne d'une dose équivalente à 10 fois la posologie maximale recommandée, en lien probable avec l'activité anti-androgénique connue de la spironolactone. Une autre étude montrait que l'exposition prénatale à la spironolactone induisait chez le rat mâle et femelle des effets sur l'appareil reproducteur mâle (diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales) et femelle (augmentation du poids des ovaires et de l'utérus) persistants à l'âge adulte. Chez le lapin, une augmentation des résorptions était observée après administration quotidienne d'une dose équivalente à 2 fois la posologie maximale recommandée.

L'administration de spironolactone à des rats femelles sexuellement immatures a induit un retard pubertaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400937296939 (2006, RCP rév 19.10.16) 90 cp.

Prix : 7,71 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « hypertension artérielle ».

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SPOTOF ® Gé

acide tranexamique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg : Boîte de 20.

Solution buvable à 1 g/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Acide tranexamique (DCI)	500 mg

Excipients : Noyau : amidon de blé, stéarate de magnésium, saccharose. *Pelliculage :* Eudragit E 12,5 (copolymère de méthacrylate de butyle, de [2-diméthylaminoéthyl] méthacrylate et de méthyl méthacrylate 1:2:1 [dispersion à 12,5 %]), cire d'abeille blanche.

Solution buvable :	*p ampoule*
Acide tranexamique (DCI)	1 g

Excipients : arôme naturel cerise, acide chlorhydrique concentré qsp pH 6,3 ou solution aqueuse concentrée à 30 % d'hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

- Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé.
- Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique.
- Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans :
  - ménorragies et métrorragies : par dysfonctionnement hormonal, ou secondaires à des lésions traumatiques, infectieuses ou dégénératives de l'utérus ;
  - hémorragies digestives ;
  - hématuries d'origine basse : des adénomes prostatiques, des néoplasies malignes prostatiques et vésicales, des lithiases, et plus généralement des affections urinaires hémorragiques, au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire ;
  - hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
- Chez l'adulte : la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures, à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour ou 2 à 4 ampoules par jour).
- Chez l'enfant : pour les indications actuellement approuvées et décrites à la rubrique Indications, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.
  Cependant, les données d'efficacité, de posologie et de sécurité d'emploi pour ces indications sont limitées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- États fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation.
- Insuffisance rénale sévère (risque d'accumulation).
- Antécédent de convulsions.
- Comprimé : ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions.
- Avant utilisation de l'acide tranexamique, il convient d'éliminer tout facteur de risque de maladie thromboembolique.
- En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétéral.
- L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique, et en particulier chez les patientes sous estroprogestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose.
  Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux.
- Comprimé :
  Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
  Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.

Lorsque la créatinine sérique est :
- comprise entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour ;
- comprise entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures ;
- de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg toutes les 48 heures.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acide tranexamique au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes, bien que les données animales n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène.

Des données cliniques limitées lors de l'utilisation d'acide tranexamique dans certaines complications hémorragiques des second et troisième trimestres de la grossesse n'ont pas mis en évidence d'effet fœtotoxique majeur.

ALLAITEMENT :

L'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines est attirée sur les risques de vertiges liés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De très rares effets indésirables ont été rapportés :
- Troubles gastro-intestinaux : troubles digestifs tels que nausée, vomissement et diarrhée.
- Troubles cardiovasculaires :
  - malaise avec hypotension, avec ou sans perte de connaissance (généralement suite à une injection intraveineuse rapide, très rarement après une administration orale) ;
  - rares observations de manifestations thromboemboliques susceptibles de survenir dans n'importe quel territoire.
- Système nerveux central et manifestations psychiatriques : convulsions, particulièrement en cas de facteur de risque ou d'antécédents de convulsion ainsi qu'en cas de mésusage (cf Contre-indications).
- Réactions allergiques : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques (urticaire, angio-œdème, choc anaphylactique) et des éruptions cutanées diverses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'acide tranexamique ne présente pas de signe spécifique de surdosage. La marge thérapeutique du produit est large.

PP PHARMACODYNAMIE

Antifibrinolytique (code ATC : B02AA02).

L'acide tranexamique développe une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine.

Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine.

La plasmine, liée à l'acide tranexamique, aurait vis-à-vis de la fibrine une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre.

Enfin, il ressort de diverses études que, in vivo, l'acide tranexamique à fortes doses exerce une activité freinatrice sur l'activation du système complément.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Par voie orale (20 mg/kg), absorption rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2e et la 3e heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6e heure.

Distribution :

Dans le compartiment cellulaire, dans le liquide céphalorachidien de façon retardée.

Le volume de distribution est de 33 % de la masse corporelle.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure.

90 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée par voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire).

Grossesse : L'acide tranexamique traverse le placenta.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une action épileptogène a été observée chez l'animal lors d'utilisations intracérébrales.

DP INCOMPATIBILITÉS

In vitro, l'étamsylate détermine une légère diminution de l'activité de l'acide tranexamique en raccourcissant le temps de lyse.

La vitamine K_1 et le tiemonium méthylsulfate semble augmenter légèrement l'action de l'acide tranexamique en allongeant le temps de lyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933899554 (1995, RCP rév 10.12.13) cp.
3400933899615 (1995, RCP rév 27.05.15) sol buv.

Mis sur le marché en 1997.

Prix : 2,65 € (20 comprimés).
1,96 € (5 ampoules).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,65 € (20 cp à 500 mg), 1,96 € (5 amp sol buv). Collect.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

SPRYCEL ®

dasatinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (biconvexe, rond, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 527 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Comprimé pelliculé à 50 mg (biconvexe, ovale, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 528 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Comprimé pelliculé à 70 mg (biconvexe, rond, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 524 »

sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.
Comprimé pelliculé à 100 mg (biconvexe, ovale, avec impression de « BMS 100 » sur l'une des faces et de « 852 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.
Comprimé pelliculé à 140 mg (biconvexe, rond, avec impression de « BMS 140 » sur l'une des faces et de « 857 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Dasatinib (DCI) monohydraté		20 mg
	ou	50 mg
	ou	70 mg
	ou	100 mg
	ou	140 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400.
Teneur en lactose monohydraté : 27 mg/cp à 20 mg ; 67,5 mg/cp à 50 mg ; 94,5 mg/cp à 70 mg ; 135 mg/cp à 100 mg ; 189 mg/cp à 140 mg.

DC INDICATIONS

Sprycel est indiqué chez des patients adultes atteints de :
- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.
- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des leucémies.

POSOLOGIE :

La posologie initiale recommandée pour la phase chronique de LMC est de 100 mg de dasatinib une fois par jour.
La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+ est de 140 mg une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Durée du traitement :
Dans les études cliniques, le traitement par Sprycel était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. L'effet de l'arrêt du traitement sur l'issue de la maladie à long terme après obtention d'une réponse moléculaire ou cytogénétique (incluant une réponse cytogénétique complète [RCyC], une réponse moléculaire majeure [RMM] et une RM4.5) n'a pas été étudié.
Pour atteindre la posologie recommandée, Sprycel est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg. Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement.
Augmentation de la posologie :
Dans les études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+, des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour (LMC en phase chronique) ou à 180 mg une fois par jour (phase avancée de LMC ou LAL Ph+) étaient autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée.
Adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables :
Myélosuppression :
Dans les études cliniques, les cas de myélosuppression ont nécessité un arrêt de traitement, une réduction de dose ou une sortie d'étude. Parfois, le recours à un support transfusionnel en plaquettes et en globules rouges était nécessaire. Pour les myélosuppressions persistantes, le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques était nécessaire.
Les recommandations relatives aux adaptations de la posologie sont résumées dans le tableau 1.
Tableau 1 : Ajustement de la posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie

LMC en phase chronique (dose initiale 100 mg une fois par jour)	PNN < 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1. Arrêt du traitement jusqu'à ce que PNN ⩾ 1,0 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 50 x 10^9/l. 2. Reprendre le traitement à la dose initiale. 3. Si les plaquettes sont < 25 x 10^9/l et/ou si récidive de PNN < 0,5 x 10^9/l pendant une durée > 7 jours, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à une dose réduite de 80 mg une fois par jour pour le 2[e] épisode. Pour le 3[e] épisode, réduire encore la dose à 50 mg une fois par jour (pour les patients nouvellement diagnostiqués) ou arrêter (pour les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib).
LMC en phase accélérée ou blastique et LAL Ph+ (dose initiale 140 mg une fois par jour)	PNN < 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 10 x 10^9/l	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, arrêter le traitement jusqu'à ce que PNN ⩾ 1,0 x 10^9/l et plaquettes ⩾ 20 x 10^9/l et reprendre le traitement à la dose initiale. 3. En cas de récidive de la cytopénie, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à la dose réduite de 100 mg une fois par jour (2[e] épisode) ou de 80 mg une fois par jour (3[e] épisode). 4. Si la cytopénie est imputable à la leucémie, envisager une augmentation posologique à 180 mg une fois par jour.

PNN : polynucléaires neutrophiles.
Effets indésirables extrahématologiques :
En cas de survenue d'un effet indésirable extrahématologique modéré de grade 2 sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'effet indésirable ou un retour à l'état d'origine. Le traitement doit être repris à la même posologie si l'effet indésirable survient pour la première fois et la posologie doit être réduite s'il s'agit d'un effet indésirable récurrent. En cas de survenue d'un effet indésirable grave extrahématologique de grade 3 ou 4 sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'effet indésirable. Le traitement peut ensuite être repris, de manière appropriée, à une posologie réduite en fonction de la sévérité initiale de l'effet indésirable. Pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont reçu 100 mg une fois par jour, une réduction de posologie à 80 mg une fois par jour est recommandée avec, si nécessaire, une réduction supplémentaire de 80 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour. Pour les patients en phase avancée de LMC ou LAL Ph+ qui ont reçu 140 mg une fois par jour, une réduction de posologie à 100 mg une fois par jour est recommandée avec, si nécessaire, une réduction supplémentaire de 100 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour.
Épanchement pleural :
En cas de diagnostic d'épanchement pleural, le dasatinib doit être interrompu jusqu'au moment où le patient est asymptomatique ou a retrouvé son état d'origine. Si l'épisode ne s'améliore pas après environ une semaine, un traitement par diurétiques ou corticostéroïdes ou une utilisation concomitante des deux doit être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Suite à la résolution du premier épisode, la reprise du dasatinib à la même dose doit être envisagée. Suite à la résolution d'un épisode ultérieur, la reprise du dasatinib avec une posologie inférieure doit être envisagée. Suite à la résolution d'un épisode sévère (grade 3 ou 4), le traitement peut être repris d'une manière appropriée à une posologie réduite selon la sévérité initiale de l'effet indésirable.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Sprycel chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie).
Sujets âgés :
Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge cliniquement significative n'a été observée chez ces patients. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez le sujet âgé.
Insuffisance hépatique :
Les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée. Cependant, Sprycel doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune étude clinique n'a été menée avec Sprycel chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale (l'étude menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée a exclu les patients présentant un taux sérique de créatinine > 3 fois la limite supérieure de la normale et les études menées chez les patients présentant une LMC, résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, ont exclu les patients présentant un taux sérique de la créatinine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Dans la mesure où la clairance rénale de dasatinib et de ses métabolites est < 4 %, une diminution de la clairance totale chez les insuffisants rénaux n'est pas attendue.

MODE D'ADMINISTRATION :

Sprycel doit être administré par voie orale.
Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés ni coupés afin d'éviter les risques d'exposition pour la peau ; ils doivent être avalés tels quels. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas et doivent l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Interactions médicamenteuses :
Le dasatinib est un substrat et un inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments coadministrés, qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent son activité (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments ou substances puissants inhibiteurs du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients traités par le dasatinib, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum* connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition au dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 pourrait augmenter l'exposition à ce dernier. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la coadministration de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 à faible index thérapeutique, comme notamment astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) : cf Interactions.
L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H_2 (exemple : famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (exemple : oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib.
Les antihistaminiques H_2 et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib (cf Interactions).
Populations particulières :
D'après les résultats d'une étude de pharmacocinétique en dose unique, les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique peuvent recevoir le traitement à la posologie initiale recommandée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Étant donné les limites de cette étude, le dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
Principaux effets indésirables :
Myélosuppression :
Le traitement par le dasatinib est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus précoce et plus fréquente dans les phases avancées de LMC ou dans la LAL Ph+ que dans les phases chroniques de LMC. Chez les patients en phase avancée de LMC ou de LAL Ph+, des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées une fois par semaine durant les 2 premiers mois, puis une fois par mois, et en fonction de l'état clinique. Chez les patients atteints de LMC en phase chronique, des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis tous les 3 mois, ou selon la clinique. Les cas de myélosuppression sont généralement réversibles et le plus souvent pris en charge par un arrêt temporaire du dasatinib ou par une réduction de dose (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Accidents hémorragiques :
Chez les patients atteints de LMC en phase chronique (n = 548), 5 patients (1 %) ayant reçu du dasatinib ont présenté une hémorragie de grade 3 ou 4. Dans des études cliniques menées chez les patients atteints de LMC en phase avancée, ayant reçu la dose recommandée de Sprycel (n = 304), une hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez 1 % des patients. Un cas d'évolution fatale était associé à une thrombocytopénie de grade 4 selon le Common Toxicity Criteria (CTC). Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 6 % des patients atteints de LMC en phase avancée et a généralement nécessité l'interruption du traitement et des transfusions. D'autres hémorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2 % des patients atteints de LMC en phase avancée. La plupart de ces effets indésirables hémorragiques liés au traitement chez ces patients ont été associés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (cf Effets indésirables). De plus, des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent un effet réversible du traitement par Sprycel sur l'activation des plaquettes.
Des précautions doivent être prises chez les patients nécessitant un traitement par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou par anticoagulants.
Rétention hydrique :
Le dasatinib est associé à des rétentions hydriques. Dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, des cas de rétention hydrique de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 13 patients (5 %) du groupe traité par dasatinib et chez 2 patients (1 %) du groupe traité par imatinib, après un minimum de 60 mois de suivi (cf Effets indésirables). Chez tous les patients atteints de LMC en phase chronique traités par Sprycel, des rétentions hydriques sévères sont survenues chez 32 patients (6 %) recevant Sprycel à la dose recommandée (n = 548). Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de LMC en phase avancée recevant Sprycel à la dose recommandée (n = 304), des rétentions hydriques de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 8 % des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4, rapportés respectivement chez 7 % et 1 % des patients. Chez ces patients, des œdèmes pulmonaires ainsi que des hypertensions pulmonaires de grade 3 ou 4 ont chacun été rapportés chez 1 % des patients.
Les patients développant des symptômes évoquant un épanchement pleural, tels qu'une dyspnée ou une toux sèche, doivent être explorés par des radiographies pulmonaires. Les épanchements pleuraux de grade 3 ou 4 peuvent nécessiter des ponctions évacuatrices et la mise sous oxygène. Les effets indésirables de rétentions hydriques ont généralement été pris en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Les patients âgés de 65 ans et plus, comparés à des patients plus jeunes, sont plus susceptibles de développer un épanchement pleural, une dyspnée, une toux, un épanchement péricardique et une insuffisance cardiaque congestive, et doivent être étroitement surveillés.
Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :
Des cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire précapillaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit) ont été rapportés en association avec le traitement par dasatinib (cf Effets indésirables). Dans ces cas, l'HTAP a été rapportée après initiation du traitement par dasatinib, y compris après plus de 1 an de traitement.
Avant d'initier un traitement par dasatinib, les signes ou symptômes de maladie cardiopulmonaire sous-jacente doivent être recherchés. Une échographie cardiaque doit être effectuée à l'initiation du traitement chez tout patient qui présente des symptômes de maladie cardiaque et doit être envisagée chez les patients ayant des facteurs de risque de maladie pulmonaire ou cardiaque. Chez les patients qui développent une dyspnée et une fatigue après instauration du traitement, les étiologies fréquentes doivent être recherchées, y compris épanchement pleural, œdème pulmonaire, anémie ou infiltration pulmonaire. Conformément aux recommandations de prise en charge des effets indésirables extrahématologiques (cf Posologie/Mode d'administration), la dose de dasatinib doit être réduite ou le traitement interrompu pendant cette évaluation. Si aucune explication n'est trouvée, ou s'il n'y a aucune amélioration après réduction de dose ou arrêt du traitement, le diagnostic d'HTAP doit être envisagé. L'approche diagnostique doit suivre les recommandations. Si l'HTAP est confirmée, le traitement par dasatinib doit être arrêté définitivement. Le suivi doit être effectué en accord avec les recommandations. Une amélioration des paramètres clinique et hémodynamique a été observée après arrêt du traitement chez les patients traités par dasatinib présentant une HTAP.
Allongement de l'intervalle QT :
Les données *in vitro* suggèrent que Sprycel peut potentiellement entraîner un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) : cf Sécurité préclinique. Chez 258 patients traités par dasatinib et 258 patients traités par imatinib dans l'étude de phase III menée dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée après un minimum de 60 mois de suivi, 1 patient (< 1 %) dans chaque groupe présentait, comme effet indésirable, un allongement de l'intervalle QTc. Les médianes de l'allongement de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient de 3,0 msec chez les patients traités par dasatinib contre 8,2 msec chez les patients traités par imatinib. Un patient (< 1 %) dans chaque groupe a présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec. Chez 865 patients atteints de leucémie traités par le dasatinib dans les essais cliniques de phase II, les variations moyennes de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale (utilisant la méthode de Fredericia QTcF) étaient de 4 à 6 msec ; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % des variations moyennes était < 7 msec (cf Effets indésirables).
Parmi les 2182 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib ayant reçu du dasatinib dans les études cliniques, 15 (1 %) ont eu une prolongation de l'intervalle QTc rapportée comme un effet indésirable. 21 de ces patients (1 %) ont eu un QTcF > 500 msec.
Le dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome d'allongement congénital du QT, les patients traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration de dasatinib.
Effets indésirables cardiaques :
Le dasatinib a été étudié lors d'un essai clinique randomisé chez 519 patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, dont certains présentaient une maladie cardiaque antérieure. Des effets indésirables cardiaques tels qu'insuffisance car-

diaque congestive/dysfonctionnement cardiaque, épanchement péricardique, arythmie, palpitations, allongement de l'intervalle QT et infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale) ont été rapportés chez les patients traités par dasatinib. Les effets indésirables cardiaques étaient plus fréquents chez les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque. Les patients présentant des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète) ou des antécédents de maladie cardiaque (par exemple, intervention coronaire percutanée antérieure, maladie documentée des artères coronaires) doivent être étroitement surveillés pour des signes ou symptômes cliniques indiquant un dysfonctionnement cardiaque tels que douleurs de poitrine, essoufflement et diaphorèse.
En cas de survenue de ces signes ou symptômes cliniques, il est conseillé aux médecins d'arrêter l'administration de dasatinib. Après résolution, une évaluation fonctionnelle sera pratiquée avant de reprendre le traitement par dasatinib. Le traitement par dasatinib peut reprendre à la posologie d'origine en cas d'effets indésirables légers ou modérés (⩽ grade 2) et à une posologie inférieure en cas d'effets indésirables sévères (⩾ grade 3) : cf Posologie/Mode d'administration. Les patients poursuivant le traitement doivent être soumis à une surveillance périodique.
Les patients présentant des maladies cardiovasculaires incontrôlées ou importantes n'ont pas été inclus dans les études cliniques.
Réactivation de l'hépatite B :
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.
Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par Sprycel. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par Sprycel et plusieurs mois après la fin du traitement (cf Effets indésirables).
Lactose :
Ce médicament contient 135 mg de lactose monohydraté pour une dose quotidienne de 100 mg et 189 mg de lactose monohydraté pour une dose quotidienne de 140 mg. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp, ou une malabsorption du glucose ou du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de dasatinib :
Les études *in vitro* montrent que le dasatinib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments ou substances puissants inhibiteurs du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, l'administration systémique d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée.
Aux concentrations cliniquement significatives, la liaison de dasatinib aux protéines plasmatiques est approximativement de 96 % sur la base des expériences *in vitro*. Aucune étude d'évaluation de l'interaction de dasatinib avec d'autres médicaments liés aux protéines n'a été menée. L'altération de cette interaction et sa signification clinique ne sont pas connues.
Substances actives susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib :
L'administration de dasatinib après 8 jours d'administration quotidienne, le soir, de 600 mg de rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4, réduit l'ASC (aire sous la courbe) de dasatinib de 82 %. D'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou préparations à base de plante contenant de l'*Hypericum perforatum* connu sous le nom de millepertuis) peuvent également augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib. En conséquence, l'utilisation concomitante de dasatinib et de puissants inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée. Chez les patients pour lesquels la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être envisagées.
Antihistaminiques H_2 et inhibiteurs de pompe à protons :
Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par des antihistaminiques H_2 ou des inhibiteurs de pompe à protons (par exemple, famotidine, oméprazole) risque de réduire l'exposition au dasatinib. Dans une étude en dose unique conduite chez des volontaires sains, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de Sprycel a réduit l'exposition au dasatinib de 61 %. Lors d'une étude chez 14 sujets sains, l'administration d'une dose unique de 100 mg de Sprycel, 22 heures après l'administration de 40 mg d'oméprazole pendant 4 jours à l'état d'équilibre, a réduit l'ASC du dasatinib de 43 % et la Cmax du dasatinib de 42 %. L'utilisation d'antiacides doit être envisagée en remplacement des antihistaminiques H_2 ou des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients traités par Sprycel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Antiacides :
Des données non cliniques montrent que la solubilité du dasatinib est pH-dépendante. Chez des sujets sains, l'utilisation concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium avec Sprycel a réduit l'ASC d'une dose unique de Sprycel de 55 % et la Cmax de 58 %. Cependant, lorsque les antiacides ont été administrés 2 heures avant une dose unique de Sprycel, aucun changement significatif de la concentration ou de l'exposition au dasatinib n'a été observé. Par conséquent, les antiacides peuvent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Sprycel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Substances actives dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le dasatinib :
L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. Dans une étude chez des sujets sains, une dose unique de 100 mg de dasatinib a augmenté l'ASC et la Cmax de la simvastatine, substrat connu du CYP3A4, de 20 % et 37 % respectivement. On ne peut pas exclure une augmentation de cet effet suite à des doses répétées de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir un faible index thérapeutique (exemple : astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle [ergotamine, dihydroergotamine]) doivent être administrés avec précaution chez les patients recevant du dasatinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les données *in vitro* montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C8, telles les glitazones.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Les hommes sexuellement actifs et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement.
GROSSESSE :
Sur la base de l'expérience d'utilisation chez l'homme, le dasatinib est suspecté de provoquer des malformations congénitales incluant des malformations du tube neural, et des effets pharmacologiques nocifs sur le fœtus, lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Sprycel ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par le dasatinib. Si Sprycel est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
Les données sur l'excrétion du dasatinib dans le lait maternel humain ou animal sont limitées/insuffisantes. Les données physicochimiques et les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles orientent vers une excrétion du dasatinib dans le lait maternel et le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par Sprycel.
FERTILITÉ :
Les effets de dasatinib sur le sperme sont inconnus (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sprycel a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de potentiels effets indésirables tels que des étourdissements ou une vision floue pendant le traitement par dasatinib. En conséquence, une attention particulière en cas de conduite de véhicule ou de machines est recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Sprycel de 2712 patients dans les études cliniques, dont 324 patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 2388 patients atteints de LMC ou LAL Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib. La durée médiane du traitement par Sprycel chez ces 2712 patients a été de 19,2 mois (de 0 à 93,2 mois). Dans l'étude de phase III, chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, avec un minimum de 5 ans de suivi, la durée médiane de traitement était de 60 mois environ pour Sprycel (de 0,03 à 72,7 mois) et imatinib (de 0,3 à 74,6 mois). La durée médiane de traitement chez tous les patients atteints de LMC en phase chronique (n = 1618) a été de 29 mois (de 0 à 92,9 mois). Chez 1094 patients atteints de LMC en phase avancée ou de LAL Ph+, la durée médiane de traitement pour les patients était de 6,2 mois (de 0 à 9,32 mois). Sur les 2712 patients traités, 18 % avait 65 ans ou plus, tandis que 5 % avait 75 ans ou plus.
La majorité des patients traités par Sprycel ont présenté des effets indésirables au cours du traitement. Dans la population totale des 2712 patients traités par Sprycel, 520 (19 %) ont présenté des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée.
Dans l'étude de phase III chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, le traitement a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 5 % des patients traités par Sprycel et chez 4 % des patients traités par imatinib, après un minimum de 12 mois de suivi. Après un minimum de 60 mois de suivi, les taux cumulatifs d'arrêt de traitement étaient de 14 % et 7 % respectivement. Parmi les 1618 patients atteints de LMC en phase chronique traités par dasatinib, des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 329 patients (20,3 %). Chez les 1094 patients traités par dasatinib présentant une maladie en phase avancée, des effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 191 patients (17,5 %).
La majorité des patients en phase chronique de LMC intolérants à l'imatinib ont pu tolérer le traitement par Sprycel. Dans les études cliniques en phase chronique de LMC avec 24 mois de suivi, 10 des 215 patients intolérants à l'imatinib ont développé la même toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 avec Sprycel qu'avec le traitement antérieur par imatinib : 8 de ces 10 patients ont eu des réductions de doses et ont été en mesure de continuer leur traitement.
Sur la base d'un suivi minimum de 12 mois, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, traités par Sprycel ont été : rétention hydrique (dont épanchement pleural) [19 %], diarrhée (17 %), céphalée (12 %), rash cutané (11 %), douleur musculosquelettique (11 %), nausées (8 %), fatigue (8 %), myalgie (6 %), vomissements (5 %) et inflammation musculaire (4 %). Après un minimum de 60 mois de suivi, le taux cumulatif de rash (14 %), douleur musculosquelettique (14 %), céphalée (13 %), fatigue (11 %), nausée (10 %), myalgie (7 %), vomissements (5 %), et inflammation ou spasmes musculaires (5 %), ont augmenté de ⩽ 3 %. Les taux cumulatifs de rétention hydrique et de diarrhées ont été de 39 % et 22 % respectivement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, traités par Sprycel, ont été : rétention hydrique (dont épanchement pleural), diarrhée, céphalée, nausée, rash cutané, dyspnée, hémorragie, fatigue, douleur musculosquelettique, infection, vomissement, toux, douleur abdominale et pyrexie. Une neutropénie fébrile liée au médicament a été rapportée chez 5 % des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib traités par Sprycel.
Dans les études cliniques menées chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, il a été recommandé d'interrompre le traitement par imatinib au moins 7 jours avant le traitement par Sprycel.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants, en dehors des anomalies biologiques, ont été observés chez les patients ayant participé aux études cliniques Sprycel et lors du suivi post-commercialisation (tableau 2). Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 2 : Résumé tabulé des effets indésirables

Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non spécifiée)
Fréquent	Pneumonie (dont infection bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite, septicémie (y compris des cas peu fréquents d'issue fatale)
Fréquence indéterminée	Réactivation de l'hépatite B
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Myélosuppression (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
Fréquent	Neutropénie fébrile
Peu fréquent	Adénopathie, lymphocytopénie
Rare	Érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité (dont érythème noueux)
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Troubles de l'appétit[a], hyperuricémie
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale, déshydratation, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
Rare	Diabète
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, insomnie
Peu fréquent	Anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence
Peu fréquent	Hémorragie du système nerveux central[b] *, syncope, tremblements, amnésie, trouble de l'équilibre
Rare	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsion, névrite optique, paralysie faciale, démence, ataxie
Affections oculaires	
Fréquent	Trouble visuel (dont perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire
Peu fréquent	Atteinte visuelle, conjonctivite, photophobie, larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Peu fréquent	Perte d'audition, vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque[c] *, épanchement péricardique *, arythmie (dont tachycardie), palpitations
Peu fréquent	Infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale) *, allongement de l'intervalle QT * à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (dont tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie, onde T anormale à l'électrocardiogramme, augmentation de la troponine
Rare	Cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme, coronaropathie, pleuropéricardite
Fréquence indéterminée	Fibrillation auriculaire/flutter atrial
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie[d] *
Fréquent	Hypertension, flush
Peu fréquent	Hypotension, thrombophlébite
Rare	Thrombose veineuse profonde, embolie, livedo réticulaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épanchement pleural *, dyspnée
Fréquent	Œdème pulmonaire *, hypertension pulmonaire *, infiltration pulmonaire, pneumonie, toux
Peu fréquent	Hypertension artérielle pulmonaire, bronchospasme, asthme
Rare	Embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales
Fréquent	Saignement gastro-intestinal *, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
Peu fréquent	Pancréatite (y compris pancréatite aiguë), ulcère gastro-intestinal haut, œsophagite, ascites *, fissure anale, dysphagie, reflux gastro-œsophagien
Rare	Gastro-entéropathie exsudative, iléus, fistule anale
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale fatale *
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite, cholécystite, cholestase

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash cutané[e]
Fréquent	Alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhidrose
Peu fréquent	Dermatose neutrophilique, photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, troubles capillaires
Rare	Vascularite leucocytoclasique, fibrose de la peau
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[f]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique
Fréquent	Arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, spasme musculaire
Peu fréquent	Rhabdomyolyse, ostéonécrose, inflammation musculaire, tendinite, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Atteinte rénale (y compris insuffisance rénale), pollakiurie, protéinurie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Rare	Avortement
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Gynécomastie, troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème périphérique[g], fatigue, pyrexie, œdème du visage[h]
Fréquent	Asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, œdème généralisé[i] *, frissons
Peu fréquent	Malaise, autre œdème superficiel[j]
Rare	Troubles de la démarche
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la phosphocréatine kinase sanguine, augmentation des gamma-glutamyltransférases
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Contusion

a) Inclut diminution de l'appétit, satiété précoce, augmentation de l'appétit.

b) Inclut hémorragie du système nerveux central, hématome cérébral, hémorragie cérébrale, hématome extradural, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie subarachnoïdienne, hématome sous-dural et hémorragie sous-durale.

c) Inclut augmentation du peptide natriurétique cérébral, dysfonctionnement ventriculaire, dysfonctionnement ventriculaire gauche, dysfonctionnement ventriculaire droit, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance ventriculaire, insuffisance ventriculaire gauche, insuffisance ventriculaire droite et hypokinésie ventriculaire.

d) Exclut les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies du système nerveux central ; ces effets indésirables sont reportés dans le système classe-organe des affections gastro-intestinales et des affections du système nerveux respectivement.

e) Inclut éruption cutanée liée au médicament, érythème, érythème polymorphe, érythrose, rash exfoliant, érythème généralisé, rash génital, rash cutané à la chaleur, milium, miliaire, psoriasis pustuleux, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée, éruption cutanée toxique, urticaire vésiculeux et rash vasculitique.

f) Depuis la commercialisation, des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Il n'a pas pu être déterminé si ces effets indésirables cutanéomuqueux étaient directement liés à Sprycel ou aux médicaments concomitants.

g) Œdème gravitationnel, œdème localisé, œdème périphérique.

h) Œdème conjonctival, œdème des yeux, gonflement des yeux, œdème des paupières, œdème du visage, des lèvres, œdème maculaire, œdème buccal, œdème orbital, œdème périorbital, gonflement du visage.

i) Surcharge liquidienne, rétention hydrique, œdème gastro-intestinal, œdème généralisé, œdème, œdème dû à une maladie cardiaque, épanchement périnéphrique, œdème après une procédure, œdème viscéral.

j) Gonflement des organes génitaux, œdème du site d'incision, œdème génital, œdème du pénis, gonflement du pénis, œdème du scrotum, gonflement de la peau, gonflement des testicules, gonflement vulvovaginal.

* Pour plus de précisions, cf ci-dessous : Description d'effets indésirables sélectionnés.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Myélosuppression :

Le traitement par Sprycel est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus précoce et plus fréquente chez les patients en phase avancée de LMC ou avec une LAL Ph+ qu'en phase chronique de LMC (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hémorragie :

Des effets indésirables hémorragiques liés au médicament, allant des pétéchies et épistaxis aux hémorragies gastro-intestinales de grade 3 ou 4 et hémorragies du système nerveux central (SNC) de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez les patients traités par Sprycel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rétention hydrique :

Divers effets indésirables, tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et épanchement péricardique avec ou sans œdème superficiel peuvent être décrits sous le terme général de « rétention hydrique ». Dans l'étude chez les patients LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 60 mois de suivi, les effets indésirables de rétention hydrique liés au traitement par dasatinib incluaient : épanchement pleural (28 %), œdème superficiel (14 %), hypertension pulmonaire (5 %), œdème généralisé (4 %), et épanchement péricardique (4 %). Une insuffisance cardiaque congestive/un dysfonctionnement cardiaque et un œdème pulmonaire ont été rapportés chez < 2 % des patients.

Le taux cumulé d'épanchement pleural (tous grades) lié au traitement par dasatinib au cours du temps a été de 10 % à 12 mois, 14 % à 24 mois, 19 % à 36 mois, 24 % à 48 mois et 28 % à 60 mois. Un total de 46 patients traités par dasatinib ont présenté des épanchements pleuraux récurrents. Dix-sept patients ont présenté 2 effets indésirables distincts, 6 ont présenté 3 effets indésirables, 18 ont présenté de 4 à 8 effets indésirables, et 5 patients ont présenté > 8 épisodes d'épanchements pleuraux.

Le délai médian de survenue du premier épanchement pleural de grade 1 ou 2 lié au traitement par dasatinib a été de 114 semaines (de 4 à 299 semaines). Moins de 10 % des patients avec un épanchement pleural ont présenté des épanchements pleuraux sévères (grade 3 ou 4) liés au traitement par dasatinib. Le délai médian d'apparition du premier épanchement pleural de grade ⩾ 3 lié au traitement par dasatinib a été de 175 semaines (de 114 à 274 semaines). La durée médiane des épanchements pleuraux (tous grades) liés au traitement par dasatinib a été de 283 jours (~ 40 semaines).

Les épanchements pleuraux ont été généralement réversibles et pris en charge par une interruption du traitement par Sprycel, l'utilisation de diurétiques ou d'autres soins médicaux appropriés (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Parmi les patients traités par dasatinib présentant des épanchements pleuraux liés au traitement (n = 73), 45 (62 %) ont interrompu le traitement, et 30 (41 %) ont eu des réductions de doses. En outre, 34 (47 %) ont reçu des diurétiques, 23 (32 %) ont reçu des corticoïdes et 20 (27 %) ont reçu à la fois des corticoïdes et des diurétiques. 9 patients (12 %) ont subi une thoracocentèse thérapeutique.

6 % des patients traités par dasatinib ont arrêté le traitement en raison d'un épanchement pleural lié au médicament.

Les épanchements pleuraux n'ont pas affecté la capacité des patients à obtenir une réponse. Parmi les patients traités par dasatinib présentant un épanchement pleural, 96 % ont obtenu une RCyCc, 82 % ont obtenu une RMM et 50 % ont obtenu une RM4.5 malgré des interruptions ou des ajustements de dose. Voir la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi pour des informations complémentaires concernant les patients atteints de LMC en phase chronique et de LMC en phase avancée ou de LAL Ph +.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Des cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire précapillaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit) ont été rapportés en association avec le traitement par dasatinib. Dans ces cas, l'HTAP a été rapportée après initiation du traitement par dasatinib, y compris après plus de 1 an de traitement. Les patients ayant présenté une HTAP pendant le traitement par dasatinib prenaient souvent des médicaments concomitants ou présentaient des comorbidités en plus de la pathologie cancéreuse sous-jacente. Une amélioration des paramètres clinique et hémodynamique a été observée après arrêt du traitement chez les patients traités par dasatinib présentant une HTAP.

Allongement de l'intervalle QT :

Dans l'étude de phase III chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, un patient (< 1 %) parmi les patients traités par Sprycel a présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec, après un minimum de 12 mois de suivi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun autre patient n'a présenté un QTcF > 500 msec après un minimum de 60 mois de suivi.

Dans cinq études de phase II chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des ECG répétés à valeur initiale et pendant le traitement ont été obtenus à des moments préétablis et lus de façon centralisée pour 865 patients recevant Sprycel à 70 mg deux fois par jour. L'intervalle QT a été corrigé pour le rythme cardiaque selon la méthode de Fridericia. A tous les points suivant l'administration au jour 8, les modifications moyennes de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales étaient de 4 à 6 msec, les limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % étant < 7 msec. Parmi les 2182 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib traités par Sprycel lors des études cliniques, un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté en tant qu'effet indésirable chez 15 d'entre eux (1 %). Vingt et un patients (1 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables cardiaques :

Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque doivent être étroitement surveillés quant aux signes ou symptômes indiquant un dysfonctionnement cardiaque et doivent être évalués et traités d'une manière appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactivation de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Étude de phase III d'optimisation de dose :

Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase chronique de LMC résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib (durée médiane de traitement : 30 mois), la fréquence de l'épanchement pleural et de l'insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque était plus basse chez les patients traités par Sprycel 100 mg une fois par jour que chez ceux traités par Sprycel 70 mg deux fois par jour. La myélosuppression a aussi été rapportée moins fréquemment dans le groupe de traitement de 100 mg une fois par jour (cf Anomalies des paramètres biologiques ci-dessous). La durée médiane de traitement dans le groupe 100 mg une fois par jour a été de 37 mois (de 1 à 91 mois). Les taux cumulés des effets indésirables sélectionnés rapportés avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour sont indiqués dans le tableau 3a.

Tableau 3a : Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase 3 d'optimisation de dose (patients atteints de LMC en phase chronique intolérants ou résistants à l'imatinib)[a]

	Suivi minimum de 2 ans		Suivi minimum de 5 ans		Suivi minimum de 7 ans	
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients					
Diarrhée	27	2	28	2	28	2
Rétention hydrique	34	4	42	6	48	7
- Œdème superficiel	18	0	21	0	22	0
- Épanchement pleural	18	2	24	4	28	5
- Œdème généralisé	3	0	4	0	4	0
- Épanchement péricardique	2	1	2	1	3	1
- Hypertension pulmonaire	0	0	0	0	2	1
Hémorragie	11	1	11	1	12	1
- Saignement gastro-intestinal	2	1	2	1	2	1

a) Résultats de l'étude de phase 3 d'optimisation de dose rapportés dans la population recevant la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour (n = 165).

Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase avancée de LMC et les patients atteints de LAL Ph+, la durée médiane de traitement a été de 14 mois pour les phases accélérées de LMC, 3 mois pour les phases blastiques myéloïdes de LMC, 4 mois pour les phases blastiques lymphoïdes et 3 mois pour les LAL Ph+. Les effets indésirables sélectionnés, qui ont été rapportés avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour, sont présentés dans le tableau 3b. Une dose de 70 mg deux fois par jour a également été étudiée. La dose de 140 mg une fois par jour a montré un profil d'efficacité comparable à celui de la dose de 70 mg deux fois par jour, mais un profil de tolérance plus favorable.

Tableau 3b : Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase avancée de LMC et LAL Ph+[a]

	140 mg 1 fois/jour n = 304	
	Tous grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients	
Diarrhée	28	3
Rétention hydrique	33	7
- Œdème superficiel	15	< 1
- Épanchement pleural	20	6
- Œdème généralisé	2	0
- Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque[b]	1	0
- Épanchement péricardique	2	1
- Œdème pulmonaire	1	1
Hémorragie	23	8
- Saignement gastro-intestinal	8	6

a) Résultats de l'étude de phase 3 d'optimisation de dose rapportés dans la population recevant la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour (n = 304) ; suivi final de l'étude à 2 ans.

b) Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et insuffisance ventriculaire.

Anomalies des paramètres biologiques - Hématologie :

Dans l'étude de phase III de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, les anomalies biologiques suivantes de grade 3 et 4 ont été rapportées chez des patients prenant Sprycel : neutropénie (21 %), thrombocytopénie (19 %) et anémie (10 %). Après un minimum de 60 mois de suivi, les taux cumulatifs de neutropénie, thrombocytopénie et anémie ont été de 29 %, 22 % et 13 %, respectivement.

Chez les patients traités par Sprycel, atteints de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et qui ont présenté une myélosuppression de grade 3 ou 4, la résolution est généralement survenue suite à de brèves interruptions d'administration et/ou des réductions de dose ; le traitement a été arrêté définitivement chez 1,6 % des patients après un minimum de 12 mois de suivi. Après un minimum de 60 mois de suivi, le taux cumulatif d'arrêt définitif de traitement dû à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 a été de 2,3 %.

Chez les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) ont été rapportés constamment. Cependant, la survenue des cytopénies s'est montrée clairement dépendante de la phase de la maladie. La fréquence des anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Anomalies biologiques hématologiques de grade CTC 3/4 dans les études cliniques chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib[a]

Paramètres hématologiques	Phase chronique (n = 165)[b]	Phase accélérée (n = 157)[c]	Phase blastique myéloïde (n = 74)[c]	Phase blastique lymphoïde et LAL Ph+ (n = 168)[c]
	Pourcentage de patients (%)			
Neutropénie	36	58	77	76
Thrombocytopénie	23	63	78	74
Anémie	13	47	74	44

a) Résultats de l'étude de phase 3 d'optimisation de dose rapportés après 2 ans de suivi.

b) Résultats de l'étude CA180-034 avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

c) Résultats de l'étude CA180-035 avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour.

Grades CTC : neutropénie (grade 3 ⩾ 0,5 - < 1,0 x 10^9/l, grade 4 < 0,5 x 10^9/l) ; thrombocytopénie (grade 3 ⩾ 25 - < 50 x 10^9/l, grade 4 < 25 x 10^9/l) ; anémie (hémoglobine grade 3 ⩾ 65 - < 80 g/l, grade 4 < 65 g/l).

Le taux cumulatif des cytopénies de grade 3 ou 4 parmi les patients traités à 100 mg une fois par jour était similaire à 2 et 5 ans, dont neutropénie (35 % *vs* 36 %), thrombocytopénie (23 % *vs* 24 %) et anémie (13 % *vs* 13 %).

Chez les patients ayant présenté des myélosuppressions de grade 3 ou 4, le retour à la normale est généralement survenu après de brèves interruptions et/ou réductions de dose et après arrêt définitif du traitement dans 5 % des cas. La plupart des patients ont poursuivi le traitement sans récidive d'autres signes de myélosuppression.

Anomalies des paramètres biologiques - Biochimie :

Dans l'étude de phase III de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, des cas d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 4 % des patients traités par Sprycel, et des augmentations des transaminases, de créatinine et de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez ⩽ 1 % des patients. Après un minimum de 60 mois de suivi, le taux cumulatif d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 a été de 7 %, d'augmentation de créatinine et de bilirubine de grades 3 ou 4 a été de 1 %, d'augmentation des transaminases est resté à 1 %. Les anomalies portant sur ces paramètres biochimiques ne sont pas à l'origine d'arrêts de traitement par Sprycel.

Suivi à 2 ans :

- Des augmentations des transaminases ou de la bilirubine à un grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 % des patients atteints de LMC (résistants ou intolérants à l'imatinib) en phase chronique, mais cette fréquence a été supérieure chez les patients atteints de LMC en phase avancée et dans les LAL Ph+ atteignant 1 % à 7 % des patients. Cet événement a été habituellement traité par réduction de dose ou par interruption de traitement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase chronique, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez ⩽ 1 % des patients avec une incidence faible, similaire dans les quatre groupes de traitement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL Ph+, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 à 5 % des patients dans tous les groupes de traitement.

- Environ 5 % des patients traités par Sprycel qui avaient une calcémie normale ont présenté une hypocalcémie transitoire de grade 3 ou 4 durant l'étude. En général, la survenue d'une hypocalcémie n'était pas associée à des symptômes cliniques. Les patients ayant développé une hypocalcémie de grade 3 ou 4 ont vu leur taux revenir à la normale après supplémentation orale en calcium. Des hypocalcémies, hypokaliémies et hypophosphatémies de grade 3 et 4 ont été rapportées dans toutes les phases de LMC mais ont été rapportées à une fréquence plus élevée chez les patients en phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde de LMC et LAL Ph+. Des élévations de la créatinine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez moins de 1 % des patients en phase chronique de LMC et cette fréquence était augmentée de 1 % à 4 % chez les patients en phase avancée de LMC.

Autre population spéciale :

Bien que le profil de tolérance de Sprycel dans la population âgée soit similaire à celui dans la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont plus sujets aux effets indésirables fréquemment rapportés tels que fatigue, épanchement pleural, dyspnée, toux, hémorragie gastro-intestinale basse et perturbation de l'appétit ; ils sont plus susceptibles de développer des effets indésirables moins fréquemment rapportés tels que distension abdominale, sensations vertigineuses, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive, perte de poids, et ils doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les observations de surdosage de Sprycel dans les études cliniques se limitent à des cas isolés. Le surdosage le plus élevé, à 280 mg par jour pendant une semaine, a été rapporté chez 2 patients et les 2 ont développé une diminution significative du nombre de plaquettes. Compte tenu que le dasatinib est associé à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), les patients ayant absorbé une dose plus importante que la dose recommandée doivent être étroitement surveillés pour la myélosuppression et un traitement symptomatique approprié doit être donné.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase (code ATC : L01XE06).

Le dasatinib inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur β du PDGF. Le dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL agissant à des concentrations subnanomolaires de 0,6-0,8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL.

In vitro, le dasatinib est actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques sensibles et résistantes à l'imatinib. Ces études non cliniques ont montré que le dasatinib peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL, les mutations du domaine de la kinase BCR-ABL, l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et l'hyperexpression du gène MDR (Multi Drug Resistance). De plus, le dasatinib inhibe les kinases de la famille SRC à une concentration subnanomolaire.

In vivo sur des modèles murins, le dasatinib a empêché la progression de la LMC de la phase chronique à la phase blastique et a prolongé la survie des souris porteuses de lignées cellulaires de LMC humaines de multiples origines dont le système nerveux central.

Efficacité et tolérance cliniques :

Dans l'étude de phase I, des réponses hématologiques et cytogénétiques ont été observées dans toutes les phases de LMC et dans les LAL Ph+, chez les 84 premiers patients traités et suivis jusqu'à 27 mois. Ces réponses ont été durables dans toutes les phases de LMC et dans les LAL Ph+.

Quatre études cliniques de phase II, bras unique, non contrôlées et ouvertes ont été menées dans le but de déterminer la tolérance et l'efficacité du dasatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique myéloïde, résistants ou intolérants à l'imatinib.

Une étude randomisée, non comparative a été conduite chez des patients en phase chronique, en échec à un traitement initial de 400 ou 600 mg d'imatinib. La dose initiale de dasatinib était de 70 mg deux fois par jour. Des adaptations posologiques ont été autorisées dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement ou d'en réduire la toxicité (cf Posologie/Mode d'administration).

Deux études randomisées, ouvertes, de phase III ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du dasatinib administré une fois par jour comparé au dasatinib administré deux fois par jour. De plus, une étude randomisée, ouverte, comparative, de phase III a été menée chez des patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

L'efficacité du dasatinib est jugée sur les taux de réponse hématologique ou cytogénétique.

La durabilité de la réponse et les taux de survie estimés fournissent une preuve supplémentaire du bénéfice clinique du dasatinib.

Au total, 2712 patients ont été inclus dans les essais cliniques dont 23 % étaient âgés de ⩾ 65 ans et 5 % de ⩾ 75 ans.

LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée :

Une étude comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, internationale de phase III a été menée chez des patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit Sprycel 100 mg une fois par jour soit imatinib 400 mg une fois par jour. Le critère principal était le taux de réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) dans les 12 mois. Les critères secondaires incluaient le temps en RCyCc (mesure de la durabilité de la réponse), le temps jusqu'à RCyCc, le taux de réponse moléculaire majeure (RMM), le temps jusqu'à RMM, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). D'autres résultats pertinents d'efficacité incluaient les taux de RCyC et de réponse moléculaire (RMC) complète. L'étude est en cours.

519 patients au total ont été randomisés dans un groupe de traitement : 259 dans le groupe Sprycel et 260 dans le groupe imatinib. Les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement quant à l'âge (l'âge médian était de 46 ans pour le groupe Sprycel et de 49 ans pour le groupe imatinib avec 10 % et 11 % de patients âgés de 65 ans ou plus, respectivement), au sexe (femmes 44 % et 37 %, respectivement), et race (caucasiens 51 % et 55 % ; asiatiques 42 % et 37 %, respectivement). A l'inclusion, la distribution du score de Hasford était similaire dans les groupes de traitement Sprycel et imatinib (risque bas : 33 % et 34 % ; risque intermédiaire 48 % et 47 % ; risque élevé : 19 % et 19 %, respectivement). Avec un minimum de 12 mois de suivi, 85 % des patients randomisés dans le groupe Sprycel et 81 % des patients randomisés dans le groupe imatinib recevaient toujours le traitement de première intention. Un arrêt de traitement dans les 12 mois pour cause de progression de la maladie est survenu chez 3 % des patients traités par Sprycel et chez 5 % des patients traités par imatinib.

Après un minimum de 60 mois de suivi, 60 % des patients randomisés dans le groupe Sprycel et 63 % des patients randomisés dans le groupe imatinib recevaient toujours le traitement de première intention. Un arrêt de traitement dans les 60 mois pour cause de progression de la maladie est survenu chez 11 % des patients traités par Sprycel et chez 14 % des patients traités par imatinib.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5. Dans les 12 premiers mois du traitement, une proportion statistiquement significative plus grande de patients dans le groupe Sprycel a atteint une RCyCc comparé aux patients dans le groupe imatinib. L'efficacité de Sprycel a été constamment démontrée dans les divers sous-groupes, y compris âge, sexe et score de Hasford à l'inclusion.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans une étude de phase 3 chez les patients présentant une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée

	Sprycel n = 259	Imatinib n = 260	p-value
	Taux de réponse (95 % IC)		
Réponse cytogénétique			
Dans les 12 mois - RCyCc[(a)] - RCyC[(b)]	76,8 % (71,2-81,8) 85,3 % (80,4-89,4)	66,2 % (60,1-71,9) 73,5 % (67,7-78,7)	p < 0,007 * -
Dans les 24 mois - RCyCc[(a)] - RCyC[(b)]	80,3 % 87,3 %	74,2 % 82,3 %	- -
Dans les 36 mois - RCyCc[(a)] - RCyC[(b)]	82,6 % 88,0 %	77,3 % 83,5 %	- -
Dans les 48 mois - RCyCc[(a)] - RCyC[(b)]	82,6 % 87,6 %	78,5 % 83,8 %	- -
Dans les 60 mois - RCyCc[(a)] - RCyC[(b)]	83,0 % 88,0 %	78,5 % 83,8 %	- -
Réponse Moléculaire Majeure[(c)]			
12 mois	52,1 % (45,9-58,3)	33,8 % (28,1-39,9)	p < 0,00003 *
24 mois	64,5 % (58,3-70,3)	50 % (43,8-56,2)	-
36 mois	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)	-
48 mois	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)	-
60 mois	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)	p = 0,0021

	Hazard Ratio (HR)	
	Dans les 12 mois (99,99 % IC)	
Temps jusqu'à RCyCc Temps jusqu'à RMM Durabilité de la RCyCc	1,55 (1,0-2,3) 2,01 (1,2-3,4) 0,7 (0,4-1,4)	p < 0,0001 * p < 0,0001 * p < 0,035
	Dans les 24 mois (95 % IC)	
Temps jusqu'à RCyCc Temps jusqu'à RMM Durabilité de la RCyCc	1,49 (1,22-1,82) 1,69 (1,34-2,12) 0,77 (0,55-1,10)	- - -
	Dans les 36 mois (95 % IC)	
Temps jusqu'à RCyCc Temps jusqu'à RMM Durabilité de la RCyCc	1,48 (1,22-1,80) 1,59 (1,28-1,99) 0,77 (0,53-1,11)	- - -
	Dans les 48 mois (95 % IC)	
Temps jusqu'à RCyCc Temps jusqu'à RMM Durabilité de la RCyCc	1,45 (1,20-1,77) 1,55 (1,26-1,91) 0,81 (0,56-1,17)	- - -
	Dans les 60 mois (95 % IC)	
Temps jusqu'à RCyCc Temps jusqu'à RMM Durabilité de la RCyCc	1,46 (1,20-1,77) 1,54 (1,25-1,89) 0,79 (0,55-1,13)	p = 0,0001 p < 0,0001 p = 0,1983

IC = intervalle de confiance.

a) Une réponse cytogénétique complète confirmée (RCyCc) est définie comme une réponse enregistrée à deux occasions consécutives (à un intervalle d'au moins 28 jours).

b) Une réponse cytogénétique complète ((RCyC) est basée sur une seule évaluation cytogénétique de moelle osseuse.

c) Une réponse moléculaire majeure (quelle que soit la date de mesure) a été définie comme un rapport BCR-ABL ⩽ 0,1 % par RQ-PCR dans les prélèvements sanguins périphériques, quantification standardisée selon l'échelle internationale. Il s'agit de taux cumulatifs représentant un suivi minimum pour la période spécifiée.

* Ajusté pour le score de Hasford et indique une significativité statistique à un degré de significativité nominal prédéfini.

Après 60 mois de suivi, le temps médian jusqu'à RCyCc était de 3,1 mois dans le groupe Sprycel et de 5,8 mois dans le groupe imatinib chez les patients avec une RCyC confirmée. Le temps médian jusqu'à RMM après 60 mois de suivi était de 9,3 mois dans le groupe Sprycel et de 15,0 mois dans le groupe imatinib chez les patients avec une RMM. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus à 12 mois, 24 mois et 36 mois.

Le temps jusqu'à RMM est représenté graphiquement à la figure 1. Le temps jusqu'à RMM est toujours plus court chez les patients traités par dasatinib que chez les patients traités par imatinib.

Figure 1 : Estimation Kaplan-Meier du temps jusqu'à réponse moléculaire majeure (RMM)

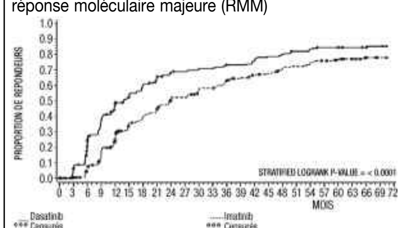

Groupe	# Répondeurs/# Randomisés	Hazard Ratio (IC 95 %)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib sur imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Les taux de RCyCc dans les groupes de traitement Sprycel et imatinib, respectivement, à 3 mois (54 % et 30 %), 6 mois (70 % et 56 %), 9 mois (75 % et 63 %), 24 mois (80 % et 74 %), 36 mois (83 % et 77 %), 48 mois (83 % et 79 %) et 60 mois (83 % et 79 %) étaient en cohérence avec le critère primaire. Les taux de RMM dans les groupes de traitement Sprycel et imatinib, respectivement, à 3 mois (8 % et 0,4 %), 6 mois (27 % et 8 %), 9 mois (39 % et 18 %), 12 mois (46 % et 28 %), 24 mois (64 % et 46 %), 36 mois (67 % et 55 %), 48 mois (73 % et 60 %) et 60 mois (76 % et 64 %) étaient aussi en cohérence avec le critère primaire.

Les taux de RMM à des temps spécifiques sont représentés graphiquement à la figure 2. Les taux de RMM étaient systématiquement plus élevés chez les patients traités par dasatinib que chez les patients traités par imatinib.

Figure 2 : Taux de RMM au cours du temps - Tous les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, randomisés dans une étude de phase 3

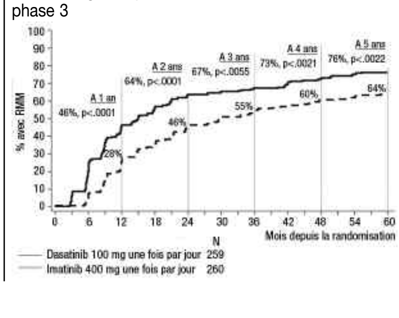

La proportion de patients ayant obtenu un ratio BCR-ABL ⩽ 0,01 % (diminution de 4-log) à tout moment était plus élevée dans le groupe Sprycel que dans le groupe imatinib (54,1 % *versus* 45 %).

La proportion de patients obtenant un ratio BCR-ABL ⩽ 0,0032 % (diminution de 4,5-log) à tout moment était plus élevée dans le groupe Sprycel que dans le groupe imatinib (44 % *versus* 34 %).

Les taux de RM4.5 au cours du temps sont représentés graphiquement à la figure 3. Ces taux étaient toujours plus élevés chez les patients traités par dasatinib que chez les patients traités par imatinib.

Figure 3 : Taux de RM4.5 au cours du temps - Tous les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, randomisés dans une étude de phase 3

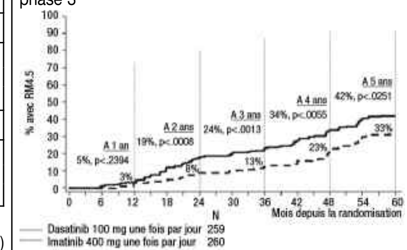

Le taux de RMM, à tout moment, dans chaque groupe de risque, déterminé par le score de Hasford, était plus élevé dans le groupe Sprycel que dans le groupe imatinib (risque faible : 90 % et 69 % ; risque intermédiaire : 71 % et 65 % ; risque élevé : 67 % et 54 %, respectivement).

Dans une analyse supplémentaire, plus de patients traités par dasatinib (84 %) ont obtenu une réponse moléculaire précoce (définie par des niveaux BCR-ABL ⩽ 10 % à 3 mois) comparativement aux patients traités par imatinib (64 %). Les patients ayant obtenu une réponse moléculaire précoce présentaient un risque inférieur de transformation, un taux plus élevé de survie sans progression (SSP) et un taux plus élevé de survie globale (SG), comme présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Patients sous dasatinib avec BCR-ABL ⩽ 10 % et > 10 % à 3 mois

Dasatinib N = 235	Patients avec BCR-ABL ⩽ 10 % à 3 mois	Patients avec BCR-ABL > 10 % à 3 mois
Nombre de patients (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation à 60 mois n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Taux de SSP à 60 mois (95 % IC)	92,0 % (89,6-95,2)	73,8 % (52,0-86,8)
Taux de SG à 60 mois (95 % IC)	93,8 % (89,3-96,4)	80,6 % (63,5-90,2)

Le taux de SG à des temps spécifiques est représenté graphiquement à la figure 4. Le taux de SG était systématiquement plus élevé dans le groupe de patients sous dasatinib ayant atteint un niveau de BCR-ABL ⩽ 10 % à 3 mois, par rapport à ceux ne l'ayant pas atteint.

Figure 4 : Courbe de survie globale pour dasatinib en fonction du taux de BCR-ABL (⩽ 10 % ou > 10 %) à 3 mois - étude de phase 3 chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée

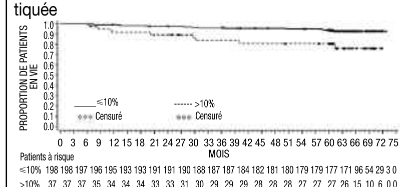

Groupe	# Décès/# Patients du graphique	Médiane (IC 95 %)	Hazard Ratio (IC 95 %)
⩽ 10 %	14/198	.(.-.)	
> 10 %	8/37	.(.-.)	
			0,29 (0,12-0,69)

La progression de la maladie était définie comme une augmentation des globules blancs malgré une prise en charge thérapeutique appropriée, une perte de RHC, de RCyC ou RCy partielle, une évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique ou le décès. A 60 mois, le taux estimé de SSP était de 88,9 % (IC : 84 %-92,4 %) pour les deux groupes de traitement dasatinib et imatinib. A 60 mois, une transformation en phase accélérée ou blastique est survenue chez moins de patients traités par dasatinib (n = 8 ; 3 %) que de patients traités par imatinib (n = 15 ; 5,8 %). Les taux estimés de survie à 60 mois pour les patients traités par dasatinib et imatinib étaient de 90,9 % (IC : 86,6 %-93,8 %) et 89,6 % (IC : 85,2 %-92,8 %), respectivement. Il n'y avait pas de différence sur la SG (HR 1,01, IC 95 % : 0,58 à 1,73, p = 0,9800) et la SSP (HR 1,00, IC 95 % : 0,58 à 1,72, p = 0,9998) entre dasatinib et imatinib.

Chez les patients ayant présenté une progression de la maladie ou ayant arrêté le traitement par dasatinib ou imatinib, un séquençage de BCR-ABL a été effectué sur les échantillons sanguins lorsqu'ils étaient dispo-

nibles. Des taux similaires de mutation ont été observés dans les deux bras de traitement. Les mutations détectées chez les patients traités par dasatinib étaient : T315I, F317I/L et V299L. Le spectre de mutations observé dans le bras de traitement imatinib était différent. Sur la base de données *in vitro*, il apparaît que le dasatinib n'est pas actif contre la mutation T315I.

LMC en phase chronique - résistance ou intolérance à un traitement antérieur par l'imatinib :

Deux études cliniques ont été menées chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib ; l'objectif principal de ces études en terme d'efficacité était la réponse cytogénétique majeure (RCyM) :

Étude 1 :

Une étude ouverte, randomisée, non comparative, multicentrique a été menée chez des patients en échec d'un traitement préalable par imatinib à 400 ou 600 mg. Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir respectivement soit du dasatinib (70 mg deux fois par jour) soit de l'imatinib (400 mg deux fois par jour). Un changement de bras de traitement était autorisé en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement non contrôlables par une modification de dose. Le critère principal était la RCyM à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients : 101 étaient randomisés dans le groupe dasatinib et 49 dans le groupe imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et la randomisation était de 64 mois dans le bras dasatinib et de 52 mois dans le bras imatinib. Tous les patients étaient largement prétraités. Sous imatinib une réponse hématologique complète (RHC) antérieure avait été obtenue chez 93 % de l'ensemble de cette population. Une RCyM à l'imatinib avait été obtenue antérieurement chez respectivement 28 % et 29 % des patients randomisés dans les bras dasatinib et imatinib.

La durée médiane du traitement a été de 23 mois dans le bras dasatinib (avec 44 % des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour) et 3 mois pour imatinib (avec 10 % des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour). 93 % des patients dans le bras dasatinib et 82 % des patients dans le bras imatinib ont atteint une RHC avant tout changement de bras (cross-over).

Après 3 mois, une RCyM a été observée plus souvent dans le bras dasatinib (36 %) que dans le bras imatinib (29 %). Notamment, 22 % des patients ont atteint une réponse cytogénétique complète (RCyC) dans le bras dasatinib contre seulement 8 % dans le bras imatinib. Avec un traitement et un suivi plus long (médian de 24 mois), une RCyM a été obtenue chez 53 % des patients traités par dasatinib (RCyC obtenue chez 44 % d'entre eux) et chez 33 % des patients traités par imatinib (RCyC obtenue chez 18 % d'entre eux) avant changement de bras. Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant l'entrée dans l'étude, une RCyM a été obtenue chez 61 % des patients dans le bras dasatinib et chez 50 % des patients dans le bras imatinib.

Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 1 an était de 92 % (IC 95 % : [85 %-100 %]) pour dasatinib (97 % de RCyC, IC 95 % : [92 %-100 %]) et de 74 % (IC 95 % : [49 %-100 %]) pour imatinib (100 % de RCyC). La proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 18 mois était de 90 % (IC 95 % : [82 %-98 %]) pour dasatinib (94 % de RCyC, IC 95 % : [87 %-100 %]) et de 74 % (IC 95 % : [49 %-100 %]) pour imatinib (100 % de RCyC).

Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients en survie sans progression (SSP) à 1 an était de 91 % (IC 95 % : [85 %-97 %]) pour dasatinib et de 73 % (IC 95 % : [54 %-91 %]) pour imatinib. La proportion de patients en SSP à 2 ans était de 86 % (IC 95 % : [78 %-93 %]) avec dasatinib et de 65 % (IC 95 % : [43 %-87 %]) pour imatinib.

Un total de 43 % des patients du bras dasatinib, et 82 % du bras imatinib ont été en échec de traitement, échec défini par une progression de la maladie ou un changement vers un autre traitement (réponse insuffisante, intolérance aux traitements de l'étude, etc.).

Le taux de réponse moléculaire majeur (défini par un rapport BCR-ABL/transcrits contrôles ⩽ 0,1 % mesuré par RQ-PCR dans des échantillons de sang périphérique), avant changement de bras de traitement était de 29 % avec dasatinib et de 12 % avec imatinib.

Étude 2 :

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib (i.e., les patients qui ont présenté une toxicité significative pendant le traitement par imatinib, empêchant la poursuite du traitement). Un total de 387 patients a été traité par dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (288 patients résistants et 99 intolérants). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 61 mois. La majorité des patients (53 %) a reçu un traitement antérieur par imatinib pendant plus de 3 ans. La majorité des patients résistants (72 %) a reçu de l'imatinib à une dose > 600 mg. En plus de l'imatinib, 35 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie, 65 % de l'interféron, et 10 % ont déjà eu une transplantation médullaire.

Trente-huit pour cent des patients présentaient en prétraitement des mutations connues pour induire des résistances à l'imatinib. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois avec 51 % de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7. Une RCyM a été obtenue chez 55 % des patients résistants à l'imatinib et chez 82 % des patients intolérants à l'imatinib. Avec un suivi minimal de 24 mois, 21 des 240 patients qui ont obtenu une RCyM ont progressé et la durée médiane de RCyM n'a pas été atteinte.

Selon l'estimation de Kaplan-Meier, 95 % (IC 95 % : [92 %-98 %]) des patients ont conservé une RCyM à 1 an et 88 % (IC 95 % : [83 %-93 %]) ont conservé une RCyM à 2 ans. La proportion de patients ayant conservé une RCyC à 1 an était de 97 % (IC 95 % : [94 %-99 %]) et la proportion de patients ayant conservé une RCyC à 2 ans était de 90 % (IC 95 % : [86 %-95 %]). 42 % des patients résistants à l'imatinib n'ayant jamais eu de RCyM antérieure sous imatinib (n = 188) ont obtenu une RCyM avec dasatinib.

Il y avait 45 mutations BCR-ABL différentes chez 38 % des patients inclus dans cette étude clinique. Une réponse hématologique complète ou une RCyM a pu être obtenue pour tous les types de mutation BCR-ABL associés à une résistance à l'imatinib sauf la mutation T315I. Les taux de RCyM à 2 ans étaient semblables quel que soit le statut mutationnel initial : toute mutation BCR-ABL, mutation de la boucle P ou absence de mutation (63 %, 61 % et 62 %, respectivement).

Parmi les patients résistants à l'imatinib, le taux estimé de SSP était de 88 % (IC 95 % : [84 %-92 %]) à 1 an et de 75 % (IC 95 % : [69 %-81 %]) à 2 ans. Parmi les patients intolérants à l'imatinib, le taux estimé de SSP était de 98 % (IC 95 % : [95 %-100 %]) à 1 an et de 94 % (IC 95 % : [88 %-99 %]) à 2 ans.

Le taux de réponse moléculaire majeure à 24 mois était de 45 % (35 % chez les patients résistants à l'imatinib et 74 % chez les patients intolérants à l'imatinib).

LMC en phase accélérée :

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 174 patients a reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (161 patients résistants et 13 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 82 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib a été de 14 mois avec 31 % de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients avec une RCyC) était de 46 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le tableau 7.

LMC en phase blastique myéloïde :

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 109 patients a reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (99 patients résistants et 10 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement a été de 48 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib a été de 3,5 mois avec 12 % de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients avec une RCyC) était de 68 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le tableau 7.

LMC en phase blastique lymphoïde et LAL Ph+ :

Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde ou de LAL Ph+, résistants ou intolérants à un traitement antérieur par l'imatinib. Un total de 48 patients en phase blastique lymphoïde de LMC a reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (42 patients résistants et 6 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 28 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib était de 3 mois avec 2 % des patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 22 patients traités avec une RCyC) était de 50 % à 24 mois. De plus, 46 patients atteints de LAL Ph+ ont reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (44 patients résistants et 2 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 18 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib a été de 3 mois avec 7 % de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 25 patients traités avec une RCyC) était de 52 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le tableau 7. On note que des réponses hématologiques majeures (RHMa) ont été obtenues rapidement (pour la plupart en 35 jours à partir de la première administration de dasatinib pour les patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde, et en 55 jours pour les patients atteints de LAL Ph+).

Tableau 7 : Efficacité de Sprycel dans les études cliniques de phase II à bras unique[(a)]

	Chronique (n = 387)	Accéléré (n = 174)	Blastique myéloïde (n = 109)	Blastique lymphoïde (n = 48)	LAL Ph+ (n = 46)
Réponse hématologique[(b)] (%)					
RHMa (IC à 95 %)	n/a	**64 % (57-72)**	**33 % (24-43)**	**35 % (22-51)**	**41 % (27-57)**
- RHC (IC à 95 %)	**91 % (88-94)**	50 % (42-58)	26 % (18-35)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
- NEL (IC à 95 %)	n/a	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
Durée de la RHMa (%, selon l'estimation de Kaplan-Meier)					
A 1 an	n/a	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
A 2 ans	n/a	60 % (50-70)	41 % (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
Réponse cytogénétique[(c)] (%)					
RCyM (IC à 95 %)	**62 % (57-67)**	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
RCyC (IC à 95 %)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
Survie (%, selon les estimations de Kaplan-Meier)					
Survie sans progression					
A 1 an	97 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-44)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
A 2 ans	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Globale					
A 1 an	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
A 2 ans	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Les données présentées dans ce tableau proviennent d'études utilisant une dose initiale de 70 mg deux fois par jour. Cf Posologie/Mode d'administration pour la dose initiale recommandée.

n/a : non applicable ; IC : intervalle de confiance ; LSN : limite supérieure de la normale.

a) **Les chiffres en gras** correspondent aux résultats des critères primaires.

b) Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) :

Réponse hématologique majeure (RHMa) = Réponse hématologique complète (RHC) + absence de signe de leucémie (NEL).

- RHC (LMC chronique) : numération leucocytaire ⩽ LSN, plaquettes < 450 000/mm³, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20 %, et absence de toute localisation extramédullaire.
- RHC (LMC avancée/LAL Ph+) : numération leucocytaire ⩽ LSN, PN (polynucléaires neutrophiles) ⩾ 1000/mm³, plaquettes ⩾ 100 000/mm³, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes médullaires ⩽ 5 %, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20 %, et absence de toute localisation extramédullaire.
- NEL (absence de signe de leucémie) : mêmes critères que pour la RHC mais PN ⩾ 500/mm³ et < 1000/mm³, et plaquettes ⩾ 20 000/mm³ et ⩽ 100 000/mm³.

c) Critère de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle (> 0 %-35 %).

Réponse cytogénétique majeure (RCyM : 0 %-35 %) associant les réponses complète et partielle.

L'effet d'une transplantation médullaire après traitement par le dasatinib n'a pas été complètement évalué.

Études cliniques de phase III chez les patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée, ou blastique lymphoïde et de LAL Ph+ et résistants ou intolérants à l'imatinib :

Deux études randomisées, ouvertes, ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du dasatinib administré une fois par jour comparé à une administration deux fois par jour. Les résultats décrits ci-dessous sont basés sur un suivi minimum de 2 ans et 7 ans après le début du traitement par dasatinib :

Étude 1 :

Dans l'étude en phase chronique de LMC, le critère primaire était la RCyM chez les patients résistants à l'imatinib. Le principal critère secondaire était la RCyM par niveau de dose totale quotidienne chez les patients résistants à l'imatinib. Les autres critères secondaires comprenaient la durée de la RCyM, la survie sans progression (SSP) et la survie globale. Un total de 670 patients, dont 497 étaient résistants à l'imatinib, ont été randomisés dans les groupes dasatinib 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement pour tous les patients encore sous traitement avec un suivi minimum de 5 ans (n = 205) était de 59 mois (de 28 à 66 mois). La durée médiane de traitement pour tous les patients avec un suivi de 7 ans était de 29,8 mois (de < 1 à 92,9 mois).

L'efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement par le dasatinib avec, en ce qui concerne le critère primaire, un schéma une prise par jour démontrant une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RCyM 1,9 % ; intervalle de confiance à 95 % [− 6,8 % - 10,6 %]) ; toutefois, la dose de 100 mg une fois par jour a démontré une amélioration de la sécurité et de la tolérance. Les résultats d'efficacité sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Efficacité de Sprycel dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase chronique de LMC chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (résultats à 2 ans)[(a)]

Tous les patients	n = 167
Patients résistants à l'imatinib	n = 124
Taux de réponse hématologique[(b)] (%), (IC 95 %)	
RHC	92 % (86-95)
Réponse cytogénétique[(c)] (%), (IC 95 %)	
RCyM :	
Tous les patients	63 % (56-71)
Patients résistants à l'imatinib	59 % (50-68)
RCyC :	
Tous les patients	50 % (42-58)
Patients résistants à l'imatinib	44 % (35-53)
Réponse moléculaire majeure chez les patients ayant obtenu une RCyC[(d)] (%), (IC 95 %)	
Tous les patients	69 % (58-79)
Patients résistants à l'imatinib	72 % (58-83)

IC = intervalle de confiance ; LSN = limite supérieure de la normale.

a) Résultats rapportés avec la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

b) Critères de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) : réponse hématologique complète (RHC) (LMC chronique) : GB ⩽ LSN, plaquettes < 450 000/mm³, pas de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, < 5 % myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles < 20 % dans le sang périphérique, et aucune participation extramédullaire.

c) Critères de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle (> 0 %-35 %). RCyM (0 %-35 %) associant les réponses complète et partielle.

d) Critères de réponse moléculaire majeure : définie par un taux de transcrits de BCR-ABL/transcrits contrôles ⩽ 0,1 % par RQ-PCR dans les échantillons de sang périphérique.

Tableau 9 : Efficacité à long terme de Sprycel dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : patients en phase chronique de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib[(a)]

	Période de suivi minimum			
	1 an	2 ans	5 ans	7 ans
Réponse moléculaire majeure				
Tous les patients	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Patients résistants à l'imatinib	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Patients intolérants à l'imatinib	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Survie sans progression[(b)]				
Tous les patients	90 % (86-95)	80 % (73-87)	51 % (41-60)	42 % (33-51)
Patients résistants à l'imatinib	88 % (82-94)	77 % (68-85)	49 % (39-59)	39 % (29-49)
Patients intolérants à l'imatinib	97 % (92-100)	87 % (76-99)	56 % (37-76)	51 % (32-67)
Survie globale (%) :				
Tous les patients	96 % (93-99)	91 % (86-96)	78 % (72-85)	65 % (56-72)
Patients résistants à l'imatinib	94 % (90-98)	89 % (84-95)	77 % (69-85)	63 % (53-71)
Patients intolérants à l'imatinib	100 % (100-100)	95 % (88-100)	82 % (70-94)	70 % (52-82)

a) Résultats rapportés pour la dose initiale recommandée de 100 mg une fois par jour.

b) La progression a été définie par une élévation du taux de GB, une perte de RHC ou de RCyM, une augmentation ⩾ 30 % des métaphases Ph+, un passage en PA/PB de la maladie ou un décès. La SSP a été analysée en intention de traiter et les patients ont été suivis pour les événements en incluant les traitements ultérieurs.

Selon les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients traités avec dasatinib 100 mg une fois par jour qui ont maintenu une RCyM pendant 18 mois était de 93 % (IC à 95 % [88 %-98 %]).

L'efficacité a également été évaluée chez les patients intolérants à l'imatinib. Dans cette population de patients qui ont reçu 100 mg une fois par jour, une RCyM a été obtenue dans 77 % des cas et une RCyC dans 67 % des cas.

Étude 2 :

Dans l'étude en phase avancée de LMC et LAL Ph+, le critère primaire était la RHMa. Un total de 611 patients ont été randomisés dans les groupes dasatinib 140 mg une fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était approximativement de 6 mois (intervalle : 0,03 à 31 mois).

Sur le critère primaire d'efficacité, le schéma une prise par jour a démontré une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RHMa de 0,8 % ; intervalle de confiance [− 7,1 % - 8,7 %]) ; toutefois, la dose de 140 mg une fois par jour a démontré une amélioration de la sécurité et de la tolérance.

Les taux de réponse sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité de Sprycel dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase avancée de LMC et LAL Ph+ (résultats à 2 ans)[(a)]

	Accélérée (n = 158)	Blastique myéloïde (n = 75)	Blastique lymphoïde (n = 33)	LAL Ph+ (n = 40)
RHMa[(b)] (IC à 95 %)	66 % (59-74)	28 % (18-40)	42 % (26-61)	38 % (23-54)
- RHC[(b)] (IC à 95 %)	47 % (40-56)	17 % (10-28)	21 % (9-39)	33 % (19-49)
- NEL[(b)] (IC à 95 %)	19 % (13-26)	11 % (5-20)	21 % (9-39)	5 % (1-17)
RCyMa[(c)] (IC à 95 %)	39 % (31-47)	28 % (18-40)	52 % (34-69)	70 % (54-83)
- RCyC (IC à 95 %)	32 % (25-40)	17 % (10-28)	39 % (23-58)	50 % (34-66)

IC = intervalle de confiance ; LNS = limite normale supérieure.

a) Résultats rapportés avec la dose initiale recommandée de 140 mg une fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration).

b) Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) : réponse hématologique majeure (RHMa) = réponse hématologique complète (RHC) + pas de preuve de leucémie (NEL).

- RHC : numération leucocytaire ⩽ LSN, PNN ⩾ 1000/mm^3, plaquettes ⩾ 100 000/mm^3, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes myéloïdes et sang ⩽ 5 %, myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, basophiles dans le sang périphérique < 20 %, et pas d'envahissement extramédullaire.
- NEL : mêmes critères que pour la RHC mais ANC ⩾ 500/mm^3 et < 1000/mm^3, ou plaquettes ⩾ 20 000/mm^3 et ⩽ 100 000/mm^3.

c) CyM associe les réponses complète (0 % Ph+ en métaphase) et partielle (> 0 %-35 %).

Chez les patients en phase accélérée de LMC traités par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa et la survie globale médiane n'ont pas été atteintes, et la médiane de SSP était de 25 mois.

Chez les patients en phase blastique myéloïde de LMC sous traitement par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 8 mois ; la médiane de SSP était de 4 mois et la médiane de survie globale était de 8 mois. Chez les patients en phase blastique lymphoïde de LMC sous traitement par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 5 mois ; la médiane de SSP était de 5 mois et la médiane de survie globale était de 11 mois.

Chez les patients LAL Ph+ sous traitement par la dose de 140 mg une fois par jour, la durée médiane de RHMa était de 5 mois ; la médiane de SSP était de 4 mois et la médiane de survie globale était de 7 mois.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sprycel dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie (translocation BCR-ABL) et la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (translocation BCR-ABL), cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du dasatinib ont été évaluées chez 229 adultes sains et chez 84 patients.

Absorption :

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC_τ) est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose pour des posologies allant de 25 mg à 120 mg deux fois par jour. La demi-vie moyenne globale du dasatinib est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients.

Les données obtenues chez les sujets sains après une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un repas riche en graisses ont révélé une augmentation de 14 % de l'ASC moyenne du dasatinib. L'absorption d'un repas pauvre en graisses 30 minutes avant l'administration du dasatinib a entraîné une augmentation moyenne de 21 % de l'ASC de dasatinib. Les effets de la prise alimentaire sur l'exposition au dasatinib ne sont pas cliniquement significatifs.

Distribution :

Chez les patients, le dasatinib a un volume de distribution apparent important (2,505 l), suggérant que le médicament est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. A des concentrations de dasatinib cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était de 96 % approximativement sur la base d'expériences *in vitro*.

Biotransformation :

Le dasatinib est fortement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la production de métabolites. Chez des sujets sains ayant reçu une dose de 100 mg de dasatinib marqué au ^{14}C, le dasatinib sous forme inchangée représentait 29 % de la radioactivité circulante dans le plasma. Les concentrations plasmatiques et l'activité mesurée *in vitro* indiquent que les métabolites du dasatinib ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la pharmacologie du produit. Le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable du métabolisme du dasatinib.

Élimination :

L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites.

Après une dose orale unique de dasatinib marqué au ^{14}C, approximativement 89 % de la dose a été éliminée dans les 10 jours, 4 % et 85 % de la radioactivité étant retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. Le dasatinib sous forme inchangée représente respectivement 0,1 % et 19 % de la dose dans les urines et les fèces, le reste étant éliminé sous forme de métabolites.

Altérations des fonctions hépatique et rénale :

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dasatinib en dose unique ont été évalués chez 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ayant reçu une dose de 50 mg et chez 5 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ayant reçu une dose de 20 mg, comparativement à des sujets sains ayant reçu 70 mg de dasatinib. La Cmax moyenne et l'ASC de dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 47 % et 8 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la Cmax moyenne et l'ASC de dasatinib ajustée pour la dose de 70 mg ont diminué de 43 % et 28 %, respectivement, comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le dasatinib et ses métabolites sont peu excrétés par le rein.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance préclinique du dasatinib a été évalué dans un ensemble d'études *in vitro* et *in vivo* sur la souris, le rat, le singe et le lapin.

Les principales toxicités sont survenues dans les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde. La toxicité gastro-intestinale était dose-limitante chez le rat et le singe, l'intestin ayant été constamment un organe cible. Chez le rat, des diminutions minimes à modérées des composantes érythrocytaires ont été accompagnées de modifications de la moelle osseuse. Des changements similaires ont été observés chez le singe avec une incidence moindre. Une toxicité lymphoïde s'est traduite chez le rat par une déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, et par une diminution du poids des organes lymphoïdes. Ces modifications des systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

Des modifications rénales ont été observées chez les singes traités pendant une période allant jusqu'à 9 mois et se sont limitées à une augmentation de la minéralisation rénale. Des hémorragies cutanées ont été observées dans une étude de toxicité aiguë à dose orale unique chez le singe, mais n'ont pas été observées dans des études de doses répétées chez le singe comme chez le rat. Chez le rat, le dasatinib a inhibé l'agrégation plaquettaire *in vitro* et a prolongé le temps de saignement *in vivo*, mais n'a pas provoqué d'hémorragie spontanée.

L'activité *in vitro* du dasatinib sur hERG et sur les fibres de Purkinje suggèrent un potentiel prolongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT). Cependant, dans une étude de dose unique *in vivo* sur des singes conscients soumis à des mesures télémétriques, il n'a pas été constaté de changement de l'intervalle QT ou de l'aspect des ondes de l'ECG.

Le dasatinib n'a pas montré de pouvoir mutagène dans les tests *in vitro* sur les cellules bactériennes (test d'Ames), ni de pouvoir génotoxique dans le test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat. Le dasatinib a montré un pouvoir clastogène *in vitro* sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (OHC) en division.

Dans une étude conventionnelle évaluant la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, le dasatinib n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles, mais a induit une létalité embryonnaire à des niveaux de doses avoisinant l'exposition humaine en clinique. Dans les études de développement embryo-fœtal, le dasatinib a également induit chez le rat une létalité embryonnaire associée à une diminution de la taille des portées, ainsi qu'une altération du squelette fœtal chez le rat et le lapin. Ces effets sont survenus à des doses qui n'induisaient pas de toxicité maternelle indiquant que le dasatinib est un toxique sélectif de la reproduction depuis l'implantation jusqu'à l'achèvement de l'organogenèse.

Chez la souris, l'immunosuppression induite par le dasatinib était liée à la dose, et a pu être efficacement contrôlée par une réduction de dose et/ou des changements du schéma thérapeutique. Le dasatinib a montré *in vitro* un potentiel phototoxique dans un test de relargage du rouge neutre dans des fibroblastes de souris.

Le dasatinib est considéré comme non phototoxique *in vivo* après une administration unique orale à des souris glabres femelles, à des expositions allant jusqu'à 3 fois l'exposition chez l'homme après une administration de la dose thérapeutique recommandée (basée sur l'ASC).

Dans une étude de cancérogénicité menée sur 2 ans, des doses de dasatinib à 0,3, 1, et 3 mg/kg/jour ont été administrées à des rats par voie orale. L'exposition à la plus forte dose a entraîné un niveau plasmatique (ASC) généralement équivalent à l'exposition chez l'homme aux doses initiales recommandées allant de 100 mg à 140 mg par jour. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence groupée des carcinomes épidermoïdes, des papillomes de l'utérus et du col de l'utérus chez les femelles traitées par de fortes doses, et des adénomes de la prostate chez les mâles traités avec de faibles doses a été observée. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés pelliculés sont constitués d'un comprimé noyau entouré d'un film pelliculé visant à éviter que les professionnels de santé soient exposés à la substance active.

Cependant, les professionnels de santé doivent porter des gants de chimiothérapie jetables, dans le cas où les comprimés pelliculés sont involontairement écrasés ou cassés, ceci de manière à minimiser les risques d'exposition dermique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/06/363/007 ; CIP 3400937763790 (RCP rév 15.07.16) 20 mg.
EU /1/06/363/008 ; CIP 3400937764162 (RCP rév 15.07.16) 50 mg.
EU /1/06/363/009 ; CIP 3400937764452 (RCP rév 15.07.16) 70 mg.
EU /1/06/363/011 ; CIP 3400939159584 (RCP rév 15.07.16) 100 mg.
EU /1/06/363/015 ; CIP 3400949461745 (2010, RCP rév 15.07.16) 140 mg.

Prix : 1825,95 € (60 comprimés à 20 mg).
3521,17 € (60 comprimés à 50 mg).
3521,17 € (60 comprimés à 70 mg).
3521,17 € (30 comprimés à 100 mg).
3521,17 € (30 comprimés à 140 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Non remboursable dans l'indication « LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée ».

Titulaire de l'AMM : Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Royaume-Uni.

Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

STABLON®
tianeptine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 12,5 mg (blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Tianeptine (DCI) sel de sodium .... 12,5 mg

Excipients : D-mannitol, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. *Enrobage :* éthylcellulose, oléate de glycérol, Sepifilm SE 700 blanc (povidone, carmellose sodique, silice colloïdale anhydre, talc, saccharose, polysorbate 80, dioxyde de titane, bicarbonate de sodium), cire d'abeille blanche.

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée est de 1 comprimé dosé à 12,5 mg trois fois par jour, matin, midi et soir, au début des principaux repas.

- Chez l'alcoolique chronique, cirrhotique ou non, aucune modification posologique n'est nécessaire.
- Chez les sujets de plus de 70 ans, et en cas d'insuffisance rénale, limiter la posologie à 2 comprimés par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la tianeptine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans.
- Association aux IMAO (cf Interactions).
  Il est nécessaire de laisser un intervalle libre de 2 semaines entre une cure d'IMAO et un traitement par la tianeptine. Il suffit d'un intervalle libre de 24 heures pour remplacer la tianeptine par un IMAO.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique : La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
  Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une métaanalyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.
  Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
- En cas d'anesthésie générale, il convient d'avertir l'anesthésiste réanimateur et d'arrêter le traitement 24 ou 48 heures avant l'intervention.
- En cas d'urgence, l'intervention pourra être néanmoins réalisée sans interruption préalable, sous surveillance peropératoire.
- Comme avec tout traitement psychotrope, la prise de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool est déconseillée.
- A l'arrêt du traitement, il est recommandé, comme avec tous les psychotropes, de réduire la posologie pendant 7 à 14 jours.
- En cas d'antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool, les malades doivent être surveillés tout particulièrement pour éviter l'augmentation de la posologie.
- Ne pas dépasser les doses recommandées.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).

Population pédiatrique :

Stablon est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans (cf Contre-indications) et ne devrait pas être utilisé chez les adolescents âgés de 15 à 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaire) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, il n'y a pas de données de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent, concernant les effets sur la croissance, la maturation sexuelle, et le développement cognitif et comportemental.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- IMAO irréversibles (iproniazide) : en raison des risques de collapsus ou hypertension paroxystique, hyperthermie, convulsions, décès.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.

Les données animales sont rassurantes, mais les données cliniques sont encore insuffisantes.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la tianeptine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par la tianeptine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les antidépresseurs tricycliques sont excrétés dans le lait maternel, l'allaitement est donc déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :

Chez le rat, une étude a montré une diminution des performances reproductives chez les femelles (augmentation des pertes pré-implantatoires) à dose materno-toxique. L'impact clinique n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Chez certains patients, une baisse de la vigilance est susceptible de se manifester. L'attention est donc attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables constatés avec la tianeptine au cours des essais cliniques sont d'intensité modérée. Ils consistent principalement en des nausées, constipation, douleurs abdominales, somnolence, céphalées, bouche sèche et vertiges.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM de la tianeptine et sont classés en fonction de leur fréquence : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, <1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, <1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, <1/1000) ; très rare (<1/10 000) ; indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Système Organe-Classe (SOC)	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Indéterminée*	Hyponatrémie

Affections psychiatriques	
Fréquent	Cauchemars
Peu fréquent	Abus, dépendance, en particulier chez les sujets de moins de 50 ans ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool
Indéterminée*	Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement avec la tianeptine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Etat confusionnel, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Insomnie Somnolence Sensations vertigineuses Céphalées Présyncope Tremblements
Indéterminée*	Troubles extrapyramidaux Dyskinésie
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie Extrasystoles Douleur thoracique
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Gastralgies Douleurs abdominales Bouche sèche Nausées Vomissements Constipation Flatulences
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Peu fréquent	Eruption maculo-papuleuse ou érythémateuse Prurit Urticaire
Indéterminée*	Acné Réactions bulleuses exceptionnelles
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies Lombalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie Sensation de gêne au niveau de la gorge
Affections hépato-biliaires	
Indéterminée*	Augmentation des enzymes hépatiques Hépatites pouvant être exceptionnellement sévères

* Données post-commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'expérience relative aux cas d'intoxication aiguë par la tianeptine (quantité maximale : 2250 mg, ingérée en une seule prise) met principalement en évidence des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma, particulièrement en cas d'intoxications multiples.

Conduite à tenir :

La tianeptine n'a aucun antidote spécifique connu. En cas d'intoxication aiguë, un traitement symptomatique et une surveillance de routine doivent être mis en place. Un suivi médical en milieu spécialisé est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs (code ATC : N06AX14).

La tianeptine est un antidépresseur.

Chez l'animal, la tianeptine possède les caractéristiques suivantes :

- la tianeptine augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle ;
- la tianeptine augmente la vitesse de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe.

Chez l'homme, la tianeptine se caractérise par :

- une activité nette sur les plaintes somatiques, en particulier les plaintes digestives liées à l'anxiété et aux troubles de l'humeur.

La tianeptine est par ailleurs dépourvue d'effet :

- sur le sommeil et la vigilance ;
- sur le système cholinergique (absence de manifestation anticholinergique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive est rapide et complète.

La distribution est rapide, associée à une fixation protéique importante, voisine de 94 %.

La métabolisation est importante au niveau hépatique par les processus de bêta-oxydation et de N-déméthylation.

L'élimination de la tianeptine est caractérisée par une demi-vie terminale courte de 2 h 30 et une excrétion essentiellement rénale des métabolites.

Chez le sujet âgé : les études de pharmacocinétique réalisées chez des patients âgés de plus de 70 ans et traités à long terme font apparaître un allongement d'une heure du temps de demi-vie d'élimination.

Chez l'insuffisant hépatique : les études montrent l'influence négligeable sur les paramètres pharmacocinétiques de l'alcoolisme chronique, même associé à une cirrhose hépatique.

Chez l'insuffisant rénal : les études font apparaître un allongement d'une heure du temps de demi-vie d'élimination.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le rat, une étude a montré une diminution des performances reproductives (augmentation des pertes préimplantatoires) chez les femelles à une dose maternotoxique de 45 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 28 jours.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.

Conservation d'une copie de l'ordonnance par le pharmacien pendant 3 ans.

AMM 3400926722357 (1987, RCP rév 27.05.16) 28 cp.
3400955833604 (1994, RCP rév 27.05.16) 100 cp.

Prix : 7,06 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

STAGID ®

metformine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 700 mg (jaune) : Boîtes de 30 et de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Metformine embonate .... 700 mg
(soit en metformine base : 280 mg/cp)

Excipients : povidone K 30, macrogol 4000, glycolate sodique d'amidon (type A), stéarate de magnésium, macrogol 6000, diméticone utilisée comme lubrifiant 47 V 300.

DC INDICATIONS

- Diabète non acidocétosique, non insulinodépendant de l'adulte (diabète de type 2), en particulier avec surcharge pondérale, lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.
- Diabète insulinotraité en complément de l'insulinothérapie :
  - dans le diabète de type 1 (DID),
  - dans le diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale importante associée à une résistance secondaire à l'action de l'insuline.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 mL/min) :

Diabète non insulinodépendant de type 2 :

- La posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises, matin, midi et soir (administrés au cours ou à la fin des repas).
  Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des résultats biologiques.
  Adapter ensuite en fonction des résultats.
- Association aux sulfamides hypoglycémiants : associer Stagid à la posologie de 3 comprimés par jour, 1 le matin, 1 à midi et 1 le soir.

Diabète insulinotraité :

Dans le diabète insulinodépendant, la metformine ne remplace jamais l'insuline mais son association avec elle permet d'en réduire les doses et d'obtenir une meilleure stabilisation de la glycémie. La mesure de la glycémie capillaire permet une adaptation quotidienne de la posologie d'insuline.

- Si la dose d'insuline est inférieure à 40 unités par jour, Stagid est administré à la posologie habituelle de 3 comprimés par jour : 1 le matin, 1 à midi et 1 le soir. Simultanément, l'insuline est réduite de 2 à 4 unités tous les deux jours.
- Si la dose d'insuline dépasse 40 unités par jour, il est préférable d'hospitaliser le malade pour réaliser l'association ; la dose quotidienne d'insuline sera réduite le premier jour de 30 à 50 %. Les glycémies capillaires obtenues guideront ensuite la diminution progressive des doses d'insuline.

Pour la metformine chlorydrate, la dose maximale recommandée est de 3000 mg par jour (ce qui correspond à 8 comprimés pour Stagid (metformine embonate)) en 3 prises distinctes.

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Dose journalière totale maximale de Stagid (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60 - 89	3000 mg	8 comprimés	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45 - 59	2000 mg	5 comprimés	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30 - 44	1000 mg	2 comprimés	
<30	-	-	La metformine est contre-indiquée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Acidose lactique :

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypocalorique.

Les contrôles biologiques habituels du diabète doivent être régulièrement pratiqués.

Fonction rénale :

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques Posologie/Mode d'administration et Interactions.

Intervention chirurgicale :

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Autres précautions :

La metformine utilisée seule n'entraîne pas d'hypoglycémie ; toutefois, il faut se méfier des potentialisations d'action en cas d'administration du produit en association avec l'insuline, les sulfamides hypoglycémiants ou les méglitinides.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.
- Produits de contraste iodés : la metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie, et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

- Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par exemple les glucocorticoïdes, en utilisation locale ou par voie systémique, et les sympathomimétiques) : il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajuster si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.
- Les transporteurs de cations organiques (TCO) :
  La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.
  La coadministration de metformine avec :
  - les inhibiteurs de TCO1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine ;
  - les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine ;
  - les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine ;
  - les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peut altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

  La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont coadministrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs/inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale.

Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales.

ALLAITEMENT :

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaités. Cependant, les

données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, il convient d'attirer l'attention des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémiants, l'insuline, les méglitinides).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante :

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux :

Fréquent : perturbation du goût.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : les troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très rare :

- acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi),
- diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Affections hépatobiliaires :

Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de metformine atteignant 85 g, bien que dans de telles conditions, une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiabétiques oraux (appareil digestif et métabolisme) ; code ATC : A10BA02.

La metformine est un biguanide antidiabétique à distinguer des sulfamides hypoglycémiants par son mécanisme d'action, ses indications et ses précautions d'emploi.

Contrairement aux sulfamides, la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline : elle n'a pas d'effet hypoglycémiant chez le sujet non diabétique ; chez le diabétique, elle permet de réduire l'hyperglycémie sans entraîner d'accident hypoglycémique (sauf en cas de jeûne ou d'association synergique, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le mode d'action périphérique de la metformine est objectivé par :

- une augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline et de l'utilisation cellulaire du glucose ;
- une diminution de la production hépatique de glucose ;
- un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à dose thérapeutique dans des études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol et les triglycérides totaux, ainsi que le LDL-cholestérol.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Par voie orale, l'absorption de la metformine est relativement rapide mais incomplète. Le pic plasmatique est atteint en moyenne en 2 heures.

La biodisponibilité est d'environ 50 %.

La metformine n'est pas métabolisée. Sa fixation sur les protéines plasmatiques est négligeable.

La metformine est excrétée par voie rénale sous forme inchangée. Sa clairance rénale est élevée (en moyenne 440 ml/min), témoignant de l'existence d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire.

La demi-vie plasmatique d'élimination de la metformine est en moyenne de 3 heures.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie de la metformine est augmentée, exposant à un risque d'accumulation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Ces études ont été réalisées avec du chlorhydrate de metformine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931927501 (1975/96, RCP rév 19.06.17) 30 cp.
3400931927679 (1975/96, RCP rév 19.06.17) 100 cp.

Prix : 2,55 € (30 comprimés).
7,98 € (100 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO

37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08

Tél : 04 72 78 25 25

Info médic/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 Service & appel gratuits

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Site web : www.merckserono.fr

STALEVO®

lévodopa, carbidopa, entacapone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/12,5 mg/200 mg (rond, convexe, gravé « LCE 50 » sur une face ; brun-rouge ou gris-rouge) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 75 mg/18,75 mg/200 mg (ovale, gravé « LCE 75 » sur une face ; brun-rouge clair) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 100 mg/25 mg/200 mg (ovale, gravé « LCE 100 » sur une face ; brun-rouge ou gris-rouge) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 125 mg/31,25 mg/200 mg (ovale, gravé « LCE 125 » sur une face ; brun-rouge clair) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 150 mg/37,5 mg/200 mg (oblong, de forme ellipsoïdale, gravé « LCE 150 » sur une face ; brun-rouge ou gris-rouge) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 175 mg/43,75 mg/200 mg (ovale, gravé « LCE 175 » sur une face ; brun-rouge clair) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

Comprimé pelliculé à 200 mg/50 mg/200 mg (ovale, gravé « LCE 200 » sur une face ; rouge-brun foncé) : Flacon de 100 avec bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION

Comprimé à 50 mg/12,5 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	50 mg
Carbidopa (DCI)	12,5 mg
Entacapone (DCI)	200 mg
Comprimé à 75 mg/18,75 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	75 mg
Carbidopa (DCI)	18,75 mg
Entacapone (DCI)	200 mg
Comprimé à 100 mg/25 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	100 mg
Carbidopa (DCI)	25 mg
Entacapone (DCI)	200 mg
Comprimé à 125 mg/31,25 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	125 mg
Carbidopa (DCI)	31,25 mg
Entacapone (DCI)	200 mg
Comprimé à 150 mg/37,5 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	150 mg
Carbidopa (DCI)	37,5 mg
Entacapone (DCI)	200 mg
Comprimé à 175 mg/43,75 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	175 mg
Carbidopa (DCI)	43,75 mg
Entacapone (DCI)	200 mg
Comprimé à 200 mg/50 mg/200 mg :	*p cp*
Lévodopa (DCI)	200 mg
Carbidopa (DCI)	50 mg
Entacapone (DCI)	200 mg

Excipients (communs) : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, amidon de maïs, mannitol (E 421), povidone K 30 (E 1201). *Pelliculage :* glycérol à 85 % (E 422), hypromellose, stéarate de magnésium, polysorbate 80, oxyde de fer rouge (E 172), saccharose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172 ; tous dosages sauf 75 mg/18,75 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg et 200 mg/50 mg/200 mg).

Teneur en saccharose : 1,2 mg/cp 50 mg/12,5 mg/200 mg ; 1,4 mg/cp 75 mg/18,75 mg/200 mg ; 1,6 mg/cp 100 mg/25 mg/200 mg ; 1,6 mg/cp 125 mg/31,25 mg/200 mg ; 1,9 mg/cp 150 mg/37,5 mg/200 mg ; 1,9 mg/cp 175 mg/43,75 mg/200 mg ; 2,3 mg/cp 200 mg/50 mg/200 mg.

DC INDICATIONS

Stalevo est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase (DDC).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose quotidienne optimale doit être déterminée par ajustement prudent de la lévodopa chez chaque patient. La dose quotidienne doit être optimisée en utilisant de préférence l'un des 7 dosages actuels des comprimés (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg et 200 mg/50 mg/200 mg de lévodopa/carbidopa/entacapone).

Les patients doivent avoir pour consigne de ne prendre qu'un seul comprimé de Stalevo par prise. Les patients recevant moins de 70-100 mg de carbidopa par jour sont plus susceptibles de présenter des nausées et des vomissements. Bien qu'on ait peu d'expérience avec des doses quotidiennes totales supérieures à 200 mg de carbidopa, la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 2000 mg et, par conséquent, la dose maximale de Stalevo est de 10 comprimés par jour, pour les comprimés à 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg et 150 mg/37,5 mg/200 mg. Dix comprimés de Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg correspondent à 375 mg de carbidopa par jour. En raison de cette quantité, la posologie maximale recommandée de Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg est de 8 comprimés par jour et la posologie maximale recommandée de Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg est de 7 comprimés par jour.

En général, Stalevo doit être utilisé chez les patients traités par des doses équivalentes de formes à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la DDC et d'entacapone.

Comment passer à Stalevo les patients prenant des associations de lévodopa/inhibiteur de la DDC (carbidopa ou bensérazide) et des comprimés d'entacapone :

a) Les patients prenant de l'entacapone et une forme à libération immédiate de lévodopa/carbidopa à des doses équivalentes aux dosages de Stalevo peuvent être passés directement aux comprimés de Stalevo correspondants.
Par exemple, un patient prenant un comprimé de 50 mg/12,5 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.
Par exemple, un patient prenant un comprimé de 100 mg/25 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.
Par exemple, un patient prenant un comprimé de 150 mg/37,5 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.
Par exemple, un patient prenant un comprimé de 175 mg/43,75 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.
Par exemple, un patient prenant un comprimé de 200 mg/50 mg de lévodopa/carbidopa et un comprimé d'entacapone 200 mg quatre fois par jour peut prendre un comprimé de Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg quatre fois par jour à la place de ses doses habituelles de lévodopa/carbidopa et d'entacapone.

b) Pour l'instauration du traitement par Stalevo chez des patients prenant de l'entacapone et de la lévodopa/carbidopa à des doses différentes des concentrations des comprimés de Stalevo (50 mg/12,5 mg/200 mg ou 75 mg/18,75 mg/200 mg ou 100 mg/25 mg/200 mg ou 125 mg/31,25 mg/200 mg ou 150 mg/37,5 mg/200 mg ou 175 mg/43,75 mg/200 mg ou 200 mg/50 mg/200 mg), la posologie de ce dernier doit être ajustée prudemment de façon à optimiser la réponse clinique. En début de traitement, Stalevo doit être ajusté de façon à être le plus proche possible de la dose quotidienne de lévodopa actuellement utilisée.

c) Pour l'instauration du traitement par Stalevo chez des patients prenant de l'entacapone et une formulation à libération immédiate de lévodopa/bensérazide, il convient d'arrêter l'administration de la lévodopa/bensérazide la nuit précédente et commencer Stalevo le lendemain matin. La dose de départ de Stalevo doit apporter la même quantité de lévodopa ou un peu plus (5-10 %).

Comment passer à Stalevo les patients ne prenant pas actuellement d'entacapone :

On peut envisager d'instaurer un traitement par Stalevo aux doses correspondant au traitement en cours chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés avec leur formulation à libération immédiate de lévodopa/inhibiteur de la DDC. Cependant, il est préférable d'éviter de passer directement de l'association lévodopa/inhibiteur de la DDC à Stalevo chez les patients présentant des dyskinésies ou dont la dose quotidienne de lévodopa est supérieure à 800 mg. Chez ces patients, il est préférable d'introduire l'entacapone séparément (entacapone comprimés) et d'ajuster éventuellement la dose de lévodopa avant de passer à Stalevo.

L'entacapone potentialise les effets de la lévodopa. Il peut donc être nécessaire, surtout chez les patients présentant des dyskinésies, de réduire la posologie de la lévodopa de 10-30 % pendant les premiers jours ou premières semaines suivant le début du traitement par Stalevo. La dose quotidienne de lévodopa peut être diminuée en allongeant l'intervalle entre les prises et/ou en réduisant la quantité de lévodopa par dose, selon l'état clinique du patient.

Ajustement de la posologie en cours de traitement :

Quand une dose supérieure de lévodopa est nécessaire, il faut envisager d'augmenter la fréquence des doses et/ou d'utiliser un autre dosage de Stalevo en suivant les recommandations posologiques.

S'il faut moins de lévodopa, la posologie quotidienne totale de Stalevo doit être diminuée, soit en réduisant la fréquence des prises en allongeant l'intervalle qui les sépare, soit en diminuant le dosage de Stalevo lors d'une prise.

Si d'autres formes de lévodopa sont prises en même temps qu'un comprimé de Stalevo, il convient de suivre les recommandations pour la posologie maximale.

Arrêt du traitement par Stalevo :

En cas d'arrêt du traitement par Stalevo (lévodopa/carbidopa/entacapone) et si le patient est passé à une association de lévodopa/inhibiteur de la DDC sans entacapone, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, la lévodopa en particulier, de façon à atteindre un niveau de contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Stalevo chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés :

Aucun ajustement de la posologie de Stalevo n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients avec une insuffisance hépatique :

La prudence est recommandée lors de l'administration de Stalevo aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une diminution de la dose peut être nécessaire (cf Pharmacocinétique). En cas d'insuffisance hépatique sévère, cf Contre-indications.

Patients avec une altération de la fonction rénale :

Une altération de la fonction rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa chez des insuffisants rénaux et la prudence est donc nécessaire en cas d'administration à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux soumis à une dialyse (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être administrés par voie orale, pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique). Un comprimé correspond à une dose et ne doit en aucun cas être fractionné.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Glaucome à angle fermé.
- Phéochromocytome.
- Association aux inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO-A et MAO-B), par exemple, phénelzine, tranylcypromine.
- Association à un inhibiteur sélectif de la MAO-A et à un inhibiteur sélectif de la MAO-B (cf Interactions).
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Stalevo n'est pas recommandé pour le traitement des syndromes extrapyramidaux d'origine médicamenteuse.
- Stalevo doit être administré avec prudence aux patients atteints de cardiopathie ischémique, de troubles cardiovasculaires ou pulmonaires sévères, d'asthme, d'affections rénales ou endocriniennes ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou de convulsions.
- Chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde présentant des troubles séquellaires du rythme auriculaire, nodal ou ventriculaire, la fonction

cardiaque doit être étroitement surveillée pendant la période des premiers ajustements posologiques.
- Tous les patients traités par Stalevo doivent être étroitement surveillés à la recherche de modifications de leur état mental, d'une dépression avec idées suicidaires et d'autres comportements asociaux. Les patients avec des antécédents de psychoses ou d'épisode psychotique actuel doivent être traités avec précautions.
- L'administration concomitante d'antipsychotiques bloquant les récepteurs de la dopamine, en particulier les antagonistes D2, demande de la prudence, et le patient doit être étroitement surveillé à la recherche d'une disparition de l'effet antiparkinsonien ou d'une aggravation des symptômes parkinsoniens.
- Les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert peuvent être traités par Stalevo avec prudence, si la pression intraoculaire est bien contrôlée, et une surveillance régulière à la recherche de variations de la pression intraoculaire doit être réalisée.
- Stalevo peut provoquer une hypotension orthostatique. Stalevo doit donc être administré avec prudence aux patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique.
- En association avec la lévodopa, l'entacapone a été associé à une somnolence et à des épisodes d'endormissement brutal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et la prudence s'impose donc en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines (cf Conduite/Utilisation de machines).
- Dans les études cliniques, les réactions dopaminergiques indésirables, les dyskinésies par exemple, ont été plus fréquents chez les patients recevant de l'entacapone associé à des agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), à la sélégiline ou à l'amantadine que chez ceux recevant une association avec un placebo. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses des autres agents antiparkinsoniens lors du passage à Stalevo chez un patient non traité par entacapone.
- De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Par conséquent, toute diminution soudaine de la posologie ou arrêt brutal de la lévodopa doit être surveillé étroitement, en particulier chez les patients recevant également des neuroleptiques.

  Le SMN, avec rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies, tremblements), des troubles psychiques (par exemple, agitation, confusion mentale, coma), une hyperthermie, des troubles végétatifs (tachycardie, variation de la pression artérielle) et une élévation de la créatine phosphokinase sérique. Selon les cas, seuls certains de ces symptômes et/ou anomalies biologiques peuvent apparaître. Le diagnostic précoce est essentiel pour le traitement approprié du SMN. Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques, avec raideur musculaire, hyperthermie, troubles mentaux et élévation de la créatine phosphokinase sérique, a été rapporté en association avec l'arrêt brutal des agents antiparkinsoniens. Aucun cas de SMN ou de rhabdomyolyse lié au traitement par l'entacapone n'a été rapporté dans des essais contrôlés lors de l'arrêt brutal d'entacapone. Depuis l'introduction de l'entacapone sur le marché, des cas isolés de SMN ont été rapportés, tout particulièrement après une diminution soudaine de la posologie ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques. En cas de besoin, le remplacement de Stalevo par la lévodopa/inhibiteur de la DDC sans entacapone, ou par un autre traitement dopaminergique, doit être effectué progressivement et une augmentation de la dose de lévodopa peut être nécessaire.
- Si une anesthésie générale doit être pratiquée, Stalevo peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être interrompu temporairement, Stalevo peut être recommencé à la posologie antérieure dès que le traitement oral peut être repris.
- Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale au cours du traitement prolongé par Stalevo.
- Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagées.
- Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et le personnel soignant doivent être informés sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa tel que Stalevo. Une révision du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent.
- Chez les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général, incluant une évaluation de la fonction hépatique, doit être envisagé.
- La lévodopa/carbidopa peut donner des faux positifs à la recherche de corps cétoniques par bandelette urinaire et cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine. L'utilisation de méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des faux négatifs pour la glycosurie.
- Stalevo contient du saccharose. C'est pourquoi les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Autres agents antiparkinsoniens : à ce jour, il n'y a pas de données sur une interaction potentielle lors de l'utilisation concomitante d'agents antiparkinsoniens classiques et de Stalevo. L'entacapone à haute dose peut affecter l'absorption de la carbidopa. Aucune interaction n'a cependant été observée avec le schéma thérapeutique recommandé (200 mg d'entacapone jusqu'à 10 fois par jour). Les recherches d'interactions entre l'entacapone et la sélégiline lors d'études par administrations réitérées réalisées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par la lévodopa/inhibiteur de la DDC se sont avérées négatives. En association avec Stalevo, la dose quotidienne de sélégiline ne doit pas dépasser 10 mg.

La prudence est de mise en cas d'association des principes actifs suivants et de lévodopa :
- Antihypertenseurs : une hypotension orthostatique symptomatique peut se produire en cas d'addition de lévodopa au traitement de patients prenant déjà des antihypertenseurs. Un ajustement de la posologie de l'agent antihypertenseur peut être nécessaire.
- Antidépresseurs : quelques rares cas de réaction comportant une hypertension artérielle et des dyskinésies ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de lévodopa/carbidopa. Des études à dose unique réalisées chez des volontaires sains ont recherché d'éventuelles interactions entre l'entacapone et l'imipramine, d'une part, et l'entacapone et le moclobémide, d'autre part. Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée. Un grand nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson ont été traités par une association de lévodopa, carbidopa et entacapone plus différents principes actifs, dont des inhibiteurs de la MAO-A, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline comme la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine, ainsi que des médicaments métabolisés par la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) [par exemple, substances ayant la structure du catéchol, la paroxétine]. Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée. La prudence s'impose cependant en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments et de Stalevo (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres principes actifs :

  Les antagonistes dopaminergiques (par exemple, certains antipsychotiques et antiémétiques), la phénytoïne et la papavérine peuvent atténuer l'effet thérapeutique de la lévodopa. Les patients prenant ces médicaments et Stalevo doivent être surveillés étroitement à la recherche d'une disparition de la réponse thérapeutique.

  Compte tenu de l'affinité *in vitro* de l'entacapone pour l'isoforme 2C9 du cytochrome P_{450} (cf Pharmacocinétique), Stalevo peut éventuellement interférer avec les principes actifs dont le métabolisme dépend de cette isoenzyme, la S-warfarine par exemple. Cependant, dans une étude des interactions réalisée chez des volontaires sains, l'entacapone n'a pas modifié les taux plasmatiques de S-warfarine, tandis que l'AUC de la R-warfarine a augmenté en moyenne de 18 % (IC_{90} 11-26 %). Les valeurs de l'INR ont augmenté en moyenne de 13 % (IC_{90} 6-19 %). Un contrôle de l'INR est donc recommandé en cas d'introduction de Stalevo chez des patients recevant de la warfarine.

Autres formes d'interactions :

Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de Stalevo peut être altérée chez certains patients soumis à un régime hyperprotidique.

La lévodopa et l'entacapone peuvent former des chélates avec le fer dans les voies digestives. Stalevo et les préparations martiales doivent donc être pris à 2-3 heures d'intervalle au moins (cf Effets indésirables).

Données in vitro :

L'entacapone se lie avec le site II de liaison de l'albumine humaine, qui fixe également plusieurs autres médicaments, dont le diazépam et l'ibuprofène. Selon des études *in vitro*, aucun déplacement significatif ne devrait se produire aux concentrations thérapeutiques des médicaments. En conséquence, aucune interaction de ce type n'a été rapportée à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'association de lévodopa/carbidopa/entacapone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité des différents composants sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Stalevo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que ses bénéfices pour la mère soient supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

La lévodopa est excrétée dans le lait maternel. Il a été démontré que l'allaitement est inhibé au cours du traitement par la lévodopa. La carbidopa et l'entacapone ont été excrétés dans le lait maternel chez les animaux, mais on ignore s'il en est de même dans l'espèce humaine. L'innocuité de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone chez le nouveau-né n'a pas été établie. Les femmes ne doivent pas allaiter en cas de traitement par Stalevo.

FERTILITÉ :

Aucun effet secondaire sur la fertilité n'a été observé lors des études précliniques avec l'entacapone, la carbidopa ou la lévodopa non combiné. Les études de fertilité menées sur les animaux n'ont pas été conduites avec l'association entacapone, lévodopa et carbidopa.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Stalevo est susceptible d'exercer une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En association, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone peuvent provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

Les patients traités par Stalevo et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire des véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque de lésion grave ou de décès (par exemple, la manœuvre de machines) jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportées lors de traitements par Stalevo sont les suivantes : dyskinésies, chez environ 19 % des patients ; symptômes digestifs, notamment nausées et diarrhées, chez respectivement près de 15 % et 12 % des patients, douleurs musculaires, musculosquelettiques et du tissu conjonctif, chez environ 12 % des patients et, enfin, coloration brun-rougeâtre des urines non cliniquement significative (chromaturie) chez environ 10 % des patients. Des événements graves, tels qu'une hémorragie digestive (peu fréquente) et un angio-œdème (rare), sont survenus lors des essais cliniques avec Stalevo ou l'entacapone associé à la lévodopa/inhibiteur de la DDC. Des hépatites graves, essentiellement de type cholestatique, une rhabdomyolyse et un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître sous Stalevo, bien qu'aucun cas n'ait été identifié parmi les données des essais cliniques.

Liste des effets indésirables :

La liste ci-dessous dresse la liste des effets indésirables, issue des données regroupées de onze essais cliniques en double insu, portant sur 3230 patients (1810 traités par Stalevo ou l'entacapone associé à la lévodopa/inhibiteur de la DDC, et 1420 patients ayant reçu un placebo associé à la lévodopa/inhibiteur de la DDC ou la cabergoline associée à la lévodopa/inhibiteur de la DDC), et des données de pharmacovigilance recueillies depuis la mise sur le marché de l'entacapone associé à la lévodopa/inhibiteur de la DDC.

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles, puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques).

Effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie.
- Peu fréquent : thrombocytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : perte de poids*, perte d'appétit*.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression, hallucinations, confusion mentale*, rêves anormaux*, anxiété, insomnie.
- Peu fréquent : psychose, agitation*.
- Indéterminé : comportement suicidaire.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : dyskinésie*.
- Fréquent : aggravation d'un syndrome extrapyramidal (bradykinésie, par exemple), tremblements, phénomène « on-off », dystonie, troubles mentaux (troubles mnésiques, démence, par exemple), somnolence, sensations vertigineuses*, céphalées.
- Indéterminé : syndrome malin des neuroleptiques*.

Affections oculaires :
- Fréquent : vision floue.

Affections cardiaques :
- Fréquent : manifestations de cardiopathie ischémique autres qu'infarctus du myocarde (angor, par exemple)**, arythmies cardiaques.
- Peu fréquent : infarctus du myocarde**.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension orthostatique, hypertension artérielle.
- Peu fréquent : hémorragie digestive.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : diarrhée*, nausées*.
- Fréquent : constipation*, vomissements*, dyspepsie, douleur et gêne abdominales*, sécheresse buccale*.
- Peu fréquent : colite*, dysphagie.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : anomalies des tests fonctionnels hépatiques*.
- Indéterminé : hépatite à type essentiellement cholestatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)*.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée*, hyperhidrose.
- Peu fréquent : décoloration autre que de l'urine (peau, ongles, cheveux, sueur, par exemple)*.
- Rare : angio-œdème.
- Indéterminé : urticaire*.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : douleurs musculaires, musculosquelettiques et du tissu conjonctif*.
- Fréquent : spasmes musculaires, arthralgie.
- Indéterminé : rhabdomyolyse*.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : chromaturie*.
- Fréquent : infection urinaire.
- Peu fréquent : rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : douleur thoracique, œdème périphérique, chutes, troubles de la marche, asthénie, fatigue.
- Peu fréquent : malaise.

* Effets indésirables essentiellement imputables à l'entacapone ou plus fréquents (différence d'au moins 1 % entre les données des essais cliniques) avec l'entacapone qu'avec la lévodopa/inhibiteur de la DDC seule. Cf infra paragraphe Description d'effets indésirables sélectionnés.

** Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de cardiopathie ischémique (respectivement 0,43 % et 1,54 %) proviennent d'une analyse de 13 études en double insu, portant sur 2082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

La liste de la rubrique Effets indésirables (Liste des effets indésirables) indique par un astérisque les effets indésirables essentiellement imputables à l'entacapone ou plus fréquents avec l'entacapone qu'avec la lévodopa/inhibiteur de la DDC seule. Certains de ces effets sont liés à la majoration de l'activité dopaminergique (dyskinésies, nausées et vomissements, par exemple) et surviennent le plus souvent au début du traitement. La réduction de la dose de lévodopa diminue la sévérité et la fréquence de ces réactions dopaminergiques. Quelques rares effets indésirables sont directement imputables à l'entacapone, principe actif, comme les diarrhées et la coloration brun-rougeâtre des urines. Dans certains cas, l'entacapone peut également entraîner une décoloration de la peau, des ongles, des cheveux et de la sueur. Les autres effets indésirables signalés par un astérisque dans la liste de la rubrique Effets indésirables (Liste des effets indésirables) traduisent une fréquence plus importante (différence d'au moins 1 % entre l'entacapone et la lévodopa/inhibiteur de la DDC seule) observée lors des essais cliniques et des comptes rendus individuels de tolérance (pharmacovigilance) reçus après la mise sur le marché de l'entacapone.

Des convulsions ont été rarement rapportées sous lévodopa/carbidopa ; aucune relation de cause à effet n'a cependant été établie avec ce traitement.

Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa tel que Stalevo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Administrée avec la lévodopa, l'entacapone a été associé à des cas isolés de somnolence diurne excessive et d'épisodes de narcolepsie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données postcommercialisation incluent des cas isolés de surdosage, au cours desquels les doses quotidiennes maximales rapportées de lévodopa et d'entacapone ont dépassé respectivement 10 000 mg et 40 000 mg. Les signes et symptômes aigus de ces cas de surdosage ont été les suivants : agitation,

confusion, coma, bradycardie, tachycardie ventriculaire, respiration de Cheyne-Stokes, modifications de coloration de la peau, de la langue et de la conjonctive et chromaturie. Le traitement d'un surdosage aigu de Stalevo est le même que celui d'un surdosage aigu en lévodopa. La pyridoxine ne parvient cependant pas à inhiber les effets de Stalevo. L'hospitalisation est recommandée et des mesures générales de soutien doivent être prises : lavage gastrique immédiat et administration répétée de charbon. Ces mesures peuvent accélérer l'élimination de l'entacapone, en particulier en diminuant son absorption et sa réabsorption digestive. Les paramètres des fonctions respiratoires, circulatoires et rénales doivent être soigneusement contrôlés et des mesures de soutien appropriées prises. La surveillance ECG est nécessaire et le patient doit être étroitement surveillé à la recherche d'éventuels troubles du rythme. Si nécessaire, un traitement antiarythmique approprié doit être instauré. Il convient d'envisager que le patient ait pu prendre d'autres principes actifs en plus de Stalevo. L'intérêt de la dialyse dans le traitement du surdosage n'est pas établi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments antiparkinsoniens, dopa et dérivés de la dopa (code ATC : N04BA03).

Selon les connaissances actuelles, les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à une déplétion en dopamine dans le corps strié. La dopamine ne traverse pas la barrière hématoencéphalique. La lévodopa, précurseur de la dopamine, traverse cette barrière et atténue les symptômes de la maladie. En raison de l'important métabolisme périphérique de la lévodopa, seule une fraction peu importante d'une dose donnée atteint le système nerveux central quand on administre de la lévodopa sans inhibiteurs des enzymes métaboliques.

La carbidopa et le bensérazide sont des inhibiteurs de la DDC périphérique qui diminuent la transformation périphérique de la lévodopa en dopamine, ce qui fait qu'une quantité plus importante de lévodopa est disponible pour le cerveau. Quand la décarboxylation de la lévodopa est diminuée grâce à la coadministration d'un inhibiteur de la DDC, il est possible d'utiliser une dose moindre de lévodopa, ce qui réduit la fréquence des effets indésirables tels que les nausées.

Avec l'inhibition de la décarboxylase par un inhibiteur de la DDC, la COMT devient la principale voie métabolique périphérique catalysant la conversion de la lévodopa en 3-O-méthyldopa (3-OMD), un métabolite potentiellement nocif de la lévodopa. L'entacapone est un inhibiteur réversible de la COMT, spécifique et qui agit essentiellement en périphérie, conçu pour être associé à la lévodopa. L'entacapone ralentit la clairance sanguine de la lévodopa, ce qui entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) du profil pharmacocinétique de la lévodopa. La réponse clinique à chaque dose de lévodopa est donc renforcée et prolongée.

La preuve des effets thérapeutiques de Stalevo repose sur deux études de phase III, réalisées en double aveugle, au cours desquelles 376 patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des fluctuations motrices de fin de dose ont reçu de l'entacapone ou un placebo avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la DDC. La durée quotidienne des périodes ON avec et sans entacapone a été enregistrée dans des carnets journaliers tenus à domicile par les patients. Dans la première étude, l'entacapone a augmenté la durée ON quotidienne moyenne de 1 h 20 min ($IC_{95\ \%}$ 45 min, 1 h 56 min) par rapport à la valeur initiale, ce qui correspond à une augmentation de 8,3 % de la proportion de périodes ON quotidiennes. La diminution des périodes OFF quotidiennes correspondantes a été de 24 % dans le groupe entacapone et de 0 % dans le groupe placebo. Dans la seconde étude, le pourcentage moyen de périodes ON quotidiennes a augmenté de 4,5 % ($IC_{95\ \%}$ 0,93 %, 7,97 %) par rapport à la valeur initiale, ce qui s'est traduit par une augmentation moyenne de 35 min des périodes ON quotidiennes. En conséquence, les périodes OFF quotidiennes ont diminué de 18 % sous entacapone et de 5 % sous placebo. Comme les effets de Stalevo comprimés sont équivalents à ceux de l'entacapone comprimés à 200 mg administré en même temps que les formulations commercialisées de carbidopa/lévodopa à libération immédiate, à doses équivalentes, ces résultats peuvent également être utilisés pour décrire les effets de Stalevo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques générales des principes actifs :

Absorption et distribution :

Il existe d'importantes variations inter et intra-individuelles de l'absorption de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone. La lévodopa et l'entacapone sont rapidement absorbés et éliminés. La carbidopa est absorbée et éliminée un peu plus lentement que la lévodopa. En cas d'administration séparée, sans les deux autres principes actifs, la biodisponibilité de la lévodopa est de 15-33 %, celle de la carbidopa de 40-70 % et celle de l'entacapone de 35 % après une dose orale de 200 mg. Les repas riches en acides aminés neutres de grande taille peuvent retarder et diminuer l'absorption de la lévodopa. Les aliments ne modifient pas significativement l'absorption de l'entacapone. Le volume de distribution de la lévodopa (Vd 0,36-1,6 l/kg) et de l'entacapone (Vdss 0,27l/kg) est relativement faible, tandis qu'on ne dispose d'aucune donnée pour la carbidopa.

La lévodopa n'est que faiblement liée aux protéines plasmatiques (10-30 % environ) ; la liaison de la carbidopa est de l'ordre de 36 %, tandis que l'entacapone est fortement liée aux protéines du plasma (98 % environ), essentiellement l'albumine sérique. Aux concentrations thérapeutiques, l'entacapone ne déplace pas les autres principes actifs fortement liés (par exemple la warfarine, l'acide salicylique, la phénylbutazone ou le diazépam) et il n'est pas significativement déplacé par l'une de ces substances aux concentrations thérapeutiques ou supérieures.

Biotransformation et élimination :

La lévodopa est fortement dégradée en différents métabolites, les principales voies étant la décarboxylation par la dopa décarboxylase (DDC) et l'O-méthylation par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux qui sont excrétés dans l'urine sous la forme de glucuronides et de composés non conjugués. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale.

L'entacapone est presque entièrement métabolisé avant d'être excrété par voie urinaire (10 à 20 %) ou par voie biliaire (80 à 90 %). La principale voie métabolique est la glucuroconjugaison de l'entacapone et de son métabolite actif, l'isomère cis, qui représente 5 % environ de la quantité plasmatique totale.

La clairance totale de la lévodopa est de l'ordre de 0,55-1,38 l/kg/h et celle de l'entacapone de l'ordre de 0,70 l/kg/h. La demi-vie d'élimination ($t_{½}$) est de 0,6-1,3 heure pour la lévodopa, de 2-3 heures pour la carbidopa et de 0,4-0,7 heure pour l'entacapone, tous trois étant administrés séparément. Du fait de la brièveté des demi-vies d'élimination, il ne se produit pas d'accumulation vraie de la lévodopa ou de l'entacapone en cas d'administration répétée.

Les résultats d'études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes de foie humain indiquent que l'entacapone inhibe l'isoforme 2C9 du cytochrome P_{450} (CI_{50} ~ 4 µM). L'entacapone n'a induit que peu ou pas d'inhibition des autres types d'isoenzymes du P_{450} (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) : cf Interactions.

Caractéristiques en fonction de populations particulières :

Patients âgés :

En l'absence de carbidopa et d'entacapone, l'absorption de la lévodopa est plus importante et son élimination est plus lente chez les patients âgés que chez les patients jeunes. Cependant, après l'association de carbidopa à la lévodopa, l'absorption de cette dernière est identique chez les patients âgés et jeunes, mais l'AUC reste 1,5 fois plus élevée chez les patients âgés en raison de la diminution d'activité de la DDC et de la diminution de la clairance liée au vieillissement. Aucune différence significative de l'AUC de la carbidopa et de l'entacapone n'a été observée entre les patients jeunes (45-64 ans) et âgés (65-75 ans).

Sexe :

La biodisponibilité de la lévodopa est significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes. Dans les études de la pharmacocinétique de Stalevo, la biodisponibilité de la lévodopa est plus grande chez les femmes que chez les hommes, essentiellement en raison de la différence de poids corporel, tandis qu'il n'y a pas de différence liée au sexe pour la carbidopa et l'entacapone.

Insuffisance hépatique :

Le métabolisme de l'entacapone est ralenti chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), ce qui entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique au cours des phases d'absorption et d'élimination (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications). Aucune étude spécifique des paramètres pharmacocinétiques de la carbidopa et de la lévodopa n'a été rapportée chez les insuffisants hépatiques, mais il convient d'être prudent en administrant Stalevo aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière de la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il est cependant possible d'envisager un allongement de l'intervalle entre les prises chez les patients sous Stalevo soumis à une dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et pouvoir cancérogène de la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone, évalués seuls ou en association, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de la toxicité après administration répétée d'entacapone ont révélé une anémie, très probablement due aux propriétés de chélation du fer de cette molécule. En ce qui concerne la toxicité de l'entacapone sur la reproduction, une diminution du poids des fœtus et un léger retard du développement osseux ont été constatés chez des lapins soumis à des niveaux d'exposition systémique proches des concentrations thérapeutiques. La lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa ont entraîné des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/03/260/003 ; CIP 3400936345386 (RCP rév 22.01.15) 50 mg/12,5 mg/200 mg.
EU /1/03/260/024 ; CIP 3400939441962 (2009, RCP rév 22.01.15) 75 mg/18,75 mg/200 mg.
EU /1/03/260/007 ; CIP 3400936345737 (RCP rév 22.01.15) 100 mg/25 mg/200 mg.
EU /1/03/260/029 ; CIP 3400939442563 (2009, RCP rév 22.01.15) 125 mg/31,25 mg/200 mg.
EU /1/03/260/011 ; CIP 3400936346277 (RCP rév 22.01.15) 150 mg/37,5 mg/200 mg.
EU /1/03/260/036 ; CIP 3400926704209 (RCP rév 22.01.15) 175 mg/43,75 mg/200 mg.
EU /1/03/260/021 ; CIP 3400938538847 (RCP rév 22.01.15) 200 mg/50 mg/200 mg.

Prix : 47,58 € (flacon de 100 cp à 50 mg/12,5 mg/200 mg).
48,75 € (flacon de 100 cp à 75 mg/18,75 mg/200 mg).
49,34 € (flacon de 100 cp à 100 mg/25 mg/200 mg).
50,81 € (flacon de 100 cp à 125 mg/31,25 mg/200 mg).
51,69 € (flacon de 100 cp à 150 mg/37,5 mg/200 mg).
52,87 € (flacon de 100 cp à 175 mg/43,75 mg/200 mg).
54,05 € (flacon de 100 cp à 200 mg/50 mg/200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Titulaire de l'AMM : Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finlande.

Représentant local :

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

STAMARIL ®

vaccin de la fièvre jaune (vivant)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (homogène, beige à beige-orangé) *et solvant* (solution limpide) *pour suspension injectable SC ou IM :* Flacons de poudre + seringues préremplies de 0,5 ml de solvant avec 2 aiguilles séparées, boîte de 10 (modèle collectivités).

COMPOSITION

Poudre :	p dose[a]
Virus de la fièvre jaune[b], souche 17D-204 (vivant, atténué) ..	pas moins de 1000 UI

Excipients : lactose, sorbitol (E420), chlorhydrate de L-histidine, L-alanine, chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique anhydre, chlorure de calcium, sulfate de magnésium.

Solvant : chlorure de sodium, eau ppi.

a) De 0,5 ml, après reconstitution.

b) Produit sur embryons de poulet exempts d'agents pathogènes spécifiés.

DC INDICATIONS

Stamaril est indiqué pour l'immunisation active contre la fièvre jaune des personnes :

- voyageant, traversant ou résidant dans une zone d'endémie ;
- voyageant dans tout pays qui nécessite, à l'entrée, un Certificat international de vaccination (qui peut ou non dépendre de l'itinéraire précédent) ;
- manipulant du matériel potentiellement infecté (exemple : personnel de laboratoire).

Pour l'âge minimum de vaccination des enfants en situations particulières et les recommandations pour la vaccination d'autres populations spécifiques de patients : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Afin d'être en conformité avec la réglementation sur les vaccins et pour être officiellement reconnus, les vaccins de la fièvre jaune doivent être administrés dans un centre de vaccination approuvé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et enregistrés sur un Certificat international de vaccination. La durée de validité de ce certificat est établie selon les recommandations du Règlement sanitaire international (RSI) et débute 10 jours après la primovaccination et immédiatement après la revaccination (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Primovaccination :

Le vaccin doit être administré au moins 10 jours avant l'entrée en zone d'endémie, dans la mesure où l'immunité protectrice peut ne pas être atteinte tant que ce délai minimum n'est pas écoulé.

Adultes :

Une dose unique de 0,5 ml du vaccin reconstitué.

Population pédiatrique :

- Enfants âgés de 9 mois et plus : une dose unique de 0,5 ml du vaccin reconstitué.
- Enfants âgés de 6 à 9 mois : la vaccination contre la fièvre jaune n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 6 à 9 mois sauf situations particulières et en accord avec les recommandations officielles disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), auquel cas la dose administrée doit être la même que chez les enfants âgés de 9 mois et plus.
- Enfants âgés de moins de 6 mois : Stamaril est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 6 mois (cf Contre-indications).

Population âgée :

La dose est la même que pour les adultes. Cependant, compte tenu d'un risque potentiellement plus élevé de maladies graves et potentiellement mortelles associées au vaccin de la fièvre jaune chez les personnes de plus de 60 ans, le vaccin doit être administré seulement quand le risque d'infection par la fièvre jaune est considéré comme significatif et inévitable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Revaccination :

La durée de protection suivant l'administration d'une dose unique de 0,5 ml de Stamaril devrait être d'au moins 10 ans, voire toute la vie.

La revaccination avec une dose de 0,5 ml peut être nécessaire chez certains sujets ayant eu une réponse immunitaire insuffisante après leur primovaccination.

La revaccination peut également être requise comme condition d'entrée dans certains pays, en fonction des recommandations officielles des autorités de santé locales.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être administré préférentiellement par voie sous-cutanée.

L'administration par voie intramusculaire peut être pratiquée en accord avec les recommandations officielles applicables.

Pour l'administration par voie intramusculaire, les sites d'injection recommandés sont la région antérolatérale de la cuisse chez les enfants âgés de moins de 12 mois, la région antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante) chez les enfants âgés de 12 à 35 mois ou le muscle deltoïde chez les enfants à partir de 36 mois et chez les adultes.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux œufs ou aux protéines de poulet.
- Réactions d'hypersensibilité sévères (ex : anaphylaxie) suite à une précédente injection d'un vaccin de la fièvre jaune.
- Enfants âgés de moins de 6 mois (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Immunodépression, qu'elle soit congénitale, idiopathique ou résultant d'un traitement avec des corticoïdes par voie systémique (à des doses supérieures aux doses standards de corticoïdes utilisés par voie topique ou inhalés), ou due à une radiothérapie ou à des médicaments cytotoxiques.
- Antécédents de dysfonctionnements du thymus (incluant *myasthenia gravis*, thymome, thymectomie).
- Infection symptomatique par le VIH.
- Infection asymptomatique par le VIH quand elle est accompagnée d'une déficience prouvée de la fonction immunitaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladie fébrile modérée ou sévère ou maladie aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit toujours être effectuée en cas de réaction anaphylactique ou de toute autre réaction d'hypersensibilité survenant suite à l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à l'évanouissement et prendre en charge les réactions syncopales.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Stamaril ne doit être administré par voie intramusculaire aux personnes souffrant de troubles hématologiques comme l'hémophilie ou la thrombocytopénie, ou aux personnes traitées par anticoagulants, car l'injection par voie intramusculaire peut provoquer des hématomes au site d'injection. L'administration par voie sous-cutanée doit être alors utilisée.

Stamaril ne doit être administré qu'aux personnes qui sont/seront à risque d'infection par le virus de la fièvre jaune ou qui doivent être vaccinées afin de se conformer à la réglementation sanitaire internationale. Avant d'envisager l'administration d'un vaccin de la fièvre jaune, un soin particulier doit être pris pour identifier les personnes qui pourraient être à risque accru d'effets indésirables suite à la vaccination (cf Contre-indications et ci-dessous).

Maladie neurotrope associée à la vaccination anti-amarile (YEL-AND) :
Très rarement, des cas de YEL-AND ont été rapportés suite à la vaccination, avec des séquelles ou une évolution fatale dans certains cas (cf Effets indésirables). A ce jour, la plupart des cas de YEL-AND ont été rapportés chez des sujets primovaccinés dans un délai de 30 jours suivant la vaccination. Le risque semble être plus élevé chez les sujets âgés de plus de 60 ans et de moins de 9 mois (y compris les nourrissons exposés au vaccin lors de l'allaitement), bien que des cas aient également été rapportés dans d'autres groupes d'âge. L'immunodéficience congénitale ou acquise a également été reconnue comme étant un facteur de risque potentiel (cf Contre-indications).
Maladie viscérotrope associée à la vaccination anti-amarile (YEL-AVD) :
Très rarement, des cas de YEL-AVD ressemblant à une infection fulminante par le virus sauvage ont été rapportés suite à la vaccination (cf Effets indésirables). Le taux de mortalité se situe autour de 60 %. A ce jour, la plupart des cas de YEL-AVD ont été rapportés chez des sujets primovaccinés dans un délai de 10 jours suivant la vaccination. Le risque semble être plus élevé chez les personnes âgées de plus de 60 ans, bien que des cas aient également été rapportés dans d'autres groupes d'âge. Des antécédents de dysfonctionnement du thymus ont aussi été reconnus comme étant un facteur de risque potentiel (cf Contre-indications).
Sujets immunodéprimés :
Stamaril ne doit pas être administré aux personnes immunodéprimées (cf Contre-indications).
Si l'immunodépression est temporaire, la vaccination doit être retardée jusqu'à ce que la fonction immunitaire soit rétablie. Chez les patients qui ont reçu des corticoïdes par voie systémique pendant 14 jours ou plus, il est conseillé de retarder la vaccination d'au moins un mois après la fin du traitement.
Infection par le VIH :
Stamaril ne doit pas être administré aux personnes souffrant d'une infection symptomatique par le VIH ou d'une infection asymptomatique par le VIH quand elle est accompagnée d'une déficience prouvée de la fonction immunitaire (cf Contre-indications). Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer les paramètres immunologiques qui pourraient différencier les personnes pouvant être vaccinées en toute sécurité et capables de développer une réponse immunitaire protectrice de celles pour qui la vaccination serait potentiellement dangereuse et inefficace. Par conséquent, si un sujet infecté par le VIH et asymptomatique ne peut éviter un voyage en zone d'endémie, les recommandations officielles disponibles doivent être prises en compte lorsque l'on considère les risques et bénéfices potentiels de la vaccination.
Enfants nés de mères séropositives pour le VIH :
Les enfants âgés d'au moins 6 mois (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications et ci-dessous) peuvent être vaccinés s'il est confirmé qu'ils ne sont pas infectés par le VIH .
Les enfants d'au moins 6 mois infectés par le VIH qui nécessiteraient une protection contre la fièvre jaune doivent être orientés vers une équipe pédiatrique spécialisée qui conseillera ou non de vacciner.
Âge :
Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 mois) :
Les enfants âgés de 6 à 9 mois peuvent être vaccinés seulement dans des situations particulières (ex : lors d'épidémies majeures) et sur la base des recommandations officielles en vigueur.
Stamaril est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 6 mois (cf Contre-indications).
Population âgée (personnes âgées de 60 ans et plus) :
Les personnes âgées de 60 ans et plus présentent un risque accru d'effets indésirables graves et potentiellement mortels (parmi lesquels des réactions systémiques et neurologiques persistant plus de 48 heures, des cas de YEL-AVD et YEL-AND) par rapport aux autres groupes d'âge. Par conséquent, le vaccin doit uniquement être administré aux personnes présentant un risque significatif de contracter la fièvre jaune (voir ci-dessus et cf Effets indésirables).
Femmes enceintes ou qui allaitent :
Stamaril ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent sauf en cas de réel besoin et après évaluation des risques et bénéfices (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Transmission :
Il n'existe que très peu de cas rapportés suggérant qu'une transmission du virus vaccinal de la fièvre jaune au nourrisson lors de l'allaitement par une mère vaccinée en *post partum* puisse se produire. En cas de transmission, les nourrissons peuvent éventuellement développer une YEL-AND, dont ils guérissent (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Comme avec tous les vaccins, la vaccination avec Stamaril peut ne pas protéger 100 % des sujets vaccinés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Stamaril ne doit être mélangé à aucun autre vaccin ou aucun autre médicament dans la même seringue.
S'il est nécessaire d'administrer un autre/d'autres vaccin(s) injectable(s) en même temps que Stamaril, chaque vaccin devra être injecté en des sites distincts (et de préférence sur des membres différents).
Ce vaccin peut être administré en même temps que le vaccin de la rougeole si cela est en accord avec les recommandations officielles.
Il peut être administré au même moment que les vaccins typhoïdiques polyosidiques capsulaires Vi et/ou les vaccins inactivés de l'hépatite A.
Il ne doit pas être administré aux personnes recevant un traitement immunosuppresseur (ex : agents cytotoxiques, corticoïdes par voie systémique, à des doses supérieures aux doses standards de corticoïdes utilisés par voie topique ou inhalés, ou autres agents) (cf Contre-indications).
Il peut induire des résultats faux-positifs lors d'analyses et/ou de tests diagnostiques pour la détection d'autres maladies à flavivirus telles que la dengue ou l'encéphalite japonaise.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude sur le développement ou la reproduction chez l'animal n'a été conduite avec Stamaril et le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. Des données sur un nombre limité de grossesses n'ont révélé aucun effet indésirable de Stamaril sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/du nouveau-né. Néanmoins, Stamaril ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de réel besoin et seulement après examen approfondi des risques et bénéfices potentiels.
ALLAITEMENT :
En raison du risque probable de transmission au nourrisson de la souche virale du vaccin lors de l'allaitement, Stamaril ne doit pas être administré aux mères qui allaitent, sauf en cas de réel besoin comme dans le cadre de la lutte contre une épidémie, et après évaluation des risques et bénéfices (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
FERTILITÉ :
Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été conduite avec Stamaril et il n'existe pas de données sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Dans toutes les études cliniques, 4896 sujets (de tous âges) ont reçu Stamaril.
Dans l'étude la plus représentative de la population générale, les réactions les plus fréquemment rapportées (entre 12 et 18 % des sujets) étaient les céphalées, l'asthénie, la douleur au site d'injection, et les myalgies.
Dans l'étude la plus représentative de la population des jeunes enfants, les réactions les plus fréquemment rapportées (entre 32 et 35 % des jeunes enfants) étaient l'irritabilité, les pleurs et la perte d'appétit.
Les réactions indésirables survenaient en général dans les trois premiers jours suivant la vaccination, sauf la fièvre qui survenait entre J4 et J14.
Ces réactions ne duraient en général pas plus de 3 jours. Les réactions locales et les réactions systémiques étaient en général d'intensité légère ; cependant au moins une réaction sévère au site d'injection a été rapportée chez 0,8 % des sujets de la population générale et chez 0,3 % des jeunes enfants, et au moins une réaction systémique sévère a été rapportée chez 1,4 % des sujets de la population générale et chez 4,9 % des jeunes enfants.
Des cas d'effets indésirables graves comme l'hypersensibilité sévère ou les réactions anaphylactiques, la maladie neurotrope ou viscérotrope (YEL-AND ; YEL-AVD) ont été rapportés après la commercialisation (voir les sous-rubriques Liste tabulée des effets indésirables et Description des effets indésirables sélectionnés).
Liste tabulée des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous résume les fréquences des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination avec Stamaril au cours des études cliniques et lors de la commercialisation dans le monde.
Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Rhinite
Très rare	YEL-AVD(1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Réaction anaphylactoïde dont l'angio-œdème
Trouble du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte d'appétit *
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence *, céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Très rare	YEL-AND(1)
Indéterminée	Paresthésie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements(2)
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale
Rare	Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption
Peu fréquent	Prurit
Indéterminée	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Irritabilité *, pleurs *, fièvre(2), asthénie, douleur/sensibilité au site d'injection
Fréquent	Érythème/rougeur au site d'injection, hématome au site d'injection, induration au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection
Peu fréquent	Papule au site d'injection
Indéterminée	Syndrome pseudogrippal

* Spécifique à la population pédiatrique (voir rubrique Population pédiatrique).
(1) Pour les signes cliniques voir rubrique Description des effets indésirables sélectionnés.
(2) Très fréquent chez les jeunes enfants (voir rubrique Population pédiatrique), fréquent dans la population générale.

Description des effets indésirables sélectionnés :
Des cas de maladie neurotrope (connue sous le nom de YEL-AND), dont certains ont évolué vers le décès, ont été rapportés comme étant survenus dans les 30 jours suivant la vaccination avec Stamaril et d'autres vaccins de la fièvre jaune. YEL-AND peut se manifester par une fièvre élevée avec céphalées qui peuvent évoluer en une ou plusieurs des manifestations suivantes : confusion, léthargie, encéphalite, encéphalopathie ou méningite. D'autres signes ou symptômes neurologiques ont été rapportés et comprennent convulsions, syndrome de Guillain-Barré et déficits neurologiques focaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de maladie viscérotrope (connue sous le nom de YEL-AVD et décrite auparavant comme une « défaillance multiviscérale fébrile »), dont certains ont évolué vers le décès, ont été rapportés suivant la vaccination avec Stamaril et d'autres vaccins de la fièvre jaune. Dans la majorité des cas rapportés, la survenue des signes et symptômes se situait dans les 10 jours après la vaccination. Les premiers signes et symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent comprendre fièvre, myalgies, fatigue, céphalées et hypotension, pouvant potentiellement progresser rapidement vers un dysfonctionnement hépatique avec jaunisse, cytolyse musculaire, thrombocytopénie et insuffisance respiratoire et rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La tolérance de Stamaril dans la population pédiatrique a été étudiée lors d'une étude clinique chez 393 jeunes enfants âgés de 12 à 13 mois ayant reçu de façon concomitante Stamaril et un placebo.
Le profil de tolérance a été évalué au cours des 4 premières semaines suivant la vaccination.
Les réactions indésirables suivantes, spécifiques à la population pédiatrique, et le plus souvent rapportées comme « très fréquents » étaient : l'irritabilité (34,7 %), la perte d'appétit (33,7 %), les pleurs (32,1 %) et la somnolence (22 %).
Les autres réactions indésirables rapportées chez les jeunes enfants ont également été rapportées dans la population générale :

- La douleur au site d'injection (17,6 %), la fièvre (16,5 %) et les vomissements (17,1 %) ont été rapportés comme « très fréquents » chez les jeunes enfants. La fièvre et les vomissements étaient plus fréquemment rapportés que dans la population générale (voir tableau de la sous-rubrique Liste tabulée des effets indésirables).
- L'érythème au site d'injection (9,8 %) et le gonflement au site d'injection (4,4 %) ont été rapportés comme « fréquents » chez les jeunes enfants, comme dans la population générale, avec cependant des fréquences significativement plus élevées par rapport à celles dans la population générale.

Autres populations spécifiques :
L'immunodéficience congénitale ou acquise a été reconnue comme étant un facteur de risque potentiel d'effets indésirables graves, parmi lesquels YEL-AND (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un âge supérieur à 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) a été reconnu comme étant un facteur de risque potentiel de YEL-AVD et de YEL-AND.
Un âge inférieur à 9 mois (y compris les nourrissons exposés au vaccin lors de l'allaitement) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) a été reconnu comme étant un facteur de risque potentiel de YEL-AND.
Des antécédents de dysfonctionnement du thymus (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été reconnus comme étant un facteur de risque potentiel de YEL-AVD.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'administration d'une dose plus importante que la dose recommandée (surdosage) ont été rapportés avec Stamaril. Lorsque des effets indésirables étaient rapportés, ils correspondaient au profil de tolérance connu de Stamaril, décrit en rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin de la fièvre jaune (vivant) ; code ATC : J07B-L01.
Stamaril est un vaccin à virus vivant atténué de la fièvre jaune. Comme tous les autres vaccins à virus vivants atténués, il provoque une infection subclinique chez les receveurs sains ce qui induit la production de cellules spécifiques B et T et l'apparition d'anticorps spécifiques circulants. Un titre en anticorps neutralisants de 1/10 est considéré comme corrélat de protection.
L'immunité protectrice apparaît dans les 10 jours suivant la vaccination, dure au moins 10 ans, voire toute la vie. Dans les études cliniques chez les adultes il a été montré que des taux de séroconversion de 93 % et 100 % ont été atteints 28 jours après la vaccination avec Stamaril.
Population pédiatrique :
Dans une étude clinique conduite chez 337 jeunes enfants âgés de 12 à 13 mois, les taux de séropositivité à la fièvre jaune 28 jours postinjection de Stamaril étaient de 99,7 % (98,5 ; 100,0) et les moyennes géométriques des titres étaient de 423 (375 ; 478). Dans une autre étude conduite chez 30 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, un taux de séroconversion de 90 à 100 % a été observé, confirmant les résultats observés lors de précédentes études cliniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique n'a été effectuée.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon de poudre et la seringue de solvant dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour la seringue sans aiguille attachée uniquement : après avoir enlevé le protège-embout de la seringue, l'aiguille doit être fermement montée sur l'embout de la seringue et sécurisée en opérant un quart de tour (90°).
Le vaccin est reconstitué en injectant le solvant contenu dans la seringue préremplie dans le flacon de poudre. Agiter le flacon et, après dissolution complète, reprendre la suspension obtenue dans la même seringue pour injection.
Avant d'être administré, le vaccin reconstitué doit être vigoureusement agité.
Utiliser immédiatement après reconstitution.
Après reconstitution la suspension est beige à beige-rosé, plus ou moins opalescente.
Tout contact avec des désinfectants doit être évité afin de ne pas inactiver le virus.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Réservé aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-amarile.
AMM 3400936993488 (1986, RCP rév 19.04.16).
Non remb Séc soc.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

STEDIRIL voie orale

éthinylestradiol, norgestrel

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

STEOVESS ®

alendronate monosodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent à 70 mg (rond, de 25 mm de diamètre, plat avec des bords biseautés, blanc à blanc cassé) : Boîte de 4 et 12 sous films thermosoudés de 2 comprimés conditionnés en doses individuelles.

COMPOSITION *p cp*

Acide alendronique (DCI) .... 70 mg
Sous forme d'alendronate
monosodique trihydraté .... 91,37 mg

Excipients : Citrate monosodique anhydre, acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, arôme fraise (maltodextrine (maïs), gomme arabique, propylène glycol (E 1520), arômes de type naturel), acésulfame potassique, sucralose.
Excipient à effet notoire : sodium (602,54 mg/cp).
Après dissolution, le pH de la solution est de 4,8 - 5,4.

DC INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Steovess réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 1 comprimé effervescent à 70 mg une fois par semaine.
Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de Steovess, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent.
Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.
La durée optimale du traitement par les bisphosphonates pour le traitement de l'ostéoporose n'est pas établie. La nécessité d'un traitement en continu doit être réévaluée régulièrement en se basant sur les bénéfices et les risques potentiels de Steovess pour chaque patiente, en particulier après 5 ans ou plus d'utilisation.

Population pédiatrique :

L'utilisation de l'alendronate n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans, du fait des données insuffisantes de sécurité d'emploi et d'efficacité dans des conditions associées avec une ostéoporose pédiatrique (voir aussi la rubrique Pharmacodynamie).

Utilisation chez les patientes âgées :

Les études cliniques n'ont pas révélé de différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire (TFG) supérieur à 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, l'utilisation de l'alendronate n'est pas recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un TFG inférieur à 35 ml/min.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :
Steovess doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée avec un grand verre d'eau du robinet. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (cf Interactions).
Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Steovess doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (au minimum 120 ml). La dissolution du comprimé dans de l'eau permet d'obtenir une solution tamponnée dont le pH est de 4,8 - 5,4. La solution tamponnée doit être bue dès que le comprimé est complètement dissous pour donner une solution transparente et incolore, tamponnée, suivie par au moins 30 ml (un sixième de verre) d'eau du robinet. Un verre d'eau du robinet supplémentaire peut être pris.
- **Les patientes ne doivent ni avaler le comprimé non dissous ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque d'irritations oropharyngées** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Si le comprimé ne se dissout pas complètement, la solution tamponnée peut être remuée pour obtenir une solution transparente et incolore.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise de la solution buvable contenant le comprimé dissous.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de la solution buvable contenant le comprimé dissous.
- Steovess ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.
- Steovess peut être donné aux patientes qui ont des difficultés ou des réticences à avaler les comprimés.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Steovess 70 mg n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'alendronate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

Voir aussi la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse œso-gastro-intestinale supérieure. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec précaution chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou les patientes ayant des antécédents récents (1 an) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastroduodénal, saignement gastro-intestinal en évolution ou une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (cf Contre-indications). Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.
Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation) telles que des œsophagites, des érosions œsophagiennes et des ulcères œsophagiens, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez les patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner des instructions aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales.
Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et comprises par elle (cf Posologie/Mode d'administration). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage, si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration.
Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours des études cliniques exhaustives réalisées avec l'alendronate en comprimés, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas sévères s'accompagnant de complications.
Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates par voie orale.
Les facteurs de risque suivants doivent être considérés afin d'évaluer le risque individuel de développer une ostéonécrolyse de la mâchoire :

- La puissance des bisphosphonates (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées ;
- Cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, tabagisme ;
- Antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patientes ayant une dentition en mauvais état.
Pendant le traitement, ces patientes doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patientes développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patientes nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patiente basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.
Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers, et à informer de tout symptôme bucco-dentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.
Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (cf Effets indésirables). Le délai d'apparition se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patientes, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, les symptômes ont réapparu lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate.
Fractures atypiques du fémur : des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées chez des patientes recevant un traitement par bisphosphonates au long cours contre l'ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme et quelques patientes souffrent de douleurs à l'aine ou aux cuisses souvent associées à des images caractéristiques de fractures de stress, des semaines voire des mois avant qu'une fracture fémorale complète ne survienne. Les fractures sont souvent bilatérales, et le fémur controlatéral doit donc être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonate et ayant souffert d'une fracture de la diaphyse fémorale. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente.
Au cours du traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à informer de toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine et toutes les patientes se présentant avec de tels symptômes devront faire l'objet d'un examen à la recherche d'une fracture fémorale incomplète.
De rares cas de réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par l'alendronate.
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.
L'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) est inférieur à 35 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
Population pédiatrique : l'utilisation de l'alendronate n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans, du fait des données insuffisantes de sécurité d'emploi et d'efficacité dans des conditions associées avec une ostéoporose pédiatrique (voir aussi les rubriques Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge ou l'utilisation de glucocorticoïdes doivent être prises en considération.
L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec l'alendronate (cf Contre-indications). De même les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de débuter un traitement par Steovess. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Steovess.
En raison d 'effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez les patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en Vitamine D et malabsorption du calcium).
Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est particulièrement important chez les patientes recevant des glucocorticoïdes.
Excipients :
Ce médicament contient du sodium. Steovess contient 26,2 mmol (ou 602,54 mg) de sodium par dose. Ceci doit être pris en considération par les patientes sous régime sodique contrôlé.

DC INTERACTIONS

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Chez le sujet sain, l'administration de 20 mg de prednisone par voie orale (3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).
Aucune autre interaction médicamenteuse ayant une signification clinique n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, cutanée, ou orale) alors qu'elles étaient traitées par l'alendronate. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé.
En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.
Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré de façon concomitante dans des études cliniques avec une gamme étendue de médicaments couramment utilisés sans interaction indésirable clinique patente.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, ou le développement postnatal.
L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. En raison de son indication, l'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Les bisphosphonates sont intégrés dans la matrice osseuse, à partir de laquelle ils sont progressivement libérés pendant plusieurs années. La quantité de bisphosphonates incorporés dans l'os de l'adulte, et par conséquent la quantité disponible pour être re-libérée dans la circulation systémique est directement fonction de la dose et de la durée de l'utilisation des bisphosphonates (cf Pharmacocinétique). Il n'existe pas de donnée sur le risque sur le fœtus humain. Cependant, il existe un risque théorique d'atteinte fœtale, à prédominance d'atteinte du squelette, si une femme est enceinte après avoir pris une série de traitements à base de bisphosphonates. L'impact des variables telles que le temps entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, le type de bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse versus orale) n'ont pas été étudiés.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec l'alendronate peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire ou utiliser des machines. Les réponses individuelles à l'alendronate peuvent varier (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans une étude clinique d'une durée d'un an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de tolérance de l'alendronate 70 mg en prise hebdomadaire (n = 519) et l'alendronate 10 mg par jour (n = 370) ont été similaires.
Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez les femmes ménopausées avec un protocole pratiquement identique (alendronate 10 mg : n = 196, placebo : n = 397), les profils globaux de tolérance de l'alendronate 10 mg/jour et du placebo ont été similaires.
Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ⩾ 1 % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'un an, ou chez ⩾ 1 % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans.

	Étude sur 1 an		Étude sur 3 ans	
	Alendronate 70 mg une fois par semaine (n = 519) %	Alendronate 10 mg/j (n = 370) %	Alendronate 10 mg/j (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Affections gastro-intestinales				
Douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Régurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3
Nausées	1,9	2,4	3,6	4,0
Ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0

Affections musculosquelettiques				
Douleurs musculo-squelettiques (os, muscle, articulations)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
Affections du système nerveux				
Céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate en comprimés ; la fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements(1)
Peu fréquent	Dysgueusie(1)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Inflammation oculaire (uvéite, sclérite, épisclérite)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige(1)
Affections gastro-intestinales(3)	
Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien **, dysphagie **, ballonnement abdominal, régurgitation acide
Peu fréquent	Nausée, vomissements, gastrite, œsophagite **, érosions œsophagiennes **, méléna(1)
Rare	Contraction œsophagienne **, ulcération oropharyngienne **, PUS du gros intestin (perforation, ulcères, saignements) *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie(1), prurit(1)
Peu fréquent	Rash, érythème
Rare	Rash avec photosensibilité ; cas isolés de réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.(2)
Affections musculosquelettiques, systémique et des os	
Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques (os, muscle, articulations), parfois sévères *(1)
Fréquent	Gonflement des articulations(1)
Rare	Fractures sous-trochantériennes et de la diaphyse fémorale (effet indésirable de classe des bisphosphonates) *, ostéonécrose de la mâchoire(1)(2), fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale(1)(2)
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie(1), œdème périphérique(1)
Peu fréquent	Symptômes transitoires de type réactions aiguës (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement(1)

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

** Cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

(1) La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

(2) Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

(3) Ces effets indésirables ont été rapportés avec la forme comprimé et ne s'appliquent pas tous à Steovess 70 mg qui est administré sous forme de solution buvable tamponnée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des évènements indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que maux d'estomac, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.
On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. Du lait ou des antiacides devraient être administrés afin de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonate, pour le traitement des maladies osseuses (code ATC: M05BA04).
Le principe actif de Steovess, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.
La toxicité œsophagienne associée au traitement par l'alendronate est une réaction multifactorielle qui serait principalement liée à des irritations locales de la muqueuse œsophagienne par le biais de dépôt de cristaux, connues aussi sous l'appellation œsophagite médicamenteuse (« pill œsophagitis »). Le reflux gastro-œsophagien est susceptible d'être un facteur concomitant, puisque la neutralisation de l'acidité est un des principaux traitements des réactions œsophagiennes survenues sous alendronate. Steovess 70 mg, comprimé effervescent administré sous forme de solution tamponnée a été développé de manière à solubiliser complètement l'alendronate dans la solution buvable, à pH élevé avec une capacité à neutraliser l'acidité, pour minimiser l'adhésivité des particules d'alendronate sur la muqueuse et pour éviter une forte acidité gastrique, pour ainsi diminuer les éventuelles lésions en cas de reflux œsophagien. Se référer à la rubrique Effets indésirables pour les données de tolérance rapportées depuis la commercialisation aux États-Unis.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique :
L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écart-type en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.
L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg en prise hebdomadaire (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée d'un an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à un an, par rapport aux valeurs initiales, ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 % - 5,4 %) dans le groupe traité par 70 mg par semaine et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 % - 5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche. Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.
Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) (n = 6459).
Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, et du trochanter respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % vs. placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue.
L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires) :
- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % vs. placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % vs. 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : Une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % vs. 5,8 %, soit une réduction de 50 %) et de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % vs. placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %).

Efficacité clinique de Steovess 70 mg, comprimé effervescent pour solution buvable :
BC-118-07 : Une étude clinique comparative réalisée sur 12 femmes volontaires sains a évalué la vidange gastrique et le pH gastrique après administration de comprimé conventionnel et de Steovess 70 mg, comprimé effervescent ayant un fort pouvoir tampon. La solution tamponnée est susceptible d'améliorer la tolérance gastrique. Pour les 2 formulations testées, le transit œsophagien a été rapide et il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives ou physiologiquement pertinentes sur le temps de vidange gastrique.
L'exposition de la muqueuse à l'alendronate à un pH inférieur à 3 est irritante pour les tissus gastro-œsophagiens. Après administration de comprimé conventionnel d'alendronate, le pH gastrique mesuré était inférieur à 3 après quelques minutes. Après administration de Steovess 70 mg, le pH gastrique mesuré était globalement augmenté jusqu'à 5, puis s'est maintenu sur un plateau d'équilibre pendant 30 minutes, puis a diminué progressivement. Le délai nécessaire pour abaisser le pH gastrique en dessous de 3, après la prise des médicaments était significativement allongé avec les comprimés effervescents versus les comprimés conventionnels.
En conséquence, Steovess 70 mg réduit la possible exposition de l'œsophage (en cas de reflux) et de l'estomac à l'alendronate acidifié.

Effets biologiques :
Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ⩽ à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Population pédiatrique :
L'alendronate de sodium a été étudié chez un petit nombre de patients de moins de 18 ans atteints d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour soutenir l'utilisation de l'alendronate de sodium dans la population pédiatrique atteinte d'ostéogenèse imparfaite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate en comprimés chez la femme par voie orale est de 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon similaire (valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %). Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré 30 minutes au moins avant les premiers aliments ou boissons de la journée.
La biodisponibilité des comprimés effervescents Steovess 70 mg est équivalente à celle des comprimés d'alendronate. En revanche, la variation intra-individuelle de l'excrétion (et par conséquent de l'absorption) est plus faible avec les comprimés effervescents (CV de 32,0 versus 42,1 % pour l'excrétion cumulée sur les 48 premières heures, CV de 37,5 versus 45,6 % pour le taux maximal d'excrétion).
La biodisponibilité a été quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.

Distribution :
Les études chez le rat à la dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28 l. chez l'homme. Après administration d'alendronate *per os* à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.

Métabolisme :
Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal.

Excrétion :
Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au C^{14}, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose unique intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/mn, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/mn. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse.
On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette.
Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. L'alendronate n'est donc pas susceptible d'interférer avec d'autres substances sur ce système d'excrétion chez l'homme.

Caractéristiques des patients :
Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale.
En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation quelque peu supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir carcinogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Après dissolution du comprimé, la solution doit être transparente et incolore.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400926683115 (2014, RCP rév 23.05.17) bte de 4.
3400926683283 (2014, RCP rév 23.05.17) bte de 12.
Prix : 13,17 € (bte de 4).
37,13 € (bte de 12).
Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les indications suivantes :
Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :
- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < −3) ou ayant un T score ⩽ −2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ⩾ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

STERDEX ®

dexaméthasone, oxytétracycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade ophtalmique : Récipients unidoses, sous plaquette thermoformée, boîte de 12.

COMPOSITION

	p unidose
Dexaméthasone (DCI)	0,267 mg
Oxytétracycline (DCI)	1,335 mg

Excipients : mélange vaseline/paraffine liquide (50/50).
Composition du récipient unidose : gélatine, glycérol, diméticone 1000, sorbate de potassium, dioxyde de titane, jaune orangé S, rouge cochenille A, trichloréthylène, paraffine liquide légère, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique ;
- des infections dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale. En application oculaire.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 8 ans (en raison du passage systémique non négligeable et du risque de coloration permanente des dents).
1 à 3 applications oculaires par jour.
Appliquer la pommade contenue dans le récipient unidose dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil

malade ou des yeux malades et éventuellement sur le bord de la paupière.
Pour ce faire, après s'être préalablement lavé les mains, couper l'extrémité effilée du récipient unidose avec une paire de ciseaux propres et appuyer légèrement sur le récipient unidose pour en extraire la pommade.
Puis tirer la paupière vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer la pommade entre la paupière et le globe oculaire.
Cette pommade est présentée en récipient unidose.
Le récipient unidose doit être jeté immédiatement après usage et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.
Durée du traitement : en moyenne 7 jours.
Un traitement plus long peut être prescrit sous surveillance ophtalmologique stricte.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la pommade, notamment à l'oxytétracycline (antibiotique de la famille des tétracyclines).
- Kératite herpétique épithéliale dendritique, kératite mycosique, kératoconjonctivite virale épidémique au stade précoce.
- Rétinoïdes (cf Interactions).
- Femme enceinte à partir du 2e trimestre (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

RELATIVES :
- Médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (cf Interactions).
- Allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ne pas avaler.
En cas d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.
Des instillations répétées et/ou prolongées de la pommade peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde.
Des instillations répétées et/ou prolongées de la pommade peuvent entraîner une hypertonie oculaire chez certains patients et/ou un retard de cicatrisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin.
En cas de traitement par un collyre contenant un principe actif différent, instiller le collyre à 15 minutes d'intervalle.
Le port de lentilles doit être évité durant le traitement en raison du risque d'adsorption du corticoïde (la dexaméthasone). Par ailleurs, en cas d'inflammation ou d'infection de l'œil, le port de lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Bien que les quantités d'oxytétracycline et de dexaméthasone passant dans la circulation systémique soient faibles après application oculaire, il convient de tenir compte des interactions observées avec ces deux principes actifs par voie générale.

Liées à la présence d'oxytétracycline :

Contre-indiquées :
- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.
  Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

Liées à la présence de dexaméthasone :

Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et par extrapolation autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes.
  Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
  L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium), décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Praziquantel : diminution possible des concentrations plasmatiques de praziquantel.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. Toutefois, par rapport à une forme collyre, le passage systémique à partir d'une forme pommade est vraisemblablement très faible.
La présence d'oxytétracycline conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et en cas d'allaitement.

GROSSESSE :
Un effet tératogène des cyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante. En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.
A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

ALLAITEMENT :
En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de troubles de la vision liée à l'application de la pommade. Dans ce cas, il convient, pendant toute la durée des troubles, d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.
En cas de gêne oculaire importante liée à l'inflammation/l'infection bactérienne de l'œil, il est recommandé d'attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'irritation locale transitoire : prurit et gonflement des paupières et érythème conjonctival.
- Vision trouble après instillation.
- Risque de réaction d'hypersensibilité cutanéo-conjonctivale.
- En usage prolongé : hypertension oculaire corticoinduite, opacification du cristallin, kératite superficielle due à la présence de corticoïde.
- En cas d'ulcération cornéenne ou sclérale, les corticoïdes peuvent retarder la cicatrisation et favoriser la surinfection.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Association antibiotique/corticoïde à usage ophtalmique (J : anti-infectieux ; S : organe sensoriel).
La dexaméthasone base est un anti-inflammatoire stéroïdien puissant.
L'oxytétracycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus,* entérocoques (40 - 80 %), *Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70 - 80 %), *Streptococcus* A (20 %), *Streptococcus* B (80 - 90 %), *Streptococcus pneumoniae* (20 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Escherichia coli* (20 - 40 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *Klebsiella* (10 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella burnetti, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas, Serratia.*

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'oxytétracycline. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Après usage, le récipient unidose doit être jeté.
Ne pas réutiliser un récipient unidose déjà entamé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931384144 (1973/97, RCP rév 21.10.15).
Prix : 1,75 € (12 récipients unidoses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

STERIDOSE ®

borax, acide borique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour lavage ophtalmique : Récipients unidoses de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION	*p ml*
Borax	12 mg
Acide borique	18 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau distillée de rose, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.
1 à 3 lavages oculaires par jour.
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Les lavages se font de façon directe par jet en retournant le flacon et en appuyant légèrement sur celui-ci, puis en essuyant l'excédent avec une compresse ou du coton hydrophile.
Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de produit pour traiter les deux yeux.
Utiliser le flacon unidose immédiatement après ouverture.
Jeter le récipient unidose après utilisation. Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie à l'un des constituants de la solution.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'hypersensibilité, arrêter le traitement.
Ne pas injecter, ne pas avaler.
Ce produit ne contient pas de conservateur. En raison du risque de rapide contamination bactérienne, un flacon entamé ne doit jamais être réutilisé pour les administrations ultérieures.
Jeter le flacon immédiatement après utilisation.
Il est conseillé aux patients porteurs de lentilles de contact de les retirer avant de procéder au lavage oculaire.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, il convient d'attendre 15 minutes avant son instillation.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres anti-infectieux (code ATC : S01 AX ; S : organe sensoriel).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Après ouverture : Le récipient unidose doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937422970 (2006, RCP rév 05.06.06).
Prix : 1,99 € (20 unidoses).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

STÉROGYL ®

ergocalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 2 000 000 UI/100 ml (incolore) : Flacon compte-gouttes de 20 ml (= 1000 gouttes), avec sécurité enfant.

COMPOSITION	*p goutte*
Ergocalciférol (DCI) ou vitamine D_2	0,01 mg
soit	400 UI

Excipients (solution alcoolique) : hydroquinone, alcool éthylique à 96,2°, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : alcool.
Titre alcoolique volumique (v/v) : 90 %.
Teneur en éthanol : 14 mg/goutte.
1 ml de solution buvable correspond à 50 gouttes.

DC INDICATIONS

Prophylaxie et/ou traitement de la carence en vitamine D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
1 goutte = 400 UI de vitamine D_2 (= 10 µg de vitamine D cristallisée).
Pour ouvrir le flacon, tourner le bouchon en exerçant

une pression (sécurité enfant). Bien refermer le flacon après chaque utilisation.
Ne pas boire ce médicament pur, le diluer dans de l'eau, du lait ou du jus de fruit.
Prévention de la carence en vitamine D :
Il est généralement admis que la prophylaxie de la carence en vitamine D doit être :
Systématique :
- chez le nouveau-né et le nourrisson ;
- chez la femme enceinte (dernier trimestre) et la femme allaitant, à la fin de l'hiver et au printemps ;
- chez le sujet âgé ;
- chez l'enfant et l'adolescent si exposition solaire insuffisante éventuellement.

Dans les conditions suivantes :
- non-exposition solaire ou forte pigmentation cutanée avec régime alimentaire déséquilibré (pauvre en calcium, végétarien...) ou pathologie dermatologique étendue ou maladie granulomateuse (tuberculose, lèpre...) ;
- sujets sous anticonvulsivants (barbituriques, phénytoïne, primidone) ;
- sujets recevant une corticothérapie au long cours ;
- pathologies digestives (malabsorptions intestinales et mucoviscidose) ;
- insuffisance hépatique.

Les posologies sont les suivantes :
Chez le nourrisson recevant un lait enrichi en vitamine D :
Apport de 400 à 1000 UI/jour, soit 1 à 2 gouttes par jour.
Chez le nourrisson allaité ou ne recevant pas de lait enrichi en vitamine D et chez l'enfant jeune jusqu'à 5 ans :
Apport oral de 1000 à 2000 UI/jour, soit 2 à 5 gouttes par jour.
Chez l'adolescent :
Apport oral de 400 à 1000 UI/jour, soit 1 à 2 gouttes en période hivernale.
Chez la femme enceinte :
Apport oral de 400 à 1000 UI/jour, soit 1 à 2 gouttes par jour pendant le dernier trimestre de la grossesse, lorsque le dernier trimestre de la grossesse débute en période hivernale ou en cas de non-exposition solaire.
Chez la femme qui allaite :
Apport oral de 400 à 1000 UI/jour, soit 1 à 2 gouttes par jour en période hivernale ou en cas de non-exposition solaire. Cet apport couvre les besoins de la mère mais non ceux de son enfant, en particulier s'il est né en hiver ou au printemps d'une mère non supplémentée en vitamine D.
Chez le sujet âgé :
Apport oral de 400 à 2000 UI/jour, soit 1 à 5 gouttes par jour.
Chez l'enfant ou l'adulte ayant une pathologie digestive :
Apport oral de 1000 à 2000 UI/jour, soit 2 à 5 gouttes par jour.
Chez l'enfant ou l'adulte ayant une insuffisance rénale :
Apport oral de 400 à 2000 UI/jour, soit 1 à 5 gouttes par jour pour assurer une réplétion suffisante en vitamine D native.
Chez l'enfant ou l'adulte sous traitement anticonvulsivant :
Apport oral de 1500 à 4000 UI/jour, soit 3 à 10 gouttes par jour.
Chez l'enfant ou l'adulte dans les autres conditions particulières décrites ci-dessus :
Apport oral de 400 à 1000 UI/jour soit 1 à 2 gouttes par jour.
Traitement de la carence en vitamine D (rachitisme, ostéomalacie, hypocalcémie néonatale) :
Apport oral de 2000 à 4000 UI/jour soit 5 à 10 gouttes pendant 3 à 6 mois.
En cas de doute sur l'observance, préférer une administration orale séquentielle.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Ce médicament contient 90 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu' à 14 mg par goutte.

Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant cette vitamine.
Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 105 mg/ml (2,62 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/jour chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/jour chez l'enfant.
En cas d'apport élevé en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, un recul important semble exclure un effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine D.
En conséquence, la vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.
En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D ou de ses métabolites :
- Signes cliniques : céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance, nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, déshydratation, hypertension artérielle, lithiase calcique, calcifications tissulaires (en particulier rénales et vasculaires), insuffisance rénale.
- Signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Conduite à tenir : Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : vitamine D (code ATC : A11CC01 ; A: Appareil digestif et métabolisme).
Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.
Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.
Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 1,25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas à 25 °C et à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400930998267 (1974/97, RCP rév 30.04.14).
Prix : 1,75 € (1 flacon de 20 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Desma Pharma SARL, 25, rue de La Boétie, 75008 Paris.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

STÉROGYL ® 15 « A » et « H »
ergocalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Stérogyl 15 « A » :
Solution buvable à 600 000 UI/1,5 ml (alcoolique, incolore) : Ampoule-bouteille de 2 ml (remplie à 1,5 ml) autocassable, boîte unitaire.
Stérogyl 15 « H » :
Solution buvable et injectable IM à 600 000 UI/1,5 ml (huileuse, jaune pâle) : Ampoule-bouteille de 2 ml (remplie à 1,5 ml) autocassable, boîte unitaire.

COMPOSITION

Stérogyl 15 « A » :	*p ampoule*
Ergocalciférol (DCI)	600 000 UI

Excipients : alcool éthylique à 96,2°, eau purifiée. *Gaz d'inertage :* azote.
Excipient à effet notoire : alcool.
Titre alcoolique volumique : 90°.
Teneur en éthanol : jusqu'à 1 g par ampoule.

Stérogyl 15 « H » :	*p ampoule*
Ergocalciférol (DCI)	600 000 UI

Excipient : huile d'arachide. *Gaz d'inertage :* azote.
Excipient à effet notoire : huile d'arachide.

DC INDICATIONS
Traitement et/ou prophylaxie des états de carences vitaminiques D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Cette présentation, du fait de la forte teneur en vitamine D, n'est pas adaptée à l'enfant.
½ à 1 ampoule (soit 300 000 à 600 000 UI de vitamine D_2), en une seule prise, une fois par an.
MODE D'ADMINISTRATION :
Stérogyl 15 « A » :
Voie orale.
Ne pas boire ce médicament pur. Le diluer dans de l'eau ou du jus de fruit.
Stérogyl 15 « H » :
Voie IM.
L'ampoule peut être également administrée par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants mentionnés à la rubrique Composition.
- Stérogyl 15 « H » : hypersensibilité (allergie) à l'arachide ou au soja.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Stérogyl 15 « A » :
  Ce médicament est déconseillé avec les médicaments sédatifs, les IMAO non sélectifs, l'insuline, la metformine, les sulfamides hypoglycémiants et les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool.

> Ce médicament contient 90 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu' à 1000 mg par ampoule, ce qui équivaut à 25 ml de bière, 10 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

- Stérogyl 15 « H » :
  Ce médicament contient de l'huile d'arachide et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).
- Stérogyl 15 « A » et « H » :
  Cette spécialité contient une dose très élevée en vitamine D. Pour éviter tout surdosage, ne pas administrer plus d'une fois par an et éviter l'association à d'autres traitements contenant cette vitamine.
  Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 105 mg/ml (2,62 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/jour chez l'adulte.
  En cas d'apport élevé en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à la vitamine D2 :
A prendre en compte :
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

Liées à la présence d'alcool (Stérogyl 15 « A ») :
Déconseillées :
- Médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; hypnotiques, barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate) ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazipine, trimipramine) ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène, pizotifène, thalidomide : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) : majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées (chianti, certaines bières, etc.). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Insuline : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Metformine : risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de jeûne ou dénutrition, et d'insuffisance hépatocellulaire. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Sulfamides hypoglycémiants : effet antabuse, notamment pour glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : céfamandole, disulfirame, furazolidone, glibenclamide, glipizide, griséofulvine, kétoconazole, métronidazole, ornidazole, procarbazine, secnidazole, ténonitrozole, tinidazole, tolbutamide : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Anticoagulants oraux : variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë et diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).
- Acide nicotinique : risque de prurit, de rougeur et de chaleur, lié à une potentialisation de l'effet vasodilatateur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
A la dose de 600 000 UI de vitamine D par ampoule, la concentration en vitamine D de cette spécialité est élevée et ne correspond pas aux doses habituellement recommandées pendant la grossesse. En conséquence, cette spécialité ne doit être administrée ni au cours de la grossesse, ni au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Stérogyl 15 « A » :
La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Stérogyl 15 « A » et « H » :
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème.
Stérogyl 15 « H » :
En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes résultant de l'administration de doses excessives de la vitamine D ou de ses métabolites :
- Signes cliniques : céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance ; nausées, vomissements ; polyurie, polydipsie, déshydratation ; hypertension artérielle ; lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires ; insuffisance rénale.
- Signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Conduite à tenir :
Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamine D (code ATC : A11CC01 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes, et l'os déjà minéralisé).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.
Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.
Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 1,25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Stérogyl 15 « A » : 3 ans.
- Stérogyl 15 « H » : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400930998328 (1943/97, RCP rév 30.04.14) Stérogyl 15 « A ».
3400930998557 (1940/97, RCP rév 05.05.14) Stérogyl 15 « H ».
Prix : 1,32 € (15 « A », 1 ampoule).
1,40 € (15 « H », 1 ampoule).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Desma Pharma SARL, 25, rue de La Boétie, 75008 Paris.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

STILNOX ® 10 mg
zolpidem

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable : Étuis de 7 et de 14, sous plaquettes.
Modèle hospitalier : Boîte de 150.

COMPOSITION *p cp*
Zolpidem (DCI) tartrate .... 10 mg
Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, suspension de dioxyde de titane, macrogol 400.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS
Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil chez l'adulte dans les cas suivants :
- Insomnie occasionnelle.
- Insomnie transitoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Dose :
Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.
La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg.
La prise doit avoir lieu immédiatement au moment du coucher.
Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée.
Sujets âgés ou fragilisés :
Les sujets âgés ou fragilisés étant particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg (soit ½ comprimé).
Insuffisants hépatiques :
L'élimination et le métabolisme du zolpidem étant diminués en cas d'insuffisance hépatique, le traitement doit être initié chez ces patients à la posologie de 5 mg par jour, en prêtant une attention particulière chez les sujets âgés.
Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Stilnox peut être prescrit soit de façon continue, soit à la demande, selon la symptomatologie du patient.
Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'a pas été démontrée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem n'est pas recommandé dans cette population. Les données disponibles des essais cliniques contrôlés versus placebo sont présentées en rubrique Pharmacodynamie.
Durée :
Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La durée du traitement doit être présentée au patient :
- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme, par exemple, lors d'un voyage).
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Les traitements très brefs ne nécessitent pas d'arrêt progressif.
Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Cela impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Tolérance pharmacologique :
L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.
Dépendance :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.
Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.
Avec le zolpidem, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.
Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.
D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.
Phénomène de rebond :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Altérations des fonctions psychomotrices :
Des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :
- prise de ce médicament moins de 8 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (cf Conduite/Utilisation de machines) ;
- prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ;
- coadministration avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, d'autres molécules qui augmentent les concentrations sanguines de zolpidem, ou avec de l'alcool ou encore des substances illicites (cf Interactions).

Le zolpidem doit être pris en une seule prise immédiatement au moment du coucher et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.
Amnésie :
Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Pour diminuer ces risques, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (cf Effets indésirables).
Troubles du comportement :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant, à des degrés divers, une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire. Peuvent être observés :
- insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie postévénementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Somnambulisme et comportements associés :
Des comportements complexes tels que la conduite automobile nocturne (c'est-à-dire conduite d'un véhicule sans être complètement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique) avec amnésie postévénementielle ont été signalés chez des patients qui ont pris du zolpidem. Bien que les comportements liés au somnambulisme puissent se produire au cours d'une monothérapie par zolpidem aux doses thérapeutiques, la prise associée d'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central semble augmenter le risque de tels comportements tout comme la prise de zolpidem à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.
En raison du risque pour le patient et son entourage, l'arrêt du zolpidem est recommandé chez les patients ayant eu des troubles liés au somnambulisme (cf Interactions, Effets indésirables).
Risque d'accumulation :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez les personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
Cela n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte tenu de son métabolisme (cf Pharmacocinétique).
Sujet âgé :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.
Insuffisant hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Le zolpidem ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car cela peut entraîner une encéphalopathie (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).
Dans tous les cas, l'évaluation de l'insomnie doit être systématiquement réalisée, et ses causes traitées, avant la prescription d'un hypnotique.
Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.
Durée de traitement :
Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf Posologie/Mode d'administration).
Suicide - Dépression - Épisode dépressif majeur :
Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicides chez les patients dépressifs ou non, traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le zolpidem. Le lien de causalité n'est pas établi.
L'insomnie pouvant être un des symptômes de la dépression, celle-ci doit être traitée. En cas de persistance de l'insomnie, le patient doit être réévalué.
Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :
- Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.
- Le risque suicidaire étant présent chez ces patients, la plus petite quantité de zolpidem doit être mise à disposition de ces patients (prescription et délivrance) afin de limiter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.
Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.
Enfant :
L'utilisation de Stilnox n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.
Sujet âgé :
Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS
Hypnotiques :
Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.
Médicaments dépresseurs du système nerveux central :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène, du thalidomide, des antiépileptiques et des anesthésiques.
Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Fluvoxamine : l'administration concomitante de la fluvoxamine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est déconseillée.
- Inhibiteurs et inducteurs du CYP 450 : l'administration concomitante de la ciprofloxacine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est déconseillée.
- Millepertuis : il a été montré une interaction pharmacocinétique entre le millepertuis et le zolpidem. Lorsque le millepertuis est administré de façon concomitante au zolpidem, la C_{max} et l'AUC de zolpidem sont diminuées (respectivement de 33,7 % et 30,0 %) par rapport au zolpidem administré seul. L'administration concomitante du millepertuis peut diminuer le taux sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est déconseillée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : augmentation possible de la somnolence et de l'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Conduite/Utilisation de machines).
  Des cas isolés d'hallucination visuelle ont été rapportés chez des patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine.
- Barbituriques, morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution, risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Nelfinavir, inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
  Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée lors de l'administration du zolpidem avec la ranitidine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^{e} et/ou 3^{e} trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.
Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de zolpidem est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de zolpidem à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.
En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par zolpidem, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.
ALLAITEMENT :
L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Stilnox peut influer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines, comme avec tout autres hypnotique, du risque possible de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi que d'une altération de la conduite le matin suivant la prise du traitement (cf Effets indésirables).
Afin de minimiser ce risque, une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures est recommandée entre la prise de zolpidem et la conduite automobile, l'utilisation des machines ou tout travail en hauteur.
L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que l'endormissement au volant sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique.
De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zolpidem.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke.

Affections psychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Fréquent : hallucinations, agitation, cauchemars.
- Peu fréquent : confusion, irritabilité.
- Fréquence indéterminée : troubles du comportement, agressivité, nervosité, délire, colère, somnambulisme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, modifications de la libido, dépression, euphorie.

Affections du système nerveux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Fréquent : baisse de la vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), céphalées, sensations ébrieuses, insomnie, troubles cognitifs tels que amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
- Peu fréquent : paresthésie, tremblement.
- Fréquence indéterminée : modifications de la conscience, troubles de l'attention et de la parole, ataxie, tension.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : diplopie, vision trouble.
- Très rare : déficience visuelle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques, lésions hépatocellulaires, atteintes cholestatique ou mixte du foie (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : troubles de l'appétit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : éruptions cutanées, prurit, urticaires.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : arthralgie, myalgie, spasmes musculaires.
- Fréquence indéterminée : hypotonie musculaire.

Infections et infestations :
- Fréquent : infections de l'appareil respiratoire hautes et basses.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie.
- Fréquence indéterminée : troubles de l'équilibre, voire chutes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).
Dans le cas du zolpidem, le pronostic a toujours été favorable pour une mono-intoxication avec des doses de zolpidem allant jusqu'à 400 mg.
En cas de prise massive de zolpidem seul ou en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.
Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.
Les cas plus sérieux rapportés se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption. Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.
Le zolpidem n'est pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05CF02 (N : système nerveux central).
Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante ;
- anxiolytique ;
- sédative ;
- hypnotique ;
- anticonvulsivante ;
- amnésiante.

Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.
Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous-type oméga 1 (ou BZ1).
Chez l'homme, le zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité. Ces effets sont associés à un profil électro-encéphalographique caractéristique, différent de celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le zolpidem prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV). A la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal (REM).
Les essais randomisés ont seulement démontré l'efficacité de zolpidem à la dose de 10 mg.
Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 462 sujets volontaires sains âgés de moins de 65 ans présentant une insomnie transitoire, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 10 mn par rapport au placebo, contre 3 mn pour le zolpidem utilisé à la dose 5 mg.
Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 114 patients âgés de moins de 65 ans présentant une insomnie chronique, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 30 minutes par rapport au placebo, contre 15 minutes pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg.
Chez certains patients, une dose de 5 mg peut se révéler efficace.
Enfant et adolescent :
Une étude contrôlée randomisée *versus* placebo menée dans une population de 201 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une insomnie associée à un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) n'a pas démontré d'efficacité du zolpidem à la dose de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) en comparaison au placebo. Les troubles psychiatriques et neurologiques étaient les évènements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par zolpidem en comparaison au groupe placebo, incluant des vertiges (23,5 % *versus* 1,5 %), des céphalées (12,5 % *versus* 9,2 %) et des hallucinations (7,4 % *versus* 0 %).
Par conséquent, et en l'absence de nouvelles études, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 0,5 à 3 heures.
Distribution :
Aux doses thérapeutiques, sa pharmacocinétique est linéaire. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 92 %. Le volume de distribution chez l'adulte est de 0,54 ± 0,02 l/kg.
Élimination :
Le zolpidem est éliminé sous forme de métabolites inactifs (métabolisme hépatique), principalement dans les urines (environ 60 %) et les fèces (environ 40 %). Il ne possède pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques.
La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 à 3,5 heures).
Populations à risque :
- Chez le sujet âgé, une diminution de la clairance hépatique est observée. La concentration au pic est augmentée d'environ 50 % sans qu'il y ait d'allongement significatif de la demi-vie (3 heures en moyenne). Le volume de distribution diminue à 0,34 ± 0,05 l/kg.
- Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, on observe une diminution modérée de la clairance. Les autres paramètres cinétiques ne sont pas modifiés. Le zolpidem n'est pas dialysable.
- Chez les insuffisants hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée. Sa clairance est sensiblement réduite et la demi-vie d'élimination est allongée (environ 10 heures).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Durée de prescription limitée à 28 jours.
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.
Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.
AMM 3400933903619 (1995, RCP rév 29.09.17) 7 cp.
3400934658570 (1998, RCP rév 29.09.17) 14 cp.
3400956313204 (2001, RCP rév 29.09.17) 150 cp.
Prix : 1,30 € (7 comprimés).
1,91 € (14 comprimés).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

STIMOL® solution buvable

malate de citrulline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 1 g/10 ml :
Sachets de 10 ml, boîte de 36.
Ampoules de 10 ml, boîte de 18.

COMPOSITION *p sach ou p amp*

Citrulline malate .... 1 g
Excipients (communs) : arôme naturel d'orange sangria (huile essentielle d'orange, alcool éthylique à 80 % v/v), solution d'hydroxyde de sodium à 30 % (m/m) qsp pH 3,3, eau purifiée.

Teneur en sodium : 30 mg (1,3 mmol) par sachet ou par ampoule.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Durée de traitement limitée à 4 semaines.
Adulte :
3 sachets ou ampoules de solution buvable par jour, à répartir au cours de la journée.
Enfant :
2 sachets ou ampoules de solution buvable par jour, à répartir au cours de la journée.
Diluer les sachets ou les ampoules dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas de régime hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de 30 mg de sodium par sachet ou par ampoule.
- En raison du pH acide, les sachets ou les ampoules doivent toujours être dilués dans un verre d'eau.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rare : légères gastralgies en début de traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant un surdosage éventuel risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables (troubles gastro-intestinaux).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : A visée antiasthénique (A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Sachets : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ampoules : pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933452025 (1991, RCP rév 15.12.11) sach.
3400931775553 (1974/96, RCP rév 28.11.11) amp.
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

STIMOL® 1 g poudre effervescente pour solution buvable

malate de citrulline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre effervescente (blanche) *pour solution buvable à 1 g :* Sachets-dose, boîte de 18.

COMPOSITION

Poudre effervescente : *p sachet*
Citrulline malate* .... 1 g
Excipients : povidone, bicarbonate de sodium, maltodextrine, saccharine sodique (E954), arôme fraise (substances aromatisantes, gomme arabique, maltodextrine).
Teneur en sodium : 100 mg (4,35 mmol)/sachet.
* Formé *in situ* à partir de 566,44 mg de L-citrulline et de 433,56 mg d'acide DL-malique.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
Durée de traitement limitée à 15 jours.
Adulte :
3 sachets de poudre par jour, à répartir au cours de la journée.
Enfant de plus de 12 ans :
2 sachets de poudre par jour, à répartir au cours de la journée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Diluer le contenu des sachets dans un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En cas de persistance des symptômes, la situation doit être réévaluée.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 4,35 mmol (ou 100 mg) de sodium par sachet de poudre effervescente. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- En raison du pH acide, le contenu des sachets doit toujours être dilué dans un verre d'eau.
- Le traitement d'une asthénie chez l'enfant de moins de 12 ans nécessite un avis médical.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :
Rares : légères gastralgies en début de traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament à visée antiasthénique (Code ATC : A13A2 ; A : appareil digestif et métabolisme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938334791 (2008, RCP rév 02.04.15).
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

STIMYCINE voie cutanée

érythromycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

STIVARGA®

régorafénib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 40 mg (ovale, d'une longueur de 16 mm et d'une largeur de 7 mm ; avec « Bayer » inscrit sur une face et « 40 » sur l'autre ; rose clair) : Boîte de 3 flacons de 28.

COMPOSITION

p cp

Régorafénib .... 40 mg
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, povidone K25, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), lécithine (dérivée du soja), macrogol 3350, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane (E171).
Excipients à effet notoire : chaque dose quotidienne de 160 mg contient : 2,427 mmol (ou 55,8 mg) de sodium, et 1,68 mg de lécithine (dérivée du soja) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Stivarga est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :
- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR (cf Pharmacodynamie) ;
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Stivarga doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.
POSOLOGIE :
La dose recommandée de régorafénib est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement.
Si une dose est oubliée, elle doit être prise le jour même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. En cas de vomissements après l'administration du régorafénib, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.
Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les patients qui présentaient un indice de performance (IP) de 2 ou plus ont été exclus des études cliniques. Les données concernant les patients ayant un IP ⩾ 2 sont limitées.
Ajustements posologiques :
Des interruptions du traitement et/ou des diminutions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose quotidienne maximale est de 160 mg.
Concernant les modifications de la posologie et les mesures recommandées à prendre en cas de syndrome main-pied (SMP)/érythrodysesthésie palmoplantaire, voir le tableau 1.
Tableau 1 : Modifications de la posologie et mesures recommandées en cas de SMP

Grade de toxicité cutanée	*Survenue*	*Modifications posologiques et mesures recommandées*
Grade 1	Tous les cas	Maintenir la posologie et instaurer immédiatement un traitement symptomatique.
Grade 2	1re survenue	Réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Si aucune amélioration n'est observée malgré la réduction de la dose, interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours, jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	Aucune amélioration dans les 7 jours ou 2e survenue	Interrompre le traitement jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	3e survenue	Interrompre le traitement jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	4e survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
Grade 3	1re survenue	Instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé). La dose peut ensuite être ré-augmentée à la discrétion du médecin.
	2e survenue	Instaurer immédiatement un traitement symptomatique. Interrompre le traitement pendant un minimum de 7 jours jusqu'à résorption de la toxicité à un grade 0-1. Lors de la reprise du traitement, réduire la dose de 40 mg (un comprimé)
	3e survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.

Concernant les modifications de la posologie et les mesures recommandées en cas de détérioration du bilan hépatique considérée comme liée au traitement par Stivarga, voir le tableau 2 (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau 2 : Modifications de la posologie et mesures recommandées en cas d'anomalies du bilan hépatique liées au médicament

Élévations observées du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT)	*Survenue*	*Modifications posologiques et mesures recommandées*
⩽ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (grade 2 maximum)	Tous les cas	Poursuivre le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à ce que les transaminases reviennent à un taux < 3 fois la LSN (grade 1) ou à leur taux initial.
> 5 fois la LSN, ⩽ 20 fois la LSN (grade 3)	1re survenue	Interrompre le traitement par Stivarga. Contrôler les transaminases chaque semaine jusqu'à ce qu'elles reviennent à un taux < 3 fois la LSN ou à leur taux initial. Reprise du traitement : si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque d'hépatotoxicité, réinstaurer le traitement par Stivarga, réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et contrôler la fonction hépatique chaque semaine pendant au moins 4 semaines.
	Nouvelle survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 20 fois la LSN (grade 4)	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 3 fois la LSN (grade 2 ou plus) avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 fois la LSN	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à résorption ou retour au taux initial. *Exception :* les patients atteints d'un syndrome de Gilbert développant une élévation des transaminases doivent être pris en charge conformément aux recommandations décrites ci-dessus pour les élévations correspondantes des ALAT et/ou des ASAT.

Insuffisance hépatique :
Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique.
Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et ceux présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Stivarga n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.
Insuffisance rénale :
Les données cliniques disponibles indiquent une exposition similaire au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (cf également Pharmacocinétique).
Patients âgés :
Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (cf également Pharmacocinétique).
Sexe :
Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients de sexe masculin et féminin. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (cf également Pharmacocinétique).
Différences ethniques :
Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition ou de l'efficacité entre les patients des différents groupes ethniques. Une incidence plus élevée de syndrome main-pied (SMP) ou de syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, des anomalies sévères du bilan hépatique et des perturbations de la fonction hépatique a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par Stivarga par rapport aux patients caucasiens. Les patients asiatiques traités par Stivarga au cours des études cliniques se trouvaient principalement en Asie de l'Est (~ 90 %). Les données disponibles dans la population des patients noirs sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (cf également Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Stivarga dans la population pédiatrique pour l'indication du cancer colorectal métastatique.
La sécurité et l'efficacité du régorafénib chez les patients âgés de moins de 18 ans dans l'indication des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Stivarga dans la population pédiatrique pour l'indication du carcinome hépatocellulaire.
MODE D'ADMINISTRATION :
Stivarga est administré par voie orale.
Stivarga doit être pris à heure fixe chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau après un repas léger contenant moins de 30 % de lipides. Un repas léger (à faible teneur lipidique) pourra être composé par exemple d'une portion de céréales (environ 30 g), d'un verre de lait écrémé, d'une tranche de pain avec de la confiture, d'un verre de jus de pomme et d'une tasse de café ou de thé (520 calories, 2 g de lipides).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets hépatiques :
Des anomalies du bilan hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) ont été fréquemment observées chez les patients traités par Stivarga. Des anomalies sévères du bilan hépatique (grade 3 à 4) et des anomalies de la fonction hépatique accompagnées de manifestations cliniques (y compris des cas d'issue fatale) ont été rapportées chez un petit nombre de patients (cf Effets indésirables).
Au cours des essais cliniques, une incidence plus élevée des anomalies sévères du bilan hépatique et des perturbations de la fonction hépatique a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par Stivarga par rapport aux patients caucasiens (cf Posologie/Mode d'administration).
Il est recommandé d'effectuer des contrôles du bilan hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant l'instauration du traitement par Stivarga et de le surveiller étroitement (toutes les deux semaines au moins) pendant les 2 premiers mois du traitement. Un contrôle régulier devra ensuite être poursuivi, au moins une fois par mois et si cliniquement indiqué.
Le régorafénib est un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyl-transférase (UGT) 1A1 (cf Interactions). Une hyperbilirubinémie légère, indirecte (non conjuguée), peut survenir chez les patients atteints du syndrome de Gilbert.
En cas de détérioration du bilan hépatique considérée comme liée au traitement par Stivarga (c'est-à-dire en l'absence de cause alternative manifeste, telle qu'une cholestase extrahépatique ou une progression de la maladie), les recommandations du tableau 2 concernant les modifications de la posologie et les contrôles à effectuer doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration).
Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique.
Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). L'utilisation de Stivarga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) car son utilisation n'a pas été étudiée dans cette population et l'exposition au médicament pourrait être accrue chez ces patients.
Infections :
Stivarga a été associé à une incidence accrue d'événements infectieux, dont certains avec une issue fatale (cf Effets indésirables).
En cas d'aggravation d'un événement infectieux, l'interruption du traitement par Stivarga doit être envisagée.
Hémorragie :
Stivarga a été associé à une incidence accrue des événements hémorragiques, dont certains d'issue fatale (cf Effets indésirables). Les numérations sanguines et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients ayant un risque hémorragique et chez ceux qui sont traités par anticoagulants (par exemple, la warfarine et la phenprocoumone) ou par d'autres médicaments concomitants augmentant le risque hémorragique. L'existence de varices œsophagiennes doit être recherchée chez les patients atteints de cirrhose hépatique afin qu'elles soient traitées, selon la pratique médicale courante, avant le début du traitement par Stivarga. En cas d'hémorragie sévère nécessitant une intervention médicale en urgence, l'arrêt définitif de Stivarga doit être envisagé.
Perforations et fistules gastro-intestinales :
Des perforations gastro-intestinales (dont certaines d'issue fatale) et des fistules gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients traités par Stivarga (cf Effets indésirables). Ces événements sont également connus pour être des complications fréquentes liées à la maladie chez les patients atteints de tumeurs malignes intra-abdominales. En cas d'apparition d'une perforation ou d'une fistule gastro-intestinale, il est recommandé d'arrêter le traitement par Stivarga.
Ischémie cardiaque et infarctus du myocarde :
Stivarga a été associé à une incidence accrue d'ischémie myocardique et d'infarctus (cf Effets indésirables). Les patients atteints d'angor instable ou d'un nouvel épisode d'angor (dans les 3 mois précédant le début du traitement par Stivarga), ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (dans les 6 mois précédant le début du traitement par Stivarga) ou présentant une insuffisance cardiaque de classe 2 ou plus selon la classification de la NYHA (New York Heart Association) ont été exclus des études cliniques.
Les signes et symptômes cliniques d'ischémie myocardique doivent être surveillés chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie ischémique. En cas d'apparition d'une ischémie cardiaque et/ou d'un infarctus, il est recommandé d'interrompre le traitement par Stivarga jusqu'à la résolution des troubles. La décision

de réinstaurer le traitement par Stivarga devra être prise après une évaluation attentive des bénéfices et risques potentiels pour le patient. En l'absence de résolution des symptômes, le traitement par Stivarga devra être définitivement arrêté.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :

Des cas de SEPR ont été rapportés avec Stivarga (cf Effets indésirables). Les signes et symptômes de SEPR comprennent des crises convulsives, des céphalées, des altérations de l'état mental, des troubles de la vision ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par l'imagerie cérébrale. En cas d'apparition d'un SEPR, il est recommandé d'arrêter le traitement par Stivarga, et de prendre toutes les mesures pour contrôler l'hypertension et assurer une prise en charge médicale des autres symptômes.

Hypertension artérielle :

Stivarga a été associé à une incidence accrue de l'hypertension artérielle (cf Effets indésirables). La pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Stivarga. Il est recommandé de surveiller la pression artérielle et de traiter l'hypertension conformément à la pratique médicale standard. En cas d'hypertension sévère ou persistante en dépit d'une prise en charge médicale adéquate, le traitement doit être temporairement interrompu et/ou la dose doit être réduite à la discrétion du médecin (cf Posologie/Mode d'administration). En cas de crise hypertensive, le traitement par Stivarga doit être arrêté.

Complications de la cicatrisation :

Les médicaments anti-angiogéniques peuvent inhiber ou interférer avec la cicatrisation des plaies. Il est donc recommandé d'interrompre temporairement le traitement par Stivarga par mesure de précaution chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure. La décision de réinstaurer le traitement par Stivarga après une intervention chirurgicale majeure devra reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée.

Toxicité cutanée :

Le syndrome main-pied (SMP) ou syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire et les éruptions cutanées sont les effets indésirables cutanés les plus fréquemment observés avec Stivarga (cf Effets indésirables). Au cours des essais cliniques, une incidence plus élevée des SMP a été observée chez les patients asiatiques (en particulier japonais) traités par Stivarga par rapport aux patients caucasiens (cf Posologie/Mode d'administration). Les mesures préventives contre le SMP comprennent le contrôle des callosités et l'utilisation de semelles intérieures molletonnées et de gants afin de protéger la plante des pieds et la paume des mains contre les pressions. La prise en charge du SMP pourra inclure l'utilisation de crèmes kératolytiques (par exemple des crèmes à base d'urée, d'acide salicylique ou d'alpha-hydroxyacide appliquées avec parcimonie sur les régions affectées uniquement) et de crèmes hydratantes (appliquées à volonté) pour soulager les symptômes. Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire du traitement par Stivarga, ou un arrêt définitif en cas de réaction sévère ou persistante, devront être envisagés (cf Posologie/Mode d'administration).

Anomalies biochimiques et métaboliques :

Stivarga a été associé à une incidence accrue des anomalies électrolytiques (y compris de cas d'hypophosphatémie, d'hypocalcémie, d'hyponatrémie et d'hypokaliémie) et des anomalies métaboliques (y compris des élévations de la thyréostimuline [TSH], de la lipase et de l'amylase). Ces anomalies sont généralement de sévérité légère à modérée, sans manifestations cliniques, et ne nécessitent habituellement pas d'interruption du traitement ou de réduction de la posologie. Il est recommandé de surveiller les paramètres biochimiques et métaboliques pendant le traitement par Stivarga et de mettre en place un traitement de substitution approprié conformément à la pratique clinique standard, si nécessaire. Une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt définitif de Stivarga devront être envisagés en cas d'anomalies significatives persistantes ou récurrentes (cf Posologie/Mode d'administration).

Informations importantes concernant certains composants :

Chaque dose quotidienne de 160 mg contient 2,427 mmol (ou 55,8 mg) de sodium. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. Chaque dose quotidienne de 160 mg contient 1,68 mg de lécithine (dérivée du soja).

Précautions spécifiques au Carcinome hépatocellulaire (CHC) :

Dans l'étude pivot de phase III contrôlée *versus* placebo, les patients avaient reçu un traitement antérieur par sorafénib. Les données sont insuffisantes concernant les patients qui ont arrêté le traitement par sorafénib en raison d'une toxicité liée au sorafénib ou qui n'ont toléré qu'une faible dose de sorafénib (< 400 mg par jour). La tolérance de Stivarga chez ces patients n'a pas été établie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Inhibiteurs du CYP3A4 et de l'UGT1A9/inducteurs du CYP3A4 :

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et par l'uridine diphosphate glucuronosyl-transférase UGT1A9.

L'administration de kétoconazole (400 mg pendant 18 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, avec une dose unique de régorafénib (160 mg au Jour 5) a entraîné une augmentation de l'exposition moyenne (ASC) au régorafénib d'environ 33 % et une réduction de l'exposition moyenne aux métabolites actifs, M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-déméthyl), d'environ 90 %. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, jus de pamplemousse, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télithromycine et voriconazole) car l'influence de ces derniers sur l'exposition au régorafénib et à ses métabolites à l'état d'équilibre n'a pas été étudiée.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'UGT1A9 (par exemple acide méfénamique, diflunisal et acide niflumique) doit être évitée pendant le traitement par le régorafénib car l'influence de ces derniers sur l'exposition au régorafénib et à ses métabolites à l'état d'équilibre n'a pas été étudiée.

L'administration de rifampicine (600 mg pendant 9 jours), un puissant inducteur du CYP3A4, avec une dose unique de régorafénib (160 mg au Jour 7) a entraîné une réduction de l'ASC du régorafénib d'environ 50 %, une augmentation d'un facteur 3 à 4 de l'exposition moyenne au métabolite actif M-5, mais aucune modification de l'exposition au métabolite actif M-2. Les autres inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) pourraient également augmenter le métabolisme du régorafénib. L'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée ou le choix d'un médicament concomitant alternatif, disposant d'un potentiel nul ou minime d'induction du CYP3A4, doit être envisagé.

Substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9 :

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib et son métabolite actif M-2 inhibent la glucuroconjugaison faisant intervenir les UGT1A1 et UGT1A9 tandis que le métabolite M-5 inhibe uniquement l'UGT1A1 aux concentrations qui sont atteintes *in vivo* à l'état d'équilibre.

L'administration de régorafénib suivie d'une pause de 5 jours avant l'administration d'irinotécan a entraîné une augmentation d'environ 44 % de l'ASC du SN-38, un substrat de l'UGT1A1 et un métabolite actif de l'irinotécan. Une augmentation d'environ 28 % de l'ASC de l'irinotécan a également été observée. Ceci indique que l'administration concomitante de régorafénib peut augmenter l'exposition systémique aux substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9.

Substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P :

L'administration de régorafénib (160 mg pendant 14 jours) avant l'administration d'une dose unique de rosuvastatine (5 mg), un substrat de la BCRP, a entraîné une augmentation de 3,8 fois de l'exposition moyenne (ASC) de la rosuvastatine et une augmentation de 4,6 fois de sa C_{max}.

Ceci indique que l'administration concomitante de régorafénib peut augmenter les concentrations plasmatiques d'autres substrats de la BCRP administrés conjointement (par exemple méthotrexate, fluvastatine, atorvastatine). Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les patients à la recherche de signes et symptômes associés à une exposition augmentée aux substrats de la BCRP.

Les données cliniques indiquent que le régorafénib n'a pas d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine, il peut donc être administré de façon concomitante avec les substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine, sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP/Inducteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP :

Les études *in vitro* indiquent que les métabolites actifs M-2 et M-5 sont des substrats de la glycoprotéine P et de la BCRP. Les inhibiteurs et les inducteurs de la BCRP et de la glycoprotéine P peuvent altérer l'exposition aux métabolites M-2 et M-5. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue (cf également Pharmacocinétique).

Substrats sélectifs des isoformes du CYP :

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib est un inhibiteur compétitif des cytochromes CYP2C8 (K_i de 0,6 micromole), CYP2C9 (K_i de 4,7 micromoles), CYP2B6 (K_i de 5,2 micromoles) aux concentrations atteintes *in vivo* à l'état d'équilibre (pic de concentration plasmatique de 8,1 micromoles). La puissance inhibitrice *in vitro* vis-à-vis du CYP3A4 (K_i de 11,1 micromoles) et du CYP2C19 (K_i de 16,4 micromoles) a été moins marquée.

Une étude sur substrats-sondes a été menée afin d'évaluer les effets de 14 jours d'administration de 160 mg de régorafénib sur les paramètres pharmacocinétiques des substrats-sondes du CYP2C8 (rosiglitazone), du CYP2C9 (S-warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP3A4 (midazolam).

Les données pharmacocinétiques indiquent que le régorafénib peut être administré de façon concomitante aux substrats du CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 et du CYP2C19 sans interaction médicamenteuse cliniquement significative (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antibiotiques :

Le profil de concentration en fonction du temps indique que le régorafénib et ses métabolites pourraient être soumis au cycle entérohépatique (cf Pharmacocinétique). L'administration concomitante de néomycine, un agent antimicrobien peu absorbé utilisé pour éradiquer la microflore gastro-intestinale (qui pourrait interférer avec la circulation entérohépatique du régorafénib), n'a pas eu d'effet sur l'exposition au régorafénib, mais il a été observé une diminution d'environ 80 % de l'exposition aux métabolites actifs M-2 et M-5 qui ont montré *in vitro* et *in vivo* une activité pharmacologique comparable à celle du régorafénib. Le degré de significativité clinique de cette interaction avec la néomycine n'est pas connu, mais il est possible qu'il en résulte une diminution de l'efficacité du régorafénib. Les interactions pharmacocinétiques avec les autres antibiotiques n'ont pas été étudiées.

Séquestrants des acides biliaires :

Il est probable que le régorafénib et ses métabolites M-2 et M-5 soient soumis au cycle entérohépatique (cf Pharmacocinétique). Les séquestrants des acides biliaires tels que la colestyramine et le cholestagel peuvent interagir avec le régorafénib en formant des complexes insolubles qui pourraient impacter l'absorption (ou la réabsorption), et ainsi, potentiellement entraîner une diminution de l'exposition.

La pertinence clinique de ces interactions potentielles est inconnue, mais peut entraîner une diminution de l'efficacité du régorafénib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION MASCULINE ET FÉMININE :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que le régorafénib peut avoir des effets délétères sur le fœtus.

Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du régorafénib chez la femme enceinte.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le régorafénib est susceptible de provoquer des effets délétères sur le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Stivarga ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue et, dans ce cas, après évaluation attentive des bénéfices pour la mère et des risques pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain sur l'excrétion du régorafénib ou de ses métabolites dans le lait maternel.

Chez le rat, le régorafénib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Le régorafénib pourrait avoir des effets délétères sur la croissance et le développement des nourrissons (cf Sécurité préclinique).

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Stivarga.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Stivarga sur la fertilité chez l'être humain. Les résultats des études effectuées chez l'animal indiquent que le régorafénib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Stivarga sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si le patient présente des symptômes affectant sa capacité de concentration et de réaction pendant le traitement par Stivarga, il lui est recommandé de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines jusqu'à disparition de ces effets.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité global de Stivarga est basé sur les données issues de plus de 4800 patients traités dans les essais cliniques, incluant les données d'études de phase III contrôlées *versus* placebo portant sur 636 patients atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique, 132 patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et 374 patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Le profil de sécurité du régorafénib observé dans ces études a été cohérent avec les résultats de tolérance d'une étude de phase IIIb réalisée chez 2872 patients atteints de cancer colorectal métastatique et ayant présenté une progression de leur maladie avec les traitements standards.

Les effets indésirables **les plus graves** observés chez les patients traités par Stivarga sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies, les perforations gastro-intestinales et les infections.

Les effets indésirables observés **le plus fréquemment** (⩾ 30 %) chez les patients traités par Stivarga sont la douleur, le syndrome main-pied, l'asthénie/la fatigue, la diarrhée, la diminution de l'appétit et de l'alimentation, l'hypertension et les infections.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga sont listés dans le tableau 3. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et la terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10) ; fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ; et rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection[1]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Rare	Kérato-acanthome/Carcinome épidermoïde cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombopénie, anémie
Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit et de l'alimentation
Fréquent	Hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie, déshydratation
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, tremblements
Rare	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, ischémie myocardique
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie[1], hypertension
Peu fréquent	Crise hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dysphonie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, stomatite, vomissements, nausées
Fréquent	Dysgueusie, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien, gastro-entérite
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale[1], fistule gastro-intestinale, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Hyperbilirubinémie, élévation des transaminases
Peu fréquent	Atteinte hépatique sévère[1][2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Syndrome main-pied[3], éruption cutanée
Fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, éruption cutanée exfoliative
Peu fréquent	Troubles unguéaux, érythème polymorphe
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie/fatigue, douleur, fièvre, inflammation des muqueuses
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Élévation de l'amylase, élévation de la lipase, anomalies de l'INR (rapport normalisé international)

(1) Des cas avec issue fatale ont été rapportés.

(2) Selon les critères du groupe de travail international DILI (*drug-induced liver injury*) définissant une lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

(3) Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire selon la terminologie MedDRA.

Description de certains effets indésirables :

Dans la plupart des cas d'atteintes hépatiques sévères, les perturbations hépatiques sont apparues dans les 2 premiers mois de traitement, et étaient caractérisées par une atteinte de type hépatocellulaire avec une élévation des transaminases > 20 x LSN, suivie d'une augmentation de la bilirubine. Au cours des essais cliniques, une incidence plus élevée des atteintes hépatiques sévères avec issue fatale a été observée chez

les patients japonais (~ 1,5 %) traités par Stivarga par rapport aux patients non japonais (< 0,1 %).

Dans les essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence globale des hémorragies a été de 18,2 % chez les patients traités par Stivarga et de 9,5 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements hémorragiques survenus chez les patients traités par Stivarga ont été, dans la plupart des cas, de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 15,2 %), plus particulièrement des épistaxis (6,1 %). Les issues fatales chez les patients traités par Stivarga ont été peu fréquentes (0,7 %), et incluaient des événements cérébraux, respiratoires, gastro-intestinaux et génito-urinaires.

Dans les essais de phase III contrôlés *versus* placebo, les infections ont été plus fréquentes chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (tous grades confondus : 31,6 % contre 17,2 %). Les infections survenues chez les patients traités par Stivarga ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 23,0 %) incluant notamment des infections urinaires (5,7 %), des rhinopharyngites (4,0 %), des infections cutanéo-muqueuses et des infections fongiques systémiques (3,3 %), ainsi que des pneumonies (2,6 %). Les issues fatales associées aux infections ont été plus fréquentes chez les patients traités par Stivarga (1,0 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (0,3 %), et étaient principalement des événements respiratoires.

Dans les essais de phase III contrôlés *versus* placebo, l'incidence globale du syndrome main-pied a été plus élevée chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (tous grades confondus : 51,4 % contre 6,5 % pour le CCR, 66,7 % contre 15,2 % pour le GIST et 51,6 % contre 7,3 % pour le CHC). Les cas de syndrome main-pied chez les patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 34,3 % pour le CCR, 44,7 % pour le GIST et 39,3 % pour le CHC). L'incidence du syndrome main-pied de grade 3 a été de 17,1 % (CCR), de 22,0 % (GIST) et de 12,3 % (CHC). L'incidence globale du syndrome main-pied (74,8 % pour le CCR, 88,2 % pour le GIST et 67,1 % pour le CHC) a été plus élevée chez les patients asiatiques traités par Stivarga que pour les autres ethnies. L'incidence du syndrome main-pied de grade 3 a été de 20,5 % (CCR), de 23,5 % (GIST) et de 13,5 % (CHC) chez les patients asiatiques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les essais de phase III contrôlés *versus* placebo, l'incidence globale de l'hypertension a été plus élevée chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (29,6 % contre 7,5 % pour le CRC, 60,6 % contre 25,8 % pour le GIST et 31,0 % contre 6,2 % pour le CHC). Les cas d'hypertension observés chez les patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 20,9 % pour le CCR, 31,1 % pour le GIST et 15,8 % pour le CHC). L'incidence de l'hypertension de grade 3 a été de 8,7 % (CCR), de 27,3 % (GIST) et de 15,2 % (CHC). Un cas d'hypertension de grade 4 a été signalé dans l'essai mené sur les GIST.

Dans les essais de phase III contrôlés *versus* placebo, l'incidence globale des protéinuries apparues sous traitement a été de 9,1 % chez les patients traités par Stivarga contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Parmi ces événements, 35,6 % dans le groupe Stivarga et 54,5 % dans le groupe placebo ont été rapportés comme « non guéris/non résolus ».

Dans l'ensemble des essais cliniques, les troubles cardiaques (tous grades confondus) ont été rapportés plus fréquemment (13,7 % vs. 6,5 %) chez les patients traités par Stivarga âgés de 75 ans ou plus (N = 410) que chez les patients traités par Stivarga âgés de moins de 75 ans (N = 4108).

Anomalies biologiques :

Les anomalies biologiques apparues sous traitement lors des essais de phase III contrôlés *versus* placebo sont présentées dans les tableaux 4 et 4a (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 4 : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours des essais de phase III contrôlés *versus* placebo menés chez les patients atteints de CCR métastatique (CORRECT), GIST (GRID) et CHC (RESORCE)

mCCR (CORRECT)				
Paramètre biologique	Stivarga plus MSS (n = 500)	Placebo plus MSS (n = 253)	Stivarga plus MSS (n = 500)	Placebo plus MSS (n = 253)
	Grade[a]			
	Tous grades %		Grade 3/4 %	
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Diminution du taux d'hémoglobine	78,5	66,3	5,3	2,8
Thrombopénie	40,5	16,8	2,8	0,4
Neutropénie	2,8	0	0,6	0
Lymphopénie	54,1	34,8	9,3	4,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypocalcémie	59,3	18,3	1,2	1,2
Hypokaliémie	25,7	8,3	4,3	0,4
Hypophosphatémie	57,4	11,1	31,1	3,6
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	44,6	17,1	12,2	8,4
Élévation des ASAT	65,0	45,6	5,9	5,2
Élévation des ALAT	45,2	29,8	5,5	3,2
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	83,6	61,0	1,8	0,8
Investigations				
Élévation de l'INR *	23,7	16,6	4,2	1,6
Élévation de la lipase	46,0	18,7	11,4	4,4
Élévation de l'amylase	25,5	16,7	2,6	2,4

GIST (GRID)				
Paramètre biologique	Stivarga plus MSS (n = 132)	Placebo plus MSS (n = 66)	Stivarga plus MSS (n = 132)	Placebo plus MSS (n = 66)
	Grade[b]			
	Tous grades %		Grade 3/4 %	
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Diminution du taux d'hémoglobine	75,0	72,7	3,0	1,5
Thrombopénie	12,9	1,5	0,8	1,5
Neutropénie	15,9	12,1	3,1	3,0
Lymphopénie	29,9	24,2	7,6	3,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypocalcémie	16,7	4,5	1,5	0
Hypokaliémie	20,5	3,0	3,0	0
Hypophosphatémie	54,5	3,1	21,2	1,5
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	33,3	12,1	3,8	1,5
Élévation des ASAT	58,3	47,0	3,8	3,0
Élévation des ALAT	39,4	39,4	4,6	1,5
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	59,2	52,5	3,1	3,4
Investigations				
Élévation de l'INR *	9,3	12,5	1,6	4,7
Élévation de la lipase	14,4	4,6	0,8	0
Élévation de l'amylase	-	-	-	-

CHC (RESORCE)				
Paramètre biologique	Stivarga plus MSS (n = 374)	Placebo plus MSS (n = 193)	Stivarga plus MSS (n = 374)	Placebo plus MSS (n = 193)
	Grade[b]			
	Tous grades %		Grade 3/4 %	
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Diminution du taux d'hémoglobine	72,5	71,3	6,0	4,8
Thrombopénie	63,1	50,0	5,4	0
Neutropénie	13,6	14,9	3,0	1,0
Lymphopénie	67,8	58,5	17,4	11,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypocalcémie	23,4	10,1	0,3	0
Hypokaliémie	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypophosphatémie	70,4	31,4	33,9	6,9
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	78,2	54,5	15,9	15,7
Élévation des ASAT	92,7	84,3	17,8	19,9
Élévation des ALAT	70,4	58,6	6,2	4,7
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	50,8	36,7	16,7	3,2
Investigations				
Élévation de l'INR *	44,2	35,4	0,7	2,1
Élévation de la lipase	40,5	27,0	14,2	8,7
Élévation de l'amylase	23,0	19,0	2,8	2,7

a) Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), Version 3.0.
b) Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), Version 4.0.
* Rapport normalisé international *(International normalised ratio).*
MSS = Meilleurs Soins de Support.

Par comparaison avec l'essai international de phase III dans le CCR (CORRECT), qui a principalement inclus des patients caucasiens (~ 80 %), une incidence plus élevée des élévations des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par Stivarga au cours de l'essai de phase III dans le CCR mené en Asie (CONCUR), qui a principalement inclus des patients d'Asie de l'Est (> 90 %).

Tableau 4a : Anomalies du bilan hépatique apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé *versus* placebo mené chez des patients asiatiques atteints de CCR métastatique (CONCUR)

Paramètre biologique (en % des échantillons analysés)	Stivarga plus MSS[a] (N = 136)	Placebo plus MSS[a] (N = 68)
Élévation du taux de bilirubine		
- Tous grades *	66,7	32,8
- Grade 3 *	7,4	4,5
- Grade 4 *	4,4	0,0
Élévation des ASAT		
- Tous grades *	69,6	47,8
- Grade 3 *	10,4	3,0
- Grade 4 *	0,7	0,0
Élévation des ALAT		
- Tous grades *	54,1	29,9
- Grade 3 *	8,9	1,5
- Grade 4 *	0,0	0,0

a) Meilleurs Soins de Support.
* Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]), version 4.0.

Dans les essais de phase III contrôlés *versus* placebo, le dosage de la thyréostimuline (TSH) a fait apparaître des valeurs post-début d'étude > LSN chez 34,6 % des patients traités par Stivarga et chez 17,2 % des patients ayant reçu le placebo. Des taux de TSH post-début d'étude > 4 fois la LSN ont été rapportés chez 6,5 % des patients traités par Stivarga et chez 1,3 % des patients ayant reçu le placebo. Un taux de tri-iodothyronine libre (T3L) post-début d'étude < LIN (limite inférieure de la normale) a été rapporté chez 29,2 % des patients traités par Stivarga et chez 20,4 % des patients ayant reçu le placebo. Un taux de thyroxine libre (T4L) post-début d'étude < LIN a été rapporté chez 8,1 % des patients traités par Stivarga et chez 5,6 % des patients ayant reçu le placebo. Environ 4,6 % des patients traités par Stivarga ont développé une hypothyroïdie nécessitant un traitement hormonal substitutif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La plus forte dose de Stivarga étudiée dans les essais cliniques est de 220 mg par jour. Les effets indésirables observés le plus fréquemment à cette dose ont été des réactions cutanées, dysphonie, diarrhée, inflammation des muqueuses, sécheresse de la bouche, diminution de l'appétit, hypertension et fatigue.

Il n'existe aucun antidote spécifique à un surdosage par Stivarga. En cas de surdosage suspecté, le traitement par Stivarga doit être immédiatement interrompu, les soins de support les plus adaptés doivent être mis en place par un professionnel de santé et le patient doit être placé en observation jusqu'à stabilisation clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE21).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le régorafénib est un agent oral de désactivation tumorale qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF[V600E]), les métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et l'immunité tumorale (CSF1R). En particulier, le régorafénib inhibe la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales. Dans les études précliniques, le régorafénib a fait preuve d'une activité anti-tumorale importante sur un large spectre de modèles tumoraux, notamment des modèles de tumeurs colorectales, stromales gastro-intestinales et hépatocellulaires, activité probablement médiée par ses effets anti-angiogéniques et antiprolifératifs. En outre, le régorafénib réduit les taux de macrophages associés aux tumeurs et a montré des effets anti-métastatiques *in vivo*. Les principaux métabolites humains (M-2 et M-5) ont fait preuve d'une efficacité similaire à celle du régorafénib chez les modèles *in vitro* et *in vivo*.

Efficacité et sécurité clinique :

Cancer colorectal (CCR) métastatique :

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (CORRECT), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant présenté une progression de la maladie après l'échec de traitements standards.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse tumorale objective et le taux de contrôle de la maladie.

Au total, 760 patients ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib (4 comprimés de Stivarga contenant chacun 40 mg de régorafénib) par voie orale une fois par jour (N = 505) associé aux meilleurs soins de support (MSS), soit le placebo correspondant (N = 255) associé aux MSS, pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 147 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Une analyse intermédiaire planifiée de l'efficacité a été réalisée après la survenue de 432 décès. L'aveugle a été levé dans cette étude une fois que le seuil d'efficacité prédéfini a été franchi dans cette analyse intermédiaire planifiée de la SG.

Parmi les 760 patients randomisés, l'âge médian était de 61 ans, 61 % étaient de sexe masculin, 78 % étaient caucasiens et tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Un IP ⩾ 2 a été rapporté au cours du traitement par Stivarga chez 11,4 % des patients. La valeur médiane de la durée du traitement et de la dose quotidienne, ainsi que les taux de modification posologique et de réduction de la dose ont été similaires à ceux observés chez les patients qui présentaient un IP ⩾ 2 et recevaient le placebo (8,3 %). Les patients qui présentaient un IP ⩾ 2 ont pour la plupart interrompu le traitement pour cause de progression de la maladie. La localisation primitive de la maladie était le côlon (65 %), le rectum (29 %) ou les deux (6 %). Une mutation KRAS a été rapportée chez 57 % des patients à l'inclusion dans l'étude.

La plupart des patients (52 %) avaient déjà été traités en 3[e] intention ou moins pour leur maladie métastatique. Les traitements comprenaient une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, des traitements par anti-VEGF et, en cas de gène KRAS de type sauvage, des traitements par anti-EGFR.

L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une survie significativement plus longue par comparaison au placebo plus MSS, avec une valeur de *p* de 0,005178 pour le test du log-rank stratifié, un hazard ratio de 0,774 [IC à 95 % 0,636 ; 0,942] et une SG médiane de 6,4 mois vs. 5,0 mois (voir le tableau 5 et la figure 1). La SSP a été significativement plus longue chez les patients traités par Stivarga plus MSS (hazard ratio : 0,494 ; p < 0,000001 ; voir le tableau 5). Le taux de réponse (réponse complète ou réponse partielle) a été respectivement de 1 % et 0,4 % chez les patients ayant reçu Stivarga et le placebo (p = 0,188432, unilatéral). Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète ou partielle ou maladie stable) a été significativement plus élevé chez les patients traités par Stivarga (41,0 % vs. 14,9 %, p < 0,000001, unilatéral).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude CORRECT

Paramètre d'efficacité	Hazard ratio * (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS[a] (N = 505)	Placebo plus MSS[a] (N = 255)
Survie globale	0,774 (0,636 ; 0,942)	0,005178	6,4 mois (5,9 ; 7,3)	5,0 mois (4,4 ; 5,8)
Survie sans progression **	0,494 (0,419 ; 0,582)	< 0,000001	1,9 mois (1,9 ; 2,1)	1,7 mois (1,7 ; 1,7)

a) Meilleurs Soins de Support.
* Un hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga.
** D'après l'évaluation de la réponse tumorale par l'investigateur.

Figure 1 : Survie globale (courbe de Kaplan-Meier)

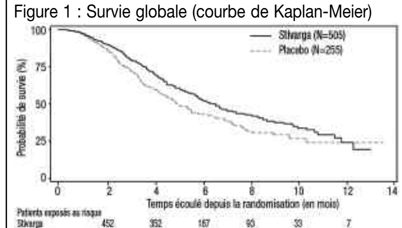

Les analyses en sous-groupe de la survie globale et de la survie sans progression en fonction de l'âge (< 65 ans ; ⩾ 65 ans), du genre, de l'indice de performance ECOG, du site primaire de la maladie, du délai depuis le premier diagnostic de la maladie métastatique, des traitements anticancéreux antérieurs, des lignes antérieures de traitements de la maladie métastatique, et du statut mutationnel KRAS ont montré un effet du traitement en faveur du régorafénib par rapport au placebo.

Les résultats des analyses en sous-groupe en fonction du statut historique mutationnel KRAS ont montré un effet du traitement sur la SG en faveur du régorafénib par rapport au placebo chez les patients ayant une

tumeur exprimant le gène KRAS non muté (de type sauvage) alors qu'un effet numériquement plus faible a été rapporté chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS muté ; l'effet du traitement sur la SSP a été observé en faveur du régorafénib quel que soit le statut mutationnel KRAS. Le hazard ratio (IC à 95 %) pour la SG était de 0,653 (0,476 à 0,895) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS de type sauvage et de 0,867 (0,670 à 1,123) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS muté, sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif). Le hazard ratio (IC à 95 %) de la SSP était de 0,475 (0,362 à 0,623) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS de type sauvage et de 0,525 (0,425 à 0,649) chez les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS muté.

Une deuxième étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (CONCUR) a évalué l'efficacité et la sécurité de Stivarga chez 204 patients asiatiques (> 90 % d'Asie de l'Est) préalablement traités, atteints d'un cancer colorectal métastatique et ayant progressé après l'échec d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Seuls 59,5 % des patients recrutés dans l'étude CONCUR avaient également été traités précédemment par des agents ciblant le VEGF ou l'EGFR. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SG. L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une survie significativement plus longue par comparaison au placebo plus MSS, avec un hazard ratio de 0,550 (p = 0,000159, test du log-rank stratifié) et une SG médiane de 8,8 mois contre 6,3 mois (IC à 95 % : 0,395 à 0,765). La SSP a également été significativement plus longue chez les patients ayant reçu Stivarga plus MSS (hazard ratio : 0,311 ; p < 0,000001), SSP médiane : 3,2 mois sous Stivarga contre 1,7 mois sous placebo. Le profil de sécurité de Stivarga plus MSS au cours de l'étude CONCUR a été cohérent par rapport au profil de sécurité observé au cours de l'étude CORRECT.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) :

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (GRID), chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) précédemment traités par 2 inhibiteurs de tyrosine kinases (imatinib et sunitinib).

L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité, la survie sans progression (SSP), a été réalisée au bout de 144 événements de SSP (évaluation centralisée en aveugle). Les critères d'évaluation secondaires comprenant le délai avant progression (DAP) et la survie globale (SG) (analyse intermédiaire) ont également été évalués. Au total, 199 patients atteints de GIST ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale une fois par jour, associés aux meilleurs soins de support (MSS ; N = 133), soit le placebo correspondant associé aux MSS (N = 66), pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 140 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients recevant le placebo qui ont présenté une progression de la maladie ont eu la possibilité de recevoir un traitement en ouvert par le régorafénib (possibilité de cross-over). Les patients recevant le régorafénib qui ont présenté une progression de la maladie et chez lesquels l'investigateur jugeait que le traitement par régorafénib apportait un bénéfice clinique ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par régorafénib en ouvert.

Parmi les 199 patients randomisés, l'âge médian était de 58 ans, 64 % étaient de sexe masculin, 68 % étaient caucasiens et tous les patients présentaient en début d'étude un Indice de Performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Le délai médian global entre la progression ou la rechute la plus récente et la randomisation était de 6 semaines.

Le régorafénib associé aux MSS a été associé à une SSP significativement plus longue par comparaison au placebo associé aux MSS, avec un hazard ratio de 0,268 (IC à 95 % : 0,185 ; 0,388) et une SSP médiane de 4,8 mois vs. 0,9 mois (p < 0,000001). Le risque relatif de progression de la maladie ou de décès a été réduit d'environ 73,2 % chez les patients traités par le régorafénib par comparaison aux patients ayant reçu le placebo (voir tableau 6, figure 2). L'augmentation de la SSP a été observée indépendamment de l'âge, du sexe, de la région géographique, des traitements antérieurs, et de l'IP ECOG.

Le DAP a été significativement plus long chez les patients ayant reçu le régorafénib associé aux MSS que chez les patients ayant reçu le placebo associé aux MSS, avec un hazard ratio de 0,248 (IC à 95 % : 0,170 ; 0,364] et un DAP médian de 5,4 mois vs. 0,9 mois (p < 0,000001) (voir tableau 6).

Le hazard ratio (HR) pour la SG était de 0,772 (IC à 95 %, 0,423 ; 1,408 ; p = 0,199 ; la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes) ; 85 % des patients initialement randomisés sous placebo ont reçu le traitement post-progression par régorafénib (voir tableau 6, figure 3).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude GRID

Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS(a) (N = 133)	Placebo plus MSS(a) (N = 66)
Survie sans progression	0,268 (0,185 ; 0,388)	< 0,000001	4,8 mois (4,0 ; 5,7)	0,9 mois (0,9 ; 1,1)
Délai avant progression	0,248 (0,170 ; 0,364)	< 0,000001	5,4 mois (4,1 ; 5,7)	0,9 mois (0,9 ; 1,1)
Survie globale	0,772 (0,423 ; 1,408)	0,199	NA**	NA**

a) Meilleurs Soins de Support.

* Un hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga.

** NA : non atteint.

Figure 2 : Survie sans progression (courbes de Kaplan-Meier)

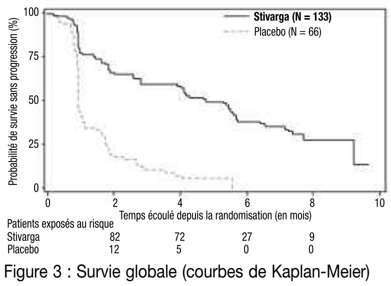

Figure 3 : Survie globale (courbes de Kaplan-Meier)

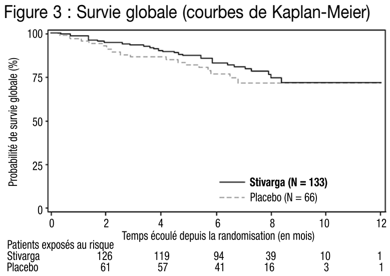

Par ailleurs, 56 patients ayant reçu le placebo associé aux MSS ont reçu Stivarga en ouvert à la suite du cross-over après progression de la maladie, et au total, 41 patients traités par Stivarga associé aux MSS ont poursuivi le traitement par Stivarga après progression de la maladie. La SSP secondaire médiane (telle que mesurée d'après l'évaluation de l'investigateur) a été respectivement de 5,0 et de 4,5 mois.

Carcinome hépatocellulaire (CHC) :

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (RESORCE) chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire précédemment traités par sorafénib.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires ont été la survie sans progression (SSP), le délai avant progression (DAP), le taux de réponse tumorale objective (TRO) et le taux de contrôle de la maladie (TCM).

Au total, 573 patients atteints de CHC ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale une fois par jour (N = 379) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS), soit le placebo correspondant (N = 194) associé aux MSS, pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 144 mg. Les patients étaient éligibles pour participer à l'étude s'ils présentaient une progression radiologique de la maladie au cours du traitement par sorafénib et s'ils présentaient un score de Child-Pugh A pour leur fonction hépatique. Les patients qui avaient arrêté définitivement le sorafénib en raison d'une toxicité liée au sorafénib ou qui toléraient une dose de sorafénib inférieure à 400 mg une fois par jour à l'arrêt du traitement, ont été exclus de l'étude. La randomisation devait avoir lieu dans les 10 semaines après l'arrêt du traitement par sorafénib. Les patients ont poursuivi le traitement par Stivarga jusqu'à progression clinique ou radiologique de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Néanmoins, les patients pouvaient poursuivre le traitement par Stivarga au-delà de la progression à la discrétion de l'investigateur.

Les données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables entre les groupes de traitement par Stivarga et par placebo, et sont présentées ci-dessous pour l'ensemble des 573 patients randomisés :

- Age médian : 63 ans.
- Sexe masculin : 88 %.
- Patients caucasiens : 36 %, Patients asiatiques : 41 %.
- Indice de Performance ECOG de 0 : 66 % ou Indice de Performance ECOG de 1 : 34 %.
- Child-Pugh A : 98 %, Child-Pugh B : 2 %.
- Étiologie incluant une Hépatite B (38 %), une Hépatite C (21 %), une Stéatose Hépatique Non Alcoolique (SHNA, 7 %).
- Absence d'envahissement vasculaire macroscopique et d'extension tumorale extra-hépatique : 19 %.
- Stade B selon la classification BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) : 13 % ; Stade C : 87 %.
- Traitement locorégional par embolisation ou chimio-embolisation transartérielle : 61 %.
- Radiothérapie avant le traitement par régorafénib : 15 %.
- Durée médiane du traitement par sorafénib : 7,8 mois.

L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au placebo plus MSS avec un hazard ratio de 0,624 [IC à 95 % 0,498 ; 0,782], p = 0,000017 pour le test du log-rank stratifié, et à une SG médiane de 10,6 mois vs. 7,8 mois (voir le tableau 7 et la figure 4).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude RESORCE

Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS(1) (N = 379)	Placebo plus MSS(1) (N = 194)
Survie globale	0,624 (0,498 ; 0,782)	0,000017	10,6 mois (9,1 ; 12,1)	7,8 mois (6,3 ; 8,8)
Survie sans progression**	0,453 (0,369 ; 0,555)	< 0,000001	3,1 mois (2,8 ; 4,2)	1,5 mois (1,4 ; 1,6)
Délai avant progression**	0,439 (0,355 ; 0,542)	< 0,000001	3,2 mois (2,9 ; 4,2)	1,5 mois (1,4 ; 1,6)
			Pourcentages	
Taux de réponse objective**(2)	NA	0,003650	11 %	4 %
Taux de contrôle de la maladie**(2)	NA	< 0,000001	65 %	36 %

* Un hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga.

** D'après l'évaluation de la réponse tumorale par l'investigateur sur la base des critères RECIST modifiés.

(1) Meilleurs Soins de Support.

(2) Taux de réponse (complète ou partielle), Taux de Contrôle de la Maladie (réponse complète, réponse partielle et maladie stable maintenue pendant 6 semaines).

Figure 4 : Survie globale (courbes de Kaplan-Meier)

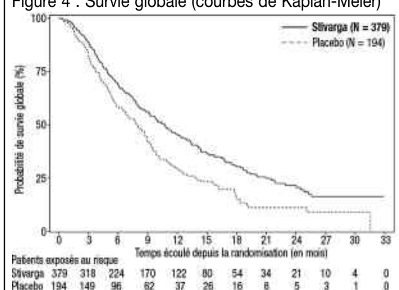

Figure 5 : Survie sans progression selon critères mRECIST (courbes de Kaplan-Meier)

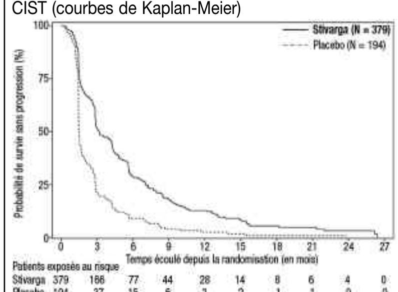

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'adénocarcinome du côlon et du rectum (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Des pics moyens de concentration plasmatique du régorafénib de 2,5 mg/l sont atteints en 3 à 4 heures environ suite à l'administration d'une dose orale unique de 160 mg sous la forme de 4 comprimés contenant chacun 40 mg. Suite à l'administration de doses uniques de 60 mg ou 100 mg, la biodisponibilité relative moyenne des comprimés par comparaison à une solution buvable a été respectivement de 69 % et 83 %.

Les concentrations du régorafénib et de ses principaux métabolites actifs d'un point de vue pharmacologique (M-2 et M-5) ont été maximales lorsque le médicament a été administré après à un petit déjeuner à faible teneur lipidique (léger), par comparaison à un petit déjeuner à forte teneur lipidique ou à une administration à jeun. L'exposition au régorafénib a été augmentée de 48 % lorsque le médicament a été administré avec un petit déjeuner à forte teneur lipidique et de 36 % lorsqu'il a été administré avec un petit déjeuner à faible teneur lipidique, par comparaison à l'administration à jeun. L'exposition aux métabolites M-2 (N-oxyde) et M-5 (N-oxyde et N-déméthyl) est plus élevée lorsque le régorafénib est administré avec un petit déjeuner à faible teneur lipidique qu'en cas d'administration à jeun, et plus faible lorsqu'il est administré avec un repas à forte teneur lipidique qu'en cas d'administration à jeun.

Distribution :

Le profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps, pour le régorafénib ainsi que pour les principaux métabolites en circulation, ont fait apparaître de multiples pics au cours de l'intervalle de 24 heures entre les doses, lesquels ont été attribués au cycle entéro-hépatique. *In vitro*, le taux de liaison du régorafénib aux protéines plasmatiques humaines est élevé (99,5 %). *In vitro*, le taux de liaison des métabolites M-2 et M-5 avec les protéines plasmatiques est plus élevé (99,8 % et 99,95 %, respectivement) que celui du régorafénib. Les métabolites M-2 et M-5 sont des substrats faibles de la glycoprotéine P. Le métabolite M-5 est un substrat faible de la BCRP.

Biotransformation :

Le régorafénib est principalement métabolisé dans le foie par métabolisation oxydative, par l'intermédiaire du CYP3A4, ainsi que par glucuroconjugaison par l'intermédiaire de l'UGT1A9. Deux métabolites majeurs et six métabolites mineurs du régorafénib ont été identifiés dans le plasma. Les principaux métabolites circulants du régorafénib dans le plasma humain sont le M-2 (N-oxyde) et le M-5 (N-oxyde et N-déméthyl), qui sont pharmacologiquement actifs et dont les concentrations sont similaires à celle du régorafénib à l'état d'équilibre. Le métabolite M-2 est également métabolisé par métabolisation oxydative, par l'intermédiaire du CYP3A4, ainsi que par glucuroconjugaison par l'intermédiaire de l'UGT1A9.

Les métabolites peuvent être réduits ou hydrolysés par la flore microbienne dans le tractus gastro-intestinal, ce qui permet une réabsorption de la substance active et des métabolites non conjugués (cycle entéro-hépatique).

Élimination :

Après administration orale, la demi-vie d'élimination moyenne du régorafénib et de son métabolite M-2 dans le plasma est comprise entre 20 et 30 heures d'après les différentes études. La demi-vie d'élimination moyenne du métabolite M-5 est d'environ 60 heures (comprise entre 40 et 100 heures). Environ 90 % de la dose radioactive ont été récupérés dans un délai de 12 jours après administration, dont environ 71 % excrétés dans les selles (47 % sous forme de substance mère, 24 % sous forme de métabolites) et environ 19 % dans les urines sous forme de glucuroconjugués. L'excrétion urinaire des glucuroconjugués a été réduite à moins de 10 % à l'état d'équilibre. La substance mère retrouvée dans les selles peut provenir de la dégradation intestinale des glucuroconjugués ou de la réduction du métabolite M-2 (N-oxyde), ainsi que du régorafénib non absorbé.

Le métabolite M-5 peut être réduit en métabolite M-4 par la flore microbienne dans le tractus gastro-intestinal, ce qui permet la réabsorption du métabolite M-4 (cycle entéro-hépatique). Le métabolite M-5 est finalement excrété via le métabolite M-4 sous forme de métabolite M-6 (acide carboxylique) dans les selles.

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition systémique au régorafénib à l'état d'équilibre augmente proportionnellement à la dose jusqu'à 60 mg et de façon moins que proportionnelle aux doses supérieures à 60 mg. L'accumulation du régorafénib à l'état d'équilibre aboutit à une augmentation d'un facteur 2 des concentrations plasmatiques, ce qui est cohérent avec la demi-vie d'élimination et la fréquence d'administration. À l'état d'équilibre, le régorafénib atteint un pic de concentration plasmatique moyen d'environ 3,9 mg/l (8,1 micromoles) après administration orale de 160 mg de régorafénib et le rapport entre pic et nadir des concentrations plasmatiques moyennes est inférieur à 2.

Les métabolites M-2 et M-5 présentent tous deux une accumulation non linéaire, qui pourrait être due à une réintroduction dans le cycle entéro-hépatique ou à une saturation de la voie de l'UGT1A9. Si les concentrations plasmatiques des métabolites M-2 et M-5 suite à l'administration d'une dose unique de régorafénib sont très inférieures à celles de la substance mère, les concentrations plasmatiques des métabolites M-2 et M-5 à l'état d'équilibre sont quant à elles comparables à celles du régorafénib.

Insuffisance hépatique :

L'exposition au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 est comparable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

Les données limitées disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) indiquent une exposition similaire à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale, suite à l'administration d'une dose unique de 100 mg de régorafénib. Aucune donnée n'est dispo-

nible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le régorafénib est principalement éliminé par l'intermédiaire du foie et l'exposition au médicament peut être augmentée chez cette population de patients.

Insuffisance rénale :

Les données cliniques disponibles et la modélisation pharmacocinétique sur une base physiologique indiquent une exposition similaire au régorafénib et à ses métabolites M-2 et M-5 à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'exposition au régorafénib était similaire par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale, alors que l'exposition aux métabolites M-2 et M-5 était diminuée d'environ 30 % à l'état d'équilibre, ce qui n'est pas considéré significatif.

Les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou au stade terminal. Cependant, la modélisation pharmacocinétique sur une base physiologique ne prédit aucune altération significative de l'exposition chez ces patients.

Patients âgés :

L'âge n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib dans l'intervalle des âges étudiés (29-85 ans).

Sexe :

Les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib ne sont pas influencés par le sexe.

Différences ethniques :

L'exposition au régorafénib chez diverses populations asiatiques (chinoise, japonaise, coréenne) est comprise dans le même intervalle que celle observée chez les sujets caucasiens.

Électrophysiologie cardiaque/allongement de l'intervalle QT :

Aucun effet d'allongement de l'intervalle QTc n'a été observé après administration de 160 mg de régorafénib à l'état d'équilibre dans le cadre d'une étude dédiée à l'intervalle QT chez des patients cancéreux de sexe masculin et féminin.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :

Après administration répétée chez des souris, des rats et des chiens, des effets indésirables ont été observés au niveau de nombreux organes, principalement les reins, le foie, le tube digestif, la glande thyroïde, le système lympho/hématopoïétique, le système endocrinien, le système reproducteur et la peau. Une légère augmentation de l'incidence des épaississements des valves auriculoventriculaires du cœur a été observée dans l'étude de toxicologie en administrations répétées sur 26 semaines chez le rat. Ceci pourrait être dû à l'accélération d'un processus physiologique lié à l'âge. Ces effets sont survenus à des expositions systémiques comprises dans l'intervalle des expositions attendues chez l'être humain ou inférieures (d'après la comparaison de l'ASC).

Les altérations des dents et des os et les effets indésirables sur le système reproducteur ont été plus marqués chez les animaux jeunes et en cours de croissance, ainsi que chez les rats juvéniles, indiquant un risque potentiel pour les enfants et les adolescents.

Toxicité sur la reproduction et le développement :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur la fertilité. Cependant, la possibilité d'effets indésirables du régorafénib sur la reproduction masculine et féminine doit être envisagée dans la mesure où des altérations morphologiques ont été observées au niveau des testicules, des ovaires et de l'utérus après administrations répétées du médicament chez des rats et des chiens à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition attendue chez l'être humain (d'après la comparaison de l'ASC). Les altérations observées n'ont été que partiellement réversibles.

Un effet du régorafénib sur le développement intra-utérin a été mis en évidence chez le lapin à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition attendue chez l'être humain (d'après la comparaison de l'ASC). Les principaux effets observés ont été des malformations du système urinaire, du cœur et des principaux vaisseaux, et du squelette.

Génotoxicité et cancérogénicité :

Les tests standards réalisés *in vitro* et *in vivo* chez la souris n'ont fait apparaître aucun signe d'un potentiel génotoxique du régorafénib.

Aucune étude n'a été réalisée concernant le potentiel cancérogène du régorafénib.

Évaluation du risque environnemental :

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le régorafénib est susceptible de persister, présenter une bioaccumulation et une toxicité pour l'environnement. Le régorafénib peut présenter un risque pour les eaux de surface et les couches sédimentaires (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé et conserver le dessicant dans le flacon.

Une fois le flacon ouvert, le médicament reste stable pendant 7 semaines. Passé ce délai, le médicament doit être éliminé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (cf Sécurité préclinique).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/858/002 ; CIP 3400927520006 (2013, RCP rév 07.08.17).

Prix : 2376,09 € (boîte de 84 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % et agréé Collect dans les indications :

- Traitement en monothérapie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en échec ou ne relevant pas de traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.
- Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 22.09.2017 dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib » (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

STODAL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granules : Tubes de 80 granules (4 g), boîte de 2.
Sirop : Flacon de 200 ml + godet doseur.

COMPOSITION

Granules :	*p tube*
Antimonium tartaricum 6 CH	4,4 µl
Bryonia 3 CH	4,4 µl
Coccus cacti 3 CH	4,4 µl
Ipeca 3 CH	4,4 µl
Myocarde 6 CH	4,4 µl
Pulsatilla 3 CH	4,4 µl
Rumex crispus 6 CH	4,4 µl
Spongia tosta 3 CH	4,4 µl
Sticta pulmonaria 3 CH	4,4 µl

Excipients : saccharose, lactose (excipients à effet notoire).

Sirop :	*p 100 g*
Pulsatilla 6 CH	0,95 g
Rumex crispus 6 CH	0,95 g
Bryonia 3 CH	0,95 g
Ipeca 3 CH	0,95 g
Spongia tosta 3 CH	0,95 g
Sticta pulmonaria 3 CH	0,95 g
Antimonium tartaricum 6 CH	0,95 g
Myocarde 6 CH	0,95 g
Coccus cacti 3 CH	0,95 g
Drosera TM	0,95 g
Sirop de Tolu	19 g
Sirop de polygala	19 g

Excipients : solution de saccharose, caramel, éthanol à 96 % v/v. *Conservateur :* acide benzoïque.

Excipients à effet notoire : saccharose (3,75 g/dose de 5 ml ; 11,25 g/dose de 15 ml) ; éthanol (1,74 % v/v, soit 0,069 g/dose de 5 ml et 0,206 g/dose de 15 ml).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement de la toux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Granules :

Laisser fondre sous la langue 5 granules toutes les heures. Espacer les prises selon amélioration.

Sirop :

- Adultes : 1 dose de 15 ml à l'aide du godet doseur, 3 à 5 fois par jour.
- Enfants : 1 dose de 5 ml à l'aide du godet doseur, 3 à 5 fois par jour.

Granules et sirop :

La durée du traitement est limitée à une semaine ; cependant l'absence d'amélioration au bout de 3 jours devra amener à consulter un médecin.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Granules :

Chez l'enfant de moins de 6 ans, dissoudre les granules dans un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Compte tenu de la présence de pulsatilla 3 CH (granules) ou 6 CH (sirop) dans la formule, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'otite ou de sinusite sans avis médical.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Tenir compte de la teneur du sirop en saccharose (cf Composition) dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Granules :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit de lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sirop :

Ce médicament contient de l'éthanol (cf Composition). L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Granules :

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

VISA 215-1530 (1944, RCP rév 16.06.17) granules ; CIP 3400933361952.

VISA 215-1476 (1944, RCP rév 16.07.09) sirop ; CIP 3400931000679.

Non remb Séc soc. GP.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

STODALINE SANS SUCRE, sirop

édulcoré au sorbitol et au maltitol liquide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Boîte de 1 flacon de 200 ml + godet doseur de 15 ml, gradué à 5 ml et à 15 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Antimonium tartaricum 6 CH	2 g
Bryonia 3 CH	2 g
Coccus cacti 4 CH	2 g
Drosera 3 CH	2 g
Ipeca 3 CH	2 g
Rumex crispus 6 CH	2 g
Spongia tosta 4 CH	2 g
Sticta pulmonaria 3 CH	2 g

Excipients : maltitol liquide, sorbitol (E420), benzoate de sodium (E211), acide citrique monohydraté (E330), arôme mûre, arôme vanille, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : maltitol liquide, sorbitol (E420).

DC INDICATIONS

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement de la toux.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans sans avis médical.

Chez l'adulte : 1 dose de 15 ml à l'aide du godet doseur, 3 à 5 fois par jour.

Chez l'enfant : 1 dose de 5 ml à l'aide du godet doseur, 3 à 5 fois par jour.

Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.

La durée du traitement ne doit pas dépasser une semaine. Toutefois, l'absence d'amélioration au bout de 3 jours doit amener à une consultation médicale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du sorbitol et du maltitol liquide (ou sirop de glucose hydrogéné). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

En raison de la présence de maltitol liquide et de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.

Valeur calorique : 2,3 kcal/g de maltitol liquide et 2,6 kcal/g de sorbitol, ce qui correspond à environ 28,4 kcal par dose de 15 ml et 9,5 kcal par dose de 5 ml.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données expérimentales et cliniques, et par mesures de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique.

En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans avant ouverture, 1 an après première ouverture.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927999413 (2015).

Non remb Séc soc.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

STREFEN ® pastille

flurbiprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pastille à 8,75 mg : Boîte de 16, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION	*p pastille*
Flurbiprofène (DCI)	8,75 mg

Excipients : arôme citron 502904 A (huile essentielle de citron, terpènes de citron, butylhydroxyanisole, alphatocophérol), lévomenthol, miel, hydroxyde de potassium, macrogol 300, solution de saccharose, solution de glucose.

Excipients à effet notoire : glucose (1,07 g par pastille) et saccharose (1,4 g par pastille).

Chaque pastille contient 2,5 g de sucre.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des maux de gorge aigus chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La durée de traitement doit être la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes, jusqu'à 3 jours maximum. Si la douleur persiste plus de trois jours ou si elle s'aggrave ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Adulte :

1 pastille à renouveler si nécessaire au bout de 3 à 6 heures, sans dépasser la posologie maximale de 5 pastilles par 24 heures.

Population pédiatrique :

Enfant à partir de 12 ans :

Voir ci-dessus pour l'adulte.

Enfants de moins de 12 ans :

Contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (cf Contre-indications)

Sujets âgés :

Il n'y a pas de recommandation générale de dose, à ce jour, l'expérience clinique étant limitée. Les personnes âgées présentent un risque accru d'effets indésirables.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale : Les pastilles doivent être sucées lentement sans être croquées.

Comme avec toutes les pastilles, pour éviter une irritation locale, les pastilles au flurbiprofène doivent être déplacées dans la bouche en les suçant. Si une irritation apparaît, le traitement doit être arrêté.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament à activité anti-inflammatoire est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- A partir du début du 6e mois de grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Patients ayant déjà manifesté des réactions d'hypersensibilité (par exemple : asthme, rhinite, angiœdème, de bronchospasme ou d'urticaire), déclenchées par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.

- Hypersensibilité au flurbiprofène ou aux autres constituants de la pastille listés dans la rubrique Composition.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales, colite grave, troubles hémorragiques ou hématopoïétiques au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance cardiaque sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfant de moins de 12 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).

Manifestations respiratoires :

Des bronchospasmes peuvent survenir chez des patients souffrant d'asthme ou présentant des antécédents d'asthme ou d'allergies. Le flurbiprofène doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Association à d'autres AINS :

L'utilisation concomitante de Strefen 8,75 mg, pastille avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), qu'ils soient prescrits comme anti-inflammatoire ou comme antalgique) doit être évitée (cf Interactions).

Lupus érythémateux disséminé et connectivite mixte :

Les patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou de connectivite mixte peuvent présenter un risque accru de méningite aseptique (cf Effets indésirables), **en général non observée lors d'une utilisation brève de principes actifs comme le flurbiprofène**.

Insuffisance rénale et hépatique :

Les AINS sont susceptibles d'entraîner une néphrotoxicité sous forme de néphrite interstitielle, de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale. L'administration d'AINS peut provoquer une réduction dose-dépendante de la formation des prostaglandines et conduire à une insuffisance rénale. Les patients les plus à risque sont ceux avec une fonction rénale altérée, les insuffisants cardiaques, les insuffisants hépatiques, les insuffisants rénaux, les personnes âgées.

Cependant, cet effet n'est pas habituellement rencontré avec le flurbiprofène utilisé à faible dose et sur une courte durée.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée, d'hypertension et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Une réduction de l'effet des anti-hypertenseurs est possible (cf Interactions).

Effets sur le système nerveux :

Maux de tête provoqués par les antalgiques : dans les cas d'utilisation prolongée d'antalgiques ou de posologie dépassant les doses recommandées, des maux de tête peuvent survenir. Ceux-ci ne doivent pas être traités par des doses plus élevées d'AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement des signes d'alerte ou des antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé, fragile ou trop maigre. **Cependant, cet effet n'est pas habituellement rencontré avec le flurbiprofène utilisé à faible dose et sur une courte durée.**

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), à un professionnel de santé.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération le traitement doit être arrêté.

Le flurbiprofène doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragie intestinale, etc.). En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale chronique, chez les patients sous diurétiques, après une opération importante ayant entraîné une hypovolémie, et spécialement chez les sujets âgés.

Effets cutanés :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell) ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

Strefen 8,75 mg, pastille devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Risque d'aggravation fréquente d'une urticaire chronique, après la prise d'AINS.

Infections :

Dans certains cas isolés, une aggravation de l'inflammation infectieuse (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) a été décrite lors de l'utilisation concomitante d'AINS par voie systémique. Le patient doit, dans ce cas, consulter immédiatement un médecin si les signes d'une infection bactérienne apparaissent ou s'aggravent durant le traitement par flurbiprofène.

Si les symptômes se compliquent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être réévalué par un professionnel de santé.

> L'angine aiguë justifie un traitement antibiotique de principe (présomption d'infection par streptocoque β hémolytique). Dans ce cas il n'y a pas lieu d'associer cette spécialité à action antalgique et anti-inflammatoire.
>
> Strefen doit être réservé aux situations où l'antibiothérapie n'est pas indiquée.
>
> La persistance des symptômes au 3e jour impose de ré-évaluer la conduite à tenir et notamment l'intérêt éventuel d'un traitement antibiotique.
>
> Si une irritation de la bouche apparaît, le traitement doit être interrompu.

Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- Sujets âgés.
- Médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions).
- Hypovolémie, quelle qu'en soit la cause.
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance rénale chronique.
- Syndrome néphrotique.
- Néphropathie lupique.
- Cirrhose hépatique décompensée.

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant avec des médicaments épargneurs de potassium (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament contient 1,07 g de glucose et 1,4 g de saccharose par pastille (soit 2,5 g de sucre/pastille), en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime hypoglucidique ou de diabète.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed chez le sujet âgé (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances comme le triméthoprime ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Leur mention dans ce chapitre s'explique en tant que facteur favorisant pouvant s'ajouter à d'autres facteurs de risque « à prendre en compte » dans la survenue d'une hyperkaliémie.

L'administration simultanée du flurbiprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique (aspirine) à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique par agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les AINS). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et héparines non fractionnées (à doses préventives et en dehors du sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pentoxifylline : Majoration du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le flurbiprofène doit être évité durant le premier et le second trimestre de la grossesse. Durant le troisième trimestre, l'utilisation du flurbiprofène est contre-indiquée. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le flurbiprofène est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il existe certaines preuves que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase/la synthèse des prostaglandines peuvent entraîner une altération de la fertilité par un effet sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après traitement par les AINS, qui peuvent être :

a) des réactions allergiques non spécifiques et anaphylactiques ;
b) des réactions respiratoires, comme par exemple un asthme, une aggravation de l'asthme préexistant, un bronchospasme, une dyspnée ;
c) diverses réactions cutanées, comme par exemple prurit, urticaire, purpura, angiœdème et, plus rarement des dermatoses bulleuses et exfoliatives (y compris nécrolyse épidermique et érythème polymorphe).

La liste des effets indésirables ci-dessous se rapporte à ceux provoqués par le flurbiprofène aux doses recommandées pour une utilisation de courte durée. Dans le traitement des maladies chroniques, sous traitement à long terme, les effets indésirables supplémentaires peuvent survenir.

Les effets indésirables qui ont été associés au flurbiprofène sont donnés ci-dessous, répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et ⩽ 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 et ⩽ 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et ⩽ 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Anémie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, maux de tête, paresthésie
Peu fréquent	Somnolence
Affections du système immunitaire	
Rare	Choc anaphylactique
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angiœdème
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Rétention de sodium

Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles visuels
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque et œdème
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Irritation de la gorge
Peu fréquent	Exacerbation de l'asthme(1) et bronchospasme, dyspnée, vésicules oropharyngées, hypoesthésie pharyngée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, ulcération buccale, nausée, douleur buccale, paresthésie buccale, douleur oropharyngée, inconfort (sensation de chaleur ou de brûlure, picotement ou goût métallique dans la bouche)
Peu fréquent	Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, glossodynie, dysgueusie, dysesthésies buccales, vomissements
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, perforation gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Diverses éruptions cutanées, prurit
Fréquence indéterminée	Formes graves de réactions cutanées telles que les réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Pyrexie, douleur
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite, élévation des transaminases
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections rénales et urinaires	
Fréquence indéterminée	Rétention hydrique, lésions rénales aiguës(2)

Description des effets indésirables spécifiques :

(1) peuvent survenir chez certains patients, en particulier ceux allergiques à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

(2) les maladies rénales organiques qui pourraient résulter de l'insuffisance rénale aiguë : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique et de nécrose papillaire ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Symptômes :

La plupart des patients, ayant ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS, ne développeront pas plus que des nausées, vomissements, douleurs épigastriques, ou plus rarement diarrhée. Acouphène, maux de tête et saignements gastro-intestinaux sont également possibles. En cas d'intoxication plus grave, la toxicité se manifeste au niveau du système nerveux central par de la somnolence, parfois de l'excitation, une vision trouble et de la désorientation ou encore un coma. Parfois les patients développent des convulsions. En cas d'empoisonnement grave une acidose métabolique peut survenir et le temps de prothrombine/INR peut être prolongé, sans doute à cause d'interférences avec les facteurs de coagulation circulant. Une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique peuvent survenir. L'exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

Prise en charge :

La prise en charge doit être symptomatique et d'accompagnement et doit comprendre le dégagement des voies respiratoires et la surveillance des signes cardiaques et des signes vitaux jusqu'à leur stabilisation. Envisager l'administration orale de charbon actif et si nécessaire une correction hydro-électrolytique si le patient présente une quantité potentiellement toxique dans l'heure suivant l'ingestion. Si les convulsions sont fréquentes ou prolongées, elles doivent être traitées par diazépam ou lorazépam par voie intraveineuse. Traiter l'asthme avec des bronchodilatateurs.

Il n'y a pas d'antidote spécifique du flurbiprofène.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Système respiratoire, préparations pour la gorge, autres préparations pour la gorge. Code ATC : R02AX01.

Le flurbiprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl carboxylique, appartenant au groupe des proprioniques. Sous forme de pastille, il possède les propriétés suivantes :

- activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique.

Mécanisme d'action :

L'effet thérapeutique des AINS est dû à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Selon des études réalisées à partir de dosage sur l'organisme, le flurbiprofène est un inhibiteur mixte de la COX-1/COX-2 exprimant une affinité pour la COX-1.

Des études précliniques suggèrent que l'énantiomère R(-) du flurbiprofène et des AINS apparentés agissent sur le système nerveux central pour diminuer la douleur.

La diminution de la douleur du mal de gorge est observée 15 minutes après la prise de la pastille. Une réduction de l'inflammation est observée 30 minutes après la prise d'une pastille.

La durée d'action est prolongée jusqu'à 3h.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

Le flurbiprofène sous forme pastille est rapidement absorbé : le pic plasmatique est atteint en 30 à 40 mn. Les pics de concentration plasmatique sont atteints plus rapidement que la dose équivalente ingérée mais sont d'une ampleur similaire.

La pharmacocinétique du flurbiprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Aucune accumulation du produit n'est observée après administration réitérée.

Distribution :

Le flurbiprofène est rapidement distribué dans l'organisme.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 %.

Métabolisme :

Principalement métabolisé par hydroxylation et conjugaison dans le foie.

Le flurbiprofène est fortement métabolisé par glucuroconjugaison. Le flurbiprofène n'est pas un inducteur enzymatique.

Le métabolisme n'est pas modifié en fonction de l'âge. Des études menées chez le sujet âgé ne montrent pas de différence avec l'adulte jeune.

Élimination :

L'excrétion se fait par les reins.

L'élimination du flurbiprofène est uniquement urinaire (100 %), essentiellement sous forme de métabolites glycuroconjugués (75 à 80 %).

La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 3h à 6h.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935436009 (2000, RCP rév 23.03.17).

Non remb Séc soc.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France

38, rue Victor-Basch. CS 11018. 91305 Massy cdx

Tél : 01 69 93 19 00. Fax : 01 69 93 18 71

Pharmacovigilance et info médic :

Tél : 01 69 93 19 00

STREPTASE voie parentérale

streptokinase

n'est plus commercialisé

à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Hémostase, Hématopoïèse, Hémoglobinopathies / Antithrombotiques

STRESAM ®

étifoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (bleu et blanc) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Étifoxine (DCI) chlorhydrate .... 50 mg

Excipients : lactose monohydraté, talc, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), indigotine.

DC **INDICATIONS**

Manifestations psychosomatiques de l'anxiété.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

POSOLOGIE :

Habituellement, 3 à 4 gélules par jour réparties en 2 ou 3 prises.

Durée du traitement : de quelques jours à quelques semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules seront avalées avec un peu d'eau.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- État de choc.
- Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.
- Myasthénie.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MISES EN GARDE :

- En cas de réactions cutanées ou allergiques, ou de troubles hépatiques graves, le traitement par étifoxine devra être immédiatement interrompu.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison des risques de potentialisation réciproque :

- l'association avec les dépresseurs centraux sera prescrite avec prudence ;
- l'absorption simultanée de boissons alcoolisées est à déconseiller.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; benzodiazépines ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antidépresseurs sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser l'étifoxine au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont insuffisantes.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe d'appareil ou organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Rare	Somnolence légère en début de traitement, disparaissant spontanément au cours de la poursuite de celui-ci
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruptions cutanées : éruption maculopapuleuse, érythème polymorphe, prurit, œdème de la face
Très rare	Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke
Indéterminé	Choc anaphylactique, DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, vascularite ou réaction de type maladie sérique
Troubles hépatiques	
Indéterminé	Atteintes hépatiques : cytolyse hépatique, hépatite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Indéterminé	Hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale
Affections gastro-intestinales	
Indéterminé	Colite lymphocytaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Risque de somnolence. Un traitement symptomatique sera institué si nécessaire. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Anxiolytique (N : système nerveux central).

Le chlorhydrate d'étifoxine appartient à la classe chimique des benzoxazines.

Anxiolytique. Il exerce une action régulatrice neurovégétative.

Des études *in vitro* et *in vivo* effectuées chez le rat et la souris ont montré que l'activité anxiolytique de l'étifoxine s'exerce principalement par un double mécanisme d'action (direct et indirect) sur le récepteur GABAA visant à renforcer la transmission GABAergique :

- une action directe sur le récepteur GABAA par une modulation allostérique positive en se liant préférentiellement aux sous-unités β2 ou β3 ; les études montrent que le site de liaison de l'étifoxine sur le récepteur GABAA est différent de celui des benzodiazépines ;
- une action indirecte par l'augmentation de la production cérébrale de neurostéroïdes (via l'activation de la protéine de translocation mitochondriale) dont l'allo-prégnanolone, ces neurostéroïdes étant des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABAA.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Le chlorhydrate d'étifoxine est bien absorbé par voie orale, il ne se fixe pas aux éléments figurés du sang, la concentration plasmatique décroît lentement en trois phases et il s'élimine principalement par voie urinaire. Le chlorhydrate d'étifoxine passe dans le placenta.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de potentiel de pharmacodépendance de l'étifoxine.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de conditions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400932285778 (1979, RCP rév 24.02.16).

Prix : 4,51 € (60 gélules).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

BIOCODEX

7, av Gallieni. 94250 Gentilly

Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01

Site web : http://www.biocodex.fr

STRESSDORON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes : Flacon de 30 ml (environ 600 gouttes), muni d'un compte-gouttes.

COMPOSITION *p flacon*

Avena sativa 3DH .... 7,5 ml

Ignatia amara 15DH .... 7,5 ml

Kalium phosphoricum 6DH .... 7,5 ml

Aurum metallicum 10DH .... 7,5 ml

Excipient : éthanol à 30 % v/v.

DC **INDICATIONS**

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles liés à l'anxiété, à l'hyperexcitabilité (irritabilité, nervosité, agitation) ou aux situations de stress (trac, surmenage nerveux ou intellectuel).

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

15 gouttes 3 fois par jour à diluer dans un peu d'eau et à garder quelques instants en bouche avant d'avaler.

La prise aura lieu avant les repas.

La durée du traitement ne doit pas dépasser 15 jours. Au-delà, un avis médical est nécessaire.

Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Enfant de moins de 12 ans.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Ce médicament contient 30 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 180 mg par dose, ce qui équivaut à 4,5 ml de bière ou 1,9 ml de vin par dose.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ce médicament est susceptible de modifier ou d'augmenter l'effet d'un autre médicament.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

En raison de la présence d'alcool, ce médicament est à déconseiller chez la femme enceinte ou allaitante.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Médicament homéopathique.

L'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture : 3 mois.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières d'élimination.

Lors de la première utilisation, dévisser à fond le

bouchon de façon à faire céder la bague d'inviolabilité. Celle-ci reste fixée au col du flacon.
Le flacon doit être renversé, compte-gouttes vers le bas. Dès lors, l'air entre par l'orifice percé dans le compte-gouttes. Ceci permet de libérer les gouttes une à une, jusqu'à l'obtention de la posologie souhaitée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939307800 (2009, RCP rév 16.02.10).
Non remb Séc soc.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

STRIBILD ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg (en forme de bâtonnet, de couleur verte, de 20 mm x 10 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, le chiffre « 1 » entouré d'un carré) : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant et déshydratant de gel de silice, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p cp*
Elvitégravir (DCI)	150 mg
Cobicistat (DCI)	150 mg
Emtricitabine (DCI)	200 mg
Ténofovir (DCI) disoproxil	245 mg

(sous forme de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/cp ou de ténofovir 136 mg/cp.)
Excipients : Noyau : croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, lactose (sous forme monohydratée), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de silice, laurilsulfate de sodium. *Pelliculage :* laque aluminique d'indigotine (E132), macrogol 3350 (E1521), alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé) (E1203), talc (E553B), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée) (10,9 mg/cp).

DC INDICATIONS

Stribild est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans Stribild (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique).
Si le patient oublie de prendre une dose de Stribild et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Stribild dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement.
Si un patient oublie de prendre une dose de Stribild et s'en aperçoit plus de 18 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.
Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Stribild, il doit prendre un autre comprimé.

Populations particulières :

Personnes âgées :
Aucune donnée permettant d'établir une recommandation sur la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est disponible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Stribild doit être administré avec précaution aux patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Le traitement par Stribild ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour l'initiation du traitement par Stribild chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/min.
Le traitement par Stribild doit être interrompu si la clairance de la créatinine diminue en dessous de 50 mL/min lors du traitement par Stribild car cela nécessite d'adapter l'intervalle posologique pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, ce que ne permet pas l'association fixe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les patients dont la clairance de la créatinine diminue en dessous de 70 mL/min lors du traitement par Stribild.
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation de la dose de Stribild n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Stribild n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Par conséquent, l'utilisation de Stribild n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Si Stribild est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Stribild chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Stribild ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 0 à moins de 6 ans pour des raisons d'efficacité/de sécurité d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Stribild doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Pharmacocinétique). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ayant déjà dû arrêter un traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil en raison d'une toxicité rénale, avec ou sans réversibilité des effets après l'arrêt du traitement.
- Co-administration de Stribild avec les médicaments suivants, en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, ou de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle à Stribild (cf Interactions) :
  - antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques : alfuzosine ;
  - antiarythmiques : amiodarone, quinidine ;
  - anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ;
  - antimycobactériens : rifampicine ;
  - dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine ;
  - agents de motilité gastro-intestinale : cisapride ;
  - produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
  - inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine ;
  - neuroleptiques : pimozide ;
  - inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ;
  - sédatifs/hypnotiques : midazolam par voie orale, triazolam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Co-administration d'autres médicaments :

Stribild est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments antirétroviraux (cf Interactions).
Stribild ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, lesquels sont utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B, ni avec d'autres médicaments contenant du ténofovir alafénamide.
Impératifs en matière de contraception :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (cf Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement). La co-administration de Stribild avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.

Infections opportunistes :

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Stribild ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Effets sur la fonction rénale :

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la créatininémie, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Effets indésirables).
Les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de déterminer si la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de cobicistat est associée à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux par rapport aux traitements qui incluent du fumarate de ténofovir disoproxil sans cobicistat.
Les patients ayant déjà dû arrêter un traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil en raison d'une toxicité rénale, avec ou sans réversibilité des effets après l'arrêt du traitement, ne doivent pas être traités par Stribild (cf Contre-indications).
Avant l'initiation du traitement par Stribild :
La clairance de la créatinine doit être calculée et une glycosurie et une protéinurie doivent être recherchées chez tous les patients. Stribild ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min. Il est recommandé de ne pas initier Stribild chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/min, à moins qu'après examen des options thérapeutiques disponibles, Stribild soit considéré comme le traitement à privilégier pour un patient donné.
Au cours du traitement par Stribild :
La clairance de la créatinine, le phosphate sérique, la glycosurie et la protéinurie doivent être surveillés toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement par Stribild. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.
Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine et peut provoquer des augmentations modérées de la créatinine sérique et de faibles diminutions de la clairance de la créatinine (cf Effets indésirables). Les patients présentant une augmentation confirmée de la créatinine sérique supérieure à 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement devront faire l'objet d'une surveillance étroite de leur fonction rénale.
Si le taux de phosphate sérique est < 0,48 mmol/L (1,5 mg/dL) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 70 mL/min, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (cf Effets indésirables). Il est recommandé d'interrompre le traitement par Stribild chez les patients dont la clairance de la créatinine diminue en dessous de 70 mL/min pendant le traitement, à moins que pour un patient donné, les bénéfices potentiels de cette association d'agents antirétroviraux soient supérieurs aux risques potentiels liés à la poursuite du traitement. L'interruption du traitement par Stribild doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.
Le traitement par Stribild doit être interrompu chez les patients pour lesquels une diminution de la clairance de la créatinine en dessous de 50 mL/min est confirmée (car il n'est pas possible de procéder aux adaptations nécessaires de l'intervalle posologique avec l'association fixe) ou qui présentent un taux de phosphate sérique inférieur à 0,32 mmol/L (1,0 mg/dL) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques :
L'utilisation de Stribild doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique, par exemple aminosides, amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir ou interleukine-2 (également appelée aldesleukine) (cf Interactions). Si l'administration concomitante de Stribild et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Stribild est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Changement de traitement :

Chez des patients métaboliseurs lents du CYP2B6, le changement d'un traitement contenant de l'éfavirenz à Stribild peut conduire à un risque de réduction de l'exposition à l'elvitégravir en raison de l'induction prolongée du CYP3A par l'éfavirenz. Il est recommandé de surveiller la charge virale chez ces patients pendant le premier mois suivant le passage au traitement par Stribild.

Effets osseux :

Dans l'étude de phase 3 GS-US-236-0103, la densité minérale osseuse (DMO) a été évaluée chez un sous-groupe non randomisé de 120 sujets (groupe Stribild n = 54 ; groupe atazanavir boosté par le ritonavir [ATV/r] plus emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil [FTC/TDF] n = 66). Les baisses moyennes de la DMO, exprimées en pourcentage, entre l'initiation du traitement et la semaine 144, étaient comparables dans le groupe Stribild et le groupe ATV/r+FTC/TDF au niveau du rachis lombaire (−1,43 % contre −3,68 % respectivement) et de la hanche (−2,83 % contre −3,77 % respectivement). Dans les études de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des fractures osseuses ont été observées chez 27 sujets (3,9 %) du groupe Stribild, 8 sujets (2,3 %) du groupe éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) et 19 sujets (5,4 %) du groupe ATV/r+FTC/TDF.
Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, de légères diminutions de la DMO au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et aucune anomalie osseuse ayant des répercussions cliniques n'a été constatée au cours des 144 semaines.
Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.
Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.
Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).
En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Stribild ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, lesquels sont utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.
L'arrêt du traitement par Stribild chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Stribild doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :

Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir ou de sofosbuvir/velpatasvir avec Stribild doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante Stribild avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Maladie hépatique :

La tolérance et l'efficacité de Stribild n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat et du ténofovir a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Stribild n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Aucune adaptation de la dose de Stribild n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé(e).

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose

sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces évènements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées :

On dispose de données limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Stribild à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Excipients :

Stribild contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Étant donné que Stribild contient de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces principes actifs de façon individuelle peuvent se produire avec Stribild. Stribild est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments antirétroviraux. Ce document ne contient donc aucune information relative aux interactions médicamenteuses avec d'autres agents antirétroviraux (dont les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le cobicistat est un substrat du CYP3A et un puissant inhibiteur de ce dernier. Le cobicistat est également un faible inhibiteur du CYP2D6 et il est métabolisé par ce cytochrome, dans une moindre mesure. La glycoprotéine P (P-gp), la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 font partie des transporteurs que le cobicistat inhibe.

La co-administration de Stribild avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6, ou qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3, peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui peut accentuer ou prolonger leur effet thérapeutique et les effets indésirables leur étant associés (cf Utilisations concomitantes contre-indiquées et rubrique Contre-indications).

La co-administration de Stribild avec des médicaments qui inhibent le CYP3A peut provoquer une baisse de la clairance du cobicistat, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques de cobicistat.

L'elvitégravir est un inducteur enzymatique léger et il peut potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes UGT. Par conséquent, il est susceptible de provoquer une diminution de la concentration plasmatique des substrats de ces enzymes. L'elvitégravir est métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par l'UGT1A1. Les médicaments inducteurs du CYP3A devraient donc augmenter la clairance de l'elvitégravir, entraînant une diminution de la concentration plasmatique de l'elvitégravir et, par conséquent, une perte d'effet thérapeutique de Stribild, ainsi que le développement de résistance (cf Utilisations concomitantes contre-indiquées et rubrique Contre-indications).

Utilisations concomitantes contre-indiquées :

La co-administration de Stribild avec certains médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui engendre un risque potentiel de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital telles que : vasospasme ou ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergotamine ou l'ergométrine par ex.), myopathie, notamment rhabdomyolyse (avec la simvastatine ou la lovastatine par ex.), sédation prolongée ou accrue, ou dépression respiratoire (avec le midazolam par voie orale ou le triazolam par ex.). La co-administration de Stribild avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, la quinidine, le cisapride, le pimozide, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La co-administration de Stribild et de certains médicaments inducteurs du CYP3A, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte d'effet thérapeutique, et le développement de résistance (cf Contre-indications).

Utilisation concomitante non recommandée :

Médicaments éliminés par voie rénale :

L'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration de Stribild avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation de Stribild doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (également appelée aldesleukine).

Autres interactions :

Les interactions entre les composants de Stribild et les autres médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une administration concomitante sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Les interactions décrites reposent sur des études menées avec les composants de Stribild administrés individuellement et/ou en association, ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Stribild.

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Stribild et d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} [(1)]
ANTI-INFECTIEUX	
Antifongiques	
Kétoconazole (200 mg 2 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)[(2)]	Elvitégravir : ASC ↑ 48 % C_{min} ↑ 67 % C_{max} ↔ Les concentrations de kétoconazole et/ou de cobicistat peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Quand le kétoconazole est administré avec Stribild, la dose quotidienne maximale de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration.	
Itraconazole[(3)] Voriconazole[(3)] Posaconazole[(3)] Fluconazole	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations d'itraconazole, de fluconazole et de posaconazole peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat. Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration avec Stribild doit faire l'objet d'une surveillance clinique. Quand l'itraconazole est administré avec Stribild, la dose quotidienne maximale d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour justifier l'utilisation concomitante du voriconazole et de Stribild.	
Antimycobactériens	
Rifabutine (150 mg 1 jour sur 2)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)	La co-administration de rifabutine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que l'apparition d'une résistance. Rifabutine : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine : ASC ↑ 525 % C_{min} ↑ 394 % C_{max} ↑ 384 % Elvitégravir : ASC ↓ 21 % C_{min} ↓ 67 % C_{max} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration de Stribild et de rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Comme une augmentation de l'exposition à la désacétyl-rifabutine est à prévoir, une surveillance accrue s'impose pour pouvoir repérer d'éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment une neutropénie ou une uvéite. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine et provoque une résistance à la rifamycine et un échec thérapeutique.	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)	
Télaprévir (750 mg 3 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)[(4)]	Télaprévir : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Elvitégravir : ASC ↔ C_{min} ↑ 29 % C_{max} ↔ Cobicistat : ASC ↔ C_{min} ↑ 232 % C_{max} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Stribild est co-administré avec le télaprévir.	
Bocéprévir	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration avec Stribild n'est pas recommandée.	
Lédipasvir/ Sofosbuvir	Interaction avec Stribild non étudiée. Une co-administration avec Stribild peut entraîner une augmentation de l'exposition au ténofovir.
Lédipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/400 mg 1 x /jour) + Elvitégravir/ Cobicistat (150 mg/150 mg 1 x /jour)	Observé : Lédipasvir : ASC ↑ 78 % C_{min} ↑ 91 % C_{max} ↑ 63 % Sofosbuvir : ASC ↑ 36 % C_{min} NA C_{max} ↑ 33 % GS-331007[(5)] : ASC ↑ 44 % C_{min} ↑ 53 % C_{max} ↑ 33 % Elvitégravir : ASC ↔ C_{min} ↑ 36 % C_{max} ↔ Cobicistat : ASC ↑ 59 % C_{min} ↑ 325 % C_{max} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de Stribild et de lédipasvir/sofosbuvir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg 1 x /jour) + Elvitégravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (150 mg/150 mg/ 200 mg/300 mg 1 x /jour)	Sofosbuvir : ASC ↔ C_{max} ↔ GS-331007[(5)] : ASC ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↑ 45 % Velpatasvir : ASC ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↑ 37 % Elvitégravir : ASC ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔ Cobicistat : ASC ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↑ 71 % Emtricitabine : ASC ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔ Ténofovir : ASC ↔ C_{max} ↑ 36 % C_{min} ↑ 45 %
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de Stribild et de sofosbuvir/velpatasvir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Antibiotiques macrolides	
Clarithromycine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de clarithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Aucune adaptation de la posologie de la clarithromycine n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (ClCr 60-90 mL/min). Une surveillance clinique est recommandée chez les patients ayant une ClCr < 90 mL/min. Chez les patients présentant une ClCr < 60 mL/min, l'utilisation d'autres antibactériens doit être envisagée.	
Télithromycine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de télithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration avec Stribild.	
GLUCOCORTICOÏDES	
Tous les corticostéroïdes à l'exception des produits à usage cutané	
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone)	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Stribild, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : L'utilisation concomitante de Stribild et de corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie nasale) peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, notamment de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes dont le métabolisme est moins dépendant du CYP3A, par exemple la béclométhasone prise par voie intranasale ou par inhalation, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme.	
ANTIACIDES	
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 mL)/ Elvitégravir (dose unique de 50 mg)/ Ritonavir (dose unique de 100 mg)	Elvitégravir (administration de la suspension antiacide après ± 2 heures) : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Elvitégravir (administration simultanée) : ASC ↓ 45 % C_{min} ↓ 41 % C_{max} ↓ 47 %

Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Avec les antiacides, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont diminuées en raison de la complexation qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique. Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise d'antiacides et la prise de Stribild. Pour obtenir des renseignements sur les autres agents antiacides (par exemple antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons), référez-vous aux études menées sur les autres médicaments.	
COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES	
Compléments multivitaminés	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Un effet de complexation cationique de l'elvitégravir ne pouvant être exclu lors de la co-administration de Stribild avec des compléments multivitaminés, il est recommandé d'espacer l'administration de Stribild et celle des compléments multivitaminés d'au moins 4 heures.	
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX	
Metformine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Le cobicistat exerce une inhibition réversible sur MATE1 et les concentrations de metformine peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Il est recommandé de surveiller attentivement le patient et d'adapter la posologie de la metformine chez les patients sous Stribild.	
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES	
Méthadone/ Elvitégravir/ Cobicistat	Méthadone : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Cobicistat : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Elvitégravir : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔
Méthadone/ Fumarate de ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Ténofovir : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.	
Buprénorphine/ Naloxone/ Elvitégravir/ Cobicistat	Buprénorphine : ASC ↑ 35 % C_{min} ↑ 66 % C_{max} ↑ 12 % Naloxone : ASC ↓ 28 % C_{max} ↓ 28 % Cobicistat : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Elvitégravir : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Aucune adaptation de la posologie de l'association buprénorphine/naloxone n'est nécessaire.	
CONTRACEPTIFS ORAUX	
Norgestimate (0,180/0,215 mg 1 x /jour)/ Éthinylestradiol (0,025 mg 1 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)[4]	Norgestimate : ASC ↑ 126 % C_{min} ↑ 167 % C_{max} ↑ 108 % Éthinylestradiol : ASC ↓ 25 % C_{min} ↓ 44 % C_{max} ↔ Elvitégravir : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration de Stribild et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à la progestérone ne sont pas connus. La co-administration de Stribild avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.	
ANTIARYTHMIQUES	
Digoxine (dose unique de 0,5 mg)/ Cobicistat (plusieurs doses de 150 mg)	Digoxine : ASC ↔ C_{max} ↑ 41 %
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Il est recommandé de surveiller les taux de digoxine lorsque la digoxine est associée à Stribild.	
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne systémique Mexilétine Propafénone	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec Stribild.	
ANTIHYPERTENSEURS	
Métoprolol Timolol	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de bêta-bloquants peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire de diminuer la dose si ces agents sont co-administrés avec Stribild.	
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations d'inhibiteurs calciques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Stribild.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE	
Bosentan	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une diminution de l'exposition à l'elvitégravir et/ou au cobicistat, une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : L'utilisation d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline peut être envisagée.	
ANTICOAGULANTS	
Warfarine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Stribild. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Stribild.	
Dabigatran	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de dabigatran peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Une surveillance clinique est recommandée lorsque le dabigatran est co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp. Le test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à l'exposition accrue au dabigatran.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine (200 mg 2 x /jour)/ Elvitégravir (150 mg 1 x /jour)/ Cobicistat (150 mg 1 x /jour)	La co-administration de carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que l'apparition d'une résistance. Carbamazépine : ASC ↑ 43 % C_{min} ↑ 51 % C_{max} ↑ 40 % Elvitégravir : ASC ↓ 69 % C_{min} ↓ 97 % C_{max} ↓ 45 % Cobicistat : ASC ↓ 84 % C_{min} ↓ 90 % C_{max} ↓ 72 % Carbamazépine-10,11-époxide : ASC ↓ 35 % C_{min} ↓ 41 % C_{max} ↓ 27 %
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration de Stribild et de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
BÊTA-AGONISTES INHALÉS	
Salmétérol	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de salmétérol, laquelle est associée à un risque potentiel de réactions graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : L'administration concomitante de salmétérol et de Stribild n'est pas recommandée.	
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE	
Rosuvastatine (dose unique de 10 mg)/ Elvitégravir (dose unique de 150 mg)/ Cobicistat (dose unique de 150 mg)	Elvitégravir : ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rosuvastatine : ASC ↑ 38 % C_{min} ND C_{max} ↑ 89 %
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Les concentrations de rosuvastatine augmentent de façon transitoire lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsque la rosuvastatine est administrée en association avec Stribild.	
Atorvastatine Pitavastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations d'atorvastatine et de pitavastatine peuvent augmenter en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration d'atorvastatine avec Stribild n'est pas recommandée. Si l'utilisation d'atorvastatine est jugée absolument nécessaire, la dose d'atorvastatine la plus faible possible doit être administrée, sous étroite surveillance de la sécurité. Des précautions sont nécessaires lorsque Stribild est administré en association avec de la pitavastatine.	
Pravastatine Fluvastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de ces inhibiteurs de la HMG Co-A réductase devraient augmenter de façon transitoire en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsqu'ils sont administrés en association avec Stribild.	
Lovastatine Simvastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration de Stribild et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)	
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les inhibiteurs de la PDE-5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et de tadalafil qui peut être à l'origine d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : La co-administration de Stribild et de sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée. Il faut être prudent et envisager une diminution de la dose lorsque Stribild est administré en association avec du tadalafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour le traitement du dysfonctionnement érectile, il est recommandé d'utiliser les doses suivantes en cas de co-administration avec Stribild : une dose unique de sildénafil inférieure ou égale à 25 mg en 48 heures, de vardénafil inférieure ou égale à 2,5 mg en 72 heures ou de tadalafil inférieure ou égale à 10 mg en 72 heures.	
ANTIDÉPRESSEURS	
Escitalopram Trazodone	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de trazodone peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Il est recommandé de faire un dosage précis de l'antidépresseur et de surveiller sa réponse.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Une surveillance thérapeutique est recommandée en cas de co-administration avec Stribild.	
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES	
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam par voie orale Triazolam Zolpidem	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Le midazolam et le triazolam sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, laquelle peut être associée à un risque de réactions graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : L'administration de midazolam par voie orale et de triazolam est contre-indiquée chez les patients sous Stribild (cf Contre-indications). Dans le cas d'autres sédatifs/hypnotiques, il peut être nécessaire de réduire la dose et il est recommandé de surveiller leur concentration.	
ANTIGOUTTEUX	
Colchicine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament.
Recommandation concernant la co-administration avec Stribild : Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. Stribild ne doit pas être co-administré avec de la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.	

(1) Lorsque l'on dispose de données issues d'études d'interactions médicamenteuses.
(2) Ces études ont été réalisées avec de l'elvitégravir boosté par le ritonavir.
(3) Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.
(4) Cette étude a été menée avec Stribild.
(5) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études menées avec d'autres médicaments :
Selon les études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants de Stribild, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est à prévoir entre les composants de Stribild et les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, famotidine, oméprazole et ribavirine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
L'utilisation de Stribild doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (cf Interactions).

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données cliniques ou il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de Stribild chez la femme enceinte. Cependant, un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).
Stribild ne doit être utilisé lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'elvitégravir ou le cobicistat sont excrétés dans le lait maternel. Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'elvitégravir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Stribild ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances.

FERTILITÉ :
Aucune donnée relative à l'effet de Stribild sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent toutefois être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par Stribild.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par Stribild a été considérée comme possible ou probable au cours des études cliniques menées chez des patients naïfs de tout traitement étaient des nausées (16 %) et des diarrhées (12 %) (données combinées issues des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 menées sur 144 semaines).
Le profil de sécurité d'emploi de Stribild chez les patients virologiquement contrôlés provenant des études GS-US-236-0115, GS-US-236-0121 et GS-US-236-0123 correspond au profil de sécurité d'emploi de Stribild observé chez les patients naïfs de tout traitement jusqu'à la semaine 48. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Stribild au cours des études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés étaient : nausées (3 % dans l'étude GS-US-236-0115 et 5 % dans l'étude GS-US-236-0121) et fatigue (6 % dans l'étude GS-US-236-0123).

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Stribild (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'arrêt du traitement par Stribild chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés avec Stribild lors des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, ainsi que les effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence la plus élevée qui ait été observée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés ⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à Stribild d'après les études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 et des effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie[1]
Peu fréquent	Anémie[1][2]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction allergique[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypophosphatémie[1][3]
Fréquent	Hyperglycémie[1], hypertriglycéridémie[1], diminution de l'appétit
Peu fréquent	Hypokaliémie[1][3]
Rare	Acidose lactique[1]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent	Idées suicidaires et tentative de suicide (chez les patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique[1], élévation de la lipase sérique[1], douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, distension abdominale[1], flatulences
Peu fréquent	Pancréatite[1]
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases[1], hyperbilirubinémie[1]
Rare	Stéatose hépatique[1], hépatite[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Éruption vésiculo-bulleuse[1], éruption pustuleuse[1], éruption maculopapuleuse[1], prurit[1], urticaire[1], dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1][2]
Peu fréquent	Angiœdème[1]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Élévation de la créatine kinase[1]
Peu fréquent	Rhabdomyolyse[1][3], faiblesse musculaire[1][3]
Rare	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[1][3][5], myopathie[1][3]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Élévation de la créatininémie[4]
Peu fréquent	Insuffisance rénale[4], tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi acquis[4], protéinurie
Rare	Nécrose tubulaire aiguë[1], néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[1][5], diabète insipide néphrogénique[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie[1]
Fréquent	Douleur[1], fatigue

(1) Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Stribild, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux.

(2) Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

(3) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

(4) Cf Effets indésirables : Description de certains effets indésirables particuliers, pour plus de précisions.

(5) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes ou des études cliniques menées sur l'emtricitabine chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7319).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Insuffisance rénale :

La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études cliniques menées avec Stribild pendant 144 semaines, 13 (1,9 %) sujets du groupe Stribild (n = 701) et 8 (2,3 %) sujets du groupe ATV/r+FTC/TDF (n = 355) ont interrompu la prise du traitement de l'étude en raison d'un effet indésirable au niveau rénal. Parmi ces interruptions, 7 dans le groupe Stribild et 1 dans le groupe ATV/r+FTC/TDF se sont produites au cours des 48 premières semaines. Les types d'effets indésirables observés avec Stribild au niveau rénal correspondent à ceux déjà observés avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Chez quatre (0,6 %) sujets ayant reçu Stribild, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie proximale ayant mené à l'interruption de Stribild au cours des 48 premières semaines. Aucun cas supplémentaire de tubulopathie rénale proximale n'a été signalé entre la semaine 48 et la semaine 144. Deux des quatre sujets avaient une insuffisance rénale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine estimée inférieure à 70 mL/min) à l'inclusion. Chez ces 4 sujets, les analyses biologiques évocatrices d'une tubulopathie proximale se sont améliorées, sans conséquences cliniques, dès l'interruption de Stribild. Cependant, elles ne sont redevenues complètement normales chez aucun des sujets. Chez trois (0,8 %) sujets ayant reçu le traitement ATV/r+FTC/TDF, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie rénale proximale ayant mené à l'interruption du traitement ATV/r+FTC/TDF après la semaine 96 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il a été démontré que le cobicistat contenu dans Stribild provoque une diminution de la clairance de la créatinine estimée, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Dans les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des diminutions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites précocement après l'instauration du traitement par Stribild, après quoi elles se sont stabilisées. Au bout de 144 semaines de traitement, la variation moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule de Cockcroft-Gault était de −14,0 ± 16,6 mL/min pour Stribild, −1,9 ± 17,9 mL/min pour EFV/FTC/TDF et −9,8 ± 19,4 mL/min pour ATV/r+FTC/TDF.

Interactions avec la didanosine :

Stribild ne doit pas être administré avec d'autres agents antirétroviraux. Cependant, en cas d'initiation de Stribild chez des patients prenant de la didanosine ou en cas d'arrêt de Stribild et de passage à un traitement comprenant de la didanosine, il peut survenir une courte période durant laquelle des taux plasmatiques mesurables de didanosine et de ténofovir peuvent être observés. Il convient alors de noter que la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de Restauration Immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces évènements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation de Stribild n'est pas recommandée dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).

Autre(s) population(s) particulière(s) :

Personnes âgées :

Stribild n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Stribild à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par Stribild (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité (cf Effets indésirables) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Stribild. Comme l'elvitégravir et le cobicistat sont hautement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils puissent être éliminés de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'ADN du VIH-1 de s'intégrer dans l'ADN du génome hôte, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale.

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP3A des cytochromes P450. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP3A-dépendant.

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide) de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lorsqu'ils sont tous les deux présents dans les cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.

Activité antivirale in vitro :

L'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir en association double ou triple ont présenté une activité synergique en culture cellulaire. La synergie antivirale a été maintenue pour l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir en présence de cobicistat. Aucun antagonisme n'a été observé pour aucune de ces associations.

L'activité antivirale de l'elvitégravir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique, avec des valeurs de concentration efficace à 50 % (CE_{50}) comprises entre 0,02 et 1,7 nM. L'elvitégravir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et a montré une activité contre le VIH-2 (CE_{50} de 0,53 nM).

Le cobicistat n'a pas d'activité anti-VIH détectable et n'a pas d'activité antagoniste ou agoniste sur les effets antiviraux de l'elvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et les cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM. Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,5 et 2,2 µM) et une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 1,6 et 5,5 µM).

Résistance :

En culture cellulaire :

Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V ou M184I de la transcriptase inverse, conférant une résistance à l'emtricitabine, ou de la mutation K65R au niveau de la transcriptase inverse, conférant une résistance au ténofovir. De plus, une mutation K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée dans la pratique clinique par le fumarate de ténofovir disoproxil et celle-ci a entraîné une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir, la stavudine ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents, ainsi qu'à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R.

Les patients dont le VIH-1 comportait au moins 3 mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs), dont les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Des isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à l'elvitégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La diminution de la sensibilité à l'elvitégravir était, le plus souvent, associée aux mutations T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K. Une résistance croisée à l'elvitégravir a été observée sur le VIH-1 comportant les mutations T66A/K, Q148H/K et N155H induites par le raltégravir. Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques et la présence supplémentaire de mutations secondaires (à l'exception de Q148) n'entraînent pas non plus de changements pertinents de l'indice de résistance dans des expériences de mutagenèse dirigée.

Aucune apparition de résistance au cobicistat ne peut être démontrée au sein du VIH-1 *in vitro* en raison de son manque d'activité antivirale.

Une résistance croisée importante a été observée entre la plupart des isolats du VIH-1 résistants à l'elvitégravir

et le raltégravir, et entre les isolats résistants à l'emtricitabine et la lamivudine. Chez les patients n'ayant pas répondu au traitement par Stribild et qui étaient porteurs d'un VIH-1 avec émergence de mutations à l'origine d'une résistance à Stribild, le virus est resté sensible à tous les IP, à tous les INNTI et à la plupart des autres INTI.

Chez les patients naïfs de traitement :

Dans une analyse combinée portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral recevant un traitement par Stribild dans les études de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 jusqu'à la semaine 144, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de tous les patients présentant un échec virologique confirmé ou un taux ARN VIH-1 > 400 copies/mL au moment de l'échec virologique, à la semaine 48, à la semaine 96, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. A partir de la semaine 144, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires associée(s) à la résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir chez 18 des 42 patients pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par Stribild étaient évaluables (2,6 %, 18 patients sur 701). Parmi les 18 patients chez lesquels une résistance virale est apparue, cette apparition s'est produite jusqu'à la semaine 48 chez 13 d'entre eux, entre la semaine 48 et la semaine 96 chez 3 d'entre eux et entre la semaine 96 et la semaine 144 de traitement chez 2 d'entre eux. Les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 17) et K65R (n = 5) de la transcriptase inverse et E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) et T97A (n = 1) de l'intégrase. Dans des cas isolés, d'autres mutations de l'intégrase sont apparues en plus d'une mutation primaire à l'origine de la résistance à l'INSTI : H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q et G163R. La plupart des patients ayant développé des mutations à l'origine d'une résistance à l'elvitégravir ont développé des mutations à l'origine d'une résistance à la fois à l'emtricitabine et à l'elvitégravir. Dans l'analyse phénotypique des isolats issus des patients de la population de l'analyse de résistance, 13 patients (31 %) avaient des isolats du VIH-1 présentant une réduction de la sensibilité à l'elvitégravir, 17 patients (40 %) avaient une réduction de la sensibilité à l'emtricitabine et 2 patients (5 %) avaient une réduction de la sensibilité au ténofovir.

Dans l'étude GS-US-236-0103, 27 patients traités par Stribild présentaient un VIH-1 porteur de la mutation K103N associée aux INNTI dans la transcriptase inverse à l'inclusion. Ils avaient un taux de succès virologique (82 % à la semaine 144) similaire à celui de la population globale (78 %), et n'ont présenté aucune émergence de résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir de leur VIH-1.

Chez les patients virologiquement contrôlés :

Aucune émergence de résistance à Stribild n'a été observée au cours des études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé de traitement après un traitement à base d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP + RTV) (étude GS-US-236-0115), d'un INNTI (étude GS-US-236-0121) ou de raltégravir (RAL) (étude GS-US-236-0123).

Vingt patients de ces études qui ont changé de traitement pour Stribild étaient déjà porteurs de la mutation K103N associée aux INNTI dans leur génotype avant de débuter le traitement antirétroviral initial. Le contrôle virologique a été maintenu pendant 48 semaines chez 18 de ces 20 patients. En raison d'une violation du protocole, deux patients historiquement porteurs de la mutation K103N ont interrompu le traitement prématurément bien qu'ils présentaient un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Expérience clinique :

Les données d'efficacité de Stribild chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement reposent sur l'analyse des données recueillies à la semaine 144 des 2 études randomisées de phase 3 réalisées en double aveugle avec comparateur actif (GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103) (n = 1408). Les données d'efficacité de Stribild chez les patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés reposent sur l'analyse des données recueillies à la semaine 48 de deux études randomisées en ouvert (études GS-US-236-0115 et GS-US-236-0121) et d'une étude en ouvert à un bras unique (étude GS-US-236-0123) (n = 910 ; 628 ayant reçu Stribild).

Patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement :

Dans l'étude GS-US-236-0102, des patients adultes naïfs de tout traitement antirétroviral infectés par le VIH-1 ont reçu une dose quotidienne unique de Stribild ou une dose quotidienne unique de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF). Dans l'étude GS-US-236-0103, des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu une dose quotidienne unique de Stribild ou d'atazanavir boosté par le ritonavir (ATV/r) plus l'association fixe d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF). Dans les deux études, le taux de réponse virologique a été évalué à la semaine 48 dans les deux bras de traitement. La réponse virologique était définie par l'obtention d'une charge virale indétectable (< 50 copies d'ARN VIH-1/mL, analyse snapshot).

Les caractéristiques à l'inclusion et les résultats du traitement des deux études (GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103) sont présentés dans les Tableaux 3 et 4, respectivement.

Tableau 3 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des sujets adultes naïfs de tout traitement antirétroviral infectés par le VIH-1 participant aux études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103

	Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/TDF n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/TDF n = 355
Données démographiques				
Âge moyen, années (intervalle)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sexe				
- Masculin	89 %		90 %	
- Féminin	11 %		10 %	
Origine ethnique				
- Blanche	63 %		74 %	
- Noire/Afro-américaine	28 %		17 %	
- Asiatique	2 %		5 %	
- Autre	7 %		4 %	
Caractéristiques de la maladie à l'inclusion[a]				
Moyenne du taux d'ARN plasmatique du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), $\log_{10}$ copies/mL	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Pourcentage de sujets avec une charge virale > 100 000 copies/mL	33		40	
Moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion (intervalle), x 10^6 cellules/L	386 (3-1348)		370 (5-1132)	
Pourcentage de sujets avec un taux de CD4+ ⩽ 200 cellules/mm³	13		13	

a) Les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN VIH-1 à l'inclusion dans les deux études.

Tableaux 4 : Résultats virologiques du traitement randomisé des études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 à la semaine 48 (analyse snapshot)[a] et à la semaine 144[b]

	Semaine 48				Semaine 144			
	Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103		Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/TDF n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/TDF n = 355	Stribild n = 348	EFV/FTC/TDF n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/TDF n = 355
Succès virologique ARN VIH-1 < 50 copies/mL	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Différence entre les traitements	3,6 % (IC 95 % = − 1,6 % ; 8,8 %)		3,0 % (IC 95 % = − 1,9 % ; 7,8 %)		4,9 % (IC 95 % = − 1,3 % ; 11,1 %)		3,1 % (IC 95 % = − 3,2 % ; 9,4 %)	
Échec virologique[c]	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 / 144								
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient[d]	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN VIH-1 disponible < 50 copies/mL[e]	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a) La fenêtre de la semaine 48 est comprise entre le jour 309 et le jour 378 (inclus).

b) La fenêtre de la semaine 144 est comprise entre le jour 967 et le jour 1050 (inclus).

c) Inclut les sujets avec ⩾ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144, les sujets ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité, les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable, un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ⩾ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

d) Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

e) Inclut les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Stribild a atteint le critère de non-infériorité (obtention de < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) par rapport à l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et à l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

Dans l'étude GS-US-236-0102, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 239 cellules/mm³ chez les patients traités par Stribild et de 206 cellules/mm³ chez les patients traités par EFV/FTC/TDF. A la semaine 144, l'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion était de 321 cellules/mm³ chez les patients traités par Stribild et de 300 cellules/mm³ chez les patients traités par EFV/FTC/TDF. Dans l'étude GS-US-236-0103, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 207 cellules/mm³ chez les patients traités par Stribild et de 211 cellules/mm³ chez les patients traités par ATV/r+FTC/TDF. A la semaine 144, l'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion était de 280 cellules/mm³ chez les patients traités par Stribild et de 293 cellules/mm³ chez les patients traités par ATV/r+FTC/TDF.

Patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés :

Dans l'étude GS-US-236-0115 et l'étude GS-US-236-0121, les patients devaient être sous leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, ne pas avoir connu d'antécédents d'échec virologique, n'avoir aucune résistance actuelle ni d'antécédent de résistance aux antirétroviraux composant Stribild et être en succès virologique sous traitement par IP + RTV ou par INNTI en association avec FTC/TDF (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins six mois avant la sélection. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour changer de traitement pour Stribild ou poursuivre leur traitement antirétroviral initial (bras de traitement inchangé) pendant 48 semaines. Au cours de l'étude GS-US-236-0115, les taux de succès virologique ont été les suivants : 93,8 % sous Stribild (272 patients sur 290) et 87,1 % dans le bras de traitement inchangé (121 patients sur 139). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 40 cellules/mm³ chez les patients traités par Stribild et de 32 cellules/mm³ chez les patients traités par IP+RTV+FTC/TDF. Au cours de l'étude GS-US-236-0121, les taux de succès virologique ont été les suivants : 93,4 % sous Stribild (271 patients sur 290) et 88,1 % dans le bras de traitement inchangé (126 patients sur 143). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 56 cellules/mm³ chez les patients traités par Stribild et de 58 cellules/mm³ chez les patients traités par INNTI+FTC/TDF.

Dans l'étude GS-US-236-0123, les patients devaient avoir préalablement reçu uniquement du RAL en association avec FTC/TDF comme premier traitement antirétroviral pendant au moins six mois. Les patients devaient être contrôlés virologiquement et stables depuis au moins six mois avant leur entrée dans l'étude, ne présenter aucune résistance actuelle ni aucun antécédent de résistance aux antirétroviraux composant Stribild et présenter un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL lors de la sélection. L'ensemble des 48 patients ayant reçu au moins une dose de Stribild sont restés contrôlés virologiquement (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) jusqu'à la semaine 48. L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 23 cellules/mm³.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stribild dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration orale de Stribild avec de la nourriture chez des patients infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 4 heures après la prise pour l'elvitégravir, 3 heures après la prise pour le cobicistat, 3 heures après la prise pour l'emtricitabine et 2 heures pour le ténofovir à la suite de la conversion rapide du fumarate de ténofovir disoproxil. La C_{max}, l'ASC_{tau} et la concentration résiduelle ($C_{rés.}$) moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) après l'administration de plusieurs doses de Stribild chez des sujets infectés par le VIH-1 étaient, respectivement, de 1,7 ± 0,39 µg/mL, 23 ± 7,5 µg x h/mL et 0,45 ± 0,26 µg/mL pour l'elvitégravir, avec lequel on obtient un quotient inhibiteur d'environ 10 (rapport $C_{rés.}/CI_{95}$ ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage). La C_{max}, l'ASC_{tau} et la $C_{rés.}$ moyennes correspondantes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) étaient de 1,1 ± 0,40 µg/mL, 8,3 ± 3,8 µg x h/mL et 0,05 ± 0,13 µg/mL pour le cobicistat, 1,9 ± 0,5 µg/mL, 13 ± 4,5 µg x h/mL et 0,14 ± 0,25 µg/mL pour l'emtricitabine et 0,45 ± 0,16 µg/mL, 4,4 ± 2,2 µg x h/mL et 0,1 ± 0,08 µg/mL pour le ténofovir.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration de Stribild accompagnée d'un repas léger (~373 kcal, 20 % de graisses) ou d'un repas riche en graisses (~800 kcal, 50 % de graisses) s'est traduite par une exposition supérieure à l'elvitégravir et au ténofovir. Pour l'elvitégravir, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de 22 % et 36 % respectivement quand l'administration était accompagnée d'un repas léger et de 56 % et 91 % quand elle était accompagnée d'un repas riche en graisses. La C_{max} et l'ASC du ténofovir ont augmenté de 20 % et de 25 % respectivement quand l'administration était accompagnée d'un repas léger. La C_{max} est restée inchangée et l'ASC a augmenté de 25 % quand l'administration était accompagnée d'un repas riche en graisses. L'exposition au cobicistat n'a pas été modifiée par un repas léger et, bien que l'on ait observé une légère diminution de la C_{max} (24 %) et de l'ASC (18 %) avec un repas riche en graisses, aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne l'effet booster du cobicistat sur l'elvitégravir. Un repas léger ou riche en graisses n'a pas modifié l'exposition à l'emtricitabine.

Distribution :

L'elvitégravir est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans l'intervalle de concentrations compris entre 1 ng/mL et 1600 ng/mL, la liaison est indépendante de la concentration du médicament. Le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 1,37. Le cobicistat est lié à 97-98 % aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 2.

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés respectivement à environ 1400 mL/kg et 800 mL/kg. Après administration orale d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/mL. A la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était ~ 1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était ~ 4,0. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/mL.

Biotransformation :

L'elvitégravir subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et une glucuroconjugaison par les enzymes UGT1A1/3 (voie mineure). Après administration orale de [^{14}C]elvitégravir boosté, l'elvitégravir était l'espèce prédominante dans le plasma, représentant ~94 % de la radioactivité circulante. Les métabolites issus de l'hydroxylation aromatique et aliphatique ou de la glucuroconjugaison, présents à de très faibles taux, présentent une activité anti-VIH très inférieure et ne contribuent pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A et/ou le CYP2D6 et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [^{14}C]cobicistat, 99 % de la radioactivité circulante présente dans le plasma correspondait au cobicistat sous forme inchangée.

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP450 humain. Après administration de [^{14}C]emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (~ 86 %) et les fèces (~ 14 %). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats des enzymes du CYP450. De plus, à des concentrations bien plus élevées (300 fois supérieures environ) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par les principales isoformes du CYP450 humain impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ou CYP1A1/2). Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes du CYP450, à l'exception de CYP1A1/2 pour laquelle une diminution légère (6 %), mais statistiquement significative, dans le métabolisme de l'un de ses substrats a été observée.

Élimination :

Après administration orale de [^{14}C]elvitégravir/ritonavir, 94,8 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, ce qui correspond à l'élimination hépatobiliaire de l'elvitégravir, et 6,7 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane de l'elvitégravir après l'administration de Stribild est d'environ 12,9 heures.

Après administration orale de [^{14}C]cobicistat, 86 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2 % dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de Stribild est d'environ 3,5 heures et les expositions associées au cobicistat donnent une $C_{rés.}$ d'elvitégravir environ 10 fois supérieure à la CI_{95} ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage.

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif (transporteur d'anions organiques humain [hOAT1]), environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 mL/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 mL/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Personnes âgées :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir n'ont pas été évalués chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

Sexe :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté par le cobicistat, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil.

Origine ethnique :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté par le cobicistat, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas encore été complètement établie chez le sujet pédiatrique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'elvitégravir chez le patient pédiatrique (âgé de 12 à < 18 ans) et la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant (âgé de 4 mois à 18 ans) sont comparables à celles observées chez l'adulte. L'exposition au ténofovir obtenue chez 8 patients pédiatriques (âgés de 12 à < 18 ans), recevant des doses orales quotidiennes de fumarate de ténofovir disoproxil de 300 mg (comprimé), était comparable aux expositions observées chez les adultes recevant des doses orales de 300 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale :

Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté par le cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé. Aucune adaptation de la posologie de l'elvitégravir ou du cobicistat n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les propriétés pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir sont modifiées chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Chez les sujets dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 mL/min ou atteints d'une maladie rénale au stade terminal devant être dialysés, la C_{max} et l'ASC de l'emtricitabine et du ténofovir étaient augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

L'elvitégravir et le cobicistat sont, tous les deux, principalement métabolisés et éliminés par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté par le cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance modérée et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de l'elvitégravir ou du cobicistat n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas été étudié. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique doit être limité. Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie du fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Des données limitées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (n = 24) ont indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'elvitégravir boosté.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'elvitégravir a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et des résultats négatifs lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg. Au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a donné des résultats négatifs en présence d'un système d'activation métabolique. On a cependant observé une réponse équivoque en l'absence d'activation. Le cobicistat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles. Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations supérieures à au moins 11 fois l'exposition obtenue chez l'homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg. Dans une étude clinique menée chez 35 volontaires sains, les échocardiogrammes effectués à l'inclusion et après la prise de 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'indiquaient aucune modification cliniquement significative de la fonction ventriculaire gauche.

Les études portant sur la toxicité du cobicistat sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement, de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et les paramètres fœtaux. Cependant, à la dose de 125 mg/kg/jour, une augmentation des pertes post-implantation et une réduction des poids des fœtus ont été observées chez le rat. Elles étaient associées à une réduction significative du poids des mères.

Les études de carcinogénicité orale à long terme concernant l'elvitégravir et le cobicistat n'ont pas montré de potentiel carcinogène chez la souris et le rat.

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le fumarate de ténofovir disoproxil, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré des modifications rénales et osseuses et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (rats et chiens). Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

Les principes actifs, l'elvitégravir, le cobicistat et le fumarate de ténofovir disoproxil, sont persistants dans l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/13/830/001 ; CIP 3400927426452 (RCP rév 21.04.17).

Prix : 977,09 € (flacon de 30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % uniquement dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893934555 (cp) : 28,923 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

STRIMVELIS

fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispersion pour perfusion à 1-10 millions de cellules CD34+/ml (opalescente à transparente, incolore à rose) *:* Une ou plusieurs poche de perfusion de 50 ml, avec pointe Luer d'interconnexion fermée par un bouchon Luer lock, dans un emballage extérieur réutilisable.

COMPOSITION

Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase (ADA) humain provenant de cellules progénitrices/cellules souches hématopoïétiques humaines (CD34+).

Le produit fini se compose d'une ou de plusieurs poches en éthylène-acétate de vinyle (EVA).

Les informations quantitatives portant sur le nombre de cellules CD34+/kg et de cellules totales contenues dans le produit sont indiquées sur l'étiquetage de chaque lot. Concentration : 1 à 10 millions de cellules CD34+/ml.

Excipient : chlorure de sodium.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 0,15 mmol de sodium par ml (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Strimvelis est indiqué chez les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Strimvelis doit être administré dans un centre de transplantation spécialisé, par un médecin expérimenté dans le traitement et la prise en charge des patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) et dans l'utilisation de produits de thérapie génique *ex vivo* utilisant des cellules CD34+ autologues. Strimvelis ne doit être administré qu'après avoir consulté le patient et/ou la famille. Les patients seront inclus dans un registre post-traitement et feront l'objet d'un suivi à long terme.

Un greffon de secours de cellules souches CD34+ contenant au moins 1 million de cellules CD34+ par kilo est nécessaire. Celui-ci doit être prélevé chez le patient 3 semaines au moins avant le traitement par Strimvelis. Ce greffon de secours de cellules souches est prélevé pour être utilisé comme traitement de remplacement en cas de défaut lors de la fabrication du produit, d'échec de la greffe ou d'aplasie médullaire prolongée après un traitement par Strimvelis.

Le patient doit être capable de donner un nombre de cellules CD34+ suffisant afin de produire un minimum de 4 millions de cellules CD34+ purifiées par kilogramme, nécessaires pour la fabrication de Strimvelis.

Strimvelis est exclusivement destiné à un usage autologue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Avant la perfusion, il est indispensable que l'identité du patient soit vérifiée et qu'elle corresponde aux informations nominatives le concernant inscrites sur la (les) poche(s) et/ou sur l'emballage extérieur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Modalités manipulation/élimination).

Prétraitement/conditionnement du patient :

Il est recommandé d'administrer 0,5 mg/kg de busulfan par voie intraveineuse toutes les 6 heures durant deux jours consécutifs, en démarrant 3 jours avant l'administration de Strimvelis. La dose totale de busulfan est de 4 mg/kg divisée en 8 doses de 0,5 mg/kg. Les concentrations plasmatiques du busulfan doivent être mesurées après la première dose chaque jour à partir d'une série de prélèvements sanguins selon une méthode appropriée. Si l'ASC (Aire Sous la Courbe) du busulfan est supérieure à 4 000 nanogrammes/ml.h (974 µmol/L.minute), la dose doit être réduite en conséquence, en fonction de l'ASC.

Prémédication :

Il est recommandé d'administrer un antihistaminique par voie intraveineuse 15 à 30 minutes avant la perfusion de Strimvelis.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Strimvelis est comprise entre 2 et 20 millions de cellules CD34+/kg.

Si le produit contient moins de 2 millions de cellules CD34+/kg, le médecin doit prendre la décision de procéder ou non à l'administration après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Lors des essais cliniques, un échec thérapeutique a été observé chez un patient traité par moins de 2 millions de cellules CD34+/kg.

Strimvelis ne doit être administré qu'une seule fois.

Populations particulières :

Personnes âgées :

L'utilisation de Strimvelis n'est pas indiquée chez les patients de plus de 65 ans, et n'a pas été étudiée dans cette tranche d'âge.

Insuffisance rénale :

Strimvelis n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique ne devrait être requis.

Insuffisance hépatique :

Strimvelis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique ne devrait être requis.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Strimvelis chez les enfants âgés de moins de six mois ou de plus de 6 ans et 1 mois n'ont pas été établies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Strimvelis doit être administré par perfusion intraveineuse.

Un dispositif de transfusion muni d'un filtre doit être utilisé. Seuls les filtres destinés aux dispositifs de transfusion doivent être utilisés afin d'éviter la suppression involontaire de cellules du produit.

Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 ml/kg/h. L'administration dure environ 20 minutes (cf Modalités manipulation/élimination). Après l'administration, une seringue remplie de 50 ml de sérum physiologique doit être utilisée pour purger la poche.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit :

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les réglementations locales en matière de biosécurité applicables à ces produits doivent être suivies (cf Modalités manipulation/élimination).

Strimvelis n'a pas été soumis au test de dépistage des agents infectieux transmissibles. Les professionnels de santé manipulant Strimvelis doivent par conséquent prendre des précautions appropriées pour éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents ou présence d'une leucémie ou d'une myélodysplasie.
- Test sérologique positif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou pour tout autre agent mentionné dans les directives de l'UE relatives aux tissus et aux cellules.
- Antécédents de traitement par thérapie génique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Strimvelis est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à un patient autre que le donneur de cellules CD34+.

Dans certains cas, il est possible que le patient ne puisse pas recevoir de Strimvelis en raison de problèmes de fabrication. Après en avoir été informé, le médecin peut être amené à modifier le programme de traitement du patient en conséquence (par exemple en mettant fin au conditionnement par busulfan et/ou en administrant le greffon de secours de cellules souches, si nécessaire).

Les résultats de la deuxième étape du contrôle de qualité de Strimvelis ne seront disponibles qu'une fois le produit administré par perfusion. Au cas où des problèmes de qualité cliniquement pertinents seraient détectés, tels que des résultats non conformes aux spécifications, après l'administration de Strimvelis par perfusion, le médecin en sera informé. Le médecin devra surveiller et/ou traiter le patient si nécessaire.

Strimvelis doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de plus de 6 ans et 1 mois et de moins de 6 mois, car aucune donnée d'étude clinique n'est disponible pour ces tranches d'âge. Chez les patients plus âgés, le nombre de cellules CD34[+] prélevé peut être plus faible, par conséquent il se peut que ces patients ne puissent pas être traités. Après l'administration de Strimvelis, les cellules T qui sont générées sont également susceptibles d'être affectées en raison de la diminution de la fonction résiduelle thymique qui peut survenir chez les enfants plus âgés. L'utilisation de Strimvelis chez des patients plus âgés que ceux étudiés au préalable doit être examinée attentivement et doit être réservée uniquement aux situations où toutes les autres options de traitements ont été épuisées.

Strimvelis doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité aux aminosides ou à l'albumine de sérum bovin.

Aucun cas de leucémie ou de myélodysplasie n'a été signalé après le traitement par Strimvelis. Toutefois, précédemment dans des essais comparables de thérapie génique dans le syndrome de Wiscott Aldrich, le déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X et la maladie granulomateuse chronique, des cas de leucémie associée à des intégrations de vecteurs dans certaines régions chromosomiques ont été observés. Des sites d'intégration rétroviraux (SIR) ont été détectés, ces sites sont situés dans les gènes CCND2 et LMO2 ou dans des gènes adjacents, et il existe un risque potentiel de transformation leucémique après le traitement par Strimvelis. Une surveillance à long terme des patients est recommandée, avec au moins une visite par an pendant les onze premières années puis à 13 et 15 ans après le traitement par Strimvelis. Cette surveillance doit inclure une numération formule sanguine, des analyses biochimiques et un dosage de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH).

Les effets à long terme et la durée de la réponse à Strimvelis dans le Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) sont inconnus (cf Pharmacodynamie).

Les patients doivent être étroitement surveillés : pour détecter les infections opportunistes et sévères, pour suivre les paramètres de reconstitution immunitaire et la nécessité d'une administration d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ; en l'absence de réponse à Strimvelis, il est recommandé d'introduire d'autres traitements du DICS-ADA sous la supervision d'un médecin.

Il y a eu des cas d'échec au traitement par Strimvelis. Certains patients ont dû reprendre une enzymothérapie de substitution à long terme et/ou recevoir une greffe de cellules souches (cf Pharmacodynamie).

Les manifestations non immunologiques du Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) peuvent ne pas répondre au traitement par Strimvelis.

Aucune étude d'immunogénicité de Strimvelis n'a été réalisée.

Les patients peuvent développer une auto-immunité. 67 % (12 sur 18) des patients traités par Strimvelis ont présenté soit des auto-anticorps soit d'autres manifestations auto-immunes (par exemple une thrombocytopénie auto-immune, une anémie aplasique auto-immune, une hépatite auto-immune et un Syndrome de Guillain-Barré) (cf Effets indésirables).

Tout au long de leur vie, les patients traités par Strimvelis ne doivent faire aucun don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules en vue de greffe. Cette information figure sur la carte d'alerte patient.

Le nombre de lymphocytes T (CD3+) et de cellules NK (CD56+) a progressé après le traitement par Strimvelis. Les valeurs médianes 3 ans après la thérapie génique étaient en dessous des valeurs normales. Un suivi continu est recommandé. Il a été rapporté des cas de papillome cutané, d'électrophorèse anormale des protéines sériques, un cas de lipofibrome, un cas de masse pulmonaire et un cas de diminution du répertoire de la chaîne V-beta du récepteur des cellules T. Aucun lien de causalité avec le médicament n'a été établi.

Des effets indésirables liés à l'utilisation de cathéters veineux centraux (CVC) ont été signalés (tels que des infections et thromboses graves sur CVC). Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles complications liées au cathéter.

Contenu en sodium :

Ce médicament contient 0,15 mmol de sodium par ml. Les patients qui contrôlent leur apport en sodium doivent en tenir compte.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Strimvelis ne devrait pas interagir avec les enzymes hépatiques de la famille du cytochrome P450 ou les protéines de transport des médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Strimvelis étant administré après le traitement de conditionnement par busulfan, les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode barrière contraceptive fiable pendant l'administration de Strimvelis et au moins jusqu'à 6 mois après traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée.

Strimvelis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur le passage de Strimvelis dans le lait maternel. L'effet sur les enfants allaités de l'administration de Strimvelis à leur mère n'a pas été étudié.

Strimvelis ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets de Strimvelis sur la fertilité chez l'humain. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués lors d'études sur l'animal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Strimvelis n'a pas ou de manière négligeable d'influence à long terme sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Strimvelis a été évaluée sur 18 patients, avec une durée médiane de suivi de 7 ans. Compte tenu de la faible population de patients et la taille des cohortes, les effets indésirables figurant dans le tableau ne donnent pas une vision complète sur la nature et la fréquence de ces effets.

Les effets indésirables graves incluent des événements auto-immuns (par exemple : anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique auto-immune, hépatite auto-immune, thrombocytopénie auto-immune et syndrome de Guillain-Barré). L'effet indésirable le plus fréquemment signalé a été la fièvre.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classement par systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie[(a)], neutropénie[(a)]
Fréquent	Anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Fréquent	Thyroïdite auto-immune
Affections du système nerveux	
Fréquent	Syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension[(a)]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Asthme, rhinite allergique
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite auto-immune
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Dermatite atopique, eczéma
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Investigations	
Très fréquent	Enzymes hépatiques augmentées[(a)], anticorps antinucléaires (AAN) positifs
Fréquent	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) positifs, anticorps anti-muscle lisse positifs

a) Effets indésirables considérés comme potentiellement liés au prétraitement de conditionnement par busulfan.

Description de certains effets indésirables :

Reconstitution immunitaire :

En raison de leur nature et du moment de leur survenue, tous les effets indésirables indiqués dans le tableau (à l'exception de ceux potentiellement liés au busulfan) sont considérés comme liés à la reconstitution immunitaire. Ces effets indésirables auto-immuns ont été signalés chez des patients après la thérapie génique. La plupart de ces effets ont été signalés pendant la période de suivi de 3 mois à 3 ans et ont disparu, à l'exception de l'hypothyroïdie et des tests AAN (anticorps antinucléaires) positifs. Dans le tableau, les effets indésirables liés à une allergie ont été signalés pour la plupart pendant la période de suivi de 3 mois à 3 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le surdosage de Strimvelis.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, autres immunostimulants.

Mécanisme d'action :

Après la perfusion, les cellules CD34[+] se greffent dans la moelle osseuse où elles régénèrent le système hématopoïétique avec une proportion de cellules qui expriment l'enzyme ADA à un taux pharmacologiquement actif.

Après une greffe réussie chez le patient, les effets du produit sont censés durer à vie.

Effets pharmacodynamiques :

Les pourcentages médians de cellules génétiquement modifiées dans le sang périphérique, un an et 3 ans après le traitement, étaient respectivement de 28 % (intervalle de 6 % à 92 %) et de 30 % (intervalle de 8 % à 101 %) de cellules CD19[+], et de 73 % (intervalle de 20 % à 100 %) et de 67 % (intervalle de 39 % à 82 %) de cellules CD3[+].

La présence du transgène conduit à une augmentation de l'expression de l'ADA. Un an après le traitement, l'activité médiane de l'ADA (adénosine désaminase des cellules mononucléées) dans les lymphocytes du sang périphérique était de 181,2 nmol/h/mg de protéine (intervalle de 42,1 à 1 678,2), par rapport à une valeur initiale médiane (intervalle), de 80,6 nmol/h/mg de protéine (30,5 à 92,3). L'activité de l'ADA est restée élevée pendant la période de suivi de 3 ans.

Efficacité et tolérance cliniques :

Au total, 18 patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) ont été traités par Strimvelis dans le cadre : d'une étude pivot en ouvert (AD1115611 ; N = 12), de deux études pilotes précoces en ouvert (AD1117054/AD1117056 ; N = 3) et d'un programme d'utilisation compassionnelle (AD1117064 ; N = 3). Les études visaient à évaluer l'utilisation de Strimvelis dans un intervalle de doses compris entre 0,9 million et 18,2 millions de cellules CD34[+] par kg. Tous les patients avaient reçu un conditionnement par busulfan avant la thérapie génique, la plupart ayant reçu une dose totale de 4 mg/kg par voie intraveineuse pendant 2 jours consécutifs avant la perfusion de CD34[+]. Quatre patients avaient eu au préalable une greffe de cellules souches provenant d'un donneur haplo-identique qui s'est avérée être un échec, et 15 des 18 patients avaient bénéficié au préalable d'un traitement enzymatique de substitution par adénosine désaminase bovine modifiée par du polyéthylène-glycol (PEG-ADA). Les patients qui avaient reçu du PEG-ADA avaient arrêté ce traitement 10 à 22 jours avant le traitement par Strimvelis. L'âge médian dans le programme était de 1,7 an (intervalle de 0,5 à 6,1) et 61 % des patients étaient de sexe masculin. Quatre-vingt-trois pour cent étaient des blancs (56 % d'origine caucasienne/européenne et 28 % d'origine arabe/nord-africaine), 11 % étaient des Afro-Américains/Africains et 6 % des Asiatiques.

Patients traités dans le cadre de l'étude pivot :

L'efficacité de Strimvelis a été évaluée lors d'une étude prospective de 3 ans en ouvert chez des enfants dont aucun n'avait de frère ou sœur HLA-compatible. Ces enfants étaient par ailleurs intolérants au PEG-ADA et ne répondaient pas de manière optimale ou n'avaient pas accès au PEG-ADA.

Les résultats à 3 ans chez les patients traités dans le cadre de l'étude pivot sont présentés dans le tableau 1. Les résultats du traitement par Strimvelis ont montré un taux de survie de 100 %, 3 ans après le traitement, une diminution du taux d'infections sévères, une augmentation des lymphocytes T (CD3[+]), et après traitement des taux de nucléotide désoxyadénosine dans les globules rouges (dAXP GR) du sang veineux, inférieurs aux taux pathologiques (> 100 nmol/ml).

Tableau 1. Résultats à 3 ans dans le cadre de l'étude pivot* (population ITT)

Critère d'évaluation	Inclusion/ Prétraitement[(a)]	Année 3/3 ans après traitement[(b)]
Survie :		
n	Sans objet	12
%		100 %
Infections sévères :		
n	12	12
Taux d'infections sévères par personne-année d'observation	1,10	0,429[(c)]
(intervalle de confiance à 95 %)	(0,74 - 1,58)	(0,24 - 0,72)
Lymphocytes T (x 10^6/l) :		
n	11	11
Médiane	88,0	828,0
(intervalle)	(19 - 2718)	(309 - 2458)
% de patients avec un taux de dAXP dans les GR du sang veineux < 100 nmol/ml après administration de Strimvelis[(d)] :		
n	Sans objet[(e)]	11
%		100 %

* En incluant les données d'un patient recueillies après l'administration de PEG-ADA (⩾ 3 mois de traitement) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

a) Sur la base de l'ensemble de la période de prétraitement pour les infections sévères (données recueillies rétrospectivement), et d'après les données recueillies lors de la visite d'inclusion pour les lymphocytes T. Le patient 10 n'a pas eu de valeur de référence à l'inclusion pour le taux de lymphocytes T.

b) Sur la base de la période de post-traitement de 3 ans pour la survie et les infections sévères, et d'après les données recueillies lors de la visite à 3 ans pour les lymphocytes T et le dAXP. Le patient 8 est sorti de l'étude avant la visite à 3 ans, et donc aucune donnée sur les lymphocytes T et le dAXP n'a été recueillie.

c) Les infections sévères sont celles exigeant une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci. La période d'hospitalisation de 3 mois qui suit immédiatement la thérapie génique a été exclue du calcul.

d) dAXP = dAMP + dADP + dATP. Les résultats du dAXP sont basés sur une analyse du pourcentage de patients répondeurs ayant bénéficié d'une thérapie génique et qui remplissent les critères définissant une détoxification métabolique satisfaisante. La valeur à l'inclusion n'est par conséquent pas pertinente.

e) A l'inclusion 9 patients sur 11 (82 %) avaient un taux de dAXP < 100 nmol/ml. L'ensemble de ces patients avaient préalablement été traités par PEG-ADA.

Fonction des lymphocytes T :

Chez les patients traités dans le cadre de l'étude pivot, il a été observé 1 an après la thérapie génique, une prolifération des lymphocytes T en réponse à une stimulation par anticorps anti-CD3 (médiane de 62 629 cpm, intervalle de 4531 à 252 173) et phytohémagglutinine (médiane de 140 642 cpm, intervalle de 11 119 à 505 607). Ces réponses ont été maintenues jusqu'à 3 ans après la thérapie génique. La production de lymphocytes T fonctionnels est confirmée par les résultats montrant que le taux des TREC (cercles d'excision du récepteur des cellules T) retrouvés dans les lymphocytes du sang périphérique étaient supérieur à la valeur initiale 1 an après traitement (médiane de 141 copies/100 ng d'ADN, intervalle de 56 à 1542 copies/100 ng d'ADN) et étaient maintenus 3 ans après le traitement. De plus, tous les patients présentaient des chaînes V-bêta polyclonales à une ou plusieurs reprises après la thérapie génique.

Fonction des lymphocytes B :

Les 12 patients traités dans le cadre de l'étude pivot ont reçu un traitement par immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) au moment de la sélection, et 7 patients (58 %) ont interrompu le traitement par Ig IV pendant la période de suivi de 0 à 3 ans après la thérapie génique.

Suivi à long terme :

Un taux de survie de 100 % a été observé chez les 12 patients traités dans le cadre de l'étude pivot et également chez les 18 patients de l'analyse globale, avec une durée de suivi médiane d'environ 7 ans. La survie sans intervention (définie comme la survie sans besoin de réintroduire un traitement par PEG-ADA à long terme (⩾ 3 mois) ou de réaliser une greffe de cellules souches) était de 92 % (11 patients sur 12) dans cette population de l'étude pivot, et de 82 % (14 patients sur 17) pour la population globale. Pour un patient de l'étude pivot, les données sur la réintroduction du PEG-ADA n'étaient pas disponibles. Ce patient a donc été exclu des données de survie sans intervention dans la population globale. Trois patients ont reçu du PEG-ADA à long terme (durée de traitement continue supérieure à 3 mois) ; deux de ces patients ont reçu par la suite une greffe appariée de cellules souches provenant de la fratrie et un patient est resté sous traitement chronique de PEG-ADA. Un autre patient a reçu transitoirement du PEG-ADA en raison d'un événement auto-immun (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez ces patients traités dans le cadre de l'étude pivot, le taux d'infections sévères a diminué tout au long de la période de suivi (tableau 2).

Tableau 2. Taux d'infections sévères par personne-année d'exposition (population de l'étude pivot)*

	Période (années)	Nombre de patients	Nombre d'infections sévères	Taux d'infections sévères par personne et par an
Avant traitement	NA	12	29	1,10
Après traitement	0,33-1	12	6	0,63
	> 1-2	11	3	0,27
	> 2-3	11	0	0,00
	> 3-4	11	2	0,18
	> 4-5	11	0	0,00
	> 5-6	9	1	0,12
	> 6-7	7	0	0,00
	> 7-8	3	0	0,00
	Total	12	12	0,17

* Excluant les données d'un patient recueillies au moment de l'intervention avec PEG-ADA (⩾ 3 mois de traitement) ou lors de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. NA = Non applicable.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Strimvelis est une thérapie constituée de cellules autologues génétiquement modifiées. Les études conventionnelles de pharmacocinétique, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination ne sont pas applicables à Strimvelis étant donné la nature du produit.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude n'a été conduite sur le développement et la reproduction.

Une étude de 4 mois sur la biodistribution a été effectuée chez la souris. Les cellules $CD34^+$ issues du sang de cordon ombilical humain sain, transduites avec le vecteur utilisé pour la production de Strimvelis, ont été administrées par voie intraveineuse à des souris conditionnées par du busulfan. La plupart des souris présentaient une reconstitution du système hématopoïétique à la fin de l'étude. Des niveaux faibles de cellules humaines et de séquences de vecteurs ont aussi été détectés dans des organes non hématopoïétiques, ce qui concordait avec la présence de sang contenant des cellules humaines transduites. A l'exception de la perte de poids et d'atrophies des testicules et des ovaires correspondant à l'administration de busulfan, aucun effet indésirable n'a été observé sur la survie, les paramètres hématologiques ou l'histopathologie des organes principaux.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite, car aucun modèle animal n'était disponible pour évaluer le potentiel tumorigène de Strimvelis en raison de l'incapacité d'obtenir une greffe à long terme de cellules transduites chez la souris.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 6 heures.

A conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Strimvelis est transporté directement vers l'établissement médical où la perfusion sera administrée. La (les) poche(s) de perfusion est/sont placée(s) à l'intérieur d'un emballage extérieur fermé. Les poches doivent être conservées dans l'emballage extérieur jusqu'à la perfusion.

Strimvelis est destiné uniquement à un usage autologue. Avant de réaliser la perfusion, il est indispensable que l'identité du patient soit vérifiée et qu'elle corresponde aux informations nominatives le concernant, inscrites sur la (les) poche(s) et/ou sur l'emballage extérieur avant de procéder à la perfusion.

Agiter délicatement la poche de perfusion pour remettre en suspension tout agrégat cellulaire, administrer en utilisant un dispositif de transfusion muni d'un filtre pour éliminer tout reste d'agrégat cellulaire.

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Les réglementations locales en matière de biosécurité doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration).

Strimvelis n'a pas subi de tests de dépistage des agents infectieux transmissibles. Les professionnels de santé manipulant Strimvelis doivent donc prendre des précautions appropriées pour éviter une transmission potentielle de maladies infectieuses.

Les surfaces de travail et les matériaux susceptibles d'avoir été en contact avec Strimvelis doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales en vigueur en matière de biosécurité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes ou aux centres de références.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/16/1097/001 (2016).

Thérapie génique pratiquée en Italie à l'hôpital San Raffaele à Milan, indiquée « chez les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible ». Pour être prise en charge, cette thérapie doit faire l'objet d'un accord préalable par l'Assurance maladie (directive européenne 2011/24/UE relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers).

En pratique, le médecin rédige un certificat. Le patient adresse une demande d'autorisation préalable de prise en charge accompagnée du certificat auprès de la CPAM (Caisse primaire d'Assurance maladie). Ceci afin d'obtenir le formulaire européen S2 « Droit aux soins programmés » sur lequel figurent les soins prescrits remboursables, le pays, l'établissement de prise en charge et la durée du traitement.

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Trading Services Ltd, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irlande.

Exploitant :

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

STRIVERDI RESPIMAT ®

Olodatérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation (limpide et incolore) à 2,5 µg/dose : cartouche de 4 ml de solution (60 doses) et un inhalateur Respimat, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose**

Olodatérol (DCI) chlorhydrate
exprimé en olodatérol .... 2,5 µg

Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate disodique, eau purifiée, acide citrique (anhydre).

* La dose délivrée correspond à la quantité d'olodatérol délivrée à la sortie de l'embout buccal.

DC INDICATIONS

Striverdi Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie inhalée exclusivement.

La cartouche contenant la solution pour inhalation ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat.

Adultes :

La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes d'olodatérol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat en une prise par jour, à heure fixe dans la journée.

Ne pas dépasser la posologie recommandée.

Sujets âgés :

Striverdi Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Striverdi Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Striverdi Respimat chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, Striverdi Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Les données relatives à l'utilisation de Striverdi Respimat chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas de justification à l'utilisation de Striverdi Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient.

Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation :

Inhalateur Striverdi Respimat et cartouche Striverdi Respimat

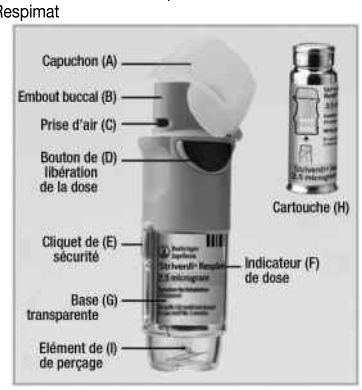

1) Insertion de la cartouche :

Les étapes suivantes 1 à 6 sont nécessaires avant la première utilisation :

- 1. En maintenant le capuchon jaune (A) fermé, appuyer sur le cliquet de sécurité (E) tout en retirant la base transparente (G).

- 2. Sortir la cartouche (H) de la boîte. Pousser l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur jusqu'à ce qu'elle s'enclenche.
  Pousser fermement le fond de la cartouche contre une surface solide afin qu'elle pénètre au maximum dans l'inhalateur.
  La cartouche dépassera de l'inhalateur, la bande argentée du bas de la cartouche étant toujours visible.
  Ne pas retirer la cartouche lorsqu'elle a été insérée dans l'inhalateur.

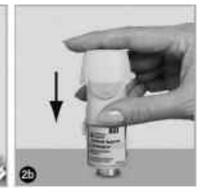

- 3. Remettre en place la base transparente (G). Ne plus retirer la base transparente.

2) Préparation de l'inhalateur Striverdi Respimat pour la première utilisation :

- 4. Maintenir l'inhalateur Striverdi Respimat verticalement, avec le capuchon jaune (A) fermé. Tourner la base (G) dans la direction des flèches noires imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).
- 5. Ouvrir le capuchon jaune (A) jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement avec un claquement.

- 6. Diriger l'inhalateur Striverdi Respimat en direction du sol. Puis appuyer sur le bouton de libération de la dose (D).
  Fermer le capuchon jaune (A).
  Répéter les étapes 4, 5 et 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Puis répéter les étapes 4, 5 et 6 trois autres fois pour que l'inhalateur soit prêt à être utilisé.
  L'inhalateur Striverdi Respimat est maintenant prêt à l'emploi.

Ces étapes n'affecteront pas le nombre de doses disponibles. Après cette préparation, l'inhalateur Striverdi Respimat pourra délivrer 60 bouffées (30 jours de traitement.)

Utilisation quotidienne de l'inhalateur Striverdi Respimat :

L'inhalateur ne sera utilisé qu'**une seule fois dans la journée**.

Lors de chaque utilisation, prendre **deux bouffées**.

- I. Maintenir l'inhalateur Striverdi Respimat en position verticale, avec le capuchon jaune (A) fermé, afin d'éviter la libération accidentelle d'une dose. Tourner la base (G) dans la direction des flèches noires imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).

- II. Ouvrir le capuchon jaune (A) jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement (avec un claquement). Expirer lentement et complètement, puis fermer les lèvres autour de l'extrémité de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air (C). Diriger l'inhalateur Striverdi Respimat vers le fond de la gorge.
  Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, appuyer sur le bouton de libération de la dose (D), et continuer d'inspirer lentement aussi longtemps que possible. Retenir sa respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible sans être gêné.

- III. Répéter les étapes I et II afin de recevoir la dose complète.
  Cet inhalateur ne sera utilisé qu'**une seule fois dans la journée** pour administrer les 2 bouffées.
  Fermer le capuchon jaune jusqu'à l'utilisation de l'inhalateur Striverdi Respimat le jour suivant.
  Si l'inhalateur Striverdi Respimat n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, libérer une bouffée vers le sol.
  Si l'inhalateur Striverdi Respimat n'a pas été utilisé pendant plus de 21 jours, reprendre les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Puis, répéter les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Quand se procurer un nouvel inhalateur Striverdi Respimat ?

L'inhalateur Striverdi Respimat contient 60 bouffées (30 jours de traitement). L'indicateur de doses montre approximativement la quantité de médicament restant dans l'inhalateur. Lorsque l'indicateur entre dans la zone rouge de l'échelle, il reste suffisamment de médicament pour environ sept jours de traitement (14 bouffées). C'est le moment où le patient devra renouveler la prescription pour un nouvel inhalateur Striverdi Respimat.

Lorsque l'indicateur de doses atteint la fin de l'échelle rouge (c'est-à-dire que l'ensemble des 60 bouffées auront été administrées), l'inhalateur Striverdi Respimat est vide et se bloque automatiquement. A ce stade, la base ne peut plus être tournée.

L'inhalateur Striverdi Respimat doit être jeté au plus tard après trois mois d'utilisation, même si la totalité du médicament n'a pas été utilisée.

Comment entretenir l'inhalateur ?

Nettoyer l'embout buccal, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, avec un linge ou un tissu humide uniquement, au moins une fois par semaine.

Une décoloration mineure de l'embout buccal n'affecte pas les performances de l'inhalateur Striverdi Respimat.

Le cas échéant, essuyer l'extérieur de l'inhalateur Striverdi Respimat avec un linge humide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Striverdi Respimat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'olodatérol ou à l'un des excipients (cf Composition).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Asthme :

Striverdi Respimat ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques. L'efficacité et la sécurité à long terme de l'olodatérol n'ont pas été étudiées chez les patients asthmatiques.

Bronchospasme aigu :

Striverdi Respimat est utilisé en traitement bronchodilatateur continu quotidien en une prise par jour ; il ne doit pas être utilisé en traitement de secours pour traiter des épisodes aigus de bronchospasme.

Hypersensibilité :

Comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après l'administration de Striverdi Respimat.

Bronchospasme paradoxal :

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de Striverdi Respimat peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Striverdi Respimat doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

Effets systémiques :

Les agonistes β2-adrénergiques de longue durée d'action doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires, en particulier une cardiopathie ischémique, une décompensation cardiaque sévère, une arythmie cardiaque, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une hypertension ou un anévrisme, chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose, chez les patients présentant un allongement connu ou suspecte de l'intervalle QT (par exemple, QT > 0,44 secondes), ainsi que chez les patients développant des réactions indésirables aux aminés sympathomimétiques.

Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde dans l'année précédente, une arythmie cardiaque instable ou susceptible d'engager le pronostic vital, hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours

de l'année précédente ou présentant des épisodes de tachycardie paroxystique (> 100 battements par minute) ont été exclus des essais cliniques. Le recul est donc limité pour ces groupes de patients. Striverdi Respimat doit être utilisé avec prudence dans ces groupes de patients.

Effets cardiovasculaires :

Comme les autres agonistes β2-adrénergiques, l'olodatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et/ou des symptômes cliniques. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) telles qu'un aplatissement de l'onde T et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les agonistes β-adrénergiques, mais la signification clinique de ces observations est inconnue.

Hypokaliémie :

Les agonistes β2-adrénergiques peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et par des traitements concomitants (cf Interactions), ce qui augmente le risque de survenue d'arythmies cardiaques.

Hyperglycémie :

L'inhalation de doses élevées d'agonistes β2-adrénergiques peut entraîner des augmentations de la glycémie.

Anesthésie :

La prudence est recommandée si une intervention chirurgicale nécessitant l'utilisation d'anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés est prévue, en raison de l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables cardiaques des bronchodilatateurs bêta-agonistes.

Striverdi Respimat ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments contenant des agonistes β2-adrénergiques de longue durée d'action.

Il convient d'informer les patients qui prenaient des agonistes β2-adrénergiques de courte durée d'action en inhalation de manière régulière (par exemple, quatre fois par jour) de ne plus les utiliser que pour le soulagement des symptômes respiratoires aigus.

DC INTERACTIONS

- Médicaments adrénergiques : l'administration concomitante d'autres médicaments adrénergiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de Striverdi Respimat.
- Dérivés xanthiques, stéroïdes ou diurétiques : un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des stéroïdes ou des diurétiques non épargneurs du potassium est susceptible de potentialiser les effets hypokaliémiants des agonistes adrénergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants : les bêtabloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet de Striverdi Respimat. Striverdi Respimat ne doit donc pas être administré avec des bêtabloquants (y compris en collyres) sauf nécessité absolue. Dans ce cas, l'utilisation de bêtabloquants cardiosélectifs pourra être envisagée mais avec prudence.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et antidépresseurs tricycliques, médicaments qui prolongent l'intervalle QTc : les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, ou d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc, peuvent potentialiser l'action de Striverdi Respimat sur le système cardiovasculaire.

Interactions pharmacocinétiques :

Il n'a pas été observé d'effet significatif sur l'exposition systémique à l'olodatérol dans les études d'interaction pharmacocinétique étudiant l'effet de l'administration concomitante de fluconazole, utilisé comme modèle d'inhibiteur du CYP 2C9.

L'administration concomitante du kétoconazole qui est un inhibiteur puissant de la P-gp et du cytochrome P (CYP), a augmenté l'exposition systémique à l'olodatérol d'environ 70%. Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la dose.

L'administration concomitante de l'olodatérol avec le tiotropium n'a pas entraîné d'effet significatif sur l'exposition systémique des deux médicaments.

Les études conduites *in vitro* n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur de l'olodatérol sur les enzymes du CYP ni sur les transporteurs des médicaments aux concentrations plasmatiques atteintes en pratique clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Striverdi Respimat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition systémiques similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (cf Sécurité préclinique).

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Striverdi Respimat pendant la grossesse.

Comme les autres agonistes β2-adrénergiques, l'olodatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des femmes exposées à l'olodatérol pendant l'allaitement.

Le passage de l'olodatérol et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. Les données de pharmacocinétique/toxicologie disponibles chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de l'olodatérol et/ou de ses métabolites dans le lait.

Administré à la dose de 5 microgrammes par jour, l'exposition systémique à l'olodatérol et à ses métabolites est négligeable chez la femme qui allaite. Par conséquent, aucun effet significatif n'est attendu chez le nouveau-né/nourrisson allaité.

La décision d'interrompre l'allaitement ou bien le traitement avec Striverdi Respimat doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour Striverdi Respimat. Les études précliniques réalisées avec l'olodatérol n'ont pas montré d'effet indésirable sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, il convient d'avertir les patients que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours des essais cliniques et qu'ils doivent donc être prudents s'ils conduisent ou utilisent des machines. Si un patient présente des sensations vertigineuses, il doit éviter de réaliser des tâches qui peuvent être dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées à la dose recommandée ont été : rhinopharyngite, sensations vertigineuses, hypertension, éruption cutanée et arthralgie. Ces réactions ont été en général d'intensité légère ou modérée.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à l'olodatérol) observés dans le groupe olodatérol 5 microgrammes (1035 patients), regroupés à partir de 6 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlées contre placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 48 semaines.

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; non déterminé (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organes / Terme MedDRA recommandé	Fréquence
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Peu fréquent
Troubles vasculaires	
Hypertension	Rare
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie	Rare

Description d'effets indésirables sélectionnés :

La survenue d'une éruption cutanée peut être considérée comme une réaction d'hypersensibilité à Striverdi Respimat. Comme avec tous les médicaments absorbés par voie topique, d'autres types de réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.

Profil d'effets indésirables des agonistes bêta2-adrénergiques :

Striverdi Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β2-adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'effets indésirables liés à la classe des agonistes β-adrénergiques doit être prise en compte, par exemple tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tremblement, céphalées, nervosité, insomnie, sensations vertigineuses, sécheresse buccale, nausées, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage en olodatérol peut entraîner une exacerbation des effets spécifiques des agonistes β2-adrénergiques, tels que : ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tachycardie, arythmies, palpitations, sensations vertigineuses, nervosité, insomnies, anxiété, céphalées, tremblements, sécheresse buccale, spasmes musculaires, nausées, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

Le traitement par Striverdi Respimat doit être arrêté. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. En cas de signes de gravité, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêtabloquants cardiosélectifs peut être envisagée, mais avec une extrême prudence car l'administration d'un bêtabloquant peut favoriser le bronchospasme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes ; agonistes bêta2-adrénergiques sélectifs (code ATC : R03AC19).

Mécanisme d'action :

L'olodatérol présente une affinité et une sélectivité élevées pour les récepteurs β2-adrénergiques humains. Des études *in vitro* ont montré que l'olodatérol présente une activité agoniste plus élevée sur les récepteurs β2-adrénergiques que sur les récepteurs β1-adrénergiques (241 fois supérieure) ainsi que sur les récepteurs β3-adrénergiques (2299 fois supérieure).

L'olodatérol, administré par voie inhalée, exerce un effet local par liaison et activation des récepteurs β2-adrénergiques.

L'activation de ces récepteurs au niveau des voies aériennes respiratoires entraîne une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, une enzyme impliquée dans la synthèse du 3',5'-adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Des taux élevés de cAMP entraînent une bronchodilatation par relaxation des muscles lisses des voies respiratoires.

Le profil des caractéristiques non cliniques de l'olodatérol est celui d'un agoniste des récepteurs β2-adrénergiques sélectif de longue durée d"action (LABA) ayant un début d'action rapide et une durée d'action d'au moins 24 heures.

Les récepteurs β-adrénergiques sont divisés en trois catégories : les récepteurs β1-adrénergiques, exprimés principalement au niveau du muscle cardiaque lisse ; les récepteurs β2-adrénergiques exprimés principalement au niveau des muscles lisses des voies respiratoires, et les récepteurs β3-adrénergiques exprimés principalement au niveau du tissu adipeux. L'action des agonistes β2 entraîne un effet bronchodilatateur. Bien que le récepteur β2 soit le principal récepteur β-adrénergique présent au niveau des muscles lisses des voies respiratoires, il est aussi présent à la surface de diverses autres cellules telles que les cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires, ainsi qu'au niveau du cœur. L'activité des récepteurs β2 cardiaques n'est pas connue avec précision mais, du fait de leur présence, il existe une possibilité que même des agonistes β2-adrénergiques hautement sélectifs puissent entraîner des effets cardiaques.

Effets sur l'électrophysiologie cardiaque :

L'effet de l'olodatérol sur l'intervalle QT/QTc de l'ECG a été étudié chez 24 hommes et femmes volontaires sains dans une étude en double aveugle randomisée, contrôlée contre placebo et comparateur actif (moxifloxacine). L'inhalation d'olodatérol en doses uniques de 10, 20, 30 et 50 microgrammes, a entraîné, sur la période de 20 minutes à 2 heures suivant l'administration, une augmentation dose-dépendante moyenne de l'espace QT par rapport à la valeur initiale de 1,6 ms (10 microgrammes d'olodatérol) à 6,5 ms (50 microgrammes d'olodatérol) comparativement au placebo. La limite supérieure des intervalles de confiance à 90 % bilatéraux étaient inférieurs à 10 ms pour toutes les doses pour l'espace QT corrigé (QTc).

L'effet de 5 microgrammes et de 10 microgrammes de Striverdi Respimat sur la fréquence et le rythme cardiaques a été évalué par électrocardiogramme (ECG) continu sur 24 heures (Holter) dans un sous-groupe de 772 patients dans les essais de phase III de 48 semaines contrôlés contre placebo. Il n'a pas été observé de tendance liée à la dose ou au temps pour les modifications moyennes de la fréquence cardiaque ou pour la survenue d'extrasystoles. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue d'extrasystoles entre l'état initial et la fin du traitement entre l'administration de l'olodatérol 5 microgrammes, de l'olodatérol 10 microgrammes et du placebo.

Données cliniques d'efficacité et de sécurité :

Le programme de développement clinique de phase III pour Striverdi Respimat a inclus 4 paires d'études de phase III de protocoles identiques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, incluant un total de 3533 patients atteints de BPCO (1281 ayant reçu la dose de 5 microgrammes et 1284 la dose de 10 microgrammes) :

- deux études ayant un protocole identique, conduites en groupes parallèles pendant 48 semaines et contrôlées contre placebo et formotérol à 12 microgrammes deux fois par jour comme comparateur actif [études 1 et 2] ;
- deux études ayant un protocole identique, conduites en groupes parallèles pendant 48 semaines contrôlées contre placebo [études 3 et 4] ;
- deux études ayant un protocole identique, conduites selon un schéma croisé de 6 semaines, contrôlées contre placebo et formotérol à 12 microgrammes deux fois par jour comme comparateur actif [études 5 et 6] ;
- deux études ayant un protocole identique, conduites en schéma croisé, de 6 semaines, contrôlées contre placebo et tiotropium HandiHaler 18 microgrammes poudre pour inhalation, une fois par jour comme comparateur actif [études 7 et 8].

Toutes les études incluaient des mesures de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) ; les études de 48 semaines évaluaient la fonction pulmonaire maximale (mesurée au pic de l'aire sous la courbe de 0 à 3 heures (ASC_{0-3}) et résiduelle, tandis que les études de 6 semaines évaluaient la fonction pulmonaire sur un intervalle continu de 24 heures. Les deux études de 48 semaines contrôlées contre placebo et comparateur actif incluaient également les questionnaires Transition Dyspnea Index (TDI) pour mesurer la dyspnée et St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), pour mesurer la qualité de vie en relation avec l'état de santé.

Les patients inclus dans les études cliniques de phase III étaient âgés de 40 ans ou plus, présentaient un diagnostic clinique de BPCO, un antécédent de tabagisme d'au moins 10 paquets-année et une atteinte pulmonaire modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur inférieur à 80 % de la normale prédite (stade GOLD II-IV) et rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur inférieur à 70 %).

Caractéristiques des patients :

La majorité des 3104 patients recrutés dans les études mondiales de 48 semaines [études 1 et 2, études 3 et 4] étaient des hommes (77 %), blancs (66 %) ou asiatiques (32 %), et l'âge moyen était de 64 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,38 L (selon la classification de GOLD : GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). La réponse moyenne après administration du bêta2 agoniste était de 15 % par rapport à la valeur initiale (+ 0,160 L). Tous les autres médicaments à visée pulmonaire, hormis les autres agonistes β2 de longue durée d'action, étaient autorisés en traitement concomitant (incluant le tiotropium [24 %], l'ipratropium [25 %], les corticostéroïdes inhalés [45 %], les xanthines [16 %]). L'inclusion des patients a été stratifiée en fonction de l'administration concomitante de tiotropium ou non. Dans les quatre études, les critères d'évaluation principaux de l'efficacité sur la fonction pulmonaire étaient la modification de l'ASC_{0-3} du VEMS par rapport à l'état initial (avant traitement) et la modification du VEMS résiduel (avant administration) par rapport à l'état initial (avant traitement) et après 24 semaines dans les études 1 et 2, et après 12 semaines dans les études 3 et 4.

Les études de 6 semaines [études 5 et 6, études 7 et 8] ont été menées en Europe et en Amérique du Nord. Dans les études 5 et 6, la majorité des 199 patients recrutés étaient des hommes (53 %), blancs (93 %) et l'âge moyen était de 63 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,43 L (selon la classification de GOLD : GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). La réponse moyenne après administration du bêta-agoniste était de 17 % de la valeur initiale (+ 0,187 L). Tous les médicaments à visée pulmonaire, hormis les autres bêta2-agonistes de longue durée d'action, étaient autorisés en traitement concomitant (par exemple, le tiotropium [24 %], l'ipratropium [16 %], les stéroïdes inhalés [31 %], les xanthines [0,5 %]). Dans les études 7 et 8, la majorité des 230 patients recrutés étaient des hommes (69 %), blancs (99,6 %) et l'âge moyen était de 62 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,55 L (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). La réponse moyenne après administration du bêta2-agoniste était de 18 % par rapport à la valeur initiale (+ 0,203 L). Tous les médicaments à visée pulmonaire, hormis les autres bêta2-agonistes de longue durée d'action et les anticholinergiques, étaient autorisés en traitement concomitant (tels que les stéroïdes inhalés [49 %], les xanthines [7 %]).

Fonction pulmonaire :

Dans les études de 48 semaines, Striverdi Respimat 5 microgrammes, administré une fois par jour, le matin, a entraîné une amélioration significative (p < 0,0001) de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes suivant la première dose (augmentation moyenne de 0,130 L du VEMS par rapport à une valeur initiale de 1,18 L avant traitement). L'amélioration significative de la fonction pulmonaire a été maintenue pendant 24 heures (augmentation moyenne de 0,162 L de l'ASC_{0-3} du VEMS par rapport au placebo, p < 0,0001, augmentation moyenne de 0,071 L du VEMS résiduel sur 24 heures par rapport au placebo, p < 0,0001) ; les améliorations de la fonction pulmonaire ont été visibles chez les utilisateurs de tiotropium ainsi que chez les sujets n'utilisant pas de tiotropium. L'amplitude de l'effet bronchodilatateur de l'olodatérol (réponse de l'ASC_{0-3} du VEMS) dépendait du degré de réversibilité de l'obstruction bronchique initiale (testé par l'administration d'un bronchodilatateur agoniste β de courte durée d'action) ; la réponse à l'olodatérol était en général supérieure chez les patients ayant initialement une réversibilité bronchique supérieure par rapport aux patients dont la réversibilité bronchique initiale était faible. Pour l'olodatérol et le comparateur actif, l'effet bronchodilatateur (mesure en Litre) était plus faible chez les patients atteints de BPCO plus sévère. L'effet bronchodilatateur de Striverdi Respimat a été maintenu pendant les 48 semaines de traitement. Le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin et du soir mesuré quotidiennement par

le patient était également augmenté chez les patients traités par Striverdi Respimat comparativement au placebo.

Dans les études de 6 semaines, Striverdi Respimat a entraîné une réponse significativement supérieure du VEMS par rapport au placebo ($p < 0,0001$) sur la période de 24 heures (augmentation moyenne de l'$ASC_{0\text{-}3h}$ du VEMS par rapport au placebo de 0,175 L [études 5 et 6] et 0,211 L [études 7 et 8], $p < 0,0001$; augmentation moyenne de l'$ASC_{0\text{-}24h}$ du VEMS par rapport au placebo de 0,137 L [études 5 et 6] et de 0,168 L [études 7 et 8], $p < 0,0001$; augmentation moyenne du VEMS résiduel sur 24 heures par rapport au placebo de 0,102 L [études 5 et 6] et de 0,134 L [études 7 et 8], $p < 0,0001$). Les améliorations de la fonction pulmonaire ont été comparables à celles obtenues avec le formotérol administré deux fois par jour [études 5 et 6 ; augmentation moyenne de l'$ASC_{0\text{-}3h}$ du VEMS de 0,205 L par rapport au placebo ; augmentation moyenne du VEMS résiduel sur 24 heures de 0,108 L par rapport au placebo ($p < 0,0001$)] et avec le tiotropium administré une fois par jour avec le dispositif HandiHaler [études 7 et 8 ; augmentation moyenne de l'$ASC_{0\text{-}3h}$ du VEMS de 0,211 L par rapport au placebo ; augmentation moyenne du VEMS résiduel sur 24 heures de 0,129 L par rapport au placebo ($p < 0,0001$)].

Dyspnée, qualité de vie liée à l'état de santé, utilisation de médicaments de secours, évaluation globale par le patient :

L'index de mesure de la dyspnée (*Transition Dyspnea Index* (TDI)) et le questionnaire de St George (*St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)) étaient également mesurés dans les 2 études de 48 semaines contrôlées contre placebo et comparateur actif [études 1 et 2].

Après 24 semaines, il n'a pas été observé de différence significative entre Striverdi Respimat, le formotérol et le placebo pour le score TDI, imputable à une amélioration inattendue observée dans le groupe placebo d'une des études (tableau 1) ; dans une analyse réalisée *a posteriori* prenant en compte les arrêts de traitement des patients, la différence entre Striverdi Respimat et le placebo était retrouvée statistiquement significative.

Tableau 1 : Score focal TDI après 24 semaines de traitement

		Moyenne du traitement	Différence *versus* placebo Moyenne (valeur de p)
Analyse principale	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodatérol 5 µg une fois par jour	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formotérol 12 µg deux fois par jour	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Analyse *a posteriori*	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodatérol 5 µg une fois par jour	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formotérol 12 µg deux fois par jour	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Après 24 semaines, la différence observée sur le score total du questionnaire SGRQ entre le groupe traité par Striverdi Respimat et le groupe recevant le placebo était statistiquement significative (tableau 2) ; des améliorations ont été visibles pour les 3 domaines du SGRQ (symptômes, activités, impact). Un plus grand nombre de patients traités par Striverdi Respimat) avait une amélioration du score total du questionnaire SGRQ supérieure à la différence minimale cliniquement significative (DMCS = 4 unités) par rapport aux patients traités par placebo (50,2 % *vs* 36,4 %, $p < 0,0001$).

Score total au questionnaire SGRQ après 24 semaines de traitement

		Moyenne du traitement (évolution par rapport à la valeur initiale)	Différence *versus* placebo Moyenne (valeur de p)
Score total	Valeur initiale	44,4	
	Placebo	41,6 (– 2,8)	
	Olodatérol 5 µg une fois par jour	38,8 (– 5,6)	– 2,8 (p = 0,0034)
	Formotérol 12 µg deux fois par jour	40,4 (– 4,0)	– 1,2 (p = 0,2009)

Les patients traités par Striverdi Respimat ont moins utilisé le traitement de secours par le salbutamol (jour et nuit) que les patients traités par le placebo.

Dans chacune des études de 48 semaines, les patients traités par Striverdi Respimat ont, d'après l'échelle de notation globale par les patients, perçu une amélioration plus importante de leur fonction respiratoire que les patients sous placebo.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Striverdi Respimat dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Introduction générale :

Les données pharmacocinétiques concernant l'olodatérol sont issues d'études conduites chez des volontaires sains, des patients présentant une BPCO et des patients atteints d'asthme recevant par voie inhalée des doses égales ou supérieures à la dose thérapeutique.

La pharmacocinétique de l'olodatérol est linéaire et montre une augmentation de l'exposition systémique proportionnelle à la dose administrée par voie inhalée pour des doses uniques de 5 à 70 microgrammes et pour des doses quotidiennes uniques répétées de 2 à 20 microgrammes.

Après administration répétée d'une dose unique quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'olodatérol a été atteint en 8 jours avec une exposition systémique augmentée d'un facteur de 1,8 par rapport à l'administration d'une seule dose.

Caractéristiques générales de la substance active après administration du médicament :

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales d'olodatérol sont généralement atteintes en 10 à 20 minutes après inhalation du médicament. Chez les volontaires sains, la biodisponibilité absolue de l'olodatérol après inhalation est estimée à environ 30 %, contre moins de 1 % après administration en solution orale. Ainsi, la disponibilité systémique de l'olodatérol après inhalation est principalement déterminée par l'absorption pulmonaire.

Distribution :

La cinétique d'élimination de l'olodatérol après inhalation et après administration intraveineuse est multicompartimentale. Le volume de distribution tissulaire est élevé (1110 L) indiquant une distribution tissulaire importante. *In vitro*, la liaison de [14C] olodatérol aux protéines plasmatiques de l'ordre de 60 % est indépendante de la concentration.

L'olodatérol est un substrat des transporteurs P-gp, OAT1, OAT3 et OCT1. L'olodatérol n'est pas un substrat des transporteurs suivants : BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 et OCT3.

Métabolisme :

L'olodatérol est métabolisé principalement par glucuronidation directe et par O-déméthylation au niveau du groupement méthoxy puis par conjugaison. Parmi les six métabolites identifiés, seul le composé déméthyle non conjugué se lie aux récepteurs β2. Toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après inhalation chronique de la dose thérapeutique recommandée ou de doses jusqu'à 4 fois supérieures. L'olodatérol est donc considéré comme étant le seul composé pharmacologiquement actif.

Les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C8 du cytochrome P450 et, dans une moindre mesure, l'isoenzyme CYP3A4, sont impliquées dans la O-déméthylation de l'olodatérol, tandis qu'il a été montré que les isoformes UGT2B7, UGT1A1, 1A7 et 1A9 de l'uridine diphosphate glycosyl transférase sont impliquées dans la formation de glucuronides de l'olodatérol.

Élimination :

Chez les sujets sains, la clairance totale de l'olodatérol est de 872 mL/min et sa clairance rénale est de 173 mL/min.

Après administration intraveineuse d'olodatérol marqué au [C14], 38 % de la dose radioactive a été retrouvée dans l'urine et 53 % dans les selles. La quantité d'olodatérol sous forme inchangée retrouvée dans l'urine après administration intraveineuse était de 19 %. Après administration orale, seulement 9 % de la radioactivité (0,7 % d'olodatérol sous forme inchangée) a été retrouvée dans l'urine, la plus grande partie ayant été retrouvée dans les selles (84 %). Plus de 90 % de la dose ont été excrétée dans les 6 jours suivant l'administration par voie intraveineuse et dans les 5 jours suivant l'administration par voie orale. À l'état d'équilibre après inhalation chez les volontaires sains, 5 à 7 % de la dose d'olodatérol administrée ont été excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Les concentrations plasmatiques d'olodatérol après inhalation diminuent de façon multiphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 45 heures.

Populations spécifiques :

Une méta-analyse des données de pharmacocinétique a été réalisée à partir de 2 études cliniques contrôlées incluant 405 patients atteints de BPCO et 296 patients asthmatiques traités avec Striverdi Respimat.

Cette analyse conduite sur l'exposition systémique a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en fonction de l'âge, du sexe ou du poids chez les patients atteints de BPCO après inhalation de Striverdi Respimat.

Insuffisance rénale :

Il n'a pas été observé d'augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Il n'a pas été observé de différence sur l'élimination de l'olodatérol ou sur sa liaison aux protéines plasmatiques de l'olodatérol entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et des sujets témoins sans insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Origine ethnique :

Une comparaison des données pharmacocinétiques dans les études et entre les études a révélé une tendance à une exposition systémique plus élevée chez les sujets japonais et originaires d'autres pays asiatiques par rapport aux sujets caucasiens.

Il n'a été identifié de problème de sécurité d'emploi dans les études cliniques incluant des sujets caucasiens et asiatiques jusqu'à un an de traitement avec Striverdi Respimat à des doses allant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique préconisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études non cliniques, les effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale pour l'homme, indiquant la faible signification clinique pour l'administration thérapeutique humaine.

Les études de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme. Il a été observé une augmentation de l'incidence des léiomyomes mésovariens chez le rat et une augmentation des léiomyomes utérins et des léiomyosarcomes chez la souris. Ces observations sont considérées comme étant liées à un effet de classe observé chez les rongeurs après exposition à long terme à des doses élevées d'agonistes β2. A ce jour, les agonistes β2 n'ont pas été associés à la survenue de cancers chez l'homme.

Chez le rat, aucun effet tératogène n'est survenu après inhalation de doses atteignant 1054 microgrammes/kg/jour (environ 1600 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme adulte [MRHDID, *maximum recommended human daily inhalation dose*] en inhalation (5 microgrammes) exprimée en mg/m²). Chez des lapines NZW gravides, la dose de 2489 microgrammes/kg/jour administrée en inhalation de l'olodatérol (correspondant à une exposition > 3500 fois comparée à la MRHDID en terme d'$ASC_{0\text{-}24}$) a entraîné une toxicité fœtale caractéristique de la stimulation du récepteur β-adrénergique : ossification incomplète, os courts/courbes, ouverture incomplète des yeux, fente palatine, anomalies cardiovasculaires.

Aucun effet significatif n'est survenu à une dose de 974 microgrammes/kg/jour en inhalation (environ 1580 fois la MRHDID chez l'adulte exprimé en mg/m²).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Après insertion de la cartouche dans l'inhalateur : 3 mois.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927723278 (2014) 1 cartouche de 60 doses.

Prix : 29,31 € (1 cartouche de 60 doses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

STROMECTOL ® 3 mg
ivermectine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (rond ; marqué « MSD » sur une face et « 32 » sur l'autre face ; blanc) : Boîte de 4, sous plaquette formée à froid.

Modèle hospitalier : Boîte de 20, sous plaquette formée à froid.

COMPOSITION *p cp*

Ivermectine (DCI) .... 3 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, butylhydroxyanisole, acide citrique anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.
- Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti.*
- Traitement de la gale sarcoptique humaine.
  Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de l'anguillulose gastro-intestinale :

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kg de poids corporel en prise unique par voie orale.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

Poids corporel (kg)	Dose (nombre de cp à 3 mg)
15 à 24	1
25 à 35	2
36 à 50	3
51 à 65	4
66 à 79	5
⩾ 80	6

Traitement de la microfilarémie à Wuchereria bancrofti :

La posologie recommandée pour les campagnes de traitement de masse de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* est d'environ 150 à 200 µg d'ivermectine par kg de poids corporel en prise unique par voie orale tous les 6 mois.

Dans les zones d'endémie où le traitement ne peut être administré qu'une fois tous les 12 mois, la posologie recommandée est de 300 à 400 µg d'ivermectine par kg de poids corporel pour maintenir une suppression suffisante de la microfilarémie chez les sujets traités.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

Poids corporel (en kg)	Dose administrée (nombre de cp à 3 mg)	
	tous les 6 mois	tous les 12 mois
15 à 25	1	2
26 à 44	2	4
45 à 64	3	6
65 à 84	4	8

Alternativement et en l'absence de pèse-personne, la posologie pour une administration dans les campagnes de traitement de masse peut être déterminée par la taille des patients, comme suit :

Taille (en cm)	Dose administrée (nombre de cp à 3 mg)	
	tous les 6 mois	tous les 12 mois
90 à 119	1	2
120 à 140	2	4
141 à 158	3	6
> 158	4	8

Traitement de la gale sarcoptique humaine :

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kg de poids corporel en prise unique par voie orale.

- Gale commune :
  La guérison ne sera estimée comme définitive que 4 semaines après le traitement. La persistance d'un prurit ou de lésions de grattage ne justifie pas un deuxième traitement avant cette date.
  L'administration d'une deuxième dose 2 semaines après la dose initiale ne doit être envisagée que :
  - s'il apparaît de nouvelles lésions spécifiques ;
  - si l'examen parasitologique est positif à cette date.
- Gale profuse et gale croûteuse :
  Dans ces formes avec de très nombreux parasites, une deuxième dose d'ivermectine et/ou l'association à un traitement topique peuvent être nécessaires dans les 8 à 15 jours pour obtenir la guérison.

Quelle que soit l'indication, la sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants de moins de 15 kg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés avant d'être avalés.

Le traitement consiste en une dose orale unique administrée à jeun avec de l'eau.

La dose peut être prise à tout moment de la journée, mais il conviendra de veiller à ce qu'il ne soit pas pris de nourriture pendant les 2 heures qui précèdent ou qui suivent son administration, l'influence de l'alimentation sur l'absorption n'étant pas connue.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'efficacité et les modalités d'emploi de l'ivermectine dans le traitement de l'anguillulose chez les sujets immunodéficients n'ont pas été établies par des études cliniques adaptées.
  Des cas rapportés évoquent la persistance d'un risque d'infestation massive après une dose unique d'ivermectine, en particulier chez ce type de patients.
- L'ivermectine ne constitue pas une chimioprophylaxie préventive de l'infestation par les filaires ou les anguillules ; aucune donnée ne démontre l'efficacité de l'ivermectine soit pour tuer, soit pour prévenir la maturation des larves infestantes chez l'homme.
- Il n'a pas été mis en évidence d'activité macrofilaricide de l'ivermectine sur les formes adultes d'aucune espèce de filaires.
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique de l'administration de l'ivermectine sur le syndrome d'éosinophilie pulmonaire tropicale, ni sur les lymphangites ou les lymphadénites observées lors de l'infestation par des filaires.
- L'intensité et la sévérité des effets indésirables après administration d'ivermectine semblent corrélées à l'importance de la charge sanguine en microfilaires avant traitement. En cas d'infestation par Loa loa, le taux de microfilaires présentes dans le sang est le plus souvent élevé, ce qui prédispose les sujets traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables sérieux. Des troubles neurologiques centraux (encéphalopathies) ont rarement été décrits chez des sujets traités par ivermectine et porteurs d'une forte microfilarémie à Loa loa. Par conséquent, dans les zones d'endémie à Loa loa, des précautions particulières devront être adoptées avant un traitement par ivermectine (cf Effets indésirables).
- Dans les campagnes de traitement de masse de la filariose à *Wuchereria bancrofti* menées en Afrique, il est recommandé de ne pas associer le citrate de diéthylcarbamazine (DEC) à l'ivermectine. L'existence fréquente d'une co-endémie à d'autres microfilaires telles que Loa loa peut être à l'origine de l'existence de fortes microfilarémies chez les sujets infestés. L'exposition systémique à la diéthylcarbamazine

(DEC) de tels patients entraînerait la survenue d'événements indésirables graves liés à l'effet microfilaricide rapide et massif de ce médicament.
- Il a été décrit, à la suite de l'administration de médicaments ayant une action microfilaricide rapide, tels que le citrate de diéthylcarbamazine (DEC), chez les patients atteints d'onchocercose, la survenue de réactions cutanées et/ou systémiques de sévérité variable (réaction de *Mazzotti*) ainsi que des réactions oculaires. Il est probable que ces manifestations soient liées à un processus inflammatoire déclenché à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Ces réactions peuvent également être observées chez les patients traités pour l'onchocercose lors des premières cures d'ivermectine.
- Les patients présentant une dermatite onchocerquienne hyperréactive ou « *Sowda* » (observée en particulier au Yémen) semblent développer plus fréquemment des réactions cutanées sévères (œdème, aggravation de la dermatite...) après un traitement microfilaricide.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants pesant moins de 15 kg.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Au cours de traitement de masse de l'onchocercose, les données sur un nombre limité de femmes enceintes (environ 300) n'ont pas révélé d'effets délétères tels que : anomalies congénitales, avortements spontanés, mort-nés et mortalité infantile, qui pourraient être liés au traitement par l'ivermectine pendant le premier trimestre de la grossesse. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques disponibles.
Des études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique) ; cependant, la valeur prédictive pour l'homme de ces observations n'est pas établie.
L'ivermectine ne doit être utilisée que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Moins de 2 % de la dose d'ivermectine administrée apparaît dans le lait maternel.
La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants nouveau-nés. L'ivermectine ne sera donnée aux mères allaitantes que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson. Le traitement des mères qui ont l'intention de nourrir leur enfant ne sera donné que 1 semaine après la naissance de l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Stromectol sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été étudié. La possibilité, chez certains patients, d'effets secondaires tels qu'étourdissements, somnolence, vertiges et tremblements, pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser les machines, n'est pas exclue (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Hyperéosinophilie transitoire, dysfonctionnement hépatique dont hépatite aiguë, élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hématurie ont été rapportées.
- Très rarement, ont également été rapportés : nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
- Les effets secondaires sont liés à la densité parasitaire et sont dans la plupart des cas, légers et transitoires, mais leur incidence et gravité peuvent être majorées chez les sujets polyparasités, en particulier, en cas d'infestation à Loa loa.
- Rarement, des cas d'encéphalite grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par Loa loa. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs dorsales ou cervicales, hyperémie oculaire, hémorragie sous-conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou anale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Chez les sujets recevant de l'ivermectine en traitement d'une strongyloïdose, les effets indésirables suivants ont été rapportés : asthénie, douleur abdominale, anorexie, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements, somnolence, vertiges, tremblements, hyperéosinophilie transitoire, leucopénie/anémie et augmentation des ALAT/phosphatases alcalines.
- Lors des traitements de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, l'intensité des effets indésirables ne semble pas dépendre de la dose d'ivermectine administrée mais est corrélée à la charge en microfilaires sanguines. Ont été décrits : fièvre, céphalées, asthénie, sensation de faiblesse, myalgies, arthralgies, douleurs diffuses, troubles digestifs tels que anorexie, nausées, douleurs abdominales et épigastriques, toux, sensation de gêne respiratoire, maux de gorge, hypotension orthostatique, frissons, vertiges, sueurs diffuses, douleur ou sensation de gêne au niveau des testicules.
- A la suite de l'administration d'ivermectine chez des sujets infestés par *Onchocerca volvulus*, les réactions d'hypersensibilité observées résultant de la mort des microfilaires font partie des réactions de type *Mazzotti* : prurit, éruption urticarienne, conjonctivite, arthralgies, myalgies (y compris myalgies abdominales), fièvre, œdème, lymphadénite, adénopathies, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension orthostatique, vertige, tachycardie, asthénie, céphalées. Ces symptômes ont rarement été sévères. Quelques cas d'exacerbation d'asthme ont été décrits. Chez ces sujets, il a également été décrit une sensation anormale dans les yeux, un œdème de la paupière, une uvéite antérieure, une conjonctivite, une limbite, une kératite et une choriorétinite ou une choroïdite. Ces manifestations, qui peuvent être dues à l'affection elle-même, ont également été décrites occasionnellement après traitement. Elles ont rarement été sévères et ont généralement disparu sans traitement corticoïde.
- La survenue d'hémorragie conjonctivale a été rapportée chez des sujets atteints d'onchocercose.
- Des observations d'expulsion d'ascaris adultes ont été décrites à la suite de la prise d'ivermectine.
- Chez les sujets atteints de gale, une exacerbation transitoire du prurit peut être observée en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage accidentel par ivermectine ont été rapportés, mais aucun n'a entraîné de décès.
Lors d'intoxication accidentelle par des doses inconnues de produits destinés à l'usage vétérinaire (par voie orale, injectable, application cutanée), les symptômes décrits ont été : rash, dermite de contact, œdème, céphalées, vertiges, asthénie, nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. D'autres effets ont également été observés parmi lesquels convulsions, ataxie, dyspnée, paresthésie et urticaire.
Conduite à tenir en cas d'intoxication accidentelle :
Traitement symptomatique et surveillance en milieu médicalisé avec remplissage vasculaire et traitement hypertenseur si besoin. Bien que l'on ne dispose pas d'étude spécifique, il est recommandé d'éviter l'association de médicaments GABA agonistes dans le traitement des intoxications accidentelles dues à l'ivermectine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihelminthique (code ATC : P02CF01).
L'ivermectine est un dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de Streptomyces avermitilis. Elle présente une affinité importante pour les canaux chlorure glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Sa fixation sur ces canaux favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire. Il en résulte une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites. L'ivermectine interagit également avec d'autres canaux chlorure ligand-dépendants que celui faisant intervenir le neuromédiateur GABA (acide gamma-amino-butyrique).
Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants. Les avermectines n'ont qu'une faible affinité pour les autres canaux chlorure ligand-dépendants. Elles ne passent pas facilement la barrière hématoméningée.
Des études cliniques réalisées en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Polynésie révèlent une réduction (à moins de 1 %) de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* dans la semaine qui suit l'administration d'une dose orale d'ivermectine d'au moins 100 µg/kg. Ces études ont mis en évidence un effet dose-dépendant sur le temps durant lequel se maintient la diminution de la microfilarémie et le pourcentage d'infestation dans les populations traitées. Une administration en traitement de masse apparaît utile pour limiter la transmission de *Wuchereria bancrofti* par les insectes vecteurs et interrompre la chaîne épidémiologique en traitant l'homme microfilarémique (seul réservoir de parasites pour *Wuchereria bancrofti*).
Le traitement avec une dose unique d'ivermectine de 200 µg/kg de poids corporel s'est montré efficace et bien toléré chez les patients dont l'immunité est normale et chez qui l'infestation par Strongyloïdes stercoralis est limitée au tube digestif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic moyen de concentration plasmatique du composé principal (H_2B_{1a}) observé environ 4 heures après administration par voie orale d'une dose unique de 12 mg d'ivermectine en comprimé est de 46,6 (± 21,9) ng/ml.
La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon globalement proportionnelle. L'ivermectine est absorbée et métabolisée dans l'organisme humain. L'ivermectine et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces alors que moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Une étude *in vitro* réalisée sur des microsomes hépatiques humains suggère que le cytochrome P450 3A4 serait le principal isoforme impliqué dans le métabolisme hépatique de l'ivermectine.
Chez l'homme, la demi-vie plasmatique de l'ivermectine est de 12 heures environ et celle des métabolites est d'environ 3 jours.
Les études précliniques suggèrent que l'ivermectine utilisée aux doses orales thérapeutiques n'inhibe pas de façon significative le CYP3A4 (IC 50 = 50 µm) ni les autres enzymes du CYP : 2D6, 2C9, IA2 et 2E1.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité en dose unique menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le système nerveux central révélée par l'apparition de mydriase, tremblements et ataxie aux doses élevées chez plusieurs espèces (souris, rats et chiens) ainsi que vomissements et mydriase chez les singes. Après administration de doses répétées d'ivermectine proches ou égales des doses maternotoxiques, des anomalies fœtales (fente palatine) ont été observées dans plusieurs espèces animales (souris, rats, lapins). A partir de ces études, il est difficile d'évaluer le risque lié à l'administration d'une dose unique faible. Les études menées *in vitro* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité. Néanmoins, il n'a pas été réalisé d'étude de génotoxicité ni de carcinogénicité *in vivo*.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935238856 (1999, RCP rév 18.02.16) 4 cp.
3400935238917 (1999, RCP rév 18.02.16) 20 cp.
Prix : 18,44 € (4 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier (20 comprimés) : Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

STRUCTOCAL ® VITAMINE D3
calcium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer à 1000 mg/880 UI (rond et blanc, de surface lisse et comportant une barre de cassure) : Pilulier de 30, boîte unitaire.
Le comprimé peut être divisé en 2 demi-doses égales.

COMPOSITION	*p comprimé*
Calcium	1000 mg
(sous forme de carbonate : 2500 mg/cp)	
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D3, sous forme de concentrat, forme pulvérulente* ..	880 UI
(quantité correspondant en vitamine D3 : 22 µg/cp)	

* Soit 8,8 mg.
Excipients : isomalt (E953), xylitol, sorbitol (E420), acide citrique anhydre, citrate monosodique, stéarate de magnésium, carmellose sodique, aspartam (E951), acésulfame potassique, ascorbate de sodium, tout-rac-alpha-tocophérol, amidon (de maïs) modifié, saccharose, triglycérides à chaîne moyenne, silice colloïdale.
Arômes : orange « CPB » [contenant un concentré d'huile d'orange naturel, de l'huile de mandarine naturelle, un arôme fruité liquide naturel, de l'huile d'orange naturelle, un arôme multifruit solide naturel, du mannitol (E421), de la maltodextrine, de la gluconolactone et du sorbitol (E420)], orange « CVT » [contenant de l'huile d'orange naturelle, de l'huile de mandarine naturelle, un arôme d'orange en poudre équivalent à la version naturelle, du mannitol (E421), de la gluconolactone, du sorbitol (E420), un triglycéride à chaîne moyenne].
Un comprimé contient 1 mg d'aspartam (E951), 103,32 mg de sorbitol (E420), 370 mg d'isomalt (E953) et 1,694 mg de saccharose.

DC INDICATIONS

Les comprimés à croquer de Structocal Vitamine D3 sont indiqués :
- pour la prévention et le traitement des carences en vitamine D et en calcium chez les sujets âgés ;
- pour un apport supplémentaire de calcium et vitamine D3, comme adjuvant aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients à risque de carence en vitamine D et en calcium.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes et sujets âgés :
1 comprimé à croquer par jour (correspondant à 1000 mg de calcium et 880 UI de vitamine D3).
Posologie en cas d'insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est requis.
Posologie en cas d'insuffisance rénale :
Structocal Vitamine D3 ne doit pas être utilisé chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).
Posologie durant la grossesse :
Pendant la grossesse, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D3. En conséquence, la dose quotidienne ne doit pas dépasser ½ comprimé (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Structocal Vitamine D3 peut être pris à tout moment de la journée, avec ou sans repas. Les comprimés doivent être mâchés, puis avalés.
Structocal Vitamine D3 n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Hypercalciurie et hypercalcémie, et pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie (par exemple myélome, métastases osseuses, hyperparathyroïdie primaire, immobilisation prolongée accompagnée d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie.
- Lithiase rénale.
- Néphrocalcinose.
- Hypervitaminose D.
- Insuffisance rénale sévère.

En raison de la teneur élevée en vitamine D, l'utilisation du médicament n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est particulièrement importante en cas de traitement associé à des glycosides cardiotoniques ou des diurétiques thiazidiques (cf Interactions) ainsi que chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'hypercalcémie ou de signe de trouble de la fonction rénale, la dose devra être réduite, ou le traitement interrompu si la calciurie est supérieure à 300 mg/24 heures (7,5 mmol/24 heures).
La vitamine D3 doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale avec une surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération.
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, la vitamine D sous forme de colécalciférol n'étant pas métabolisée normalement, il conviendra d'utiliser d'autres formes de vitamine D (cf Contre-indications).
Structocal Vitamine D3 doit être prescrit avec prudence chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison de l'augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.
Structocal Vitamine D3 doit être utilisé avec prudence chez les patients immobilisés atteints d'ostéoporose, en raison du risque accru d'hypercalcémie.
Tenir compte de la dose de vitamine D (880 UI) de Structocal Vitamine D3 en cas de prescription d'autres médicaments contenant également de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D se fera sous stricte surveillance médicale. Dans ces cas, il sera nécessaire de surveiller fréquemment la calcémie et la calciurie.
La co-administration avec des tétracyclines ou des quinolones n'est habituellement pas recommandée ou doit se faire avec prudence (cf Interactions).
Ce médicament contient de l'aspartame (E951), une source de phénylalanine potentiellement préjudiciable aux personnes souffrant de phénylcétonurie. Il contient également du sorbitol (E420), de l'isomalt (E953) et du saccharose. Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Diurétiques thiazidiques : les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium. La calcémie devra être surveillée régulièrement lors d'administration simultanée de diurétiques thiazidiques, en raison d'un risque accru d'hypercalcémie.
- Corticostéroïdes systémiques : les corticostéroïdes systémiques réduisent l'absorption du calcium. De plus, l'action de la vitamine D peut s'en trouver diminuée. En cas d'administration concomitante, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie de Structocal Vitamine D3.
- Phénytoïne, barbituriques : un traitement concomitant par la phénytoïne ou les barbituriques peut diminuer l'effet de la vitamine D en raison de l'activation métabolique.
- Résines échangeuses d'ions : l'administration simultanée impliquant des résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou des laxatifs tels que l'huile de paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D. Un intervalle aussi long que possible est donc recommandé entre les prises de ces médicaments et celle de Structocal Vitamine D3.
- Acide oxalique et acide phytique : l'acide oxalique (que l'on retrouve dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calcium. Le patient ne devra pas absorber de produits conte-

nant du calcium dans les deux heures qui suivent la consommation d'aliments riches en acide oxalique et en acide phytique.
- Carbonate de calcium : le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption simultanée de préparations à base de tétracycline. Pour cette raison, ces préparations doivent être administrées au plus tard deux heures avant ou au plus tôt de quatre à six heures après l'absorption orale de calcium.
- Glycosides cardiotoniques : lors d'un traitement par calcium et vitamine D, une hypercalcémie peut augmenter la toxicité des glycosides cardiotoniques. Un contrôle de l'ECG et de la calcémie est donc nécessaire.
- Bisphosphonate, fluorure de sodium : si un bisphosphonate ou du fluorure de sodium est utilisé simultanément, cette préparation devra être administrée au moins trois heures avant la prise de Structocal Vitamine D_3, car l'absorption gastro-intestinale risque d'être réduite.
- Lévothyroxine : l'utilisation concomitante de calcium peut diminuer l'efficacité de la lévothyroxine, en raison d'une réduction de l'absorption de cette dernière. L'administration de calcium et celle de la lévothyroxine devront être séparées par un intervalle d'au moins quatre heures.
- Quinolones : l'absorption d'antibiotiques de la famille des quinolones peut être perturbée par une administration concomitante de calcium. Les quinolones doivent être prises deux heures avant ou six heures après la prise de calcium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Structocal Vitamine D_3 peut être utilisé pendant la grossesse en cas de carence en calcium et en vitamine D.

La dose journalière durant la grossesse ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D_3. Par conséquent, la dose quotidienne ne doit pas dépasser un demi-comprimé.

Des études chez l'animal, réalisées avec des doses élevées de vitamine D, ont mis en évidence un effet tératogénique.

Chez les femmes enceintes, le surdosage en calcium et en vitamine D doit être évité, une hypercalcémie prolongée ayant parfois été associée à un retard physique et mental, à une sténose aortique supravalvulaire et à une rétinopathie chez l'enfant.

ALLAITEMENT :

Les comprimés à croquer de Structocal Vitamine D_3 peuvent être utilisés durant l'allaitement. Le calcium et la vitamine D_3 passent dans le lait maternel : ceci doit être pris en considération lorsque de la vitamine D est administrée à l'enfant.

FÉCONDITÉ :

Aucune donnée disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Structocal Vitamine D_3 n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'évaluation des effets indésirables repose sur la définition des fréquences, définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Troubles du système immunitaire :
- Inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles) : réaction d'hypersensibilité telle qu'un angiœdème ou un œdème laryngé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : hypercalcémie, hypercalciurie.

Troubles gastro-intestinaux :
- Rares : nausées, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, flatulences, distension abdominale.

Troubles cutanés et sous-cutanés :
- Rares : rash, prurit, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut entraîner une hypervitaminose et une hypercalcémie. Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent comprendre : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydipsie, polyurie, douleurs osseuses, néphrocalcinose, calculs rénaux et - dans les cas graves - arythmies cardiaques. Une hypercalcémie extrême peut conduire au coma et à la mort. Des taux calciques élevés de façon constante peuvent entraîner des dommages rénaux irréversibles et une calcification des tissus mous.

Traitement de l'hypercalcémie :

Arrêt du traitement par calcium et vitamine D. Également arrêt des traitements par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A, vitamine D ou glycosides cardiotoniques. Il faut procéder à un lavage gastrique chez les patients en perte de conscience. Procéder également à une réhydratation et, selon le niveau de gravité, à un traitement unique ou combiné, par les diurétiques de l'anse, les bisphosphonates, la calcitonine et les corticostéroïdes. Les électrolytes sériques, la fonction rénale ainsi que la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas graves, l'ECG et la pression veineuse centrale doivent être contrôlés.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Combinaison de calcium et d'autres médicaments (code ATC : A12AX).

Mécanisme d'action :

Structocal Vitamine D_3 est une association fixe de calcium et de vitamine D_3. Les concentrations élevées en calcium et en vitamine D_3 présentes dans les comprimés permettent une absorption suffisante de calcium en un nombre limité de doses. La vitamine D_3 intervient dans le métabolisme phosphocalcique. Elle permet l'absorption active du calcium et du phosphore au niveau de l'intestin et leur fixation sur le tissu ostéoïde. Une supplémentation calcique et vitaminique D corrige un déficit latent en vitamine D et l'hyperparathyroïdie secondaire.

Effets pharmacodynamiques :

Une étude contrôlée, en double aveugle, contre placebo de 18 mois, portant sur 3270 femmes âgées de 84 ± 6 ans vivant dans des centres de soins et supplémentées en colécalciférol (800 UI/jour) et en calcium (1,2 g/jour) a montré une diminution significative de la sécrétion de PTH.

Après 18 mois, les résultats de l'analyse en intention de traiter (ITT) révélaient 80 fractures de hanche dans le groupe calcium-vitamine D et 110 fractures de hanche dans le groupe placebo (p = 0,004). Dans les conditions de cette étude, la prise en charge de 1387 femmes a donc permis la prévention de 30 fractures de hanche. Dans une étude de suivi, après 36 mois, il a été observé 137 femmes avec au moins une fracture de la hanche dans le groupe calcium-vitamine D (n = 1176) contre 178 dans le groupe placebo (n = 1127) - (p $\leqslant$ 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Calcium :

Absorption :

30 à 40 % de la dose de calcium ingérée est absorbée, et ce, essentiellement dans le segment proximal de l'intestin grêle.

Distribution et biotransformation :

99 % du calcium présent dans l'organisme se concentre dans la composante minérale des os et des dents. La proportion restante de 1 % se trouve dans les fluides intra- et extra-cellulaires. Approximativement 50 % de la totalité du calcium sérique est sous forme ionisée, physiologiquement active, tandis que 5 % est complexé en citrate, phosphate ou autres anions, et que les 45 % restants sont liés à des protéines, l'albumine essentiellement.

Élimination :

Le calcium est excrété dans l'urine, les fèces et la transpiration. L'excrétion urinaire dépend de la filtration glomérulaire et de la résorption tubulaire.

Vitamine D_3 :

Absorption :

La vitamine D_3 est absorbée dans l'intestin.

Distribution et biotransformation :

La vitamine D_3 est transportée dans le sang par liaison protéique vers le foie (où elle subit la première hydroxylation pour devenir du 25-hydroxycolécalciférol) et vers les reins (seconde hydroxylation pour devenir du 1,25-dihydroxycolécalciférol, le métabolite actif de la vitamine D_3).

La vitamine D_3 non hydroxylée est stockée dans les tissus musculaires et adipeux.

Élimination :

La demi-vie plasmatique est de quelques jours environ ; la vitamine D_3 est éliminée dans les fèces et l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A des doses largement supérieures aux doses thérapeutiques pour l'homme, des effets tératogènes ont été observés dans des études réalisées sur l'animal. Il n'y a pas d'autres données pertinentes disponibles qui n'aient été mentionnées ailleurs dans la monographie (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Surdosage).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922028026 (2012, RCP rév 07.11.14).

Prix : 5,58 € (1 pilulier de 30).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT

Division PIERRE FABRE HEALTH CARE

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne

Info scientifique :

0 800 326 326 Service & appel gratuits

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

STRUCTOFLEX ®

glucosamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 625 mg (opaque, marron) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Glucosamine (DCI) .... 625 mg

(sous forme de chlorhydrate de glucosamine : 750 mg/gél)

Excipients : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172).

DC INDICATIONS

Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 gélules (1250 mg de glucosamine) une fois par jour pour le soulagement des symptômes.

La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement à la glucosamine doit être reconsidérée.

Les gélules doivent être avalées avec suffisamment d'eau.

Les gélules peuvent être prises indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Informations supplémentaires sur les populations spéciales :
- Enfants et adolescents : Structoflex ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.
- Personnes âgées : aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées, mais d'après l'expérience clinique, aucun ajustement de la dose n'est requis lors du traitement de patients âgés en bonne santé.
- Insuffisance rénale et/ou hépatique : chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue à la glucosamine ou à l'un des excipients.
- Patients allergiques aux crustacés car la substance active est extraite de ceux-ci.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un médecin doit être consulté pour écarter la présence d'une lésion articulaire pour laquelle il convient d'envisager un autre traitement.

Chez les patients présentant une intolérance au glucose, il est recommandé de contrôler les niveaux de glucose sanguin et, si nécessaire, les besoins en insuline avant le début du traitement et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Chez les patients présentant un facteur de risque connu de maladie cardiovasculaire, le contrôle des lipides sanguins est recommandé, une hypercholestérolémie ayant été observée chez certains patients traités à la glucosamine.

Des symptômes d'asthme exacerbés, apparus après l'initiation du traitement à la glucosamine, ont été rapportés (les symptômes ont disparu après la cessation du traitement à la glucosamine). Les patients asthmatiques commençant un traitement à la glucosamine doivent donc être conscients du risque d'une aggravation des symptômes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données sur d'éventuelles interactions médicamenteuses avec la glucosamine sont limitées, mais des cas de potentialisation de l'effet des anticoagulants de type coumarinique (par exemple, la warfarine) en cas d'administration concomitante de glucosamine ont été rapportés. Les patients traités aux anticoagulants à base de coumarine doivent donc être surveillés de près lorsqu'ils commencent ou terminent un traitement à base de glucosamine.

La prise concomitante de glucosamine peut augmenter l'absorption et la concentration sérique des tétracyclines, mais l'importance clinique de cette interaction semble limitée.

En raison de l'insuffisance des données sur les éventuelles interactions médicamenteuses avec la glucosamine, il convient en règle générale d'être vigilant quant à une perturbation de la réponse aux médicaments pris concomitamment ou à une concentration anormale de ceux-ci.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la glucosamine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas fourni de données suffisantes. Structoflex ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la glucosamine dans le lait humain. L'utilisation de la glucosamine pendant l'allaitement est donc déconseillée en raison de l'absence de données sur la sécurité du nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

En cas de vertiges ou de somnolence, il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement à la glucosamine sont les nausées, les douleurs abdominales, les troubles de la digestion, la constipation et la diarrhée. Des cas de céphalées, de fatigue, d'éruption cutanée, de prurit et de bouffées vasomotrices ont été rapportés. Les effets indésirables rapportés sont généralement légers et transitoires.

La fréquence des effets indésirables est classée par système de classe/organe selon l'ordre suivant : fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Systèmes classe/organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, fatigue
Fréquence indéterminée	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, indigestion, diarrhée, constipation
Fréquence indéterminée	Vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, bouffée vasomotrice
Fréquence indéterminée	Œdème angioneurotique, urticaire
Affections d'ordre général et état au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème, œdème périphérique
Affections d'ordre hépatobiliaire	
Fréquence indéterminée	Augmentation des enzymes hépatiques et jaunisse

Des cas sporadiques et spontanés d'hypercholestérolémie ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie.

Patients diabétiques :

Détérioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques, dont la fréquence n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage accidentel ou volontaire en glucosamine peuvent comprendre des céphalées, des vertiges, une désorientation, des arthralgies, des nausées, des vomissements, des cas de diarrhée ou de constipation.

En cas de surdosage, le traitement par la glucosamine doit être interrompu et les mesures habituelles doivent être mises en œuvre selon les besoins.

Un cas de surdosage a été rapporté chez une fillette de 12 ans qui avait pris, par voie orale, 28 g de chlorhydrate de glucosamine. Elle a présenté des arthralgies, des vomissements et une désorientation, dont elle a totalement récupéré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens (code ATC : M01AX05).

La glucosamine est une substance endogène, un constituant normal des chaînes de polysaccharides de la matrice du cartilage et des glycosaminoglycanes du liquide synovial. Des études in vitro et in vivo ont montré que la glucosamine stimule la synthèse des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes physiologiques par les chondrocytes, et de l'acide hyaluronique par les synoviocytes.

Le mécanisme d'action de la glucosamine chez l'homme n'est pas connu.

Le délai d'apparition de la réponse ne peut être évalué.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La glucosamine est une molécule relativement petite (masse moléculaire 179), qui se dissout facilement dans l'eau et est soluble dans les solvants organiques hydrophiles.

Les informations disponibles sur la pharmacocinétique de la glucosamine sont limitées. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Le volume de distribution est d'environ 5 litres et la demi-vie après administration par

voie intraveineuse est d'environ 2 heures. 38 % environ d'une dose intraveineuse est excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La D-glucosamine a une faible toxicité aiguë. Il n'existe aucune donnée relative aux essais de toxicité effectué chez l'animal en administration répétée, en reprotoxicité, en mutagénicité et en carcinogénicité.

Les résultats des études in vitro et in vivo chez les animaux ont montré que la glucosamine réduit la sécrétion d'insuline et induit une résistance à l'insuline probablement via l'inhibition de la glucokinase dans les cellules bêta. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934691928 (2010, RCP rév 05.03.15).

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

STRUCTOKABIVEN voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

STRUCTUM ® 500 mg

sulfate de chondroïtine sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (bleue) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Sulfate de chondroïtine sodique .... 500 mg

Excipient : talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, indigotine.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

1 gélule à 500 mg 2 fois par jour, soit 1 g par jour.

Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.

Utilisation chez l'enfant : Il n'existe pas de données suffisantes permettant l'utilisation de chondroïtine sulfate chez les enfants de 0 à 18 ans. L'utilisation de chondroïtine sulfate chez l'enfant n'est donc pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'allergie à l'un des composants.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données, ce médicament est déconseillé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets cutanés : des cas d'érythème, d'urticaire, d'eczéma, d'éruption maculopapuleuse associés ou non à un prurit et/ou à un œdème ont été rapportés.
- Effets digestifs : rares cas de nausées, vomissements.
- Affections du système immunitaire : de très rares cas d'œdèmes de Quincke ont été rapportés.

DC SURDOSAGE

Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiarthrosique (M : muscle et squelette).

L'acide chondroïtine sulfurique est le constituant essentiel de la substance fondamentale osseuse et cartilagineuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935464323 (2001, RCP rév 19.08.10).

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

SUBCUVIA voie parentérale

immunoglobulines humaines

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

SUCCICAPTAL ®

succimer

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 100 mg (ivoire) *et à 200 mg* (blanche) : Boîtes de 15, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p gélule*

Succimer (DCI) .... 100 mg
ou 200 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171). *Calibrage :* n° 3 (gél à 100 mg) ; n° 1 (gél à 200 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (69,79 mg/gélule à 100 mg ; 139,20 mg/gélule à 200 mg).

DC INDICATIONS

Traitement des intoxications par le plomb et le mercure.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie chez l'adulte comme chez l'enfant est de :
- 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour) ;
- puis 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).

Chez l'adulte, 1,80 g/jour ne doit généralement pas être dépassé.

Les doses en fonction du poids sont donc les suivantes :

Poids	Dose
8 - 15 kg	100 mg/dose
16 - 23 kg	200 mg/dose
24 - 34 kg	300 mg/dose
35 - 44 kg	400 mg/dose
> 45 kg	500 mg/dose

Fréquence d'administration :

3 fois par 24 heures à 8 heures d'intervalle les 5 premiers jours du traitement puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines.

Durée du traitement :

19 jours.

A l'arrêt du traitement, suivre les concentrations plasmatiques de métaux lourds pendant 10 jours environ car un phénomène de rebond peut apparaître (principalement dû au relargage des stocks osseux) et conduire à réaliser plusieurs cycles de traitement dans les cas les plus sévères (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Pour les enfants en bas âge, le contenu des gélules peut être mélangé avec du jus de fruit ou des aliments.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Insuffisance rénale ou hépatique : en l'absence de données, ce médicament doit être administré avec précaution chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont révélé des effets malformatifs (fentes palatines, anomalies squelettiques, anomalies oculaires et anomalies de fermeture du tube neural). En clinique, il n'y a pas de donnée pertinente. Le passage du succimer à travers le placenta n'est pas connu.

En conséquence, le succimer ne pourra être administré pendant la grossesse que si les bénéfices maternels escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'utilisation du succimer est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet susceptible d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu avec ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5 %) sont d'ordre digestif, cutané, ou biologique.
- Troubles gastro-intestinaux :
  - Nausées, vomissements.
  - Diarrhée.
  - Perte d'appétit.
- Atteintes de la peau et des tissus sous-cutanés :
  - Éruptions cutanées, parfois vésiculeuses et pouvant affecter les muqueuses.
- Anomalies biologiques :
  - Élévation transitoire des transaminases.
  - Augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et de zinc.
- Autre : possibilité d'odeur désagréable (haleine, urines).

De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été également été rapportés (urticaire, œdème de Quincke).

La plupart des événements indésirables rapportés est d'intensité faible à modérée. L'ensemble de ces effets cesse à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience clinique concernant les conséquences d'un surdosage est limitée à celle d'un enfant de 3 ans resté cliniquement et biologiquement asymptomatique après l'ingestion de 2,4 g de succimer.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidote, chélateur de métaux lourds (code ATC : V03AB).

Le succimer augmente l'élimination urinaire des métaux lourds, en formant des complexes stables hydrosolubles.

L'excrétion est généralement maximale le premier jour du traitement chélateur et les symptômes induits par le plomb s'atténuent habituellement dans les deux jours. Cependant, le traitement doit être ajusté pour éviter un rebond de la plombémie et obtenir une efficacité complète de la chélation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration par voie orale, l'absorption du succimer par le tractus gastro-intestinal est rapide (Tmax de 1 à 4 heures) mais incomplète (20 %).

Distribution :

Dans la circulation sanguine, le succimer se lie aux protéines plasmatiques (majoritairement à l'albumine) à 85 %.

Le succimer est distribué principalement au niveau extracellulaire.

Métabolisme :

Le succimer est rapidement et intensivement métabolisé, probablement au niveau hépatique, majoritairement sous forme de cystéine-succimer-disulfides, métabolites actifs dans la chélation des métaux lourds. Un cycle entérohépatique du succimer et/ou de ses métabolites et un stockage des métabolites dans la vésicule biliaire ont été suggérés.

Élimination :

Après administration orale, l'élimination du succimer absorbé se fait principalement par voie urinaire. Une excrétion dans la bile a été suggérée.

90 % du succimer excrété dans les urines sont retrouvés sous forme de cystéine-succimer-disulfides tandis que 10 % sont retrouvés sous forme inchangée.

Le pic d'excrétion urinaire survient environ 2 à 4 heures après administration par voie orale. Deux demi-vies d'élimination différentes ont été rapportées : une demi-vie initiale de moins de 4 heures et une demi-vie finale d'environ 48 heures (s'expliquant par un stockage dans la vésicule biliaire).

Les propriétés physicochimiques théoriques du complexe chélaté avec le plomb ou le mercure suggèrent qu'il peut être dialysé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La distribution du succimer au niveau extracellulaire peut expliquer sa faible toxicité comparée aux autres dithiols. Les effets toxiques du succimer apparaissent seulement à des doses bien supérieures aux doses recommandées pour le traitement de l'intoxication.

En effet, chez le rat et la souris, la dose létale 50 du succimer est supérieure à 3000 mg/kg *per os.* Chez le rat et le chien, aucun signe de toxicité significatif n'a été observé jusqu'à 200 mg/kg/jour *per os* de succimer. Chez le chien, des effets toxiques ont été rapportés au-dessus de 300 mg/kg/jour *per os* de succimer.

On signalera l'apparition d'une thrombopénie après 3 mois de prise orale de 80 ou 140 mg/kg/jour de succimer chez le chien, le taux de plaquettes demeurant cependant normal après 3 mois de prise orale de 10 mg/kg/jour de succimer.

Aucune étude de cancérogénicité n'est disponible à ce jour avec le succimer.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.

AMM 3400926883836 (1996, RCP rév 13.02.13) gél à 100 mg.
3400936571082 (1996, RCP rév 07.06.12) gél à 200 mg.

Prix : 109,32 € (15 gélules à 100 mg ou à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

SUDAFED voie orale

pseudoéphédrine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Oto-Rhino-Laryngologie / Congestion nasale

SULFARLEM ®
SULFARLEM S ®

anétholtrithione

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sulfarlem :

Comprimé enrobé à 12,5 mg (jaune orangé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

Sulfarlem S :

Comprimé enrobé à 25 mg (jaune orangé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées de 30.

COMPOSITION

Sulfarlem : *p cp*

Anétholtrithione .... 12,50 mg

Sulfarlem S : *p cp*

Anétholtrithione .... 25 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, gomme arabique, amidon de blé, saccharose, gomme guar, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium. *Enrobage :* gélatine, saccharose, talc, dioxyde de titane (E 171), jaune orangé S (E 110), cire de carnauba, rouge cochenille A E 124(Sulfarlem S).

DC INDICATIONS

Sulfarlem :
- Utilisé dans le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques.
- Utilisé dans les hyposialies médicamenteuses, post-radiothérapiques, hyposialies de la sénescence.

Sulfarlem S :
- Traitement d'appoint des hyposialies : médicamenteuses, post-radiothérapiques, hyposialies de la sénescence.
- Traitement d'appoint des insuffisances de sécrétion lacrymale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Sulfarlem :

Les comprimés doivent être pris une demi-heure avant les repas.

Adulte : 1 à 2 comprimés, 3 fois par jour.

Enfant :
- de 10 à 15 ans : 3 comprimés par jour ;
- de 6 à 10 ans : 2 comprimés par jour.

Sulfarlem S :

1 comprimé 3 fois par jour au moment des repas.

L'effet thérapeutique ne se manifestant qu'après quelques jours de traitement, la posologie efficace peut être adaptée en fonction du résultat obtenu.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 6 ans.
- Ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires extrahépatiques.
- Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de traces et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie cœliaque.
- Sulfarlem contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S [E 110]) et peut provoquer des réactions allergiques.
- Sulfarlem S contient des agents colorants azoïques (jaune orangé S [E 110] et rouge cochenille A [E 124]) et peut provoquer des réactions allergiques.
- La coloration plus foncée des urines est un phénomène normal au cours du traitement.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'anétholtrithione est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage de l'anétholtrithione dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Sulfarlem :

Parfois, ramollissement des selles avec tendance diarrhéique.

Remarque : peut rendre la coloration des urines plus foncée.

Sulfarlem S :

Troubles digestifs mineurs (diarrhée, flatulence, météorisme), pouvant justifier une adaptation de la posologie.

DC **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, un surdosage éventuel risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Sulfarlem :

Classe pharmacothérapeutique : divers médicaments des voies digestives et du métabolisme (code ATC : A16AX02).

Médicament à visée hépatobiliaire.

Sulfarlem est un stimulant de la fonction biliaire.

Sulfarlem S :

Classe pharmacothérapeutique : substitut salivaire et lacrymal (A : appareil digestif et métabolisme/stomatologie ; S : organes des sens/ophtalmologie).

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

L'anétholtrithione est en partie résorbée par voie orale, puis rapidement métabolisée, essentiellement par une déméthylation oxydative puis formation de conjugués. Le dm ADT, métabolite majoritaire, est excrété rapidement par voie urinaire, en partie sous forme de conjugués.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 4 ans.

- Sulfarlem : pas de précautions particulières de conservation.
- Sulfarlem S : à conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931011095 (1946/90, RCP rév 26.03.12) Sulfarlem.
3400931178200 (1976/96, RCP rév 07.11.14) Sulfarlem S.

Prix : 1,21 € (60 comprimés de Sulfarlem).
1,89 € (60 comprimés de Sulfarlem S).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

EXOD

6, parc de Montretout. 92210 Saint-Cloud

SUPPLIVEN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion IV (limpide presque incolore) *:* Ampoules (polypropylène) de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION

Suppliven contient :	pour 1 ml	pour 1 ampoule (10 ml)
Chlorure de chrome hexahydraté	5,33 µg	53,3 µg
Chlorure de cuivre dihydraté	0,10 mg	1,02 mg
Chlorure ferrique hexahydraté	0,54 mg	5,40 mg
Chlorure de manganèse tétrahydraté	19,8 µg	198 µg
Iodure de potassium	16,6 µg	166 µg
Fluorure de sodium	0,21 mg	2,10 mg
Molybdate de sodium dihydraté	4,85 µg	48,5 µg
Sélénite de sodium anhydre	17,3 µg	173 µg
Chlorure de zinc	1,05 mg	10,5 mg

Les substances actives contenues dans 1 ml de Suppliven correspondent à :

Cr	0,020 µmol	1,0 µg
Cu	0,60 µmol	38 µg
Fe	2,0 µmol	110 µg
Mn	0,10 µmol	5,5 µg
I	0,10 µmol	13 µg
F	5,0 µmol	95 µg
Mo	0,020 µmol	1,9 µg (sous forme d'ion Mo^{6+})
Se	0,10 µmol	7,9 µg (sous forme d'ion Se^{4+})
Zn	7,7 µmol	500 µg

La quantité de sodium et de potassium correspond à :

Sodium	120 µg	5,2 µmol
Potassium	3,9 µg	0,1 µmol

Osmolalité : approx. 3 100 mosmol/kg d'eau.

pH : 2,5.

Excipients : xylitol, acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

DC **INDICATIONS**

Apport en oligo-éléments par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base ou modérément augmentés au cours de la nutrition parentérale.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Posologie :

Adultes :

La posologie journalière recommandée de Suppliven chez un patient adulte pour couvrir les besoins de base ou modérément augmentés est de 10 ml (une ampoule).

Pour les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale ou une cholestase modérée, la posologie devra être adaptée.

Enfants ⩾ 15 kg :

0,1 ml de Suppliven par kg et par jour.

Mode d'administration :

Suppliven ne doit pas être administré non dilué.

Suppliven doit être administré par voie intraveineuse, dilué dans une solution/émulsion de nutrition parentérale.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Pathologies avec obstruction biliaire totale.
- Maladie de Wilson, hémochromatose.
- Enfant ayant un poids corporel inférieur à 15 kg.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Les préparations contenant du fer ou de l'iode administrées par voie parentérale peuvent, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques graves pouvant être fatales. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique afin de détecter les signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. En cas de réaction d'hypersensibilité, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et des mesures appropriées doivent être mises en place.

Lorsqu'une supplémentation orale en fer est donnée parallèlement à l'administration de Suppliven, l'apport total en fer doit être pris en compte afin d'éviter une accumulation en fer.

Suppliven doit être utilisé avec précaution en cas d'altération de la fonction hépatique. Celle-ci, notamment en cas d'altération de l'excrétion biliaire, peut perturber l'élimination de certains oligo-éléments contenus dans Suppliven, conduisant à un risque d'accumulation.

Suppliven doit être utilisé avec précaution en cas d'altération de la fonction rénale, car l'excrétion urinaire de certains oligo-éléments peut être significativement diminuée.

Si le traitement se prolonge au-delà de 4 semaines, les taux plasmatiques d'oligo-éléments, en particulier le manganèse, devront être surveillés.

Chez les patients nécessitant un apport augmenté en l'un des oligo-éléments, la posologie peut être adaptée en utilisant des supplémentations séparées.

DC **INTERACTIONS**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Grossesse :

Aucune étude animale de toxicité sur la reproduction, ni d'étude clinique pendant la grossesse n'ont été réalisées avec Suppliven. Cependant, les besoins en oligo-éléments sont légèrement augmentés chez la femme enceinte par rapport à une femme qui ne l'est pas.

Aucun effet indésirable n'est attendu si Suppliven est administré pendant la grossesse.

Allaitement :

Les substances actives de Suppliven sont excrétées dans le lait maternel et des effets ont été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme recevant Suppliven. Ces effets sont prévus et souhaitables.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Suppliven n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans le respect des conditions d'administration de Suppliven par voie intraveineuse, aucun effet indésirable lié aux oligoéléments qu'il contient n'a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Les patients présentant une insuffisance rénale ou biliaire ont un risque accru d'accumulation des oligo-éléments dans l'organisme. En cas de surcharge chronique en fer, il existe un risque d'hémosidérose qui, dans de rares cas sévères, peut être traitée par des phlébotomies.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : ELECTROLYTES EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES SUBSTANCES, code ATC : B05XA31.

Suppliven est un mélange d'oligo-éléments en quantités similaires à celles absorbées par l'alimentation orale et ne devrait pas avoir d'effet pharmacodynamique autre que le maintien ou la restauration d'un état nutritionnel normal.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Les oligo-éléments contenus dans Suppliven administrés par voie intraveineuse subissent un métabolisme similaire aux oligo-éléments apportés par l'alimentation orale.

Les oligo-éléments se répartissent individuellement dans les tissus de l'organisme en fonction des besoins métaboliques de chaque tissu, pour maintenir et restaurer la concentration de chaque substance.

Le cuivre et le manganèse sont éliminés par voie biliaire alors que le sélénium, le zinc et le chrome (en particulier chez les patients sous nutrition parentérale) sont essentiellement éliminés par voie urinaire.

L'élimination du molybdène se fait principalement par voie urinaire bien qu'une petite quantité soit excrétée par voie biliaire.

Le fer est éliminé en petites quantités par les pertes superficielles et la desquamation des cellules de la muqueuse intestinale. Les femmes pré-ménopausées peuvent perdre 30 à 150 mg de fer lors des pertes sanguines mensuelles.

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

Il n'y a pas de données précliniques concernant l'évaluation de la sécurité que celles déjà mentionnées dans cette monographie.

DP **INCOMPATIBILITÉS**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation du médicament avant première ouverture : 3 ans.

Durée de conservation après mélange :

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C sauf en cas de mélanges réalisés en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Compatibilité :

Suppliven peut être ajouté seulement aux médicaments ou aux solutions nutritionnelles dont la compatibilité a été documentée. Des données sur la compatibilité de divers mélanges et leur durée de conservation sont disponibles sur demande.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400930013748 (2015).

Prix : 52,19 € (20 ampoules de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE

5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx

Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60

Site web : www.fresenius-kabi.fr

SUPREFACT voie nasale

buséréline acétate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
- Urologie, Néphrologie / Cancer de la prostate

SUPREFACT voie parentérale

buséréline acétate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques
- Gynécologie, Obstétrique / Infertilité
- Urologie, Néphrologie / Cancer de la prostate

SURBRONC ® EXPECTORANT AMBROXOL

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 30 mg (blanc) *:* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable sans sucre à 0,6 %, édulcorée à l'acésulfame potassique et au sorbitol : Flacon de 100 ml, avec godet gradué à 1,25 ml, 2,5 ml et 5 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Ambroxol (DCI) chlorhydrate	30 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, acide silicique colloïdal, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable :	*p 5 ml*
Ambroxol (DCI) chlorhydrate	30 mg

Excipients : acide benzoïque, hydroxyéthylcellulose, acésulfame potassique, solution de sorbitol à 70 % (non cristallisable), glycérol à 85 %, arôme crème de fraise, arôme vanille, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : sorbitol.

DC **INDICATIONS**

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique de l'adulte, notamment au cours des affections bronchiques aiguës et des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte.

Posologie :

La posologie moyenne de chlorhydrate d'ambroxol est de 60 mg à 120 mg par jour en 2 prises, soit 1 à 2 comprimés 2 fois par jour ou 5 à 10 ml de solution buvable 2 fois par jour.

Mode d'administration :

Comprimé :

Une dose quotidienne de 60 mg pourra être administrée à l'aide d'une forme dosée à 30 mg 2 fois par jour.

Une dose quotidienne de 120 mg pourra être administrée à l'aide d'une forme dosée à 60 mg 2 fois par jour.

Solution buvable :

Une graduation de 5 ml contient 30 mg de chlorhydrate d'ambroxol.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de chlorhydrate d'ambroxol ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par chlorhydrate d'ambroxol doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.

L'association d'un mucomodificateur bronchique avec un antitussif et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Comprimé :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Solution buvable :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate d'ambroxol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le chlorhydrate d'ambroxol pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : éruption cutanée, urticaire.
- Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Dans ces cas, le traitement devra impérativement être interrompu.

Affections du système gastro-intestinal :
Peu fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, gastralgies, pyrosis, dyspepsie.
Affections du système nerveux :
Très rare : céphalées, vertiges.
Solution buvable : En raison de la présence de sorbitol, possibilité de troubles digestifs et de diarrhée.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytiques (code ATC : R05CB06).
Mécanisme d'action :
L'ambroxol possède des propriétés mucokinétiques et expectorantes. Il stimule, par son action sur les cellules sécrétrices, la sécrétion bronchique et favorise la production d'un mucus plus mobilisable. Il augmente l'activité ciliaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, l'ambroxol est rapidement et bien absorbé par le tractus gastro-intestinal.
Distribution :
Compte tenu de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité est d'environ 70 %.
Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ.
L'augmentation des concentrations est proportionnelle à la dose.
Aux doses thérapeutiques, la fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.
Les valeurs élevées des volumes de distribution témoignent d'une diffusion extravasculaire importante, notamment dans les poumons.
Biotransformation :
Le métabolisme de l'ambroxol implique en partie le CYP3A4.
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés et les insuffisants hépatiques. Il n'y a pas de données chez l'insuffisant rénal.
Élimination :
La demi-vie d'élimination est comprise entre 7 et 12 heures. Aucune accumulation du produit n'a été observée après administration répétée.
L'élimination est essentiellement urinaire (83 % de la dose) avec deux métabolites principaux excrétés sous forme glycuroconjuguée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932740406 (1984, RCP rév 03.11.16) cp.
3400932740635 (1984, RCP rév 03.11.16) sol buv.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SURBRONC® TOUX SÈCHE dextrométhorphane sans sucre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable sans sucre à 15 mg/5 ml, édulcorée à la saccharine sodique : Sachets de 5 ml, boîte de 15.

COMPOSITION	*p sachet-dose*
Dextrométhorphane bromhydrate	15 mg

Excipients : saccharine sodique (E954), benzoate de sodium (E211), acide citrique anhydre (E330), hydroxyéthylcellulose (E467), arôme citron punch (éthanol, propylèneglycol, limonène, vanilline pg acetal), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : éthanol (alcool) : ce médicament contient dans son arôme de petites quantités d'éthanol, inférieures à 100 mg par sachet.

DC INDICATIONS

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte (à partir de 15 ans).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.
Un sachet dose de 5 ml contient 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.
Chez l'adulte, la dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 15 à 30 mg ; la dose quotidienne maximale est de 120 mg.
Prendre 1 sachet de 5 ml ou 2 sachets de 5 ml au maximum par prise.
En cas de besoin, renouveler la prise 3 ou 4 fois par jour (toutes les 4 heures).
Ne dépasser en aucun cas 8 sachets de 5 ml par jour.
Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :
La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
La durée du traitement doit être courte (limitée à 5 jours).
Le traitement doit être limité aux horaires où survient la toux, sans dépasser les doses préconisées.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Insuffisance respiratoire.
- Dépression respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles (cf Interactions).
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
- Chez les patients ayant une maladie neurologique, associée à une réduction importante du réflexe de la toux (comme un AVC, la maladie de Parkinson et la démence) le traitement de la toux par ce médicament doit être administré avec précaution et uniquement après avoir évalué le rapport bénéfice/risque (cf Interactions).
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- La prise de ce médicament est déconseillée avec les IMAO-A réversibles, le linézolide, le bleu de méthylène et l'oxybate de sodium (cf Interactions).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.
- La prise d'alcool (boissons ou comme excipient) est déconseillée (cf Interactions).
- Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphane ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives.
- Le dextrométhorphane est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphane. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Les données sur l'utilisation du dextrométhorphane chez les patients avec une insuffisance rénale sont limitées. Par conséquent, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients, en particulier chez ceux atteints d'une insuffisance rénale sévère.
- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale sera diminuée de moitié (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- IMAO irréversibles : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- Cinacalcet : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de dextrométhorphane avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- IMAO-A réversibles, linézolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma).
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du dextrométhorphane. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs (cf paragraphe introductif ci-dessus) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Analgésiques morphiniques agonistes : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Méthadone : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques, benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Inhibiteurs du CYP2D6 : le dextrométhorphane est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphane plusieurs fois supérieures à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphane ont augmenté jusqu'à 20 fois, entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol, la perphénazine et la thioridazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphane. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphane ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphane.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphane.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Au cours des trois derniers mois de grossesse, la prise chronique de dextrométhorphane par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En conséquence, l'utilisation **ponctuelle** du dextrométhorphane ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et doit être exceptionnelle.
ALLAITEMENT :
Le dextrométhorphane passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses suprathérapeutiques.
En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
D'après l'expérience non clinique, aucun effet sur la fertilité n'a été observé suite à la prise de dextrométhorphane (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système classe-organe et fréquence selon la convention suivante : Très fréquent ($\geqslant$ 1/10), Fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), Rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue.

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : vertiges.
- Très rare : somnolence.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquent : nausées, vomissements et constipation.

Troubles du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, prurit, rash et érythème.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez des patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Clinique :
Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.
Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.
Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.
Traitement :
En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :
- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.
Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.
Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs, sauf associations aux expectorants ; alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).
Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.
Le dextrométhorphane possède de faibles propriétés sérotoninergiques.
Le dextrométhorphane fait effet entre 15 à 30 minutes après la prise et l'effet dure environ 3 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le dextrométhorphane est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales, allant de 5,2 à 5,8 ng/ml, sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration d'une dose unique de 60 mg de dextrométhorphane.
Distribution :
Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration de doses de 50 mg de dextrométhorphane est estimé à 7,3 L ± 4,8 L (moyenne ± écart-type).
Biotransformation :
Après administration par voie orale, le dextrométhorphane subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain, la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.
Différents phénotypes d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Le dextrométhorphane non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphane (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.
Le dextrorphane, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Certains sujets présentent un métabolisme ralenti conduisant à la présence prolongée de dextrométhorphane inchangé dans le sang et les urines.

Élimination :
La proportion de dextrométhorphane excrétée par voie rénale (jusqu'à 48 heures après administration orale) peut s'étendre de 20 à 86 % de la dose administrée. Les métabolites libres ou conjugués sont retrouvés dans les urines et seulement une faible proportion de la forme active est éliminée sous forme inchangée.
Moins de 0,1 % sont retrouvés dans les selles.
Suite à l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses, la demi-vie d'élimination moyenne varie de 3,2 à 4 heures.
Populations spéciales :
Les métaboliseurs lents du CYP2D6 :
La C_{max}, l'AUC et le $t_{1/2}$ du dextrométhorphane sont plus élevés chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6 : possible augmentation de la C_{max} d'un facteur 16, de l'AUC d'un facteur 150 et du $t_{1/2}$ d'un facteur 8 (19,1 heures *versus* 2,4 heures) (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Toxicité chronique et subchronique :
Les études sur les toxicités chronique et subchronique menées chez le chien et le rat n'ont pas mis en évidence de toxicité spécifique liée au dextrométhorphane.
Potentiel mutagène et cancérigène :
Le test bactérien pour détecter les mutations ponctuelles était négatif.
La recherche d'aberrations chromosomiques était négative.
Aucune étude sur le long terme n'a été menée chez l'animal pour déterminer le potentiel cancérigène.
Toxicité sur la reproduction :
Les études menées chez le rat sur l'embryotoxicité, sur la toxicité péri-natal/post-natal et sur la fertilité ont donné des résultats négatifs à une dose de 50 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400926705619 (2012, RCP rév 10.03.17).
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SURGAM®
acide tiaprofénique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 100 mg : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Comprimé sécable à 200 mg : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p cp
Acide tiaprofénique	100 mg
ou	200 mg

Excipients :
Cp 100 mg : amidon de maïs, amidon de riz, amidon de maïs prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.
Cp 200 mg : amidon de maïs, Pluronic F 68 (polymère de condensation des oxydes d'éthylène et de propylène), stéarate de magnésium, talc.

DC INDICATIONS
Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'acide tiaprofénique, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 kg, soit environ à partir de 4 ans (comprimé à 100 mg), et l'enfant à partir de 20 kg, soit environ à partir de 6 ans (comprimé à 200 mg), au :
- ***traitement symptomatique au long cours :***
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde,
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ;
- ***traitement symptomatique de courte durée :***
  - des poussées aiguës d'arthrose, de lombalgies,
  - des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ;
- ***dysménorrhée après recherche étiologique ;***
- ***traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique.*** Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Adulte :
- Traitement d'attaque : 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg, 3 fois par jour, soit 600 mg maximum par jour.
- Traitement d'entretien : à partir du 4e jour, il est possible de réduire la posologie à 3 ou 4 comprimés à 100 mg ou 1,5 ou 2 comprimés à 200 mg, soit 300 ou 400 mg par jour.

Population pédiatrique :
Enfant à partir de 15 kg :
La posologie est de 10 mg/kg/jour.
A titre indicatif :
- de 15 à 20 kg (environ 4 à 6 ans) : ½ comprimé à 100 mg 3 fois par jour à 1 comprimé à 100 mg 2 fois par jour, soit 150 à 200 mg par jour ;
- de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 200 à 300 mg par jour ;
- à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 1 comprimé à 100 mg ou ½ comprimé à 200 mg, 3 fois par jour, soit 300 mg/jour.

Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre indicatif.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau ou dissous dans un grand verre d'eau.
FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être pris de préférence au cours des repas.
La posologie est à répartir en 2 à 3 prises par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenchés ou non par la prise d'acide tiaprofénique ou de substances d'activité proche, telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie en cours, ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Comprimé à 100 mg : enfant de moins de 15 kg, soit environ de moins de 4 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire).
- Comprimé à 200 mg : enfant de moins de 20 kg, soit environ de moins de 6 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'utilisation concomitante de Surgam, comprimé sécable avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (Cox 2), doit être évitée.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et « Effets gastro-intestinaux », et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
Effets allergiques :
Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration d'acide tiaprofénique peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf ci-dessous et Posologie/Mode d'administration).
Effets gastro-intestinaux :
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf Interactions et ci-dessous).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique et le nicorandil (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Surgam, comprimé sécable, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acide tiaprofénique.
Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acide tiaprofénique qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Une augmentation du risque d'évènements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez des patients traités par AINS (hors aspirine) pour des douleurs préopératoires dans le cadre de pontage aorto-coronarien.
Effets cutanés :
Des réactions cutanées graves dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par les AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Surgam, comprimé sécable, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début du traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
Effets urinaires et cystites :
En cas de survenue de symptômes urinaires ou cystites, le traitement par acide tiaprofénique doit être immédiatement arrêté.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'acide tiaprofénique, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes qui présentent des difficultés à procréer ou pour lesquelles des examens sur la fertilité sont en cours, l'arrêt du traitement par AINS doit être envisagé.
- Une augmentation du risque de fibrillation auriculaire a été rapportée en cas d'association avec des traitements par des AINS.
- La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'acide tiaprofénique en cas de varicelle (cf Effets indésirables).
- L'acide tiaprofénique doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux, même bien contrôlé ; en effet :
  - il pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
  - il pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Des éruptions localisées de type bulleuses et d'évolution régressive sont possibles (cf Effets indésirables). Leur survenue doit imposer l'arrêt immédiat du traitement.
L'acide tiaprofénique existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS
Risques liés à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.
L'administration simultanée d'acide tiaprofénique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.
Associations déconseillées :
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée : clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs,

réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, que ce soit en prévention cardiovasculaire ou à des doses anti-inflammatoires, le risque de complications sévères telles que des ulcérations gastro-intestinales, des perforations et des hémorragies est majoré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-agrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants sauf esmolol : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :
Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. L'administration pendant les 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- *Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée :* l'utilisation d'acide tiaprofénique est déconseillée.
- *Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée* (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- *Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée* (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :
Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale.
- Très fréquent : douleur abdominale.
- Fréquent : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, gastrites.
- Fréquence indéterminée :
  - flatulences, stomatite ulcérative, melaena, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Ces troubles digestifs ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS.

Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiovasculaires :
- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.
- Rarement ont été rapportés : élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Fréquence indéterminée : malaise général avec hypotension, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Affection de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquent : rash, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Rare : érythème polymorphe.
- Très rare : réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell).
- Fréquence indéterminée : purpura, cas de photosensibilisation, œdème de Quincke.

Affections du système nerveux :
- Sensations vertigineuses.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : vertiges, acouphène.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : cystite.
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA ; des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- Des troubles urinaires de fréquence indéterminée (cystalgie, dysurie et pollakiurie) ou une hématurie peuvent survenir. Des cas graves ont été exceptionnellement rapportés lorsque le traitement a été poursuivi. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Autres :
- Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Investigations :
- Fréquent : anomalies des tests hépatiques.
- Fréquence indéterminée : allongement du temps de saignement.

Affections du sang et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie, anémie due à un saignement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas d'intoxication massive, le risque est surtout gastro-intestinal.
Transfert immédiat en milieu hospitalier.
Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien (code ATC : M01AE11).
L'acide tiaprofénique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique.
Il possède les propriétés suivantes :
- activité antalgique ;
- activité antipyrétique ;
- activité anti-inflammatoire ;
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration orale unique chez l'homme :

Absorption :
Essentiellement duodénale, rapide, avec C_{max} obtenue, en moyenne, 1 heure après l'ingestion pour Surgam 100 mg et entre 40 minutes et 2 heures après l'ingestion pour Surgam 200 mg.

Distribution :
La demi-vie d'élimination varie de 1,5 à 2,5 heures, indépendamment de la dose ingérée. L'acide tiaprofénique ou ses métabolites se distribuent dans tout l'organisme. Il y a un passage transplacentaire et il existe un faible passage dans le lait maternel.
Liaison aux protéines plasmatiques : 98 %.

Élimination :
Elle est essentiellement rénale. Il n'y a pas d'accumulation après absorption orale unique ou multiple d'acide tiaprofénique chez les sujets à fonction rénale normale. Chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, il y a une augmentation de la demi-vie d'élimination atteignant 4 à 5 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimé à 100 mg :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Comprimé à 200 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400931779285 (1974/96, RCP rév 02.10.17) 100 mg.
3400932399482 (1980, RCP rév 02.10.17) 200 mg.
Prix : 1,74 € (30 comprimés à 100 mg).
1,38 € (15 comprimés à 200 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,74 € (30 cp à 100 mg) et 1,38 € (15 cp à 200 mg). Collect. AP.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SURGESTONE ®
promégestone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimés à 0,125 mg (blanc) *et à 0,250 mg* (blanc) : Boîtes de 10, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé à 0,500 mg (blanc) : Boîtes de 10 et de 12, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Promégestone* (DCI)	0,125 mg
ou	0,250 mg
ou	0,500 mg

Excipients (communs) : amidon de maïs, lactose, povidone, gallate de propyle, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.
* Méthyl-17 α propionyl-17 estradiène-4,9 one-3.

DC INDICATIONS
Troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale :
- irrégularité menstruelle due à des troubles de l'ovulation,
- dysménorrhée,
- syndrome prémenstruel,
- mastodynie,
- hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes,
- troubles de la préménopause,
- ménopause (en complément d'un traitement estrogénique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
Respecter strictement les posologies préconisées.
La posologie quotidienne dans l'insuffisance lutéale est en général de 0,125 mg à 0,500 mg par jour, en une seule prise, du 16e au 25e jour du cycle.
Dans le traitement substitutif de la ménopause, l'estrogénothérapie isolée est déconseillée (risque d'hyperplasie de l'endomètre). Dans ce cas, la promégestone doit être prescrite les 12 derniers jours de chaque séquence thérapeutique, suivie d'une interruption de tout traitement substitutif d'une semaine environ au cours de laquelle il est habituel d'observer une hémorragie de privation. La posologie efficace est variable d'un sujet à l'autre. Elle est habituellement de 0,250 à 0,500 mg/jour en une seule prise. Elle doit être ajustée individuellement en fonction du tableau clinique, de la posologie de l'estrogène utilisé et de la réponse de la patiente.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Altérations graves de la fonction hépatique.

RELATIVES :
- Diabète, en raison de la diminution de tolérance aux glucides liée à une élévation des résistances périphériques à l'insuline.
- Antécédents thrombophlébitiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.
- En cas d'hémorragies utérines, ne pas prescrire avant d'en avoir précisé la cause, notamment par des explorations de l'endomètre.
- En raison des risques thromboemboliques et métaboliques qui ne peuvent être totalement écartés, interruption de l'administration en cas de survenue de :
  - troubles oculaires tels que pertes de la vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine ;
  - accidents thromboemboliques veineux ou thrombotiques quel qu'en soit le territoire ;
  - céphalées importantes.
- Prudence en cas d'antécédents d'infarctus myocardique ou cérébral, d'hypertension ou de diabète.
- En cas d'apparition d'une aménorrhée perthérapeutique, s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une grossesse.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; barbituriques, griséofulvine, rifabutine ; rifampicine.
  Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du progestatif pendant le traitement par inducteur et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.
Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).
ALLAITEMENT : La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Modification des règles, aménorrhée, saignements intercurrents.
- Exceptionnellement ont été constatés : une séborrhée, une prise de poids, des troubles gastro-intestinaux, une aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs, une possibilité d'ictère cholestatique et de prurit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un surdosage éventuel risque d'entraîner des nausées, des vomissements et des saignements. Le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : progestatifs (code ATC : G03DB07).
Progestatif de synthèse, dérivé de norpregnane, la promégestone possède le profil biologique suivant :
- affinité élevée et très spécifique vis-à-vis des récepteurs de la progestérone, supérieure à celle de l'hormone naturelle. Elle forme avec ce récepteur un complexe de longue durée ;
- compense l'insuffisance en progestérone à des doses 10 à 100 fois inférieures à celle de l'hormone naturelle ;

- activité antiestrogénique ;
- sans activité androgénique et estrogénique ;
- activité faiblement antiandrogénique et antiglucocorticoïde.

La promégestone, administrée du 5e au 25e jour du cycle à la dose de 0,500 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone.

Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'étude pharmacocinétique, après administration par voie IV chez le rat d'une dose de 16 mg/kg de produit radioactif, indique que :
- la voie d'excrétion est principalement biliaire ;
- 75 % de la radioactivité sont excrétés dans les 24 heures ;
- la promégestone est hydroxylée en position C-21 dans l'organisme. Cependant, cette hydroxylation n'inactive pas la molécule. L'un des 2 principaux métabolites obtenus après hydroxylation se lie fortement au récepteur de la progestérone et possède donc un grand potentiel d'activité progestative.

L'étude pharmacocinétique, après administration orale unique chez la femme, montre que :
- la phase d'absorption est rapide, avec un pic plasmatique qui se situe en moyenne à la 1re heure ;
- les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont de 8,2 µg/l après administration de 1 comprimé de 0,500 mg ;
- la phase terminale d'élimination est caractérisée par une demi-vie comprise entre 5 et 12 h mais avec des concentrations proches du seuil de détection.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932491544 (1981, RCP rév 19.05.16) 10 cp 0,125 mg.
3400932491834 (1981, RCP rév 19.05.16) 10 cp 0,250 mg.
3400933133146 (1988, RCP rév 19.05.16) 10 cp 0,5 mg.
3400933642860 (1994, RCP rév 19.05.16) 12 cp 0,5 mg.

Prix : 2,33 € (10 comprimés à 0,125 mg).
4,31 € (10 comprimés à 0,250 mg).
7,18 € (10 comprimés à 0,500 mg).
8,72 € (12 comprimés à 0,500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II Sarl 26-28, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg, Luxembourg.

Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

SURMONTIL ®
trimipramine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 25 mg (gravé « SURM 25 » sur un côté et avec une barre de confort sur l'autre côté ; blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé sécable à 100 mg (blanc) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 4 % : Flacon compte-gouttes de 30 ml (1200 gouttes) avec bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Trimipramine (DCI) maléate
exprimé en trimipramine .... 25 mg
Excipients : amidon de blé, silice hydratée, stéarate de magnésium.

Comprimé pelliculé sécable : *p cp*
Trimipramine (DCI) maléate
exprimé en trimipramine .... 100 mg
Excipients : amidon de blé, silice hydratée, lactose, gélatine, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 20 000.

Solution buvable : *p goutte*
Trimipramine (DCI) mésilate*
exprimé en trimipramine .... 1 mg
Excipients : acide citrique monohydraté, acide ascorbique, saccharose, glycérol, alcool, parfum de caramel, caramel (E 150), eau purifiée.

* Méthanesulfonate.

Titre alcoolique de la solution : 12 % (v/v), c'est-à-dire jusqu'à 363 mg par dose journalière maximale (150 mg). 1 ml de solution correspond à 40 gouttes soit 40 mg de trimipramine.

DC INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser les dosages adaptés de comprimés (25 ou 100 mg) ou la forme solution buvable en fonction de la dose journalière prescrite.

Posologie :

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour.

La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg par jour mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Mode d'administration :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci. Le médicament peut être administré le soir pour faciliter le sommeil.

Durée de traitement :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

Traitements psychotropes associés :

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

Sujet âgé :

Le traitement sera initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée (cf Pharmacocinétique). L'augmentation des doses, si nécessaire, sera progressive, en pratiquant une surveillance clinique : les effets indésirables des imipraminiques peuvent en effet avoir des conséquences graves chez la personne âgée (chutes, confusion).

Insuffisants hépatique et rénal :

Il convient de diminuer la posologie (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à la trimipramine ou à l'un des constituants de ce médicament.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- IMAO non sélectifs et sultopride : cf Interactions.
- Comprimés à 25 mg et 100 mg : Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

RELATIVES :
- Alcool, clonidine et apparentés, sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale : cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Présence d'amidon de blé, de lactose ou de saccharose :
- Comprimés à 25 mg et 100 mg : ces médicaments peuvent être administrés en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Comprimé à 100 mg : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Solution buvable : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Syndrome de sevrage :

De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.
- En cas de virage maniaque franc, le traitement par la trimipramine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.
- Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
- La trimipramine doit être utilisée avec prudence :
  - chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), une éventuelle hypertrophie prostatique ;
  - chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
  - dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (cf Pharmacocinétique).
- Solution buvable : Ce médicament contient 12 % (v/v) d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 363 mg par dose journalière maximale (150 mg), ce qui équivaut à 9 ml de bière ou 3,75 ml de vin par dose journalière maximale. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'association aux IMAO non sélectifs est une contre-indication classique pour tous les imipraminiques ; le risque majeur, bien que peu documenté, correspond à des modifications tensionnelles hypo ou hypertensives.

Contre-indiquées :
- Sultopride (neuroleptique benzamide) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Clonidine et guanfacine (décrit pour désipramine et imipramine) : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine ou de la guanfacine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).
- Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline, noradrénaline, dopamine pour action systémique par voie parentérale) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
  Acide valproïque, valpromide : surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.
- Carbamazépine : risque de survenue de crises convulsives généralisées (baisse du seuil épileptogène par l'antidépresseur) et diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant). Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies.
- Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.
  En cas d'association, surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.
  En cas de relais d'un traitement à la fluoxétine par un antidépresseur imipraminique, la posologie initiale sera prudente avec augmentation progressive, en raison de la longue demi-vie de la fluoxétine et de son métabolite actif.
- Sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanée et gingivale) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique). Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure chez l'adulte.

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs centraux (sauf clonidine et guanfacine : cf Associations déconseillées) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effets additifs).
- Atropine et autres substances atropiniques (antihistaminiques H_1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...
- Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques, benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine) ; neuroleptiques ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres (baclofène, pizotifène, thalidomide) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machine.
- Baclofène : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.
- Guanéthidine (voie oculaire) décrit pour amitriptyline, désipramine, imipramine et maprotiline : diminution de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine (inhibition de son entrée dans la fibre sympathique, site d'action).
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et, si possible, en monothérapie.

A ce jour, si les données sont très limitées pour la trimipramine, elles semblent exclure un risque malformatif particulier des antidépresseurs imipraminiques.

Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits :
- troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions) ;
- troubles respiratoires (polypnée, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire) ;
- troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale).

Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la trimipramine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Toutefois, un traitement ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter un risque de sevrage pour la mère. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par trimipramine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible ; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils découlent pour la plupart des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.

Liés aux effets périphériques de la molécule :

Ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie :
- Effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante) : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire.
- Effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.

Liés aux effets centraux :
- Fréquemment observés : somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement.
- Beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires.

Liés à la nature même de la maladie dépressive :
- Levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire.
- Inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques.
- Réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par Surmontil ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :
- Prise de poids.

- Troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées).
- Troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée.
- Bouffées de chaleur.
- Réactions cutanées allergiques.
- Dysarthrie.
- Hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles.
- Troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie.
- Syncope.

Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé). Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré.

La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaques et respiratoires pendant au moins cinq jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Antidépresseur/inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine (N : système nerveux).

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline, dont la transmission synaptique est facilitée. L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables. Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique. L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport aux améliorations symptomatiques telles que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de la trimipramine est réduite après administration par voie orale par rapport à l'administration parentérale.

Distribution : La trimipramine passe la barrière hématoencéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (95 %). La demi-vie d'élimination plasmatique de la trimipramine est de 24 heures environ.

Métabolisme :
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage), puis biotransformation intense, ce qui explique :
- La forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min).
- Le faible pourcentage de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

Le métabolite principal de la trimipramine est la desméthylimipramine, composé actif.

Populations à risque :
- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.
- Insuffisants hépatique et rénal : il convient de diminuer la posologie de la trimipramine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés à 25 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Comprimés à 100 mg :
Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Solution buvable :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931022961 (1960/89, RCP rév 14.03.14) cp 25 mg.
3400931022671 (1962/89, RCP rév 07.12.11) cp 100 mg.
3400931022503 (1962/94, RCP rév 07.12.11) sol buv.
Prix : 6,72 € (50 comprimés à 25 mg).
11,66 € (20 comprimés à 100 mg).
7,36 € (flacon de 30 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SURQUINA ® 250 mg comprimé
quinine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable (blanc) : Boîte de 18, sous plaquettes thermoformées de 6.
Modèle hospitalier : Boîte de 600.

COMPOSITION *p cp*

Quinine .... 250 mg
(sous forme de chlorhydrate : 305,85 mg/cp)
Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Sépifilm 776 (hypromellose, cellulose microcristalline, macrogol 400, dioxyde de titane).

DC INDICATIONS

Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.
Remarque : en cas de vomissements, d'accès graves ou pernicieux, la voie parentérale est préconisée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
La posologie quotidienne efficace est de 3 prises espacées de 8 heures de 8 mg/kg de quinine base pendant 5 à 7 jours (24 mg/kg de quinine base par jour en 3 prises).
- Pour un sujet d'environ 30 kg : 1 comprimé, 3 fois par jour.
- Pour un sujet d'environ 60 kg : 2 comprimés par prise, 3 fois par jour.
- Pour un sujet d'environ 75 kg : 3 comprimés par prise, 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Trouble de la conduction intraventriculaire en dehors du contexte de l'urgence de l'accès grave ou pernicieux.
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique.
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Spécialités à base d'astémizole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La quinine induit une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas.
L'infestation à plasmodium elle-même et l'administration de quinine peuvent, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte, favoriser la survenue d'une hypoglycémie devant parfois être corrigée par une perfusion de solution glucosée concentrée. Les signes cliniques habituels de l'hypoglycémie peuvent parfois être masqués par les troubles liés à la maladie elle-même et l'atteinte neurologique ne peut être distinguée de celle du paludisme.
Par conséquent, une surveillance de la glycémie est recommandée pendant le traitement.
La survenue d'une hémolyse importante sous traitement doit faire évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinurique devant conduire à l'arrêt du traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Astémizole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique par la quinine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de quinine pendant la grossesse. Aux doses thérapeutiques, aucun incident n'a été signalé. La quinine, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage dans le lait maternel étant très faible, l'allaitement est possible pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention sera attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines sur les risques de vertiges et les troubles de la vision attachés à l'emploi de ce produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de survenue d'hypoglycémie.
- Possibilité de survenue de signes de cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse aiguë de l'acuité auditive, nausées), régressant à l'arrêt du traitement et nécessitant rarement l'arrêt du traitement.
- Convulsions à forte dose.
- Manifestations allergiques cutanées : prurit, urticaire, éruption cutanée généralisée.
- Anémie hémolytique aiguë, parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).
- Thrombopénie, purpura thrombocytopénique.
- Possibilité de modifications mineures aux doses thérapeutiques de l'électrocardiogramme (augmentation du QTc) sans retentissement clinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de surdosage les plus fréquents sont :
- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire.
- Irritation locale au niveau des voies digestives provoquant des nausées, vomissements, douleurs abdominales et de la diarrhée.

L'administration par voie orale de plus de 3 g de quinine base, en une seule prise, peut déterminer chez l'adulte une intoxication grave, voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives. Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.
Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.
Conduite à tenir :
Évacuation gastrique et lavage d'estomac.
Administration de charbon activé.
Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier.

PP PHARMACODYNAMIE

Antipaludique (P : parasitologie).
La quinine, antipaludique naturel, exerce une action schizonticide sanguine rapide sur toutes les espèces plasmodiales. Elle n'a aucune activité sur les formes intrahépatiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive de la quinine est pratiquement complète. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont rapidement atteintes vers la 2e-3e heure. 70 % du produit se lient aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est plus élevé en cas de paludisme grave que chez le sujet sain. La demi-vie de la quinine est de 10 heures chez le sujet sain et peut augmenter jusqu'à 18 heures chez le sujet impaludé. Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles.
De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien. La quinine est en majorité métabolisée en métabolite inactif par le foie. L'excrétion est biliaire à 80 % et urinaire à environ 20 % sous forme inchangée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934928772 (1999, RCP rév 13.04.11) 18 cp.
3400956193592 (1999, RCP rév 13.04.11) 600 cp.
Non remb Séc soc.
Produit non commercialisé en France métropolitaine.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

SUTENT ®
sunitinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (gélatine) à 12,5 mg (constituée d'une coiffe orange sur laquelle est imprimée « Pfizer » à l'encre blanche, d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 12,5 mg » à l'encre blanche), *à 25 mg* (constituée d'une coiffe caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche, d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 25 mg » à l'encre blanche) *et à 50 mg* (constituée d'une coiffe caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche, d'un corps caramel sur lequel est imprimé « STN 50 mg » à l'encre blanche) *contenant des granules de couleur jaune orangé :* Boîtes de 28 x 1, sous plaquette thermoformée perforée en doses unitaires.

COMPOSITION *p gélule*

Sunitinib (DCI) malate
exprimé en sunitinib .... 12,5 mg
ou 25 mg
ou 50 mg
Excipients (communs) : mannitol E 421, croscarmellose sodique, povidone K 25, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer rouge E 172, dioxyde de titane E 171 ; oxydes de fer jaune E 172 et noir E 172 (gél à 25 mg et à 50 mg). *Encre d'impression :* gomme laque, propylène glycol, hydroxyde de sodium, povidone, dioxyde de titane E 171.

DC INDICATIONS

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) :
Sutent est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
Cancer du rein métastatique (MRCC) :
Sutent est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés/métastatiques (MRCC) chez l'adulte.
Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET) :
Sutent est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Sutent doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anticancéreux.
POSOLOGIE :
Dans les GIST et les MRCC, la dose de Sutent recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.
Dans les pNET, la dose de Sutent recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie.
Ajustements de doses :
- Tolérance et innocuité :
  Dans les GIST et les MRCC, des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 75 mg ni être inférieure à 25 mg.
  Dans les pNET, des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose maximale administrée au cours de l'étude de phase III pNET était de 50 mg par jour.
  Des interruptions de doses pourront être envisagées selon la tolérance individuelle au traitement.
- Inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 :
  L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 62,5 mg par jour pour les pNET) sous étroite surveillance de la tolérance.
  L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 25 mg par jour pour les pNET, sous étroite surveillance de la tolérance.
  Le choix d'un traitement médicamenteux alternatif concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Populations particulières :
- Population pédiatrique :
  La tolérance et l'efficacité de Sutent n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont limitées et décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique. En revanche, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
- Personnes âgées :
  Environ un tiers des patients ayant participé aux études cliniques qui ont reçu le sunitinib étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.
- Altération de la fonction hépatique :
  Aucun ajustement de la dose initiale de sunitinib n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A et B de Child-Pugh). Le sunitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de classe C de Child-Pugh (cf Pharmacocinétique) et par conséquent son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne peut pas être recommandée.
- Altération de la fonction rénale :
  Aucun ajustement de la dose initiale de sunitinib n'est exigé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (modérée à sévère) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse. De tels ajustements doivent être fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Sutent est destiné à une administration orale. Sutent peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.
Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, car elle peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques du sunitinib (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, car elle peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques du sunitinib (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Affections de la peau et du tissu :
Une modification de la couleur de la peau, probablement due à la couleur du principe actif (jaune), est un effet indésirable très fréquent, survenant chez environ 30 % des patients. Les patients doivent également être avertis qu'une dépigmentation de la peau ou des cheveux peut également survenir pendant le traitement par le sunitinib. D'autres effets dermatologiques peuvent se produire, tels qu'une sécheresse, un épaississement ou un craquèlement de la peau, l'apparition de vésicules ou, occasionnellement, des éruptions sur la paume des mains ou la plante des pieds.
Les réactions rapportées ci-dessus n'étaient pas cumulatives, elles ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.
Des cas de *pyoderma gangrenosum*, généralement réversibles après l'interruption du sunitinib, ont été rapportés. Des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés, notamment des cas d'érythème polymorphe (EP) et des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains ont été d'issue fatale. En présence de signes ou de symptômes de SSJ, de NET ou d'EP (p. ex., rash cutané évolutif souvent accompagné d'ampoules ou de lésions des muqueuses), le traitement par sunitinib doit être interrompu. Si le diagnostic de SSJ ou de NET est confirmé, le traitement ne doit pas être réintroduit. Dans certains cas de suspicion d'EP, la réintroduction du sunitinib à dose plus faible après la disparition de la réaction a été bien tolérée ; certains de ces patients ont également reçu un traitement concomitant par corticostéroïdes ou antihistaminiques.

Hémorragies et saignements tumoraux :
Les événements hémorragiques, dont certains ont été d'issue fatale, rapportés après la mise sur le marché sont des hémorragies gastro-intestinales, respiratoires, du tractus urinaire et cérébrales.
Au cours d'une étude de phase III portant sur des patients atteints de GIST, des épisodes hémorragiques sont survenus chez 18 % des patients recevant le sunitinib, comparativement à 17 % des patients recevant le placebo. Parmi les patients atteints de MRCC non prétraités recevant le sunitinib, 39 % ont présenté des épisodes hémorragiques, comparativement à 11 % des patients recevant l'interféron-alpha (IFN-α). Dix-sept patients (4,5 %) recevant du sunitinib et 5 (1,7 %) des patients recevant l'IFN-α ont présenté des épisodes hémorragiques de grade supérieur ou égal à 3. Parmi les patients atteints de MRCC recevant du sunitinib après l'échec d'un traitement à base de cytokine, 26 % ont présenté des épisodes hémorragiques. Au cours de l'étude de phase III portant sur des patients atteints de pNET, des épisodes hémorragiques (hors épistaxis), sont survenus chez 21,7 % des patients traités par le sunitinib comparativement à 9,85 % des patients ayant reçu un placebo. Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine et un examen physique.
L'épistaxis a été l'effet indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Certains de ces épistaxis ont été sévères, mais très rarement fatals.
Des cas d'hémorragies tumorales, parfois associés à des nécroses tumorales, ont été rapportés ; certains de ces événements hémorragiques ont été fatals.
Dans les essais cliniques, des hémorragies tumorales sont survenues chez environ 2 % des patients atteints de GIST. Elles sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptysies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le pronostic vital. Des cas d'hémorragie pulmonaire, dont certaines d'issue fatale, ont été observés au cours des essais cliniques et ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par sunitinib pour MRCC, GIST et cancer du poumon. L'utilisation de Sutent n'est pas autorisée chez les patients atteints de cancer du poumon.
Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations des cellules sanguines complètes (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

Affections gastro-intestinales :
Diarrhée, nausée/vomissement, douleur abdominale, dyspepsie et stomatite/douleur buccale ont été les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés ; des cas d'œsophagite ont également été rapportés (cf Effets indésirables).
La prise en charge symptomatique des effets indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par des médicaments aux propriétés antiémétiques, antidiarrhéiques ou anti-acides.
Des complications gastro-intestinales graves, parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, sont survenues chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec sunitinib. Une hémorragie gastro-intestinale d'issue fatale a été rapportée chez 0,98 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude GIST de phase III.

Hypertension :
L'hypertension a été un effet indésirable très fréquemment rapporté lors des essais cliniques. Les doses de sunitinib ont été réduites ou son administration temporairement suspendue chez environ 2,7 % des patients qui présentèrent une hypertension. Le sunitinib n'a été définitivement arrêté chez aucun de ces patients. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % des patients présentant des tumeurs solides. Une hypertension a été rapportée chez environ 33,9 % des patients atteints de MRCC non prétraités qui recevaient le malate de sunitinib et chez 3,6 % de ceux qui recevaient l'IFN-α. Une hypertension sévère est survenue chez 12 % des patients non prétraités recevant le malate de sunitinib et chez < 1 % des patients recevant l'IFN-α. Une hypertension a été rapportée chez 26,5 % des patients traités par le sunitinib dans l'étude de phase III pNET, comparativement à 4,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une hypertension sévère est survenue chez 10 % des patients atteints de pNET traités par le sunitinib et chez 3 % des patients sous placebo. L'hypertension doit être dépistée et, si nécessaire, traitée de façon appropriée. Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients atteints d'hypertension sévère non contrôlée médicalement. Le traitement peut être repris dès que l'hypertension est correctement contrôlée.

Affections hématologiques :
Des diminutions du nombre absolu des neutrophiles ont été rapportées chez 10 % (grade 3) et 1,7 % (grade 4) des patients de l'étude de phase III GIST, chez 16 % (grade 3) et 1,6 % (grade 4) des patients de l'étude de phase III MRCC, et chez 13 % (grade 3) et 2,4 % (grade 4) des patients de l'étude de phase III pNET. Des diminutions du nombre des plaquettes ont été rapportées chez 3,7 % (grade 3) et 0,4 % (grade 4) des patients de l'étude de phase III GIST, chez 8,2 % (grade 3) et 1,1 % (grade 4) des patients de l'étude de phase III MRCC, et chez 3,7 % (grade 3) et 1,2 % (grade 4) des patients de l'étude de phase III pNET. Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, et en général ont été réversibles et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Aucun de ces événements pendant les études de phase III n'a été d'issue fatale, mais de rares événements hématologiques d'issue fatale, incluant des hémorragies associées à des thrombocytopénies et des infections neutropéniques, ont été rapportés après la mise sur le marché.
Des anémies ont été observées aussi bien précocement que tardivement au cours du traitement avec le sunitinib ; des cas de grade 3 et 4 ont été rapportés.
Une numération formule sanguine devra être effectuée au début de chaque cycle de traitement par le sunitinib.

Affections cardiaques :
Des événements cardiovasculaires, incluant insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, dont certains ont été d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par sunitinib. Ces données suggèrent une augmentation du risque de cardiomyopathie avec le sunitinib. A l'exception des effets spécifiques du médicament, aucun facteur de risque spécifique supplémentaire de survenue des cardiomyopathies induites par le sunitinib n'a été identifié chez les patients traités. Utiliser sunitinib avec précaution chez les patients à risque ou ayant des antécédents de ces événements.
Dans les essais cliniques, une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieure ou égale à 20 %, et en dessous de la limite inférieure de la normale, est survenue chez environ 2 % des patients atteints de GIST, chez 4 % des patients atteints de MRCC, traités par sunitinib après échec d'un traitement à base de cytokine, et chez 2 % des patients atteints de GIST recevant un placebo. Ces diminutions de la FEVG ne semblent pas avoir été évolutives et se sont souvent améliorées avec la poursuite du traitement. Au cours de l'étude portant sur des patients ayant un MRCC non prétraité, 27 % des patients recevant du sunitinib et 15 % des patients recevant l'IFN-α ont présenté une valeur de la FEVG inférieure à la limite inférieure de la normale. Une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été diagnostiquée chez deux patients (moins de 1 %) ayant reçu du sunitinib.
Chez les patients atteints de GIST, des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » ont été rapportés chez 1,2 % des patients traités par sunitinib et 1 % des patients recevant un placebo.
Au cours de l'étude pivot de phase III chez des patients atteints de GIST (n = 312), des effets cardiaques d'issue fatale liés au traitement sont survenus chez 1 % des patients de chaque bras de l'étude (c'est-à-dire bras sunitinib et bras placebo). Au cours d'une étude de phase II chez des patients atteints de MRCC réfractaire au traitement par cytokine, un infarctus du myocarde d'issue fatale lié au traitement a été rapporté chez 0,9 % des patients et, dans l'étude de phase III, chez des patients atteints de MRCC non prétraités, des événements cardiaques d'issue fatale ont été rapportés chez 0,6 % des patients du bras IFN-α et aucun événement cardiaque d'issue fatale n'a été rapporté chez les patients du bras sunitinib. Dans l'étude de phase III pNET, un patient (1 %), traité par le sunitinib, a présenté une insuffisance cardiaque fatale liée au traitement. La corrélation éventuelle entre l'inhibition des récepteurs à tyrosinase kinase (RTK) et la fonction cardiaque n'est pas élucidée.
Les patients ayant présenté des événements cardiaques dans les 12 mois précédant l'administration de sunitinib, tels qu'infarctus du myocarde (y compris angor sévère ou instable), pontage artériel coronarien ou périphérique par greffe, ICC symptomatique, accident vasculaire cérébral ou épisode ischémique transitoire, ou embolie pulmonaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques de sunitinib. On ne sait pas si les patients atteints de ces pathologies concomitantes seraient à plus haut risque de développer une dysfonction ventriculaire gauche liée au sunitinib. Une surveillance stricte est recommandée chez les patients présentant des signes cliniques et symptômes d'ICC, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaques et/ou des antécédents de maladie coronarienne.
Il est conseillé aux médecins de bien apprécier ce risque par rapport aux bénéfices escomptés du traitement. L'apparition de signes cliniques ou symptômes d'ICC chez ces patients devra être soigneusement surveillée au cours du traitement par le sunitinib. Des évaluations initiales et périodiques de la FEVG devront être envisagées chez les patients traités par le sunitinib. Chez les patients sans facteurs de risques cardiaques, une évaluation initiale de la fraction d'éjection devra être envisagée.
En cas de manifestations cliniques d'ICC, il est recommandé d'interrompre l'administration de sunitinib. L'administration de sunitinib devra également être interrompue et/ou les doses réduites, chez les patients sans signe clinique d'ICC mais dont la fraction d'éjection a diminué de 20 % par rapport à la valeur initiale et est inférieure à 50 %.

Allongement de l'intervalle QT :
Les données des études non cliniques (*in vitro* et *in vivo*) menées avec des doses supérieures à la dose recommandée chez l'homme indiquent que le sunitinib peut inhiber le processus de repolarisation du potentiel d'action cardiaque (par exemple allongement de l'intervalle QT).
Des allongements de l'intervalle QTc de plus de 500 ms se sont produits chez 0,5 % des 450 patients présentant une tumeur solide et des modifications de plus de 60 ms par rapport aux valeurs initiales chez 1,1 % de ces patients. Ces deux paramètres sont considérés comme des modifications potentiellement significatives.
A des concentrations d'environ deux fois les concentrations thérapeutiques, le sunitinib a montré une prolongation de l'intervalle QTcF (correction de Frederica).
L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans un essai clinique, chez 24 patients âgés de 20 à 87 ans, présentant des cancers à un stade avancé. Les résultats de cette étude ont montré que le sunitinib a eu un effet sur l'intervalle QTc (défini comme une modification moyenne, ajustée pour les valeurs sous placebo, supérieure à 10 ms avec une limite supérieure de l'IC à 90 % supérieure à 15 ms) aux concentrations thérapeutiques (jour 3) en utilisant la méthode de correction des valeurs initiales en cours de journée, et aux concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques (jour 9) en utilisant les deux méthodes de correction des valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté de valeur du QTc supérieure à 500 ms.
Bien qu'un effet sur l'intervalle QTcF ait été observé 24 heures après la prise du jour 3 (concentration plasmatique thérapeutique attendue après l'administration de la dose initiale recommandée de 50 mg) avec la méthode de correction des valeurs initiales en cours de journée, la pertinence clinique de cette observation n'est pas claire.
Les évaluations d'ECG répétées et interprétables pratiquées lors des expositions thérapeutiques ou lors d'expositions supérieures ont montré qu'aucun patient des populations évaluable ou en intention de traiter (ITT) n'avait développé un allongement de l'intervalle QTc considéré comme sévère (c'est-à-dire supérieur ou égal au grade 3 CTCAE version 3.0).
Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la modification maximale moyenne de l'intervalle QTcF (correction de Frederica) par rapport aux valeurs initiales a été de 9,6 ms (IC à 90 %, 15,1 ms).
A des concentrations d'environ deux fois les concentrations thérapeutiques, la modification maximale de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales a été de 15,4 ms (IC à 90 % : 22,4 ms). Après administration de moxifloxacine (400 mg), utilisée comme témoin positif, la modification maximale moyenne de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales a été de 5,6 ms. Aucun sujet n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTc supérieur au grade 2 (CTCAE version 3.0).
L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires y compris une torsade de pointes. Une torsade de pointes a été observée chez moins de 0,1 % des patients ayant reçu du sunitinib.
Le sunitinib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des antiarythmiques ou des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être limitée en raison de la possible augmentation des concentrations plasmatiques de sunitinib (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).

Effets thromboemboliques veineux :
Des événements thromboemboliques veineux liés au traitement ont été rapportés chez environ 1,0 % des patients présentant une tumeur solide qui ont reçu Sutent dans des essais cliniques, y compris GIST et MRCC.
Dans une étude de phase III portant sur des patients atteints de GIST, des événements thromboemboliques veineux sont survenus chez sept patients (3 %) recevant le sunitinib et aucun événement n'a été observé chez les patients recevant le placebo ; cinq de ces sept patients ont eu des thromboses veineuses profondes (TVP) de grade 3, et deux de ces patients des TVP de grade 1 ou 2. Quatre de ces sept patients ont vu leur traitement interrompu après la première observation de TVP.
Des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez treize patients (3 %) atteints de MRCC non prétraités recevant sunitinib dans une étude de phase III, et chez quatre patients (2 %) inclus dans les deux études portant sur les patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine. Neuf de ces patients ont présenté des embolies pulmonaires (une de grade 2 et huit de grade 4). Huit de ces patients ont présenté une TVP (une de grade 1, deux de grade 2, quatre de grade 3 et une de grade 4). Une embolie pulmonaire a été observée chez un patient atteint de MRCC dans l'étude sunitinib après échec d'un traitement à base de cytokine et ayant nécessité une interruption de traitement.
Des événements thromboemboliques veineux sont survenus chez six patients (2 %) atteints de MRCC non prétraités recevant l'IFN-α : un patient (< 1 %) a présenté une TVP de grade 3 et cinq patients (1 %) des embolies pulmonaires, toutes de grade 4.
Dans l'étude de phase III pNET, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 1 patient (1,2 %) du groupe sunitinib et 5 patients (6,1 %) du groupe placebo. Deux des patients sous placebo présentaient une TVP, une de grade 2 et une de grade 3. Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté dans les études d'enregistrement GIST, MRCC et pNET. Des cas d'issue fatale ont été observés dans le cadre de la mise sur le marché (voir Effets respiratoires et Effets indésirables).

Événements thromboemboliques artériels :
Des cas d'événements thromboemboliques artériels, parfois fatals, ont été rapportés chez des patients traités par le sunitinib. Les événements les plus fréquents comportaient accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires et infarctus cérébraux. Les facteurs de risque associés aux événements thromboemboliques artériels, en plus de la pathologie maligne sous-jacente et de l'âge ⩾ 65 ans, étaient l'hypertension artérielle, le diabète de type II et des antécédents de maladies thromboemboliques.

Microangiopathie thrombotique (MAT) :
Des cas de MAT, y compris de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et de syndrome hémolytique urémique (SHU), pouvant entraîner une insuffisance rénale ou le décès, ont été rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché avec sunitinib utilisé en monothérapie et en association avec du bévacizumab. Le diagnostic de MAT doit être considéré en cas de survenue d'une anémie hémolytique, d'une thrombocytopénie, d'une fatigue, de manifestations neurologiques fluctuantes, d'une insuffisance rénale et d'une fièvre. Le traitement par sunitinib doit être interrompu chez les patients qui développent une MAT et un traitement doit être aussitôt instauré. Une régression des effets de la MAT a été observée après l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

Effets respiratoires :
Les patients qui présentaient une embolie pulmonaire dans les 12 mois précédents les essais cliniques de Sutent ont été exclus.
Chez les patients qui ont reçu du sunitinib dans les études d'enregistrement de phase III, des événements pulmonaires (i.e. dyspnée, épanchement pleural, embolie pulmonaire ou œdème pulmonaire) ont été rapportés chez environ 17,8 % des patients atteints de GIST, chez environ 26,7 % des patients atteints de MRCC et chez 12 % des patients atteints de pNET.
Environ 22,2 % des patients ayant des tumeurs solides, y compris GIST et MRCC, qui ont reçu du sunitinib dans les essais cliniques ont présenté des événements pulmonaires.
Des cas d'embolie pulmonaire ont été observés chez environ 3,1 % des patients atteints des GIST et chez environ 1,2 % des patients atteints de MRCC, qui ont reçu Sutent dans les études de phase III (cf ci-dessus

Effets thromboemboliques veineux). Aucune embolie pulmonaire n'a été rapportée chez les patients atteints de pNET et ayant reçu le sunitinib dans l'étude de phase III. Des cas rares avec issue fatale ont été observés depuis la mise sur le marché (cf Effets indésirables).

Dysfonction thyroïdienne :

Une évaluation par tests biologiques de la fonction thyroïdienne préalable au traitement par sunitinib est recommandée chez tous les patients. Les patients atteints d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie préexistante devront être traités conformément à la pratique médicale standard. Au cours du traitement par sunitinib, une surveillance de routine de la fonction thyroïdienne devra être effectuée tous les 3 mois. De plus, les signes et symptômes de dysfonction thyroïdienne devront être étroitement surveillés chez les patients au cours du traitement et les patients développant des signes et/ou des symptômes évocateurs d'une dysfonction thyroïdienne devront bénéficier de tests biologiques de la fonction thyroïdienne tel que cliniquement indiqué. Les patients développant une dysfonction thyroïdienne devront être traités conformément à la pratique médicale standard.

L'hypothyroïdie a été observée aussi bien en début de traitement que tardivement au cours du traitement par sunitinib.

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7 patients (4 %) traités par sunitinib inclus dans l'une ou l'autre des 2 études portant sur des patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine ; chez 61 patients (16 %) recevant du sunitinib et chez 3 patients (< 1 %) recevant l'IFN-α dans l'étude portant sur des patients atteints de MRCC non prétraités. De plus, une élévation de la TSH a été rapportée chez 4 patients (2 %) présentant un MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine. Globalement, 7 % des patients atteints de MRCC ont présenté des signes cliniques ou biologiques d'hypothyroïdie sous traitement. Une hypothyroïdie acquise a été rapportée chez 6,2 % des patients atteints de GIST sous sunitinib *versus* 1 % sous placebo. Dans l'étude de phase III pNET, une hypothyroïdie a été rapportée chez 6 patients (7,2 %) traités par le sunitinib, et chez un patient (1,2 %) sous placebo.

Une surveillance prospective de la fonction thyroïdienne a été réalisée dans deux études menées chez des patients atteints d'un cancer du sein. Sutent n'est pas indiqué chez les patients atteints d'un cancer du sein. Dans l'une des études, une hypothyroïdie a été rapportée chez 15 patients (13,6 %) traités par sunitinib et chez 3 patients (2,9 %) recevant un traitement médical standard. Une élévation du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 1 patient (0,9 %) traité par sunitinib et chez aucun des patients recevant un traitement médical standard. Aucun cas d'hyperthyroïdie n'a été observé chez les patients traités par sunitinib et 1 patient (1,0 %) recevant un traitement médical standard a présenté une hyperthyroïdie. Dans l'autre étude, une hypothyroïdie a été rapportée chez 31 patients (13 %) traités par sunitinib et 2 patients (0,8 %) traités par capécitabine. Une élévation du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 12 patients (5,0 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 4 patients (1,7 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une diminution du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 3 patients (1,3 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une augmentation du taux de T4 a été rapportée chez 2 patients (0,8 %) traités par sunitinib et chez 1 patient (0,4 %) traité par capécitabine. Une augmentation du taux de T3 a été rapportée chez 1 patient (0,8 %) traité par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Tous les événements relatifs à la fonction thyroïdienne rapportés étaient de grade 1 ou 2.

Des cas d'hyperthyroïdie, parfois suivie d'une hypothyroïdie, et des cas de thyroïdite ont été rapportés peu fréquemment dans les essais cliniques et après la mise sur le marché.

Pancréatite :

Des augmentations sériques des lipases et des amylases ont été observées chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides et ayant reçu du sunitinib. Les augmentations sériques des lipases ont été transitoires et généralement non associées à des signes ou symptômes de pancréatite chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides. Un cas de pancréatite a été peu fréquemment (< 1 %) observé chez les patients atteints de MRCC ou de GIST et traités par sunitinib. Des cas graves de pancréatite, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés.

En présence de symptômes de pancréatite, le traitement par sunitinib devrait être arrêté et les patients devront bénéficier d'un suivi médical approprié.

Dans l'étude de phase III pNET, aucun cas de pancréatite liée au traitement n'a été rapporté.

Hépatotoxicité :

Une hépatotoxicité a été observée chez des patients traités par le sunitinib. Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'issue fatale, ont été observés chez < 1 % des patients présentant une tumeur solide et traités par le sunitinib. Surveiller les tests de la fonction hépatique (taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de bilirubine) avant l'initiation du traitement, au cours de chaque cycle de traitement, et en cas de symptômes cliniques.

En présence de signes ou symptômes d'insuffisance hépatique, le traitement par sunitinib doit être arrêté et un traitement approprié doit être mis en place.

Affections hépatobiliaires :

Le traitement par sunitinib peut être associé à une cholécystite, y compris cholécystite alithiasique et cholécystite emphysémateuse. Dans les études cliniques d'enregistrement, l'incidence des cholécystites était de 0,5 %. Des cas de cholécystites ont été rapportés depuis la mise sur le marché.

Fonction rénale :

Des cas d'altération de la fonction rénale, d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance rénale aiguë, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés.

En plus du carcinome rénal sous-jacent, les facteurs de risque associés à l'altération de la fonction rénale/ l'insuffisance rénale chez les patients traités par le sunitinib étaient les suivants : patients plus âgés, diabète de type II, altération de la fonction rénale sous-jacente, insuffisance cardiaque, hypertension, sepsis, déshydratation/hypovolémie et rhabdomyolyse.

La sécurité des patients présentant une protéinurie modérée à sévère, poursuivant le traitement par sunitinib, n'a pas été systématiquement évaluée.

Des cas de protéinuries et de rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés.

Il est recommandé de pratiquer une analyse urinaire avant l'initiation du traitement et de surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie. Le traitement par Sutent doit être arrêté chez les patients présentant un syndrome néphrotique.

Fistule :

Si la formation d'une fistule se produit, le traitement par le sunitinib doit être interrompu. Peu d'informations sont disponibles sur la poursuite de l'utilisation de sunitinib chez des patients présentant des fistules.

Troubles de la cicatrisation des plaies :

Des cas de troubles de la cicatrisation des plaies ont été rapportés au cours du traitement par le sunitinib.

Aucune étude clinique formelle de l'effet du sunitinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. Par précaution, une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure. L'expérience clinique concernant le délai de réintroduction du traitement après une intervention chirurgicale majeure est limitée. Aussi, la décision de reprendre le traitement par sunitinib après une intervention chirurgicale majeure doit se baser sur l'appréciation clinique du rétablissement après la chirurgie.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par Sutent. La majorité de ces cas est survenue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par des biphosphonates par voie intraveineuse, pour lesquels l'ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié. La prudence est donc de rigueur chez les patients traités par Sutent en cas d'administration antérieure ou concomitante de biphosphonates par voie intraveineuse.

Les interventions dentaires invasives sont également un facteur de risque identifié. Avant d'instaurer un traitement par Sutent, un examen dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés. Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible chez les patients qui ont reçu précédemment ou qui reçoivent des biphosphonates par voie intraveineuse (cf Effets indésirables).

Hypersensibilité/angio-œdème :

Si un angio-œdème dû à de l'hypersensibilité se produit, le traitement par sunitinib doit être interrompu et le traitement médical standard doit être appliqué.

Affections du système nerveux :

Une dysgueusie a été rapportée chez environ 28 % des patients traités par sunitinib dans les études cliniques.

Crises convulsives :

Dans les études cliniques et après la mise sur le marché du sunitinib, certains patients avec ou sans signes radiologiques de métastases cérébrales ont présenté des crises convulsives. En outre, peu de cas de convulsions (< 1 %), dont certains fatals, associées à des signes radiologiques d'un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) ont été rapportés. Les patients atteints de crises convulsives et présentant des signes/symptômes suggérant un RPLS, tels qu'hypertension, céphalées, baisse de vigilance ou des facultés mentales, perte de la vision, et notamment cécité corticale, devront être surveillés et traités pour leur hypertension. Il est recommandé d'interrompre temporairement la prise de sunitinib ; après normalisation de l'état du patient, le traitement pourra être repris selon l'avis du médecin.

Syndrome de lyse tumorale (SLT) :

Des cas de SLT, certains fatals, ont été rarement observés au cours des essais cliniques et ont été rapportés après la mise sur le marché chez les patients traités par sunitinib. Les facteurs de risque de SLT incluent : un volume tumoral élevé, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et des urines acides. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et être traités tel que cliniquement indiqué, et une hydratation en prophylaxie doit être envisagée.

Infections :

Des infections sévères, avec ou sans neutropénie, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées. Les infections observées le plus fréquemment avec un traitement par sunitinib sont les infections typiquement observées chez les patients atteints de cancer, c'est-à-dire des infections respiratoires, des infections du tractus urinaire, des infections cutanées et des sepsis.

Des cas rares de fasciite nécrosante, y compris du périnée, parfois d'issue fatale, ont été rapportés. Le traitement par sunitinib doit être interrompu chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante et un traitement approprié doit être instauré immédiatement.

Hypoglycémie :

Des diminutions de la glycémie, dans certains cas accompagnées de symptômes cliniques et nécessitant une hospitalisation en raison d'une perte de connaissance, ont été rapportées au cours du traitement par sunitinib. En cas d'hypoglycémie symptomatique, le traitement par sunitinib doit être interrompu temporairement. La glycémie des patients diabétiques doit être régulièrement surveillée afin de déterminer si un ajustement de la posologie du traitement antidiabétique est nécessaire pour limiter le risque d'hypoglycémie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez l'adulte.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib :

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante d'une dose unique de sunitinib et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a provoqué une élévation de la valeur de la C_{max} et de la valeur de l'$AUC_{0-\infty}$ de la combinaison [sunitinib + métabolite principal] de 49 % et 51 % respectivement.

L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peut augmenter les concentrations de sunitinib.

L'association de Sutent avec des inhibiteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée.

Si cela n'est pas possible, la dose de Sutent pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg pour les GIST et MRCC ou de 25 mg pour les pNET, sous surveillance étroite de la tolérance (cf Posologie/ Mode d'administration).

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de sunitinib :

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante d'une dose unique de sunitinib et d'un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a provoqué une diminution de la valeur de la C_{max} et de la valeur de l'$AUC_{0-\infty}$ de la combinaison [sunitinib + métabolite principal] de 23 % et 46 % respectivement.

L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou des préparations à base de plante contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)) peut diminuer les concentrations de sunitinib. L'association de sunitinib avec des inducteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP3A4 nul ou réduit devra être envisagé.

Si cela n'est pas possible, la dose de Sutent pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg pour les GIST et les MRCC ou de 62,5 mg par jour pour les pNET), sous surveillance étroite de la tolérance (cf Posologie/Mode d'administration).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES ET LES HOMMES :

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception et d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par Sutent.

GROSSESSE :

Pour le sunitinib, on ne dispose d'aucune étude chez la femme enceinte. Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, comprenant des malformations fœtales (cf Sécurité préclinique). Sutent ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception efficace, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si Sutent est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement par Sutent, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat femelle. On ne sait pas si le sunitinib ou son métabolite actif principal est excrété dans le lait maternel de la femme. Dans la mesure où les substances actives sont généralement excrétées dans le lait maternel et où il existe un risque potentiel d'événements indésirables graves chez le nouveau-né allaité, les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par Sutent.

FERTILITÉ :

Selon des données non cliniques, les fertilités des hommes et des femmes pourraient être affectées par le traitement par le sunitinib (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sutent a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses au cours du traitement par sunitinib.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus graves associés au sunitinib, dont certains d'issue fatale, sont : l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la perforation gastro-intestinale et les hémorragies (par exemple, hémorragie des voies respiratoires, gastro-intestinale, tumorale, des voies urinaires ou cérébrale). Les effets indésirables les plus fréquents de tout grade (survenus chez des patients au cours des essais d'enregistrement RCC, GIST et pNET) ont inclus la diminution de l'appétit, les troubles du goût, l'hypertension, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements), la décoloration de la peau et le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire. Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Une hypothyroïdie peut se développer en cours de traitement. Des troubles hématologiques (tels que neutropénie, thrombocytopénie et anémie) sont parmi les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le médicament.

Les événements d'issue fatale autres que ceux qui sont énumérés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi ci-dessus, ou dans la rubrique Effets indésirables ci-dessous, considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été : défaillance multiviscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, insuffisance surrénalienne, pneumothorax, choc et mort subite.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de GIST, MRCC et pNET dans les données fusionnées de 7115 patients sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques après la commercialisation sont également inclus.

Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infections virales(a), infections respiratoires(b) *, abcès(c) *, infections fongiques(d), infections des voies urinaires, infections cutanées(e), sepsis(f) *
Peu fréquent	Fasciite nécrosante *, infections bactériennes(g)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, thrombocytopénie, anémie, leucopénie
Fréquent	Lymphopénie
Peu fréquent	Pancytopénie
Rare	Microangiopathie thrombotique(h) *
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Angio-œdème
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Peu fréquent	Hyperthyroïdie
Rare	Thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit(i)
Fréquent	Déshydratation, hypoglycémie
Rare	Syndrome de lyse tumorale *
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées, troubles du goût(j)
Fréquent	Neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie
Peu fréquent	Hémorragie cérébrale *, accident vasculaire cérébral *, accident ischémique transitoire
Rare	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible *
Affections oculaires	
Fréquent	Œdème périorbitaire, œdème des paupières, augmentation des sécrétions lacrymales

Affections cardiaques	
Fréquent	Ischémie myocardique[k] *, fraction d'éjection ventriculaire diminuée[l]
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde[m] *, insuffisance cardiaque *, cardiomyopathie *, épanchement péricardique, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme
Rare	Insuffisance ventriculaire gauche *, torsade de pointes
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Thrombose veineuse profonde, bouffée de chaleur, bouffée vasomotrice
Peu fréquent	Hémorragie tumorale *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux
Fréquent	Embolie pulmonaire *, épanchement pleural *, hémoptysie, dyspnée d'effort, douleur oropharyngée[n], congestion nasale, sécheresse nasale
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire *, insuffisance respiratoire *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite[o], douleur abdominale[p], vomissements, diarrhée, dyspepsie, nausée, constipation
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale *, œsophagite *, distension abdominale, gêne abdominale, hémorragie rectale, saignement gingival, ulcération buccale, proctalgie, chéilite, hémorroïdes, glossodynie, douleur buccale, sécheresse de la bouche, flatulence, gêne buccale, éructation
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale[q] *, pancréatite, fistule anale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Insuffisance hépatique *, cholécystite[r] *, fonction hépatique anormale
Rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	
Très fréquent	Décoloration de la peau[s], syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, rash[t], modification de la couleur des cheveux, sécheresse de la peau
Fréquent	Exfoliation cutanée, réaction cutanée[u], eczéma, ampoules, érythème, alopécie, acné, prurit, hyperpigmentation de la peau, lésion cutanée, hyperkératose, dermatite, altération des ongles[v]
Rare	Érythème polymorphe *, syndrome de Stevens-Johnson *, *pyoderma gangrenosum*, nécrolyse épidermique toxique *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs des extrémités, arthralgie, mal de dos
Fréquent	Douleur musculosquelettique, spasmes musculaires, myalgie, faiblesse musculaire
Peu fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire, fistule *
Rare	Rhabdomyolyse *, myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale *, insuffisance rénale aiguë *, chromaturie, protéinurie
Peu fréquent	Hémorragie des voies urinaires
Rare	Syndrome néphrotique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Inflammation des muqueuses, fatigue[w], œdème[x], pyrexie
Fréquent	Douleur thoracique, douleur, syndrome pseudogrippal, frissons
Peu fréquent	Trouble de la cicatrisation
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, diminution des globules blancs, élévation de la lipase, diminution des plaquettes, diminution du taux d'hémoglobine, élévation de l'amylase[y], élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, augmentation de la tension artérielle, élévation de l'uricémie
Peu fréquent	Élévation de la créatinine phosphokinase sérique, augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)

Les termes suivants ont été combinés :

a) Rhinopharyngite et herpès buccal.

b) Bronchite, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie et infection des voies respiratoires.

c) Abcès, abcès de membre, abcès anal, abcès gingival, abcès hépatique, abcès pancréatique, abcès du périnée, abcès périrectal, abcès rectal, abcès sous-cutané et abcès dentaire.

d) Candidose œsophagienne et candidose orale.

e) Cellulite et infection cutanée.

f) Sepsis et choc septique.

g) Abcès abdominal, sepsis abdominal, diverticulite et ostéomyélite.

h) Microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique urémique.

i) Diminution de l'appétit et anorexie.

j) Dysgueusie, agueusie et trouble du goût.

k) Syndrome coronaire aigu, angine de poitrine, angor instable, occlusion de l'artère coronaire, ischémie myocardique.

l) Fraction d'éjection ventriculaire diminuée/anormale.

m) Infarctus du myocarde aigu, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux.

n) Douleur oropharyngée et pharyngolaryngée.

o) Stomatite et stomatite aphteuse.

p) Douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute.

q) Perforation gastro-intestinale et perforation intestinale.

r) Cholécystite et cholécystite alithiasique.

s) Coloration jaune de la peau, décoloration de la peau et troubles de la pigmentation.

t) Dermatite psoriasiforme, rash avec exfoliation, rash, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, rash généralisé, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et rash prurigineux.

u) Réaction cutanée et trouble de la peau.

v) Altération des ongles et modification de la couleur des ongles.

w) Fatigue et asthénie.

x) Œdème, œdème périphérique et œdème du visage.

y) Amylase et élévation de l'amylase.

* Dont événements d'issue fatale.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Infections et infestations :

Des cas graves d'infection (avec ou sans neutropénie associée), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Des cas de fasciite nécrosante, y compris du périnée, parfois d'issue fatale, ont été rapportés (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Des cas de microangiopathie thrombotique, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, incluant des angio-œdèmes.

Affections du système nerveux :

De rares cas, dont certains d'issue fatale, de patients présentant des crises convulsives et des signes radiologiques de RPLS ont été rapportés (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Une incidence plus élevée des événements d'hypoglycémie a été rapportée chez les patients atteints de pNET comparativement aux patients atteints de MRCC et GIST. Néanmoins, la plupart de ces effets indésirables, observés dans les études cliniques, n'ont pas été considérés reliés au traitement expérimental.

Affections hépatobiliaires :

Des troubles de la fonction hépatique ont été rapportés et peuvent inclure des anomalies des tests de la fonction hépatique, des hépatites ou des insuffisances hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des cas de *pyoderma gangrenosum*, généralement réversibles après l'interruption du sunitinib, ont été rapportés (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections musculosquelettiques et systémiques :

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, certains associés à une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés. Les patients présentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire devront être traités conformément à la pratique médicale courante.

Des cas de formation de fistule ont été rapportés, parfois associés à une nécrose et une régression tumorales, et dans certains cas, à une issue fatale.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par Sutent, la plupart étant apparus chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux biphosphonates par voie intraveineuse et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Une étude de phase I, en escalade de doses avec du sunitinib par voie orale, a été menée chez 35 patients pédiatriques et jeunes adultes (âgés de 2 à 21 ans) atteints de tumeurs solides réfractaires. La majorité des patients avait un diagnostic principal de tumeur cérébrale. Tous les patients participant à l'étude ont présenté des effets indésirables au médicament et, chez les patients ayant eu une exposition antérieure aux anthracyclines ou à une irradiation cardiaque, la plupart de ces effets étaient sévères (grade de toxicité ⩾ 3) et incluaient une cardiotoxicité. Le risque d'effets indésirables cardiaques induits par le médicament semble supérieur chez les patients pédiatriques ayant été précédemment exposés à une irradiation cardiaque et aux anthracyclines, en comparaison aux patients pédiatriques sans exposition antérieure. Pour cette population de patients, la toxicité limitante n'a pas permis de mettre en évidence la dose maximale tolérée de sunitinib (cf Pharmacodynamie). Chez les patients pédiatriques sans exposition antérieure aux anthracyclines ou à une irradiation cardiaque, les effets indésirables les plus fréquents étaient la toxicité gastro-intestinale, la neutropénie, la fatigue et l'élévation de taux d'ALAT.

Sur la base des analyses de population de pharmacocinétique (PK) et de pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD), le sunitinib à des doses de 25 mg/m^2/jour selon le schéma posologique 4/2 chez les patients pédiatriques (6 à 11 ans et 12 à 17 ans) atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) permet d'envisager des expositions plasmatiques au sunitinib et, par conséquent des profils de tolérance et d'efficacité, comparables à ceux des patients adultes atteints de GIST traités par 50 mg/jour selon le schéma 4/2.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage par Sutent, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, la substance active non absorbée peut être éliminée par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique.

Des cas de surdosage ont été rapportés, certains cas ont été associés à des effets indésirables cohérents avec le profil de tolérance connu du sunitinib.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE04).

Mécanisme d'action :

Le sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, la néoangiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFRα et PDGFRβ), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

Efficacité et sécurité clinique :

La sécurité et l'efficacité clinique du sunitinib ont été étudiées lors du traitement de patients présentant un GIST résistant à l'imatinib (patients dont la tumeur a progressé pendant ou après le traitement par l'imatinib) ou n'ayant pas toléré ce médicament (patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par l'imatinib, ayant empêché sa continuation), chez les patients atteints d'un MRCC et chez les patients atteints de pNET non résécables.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale (Time to Tumour Progression, TTP) et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, sur la survie sans progression pour les patients atteints de MRCC non prétraités, sur les taux de réponse objective pour les patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine et sur la survie sans progression pour les patients atteints de pNET.

Tumeurs stromales gastro-intestinales :

Une première étude ouverte, en escalade de doses, a été menée chez des patients atteints de GIST après échec d'un traitement par l'imatinib (dose médiane journalière maximale : 800 mg) dû à une résistance ou à une intolérance. Quatre-vingt dix-sept patients ont été inclus pour recevoir différentes doses et schémas posologiques ; 55 patients ont reçu 50 mg selon le schéma posologique recommandé de 4 semaines de traitement suivi de 2 semaines sans traitement (« schéma posologique 4/2 »).

Dans cette étude, le TTP médian était de 34,0 semaines (IC à 95 % : 22,0-46,0 semaines).

Une étude randomisée de phase III, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été menée chez des patients atteints de GIST intolérants à un traitement par l'imatinib ou ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après le traitement (dose médiane journalière maximale : 800 mg). Trois cent douze patients ont été randomisés (selon un ratio de 2:1) pour recevoir soit 50 mg de sunitinib, soit un placebo, administré par voie orale à raison d'une prise par jour selon un schéma posologique 4/2, jusqu'à progression de la maladie ou sortie de l'étude pour une autre raison (207 patients ont reçu du sunitinib et 105 ont reçu un placebo). Le critère d'efficacité principal était le TTP, défini par le temps écoulé entre la randomisation et la première confirmation d'une progression tumorale.

Au moment de l'analyse intermédiaire pré-définie, le TTP médian sous sunitinib était de 28,9 semaines (IC à 95 % : 21,3-34,1 semaines) selon l'évaluation de l'Investigateur et de 27,3 semaines (IC à 95 % : 16,0-32,1 semaines) selon l'évaluation du Comité de revue indépendant, ce qui est statistiquement significativement plus long que le TTP observé sous placebo : 5,1 semaines (IC à 95 % : 4,4-10,1 semaines) selon l'évaluation de l'Investigateur et 6,4 semaines (IC à 95 % : 4,4-10,0 semaines) selon l'évaluation du Comité de revue indépendant. La survie globale (Overall Survival, OS) était statistiquement en faveur du sunitinib [hazard ratio : 0,491 (IC à 95 % : 0,290-0,831)]. Le risque de mortalité était deux fois plus grand pour les patients dans le bras placebo comparé à celui des patients dans le bras sunitinib.

Après l'analyse intermédiaire de l'efficacité et de la sécurité des patients, selon la recommandation du Comité de surveillance et de suivi (Data Safety Monitoring Board DSMB) indépendant, une levée d'aveugle a été réalisée et les patients du bras placebo se sont vu offrir le traitement par sunitinib en ouvert.

Au total, 255 patients ont reçu du sunitinib dans la phase de traitement en ouvert de l'étude, dont 99 patients qui étaient initialement traités par placebo.

L'analyse des critères primaires et secondaires dans la partie en ouvert de l'étude a reconfirmé les résultats obtenus au moment de l'analyse intermédiaire, tel que montré dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Résumé des critères d'efficacité (population ITT)

Critère	Traitement en double aveugle[a]				Groupe initialement traité par placebo[b]
	Médiane (IC à 95 %)		Hazard ratio (HR)		
	Sutent	Placebo	(IC à 95 %)	p	
Primaire : TTP (en semaines)					
Intermédiaire	27,3 (16,0 à 32,1)	6,4 (4,4 à 10,0)	0,329 (0,233 à 0,466)	< 0,001	-
Final	26,6 (16,0 à 32,1)	6,4 (4,4 à 10,0)	0,339 (0,244 à 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3 à 22,0)
Secondaires : PFS (en semaines)[c]					
Intermédiaire	24,1 (11,1 à 28,3)	6,0 (4,4 à 9,9)	0,333 (0,238 à 0,467)	< 0,001	-
Final	22,9 (10,9 à 28,0)	6,0 (4,4 à 9,7)	0,347 (0,253 à 0,475)	< 0,001	-
ORR (en %)[d]					
Intermédiaire	6,8 (3,7 à 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8 à 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0 à 17,8)
OS (en semaines)[e]					
Intermédiaire	-	-	0,491 (0,290 à 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3 à 83,0)	64,9 (45,7 à 96,0)	0,876 (0,679 à 1,129)	0,306	-

a) Les résultats du traitement en double aveugle sont donnés pour la population ITT et en utilisant les mesures du radiologue centralisé, si approprié.

b) Résultats d'efficacité pour les 99 sujets qui ont changé de traitement du placebo vers Sutent après la levée d'aveugle. L'état initial a été repris au moment du changement de traitement et les analyses d'efficacité sont basées sur les évaluations des investigateurs.

c) Les chiffres intermédiaires de PFS ont été mis à jour suite à un recalcul des données d'origine.

d) Les résultats pour l'ORR sont donnés en pourcentages de sujets ayant montré une réponse confirmée avec un IC à 95 %.

e) La médiane n'est pas atteinte car les données ne sont pas encore matures.

La survie globale médiane dans la population ITT était de 72,7 semaines et 64,9 semaines (HR : 0,876 ; IC à 95 % : 0,679-1,129 ; p = 0,306), dans les bras sunitinib et placebo respectivement. Dans cette analyse, le bras placebo incluait les patients randomisés au placebo qui ont reçu par la suite un traitement par sunitinib en ouvert.

Cancer du rein métastatique non prétraité :

Une étude randomisée de phase III, multicentrique, internationale évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib *versus* interféron IFN-α chez des patients atteints d'un MRCC non prétraités a été menée. Sept cent cinquante patients ont été randomisés en deux groupes de traitement selon un ratio de 1/1, à savoir un groupe recevant du sunitinib par cycles consécutifs de 6 semaines consistant en l'administration de 50 mg par jour de sunitinib par voie orale pendant 4 semaines, suivie de 2 semaines de fenêtre thérapeutique (schéma 4/2), et un groupe recevant l'IFN-α en injection sous-cutanée de 3 millions d'unités (MU) la 1[re] semaine, 6 MU la 2[e] semaine et 9 MU la 3[e] semaine et ensuite, chaque semaine suivante, 3 injections effectuées à des jours non consécutifs.

La durée médiane de traitement était de 11,1 mois (durée allant de 0,4 à 46,1 mois) pour le traitement par sunitinib et de 4,1 mois (durée allant de 0,1 à 45,6 mois) pour le traitement par l'IFN-α. Des événements indésirables graves liés au traitement ont été rapportés chez 23,7 % des patients recevant du sunitinib et chez 6,9 % des patients recevant l'IFN-α. Cependant, les taux d'arrêt du traitement liés aux événements indésirables étaient de 20 % pour le sunitinib et de 23 % pour l'IFN-α. Les interruptions de traitement ont eu lieu chez 202 patients (54 %) traités par sunitinib et 141 patients (39 %) traités par l'IFN-α. Des réductions de doses ont

eu lieu chez 194 patients (52 %) traités par sunitinib et chez 98 patients (27%) traités par l'IFN-α. Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la sortie de l'étude.

Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression (Progression Free Survival, PFS). Une analyse intermédiaire prévue dans l'étude a montré un avantage statistiquement significatif pour le sunitinib comparé à l'IFN-α ; dans cette étude, la valeur médiane de la PFS était de 47,3 semaines dans le groupe traité par le sunitinib et de 22,0 semaines dans le groupe traité par l'IFN-α ; le risque relatif était égal à 0,415 (IC à 95 % : 0,320-0,539 ; valeur de p < 0,001). Les autres critères étudiés regroupaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR), l'OS et la tolérance. L'évaluation radiologique principale a été abandonnée après l'atteinte du critère principal. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse objective tel que déterminé par les investigateurs était de 46 % (IC à 95 % : 41-51) pour le bras sunitinib et de 12,0 % (IC à 95 % : 9-16) pour le bras IFN-α (p < 0,001).

Le traitement par sunitinib a été associé à une durée de survie plus longue comparée à l'IFN-α. La survie globale médiane était de 114,6 semaines pour le bras sunitinib (IC à 95 % : 100,1-142,9 semaines) et de 94,9 semaines pour le bras IFN-α (IC à 95 % : 77,7-117,0 semaines) avec un hazard ratio de 0,821 (IC à 95 % : 0,673-1,001 ; p = 0,0510 par le test du log-rank non stratifié).

La survie sans progression et la survie globale, observées dans la population ITT, et telles que déterminées par l'évaluation clinique radiologique principale, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Résumé des critères d'efficacité (population ITT)

	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Résumé de la survie sans progression		
Sujets qui n'ont pas progressé ou qui ne sont pas décédés (n [%])	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujets identifiés comme ayant progressé ou étant décédés (n [%])	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (en semaines) Quartile (IC à 95 %) 25 % 50 % 75 %	 22,7 (18,0 à 34,0) 48,3 (46,4 à 58,3) 84,3 (72,9 à 95,1)	 10,0 (7,3 à 10,3) 22,1 (17,1 à 24,0) 58,1 (45,6 à 82,1)
Analyse non stratifiée Hazard ratio (sunitinib *vs* IFN-α) IC à 95 % pour le hazard ratio Valeur de p[a]	0,5268 (0,4316 à 0,6430) < 0,0001	
Résumé de la survie globale		
Sujets non identifiés comme décédés (n [%])	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujets identifiés décédés (n [%])	190 (50,7)	200 (53,3)
Survie globale (en semaines) Quartile (IC à 95 %) 25 % 50 % 75 %	 56,6 (48,7 à 68,4) 114,6 (100,1 à 142,9) NA (NA à NA)	 41,7 (32,6 à 51,6) 94,9 (77,7 à 117,0) NA (NA à NA)
Analyse non stratifiée Hazard ratio (sunitinib *vs* IFN-α) IC à 95 % pour le hazard ratio Valeur de p[a]	0,8209 (0,6730 à 1,0013) 0,0510	

a) A partir du test du log-rank bilatéral.

NA : Non Applicable (Non Atteint).

Cancer du rein métastatique après échec d'un traitement par cytokine :

Une étude de phase II a été conduite chez des patients après échec d'un traitement préalable par cytokine à base d'interleukine-2 ou d'IFN-α. Soixante-trois patients ont reçu 50 mg de sunitinib par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines (schéma posologique 4/2). Le critère d'efficacité principal était l'ORR calculé d'après les critères d'évaluation des réponses tumorales relatives aux tumeurs solides (RECIST).

Dans cette étude, le taux de réponse objective était de 36,5 % (IC à 95 % : 24,7-49,6 %) et le temps médian jusqu'à la progression (TTP) de 37,7 semaines (IC à 95 % : 24,0-46,4 semaines).

Une étude confirmatoire multicentrique, en ouvert, non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib, a été menée chez des patients présentant un cancer du rein métastatique après échec d'un précédent traitement par cytokine. Cent six patients ont reçu au moins une dose de 50 mg de sunitinib selon le schéma 4/2.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était l'ORR. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TTP, la durée de la réponse (DR) et l'OS.

Dans cette étude, le taux ORR était de 35,8 % (IC à 95 % : 26,8-47,5 %) ; les valeurs médianes de la durée de la réponse et de la survie globale n'avaient pas encore été atteintes.

Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Une étude support de phase II, ouverte, multicentrique, a évalué l'efficacité et la tolérance du sunitinib en monothérapie à une dose journalière de 50 mg selon le schéma 4/2 [4 semaines de traitement, 2 semaines de fenêtre thérapeutique] chez des patients atteints de pNET non résécables. Dans une cohorte de 66 patients atteints d'une tumeur des îlots de Langerhans, le taux de réponse, critère principal, était de 17 %.

Une étude pivot de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, portant sur le sunitinib en monothérapie, le groupe contrôle étant sous placebo, a été menée chez des patients atteints de pNET non résécables.

Les patients devaient avoir présenté une progression documentée, sur la base des critères RECIST, dans les 12 derniers mois et ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit une dose journalière de 37,5 mg de sunitinib sans fenêtre thérapeutique préétablie (n = 86) soit le placebo (n = 85).

L'objectif principal était de comparer la PFS des patients recevant le sunitinib *versus* les patients recevant le placebo. D'autres critères comprenaient l'OS, l'ORR, les résultats de l'auto-évaluation des patients (PRO) et la tolérance.

Les données démographiques étaient comparables entre le groupe sunitinib et le groupe placebo. De plus, 49 % des patients recevant le sunitinib avaient une tumeur non fonctionnelle comparativement à 52 % des patients recevant le placebo, et 92 % des patients dans les deux bras présentaient des métastases hépatiques.

L'utilisation d'analogues de la somatostatine a été autorisée dans l'étude.

Un total de 66 % des patients sous sunitinib avaient reçu une thérapie par voie systémique antérieure comparativement à 72 % des patients sous placebo. De plus, 24 % des patients du groupe sunitinib avaient reçu des analogues de la somatostatine contre 22 % des patients du groupe placebo.

Un avantage cliniquement significatif pour la PFS évaluée par les investigateurs a été observé avec le sunitinib par rapport au placebo. La PFS médiane était de 11,4 mois pour le bras sunitinib comparé à 5,5 mois pour le bras placebo [hazard ratio : 0,418 (IC à 95 % : 0,263-0,662), valeur de p = 0,0001]. Des résultats similaires ont été observés lorsque l'évaluation de la réponse tumorale basée sur l'application des critères RECIST pour des mesures tumorales faites par l'investigateur était utilisée pour déterminer la progression de la maladie, voir tableau 4.

Un hazard ratio (risque relatif) en faveur du sunitinib a été observé dans tous les sous-groupes de patients, déterminés sur leurs caractéristiques à l'entrée dans l'étude, y compris une analyse par nombre de traitements systémiques antérieurs. Un total de 29 patients dans le bras sunitinib et 24 dans le bras placebo n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur ; parmi ces patients, le risque relatif pour la PFS était de 0,365 (IC à 95 % : 0,156-0,857), p = 0,0156. De la même manière, parmi les 57 patients dans le bras sunitinib (dont 28 ayant reçu 1 thérapie systémique antérieure et 29 ayant reçu 2 thérapies systémiques antérieures ou plus), et parmi les 61 patients dans le bras placebo (dont 25 patients ayant reçu 1 thérapie systémique antérieure et 36 ayant reçu 2 thérapies systémiques antérieures ou plus), le risque relatif pour la PFS était de 0,456 (IC à 95 % : 0,264-0,787), p = 0,0036.

Une analyse de sensibilité de la PFS a été menée au cours de laquelle la progression était basée sur les mesures tumorales rapportées par l'investigateur et au cours de laquelle tous les patients censurés pour toute raison autre que l'arrêt de l'étude, ont été considérés comme ayant présenté un événement de PFS. Cette analyse a donné une estimation prudente de l'effet du traitement par le sunitinib et a conforté l'analyse primaire, en démontrant un risque relatif de 0,507 (IC à 95 % : 0,350-0,733), p = 0,000193. L'étude pivot dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas a été terminée prématurément selon les recommandations du Comité de surveillance (Drug Monitoring Committee) indépendant, et le critère principal a été basé sur l'évaluation de l'investigateur, ce qui a pu impacter les estimations de l'effet du traitement.

Afin d'éliminer un biais dans l'évaluation de la PFS par l'investigateur, une revue en aveugle, centralisée et indépendante des scanners a été réalisée. Cette revue a confirmé l'évaluation de la PFS par l'investigateur, voir tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude de phase III pNET

Paramètres d'efficacité			
Sutent (n = 86)	**Placebo** (n = 85)	**HR** (IC à 95 %)	**Valeur de p**
Évaluation de la survie sans progression [médiane, mois (IC à 95 %)] par l'investigateur			
11,4 (7,4-19,8)	5,5 (3,6-7,4)	0,418 (0,263-0,662)	0,0001[a]
Survie sans progression [médiane, mois (IC à 95 %)] par l'évaluation de la réponse tumorale basée sur l'application des critères RECIST à l'évaluation tumorale par l'investigateur			
12,6 (7,4-16,9)	5,4 (3,5-6,0)	0,401 (0,252-0,640)	0,000066[a]
Survie sans progression [médiane, mois (IC à 95 %)] par la revue en aveugle, centralisée et indépendante de l'évaluation de la tumeur			
12,6 (11,1-20,6)	5,8 (3,8-7,2)	0,315 (0,181-0,546)	0,000015[a]
Survie globale [5 ans de suivi] [médiane, mois (IC à 95 %)]			
38,6 (25,6-56,4)	29,1 (16,4-36,8)	0,730 (0,504-1,057)	0,0940[a]
Taux de réponse objective [% (IC à 95 %)]			
9,3 (3,2-15,4)	0	NA	0,0066[b]

IC = Intervalle de confiance, HR = Hazard ratio, NA = Non applicable

a) Test du log-rank bilatéral non stratifié.

b) Test exact de Fisher.

Figure 1 : Courbe de la PFS de Kaplan-Meier dans l'étude de phase III pNET

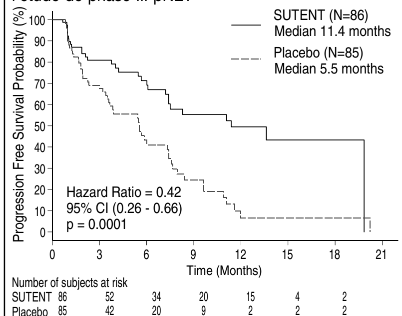

Abscisse = temps (mois), ordonnée = probabilité de survie sans progression (%) ; Sutent (N = 86), médiane 11,4 mois ; Placebo (N = 85), médiane 5,5 mois ; Hazard ratio = 0,42, IC à 95 % (0,26-0,66), p = 0,0001 ; Nombre de sujets à risque.

Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de l'arrêt de l'étude [20,6 mois (IC à 95 % ; 20,6 ; NR) pour le bras sunitinib par rapport au NR (IC à 95 % ; 15,5 ; NR) pour le bras placebo, hazard ratio : 0,409 (IC à 95 % : 0,187 ; 0,894), p = 0,0204]. Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo.

En cas de progression de la maladie, une levée d'aveugle était effectuée et les patients sous placebo avaient la possibilité de prendre du sunitinib dans une étude d'extension séparée, en ouvert. En conséquence de l'arrêt prématuré de l'étude, une levée d'aveugle a été effectuée pour les patients restants dans celle-ci et ils ont eu la possibilité de prendre du sunitinib en ouvert dans une étude d'extension. Un total de 59 patients sur 85 (69,4 %) du bras placebo a eu un cross over par sunitinib en ouvert à la suite de la progression de la maladie ou de la levée de l'aveugle au moment de l'arrêt de l'étude. La survie globale, observée après 5 ans de suivi dans l'étude d'extension, a donné un hazard ratio de 0,730 (IC à 95 % ; 0,504 ; 1,057).

Les résultats du questionnaire de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et de la qualité de vie (EORTC QLQ-C30) ont démontré que la qualité de vie globale liée à la santé et les cinq domaines fonctionnels (physique, rôle, cognitif, émotionnel et social) ont été maintenus pour les patients recevant le sunitinib en comparaison avec le placebo avec des effets indésirables symptomatiques limités.

Une étude de phase IV internationale, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib a été menée chez des patients atteints de pNET non résécables, bien différenciées, avancées/métastatiques.

Cent-six patients (61 dans la cohorte des patients non prétraités et 45 dans la cohorte de la ligne suivante) ont reçu un traitement oral par du sunitinib 37,5 mg une fois par jour selon un schéma d'administration quotidienne en continu.

La SSP (survie sans progression) médiane évaluée par l'investigateur a été de 13,2 mois dans la population générale (IC à 95 % : 10,9, 16,7) et dans la cohorte des patients non prétraités (IC à 95 % : 7,4, 16,8).

Population pédiatrique :

L'expérience en matière d'utilisation du sunitinib chez les patients pédiatriques reste limitée (cf Posologie/Mode d'administration : Population pédiatrique).

Une étude de phase I en escalade de doses avec du sunitinib par voie orale, a été menée chez des patients pédiatriques et jeunes adultes (âgés de 2 à 21 ans) atteints de tumeurs solides réfractaires. La plupart d'entre eux ont présenté un diagnostic principal de tumeur cérébrale. Une cardiotoxicité dose-dépendante a été observée lors de la première partie de l'étude qui a été modifiée en conséquence afin d'exclure les patients soumis à une exposition antérieure à des traitements potentiellement cardiotoxiques (y compris les anthracyclines) ou à une irradiation cardiaque. Lors de la seconde partie de l'étude incluant les patients soumis à un traitement anticancéreux préalable, mais sans facteurs de risque de cardiotoxicité, le sunitinib était généralement toléré et cliniquement gérable à la dose de 15 mg/m^2/jour selon le schéma 4/2. Aucun des patients n'a obtenu une réponse complète ni partielle. Une stabilisation de la maladie a été observée chez 6 patients (17 %). Un patient atteint de GIST a été inscrit à un niveau de dose de 15 mg/m^2, sans aucune preuve d'efficacité. Les effets indésirables observés ont été globalement similaires à ceux observés chez les adultes (cf Effets indésirables).

Une analyse de la population de PK et PK/PD a été menée en vue d'extrapoler la PK et les principaux paramètres de sécurité et d'efficacité du sunitinib chez les patients pédiatriques atteints de GIST (groupe d'âge 6 à 17 ans). Cette analyse a été basée sur les données recueillies auprès des adultes atteints de GIST ou de tumeurs solides, et auprès de patients pédiatriques atteints de tumeurs solides. Selon les analyses par modélisation, un jeune âge et une petite corpulence ne semblent pas avoir d'effets négatifs sur la sécurité et l'efficacité des réponses à l'exposition plasmatique au sunitinib. Il ne semble pas que le jeune âge ou la petite corpulence ait des répercussions négatives sur le rapport bénéfice/risque du sunitinib qui est dû principalement à son exposition plasmatique.

D'après les résultats de PK, de sécurité et d'efficacité issus de l'essai de simulation, une dose initiale d'environ 25 mg/m^2/jour selon le schéma 4/2 chez les patients pédiatriques atteints de GIST (6 à 11 ans et 12 à 17 ans) permet d'envisager des expositions plasmatiques au sunitinib et, par conséquent, des profils de tolérance et d'efficacité comparables à ceux des patients adultes atteints de GIST et traités par 50 mg/jour selon le schéma 4/2.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sutent dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'EMA a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sutent dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome rénal et du bassinet (à l'exclusion du néphroblastome, du néphroblastomatose, du sarcome à cellule claire, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire rénal et de la tumeur rhabdoïde du rein) (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'EMA a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Sutent dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (à l'exclusion des neuroblastomes, neuroganglioblastomes et phéochromocytome) (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du sunitinib a été étudiée chez 135 volontaires sains et 266 patients présentant une tumeur solide. Les données pharmacocinétiques étaient similaires dans toutes les populations de patients présentant des tumeurs solides et chez les volontaires sains.

Dans l'éventail de doses comprises entre 25 et 100 mg, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle en fonction de la dose. Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au 14^e jour, les concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/ml et correspondent aux concentrations cibles, anticipées d'après les résultats des études précliniques, qui inhibent *in vitro* la phosphorylation du récepteur et provoquent l'arrêt ou le ralentissement de la croissance tumorale *in vivo*. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % de l'exposition au médicament. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du sunitinib ou de son principal métabolite actif n'a été observée lors de l'administration de doses journalières répétées, ni lors de cycles répétés avec les schémas posologiques testés.

Absorption :

Les concentrations maximales (C_{max}) de sunitinib sont généralement atteintes entre 6 à 12 heures (Tmax) après l'administration orale de sunitinib.

La biodisponibilité du sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

Distribution :

In vitro, la liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines, est respectivement de 95 et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le volume de distribution apparent du sunitinib (Vd) est important (2230 l), ce qui indique une distribution tissulaire.

Interactions métaboliques :

Les valeurs de Ki calculées *in vitro* pour toutes les isoformes du cytochrome CYP testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11) indiquent qu'il est peu probable que le sunitinib et son principal métabolite actif induisent le métabolisme d'autres substances actives susceptibles d'être métabolisées par ces enzymes, de manière cliniquement significative.

Biotransformation :

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4,

isoforme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif, le déséthyl de sunitinib, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par la même isoenzyme.
L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants ou d'inhibiteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison d'une altération possible des niveaux plasmatiques de sunitinib (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).
Élimination :
L'excrétion se fait principalement par les selles (61 %) ; seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme de substance active inchangée ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés retrouvés dans le plasma, l'urine et les selles, soit respectivement 91,5 %, 86,4 % et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés. Des métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines et les selles, mais n'ont généralement pas été retrouvés dans le plasma. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient comprises entre 34 et 62 l/h. Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylé sont respectivement comprises entre environ 40 et 60, et 80 et 110 heures.
Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
Le sunitinib et son métabolite primaire sont essentiellement métabolisés par le foie. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) et chez les patients ayant une fonction hépatique normale, les concentrations systémiques étaient similaires, après l'administration d'une dose unique de sunitinib. Sutent n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
Les patients, dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient supérieurs à 2,5 x LSN (limite supérieure de la normale) ou supérieurs à 5,0 x LSN en présence de métastases hépatiques, ont été exclus des études chez les patients atteints d'un cancer.
Insuffisance rénale :
Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué que la clairance apparente de sunitinib (CL/F) n'était pas affectée par la clairance de la créatinine dans les fourchettes de valeurs évaluées (42-347 ml/min). Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (CLcr < 30 ml/min) et chez les patients ayant une fonction rénale normale (CLcr > 80 ml/min), les concentrations plasmatiques étaient similaires après l'administration d'une dose unique de sunitinib. Bien que le sunitinib et son métabolite principal ne soient pas éliminés par hémodialyse chez les patients présentant une IRT, les concentrations plasmatiques totales étaient inférieures de 47 % pour le sunitinib et de 31 % pour son métabolite principal par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.
Poids, indice de performance :
Les analyses pharmacocinétiques de population de données démographiques indiquent qu'aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire en fonction du poids, ou de l'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
Genre :
Les données disponibles indiquent que les femmes sont susceptibles de présenter une clairance apparente (CL/F) du sunitinib de 30 % inférieure à celle des hommes : néanmoins cette différence ne nécessite pas de procéder à des ajustements de la dose initiale.
Population pédiatrique :
L'expérience en matière d'utilisation du sunitinib chez les patients pédiatriques reste limitée (cf Posologie/Mode d'administration Population pédiatrique). Les analyses de population de PK sur un ensemble de données regroupées provenant de patients adultes atteints de GIST et de tumeurs solides et de patients pédiatriques atteints de tumeurs solides ont été finalisées. Les analyses de modélisation des co-variables par étapes ont été réalisées pour évaluer l'effet de l'âge et de la corpulence (poids corporel total ou surface corporelle) ainsi que d'autres co-variables sur les paramètres pharmacocinétiques importants pour le sunitinib et son métabolite actif. Parmi les co-variables testées, liées à l'âge et à la corpulence, l'âge était une co-variable significative sur la clairance apparente du sunitinib (plus le patient pédiatrique était jeune, plus la clairance apparente était faible). De façon similaire, la surface corporelle était une co-variable significative pour la clairance apparente du métabolite actif (plus la surface corporelle est faible, plus la clairance apparente est faible). D'après les résultats finaux de simulation de l'essai sur le modèle de PK et, en tenant compte de tous les effets des variables, une dose de sunitinib de 25 mg/m²/jour chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 et de 12 à 17 ans) atteints de GIST permet d'envisager des expositions au sunitinib comparables à celles des patients adultes atteints de GIST et traités par 50 mg/jour, selon le schéma 4/2.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le rat et le singe, des études de toxicité à doses répétées sur une durée maximale de 9 mois, ont montré que les principaux organes cibles sont le tractus gastro-intestinal (vomissements et diarrhée chez le singe) ; la glande surrénale (hyperémie du cortex surrénalien et/ou une hémorragie chez le rat et le singe, associée à une nécrose suivie d'une fibrose chez le rat) ; le système hémato-lymphopoïétique (moelle hypocellulaire et déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques) ; le pancréas exocrine (dégranulation des cellules acineuses associées à une nécrose cellulaire) ; les glandes salivaires (hypertrophie acineuse) ; les articulations (épaississement du cartilage de conjugaison) ; l'utérus (atrophie) ; les ovaires (diminution du développement folliculaire). Tous ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition plasmatique de sunitinib cliniquement pertinents. D'autres effets ont été observés dans d'autres études, et notamment un allongement de l'intervalle QTc, une réduction de la fraction d'éjection (FEVG), une atrophie tubulaire des testicules, une augmentation du volume de la matrice mésengiale du rein, des hémorragies du tractus gastro-intestinal et de la muqueuse buccale, et une hypertrophie des cellules de l'hypophyse antérieure. Les modifications de l'utérus (atrophie de l'endomètre) et des cartilages de conjugaison (épaississement ou dysplasie des cartilages) sont considérées comme liées à l'action pharmacologique du sunitinib. La plupart de ces effets ont été réversibles et ont disparu 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.
Génotoxicité :
Le potentiel génotoxique du sunitinib a été évalué *in vitro* et *in vivo*. Le sunitinib n'est pas mutagène chez des bactéries testées avec activation métabolique en utilisant des cellules hépatiques de rats. Le sunitinib n'induit pas d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*. Une polyploïdie (anomalie du nombre de chromosomes) a été observée dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*, avec ou sans activation métabolique. Le sunitinib n'est pas clastogène sur la moelle osseuse de rat *in vivo*. Le principal métabolite actif n'a pas fait l'objet d'une évaluation du potentiel génotoxique.
Carcinogénicité :
Au cours d'une étude de recherche de dose menée pendant un mois par gavage oral (0, 10, 25, 75 ou 200 mg/kg/jour) en dosage journalier en continu chez des souris transgéniques rasH2, des carcinomes et des hyperplasies des glandes de Brunner du duodénum ont été observés à la dose testée la plus élevée (200 mg/kg/jour). Une étude de carcinogénicité de 6 mois par gavage oral (0, 8, 25, 75 [réduit à 50] mg/kg/jour), en dosage journalier a été menée chez les souris transgéniques rasH2. Des carcinomes gastroduodénaux, une élévation de l'incidence des hémangiosarcomes sous-jacents, et/ou une hyperplasie de la muqueuse gastrique ont été rapportés à des doses ⩾ 25 mg/kg/jour après une durée de traitement de 1 ou 6 mois (⩾ 7,3 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée journalière [DRJ]).
Au cours d'une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat (0 ; 0,33 ; 1 ou 3 mg/kg/jour), l'administration de sunitinib par cycles de 28 jours suivis d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours a résulté en l'augmentation de l'incidence des phéochromocytomes et des hyperplasies de la médullosurrénale chez les rats mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour après > 1 an d'administration (⩾ 7,8 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ). Des carcinomes des glandes de Brunner sont apparus dans le duodénum à des doses ⩾ 1 mg/kg/jour chez les femelles et à 3 mg/kg/jour chez les mâles, et des hyperplasies des cellules de la muqueuse étaient visibles dans la partie glandulaire de l'estomac à 3 mg/kg/jour chez les mâles, qui sont apparus à ⩾ 0,9, 7,8 et 7,8 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ, respectivement.
La pertinence chez l'homme des résultats de néoplasie observés chez la souris (transgénique rasH2) et des études de carcinogénicité chez le rat après un traitement par sunitinib n'est pas claire.
Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus :
Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé dans les études de toxicité sur la reproduction. Cependant, dans des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des singes, des effets sur la fertilité femelle ont été observés, avec une atrésie folliculaire, une dégénérescence du corps jaune, des modifications de l'endomètre et une diminution du poids de l'utérus et des ovaires, à des expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques correspondant à 25 fois l'exposition systémique chez l'homme.
Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale a été mise en évidence à travers une réduction significative du nombre de fœtus vivants, une augmentation du nombre de résorptions fœtales, une augmentation de la perte post-implantatoire et une perte de toute la portée chez 8 des 28 femelles gravides, à des expositions plasmatiques correspondant à 5,5 fois l'exposition systémique chez l'homme. Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses correspondant à 3 fois l'exposition systémique chez l'homme.
Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement fœtal à ⩾ 5 mg/kg/jour, consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du fœtus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques correspondant à 5,5 fois l'exposition systémique chez l'homme. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions correspondant à 2,7 fois l'exposition systémique chez l'homme.
Le sunitinib (0,3 ; 1,0 ; 3 mg/kg/jour) a été évalué dans une étude de développement pré- et postnatal chez des rates gravides. Les gains de poids corporel maternel ont été diminués au cours de la gestation et de la lactation à des doses > 1 mg/kg/jour, mais aucune toxicité de la reproduction maternelle n'a été observée jusqu'à 3 mg/kg/jour (exposition estimée à > 2,3 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ). Une diminution du poids corporel de la progéniture a été observée au cours des périodes pré-sevrage et post-sevrage à la dose de 3 mg/kg/jour. Aucune toxicité du développement n'a été observée à 1 mg/kg/jour (exposition environ ⩾ 0,9 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/06/347/004 ; CIP 3400938210224 (RCP rév 21.04.17) 12,5 mg.
EU /1/06/347/005 ; CIP 3400938210392 (RCP rév 21.04.17) 25 mg.
EU /1/06/347/006 ; CIP 3400938210453 (RCP rév 21.04.17) 50 mg.
Prix : 1166,47 € (28 gélules à 12,5 mg).
2259,07 € (28 gélules à 25 mg).
4388,25 € (28 gélules à 50 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SUXAMÉTHONIUM BIOCODEX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 50 mg/ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Suxaméthonium chlorure .... 100 mg
Excipients : acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Adulte :
Adjuvant de l'anesthésie générale permettant de provoquer un relâchement musculaire de brève durée pour, notamment, faciliter l'intubation endotrachéale :
- pour les patients à estomac plein ou présentant un risque d'inhalation de liquide gastrique, notamment au cours de césariennes ;
- pour les actes brefs en chirurgie programmée ;
- pour les patients dont l'intubation endotrachéale est potentiellement difficile, en ayant vérifié au préalable la possibilité de ventiler avant l'injection de suxaméthonium ;
- lors des traitements par électroconvulsivothérapie.

Enfant :
Adjuvant de l'anesthésie générale permettant de provoquer un relâchement musculaire de brève durée pour, notamment, faciliter l'intubation endotrachéale :
- pour les patients à estomac plein ou présentant un risque d'inhalation de liquide gastrique.

Compte tenu que les effets secondaires du suxaméthonium chez l'enfant sont importants et plus fréquents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), notamment en association avec l'halothane, l'utilisation pour les actes brefs en chirurgie programmée n'est pas recommandée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Comme avec tous les autres curarisants, la posologie du chlorure de suxaméthonium doit être adaptée à chaque patient. Elle dépend de la méthode d'anesthésie employée, de la durée présumée de l'intervention, des interactions éventuelles avec d'autres médicaments administrés avant ou pendant l'anesthésie, et de l'état général du patient.
Les posologies suivantes sont proposées :
- L'injection intraveineuse de 1 mg/kg de chlorure de suxaméthonium permet l'intubation endotrachéale 30 à 60 secondes après l'injection chez l'adulte et provoque une paralysie totale de la musculature volontaire pendant 5 à 10 minutes.
  Elle nécessite le recours à une ventilation assistée jusqu'au rétablissement de la respiration spontanée efficace.
- L'injection intraveineuse de 0,3 à 0,5 mg/kg de chlorure de suxaméthonium provoque une relaxation complète de la musculature périphérique pendant 3 à 5 minutes, notamment lors des électroconvulsivothérapies.

Lors de l'utilisation en électroconvulsivothérapie, il est nécessaire de faire précéder l'injection de suxaméthonium d'une pré-oxygénation.
Utilisation en pédiatrie :
Chez le nourrisson et le petit enfant, la dose d'intubation est de 1,5 mg/kg de chlorure de suxaméthonium.
MODE D'ADMINISTRATION :
Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.
Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).
Le chlorure de suxaméthonium doit être administré par voie intraveineuse.
Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité connue au suxaméthonium ou aux curares.
- Antécédent personnel ou familial d'hyperthermie maligne.
- Maladies neuromusculaires: myopathies, myotonie de Steinert.
- Hyperkaliémie ou maladies exposant à une fuite potassique majeure (brûlures étendues, traumatismes musculaires graves, paraplégie ou hémiplégie dans la phase subaiguë, syndrome de dénervation, tétanos, immobilisation prolongée, polyneuropathie de réanimation).
- Déficit congénital ou acquis en pseudocholinestérase.

RELATIVES :
- Terrain atopique.
- Troubles du rythme, insuffisance cardiaque.
- Chirurgie à globe oculaire ouvert.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lors de la dépolarisation des muscles squelettiques, on observe une sortie extracellulaire immédiate de potassium et une augmentation de la concentration plasmatique en potassium, ce qui peut avoir des conséquences graves chez certains sujets à risques : patients souffrant de brûlures, traumatismes musculaires graves, neuropathies, myopathies, infections intra-abdominales prolongées et sérieuses, ou insuffisance rénale.
Le déficit congénital ou acquis en pseudocholinestérase peut être la cause d'un effet prolongé du chlorure de suxaméthonium. En présence d'une curarisation prolongée, il faut poursuivre la ventilation contrôlée jusqu'à réapparition spontanée d'une respiration et la normalisation de la fonction musculaire.
En cas de brûlures, de malnutrition, d'affections hépatiques sévères, d'anémie grave, on peut observer un effet prolongé du chlorure de suxaméthonium dû à une diminution de l'activité de la pseudocholinestérase.
Étant donné que le suxaméthonium peut être utilisé conjointement à d'autres agents anesthésiques (halogénés) et considérant qu'une hyperthermie maligne en cours d'anesthésie est possible, cela même en absence de facteurs déclenchant connus, les praticiens doivent être familiarisés avec les signes précoces, le diagnostic et le traitement de l'hyperthermie maligne.
Le spasme des masséters peut survenir isolément et gêner l'intubation alors que les autres muscles sont relâchés, mais il peut être un signe d'une hyperthermie maligne débutante et doit faire rechercher d'autres signes d'une crise d'hyperthermie maligne.
Compte tenu que les effets secondaires du suxaméthonium chez l'enfant sont importants et plus fréquents (arrêt cardiaque, spasme des masséters, rhabdomyolyses, hyperthermie maligne), notamment en association avec l'halothane (par exemple en cas de myopathie non diagnostiquée), l'utilisation pour les actes brefs en chirurgie programmée n'est pas recommandée.
Des fasciculations transitoires peuvent être observées lors de l'installation de la paralysie induite par le suxaméthonium. Elles peuvent être prévenues par l'administration préalable d'une faible dose de curare non dépolarisant.
La stimulation du nerf pneumogastrique (X) et des ganglions parasympathiques peut provoquer une bradycardie, une arythmie et une hypotension, phénomènes qui peuvent être aggravés par l'hyperkaliémie. La bradycardie sinusale est plus fréquente chez l'enfant et peut être prévenue par l'administration d'atropine.
Des cas de tachycardie et d'hypertension artérielle par stimulation des ganglions sympathiques ont également été rapportés.
Le chlorure de suxaméthonium peut également, par l'effet muscarinique, augmenter les sécrétions salivai-

res, bronchiques et gastriques. Cet effet peut être limité par l'administration, à titre préventif, d'un antimuscarinique, comme l'atropine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Une adaptation posologique du chlorure de suxaméthonium est nécessaire en cas d'une administration concomitante de médicament appartenant aux classes suivantes :

- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou de la pseudocholinestérase (renforcent et prolongent l'effet du suxaméthonium), notamment : écothiopate, édrophonium, bambutérol, hexafluorénium, phénelzine, cyclophosphamide, thiotépa, anticonceptionnels oraux, procaïne, chlorpromazine, métoclopramide.
- Substances qui augmentent ou prolongent l'effet neuromusculaire du chlorure de suxaméthonium, notamment : azathioprine, kétamine, halothane, aminosides, lincosamides, polymixines, sulfate de magnésium, carbonate de lithium.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Premier trimestre :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées au suxaméthonium est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de suxaméthonium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Fin de grossesse :

La fin de grossesse, d'un point de vue anesthésique, expose au syndrome de Mendelson (pneumopathie acide par inhalation de suc gastrique) et à des difficultés d'intubation.

Dans ces conditions, l'intubation doit être rapide et il importe de privilégier un curare d'action rapide (inférieur à 1,5 minute) et de durée d'action courte.

Le relais peut être pris par un curare non dépolarisant.

Le passage transplacentaire des curares est faible et le risque de curarisation néonatal est exceptionnel.

ALLAITEMENT :

L'allaitement peut être poursuivi au décours d'une anesthésie par suxaméthonium.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est déconseillé d'utiliser une machine potentiellement dangereuse ou de conduire un véhicule au cours des 24 heures qui suivent la complète disparition de l'action curarisante du suxaméthonium.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par catégorie de fréquence, les plus fréquents d'abord, en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Investigations :
- Fréquent : augmentation de la kaliémie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réaction anaphylactique.

Affections cardiaques :
- Fréquent : bradycardie, troubles du rythme.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension artérielle ; augmentation transitoire de la pression intracrânienne.

Affections oculaires :
- Fréquent : augmentation transitoire de la pression intraoculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : bronchospasme.

Affections musculosquelettiques :
- Fréquent : douleurs musculaires, sensation de courbatures (surtout chez les personnes musclées). Jusqu'à 60 % des patients ont rapporté cet effet indésirable postopératoire.
- Rare : spasme des masséters.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : augmentation transitoire de la pression intragastrique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : réactions systémiques (troubles cardiovasculaires, bronchospasme, choc) et/ou prurit et réactions érythémateuses au site de l'injection par libération d'histamine (réaction anaphylactoïde).
- Rare : hyperthermie maligne.

En cas de réaction allergique, les mesures symptomatiques s'imposent et les tests cutanés sont nécessaires à distance pour vérifier l'imputabilité du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il se caractérise par la persistance de signes de curarisation en l'absence d'injection d'un autre type de curare. Le patient doit alors être maintenu intubé, ventilé, jusqu'à reprise d'une respiration spontanée efficace et réapparition d'une force musculaire normale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxant à action périphérique (code ATC : M03AB01).

Le chlorure de suxaméthonium est un ammonium quaternaire composé de deux molécules d'acétylcholine réunies. Les effets neuromusculaires sont pratiquement identiques à ceux de l'acétylcholine, mais le chlorure de suxaméthonium a un effet plus prolongé.

Le chlorure de suxaméthonium réagit avec les récepteurs nicotiniques, ouvre les canaux et dépolarise les plaques motrices et les structures membranaires voisines, ce qui produit une contraction générale et anarchique des unités musculaires (bloc de phase I). Les inhibiteurs de cholinestérase (physostigmine et néostigmine) augmentent les blocages de phase I.

Le chlorure de suxaméthonium n'étant pas dégradé par les acétylcholinestérases, la dépolarisation se prolonge et les membranes deviennent non réceptives aux nouvelles impulsions. On obtient ainsi une paralysie musculaire atone.

C'est en cela que le mode d'action diffère des autres curares, qui au contraire inhibent la dépolarisation.

L'effet du chlorure de suxaméthonium est généralement de courte durée. Sous un apport prolongé de chlorure de suxaméthonium, la dépolarisation initiale des plaques motrices décroît et il se produit une repolarisation des membranes, ce qui ressemble à un blocage compétitif. L'acétylcholine ne peut donc pas dépolariser les membranes tant que le chlorure de suxaméthonium reste présent (bloc de phase II).

L'administration de chlorure de suxaméthonium donne fréquemment, après 20 à 30 secondes, une augmentation passagère de la pression intraoculaire, reposant en partie sur la contraction de la musculature entourant l'œil. Cet accroissement de la pression oculaire est toutefois moins important que celui qui se produit par la simple intubation trachéale.

Le métabolite succinylmonocholine exerce un léger effet de relaxation musculaire de nature compétitive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le chlorure de suxaméthonium agit environ 30 à 60 secondes après administration par voie intraveineuse et produit un effet pendant quelques minutes (6 à 13). Il est rapidement hydrolysé par la pseudocholinestérase (cholinestérase plasmatique) en succinylmonocholine en 2 à 4 minutes. Ce métabolite est ensuite lentement hydrolysé en choline et en acide succinique. Un faible pourcentage (< 10 %) du chlorure de suxaméthonium est retrouvé inchangé dans les urines.

Des altérations d'origine génétique dans la production de la pseudocholinestérase existent chez 3 à 4 % de la population occidentale et conduisent à une prolongation faible à modérée de l'effet du chlorure de suxaméthonium, et parfois à une prolongation significative de la durée de l'apnée (rare).

Un déficit acquis en pseudocholinestérase ou une diminution de l'activité enzymatique peuvent être dus à une atteinte hépatique, une malnutrition, une anémie sévère, des brûlures, un cancer, des maladies du collagène, une déshydratation importante, un infarctus, un myxœdème, une plasmaphérèse, une exsanguino-transfusion ainsi qu'au cours de la grossesse (même au cours de l'accouchement).

Certains médicaments diminuent la synthèse de la pseudocholinestérase ou son activité (cf Interactions).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

A ce jour, il n'existe pas de données non cliniques pertinentes quant à la toxicologie en administration répétée, la génotoxicité, la cancérogenèse, et les fonctions de reproduction.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger dans la même seringue cette solution de chlorure de suxaméthonium à des barbituriques ou à tout autre produit alcalin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).

AMM 3400957694555 (2010, RCP rév 05.07.16).

Collect.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

SYCREST voie orale

asénapine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Psychiatrie / Neuroleptiques

SYLVIANE voie orale

éthinylestradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

SYMBICORT RAPIHALER ®

budésonide, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour inhalation à 200 µg/6 µg/dose (blanche) *:* Flacon pressurisé (120 doses) avec valves doseuses et indicateur de dose, placé dans un inhalateur muni d'un embout buccal, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose*	*p dose délivrée **
Budésonide (DCI)	200 µg	160 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	6 µg	4,5 µg

Excipients : apaflurane HFA 227, povidone, macrogol 1000.

* Mesurée à la sortie de l'embout buccal.

DC INDICATIONS

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Symbicort Rapihaler est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu (Cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

BPCO :

Posologie préconisée :

Adultes : 2 inhalations 2 fois par jour.

Coût du traitement par inhalation : 0,31 €.

Populations à risque :

Sujets âgés :

Pas de recommandations posologiques spécifiques.

Patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques :

Aucune donnée n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques. Néanmoins, compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les insuffisants hépatiques sévères.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes chez les enfants âgés de 11 ans et moins, ni chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, dans le traitement symptomatique de la BPCO.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie d'administration : voie inhalée.

Instructions pour une utilisation correcte de Symbicort :

Lors de l'activation de Symbicort, un volume de la suspension est éjecté de la cartouche à une vitesse élevée. Lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal et active en même temps l'inhalateur, la substance va suivre l'air inspiré dans les voies aériennes.

Note :

Il est important que les patients reçoivent les instructions appropriées pour une technique d'inhalation adaptée. Il convient de recommander au patient :

- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur ;
- de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessicant, présent à l'intérieur de l'emballage est endommagé ;
- de bien agiter l'inhalateur pendant au moins 5 secondes avant chaque utilisation pour mélanger correctement son contenu ;
- d'amorcer l'inhalateur en l'actionnant 2 fois dans l'air ambiant lors de sa première utilisation ou lorsqu'il n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine ou encore s'il est tombé ;
- de retirer le capuchon de l'embout buccal avant chaque inhalation ;
- de tenir l'inhalateur en position verticale lors de l'inhalation ;
- de placer l'embout buccal dans la bouche, puis tout en inspirant lentement et profondément, d'appuyer fermement sur le dispositif pour libérer le médicament. Le patient devra continuer d'inspirer et maintenir l'inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible. Le fait d'inhaler tout en appuyant en même temps sur le dispositif pour le déclencher permet l'inhalation de la substance active ;
- d'agiter de nouveau l'inhalateur avant de répéter l'opération ;
- de replacer le capuchon sur l'embout buccal après chaque utilisation ;
- de se rincer la bouche à l'eau après inhalation de la dose prescrite, afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée ;
- de nettoyer régulièrement l'embout buccal de l'inhalateur, au moins une fois par semaine avec un tissu propre et sec ;
- de ne jamais mettre l'inhalateur dans l'eau.

Afin d'obtenir un dépôt pulmonaire satisfaisant des substances actives, l'inspiration et l'activation du dispositif d'inhalation doivent être coordonnées.

Les données disponibles sont insuffisantes pour valider le type de chambre d'inhalation pouvant être utilisée avec Symbicort Rapihaler pour en faciliter l'administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur dit « de secours » pour traiter les symptômes aigus.

Il conviendra de rappeler aux patients de prendre le traitement continu de fond par Symbicort Rapihaler même en l'absence de symptômes.

Il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avec Symbicort Rapihaler sans avis médical.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant malgré le traitement par Symbicort Rapihaler ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées, la conduite thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes de la BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Il n'a pas été conduit d'étude clinique chez des patients présentant une BPCO et ayant un VEMS pré-bronchodilatateur > 50 % de la valeur théorique et un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique (cf Pharmacodynamie).

Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une augmentation des sifflements bronchiques et une dyspnée immédiatement après la prise. Le bronchospasme paradoxal sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à un arrêt du traitement par Symbicort et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques (cf Effets indésirables).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau clinique Cushingoïde, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants) (cf Effets indésirables).

Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse au cours d'études cliniques à long terme effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 µg/j (dose nominale) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de Symbicort Rapihaler à des doses plus élevées.

En cas de suspicion d'inhibition des fonctions surrénaliennes induite par une corticothérapie préalable par voie générale, il convient de rester vigilant lors de la mise en route d'un traitement par Symbicort Rapihaler.

L'administration de budésonide par voie inhalée permet généralement la diminution du recours aux corticoïdes oraux. Cependant, lors du sevrage de la corticothérapie orale, le risque d'inhibition de la fonction surrénalienne peut persister pendant une durée très prolongée.

L'administration de budésonide inhalé chez les patients cortico-dépendants ne compense pas une insuffisance corticosurrénalienne résiduelle qui peut persister pendant une période très prolongée. Dans ce cas, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien doit être surveillée régulièrement.

Un traitement prolongé par corticoïdes inhalés à doses élevées, notamment à des doses supérieures à celles recommandées, peut également entraîner une insuffisance surrénale cliniquement significative. Une corticothérapie de supplémentation adaptée peut s'avérer nécessaire dans les situations de stress telles qu'une infection sévère ou une intervention chirurgicale. La réduction rapide de la dose de corticoïdes peut induire une insuffisance surrénale aiguë. Les symptômes et les signes d'une insuffisance surrénale aiguë peuvent être non spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements,

perte de connaissance, convulsions, hypotension et hypoglycémie. La corticothérapie orale de supplémentation ne doit pas être arrêtée brusquement.

Lors du remplacement d'une corticothérapie orale par Symbicort Rapihaler, l'effet systémique du corticoïde est diminué ce qui peut entrainer la réapparition de symptômes allergiques (tels que rhinite, eczéma) et/ou rhumatologiques (telles que douleurs musculaires et articulaires). Un traitement spécifique devra être instauré. Une insuffisance cortico-surrénalienne doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut alors parfois être nécessaire.

Afin de prévenir le risque de candidose oropharyngée (cf Effets indésirables), il sera recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque prise du médicament.

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (cf Interactions). Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre leur administration et celle de Symbicort Rapihaler devra être le plus long possible.

Symbicort Rapihaler doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires graves, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant un prolongement de l'intervalle QTc. Le formotérol peut lui-même induire un prolongement de l'intervalle QTc.

L'intérêt de la corticothérapie inhalée devra être réévalué en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infections fongique ou virale des voies aériennes.

Une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves peut être observée après administration de doses élevées de β-2 mimétiques. L'administration concomitante de β-2 mimétiques avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques, peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. Il est recommandé de surveiller la kaliémie dans tous ces cas.

Comme avec tous les β-2 mimétiques, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau de risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacocinétiques :

Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient augmentées que d'un facteur 3, traduisant une interaction pharmacocinétique moindre lorsque les produits sont administrés à distance. Des données limitées avec le budésonide administré à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques de budésonide (en moyenne d'un facteur 4) lors de l'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (en une dose unique de 1000 µg).

Interactions pharmacodynamiques :

Les bêtabloquants peuvent diminuer ou inhiber les effets du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'administration de bêtabloquants (y compris en collyres) doit être évitée au cours du traitement par Symbicort Rapihaler.

L'administration concomitante de quinidine, de disopyramide, de procaïnamide, de phénothiazine et d'antidépresseurs tricycliques peut favoriser l'allongement de l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-Dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque aux β-2 mimétiques.

L'administration concomitante d'IMAO, ou de produits ayant des propriétés similaires telles que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser les poussées hypertensives.

Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant des anesthésiques volatils halogénés.

L'administration concomitante d'autres bêta-adrénergiques ou d'anticholinergiques peut potentialiser les effets de ces bronchodilatateurs.

L'existence d'une hypokaliémie augmente le risque d'arythmie chez les patients recevant un traitement par des digitaliques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de donnée clinique disponible concernant l'utilisation de Symbicort Rapihaler ou de l'association de formotérol et budésonide lors de la grossesse. Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, aucun effet additionnel lié à l'association n'a été observé.

Il n'y a pas de données fiables concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Au cours des études animales, le formotérol a entraîné des effets toxiques lors d'expositions systémiques très élevées (cf Sécurité préclinique).

Les données disponibles pour environ deux mille grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (cf Sécurité préclinique). Toutefois ces observations ne semblent pas pertinentes chez la femme enceinte aux doses thérapeutiques.

Chez l'animal l'administration de glucocorticoïdes à doses élevées mais inférieures aux doses tératogènes pendant la période prénatale a entraîné un risque accru de retard de croissance intra-utérine et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, une modification permanente de la densité en glucorécepteurs, une altération de la recapture des neuromédiateurs et des modifications du comportement.

Symbicort Rapihaler ne sera utilisé chez la femme enceinte que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité. En clinique humaine, aucune donnée n'est disponible sur le passage du formotérol dans le lait maternel. Chez le rat, de faibles quantités de formotérol ont été retrouvées dans le lait. En conséquence, l'utilisation de Symbicort Rapihaler au cours de l'allaitement ne sera envisagée que si nécessaire.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Les études de reproduction chez l'animal avec le formotérol ont montré une tendance à la diminution de la fertilité chez les rats mâles lors d'une forte exposition systémique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Symbicort Rapihaler n'a pas d'influence, ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Symbicort Rapihaler contenant du budésonide et du formotérol, les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés avec chacun des principes actifs. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des effets indésirables suite à l'administration concomitante des deux principes actifs. Les évènements les plus fréquemment observés sont ceux qui sont liés à l'effet β-2 mimétique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont le plus souvent transitoires et régressent lors de la poursuite du traitement.

Les événements indésirables imputables au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Troubles du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angiœdème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	
Très rare	Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes tels que : Syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie
Très rare	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
Très rare	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, tremblements
Peu fréquent	Étourdissements
Très rare	Dysgueusie
Troubles oculaires	
Très rare	Cataracte et glaucome
Troubles cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Arythmies cardiaques telles que : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	
Très rare	Variation de la pression artérielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, raucité de la voix
Rare	Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Nausées
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires

La survenue de candidoses oropharyngées est liée à un dépôt du médicament sur les muqueuses. Afin de réduire leur risque d'apparition, il doit être recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque dose. En général, la candidose oropharyngée peut être traitée par un antifongique local sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par corticoïde inhalé.

Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas (chez moins de 1 personne sur 10 000) se manifestant par une augmentation du sifflement bronchique et une dyspnée à la suite de l'inhalation du produit. Le bronchospasme paradoxal sera traité avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à un arrêt du traitement par Symbicort Rapihaler et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles incluent : syndrome de Cushing, tableau Cushingoïde, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Une susceptibilité accrue aux infections et une diminution de la capacité à s'adapter aux situations de stress peuvent également être observées. Ces effets sont probablement dépendants de la dose, de la durée d'exposition, d'un traitement concomitant et antérieur par corticostéroïdes et varient en fonction de la sensibilité individuelle.

Le traitement par β-2 mimétique peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, glycérol et corps cétoniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en formotérol sont ceux d'une exacerbation des effets β-2 adrénergiques : tremblements, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés de cas isolés sont tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés.

L'administration de 90 microgrammes sur 3 heures chez des patients ayant une obstruction bronchique n'a pas entraîné de conséquences cliniques en termes de sécurité.

Un surdosage aigu en budésonide, même à dose très élevée, ne constitue pas une urgence vitale. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées entraîne le risque d'apparition d'effets glucocorticoïdes systémiques, tels que hypercorticisme et freination surrénalienne.

Si le traitement par Symbicort Rapihaler doit être interrompu en raison d'un surdosage du composant formotérol, le remplacement par un traitement corticoïde inhalé approprié doit être envisagé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénergiques, médicaments pour inhalation (code ATC : R03AK07).

Mécanismes d'action :

Symbicort contient 2 principes actifs de mécanisme d'action différents (formotérol et budésonide) exerçant un effet additif sur la diminution des exacerbations de la BPCO.

Effets pharmacodynamiques :

Budésonide :

Le budésonide est un glucocorticoïde, qui, lorsqu'il est inhalé, exerce un effet anti-inflammatoire dose-dépendant au niveau des voies aériennes, résultant en une diminution des symptômes et des exacerbations de la BPCO. Le budésonide par voie inhalée a moins d'effets indésirables sévères que les corticoïdes administrés par voie générale. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire exercé par les glucocorticoïdes n'est pas connu.

Formotérol :

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs β-2 adrénergiques qui, lorsqu'il est inhalé, entraîne une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et se produit dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet après administration d'une dose unique persiste pendant au moins 12 heures.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité clinique de Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, ont été évaluées dans le traitement de la BPCO dans 2 études de 12 mois (études 001 et 003) et une étude de 6 mois (étude 002). Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes administré à la dose de 2 inhalations 2 fois par jour a été comparé à la dose correspondante de 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (soit 2 inhalations 2 fois par jour) dans les études 001, 002 et 003 et la dose correspondante de 200 microgrammes de budésonide (soit 2 inhalations 2 fois par jour) dans l'étude 002.

Les critères principaux d'évaluation étaient le VEMS pré-dose mesuré avant administration du traitement et le VEMS post-dose, mesuré 1 h après l'administration (études 001 et 002) ainsi que les exacerbations de BPCO (étude 003). Un total de 4 887 patients présentant une BPCO modérée à sévère ont été randomisés dans 3 essais dans lesquels 1 178 patients étaient traités par Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes. Le critère d'inclusion pour les 3 études était un VEMS pré-bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique. A l'inclusion, la valeur médiane du VEMS pré-bronchodilatateur était de 39 % de la valeur théorique.

Dans les études 001 et 002, l'augmentation moyenne du VEMS post-dose était supérieure dans le groupe traité par Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes comparativement au placebo (respectivement 180 mL et 170 mL) ainsi que celle du VEMS pré-dose (respectivement 90 mL et 80 mL).

Dans les études 001 et 002, l'augmentation moyenne du VEMS post-dose dans le groupe traité par Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes comparativement au groupe traité par formotérol (respectivement 30 mL et 40 mL) ainsi que celle du VEMS pré-dose (respectivement 40 mL et 40 mL).

Dans l'étude de 12 mois (001), le taux d'exacerbations sévères (définies comme une aggravation de la BPCO nécessitant l'utilisation de corticoïdes oraux et/ou une hospitalisation) était significativement réduit dans le groupe traité par Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes de 37 % comparativement au placebo ($p < 0{,}001$) et de 25 % comparativement au formotérol ($p = 0{,}004$). Le risque de survenue de la première exacerbation était réduit de 34 % comparativement au placebo ($p < 0{,}001$) et de 23 % comparativement au formotérol ($p = 0{,}015$).

Dans les 2 études, la dyspnée, la consommation quotidienne de bronchodilatateurs utilisés en traitements dits « de secours », les réveils nocturnes et la qualité de vie en relation avec l'état de santé (mesurée à l'aide du score total du questionnaire respiratoire de St Georges) étaient significativement améliorés dans le groupe Symbicort comparativement au groupe placebo.

Des mesures répétées du VEMS sur 12 heures ont été réalisées dans des sous-groupes de patients dans les 2 études 001 et 002. Le temps médian d'apparition de la bronchodilatation (> 15 % d'amélioration du VEMS) était de 5 minutes dans le groupe de patients recevant du Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes. L'amélioration maximale du VEMS survenait approximativement

au bout de 2 heures après l'administration et l'effet bronchodilatateur post-dose était généralement maintenu pendant 12 heures.
Dans une deuxième étude de 12 mois (003), le nombre d'exacerbations sévères était significativement réduit de 35 % dans le groupe traité par Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes comparativement au formotérol ($p < 0,001$) et le risque de première exacerbation était réduit de 21 % ($p = 0,026$).
Le traitement a été bien toléré. L'évaluation de la tolérance des 3 essais a révélé un profil de sécurité pour Symbicort Rapihaler qui correspondait à celui de Symbicort Rapihaler ainsi qu'à celui du budésonide et du formotérol administré seul.

Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes chez les enfants ou adolescents dans le traitement symptomatique de la BPCO.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration de Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, à la dose de 2 ou 4 inhalations 2 fois par jour pendant 5 jours chez des sujets sains, la concentration plasmatique du budésonide a augmenté en moyenne proportionnellement à la dose. Le taux d'accumulation dans le groupe ayant reçu 2 inhalations 2 fois par jour était de 1,32 pour le budésonide et de 1,77 pour le formotérol.
Dans une étude en dose unique, 12 inhalations de Symbicort 100/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, ont été administrées à des patients présentant une BPCO. Le pic de concentration plasmatique moyen de 3,3 nmol/L de budésonide a été atteint 30 minutes après l'administration et le pic de concentration plasmatique moyen de 167 pmol/L de formotérol a été rapidement atteint en 15 minutes après l'administration.
Dans une étude en dose unique, 8 inhalations de Symbicort Rapihaler 200/6 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé et de Symbicort Turbuhaler 200/6 microgrammes (soit une dose totale de 1280/36 microgrammes) ont été administrées à des volontaires sains. Les concentrations sanguines de principes actifs étaient comparables entre Symbicort Rapihaler, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, et Symbicort Turbuhaler. L'aire sous la courbe du budésonide mesuré après administration de Symbicort Rapihaler, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, correspondait à 90 % de celle du comparateur Symbicort Turbuhaler. L'aire sous la courbe du formotérol, après administration de Symbicort Rapihaler, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, correspondait à 116 % de celle du comparateur Symbicort Turbuhaler.
Il n'a pas été mis en évidence d'interactions pharmacocinétiques entre le budésonide et le formotérol.

Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 L/kg pour le formotérol et 3 L/kg pour le budésonide.

Biotransformation :
Le formotérol est métabolisé par conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et de métabolites déformylés, qui sont essentiellement retrouvés sous forme de conjugués inactifs). Le budésonide subit une métabolisation importante (environ 90 %) en composé d'action glucocorticoïde réduite par effet de premier passage hépatique. L'activité glucocorticoïde des métabolites les plus importants, 6 bêta-hydroxy-budésonide et 16 alpha-hydroxy-prednisolone, est de moins de 1 % de celle du budésonide. Il n'y a pas d'éléments en faveur d'interactions métaboliques ou de déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques entre le formotérol et le budésonide.

Élimination :
Le formotérol est essentiellement métabolisé par voie hépatique avant élimination urinaire. Après inhalation, 8 à 13 % de la dose délivrée de formotérol est excrétée dans les urines sous forme inchangée. La clairance plasmatique du formotérol est élevée (environ 1,4 L/min), et sa demi-vie d'élimination tardive est en moyenne de 17 heures.
Le budésonide est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans les urines en partie sous forme conjuguée. Le budésonide est retrouvé en quantité négligeable sous forme inchangée. La clairance plasmatique du budésonide est élevée (environ 1,2 L/min) et la demi-vie d'élimination après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.
Les paramètres pharmacocinétiques du formotérol et du budésonide ne sont pas établis chez les patients insuffisants rénaux. Les expositions systémiques au budésonide et au formotérol peuvent être augmentées en cas d'insuffisance hépatique.

Linéarité/non-linéarité :
L'exposition systémique au budésonide et au formotérol est corrélée de façon linéaire à la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, la toxicité du budésonide et du formotérol administrés séparément ou en association, est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique.
Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal, avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformations squelettiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.
Les études de reproduction menées avec le formotérol chez l'animal, ont mis en évidence une tendance à la réduction de la fertilité du rat mâle lorsque l'exposition systémique était élevée. Des pertes implantatoires, une diminution du taux de survie post-natale précoce ainsi qu'une diminution du poids de naissance ont également été observées lorsque les expositions systémiques étaient très supérieures à celles observées en clinique. Ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas pertinents chez l'homme.
Les données précliniques sur le gaz propulseur HFA 227 ne contenant pas de CFC ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administrations de doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de la toxicité sur la reproduction et le développement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant utilisation : 2 ans.
Pour de meilleurs résultats, ce médicament doit être conservé à température ambiante avant son utilisation. Ne pas réfrigérer ni congeler. Protéger du gel et de la lumière directe du soleil.
Comme pour beaucoup de médicaments inhalés en flacon pressurisé, l'effet thérapeutique de ce médicament diminue quand le flacon est froid. Ce médicament doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation. La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas percer la cartouche. La cartouche ne doit pas être cassée, percée ou brûlée, même si elle semble vide.
Après première ouverture : 3 mois.
Remettre en place le capuchon de l'embout buccal fermement après utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930059876 (2016, RCP rév 23.03.17).
Prix : 36,99 € (1 flacon pressurisé).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

SYMBICORT ® TURBUHALER
budésonide, formotérol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour inhalation (blanche) *à 100/6 µg par dose et à 200/6 µg par dose :* Inhalateur multidose (120 doses à prise déclenchée par l'inspiration), avec embout buccal.
Poudre pour inhalation (blanche) *à 400/12 µg par dose :* Inhalateur multidose (60 doses à prise déclenchée par l'inspiration), avec embout buccal.

COMPOSITION

	p dose nominale	p dose délivrée**
Symbicort Turbuhaler 100/6 µg :		
Budésonide (DCI)	100 µg*	80 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	6 µg*	4,5 µg
Symbicort Turbuhaler 200/6 µg :		
Budésonide (DCI)	200 µg*	160 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	6 µg*	4,5 µg
Symbicort Turbuhaler 400/12 µg :		
Budésonide (DCI)	400 µg*	320 µg
Formotérol (DCI) fumarate dihydraté	12 µg*	9 µg

Excipient (commun) : lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (810 µg par dose délivrée à 100/6 µg, 730 µg par dose délivrée à 200/6 µg, 491 µg par dose délivrée à 400/12 µg).
* Par inhalation.
** Au travers de l'embout buccal.

DC INDICATIONS

Asthme :
Tous dosages :
Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/dose est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans.
Symbicort Turbuhaler 200/6 µg/dose et Symbicort Turbuhaler 400/12 µg/dose sont indiqués chez les adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans.
Symbicort Turbuhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur ß2 mimétique de longue durée d'action est justifiée :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur ß2 mimétique de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ;
  ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par ß2 mimétique de longue durée d'action par voie inhalée.

Le dosage Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.
Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) :
Dosages à 200/6 µg/dose et à 400/12 µg/dose :
Symbicort Turbuhaler est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu (voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
POSOLOGIE :
Asthme :
Symbicort Turbuhaler ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatique.
La posologie est individuelle. Le dosage de Symbicort Turbuhaler sera prescrit en fonction de la sévérité de la maladie.
Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement de fond, si les dosages disponibles de l'association fixe de Symbicort Turbuhaler ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, ß2 mimétique et/ou corticostéroïdes devront être administrés individuellement.
Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage de Symbicort Turbuhaler prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.
Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration de Symbicort Turbuhaler :
- A. En traitement continu de fond (tous dosages) :
  Symbicort Turbuhaler est utilisé comme traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.
- B. En traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme (dosages 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose) :
  Symbicort Turbuhaler est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager.

A. Traitement continu de fond (tous dosages) :
Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour soulager les symptômes aigus d'asthme.
Enfants de moins de 6 ans : en raison de données limitées, Symbicort Turbuhaler n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.
<u>Posologie préconisée :</u>
- <u>Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/dose :</u>
  - Adultes (18 ans et plus) :
    1 à 2 inhalations deux fois par jour.
    Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à une dose maximum de 4 inhalations deux fois par jour.
  - Adolescents (12-17 ans) :
    1 à 2 inhalations deux fois par jour.
  - Enfants (6 ans et plus) :
    2 inhalations deux fois par jour.
- <u>Symbicort Turbuhaler 200/6 µg/dose :</u>
  - Adultes (18 ans et plus) :
    1 à 2 inhalations deux fois par jour.
    Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à une dose maximum de 4 inhalations deux fois par jour.
  - Adolescents (12-17 ans) :
    1 à 2 inhalations deux fois par jour.
  - Enfants (6 ans et plus) :
    Un dosage plus faible (100 microgrammes/6 microgrammes par dose) de Symbicort Turbuhaler est disponible pour le traitement des enfants de 6 à 11 ans.
- <u>Symbicort Turbuhaler 400/12 µg/dose :</u>
  - Adultes (18 ans et plus) :
    1 inhalation deux fois par jour.
    Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 2 inhalations deux fois par jour.
  - Adolescents (12-17 ans) :
    1 inhalation deux fois par jour.
  - Enfants de 6 ans et plus :
    Un dosage plus faible (100 microgrammes/6 microgrammes/dose) de Symbicort Turbuhaler est disponible pour le traitement des enfants de 6 à 11 ans.
  Symbicort Turbuhaler 400 µg/12 µg/dose devra être utilisé exclusivement en traitement de fond continu.
  Des dosages plus faibles sont disponibles pour une utilisation de Symbicort Turbuhaler à la fois pour le traitement continu et pour soulager les symptômes d'asthme (200 microgrammes/6 microgrammes par dose et 100 microgrammes/6 microgrammes par dose).

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec deux prises quotidiennes, un rythme d'administration en une prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bronchodilatateur longue durée d'action en combinaison avec un corticoïde inhalé pour le contrôle des symptômes.
Une augmentation de la consommation de bronchodilatateur à action rapide est le signe d'une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.
B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme (dosages à 100/6 µg/dose et à 200/6 µg/dose) :
Les patients prennent quotidiennement Symbicort Turbuhaler en traitement continu de fond et utilisent aussi Symbicort Turbuhaler en cas de besoin en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager.
Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir en permanence Symbicort Turbuhaler à leur disposition en traitement de secours.
L'utilisation de Symbicort en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :
- ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux ß2 mimétiques de courte durée d'action inhalés ;
- ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de Symbicort Turbuhaler pour soulager leurs symptômes d'asthme.
<u>Posologie préconisée :</u>
- Adultes et adolescents (12 ans et plus) :
  La dose recommandée en traitement continu de fond est de 2 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (1 inhalation matin et soir), ou en une prise (2 inhalations le matin ou le soir).
  Chez certains patients, une dose quotidienne de fond de 2 inhalations deux fois par jour peut être nécessaire (Symbicort Turbuhaler 200/6 µg/dose).
  En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront 1 inhalation supplémentaire de Symbicort Turbuhaler. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée. Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.
  Une dose totale quotidienne de plus de 8 inhalations n'est généralement pas nécessaire ; toutefois, une dose totale allant jusqu'à 12 inhalations pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de fortement recommander aux patients utilisant plus de 8 inhalations par jour de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.
- Enfants de moins de 12 ans : chez les enfants, il n'est pas recommandé d'utiliser Symbicort Turbuhaler selon la modalité thérapeutique décrite ci-dessus au paragraphe B : utilisation de Symbicort Turbuhaler à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme.

Bronchopneumopathies Chroniques Obstructives (BPCO) (dosages à 200/6 µg/dose et à 400/12 µg/dose) :
<u>Posologie préconisée :</u>
- Adultes :
  Symbicort Turbuhaler 200/6 µg/dose : 2 inhalations deux fois par jour.
  Symbicort Turbuhaler 400/12 µg/dose : 1 inhalation deux fois par jour.

Coût du traitement par inhalation : 0,29 € (Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/dose) ; 0,33 € (Symbicort Turbuhaler 200/6 µg/dose) ; 0,65 € (Symbicort Turbuhaler 400/12 µg/dose).
Informations générales :
Populations à risque :
Il n'y a pas de recommandations posologiques particulières chez les sujets âgés.
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Symbicort Turbuhaler chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques. Néanmoins, compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique chez les insuffisants hépatiques sévères est présagée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Mode d'emploi de l'inhalateur de Symbicort Turbuhaler :
Le fonctionnement du dispositif est lié à l'inspiration : la poudre contenue dans le récipient est délivrée dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.
Il convient de recommander au patient :
- de lire attentivement le mode d'emploi dans la notice d'information jointe avec chaque inhalateur de Symbicort Turbuhaler ;
- d'inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre dans les voies aériennes ;
- de ne jamais souffler dans l'embout buccal ;
- de bien refermer le capuchon de l'inhalateur de Symbicort Turbuhaler après chaque utilisation ;
- de se rincer la bouche à l'eau après les inhalations du traitement continu de fond, afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée. En cas d'apparition de candidose oropharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après chacune des inhalations supplémentaires réalisées « à la demande ».

Il convient d'informer le patient sur le fait que la quantité

de produit délivrée au cours de chaque inhalation étant très faible, l'administration ou le goût du médicament ne sont le plus souvent pas perçus.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (le lactose peut contenir des protéines de lait en faible quantité).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant l'arrêt du traitement, les doses devront être diminuées progressivement, le traitement ne devant pas être arrêté brutalement.

Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par Symbicort Turbuhaler ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de Symbicort Turbuhaler, la thérapeutique devra être réévaluée (cf Posologie/Mode d'administration).

Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec, par exemple, une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur de secours, c'est-à-dire : soit Symbicort Turbuhaler (pour les patients asthmatiques utilisant Symbicort Turbuhaler à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme), soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour tous les patients utilisant Symbicort Turbuhaler uniquement en traitement de fond).

Il conviendra de rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par Symbicort Turbuhaler selon la prescription médicale, même en l'absence de symptômes.

L'utilisation de Symbicort Turbuhaler en traitement préventif, par exemple avant un effort, n'a pas été étudiée. La prise de Symbicort Turbuhaler « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation, il convient d'avoir recours à un médicament contenant un bronchodilatateur d'action rapide seul.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Symbicort Turbuhaler doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la phase de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Symbicort Turbuhaler doit être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par Symbicort Turbuhaler ne doit pas être initié pendant une exacerbation, une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par Symbicort Turbuhaler. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Symbicort Turbuhaler, ils doivent continuer leur traitement et prendre avis auprès de leur médecin.

Il n'y a pas de données issues d'une étude clinique avec Symbicort Turbuhaler réalisée chez des patients présentant une BPCO avec un VEMS pré-bronchodilatateur > 50 % de la valeur théorique et un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique (cf Pharmacodynamie).

Comme avec d'autres produits inhalés, une augmentation immédiate du sifflement bronchique et de la dyspnée après inhalation de la poudre témoigne d'un bronchospasme paradoxal. Le bronchospasme paradoxal cède avec un bronchodilatateur d'action rapide qui devra être administré immédiatement. La survenue d'un bronchospasme paradoxal doit conduire à un arrêt du traitement par Symbicort Turbuhaler et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, les alternatives thérapeutiques (cf Effets indésirables).

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau Cushingoïde, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et plus rarement des troubles psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, nervosité, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants) (cf Effets indésirables).

Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. Il n'a pas été mis en évidence d'effets significatifs sur la densité minérale osseuse, au cours d'études cliniques à long terme, effectuées chez des enfants recevant en moyenne 400 µg/j (dose nominale) de budésonide ou chez des adultes recevant 800 µg/j (dose nominale) de budésonide. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de Symbicort Turbuhaler à des doses plus élevées.

En cas de suspicion d'inhibition des fonctions surrénaliennes liée à une corticothérapie préalable par voie générale, une attention particulière sera portée lors de la mise en route d'un traitement par Symbicort Turbuhaler.

L'administration de budésonide par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance cortico-surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Le retour à la normale de la fonction cortico-surrénalienne peut parfois être très long après l'arrêt de la corticothérapie orale. Chez les patients initialement cortico-dépendants tout particulièrement, le risque d'insuffisance corticosurrénalienne peut perdurer pendant une longue période après le remplacement de la corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée, ce qui peut nécessiter un contrôle de la fonction hypothalamo-hypophysaire cortico-surrénalienne prolongé.

Un traitement prolongé par corticoïdes inhalés à doses élevées, notamment à des doses supérieures à celles recommandées, peut également entraîner une insuffisance surrénalienne cliniquement significative. Une corticothérapie de supplémentation adaptée peut s'avérer nécessaire dans les situations susceptibles de déclencher un stress telles qu'une infection sévère ou une intervention chirurgicale. La réduction trop rapide de la dose de corticoïdes peut induire une insuffisance surrénale aiguë. Les symptômes et les signes d'une insuffisance surrénale aiguë sont parfois peu spécifiques : anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, perte de connaissance, épilepsie, hypotension et hypoglycémie.

La corticothérapie orale de supplémentation ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être arrêtés brusquement.

Lors du remplacement de la corticothérapie orale par Symbicort Turbuhaler, l'effet corticoïde systémique est diminué ce qui peut se traduire par la réapparition de symptômes allergiques et/ou arthritiques tels que rhinite, eczéma et/ou douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique devra être instauré dans ces situations. Une insuffisance glucocorticostéroïde doit être suspectée si, dans de rares cas, les symptômes suivants surviennent : fatigue, céphalée, nausée et vomissements. Dans ces situations, une augmentation temporaire des doses de corticoïdes oraux peut parfois être nécessaire.

Afin de prévenir le risque de candidose oro-pharyngée (cf Effets indésirables), il sera recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque prise du médicament administré en traitement continu de fond. En cas de candidose oro-pharyngée, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations réalisées « à la demande ».

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (cf Interactions). Si ces traitements ne peuvent être évités, l'intervalle de temps entre leur administration et celle de Symbicort Turbuhaler devra être le plus long possible. L'utilisation de Symbicort Turbuhaler à la fois pour le traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme n'est pas recommandée chez les patients traités par les médicaments inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

Symbicort Turbuhaler doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires graves tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant un prolongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.

L'intérêt de la corticothérapie inhalée et la dose administrée devront être réévalués en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongique ou virale des voies aériennes.

Une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves peut être observée après administration de doses élevées de ß2 mimétiques. L'administration concomitante de ß2 mimétiques avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable avec recours variable aux bronchodilatateurs à la demande, en cas d'asthme aigu grave du fait de l'hypoxémie qui majore le risque vital, et dans toutes autres situations susceptibles d'augmenter le risque d'effet secondaire hypokaliémiant, il est recommandé de surveiller la kaliémie dans tous ces cas.

Comme avec tous les ß2 mimétiques, des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent être justifiés chez les patients diabétiques.

Symbicort Turbuhaler contient du lactose (< 1 mg/dose). En général, les faibles quantités administrées n'ont pas de conséquence chez les personnes intolérantes au lactose. Cet excipient peut néanmoins contenir des protéines de lait en faible quantité pouvant être à l'origine de réactions allergiques.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Population pédiatrique :

Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant des corticoïdes inhalés à long terme. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire, si possible, la dose du corticoïde inhalé à la dose minimale efficace permettant le maintien du contrôle de l'asthme. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques possibles de ralentissement de la croissance doivent être soigneusement évalués. L'avis d'un spécialiste pneumopédiatre peut être requis.

Des données limitées issues d'études cliniques à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide inhalé atteindront leur taille adulte prédite. Toutefois, il a été observé un léger ralentissement initial mais transitoire de la croissance (environ 1 cm), généralement pendant la première année de traitement.

Pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (dosage à 200/6 µg/dose et à 400/12 µg/dose) :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Une augmentation significative des taux sanguins de budésonide peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et inhibiteurs des protéases du VIH). La prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si cette association ne peut être évitée, un intervalle de temps suffisamment long devra être respecté entre l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4 et celle du budésonide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les concentrations plasmatiques de budésonide ont été 6 fois plus importantes lors de l'administration concomitante de budésonide par voie orale (dose unique de 3 mg) et de kétoconazole 200 mg une fois par jour. Lorsque le kétoconazole était administré 12 heures après le budésonide, les concentrations plasmatiques du budésonide n'étaient que 3 fois plus importantes, traduisant une diminution de l'interaction pharmacocinétique lorsque les produits sont administrés à distance. Concernant cette interaction, des données limitées avec le budésonide administrés à forte dose indiquent également une augmentation significative des taux plasmatiques (en moyenne d'un facteur 4) en cas d'administration concomitante d'itraconazole 200 mg en une prise par jour et de budésonide inhalé (une dose unique de 1 000 µg).

Dosages 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose :

L'utilisation de Symbicort Turbuhaler à la fois pour le traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme n'est pas recommandée chez les patients traités par les médicaments inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

Interactions pharmacodynamiques :

Les bêtabloquants peuvent diminuer ou inhiber les effets du formotérol. Sauf en cas de nécessité absolue, les bêtabloquants (même en collyre) doivent être évités au cours du traitement par Symbicort Turbuhaler.

L'administration concomitante de quinidine, de disopyramide, de procaïnamide, de phénothiazine, d'antihistaminiques (terfénadine), et d'antidépresseurs tricycliques peut favoriser l'allongement de l'intervalle QTc et majorer le risque d'arythmies ventriculaires.

De plus, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent diminuer la tolérance cardiaque aux ß2 mimétiques.

L'administration concomitante d'IMAO, ou de produits ayant des propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser les poussées hypertensives.

Le risque d'arythmie est augmenté chez les patients recevant des anesthésiques volatils halogénés.

L'administration concomitante d'autres bêta-adrénergiques ou d'anticholinergiques peut potentialiser les effets bronchodilatateurs.

L'existence d'une hypokaliémie augmente le risque d'arythmie chez les patients recevant un traitement par des digitaliques.

L'hypokaliémie peut résulter d'un traitement par bêta-2 agoniste et peut être potentialisée par un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, des corticoïdes et des diurétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction du budésonide ou du formotérol avec les autres médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de donnée clinique disponible concernant l'utilisation de Symbicort Turbuhaler ou de l'association de formotérol et de budésonide lors de la grossesse. Au cours d'un essai sur le développement embryo-fœtal chez le rat, il n'a pas été mis en évidence d'effet spécifique lié à l'association.

Il n'y a pas de données fiables concernant l'utilisation du formotérol chez la femme enceinte. Au cours des études animales, le formotérol a entraîné des effets indésirables lors d'exposition systémique très élevée (cf Sécurité préclinique).

Les données disponibles pour environ 2000 grossesses n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation du budésonide inhalé. Chez l'animal, les glucocorticoïdes induisent des malformations (cf Sécurité préclinique). Toutefois, ces observations ne sont pas extrapolables à la femme enceinte aux doses thérapeutiques.

Chez l'animal l'administration de glucocorticoïdes à doses élevées mais inférieures aux doses tératogènes pendant la période prénatale a entraîné un risque accru de retard de croissance intra-utérine, et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, une diminution prolongée de la densité en glucorécepteurs, une altération de la recapture des neuromédiateurs et des modifications du comportement.

Symbicort Turbuhaler ne sera utilisé chez la femme enceinte que si nécessaire. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace permettant le contrôle des symptômes d'asthme.

ALLAITEMENT :

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Toutefois, aux doses thérapeutiques, il n'est pas attendu de retentissement sur l'enfant allaité. En clinique humaine, aucune donnée n'est disponible sur le passage du formotérol dans le lait maternel. Chez le rat, de faibles quantités de formotérol ont été retrouvées dans le lait. En conséquence, l'utilisation de Symbicort Turbuhaler au cours de l'allaitement ne sera envisagée que si nécessaire.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du budésonide sur la fertilité. Les études de reproduction chez l'animal avec le formotérol ont montré une tendance à la diminution de la fertilité chez les rats mâles lors d'une forte exposition systémique (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Symbicort Turbuhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Symbicort Turbuhaler contenant du budésonide et du formotérol, les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés pour chacun des principes actifs. Aucun effet indésirable inattendu n'est apparu lors de l'administration concomitante des deux principes actifs. Les évènements les plus fréquemment observés sont ceux qui sont liés à l'effet ß2 mimétique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont le plus souvent transitoires et régressent lors de la poursuite du traitement.

Les événements indésirables imputables au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Classe-organe	
Fréquence	*Effet indésirable*
Troubles cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Rare	Arythmies cardiaques telles que : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles endocriniens	
Très rare	Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes tels que : Syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles oculaires	
Très rare	Cataracte et glaucome
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Nausées

Troubles du système immunitaire	
Rare	Réaction d'hypersensibilité immédiate et retardée, telle que : exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose oro-pharyngée, pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypokaliémie
Très rare	Hyperglycémie
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, tremblements
Peu fréquent	Etourdissements
Très rare	Dysgueusie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
Très rare	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, raucité de la voix
Rare	Bronchospasme
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles vasculaires	
Très rare	Modification de la pression artérielle

La survenue de candidoses oropharyngées est liée à un dépôt du médicament sur les muqueuses. Afin de réduire leur risque d'apparition, il sera recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque dose du traitement de fond. En général, la candidose oropharyngée peut être traitée par un antifongique local sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par corticoïde inhalé. Si une candidose oropharyngée survient, les patients devront également se rincer la bouche à l'eau après les inhalations prises en cas de besoin pour soulager les symptômes de l'asthme.
Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas (chez moins de 1 personne sur 10 000) se manifestant par une augmentation du sifflement bronchique et de la dyspnée à la suite de l'inhalation de la poudre. Le bronchospasme paradoxal cède avec la prise d'un bronchodilatateur d'action rapide, administré immédiatement. Le traitement par Symbicort Turbuhaler doit être arrêté immédiatement et après examen clinique du patient, il conviendra d'envisager les alternatives thérapeutiques si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements prolongés à fortes doses. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles incluent : syndrome de Cushing, tableau Cushingoïde, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome.
Une susceptibilité accrue aux infections et une diminution de la capacité à s'adapter aux situations de stress peuvent également être observées. Ces effets sont probablement dépendants de la dose, de la durée d'exposition, d'un traitement concomitant ou antérieur par corticostéroïdes et varient en fonction de la sensibilité individuelle.
Le traitement par ß2 mimétique agoniste peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, glycérol et corps cétoniques.
Population pédiatrique :
Il est recommandé de surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant des corticoïdes inhalés à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage en formotérol sont ceux d'une exacerbation des effets ß2 mimétique : tremblements, céphalées, palpitations. Les symptômes rapportés de cas isolés sont tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QTc, arythmie, nausées et vomissements. Une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont préconisés. L'administration de 90 µg sur 3 heures chez des patients ayant une obstruction bronchique n'a pas entraîné de conséquences cliniques en terme de sécurité.
Un surdosage aigu en budésonide, même à dose très élevée, ne constitue pas une urgence vitale. L'administration chronique de doses supérieures aux doses recommandées entraîne le risque d'apparition d'effets glucocorticoïdes systémiques, tels que hypercorticisme et freination surrénalienne.
Si le traitement par Symbicort Turbuhaler doit être interrompu en raison d'un surdosage du composant formotérol, le remplacement par un traitement corticoïde inhalé approprié doit être envisagé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicament pour les syndromes obstructifs des voies aériennes : Adrénergique, Médicaments pour inhalation, code ATC : R03AK07 (R : système respiratoire).
Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques :
Symbicort Turbuhaler contient 2 principes actifs de mécanisme d'action différent (formotérol et budésonide) exerçant un effet additif sur la diminution des exacerbations d'asthme.
Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent à l'association d'être utilisée dans l'asthme soit, à la fois en traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme (Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose), soit seulement pour le traitement continu de fond (Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose).
Budésonide :
Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce un effet anti-inflammatoire dose-dépendant au niveau des voies aériennes, résultant en une diminution des symptômes et des exacerbations d'asthme. Le budésonide par voie inhalée a moins d'effets indésirables sévères que les corticoïdes administrés par voie générale. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire exercé par les glucocorticoïdes n'est pas connu.
Formotérol :
Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs ß2 adrénergiques qui, lorsqu'il est inhalé, entraîne une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et se produit dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet après administration d'une dose unique persiste pendant au moins 12 heures.
Efficacité et sécurité clinique :
Asthme :
Efficacité clinique de l'association budésonide/formotérol en traitement continu de fond de l'asthme (tous dosages) :
Au cours des essais cliniques réalisés chez l'adulte, il a été mis en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire, et une réduction des exacerbations lorsque le formotérol était ajouté au traitement par le budésonide.
Dans deux études de 12 semaines, l'effet de l'association budésonide/formotérol sur la fonction respiratoire était comparable à celui d'un traitement associant budésonide et formotérol, administrés séparément, et supérieur à celui d'un traitement par budésonide seul. Dans tous les groupes de patients comparés, un ß2 mimétique courte durée d'action était utilisé à la demande. Il n'a pas été observé d'épuisement de l'effet thérapeutique du traitement au cours du temps.
Deux études pédiatriques de 12 semaines ont été conduites ; 265 enfants âgés de 6 à 11 ans ont reçu un traitement continu de fond par budésonide/formotérol (2 inhalations de 100 microgrammes/6 microgrammes par dose deux fois par jour) et en cas de besoin, par un ß2 mimétique courte durée d'action. Dans les deux études, la fonction respiratoire a été améliorée et le traitement a été bien toléré en comparaison à un traitement par budésonide seul à doses équivalentes.
Efficacité clinique de l'association budésonide/formotérol utilisée à la fois en traitement continu de fond et en cas de besoin pour soulager les symptômes aigus d'asthme (dosages 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose) :
Un total de 12 076 patients asthmatiques a été inclus dans 5 études cliniques d'efficacité et de tolérance, en double aveugle, pendant 6 à 12 mois (4447 ont été randomisés et ont reçu l'association budésonide/formotérol en traitement de fond et de la crise). Pour être inclus, les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés.
Comparativement aux autres traitements, dans les 5 études, l'association budésonide/formotérol, administré en traitement de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, a significativement réduit le nombre d'exacerbations sévères d'un point de vue statistique et clinique. Les traitements comparateurs étaient, entre autres : budésonide/formotérol en traitement de fond à une dose plus élevée avec la terbutaline comme traitement de secours (étude 735) et budésonide/formotérol à la même dose, avec formotérol ou terbutaline comme traitement de secours (étude 734) (voir tableau 1).
Dans l'étude 735, la fonction respiratoire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du traitement de la crise étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et la consommation de médicaments de « secours » étaient réduits, la fonction respiratoire améliorée, pour le schéma budésonide/formotérol utilisé à la fois en traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, par rapport aux deux traitements de comparaison. Sur les 5 études regroupées, les patients recevant budésonide/formotérol à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes n'ont pas consommé de médicaments de secours sur en moyenne 57 % du temps de traitement. Il n'y a eu aucun signe de développement de tachyphylaxie au cours du temps.

Tableau 1 : Récapitulatif des exacerbations sévères au cours des études cliniques

Traitements	N	Exacerbations sévères[a]	
		Nb d'exacerbations	Exacerbations/ patient-année
Étude 735 (6 mois)			
B/F[1] 200/6 µg 2 fois/j + B/F[1] 200/6 µg à la demande	1103	125	0,23[b]
B/F[1] 400/12 µg 2 fois/j + Ter[2] 0,4 mg à la demande	1099	173	0,32
Sal/Flu[3] 2 x 25/125 µg 2 fois/j + Ter[2] 0,4 mg à la demande	1119	208	0,38
Étude 734 (12 mois)			
B/F[1] 200/6 µg 2 fois/j + B/F[1] 200/6 µg à la demande	1107	194	0,19[b]
B/F[1] 200/6 µg 2 fois/j + For[4] 6 µg à la demande	1137	296	0,29
B/F[1] 200/6 µg 2 fois/j + Ter[2] 0,4 mg à la demande	1138	377	0,37

a) Définies comme hospitalisation/recours aux services d'urgences ou traitement par glucocorticoïdes oraux.
b) La réduction du taux d'exacerbations est statistiquement significative ($p < 0{,}01$) pour les deux comparaisons.
(1) Association budésonide/formotérol.
(2) Terbutaline.
(3) Association salmétérol/fluticasone
(4) Formotérol.

Dans 2 autres études réalisées chez des patients présentant une crise d'asthme aiguë, l'association budésonide/formotérol a montré un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction similaire au salbutamol et au formotérol.
Une efficacité et une sécurité comparables chez les adolescents et les adultes a été démontrées dans 6 études en double aveugle, comprenant les 5 études mentionnées ci-dessus et une étude supplémentaire utilisant une dose de traitement de fond plus élevée de 200/6 microgrammes, deux inhalations deux fois par jour. Ces évaluations sont basées sur un total de 14 385 patients asthmatiques dont 1 847 étaient des adolescents. Le nombre de patients adolescents prenant plus de 8 inhalations de budésonide/formotérol sur au moins un jour dans le cadre d'un traitement de fond et pour soulager les symptômes était limité, et un tel usage était rare.
Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) [Symbicort 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose] :
Deux études cliniques de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction ventilatoire et sur la survenue d'exacerbations (définies dans les études comme les épisodes de corticothérapie orale et/ou d'antibiothérapie, et/ou d'hospitalisations) chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère. Le critère d'inclusion pour les 2 études était un VEMS pré-bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique. La valeur médiane du VEMS pré-bronchodilatateur à l'inclusion était de 42 % de la valeur théorique.
Le taux d'exacerbations (telles que définies précédemment) pendant l'année était significativement réduit dans le groupe traité par budésonide/formotérol par rapport aux groupes recevant formotérol seul ou placebo (taux moyen pendant l'année : 1,4 par rapport à 1,8-1,9, dans les groupes placebo et formotérol seul respectivement).
Le nombre moyen de jours sous corticoïdes oraux par patient au cours des 12 mois était légèrement réduit dans le groupe budésonide/formotérol (7-8 jours/patients/an par rapport à, respectivement 11-12 et 9-12 jours dans les groupes placebo et formotérol).
En ce qui concerne les paramètres de la fonction ventilatoire tels que le VEMS, il n'a pas été mis en évidence d'effet supérieur dans le groupe budésonide/formotérol par rapport au groupe recevant formotérol seul.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La bioéquivalence entre l'association fixe de budésonide et formotérol et les principes actifs administrés isolément par le même dispositif a été établie en terme d'exposition systémique. Néanmoins, la diminution du cortisol plasmatique a été légèrement plus importante avec l'association fixe qu'avec chacun des produits isolément. Cette observation n'est pas considérée comme prédictive d'une différence en terme de tolérance clinique.
Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le budésonide et le formotérol.
Au cours des essais, les paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration séparée de budésonide, et de formotérol ou des deux principes actifs associés dans l'association fixe, étaient comparables. Pour le budésonide, l'aire sous la courbe était légèrement supérieure, l'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale plus élevée après l'administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était similaire après l'administration de l'association fixe.
Le budésonide inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est obtenue 30 minutes après inhalation. Le dépôt pulmonaire du budésonide après inhalation par le dispositif inhalateur se situe en moyenne entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée.
Le dépôt pulmonaire mesuré chez des enfants de 6 à 16 ans est superposable à celui observé chez les adultes pour des doses administrées du même ordre, le passage systémique qui en résulte n'a pas été déterminé.
Le formotérol inhalé est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 minutes après inhalation. Le dépôt pulmonaire du formotérol après inhalation avec le dispositif inhalateur se situe en moyenne entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.
Distribution et biotransformation :
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est métabolisé par conjugaison (formation de métabolites actifs O-déméthylés et de métabolites déformylés, qui sont essentiellement retrouvés sous forme de conjugués inactifs). Le budésonide subit une métabolisation importante (environ 90 %) en composé d'action glucocorticoïde réduite par effet de premier passage hépatique. L'activité glucocorticoïde des métabolites les plus importants, 6 bêtahydroxybudésonide et 16 alphahydroxyprednisolone, est de moins de 1 % de celle du budésonide. Il n'y a pas d'élément en faveur d'interactions métaboliques ou de déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques entre le formotérol et le budésonide.
Élimination :
Le formotérol est essentiellement métabolisé par voie hépatique avant élimination urinaire. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol est excrété dans les urines sous forme inchangée. La clairance plasmatique du formotérol est élevée (environ 1,4 l/min), et sa demi-vie d'élimination tardive est en moyenne de 17 heures.
Le budésonide est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans les urines en partie sous forme conjuguée. Le budésonide est retrouvé en quantité négligeable sous forme inchangée. La clairance plasmatique du budésonide est élevée (environ 1,2 l/min) et la demi-vie d'élimination plasmatique après administration intraveineuse est en moyenne de 4 heures.
Les paramètres pharmacocinétiques du formotérol ne sont pas établis chez les enfants.
Les paramètres pharmacocinétiques du formotérol et du budésonide ne sont pas établis chez les enfants et les insuffisants rénaux. Les expositions systémiques au budésonide et au formotérol peuvent être augmentées en cas d'insuffisance hépatique.
Linéarité/non-linéarité :
L'exposition systémique au budésonide et au formotérol est corrélée de façon linéaire à la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, la toxicité du budésonide et du formotérol, administrés séparément ou en association, est liée à une exacerbation de l'effet pharmacologique.
Des malformations ont été observées au cours des études de reproduction menées chez l'animal avec les glucocorticoïdes tels que le budésonide (fente palatine, malformations squelettiques). Toutefois, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme aux doses recommandées.
Les études de reproduction menées avec le formotérol chez l'animal ont mis en évidence une tendance à la réduction de la fertilité du rat mâle lorsque l'exposition systémique était élevée. Des défauts d'implantation, une diminution du taux de survie postnatale précoce ainsi qu'une diminution du poids de naissance ont également été observés lorsque les expositions systémiques étaient très supérieures à celles observées en clinique humaine. Ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver l'inhalateur avec le capuchon bien vissé, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935658203 (2001, RCP rév 23.03.17) 100/6 µg/dose.
3400935658432 (2001, RCP rév 23.03.17) 200/6 µg/dose.
3400935997302 (2002, RCP rév 23.03.17) 400/12 µg/dose.
Prix : 34,52 € (inhalateur multidose, 100/6 µg/dose).
39,69 € (inhalateur multidose, 200/6 µg/dose).
38,95 € (inhalateur multidose, 400/12 µg/dose).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

SYMPATHYL ®

eschscholtzia, aubépine, oxyde de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (bleu) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Eschscholtzia, extrait aqueux sec	20 mg
Aubépine, extrait hydroalcoolique sec de sommité fleurie	75 mg
Oxyde de magnésium lourd	124,35 mg

(soit en magnésium élément : 75 mg/cp ou 6,2 mEq/cp)
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), acide stéarique micronisé. *Pelliculage :* gomme laque, povidone, monoglycéride acétylé, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 6000, laque indigo carminé, azorubine, oxyde de fer jaune.

DC INDICATIONS

Traditionnellement utilisé dans :
- le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte ;
- les troubles mineurs du sommeil ;
- les troubles de l'éréthisme cardiaque de l'adulte ayant un cœur sain.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
La posologie usuelle est de 4 comprimés par jour, soit 2 comprimés matin et soir avant les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m^2).

RELATIVES :
- Quinidiniques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 122) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Quinidiniques : augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées au magnésium n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
De plus, le suivi de grossesses exposées aux extraits d'eschscholtzia et d'aubépine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
ALLAITEMENT : En l'absence de données concernant les extraits d'eschscholtzia et d'aubépine, et en raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rares troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de prise massive, risque de syndrome anurique.
Traitement : Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Phytothérapie et éléments minéraux à visée sédative.
Sur le plan physiologique :
Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive des sels de magnésium obéit, entre autres, à un mécanisme passif à propos duquel la solubilité du sel est déterminante. L'absorption digestive des sels de magnésium ne dépasse pas 50 %. L'excrétion est principalement urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934862106 (1999, RCP rév 27.05.10) 40 cp.
Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

SYNACTHÈNE ®

tétracosactide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM ou IV à 0,25 mg/1 ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ampoule*
Tétracosactide	0,25 mg

Excipients : acide acétique glacial, acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Teneur en sodium : 3,3 mg/ampoule.

DC INDICATIONS

Indication thérapeutique :
Traitement de 2^e intention du syndrome de West (ou spasmes infantiles), en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale.
Indication diagnostique :
Exploration dynamique de la corticosurrénale, notamment en cas de déficit corticosurrénalien ou de déficit en 21-β-hydroxylase.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
En endocrinologie :
Indication diagnostique (exploration dynamique de la corticosurrénale, notamment en cas de déficit corticosurrénalien ou de déficit en 21-β-hydroxylase) :
Test au Synacthène 60 minutes :
Ce test est basé sur la mesure de la concentration plasmatique du cortisol et de celle de la 17-hydroxyprogestérone en cas de suspicion de bloc enzymatique, immédiatement avant et exactement à 30 et à 60 minutes après l'injection de 0,25 mg (1 ml) de Synacthène IM ou IV.
En cas d'insuffisance surrénalienne, la cortisolémie de base est basse ou effondrée et la réponse à la stimulation est nulle ou faible (en général < 20 µg/100 ml).
En cas de bloc enzymatique en 21-β-hydroxylase, la 17-hydroxyprogestérone plasmatique est normale ou élevée à l'état basal et est très élevée 1 heure après l'injection de Synacthène 0,25 mg/1 ml (en général > 10 ng/100 ml). Dans le cadre d'une recherche de ce déficit chez une femme, le test est à réaliser en phase folliculaire précoce.
En neurologie :
Traitement de 2^e intention du syndrome de West (ou spasmes infantiles), en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale :
Chez l'enfant, la posologie est de 0,1 mg/kg/jour pendant 15 jours, puis une diminution progressive des doses sur 15 jours doit être effectuée jusqu'à une posologie de 0,8 mg/jour.
Synacthène 0,25 mg/1 ml est adapté au traitement du nouveau-né.
Les durées du traitement varient habituellement de 3 semaines à 6 mois en fonction de la réponse.
MODE D'ADMINISTRATION :
Injection intramusculaire ou intraveineuse.
En endocrinologie :
Synacthène 0,25 mg/1 ml peut être administré en intramusculaire ou intraveineuse.
En neurologie :
Synacthène 0,25 mg/1 ml s'administrera en injection intramusculaire ou en perfusion intraveineuse dans une solution de glucose à 5 % ou de NaCl à 0,9 %.
Lors d'une perfusion intraveineuse, le soluté de perfusion doit être fait extemporanément.

DC CONTRE-INDICATIONS

En endocrinologie et en neurologie :
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de la coagulation en cas d'injection intramusculaire.

En neurologie :
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Tout état infectieux.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.

Ce médicament **ne doit généralement pas** être utilisé en association avec les médicaments donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En endocrinologie et en neurologie :
- Le tétracosactide peut entraîner des réactions allergiques, surtout chez des malades présentant une affection allergique, un asthme ou des antécédents familiaux d'asthme, une urticaire, une dermatite atopique. Dans de rares cas, elles peuvent être graves et se traduire par des réactions anaphylactiques survenant en général dans les 30 minutes qui suivent l'injection.

En neurologie :
- En cas d'ulcère gastro-duodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, fibroscopique.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir une recherche coprologique et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi de la corticothérapie nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En endocrinologie et en neurologie :
- Comme toute thérapeutique comportant un risque de réaction anaphylactique, le tétracosactide sera administré sous contrôle médical et le malade sera surveillé en conséquence.
  Le médecin recherchera les réactions antérieures possibles au tétracosactide ou aux médicaments en général et les antécédents allergiques.
- Chez les sujets allergiques, le traitement par tétracosactide n'est indiqué que si d'autres mesures ont échoué et si le degré de gravité de l'affection le justifie.
- On évitera les réactions anaphylactiques dans une large mesure si l'on interrompt la médication dès l'apparition des premières réactions locales ou générales d'hypersensibilité, telles que : rubéfaction, urticaire, prurit, érythrose faciale, malaise, dyspnée.
- En cas d'accident grave, il est recommandé de prendre immédiatement des mesures d'urgence, soit 0,1 à 0,5 mg d'adrénaline par voie veineuse, ainsi que des corticostéroïdes à hautes doses par voie veineuse, à plusieurs reprises s'il le faut.

En neurologie :
- Une surveillance échocardiographique doit être effectuée régulièrement chez le nourrisson et le jeune enfant. En effet, au cours de traitements prolongés à dose élevée, quelques cas exceptionnels d'hypertrophie myocardique réversible ont été observés.
- Une surveillance de la croissance est nécessaire, surtout si le traitement est de longue durée.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit. En cas de rétention hydrique ou de signes d'hyperfonctionnement corticosurrénal, on réduira la posologie, soit en diminuant la dose, soit en espaçant les injections, ou l'on interrompra temporairement le traitement.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications, mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

En endocrinologie :
L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par la corticothérapie, par augmentation de l'élimination des salicylés. Risque de surdosage salicylé après l'arrêt du traitement corticoïde. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par la corticothérapie.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée ; renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du tétracosactide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, c'est-à-dire dans le respect de l'indication validée.
ALLAITEMENT :
Le tétracosactide étant détruit au niveau intestinal, le nourrisson n'est pas exposé aux effets pharmacologiques de la molécule. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tétracosactide peut entraîner tous les effets secondaires de la corticothérapie, ainsi que certains effets allergiques propres.
En endocrinologie et en neurologie :
Le tétracosactide peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves chez les sujets allergiques (choc anaphylactique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En neurologie :
- Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.
- Des troubles du rythme cardiaque ont été décrits, liés à l'administration par voie intraveineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'un surdosage, on peut observer une rétention sodée et hydrique, accompagnée d'une hypernatrémie avec hypokaliémie.
Conduite à tenir : diminution des doses.
Une intoxication aiguë ne peut guère être envisagée en raison de la présentation sous forme injectable ; toutefois, dans des cas exceptionnels : hospitalisation immédiate dans un centre spécialisé.
Traitement symptomatique, en l'absence d'antidote connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormone corticotrope (H : Hormones systémiques), code ATC : H01AA02.
Polypeptide possédant les propriétés stimulantes de l'ACTH sur la corticosurrénale.
Corticostimuline de synthèse d'action constante, le tétracosactide agit par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique de la membrane plasmatique des cellules surrénaliennes.
La mise en jeu de cette structure membranaire se traduit par la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui, en activant la protéine-kinase, stimule la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes naturelles par diverses voies d'activation enzymatique :
- les glucocorticoïdes, qui assurent une corticothérapie endogène ;
- les hormones androgènes et estrogènes protéino-anabolisantes ;
- l'aldostérone, les premiers jours seulement d'une administration continue.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le tétracosactide a un volume apparent de distribution de 0,4 l/kg environ.
Dans le sérum, le tétracosactide est transformé d'abord par les endopeptidases du sérum (telles que trypsine, plasmine, thrombine et kallikréine) en oligopeptides inactifs, puis par des aminopeptidases en aminoacides libres.
Après une dose intraveineuse de tétracosactide marqué, 95 à 100 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines des premières 24 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger aux transfusions de sang et de plasma (risque de dégradation par les polypeptidases).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant emploi.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931828693 (1998, RCP rév 03.07.17).
Prix : 7,32 € (1 ampoule à 0,25 mg/1 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

SYNACTHÈNE ® Retard

tétracosactide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM à 1 mg/1 ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ampoule*
Tétracosactide* (DCI)	1 mg
Chlorure de zinc	2,5 mg

* Sous forme de complexe de zinc.
Excipients : hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, chlorure de sodium, alcool benzylique, hydroxyde de sodium 0,6 N ou acide chlorhydrique 1 N, eau pour préparations injectables.
Teneur en sodium : 0,9 mg/ampoule.
Excipient à effet notoire : alcool benzylique.

DC INDICATIONS

Indication thérapeutique :
Traitement de 2e intention du syndrome de West (ou spasmes infantiles), en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale.
Indication diagnostique :
Exploration dynamique de la corticosurrénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
En endocrinologie :
Indication diagnostique (exploration dynamique de la corticosurrénale) :
A titre indicatif : mesure de la cortisolémie avant et à plusieurs reprises jusqu'à 5 à 8 heures après injection intramusculaire de 1 mg de Synacthène Retard.
En neurologie :
Traitement de 2e intention du syndrome de West (ou spasmes infantiles), en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale.
Ne pas administrer chez le nouveau-né (en raison de la présence d'alcool benzylique).
Chez l'enfant, la posologie est de 1 injection quotidienne de 0,1 mg/kg pendant 15 jours, puis une diminution progressive des doses sur 15 jours doit être effectuée jusqu'à une posologie de 0,8 mg/jour.
Les injections sont ensuite espacées progressivement : une injection tous les 2 jours puis tous les 3 jours.
Les durées du traitement varient habituellement de 3 semaines à 6 mois en fonction de la réponse.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intramusculaire exclusive.

DC CONTRE-INDICATIONS

En endocrinologie et en neurologie :
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles de la coagulation.

En neurologie :
Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Tout état infectieux.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec les médicaments donnant des torsades de pointes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En endocrinologie et en neurologie :
- Le tétracosactide peut entraîner des réactions allergiques, surtout chez des malades présentant une affection allergique, un asthme ou des antécédents familiaux d'asthme, une urticaire, une dermatite atopique. Dans de rares cas, elles peuvent être graves et se traduire par des réactions anaphylactiques survenant en général dans les 30 minutes qui suivent l'injection.

En neurologie :
- En cas d'ulcère gastroduodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
  En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et, au besoin, fibroscopique.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir une recherche coprologique et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.
  Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement, l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi de la corticothérapie nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En endocrinologie et en neurologie :
- Comme toute thérapeutique comportant un risque de réaction anaphylactique, le tétracosactide sera administré sous contrôle médical et le malade sera surveillé en conséquence.
  Le médecin recherchera les réactions antérieures possibles au tétracosactide ou aux médicaments en général et les antécédents allergiques.
- Chez les sujets allergiques, le traitement par tétracosactide n'est indiqué que si d'autres mesures ont échoué et si le degré de gravité de l'affection le justifie.
- On évitera les réactions anaphylactiques dans une large mesure si l'on interrompt la médication dès l'apparition des premières réactions locales ou générales d'hypersensibilité, telles que : rubéfaction, urticaire, prurit, érythrose faciale, malaise, dyspnée.
- En cas d'accident grave, il est recommandé de prendre immédiatement des mesures d'urgence, soit 0,1 à 0,5 mg d'adrénaline par voie veineuse, ainsi que des corticostéroïdes à hautes doses par voie veineuse, à plusieurs reprises s'il le faut.

En neurologie :
- Une surveillance échocardiographique doit être effectuée régulièrement chez le nourrisson et le jeune enfant. En effet, au cours de traitements prolongés à dose élevée, quelques cas exceptionnels d'hypertrophie myocardique réversible ont été observés.
- Une surveillance de la croissance est nécessaire, surtout si le traitement est de longue durée.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit. En cas de rétention hydrique ou de signes d'hyperfonctionnement corticosurrénal, on réduira la posologie, soit en diminuant la dose, soit en espaçant les injections, ou l'on interrompra temporairement le traitement.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications, mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

En endocrinologie :
L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine) : utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Acide acétylsalicylique par voie générale et, par extrapolation, autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par la corticothérapie, par augmentation de l'élimination des salicylés. Risque de surdosage salicylé après l'arrêt du traitement corticoïde. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par la corticothérapie.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol) : l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin, surtout en cas de thérapeutique digitalique.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG.
- Héparines par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée ; renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

A prendre en compte :
- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du tétracosactide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, c'est-à-dire dans le respect de l'indication validée.
ALLAITEMENT :
Le tétracosactide étant détruit au niveau intestinal, le nourrisson n'est pas exposé aux effets pharmacologiques de la molécule. En conséquence, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tétracosactide peut entraîner tous les effets secondaires de la corticothérapie, ainsi que certains effets allergiques propres.
En endocrinologie et en neurologie :
Le tétracosactide peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves chez les sujets allergiques (choc anaphylactique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En neurologie :
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors d'un surdosage, on peut observer une rétention sodée et hydrique, accompagnée d'une hypernatrémie avec hypokaliémie.
Conduite à tenir : diminution des doses.
Une intoxication aiguë ne peut guère être envisagée en raison de la présentation sous forme injectable ; toutefois, dans des cas exceptionnels : hospitalisation immédiate dans un centre spécialisé.
Traitement symptomatique, en l'absence d'antidote connu.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Hormone corticotrope (H : hormones systémiques ; code ATC : H01AA02).

Polypeptide possédant les propriétés stimulantes de l'ACTH sur la corticosurrénale.

Corticostimuline de synthèse d'action constante, le tétracosactide agit par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique de la membrane plasmatique des cellules surrénaliennes.

La mise en jeu de cette structure membranaire se traduit par la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui, en activant la protéine-kinase, stimule la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes naturelles par diverses voies d'activation enzymatique :

- les glucocorticoïdes, qui assurent une corticothérapie endogène ;
- les hormones androgènes et estrogènes protéino-anabolisantes ;
- l'aldostérone, les premiers jours seulement d'une administration continue.

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption du tétracosactide sur le phosphate de zinc procure une libération prolongée de la substance active à partir du site de l'injection intramusculaire.

Après une injection intramusculaire de 1 mg de Synacthène Retard, les concentrations plasmatiques de tétracosactide dosées par radio-immunologie se situent pendant 12 heures entre 200 et 300 pg/ml.

Le tétracosactide a un volume apparent de distribution de 0,4 l/kg environ.

Dans le sérum, le tétracosactide est transformé d'abord par les endopeptidases du sérum (telles que trypsine, plasmine, thrombine et kallikréine) en oligopeptides inactifs, puis par des aminopeptidases en aminoacides libres.

Après une dose intraveineuse de tétracosactide marqué, 95 à 100 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines des premières 24 heures.

[DP] INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger aux transfusions de sang et de plasma (risque de dégradation par les polypeptidases).

[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant emploi.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931025863 (1969/98, RCP rév 09.08.17).

Prix : 10,19 € (1 ampoule à 1 mg/1 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

SYNAGIS ® solution injectable

palivizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM (claire ou légèrement opalescente) *à 100 mg/ml :* Flacons à usage unique de 0,5 ml et de 1 ml, avec capsule « flip-off », boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon de 0,5 ml*	*de 1 ml*
Palivizumab*	50 mg	100 mg

Excipients : histidine, glycine, eau pour préparations injectables.

* Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN sur des cellules hôtes de myélome de souris.

[DC] INDICATIONS

Synagis est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

[DC] POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrés une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS.

Le volume (exprimé en ml) de palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Lorsque cela est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison. L'efficacité du palivizumab à des doses autres que 15 mg/kg ou administré à une posologie différente du schéma mensuel pendant toute la saison à VRS n'a pas été établie.

La majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison (cf Pharmacodynamie). D'autres données, bien que limitées, sont disponibles au-delà de 5 injections (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie) ; par conséquent, le bénéfice en terme de protection au-delà de 5 doses n'a pas été établi.

Chez les enfants traités par le palivizumab qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg de poids corporel dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale afin d'assurer des taux sériques adéquats de palivizumab. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison restante à VRS pour les enfants qui continuent à être à haut risque d'infections à VRS (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie.

La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml.

Synagis solution injectable est une solution prête à l'emploi. Pour les précautions particulières de manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.

[DC] CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition, ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés.

[DC] MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des réactions allergiques incluant de très rares cas d'anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportées après l'administration de palivizumab. Dans certains cas, des décès ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Les médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité sévères, dont l'anaphylaxie et le choc anaphylactique, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate après administration de palivizumab.

Une infection aiguë modérée à sévère ou une maladie fébrile peut justifier l'ajournement de l'administration de palivizumab, à moins que le médecin n'estime que la non-administration de palivizumab entraîne un risque plus élevé. Une maladie fébrile légère, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne nécessite généralement pas de différer l'administration de palivizumab.

Le palivizumab doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation.

L'efficacité du palivizumab lorsqu'il est administré à des patients au cours d'un deuxième traitement, pendant la saison à VRS suivante, n'a pas été spécifiquement évaluée au cours d'un essai clinique. Un risque possible de survenue d'infections à VRS plus sévères pendant la saison qui suit celle où les patients ont été traités par palivizumab n'a pas été écarté de façon concluante par les études réalisées pour évaluer ce point particulier.

[DC] INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Au cours de l'étude clinique de phase III IMpact-RSV chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, les proportions de patients dans les groupes placebo et palivizumab à qui ont été administrés les vaccins usuels de l'enfance, le vaccin antigrippal, des bronchodilatateurs ou des corticostéroïdes ont été comparables et aucune augmentation des effets indésirables n'a été observée parmi les patients recevant ces produits.

Comme l'anticorps monoclonal est spécifique du VRS, le palivizumab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire aux vaccins.

Le palivizumab peut interférer avec les tests immunologiques utilisés pour le diagnostic des infections à VRS, comme par exemple ceux basés sur la détection des antigènes. De plus, le palivizumab inhibe la réplication virale dans les cultures cellulaires et peut donc également interférer avec les tests basés sur les cultures virales. Le palivizumab n'interfère pas avec les tests par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les interférences avec les tests de diagnostic d'infection à VRS peuvent entraîner des résultats faux négatifs. En conséquence, une fois obtenus, ces résultats doivent être étayés par des données cliniques afin de guider la prise en charge médicale.

[DC] FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Non approprié. Synagis n'est pas indiqué chez l'adulte. Aucune donnée sur la fertilité, la grossesse ou l'allaitement n'est disponible.

[DC] CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Non approprié.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus graves survenus avec le palivizumab sont l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité aiguë. Les effets indésirables les plus fréquents survenus avec le palivizumab sont la fièvre, l'éruption cutanée et la réaction au site d'injection.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables et les anomalies biologiques sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et selon l'échelle de fréquence suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000). Ils ont été rapportés au cours des essais cliniques menés chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale.

Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue ; il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien avec l'exposition au palivizumab. La fréquence de ces effets indésirables telle que présentée dans le tableau ci-dessous a été estimée en utilisant les données de tolérance des deux études cliniques du dossier d'enregistrement. Les incidences de ces effets dans ces études n'ont montré aucune différence entre le groupe placebo et le groupe palivizumab et les effets n'étaient pas liés à l'administration du médicament.

Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques* et après commercialisation chez les enfants :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie**
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, choc anaphylactique (dans certains cas, des décès ont été rapportés)**
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Convulsion**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Apnée**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre
	Fréquent	Réaction au site d'injection

* Pour une description complète de l'étude, cf Pharmacodynamie : Études cliniques.

** Effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Expérience depuis la mise sur le marché :

Les effets indésirables graves, spontanés et rapportés au cours d'un traitement par palivizumab entre 1998 et 2002, période couvrant 4 saisons d'infections à VRS ont été évalués. Un total de 1291 cas graves d'effets indésirables, dans lesquels le palivizumab a été administré selon les indications et pendant une saison ont été rapportés. Les effets indésirables sont apparus après la sixième injection ou les suivantes dans seulement 22 cas (15 après la sixième injection, 6 après la septième et 1 après la huitième). Ces effets sont qualitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections.

Entre 1998 et 2000, le schéma du traitement par palivizumab et les effets indésirables ont été surveillés à l'aide d'un registre d'observance dans un groupe d'environ 20 000 nourrissons. Parmi eux, 1250 nourrissons inclus ont reçu 6 injections, 183 ont reçu 7 injections, et 27 ont reçu soit 8 soit 9 injections. Les effets indésirables observés chez les patients après la sixième injection ou les suivantes ont été qualitativement et quantitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections.

Dans une étude de base de données, observationnelle, post-commercialisation, une faible augmentation de la fréquence d'asthme a été observée chez les prématurés ayant reçu du palivizumab ; cependant, le lien de causalité est incertain.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

[DC] SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques, trois enfants ont reçu une dose excessive, dépassant 15 mg/kg. Ces doses ont été de 20,25 mg/kg dans un cas, de 21,1 mg/kg dans un autre et de 22,27 mg/kg dans le dernier cas. Elles n'ont pas eu de conséquence sur le plan médical.

Depuis la mise sur le marché, des surdosages avec des doses allant jusqu'à 85 mg/kg ont été rapportés et, dans certains cas, des effets indésirables rapportés n'étaient pas différents de ceux observés avec la dose de 15 mg/kg (cf Effets indésirables).

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, immunoglobulines spécifiques (code ATC : J06BB16).

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG_{1K}, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (VRS). Cet anticorps monoclonal humanisé est composé de séquences d'anticorps humains (95 %) et murins (5 %). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition de fusion vis-à-vis des variétés des sous-types des chaînes A et B du VRS.

Il a été démontré que les concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 µg/ml réduisent de 99 % la réplication pulmonaire du VRS dans le modèle du rat du coton.

Études in vitro de l'activité antivirale :

L'activité antivirale du palivizumab a été évaluée par un essai de microneutralisation dans lequel l'anticorps à concentrations croissantes a été incubé avec le VRS avant l'ajout à des cellules épithéliales humaines HEp-2. Après incubation pendant 4 à 5 jours, l'antigène du VRS a été mesuré à l'aide d'un dosage immunoenzymatique (ELISA). Le titre neutralisant (concentration efficace à 50 % [CE50]) est exprimé comme la concentration d'anticorps nécessaire pour réduire de 50 % la détection de l'antigène du VRS par rapport aux cellules infectées par le virus et non traitées. Les valeurs CE50 médianes observées avec le palivizumab étaient de respectivement 0,65 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,75 [0,53] µg/ml ; n = 69, intervalle 0,07-2,89 µg/ml) et 0,28 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,35 [0,23] µg/ml ; n = 35, intervalle 0,03-0,88 µg/ml) contre les isolats cliniques du VRS de type A et de type B. La majorité des isolats cliniques du VRS testés (n = 96) avaient été prélevés chez des sujets aux États-Unis.

Résistance :

Le palivizumab se lie à une région très conservée du domaine extracellulaire de la protéine F mature du VRS, appelée site antigénique II ou site antigénique A, qui contient les acides aminés 262 à 275. Dans une analyse génotypique de 126 isolats cliniques prélevés chez 123 enfants en échec de l'immunoprophylaxie, il a été démontré que tous les mutants du VRS qui présentaient une résistance au palivizumab (n = 8) contenaient des modifications d'acides aminés dans cette région de la protéine F. Il n'a pas été démontré que d'autres variations, polymorphiques ou non, de la séquence en dehors du site antigénique A sur la protéine F du VRS rendaient le VRS résistant à la neutralisation par le palivizumab. Au moins une des substitutions associées à la résistance au palivizumab, N262D, K272E/Q ou S275F/L, a été identifiée dans 8 isolats cliniques du VRS, conduisant à une fréquence de mutations liées à la résistance combinée de 6,3 % chez ces patients. Une analyse des données cliniques n'a pas révélé d'association entre les modifications de séquence du site antigénique A et la sévérité de l'infection par le VRS chez les enfants recevant une immunoprophylaxie par le palivizumab qui développent une infection respiratoire basse due au VRS. L'analyse de 254 isolats cliniques du VRS prélevés chez des sujets naïfs d'immunoprophylaxie a révélé des substitutions associées à la résistance au palivizumab dans deux isolats (un exprimant la substitution N262D et l'autre la substitution S275F), correspondant à une fréquence de mutations liées à la résistance de 0,79 %.

Immunogénicité :

Des anticorps anti-palivizumab ont été observés chez approximativement 1 % des patients dans l'étude IMpact-RSV durant la première série d'injections. Cet effet a été transitoire, de faible titre, et a disparu malgré la poursuite du traitement (pendant les première et seconde saisons de l'épidémie), et n'a pas été détecté durant la seconde saison chez 55 sur 56 enfants (dont 2 avaient des titres d'anticorps durant la première saison). L'immunogénicité n'a pas été étudiée dans l'étude « cardiopathie congénitale ». Les anticorps anti-palivizumab ont été évalués au cours de quatre autres études incluant 4337 patients (il s'agissait d'enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de 6 mois ou moins, ou de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique). Ces anticorps ont été observés chez 0 %-1,5 % des patients à différents moments au cours de ces études. Aucun lien n'a été mis en évidence entre la présence d'anticorps et la survenue d'événements indésirables.

C'est pourquoi les réponses anticorps antimédicament spécifiques (ADA) semblent être sans aucune significativité clinique.

Études menées avec la formulation lyophilisée de palivizumab :

Dans un essai contrôlé contre placebo de la prévention de l'infection à VRS (étude IMpact-RSV) réalisé chez 1502 enfants à haut risque (1002 Synagis, 500 placebo), l'administration de 5 doses de 15 mg/kg injectées à un mois d'intervalle a réduit de 55 % l'incidence des hospitalisations liées au VRS (p < 0,001).

Le taux d'hospitalisations liées au VRS dans le groupe placebo a été de 10,6 %. Sur cette base, la réduction du risque absolu est de 5,8 %, ce qui signifie que le nombre nécessaire de traitements pour prévenir une hospitalisation est de 17.

La sévérité de l'infection à VRS chez les enfants hospitalisés malgré la prophylaxie par le palivizumab n'a pas été affectée en terme ni de journées de séjour en unité de soins intensifs pour 100 enfants ni de jours de ventilation artificielle pour 100 enfants.

Un total de 222 enfants a été inclus dans deux études différentes pour évaluer la tolérance du palivizumab quand il est administré pendant une deuxième saison à VRS. Cent trois enfants (103) ont reçu des injections mensuelles de palivizumab pour la première fois, et 119 enfants ont reçu du palivizumab pendant deux saisons consécutives. Aucune différence entre les groupes concernant l'immunogénicité n'a été observée dans chacune des études. Toutefois, l'efficacité du palivizumab, administré aux patients au cours d'un deuxième traitement durant la saison à VRS suivante, n'a pas été formellement évaluée au cours d'un essai clinique réalisé avec cet objectif, aussi la pertinence de ces données en terme d'efficacité n'est pas connue.

Dans un essai clinique ouvert prospectif conçu pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'immunogénicité après 7 injections de palivizumab pendant une seule saison à VRS, les données pharmacocinétiques ont montré que les taux moyens adéquats de palivizumab ont été atteints chez l'ensemble des 18 enfants inclus. Des taux faibles transitoires d'anticorps anti-palivizumab ont été observés chez un enfant après la seconde injection de palivizumab, ils sont devenus indétectables à la cinquième et septième dose.

Dans un essai clinique contrôlé *versus* placebo, mené chez 1287 patients âgés de moins de 24 mois atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (groupe Synagis : 639 ; groupe placebo : 648), 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de Synagis ont diminué les incidences d'hospitalisation pour VRS de 45 % ; p = 0,003 (étude « cardiopathie congénitale »). Les groupes étaient équilibrés pour les patients cyanosés et non cyanosés. Le taux d'hospitalisation a été de 9,7 % dans le groupe placebo et de 5,3 % dans le groupe Synagis. Selon le critère de jugement secondaire d'efficacité, les résultats ont montré des réductions significatives dans le groupe Synagis par rapport au groupe placebo, en nombre de journées d'hospitalisation pour VRS (56 % de réduction, p = 0,03) et en nombre de journées d'oxygénothérapie pour VRS (73 % de réduction, p = 0,014) pour 100 enfants.

Une étude rétrospective observationnelle a été menée chez des jeunes enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif comparant la survenue d'événements indésirables graves primaires (EIGP : infections, arythmies et mort) entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie par le Synagis (n = 1009) et ceux qui n'en ont pas reçu (n = 1009), appareillés en fonction de l'âge, du type de lésion cardiaque et de la chirurgie cardiaque corrective antérieure. L'incidence d'EIGP tels que les arythmies et la mort était similaire entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie et ceux sans. L'incidence d'EIGP tels que les infections était plus faible chez les enfants qui avaient reçu une prophylaxie comparé à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie.

Les résultats de l'étude indiquent qu'il n'y a pas de risque accru d'infections graves, d'arythmies graves ou de décès chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique traités par Synagis par rapport aux enfants ne recevant pas de traitement prophylactique.

Études menées avec la formulation liquide de palivizumab :

Deux études cliniques ont été menées pour comparer directement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans la première étude, les 153 nourrissons prématurés ont reçu les deux formulations dans un ordre différent. Dans la seconde étude, 211 et 202 nourrissons prématurés et enfants prématurés présentant une pathologie pulmonaire chronique ont reçu respectivement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans deux autres études, le palivizumab liquide a été utilisé comme comparateur actif (3918 patients pédiatriques) afin d'évaluer un anticorps monoclonal expérimental pour la prophylaxie des infections à VRS graves chez des nourrissons et des enfants prématurés présentant une dysplasie bronchopulmonaire (BPD) ou une cardiopathie congénitale (CHD) avec retentissement hémodynamique (voir ci-dessous pour d'autres informations sur ces deux études). L'incidence globale et le profil des événements indésirables, les taux d'arrêt du médicament expérimental en raison d'EI et le nombre de décès rapportés dans ces études cliniques étaient concordants avec ceux observés pendant les programmes de développement clinique de la formulation lyophilisée. Aucun décès n'a été jugé comme étant lié au palivizumab et il n'a pas été identifié de nouveaux effets indésirables dans ces études.

Nourrissons prématurés et enfants présentant une pathologie pulmonaire chronique de prématurité (CLDP) : cette étude a été menée dans 347 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 10 autres pays chez des enfants âgés de 24 mois et moins présentant une CLDP et des prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) âgés de 6 mois ou moins lors de l'inclusion dans l'étude. Les patients présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique étaient exclus de l'inclusion dans cette étude et ont été évalués dans une étude séparée. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 3306) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 3329). Les patients ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 98 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 97 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était l'incidence des hospitalisations liées au VRS. Des hospitalisations liées au VRS ont été rapportées chez 62 des 3306 patients (1,9 %) du groupe palivizumab. Le taux d'hospitalisations liées au VRS observé a été de 28/723 (3,9 %) chez les patients ayant un diagnostic de CLDP et de 34/2583 (1,3 %) chez les patients prématurés ne présentant pas de CLDP.

Étude 2 dans la CHD : cette étude a été menée dans 162 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 4 autres pays pendant deux saisons d'infections à VRS chez des patients âgés de 24 mois ou moins présentant une CHD avec retentissement hémodynamique. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 612) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 624). Les patients ont été stratifiés en fonction de la malformation cardiaque (cyanogène *versus* autre) et ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 97 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 95 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était la synthèse des événements indésirables et des événements indésirables graves et le critère secondaire était l'incidence d'hospitalisations liées au VRS. L'incidence d'hospitalisations liées au VRS a été de 16 sur 612 (2,6 %) dans le groupe palivizumab.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Formulation lyophilisée de palivizumab :

Dans des études menées chez des adultes volontaires, le palivizumab a présenté un profil pharmacocinétique comparable à celui d'une IgG_1 humaine en ce qui concerne le volume de distribution (moyenne : 57 ml/kg) et la demi-vie (18 jours en moyenne). Dans les études de prophylaxie menées chez les populations d'enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, la demi-vie moyenne de palivizumab a été de 20 jours et l'administration mensuelle de doses intramusculaires de 15 mg/kg a donné des concentrations sériques moyennes à 30 jours d'environ 40 µg/ml après la première injection, d'environ 60 µg/ml après la deuxième injection, d'environ 70 µg/ml après la troisième injection et la quatrième injection. Dans l'étude cardiopathie congénitale, des doses intramusculaires mensuelles de 15 mg/kg ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles 30 jours plus tard de 55 µg/ml après la première injection et d'environ 90 µg/ml après la quatrième injection.

Parmi les 139 enfants de l'essai cardiopathie congénitale traités par palivizumab ayant eu une circulation extracorporelle et pour lesquels les concentrations sériques de palivizumab avant et après la circulation extracorporelle étaient disponibles, la concentration moyenne sérique de palivizumab était d'environ 100 µg/ml avant la circulation extracorporelle, elle a diminué à 40 µg/ml après l'opération.

Formulation liquide de palivizumab :

La pharmacocinétique et la sécurité des formulations liquide et lyophilisée de palivizumab après administration d'une dose de 15 mg/kg par voie intramusculaire ont été comparées dans une étude croisée menée chez 153 nourrissons prématurés âgés de 6 mois ou moins (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel). Les résultats de cette étude ont indiqué que les concentrations sériques résiduelles de palivizumab étaient similaires entre la formulation liquide et la formulation lyophilisée et la bioéquivalence des deux formulations a été démontrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de la toxicité d'une dose unique ont été réalisées chez le singe cynomolgus (dose maximale de 30 mg/kg), le lapin (dose maximale de 50 mg/kg) et le rat (dose maximale de 840 mg/kg). Aucune modification significative n'a été observée.

Les études réalisées chez des rongeurs n'ont révélé aucune indication d'amplification de la réplication du VRS ou d'augmentation des pathologies liées au VRS ou d'apparition de virus mutants échappant à l'action du palivizumab selon les conditions expérimentales choisies.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas mélanger les formulations liquide et lyophilisée du palivizumab. Ne pas diluer le produit. Ne pas agiter le flacon.

Les flacons de 0,5 et 1 ml contiennent un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 50 mg ou 100 mg respectivement.

Pour l'administration, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent. Insérer l'aiguille dans le flacon et prélever dans la seringue un volume approprié de solution.

La solution injectable de palivizumab ne contient pas de conservateur, est à usage unique et doit être administrée immédiatement après avoir prélevé la dose avec la seringue.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/99/117/003 ; CIP 3400930072318 (2014, RCP rév 10.12.15) flacon de 0,5 ml.
EU /1/99/117/004 ; CIP 3400930072325 (2014, RCP rév 10.12.15) flacon de 1 ml.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894209621 (1 flacon de 0,5 ml) : 461,07 €.
UCD 3400894209799 (1 flacon de 1 ml) : 765,63 €.

Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les indications précisées ci-après :

- Enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale.
- Enfants âgés de moins de 2 ans, au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires, dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale, qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie.

Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

SYNAREL ®

nafaréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale à 0,2 mg/dose : Flacon de 8 ml (60 doses) muni d'un embout nasal, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose**

Nafaréline (DCI) acétate
exprimée en nafaréline .... 0,2 mg

Excipients : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, sorbitol, eau purifiée, chlorure de benzalkonium.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

* Une dose correspond à 0,100 ml ± 0,02 ml contenant 0,16 à 0,24 mg de nafaréline.

DC INDICATIONS

- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV).
  L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
- Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Endométriose :

Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.

La posologie recommandée est de 400 µg par 24 heures en deux prises à raison d'une pulvérisation (équivalente à 200 µg de nafaréline) dans une narine le matin et d'une pulvérisation dans l'autre narine le soir.

Chez certaines patientes, la dose quotidienne de 400 µg peut s'avérer insuffisante pour obtenir l'aménorrhée. Dans ce cas, la dose pourra être portée à 400 µg deux fois par jour (une pulvérisation dans chaque narine matin et soir).

Dans tous les cas, il est indispensable de respecter une administration biquotidienne.

La durée de traitement est au maximum de 6 mois, en raison du risque d'ostéoporose (cf Effets indésirables). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH.

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons :

La posologie recommandée est :

- En protocole court : de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans une narine le matin (200 µg) et 1 pulvérisation dans la narine controlatérale le soir (200 µg).
- En protocole long : de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation le matin (200 µg) et 1 pulvérisation le soir (200 µg) par jour en première intention, avec augmentation à 800 µg par jour, soit 2 pulvérisations le matin (200 µg dans chaque narine) et 2 pulvérisations le soir (200 µg dans chaque narine) en cas d'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle.

Le traitement doit être débuté soit au début de la phase folliculaire (2e jour du cycle), soit au milieu de la phase lutéale (habituellement le 21e jour du cycle menstruel). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la désensibilisation hypophysaire. Si celle-ci ne survient pas au bout de 3 à 4 semaines, la cause de l'échec de la désensibilisation doit être recherchée, en vue de déterminer s'il est justifié ou non de poursuivre le traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :

Il est nécessaire d'expliquer à la patiente comment utiliser correctement le flacon nébuliseur et d'insister sur l'importance du respect de la posologie quotidienne et du caractère continu du traitement. Celui-ci devra être poursuivi sans interruption même si la patiente est enrhumée.

Pour éviter tout oubli, la patiente peut noter chaque jour la prise de chaque dose sur un calendrier en prenant soin de noter la date de la première utilisation du flacon. Il convient d'informer les patientes que l'utilisation du flacon au-delà d'un traitement de 30 jours (400 µg/jour) ou de 15 jours (800 µg/jour) peut entraîner la délivrance de quantités insuffisantes.

Avant la première utilisation :

Amorcer la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse. Le flacon est alors prêt à l'emploi. Cette opération d'amorçage de la pompe n'est à réaliser que lors de la première utilisation.

Instructions d'utilisation :

- Le mouchage facilitera l'absorption du produit pulvérisé.
- Si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire pendant le traitement avec la nafaréline, faire la pulvérisation de nafaréline au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant.
- Placer deux doigts sur la bague de chaque côté de l'embout et le pouce sur le fond du flacon.
- La tête légèrement en avant, introduire l'embout vers l'arrière du nez en veillant à ce que le flacon reste bien en position verticale.
- Fermer l'autre narine avec le doigt.
- Tout en inspirant doucement, exercer une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon.
- Après la pulvérisation, pencher légèrement la tête en arrière de manière à assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.

Nettoyage de l'embout :

Pour assurer un fonctionnement correct de la pompe, nettoyer l'embout avant et après chaque utilisation de façon à enlever tout résidu, en tenant le flacon en position horizontale et en plaçant l'embout sous un filet d'eau chaude.

IMPORTANT :

Ne pas nettoyer l'embout du flacon pulvérisateur avec un objet pointu. Cela pourrait l'endommager.

Ne pas essayer de démonter la pompe : le flacon serait alors inutilisable.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hémorragie génitale de cause non déterminée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'absence de grossesse doit être confirmée avant de débuter le traitement.

Si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire pendant le traitement avec la nafaréline, il est recommandé de l'administrer au moins 30 minutes après la nafaréline.

Un éternuement pendant ou immédiatement après l'administration de la dose peut affecter l'absorption du produit. Une répétition de la dose est alors recommandée.

Comme avec d'autres produits de la classe, des cas de kystes ovariens ont été rapportés, survenant dans les deux premiers mois de traitement par la nafaréline. La plupart de ces événements, mais pas tous, sont apparus chez des patientes souffrant de maladie polykystique de l'ovaire. Ils peuvent se résorber spontanément, généralement après 4 à 6 semaines de traitement, mais nécessitent dans certains cas l'arrêt du traitement et/ou une intervention chirurgicale (cf Effets indésirables).

Endométriose :

L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.

L'utilisation régulière de la nafaréline, aux doses recommandées, inhibe l'ovulation. En cas d'oubli de plusieurs doses, une ovulation peut se produire avec risque de grossesse.

Il doit être recommandé aux patientes d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales.

En cas de grossesse survenant durant le traitement, il conviendra d'arrêter l'administration de la nafaréline. La patiente devra être informée des risques potentiels sur le développement du fœtus et/ou de fausse couche. Du fait du risque existant de fausse couche chez cette

population de patientes, le lien de causalité avec nafaréline est incertain.
Si les symptômes d'endométriose et de fibromes persistent après un premier traitement, et qu'il est envisagé un traitement supplémentaire par la nafaréline, il est recommandé de mesurer la densité minérale osseuse avant de recommencer le traitement, afin de s'assurer que les valeurs sont normales.

Diminution de la densité minérale osseuse (DMO) :
Chez l'adulte après six mois de traitement, des diminutions de la densité minérale osseuse ont été observées, telles que mesurées par absorptiométrie biphotonique au niveau de plusieurs endroits du squelette.
Une restauration substantielle de l'os est survenue après arrêt du traitement, avec une restauration de la masse vertébrale totale moyenne 1,4 % inférieure à celle observée avant initiation du traitement (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation :
L'association de la nafaréline avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent s'observer (cf Effets indésirables).
L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosage rapide de l'estradiol plasmatique, échographies.
Aucune donnée clinique relative à l'utilisation de nafaréline n'est disponible dans la stimulation ovarienne contrôlée chez des patientes souffrant de maladie polykystique de l'ovaire, cependant il existe un risque d'hyperstimulation ovarienne.
En cas de réponse excessive des ovaires, il est recommandé d'interrompre le cycle de traitement en cessant les injections de gonadotrophines.

Examens paracliniques :
L'administration de la nafaréline aux doses thérapeutiques entraîne une inhibition du système hypophysogonadique. Le fonctionnement normal du système est habituellement restauré entre 4 à 8 semaines après l'arrêt du traitement. Les tests d'exploration de l'axe hypophysogonadique, effectués pendant le traitement et pendant cette période de 4 à 8 semaines, seront en conséquence perturbés.
Un ***éternuement*** pendant ou immédiatement après l'administration de la dose peut affecter l'absorption du produit. Une répétition de la dose est alors recommandée.
Si la présence d'un ***œdème*** dans la muqueuse nasale est suspectée, un produit sans conservateur devra être prescrit. Si de tels produits pour pulvérisation nasale ne sont pas disponibles, l'utilisation d'autres traitements devront être considérés.

Présence de chlorure de benzalkonium :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, un conservateur, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale et une constriction des voies respiratoires, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC INTERACTIONS

Aucune étude pour mettre en évidence des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique n'a été réalisée.
Cependant, la dégradation est principalement due à l'action de peptidases et non à celle des systèmes enzymatiques à cytochrome P450.
De plus, la nafaréline n'étant liée qu'à 80 % environ aux protéines plasmatiques (albumine) à 4 °C, les interactions médicamenteuses en rapport avec les liaisons aux protéines sont peu probables.
L'absorption nasale de nafaréline n'est pas diminuée en cas de rhinites. L'utilisation d'un décongestionnant nasal contenant de l'oxymétazoline chlorhydrate une demi-heure avant l'administration de nafaréline chez les sujets présentant des rhinites chroniques diminue de façon significative l'absorption de nafaréline (diminution de 39 % de l'ASC -8h ; diminution de la C_{max} de 49 %), en comparaison avec des patients présentant une muqueuse nasale saine. L'utilisation de décongestionnant doit être évitée chez les patients recevant de la nafaréline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Mais s'il est nécessaire le décongestionnant doit être administré au moins 30 minutes après l'administration de la nafaréline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucunes données de sécurité clinique sur l'utilisation de Synarel au cours de la grossesse n'ont été établies.
Les analogues de la GnRH sont actuellement utilisés comme inducteurs de l'ovulation, en association avec les gonadotrophines, en vue d'obtenir une grossesse.
La grossesse ne représente donc pas une indication de ces produits.
Toutefois, l'expérience montre que certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse sans en avoir connaissance et entreprennent de ce fait une nouvelle stimulation ovarienne.
Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes : les études sur la reproduction chez le rat ont mis en évidence une toxicité fœtale lors de l'administration d'une dose 10 fois supérieure à celle administrée par voie intranasale chez l'homme. Une telle toxicité fœtale n'a pas été mise en évidence chez la souris ou le lapin (cf Sécurité préclinique). L'administration de nafaréline au cours de la grossesse peut entrainer un effet malformatif du fœtus (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
Il n'a pas été établi dans quelles limites la nafaréline passait dans le lait maternel. Il n'a pas été établi si l'enfant nourri au sein pouvait être affecté. En l'absence de données concernant le passage de la nafaréline dans le lait maternel et les effets éventuels sur l'enfant nourri au sein, la nafaréline ne devra pas être utilisée en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :
La suppression de la fertilité observée dans les études non cliniques chez des rats mâles et femelles a montré une restauration complète après l'arrêt du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Synarel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- L'instauration du traitement par nafaréline peut s'accompagner d'une exacerbation transitoire des symptômes de l'endométriose et le traitement prolongé peut induire une ménopause artificielle chez les femmes en préménopause.
- Dans les essais cliniques, des cas d'hypersensibilité immédiate ont été décrites : douleur thoracique, éruption, prurit, érythème, urticaire, dyspnée.
- Modification de la densité osseuse : l'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'ostéoporose (cf Pharmacodynamie).
- Comme avec d'autres produits de la classe, des cas de kystes ovariens ont été rapportés, survenant dans les deux premiers mois de traitement par la nafaréline.
- L'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant le traitement sur 282 patientes adultes avec de l'acétate de nafaréline avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse (douleur thoracique, dyspnée, prurit, éruption, urticaire, érythème)
Affections endocriniennes	
Fréquent	Déficit en estrogènes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Prise de poids
Fréquent	Perte de poids
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Labilité émotionnelle, diminution de la libido
Fréquent	Dépression, insomnie, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Paresthésies
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquent	Hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Rhinite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné, séborrhée
Fréquent	Hirsutisme
Peu fréquent	Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Fréquent	Arthralgies
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Atrophie mammaire, sécheresse vulvovaginale
Fréquent	Ménopause artificielle, hémorragie utérine, endométriose (aggravation)
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème de la muqueuse nasale
Investigations	
Fréquent	Diminution de la densité osseuse

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Une administration sous-cutanée chez l'animal **d'une dose 60 fois supérieure** à la dose recommandée chez l'homme (exprimé en µg/kg) **n'a pas provoqué** l'apparition d'effets indésirables.
En cas d'absorption orale accidentelle, la nafaréline subit une dégradation enzymatique au niveau du tractus gastro-intestinal et est ainsi rendue inactive.
En cas de surdosage, le traitement devra être symptomatique et supportif.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones entraînant la libération de gonadotrophines (Code ATC : H01CA02 : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues).
La nafaréline est un décapeptide de synthèse, analogue de la GnRH naturelle.
Administrée à dose unique, la nafaréline stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, LH et FSH, avec comme conséquence une stimulation de la sécrétion des stéroïdes ovariens et testiculaires.
Le traitement initial par nafaréline peut provoquer une exacerbation transitoire de l'endométriose. Lors d'une administration répétée de doses, la réponse à la stimulation diminue progressivement.
Après administration quotidienne pendant 3 à 4 semaines, on observe une diminution de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et/ou une sécrétion de gonadotrophines de moindre activité biologique. Cela entraîne une diminution de la stéroïdogenèse gonadique et par conséquent une diminution de l'effet des stéroïdes gonadiques sur leurs tissus cibles. Ce blocage de l'axe hypophysogonadique est réversible après l'arrêt du traitement.

Diminution de la densité minérale osseuse :
Chez l'adulte, après 6 mois de traitement, on n'a observé que peu, ou pas de diminution de la trame minérale de l'os compact mesurée au niveau de l'extrémité distale du radius et du 2e métacarpe. Une réduction d'environ 8,7 % de la densité de l'os trabéculaire vertébral et une baisse de la masse osseuse vertébrale de l'ordre de 4,3 % ont été mises en évidence. La masse osseuse vertébrale totale, mesurée par absorptiométrie biphotonique avait diminuée de 5,9 % en moyenne à la fin du traitement. La masse vertébrale totale moyenne, réévaluée par absorptiométrie biphotonique 6 mois après l'arrêt du traitement, demeurait 1,4 % inférieure à celle observée avant son initiation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La nafaréline passe rapidement dans la circulation générale après administration intra-nasale. La concentration plasmatique maximum est obtenue 20 minutes après administration de dose de 400 µg.
Elle atteint approximativement 0,62 ng/ml et 1,5 ng/ml respectivement après administration de dose unique de 200 et 400 µg.
La demi-vie plasmatique est approximativement de 4 heures chez l'adulte et de 2,6 heures chez l'enfant.
La biodisponibilité de la solution nasale est, en moyenne, de 2,8 % (de 1,2 % à 5,6 %). L'administration deux fois par jour de 200 ou 400 µg de nafaréline chez 18 femmes saines pendant 22 jours n'a pas mis en évidence une accumulation du produit.
L'étude in vitro de la liaison de la nafaréline aux protéines plasmatiques montre qu'elle est comprise entre 78 et 84 %, principalement sur l'albumine. Le taux de liaison de la GnRH naturelle est compris entre 22 et 25 %.
Le produit est éliminé par voies rénale (50 %) et fécale (50 %) essentiellement sous forme de métabolites inactifs. Chez 3 sujets, 44 % à 56 % et 19 % à 44 % de radioactivité ont été retrouvée respectivement dans les urines et les fèces, après administration sous-cutanée de nafaréline marquée au ^{14}C. Près de 3 % sont excrétés inchangés dans les urines. 83 % en moyenne de la dose administrée a été mise en évidence. Six métabolites ont été identifiés ; cependant leur activité biologique n'a pas été déterminée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'a pas été observé d'effets nocifs au cours des études cliniques, cependant, au cours des études de carcinogénicité chez la souris et le rat, des tumeurs ont été observées dans plusieurs organes endocriniens. Les singes traités par de fortes doses de nafaréline pendant un an n'ont développé aucune tumeur ou prolifération cellulaires. Aucune tumorogenèse n'a été mis en évidence avec des analogues de la GnRH chez l'homme.
Les études conduites sur des systèmes bactériens et chez des mammifères n'ont fourni aucune indication d'un potentiel mutagène pour la nafaréline.
Les études chez les rats mâles et femelles ont montré une réversibilité de la suppression de la fertilité lorsque le traitement était arrêté après une administration continue allant jusqu'à 6 mois.
Lors de l'administration intramusculaire chez les rats entre le 6e et le 15e jour de la grossesse aux doses de 0,4, 1,6, et 6,4 µg/kg/jour (0,6, 2,5 et 10,0 fois la dose intranasale administrable chez l'homme), 4 fœtus sur 80 parmi le groupe recevant la plus forte dose a présenté des anomalies majeures, non mis en évidence lors d'une étude répétée chez les rats. De plus, les études chez les souris et les lapins n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation des anomalies fœtales. Chez les rats, la mortalité fœtale a augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose, et une diminution du poids à la naissance lors de l'administration de la plus forte dose. Les effets sur les mortalités fœtales chez les rats sont des conséquences logiques d'une altération des concentrations hormonales provoquée par le médicament chez ces espèces.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935352101 (1990, RCP rév 17.08.17).
Prix : 121,52 € (8 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

SYNCORTYL voie parentérale

désoxycortone acétate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Endocrinologie / Médicaments de l'axe hypophyso-surrénalien

SYNEDIL voie orale

sulpiride

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Psychiatrie / Neuroleptiques

SYNEDIL FORT voie orale

sulpiride

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Psychiatrie / Neuroleptiques

SYNERGON voie parentérale

estrone, progestérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Hormones : Estroprogestatifs non contraceptifs

SYNTHOL ® gel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel : Tube de 75 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Lévomenthol (DCI)	520 mg
Vératrole	250 mg
Résorcinol	30 mg
Acide salicylique	100 mg

Excipients : composition aromatique (acétate de linalyle, huile essentielle de lavandin, linalol, coumarine, géraniol), alcool benzylique, hydroxyéthylcellulose, acide citrique monohydraté, éther laurique de macrogol, éthanol à 96 %, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint en traumatologie bénigne (ecchymoses, contusions...).
Synthol gel est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 7 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.
1 application sur la zone douloureuse, 2 à 3 fois par jour.
Se laver les mains après l'application.

Population pédiatrique :
Synthol gel ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 7 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au lévomenthol, au vératrole, au résorcinol, à l'acide salicylique, aux substances d'activité proche ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ne pas utiliser sur les yeux, une peau lésée quelle que soit la lésion : dermatose suintante, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Chez les enfants et les sujets âgés ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non) en raison de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol, huile essentielle de lavandin, linalol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (lévomenthol, huile essentielle de lavandin et linalol) qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez l'enfant.

Respecter les conseils de posologie et d'utilisation, en particulier :

- ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 7 ans,
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement,
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps.

En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol, huile essentielle de lavandin et linalol).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de réaction locale.
- De rares cas d'eczéma de contact nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportés.
- Possibilité de réaction érythémateuse normale au point d'application.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol, huile essentielle de lavandin et linalol) et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez l'enfant,
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

L'application de trop fortes doses risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres topiques pour douleurs articulaires et musculaires (code ATC : M02AX10).

Ce médicament contient des dérivés terpéniques (lévomenthol, huile essentielle de lavandin et linalol), qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938022148 (1948/97, RCP rév 21.08.17).

Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

SYNTHOL ®
solution pour application cutanée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application cutanée :

Flacons de 225 ml et de 450 ml.

Flacon pulvérisateur de 75 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Lévomenthol (DCI)	260 mg
Vératrole	260 mg
Résorcinol	21 mg
Acide salicylique	10,5 mg

Excipients : huile essentielle de géranium rosat, huile essentielle de cédrat, jaune de quinoléine (E 104), éthanol à 96 %, eau purifiée.

Titre alcoolique : 35,0 % v/v.

DC INDICATIONS

- Traitement local d'appoint en traumatologie bénigne (ecchymoses, contusions...).
- Traitement local d'appoint des piqûres d'insectes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.

Ne pas avaler.

Utilisation cutanée en compresses ou en frictions, en traumatologie bénigne ou pour les piqûres d'insectes, 2 à 3 fois par jour :

- en compresses, après avoir dilué ce produit à 50 % avec de l'eau, le temps d'application de la compresse variant de ½ heure à 1 heure maximum ;
- en frictions, le produit est utilisé pur.

Se laver les mains après application.

Si les symptômes s'aggravent ou persistent après 5 jours, consulter un médecin.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide salicylique, aux substances d'activité proche, ou aux autres constituants.
- Ne pas utiliser sur les yeux, une peau lésée quelle que soit la lésion : dermatose suintante, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Chez les enfants et les sujets âgés ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non) en raison de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (lévomenthol) en tant que principe actif qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez l'enfant. Respecter les conseils de posologie et d'utilisation, en particulier :

- ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 7 ans,
- ne pas appliquer sur les seins en cas d'allaitement,
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps.

En cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Risque de réaction locale.
- De rares cas d'eczéma de contact nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportés.
- Possibilité de réaction érythémateuse normale au point d'application.
- En raison de la présence de dérivés terpéniques (lévomenthol) et en cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez l'enfant,
  - possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

L'application de trop fortes doses risque d'entraîner une exacerbation des effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres topiques pour douleurs articulaires et musculaires (code ATC : M02AX10).

Ce médicament contient des dérivés terpéniques (lévomenthol) qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Au-dessous de + 8 °C, une légère opalescence peut apparaître ; la solution redevient limpide dès que la température ambiante remonte.

Flacons : A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Flacon pulvérisateur : A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937359726 (2006, RCP rév 24.02.16) fl pulv 75 ml.
3400931028826 (1952/96, RCP rév 24.02.16) fl 225 ml.
3400931029595 (1952/96, RCP rév 24.02.16) fl 450 ml.

Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

T

TACHOSIL ®

fibrinogène humain, thrombine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Matrice pour collage tissulaire (blanchâtre ; la face active de la matrice, qui est recouverte de fibrinogène et de thrombine, est colorée en jaune) :
boîte pliante de 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm, 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm, 1 matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm, sous blister emballé dans un sachet en papier aluminium avec sac déséchant inclus.

COMPOSITION *p cm²*

Fibrinogène humain .... 5,5 mg
Thrombine humaine .... 2 UI

Excipients : collagène équin, albumine humaine, riboflavine (E 101), chlorure de sodium, citrate de sodium (E 331), chlorhydrate de L-arginine.

DC INDICATIONS

TachoSil est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, et pour favoriser la fermeture étanche de la dure-mère en prévention de fuites post-opératoires de liquide céphalorachidien après une chirurgie neurologique (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

L'utilisation de TachoSil est réservée aux chirurgiens expérimentés.
La quantité de TachoSil à appliquer doit toujours être adaptée au besoin clinique du patient. La quantité de TachoSil à appliquer dépend de l'importance de la surface lésée.
L'application de TachoSil doit être individualisée par le chirurgien. Lors des essais cliniques, les dosages individuels se sont habituellement situés entre 1 et 3 unités (9,5 cm x 4,8 cm). L'utilisation jusqu'à 10 unités a été rapportée. Pour des lésions plus petites, par exemple lors de chirurgie invasive minimale, il est recommandé d'utiliser des matrices de taille plus petite (4,8 cm x 4,8 cm ou matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm).
Population pédiatrique :
L'utilisation de Tachosil n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance des données concernant l'efficacité et la sécurité.

MODE D'ADMINISTRATION :

A usage épilésionnel uniquement. Ne pas utiliser en intravasculaire.
Cf Modalités manipulation/élimination pour des instructions plus détaillées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- TachoSil ne doit pas être utilisé en intravasculaire.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- A usage épilésionnel uniquement.
- Ne pas utiliser en intravasculaire. Des complications thromboemboliques mettant le pronostic vital en jeu peuvent se produire si la préparation est utilisée en intravasculaire.
- Des données spécifiques sur l'utilisation de ce produit dans les anastomoses chirurgicales gastro-intestinales n'ont pas été obtenues.
- La conséquence d'une radiothérapie récente sur l'efficacité de TachoSil lorsqu'il est utilisé pour la fermeture de la dure-mère n'est pas connue.
- Comme pour tout produit à base de protéines, des réactions allergiques d'hypersensibilité sont possibles. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.
- Afin d'empêcher le développement d'adhérences tissulaires à des endroits non désirés, s'assurer que les zones tissulaires extérieures à la zone d'application souhaitée sont parfaitement nettoyées avant l'administration de TachoSil (voir rubrique Modalités manipulation/élimination). Des cas d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux ayant entraîné une occlusion gastro-intestinale ont été rapportés suite à une chirurgie abdominale effectuée à proximité de l'intestin.
- En cas de choc, les traitements médicaux habituels du traitement du choc seront appliqués.
- Les mesures habituelles visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou plasma humain comportent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infections dans les dons individuels et les pools de plasma et l'inclusion d'étapes efficaces de fabrication pour l'inactivation/élimination des virus. Cependant, lors d'administrations de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique aussi à des virus inconnus ou nouvellement apparus ou d'autres agents pathogènes.
- Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que HIV, HBV et HCV et pour les virus non enveloppés comme le HAV. Les mesures prises ont une efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés, comme le parvovirus B19. Une infection par parvovirus B19 peut être grave pour la femme enceinte (infection fœtale) et pour les individus présentant une immunodéficience ou une érythropoïèse augmentée (par exemple une anémie hémolytique).
- Il est fortement recommandé, à chaque administration de TachoSil au patient, de noter le nom et le numéro de lot du produit, de façon à maintenir un lien entre le patient et le lot de produit utilisé.

DC INTERACTIONS

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. De même que les produits comparables ou les solutions de thrombine, la matrice peut être dénaturée par l'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (par exemple les solutions antiseptiques). Ces substances doivent être éliminées au maximum avant d'appliquer la matrice.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité d'utilisation de TachoSil au cours de la grossesse ou de l'allaitement n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales sur l'animal sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité en ce qui concerne la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri et postnatal.
Dès lors, TachoSil ne sera administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas d'absolue nécessité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles qu'angio-œdème, brûlures et picotements au site d'application, bronchospasme, frissons, rougeur, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions, hypotension, léthargie, nausées, impatience, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec une colle à base de fibrine/agent hémostatique. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être spécialement observées si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.
Immunogénicité :
Des anticorps contre les composants des colles à base de fibrine/agents hémostatiques apparaissent rarement. Néanmoins, dans un essai clinique sur TachoSil utilisé en chirurgie hépatique, dans lequel des patients ont été surveillés en ce qui concerne le développement éventuel d'anticorps, 26 % des 96 patients étudiés et traités avec TachoSil ont développé des anticorps dirigés contre le collagène équin. Les anticorps anti-collagène équin constatés chez certains patients après l'utilisation de TachoSil n'étaient pas réactifs avec le collagène humain. Un patient a développé des anticorps dirigés contre le fibrinogène humain.
Il n'a pas été observé d'événements indésirables imputables au développement d'anticorps dirigés contre le fibrinogène humain ou le collagène équin.
Les données cliniques concernant la réexposition à TachoSil sont très limitées. Deux sujets ont été réexposés dans un essai clinique et n'ont pas rapporté d'événement indésirable immunitaire ; toutefois, la présence chez ces patients d'anticorps dirigés contre le collagène ou le fibrinogène n'est pas connue.
Des complications thromboemboliques peuvent se présenter si la préparation est utilisée en intravasculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour la sécurité en matière de transmission virale, se référer à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Résumé du profil de sécurité :
Les données relatives à la sécurité de TachoSil indiquent généralement le type de complication postopératoire liée aux environnements chirurgicaux où se sont déroulés les essais et à la maladie sous-jacente des patients.
Les données issues des huit essais cliniques contrôlés, effectués par le titulaire de l'AMM, ont été regroupées en un ensemble de données combinées. Dans les analyses combinées, 997 patients ont été traités par TachoSil et 984 patients par un traitement comparatif. Pour des raisons pratiques (comparaison avec le traitement chirurgical conventionnel et le traitement hémostatique conventionnel), les essais avec TachoSil ne pouvaient être effectués à l'insu. Ils ont donc été réalisés en tant qu'essais ouverts.
Tableau récapitulatif des réactions indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant la commercialisation de TachoSil. La fréquence de tous les événements ci-dessous a été catégorisée comme indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique, hypersensibilité
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Thrombose
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Occlusion intestinale (lors de chirurgies abdominales)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Adhérences

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hémostatiques locaux (code ATC : B02BC30).
TachoSil contient du fibrinogène et de la thrombine sous forme d'une couche sèche à la surface d'une matrice de collagène. Au contact des liquides physiologiques, comme le sang, la lymphe ou une solution saline physiologique, les composants de la couche se dissolvent et diffusent partiellement à la surface de la lésion. Il s'ensuit une réaction entre le fibrinogène et la thrombine qui initie la dernière étape de la coagulation sanguine physiologique. Le fibrinogène est converti en monomères de fibrine qui polymérisent spontanément en un caillot fibrineux, qui maintient fermement la matrice de collagène à la surface de la lésion. La fibrine se lie alors au facteur XIII endogène, créant un réseau ferme, mécaniquement stable avec de bonnes propriétés adhésives et assurant aussi la fermeture tissulaire.
Des études cliniques démontrant l'hémostase ont été réalisées chez 240 patients (119 Tachosil, 121 laser Argon) ayant subi une résection chirurgicale partielle du foie et chez 185 patients (92 Tachosil, 93 traitement chirurgical conventionnel) ayant subi une résection chirurgicale d'une tumeur rénale superficielle. Une autre étude contrôlée, réalisée chez 119 patients (62 Tachosil, 57 avec tissu hémostatique), a démontré le collage, l'hémostase et le renforcement des sutures chez les patients ayant subi une chirurgie cardiovasculaire. Le collage tissulaire en chirurgie pulmonaire a été évalué au cours de 2 essais contrôlés chez des patients ayant subi une chirurgie pulmonaire. La première étude clinique contrôlée évaluant la fermeture tissulaire en chirurgie pulmonaire mesurée par fuite d'air n'a pu démontrer une supériorité par rapport au traitement conventionnel en raison de l'inclusion d'un grand nombre de patients (53 %) sans fuite d'air. Cependant, la seconde étude évaluant le collage tissulaire chez 299 patients (149 Tachosil, 150 traitement chirurgical conventionnel) présentant une fuite d'air peropératoire avérée a démontré la supériorité de TachoSil par rapport au traitement conventionnel.
L'efficacité de TachoSil a été testée dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée, menée chez 726 patients (362 patients traités par TachoSil et 364 patients témoins) subissant une chirurgie de la base du crâne en complément d'une suture visant à assurer l'étanchéité de la dure-mère, et lors de laquelle le critère d'efficacité, à savoir les fuites de liquide céphalorachidien (LCR) ou les pseudoméningocèles confirmés, ou l'échec du traitement lors de la chirurgie, a été mesuré après l'intervention. Dans le cadre de cette étude, la supériorité du traitement par rapport aux pratiques actuelles (incluant la suture, la duroplastie et l'utilisation de colles à base de fibrine et de polymères ou des combinaisons de ces techniques) n'a pas pu être documentée. Le nombre de sujets ayant connu un effet correspondant au critère d'efficacité était de 25 (6,9 %) dans le groupe traité par TachoSil et de 30 (8,2 %) dans le groupe traité par les pratiques actuelles, soit un odd ratio de 0,82 (IC à 95 % : 0,47 - 1,43). Cependant, les intervalles de confiance à 95 % des odd ratio ont indiqué que l'efficacité de TachoSil était similaire à celle des pratiques actuelles. Dans cette étude, deux techniques d'application de TachoSil ont été évaluées : application de TachoSil sur la dure-mère et application de TachoSil sur les deux côtés de la dure-mère. Les résultats ne sont pas en faveur de la seconde méthode. La sécurité et la bonne tolérance de TachoSil ont été démontrées lors de son utilisation en complément de la suture de la dure-mère en neurochirurgie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

TachoSil est destiné à être utilisé par voie épilésionnelle uniquement. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été effectuée chez l'homme.
Les colles de fibrine/hémostatiques sont métabolisées de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.
Chez l'animal, TachoSil se biodégrade après application à la surface d'une lésion avec persistance de quelques résidus de TachoSil au bout de 13 semaines. Une dégradation complète du TachoSil a été observée chez certains animaux 12 mois après son application sur une lésion hépatique, alors que quelques résidus ont été observés chez d'autres animaux. La dégradation a été associée à une infiltration de granulocytes et la formation d'un tissu de granulation résorptif, encapsulant les résidus dégradés de TachoSil. Aucun signe d'intolérance locale n'a été observé au cours des études réalisées chez l'animal.
Chez l'homme, il existe quelques cas isolés pour lesquels des résidus de TachoSil ont été observés de manière fortuite, sans troubles fonctionnels apparents.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à dose unique menées dans différentes espèces animales n'ont montré aucun signe d'effet toxique aigu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Une fois le sachet ouvert, TachoSil doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

TachoSil est prêt à l'emploi en emballages stériles et doit être manipulé en conséquence. Utiliser uniquement des emballages intacts. Une fois que l'emballage est ouvert, une post-stérilisation n'est pas possible. Le sachet en papier aluminium extérieur peut être ouvert dans un espace opératoire non stérile. Le blister intérieur stérile doit être ouvert dans une zone stérile de la salle d'opération. TachoSil doit être utilisé immédiatement après l'ouverture de l'enveloppe stérile interne.
TachoSil est utilisé dans des conditions stériles. Avant son application, la surface lésée doit être épurée de traces de sang, de désinfectants et d'autres liquides. Une fois l'aplat de TachoSil conventionnel sorti de son emballage stérile, la matrice doit être préalablement humidifiée avec une solution saline et appliquée immédiatement. Le côté jaune, côté actif de la matrice, est appliqué sur la surface qui saigne ou qui est lésée et maintenue contre elle avec une légère pression pendant 3 à 5 minutes. Cette procédure permet une adhésion facile de TachoSil à la surface de la plaie.
Une fois Tachosil pré-enroulé sorti de son emballage stérile, il doit être immédiatement introduit à travers un trocart sans être préalablement humidifié. Pendant que la matrice est déroulée, le côté jaune, côté actif de la matrice, est appliqué sur la surface qui saigne ou qui est lésée à l'aide d'une pince soigneusement nettoyée et maintenue contre elle avec une légère pression pendant 3 à 5 minutes au moyen d'un tampon humide. Cette procédure permet une adhésion facile de Tachosil à la surface de la plaie.
Une pression est appliquée à l'aide de gants ou d'une compresse humide. En raison de la forte affinité du collagène et du sang, il est également possible que TachoSil colle aux instruments chirurgicaux, ou aux gants ou aux tissus adjacents recouverts de sang. Ce phénomène peut être évité en nettoyant les instruments chirurgicaux, les gants et les tissus adjacents avant application. Il est important de noter qu'un mauvais nettoyage des tissus adjacents peut entraîner des adhérences (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Après avoir pressé TachoSil sur la plaie, le gant ou la compresse doivent être retirés avec précaution. Afin d'éviter que TachoSil ne soit mal fixé, il peut être maintenu en place à une extrémité, par exemple à l'aide d'une pince.
Dans certains cas, par exemple en cas de saignement plus important, TachoSil peut être appliqué sans humidification préalable, tout en exerçant aussi une légère pression sur la plaie pendant 3 à 5 minutes.
Le côté actif de TachoSil doit être utilisé de telle sorte que ses bords dépassent de 1 à 2 cm les limites de la plaie. Si plus d'une matrice est utilisée, elles doivent se chevaucher. TachoSil peut être découpé pour obtenir la taille correcte et taillé s'il est trop grand.
En neurochirurgie, le TachoSil doit être appliqué au-dessus de la fermeture primaire de la dure-mère.
Tachosil pré-enroulé peut être utilisé à la fois en chirurgie ouverte ou en chirurgie mini-invasive. Il peut être introduit par une ouverture ou un trocart de 10 mm de large ou plus.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
AMM EU /1/04/277/001 ; CIP 3400956580750 (RCP rév 30.03.16) 9,5 cm x 4,8 cm.
EU /1/04/277/002 ; CIP 3400956580811 (RCP rév 30.03.16) 4,8 cm x 4,8 cm.
EU /1/04/277/005 ; CIP 3400955001256 (2014, RCP rév 30.03.16) pré-enroulée, 4,8 cm x 4,8 cm.
Collect. chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) http://www.ema.europa.eu/.
Titulaire de l'AMM : Takeda Austria GmbH, Autriche.

TAKEDA France
Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800 Puteaux
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence : Tél (N° Vert) :
08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe)

TADENAN ® 50 mg

prunier d'Afrique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle (blanc et vert) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p capsule*

Prunier d'Afrique (Prunus africana [Hook f]
Kalkm = Pygeum africanum Hook f), extrait ... 50 mg
Excipient : huile d'arachide. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171), chlorophylline cuivrique hydrosoluble (E 141).

DC INDICATIONS

Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
1 capsule à 50 mg, matin et soir, soit une dose journalière de 100 mg, à prendre de préférence avant les repas.
En général, traitement de 6 semaines pouvant être prolongé à 8 semaines et pouvant être renouvelé si nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

En raison de la présence d'huile d'arachide, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'action de l'extrait de prunier d'Afrique sur les troubles fonctionnels ne dispense pas de la surveillance médicale habituelle, ce médicament ne pouvant se substituer à l'acte chirurgical.
Le diagnostic et la surveillance de l'hypertrophie bénigne de la prostate doivent comprendre un toucher rectal périodique pour dépister un éventuel cancer prostatique.
Ce médicament contient de l'huile d'arachide et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.
L'innocuité de l'extrait de prunier d'Afrique au cours de la grossesse et son passage dans le lait maternel ne sont pas connus.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets qui peuvent être rencontrés sont rares et concernent des troubles digestifs comme des nausées, constipation ou diarrhée.
En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaires).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (code ATC : G04CX01).
Des travaux expérimentaux chez l'animal ont montré un effet antiprolifératif de l'extrait de Pygeum africanum (prunier d'Afrique) sur les fibroblastes prostatiques de rats stimulés par le b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor) dont le rôle dans l'étiopathogenèse de l'adénome prostatique est actuellement évoqué.
De plus, l'extrait de Pygeum africanum a montré un effet antiprolifératif sur les fibroblastes et myofibroblastes issus de cultures cellulaires de prostate humaine.
Par ailleurs, Pygeum africanum n'interfère pas avec l'activité hormonale de la sphère génitale mâle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931654285 (1992, RCP rév 12.01.10) 30 caps.
3400933764098 (1994, RCP rév 12.01.10) 60 caps.
Prix : 11,66 € (30 capsules).
23,79 € (60 capsules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

TADIM ®

colistiméthate sodique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur à 1 MUI (blanche à blanc cassé) : Flacons ISO 10R (volume nominal 10 mL), boîte de 30 (renfermant, dans les états membres de l'Union européenne où le système I-neb est utilisé, un disque « Tadim Disc » pour utilisation avec le système I-neb AAD).

COMPOSITION *p flacon*

Colistiméthate sodique (DCI) .... 1 MUI*
* Équivalant à environ 80 mg.

DC INDICATIONS

Tadim est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (cf Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé que le colistiméthate sodique (CMS) soit administré sous une surveillance médicale qui requiert une expérience appropriée pour son utilisation.

POSOLOGIE :
La posologie peut être adaptée en fonction de la sévérité de l'infection et de la réponse clinique.
Posologies recommandées :
Administration par inhalation :
- Adultes, adolescents et enfants de ⩾ 2 ans : 1 à 2 MUI deux à trois fois par jour (maximum 6 MUI/jour).
- Enfants < 2 ans : 0,5 à 1 MUI deux fois par jour (max 2 MUI/jour).
  Les recommandations cliniques en rapport avec les schémas thérapeutiques, y compris sur la durée de traitement, la périodicité et l'administration concomitante à d'autres antibiotiques doivent être respectées.
- Sujet âgé : Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.
- Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire ; toutefois, la prudence est recommandée chez les insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :
Tadim est destiné à être administré par nébulisation en utilisant un nébuliseur adapté.
Les caractéristiques de nébulisation du produit sur la base d'études *in vitro* réalisées avec différents systèmes de nébulisation, sont détaillées ci-dessous :

Caractéristique	Système de nébulisation			
	Respironics I-neb AAD		Pari LC plus avec un compresseur Pari TurboBoy S	Respironics Sidestream avec un compresseur Portaneb
	Avec une chambre d'inhalation de 0,3 mL (grise)	Avec une chambre d'inhalation de 0,5 mL (lilas)		
(a)	Distribution de la taille des gouttelettes (µm) Taille médiane : d_{50}			
	4,34	4,81	4,78	3,32
(b)	Quantité totale de produit libérée à partir de l'embout du nébuliseur (millions UI)			
	0,333	0,579	0,407	0,239
(c)	Fraction de particules fines (% < 5 µm)			
	59,55	53,01	52,67	76,07
(d)	Quantité totale de produit délivrée au patient (millions UI < 5 µm)			
	0,198	0,307	0,214	0,182
(e)	Temps de distribution			
	3 min, 36 s	8 min, 29 s	7 min, 4 s	5 min, 18 s
(f)	Taux de distribution du produit au patient (millions UI/minute)			
	0,055	0,036	0,030	0,034

- Mesuré en utilisant 1 million UI de Tadim, avec 1 mL (I-neb AAD) et 3 mL (Pari LC plus et Sidestream) d'un mélange d'eau pour préparations injectables et de chlorure de sodium à 0,9 % (50:50) ajusté au volume recommandé pour chaque système de nébulisation.
- TurboBoy S réglé à une pression de 1,2 bar et un débit de 4,5 L/min. Portaneb réglé à une pression de 0,8 bar et un débit de 6 L/min.
- (d) calculé à partir de (b) /100 x (c).
- (f) = (d)/(e).

Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour les précautions particulières d'élimination et de manipulation de la solution reconstituée, cf Modalités manipulation/élimination.
Si d'autres traitements sont en cours, ils doivent être pris dans l'ordre recommandé par le médecin.

TABLEAU DE CONVERSION DES POSOLOGIES :
Dans l'Union Européenne (UE), la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée seulement en unités internationales (UI). L'étiquetage du produit indique le nombre d'UI par flacon.
Des confusions et des erreurs médicamenteuses ont eu lieu en raison des différentes expressions de la dose en termes d'activité. Aux États-Unis, et dans d'autres parties du monde, la dose exprimée est en milligrammes d'activité de colistine base (mg ACB).
Le tableau de conversion suivant est mentionné pour information et les valeurs doivent être seulement considérées comme indicatives et approximatives.
Tableau de conversion en CMS

Activité		≃ masse de CMS (mg)*
UI	≃ mg ACB	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Activité indicative de la substance active = 12 500 UI/mg.

DC CONTRE-INDICATIONS

Tadim est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au colistiméthate sodique ou à d'autres polymyxines.
Le colistiméthate sodique est connu pour réduire la quantité d'acétylcholine libérée à partir de la jonction neuromusculaire présynaptique et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bronchospasme :
L'inhalation de colistiméthate sodique peut être à l'origine d'une toux ou d'un bronchospasme. Il est préférable d'administrer la première dose sous surveillance médicale. Un traitement préalable par un bronchodilatateur est recommandé et doit être systématique, notamment s'il entre dans le protocole thérapeutique habituel du patient. Il est nécessaire d'évaluer le VEMS avant et après administration.
La survenue d'une hyperréactivité bronchique induite par le colistiméthate sodique chez un patient sans traitement préalable par bronchodilatateurs nécessite de répéter le test à distance en utilisant un bronchodilatateur. Les signes d'une hyperréactivité bronchique en présence d'un bronchodilatateur peuvent indiquer une réponse allergique et Tadim doit être interrompu. Le bronchospasme doit alors faire l'objet d'un traitement médical approprié.
Il est possible que survienne une hyperréactivité bronchique en réponse au colistiméthate sodique lors d'administrations prolongées ; aussi, il est recommandé de déterminer le VEMS avant et après administration de Tadim dans le cadre de visites médicales régulières.
Insuffisance rénale :
Le colistiméthate sodique est excrété par voie rénale et peut être néphrotoxique à de fortes concentrations sériques. Même si cette toxicité est peu probable pendant le traitement par inhalation, il est recommandé de mesurer ses concentrations sériques surtout chez les patients insuffisants rénaux.
Toxicité rénale :
Il a été rapporté une altération de la fonction rénale, habituellement après administration de doses intraveineuses ou intramusculaires plus élevées que les doses recommandées chez des patients présentant une fonction rénale normale, ou lorsque la posologie intraveineuse ou intramusculaire n'a pas été réduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale, ou lors d'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques. Cet effet est généralement réversible à l'arrêt du traitement.
Neurotoxicité :
Après administration intraveineuse ou intramusculaire, des concentrations sériques élevées de colistiméthate sodique peuvent être associées à un surdosage ou lorsque la posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été réduite ; cela peut induire une neurotoxicité. L'administration concomitante de myorelaxants non dépolarisants ou d'antibiotiques ayant des effets neurotoxiques similaires peut aussi induire une neurotoxicité. Une réduction de la dose de colistiméthate sodique peut soulager les symptômes. Les effets neurotoxiques rapportés comportent : vertige, paresthésie faciale transitoire, trouble de l'élocution, instabilité vasomotrice, troubles visuels, confusion, psychose et apnée (cf Interactions).
Porphyrie :
Ce médicament doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients atteints de porphyrie.
Résistance microbiologique :
Des cas de résistance acquise au colistiméthate sodique dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* mucoïde ont été rapportés lors de l'utilisation clinique. Il est nécessaire de tester la sensibilité chez les patients recevant un traitement au long cours lors de consultations régulières et en cas d'exacerbation de l'infection pulmonaire (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu des effets du colistiméthate sodique sur la libération d'acétylcholine, les myorelaxants non dépolarisants doivent être administrés avec la plus grande prudence chez les patients recevant Tadim, leurs effets pouvant être prolongés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une extrême prudence s'impose en cas d'utilisation de colistiméthate sodique inhalé avec d'autres médicaments néphrotoxiques ou neurotoxiques (céfalotine sodique, aminosides, myorelaxants non dépolarisants, par exemple), y compris ceux administrés par voie intraveineuse ou voie intramusculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La sécurité d'emploi chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études chez l'animal n'ont pas révélé d'effet tératogène potentiel. Il a cependant été montré que le colistiméthate sodique traverse la barrière placentaire et il existe par conséquent un risque de toxicité fœtale en cas d'administration pendant la grossesse. Tadim ne doit être prescrit pendant la grossesse que si les bénéfices sont supérieurs aux risques potentiels.
Le colistiméthate sodique étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une neurotoxicité caractérisée par des étourdissements, une confusion ou des troubles visuels, a été signalée suite à l'administration parentérale de colistiméthate sodique. Il est nécessaire de prévenir les patients de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines si ces effets surviennent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents après inhalation de colistiméthate sodique sont la toux et le bronchospasme (signalé par une sensation d'oppression thoracique qui peut être mise en évidence par une diminution du VEMS) chez environ 10 % des patients. (Voir également Mises en garde/Précautions d'emploi.)
Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables rapportés
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité telles qu'éruption cutanée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, oppression thoracique, bronchoconstriction ou bronchospasme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Mal de gorge et douleur dans la bouche

Si des réactions d'hypersensibilité telles que des éruptions cutanées surviennent, le traitement par le colistiméthate sodique devra être interrompu.
Les cas de maux de gorge et de douleurs dans la bouche peuvent être dus à une hypersensibilité ou à une surinfection par *Candida* sp.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une apnée, une faiblesse musculaire, un vertige, une paresthésie faciale transitoire, un trouble de l'élocution, une instabilité vasomotrice, des troubles visuels, de la confusion, une psychose et une insuffisance rénale.
Il n'existe pas d'antidote. La prise en charge d'un surdosage repose sur un traitement symptomatique et des mesures visant à augmenter la clairance du colistiméthate sodique, telles que la diurèse osmotique à l'aide de mannitol, une dialyse péritonéale ou une hémodialyse prolongée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres antibactériens, polymyxines (code ATC : J01XB01).
Mécanisme d'action :
Le colistiméthate sodique est une prodrogue de la colistine, antibiotique de la famille des polymyxines (appartenant au groupe des polymyxines E). Il possède une structure polypeptidique et est dérivé de *Bacillus polymyxa var. colistinus.*
Les antibiotiques de la famille des polymyxines sont des agents surfactants qui agissent en se liant à la membrane cellulaire bactérienne et en modifiant sa perméabilité, ce qui provoque la mort des cellules bactériennes. Les polymyxines ont un effet bactéricide sur les bactéries à Gram négatif dont la membrane externe est hydrophobe.
Relation PK/PD :
Un effet bactéricide concentration-dépendant des polymyxines sur les bactéries sensibles a été rapporté.
Mécanismes de résistance :
La résistance apparaît en raison de modifications du lipopolysaccharide (LPS) ou d'autres composants de la membrane de la cellule bactérienne.

Sensibilité :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter* sp, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas aeruginosa.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :

- Aérobies à Gram – : *Achromobacter xylosoxidans* (*Alcaligenes xylosoxidans*), *Stenotrophomonas maltophilia.*

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram – : *Burkholderia cepacia* et espèces apparentées, *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Serratia* spp.

Résistance :

Le taux de résistance acquise au colistiméthate sodique dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* mucoïde est de 3 % environ. Toutefois, le taux de résistance peut varier localement et être plus élevé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Résistance croisée :

La résistance aux polymyxines n'est pas croisée avec d'autres familles d'antibiotiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption digestive est négligeable ; aussi, il est peu probable que si le colistiméthate sodique déposé dans le rhinopharynx était avalé, cela augmente l'exposition systémique. L'absorption après administration dans les poumons est fonction du système de nébulisation, de la taille des gouttelettes de l'aérosol et de l'état des poumons.

Pharmacocinétique :

Une étude chez des volontaires sains ayant reçu du colistiméthate sodique par voie inhalée a démontré que la Cmax de la polymyxine E1 (partie active) variait entre 40,0 et 69,9 ng/mL, et que l'ASC variait entre 350 et 668 ng/mL/h, selon le nébuliseur, le volume de remplissage et la concentration. Ces derniers paramètres faisaient varier la dose de 0,3 MUI à 2 MUI. La demi-vie était approximativement de 5,2 h. Il a été calculé que la biodisponibilité absolue variait entre 5 % et 18 % selon le nébuliseur. L'ASC, après administration intraveineuse d'une dose de 0,5 MUI, était de 3352 ng/mL/h, et la Cmax était de 1232 ng/mL.

Biotransformation :

Le colistiméthate sodique est converti en base *in vivo.*

Élimination :

Aucune information n'est disponible concernant l'élimination du colistiméthate sodique après inhalation. Après administration par voie intraveineuse, l'excrétion s'effectue principalement par voie rénale, 62 % de la dose parentérale étant retrouvés dans l'urine dans un délai de 8 heures, et environ 80 % dans un délai de 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études chez l'animal avec le colistiméthate n'indiquent pas d'effets délétères sur la fertilité ou le développement embryo-fœtal. Il n'a pas été mené d'études péri et postnatales.

Il n'existe pas de données concernant la génotoxicité et la carcinogénicité éventuelles du colistiméthate sodique. Il a été montré que la colistine induit des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes humains *in vitro*, un effet qui pourrait être lié à une réduction de l'indice mitotique, qui a également été observée. D'autres tests ont montré que la colistine n'était pas mutagène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

L'ajout d'autres antibiotiques à des solutions de Tadim peut entraîner une précipitation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après reconstitution :

La stabilité physicochimique de la solution reconstituée dans le flacon d'origine a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C. En cas d'auto-administration de l'antibiotique nébulisé, il doit être recommandé aux patients d'utiliser la solution immédiatement après sa préparation. Si cela n'est pas possible, la solution doit être conservée au réfrigérateur pendant 24 heures au maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tadim peut être reconstitué pour obtenir une solution limpide, incolore à jaune pâle, soit avec de l'eau pour préparations injectables (eau ppi) afin d'obtenir une solution hypotonique limpide, incolore à jaune pâle, soit avec un mélange 50/50 d'eau pour préparations injectables et de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir une solution isotonique limpide, soit avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une solution hypertonique. Le volume utilisé pour la reconstitution doit être celui indiqué dans le mode d'emploi du nébuliseur et n'est généralement pas supérieur à 4 mL. Pendant la reconstitution, faire tourner le flacon doucement pour éviter la formation de mousse. Après reconstitution, Tadim peut être utilisé avec tout nébuliseur sous réserve qu'il soit adapté à l'inhalation de solution d'antibiotique.

Après reconstitution, les solutions doivent être utilisées immédiatement. Si toutefois cela n'est pas possible, la solution doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures. Toute solution inutilisée restant dans le nébuliseur après le traitement doit être éliminée.

Se reporter au mode d'emploi du dispositif pour des renseignements sur le mode d'administration de Tadim avec le système I-neb AAD.

Les nébuliseurs habituellement utilisés fonctionnent sur la base d'un flux continu et il est vraisemblable qu'une partie du produit administré soit libéré dans l'environnement du patient. Avec un nébuliseur classique, il faut s'assurer que l'administration de Tadim s'effectue dans une pièce correctement ventilée, en particulier dans un contexte hospitalier où il est possible que plusieurs patients utilisent un nébuliseur en même temps. Un système de tuyaux ou des filtres peuvent permettre d'éviter la dispersion de l'aérosol dans l'environnement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.

AMM 3400938711325 (2012, RCP rév 11.02.16).

Prix : 341,74 € (boîte de 30 flacons).

Remb Séc soc à 65 % et Collect lorsque l'administration est réalisée par une système de nébulisation « classique » nécessitant un générateur pneumatique.

Titulaire de l'AMM : Profile Pharma limited, Bicentennial building, Southern gate, Chichester, West Sussex, PO19 8EZ, Royaume-Uni.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TAFINLAR®
dabrafénib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (d'environ 18 mm de long, portant l'inscription « GS TEW » et « 50 mg » ; rouge foncé opaque) *et à 75 mg* (d'environ 19 mm de long, portant l'inscription « GS LHF » et « 75 mg » ; rose foncé opaque) : Boîtes de 120.

COMPOSITION	*p gélule*
Dabrafénib (DCI) mésylate exprimé en dabrafénib	50 mg
ou	75 mg

Excipients : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), hypromellose (E464). *Encre d'impression :* oxyde de fer noir (E172), gomme laque, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Mélanome :

Le dabrafénib est indiqué en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

Le dabrafénib est indiqué en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par le dabrafénib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre le dabrafénib, les patients doivent avoir la confirmation par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.

L'efficacité et la sécurité du dabrafénib n'ont pas été établies chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF, en conséquence, le dabrafénib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

POSOLOGIE :

La dose recommandée de dabrafénib, utilisé en monothérapie ou en association au tramétinib, est de 150 mg (soit deux gélules de 75 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). La dose recommandée de tramétinib, quand il est utilisé en association au dabrafénib, est de 2 mg une fois par jour.

Durée du traitement :

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (cf tableau 2).

Omission d'une dose :

La dose oubliée de dabrafénib ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante prévue. Si une dose de tramétinib est omise, lorsque le dabrafénib est donné en association au tramétinib, la dose de tramétinib ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante.

Adaptations posologiques :

Deux dosages de 50 mg et 75 mg sont disponibles pour les gélules de dabrafénib, afin de pouvoir adapter les doses si nécessaire.

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose ou un arrêt du traitement (voir tableaux 1 et 2).

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement doit être interrompu si la température corporelle du patient est ⩾ 38,5 °C et les signes ou symptômes d'une infection devront être recherchés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'uvéite tant que les traitements locaux peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas au traitement ophtalmologique local, interrompre le dabrafénib jusqu'à disparition de l'inflammation oculaire, puis reprendre le dabrafénib à une dose réduite d'un palier (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les recommandations concernant les réductions de doses et les adaptations de posologie sont respectivement indiquées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Recommandations relatives à la réduction des doses

Paliers de dose	Posologie du dabrafénib, utilisé en monothérapie ou en association au tramétinib	Posologie du tramétinib*, uniquement lorsqu'il est utilisé en association au dabrafénib
Dose initiale	150 mg 2 fois par jour	2 mg 1 fois par jour
1[re] réduction de dose	100 mg 2 fois par jour	1,5 mg 1 fois par jour
2[e] réduction de dose	75 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
3[e] réduction de dose	50 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
L'adaptation de posologie du dabrafénib en dessous de 50 mg 2 fois par jour, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association au tramétinib, n'est pas recommandée. L'adaptation de posologie du tramétinib en dessous de 1 mg 1 fois par jour, lorsqu'il est utilisé en association au dabrafénib, n'est pas recommandée.		

* Pour les instructions sur la posologie du traitement par le tramétinib en monothérapie, veuillez vous référer au RCP du tramétinib, Posologie et méthode d'administration.

Tableau 2 : Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables

Grade (CTC-AE)*	Recommandations de modifications de posologie du dabrafénib, utilisé en monothérapie ou en association au tramétinib
Grade 1 ou grade 2 (Tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée
Grade 2 (Intolérable) ou grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à un grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier

* L'intensité des événements indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTC-AE) v 4.0.

Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une réaugmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose. La posologie du dabrafénib ne doit pas excéder 150 mg deux fois par jour.

Si des toxicités liées au traitement surviennent au cours de l'utilisation du dabrafénib en association au tramétinib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements sont détaillées ci-dessous pour la pyrexie, l'uvéite, les tumeurs malignes non cutanées ayant une mutation RAS positive (toxicités principalement liées au dabrafénib), la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP) et la maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (toxicités principalement liées au tramétinib).

Exceptions concernant les modifications de posologie (lorsque la réduction de dose s'applique uniquement pour un des deux traitements) spécifiques à certains effets indésirables :

Pyrexie :

Lorsque le dabrafénib est utilisé seul et en association au tramétinib, le traitement par le dabrafénib doit être interrompu si la température corporelle du patient est ⩾ 38,5 °C (veuillez vous référer au tableau 2 pour les recommandations d'adaptation posologique). Le traitement par le tramétinib doit être poursuivi à la même posologie. Les traitements antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou l'acétaminophène/paracétamol doivent être initiés. L'utilisation de corticostéroïdes oraux doit être envisagée dans les cas où les antipyrétiques sont insuffisants. Les patients doivent être surveillés par rapport aux signes et symptômes d'infections, et traités si nécessaire en accord avec les pratiques locales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dès la résolution de la pyrexie, le traitement par le dabrafénib, associé à un traitement antipyrétique prophylactique, doit être réintroduit, soit 1) à la même posologie, ou 2) à une posologie réduite d'un palier si la pyrexie est récurrente et/ou était associée à d'autres symptômes graves tels qu'une déshydratation, une hypotension ou une insuffisance rénale.

Uvéite :

Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'uvéite tant que des traitements locaux efficaces peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas aux traitements oculaires locaux, le dabrafénib doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'inflammation oculaire, puis le dabrafénib doit être réintroduit à une dose réduite d'un palier. Aucune modification de dose du tramétinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafénib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tumeurs malignes non cutanées RAS mutées :

Les bénéfices et les risques doivent être envisagés avant de continuer le traitement par le dabrafénib chez les patients présentant une tumeur maligne non cutanée associée à une mutation RAS. Aucune modification de dose du tramétinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafénib.

Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/Dysfonction ventriculaire gauche :

Si le dabrafénib est utilisé en association au tramétinib chez des patients présentant une diminution absolue > 10 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement, veuillez vous référer au RCP du tramétinib (Posologie/Mode d'administration) pour les instructions sur l'adaptation posologique du tramétinib. Aucune modification de la dose du dabrafénib n'est requise lorsqu'il est pris en association au tramétinib.

Occlusion de la veine rétinienne et décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine :

Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par le dabrafénib en association au tramétinib, veuillez vous référer au RCP du tramétinib (Posologie/Mode d'administration) pour les instructions sur l'adaptation posologique du tramétinib. Pour les cas confirmés d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, aucune adaptation posologique du dabrafénib n'est requise lorsqu'il est pris en association au tramétinib.

Atteinte pulmonaire interstitielle/Pneumopathie :

Chez les patients traités par le dabrafénib en association au tramétinib pour lesquels une atteinte pulmonaire interstitielle ou une pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes et signes pulmonaires ou une progression de symptômes et signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques, veuillez vous référer au RCP du tramétinib (Posologie/Mode d'administration) pour les instructions concernant l'adaptation posologique du tramétinib. Aucune modification de dose du dabrafénib n'est requise lorsqu'il est pris en association au tramétinib en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie.

Insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (cf Pharmacocinétique). Le dabrafénib doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au tramétinib chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère et l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (cf Pharmacocinétique). Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituent les principales voies d'élimination du dabrafénib et de ses métabolites ; l'exposition au dabrafénib est potentiellement supérieure chez les patients ayant une

insuffisance hépatique modérée à sévère. Le dabrafénib doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au trametinib en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Patients non caucasiens :

Les données collectées sur la sécurité et l'efficacité du dabrafénib chez les patients non caucasiens sont limitées. La population étudiée dans l'analyse pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique du dabrafénib entre les patients asiatiques et caucasiens. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients asiatiques.

Sujets âgés :

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du dabrafénib n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Aucune donnée clinique n'est disponible. Des études réalisées chez de jeunes animaux ont mis en évidence des effets indésirables du dabrafénib qui n'ont pas été observés chez les animaux adultes (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules de dabrafénib doivent être avalées entières avec de l'eau. Les gélules ne doivent être ni croquées, ni ouvertes, ni mélangées avec de la nourriture ou des liquides en raison de l'instabilité chimique du dabrafénib. Il est recommandé que les prises de dabrafénib se fassent à des horaires similaires chaque jour avec un intervalle d'environ 12 h entre chaque prise. Lorsque le dabrafénib et le trametinib sont pris en association, la dose quotidienne de trametinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafénib.

Le dabrafénib doit être administré au moins une heure avant, ou au moins 2 heures après un repas.

Si le patient vomit après avoir pris son traitement par le dabrafénib, le patient ne doit pas reprendre sa dose mais attendre la prochaine prise prévue.

Pour les informations concernant la méthode d'administration du trametinib pris en association au dabrafénib, veuillez vous référer au RCP du trametinib.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lorsque le dabrafénib est administré en association au trametinib, le RCP du dabrafénib doit être consulté avant l'initiation du traitement. Veuillez vous référer au RCP du trametinib pour plus d'informations sur les mises en gardes et précautions d'emploi du trametinib.

Test BRAF V600 :

L'efficacité et la sécurité du dabrafénib n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF ; par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Dabrafénib en association au trametinib chez les patients atteints d'un mélanome ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF :

Les données chez les patients traités par l'association du dabrafénib au trametinib ayant progressé sous un premier traitement par inhibiteur de BRAF sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de l'association est moindre chez ces patients (cf Pharmacodynamie). D'autres options doivent donc être envisagées avant d'initier le traitement par l'association chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF. La séquence des traitements après progression sous un inhibiteur de BRAF n'a pas été établie.

Trametinib en association au dabrafénib chez les patients présentant des métastases cérébrales :

La tolérance et l'efficacité de l'association de dabrafénib et de trametinib n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'un mélanome BRAF V600 muté avec métastases cérébrales.

Nouvelles tumeurs malignes :

De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque le dabrafénib est utilisé en monothérapie ou en association au trametinib.

Carcinome épidermoïde cutané (CEC) :

Des cas de CEC (incluant des cas de kératoacanthome) ont été rapportés chez des patients traités par le dabrafénib seul et en association au trametinib (cf Effets indésirables). Au cours des études de phase III MEK115306 et MEK116513 chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, des CEC sont survenus respectivement chez 10 % (22/211) des patients recevant du dabrafénib seul et chez 18 % (63/349) des patients recevant du vémurafénib seul. Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité incluant des patients atteints d'un mélanome métastatique ou d'un CBNPC avancé, des CEC sont survenus chez 2 % (13/641) des patients recevant du dabrafénib en association au trametinib. Le délai médian de diagnostic de la première survenue d'un CEC au cours de l'étude MEK115306 était de 223 jours (les valeurs allant de 53 à 510 jours) dans le bras de l'association et de 60 jours (valeurs allant de 9 à 653 jours) dans le bras dabrafénib en monothérapie.

Un examen dermatologique est recommandé avant l'instauration du traitement par le dabrafénib, puis chaque mois durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement du CEC. La surveillance devra être poursuivie pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par le dabrafénib, ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique.

Les CEC doivent être retirés par exérèse chirurgicale et le traitement par le dabrafénib, ou, s'il est pris en association, le dabrafénib et le trametinib, doivent être poursuivis sans aucune adaptation posologique. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à leur médecin la survenue de toute nouvelle lésion cutanée.

Nouveau mélanome primitif :

Des nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités avec le dabrafénib. Au cours des essais cliniques dans le mélanome métastatique, ces mélanomes sont survenus dans les 5 premiers mois de traitement par le dabrafénib en monothérapie. Les cas de nouveaux mélanomes primitifs peuvent être pris en charge par exérèse chirurgicale, sans qu'il ne soit nécessaire de modifier le traitement par le dabrafénib. La détection de nouvelles lésions cutanées doit être effectuée comme indiqué ci-dessus pour les CEC.

Tumeurs non cutanées :

Des expérimentations *in vitro* ont montré une activation paradoxale de la voie de signalisation de la protéine kinase activée par les facteurs mitogènes (mitogen-activated protein kinase, MAP-kinase) dans des cellules ne présentant pas de mutation BRAF mais des mutations RAS, après exposition à des inhibiteurs de BRAF. Cette activation peut conduire à un risque accru de cancers non cutanés par exposition au dabrafénib chez les patients porteurs de mutations RAS (cf Effets indésirables). Des cancers associés à la mutation RAS ont été rapportés dans les essais cliniques, y compris avec un autre inhibiteur de BRAF (leucémie myélomonocytaire chronique et carcinome épidermoïde non cutané de la tête et du cou), ainsi qu'avec le dabrafénib administré en monothérapie (adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome du canal cholédoque) ou en association avec un inhibiteur de MEK, le trametinib (cancer colorectal, cancer pancréatique).

Avant l'instauration du traitement, un examen de la tête et du cou comprenant au moins une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques, ainsi qu'une tomodensitométrie (TDM) thoracique et abdominale, doivent être réalisés chez chaque patient. Pendant le traitement, les patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique appropriée incluant un examen de la tête et du cou tous les 3 mois et une tomodensitométrie thoracique et abdominale tous les 6 mois. Des examens anal et pelvien (pour les femmes) sont recommandés avant et à la fin du traitement, ou si cliniquement indiqué. Des numérations formules sanguines complètes doivent être réalisées selon la situation clinique.

Les bénéfices et les risques doivent être évalués avant l'administration de dabrafénib chez les patients présentant ou ayant présenté un cancer associé à des mutations RAS. Lorsqu'il est pris en association au dabrafénib, aucune adaptation posologique du trametinib n'est nécessaire.

La surveillance visant à détecter l'apparition de tumeurs non cutanées récidivantes/secondaires doit se poursuivre jusqu'à 6 mois après l'arrêt du dabrafénib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les anomalies observées doivent être prises en charge selon la pratique clinique.

Hémorragie :

Des événements hémorragiques, pour certains majeurs, et des hémorragies d'issue fatale sont survenus chez les patients traités avec l'association du dabrafénib avec du trametinib (cf Effets indésirables).

Veuillez vous référer au RCP du trametinib pour plus d'informations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles visuels :

Lors des essais cliniques, des réactions ophtalmologiques, incluant des uvéites, des iridocyclites et des iritis ont été rapportées chez des patients traités avec le dabrafénib en monothérapie et en association au trametinib. Les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter des signes et symptômes visuels (tels qu'une modification de la vision, une photophobie et des douleurs oculaires) pendant le traitement.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire tant que les traitements locaux peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas au traitement ophtalmologique local, interrompre le dabrafénib jusqu'à disparition de l'inflammation oculaire, puis reprendre le dabrafénib à une dose réduite d'un palier. En cas de survenue d'une uvéite, aucune adaptation posologique du trametinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au dabrafénib.

Un décollement de la rétine et une occlusion de la veine rétinienne peuvent survenir avec le dabrafénib associé au trametinib. Veuillez vous référer au RCP du trametinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de survenue d'une occlusion de la veine rétinienne ou d'un décollement de la rétine, aucune adaptation posologique du dabrafénib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au trametinib.

Pyrexie :

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec le dabrafénib en monothérapie et en association au trametinib (cf Effets indésirables). Chez 1 % des patients inclus dans les essais cliniques avec le dabrafénib en monothérapie, des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés, à type de fièvre associée à des frissons sévères, une déshydratation, une hypotension et/ou une insuffisance rénale aiguë d'origine prérénale chez des sujets dont la fonction rénale était normale à l'inclusion (cf Effets indésirables). Ces épisodes fébriles graves non infectieux sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou une réduction de la dose ainsi qu'au traitement symptomatique instauré.

L'incidence et la sévérité de la pyrexie sont augmentées avec le traitement par l'association. Au cours de l'essai MEK115306 chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, une pyrexie a été rapportée chez 57 % (119/209) des patients avec 7 % de grade 3 dans le bras de l'association, comparée à 33 % (69/211) des patients avec 2 % de grade 3 dans le bras dabrafénib en monothérapie. Au cours de l'étude de phase III BRF113928 chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, l'incidence et la sévérité de la pyrexie étaient légèrement augmentées lorsque le dabrafénib était utilisé en association au trametinib (48 %, 3 % de grade 3) comparé au dabrafénib en monothérapie (39 %, 2 % de grade 3).

Chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ayant reçu le dabrafénib en association au trametinib et ayant développé une pyrexie, environ la moitié des premiers épisodes de pyrexie sont survenus au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus.

Le traitement par le dabrafénib doit être interrompu si la température corporelle du patient est ⩾ 38,5 °C (veuillez vous référer au tableau 2 pour les instructions sur l'adaptation de la posologie). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une infection. Le traitement par le dabrafénib peut être repris dès lors que la fièvre a disparu, avec un traitement prophylactique approprié à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de paracétamol. L'utilisation de corticostéroïdes oraux doit être envisagée dans les cas où les antipyrétiques sont insuffisants. Si la fièvre est associée à d'autres signes ou symptômes graves, le traitement par le dabrafénib doit être redémarré à une dose réduite une fois l'épisode fébrile résolu et si l'état clinique du patient le permet (cf Posologie/Mode d'administration). Aucune adaptation de la posologie du trametinib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au dabrafénib.

Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche/dysfonction ventriculaire gauche :

Une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche par le dabrafénib en association au trametinib a été rapportée (cf Effets indésirables). Veuillez vous référer au RCP du trametinib pour des informations supplémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune adaptation de la posologie du dabrafénib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au trametinib.

Insuffisance rénale :

Une insuffisance rénale a été identifiée chez < 1 % des patients traités par le dabrafénib seul et chez ⩽ 1 % des patients traités par le dabrafénib en association au trametinib. Les cas observés étaient généralement associés à une pyrexie et une déshydratation et ont bien répondu à une interruption du traitement et à une prise en charge symptomatique. Une néphrite granulomateuse a été rapportée (cf Effets indésirables). La créatininémie des patients doit être régulièrement surveillée durant le traitement. Si la créatinine augmente, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par le dabrafénib selon le tableau clinique. Le dabrafénib n'a pas été étudié chez des patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale) ; en conséquence, la prudence est recommandée dans ce contexte (cf Pharmacocinétique).

Événements hépatiques :

Des événements hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafénib en association au trametinib (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients traités par le dabrafénib en association au trametinib toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par le trametinib. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique. Veuillez vous référer au RCP du trametinib pour plus d'informations.

Hypertension artérielle :

Des augmentations de la pression artérielle liées au dabrafénib en association au trametinib ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle (cf Effets indésirables). Veuillez vous référer au RCP du trametinib pour plus d'informations.

Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie :

Des cas de pneumopathie interstitielle ou d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés lors des essais cliniques avec le dabrafénib en association au trametinib. Veuillez vous référer au RCP du trametinib, rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, pour plus d'informations. Si le dabrafénib est utilisé en association au trametinib, le traitement par le dabrafénib peut être poursuivi à la même dose.

Éruption cutanée :

Des éruptions cutanées ont été observées chez environ 25 % des patients au cours des études cliniques avec le dabrafénib en association au trametinib. Veuillez vous référer au RCP du trametinib, rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, pour plus d'informations.

Rhabdomyolyse :

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par le dabrafénib en association au trametinib (cf Effets indésirables). Veuillez vous référer au RCP du trametinib, rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, pour plus d'informations.

Pancréatite :

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par le dabrafénib en monothérapie et en association au trametinib au cours des essais cliniques dans le mélanome métastatique et environ 4 % des patients traités par le dabrafénib en association au trametinib au cours de l'essai clinique dans le CBNPC. Un de ces cas de pancréatite est survenu le premier jour du traitement par le dabrafénib chez un patient atteint d'un mélanome et est réapparu lorsque le traitement par le dabrafénib a été réintroduit à une dose réduite. Toute douleur abdominale inexpliquée doit être rapidement investiguée en incluant un dosage de l'amylase et de la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du dabrafénib après un épisode de pancréatite.

Thrombose veineuse profonde (TVP)/Embolie pulmonaire (EP) :

Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde peut survenir lorsque le dabrafénib est administré en association au trametinib. Si les patients développent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique ou un gonflement des bras ou des jambes, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Les traitements par le trametinib et le dabrafénib doivent être arrêtés définitivement en cas d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.

Affections gastro-intestinales :

Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients prenant du dabrafénib en association avec le trametinib (cf Effets indésirables). Veuillez vous référer au RCP du trametinib pour plus d'informations (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets d'autres médicaments sur le dabrafénib :

Le dabrafénib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4. Les inducteurs puissants de ces enzymes doivent, dans la mesure du possible, être évités car ces agents peuvent diminuer l'efficacité du dabrafénib (cf Interactions).

Les agents augmentant le pH gastrique pourraient diminuer la biodisponibilité du dabrafénib et doivent être, dans la mesure du possible, évités (cf Interactions).

Effet du dabrafénib sur d'autres médicaments :

Le dabrafénib est un inducteur des enzymes de métabolisation, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples détaillés à la rubrique Interactions). Une revue de l'utilisation des médicaments est par conséquent indispensable avant toute initiation d'un traitement par le dabrafénib. L'utilisation concomitante de dabrafénib avec des médicaments qui sont des substrats sensibles de certaines enzymes de métabolisation ou de protéines de transport (cf Interactions) doit généralement être évitée s'il n'est pas possible de suivre l'efficacité ou d'adapter la posologie.

L'administration concomitante du dabrafénib et de la warfarine conduit à une diminution de l'exposition à la warfarine. La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de l'INR (International Normalized Ratio) est recommandée lors de l'utilisation concomitante du dabrafénib et de la warfarine, et lors de l'arrêt du dabrafénib (cf Interactions).

L'administration concomitante du dabrafénib et de la digoxine peut conduire à une diminution de l'exposition à la digoxine. La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de la digoxine est recommandée quand la digoxine (un substrat de transporteurs) est utilisée de façon concomitante avec le dabrafénib et à l'arrêt du dabrafénib (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur le dabrafénib :

Le dabrafénib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4, alors que les métabolites actifs l'hydroxy-dabrafénib et le déméthyl-dabrafénib sont des substrats du cytochrome CYP3A4. Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 sont par conséquent susceptibles de respectivement augmenter ou diminuer les concentrations du dabrafénib. Dans la mesure du possible, d'autres agents doivent être envisagés pendant le traitement par le dabrafénib. Une attention particulière est requise lorsque des inhibiteurs puissants (par exemple : le kétoconazole, le gemfibrozil, la néfazodone, la clarithromycine, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, l'atazanavir) sont coadministrés avec le dabrafénib. La coadministration du dabrafénib avec des inducteurs puissants des cytochromes CYP2C8 ou CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) doit être évitée.

L'administration de 400 mg de kétoconazole (un inhibiteur du cytochrome CYP3A4) une fois par jour, avec 75 mg de dabrafénib deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du dabrafénib de 71 % et de la C_{max} du dabrafénib de 33 % par rapport à l'administration de 75 mg de dabrafénib seul deux fois par jour. La coadministration a conduit à des augmentations de

l'ASC des métabolites hydroxy-dabrafénib et déméthyl-dabrafénib (augmentations respectives de 82 % et 68 %). Une diminution de 16 % de l'ASC a été observée pour le carboxy-dabrafénib.

L'administration de 600 mg de gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome CYP2C8) deux fois par jour, avec 75 mg de dabrafénib deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du dabrafénib de 47 % mais n'a pas modifié la C_{max} du dabrafénib par rapport à l'administration de 75 mg de dabrafénib seul deux fois par jour. Le gemfibrozil n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique aux métabolites du dabrafénib (⩽ 13 %).

L'administration de rifampicine (un inducteur du CYP3A4/CYP2C8) à 600 mg une fois par jour avec le dabrafénib à 150 mg deux fois par jour, à doses répétées, a entraîné une diminution de la C_{max} du dabrafénib (27 %) et de l'ASC (34 %). Aucun changement significatif de l'ASC de l'hydroxy-dabrafénib n'a été noté. L'ASC du carboxy-dabrafénib a augmenté de 73 % et l'ASC du desméthyl-dabrafénib a diminué de 30 %.

L'administration concomitante de doses répétées du dabrafénib à 150 mg deux fois par jour et du rabéprazole, un agent élevant le pH, à 40 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de 3 % de l'ASC du dabrafénib et une diminution de 12 % de sa C_{max}. Ces modifications de l'ASC et de la C_{max} du dabrafénib ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Il n'est pas attendu que les médicaments qui modifient le pH des voies digestives supérieures (c'est-à-dire les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-H2, les antiacides) réduisent la biodisponibilité du dabrafénib.

Effets du dabrafénib sur d'autres médicaments :

Le dabrafénib est un inducteur enzymatique qui augmente la synthèse des enzymes métabolisant les médicaments, dont les cytochromes CYP3A4, CYP2Cs et CYP2B6, et peut augmenter la synthèse des transporteurs ; en conséquence, les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces enzymes sont diminuées, et il peut affecter certains médicaments transportés. La diminution des concentrations plasmatiques peut entraîner une diminution, voire une perte de l'effet clinique de ces médicaments. Il existe également un risque d'augmentation de la formation des métabolites actifs de ces médicaments. Les enzymes susceptibles d'être induites incluent le cytochrome CYP3A au niveau du foie et de l'intestin, ainsi que les cytochromes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et les enzymes UGT (enzymes responsables de la glycuronoconjugaison). La protéine de transport Pgp peut également être induite, tout comme d'autres transporteurs (par exemple : MRP-2, BCRP et OATP1B1/1B3).

In vitro, le dabrafénib a entraîné des augmentations dose-dépendantes des cytochromes CYP2B6 et CYP3A4. Une étude clinique d'interaction a mis en évidence une diminution de la C_{max} et de l'ASC du midazolam oral (un substrat du CYP3A4) de respectivement 61 % et 74 % lors de sa coadministration avec des doses répétées de dabrafénib, et ce, en utilisant une formulation dont la biodisponibilité était inférieure à celle du dabrafénib.

L'administration de 150 mg de dabrafénib deux fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution de l'ASC de la S-warfarine et de la R-warfarine respectivement de 37 % et 33 % par rapport à l'administration de warfarine seule. La C_{max} de la S-warfarine et de la R-warfarine a augmenté de 18 % et 19 %.

Des interactions avec de nombreux médicaments éliminés par métabolisation ou par un transporteur actif sont prévisibles. Si leur effet thérapeutique revêt une grande importance pour le patient et que les adaptations posologiques ne sont pas facilement réalisables sur la base de la surveillance de l'efficacité ou de la mesure des concentrations plasmatiques, ces médicaments doivent être évités ou utilisés avec prudence. Il semblerait que le risque de lésions hépatiques après administration de paracétamol soit plus important chez les patients recevant un traitement concomitant par inducteurs enzymatiques.

Un grand nombre de médicaments est potentiellement concerné, bien que l'importance des interactions puisse être variable. Les catégories de médicaments pouvant être concernés incluent (liste non exhaustive) :

- analgésiques (par exemple : fentanyl, méthadone) ;
- antibiotiques (par exemple : clarithromycine, doxycycline) ;
- agents anticancéreux (par exemple : cabazitaxel) ;
- anticoagulants (par exemple : acénocoumarol, warfarine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- antiépileptiques (par exemple : carbamazépine, phénytoïne, primidone, acide valproïque) ;
- antipsychotiques (par exemple : halopéridol) ;
- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil) ;
- glycosides cardiotoniques (par exemple : digoxine - cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- corticoïdes (par exemple : dexaméthasone, méthylprednisolone) ;
- médicaments antiviraux pour le traitement du VIH (par exemple : amprénavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) ;
- contraceptifs hormonaux (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- hypnotiques (par exemple : diazépam, midazolam, zolpidem) ;
- immunosuppresseurs (par exemple : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) ;
- statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4 (par exemple : atorvastatine, simvastatine).

L'induction est susceptible de survenir après 3 jours d'administration du dabrafénib à doses répétées. A l'arrêt du dabrafénib, l'induction disparaît graduellement, les concentrations des cytochromes sensibles CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, de l'UDP glycuronosyl-transférase (UGT) et des substrats de transporteurs peuvent augmenter ; les patients devront faire l'objet d'une recherche de toxicité et les doses de ces agents sont susceptibles de devoir être ajustées.

In vitro, le dabrafénib est un inhibiteur suicide du cytochrome CYP3A4. Par conséquent, une inhibition transitoire du CYP3A4 peut être observée au cours des premiers jours de traitement.

Effets du dabrafénib sur les systèmes de transport de substances médicamenteuses :

In vitro, le dabrafénib est un inhibiteur du polypeptide humain de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 (OATP1B1) et OATP1B3, et un impact clinique ne peut être exclu. La prudence est par conséquent recommandée en cas de coadministration du dabrafénib avec des substrats de l'OATP1B1 ou OATP1B3 tels que les statines.

Association au trametinib :

La coadministration de doses répétées de trametinib 2 mg une fois par jour et de dabrafénib 150 mg deux fois par jour n'a donné lieu à aucune modification significative de la C_{max} et de l'ASC du trametinib ou du dabrafénib avec des augmentations de la C_{max} et de l'ASC du dabrafénib de 16 et 23 % respectivement. Une faible diminution de la biodisponibilité du trametinib, correspondant à une diminution de l'ASC de 12 %, a été estimée lorsque le trametinib est administré en association au dabrafénib, un inducteur du CYP3A4, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

Lorsque le dabrafénib est utilisé en association au trametinib, veuillez vous référer aux instructions sur les interactions avec les médicaments en rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions de cette monographie et du RCP du trametinib.

Effet de l'alimentation sur le dabrafénib :

Les patients doivent prendre le dabrafénib en monothérapie ou en association au trametinib au moins une heure avant ou deux heures après un repas en raison de l'effet de la nourriture sur l'absorption du dabrafénib (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER - CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par le dabrafénib et 4 mois suivant la dernière prise de trametinib lorsqu'il est administré en association au dabrafénib. Le dabrafénib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux et une méthode alternative de contraception, telle qu'une méthode de type barrière, doit être utilisée (cf Interactions).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dabrafénib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction ainsi que des toxicités sur le développement embryo-fœtal, incluant des effets tératogènes (cf Sécurité préclinique). Le dabrafénib ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Dans le cas où une grossesse surviendrait pendant le traitement par le dabrafénib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus. Veuillez vous référer au RCP du trametinib (Fertilité/Grossesse/Allaitement) lorsqu'il est utilisé en association au trametinib.

ALLAITEMENT :

Le passage du dabrafénib dans le lait maternel n'est pas connu. Dans la mesure où de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par le dabrafénib devra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain pour le dabrafénib en monothérapie ou en association au trametinib. Le dabrafénib peut avoir un effet délétère sur la fertilité masculine et féminine, des effets indésirables sur les organes reproducteurs masculins et féminins ayant été observés chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Les patients de sexe masculin prenant du dabrafénib en monothérapie ou en association au trametinib doivent être informés du risque potentiel d'une atteinte de la spermatogenèse, qui peut être irréversible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le dabrafénib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dabrafénib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement ou à des aptitudes motrices ou cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue et de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité du dabrafénib en monothérapie a été établie à partir des données provenant de la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, qui comprend cinq études cliniques menées chez 578 patients ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec une mutation BRAF V600 et ayant reçu du dabrafénib 150 mg deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 15 %) rapportés avec le dabrafénib ont été : hyperkératose, céphalées, pyrexie, arthralgies, fatigue, nausées, papillomes, alopécie, éruptions cutanées et vomissements.

Le profil de sécurité du dabrafénib en association au trametinib a été évalué chez 641 patients dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, ayant une mutation BRAF V600 et présentant un mélanome non résécable ou métastatique ou un CBNPC avancé, ayant reçu du dabrafénib 150 mg deux fois par jour et du trametinib 2 mg une fois par jour. Parmi ces patients, 559 ont été traités par l'association pour un mélanome avec une mutation BRAF V600 dans deux études randomisées de phase III, MEK115306 (COMBI-d) et MEK116513 (COMBI-v) et 82 ont été traités par l'association pour un CBNPC avec une mutation BRAF V600 dans une étude de phase II BRF113928 non randomisée, à cohortes multiples (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 20 %) avec l'association du dabrafénib avec du trametinib ont été : pyrexie, nausées, diarrhée, fatigue, frissons, céphalée, vomissement, arthralgie, hypertension, éruption cutanée et toux.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le dabrafénib en monothérapie (n = 578)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Très fréquent	Papillome
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, acrochordon (excroissance bénigne cutanée), carcinome basocellulaire
Peu fréquent	Nouveau mélanome primitif
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Peu fréquent	Uvéite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Hyperkératose, alopécie, éruption cutanée, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire
Fréquent	Sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, lésions cutanées, érythème, réaction de photosensibilité
Peu fréquent	Panniculite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités
Affections rénales et urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, fatigue, frissons, asthénie
Fréquent	Syndrome pseudo-grippal

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le dabrafénib en association au trametinib (n = 641)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection urinaire, rhinopharyngite
Fréquent	Cellulite, folliculite, paronychie, éruption pustuleuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané[(a)], papillome[(b)], kératose séborrhéique
Peu fréquent	Nouveau mélanome primitif, acrochordon (excroissance bénigne cutanée)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité[(c)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, trouble de l'acuité visuelle
Peu fréquent	Choriorétinopathie, uvéite, décollement de la rétine, œdème périorbitaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Fraction d'éjection diminuée
Peu fréquent	Bradycardie
Fréquence indéterminée	Myocardite
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension, hémorragie[(d)]
Fréquent	Hypotension, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Fréquent	Dyspnée, pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausée, vomissement
Fréquent	Sécheresse buccale, stomatite
Peu fréquent	Pancréatite, perforation gastro-intestinale, colite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Sécheresse cutanée, prurit, éruption cutanée, érythème
Fréquent	Dermatite acnéiforme, kératose actinique, sueur nocturne, hyperkératose, alopécie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, lésion cutanée, hyperhidrose, panniculite, gerçures, réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale
Peu fréquent	Néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, asthénie, œdème périphérique, pyrexie
Fréquent	Inflammation des muqueuses, syndrome pseudo-grippal, œdème du visage
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des ALAT, augmentation des ASAT
Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des gamma-GT, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK)

a) Carcinome épidermoïde cutané : CEC, CEC de la peau, CEC *in situ* (maladie de Bowen) et kératoacanthome.

b) Papillome, papillome de la peau.

c) Inclut l'hypersensibilité médicamenteuse.

d) Hémorragies de sites divers, incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d'issue fatale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Description de certains effets indésirables :

Carcinome épidermoïde cutané (CEC) :

Dans le bras évaluant le dabrafénib en monothérapie dans l'étude MEK115306, des cas de carcinome épidermoïde cutané (incluant ceux classés comme appartenant au sous-type kératoacanthome ou kératoacanthome mixte) ont été rapportés chez 10 % des patients et environ 70 % des événements sont survenus dans les 12 premières semaines de traitement avec un délai médian d'apparition de 8 semaines. Dans la population totale poolée pour l'analyse de sécurité, traitée par le dabrafénib en association au trametinib, 2 % des patients ont développé des CEC et ces événements sont survenus plus tard comparés aux patients traités par le dabrafénib en monothérapie avec un délai médian d'apparition de 31 semaines. Tous les patients ayant reçu le dabrafénib en monothérapie ou en association au trametinib ayant développé des CEC ont poursuivi le traitement sans modification de dose.

Nouveau mélanome primitif :

Des cas de nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafénib en monothérapie et en association au tramétinib au cours des études dans le mélanome. Ces cas ont été traités par exérèse chirurgicale sans qu'il ait été nécessaire de modifier le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun cas de nouveau mélanome primitif n'a été rapporté lors de l'essai de phase II (BRF113928) dans le CBNPC.

Tumeur maligne non cutanée :

L'activation de la voie de signalisation des MAP-kinases dans des cellules ne présentant pas de mutation BRAF exposées à des inhibiteurs de BRAF peut entraîner une augmentation du risque de tumeurs malignes non cutanées, dont certaines avec mutation RAS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des tumeurs non cutanées avaient été rapportées chez 1 % (6/586) des patients traités par le dabrafénib en monothérapie dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité et 1 % (7/641) des patients traités avec le dabrafénib en association au tramétinib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. Des cas de tumeurs malignes liées à une mutation RAS ont été observés avec le dabrafénib en monothérapie et en association au tramétinib. Les patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique appropriée.

Hémorragie :

Des événements hémorragiques, pour certains majeurs, et des hémorragies d'issue fatale sont survenus chez les patients traités par le dabrafénib en association au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP du tramétinib.

Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche/dysfonction ventriculaire gauche :

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 8 % (54/641) des patients traités par le dabrafénib en association au tramétinib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. La plupart des cas étaient asymptomatiques et réversibles. Les patients dont la FEVG était inférieure à la limite basse de la normale n'ont pas été inclus dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafénib. Le dabrafénib en association au tramétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche. Veuillez vous référer au RCP du tramétinib.

Pyrexie :

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec le dabrafénib en monothérapie et en association au tramétinib, l'incidence et la sévérité de la pyrexie ont été majorées avec l'association (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients recevant le dabrafénib en association au tramétinib ayant développé une pyrexie, environ la moitié des premières manifestations de pyrexie sont survenues au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus. Dans la population totale poolée pour l'analyse de sécurité, des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés chez 1 % des patients qui ont reçu le dabrafénib en monothérapie, sous forme de fièvre associée à des frissons sévères, d'une déshydratation, d'une hypotension et/ou d'une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale chez des sujets dont la fonction rénale était normale à l'inclusion. Ces épisodes fébriles graves non infectieux sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou à une réduction de la dose ainsi qu'au traitement symptomatique instauré (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Événements hépatiques :

Des événements hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafénib en association au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP du tramétinib.

Hypertension artérielle :

Des augmentations de la pression artérielle liées au dabrafénib en association au tramétinib ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle. La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement, surveillée pendant le traitement et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire.

Arthralgies :

Des cas d'arthralgies, principalement de sévérité de grade 1 ou 2, ont été très fréquemment rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité pour le dabrafénib en monothérapie (25 %) et le dabrafénib en association au tramétinib (26 %), les arthralgies de sévérité de grade 3 survenant peu fréquemment (< 1 %) ; aucun cas de grade 4 n'a été rapporté.

Hypophosphatémie :

Des cas d'hypophosphatémie ont été fréquemment rapportés chez des patients traités dans la population totale poolée pour l'analyse de sécurité par le dabrafénib en monothérapie (7 %) et par le dabrafénib en association au tramétinib. Il est à noter que pour environ la moitié des cas rapportés avec le dabrafénib en monothérapie (4 %) et chez 1 % avec le dabrafénib en association au tramétinib, la sévérité était de grade 3.

Pancréatite :

Des cas de pancréatite ont été rapportés avec le dabrafénib en monothérapie et en association au tramétinib. Toute douleur abdominale inexpliquée doit être investiguée, en incluant un dosage de l'amylase et de la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du dabrafénib après un épisode de pancréatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Une insuffisance rénale due à une azotémie extra-rénale associée à la pyrexie ou à une néphrite granulomateuse s'est révélée peu fréquente ; toutefois, le dabrafénib n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale). La prudence est recommandée dans cette situation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations spéciales :

Sujets âgés :

Sur la totalité des patients inclus dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, traités par le dabrafénib en monothérapie (n = 578), 22 % des patients avaient 65 ans et plus et 6 % avaient 75 ans et plus. Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), les patients de plus de 65 ans ont présenté plus d'événements indésirables ayant nécessité une diminution de la dose (22 % versus 12 %) ou une interruption du traitement (39 % versus 27 %). En outre, les patients plus âgés ont présenté des effets indésirables plus graves que les patients plus jeunes (41 % versus 22 %). Globalement, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité recevant le dabrafénib en association au tramétinib (n = 641), 180 patients (28 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, 50 patients (8 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. La proportion de patients ayant présenté des EI était similaire chez ceux âgés de moins de 65 ans comparée à ceux âgés de 65 ans ou plus dans toutes les études. Les patients âgés de 65 ans ou plus étaient plus susceptibles de présenter des effets indésirables graves et des effets indésirables non graves conduisant à un arrêt définitif du traitement, une diminution et une interruption de la dose que ceux âgés de moins de 65 ans.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en dabrafénib. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et une surveillance adéquate si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE23).

Mécanisme d'action :

Le dabrafénib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. La fréquence des mutations BRAF est très élevée dans certains cancers, dont environ 50 % dans les mélanomes. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90 % des mutations BRAF observées dans les mélanomes.

Les données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré que le dabrafénib inhibait la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (tableau 5).

Tableau 5 : Activité inhibitrice du dabrafénib sur les protéines kinases RAF

Protéine kinase	Concentration inhibitrice 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Le dabrafénib a démontré la suppression d'un biomarqueur pharmacodynamique d'aval (ERK phosphorylé) et une inhibition de la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600, *in vitro* et dans les modèles animaux.

Chez les sujets atteints de mélanome porteurs d'une mutation BRAF V600, l'administration du dabrafénib a entraîné l'inhibition de la phosphorylation de ERK dans les cellules tumorales comparativement à l'activité initiale.

Association au tramétinib :

Le tramétinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Ainsi, le tramétinib et le dabrafénib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation. L'association du dabrafénib au tramétinib a montré une activité antitumorale *in vitro* sur les lignées cellulaires de mélanome BRAF V600 mutées et retarde l'apparition de résistance *in vivo* des xénogreffes de mélanome BRAF V600 mutées.

Détermination du statut mutationnel BRAF :

Avant le début du traitement par le dabrafénib ou en association au tramétinib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. Dans les essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles étaient identifiés par un test de recherche de la mutation BRAF effectué de façon centralisée et réalisé sur l'échantillon tumoral le plus récent. La tumeur primitive ou issue d'un site métastatique était testée par un dispositif réservé à un usage expérimental (IUO : investigational use only assay). Ce test était une réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR) spécifique de l'allèle réalisée sur l'ADN provenant d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine (FFPE). Le test a été spécialement conçu pour différencier les mutations V600E et V600K. Seuls les sujets ayant des tumeurs avec mutations BRAF V600E ou V600K étaient éligibles pour participer à l'étude.

Par la suite, tous les prélèvements des patients ont été retestés à l'aide du test validé et marqué CE bioMérieux (bMX) THxID BRAF. Le test THxID BRAF est une PCR spécifique de l'allèle réalisée sur de l'ADN extrait d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine (FFPE). Le test a été conçu pour détecter les mutations V600E et V600K du gène BRAF avec une sensibilité élevée (jusqu'à 5 % de séquences V600E et V600K sur un substrat de séquences de type sauvage à partir d'ADN issu de tissu FFPE). Les études précliniques et cliniques utilisant des analyses rétrospectives de séquençages bidirectionnels de Sanger ont montré que le test détectait également les mutations moins fréquentes BRAF V600D et V600E/K601E, avec une sensibilité plus faible. Parmi les échantillons disponibles à partir des essais précliniques et cliniques (n = 876) pour lesquels une mutation a été détectée par le test THxID BRAF et qui ont été analysés secondairement par séquençage par la méthode de référence, la spécificité du test était de 94 %.

Efficacité et sécurité cliniques :

Mélanome :

Dabrafénib en association au tramétinib :

Traitement des patients naïfs :

L'efficacité et la sécurité de la dose recommandée de tramétinib (2 mg 1 fois par jour) en association au dabrafénib (150 mg 2 fois par jour) pour le traitement des patients adultes présentant un mélanome BRAF V600 muté non résécable ou métastatique ont été étudiées au cours de deux études de phase III et une étude de support de phase I/II.

MEK115306 (COMBI-d) :

MEK115306 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant l'association dabrafénib et tramétinib avec le dabrafénib et placebo en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un mélanome cutané non résécable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600E/K. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) étant un critère secondaire. Les sujets ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure (LNS) versus ⩽ LNS) et en fonction du type de mutation de BRAF (V600E versus V600K).

Un total de 423 patients a été randomisé 1:1 dans le bras associant le dabrafénib au tramétinib (N = 211) ou dans le bras dabrafénib (N = 212). La majorité des sujets étaient des hommes (53 %) de type caucasien (> 99 %), avec un âge médian de 56 ans (dont 28 % ⩾ 65 ans). La majorité des sujets avaient une maladie M1c de stade IV (67 %). La plupart des sujets avaient à l'inclusion un taux de LDH ⩽ LNS (65 %), un indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72 %), et une maladie viscérale (73 %). La majorité des sujets avaient une mutation BRAF V600E (85 %). Les sujets présentant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'essai.

Concernant l'analyse de la survie globale finale (12 janvier 2015), une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée pour les patients du bras avec l'association par rapport aux patients du bras avec le dabrafénib en monothérapie (figure 1). Les estimations de survie globale à 1 an (74 %) et à 2 ans (51 %) pour le bras association étaient supérieures à celles du dabrafénib en monothérapie (68 % et 42 % respectivement).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale pour l'étude MEK115306 (population en intention de traiter)

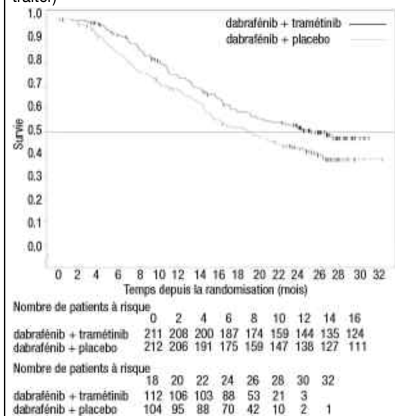

	dabrafénib + tramétinib (N = 211)	dabrafénib + placebo (N = 212)
Survie globale 12 janvier 2015		
Nombre d'événements (%)	99 (47 %)	123 (58 %)
Survie globale médiane (mois)	25,1	18,7
Hazard ratio arrondi (95 % IC)	0,71 (0,55 ; 0,92)	
Valeur de p stratifiée du test logarithmique par rangs	0,011	

Des améliorations statistiquement significatives ont été observées pour le critère d'évaluation principal de la survie sans progression (PFS) et pour le critère secondaire du taux de réponse globale (ORR). Une durée de réponse (DoR) plus longue est également observée (tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude MEK115306 (COMBI-d)

Critère d'évaluation	dabrafénib + tramétinib (N = 211)	dabrafénib + placebo (N = 212)	dabrafénib + tramétinib (N = 211)	dabrafénib + placebo (N = 212)
Dates de cut-off	26 août 2013		12 janvier 2015	
PFS[(a)]				
Progression de la maladie ou décès, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS médiane (mois) (95 % IC)	9,3 (7,7 ; 11,1)	8,8 (5,9 ; 10,9)	11,0 (8,0 ; 13,9)	8,8 (5,9 ; 9,3)
Hazard ratio (95 % IC)	0,75 (0,57 ; 0,99)		0,67 (0,53 ; 0,84)	
Valeur de p	0,035		< 0,001	
ORR[(b)] (95 % IC)	67 (59,9 ; 73,0)	51 (44,5 ; 58,4)	69 (61,8 ; 74,8)	53 (46,3 ; 60,2)
Différence d'ORR (95 % IC)	15[(e)] (5,9 ; 24,5)		15[(e)] (6,0 ; 24,5)	
Valeur de p	0,0015		0,0014	
DoR[(c)] (mois) Médiane (95 % IC)	9,2[(d)] (7,4 ; NR)	10,2[(d)] (7,5 ; NR)	12,9 (9,4 ; 19,5)	10,6 (9,1 ; 13,8)

a) Survie sans progression (évaluée par les investigateurs).

b) Taux de réponse globale = réponse complète + réponse partielle.

c) Durée de la réponse.

d) A la date du rapport, la majorité des réponses (⩾ 59 %) évaluées par les investigateurs se poursuivaient.

e) Différence entre les taux de réponse globale calculée sur la base du résultat des ORR non arrondis.

NR = non atteint.

MEK116513 (COMBI-v) :

L'étude MEK116513 est une étude avec 2 bras, randomisée, en ouvert, de phase III, comparant l'association de dabrafénib et de tramétinib au vémurafénib en monothérapie dans le mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) étant un critère secondaire. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure (LNS) versus ⩽ LNS) et du type de mutation de BRAF (V600E versus V600K).

Un total de 704 patients a été randomisé 1:1 dans le groupe de l'association ou du vémurafénib. La majorité des sujets étaient des hommes (55 %) de type caucasien (> 96 %), avec un âge médian de 55 ans (dont 24 % ⩾ 65 ans). La majorité des sujets avaient une maladie M1c de stade IV (61 % globalement). La plupart des sujets avaient, à l'inclusion, un taux de LDH ⩽ LNS (67 %), un indice de performance ECOG de 0 (70 %) et une maladie viscérale (78 %). Globalement, la localisation de la maladie concernait < 3 sites chez 54 % des patients à l'inclusion. La majorité des sujets étaient atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF

V600E (89 %). Les sujets présentant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'essai.

Concernant l'analyse de la survie globale mise à jour (13 mars 2015), une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée pour les patients du bras avec l'association par rapport au bras avec le vémurafénib en monothérapie (figure 2). L'estimation de la survie globale à 12 mois était de 72 % pour l'association et de 65 % pour le vémurafénib.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier d'analyse de la survie globale mise à jour pour l'étude MEK116513

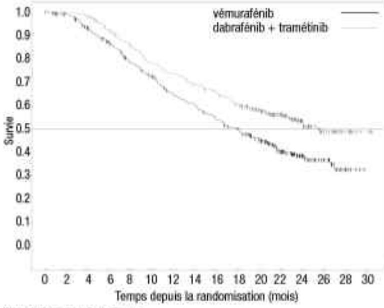

Nombre de patients à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14
vémurafénib	352	341	315	286	252	231	201	187
dabrafénib + tramétinib	352	342	336	311	286	260	245	230

Nombre de patients à risque

	16	18	20	22	24	26	28	30
vémurafénib	166	152	129	88	46	28	7	
dabrafénib + tramétinib	217	198	173	128	68	38	16	5

	dabrafénib + tramétinib (N = 352)	vémurafénib (N = 352)
Survie globale 13 mars 2015		
Nombre d'événements (%)	155 (44 %)	195 (55 %)
Survie globale médiane (mois)	25,6	18,0
Hazard ratio arrondi (95 % IC)	0,66 (0,53 ; 0,81)	
Valeur de p stratifiée du test logarithmique par rangs	< 0,001	

Des améliorations statistiquement significatives des critères secondaires d'évaluation de la survie sans progression et du taux de réponse globale ont été observées. Une durée de réponse (DoR) plus longue a également été rapportée (tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude MEK116513 (COMBI-v)

Critère d'évaluation	dabrafénib + tramétinib (N = 352)	vémurafénib (N = 352)
PFS		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	166 (47)	217 (62)
PFS médiane (mois) (95 % IC)	11,4 (9,9 ; 14,9)	7,3 (5,8 ; 7,8)
Hazard ratio (95 % IC)	0,56 (0,46 ; 0,69)	
Valeur de p	< 0,001	
ORR (95 % IC)	226 (64) (59,1 ; 69,4)	180 (51) (46,1 ; 56,8)
Différence d'ORR (95 % IC)	13 (5,7 ; 20,2)	
Valeur de p	0,0005	
DoR (mois) Médiane (95 % IC)	13,8 (11,0 ; NR)	7,5 (7,3 ; 9,3)

Traitement préalable par un inhibiteur de BRAF :

Les données chez les patients traités par l'association du tramétinib avec le dabrafénib ayant progressé sous un premier inhibiteur de BRAF sont limitées.

La partie B de l'étude BRF113220 a inclus une cohorte de 26 patients qui avaient progressé sous un inhibiteur de BRAF. Le tramétinib 2 mg 1 fois par jour et le dabrafénib 150 mg deux fois par jour en association ont montré une activité clinique limitée chez les patients ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF. L'évaluation de l'investigateur a confirmé un taux de réponse de 15 % (95 % IC : 4,4 ; 34,9) et une PFS médiane de 3,6 mois (95 % IC : 1,9 ; 5,2). Des résultats similaires ont été observés chez les 45 patients qui sont passés (cross-over) du dabrafénib en monothérapie aux tramétinib 2 mg 1 fois par jour et dabrafénib 150 mg 2 fois par jour en association dans la partie C de l'étude. Chez ces patients, un taux de réponse confirmé de 13 % (95 % IC : 5,0 ; 27,0) a été observé avec une PFS médiane de 3,6 mois (95 % IC : 2,4).

Dabrafénib en monothérapie :

L'efficacité du dabrafénib dans le traitement de patients adultes présentant un mélanome non résécable ou métastatique ayant une mutation BRAF V600 a été évaluée dans 3 études (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] et BRF113710 [BREAK-2]) incluant des patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et/ou V600K.

Au total, 402 sujets porteurs d'une mutation BRAF V600E et 49 d'une mutation BRAF V600K étaient inclus dans ces études. Les patients ayant un mélanome porteur de mutations BRAF autres que V600E étaient exclus de l'étude pivot. Pour les patients ayant une tumeur avec mutation V600K, inclus dans les études non comparatives, l'activité semblait plus faible que pour les patients ayant une tumeur V600E.

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant un mélanome porteur de mutations BRAF V600 autres que V600E et V600K. L'efficacité du dabrafénib chez les sujets préalablement traités par un inhibiteur de protéines kinases n'a pas été étudiée.

Patients non préalablement traités (résultats de l'étude de phase III [BREAK-3]) :

L'efficacité et la tolérance du dabrafénib ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, menée en ouvert [BREAK 3] comparant le dabrafénib à la dacarbazine (DTIC) chez des patients atteints d'un mélanome avancé (stade III non résécable) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600E et non préalablement traités. Les patients ayant un mélanome porteur d'une mutation BRAF autres que V600E étaient exclus.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du dabrafénib comparativement à celle du DTIC, en termes de PFS évaluée par les investigateurs. Les patients du bras DTIC étaient autorisés à recevoir le dabrafénib (cross-over) après confirmation radiographique indépendante d'une progression initiale. Les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Soixante pour cent des patients étaient des hommes et 99,6 % étaient caucasiens ; l'âge médian était de 52 ans, 21 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, 98,4 % avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 97 % présentaient une maladie métastatique.

L'analyse prédéfinie incluant les données recueillies jusqu'au 19 décembre 2011 montrait une amélioration significative du critère principal de PFS (HR = 0,30 ; IC à 95 % 0,18, 0,51 ; p < 0,0001). Les résultats d'efficacité de l'analyse principale et d'une analyse post-hoc avec un suivi supplémentaire de 6 mois sont résumés dans le tableau 8. Les données de survie globale (OS) d'une analyse post-hoc ultérieure basée sur les données recueillies jusqu'au 18 décembre 2012 sont présentées dans la figure 3.

Tableau 8 : Efficacité chez les patients non préalablement traités (étude BREAK-3, 25 juin 2012)

	Données au 19 décembre 2011		Données au 25 juin 2012	
	Dabrafénib N = 187	DTIC N = 63	Dabrafénib N = 187	DTIC N = 63
Survie sans progression				
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,1 (4,9-6,9)	2,7 (1,5-3,2)	6,9 (5,2-9,0)	2,7 (1,5-3,2)
HR (IC à 95 %)	0,30 (0,18-0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24-0,58) P < 0,0001	
Réponse globale[(a)]				
% (IC à 95 %)	53 (45,5-60,3)	19 (10,2-30,9)	59 (51,4-66,0)	24 (14-36,2)
Durée de la réponse				
Médiane, mois (IC à 95 %)	N = 99 5,6 (4,8-NA)	N = 12 NA (5,0-NA)	N = 110 8,0 (6,6-11,5)	N = 15 7,6 (5,0-9,7)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; DTIC = dacarbazine ; HR = hazard ratio ; NA = non atteint.

a) Définie comme une réponse confirmée complète + partielle.

Jusqu'à la date limite de recueil des données (cut-off) du 25 juin 2012, trente-cinq sujets (55,6 %) sur les 63 randomisés pour recevoir le DTIC avaient effectué un cross-over vers le bras dabrafénib et 63 % de ceux randomisés pour recevoir le dabrafénib et 79 % pour recevoir le DTIC avaient présenté une progression ou étaient décédés. La PFS médiane après cross-over était de 4,4 mois.

Tableau 9 : Données de survie de l'analyse principale et des analyses post-hoc

Date limite de recueil des données (« cut-off »)	Traitement	Nombre de décès (%)	Hazard ratio (IC à 95 %)
19 décembre 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25-1,48)[(a)]
	Dabrafénib	21 (11 %)	
25 juin 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44-1,29)[(a)]
	Dabrafénib	55 (29 %)	
18 décembre 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48-1,21)[(a)]
	Dabrafénib	78 (42 %)	

a) Patients non censurés au moment du cross-over.

Les données de survie globale (OS) issues d'une analyse post-hoc supplémentaire basée sur les données recueillies jusqu'au 18 décembre 2012 ont montré un taux de survie globale à 12 mois de respectivement 63 % et de 70 % pour les traitements DTIC et dabrafénib.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (BREAK-3) (18 décembre 2012)

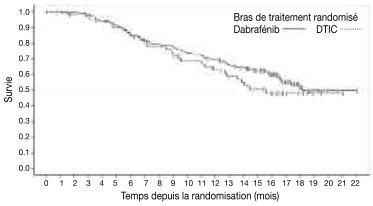

Nombre de patients à risque

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
DAB*	187	185	184	181	171	166	156	148	143	141	133	131
DTIC**	63	60	57	56	55	52	49	46	44	42	37	37

Nombre de patients à risque

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
DAB*	124	115	106	95	78	50	25	13	6	1	1
DTIC**	33	29	27	22	16	8	6	2	1	1	

* DAB = dabrafénib
** DTIC = dacarbazine

Patients avec métastases cérébrales (Résultats de l'étude de phase II [BREAK-MB]) :

BREAK-MB était une étude de phase II en ouvert, multicentrique, constituée de deux cohortes, destinée à évaluer la réponse intracrânienne du dabrafénib chez les patients atteints de mélanome histologiquement confirmé (stade IV) porteur d'une mutation BRAF (V600E ou V600K) et avec métastases cérébrales. Les patients étaient inclus dans la cohorte A (sujets n'ayant pas reçu de traitement local préalable pour des métastases cérébrales) ou dans la cohorte B (sujets ayant reçu préalablement un traitement local pour des métastases cérébrales).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse intracrânienne globale (OIRR), évalué par les investigateurs, dans la population de patients avec mutation BRAF V600E. L'OIRR confirmé et les autres résultats d'efficacité évalués par les investigateurs sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Données d'efficacité chez des patients présentant des métastases cérébrales (étude BREAK-MB)

	Population incluant tous les sujets traités			
	BRAF V600E (Principal)		BRAF V600K	
	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
Taux de réponse intracrânienne globale, % (IC à 95 %)[(a)]				
	39 % (28,0-51,2) P < 0,001[(b)]	31 % (19,9-43,4) P < 0,001[(b)]	7 % (0,2-31,9)	22 % (6,4-47,6)
Durée de la réponse intracrânienne, médiane, mois (IC à 95 %)				
	N = 29 4,6 (2,8-NA)	N = 20 6,5 (4,6-6,5)	N = 1 2,9 (NA-NA)	N = 4 3,8 (NA-NA)
Réponse globale, % (IC à 95 %)[(a)]				
	38 % (26,8-49,9)	31 % (19,9-43,4)	0 (0-21,8)	28 % (9,7-53,5)
Durée de la réponse, médiane, mois (IC à 95 %)				
	N = 28 5,1 (3,7-NA)	N = 20 4,6 (4,6-6,5)	s/o	N = 5 3,1 (2,8-NA)
Survie sans progression, médiane, mois (IC à 95 %)				
	3,7 (3,6-5,0)	3,8 (3,6-5,5)	1,9 (0,7-3,7)	3,6 (1,8-5,2)
Survie globale, médiane, mois (IC à 95 %)				
Médiane, mois	7,6 (5,9-NA)	7,2 (5,9-NA)	3,7 (1,6-5,2)	5,0 (3,5-NA)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; NA = non atteint ; s/o = sans objet.

a) Réponse confirmée.

b) Cette étude était conçue pour confirmer ou rejeter l'hypothèse nulle d'un OIRR ⩽ 10 % (basée sur les résultats historiques) en faveur de l'hypothèse alternative d'un OIRR ⩾ 30 %, chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Patients non préalablement traités ou pour lesquels au moins un traitement systémique préalable a échoué (résultats de l'étude de phase II [BREAK-2]) :

L'étude BRF113710 (BREAK-2) était une étude multicentrique, avec un seul bras de traitement ayant recruté 92 sujets présentant un mélanome métastatique (stade IV) avec une mutation BRAF V600E ou V600K confirmée.

Le taux de réponses confirmées évalué par les investigateurs chez des patients présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF V600E (n = 76) était de 59 % (IC à 95 % : 48,2-70,3) et la durée de la réponse médiane (DoR) était de 5,2 mois (IC à 95 % : 3,9, non évaluable) sur la base d'un temps de suivi médian de 6,5 mois. Chez les patients présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF V600K (n = 16) le taux de réponse était de 13 % (IC à 95 % : 0,0-28,7) avec une durée de réponse (DoR) médiane de 5,3 mois (IC à 95 % : 3,7-6,8). Bien que limitées par le faible nombre de patients, les données de survie globale médiane semblaient corroborer celles provenant des patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF V600E.

Cancer bronchique non à petites cellules :

Etude BRF113928 :

L'efficacité et la sécurité du dabrafénib en association au tramétinib ont été évaluées au cours d'une étude clinique de phase II, à 3 cohortes, multicentrique, non randomisée et ouverte, conduite dans une population de patients atteints d'un CBNPC de stade IV avec une mutation BRAF V600E. Le critère principal était le taux de réponse globale (TRG – « ORR overall response rate ») selon le « Response Evaluation Criteria In Solid Tumors » (RECIST 1.1) évalué par les investigateurs. Les critères secondaires incluaient la durée de réponse (DR – « DoR duration of response »), la survie sans progression (SSP – « PFS progression free survival »), la survie globale (SG – « OS overall survival »), la sécurité et la pharmacocinétique de la population. Le TRG, la DR et la SSP étaient également évalués par un comité de revue indépendant (CRI) pour l'analyse de la sensibilité.

Les cohortes étaient recrutées de manière séquentielle :

- Cohorte A : Monothérapie (dabrafénib 150 mg deux fois par jour), 84 patients recrutés.
  78 patients avaient préalablement reçu un traitement systémique pour leur cancer métastatique.
- Cohorte B : Traitement en association (dabrafénib 150 mg deux fois par jour et tramétinib 2 mg une fois par jour), 59 patients recrutés parmi lesquels 57 avaient reçu au préalable 1 à 3 lignes de traitements systémiques pour leur cancer métastatique et 2 étaient naïfs de tout traitement. Ces derniers ont été inclus dans l'analyse de la cohorte C.
- Cohorte C : Traitement en association (dabrafénib 150 mg deux fois par jour et tramétinib 2 mg une fois par jour). 34 patients. Tous les patients ont reçu le traitement étudié comme première ligne de traitement pour leur cancer métastatique.

Parmi les 93 patients au total qui ont été traités dans les cohortes B et C par l'association tramétinib et dabrafénib, la plupart étaient caucasiens (> 90 %), le nombre de femmes et d'hommes était similaire (54 % versus 46 %), l'âge médian était de 64 ans chez les patients traités en deuxième ligne ou plus et de 68 ans chez les patients traités en première ligne. La plupart des patients (94 %) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 26 (28 %) n'avaient jamais fumé. La majorité des patients présentaient une histologie non épidermoïde. Dans la population prétraitée, 38 patients (67 %) avaient reçu une seule ligne de traitement systémique anti-cancéreux pour leur cancer métastatique.

Pour le critère principal TRG évalué par les investigateurs, le TRG était de 61,1 % (IC à 95 %, 43,5 % ; 76,9 %) dans la population traitée en première ligne et de 66,7 % (IC à 95 %, 52,9 % ; 78,6 %) dans la population prétraitée. Ces résultats ont atteint la significativité statistique permettant de rejeter l'hypothèse nulle correspondant à un TRG inférieur ou égal à 30 % pour le traitement par le dabrafénib en association au tramétinib dans la population de patients atteints de CBNPC. Les résultats du TRG évalués par le CRI étaient concordants avec l'évaluation faite par les investigateurs. La réponse était durable avec une DR médiane de 9,8 mois (IC à 95 %, 6,9 ; 16,0) évaluée par les investigateurs dans la population prétraitée. Chez 68 % des patients traités en première ligne, la maladie n'avait pas progressé après 9 mois. La DR médiane et la SSP pour l'association en première ligne n'étaient pas encore matures (tableau 11). L'efficacité de l'association avec le tramétinib était supérieure lorsqu'elle est indirectement comparée au dabrafénib en monothérapie dans la cohorte A.

Tableau 11 : Résumé de l'efficacité dans les cohortes correspondant au traitement en association sur la base de l'analyse par les investigateurs et par la revue radiologique indépendante

Critère d'évaluation	Analyse	Association en 1[re] ligne N = 36[(1)]	Association en 2[e] ligne ou plus N = 57[(1)]
Réponse globale confirmée n (%) (IC à 95 %)	Par les investigateurs	22 (61,1 %) (43,5 ; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9 ; 78,6)
	Par le CRI	22 (61,1 %) (43,5 ; 76,9)	36 (63,2 %) (49,3 ; 75,6)
DR médiane Mois (IC à 95 %)	Par les investigateurs	NE[(2)] (8,3 ; NE)	9,8 (6,9 ; 16,0)
	Par le CRI	NE (6,9 ; NE)	12,6 (5,8 ; NE)
SSP médiane Mois (IC à 95 %)	Par les investigateurs	-[(3)]	10,2 (6,9 ; 16,7)
	Par le CRI	-[(3)]	8,6 (5,2 ; 16,8)
SG médiane Mois (IC à 95 %)	-	24,6 (11,7 ; NE)[(4)]	18,2 (14,3 ; NE)

(1) Date de cut-off : 8 août 2016.

(2) NE : Non Estimable.

(3) SSP médiane actuellement non estimable.

(4) Le taux d'événements pour le calcul de la SG était de 28 % et par conséquent la valeur de la médiane reste à définir.

Allongement de l'intervalle QT :

Des cas d'allongement de l'intervalle QT > 60 millisecondes (ms) ont été observés chez 3 % des patients traités par le dabrafénib (un cas de QTc > 500 ms dans la population totale des études poolées pour l'analyse des données de sécurité). Dans l'étude de phase III MEK115306, aucun des patients traités avec le tramétinib en association au dabrafénib n'a présenté un allongement de l'intervalle QTcB > 500 ms, l'intervalle QTcB a été augmenté de plus de 60 ms par rapport à l'inclusion chez 1 % des patients (3/209). Dans l'étude de phase III MEK116513, quatre patients (1 %) traités

par le tramétinib en association au dabrafénib ont présenté un allongement de l'intervalle QTcB de grade 3 (> 500 ms). Chez deux de ces patients, l'augmentation de l'intervalle QTcB était aussi > 60 ms par rapport à la valeur initiale.

L'effet potentiel du dabrafénib sur l'allongement de l'intervalle QT a été évalué dans une étude à doses multiples consacrée à l'intervalle QT. Une dose de 300 mg de dabrafénib deux fois par jour, supérieure à la dose thérapeutique, a été administrée à 32 patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF V600. Aucun effet cliniquement significatif du dabrafénib ou de ses métabolites sur l'intervalle QT n'a été observé.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le dabrafénib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le mélanome et les tumeurs malignes solides (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le dabrafénib est absorbé par voie orale, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne du dabrafénib oral est de 95 % (IC à 90 % : 81, 110 %). L'exposition au dabrafénib (C_{max} et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose pour des doses comprises entre 12 et 300 mg après l'administration d'une dose unique, mais cette augmentation était moins proportionnelle à la dose après des doses répétées deux fois par jour. Une diminution de l'exposition a été observée avec les doses répétées, probablement due à l'induction de son propre métabolisme. Le rapport moyen d'accumulation des ASC J18/J1 était de 0,73. Après administration de 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la C_{max}, de l'ASC (0-τ) et de la concentration pré-dose (Cτ) était respectivement de 1478 ng/ml, 4341 ng.h/ml et 26 ng/ml.

L'administration du dabrafénib avec de la nourriture a réduit sa biodisponibilité (C_{max} et ASC diminuées respectivement de 51 % et 31 %) et retardé l'absorption des gélules de dabrafénib par rapport à un état à jeun.

Distribution :

Le dabrafénib se lie à 99,7 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration d'une microdose intraveineuse est de 46 l.

Biotransformation :

Le dabrafénib est principalement métabolisé par les cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 en hydroxy-dabrafénib, qui est ensuite oxydé par le CYP3A4 pour former le carboxy-dabrafénib. Le carboxy-dabrafénib peut être décarboxylé par un processus non enzymatique pour former le déméthyl-dabrafénib. Le carboxy-dabrafénib est excrété dans la bile et les urines. Le déméthyl-dabrafénib peut aussi se former dans l'intestin et être réabsorbé. Le déméthyl-dabrafénib est métabolisé par le CYP3A4 en métabolites oxydatifs. La demi-vie terminale de l'hydroxy-dabrafénib est comparable à celle du composé parent, avec une demi-vie de 10 heures, tandis que les demi-vies des métabolites carboxy- et déméthyl-dabrafénib étaient plus longues (21-22 heures). Les rapports moyens des ASC métabolite/composé parent après administration de doses répétées étaient respectivement de 0,9, 11 et 0,7 pour l'hydroxy-, le carboxy- et le déméthyl-dabrafénib. Sur la base des expositions, de la puissance relative et des propriétés pharmacocinétiques, l'hydroxy- et le déméthyl-dabrafénib contribuent probablement à l'activité clinique du dabrafénib, alors qu'il est peu probable que l'activité du carboxy-dabrafénib soit significative.

In vitro, le dabrafénib est un substrat de la glycoprotéine P humaine (Pgp) et de la protéine BCRP murine. Toutefois, ces protéines de transport ont un impact minime sur la biodisponibilité orale et l'élimination du dabrafénib et le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les inhibiteurs de la Pgp ou de la BCRP est faible. Ni le dabrafénib, ni ses 3 principaux métabolites ne se sont révélés être des inhibiteurs de la Pgp *in vitro*. Le dabrafénib et le déméthyl-dabrafénib se sont également révélés être des inhibiteurs modérés de la protéine de résistance du cancer du sein humain (BCRP) ; cependant, sur la base de l'exposition clinique, le risque d'interaction médicamenteuse est minime.

Bien que le dabrafénib et ses métabolites, l'hydroxy-dabrafénib, le carboxy-dabrafénib et le déméthyl-dabrafénib, soient des inhibiteurs *in vitro* du polypeptide humain de transport d'anions organiques (OAT) 1 et OAT3, le risque d'une interaction médicamenteuse est minime sur la base de l'exposition clinique.

Élimination :

La demi-vie terminale du dabrafénib après administration d'une microdose intraveineuse unique est de 2,6 heures. La demi-vie terminale du dabrafénib après administration orale d'une dose unique est de 8 heures du fait de l'élimination limitée par l'absorption (inversion de la pharmacocinétique).

La clairance plasmatique IV est de 12 l/h.

Après une dose orale, la principale voie d'élimination du dabrafénib est le métabolisme médié par le CYP3A4 et le CYP2C8. Les substances liées au dabrafénib sont principalement excrétées dans les selles, 71 % d'une dose orale étant retrouvée dans les selles ; 23 % de la dose était retrouvée dans les urines, sous forme de métabolites uniquement.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Une analyse pharmacocinétique de population indique que des taux de bilirubine et/ou d'ASAT légèrement élevés (selon la classification du National Cancer Institute [NCI]) n'ont pas d'effet significatif sur la clairance orale du dabrafénib. En outre, l'insuffisance hépatique légère, définie par les taux de bilirubine et d'ASAT, n'avait pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques des métabolites du dabrafénib. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire étant les principales voies d'élimination du dabrafénib et de ses métabolites, l'administration de dabrafénib doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Une analyse pharmacocinétique de population suggère qu'une insuffisance rénale légère n'a pas d'effet sur la clairance orale du dabrafénib. Bien que les données dans l'insuffisance rénale modérée soient limitées, elles ne semblent indiquer aucun effet cliniquement significatif. Aucune donnée n'est disponible chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets âgés :

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dabrafénib. Un âge supérieur à 75 ans était un facteur prédictif significatif de concentrations plasmatiques de carboxy- et déméthyl-dabrafénib, augmentées de 40 % chez les sujets âgés d'au moins 75 ans par rapport à ceux de moins de 75 ans.

Poids corporel et sexe :

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe et le poids ont une influence sur la clairance orale du dabrafénib ; le poids avait également un impact sur le volume de distribution orale et sur la clairance de distribution. Ces différences pharmacocinétiques n'étaient pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Race :

La population étudiée dans l'analyse pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique du dabrafénib entre les patients asiatiques et caucasiens. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel d'autres races sur les paramètres pharmacocinétiques du dabrafénib.

Population pédiatrique :

Aucune étude pharmacocinétique du dabrafénib n'a été menée chez des patients pédiatriques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le dabrafénib. Le dabrafénib n'était pas mutagène ou clastogène dans les tests *in vitro* réalisés sur des bactéries et des cellules de mammifères en culture et dans un test *in vivo* conduit sur des micronoyaux chez des rongeurs.

Dans les études combinées de fertilité, de développement précoce embryonnaire et embryo-fœtal chez les rats, de nombreux corps jaunes ovariens étaient réduits chez les femelles gravides à la dose de 300 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC), mais aucun effet n'était observé sur les cycles œstraux, l'accouplement ou les indices de fécondité. Des toxicités sur le développement, dont la létalité embryonnaire et les défauts de communication interventriculaire et les modifications de la forme du thymus, ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour, ainsi qu'un retard de développement du squelette et un poids fœtal réduit à des doses ⩾ 20 mg/kg/jour (⩾ 0,5 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC).

Aucune étude de fertilité masculine n'a été réalisée avec le dabrafénib. Toutefois, dans les études à doses répétées, une dégénérescence/déplétion testiculaire a été observée chez des rats et des chiens (⩾ 0,2 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC). Les modifications testiculaires observées chez le rat et le chien étaient toujours présentes après une période de récupération de 4 semaines (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Des effets cardiovasculaires, tels qu'une dégénérescence/nécrose coronarienne et/ou une hémorragie, une hypertrophie/hémorragie mitrale et une prolifération fibrovasculaire auriculaire ont été observés chez des chiens (⩾ 2 fois l'exposition clinique sur la base de l'ASC). Une inflammation focale périvasculaire/artérielle a été observée au niveau de divers tissus chez la souris, et une augmentation de l'incidence de la dégénérescence artérielle hépatique et de la dégénérescence cardiomyocytaire spontanée avec inflammation a été observée chez le rat (cardiomyopathie spontanée) (⩾ 0,5 et 0,6 fois l'exposition clinique respectivement, chez le rat et la souris). Des effets hépatiques, incluant nécrose et inflammation hépatocellulaires ont été observés chez la souris (⩾ 0,6 fois l'exposition clinique). Une inflammation bronchoalvéolaire a été observée chez plusieurs chiens, à des doses ⩾ 20 mg/kg/jour (⩾ 9 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC) et était associée à une respiration superficielle et/ou difficile.

Des effets hématologiques réversibles ont été observés chez des chiens et des rats recevant du dabrafénib. Dans les études conduites sur 13 semaines au maximum, des diminutions de la numération réticulocytaire et/ou de la masse des globules rouges ont été observées chez des chiens et des rats (⩾ 10 et 1,4 fois l'exposition clinique, respectivement).

Dans les études de toxicité juvénile conduites chez des rats, des effets sur la croissance (raccourcissement des os longs), une toxicité rénale (dépôts tubulaires, incidence augmentée des kystes corticaux et de la basophilie tubulaire, augmentations réversibles des taux d'urée et/ou de créatinine), et une toxicité testiculaire (dégénérescence et dilatation tubulaire) ont été observés (⩾ 0,2 fois l'exposition clinique chez l'homme adulte, sur la base de l'ASC).

Le dabrafénib était phototoxique dans un test *in vitro* de fixation du colorant rouge neutre « 3T3 NRU » (neutral red uptake) réalisé sur des fibroblastes de souris et lors d'une étude *in vivo* de phototoxicité chez des souris glabres à des doses orales ⩾ 100 mg/kg (> 44 fois l'exposition clinique, sur la base de la C_{max}).

Association au tramétinib :

Au cours d'une étude chez le chien, dans laquelle le tramétinib et le dabrafénib ont été administrés en association pendant 4 semaines, des signes de toxicités gastro-intestinales et une diminution de la cellularité lymphoïde du thymus ont été observés à une exposition plus faible que chez les chiens recevant le tramétinib seul. Les autres toxicités étaient similaires à celles observées dans les études comparables en monothérapie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/865/002 ; CIP 3400927549670 (2013, RCP rév 06.07.17) 120 gélules à 50 mg.
EU /1/13/865/004 ; CIP 3400927549731 (2013, RCP rév 06.07.17) 120 gélules à 75 mg.

Prix : 3873,55 € (120 gélules à 50 mg).
5745,39 € (120 gélules à 75 mg).

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans l'indication : « en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ».

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 25.08.17 dans l'indication : « en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TAGAMET voie orale

cimétidine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Ulcère gastroduodénal

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TAGRISSO®

osimertinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 40 mg (beige, 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre) *et 80 mg* (beige, 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre) ; Boîtes de 30.

COMPOSITION *p cp*

Osimertinib (DCI)
sous forme de mésylate .... 40 mg
ou 80 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarylfumarate de sodium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 3350, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

DC INDICATIONS

Tagrisso est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (récepteur du facteur de croissance épidermique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Tagrisso doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Lorsque l'utilisation de Tagrisso est envisagée comme traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, il est nécessaire que le statut mutationnel EGFR T790M soit déterminé. Le statut mutationnel EGFR T790M doit être déterminé en utilisant une méthode d'analyse validée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

En cas d'oubli d'une prise de Tagrisso, la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

Tagrisso peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure.

Adaptations posologiques :

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour.

Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour Tagrisso

Organe cible	
Effet indésirable[a]	**Modification de la dose**
Poumons	
Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso
Cœur	
Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts	Interrompre le traitement par Tagrisso jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg)
Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso
Autres	
Effet indésirable de grade 3 ou plus	Interruption du traitement par Tagrisso jusqu'à 3 semaines
Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par Tagrisso dans un délai de 3 semaines	Reprendre le traitement par Tagrisso à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg)
Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par Tagrisso dans un délai de 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso

a) Remarque : l'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0.

ECG : électrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque.

Populations particulières :

Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ⩽ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) mais il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de Tagrisso chez ces patients. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :
Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [clairance de la créatinine (CLcr) < 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault], ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Tagrisso chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché.
Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté.
Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec Tagrisso (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Évaluation du statut mutationnel EGFR T790M :
Lorsque l'utilisation de Tagrisso est envisagée comme traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que le statut mutationnel EGFR T790M soit déterminé. Un test validé doit être réalisé en utilisant soit l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu soit l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de plasma.
Seuls des tests robustes, fiables et sensibles et dont l'utilité a été démontrée pour la détermination du statut mutationnel T790M de l'ADN tumoral (provenant d'un échantillon de tissu ou du plasma) doivent être utilisés. Un statut mutationnel T790M positif déterminé en utilisant soit un test tissulaire soit un test plasmatique indique l'éligibilité au traitement par Tagrisso. Cependant, si un test d'ADNtc plasmatique est utilisé et que le résultat est négatif, il est conseillé de procéder à un suivi en réalisant un test tissulaire chaque fois que possible en raison du risque de faux-négatifs associé au test plasmatique.
Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID) :
Des cas de Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID) ou d'effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (par ex., pneumopathie inflammatoire) sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été observés chez des patients traités par Tagrisso dans les études cliniques. La plupart des cas se sont améliorés ou se sont résolus avec l'interruption du traitement. Les patients présentant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse, de pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse, de pneumopathie radique ayant nécessité un traitement par corticoïdes, ou tout signe de pneumopathie interstitielle diffuse cliniquement active ont été exclus des études cliniques (cf Effets indésirables).
Des pneumopathies interstitielles diffuses ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (par ex., pneumopathie inflammatoire) ont été rapportés chez 3,5 % et ont été d'issue fatale chez 0,6 % des 833 patients ayant reçu Tagrisso dans les études AURA.
L'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 8,2 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,9 % chez les patients d'origine ethnique asiatique et de 2,9 % chez les patients non-asiatiques (cf Effets indésirables).
Une évaluation attentive de tous les patients avec un début aigu et/ou une aggravation inexpliquée des symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) doit être effectuée pour exclure une pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, Tagrisso doit être définitivement arrêté et un traitement approprié doit être initié si nécessaire.
Allongement de l'intervalle QTc :
Un allongement de l'intervalle QTc survient chez les patients traités par Tagrisso. L'allongement de l'intervalle QTc peut conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (p. ex., torsade de pointes) ou de mort subite. Aucun événement arythmique n'a été rapporté dans les études AURAex et AURA2 (cf Effets indésirables). Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, telles que mesurées par un électrocardiogramme (ECG) de repos (p. ex., intervalle QTc supérieur à 470 ms), ont été exclus de ces études (cf Effets indésirables).
Si possible, l'utilisation d'osimertinib chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital doit être évitée. Une surveillance périodique par électrocardiogrammes (ECGs) et par un dosage des électrolytes doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies du bilan électrolytique, ou chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant un intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECGs distincts jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement par Tagrisso à une dose réduite, comme indiqué dans le Tableau 1. L'osimertinib doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc conjointement avec l'un des éléments suivants : torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie grave.
Modifications de la contractilité cardiaque :
Lors des essais cliniques, une diminution de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) de 10 % ou plus aboutissant à une FEVG inférieure à 50 % est survenue chez 4,0 % (26/655) des patients traités avec Tagrisso, lesquels avaient une valeur de référence et au moins une évaluation de suivi de la FEVG. Au vu des données disponibles, issues des essais cliniques, il n'est pas possible de conclure sur la relation de causalité entre la modification de la contractilité cardiaque et Tagrisso. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux avec des maladies pouvant affecter la FEVG, une surveillance cardiaque, incluant une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement, devrait être envisagée. Chez les patients développant des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque incluant une évaluation de la FEVG devrait être envisagée.
Kératite :
Une kératite a été rapportée chez 0,7 % (n = 6) des 833 patients traités par Tagrisso dans les études AURA. Les patients présentant des signes et symptômes aigus ou s'aggravant suggérant une kératite tels que : inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou œil rouge, devraient être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie (cf Posologie/Mode d'administration, Tableau 1).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :
Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'exposition à l'osimertinib. L'osimertinib peut augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP.
Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'osimertinib :
Les études *in vitro* ont montré que la phase I du métabolisme de l'osimertinib se fait principalement via le CYP3A4 et le CYP3A5. Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l'administration concomitante avec 200 mg d'itraconazole deux fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'osimertinib (aire sous la courbe (ASC) augmentée de 24 % et C_{max} réduite de 20 %). Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs du CYP3A4 affectent l'exposition à l'osimertinib. D'autres enzymes catalysantes n'ont pas été identifiées.
Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'osimertinib :
Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l'ASC à l'état d'équilibre de l'osimertinib a été réduite de 78 % lorsque ce médicament était co-administré avec de la rifampicine (600 mg par jour pendant 21 jours). De même, l'exposition au métabolite, AZ5104, a diminué de 82 % pour l'ASC et de 78 % pour la C_{max}. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis) avec Tagrisso. Les inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. bosentan, efavirenz, étravirine, modafinil) peuvent également diminuer l'exposition à l'osimertinib et doivent être utilisés avec précaution, ou évités si possible. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour recommander une adaptation posologique de Tagrisso. L'utilisation concomitante avec le millepertuis est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Effet des substances actives diminuant l'acidité gastrique sur l'osimertinib :
Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante d'oméprazole n'a pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'osimertinib. Des agents modificateurs du pH gastrique peuvent être utilisés de façon concomitante avec Tagrisso sans aucune restriction.
Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par Tagrisso :
D'après les études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif des transporteurs BCRP.
Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante de Tagrisso avec de la rosuvastatine (substrat sensible de la BCRP) a augmenté l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine respectivement de 35 % et 72 %. Les patients prenant de façon concomitante des médicaments dont le métabolisme est dépendant de la BCRP et ayant un index thérapeutique étroit doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes de modification de la tolérance du médicament concomitant en raison de l'augmentation de l'exposition lorsqu'ils sont traités par Tagrisso (cf Pharmacocinétique).
Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante de Tagrisso avec de la simvastatine (substrat sensible du CYP3A4) a réduit l'ASC et la C_{max} de la simvastatine respectivement de 9 % et de 23 %. Ces modifications sont faibles et il est peu probable qu'elles soient cliniquement significatives. Les interactions pharmacocinétiques cliniques avec les substrats du CYP3A4 sont peu probables. Les interactions avec les enzymes régulées par le récepteur pregnane X (PXR) autres que le CYP3A4 n'ont pas été étudiées. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse pendant le traitement par Tagrisso. Les patients doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et 4 mois après l'arrêt du traitement pour les hommes. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'osimertinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (embryolétalité, diminution de la croissance fœtale, et mort néonatale, cf Sécurité préclinique). D'après son mécanisme d'action et les données précliniques, l'osimertinib peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Tagrisso ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'osimertinib.
ALLAITEMENT :
Le passage de l'osimertinib ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'osimertinib ou de ses métabolites dans le lait chez l'animal. Cependant, l'osimertinib et ses métabolites ont été détectés chez les jeunes animaux allaités ainsi que des effets indésirables sur leur croissance et leur survie (cf Sécurité préclinique). Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Tagrisso.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données sur l'effet de Tagrisso sur la fertilité humaine. Les résultats des études chez l'animal ont montré que l'osimertinib avait des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles et qu'il pouvait altérer la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tagrisso n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Etudes chez les patients présentant un CBNPC positif pour la mutation EGFR T790M précédemment traités par un ITK EGFR :
Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Tagrisso de 690 patients avec un CBNPC positif pour la mutation EGFR T790M précédemment traités par un ITK EGFR. Ces patients ont reçu du Tagrisso à la dose quotidienne de 80 mg dans une étude clinique randomisée de Phase 3 (AURA3 - deuxième ligne uniquement) et deux études mono-bras (AURAex et AURA2 - deuxième ligne ou plus) (cf Pharmacodynamie). Dans AURA3, la durée médiane de traitement dans l'étude était de 8,1 mois pour les patients dans le bras Tagrisso (n = 279) et de 4,2 mois pour les patients dans le bras chimiothérapie (n = 136). La majorité des patients dans les études de Phase 2 poolées ont été lourdement prétraités, 68 % avaient reçu précédemment au moins 2 schémas de traitement et 46 % avaient reçu précédemment 3 lignes ou plus de traitement. En plus du traitement ITK EGFR, environ deux tiers (63 %) des patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie à base de platine. Globalement, pour les essais AURAex et AURA2, la durée médiane de traitement était de 13 mois (N = 411). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (44 %) et les rashs (41 %). L'incidence des événements indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 26 % et 2 %. Chez les patients traités par Tagrisso à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,3 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables ou d'anomalies des paramètres biologiques chez 6,5 % des patients.
Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (par ex., intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines.
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 690 patients positifs à la mutation EGFR T790M précédemment traités qui ont reçu Tagrisso à la dose quotidienne de 80 mg dans les études AURA3, AURAex et AURA2.
Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le Tableau 2 résume les effets indésirables survenus au cours des études AURAex (Phase 2), AURA2 et AURA3 chez les patients ayant reçu au moins une dose de Tagrisso.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études AURA[(a)]

SOC MedDRA	
Terme MedDRA	
Fréquence globale (tous grades CTCAE)[(b)] selon la convention CIOMS	Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Pneumopathie interstitielle diffuse[(c)]	
Fréquent (3,2 %)[(d)]	1,3 %
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	
Très fréquent (44 %)	1,0 %
Stomatite	
Très fréquent (15 %)	0 %
Affections oculaires	
Kératite[(e)]	
Peu fréquent (0,9 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash[(f)]	
Très fréquent (41 %)	0,7 %
Sécheresse de la peau[(g)]	
Très fréquent (29 %)	0 %
Périonyxis[(h)]	
Très fréquent (27 %)	0 %
Prurit[(i)]	
Très fréquent (15 %)	0 %
Investigations	
Allongement de l'intervalle QTc[(j)]	
Peu fréquent (0,7 %)	
Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE	
Numération plaquettaire diminuée[(k)]	
Très fréquent (54 %)	2,1 %
Diminution du nombre de leucocytes[(k)]	
Très fréquent (66 %)	2,4 %
Diminution du nombre de neutrophiles[(k)]	
Très fréquent (32 %)	4,3 %

a) Il s'agit de données cumulatives de phase 3 (AURA3) et de phase 2 (AURAex et AURA2) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de Tagrisso sont résumés.
b) Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0.
c) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie inflammatoire.
d) 4 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés.
e) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen, défaut cornéen.
f) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les EI de type rash : rash, rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, érythème, folliculite, acné, dermatite et dermatite acnéiforme.
g) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma.
h) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal,

sensibilité au niveau du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, périonyxis.

i) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières.

j) Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF> 500 ms.

k) Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés.

Tableau 3. Effets indésirables dans l'étude AURA3[a]

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Tagrisso Fréquence globale (N = 279)		Chimiothérapie (Pémétrexed/Cisplatine ou Pémétrexed/Carboplatine) Fréquence globale (N = 136)	
Grade NCI	Tous grades (%)	Grade 3 ou supérieur (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou supérieur (%)
Terme privilégié MedDRA				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Pneumopathies interstitielles diffuses[b][c]	3,6	0,4	0,7	0,7
Affections oculaires				
Kératite[d]	1,1	0	0,7	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	41	1,1	11	1,5
Stomatite	15	0	15	1,5
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[e]	34	0,7	5,9	0
Sécheresse cutanée[f]	23	0	4,4	0
Périonyxis[g]	22	0	1,5	0
Prurit[h]	13	0	5,1	0
Investigations				
Allongement de l'intervalle QTc[i]	1,4	0	0,7	0
(Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE)				
Diminution de la numération plaquettaire[j]	46	0,7	48	7,4
Diminution des leucocytes[j]	61	1,1	75	5,3
Diminution des neutrophiles[j]	27	2,2	49	12

a) Les données sont cumulatives de l'étude AURA3 ; seuls les évènements pour les patients recevant au moins une dose de Tagrisso sont résumés.

b) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie inflammatoire.

c) 1 évènement de grade 5 CTCAE (fatal) a été rapporté.

d) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen, défaut cornéen.

e) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les EIs de type rash : rash, rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, érythème, folliculite, acné, dermatite et dermatite acnéiforme.

f) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma.

g) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : troubles unguéaux, anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, sensibilité au niveau du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, périonyxis.

h) Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières.

i) Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement du QTcF > 500 ms.

j) Représente l'incidence des résultats de laboratoire, pas d'effets indésirables rapportés.

Les résultats de sécurité dans les études mono-bras de Phase 2 AURAex et AURA2 étaient en général cohérents avec ceux observés dans le bras Tagrisso d'AURA3. Aucune toxicité non attendue ou supplémentaire n'a été observée et les évènements indésirables correspondaient en termes de nature, de sévérité et de fréquence.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID) :

Dans les études AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 8,2 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,9 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,9 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 2,8 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Allongement de l'intervalle QTc :

Sur les 833 patients des études AURA traités par Tagrisso 80 mg, 0,7 % des patients (n = 6) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 2,9 % des patients (n = 24) ont présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique portant sur Tagrisso a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études AURA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Effets gastro-intestinaux :

Dans les études AURA, une diarrhée a été rapportée chez 43,5 % des patients parmi lesquels 36,8 % étaient des évènements de grade 1, 5,5 % de grade 2 et 1,0 % de grade 3 ; aucun évènement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,3 % des patients et une interruption du traitement chez 0,7 %. Un évènement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours et la durée médiane des évènements de grade 2 était de 5,5 jours.

Personnes âgées :

Dans AURA3 (N = 279), 41 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, dont 15 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ⩾ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (5,3 % *versus* 4,2 %). Les types d'évènements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (5,3 % *versus* 2,4 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les essais cliniques de Tagrisso, un nombre limité de patients a été traité par des doses quotidiennes de Tagrisso allant jusqu'à 240 mg sans toxicité doselimitante. Dans ces études, les patients traités par Tagrisso à raison de 160 mg et 240 mg par jour ont présenté une augmentation de la fréquence et de la sévérité d'un certain nombre d'EI typiquement induits par les traitements ITK ciblant l'EGFR (principalement diarrhée et rash) par rapport aux patients ayant reçu la dose de 80 mg. Les données sont limitées concernant les surdosages accidentels chez l'Homme. Tous les cas étaient des incidents isolés, des patients ayant pris par erreur une dose quotidienne supplémentaire de Tagrisso, sans aucune conséquence clinique résultante. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Tagrisso. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par Tagrisso doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être initié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase ; code ATC : L01XE35.

Mécanisme d'action :

L'osimertinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK). C'est un inhibiteur irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) porteurs de la mutation activatrice (EGFRm) et de la mutation de résistance aux ITK T790M.

Effets pharmacodynamiques :

Des études *in vitro* ont démontré que l'osimertinib a une activité inhibitrice puissante vis-à-vis de l'EGFR sur un large spectre de lignées cellulaires cliniquement pertinentes de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) présentant des mutations EGFRm et T790M (CI_{50} apparentes de 6 nM à 54 nM ciblant l'EGFR phosphorylé). Cela conduit à l'inhibition de la croissance cellulaire, tout en montrant une activité significativement moindre contre l'EGFR dans les lignées cellulaires de type sauvage (CI_{50} apparentes de 480 nM à 1,8 µM ciblant l'EGFR phosphorylé). *In vivo*, l'administration orale d'osimertinib a conduit à une réduction de la taille tumorale dans des modèles de xénogreffes de CBNPC présentant des mutations EGFRm et T790M et dans des modèles de cancer du poumon de souris transgéniques.

Électrophysiologie cardiaque :

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc par Tagrisso a été évalué chez 210 patients ayant reçu de l'osimertinib à raison de 80 mg par jour dans l'étude AURA2. Des ECG consécutifs ont été réalisés après une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet de l'osimertinib sur les intervalles QTc. Une analyse pharmacocinétique a prédit un allongement de 14 ms de l'intervalle QTc lié au médicament à la dose de 80 mg, avec une limite supérieure de 16 ms (IC à 90 %).

Efficacité et sécurité cliniques :

Patients CBNPC positif T790M pré-traités - AURA3 :

L'efficacité et la sécurité de Tagrisso dans le traitement des patients avec un CBNPC T790M localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé sous ou après un traitement par un ITK EGFR, ont été démontrées dans une étude de Phase 3 (AURA3) randomisée, en ouvert, et contrôlée par un traitement actif. Tous les patients devaient avoir un CBNPC positif à la mutation T790M mis en évidence par le test de mutation EGFR cobas réalisé dans un laboratoire central avant randomisation. Le statut mutationnel T790M a également été évalué en utilisant l'ADNct extrait d'un échantillon de plasma recueilli lors de la sélection. Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires d'efficacité incluaient le TRO, la DR et la survie globale (SG) tels qu'évalués par l'investigateur.

Les patients ont été randomisés suivant un ratio 2 : 1 (Tagrisso : doublet de chimiothérapie à base de platine) pour recevoir Tagrisso (n = 279) ou un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 140). La randomisation a été stratifiée en fonction de l'origine ethnique (asiatique et non-asiatique). Les patients du bras Tagrisso recevaient Tagrisso 80 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à intolérance au traitement, ou jusqu'à ce que l'investigateur détermine que le traitement n'était plus cliniquement bénéfique au patient. La chimiothérapie consistait en 500 mg/m^2 de pemetrexed avec du carboplatine AUC5 ou du pemetrexed 500 mg/m^2 avec du cisplatine 75 mg/m^2 le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine pouvaient recevoir un traitement de maintenance par le pemetrexed (500 mg/m^2 de pemetrexed le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours). Les sujets dans le bras chimiothérapie qui avaient une progression radiologique objective (selon l'investigateur et confirmée par une revue centrale indépendante d'imagerie) avaient la possibilité de débuter le traitement par Tagrisso.

La démographie et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population globale de l'étude étaient : âge médian 62 ans, ⩾ 75 ans (15 %), femmes (64 %), caucasiens (32 %), asiatiques (65 %), n'ayant jamais fumé (68 %), score d'état général de l'OMS de 0 ou 1 (100 %). Cinquante-quatre pourcents (54 %) des patients avaient des métastases viscérales extra-thoraciques, dont 34 % avec des métastases du SNC (identifié par les sites de lésion du SNC à l'inclusion, antécédents médicaux, et/ou antécédents chirurgicaux, et/ou antécédents de radiothérapie sur des métastases du SNC) et 23 % avec des métastases hépatiques. Quarante-deux pourcents (42 %) des patients avaient des métastases osseuses.

AURA3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP des patients traités par Tagrisso en comparaison à la chimiothérapie. Les résultats d'efficacité d'AURA3 tels qu'évalués par l'investigateur sont résumés dans le Tableau 4, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée dans la Figure 1. Les données de survie globale n'étaient pas assez matures au moment de cette analyse initiale de la SG.

Tableau 4. Résultats d'efficacité AURA3 tels qu'évalués par l'investigateur

Paramètre d'efficacité	Tagrisso (N = 279)	Chimiothérapie (N = 140)
Survie sans progression		
Nombre d'Evènements (% maturité)	140 (50)	110 (79)
Médiane, Mois (IC 95 %)	10,1 (8,3 ; 12,3)	4,4 (4,2 ; 5,6)
HR (95 % IC) ; valeur de P	0,30 (0,23 ; 0,41) ; valeur de P < 0,001	
Survie globale[1]		
Nombre de décès (% maturité)	69 (24,7)	40 (28,6)
SG médiane, Mois (IC 95 %)	NC (20,5 ; NC)	NC (20,5 ; NC)
HR (95 % IC) ; valeur de P	0,72 (0,48 ; 1,09) ; valeur de P = 0,121	
Taux de Réponse Objective[2]		
Nombre de réponses Taux de réponse (IC 95%)	197 71 % (65 ; 76)	44 31 % (24 ; 40)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	5,4 (3,5 ; 8,5) ; valeur de P < 0,001	
Durée de réponse (DR)[2]		
Médiane, Mois (IC 95 %)	9,7 (8,3 ; 11,6)	4,1 (3,0 ; 5,6)

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable

Tous les résultats d'efficacité sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon RECIST.

(1) La première analyse de SG a été réalisée environ 4 mois après l'analyse primaire de SSP. L'analyse de SG n'a pas été ajustée aux effets potentiellement confondants du cross-sover (94 [67 %] patients dans le bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur par l'osimertinib).

(2) Les résultats de TRO et DR tels qu'évalués par l'investigateur sont cohérents avec ceux rapportés par le comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) ; l'évaluation du TRO par le BICR était de 64,9 % [IC 95 % : 59,0, 70,5] sous osimertinib et 34,3 % [IC 95 % : 26,5 ; 42,8] sous chimiothérapie ; l'évaluation de la DR par le BICR était 11,2 mois (IC 95 % : 8,3 ; NC) sous osimertinib et 3,1 mois (IC 95 % : 2,9 ; 4,3) sous chimiothérapie.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de Survie Sans Progression telle qu'évaluée par l'investigateur dans AURA3

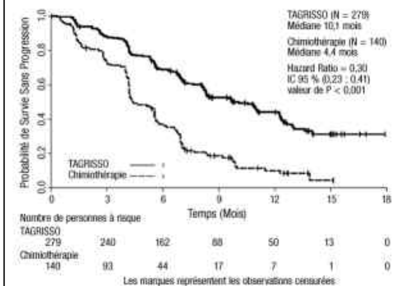

Une analyse de sensibilité de la SSP a été conduite par un comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) et a montré une SSP médiane de 11,0 mois avec Tagrisso en comparaison à 4,2 mois sous chimiothérapie. Cette analyse a démontré un effet du traitement cohérent (HR 0,28 ; IC 95 % : 0,20 ; 0,38) avec celui observé lors de l'évaluation par l'investigateur.

Des améliorations cliniquement significatives de la SSP avec des HRs de moins de 0,50 en faveur des patients recevant Tagrisso en comparaison à ceux recevant la chimiothérapie étaient systématiquement observées dans tous les sous-groupes pré-définis analysés, incluant l'origine ethnique, l'âge, le sexe, les antécédents tabagiques et la mutation EGFR (délétion de l'exon 19 et L858R).

Données d'efficacité sur les métastases du SNC dans l'étude AURA3 :

Les patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques et stables ne requérant pas de traitement par des stéroïdes pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement dans l'étude étaient éligibles à la randomisation dans l'étude. Une évaluation par le BICR de l'efficacité au niveau du SNC selon les critères RECIST v1.1 dans le sous-groupe de 116/419 (28 %) patients identifiés comme ayant des métastases au niveau du SNC sur un scanner cérébral à l'inclusion sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Efficacité sur le SNC évaluée par le BICR chez les patients avec des métastases du SNC sur un scanner cérébral effectué à l'inclusion dans AURA3

Paramètre d'efficacité	Tagrisso	Chimiothérapie
Taux de réponse objective au niveau du SNC[1]		
Taux de réponse objective au niveau du SNC (n/N) (IC 95 %)	70 % (21/30) (51 ; 85)	31% (5/16) (11 % ; 59 %)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	5,1 (1,4 ; 21) ; 0,015	
Durée de la réponse au niveau du SNC[2]		
Médiane, Mois (IC 95 %)	8,9 (4,3 ; NC)	5,7 (NC ; NC)
Taux de contrôle de la maladie (TCM) au niveau du SNC		
Taux de contrôle de la maladie au niveau du SNC (n/N) (IC 95 %)	87 % (65/75) (77 ; 93)	68 % (28/41) (52 ; 82)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	3 (1,2 ; 7,9) ; 0,021	
Survie sans progression au niveau du SNC[3]	N = 75	N = 41
Nombre d'évènements (% maturité)	19 (25)	16 (39)
Médiane, Mois (IC 95 %)	11,7 (10 ; NC)	5,6 (4,2 ; 9,7)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,32 (0,15 ; 0,69) ; 0,004	

(1) Le taux de réponse objective au niveau du SNC et la durée de réponse selon RECIST v1.1 déterminés par le BICR SNC dans la population dont la réponse est évaluable (lésions au niveau du SNC mesurables à l'inclusion par le BICR) n = 30 pour Tagrisso et n = 16 pour la Chimiothérapie.

(2) En se basant uniquement sur les patients répondeurs ; la DR est définie comme le temps entre la date de la première réponse documentée (réponse complète ou réponse partielle) jusqu'à progression ou survenue d'un décès ; le TCM est défini comme la proportion de patients répondeurs (réponse complète ou réponse partielle), ou une maladie stable ⩾ 6 semaines.

(3) La Survie Sans Progression au niveau du SNC selon RECIST v1.1 et déterminée par le BICR SNC dans l'analyse complète de la population (lésions au niveau SNC mesurables et non-mesurables à l'inclusion par le BICR) n = 75 pour Tagrisso et n = 41 pour la Chimiothérapie. Un HR < 1 favorise Tagrisso.

Une analyse du sous-groupe pré-spécifié sur la SSP basé sur le statut des métastases du SNC à l'inclusion dans l'étude a été réalisée dans AURA3 et est montrée dans la Figure 2.

Figure 2. SSP globale telle qu'évaluée par l'investigateur par statut de métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude, courbe de Kaplan-Meier (analyse complète) dans AURA3

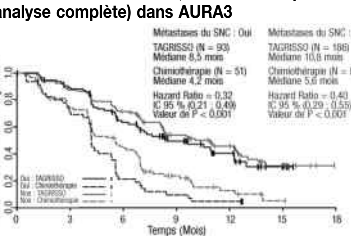

AURA3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients recevant Tagrisso en comparaison à ceux recevant la chimiothérapie indépendamment du statut de métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude.

Résultats Rapportés par les Patients (RRP) :

Les symptômes rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé (HRQL) ont été collectés électroniquement en utilisant EORTC QLQ-C30 et le module du cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Le LC13 a été initialement envoyé une fois par semaine pour les 6 premières semaines, puis toutes les 3 semaines avant et après progression. Le C30 a été évalué toutes les 6 semaines avant et après progression.

Analyse des symptômes clés du cancer du poumon :

Tagrisso a amélioré les symptômes de cancer du poumon rapportés par les patients en comparaison avec la chimiothérapie en démontrant une différence statistiquement significative dans le changement moyen à l'inclusion *versus* la chimiothérapie pendant la période globale depuis la randomisation jusqu'à 6 mois pour 5 symptômes primaires RRP pré-spécifiés (perte d'appétit, toux, douleur thoracique, dyspnée, et fatigue) comme montré dans le Tableau 6.

Tableau 6. Modèle Mixte de Mesures Répétées - symptômes clés du cancer du poumon - changement moyen depuis l'inclusion chez les patients Tagrisso en comparaison avec la chimiothérapie

Symptôme	Perte d'appétit		Toux		Douleur thoracique	
Bras	Tagrisso (279)	Chimio-thérapie (140)	Tagrisso (279)	Chimio-thérapie (140)	Tagrisso (279)	Chimio-thérapie (140)
N	239	97	228	113	228	113
Moyenne aj	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22
Différence estimée (IC 95 %)	-8,24 (-12,88 ; 3,60)		-5,53 (-8,89 ; -2,17)		-5,36 (-8,20 ; -2,53)	
Valeur de P	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001	

Symptôme	Dypsnée		fatigue	
Bras	Tagrisso (279)	Chimiothérapie (140)	Tagrisso (279)	Chimiothérapie (140)
N	228	113	239	97
Moyenne aj	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Différence estimée (IC 95 %)	-7,09 (-9,86 ; -4,33)		-10,39 (-14,55 ; -6,23)	
Valeur de P	p < 0,001		p < 0,001	

La moyenne ajustée et les différences estimées ont été obtenues par l'analyse d'un Modèle Mixte de Mesures Répétées (MMMR). Le modèle inclut le patient, le traitement, la visite, l'interaction traitement-par-visite, le score de symptôme à l'inclusion, le score d'interaction de symptômes à l'inclusion par visite et a utilisé une matrice de covariance non structurée.

La HRQL et l'analyse de l'amélioration des fonctions physiques :

Les patients sous Tagrisso avaient des chances significativement plus importantes d'atteindre une amélioration cliniquement significative supérieure ou égale à 10 points sur le score de santé globale et fonctions physiques du questionnaire EORTC-C30 en comparaison avec la chimiothérapie pendant la durée de l'étude l'Odds Ratio (OR) du statut global de santé : 2,11 ; (IC 95 % 1,24 ; 3,67 ; p = 0,007) ; réponse globale de fonction physique 2,79 (IC 95 % 1,50 ; 5,46 ; p = 0,002).

Patients CBNPC pré-traités positif T790M - AURAex et AURA2 :

Deux études cliniques en ouvert, mono-bras, AURAex (cohorte d'extension de phase 2, (n = 201)) et AURA2 (n = 210) ont été conduites chez des patients atteints d'un cancer bronchique positif pour la mutation EGFR T790M, et qui ont progressé lors d'un ou plusieurs traitement(s) systémique(s) antérieur(s), incluant un ITK-EGFR. Tous les patients devaient être atteints d'un CBNPC positif pour la mutation EGFR T790M identifiée par le test de mutation de l'EGFR cobas réalisé dans un laboratoire centralisé avant le traitement. Le statut mutationnel T790M a aussi été évalué rétrospectivement en utilisant l'ADNct extrait d'un échantillon de plasma recueilli lors de la sélection. Tous les patients ont reçu Tagrisso à une dose de 80 mg une fois par jour. Le critère primaire de jugement de l'efficacité de ces deux essais était le TRO selon les critères RECIST v1.1, tel qu'évalué par un comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR). Les critères de jugement secondaires de l'efficacité étaient la durée de réponse (DR), et la survie sans progression (SSP).

Les caractéristiques initiales de la population globale étudiée (AURAex et AURA2) étaient les suivantes : âge médian de 63 ans, 13 % des patients étaient âgés de ⩾ 75 ans, 68 % étaient des femmes, 36 % étaient caucasiens, et 60 % étaient asiatiques. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Trente-et-un pourcents (31 %) (N = 129) avaient reçu 1 ligne de traitement antérieure (traitement par ITK-EGFR uniquement), 69 % (N = 282) avaient reçu 2 lignes ou plus de traitements antérieurs. Soixante-douze pourcents (72 %) des patients n'avaient jamais fumé, 100 % des patients présentaient un indice de performance OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 0 ou 1. Cinquante-neuf pourcents (59 %) des patients avaient des métastases viscérales extra-thoraciques dont 39 % de métastases au niveau SNC (identifiées par site de lésion SNC à l'inclusion, historique médical, et/ou antécédents chirurgicaux et/ou antécédents de radiothérapie pour des métastases du SNC) et 29 % avec des métastases hépatiques. Quarante-sept pourcents (47 %) des patients avaient des métastases osseuses. La durée médiane du suivi était de 12,6 mois pour la survie sans progression.

Chez les 411 patients pré-traités positifs EGFR à la mutation T790M, le TRO total évalué par un comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) était de 66 % (IC 95 % : 61 ; 71). Chez les patients avec une réponse confirmée par le BICR, la durée de réponse médiane était de 12,5 mois (IC 95 % : 11,1 ; NE). Le TRO du BICR dans AURAex était de 62 % (IC 95 % : 55 ; 68) et de 70 % (IC 95 % : 63 ; 77) dans AURA2. La SSP médiane était de 11,0 mois IC 95 % (9,6 ; 12,4)

Des taux de réponse objective évalués par le BICR supérieurs à 50 % ont été observés dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés, y compris en fonction de la ligne de traitement, de l'origine ethnique, de l'âge et de la région.

Dans la population évaluable pour une réponse, 85 % (223/262) disposaient d'une réponse documentée au moment de la première évaluation (6 semaines) ; 94 % (247/262) disposaient d'une réponse documentée lors de la seconde évaluation (12 semaines).

Données d'efficacité sur les métastases du SNC dans les études de Phase 2 (AURAex et AURA2) :

Une évaluation du BICR de l'efficacité sur le SNC selon RECISTv 1.1 a été réalisée dans un sous-groupe de 50 (sur 411) patients identifiés comme ayant des métastases au niveau du SNC mesurables sur le scanner cérébral à l'inclusion. Un TRO au niveau du SNC de 54 % (27/50 patients ; IC 95 % : 39,3 ; 68,2) a été observé avec 12 % de ces réponses étant des réponses complètes.

Les études cliniques n'ont pas été conduites chez les patients atteints d'un CBNPC et porteurs de la mutation EGFR T790M de novo.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Tagrisso dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CBNPC (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de l'osimertinib ont été caractérisés chez des sujets sains et des patients atteints d'un CBNPC. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance plasmatique apparente de l'osimertinib est de 14,2 L/h, son volume de distribution apparent est de 997 L et sa demi-vie terminale est d'environ 48 heures. L'ASC et la C_{max} ont augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de 20 à 240 mg. L'administration d'osimertinib une fois par jour se traduit par une accumulation d'un facteur 3 environ avec un état d'équilibre atteint après 15 jours. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques (circulantes) se maintiennent dans les limites d'un facteur 1,6 sur l'intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Absorption :

Après administration orale de Tagrisso, les concentrations plasmatiques maximales d'osimertinib ont été atteintes avec un t_{max} médian (min-max) de 6 (3-24) heures, plusieurs pics ayant été observés au cours des 24 premières heures chez certains patients. La biodisponibilité absolue de Tagrisso est de 70 % (IC à 90 % 67 ; 73). D'après une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients à la dose de 80 mg, l'alimentation n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la biodisponibilité de l'osimertinib (augmentation de l'ASC de 6 % (IC à 90 % -5 ; 19) et diminution de la C_{max} de 7 % (IC à 90 % -19 ; 6). Chez des volontaires sains ayant pris un comprimé de 80 mg et chez qui le pH gastrique était augmenté par l'administration d'oméprazole pendant 5 jours, l'exposition à l'osimertinib n'a pas été affectée (augmentation de l'ASC et de la C_{max} de 7 % et 2 %, respectivement), avec l'IC à 90 % du taux d'exposition compris dans la limite de 80 à 125 %.

Distribution :

Le volume moyen de distribution estimé dans la population à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) de l'osimertinib est de 997 L, indiquant une distribution tissulaire importante. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques de l'osimertinib est de 94,7 % (5,3 % libre). Il a également été démontré que l'osimertinib se lie de manière covalente aux protéines plasmatiques chez le rat et l'être humain, à la sérum-albumine humaine et aux hépatocytes chez le rat et l'être humain.

Biotransformation :

Des études *in vitro* indiquent que l'osimertinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. Cependant, avec les données actuelles disponibles, des voies métaboliques alternatives ne peuvent être complètement exclues. D'après des études *in vitro*, 2 métabolites pharmacologiquement actifs (AZ7550 et AZ5104) ont successivement été identifiés dans le plasma d'espèces précliniques et chez l'Homme après l'administration par voie orale d'osimertinib ; l'AZ7550 a montré un profil pharmacologique similaire à celui de Tagrisso tandis que l'AZ5104 a montré une plus grande activité à la fois sur l'EGFR muté et l'EGFR de type sauvage. Les deux métabolites sont apparus lentement dans le plasma après l'administration de Tagrisso aux patients, avec un t_{max} médian (min-max) de 24 (4-72) et de 24 (6-72) heures, respectivement. Dans le plasma humain, la forme inchangée d'osimertinib représentait 0,8 %, les 2 métabolites contribuant pour 0,08 % et 0,07 % à la radioactivité totale avec la majorité de la radioactivité étant liée de manière covalente aux protéines plasmatiques. La moyenne géométrique de l'exposition pour l'AZ5104 et l'AZ7550, sur la base de l'ASC, correspondait pour chacun à environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre.

La voie métabolique principale de l'osimertinib était l'oxydation et la désalkylation. Au moins 12 composants ont été observés dans les échantillons urinaires et fécaux humains groupés, avec 5 composants représentant > 1 % de la dose, dont l'osimertinib sous forme inchangée, l'AZ5104 et l'AZ7550, qui représentaient environ 1,9, 6,6 et 2,7 % de la dose tandis qu'un adduit cystéinyle (M21) et un métabolite inconnu (M25) représentaient 1,5 % et 1,9 % de la dose, respectivement.

D'après des études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif des CYP3A4/5 mais pas des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux concentrations cliniquement pertinentes. D'après des études *in vitro*, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes au niveau hépatique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais l'impact clinique est inconnu.

Élimination :

Après une dose orale unique de 20 mg, 67,8 % de la dose a été retrouvée dans les fèces (1,2 % sous forme inchangée) tandis que 14,2 % de la dose administrée (0,8 % sous forme inchangée) a été retrouvée dans les urines sur une collection d'échantillons réalisée pendant 84 jours. L'osimertinib sous forme inchangée correspondait à environ 2 % de l'élimination, dont 0,8 % dans les urines et 1,2 % dans les fèces.

Interactions avec les protéines de transport :

Des études *in vitro* ont montré que l'osimertinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. *In vitro*, l'osimertinib n'inhibe pas l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, MATE1, OCT2 et la MATE2K aux concentrations cliniquement pertinentes.

Effets de l'osimertinib sur la P-gp et la BCRP :

D'après des études *in vitro*, l'osimertinib est un substrat de la P-glycoprotéine et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), mais il est peu probable que cela entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes de l'osimertinib aux doses cliniques avec des substances actives. D'après des données *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur de la BCRP et de la P-gp. Les interactions avec les enzymes régulées par le récepteur pregnane X (PXR) autres que le CYP3A4 n'ont pas été étudiées (cf Interactions).

Populations particulières :

Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 1088), aucune relation cliniquement significative n'a été identifiée entre l'exposition prévue à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) et l'âge (de 25 à 91 ans), le sexe (65 % de femmes), l'origine ethnique (patients caucasiens, asiatiques, japonais, chinois et non asiatiques-non caucasiens) et le statut tabagique des patients (n = 27 fumeurs, n = 329 anciens fumeurs). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le poids corporel était une covariable significative, avec une modification attendue de moins de 20 % de l'ASC_{ss} de l'osimertinib sur un intervalle de poids corporels allant respectivement de 89 kg à 43 kg (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l'ASC_{ss} pour le poids corporel médian de 60 kg. En prenant en considération les valeurs extrêmes du poids corporel, de < 43 kg à > 89 kg, les taux du métabolite AZ5104 allaient de 11,8 % à 9,6 % alors que ceux de l'AZ7550 allaient de 12,8 % à 8,1 %, respectivement. En se basant sur une analyse PK de la population, l'albumine sérique a été identifiée comme une covariable significative avec une modification attendue de l'AUC_{ss} de l'osimertinib de -15 % à +30 % dans l'intervalle d'albumine de 29 à 46 g/L respectivement (quantiles de 95 % à 5 %) en comparaison à l'AUC_{ss} de 39 g/L de l'albumine médiane à l'inclusion. Ces modifications d'exposition dues aux différences de poids corporel ou de l'albumine à l'inclusion ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Insuffisance hépatique :

L'osimertinib est éliminé principalement par le foie, et de ce fait, les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent avoir une exposition augmentée. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune relation n'a été observée entre les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) et l'exposition à l'osimertinib. La sérum albumine, marqueur de l'insuffisance hépatique, a montré un effet sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Les études cliniques qui ont été conduites ont exclu les patients avec des ASAT ou ALAT > 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN), ou, si cela était dû au cancer sous-jacent, > 5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN. Lors d'une analyse pharmacocinétique sur 104 patients présentant une insuffisance hépatique légère, 8 patients avec une insuffisance hépatique modérée et 972 patients présentant une fonction hépatique normale, les expositions à l'osimertinib étaient similaires. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur 471 patients présentant une insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à moins de 90 ml/min), 208 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLcr de 30 à < 60 ml/min), 5 patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr de 15 à < 30 ml/min) et 402 patients présentant une fonction rénale normale (supérieure ou égale à 90 ml/min), les expositions à l'osimertinib étaient similaires. L'insuffisance rénale sévère peut influencer l'élimination des médicaments éliminés par voie hépatique. Les patients présentant une CLcr inférieure à 15 ml/min n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les principaux résultats observés dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien étaient, entre autres, des altérations atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératives au niveau de l'épithélium de la cornée (associé à des transparences et des opacités cornéennes chez les chiens lors de l'examen ophtalmique), du tractus gastro-intestinal (y compris la langue), de la peau et de l'appareil reproducteur chez les mâles et les femelles avec des modifications secondaires de la rate. Ces observations ont été faites à des concentrations plasmatiques inférieures à celles observées chez les patients à la dose thérapeutique de 80 mg. Les anomalies relevées après 1 mois de traitement ont été largement réversibles dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement à l'exception de récupération partielle pour quelques modifications de la cornée.

L'osimertinib a pénétré la barrière hémato-encéphalique intacte du singe cynomolgus (dosage IV), du rat et de la souris (administration orale).

Les données non cliniques indiquent que l'osimertinib et son métabolite (AZ5104) inhibent le canal h-ERG, et un allongement de l'intervalle QTc ne peut être exclu.

Potentiel carcinogène et mutagène :

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'osimertinib. L'osimertinib n'a pas entraîné d'altération génétique dans les analyses *in vitro* et *in vivo*.

Toxicité sur la reproduction :

Des altérations dégénératives ont été notées au niveau des testicules chez le rat et le chien exposés à l'osimertinib pendant ⩾ 1 mois et une réduction de la fertilité des rats mâles après une exposition à l'osimertinib pendant 3 mois a été observée. Ces observations ont été faites aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Les anomalies testiculaires observées après 1 mois de traitement ont été réversibles chez le rat ; cependant, une conclusion définitive sur la réversibilité de ces lésions chez le chien ne peut pas être établie.

D'après les études chez les animaux, la fertilité chez les femelles peut être affectée par le traitement par osimertinib. Dans les études de toxicologie en administration répétée, une incidence accrue d'anœstrus, de dégénérescence du corps jaune dans les ovaires et d'amincissement de l'épithélium vaginal et utérin a été relevée chez des rates exposées à l'osimertinib pendant ⩾ 1 mois aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Les anomalies ovariennes observées après 1 mois de traitement ont été réversibles. Dans une étude sur la fertilité chez les rates, l'administration d'osimertinib à 20 mg/kg/jour (environ équivalent à la dose clinique quotidienne recommandée de 80 mg) n'a pas eu d'effets sur le cycle d'ovulation ni sur le nombre de femelles tombant enceintes, mais a causé des morts embryonnaires précoces. Ces résultats ont montré des signes de réversibilité après un mois sans traitement.

Dans une étude modifiée de développement embryofœtal chez le rat, l'osimertinib a entraîné une embryolétalité lorsqu'il a été administré à des rates gravides avant l'implantation embryonnaire. Ces effets ont été observés à une dose tolérée par la mère de 20 mg/kg, soit une exposition équivalente à l'exposition à la dose de 80 mg par jour recommandée chez l'Homme (d'après l'ASC totale). L'exposition aux doses de 20 mg/kg et plus pendant l'organogenèse a provoqué une réduction du poids des fœtus mais aucun effet indésirable sur la morphologie externe ou viscérale des fœtus n'a été observé. Quand l'osimertinib a été administré à des rates gravides tout au long de la gestation puis au début de l'allaitement, une exposition à l'osimertinib et à ses métabolites pouvait être démontrée chez les jeunes allaités, ainsi qu'une réduction de la survie des jeunes et qu'un ralentissement de leur croissance (aux doses de 20 mg/kg et plus).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/16/1086/001 ; CIP 3400930047644 (2016, RCP rév 06.07.17) cp 40 mg.
EU /1/16/1086/002 ; CIP 3400930047651 (2016, RCP rév 06.07.17) cp 80 mg.

Pris en charge par les Collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte accordée du 04.09.15 au 28.04.16, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale.

Titulaire de l'AMM : AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

TAHOR ®
atorvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (blanc, rond, de 5,6 mm de diamètre, gravé « 10 » sur une face et « ATV » sur l'autre face), *à 20 mg* (blanc, rond, de 7,1 mm de diamètre, gravé « 20 » sur une face et « ATV » sur l'autre face), *à 40 mg* (blanc, rond, de 9,5 mm de diamètre, gravé « 40 » sur une face et « ATV » sur l'autre face), *et à 80 mg* (blanc, rond, de 11,9 mm de diamètre, gravé « 80 » sur une face et « ATV » sur l'autre face) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées de 7 ; boîtes de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé à croquer à 10 mg (blanc à blanc cassé, avec des taches roses à violettes, rond, gravé avec « 10 » sur une face et « LCT » sur l'autre face, mesurant 7,1 mm de diamètre) *et à 20 mg* (blanc à blanc cassé, avec des taches roses à violettes, rond, gravé avec « 20 » sur une face et « LCT » sur l'autre face, mesurant 8,7 mm de diamètre) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Atorvastatine (DCI) calcique trihydratée exprimée en atorvastatine		10 mg
	ou	20 mg
	ou	40 mg
	ou	80 mg

Excipients :

Comprimés pelliculés : Noyau : carbonate de calcium, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, polysorbate 80, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), talc. *Émulsion anti-mousse :* siméticone, stéarates émulsifiants (tristéarate de polyéthylèneglycol sorbitane, stéarate de polyéthoxylate, glycérides), épaississants (méthylcellulose, gomme xanthane), acide benzoïque, acide sorbique, acide sulfurique.

Comprimés à croquer : carbonate de calcium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, polysorbate 80, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, amidon de maïs prégélatinisé, mannitol (E421), aspartam (E951), sucralose (E955), parfum raisin (maltodextrine, concentré de jus de raisin, gomme d'acacia, concentré de jus d'ananas, acide citrique, arôme naturel).

Excipients à effet notoire :

Comprimés pelliculés : lactose monohydraté (27,25 mg/cp à 10 mg ; 54,50 mg/cp à 20 mg ; 109 mg/cp à 40 mg ; 218 mg/cp à 80 mg).

Comprimés à croquer : aspartam (1,25 mg/cp à 10 mg ; 2,5 mg/cp à 20 mg).

DC INDICATIONS

Hypercholestérolémie :

Tahor est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

Tahor est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires :

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie), en complément de la correction des autres facteurs de risques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Avant de commencer un traitement par Tahor, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Tahor.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient.

La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :

Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Le traitement par Tahor doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Les données disponibles sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires :

Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cibles du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Tahor doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Tahor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf Contre-indications).

Personnes âgées :

Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale.

Population pédiatrique :

Hypercholestérolémie :

L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès.

Pour les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 10 ans et plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (cf Pharmacodynamie). La dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour, en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées selon l'objectif thérapeutique recommandé. Des ajustements doivent être effectués à un intervalle d'au moins 4 semaines. L'augmentation de la dose jusqu'à 80 mg par jour est étayée par des données d'études effectuées chez l'adulte et par des données cliniques limitées d'études menées chez l'enfant atteint d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Les données de tolérance et d'efficacité disponibles chez les enfants atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 10 ans sont limitées et proviennent d'études en ouvert. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriées pour cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tahor est destiné à la voie orale.

La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique à n'importe quel moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés à croquer Tahor peuvent être mâchés ou avalés entiers avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Tahor est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament mentionnés à la rubrique Composition.
- Les patients atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale.
- Les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets hépatiques :

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique.

Les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation.

En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie devra être diminuée ou Tahor devra être arrêté (cf Effets indésirables).

Tahor doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - étude SPARCL) :

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo.

Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude.

Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (cf Pharmacodynamie).

Effets sur les muscles squelettiques :

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase [CPK] (> 10 fois la LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Avant l'initiation du traitement :

L'atorvastatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.

Avant de débuter un traitement par une statine, le taux de CPK doit être mesuré dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (cf Interactions) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (cf Pharmacocinétique).

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées.

Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas débuter.

Mesure de la créatine phosphokinase :

La mesure du taux de créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être effectuée après un exercice physique important ni en présence de facteurs susceptibles d'en augmenter le taux, l'interprétation des résultats étant difficile dans ces cas. En cas d'élévation significative des CPK (> 5 LSN) avant traitement, un contrôle sera effectué 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Pendant le traitement :

- Il faut demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes apparaissent sous traitement par atorvastatine, un dosage des CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 LSN), le traitement doit être interrompu.
- Si ces symptômes sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est égal ou inférieur à 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK se normalise, la reprise du traitement par atorvastatine ou par une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible sous étroite surveillance.
- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

Association avec d'autres médicaments :

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, le bocéprévir, l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe, le télaprévir, ou l'association tipranavir/ritonavir. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée (cf Interactions).

L'atorvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant l'acide fusidique et une statine en association (cf Interactions). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Tahor et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Population pédiatrique :

Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation selon la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids (cf Effets indésirables).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients :

- Comprimé pelliculé : Tahor contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp et le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Comprimé à croquer : Tahor comprimé à croquer contient de l'aspartam, qui est une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les patients atteints de phénylcétonurie.

DC INTERACTIONS

Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine :

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P_{450} 3A4, et elle est également un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocytaire OATP1B1. L'administration concomitante de

médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (cf tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (cf tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines.

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.

C'est pourquoi une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4 :

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P_{450} 3A (tels que l'efavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P_{450} 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs :

Les inhibiteurs des transporteurs (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (cf tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (cf tableau 1).

Gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique :

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ézétimibe :

L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

Colestipol :

L'association de Tahor et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (ratio de la concentration en atorvastatine : 0,74). Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque Tahor et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

Acide fusidique :

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Colchicine :

Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'association de l'atorvastatine et de la colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.

Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association :

Digoxine :

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.

Contraceptifs oraux :

L'administration concomitante de Tahor et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.

Warfarine :

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 seconde, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine.

Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débuter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions médicamenteuses ont été seulement réalisées chez l'adulte. L'importance des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte et les précautions d'emploi de la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Interactions médicamenteuses :

Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament administré en association et posologie	*Atorvastatine*	
	Dose (mg)	*Ratio de la SSC(1)*
Tipranavir 500 mg 2 x/jour - Ritonavir 200 mg 2 x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20e jour	9,4
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, DU	7,9
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	8,7
Recommandations cliniques(2) : Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.		
Lopinavir 400 mg 2 x/jour - Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	20 mg 1 x/jour pendant 4 jours	5,9
Clarithromycine 500 mg 2 x/jour, 9 jours	80 mg 1 x/jour pendant 8 jours	4,5
Recommandations cliniques(2) : Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.		
Saquinavir 400 mg 2 x/jour - Ritonavir (300 mg 2 x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2 x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1 x/jour pendant 4 jours	3,9
Darunavir 300 mg 2 x/jour - Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 9 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	3,4
Itraconazole 200 mg 1 x/jour, 4 jours	40 mg, DU	3,3
Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour - Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	2,5
Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	2,3
Recommandations cliniques(2) : Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.		
Nelfinavir 1250 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	1,74
Recommandations cliniques(2) : Pas de recommandation spécifique.		
Jus de pamplemousse, 240 ml 1 x/jour *	40 mg, DU	1,37
Recommandations cliniques(2) : La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.		
Diltiazem 240 mg 1 x/jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51
Recommandations cliniques(2) : Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.		
Érythromycine 500 mg 4 x/jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33
Recommandations cliniques(2) : Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.		
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18
Cimétidine 300 mg 4 x/jour, 2 semaines	10 mg 1 x/jour pendant 2 semaines	1,00
Colestipol 10 g 2 x/jour, 28 semaines	40 mg 1 x/jour pendant 28 semaines	0,74**
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4 x/jour, 17 jours	10 mg 1 x/jour pendant 15 jours	0,66
Efavirenz 600 mg 1 x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59
Recommandations cliniques(2) : Pas de recommandation spécifique.		
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg, DU	1,12
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg, DU	0,20
Recommandations cliniques(2) : Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.		
Gemfibrozil 600 mg 2 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	1,35
Fénofibrate 160 mg 1 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	1,03
Recommandations cliniques(2) : Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.		
Bocéprévir 800 mg 3 x/jour, 7 jours	40 mg, DU	2,3
Recommandations cliniques(2) : Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir.		

1 x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2 x/jour = deux fois par jour ; 3 x/jour = trois fois par jour ; 4 x/jour = quatre fois par jour.

(1) Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions pour la pertinence clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de la SSC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la SSC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites), et de 1,3 fois celle des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

** Ratio basé sur un seul échantillon prélevé entre 8 et 16 h après la prise de la dose.

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés en association

Posologie de l'atorvastatine	*Médicament co-administré*	
	Posologie du médicament (mg)	*Ratio de la SSC(1)*
80 mg 1 x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 x/jour, 20 jours	1,15
Recommandations cliniques : Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.		
40 mg 1 x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 x/jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	 1,28 1,19
80 mg 1 x/jour pendant 15 jours	Phénazone * 600 mg, DU	1,03
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2 x/jour - ritonavir 200 mg 2 x/jour, 7 jours	1,08
10 mg, 1 x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	0,73
10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour - ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	0,99
Recommandations cliniques : Pas de recommandation spécifique.		

1 x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2 x/jour = deux fois par jour.

(1) Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (cf Contre-indications).

GROSSESSE :

Tahor est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, Tahor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par Tahor doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

On ignore si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait (cf Sécurité préclinique).

En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Tahor ne doivent pas allaiter leur nourrisson (cf Contre-indications). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tahor n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Tahor ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo.

Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit.

Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Fréquent : nasopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réactions allergiques.
- Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hyperglycémie.
- Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.
- Rare : neuropathie périphérique.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : vision floue.
- Rare : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : acouphènes.
- Très rare : perte d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée.
- Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : hépatite.
- Rare : cholestase.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie.
- Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale.
- Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire.
- Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture.
- Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie.

Investigations :
- Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.
- Peu fréquent : leucocyturie.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Tahor. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Tahor. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Tahor, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Tahor (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Des enfants âgés de 10 à 17 ans traités par atorvastatine ont un profil d'effets indésirables généralement similaire à celui des patients traités par placebo ; les effets indésirables le plus fréquemment observés dans les deux groupes étaient des infections, indépendamment de l'évaluation de la causalité. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation selon la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids. Le profil de sécurité et de tolérance chez les patients pédiatriques était similaire au profil de sécurité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes.

La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables sont similaires chez l'enfant et l'adulte.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
- Troubles sexuels.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ⩾ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hypolipidémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (code ATC : C10AA05).

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %) et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulinodépendant.

Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Une étude multicentrique en ouvert d'utilisation compassionnelle d'une durée de 8 semaines avec une phase d'extension optionnelle d'une durée variable a été réalisée chez 335 patients, 89 étaient atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne en pourcentage du LDL-C a été d'environ 20 %. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

Athérosclérose :

L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study) a étudié l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine évalué par échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253).

La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de – 0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de + 2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,04 ± 0,8 mmol/l (78,9 ± 30 mg/dl) par rapport à la valeur basale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 28 mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,85 ± 0,7 mmol/l (110 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur basale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 26 mg/dl), p < 0,0001.

L'atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1 % (groupe pravastatine : – 18,4 %, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (groupe pravastatine : – 6,8 %, p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1 % (groupe pravastatine : – 22,0 %, p < 0,0001).

L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (groupe pravastatine : + 5,6 %, p = NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus avec le dosage à 80 mg et ne peuvent donc pas être extrapolés aux dosages plus faibles.

Les profils de sécurité d'emploi et de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement.

Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. La relation entre les résultats d'imagerie obtenus dans cette étude et l'efficacité clinique en termes de prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires n'est pas établie.

Syndrome coronarien aigu :

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine ; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatives (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de la sécurité d'emploi de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL était cohérent avec celui décrit à la rubrique Effets indésirables.

Prévention de maladies cardiovasculaires :

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo, « the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentant des taux de CT ⩽ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge (⩾ 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base d'amlodipine ou d'aténolol associé soit à 10 mg/jour d'atorvastatine (n = 5168) soit à un placebo (n = 5137).

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

Événement			
Réduction du risque relatif (%)	Nb d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu[1] (%)	Valeur de p
Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals :			
36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation :			
20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Total des événements coronariens :			
29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

(1) Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3 ans.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 *versus* 212 événements, p = 0,17 et 74 *versus* 82 événements, p = 0,51). Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81 % d'hommes, 19 % de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes ; ceci pouvant être expliqué peut-être par le faible nombre d'événements dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 *versus* 30 et 17 *versus* 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 [0,59-1,17], p = 0,287).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les événements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C ⩽ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG ⩽ 6,78 mmol/l (600 mg/dl).

Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1428) soit un placebo (n = 1410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

Événement			
Réduction du risque relatif (%)	Nb d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu[1] (%)	Valeur de p
Événements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aiguë, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC) :			
37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
IDM (aigu fatal et non fatal, asymptomatique) :			
42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatals et non fatals) :			
48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

(1) Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de 3,9 ans.

IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aorto-coronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de LDL-C à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo *versus* 61 dans le groupe atorvastatine, p = 0,0592).

Récidive des accidents vasculaires cérébraux :

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récidive des AVC a été évalué chez 4731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients était des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (intervalle de confiance à 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,05) ou de 0,84 (IC à 95 % : 0,71-0,99 ; p = 0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2365) chez les patients traités par atorvastatine *versus* 8,9 % (211/2366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2365) *versus* 11,6 % (274/2366) sous placebo (p = 0,01), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) *versus* 1,4 % (33/2366) sous placebo (p = 0,02).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine *versus* 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

  Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine *versus* 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine *versus* 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Population pédiatrique :

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans :

Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C ⩾ 4 mmol/l. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La cohorte A a inclus 15 enfants âgés de 6 à 12 ans et étant au stade 1 de Tanner. La cohorte B a inclus 24 enfants âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner ⩾ 2.

La dose initiale d'atorvastatine était de 5 mg par jour sous forme de comprimé à croquer dans la cohorte A et de 10 mg par jour sous forme de comprimé dans la cohorte B. La dose d'atorvastatine pouvait être doublée si le sujet n'atteignait pas le taux cible de LDL-C < 3,35 mmol/l à la semaine 4 et si l'atorvastatine était bien tolérée.

Les valeurs moyennes de LDL-C, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée. A la semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 %, respectivement, quelle que soit la dose.

Dans une deuxième étude en ouvert, non comparative, 271 garçons et filles atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 15 ans ont été inclus et traités par atorvastatine pendant trois ans maximum. L'inclusion dans cette étude nécessitait une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée et un taux initial de LDL-C ⩾ 4 mmol/L (environ 152 mg/dL). L'étude incluait 139 enfants au stade I de développement de Tanner (en général ayant entre 6 et 10 ans). La dose d'atorvastatine (une fois par jour) a débuté à 5 mg (comprimé à croquer) chez les enfants de moins de 10 ans. Les enfants de 10 ans et plus ont débuté à 10 mg d'atorvastatine (1 fois par jour). Tous les enfants pouvaient bénéficier d'une augmentation des doses pour atteindre un taux cible de LDL-C < 3,35 mmol/L. La dose moyenne chez les enfants âgés de 6 à 9 ans était de 19,6 mg et la dose moyenne chez les enfants âgés de 10 ans et plus était de 23,9 mg.

La valeur moyenne initiale (+/- écart-type) de LDL-C était de 6,12 (1,26) mmol/L, ce qui correspond environ à 233 (48) mg/dL. Voir le tableau 3 ci-dessous pour les résultats finaux.

Les données étaient en accord avec l'absence d'effet du médicament sur tous les paramètres de croissance et de développement (tels que taille, poids, IMC, stade de Tanner, rapport de l'investigateur de maturation et développement globaux) chez les sujets pédiatriques et adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote recevant un traitement par atorvastatine pendant l'étude de 3 ans. Aucun effet du médicament n'a été rapporté dans le rapport de l'investigateur au cours des visites quant à la taille, le poids, l'IMC par âge ou par genre.

Tableau 3 : Effets de l'atorvastatine sur la diminution des lipides chez les adolescents et adolescentes atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/L)

Etapes	N	TC (écart-type)	LDL-C (écart-type)	HDL-C (écart-type)	TG (écart-type)	Apo B (écart-type)(1)
J0	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mois 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mois 36/arrêt de traitement prématuré	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC = cholesterol total ; LDL-C = lipoprotéines-C de faible densité ; HDL-C = lipoprotéines-C de haute densité ; TG = triglycérides ; Apo B = apolipoprotéine B ; « Mois 36/arrêt de traitement prématuré » inclut les données de la visite finale chez les patients dont la participation s'est terminée avant les 36 mois prévus ainsi que les données complètes à 36 mois chez les patients dont la participation a atteint les 36 mois.

* Mois 30, le N pour ce paramètre était 207.

** J0, le N pour ce paramètre était 270.

*** Mois 36/arrêt de traitement prématuré, le N pour ce paramètre était 243.

(1) g/L pour Apo B.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans :

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles postménarchie, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen : 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés et ont reçu soit de l'atorvastatine (n = 140) soit un placebo (n = 47) pendant 26 semaines puis ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La dose d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines puis a été augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit significativement les taux plasmatiques de Chol-T, LDL-C, triglycérides et apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle : 1,81 - 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle : 3,93 - 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

Une étude pédiatrique supplémentaire évaluant l'atorvastatine *versus* le colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (N = 25) a entraîné une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p < 0,05) par rapport au colestipol (N = 31).

Une étude d'usage compassionnel chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (incluant l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine, la dose était adaptée en fonction de la réponse (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans : le LDL-cholestérol a été diminué de 36 %.

L'efficacité à long terme d'un traitement par atorvastatine pendant l'enfance afin de réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec de l'atorvastatine chez des enfants âgés de 0 à moins de 6 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de l'hypercholestérolémie mixte, de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) étant atteintes en 1 à 2 heures.

L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante.

Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % en comparaison à une solution orale.

La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % ; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30 %.

La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution :

Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ⩾ 98 %.

Biotransformation :

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P_{450} 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuronidation. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité circulante inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination :

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entérohépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune sain, l'effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (N = 15) ou à un stade de Tanner ⩾ 2 (N = 24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ⩾ 4 mmol/l ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du Chol-T a été observée, quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Sexe :

Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes : Cmax environ 20 % plus élevée et SSC environ 10 % plus basse). Ces différences n'ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n'étant observée entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

Insuffisance hépatique :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la Cmax et environ 11 fois pour la SSC) chez des patients présentant une insuffisance chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).

Polymorphisme SLCO1B1 :

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une $SSC_{0\text{-}24\ h}$ 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène mais une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des portées et une réduction de la survie postnatale ont été observés au cours d'expositions à une dose élevée d'atorvastatine chez la rate. Des données ont indiqué un transfert transplacentaire chez la rate. Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez la rate. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé pelliculé : 3 ans.
- Comprimé à croquer : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934306754 (1997, RCP rév 21.11.16) 28 cp pellic 10 mg.
3400956030224 (1997, RCP rév 21.11.16) 50 cp pellic 10 mg.
3400937199216 (2005, RCP rév 21.11.16) 90 cp pellic 10 mg.
3400949458783 (2010, RCP rév 21.11.16) 30 cp à croquer 10 mg.
3400934306815 (1997, RCP rév 21.11.16) 28 cp pellic 20 mg.
3400956030453 (1997, RCP rév 21.11.16) 50 cp pellic 20 mg.
3400937199384 (2005, RCP rév 21.11.16) 90 cp pellic 20 mg.
3400949458844 (2010, RCP rév 09.12.16) 30 cp à croquer 20 mg.
3400934306983 (1997, RCP rév 21.11.16) 28 cp pellic 40 mg.
3400956030682 (1997, RCP rév 21.11.16) 50 cp pellic 40 mg.
3400937199445 (2005, RCP rév 21.11.16) 90 cp pellic 40 mg.
3400935557506 (2000, RCP rév 21.11.16) 28 cp pellic 80 mg.
3400935557674 (2000, RCP rév 21.11.16) 50 cp pellic 80 mg.
3400937199506 (2005, RCP rév 21.11.16) 90 cp pellic 80 mg.

Prix : 10,84 € (28 comprimés pelliculés à 10 mg).
11,65 € (30 comprimés à croquer à 10 mg).
34,39 € (90 comprimés pelliculés à 10 mg).
10,84 € (28 comprimés pelliculés à 20 mg).
11,65 € (30 comprimés à croquer à 20 mg).
34,39 € (90 comprimés pelliculés à 20 mg).
10,84 € (28 comprimés pelliculés à 40 mg).
34,39 € (90 comprimés pelliculés à 40 mg).
10,84 € (28 comprimés pelliculés à 80 mg).
34,39 € (90 comprimés pelliculés à 80 mg).

Remb Séc soc à 65 %.
Collect (sauf 90 cp pellic à 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg).
Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TAKADOL ®

tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent sécable à 100 mg : 2 tubes de 15.

COMPOSITION *p cp*

Tramadol (DCI) chlorhydrate .... 100 mg

Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium anhydre, lactose* monohydraté, macrogol 6000, carbonate de sodium anhydre, cyclamate de sodium, povidone K25, aspartam*, arôme orange (huile essentielle d'orange, huile essentielle d'orange déterpénée, acide citrique monohydraté, butylhydroxyanisole, dextrine, gomme arabique), émulsion de siméticone (Poly[diméthyl-siloxane], silice colloïdale anhydre, méthylcellulose, acide sorbique, eau purifiée).

Teneur en sodium* : 428 mg/cp.

* Excipients à effet notoire.

DC INDICATIONS

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

Ce médicament contenant 100 mg de tramadol est indiqué en premier lieu dans les douleurs intenses. En cas de douleurs moins intenses, il est recommandé de prendre un médicament contenant 50 mg de tramadol.

Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg (1 comprimé effervescent) suivie de 50 ou 100 mg (1/2 ou 1 comprimé effervescent) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (4 comprimés effervescents).

Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 100 mg (1 comprimé effervescent) suivie de 50 ou 100 mg (1/2 ou 1 comprimé effervescent) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (4 comprimés effervescents).

Patients âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

Takadol est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (cf Interactions) ;
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- chez l'enfant de moins de 15 ans ;
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes ;
- En cas de phénylcétonurie. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Takadol doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.

Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.

L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine est déconseillée (cf Interactions).

La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le

risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

__Précautions d'emploi :__
Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).
Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 428 mg de sodium par unité de prise. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :
Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tetrahydrocannabinol).
L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.
D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

__Associations contre-indiquées :__
Cf Contre-indications

+ IMAO irréversibles (iproniazide) :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début de l'autre traitement, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'autre traitement et le début de l'IMAO.

__Associations déconseillées :__

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :
Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool (boisson ou excipient) :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Carbamazépine :
Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

+ IMAO sélectifs A y compris linézolide et bleu de méthylène :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Morphiniques antagonistes partiels :
Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Naltrexone :
Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium :
Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

__**Associations nécessitant des précautions d'emploi :**__

+ Antivitamine K :
Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

__**Associations à prendre en compte :**__

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène :
Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments sédatifs :
Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Benzodiazépines et apparentés :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques :
Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ IMAO-B :
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :
Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.

+ Venlafaxine :
Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.

+ Bupropion :
Augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.

+ Ondansétron :
Diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

__**Grossesse :**__
Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Takadol ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.
Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine.
Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

__**Allaitement :**__
Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

__**Fertilité :**__
Les études après commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Takadol peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.
Les fréquences sont définies comme suit :
- Très fréquents : ⩾ 1/10.
- Fréquents : ⩾ 1/100 à < 1/10.
- Peu fréquents : ⩾ 1/1 000 à < 1/100.
- Rares : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000.
- Très rares : < 1/10 000.
- Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

__**Affections du système immunitaire :**__
__Rares__ : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

__**Affections psychiatriques :**__
__Rares__ : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Takadol différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).
Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.
Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

__**Affections du système nerveux :**__
__Très fréquents__ : vertiges.
__Fréquents__ : céphalées, somnolence.
__Rares__ : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.
Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
__Fréquence indéterminée__ : pertes de connaissance.

__**Affections du métabolisme et de la nutrition :**__
__Rare__ : modification de l'appétit.
__Fréquence indéterminée__ : hypoglycémie.

__**Affections visuelles :**__
__Rares__ : myosis, vision floue, mydriase.

__**Affections cardiaques :**__
__Peu fréquents__ : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
__Rares__ : bradycardie.

__**Affections vasculaires :**__
__Peu fréquents__ : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

__**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**__
__Rares__ : dépression respiratoire, dyspnée.
Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).
L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

__**Affections gastro-intestinales :**__
__Très fréquents__ : nausées.
__Fréquents__ : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
__Peu fréquents__ : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

__**Affections hépato-biliaires :**__
Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

__**Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :**__
__Fréquents__ : hyperhidrose.
__Peu fréquents__ : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

__**Affections musculosquelettiques et systémiques :**__
__Rares__ : faiblesse musculaire.

__**Affections urinaires et rénales :**__
__Rares__ : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

__**Affections générales et anomalies au site d'administration :**__
__Fréquents__ : asthénie.

__**Investigations :**__
__Rares__ : augmentation de la pression artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

__**Symptômes :**__
En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

__**Traitement :**__
Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.
En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé cé délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.
Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë à Takadol à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.
Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et k avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.
Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.
Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.
Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (Cmax) et est atteint après environ 2 h (Tmax).
La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg).
Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).
La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain ; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie ; un des métabolites déméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.
Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.
La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.
Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.
Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.
Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou

égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935531650 (2000, RCP rév 23.05.17).

Prix : 9,41 € (30 cp).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires Expanscience

1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx

Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00

Site web : www.expanscience.com

TAKETIAM voie orale

céfotiam

n'est plus commercialisé

à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Bêta-lactamines : céphalosporines

TALOXA ®

felbamate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 600 mg (en forme de gélule, avec une barre* verticale coupant l'axe longitudinal, marqué « 600 » et la marque « Schering-Plough (SP) » de part et d'autre de cette barre verticale ; blanc) *:* Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Suspension buvable à 600 mg/5 ml (opaque et visqueuse ; blanche à blanchâtre) : Flacon de 230 ml, avec seringue doseuse de 5 ml avec des graduations de 0,1 ml, pour administration orale.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Felbamate (DCI)	600 mg

Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (60 mg/cp).

Suspension buvable :	*p graduation de* 0,1 ml	0,5 ml	5 ml
Felbamate (DCI)	12 mg	60 mg	600 mg

Excipients : sorbitol (E420), glycérol, cellulose dispersible (cellulose microcristalline + carmellose sodique), émulsion de siméticone, saccharine sodique, parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E216), polysorbate 80, benzoate de sodium (E211), Prosweet G#859 (glycérol, vanilline, éthylmaltol), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : sorbitol E420 (1,05 g/5 ml de suspension) ; parahydroxybenzoates : de méthyle E218 (6,5 mg/5 ml de suspension), de propyle E216 (1 mg/5 ml de suspension).

DC INDICATIONS

Le felbamate n'est pas indiqué comme traitement antiépileptique de première intention. Le felbamate peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice prenant en compte le risque de toxicité hématologique, en particulier d'aplasie médullaire, et d'hépatotoxicité sévère. Le risque potentiel lié à l'utilisation du felbamate doit être mis en balance avec les risques associés à l'absence de traitement médical approprié.

Syndrome de Lennox-Gastaut : en complément du traitement antérieur, traitement du syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients à partir de 4 ans, non contrôlé par les autres médicaments antiépileptiques appropriés disponibles.

Une évaluation rigoureuse de l'efficacité du felbamate doit être effectuée après 2 à 3 mois de traitement. Seuls les patients pour lesquels une amélioration clinique majeure de leur syndrome épileptique (ie réduction marquée de la fréquence des crises ou de leur sévérité) aura été constatée dans ce laps de temps devront continuer le traitement par le felbamate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients doivent être informés, avant l'instauration du traitement, du risque potentiel lié à l'utilisation du felbamate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients doivent être avertis que l'utilisation du felbamate a été associée à la survenue d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique, toutes deux potentiellement mortelles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le felbamate doit uniquement être utilisé sous la surveillance d'un neurologue ou d'un pédiatre possédant une expérience dans le traitement de l'épilepsie.

POSOLOGIE :

Syndrome de Lennox-Gastaut :

Posologie chez l'adulte et l'adolescent à partir de 14 ans :

- En association avec d'autres antiépileptiques :
  Le felbamate administré en association avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'acide valproïque peut augmenter l'incidence de leurs effets indésirables respectifs (cf Interactions). La posologie initiale recommandée pour le felbamate est de 600 mg à 1200 mg/jour, administrée en 2 ou 3 prises. Chez les patients déjà traités par carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et/ou acide valproïque, la posologie de ces produits doit être réduite de 20 % à 30 % lors de l'introduction du felbamate. La posologie quotidienne du felbamate peut alors être augmentée par paliers de 600 à 1200 mg à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 3600 mg/jour administrés en 3 à 4 prises. Une adaptation des doses de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital et d'acide valproïque peut être nécessaire en fonction de l'augmentation de la posologie du felbamate. Cependant, les interactions médicamenteuses sont dose-dépendantes et sont sujettes à variabilité interindividuelle. Par conséquent, tout ajustement de posologie des antiépileptiques associés doit être basé non seulement sur les taux plasmatiques à l'état d'équilibre, mais aussi sur l'observation clinique.

Population pédiatrique :

Posologie pédiatrique : Enfant de 4 à 11 ans et adolescent de 12 à 14 ans :

- En association avec d'autres antiépileptiques :
  Le felbamate administré en association avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'acide valproïque peut augmenter l'incidence de leurs effets indésirables respectifs (cf Interactions). La posologie initiale recommandée pour le felbamate est de 7,5 mg/kg/jour à 15 mg/kg/jour, administrés en 2 ou 3 prises. Chez les patients déjà traités par carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et/ou acide valproïque, la posologie de ces produits doit être réduite de 20 % à 30 % dès l'introduction du felbamate. La posologie quotidienne du felbamate peut alors être augmentée par paliers de 7,5 mg/kg à 15 mg/kg à intervalles d'une semaine au moins, jusqu'à un maximum de 45 mg/kg/jour (sans dépasser 3600 mg/jour) administrés en 3 à 4 prises. Une adaptation des doses de carbamazépine, de phénytoïne, du phénobarbital et/ou d'acide valproïque peut être nécessaire en fonction de l'augmentation de la posologie du felbamate. Cependant, les interactions médicamenteuses sont dose-dépendantes et sont sujettes à variabilité interindividuelle. Par conséquent, tout ajustement de posologie des antiépileptiques associés doit être basé non seulement sur les taux plasmatiques à l'état d'équilibre, mais aussi sur l'observation clinique.
  La dose de Taloxa suspension buvable doit être prescrite en millilitres (voir tableau de conversion ci-dessous qui donne en millilitres l'équivalence de la dose en milligrammes).
  Les doses indiquées dans le tableau ci-dessous ne sont applicables que pour les patients âgés de 4 ans et plus. Ces doses quotidiennes doivent être réparties en plusieurs prises dans la journée.
  Tableau 1 : Doses quotidiennes totales en ml pour différentes posologies et différents poids de l'enfant. La dose quotidienne à administrer doit être répartie en deux, trois ou quatre prises par jour (cf ci-dessus).

	Dose totale quotidienne à administrer en ml					
Poids en kg	7,5 mg/kg	15 mg/kg	22,5 mg/kg	30 mg/kg	37,5 mg/kg	45 mg/kg
12	0,8	1,5	2,3	3,0	3,8	4,5
14	0,9	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3
16	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
18	1,1	2,3	3,4	4,5	5,6	6,8
20	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5
22	1,4	2,8	4,1	5,5	6,9	8,3
24	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
26	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8
28	1,8	3,5	5,3	7,0	8,8	10,5
30	1,9	3,8	5,6	7,5	9,4	11,3
32	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
34	2,1	4,3	6,4	8,5	10,6	12,8
36	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5
38	2,4	4,8	7,1	9,5	11,9	14,3
40	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0

Utilisation pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du felbamate chez l'enfant de moins de 4 ans n'ont pas été établies.

Population gériatrique :

Utilisation chez le sujet âgé :

Les données cliniques limitées sur l'administration du felbamate à des patients de plus de 65 ans n'indiquent aucune nécessité de restriction d'utilisation du produit dans cette population. Cependant, d'une manière générale, l'adaptation de la posologie doit être déterminée avec prudence chez le sujet âgé.

Patient avec une insuffisance rénale :

Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale :

Chez les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min, les doses initiales du felbamate doivent être diminuées de moitié, puis augmentées avec précaution.

Patient avec une insuffisance hépatique :

Posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique :

Le felbamate ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un (antécédent de) dysfonctionnement hépatique en raison du risque d'hépatotoxicité (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

La prise d'un repas n'affecte pas la vitesse et le degré d'absorption du felbamate.

MODE D'ADMINISTRATION :

Suspension buvable :

Bien agiter le flacon avant utilisation.

Une seringue doseuse de 5,0 ml, avec marquage CE, avec des graduations de 0,1 ml, pour administration orale, est fournie avec Taloxa, suspension buvable. La graduation 0,1 ml permet de mesurer une dose de 12 mg ; celle de 0,5 ml, une dose de 60 mg ; et celle de 5,0 ml, une dose de 600 mg, de felbamate.

DC CONTRE-INDICATIONS

Le felbamate est contre-indiqué en cas :

- Antécédent de troubles hématologiques ou hépatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Information pour les patients :

Les patients doivent être informés avant le début du traitement que l'utilisation du felbamate a été associée à la survenue d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique, toutes deux potentiellement mortelles.

Troubles hématologiques :

Plusieurs cas d'effets indésirables graves de type hématologique, tels que thrombopénie, leucopénie, pancytopénie, anémie et aplasie médullaire, ont été rapportés lors de l'utilisation du felbamate.

L'aplasie médullaire représente l'effet le plus grave, mortel dans 30 % des cas. L'incidence a été estimée à 1 cas pour 4000 patients traités environ, ce qui correspond à une forte augmentation (100 fois) de l'incidence dite normale (2 à 5 par million de personnes par an). En conséquence, le felbamate ne doit être prescrit que chez les patients souffrant d'un syndrome de Lennox-Gastaut réfractaire, lorsqu'aucune autre alternative médicamenteuse n'est disponible.

Les cas d'aplasie médullaire sont survenus 2 à 12 mois après le début du traitement par le felbamate. Cependant, l'atteinte des cellules de la moelle osseuse conduisant finalement à l'aplasie peut se produire plusieurs semaines à plusieurs mois plus tôt. De même, le risque de survenue d'une aplasie médullaire peut persister pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par felbamate. On ne sait pas s'il existe une corrélation entre le risque de survenue d'aplasie médullaire et la durée du traitement. On ne peut donc être certain qu'un patient traité par le felbamate pendant plusieurs mois sans signe d'anomalies hématologiques soit exempté de risque.

- Une numération formule sanguine/plaquettes doit être pratiquée avant le début du traitement par le felbamate et toutes les 2 semaines pendant le traitement.
- En présence d'une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1500/mm^3) et/ou d'une thrombopénie (plaquettes < 150 000/mm^3), le traitement par le felbamate doit être arrêté et des investigations doivent être menées afin de rechercher une aplasie médullaire.
- Une surveillance clinique soigneuse à la recherche de symptômes tels qu'ecchymoses, pétéchies, saignement ou signes d'infection et/ou d'anémie (fatigue, faiblesse, etc.) doit être effectuée. Si ces symptômes sont retrouvés, une numération formule sanguine/plaquettes doit être pratiquée immédiatement.

Hépatotoxicité :

Des cas sévères d'insuffisance hépatique aiguë (mortels dans 30 % des cas) ont été rapportés chez des patients traités par le felbamate.

- Un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine) doit être pratiqué avant le début du traitement par le felbamate. Les patients avec une fonction hépatique anormale ne doivent pas être traités par le felbamate.
- Pendant toute la durée du traitement par le felbamate, un bilan hépatique doit être effectué toutes les 2 semaines. Le traitement par le felbamate doit être interrompu chez les patients présentant des anomalies cliniquement significatives de la fonction hépatique.
- L'apparition de signes cliniques tels qu'ictère, anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales devra conduire à un bilan hépatique immédiat.

Cristallurie :

Des cas de cristallurie ont été rapportés très rarement. Pour éviter leur survenue, un apport liquidien adéquat est nécessaire pendant le traitement par le felbamate.

Excipients :

- Suspension buvable :
  Taloxa suspension buvable contient du sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.
  Taloxa suspension buvable contient des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
  Taloxa suspension buvable contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (2,9 mg) pour 5 ml, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Comprimé :
  Les comprimés de felbamate contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit de lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
  Taloxa comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme étant « sans sodium ».

Hypersensibilité :

- Le felbamate doit être utilisé avec prudence en cas d'hypersensibilité connue à d'autres carbamates.
- Des réactions sévères d'hypersensibilité, y compris choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse et épidermolyse nécrosante, ont été rapportées avec le felbamate. Elles sont survenues généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement. Les symptômes décrits incluaient rash, fièvre, œdème des muqueuses et anaphylaxie, leucopénie, thrombopénie, élévation des valeurs biologiques hépatiques, arthralgie, myalgie et angine. En cas d'hypersensibilité au felbamate, arrêter le traitement et débuter un traitement symptomatique approprié.

Arrêt du felbamate :

Les antiépileptiques, notamment le felbamate, ne doivent pas, en général, être interrompus brutalement, en raison d'une possible augmentation de la fréquence des crises convulsives. Cependant, si la gravité du ou des effet(s) indésirable(s) justifie un arrêt immédiat, une surveillance médicale attentive est obligatoire. Les patients chez qui le felbamate a été arrêté à cause d'effets indésirables graves ne doivent pas reprendre le traitement.

Augmentation de la fréquence des crises :

Comme rapporté avec les autres antiépileptiques, certains patients peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (cf Effets indésirables). Ces phénomènes peuvent résulter d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques du traitement antiépileptique administré parallèlement, ou d'un effet paradoxal.

Idées et comportements suicidaires :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le felbamate.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur entourage) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le felbamate modifie les taux plasmatiques de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital, de l'acide valproïque et/ou de leurs métabolites. Pour réduire le risque d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses, la posologie de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque doit être diminuée si nécessaire en se basant sur l'observation clinique et, le cas échéant, sur les taux plasmatiques à l'état d'équilibre (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets du felbamate sur les autres agents antiépileptiques :

- Carbamazépine : le felbamate diminue d'environ 25 % les concentrations plasmatiques de la carbamazépine à l'état d'équilibre, et augmente d'environ 50 % celles de son époxyde.
- Phénytoïne : le felbamate inhibe la clairance de la phénytoïne de manière dose-dépendante, d'où une élévation possible de sa concentration plasmatique de 20 à 60 %.
- Phénobarbital : le felbamate à la dose de 1200 mg, deux fois par jour, augmente l'ASC du phénobarbital d'environ 25 %.
- Acide valproïque : administré à raison de 600 mg ou 1200 mg, deux fois par jour, le felbamate élève les concentrations plasmatiques du valproate à l'état d'équilibre de façon linéaire et dose-dépendante. Pour la dose la plus faible de felbamate, l'ASC moyenne du valproate et le nadir des concentrations sont augmentés respectivement de 28 % et 18 % ;

une élévation proportionnelle de ces valeurs est observée pour la dose la plus forte.

- Clonazépam, oxcarbazépine, vigabatrine et lamotrigine : bien que le felbamate administré à la dose de 1200 mg toutes les 12 heures produise des modifications statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du clonazépam, de la lamotrigine et de la vigabatrine, ces modifications sont minimes et ne semblent pas avoir de conséquence clinique. Aucun changement n'a été observé parmi les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif monohydroxy de l'oxcarbazépine. Étant donné qu'une interaction pharmacodynamique du felbamate avec l'un de ces produits ne peut être exclue, l'ajustement des posologies devra toujours être basé sur la réponse clinique et la tolérance.

Effets des autres médicaments antiépileptiques sur le felbamate :

- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital : lorsque la carbamazépine ou la phénytoïne sont associées avec le felbamate, la diminution des taux plasmatiques du felbamate à l'état d'équilibre peut être proche de 20 %. L'association de phénobarbital engendre une diminution de 35 % des taux plasmatiques du felbamate à l'état d'équilibre.
- Acide valproïque : l'acide valproïque semble avoir un effet minime sur la clairance du felbamate ; dans une étude, cependant, le nadir des concentrations du felbamate était d'environ 50 % supérieur à celui du felbamate administré seul.

Autres interactions médicamenteuses du felbamate :

- Contraceptifs oraux : le felbamate réduit l'ASC du gestodène et de l'éthinylestradiol de 42 % et de 13 % respectivement chez les femmes traitées par un contraceptif oral combiné faiblement dosé. L'efficacité et la tolérance des contraceptifs oraux peuvent être altérées. Les autres associations n'ont pas été étudiées.

Effet du felbamate sur le cytochrome P_{450} :

Il a été montré que le felbamate était un substrat du CYP3A4 et du CYP2E1, mais l'inhibition de ces voies mineures n'a pas de conséquence pharmacocinétique attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'innocuité de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études de reproduction conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs du felbamate sur le fœtus. Cependant, un passage transplacentaire du felbamate a été observé. Comme les études de reproduction conduites chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'homme, et étant donné le risque potentiel d'atteinte de la moelle osseuse du fœtus, le felbamate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le felbamate est excrété dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte de la moelle osseuse de l'enfant recevant du lait maternel, le felbamate ne doit pas être administré chez la femme allaitant.

FERTILITÉ :

Les études de reproduction conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence aucune altération de la fertilité due au felbamate.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets du felbamate sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Les patients peuvent ressentir des vertiges ou une somnolence et doivent être mis en garde avant de s'engager dans des activités potentiellement dangereuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le felbamate est associé à une augmentation de l'incidence de troubles hématologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), y compris d'aplasie médullaire. Les autres effets indésirables graves hématologiques comprennent de rares cas de thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie ou des associations de ces effets, y compris la pancytopénie. Certains apparaissent lors d'une réaction d'hypersensibilité aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'hépatite sévère, allant jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë mortelle, ont été rapportés avec le felbamate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables rapportés chez les patients adultes traités par le felbamate en association à d'autres antiépileptiques lors des essais cliniques et considérés comme étant liés au traitement sont listés dans le tableau suivant, par système classe-organe et par fréquence.

Effets indésirables rapportés lors du traitement : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) [CIOMS III].

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors du traitement

Système classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie ou associations de ces effets y compris la pancytopénie, troubles hématologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) y compris aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte de poids, anorexie
Peu fréquent	Hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles de l'élocution, dépression, stupeur, anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Insomnie, somnolence, ataxie, vertiges, céphalées
Rare	Augmentation de la fréquence des crises convulsives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie, vision anormale
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée
Très rare	Constipation
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite sévère, insuffisance hépatique aiguë (parfois fatale) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse, nécrolyse épidermique toxique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Cristallurie
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	
Fréquent	Démarche anormale
Peu fréquent	Fatigue

Population pédiatrique :

Le profil d'effets indésirables chez les enfants était identique. En plus, des infections des voies respiratoires hautes ont été fréquemment observées chez les enfants ; cependant, le lien avec le traitement n'est pas probable.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études cliniques, des doses allant de 4000 à 12 000 mg/jour furent involontairement absorbées par des patients traités en poly ou en monothérapie. La sévérité des effets indésirables observés fut faible à modérée. Ils comprenaient vertige, constipation, purpura, céphalées, nausées, vomissements, perte de poids, fièvre, otite, somnolence et légère tachycardie (100 bpm).

Après commercialisation du produit, des surdosages allant jusqu'à 40 000 mg de felbamate ont été rapportés. La grande majorité des patients s'est rétablie sans incident. Les effets indésirables comprenaient ataxie, nystagmus, diplopie, agitation, cristallurie ou coma. Des décès ont été rapportés chez des patients qui avaient pris de multiples médicaments, y compris le felbamate. En cas de surdosage, une thérapeutique symptomatique globale doit être instituée. On ignore si le felbamate est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Système nerveux, antiépileptique (code ATC : N03AX10).

Le felbamate est un nouvel antiépileptique, tant du point de vue chimique que pharmacologique. Il s'agit d'un dicarbamate dont la structure diffère de celle des autres carbamates connus. Son mécanisme d'action précis n'est pas élucidé.

Mécanisme d'action :

Les études de liaison aux récepteurs conduites *in vitro* ont montré un effet inhibiteur faible ou nul du felbamate sur les systèmes de liaison aux récepteurs du GABA et des benzodiazépines. De plus, le felbamate est dénué de propriétés excitotoxiques et n'antagonise pas les effets neurotoxiques du NMDA, du kaïnate ou du quisqualate *in vitro ;* ce n'est donc pas un antagoniste du NMDA.

Lors des études précliniques pharmacologiques, le profil anticonvulsivant du felbamate a été démontré grâce à de nombreux modèles animaux. Chez la souris, le felbamate est efficace tant sur les crises induites par électrochoc maximal que par injection sous-cutanée de pentylène-tétrazole. Il est également efficace sur les crises déclenchées par la picrotoxine et la bicuculline. L'efficacité du felbamate sur les modèles de crises déclenchées chimiquement ou par électrochoc maximal suggère que le produit exerce son activité antiépileptique en élevant le seuil épileptogène et en inhibant la généralisation des crises.

Efficacité et sécurité clinique :

Le felbamate a montré son efficacité thérapeutique grâce à 5 essais contrôlés, menés chez des patients souffrant de crises partielles se généralisant secondairement ou non, et un essai mené chez des patients souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut. Dans ce dernier essai, ont été traités des patients présentant des crises atoniques, des absences atypiques ou des crises tonico-cloniques généralisées. Les résultats de cet essai, pendant lequel des doses pouvant aller jusqu'à 45 mg/kg/jour ou 3600 mg/jour ont été administrées, ont mis en évidence une relation entre les concentrations plasmatiques du produit et le contrôle des crises.

Le felbamate a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 1200 mg ou des doses multiples de 200 mg à 600 mg, 2 fois par jour pendant 28 jours, chez des volontaires sains. Des sujets épileptiques (avec crises partielles) ont été traités jusqu'à 28 jours et 6 semaines par des doses de 800 mg et 1200 mg 2 fois par jour, respectivement. Ces essais n'ont montré aucun effet indésirable significatif au niveau des principaux systèmes de l'organisme : SNC, appareil cardiovasculaire, système hématopoïétique, rénal, hépatique ou respiratoire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de felbamate ^{14}C à des volontaires sains, 90 % environ de chaque dose sont retrouvés dans l'urine, et moins de 5 % dans les fèces. La biodisponibilité systémique absolue n'a pas été étudiée. Le felbamate est donc bien absorbé. La prise d'aliments n'affecte pas la vitesse et le degré d'absorption du felbamate.

Biotransformation et élimination :

La comparaison des ASC a montré que plus de 85 % de la radioactivité plasmatique correspondait à du felbamate sous forme inchangée. Outre le felbamate inchangé, les métabolites suivants ont pu être identifiés dans l'urine : le p-hydroxy felbamate, le 2-hydroxy felbamate, des dérivés monocarbamates du felbamate et des métabolites polaires du felbamate (notamment des dérivés conjugués). Des études à doses uniques et multiples, conduites chez des sujets sains et chez des patients épileptiques, ont montré que le Tmax apparaissait 2 à 6 heures après la prise. La demi-vie d'élimination terminale du felbamate est comprise entre 15 et 23 heures. Après administration en doses uniques ou multiples, par voie orale, à des sujets sains de sexe masculin, le felbamate a montré une cinétique linéaire pour des doses allant jusqu'à 3600 mg/jour, la Cmax et l'ASC augmentant linéairement avec la dose.

Liaison aux protéines plasmatiques :

Chez l'homme, 22 à 25 % du felbamate sont liés aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine.

Taux plasmatiques :

Des essais cliniques contrôlés ont montré que les concentrations plasmatiques moyennes efficaces du produit étaient comprises entre 32 et 82 µg/ml. Dans un essai sur le syndrome de Lennox-Gastaut, un effet sur les crises atoniques a pu être observé dès la concentration plasmatique de 18 µg/ml. Des taux de felbamate atteignant 137 µg/ml ont été observés chez certains patients traités dans la gamme posologique recommandée, sans problème de tolérance.

Distribution :

Le felbamate et ses métabolites traversent la barrière hémato-encéphalique.

Patient ayant une insuffisance rénale :

Lors d'un essai de pharmacocinétique à dose unique, la clairance et l'excrétion du felbamate ont été diminuées et la demi-vie augmentée en fonction du degré d'insuffisance rénale. L'ASC du felbamate chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min a été augmentée d'environ 100 % par rapport à celle des sujets du groupe témoin (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études effectuées sur cellules bactériennes et de mammifères n'ont mis en évidence aucun pouvoir mutagène du produit. Les études conduites chez le rat et le lapin ont montré que le felbamate n'était pas toxique pour la reproduction, était dénué de pouvoir tératogène et n'avait pas d'effet sur la parturition et la lactation.

Des études de toxicité aiguë ont été conduites chez la souris (*per os* : intrapéritonéal), chez le rat (*per os* : intrapéritonéal) et chez le chien (*per os*). La DL 50 orale fut supérieure à 5 g/kg tant chez la souris que chez le rat et supérieure à 2 g/kg chez le chien. La toxicité s'est manifestée essentiellement par un ptosis, une ataxie, des tremblements, une diminution de l'activité et du tonus musculaire.

Lors d'études de toxicité conduites chez l'animal sur une durée maximale de 1 an, des modifications hépatiques suggérant des phénomènes d'induction enzymatique sont apparues chez le rat. Chez le rat et la souris, des études conduites sur 2 ans n'ont montré aucune élévation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes ni de l'incidence totale des tumeurs. Une augmentation d'incidence des tumeurs testiculaires interstitielles, observée chez des rats traités à dose élevée, n'a pas été retrouvée avec la dose faible ni lors d'études conduites pendant 1 an chez le rat et le chien, et pendant 2 ans chez la souris. L'observation de ce type de tumeur n'est pas rare chez le rat. Cependant, chez l'homme, les tumeurs des cellules interstitielles des testicules sont rares. La pertinence de ces données pour l'évaluation du risque chez l'homme est douteuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Comprimé : Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

Suspension buvable :

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Après première ouverture du flacon : 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé : Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Suspension buvable :

Bien agiter avant l'emploi.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination de ce produit.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois, réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement réservé aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400955924593 (1994, RCP rév 14.03.16) cp 600 mg.
3400955915898 (1994, RCP rév 14.03.16) susp buv.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9180096 (comprimé à 600 mg) : 2,40 €.

UCD 9180104 (flacon) : 110,01 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TALTZ ®

ixékizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) à 80 mg/ml (limpide et incolore à légèrement jaune) :

Seringue préremplie de 1 ml, boîte unitaire.

Seringue intégrée dans un stylo prérempli unidose jetable de 1 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ser ou stylo*

Ixékizumab * (DCI) .... 80 mg

Excipients (communs) : citrate de sodium, acide citrique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

* L'ixékizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

DC INDICATIONS

Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Taltz est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines.

En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines.

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

Aucune adaptation de la dose n'est requise (cf Pharmacocinétique).

Les informations sur les patients de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Taltz n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Taltz n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Taltz chez les enfants de moins de 6 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie sous-cutanée.

Taltz doit être administré en injection sous-cutanée. Il est possible d'alterner les sites d'injection. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter d'effectuer les injections dans les zones de peau présentant des lésions psoriasiques. La solution/la seringue ne doit pas être secouée.

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent eux-mêmes s'injecter Taltz si un professionnel de santé estime que c'est approprié. Toutefois, le médecin doit assurer un suivi adéquat des patients. Des instructions détaillées pour l'administration sont fournies dans la notice.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité sévère au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections actives cliniquement graves (par exemple une tuberculose active, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Le traitement par Taltz est associé à une augmentation du taux d'infections telles que les infections des voies respiratoires supérieures, la candidose buccale, la conjonctivite et les infections fungiques à dermatophytes (cf Effets indésirables).

Taltz doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une infection chronique cliniquement significative. En cas d'apparition d'une telle infection, il convient de mettre en place une surveillance étroite et d'arrêter le traitement par Taltz si le patient ne répond pas à un traitement standard ou si l'infection s'aggrave. Le traitement par Taltz ne devrait pas être repris tant que l'infection n'est pas guérie.

Taltz ne doit pas être administré à des patients atteints de tuberculose (TB) active. Chez les patients présentant une TB latente, envisager la mise en place d'un traitement anti-TB avant l'instauration du traitement par Taltz.

Hypersensibilité :

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment quelques cas d'angiœdème, d'urticaire et, rarement, des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection) incluant urticaire généralisé, dyspnée et titres élevés d'anticorps, ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de Taltz doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié instauré.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin :

Des nouveaux cas ou des aggravations de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été signalés. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de Taltz à des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, notamment une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique, et une surveillance étroite de ces patients doit être mise en place.

Immunisations :

Taltz ne doit pas être utilisé avec des vaccins vivants. On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à des vaccins vivants. Les données sur la réponse à des vaccins inactivés sont insuffisantes (cf Pharmacodynamie).

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La sécurité de Taltz en association à d'autres agents immunomodulateurs ou à la photothérapie n'a pas été évaluée.

Aucune étude formelle *in vivo* sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Un rôle potentiel de l'IL-17 dans la régulation des enzymes CYP450 n'a pas été établi. La formation de certaines enzymes CYP450 est, cependant, inhibée par l'augmentation des taux de cytokines au cours de l'inflammation chronique. Ainsi, les traitements anti-inflammatoires, tels que l'inhibiteur de l'IL-17A ixékizumab, peuvent conduire à une normalisation des taux de CYP450 et, par conséquent, à une diminution de l'exposition des médicaments concomitants métabolisés par le CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement significatif sur les substrats du cytochrome CYP450 à marge thérapeutique étroite, lorsque la dose est adaptée individuellement (par exemple, la warfarine), ne peut être exclu. A l'instauration du traitement par ixékizumab, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par ces types de médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 10 semaines après la fin du traitement.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de l'ixékizumab chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Par précaution, il est préférable d'éviter l'administration de Taltz pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'ixékizumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation sanguine après ingestion. Cependant, l'ixékizumab est excrété à de faibles taux dans le lait des guenons cynomolgus. Le cas échéant, il convient donc de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Taltz en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

L'effet de l'ixékizumab sur la fertilité de l'homme n'a pas été évalué. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Taltz n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures (le plus souvent, rhinopharyngite).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les EI observés dans le cadre des études cliniques (tableau 1) sont répertoriés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les EI ont été classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque EI est basée sur la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Au total, 4204 patients ont été traités par Taltz au cours des études de développement clinique dans le psoriasis en plaques. Sur l'ensemble de ces patients, 2190 patients atteints de psoriasis ont été exposés à Taltz pendant au moins un an, ce qui représente 3531 patients-années d'exposition.

Trois études de phase III contrôlées *versus* placebo dans le psoriasis en plaques ont été intégrées pour évaluer la sécurité de Taltz par rapport au placebo jusqu'à 12 semaines après le début du traitement. Au total, 3119 patients ont été évalués (1161 patients à la dose de 80 mg toutes les 4 semaines [1x/4 sem.], 1167 patients à la dose de 80 mg toutes les 2 semaines [1x/2 sem.] et 791 patients sous placebo).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques[(a)]

Classe de système d'organes		Taltz 1x/4 sem. (N = 1161) n (%)	Taltz 1x/2 sem. (N = 1167) n (%)	Placebo (N = 791) n (%)
Infections et infestations				
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures[(b)]	155 (13,4)	163 (14,0)	101 (12,8)
Fréquent	Infection fungique à dermatophytes	10 (0,9)	17 (1,5)	1 (0,1)
Peu fréquent	Grippe	10 (0,9)	8 (0,7)	0
	Rhinite	10 (0,9)	9 (0,8)	0
	Candidose buccale[(c)]	2 (0,2)	9 (0,8)	0
	Conjonctivite	1 (0,1)	8 (0,7)	3 (0,4)
	Cellulite[(d)]	10 (0,9)	9 (0,8)	2 (0,3)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Peu fréquent	Neutropénie[(f)]	3 (0,3)	6 (0,5)	1 (0,1)
	Thrombopénie[(f)]	2 (0,2)	2 (0,2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Fréquent	Douleur oropharyngée	20 (1,7)	16 (1,4)	4 (0,5)
Affections gastro-intestinales				
Fréquent	Nausées	15 (1,3)	23 (2,0)	5 (0,6)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Peu fréquent	Urticaire	6 (0,5)	10 (0,9)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Très fréquent	Réactions au site d'injection[(e)]	150 (12,9)	196 (16,8)	26 (3,3)

a) Études cliniques contrôlées *versus* placebo (phase III) chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère exposés à l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., à l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ou au placebo pendant une durée de traitement maximale de 12 semaines.

b) L'infection des voies respiratoires supérieures inclut la rhinopharyngite.

c) La candidose buccale regroupe les événements définis par les termes préférentiels de candidose buccale et d'infection fongique buccale.

d) La cellulite inclut la cellulite à staphylocoques et celle de l'oreille externe, ainsi que l'érysipèle.

e) Les réactions au site d'injection sont plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel > 60 kg (25 % *vs* 14 % pour les groupes 1x/2 sem. et 1x/4 sem. combinés).

f) Basé sur les événements indésirables rapportés.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Réactions au site d'injection :

Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées étaient érythème et douleur. Pour la majorité, ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas donné lieu à l'arrêt de Taltz.

Infections :

Pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis en plaques, des infections ont été rapportées chez 27,2 % des patients traités par Taltz pendant une durée maximale de 12 semaines, contre 22,9 % des patients traités par placebo.

La majorité des infections était non grave et d'intensité légère à modérée, la plupart n'ont pas nécessité un arrêt de traitement. Des infections graves sont survenues chez 13 patients (0,6 %) traités par Taltz et chez 3 patients (0,4 %) traités par le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Sur la durée totale du traitement, les infections ont été rapportées chez 52,8 % des patients traités par Taltz (46,9 pour 100 patients-années). Les infections graves ont été rapportées chez 1,6 % des patients traités par Taltz (1,5 pour 100 patients-années).

Évaluation biologique de la neutropénie et de la thrombopénie :

9 % des patients traités par Taltz ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été ⩾ 1000 cellules/mm³. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu Taltz ont eu un taux de neutrophiles < 1000 cellules/mm³. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de Taltz. 3 % des patients exposés à Taltz ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre < 150 000 plaquettes/mm³ et ⩾ 75 000 cellules/mm³. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

Immunogénicité :

Environ 9 à 17 % des patients traités par Taltz à la posologie recommandée ont développé des anticorps antimédicament ; dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par Taltz ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique. Le lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus après mise sous traitement n'a pas clairement été établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses jusqu'à 180 mg ont été administrées par voie sous-cutanée dans le cadre d'essais cliniques sans toxicité dose-limitante. Dans le cadre d'essais cliniques, des surdosages jusqu'à 240 mg en une seule administration par voie sous-cutanée ont été rapportés sans aucun événement indésirable grave. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes de réactions indésirables et si besoin d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine (code ATC : L04AC13).

Mécanisme d'action :

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes. L'ixékizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

Les essais de liaison *in vitro* ont confirmé que l'ixékizumab ne se lie pas aux récepteurs humains Fcγ I, IIa et IIIa, ni au composant du complément C1q.

Effets pharmacodynamiques :

L'ixékizumab module les réponses biologiques induites ou régulées par l'IL-17A. Sur la base des données des biopsies de peau psoriasiques issues d'une étude de phase I, on observe une tendance liée à la dose en faveur d'une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, du nombre de kératinocytes, de lymphocytes T et de cellules dendritiques en prolifération, ainsi que des diminutions des marqueurs d'inflammation locale entre le stade initial et le jour 43. En conséquence, le traitement par ixékizumab réduit l'érythème, l'induration et la desquamation présente dans les lésions de psoriasis en plaques.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été évaluées dans le cadre de trois études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3). L'efficacité et la sécurité de Taltz ont également été évaluées *versus* étanercept (UNCOVER-2 et UNCOVER-3). Les patients randomisés dans le groupe Taltz qui, à la 12ᵉ semaine, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou évaluation globale du médecin) (0,1) ont été à nouveau randomisés dans le groupe placebo ou Taltz pendant 48 semaines supplémentaires (UNCOVER-1 et UNCOVER-2) ; les patients randomisés dans le groupe placebo, étanercept ou Taltz, non répondeurs selon le score sPGA (0,1), ont été traités par Taltz pendant 48 semaines maximum.

Sur les 3866 patients inclus dans ces études contrôlées *versus* placebo, 64 % avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique, systémique conventionnel ou psoralène et ultraviolets A [PUVA]), 43,5 % avaient déjà été traités par photothérapie, 49,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique conventionnel et 26,4 % avaient déjà reçu une biothérapie pour le traitement du psoriasis. Sur l'ensemble de ces patients, 14,9 % avaient reçu au moins un agent anti-TNF alfa et 8,7 % un anti-IL-12/IL-23. 23,4 % des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique au stade initial.

Dans ces trois études, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») à la 12ᵉ semaine par rapport au placebo. A l'inclusion, les patients de tous les groupes de traitement présentaient un score PASI médian compris entre 17,4 et 18,3 ; 48,3 % à 51,2 % des patients présentaient un score sPGA initial de sévère ou très sévère et un score de prurit moyen compris entre 6,3 et 7,1 sur l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons (itch NRS [Numeric Rating Scale]).

Réponse clinique au bout de 12 semaines :

L'étude UNCOVER-1 comptait 1296 patients. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir le placebo ou Taltz (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) pendant 12 semaines.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-1

Nombre de patients (%)			Différence du taux de réponse *versus* placebo (IC 95 %)	
Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg 1x/4 sem. (N = 432)	Taltz 80 mg 1x/2 sem. (N = 433)	Taltz 80 mg 1x/4 sem.	Taltz 80 mg 1x/2 sem.
Critère d'évaluation : sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)				
14 (3,2)	330 (76,4)[(a)]	354 (81,8)[(a)]	73,1 (68,8 ; 77,5)	78,5 (74,5 ; 82,5)
Critère d'évaluation : sPGA de 0 (blanchi)				
0	149 (34,5)[(a)]	160 (37,0)[(a)]	34,5 (30,0 ; 39,0)	37,0 (32,4 ; 41,5)
Critère d'évaluation : PASI 75				
17 (3,9)	357 (82,6)[(a)]	386 (89,1)[(a)]	78,7 (74,7 ; 82,7)	85,2 (81,7 ; 88,7)
Critère d'évaluation : PASI 90				
2 (0,5)	279 (64,6)[(a)]	307 (70,9)[(a)]	64,1 (59,6 ; 68,7)	70,4 (66,1 ; 74,8)
Critère d'évaluation : PASI 100				
0	145 (33,6)[(a)]	153 (35,3)[(a)]	33,6 (29,1 ; 38,0)	35,3 (30,8 ; 39,8)
Critère d'évaluation : Diminution du score Itch NRS ⩾ 4[(b)]				
58 (15,5)	305 (80,5)[(a)]	336 (85,9)[(a)]	65,0 (59,5 ; 70,4)	70,4 (65,4 ; 75,5)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter.

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non répondeurs.

a) p < 0,001 *versus* placebo.

b) Patients avec itch NRS ⩾ 4 à l'initial : placebo N = 374, Taltz 80 mg 1x/4 sem. N = 379, Taltz 80 mg 1x/2 sem. N = 391.

L'étude UNCOVER-2 comptait 1224 patients. Les patients ont été randomisés (1:2:2:2) pour recevoir le placebo ou Taltz (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) ou de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-2

Nombre de patients (%)				Différence du taux de réponse *versus* placebo (IC 95 %)	
Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg 1x/4 sem. (N = 347)	Taltz 80 mg 1x/2 sem. (N = 351)	Étanercept 50 mg 2x/sem. (N = 358)	Taltz 80 mg 1x/4 sem.	Taltz 80 mg 1x/2 sem.
Critère d'évaluation : sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)					
4 (2,4)	253 (72,9)[(a)]	292 (83,2)[(a)]	129 (36,0)	70,5 (65,3 ; 75,7)	80,8 (76,3 ; 85,4)
Critère d'évaluation : sPGA de 0 (blanchi)					
1 (0,6)	112 (32,3)[(a)(b)]	147 (41,9)[(a)(b)]	21 (5,9)[(c)]	31,7 (26,6 ; 36,7)	41,3 (36,0 ; 46,6)
Critère d'évaluation : PASI 75					
4 (2,4)	269 (77,5)[(a)(b)]	315 (89,7)[(a)(b)]	149 (41,6)[(a)]	75,1 (70,2 ; 80,1)	87,4 (83,4 ; 91,3)
Critère d'évaluation : PASI 90					
1 (0,6)	207 (59,7)[(a)(b)]	248 (70,7)[(a)(b)]	67 (18,7)[(a)]	59,1 (53,8 ; 64,4)	70,1 (65,2 ; 75,0)
Critère d'évaluation : PASI 100					
1 (0,6)	107 (30,8)[(a)(b)]	142 (40,5)[(a)(b)]	19 (5,3)[(c)]	30,2 (25,2 ; 35,2)	39,9 (34,6 ; 45,1)

Critère d'évaluation : Diminution du score Itch NRS ⩾ 4[d]					
19 (14,1)	225 (76,8)[a][b]	258 (85,1)[a][b]	177 (57,8)[a]	62,7 (55,1 ; 70,3)	71,1 (64,0 ; 78,2)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter.

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non répondeurs.

a) p < 0,001 *versus* placebo.

b) p < 0,001 *versus* étanercept.

c) p < 0,01 *versus* placebo.

d) Patients avec itch NRS ⩾ 4 à l'initial : placebo N = 135, Taltz 80 mg 1x/4 sem. N = 293, Taltz 80 mg 1x/2 sem. N = 303, Étanercept N = 306.

L'étude UNCOVER-3 comptait 1346 patients. Les patients ont été randomisés (1:2:2:2) pour recevoir le placebo ou Taltz (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) ou de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-3

Nombre de patients (%)				Différence du taux de réponse *versus* placebo (IC 95 %)	
Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg 1x/4 sem. (N = 386)	Taltz 80 mg 1x/2 sem. (N = 385)	Étaner-cept 50 mg 2x/sem. (N = 382)	Taltz 80 mg 1x/4 sem.	Taltz 80 mg 1x/2 sem.
Critère d'évaluation : sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)					
13 (6,7)	291 (75,4)[a][b]	310 (80,5)[a][b]	159 (41,6)[a]	68,7 (63,1 ; 74,2)	73,8 (68,5 ; 79,1)
Critère d'évaluation : sPGA de 0 (blanchi)					
0	139 (36,0)[a][b]	155 (40,3)[a][b]	33 (8,6)[a]	36,0 (31,2 ; 40,8)	40,3 (35,4 ; 45,2)
Critère d'évaluation : PASI 75					
14 (7,3)	325 (84,2)[a][b]	336 (87,3)[a][b]	204 (53,4)[a]	76,9 (71,8 ; 82,1)	80,0 (75,1 ; 85,0)
Critère d'évaluation : PASI 90					
6 (3,1)	252 (65,3)[a][b]	262 (68,1)[a][b]	98 (25,7)[a]	62,2 (56,8 ; 67,5)	64,9 (59,7 ; 70,2)
Critère d'évaluation : PASI 100					
0	135 (35,0)[a][b]	145 (37,7)[a][b]	28 (7,3)[a]	35 (30,2 ; 39,7)	37,7 (32,8 ; 42,5)
Critère d'évaluation : Diminution du score Itch NRS ⩾ 4[c]					
33 (20,9)	250 (79,9)[a][b]	264 (82,5)[a][b]	200 (64,1)[a]	59,0 (51,2 ; 66,7)	61,6 (54,0 ; 69,2)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter.

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non répondeurs.

a) p < 0,001 *versus* placebo.

b) p < 0,001 *versus* étanercept.

c) Patients avec itch NRS ⩾ 4 à l'initial : placebo N = 158, Taltz 80 mg 1x/4 sem. N = 313, Taltz 80 mg 1x/2 sem. N = 320, Étanercept N = 312.

Taltz a été associé à une efficacité précoce avec une diminution supérieure à 50 % du score PASI moyen à la semaine 2 (figure 1). Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 a été nettement plus élevé dans le groupe Taltz que dans les groupes placebo et étanercept dès la semaine 1. Environ 25 % des patients traités par Taltz ont obtenu un score PASI inférieur à 5 à la semaine 2, plus de 55 % ont obtenu un score PASI inférieur à 5 à la semaine 4 et jusqu'à 85 % à la semaine 12 (contre respectivement 3 %, 14 % et 50 % dans le groupe étanercept). Une amélioration significative de l'intensité des démangeaisons a été observée à la semaine 1 chez les patients traités par Taltz.

Figure 1 : Score PASI, amélioration en pourcentage à chaque visite suivant la visite initiale (mBOCF) dans la population en intention de traiter pendant la phase d'induction (UNCOVER-2 et UNCOVER-3)

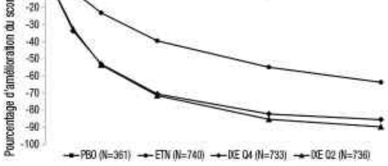

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le poids corporel, le score de gravité PASI initial, la localisation des plaques, indépendamment de la présence d'un rhumatisme psoriasique concomitante et de la prise d'un traitement antérieur biologique. Taltz s'est montré efficace chez les patients naïfs de tout traitement systémique, naïfs de tout traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

L'efficacité chez les non répondeurs à l'étanercept : chez les patients identifiés comme non répondeurs à l'étanercept selon le score sPGA (0,1) à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-2 (N = 200) puis traités par Taltz 80 mg 1x/4 sem. après une période de sevrage thérapeutique de 4 semaines, 73 % et 83,5 % ont obtenu un score sPGA (0,1) et un PASI 75, respectivement, après 12 semaines de traitement par Taltz.

Dans les 2 études cliniques comprenant un comparateur actif (UNCOVER-2 et UNCOVER-3), le taux d'événements indésirables graves a été de 1,9 % pour les groupes étanercept et Taltz et le taux d'arrêt pour cause d'événement indésirable a été de 1,2 % dans le groupe étanercept et de 2,0 % dans le groupe Taltz. Le taux d'infections a été de 21,5 % dans le groupe étanercept et de 26,0 % dans le groupe Taltz, avec la majorité des événements qui était d'intensité légère à modérée. Le taux d'infections graves a été de 0,4 % dans le groupe étanercept et de 0,5 % dans le groupe Taltz.

Maintien de la réponse à la semaine 60 :

Les patients initialement randomisés dans le groupe Taltz et considérés comme répondeurs à la semaine 12 (c'est-à-dire, score sPGA de 0,1) dans les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2 ont été re-randomisés pour 48 semaines supplémentaires dans l'un des groupes de traitement suivants : placebo ou Taltz (80 mg toutes les quatre ou douze semaines [1x/4 sem. ou 1x/12 sem.]).

Tableau 5 : Maintien de la réponse et de l'efficacité au bout de 60 semaines (études UNCOVER-1 et UNCOVER-2)

Nombre de patients (%)				Différence de taux de réponse contre placebo (IC 95 %)	
80 mg 1x/4 sem. (induction) /placebo (entretien) (N = 191)	80 mg 1x/2 sem. (induction) /placebo (entretien) (N = 211)	80 mg 1x/4 sem. (induction) /80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 195)	80 mg 1x/2 sem. (induction) /80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 221)	80 mg 1x/4 sem. (induction) /80 mg 1x/4 sem. (entretien)	80 mg 1x/2 sem. (induction) /80 mg 1x/4 sem. (entretien)
Critère d'évaluation : score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal) conservé					
12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7)[a]	173 (78,3)[a]	62,4 (55,1 ; 69,8)	70,7 (64,2 ; 77,2)
Critère d'évaluation : score sPGA de 0 (blanchi) conservé ou atteint					
3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2)[a]	130 (58,8)[a]	47,7 (40,4 ; 54,9)	56,0 (49,1 ; 62,8)
Critère d'évaluation : PASI 75 conservé ou atteint					
15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4)[a]	184 (83,3)[a]	66,5 (59,3 ; 73,7)	74,3 (68,0 ; 80,5)
Critère d'évaluation : PASI 90 conservé ou atteint					
9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7)[a]	169 (76,5)[a]	62,0 (54,7 ; 69,2)	71,7 (65,4 ; 78,0)
Critère d'évaluation : PASI 100 conservé ou atteint					
3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7)[a]	127 (57,5)[a]	48,2 (40,9 ; 55,4)	54,6 (47,7 ; 61,5)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population d'analyse.

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non répondeurs.

a) p < 0,001 *versus* placebo.

Taltz a permis de maintenir la réponse chez les patients naïfs de traitement systémique, naïfs de traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

Pour les patients ayant obtenu un score sPGA de 0,1 à la semaine 12 de nouveau randomisés dans le groupe d'arrêt de traitement (c'est-à-dire placebo), le délai moyen de rechute (sPGA ⩾ 3) a été de 164 jours en regroupant les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2. Parmi ces patients, 71,5 % ont de nouveau obtenu un score sPGA de 0,1 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par Taltz 80 mg 1x/4 sem.

Des améliorations significatives ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12 *versus* placebo et étanercept pour le psoriasis unguéal (mesurées par le Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI ou indice de gravité du psoriasis unguéal]), pour le psoriasis du cuir chevelu (mesurées par le Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI ou indice de gravité du psoriasis du cuir chevelu]) et pour le psoriasis palmoplantaire (mesurées par le Palmoplantar Psoriasis Severity Index [PPASI ou indice de gravité du psoriasis palmoplantaire]). Ces améliorations du psoriasis unguéal, du cuir chevelu et palmoplantaire persistaient à la semaine 60 chez les patients traités par Taltz, ayant un score sPGA de répondeurs (0,1) à la semaine 12.

Qualité de vie/Résultats rapportés par les patients :

A la semaine 12 et dans toutes les études, Taltz a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par la diminution moyenne à partir du stade initial dans les catégories de l'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index ou indice dermatologique de qualité de vie) (de −10,2 à −11,1 avec Taltz 80 mg 1x/2 sem., de −9,4 à −10,7 avec Taltz 80 mg 1x/4 sem., de −7,7 à −8,0 avec étanercept et de −1,0 à −2,0 avec le placebo). Une proportion significativement plus importante de patients traités par Taltz a atteint un DLQI de 0 ou 1. A travers les études, Taltz a été associé à une amélioration statistiquement significative de la sévérité des démangeaisons évaluée par le score d'évaluation numérique des démangeaisons itch NRS. Une proportion significativement plus importante de patients traités par Taltz a atteint une diminution de ce score ⩾ 4 points à la semaine 12 (84,6 % pour Taltz 1x/2 sem., 79,2 % pour Taltz 1x/4 sem. et 16,5 % pour le placebo) et ce bénéfice s'est maintenu dans le temps jusqu'à la semaine 60 chez les patients traités par Taltz qui étaient répondeurs selon le score sPGA (0 ou 1) à la semaine 12. Il n'a pas été mis en évidence une détérioration de la dépression jusqu'à 60 semaines de traitement par Taltz évaluée par le score du Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (auto-évaluation par l'inventaire de symptomatologie dépressive).

Immunisations :

Dans une étude chez des sujets sains, aucun problème de sécurité n'a été identifié avec les deux vaccins inactivés (tétanique et pneumococcique), reçus après deux administrations d'ixékizumab (160 mg suivie par une deuxième administration de 80 mg deux semaines plus tard). Cependant, les données concernant l'immunisation étaient insuffisantes pour conclure à une réponse immunitaire adéquate à ces vaccins après administration de Taltz.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Taltz dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après une dose unique sous-cutanée d'ixékizumab chez des patients atteints de psoriasis, les concentrations maximales moyennes ont été obtenues dans les 4 à 7 jours, avec un intervalle de dose compris entre 5 et 160 mg. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne d'ixékizumab, après la dose initiale de 160 mg, a été de 19,9 ± 8,15 µg/ml.

Après la dose initiale de 160 mg, l'état d'équilibre a été obtenu à la semaine 8 avec la posologie de 80 mg 1x/2 sem. Les estimations de la $C_{max,ss}$ (concentration maximale à l'état d'équilibre) et de la $C_{trough,ss}$ (concentration résiduelle à l'état d'équilibre) moyennes sont respectivement de 21,5 ± 9,16 µg/ml et de 5,23 ± 3,19 µg/ml.

Après le passage à la semaine 12, du régime posologique de 80 mg 1x/2 sem. au régime posologique de 80 mg 1x/4 sem., l'état d'équilibre serait atteint au bout de 10 semaines environ. Les estimations de la $C_{max,ss}$ et de la $C_{trough,ss}$ moyennes sont respectivement de 14,6 ± 6,04 µg/ml et de 1,87 ± 1,30 µg/ml.

La biodisponibilité moyenne de l'ixékizumab après une administration sous-cutanée était comprise entre 54 et 90 % selon les analyses.

Distribution :

Selon les analyses pharmacocinétiques de la population, le volume de distribution total moyen à l'état d'équilibre était de 7,11 l.

Biotransformation :

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal supposé être décomposé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les immunoglobulines endogènes.

Élimination :

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance sérique moyenne a été de 0,0161 l/h. La clairance est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de la population, est de 13 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition (ASC) a augmenté proportionnellement pour une gamme posologique comprise entre 5 et 160 mg après une injection sous-cutanée.

Patients âgés :

Sur les 4204 patients atteints de psoriasis en plaques exposés à Taltz dans les études cliniques, 301 étaient âgés de 65 ans et plus et 36 de 75 ans et plus. Compte tenu de l'analyse pharmacocinétique de la population avec un nombre limité de patients âgés (n = 94 patients de 65 ans et plus et n = 12 patients de 75 ans et plus), la clairance chez les patients âgés et les patients de moins de 65 ans était similaire.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Aucune étude de pharmacologie clinique spécifique destinée à évaluer les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ixékizumab n'a été réalisée. L'élimination rénale d'ixékizumab intact, un anticorps monoclonal IgG, devrait être faible et d'importance mineure ; de même, les anticorps monoclonaux IgG sont principalement éliminés par les voies cataboliques intracellulaires et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance de l'ixékizumab.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques obtenues sur des singes cynomolgus d'après les études de toxicologie en administration répétée, les évaluations de pharmacologie de sécurité et les études de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration d'ixékizumab à des singes cynomolgus pendant 39 semaines à des doses sous-cutanées maximales de 50 mg/kg une fois par semaine n'a produit aucune toxicité d'organe, ni d'effet indésirable sur la fonction immunitaire (par exemple, réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T et activité des cellules NK). Une dose sous-cutanée hebdomadaire de 50 mg/kg à des singes représente environ 19 fois la dose initiale de 160 mg de Taltz et entraîne, chez les singes, une exposition (ASC) au moins 61 fois supérieure à l'exposition moyenne prévue chez l'homme à l'état d'équilibre après administration de la dose recommandée.

Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de l'ixékizumab.

Aucun effet sur les organes reproducteurs, les cycles menstruels ou le sperme n'a été observé chez des singes cynomolgus sexuellement matures ayant reçu de l'ixékizumab pendant 13 semaines à une dose hebdomadaire sous-cutanée de 50 mg/kg.

Les études de toxicité du développement ont montré que l'ixékizumab traversait le placenta et était présent dans le sang de la descendance jusqu'à l'âge de 6 mois. Une incidence plus élevée de la mortalité postnatale a été observée sur la progéniture des singes traités par ixékizumab, comparés aux témoins. Ceci était principalement dû à un accouchement prématuré ou à une négligence des mères envers leur portée, observations habituelles dans les études précliniques sur les primates, et considérées comme cliniquement non pertinentes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Taltz peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Manuel d'utilisation :

Suivre scrupuleusement le manuel d'utilisation de la seringue ou du stylo, inclus dans la notice.

La seringue préremplie et le stylo prérempli sont à usage unique.

Taltz ne doit pas être utilisé si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou de couleur marron.

Taltz ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

AMM EU /1/15/1085/004 ; CIP 3400930060797 (2016, RCP rév 12.10.16) 1 seringue.
EU /1/15/1085/001 ; CIP 3400930060759 (2016, RCP rév 12.10.16) 1 stylo.

Prix : 1029,56 € (1 seringue).
1029,56 € (1 stylo).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans l'indication : « Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. »

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

TAMIFLU ®

oseltamivir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 30 mg (corps opaque jaune pâle portant l'inscription « Roche » ; tête opaque jaune pâle portant l'inscription « 30 mg » imprimée en bleu) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

Gélule à 45 mg (corps opaque gris portant l'inscription « Roche » ; tête opaque grise portant l'inscription « 45 mg » imprimée en bleu) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

Gélule à 75 mg (corps opaque gris portant l'inscription « Roche » ; tête opaque jaune pâle portant l'inscription « 75 mg » imprimée en bleu) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

Poudre pour suspension buvable à 6 mg/ml (granulé ou granulé compact blanc ou jaune pâle) : Boîte de 1 flacon de 13 g de poudre avec bouchon de sécurité enfant, adaptateur, seringues de 3 ml (graduations de 0,1 ml) et de 10 ml (graduations de 0,5 ml) pour administration orale et gobelet gradué. Après reconstitution avec 55 ml d'eau, le volume de suspension buvable utilisable correspond à un total de 10 doses d'oseltamivir 30 mg.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Oseltamivir (DCI) phosphate exprimé en oseltamivir	30 mg
ou	45 mg
ou	75 mg

Excipients (communs) : *Contenu de la gélule :* amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs), talc, povidone, croscarmellose sodique, fumarate stéarique de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, oxydes de fer jaune et rouge E 172 (gél à 30 mg et à 75 mg), oxyde de fer noir E 172 (gél à 45 mg et à 75 mg). *Encre d'impression* (bleue) : shellac, dioxyde de titane E 171 et indigotine E 132.

Poudre pour suspension buvable : *p ml**
Oseltamivir (DCI) phosphate
exprimé en oseltamivir .... 6 mg
Excipients : sorbitol E 420, citrate de sodium monosodique E 331a, gomme xanthane E 415, benzoate de sodium E 211, saccharinate de sodium E 954, oxyde de titane E 171. *Arôme :* tutti frutti contenant des maltodextrines (maïs), du propylèneglycol, de la gomme arabique E 414 et des substances aromatiques naturelles, principalement composées d'arômes banane, ananas et pêche.
Un flacon de suspension reconstituée (65 ml) contient 390 mg de substance active (oseltamivir).
Teneur en sorbitol : 0,9 g/5 ml de suspension d'oseltamivir, 1,3 g/7,5 ml de suspension d'oseltamivir, 1,7 g/10 ml de suspension d'oseltamivir, 2,1 g/12,5 ml de suspension d'oseltamivir.
* De suspension reconstituée.

DC INDICATIONS

- Traitement de la grippe :
  Tamiflu est indiqué chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes.
- Prévention de la grippe :
  - En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés de 1 an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
  - L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique), une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés de 1 an ou plus.
  - Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 1 an lors d'une pandémie grippale (cf Pharmacocinétique).

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.
L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants, l'information disponible sur le profil de sensibilité au médicament antigrippal à chaque saison et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les formulations de la gélule et de la suspension buvable de Tamiflu sont bioéquivalentes, les doses de 75 mg peuvent être administrées en prenant soit :
- une gélule de 75 mg ;
- ou une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ;
- ou une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

Les adultes, les adolescents ou les enfants (> 40 kg) qui peuvent avaler des gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en gélules.
La forme commercialisée de Tamiflu en poudre pour suspension buvable (6 mg/ml) est la forme privilégiée pour les enfants et les adultes qui ont des difficultés à avaler les gélules ou lorsque des doses inférieures sont nécessaires.

Traitement :
Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux premiers jours suivant le début des symptômes grippaux.

Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes :
La posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale.

Poids corporel	Dose recommandée pour 5 jours
> 40 kg	75 mg 2 fois/jour

Population pédiatrique :
Enfants âgés de 1 an à 12 ans :
- Gélules :
  Tamiflu 30 mg, 45 mg et 75 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles pour les nourrissons et les enfants de 1 an à 12 ans.
  Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 an ou plus :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours
10 kg à 15 kg	30 mg 2 fois/jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg 2 fois/jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg 2 fois/jour
> 40 kg	75 mg 2 fois/jour

  Le traitement doit débuter dès que possible dans les 2 premiers jours suivant le début des symptômes grippaux.
- Suspension buvable à 6 mg/ml :
  La dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension buvable est indiquée dans le tableau ci-dessous.
  Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension buvable.
  Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 an ou plus :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
10 kg à 15 kg	30 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg 2 fois/jour	7,5 ml 2 fois/jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour
> 40 kg	75 mg 2 fois/jour	12,5 ml 2 fois/jour

  Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

Pour les nourrissons âgés de moins de 1 an :
- Suspension buvable à 6 mg/ml : la posologie recommandée pour le traitement des nourrissons de 0 à 12 mois est de 3 mg/kg deux fois par jour. Ceci est basé sur des données de pharmacocinétique et de tolérance montrant que cette posologie chez les nourrissons de 0 à 12 mois permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en prodrogue et en métabolite actif pour lesquelles on s'attend à une efficacité clinique et un profil de tolérance comparables à ceux observés chez les enfants plus âgés et les adultes (cf Pharmacocinétique).
  Une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux nourrissons de 0 à 12 mois ayant besoin de 1 ml à 3 ml de Tamiflu 6 mg/ml suspension buvable. Pour des doses plus élevées, la seringue de 10 ml doit être utilisée.
  Les posologies suivantes sont recommandées pour le traitement des nourrissons de moins d'un an :
  Tableau de posologies d'oseltamivir chez les nourrissons âgés de moins d'un an : 3 mg/kg deux fois par jour

Poids corporel*	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever	Taille de la seringue à utiliser
3 kg	9 mg 2 fois/jour	1,5 ml 2 fois/jour	3 ml
3,5 kg	10,5 mg 2 fois/jour	1,8 ml 2 fois/jour	3 ml
4 kg	12 mg 2 fois/jour	2,0 ml 2 fois/jour	3 ml
4,5 kg	13,5 mg 2 fois/jour	2,3 ml 2 fois/jour	3 ml
5 kg	15 mg 2 fois/jour	2,5 ml 2 fois/jour	3 ml
5,5 kg	16,5 mg 2 fois/jour	2,8 ml 2 fois/jour	3 ml
6 kg	18 mg 2 fois/jour	3,0 ml 2 fois/jour	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg 2 fois/jour	3,5 ml 2 fois/jour	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg 2 fois/jour	4,0 ml 2 fois/jour	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg 2 fois/jour	4,5 ml 2 fois/jour	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg 2 fois/jour	5,0 ml 2 fois/jour	10 ml

  * Ce tableau ne contient pas tous les poids corporels possibles dans cette population.
- Gélules :
  La posologie recommandée chez les nourrissons de 0 à 12 mois est de 3 mg/kg deux fois par jour. Ceci est basé sur des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi montrant que cette posologie chez les nourrissons de 0 à 12 mois permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en prodrogue et en métabolite actif pour lesquelles on s'attend à une efficacité clinique et un profil de tolérance comparables à ceux observés chez les enfants plus âgés et les adultes (cf Pharmacocinétique).
  Les posologies suivantes sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de 0 à 12 mois :

Poids corporel*	Dose recommandée pendant 5 jours
3 kg	9 mg 2 fois/jour
4 kg	12 mg 2 fois/jour
5 kg	15 mg 2 fois/jour
6 kg	18 mg 2 fois/jour
7 kg	21 mg 2 fois/jour
8 kg	24 mg 2 fois/jour
9 kg	27 mg 2 fois/jour
10 kg	30 mg 2 fois/jour

  * Ce tableau ne contient pas tous les poids corporels possibles dans cette population. Pour tous les patients âgés de moins d'un an, la posologie de 3 mg/kg doit être utilisée pour déterminer la dose quel que soit le poids du patient.

Ces recommandations posologiques ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prévention :
Prophylaxie post-exposition :
Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et adultes :
La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

Poids corporel	Dose recommandée pour 10 jours
> 40 kg	75 mg 1 fois/jour

Enfants âgés de 1 an à 12 ans :
- Gélules :
  La posologie recommandée de Tamiflu en prophylaxie post-exposition est :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours
10 kg à 15 kg	30 mg 1 fois/jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg 1 fois/jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg 1 fois/jour
> 40 kg	75 mg 1 fois/jour

- Suspension buvable à 6 mg/ml :
  Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension buvable.
  La posologie recommandée de Tamiflu en prophylaxie post-exposition est :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
10 kg à 15 kg	30 mg 1 fois/jour	5 ml 1 fois/jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg 1 fois/jour	7,5 ml 1 fois/jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg 1 fois/jour	10 ml 1 fois/jour
> 40 kg	75 mg 1 fois/jour	12,5 ml 1 fois/jour

  Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

Nourrissons âgés de moins de 1 an :
- Suspension buvable à 6 mg/ml : la posologie recommandée en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière du traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus de 1 an et chez les adultes qui ont montré que la posologie en prophylaxie correspondant à la moitié de la posologie journalière du traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe (cf Pharmacocinétique pour la simulation de l'exposition).
  En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux nourrissons âgés de moins d'un an nécessitant 1 ml à 3 ml de Tamiflu 6 mg/ml suspension buvable. Pour des doses plus élevées, la seringue de 10 ml doit être utilisée.
  Les posologies suivantes sont recommandées chez les nourrissons âgés de moins de 1 an :
  Tableau de posologies d'oseltamivir chez les nourrissons âgés de moins d'un an : 3 mg/kg une fois par jour

Poids corporel*	Dose recommandée pendant 10 jours	Quantité de suspension buvable à prélever	Taille de la seringue à utiliser
3 kg	9 mg 1 fois/jour	1,5 ml 1 fois/jour	3 ml
3,5 kg	10,5 mg 1 fois/jour	1,8 ml 1 fois/jour	3 ml
4 kg	12 mg 1 fois/jour	2,0 ml 1 fois/jour	3 ml
4,5 kg	13,5 mg 1 fois/jour	2,3 ml 1 fois/jour	3 ml
5 kg	15 mg 1 fois/jour	2,5 ml 1 fois/jour	3 ml
5,5 kg	16,5 mg 1 fois/jour	2,8 ml 1 fois/jour	3 ml
6 kg	18 mg 1 fois/jour	3,0 ml 1 fois/jour	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg 1 fois/jour	3,5 ml 1 fois/jour	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg 1 fois/jour	4,0 ml 1 fois/jour	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg 1 fois/jour	4,5 ml 1 fois/jour	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg 1 fois/jour	5,0 ml 1 fois/jour	10 ml

  * Ce tableau ne contient pas tous les poids corporels possibles dans cette population.
- Gélules :
  La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe.
  La posologie suivante en fonction de l'âge est recommandée en prophylaxie chez les nourrissons de 0 à 12 mois (cf Pharmacocinétique pour la simulation de l'exposition) :

Age	Dose recommandée pour 10 jours
0 à 12 mois	3 mg/kg 1 fois/jour

Ces recommandations posologiques ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.
Pour les instructions concernant la préparation extemporanée, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

Prophylaxie en période épidémique :
La prophylaxie de la grippe en période épidémique n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans.
La posologie recommandée pour les adultes et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) pour la prophylaxie de la grippe en période épidémique est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pour une durée de traitement allant jusqu'à 6 semaines.

Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques. Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants ayant des troubles hépatiques.
Insuffisance rénale :
- Traitement de la grippe :
  L'adaptation posologique est recommandée pour les adultes et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour le traitement
> 60 (ml/min)	75 mg 2 fois/jour
> 30 à 60 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélule) 2 fois/jour
> 10 à 30 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélule) 1 fois/jour
⩽ 10 (ml/min)	Non recommandé (absence de données disponibles)
Patients hémodialysés	30 mg après chaque séance d'hémodialyse
Patients sous dialyse péritonéale*	30 mg (suspension ou gélule) en 1 seule prise

  * Données issues des essais menés chez les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ; la clairance du carboxylate d'oseltamivir étant généralement plus élevée avec la technique de dialyse péritonéale automatisée (DPA). Le changement de technique de la DPA à la DPCA est laissé à l'appréciation du néphrologue.
- Prophylaxie de la grippe :
  L'adaptation posologique est recommandée pour les adultes et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère comme décrit dans le tableau ci-dessous :

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour la prophylaxie
> 60 (ml/min)	75 mg 1 fois/jour
> 30 à 60 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélule) 1 fois/jour
> 10 à 30 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélule) tous les 2 jours
⩽ 10 (ml/min)	Non recommandé (absence de données disponibles)
Patients hémodialysés	30 mg après 1 séance d'hémodialyse sur 2
Patients sous dialyse péritonéale*	30 mg (suspension ou gélule) 1 fois/semaine

  * Données issues des essais menés chez les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ; la clairance du carboxylate d'oseltamivir étant généralement plus élevée avec la technique de dialyse péritonéale automatisée (DPA). Le changement de technique de la DPA à la DPCA est laissé à l'appréciation du néphrologue.
- Enfant : les données cliniques disponibles chez les nourrissons et les enfants (âgés de 12 ans et moins) atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie.

Sujet âgé : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.
Patients immunodéprimés : Une plus longue durée de traitement pour la prophylaxie saisonnière allant jusqu'à 12 semaines a été évaluée chez des patients immunodéprimés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Suspension buvable :
Il est recommandé que la poudre pour suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient (cf Modalités manipulation/élimination).
Pour l'administration du produit, des seringues de 3 ml et de 10 ml pour administration orale sont fournies dans l'emballage.
Gélule :
Les patients qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'oseltamivir n'est efficace que dans les infections dues aux virus de la grippe. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'oseltamivir dans d'autres maladies que celles provoquées par les virus grippaux (cf Pharmacodynamie).
Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale :
L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par Tamiflu. Tamiflu doit être utilisé en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus. Il a été montré que la sensibilité à l'oseltamivir des souches virales grippales en circulation était très variable (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, les prescripteurs doivent prendre en compte l'information la plus récente disponible sur le profil de sensibilité à l'oseltamivir des virus en circulation avant de décider de l'utilisation de Tamiflu.
Affection sévère concomitante :
Aucune information n'est disponible concernant la tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les patients présentant un état clinique suffisamment sévère ou instable pour nécessiter une hospitalisation.
Patients immunodéprimés :
L'efficacité de l'oseltamivir pour le traitement ou pour la prophylaxie de la grippe n'a pas été clairement établie chez les patients immunodéprimés (cf Pharmacodynamie).
Pathologie cardiaque et/ou respiratoire :
L'efficacité de l'oseltamivir chez les patients ayant des pathologies chroniques cardiaques et/ou respiratoires n'a pas été établie. Dans ce type de population, l'incidence des complications observées dans les groupes sous traitement et sous placebo n'est pas différente (cf Pharmacodynamie).
Population pédiatrique :
Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines) n'est disponible.
Insuffisance rénale sévère :
Une adaptation de la posologie est recommandée en cas de traitement et de prophylaxie chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les données cliniques disponibles chez les nourrissons et les enfants (âgés de 1 an ou plus) atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Événements neuropsychiatriques :
Des événements neuropsychiatriques ont été rapportés durant l'administration de Tamiflu chez des patients atteints de grippe, notamment chez des enfants et des adolescents. Ces événements ont également été observés chez des patients atteints de grippe n'ayant pas reçu d'oseltamivir. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des changements de comportement, et les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement doivent être évalués attentivement pour chaque patient (cf Effets indésirables).
Poudre pour suspension buvable :
- Ce médicament contient du sorbitol. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Le sorbitol peut provoquer un effet laxatif modéré.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les propriétés pharmacocinétiques d'oseltamivir, telles que la faible liaison aux protéines et un métabolisme indépendant du cytochrome P450 et du système des glucuronidases (cf Pharmacocinétique), suggèrent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par ces mécanismes sont improbables.
Probénécide :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec le probénécide chez des patients dont la fonction rénale est normale. La prise concomitante de probénécide, puissant inhibiteur de la sécrétion rénale tubulaire anionique, entraîne une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée.
Amoxicilline :
Il n'y a pas d'interaction cinétique entre l'oseltamivir et l'amoxicilline, qui a la même voie d'élimination, suggérant que le risque d'interaction par ce mécanisme est faible.
Élimination rénale :
Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes impliquant une compétition au niveau de la sécrétion rénale tubulaire sont improbables, du fait de la marge de sécurité connue de la plupart de ces substances, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif d'oseltamivir (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. Toutefois, une attention particulière est nécessaire quand l'oseltamivir est prescrit simultanément avec des produits ayant la même voie d'élimination mais ayant une faible marge thérapeutique (par exemple, chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone).
Informations supplémentaires :
Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'a été observée lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données sur l'utilisation pendant la grossesse ont été recueillies depuis la commercialisation et dans le cadre d'études observationnelles (cf Pharmacodynamie « Traitement de la grippe chez la femme enceinte » ; pour les données d'exposition chez la femme enceinte, cf Pharmacocinétique). Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.
ALLAITEMENT :
L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Des informations très limitées sont disponibles concernant les enfants allaités par des mères recevant de l'oseltamivir et concernant l'excrétion de l'oseltamivir dans le lait humain. Des données limitées ont montré que l'oseltamivir et le métabolite actif étaient détectés dans le lait humain, mais cependant à de faibles concentrations qui conduiraient à une dose infrathérapeutique chez le nourrisson. En prenant en considération cette information, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente, l'administration d'oseltamivir peut être envisagée s'il en résulte des bénéfices potentiels évidents pour les mères allaitantes.
FERTILITÉ :
Les études précliniques n'ont pas permis de mettre en évidence de toxicité de Tamiflu sur la fécondité de l'homme ou de la femme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tamiflu n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées lors des études cliniques chez 6049 patients adultes/adolescents et 1473 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3990 patients adultes/adolescents et 253 enfants traités par Tamiflu ou un placebo/sans traitement pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants, 10 ayant reçu Tamiflu et 8 le placebo) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.
Chez les adultes/adolescents, les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées et les vomissements dans les études de traitement, et les nausées dans les études de prophylaxie. La majorité de ces effets n'a été rapportée qu'à une seule occasion, le premier ou le deuxième jour de traitement, et a spontanément régressé en 1 ou 2 jours. Chez les enfants, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.
Les effets indésirables graves suivants ont été rarement rapportés depuis la commercialisation de l'oseltamivir : réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, troubles hépatiques (hépatite fulminante, trouble de la fonction hépatique et ictère), œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, saignements gastro-intestinaux et troubles neuropsychiatriques (concernant les troubles neuropsychiatriques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableaux des effets indésirables :
Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Dans ces tableaux, les EIs sont classés dans la catégorie de fréquence appropriée, conformément à l'analyse poolée provenant des études cliniques.
Traitement et prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents :
Dans les études de traitement et de prophylaxie chez les adultes/adolescents, les EIs le plus fréquemment rapportés à la dose recommandée (75 mg deux fois par jour pendant 5 jours en traitement et 75 mg une fois par jour jusqu'à 6 semaines en prophylaxie) sont présentés dans le tableau 1.
Le profil de sécurité de Tamiflu rapporté chez les sujets ayant reçu Tamiflu en prophylaxie à la dose recommandée (75 mg une fois par jour jusqu'à 6 semaines) était qualitativement semblable à celui observé dans les études de traitement malgré une durée d'administration plus longue dans les études de prophylaxie.
Tableau 1 : Effets indésirables survenus lors des études évaluant Tamiflu dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou rapportés depuis la commercialisation

Système Organe Classe (SOC) Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Bronchite, Herpes simplex, nasopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques	
Rare	Agitation, comportement anormal, anxiété, confusion, visions, délire, hallucination, cauchemars, auto-agressivité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Niveau de conscience altéré, convulsion
Affections oculaires	
Rare	Trouble visuel
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmie cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, mal de gorge, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales (dont douleurs abdominales supérieures), dyspepsie
Rare	Saignements gastro-intestinaux, colite hémorragique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatites
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eczéma, dermatites, rash, urticaire
Rare	Œdème angioneurotique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur, sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, fièvre, douleur des membres

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :
Un total de 1473 enfants (dont des enfants sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 851 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 158 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99), une étude clinique pédiatrique de prophylaxie saisonnière de 6 semaines (n = 49) et une étude clinique pédiatrique de prophylaxie saisonnière de 12 semaines chez des sujets immunodéprimés (n = 10).
Le tableau 2 présente les EIs le plus fréquemment rapportés lors des études cliniques pédiatriques.
Tableau 2 : Effets indésirables survenus lors des études évaluant Tamiflu dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants (la posologie ayant été déterminée par l'âge et le poids [de 30 mg à 75 mg une fois par jour])

Système Organe Classe (SOC) Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Otite moyenne
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiement et douleur oculaire)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Otalgie
Peu fréquent	Affection de la membrane du tympan
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, Congestion nasale
Fréquent	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements
Fréquent	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite (dont dermatite allergique et atopique)

Description d'effets indésirables spécifiques :
Affections psychiatriques et affections du système nerveux :
La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des événements tels que des hallucinations, un délire, un comportement anormal, conduisant dans certains cas au décès. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais également en dehors de toute pathologie sévère.
Chez les patients atteints de grippe et traités par Tamiflu, des cas de convulsions et de délire ont été rapportés depuis la commercialisation (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars), conduisant dans de très rares cas à une blessure volontaire ou au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de Tamiflu à ces événements est inconnue. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.
Affections hépatobiliaires :
Des troubles hépatobiliaires, dont des hépatites et une élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales/des insuffisances hépatiques.
Autres populations particulières :
Population pédiatrique (nourrissons âgés de moins de 1 an) :
Dans deux études cliniques visant à déterminer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le profil de sécurité d'emploi d'un traitement par oseltamivir chez 135 nourrissons de moins d'un an infectés par le virus de la grippe, le profil de sécurité d'emploi était similaire entre les différentes tranches d'âge. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient vomissements, diarrhées et érythème fessier (cf Pharmacocinétique). Les données disponibles sont insuffisantes chez les nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines.
Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 1 an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés de 1 an et plus.
Sujets âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire :
La population incluse dans les études cliniques de traitement de la grippe est composée d'adultes/adolescents sans facteur de risque et de patients « à risque » (patients avec un risque plus élevé de développer des complications associées à la grippe, comme des sujets âgés et des patients avec une maladie cardiaque ou respiratoire chronique). D'une manière générale, le profil de sécurité chez les patients « à risque » était qualitativement similaire à celui observé chez les adultes/adolescents sans facteur de risque.
Patients immunodéprimés :
Dans une étude de prophylaxie de 12 semaines chez 475 patients immunodéprimés, comprenant 18 enfants âgés de 1 à 12 ans, le profil de sécurité chez 238 patients ayant reçu de l'oseltamivir était similaire à celui observé précédemment dans les études cliniques de prophylaxie avec Tamiflu.
Enfants ayant un asthme bronchique préexistant :
D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique préexistant était qualitativement similaire à celui chez les enfants sans facteur de risque.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médi-

cament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage avec Tamiflu ont été rapportés au cours d'essais cliniques et lors de son utilisation après commercialisation. Dans la majorité des cas de surdosage rapportés, aucun effet indésirable n'a été signalé.
Les événements indésirables liés à un surdosage rapportés étaient de nature et de répartition semblables à ceux observés aux doses thérapeutiques de Tamiflu, décrits dans la rubrique Effets indésirables.
Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.
Population pédiatrique :
Les cas de surdosage ont été plus fréquemment rapportés chez les enfants que chez les adultes et les adolescents. Des précautions doivent être prises lors de la préparation de la suspension buvable Tamiflu et lors de l'administration de Tamiflu à des enfants.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de la neuraminidase (code ATC : J05AH02).
Le phosphate d'oseltamivir est la prodrogue du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir). Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif des enzymes neuraminidases du virus de la grippe, qui sont des glycoprotéines de surface du virion. L'activité enzymatique de la neuraminidase virale est importante pour permettre à la fois au virus de pénétrer dans les cellules non infectées et pour libérer les particules virales nouvellement formées des cellules infectées et propager le virus dans l'organisme.
In vitro, le carboxylate d'oseltamivir inhibe les neuraminidases des virus grippaux A et B. Le phosphate d'oseltamivir inhibe l'infection due au virus grippal et la réplication virale *in vitro*.
In vivo, dans des modèles animaux d'infection grippale, l'oseltamivir administré *per os* inhibe la réplication des virus grippaux A et B et leur pouvoir pathogène, ceci à un niveau d'exposition à l'antiviral comparable au niveau atteint avec 75 mg deux fois par jour chez l'homme.
L'activité antivirale d'oseltamivir sur les virus grippaux A et B est basée sur des études de grippe expérimentale chez des volontaires sains.
Les valeurs IC50 de l'enzyme neuraminidase d'oseltamivir pour des virus de type A isolés chez des malades ont varié de 0,1 nM à 1,3 nM, et pour les virus de type B étaient de 2,6 nM. Des valeurs d'IC50 plus élevées allant jusqu'à une médiane de 8,5 nM ont été observées dans des études publiées pour des virus de type B.

Études cliniques :

Traitement de la grippe :

Cette indication est basée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus *influenza* de type A était prédominante.
L'oseltamivir n'est efficace que sur les maladies provoquées par le virus de la grippe. Par conséquent, les analyses statistiques présentées ne concernent que les sujets infectés par le virus de la grippe. Dans la population regroupée, des études de traitement curatif incluant des sujets ayant une grippe confirmée ou non, l'efficacité (ITT) a été réduite proportionnellement au nombre de sujets non infectés par la grippe. 67 % (extrêmes : 46 % et 74 %) de l'ensemble des patients inclus avaient une infection grippale confirmée. 64 % des sujets âgés et 62 % des patients ayant des pathologies chroniques cardiaques et/ou respiratoires avaient une grippe confirmée. Dans toutes les études de phase III, les patients n'ont été recrutés que pendant la période épidémique.
Adultes et adolescents de 13 ans et plus :
Les patients étaient inclus s'ils se présentaient dans les 36 heures après le début des symptômes, avaient une fièvre ⩾ 37,8 °C accompagnée d'au moins un symptôme respiratoire (toux, symptôme nasal ou mal de gorge) et d'au moins un symptôme général (myalgies, frissons/sueurs, malaise, fatigue ou céphalées).
Dans les études de traitement, une analyse a regroupé tous les adultes et les adolescents ayant une grippe confirmée (n = 2413). L'administration de 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours a réduit la durée médiane de la grippe d'environ un jour, de 5,2 jours (IC 95 % : 4,9-5,5 jours) dans le groupe placebo à 4,2 jours (IC 95 % : 4,0-4,4 jours ; p ⩽ 0,0001) dans la population traitée par l'oseltamivir.
La proportion de sujets ayant présenté des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques a été réduite de 12,7 % (135/1063) dans le groupe placebo à 8,6 % (116/1350) dans le groupe traité par l'oseltamivir (p = 0,0012).
Traitement de la grippe dans les populations à haut risque :
Chez les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients atteints de pathologies chroniques cardiaques et/ou respiratoires, recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours, la durée médiane de la grippe n'a pas été réduite de manière significative. La durée totale de la fièvre a été réduite d'un jour dans les groupes traités par l'oseltamivir. Chez les sujets âgés ayant une grippe confirmée, l'oseltamivir a réduit significativement l'incidence des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques, de 19 % (52/268) dans le groupe placebo à 12 % (29/250) dans la population traitée par l'oseltamivir (p = 0,0156).
Parmi les sujets atteints de maladies chroniques cardiaques et/ou respiratoires ayant une grippe confirmée, l'incidence combinée des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques était de 17 % (22/133) dans le groupe placebo et 14 % (16/118) dans le groupe traité par l'oseltamivir (p = 0,5976).
Traitement de la grippe chez la femme enceinte :
Aucune étude clinique contrôlée n'a été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte ; cependant, des études post-commercialisation et des études observationnelles rétrospectives ont mis en évidence le bénéfice apporté par le schéma posologique actuel dans cette population de patientes en terme de réduction de la morbidité/mortalité. Bien que les résultats des analyses pharmacocinétiques indiquent une exposition plus faible au métabolite actif, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées chez la femme enceinte lors d'un traitement ou d'une prophylaxie de la grippe (cf Pharmacocinétique, Autres populations particulières).
Traitement de la grippe chez l'enfant :
Dans une étude menée chez des enfants sains (65 % ayant une grippe confirmée), âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,3 ans), présentant de la fièvre (⩾ 37,8 °C) associée à une toux ou un coryza, 67 % des patients ayant une grippe confirmée étaient infectés par le virus A, et 33 % par le virus B. Le traitement par l'oseltamivir commencé dans les 48 heures suivant le début des symptômes a significativement raccourci le délai de sortie de la maladie (défini comme le délai de retour à un état de santé et d'activité normale tel que rapporté par les parents, et de disparition de la toux, du coryza, de la fièvre) de 1,5 jour (IC 95 % : 0,6-2,2 jours, p < 0,0001) comparé au placebo. L'oseltamivir a réduit l'incidence d'otite moyenne aiguë de 26,5 % (53/200) dans le groupe placebo à 16 % (29/183) dans le groupe des enfants traités par l'oseltamivir (p = 0,013).
Une seconde étude a été conduite chez 334 enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans dont 53,6 % avaient une grippe confirmée. Dans le groupe traité par l'oseltamivir, la durée médiane de la maladie n'a pas été réduite significativement. A J6 (le dernier jour du traitement) dans cette population, une augmentation de 10,8 % du VEMS a été observée dans le groupe traité par l'oseltamivir, comparativement aux 4,7 % dans le groupe placebo (p = 0,0148).
L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tamiflu dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la grippe (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
L'indication chez les nourrissons de moins d'un an repose sur l'extrapolation de données d'efficacité d'enfants plus âgés et la posologie recommandée repose sur la modélisation de données pharmacocinétiques (cf Pharmacocinétique).
Traitement de l'infection par le virus B :
Au total, 15 % de la population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement.
L'oseltamivir a réduit le délai d'amélioration de l'ensemble des symptômes de 0,7 jour (IC 95 % : 0,1-1,6 jour ; p = 0,022) et des symptômes de fièvre (⩾ 37,8 °C), toux et coryza d'une journée (IC 95 % : 0,4-1,7 jour ; p < 0,001), comparativement au placebo.

Prophylaxie de la grippe :

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial et dans deux études de prophylaxie saisonnière. Le critère d'efficacité primaire pour toutes ces études a été l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire. L'intensité de l'épidémie n'est pas prévisible et varie à l'intérieur d'une zone géographique et d'une saison à l'autre, c'est pourquoi le nombre de patients à traiter (NPT) pour prévenir un cas de grippe est variable.
Prophylaxie post-exposition :
Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas index.
L'oseltamivir a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée, de 24/200 (12 %) dans le groupe placebo à 2/205 (1 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 % [IC 95 % : 6-16] ; p ⩽ 0,0001). Le NPT pour la population des cas contact ayant été en contact avec des cas (index) de grippe confirmée était de 10 (IC 95 % : 9-12) et de 16 (IC 95 % : 15-19) pour la population totale des cas contact (ITT), sans tenir compte du statut d'infection du cas index.
L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial incluant des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 1 à 12 ans, à la fois comme cas index et comme cas contacts. Le critère d'efficacité primaire de cette étude a été l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire. La prophylaxie par l'oseltamivir a duré 10 jours. Dans la population totale, l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire a été réduite de 20 % (27/136) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (10/135) dans le groupe recevant la prophylaxie (réduction de 62,7 %, [IC 95 % : 26,0-81,2] ; p = 0,0042). Dans la population des foyers dans lesquels le cas index a une grippe confirmée, l'incidence de la grippe a été réduite de 26 % (23/89) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 11 % (9/84) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 58,5 %, [IC 95 % : 15,6-79,6] ; p = 0,0114).
Dans une analyse en sous-groupe chez des enfants âgés de 1 à 12 ans, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire chez ces enfants a été réduite de manière significative de 19 % (21/111) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (7/104) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 64,4 %, [IC 95 % : 15,8-85,0] ; p = 0,0188). Chez des enfants qui n'étaient pas initialement porteurs du virus, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire a été réduite de 21 % (15/70) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 4 % (2/47) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 80,1 % ; [IC 95 % : 22,0-94,9] ; p = 0,0206). Le NPT pour la population pédiatrique totale était de 9 (IC 95 % : 7-24) pour la population totale (ITT) et de 8 (IC 95 % : 6, limite supérieure non estimable) pour la population pédiatrique en contact avec les cas index infectés (ITTII).
Prophylaxie de la grippe post-exposition chez les enfants de moins de 1 an au cours d'une pandémie :
La prophylaxie durant une pandémie de grippe n'a pas été étudiée dans des études cliniques contrôlées chez les enfants âgés de 0 à 12 mois. Cf Pharmacocinétique pour les détails concernant la simulation de l'exposition.
Prophylaxie en période épidémique :
Dans une analyse regroupant les deux autres études réalisées en période épidémique chez des adultes sains non vaccinés, l'oseltamivir 75 mg une fois par jour pendant 6 semaines a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique de 25/519 (4,8 %) dans le groupe placebo à 6/520 (1,2 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 76 % [IC 95 % : 1,6-5,7] ; p = 0,0006). Le NPT dans cette étude était de 28 (IC 95 % : 24-50).
Dans une autre étude chez des personnes âgées en institution, où 80 % des participants avaient été vaccinés au cours de la saison de l'essai, l'oseltamivir 75 mg une fois par jour pendant 6 semaines a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique de 12/272 (4,4 %) dans le groupe placebo à 1/276 (0,4 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 % [IC 95 % : 1,5-6,6] ; p = 0,0015). Le NPT dans cette étude était de 25 (IC 95 % : 23-62).
Prophylaxie de la grippe chez les patients immunodéprimés :
Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle a été menée pour la prophylaxie saisonnière de la grippe chez 475 patients immunodéprimés (388 patients avec transplantation d'organe solide [195 sous placebo ; 193 sous oseltamivir], 87 patients avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques [43 sous placebo ; 44 sous oseltamivir], aucun patient avec d'autres pathologies immunosuppressives), dont 18 enfants âgés de 1 à 12 ans. Le critère primaire dans cette étude était l'incidence de grippe confirmée par le laboratoire par culture virale et/ou augmentation du taux d'anticorps HAI d'un facteur 4. L'incidence de grippe confirmée par le laboratoire a été de 2,9 % (7/238) dans le groupe placebo et de 2,1 % (5/237) dans le groupe oseltamivir (IC à 95 % - 2,3 % - 4,1 % ; p = 0,772).
Des études spécifiques sur la réduction des risques de complications n'ont pas été conduites.

Résistance à l'oseltamivir :

Études cliniques :
Le risque d'émergence de virus de la grippe ayant une sensibilité réduite ou une résistance vraie à l'oseltamivir a fait l'objet d'une évaluation lors des études cliniques dont Roche a été promoteur. Le développement de virus résistants à l'oseltamivir au cours du traitement était plus fréquent chez les enfants que chez les adultes, variant de moins de 1 % chez les adultes à 18 % chez les nourrissons de moins de 1 an. En général, les enfants trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir éliminent le virus sur une plus longue période par rapport aux sujets ayant le virus sensible. Cependant, l'émergence de la résistance au traitement par oseltamivir n'a pas affecté la réponse au traitement et n'a pas entraîné de prolongation des symptômes grippaux.

Population de patients	Patients avec mutations de résistance (%)	
	Phénotypage*	Géno- et phénotypage*
Adultes et adolescents	0,62 % (14/2 253)	0,67 % (15/2 253)
Enfants (1-12 ans)	3,89 % (66/1 698)	4,24 % (72/1 698)
Nourrissons (< 1 an)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

* Un génotypage complet n'a pas été réalisé dans toutes les études.

L'émergence de résistance associée à l'utilisation de Tamiflu n'a pas été mise en évidence au cours des études cliniques conduites à ce jour en prophylaxie post-exposition (7 jours), en prophylaxie post-exposition en milieu familial (10 jours) et en prophylaxie saisonnière de la grippe (42 jours) chez les patients immunocompétents. Aucune résistance n'a été observée durant une étude en prophylaxie de 12 semaines chez des patients immunodéprimés.
Données cliniques et de surveillance :
Des mutations naturelles associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectées dans des virus grippaux A et B isolés chez des patients non exposés à l'oseltamivir. La sélection de souches résistantes durant le traitement par l'oseltamivir a été observée chez des patients immunodéprimés ainsi que chez des patients immunocompétents. Les patients immunodéprimés et les jeunes enfants présentent un risque plus élevé de développer un virus résistant à l'oseltamivir durant le traitement.
Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistantes à l'oseltamivir, ont montré des mutations au niveau des neuraminidases N1 et N2. Ces mutations tendent à être spécifiques d'un sous type viral. Depuis 2007, une résistance présente à l'état naturel associée à la mutation H275Y des souches H1N1 saisonnières a été détectée de manière sporadique. La sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique. En 2008, la mutation H275Y a été trouvée chez > 99 % des virus grippaux H1N1 en circulation isolés en Europe. La grippe H1N1 de 2009 (« grippe porcine ») était dans la majorité des cas uniformément sensible à l'oseltamivir, avec seulement des cas isolés de résistance dans le cadre à la fois du traitement et de la prophylaxie de la grippe.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Informations générales :

Absorption :
Après administration orale de phosphate d'oseltamivir (prodrogue), l'oseltamivir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est largement transformé en métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir), essentiellement par les estérases hépatiques. Au moins 75 % de la dose orale atteint la circulation sanguine sous forme de métabolite actif. L'exposition à la prodrogue est de moins de 5 % par rapport à celle du métabolite actif. Les concentrations plasmatiques de la prodrogue et du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et ne sont pas affectées par une prise concomitante de nourriture.
Distribution :
Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre du carboxylate d'oseltamivir est d'environ 23 litres chez l'homme, volume équivalent à celui du liquide extracellulaire. Du fait de l'activité extracellulaire de la neuraminidase, le carboxylate d'oseltamivir est distribué dans tous les sites de prolifération du virus.
La liaison du carboxylate d'oseltamivir aux protéines plasmatiques humaines est négligeable (environ 3 %).
Biotransformation :
L'oseltamivir est largement transformé en carboxylate d'oseltamivir par les estérases principalement localisées dans le foie. Les études *in vitro* ont montré que ni l'oseltamivir, ni le métabolite actif ne sont des substrats ou des inhibiteurs des principales isoenzymes du cytochrome P450. Aucun conjugué de phase 2 n'a été identifié *in vivo*.
Élimination :
L'oseltamivir absorbé est principalement éliminé par conversion (> 90 %) en carboxylate d'oseltamivir. Il est éliminé dans les urines sans autre métabolisation. La demi-vie d'élimination plasmatique du carboxylate d'oseltamivir est de 6 à 10 heures chez la plupart des sujets. Le métabolite actif est éliminé entièrement par excrétion rénale. La clairance rénale (18,8 l/h) dépasse le taux de filtration glomérulaire (7,5 l/h), indiquant que la sécrétion tubulaire s'ajoute à la filtration glomérulaire. Moins de 20 % d'une dose orale radiomarquée sont éliminés dans les fèces.

Autres populations particulières :

Population pédiatrique :
- Nourrissons âgés de moins de 1 an : la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de Tamiflu ont été évaluées dans deux études cliniques non contrôlées, en ouvert, incluant des nourrissons de moins d'un an infectés par le virus de la grippe (n = 135). Le taux de clairance du métabolite actif, ajusté selon le poids corporel, décroît avec l'âge chez les nourrissons de moins d'un an. Les expositions au métabolite sont également plus variables chez les plus jeunes nourrissons. Les données disponibles indiquent que l'exposition à une dose de 3 mg/kg chez les nourrissons de 0 à 12 mois, conduit à des expositions à la prodrogue et au métabolite attendues comme efficaces avec un profil de tolérance comparable à celui observé chez les enfants plus âgés et les adultes utilisant la posologie recommandée (cf Indications, Posologie/Mode d'administration). Les effets indésirables rapportés étaient conformes au profil de tolérance établi chez les enfants plus âgés.
  Il n'y a pas de données disponibles chez les nourrissons de moins de 1 an concernant la prévention de la grippe après exposition. La prophylaxie en période épidémique n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Prophylaxie de la grippe post-exposition chez les enfants de moins de 1 an au cours d'une pandémie : la simulation d'une dose quotidienne de 3 mg/kg chez les enfants de moins de 1 an montre une exposition du même ordre de grandeur ou supérieure à celle d'une dose quotidienne de 75 mg chez les adultes. L'exposition en prophylaxie n'excède pas l'exposition au traitement des enfants de moins de 1 an (3 mg/kg deux fois par jour) et devrait correspondre à un profil de tolérance comparable (cf Effets indésirables).

Aucune étude clinique de prophylaxie chez les enfants âgés de moins de 1 an n'a été réalisée.

- Nourrissons et enfants âgés de 1 an ou plus : la pharmacocinétique de l'oseltamivir a été évaluée chez des nourrissons, des enfants et des adolescents âgés de 1 à 16 ans, lors d'études de pharmacocinétique à dose unique. La pharmacocinétique à doses répétées a été étudiée chez un petit nombre d'enfants inclus dans une étude clinique d'efficacité. La prodrogue et son métabolite actif sont éliminés plus rapidement par les jeunes enfants que par les adultes, entraînant une exposition inférieure pour une même dose en mg/kg. Une dose de 2 mg/kg entraîne une exposition au carboxylate d'oseltamivir comparable à celle obtenue chez l'adulte recevant une seule dose de 75 mg (environ 1 mg/kg). Les paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir de l'enfant, de l'adolescent de 12 ans ou plus et de l'adulte sont similaires.

Sujet âgé :

A l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite actif était 25 % à 35 % plus élevée chez le sujet âgé (de 65 à 78 ans) par rapport à l'adulte de moins de 65 ans ayant reçu des doses comparables d'oseltamivir. Les demi-vies observées chez le sujet âgé étaient similaires à celles observées chez l'adulte jeune. Étant donné le niveau d'exposition au produit et son degré de tolérance, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) : cf Posologie/Mode d'administration.

Insuffisance rénale :

L'administration de 100 mg de phosphate d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours à des patients dont l'insuffisance rénale est d'importance variable a montré que l'exposition au carboxylate d'oseltamivir est inversement proportionnelle à l'altération de la fonction rénale. Pour le dosage, cf Posologie/Mode d'administration.

Insuffisance hépatique :

Les études *in vitro* ont montré qu'il ne devrait pas y avoir d'augmentation significative de l'exposition à l'oseltamivir, ni de diminution significative de l'exposition à son métabolite actif chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Femme enceinte :

Une analyse poolée de pharmacocinétique de population a montré que le schéma posologique de Tamiflu décrit à la rubrique Posologie/Mode d'administration entraîne une exposition plus faible (30 % en moyenne sur l'ensemble des trois trimestres) au métabolite actif chez la femme enceinte comparativement à la femme non enceinte. L'exposition plus faible attendue reste cependant supérieure aux concentrations inhibitrices (valeurs IC95) et à un niveau thérapeutique pour une série de souches virales grippales. De plus, des études observationnelles ont permis de mettre en évidence le bénéfice du schéma posologique actuel chez cette population de patientes. Par conséquent, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées chez la femme enceinte pour le traitement ou la prophylaxie de la grippe (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des résultats d'études conventionnelles de carcinogenèse chez le rongeur ont mis en évidence une tendance à l'augmentation, dose-dépendante, de certaines tumeurs types de la race du rongeur étudiée. Toutefois, au regard de l'amplitude de l'exposition chez ces rongeurs par rapport à l'exposition attendue en usage clinique, ces données ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de Tamiflu dans les indications approuvées.

Des études de tératogenèse ont été conduites chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 1500 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé. Une étude de fertilité chez le rat à une dose allant jusqu'à 1500 mg/kg/jour n'a montré d'effets secondaires sur aucun des sexes. Dans les études de pré et postnatalité, une mise bas prolongée a été notée à la dose de 1500 mg/kg/jour : la marge de sécurité thérapeutique entre l'exposition humaine et la dose la plus élevée sans effet chez le rat (500 mg/kg/jour) est respectivement d'un facteur 480 pour l'oseltamivir et d'un facteur de 44 pour son métabolite actif. L'exposition fœtale chez le rat et le lapin était d'environ 15 à 20 % celle de la mère.

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Des données limitées indiquent que l'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait humain. Une extrapolation à partir des données chez l'animal donne des estimations de 0,01 mg/jour et 0,3 mg/jour, respectivement pour chaque composé.

Une sensibilisation potentielle de la peau à l'oseltamivir a été observée dans un test d'hypersensibilisation chez le cobaye. Environ 50 % des animaux traités avec le principe actif ont montré un érythème après un test de challenge chez les animaux ayant subi une induction. Une irritation réversible de l'œil de lapin a été observée.

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7e et le 21e jour du post-partum).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélules :

Durée de conservation :

- Gélules à 30 mg et à 45 mg : 7 ans.
- Gélule à 75 mg : 10 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie :

Durée de conservation de 10 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

Poudre pour suspension buvable :

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après reconstitution : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 10 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Gélules :

Préparation extemporanée :

Lorsque Tamiflu poudre pour suspension buvable n'est pas disponible :

La forme commercialisée de Tamiflu en poudre pour suspension buvable (6 mg/ml) est la forme privilégiée pour les enfants et les adultes qui ont des difficultés à avaler les gélules ou lorsque des doses inférieures sont nécessaires. Dans le cas où la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, le pharmacien peut préparer une suspension (6 mg/ml) à partir de gélules de Tamiflu ou les patients peuvent préparer la suspension au domicile à partir des gélules.

La préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible sur la notice de Tamiflu gélules à la rubrique « Comment préparer Tamiflu suspension buvable au domicile ».

Des seringues de volume et graduations appropriés doivent être fournies pour l'administration de la préparation de la pharmacie, ainsi que pour l'administration de la préparation au domicile. Dans les deux cas, les volumes requis doivent être de préférence indiqués sur les seringues.

Préparation par la pharmacie :

Suspension buvable de 6 mg/ml préparée par la pharmacie à partir des gélules :

- Adultes, adolescents, nourrissons et enfants âgés de 1 an ou plus ne pouvant pas avaler de gélules :

  Ce protocole décrit la préparation d'une suspension de 6 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

  Le pharmacien peut préparer une suspension de 6 mg/ml à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.

  Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie pour le patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous. Pour permettre un prélèvement précis d'un volume allant jusqu'à 10 doses (2 prélèvements par dose de traitement journalier pendant 5 jours), la colonne indiquant la perte de volume doit être prise en considération pour la préparation.

  Volume de suspension de 6 mg/ml préparé par la pharmacie en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)	
	Perte de volume non prise en considération	Perte de volume en considération
10 à 15 kg	50 ml	60 ml ou 75 ml *
> 15 à 23 kg	75 ml	90 ml ou 100 ml *
> 23 à 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (ou 150 ml) *

* En fonction du dosage de la gélule utilisée.

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v) nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus) de suspension de 6 mg/ml, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total de suspension de 6 mg/ml

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules de Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	8 gélules (360 mg)	12 gélules (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	74 ml
90 ml	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	12 gélules (540 mg)	18 gélules (540 mg)	89 ml
100 ml	8 gélules (600 mg)	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	20 gélules (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 gélules (750 mg)	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	25 gélules (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 gélules (825 mg)	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	136 ml

* Aucun mélange de gélule de dosage différent ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise ; en conséquence, veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension de 6 mg/ml à partir des gélules de Tamiflu :

1. Dans un bécher en verre de taille adaptée, ajoutez la quantité d'eau indiquée contenant du benzoate de sodium utilisé comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.
2. Ouvrez le nombre de gélules Tamiflu indiqué et transférez le contenu de chaque gélule directement dans l'eau conservée dans le bécher en verre.
3. Avec un outil adapté, mélangez pendant 2 minutes. (Remarque : la substance active, le phosphate d'oseltamivir, est rapidement dissoute dans l'eau. La suspension est due à certains des excipients des gélules Tamiflu, qui sont insolubles.)
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
6. Collez une étiquette sur le flacon indiquant « Agiter légèrement avant utilisation ». (Remarque : cette suspension doit être agitée doucement avant administration afin de limiter la formation de bulles d'air.)
7. Informez les parents ou le personnel soignant que tout matériel restant après la fin du traitement doit être jeté. Il est recommandé que cette information figure soit en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
8. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (cf Modalités de conservation).

Collez sur le flacon une étiquette comprenant le nom du patient, les instructions posologiques, la date limite d'utilisation, le nom du médicament et toute autre information nécessaire afin de se conformer aux réglementations pharmaceutiques locales. Se référer au tableau ci-dessous pour les instructions posologiques appropriées.

Tableau des posologies pour la suspension de 6 mg/ml préparée par la pharmacie à partir des gélules de Tamiflu pour les nourrissons et les enfants âgés de 1 an ou plus

Poids corporel (kg)	Dose (mg)	Volume par dose 6 mg/ml	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
10 à 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml 2 fois/jour	5 ml 1 fois/jour
> 15 à 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml 2 fois/jour	7,5 ml 1 fois/jour
> 23 à 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml 2 fois/jour	10 ml 1 fois/jour
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml 2 fois/jour	12,5 ml 1 fois/jour

Délivrez la suspension préparée par la pharmacie avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (selon le tableau de posologie ci-dessus) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

La dose appropriée doit être mélangée par le personnel soignant avec une quantité égale d'un aliment liquide sucré, comme de l'eau sucrée, du chocolat liquide, du sirop de cerises, du coulis pour dessert (comme une sauce caramel ou chocolat) afin de masquer le goût amer.

- Nourrissons âgés de moins de 1 an :

  Ce protocole décrit la préparation d'une suspension de 6 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

  Le pharmacien peut préparer une suspension de 6 mg/ml à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.

  Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous. Pour permettre un prélèvement précis d'un volume allant jusqu'à 10 doses (2 prélèvements par dose de traitement journalier pendant 5 jours), la colonne indiquant la perte de volume doit être prise en considération pour la préparation.

  Volume de suspension de 6 mg/ml préparé par la pharmacie en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)	
	Perte de volume non prise en considération	Perte de volume prise en considération
⩽ 7 kg	jusqu'à 40 ml	50 ml
> 7 à 10 kg	50 ml	60 ou 75 ml *

* En fonction du dosage de la gélule utilisée.

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v) nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus) de suspension de 6 mg/ml, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total de suspension de 6 mg/ml

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules de Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 gélules (300 mg)	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	10 gélules (300 mg)	49,5 ml
60 ml	veuillez utiliser 1 gélule d'un autre dosage *	8 gélules (360 mg)	12 gélules (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	74 ml

* Aucun mélange de gélule de dosage différent ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise ; en conséquence, veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension de 6 mg/ml à partir des gélules de Tamiflu :

1. Dans un bécher en verre de taille adaptée, ajoutez la quantité d'eau indiquée contenant du benzoate de sodium utilisé comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.
2. Ouvrez le nombre de gélules Tamiflu indiqué et transférez le contenu de chaque gélule directement dans l'eau conservée dans le bécher en verre.
3. Avec un outil adapté, mélangez pendant 2 minutes. (Remarque : la substance active, le phosphate d'oseltamivir, est rapidement dissoute dans l'eau. La suspension est due à certains des excipients des gélules Tamiflu, qui sont insolubles.)
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
6. Collez une étiquette sur le flacon indiquant « Agiter légèrement avant utilisation ». (Remarque : cette suspension doit être agitée doucement avant administration afin de limiter la formation de bulles d'air.)
7. Informez les parents ou le personnel soignant que tout matériel restant après la fin du traitement doit être jeté. Il est recommandé que cette information figure soit en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
8. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (cf Modalités de conservation).

Collez sur le flacon une étiquette comprenant le nom du patient, les instructions posologiques, la date limite d'utilisation, le nom du médicament et toute autre information nécessaire afin de se conformer aux réglementations pharmaceutiques locales. Se référer aux tableaux ci-dessous pour les instructions posologiques appropriées.

Tableau des posologies pour la suspension de 6 mg/ml préparée par la pharmacie à partir des gélules de Tamiflu pour les nourrissons de moins de 1 an

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose (mg)	Volume par dose (6 mg/ml)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)	Taille de la seringue à utiliser (graduée tous les 0,1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml 2 fois/jour	1,5 ml 1 fois/jour	2,0 ml ou 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml 2 fois/jour	1,8 ml 1 fois/jour	2,0 ml ou 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml 2 fois/jour	2,0 ml 1 fois/jour	3,0 ml

4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml 2 fois/jour	2,3 ml 1 fois/jour	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml 2 fois/jour	2,5 ml 1 fois/jour	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml 2 fois/jour	2,8 ml 1 fois/jour	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml 2 fois/jour	3,0 ml 1 fois/jour	3,0 ml ou 5,0 ml
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml 2 fois/jour	3,3 ml 1 fois/jour	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml 2 fois/jour	3,5 ml 1 fois/jour	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml 2 fois/jour	3,8 ml 1 fois/jour	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml 2 fois/jour	4,0 ml 1 fois/jour	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml 2 fois/jour	4,3 ml 1 fois/jour	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml 2 fois/jour	4,5 ml 1 fois/jour	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml 2 fois/jour	4,8 ml 1 fois/jour	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml 2 fois/jour	5,0 ml 1 fois/jour	5,0 ml

Délivrez la suspension préparée par la pharmacie avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (selon les tableaux des posologies ci-dessus) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

La dose appropriée doit être mélangée par le personnel soignant avec une quantité égale d'aliment liquide sucré, comme de l'eau sucrée, du chocolat liquide, du sirop de cerises, du coulis pour dessert (comme une sauce caramel ou chocolat) afin de masquer le goût amer.

Préparation au domicile :

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une suspension préparée par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu doit être utilisée (voir les instructions détaillées ci-dessus). Si la forme commercialisée de Tamiflu en suspension buvable et la suspension préparée par la pharmacie ne sont pas disponibles, la suspension de Tamiflu peut être préparée au domicile.

Lorsque les dosages appropriés de gélules sont disponibles pour la dose nécessaire, la dose est obtenue en ouvrant la gélule et en mélangeant son contenu avec au maximum une cuillère à café d'un aliment sucré approprié. Le goût amer peut être masqué par des produits comme par exemple : de l'eau sucrée, du chocolat liquide, du sirop de cerises, du coulis pour dessert (comme une sauce caramel ou chocolat). La préparation doit être mélangée et administrée au patient dans sa totalité. Le mélange doit être immédiatement avalé après sa préparation.

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation de la suspension de Tamiflu implique des étapes supplémentaires. Des instructions détaillées sont disponibles sur la notice de Tamiflu gélules à la rubrique « Comment préparer Tamiflu suspension buvable au domicile ».

Poudre pour suspension buvable :

Il est recommandé que la suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient.

Après reconstitution avec 55 ml d'eau, le volume de suspension buvable utilisable correspond à un total de 10 doses d'oseltamivir 30 mg.

Préparation de la suspension buvable :

1. Tapoter doucement plusieurs fois sur le flacon fermé pour détacher la poudre.
2. Mesurer 55 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage).
3. Ajouter les 55 ml d'eau dans le flacon, reboucher le flacon puis agiter vigoureusement le flacon fermé pendant 15 secondes.
4. Retirer le bouchon de sécurité, et pousser l'adaptateur dans le goulot du flacon.
5. Fermer le flacon hermétiquement avec le bouchon de sécurité (par-dessus l'adaptateur). Cela permettra d'assurer la mise en place correcte de l'adaptateur dans le flacon.

Tamiflu poudre pour suspension devra avoir l'apparence d'une suspension opaque et de couleur blanche ou jaune pâle après reconstitution.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/02/222/003 ; CIP 3400938201529 (RCP rév 15.12.16) gél à 30 mg.
EU /1/02/222/004 ; CIP 3400938201697 (RCP rév 15.12.16) gél à 45 mg.
EU /1/02/222/001 ; CIP 3400935996299 (RCP rév 15.12.16) gél à 75 mg.
EU /1/02/222/005 ; CIP 3400922069067 (RCP rév 15.12.16) pdre p susp buv à 6 mg/ml.

Prix : 11,31 € (10 gélules à 30 mg).
17,22 € (10 gélules à 45 mg).
23,12 € (10 gélules à 75 mg).
11,31 € (flacon de 13 g de susp buv à 6 mg/ml).

Remb Séc soc à 30 % dans les indications suivantes :
- Traitement prophylactique de la grippe après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué :
  - en période de circulation du virus chez les sujets à risque adultes et enfants de plus de 1 an* ;
  - en période pandémique chez le nourrisson de moins de 1 an ayant un facteur de risque de grippe grave.
- Traitement curatif de la grippe chez les sujets à risques adultes et enfants de plus de 1 an*, en période de circulation du virus, ou en période de pandémie, et selon les recommandations officielles en vigueur :
  - chez les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée ;
  - chez les sujets ayant des facteurs de risque particuliers*.
- Traitement curatif de la grippe en période de pandémie chez le nourrisson de moins de 1 an ayant un facteur de risque de grippe grave.

* Sujets à risque : sujets définis par les recommandations officielles en vigueur en fonction de la souche virale circulante.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

TAMIK voie orale
dihydroergotamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypotenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Vasculoprotecteurs et veinotoniques
- Neurologie / Antimigraineux

TANAKAN®
extrait quantifié de Ginkgo biloba

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 40 mg (rouge brun) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Solution buvable à 40 mg/ml : Flacons de 30 ml ou de 90 ml, avec mesurette graduée (1 dose = 1 ml).

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) (extrait sec raffiné et quantifié de feuille de)*	40 mg

Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 400 et 6000, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Solution buvable :	*p ml*
Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) (extrait sec raffiné et quantifié de feuille de)*	40 mg

Excipients : saccharine sodique, huile essentielle d'orange et de citron solubles, alcool, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : alcool.
Teneur en alcool : 450 mg/dose.
Titre alcoolique : 57 % (v/v).

* Quantifié à : 8,8 à 10,8 mg de flavonoïdes exprimés en hétérosides flavoniques. 1,1 à 1,4 mg de ginkgolides A, B et C. 1,0 à 1,3 mg de bilobalide.
1er solvant d'extraction : acétone 60 % m/m. Rapport drogue/extrait : 35-67 : 1.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes utilisé dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception des patients atteints de démence confirmée, de maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou à des désordres métaboliques.
Tanakan est indiqué chez les adultes et les personnes âgées.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
Comprimé :
3 comprimés par jour à répartir dans la journée.
Solution buvable :
3 doses (3 ml) par jour à répartir dans la journée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Comprimé :
Prendre les comprimés avec un demi-verre d'eau, au moment des repas.
Solution buvable :
Utiliser la mesurette graduée : 1 dose = 1 ml de solution buvable = 40 mg d'extrait pur.
Les doses sont à diluer dans un demi-verre d'eau et à prendre au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimé :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Solution buvable :
Ce médicament contient 57 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 450 mg par dose (1 ml), ce qui équivaut à 11,3 ml de bière, 4,7 ml de vin par dose.
L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Pour les deux formes :
Chez les patients ayant des prédispositions à saigner (terrain hémorragique) et ayant un traitement concomitant anticoagulant et anti-plaquettes, un médecin doit être consulté avant la prise de ce médicament.
Les préparations contenant du ginkgo peuvent augmenter la prédisposition à saigner. Par précaution, ce médicament doit être arrêté 3 à 4 jours avant un acte chirurgical.
Chez les patients épileptiques, l'apparition de crises supplémentaires favorisées par l'ingestion de préparations contenant du ginkgo ne peut être exclue.
L'usage concomitant des préparations contenant du ginkgo avec l'efavirenz est déconseillé (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Si ce médicament est pris de façon concomitante avec des anticoagulants (phenprocoumone, warfarine) ou des médicaments anti-plaquettes (clopidogrel, acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), leur effet peut être modifié.
Les études disponibles avec la warfarine, ne montrent pas d'interaction entre la warfarine et les produits contenant du ginkgo, mais une surveillance suffisante est recommandée en cas de traitement avec un médicament contenant du ginkgo que ce soit au début, à la fin, lors d'un changement de dose ou lors d'un changement de médicament.
Une étude d'interaction avec le talinolol montre que le ginkgo peut inhiber les P-glycoprotéines au niveau intestinal. Ceci peut augmenter l'exposition aux médicaments sensibles aux P-glycoprotéines dans l'intestin tel que l'étexilate de dabigatran. Des précautions sont à prendre en cas d'associations de ginkgo et de dabigatran.
Une étude d'interaction a montré que la Cmax de la nifédipine peut augmenter avec le ginkgo. Chez certains individus l'augmentation peut aller jusqu'à 100 % avec observation de vertiges et augmentation de l'intensité de bouffées de chaleur.
L'utilisation concomitante de préparations de ginkgo avec l'efavirenz est déconseillée ; la concentration plasmatique de l'efavirenz peut diminuer en raison de l'induction du cytochrome CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Solution buvable :
En raison de la présence d'alcool dans la solution buvable (0,45 g pour 1 dose), l'association de ce médicament est à prendre en compte avec :
- Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie) : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazoles (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique).
- Les dépresseurs du système nerveux central.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'extrait de ginkgo peut diminuer la capacité des plaquettes à s'agréger. La prédisposition à saigner peut augmenter. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité de la reproduction (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation pendant la grossesse est contre-indiqué (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données concernant l'excrétion des métabolites du ginkgo dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux nés et les enfants ne peut être exclu. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

FERTILITÉ :
Il n'y a pas d'étude spécifique chez l'homme du ginkgo pour évaluer ses effets sur la fertilité. Des effets chez la souris femelle ont été montrés (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 %) au cours d'une étude clinique conduite sur 5 ans visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de TANAKAN à la dose de 120 mg deux fois par jour chez des patients âgés de plus de 70 ans (étude GuidAge 2-31-00240-011) étaient des douleurs abdominales, des diarrhées et des vertiges.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Le tableau 1 détaille les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après la commercialisation de TANAKAN. La fréquence des effets indésirables est présentée comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000). La fréquence est basée sur l'incidence des effets indésirables rapportés au cours d'une étude clinique conduite sur 5 ans afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TANAKAN à la dose de 120 mg deux fois par jours chez les patients âgés de plus de 70 ans (étude GuidAge 2-31-00240-011).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classes de systèmes d'organe Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité, dyspnée
Peu fréquent	Urticaire
Rare	Angio-œdème
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, céphalées, syncope
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eczéma, prurit
Peu fréquent	Rash

Description d'une sélection d'effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente l'incidence comparative des effets indésirables fréquents rapportés au cours de l'étude clinique conduite sur 5 ans afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TANAKAN à la dose de 120 mg deux fois par jour chez des patients âgés de plus de 70 ans (étude GuidAge 2-31-00240-011).

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables fréquents rapportés au cours d'une étude clinique conduite sur 5 ans afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TANAKAN à la dose de 120 mg deux fois par jour chez des patients âgés de plus de 70 ans (2-31-00240-011)

Effet indésirable	TANAKAN (n = 1406)	PLACEBO (n = 1414)
Hypersensibilité	1,1 %	1,2 %
Dyspnée	3,2 %	1,8 %
Vertiges	9,0 %	9,2 %
Céphalées	3,8 %	3,5 %
Syncope	1,6 %	1,0 %
Syncope vasovagal	2,8 %	1,8 %
Douleurs abdominales	3,3 %	3,8 %
Douleurs abdominales hautes	5,4 %	6,6 %
Diarrhée	6,1 %	5,9 %
Dyspepsie	3,9 %	3,6 %
Nausées	1,8 %	1,8 %
Eczéma	4,6 %	4,7 %
Prurit	2,7 %	2,8 %
Prurit généralisé	1,4 %	1,2 %

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments de la démence, code ATC : N06DX02.
Le mécanisme d'action n'est pas connu.
Chez l'homme, des données pharmacologiques montrent un électro-encéphalogramme avec une vigilance augmentée chez le sujet âgé, une diminution de la viscosité sanguine et une augmentation de la vascularisation de zones cérébrales spécifiques chez l'homme en bonne santé (60-70 ans), et une diminution de l'agrégation plaquettaire. De plus des effets vasodilatateurs sur les vaisseaux sanguins des avant-bras provoquant une augmentation du volume sanguin ont été montrés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale (en solution) de 120 mg d'extrait de ginkgo, la disponibilité moyenne pour les lactones terpéniques était de 80 % pour le ginkgolide A, de 88 % pour le ginkgolide B et de 79 % pour le bilobalide. Le pic de concentration plasmatique des lactones terpéniques était de 16-22 ng/ml pour le ginkgolide A, de 8-10 ng/ml pour le ginkgolide B et de 27-54 ng/ml pour le bilobalide après administration sous forme de comprimé. La demi-vie correspondante pour les ginkgobalides A et B et le bilobalide était respectivement de 3-4, 4-6 et 2-3 heures. Les concentrations plasmatiques après administration d'une solution contenant 120 mg d'extrait de ginkgo sont de 25-33 ng/ml pour le ginkgolide A, de 9-17 ng/ml pour le ginkgolide B et de 19-35 ng/ml pour le bilobalide. La demi-vie

observée pour le ginkgolide A était de 5 heures, de 9-11 heures pour le ginkgolide B et de 3-4 heures pour le bilobalide.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études après administrations orales répétées ont été réalisées chez le rat et le chien et n'ont pas montré d'effet toxique majeur à la dose élevée correspondant à un facteur de sécurité de 17 chez le rat et 46 chez le chien.

Les données précliniques issues des études de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité de la reproduction montrent des résultats contradictoires mais ces études ne sont pas pertinentes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après la 1re ouverture du flacon : A utiliser dans les 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932990405 (1990, RCP rév 02.08.16) 30 cp.
3400932990634 (1990, RCP rév 02.08.16) 90 cp.
3400931632405 (1974/90, RCP rév 02.08.16) sol buv 30 ml.
3400933027995 (1987/90, RCP rév 02.08.16) sol buv 90 ml.

Non remb Séc soc.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

TANATRIL voie orale
imidapril,

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

TANGANIL ® Gé comprimé
TANGANIL ® solution injectable IV
acétylleucine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (oblong ; blanc) :
Boîte de 30, sous plaquette (PVC, aluminium).
Modèle hospitalier : Boîte de 60, sous plaquette (PVC, aluminium).

Solution injectable IV à 500 mg/5 ml : Ampoules* de 5 ml, boîte de 5.

* Les ampoules sont munies d'un système d'ouverture one point cut OPC (cf Modalités manipulation/élimination).

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Acétylleucine (DCI)	500 mg

Excipients : amidon de blé (gluten), amidon de maïs prégélatinisé, carbonate de calcium, stéarate de magnésium.

Solution injectable :	*p ampoule*
Acétylleucine (DCI)	500 mg

Excipients : monoéthanolamine, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la crise vertigineuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte :

Tanganil Gé comprimé :

Voie orale : 1,5 à 2 g par jour, soit 3 à 4 comprimés par jour en 2 prises matin et soir.

La durée du traitement est variable selon l'évolution clinique (entre 10 jours et 5 à 6 semaines) ; au début du traitement ou en cas d'insuccès, la posologie peut être augmentée sans inconvénient jusqu'à 3 g et même 4 g par jour.

CTJ : 0,30 à 0,39 €.

Tanganil solution injectable :

Voie parentérale : 2 ampoules par jour (jusqu'à 4 si nécessaire) par voie intraveineuse directe. La durée du traitement est variable selon l'évolution clinique.

CTJ : 0,85 à 1,70 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acétylleucine ou à l'un des excipients.
- Allergie au blé (autre que maladie cœliaque) [comprimé].

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tanganil Gé comprimé :

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, de ne pas utiliser l'acétylleucine au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes mais encore limitées et les données animales ne permettent pas de conclure.

En l'absence de données disponibles, il est préférable de ne pas utiliser l'acétylleucine pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très rarement : éruptions cutanées (parfois associées à un prurit), urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antivertigineux (code ATC : N07CA04).

Antivertigineux de mécanisme d'action inconnu.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Tanganil Gé comprimé :

Après administration par voie orale, le pic de concentration plasmatique en acétylleucine est atteint après 2 heures environ.

Tanganil solution injectable :

Après administration de 1 g de Tanganil par voie intraveineuse, on observe une cinétique bicompartimentale avec une phase de distribution très rapide (demi-vie moyenne de 0,11 h) et une phase d'élimination rapide (demi-vie moyenne de 1,08 h).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Tanganil Gé comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Tanganil solution injectable :

Durée de conservation avant ouverture : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Durée de conservation après ouverture :

Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tanganil Gé comprimé :

Pas d'exigences particulières.

Tanganil solution injectable :

Mode d'ouverture des ampoules OPC (one point cut) :

Avant d'ouvrir l'ampoule, s'assurer qu'il ne reste plus de solution dans la partie supérieure de l'ampoule.

Les ampoules sont munies d'un système d'ouverture OPC et doivent être cassées selon les instructions suivantes :

1. D'une main, tenir fermement le corps de l'ampoule, point coloré face à soi.
2. De l'autre, saisir la partie supérieure de l'ampoule (index posé derrière le col de l'ampoule et le pouce sur le point coloré).
3. En tenant fermement chaque partie de l'ampoule, casser d'un coup sec la partie supérieure en exerçant une pression dans la direction opposée au point coloré.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927400209 (2013, RCP rév 14.01.16) 30 cp.
3400927401039 (2013, RCP rév 14.01.16) 60 cp.
3400932722594 (1992, RCP rév 23.11.12) sol inj.

Prix : 2,91 € (30 comprimés).
2,12 € (5 ampoules injectables).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Modèle hospitalier (boîte de 60 comprimés) : Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

TANGANILPRO ®
acétylleucine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 500 mg (oblong, blanc) : Boîtes de 30 et de 60 sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Acétylleucine (DCI)	500 mg

Excipients : amidon de blé, amidon de maïs prégélatinisé, carbonate de calcium, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : amidon de blé (gluten).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la crise vertigineuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte :

1,5 à 2 g par jour, soit 3 à 4 comprimés en deux prises matin et soir.

La durée du traitement est variable selon l'évolution clinique (entre 10 jours et 5 à 6 semaines) ; au début du traitement ou en cas d'insuccès, la posologie peut être augmentée sans inconvénient jusqu'à 3 g et même 4 g par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acétylleucine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, de ne pas utiliser l'acétylleucine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En effet, les données cliniques sont rassurantes mais encore limitées et les données animales ne permettent pas de conclure.

En l'absence de données disponibles, il est préférable de ne pas utiliser l'acétylleucine pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très rarement : éruptions cutanées (parfois associées à un prurit), urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antivertigineux (code ATC : N07CA04).

Antivertigineux de mécanisme d'action inconnu.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, le pic de concentration plasmatique en acétylleucine est atteint après 2 heures environ.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Plaquettes thermoformées (PVC/ALU) : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933845735 (1992, RCP rév 21.07.15) plaq de 30.
3400933846046 (1992, RCP rév 21.07.15) plaq de 60.

Prix : 3,26 € (boîte de 30).

Remb Séc soc 30 %. Collect.

Boîte de 60 : non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

TARCEVA ®
erlotinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg (rond, biconvexe ; avec gravure « T 25 » sur une face ; blanc à jaunâtre)*, 100 mg* (rond, biconvexe ; avec gravure « T 100 » sur une face ; blanc à jaunâtre) *ou 150 mg* (rond, biconvexe ; avec gravure « T 150 » sur une face ; blanc à jaunâtre) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

		p cp
Erlotinib (DCI) chlorhydrate exprimé en erlotinib		25 mg
	ou	100 mg
	ou	150 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E 460), carboxyméthylamidon sodique type A, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium (E 470 b). *Pelliculage :* hyprolose (E 463), dioxyde de titane (E 171), macrogol, hypromellose (E 464).

Teneur en lactose (sous forme monohydratée) : 27,43 mg/cp à 25 mg ; 69,21 mg/cp à 100 mg ; 103,82 mg/cp à 150 mg.

DC INDICATIONS

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est également indiqué dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur (déterminée par IHC) était négative (cf Pharmacodynamie).

Cancer du pancréas :

Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Tarceva doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules :

La recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement par Tarceva chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Patient atteint d'un cancer du pancréas :

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine (voir le résumé des caractéristiques du produit de la gemcitabine dans le cancer du pancréas).

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva doit être réévaluée (cf Pharmacodynamie).

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tarceva est disponible en dosages de 25 mg, 100 mg et 150 mg.

L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose (cf Interactions).

Insuffisant hépatique :

L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib ait été similaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique adéquate, Tarceva devra être utilisé avec précautions chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Une réduction de la posologie ou une interruption de Tarceva devrait être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables graves. La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un trouble hépatique sévère (ASAT/SGOT et ALAT/SGPT > 5 fois la limite supérieure de la normale).

L'utilisation de Tarceva chez les patients ayant un trouble hépatique sévère n'est pas recommandée (cf Pharmacocinétique).

Insuffisant rénal :

La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (créatinémie > 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Sur la base des données de pharmacocinétique, aucune adaptation de la posologie ne semble nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (cf Pharmacocinétique). L'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 18 ans.

L'utilisation de Tarceva en pédiatrie n'est pas recommandée.

Fumeur :

Il a été montré que le tabagisme réduit l'exposition à l'erlotinib de 50-60 %. La dose maximale tolérée de Tarceva chez les patients ayant un CBNPC et qui fument des cigarettes est de 300 mg. L'efficacité et la tolérance à long terme d'une posologie plus élevée que la posologie initiale recommandée n'ont pas été établies chez les patients qui continuent à fumer des cigarettes (cf Interactions, Pharmacocinétique). Par conséquent, les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'erlotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Évaluation du statut de la mutation de l'EGFR :

Lors de l'évaluation du statut de la mutation de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs et les faux positifs.

Fumeurs :

Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Le degré de réduction est probablement cliniquement significatif (cf Interactions).

Affections pulmonaires interstitielles :

Peu fréquemment, des événements à type d'affections pulmonaires interstitielles (API), dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par Tarceva pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides à un stade avancé. Au cours de l'étude pivot BR.21 dans le CBNPC, l'incidence des cas d'API (0,8 %) a été identique dans les groupes Tarceva et placebo. Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés dans le CBNPC (excluant les études de phase I et de phase II monobras en raison de l'absence de groupes contrôles), l'incidence des évènements à type d'API était de 0,9 % sous Tarceva comparée à 0,4 % chez les patients dans les bras contrôles. Lors de l'étude

menée dans le cancer du pancréas en association à la gemcitabine, l'incidence des événements à type d'API était de 2,5 % dans le groupe Tarceva plus gemcitabine contre 0,4 % dans le groupe gemcitabine plus placebo. Chez les patients avec suspicion d'événements à type d'API, les diagnostics reportés incluaient notamment : pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, affection pulmonaire interstitielle, bronchiolite obstructive, fibrose pulmonaire, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), alvéolite inflammatoire et infiltration pulmonaire. Les symptômes sont survenus quelques jours voire plusieurs mois après l'instauration du traitement par Tarceva. La plupart des cas ont été associés à des facteurs confondants ou favorisants tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires. Une incidence plus élevée d'API (environ 5 % avec un taux de mortalité de 1,5 %) est observée chez les patients des études conduites au Japon.

Chez les patients qui présentent de manière inexpliquée de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Tarceva doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques. Les patients traités par erlotinib associé à la gemcitabine doivent être étroitement surveillés quant à la possibilité de développer un événement à type d'API. En cas de diagnostic d'API, le traitement par Tarceva doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré si nécessaire (cf Effets indésirables).

Diarrhées, déshydratation, déséquilibre des électrolytes et insuffisance rénale :

Des cas de diarrhée (dont de très rares cas fatals) sont survenus chez environ 50 % des patients traités par Tarceva ; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple, par le lopéramide. Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire. Dans les études cliniques, les doses étaient réduites par paliers de 50 mg. Les réductions de doses par paliers de 25 mg n'ont pas été étudiées. En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées (cf Effets indésirables). De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés. Certains cas étaient secondaires à une déshydratation sévère due à des diarrhées, des vomissements et/ou une anorexie, alors que d'autres cas étaient liés à une chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhées sévères ou persistantes, ou conduisant à une déshydratation, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques aggravants (en particulier en cas de chimiothérapie concomitante et d'autres traitements, symptômes ou pathologies ou autres facteurs prédisposants dont l'âge), le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures appropriées de réhydratation intensive du patient par voie intraveineuse doivent être mises en œuvre. De plus, la fonction rénale et les électrolytes sériques, incluant la kaliémie, doivent être surveillés chez les patients à risque de déshydratation.

Hépatite, insuffisance hépatique :

De rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par Tarceva. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés. Par conséquent, chez ces patients, des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés. L'administration de Tarceva doit être interrompue en cas de modifications importantes de la fonction hépatique (cf Effets indésirables). Tarceva n'est pas recommandé chez les patients ayant un trouble hépatique sévère.

Perforation gastro-intestinale :

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée (dont certains cas ont été fatals). Les patients recevant de façon concomitante des agents anti-angiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS, et/ou une chimiothérapie à base de taxane, ou ayant un antécédent d'ulcère gastroduodénal ou de diverticulose ont un risque augmenté. Tarceva doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale (cf Effets indésirables).

Lésions bulleuses et exfoliatives :

Des cas de lésions bulleuses, phlycténulaires et exfoliatives ont été rapportés, y compris de très rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui, dans certains cas, ont été fatals (cf Effets indésirables). Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des lésions bulleuses ou exfoliatives sévères. Les patients présentant des lésions bulleuses et exfoliatives doivent être explorés à la recherche d'une infection cutanée et traités selon les recommandations locales.

Affections oculaires :

Les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite aiguë ou d'une kératite s'aggravant tels que inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcérée est confirmé, le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Tarceva doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcérée ou sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération. De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva (cf Effets indésirables).

Interactions avec d'autres médicaments :

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter sa toxicité. La prise concomitante de ce type de molécules doit être évitée (cf Interactions).

Autres interactions :

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H_2 et les antiacides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa coadministration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. L'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les effets de l'administration concomitante de l'erlotinib à des antagonistes H_2 et à des antiacides ne sont pas connus ; cependant, une diminution de la biodisponibilité est probable. Par conséquent, l'administration concomitante de ces associations doit être évitée (cf Interactions). Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva.

Présence de lactose :

Les comprimés contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose.

DC INTERACTIONS

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'erlotinib et les autres substrats de CYP :

In vitro, l'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré des CYP3A4 et CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur puissant de la glucuroconjugaison par l'UGT1A.

Du fait de la très faible expression du CYP1A1 dans les tissus humains, la pertinence physiologique d'une forte inhibition du CYP1A1 n'est pas connue.

Lors de la coadministration de l'erlotinib à la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'aire sous la courbe (ASC) de l'erlotinib a augmenté significativement de 39 % tandis qu'aucun changement significatif de la Cmax n'a été trouvé. De la même manière, l'ASC et la Cmax du métabolite actif étaient respectivement augmentées d'environ 60 % et 48 %. La pertinence clinique de cette augmentation n'a pas été établie. Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 à l'erlotinib (ex : fluvoxamine). Si des effets indésirables liés à l'erlotinib sont observés, la posologie d'erlotinib peut être diminuée.

Le prétraitement ou la coadministration de Tarceva n'ont pas modifié la clairance des substrats spécifiques du CYP3A4, tel que le midazolam et l'érythromycine, mais semblent diminuer la biodisponibilité orale du midazolam jusqu'à 24 %. Dans une autre étude clinique, l'erlotinib n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel, un substrat des CYP3A4/2C8, administré concomitamment. Des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont par conséquent improbables.

L'inhibition de la glucuroconjugaison pourrait entraîner des interactions avec les médicaments substrats de l'UGT1A1 et qui sont exclusivement éliminés par cette voie. Les patients avec une faible expression de l'UGT1A1 ou qui présentent des troubles génétiques de la glucuroconjugaison (ex : maladie de Gilbert) pourraient présenter une augmentation des concentrations sériques en bilirubine et devront être traités avec précaution.

Chez l'homme, l'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques, principalement par le CYP3A4 et à un moindre degré par le CYP1A2. Le métabolisme extrahépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Des interactions pourraient survenir avec les principes actifs métabolisés par ces enzymes, ou qui les inhibent ou les induisent.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante du kétoconazole (200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 86 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de 69 % de la Cmax de l'erlotinib.

De ce fait, l'association d'erlotinib aux inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (par exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de protéase, l'érythromycine ou la clarithromycine doit être faite avec prudence. Si nécessaire, la dose d'erlotinib doit être réduite, particulièrement en cas d'apparition de toxicité.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours), inducteur puissant du CYP3A4, a conduit à une diminution de 69 % de la médiane de l'ASC de l'erlotinib. La coadministration de la rifampicine à une dose unique de 450 mg de Tarceva a conduit à une moyenne de l'ASC de l'erlotinib correspondant à 57,5 % de celle obtenue avec une dose unique de 150 mg de Tarceva en l'absence de rifampicine. Par conséquent, la coadministration de Tarceva à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée. Pour les patients nécessitant un traitement concomitant de Tarceva avec un puissant inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg doit être envisagée tout en surveillant étroitement leur tolérance (notamment surveillance des fonctions rénale, hépatique et des électrolytes sériques). Si cette dose est bien tolérée pendant plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose de 450 mg pourrait être envisagée avec une surveillance étroite de la tolérance. La diminution de l'exposition à l'erlotinib pourrait également apparaître avec d'autres inducteurs tels que la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le millepertuis (Hypericum perforatum). La prudence est de rigueur lorsque ces principes actifs sont associés à l'erlotinib. Des traitements alternatifs faiblement inducteurs du CYP3A4 doivent être envisagés chaque fois que possible.

L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques :

Des interactions avec des dérivés coumariniques, notamment la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des hémorragies, dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des patients recevant Tarceva. Chez les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

L'erlotinib et les statines :

L'association de Tarceva avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines (y compris rhabdomyolyse), qui a été rarement observée.

L'erlotinib et les fumeurs :

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique ont montré une diminution significative de l'aire sous la courbe (AUC_{inf}), de la concentration plasmatique maximale (Cmax) et de la concentration plasmatique à 24 heures respectivement d'un facteur de 2,8, 1,5, et 9 après l'administration de Tarceva chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, les patients continuant à fumer devront être encouragés à arrêter le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib. L'effet clinique de cette diminution d'exposition n'a pas été évalué de façon formelle mais est probablement cliniquement significatif.

L'erlotinib et les inhibiteurs de la glycoprotéine-P :

L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine-P, tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et/ou de l'élimination de l'erlotinib. Les conséquences de cette interaction, par exemple au niveau de la toxicité pour le SNC, n'ont pas été établies. Une attention particulière doit être exercée dans de telles situations.

L'erlotinib et les médicaments qui modifient le pH :

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et, de ce fait, sa biodisponibilité. La coadministration de l'erlotinib à l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (Cmax) de l'erlotinib respectivement de 46 % et 61 %. Il n'y avait pas de modification du Tmax ou de la demi-vie. L'administration concomitante de Tarceva à 300 mg de ranitidine, un antagoniste du récepteur H_2, a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (Cmax) de l'erlotinib respectivement de 33 % et 54 %. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa coadministration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. Cependant, lorsque Tarceva administré de façon espacée, 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de ranitidine 150 mg deux fois par jour, a été dosé, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (Cmax) de l'erlotinib ont seulement diminué respectivement de 15 % et 17 %. L'effet des antiacides sur l'absorption de l'erlotinib n'a pas été étudié, mais l'absorption peut être altérée, conduisant à une diminution des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit l'être de façon espacée ; par exemple, Tarceva doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.

L'erlotinib et la gemcitabine :

Dans une étude de phase I b, il n'y a eu aucun effet significatif de la gemcitabine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib, ni de l'erlotinib sur ceux de la gemcitabine.

L'erlotinib et le carboplatine/paclitaxel :

L'erlotinib augmente les concentrations en sel de platine. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante de l'erlotinib au carboplatine et au paclitaxel a conduit à une augmentation de 10,6 % de l' ASC_{0-48} du sel de platine total. Bien que statistiquement significative, l'importance de cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. En pratique clinique, d'autres facteurs associés peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au carboplatine comme une altération de la fonction rénale. Il n'y a pas eu d'effets significatifs du carboplatine ou du paclitaxel sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib.

L'erlotinib et la capécitabine :

La capécitabine peut augmenter les concentrations de l'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été associé à la capécitabine, il y a eu une augmentation significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limitée de la Cmax par rapport aux valeurs observées dans une autre étude dans laquelle l'erlotinib a été administré seul. Il n'y a pas eu d'effets significatifs de l'erlotinib sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine.

L'erlotinib et les inhibiteurs du protéasome :

Compte tenu de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du protéasome, y compris le bortézomib, pourraient avoir une influence sur l'effet des inhibiteurs de l'EGFR, notamment l'erlotinib. Cette influence est étayée par des données cliniques limitées et des études précliniques montrant une dégradation de l'EGFR par le protéasome.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ou de parturition anormale.

Cependant, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu car des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryofœtale augmentée (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à éviter une grossesse pendant le traitement par Tarceva. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque pris pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur l'excrétion de l'erlotinib dans le lait maternel et en raison des dangers potentiels pour le nourrisson, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par Tarceva.

FÉCONDITÉ :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de trouble de la fécondité. Cependant, un effet indésirable sur la fécondité ne peut être exclu car les études réalisées chez l'animal ont montré des effets sur les paramètres de la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, le traitement par l'erlotinib n'est pas associé à une altération des fonctions supérieures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Cancer bronchique non à petites cellules (Tarceva en monothérapie) :

Dans une étude randomisée en double aveugle (BR 21 : Tarceva en deuxième ligne de traitement), les effets indésirables (EI) le plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75 %) et des diarrhées (54 %). La plupart ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 sont survenues chez respectivement 9 % et 6 % des patients traités par Tarceva et ont conduit à des sorties d'étude chez 1 % des patients. Une réduction de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 6 % et 1 % des patients. Dans l'étude BR 21, le délai moyen de survenue des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui des diarrhées de 12 jours.

De manière générale, l'éruption cutanée se manifeste comme un érythème léger à modéré et une éruption papulopustuleuse, qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des zones photo-exposées. Pour les patients qui s'exposent au soleil, des vêtements protecteurs et l'usage d'écran solaire (par exemple filtre minéral) peuvent être recommandés.

Les effets indésirables survenus plus fréquemment (⩾ 3 %) dans le groupe Tarceva que dans le groupe placebo dans l'étude pivot BR 21 et chez au moins 10 % des patients du groupe Tarceva sont résumés par grade NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 1.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000), y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 1 : Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude BR 21

	Erlotinib, N = 485			Placebo, N = 242		
Grade NCI-CTC	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	40	22	96	36	22
Infections et infestations :						
- Infection *	24	4	0	15	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition :						
- Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
Affections oculaires :						
- Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0
- Conjonctivite	12	< 1	0	2	< 1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :						
- Dyspnée	41	17	11	35	15	11
- Toux	33	4	0	29	2	0
Affections gastro-intestinales :						
- Diarrhées **	54	6	< 1	18	< 1	0
- Nausées	33	3	0	24	2	0
- Vomissements	23	2	< 1	19	2	0
- Stomatite	17	< 1	0	3	0	0
- Douleurs abdominales	11	2	< 1	7	1	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :						
- Éruption ***	75	8	< 1	17	0	0
- Prurit	13	< 1	0	5	0	0
- Sécheresse cutanée	12	0	0	4	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :						
- Asthénie	52	14	4	45	16	4

* Les infections sévères, avec ou sans neutropénie ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

** Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

*** Éruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

Dans deux autres études de phase III randomisées en double aveugle contrôlées *versus* placebo B018192 (SATURN) et BO25460 (IUNO), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. Ces études réalisées chez un total de 1532 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'ont pas montré de nouveaux signaux de sécurité.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans les études BO18192 et BO25460 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (cf tableau 2). Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée dans chacune de ces études. Dans l'étude BO18192, Tarceva a été arrêté en raison d'éruptions cutanées et de diarrhées chez 1 % et < 1 % des patients respectivement alors que dans l'étude BO25460, aucune sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées n'est survenue. Une modification (arrêts ou réductions) de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 8,3 % et 3 % des patients, dans l'étude BO18192 et chez respectivement 5,6 % et 2,8 % des patients, dans l'étude BO25460.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus fréquents dans les études BO18192 (SATURN) et BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN) *		BO25460 (IUNO) *	
	Tarceva n = 433	Placebo n = 445	Tarceva n = 322	Placebo n = 319
	%	%	%	%
Éruptions cutanées, tous grades	49,2	5,8	39,4	10,0
Grade 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrhées, tous grade	20,3	4,5	24,2	4,4
Grade 3	1,8	0	2,5	0,3

* Analyse de la tolérance dans la population.

Dans une étude de phase III, ML20650, randomisée en ouvert menée chez 154 patients traités par Tarceva en première ligne de traitement chez des patients ayant un CBNPC et présentant des mutations activatrices de l'EGFR, la tolérance a été évaluée chez 75 patients ; aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude ML20650 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 80 % et 57 %), la plupart étaient de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3 sont survenues chez respectivement 9 % et 4 % des patients. Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée. Une sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées est survenue chez 1 % des patients. Une modification (arrêt ou réduction) de la posologie en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée a été nécessaire chez respectivement 11 % et 7 % des patients.

Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine) :

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'étude pivot PA 3, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas qui recevaient Tarceva 100 mg associé à la gemcitabine, ont été l'asthénie, les éruptions cutanées et les diarrhées. Dans le groupe Tarceva plus gemcitabine, les éruptions cutanées et les diarrhées de grade 3/4 ont chacune été rapportées chez 5 % des patients. Les délais médians de survenue des éruptions cutanées et des diarrhées étaient respectivement de 10 et 15 jours. Les éruptions cutanées et les diarrhées ont chacune conduit à une réduction de la dose chez 2 % des patients et à une sortie d'étude allant jusqu'à 1 % des patients qui recevaient Tarceva plus gemcitabine.

Dans l'étude pivot PA 3, les effets indésirables survenus plus fréquemment (⩾ 3%) dans le groupe traité par Tarceva 100 mg plus gemcitabine que dans le groupe placebo plus gemcitabine et chez au moins 10 % des patients du groupe Tarceva 100 mg plus gemcitabine sont résumés par grades NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 3.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000), y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 3 : Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude PA 3 (cohorte 100 mg)

	Erlotinib, N = 259			Placebo, N = 256		
Grade NCI-CTC	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	48	22	97	48	16
Infections et infestations :						
- Infection *	31	3	<1	24	6	<1
Troubles du métabolisme et de la nutrition :						
- Perte de poids	39	2	0	29	<1	0
Affections psychiatriques :						
- Dépression	19	2	0	14	<1	0
Affections du système nerveux :						
- Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
- Céphalées	15	<1	0	10	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :						
- Toux	16	0	0	11	0	0
Affections gastro-intestinales :						
- Diarrhées **	48	5	<1	36	2	0
- Stomatite	22	<1	0	12	0	0
- Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
- Flatulence	13	0	0	9	<1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :						
- Éruption cutanée ***	69	5	0	30	1	0
- Alopécie	14	0	0	11	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :						
- Asthénie	73	14	2	70	13	2
- Pyrexie	36	3	0	30	4	0
- Frissons	12	0	0	9	0	0

* Les infections sévères, avec ou sans neutropénie, ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

** Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

*** Éruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

Autres observations :

L'évaluation de la tolérance de Tarceva est basée sur les données obtenues chez plus de 1500 patients ayant reçu au moins une dose de 150 mg de Tarceva en monothérapie ainsi que chez plus de 300 patients ayant reçu Tarceva 100 ou 150 mg en association à la gemcitabine.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients ayant reçu Tarceva en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables très fréquents observés dans les études BR 21 et PA 3 sont présentés dans les tableaux 1 et 3, et les autres effets indésirables, dont ceux observés dans les autres études, sont résumés dans le tableau 4.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 4 :

Résumé des effets indésirables par classe de système d'organe et par catégorie de fréquence (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000) :

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Fréquent	Kératite, conjonctivite(1)
Peu fréquent	Modifications des cils(2)
Très rare	Perforations de la cornée, ulcérations de la cornée, uvéite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis
Peu fréquent	Affections Pulmonaires Interstitielles (API)(3)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées(7)
Fréquent	Hémorragies gastro-intestinales(4)(7)
Peu fréquent	Perforations gastro-intestinales(7)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques(5)
Rare	Insuffisance hépatique(6)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée(1), paronychie, folliculite, acné/dermatite acnéiforme, fissures de la peau
Peu fréquent	Hirsutisme, modification des sourcils, ongles cassants et perte des ongles, réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation
Rare	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire
Très rare	Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)(7)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale(1)
Peu fréquent	Néphrite(1), protéinurie(1)

(1) Dans l'étude PA.3.

(2) Dont cils incarnés, pousse et épaississement excessif des cils.

(3) Dont certaines fatales, chez des patients traités par Tarceva pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une incidence plus élevée a été observée chez les patients au Japon (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(4) Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (cf Interactions) ou d'AINS.

(5) Dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine. Ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité légère ou modérée de survenue transitoire ou associées à des métastases hépatiques.

(6) Certains cas ont été fatals. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(7) Certains cas ont été fatals (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des doses uniques de Tarceva par voie orale allant jusqu'à 1000 mg d'erlotinib chez des volontaires sains et jusqu'à 1600 mg chez des patients atteints d'un cancer ont été bien tolérées. L'administration d'une dose de 200 mg deux fois par jour a été mal tolérée par des volontaires sains au bout de seulement quelques jours de traitement. Les données issues de ces études indiquent que des effets indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement, augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée.

Prise en charge d'un surdosage :

En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Tarceva doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase, code ATC : L01XE03.

Mécanisme d'action :

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (epidermal growth factor receptor : EGFR, également connu comme HER1). L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphotyrosine de l'EGFR résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire.

Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. La puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. La régression de la tumeur est observée dans des modèles de souris où l'expression de ces mutations activatrices de l'EGFR est renforcée.

Efficacité clinique :

Traitement en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Tarceva en monothérapie) :

L'efficacité de Tarceva en première ligne de traitement des patients ayant un CBNPC présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été démontrée dans un essai de phase III, randomisé, en ouvert (ML20650, EURTAC). Cette étude a été conduite chez des patients caucasiens atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) qui n'avaient reçu précédemment ni chimiothérapie ni traitement anticancéreux systémique pour leur maladie localement avancée et qui présentaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21). Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou chimiothérapie à base de doublet de sel de platine.

Le critère principal était la survie sans progression (Progression Free Survival : PFS) évaluée par l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de Tarceva *versus* chimiothérapie de l'essai ML20650 (EURTAC)

	Tarceva	Chimio-thérapie	Hazard ratio (IC 95%)	Valeur du p
Analyse intermédiaire planifiée (OS à 35 % de maturité) (n=153)/Date de Cut-off : août 2010				
	n = 77	n = 76		
Critère d'évaluation primaire : Survie sans progression (PFS, médiane en mois) * Évaluée par l'investigateur **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
Revue indépendante **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,003
Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
OS (mois)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Analyse exploratoire (OS à 40 % de maturité) (n =173)/Date de Cut-off : janvier 2011				
	n = 86	n = 87		
PFS (médiane en mois), Évaluée par l'investigateur	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
OS (mois)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Analyse actualisée (OS à 62 % de maturité) (n=173)/Date de Cut-off : avril 2012				
	n = 86	n = 87		
PFS (médiane en mois)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
OS *** (mois)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

RC= réponse complète ; RP = réponse partielle.

* Une diminution de 58 % du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée.

** Le taux de concordance entre l'évaluation de l'investigateur et celle du comité de revue indépendant était de 70 %.

*** Un taux élevé de cross-over a été observé avec 82 % des patients du bras traité par chimiothérapie ayant reçu ultérieurement un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR, et tous ces patients excepté deux ayant reçu Tarceva.

Traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie) :

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été étudiées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé *versus* placebo (B018192, SATURN). Cette étude a été conduite chez 889 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de doublet de sel de platine. Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (Progression Free Survival : PFS) chez tous les patients. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. Les patients ayant un indice de performance ECOG PS > 1, des comorbidités hépatiques ou rénales significatives, n'étaient pas inclus dans l'étude.

Dans cette étude, l'ensemble de la population a montré un bénéfice pour le critère d'évaluation principal qui était la PFS (risque relatif (Hazard Ratio : HR) = 0,71 p < 0,0001) et pour le critère d'évaluation secondaire qui était la survie globale (overall survival : OS) (HR = 0,81 p = 0,0088). Cependant, le plus large bénéfice a été observé dans une analyse exploratoire prédéfinie chez

des patients avec mutations activatrices de l'EGFR (n = 49) en traduisant un bénéfice substantiel pour la PFS (HR = 0,10 ; IC 95 %, 0,04 à 0,25 ; p < 0,0001) et pour la survie globale avec un HR qui était de 0,83 (IC 95 % ; 0,34 à 2,02). 67 % des patients du sous-groupe placebo avec la mutation EGFR positive ont reçu en seconde (ou plus tardive) ligne de traitement EGFR-TKIs.

L'étude BO25460 (IUNO) a été menée chez 643 patients atteints d'un CBNPC avancé sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21) et qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine.

L'objectif de l'étude était de comparer la survie globale d'une thérapie par erlotinib en première ligne de traitement de maintenance *versus* erlotinib administré au moment de la progression de la maladie. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. La survie globale de Tarceva en première ligne de traitement de maintenance n'était pas supérieure au traitement Tarceva en seconde ligne de traitement chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (HR = 1,02 ; IC 95 % ; 0,85 à 1,22 ; p = 0,82). Le critère d'évaluation secondaire PFS n'a pas montré de différence entre Tarceva et placebo en traitement de maintenance (HR = 0,94 ; IC 95 % ; 0,80 à 1,11 ; p = 0,48). Sur la base des données de l'étude BO25460 (IUNO), l'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée en première ligne de traitement de maintenance chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR.

Traitement du CBNPC après échec d'au moins un régime de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie) :

L'efficacité et la tolérance de Tarceva en traitement de deuxième/troisième ligne ont été démontrées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé *versus* placebo (BR 21) chez 731 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Les patients ont été affectés par randomisation 2:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude étaient notamment la survie globale, la survie sans progression (Progression Free Survival : PFS), le taux et la durée de réponse, le délai d'aggravation des symptômes liés au cancer du poumon (toux, dyspnée et douleurs), et la tolérance. Le critère principal de l'étude était la survie. Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ deux tiers des patients étaient de sexe masculin et l'indice de performance initial (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] - performance status [PS]) était de 2 chez environ un tiers des patients et de 3 chez 9 % des patients. Une chimiothérapie incluant un sel de platine avait été antérieurement administrée chez 93 % des patients du groupe Tarceva et chez 92 % des patients du groupe placebo, et respectivement 36 % et 37 % des patients avaient été traités par un taxane.

Le risque relatif (hazard ratio : HR) ajusté de décès dans le groupe Tarceva par rapport au groupe placebo a été de 0,73 (IC 95 % : 0,60 à 0,87 ; p = 0,001). Le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 31,2 % dans le groupe Tarceva et de 21,5 % dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva (IC 95 % : 5,5 à 7,8 mois) comparée à 4,7 mois dans le groupe placebo (IC 95 % : 4,1 à 6,3 mois).

L'effet sur la survie globale était exploré à travers différents sous-groupes de patients. Les effets de Tarceva sur la survie globale étaient similaires chez les patients dont l'ECOG-PS initial était de 2-3 (HR = 0,77 ; IC 95 % 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC 95 % 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC 95 % 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC 95 % 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC 95 % 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC 95 % 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC 95 % 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC 95 % 0,6-1,0), les patients caucasiens (HR=0,79 ; IC 95 % 0,6-1,0) ou asiatiques (HR = 0,61 ; IC 95 % 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR = 0,71 ; IC 95 % 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïque (HR = 0,67 ; IC 95 % 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR = 1,04 ; IC 95 % 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC 95 % 0,7-1,2) ou diagnostiqués à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC 95 % 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie = 0,42 ; IC 95 % 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC 95 % 0,71-1,05).

Parmi les 45 % de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le hazard ratio était de 0,68 (IC 95 % 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC 95 % 0,63-1,36) pour les patients avec des tumeurs EGFR-négatif (déterminé par IHC en utilisant le kit EGFR pharmaDx et définissant le statut EGFR-négatif comme taux inférieur à 10 % des cellules tumorales colorées). Chez les 55 % de patients restants, dont le statut d'expression EGFR était inconnu, le HR était de 0,77 (IC 95 % 0,61-0,98).

La survie médiane sans progression (PFS) était de 9,7 semaines dans le groupe Tarceva (IC 95 % : 8,4 à 12,4 semaines) comparée à 8,0 semaines dans le groupe placebo (IC 95 % : 7,9 à 8,1 semaines).

Le taux de réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) a été de 8,9 % (IC 95 % : 6,4 à 12,0 %) dans le groupe Tarceva. Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse : 6,2 %) ; 401 patients ont été évalués par les investigateurs (taux de réponse : 11,2 %). La durée médiane de réponse a été de 34,3 semaines (allant de 9,7 à plus de 57,6 semaines). La proportion des patients ayant présenté une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie a été de 44,0 % dans le groupe Tarceva et de 27,5 % dans le groupe placebo (p = 0,004).

Un bénéfice en survie a été également observé chez les patients traités par Tarceva n'ayant pas présenté une réponse tumorale objective (selon les critères RECIST). Cela a été montré avec un HR de décès de 0,82 (IC 95 % : 0,68 à 0,99) chez les patients dont la meilleure réponse a été une stabilisation ou une progression de la maladie.

Tarceva a exercé un effet bénéfique en prolongeant significativement les délais d'aggravation de la toux, de la dyspnée et des douleurs comparativement au placebo.

Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine dans l'étude PA 3) :

L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résécable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par Tarceva ou placebo une fois par jour en traitement continu plus gemcitabine IV (1000 mg/m^2, cycle 1 : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36 et 43 d'un cycle de 8 semaines ; cycle 2 et cycles ultérieurs : jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines [posologie et rythme d'administration de la gemcitabine approuvés dans le traitement du cancer du pancréas : voir le RCP de la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement, Tarceva 100 mg plus gemcitabine ou placebo plus gemcitabine, à l'exception d'une proportion légèrement plus élevée de femmes dans le groupe erlotinib/gemcitabine que dans le groupe placebo/gemcitabine :

A l'inclusion	Tarceva	Placebo
Femmes	51 %	44 %
Indice de performance ECOG (PS) = 0	31 %	32 %
Indice de performance ECOG (PS) = 1	51 %	51 %
Indice de performance ECOG (PS) = 2	17 %	17 %
Maladie métastatique à l'inclusion	77 %	76 %

La survie a été évaluée dans la population en intention de traiter sur la base des données obtenues lors du suivi de la survie. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (les résultats du groupe de patients métastatiques et localement avancés proviennent d'une analyse exploratoire des sous-groupes).

Résultats	Tarceva (mois)	Placebo (mois)	δ (mois)	IC du δ	HR	IC du HR	p
Population globale							
Médiane de survie globale	6,4	6,0	0,41	– 0,54 ; 1,64	0,82	0,69 ; 0,98	0,028
Moyenne de survie globale	8,8	7,6	1,16	– 0,05 ; 2,34			
Population métastatique							
Médiane de survie globale	5,9	5,1	0,87	– 0,26 ; 1,56	0,80	0,66 ; 0,98	0,029
Moyenne de survie globale	8,1	6,7	1,43	0,17 ; 2,66			
Population localement avancé							
Médiane de survie globale	8,5	8,2	0,36	– 2,43 ; 2,96	0,93	0,65 ; 1,35	0,713
Moyenne de survie globale	10,7	10,5	0,19	– 2,43 ; 2,69			

Dans une analyse *post hoc*, les patients ayant un état clinique favorable à l'inclusion (faible intensité de douleur, bonne qualité de vie et bon indice de performance), peuvent tirer un meilleur bénéfice de Tarceva. Le bénéfice est principalement lié à la présence de douleur de faible intensité.

Dans une analyse *post hoc*, les patients sous Tarceva ayant développé une éruption cutanée avaient une survie globale plus longue que les patients n'ayant pas développé d'éruption cutanée (médiane de survie globale 7,2 mois contre 5 mois, risque relatif HR : 0,61).

90 % des patients sous Tarceva ont développé une éruption cutanée dans les 44 premiers jours. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée était de 10 jours.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études conduites avec Tarceva dans tous les sous-groupes d'âge de la population pédiatrique dans les indications du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer du pancréas (cf Posologie/Mode d'administration pour information sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est obtenu après environ 4 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée à 59 % dans une étude chez des volontaires sains. La prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale.

Distribution :

La valeur moyenne du volume apparent de distribution de l'erlotinib est de 232 litres. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'homme. Lors d'une étude menée chez 4 patients, dont 3 atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et 1 d'un cancer du larynx, recevant une dose orale quotidienne de 150 mg de Tarceva, des dosages effectués sur des prélèvements tumoraux obtenus par excision chirurgicale au 9[e] jour de traitement ont indiqué des concentrations intratumorales moyennes d'erlotinib de 1,185 ng/g de tissu, ce qui correspond en moyenne à 63 % (intervalle : 5-161 %) des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à une concentration moyenne de 160 ng/g de tissu, soit globalement en moyenne 113 % (intervalle : 88-130 %) des concentrations plasmatiques maximales déterminées à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. L'erlotinib se lie à l'albumine sérique et à l'alpha-1 glycoprotéine acide (α-1GPA).

Biotransformation :

L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Le métabolisme extrahépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Trois voies métaboliques principales ont été identifiées :

- O-déméthylation d'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboxyliques ;
- oxydation du groupement acétylène suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique ;
- hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène.

Des dosages *in vitro* et des études de modèles tumoraux *in vivo* ont montré que les principaux métabolites de l'erlotinib, OSI-420 et OSI-413, produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales exerçaient une activité similaire à celle de l'erlotinib. Ils sont présents dans le plasma à des concentrations inférieures à 10 % de celles de l'erlotinib et leurs paramètres pharmacocinétique sont similaires à ce dernier.

Élimination :

L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces (> 90 %), l'élimination rénale ne représentant qu'une faible proportion (environ 9 %) d'une dose administrée par voie orale. Moins de 2 % de la dose administrée oralement sont excrétés sous forme inchangée. Une analyse pharmacocinétique à l'échelon d'une population de 591 patients recevant Tarceva en monothérapie a montré une clairance moyenne apparente de 4,47 l/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. De ce fait, le délai d'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être voisin de 7-8 jours.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

En se basant sur les analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. Les facteurs liés au patient et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en α-1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en α-1GPA ont été associées à une diminution de la clairance de l'erlotinib. La signification clinique de ces différences n'est pas claire. Toutefois, la clairance de l'erlotinib a été augmentée chez les fumeurs. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains non fumeurs ou fumeurs actifs traités par une dose orale unique de 150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la Cmax était de 1056 ng/ml chez les non-fumeurs et 689 ng/ml chez les fumeurs avec un rapport moyen de fumeurs à non-fumeurs de 65,2 % (IC 95 % : 44,3 à 95,9, p = 0,031). La moyenne géométrique de l'ASC_{0-inf} était de 18 726 ng x h/ml chez les non-fumeurs et 6718 ng x h/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de 35,9 % (IC 95 % : 23,7 à 54,3, p < 0,0001). La moyenne géométrique de la C_{24h} était de 288 ng/ml chez les non-fumeurs et 34,8 ng/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de 12,1 % (IC 95 % : 4,82 à 30,2, p = 0,0001).

Dans l'étude pivotale de phase III dans le CBNPC, les fumeurs actifs ont atteint l'état d'équilibre de l'erlotinib à une concentration plasmatique de 0,65 µg/ml (n = 16), ce qui correspond à une concentration environ 2 fois inférieure à celle d'anciens fumeurs ou ceux qui n'ont jamais fumé (1,28 µg/ml, n = 108). Cet effet était accompagné par une augmentation de 24 % de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib. Dans une étude de phase I d'escalade de dose dans le CBNPC chez les patients fumeurs actifs, les analyses pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont montré une augmentation dose-dépendante de l'aire sous la courbe de l'erlotinib lorsque la posologie de Tarceva était augmentée de 150 mg à la dose maximale tolérée de 300 mg. Dans cette étude, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques à une posologie de 300 mg chez les fumeurs actifs était de 1,22 µg/ml (n = 17).

Du fait des résultats des études de pharmacocinétique lors du traitement par Tarceva, les patients fumeurs devront être encouragés à arrêter, compte tenu de la réduction possible des concentrations plasmatiques d'erlotinib.

Sur la base de l'étude de pharmacocinétique de population, il apparaît que la présence d'un opioïde augmente l'exposition d'environ 11 %.

Une seconde analyse de pharmacocinétique de population a été menée et a intégré des données sur l'erlotinib obtenues chez 204 patients atteints d'un cancer du pancréas ayant reçu l'erlotinib en association à la gemcitabine. Cette analyse a démontré que les covariables influençant la clairance de l'erlotinib chez les patients inclus dans l'étude menée dans le cancer du pancréas étaient similaires à celles observées lors de l'analyse pharmacocinétique précédente en monothérapie. Aucun nouvel effet de covariance n'a été identifié. L'administration conjointe de la gemcitabine ne modifie pas la clairance plasmatique de l'erlotinib.

Population pédiatrique :

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie.

Population âgée :

Aucune étude n'a été spécifiquement menée chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique :

L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients ayant des tumeurs solides et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), la moyenne géométrique de l'ASC_{0-t} et la Cmax de l'erlotinib étaient respectivement de 27 000 ng x h/ml et 805 ng/ml comparées à 29 300 ng x h/ml et 1090 ng/ml chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate y compris ceux ayant un cancer primitif du foie ou des métastases hépatiques. Bien que la différence sur la Cmax ait été statistiquement significative, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune donnée n'est disponible quant à l'influence de troubles fonctionnels hépatiques sévères sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, l'augmentation des concentrations sériques en bilirubine totale était associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

Insuffisance rénale :

L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale. Moins de 9 % d'une dose unique sont éliminés dans les urines. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation cliniquement significative n'a été observée entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine. Mais il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets d'une administration chronique observés chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude chez l'animal ont été notamment cornéens (atrophie, ulcération), cutanés (dégénérescence folliculaires et inflammation, rougeur et alopécie), ovariens (atrophie), hépatiques (nécrose du foie), rénaux (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et du tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée).

Il a été observé une diminution des paramètres érythrocytaires et une augmentation des leucocytes, principalement des neutrophiles. Des élévations des concentrations en ALAT et ASAT et de la bilirubinémie ont été observées et reliées au traitement. Ces résultats ont été observés à des expositions bien inférieures à celles cliniquement significatives.

Du fait de son mode d'action, l'erlotinib a un potentiel tératogène. Des données issues d'études de la toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin, à des doses voisines de la dose maximale tolérée (DMT) et/ou toxiques pour les mères, ont reporté une toxicité de reproduction (embryotoxicité chez les rats, résorption embryonnaire et fœtotoxicité chez les lapins) et une toxicité de développement (diminution de la croissance et de la survie chez les jeunes rats), mais n'ont révélé aucun signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité. Ces résultats ont été observés à des expositions cliniquement significatives.

Les études de génotoxicité conventionnelles menées avec l'erlotinib se sont révélées négatives. Des études de carcinogénicité de 2 ans réalisées chez des rats et des souris à des niveaux d'exposition supérieurs au niveau d'exposition thérapeutique humain (respectivement, jusqu'à 2 fois et 10 fois supérieurs en se basant sur la Cmax et/ou l'ASC) ont été négatives.

Une réaction cutanée phototoxique modérée a été observée chez les rats après irradiation par les UV.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/05/311/001 ; CIP 3400936923232 (RCP rév 12.11.16) cp 25 mg.
EU /1/05/311/002 ; CIP 3400936923461 (RCP rév 12.11.16) cp 100 mg.
EU /1/05/311/003 ; CIP 3400936923522 (RCP rév 12.11.16) cp 150 mg.
Prix : 494,27 € (30 comprimés à 25 mg).
1702,12 € (30 comprimés à 100 mg).
2071,92 € (30 comprimés à 150 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Non remboursable dans l'indication « Cancer du pancréas » et dans l'indication « Traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie ».
Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6, Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7-1TW, Royaume-Uni.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

TARDYFERON ® 80 mg
sulfate ferreux

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (rose) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Fer .... 80 mg
(sous forme de sulfate ferreux desséché : 247,25 mg/cp)
Excipients : Noyau : maltodextrine, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, talc, copolymère d'ammoniométhacrylate de type B (Eudragit RS 30D) et de type A (Eudragit RL 30D), dibéhénate de glycérol. *Enrobage :* dioxyde de titane (E 171), sepifilm LP010 (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), oxydes de fer jaune et rouge (E 172), citrate de triéthyle.

DC INDICATIONS
Tardyferon est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.
- Traitement curatif de l'anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
Voie orale.
- ***Traitement curatif :***
  Enfant à partir de 6 ans : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour.
  Enfant à partir de 10 ans et adulte : 1 à 2 comprimés (équivalent à 80-160 mg de Fe 2+) par jour.
- ***Traitement préventif :***
  Femme enceinte : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour ou tous les 2 jours pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).

CTJ : 0,04 à 0,16 €.
MODE D'ADMINISTRATION :
Avaler le comprimé en entier. Les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.
Les comprimés doivent être pris avant ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive.
Durée du traitement :
Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont de 600 mg pour la femme et de 1200 mg pour l'homme.
Anémie par carence martiale : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.
Un contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après au moins 3 mois de traitement : il doit porter sur la réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.
- Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.
- En raison du risque d'ulcérations buccales et d'altération de la couleur dentaire, les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.
- D'après les données de la littérature, des mélanoses gastro-intestinales ont été observées chez des patients âgés souffrant d'insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension, recevant plusieurs médicaments pour traiter ces pathologies et également supplémentés en fer pour leur anémie associée (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
Associations déconseillées :
- Fer (sels de) par voie injectable :
  Lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétohydroxamique :
  Diminution de l'absorption digestive de ces deux médicaments par chélation du fer.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Bisphosphonates :
  Pour les sels de fer administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Calcium :
  Avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Cyclines (voie orale) :
  Avec les cyclines utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Entacapone :
  Diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone. Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures si possible).
- Fluoroquinolones :
  Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Hormones thyroïdiennes :
  Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).
- Lévodopa :
  Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures si possible).
- Méthyldopa :
  Diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa (plus de deux heures, si possible).
- Carbidopa :
  Diminution de l'absorption digestive de la carbidopa. Prendre les sels de fer à distance de la carbidopa (plus de 2 heures si possible).
- Pénicillamine :
  Diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium :
  Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de deux heures, si possible).
- Zinc :
  Diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer. Prendre les sels de fer à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et de calcium (topiques intestinaux) :
  Diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des topiques gastro-intestinaux (plus de 2 heures, si possible).
- Cholestyramine :
  Diminution de l'absorption digestive du fer. Prendre les sels de fer à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).
- Autres formes d'interaction :
  Les acides phytiques (céréales complètes), polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et quelques protéines (œufs) inhibent significativement l'absorption du fer. Prendre les sels de fer à distance de ces aliments (plus de 2 heures si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Des données cliniques négatives portant sur quelques milliers de femmes traitées semblent exclure un effet néfaste du sulfate ferreux.
En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.
FERTILITÉ :
Les études animales n'indiquent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune donnée disponible sur les effets de la capacité à conduire et utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés sur 7 études cliniques, comptabilisant au total 1051 patients dont 649 patients sous Tardyferon et pour lesquels le lien de causalité ne peut être exclu avec le produit.
Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire		
		Hypersensibilité, urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Œdème laryngé	
Affections gastro-intestinales		
Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, selles décolorées, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	Dyschromie dentaire*, ulcération buccale*, mélanose gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Prurit, éruption érythémateuse	

Après la mise sur le marché : Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. La fréquence de ces réactions est considérée comme indéterminée (elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Affections gastro-intestinales :
Hypersensibilité, urticaire, dyschromie dentaire* et ulcération buccale* ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (cf tableau ci-dessus).
* Dans le cas d'une administration incorrecte, lorsque les comprimés sont mâchés, sucés ou gardés dans la bouche.
Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes ou des nécroses bronchiques, en cas de fausse route.
Autres populations particulières :
Dans la littérature, des mélanoses gastro-intestinales ont été observées avec une fréquence indéterminée chez des patients âgés souffrant d'insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension, recevant plusieurs médicaments pour traiter ces pathologies et également supplémentés en fer lors d'anémie associée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Après ingestion massive, des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans, la symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose des muqueuses digestives entraînant des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 pour cent.
En fonction des concentrations sériques en fer, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée, le plus spécifique étant la déféroxamine. Si nécessaire, veuillez vous référer à son Résumé des caractéristiques du produit.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Préparations antianémiques (code ATC : B03AA07).
Apport de fer ferreux.
Le fer est un nutriment minéral essentiel qui présente un rôle physiologique clé et qui est nécessaire dans de nombreuses fonctions telles que le transport de l'oxygène, la production d'ATP, la synthèse d'ADN et le transport des électrons.
Mécanisme d'action :
Le fer est l'atome central de l'hème. Il est un constituant de l'hémoglobine et est aussi essentiel pour l'érythropoïèse.
Effets pharmacodynamiques :
Le fer se distingue des autres minéraux parce que son équilibre dans le corps humain est régulé seulement par son absorption parce qu'il n'y a pas de mécanisme physiologique d'excrétion. La prise de sulfate ferreux ($FeSO_4$) est facilitée par le transporteur du fer (DMT1) dans la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et proximal jéjunum).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption du fer est un processus actif qui se situe principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.
L'association de sulfate ferreux et des excipients permet une libération continue et progressive du fer. L'absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.
L'absorption du fer peut être modifiée par la prise de certains aliments ou de boissons et lors de l'administration concomitante de certains médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Distribution :
Dans l'organisme, les réserves de fer se situent essentiellement au niveau de la moelle osseuse (érythroblastes), des érythrocytes, du foie et de la rate. Dans la circulation sanguine, le fer est transporté par la transferrine, essentiellement vers la moelle osseuse où il est incorporé à l'hémoglobine.
Biotransformation :
Le fer est un ion métallique, non métabolisé.
Élimination :
L'excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8-2 mg/jour.
Les voies d'élimination principales sont le tractus gastro-intestinal (desquamation des entérocytes, dégradation de l'hème issue de l'extravasation des globules rouges), le tractus urogénital et la peau.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933518004 (1992, RCP rév 07.07.17).
Prix : 2,51 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

TARDYFERON ® 50 mg
sulfate ferreux

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé (rond, rose foncé) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp**
Fer .... 50 mg
(sous forme de sulfate ferreux desséché : 154,530 mg/cp)
Excipients : Noyau : acide ascorbique, mucoprotéose aviaire, amidon de pomme de terre, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 : 2) (Eudragit S), citrate de triéthyle, povidone K30, talc, stéarate de magnésium, huile de ricin hydrogénée, trisilicate de magnésium. *Enrobage :* talc, dioxyde de titane (E171), amidon de riz, laque aluminique d'érythrosine (E127), cire de carnauba, copolymère de méthacrylate de butyle, de méthacrylate de 2-(diméthyl amino) éthyle de méthacrylate de butyle et de méthacrylate de méthyle 2 : 1 : 1 (Eudragit E100), saccharose.
* Pour un comprimé enrobé de 442,00 mg.
Excipients à effet notoire : huile de ricin hydrogénée, saccharose.

DC INDICATIONS
Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
1 comprimé par jour, soit 50 mg, à partir du 4e mois de grossesse.
MODE D'ADMINISTRATION :
Avaler le comprimé en entier. Les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.
Les comprimés doivent être pris avant ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive.
CTJ : 0,05 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédents d'allergie à l'un des constituants.
- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.
Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
D'après les données de la littérature, des mélanoses gastro-intestinales ont été observées chez des patients âgés souffrant d'insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension, recevant plusieurs médica-

ments pour traiter ces pathologies et également supplémentés en fer pour leur anémie associée (cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison du risque d'ulcérations buccales et d'altération de la couleur dentaire, les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.

La consommation de grandes quantités de thé ou de café inhibe l'absorption du fer.

L'absorption du fer peut également être diminuée lors de la prise concomitante :
- de céréales complètes telles que le son, les légumineuses, les graines oléagineuses,
- d'aliments ou de boissons contenant du calcium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Fer (sels de) (voie injectable) :
  Lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bisphosphonates :
  Pour les sels de fer administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Calcium :
  Avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Cyclines :
  Avec les cyclines utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Entacapone :
  Diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone. Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures, si possible).
- Fluoroquinolones :
  Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Hormones thyroïdiennes :
  Diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).
- Lévodopa :
  Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures, si possible).
- Méthyldopa :
  Diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine :
  Diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium :
  Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc :
  Diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer. Prendre les sels de fer à distance du zinc (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques intestinaux) :
  Diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des topiques gastro-intestinaux (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données cliniques, portant sur quelques milliers de femmes traitées, n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse, dans les conditions normales d'utilisation.

ALLAITEMENT :

Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible, si nécessaire, chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tardyferon 50 mg, comprimé enrobé, n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés sur 7 études cliniques, comptabilisant au total 1051 patients dont 649 patients sous Tardyferon et pour lesquels le lien de causalité ne peut être exclu avec le produit.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire		
		Hypersensibilité, urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Œdème laryngé	
Affections gastro-intestinales		
Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, selles décolorées, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	*Dyschromie dentaire, ulcération buccale, mélanose gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Prurit, éruption érythémateuse	

* Dans le cas d'une administration incorrecte, lorsque les comprimés sont mâchés, sucés ou gardés dans la bouche.

Après la mise sur le marché : Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. La fréquence de ces réactions est considérée comme indéterminée (elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes ou des nécroses bronchiques, en cas de fausse route.

Autres Populations particulières :

Dans la littérature, des mélanoses gastro-intestinales ont été observées avec une fréquence indéterminée chez des patients âgés souffrant d'insuffisance rénale chronique, de diabète et/ou d'hypertension, recevant plusieurs médicaments pour traiter ces pathologies et également supplémentés en fer lors d'anémie associée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'ingestion massive accidentelle de sels de fer, des cas de surdosage ont été rapportés en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans :
- La symptomatologie comporte des signes d'irritation ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif.
- Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 pour cent.

En fonction des concentrations sériques en fer, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée, le plus spécifique étant la déféroxamine. Si nécessaire, veuillez vous référer à son RCP.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antianémiques (B : sang et organes hématopoïétiques), sulfate ferreux par voie orale.

Mécanisme d'action :

Le fer est un constituant essentiel de l'organisme, il est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation des tissus vivants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La formule spécifique de Tardyferon renferme de la mucoprotéose et des eudragits qui permettent une libération progressive du fer au niveau de l'intestin conduisant à une absorption étalée dans le temps.

Absorption :

L'absorption du fer est un processus actif qui se situe principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.

Le sulfate ferreux, comme les sels ferreux en général, est faiblement absorbé (10 à 20 % de la dose ingérée). L'absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.

L'absorption du fer peut être modifiée par la prise de certains aliments ou de boissons et lors de l'administration concomitante de certains médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Distribution :

Les réserves de fer se situent essentiellement au niveau du foie et de la rate.

La transferrine sert au transport du fer dans la circulation sanguine, surtout au niveau de la moelle osseuse où il est incorporé à l'hémoglobine.

Biotransformation :

Le fer est un ion métallique, non métabolisé par le foie.

Élimination :

L'excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8-0,9 mg/jour.

Les voies d'élimination principales sont le tractus gastro-intestinal (desquamation des entérocytes, dégradation de l'hème issue de l'extravasation des globules rouges), le tractus urogénital et la peau.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de tératologie chez l'animal montrent qu'il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des malformations pendant la gestation à des doses largement supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400928025777 (2015, RCP rév 07.07.17).

Prix : 1,57 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % et Collect dans l'indication : « traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées) ».

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

TARDYFERON® B9

sulfate ferreux, acide folique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Fer .... 50 mg
(sous forme de sulfate ferreux desséché : 154,53 mg/cp)
Acide folique (DCI) anhydre .... 0,35 mg

Excipients : maltodextrine, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, talc, copolymère d'ammoniométhacrylate de type B (Eudragit RS 30D) et de type A (Eudragit RL 30D), glycérol dibéhénate, dioxyde de titane (E171), Sepifilm LP010 (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), oxydes de fer jaune et rouge, citrate de triéthyle.

DC INDICATIONS

Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.

Ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : *spina bifida...*).

Tardyferon B9 est indiqué seulement chez la femme enceinte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé par jour soit 50 mg de fer élément et 350 µg d'acide folique pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).

MODE D'ADMINISTRATION :

Avaler le comprimé en entier. Les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence avant les repas, mais l'horaire de la prise est à adapter en fonction de la tolérance digestive.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.

Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.

En raison du risque d'ulcérations buccales et d'altération de la couleur dentaire, les comprimés ne doivent pas être sucés, mâchés ou gardés dans la bouche, mais avalés entiers avec de l'eau.

D'après les données de la littérature, une pigmentation brun noir de la muqueuse gastro-intestinale (pseudo-mélanose/mélanose) a été observée chez des patients recevant une supplémentation en fer. Cette pigmentation peut gêner une chirurgie gastro-intestinale et doit donc être prise en compte, en particulier lors de la chirurgie programmée. Il est donc souhaitable de prévenir le chirurgien de la supplémentation en fer en cours, compte tenu de ce risque. (Cf Effets indésirables).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées au fer :

Déconseillées :
- Fer (sels de) par voie injectable : lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

A prendre en compte :
- Acide acétohydroxamique : diminution de l'absorption digestive de ces deux médicaments par chélation du fer.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bisphosphonates, pour les sels de fer administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Calcium, avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Cyclines (voie orale), avec les cyclines utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Entacapone : diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone. Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures si possible).
- Fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures, si possible).
- Lévodopa/carbidopa : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa/carbidopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa/carbidopa (plus de 2 heures, si possible).
- Méthyldopa : diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer. Prendre les sels de fer à distance du zinc (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et de calcium (topiques intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des topiques gastro-intestinaux (plus de 2 heures, si possible).
- Cholestyramine : diminution de l'absorption digestive du fer. Prendre les sels de fer à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).
- Autres formes d'interaction : les acides phytiques (céréales complètes), légumineuses, polyphénols (thé, café, vin rouge), le calcium (lait, produits laitiers) et quelques protéines (œufs) inhibent significativement l'absorption du fer. Prendre les sels de fer à distance de ces aliments (plus de 2 heures, si possible).

Liées à l'acide folique :
- Phénobarbital, primidone, phénytoïne, fosphénytoïne : diminution des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant, par augmentation de son métabolisme hépatique dont l'acide folique représente un des cofacteurs. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques, de l'anticonvulsivant et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des données cliniques négatives portant sur quelques milliers de femmes traitées, semblent exclure un effet néfaste du sulfate ferreux.

En conséquence, ce médicament dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Les études animales n'indiquent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée disponible sur les effets de la capacité à conduire et utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au fer :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés sur 7 études cliniques, comptabilisant au total 1051 patients dont 649 patients sous Tardyféron et pour lesquels le lien de causalité ne peut être exclu avec le produit.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000),

fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire		
		Hypersensibilité, urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Œdème laryngé	
Affections gastro-intestinales		
Constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, selles décolorées, nausée	Fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite	Dyschromie dentaire*, ulcération buccale*, mélanose gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Prurit, éruption érythémateuse	

* Dans le cas d'une administration incorrecte, lorsque les comprimés sont mâchés, sucés ou gardés dans la bouche.

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. La fréquence de ces réactions est considérée comme indéterminée (elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

Hypersensibilité, urticaire, dyschromie dentaire*, ulcération buccale* et mélanose gastro-intestinale ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (cf tableau ci-dessus).

Les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition peuvent également être sujets à des lésions œsophagiennes ou des nécroses bronchiques, en cas de fausse-route.

Autres populations particulières :

D'après les données de la littérature, une pigmentation brun noir de la muqueuse gastro-intestinale (pseudomélanose/mélanose) a été observée chez des patients recevant une supplémentation en fer. Cette pigmentation peut gêner une chirurgie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liés à l'acide folique :

	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique
Affection gastro-intestinale	Trouble gastro-intestinal
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Angio-œdème, dermatite allergique, urticaire

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage avec des sels de fer ont été rapportés en particulier chez l'enfant par ingestion massive accidentelle ; la symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose des muqueuses digestives entraînant des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif.

Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 pour cent.

En fonction des concentrations sériques en fer, l'utilisation d'un agent chélateur peut être recommandée, le plus spécifique étant la déféroxamine. Si nécessaire, veuillez-vous référer à son RCP.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antianémiques (code ATC : B03AD03).

Apport de fer et d'acide folique.

Lié au fer :

Le fer est un nutriment minéral essentiel qui présente un rôle physiologique clé nécessaire dans de nombreuses fonctions telles que le transport de l'oxygène, la production d'ATP, la synthèse d'ADN et le transport des électrons.

Mécanisme d'action :

Le fer est l'atome central de l'hème, constituant de l'hémoglobine, et est aussi essentiel pour l'érythropoïèse.

Effets pharmacodynamiques :

Le fer se distingue des autres minéraux : son équilibre dans le corps humain est régulé seulement par son absorption du fait de l'absence de mécanisme physiologique d'excrétion. L'absorption du sulfate ferreux (FeSO4) est réalisée par le transporteur du fer (DMT1) dans la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et proximal jéjunum).

Lié à l'acide folique :

Mécanisme d'action :

L'acide folique (folates) agit comme co-enzymes dans les transferts d'atomes de carbone de la biosynthèse des nucléotides puriniques et les acides dexothymidiques essentiels pour la synthèse de l'ADN et de l'ARN. En général, la croissance et la multiplication des cellules requièrent un apport important d'acide folique (folate) : tissus du système nerveux et globules rouges.

Effets pharmacodynamiques :

Le corps humain ne peut synthétiser de l'acide folique ; de ce fait, les apports proviennent essentiellement de l'alimentation. L'acide folique présente une absorption rapide dans l'intestin en raison de sa biodisponibilité plus importante que les folates naturels.

Efficacité et sécurité clinique :

Un essai clinique monocentrique prospectif randomisé versus placebo incluant 131 femmes enceintes a été réalisé afin d'évaluer les effets de l'association fer et acide folique sur les paramètres biologiques de la femme enceinte. Cet essai a montré que la supplémentation en fer et en acide folique permet de limiter la détérioration des paramètres biologiques du fer (hémoglobinémie et ferritinémie) et de l'acide folique (folate érythrocytaire et folate sérique) au moment de l'accouchement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lié au fer :

Absorption :

L'absorption du fer est un processus actif qui se situe principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum. L'association de sulfate ferreux et des excipients permet une libération continue et progressive du fer. L'absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.

L'absorption du fer peut être modifiée par la prise concomitante de certains aliments, boissons ou lors de la coadministration de certains médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Distribution :

Dans l'organisme, les réserves de fer se situent essentiellement au niveau de la moelle osseuse (érythroblastes), des érythrocytes, du foie et de la rate. Dans la circulation sanguine, le fer est transporté par la transferrine essentiellement vers la moelle osseuse où il est incorporé à l'hémoglobine.

Biotransformation :

Le fer est un ion métallique, non métabolisé par le foie.

Élimination :

L'excrétion moyenne de fer chez le sujet sain est estimée à 0,8 - 2 mg/jour.

La voie d'élimination principale est le tractus gastro-intestinal (desquamation des entérocytes, dégradation de l'hème issue de l'extravasation des globules rouges), le tractus urogénital et la peau.

Lié à l'acide folique :

Absorption :

L'acide folique (folates) est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal, essentiellement dans la partie proximale de l'intestin grêle.

Distribution :

Les folates sont distribués dans tout le corps. Le principal site de stockage des folates est le foie ; ils sont également concentrés dans le liquide céphalorachidien. Les folates sont distribués dans le lait maternel.

Biotransformation :

Les folates sont transformés en une forme métabolique active : le 5-méthyltetrahydrofolate (5MTHF), dans le plasma et dans le foie. Les métabolites des folates entrent dans la circulation entérohépatique.

Élimination :

Les métabolites des folates sont éliminés dans l'urine et les folates en excès sont sécrétés inchangés dans l'urine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932918195 (1986, RCP rév 14.04.17).

Non remb Séc soc et non agréé Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

TAREG ® comprimé

valsartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable[1] à 40 mg (ovaloïde, avec bords biseautés, légèrement convexes, portant une barrette de rupture sur une face, avec les gravures « D » et « O » de part et d'autre de cette barrette, et gravé « NVR » sur l'autre face du comprimé ; jaune) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

Comprimé pelliculé[2] à 80 mg (rond, avec bords biseautés, portant une barre de cassure sur une face, avec les gravures « D » et « V » de part et d'autre de cette barre, et gravé « NVR » sur l'autre face du comprimé ; rouge pâle) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

Comprimé pelliculé[2] à 160 mg (ovaloïde, légèrement convexe, portant une barre de cassure sur une face, avec les gravures « DX » et « DX » de part et d'autre de cette barre, et gravé « NVR » sur l'autre face du comprimé ; orange-gris) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.

(1) Le comprimé peut être coupé en deux doses égales.

(2) La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Valsartan (DCI)		40 mg
	ou	80 mg
	ou	160 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, crospovidone type A, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 8000, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer noir (E 172 : cp à 40 mg et à 160 mg).

DC INDICATIONS

- Hypertension :
  - Tareg 40 mg : Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.
  - Tareg 80 mg et 160 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Post-infarctus du myocarde récent :
  Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.
- Insuffisance cardiaque :
  Traitement des patients adultes présentant une insuffisance cardiaque symptomatique en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), en cas d'intolérance aux bêtabloquants, comme traitement additionnel à un IEC quand les antagonistes de l'aldostérone ne peuvent pas être utilisés (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Hypertension (Tareg 80 mg et 160 mg) :

La posologie initiale recommandée de Tareg est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, mais l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg, jusqu'à un maximum de 320 mg. Tareg peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

Post-infarctus du myocarde récent (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la 12^e^ heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg, deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de 3 mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la dose sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (cf Indications, Pharmacodynamie).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Insuffisance cardiaque (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :

La posologie initiale recommandée de Tareg est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins 2 semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, du valsartan et d'un bêtabloquant ou d'un diurétique épargneur de potassium est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de la fonction rénale.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Tareg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase.

Patients pédiatriques (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :

Hypertension pédiatrique :

- Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans :
  La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour chez les enfants de moins de 35 kg et de 80 mg une fois par jour chez ceux de 35 kg et plus. La dose devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Les doses maximales étudiées dans les essais cliniques sont listées dans le tableau ci-dessous.
  Les doses plus élevées que celles listées ci-dessous n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

Poids corporel	Dose maximale étudiée dans les essais cliniques
⩾ 18 kg à < 35 kg	80 mg
⩾ 35 kg à < 80 kg	160 mg
⩾ 80 kg à ⩽ 160 kg	320 mg

- Enfants âgés de moins de 6 ans :
  Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi de Tareg chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies.
- Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance rénale :
  L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance hépatique :
  Comme chez les adultes, Tareg est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'expérience clinique de l'utilisation de Tareg chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique :

Tareg n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tareg peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- 2^e^ et 3^e^ trimestres de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Association de Tareg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Adulte :

Hyperkaliémie :

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

Altération de la fonction rénale :

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est

> 10 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Tareg doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Déplétion sodée et/ou volumique :

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Tareg chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par exemple chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Tareg, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale :

L'innocuité de Tareg n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.

L'administration a court terme de Tareg à 12 patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan.

Transplantation rénale :

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Tareg car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Post-infarctus du myocarde récent :

L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation de Tareg chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par Tareg en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance cardiaque :

L'association de Tareg et d'un IEC augmente le risque d'effets indésirables, en particulier hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant insuffisance rénale aiguë).

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la triple association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'un bêtabloquant et de Tareg n'a montré aucun bénéfice clinique (cf Pharmacodynamie). Cette association augmente le risque d'événements indésirables et n'est donc pas recommandée. Une triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces associations ne peut se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

La prudence est requise lors de l'initiation du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation de Tareg chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque induit généralement une certaine diminution de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire à condition de suivre les recommandations posologiques (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (exemple : patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un IEC a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Comme le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Tareg puisse être associée à une détérioration de la fonction rénale.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Antécédent d'angiœdème :

Un angiœdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue a été observé chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angiœdème avec d'autres médicaments, dont les IEC. Tareg doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angiœdème et ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Population pédiatrique :

Insuffisance rénale :

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées pendant le traitement avec valsartan, en particulier dans les cas où le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Insuffisance hépatique :

Comme chez les adultes, Tareg est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). L'expérience clinique de l'utilisation de Tareg chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA II, les IEC, ou l'aliskiren :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Déconseillées :

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec les IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris Tareg. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement être augmenté.
- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium : une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs : une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS ; cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.
- Transporteurs : les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La coadministration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.
- Autres : dans les études d'interaction médicamenteuse avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le valsartan ou l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système aldostérone-rénine-angiotensine et pouvant augmenter la kaliémie devra se faire avec précaution. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ; cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Tareg au cours de l'allaitement, Tareg est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

FERTILITÉ :

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients adultes hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la particularité ethnique.

Le tableau ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques.

Événements indésirables :

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.

Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ».

Hypertension :

Adulte :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence inconnue	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité, y compris maladie du sérum
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affection de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires :	
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquence inconnue	Élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence inconnue	Angiœdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Fatigue

Population pédiatrique :

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. A l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de vertiges, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes. L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par Tareg pendant une année.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans, suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec Tareg n'a pas été établi. Dans une seconde étude ayant randomisée 75 enfants âgés de 1 à 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan.

L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une maladie rénale chronique sous-jacente.

Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes) :

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque.

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité, y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Peu fréquent	Hyperkaliémie

Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Vertige
Affection cardiaques :	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires :	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Nausée, diarrhée
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquence inconnue	Élévations des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Angiœdème
Fréquence inconnue	Dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardiovasculaire et/ou un état de choc.
Traitement :
- Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.
- En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés (code ATC : C09CA03).
Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.
Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC ($p < 0,05$).

Hypertension (Tareg 80 mg et 160 mg) :
L'administration de Tareg à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.
Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.
L'interruption subite du traitement avec Tareg n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.
Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (– 24,2 µg/min ; IC 95 % : – 40,4 à – 19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (– 1,7 µg/min ; IC 95 % : – 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.
L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 a 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

Post-infarctus du myocarde récent (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :
L'étude « VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion » (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection ⩽ 40 % à la ventriculographie isotopique ou ⩽ 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de 2 ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.
Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la mortalité, toutes causes confondues, après infarctus du myocarde. Le pourcentage de mortalité, toutes causes confondues, a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %), et valsartan + captopril (19,3 %). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la mortalité, toutes causes confondues, sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récidive d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).
Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.
Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité, toutes causes confondues, ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan + captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.

Insuffisance cardiaque (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :
L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m^2. Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36 %). La durée moyenne du suivi a été de près de 2 ans. La dose moyenne quotidienne de Tareg dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité, toutes causes confondues, (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant 4 heures ou plus, sans hospitalisation.
Le critère mortalité, toutes causes confondues, a été similaire (p = NS) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblant favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan.
Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients (n = 366) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : - 6 % à 58 %) de la mortalité, toutes causes confondues, sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo).
Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire (p = NS) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %).
Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie « Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life » à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan.

Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (Tareg 40 mg, 80 mg et 160 mg) :
L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves (tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :
Hypertension :
L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et 165 patients âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études.
Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus :
Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids < 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids ⩾ 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose-dépendante. Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mm Hg par rapport à l'état initial.
Les patients ont été rerandomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de – 4 et – 7 mm Hg par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la faible dose de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Globalement, une efficacité antihypertensive dose-dépendante du valsartan a été observée dans tous les sous-groupes démographiques.
Dans une autre étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 18 ans, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants de poids compris entre ⩾ 18 kg et < 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre ⩾ 35 kg et < 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids ⩾ 80 kg recevaient valsartan 320 mg ou énalapril 40 mg. La diminution de la pression artérielle systolique a été comparable chez les patients ayant reçu le valsartan (15 mm Hg) et chez ceux ayant reçu l'énalapril (14 mm Hg) [p de non-infériorité < 0,0001]. Des résultats similaires ont été observés pour la pression artérielle diastolique, qui a été diminuée de 9,1 mm Hg et de 8,5 mm Hg respectivement avec le valsartan et l'énalapril.
Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans :
Deux études cliniques ont été menées respectivement chez 90 et 75 patients âgés de 1 à 6 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études. Dans la première étude, l'efficacité de Tareg a été confirmée par rapport au placebo mais une dose-réponse n'a pas pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de Tareg ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA mais la dose-réponse n'a pas atteint la signification statistique et la différence entre les traitements par rapport au placebo était non significative. En raison de ces résultats, Tareg n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (cf Effets indésirables).
L'Agence européenne des médicaments a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de Tareg dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'information sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures avec les comprimés et 1 à 2 heures avec la solution buvable. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 % et 39 % respectivement avec les comprimés et la solution buvable. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution :
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 % à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.
Biotransformation :
Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.
Élimination :
Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.
Chez les patients insuffisants cardiaques :
Le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la Cmax du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour).
Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 l/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.
Populations particulières :
Sujets âgés : Chez certaines personnes âgées, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique.
Altération de la fonction rénale :
On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.
Insuffisance hépatique :
Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été établie. Tareg n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Dans une étude chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) recevant une dose unique de suspension de valsartan (0,9 à 2 mg/kg en moyenne, avec une dose maximum de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle des adultes recevant la même formulation.
Insuffisance rénale :
L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).
Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).
Des doses identiques chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.
On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.
Population pédiatrique :
Des administrations orales quotidiennes de valsartan à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10-35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique), administrées chez les rats nouveau-nés/jeunes (de 7 à 70 jours après la naissance), a entraîné des lésions rénales irréversibles et permanentes. Les effets mentionnés ci-dessus correspondent à un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II de type 1. De tels effets sont observés lorsque des rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à la période de gestation de 36 semaines chez l'homme, qui peut éventuellement se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats jeunes de l'étude valsartan ont été traités jusqu'au jour 70 et la survenue d'un effet sur la maturation rénale (4-6 semaines après la naissance) ne peut être exclue. La maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie chez l'homme. Ainsi, une conséquence clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an ne peut être exclue, même si les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938154061 (2001) 30 cp à 40 mg.
3400938154351 (2001) 90 cp à 40 mg.
3400938154641 (2001) 30 cp à 80 mg.
3400938154931 (2001) 90 cp à 80 mg.
3400938155242 (2001) 30 cp à 160 mg.
3400938155532 (2001) 90 cp à 160 mg.
RCP révisés le 05.08.16.
Prix : 6,39 € (30 comprimés à 40 mg).
18,91 € (90 comprimés à 40 mg).
6,39 € (30 comprimés à 80 mg).
18,91 € (90 comprimés à 80 mg).
6,39 € (30 comprimés à 160 mg).
18,91 € (90 comprimés à 160 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TAREG ® solution buvable
valsartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 3 mg/ml (transparente, incolore à jaune pâle) : Flacon contenant 160 ml avec bouchon de sécurité enfant + seringue pour administration orale de 5 ml + adaptateur + gobelet doseur de 30 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Valsartan (DCI) .... 3 mg
Excipients : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), sorbate de potassium, poloxamère (188), acide citrique anhydre, citrate de sodium, arôme artificiel goût myrtille (538926C), propylène glycol (E1520), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.
Teneur en saccharose : 0,3 g/ml.
Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : 1,22 mg/ml.
Teneur en poloxamère (188) : 5 mg/ml.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans :
Chez les enfants et adolescents qui ne sont pas capables d'avaler des comprimés, l'utilisation de Tareg solution buvable est recommandée.
L'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique de valsartan sont environ 1,7 fois et 2,2 fois plus élevés avec la solution buvable qu'avec les comprimés. La posologie initiale de Tareg solution buvable est de 20 mg (correspondant à 7 ml de solution) une fois par jour pour les enfants et adolescents de poids inférieur à 35 kg et de 40 mg (correspondant à 13 ml de solution) une fois par jour pour ceux pesant 35 kg ou plus. La posologie devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg de valsartan une fois par jour (correspondant à 13 ml de solution) pour les enfants et adolescents de poids inférieur à 35 kg, et de 80 mg de valsartan (correspondant à 27 ml de solution) pour les enfants et adolescents pesant 35 kg ou plus.
Changement de Tareg comprimés à Tareg solution buvable :
Il n'est pas recommandé de changer de Tareg comprimés à Tareg solution buvable sauf en cas de nécessité clinique.
Si le passage de Tareg comprimés à Tareg solution buvable est considéré comme cliniquement indispensable, la dose de valsartan doit être adaptée comme décrit dans le tableau ci-dessous et la pression artérielle devra être étroitement contrôlée. La dose sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance.

Comprimés	Solution buvable	
Dose de valsartan	Dose de valsartan à administrer lors du changement	Volume à administrer
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	En raison du volume élevé de solution nécessaire, l'utilisation de la solution n'est pas recommandée	-

Si le passage de Tareg solution buvable à Tareg comprimés est considéré comme cliniquement indispensable, la même dose initiale en mg doit être administrée. Par la suite, un contrôle fréquent de la pression artérielle devra être effectué en prenant en compte un sous-dosage potentiel. La dose devra être adaptée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle et de la tolérance.
Enfants âgés de moins de 6 ans :
Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique. Néanmoins, l'efficacité et la sécurité d'emploi de Tareg chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies.
Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance rénale :
L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance hépatique :
Comme chez les adultes, Tareg est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'expérience clinique de l'utilisation de Tareg chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.
Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique :
Tareg n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi.
MODE D'ADMINISTRATION :
Tareg peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Association de Tareg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hyperkaliémie :
L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.
Altération de la fonction rénale :
Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Tareg doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Déplétion sodée et/ou volumique :
Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Tareg chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par exemple chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par Tareg, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.
Sténose de l'artère rénale :
L'innocuité de Tareg n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.
L'administration à court terme de Tareg à 12 patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan.
Transplantation rénale :
Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.
Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par Tareg car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.
Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :
Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO).
Diabète :
Tareg solution buvable contient 0,3 g de saccharose par ml, ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques.
Intolérance héréditaire au fructose, malabsorption du glucose-galactose ou déficit en sucrase-isomaltase :
Tareg solution buvable contenant du saccharose, il ne doit pas être administré chez les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.
Parahydroxybenzoate de méthyle :
Tareg solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle pouvant entraîner des réactions allergiques (potentiellement retardées).
Poloxamère :
Tareg solution buvable contient du poloxamère (188) pouvant entraîner des selles molles.

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Antécédent d'angio-œdème :

Un angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue a été observé chez des patients traités par valsartan ; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angio-œdème avec d'autres médicaments dont les IEC. Tareg doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angio-œdème et ne doit pas être réadministré (cf Effets indésirables).

Autres pathologies avec stimulation du système rénine-angiotensine :

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (exemple : patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un IEC a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de Tareg soit associée à une altération de la fonction rénale.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Population pédiatrique :

Changement de forme pharmaceutique :

Tareg solution buvable n'est pas bioéquivalent à la formulation des comprimés et les patients ne devront pas changer de forme sauf en cas de nécessité médicale. Pour les recommandations concernant la posologie dans ce cas, cf Posologie/Mode d'administration.

Insuffisance rénale :

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées pendant le traitement avec valsartan, en particulier dans les cas où le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Insuffisance hépatique :

Comme chez les adultes, Tareg est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). L'expérience clinique de l'utilisation de Tareg chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARAII, les IEC, ou l'aliskiren : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Déconseillées :

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec les IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris Tareg. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement être augmenté.
- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium : une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs : une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS ; cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.
- Transporteurs : les résultats d'une étude in vitro menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La coadministration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.
- Autres : dans les études d'interaction médicamenteuse avec le valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le valsartan ou l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système aldostérone rénine angiotensine et pouvant augmenter la kaliémie devra se faire avec précaution. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1^er^ trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^er^ trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^er^ trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e^ et 3^e^ trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à partir du 2^e^ trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Tareg au cours de l'allaitement, Tareg est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

FERTILITÉ :

Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients adultes hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la race.

Le tableau ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques.

Evénements indésirables :

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.

Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ».

Hypertension :

Adulte :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence inconnue	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité, y compris maladie du sérum
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
Affection de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires :	
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquence inconnue	Élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence inconnue	Angio-œdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Fatigue

Population pédiatrique :

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. A l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de vertiges, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes. L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par Tareg pendant une année.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans, suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec Tareg n'a pas été établi. Dans une seconde étude ayant randomisée 75 enfants âgés de 1 à 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan.

L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une maladie rénale chronique sous-jacente.

Postinfarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque (études seulement chez les patients adultes) :

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients.

Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité, y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe :	
Peu fréquent	Vertige
Affection cardiaques :	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires :	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent	Nausée, diarrhée
Troubles hépatobiliaires :	
Fréquence inconnue	Élévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Angio-œdème
Fréquence inconnue	Dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquence inconnue	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc.

Traitement :

- Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.
- En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II non associés (code ATC : C09CA03).

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angioten-

sine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible (p < 0,05) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC (p < 0,05).

Utilisation chez l'adulte :

L'administration de Tareg à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec Tareg n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée (p < 0,001) de 42 % (– 24,2 µg/min ; IC 95 % : – 40,4 à – 19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (– 1,7 µg/min ; IC 95 % : – 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.

L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

Autre : double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARAII a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves (tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hypertension (population pédiatrique) :

L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et 165 patients âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études.

Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus :

Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids < 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids ⩾ 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose-dépendante. Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mm Hg par rapport à l'état initial.

Les patients ont été rerandomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de – 4 et – 7 mm Hg par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la faible dose de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Globalement, une efficacité antihypertensive dose-dépendante du valsartan a été observée dans tous les sous-groupes démographiques.

Dans une autre étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 18 ans, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants de poids compris entre ⩾ 18 kg et < 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre ⩾ 35 kg et < 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids ⩾ 80 kg recevaient valsartan 320 mg ou énalapril 40 mg. La diminution de la pression artérielle systolique a été comparable chez les patients ayant reçu le valsartan (15 mm Hg) et chez ceux ayant reçu l'énalapril (14 mm Hg) (p de non-infériorité < 0,0001). Des résultats similaires ont été observés pour la pression artérielle diastolique, qui a été diminuée de 9,1 mm Hg et de 8,5 mm Hg respectivement avec le valsartan et l'énalapril.

Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans :

Deux études cliniques ont été menées respectivement chez 90 et 75 patients âgés de 1 à 6 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études. Dans la première étude, l'efficacité du valsartan a été confirmée par rapport au placebo mais une dose-réponse n'a pas pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA mais la dose-réponse n'a pas atteint la signification statistique et la différence entre les traitements par rapport au placebo était non significative. En raison de ces résultats, le valsartan n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (cf Effets indésirables).

L'Agence européenne du médicament a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de Tareg dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'information sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures avec les comprimés et 1 à 2 heures avec la solution buvable. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 % et 39 % respectivement avec les comprimés et la solution buvable. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (Cmax) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 % à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Biotransformation :

Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination :

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Populations particulières :

Altération de la fonction rénale :

On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de Tareg chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.

Insuffisance hépatique :

Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été établie. Tareg n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Dans une étude chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) recevant une dose unique de suspension de valsartan (0,9 à 2 mg/kg en moyenne, avec une dose maximum de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle des adultes recevant la même formulation.

Insuffisance rénale :

L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m^2 (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

Population pédiatrique :

Des administrations orales quotidiennes de valsartan à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10-35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique), administrées chez les rats nouveau-nés/jeunes (de 7 à 70 jours après la naissance), a entraîné des lésions rénales irréversibles et permanentes. Les effets mentionnés ci-dessus correspondent à un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II de type 1. De tels effets sont observés lorsque des rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à la période de gestation de 36 semaines chez l'homme, qui peut éventuellement se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats jeunes de l'étude valsartan ont été traités jusqu'au jour 70 et la survenue d'un effet sur la maturation rénale (4-6 semaines après la naissance) ne peut être exclue. La maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie chez l'homme. Ainsi, une conséquence clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an ne peut être exclue, même si les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

Après ouverture : Le flacon peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400949147489 (2010, RCP rév 05.08.16).

Prix : 5,27 € (flacon 160 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TARGOCID ®
teicoplanine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable, pour perfusion ou solution buvable à 100 mg, 200 mg et 400 mg : Flacon de poudre (masse homogène spongieuse de couleur ivoire) + solvant (liquide limpide et incolore), boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*		
Teicoplanine (DCI)	100 mg	200 mg	400 mg
Équivalant à au moins :	100 000 UI	200 000 UI	400 000 UI

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Solvant : eau ppi.

Après reconstitution, la solution contiendra :
- 100 mg de teicoplanine dans 1,5 ml (Targocid 100 mg).
- 200 mg de teicoplanine dans 3 ml (Targocid 200 mg).
- 400 mg de teicoplanine dans 3 ml (Targocid 400 mg).

DC INDICATIONS

Targocid est indiqué chez les adultes et les enfants dès la naissance pour le traitement parentéral des infections suivantes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Infections ostéoarticulaires.
- Pneumonies nosocomiales.
- Pneumonies communautaires.
- Infections urinaires compliquées.
- Endocardite infectieuse.
- Péritonite associée à une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).
- Bactériémie survenant en association à l'une des indications mentionnées ci-dessus.

Targocid est également indiqué comme alternative thérapeutique orale dans le traitement des diarrhées et colites associées à une infection à *Clostridium difficile*. Dans certains cas, la teicoplanine doit être administrée en association à d'autres antibactériens.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose et la durée du traitement doivent être adaptées selon le type et la sévérité de l'infection et la réponse clinique du patient, et selon des facteurs liés au patient tels que l'âge et la fonction rénale.

Mesure des concentrations sériques :

Les concentrations sériques résiduelles de teicoplanine doivent être surveillées à l'état d'équilibre après administration de la dernière dose de charge afin de vérifier que la concentration sérique résiduelle minimale a été atteinte :
- Pour la plupart des infections à Gram +, cette concentration résiduelle de teicoplanine doit être d'au moins 10 mg/L (mesure par chromatographie liquide à haute performance [HPLC]), ou d'au moins 15 mg/L (mesure par méthode de dosage immunologique par polarisation de fluorescence [FPIA]).
- Pour une endocardite ou autres infections sévères, cette concentration résiduelle de teicoplanine doit être de 15 à 30 mg/L (mesure par HPLC) ou de 30 à 40 mg/L (mesure par méthode FPIA).

Durant le traitement d'entretien, les concentrations sériques résiduelles de teicoplanine doivent être mesurées au moins une fois par semaine dans le but de vérifier le maintien de ces concentrations.

Patients adultes et patients âgés présentant une fonction rénale normale :

Indications	Dose de charge		Dose d'entretien	
	Dose de charge	Concentrations résiduelles ciblées pour les jours 3 à 5	Dose d'entretien	Concentrations résiduelles ciblées durant le traitement d'entretien
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous - Pneumonies - Infections urinaires compliquées	400 mg par voie IV ou IM (soit environ 6 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures pour 3 administrations	> 15 mg/l(1)	6 mg/kg de poids corporel par voie IV ou IM une fois par jour	> 15 mg/l(1)
- Infections ostéoarticulaires	800 mg par voie IV (soit environ 12 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations	> 20 mg/l(1)	12 mg/kg de poids corporel par voie IV ou IM une fois par jour	> 20 mg/l(1)
- Endocardite infectieuse	800 mg par voie IV (soit environ 12 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations	30 à 40 mg/l(1)	12 mg/kg de poids corporel par voie IV ou IM une fois par jour	> 30 mg/l(1)

(1) Mesure par méthode FPIA.

Durée du traitement :

La durée du traitement doit être décidée sur la base de la réponse clinique. Pour le traitement d'une endocardite infectieuse, une durée minimale de 21 jours est habituellement considérée appropriée. La durée du traitement ne doit pas excéder 4 mois.

Association d'antibiotiques :

Le spectre d'activité antibactérienne de la teicoplanine est étroit (Gram +). Dans certaines infections, un traitement par teicoplanine en monothérapie peut être envisagé uniquement si le germe est déjà identifié, et s'il est sensible ou s'il existe une forte probabilité qu'il le soit.

Diarrhée et colite associées à une infection à Clostridium difficile :

La dose recommandée est de 100 à 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 à 14 jours.

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, sauf en cas de fonction rénale altérée (voir ci-dessous).

Patients adultes et patients âgés présentant une altération de la fonction rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire jusqu'au 4e jour de traitement, moment auquel la dose doit être adaptée pour maintenir une concentration sérique résiduelle d'au moins 10 mg/l.

Après le 4e jour de traitement :

- En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min) : la dose d'entretien doit être diminuée de moitié, soit par l'administration de la dose un jour sur deux, soit par l'administration de la moitié de la dose une fois par jour.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et chez les patients hémodialysés : la dose doit correspondre à un tiers de la dose habituelle, soit par l'administration de la dose unitaire initiale tous les trois jours, soit par l'administration d'un tiers de la dose une fois par jour.

La teicoplanine n'est pas éliminée par hémodialyse.

Patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) :

Après une dose de charge intraveineuse unique de 6 mg/kg de poids corporel, 20 mg/l sont administrés dans chaque poche de solution de dialyse la première semaine, 20 mg/l dans une poche sur deux la seconde semaine, puis 20 mg/l dans la poche de nuit la troisième semaine.

Population pédiatrique :

Chez les enfants de plus de 12 ans, les recommandations posologiques sont les mêmes que chez les adultes.

Nouveau-nés et nourrissons jusqu'à l'âge de 2 mois :

- Dose de charge : une dose unique de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse le premier jour.
- Dose d'entretien : une dose de 8 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse une fois par jour.

Enfants (2 mois à 12 ans) :

- Dose de charge : une dose de 10 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures, répétée 3 fois.
- Dose d'entretien : une dose de 6 à 10 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse une fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

La teicoplanine peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'injection intraveineuse peut être administrée en bolus en 3 à 5 minutes ou par perfusion sur 30 minutes.

Seule la perfusion peut être utilisée chez les nouveau-nés.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la teicoplanine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité graves, engageant le pronostic vital et parfois fatales, ont été rapportées avec la teicoplanine (par ex. choc anaphylactique). En cas de survenue d'une réaction allergique à la teicoplanine, le traitement doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être prises.

La teicoplanine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la vancomycine, car des réactions d'hypersensibilité croisée, y compris un choc anaphylactique fatal, peuvent survenir.

Cependant, un antécédent de « red man syndrome » avec la vancomycine n'est pas une contre-indication à l'utilisation de la teicoplanine.

Réactions liées à la perfusion :

Un « red man syndrome » (ensemble de symptômes comportant prurit, urticaire, érythème, œdème de Quincke, tachycardie, hypotension, dyspnée) a été observé dans de rares cas (et ce, dès la première dose). Le ralentissement ou l'arrêt de la perfusion peut entraîner la disparition de ces réactions. Les réactions liées à la perfusion peuvent être limitées si la dose quotidienne n'est pas injectée en bolus mais perfusée sur 30 minutes.

Réactions bulleuses sévères :

Des réactions cutanées engageant le pronostic vital, voire fatales (syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et nécrolyse épidermique toxique [NET]), ont été rapportées lors de l'utilisation de la teicoplanine. Si des symptômes ou signes de SSJ ou de NET (par ex. éruption cutanée progressive, souvent avec des phlyctènes ou des lésions muqueuses) sont présents, le traitement par teicoplanine doit être arrêté immédiatement.

Spectre d'activité antibactérienne :

Le spectre d'activité antibactérienne de la teicoplanine est étroit (Gram +). Dans certaines infections, un traitement par teicoplanine en monothérapie peut être envisagé uniquement si le germe est déjà identifié, et s'il est sensible ou s'il existe une forte probabilité qu'il le soit.

La justification de l'administration de la teicoplanine doit tenir compte du spectre d'activité antibactérienne, du profil de sécurité d'emploi et de l'adéquation d'un traitement antibactérien standard au patient. Sur cette base, la teicoplanine devrait être le plus souvent administrée pour le traitement d'infections sévères chez des patients pour qui l'activité antibactérienne d'un traitement standard est jugée inadéquate.

Dose de charge :

Les patients doivent être attentivement surveillés à la recherche d'effets indésirables quand la teicoplanine est administrée à la dose de 12 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, du fait de données de sécurité d'emploi limitées à ces doses. Lors de ce traitement, la créatininémie doit être surveillée, en plus du bilan hématologique périodique recommandé.

La teicoplanine ne doit pas être administrée par voie intraventriculaire.

Thrombopénie :

Des cas de thrombopénie ont été rapportés avec la teicoplanine. Des bilans hématologiques périodiques sont recommandés durant le traitement, dont une numération-formule sanguine complète.

Néphrotoxicité :

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients traités par teicoplanine (cf Effets indésirables). Les patients insuffisants rénaux et/ou recevant la teicoplanine en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique connu (aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine et cisplatine) doivent être attentivement surveillés, et des tests de l'audition réalisés.

La teicoplanine est principalement excrétée par voie rénale, la posologie doit donc être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration).

Ototoxicité :

Comme avec les autres glycopeptides, une ototoxicité (surdité et acouphènes) a été rapportée chez des patients traités par teicoplanine (cf Effets indésirables). Les patients chez qui des signes et symptômes d'altération de l'audition ou des troubles de l'oreille interne apparaissent durant un traitement par teicoplanine doivent être attentivement évalués et surveillés, particulièrement en cas de traitement prolongé et d'insuffisance rénale. Les patients recevant la teicoplanine en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel neurotoxique/ototoxique connu (aminosides, ciclosporine, cisplatine, furosémide et acide étacrynique) doivent être attentivement surveillés, et le bénéfice de la teicoplanine doit être évalué si l'audition se dégrade.

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de la teicoplanine à des patients recevant un traitement concomitant ototoxique et/ou néphrotoxique, pour lequel une surveillance régulière hématologique, hépatique et rénale est recommandée.

Surinfection :

Comme avec les autres antibiotiques, un traitement par teicoplanine, particulièrement s'il est prolongé, peut induire la prolifération d'autres micro-organismes non sensibles. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection au cours du traitement.

DC INTERACTIONS

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée.

Les solutions de teicoplanine et d'aminosides sont incompatibles et ne doivent pas être mélangées lors d'administration parentérale ; elles sont compatibles avec le liquide de dialyse de la DPCA et peuvent être librement utilisées dans le traitement d'une péritonite associée à une DPCA.

La teicoplanine doit être utilisée avec prudence en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique ou ototoxique connu. Parmi ces médicaments figurent aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine, cisplatine, furosémide et acide étacrynique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il n'existe cependant aucune preuve d'une toxicité synergique en association avec la teicoplanine.

Lors d'études cliniques, la teicoplanine a été administrée à de nombreux patients recevant déjà divers médicaments, y compris d'autres antibiotiques, des antihypertenseurs, des anesthésiques, des médicaments à visée cardiaque et des antidiabétiques, sans signe d'interaction défavorable.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions n'ont été menées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la teicoplanine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à fortes doses (cf Sécurité préclinique) : une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité néonatale a été observée chez le rat. Le risque potentiel pour l'Homme est inconnu.

La teicoplanine ne doit donc pas être utilisée au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Un risque potentiel de lésions de l'oreille interne et de lésions rénales chez le fœtus ne peut être exclu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la teicoplanine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la teicoplanine dans le lait animal. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par teicoplanine doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études sur la reproduction chez l'animal n'ont pas montré de signe d'altération de la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Targocid a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La teicoplanine peut provoquer des sensations vertigineuses et des céphalées. L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. Les patients ressentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tableau listant les effets indésirables :

Tous les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée que sous placebo et chez plus d'un patient sont mentionnés dans le tableau ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Des effets indésirables doivent être recherchés plus particulièrement quand la teicoplanine est administrée à des doses de 12 mg/kg de poids corporel deux fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Abcès
Fréquence indéterminée	Surinfection (prolifération de micro-organismes non sensibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, thrombopénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, neutropénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique (anaphylaxie) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Fréquence indéterminée	Convulsions
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Surdité, perte d'audition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), acouphènes, troubles vestibulaires
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Phlébite
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, érythème, prurit
Rare	Red man syndrome (par ex. rougeur de la partie supérieure du corps) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe, angiœdème (œdème de Quincke), dermatite exfoliatrice, urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur, pyrexie
Fréquence indéterminée	Abcès au site d'injection, frissons
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation des transaminases (anomalie transitoire des transaminases), augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline (anomalie transitoire des phosphatases alcalines), augmentation de la créatininémie (élévation transitoire de la créatininémie)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des cas d'administration accidentelle de doses excessives à des patients pédiatriques ont été rapportés. Dans un cas, une agitation est apparue chez un nouveau-né âgé de 29 jours qui avait reçu 400 mg par voie intraveineuse (95 mg/kg).

Prise en charge :

Le traitement d'un surdosage de teicoplanine doit être symptomatique.

La teicoplanine n'est pas éliminée par hémodialyse et ne l'est que lentement par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Glycopeptides antibactériens (code ATC : J01XA02).

Mécanisme d'action :

La teicoplanine inhibe la croissance des bactéries sensibles en interférant avec la synthèse de leur paroi cellulaire au niveau d'un site différent de celui qui est affecté par les bêta-lactamines. La synthèse du peptidoglycane est bloquée par une liaison spécifique à des résidus D-alanyl-D-alanine.

Mécanisme de résistance :

Une résistance à la teicoplanine peut être basée sur les mécanismes suivants :

- Modification de la structure cible : cette forme de résistance est particulièrement apparue chez *Enterococcus faecium*. La modification concerne le remplacement de la fonction de la chaîne terminale d'acides aminés D-alanyl-D-alanine en un précurseur de muréine D-Ala-D-lactate, ce qui réduit l'affinité pour la vancomycine. Les enzymes responsables sont une D-lactate déshydrogénase ou ligase nouvellement synthétisées.
- La réduction de la sensibilité ou la résistance des staphylocoques à la teicoplanine repose sur la surproduction des précurseurs de muréine auxquels la teicoplanine se lie.

Une résistance croisée entre la teicoplanine et la vancomycine peut apparaître. Certains entérocoques résistants à la vancomycine sont sensibles à la teicoplanine (phénotype Van-B).

Concentrations critiques :

Les valeurs seuils des CMI selon l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), ver-

sion 3.1, 11 février 2013, sont présentées dans le tableau suivant :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Staphylococcus aureus[(a)]	⩽ 2 mg/L	> 2 mg/L
Staphylocoques à coagulase-négative[(a)]	⩽ 4 mg/L	> 4 mg/L
Enterococcus spp	⩽ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus spp (A, B, C, G)[(b)]	⩽ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus pneumoniae[(b)]	⩽ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptocoques du groupe viridans[(b)]	⩽ 2 mg/L	> 2 mg/L
Anaérobies à Gram + sauf *Clostridium difficile*	DI	DI
Seuils PK/PD (non liés à l'espèce)[(c)(d)]	DI	DI

a) Les CMI des glycopeptides dépendent de la méthode et elles doivent être déterminées par microdilution en bouillon (référence ISO 20776). Les souches de *S. aureus* ayant une CMI pour la vancomycine de 2 mg/mL sont à la limite de la distribution des CMI pour les souches de phénotype sauvage, ce qui peut aboutir à une réponse clinique altérée. Le seuil de résistance pour *S. aureus* a été abaissé à 2 mg/mL afin d'éviter le classement de souches GISA en intermédiaires, car les infections graves dues aux souches GISA ne peuvent être traitées par des doses accrues de vancomycine ou de teicoplanine.

b) Les souches ayant des CMI supérieures au seuil de sensibilité ci-dessus sont très rares ou non encore signalées. Les tests d'identification de sensibilité antimicrobienne de ces isolats doivent être répétés, et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être adressé à un laboratoire de référence. Jusqu'à la confirmation de la réponse clinique pour les isolats identifiés avec une CMI supérieure à l'actuelle concentration critique R, ils doivent être considérés comme résistants.

c) DI indique que les données sont insuffisantes pour montrer que l'espèce en question est une cible adéquate pour le traitement par le médicament.

d) Une CMI avec un commentaire, mais sans classement S, I ou R associé, peut être signalée.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

L'activité antibactérienne de la teicoplanine dépend essentiellement de la durée pendant laquelle la concentration de cette substance est plus élevée que sa concentration minimale inhibitrice (CMI) sur l'agent pathogène.

Sensibilité : la prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces, et il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Bactéries aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*[(a)], *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (dont souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*[(a)] (streptocoques des groupes C et G), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, streptocoques du groupe viridans[(a)(b)].
- Bactéries anaérobies à Gram + : *Clostridium difficile*[(a)], *Peptostreptococcus* spp[(a)].

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

- Bactéries aérobies à Gram + : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*.

Bactéries naturellement résistantes :

- Toutes les bactéries à Gram –.
- Autres bactéries : *Chlamydia* spp, *Chlamydophila* spp, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma* spp.

a) Aucune donnée actuelle n'était disponible au moment de la publication des tableaux. Les principales données de la littérature, les documents de base et les recommandations thérapeutiques présument d'une sensibilité.

b) Terme collectif pour un groupe hétérogène d'espèces streptococciques. Le taux de résistance peut varier selon l'espèce streptococcique en cause.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La teicoplanine est administrée par voie parentérale (intraveineuse ou intramusculaire). Après une administration intramusculaire, la biodisponibilité de la teicoplanine (comparativement à une administration intraveineuse) est quasi totale (90 %). Après six administrations journalières intramusculaires de 200 mg, la concentration maximale moyenne (écart type) de teicoplanine (Cmax) est de 12,1 (0,9) mg/L et est obtenue 2 heures après administration.

Après une dose de charge de 6 mg/kg administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations, les valeurs de la Cmax sont comprises entre 60 et 70 mg/L et celles de la concentration résiduelle sont habituellement supérieures à 10 mg/L. Après une dose de charge intraveineuse de 12 mg/kg administrée toutes les 12 heures pour 3 administrations, les valeurs moyennes de la Cmax et de la concentration résiduelle sont respectivement estimées à environ 100 mg/L et 20 mg/L.

Après une dose d'entretien de 6 mg/kg administrée une fois par jour, les valeurs de la Cmax et de la concentration résiduelle sont respectivement d'environ 70 mg/L et 15 mg/L. Après une dose d'entretien de 12 mg administrée une fois par jour, les concentrations résiduelles vont de 18 à 30 mg/L.

La teicoplanine administrée par voie orale n'est pas absorbée dans le tractus digestif. A la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 ou 500 mg chez des sujets sains, la teicoplanine n'a pas été détectée dans le sérum ni dans l'urine, mais a été retrouvée uniquement dans les fèces (environ 45 % de la dose administrée) sous forme inchangée.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques humaines varie de 87,6 à 90,8 % indépendamment des concentrations de teicoplanine. La teicoplanine est principalement liée à la sérum-albumine humaine. La teicoplanine ne diffuse pas dans les érythrocytes.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) varie de 0,7 à 1,4 ml/kg. Les valeurs les plus élevées du Vss ont été observées lors d'études récentes, dans lesquelles la durée de la période de prélèvements était supérieure à 8 jours.

La teicoplanine diffuse principalement dans les poumons, le myocarde et les tissus osseux avec des rapports concentration tissulaire/concentration sérique supérieurs à 1. Ces rapports variaient de 0,5 à 1 dans le liquide de phlyctène, le liquide synovial et le liquide péritonéal. Le taux d'élimination de la teicoplanine du liquide péritonéal est identique à celui de son élimination du sérum. Dans le liquide pleural et les tissus adipeux sous-cutanés, les rapports concentration tissulaire/concentration sérique sont compris entre 0,2 et 0,5. La teicoplanine ne pénètre pas facilement dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Biotransformation :

La teicoplanine sous forme inchangée est le principal composé identifié dans le plasma et l'urine, ce qui indique qu'elle est peu métabolisée. Deux métabolites, formés probablement par hydroxylation, représentent 2 à 3 % de la dose administrée.

Élimination :

La teicoplanine est principalement excrétée sous forme inchangée par voie urinaire (80 % en 16 jours), tandis que 2,7 % de la dose administrée sont récupérés dans les fèces (à la suite d'une excrétion biliaire) au cours des 8 jours suivant l'administration.

La demi-vie d'élimination de la teicoplanine a varié de 100 à 170 heures lors des études les plus récentes au cours desquelles la durée des périodes de prélèvements était d'environ 8 à 35 jours.

La clairance totale de la teicoplanine est faible, de 10 à 14 ml/h/kg, et sa clairance rénale est de 8 à 12 ml/h/kg, ce qui indique qu'elle est principalement excrétée par des mécanismes rénaux.

Linéarité :

La pharmacocinétique de la teicoplanine est linéaire pour des doses de 2 à 25 mg/kg.

Populations particulières :

- Patients insuffisants rénaux : la teicoplanine est éliminée par voie rénale, et son élimination diminue donc selon le degré d'insuffisance rénale. Les clairances totale et rénale de la teicoplanine dépendent de la clairance de la créatinine.
- Patients âgés : les paramètres pharmacocinétiques de la teicoplanine ne sont pas modifiés chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale.
- Population pédiatrique : comparativement à l'adulte, la clairance totale est plus élevée chez l'enfant (15,8 ml/h/kg pour des nouveau-nés, 14,8 ml/h/kg pour un âge moyen de 8 ans), et la demi-vie d'élimination plus courte (40 heures pour les nouveau-nés ; 58 heures pour 8 ans).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets sur le rein ont été observés à la suite d'administrations parentérales répétées chez le rat et le chien, et il se sont avérés dose-dépendants et réversibles. Des études visant à explorer le potentiel d'ototoxicité chez le cobaye ont indiqué qu'une légère altération de la fonction cochléaire et vestibulaire était possible en l'absence de lésions morphologiques.

L'administration sous-cutanée de teicoplanine jusqu'à 40 mg/kg/jour n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles chez le rat. Lors d'études sur le développement embryofœtal, aucune malformation n'a été observée à la suite de l'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour chez le rat et de l'administration intramusculaire de doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour chez le lapin. Cependant, chez le rat, l'incidence de la mortinatalité a augmenté aux doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour, et celle de la mortalité néonatale a augmenté à 200 mg/kg/jour. Cet effet n'a pas été rapporté à 50 mg/kg/jour. Une étude péri- et postnatale chez le rat n'a révélé aucun effet sur la fertilité de la génération F1 ni sur la survie et le développement de la génération F2 à la suite de l'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour.

La teicoplanine n'a présenté aucun potentiel d'antigénicité (chez la souris, le cobaye et le lapin), de génotoxicité ou d'irritation locale.

DP INCOMPATIBILITÉS

La teicoplanine et les aminosides sont incompatibles quand ils sont mélangés directement, et ne doivent pas être mélangés avant injection.

Si la teicoplanine est administrée en association à d'autres antibiotiques, la solution de teicoplanine doit être administrée séparément.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Poudre conditionnée pour la vente :

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée :

Durée de conservation : La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée préparée selon les recommandations a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Médicament dilué :

Durée de conservation : La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée préparée selon les recommandations a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament est uniquement à usage unique.

Préparation de la solution reconstituée :

- Injecter lentement la totalité du solvant fourni dans le flacon de poudre.
- Faire délicatement tourner le flacon entre les mains jusqu'à la dissolution complète de la poudre. Si la solution devient mousseuse, elle doit être laissée au repos pendant environ 15 minutes. Utiliser uniquement les solutions limpides et jaunâtres.

Les solutions reconstituées contiennent 100 mg de teicoplanine dans 1,5 mL, 200 mg dans 3,0 mL et 400 mg dans 3,0 mL.

Quantité nominale de teicoplanine dans le flacon	100 mg	200 mg	400 mg
Volume du flacon de poudre	8 mL	10 mL	22 mL
Volume prélevable dans l'ampoule de solvant pour reconstitution	1,7 mL	3,14 mL	3,14 mL
Volume contenant une dose nominale de teicoplanine (extrait au moyen d'une seringue de 5 mL et d'une aiguille 23 G)	1,5 mL	3,0 mL	3,0 mL

La solution reconstituée peut être injectée directement ou diluée de façon additionnelle, ou encore administrée par voie orale.

Préparation de la solution diluée pour perfusion :

Targocid peut être administré dans les solutions pour perfusion suivantes :

- solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ;
- solution de Ringer ;
- solution de Ringer-lactate ;
- solution injectable de dextrose à 5 % ;
- solution injectable de dextrose à 10 % ;
- solution de chlorure de sodium à 0,18 % et de glucose à 4 % ;
- solution de chlorure de sodium à 0,45 % et de glucose à 5 % ;
- solution pour dialyse péritonéale contenant 1,36 % ou 3,86 % de solution de glucose.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400955605485 (1988, RCP rév 11.02.16) 100 mg.
3400955605546 (1988, RCP rév 11.02.16) 200 mg.
3400955605317 (1988, RCP rév 11.02.16) 400 mg.

Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TARGRETIN ®

bexarotène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 75 mg (blanc cassé, contenant une suspension liquide) : Flacon de 100.

COMPOSITION *p capsule*

Bexarotène (DCI) .... 75 mg

Excipients : macrogol, polysorbate, povidone, hydroxyanisole butylé. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, mélange spécial glycérine-sorbitol (glycérine, sorbitol, anhydrides de sorbitol [1,4-sorbitan], mannitol et eau), dioxyde de titane (E 171) ; encre d'imprimerie : alcool dénaturé à 35° (éthanol et acétate d'éthyle), propylène glycol (E 1520), oxyde de fer noir (E 172), acétylphtalate de polyvinyle, eau purifiée, isopropanol, macrogol 400, hydroxyde d'ammonium à 28 %.

DC INDICATIONS

Targretin est indiqué pour le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) de l'adulte, au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La thérapie par bexarotène ne doit être commencée et poursuivie que par des médecins ayant acquis une expérience suffisante dans le traitement des patients atteints de LCT.

POSOLOGIE :

La dose initiale recommandée est de 300 mg/m^2/jour.

Le calcul de la dose initiale est fait d'après la surface corporelle du patient :

Concentration initiale de la dose (300 mg/m^2/jour)		Nombre de capsules à 75 mg de Targretin
Zone de surface corporelle (m^2)	Dose quotidienne totale (mg/jour)	
0,88 - 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Recommandations concernant la modification de la dose :

La dose de 300 mg/m^2/jour peut être diminuée à 200 mg/m^2/jour puis à 100 mg/m^2/jour ou le traitement interrompu temporairement, en cas de toxicité. Lorsque la toxicité est contrôlée, la posologie peut être à nouveau prudemment augmentée. Avec un suivi clinique approprié, certains patients peuvent être traités par des doses supérieures à 300 mg/m^2/jour. Chez les patients atteints de LCT, des doses supérieures à 650 mg/m^2/jour n'ont pas été évaluées. Chez ces patients, lors d'essais cliniques, le bexarotène a été administré jusqu'à 118 semaines.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du bexarotène chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées :

Sur le nombre total de patients atteints de LCT dans les études cliniques, 61 % avaient 60 ans ou plus, tandis que 30 % avaient 70 ans ou plus. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence de tolérance entre les patients de 70 ans ou plus et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité au bexarotène chez des personnes plus âgées ne peut être exclue. La dose standard peut être utilisée chez les personnes âgées.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données pharmacocinétiques cliniques indiquent que l'élimination urinaire du bexarotène et de ses métabolites est une voie mineure d'excrétion pour le bexarotène. Chez tous les patients évalués, la clairance rénale du bexarotène était estimée inférieure à 1 ml/minute. Les données étant limitées, les patients avec une insuffisance rénale seront étroitement surveillés lors du traitement par bexarotène.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les capsules molles de Targretin doivent être administrées par voie orale en une prise par jour avec un repas. Il ne faut pas croquer les capsules molles.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse et allaitement.
- Femmes en âge de procréer sans contraception efficace.
- Antécédents de pancréatite.
- Hypercholestérolémie incontrôlée.
- Hypertriglycéridémie incontrôlée.
- Hypervitaminose A.
- Maladie thyroïdienne incontrôlée.
- Insuffisance hépatique.
- Infection systémique en cours.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralité :

Ce traitement sera utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux rétinoïdes. Aucun signe clinique de réactivité croisée n'a été noté. Les patients sous bexarotène ne doivent pas donner de sang pour une transfusion. L'hydroxyanisole butylé, un des constituants de Targretin, peut causer une irritation des muqueuses. Les capsules molles intactes doivent être avalées et non croquées.

Lipides :

L'hyperlipidémie a été identifiée comme un effet associé à l'utilisation du bexarotène dans des études cliniques. Les taux des lipides (triglycérides et cholestérol) seront dosés à jeun avant le début du traitement par bexarotène ainsi qu'à intervalles hebdomadaires jusqu'à ce que la réponse des lipides au bexarotène soit établie, ce qui se produit le plus souvent entre deux et quatre semaines et, ensuite, à des intervalles d'au moins un mois. Le taux des triglycérides à jeun doit être normal ou normalisé avant d'administrer le bexarotène. Il devrait être

maintenu en dessous de 4,52 mmol/l afin de réduire le risque de séquelles cliniques. Si le taux des triglycérides à jeun est élevé ou augmente pendant le traitement, il est recommandé de commencer un traitement antilipémique et, le cas échéant, de diminuer les doses de bexarotène (de 300 mg/m^2/jour de bexarotène à 200 mg/m^2/jour, voire à 100 mg/m^2/jour, en cas de nécessité) ou d'arrêter le traitement. Les données provenant des études cliniques indiquent que les concentrations plasmatiques de bexarotène n'ont pas été affectées par l'administration concomitante d'atorvastatine. Toutefois, l'administration concomitante de gemfibrozil a entraîné une importante augmentation de la concentration plasmatique de bexarotène et n'est pas recommandée (cf Interactions). L'augmentation du cholestérol sérique sera traitée selon la pratique médicale en vigueur.

Pancréatite :

La pancréatite aiguë associée à l'augmentation des triglycérides sériques a été rapportée dans les études cliniques. Les patients atteints de LCT et présentant des facteurs de risques de pancréatite (antécédents d'épisodes de pancréatite, hyperlipidémie incontrôlée, une consommation excessive d'alcool, diabète sucré incontrôlé, maladie des voies biliaires et traitement hyperlipémiant ou associé à une toxicité pancréatique) ne seront traités avec le bexarotène que si le bénéfice potentiel apporté au patient dépasse les risques encourus.

Anomalies du bilan hépatique :

Une élévation des transaminases au cours du traitement par bexarotène a été rapportée. D'après les données d'études cliniques en cours, l'élévation observée s'est normalisée en un mois, après une diminution de la dose ou un arrêt de la thérapie chez 80 % des patients. Le bilan hépatique sera fait avant le début du traitement, toutes les semaines pendant le premier mois et ensuite mensuellement. Le traitement par bexarotène sera temporairement interrompu ou arrêté si les valeurs des SGPT/ALT, SGOT/AST ou de la bilirubine dépassent trois fois les valeurs normales (3N).

Modifications de la fonction thyroïdienne (TFT) :

Les modifications de la fonction thyroïdienne observées chez les patients sous bexarotène étaient le plus souvent une diminution réversible des taux des hormones thyroïdiennes (thyroxine T4) et en thyrotropine (TSH). Ces hormones doivent être dosées avant le début du traitement, ensuite surveillées au moins mensuellement pendant le traitement et, par la suite, en fonction de l'apparition de symptômes d'hypothyroïdie. Les patients avec une hypothyroïdie symptomatique due au bexarotène ont été traités avec des suppléments d'hormones thyroïdiennes, ce qui a entraîné la résolution des symptômes.

Leucopénie :

Lors d'études cliniques, une leucopénie associée à la thérapie par bexarotène a été rapportée. Dans la plupart des cas, elle a été normalisée après la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. La numération des globules blancs avec la formule leucocytaire sera effectuée avant le début du traitement, chaque semaine pendant le premier mois et, par la suite, mensuellement.

Anémie :

Lors d'études cliniques, une anémie associée à la thérapie par bexarotène a été rapportée. Le taux de l'hémoglobine sera analysé, avant le début du traitement, ensuite chaque semaine pendant le premier mois et, par la suite, mensuellement. La baisse de l'hémoglobine sera traitée selon la pratique médicale en vigueur.

Opacité du cristallin :

Chez certains patients, et suite au traitement par bexarotène, une opacité cristallinienne non détectée au préalable ou un changement de l'opacité préexistante du cristallin ont été constatés ; ces lésions n'ont pas été associées à la durée du traitement ou à la dose administrée. Étant donné la forte prévalence et l'augmentation naturelle du taux de formation d'une cataracte chez les patients plus âgés, il n'y avait pas d'association apparente entre l'incidence de la formation d'une opacité cristallinienne et l'administration du bexarotène chez ces patients inclus dans les études cliniques. Toutefois, un effet indésirable du traitement à long terme par bexarotène sur la formation d'une opacité cristallinienne n'est pas exclu chez l'homme. Tout patient traité par bexarotène et ayant des troubles visuels doit avoir un examen ophtalmologique approprié.

Supplément en vitamine A :

Étant donné la relation entre le bexarotène et la vitamine A, les patients devraient restreindre les suppléments en vitamine A à $\leqslant$ 15 000 UI/jour pour éviter tout effet toxique cumulatif potentiel.

Patients atteints d'un diabète sucré :

Le bexarotène doit être prudemment administré aux patients sous insuline, sous agents améliorant la sécrétion de l'insuline (par exemple les sulfonylurés) ou sous sensibilisateurs à l'insuline (par exemple les thiazolidinediones). D'après son mécanisme d'action connu, le bexarotène peut potentialiser l'action de ces agents, ce qui entraîne une hypoglycémie. Aucun cas d'hypoglycémie associé à l'utilisation du bexarotène sous forme de monothérapie n'a été rapporté.

Photosensibilité :

L'utilisation de certains rétinoïdes a été associée à la photosensibilité. Il est conseillé aux patients de minimiser leur exposition au soleil et d'éviter les lampes à bronzer pendant le traitement par bexarotène, les données *in vitro* indiquant que le bexarotène peut avoir un effet photosensibilisant.

Contraceptifs oraux :

Le bexarotène est un inducteur potentiel du métabolisme enzymatique et peut théoriquement réduire l'efficacité des contraceptifs œstroprogestatifs. Si le traitement par bexarotène est prescrit chez une femme en âge de procréer, une méthode de contraception non hormonale doit être ajoutée, du fait que le bexarotène appartient à une classe thérapeutique dont le risque de malformation est élevé chez l'homme.

Population pédiatrique :

Targretin n'est pas recommandé chez les enfants (âgés de moins de 18 ans).

Excipient :

Targretin contient une petite quantité de sorbitol, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets d'autres substances sur le bexarotène :

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer les interactions médicamenteuses avec le bexarotène. Étant donné le métabolisme oxydatif du bexarotène par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), la coadministration d'autres substrats de CYP3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole, les inhibiteurs de la protéase, la clarithromycine et l'érythromycine, peut théoriquement augmenter les concentrations plasmatiques de bexarotène. En outre, la coadministration des inducteurs de CYP3A4 comme la rifampicine, la phénytoïne, le dexaméthasone ou le phénobarbital peut, en principe, diminuer les concentrations plasmatiques de bexarotène.

On recommande la prudence en cas d'association à des substrats du CYP3A4 ayant un indice thérapeutique étroit, tels que les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus), ainsi qu'aux cytotoxiques métabolisés par le CYP3A4 tels que le cyclophosphamide, l'étoposide, le finastéride, l'ifosfamide, le tamoxifène, les alcaloïdes de la pervenche.

Une analyse des concentrations plasmatiques de bexarotène chez les patients atteints de LCT a démontré que l'administration concomitante de gemfibrozil provoquait d'importantes augmentations de concentrations de bexarotène dans le plasma. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Dans des conditions similaires, les concentrations de bexarotène n'ont pas été affectées par l'administration concomitante d'atorvastatine ou de lévothyroxine. L'administration concomitante du gemfibrozil et du bexarotène n'est pas recommandée.

Effets du bexarotène sur d'autres substances :

Le bexarotène semble être l'inducteur du CYP3A4. L'administration répétée du bexarotène pourrait entraîner une auto-induction de son propre métabolisme et, surtout à des doses supérieures à 300 mg/m^2/jour, et réduire les concentrations plasmatiques d'autres substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4, tel que le tamoxifène. Par exemple, le bexarotène peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le bexarotène peut potentialiser l'action de l'insuline, des agents stimulant la sécrétion d'insuline (par exemple les sulfonylurées) ou des agents améliorant la sensibilité à l'insuline (par exemple les thiazolidinediones) et entraîner une hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions des tests de laboratoire :

Les taux de CA125 peuvent être augmentés pendant le traitement par bexarotène chez les patientes ayant un cancer ovarien.

Interactions alimentaires :

Dans tous les essais cliniques, on a demandé aux patients de prendre les capsules molles de Targretin pendant ou immédiatement après un repas. Dans une étude clinique, les valeurs plasmatiques (AUC et Cmax) de bexarotène étaient nettement supérieures, après l'administration d'un repas riche en graisses, à celles relevées après l'administration d'une solution de glucose. Les données sur la sécurité et l'efficacité, provenant des essais cliniques, ont été obtenues à partir de l'administration du médicament avec un repas et il est recommandé d'administrer les capsules molles de Targretin avec la nourriture.

Étant donné le métabolisme oxydatif du bexarotène par le cytochrome P450 3A4, le jus de pamplemousse peut théoriquement augmenter les concentrations plasmatiques de bexarotène.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bexarotène chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. La comparaison de l'exposition animale et humaine au bexarotène n'a pas permis de calculer une marge de sécurité quant à la tératogénicité humaine (cf Sécurité préclinique). Le bexarotène est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Si ce médicament est utilisé par accident au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle suit ce traitement, elle devra être informée du danger potentiel que peut encourir le fœtus.

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement par bexarotène. Le dosage de β-HCG plasmatiques doit être négatif au cours de la semaine qui précède le début du traitement par bexarotène. Une contraception efficace sera utilisée dès le dosage de β-HCG plasmatiques, pendant le traitement et pendant au moins un mois après l'arrêt de celui-ci. Lorsque la contraception est nécessaire, il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes fiables de contraception. Le bexarotène peut induire les enzymes métaboliques et, de ce fait, réduire, en théorie, l'efficacité des contraceptifs œstroprogestatifs (cf Interactions). Donc, si un traitement par bexarotène est envisagé chez une femme en âge de procréer, une méthode fiable de contraception, non hormonale, est également recommandée. Les patients de sexe masculin dont les partenaires sexuelles sont enceintes, pourraient l'être ou pourraient le devenir, utiliseront des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement et pendant au moins un mois après la dernière dose de bexarotène.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le bexarotène est excrété dans le lait maternel. Le bexarotène ne doit pas être prescrit aux mères allaitant leurs enfants.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données humaines sur l'effet du bexarotène sur la fertilité. Certains effets ont été documentés chez des chiens mâles (cf Sécurité préclinique). Des effets sur la fertilité ne peuvent être exclus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, des cas d'étourdissements et de problèmes de vision chez les patients sous Targretin ont été rapportés. Les patients ayant des étourdissements ou des problèmes de vision pendant la thérapie ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité du bexarotène a été évaluée lors d'études cliniques sur 193 patients atteints de LCT qui avaient reçu du bexarotène pendant 118 semaines et sur 420 patients atteints d'un cancer non-LCT dans d'autres études.

Chez 109 patients atteints de LCT, traités avec la dose initiale recommandée de 300 mg /m^2/jour, les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient l'hyperlipémie ([principalement une augmentation des triglycérides] 74 %), l'hypothyroïdie (29 %), l'hypercholestérolémie (28 %), les céphalées (27 %), la leucopénie (20 %), le prurit (20 %), l'asthénie (19 %), les éruptions cutanées (16 %), la dermatite exfoliative (15 %) et les douleurs (12 %).

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants, associés au médicament, ont été rapportés pendant les études cliniques sur des patients atteints de LCT (N = 109), traités avec la dose initiale recommandée de 300 mg/m^2/jour. La fréquence des effets indésirables est classée comme étant : très fréquente (> 1/10), fréquente (> 1/100, < 1/10), peu fréquente (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie
Fréquent	Réaction ressemblant au lymphome, lymphadénopathie, anémie hypochrome(1)(2)(3)
Peu fréquent	Dyscrasie sanguine, purpura, trouble de la coagulation, augmentation du temps de coagulation(2)(3), anémie(1), thrombocytopénie(3), thrombocytémie, éosinophilie(1), leucocytose(2), lymphocytose
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Fréquent	Trouble thyroïdien
Peu fréquent	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperlipémie, hypercholestérolémie
Fréquent	Prise de poids, augmentation de la SGOT, augmentation de la SGPT, augmentation de la déshydrogénase lactique, augmentation de la créatinine, hypoprotéinémie
Peu fréquent	Goutte, bilirubinémie(1)(2)(3), augmentation de l'urémie(1), diminution des lipoprotéines à haute densité (LDH)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, hypoesthésie, insomnie
Peu fréquent	Ataxie, neuropathie, vertiges, hyperesthésie, dépression(1)(2)(3), agitation
Affections oculaires	
Fréquent	Sécheresse oculaire, troubles oculaires
Peu fréquent	Cataracte spécifiée(1)(2)(3), amblyopie(3), troubles du champ visuel, lésion de la cornée, vision anormale(1)(2)(3), blépharite, conjonctivite(3)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Surdité
Peu fréquent	Troubles auditifs
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Hémorragie, hypertension, œdème(3), vasodilatation(1)(2)(3), varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée(1)(3), nausées(3), anorexie(1), anomalie du bilan hépatique, chéilite(2), sécheresse buccale(2)(3), constipation, météorisme
Peu fréquent	Pancréatite(1)(3), insuffisance hépatique, troubles gastro-intestinaux(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Dermatite exfoliative, prurit, éruption cutanée
Fréquent	Ulcères cutanés, alopécie(1), hypertrophie cutanée, nodules cutanés, acné, sueurs, sécheresse cutanée(2)(3), troubles cutanés
Peu fréquent	Drainage séreux(1), herpès, éruption cutanée pustuleuse, décoloration cutanée(3), affections du cuir chevelu(1), affections des ongles(1)(3)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur osseuse, arthralgie, myalgie
Peu fréquent	Myasthénie(1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Albuminurie(1)(3), anomalie des fonctions rénales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleurs, céphalées, asthénie
Fréquent	Réaction allergique, infection, frissons(1), douleurs abdominales, modifications hormonales(1)
Peu fréquent	Néoplasme, fièvre(1)(2)(3), cellulite, infection parasitaire, trouble des muqueuses(3), douleur dorsale(1)(2)(3), anomalies biologiques

(1) Effets indésirables observés avec une fréquence accrue quand le bexarotène était administré à une dose > 300 mg/m^2/jour.

(2) Effets indésirables observés avec une fréquence accrue quand le bexarotène était administré à une dose de 300 mg/m^2/jour chez des patients souffrant d'un cancer non-LCT.

(3) Effets indésirables observés avec une fréquence accrue quand le bexarotène était administré à une dose > 300 mg/m^2/jour (par rapport à l'administration à des patients avec LCT, à raison de 300 mg/m^2/jour) chez des patients souffrant d'un cancer non-LCT.

Autres effets indésirables observés quand le produit est utilisé en dehors des doses et des indications recommandées (à savoir, utilisé dans le LCT à une dose initiale > 300 mg/m^2/jour ou pour des indications relatives au cancer non-LCT) :

- Réactions indésirables nouvellement observées : ecchymoses, pétéchie, anomalie des globules blancs, diminution de la thromboplastine, anomalie érythrocytaire, déshydratation, augmentation de l'hormone gonadotrope lutéinisante, perte de poids, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatinine-phosphokinase, augmentation de la lipase, hypercalcémie, céphalées, névrite périphérique, paresthésie, hypertonie, confusion, anxiété, labilité émotionnelle, somnolence, baisse de la libido, nervosité, cécité nocturne, nystagmus, troubles de la sécrétion des larmes, acouphène, perversion du goût, douleurs thoraciques, arythmie, troubles vasculaires périphériques, œdème généralisé, hémoptysie, dyspnée, toux accrue, sinusite, pharyngite, dysphagie, ulcère buccal, candidose orale, stomatite, dyspepsie, soif, selles anormales, éructation, éruption vésicobulleuse, éruption maculopapuleuse, crampes dans les jambes, hématurie, syndrome grippal, douleurs pelviennes et changement des odeurs corporelles.
- Des observations uniques des effets suivants ont également été rapportées : dépression médullaire, diminution de la prothrombine, diminution de l'hormone gonadotrope lutéinisante, augmentation de l'amylase, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperuricémie, hypocholestérolémie, hypolipémie, hypomagnésémie, démarche anormale, stupeur, paresthésie péribuccale, troubles de la pensée, douleur oculaire, hypovolémie, hématome sous-dural, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, épistaxis, anomalie vasculaire, trouble vasculaire, pâleur, pneumonie, troubles de la respiration, trouble pulmonaire, trouble pleural, cholécystite, lésions hépatiques, ictère, ictère cholestatique, méléna, vomissements, laryngisme, ténesme, rhinite, augmentation de l'appétit, gingivite, zona, psoriasis, furonculose, dermatite de contact, séborrhée, dermatite lichénoïde, arthrite, trouble des articulations, rétention des urines, insuffisance urinaire, polyurie, nycturie, impotence, anomalie des urines, distension mammaire, carcinome, réaction de photosensibilité, œdème du visage, malaise, infection virale, distension abdominale.

La majorité des effets indésirables a été observée plus fréquemment avec des doses supérieures à 300 mg/m^2/jour. Généralement, ces effets disparaissent sans laisser de séquelles en réduisant la dose ou en arrêtant le médicament. Toutefois, sur un total de 810 patients, y compris ceux sans malignité traités par bexarotène, trois effets indésirables graves avec issue fatale ont été observés (pancréatite aiguë, hématome sous-dural et insuffisance hépatique). Seule l'insuffisance hépatique, jugée non liée au bexarotène, est survenue chez un patient atteint de LCT.

L'hypothyroïdie apparaît généralement 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle peut être asymptomatique et répond au traitement par thyroxine. Elle disparaît après l'arrêt du médicament.
Le bexarotène a un profil d'effets indésirables différent de celui rapporté avec les autres rétinoïdes oraux, non-RXR (rétinoïde-X récepteur) sélectifs. Grâce à son activité principalement sélective pour le RXR, le bexarotène est moins susceptible de provoquer des toxicités mucocutanées, des affections des ongles et du cuir chevelu, de l'arthralgie et de la myalgie, effets fréquemment rapportés avec les agents de liaison récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage avec Targretin n'a été rapporté. Tout surdosage sera traité avec les soins appropriés correspondant aux signes et symptômes présents chez le patient.
Des doses allant jusqu'à 1000 mg/m^2/jour de bexarotène ont été administrées dans des études cliniques sans effets toxiques aigus. Des doses uniques de 1500 mg/kg (9000 mg/m^2) et de 720 mg/kg (14 400 mg/m^2) ont été tolérées sans toxicité significative chez le rat et le chien.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX25).
Mécanisme d'action :
Le bexarotène est un composé synthétique qui exerce son action biologique par une liaison sélective et une activation de trois RXR : α, β et γ. Une fois activés, ces récepteurs fonctionnent comme facteurs de transcription qui régulent les processus tels que la différenciation et la prolifération cellulaires, l'apoptose et la sensibilisation à l'insuline. La capacité des RXR à former des hétérodimères avec divers récepteurs, qui sont importants pour la fonction cellulaire et en physiologie, indique que les activités biologiques du bexarotène sont plus variées que celles des composés qui activent les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR). *In vitro*, le bexarotène inhibe la croissance des lignées de cellules tumorales d'origine hématopoïétique et épithéliale. *In vivo*, le bexarotène cause une régression tumorale dans certains modèles animaux et empêche l'induction tumorale dans d'autres. Cependant, le mécanisme exact de l'action du bexarotène dans le traitement des lymphomes cutanés T (LCT) n'est pas connu.
Résultats cliniques :
Le bexarotène a été évalué dans des essais cliniques chez 193 patients atteints de LCT : 93 d'entre eux étaient au stade avancé réfractaire à au moins une thérapie systémique antérieure. Parmi les 61 patients traités initialement par 300 mg/m^2/jour, le taux général de réponse, d'après une évaluation globale du médecin, était de 51 % (31/61) avec un taux de réponse clinique complète de 3 %. Les réponses ont également été déterminées par un score composé de cinq signes cliniques (surface des lésions cibles, érythème, infiltration des plaques, desquamation, et hypo/hyperpigmentation) ; ce score tenait également compte de toutes les manifestations extracutanées de LCT. Le taux de réponse globale, d'après cette évaluation composite, était de 31 % (19/61) avec un taux réponse clinique complète de 7 % (4/61).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Absorption/proportionnalité de la dose :
La pharmacocinétique était linéaire jusqu'à une dose de 650 mg/m^2. Les valeurs de la demi-vie d'élimination finale étaient généralement comprises entre une et trois heures. Après une administration répétée de doses $\geqslant$ 230 mg/m^2/jour, chez certains patients la Cmax et l'ASC étaient inférieures aux valeurs obtenues après administration des doses uniques. Aucune accumulation prolongée n'a été observée. Avec la dose initiale recommandée (300 mg/m^2/jour), les paramètres pharmacocinétiques obtenus après administration des doses uniques et des doses répétées de bexarotène étaient similaires.
Distribution :
Liaison aux protéines/distribution :
Le bexarotène est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques. La distribution du bexarotène dans les organes ou les tissus n'a pas été évaluée.
Biotransformation :
Métabolisme :
Parmi les métabolites plasmatiques du bexarotène, on note le 6- et 7-hydroxy-bexarotène et le 6- et 7-oxo-bexarotène. Des études *in vitro* semblent indiquer que la glucuroconjugaison est la voie métabolique principale et que le cytochrome P450 3A4 est le principal isozyme cytochrome P450 responsable de la formation des métabolites oxydatifs. La liaison *in vitro*, le profil d'activation du récepteur rétinoïde pour les métabolites et les quantités relatives de métabolites individuels dans le plasma indiquent que les métabolites ont peu d'impact sur le profil pharmacologique de l'activation du récepteur des rétinoïdes par le bexarotène.
Élimination :
Excrétion :
Le bexarotène et ses métabolites ne sont pas excrétés dans l'urine en quantités appréciables. La clairance rénale du bexarotène est inférieure à 1 ml/minute. L'excrétion rénale n'est pas une voie significative d'élimination du bexarotène.
Pharmacocinétique dans des populations particulières :
Age :
Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données de 232 patients âgés $\geqslant$ 65 ans et de 343 patients âgés < 65 ans, l'âge n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du bexarotène.
Poids corporel et sexe :
Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données de 614 patients avec un poids compris entre 26 et 145 kg, la clairance apparente du bexarotène augmente avec l'augmentation du poids corporel. Le sexe n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du bexarotène.
Origine ethnique :
Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données de 540 patients caucasiens et de 44 patients noirs, la pharmacocinétique du bexarotène est similaire chez les Noirs et chez les Caucasiens. Les données sont insuffisantes pour évaluer les différences potentielles de la pharmacocinétique du bexarotène pour d'autres origines ethniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le bexarotène n'est pas génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée. Les études sur la fertilité n'ont pas été conduites ; toutefois, chez les chiens mâles sexuellement immatures, l'aspermatogenèse réversible (étude de 28 jours) et la dégénérescence testiculaire (étude de 91 jours) ont été constatées. Lorsque le bexarotène a été administré pendant six mois à des chiens sexuellement matures, aucun effet testiculaire n'a été noté. Des effets sur la fertilité ne peuvent être exclus. Le bexarotène, comme la plupart des autres rétinoïdes, a une activité tératogène et embryotoxique chez les espèces animales testées, à des expositions systémiques qui sont atteintes cliniquement chez l'homme. Des cataractes irréversibles de la partie postérieure du cristallin se sont développées chez des rats et des chiens traités avec le bexarotène, à des expositions systémiques qui sont atteintes cliniquement chez l'homme. L'étiologie de ce phénomène est inconnue. Un effet indésirable du traitement à long terme avec le bexarotène sur la formation de la cataracte chez l'homme n'a pas été exclu.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Maintenir le flacon bien fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/01/178/001 ; CIP 3400936574793 (RCP rév 27.05.15).
Prix : 877,83 € (100 capsules).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

TARKA LP®
240 mg/2 mg, 240 mg/4 mg
vérapamil, trandolapril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 240 mg/2 mg (ovale ; ocre) *ou à 240 mg/4 mg* (ovale ; rouge-brun) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Vérapamil chlorhydrate	240 mg
Trandolapril	2 mg
ou	4 mg

Excipients (communs) : *Granulés de vérapamil :* cellulose microcristalline, alginate de sodium, povidone K 30, stéarate de magnésium. *Granulés de trandolapril :* amidon de maïs, povidone K 25, fumarate de stéaryle sodique, lactose monohydraté, hypromellose. *Pelliculage :* hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 400, macrogol 6000, docusate de sodium, talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer rouge, jaune et noir (E172).
Excipients à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée, 107 mg/cp à 240 mg/2 mg, 110,37 mg/cp à 240 mg/4 mg), sodium (1,49 mmol, soit 34,3 mg/cp).

DC INDICATIONS

Tarka LP 240 mg/2 mg :
Traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie.
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg :
Traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg sont administrés par voie orale à la posologie d'un comprimé par jour à prendre le matin, de préférence à heure fixe, au moins une demi-heure avant le petit-déjeuner.
Enfant et adolescent :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg ne sont pas indiqués chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patient âgé :
La biodisponibilité de Tarka LP 240 mg/2 mg ou de Tarka LP 240 mg/4 mg étant plus importante chez les patients âgés hypertendus que chez les sujets plus jeunes, certains patients âgés ont présenté un effet antihypertenseur majoré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale sévère :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leqslant$ 30 ml/min) en raison de la nécessité d'ajuster la dose de trandolapril et en cas de dialyse, le vérapamil n'étant pas dialysable (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique sévère :
Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance hépatique sévère et sont contre-indiqués en cas de cirrhose hépatique avec ascite (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- hypersensibilité au trandolapril, à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, au vérapamil ou à l'un des excipients,
- dialyse (cf Pharmacocinétique),
- cirrhose hépatique avec ascite (cf Pharmacocinétique),
- utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans),
- patients traités simultanément par les antagonistes aux récepteurs β-adrénergiques par voie intraveineuse (à l'exception d'un usage en soins intensifs),
- aldostéronisme primaire.

Liées au vérapamil :
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- bloc auriculoventriculaire du 2^e ou 3^e degré non appareillé,
- choc cardiogénique,
- bloc sino-auriculaire,
- insuffisance cardiaque congestive,
- antécédent récent d'infarctus du myocarde avec complications,
- hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg),
- dysfonction sinusale, notamment maladie sinusale chez les patients sans pacemaker fonctionnel,
- fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White,
- en association avec (cf Interactions) :
  - le dantrolène (en perfusion),
  - l'ivabradine,
  - le millepertuis,
  - les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque.

Liées au trandolapril :
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- 2^e et 3^e trimestres de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement),
- angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leqslant$ 30 ml/mn).

L'association de Tarka à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Communes aux deux constituants :
La lecture de la pression artérielle dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique au Tarka LP doit toujours être réalisée avant la prochaine dose.
Altération de la fonction hépatique :
En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.
Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite.
Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg sont contre-indiqués en cas de cirrhose hépatique avec ascite (cf Contre-indications). Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé.
Chez les patients recevant du vérapamil, des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen, ont été rarement rapportées. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques.
En cas d'élévation des enzymes hépatiques et, à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par Tarka LP 240 mg/2 mg ou Tarka LP 240 mg/4 mg doit être interrompu de manière définitive et les patients doivent recevoir un suivi médical.
Maladies affectant la transmission neuro-musculaire :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une maladie dans laquelle la transmission neuro-musculaire est affectée (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, dystrophie musculaire de Duchenne avancée).
Patient âgé :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg ont été étudiés chez un nombre limité de patients hypertendus âgés. Les données de pharmacocinétique montrent que la biodisponibilité de Tarka LP 240 mg/2 mg ou de Tarka LP 240 mg/4 mg est supérieure chez les patients âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Certains patients âgés peuvent présenter un effet antihypertenseur majoré. L'évaluation de la fonction rénale en début de traitement est recommandée.
Enfant et adolescent de moins de 18 ans :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg ne sont pas indiqués chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Allaitement :
L'allaitement est déconseillé durant le traitement par Tarka LP 240 mg/2 mg ou par Tarka LP 240 mg/4 mg (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Lactose :
Ce médicament contient du lactose. Chaque comprimé pelliculé contient 107 mg (Tarka LP 240 mg/2 mg) ou 110,37 mg (Tarka LP 240 mg/4 mg) de lactose (sous forme monohydrate). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Sodium :
Ce médicament contient 1,49 mmol (soit 34,3 mg) de sodium par comprimé. Il faut en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé strict.
Associations déconseillées :
L'utilisation de Tarka LP 240 mg/2 mg ou de Tarka LP 240 mg/4 mg est déconseillée en cas de traitement concomitant par les bêta-bloquants, par l'esmolol en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, le triazolam, la colchicine, le fingolimod, l'éribuline, la fidaxomicine, la quinidine, les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estramustine (cf Interactions).
Liées au vérapamil :
Bloc auriculoventriculaire du premier degré :
Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Utiliser Tarka LP 240 mg/2 mg ou Tarka LP 240 mg/4 mg avec précaution.
Bradycardie :
Utiliser Tarka LP 240 mg/2 mg ou Tarka LP 240 mg/4 mg avec précaution.
Liées au trandolapril :
Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :
Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique peut être observée après la première administration ou après une augmentation de la dose.
Ce risque est élevé chez les patients ayant une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, déshydratation, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de diminution de la fonction ventriculaire gauche, d'hypertension rénovasculaire, de cirrhose œdémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
En effet, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez ces patients par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle

et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.
Chez ces patients, la volémie et la déplétion sodique doivent être corrigées avant traitement et il est préférable d'initier le traitement en milieu hospitalier. Si une hypotension survient pendant la titration, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, un remplissage volémique peut être effectué par une supplémentation orale de liquide ou par une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.
Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive et un ajustement posologique envisagé.
L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral).
En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire.
Hypertension rénovasculaire :
Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les IEC peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses puis avec une augmentation progressive de la posologie et un contrôle de la fonction rénale. Le traitement par diurétique étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale ainsi que la kaliémie doivent être surveillées pendant les premières semaines de traitement.
Insuffisance rénale (cf Contre-indications) :
Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une protéinurie peut être observée.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération aiguë de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë). Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement.
Surveillance de la fonction rénale :
La fonction rénale des patients ayant une insuffisance rénale modérée doit être surveillée avant l'initiation du traitement puis au cours du traitement.
Transplantation rénale :
Il n'existe pas de données relatives à l'administration de trandolapril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Un traitement par le trandolapril n'est donc pas recommandé.
Protéinurie :
Une protéinurie peut être observée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou en cas d'administration de doses relativement élevées d'IEC.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Angio-œdème (œdème de Quincke) :
Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, trandolapril inclus. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème.
Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.
L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (cf Contre-indications).
Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Des précautions sont à prendre chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème idiopathique. Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg sont contre-indiqués chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (cf Contre-indications).
Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races.
Angio-œdème intestinal :
Un angio-œdème intestinal a été très rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème de la face préalable et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par différents moyens incluant le scanner, l'échographie ou lors d'une intervention chirurgicale et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC présentant des douleurs abdominales (cf Effets indésirables).
Toux :
Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.
Hémodialyse :
Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.
Hyperkaliémie :
Des augmentations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IEC, trandolapril inclus. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium ou de médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de trandolapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution et sous contrôle fréquent de la kaliémie (cf Interactions).
Intervention chirurgicale :
En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les IEC sont à l'origine d'une hypotension. Si une hypotension se produit, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention chirurgicale, notamment pour les IEC à durée d'action longue comme le trandolapril.
Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :
Tarka LP 240 mg/2 mg et Tarka LP 240 mg/4 mg sont contre-indiqués chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique (cf Contre-indications).
Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé :
Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient. Des IEC ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés :
- à doses élevées,
- chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant.

La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC.
Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. Le trandolapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie du collagène vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Chez ces patients, un contrôle régulier des leucocytes et des protéines urinaires doit être réalisé.
Anémie :
Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des IEC. Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.
Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères :
Rarement, des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.
Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL :
Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.
Patients diabétiques :
Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (cf Interactions).
Différences ethniques :
Comme avec les autres IEC, le trandolapril peut être moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres, en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine dans la population hypertendue de race noire.
Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Sujet ayant une athérosclérose connue :
Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.
Ne pas interrompre brutalement un traitement par bêtabloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sera ajouté dans un premier temps au bêta-bloquant.

DC INTERACTIONS

Les interactions avec d'autres médicaments peuvent être le résultat d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou d'une association des deux. Dans le cas où les effets sont associés à des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, une référence croisée à la rubrique concernée est incluse.
Liées à l'association :
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Allopurinol, cytostatiques, immunosuppresseurs, corticoïdes ou procaïnamide : une administration concomitante avec un IEC peut entraîner une augmentation du risque de leucopénie (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Anesthésiques : augmentation des effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Antihypertenseurs : augmentation de l'effet hypotenseur de Tarka LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Myorelaxant : l'effet des relaxants musculaires (tels que les bloquants neuromusculaires) peut être accru.
- Stupéfiants/Antipsychotiques : hypotension orthostatique.
- Tranquillisants/antidépresseurs : comme avec tous les antihypertenseurs, les tranquillisants ou antidépresseurs contenant de l'imipramine peuvent augmenter le risque d'hypotension orthostatique lors de l'association avec Tarka LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

Associations à prendre en compte :
- Alcool : augmentation de l'effet antihypertenseur de Tarka LP.
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : comme avec tous les antihypertenseurs, les AINS (incluant l'acide acétylsalicylique à des doses plus importantes en tant que médicament anti-inflammatoire, par exemple pour le soulagement des douleurs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du trandolapril. Le contrôle de la pression artérielle doit être renforcé lors de la prise concomitante d'AINS ou le traitement par AINS doit être arrêté chez un patient traité par trandolapril. De plus, il a été décrit que les AINS et les IEC ont un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, alors que la fonction rénale peut être diminuée. Ces effets sont en principe réversibles, et apparaissent en particulier chez des patients qui ont une fonction rénale altérée. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée. L'association d'acide acétylsalicylique avec le vérapamil peut modifier le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique (peut augmenter le risque de saignement).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

Liées au vérapamil :
Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.
Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil :
Les études *in vitro* sur le métabolisme montrent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Le vérapamil est un inhibiteur connu des enzymes CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec les inhibiteurs du CYP3A4, entraînant des augmentations des taux plasmatiques de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. Exemples de ce type d'interactions :
- Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques de : almotriptan, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, doxorubicine, évérolimus, glyburide (glibenclamide), imipramine, métoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, quinidine, sirolimus, tacrolimus, térazosine et théophylline, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de ces produits. Si nécessaire, des ajustements posologiques ou une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques devront être mis en place.
- Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : une augmentation de l'exposition a été rapportée avec la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4) lorsqu'elle était administrée avec le vérapamil. L'administration concomitante de vérapamil et de hautes doses de simvastatine augmente le risque de myopathie/rhabdomyolyse.
- Les concentrations de vérapamil peuvent être augmentées par : atorvastatine, cimétidine, clarithromycine, érythromycine et télithromycine.

- Les concentrations de vérapamil peuvent être diminuées par : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, sulfinpyrazone et millepertuis.

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications.)

- Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules.
- Millepertuis : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

- Bêta-bloquants par voie intraveineuse : l'association de vérapamil avec des bêta-bloquants peut provoquer une forte perturbation de la conduction auriculo-ventriculaire, qui peut entraîner une bradycardie sévère dans certains cas. Un effet cardiodépresseur important peut aussi se produire.
- Autres bêta-bloquants (sauf esmolol) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculo-ventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil. La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur glycoprotéine P (P-gp). Le vérapamil est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque le vérapamil et la colchicine sont administrés ensemble, l'inhibition de la P-gp et/ou du CYP3A par le vérapamil peut conduire à une exposition accrue à la colchicine.
- Éribuline : augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose.
- Lithium : des cas d'augmentation ou de diminution des effets du lithium utilisé en association avec le vérapamil ont été rapportés. Surveillance fréquente de la lithémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quinidine : risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Aliskirène : augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskirène et majoration du risque de ses effets indésirables. Surveillance clinique.
- Amiodarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Ciclosporine : augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.
- Dabigatran : l'administration concomitante de vérapamil et de dabigatran peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran. Des précautions doivent être prises étant donné le risque de saignement. Lorsque le dabigatran étexilate (150 mg) a été co-administré avec le vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. L'exposition au dabigatran a augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil 240 mg à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran étexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.
- Digoxine et digitoxine : il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de digoxine et de vérapamil a entraîné une augmentation de 50 à 75 % des concentrations plasmatiques de digoxine, nécessitant une diminution des doses de digoxine et digitoxine. Il a également été montré que le vérapamil diminuait l'élimination rénale et extrarénale de la digitoxine de 27 % et de 29 % respectivement (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Érythromycine : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Évérolimus : augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Médicaments dépresseurs cardiaques : l'utilisation simultanée de vérapamil et de dépresseurs cardiaques, à savoir de médicaments qui inhibent la génération et la conduction de l'impulsion au niveau cardiaque (par exemple, bêta-bloquants, antiarythmiques, anesthésiques par voie inhalée) peut conduire à des effets additifs indésirables (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide, fluphénazine, pipampérone, pipotiazine, zuclopenthixol) ; autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil.
- Quinidine : chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (obstructive), une hypotension et un œdème pulmonaire ont été rapportés dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation concomitante de quinidine et de vérapamil par voie orale (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Sirolimus : augmentation des concentrations sanguines du sirolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte :

- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Doxorubicine : risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Ticagrélor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique.

Liées au trandolapril :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Médicaments hyperkaliémiants :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées :

- Aliskirène (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Associations déconseillées :

- Aliskirène : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.
- Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, spironolactone, triamtérène), sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
- Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
- Lithium : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.
- Potassium (sels), sauf s'il existe une hypokaliémie : hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants), sauf s'il existe une hypokaliémie. Si l'association est justifiée, contrôle régulier de la kaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants) : l'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants). Renforcer l'autosurveillance glycémique et une adaptation posologique des antidiabétiques ou de Tarka LP peut être nécessaire, surtout au début du traitement car risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques hypokaliémiants :

  Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante et/ou hypovolémie.

  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie ;
  - soit augmenter la volémie et la prise de sel avant le traitement.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.
- Éplérénone : majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.
- Spironolactone, avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35 % et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte :

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.
- Antiacides : diminution de la biodisponibilité des IEC.
- Gliptines : majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Sels d'or, avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).
- Sympathomimétiques : réduction de l'effet anti-hypertenseur des IEC ; les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer que l'effet souhaité est bien obtenu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Données liées au trandolapril :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données liées au vérapamil :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil au cours du troisième trimestre de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Le vérapamil peut inhiber les contractions s'il est utilisé à la fin de la grossesse. Une bradycardie fœtale et une hypotension ne peuvent être exclues compte tenu des propriétés pharmacologiques.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

L'allaitement est déconseillé lors de l'utilisation de Tarka LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le trandolapril et le vérapamil étant excrétés dans le lait maternel. Le passage du vérapamil dans le lait maternel est faible. Cependant, compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue.

Tarka LP peut augmenter le taux d'alcoolémie et ralentir son élimination. Par conséquent, les effets de l'alcool peuvent être amplifiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Tarka LP 240 mg/2 mg et de Tarka LP 240 mg/4 mg a été évaluée et est conforme à celle attendue pour chacun des principes actifs ou chacune des classes médicamenteuses.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la toux, les céphalées, la constipation, les vertiges, les sensations de vertiges et les flushes.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux rapportés par la notification spontanée ou observés au cours des études cliniques. Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : fréquents : ⩾ 1/100 et < 1/10, peu fréquents : ⩾ 1/1000 et < 1/100, rares : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000, très rares : < 1/10 000 et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Herpès
Très rare	Bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperlipidémie
Rare	Anorexie
Affections psychiatriques	
Très rare	Agression, anxiété, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Tremblements, somnolence
Rare	Syncope
Très rare	Hémorragie cérébrale, perte de conscience, insomnie, trouble de l'équilibre, hyperesthésie, paresthésie, troubles du goût
Fréquence indéterminée	Paralysie (tétraparésie)
Affections oculaires	
Très rare	Vision trouble/défauts visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré
Très rare	Angine de poitrine, bradycardie, tachycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet
Fréquence indéterminée	Asystolie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension y compris hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), choc, bouffées de chaleur, bouffée congestive
Très rare	Variation de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Très rare	Asthme, dyspnée, congestion sinusienne
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Nausées, diarrhées, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux
Très rare	Vomissements, gorge sèche, bouche sèche, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hyper-bilirubinémie
Très rare	Hépatite, jaunisse, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, œdème du visage, hyperhidrose
Rare	Alopécie, troubles cutanés
Très rare	Angiœdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), érythème polymorphe, dermatite, psoriasis, urticaire
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Polyurie
Très rare	Insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Dysfonction érectile, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques
Très rare	Œdème, œdème périphérique, asthénie, fatigue
Investigations	
Peu fréquent	Test de la fonction hépatique anormal
Très rare	Transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactate déshydrogénase augmentée, lipase augmentée, potassium sanguin augmenté, immunoglobulines augmentées, gamma-glutamyltransférase augmentée

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec Tarka LP 240 mg/2 mg ou Tarka LP 240 mg/4 mg ; cependant, ces effets sont généralement rapportés avec les IEC :

- Infections et infestations : rarement, sinusites et rhinites.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, et des cas d'agranulocytose. Des cas d'anémies hémolytiques isolées ont été rapportés chez les patients présentant un déficit congénital en G6PD.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, habituellement transitoire.
- Affections psychiatriques : occasionnellement confusion et, rarement, troubles du sommeil.
- Affections du système nerveux : rarement, troubles de l'équilibre et accident ischémique transitoire.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.
- Affections cardiaques/Affections vasculaires : des cas d'arythmies et d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec les IEC associés à une hypotension.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rarement bronchospasme.
- Affections gastro-intestinales : angio-œdème intestinal et, occasionnellement, dyspepsie. Des cas d'iléus et de glossite ont été rapportés.
- Affections hépatobiliaires : cas d'ictère cholestatique.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : occasionnellement, réactions d'hypersensibilité telles que syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermoïde toxique. Ces syndromes sont accompagnés de fièvre, myalgies, arthralgies, éosinophilie et/ou augmentation des anticorps antinucléaires.
- Investigations : l'augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie peut survenir notamment en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Ces augmentations sont, cependant, réversibles à l'arrêt du traitement.

Des cas d'hypotension symptomatique ou sévère sont survenus occasionnellement après initiation d'un traitement par IEC. Ces événements surviennent spécialement chez certaines populations à risque telles les patients avec une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec Tarka LP 240 mg/2 mg ou Tarka LP 240 mg/4 mg ; cependant, ces effets sont généralement rapportés avec les inhibiteurs des canaux calciques de type phénylalkylamine :

- Affections endocriniennes : des hyperprolactinémies ont été décrites.
- Affections du système nerveux : dans certains cas, il peut être observé des symptômes extrapyramidaux (maladie de Parkinson, choréo-athétose, dystonie). L'expérience a montré que ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement. Des cas isolés de myasthénie grave, de syndrome myasthénique (tel que le syndrome de Lambert-Eaton) et des cas de dystrophies musculaires de Duchenne avancés ont été rapportés.
- Affections gastro-intestinales : des cas extrêmement rares d'hyperplasie gingivale ont été rapportés lors de traitements à long terme. Ces cas sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : des observations de syndrome de Stevens-Johnson et érythromélalgie ont été décrites. Des cas isolés de dermatites de type érythème ont été rapportés.
- Affections des organes de reproduction et du sein : des galactorrhées ont été décrites.

Une hypotension excessive chez des patients présentant un angor ou une pathologie cérébrovasculaire traités par vérapamil peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Un cas unique de paralysie (tétraparésie) associé à une utilisation concomitante de vérapamil et de colchicine a été rapporté après commercialisation. Il peut être dû au passage de la colchicine à travers la barrière hémato-encéphalique en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P par le vérapamil. L'utilisation concomitante de vérapamil et de colchicine n'est pas recommandée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

La dose maximale administrée au cours des essais cliniques était 16 mg de trandolapril. Il n'y a pas eu de manifestation ou de symptôme d'intolérance.

En cas de surdosage avec Tarka LP, les signes et symptômes suivants liés au vérapamil peuvent survenir : hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, asystole et action inotrope négative. Certains surdosages ont été d'évolution fatale.

En cas de surdosage avec Tarka LP, les signes et symptômes suivants liés à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent survenir : hypotension sévère, choc, stupeur, bradycardie, déséquilibre électrolytique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, sensations vertigineuses, anxiété et toux.

Traitement :

Un lavage intestinal total doit être envisagé après l'administration d'une dose élevée (surdosage) de Tarka LP. Une absorption du vérapamil au niveau gastro-intestinal doit être évitée par un lavage gastrique, l'administration d'un adsorbant (charbon activé) et d'un laxatif.

En dehors des mesures générales pour lutter contre l'hypotension sévère (par exemple, choc) (maintien d'une volémie correcte par transfusion), un traitement de support inotrope à base de dopamine, dobutamine ou d'isoprénaline peut aussi être administré.

Lié au vérapamil :

Le traitement du surdosage en Tarka LP doit être un traitement de support. Le traitement d'un surdosage en chlorhydrate de vérapamil comprend l'administration parentérale de calcium, la stimulation bêta-adrénergique et l'irrigation gastro-intestinale. En raison d'une possible absorption retardée du vérapamil à libération prolongée, les patients doivent être hospitalisés pour mise en observation pendant 48 heures. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Lié au trandolapril :

L'injection intraveineuse d'une solution saline constitue le traitement recommandé en cas de surdosage au trandolapril. Si une hypotension importante se produit, le patient doit être mis en position de choc (décubitus). Si disponible, un traitement par injection d'angiotensine II et/ou par administration intraveineuse de catécholamines peut également être envisagé.

Si l'ingestion est récente, il est nécessaire de prendre les mesures nécessaires pour éliminer le trandolapril (vomissement, lavage gastrique, administration d'adsorbants et de sulfate de sodium). On ne sait pas si le trandolapril (ou son métabolite actif, le trandolaprilate) peut être éliminé par hémodialyse. Un entraînement électro-systolique est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les concentrations des électrolytes et de la créatinine doivent être surveillés régulièrement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB10, trandolapril et inhibiteurs calciques.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Liées au vérapamil :

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :

- Dépression de l'activité du nœud sinusal.
- Ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculoventriculaire, proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire.
- Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction, ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :

- Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles.
- L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
- La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- Le débit sanguin rénal est augmenté.
- Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la post-charge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêtabloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

Liées au trandolapril :

Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone ;
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif ;
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Le trandolapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1re heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 3 semaines à 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA

NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Efficacité clinique et sécurité :

Liées à l'association :

L'activité synergique qui a été observée avec les deux produits est due à leurs effets pharmacodynamiques complémentaires. Au cours des essais cliniques, l'effet antihypertenseur de l'association s'est montré supérieur à celui de chacun de ses composants utilisé seul. Dans les essais à long terme, la tolérance de l'association s'est révélée aussi satisfaisante que celle de chacun des composants utilisés seul. Tarka LP 240 mg/2 mg ou Tarka LP 240 mg/4 mg ont eu un effet neutre sur le profil métabolique.

Études additionnelles chez les patients hypertendus :

Effets observés chez les patients hypertendus atteints de maladie coronaire :

Dans une étude randomisée, ouverte, dont l'évaluation des critères principaux a été réalisée en aveugle, la INternational VErapamil SR/trandolapril STudy (INVEST), les résultats sur la mortalité et la morbidité d'un traitement à base de vérapamil LP par rapport à un traitement par aténolol ont été évalués chez 22 576 patients âgés de 50 ans ou plus ayant une hypertension artérielle et une maladie coronarienne. Les sujets des deux groupes pouvaient recevoir la dose maximum tolérée et/ou un médicament antihypertenseur autre que ceux étudiés. Le trandolapril était recommandé pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale, de diabète ou d'insuffisance cardiaque quel que soit le groupe de traitement. Le suivi moyen était de 2,7 ans. Le traitement à base de vérapamil était équivalent à celui à base d'aténolol dans la prévention de la mortalité toutes causes confondues, de l'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'hypertension et de maladie coronarienne. Le contrôle de la pression artérielle sur deux ans était similaire entre les groupes. Plus de 80 % des patients ont nécessité deux médicaments ou plus pour atteindre les objectifs de pression artérielle cible. Le trandolapril a été utilisé dans le groupe vérapamil chez 63 % des patients et chez 52 % des patients traités par aténolol.
Plus de 70 % de la population totale INVEST a atteint une pression artérielle cible < 140/90 mm Hg. Les patients à haut risque tels que les personnes atteintes de diabète ou de maladie rénale devaient avoir une pression artérielle inférieure pour être considérée comme contrôlée. Dans l'ensemble, les évènements indésirables rapportés étaient minimes et similaires en fréquence entre les stratégies de traitement. Chez les sujets non diabétiques au début de l'étude, le diagnostic d'apparition de diabète était moins fréquent dans le groupe vérapamil LP par rapport au groupe aténolol (7,0 % vs 8,2 %, risque relatif 0,85, p < 0,01).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées au vérapamil :

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique constitué de l'énantiomère-R et de l'énantiomère-S en proportions égales. La métabolisation du vérapamil est importante. Le norvérapamil est un des 12 métabolites identifiés dans les urines, il a une activité pharmacologique équivalente à 10 à 20 % de celle du vérapamil et représente 6 % du médicament éliminé. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de norvérapamil et de vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après administration répétée en une prise est atteint après trois à quatre jours.

Absorption :

Plus de 90 % du vérapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du vérapamil sous forme inchangée après une dose unique est de 22 %, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique important. La biodisponibilité moyenne après administration répétée peut être augmentée à 30 %.
Les concentrations plasmatiques maximales de vérapamil sont atteintes en 4 à 15 heures. Le pic de concentration plasmatique de norvérapamil est atteint en 5 à 15 heures environ après administration. La présence de nourriture n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du vérapamil.

Distribution :

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les sujets sains. La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est de 90 %.

Biotransformation :

La métabolisation du vérapamil est importante. In vitro, les études concernant le métabolisme indiquent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Chez l'homme sain, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale subit une importante métabolisation dans le foie, avec 12 métabolites identifiés, la plupart seulement à l'état de traces. Les principaux métabolites identifiés sont divers dérivés du vérapamil N et O désalkylés. Parmi ces métabolites, seul le norvérapamil a un effet pharmacologique visible (environ 20 % de celui de la molécule mère) qui a été observé dans une étude chez le chien.

Élimination :

Après administration répétée, la demi-vie d'élimination moyenne est de 8 heures. Environ 50 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, 70 % en 5 jours. Jusqu'à 16 % de la dose est éliminée dans les fèces. Environ 3 à 4 % de la dose éliminée par voie rénale l'est sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, environ 1 l/h/kg (intervalle : 0,7 à 1,3 l/h/kg).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Il existe peu d'information concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique. Après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne de 30 l/h alors qu'elle est d'environ 70 l/h chez un adulte de 70 kg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après administration orale semblent être un peu plus faibles dans la population pédiatrique que celles observées chez l'adulte.

Sujets âgés :

Le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administré à des patients hypertendus. La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les personnes âgées. L'effet antihypertenseur du vérapamil n'est pas lié à l'âge.

Insuffisance rénale :

Comme observé dans des études comparatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et chez des sujets avec une fonction rénale normale, l'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil. Le vérapamil et le norvérapamil ne sont pas éliminés par hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

En cas d'atteinte hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée.

Liées au trandolapril :

Le trandolapril est une prodrogue qui est hydrolysée en métabolite diacide actif, le trandolaprilate. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque.

Absorption :

Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé. La quantité absorbée représente 40 à 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.
La biodisponibilité absolue du trandolaprilate après une dose de trandolapril est d'environ 13 %.
La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentration plasmatique du trandolaprilate est atteint en 3 à 8 heures.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %.
Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion.
La majeure partie du trandolaprilate circulant est, par ailleurs, fixée à l'albumine de façon non saturable.

Métabolisme :

Le trandolapril est hydrolysé par des estérases en métabolite diacide actif, le trandolaprilate.

Élimination :

Chez le volontaire sain, le trandolapril disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie moyenne de moins d'une heure. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 15 et 23 heures.
Le trandolaprilate éliminé dans les urines sous forme inchangée représente 9 à 14 % de la dose administrée.
La clairance rénale du trandolaprilate varie de 0,15 à 4 litres par heure, en fonction de la dose.
Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66 % dans les fèces.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du trandolaprilate est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min.

Insuffisance hépatique :

En cas de cirrhose hépatique, les concentrations plasmatiques de trandolapril sont 10 fois supérieures à celles obtenues chez le volontaire sain. Les concentrations plasmatiques et l'élimination rénale du trandolaprilate sont également majorées chez le patient cirrhotique, quoiqu'à un degré moindre.

Liées à l'association :

Les études qui ont été effectuées chez le volontaire sain n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le vérapamil et le trandolapril.
La biodisponibilité de Tarka LP 240 mg/2 mg ou de Tarka LP 240 mg/4 mg est plus élevée chez les patients âgés que chez les sujets plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets de toxicité systémique ont été observés chez l'animal, mais à des expositions suffisamment en excès par rapport à l'exposition maximale chez l'homme pour pouvoir considérer comme négligeable le risque en clinique.
Les essais de génotoxicité n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.
Des études chez l'animal ont montré que les IEC ont tendance à avoir un effet délétère sur le développement fœtal tardif, pouvant entraîner un décès du fœtus et des anomalies congénitales, notamment du crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont également été rapportés. Ces anomalies sont probablement dues en partie à l'activité pharmacologique de ces principes actifs et pourraient être liées à l'oligoamnios induit par les IEC. Ces anomalies doivent également être en partie dues à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle et aux diminutions du débit sanguin fœtoplacentaire et de l'apport en oxygène et en nutriments du fœtus.
Il n'a pas été mis en évidence de potentiel tumorigène soit avec le trandolapril, soit avec le vérapamil.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939314204 (2009, RCP rév 07.08.17) 30 cp à 240 mg/2 mg.
3400939314433 (2009, RCP rév 07.08.17) 90 cp à 240 mg/2 mg.
3400939316963 (2009, RCP rév 07.08.17) 30 cp à 240 mg/4 mg.
3400939317106 (2009, RCP rév 07.08.17) 90 cp à 240 mg/4 mg.

Prix : 12,23 € (30 comprimés à 240 mg/2 mg).
33,36 € (90 comprimés à 240 mg/2 mg).
15,39 € (30 comprimés à 240 mg/4 mg).
43,46 € (90 comprimés à 240 mg/4 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

TARKA LP ® 180 mg/2 mg

vérapamil, trandolapril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 180 mg/2 mg (rose pâle) *:* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Vérapamil chlorhydrate	180 mg
Trandolapril	2 mg

Excipients : Granulés de vérapamil : cellulose microcristalline, alginate de sodium, povidone K30, stéarate de magnésium. *Granulés de trandolapril :* amidon de maïs, povidone K25, stéarylfumarate de sodium, lactose monohydraté, hypromellose. *Pelliculage :* hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 400, macrogol 6000, docusate de sodium, talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer rouge, jaune et noir (E172).
Excipients à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée, 107 mg/cp), sodium (1,12 mmol, soit 25,71 mg/cp).

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 comprimé par jour à prendre le matin.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- hypersensibilité au trandolapril, à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, au vérapamil ou à l'un des excipients,
- dialyse (cf Pharmacocinétique),
- cirrhose hépatique avec ascite (cf Pharmacocinétique),
- utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans),
- patients traités simultanément par les antagonistes aux récepteurs β-adrénergiques par voie intraveineuse (à l'exception d'un usage en soins intensifs),
- aldostéronisme primaire.

Liées au vérapamil :

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- bloc auriculoventriculaire du 2e ou 3e degré non appareillé,
- choc cardiogénique,
- bloc sino-auriculaire,
- insuffisance cardiaque congestive,
- antécédent récent d'infarctus du myocarde avec complications,
- hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg),
- dysfonction sinusale, notamment maladie sinusale chez les patients sans pacemaker fonctionnel,
- fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White,
- en association avec (cf Interactions) :
  - le dantrolène (en perfusion),
  - l'ivabradine,
  - le millepertuis,
  - les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque.

Liées au trandolapril :

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- 2e et 3e trimestres de grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement),
- angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/mn).

L'association de Tarka à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Communes aux deux constituants :

La lecture de la pression artérielle dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique au Tarka LP doit toujours être réalisée avant la prochaine dose.

Altération de la fonction hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.
Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite.
Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, Tarka LP 180 mg/2 mg n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Tarka LP 180 mg/2 mg est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec ascite (cf Contre-indications).
Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé.
Chez les patients recevant du vérapamil, des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen, ont été rarement rapportées. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques.
En cas d'élévation des enzymes hépatiques et, à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par Tarka LP 180 mg/2 mg doit être interrompu de manière définitive et les patients doivent recevoir un suivi médical.

Maladies affectant la transmission neuro-musculaire :

Tarka LP 180 mg/2 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie dans laquelle la transmission neuro-musculaire est affectée (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, dystrophie musculaire de Duchenne avancée).

Patient âgé :

Tarka LP 180 mg/2 mg a été étudié chez un nombre limité de patients hypertendus âgés. Les données de pharmacocinétique montrent que la biodisponibilité de Tarka LP est supérieure chez les patients âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Certains patients âgés peuvent présenter un effet antihypertenseur majoré. L'évaluation de la fonction rénale en début de traitement est recommandée.

Enfant et adolescent de moins de 18 ans :

Tarka LP 180 mg/2 mg n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (cf Contre-indications).

Allaitement :

L'allaitement est déconseillé durant le traitement par Tarka LP 180 mg/2 mg (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Chaque comprimé pelliculé contient 107 mg de lactose (sous forme monohydrate). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium :

Ce médicament contient 1,12 mmol (soit 25,71 mg) de sodium par comprimé. Il faut en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé strict.

Associations déconseillées :

L'utilisation de Tarka LP 180 mg/2 mg est déconseillée en cas de traitement concomitant par les bêta-bloquants, par l'esmolol en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, le triazolam, la colchicine, le fingolimod, l'éribuline, la fidaxomicine, la quinidine, les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estramustine (cf Interactions).

Liées au vérapamil :

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :

Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Utiliser Tarka LP 180 mg/2 mg avec précaution.

Bradycardie :

Utiliser Tarka LP 180 mg/2 mg avec précaution.

Liées au trandolapril :

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) :

Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique peut être observée après la première administration ou après une augmentation de la dose.

Ce risque est élevé chez les patients ayant une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, déshydratation, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de diminution de la fonction ventriculaire gauche, d'hypertension rénovasculaire, de cirrhose œdémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

En effet, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez ces patients par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Chez ces patients, la volémie et la déplétion sodique doivent être corrigées avant traitement et il est préférable d'initier le traitement en milieu hospitalier. Si une hypotension survient pendant la titration, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, un remplissage volémique peut être effectué par une supplémentation orale de liquide ou par une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive et un ajustement posologique envisagé.

L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral).

En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire :

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les IEC peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses puis avec une augmentation progressive de la posologie et un contrôle de la fonction rénale. Le traitement par diurétique étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale ainsi que la kaliémie doivent être surveillées pendant les premières semaines de traitement.

Insuffisance rénale (cf Contre-indications) :

Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une protéinurie peut être observée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération aiguë de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë). Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement.

Surveillance de la fonction rénale :

La fonction rénale des patients ayant une insuffisance rénale modérée doit être surveillée avant l'initiation du traitement puis au cours du traitement.

Transplantation rénale :

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de trandolapril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Un traitement par le trandolapril n'est donc pas recommandé.

Protéinurie :

Une protéinurie peut être observée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou en cas d'administration de doses relativement élevées d'IEC.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Angio-œdème (œdème de Quincke) :

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, trandolapril inclus. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème.

Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (cf Contre-indications).

Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Des précautions sont à prendre chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème idiopathique. Tarka LP 180 mg/2 mg est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (cf Contre-indications).

Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races.

Angio-œdème intestinal :

Un angio-œdème intestinal a été très rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème de la face préalable et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par différents moyens incluant le scanner, l'échographie ou lors d'une intervention chirurgicale et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC présentant des douleurs abdominales (cf Effets indésirables).

Toux :

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Hémodialyse :

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.

Hyperkaliémie :

Des augmentations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IEC, trandolapril inclus. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium ou de médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de trandolapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution et sous contrôle fréquent de la kaliémie (cf Interactions).

Intervention chirurgicale :

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les IEC sont à l'origine d'une hypotension. Si une hypotension se produit, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention chirurgicale, notamment pour les IEC à durée d'action longue comme le trandolapril.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Tarka LP 180 mg/2 mg est contre-indiqué chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique (cf Contre-indications).

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé :

Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient. Des IEC ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés :

- à doses élevées,
- chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant.

La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC.

Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré.

Le trandolapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie du collagène vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Chez ces patients, un contrôle régulier des leucocytes et des protéines urinaires doit être réalisé.

Anémie :

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des IEC. Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères :

Rarement, des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL :

Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (cf Interactions).

Différences ethniques :

Comme avec les autres IEC, le trandolapril peut être moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres, en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine dans la population hypertendue de race noire.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Sujet ayant une athérosclérose connue :

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.

Ne pas interrompre brutalement un traitement par bêtabloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sera ajouté dans un premier temps au bêta-bloquant.

DC INTERACTIONS

Les interactions avec d'autres médicaments peuvent être le résultat d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou d'une association des deux. Dans le cas où les effets sont associés à des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, une référence croisée à la rubrique concernée est incluse.

Liées à l'association :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Allopurinol, cytostatiques, immunosuppresseurs, corticoïdes ou procaïnamide : une administration concomitante avec un IEC peut entraîner une augmentation du risque de leucopénie (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Anesthésiques : augmentation des effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Antihypertenseurs : augmentation de l'effet hypotenseur de Tarka LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Myorelaxant : l'effet des relaxants musculaires (tels que les bloquants neuromusculaires) peut être accru.
- Stupéfiants/Antipsychotiques : hypotension orthostatique.
- Tranquillisants/antidépresseurs : comme avec tous les antihypertenseurs, les tranquillisants ou antidépresseurs contenant de l'imipramine peuvent augmenter le risque d'hypotension orthostatique lors de l'association avec Tarka LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

Associations à prendre en compte :

- Alcool : augmentation de l'effet antihypertenseur de Tarka LP.
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : comme avec tous les antihypertenseurs, les AINS (incluant l'acide acétylsalicylique à des doses plus importantes en tant que médicament anti-inflammatoire, par exemple pour le soulagement des douleurs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du trandolapril. Le contrôle de la pression artérielle doit être renforcé lors de la prise concomitante d'AINS ou le traitement par AINS doit être arrêté chez un patient traité par trandolapril. De plus, il a été décrit que les AINS et les IEC ont un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, alors que la fonction rénale peut être diminuée. Ces effets sont en principe réversibles, et apparaissent en particulier chez des patients qui ont une fonction rénale altérée. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée. L'association d'acide acétylsalicylique avec le vérapamil peut modifier le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique (peut augmenter le risque de saignement).

Liées au vérapamil :

Médicaments antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.

L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil :
Les études *in vitro* sur le métabolisme montrent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Le vérapamil est un inhibiteur connu des enzymes CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec les inhibiteurs du CYP3A4, entraînant des augmentations des taux plasmatiques de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. Exemples de ce type d'interactions :
- Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques de : almotriptan, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, doxorubicine, évérolimus, glyburide (glibenclamide), imipramine, métoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, quinidine, sirolimus, tacrolimus, térazosine et théophylline, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de ces produits. Si nécessaire, des ajustements posologiques ou une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques devront être mis en place.
- Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : une augmentation de l'exposition a été rapportée avec la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4) lorsqu'elle était administrée avec le vérapamil. L'administration concomitante de vérapamil et de hautes doses de simvastatine augmente le risque de myopathie/rhabdomyolyse.
- Les concentrations de vérapamil peuvent être augmentées par : atorvastatine, cimétidine, clarithromycine, érythromycine et télithromycine.
- Les concentrations de vérapamil peuvent être diminuées par : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, sulfinpyrazone et millepertuis.

Associations contre-indiquées :
(Cf Contre-indications.)
- Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules.
- Millepertuis : réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

Associations déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Bêta-bloquants par voie intraveineuse : l'association de vérapamil avec des bêta-bloquants peut provoquer une forte perturbation de la conduction auriculo-ventriculaire, qui peut entraîner une bradycardie sévère dans certains cas. Un effet cardiodépresseur important peut aussi se produire.
- Autres bêta-bloquants (sauf esmolol) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Colchicine : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil. La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur glycoprotéine P (P-gp). Le vérapamil est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque le vérapamil et la colchicine sont administrés ensemble, l'inhibition de la P-gp et/ou du CYP3A par le vérapamil peut conduire à une exposition accrue à la colchicine.
- Éribuline : augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose.
- Lithium : des cas d'augmentation ou de diminution des effets du lithium utilisé en association avec le vérapamil ont été rapportés. Surveillance fréquente de la lithémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quinidine : risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Aliskirène : augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskirène et majoration du risque de ses effets indésirables. Surveillance clinique.
- Amiodarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Ciclosporine : augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.
- Dabigatran : l'administration concomitante de vérapamil et de dabigatran peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran. Des précautions doivent être prises étant donné le risque de saignement. Lorsque le dabigatran étexilate (150 mg) a été co-administré avec le vérapamil par voie orale, la Cmax et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. L'exposition au dabigatran a augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil 240 mg à libération prolongée (augmentation de la Cmax d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran étexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.
- Digoxine et digitoxine : il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de digoxine et de vérapamil a entraîné une augmentation de 50 à 75 % des concentrations plasmatiques de digoxine, nécessitant une diminution des doses de digoxine et digitoxine. Il a également été montré que le vérapamil diminuait l'élimination rénale et extrarénale de la digitoxine de 27 % et de 29 % respectivement (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Érythromycine : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Évérolimus : augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Médicaments dépresseurs cardiaques : l'utilisation simultanée de vérapamil et de dépresseurs cardiaques, à savoir de médicaments qui inhibent la génération et la conduction de l'impulsion au niveau cardiaque (par exemple, bêta-bloquants, antiarythmiques, anesthésiques par voie inhalée) peut conduire à des effets additifs indésirables (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide, fluphénazine, pipampérone, pipotiazine, zuclopenthixol) ; autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil.
- Quinidine : chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (obstructive), une hypotension et un œdème pulmonaire ont été rapportés dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation concomitante de quinidine et de vérapamil par voie orale (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Sirolimus : augmentation des concentrations sanguines du sirolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte :
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Doxorubicine : risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Ticagrélor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique.

Liées au trandolapril :
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Médicaments hyperkaliémiants :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées :
- Aliskirène (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Associations déconseillées :
- Aliskirène : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.
- Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, spironolactone, triamtérène), sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
- Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).
- Lithium : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.
- Potassium (sels), sauf s'il existe une hypokaliémie : hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants), sauf s'il existe une hypokaliémie. Si l'association est justifiée, contrôle régulier de la kaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants) : l'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants). Renforcer l'autosurveillance glycémique et une adaptation posologique des antidiabétiques ou de Tarka LP peut être nécessaire, surtout au début du traitement car risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Diurétiques hypokaliémiants :
  Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante et/ou hypovolémie.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie ;
  - soit augmenter la volémie et la prise de sel avant le traitement.

  Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.
- Éplérénone : majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.
- Spironolactone, avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35 % et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte :
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.
- Antiacides : diminution de la biodisponibilité des IEC.
- Gliptines : majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Sels d'or, avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).
- Sympathomimétiques : réduction de l'effet anti-hypertenseur des IEC ; les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer que l'effet souhaité est bien obtenu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Données liées au trandolapril :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données liées au vérapamil :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil au cours du troisième trimestre de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Le vérapamil peut inhiber les contractions s'il est utilisé à la fin de la grossesse. Une bradycardie fœtale et une hypotension ne peuvent être exclues compte tenu des propriétés pharmacologiques.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

L'allaitement est déconseillé lors de l'utilisation de Tarka LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), le trandolapril et le vérapamil étant excrétés dans le lait maternel. Le passage du vérapamil dans le lait maternel est faible. Cependant, compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue.

Tarka LP peut augmenter le taux d'alcoolémie et ralentir son élimination. Par conséquent, les effets de l'alcool peuvent être amplifiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Tarka LP 180 mg/2 mg a été évaluée et est conforme à celle attendue pour chacun des principes actifs ou chacune des classes médicamenteuses.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la toux, les céphalées, la constipation, les vertiges, les sensations de vertiges et les flushes.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux rapportés par la notification spontanée ou observés au cours des études cliniques. Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : fréquents : ⩾ 1/100 et < 1/10, peu fréquents : ⩾ 1/1000 et < 1/100, rares : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000, très rares : < 1/10 000 et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Classe Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Herpès
Très rare	Bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperlipidémie
Rare	Anorexie
Affections psychiatriques	
Très rare	Agression, anxiété, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Tremblements, somnolence
Rare	Syncope
Très rare	Hémorragie cérébrale, perte de conscience, insomnie, trouble de l'équilibre, hyperesthésie, paresthésie, troubles du goût
Fréquence indéterminée	Paralysie (tétraparésie)
Affections oculaires	
Très rare	Vision trouble/défauts visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré
Très rare	Angine de poitrine, bradycardie, tachycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet
Fréquence indéterminée	Asystolie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension y compris hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), choc, bouffées de chaleur, bouffée congestive
Très rare	Variation de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Très rare	Asthme, dyspnée, congestion sinusienne
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Nausées, diarrhées, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux
Très rare	Vomissements, gorge sèche, bouche sèche, pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hyper-bilirubinémie
Très rare	Hépatite, jaunisse, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, œdème du visage, hyperhidrose
Rare	Alopécie, troubles cutanés
Très rare	Angiœdème (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), érythème polymorphe, dermatite, psoriasis, urticaire
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Polyurie
Très rare	Insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Dysfonction érectile, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques
Très rare	Œdème, œdème périphérique, asthénie, fatigue
Investigations	
Peu fréquent	Test de la fonction hépatique anormal
Très rare	Transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactate déshydrogénase augmentée, lipase augmentée, potassium sanguin augmenté, immunoglobulines augmentées, gamma-glutamyltransférase augmentée

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec Tarka LP 180 mg/2 mg ; cependant, ces effets sont généralement rapportés avec les IEC :

- Infections et infestations : rarement, sinusites et rhinites.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, et des cas d'agranulocytose. Des cas d'anémies hémolytiques isolées ont été rapportés chez les patients présentant un déficit congénital en G6PD.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, habituellement transitoire.
- Affections psychiatriques : occasionnellement confusion et, rarement, troubles du sommeil.
- Affections du système nerveux : rarement, troubles de l'équilibre et accident ischémique transitoire.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.
- Affections cardiaques/Affections vasculaires : des cas d'arythmies et d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec les IEC associés à une hypotension.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rarement bronchospasme.
- Affections gastro-intestinales : angio-œdème intestinal et, occasionnellement, dyspepsie. Des cas d'iléus et de glossite ont été rapportés.
- Affections hépatobiliaires : cas d'ictère cholestatique.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : occasionnellement, réactions d'hypersensibilité telles que syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermoïde toxique. Ces syndromes sont accompagnés de fièvre, myalgies, arthralgies, éosinophilie et/ou augmentation des anticorps antinucléaires.
- Investigations : l'augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie peut survenir notamment en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Ces augmentations sont, cependant, réversibles à l'arrêt du traitement.

Des cas d'hypotension symptomatique ou sévère sont survenus occasionnellement après initiation d'un traitement par IEC. Ces événements surviennent spécialement chez certaines populations à risque telles les patients avec une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec Tarka LP 180 mg/2 mg ; cependant, ces effets sont généralement rapportés avec les inhibiteurs des canaux calciques de type phénylalkylamine :

- Affections endocriniennes : des hyperprolactinémies ont été décrites.
- Affections du système nerveux : dans certains cas, il peut être observé des symptômes extrapyramidaux (maladie de Parkinson, choréo-athétose, dystonie). L'expérience a montré que ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement. Des cas isolés de myasthénie grave, de syndrome myasthénique (tel que le syndrome de Lambert-Eaton) et des cas de dystrophies musculaires de Duchenne avancés ont été rapportés.
- Affections gastro-intestinales : des cas extrêmement rares d'hyperplasie gingivale ont été rapportés lors de traitements à long terme. Ces cas sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : des observations de syndrome de Stevens-Johnson et érythromélalgie ont été décrites. Des cas isolés de dermatites de type érythème ont été rapportés.
- Affections des organes de reproduction et du sein : des galactorrhées ont été décrites.

Une hypotension excessive chez des patients présentant un angor ou une pathologie cérébrovasculaire traités par vérapamil peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Un cas unique de paralysie (tétraparésie) associé à une utilisation concomitante de vérapamil et de colchicine a été rapporté après commercialisation. Il peut être dû au passage de la colchicine à travers la barrière hémato-encéphalique en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P par le vérapamil. L'utilisation concomitante de vérapamil et de colchicine n'est pas recommandée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

La dose maximale administrée au cours des essais cliniques était 16 mg de trandolapril. Il n'y a pas eu de manifestation ou de symptôme d'intolérance.

En cas de surdosage avec Tarka LP, les signes et symptômes suivants liés au vérapamil peuvent survenir : hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, asystolie et action inotrope négative. Certains surdosages ont été d'évolution fatale.

En cas de surdosage avec Tarka LP, les signes et symptômes suivants liés à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent survenir : hypotension sévère, choc, stupeur, bradycardie, déséquilibre électrolytique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, sensations vertigineuses, anxiété et toux.

Traitement :

Un lavage intestinal total doit être envisagé après l'administration d'une dose élevée (surdosage) de Tarka LP. Une absorption du vérapamil au niveau gastro-intestinal doit être évitée par un lavage gastrique, l'administration d'un adsorbant (charbon activé) et d'un laxatif.

En dehors des mesures générales pour lutter contre l'hypotension sévère (par exemple, choc) (maintien d'une volémie correcte par transfusion), un traitement de support inotrope à base de dopamine, dobutamine ou d'isoprénaline peut aussi être administré.

Lié au vérapamil :

Le traitement du surdosage en Tarka LP doit être un traitement de support. Le traitement d'un surdosage en chlorhydrate de vérapamil comprend l'administration parentérale de calcium, la stimulation bêta-adrénergique et l'irrigation gastro-intestinale. En raison d'une possible absorption retardée du vérapamil à libération prolongée, les patients doivent être hospitalisés pour mise en observation pendant 48 heures. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Lié au trandolapril :

L'injection intraveineuse d'une solution saline constitue le traitement recommandé en cas de surdosage au trandolapril. Si une hypotension importante se produit, le patient doit être mis en position de choc (décubitus). Si disponible, un traitement par injection d'angiotensine II et/ou par administration intraveineuse de catécholamines peut également être envisagé.

Si l'ingestion est récente, il est nécessaire de prendre les mesures nécessaires pour éliminer le trandolapril (vomissement, lavage gastrique, administration d'adsorbants et de sulfate de sodium). On ne sait pas si le trandolapril (ou son métabolite actif, le trandolaprilate) peut être éliminé par hémodialyse. Un entraînement électro-systolique est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les concentrations des électrolytes et de la créatinine doivent être surveillés régulièrement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques (code ATC : C09BB10, trandolapril et inhibiteurs calciques).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Liées au vérapamil :

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :

- Dépression de l'activité du nœud sinusal.
- Ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire.
- Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction, ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :

- Le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
  La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- Le débit sanguin rénal est augmenté.
- Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la post-charge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêtabloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

Liées au trandolapril :

Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone ;
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif ;

– une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Le trandolapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1re heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 3 semaines à 1 mois de traitement et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Efficacité clinique et sécurité :

Liées à l'association :

Les études qui ont été effectuées, que ce soit chez l'animal ou chez le volontaire sain, n'ont pas mis en évidence d'interactions pharmacocinétiques entre vérapamil et trandolapril. L'activité synergique qui a été observée avec les deux produits doit donc être due à leurs effets pharmacodynamiques complémentaires.

Au cours des essais cliniques, l'effet antihypertenseur de l'association s'est montré plus important que celui de chacun de ses composants utilisé seul. Dans les essais à long terme, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'association se sont révélées aussi satisfaisantes que celles de chacun des composants utilisé seul.

Tarka n'a pas eu d'effet sur les taux lipidiques, la glycémie, l'uricémie ni la créatininémie.

Études additionnelles chez les patients hypertendus :

Effets observés chez les patients hypertendus atteints de maladie coronaire :

Dans une étude randomisée, ouverte, dont l'évaluation des critères principaux a été réalisée en aveugle, la INternational VErapamil SR/trandolapril STudy (INVEST), les résultats sur la mortalité et la morbidité d'un traitement à base de vérapamil LP par rapport à un traitement par aténolol ont été évalués chez 22 576 patients âgés de 50 ans ou plus ayant une hypertension artérielle et une maladie coronarienne. Les sujets des deux groupes pouvaient recevoir la dose maximum tolérée et/ou un médicament antihypertenseur autre que ceux étudiés. Le trandolapril était recommandé pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale, de diabète ou d'insuffisance cardiaque quel que soit le groupe de traitement. Le suivi moyen était de 2,7 ans. Le traitement à base de vérapamil était équivalent à celui à base d'aténolol dans la prévention de la mortalité toutes causes confondues, de l'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'hypertension et de maladie coronarienne. Le contrôle de la pression artérielle sur deux ans était similaire entre les groupes. Plus de 80 % des patients ont nécessité deux médicaments ou plus pour atteindre les objectifs de pression artérielle cible. Le trandolapril a été utilisé dans le groupe vérapamil chez 63 % des patients et chez 52 % des patients traités par aténolol.

Plus de 70 % de la population totale INVEST a atteint une pression artérielle cible < 140/90 mm Hg. Les patients à haut risque tels que les personnes atteintes de diabète ou de maladie rénale devaient avoir une pression artérielle inférieure pour être considérée comme contrôlée. Dans l'ensemble, les évènements indésirables rapportés étaient minimes et similaires en fréquence entre les stratégies de traitement. Chez les sujets non diabétiques au début de l'étude, le diagnostic d'apparition de diabète était moins fréquent dans le groupe vérapamil LP par rapport au groupe aténolol (7,0 % vs 8,2 %, risque relatif 0,85, p < 0,01).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liées au vérapamil :

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique constitué de l'énantiomère-R et de l'énantiomère-S en proportions égales. La métabolisation du vérapamil est importante. Le norvérapamil est un des 12 métabolites identifiés dans les urines, il a une activité pharmacologique équivalente à 10 à 20 % de celle du vérapamil et représente 6 % du médicament éliminé. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de norvérapamil et de vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après administration répétée en une prise est atteint après trois à quatre jours.

Absorption :

Plus de 90 % du vérapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du vérapamil sous forme inchangée après une dose unique est de 22 %, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique important. La biodisponibilité moyenne après administration répétée peut être augmentée à 30 %. Les concentrations plasmatiques maximales de vérapamil sont atteintes en 4 à 15 heures. Le pic de concentration plasmatique de norvérapamil est atteint en 5 à 15 heures environ après administration. La présence de nourriture n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du vérapamil.

Distribution :

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les sujets sains. La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est de 90 %.

Biotransformation :

La métabolisation du vérapamil est importante. In vitro, les études concernant le métabolisme indiquent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Chez l'homme sain, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale subit une importante métabolisation dans le foie, avec 12 métabolites identifiés, la plupart seulement à l'état de traces. Les principaux métabolites identifiés sont divers dérivés du vérapamil N et O désalkylés. Parmi ces métabolites, seul le norvérapamil a un effet pharmacologique visible (environ 20 % de celui de la molécule mère) qui a été observé dans une étude chez le chien.

Élimination :

Après administration répétée, la demi-vie d'élimination moyenne est de 8 heures. Environ 50 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, 70 % en 5 jours. Jusqu'à 16 % de la dose est éliminée dans les fèces. Environ 3 à 4 % de la dose éliminée par voie rénale l'est sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, environ 1 l/h/kg (intervalle : 0,7 à 1,3 l/h/kg).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Il existe peu d'information concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique. Après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne de 30 l/h alors qu'elle est d'environ 70 l/h chez un adulte de 70 kg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après administration orale semblent être un peu plus faibles dans la population pédiatrique que celles observées chez l'adulte.

Sujets âgés :

Le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administré à des patients hypertendus. La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les personnes âgées. L'effet antihypertenseur du vérapamil n'est pas lié à l'âge.

Insuffisance rénale :

Comme observé dans des études comparatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et chez des sujets avec une fonction rénale normale, l'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil. Le vérapamil et le norvérapamil ne sont pas éliminés par hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

En cas d'atteinte hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée.

Liées au trandolapril :

Le trandolapril est une prodrogue qui est hydrolysée en métabolite diacide actif, le trandolaprilate. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque.

Absorption :

Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé. La quantité absorbée représente 40 à 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

La biodisponibilité absolue du trandolaprilate après une dose de trandolapril est d'environ 13 %.

La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentration plasmatique du trandolaprilate est atteint en 3 à 8 heures.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %.

Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion.

La majeure partie du trandolaprilate circulant est, par ailleurs, fixée à l'albumine de façon non saturable.

Métabolisme :

Le trandolapril est hydrolysé par des estérases en métabolite diacide actif, le trandolaprilate.

Élimination :

Chez le volontaire sain, le trandolapril disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie moyenne de moins d'une heure. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 15 et 23 heures.

Le trandolaprilate éliminé dans les urines sous forme inchangée représente 9 à 14 % de la dose administrée. La clairance rénale du trandolaprilate varie de 0,15 à 4 litres par heure, en fonction de la dose.

Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66 % dans les fèces.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du trandolaprilate est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min.

Insuffisance hépatique :

En cas de cirrhose hépatique, les concentrations plasmatiques de trandolapril sont 10 fois supérieures à celles obtenues chez le volontaire sain. Les concentrations plasmatiques et l'élimination rénale du trandolaprilate sont également majorées chez le patient cirrhotique, quoiqu'à un degré moindre.

Liées à l'association :

Les études qui ont été effectuées chez le volontaire sain n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le vérapamil et le trandolapril.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets de toxicité systémique ont été observés chez l'animal, mais à des expositions suffisamment en excès par rapport à l'exposition maximale chez l'homme pour pouvoir considérer comme négligeable le risque en clinique.

Les essais de génotoxicité n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Des études chez l'animal ont montré que les IEC ont tendance à avoir un effet délétère sur le développement fœtal tardif, pouvant entraîner un décès du fœtus et des anomalies congénitales, notamment du crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont également été rapportés. Ces anomalies sont probablement dues en partie à l'activité pharmacologique de ces principes actifs et pourraient être liées à l'oligoamnios induit par les IEC. Ces anomalies doivent également être en partie dues à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle et aux diminutions du débit sanguin fœto-placentaire et de l'apport en oxygène et en nutriments du fœtus.

Il n'a pas été mis en évidence de potentiel tumorigène soit avec le trandolapril, soit avec le vérapamil.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937125574 (2005, RCP rév 07.08.17).
3400937136860 (2005, RCP rév 07.08.17).

Prix : 13,40 € (30 comprimés).
37,87 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

TASIGNA ®
nilotinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 150 mg (opaque, de couleur rouge, de taille 1, portant l'inscription « NVR/BCR » imprimée en noir, contenant une poudre blanche à jaunâtre) : Boîtes de 28 (conditionnement hebdomadaire : 7 plaquettes thermoformées de 4 gélules) et de 112 (conditionnement mensuel se composant de 4 conditionnements hebdomadaires individuels).

Gélule à 200 mg (opaque, de couleur jaune clair, de taille 0, portant l'inscription « NVR/TKI » imprimée en rouge, contenant une poudre blanche à jaunâtre) : Boîtes de 28 (conditionnement hebdomadaire : 7 plaquettes thermoformées de 4 gélules) et de 112 (conditionnement mensuel se composant de 4 conditionnements hebdomadaires).

COMPOSITION	*p gélule*
Nilotinib (DCI) chlorhydrate monohydraté exprimé en nilotinib	150 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, crospovidone, poloxamère 188, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enveloppe :* gélatine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer jaune E 172, oxyde de fer rouge E 172 (gélule à 150 mg). *Encre d'impression :* gomme laque, oxydes de fer noir E 172 (gélule à 150 mg) ou rouge E 172 (gélule à 200 mg).

Excipient à effet notoire : lactose (sous forme monohydratée) : 117,08 mg/gélule à 150 mg ; 156,11 mg/gélule à 200 mg.

DC INDICATIONS

Tasigna 150 mg et 200 mg :

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Tasigna 200 mg :

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la LMC.

POSOLOGIE :

Tasigna 150 et 200 mg :

Patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée :

La posologie recommandée est de 300 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

Pour la dose de 300 mg deux fois par jour, des gélules à 150 mg sont disponibles.

Pour une dose de 400 mg une fois par jour (voir Adaptations de la posologie ci-dessous), les gélules à 200 mg sont disponibles.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique qui ont été traités par Tasigna en traitement de première ligne et qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5) :

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, éligibles, qui ont été traités par Tasigna à la posologie de 300 mg deux fois par jour pendant 3 ans minimum si une réponse moléculaire profonde est maintenue pendant un an minimum juste avant l'arrêt du traitement. L'arrêt de Tasigna doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de LMC (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les patients éligibles qui arrêtent Tasigna doivent faire l'objet d'une surveillance de leurs taux de transcrit BCR-ABL et de leur formule sanguine complète avec numération différentielle tous les mois pendant un an, puis toutes les 6 semaines la deuxième année, et ensuite toutes les 12 semaines. La surveillance des taux de transcrit BCR-ABL doit être effectuée avec un test de diagnostic quantitatif validé pour mesurer les taux de réponse moléculaire sur l'échelle internationale (EI) avec une sensibilité d'au moins RM4.5 (BCR-ABL/ABL ⩽ 0,0032 % EI).

Pour les patients qui perdent la RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,01 % EI) mais pas la RMM (RMM = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,1 % EI) durant la phase sans traitement, les taux de transcrits BCR-ABL devraient être surveillés toutes les 2 semaines jusqu'à ce que les taux BCR-ABL reviennent à une valeur comprise entre RM4 et RM4.5. Les patients qui maintiennent leur taux BCR-ABL entre la RMM et la RM4 pendant un minimum de 4 mesures consécutives peuvent reprendre le schéma de surveillance initial.

Les patients qui perdent la RMM doivent reprendre le traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Le traitement par Tasigna doit être repris à la posologie de 300 mg deux

fois par jour ou à une posologie réduite de 400 mg une fois par jour si le patient avait bénéficié d'une réduction de posologie avant l'arrêt du traitement. Les patients qui reprennent le traitement par Tasigna doivent faire l'objet d'une surveillance mensuelle de leurs taux de transcrit BCR-ABL jusqu'à ce que la RMM soit rétablie et ensuite toutes les 12 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tasigna 200 mg :

Patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib :

La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5) avec Tasigna après un traitement préalable par imatinib :

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, éligibles, qui ont été traités par Tasigna pendant 3 ans minimum si une réponse moléculaire profonde est maintenue pendant un an minimum juste avant l'arrêt du traitement. L'arrêt de Tasigna doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de LMC (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les patients éligibles qui arrêtent Tasigna doivent faire l'objet d'une surveillance de leurs taux de transcrit BCR-ABL et de leur formule sanguine complète avec numération différentielle tous les mois pendant un an, puis toutes les 6 semaines la deuxième année, et ensuite toutes les 12 semaines. La surveillance des taux de transcrit BCR-ABL doit être effectuée avec un test de diagnostic quantitatif validé pour mesurer les taux de réponse moléculaire sur l'échelle internationale (EI) avec une sensibilité d'au moins RM4.5 (BCR-ABL/ABL ⩽ 0,0032 % EI).

Les patients présentant une perte confirmée de RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,01 % EI) durant la phase sans traitement (deux mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines indiquant une perte de RM4) ou une perte de réponse moléculaire majeure (RMM = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,1 % EI) doivent reprendre le traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Le traitement par Tasigna doit être repris à la posologie de 300 mg ou 400 mg deux fois par jour. Les patients qui reprennent le traitement par Tasigna doivent faire l'objet d'une surveillance mensuelle de leurs taux de transcrit BCR-ABL jusqu'à ce que la réponse moléculaire majeure ou le niveau RM4 antérieurs soient rétablis et ensuite toutes les 12 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Adaptations ou modifications de la posologie :

Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Tasigna et/ou réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente (voir tableau 1).

Tableau 1 : Adaptations posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée à la posologie de 300 mg 2 fois/jour (Tasigna 150 mg et 200 mg) et LMC en phase chronique en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib à la posologie de 400 mg 2 fois/jour (Tasigna 200 mg)	PN * < 1,0 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1. Le traitement par Tasigna doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale si PN > 1,0 x 10^9/l et/ou plaquettes > 50 x 10^9/l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg 1 fois/jour.
LMC en phase accélérée en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib à la posologie de 400 mg 2 fois/jour (Tasigna 200 mg)	PN * < 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 10 x 10^9/l	1. Le traitement par Tasigna doit être interrompu et l'hémogramme doit être surveillé. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale, si PN > 1,0 x 10^9/l et/ou plaquettes > 20 x 10^9/l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg 1 fois/jour.

* PN = polynucléaires neutrophiles.

En cas de toxicité extrahématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement doit être interrompu et il pourra être repris à la dose de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cela est cliniquement justifié, une nouvelle augmentation de la posologie, à une dose initiale de 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée (Tasigna 150 mg et 200 mg) ou à 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib (Tasigna 200 mg), doit être envisagée.

Élévation des taux sériques de lipase :

En cas d'élévation des taux sériques de lipase de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. Les taux sériques de lipase doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques :

En cas d'élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. La bilirubinémie et les taux de transaminases hépatiques doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

Populations particulières :

Personnes âgées :

- Tasigna 150 mg : dans l'étude clinique, 12 % environ des patients étaient âgés de 65 ans et plus.
- Tasigna 200 mg : environ 12 % des patients dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 30 % environ des patients dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib étaient âgés de 65 ans et plus.

Aucune différence notable n'a été observée en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale :

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez les patients insuffisants rénaux.

Comme le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une diminution de la clairance corporelle totale est peu probable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, la prudence est requise chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

Au cours des études cliniques, les patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (par exemple un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ont été exclus. La prudence est requise chez les patients présentant une affection cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des augmentations du taux de cholestérol sérique total ont été rapportées avec un traitement par Tasigna (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le profil lipidique doit être déterminé avant l'instauration d'un traitement par Tasigna, évalué aux 3e mois et 6e mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique.

Des augmentations de la glycémie ont été rapportées avec un traitement par Tasigna (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La glycémie doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par Tasigna et surveillée pendant le traitement.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tasigna chez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas encore été établies (cf Pharmacodynamie). L'utilisation dans la population pédiatrique n'est donc pas recommandée compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tasigna doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalle environ en dehors des repas et ne doit pas être pris avec de la nourriture. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du médicament et pendant 1 heure au moins après celle-ci. Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aplasie médullaire :

Le traitement par Tasigna est associé à une thrombopénie, une neutropénie et une anémie (de grade 3/4 selon la classification internationale « National Cancer Institute Common Toxicity Criteria »). Leur incidence est plus fréquente chez les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib, en particulier chez les patients en phase accélérée. Il convient de pratiquer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et une fois par mois ensuite, ou lorsque cela est cliniquement justifié. En général, l'aplasie médullaire a été réversible et elle a pu être traitée par une interruption temporaire du traitement par Tasigna ou en diminuant la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Allongement de l'intervalle QT :

On a constaté que Tasigna entraîne un allongement dose-dépendant de la repolarisation ventriculaire cardiaque (mesurée par l'intervalle QT sur l'ECG).

Dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée recevant 300 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms par rapport aux valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF > 480 ms. On n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

Dans l'étude de phase II (Tasigna 200 mg) menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib recevant 400 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF dans des conditions standard a été de 5 ms et 8 ms respectivement par rapport aux valeurs initiales. Un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez moins de 1 % des patients. Au cours des études cliniques, on n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

Dans une étude menée chez des volontaires sains au cours de laquelle les expositions ont été comparables à celles observées chez les patients, la variation moyenne de l'intervalle QTcF, après soustraction des valeurs obtenues avec le placebo, a été de 7 ms par rapport aux valeurs initiales (IC ± 4 ms). Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 450 ms. En outre, aucun cas d'arythmies cliniquement significatives n'a été observé pendant l'étude, et notamment aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes).

Un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir en cas de prise inappropriée de nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des médicaments connus comme étant susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT et/ou des aliments (cf Interactions). En présence d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, cet effet peut se renforcer. Un allongement de l'intervalle QT peut exposer les patients à un risque de complications fatales.

Tasigna doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou présentant un risque significatif de développer un allongement de l'intervalle QTc, tels que ceux :

- présentant un allongement congénital de l'intervalle QT ;
- présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ;
- prenant des médicaments antiarythmiques ou d'autres substances entraînant un allongement de l'intervalle QT.

Il est conseillé de surveiller étroitement un effet sur l'intervalle QTc et de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par Tasigna et lorsque cela est cliniquement justifié. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant de débuter le traitement par Tasigna, et ces paramètres doivent être surveillés périodiquement au cours du traitement.

Mort subite :

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib et présentant dans leurs antécédents des pathologies cardiaques ou des facteurs de risques cardiaques significatifs. Des pathologies associées à l'hémopathie sous-jacente ainsi que des traitements concomitants étaient aussi fréquemment présents. Les anomalies de repolarisation ventriculaire ont pu être des facteurs contributifs. Aucun cas de mort subite n'a été rapporté dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Rétention hydrique et œdème :

Des formes sévères de rétention hydrique telles que l'épanchement pleural, l'œdème pulmonaire et l'épanchement péricardique ont été peu fréquemment observées (0,1 à 1 %) dans une étude de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Des événements similaires ont été observés lors du suivi postcommercialisation. Une prise de poids rapide et inattendue doit être évaluée avec attention. Si des signes de rétention hydrique sévère apparaissent au cours du traitement avec le nilotinib, l'étiologie doit être recherchée et les patients traités en conséquence (cf Posologie/Mode d'administration, les instructions concernant la gestion des toxicités non hématologiques).

Événements cardiovasculaires :

Des événements cardiovasculaires ont été rapportés dans une étude randomisée de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et observés lors du suivi postcommercialisation. Dans cette étude clinique dont la médiane de durée d'exposition au traitement était de 60,5 mois, les événements cardiovasculaires de grade 3 et 4 incluaient une artériopathie oblitérante périphérique (1,4 % et 1,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement), une cardiopathie ischémique (2,2 % et 6,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement) et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (1,1 % et 2,2 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent des signes ou des symptômes d'événements cardiovasculaires. L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les facteurs de risque cardiovasculaire surveillés et activement pris en charge au cours du traitement par Tasigna selon les recommandations standards. Un traitement approprié devra être prescrit pour gérer les facteurs de risque cardiovasculaire (cf Posologie/Mode d'administration, les instructions concernant la gestion des toxicités non hématologiques).

Réactivation de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par Tasigna. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par Tasigna et plusieurs mois après la fin du traitement (cf Effets indésirables).

Surveillance particulière des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde :

Éligibilité pour l'arrêt du traitement :

Pour les patients éligibles chez qui l'expression des transcrits BCR-ABL types e13a2/b2a2 ou e14a2/b3a2 est confirmée, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Les patients doivent présenter des transcrits BCR-ABL caractéristiques pour permettre la quantification BCR-ABL, l'évaluation de la profondeur de la réponse moléculaire et la détermination d'une éventuelle perte de rémission moléculaire après l'arrêt de Tasigna.

Surveillance des patients qui ont arrêté le traitement :

Une surveillance fréquente des taux de transcrit BCR-ABL doit être effectuée chez les patients éligibles à un arrêt de traitement à l'aide d'un test de diagnostic quantitatif validé, afin de mesurer les niveaux de réponse moléculaire avec une sensibilité d'au moins RM4.5 (RM4.5 = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,0032 % EI). Les taux de transcrit BCR-ABL doivent être évalués avant et pendant l'arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

La perte de réponse moléculaire majeure (RMM = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,1 % EI) ou la perte confirmée de RM4 (deux mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines indiquant la perte de RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL ⩽ 0,01 % EI)) déclencheront la reprise du traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Une rechute moléculaire peut survenir durant la phase sans traitement, les données sur les résultats à long terme ne sont pas encore disponibles. Il est par conséquent crucial d'effectuer une surveillance fréquente des taux de transcrits BCR-ABL et une formule sanguine complète avec numération différentielle afin de détecter une éventuelle perte de rémission (cf Posologie/Mode d'administration). Pour les patients qui n'ont pas récupéré une RMM après trois mois de ré-initiation du traitement, le test de mutation du domaine kinase BRC-ABL devrait être effectué.

Examens de laboratoire et surveillance :

Lipémie :

Dans un essai de phase III réalisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 1,1 % des patients traités par 400 mg de nilotinib deux fois par jour ont présenté une augmentation du cholestérol total de grade 3-4 ; toutefois, aucune augmentation de grade 3-4 n'a été observée dans le groupe recevant 300 mg deux fois par jour (cf Effets indésirables). Il est recommandé de déterminer les profils lipidiques des patients avant d'instaurer un traitement par Tasigna, de les évaluer au 3e mois et au 6e mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique (cf Posologie/Mode d'administration). Si un traitement par inhibiteur de la HMG-CoA réductase (un agent hypolipémiant) est nécessaire, merci de vous référer à la rubrique Interactions avant d'instaurer le traitement car certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont également métabolisés par la voie du CYP3A4.

Glycémie :

Dans un essai de phase III réalisé chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 6,9 % et 7,2 % des patients traités respectivement par 400 mg de nilotinib et 300 mg de nilotinib deux fois par jour ont présenté une augmentation de la glycémie de grade 3-4. Il est recommandé d'évaluer la glycémie avant d'instaurer le traitement par Tasigna et de la surveiller au cours du traitement, si cela est cliniquement indiqué (cf Posologie/Mode d'administration). Si les résultats justifient un traitement, les médecins doivent suivre les recommandations de bonne pratique locale.

Interactions avec d'autres médicaments :

L'administration concomitante de Tasigna avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole,

voriconazole, clarithromycine, télithromycine, ritonavir) doit être évitée. Si l'administration d'un de ces produits s'avère nécessaire, il est recommandé si possible d'interrompre le traitement par Tasigna (cf Interactions). Si l'interruption temporaire du traitement n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de déceler un éventuel allongement de l'intervalle QT (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacocinétique).

L'utilisation concomitante de Tasigna et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) réduit vraisemblablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Par conséquent, chez les patients recevant Tasigna, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (cf Interactions).

Effets des aliments :

La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Tasigna ne doit pas être pris avec des aliments (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions) et il doit être pris 2 heures après un repas. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant une heure au moins après la prise du médicament. Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités. Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. L'administration unique d'une dose de 200 mg de nilotinib a entraîné des augmentations de l'AUC de 35 %, 35 % et 19 % respectivement, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux sujets du groupe contrôle présentant une fonction hépatique normale. Le Cmax prédictif à l'état d'équilibre du nilotinib était augmenté respectivement de 29 %, 18 % et 22 %. Au cours des études cliniques, les patients présentant des taux de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (ou > 5 x LSN, si l'augmentation était liée à la maladie) et/ou des taux de bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, étaient exclus. Le métabolisme du nilotinib est essentiellement hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent avoir une exposition augmentée au nilotinib et doivent donc être traités avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration).

Taux sériques de lipase :

On a observé une élévation des taux sériques de lipase. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. En cas d'élévation du taux de lipases associée à des symptômes abdominaux, le traitement par Tasigna doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

Gastrectomie totale :

La biodisponibilité du nilotinib peut être diminuée chez des patients ayant une gastrectomie totale (cf Pharmacocinétique). Un suivi plus fréquent de ces patients doit être envisagé.

Syndrome de lyse tumorale :

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par Tasigna (cf Effets indésirables).

Lactose :

Les gélules de Tasigna contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Tasigna peut être administré en association avec des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine ou le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF), si cela est cliniquement indiqué. Il peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie. C'est également un substrat de la pompe à efflux de nombreux médicaments, la glycoprotéine P (P-gp). Par conséquent, les substances exerçant un effet sur le CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent influencer l'absorption et l'élimination du nilotinib absorbé par voie systémique.

Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib :

L'association du nilotinib et de l'imatinib (substrat et modulateur de la P-gp et du CYP3A4) exerce un faible pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Les AUC du nilotinib et de l'imatinib sont augmentées de 18 % à 40 %. Ces variations sont vraisemblablement sans pertinence clinique.

Chez des sujets sains, l'exposition au nilotinib était multipliée par 3 en cas d'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut donc éviter le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et télithromycine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. L'utilisation d'autres médicaments concomitants inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doit être envisagée.

Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de nilotinib :

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, diminue de 64 % la Cmax du nilotinib et réduit l'AUC du nilotinib de 80 %. La rifampicine et le nilotinib ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

L'administration concomitante des autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (par ex phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue aussi probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Chez les patients pour lesquels les inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être utilisées.

La solubilité du nilotinib dépend du pH, avec une solubilité plus faible à pH élevé. Chez des volontaires sains ayant reçu de l'ésoméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, le pH gastrique a été augmenté de façon significative mais l'absorption de nilotinib n'a été diminuée que de façon modeste (diminution de la Cmax de 27 % et augmentation de $AUC_{0-\infty}$ de 34 %). Le nilotinib peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons si nécessaire.

Lors d'une étude chez les sujets sains, aucun changement significatif de la pharmacocinétique du nilotinib n'a été observé quand une dose unique de 400 mg de Tasigna a été administrée 10 heures après et 2 heures avant la famotidine. Ainsi, lorsque l'utilisation concomitante d'un anti-H2 s'avère nécessaire, ce dernier pourra être administré approximativement 10 heures avant ou 2 heures après la prise de Tasigna.

Dans cette même étude, l'administration d'un antiacide (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/siméticone) 2 heures avant ou après une dose unique de 400 mg de Tasigna n'a pas non plus altéré la pharmacocinétique du nilotinib. Ainsi, si cela s'avère nécessaire, un antiacide pourra être administré approximativement 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Tasigna.

Substances dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib :

In vitro, le nilotinib est un inhibiteur relativement puissant du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6 et de l'UGT1A1, avec une valeur du Ki qui est plus basse pour le CYP2C9 (Ki = 0,13 µmol/l).

Dans une étude d'interaction menée chez des sujets sains avec une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat sensible du CYP2C9, une dose de 800 mg de nilotinib n'a pas entraîné de changements des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine tels que le temps de Quick et l'INR. Il n'existe pas de données à l'état d'équilibre. Cette étude suggère qu'une interaction médicamenteuse entre le nilotinib et la warfarine est cliniquement moins significative pour des doses allant jusqu'à 25 mg de warfarine. En l'absence de données à l'état d'équilibre, un contrôle des marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (INR ou temps de Quick) est recommandé après l'initiation d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).

Chez les patients atteints d'une LMC, le nilotinib administré à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 12 jours a augmenté l'exposition systémique au midazolam oral (un substrat du CYP3A4) ASC et Cmax respectivement augmentées d'un facteur 2,6 et 2,0. Le nilotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A4. En conséquence, l'exposition systémique à d'autres médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) pourrait être augmentée en cas d'administration concomitante avec le nilotinib. Une surveillance adéquate et une adaptation de la posologie peuvent être nécessaires pour les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et possèdent un index thérapeutique étroit (incluant, sans s'y limiter, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus) en cas d'administration concomitante avec le nilotinib.

Médicaments antiarythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT :

Il faut utiliser le nilotinib avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des médicaments antiarythmiques tels que amiodarone, disopyramide, procaïnamide, quinidine ou sotalol, ou d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone ou moxifloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec les aliments :

La prise alimentaire augmente l'absorption et la biodisponibilité de Tasigna, ayant pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par Tasigna et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du nilotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Tasigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement par le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Si une femme qui est traitée par le nilotinib envisage une grossesse, l'arrêt de traitement pourra être considéré sur la base des critères d'éligibilité à l'arrêt de traitement comme décrit dans les rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi. Il existe un nombre limité de données sur les grossesses de patientes qui ont arrêté le traitement. Si la grossesse est planifiée pendant la phase d'arrêt de traitement, la patiente doit être informée d'une éventuelle nécessité de ré-initier le traitement avec Tasigna pendant la grossesse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du nilotinib dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de nilotinib dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Tasigna ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant des vertiges, une fatigue, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables susceptibles d'altérer leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, doivent s'abstenir de mener ces activités tant que ces effets indésirables persistent (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Tasigna 150 mg :

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna de 279 patients au total, lors d'une étude clinique randomisée de phase III chez des patients atteints d'une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique traités à la dose de 300 mg de nilotinib deux fois par jour. Des informations de sécurité provenant d'une étude sur l'arrêt de traitement par Tasigna chez des patients atteints de LMC qui ont été traités par Tasigna en première ligne de traitement sont également fournies.

Tasigna 200 mg :

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna de 717 patients au total lors d'une étude clinique randomisée de phase III chez des patients atteints d'une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique traités à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour (n = 279) et d'une étude en ouvert, multicentrique de phase II chez des patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib en phase chronique (n = 321) et en phase accélérée (n = 137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour. Des informations de sécurité provenant de deux études sur l'arrêt de Tasigna sont également fournies.

Chez des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique (Tasigna 150 mg et 200 mg) :

La durée médiane d'exposition était de 60,5 mois (intervalle : 0,1-70,8 mois).

Les effets indésirables extrahématologiques les plus fréquents (⩾ 10 %) étaient une éruption, un prurit, des céphalées, des nausées, une fatigue, une alopécie, des myalgies et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables observés moins fréquemment (< 10 % et ⩾ 5 %) étaient constipation, sécheresse cutanée, asthénie, spasmes musculaires, diarrhée, arthralgies, douleurs abdominales, vomissements et œdème périphérique ; ces effets étaient de sévérité légère à modérée, gérables et n'ont généralement pas nécessité une réduction de la dose.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (18 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (8 %). Les anomalies du bilan biologique incluent une élévation de l'alanine aminotransférase (24 %), une hyperbilirubinémie (16 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (12 %), une élévation de la lipase (11 %), une élévation de la bilirubine sanguine (10 %), une hyperglycémie (4 %), une hypercholestérolémie (3 %) et une hypertriglycéridémie (< 1 %). Que la relation de causalité ait été établie ou non, des épanchements pleuraux et péricardiques ont été rapportés chez respectivement 2 % et < 1 % des patients traités par Tasigna 300 mg deux fois par jour. Que la relation de causalité ait été établie ou non, des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 3 % de ces patients.

La variation moyenne de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 ms. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF absolu > 500 ms pendant le traitement à l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à l'état initial de plus de 60 ms a été observée chez < 1 % des patients pendant le traitement à l'étude. Aucune mort subite et aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou maintenues) n'a été observé. Aucune réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par rapport à l'état initial n'a été observée à aucun moment au cours du traitement. Aucun patient n'a présenté une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % au cours du traitement ni de réduction en valeur absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 15 %.

Un arrêt du traitement suite à la survenue d'effets indésirables a été observé chez 10 % des patients.

Chez des patients atteints d'une LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib (Tasigna 200 mg) :

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna chez 458 patients au cours d'une étude clinique de phase II, en ouvert, multicentrique, chez des patient résistants ou intolérants à l'imatinib atteints de LMC en phase chronique (n = 321) et phase accélérée (n = 137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables extrahématologiques les plus fréquents (⩾ 10 %) et associés au médicament étaient une éruption, un prurit, des nausées, une fatigue, des céphalées, des vomissements, des myalgies, une constipation et des diarrhées. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. On a observé moins fréquemment (< 10 % et ⩾ 5 %) des effets indésirables de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2), tels que l'alopécie, spasmes musculaires, diminution de l'appétit, arthralgies, douleurs abdominales, douleurs osseuses, œdème périphérique, asthénie, douleurs abdominales supérieures, sécheresse cutanée, érythème et douleurs aux extrémités. Au total, 16 % des patients en phase chronique et 10 % des patients en phase accélérée ont arrêté leur traitement en raison de ces effets indésirables.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (31 %), une neutropénie (17 %) et une anémie (14 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des complications d'une rétention hydrique, ont été rapportées chez < 1 % des patients traités par Tasigna. Une insuffisance cardiaque a été observée chez < 1 % des patients. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées respectivement chez 1 % et < 1 % des patients.

Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez < 1 % des patients. Aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou persistantes) n'a été observé.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques de Tasigna 150 mg :

Les effets indésirables extrahématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportés chez au moins 5 % des patients traités par 300 mg de nilotinib deux fois par jour lors de l'étude randomisée de phase III sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables non hématologiques (⩾ 5 % de tous les patients)*

Classification par systèmes d'organes			
Effets indésirables	Fréquence	Tous les grades %	Grades 3-4 %
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	16	2
Affections gastro-intestinales			
Nausée	Très fréquent	14	<1
Douleurs abdominales hautes	Très fréquent	10	1
Constipation	Fréquent	10	0
Diarrhées	Fréquent	9	<1
Douleurs abdominales	Fréquent	6	0
Vomissements	Fréquent	6	0
Dyspepsie	Fréquent	5	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption	Très fréquent	33	<1
Prurit	Très fréquent	18	<1
Alopécie	Très fréquent	10	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	10	0
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Myalgies	Très fréquent	10	<1
Spasmes musculaires	Fréquent	9	0

Arthralgies	Fréquent	8	<1
Douleurs des extrémités	Fréquent	5	<1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	12	0
Asthénie	Fréquent	9	<1
Œdème périphérique	Fréquent	5	<1

* Les pourcentages sont arrondis à des nombres entiers pour les besoins de cette présentation sous forme de tableau. Toutefois, des pourcentages avec une précision de l'ordre du dixième sont utilisés pour identifier les termes correspondant à une fréquence d'au moins 5 % et pour classer les termes par catégories de fréquence.

Lors de l'étude clinique de phase III menée avec Tasigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence inférieure à 5 %. Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents (⩾ 1/10) non inclus dans le tableau 2 ont également été rapportés. Ces effets indésirables sont présentés sur la base de leur pertinence clinique et sont classés par ordre décroissant de sévérité au sein de chaque catégorie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Fréquent : folliculite, infection des voies respiratoires supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite).
- Fréquence indéterminée : infection à Herpes simplex, candidose orale, abcès sous-cutané, abcès anal, Tinea pedis (dermatomycose du pied), réactivation de l'hépatite B.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Fréquent : papillome cutané.
- Fréquence indéterminée : papillome buccal, paraprotéinémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie, éosinophilie, lymphopénie.
- Peu fréquent : pancytopénie.
- Fréquence indéterminée : neutropénie fébrile.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Affections endocriniennes :
- Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hypophosphatémie (incluant diminution de la phosphorémie).
- Fréquent : diabète, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit, hypocalcémie, hypokaliémie.
- Peu fréquent : hyperkaliémie, dyslipidémie, goutte.
- Fréquence indéterminée : hyperuricémie, hypoglycémie, altération de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : insomnie, dépression, anxiété.
- Fréquence indéterminée : amnésie, dysphorie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : sensation vertigineuse, hypoesthésie, neuropathie périphérique.
- Peu fréquent : accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus cérébral, migraine, paresthésies.
- Fréquence indéterminée : accident vasculaire cérébral, sténose de l'artère basilaire, syncope, tremblements, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos, hyperesthésie.

Affections oculaires :
- Fréquent : prurit oculaire, conjonctivite, œil sec (incluant xérophtalmie).
- Peu fréquent : œdème palpébral, photopsie, hémorragie conjonctivale, hyperémie (sclérale, conjonctivale, oculaire).
- Fréquence indéterminée : œdème périorbitaire, blépharite, douleurs oculaires, choriorétinopathie, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire, vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges.

Affections cardiaques :*
- Fréquent : angine de poitrine, arythmie (incluant bloc atrioventriculaire, tachycardie, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, bradycardie), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, palpitations, infarctus du myocarde.
- Peu fréquent : insuffisance cardiaque, cyanose.
- Fréquence indéterminée : diminution de la fraction d'éjection, épanchement péricardique, péricardites, trouble diastolique, bloc de branche gauche.

* Rapporté dans l'étude de phase III dans les bras à 300 mg deux fois par jour et/ou 400 mg deux fois par jour.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : claudication intermittente, artériopathie oblitérante périphérique, artériosclérose.
- Fréquence indéterminée : hématome, sténose artérielle périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée, toux.
- Peu fréquent : épanchement pleural.
- Fréquence indéterminée : dyspnée d'effort, pleurésie, épistaxis, douleurs oropharyngées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : distension abdominale, inconfort abdominal, dysgueusie, flatulence.
- Peu fréquent : pancréatite, gastrite, sensibilité dentaire.
- Fréquence indéterminée : ulcère œsophagien, ulcère gastrique, douleurs œsophagiennes, stomatite, sécheresse buccale, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, gingivite.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : hyperbilirubinémie (incluant augmentation de la bilirubinémie).
- Fréquent : fonction hépatique anormale.
- Peu fréquent : ictère.
- Fréquence indéterminée : hépatite toxique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : érythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes), sueurs nocturnes, eczéma.
- Peu fréquent : éruption médicamenteuse, douleurs cutanées.
- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, urticaire, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, œdème facial, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, hyperkératose, psoriasis.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : douleurs osseuses, douleurs dorsales, faiblesse musculaire.
- Peu fréquent : douleurs musculosquelettiques, douleurs costales.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : dysurie, pollakiurie, chromaturie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : dysfonction érectile.
- Fréquence indéterminée : gynécomastie, induration mammaire, ménorragie, œdème mamelonnaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie, douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), gêne thoracique.
- Peu fréquent : douleurs, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid), malaise.
- Fréquence indéterminée : œdème facial, œdème localisé.

Investigations :
- Très fréquent : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de lipase, augmentation des lipoprotéines (incluant LDL et HDL), augmentation du cholestérol total, augmentation des triglycérides.
- Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (γ GT), gain de poids, augmentation de l'insulinémie, diminution du taux de globulines.
- Fréquence indéterminée : augmentation des taux sanguins de parathormone, diminution de l'insulinémie, diminution du taux du peptide C de l'insuline, perte de poids.

Les anomalies hématologiques ou biologiques cliniquement pertinentes ou sévères sont présentées dans le tableau 3.

Effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques de Tasigna 200 mg :
Les effets indésirables extrahématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportés chez au moins 5 % des patients lors d'études cliniques menées avec Tasigna qui servent de référence pour les indications autorisées sont décrits dans le tableau 2 bis.

Tableau 2 bis : Effets indésirables non hématologiques (⩾ 5 % de tous les patients)*

LMC-PC nouvellement diagnostiquée : 300 mg 2 fois/jour (n = 279) Analyse à 60 mois			
Classification par systèmes d'organes			
Effets indésirables	Fréquence	Tous les grades %	Grades 3-4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit**	Fréquent	4	0
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	16	2
Affections gastro-intestinales			
Nausée	Très fréquent	14	<1
Constipation	Fréquent	10	0
Diarrhées	Fréquent	9	<1
Vomissements	Fréquent	6	0
Douleurs abdominales supérieures	Très fréquent	10	1
Douleurs abdominales	Fréquent	6	0
Dyspepsie	Fréquent	5	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption	Très fréquent	33	<1
Prurit	Très fréquent	18	<1
Alopécie	Très fréquent	10	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	10	0
Érythème	Fréquent	3	0
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Myalgies	Très fréquent	10	<1
Spasmes musculaires	Fréquent	9	0
Arthralgies	Fréquent	8	<1
Douleurs osseuses	Fréquent	4	0
Douleurs des extrémités	Fréquent	5	<1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	12	0
Asthénie	Fréquent	9	<1
Œdème périphérique	Fréquent	5	0

LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib : 400 mg 2 fois/jour (n = 458) Analyse à 24 mois					
Classification par systèmes d'organes					
Effets indésirables	Fréquence	Tous les grades %	Grades 3-4 %	CML-CP (n = 321) Grades 3-4 %	CML-AP (n = 137) Grades 3-4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit**	Fréquent	8	<1	<1	0
Affections du système nerveux					
Céphalées	Très fréquent	15	1	2	<1
Affections gastro-intestinales					
Nausées	Très fréquent	20	<1	<1	<1
Constipation	Très fréquent	12	<1	<1	0
Diarrhée	Très fréquent	11	2	2	<1
Vomissements	Très fréquent	10	<1	<1	0
Douleurs abdominales supérieures	Fréquent	5	<1	<1	0
Douleurs abdominales	Fréquent	6	<1	<1	<1
Dyspepsie	Fréquent	3	0	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Éruption	Très fréquent	28	1	2	0
Prurit	Très fréquent	24	<1	<1	0
Alopécie	Fréquent	9	0	0	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	5	0	0	0
Érythème	Fréquent	5	<1	<1	0
Affections musculosquelettiques et systémiques					
Myalgies	Très fréquent	10	<1	<1	<1
Spasmes musculaires	Fréquent	8	<1	<1	0
Arthralgies	Fréquent	7	<1	1	0
Douleurs osseuses	Fréquent	6	<1	<1	0
Douleurs des extrémités	Fréquent	5	<1	<1	<1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue	Très fréquent	17	1	1	<1
Asthénie	Fréquent	6	<1	0	<1
Œdème périphérique	Fréquent	6	0	0	0

* Les pourcentages sont arrondis à des nombres entiers pour les besoins de cette présentation sous forme de tableau. Toutefois, des pourcentages avec une précision de l'ordre du dixième sont utilisés pour identifier les termes correspondant à une fréquence d'au moins 5 % et pour classer les termes par catégories de fréquence.

** Inclut également le terme anorexie.

Lors des études cliniques menées avec Tasigna qui servent de référence pour les indications autorisées, les effets indésirables suivants ont été rapportés, à une fréquence inférieure à 5 %. Pour les anomalies biologiques, les effets indésirables très fréquents non inclus dans le tableau 2 bis, ont également été rapportés. Ces effets indésirables sont présentés sur la base de leur pertinence clinique.

Infections et infestations :
- Fréquent : folliculite, infection des voies respiratoires supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite).
- Peu fréquent : pneumonie, infection des voies urinaires, gastroentérite, bronchites, infection du virus de l'herpès, candidoses (incluant candidoses orales).
- Fréquence indéterminée : septicémie, abcès sous-cutané, abcès anal, furoncle, Tinea pedis (dermatomycose du pied), réactivation de l'hépatite B.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Fréquent : papillome cutané.
- Fréquence indéterminée : papillome oral, paraprotéinémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie, éosinophilie, neutropénie fébrile, pancytopénie, lymphopénie.
- Peu fréquent : thrombocytémie, leucocytose.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Affections endocriniennes :
- Peu fréquent : hyperthyroïdie, hypothyroïdie.
- Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire, thyroïdite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hypophosphatémie (incluant diminution de la phosphorémie).
- Fréquent : déséquilibre des électrolytes (incluant hypomagnésémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperphosphatémie), diabète, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie.
- Peu fréquent : déshydratation, augmentation de l'appétit, goutte, dyslipidémie.
- Fréquence indéterminée : hyperuricémie, hypoglycémie.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression, insomnie, anxiété.
- Fréquence indéterminée : désorientation, confusion mentale, amnésie, dysphorie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : neuropathie périphérique, vertiges, hypoesthésie, paresthésies.
- Peu fréquent : hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral ischémique, accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, migraine, perte de conscience (incluant syncope), tremblements, troubles de l'attention, hyperesthésie.
- Fréquence indéterminée : accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, névrite optique, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos.

Affections oculaires :
- Fréquent : hémorragie oculaire, œdème périorbitaire, prurit oculaire, conjonctivite, sécheresse oculaire (incluant xérophtalmie).
- Peu fréquent : altération visuelle, vision trouble, hémorragie conjonctivale, diminution de l'acuité visuelle, œdème palpébral, photopsie, hyperémie (sclérale, conjonctivale, oculaire), irritation oculaire.
- Fréquence indéterminée : œdème papillaire, choriorétinopathie, diplopie, photophobie, œdème oculaire, blépharite, douleurs oculaires, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges.
- Fréquence indéterminée : troubles de l'audition, douleurs auriculaires, acouphènes.

Affections cardiaques :
- Fréquent : angor, arythmies (incluant bloc auriculoventriculaire, flutter, extrasystoles, tachycardie, fibrillations auriculaires, bradycardie), palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.
- Peu fréquent : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, maladie coronarienne, souffle cardiaque, épanchement péricardique, cyanose.
- Fréquence indéterminée : dysfonction ventriculaire, péricardite, diminution de la fraction d'éjection.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices, sténose artérielle périphérique.
- Peu fréquent : crise hypertensive, artériopathie oblitérante périphérique, claudication intermittente, sténose artérielle des membres, hématomes, artériosclérose.
- Fréquence indéterminée : choc hémorragique, hypotension, thrombose.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée, dyspnée d'effort, épistaxis, toux, dysphonie.
- Peu fréquent : œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle, douleur pleurale, pleurésie, douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge.
- Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire, sifflement respiratoire, douleurs oropharyngées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : pancréatite, inconfort abdominal, distension abdominale, dysgueusie, flatulence.
- Peu fréquent : hémorragie gastro-intestinale, méléna, ulcérations buccales, reflux gastro-œsophagien, stomatite, douleurs œsophagiennes, sécheresse buccale, gastrite, sensibilité dentaire.
- Fréquence indéterminée : perforation d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie rétropéritonéale, hématémèse, ulcère gastrique, œsophagite ulcérative, occlusion intestinale basse, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, gingivite.

Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : hyperbilirubinémie (incluant augmentation de la bilirubinémie).
- Fréquent : fonction hépatique anormale.
- Peu fréquent : hépatotoxicité, hépatite toxique, ictère.
- Fréquence indéterminée : cholestase, hépatomégalie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes).
- Peu fréquent : dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse, douleurs cutanées, ecchymoses, œdème de la face.

- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, érythème noueux, ulcérations cutanées, érythrodysesthésie palmoplantaire, pétéchies, photosensibilité, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, atrophie cutanée, décoloration cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypertrophie cutanée, hyperkératose, psoriasis.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : douleur musculosquelettique au niveau du thorax, douleurs musculosquelettiques, douleurs dorsales, douleurs costales, douleurs cervicales, faiblesse musculaire.
- Peu fréquent : raideur musculosquelettique, œdème articulaire.
- Fréquence indéterminée : arthrite.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : pollakiurie.
- Peu fréquent : dysurie, urgences mictionnelles, nycturie.
- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire, chromaturie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : douleurs mammaires, gynécomastie, dysfonction érectile.
- Fréquence indéterminée : induration mammaire, ménorragie, œdème mamelonnaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), douleurs, pyrexie, gêne thoracique, malaise.
- Peu fréquent : œdème de la face, œdème gravitationnel, syndrome grippal, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid).
- Fréquence indéterminée : œdème localisé.

Investigations :
- Très fréquent : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de lipase, augmentation des lipoprotéines (incluant LDL et HDL), augmentation du cholestérol total, augmentation des triglycérides.
- Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux de créatinine phosphokinase, perte de poids, gain de poids, augmentation de l'insulinémie, diminution du taux de globulines.
- Peu fréquent : augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, diminution de la glycémie, augmentation de l'urémie.
- Fréquence indéterminée : augmentation de la troponine, augmentation de la bilirubinémie non conjuguée, diminution de l'insulinémie, diminution du taux du peptide C de l'insuline, augmentation du taux sanguins de la parathormone.

Les anomalies hématologiques ou biologiques cliniquement pertinentes ou sévères sont présentées dans le tableau 3.

Anomalies hématologiques ou biologiques cliniquement pertinentes ou sévères (Tasigna 150 mg et 200 mg) :

Tableau 3 : Anomalies biologiques de grades 3-4*

	Tasigna 150 mg et Tasigna 200 mg	*Tasigna 200 mg*	
	LMC-PC nouvellement diagnostiquée : 300 mg 2 fois/jour	LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib : 400 mg 2 fois/jour	
	n = 279 (%)	LMC-PC n = 321 (%)	LMC-PA n = 137 (%)
Paramètres hématologiques :			
Myélosuppression : - Neutropénie - Thrombopénie - Anémie	 12 10 4	 31 30 11	 42 42 27
Paramètres biochimiques :			
Élévation de la créatininémie	0	1	<1
Élévation des taux de lipase	9	18	18
Élévation des taux de SGOT (ASAT)	1	3	2
Élévation des taux de SGPT (ALAT)	4	4	4
Hypophosphatémie	7	17	15
Élévation de la bilirubinémie (totale)	4	7	9
Élévation de la glycémie	7	12	6
Élévation du cholestérol (total)	0	**	**
Élévation des triglycérides	0	**	**

* Les pourcentages sont présentés dans ce tableau avec une précision au dixième et arrondis à l'entier.

** Paramètres non collectés.

Arrêt du traitement chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde :

Tasigna 150 mg et 200 mg :

Après l'arrêt de Tasigna dans le but d'obtenir une rémission sans traitement (RST), les patients peuvent présenter des symptômes musculosquelettiques plus fréquemment qu'avant l'arrêt du traitement, par exemple, une myalgie, des douleurs dans les extrémités, une arthralgie, des douleurs osseuses, des douleurs spinales ou des douleurs musculosquelettiques.

Dans une étude clinique de phase II portant sur des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (N = 190), des symptômes musculosquelettiques ont été rapportés à 24,7 % dans l'année qui a suivi l'arrêt de Tasigna, versus 16,3 % l'année précédente, au cours du traitement par Tasigna.

Tasigna 200 mg :

Dans une étude clinique de phase II portant sur des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique recevant un traitement par Tasigna et préalablement traités par imatinib (N = 126), des symptômes musculosquelettiques ont été rapportés à 42,1 % dans l'année qui a suivi l'arrêt de Tasigna, contre 14,3 % l'année précédente, au cours du traitement par Tasigna.

Description de certains effets indésirables :

Mort subite (Tasigna 200 mg) :

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés au cours d'essais cliniques menés avec Tasigna et dans le cadre de programme d'usage compassionnel chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib ayant des antécédents de pathologie cardiaque ou des facteurs de risque cardiaques significatifs associés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactivation de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Suivi postcommercialisation :

Les effets indésirables suivants proviennent du suivi postcommercialisation de Tasigna via des rapports spontanés, de cas décrits dans la littérature, de programmes d'accès étendu, et d'études cliniques autres que les études globales ayant servi à l'enregistrement. Ces effets étant rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au nilotinib.

Fréquence rare : Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage intentionnel avec le nilotinib ont été rapportés, le nombre de gélules de Tasigna ingérées avec de l'alcool et d'autres médicaments n'était pas précisé. Les effets incluaient une neutropénie, des vomissements et une somnolence. Aucune modification de l'ECG ou hépatotoxicité n'ont été rapportées. Ces cas rapportés se sont résolus par un rétablissement.

En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase (code ATC : L01XE08).

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase ABL de l'oncoprotéine BCR-ABL, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du BCR-ABL de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du BCR-ABL résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC. Dans les modèles murins de LMC, en cas d'administration orale, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie.

Le nilotinib a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des récepteurs des protéines kinases PDGF, Kit et Éphrine qu'il inhibe à des concentrations comprises dans l'intervalle atteint après une administration orale aux doses thérapeutiques recommandées dans le traitement de la LMC (voir tableau 4).

Tableau 4 : Profil d'inhibition de l'activité kinase par le nilotinib (phosphorylation CI_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	Kit
20	69	210

Études cliniques dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée :

Une étude clinique en ouvert, multicentrique, randomisée de phase III a été menée pour évaluer l'efficacité du nilotinib versus imatinib chez 846 patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée confirmée par analyse cytogénétique. Le diagnostic datait de moins de 6 mois et les patients n'étaient pas traités au préalable à l'exception des traitements par hydroxyurée et/ou anagrélide. Selon la randomisation 1 :1 :1, les patients recevaient soit 300 mg de nilotinib deux fois par jour (n = 282), soit 400 mg de nilotinib deux fois par jour (n = 281), soit 400 mg d'imatinib une fois par jour (n = 283). La randomisation était stratifiée sur le score de Sokal à la date du diagnostic.

Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 47 ans dans les deux bras nilotinib et 46 ans dans le bras imatinib. Les proportions de patients âgés de 65 ans et plus étaient de 12,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 10,0 % dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12,4 % dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Il y avait légèrement plus d'hommes que de femmes (56,0 %, 62,3 % et 55,8 %, respectivement, dans les bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour, et dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Plus de 60 % des patients étaient blancs et 25 % des patients étaient asiatiques.

La date de première analyse était prévue quand tous les 846 patients avaient atteint 12 mois de traitement (ou arrêté prématurément). Les analyses ultérieures reflètent le moment où les patients avaient atteint 24, 36, 48, 60 et 72 mois de traitement (ou arrêté prématurément). La durée médiane de traitement a été d'environ 70 mois dans les groupes de traitement par nilotinib et 64 mois dans le groupe imatinib. La dose médiane réelle était de 593 mg/jour pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 772 mg/jour pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 400 mg/jour pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Cette étude est en cours.

Le critère primaire d'efficacité était la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois. La RMM était définie comme une valeur du ratio de BCR-ABL/ABL ⩽ 0,1 % mesurée en RQ-PCR selon l'échelle internationale (EI), ce qui correspond à une réduction ⩾ 3 log du transcrit BCR-ABL par rapport au taux de base standardisé. Le taux de RMM à 12 mois était significativement supérieur pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour (44,3 % versus 22,3 %, p < 0,0001). Le taux de RMM à 12 mois était également significativement supérieur pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour par comparaison à l'imatinib 400 mg une fois par jour (42,7 % versus 22,3 %, p < 0,0001).

Les taux de RMM à 3, 6, 9 et 12 mois étaient de 8,9 %, 33 %, 43,3 % et 44,3 % pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % et 42,7 % pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % et 22,3 % pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour.

Les taux de RMM à 12, 24, 36, 48, 60 et 72 mois sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Taux de RMM

	Tasigna 300 mg 2 fois/jour n = 282 (%)	Tasigna 400 mg 2 fois/jour n = 281 (%)	Imatinib 400 mg 1 fois/jour n = 283 (%)
RMM à 12 mois			
Réponse (IC 95 %)	44,3[1] (38,4 ; 50,3)	42,7[1] (36,8 ; 48,7)	22,3 (17,6 ; 27,6)
RMM à 24 mois			
Réponse (IC 95 %)	61,7[1] (55,8 ; 67,4)	59,1[1] (53,1 ; 64,9)	37,5 (31,8 ; 43,4)
RMM à 36 mois[2]			
Réponse (IC 95 %)	58,5[1] (52,5 ; 64,3)	57,3[1] (51,3 ; 63,2)	38,5 (32,8 ; 44,5)
RMM à 48 mois[3]			
Réponse (IC 95 %)	59,9[1] (54,0 ; 65,7)	55,2[1] (49,1 ; 61,1)	43,8 (38,0 ; 49,8)
RMM à 60 mois[4]			
Réponse (IC 95 %)	62,8 (56,8 ; 68,4)	61,2 (55,2 ; 66,9)	49,1 (43,2 ; 55,1)
RMM à 72 mois[5]			
Réponse (IC 95 %)	52,5 (46,5 ; 58,4)	57,7 (51,6 ; 63,5)	41,7 (35,9 ; 47,7)

(1) Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), valeur de p pour le taux de réponse (versus l'imatinib 400 mg) < 0,0001.

(2) Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 199 (35,2 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 36 mois (87 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et 112 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 17), de la présence initiale de transcripts atypiques (n = 7) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 36 (n = 175).

(3) Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total, 305 (36,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 48 mois (98 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 88 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 119 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 18), de la présence initiale de transcrits atypiques (n = 8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 48 (n = 279).

(4) Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total, 322 (38,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 60 mois (99 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 93 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 130 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 9), de la présence initiale de transcrits atypiques (n = 8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 60 (n = 305).

(5) Seuls les patients ayant une RMM à un temps donné sont considérés comme répondeurs pour le temps correspondant. Au total 395 (46,7 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 72 mois (130 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 110 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 155 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 25), de transcrits atypiques à l'inclusion (n = 8) ou de l'arrêt de l'étude avant le 72e mois (n = 362).

Les taux de RMM à différents temps (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RMM à ces temps ou avant comme répondeurs) sont présentés en incidence cumulée de RMM (voir figure 1).

Figure 1 : Incidence cumulée de RMM

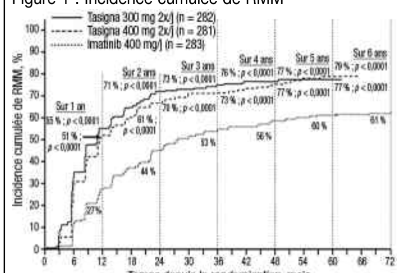

Pour tous les groupes de risque de Sokal, les taux de RMM à tous les temps sont restés systématiquement plus élevés dans les deux bras nilotinib que dans le bras imatinib.

Dans une analyse rétrospective, 91 % (234/258) des patients du bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour ont présenté des taux de BCR-ABL ⩽ 10 % après trois mois de traitement contre 67 % (176/264) des patients du bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Chez les patients présentant des taux de BCR-ABL ⩽ 10 % après trois mois de traitement, la survie globale à 72 mois était supérieure à celle des patients ne présentant pas ce niveau de réponse moléculaire (respectivement 94,5 % versus 77,1 % [p = 0,0005]).

Sur la base de l'analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première RMM, la probabilité d'atteindre une RMM à différents temps est plus élevée dans les deux bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (HR = 2,17 et test de log-rank stratifié p < 0,0001 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour, HR = 1,88 et test de log-rank stratifié p < 0,0001 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib à 400 mg une fois par jour).

Les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire ⩽ 0,01 % et ⩽ 0,0032 % selon l'EI à différents temps sont présentées dans le tableau 6 et les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire ⩽ 0,01 % et ⩽ 0,0032 % selon l'EI selon les différents temps sont présentées dans les figures 2 et 3. Des réponses moléculaires ⩽ 0,01 % et ⩽ 0,0032 % selon l'EI correspondent à une réduction respectivement ⩾ 4 log et ⩾ 4,5 log des transcrits BCR-ABL par rapport au taux de base standardisé.

Tableau 6 : Proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire ⩽ 0,01 % (réduction de 4 log) et ⩽ 0,0032 % (réduction de 4,5 log)

	Tasigna 300 mg 2 fois/jour n = 282 (%)		Tasigna 400 mg 2 fois/jour n = 281 (%)		Imatinib 400 mg 1 fois/jour n = 283 (%)	
A :	⩽ 0,01 %	⩽ 0,0032 %	⩽ 0,01 %	⩽ 0,0032 %	⩽ 0,01 %	⩽ 0,0032 %
12 mois	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
24 mois	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
36 mois	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
48 mois	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
60 mois	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
72 mois	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figure 2 : Incidence cumulée de réponses moléculaires ⩽ 0,01 % (réduction de 4 log)

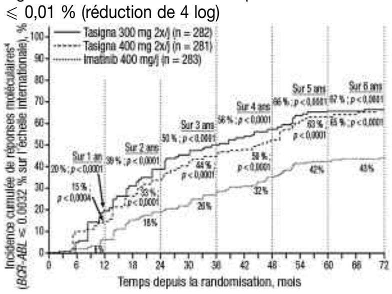

Figure 3 : Incidence cumulée de réponses moléculaires ⩽ 0,0032 % (réduction de 4,5 log)

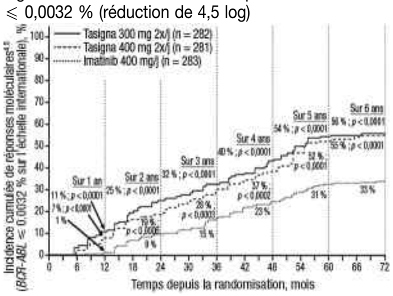

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier de la durée de première RMM, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RMM étaient de 92,5 % (IC à 95 % : 88,6-96,4 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 92.2 % (IC à 95 % : 88,5-95,9 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 88,0 % (IC à 95 % : 83,0-93,1 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La réponse cytogénétique complète (RCyC) était définie comme étant 0 % de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse évaluée sur un minimum de 20 métaphases. Le meilleur taux de RCyC à 12 mois (les patients ayant atteint une RCyC à 12 mois ou plus tôt étaient considérés répondeurs) était significativement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, voir tableau 7.

Le taux de RCyC sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RCyC à 24 mois ou avant) a été statistiquement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

Tableau 7 : Meilleur taux de réponse cytogénétique complète (RCyC)

	Tasigna (nilotinib) 300 mg 2 fois/jour n = 282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg 2 fois/jour n = 281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg 1 fois/jour n = 283 (%)
Sur 12 mois			
Réponse (IC 95 %)	80,1 (75,0 ; 84,6)	77,9 (72,6 ; 82,6)	65,0 (59,2 ; 70,6)
Absence de réponse	19,9	22,1	35,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH * (versus imatinib à 400 mg 1 fois/jour)	< 0,0001	0,0005	
Sur 24 mois			
Réponse (IC 95 %)	86,9 (82,4 ; 90,6)	84,7 (79,9 ; 88,7)	77,0 (71,7 ; 81,8)
Absence de réponse	13,1	15,3	23,0
Valeur du p pour taux de réponse selon test de CMH * (versus imatinib à 400 mg 1 fois/jour)	0,0018	0,0160	

* CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RCyC étaient de 99,1 % (IC à 95 % : 97,9-100 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 98,7 % (IC à 95 % : 97,1-100 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour, 97,0 % (IC à 95 % : 94,7-99,4 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La progression vers la phase accélérée (PA) ou la crise blastique (CB) sous traitement est définie comme le délai entre la date de randomisation et la première progression documentée en phase accélérée ou crise blastique ou bien le décès lié à la LMC. La progression vers la phase accélérée ou la crise blastique sous traitement a été observée chez 17 patients : 2 patients traités par nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 3 patients traités par nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12 patients traités par l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique à 72 mois ont été respectivement de 99,3 %, 98,7 % et 95,2 % (HR = 0,1599 et test de log-rank stratifié p = 0,0059 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour, HR = 0,2457 et test de log-rank stratifié p = 0,0185 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour). Aucun nouveau cas de progression vers la PA/CB n'a été rapporté sous traitement depuis l'analyse à 2 ans.

En incluant l'évolution clonale comme critère de progression, 25 patients avaient progressé sous traitement vers la phase accélérée ou la crise blastique à la date d'analyse (3 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 17 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique incluant l'évolution clonale à 72 mois ont été respectivement de 98,7 %, 97,9 % et 93,2 % (HR = 0,1626 et test de log-rank stratifié p = 0,0009 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour, HR = 0,2848 et test de log-rank stratifié p = 0,0085 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib une fois par jour).

Au total, 55 patients sont décédés pendant le traitement ou pendant le suivi après l'arrêt du traitement (21 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 11 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 23 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Vingt-six (26) de ces 55 décès étaient liés à la LMC (6 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 4 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 16 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients en vie à 72 mois étaient respectivement de 91,6 %, 95,8 % et 91,4 % (HR = 0,8934 et test de log-rank stratifié p = 0,7085 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, HR = 0,4632 et test de log-rank stratifié p = 0,0314 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib). En ne prenant en compte comme événements que les décès liés à la LMC, les taux estimés de survie globale à 72 mois étaient respectivement de 97,7 %, 98,5 % et 93,9 % (HR = 0,3694 et test de log-rank stratifié p = 0,0302 entre le nilotinib à 300 mg deux fois par jour et l'imatinib, HR = 0,2433 et test de log-rank stratifié p = 0,0061 entre le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et l'imatinib).

Études cliniques dans la LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib (Tasigna 200 mg) :

Une étude clinique en ouvert de phase II, multicentrique et non contrôlée, a été menée afin de déterminer l'efficacité de Tasigna chez des patients atteints de LMC et présentant une résistance ou une intolérance à l'imatinib ; les patients en phase chronique et les patients en phase accélérée ont été répartis dans des bras de traitement séparés. L'efficacité a été évaluée sur 321 patients en PC et 137 patients en PA inclus dans l'étude. La durée médiane de traitement était de 561 jours pour les patients en PC et de 264 jours pour les patients en PA (voir tableau 8). Tasigna a été administré en continu (deux fois par jour, 2 heures après un repas et sans prise alimentaire pendant au moins l'heure suivant l'administration), sauf en cas de signes évidents d'une réponse insuffisante ou d'une progression de la maladie. La dose était de 400 mg deux fois par jour et une augmentation de la posologie à 600 mg deux fois par jour était autorisée.

Tableau 8 : Durée de l'exposition à Tasigna

	Phase chronique (n = 321)	Phase accélérée (n = 137)
Durée médiane de traitement (jours) (25e-75e percentiles)	561 (196-852)	264 (115-595)

La résistance à l'imatinib était définie comme étant l'absence d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (après 12 mois) ou comme étant une progression de la maladie après une réponse cytogénétique ou hématologique antérieure. Les patients intolérants à l'imatinib étaient définis comme étant les patients ayant interrompu le traitement par l'imatinib en raison d'une toxicité et ne présentant aucune réponse cytogénétique majeure au moment de l'inclusion dans l'étude.

Au total, 73 % des patients étaient résistants à l'imatinib, tandis que 27 % étaient intolérants à l'imatinib. La majorité des patients avaient une longue histoire de LMC, incluant un traitement antérieur intensif par d'autres agents antinéoplasiques, dont l'imatinib, l'hydroxyurée et l'interféron, et certains patients étaient même en échec d'une greffe de moelle osseuse (tableau 9). La dose maximale antérieure médiane d'imatinib avait été de 600 mg/jour. La dose maximale antérieure d'imatinib était ⩾ 600 mg/jour chez 74 % de tous les patients, avec 40 % des patients recevant des doses d'imatinib ⩾ 800 mg/jour.

Tableau 9 : Caractéristiques de l'histoire de la LMC

	Phase chronique (n = 321)	Phase accélérée (n = 137) *
Délai médian depuis le diagnostic (mois) (intervalle)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib - Patients résistants - Patients intolérants sans RCyM	 226 (70 %) 95 (30 %)	 109 (80 %) 27 (20 %)
Durée médiane du traitement par imatinib (jours) (25e-75e percentiles)	975 (519-1488)	857 (424-1497)
Traitement antérieur par hydroxyurée	83 %	91 %
Traitement antérieur par interféron	58 %	50 %
Greffe de moelle osseuse antérieure	7 %	8 %

* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

Chez les patients en PC, le critère d'évaluation primaire était la réponse cytogénétique majeure (RCyM), définie comme étant l'élimination (réponse cytogénétique complète, RCyC) ou la réduction significative à moins de 35 % de métaphases Ph+ (réponse cytogénétique partielle) des cellules hématopoïétiques Ph+. Chez les patients en PC, la réponse hématologique complète (RHC) était un critère d'évaluation secondaire. Chez les patients en PA, le critère d'évaluation primaire était la réponse hématologique (RH) globale confirmée, définie comme étant une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie ou le retour en phase chronique.

- *Phase chronique :*
  Chez les 321 patients en PC, le taux de RCyM était de 51 %. Dans la plupart des cas, la RCyM survenait rapidement, dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par Tasigna et cette réponse se maintenait. Le délai médian d'obtention de la RCyC était juste au-delà de 3 mois (médiane : 3,4 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 77 % (95 % CI : 70 %-84 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyM n'a pas été atteinte. Parmi les patients ayant obtenu une RCyC, 85 % (95 % CI : 78 %-93 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyC n'a pas été atteinte. Les patients ayant une RHC à l'état initial obtenaient plus rapidement une RCyM (1,9 mois versus 2,8 mois). Parmi les patients en PC ne présentant aucune RHC à l'état initial, 70 % ont obtenu une RHC et le délai médian d'obtention de cette RHC était de 1 mois ; la durée médiane de la RHC était de 32,8 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 87 % chez les patients atteints de LMC-PC.
- *Phase accélérée :*
  Chez les 137 patients en PA, le taux de RH globale confirmée était de 50 %. Dans la plupart des cas, la RH survenait rapidement avec le traitement par Tasigna (médiane : 1 mois), et cette réponse était durable (la durée médiane de RH confirmée était de 24,2 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RH, 53 % (95 % CI : 39 %-67 %) conservaient cette réponse à 24 mois. Le taux de RCyM était de 30 % et le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois. Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 63 % (95 % CI : 45 %-80 %) conservaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de RCyM était de 32,7 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 70 % chez les patients atteints de LMC-PA.

Le tableau 10 présente les taux de réponse pour les deux bras de traitement.

Tableau 10 : Réponse dans la LMC

(Meilleur taux de réponse)	Phase chronique		
	Intolérants (n = 95)	Résistants (n = 226)	Total (n = 321)
Réponse hématologique (%)			
Globale (IC à 95 %)	-	-	-
Complète	87 (74-94)	65 (56-72)	70[1] (63-76)
ASL[2]	-	-	-
Retour en PC	-	-	-
Réponse cytogénétique (%)			
Majeure (IC à 95 %)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)
Complète	41	35	37
Partielle	16	14	15

(Meilleur taux de réponse)	Phase accélérée		
	Intolérants (n = 27)	Résistants (n = 109)	Total[3] (n = 137)
Réponse hématologique (%)			
Globale (IC à 95 %)	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Complète	37	28	30
ASL[2]	7	10	9
Retour en PC	4	13	11
Réponse cytogénétique (%)			
Majeure (IC à 95 %)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Complète	22	19	20
Partielle	11	10	10

(1) 114 patients en PC présentaient une RHC à l'état initial et n'étaient donc pas évaluables concernant la réponse hématologique complète.

(2) ASL = absence de signe de leucémie/réponse médullaire.

(3) Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

Les données d'efficacité chez les patients présentant une LMC en crise blastique ne sont pas encore disponibles. On a également inclus des bras de traitement séparés dans l'étude de phase II, afin d'évaluer Tasigna dans un groupe de patients en PC et en PA ayant reçu un traitement antérieur intensif par diverses thérapies, incluant un inhibiteur de la tyrosine kinase associé à l'imatinib. Parmi ces patients, 30 sur 36 (83 %) étaient résistants mais non intolérants au traitement. Chez les 22 patients en PC évalués concernant l'efficacité, Tasigna a induit un taux de RCyM de 32 % et un taux de RHC de 50 %. Chez les 11 patients en PA évalués concernant l'efficacité, le traitement a induit un taux de RH globale de 36 %.

Après l'échec du traitement par imatinib, on a observé 24 mutations BCR-ABL différentes chez 42 % des patients en phase chronique et chez 54 % des patients en phase accélérée, évalués concernant les mutations. Tasigna s'est révélé efficace chez les patients porteurs de diverses mutations du BCR-ABL associées à une résistance à l'imatinib, excepté pour la T315I.

Arrêt du traitement des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui ont été traités par Tasigna en traitement de première ligne et qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde :

Dans une étude en ouvert à un seul bras, 215 patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique traités par nilotinib en première intention pendant 2 ans ou plus et qui ont atteint une RM4.5 telle que mesurée par le test de BCR-ABL MolecularMD MRDx® ont été recrutés pour poursuivre le traitement par nilotinib pendant 52 semaines supplémentaires (phase de consolidation au nilotinib). 190 des 215 patients (88,4 %) sont entrés en phase de rémission sans traitement (RST) après avoir obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde au cours de la phase de consolidation, définie par les critères suivants :

- les 4 dernières évaluations trimestrielles (effectuées toutes les 12 semaines) étaient au moins RM4 (BCR-ABL/ABL ⩽ 0,01 % selon l'EI), et maintenues pendant un an,
- la dernière évaluation étant RM4.5 (BCR-ABL/ABL ⩽ 0,0032 % selon l'EI),
- pas plus de deux évaluations donnant un résultat situé entre RM4 et RM4.5 (0,0032 % selon l'EI < BCR-ABL/ABL ⩽ 0,01 % selon l'EI).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients présentant une RMM à 48 semaines après le début de la phase RST (en considérant tout patient nécessitant une reprise du traitement comme non-répondeur). Parmi les 190 patients qui sont entrés en phase RST, 98 patients (51,6 % [IC à 95 % : 44,2-58,9]) présentaient une RMM à 48 semaines.

Quatre-vingt-huit patients (46,3 %) sont sortis de la phase RST en raison d'une perte de RMM, et 1 (0,5 %), 1 (0,5 %) et 3 patients (1,6 %) en raison d'un décès pour cause inconnue, d'une décision du médecin et d'une décision du patient, respectivement. Parmi ces 88 patients, 86 patients ont repris le traitement par nilotinib et 2 patients ont quitté l'étude de manière définitive. Quatre-vingt-cinq de ces 86 patients (98,8 %) ont récupéré la RMM (un patient a quitté l'étude de manière définitive de sa propre décision) et 76 patients (88,4 %) ont récupéré la RM4.5 à la date limite de recueil des données.

Le délai médian estimé de Kaplan-Meier (KM) sous traitement par nilotinib avant de récupérer la RMM et la RM4.5 était de 7,9 semaines (IC à 95 % : 5,1-8,0) et 13,1 semaines (IC à 95 % : 12,3-15,7), respectivement. L'estimation KM des taux de RMM et RM4.5 à 24 semaines après la reprise était de 98,8 % (IC à 95 % : 94,2-99,9) et 90,9 % (IC à 95 % : 83,2-96,0), respectivement.

La médiane de survie sans traitement (SST) estimée selon KM n'a pas encore été atteinte (Figure 4) ; 99 de 190 patients (52,1 %) n'avaient pas présenté d'événement SST.

Figure 4 : Estimation Kaplan-Meier de la survie sans traitement après le début de la RST (ensemble d'analyse intégral)

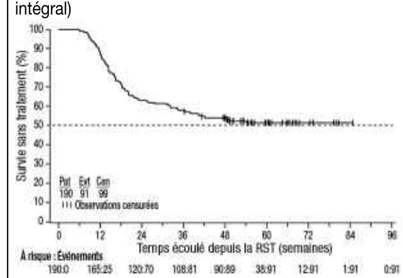

Arrêt du traitement des patients atteints de LMC en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde avec le nilotinib suite à un traitement préalable par imatinib (Tasigna 200 mg) :

Dans une étude en ouvert, à un seul bras, 163 patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique recevant des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) pendant 3 ans ou plus (imatinib comme traitement initial par ITK pendant plus de 4 semaines sans RM4.5 documentée sous imatinib au moment du passage au nilotinib, puis passage au nilotinib pendant au moins deux ans) et qui ont obtenu une RM4.5 suite au traitement par nilotinib telle que mesurée par le test de

BCR-ABL MolecularMD MRDx® ont été recrutés pour poursuivre le traitement par nilotinib pendant 52 semaines supplémentaires (phase de consolidation au nilotinib). 126 des 163 patients (77,3 %) sont entrés en phase RST après avoir obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde au cours de la phase de consolidation, définie par le critère suivant :

- Les 4 dernières évaluations trimestrielles (effectuées toutes les 12 semaines) n'indiquaient aucune perte confirmée de RM4.5 (BCR-ABL/ABL ⩽ 0,0032 % selon l'EI) pendant un an.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients sans perte confirmée de RM4.0 ou perte de RMM dans les 48 semaines suivant l'arrêt du traitement. Parmi les 126 patients qui sont entrés en phase RST, 73 patients (57,9 % [IC à 95 % : 48,8-66,7]) ne présentaient aucune perte de RMM, aucune perte confirmée de RM4.0 et aucune reprise de nilotinib dans les 48 semaines.

Parmi les 53 patients qui sont sortis de la phase RST en raison d'une perte confirmée de RM4.0 ou d'une perte de RMM, 51 patients ont repris le traitement par nilotinib et 2 patients sont sortis de l'étude. Quarante-huit de ces 51 patients (94,1 %) ont récupéré la RM4.0 et 47 patients (92,2 %) ont récupéré la RM4.5 à la date limite de recueil des données.

Le délai médian estimé de Kaplan-Meier (KM) pour le traitement par nilotinib avant de récupérer la RM4.0 et la RM4.5 était de 12,0 semaines (IC à 95 % : 8,3-12,7) et de 13,1 semaines (IC à 95 % : 12,4-16,1), respectivement. L'estimation KM des taux de RM4.0 et RM4.5 à 48 semaines après la reprise était de 100,0 % (IC à 95 % : non estimé) et de 94,8 % (IC à 95 % : 85,1-99,0), respectivement.

La SST médiane n'a pas encore été atteinte (Figure 5) ; 74 de 126 patients (58,7 %) n'avaient pas présenté d'événement SST.

Figure 5 : Estimation Kaplan-Meier de la survie sans traitement après le début de la RST (ensemble d'analyse intégral)

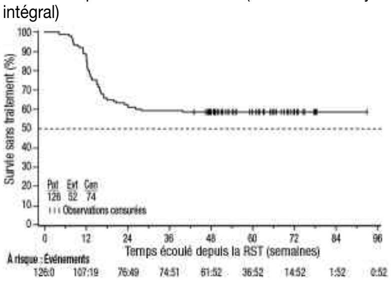

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tasigna dans la population pédiatrique (de la naissance jusqu'à 18 ans) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale. Après administration orale, l'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. La biodisponibilité absolue du nilotinib n'a pas été déterminée. Comparée à une solution buvable (pH de 1,2 à 1,3), la biodisponibilité relative du nilotinib en gélule est approximativement de 50 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la Cmax et l'aire sous la courbe concentration sériques-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration de Tasigna 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 % (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

L'absorption du nilotinib (biodisponibilité relative) peut être réduite respectivement d'environ 48 % chez des patients ayant une gastrectomie totale et de 22 % chez des patients ayant une gastrectomie partielle.

Distribution :

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %, sur base des études *in vitro.*

Biotransformation :

Les principales voies métaboliques identifiées chez les sujets sains sont l'oxydation et l'hydroxylation. Le nilotinib est le principal composant circulant dans le sérum. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib. Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

Élimination :

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose). Le nilotinib inchangé représentait 69 % de la dose.

La demi-vie d'élimination apparente, estimée à partir de la pharmacocinétique à doses répétées avec une prise quotidienne, était d'environ 17 heures. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du nilotinib était modérée à élevée.

Linéarité/non-linéarité :

A l'état d'équilibre, l'exposition au nilotinib dépend de la dose. En cas d'une seule administration quotidienne de doses supérieures à 400 mg, les augmentations de l'exposition systémique étaient inférieures aux valeurs proportionnelles à la dose. En cas d'administration d'une dose de 400 mg deux fois par jour, l'exposition systémique quotidienne au nilotinib augmentait de 35 % à l'état d'équilibre, par rapport à l'exposition observée en cas d'une seule administration quotidienne d'une dose de 800 mg. L'exposition systémique (ASC) au nilotinib à l'état d'équilibre à une dose de 400 mg deux fois par jour était environ 13,4 % plus élevée qu'une dose de 300 mg deux fois par jour. La moyenne des valeurs hautes et basses de la concentration sur 12 mois était environ 15,7 % et 14,8 % plus élevée avec 400 mg deux fois par jour comparé à 300 mg deux fois par jour. On n'observait aucune augmentation significative de l'exposition au nilotinib lorsqu'on augmentait la posologie de 400 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour.

Les conditions d'équilibre sont généralement atteintes dans les 8 jours. Entre la prise de la première dose et l'état d'équilibre, l'exposition sérique au nilotinib augmentait d'environ 2 fois en cas d'une seule prise quotidienne, et d'environ 3,8 fois en cas de deux prises quotidiennes.

Études de biodisponibilité/bioéquivalence :

Une bioéquivalence a été démontrée entre l'administration unique d'une dose de 400 mg de nilotinib en utilisant deux gélules à 200 mg dont le contenu était dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et l'administration unique de 2 gélules intactes à 200 mg.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le nilotinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur la reproduction, de phototoxicité et de cancérogenèse (rats et souris).

Le nilotinib n'a exercé aucun effet sur le SNC ou les fonctions respiratoires. Les études de toxicité cardiaque *in vitro* ont révélé un signal préclinique d'allongement de l'intervalle QT, se traduisant par une inhibition des courants hERG et un allongement de la durée du potentiel d'action, induits par le nilotinib sur des cœurs de lapin isolés. Chez des chiens ou des singes traités sur des périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez le chien, aucun effet n'a été observé sur les paramètres de l'ECG.

Des études de toxicité en administration répétée jusqu'à 4 semaines chez le chien et jusqu'à 9 mois chez le singe macaque, ont montré que le foie est le principal organe cible de la toxicité du nilotinib. Les altérations incluaient une élévation des activités de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, ainsi que des anomalies histopathologiques (essentiellement une hyperplasie/hypertrophie des cellules sinusoïdales ou des cellules de Kupffer, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose périportale). En général, les modifications biochimiques étaient totalement réversibles après une période de récupération de quatre semaines, et les modifications histologiques étaient partiellement réversibles. Les expositions aux doses les plus faibles qui ont induit des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme traité à une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines, seuls des altérations hépatiques mineures ont été observées. Chez le rat, le chien et le singe, des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol ont été observées.

Les études de génotoxicité menées sur des systèmes bactériens *in vitro* et des systèmes mammifères *in vitro* et *in vivo*, avec et sans activation métabolique, n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène du nilotinib.

Dans l'étude de cancérogenèse de 2 ans chez le rat, l'utérus était le principal organe cible des lésions non néoplasiques (avec dilatation, ectasie vasculaire, hyperplasie des cellules endothéliales, inflammation et/ou hyperplasie épithéliale). Aucun signe de cancérogénicité n'a été mis en évidence suite à l'administration de nilotinib à 5, 15 et 40 mg/kg/jour. L'exposition (en termes d'ASC) à la dose la plus élevée a représenté approximativement 2 à 3 fois l'exposition journalière à l'état d'équilibre (basé sur l'ASC) chez l'homme recevant 800 mg/jour de nilotinib.

Dans l'étude Tg.rasH2 de cancérogenèse de 26 semaines chez la souris, dans laquelle le nilotinib a été administré à 30, 100 et 300 mg/kg/jour, des papillomes/carcinomes cutanés ont été détectés à 300 mg/kg, ce qui représente environ 30 à 40 fois (basé sur l'ASC) l'exposition chez l'Homme à la dose maximale approuvée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). La dose n'induisant aucun effet de type lésions néoplasiques de la peau était de 100 mg/kg/jour, ce qui représente environ 10 à 20 fois l'exposition chez l'Homme à la dose maximale approuvée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). Les principaux organes cibles pour les lésions non néoplasiques étaient la peau (hyperplasie épidermique), les dents en croissance (dégénérescence/atrophie de l'émail des incisives supérieures et inflammation de la gencive/épithélium odontogène des incisives) et le thymus (augmentation de l'incidence et/ou de la gravité de la diminution du nombre des lymphocytes).

Le nilotinib n'induisait aucune tératogénicité, mais s'est montré toxique pour l'embryon et le fœtus à des doses entraînant également une toxicité maternelle. Lors de l'étude de fertilité réalisée chez les mâles et les femelles, ainsi qu'au cours de l'étude d'embryotoxicité uniquement réalisée chez les femelles, une augmentation des pertes postimplantation a été observée. Au cours des études d'embryotoxicité, une létalité embryonnaire et des effets sur le fœtus (principalement une réduction du poids des fœtus, une fusion prématurée des os de la face [fusion maxillaire/zygomatique] et des anomalies viscérales et squelettiques) chez le rat, ainsi qu'une augmentation de la résorption des fœtus et des anomalies squelettiques chez le lapin ont été observés. Dans une étude de développement pré- et postnatal menée chez le rat, l'exposition maternelle au nilotinib a entraîné une réduction du poids corporel associée à des modifications des paramètres du développement physique ainsi que des indices d'accouplement et de fertilité, chez la progéniture. Chez les femelles, l'exposition au nilotinib, aux doses n'induisant aucun effet indésirable, était généralement inférieure ou égale à l'exposition observée chez l'homme à une dose de 800 mg/jour.

Dans une étude de développement menée chez l'animal juvénile, le nilotinib a été administré par voie orale à des rats juvéniles dès la première semaine post-partum jusqu'à l'âge adulte jeune (70 jours post-partum) à des doses de 2, 6 et 20 mg/kg/jour. Au-delà des paramètres standards d'étude, les évaluations des organes de référence pour le développement, les effets sur le SNC, sur l'accouplement et la fertilité ont été évalués. Basé sur la réduction du poids corporel dans les deux sexes et un retard de la séparation prépuciale chez les mâles (qui peut être associé à une perte de poids), la dose sans effet observable chez les rats juvéniles a été évaluée à 6 mg/kg/jour. Les animaux juvéniles n'ont pas présenté d'augmentation de la sensibilité au nilotinib par rapport aux animaux adultes. De plus, le profil de toxicité des rats juvéniles était comparable à celui observé chez les rats adultes.

Aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité chez les rats mâles et femelles, traités jusqu'à la plus haute dose testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'être humain).

Le nilotinib absorbe la lumière dans la gamme UVB et UVA. Il est distribué dans la peau et présente un potentiel phototoxique *in vitro*, mais aucun effet n'a été observé *in vivo*. En conséquence, le risque de photosensibilisation par le nilotinib chez les patients est considéré comme très faible.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/07/422/005 ; CIP 3400949815845 (2010, RCP rév 24.05.17) 28 gél à 150 mg.
EU /1/07/422/006 ; CIP 3400949815906 (2010, RCP rév 24.05.17) 112 gél à 150 mg.
EU /1/07/422/007 ; CIP 3400921687552 (RCP rév 24.05.17) 28 gél à 200 mg.
EU /1/07/422/008 ; CIP 3400921687613 (RCP rév 24.05.17) 112 gél à 200 mg.

Prix : 711,12 € (28 gélules à 150 mg).
2669,99 € (112 gélules à 150 mg).
935,47 € (28 gélules à 200 mg).
3516,61 € (112 gélules à 200 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

TAVANIC® comprimé

lévofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 500 mg (avec barre de sécabilité * ; blanc-jaunâtre à blanc-rougeâtre.) : Boîte de 5, sous plaquette.

Modèles hospitaliers : Boîte de 100, sous plaquettes.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Lévofloxacine hémihydratée
exprimée en lévofloxacine .... 500 mg

Excipients : Noyau : crospovidone, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarylfumarate de sodium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS

Tavanic est indiqué chez les adultes dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Sinusites aiguës bactériennes.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Pour les infections mentionnées ci-dessus, Tavanic ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Prostatites chroniques bactériennes.
- Cystites non compliquées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tavanic peut également être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les comprimés de Tavanic sont administrés une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection, et de la sensibilité du germe en cause.

Les comprimés de Tavanic peuvent également être utilisés en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état ; compte tenu de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, une même posologie peut être utilisée.

POSOLOGIE :

Les recommandations sur la posologie de Tavanic sont les suivantes :

Posologie chez les patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min) :

Indication	Posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée du traitement (selon la gravité)
Sinusites aiguës bactériennes	500 mg 1 fois/jour	10 - 14 jours
Exacerbations aiguës de bronchite chronique	500 mg 1 fois/jour	7 - 10 jours
Pneumonies communautaires	500 mg 1 ou 2 fois/jour	7 - 14 jours
Pyélonéphrites	500 mg 1 fois/jour	7 - 10 jours
Infections urinaires compliquées	500 mg 1 fois/jour	7 - 14 jours
Cystites non compliquées	250 mg 1 fois/jour	3 jours
Prostatites chroniques bactériennes	500 mg 1 fois/jour	28 jours
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg 1 ou 2 fois/jour	7 - 14 jours
Maladie du charbon	500 mg 1 fois/jour	8 semaines

Populations particulières :

Insuffisant rénal (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min) :

Clairance de la créatinine	Posologie		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	Dose initiale		
	250 mg	500 mg	500 mg
50 - 20 ml/min	puis : 125 mg/24 h	puis : 250 mg/24 h	puis : 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/12 h
< 10 ml/min (y compris hémodialyse et DPCA) *	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/24 h

* Aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire étant donné que la lévofloxacine n'est pas métabolisée significativement par le foie et est principalement excrétée par les reins.

Population âgée :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée, autre que celle dépendant de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Tendinites et ruptures de tendons, et Allongement de l'intervalle QT).

Population pédiatrique :

Tavanic est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en période de croissance (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de Tavanic doivent être avalés sans les croquer et avec une quantité suffisante de liquide. Ils peuvent être divisés au niveau de la barre de cassure pour adapter la dose. Les comprimés peuvent être pris pendant ou entre les repas. Les comprimés de Tavanic doivent être pris au moins 2 heures avant ou après les sels de fer, les sels de zinc, les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (seulement les formulations de didanosine avec des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium), et l'administration de sucralfate, étant donné la survenue possible d'une diminution de l'absorption (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à la lévofloxacine ou à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Patients épileptiques.
- Patients ayant des antécédents de tendinopathies liées à l'administration de fluoroquinolones.
- Enfants ou adolescents en période de croissance.
- Grossesse.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, la lévofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).
- La lévofloxacine peut être utilisée dans le traitement des sinusites aiguës bactériennes et dans les exacerbations aiguës de bronchite chronique lorsque ces infections ont été correctement diagnostiquées.
- La résistance de Escherichia coli aux fluoroquinolones, pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires, varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de Escherichia coli aux fluoroquinolones.
- Maladie du charbon : L'utilisation chez l'Homme se base sur les données de sensibilité in vitro de Bacillus anthracis, sur les données expérimentales animales, ainsi que sur des données limitées chez l'Homme. Le médecin en charge du traitement doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Tendinites et ruptures de tendons :

Une tendinite peut survenir rarement. Elle concerne le plus souvent le tendon d'Achille et peut conduire à une rupture du tendon. Une tendinite et une rupture de tendon, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures d'un traitement par lévofloxacine et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg et chez les patients sous corticostéroïdes. Par ailleurs, la prudence est recommandée lorsque les fluoroquinolones sont utilisées chez les patients transplantés, cette population présentant un risque accru de tendinites. La dose quotidienne doit être adaptée chez les patients âgés en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si la lévofloxacine leur est prescrite. Tous les patients doivent consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes de tendinite. Si une tendinite est suspectée, le traitement par lévofloxacine doit être immédiatement interrompu, et un traitement approprié (par exemple une immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Diarrhée associée à Clostridium difficile :

Une diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par lévofloxacine (même plusieurs semaines après le traitement), peut être le signe d'une diarrhée associée à Clostridium difficile (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée grave pendant ou après le traitement par lévofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard . Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

Patients prédisposés aux crises convulsives :

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et peuvent déclencher des crises convulsives. La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (cf Contre-indications) et, comme les autres quinolones, doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives ou sous traitement concomitant par des substances actives abaissant le seuil épileptogène, telles que la théophylline (cf Interactions). En cas de crises convulsives (cf Effets indésirables), le traitement par lévofloxacine doit être interrompu.

Patients présentant un déficit en G-6-phosphate déshydrogénase :

Les patients ayant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

Insuffisants rénaux :

Étant donné que la lévofloxacine est excrétée principalement par les reins, la dose de Tavanic doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration).

Réactions d'hypersensibilité :

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement fatales (allant par exemple de l'angio-œdème jusqu'au choc anaphylactique), occasionnellement dès la première prise (cf Effets indésirables). Les patients doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin ou un médecin urgentiste, qui prendra les mesures d'urgence appropriées.

Réactions bulleuses graves :

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées avec la lévofloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si surviennent des réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

Troubles de la glycémie :

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (cf Effets indésirables).

Prévention de la photosensibilisation :

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacine (cf Effets indésirables). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons UV artificiels (par exemple lampe à bronzer, solarium) pendant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

Patients traités par antivitamines K :

Du fait d'une possible augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignements chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés en même temps (cf Interactions).

Réactions psychotiques :

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, dont la lévofloxacine. Dans de très rares cas, elles ont conduit à des pensées suicidaires et des actes d'auto-agression, parfois après seulement une seule prise de lévofloxacine (cf Effets indésirables). Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être mises en place. La prudence est recommandée si la lévofloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Allongement de l'intervalle QT :

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) ;
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, dans ces populations.

(Cf Posologie/Mode d'administration : Personnes âgées, Interactions, Effets indésirables, Surdosage)

Neuropathie périphérique :

Des neuropathies périphériques sensitives et sensitivo-motrices ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. Elles peuvent survenir rapidement (cf Effets indésirables). La lévofloxacine doit être arrêtée si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible.

Troubles hépatobiliaires :

Des cas de nécrose hépatique pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle ont été rapportés avec la lévofloxacine, principalement chez des patients ayant des maladies sévères sous-jacentes, par exemple une septicémie (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou des douleurs abdominales.

Exacerbation d'une myasthénie :

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie. Des effets indésirables graves, notamment des décès et le recours à une assistance respiratoire, rapportés depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones ont été associés à leur utilisation chez des patients atteints de myasthénie. La lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Troubles de la vision :

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Infections secondaires :

L'utilisation de la lévofloxacine, en particulier si elle est prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Si une infection secondaire survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Interférence avec les examens biologiques :

Chez les patients traités par lévofloxacine, la recherche d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés par une méthode de détection plus spécifique.

La lévofloxacine peut inhiber la croissance de Mycobacterium tuberculosis et peut donc donner des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets d'autres médicaments sur Tavanic :

Sels de fer, sels de zinc, antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, didanosine :

L'absorption de la lévofloxacine est significativement réduite lorsque des sels de fer, ou des antiacides contenants du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (seulement les formulations de didanosine avec des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium) sont administrés en même temps que les comprimés de Tavanic. L'administration concomitante de fluoroquinolones avec des multivitamines contenant du zinc semble réduire leur absorption orale. Il est recommandé que les préparations contenant des cations divalents ou trivalents, tels que les sels de fer, les sels de zinc, ou les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (seulement les formulations de didanosine avec des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium) ne soient pas administrés dans les 2 heures avant ou après l'administration des comprimés de Tavanic (cf Posologie/Mode d'administration). Les sels de calcium ont un effet minime sur l'absorption orale de la lévofloxacine.

Sucralfate :

La biodisponibilité des comprimés de Tavanic est significativement réduite lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que le sucralfate. Si le patient doit recevoir en même temps du sucralfate et du Tavanic, il est préférable d'administrer le sucralfate 2 heures après l'administration du comprimé de Tavanic (cf Posologie/Mode d'administration).

Théophylline, fenbufène ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables :

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofloxacine avec la théophylline n'a été trouvée dans une étude clinique. Cependant un abaissement notable du seuil épileptogène peut survenir lorsque des quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Les concentrations de la lévofloxacine étaient d'environ 13 % supérieures en présence de fenbufène que lorsqu'elle était administrée seule.

Probénécide et cimétidine :

Le probénécide et la cimétidine ont eu un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine était diminuée en présence de cimétidine (24 %) ou de probénécide (34 %). Ceci s'explique par le fait que ces deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Toutefois, aux doses testées dans l'étude, les différences statistiquement significatives des paramètres cinétiques n'ont probablement pas de pertinence clinique.

Il faut être prudent lorsque la lévofloxacine est coadministrée avec des médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale, tels que le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Autres informations pertinentes :

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas significativement affectée d'un point de vue clinique lorsqu' elle était administrée en même temps que les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effets de Tavanic sur d'autres médicaments :

Ciclosporine :

La demi-vie de la ciclosporine était augmentée de 33 % lorsqu'elle était coadministrée avec la lévofloxacine.

Antivitamines K :

Une augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, qui peuvent être sévères, ont été rapportés chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine). En conséquence, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par les antivitamines K (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT :

La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Allongement de l'intervalle QT.

Autres informations pertinentes :

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, la lévofloxacine n'affectait pas la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat test pour le CYP1A2), indiquant que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Alimentation :

Il n'existe pas d'interaction cliniquement significative avec les aliments. Les comprimés de Tavanic peuvent donc être administrés sans tenir compte de l'alimentation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Cependant, en l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Tavanic est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

La lévofloxacine n'a pas perturbé la fertilité ou les performances de reproduction chez les rats.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets indésirables (par exemple, les étourdissements/vertiges, la somnolence, les troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et ainsi peuvent constituer un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les informations présentées ci-dessous sont basées sur les données d'études cliniques menées sur plus de 8 300 patients et sur l'expérience étendue acquise depuis la mise sur le marché.

Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections fongiques dont infections à Candida, résistance du pathogène
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, éosinophilie
Rare	Thrombopénie, neutropénie
Indéterminé	Pancytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique

Affections du système immunitaire	
Rare	Angio-œdème, hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminé	Choc anaphylactique[a], choc anaphylactoïde[a] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Rare	Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminé	Hyperglycémie, coma hypoglycémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, état confusionnel, nervosité
Rare	Réactions psychotiques (par exemple hallucinations, paranoïa), dépression, agitation, rêves anormaux, cauchemars
Indéterminé	Troubles psychotiques avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, tremblements, dysgueusie
Rare	Convulsions (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), paresthésies
Indéterminé	Neuropathie sensitive périphérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), neuropathie sensitivomotrice périphérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), parosmie dont anosmie, dyskinésie, trouble extrapyramidal, agueusie, syncope, hypertension intracrânienne bénigne
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision tels que vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminé	Perte de vision transitoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Rare	Acouphènes
Indéterminé	Perte de l'audition, altération de l'audition
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie, palpitations
Indéterminé	Tachycardie ventriculaire qui peut entraîner un arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire et torsade de pointes (rapportées principalement chez les patients ayant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé à l'électrocardiogramme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage)
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Indéterminé	Bronchospasme, pneumopathie allergique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées
Peu fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences, constipation
Indéterminé	Diarrhée hémorragique, qui dans de très rares cas peut être évocatrice d'une entérocolite, notamment d'une colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT, phosphatases alcalines, Gamma-GT)
Peu fréquent	Élévation de la bilirubine sanguine
Indéterminé	Ictère et atteinte hépatique sévère, dont des cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, principalement chez les patients atteints de maladies sous-jacentes graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané[b]	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, urticaire, hyperhidrose
Indéterminé	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), vascularite leucocytoclasique, stomatite
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies
Rare	Affections des tendons (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) notamment tendinites (par exemple du tendon d'Achille), faiblesse musculaire pouvant être d'une importance particulière chez les patients atteints de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminé	Rhabdomyolyse, ruptures de tendon (par exemple du tendon d'Achille) [cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi], rupture ligamentaire, rupture musculaire, arthrites
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie
Rare	Insuffisance rénale aiguë (par exemple, pour cause de néphrite interstitielle)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Fièvre
Indéterminé	Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)

a) Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois survenir dès la première dose.

b) Les réactions cutanéomuqueuses peuvent parfois survenir dès la première dose.

Les autres effets indésirables qui ont été associés à l'administration de fluoroquinolones sont notamment des crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

D'après les études de toxicité chez les animaux ou les études de pharmacologie clinique réalisées à des doses supra-thérapeutiques, les signes les plus importants attendus à la suite d'un surdosage aigu de Tavanic comprimés sont des troubles du système nerveux central (SNC) tels qu' une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience, des crises convulsives, un allongement de l'intervalle QT, ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions des muqueuses.

Des effets sur le SNC, dont un état confusionnel, des convulsions, des hallucinations et des tremblements ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre. Une surveillance de l'ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT. Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, notamment la dialyse péritonéale et la DPCA, ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des quinolones, fluoroquinolones (code ATC : J01MA12).

La lévofloxacine est un antibiotique de synthèse de la classe des fluoroquinolones. Elle est l'énantiomère S(-) de la substance active racémique ofloxacine.

Mécanisme d'action :

En tant qu'agent antibactérien du groupe des fluoroquinolones, la lévofloxacine agit sur le complexe ADN-ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV.

Relations PK/PD :

L'activité bactéricide de la lévofloxacine dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (Cmax) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC), et la CMI.

Mécanisme de résistance :

La résistance à la lévofloxacine s'acquiert par étapes successives par mutations des sites cibles des deux types de topo-isomérases de type II, l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes d'imperméabilité membranaire (fréquents chez Pseudomonas aeruginosa) et des mécanismes d'efflux peuvent également affecter la sensibilité à la lévofloxacine.

Une résistance croisée entre la lévofloxacine et d'autres fluoroquinolones est observée. Du fait du mécanisme d'action, il n'existe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'antibactériens.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacine, séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et les souches de sensibilité intermédiaire des souches résistantes sont présentées dans le tableau ci-dessous (mg/l).

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la lévofloxacine (version 2.0, 01-01-2012) :

Pathogène	Sensible	Résistant
Entérobactéries	⩽ 1 mg/l	> 2 mg/l
Pseudomonas spp	⩽ 1 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp	⩽ 1 mg/l	> 2 mg/l
Staphylococcus spp	⩽ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae[1]	⩽ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	⩽ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae[2][3]	⩽ 1 mg/l	> 1 mg/l
Moraxella catarrhalis[3]	⩽ 1 mg/l	> 1 mg/l
Concentrations critiques non liées à l'espèce[4]	⩽ 1 mg/l	> 2 mg/l

(1) Les concentrations critiques définies pour la lévofloxacine correspondent aux fortes doses.

(2) Une résistance de faible niveau aux fluoroquinolones (CMI pour la ciprofloxacine de 0,12 à 0,5 mg/l) peut apparaître, mais il n'y a pas de preuve que cette résistance ait une importance clinique dans les infections respiratoires dues à Haemophilus influenzae.

(3) Les souches ayant des CMI supérieures aux concentrations critiques S sont très rares ou non encore signalées. Les tests d'identification et de sensibilité antimicrobienne de ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Ils doivent être considérés comme résistants jusqu'à la confirmation de la réponse clinique pour les isolats identifiés avec une CMI supérieure à l'actuelle concentration critique R.

(4) Les concentrations critiques correspondent à des doses orale ou intraveineuse de 500 mg x 1 à 500 mg x 2.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est utile de disposer d' informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Bactéries aérobies à Gram + : Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus sensible à la méticilline, Staphylococcus saprophyticus, streptocoques groupes C et G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.
- Bactéries aérobies à Gram − : Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.
- Bactéries anaérobies : peptostreptococcus.
- Autres : Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :

- Bactéries aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus résistant à la méticilline*, Staphylococcus spp à coagulase négative.
- Bactéries aérobies à Gram − : Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.
- Bactéries anaérobies : Bacteroïdes fragilis.

Espèces naturellement résistantes :

- Bactéries aérobies à Gram + : Enterococcus faecium.

* Les Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une corésistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lévofloxacine administrée par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue est de 99 à 100 %.

L'alimentation a peu d'effets sur l'absorption de la lévofloxacine.

Les conditions de l'état d'équilibre sont atteintes en 48 heures après administration de 500 mg une ou deux fois par jour.

Distribution :

Environ 30 à 40 % de la lévofloxacine sont liés aux protéines plasmatiques.

Le volume moyen de distribution de la lévofloxacine est d'environ 100 l après des doses uniques et répétées de 500 mg, indiquant une large distribution dans les tissus de l'organisme.

Pénétration dans les tissus et les liquides de l'organisme :

Il a été montré que la lévofloxacine pénètre dans la muqueuse bronchique, dans le liquide épithélial, les macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide des vésicules), le tissu prostatique et les urines. En revanche, le passage de la lévofloxacine dans le liquide céphalorachidien est faible.

Biotransformation :

La lévofloxacine est très peu métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-lévofloxacine et la lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5 % de la dose et sont excrétés dans l'urine. La lévofloxacine est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.

Élimination :

Après administration orale ou intraveineuse, la lévofloxacine est éliminée du plasma relativement lentement ($t_{1/2}$: 6 à 8 heures). L'excrétion est essentiellement rénale (> 85 % de la dose administrée).

La clairance corporelle totale apparente moyenne de la lévofloxacine après une prise unique de 500 mg était de 175 ml/min ± 29,2.

Il n'y a pas de différence majeure entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine après administration intraveineuse ou orale, suggérant que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

Linéarité :

La lévofloxacine suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 1000 mg.

Populations particulières :

- Sujets insuffisants rénaux :

La pharmacocinétique de la lévofloxacine est affectée par l'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénale sont réduites et les demi-vies d'élimination augmentent comme le montre le tableau ci-dessous.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal après une prise orale unique de 500 mg :

Clcr (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Clr (ml/min)	13	26	57
t ½ (heure)	35	27	9

- Personnes âgées : il n'existe pas de différences significatives entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez le sujet jeune et chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine.
- Différences liées au sexe : une analyse séparée pour des sujets masculins et féminins a montré des différences, petites à marginales, selon le sexe de la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Il n'y a aucune preuve que ces différences liées au sexe aient une signification clinique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

La lévofloxacine n'a pas provoqué d'altération de la fécondité ou de la performance de reproduction chez les rats, et son seul effet sur les fœtus était un retard de maturation résultant de la toxicité pour la mère.

La lévofloxacine n'a pas induit de mutations génétiques sur les cellules bactériennes ou de mammifère mais a induit des aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois in vitro. Ces effets peuvent être imputés à l'inhibition de la topo-isomérase II. Les essais in vivo (micronucleus, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée d'ADN, test du dominant létal) n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique.

Des études sur la souris ont montré une activité phototoxique de la lévofloxacine seulement avec des doses très élevées. La lévofloxacine n'a montré aucun potentiel génotoxique dans un essai de photomutagénicité, et elle réduisait le développement tumoral dans une étude de photocarcinogenèse.

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine présentait des effets sur le cartilage (formation de vésicules et de cavités) chez les rats et les chiens. Ces résultats étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Une barre de sécabilité permet l'adaptation de la dose chez les patients insuffisants rénaux.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934965562 (1998, RCP rév 24.08.17) 5 cp.
3400957490799 (2009, RCP rév 24.08.17) 100 cp.

Prix : 12,82 € (5 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % pour les seules indications de l'AMM retenues par les recommandations officielles en vigueur concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TAVANIC ® solution pour perfusion

lévofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion à 5 mg/ml (isotonique, limpide ; jaune-vert) : Flacons de 50 ml et de 100 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Lévofloxacine hémihydrate
exprimée en lévofloxacine .... 5 mg

Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium (7,9 mmol ou 181 mg de sodium/fl 50 ml ; 15,8 mmol ou 363 mg de sodium/fl 100 ml).

pH : 4,3 à 5,3.

Osmolarité : 282-322 mOsm/litre.

DC INDICATIONS

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion est indiqué chez les adultes dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Pour les infections mentionnées ci-dessus, Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés.

- Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Prostatites chroniques bactériennes.
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion est administré en perfusion intraveineuse lente, une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection, et de la sensibilité du germe en cause. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement per os par Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion selon une présentation orale appropriée, conformément au RCP des comprimés pelliculés et si cela est considéré justifié pour le patient. Compte tenu de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, une même posologie peut être utilisée.

POSOLOGIE :

Les recommandations sur la posologie de Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion sont les suivantes :

Posologie chez les patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min) :

Indication	Posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée totale du traitement(1) (selon la gravité)
Pneumonies communautaires	500 mg 1 ou 2 fois/jour	7 - 14 jours
Pyélonéphrites	500 mg 1 fois/jour	7 - 10 jours
Infections urinaires compliquées	500 mg 1 fois/jour	7 - 14 jours
Prostatites chroniques bactériennes	500 mg 1 fois/jour	28 jours
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg 1 ou 2 fois/jour	7 - 14 jours
Maladie du charbon	500 mg 1 fois/jour	8 semaines

(1) La durée du traitement inclut le traitement par voie intraveineuse suivi du traitement par voie orale.

La durée du traitement par voie intraveineuse avant le relai par voie orale dépend du contexte clinique, mais est normalement de 2 à 4 jours.

Populations particulières :

Insuffisance rénale (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min) :

	Posologie		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clairance de la créatinine	Dose initiale		
	250 mg	500 mg	500 mg
50 - 20 ml/min	puis : 125 mg/24 h	puis : 250 mg/24 h	puis : 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/12 h
< 10 ml/min (y compris hémodialyse et DPCA) *	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/24 h

* Aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire étant donné que la lévofloxacine n'est pas métabolisée significativement par le foie et est principalement excrétée par les reins.

Population âgée :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée, autre que celle dépendant de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : « Tendinites et ruptures de tendons » et « Allongement de l'intervalle QT »).

Population pédiatrique :

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en période de croissance (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse lente ; il est administré une ou deux fois par jour. La durée de la perfusion doit être d'au moins 30 minutes pour le dosage 250 mg ou 60 minutes pour le dosage 500 mg de Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les incompatibilités voir rubrique Incompatibilités et pour la compatibilité avec les autres solutions pour perfusion voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Lévofloxacine solution pour perfusion ne doit pas être utilisée :

- chez les patients hypersensibles à la lévofloxacine ou à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition ;
- chez les patients épileptiques ;
- chez les patients ayant des antécédents de tendinopathies liées à l'administration de fluoroquinolones ;
- chez les enfants ou les adolescents en période de croissance ;
- pendant la grossesse ;
- chez les femmes qui allaitent.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, la lévofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).
- La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones - pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires - varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones.
- Maladie du charbon : L'utilisation chez l'Homme se base sur les données de sensibilité *in vitro* de *Bacillus anthracis*, sur les données expérimentales animales ainsi que sur des données limitées chez l'Homme. Le médecin en charge du traitement doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Durée de perfusion :

La durée de perfusion recommandée d'au moins 30 minutes pour le dosage 250 mg ou 60 minutes pour le dosage 500 mg de Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion doit être respectée. Avec l'ofloxacine, il est connu qu'une tachycardie et une baisse transitoire de la tension artérielle puissent survenir pendant la perfusion. Dans de rares cas, un collapsus circulatoire peut survenir à la suite d'une baisse importante de la tension artérielle. S'il semble survenir une baisse de la tension artérielle pendant la perfusion de lévofloxacine (isomère lévogyre de l'ofloxacine), la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Teneur en sodium :

Ce médicament contient 7,9 mmol (181 mg) de sodium pour 50 ml de solution et 15,8 mmol (363 mg) pour 100 ml de solution. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Tendinites et ruptures de tendons :

Une tendinite peut survenir rarement. Elle concerne le plus souvent le tendon d'Achille et peut conduire à une rupture du tendon. Une tendinite et une rupture de tendon, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures d'un traitement par lévofloxacine et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg et chez les patients sous corticostéroïdes. Par ailleurs, la prudence est recommandée lorsque les fluoroquinolones sont utilisées chez les patients transplantés, cette population présentant un risque accru de tendinites. La dose quotidienne doit être adaptée chez les patients âgés en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si la lévofloxacine leur est prescrite. Tous les patients doivent consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes de tendinite. Si une tendinite est suspectée, le traitement par lévofloxacine doit être immédiatement interrompu, et un traitement approprié (par exemple une immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Diarrhée associée à Clostridium difficile :

Une diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par lévofloxacine (même plusieurs semaines après le traitement), peut être le signe d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée grave pendant ou après le traitement par lévofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

Patients prédisposés aux crises convulsives :

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et peuvent déclencher des crises convulsives. La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (cf Contre-indications) et, comme les autres quinolones, doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives ou sous traitement concomitant par des substances actives abaissant le seuil épileptogène, telles que la théophylline (cf Interactions). En cas de crises convulsives (cf Effets indésirables), le traitement par lévofloxacine doit être interrompu.

Patients présentant un déficit en G-6-phosphate déshydrogénase :

Les patients ayant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

Insuffisants rénaux :

Étant donné que la lévofloxacine est excrétée principalement par les reins, la dose de Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration).

Réactions d'hypersensibilité :

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement fatales (allant par exemple de l'angio-œdème jusqu'au choc anaphylactique), occasionnellement dès la première prise (cf Effets indésirables). Les patients doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin ou un médecin urgentiste, qui prendra les mesures d'urgence appropriées.

Réactions bulleuses graves :

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec la lévofloxacine (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si surviennent des réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

Troubles de la glycémie :

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (cf Effets indésirables).

Prévention de la photosensibilisation :

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacine (cf Effets indésirables). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons UV artificiels (par exemple lampe à bronzer, solarium) pendant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

Patients traités par antivitamines K :

Du fait d'une possible augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignements chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés en même temps (cf Interactions).

Réactions psychotiques :

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, dont la lévofloxacine. Dans de très rares cas, elles ont conduit à des pensées suicidaires et des actes d'auto-agression, parfois après seulement une seule prise de lévofloxacine (cf Effets indésirables). Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être mises en place. La prudence est recommandée si la lévofloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Allongement de l'intervalle QT :

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) ;
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, dans ces populations.

(Cf Posologie/Mode d'administration : Personnes âgées, Interactions, Effets indésirables, Surdosage.)

Neuropathie périphérique :

Des neuropathies périphériques sensitives et sensitivomotrices ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. Elles peuvent survenir rapidement (cf Effets indésirables). La lévofloxacine doit être arrêtée si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible.

Troubles hépatobiliaires :

Des cas de nécrose hépatique pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle ont été rapportés avec la lévofloxacine, principalement chez des patients ayant des maladies sévères sous-jacentes, par exemple une septicémie (cf Effets indésirables). Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou des douleurs abdominales.

Exacerbation d'une myasthénie :

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie. Des effets indésirables graves, notamment des décès et le recours à une assistance respiratoire, rapportés depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones, ont été associés à leur utilisation chez des patients atteints de myasthénie. La lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Troubles de la vision :

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (cf Conduite/Utilisation de machines, Effets indésirables).

Infections secondaires :

L'utilisation de la lévofloxacine, en particulier si elle est prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Si une infection secondaire survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Interférence avec les examens biologiques :

Chez les patients traités par lévofloxacine, la recherche d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés par une méthode de détection plus spécifique.

La lévofloxacine peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et peut donc donner des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

DC INTERACTIONS

Effets d'autres médicaments sur Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion :

Théophylline, fenbufène ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables :

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofloxacine avec la théophylline n'a été trouvée dans une étude clinique. Cependant un abaissement notable du seuil épileptogène peut survenir lorsque des quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Les concentrations de la lévofloxacine étaient d'environ 13 % supérieures en présence de fenbufène que lorsqu'elle était administrée seule.

Probénécide et cimétidine :

Le probénécide et la cimétidine ont eu un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine était diminuée en présence de cimétidine (24 %) ou de probénécide (34 %). Ceci s'explique par le fait que ces deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Toutefois, aux doses testées dans l'étude, les différences statistiquement significatives des paramètres cinétiques n'ont probablement pas de pertinence clinique.

Il faut être prudent lorsque la lévofloxacine est co-administrée avec des médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale, tels que le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Autres informations pertinentes :

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas significativement affectée d'un point de vue clinique lorsqu'elle était administrée en même temps que les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effets de Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion sur d'autres médicaments :

Ciclosporine :

La demi-vie de la ciclosporine était augmentée de 33 % lorsqu'elle était co-administrée avec la lévofloxacine.

Antivitamines K :

Une augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, qui peuvent être sévères, ont été rapportés chez des patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine). En conséquence, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients

traités par les antivitamines K (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT :
La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Allongement de l'intervalle QT).

Autres informations pertinentes :
Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, la lévofloxacine n'affectait pas la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat test pour le CYP1A2), indiquant que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il existe des données limitées sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Cependant, en l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :
Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :
La lévofloxacine n'a pas perturbé la fertilité ou les performances de reproduction chez les rats.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets indésirables (par exemple, les étourdissements/vertiges, la somnolence, les troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et ainsi peuvent constituer un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les informations présentées ci-dessous sont basées sur les données d'études cliniques menées sur plus de 8300 patients et sur l'expérience étendue acquise depuis la mise sur le marché.
Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections fongiques dont infections à *Candida*, résistance du pathogène
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, éosinophilie
Rare	Thrombopénie, neutropénie
Fréquence indéterminée	Pancytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Rare	Angio-œdème, hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique[(a)], choc anaphylactoïde[(a)] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Rare	Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie, coma hypoglycémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, état confusionnel, nervosité
Rare	Réactions psychotiques (par exemple hallucinations, paranoïa), dépression, agitation, rêves anormaux, cauchemars
Fréquence indéterminée	Troubles psychotiques avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, tremblements, dysgueusie
Rare	Convulsions (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), paresthésies
Fréquence indéterminée	Neuropathie sensitive périphérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), neuropathie sensitivomotrice périphérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), parosmie dont anosmie, dyskinésie, trouble extrapyramidal, agueusie, syncope, hypertension intracrânienne bénigne
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision tels que vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Perte de vision transitoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Rare	Acouphènes
Fréquence indéterminée	Perte de l'audition, altération de l'audition
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie, palpitations
Fréquence indéterminée	Tachycardie ventriculaire qui peut entraîner un arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire et torsade de pointes (rapportées principalement chez les patients ayant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé à l'électrocardiogramme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage)
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite
Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Bronchospasme, pneumopathie allergique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées
Peu fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences, constipation
Fréquence indéterminée	Diarrhée hémorragique, qui dans de très rares cas peut être évocatrice d'une entérocolite, notamment d'une colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT, phosphatases alcalines, Gamma-GT)
Peu fréquent	Élévation de la bilirubine sanguine
Fréquence indéterminée	Ictère et atteinte hépatique sévère, dont des cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, principalement chez les patients atteints de maladies sous-jacentes graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané[(b)]	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit, urticaire, hyperhidrose
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), vascularite leucocytoclasique, stomatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies
Rare	Affections des tendons (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) notamment tendinites (par exemple du tendon d'Achille), faiblesse musculaire pouvant être d'une importance particulière chez les patients atteints de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse, ruptures de tendon (par exemple du tendon d'Achille) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), rupture ligamentaire, rupture musculaire, arthrites
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie
Rare	Insuffisance rénale aiguë (par exemple, pour cause de néphrite interstitielle)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site de perfusion (douleur, rougeur)
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Fièvre
Fréquence indéterminée	Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)

a) Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois survenir dès la première dose.
b) Les réactions cutanéo-muqueuses peuvent parfois survenir dès la première dose.

Les autres effets indésirables qui ont été associés à l'administration de fluoroquinolones sont notamment :
- des crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

D'après les études de toxicité chez les animaux ou les études de pharmacologie clinique réalisées à des doses supra-thérapeutiques, les signes les plus importants attendus à la suite d'un surdosage aigu de Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion sont des troubles du système nerveux central (SNC), tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience, des crises convulsives, un allongement de l'intervalle QT.
Des effets sur le SNC, dont un état confusionnel, des convulsions, des hallucinations et des tremblements ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre. Une surveillance de l'ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT. L'hémodialyse, notamment la dialyse péritonéale et la DPCA ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques de la famille des quinolones, fluoroquinolones (code ATC : J01MA12).
La lévofloxacine est un antibiotique de synthèse de la classe des fluoroquinolones. Elle est l'énantiomère S(-) de la substance active racémique ofloxacine.

Mécanisme d'action :
En tant qu'agent antibactérien du groupe des fluoroquinolones, la lévofloxacine agit sur le complexe ADN-ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV.

Relations PK/PD :
L'activité bactéricide de la lévofloxacine dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (Cmax) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC), et la CMI.

Mécanisme de résistance :
La résistance à la lévofloxacine s'acquiert par étapes successives par mutations des sites cibles des deux types de topo-isomérases de type II, l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes d'imperméabilité membranaire (fréquents chez *Pseudomonas aeruginosa*) et des mécanismes d'efflux peuvent également affecter la sensibilité à la lévofloxacine.
Une résistance croisée entre la lévofloxacine et d'autres fluoroquinolones est observée. Du fait du mécanisme d'action, il n'existe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'antibactériens.

Concentrations critiques :
Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacine, séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et les souches de sensibilité intermédiaire des souches résistantes sont présentées dans le tableau ci-dessous (mg/L).
Concentrations critiques de l'EUCAST pour la lévofloxacine (version 2.0, 01-01-2012) :

Pathogène	Sensible	Résistant
Entérobactéries	⩽ 1 mg/L	> 2 mg/L
Pseudomonas spp	⩽ 1 mg/L	> 2 mg/L
Acinetobacter spp	⩽ 1 mg/L	> 2 mg/L
Staphylococcus spp	⩽ 1 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus pneumoniae[(1)]	⩽ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus A, B, C, G	⩽ 1 mg/L	> 2 mg/L
Haemophilus influenzae[(2)(3)]	⩽ 1 mg/L	> 1 mg/L
Moraxella catarrhalis[(3)]	⩽ 1 mg/L	> 1 mg/L
Concentrations critiques non liées à l'espèce[(4)]	⩽ 1 mg/L	> 2 mg/L

(1) Les concentrations critiques définies pour la lévofloxacine correspondent aux fortes doses.
(2) Une résistance de faible niveau aux fluoroquinolones (CMI pour la ciprofloxacine de 0,12 à 0,5 mg/L) peut apparaître, mais il n'y a pas de preuve que cette résistance ait une importance clinique dans les infections respiratoires dues à *H. influenzae*.
(3) Les souches ayant des CMI supérieures aux concentrations critiques S sont très rares ou non encore signalées. Les tests d'identification et de sensibilité antimicrobienne de ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Ils doivent être considérés comme résistants jusqu'à la confirmation de la réponse clinique pour les isolats identifiés avec une CMI supérieure à l'actuelle concentration critique R.
(4) Les concentrations critiques correspondent à des doses orale ou intraveineuse de 500 mg x 1 à 500 mg x 2.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :
- Bactéries aérobies à Gram + : *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, *Staphylococcus saprophyticus*, streptocoques groupes C et G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
- Bactéries aérobies à Gram − : *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.
- Bactéries anaérobies : *Peptostreptococcus*.
- Autres : *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :
- Bactéries aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline*, *Staphylococcus* spp à coagulase négative.
- Bactéries aérobies à Gram − : *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- Bactéries anaérobies : *Bacteroïdes fragilis*.

Espèces naturellement résistantes :
- Bactéries aérobies à Gram + : *Enterococcus faecium*.

* Les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La lévofloxacine administrée par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues en 1-2 heures. La biodisponibilité absolue est de 99 à 100 %.
L'alimentation a peu d'effets sur l'absorption de la lévofloxacine.
Les conditions de l'état d'équilibre sont atteintes en 48 heures après administration de 500 mg une ou deux fois par jour.

Distribution :
Environ 30 à 40 % de la lévofloxacine sont liés aux protéines plasmatiques.
Le volume moyen de distribution de la lévofloxacine est d'environ 100 L après des doses uniques et répétées de 500 mg, indiquant une large distribution dans les tissus de l'organisme.

Pénétration dans les tissus et les liquides de l'organisme :
Il a été montré que la lévofloxacine pénètre dans la muqueuse bronchique, dans le liquide épithélial, les macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide des vésicules), le tissu prostatique et les urines. En revanche, le passage de la lévofloxacine dans le liquide céphalo-rachidien est faible.

Biotransformation :
La lévofloxacine est très peu métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-lévofloxacine et la lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5 % de la dose et sont excrétés dans les urines. La lévofloxacine est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.

Élimination :
Après administration orale ou intraveineuse, la lévofloxacine est éliminée du plasma relativement lentement ($t_{½}$: 6-8 heures). L'excrétion est essentiellement rénale (> 85 % de la dose administrée).
La clairance corporelle totale apparente moyenne de la lévofloxacine après une prise unique de 500 mg était de 175 ± 29,2 ml/min.
Il n'y a pas de différence majeure entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine après administration intraveineuse ou orale, suggérant que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

Linéarité :
La lévofloxacine suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 1000 mg.

Populations particulières :
- *Sujets insuffisants rénaux :*
  La pharmacocinétique de la lévofloxacine est affectée par l'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénale sont rédui-

tes et les demi-vies d'élimination augmentent comme le montre le tableau ci-dessous :

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal après une prise orale unique de 500 mg

Cl_{cr} (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Clr (ml/min)	13	26	57
t ½ (h)	35	27	9

- *Personnes âgées :*
  Il n'existe pas de différences significatives entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez le sujet jeune et chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine.
- *Différences liées au sexe :*
  Une analyse séparée pour des sujets masculins et féminins a montré des différences, petites à marginales, selon le sexe de la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Il n'y a aucune preuve que ces différences liées au sexe aient une signification clinique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

La lévofloxacine n'a pas provoqué d'altération de la fécondité ou de la performance de reproduction chez les rats, et son seul effet sur les fœtus était un retard de maturation résultant de la toxicité pour la mère.

La lévofloxacine n'a pas induit de mutations génétiques sur les cellules bactériennes ou de mammifère mais a induit des aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois *in vitro*. Ces effets peuvent être imputés à l'inhibition de la topo-isomérase II. Les essais *in vivo* (micronucleus, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée d'ADN, test du dominant létal) n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique.

Des études sur la souris ont montré une activité phototoxique de la lévofloxacine seulement avec des doses très élevées. La lévofloxacine n'a montré aucun potentiel génotoxique dans un essai de photomutagénicité, et elle réduisait le développement tumoral dans une étude de photocarcinogenèse.

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine présentait des effets sur le cartilage (formation de vésicules et de cavités) chez les rats et les chiens. Ces résultats étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec l'héparine ou avec des solutions alcalines (par exemple bicarbonate de sodium).

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Inspecter visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules doivent être utilisées.

Durée de conservation après perforation du bouchon en caoutchouc :

Utilisation immédiate (cf Modalités manipulation/élimination).

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion doit être utilisé immédiatement (dans les 3 heures) après la perforation du bouchon en caoutchouc afin d'éviter toute contamination bactérienne.

Aucune protection contre la lumière n'est nécessaire pendant la perfusion.

Ce médicament est à usage unique seulement.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Elle doit être utilisée seulement si la solution est limpide, jaune-vert, sans particules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations en vigueur.

Mélange avec d'autres solutions pour perfusion :

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes :
- solution de chlorure de sodium à 0,9 % ;
- solution injectable de glucose à 5 % ;
- solution de glucose à 2,5 % dans du liquide de Ringer ;
- solutions combinées pour nutrition parentérale (acides aminés, glucose, électrolytes).

Voir rubrique Incompatibilités pour les incompatibilités.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400956189861 (1998, RCP rév 24.08.17) 50 ml.
3400956190003 (1998, RCP rév 24.08.17) 100 ml.

Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TAXOL voie parentérale
paclitaxel

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

TAXOTERE ®
docétaxel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer (jaune pâle à jaune marron) *pour perfusion à 20 mg/1 ml :* Flacon de 7 ml rempli à 1 ml, recouvert d'une capsule verte et d'une surcapsule verte, boîte unitaire.

Solution à diluer (jaune pâle à jaune marron) *pour perfusion à 80 mg/4 ml :* Flacon de 7 ml rempli à 4 ml, recouvert d'une capsule magenta et d'une surcapsule magenta, boîte unitaire.

Solution à diluer (jaune pâle à jaune marron) *pour perfusion à 160 mg/8 ml :* Flacon de 15 ml rempli à 8 ml, recouvert d'une capsule bleue et d'une surcapsule bleue, boîte unitaire.

COMPOSITION

p flacon	*1 ml*	*4 ml*	*8 ml*
Docétaxel trihydrate	20 mg	80 mg	160 mg

Excipients (communs) : polysorbate 80, éthanol anhydre, acide citrique.

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.

Excipient à effet notoire : éthanol anhydre : 0,5 ml (395 mg) par flacon de solution à diluer à 20 mg/1 ml ; 2 ml (1,58 g) par flacon de solution à diluer à 80 mg/4 ml ; 4 ml (3,16 g) par flacon de solution à diluer à 160 mg/8 ml.

DC INDICATIONS

Cancer du sein :

Taxotere en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :
- cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire ;
- cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.
  Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (cf Pharmacodynamie).

Taxotere en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

Taxotere est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Taxotere en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Taxotere en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Taxotere est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

Cancer de la prostate :

Taxotere en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Cancer gastrique :

Taxotere en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Taxotere en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aéro-digestives supérieures.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses (cf Modalités manipulation/élimination).

Posologie recommandée :

Dans les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une prophylaxie par G CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Dans le cancer de la prostate, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Docétaxel est administré en une perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

Cancer du sein :

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire et sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée 1 heure après 50 mg/m^2 de doxorubicine et 500 mg/m^2 de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (protocole TAC) : cf : Ajustement posologique.

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m^2. En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m^2 est associé à la doxorubicine (50 mg/m^2).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 toutes les trois semaines, associé à 1250 mg/m^2 de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement d'une semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, les doses recommandées sont de 75 mg/m^2 de docétaxel suivi immédiatement par 75 mg/m^2 de cisplatine en 30-60 minutes. Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée est de 75 mg/m^2 de docétaxel en monothérapie.

Cancer de la prostate :

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf Pharmacodynamie).

Cancer gastrique :

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 suivi le même jour par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m^2. Immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, débute la perfusion continue sur 5 jours de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m^2/jour. Le traitement est répété toutes les 3 semaines. Une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G CSF devrait être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (cf aussi : Ajustements de doses pendant le traitement).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Les patients doivent recevoir une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate (avant et après administration du cisplatine). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Tous les patients du bras docétaxel des études TAX 323 et TAX 324 ont reçu une prophylaxie antibiotique.
- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) :
  Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m^2 en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m^2/jour en perfusion continue sur 5 jours.
  Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.
- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX 324) :
  Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) [non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe], la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m^2 en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracile, se référer au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Ajustement posologique :

Généralités :

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3. Chez les patients ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3 pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m^2 à 75 mg/m^2 et/ou de 75 mg/m^2 à 60 mg/m^2. Si ces réactions persistent à 60 mg/m^2, le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein :

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m^2 pour tous les cycles ultérieurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m^2.

En association avec le cisplatine :

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m^2 en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était < 25 000/mm^3, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m^2 lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

En association avec la capécitabine :
- Pour l'ajustement posologique de la capécitabine, voir le résumé des caractéristiques du produit.
- Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de Grade 2 qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel-capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis continuer à 100 % des posologies initiales.
- Chez les patients qui présentent une 2^{e} apparition de toxicité de Grade 2 ou une 1re apparition de toxicité de Grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis reprendre le traitement avec 55 mg/m^2 de docétaxel.
- Pour toute apparition ultérieure de toxicité, ou toute toxicité de Grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

Pour les modifications de posologie du trastuzumab :

Voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m^2.

Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m^2.

En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m^2.

Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est > 1500/mm^3 et le nombre de plaquettes est > 100 000/mm^3. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

Toxicité - grade	Ajustements posologiques
Diarrhée - grade 3	1er épisode : réduction de 20 % de la dose de 5-FU 2^{e} épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel
Diarrhée - grade 4	1er épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel et de 5-FU 2^{e} épisode : arrêt du traitement
Stomatites/mucites - grade 3	1er épisode : réduction de 20 % de la dose de 5-FU 2^{e} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement 3^{e} épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel
Stomatites/mucites - grade 4	1er épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement 2^{e} épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel

Pour les ajustements posologiques du 5-fluorouracile et du cisplatine, se référer aux résumés des caractéristiques des produits.

Dans les études pivotales chez les patients traités par chimiothérapie d'induction pour un cancer des VADS, et ayant présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (exemple : du 6^{e} au 15^{e} jour) était recommandée pour les cycles suivants.

Populations à risque :

Patients avec insuffisance hépatique :

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Chez les patients ayant une bilirubinémie > LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) > 1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Populations pédiatriques :

La tolérance et l'efficacité de Taxotere dans le carcinome nasopharyngé chez des enfants âgés de plus d'un mois et de moins de 18 ans n'est pas encore établi.

L'utilisation de Taxotere dans les populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III peu différenciés, n'est pas pertinent.

Sujets âgés :

Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75 % la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients dont le nombre initial de neutrophiles est < 1500/mm³.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tenir compte également des contre-indications des spécialités associées au docétaxel.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, une prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion de docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication orale par la dexaméthasone est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf Posologie/Mode d'administration).

Hématologie :

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté ⩾ 1500/mm³ (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de neutropénie sévère (< 500/mm³ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients traités par le docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).

Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), la neutropénie fébrile et/ou l'infection neutropénique surviennent à des taux plus faibles quand les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Une prophylaxie primaire par G-CSF devrait être considérée chez des patients recevant le protocole TAC en traitement adjuvant du cancer du sein pour atténuer le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients recevant le protocole TAC doivent avoir un suivi étroit (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Réactions d'hypersensibilité :

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion de docétaxel ; pour cette raison le matériel médical approprié doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

Réactions cutanées :

Des cas d'érythèmes cutanés localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'œdème et suivis de desquamation ont été observés. Des symptômes sévères, tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été rapportés (cf Posologie/Mode d'administration).

Rétention liquidienne :

Les patients présentant une rétention liquidienne sévère telle qu'épanchement pleural, épanchement cardiaque et ascite devront être particulièrement surveillés.

Affections respiratoires :

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés. Des cas de pneumopathie radio-induite ont été rapportés chez des patients traités de manière concomitante par radiothérapie.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, il est conseillé de mettre en place une surveillance étroite, d'effectuer rapidement un examen et de débuter un traitement approprié. Il est recommandé d'interrompre le traitement par docétaxel jusqu'à l'établissement d'un diagnostic. Le recours précoce aux soins de support peut contribuer à l'amélioration de l'état du patient. Le bénéfice de la reprise du docétaxel doit être soigneusement évalué.

Patients avec insuffisance hépatique :

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début du traitement et avant chaque cure (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients avec une bilirubinémie > la LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) > 1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré, sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale :

Il n'existe aucune donnée disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par le docétaxel.

Système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Toxicité cardiaque :

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patientes recevant du docétaxel en association avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Celle-ci peut être modérée à sévère, voire même d'issue fatale (cf Effets indésirables).

Quand les patientes sont susceptibles d'être traitées par le docétaxel en association avec le trastuzumab, elles doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque avant traitement. La fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (ex : tous les trois mois) pour permettre d'identifier les patientes susceptibles de développer un dysfonctionnement cardiaque. Pour plus de détails, voir le résumé des caractéristiques du produit de trastuzumab.

Affections oculaires :

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel. Les patients présentant des troubles de la vision doivent réaliser un examen ophtalmologique rapide et complet. En cas de diagnostic d'OMC, le traitement par docétaxel devra être arrêté et un traitement approprié devra être initié (cf Effets indésirables).

Divers :

Des mesures contraceptives doivent être prises à la fois chez les hommes et les femmes en cours de traitement et poursuivies chez les hommes au moins 6 mois après la fin du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'administration concomitante du docétaxel et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine et voriconazole) devrait être évitée (cf Interactions).

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein :

- Neutropénie compliquée : chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf Posologie/Mode d'administration).
- Effets gastro-intestinaux : des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.
- Insuffisance cardiaque congestive (ICC) : les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi. Chez les patientes traitées par TAC pour un cancer du sein présentant un envahissement ganglionnaire, il a été montré que le risque d'ICC était plus élevé la première année après le traitement (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Leucémie : chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myélodysplasie secondaire ou une leucémie myéloïde nécessite un suivi hématologique.
- Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis : comme le bénéfice observé chez les patientes présentant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG), le rapport bénéfice/risque positif de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré par l'analyse finale (cf Pharmacodynamie).

Sujets âgés :

Il existe des données limitées disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

Dans une étude dans le cancer de la prostate sur les 333 patients traités avec le docétaxel toutes les trois semaines, 209 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 68 patients étaient âgés de plus de 75 ans. Chez les patients traités par le docétaxel toutes les trois semaines, le taux d'incidence d'altérations des ongles attribués au médicament était supérieur d'au moins 10 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus, au taux observé chez les sujets plus jeunes.

Les taux d'incidence des cas de fièvre, diarrhée, anorexie et œdème périphérique attribués au médicament étaient supérieurs, d'au moins 10 % chez les patients de 75 ans et plus, aux taux observés chez les sujets de moins de 65 ans.

Dans une étude sur le cancer gastrique, sur les 300 patients (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) traités par le docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, 74 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables graves était supérieure chez les patients âgés comparés aux patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables suivants (quel que soit le grade) : léthargie, stomatites, infections était supérieure d'au moins 10 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à celle observée chez les sujets plus jeunes.

Les patients âgés traités avec le protocole TCF feront l'objet d'une surveillance attentive.

Excipients :

Ce médicament contient 50 % (en volume) d'éthanol anhydre (alcool), c'est-à-dire :

- jusqu'à 395 mg d'éthanol anhydre par flacon de solution à 20 mg/1 ml, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par flacon ;
- jusqu'à 1,58 g d'éthanol anhydre par flacon de solution à 80 mg/4 ml, équivalent à 40 ml de bière ou 17 ml de vin par flacon ;
- jusqu'à 3,16 g d'éthanol anhydre par flacon de solution à 160 mg/8 ml, équivalent à 80 ml de bière ou 33 ml de vin par flacon.

Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

Il convient de tenir compte des possibles effets sur le système nerveux central.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines (cf Conduite/Utilisation de machines).

DC INTERACTIONS

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent, ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, le kétoconazole et l'érythromycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

En cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables liés au docétaxel peut s'accroître, conséquence d'une réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine et voriconazole) ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique menée chez 7 patients, la coadministration du docétaxel avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une diminution significative de la clairance de docétaxel de 49 %.

La pharmacocinétique du docétaxel en présence de la prednisone a été étudiée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et la prednisone est connue pour induire le CYP3A4. Aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 95 %). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel et de médicaments administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, comme l'érythromycine, la diphénhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration. Des données limitées d'une étude non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, la clairance du carboplatine est supérieure de 50 % par rapport aux valeurs observées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune information sur l'utilisation du docétaxel chez la femme enceinte n'est disponible. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduit la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf si clairement indiqué.

Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter de tomber enceinte et informer immédiatement le médecin si cela arrivait.

ALLAITEMENT :

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être arrêté durant le traitement par le docétaxel.

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

FERTILITÉ; :

Les études précliniques montrent que le docétaxel a des effets génotoxiques et peut altérer la fertilité masculine (cf Sécurité préclinique).

Par conséquent, il est déconseillé aux hommes traités par le docétaxel de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Il est conseillé de se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La quantité d'éthanol contenue dans Taxotere peut avoir un effet sur la capacité à conduire ou utiliser des machines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance pour toutes les indications :

Des réactions indésirables considérées comme étant liées de façon possible ou probable à l'administration de docétaxel ont été rapportées chez :

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.
- 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine.
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine.
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab.

- 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capécitabine.
- 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés).
- 1276 patientes (744 et 532 respectivement dans les études TAX 316 et GEICAM 9805) ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

Ces événements ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART et MeDRA. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (< 500/mm^3) ont été de 7 jours), anémie, alopécie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

Pour l'association avec le trastuzumab, sont présentés les effets indésirables (tous grades) rapportés dans au moins 10 % des cas. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (40 % *vs* 31 %) et des effets indésirables de grade 4 (34 % *vs* 23 %) a été observée pour l'association avec le trastuzumab par rapport au docétaxel en monothérapie.

Pour l'association avec la capécitabine, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ($\geqslant$ 5 %) dans un essai de phase III chez des patientes traitées pour un cancer du sein après échec d'un traitement avec une anthracycline sont présentés (voir résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine).

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec le docétaxel :

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.

La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Taxotere 100 mg/m^2 en monothérapie :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 5,7 % ; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7 % des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4 : 4,6 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 76,4 %) Anémie (G3/4 : 8,9 %) Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4 : 0,2 %)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4 : 5,3 %)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 4,1 %) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 4 %) Dysgueusie (sévère : 0,07 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 0,7 %)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7 %)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4 : 5,3 %) Diarrhée (G3/4 : 4 %) Nausées (G3/4 : 4 %) Vomissements (G3/4 : 3 %)	Constipation (sévère : 0,2 %) Douleur abdominale (sévère : 1 %) Hémorragies gastro-intestinales (sévères : 0,3 %)	Œsophagite (sévère : 0,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Réactions cutanées (G3/4 : 5,9 %) Altération des ongles (sévère : 2,6 %)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4 %)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère : 6,5 %) Asthénie (sévère : 11,2 %) Douleurs	Réaction au site d'injection Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère : 0,4 %)	
Investigations		Élévation de la bilirubine (G3/4 : < 5 %) Élévation des phosphatases alcalines (G3/4 : < 4 %) Élévation des ASAT (G3/4 : < 3 %) Élévation des ALAT (G3/4 : < 2 %)	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Taxotere 100 mg/m^2 en monothérapie :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

Affections du système nerveux :

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3 % des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m^2. Ces effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : 1 cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73 % des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1000 mg/m^2 et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines).

L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane : 818,9 mg/m^2) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m^2) ; toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Taxotere 75 mg/m^2 en monothérapie :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 5 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 54,2 %) Anémie (G3/4 : 10,8 %) Thrombopénie (G4 : 1,7 %)	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 0,8 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 2,5 %)
Affections cardiaques		Arythmie (jamais sévère)
Affections vasculaires		Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 3,3 %) Stomatite (G3/4 : 1,7 %) Vomissements (G3/4 : 0,8 %) Diarrhée (G3/4 : 1,7 %)	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Réactions cutanées (G3/4 : 0,8 %)	Altération des ongles (sévère 0,8 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère 12,4 %) Rétention hydrique (sévère 0,8 %) Douleurs	
Investigations		Élévation de la bilirubine (G3/4 : < 2 %)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Taxotere 75 mg/m^2 en association avec la doxorubicine :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 7,8 %)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 91,7 %) Anémie (G3/4 : 9,4 %) Neutropénie fébrile Thrombopénie (G4 : 0,8 %)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4 : 1,2 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 0,4 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4 %)	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque Arythmie (jamais sévère)	
Affections vasculaires			Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 5 %) Stomatite (G3/4 : 7,8 %) Diarrhée (G3/4 : 6,2 %) Vomissements (G3/4 : 5 %) Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Altération des ongles (sévère 0,4 %) Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère 8,1 %) Rétention hydrique (sévère 1,2 %) Douleurs	Réactions au site d'injection	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4 < 2,5 %) Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 < 2,5 %)	Augmentation des ASAT (G3/4 < 1 %) Augmentation des ALAT (G3/4 < 1 %)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Taxotere 75 mg/m^2 en association avec le cisplatine :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 5,7 %)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 51,5 %) Anémie (G3/4 : 6,9 %) Thrombopénie (G4 : 0,5 %)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4 : 2,5 %)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 3,7 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 2 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 0,7 %)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4 : 0,7 %)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 9,6 %) Vomissements (G3/4 : 7,6 %) Diarrhée (G3/4 : 6,4 %) Stomatite (G3/4 : 2 %)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Altération des ongles (sévère 0,7 %) Réactions cutanées (G3/4 : 0,2 %)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère 0,5 %)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère 9,9 %) Rétention hydrique (sévère 0,7 %) Fièvre (G3/4 : 1,2 %)	Réactions au site d'injection Douleurs	

Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 2,1 %) Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3 %)	Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5 %) Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3 %)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Taxotere 100 mg/m² en association avec le trastuzumab :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 32 %) Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections psychiatriques	Insomnie	
Affections du système nerveux	Paresthésie Céphalée Dysgueusie Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement Conjonctivite	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Lymphœdème	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis. Douleurs pharyngolaryngées. Rhinopharyngite. Dyspnée. Toux. Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées. Diarrhée. Vomissements. Constipation. Stomatite. Dyspepsie. Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie. Érythème. Rash. Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie. Arthralgie. Douleurs des extrémités. Douleurs osseuses. Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie. Œdème périphérique. Fièvre. Fatigue. Inflammation des muqueuses. Douleurs. Syndrome pseudogrippal. Douleur thoracique. Frissons	Léthargie
Investigations	Augmentation du poids	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Taxotere 100 mg/m² en association avec le trastuzumab :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très fréquent : la toxicité hématologique a été plus élevée chez les patientes recevant du trastuzumab et du docétaxel que chez celles recevant du docétaxel seul (neutropénie G3/4 : 32 % *vs* 22 %, selon les critères NCI-CTC). Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés puisque selon la formule sanguine au nadir, le docétaxel en monothérapie à la dose de 100 mg/m² est connu pour provoquer une neutropénie chez 97 % des patients, 76 % de Grade 4. L'incidence des neutropénies fébriles/neutropénie avec sepsis était également augmentée chez les patientes traitées par le trastuzumab en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul (23 % *vs* 17 %).

Affections cardiaques :

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2 % des patientes ayant reçu du docétaxel associé au trastuzumab, par rapport à 0 % des patientes ayant reçu du docétaxel seul. Dans le bras docétaxel associé au trastuzumab, 64 % des patientes avaient reçu auparavant une anthracycline en traitement adjuvant, par rapport à 55 % dans le bras docétaxel seul.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Taxotere 75 mg/m² en association avec la capécitabine :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Candidoses buccales (G3/4 : < 1 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 63 %) Anémie (G3/4 : 10 %)	Thrombopénie (G3/4 : 3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 1 %) Diminution de l'appétit	Déshydratation (G3/4 : 2 %)
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4 : < 1 %) Paresthésie (G3/4 : < 1 %)	Vertiges Céphalées (G3/4 : < 1 %) Neuropathie périphérique
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleurs pharyngo-laryngées (G3/4 : 2 %)	Dyspnée (G3/4 : 1 %) Toux (G3/4 : < 1 %) Épistaxis (G3/4 : < 1 %)
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4 : 18 %) Diarrhée (G3/4 : 14 %) Nausées (G3/4 : 6 %) Vomissements (G3/4 : 4 %) Constipation (G3/4 : 1 %) Douleurs abdominales (G3/4 : 2 %) Dyspepsie	Douleurs épigastriques Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome mains-pieds (G3/4 : 24 %) Alopécie (G3/4 : 6 %) Altération des ongles (G3/4 : 2 %)	Dermatites Éruption érythémateuse (G3/4 : < 1 %) Décoloration des ongles Onycholyse (G3/4 : 1 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4 : 2 %) Arthralgie (G3/4 : 1 %)	Douleurs des extrémités (G3/4 : < 1 %) Douleurs dorsales (G3/4 : 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4 : 3 %) Fièvre (G3/4 : 1 %) Fatigue/ faiblesse (G3/4 : 5 %) Œdème périphérique (G3/4 : 1 %)	Léthargie Douleurs
Investigations		Diminution du poids Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 9 %)

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate pour Taxotere 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 3,3 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 32 %) Anémie (G3/4 : 4,9 %)	Thrombopénie (G3/4 : 0,6 %) Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4 : 0,6 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6 %)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2 %) Dysgueusie (G3/4 : 0 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0 %)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4 : 0,6 %)
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4 : 0,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis (G3/4 : 0 %) Dyspnée (G3/4 : 0,6 %) Toux (G3/4 : 0 %)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 2,4 %) Diarrhée (G3/4 : 1,2 %) Stomatite/pharyngite (G3/4 : 0,9 %) Vomissements (G3/4 : 1,2 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Altération des ongles (jamais sévère)	Éruption avec desquamation (G3/4 : 0,3 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4 : 0,3 %) Myalgie (G3/4 : 0,3 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4 : 3,9 %) Rétention hydrique (sévère 0,6 %)	

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le traitement adjuvant avec Taxotere 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) - données poolées :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 2,4 %) Infection neutropénique (G3/4 : 2,6 %)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4 : 3 %) Neutropénie (G3/4 : 59,2 %) Thrombopénie (G3/4 : 1,6 %) Neutropénie fébrile (G3/4 : non déterminé)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4 : 0,6 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 1,5 %)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4 : 0,6 %) Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : < 0,1 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0 %)	Syncope (G3/4 : 0 %) Neurotoxicité (G3/4 : 0 %) Somnolence (G3/4 : 0 %)
Affections oculaires	Conjonctivite (G3/4 : < 0,1 %)	Larmoiement (G3/4 : < 0,1 %)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 0,2 %)	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4 : 0,5 %)	Hypotension (G3/4 : 0 %) Phlébite (G3/4 : 0 %)	Lymphœdème (G3/4 : 0 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4 : 0 %)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 5,0 %) Stomatite (G3/4 : 6,0 %) Vomissements (G3/4 : 4,2 %) Diarrhée (G3/4 : 3,4 %) Constipation (G3/4 : 0,5 %)	Douleurs abdominales (G3/4 : 0,4 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (persistante : < 3 %) Toxicité cutanée (G3/4 : 0,6 %) Altération des ongles (G3/4 : 0,4 %)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4 : 0,7 %) Arthralgie (G3/4 : 0,2 %)		
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée (G3/4 : non déterminé)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4 : 10,0 %) Fièvre (G3/4 : non déterminé) Œdème périphérique (G3/4 : 0,2 %)		
Investigations		Prise de poids (G3/4 : 0 %) Perte de poids (G3/4 : 0,2 %)	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour le traitement adjuvant avec Taxotere 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) :

Affections du système nerveux :

Sur 84 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie dans l'étude cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316), les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 10 patientes après le suivi.

Affections cardiaques :

Dans l'étude TAX 316, 26 patientes dans le bras TAC (3,5 %) et 17 patientes dans le bras FAC (2,3 %) présentaient une insuffisance cardiaque congestive. Une insuffisance cardiaque congestive a été diagnostiquée chez toutes les patientes, plus de 30 jours après la période de traitement, à l'exception d'une patiente dans chaque bras. Deux patientes dans le bras TAC et 4 patientes dans le bras FAC sont décédées à cause d'une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude GEICAM 9805, 3 patientes (0,6 %) dans le bras TAC et 3 patientes (0,6 %) dans le bras FAC ont développé une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. Une patiente dans le bras TAC est décédée à cause d'une cardiomyopathie dilatée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Dans l'étude TAX 316, des alopécies persistantes ont été rapportées pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, chez 687 des 744 patientes TAC et chez 645 des 736 patientes FAC. A la fin de la période de suivi (temps réel médian de période de suivi de 96 mois), l'alopécie persistait chez 29 patientes TAC (3,9 %) et chez 16 patientes FAC (2,2 %).

Dans l'étude GEICAM 9805, des alopécies ont persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perduraient chez 49 patientes (9,2 %) dans le bras TAC et chez 35 patientes (6,7 %) dans le bras FAC. Des alopécies liées au traitement étudié ont débuté ou se sont aggravées pendant la période de suivi chez 42 patientes (7,9 %) dans le bras TAC et chez 30 patientes (5,8 %) dans le bras FAC.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dans l'étude TAX 316, sur les 202 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 121 patientes après le suivi.

Dans l'étude GEICAM 9805, une aménorrhée a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 18 patientes (3,4 %) dans le bras TAC et chez 5 patientes (1,0 %) dans le bras FAC.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Dans l'étude TAX 316, sur les 119 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras TAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 19 patientes et sur les 23 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras FAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 4 patientes.

Dans l'étude GEICAM 9805, un lymphœdème persistait chez 4 des 5 patientes dans le bras TAC et chez 1 des 2 patientes dans le bras FAC à l'arrêt de la chimiothérapie et ne s'est pas résorbé pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois). Une asthénie a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 12 patientes (2,3 %) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8 %) dans le bras FAC.

Leucémie aiguë/Syndrome myélodysplasique :

Après un suivi de 10 ans dans l'étude TAX 316, une leucémie aiguë a été rapportée chez 4 patientes TAC sur 744 et chez 1 patiente FAC sur 736. Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 patientes TAC sur 744 et 1 patiente FAC sur 736.

Après un suivi de 10 ans dans l'étude GEICAM 9805, 1 patiente sur 532 présentait une leucémie aiguë dans le bras TAC (0,2 %). Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes du bras FAC. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

Complications neutropéniques :

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence des neutropénies de Grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques diminue chez des patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après amendement du protocole, rendant cette prophylaxie obligatoire dans le groupe TAC - Étude GEICAM.

Les complications neutropéniques chez des patientes recevant le protocole TAC avec ou sans prophylaxie primaire par G-CSF (GEICAM 9805)

	Sans prophylaxie primaire par G-CSF (n = 111) n (%)	Avec prophylaxie primaire par G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropénie (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropénie fébrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infection neutropénique	14 (12,6)	21 (5,0)
Infection neutropénique (Grade 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tableau des effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Taxotere 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection neutropénique Infections (G3/4 : 11,7 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4 : 20,9 %) Neutropénie (G3/4 : 83,2 %) Thrombopénie (G3/4 : 8,8 %) Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4 : 1,7 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 11,7 %)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 8,7 %)	Vertiges (G3/4 : 2,3 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 1,3 %)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4 : 0 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4 : 0 %)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 1,0 %)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4 : 19,7 %) Nausées (G3/4 : 16 %) Stomatite (G3/4 : 23,7 %) Vomissements (G3/4 : 14,3 %)	Constipation (G3/4 : 1,0 %) Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,0 %) Œsophagite/ dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,7 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0 %)	Rash, démangeaison (G3/4 : 0,7 %) Altération des ongles (G3/4 : 0,7 %) Desquamation (G3/4 : 0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 19,0 %) Fièvre (G3/4 : 2,3 %) Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital : 1 %)	

Description de certains effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Taxotere 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 17,2 % et 13,5 % des patients sans tenir compte de l'utilisation du G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3 % des patients (10,7 % des cycles de chimiothérapie). La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 12,1 % et 3,4 % des patients ayant reçu du G-CSF en prophylaxie et chez 15,6 % et 12,9 % des patients n'ayant pas reçu de G-CSF (cf Posologie/Mode d'administration).

Tableau des effets indésirables dans le cancer des voies aéro-digestives supérieures pour Taxotere 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :

Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 6,3 %) Infections neutropéniques		
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4 : 0,6 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 76,3 %) Anémie (G3/4 : 9,2 %) Thrombopénie (G3/4 : 5,2 %)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6 %)		
Affection du système nerveux	Dysgueusie/ parosmie Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 0,6 %)	Vertige	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4 : 1,7 %)	Arythmie (G3/4 : 0,6 %)
Affections vasculaires		Troubles veineux (G3/4 : 0,6 %)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 0,6 %) Stomatite (G3/4 : 4,0 %) Diarrhée (G3/4 : 2,9 %) Vomissements (G3/4 : 0,6 %)	Constipation Œsophagite/ dysphagie/ odynophagie (G3/4 : 0,6 %) Douleur abdominale Dyspepsie Hémorragie gastro-intestinale (G3/4 : 0,6 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 10,9 %)	Rash avec prurit Peau sèche Desquamation (G3/4 : 0,6 %)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4 : 0,6 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 3,4 %) Fièvre (G3/4 : 0,6 %) Rétention hydrique Œdème		
Investigations		Augmentation du poids	

Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX 324) :

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 3,6 %)	Infections avec neutropénie	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4 : 1,2 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 83,5 %) Anémie (G3/4 : 12,4 %) Thrombopénie (G3/4 : 4,0 %) Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 12,0 %)		
Affection du système nerveux	Dysgueusie/ parosmie (G3/4 : 0,4 %) Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2 %)	Vertiges (G3/4 : 2,0 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4 %)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'audition (G3/4 : 1,2 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 2,0 %)	Ischémie myocardique
Affections vasculaires			Troubles veineux
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 13,9 %) Stomatite (G3/4 : 20,7 %) Vomissements (G3/4 : 8,4 %) Diarrhée (G3/4 : 6,8 %) Œsophagite/ dysphagie/ odynophagie (G3/4 : 12,0 %) Constipation (G3/4 : 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4 : 0,8 %) Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2 %) Hémorragie gastro-intestinale (G3/4 : 0,4 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0 %) Rash avec prurit	Peau sèche Desquamation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4 : 0,4 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 4,0 %) Fièvre (G3/4 : 3,6 %) Rétention hydrique (G3/4 : 1,2 %) Œdèmes (G3/4 : 1,2 %)		
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Des cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une myélosuppression et d'autres effets indésirables hématologiques ont été rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à un sepsis ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Affections oculaires :

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashs, scintillements, scotomes) se produisant typiquement au cours de la perfusion du produit et en association avec des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif ont été rapportés. Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

De rares cas d'ototoxicité, de troubles de l'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

Affections cardiaques :

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Affections vasculaires :

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire d'évolution parfois fatale ont été rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro-intestinales :

De rares cas de déshydratation suite à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entérocolites en période de neutropénie ont été signalés. De rares cas d'iléus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires :

De très rares cas d'hépatites parfois fatales ont été rapportés, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques pré-existantes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tels qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodermie généralement précédées par un lymphœdème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel. Des cas d'alopécie permanente (fréquence indéterminée) ont été rapportés.

Affections rénales et urinaires :

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés.

Dans environ 20 % de ces cas, il n'y avait aucun facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë tel qu'une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de troubles gastro-intestinaux.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés.

Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un œdème pulmonaire ont rarement été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Des cas de déséquilibre électrolytique ont été rapportés. Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés, le plus souvent associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie. Une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie ont été observées, généralement associées à des troubles gastro-intestinaux et notamment des diarrhées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. En cas de surdosage une majoration des effets indésirables pourra être observée. Les principales complications prévisibles d'un surdosage se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite. Les patients doivent recevoir du G-CSF à titre thérapeutique dès que possible après la découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises, si besoin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes (code ATC : L01CD02).

Mécanisme d'action :

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

Effets pharmacodynamiques :

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine-*p* codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Efficacité et tolérance cliniques :

Cancer du sein :

Taxotere en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (traitement adjuvant) :

- Patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) :
  L'utilisation de docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80 %, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques

envahis (1-3, 4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit du docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5e jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administrée à 69 % des patientes du bras TAC et 72 % des patientes du bras FAC.

Deux analyses intermédiaires et une analyse finale ont été réalisées. La première analyse intermédiaire a été planifiée 3 ans après la date à laquelle la moitié des inclusions était réalisée. La seconde analyse intermédiaire a été faite après enregistrement de 400 événements de survie sans maladie, ce qui a permis un suivi médian de 55 mois. L'analyse finale a été réalisée quand toutes les patientes avaient fait leur visite de suivi à 10 ans (sauf apparition d'événements de SSM ou patientes perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Une analyse finale a été réalisée avec un suivi médian réel de 96 mois. Une survie sans maladie significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 10 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (39 % *versus* 45 % respectivement), soit une réduction du risque absolu de 6 % (p = 0,0043). La survie globale à 10 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (76 % *versus* 69 % respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 7 % (p = 0,002). Comme le bénéfice observé chez des patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif en termes de SSM et de SG, le rapport bénéfice/risque positif en faveur de TAC chez les patientes avec au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré à l'analyse finale.

Globalement, les résultats de l'étude démontrent un rapport bénéfice/risque positif pour TAC comparé à FAC.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement, ont été analysés.

Nombre de ganglions envahis	Nombre de patientes	Survie sans maladie		
		Risque relatif*	IC 95 %	P =
Total	745	0,80	0,68 - 0,93	0,0043
1 - 3	467	0,72	0,58 - 0,91	0,0047
4+	278	0,87	0,70 - 1,09	0,2290
Nombre de ganglions envahis	**Nombre de patientes**	**Survie globale**		
		Risque relatif*	IC 95 %	P =
Total	745	0,74	0,61 - 0,90	0,0020
1 - 3	467	0,62	0,46 - 0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,67 - 1,12	0,2746

* Un risque relatif inférieur à 1 signifie que TAC est associé à une survie sans maladie et une survie globale plus longue que FAC.

- Patientes présentant un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie (GEICAM 9805) :

L'utilisation de Taxotere dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie s'appuie sur les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée. 1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit Taxotere 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit doxorubicine 50 mg/m² suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces patientes présentaient un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire avec un haut risque de rechute selon les critères de St Gallen de 1998 (taille tumorale > 2 cm et/ou RE négatif et RP négatif et/ou un grade histologique élevé [grade 2 à 3] et/ou âgé de < 35 ans). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Taxotere a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour toutes les trois semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été recommandée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies Grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques a été diminuée chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (cf Effets indésirables). Dans chacun des bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs RE+ et/ou RP+ ont reçu 20 mg tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée selon les recommandations en vigueur dans les différents centres investigateurs et a été donnée chez 57,3 % des patientes ayant reçu le protocole TAC et chez 51,2 % des patientes ayant reçu le protocole FAC.

Une analyse primaire et une analyse actualisée ont été réalisées. L'analyse primaire a été menée lorsque toutes les patientes avaient plus de 5 ans de suivi (temps médian de suivi de 77 mois). L'analyse actualisée a été réalisée lorsque toutes les patientes avaient atteint leur visite de suivi à 10 ans (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) (à moins qu'elles aient eu un événement de SSM ou qu'elles aient été précédemment perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Au temps médian de suivi de 77 mois, une survie sans maladie significativement plus longue a été démontrée dans le bras TAC par rapport au bras FAC. Les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 32 % comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio = 0,68, 95 % IC [0,49-0,93], p = 0,01).

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 16,5 % comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio = 0,84, 95 % IC [0,65-1,08], p = 0,1646). Les données de SSM n'étaient pas statistiquement significatives mais étaient encore associées à une tendance positive en faveur de TAC.

Au temps médian de suivi de 77 mois, la survie globale (SG) était plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24 % chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio = 0,76, 95 % IC [0,46-1,26], p = 0,29). Cependant, la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes.

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de décès de 9 % comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio = 0,91, 95 % IC [0,63- 1,32]).

Le taux de survie était de 93,7 % dans le bras TAC et de 91,4 % dans le bras FAC, au bout de 8 ans de suivi et de 91,3 % dans le bras TAC et de 89 % dans le bras FAC au bout de 10 ans de suivi.

Le rapport bénéfice/risque positif de TAC comparé à FAC reste inchangé.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés dans l'analyse primaire (au temps médian de suivi de 77 mois) (voir tableau ci-dessous) :

Analyse en sous-groupe de l'étude du traitement adjuvant des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (analyse en intention de traiter)

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes dans le groupe TAC	Survie sans maladie	
		Hazard ratio*	95 % IC
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Âge Catégorie 1 :			
- < 50 ans	260	0,67	0,43-1,05
- > 50 ans	279	0,67	0,43-1,05
Âge Catégorie 2 :			
- < 35 ans	42	0,31	0,11-0,89
- > 35 ans	497	0,73	0,52-1,01
Statut des récepteurs hormonaux :			
- Négatif	195	0,7	0,45-1,1
- Positif	344	0,62	0,4-0,97
Taille tumorale :			
- < 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
- > 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique :			
- Grade 1 (inclus grade non évalué)	64	0,79	0,24-2,6
- Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
- Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Statut ménopause :			
- Préménopause	285	0,64	0,40-1
- Postménopause	254	0,72	0,47-1,12

* Un hazard ratio (TAC/FAC) inférieur à 1 indique que TAC est associé à une survie sans maladie plus longue comparé à FAC.

Analyses exploratives en sous-groupe de la survie sans maladie des patientes relevant des critères d'indication de la chimiothérapie de St Gallen de 2009 - (population en intention de traiter) ont été réalisées et présentées ci-dessous

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sous-groupes	(n = 539)	(N = 521)	(95 % IC)	Valeur de p
Conformité à l'indication d'une chimiothérapie*				
Non	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Oui	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide ; FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide ; IC = intervalle de confiance ; RE = récepteurs aux œstrogènes ; RP = récepteurs à la progestérone.

* RE/RP-négatif ou Grade 3 ou taille tumorale > 5 cm.

Le hazard ratio a été estimé selon le modèle proportionnel de Cox avec ce groupe comme facteur.

Taxotere en monothérapie :

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois *versus* doxorubicine 14 mois, p = 0,38) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines *versus* doxorubicine 23 semaines, p = 0,54), le docétaxel augmente le taux de réponse (52 % *versus* 37 %, p = 0,01) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines *versus* 23 semaines, p = 0,007).

Trois patients sous docétaxel (2 %) ont arrêté le traitement en raison de rétention hydrique tandis que 15 patients sous doxorubicine (9 %) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (3 insuffisances cardiaques congestives d'évolution fatale).

Chez les patientes en échec d'une chimiothérapie avec anthracycline, le docétaxel a été comparé à une association à base de mitomycine C et de vinblastine (12 mg/m² toutes les 6 semaines et 6 mg/m² toutes les 3 semaines). Le docétaxel accroît le taux de réponse (33 % *versus* 12 %, p < 0,0001), la survie sans progression (19 semaines *versus* 11 semaines, p = 0,0004) et la survie globale (11 mois *versus* 9 mois, p = 0,01).

Au cours de ces deux études de phase III, le profil de tolérance du docétaxel a été comparable à celui observé dans les études de phase II (cf Effets indésirables).

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer le docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.

Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32 % *vs* 25 %, p = 0,10), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; p < 0,01) et la survie médiane (15,3 *vs* 12,7 mois ; p = 0,03).

Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4 %) par rapport au bras paclitaxel (23,0 %).

Taxotere en association avec la doxorubicine :

Une étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour un cancer métastatique, a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m²) associée au docétaxel (75 mg/m²) (bras AT), *versus* la doxorubicine (60 mg/m²) associée au cyclophosphamide (600 mg/m²) (bras AC). Les deux traitements ont été administrés au jour J1 toutes les trois semaines.

- Le temps jusqu'à progression (TTP) était significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC, p = 0,0138 : 37,3 semaines (IC 95 % : 33,4 – 42,1) dans le bras AT *versus* 31,9 semaines (IC 95 % : 27,4 – 36,0) dans le bras AC.
- Le taux de réponse global était significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras AC, p = 0,009 : 59,3 % (IC 95 % : 52,8 – 65,9) dans le bras AT *versus* 46,5 % (IC 95 % : 39,8 – 53,2) dans le bras AC.

Dans cette étude, il a été retrouvé, plus fréquemment dans le bras AT que dans le bras AC : une neutropénie sévère (90 % *versus* 68,6 %), une neutropénie fébrile (33,3 % *versus* 10 %), une infection (8 % *versus* 2,4 %), une diarrhée (7,5 % *versus* 1,4 %), une asthénie (8,5 % *versus* 2,4 %), une douleur (2,8 % *versus* 0 %). Par ailleurs, il a été mis en évidence plus fréquemment dans le bras AC que dans le bras AT, une anémie sévère (15,8 % *versus* 8,5 %) et une plus grande incidence de toxicité cardiaque sévère : insuffisance cardiaque congestive (3,8 % *versus* 2,8 %), baisse absolue de FEVG ⩾ 20 % (13,1 % *versus* 6,1 %), baisse absolue de FEVG ⩾ 30 % (6,2 % *versus* 1,1 %). Des décès toxiques ont été observés chez 1 patient dans le bras AT (insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patients dans le bras AC (1 par choc septique et 3 par insuffisance cardiaque congestive).

Dans les 2 bras, la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC était comparable et stable pendant le traitement et la période de suivi.

Taxotere en association avec le trastuzumab :

Le docétaxel en association avec le trastuzumab a été évalué chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Cent quatre-vingt six patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m²) avec ou sans trastuzumab ; 60 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient, auparavant, reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant. Dans cette étude pivotale, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est la Fluorescence *in situ* Hybridation (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude, 87 % des patientes étaient IHC 3+, et 95 % des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	Docétaxel + trastuzumab* n = 92	Docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95 %)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Durée médiane de la réponse [mois] (IC 95 %)	11,4 (9,2 - 15,0)	5,1 (4,4 - 6,2)
Temps médian jusqu'à progression [mois] (IC 95 %)	10,6 (7,6 - 12,9)	5,7 (5,0 - 6,5)
Durée médiane de survie [mois] (IC 95 %)	30,5** (26,8 - na)	22,1** (17,6 - 28,9)

* Analyse de toute la population (en intention de traiter).

** Médiane de survie estimée.

« na » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.

Taxotere en association avec la capécitabine :

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III justifient l'emploi du docétaxel en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline.

Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines et 1250 mg/m² deux fois par jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec l'association docétaxel-capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (association) *versus* 352 jours (docétaxel seul). Le taux de réponse global dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) était de 41,6 % (association) *versus* 29,7 % (docétaxel seul) ; p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans l'association docétaxel-capécitabine (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (association) *versus* 128 jours (docétaxel seul).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules :

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie :

Lors d'une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines *versus* 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40 %) comparé aux meilleurs traitements palliatifs (16 %).

L'utilisation d'analgésiques morphiniques (p < 0,01), d'analgésiques non morphiniques (p < 0,01), d'autres traitements liés aux pathologies (p = 0,06) et de radiothérapie (p < 0,01) était moindre chez les patients traités par le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.

Le taux de réponse global était de 6,8 % chez les patients évaluables, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

Taxotere en association aux sels de platine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure :

Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résécable de stade III B ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70 % ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion d'une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m² en 30-60 minutes toutes les 3 semaines (TCis), soit dans le bras docétaxel 75 mg/m² en perfusion d'une heure en association au carboplatine (Cb) (AUC 6 mg/ml x min) en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6-10 minutes à J1, J8, J15 et J22 suivie par du cisplatine à 100 mg/m² administré à J1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

Les données de survie, de temps médian jusqu'à progression et de taux de réponse sont présentées, pour deux bras de l'étude, dans le tableau ci-dessous

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Analyse statistique
Survie globale (objectif primaire) :			
- Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Risque relatif : 1,122 [IC 97,2 % : 0,937 ; 1,342] *
- Taux de survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4 % [IC 95 % : – 1,1 ; 12,0]
- Taux de survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2 % [IC 95 % : 0,2 ; 12,3]
Temps médian jusqu'à progression (semaines)	22,0	23,0	Risque relatif : 1,032 [IC 95 % : 0,876 ; 1,216]
Taux de réponse global (%)	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1 % [IC 95 % : 0,7 ; 13,5]

* Corrigé pour les comparaisons multiples et ajusté pour les facteurs de stratification (état de la maladie et zone géographique du traitement), basé sur la population de patients évaluables.

Les objectifs secondaires incluent la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer bronchique (LCSS) et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Ces résultats confirment ceux obtenus pour les objectifs primaires.

L'association docétaxel-carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité en termes d'efficacité, comparée au traitement de référence Vcis.

Cancer de la prostate :

La tolérance et l'efficacité du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une étude de phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de Karnofsky ⩾ 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

- Docétaxel 75 mg/m^2 toutes les trois semaines pendant 10 cycles.
- Docétaxel 30 mg/m^2 administré toutes les semaines pendant 5 semaines suivi d'une semaine de repos pendant 5 cycles.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 toutes les trois semaines pendant 10 cycles.

Dans les 3 groupes de traitement, la prednisone ou la prednisolone était administrée en continu à raison de 5 mg deux fois par jour.

Il a été démontré une survie globale significativement plus longue chez les patients ayant reçu du docétaxel toutes les trois semaines en comparaison à celle des patients du bras contrôle, traités par la mitoxantrone. La différence en gain de survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'a pas été statistiquement significative comparée au bras contrôle.

Les critères d'efficacité pour les bras Taxotere comparés au bras contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous

Critères	Docétaxel toutes les 3 sem	Docétaxel toutes les sem	Mitoxantrone toutes les 3 sem
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
(IC 95 %)	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risque relatif	0,761	0,912	–
(IC 95 %)	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	–
Valeur de p(1)(2)	0,0094	0,3624	–
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse du PSA(3) (%)	45,4	47,9	31,7
(IC 95 %)	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Valeur de p(2)	0,0005	< 0,0001	–
Nombre de patients	153	154	157
Taux de réponse à la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
(IC 95 %)	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Valeur de p(2)	0,0107	0,0798	–
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumorale (%)	12,1	8,2	6,6
(IC 95 %)	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Valeur de p(2)	0,1112	0,5853	–

(1) Test log-rank stratifié.

(2) Seuil de signification statistique = 0,0175.

(3) PSA : antigène spécifique de la prostate.

Étant donné que l'administration hebdomadaire de docétaxel a présenté un profil de tolérance sensiblement meilleur que le docétaxel toutes les trois semaines, il est possible que certains patients puissent bénéficier de ce schéma.

En terme de qualité de vie, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

Adénocarcinome gastrique :

L'étude ouverte, multicentrique, randomisée a été réalisée pour évaluer la tolérance et l'efficacité du docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky > 70 ont reçu soit :

- docétaxel (T) 75 mg/m^2 à J 1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m^2 à J 1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2 par jour pendant 5 jours ;
- cisplatine (C) 100 mg/m^2 à J 1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2 par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF.

Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.

Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1 % et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

La survie globale était également significativement plus longue (p = 0,0201) en faveur du bras TCF avec une réduction du risque de mortalité de 22,7 %. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Efficacité du docétaxel dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique

Critères	TCF N = 221	CF N = 224
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95 %)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risque relatif (IC 95 %) Valeur de p*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Survie médiane (mois) (IC 95 %) Estimation à 2 ans (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Risque relatif (IC 95 %) Valeur de p*	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Taux de réponse global [RC+RP] (%)	36,7	25,4
Valeur de p	0,0106	
Taux de progression de la maladie	16,7	25,9

* Test log-rank stratifié.

Des analyses en sous groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.

Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18^e et le 30^e mois de suivi.

Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF. Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5 % de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus longs dans le bras TCF par rapport au bras CF.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures :

Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) :

L'efficacité et la tolérance de Taxotere en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 suivi de cisplatine (P) 75 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (⩾ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (⩾ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy-2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.

Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^e jour de chaque cycle ou équivalent.

La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, p = 0,0042 (médiane : 11,4 mois *versus* 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois *versus* 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28 %, p = 0,0128. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des voies aéro-digestives supérieures. (Analyse en intention de traiter.)

Critères d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU N = 177	Cis + 5-FU N = 181
Médiane de survie sans progression (mois)	11,4	8,3
(IC 95 %)	(10,1-14,0)	(7,4-9,1)
Risque relatif ajusté (IC 95 %) Valeur de p*	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Médiane de survie (mois)	18,6	14,5
(IC 95 %)	(15,7-24,0)	(11,6-18,7)
Risque relatif (IC 95 %) Valeur de p**	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Réponse objective à la chimiothérapie (%)	67,8	53,6
(IC 95 %)	(60,4-74,6)	(46,0-61,0)
Valeur de p***	0,006	
Réponse objective au traitement [chimiothérapie ± radiothérapie] (%)	72,3	58,6
(IC 95 %)	(65,1-78,8)	(51,0-65,8)
Valeur de p***	0,006	
Durée médiane de réponse au traitement [chimiothérapie ± radiothérapie] (mois)	N = 128 15,7	N = 106 11,7
(IC 95 %)	(13,4-24,6)	(10,2-17,4)
Risque relatif (IC 95 %) Valeur de p**	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel + cisplatine + 5-FU.

* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status [échelle OMS], la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N).

** Test log-rank.

*** Test du Chi^2.

Paramètres de qualité de vie :

Les patients traités par le TPF ont présenté significativement moins de détérioration de leur état de santé général par rapport à ceux traités par PF (p = 0,01, échelle de l'EORTC QLQ C30).

Paramètres de bénéfices cliniques :

Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.

Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX 324) :

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m^2 administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois *versus* 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30 % du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif [RR] = 0,70, intervalle de confiance à 95 % [95 % IC] = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29 % du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95 % IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS. (Analyse en intention de traiter.)

Critères d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU N = 255	Cis + 5-FU N = 246
Survie globale médiane (mois)	70,6	30,1
(95 % IC)	(40,9-NA)	(20,9-51,5)
Risque relatif (95 % IC) Valeur de p*	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Médiane de survie sans progression (mois)	35,5	13,1
(95 % IC)	(19,3-NA)	(10,6-20,2)
Risque relatif (95 % IC) Valeur de p**	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Réponse objective à la chimiothérapie [RC + RP] (%)	71,8	64,2
(95 % IC)	(65,8-77,2)	(57,9-70,2)
Valeur de p***	0,070	
Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie ± radiothérapie] (%)	76,5	71,5
(95 % IC)	(70,8-81,5)	(65,5-77,1)
Valeur de p***	0,029	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel + cisplatine + 5-FU.

NA = non atteint.

* Test log-rank non ajusté.

** Test log-rank non ajusté pour les comparaisons multiples.

*** Test du Chi^2 non ajusté pour les comparaisons multiples.

Population pédiatrique :

L'Agence du Médicament Européenne a dérogé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Taxotere dans les sous-populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III moins différenciés (cf Posologie/Mode d'administration pour une information sur l'utilisation dans les populations pédiatriques).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m^2, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et

correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 min, 36 min et 11,1 heures pour les phases α, β et γ, respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique.

Distribution :

Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50 %. Le docétaxel se lie à plus de 95 % aux protéines plasmatiques.

Élimination :

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C^{14} a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Populations particulières :

Âge et sexe :

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe.

Insuffisance hépatique :

Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geqslant$ 1,5 fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines ($\geqslant$ 2,5 fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27 % (cf Posologie/Mode d'administration).

Rétention hydrique :

La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Chimiothérapie associée :

Doxorubicine :

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine). Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration.

Capécitabine :

Une étude de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel, et réciproquement, n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel (C_{max} et ASC), ni d'effet du docétaxel sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, un métabolite significatif de la capécitabine.

Cisplatine :

La clairance du docétaxel associé au cisplatine est similaire à celle observée en monothérapie. Le profil pharmacocinétique du cisplatine administré peu après la perfusion de docétaxel est similaire à celui observé avec le cisplatine seul.

Cisplatine et 5-fluorouracile :

L'association du docétaxel avec le cisplatine et le 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas montré d'influence sur le profil pharmacocinétique de chacun des produits.

Prednisone et dexaméthasone :

L'effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel administré avec une prémédication standard de dexaméthasone a été étudié chez 42 patients.

Prednisone :

Aucun effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K1 ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon :

- Taxotere 20 mg/1 ml : 2 ans.
- Taxotere 80 mg/4 ml et Taxotere 160 mg/8 ml : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture du flacon :

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion :

D'un point de vue microbiologique, la reconstitution/dilution doit être réalisée dans des conditions contrôlées et aseptiques, et le médicament devrait être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion, comme recommandé, la solution de docétaxel pour perfusion est stable pendant 6 heures conservée à une température inférieure à 25 °C. Cette solution doit être utilisée dans les 6 heures (incluant l'heure d'administration intraveineuse de la perfusion IV).

De plus, la stabilité physico-chimique en condition d'utilisation, de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée dans des poches exemptes de PVC, jusqu'à 48 heures conservées entre 2 et 8 °C.

La solution pour perfusion de docétaxel est hypersaturée et peut, par conséquent, cristalliser dans le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne devra plus être utilisée et devra être jetée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Taxotere est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Taxotere, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion Taxotere, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse :

Préparation de la solution pour perfusion :

Ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Taxotere solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon). Taxotere solution à diluer pour perfusion ne requiert pas de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement.

Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, laisser reposer le nombre requis de boîtes de Taxotere solution à diluer pour perfusion à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 minutes avant utilisation.

Plus d'un flacon de Taxotere solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. Extraire de façon aseptique la quantité requise de Taxotere solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue graduée adaptée avec une aiguille de 21G.

Dans un flacon de Taxotere, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.

Le volume requis de Taxotere solution à diluer pour perfusion doit être injecté en une injection unique (en une seule fois) dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5 %, soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection.

Si une dose supérieure à 190 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

La poche de solution pour perfusion doit être utilisée dans les 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C incluant l'heure de perfusion au patient.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion de Taxotere doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/95/002/003 ; CIP 3400957656874 (2009, RCP rév 05.05.17) 20 mg/1 ml.
EU /1/95/002/004 ; CIP 3400957657765 (2009, RCP rév 05.05.17) 80 mg/4 ml.
EU /1/95/002/005 ; CIP 3400957756741 (2010, RCP rév 05.05.17) 160 mg/8 ml.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Aventis Pharma SA.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TAZOCILLINE ®

pipéracilline, tazobactam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion IV à 2 g/0,25 g et à 4 g/0,5 g (blanche à blanc cassé) : Flacons de 30 ml (2 g/0,25 g) et de 70 ml (4 g/0,5 g), boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p flacon	
Pipéracilline (sous forme de sel de sodium)	2 g	4 g
Tazobactam (sous forme de sel de sodium)	0,25 g	0,5 g

Excipients (communs) : acide citrique monohydraté, édétate disodique (EDTA).

Excipient à effet notoire : sodium (130 mg [5,67 mmol] par flacon de 2 g/0,25 g ; 261 mg [11,35 mmol] par flacon de 4 g/0,5 g).

DC INDICATIONS

Tazocilline est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie) :

Adultes et adolescents :

- Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique.
- Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites).
- Infections intra-abdominales compliquées.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques).

Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.

Tazocilline peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Enfants âgés de 2 à 12 ans :

- Infections intra-abdominales compliquées.

Tazocilline peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose et la fréquence d'administration de Tazocilline dépendent de la sévérité et du site de l'infection et des agents pathogènes attendus.

Patients adultes et adolescents :

Infections :

La dose habituelle est de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam donnée toutes les 8 heures.

Pour les pneumonies nosocomiales et les infections bactériennes chez les patients neutropéniques, la dose recommandée est de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam administrée toutes les 6 heures. Cette posologie peut aussi être utilisée pour traiter des patients avec d'autres infections indiquées quand elles sont particulièrement sévères.

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose recommandée pour les patients adultes et adolescents par indication ou affection :

Fréquence d'administration du traitement	Tazocilline 4 g/0,5 g
Toutes les 6 heures	Pneumonies sévères
	Adultes neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne
Toutes les 8 heures	Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites)
	Infections intra-abdominales compliquées
	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques)

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle d'administration doivent être ajustés en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Tazocilline (dose recommandée)
> 40	Pas d'ajustement de dose nécessaire
20-40	Dose maximale suggérée : 4 g/0,5 g toutes les 8 heures
< 20	Dose maximale suggérée : 4 g/0,5 g toutes les 12 heures

Pour les patients hémodialysés, une dose supplémentaire de 2 g pipéracilline/0,25 g tazobactam doit être administrée après chaque séance de dialyse, car l'hémodialyse élimine 30 % à 50 % de la pipéracilline en 4 heures.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Aucune adaptation de la dose n'est requise pour les personnes âgées avec une fonction rénale normale ou des valeurs de clairance de la créatinine au-dessus de 40 ml/min.

Population pédiatrique (2-12 ans) :

Infections :

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose en fonction du poids par indication ou affection pour les enfants âgés de 2 à 12 ans :

Dose en fonction du poids et fréquence d'administration du traitement	Indication/affection
80 mg pipéracilline/10 mg tazobactam par kg/toutes les 6 heures	Enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à des infections bactériennes *
100 mg pipéracilline/12,5 mg tazobactam par kg/toutes les 8 heures	Infections intra-abdominales compliquées *

* Ne doit pas dépasser le maximum de 4 g/0,5 g par dose en 30 minutes.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle doivent être ajustés en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Tazocilline (dose recommandée)
> 50	Pas d'ajustement de dose nécessaire
$\leqslant$ 50	70 mg pipéracilline/8,75 mg tazobactam/kg toutes les 8 heures.

Pour les enfants hémodialysés, une dose supplémentaire de 40 mg pipéracilline/5 mg tazobactam/kg doit être administrée après chaque séance de dialyse.

Utilisation chez l'enfant âgé de moins de 2 ans :

La sécurité et l'efficacité de Tazocilline chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Durée de traitement :

La durée habituelle du traitement pour la plupart des indications se situe entre 5 et 14 jours. Cependant la durée du traitement doit être guidée par la sévérité de l'infection, les agents pathogènes et l'évolution clinique et bactériologique du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tazocilline est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, à tout autre agent antibactérien de la classe des pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de réaction allergique aiguë sévère à toute autre bêta-lactamine (par ex. céphalosporines, monobactames ou carbapénèmes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sélection de pipéracilline/tazobactam pour traiter un patient individuel doit prendre en compte la pertinence de l'utilisation d'une pénicilline semi-synthétique à large spectre sur la base de facteurs tels que la sévérité de l'infection et la prévalence de la résistance à d'autres agents antibactériens appropriés.

Avant de débuter un traitement avec Tazocilline, un interrogatoire minutieux doit être mené pour rechercher des réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, à d'autres bêta-lactamines (par ex. céphalosporines, monobactames ou carbapénèmes) et d'autres allergènes. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (anaphylactiques/anaphylactoïdes [y compris choc]) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement avec des pénicillines, y compris pipéracilline/tazobactam. Ces réactions se produisent plus vraisemblablement chez les personnes ayant un antécédent d'hypersensibilité à de multiples allergènes. Des réactions graves d'hypersensibilité nécessitent l'arrêt de l'antibiotique, et peuvent nécessiter l'administration d'épinéphrine et d'autres mesures d'urgence.

Tazocilline peut entraîner des effets indésirables cutanés graves tel qu'un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), une hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf Effets indésirables). En cas d'éruption cutanée, les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance et le traitement par Tazocilline devra être interrompu si les lésions évoluent.

Des colites pseudomembraneuses induites par les antibiotiques peuvent se manifester par une diarrhée sévère, persistante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes de colites pseudomembraneuses peut se produire pendant ou après le traitement antibactérien. Dans ces cas, Tazocilline doit être arrêté. Le traitement avec Tazocilline peut conduire à l'émergence d'organismes résistants, pouvant être à l'origine de surinfections.

Des saignements se sont produits chez des patients recevant des bêta-lactamines. Ces réactions ont parfois été associées avec des anomalies des tests de la coagulation, tels que le temps de saignement, agrégation plaquettaire et le temps de prothrombine, et se produisent plus vraisemblablement chez les patients avec une insuffisance rénale. Si des saignements se produisent, l'antibiotique doit être arrêté et un traitement approprié mis en place.
Une leucopénie et une neutropénie peuvent apparaître, particulièrement lors de traitements prolongés ; par conséquent, une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée.
Comme avec un traitement avec les autres pénicillines, des complications neurologiques sous la forme de convulsions peuvent se produire quand des doses élevées sont administrées, particulièrement chez les patients avec une fonction rénale insuffisante.
Chaque flacon de Tazocilline 2 g/0,25 g contient 5,67 mmol (130 mg) de sodium. Chaque flacon de Tazocilline 4 g/0,5 g contient 11,35 mmol (261 mg) de sodium. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Une hypokaliémie peut apparaître chez les patients avec une kaliémie basse ou ceux recevant simultanément des médicaments hypokaliémiants ; un contrôle périodique de l'ionogramme peut être recommandé chez de tels patients.
Insuffisance rénale :
En raison d'une néphrotoxicité potentielle (cf Effets indésirables), pipéracilline/tazobactam doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hémodialysés. La dose intraveineuse et l'intervalle d'administration doivent être ajustés en fonction du degré de l'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
Dans une analyse secondaire utilisant des données d'un vaste essai multicentrique, contrôlé randomisé, lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) était examiné après une administration d'antibiotiques fréquemment utilisés chez des patients gravement malades, l'utilisation de pipéracilline/tazobactam a été associée à un taux plus faible d'amélioration réversible du TFG par rapport aux autres antibiotiques. Cette analyse secondaire a conclu que la prise de pipéracilline/tazobactam était une cause de récupération rénale tardive chez ces patients.
L'utilisation combinée de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine peut être associée à une augmentation de l'incidence de lésion rénale aiguë (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Myorelaxants non dépolarisants :
La pipéracilline utilisée de façon simultanée avec le vécuronium a été impliquée dans la prolongation du bloc neuromusculaire du vécuronium. En raison de leur mécanisme d'action similaire, il est attendu que le bloc neuromusculaire par l'un des myorelaxants non dépolarisants pourra être allongé en présence de pipéracilline.
Anticoagulants oraux :
Lors d'une administration simultanée d'héparine, les anticoagulants oraux et les autres substances qui peuvent modifier la coagulation sanguine, y compris la fonction plaquettaire, des tests de coagulation appropriés doivent être effectués plus fréquemment et surveillés régulièrement.
Méthotrexate :
La pipéracilline peut réduire l'excrétion du méthotrexate ; par conséquent, les taux sériques de méthotrexate doivent être surveillés chez les patients pour éviter une toxicité du produit.
Probénécide :
Comme avec les autres pénicillines, l'administration simultanée de probénécide et de pipéracilline/tazobactam induit une demi-vie plus longue et une clairance rénale plus basse à la fois pour la pipéracilline et le tazobactam ; cependant, le pic des concentrations plasmatiques pour chacune des substances n'est pas modifié.
Aminoglycosides :
La pipéracilline, seule ou en association avec le tazobactam, n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine chez les sujets avec une fonction rénale normale ou avec une insuffisance rénale légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline, du tazobactam, et du métabolite M1 n'étaient pas non plus significativement modifiés par l'administration de tobramycine.
L'inactivation de la tobramycine et de la gentamicine par la pipéracilline a été démontrée chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère.
Pour plus d'informations relatives à l'administration de pipéracilline/tazobactam avec les aminoglycosides, se reporter aux rubriques Incompatibilités, Modalités manipulation/élimination.
Vancomycine :
Une augmentation de l'incidence de lésion rénale aiguë chez des patients traités par une association de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine, en comparaison à des patients traités par vancomycine seule, a été reportée dans des études (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Certaines de ces études ont montré que l'interaction est dépendante de la dose de vancomycine. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre pipéracilline/tazobactam et vancomycine.
Effets sur les tests de laboratoire :
Les méthodes non enzymatiques de mesure du glucose urinaire peuvent conduire à des résultats faussement positifs, comme avec les autres pénicillines. Par conséquent, des tests de détection enzymatique du glucose urinaire sont nécessaires sous traitement par Tazocilline.
Un certain nombre de méthodes de détection chimique de la protéinurie peut donner des résultats faussement positifs. La détection des protéines avec les bandelettes urinaires n'est pas modifiée.
Le test de Coombs direct peut être positif.
Les tests *Platelia Aspergillus* EIA des Laboratoires Bio Rad peuvent donner des résultats faussement positifs chez les patients recevant Tazocilline. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses d'origine non aspergillaire ont été rapportées avec le test *Platelia Aspergillus* EIA des Laboratoires Bio Rad. Les résultats positifs pour les tests listés ci-dessus chez les patients recevant Tazocilline doivent être confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de Tazocilline chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement mais aucune preuve de tératogénicité à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique).
La pipéracilline et le tazobactam traversent le placenta. Pipéracilline/tazobactam doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si clairement indiqué, c'est-à-dire uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques éventuels pour la femme enceinte et le fœtus.
ALLAITEMENT :
La pipéracilline est excrétée dans le lait maternel en faibles concentrations ; les concentrations de tazobactam n'ont pas été étudiées dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent doivent être traitées uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques éventuels pour la femme et l'enfant.
FERTILITÉ :
Une étude sur la fécondité chez le rat n'a pas montré d'effet sur la fécondité et l'accouplement après administration intra-péritonéale de tazobactam ou de l'association pipéracilline/tazobactam (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la diarrhée (survenant chez 1 patient sur 10).
Parmi les effets indésirables les plus graves, la colite pseudo-membraneuse et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) surviennent chez 1 à 10 patients sur 10 000. Les fréquences de pancytopénie, de choc anaphylactique et de syndrome de Stevens-Johnson ne peuvent être estimés à partir des données actuellement disponibles.
Dans le tableau suivant, les événements indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et selon la terminologie MedDRA (terme préférentiel). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données actuellement disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose*
Rare	Colite pseudo- membraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombocytopénie, anémie*
Peu fréquent	Leucopénie
Rare	Agranulocytose
Fréquence indéterminée	Pancytopénie*, neutropénie, anémie hémolytique*, thrombocytose*, éosinophilie*
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactoïde*, choc anaphylactique*, réaction anaphylactoïde*, réaction anaphylactique*, hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypokaliémie
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, phlébite, thrombophlébite, rougeur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Épistaxis
Fréquence indéterminée	Pneumonie éosinophilique
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale, vomissements, constipation, nausée, dyspepsie
Rare	Stomatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite*, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Érythème polymorphe*, urticaire, rash maculopapuleux*
Rare	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)*
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson*, dermatite exfoliative, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*, dermatite bulleuse, purpura
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, néphrite tubulo-interstitielle*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie, réaction au point d'injection
Peu fréquent	Frissons
Investigations	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, test de Coombs direct positif, augmentation de la créatininémie, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de l'urémie, allongement du temps de thromboplastine partiel
Peu fréquent	Hypoglycémie, augmentation de la bilirubinémie, allongement du taux de prothrombine
Fréquence indéterminée	Allongement du temps de saignement, augmentation de la gamma glutamyl transférase

* Effet indésirable du médicament observé après la commercialisation.
Le traitement par pipéracilline a été associé à une augmentation de l'incidence de la fièvre et des rashs chez les patients atteints de mucoviscidose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Des cas de surdosage avec pipéracilline/tazobactam ont été rapportés après commercialisation. La plupart des événements rencontrés, y compris nausées, vomissements et diarrhée, ont aussi été rapportés avec la dose habituelle recommandée. Les patients peuvent présenter une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions si des doses plus élevées que les doses recommandées sont administrées par voie intraveineuse (particulièrement en cas d'insuffisance rénale).
Traitement :
En cas de surdosage, le traitement par pipéracilline/tazobactam doit être arrêté. Aucun antidote spécifique n'est connu.
Le traitement doit être adapté et symptomatique selon l'état clinique du patient.
Des concentrations sériques excessives de pipéracilline ou de tazobactam peuvent être réduites par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Associations de pénicillines - inhibiteurs de bêta-lactamase inclus (code ATC : J01CR05).
Mécanisme d'action :
La pipéracilline, pénicilline semi-synthétique à large spectre exerce une activité bactéricide par inhibition à la fois de la synthèse du septum et de la paroi cellulaire.
Le tazobactam, une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines, est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases, qui entraîne fréquemment une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines mais il n'inhibe pas les enzymes AmpC ou les métallo-bêta-lactamases. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la pipéracilline pour y inclure de nombreuses bactéries productrices de bêta-lactamases qui ont acquis une résistance à la pipéracilline seule.
Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie :
Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme le déterminant pharmacodynamique majeur de l'efficacité pour la pipéracilline.
Mécanisme de résistance :
Les deux principaux mécanismes de résistance à la pipéracilline/tazobactam sont :
- Inactivation du composant pipéracilline par ces bêta-lactamases qui ne sont pas inhibées par le tazobactam : bêta-lactamases dans la classe moléculaire B, C et D. De plus, le tazobactam n'apporte pas de protection contre les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSEs) dans les groupes d'enzyme de la classe moléculaire A et D.
- Altération des protéines de liaison à la pénicilline (PBPs), qui se traduisent par la réduction de l'affinité de la pipéracilline pour la cible moléculaire dans la bactérie.

De plus, des altérations dans la perméabilité de la membrane bactérienne, tout comme l'expression des pompes à efflux multi-drogues, peuvent entraîner ou contribuer à la résistance bactérienne à pipéracilline/tazobactam, particulièrement chez les bactéries à Gram négatif.
Concentrations critiques :
Concentrations critiques cliniques EUCAST (CMI) pour pipéracilline/tazobactam (2009-12-02, v1). Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/l.

Pathogène	Concentrations critiques selon les espèces (S ⩽/R >)
Entérobactéries	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaérobies à Gram négatif et à Gram positif	8/16
Concentrations critiques non liées aux espèces	4/16

La sensibilité des streptocoques est déduite de la sensibilité aux pénicillines.
La sensibilité des staphylocoques est déduite de la sensibilité aux oxacillines.
Sensibilité :
La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, particulièrement pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Espèces habituellement sensibles :
- Micro-organismes aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, méti-S[1], espèces de *Staphylococcus*, coagulase négative, méti-S, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococci* du groupe B.
- Micro-organismes aérobies à Gram négatif : *Citrobacter koseri, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis.*
- Micro-organismes anaérobies à Gram positif : espèces de *Clostridium*, espèces d'*Eubacterium*, espèces de *Peptostreptococcus.*
- Micro-organismes anaérobies à Gram négatif : groupe des *Bacteroides fragilis*, espèces de *Fusobacterium*, espèces de *Porphyromonas*, espèces de *Prevotella.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Micro-organismes aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecium*[2][3], *Streptococcus pneumonia, streptococcus* du groupe *viridans.*
- Micro-organismes aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter baumannii*[2], *Burkholderia cepacia, Citrobacter freundii*, espèces d'*Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia* ssp., *Pseudomonas aeruginosa*, espèces de *Serratia.*

Espèces naturellement résistantes :
- Micro-organismes aérobies à Gram positif : *Corynebacterium jeikeium.*
- Micro-organismes aérobies à Gram négatif : espèces de *Legionella, Stenotrophomonas maltophilia*[2][3].
- Autres micro-organismes : *Chlamydophilia pneumonia, Mycoplasma pneumonia.*

(1) Tous les *staphylococci* méti-R sont résistants à pipéracilline/tazobactam.
(2) Espèces présentant une sensibilité intermédiaire naturelle.
(3) Espèces pour lesquelles des taux élevés de résistance (plus de 50 %) ont été observés dans un ou plusieurs secteurs/pays/régions dans l'UE.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Les concentrations maximales de la pipéracilline et du tazobactam après une administration de 4 g/0,5 g pendant 30 minutes par perfusion intraveineuse sont respectivement de 298 µg/ml et de 34 µg/ml.
Distribution :
La pipéracilline et le tazobactam sont approximativement liés à 30 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines de la pipéracilline ou du tazobactam n'est pas modifiée par la présence de l'autre composant. La liaison du métabolite du tazobactam aux protéines est négligeable.

Pipéracilline/tazobactam est largement distribué dans les tissus et les liquides biologiques y compris muqueuse intestinale, vésicule biliaire, poumon, bile, et os. Les concentrations tissulaires moyennes sont généralement 50 à 100 % celles du plasma. La distribution dans le liquide céphalorachidien est faible chez les sujets sans inflammation méningée, comme avec les autres pénicillines.

Biotransformation :

La pipéracilline est métabolisée en un métabolite déséthyl mineur microbiologiquement actif. Le tazobactam est métabolisé en un seul métabolite qui a été considéré comme microbiologiquement inactif.

Élimination :

La pipéracilline et le tazobactam sont éliminés via le rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

La pipéracilline est rapidement excrétée sous forme inchangée, avec 68 % de la dose administrée retrouvée dans les urines. Le tazobactam et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale, avec 80 % de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolite unique. La pipéracilline, le tazobactam et la déséthyl pipéracilline sont aussi sécrétés dans la bile.

Après une dose unique ou répétée de pipéracilline/tazobactam à des sujets sains, la demi-vie plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam varie de 0,7 à 1,2 heure et n'est pas modifiée par la dose ou la durée de la perfusion. Les demi-vies d'élimination à la fois de la pipéracilline et du tazobactam augmentent avec la diminution de la clairance rénale.

Il n'y a pas de modifications significatives de la pharmacocinétique de la pipéracilline à cause du tazobactam. La pipéracilline semble diminuer légèrement la clairance du tazobactam.

Populations particulières :

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam augmentent approximativement respectivement de 25 % et 18 %, chez les patients avec une cirrhose hépatique par rapport aux sujets sains.

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam augmente avec la diminution de la clairance de la créatinine. L'augmentation de la demi-vie est respectivement pour la pipéracilline et le tazobactam de deux fois et de quatre fois pour une clairance de la créatinine en dessous de 20 ml/min par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

L'hémodialyse élimine 30 à 50 % de pipéracilline/tazobactam, avec une élimination supplémentaire de la dose de tazobactam de 5 % sous forme de métabolite. La dialyse péritonéale élimine approximativement respectivement 6 % et 21 % des doses de pipéracilline et de tazobactam, avec une élimination maximale de la dose de tazobactam de 18 % sous forme de métabolite.

Population pédiatrique :

Dans une analyse pharmacocinétique de la population, la clairance estimée pour des patients de 9 mois à 12 ans était comparable à celle des adultes, avec une moyenne (écart-type) de la population de 5,64 (0,34) ml/min/kg. La clairance estimée de la pipéracilline est 80 % de cette valeur pour les enfants âgés de 2 à 9 mois. Le volume de distribution de la pipéracilline pour la population moyenne (écart-type) est de 0,243 (0,011) l/kg et indépendant de l'âge.

Patients âgés :

Les demi-vies moyennes pour la pipéracilline et le tazobactam étaient respectivement 32 % et 55 % plus longues, chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Cette différence peut être due aux changements liés à l'âge de la clairance de la créatinine.

Groupe ethnique :

Aucune différence dans la pharmacocinétique de la pipéracilline ou du tazobactam n'a été observée entre des volontaires sains d'origine asiatique (n = 9) et caucasienne (n = 9) qui ont reçu des doses uniques de 4 g/0,5 g.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogenèse n'a été menée avec pipéracilline/tazobactam.

Une étude sur la fécondité et la reproduction générale chez le rat utilisant une administration intrapéritonéale de tazobactam ou l'association pipéracilline/tazobactam a mis en évidence une diminution de la taille des portées et une augmentation chez les fœtus du retard d'ossification et des malformations des côtes lors d'une intoxication maternelle. La fécondité de la génération F1 et le développement embryonnaire de la génération F2 n'étaient pas altérés.

Les études de tératogenèse avec administration de tazobactam ou l'association pipéracilline/tazobactam chez la souris et le rat ont montré une légère réduction du poids des fœtus de rat à des doses toxiques pour la mère mais n'ont pas montré d'effet tératogène.

Le développement péri/postnatal est altéré (réduction des poids fœtaux, augmentation de la mortalité des petits, augmentation des mort-nés) lors d'une intoxication maternelle après administration intrapéritonéale de tazobactam ou de l'association pipéracilline/tazobactam chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Chaque fois que Tazocilline est utilisé simultanément avec un autre antibiotique (par exemple aminoglycosides), les substances doivent être administrées séparément.

Le mélange des bêta-lactamines avec un aminoglycoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoglycoside.

Tazocilline ne doit pas être mélangé avec d'autres substances dans une seringue ou un flacon de perfusion tant que la compatibilité n'a pas été établie.

En raison d'une instabilité chimique, Tazocilline ne doit pas être utilisé dans des solutions contenant uniquement du bicarbonate de sodium.

Tazocilline ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang et hydrolysats d'albumine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des flacons non ouverts : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution reconstituée en flacon :

La stabilité chimique et physique a été démontrée pour un maximum de 12 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, et reconstitué avec l'un des solvants compatibles pour la reconstitution (cf Modalités manipulation/élimination).

Solution reconstituée diluée pour perfusion :

La solution reconstituée diluée utilisée avec un des solvants compatibles au volume de dilution suggéré (cf Modalités manipulation/élimination) a démontré une stabilité physico-chimique jusqu'à 12 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, les solutions reconstituées et diluées doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures entre 2 et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration pour rechercher des particules et une décoloration. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et exempte de particules.

Utilisation intraveineuse :

Reconstituez chaque flacon avec le volume de solvant décrit dans le tableau ci-dessous, en utilisant l'un des solvants compatibles pour la reconstitution. Agitez jusqu'à dissolution.

Avec une agitation constante, la reconstitution se produit généralement dans les 5 à 10 minutes (pour plus de détails sur la manipulation, veuillez voir ci-dessous).

Contenu du flacon	Volume de solvant * à ajouter au flacon
2 g/0,25 g (2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam)	20 ml

* Solvants compatibles pour la reconstitution :
- solution injectable de chlorure de sodium 0,9 % (9 mg/ml),
- eau pour préparations injectables(1),
- glucose 5 %.

(1) Le volume maximum recommandé d'eau pour préparations injectables par dose est de 50 ml.

Les solutions reconstituées doivent être aspirées du flacon par une seringue. Quand la reconstitution a été menée comme indiqué, le contenu du flacon aspiré par la seringue apportera la quantité de pipéracilline et de tazobactam indiquée sur l'étiquette.

Les solutions reconstituées peuvent ensuite être diluées au volume désiré (par ex. 50 ml à 150 ml) avec l'un des solvants compatibles suivants :
- solution injectable de chlorure de sodium 0,9 % (9 mg/ml),
- glucose 5 %,
- dextran 6 % dans du chlorure de sodium 0,9 % (9 mg/ml),
- Ringer Lactate injectable,
- solution de Hartmann,
- Ringer acétate,
- Ringer acétate/malate.

Coadministration avec les aminoglycosides :

En raison de l'inactivation *in vitro* des aminoglycosides par les bêta-lactamines, il est recommandé d'administrer séparément Tazocilline et l'aminoglycoside. Tazocilline et l'aminoglycoside doivent être reconstitués et dilués séparément quand un traitement simultané avec des aminoglycosides est indiqué.

Dans le cas où une coadministration est recommandée, Tazocilline est compatible pour une coadministration simultanée par une perfusion en Y uniquement avec les aminoglycosides suivants dans les conditions suivantes :

Amino glycoside	Dose de Tazocilline	Volume de diluant de Tazocilline (ml)	Intervalle de concentration d'aminoglycoside * (mg/ml)	Diluants acceptables
Amikacine	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 - 7,5	Chlorure de sodium 0,9 % ou glucose 5 %
Gentamicine	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 - 3,32	Chlorure de sodium 0,9 % ou glucose 5 %

* La dose d'aminoglycoside doit être adaptée au poids du patient, à la sévérité de l'infection (grave ou mettant en jeu le pronostic vital) et à la fonction rénale (clairance de la créatinine).

La compatibilité de Tazocilline avec d'autres aminoglycosides n'a pas été établie. Seuls les concentrations et les diluants pour l'amikacine et la gentamicine avec la dose de Tazocilline répertoriée dans le tableau ci-dessus ont été établis comme compatibles pour une coadministration par une perfusion en Y. La coadministration simultanée en Y de toute autre manière que celle répertoriée ci-dessus peut entraîner une inactivation de l'aminoglycoside par Tazocilline.

Cf Incompatibilités pour les incompatibilités.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. A usage unique. Jeter toute solution non utilisée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400936919211 (1992, RCP rév 11.08.17) 2 g/0,25 g.
3400936919440 (1992, RCP rév 11.08.17) 4 g/0,5 g.

Prix : 7,33 € (flacon de 2 g/0,25 g).
13,00 € (flacon de 4 g/0,5 g).

Remb Séc soc à 65 % uniquement pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TÉATROIS
tiratricol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 0,35 mg (blanc) : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Tiratricol (DCI) .... 0,35 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Situations nécessitant le freinage de la sécrétion de TSH, en particulier syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes et cancers thyroïdiens différenciés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie moyenne est de 2 à 5 comprimés par jour, répartis dans la journée.

Ce médicament doit être administré obligatoirement en 3 ou 4 prises par jour pour assurer la freination de la TSH tout au long du nycthémère.

Ce médicament doit être prescrit en supplément du traitement substitutif par la L-thyroxine, lorsque l'effet TSH-freinateur du traitement par la L-thyroxine est insuffisant.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Cardiopathies décompensées.
- Insuffisances coronaires.
- Troubles du rythme cardiaque, notamment tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter.
- Hyperanxiété.
- Hyperthyroïdie.

RELATIVES :

Pendant la grossesse et l'allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas utiliser chez les patients obèses sans dysthyroïdie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le tiratricol croisant avec le dosage de T_3, le dosage de cette hormone ne peut être utilisé.

Ceci rend difficile l'appréciation d'une surcorrection lorsque la TSH est complètement freinée par le traitement.

En cas de diabète, d'hypertension artérielle, d'antécédents cardiovasculaires, ce médicament sera prescrit avec prudence.

La surveillance sera renforcée chez les patients diabétiques.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe thrombinique). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Calcium, catiorésine sulfosodique, colestyramine, fer, sucralfate, topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre ces traitements à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).
- Chloroquine, proguanil : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.
- Estrogènes non contraceptifs : risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie substitutive. Surveillance clinique et biologique ; adaptation éventuelle des doses de lévothyroxine chez les femmes ménopausées prenant des estrogènes.
- Rifabutine, rifampicine : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifampicine ou la rifabutine et après son arrêt.
- Sévélamer : diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes, avec risque de baisse d'efficacité. Prendre le sévélamer à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Orlistat : risque de déséquilibre du traitement thyroïdien substitutif en cas de traitement par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études ont montré des effets de Téatrois différents des autres hormones thyroïdiennes liothyroxine (T3) et lévothyroxine (T4) en cours de grossesse. Le passage transplacentaire est beaucoup plus important que pour T3 et T4. En raison de la possibilité de cardiomyopathie hypertrophique fœtale, une surveillance fœtale et néonatale adaptée est souhaitable. Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de Téatrois doit être réservée à des indications strictement limitées (syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes).

ALLAITEMENT :

Téatrois est déconseillé pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Signes d'hypermétabolisme par hyperthyroïdie (tachycardie, hypernervosité, insomnie, hyperthermie, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée peuvent apparaître). L'apparition de ces symptômes conduit à interrompre le traitement pendant 24 à 48 h. Il pourra être repris à doses plus faibles.

DC SURDOSAGE

Des signes d'hypermétabolisme peuvent apparaître en cas de surdosage, la diminution de la posologie et l'interruption du traitement entraînent la régression de ces symptômes.

PP PHARMACODYNAMIE

Hormones thyroïdiennes (H : hormones, sauf sexuelles).

Le tiratricol, métabolite mineur physiologique de la triiodothyronine, est un analogue de la triiodothyronine avec les propriétés pharmacodynamiques des hormones thyroïdiennes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le tiratricol est absorbé rapidement au niveau gastro-intestinal et diffuse facilement dans les tissus. Sa demi-vie plasmatique est de 6 heures.

Le métabolisme du tiratricol est extra-rénal et aboutit à l'élimination de dérivés sulfo et glycuro-conjugués.

L'élimination des iodures est principalement urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conventionnelles de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont pas été conduites avec le tiratricol.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, ou en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

AMM 3400931737353 (1974, RCP rév 26.03.12).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Laboratoires Théranol-Deglaude.

Exploitant :

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

TECFIDERA ®

diméthyl fumarate

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule gastrorésistante à 120 mg (portant l'inscription « BG-12 120 mg » ; verte et blanche) : Boîte de 14, sous plaquettes thermoformées.

Gélule gastrorésistante à 240 mg (portant l'inscription « BG-12 240 mg » ; verte) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Diméthyl fumarate	120 mg
ou	240 mg

Excipients (communs) : *Micro-comprimés à délitage entérique :* cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, citrate triéthylique, acide méthacrylique - copolymère méthyl méthacrylate (1:1), acide méthacrylique - copolymère éthyl acrylate (1:1) dispersion à 30 %, siméticone, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCF (E133), oxyde de fer jaune (E172). *Impression de la gélule* (encre noire) : shellac, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

DC INDICATIONS

Tecfidera est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (cf Pharmacodynamie pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

POSOLOGIE :

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour.

Une réduction temporaire de la dose à 120 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

Tecfidera doit être pris au moment des repas (cf Pharmacocinétique). Chez les patients présentant des réactions secondaires gastro-intestinales ou des bouffées congestives, la prise de Tecfidera au moment des repas peut améliorer la tolérance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables).

Sujets âgés :

Les études cliniques réalisées avec Tecfidera ont concerné un nombre limité de patients âgés de 55 ans et plus ainsi qu'un nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans et plus, ce qui n'a pas permis de déterminer si cette population de patients répondait différemment à ce médicament par comparaison à des patients plus jeunes (cf Pharmacocinétique). Compte tenu du mode d'action de ce principe actif, il n'y a théoriquement aucune raison de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Tecfidera n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Selon les études de pharmacologie clinique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique). Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère ou hépatique sévère doit être instauré avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tecfidera chez les enfants et les adolescents de 10 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Tecfidera n'est pas justifiée chez les enfants âgés de moins de 10 ans dans l'indication de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ne pas écraser, ouvrir, dissoudre, sucer ou mâcher la gélule ou son contenu car le pelliculage gastrorésistant des micro-comprimés évite les effets irritants intestinaux.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Analyses de sang/biologiques :

Des modifications des résultats des analyses biologiques rénales ont été observées chez des patients ayant été traités par Tecfidera dans les essais cliniques (cf Effets indésirables). Les conséquences cliniques de ces modifications ne sont pas connues. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine, urée et analyse d'urines) avant d'instaurer le traitement, puis à 3 mois, 6 mois de traitement, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.

Le traitement par Tecfidera peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (⩾ 3 x LSN) et de la bilirubine totale (⩾ 2 x LSN). Le délai d'apparition peut être immédiat, de plusieurs semaines ou plus long. Une résolution des événements indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple ALAT, ASAT) et de la bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.

Les patients traités par Tecfidera peuvent développer une lymphopénie sévère et prolongée (cf Effets indésirables). Tecfidera n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes pré-existant ; la prudence s'impose donc lors du traitement de ces patients. Avant d'instaurer un traitement par Tecfidera, une numération formule sanguine (NFS) complète, incluant une numération des lymphocytes, doit être effectuée. Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement par Tecfidera.

Après le début du traitement, une NFS complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée tous les 3 mois. Il convient d'envisager l'interruption du traitement par Tecfidera chez les patients ayant un nombre de lymphocytes < 0,5 x 10^9/L persistant pendant plus de 6 mois. Le rapport bénéfice/risque du traitement devra être reconsidéré après discussion avec le patient en tenant compte des autres options thérapeutiques disponibles. D'autres critères peuvent être pris en compte tels que des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Si le traitement est poursuivi malgré un nombre de lymphocytes persistant < 0,5 x 10^9/L, il est recommandé de renforcer la vigilance par rapport au risque de LEMP notamment (voir également la sous-rubrique portant sur la LEMP). Si le traitement est arrêté, le nombre de lymphocytes doit être surveillé jusqu'à normalisation. Lors du retour à la normale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, la décision concernant la reprise ou non du traitement par Tecfidera après l'arrêt devra alors reposer sur le jugement clinique.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients ayant un nombre de lymphocytes ⩾ 0,5 x 10^9/L et < 0,8 x 10^9/L pendant plus de six mois.

Imagerie par IRM (imagerie par résonance magnétique) :

Avant l'instauration d'un traitement par Tecfidera, une IRM initiale de référence doit être disponible (datant de moins de 3 mois). La surveillance par des examens d'IRM supplémentaires doit être conforme aux recommandations nationales et locales. Envisager la réalisation d'une IRM dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :

Des cas de LEMP sont survenus avec Tecfidera et d'autres produits contenant des fumarates dans le cadre de lymphopénies prolongées, modérées à sévères. La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection causée par le virus JC. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut considérer que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par Tecfidera. Il faut également noter qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.

Au premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP, le traitement par Tecfidera doit être interrompu et les examens appropriés permettant le diagnostic de LEMP doivent être réalisés. Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers tels qu'une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité. La progression de ces symptômes évolue sur une durée allant de quelques jours à quelques semaines.

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs :

Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecfidera en relais à d'autres traitements de fond de la maladie. La contribution d'un traitement immunosuppresseur antérieur sur le développement de la LEMP chez les patients traités par Tecfidera n'est pas connue. En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Tecfidera, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie.

Une NFS complète est recommandée avant d'instaurer Tecfidera et régulièrement durant le traitement (voir Analyses de sang/biologiques ci-dessus).

Tecfidera peut généralement être instauré immédiatement après l'arrêt d'un interféron ou de l'acétate de glatiramère.

Insuffisance rénale et hépatique sévères :

Tecfidera n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère ; le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Pathologie gastro-intestinale active sévère :

Tecfidera n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale active sévère ; par conséquent, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients.

Bouffées congestives :

Lors des essais cliniques, 34 % des patients sous Tecfidera ont présenté des bouffées congestives. Pour la majorité des patients présentant des bouffées congestives, ces dernières étaient de sévérité légère ou modérée.

Lors des essais cliniques, 3 patients sur un total de 2560 patients sous Tecfidera ont présenté des symptômes de bouffées congestives graves probablement dues à une hypersensibilité ou à des réactions anaphylactoïdes. Sans engager le pronostic vital, ces effets ont nécessité une hospitalisation. Les prescripteurs et les patients devront être alertés de cette éventualité en cas de réactions graves avec bouffées congestives (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Effets indésirables).

Infections :

Lors des essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence des infections (60 % vs 58 %) et des infections graves (2 % vs 2 %) était similaire chez les patients sous Tecfidera ou sous placebo, respectivement. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des infections graves chez les patients présentant un nombre de lymphocytes < 0,8 x 10^9/L ou < 0,5 x 10^9/L. Au cours du traitement par Tecfidera lors des essais contrôlés versus placebo dans la SEP, le nombre moyen de lymphocytes a diminué d'environ 30 % à un an par rapport au nombre initial, puis est resté stable (cf Effets indésirables). Les taux moyens de lymphocytes sont restés dans les limites normales. Des taux de lymphocytes < 0,5 x 10^9/L ont été observés chez < 1 % des patients sous placebo et chez 6 % des patients traités par Tecfidera. Dans les essais cliniques (à la fois contrôlés et non contrôlés), 9 % des patients ont eu des taux de lymphocytes ⩾ 0,5 x 10^9/L et < 0,8 x 10^9/L pendant au moins six mois ; 2 % des patients ont présenté des taux de lymphocytes < 0,5 x 10^9/L pendant au moins 6 mois. Chez la majorité de ces patients les taux de lymphocytes sont restés < 0,5 x 10^9/L sous traitement.

Si le traitement est poursuivi en présence d'une lymphopénie prolongée, modérée à sévère, le risque d'une infection opportuniste, y compris d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ne peut pas être exclu (voir la sous-rubrique LEMP ci-dessus pour plus de détails).

En cas d'infection grave, l'arrêt du traitement par Tecfidera devra être considéré puis les bénéfices et les risques devront être réévalués avant la reprise du traitement. Les patients sous Tecfidera seront avertis de la nécessité de signaler les symptômes d'infection à leur médecin. Les patients présentant une infection grave ne devront commencer le traitement par Tecfidera qu'après guérison de l'infection (ou des infections).

DC INTERACTIONS

- Tecfidera n'a pas été étudié en association avec des traitements anticancéreux ou immunosuppresseurs. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante. Dans les études cliniques dans la sclérose en plaques, un traitement concomitant des poussées par des corticostéroïdes intraveineux en cure de courte durée n'a pas été associé à une augmentation du nombre d'infections.
- La vaccination au cours du traitement par Tecfidera n'a pas été étudiée. On ne sait pas si le traitement par Tecfidera réduit ou non l'efficacité de certains vaccins. Il est possible que les vaccins vivants comportent un plus grand risque infectieux et ils ne doivent pas être administrés aux patients sous Tecfidera sauf, dans des cas exceptionnels, par exemple si l'on considère que ce risque potentiel est inférieur au risque lié à l'absence de vaccination.
- Au cours du traitement par Tecfidera, il convient d'éviter d'utiliser simultanément d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques).
- Chez l'homme, le diméthyl fumarate est essentiellement métabolisé par les estérases avant d'atteindre la circulation systémique, puis son métabolisme fait intervenir le cycle de l'acide tricarboxylique, sans aucune intervention du cytochrome P450 (CYP). Aucun risque d'éventuelles interactions médicamenteuses n'a été identifié au cours des études suivantes : études *in vitro* d'inhibition et d'induction du CYP, étude sur la glycoprotéine-p, ou études sur la liaison aux protéines du diméthyl fumarate et du fumarate de monométhyle (un métabolite primaire du diméthyl fumarate).
- Des médicaments fréquemment utilisés chez les patients atteints de sclérose en plaques, comme l'interféron bêta 1a en intramusculaire et l'acétate de glatiramère, ont été évalués cliniquement afin de détecter une interaction éventuelle avec le diméthyl fumarate. Le profil pharmacocinétique du diméthyl fumarate n'a pas été modifié par ces médicaments.
- L'administration au cours d'une étude chez le volontaire sain de 325 mg (ou équivalent) d'acide acétylsalicylique non gastrorésistant 30 minutes avant Tecfidera, pendant 4 jours, n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de Tecfidera. En revanche, cette administration a réduit la fréquence et la sévérité des bouffées congestives. Cependant, l'utilisation à long terme de l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée pour le traitement des bouffées congestives. Les risques potentiels associés à l'acide acétylsalicylique seront considérés avant d'initier la coadministration avec Tecfidera (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques (tels que les aminoglycosides, les diurétiques, les AINS ou le lithium) peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables rénaux (protéinurie, par exemple) chez les patients traités par Tecfidera (cf Effets indésirables).
- La consommation modérée d'alcool n'a pas modifié l'exposition à Tecfidera et n'a pas été associée à un nombre plus élevé de réactions indésirables. La consommation d'une grande quantité de boissons fortement alcoolisées (taux d'alcool supérieur à 30 %) risque d'entraîner une augmentation des taux de dissolution de Tecfidera et donc d'augmenter la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.
- Les essais *in vitro* d'induction du CYP n'ont pas révélé d'interaction entre Tecfidera et les contraceptifs oraux. Dans une étude *in vivo*, l'administration concomitante de Tecfidera avec un contraceptif oral combiné (norgestimate et éthinylestradiol) n'a pas induit de modification significative de l'exposition au contraceptif oral. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec les contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs ; cependant, aucun effet de Tecfidera sur l'exposition à ces médicaments n'est attendu.

Population pédiatrique :

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du diméthyl fumarate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Tecfidera n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode appropriée de contraception (cf Interactions). Tecfidera ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le diméthyl fumarate et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il convient soit d'arrêter l'allaitement, soit de suspendre le traitement par Tecfidera, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données relatives aux effets de Tecfidera sur la fertilité humaine. Les données issues des études précliniques ne suggèrent pas que le diméthyl fumarate soit associé à un risque accru de diminution de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 10 %) rapportés chez les patients traités par Tecfidera sont les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux (c'est-à-dire diarrhées, nausées, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes). Les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux ont tendance à survenir en début de traitement (principalement au cours du premier mois) et chez les patients présentant des bouffées congestives et troubles gastro-intestinaux, ces troubles peuvent éventuellement continuer de manière intermittente pendant le traitement par Tecfidera. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment et ayant entraîné l'arrêt du traitement (incidence > 1 %) chez les patients traités par Tecfidera sont les bouffées congestives (3 %) et les effets gastro-intestinaux (4 %).

Dans le cadre des études cliniques contrôlées contre placebo et non contrôlées, 2468 patients au total ont reçu Tecfidera et ont été suivis pendant une période maximale de 4 ans, avec une exposition globale au produit équivalente à 3588 patient-années. Environ 1056 patients ont été traités par Tecfidera pendant plus de 2 ans. L'expérience au cours des essais cliniques non contrôlés est comparable à celle des essais cliniques contrôlés contre placebo.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables, qui ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par Tecfidera par rapport au placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ces données sont issues des 2 principaux essais cliniques de phase 3 en double insu contrôlés contre placebo, auxquels a participé un total de 1529 patients traités par Tecfidera pendant un maximum de 24 mois, l'exposition globale équivalant à 2371 patient-années (cf Pharmacodynamie). Les fréquences rapportées ci-dessous concernent 769 patients ayant reçu 240 mg de Tecfidera deux fois par jour et 771 patients sous placebo.

Les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les classes de systèmes d'organes. L'incidence des effets indésirables ci-dessous est exprimée en fonction des catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	
Réaction indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations :	
Gastro-entérite	Fréquent
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)(1)	Inconnue
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Lymphopénie Leucopénie	Fréquent
Affections du système immunitaire :	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections du système nerveux :	
Sensation de brûlures	Fréquent
Affections vasculaires :	
Bouffées congestives	Très fréquent
Bouffées de chaleur	Fréquent
Affections gastro-intestinales :	
Diarrhées Nausées Douleurs abdominales hautes Douleurs abdominales	Très fréquent
Vomissements Dyspepsie Gastrite Troubles gastro-intestinaux	Fréquent
Affections hépatobiliaires :	
Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent
Atteinte hépatique médicamenteuse(1)	Inconnue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Prurit Rash Érythème	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires :	
Protéinurie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Sensation de chaleur	Fréquent
Investigations :	
Présence de cétones dans les urines	Très fréquent
Présence d'albumine dans les urines Diminution du nombre de globules blancs	Fréquent

(1) Effets indésirables rapportés uniquement depuis la commercialisation.

Description de certaines réactions indésirables :

Bouffées congestives :

Dans les études contre placebo, l'incidence des bouffées congestives (34 % versus 4 %) et des bouffées de chaleur (7 % versus 2 %) était respectivement plus élevée chez les patients traités par Tecfidera que chez ceux recevant le placebo. Les bouffées congestives étaient habituellement décrites comme des bouffées congestives ou de chaleur, mais elles pouvaient également comprendre d'autres effets (chaleur, rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure, par exemple). Les bouffées congestives tendaient à survenir en début de traitement (principalement pendant le premier mois) et, chez les patients qui les présentaient, ces effets pouvaient se manifester de manière intermittente pendant tout le traitement par Tecfidera. Dans la majorité des cas, ces bouffées congestives étaient d'une sévérité légère à modérée. Au total, 3 % des patients traités par Tecfidera ont arrêté le traitement en raison de bouffées congestives. L'incidence des bouffées congestives graves pouvant se caractériser par un érythème généralisé, un rash et/ou un prurit, a été observée chez moins de 1 % des patients traités par Tecfidera (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Effets gastro-intestinaux :

L'incidence des effets gastro-intestinaux (tels que diarrhées [14 % versus 10 %], nausées [12 % versus 9 %], douleurs abdominales hautes [10 % versus 6 %], douleurs abdominales [9 % versus 4 %], vomissements [8 % versus 5 %] et dyspepsie [5 % versus 3 %]) était respectivement plus élevée chez les patients traités par Tecfidera que chez les patients sous placebo. L'incidence des effets gastro-intestinaux était plus élevée en début de traitement (principalement durant le premier mois), et chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces troubles peuvent éventuellement continuer de manière intermittente pendant le traitement par Tecfidera. Pour la majorité des patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces derniers étaient légers ou modérés. Quatre pour cent (4 %) des patients traités par Tecfidera ont dû arrêter leur traitement à cause d'effets gastro-intestinaux. L'incidence des effets gastro-intestinaux graves, notamment des gastro-entérites et des gastrites, a été observée chez moins de 1 % des patients traités par Tecfidera (cf Posologie/Mode d'administration).

Fonction hépatique :

Durant les études contrôlées contre placebo, on a observé des augmentations du taux de transaminases hépatiques. Chez la majorité des patients, ces augmentations étaient < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'incidence accrue d'une augmentation du taux des transaminases hépatiques chez les patients traités par Tecfidera, en comparaison au placebo, était principalement observée durant les 6 premiers mois de traitement. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase ⩾ 3 fois la LSN a été observée respectivement chez 5 % et 2 % des patients sous placebo et chez 6 % et 2 % des patients traités par Tecfidera. Les arrêts de traitement dus à un taux élevé de transaminases hépatiques ont été < 1 % et comparables chez les patients traités par Tecfidera et chez ceux sous placebo. Il n'a pas été observé d'augmentations des taux de transaminases ⩾ 3 fois la LSN accompagnées d'augmentations du taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN dans les études contrôlées contre placebo.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et d'atteinte hépatique médicamenteuse (élévations des transaminases ⩾ 3 fois la LSN accompagnées d'élévations de la bilirubine totale > 2 fois la LSN) après l'administration de Tecfidera ont été rapportés depuis la commercialisation ; ils se sont résolus après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables rénaux :

Durant les études contrôlées contre placebo, l'incidence des protéinuries était plus élevée chez les patients traités par Tecfidera (9 %) que chez ceux sous placebo (7 %). L'incidence globale des effets indésirables rénaux et urinaires était similaire chez les patients traités par Tecfidera et chez ceux sous placebo. Il n'a pas été rapporté d'insuffisance rénale grave. En ce qui concerne les analyses d'urine, le pourcentage de patients ayant présenté une protéinurie de 1+ ou plus était comparable chez ceux traités par Tecfidera (43 %) et chez ceux sous placebo (40 %). En général, les valeurs biologiques de la protéinurie ne progressaient pas. On a observé que le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) augmentait chez les patients traités par Tecfidera, notamment chez ceux qui avaient déjà eu 2 épisodes consécutifs de protéinurie (⩾ 1+), par rapport aux patients sous placebo.

Effets indésirables hématologiques :

Dans les études contrôlées contre placebo, la majorité des patients (> 98 %) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes < 0,5 x 10^9/L a été observé chez < 1 % des patients sous placebo et chez 6 % de ceux traités par Tecfidera. Un nombre de lymphocytes < 0,2 x 10^9/L a été observé chez 1 patient traité par Tecfidera contre aucun patient sous placebo. L'incidence des infections (58 % versus 60 %) et des infections graves (2 % versus 2 %) était similaire chez les patients sous placebo et chez ceux sous Tecfidera. L'incidence des infections et des infections graves n'était pas accrue chez les patients dont le nombre de lymphocytes était < 0,8 x 10^9/L ou 0,5 x 10^9/L. La LEMP est survenue dans le contexte de lymphopénies prolongées, modérées à sévères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une augmentation transitoire du nombre moyen d'éosinophiles a été observée durant les 2 premiers mois de traitement.

Anomalies biologiques :

Dans les études contrôlées contre placebo, le taux de cétones urinaires (1+ ou plus) était plus élevé chez les patients traités par Tecfidera (45 %) que chez ceux sous placebo (10 %), sans qu'aucune conséquence clinique négative n'ait été observée pendant les essais cliniques. Le taux de 1,25-dihydroxy-vitamine D a diminué chez les patients traités par Tecfidera, comparé à ceux sous placebo (diminution du pourcentage médian, par rapport au pourcentage initial, à 2 ans, respectivement de 25 % versus 15 %), alors que le taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) a augmenté chez les patients traités par Tecfidera, par rapport à ceux sous placebo (augmentation du pourcentage médian, par rapport au pourcentage initial, à 2 ans, respectivement de 29 % versus 15 %,). Les valeurs moyennes de ces deux paramètres sont restées dans les limites de la normale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage avec Tecfidera ont été rapportés. Les symptômes décrits dans ces cas correspondaient au profil d'effets indésirables connus pour Tecfidera. Il n'existe pas de procédure connue d'accélération de l'élimination ni d'antidote à Tecfidera actuellement. En cas de surdosage, il est recommandé de mettre en route un traitement symptomatique si le tableau clinique le justifie.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour le système nerveux (code ATC : N07XX09).

Mécanisme d'action :

Le mécanisme par lequel le diméthyl fumarate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients SEP n'est pas entièrement connu. Les études précliniques indiquent que les réponses pharmacodynamiques au diméthyl fumarate semblent être principalement médiées par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (erythroid-derived 2-like 2). Il a été montré chez des patients que le diméthyl fumarate augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants (par exemple NAD(P)H déshydrogénase, quinone 1 [NQO1]).

Effets pharmacodynamiques :

Effets sur le système immunitaire :

Dans les études précliniques et cliniques, Tecfidera a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Dans des modèles précliniques, le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate, métabolite primaire du diméthyl fumarate, ont réduit significativement l'activation des cellules immunitaires et la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux stimuli inflammatoires. Durant les essais cliniques chez les patients psoriasiques, le diméthyl fumarate a affecté les phénotypes des lymphocytes en réduisant le profil des cytokines pro-inflammatoires (T_h1, T_h17), et a favorisé la production de cytokines anti-inflammatoires (T_h2). Le diméthyl fumarate a démontré une activité thérapeutique dans de multiples modèles de lésion inflammatoire et neuro-inflammatoire. Dans les études de phase 3, lors du traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué en moyenne d'environ 30 % par rapport au nombre initial au cours de la première année puis est resté stable.

Effets sur le système cardiovasculaire :

Dans une étude du QTc, des doses uniques de 240 mg ou de 360 mg de Tecfidera n'ont eu aucun effet sur l'intervalle QTc, comparé au placebo.

Efficacité clinique et innocuité :

Deux études randomisées, en double insu contrôlées versus placebo sur 2 ans chez des patients ayant une sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) (étude 1 [DEFINE, 1234 patients] et étude 2 [CONFIRM, 1417 patients]) ont été réalisées. Aucun patient présentant une forme progressive de SEP n'a été inclus dans ces études. L'efficacité (voir tableau ci-dessous) et la tolérance ont été démontrées chez des patients ayant un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) compris entre 0 et 5, qui avaient présenté au moins une poussée au cours de l'année précédant la randomisation, ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium (Gd+) mise en évidence sur une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale réalisée dans les 6 semaines précédant la randomisation. L'étude 2 comportait un comparateur de référence, l'acétate de glatiramère, avec évaluation en aveugle (c'est-à-dire que le médecin investigateur de l'étude évaluait en aveugle la réponse au traitement).

Dans l'étude 1, les valeurs médianes des caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge 39 ans ; durée de la maladie 7,0 ans ; score EDSS 2,0. Par ailleurs, 16 % des patients avaient un score EDSS > 3,5 ; 28 % avaient présenté au moins 2 poussées au cours de l'année précédente et 42 % avaient déjà reçu un traitement de la SEP. Dans la cohorte IRM, 36 % des patients entrant dans l'étude présentaient initialement des lésions Gd+ (nombre moyen de lésions Gd+ : 1,4).

Dans l'étude 2, les valeurs médianes des caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge 37 ans, durée de la maladie 6,0 ans, score EDSS 2,5. Par ailleurs, 17 % des patients avaient un score EDSS > 3,5 ; 32 % avaient présenté au moins 2 poussées au cours de l'année précédente et 30 % avaient déjà reçu un traitement de la SEP. Dans la cohorte IRM, 45 % des patients entrant dans l'étude présentaient initialement des lésions Gd+ (nombre moyen de lésions Gd+ : 2,4).

Comparativement au placebo, les groupes de patients traités par Tecfidera ont présenté une réduction cliniquement et statistiquement significative du pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée à 2 ans (critère d'évaluation principal dans l'étude 1), et du taux annualisé de poussées à 2 ans (critère d'évaluation principal dans l'étude 2).

Le taux annualisé de poussées dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère et le placebo, était respectivement de 0,286 contre 0,401 dans l'étude 2, ce qui correspond à une réduction de 29 % (p = 0,013), pourcentage comparable aux données figurant dans le RCP de ce médicament.

DEFINE		CONFIRM		
Placebo	Tecfidera 240 mg 2 fois/jour	Placebo	Tecfidera 240 mg 2 fois/jour	Acétate de glatiramère
Critères d'évaluation clinique(a)				
Nombre de patients				
408	410	363	359	350
Taux annualisé de poussées				
0,364	0,172(3)	0,401	0,224(3)	0,286(1)
Rapport des taux de poussées (IC à 95 %)				
	0,47 (0,37 ; 0,61)		0,56 (0,42 ; 0,74)	0,71 (0,55 ; 0,93)
Pourcentage de patients ayant présenté au moins une poussée				
0,461	0,270(3)	0,410	0,291(2)	0,321(2)
Rapport de risques (IC à 95 %)				
	0,51 (0,40 ; 0,66)		0,66 (0,51 ; 0,86)	0,71 (0,55 ; 0,92)
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 12 semaines				
0,271	0,164(2)	0,169	0,128(4)	0,156(4)
Rapport de risques (IC à 95 %)				
	0,62 (0,44 ; 0,87)		0,79 (0,52 ; 1,19)	0,93 (0,63 ; 1,37)
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 24 semaines				
0,169	0,128(4)	0,125	0,078(4)	0,108(4)
Rapport de risques (IC à 95 %)				
	0,77 (0,52 ; 1,14)		0,62 (0,37 ; 1,03)	0,87 (0,55 ; 1,38)
Critères d'évaluation IRM(b)				
Nombre de patients				
165	152	144	147	161
Nombre de nouvelles lésions T2 ou de lésions élargies en T2 sur 2 ans ; moyenne (médiane)				
16,5 (7,0)	3,2 (1,0)(3)	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)(3)	9,6 (3,0)(3)
Rapport du nombre moyen de lésions (IC à 95 %)				
	0,15 (0,10 ; 0,23)		0,29 (0,21 ; 0,41)	0,46 (0,33 ; 0,63)
Nombre de lésions rehaussées par le Gd à 2 ans ; moyenne (médiane)				
1,8 (0)	0,1 (0)(3)	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)(3)	0,7 (0,0)(2)
Odds ratio (IC à 95 %)				
	0,10 (0,05 ; 0,22)		0,26 (0,15 ; 0,46)	0,39 (0,24 ; 0,65)
Nombre de nouvelles lésions T1 hypo-intenses sur 2 ans ; moyenne (médiane)				
5,7 (2,0)	2,0 (1,0)(3)	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)(3)	4,5 (2,0)(2)
Rapport du nombre moyen de lésions (IC à 95 %)				
	0,28 (0,20 ; 0,39)		0,43 (0,30 ; 0,61)	0,59 (0,42 ; 0,82)

a) Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques étaient en intention de traiter.

b) L'analyse IRM a été réalisée sur une cohorte IRM.

(1) Valeur $p < 0,05$.

(2) Valeur $p < 0,01$.

(3) Valeur $p < 0,0001$.

(4) Non statistiquement significatif.

Efficacité chez les patients présentant une maladie très active :

Un effet thérapeutique similaire sur les poussées a été observé dans un sous-groupe de patients présentant une maladie très active alors que l'effet sur la progression du handicap à 3 mois n'a pas été clairement établi. Dans ces études, la définition d'une maladie très active était la suivante :

- Patients ayant présenté au moins 2 poussées en un an et présentant une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium sur l'IRM cérébrale (n = 42 dans DEFINE ; n = 51 dans CONFIRM)
  ou ;
- Patients n'ayant pas répondu à un traitement médicamenteux complet et bien conduit par interféron bêta (d'une durée d'au moins un an), ayant présenté au moins 1 poussée durant l'année précédente sous ce traitement, et au moins 9 lésions T2 hyper-intenses sur l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée par Gd, ou des patients dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté pendant l'année précédente par rapport aux 2 années antérieures (n = 177 dans l'étude DEFINE ; n = 141 dans l'étude CONFIRM).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tecfidera dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la sclérose en plaques (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, Tecfidera (diméthyl fumarate) subit une hydrolyse présystémique rapide par les estérases et est transformé en monométhyl fumarate, métabolite primaire également actif. Le diméthyl fumarate n'est pas quantifiable dans le plasma après administration orale de Tecfidera. Par conséquent, toutes les analyses pharmacocinétiques relatives au diméthyl fumarate ont été réalisées sur la base des concentrations plasmatiques de monométhyl fumarate. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues chez des patients ayant une sclérose en plaques et chez des volontaires sains.

Absorption :

Le Tmax du monométhyl fumarate est de 2 à 2,5 heures. Les gélules gastrorésistantes de Tecfidera contiennent des micro-comprimés, protégés par un pelliculage entérique ; l'absorption ne débute donc que lorsque les gélules ont quitté l'estomac (généralement en moins d'1 heure). Après administration de 240 mg deux fois par jour au moment des repas, la concentration maximale médiane (Cmax) atteint 1,72 mg/L et l'exposition globale (aire sous la courbe ou ASC) est de 8,02 h.mg/L chez les patients ayant une sclérose en plaques. Dans l'ensemble, la Cmax et l'ASC augmentent approximativement de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses étudiées (120 mg à 360 mg). Chez des patients atteints de SEP, deux doses de 240 mg ont été administrées 3 fois par jour à 4 heures d'intervalle. Une accumulation minimale de l'exposition a été observée, conduisant à une augmentation de la Cmax médiane de 12 % par comparaison à une administration 2 fois par jour (1,72 mg/L après administration 2 fois par jour, et 1,93 mg/L après administration 3 fois par jour), sans modification de la tolérance.

La prise d'aliment ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition au diméthyl fumarate. Cependant, Tecfidera doit être pris au moment des repas pour une meilleure tolérance et pour diminuer les effets indésirables à type de bouffées congestives ou d'effets gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le volume apparent de distribution après administration orale de 240 mg de Tecfidera varie de 60 à 90 litres. La liaison aux protéines plasmatiques humaines varie, en général, de 27 % à 40 %.

Biotransformation :

Chez l'homme, le diméthyl fumarate est essentiellement métabolisé, moins de 0,1 % de la dose étant excrétée sous forme de diméthyl fumarate inchangé dans les urines. Il est tout d'abord métabolisé par les estérases, présentes dans le tube digestif, le sang et les tissus, avant d'atteindre la circulation systémique. Son métabolisme est ensuite effectué par la voie du cycle de l'acide tricarboxylique, sans participation du cytochrome P450 (CYP). Une étude à dose unique de 240 mg de diméthyl fumarate marquée au ^{14}C a montré que le glucose est le métabolite prédominant dans le plasma humain. Parmi les autres métabolites présents dans la circulation se trouvaient l'acide fumarique, l'acide citrique et le monométhyl fumarate. L'acide fumarique est ensuite métabolisé par l'intermédiaire du cycle de l'acide tricarboxylique et éliminé principalement dans l'air expiré sous forme de CO_2.

Élimination :

La libération de CO_2 est la principale voie d'élimination du diméthyl fumarate et permet d'éliminer 60 % de la dose. L'élimination par voie rénale et fécale sont secondaires, correspondant respectivement à 15,5 % et 0,9 % de la dose.

La demi-vie terminale du monométhyl fumarate est courte (approximativement 1 heure) et il n'est pas retrouvé dans la circulation après 24 heures chez la majorité des sujets. Il n'y a pas d'accumulation de diméthyl fumarate ou de monométhyl fumarate après administration de doses répétées à la posologie recommandée.

Linéarité :

L'exposition au diméthyl fumarate augmente de façon quasi proportionnelle à la dose après administrations répétées de doses multiples comprises entre 120 mg et 360 mg.

Pharmacocinétique dans des groupes particuliers de patients :

Selon les résultats de l'analyse de variance (ANCOVA), le poids corporel est la principale covariable de l'exposition (Cmax et ASC) chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SP-RR) ; cependant il n'a pas d'influence sur la tolérance et l'efficacité évaluées dans le cadre des études cliniques. Le sexe et l'âge n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du diméthyl fumarate. La pharmacocinétique chez les patients d'âge supérieur ou égal à 65 ans n'a pas encore été étudiée.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique chez les patients de moins de 18 ans n'a pas encore été étudiée.

Insuffisance rénale :

Sachant que la voie rénale est une voie d'élimination secondaire du diméthyl fumarate (moins de 16 % de la dose administrée sont éliminés par cette voie), la pharmacocinétique n'a pas encore été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Compte tenu que le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate sont métabolisés par des estérases, sans implication du CYP450, la pharmacocinétique n'a pas encore été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables décrits dans les sections Toxicologie et Toxicité sur la reproduction ci-dessous n'ont pas été observés dans les études cliniques mais chez des animaux exposés à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique.

Génotoxicité :

Le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate ont donné des résultats négatifs dans une batterie de tests *in vitro* (test d'Ames, essai d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères). Le diméthyl fumarate a également donné un résultat négatif dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Cancérogenèse :

Des études de cancérogénicité ont été réalisées avec du diméthyl fumarate sur une durée de 2 ans chez la souris et le rat. Le diméthyl fumarate était administré par voie orale à des doses de 25, 75, 200 et 400 mg/kg/jour chez la souris, et à des doses de 25, 50, 100 et 150 mg/kg/jour chez le rat. Chez la souris, l'incidence des carcinomes tubulaires rénaux a augmenté à la dose de 75 mg/kg/jour, dose correspondant à une exposition (sur la base de l'ASC : aire sous la courbe) équivalente à la dose recommandée chez l'homme. Chez le rat, l'incidence des carcinomes tubulaires rénaux a augmenté à la dose de 100 mg/kg/jour, dose correspondant à une exposition égale à environ 2 fois l'ASC à la dose recommandée chez l'homme. La pertinence de ces résultats quant à un risque pour l'homme n'est pas connue.

L'incidence des papillomes et des carcinomes à cellules squameuses dans l'estomac non glandulaire (secteur gastrique antérieur) a augmenté chez la souris lors d'une exposition équivalente à celle obtenue avec la dose recommandée chez l'homme et chez le rat lors d'une exposition inférieure à celle correspondant à la posologie recommandée chez l'homme (sur la base de l'aire sous la courbe). Le tube digestif chez l'homme ne comporte pas de partie équivalente à la section antérieure de l'estomac de la souris et du rat.

Toxicologie :

Les études non cliniques ont été réalisées chez des rongeurs, des lapins et des singes par gavage oral d'une suspension de diméthyl fumarate (diméthyl fumarate dans de l'hydroxypropylméthylcellulose à 0,8 %). L'étude chronique chez le chien a été réalisée par administration orale de gélules de diméthyl fumarate.

Des effets ont été observés au niveau des reins après administration orale répétée du diméthyl fumarate chez la souris, le rat, le chien et le singe. Une régénérescence épithéliale des tubules rénaux, évoquant la présence de lésions, a été observée dans toutes ces espèces. Une hyperplasie des tubules rénaux a été observée chez le rat après administration sur le long terme (2 ans). Après administration de doses orales quotidiennes de diméthyl fumarate pendant 11 mois chez le chien, la marge calculée pour l'atrophie corticale a été observée à une exposition correspondant à 3 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC. Après administration de doses orales quotidiennes de diméthyl fumarate pendant 12 mois chez le singe, une nécrose monocellulaire a été observée à une exposition correspondant à 2 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC. Une fibrose interstitielle et une atrophie corticale ont été observées à une exposition correspondant à 6 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC. La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue.

Dans les testicules, une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été observée chez le rat et le chien. Ces effets ont été observés chez le rat à une exposition correspondant à environ la dose recommandée chez l'homme et chez le chien à une exposition correspondant à 3 fois la dose recommandée chez l'homme (sur la base des ASC). La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue.

Dans la section antérieure de l'estomac de la souris et du rat, la présence d'une hyperplasie et une hyperkératose des cellules épithéliales squameuses, une inflammation, un papillome à cellules squameuses et un carcinome ont été observés dans des études d'une durée supérieure ou égale à 3 mois. Le tube digestif chez l'homme ne comporte pas de partie équivalente à la section antérieure de l'estomac de la souris et du rat.

Toxicité sur la reproduction :

L'administration orale de diméthyl fumarate à des rats mâles, à des doses de 75, 250 et 375 mg/kg/jour, avant et pendant l'accouplement n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, y compris à la dose testée la plus élevée (correspondant à une exposition, basée sur l'ASC, d'au moins 2 fois celle obtenue avec la dose recommandée chez l'homme). L'administration orale de diméthyl fumarate à des rates, à des doses de 25, 100 et 250 mg/kg/jour, avant, pendant l'accouplement et jusqu'au 7[e] jour de la gestation, a réduit de 14 jours le nombre de stades d'œstrus et entraîné une augmentation du nombre d'animaux présentant un diœstrus prolongé à la dose testée la plus élevée (correspondant à une exposition, basée sur l'ASC, de 11 fois la dose recommandée chez l'homme). Toutefois, ces effets n'ont pas affecté la fertilité ou le nombre de fœtus viables engendrés.

Les études ont montré que le diméthyl fumarate traverse la membrane placentaire et pénètre dans le sang fœtal chez le rat et le lapin, les rapports entre les concentrations plasmatiques du fœtus et de la mère étant respectivement de 0,48 à 0,64 et 0,1. Aucune malformation n'a été observée, quelle que soit la dose de diméthyl fumarate administrée au rat ou au lapin. L'administration du diméthyl fumarate par voie orale, à des doses de 25, 100 et 250 mg/kg/jour, à des rates gravides durant la période d'organogenèse a entraîné des effets indésirables à une exposition des mères (basée sur l'ASC) de 4 fois la dose recommandée chez l'homme ainsi qu'un faible poids fœtal et un retard de l'ossification (métatarses et phalanges de la patte arrière) à 11 fois la dose recommandée chez l'homme. Il a été considéré que le poids fœtal plus faible et le retard de l'ossification étaient secondaires à la toxicité maternelle (réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments).

L'administration orale du diméthyl fumarate à raison de 25, 75 et 150 mg/kg/jour à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse n'a eu aucun effet sur le développement fœto-embryonnaire et a entraîné une réduction du poids corporel de la mère à une exposition correspondant à 7 fois la dose recommandée chez l'homme et un taux d'avortement accru à 16 fois la dose recommandée (basée sur l'ASC).

L'administration orale du diméthyl fumarate à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour à des rates durant la gestation et la période d'allaitement a entraîné une réduction du poids corporel de la progéniture F1, ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle chez les mâles F1 à une exposition (basées sur l'ASC) de 11 fois la dose recommandée chez l'homme. La fertilité de la progéniture F1 n'a pas été affectée. La réduction du poids corporel de la progéniture a été considéré comme secondaire à la toxicité maternelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/837/001 ; CIP 3400927497889 (2014, RCP rév 18.05.17) 120 mg.
EU /1/13/837/002 ; CIP 3400927497940 (2014, RCP rév 18.05.17) 240 mg.

Prix : 249,34 € (14 gélules à 120 mg).
948,75 € (56 gélules à 240 mg).

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Royaume-Uni.

BIOGEN FRANCE SAS

55, av des Champs-Pierreux. 92012 Nanterre cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 84 16 64

TEGELINE ®

immunoglobuline humaine normale

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution pour perfusion à 50 mg/ml : Flacon de poudre de 0,5 g, de 2,5 g, de 5 g ou de 10 g et flacon de solvant de 10 ml, de 50 ml, de 100 ml ou de 200 ml, avec système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et, soit nécessaire de perfusion avec filtre (2,5 g, 5 g, 10 g), soit aiguille-filtre (0,5 g), boîtes unitaires.

COMPOSITION

Poudre :	*par flacon **			
	10 ml	*50 ml*	*100 ml*	*200 ml*
Immunoglobuline humaine normale** ..	0,5 g	2,5 g	5 g	10 g

* De solution reconstituée.

** Correspondant à une quantité totale en protéines dont le taux d'IgG n'est pas inférieur à 97 % et est en moyenne de 97,6 %.

La poudre a une teneur maximale en IgA de 17 mg/g de protéines et contient des traces de pepsine d'origine animale.

Excipients : saccharose, chlorure de sodium. *Solvant :* eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium.

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs usuelles) :
- IgG1 : 50-68 %
- IgG2 : 27-43 %
- IgG3 : 2,6-4,2 %
- IgG4 : 1,7-3,3 %

Teneur en sodium : 8 mg/10 ml.
Teneur en saccharose : 2 g/g d'IgG.

DC INDICATIONS

Traitement de substitution :
- Déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale.
- Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.
- Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier :
  - la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition ;
  - l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.

Traitement immunomodulateur :
- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Rétinochoroïdite de Birdshot.
- Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte.
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).
- Poussées aiguës de myasthénie.

Maladie de Kawasaki.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie et l'intervalle entre les administrations dépendent de l'usage auquel est destiné le traitement (substitution ou immunomodulation) et de la demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (IgIV), *in vivo* chez les patients atteints de déficit immunitaire.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :
- Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire primitif :
  Le traitement doit avoir pour but d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'administration suivante d'IgIV) d'au moins 6 g/l. La persistance des infections peut amener à respecter un seuil d'IgG résiduel de 8, voire 10 g/l. Après le début d'un traitement par les IgIV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois. On peut recommander une dose de charge de 0,4 à 0,8 g/kg selon les circonstances (infection) puis une perfusion de 0,2 g/kg toutes les 3 semaines. Les doses d'IgIV nécessaires pour atteindre un taux résiduel de 6 g/l sont de l'ordre de 0,3 g/kg/mois, avec des extrêmes de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. La fréquence de perfusion varie de 15 jours à 1 mois. La survenue d'infections peut nécessiter l'emploi temporaire de perfusions plus fréquentes.
  Dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs, un dosage des concentrations sériques d'IgG avant chaque perfusion s'avère nécessaire pour contrôler l'activité du traitement et éventuellement ajuster la dose ou l'intervalle d'administration.
- Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire secondaire :
  On peut recommander une dose de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, afin d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'IgIV) d'au moins 4 à 6 g/l.

Le traitement de substitution dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires peut être effectué à domicile chez les patients préalablement traités par Tegeline pendant au moins 6 mois en milieu hospitalier sans apparition d'effet indésirable. L'administration doit être initiée et surveillée par une infirmière ou une personne ayant satisfait à une formation spécifique par l'équipe hospitalière en charge du patient.
- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) :
  Pour le traitement d'attaque, 0,8 à 1 g/kg/j au jour 1, éventuellement répété au jour 3, ou 0,4 g/kg/j pendant 2 à 5 jours. Ce traitement peut être renouvelé en cas de réapparition d'une thrombopénie sévère.
- Traitement de la rétinochoroïdite de Birdshot :
  La posologie initiale sera de 1,6 g/kg sur 2 à 4 jours, toutes les 4 semaines pendant 6 mois. En entretien, 1,2 g/kg sur 2 à 4 jours, toutes les 4 à 10 semaines.
- Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte :
  0,4 g/kg de poids corporel par jour, pendant 5 jours.
- Neuropathie motrice multifocale (NMM) :
  Pour le traitement d'attaque, la posologie de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue pendant 6 mois.
  Le traitement d'entretien est de 2 g/kg administrés sur 2 à 5 jours. L'intervalle entre les administrations de Tegeline et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes chez les patients.
  En l'absence d'effet thérapeutique, le traitement par Tegeline pourra être arrêté après au minimum 3 mois et au maximum 6 mois de traitement.
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :
  La posologie de 2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue 4 mois maximum, en fonction de la réponse au traitement.
  L'absence d'effet thérapeutique devra être évaluée à chaque cure et l'arrêt du traitement devra être envisagé après 3 mois de traitement sans effet.
- Traitement des poussées aiguës de myasthénie :
  La posologie habituellement recommandée est de 1 g/kg, administrée sur une journée.
- Maladie de Kawasaki :
  1,6 à 2,0 g/kg administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg en dose unique, associées à l'acide acétylsalicylique.

Indication	Posologie	Rythme des injections
Traitement substitutif :		
Déficits immunitaires primitifs	dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg	
	dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 6 g/l ; la persistance des infections peut amener à respecter un seuil d'IgG résiduel de 8, voire 10 g/l
Déficits immunitaires secondaires	0,2 à 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l

Traitement immuno-modulateur :		
Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg	à J1, éventuellement répété à J3
	ou 0,4 g/kg/j	pendant 2 à 5 jours
Rétinochoroïdite de Birdshot	dose initiale : 1,6 g/kg sur 2 à 4 j	toutes les 4 semaines pendant 6 mois
	dose d'entretien : 1,2 g/kg sur 2 à 4 j	toutes les 4 à 10 semaines
Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte	0,4 g/kg/j	pendant 5 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	dose initiale : 2 g/kg sur 2 à 5 j	toutes les 4 semaines pendant 6 mois
	dose d'entretien : 2 g/kg sur 2 à 5 j	l'intervalle entre les administrations et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	2 g/kg sur 5 j	toutes les 4 semaines pendant **4 mois maximum,** en fonction de la réponse au traitement
Poussées aiguës de myasthénie	1 g/kg sur 1 j	en une dose unique
Maladie de Kawasaki (traitement associé : acide acétylsalicylique)	1,6 à 2 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours
	ou 2 g/kg	en une dose unique

MODE D'ADMINISTRATION :
Tegeline se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables, selon les modalités décrites à la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Les IgIV doivent être exclusivement administrées par voie intraveineuse en une seule fois et immédiatement après reconstitution.
Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h.
Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Pour l'établissement du diagnostic de neuropathie motrice multifocale (NMM), une expertise clinique préalable devra être réalisée auprès d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires.
L'initiation du traitement par Tegeline des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) devra être réalisée après avis d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires.
Pour l'indication Traitement des poussées aiguës de myasthénie, l'avis d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires est recommandé après initiation du traitement.
Certains effets indésirables peuvent être associés au débit d'administration. Le débit recommandé en Posologie/Mode d'administration doit être scrupuleusement observé et les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.
Le risque de réactions anaphylactiques, voire d'état de choc, est plus fréquent :
- en cas de perfusion intraveineuse rapide (cf Posologie/Mode d'administration),
- chez les patients hypo ou agammaglobulinémiques, avec ou sans déficit en IgA, et plus particulièrement lors de la première perfusion d'IgIV, ou lorsque le dernier traitement par les IgIV remonte à plus de 8 semaines.

Les vraies réponses allergiques à ce médicament sont rares. Une intolérance aux immunoglobulines peut se développer dans les très rares cas de déficit en IgA où le patient possède des anticorps anti-IgA.
Très rarement, les IgIV peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'IgIV.
Les complications potentielles peuvent être souvent évitées. Il est souhaitable :
- de surveiller attentivement le débit des perfusions ;
- de s'assurer initialement de la tolérance de l'administration des IgIV par une perfusion lente (1 ml/kg/h) ;
- en cas de diabète latent où une glycosurie passagère peut survenir, de diabète ou de régime hypoglucidique, de tenir compte de la teneur en saccharose (cf Composition) ;
- de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion, afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Cliniquement, l'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des réactions thromboemboliques comme infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est connue. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, patients subissant des périodes prolongées d'immobilisation, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies provoquant une augmentation de la viscosité sanguine).
Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion minimaux.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale préexistante, un diabète, une hypovolémie, une obésité, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.
Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :
- une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,
- de surveiller la diurèse,
- de doser la créatininémie,
- d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part.
Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée.
En cas de réactions de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion. En cas de choc, le traitement symptomatique relatif à l'état de choc devra être instauré.
Le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion. En cas de première perfusion d'IgIV, le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.
Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain.
Ce risque est cependant limité par :
- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs : VIH, VHB et VHC ;
- la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasma ;
- le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et (ou) d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour le VIH, le VHC et le VHB, à l'aide de virus modèles.

L'efficacité de l'élimination et (ou) de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants.
Ce médicament contient 8 mg de sodium pour 10 ml : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Vaccins constitués de virus vivants atténués :
L'administration d'immunoglobuline humaine normale peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion de ce médicament, attendre au minimum 6 semaines (de préférence 3 mois) avant d'administrer ce type de vaccins.
Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.
EXAMENS PARACLINIQUES :
Interférence avec des tests sérologiques :
Après administration d'immunoglobuline humaine normale, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.
Ce médicament contenant des anticorps anti-érythrocytaires, son administration peut être suivie de façon transitoire d'un test de Coombs positif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE : Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec Tegeline et l'expérience chez la femme enceinte est limitée. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, les IgIV ne doivent être administrées chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie.
ALLAITEMENT :
Les protéines contenues dans les IgIV sont des constituants normaux du plasma humain. Leur passage dans le lait maternel ne doit pas provoquer d'effets indésirables chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Rien ne suggère que les IgIV diminuent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Les effets secondaires liés à l'administration d'IgIV sont plus fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primitifs.
- Comme avec les autres IgIV, des réactions de type frissons-hyperthermie, parfois accompagnées de céphalées, nausées, vomissements, manifestations allergiques, élévation ou chute de la pression artérielle, arthralgies, lombalgies et myalgies modérées, peuvent survenir occasionnellement.
- Le risque de réaction anaphylactique est plus élevé en cas de perfusion intraveineuse rapide (cf Mode d'administration), chez des patients agammaglobulinémiques avec déficit en IgA ou hypogammaglobulinémiques qui n'ont jamais reçu d'immunoglobuline humaine normale, ou dont le dernier traitement par IgIV remonte à plus de 8 semaines.
- De rares cas d'hypotension et de chocs anaphylactiques ont été rapportés, même chez des patients n'ayant pas présenté de réactions d'hypersensibilité lors d'injections antérieures.
- De rares cas de poussées hypertensives isolées ont été rapportés chez les patients recevant des IgIV.
- Comme avec les autres IgIV, de rares cas de réactions cutanées surtout eczématiformes, régressives, de rares cas d'anémie hémolytique et (ou) hémolyse régressive, des cas d'élévation de la créatininémie et (ou) d'insuffisance rénale aiguë et de très rares cas d'augmentation transitoire des transaminases ont été rapportés.
- Des cas de réaction méningée aseptique, particulièrement chez les patients présentant un purpura thrombopénique idiopathique, ont été rapportés avec les IgIV. Cette atteinte méningée est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement.
- Très rarement, des réactions thromboemboliques comme embolies pulmonaires, thromboses veineuses et artérielles (profondes et superficielles), accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée, ont été rapportées.
- Une leuconeutropénie asymptomatique, de survenue précoce et rapidement réversible, peut être observée, en particulier chez les patients traités par de fortes doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été rapporté avec Tegeline, la survenue de certains effets secondaires (cf Effets indésirables) dose-dépendants pourrait être favorisée : méningite aseptique, insuffisance rénale, hyperviscosité sanguine.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Immunsérums et immunoglobulines, immunoglobuline humaine normale (code ATC : J06BA02).
Tegeline contient principalement des immunoglobulines G (IgG) présentes chez la population normale. Ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 dons.
Ces IgG présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux, dont les taux peuvent être mis à disposition du corps médical sur demande.
Le respect des fonctions biologiques des immunoglobulines a été validé par un test de la fonction Fc.
Le mécanisme d'action du traitement immunomodulateur des IgIV est multifactoriel, impliquant l'immunité humorale et cellulaire.
Des administrations appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale un taux anormalement bas d'IgG.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les IgIV ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration par voie intraveineuse. Les IgIV sont rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre est atteint entre les compartiments intra et extravasculaires en 3 à 5 jours environ.
La demi-vie de Tegeline, mesurée chez des patients présentant un déficit immunitaire primitif, est de 36,4 jours ± 16,5. La demi-vie des IgIV est variable en fonction du statut immun du patient.
Les immunoglobulines monomériques solubles et les complexes immuns sont dégradés par le système réticulo-endothélial.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de Tegeline.

DP INCOMPATIBILITÉS
L'immunoglobuline humaine normale ne doit être mélangée avec aucun autre produit et (ou) médicament.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
Après reconstitution : Une administration immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Respecter les règles d'asepsie habituelles.
Reconstitution :
- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux, pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- La mise en solution ainsi opérée doit être totale en moins de 30 minutes.

Le produit reconstitué doit être examiné à l'œil, afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.
Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.
Administration :
- Présentation 10 ml : équiper une seringue avec l'aiguille-filtre et aspirer la solution reconstituée.
- Présentations 50 ml, 100 ml, 200 ml : équiper le flacon contenant la solution reconstituée avec le nécessaire de perfusion muni d'un filtre non stérilisant de 15 µm.
- Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h.
- Immédiatement après reconstitution, injecter la solution par voie intraveineuse en une seule fois.

Toute fraction de solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
AMM 3400955989998 (1996, RCP rév 09.03.16) 10 g/200 ml.
3400955989820 (1996, RCP rév 09.03.16) 5 g/100 ml.
3400955989769 (1996, RCP rév 09.03.16) 2,5 g/50 ml.
3400955989530 (1996, RCP rév 09.03.16) 0,5 g/10 ml.
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891828306 (flacon à 10 g) : 417,00 €.
UCD 3400891828535 (flacon à 5 g) : 208,50 €.
UCD 3400891828474 (flacon à 2,5 g) : 104,25 €.
UCD 3400891828245 (flacon à 0,5 g) : 20,85 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

TEGLUTIK ®

riluzole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à 5 mg/ml (homogène, légèrement brune et opaque après agitation manuelle) : Flacon de 300 ml, avec seringue graduée en ml jusqu'à 10 ml pour administration orale et adaptateur.

COMPOSITION *p ml*

Riluzole (DCI) .... 5 mg
Excipients : sorbitol liquide (E420), silicate d'aluminium et de magnésium, gomme xanthane, saccharine sodique, émulsion de siméthicone 30 %, laurylsulfate de sodium, éther cétostéarylique de macrogol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : 1 ml de suspension buvable contient 400 mg de sorbitol E420 (équivalent à 571,43 mg de sorbitol liquide (70% m/m)).

DC INDICATIONS

Teglutik est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).
Les essais cliniques ont montré que le riluzole augmente la survie des patients atteints de SLA (cf Pharmacodynamie).
La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.
Aucune action thérapeutique de Teglutik sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Teglutik n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.
L'efficacité et la sécurité d'emploi de Teglutik n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, le riluzole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Teglutik ne doit être instauré que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

POSOLOGIE :

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg (50 mg toutes les 12 heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.
Il est recommandé de prendre 10 ml de suspension deux fois par jour (10 ml de suspension correspondent à 50 mg de riluzole).
CTJ : 5,95€.

Populations à risque :

- Population pédiatrique : l'usage de Teglutik n'est pas recommandé dans la population pédiatrique, en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole dans les maladies neurodégénératives de l'enfant ou de l'adolescent.
- Insuffisants rénaux : l'usage de Teglutik n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude à dose répétée réalisée chez ce type de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Personnes âgées : compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation de Teglutik dans cette population.
- Patients avec insuffisance hépatique : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.

MODE D'ADMINISTRATION :

La suspension peut être administrée par voie orale. Une dilution dans un liquide n'est pas nécessaire.
La suspension s'administre au moyen d'une seringue graduée.
Se reporter à la rubrique Modalités manipulation/élimination pour des instructions sur la manipulation du produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Maladie hépatique ou taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement.
- Femme enceinte ou allaitante.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique :

Le riluzole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou chez les patients présentant une légère élévation des transaminases sériques (ALAT/SGPT ; ASAT/SGOT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale), de la bilirubine et/ou des gamma-glutamyl transférases (GGT). Une perturbation de plusieurs paramètres hépatiques (en particulier taux de bilirubine élevé) doit faire déconseiller l'utilisation de riluzole (cf Effets indésirables).
Du fait du risque d'hépatite, le taux de transaminases sériques, dont les ALAT (SGPT), doit être contrôlé avant la mise sous traitement et pendant la durée du traitement par le riluzole. Les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois pendant la première année et périodiquement ensuite. Ce suivi devra être plus fréquent chez les patients dont le taux d'ALAT s'élève sous traitement.
Le traitement par le riluzole devra être interrompu si les taux d'ALAT augmentent jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou au-delà. Les effets d'une réduction posologique ou d'une réadministration ultérieure chez les patients dont le taux d'ALAT a atteint ou dépassé 5 fois la limite supérieure de la normale ne sont pas connus.
Toute réadministration du riluzole chez ces patients est donc déconseillée.

Neutropénie :

Les patients doivent être avertis qu'il convient d'informer leur médecin de toute maladie fébrile. La survenue d'une maladie fébrile doit entraîner un contrôle de la numération formule sanguine et une interruption du traitement par le riluzole en cas de neutropénie (cf Effets indésirables).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle, dont certains sévères, ont été rapportés chez des patients traités par le riluzole (cf Effets indésirables). Une radiographie pulmonaire doit être effectuée en cas d'apparition de symptômes respiratoires tels qu'une toux sèche et/ou une dyspnée, et l'administration du riluzole doit être arrêtée immédiatement si des aspects suggèrent une pneumopathie interstitielle (opacités pulmonaires diffuses bilatérales par exemple). Dans la majorité des cas rapportés, les symptômes ont disparu après l'arrêt du médicament et un traitement symptomatique.

Insuffisance rénale :

Aucune étude à dose répétée n'a été réalisée chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipients :

Ce médicament contient du sorbitol liquide (E420) ; ce médicament ne doit donc pas être prescrit aux patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose.

DC INTERACTIONS

Il n'y a pas eu d'études cliniques évaluant les interactions du riluzole avec d'autres médicaments.
Des études *in vitro* utilisant des préparations à base de microsomes hépatiques humains suggèrent que le CYP 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif initial du riluzole. Les inhibiteurs du CYP 1A2 (dont la caféine, le diclofénac, le diazépam, la nicergoline, la clomipramine, l'imipramine, la fluvoxamine, la phénacétine, la théophylline, l'amitriptyline et les quinolones) peuvent potentiellement diminuer le taux d'élimination du riluzole, tandis que les inducteurs du CYP 1A2 (dont la fumée de cigarette, la nourriture fumée au charbon de bois, la rifampicine et l'oméprazole) pourraient augmenter le taux d'élimination du riluzole.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Teglutik est contre-indiqué en cas de grossesse (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). Il n'y a pas d'expérience clinique d'utilisation du riluzole chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Teglutik est contre-indiqué chez la femme qui allaite (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). Le passage du riluzole dans le lait maternel humain n'est pas connu.

FERTILITÉ :

Les études de fertilité chez le rat ont mis en évidence une légère altération des fonctions de reproduction et de la fertilité aux doses de 15 mg/kg/jour (supérieure à la dose thérapeutique), ceci étant probablement dû aux effets de sédation et de léthargie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés du risque d'étourdissements ou de vertiges ; la conduite de véhicules et l'utilisation de machines leur seront déconseillées en cas de survenue de ces effets.
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans les essais cliniques de phase III conduits chez les patients atteints de SLA et traités par riluzole, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été l'asthénie, les nausées et les anomalies des paramètres biologiques hépatiques.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous et classés selon la fréquence définie par la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Fréquence indéterminée	Neutropénie sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction de type anaphylactique, angiœdème
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, paresthésie buccale et somnolence
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, vomissements
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des paramètres biologiques hépatiques
Fréquence indéterminée	Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Douleur

Description des effets indésirables :

Affections hépatobiliaires :

L'élévation des alanine-aminotransférases apparaissait généralement dans les trois premiers mois du traitement par riluzole. Elle a été habituellement transitoire et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la limite supérieure de la normale après 2 à 6 mois malgré la poursuite du traitement. Ces élévations peuvent être associées à un ictère. Chez les patients des études cliniques (n = 20) présentant une élévation des ALAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement a été interrompu et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la LSN dans les 2 à 4 mois dans la plupart des cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les données d'études indiquent que les patients asiatiques peuvent être plus susceptibles de présenter des anomalies des tests biologiques hépatiques - 3,2 % (194/5995) des patients asiatiques et 1,8 % (100/5641) des patients caucasiens.
L'exposition totale au riluzole en suspension buvable et en comprimés était bioéquivalente, mais la C_{max} du riluzole en suspension buvable était environ 20 % plus élevée (cf Pharmacocinétique).
Un risque plus élevé d'événements indésirables ne peut pas être exclu, en rapport avec la dose ou l'exposition au riluzole (par exemple vertiges, diarrhée, asthénie et augmentation de l'ALAT).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas isolés de symptômes psychiatriques et neurologiques, d'encéphalopathie toxique aiguë s'accompagnant d'un état stuporeux, de coma et de méthémoglobinémie ont été observés.
En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux (code ATC : N07XX02).

Mécanisme d'action :

Bien que la pathogenèse de la SLA ne soit pas totalement élucidée, il semble que le glutamate (principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central) joue un rôle dans la mort cellulaire liée à la maladie. Le riluzole agirait par inhibition de processus glutamatergiques. Le mécanisme d'action est incertain.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans un essai randomisé, 155 patients ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant une durée de 12 à 21 mois. La survie, telle que définie ci-dessus (cf Indications : 2^e^ paragraphe), a été significativement augmentée chez les patients recevant le riluzole comparativement au groupe placebo. La médiane de survie a été de 17,7 mois pour les patients recevant le riluzole contre 14,9 mois pour le groupe placebo.
Dans une étude dose-réponse, 959 patients atteints de SLA ont été randomisés en quatre groupes : riluzole 50, 100 ou 200 mg/jour et placebo, et ont été suivis pendant 18 mois. Chez les patients traités par 100 mg/jour de riluzole, la survie a été significativement augmentée par rapport à celle des patients recevant le placebo. L'effet du riluzole à la dose de 50 mg/jour n'a pas été statistiquement différent du placebo, l'effet du riluzole à la dose de 200 mg/jour a été comparable à l'effet observé avec 100 mg/jour. La médiane de survie a été d'environ 16,5 mois pour les patients recevant le riluzole à la dose de 100 mg/jour contre 13,5 mois pour le groupe placebo.
Dans un essai en groupe parallèle, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des malades à un stade avancé de la maladie, la durée de survie et les fonctions motrices n'ont pas été significativement différentes dans le groupe recevant le riluzole et dans le groupe placebo. Dans cette étude, la majorité des patients avaient une capacité vitale inférieure à 60 %.
Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des patients japonais, 204 malades ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant 18 mois. Dans cette étude, l'efficacité a été évaluée sur l'incapacité de se déplacer seul, sur l'atteinte fonctionnelle des membres supérieurs, la trachéotomie, le recours à la ventilation assistée, l'alimentation par sonde gastrique ou la mort. La survie sans trachéotomie dans le groupe de patients traités par riluzole n'a pas été significativement différente de celle du groupe placebo.
Cependant, la puissance de cette étude à détecter des différences entre les groupes de traitements était faible. Une méta-analyse incluant cette étude et celles décrites plus haut montre un effet du riluzole par rapport au placebo moins marqué sur la survie, mais les différences sont toujours statistiquement significatives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du riluzole ont été évaluées après administration orale d'une dose unique allant de 25 à 300 mg et après administration orale réitérée de doses allant de 25 mg à 100 mg 2 fois par jour chez des volontaires sains de sexe masculin.
Les concentrations plasmatiques augmentent de façon linéaire avec la dose, et le profil cinétique est indépendant de la dose. Après administration répétée (50 mg de riluzole 2 fois par jour pendant 10 jours), la concentration plasmatique du riluzole inchangé double et l'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours.

Absorption :

Le riluzole est rapidement absorbé après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 60 à 90 minutes (C_{max} = 173 ± 72 (DS) ng/ml). Environ 90 % de la dose sont absorbés. La biodisponibilité absolue du riluzole est de 60 % ± 18 %.
La prise de nourriture riche en graisses réduit la vitesse et le niveau d'absorption du riluzole (diminution de la C_{max} de 44 % et de l'aire sous la courbe de 17 %).
Une étude de bioéquivalence a montré que l'exposition au riluzole en comprimés à 50 mg était équivalente à celle du riluzole en suspension buvable à 5 mg/ml (rapport 106,84 % ; IC 90 % 96,98-117,71 %). Le riluzole est plus rapidement absorbé après administration de suspension buvable (T_{max} d'environ 30 minutes), avec une C_{max} environ 20 % supérieure à celle de l'administration de riluzole en comprimés (rapport 122,32 % ; IC 90 % 103,28-144,88 %) (cf Effets indésirables).

Distribution :

Le riluzole se distribue largement dans l'ensemble de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique.
Son volume de distribution est d'environ 245 ± 69 l (3,4 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %, le riluzole étant lié essentiellement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines.

Biotransformation :

Le riluzole sous forme inchangée est le composant principal retrouvé dans le plasma. Il est fortement métabolisé par le cytochrome P450 puis subit une glucuronidation. Des études *in vitro* sur préparations de cellules de foie humain ont montré que le cytochrome P450 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme du riluzole. Les métabolites identifiés dans les urines sont 3 dérivés phénoliques et 1 dérivé uréido. Du riluzole inchangé est également retrouvé.
La voie métabolique principale du riluzole est une oxydation initiale par le cytochrome P450 1A2, donnant le N-hydroxyriluzole (RPR 112512), principal métabolite actif du riluzole. Ce métabolite est rapidement glucuroconjugué en dérivés O- et N-glucuronides.

Élimination :

La demi-vie d'élimination est de 9 à 15 heures. Le riluzole est éliminé principalement dans les urines.
L'excrétion urinaire totale représente environ 90 % de la dose. Les glucuronides représentent plus de 85 % des métabolites retrouvés dans les urines. Seulement 2 % d'une dose de riluzole sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux : après administration orale d'une dose unique de 50 mg du riluzole, il n'y a pas de différence significative entre les paramètres cinétiques obtenus chez des patients insuffisants rénaux modérés ou sévères (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 $ml.min^{-1}$) et des volontaires sains.
- Personnes âgées : les paramètres pharmacocinétiques de riluzole ne sont pas modifiés après administration répétée (50 mg de riluzole deux fois par jour pendant 4 jours et demi) chez les personnes âgées (> 70 ans).
- Insuffisants hépatiques : après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'AUC du riluzole est multipliée environ par 1,7 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques légers et environ par 3 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques modérés.
- Origine ethnique : une étude clinique a été conduite chez 16 adultes volontaires sains, de sexe masculin, d'origine japonaise et caucasienne afin d'évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxyriluzole après administration orale biquotidienne répétée pendant 8 jours. Le groupe d'origine japonaise a montré une plus faible exposition au riluzole (C_{max} 0,85 [IC 90 % 0,68-1,08] et une ASC inf 0,88 [IC 90 % 0,69-1,13]) que le groupe caucasien et une exposition similaire au métabolite. La signification clinique de ces résultats demeure inconnue.

- Sexe : une étude de bioéquivalence a été menée pour comparer Teglutik (suspension buvable) et Rilutek (comprimés). Les résultats ont montré une bioéquivalence des deux formulations chez les sujets de sexe féminin, et une exposition supérieure chez les sujets de sexe masculin en termes de Cmax et d'ASC du riluzole.
  Aucun impact clinique significatif n'est cependant attendu.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun potentiel carcinogène n'a été démontré chez le rat et la souris avec le riluzole.

Les études standards de génotoxicité réalisées avec le riluzole ont été négatives. Deux études *in vitro* réalisées avec le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs. Sept autres études plus approfondies réalisées *in vitro* ou *in vivo* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique pour ce métabolite. Sur la base de ces données, et en tenant compte des études négatives sur la carcinogénicité du riluzole chez la souris et le rat, l'effet génotoxique de ce métabolite est considéré comme dénué de signification clinique chez l'homme.

Des réductions des paramètres de la lignée rouge et/ou des altérations des paramètres biologiques hépatiques ont été notées de façon inconstante dans les études de toxicité subaiguë et chronique effectuées chez le rat et le singe. Chez le chien, une anémie hémolytique a été observée.

Dans une étude de toxicité conduite chez le rat, une absence de corps jaune ovarien a été notée avec une incidence plus grande dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Cette observation isolée n'a été enregistrée dans aucune autre étude ou espèce.

Ces données ont toutes été observées pour des doses 2 à 10 fois supérieures à la dose thérapeutique de 100 mg/jour.

Chez la rate gestante, un passage du ^{14}C-riluzole à travers la barrière placentaire vers le fœtus a été mis en évidence. Chez le rat, le riluzole entraîne une diminution du taux de grossesses et du nombre d'implantations pour des niveaux d'exposition systémique au moins 2 fois supérieurs à l'exposition systémique à la dose thérapeutique chez l'homme. Aucune malformation n'a été observée au cours des études de reproduction chez l'animal.

Chez la rate allaitante, le ^{14}C-riluzole passe dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après la première ouverture du flacon : 15 jours, sans précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La suspension doit être agitée délicatement à la main pendant au moins 30 secondes en inversant le flacon de 180 ° ; vérifier ensuite visuellement l'homogénéité. Ouvrir le flacon, connecter la seringue d'administration à l'adaptateur pour seringue du flacon ; retourner le flacon et le maintenir inversé ; aspirer lentement le volume de suspension correspondant à la dose recommandée (10 ml correspondent à 50 mg de riluzole).

Après la prise de la suspension, laver soigneusement la seringue avec de l'eau du robinet.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription restreinte :
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie.

Renouvellement non restreint.

AMM 3400927566011 (2013, RCP rév 09.09.16) 1 flacon + 1 seringue.

Prix : 89,32 € (1 flacon + 1 seringue).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Italfarmaco SA, C/San Rafael, 3, pol. ind. Alcobendas, 28108 Alcobendas (Madrid), Espagne.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

TÉGRÉTOL ®
carbamazépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 200 mg (blanc) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 200 mg (beige) *et à 400 mg* (orangé) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

Suspension buvable à 20 mg/ml : Flacon de 150 ml, avec seringue pour administration orale de 10 ml (graduée à 0,25 ml).

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Carbamazépine (DCI) .... 200 mg
Excipients : silice colloïdale, cellulose microcristalline, carmellose sodique, stéarate de magnésium.

Comprimé LP : *p cp*
Carbamazépine (DCI) .... 200 mg
ou 400 mg
Excipients (communs) : silice colloïdale anhydre, dispersion aqueuse d'éthylcellulose, cellulose microcristalline (Avicel PH 102), dispersion de polyacrylate à 30 pour cent (Eudragit NE 30 D), stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, talc. *Pelliculage :* hypromellose, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Crémophor RH 40), oxydes de fer jaune (E172) et rouge (E172), talc, dioxyde de titane (E171).
Excipient à effet notoire : huile de ricin.

Suspension buvable : *p ml*
Carbamazépine (DCI) .... 20 mg
Excipients : stéarate de macrogol 400, cellulose microcristalline (Avicel RC 581), sorbitol à 70 %, saccharine sodique, hyétellose (Natrosol 250 G), acide sorbique, propylèneglycol, arôme caramel 52 929 A, eau purifiée.
Conservateurs : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.
Excipients à effet notoire : sorbitol (0,175 g/ml de suspension), parahydroxybenzoates de méthyle (E218) et de propyle (E216).

DC INDICATIONS

Épilepsies :
Adulte et enfant :
En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique :
- Traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement des épilepsies généralisées : crises tonicocloniques.

Psychiatrie :
- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Douleurs :
- Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.
- Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Posologie strictement individuelle selon la réponse clinique, à administrer en 2 ou 3 prises dans la journée. Les comprimés de Tégrétol 200 mg et 400 mg à libération prolongée sont sécables. Le choix du dosage sera fait en fonction de la posologie prescrite.

La prescription de Tégrétol suspension buvable doit être rédigée en millilitres (se reporter au tableau de conversion ci-après qui donne la posologie en milligrammes et en millilitres). La dose prescrite en mL doit être arrondie au 0,25 mL le plus proche.

Dose en mg	Dose en mL
20 mg	1,00 mL
25 mg	1,25 mL
30 mg	1,50 mL
35 mg	1,75 mL
40 mg	2,00 mL
45 mg	2,25 mL
50 mg	2,50 mL
55 mg	2,75 mL
60 mg	3,00 mL
65 mg	3,25 mL
70 mg	3,50 mL
75 mg	3,75 mL
80 mg	4,00 mL
85 mg	4,25 mL
90 mg	4,50 mL
95 mg	4,75 mL
100 mg	5,00 mL
200 mg	10,00 mL
300 mg	15,00 mL
400 mg	20,00 mL
500 mg	25,00 mL
600 mg	30,00 mL
700 mg	35,00 mL
800 mg	40,00 mL
900 mg	45,00 mL
1000 mg	50,00 mL
1200 mg	60,00 mL

Une recherche des allèles HLA-B*1502 et HLA-A*3101 devrait être effectuée autant que possible avant instauration d'un traitement par la carbamazépine chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une recherche de l'allèle HLA-B*1502 devrait être effectuée autant que possible avant instauration d'un traitement par carbamazépine chez les sujets d'origines thaïlandaise ou chinoise Han car cet allèle prédit fortement le risque grave de syndromes de Stevens-Johnson associé à la carbamazépine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Épilepsies :

La sécabilité des comprimés dosés à 200 mg permet une mise en place du traitement très progressive, par paliers de 2 à 5 jours, de façon à atteindre la dose optimale en 2 semaines environ.
- Chez l'adulte :
  10 à 15 mg/kg/jour en moyenne, en 2 ou 3 prises.
- Chez l'enfant :
  Pour les enfants âgés de 4 ans ou moins, la dose initiale est de 20 à 60 mg/jour en augmentant la dose de 20 à 60 mg tous les 2 jours.
  Pour les enfants âgés de plus de 4 ans, la dose initiale peut être de 100 mg/jour en augmentant la dose de 100 mg toutes les semaines.
  Dose d'entretien : 10 à 20 mg/kg/jour en moyenne, à répartir en plusieurs prises au cours de la journée.
  Dose maximale recommandée : La dose maximale recommandée est de 35 mg/kg/jour pour un enfant de moins de 6 ans, de 1000 mg/jour pour un enfant âgé de 6 à 15 ans et de 1200 mg/jour à partir de 16 ans.

Lorsqu'on substitue la carbamazépine à un autre antiépileptique, réduire graduellement la dose de ce dernier. Une monothérapie antiépileptique est recommandée chaque fois que possible. Le traitement antiépileptique doit être administré quotidiennement et de façon prolongée, parfois indéfiniment. La prescription de carbamazépine nécessite une surveillance régulière. Toute modification posologique, toute substitution médicamenteuse doit s'effectuer très progressivement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose de carbamazépine doit être adaptée aux besoins de chaque patient pour atteindre un contrôle suffisant des crises épileptiques. L'établissement de la dose optimale de carbamazépine peut être rendu plus aisé par le dosage plasmatique, en particulier en cas de polythérapie antiépileptique. Dans le traitement de l'épilepsie, la dose efficace nécessite généralement d'atteindre des concentrations plasmatiques totales de carbamazépine comprises entre 4 et 12 microgrammes/mL (17 à 50 micromoles/L) : cf Pharmacocinétique.

Psychiatrie :
- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires :
  400 à 800 mg par jour en moyenne :
  - soit 2 à 4 comprimés à 200 mg en 2 ou 3 prises par jour ;
  - soit 2 ou 3 prises par jour de suspension buvable ;
  - soit 1 à 2 comprimés LP à 200 mg ou ½ à 1 comprimé LP à 400 mg, 2 fois par jour.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque :
  600 à 1200 mg par jour :
  - soit 3 à 6 comprimés à 200 mg en 2 ou 3 prises par jour ;
  - soit 2 ou 3 prises par jour de suspension buvable ;
  - soit 1,5 à 3 comprimés LP à 200 mg, 2 fois par jour ;
  - soit 600 à 1200 mg par jour, en 2 ou 3 prises (comprimés LP à 400 mg).

Douleurs :

La posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour, en 2 prises pour les comprimés LP à 200 mg et 400 mg, et en 2 ou 3 prises pour les autres formes. Augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur.

Dans la névralgie du trijumeau ou du glossopharyngien, la dose maximale recommandée est de 1200 mg/jour. Lorsque la douleur est soulagée, l'arrêt progressif du traitement doit être réalisé, jusqu'à la survenue d'un nouvel épisode douloureux.

Populations spéciales :

Sujet âgé :
En raison de possibles interactions médicamenteuses et des différences de propriétés pharmacocinétiques entre les antiépileptiques, la posologie de Tégrétol doit être choisie avec prudence chez le sujet âgé. Chez le sujet âgé, il est recommandé d'initier le traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour. Cette dose initiale peut être augmentée légèrement chaque jour jusqu'au soulagement de la douleur (habituellement obtenu à 200 mg 3 à 4 fois par jour).

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique :
Il n'existe pas de données concernant la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Avaler les comprimés, pendant ou après le repas, avec un peu d'eau.

Ne pas les croquer, ni les écraser.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

La forme suspension buvable est plus adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Bloc auriculoventriculaire.
- Antécédents d'hypoplasie médullaire.
- Antécédents de porphyrie hépatique (exemple : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive).
- Traitement par le télaprévir, par le voriconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Tout patient prenant ce médicament doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme (cf Précautions d'emploi).

Réactions dermatologiques sévères :

Des réactions dermatologiques sévères et parfois fatales incluant des nécrolyses épidermiques toxiques (NET, appelé également syndrome de Lyell) et des syndromes de Stevens-Johnson (SJS) ont été rapportées très rarement avec Tégrétol. Les patients devront être informés des signes et symptômes et devront surveiller étroitement toute réaction cutanée. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un SJS ou d'un NET apparaissent (par exemple éruption progressive, souvent associée à des cloques ou à des lésions des muqueuses), Tégrétol doit être arrêté immédiatement.

Les meilleurs résultats lors de la prise en charge d'un SJS ou d'une NET sont liés à un diagnostic précoce et à un arrêt immédiat du médicament suspecté. L'arrêt précoce du médicament est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SJS ou une NET sous carbamazépine, aucun médicament contenant de la carbamazépine ne devra être réintroduit chez ce patient, et ce tout au long de sa vie.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de Tégrétol et des spécialités contenant de la carbamazépine.

L'apparition de ces réactions est estimée à 1-6 pour 10 000 nouveaux patients exposés dans les pays où la population caucasienne est prépondérante, mais le risque dans certains pays d'Asie est estimé comme 10 fois plus important.

Pharmacogénomique :

Il existe de plus en plus de données mettant en évidence le rôle des différents allèles HLA (antigène leucocytaire humain) chez les patients prédisposés aux réactions indésirables à médiation immunitaire.

Les fréquences alléliques citées ici représentent le pourcentage de chromosomes porteurs de l'allèle d'intérêt dans la population spécifiée. Ceci signifie que le pourcentage des patients porteurs d'une copie de l'allèle sur au moins un de leurs deux chromosomes (c'est-à-dire la « fréquence des porteurs ») est presque deux fois plus élevé que la fréquence allélique. Ainsi, le pourcentage des patients potentiellement à risque est presque le double de la fréquence de l'allèle.

*Association avec HLA-B*1502 chez les populations d'origine thaïlandaise, chinoise Han et d'Asie du Sud-Est :*

Il a été observé que la présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les sujets d'origine thaïlandaise ou chinoise Han était fortement associée au risque de réaction cutanée sévère de type SJS ou NET lors d'un traitement par la carbamazépine. La fréquence de l'allèle HLA-B*1502 est autour de 8 % chez les sujets d'origine thaïlandaise et est comprise entre 2 et 12 % dans la population chinoise Han.

Il est recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, une recherche de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine (cf Posologie/Mode d'administration). Si le résultat de ce test est positif, la carbamazépine ne devrait pas être instaurée chez ces patients, à l'exception des situations où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable.

Les patients pour lesquels la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est négative ont un risque faible de développer une réaction de type SJS ou Lyell, mais ce risque ne doit pas être négligé, car ces réactions bien que rares peuvent toujours survenir.

Il existe des données suggérant une majoration du risque de SJS ou NET associés à la carbamazépine chez les populations asiatiques. Du fait de la fréquence de cet allèle chez les autres populations asiatiques (par exemple, plus de 15 % aux Philippines et dans certaines populations de Malaisie, jusqu'à 2 et 6 % en Corée et en Inde respectivement), le test génétique détectant l'allèle HLA-B*1502 doit être envisagé chez ces populations à risque.

La fréquence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable dans les populations échantillonnées d'origine européenne et hispanique, certaines populations africaines, les populations natives d'Amérique et chez les Japonais (< 1 %).

*Association avec HLA-A*3101 chez les populations d'origine européenne et japonaise :*

Il existe des données suggérant que l'allèle HLA-A*3101 est associé à une majoration du risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine incluant SJS, NET, DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), ou PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ou éruption maculopapulaire (cf Effets indésirables) chez les populations d'origine européenne et japonaise. Toutefois, les données sont insuffisantes pour recommander un dépistage de l'allèle HLA-A*3101 avant l'instauration du traitement.

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie considérablement selon les populations ethniques. L'allèle HLA-A*3101 a une fréquence de 2 à 5 % dans les populations européennes et environ 10 % dans la population japonaise.

La présence de l'allèle HLA-A*3101 peut augmenter le risque de réactions cutanées (généralement moins sévè-

res) de 5,0 % dans la population générale à 26,0 % chez les sujets originaires du nord de l'Europe, alors que son absence peut réduire le risque de 5,0 % à 3,8 %. Si les patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être positifs pour l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de la carbamazépine peut être envisagée si le bénéfice prévaut sur le risque encouru.

Syndrome DRESS :

La carbamazépine peut entraîner des réactions d'hypersensibilité dont le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), hypersensibilité multiviscérale retardée pouvant être accompagnée de fièvre, rash, vascularite, polyadénopathie, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, troubles de la fonction hépatique et syndrome de disparition des canaux biliaires (destruction et disparition des canaux intrahépatiques biliaires). D'autres organes peuvent également être affectés (par exemple : poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon) : cf Effets indésirables.

L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules.

Des réactions d'hypersensibilité croisée sont décrites entre la carbamazépine et l'oxcarbazépine.

Crises d'épilepsie :

La carbamazépine n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce, indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne la carbamazépine, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Fonction hépatique :

Hémogrammes et bilans hépatiques seront réalisés avant le début du traitement, une fois par semaine le premier mois, puis devant tout signe clinique d'appel.

Hyponatrémie :

Il est bien établi qu'une hyponatrémie peut survenir avec la carbamazépine. Chez les patients présentant une atteinte rénale préexistante avec une natrémie basse ou chez les patients traités de façon concomitante avec des médicaments hyponatrémiants (par exemple : les diurétiques, les médicaments associés à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [ADH]), la natrémie doit être mesurée avant l'initiation d'un traitement par la carbamazépine puis renouvelée environ 2 semaines après et ensuite à intervalles d'un mois durant les trois premiers mois de traitement, ou selon l'état clinique du patient. Ces facteurs de risques concernent particulièrement les patients âgés. Lorsqu'une hyponatrémie est observée, la restriction hydrique est une mesure corrective majeure si la situation clinique l'indique.

Hypothyroïdie :

Chez les patients ayant une hypothyroïdie, la carbamazépine peut réduire les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes, via une induction enzymatique, nécessitant une augmentation de la posologie de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Un contrôle de la fonction thyroïdienne est recommandé afin d'ajuster la posologie de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

Risque suicidaire :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la carbamazépine.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Effets endocrinologiques :

A l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Surveillance des taux plasmatiques :

La survenue d'effets indésirables spécifiques au SNC peut être due à un surdosage relatif ou à une variation significative des taux plasmatiques. Dans de tels cas, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques (cf Effets indésirables, Surdosage).

Diminution de la dose et effets du sevrage :

L'arrêt brutal de la carbamazépine peut précipiter les crises, par conséquent la carbamazépine doit être arrêtée progressivement sur une période de 6 mois. Selon les cas, un traitement transitoire par un antiépileptique à effet rapide peut s'avérer nécessaire.

Interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

L'association de carbamazépine est déconseillée avec aprépitant, bocéprévir, bosentan, clozapine, dabigatran, dextropropoxyphène, dronédarone, érythromycine, estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs), fentanyl, isoniazide, inhibiteurs de tyrosines kinases, ivacaftor, jus de pamplemousse, lithium, miansérine, millepertuis, nimodipine, praziquantel, ranolazine, sertraline, simvastatine, télithromycine, tramadol, ulipristal, vémurafénib.

Excipients à effet notoire :

Les comprimés à libération prolongée contiennent de l'huile de ricin et peuvent provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Suspension buvable :

- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La carbamazépine ne doit être utilisée que sous surveillance médicale stricte.
- Surveillance particulière en cas de glaucome, de rétention urinaire, d'affections hépatiques ou rénales, d'insuffisance cardiaque et chez les sujets âgés. La posologie de la carbamazépine doit être adaptée à chaque cas.
- L'administration de la carbamazépine sera interrompue en cas de manifestations cutanées allergiques, d'altération de la fonction hépatique ou de modification franche de l'hémogramme faisant craindre l'apparition d'une agranulocytose ou d'une aplasie médullaire (rares).
- La prise de boissons alcoolisées est formellement déconseillée, la carbamazépine risquant d'en majorer les effets.
- Le médicament ne devra pas être administré à une dose supérieure à 200 mg par jour aux enfants de moins de 3 ans et, plus généralement, à dose élevée sans une étude préalable de la tolérance individuelle (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments hyponatrémiants :

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Contre-indiquées :

- Télaprévir : risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.
- Voriconazole : risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Déconseillées :

- Aprépitant : risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.
- Bocéprévir : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprévir. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Bosentan : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.
- Clozapine : risque de majoration des effets hématologiques graves.
- Dabigatran : diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.
- Dextropropoxyphène : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Dronédarone : diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.
- Érythromycine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence : une surveillance clinique, avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine, est alors souhaitable en milieu spécialisé.
- Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) : diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par la carbamazépine. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Préférer un autre morphinique.
- Isoniazide : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.
- Ivacaftor : diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte d'efficacité.
- Jus de pamplemousse : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le jus de pamplemousse.
- Lithium : risque de neurotoxicité se manifestant par : troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.
- Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.
- Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Praziquantel : diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.
- Ranolazine : risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.
- Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.
- Simvastatine : diminution importante des concentrations plasmatiques de simvastatine par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Télithromycine : diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.
- Tramadol : risque de diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acétazolamide : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique et, si besoin, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.
- Acide valproïque et, par extrapolation, valpromide : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation de la posologie des deux anticonvulsivants.
- Albendazole : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par la carbamazépine, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec la carbamazépine et après son arrêt.
- Antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil, dihydropyridines), cf association déconseillée pour la nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Antiarythmiques classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Antivitamines K : diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K, pendant le traitement par la carbamazépine et 8 jours après son arrêt.
- Certains antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine), cf association déconseillée pour la sertraline : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et après son arrêt.
- Cimétidine (⩾ 800 mg/j) : en début de traitement, augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine, spécialement pendant les premiers jours de traitement par la cimétidine.
- Clarithromycine, josamycine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, si besoin, dosage plasmatique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Clonazépam : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.
- Corticoïdes (gluco, minéralo) par voie générale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la carbamazépine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Danazol : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec signes de surdosage. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par la carbamazépine. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.
- Digoxine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et diminution de la digoxinémie. Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.
- Diurétiques hypokaliémiants (thiazides et apparentés, y compris indapamide ; diurétiques de l'anse) : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Doxycycline : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Estrogènes non contraceptifs et progestatifs non contraceptifs associés ou non à un estrogène : diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de la carbamazépine et après son arrêt.
- Éthosuximide : diminution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide. Surveillance clinique, dosage plasmatique de l'éthosuximide et augmentation éventuelle de sa posologie.
- Felbamate : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques du felbamate par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.
- Fluconazole ⩾ 200 mg/j : augmentation possible des effets indésirables de la carbamazépine. Adapter la posologie de carbamazépine pendant et après l'arrêt du traitement antifongique.
- Halopéridol : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T_3 et de la T_4. Surveillance des concentrations sériques de T_3 et de T_4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Hydrocortisone : risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de la carbamazépine.
- Inhibiteurs de protéases (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir) cf association contre-indiquée pour le saquinavir : risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Itraconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques de l'itraconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

- Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.
- Lamotrigine : risque d'augmentation des effets neurologiques (vertiges, ataxie, diplopie) de la carbamazépine lors de l'introduction de la lamotrigine. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
- Méthadone : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).
- Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du métronidazole pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Montélukast : risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Olanzapine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique de l'olanzapine.
- Posaconazole : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du posaconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.
- Quinine : risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Rispéridone : risque de diminution de la fraction active de rispéridone et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique de la rispéridone.
- Stiripentol : augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol. Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de la carbamazépine associée au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.
- Théophylline et, par extrapolation, aminophylline : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.
- Tiagabine : diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à un anticonvulsivant inducteur enzymatique tel que la carbamazépine.
- Topiramate : diminution des concentrations du topiramate avec risque de moindre efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique du topiramate pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Atorvastatine, lovastatine, cérivastatine : risque de diminution des concentrations plasmatiques et/ou de l'efficacité de ces molécules par la carbamazépine. Si nécessaire, adaptation de la posologie de ces molécules pendant le traitement par la carbamazépine.
- Midazolam : risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par la carbamazépine.
- Phénobarbital et, par extrapolation, primidone : diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale. Prudence quant à l'interprétation des concentrations plasmatiques.
- Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : réduction réciproque des concentrations plasmatiques (augmentation du métabolisme sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale). Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques. Afin d'éviter la survenue d'une intoxication par la phénytoïne et de concentrations infrathérapeutiques de carbamazépine, il est recommandé d'ajuster la concentration plasmatique de phénytoïne à 13 microgrammes/ml avant d'ajouter le traitement par la carbamazépine.
- Procarbazine : augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash), par augmentation du métabolisme de la procarbazine par la carbamazépine.
- Rifabutine : risque de diminution des concentrations plasmatiques et/ou de l'efficacité de la rifabutine par la carbamazépine. Si nécessaire, adaptation de la posologie de la rifabutine pendant le traitement par la carbamazépine.
- Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Interférences avec les analyses biologiques :

La carbamazépine peut interférer avec les analyses de type HPLC (chromatographie liquide haute performance) résultant en des concentrations plasmatiques de perphénazine faussement positives.

La carbamazépine et son métabolite 10,11-époxyde peuvent interférer avec les méthodes de dosage immunologique par polarisation de fluorescence résultant en des concentrations plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques faussement positives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, la carbamazépine entraîne un risque de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3 %. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias.

L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. Le risque de malformations associé à une exposition à la carbamazépine administrée en polythérapie pourrait varier en fonction des autres anticonvulsivants coadministrés. Il pourrait être plus important avec les associations comprenant de l'acide valproïque.

Les études concernant le développement intellectuel des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ne permettent pas de conclure, mais ne semblent pas en faveur d'un effet de la carbamazépine. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

Femmes en âge de procréer :

En raison du caractère inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par Tégrétol peut conduire à une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il convient de surveiller et éventuellement d'adapter la posologie du traitement hormonal ou de conseiller l'utilisation des méthodes contraceptives alternatives non hormonales pendant le traitement par Tégrétol (cf Interactions).

Si une grossesse est envisagée :

Cette situation est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement et d'envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si la carbamazépine devait être maintenue, le bénéfice d'une supplémentation en acide folique sur les malformations décrites ci-dessus n'est pas étayé à ce jour. Toutefois, compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/jour 1 mois avant et 2 mois après la conception.

Pendant la grossesse :

Si un traitement par carbamazépine est maintenu, il conviendra d'administrer la posologie minimale efficace. Le dépistage des malformations sera identique, que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement :

Les inducteurs enzymatiques peuvent parfois provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :

- un syndrome hémorragique survenant dans les 24 premières heures de vie. Une prévention par vitamine K_1 *per os* chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et l'administration de vitamine K_1 par voie parentérale (IM ou IV) à la naissance chez le nouveau-né semblent efficaces ;
- des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3e trimestre semble pouvoir prévenir.

Chez le nouveau né :

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est déconseillé en raison du passage non négligeable de la carbamazépine dans le lait maternel et de la possibilité de survenue de troubles hépatiques chez les nouveau-nés allaités.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques liés aux crises d'épilepsie, ainsi qu'aux effets indésirables suivants : étourdissement, somnolence, vertiges, ataxie, troubles de l'accommodation, diplopie et vision trouble, associés à l'emploi de la carbamazépine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans les situations particulières, comme l'instauration du traitement par carbamazépine, une dose initiale trop élevée ou chez les personnes âgées, certains types d'effets indésirables surviennent fréquemment ou très fréquemment tels que des effets indésirables spécifiques au SNC (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation), gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée, constipation, anorexie, sécheresse de la bouche) ainsi que des réactions allergiques cutanées. Ces manifestations dose-dépendantes s'atténuent habituellement en quelques jours, soit spontanément, soit après une diminution posologique transitoire.

Les effets graves intéressant les systèmes hématologique, hépatique, dermatologique, cardiovasculaire (cf Surdosage) ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables issus des essais cliniques et de notifications spontanées :

Les effets indésirables issus des essais cliniques (tableau 1) sont listés selon la terminologie MedDRA par classes de systèmes d'organes. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent. A l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont basées sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Tableau 1. Effets indésirables issus des études cliniques et de notifications spontanées

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie
Fréquent	Thrombocytopénie, hyperéosinophilie
Rare	Hyperleucocytose, polyadénopathie
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, anémie aplasique, anémie, anémie mégaloblastique, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité* retardée multisystémiques (syndrome DRESS) : fièvre, éruption cutanée, conjonctivites, vascularite, polyadénopathies, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, hyperéosinophilie, hépatosplénomégalie, hépatite pouvant être sévère et syndrome de disparition des canaux biliaires peuvent être associés dans le cadre de ce syndrome. De façon exceptionnelle, l'atteinte multisystémique peut concerner le rein, le pancréas, le poumon, le côlon, le myocarde. L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et l'oxcarbazépine doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules.
Très rare	Réaction anaphylactique, angio-œdème, hypogammaglobulinémie
Affections endocriniennes	
Fréquent	Œdème, rétention liquidienne, prise de poids, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Très rare	Galactorrhée, gynécomastie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Carence en acide folique, appétit diminué
Très rare	Porphyries aiguës (porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata), porphyries non aiguës (porphyrie cutanée tardive)
Affections psychiatriques	
Rare	Agitation, confusion
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Ataxie, vertiges, somnolence
Fréquent	Diplopie, céphalées
Peu fréquent	Mouvements anormaux (exemple : tremblements, dystonie, dyskinésies), nystagmus
Rare	Troubles oculomoteurs, troubles de la parole (exemple : dysarthrie, troubles de l'élocution)
Très rare	Syndrome malin des neuroleptiques, méningite aseptique, dysgueusies
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles de l'accommodation (exemple : vision trouble)
Très rare	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare	Troubles de l'audition (hypoacousie ou hyperacousie, acouphènes)
Affections cardiaques	
Rare	Troubles de la conduction
Très rare	Arythmies, bloc auriculoventriculaire avec ou sans syncope, bradycardie, tachycardie
Affections vasculaires	
Rare	Hypertension ou hypotension artérielle, accidents thromboemboliques
Très rare	Embolies (exemple : embolie pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, nausées
Fréquent	Sécheresse de la bouche
Peu fréquent	Diarrhées, constipation
Rare	Douleurs abdominales
Très rare	Pancréatite, glossite, stomatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatites, exceptionnels cas de syndrome de disparition des canaux biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Urticaire parfois sévère, réactions cutanées allergiques
Peu fréquent	Dermatite exfoliatrice
Rare	Syndrome lupique, prurit
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*, photosensibilité, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura, alopécie, pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Trouble du métabolisme osseux (diminution des concentrations de calcium plasmatique et de 25-hydroxy-cholécalciférol sanguin) pouvant être à l'origine d'une ostéomalacie/ostéoporose, arthralgie, myalgies, crampes
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, trouble de la fonction rénale (protéinurie, élévation de la créatinine pouvant entrer ou non dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité*), rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Dysfonction sexuelle/dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Investigations	
Très fréquent	Augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase (liée au caractère inducteur enzymatique hépatique de la carbamazépine), cette augmentation est en général sans signification clinique
Fréquent	Élévation des phosphatases alcalines
Peu fréquent	Élévation des transaminases
Très rare	Diminution du taux de T_3 et T_4

* Il existe de plus en plus de preuves mettant en évidence l'association de marqueurs génétiques et l'apparition d'effets indésirables cutanés tels que SJS, NET, DRESS, PEAG et éruption maculopapulaire.

Chez les patients japonais et d'Europe du Nord, ces réactions ont été rapportées comme associées à la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101. Un autre marqueur, HLA-B*1502, a montré qu'il était fortement associé au SJS et à la NET chez les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise et de l'Asie du Sud-Est (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables supplémentaires issus de notifications spontanées (fréquence indéterminée) :

Infections et infestations :
- Réactivation d'une infection au virus de l'herpès humain de type 6.

Affections du système nerveux :
- Sédation, troubles mnésiques.

Affections gastro-intestinales :
- Colite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Kératose lichénoïde, onychomadèse.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Il a été rapporté des cas de diminution de la densité osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez les patients traités au long cours par la carbamazépine. Le mécanisme des effets osseux n'a pas été élucidé à ce jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le dosage plasmatique permet de confirmer l'intoxication par la carbamazépine, mais les taux ne sont pas toujours corrélés à la gravité de l'intoxication.

Les signes et symptômes de surdosage sont habituellement neuromusculaires, cardiovasculaires et respiratoires, ou peuvent correspondre aux effets indésirables mentionnés en rubrique Effets indésirables.

Effets sur le système nerveux central :

Troubles de la conscience pouvant évoluer à bas bruit et conduire à un coma profond, convulsions, dyskinésies et dystonies, signes anticholinergiques. L'intoxication peut se compliquer, dans les cas sévères, par une dépression respiratoire.

Effets cardiovasculaires :

Tachycardie, bradycardie, hypotension, modifications de l'électrocardiogramme (troubles de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, allongement du QT), pouvant conduire à un collapsus, une défaillance et un arrêt cardiaque.

Effets musculosquelettiques :

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors d'une intoxication par la carbamazépine.

Anomalies biologiques :

Principalement hypokaliémie, hyponatrémie, acidose métabolique.

Prise en charge :

Il n'y a pas de traitement antidote spécifique. Les mesures thérapeutiques doivent être adaptées à l'état clinique du patient.

Le traitement d'une intoxication grave doit être assuré dans une unité de soins intensifs avec surveillance du niveau de conscience, des paramètres cardiovasculaires (monitoring cardiaque), des signes vitaux et correction des désordres électrolytiques.

Recommandations particulières :

L'hémodialyse constitue une mesure efficace de traitement du surdosage de carbamazépine.

La durée de la surveillance doit prendre en compte la possibilité d'une apparition tardive des symptômes ou d'une réaggravation secondaire en raison d'une absorption retardée, ce risque étant majoré pour les formes à libération prolongée. L'évacuation digestive, qui ne sera pas conseillée de façon systématique, prendra cependant en compte, pour son délai de mise en œuvre, ce retard à l'absorption ; de même, l'utilisation de charbon activé *per os* pourra être répétée, dans la limite du respect de leurs contre-indications.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, dérivé du carboxamide (code ATC : N03AF01).

Dérivé de la dibenzazépine.

Mécanisme d'action :

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants, les autres mécanismes d'action étant partiellement élucidés.

Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques. Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La carbamazépine est pratiquement complètement absorbée après administration sous forme de comprimés. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures après administration de la suspension buvable, en 12 heures après administration d'une dose unique sous forme de comprimé et en 24 heures après administration d'une dose unique sous forme de comprimés à libération prolongée.

Distribution :

Le taux de liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques est de 70 à 80 %.

L'activité est généralement observée pour des concentrations plasmatiques à l'équilibre (soit au bout d'une semaine de traitement) de 4 à 12 microgrammes/mL (soit 17 à 50 micromoles/L) et les réactions toxiques surviennent pour des concentrations supérieures à 15 microgrammes/mL.

La substance active traverse le placenta. En outre, pendant la grossesse, la fraction libre est augmentée. La substance active passe aussi dans le lait maternel, où elle est deux fois moins concentrée.

L'administration de la forme à libération prolongée permet :

- un écrêtement du pic plasmatique ;
- le maintien des concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique usuelle de la carbamazépine ;
- l'espacement des prises.

Biotransformation :

La quasi-totalité de la substance active est métabolisée par le foie. Le principal métabolite est la 10,11-époxycarbamazépine, pharmacologiquement actif. Le cytochrome P_{450} 3A4 a été identifié comme la principale enzyme responsable de la formation de ce métabolite. La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Élimination :

En monothérapie, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 16 à 24 heures en moyenne. Chez des patients recevant en même temps d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques, la durée de la demi-vie de la carbamazépine peut être abaissée.

2 % de la dose de carbamazépine sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique ou répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Cependant, les résultats des études chez l'animal sont insuffisants pour exclure un effet tératogène de la carbamazépine.

Toxicité de la reproduction :

D'après les preuves cumulées issues des différentes études réalisées chez la souris, le rat et le lapin, le potentiel tératogène de la carbamazépine est faible ou nul aux posologies utilisées chez l'Homme. Toutefois, les résultats des études chez l'animal ne permettent pas d'exclure totalement un effet tératogène de la carbamazépine. Dans une étude de la reproduction chez le rat, il a été observé une diminution de la prise de poids chez les petits des mères traitées à la dose de 192 mg/kg/j.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé à 200 mg :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Comprimés LP à 200 mg et à 400 mg :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Suspension buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931035459 (1974, RCP rév 20.04.16) cp 200 mg.
3400933148744 (1987, RCP rév 13.07.16) cp LP 200 mg.
3400932984312 (1987, RCP rév 13.07.16) cp LP 400 mg.
3400932956395 (1974, RCP rév 20.04.16) susp buv.

Prix : 2,94 € (50 comprimés à 200 mg).
1,88 € (30 comprimés LP à 200 mg).
3,56 € (30 comprimés LP à 400 mg).
3,45 € (flacon de 150 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,94 € (50 cp 200 mg), 1,88 € (30 cp LP 200 mg), 3,56 € (30 cp LP 400 mg).

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TELEBRIX GASTRO ®
(300 mg d'iode/ml)
ioxitalamate de méglumine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour administration par voie orale ou rectale : Flacons de 50 ml et de 100 ml.

COMPOSITION

	p flacon de 50 ml	de 100 ml
Acide ioxitalamique (DCI) sel de méglumine ou ioxitalamate de méglumine ...	33,015 g	66,03 g

(soit en iode : 15 g/fl de 50 ml ; 30 g/fl de 100 ml)

Excipients : méglumine, calcium édétate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, saccharine sodique, arôme agrumes (dont éthanol), eau purifiée.

Teneur en iode : 300 mg par ml.

Teneur en éthanol (alcool) : de 0,48 à 0,52 ml pour 100 ml de solution.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et l'enfant, en administration orale ou rectale, pour :

- Exploration radiologique du tube digestif avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrique.
- Radiographie gastroduodénale.

Lavement opaque, particulièrement en cas de contre-indication du baryum.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les doses doivent être adaptées à l'examen et aux territoires à opacifier ainsi qu'à l'âge et au poids du sujet, notamment chez l'enfant.

Indications	Dose moyenne	Volume total (mini-maxi) mL
Radiologie conventionnelle		
Voie orale :		
- Adulte	200 mL de produit additionnés de 250 mL d'eau	< 500 mL
- Enfant	40 mL de produit additionnés de 10 mL d'eau	< 100 mL
Voie rectale :		
- Adulte	400 mL de produit additionnés de 400 mL d'eau	< 1500 mL
- Enfant	30 mL à 150 mL de produit pur	< 200 mL
Tomodensitométrie	50 mL additionnés de 950 mL d'eau	< 1300 mL

Patient âgé :

Telebrix Gastro doit être administré avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), à des patients bien hydratés, à la dose efficace minimale.

Population pédiatrique :

Comme pour tous les autres produits de contraste hyperosmolaires, l'utilisation de cette préparation doit être envisagée avec prudence chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. La dose administrée doit être réduite au minimum.

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), Telebrix Gastro doit être administré avec précaution, à des patients bien hydratés et à la dose efficace minimale.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le produit doit être administré par voie orale ou rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide ioxitalamique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction cutanée majeure, immédiate ou retardée (cf Effets indésirables) lors de l'administration de Telebrix Gastro.
- En cas de suspicion de fistule œsobronchique ou de risque de fausse-route, les produits de contraste monomères ioniques hyperosmolaires sont contre-indiqués en raison du risque de survenue d'un œdème intra-alvéolaire.
- Thyréotoxicose manifeste.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament ne doit pas être injecté.

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

Le risque d'intolérance ne peut pas être exclu quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

- l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés ;
- l'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive ;
- le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :

- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

MISES EN GARDE :

Hypersensibilité :

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate, de type IgE-dépendante au produit de contraste Telebrix Gastro (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :

- identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'hypersensibilité. Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- une surveillance médicale ;
- le maintien d'une voie d'abord veineuse ;
- à disposition immédiate, les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées [jusqu'à 7 jours] (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes :

- identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), infarctus du myocarde récent, pompe à ballonnet intra-aortique, hématocrite faible, hyperuricémie, sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux, ou atteints de morbidités multiples ;
- hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant ;
- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC], les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et certains antiviraux [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir], la vancomycine, l'amphotéricine B, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide) ;
- compte tenu d'une élimination ralentie en cas de dysfonction rénale, l'intervalle entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste doit être aussi long que ce qui est cliniquement acceptable, en particulier chez les patients à risque. Pour ces patients, il est préférable de respecter un intervalle d'au moins 48 à 72 heures. En cas d'insuffisance rénale à la suite du premier examen, tout autre examen doit être reporté jusqu'à ce que la fonction rénale initiale ait été restaurée.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. Leur fonction thyroïdienne doit donc être évaluée et surveillée.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Troubles du système nerveux central :

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice).

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :
Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation.
Mise en garde concernant les excipients :
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), jusqu'à 0,52 ml pour 100 ml.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Radiopharmaceutiques (voir rubrique Mises en garde/ Précautions d'emploi) :
  Un risque d'hyperthyroïdie ou l'induction d'une hypothyroïdie existe chez les patients à risque.
  Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutiques sécrétés par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par bêtabloquants et, en particulier, en présence d'asthme bronchique. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité avec les agonistes bêta. Le médecin doit en être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une hydratation préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de la réaction aux produits de contraste en cas de traitement par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée, bouffée congestive, érythème, fièvre ou symptômes grippaux ou, plus rarement, hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.
- Agents potentiellement néphrotoxiques (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents fibrinolytiques : il a été démontré que les produits de contraste perturbent les effets des agents fibrinolytiques *in vitro*, d'une manière dépendante de la concentration. Du fait de cette inhibition enzymatique qui varie selon l'agent fibrinolytique, les produits de contraste iodés ne doivent pas être utilisés en même temps.

AUTRES FORMES D'INTERACTION :
Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.
Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par bêtabloquants, et en particulier en présence d'asthme bronchique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Etant donné que l'exposition aux radiations doit être généralement évitée pendant la grossesse, indépendamment de l'utilisation ou non d'un produit de contraste, le bénéfice d'un examen radiologique doit être pesé soigneusement.
EMBRYOTOXICITÉ :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
FŒTOTOXICITÉ :
La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. La fonction thyroïdienne de nouveau-nés exposés in utero doit être évaluée et surveillée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.
FERTILITÉ :
Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et postnatal.
ALLAITEMENT :
Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.
Néanmoins, ce médicament contient de l'alcool (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de Telebrix (toutes formes) sont l'hypersensibilité (notamment réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et choc anaphylactique), urticaire, rash (notamment érythème et rash maculopapulaire) et des réactions au site d'injection (telles que œdème, douleur et inflammation).
Les réactions d'hypersensibilité sont habituellement immédiates (pendant l'administration ou dans l'heure qui suit le début de l'administration) ou parfois retardées (de une heure à plusieurs jours après l'administration), et se manifestent sous la forme de réactions cutanées indésirables.
Les réactions immédiates comportent un ou plusieurs effets successifs ou concomitants, avec habituellement des réactions cutanées, des troubles respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent être les premiers signes de choc, pouvant rarement être fatal.
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système organe classe avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés avec Telebrix Gastro ou une autre forme de Telebrix après administration par voie entérale :

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections endocriniennes :	
Fréquence inconnue	Crise thyrotoxique*, hyperthyroïdie*, troubles thyroïdiens**
Affections du système nerveux :	
Fréquence inconnue	Vertiges
Affections cardiaques :	
Fréquence inconnue	Arrêt cardiaque, tachycardie
Affections vasculaires :	
Fréquence inconnue	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence inconnue	Œdème laryngé, pneumonie par aspiration(1), dyspnée, éternuements
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence inconnue	Iléus, diarrhée***, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence inconnue	*Immédiats :* angiœdème, urticaire, prurit, érythème *Retardés :* rash maculo-papulaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence inconnue	Œdème de la face
Investigations :	
Fréquence inconnue	Augmentation de la créatininémie

(1) Chez les patients ayant des troubles de la déglutition, voie orale.
* Une thyrotoxicose peut survenir chez des patients ayant une hyperthyroïdie asymptomatique ou non contrôlée, de même que chez des patients ayant des nodules thyroïdiens autonomes (précautions particulières avec les patients âgés). L'occurrence des symptômes peut être retardée (de plusieurs mois) après l'administration.
** Le trouble thyroïdien peut être l'exacerbation d'un goitre. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez les nouveau-nés (prématurés) ayant reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.
*** Les diarrhées peuvent entraîner une déshydratation, en particulier chez les nourrissons et les nouveaux-nés. La restauration hydrique et de l'équilibre électrolytique est recommandée chez les patients déshydratés.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste iodés ou avec Telebrix via une autre voie d'administration.
Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec Telebrix.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections psychiatriques	État confusionnel, agitation, hallucination, anxiété
Affections du système nerveux	Coma, syncope, œdème cérébral, convulsion, parésies/paralysies, paresthésies, tremblements, amnésie, troubles de la parole, somnolence, céphalées, dysgueusie
Affections oculaires	Troubles visuels, photophobie, cécité transitoire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, trouble du rythme, bradycardie
Affections vasculaires	Thrombophlébite(1), collapsus circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Arrêt respiratoire, laryngospasme, bronchospasme, œdème pulmonaire, sensation de gorge serrée, toux
Affections gastro-intestinales	Hypertrophie des glandes parotides, hypersécrétion salivaire, pancréatite(2)
Affections des organes de reproduction et des seins	Douleurs pelviennes(3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angiœdème, urticaire, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, eczéma, érythème, rash
Affections musculosquelettiques	Arthralgie(4)
Affections rénales	Insuffisance rénale aiguë, anurie
Troubles généraux	Œdèmes, sensation de chaleur, douleur, malaise, extravasation au site d'injection, nécrose au site d'injection(5), douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection, œdème au site d'injection
Investigations	Électroencéphalogramme anormal, élévation de l'amylase sanguine

(1) Après administration intravasculaire.
(2) Après cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE).
(3) En cas d'hystérographie.
(4) En cas d'arthrographie.
(5) En cas d'extravasation.

Population pédiatrique :
La nature prévisible des effets indésirables associés à Telebrix Gastro est la même que celle des effets rapportés chez les adultes. Leur fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le surdosage augmente le risque de néphropathie et peut entraîner diarrhées, déshydratation, déséquilibre en électrolytes, troubles hémodynamiques et cardiovasculaires.
En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (V : divers) ; code ATC : V08AA05.
Produit de contraste iodé digestif.
Opacifiant du tube digestif.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'administration par voie orale ou rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée. Si la muqueuse digestive est normale, on retrouve moins de 5 % de la dose administrée dans l'urine, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée. Elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Par voie orale (exposition systémique négligeable), les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de toxicité. Par voie intraveineuse (exposition systémique), des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont donc peu de signification clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932748099 (1985, RCP rév 04.07.16) 50 ml.
3400932748150 (1985, RCP rév 04.07.16) 100 ml.
Prix : 5,78 € (flacon de 50 ml).
10,83 € (flacon de 100 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

TELEBRIX HYSTÉRO ®
(250 mg d'iode/mL)
ioxitalamate de méglumine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable par voie intra-utérine : Flacon de 20 mL, verre incolore (type II) muni d'un bouchon en élastomère (chlorobutyle).

COMPOSITION *p flacon*
Acide ioxitalamique (DCI)
sel de méglumine
ou ioxitalamate de méglumine .... 11,01 g
(soit en iode : 5 g/flacon)
Excipients : méglumine, povidone, calcium édétate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, sulfite de sodium anhydre, eau ppi.
Excipients à effet notoire : sodium (6,5 mg de sodium pour 100 mL) et sulfite de sodium anhydre (0,016 g de sulfite de sodium anhydre pour 20 mL).
Teneur en iode : 250 mg/mL.
Viscosité à 20 °C : 220 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 100 mPa.s.
Osmolalité : 2260 mOsm/kg.

DC INDICATIONS
Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour l'hystérosalpingographie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La dose doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids, de la fonction rénale du patient, du type d'examen et du volume de l'organe à examiner.

Indications	Dose moyenne	Volume total (min-max) mL
Hystérosalpingographie	Volume à adapter selon le volume utérin	5-20 mL

Patient âgé :
Telebrix Hystero doit être administré avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), à des patients bien hydratés, à la dose efficace minimale.
Utilisation chez l'insuffisant rénal :
Chez les patients insuffisants rénaux, la dose est réduite et une hydratation suffisante doit être assurée (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Le produit doit être administré par voie strictement intra-utérine.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'acide ioxitalamique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de réaction cutanée majeure, immédiate ou retardée (cf Effets indésirables) à l'injection du Telebrix Hystero.
- Thyréotoxicose manifeste.
- Injection par voie intravasculaire.
- L'administration intrathécale ou sous-arachnoïdienne (ou épidurale) de Telebrix Hystero pour une myélographie, une ventriculographie cérébrale ou une cisternographie est contre-indiquée en raison de la possibilité de réactions neurotoxiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (par exemple myoclonus ou épilepsie).
- Grossesse (en cours ou suspectée).
- Période menstruelle, ou en cas d'infection génitale aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
- l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intra-utérine...) entraîne un passage

systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés ;
- l'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive ;
- le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

MISES EN GARDE :

Hypersensibilité :

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate, de type IgE-dépendante au produit de contraste Telebrix Hystéro (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de ré-administration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir rubrique Précautions d'emploi) :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :
- identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'hypersensibilité. Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
- une surveillance médicale ;
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.
- à disposition immédiate, les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Après l'examen :
- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (voir rubrique Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes :
- identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), infarctus du myocarde récent, pompe à ballonnet intra-aortique, hématocrite faible, hyperuricémie, sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux ou atteints de morbidités multiples ;
- hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant ;
- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale). Les médicaments concernés sont notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide ;
- Compte tenu d'une élimination prolongée en cas de dysfonction rénale, l'intervalle entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste doit être aussi long que ce qui est cliniquement acceptable, en particulier chez les patients à risque. Pour ces patients, il est préférable de respecter un intervalle d'au moins 48 à 72 heures. En cas d'insuffisance rénale à la suite du premier examen, tout autre examen doit être reporté jusqu'à ce que la fonction rénale initiale ait été restaurée ;
- prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par des biguanides (metformine) en se fondant sur la créatininémie (voir rubrique Interactions).

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. Leur fonction thyroïdienne doit donc être évaluée et surveillée.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Troubles du système nerveux central :

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :
- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice) ;
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire d'un produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation.

Mise en garde concernant les excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 100 mL, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Antidiabétiques du groupe des biguanides (metformine) (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  1. Le traitement par les biguanides peut être poursuivi normalement chez les patients ayant une fonction rénale normale.
  2. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) 30-59 mL/min/1,73 m²) :
     a. Les patients recevant un produit de contraste par voie intraveineuse avec un DFGe égal ou supérieur à 45 mL/min/1,73 m² peuvent continuer à prendre le biguanide normalement.
     b. Les patients recevant un produit de contraste par voie intra-artérielle et ceux recevant un produit de contraste avec un DFGe compris entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² doivent arrêter le biguanide 48 heures avant le produit de contraste et ne doivent recommencer le biguanide que 48 heures après le produit de contraste si la fonction rénale n'a pas été détériorée.
  3. Chez les patients avec un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (insuffisance rénale chronique de grade 4 et 5), ou avec une maladie intercurrente entraînant une insuffisance hépatique ou une hypoxie, le biguanide est contre-indiqué et une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice doit précéder l'administration de tout produit de contraste iodé.
  4. En cas d'examen pratiqué en urgence, le biguanide doit être arrêté à partir du moment de l'administration du produit de contraste. Après l'examen, le patient doit être surveillé pour les signes d'acidose lactique. Le biguanide doit être réintroduit 48 heures après le produit de contraste si la créatinine sérique/le DFGe ne sont pas modifiés par rapport au niveau d'avant l'imagerie.
- Radiopharmaceutiques (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  Un risque d'hyperthyroïdie ou l'induction d'une hypothyroïdie existe chez les patients à risque.
  Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutiques sécrétés par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine :
  Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels.
  Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par les bêtabloquants et, en particulier, en présence d'asthme bronchique. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité avec les agonistes bêta.
  Le médecin doit en être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une hydratation préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë. En raison de ses propriétés hyperosmolaires, Telebrix Hystero peut avoir un effet diurétique additif.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de la réaction aux produits de contraste en cas de traitement par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée, bouffée congestive, érythème, fièvre ou symptômes grippaux ou plus rarement, hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.
- Agents potentiellement néphrotoxiques (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents fibrinolytiques : il a été démontré que les produits de contraste perturbent les effets des agents fibrinolytiques *in vitro*, d'une manière dépendante de la concentration. Du fait de cette inhibition enzymatique qui varie selon l'agent fibrinolytique, les produits de contraste iodés ne doivent pas être utilisés en même temps.

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravée chez les patients traités par bêtabloquants, et en particulier en présence d'asthme bronchique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de Telebrix Hystero pour l'hystérosalpingographie est formellement contre-indiquée en cas de grossesse en cours ou suspectée. Avec un interrogatoire et en prenant les mesures appropriées, un test de grossesse doit être pratiqué systématiquement sur les femmes en âge de procréer.

EMBRYOTOXICITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Du fait des propriétés pharmacologiques de Telebrix Hystero lui-même, un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est peu probable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de Telebrix (toutes formes) sont l'hypersensibilité (notamment réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et choc anaphylactique), urticaire, rash (notamment érythème et rash maculopapulaire) et des réactions au site d'injection (telles que œdème, douleur et inflammation).

Les réactions d'hypersensibilité sont habituellement immédiates (pendant l'administration ou dans l'heure qui suit le début de l'administration) ou parfois retardées (de une heure à plusieurs jours après l'administration), et se manifestent sous la forme de réactions cutanées indésirables.

Les réactions immédiates comportent un ou plusieurs effets successifs ou concomitants, avec habituellement des réactions cutanées, des troubles respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent être les premiers signes de choc, pouvant rarement être fatal.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système organe classe avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste récapitulative des effets indésirables rapportés avec Telebrix Hystero ou une autre forme de Telebrix après administration par voie intra-utérine :

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections endocriniennes :	
Fréquence inconnue	Crise thyrotoxique *, hyperthyroïdie *, troubles thyroïdiens **
Affections du système nerveux :	
Fréquence inconnue	Tremblements, vertiges, céphalées
Affections vasculaires :	
Fréquence inconnue	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence inconnue	arrêt respiratoire, bronchospasme, œdème pulmonaire, œdème laryngé, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence inconnue	Diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence inconnue	Immédiats : angiœdème, urticaire, prurit Retardés : rash maculo-papulaire
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquence inconnue	Insuffisance rénale aiguë, anurie
Affections des organes de reproduction et des seins :	
Fréquence inconnue	Douleurs pelviennes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence inconnue	Œdème de la face, malaise
Investigations :	
Fréquence inconnue	Augmentation de la créatininémie

* Une thyrotoxicose peut survenir chez des patients ayant une hyperthyroïdie asymptomatique ou non contrôlée, de même que chez des patients ayant des nodules thyroïdiens autonomes (précautions particulières avec les patients âgés). L'occurrence des symptômes peut être retardée (de plusieurs mois) après l'administration.

** Le trouble thyroïdien peut être l'exacerbation d'un goitre. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez les nouveau-nés (prématurés) ayant reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste iodés ou avec Telebrix via une autre voie d'administration.

Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec Telebrix.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Hallucinations, état confusionnel, agitation, anxiété
Affections du système nerveux	Coma, syncope, œdème cérébral, convulsions, parésies/paralysies, paresthésies, amnésie, troubles de la parole, somnolence, dysgueusie
Affections oculaires	Troubles visuels, photophobie, cécité transitoire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'audition

Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	Thrombophlébite(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumonie par aspiration(2), laryngospasme, sensation de gorge serrée, éternuements
Affections gastro-intestinales	Pancréatite(3), iléus(4), hypertrophie des glandes parotides, hypersécrétion salivaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, eczéma, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie(5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes, sensation de chaleur, douleurs, extravasation au site d'injection, douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection, œdème au site d'injection, nécrose au site d'injection(6)
Investigations	Électroencéphalogramme anormal, élévation de l'amylase sanguine

(1) Après administration intravasculaire.
(2) Chez les patients ayant des troubles de la déglutition, voie orale.
(3) Après cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE).
(4) Après administration entérale.
(5) En cas d'arthrographie.
(6) En cas d'extravasation.

Population pédiatrique :
La nature prévisible des effets indésirables associés à Telebrix Hystero est la même que celle des effets rapportés chez les adultes. Leur fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le surdosage augmente le risque de néphropathie et peut entraîner diarrhées, déshydratation, déséquilibre électrolytique, troubles hémodynamiques et cardiovasculaires.
En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins 3 jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (V : divers) ; code ATC : V08AA05.
Telebrix Hystéro est un produit de contraste iodé de haute osmolalité, hydrosoluble.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après migration tubulaire, le produit est réabsorbé dans la cavité péritonéale et éliminé par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont donc peu de signification clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932010707 (1976/97, RCP rév 04.07.16).
Prix : 3,11 € (flacon de 20 mL).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

TELEBRIX 12 SODIUM®
(120 mg d'iode/mL)
ioxitalamate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour administration intravésicale : Flacon (verre incolore type II) de 250 mL, muni d'un bouchon en élastomère (chlorobutyle), boîte unitaire.

COMPOSITION *p 100 mL*
Acide ioxitalamique (DCI) sel de sodium ou ioxitalamate de sodium .... 21 g
(soit en iode : 12 g/100 mL)
Excipients : hydroxyde de sodium, calcium édétate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau ppi.
Teneur en iode : 120 mg/mL, soit 30 g/fl 250 mL.
Viscosité à 20 °C : 1,7 mPa.s.
Viscosité à 37 °C : 1,1 mPa.s.
Osmolalité : 640 mOsm/kg.

DC INDICATIONS
Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
- Urétrocystographie rétrograde.
- Cystographie sus-pubienne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La dose doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids, de la fonction rénale du patient, du type d'examen et du volume de l'organe à examiner.

Indications	Dose moyenne	Volume total (min-max) mL
Urétrocystographie rétrograde	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter	20-100 mL
Cystographie sus-pubienne	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter	100-250 mL

MODE D'ADMINISTRATION :
Le produit doit être administré par administration intravésicale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'acide ioxitalamique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de réaction cutanée majeure, immédiate ou retardée (cf Effets indésirables) à l'injection du Telebrix 12 Sodium.
- Injection par voie intravasculaire.
- L'administration intrathécale ou sous-arachnoïdienne (ou épidurale) de Telebrix 12 Sodium pour une myélographie, une ventriculographie cérébrale ou une cisternographie est contre-indiquée en raison de la possibilité de réactions neurotoxiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (par exemple myoclonus ou épilepsie).
- Thyréotoxicose manifeste.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
- l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intra-utérine...) entraîne un passage systémique : des effets systémiques peuvent être observés ;
- l'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive ;
- le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
- les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

MISES EN GARDE :
Hypersensibilité :
Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.
Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.
Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate, de type IgE-dépendante au produit de contraste Telebrix 12 Sodium (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.
Produits de contraste iodés et thyroïde :
Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.
En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Intolérance aux produits de contraste iodés :
Avant l'examen :
- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'hypersensibilité. Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
- une surveillance médicale ;
- le maintien d'une voie d'abord veineuse ;
- à disposition immédiate, les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Après l'examen :
- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf Effets indésirables).

Les précautions d'emploi suivantes sont à considérer si l'intégrité de la paroi vésicale ne peut être confirmée préalablement à l'administration du produit :
- Asthme :
  L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.
  Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.
- Dysthyroïdie :
  A la suite de l'administration d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.
- Troubles du système nerveux central :
  Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas, en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice).
- Myasthénie :
  L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.
- Majoration des effets secondaires :
  Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire, pouvant aller jusqu'à la sédation.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par bêtabloquants, et en particulier en présence d'asthme bronchique. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité avec les agonistes bêta. Le médecin doit en être informé avant l'administration de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.
- Interleukine-2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine-2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée, bouffée congestive, érythème, fièvre ou symptômes grippaux, ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :
Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.
Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par bêtabloquants, et en particulier en présence d'asthme bronchique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Etant donné que l'exposition aux radiations doit être généralement évitée pendant la grossesse, indépendamment de l'utilisation ou non d'un produit de contraste, le bénéfice d'un examen radiologique doit être pesé soigneusement.
EMBRYOTOXICITÉ :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
FŒTOTOXICITÉ :
La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. La fonction thyroïdienne de nouveau-nés exposés in utero doit être évaluée et surveillée.
Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.
FERTILITÉ :
Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et postnatal.
ALLAITEMENT :
Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Du fait des propriétés pharmacologiques de Telebrix 12 Sodium lui-même, un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est peu probable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de Telebrix (toutes formes) sont l'hypersensibilité (notamment réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et choc anaphylactique), urticaire, rash (notamment érythème et rash maculopapulaire) et des réactions au site d'injection (telles que œdème, douleur et inflammation).
Les réactions d'hypersensibilité sont habituellement immédiates (pendant l'administration ou dans l'heure qui suit le début de l'administration) ou parfois retardées (de une heure à plusieurs jours après l'administration), et se manifestent sous la forme de réactions cutanées indésirables.
Les réactions immédiates comportent un ou plusieurs effets successifs ou concomitants, avec habituellement des réactions cutanées, des troubles respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent être les premiers signes de choc, pouvant rarement être fatal.
Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Liste récapitulative des effets indésirables rapportés avec Telebrix 12 sodium ou une autre forme de Telebrix après administration par voie intravésicale :

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire :	
Fréquence inconnue	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections endocriniennes :	
Fréquence inconnue	Crise thyrotoxique*, hyperthyroïdie*, troubles thyroïdiens*
Affections psychiatriques :	
Fréquence inconnue	État confusionnel, agitation
Affections du système nerveux :	
Fréquence inconnue	Syncope, convulsion, tremblements, vertiges, céphalées, parésies/paralysies, paresthésies
Affections cardiaques :	
Fréquence inconnue	Tachycardie

Affections vasculaires :	
Fréquence inconnue	Hypotension, collapsus circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence inconnue	Œdème laryngé, œdème pulmonaire, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence inconnue	Diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquence inconnue	Immédiats : angiœdème, urticaire, prurit, érythème Retardés : rash maculopapulaire
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquence inconnue	Insuffisance rénale aiguë, anurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence inconnue	Œdème, œdème de la face, douleurs, malaise, sensation de chaleur
Investigations :	
Fréquence inconnue	Augmentation de la créatininémie

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Produits de contraste iodés et thyroïde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste iodés ou avec Telebrix via une autre voie d'administration.
Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec Telebrix.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Hallucinations, anxiété
Affections du système nerveux	Coma, œdème cérébral, amnésie, troubles de la parole, somnolence, dysgueusie
Affections oculaires	Troubles visuels, photophobie, cécité transitoire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, bradycardie
Affections vasculaires	Thrombophlébite(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Arrêt respiratoire, pneumonie par aspiration(2), laryngospasme, bronchospasme, sensation de gorge serrée, éternuements
Affections gastro-intestinales	Pancréatite(3), iléus(4), hypertrophie des glandes parotides, hypersécrétion salivaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, eczéma
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie(5)
Affections des organes de reproduction et des seins	Douleurs pelviennes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Extravasation au site d'injection, douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection, œdème au site d'injection, nécrose au site d'injection(6)
Investigations	Électroencéphalogramme anormal, élévation de l'amylase sanguine

(1) Après administration intravasculaire.
(2) Chez les patients ayant des troubles de la déglutition, voie orale.
(3) Après cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE).
(4) Après administration entérale.
(5) En cas d'arthrographie.
(6) En cas d'extravasation.

Population pédiatrique :
La nature prévisible des effets indésirables associés à Telebrix 12 Sodium est la même que celle des effets rapportés chez les adultes. Leur fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
La toxicité d'un surdosage de Telebrix 12 Sodium a peu de chances de survenir avec une administration intravésicale.
Le surdosage augmente le risque de néphropathie et peut entraîner diarrhées, déshydratation, déséquilibre électrolytique, troubles hémodynamiques et cardiovasculaires.
En cas de très fortes doses, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (V : divers) ; code ATC : V08AA05.
Telebrix 12 Sodium est un produit de contraste hydrosoluble, ionique, d'osmolalité 640 mOsm/kg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration intravésicale, l'acide ioxitalamique est rapidement éliminé, inchangé dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont donc peu de signification clinique.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400931716013 (1974/97, RCP rév 04.07.16).
Prix : 15,78 € (flacon de 250 mL).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

TELFAST ® 120 mg et 180 mg
fexofénadine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 120 mg et à 180 mg : Boîtes de 15, sous plaquette.

COMPOSITION	*p cp*
Fexofénadine (DCI) chlorhydrate	120 mg
ou	180 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, silice colloïdale anhydre, povidone, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

DC INDICATIONS
Telfast 120 mg :
Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.
Telfast 180 mg :
Traitement symptomatique du prurit au cours de l'urticaire chronique chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
Telfast 120 mg :
120 mg par jour en 1 prise quotidienne, soit 1 comprimé à 120 mg, 1 fois par jour.
Telfast 180 mg :
180 mg par jour en 1 prise quotidienne, soit 1 comprimé à 180 mg, 1 fois par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfant de moins de 12 ans, en l'absence de données d'efficacité et de sécurité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire ou un antécédent de pathologie cardiovasculaire doivent être alertés que les antihistaminiques en tant que classe thérapeutique ont été associés aux effets indésirables tachycardie et palpitations (cf Effets indésirables).
Les données relatives à l'administration chez le sujet âgé et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sont très limitées. Le chlorhydrate de fexofénadine doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
La fexofénadine ne subit pas de biotransformation hépatique et de ce fait n'interagit pas avec d'autres médicaments via un mécanisme hépatique.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : l'administration 15 minutes avant la prise de fexofénadine, d'un antiacide contenant des sels d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, induit une réduction de la biodisponibilité, probablement due à la liaison au niveau gastro-intestinal et donc une diminution de l'absorption digestive de la fexofénadine. Les topiques gastro-intestinaux devront être pris à distance de la fexofénadine (plus de 2 heures, si possible).
  Aucune interaction médicamenteuse avec l'oméprazole n'a été observée.
- La coadministration de fexofénadine et d'érythromycine ou kétoconazole a montré une élévation (de 2 à 3 fois) du taux plasmatique de fexofénadine. Ces changements ne s'accompagnent d'aucun effet sur l'intervalle QT et ne sont pas associés à une augmentation des effets indésirables par rapports à ceux rencontrés avec les molécules prises indépendamment. Les études chez l'animal ont montré que l'élévation du taux plasmatique de fexofénadine après coadministration d'érythromycine ou de kétoconazole paraît être due à une augmentation de l'absorption gastro-intestinale et également soit à une baisse de l'excrétion biliaire soit à une baisse de la sécrétion gastro-intestinale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Des études limitées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la fexofénadine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse sauf nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de donnée disponible sur le passage de la fexofénadine dans le lait maternel après prise de fexofénadine par des femmes allaitantes.
Néanmoins, il a été mis en évidence une diffusion de la fexofénadine dans le lait maternel après administration de la terfénadine chez des femmes allaitantes.
Par conséquent, l'administration de la fexofénadine durant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Telfast comprimé pelliculé n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Toutefois, avant de conduire ou d'exécuter des tâches complexes, il convient d'évaluer la réponse individuelle afin d'identifier les sujets sensibles qui pourraient avoir une réaction inhabituelle avec ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Chez l'adulte, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés, avec une incidence comparable à celle observée sous placebo :
- Affections du système nerveux :
  Fréquent (> 1/100, < 1/10) : céphalées, somnolence, sensation vertigineuse.
- Affections gastro-intestinales :
  Fréquent (> 1/100, < 1/10) : nausée.
  Fréquence inconnue : sécheresse buccale.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) : fatigue.

Chez l'adulte, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de la surveillance post-AMM. Leur fréquence n'est pas connue et ne peut être estimée à partir des données disponibles.
- Affections du système immunitaire :
  Des réactions d'hypersensibilité, incluant œdème de Quincke, oppression thoracique, dyspnée, bouffée congestive et autres réactions anaphylactiques généralisées ont été rapportées.
- Affections psychiatriques :
  Insomnie, nervosité, troubles du sommeil ou cauchemars/rêves excessifs (paronirie).
- Affections cardiaques :
  Tachycardie, palpitations.
- Affections gastro-intestinales :
  Diarrhée.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Rash, urticaire, prurit.

Lors des essais cliniques contrôlés contre placebo chez des enfants âgés de 6 à 11 ans, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été les céphalées (1,0 %). L'incidence de cet effet a été comparable à celle rapportée dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les symptômes rapportés lors de surdosage avec le chlorhydrate de fexofénadine sont : somnolence, sensation vertigineuse, fatigue et sécheresse buccale. Des doses allant jusqu'à 60 mg, 2 fois par jour pendant 2 semaines ont été administrées à des enfants, et des doses uniques jusqu'à 800 mg et des doses jusqu'à 690 mg 2 fois par jour pendant 1 mois ou bien 240 mg une fois par jour pendant 1 an ont été administrées à des adultes volontaires sains sans provoquer d'événement indésirable cliniquement significatif, comparativement au placebo. La dose maximale tolérée de chlorhydrate de fexofénadine n'a pas été établie.
Conduite à tenir en cas de surdosage massif :
- traitement symptomatique,
- surveillance des fonctions vitales.

La fexofénadine n'est pas dialysable. Aucun antidote n'est connu à ce jour.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique par voie systémique (R : appareil respiratoire ; code ATC : R06AX26).
Le chlorhydrate de fexofénadine est un antihistaminique d'action rapide et prolongée, agissant sélectivement sur les récepteurs H1 périphériques et dénué d'effets sédatifs et anticholinergiques à la posologie recommandée.
Des études cliniques conduites chez l'adulte sur le modèle d'inhibition des papules et des érythèmes histamino-induits, avec administration de chlorhydrate de fexofénadine en une prise par jour et en deux prises par jour, ont montré que l'effet anti-histaminique du médicament commence au cours de la 1re heure, atteint son maximum à la 6e heure et dure 24 heures. Il n'existe aucune diminution de l'effet antihistaminique après 28 jours d'administration. Un effet dose-réponse a été montré pour des doses allant de 10 à 130 mg prises par voie orale. L'inhibition maximum des papules et de l'érythème sur la peau a été supérieure à 80 %.
Au cours des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'effets cardiotoxiques, même à des doses supérieures aux doses préconisées.
Aucune différence significative de l'intervalle QT n'a été observée chez les patients présentant une rhinite allergique saisonnière et prenant soit du chlorhydrate de fexofénadine jusqu'à 240 mg, 2 fois par jour pendant 2 semaines soit un placebo. De plus, aucun changement significatif de l'intervalle QT n'a été observé chez des volontaires sains prenant du chlorhydrate de fexofénadine jusqu'à 60 mg 2 fois par jour pendant 6 mois, 400 mg 2 fois par jour pendant 6,5 jours, 240 mg 1 fois par jour pendant 1 an, par rapport au groupe placebo. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, aucune différence significative de l'intervalle QT n'a été observée après administration de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine 2 fois par jour pendant 2 semaines par rapport au groupe placebo. La fexofénadine à des concentrations 32 fois supérieures aux concentrations thérapeutiques chez l'homme n'a aucun effet sur des canaux potassiques tardifs clonés d'un cœur humain.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration orale, la fexofénadine est rapidement absorbée et le Tmax est atteint environ 1 à 3 heures après la prise. La Cmax est d'environ 289 ng/ml après administration de 120 mg en une prise par jour et d'environ 494 ng/ml après administration de 180 mg en une prise par jour.
La liaison de la fexofénadine aux protéines plasmatiques est de 60 à 70 %.
La fexofénadine ne subit pas de métabolisme hépatique. Elle est très faiblement métabolisée puisqu'elle est la substance principale identifiée dans les urines et les fèces. Les courbes de concentrations plasmatiques de fexofénadine suivent une diminution bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 11 et 15 heures après administration répétée. Les paramètres pharmacocinétiques de la fexofénadine après administration unique et répétée sont linéaires pour des doses jusqu'à 120 mg 2 fois par jour.
L'élimination se fait essentiellement par voie biliaire et 10 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Une administration de 450 mg/kg chez le chien deux fois par jour pendant 6 mois n'a provoqué aucune toxicité à part un effet émétique occasionnel. De plus, lors d'études en prise unique chez le chien et le rongeur, aucune modification de l'examen macroscopique pouvant être liée au traitement n'a été observée lors de l'autopsie.
Des études réalisées sur la distribution tissulaire chez le rat grâce à du chlorhydrate de fexofénadine marqué radioactivement montrent que la fexofénadine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.
Il a été montré lors de différents tests de mutagénicité in vitro et in vivo que le chlorhydrate de fexofénadine n'est pas mutagène.
Une étude de toxicité sur la reproduction chez la souris a montré que la fexofénadine n'altère pas la fertilité, n'a pas d'effet tératogène, et n'a pas d'effets sur le développement embryonnaire ni sur le développement postnatal.
Aucun potentiel carcinogène n'a été démontré dans des études conduites avec la terfénadine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400934544927 (1997, RCP rév 02.10.17) 120 mg.
3400934545467 (1997, RCP rév 02.10.17) 180 mg.
Prix : 2,24 € (15 comprimés à 120 mg).
2,24 € (15 comprimés à 180 mg).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,24 € (15 comprimés à 120 mg) et 2,24 € (15 comprimés à 180 mg). Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TELZIR®
fosamprénavir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 700 mg (de forme oblongue, biconvexe, gravé « GXLL7 » sur une face ; rose) : Flacon (HDPE) de 60 avec fermeture de sécurité enfant (PP).
Suspension buvable à 50 mg/ml (blanc à blanc cassé) : Flacon (HDPE) de 225 ml avec fermeture de sécurité enfant (PP) + seringue doseuse pour usage oral (cylindre [PP] et piston [PE]) de 10 ml graduée en ml + adaptateur pour la seringue (PE).

COMPOSITION
Comprimé pelliculé : *p cp*
Fosamprénavir (DCI), sel calcique .... 700 mg
(soit en amprénavir : environ 600 mg/cp)
Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K 30, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), triacétate de glycérol, oxyde de fer rouge (E 172).

Suspension buvable : *p ml*
Fosamprénavir (DCI), sel calcique .... 50 mg
(soit en amprénavir : environ 43 mg/ml)
Excipients : hypromellose, sucralose, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, arôme artificiel de chewing-gum au raisin, arôme naturel de menthe, eau purifiée.
Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle : 1,5 mg/ml.
Teneur en parahydroxybenzoate de propyle : 0,2 mg/ml.

DC INDICATIONS
Telzir associé à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).
Chez les adultes modérément prétraités par antirétroviraux, Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été aussi efficace que l'association lopinavir/ritonavir. Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.
L'utilisation de Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement prétraités.
Chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), le choix de Telzir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Telzir ne doit être administré qu'avec de faibles doses de ritonavir (pour potentialiser la pharmacocinétique de l'amprénavir) et en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des caractéristiques du produit du ritonavir doit par conséquent être consulté préalablement à toute initiation de traitement par Telzir.

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
Le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de l'amprénavir.
Tous les patients devront être informés de l'importance de bien respecter le schéma posologique recommandé.
Il convient d'être prudent si les doses recommandées de Telzir et de ritonavir décrites ci-dessous sont dépassées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
POSOLOGIE :
Adultes :
La posologie recommandée est de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour.
Se référer au tableau ci-après pour les recommandations posologiques chez l'adulte.
Enfants :
A partir de 6 ans :
La posologie recommandée chez l'adulte, à savoir un comprimé de Telzir à 700 mg deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, peut être utilisée chez les enfants pesant au moins 39 kg et capables d'avaler des comprimés.
Pour les enfants pesant moins de 39 kg, Telzir suspension buvable est recommandée pour un ajustement précis de la posologie chez l'enfant en fonction du poids corporel.
Se référer au tableau ci-après pour les recommandations posologiques chez l'enfant.
Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants pesant moins de 25 kg.
Agés de moins de 6 ans :
L'utilisation de Telzir associé au ritonavir n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison d'un manque de données concernant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la réponse antivirale (cf Pharmacocinétique).
Recommandations posologiques concernant l'administration de Telzir associé au ritonavir :

Age (ans)	Poids corporel	Dose de Telzir (à prendre **2 fois/jour**)	Dose de ritonavir (à prendre **2 fois/jour**)
Adulte (> 18)		Cp ou susp buv 700 mg (1 cp ou 14 ml de susp) La susp buv doit être prise **sans** nourriture	Caps ou sol 100 mg
6-17	> 39 kg	Cp ou susp buv 700 mg (1 cp ou 14 ml de susp) La susp buv doit être prise **avec** nourriture	Caps ou sol 100 mg
	33 à 38 kg	Susp buv 18 mg/kg (0,36 ml/kg) ; max 700 mg ou 14 ml La susp buv doit être prise **avec** nourriture	Caps ou sol 100 mg
	25 à 32 kg	Susp buv 18 mg/kg (0,36 ml/kg) La susp buv doit être prise **avec** nourriture	Sol 3 mg/kg
	< 25 kg	Aucune recommandation posologique	
< 6		Non recommandé	

Sujets âgés (> 65 ans) :
La pharmacocinétique du fosamprénavir n'a pas été étudiée dans cette population de patients (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite dans cette population.
Insuffisant rénal :
Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisant hépatique :
Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), la posologie recommandée est de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour.
Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), la posologie recommandée est de 450 mg de fosamprénavir (soit 9 ml de Telzir suspension buvable) deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour. Cette adaptation posologique n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude clinique et est basée sur une extrapolation (cf Pharmacocinétique). Cette posologie ne pouvant être obtenue avec la forme comprimé, la suspension buvable de fosamprénavir devra être utilisée chez ces patients.
Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-15), le fosamprénavir doit être utilisé avec précaution, à une dose réduite de 300 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour. Cette posologie ne pouvant être obtenue avec la forme comprimé, la suspension buvable de fosamprénavir doit être utilisée chez ces patients.
Globalement, malgré l'ajustement de la posologie chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique, certains patients peuvent présenter des concentrations plasmatiques d'amprénavir et/ou de ritonavir plus élevées ou plus basses que celles attendues chez des patients ayant une fonction hépatique normale, en raison de la plus grande variabilité interindividuelle (cf Pharmacocinétique) ; une surveillance étroite de la tolérance et de la réponse virologique est par conséquent requise.
Dans cette population de patients, la suspension buvable **doit** être prise **sans** nourriture et l'estomac vide.
Aucune recommandation posologique ne peut être établie chez les enfants et les adolescents ayant une insuffisance hépatique, aucune étude n'ayant été réalisée dans ces groupes d'âge.
MODE D'ADMINISTRATION :
Telzir est administré par voie orale.
Telzir est disponible sous forme de comprimé et également de suspension buvable pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimés, et pour les enfants pesant moins de 39 kg.
Comprimé :
Telzir peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Suspension buvable :
- Chez l'adulte : la suspension buvable **doit** être prise **sans** nourriture et l'estomac vide.
- Chez l'enfant (à partir de 6 ans) : la suspension buvable **doit** être prise **avec** de la nourriture afin d'améliorer l'acceptabilité du goût du médicament et de favoriser l'observance du traitement (cf Pharmacocinétique).

Agiter vigoureusement le flacon pendant 20 secondes avant de prélever la première dose, puis pendant 5 secondes avant de prélever chacune des doses suivantes.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au fosamprénavir, à l'amprénavir, au ritonavir, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Telzir ne doit pas être coadministré avec des médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ayant un index thérapeutique étroit, par exemple : alfuzosine, amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, pimozide, quétiapine, quinidine, terfénadine, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, cf Interactions), triazolam administré par voie orale, sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (pour l'utilisation de sildénafil chez des patients ayant des troubles de l'érection, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- La coadministration de paritaprévir et de fosamprénavir/ritonavir est contre-indiquée en raison d'une augmentation attendue de l'exposition au paritaprévir et du manque de données cliniques permettant d'évaluer l'importance de cette augmentation (cf Interactions).
- L'administration concomitante de Telzir et de simvastatine ou de lovastatine est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine pouvant accroître le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (cf Interactions).
- Telzir associé au ritonavir ne doit pas être coadministré avec des médicaments ayant un index thérapeutique étroit et fortement dépendants du métabolisme du cytochrome CYP2D6, par exemple : flécaïnide et propafénone (cf Interactions).
- L'administration concomitante de rifampicine avec Telzir associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (cf Interactions).
- Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées au cours d'un traitement par Telzir, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique de l'amprénavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Les patients doivent être informés que le traitement par Telzir, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'éradique pas le VIH. La survenue d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible.
Le fosamprénavir contient un radical sulfamide. La possibilité de réaction de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des sulfamides et le fosamprénavir est inconnue. Au cours des études pivotales réalisées avec Telzir chez les patients recevant l'association fosamprénavir/ritonavir, il n'a pas été démontré d'augmentation du risque d'éruptions cutanées chez des patients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides, comparés à ceux qui ne présentaient pas d'allergie aux sulfamides. Par conséquent, Telzir devra être administré avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux sulfamides.
La suspension buvable de Telzir contient des parahydroxybenzoates de propyle et de méthyle. Ces deux produits peuvent induire des réactions allergiques chez certaines personnes, cette réaction pouvant être retardée.
L'administration concomitante de Telzir 700 mg deux fois par jour et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour n'a pas été cliniquement évaluée. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir pourrait modifier le profil de sécurité d'emploi de cette association et n'est donc pas recommandée.
Atteinte hépatique :
Telzir associé au ritonavir devra être utilisé avec prudence et à doses réduites chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter les Résumés des caractéristiques de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.
Interactions médicamenteuses :
L'administration concomitante de Telzir et d'halofantrine ou de lidocaïne (par voie systémique) n'est pas recommandée (cf Interactions).
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5) utilisés pour le traitement des troubles de l'érection :
L'administration concomitante de Telzir et d'inhibiteurs de la PDE5 (ex : sildénafil, tadalafil, vardénafil) n'est pas recommandée (cf Interactions).
L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de ces médicaments peut augmenter considérablement leurs concentrations et entraîner des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5 comme une hypotension, des troubles visuels et un priapisme (cf Interactions). L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Une diminution de la posologie de rifabutine d'au moins 75 % est recommandée en cas de coadministration avec Telzir et ritonavir. Une diminution supplémentaire peut s'avérer nécessaire (cf Interactions).
En raison d'un risque potentiel plus élevé d'augmentations du taux des transaminases hépatiques et de modification des taux hormonaux en cas de coadministration de fosamprénavir, de ritonavir et de contraceptifs oraux, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception non hormonales (cf Interactions).
Aucune donnée n'est disponible concernant la coadministration de fosamprénavir et de ritonavir avec les estrogènes et/ou les progestatifs utilisés comme traitements hormonaux substitutifs. L'efficacité et la tolérance de ces traitements en cas de coadministration avec le fosamprénavir et le ritonavir n'ont pas été établies.
Les agents anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital) devront être utilisés avec prudence. L'efficacité de Telzir peut être diminuée du fait d'une diminution des concentrations plasmatiques d'amprénavir chez les patients prenant conjointement ces médicaments (cf Interactions).
Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques des médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, rapamycine) en cas de coadministration avec Telzir (cf Interactions).
Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques (par exemple : désipramine et nortriptyline) en cas de coadministration avec Telzir (cf Interactions).
Un contrôle renforcé de l'INR (international normalized ratio) est recommandé en cas d'administration de Telzir avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux (cf Interactions).
L'utilisation concomitante de Telzir/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (cf Interactions).
Agents antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) :
Lorsque les agents antiviraux à action directe anti-VHC, qui sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 ou sont inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4, sont coadministrés avec le fosamprénavir/ritonavir, une modification des concentrations plasmatiques des médicaments est attendue en raison de l'inhibition ou de l'induction de l'activité enzymatique du CYP3A4 (cf Contre-indications, Interactions).
Éruptions/réactions cutanées :
La plupart des patients ayant une éruption cutanée légère ou modérée peuvent poursuivre leur traitement par Telzir. Un traitement antihistaminique approprié (par exemple : dichlorhydrate de cétirizine) peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption cutanée. Des réactions cutanées sévères et mettant en jeu le pronostic vital, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées chez moins de 1 % des patients inclus dans le programme de développement clinique. Telzir doit être arrêté définitivement en cas d'éruption cutanée sévère, ou d'éruption cutanée d'intensité modérée associée à des symptômes systémiques ou à une atteinte muqueuse (cf Effets indésirables).
Patients hémophiles :
Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités avec des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, l'administration de Facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le réinitier s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.
Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

DC INTERACTIONS

Lors de la coadministration de fosamprénavir avec le ritonavir, le profil d'interaction médicamenteuse du ritonavir peut prédominer car le ritonavir est un inhibiteur plus puissant du CYP3A4. Aussi, il est nécessaire de consulter le Résumé des caractéristiques du produit de ritonavir avant d'instaurer un traitement par Telzir et ritonavir. Le ritonavir est également un inhibiteur du CYP2D6, mais dans une moindre mesure que pour le CYP3A4. Le ritonavir est aussi un inducteur des cytochromes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et de la glucuronyl transférase.

De plus, l'amprénavir (métabolite actif du fosamprénavir) et le ritonavir sont tous deux principalement métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, tous les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir et du ritonavir. De la même façon, l'administration de fosamprénavir avec le ritonavir peut également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres substances actives qui suivent cette même voie métabolique.

Sauf information contraire, les études détaillées ci-dessous ont été effectuées avec la dose recommandée de fosamprénavir/ritonavir (700 mg/100 mg 2 fois par jour), et les interactions ont été évaluées à l'état d'équilibre, après que les médicaments aient été administrés durant 10 à 21 jours.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments. Modification quantitative (%) de la Cmax, l'ASC, la Cmin. (Mécanisme possible).
Médicaments antirétroviraux	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :	
Efavirenz 600 mg 1 fois/jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.	
Névirapine 200 mg 2 fois/jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.	
Étravirine (Étude conduite chez 8 patients)	Amprénavir : ASC ↑ 69 % Amprénavir : Cmin ↑ 77 % Amprénavir : Cmax ↑ 62 % Étravirine : ASC ↔* Étravirine : Cmin ↔* Étravirine : Cmax ↔* * Comparaison basée sur les contrôles historiques.
Recommandation concernant la coadministration : Un ajustement posologique de Telzir peut s'avérer nécessaire (utilisation de la suspension buvable).	
Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse :	
Abacavir Lamivudine Zidovudine - Étude réalisée avec l'amprénavir - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.	
Didanosine cp à croquer - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.
Recommandation concernant la coadministration : Aucun espacement ni ajustement de la dose ne sont nécessaires (voir Antiacides).	
Didanosine gélule gastrorésistante - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.	
Ténofovir 300 mg 1 fois/jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.	
Inhibiteurs de protéase : Selon les recommandations de traitement en vigueur, l'association de deux inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 fois/jour	Lopinavir : Cmax ↑ 30 % Lopinavir : ASC ↑ 37 % Lopinavir : Cmin ↑ 52 % Amprénavir : Cmax ↓ 58 % Amprénavir : ASC ↓ 63 % Amprénavir : Cmin ↓ 65 % Lopinavir : Cmax ↔* Lopinavir : ASC ↔* Lopinavir : Cmin ↔* * Comparé au lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 fois/jour.
Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg 2 fois/jour (Telzir 1400 mg 2 fois/jour)	Amprénavir : Cmax ↓ 13 %* Amprénavir : ASC ↓ 26 %* Amprénavir : Cmin ↓ 42 %* * Comparé au fosamprénavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2 fois/jour. (Induction ou inhibition du CYP3A4, induction de la Pgp)
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.	
Indinavir Saquinavir Nelfinavir - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	
Recommandation concernant la coadministration : Aucune recommandation de posologie ne peut être apportée.	
Atazanavir 300 mg 1 fois/jour	Atazanavir : Cmax ↓ 24 %* Atazanavir : ASC ↓ 22 %* Atazanavir : Cmin ↔* * Comparé à l'atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1 fois/jour. Amprénavir : Cmax ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : Cmin ↔
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.	
Inhibiteurs de l'intégrase :	
Raltégravir 400 mg 2 fois/jour	A jeun : - Amprénavir : Cmax ↓ 14 % (– 36 % ; + 15 %) ASC ↓ 16 % (– 36 % ; + 8 %) Cmin ↓ 19 % (– 42 % ; + 13 %) - Raltégravir : Cmax ↓ 51 % (– 75 % ; – 3 %) ASC ↓ 55 % (– 76 % ; – 16 %) Cmin ↓ 36 % (– 57 % ; – 3 %)
	Après la prise de nourriture : - Amprénavir : Cmax ↓ 25 % (– 41 % ; – 4 %) ASC ↓ 25 % (– 42 % ; – 3 %) Cmin ↓ 33 % (– 50 % ; – 10 %) - Raltégravir : Cmax ↓ 56 % (– 70 % ; – 34 %) ASC ↓ 54 % (– 66 % ; – 37 %) Cmin ↓ 54 % (– 74 % ; – 18 %)
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de l'exposition et de la Cmin à la fois de l'amprénavir et du raltégravir ont été observées (en particulier après la prise de nourriture) ; ceci peut conduire à un échec virologique chez des patients.	
Dolutégravir 50 mg 1 fois/jour	Dolutégravir : Cmax ↓ 24 % ASC ↓ 35 % C_τ ↓ 49 % Amprénavir : Cmax ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : Cmin ↔
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement posologique du fosamprénavir ou du dolutégravir n'est recommandé sur la base de la relation dose-réponse observée dans les données cliniques. Des précautions sont nécessaires et une surveillance étroite est recommandée lorsque cette association est administrée chez les patients avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase.	
Antagonistes du récepteur CCR-5 :	
Maraviroc 300 mg 2 fois/jour	Maraviroc : ASC_{12} ↑ 2,49 Maraviroc : Cmax ↑ 1,52 Maraviroc : C_{12} ↑ 4,74 Amprénavir : ASC_{12} ↓ 0,65 Amprénavir : Cmax ↓ 0,66 Amprénavir : C_{12} ↓ 0,64 Ritonavir : ASC_{12} ↓ 0,66 Ritonavir : Cmax ↓ 0,61 Ritonavir : C_{12} ↔ 0,86
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de la Cmin de l'amprénavir peuvent conduire à un échec virologique des patients.	
Médicaments contre le virus de l'hépatite C :	
Télaprévir (Données de pharmacocinétique issues du résumé des caractéristiques du produit du télaprévir)	Amprénavir ↓ ASC 0,53 (0,49 - 0,58) Cmax 0,65 (0,59 - 0,70) Cmin 0,44 (0,40 - 0,50) Télaprévir ↓ ASC 0,68 (0,63 - 0,72) Cmax 0,67 (0,63 - 0,71) Cmin 0,70 (0,64 - 0,77) Mécanisme inconnu.
Recommandation concernant la coadministration : Non recommandée.	
Bocéprévir	Non étudiée. Les résultats des études réalisées avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le bocéprévir suggèrent que la coadministration de fosamprénavir/ritonavir avec le bocéprévir peut conduire à des concentrations subthérapeutiques de fosamprénavir et de bocéprévir.
Recommandation concernant la coadministration : Non recommandée.	
Siméprévir Daclatasvir	Non étudiée. Les résultats des études réalisées avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le siméprévir ou le daclatasvir suggèrent que leur coadministration avec le fosamprénavir/ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique au siméprévir ou au daclatasvir en raison de l'inhibition de l'enzyme CYP3A4.
Recommandation concernant la coadministration : Non recommandée.	
Paritaprévir (associé au ritonavir et à l'ombitasvir et coadministré avec le dasabuvir)	Non étudiée. Les résultats des études réalisées avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le paritaprévir/ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir suggèrent que la coadministration de fosamprénavir/ritonavir avec paritaprévir/ritonavir/ ombitasvir ± dasabuvir est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique au paritaprévir en raison de l'inhibition de l'enzyme CYP3A4 et des doses plus élevées de ritonavir.
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Antiarythmiques	
Amiodarone Bépridil Quinidine Flécaïnide Propafénone	Amiodarone : ↑ attendue Bépridil : ↑ attendue Quinidine : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV) Flécaïnide : ↑ attendue Propafénone : ↑ attendue (Inhibition du CYP2D6 par RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels que des arythmies cardiaques.	
Dérivés de l'ergot	
Dihydroergotamine Ergotamine Ergonovine Méthylergonovine	Dihydroergotamine : ↑ attendue Ergonovine : ↑ attendue Ergotamine : ↑ attendue Méthylergonovine : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels qu'un ergotisme aigu caractérisé par un vasospasme périphérique et une ischémie des extrémités et des autres tissus.	
Stimulant de la motricité gastro-intestinale	
Cisapride	Cisapride : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels que des arythmies cardiaques.	
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur à l'histamine H_1)	
Astémizole Terfénadine	Astémizole : ↑ attendue Terfénadine : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels que des arythmies cardiaques.	
Neuroleptiques	
Pimozide	Pimozide : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels que des arythmies cardiaques.	
Antipsychotiques	
Quétiapine	Du fait de l'inhibition du CYP3A par Telzir, une augmentation des concentrations de quétiapine est attendue.
Recommandation concernant la coadministration : L'administration concomitante de Telzir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Des concentrations plasmatiques élevées de quétiapine peuvent entraîner un coma.	
Infectiologie	
Antibactériens :	
Clarithromycine - Étude effectuée avec l'amprénavir - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	Clarithromycine : ↑ modérée attendue (Inhibition du CYP3A4)
Recommandation concernant la coadministration : Utiliser avec précaution.	
Érythromycine - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Érythromycine : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Utiliser avec précaution.	
Antituberculeux :	
Rifabutine 150 mg tous les 2 jours	Rifabutine : Cmax ↓ 14 %* Rifabutine : ASC(0-48) ↔ * 25-O-désacétylrifabutine : Cmax ↑ 6 fois* 25-O-désacétylrifabutine : ASC(0-48) ↑ 11 fois* * Comparé à la rifabutine 300 mg 1 fois/jour. Exposition à l'amprénavir inchangée comparé aux données historiques. (A la fois induction et inhibition du CYP3A4)
Recommandation concernant la coadministration : L'augmentation du 25-O-désacétylrifabutine (métabolite actif) pourrait potentiellement conduire à une augmentation des effets indésirables liés à la rifabutine, notamment des uvéites. Une réduction de 75 % de la dose standard de rifabutine (soit jusqu'à 150 mg tous les 2 jours) est recommandée. Une réduction posologique supplémentaire peut s'avérer nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Rifampicine 600 mg 1 fois/jour - (Amprénavir sans ritonavir) - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	Amprénavir : ↓ ASC 82 % APV : ↓ significative attendue (Induction du CYP3A par la rifampicine)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). La diminution de l'ASC de l'amprénavir peut conduire à un échec virologique et au développement de résistances. Lors de tentatives d'augmentation de la dose d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir visant à compenser cette diminution de l'ASC de l'inhibiteur de protéase, une fréquence élevée d'effets indésirables hépatiques a été observée.	
Antifongiques :	
Kétoconazole 200 mg 1 fois/jour pendant 4 jours	Kétoconazole : Cmax ↑ 25 % Kétoconazole : ASC ↑ 2,69 fois Amprénavir : Cmax ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : Cmin ↔
Itraconazole - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Itraconazole : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : L'administration de doses élevées de kétoconazole ou d'itraconazole (> 200 mg/jour) n'est pas recommandée.	

Antiacides, antagonistes du récepteur H_2 à l'histamine et inhibiteurs de la pompe à protons	
Dose unique de 30 ml de suspension d'antiacide (équivalent à 3,6 g d'hydroxyde d'aluminium et 1,8 g d'hydroxyde de magnésium) (Telzir 1400 mg dose unique)	Amprénavir : Cmax ↓ 35 % Amprénavir : ASC ↓ 18 % Amprénavir : Cmin (C_{12h}) ↔
Ranitidine 300 mg dose unique (Telzir 1400 mg dose unique)	Amprénavir : Cmax ↓ 51 % Amprénavir : ASC ↓ 30 % Amprénavir : Cmin (C_{12h}) ↔
Ésoméprazole 20 mg 1 fois/jour	Amprénavir : Cmax ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : Cmin (C_{12h}) ↔ (Élévation du pH gastrique)
Recommandation concernant la coadministration : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire avec les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes du récepteur H_2 à l'histamine.	
Anticonvulsivants	
Phénytoïne 300 mg 1 fois/jour	Phénytoïne : Cmax ↓ 20 % Phénytoïne : ASC ↓ 22 % Phénytoïne : Cmin ↓ 29 % (Induction modérée du CYP3A4 par FPV/RTV) Amprénavir : Cmax ↔ Amprénavir : ASC ↑ 20 % Amprénavir : Cmin ↑ 19 %
Recommandation concernant la coadministration : Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne et d'augmenter, si nécessaire, les doses de phénytoïne.	
Phénobarbital Carbamazépine - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Amprénavir : ↓ attendue (Induction modérée du CYP3A4)
Recommandation concernant la coadministration : Utiliser avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lidocaïne (par voie systémique) - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Lidocaïne : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée car pouvant entraîner des effets indésirables graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Halofantrine - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Halofantrine : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée car pouvant entraîner des effets indésirables graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Inhibiteurs de PDE5	
Sildénafil Vardénafil Tadalafil - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Inhibiteurs de PDE5 : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée, car pouvant entraîner une augmentation des effets indésirables associés à l'inhibiteur de PDE5, tels qu'une hypotension, des troubles visuels et un priapisme (se référer au Résumé des caractéristiques du produit des inhibiteurs de la PDE5). Les patients doivent être avertis de ces effets indésirables possibles lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 avec Telzir/ritonavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Stéroïdes inhalés/par voie nasale	
Propionate de fluticasone 50 µg par voie nasale 4 fois/jour pendant 7 jours (Ritonavir capsules 100 mg 2 fois/jour pendant 7 jours)	Propionate de fluticasone : ↑ Niveaux de cortisol endogène : ↓ 86 % Les effets d'une exposition systémique importante au fluticasone sur les concentrations plasmatiques de ritonavir sont inconnus. Des effets plus importants peuvent être attendus quand le propionate de fluticasone est inhalé. (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : L'utilisation concomitante n'est pas recommandée à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une réduction des doses de glucocorticoïdes accompagnée d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou le passage à un glucocorticoïde, qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclométhasone) devra être considéré. En cas d'arrêt des glucocorticoïdes, une diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques	
Alfuzosine	Augmentation potentielle des concentrations d'alfuzosine pouvant provoquer une hypotension. Le mécanisme d'interaction est lié à l'inhibition du CYP3A4 par fosamprénavir/ritonavir.
Recommandation concernant la coadministration : La coadministration de Telzir/ritonavir avec l'alfuzosine est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
Médicaments à base de plantes	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Amprénavir : ↓ attendue (Induction du CYP3A4 par le millepertuis)
Recommandation concernant la coadministration : Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec Telzir (cf Contre-indications). Chez un patient prenant déjà du millepertuis, les concentrations d'amprénavir, de ritonavir et la charge virale devront être contrôlées et le traitement par le millepertuis arrêté. Les concentrations d'amprénavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis.	
Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase	
Lovastatine Simvastatine - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Lovastatine : ↑ attendue Simvastatine : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Association contre-indiquée (cf Contre-indications). L'augmentation des concentrations des inhibiteurs de la HMG Co-A réductase peut provoquer une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. La pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées car leur métabolisme est indépendant du CYP3A4 et des interactions avec les inhibiteurs de protéase ne sont pas attendues.	
Atorvastatine 10 mg 1 fois/jour pendant 4 jours	Atorvastatine : Cmax ↑ 184 % Atorvastatine : ASC ↑ 153 % Atorvastatine : Cmin ↑ 73 % Amprénavir : Cmax ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : Cmin ↔ (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Des doses d'atorvastatine inférieures à 20 mg/jour doivent être administrées, avec une surveillance attentive de la toxicité de l'atorvastatine.	
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine Rapamycine (Sirolimus) Tacrolimus - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Ciclosporine : ↑ attendue Rapamycine : ↑ attendue Tacrolimus : ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Une surveillance fréquente des concentrations d'immunosuppresseurs est recommandée jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Benzodiazépines	
Midazolam - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Midazolam : ↑ attendue (3-4 fois pour le midazolam parentéral). En se basant sur des données d'autres inhibiteurs de protéase, il est attendu que les concentrations plasmatiques de midazolam soient significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale. (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Telzir/ritonavir ne doit pas être coadministrés avec le midazolam administré par voie orale (cf Contre-indications), tandis que des précautions doivent être prises lors de la coadministration de Telzir/ritonavir avec le midazolam administré par voie parentérale. Si Telzir/ritonavir est coadministré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.	
Antidépresseurs tricycliques	
Désipramine Nortriptyline - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Antidépresseur tricyclique : ↑ attendue (Faible inhibition du CYP2D6 par RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Opioïdes	
Méthadone ⩽ 200 mg 1 fois/jour	(R-) méthadone : Cmax ↓ 21 % (R-) méthadone : ASC ↓ 18 % (Induction du CYP par FPV/RTV)
Recommandation concernant la coadministration : Il n'est pas attendu que la diminution de la (R-) méthadone (énantiomère actif) ait des conséquences cliniques. Toutefois, par mesure de précaution, les patients devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de sevrage.	
Anticoagulants oraux	
Warfarine Autres anticoagulants oraux - Absence d'étude d'interaction médicamenteuse	Possible ↓ ou ↑ de l'effet antithrombotique (Induction et/ou inhibition du CYP2C9 par RTV)
Recommandation concernant la coadministration : La surveillance renforcée de l'INR (International Normalized Ratio) est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Contraceptifs oraux	
Éthinylestradiol 0,035 mg/ noréthistérone 0,5 mg 1 fois/jour	Éthinylestradiol : Cmax ↓ 28 % Éthinylestradiol : ASC ↓ 37 % Noréthistérone : Cmax ↓ 38 % Noréthistérone : ASC ↓ 34 % Noréthistérone : Cmin ↓ 26 % (Induction du CYP3A4 par FPV/RTV) Amprénavir : Cmax ↔* Amprénavir : ASC ↔* Amprénavir : Cmin ↔* * Comparé aux données historiques. Ritonavir : Cmax ↑ 63 %* Ritonavir : ASC ↑ 45 %* * Comparé aux données historiques. Une élévation cliniquement significative des transaminases hépatiques est survenue chez quelques sujets.
Recommandation concernant la coadministration : Des méthodes alternatives de contraception non hormonales sont recommandées aux femmes en âge de procréer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	
Paroxétine 20 mg 1 fois/jour	Paroxétine : Cmax ↓ 51 % Paroxétine : ASC ↓ 55 % Amprénavir : Cmax ↔* Amprénavir : ASC ↔* Amprénavir : Cmin ↔* * Comparé aux données historiques. Mécanisme inconnu
Recommandation concernant la coadministration : L'ajustement de la dose de paroxétine est recommandé en fonction de l'effet antidépresseur observé. Des patients déjà traités avec une dose stable de paroxétine et qui commencent un traitement par Telzir/ritonavir doivent être surveillés sur la base de leur réponse au traitement antidépresseur.	

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

On ne dispose d'aucune expérience clinique concernant l'administration du fosamprénavir chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal à des taux d'imprégnation plasmatique systémique en amprénavir (ASC) inférieurs à l'imprégnation thérapeutique des patients traités par Telzir ont mis en évidence une certaine toxicité sur le développement de l'animal (cf Sécurité préclinique). Au vu de la faible exposition au fosamprénavir dans les études de toxicité sur la reproduction, il n'a pas été possible de déterminer avec précision une toxicité potentielle de Telzir sur le développement.

Telzir ne devra être administré pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

Des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais le passage d'amprénavir dans le lait maternel humain n'a pas été établi. Une toxicité sur le développement a été observée chez les jeunes rats exposés à l'amprénavir et au fosamprénavir avant et après la naissance (cf Sécurité préclinique).

Quelles que soient les circonstances, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leurs nourrissons afin de prévenir la transmission du virus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'effet de l'association Telzir/ritonavir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. L'évaluation de l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines devra tenir compte du profil des événements indésirables liés à Telzir (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Il est à noter que la suspension buvable de Telzir n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez l'adulte et que le profil d'effets indésirables détaillé dans cette rubrique est basé sur l'expérience acquise chez l'adulte avec la forme comprimé.

Résumé du profil de sécurité :

Le profil des effets indésirables a été similaire dans toutes les études réalisées chez l'adulte, qu'il s'agisse des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (APV30002, ESS100732) ou des patients prétraités par inhibiteurs de protéase (posologie en deux prises par jour, APV30003). Ceci est basé sur des données de sécurité provenant d'un total de 864 patients exposés au fosamprénavir/ritonavir dans ces trois études.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (> 5 % des sujets adultes traités) avec l'association fosamprénavir/ritonavir étaient des effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales et vomissements) et des céphalées. La plupart des effets indésirables liés à l'association fosamprénavir/ritonavir étaient d'intensité légère à modérée ; ils apparaissent en début de traitement et sont rarement limitants pour le traitement. Des effets indésirables plus graves, tels que des réactions cutanées sévères et une élévation des transaminases, ont également été rapportés (cf Description de certains effets indésirables, ci-dessous).

Tableau résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés par système classe-organe MedDRA et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (de ⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (de ⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée.

Les catégories de fréquence pour les effets suivants ont été calculées sur la base des études cliniques et des données de post-commercialisation.

La plupart des effets indésirables ci-dessous ont été rapportés lors de trois grandes études cliniques réalisées chez l'adulte, dans lesquelles les effets indésirables observés étaient d'intensité au moins modérée (grade 2 ou plus) survenant chez au moins 1 % des patients et rapportés par les investigateurs comme étant imputables aux médicaments utilisés dans le cadre des essais.

Classe organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésie orale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Selles molles, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée (cf texte ci-dessous : Éruptions/réactions cutanées)	Fréquent
	Angio-œdème	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
Investigations	Cholestérolémie augmentée	Très fréquent
	Triglycéridémie augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, lipase augmentée	Fréquent

Description de certains effets indésirables :

Éruptions/réactions cutanées :

Des éruptions cutanées érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, peuvent survenir pendant le traitement. Elles disparaissent généralement spontanément sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par l'association fosamprénavir/ritonavir.

Les cas d'éruptions cutanées d'intensité sévère ou pouvant menacer le pronostic vital (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) sont rares. L'association fosamprénavir/ritonavir doit être définitivement arrêtée en cas d'éruption cutanée sévère, ou d'éruption cutanée d'intensité légère à modérée associée à des symptômes systémiques ou à une atteinte muqueuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anomalies biologiques :

Des anomalies biologiques (grade 3 ou 4), potentiellement liées au traitement par l'association fosamprénavir/ritonavir et rapportées chez ⩾ 1 % des patients adultes, ont comporté : augmentation des ALAT (fréquent), des ASAT (fréquent), de la lipase sérique (fréquent) et des triglycérides (fréquent).

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Rhabdomyolyse :

Une élévation des CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, des rhabdomyolyses, ont été rapportées avec les inhibiteurs de protéase, particulièrement en association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique/autres populations :
- Enfants et adolescents :
  Le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents est basé sur les données cliniques de deux études (APV29005 : données à 24 semaines et APV20003 : données à 168 semaines [données finales]) dans lesquelles 158 patients infectés par le virus du VIH-1, âgés de 2 à 18 ans, ont reçu du fosamprénavir potentialisé par le ritonavir et associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (cf Pharmacodynamie pour les informations relatives aux schémas posologiques dans chaque groupe d'âge). 79 % des sujets ont été exposés au traitement pendant plus de 48 semaines.
  Globalement, le profil de sécurité chez ces 158 enfants et adolescents était similaire à celui observé dans la population adulte. Les vomissements ont été plus fréquents au sein de la population pédiatrique. Les effets indésirables liés au traitement étaient plus fréquents dans l'étude APV20003 (57 %) où les sujets recevaient le traitement fosamprénavir/ritonavir en une prise par jour comparé à l'étude APV29005 (33 %) où les sujets recevaient le traitement fosamprénavir/ritonavir en deux prises par jour.
  Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié à l'issue de l'analyse des données à 48 semaines des études APV29005 ou APV20002, dans lesquelles 54 sujets âgés de 4 semaines à < 2 ans ont reçu l'association fosamprénavir/ritonavir deux fois par jour avec un traitement de fond à base d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et 5 sujets ont reçu une dose unique de fosamprénavir avec ou sans ritonavir.
- Patients hémophiles :
  Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été signalés chez des patients hémophiles traités par inhibiteurs de protéase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu pour Telzir. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination d'amprénavir n'est pas connu. En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin de détecter une éventuelle toxicité (cf Effets indésirables) et un traitement standard approprié devra être instauré, si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral pour usage systémique, inhibiteur de protéase (code ATC : J05AE07).

Mécanisme d'action :
L'activité antivirale *in vitro* observée avec le fosamprénavir est due à la présence de faibles quantités d'amprénavir. L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1. L'amprénavir se lie au site actif de la protéase du VIH-1 et prévient ainsi la transformation des précurseurs polyprotéiniques gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non infectieuses.
L'administration de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour conduit à des concentrations plasmatiques d'amprénavir (données issues de l'étude APV30003 chez les patients prétraités) aboutissant à des ratios médians ajustés aux protéines plasmatiques de Cmin/IC50 et Cmin/IC95 de respectivement 21,7 (intervalle 1,19-240) et 3,21 (intervalle 0,26-30,0).

Activité antivirale in vitro :
L'activité antivirale *in vitro* de l'amprénavir contre le VIH-1 IIIB a été évaluée à la fois sur des lignées cellulaires lymphoblastiques infectées de façon aiguë et chronique (MT-4, CEM-CCRF, H9) et sur des lymphocytes sanguins périphériques. La concentration inhibitrice 50 % (IC50) de l'amprénavir était comprise entre 0,012 et 0,08 µM pour les cellules infectées de façon aiguë et de 0,41 µM pour les cellules infectées de façon chronique (1 µM = 0,50 µg/ml). La relation entre l'activité anti-VIH-1 *in vitro* de l'amprénavir et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'homme n'a pas été définie.

Résistance :
In vivo :
a) Patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un inhibiteur de protéase (IP) :
   Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les programmes de développement d'amprénavir/fosamprénavir avec ou sans coadministration de ritonavir. L'analyse des échantillons de patients en échec virologique avec ces schémas thérapeutiques a défini quatre profils de résistance : V32I+I47V, I50V, I54L/M et I84V.
   D'autres mutations susceptibles de contribuer à la résistance ont été observées : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V et I93L.
   Quand des patients adultes non préalablement traités par un antirétroviral recevaient les doses actuellement recommandées de fosamprénavir/ritonavir comme avec d'autres schémas thérapeutiques avec un IP boosté par le ritonavir, les mutations décrites étaient peu fréquemment observées. Dans l'essai ESS100732, 16 des 434 patients non préalablement traités par un antirétroviral, ayant reçu du fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg, deux fois par jour, étaient en échec virologique après la 48e semaine ; 14 isolats viraux ont été génotypés. Trois des 14 isolats présentaient des mutations de résistance du gène de la protéase. Une mutation de résistance a été observée dans chacun des 3 isolats : K20K/R, I54I/L et I93I/L respectivement.
   Parmi les 81 patients pédiatriques non préalablement traités par un IP et ayant reçu un traitement par fosamprénavir/ritonavir, 15 patients étaient en échec virologique tel que défini par le protocole à 48 semaines de l'étude APV29005 et jusqu'à 108 semaines de l'étude APV20003. Des mutations de résistance du gène de la protéase liées aux traitements ou à l'amprénavir ont été observées sur les isolats viraux de 2 patients. Les profils de résistance étaient similaires à ceux observés chez les adultes.
b) Patients prétraités par inhibiteurs de protéase (IP) :
   Amprénavir :
   Études chez les patients adultes prétraités par inhibiteurs de protéase : dans l'étude PRO30017 (amprénavir 600 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour dans 2 sous-études A et B avec respectivement 80 et 37 patients), les mutations suivantes ont émergé chez les patients en échec virologique : L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M et I93L/M.
   Fosamprénavir :
   Études chez les patients adultes prétraités par inhibiteurs de protéase : dans l'étude APV30003 et son extension, APV30005 (fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour : n = 107), les mutations suivantes sont apparues sur les isolats des patients en échec virologique après 96 semaines : L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, et L90M.
   Dans les études pédiatriques APV20003 et APV29005, 77 patients préalablement traités par des IP ont reçu un traitement contenant du fosamprénavir/ritonavir ; 43 patients étaient en échec virologique tel que défini par le protocole à 48 semaines de l'étude APV29005 et jusqu'à 108 semaines de l'étude APV20003. Des mutations de résistance du gène de la protéase liées aux traitements ou à l'amprénavir ont été observées sur les isolats viraux d'1 patient de l'étude APV29005 et de 6 patients de l'étude APV20003. Les profils de mutations étaient similaires à ceux décrits chez les patients adultes préalablement traités par IP et recevant l'association fosamprénavir/ritonavir.

Activité antivirale basée sur la résistance génotypique/phénotypique :
Test de résistance génotypique :
Les systèmes d'interprétation génotypique peuvent être utilisés pour estimer l'activité de l'association amprénavir/ritonavir ou fosamprénavir/ritonavir chez les sujets dont les isolats sont résistants aux inhibiteurs de protéase. L'actuel algorithme de l'ANRS AC-11 (juillet 2006) pour l'association fosamprénavir/ritonavir définit la résistance par la présence des mutations V32I+I47A/V, ou I50V, ou d'au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V et L90M et est associée aussi bien à une résistance phénotypique augmentée au fosamprénavir associé au ritonavir qu'à une probabilité diminuée de la réponse virologique (résistance). Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutations particuliers sont sujettes à modifications en fonction de données additionnelles. Aussi, il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés pour l'analyse des résultats de test de résistance.

Test de résistance phénotypique :
Des systèmes d'interprétation phénotypique cliniquement validés peuvent être utilisés, en association avec les données génotypiques, pour évaluer l'activité de l'association amprénavir/ritonavir ou de l'association fosamprénavir/ritonavir chez les patients présentant des souches résistantes aux IP. Des laboratoires produisant des tests-diagnostics ont développé des seuils de détection phénotypiques pour l'association FPV/RTV qui peuvent être utilisés pour interpréter les résultats des tests de résistance.

Expérience clinique :
L'expérience clinique avec le fosamprénavir potentialisé par le ritonavir repose principalement sur deux études en ouvert :
- une étude chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (ESS100732) ;
- une étude chez des patients prétraités par antirétroviraux (APV30003).

Les deux études comparent les associations fosamprénavir/ritonavir à lopinavir/ritonavir.

Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :
Dans une étude (ESS100732 - KLEAN) randomisée, en ouvert, réalisée chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, le fosamprénavir (700 mg), coadministré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg) deux fois par jour et avec l'association à dose fixe abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg) en un comprimé par jour, a montré une efficacité comparable sur 48 semaines au lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) administré deux fois par jour en association avec abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg en une prise par jour).
La non-infériorité entre fosamprénavir coadministré avec ritonavir et lopinavir/ritonavir a été démontrée sur la base du pourcentage de patients atteignant des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines (critère d'évaluation principal). Dans l'analyse TLOVR (« Time to Loss of Virological Response ») pour la population en intention de traiter exposée (ITTe), le pourcentage de patients atteignant des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml était de 73 % (315/434) dans le groupe fosamprénavir associé au ritonavir comparé à 71 % des patients (317/444) recevant lopinavir/ritonavir (intervalle de confiance à 95 % de la différence : [– 4,84 % ; 7,05 %]).
Les résultats d'efficacité par sous-groupes sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité à la semaine 48 dans l'étude ESS100732 (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois/jour (n = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois/jour (n = 444)
Analyse TLOVR Population ITT-e	*Proportion de patients ayant un taux ARN VIH-1 < 400 copies/ml*	
Tous les sujets	72,5 %	71,4 %
Taux plasmatique d'ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Taux plasmatique d'ARN VIH-1 ⩾ 100 000 copies/ml à l'inclusion	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Proportion de patients ayant un taux ARN VIH-1 < 50 copies/ml	
Tous les sujets	66 %	65 %
Taux plasmatique d'ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Taux plasmatique d'ARN VIH-1 ⩾ 100 000 copies/ml à l'inclusion	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Variation médiane du taux de CD4 (cellules/µl) par rapport à l'inclusion	
Analyse observée en ITT-e	176 (n = 323)	191 (n = 336)

A la fin de la période de traitement de 48 semaines, les sujets des sites européens et canadiens étaient éligibles pour participer à une extension de l'étude à 144 semaines en poursuivant leur traitement tel que lors de la randomisation initiale. Seulement 22 % de la population originale de l'étude KLEAN a été incluse dans l'étude d'extension.
Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité aux semaines 96 et 144 dans l'extension de l'étude ESS100732 (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois/jour (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois/jour (n = 91)
Analyse TLOVR Population ITT-e	*Proportion de patients ayant un taux ARN VIH-1 < 400 copies/ml*	
Semaine 96	93 %	87 %
Semaine 144	83 %	70 %
	Proportion de patients ayant un taux ARN VIH-1 < 50 copies/ml	
Semaine 96	85 %	75 %
Semaine 144	73 %	60 %
Analyse observée ITT-e	*Variation médiane du taux de CD4 (cellules/µl) par rapport à l'inclusion*	
Semaine 96	292 (n = 100)	286 (n = 84)
Semaine 144	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Adultes prétraités par antirétroviraux :
Dans une étude randomisée en ouvert (APV30003) réalisée chez des patients prétraités par inhibiteurs de protéase et en échec virologique (d'un ou deux IP) l'association fosamprénavir/ritonavir (700/100 mg deux fois par jour ou 1400/200 mg une fois par jour) n'a pas démontré sa non-infériorité au lopinavir/ritonavir sur la suppression virale de l'ARN VIH-1 mesurée par l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB) au cours des 48 semaines de traitement (critère principal d'évaluation). Les résultats étaient en faveur du bras lopinavir/ritonavir comme détaillés ci-dessous.
Dans cette étude, tous les patients étaient en échappement virologique après un traitement antérieur comprenant un IP (échec défini par une charge virale ARN VIH-1 jamais inférieure à 1000 copies/ml après au moins 12 semaines consécutives de traitement, ou par une suppression initiale de la charge virale ARN VIH-1 suivie d'un rebond ⩾ 1000 copies/ml). Cependant, seuls 65 % des patients recevaient un traitement comprenant un IP à l'inclusion.
La majorité des patients inclus était modérément prétraitée par antirétroviraux. Les durées médianes de l'exposition préalable aux INTI étaient de 257 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir/ritonavir deux fois par jour (79 % avaient préalablement reçu ⩾ 3 INTI) et 210 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir/ritonavir (64 % avaient préalablement reçu ⩾ 3 INTI). Les durées médianes d'exposition préalable aux IP étaient de 149 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir/ritonavir deux fois par jour (49 % avaient préalablement reçu ⩾ 2 IP) et 130 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir/ritonavir (40 % avaient préalablement reçu ⩾ 2 IP).
Les valeurs moyennes d'AAUCMB (log_{10} copies/ml) dans la population en ITT (E) [analyse observée] à 48 semaines (critère d'évaluation principal) et les autres résultats d'efficacité par sous-groupes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'étude APV30003 à la semaine 48 dans la population en ITT-e (patients prétraités par antirétroviraux)

	FPV/RTV 2 fois/jour (N = 107)	LPV/RTV 2 fois/jour (N = 103)
Analyse observée de l'AAUCMB	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	– 1,53 (105)	– 1,76 (103)
1000-10 000 copies/ml	– 1,53 (41)	– 1,43 (43)
> 10 000-100 000 copies/ml	– 1,59 (45)	– 1,81 (46)
> 100 000 copies/ml	– 1,38 (19)	– 2,61 (14)
FPV/RTV 2 fois/jour vs LPV/RTV 2 fois/jour	Différence Moyenne AAUCMB (97,5 % CI)	
Tous les patients	0,244 (– 0,047 ; 0,536)	
1000-10 000 copies/ml	– 0,104 (– 0,550 ; 0,342)	
> 10 000-100 000 copies/ml	0,216 (– 0,213 ; 0,664)	
> 100 000 copies/ml	1,232 (0,512 ; 1,952)	
Analyse observée de l'AAUCMB	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	– 1,53 (105)	– 1,76 (103)
Taux CD4 < 50	– 1,28 (7)	– 2,45 (8)
Taux CD4 ⩾ 50	– 1,55 (98)	– 1,70 (95)
Taux CD4 < 200	– 1,68 (32)	– 2,07 (38)
Taux CD4 ⩾ 200	– 1,46 (73)	– 1,58 (65)
GSS à OBT* : 0	– 1,42 (8)	– 1,91 (4)
GSS à OBT* : 1	– 1,30 (35)	– 1,59 (23)
GSS à OBT* : ⩾ 2	– 1,68 (62)	– 1,80 (76)
Tous les patients, Analyse RD = F**	n (%)	n (%)
Sujets (%) avec ARN VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Sujets (%) avec ARN VIH-1 plasmatique < 400 copies/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Proportion de sujets présentant une variation de la charge virale (ARN du VIH-1) plasmatique > 1 log_{10} par rapport à la valeur initiale	62 (58 %)	71 (69 %)
Variation du taux de CD4 (cellules/µl) par rapport à la valeur initiale	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	81 (79)	91 (85)

Légende :
* GSS à OBT : Score de sensibilité génotypique pour Traitement standard optimisé. La GSS provient de l'utilisation des guidelines ANRS 2007.
** RD = F : Rebond ou interruption équivaut à un échec au niveau de l'analyse, soit le TLOVR.
FPV/RTV deux fois par jour : fosamprénavir en coadministration avec ritonavir deux fois par jour ; LPV/RTV deux fois par jour : lopinavir en coadministration avec ritonavir deux fois par jour.

Tableau 4 : AAUCMB à la semaine 48 par score de sensibilité génotypique au traitement standard optimisé et niveau de résistance au FPV/RTV

Score de sensibilité génotypique au traitement standard optimisé	Semaine 48 AAUCMB (n) Tous les sujets	Sensible au FPV/RTV score des mutations < 4	Résistant au FPV/RTV score des mutations ⩾ 4
0	– 1,42 (8)	– 1,83 (4)	– 1,01 (4)
1	– 1,30 (35)	– 1,42 (29)	– 0,69 (6)
⩾ 2	– 1,68 (62)	– 1,76 (56)	– 0,89 (6)
Total des patients	– 1,53 (105)	– 1,65 (89)	– 0,85 (16)

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, seuls 16 patients présentaient à l'inclusion des mutations de

résistance au FPV/RTV d'après l'algorithme ANRS. Les données résultant d'analyses de GSS des sous-groupes sur ce petit nombre doivent donc être interprétées avec prudence.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'association fosamprénavir/ritonavir chez les patients lourdement prétraités.

Enfants de plus de 6 ans et adolescents :

Le fosamprénavir en comprimé ou suspension buvable potentialisé par le ritonavir et associé avec des INTIs a été évalué chez des enfants et adolescents n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase et chez des enfants et adolescents ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase.

Le bénéfice dans cette tranche d'âge a principalement été étudié dans l'étude APV29005, étude en ouvert de 48 semaines évaluant les profils de pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'activité antivirale du fosamprénavir associé au ritonavir, administré en deux fois par jour, chez des patients âgés de 2 à 18 ans, n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase ou ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase. Les résultats à 48 semaines de traitement sont rapportés ci-dessous.

Dans l'étude APV29005 ont été recrutés 30 patients âgés de 6 à 11 ans (dont la majorité recevait un traitement fosamprénavir/ritonavir à la dose de 18/3 mg/kg deux fois par jour ou le schéma posologique de l'adulte en comprimés) et 40 patients âgés de 12 à 18 ans (dont la majorité recevait un traitement selon le schéma posologique de l'adulte).

Tableau 5. Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité de l'étude APV29005 à la semaine 48 dans la population en ITT-e

	Patients âgés de 6 à 11 ans N = 30	Patients âgés de 12 à 18 ans N = 40
Caractéristiques à l'inclusion		
Statut ART/IP, n (%)		
Naïfs d'ART	2 (7)	14 (35)
Prétraités par ART, Naïfs d'IP	8 (27)	12 (30)
Prétraités par IP	20 (67)	14 (35)
Durée médiane de traitement ART antérieur, en semaine		
INTI	386	409
IP	253	209
Taux plasmatique moyen d'ARN VIH-1 (log_{10} copies/ml)	4,6 (n = 29)	4,7
> 100 000 copies/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Taux moyen de CD4 (cellules/µl)	470	250
Nombre de CD4 < 350 cellules/µl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Résultats d'efficacité		
Patients avec un taux plasmatique d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml (analyse snapshot)	16 (53 %)	25 (63 %)
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/µl, analyse observée)	210 (n = 21)	140 (n = 35)

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le fosamprénavir est rapidement et presque totalement hydrolysé en amprénavir et phosphate inorganique avant d'atteindre la circulation systémique. La transformation du fosamprénavir en amprénavir semble se faire principalement dans l'épithélium intestinal.

Après coadministration de fosamprénavir et ritonavir, les propriétés pharmacocinétiques de l'amprénavir ont été évaluées chez les sujets adultes sains et les patients infectés par le VIH. Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux groupes.

Après administration chez le sujet à jeun, les deux formulations de Telzir (comprimés et suspension buvable) donnent des valeurs plasmatiques d'ASC_{∞} équivalentes, avec une Cmax d'amprénavir supérieure de 14 % pour la suspension buvable comparativement au comprimé. Cependant, la bioéquivalence n'a pas pu être démontrée lorsque la suspension buvable a été administrée avec de la nourriture. Aussi, chez l'adulte, la suspension buvable de Telzir devra être administrée en dehors des repas, l'estomac vide (cf Posologie/Mode d'administration).

Absorption :

Le pic des concentrations plasmatiques d'amprénavir est atteint approximativement 2 heures après administration unique de fosamprénavir. Les valeurs de l'ASC du fosamprénavir représentent moins de 1 % de celles observées avec l'amprénavir. Chez l'homme, la biodisponibilité absolue du fosamprénavir n'a pas été établie.

Après administration orale répétée de doses équivalentes de fosamprénavir et d'amprénavir, les valeurs de l'ASC de l'amprénavir se sont révélées similaires. Toutefois, après administration de fosamprénavir, les valeurs de Cmax ont été environ 30 % inférieures et celles de la Cmin environ 28 % supérieures.

La coadministration du ritonavir avec le fosamprénavir augmente l'ASC plasmatique de l'amprénavir d'environ 2 fois et la $C_{\tau,\ ss}$ plasmatique de 4 à 6 fois, en comparaison aux valeurs obtenues quand le fosamprénavir est administré seul.

Après administrations orales répétées de fosamprénavir (700 mg deux fois par jour) et de ritonavir (100 mg deux fois par jour), l'amprénavir est rapidement absorbé avec une Cmax plasmatique moyenne d'amprénavir à l'état d'équilibre de 6,08 µg/ml (IC 95 % [5,38-6,86]), atteinte approximativement 1,5 heure (Tmax) après administration (IC 95 % [0,75-5,0]). La Cmin des concentrations plasmatiques en amprénavir à l'état d'équilibre est de 2,12 µg/ml (IC 95 % [1,77-2,54]) et l'$ASC_{0-\tau}$ est de 39,6 h x µg/ml (IC 95 % [34,5-45,3]).

L'administration de fosamprénavir sous forme de comprimés lors des repas (repas riche en graisses standard : 967 kcal, 67 g de lipides, 33 g de protéines, 58 g de glucides) ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques (Cmax, Tmax ou $ASC_{0-\infty}$) comparativement à la prise à jeun de cette forme pharmaceutique. Les comprimés de Telzir peuvent être pris en cours ou en dehors des repas.

L'administration de fosamprénavir sous forme de suspension buvable avec un repas riche en graisses réduit respectivement les ASC plasmatiques et Cmax d'amprénavir d'approximativement 25 % et 40 % comparativement à la prise à jeun de cette forme pharmaceutique.

L'administration de fosamprénavir sous forme de suspension buvable lors d'un repas riche en graisses (967 kcal, 67 g de lipides, 33 g de protéines, 58 g de glucides) a réduit l'$ASC_{0-\infty}$ de 28 %, la Cmax de 46 % et a retardé le Tmax de 0,72 heure. Chez l'adulte, le fosamprénavir sous forme de suspension buvable doit être pris **sans nourriture** et l'estomac vide. Chez l'enfant et l'adolescent, le fosamprénavir sous forme de suspension buvable doit être pris **avec de la nourriture**. Les recommandations posologiques dans cette population tiennent compte de l'effet de la nourriture (cf Posologie/Mode d'administration).

La coadministration d'amprénavir et de jus de pamplemousse n'a pas été associée à des modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir.

Distribution :

Après administration de Telzir, le volume apparent de distribution d'amprénavir est approximativement de 430 litres (6 l/kg pour un poids corporel de 70 kg), laissant supposer un large volume de distribution avec une libre pénétration de l'amprénavir dans les tissus à partir de la circulation systémique. Cette valeur est diminuée d'environ 40 % lorsque Telzir est coadministré avec le ritonavir, probablement en raison d'une augmentation de la biodisponibilité de l'amprénavir. Dans les études *in vitro*, la liaison de l'amprénavir aux protéines est d'environ 90 %. L'amprénavir est lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) et à l'albumine, avec une plus grande affinité pour l'AAG. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. Cette modification entraîne une diminution de la concentration plasmatique totale de la substance active. Toutefois, la quantité d'amprénavir libre, qui représente la fraction active, n'est vraisemblablement pas modifiée.

Chez l'homme, la pénétration de l'amprénavir au niveau du LCR est négligeable. Il semble que l'amprénavir pénètre dans le sperme, bien que les concentrations y soient inférieures aux concentrations sanguines.

Biotransformation :

Après administration orale, le fosamprénavir est rapidement et presque totalement hydrolysé en amprénavir et phosphate inorganique au fur et à mesure de son absorption à travers l'épithélium intestinal.

L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 1 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. Le métabolisme de l'amprénavir est inhibé par le ritonavir par inhibition du CYP3A4, provoquant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amprénavir. De plus, l'amprénavir est également un inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, bien que cette activité soit moins importante que celle du ritonavir. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de coadministration avec Telzir/ritonavir (cf Contre-indications, Interactions).

Élimination :

Après administration de Telzir, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'amprénavir est de 7,7 heures. En cas de coadministration de Telzir et de ritonavir, la demi-vie de l'amprénavir est augmentée jusqu'à 15-23 heures.

L'élimination de l'amprénavir se fait principalement par métabolisme hépatique, avec moins de 1 % du produit excrété sous forme inchangée dans les urines et aucune présence d'amprénavir détectable dans les fèces. Les métabolites retrouvés dans les urines et les fèces représentent respectivement, environ 14 % et 75 % de la dose administrée d'amprénavir.

Populations spécifiques :

- Enfants et adolescents : Dans une étude clinique étudiant la pharmacocinétique du fosamprénavir chez des enfants et adolescents infectés par le VIH, huit sujets âgés de 12 à 18 ans ont reçu la dose adulte standard de fosamprénavir comprimé, 700 mg deux fois par jour (associé au ritonavir à la dose de 100 mg deux fois par jour). Comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir/ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour, les sujets âgés de 12 à 18 ans avaient une $ASC_{(0-24)}$ plasmatique d'amprénavir inférieure de 20 %, une Cmax inférieure de 23 % et une Cmin inférieure de 20 %. Les enfants âgés de 6 à 11 ans (n = 9) recevant le fosamprénavir/ritonavir à la dose de 18/3 mg/kg deux fois par jour, avaient une $ASC_{(0-24)}$ supérieure de 26 % et une Cmax et une Cmin similaires comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir/ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour.
  L'étude APV20002 est une étude de phase II de 48 semaines, en ouvert, destinée à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale du fosamprénavir avec ou sans ritonavir chez des enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans. Comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir/ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour, il a été observé dans un sous-groupe de 5 sujets âgés de 6 mois à moins de 24 mois recevant le fosamprénavir/ritonavir à la dose de 45/7 mg/kg deux fois par jour que malgré une augmentation d'un facteur 5 des doses de fosamprénavir et de ritonavir sur la base d'une posologie en mg/kg, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'amprénavir était inférieure d'environ 48 %, la Cmax de 26 % et la C_{τ} de 29 % chez les enfants. Aucune recommandation de posologie ne peut être faite chez les enfants de moins de 2 ans et Telzir en association avec le ritonavir est déconseillé dans cette population (cf Posologie/Mode d'administration).
- Sujets âgés : La pharmacocinétique du fosamprénavir en association avec le ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans.
- Insuffisants rénaux : Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Moins de 1 % de la dose thérapeutique d'amprénavir administrée est excrété sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale du ritonavir est également négligeable. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir et du ritonavir devrait donc être minimale.
- Insuffisants hépatiques : Chez l'homme, le fosamprénavir est métabolisé en amprénavir. L'amprénavir et le ritonavir sont principalement métabolisés au niveau hépatique.
  Une étude en doses répétées pendant 14 jours réalisée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et recevant le fosamprénavir associé au ritonavir, a comparé la pharmacocinétique plasmatique de l'amprénavir des patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère à celle des patients sains appariés du groupe contrôle ayant une fonction hépatique normale.
  Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), après administration de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associés à une posologie réduite de 100 mg de ritonavir une fois par jour, la Cmax et l'$ASC_{(0-12)}$ plasmatiques de l'amprénavir étaient légèrement plus élevées (17 % et 22 % respectivement), la $C_{12\,h}$ d'amprénavir plasmatique total était similaire et la $C_{12\,h}$ d'amprénavir plasmatique libre était approximativement 117 % plus élevée par rapport aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir/100 mg de ritonavir deux fois par jour.
  Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), l'administration d'une dose réduite de fosamprénavir de 450 mg deux fois par jour, associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour devrait délivrer une Cmax et une $ASC_{(0-12)}$ d'amprénavir plasmatique similaires, mais une $C_{12\,h}$ d'amprénavir plasmatique total diminuée d'environ 35 % et une $C_{12\,h}$ d'amprénavir plasmatique libre augmentée d'environ 88 % par rapport aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir/100 mg de ritonavir deux fois par jour. Les expositions attendues sont basées sur l'extrapolation des données observées suite à l'administration de 300 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée.
  Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-13), l'administration d'une dose réduite de fosamprénavir de 300 mg deux fois par jour, associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour a entraîné une diminution de 19 % de la Cmax plasmatique d'amprénavir, une diminution de 23 % de l'$ASC_{(0-12)}$ et une diminution de 38 % de la $C_{12\,h}$, mais une $C_{12\,h}$ d'amprénavir plasmatique libre similaire à celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir/100 mg de ritonavir deux fois par jour.
  Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, malgré l'ajustement de la posologie du ritonavir, la Cmax, l'$ASC_{(0-24)}$, la $C_{12\,h}$ du ritonavir ont été augmentées de 64 %, 40 % et 38 % respectivement par rapport aux valeurs attendues chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir/100 mg de ritonavir deux fois par jour.
  Le fosamprénavir associé au ritonavir a généralement été bien toléré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et ces schémas posologiques ont présenté des profils d'effets indésirables et de biologie clinique similaires à ceux observés dans les précédentes études chez les patients infectés par le VIH-1 ayant une fonction hépatique normale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité s'est révélée similaire à celle de l'amprénavir et est apparue pour des imprégnations plasmatiques en amprénavir inférieures à celles observées chez l'Homme après traitement par l'association fosamprénavir/ritonavir aux doses recommandées.

Au cours des études de toxicité à doses répétées réalisées après administration de fosamprénavir chez le rat et le chien, des troubles gastro-intestinaux (salivation, vomissements et selles molles à liquides) et des troubles hépatiques (augmentation du poids du foie, élévation de l'activité des enzymes hépatiques sériques et altérations microscopiques, incluant une nécrose hépatocytaire) ont été mis en évidence. La toxicité n'était pas plus grave chez les jeunes animaux qui étaient traités comparativement aux animaux adultes mais les données indiquent une plus forte dose-réponse.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction réalisées avec le fosamprénavir chez le rat, la fertilité des mâles n'a pas été affectée. Cependant, chez les femelles gravides, une diminution du poids de l'utérus, du nombre de corps jaunes ovariens et des sites d'implantation utérins a été observée. Chez les rates et les lapines gravides, aucun effet majeur n'a été observé sur le développement embryofœtal. Toutefois, le nombre d'avortements a été augmenté. Chez le lapin, l'imprégnation systémique après administration d'une dose élevée s'est révélée être seulement 0,3 fois celle retrouvée chez l'homme après administration de la posologie clinique maximum. La toxicité de l'amprénavir sur le développement n'a, par conséquent, pas pu être totalement déterminée. Chez les rats exposés au fosamprénavir avant et après la naissance, des anomalies du développement physique et fonctionnel ainsi qu'une diminution de la croissance ont été observées chez les jeunes rats. Le taux de survie des jeunes rats a été diminué. De plus, une diminution du nombre de sites d'implantation par portée et une augmentation de la durée de gestation ont été observées lorsque les jeunes rats ont été accouplés une fois leur maturité atteinte.

Une batterie standard de tests réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a mis en évidence aucune activité mutagène ou génotoxique du fosamprénavir. Dans des études à long terme de carcinogénicité réalisées avec le fosamprénavir chez des souris et des rats, une augmentation des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez la souris à des niveaux d'exposition équivalents à 0,1-0,3 fois celui constaté chez l'Homme traité par fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg), deux fois par jour. De même, une augmentation des adénomes hépatocellulaires et des adénomes folliculaires de la thyroïde a été observée chez les rats à des niveaux d'exposition équivalents à 0,3-0,6 fois celui constaté chez l'Homme traité par fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg), deux fois par jour. Chez l'Homme, la pertinence des observations retrouvées au niveau hépatocellulaire chez les rongeurs est incertaine. Cependant, les données issues des essais cliniques ou de l'utilisation après mise sur le marché ne suggèrent pas que ces observations aient une pertinence sur le plan clinique. Des études de doses répétées de fosamprénavir réalisées chez le rat ont produit des effets correspondants à une induction des enzymes hépatiques, prédisposant les rats à des néoplasmes de la thyroïde. Le risque de développer une tumeur de la thyroïde est considéré comme spécifique à chaque espèce. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Seule chez les rats, une augmentation de l'hyperplasie des cellules interstitielles a été observée chez les mâles à des niveaux d'exposition équivalents à 0,5 fois celui constaté chez l'Homme, alors qu'une augmentation des adénocarcinomes de l'endomètre utérin a été observée chez les femelles à un niveau d'exposition équivalent à 1,1 fois celui constaté chez l'Homme. L'incidence des observations endométriales a été légèrement accrue lors des contrôles simultanés, tout en restant dans les limites connues chez les rats femelles. La pertinence des observations d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin est incertaine pour l'espèce humaine, sachant que les données issues des essais cliniques ou de l'utilisation après mise sur le marché, ne suggèrent aucune pertinence clinique de ces observations.

DP INCOMPATIBILITÉS

Suspension buvable : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suspension buvable :

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.

Ne pas congeler.

Après ouverture, conserver pendant 28 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/04/282/001 ; CIP 3400936406391 (RCP rév 04.04.16) cp.
EU /1/04/282/002 ; CIP 3400936406452 (RCP rév 04.04.16) susp buv.

Prix : 373,84 € (60 comprimés).
103,39 € (flacon de suspension buvable).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9261966 (comprimé) : 5,310 €.

UCD 9264930 (flacon suspension buvable) : 84,960 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

TEMERIT ®
nébivolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé quadrisécable à 5 mg (blanc, rond) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Nébivolol (DCI) chlorhydrate
exprimé en nébivolol* .... 5 mg

Excipients : polysorbate 80, hypromellose, lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (141,75 mg/cp) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

* soit 2,5 mg de SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et 2,5 mg de RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol)

DC INDICATIONS

Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique :

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

Hypertension :

La posologie est d'un comprimé par jour (5 mg), de préférence au même moment de la journée. L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement.

Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.

Association à d'autres antihypertenseurs :

Les bêtabloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs. A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association de Temerit avec 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Insuffisant rénal :

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour.

Insuffisant hépatique :

L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de Temerit est contre-indiquée chez ces patients.

Sujet âgé :

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour. Cependant, du fait de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence s'impose et une surveillance étroite doit être assurée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Temerit chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

Insuffisance cardiaque chronique :

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être débuté par une phase de titration jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien optimale individuelle.

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des 6 dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients recevant un traitement conventionnel incluant diurétiques et/ou digoxine et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les 2 semaines précédant l'initiation du traitement par Temerit.

La phase initiale de titration doit être réalisée selon le schéma suivant à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance :

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré, augmenter à :
- 2,5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré, augmenter à :
- 5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré, augmenter à :
- 10 mg une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier au regard de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de la conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

La dose maximale recommandée peut ne pas être atteinte chez tous les patients du fait de la survenue d'événements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement puis réinstaurée conformément au schéma posologique.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de manifestation d'intolérance au traitement, il est recommandé en premier lieu de diminuer la dose de nébivolol, voire d'arrêter le traitement immédiatement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculoventriculaire).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le nébivolol est habituellement un traitement au long cours. Le traitement par nébivolol ne doit pas être interrompu brutalement sous peine d'induire une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, la posologie doit être diminuée progressivement, en la divisant de moitié chaque semaine.

Insuffisant rénal :

Chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire, étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée. En l'absence de données, l'utilisation du nébivolol chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatininémie ⩾ 250 µmol/l) n'est pas recommandée.

Insuffisant hépatique :

Les données étant limitées chez l'insuffisant hépatique, l'utilisation du nébivolol chez ces patients est contre-indiquée.

Sujet âgé :

Chez les sujets âgés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire, étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Temerit chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.

De plus, comme pour d'autres bêtabloquants, Temerit est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés (non appareillés).
- Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.
- Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement).
- Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mm Hg).
- Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde et précautions suivantes sont communes aux bêtabloquants :

- Anesthésie générale :
  La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêtabloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.
- Cardiovasculaires :
  Généralement, les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.
  Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêtabloquant devra être diminué progressivement, c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.
  Les bêtabloquants peuvent induire une bradycardie ; si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50 à 55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.
  Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence :
  - chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître ;
  - chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif ;
  - chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises.

  L'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les antiarythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, cf Interactions).
- Métaboliques/endocriniennes :
  Temerit n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant, une surveillance devra être effectuée chez ces patients, car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations).
  En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.
- Respiratoires :
  Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.
- Autres :
  - L'administration de bêtabloquants mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.
  - Les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.
  - L'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, cf Posologie/Mode d'administration. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, sauf indication formelle (pour plus d'information, cf Posologie/Mode d'administration).
  - En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions suivantes sont communes aux bêtabloquants :

Déconseillées :

- Antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flécaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculoventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Il existe un risque accru d'« hypertension rebond » en cas d'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antiarythmiques de classe III (amiodarone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire.
- Anesthésiques volatiles halogénés : l'administration concomitante de bêtabloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En règle générale, il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêtabloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par Temerit.
- Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués.
- Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique) : l'utilisation concomitante de baclofène ou d'amifostine et d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

A prendre en compte :

- Digitaliques : l'utilisation concomitante de digitaliques peut augmenter le temps de conduction auriculoventriculaire. Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction. Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.
- Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : l'utilisation concomitante d'antagonistes calciques peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.
- Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : l'utilisation concomitante d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs peut augmenter l'effet hypotenseur des bêtabloquants (effet additif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : il n'y a pas d'interaction avec l'effet antihypertenseur du nébivolol.
- Agents sympathomimétiques : l'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'événements indésirables.

La coadministration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques de nébivolol sans modifier l'effet clinique. La coadministration de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. La coprescription de nébivolol et d'anti-acide est possible sous réserve que Temerit soit administré pendant le repas et l'antiacide entre les repas.

L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol.

Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif. Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

ALLAITEMENT :

Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Toutefois, l'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel encore que l'importance soit variable. Aussi, l'allaitement n'est pas recommandé en cas de traitement par nébivolol.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les études pharmacodynamiques ont montré que Temerit n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, les patients devront prendre en compte l'apparition éventuelle d'étourdissements et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés respectivement dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance cardiaque chronique, compte tenu des différences entre les pathologies.

Hypertension :

Les effets indésirables rapportés, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence (fréquent : 1/100 à 1/10 ; peu fréquent : 1/1000 à 1/100) ; très rare : ⩽ 1/10 000 ; non connue).

Classification par systèmes/organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Non connue	Œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Cauchemars, dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, paresthésie
Très rare	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Altération de la vision
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, (augmentation d'une claudication intermittente)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausées, diarrhée
Peu fréquent	Dyspepsie, flatulence, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash érythémateux
Très rare	Aggravation d'un psoriasis
Non connue	Urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, œdème

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêtabloquants : hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculomucocutané de type practolol.

Insuffisance cardiaque chronique :

Les données de tolérance chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sont issues d'une étude clinique, contrôlée *versus* placebo ayant inclus 1067 patients dans le groupe nébivolol et 1061 patients dans le groupe placebo. Dans cette étude, 449 patients (42,1 %) du groupe nébivolol et 334 patients (31,5 %) du groupe placebo ont rapporté des effets indésirables dont la relation avec le traitement était au moins possible. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients sous nébivolol étaient la bradycardie et des étourdissements, survenant chacun chez 11 % des patients. Chez les patients sous placebo, la fréquence de ces effets était de 2 % et 7 %, respectivement.

Les événements indésirables (ayant une relation avec le traitement au moins possible) considérés comme particulièrement pertinents dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ont été rapportés avec les fréquences suivantes :

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque est survenue chez 5,8 % des patients sous nébivolol et chez 5,2 % des patients sous placebo.
- Une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,1 % des patients sous nébivolol et chez 1,0 % des patients sous placebo.
- Une intolérance au traitement est survenue chez 1,6 % des patients sous nébivolol et chez 0,8 % des patients sous placebo.
- Un bloc auriculoventriculaire du 1[er] degré est survenu chez 1,4 % des patients sous nébivolol et 0,9 % des patients sous placebo.
- Des œdèmes des membres inférieurs ont été rapportés chez 1,0 % des patients sous nébivolol et 0,2 % des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur le surdosage par Temerit.

Symptômes :

Les symptômes de surdosage avec les bêtabloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Traitement :

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs.

La glycémie sera mesurée. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif.

La respiration artificielle peut être nécessaire. La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et, si nécessaire, par des catécholamines.

L'effet bêtabloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu.

Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50 à 100 µg/kg.

Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie, si nécessaire, par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquant sélectif (code ATC : C07AB12).

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

Il combine deux activités pharmacologiques :

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta-1 : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.
- En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.
- Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.
- Au cours d'un traitement aigu ou chronique par nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta-1, n'a pas été complètement établie.

  Chez les hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach), médiée par le NO, qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.
- Dans une étude de morbimortalité, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez 2128 patients âgés ⩾ 70 ans (âge médian : 75,2 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne : 36 % ± 12,3, avec la répartition suivante : FEVG inférieure à 35 % chez 56 % des patients, FEVG comprise entre 35 % et 45 % chez 25 % des patients et FEVG supérieure à 45 % chez 19 % des patients) suivis pendant une durée moyenne de 20 mois, le nébivolol, en addition au traitement conventionnel, a augmenté de façon significative le délai de survenue de décès ou d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires (critère principal d'efficacité) avec une réduction relative du risque de 14 % (réduction absolue : 4,2 %). Cette réduction du risque s'est manifestée 6 mois après l'initiation du traitement et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois). L'efficacité du nébivolol était indépendante de l'âge, du sexe, ou de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de la population de l'étude. Le bénéfice sur la mortalité toutes causes confondues n'a pas atteint le seuil de significativité comparativement au placebo (réduction absolue : 2,3 %). Une diminution des morts subites a été observée chez les patients traités par nébivolol (4,1 % *versus* 6,6 %, réduction relative de 38 %).
- Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.
- Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques le nébivolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.
- Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture ; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés.

Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation avec, de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés.

Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP2D6.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12 % chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne diffèrent entre les deux phénotypes que d'un facteur 1,3 à 1,4.

Du fait des variations interindividuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Une importante formation de métabolites hydroxylés lors du premier passage chez la plupart des métaboliseurs compense les différences en médicament sous forme inchangée entre les deux phénotypes.

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus importante.

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents.

Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose sont excrétés dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, basées sur les études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel carcinogénétique, n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937420389 (1996, RCP rév 11.06.15) 30 cp.
3400937420440 (1996, RCP rév 11.06.15) 90 cp.

Prix : 8,67 € (30 comprimés).
24,51 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

TEMERITDUO ®

nébivolol, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg/12,5 mg (rond, légèrement biconvexe, marqué d'un « 5/12,5 » sur l'une des faces et présentant une barre de cassure* sur l'autre face ; rose) *et à 5 mg/25 mg* (rond, légèrement biconvexe, marqué d'un « 5/25 » sur l'une des faces ; violet) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

* Cette barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Nébivolol (DCI) chlorhydrate	
exprimé en nébivolol*	5 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg
ou	25 mg

* Soit 2,5 mg de SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et 2,5 mg de RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

Excipients (communs) : polysorbate 80 (E 433), hypromellose (E 464), lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique (E 468), cellulose microcristalline (E 460), silice colloïdale anhydre (E 551), stéarate de magnésium (E 572). *Pelliculage :* hypromellose (E 464), cellulose microcristalline (E 460), macrogol 40 stéarate de type I, dioxyde de titane (E 171), carmins (laque aluminée d'acide carminique ; E 120).

Excipient à effet notoire : Teneur en lactose : 129,25 mg/cp à 5 mg/12,5 mg ; 116,75 mg/cp à 5 mg/25 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

- Temeritduo 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Temeritduo 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

- Temeritduo 5 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Temeritduo 5 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

La posologie est d'un comprimé (5 mg/12,5 mg ou 5 mg/25 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée.

Insuffisant rénal :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, Temeritduo ne doit pas être utilisé (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisant hépatique :

L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de Temeritduo est contre-indiquée chez ces patients.

Sujet âgé :

L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Temeritduo chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament listés dans la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides).
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire.
- Blocs auriculoventriculaires des 2[e] et 3[e] degrés (non appareillés).
- Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement).
- Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg).
- Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.
- Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi liées à chacun des composants listées ci-dessous s'appliquent également à l'association fixe Temeritduo (cf également Effets indésirables).

Lié au nébivolol :

Les mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi suivantes sont communes aux bêtabloquants.

Anesthésie générale :

La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêtabloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Cardiovasculaires :

Généralement, les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêtabloquant devra être diminué progressivement, c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.

Les bêtabloquants peuvent induire une bradycardie : si la fréquence s'abaisse au dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence :

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître ;
- chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif ;
- chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal, en raison de la vasoconstriction des coronaires due à la potentialisation de l'effet alphabloquant : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises ;
- l'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les antiarythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, se référer à la rubrique Interactions).

Métaboliques/endocriniennes :

Le nébivolol n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations).

En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.

Respiratoires :

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autres :

L'administration de bêtabloquants mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.

Les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Insuffisance rénale :

Le bénéfice d'un traitement par un diurétique thiazidique ne peut être obtenu que si la fonction rénale n'est pas altérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'azotémie. Les effets cumulatifs de cette substance peuvent apparaître chez les patients insuffisants rénaux. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, dont le marqueur est l'augmentation de l'azote non protéique, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique.

Effets métaboliques ou endocriniens :

Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut être nécessaire (cf Interactions). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients, le traitement par dérivé thiazidique peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre hydro-électrolytique :

Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par corticostéroïdes ou l'ACTH (cf Interactions). Les patients ayant un syndrome du QT long, congénital ou iatrogénique, sont particulièrement à risque élevé en cas d'hypokaliémie. L'hypokaliémie augmente la cardiotoxicité des glucosides digitaliques et le risque d'arythmies cardiaques. Chez les patients à risque d'hypokaliémie une surveillance de la kaliémie devra être effectuée plus régulièrement, dès la première semaine de traitement.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur. La baisse de la natrémie est en général légère et ne nécessite habituellement aucun traitement.

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

Lupus érythémateux :

Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors du traitement par diurétiques thiazidiques.

Test antidopage :

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Autres précautions :

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Rarement, des réactions de photosensibilisation ont été rapportées lors du traitement par diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être interrompu. Si la reprise du traitement s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des lampes à UVA.

Iode liée aux protéines :

Les dérivés thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode liée aux protéines, sans signe de trouble de la fonction thyroïdienne.

Lié à l'association nébivolol/hydrochlorothiazide :

En plus des mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi liées à chacun des composants, la précaution suivante s'applique également à Temeritduo.

Intolérance au lactose, déficit en lactase, malabsorption du glucose et du lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Lié au nébivolol :

Les interactions suivantes sont communes aux bêtabloquants :

Déconseillées :

- Antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flécaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculoventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Il existe un risque accru d'hypertension rebond en cas d'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antiarythmiques de classe III (amiodarone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire.
- Anesthésiques volatiles halogénés : l'administration concomitante de bêtabloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêtabloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par Temeritduo.
- Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués en cas d'administration concomitante d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.
- Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique) : l'utilisation concomitante de baclofène ou d'amifostine et d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

A prendre en compte :

- Digitaliques : l'utilisation concomitante de digitaliques peut augmenter le temps de conduction auriculoventriculaire. Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction. Le nébivolol n'influe pas sur la cinétique de la digoxine.
- Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : l'utilisation concomitante d'antagonistes calciques peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.
- Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : l'utilisation concomitante d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs peut augmenter l'effet hypotenseur des bêtabloquants (effet additif).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : il n'y a pas d'interaction avec l'effet antihypertenseur du nébivolol.
- Agents sympathomimétiques : l'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Déconseillées :

- Lithium : la clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement concomitant au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'association de Temeritduo et de lithium est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.
- Médicaments modifiant la kaliémie : la déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour], les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 [COX-2] et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.
- Sels de calcium : en réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.
- Glucosides digitaliques : l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.
- Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie : une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de Temeritduo à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (tels que digitaliques et antiarythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) :
  - antiarythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
  - certains antipsychotiques (par exemple, thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
  - autres médicaments (par exemple, bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).
- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple, tubocurarine) : l'effet des myorelaxants non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.
- Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline) : un traitement par dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Metformine : la metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
- Bêtabloquants et diazoxide : l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.
- Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) : l'effet des amines vasopressives peut être diminué.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol) : l'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire. Une augmentation des doses de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- Amantadine : les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.
- Salicylés : l'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose.
- Ciclosporine : un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation liée à la prise d'un diurétique, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lorsque ces produits de contraste iodés sont utilisés à fortes doses. Les patients devront être réhydratés avant l'administration de ces produits.

Lié au nébivolol et à l'hydrochlorothiazide :

A prendre en compte :

- Autres agents antihypertenseurs : l'effet antihypertenseur de Temeritduo peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante avec d'autres antihypertenseurs.
- Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, narcotiques et alcool : majoration possible de l'effet hypotenseur et/ou de l'hypotension orthostatique lors de l'utilisation concomitante avec Temeritduo.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

Lié au nébivolol :

- Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP 2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme tels la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'évènements indésirables.
- La coadministration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques de nébivolol sans modifier l'effet clinique. La coadministration de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. La coprescription de nébivolol et d'antiacide est possible sous réserve que Temeritduo soit administré pendant le repas et l'antiacide entre les repas.
- L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol. Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

- L'absorption de l'hydrochlorothiazide peut être diminuée en présence de résines échangeuses anioniques (telles que les résines de cholestyramine et de colestipol).
- Agents cytotoxiques : l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'agents cytotoxiques (tels que le cyclophosphamide, le fluorouracile ou le méthotrexate) peut potentialiser leurs effets myélosuppressifs (avec en particulier une granulocytopénie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de Temeritduo chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal avec chacun des composants ne permettent pas de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Nébivolol :

Par manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis. Toutefois, le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquant est nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut

envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites, passent dans le lait maternel en quantité variable. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de Temeritduo au cours de l'allaitement n'est pas recommandée. Si Temeritduo est utilisé au cours de l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur doit être prise en compte.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés séparément pour chacune des substances actives.

Nébivolol :

Les effets indésirables rapportés après administration de nébivolol seul, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent dans le tableau ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et ⩽ 1/100), très rare (⩾ 1/10 000), non connu.

Classification par systèmes-organes	
Affections du système immunitaire :	
Non connu	Œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques :	
Peu fréquent	Cauchemars, dépression
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées, étourdissements, paresthésie
Très rare	Syncope
Affections oculaires :	
Peu fréquent	Altération de la vision
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Hypotension, augmentation d'une claudication intermittente
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Constipation, nausées, diarrhée
Peu fréquent	Dyspepsie, flatulence, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Prurit, rash érythémateux
Très rare	Œdème angioneurotique, aggravation d'un psoriasis
Non connu	Urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Peu fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Fatigue, œdème

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêtabloquants : hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Hydrochlorothiazide :

Les effets indésirables décrits avec l'hydrochlorothiazide seul incluent :

- Affections du système sanguin et lymphatique : leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplastique, anémie hémolytique, insuffisance médullaire.
- Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, déshydratation, crises de gouttes, diabète sucré, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibres hydro-électrolytiques (incluant hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie.
- Affections psychiatriques : apathie, état confusionnel, dépression, nervosité, troubles de l'humeur, troubles du sommeil.
- Affections du système nerveux : convulsions, diminution de la conscience, coma, maux de tête, étourdissements, paresthésie, parésie.
- Affections oculaires : xanthopsie, vision trouble, (aggravation d'une) myopie, diminution des sécrétions lacrymales.
- Affections auditives et du labyrinthe : vertiges.
- Affections cardiaques : arythmies, palpitations.
- Affections vasculaires : hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc.
- Affections respiratoires, thoracique et médiastinales : détresse respiratoire, pneumonie, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire.
- Affections gastro-intestinales : sensation de bouche sèche, nausée, vomissements, irritation gastrique, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialite, pancréatite.
- Affections hépatobiliaires : ictère cholestatique, cholécystite.
- Affections cutanées et du tissu sous-cutané : prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruptions, lupus érythémateux, angéite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique.
- Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires, myalgies.
- Affections rénales et urinaires : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, glycosurie.
- Affections du système reproductif et des seins : dysfonction érectile.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, pyrexie, fatigue, sensation de soif.
- Investigations : modification de l'ECG, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur le surdosage par nébivolol. Les symptômes de surdosage avec les bêtabloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Les signes et symptômes les plus fréquents de surdosage par hydrochlorothiazide sont une perte en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation liée à une diurèse importante. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage par hydrochlorothiazide sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une prise concomitante de digitaliques ou de certains antiarythmiques.

Traitement :

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs. La glycémie sera mesurée. Les taux sériques d'électrolytes et la créatininémie seront régulièrement surveillés. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être nécessaire.

La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et si nécessaire par des catécholamines. Les perturbations électrolytiques devront être corrigées. L'effet bêtabloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu. Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 µg/kg. Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie, si nécessaire, par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant, sélectif et diurétiques (code ATC : C07BB12).

Temeritduo est un médicament associant un antagoniste sélectif des récepteurs bêta 1, le nébivolol, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'effet antihypertenseur additif résultant de l'association de ces 2 principes actifs se traduit par une réduction de la pression artérielle supérieure à celle observée avec l'un ou l'autre des principes actifs utilisés seuls.

Nébivolol :

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Il combine 2 activités pharmacologiques :

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta 1 : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.

Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.

Au cours d'un traitement aigu ou chronique par nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta 1, n'a pas été complètement établie.

Chez les hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach) médié par le NO qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.

Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.

Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration simultanée de nébivolol et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de chacun des deux principes actifs. Il y a bioéquivalence entre le comprimé associant les deux principes actifs et l'administration simultanée des deux principes actifs pris séparément.

Nébivolol :

Absorption :

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture ; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12 % chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne diffèrent entre les 2 phénotypes que d'un facteur 1,3 à 1,4. Du fait des variations interindividuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Distribution :

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Métabolisation :

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation, avec de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP 2D6.

Élimination :

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus importante. Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents. Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés.

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose est excrétée dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

Hydrochlorothiazide :

Absorption :

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75 %). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes. L'absorption d'hydrochlorothiazide est fonction de la vitesse du transit intestinal ; elle est augmentée lorsque la vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture.

L'observation des taux plasmatiques pendant au moins 24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution :

L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68 %) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais pas la barrière hématocérébrale.

Métabolisation :

L'hydrochlorothiazide est très faiblement métabolisé. Il est essentiellement éliminé par le rein sous forme inchangée.

Élimination :

L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé par voie rénale. Plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide est retrouvé sous forme inchangée dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination allongée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme avec l'association de nébivolol et d'hydrochlorothiazide. Ces données sont basées sur les études pharmacologiques de tolérance, les études de toxicité après administration répétée, les études de génotoxicité et de potentiel carcinogénique sur chacun des principes actifs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939397696 (2009, RCP rév 11.06.15) 30 cp 5 mg/12,5 mg.
3400939397757 (2009, RCP rév 11.06.15) 90 cp 5 mg/12,5 mg.
3400939397818 (2009, RCP rév 11.06.15) 30 cp 5 mg/25 mg.
3400939397986 (2009, RCP rév 11.06.15) 90 cp 5 mg/25 mg.

Prix : 11,14 € (30 comprimés à 5 mg/12,5 mg).
31,48 € (90 comprimés à 5 mg/12,5 mg).
11,14 € (30 comprimés à 5 mg/25 mg).
31,48 € (90 comprimés à 5 mg/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

TÉMESTA ®

lorazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 1 mg* (bâtonnet blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes.

Comprimé sécable à 2,5 mg* (bâtonnet jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes.

* Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Lorazépam (DCI) .... 1 mg
ou 2,5 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, lactose anhydre, polacriline potassique. *Colorant :* laque aluminique jaune de quinoléine E104 (cp à 2,5 mg).

Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Témesta 1 mg :

L'utilisation du lorazépam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

La posologie habituelle chez l'adulte est :

- les premiers jours de traitement : ½ comprimé le matin (0,5 mg), ½ comprimé à midi (0,5 mg), 1 comprimé le soir (1 mg),
- les jours suivants : la posologie sera adaptée graduellement, en fonction de l'évolution (posologie quotidienne moyenne : 2 à 4 comprimés, soit 2 à 4 mg par jour).

Enfant, sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique : Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Dans les cas sévères et en psychiatrie, où des posologies plus élevées peuvent être justifiées, utiliser les comprimés dosés à 2,5 mg.

Témesta 2,5 mg :

Réservé à l'adulte.

La posologie habituelle chez l'adulte est :

- les premiers jours de traitement : ½ comprimé le matin (1,25 mg), ½ comprimé à midi (1,25 mg), 1 comprimé le soir (2,5 mg),
- les jours suivants : la posologie sera adaptée graduellement, en fonction de l'évolution (posologie quotidienne moyenne : 5 à 7,5 mg par jour).

Sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique :

Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

MODE D'ADMINISTRATION :

Durée du traitement :

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :

Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Tolérance pharmacologique :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage. Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant (Témesta 1 mg) :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le lorazépam.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisant respiratoire :

Il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, thalidomide, pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1[er] trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2[e] et/ou 3[e] trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du lorazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de lorazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par lorazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT : L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Très fréquent : $\geqslant$ 10 % ; fréquent : $\geqslant$ 1 % ; peu fréquent : $\geqslant$ 0,1 % et < 1 % ; rare : $\geqslant$ 0,01 % et < 0,1 % ; très rare : < 0,01 % ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : baisse de vigilance, somnolence (particulièrement chez le sujet âgé).
- Fréquent : ataxie.
- Fréquence indéterminée : coma, effets extrapyramidaux, tremblements, convulsions, sensation d'ébriété, céphalées, vertige, dysarthrie, troubles de l'élocution.

Affections du système endocrinien :
- Fréquence indéterminée : sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : nausées, constipation.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie, agranulocytose, pancytopénie.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : jaunisse.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : hypotonie.

Affections oculaires :
- Fréquence indéterminée : diplopie.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : état confusionnel.
- Peu fréquent : trouble de la libido.
- Fréquence indéterminée : hallucinations.
- Dépression, idées suicidaires, tentative de suicide, insomnie, cauchemars, tension nerveuse, amnésie antérograde (qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), troubles du comportement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation, dépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections, respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : apnée, dépression respiratoire, aggravation de l'apnée du sommeil, aggravation d'une maladie pulmonaire obstructive.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypotension.

Investigations :
- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la bilirubine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyponatrémie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie.
- Fréquence indéterminée : hypothermie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA06.

Le lorazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption du lorazépam est rapide : le tmax est compris entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est

élevée, de l'ordre de 90 %, et n'est pas altérée en cas d'administration intramusculaire.

Distribution :

Le volume de distribution est de 1 l/kg. La clairance totale plasmatique du lorazépam est de 55 ml/min.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 93 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du lorazépam est comprise entre 10 et 20 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 3 jours environ. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hématoencéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 10 %) de lorazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

L'inactivation du lorazépam se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Populations à risque :

- Sujet âgé : les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.
- Insuffisant hépatique (cirrhose) : on note un doublement de la demi-vie.
- Insuffisant rénal : ralentissement de l'élimination des métabolites glucuroconjugués mais sans augmentation de la demi-vie du lorazépam.
- Hémodialyse : elle permet d'éliminer partiellement le lorazépam.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400935746931 (1972/92, RCP rév 09.02.17) 1 mg.
3400931489962 (1972/96, RCP rév 09.02.17) 2,5 mg.

Prix : 1,03 € (30 comprimés à 1 mg).
1,87 € (30 comprimés à 2,5 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire BIODIM
84, rue de Grenelle. 75007 Paris
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com

TEMODAL ®
témozolomide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (marquée à l'encre noire sur la coiffe « Temodal », et sur le corps le dosage, le logo Schering-Plough et 2 rayures) *à 5 mg* (corps opaque blanc, coiffe opaque verte)*, à 20 mg* (corps opaque blanc, coiffe opaque jaune)*, à 100 mg* (corps opaque blanc, coiffe opaque rose)*, à 140 mg* (corps opaque blanc, coiffe opaque bleue)*, à 180 mg* (corps opaque blanc, coiffe opaque orange)*, ou à 250 mg* (corps et coiffe opaques blancs) : Sachets-dose contenant chacun 1 gélule, boîtes de 5.

Poudre pour solution pour perfusion IV à 2,5 mg/ml (blanche) : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Témozolomide (DCI)	5 mg
ou	20 mg
ou	100 mg
ou	140 mg
ou	180 mg
ou	250 mg

Excipients (communs) : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, lauryl sulfate de sodium, carmin indigo E 132 (gél 5 mg, 140 mg), oxyde de fer jaune E 172 (gél 5 mg, 20 mg et 180 mg), oxyde de fer rouge E 172 (gél 100 mg et 180 mg). *Marquage :* laque, propylèneglycol, eau purifiée, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir E 172.

Excipient à effet notoire : lactose anhydre (132,8 mg/gél à 5 mg ; 182,2 mg/gél à 20 mg ; 175,7 mg/gél à 100 mg ; 246 mg/gél à 140 mg ; 316,3 mg/gél à 180 mg ; 154,3 mg/gél à 250 mg).

Poudre pour solution pour perfusion :	*p ml**
Témozolomide (DCI)	2,5 mg

* De solution reconstituée.

Excipients : mannitol (E 421), thréonine, polysorbate 80, citrate de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH).

Chaque flacon contient 100 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire : sodium (2,4 mmol/flacon).

DC INDICATIONS

Temodal est indiqué pour le traitement :

- des patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie (RT) puis en traitement en monothérapie ;
- des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des patients adultes atteints d'un gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récidive ou une progression après un traitement standard.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Temodal doit uniquement être prescrit par des médecins qui ont l'expérience du traitement oncologique des tumeurs cérébrales.

Un traitement antiémétique peut être administré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

Patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

Temodal est administré en association avec la radiothérapie focale (phase concomitante), suivi de témozolomide (TMZ) en monothérapie jusqu'à 6 cycles (phase de monothérapie).

Phase concomitante :

Le TMZ est administré à une dose de 75 mg/m^2 quotidiennement pendant 42 jours, en association à la radiothérapie focale (60 Gy administrés en 30 fractions). Aucune réduction de dose n'est recommandée, mais le report ou l'interruption de l'administration de TMZ doit être décidé de manière hebdomadaire selon des critères de toxicité hématologique et non hématologique.

L'administration de TMZ peut être prolongée au-delà de la période concomitante de 42 jours (jusqu'à 49 jours) si toutes les conditions suivantes sont satisfaites :

- Taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l.
- Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9$/l.
- Toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ grade 1 (excepté pour l'alopécie, les nausées et les vomissements).

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée chaque semaine. L'administration de TMZ doit être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement pendant la phase concomitante selon les critères de toxicité hématologique et non hématologique tels que décrits dans le tableau 1.

Tableau 1

Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ*	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0{,}5$ et $< 1{,}5 \times 10^9$/l	$< 0{,}5 \times 10^9$/l
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9$/l	$< 10 \times 10^9$/l
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements)	grade 2 CTC	grades 3 ou 4 CTC

* Le traitement concomitant avec le TMZ peut être repris lorsque toutes les conditions suivantes sont rencontrées : taux de neutrophiles en valeur absolue $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l ; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9$/l ; toxicité non hématologique CTC $\leq$ grade 1 (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements).

Phase de monothérapie :

Quatre semaines après avoir terminé la phase concomitante de traitement par TMZ + RT, le TMZ est administré jusqu'à 6 cycles de traitement en monothérapie. La dose pendant le cycle 1 (monothérapie) est de 150 mg/m^2 une fois par jour pendant 5 jours, suivis de 23 jours sans traitement. Au début du cycle 2, la dose est augmentée à 200 mg/m^2 si la toxicité non hématologique CTC pour le cycle 1 est de grade ≤ 2 (excepté pour l'alopécie, les nausées et les vomissements), le taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue est $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9$/l. Si la dose n'est pas augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être effectuée aux cycles suivants. Une fois augmentée, la dose demeure à 200 mg/m^2 par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant, à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts pendant la phase de monothérapie doivent être effectués selon les tableaux 2 et 3.

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée au jour 22 (21 jours après la première dose de TMZ). La dose doit être réduite ou l'administration interrompue selon le tableau 3.

Tableau 2

Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie		
Niveau de dose	Dose de TMZ (mg/m^2/j)	Remarques
–1	100	Diminution pour toxicité antérieure
0	150	Dose pendant le cycle 1
1	200	Dose pendant les cycles 2 à 6 en l'absence de toxicité

Tableau 3

Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose*	Arrêt du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$< 1{,}0 \times 10^9$/l	voir note**
Taux de plaquettes	$< 50 \times 10^9$/l	voir note**
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements)	grade 3 CTC	grade 4** CTC

* Les niveaux de doses de TMZ sont listés dans le tableau 2.

** Le TMZ doit être arrêté si :

- le niveau de posologie – 1 (100 mg/m^2) provoque toujours une toxicité inacceptable,
- la même toxicité non hématologique grade 3 (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de dose.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints d'un gliome malin en progression ou récidive :

Un cycle de traitement comprend 28 jours. Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable, le TMZ est administré par voie orale à la dose de 200 mg/m^2 une fois par jour pendant les 5 premiers jours du cycle, puis le traitement devra être interrompu pendant les 23 jours suivants (total de 28 jours). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préalable, la dose initiale est de 150 mg/m^2 une fois par jour, puis est augmentée lors du second cycle à 200 mg/m^2 une fois par jour pendant 5 jours, s'il n'y a pas de toxicité hématologique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations spéciales :

Population pédiatrique :

Chez les enfants âgés de 3 ans ou plus, le TMZ est uniquement utilisé dans le traitement du gliome malin en progression ou récidive. L'expérience chez ces enfants est très limitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

La sécurité et l'efficacité du TMZ chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'une insuffisance hépatique faible ou modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de TMZ chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (stade C de la classification de Child) ou d'insuffisance rénale. Sur la base des propriétés pharmacocinétiques du TMZ, il est peu probable qu'une réduction de dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou de n'importe quel degré d'insuffisance rénale. Cependant, des précautions doivent être prises lorsque le TMZ est administré chez ces patients.

Patients âgés :

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients âgés de 19 à 78 ans, la clairance du TMZ n'est pas affectée par l'âge. Cependant, les patients âgés (> 70 ans) semblent avoir un risque augmenté de neutropénie et thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélules :

Temodal gélules doit être administré à jeun.

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau et ne doivent pas être ouvertes ni mâchées.

Si des vomissements surviennent après l'administration de la dose, ne pas administrer une deuxième dose le même jour.

Poudre pour solution pour perfusion :

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion doit être administré **uniquement par voie intraveineuse.** Il **ne doit pas** être administré par d'autres voies d'administration, telles que les voies intrathécale, intramusculaire, ou sous-cutanée.

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion peut être administré dans la même ligne de perfusion qu'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il est incompatible avec des solutions de glucose.

La dose appropriée de TMZ doit être perfusée par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe pendant 90 minutes. De même que pour d'autres agents chimiothérapeutiques similaires, il est recommandé de l'utiliser avec prudence afin d'éviter toute extravasation. Des effets indésirables localisés au site d'injection, généralement modérés et disparaissant rapidement, ont été observés chez des patients recevant Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion. Des études précliniques n'ont montré aucune lésion permanente des tissus (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique).

Temodal est également disponible sous forme de gélules (voie orale). Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion, administré par perfusion intraveineuse de 90 minutes, est bioéquivalent à la forme gélule (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC).
- Myélosuppression sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections opportunistes et réactivation d'infections :

Des infections opportunistes (telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii)* et la réactivation d'infections (telles que VHB et CMV) ont été observées pendant le traitement par TMZ (cf Effets indésirables).

Méningo-encéphalite herpétique :

Dans certains cas postérieurs à la mise sur le marché, une méningo-encéphalite herpétique (ayant parfois entraîné une issue fatale) a été observée chez des patients recevant TMZ en association avec une radiothérapie, notamment en cas d'administration concomitante de stéroïdes.

Pneumonie à Pneumocystis jirovecii :

Dans un essai pilote, les patients ayant reçu du TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma prolongé de 42 jours ont montré un risque particulier de développer des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Ainsi, une prophylaxie pour la pneumonie à PPC est requise pour tous les patients recevant du TMZ de manière concomitante à la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que soit le taux de lymphocytes. Si une lymphopénie se produit, ils doivent continuer la prophylaxie jusqu'à retrouver une lymphopénie de grade ≤ 1.

Il peut y avoir une fréquence plus importante de PPC quand le TMZ est administré selon un schéma de traitement plus long. Néanmoins, tous les patients recevant du TMZ, particulièrement les patients recevant des stéroïdes, doivent être surveillés attentivement concernant le développement de PPC quel que soit le schéma de traitement. Des cas d'insuffisance respiratoire fatale ont été rapportés chez des patients utilisant TMZ, en particulier en association avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

VHB :

Des cas d'hépatite liée à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés, incluant certains cas d'évolution fatale. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (incluant les patients présentant une hépatite B active) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement. Au cours du traitement, les patients devront être surveillés et pris en charge de façon appropriée.

Hépatotoxicité :

Des cas d'atteintes hépatiques, dont des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par TMZ (cf Effets indésirables). Avant l'initiation du traitement, des examens de la fonction hépatique devront être réalisés pour obtenir des valeurs de référence. En cas d'anomalies, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque incluant le risque d'insuffisance hépatique fatale, avant d'initier le traitement par le témozolomide. Chez les patients qui ont un cycle de traitement de 42 jours, les examens de la fonction hépatique devront être répétés au milieu du cycle. Les examens de la fonction hépatique devront être réalisés après chaque cycle de traitement chez tous les patients. Chez les patients ayant des perturbations significatives de la fonction hépatique, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après la dernière prise de témozolomide.

Tumeurs malignes :

Des cas de syndromes myélodysplasiques et de tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde, ont également été observés, très rarement (cf Effets indésirables).

Traitement antiémétique :

Les nausées et les vomissements sont très fréquemment associés au TMZ.

Un traitement antiémétique peut être administré avant ou après administration de TMZ.

Patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

Une prophylaxie antiémétique est recommandée avant la dose initiale en phase concomitante. Une telle prophylaxie est fortement recommandée pendant la phase de monothérapie.

Patients avec un gliome malin en progression ou récidive :

Les patients qui ont eu des vomissements sévères (grades 3 ou 4) au cours des cycles de traitement antérieurs peuvent nécessiter un traitement antiémétique.

Paramètres biologiques :

Chez les patients traités avec du TMZ, une myélosuppression peut survenir, y compris une pancytopénie prolongée pouvant entraîner une anémie aplasique, qui dans certains cas, a eu une issue fatale. Dans certains cas, l'exposition concomitante à des médicaments pouvant être à l'origine d'une anémie aplasique, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprime, complique l'évaluation.

Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : PNN $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l et taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9$/l. Une numération formule sanguine complète doit être effectuée au jour 22 (21 jours après la première dose) ou dans un délai de 48 heures suivant ce jour, et chaque semaine jusqu'à un taux PNN $> 1{,}5 \times 10^9$/l et un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9$/l. Si le taux de PNN tombe à une valeur $< 1{,}0 \times 10^9$/l ou le taux de plaquettes est $< 50 \times 10^9$/l pendant n'importe quel cycle, la dose doit être diminuée d'un niveau au prochain cycle (cf Posologie/Mode d'administration). Les niveaux de doses incluent 100 mg/m^2, 150 mg/m^2, et 200 mg/m^2. La plus basse dose recommandée est 100 mg/m^2.

Population pédiatrique :
Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans. L'expérience chez les enfants plus âgés et les adolescents est très limitée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Patients âgés (> 70 ans) :
Les patients âgés présentent un risque plus élevé de neutropénie et de thrombocytopénie comparativement aux patients plus jeunes. Par conséquent, une attention particulière est nécessaire lorsque le TMZ est administré chez les patients âgés.

Hommes traités :
Il est conseillé aux hommes traités par le TMZ de ne pas procréer jusqu'à 6 mois après la dernière dose prise et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Lactose (gélules) :
Temodal gélules contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium (poudre pour solution pour perfusion) :
Temodal poudre pour solution pour perfusion contient 2,4 mmol de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Dans une autre étude de phase I, l'administration simultanée de TMZ et de ranitidine ne modifie pas l'absorption du témozolomide ou l'exposition à son métabolite actif le monométhyl triazéno-imidazole carboxamide (MTIC).
- Selon une analyse pharmacocinétique de population lors des essais de phase II, l'administration concomitante de dexaméthasone, de prochlorpérazine, de phénytoïne, de carbamazépine, d'ondansétron, d'antagonistes des récepteurs H_2 ou de phénobarbital ne modifie pas la clairance du TMZ. L'administration concomitante d'acide valproïque a été associée à une diminution faible mais statistiquement significative de la clairance du TMZ.
- Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet du TMZ sur le métabolisme ou l'élimination d'autres médicaments. Cependant, comme le TMZ ne subit pas de métabolisme hépatique et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques, il ne devrait pas affecter les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments (cf Pharmacocinétique).
- L'utilisation de TMZ en association avec d'autres agents myélosuppresseurs est susceptible d'accroître le risque de myélosuppression.
- Temodal gélules : L'administration de TMZ lors des repas se traduit par une diminution de 33 % de la Cmax et par une diminution de 9 % de l'aire sous la courbe (ASC).
  Comme on ne peut pas exclure que ce changement de la Cmax ait une signification clinique, Temodal doit être administré en dehors des repas.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune donnée chez la femme enceinte. Lors des études précliniques conduites chez le rat et le lapin ayant reçu une dose de 150 mg/m^2 de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (cf Sécurité préclinique).
Temodal ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Si l'administration est envisagée pendant la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le TMZ est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TMZ.

FERTILITÉ :
Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent du TMZ.

FERTILITÉ MASCULINE :
Le TMZ peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par ce dernier de ne pas procréer jusqu'à 6 mois après avoir reçu la dernière dose, et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement, compte tenu de la possibilité d'infertilité irréversible due à la thérapie avec le TMZ.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le TMZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de la fatigue et de la somnolence (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience issue d'essai clinique réalisé avec les gélules :
Chez les patients traités avec le TMZ, que celui-ci soit utilisé en association avec la radiothérapie ou en monothérapie suivi d'une radiothérapie pour un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué, ou qu'il soit administré en monothérapie chez les patients atteints d'un gliome en progression ou en récidive, les effets indésirables très fréquents rapportés étaient similaires : nausées, vomissements, constipation, anorexie, mal de tête et fatigue. Des convulsions ont été rapportées très fréquemment chez les patients ayant un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en monothérapie, et un rash a été rapporté très fréquemment chez les patients ayant un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué recevant le TMZ et la radiothérapie de manière concomitante, et également en monothérapie, et fréquemment chez les patients présentant un gliome en récidive. La plupart des effets indésirables hématologiques ont été rapportés fréquemment ou très fréquemment dans les deux indications (tableaux 4 et 5) ; la fréquence des anomalies des paramètres biologiques de grade 3-4 est mentionnée après chaque tableau.
Dans les tableaux, les effets indésirables sont listés selon la classification des systèmes d'organe et par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :
Le tableau 4 rapporte les événements indésirables survenus au cours du traitement observés chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué pendant les phases concomitante et de monothérapie du traitement.

Tableau 4

Événements survenus au cours du traitement observés pendant les phases concomitante et de monothérapie du traitement chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Classification des systèmes d'organe	TMZ + RT concomitante n = 288*	TMZ en monothérapie n = 224
Infections et infestations :		
- Fréquent	Infection, *Herpes simplex*, infection des plaies, pharyngite, candidose orale	Infection, candidose orale
- Peu fréquent		*Herpes simplex*, zona, symptômes pseudo-grippaux
Affections hématologiques et du système lymphatique :		
- Fréquent	Neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie	Neutropénie fébrile, thrombocytopénie, anémie, leucopénie
- Peu fréquent	Neutropénie fébrile, anémie	Lymphopénie, pétéchie
Affections endocriniennes :		
- Peu fréquent	Syndrome cushingoïde	Syndrome cushingoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition :		
- Très fréquent	Anorexie	Anorexie
- Fréquent	Hyperglycémie, perte de poids	Perte de poids
- Peu fréquent	Hypokaliémie, augmentation des phosphatases alcalines, prise de poids	Hyperglycémie, prise de poids
Affections psychiatriques :		
- Fréquent	Anxiété, instabilité émotionnelle, insomnie	Anxiété, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie
- Peu fréquent	Agitation, apathie, trouble du comportement, dépression, hallucination	Hallucination, amnésie
Affections du système nerveux :		
- Très fréquent	Céphalée	Convulsions, céphalée
- Fréquent	Convulsions, baisse de conscience, somnolence, aphasie, troubles de l'équilibre, étourdissements, confusion, troubles de la mémoire, concentration altérée, neuropathie, paresthésie, trouble de la parole, tremblements	Hémiparésie, aphasie, troubles de l'équilibre, somnolence, confusion, étourdissements, troubles de la mémoire, concentration altérée, dysphasie, troubles neurologiques (NOS), neuropathie, neuropathie périphérique, paresthésie, trouble de la parole, tremblements
- Peu fréquent	État de mal épileptique, trouble extrapyramidal, hémiparésie, ataxie, altération de la cognition, dysphasie, démarche anormale, hyperesthésie, hypoesthésie, troubles neurologiques (NOS), neuropathie périphérique	Hémiplégie, ataxie, coordination anormale, démarche anormale, hyperesthésie, trouble sensoriel
Affections oculaires :		
- Fréquent	Vision floue	Trouble du champ visuel, vision floue, diplopie
- Peu fréquent	Hémianopsie, acuité visuelle réduite, trouble de la vision, défaut du champ visuel, douleur oculaire	Acuité visuelle réduite, douleur oculaire, sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe :		
- Fréquent	Baisse de l'audition	Baisse de l'audition, acouphène
- Peu fréquent	Otite moyenne, acouphène, hyperacousie, douleur à l'oreille	Surdité, vertige, douleur à l'oreille
Affections cardiaques :		
- Fréquent	Palpitation	
Affections vasculaires :		
- Fréquent	Hémorragie, œdème, œdème des jambes	Hémorragie, thrombose veineuse profonde, œdème des jambes
- Peu fréquent	Hémorragie cérébrale, hypertension	Embolie pulmonaire, œdème, œdème périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
- Fréquent	Dyspnée, toux	Dyspnée, toux
- Peu fréquent	Pneumonie, infection des voies aériennes hautes, congestion nasale	Pneumonie, sinusite, infection des voies aériennes hautes, bronchite
Affections gastro-intestinales :		
- Très fréquent	Constipation, nausées, vomissements	Constipation, nausées, vomissements
- Fréquent	Stomatite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, dysphagie	Stomatite, diarrhée, dyspepsie, dysphagie, bouche sèche
- Peu fréquent		Distension abdominale, incontinence fécale, troubles gastro-intestinaux (NOS), gastro-entérite, hémorroïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :		
- Très fréquent	Alopécie, rash	Alopécie, rash
- Fréquent	Dermatite, sécheresse cutanée, érythème, prurit	Sécheresse cutanée, prurit
- Peu fréquent	Exfoliation cutanée, réaction de photosensibilité, pigmentation anormale	Érythème, pigmentation anormale, transpiration accrue
Affections musculosquelettiques et systémiques :		
- Fréquent	Faiblesse musculaire, arthralgie	Faiblesse musculaire, arthralgie, douleur musculosquelettique, myalgie
- Peu fréquent	Myopathie, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, myalgie	Myopathie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires :		
- Fréquent	Miction fréquente, incontinence urinaire	Incontinence urinaire
- Peu fréquent		Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein :		
- Peu fréquent	Impuissance	Hémorragie vaginale, ménorragie, aménorrhée, vaginite, douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :		
- Très fréquent	Fatigue	Fatigue
- Fréquent	Réaction allergique, fièvre, lésions radiques, œdème de la face, douleur, altération du goût	Réaction allergique, fièvre, lésions radiques, douleur, altération du goût
- Peu fréquent	Asthénie, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, aggravation de l'état, raideur, décoloration de la langue, parosmie, soif	Asthénie, œdème de la face, douleur, aggravation de l'état, raideur, trouble dentaire
Investigations :		
- Fréquent	Augmentation des ALAT	Augmentation des ALAT
- Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des gamma-GT, augmentation des ASAT	

* Un patient randomisé dans le bras radiothérapie seule a reçu TMZ + RT.

Résultats de laboratoire :
Une myélosuppression (neutropénie et thrombocytopénie), connue comme étant la toxicité dose-limitante de la plupart des agents cytotoxiques, y compris le TMZ, a été observée. Parmi les anomalies de laboratoire associées à des événements indésirables apparues au cours de la phase concomitante et de monothérapie, les anomalies de neutrophiles de grade 3 ou 4 incluant les événements neutropéniques étaient observées chez 8 % des patients. Les anomalies de grade 3 ou 4 des thrombocytes, incluant les événements de thrombocytopénie ont été observées chez 14 % des patients qui recevaient du TMZ.

Gliome malin en récidive ou progression :
Lors des essais cliniques, les effets indésirables liés au traitement le plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux, plus particulièrement nausées (43 %) et vomissements (36 %). Ces effets ont été habituellement de grade 1 ou 2 (0 à 5 épisodes de vomissements par 24 heures) et ont disparu spontanément ou ont été rapidement contrôlées par un traitement antiémétique standard. L'incidence des nausées et vomissements sévères a été de 4 %.
Le tableau 5 comprend les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans le cadre de gliome malin en progression ou récidive et suite à la mise sur le marché de Temodal.

Tableau 5

Effets indésirables chez les patients atteints d'un gliome malin en progression ou récidive	
Infections et infestations :	
- Rare	Infections opportunistes, incluant pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPC)
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Très fréquent	Neutropénie ou lymphopénie (grade 3-4), thrombocytopénie (grade 3-4)
- Peu fréquent	Pancytopénie, anémie (grade 3-4), leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
- Très fréquent	Anorexie
- Fréquent	Perte de poids
Affections du système nerveux :	
- Très fréquent	Céphalée
- Fréquent	Somnolence, étourdissements, paresthésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales :	
- Très fréquent	Vomissements, nausées, constipation
- Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Fréquent	Rash, prurit, alopécie
- Très rare	Érythème multiforme, érythrodermie, urticaire, exanthème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Très fréquent	Fatigue
- Fréquent	Fièvre, asthénie, raideur, malaise, douleur, altération du goût
- Très rare	Réactions allergiques, incluant anaphylaxie, angiœdème

Résultats de laboratoire :
Une thrombocytopénie et une neutropénie de grade 3 ou 4 sont survenues respectivement chez 19 % et 17 % des patients traités pour gliome malin. Cela a entraîné une hospitalisation et/ou un arrêt du TMZ respectivement chez 8 % et 4 % des patients. La myélosuppression était prévisible (habituellement lors des premiers cycles de traitement, avec un nadir entre le jour 21 et le jour 28), et rapidement réversible, généralement en 1 à 2 semaines. Il n'a pas été observé de myélosuppression cumulative. La présence de thrombocytopénie

peut augmenter le risque de saignements, et la présence de neutropénie ou de leucopénie peut augmenter le risque d'infection.

Genre :

Dans une analyse pharmacocinétique de population d'un essai clinique, il y a eu 101 femmes et 169 hommes pour qui les taux de nadir des neutrophiles étaient disponibles, et 110 femmes et 174 hommes pour qui les taux de nadir des plaquettes étaient disponibles. Il y a eu des taux supérieurs de neutropénie de grade 4 (PNN < 0,5 x 10^9/l), 12 % versus 5 %, et de thrombocytopénie (< 20 x 10^9/l), 9 % versus 3 %, chez les femmes versus chez les hommes durant le premier cycle du traitement. Dans une série de 400 sujets ayant un gliome en récidive, une neutropénie de grade 4 est survenue chez 8 % des femmes versus 4 % des hommes et une thrombocytopénie de grade 4 chez 8 % des femmes versus 3 % des hommes durant le premier cycle du traitement. Dans une étude de 288 sujets avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué, une neutropénie de grade 4 survenait chez 3 % des femmes versus 0 % des hommes et une thrombocytopénie de grade 4 chez 1 % des femmes versus 0 % des hommes durant le premier cycle du traitement.

Population pédiatrique :

Le TMZ par voie orale a été étudié chez des enfants (3-18 ans) atteints d'un gliome du tronc cérébral en récidive ou d'un astrocytome de haut grade en récidive, administré quotidiennement pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Bien que les données soient limitées, la tolérance attendue chez les enfants devrait être similaire à celle de chez l'adulte. La sécurité du TMZ chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie.

Expérience issue d'essai clinique avec la forme IV :

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion délivre une dose de TMZ équivalente à celle des gélules de Temodal et entraîne également une exposition similaire au TMZ et à son métabolite actif MTIC (cf Pharmacocinétique). Les effets indésirables rapportés au cours des deux études avec la formulation IV (n = 35), mais non rapportés dans les études utilisant Temodal gélules, étaient les réactions liées au site de perfusion : douleur, irritation, prurit, sensation de chaleur, gonflement et érythème, ainsi qu'hématome.

Depuis la commercialisation :

Les effets indésirables graves suivants ont été identifiés depuis la commercialisation :

Tableau 6

Résumé des événements rapportés avec le témozolomide depuis la commercialisation	
*Infections et infestations * :*	
- Peu fréquent	Infection à cytomégalovirus, réactivation d'une infection comme le cytomégalovirus ou le virus de l'hépatite B(1), méningo-encéphalite herpétique(1)
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Très rare	Pancytopénie prolongée, anémie aplasique(1)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :	
- Très rare	Syndrome myélodysplasique (SMD), tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde
*Affections endocriniennes * :*	
- Peu fréquent	Diabète insipide
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Très rare	Pneumopathies/pneumonies interstitielles, fibrose pulmonaire, insuffisance respiratoire(1)
*Affections hépatobiliaires * :*	
- Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
- Peu fréquent	Hyperbilirubinémie, cholestase, hépatite, atteinte hépatique, insuffisance hépatique(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Très rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson

(1) Incluant des cas d'issue fatale.

* Fréquences estimées à partir des données des essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les doses de 500, 750, 1000 et 1250 mg/m² (dose totale par cycle de 5 jours) ont été évaluées cliniquement chez les patients. La toxicité dose-limitante a été la toxicité hématologique et était rapportée avec toute dose mais attendue pour être plus sévère aux doses supérieures. Un surdosage de 10 000 mg (dose totale pour un seul cycle, sur 5 jours) a été constaté chez un patient et les effets indésirables rapportés étaient pancytopénie, pyrexie, défaillance de multiples organes et décès. Chez des patients ayant pris la dose recommandée pendant plus de 5 jours de traitement (jusqu'à 64 jours) les effets indésirables incluaient une aplasie médullaire, avec ou sans infection, dans certains cas sévère et prolongée, et pouvant entraîner un décès. En cas de surdosage, un bilan hématologique est nécessaire. Des soins intensifs doivent être mis en place si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents alkylants (code ATC : L01AX03).

Mécanisme d'action :

Le témozolomide est un dérivé triazène qui subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monométhyl triazéno-imidazole carboxamide actif (MTIC). La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O^6 et à une alkylation supplémentaire en position N^7. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité clinique :

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

Un total de 573 patients ont été randomisés pour recevoir soit TMZ + RT (n = 287) soit RT seule (n = 286). Les patients dans le bras TMZ + RT ont reçu le TMZ concomitant (75 mg/m²) une fois par jour, en commençant le premier jour de la RT jusqu'au dernier jour de la RT, pendant 42 jours (avec un maximum de 49 jours). Ceci a été suivi de TMZ en monothérapie (150-200 mg/m²) les jours 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à 6 cycles, commençant 4 semaines après la fin de la RT. Les patients dans le bras contrôle ont reçu seulement de la RT. La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPC) a été exigée pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement d'entretien dans la phase de suivi chez 161 des 282 patients (57 %) dans le bras radiothérapie seule, et 62 des 277 patients (22 %) dans le bras TMZ + radiothérapie.

Le hazard ratio (HR) pour la survie globale était 1,59 (95 % IC pour HR = 1,33-1,91) avec un log-rank p < 0,0001 en faveur du bras TMZ. La probabilité estimée de survie à 2 ans ou plus (26 % *vs* 10 %) est plus importante pour le bras RT + TMZ. L'addition de TMZ de manière concomitante à la RT, suivie de TMZ en monothérapie dans le traitement des patients avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué, a démontré une amélioration de la survie globale (SG) statistiquement significative comparée à la RT seule (cf figure ci-dessous).

Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population ITT [Intent-to-Treat]) :

Population ITT : survie globale

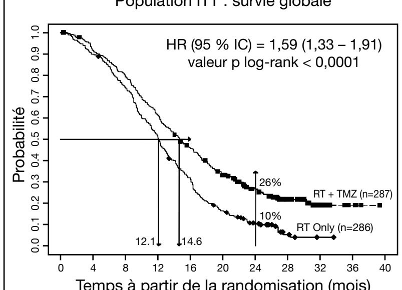

Les résultats de l'étude n'étaient pas cohérents dans le sous-groupe de patients avec un faible « performance status » (OMS, PS = 2, n = 70), où la survie globale et le temps de progression étaient similaires dans les deux bras. Cependant, aucun risque inacceptable ne semble avoir été décelé dans ce groupe de patients.

Gliome malin en progression ou récidive :

Les données d'efficacité clinique chez les patients atteints de glioblastome multiforme (indice de performance Karnofsky [IPK] ⩾ 70), en progression ou récidivant après une chirurgie et une RT, proviennent de deux essais cliniques avec TMZ par voie orale. L'un était un essai non comparatif chez 138 patients (29 % avaient reçu une chimiothérapie préalable), et l'autre était un essai randomisé contrôlé contre référence active comparant TMZ versus procarbazine, chez un total de 225 patients (67 % avaient reçu une chimiothérapie préalable à base de nitroso-urée). Dans les deux essais, le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) définie par imagerie de résonance médicale (IRM) ou une aggravation neurologique. Dans l'essai non comparatif, la SSP à 6 mois était de 19 %, la survie médiane sans progression était de 2,1 mois, et la survie médiane globale de 5,4 mois. Le taux de réponse objective (TRO), défini par des IRM, était de 8 %.

Dans l'essai randomisé contrôlé contre référence active, la SSP à 6 mois était significativement plus importante pour le TMZ que pour la procarbazine (21 % versus 8 %, respectivement - Chi² : p = 0,008) avec une SSP médiane de 2,89 et 1,88 mois, respectivement (log rank p = 0,0063). La survie médiane était de 7,34 et 5,66 mois respectivement pour le TMZ et la procarbazine (log rank p = 0,33). A 6 mois, le pourcentage des patients survivants était significativement plus élevé dans le bras TMZ (60 %) comparé au bras procarbazine (44 % ; Chi² : p = 0,019). Chez les patients préalablement traités par chimiothérapie, un bénéfice a été noté pour ceux ayant un IPK ⩾ 80.

Les données sur la durée jusqu'à aggravation de l'état neurologique comme celles sur la durée jusqu'à aggravation de l'indice de performance (diminution jusqu'à un IPK < 70 ou diminution d'au moins 30 points) étaient en faveur du TMZ par rapport à la procarbazine. Les temps médians jusqu'à progression pour ces critères d'évaluation sont plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine, entre 0,7 et 2,1 mois (log rank p = < 0,01 à 0,03).

Astrocytome anaplasique en récidive :

Lors d'un essai de phase II prospectif, multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité du TMZ oral dans le traitement des patients atteints d'astrocytome anaplasique en première rechute, la survie sans progression (SSP) à 6 mois était de 46 %. La médiane de la SSP était de 5,4 mois. La médiane de la survie globale était de 14,6 mois. Le taux de réponse, basé sur une revue centralisée, était de 35 % (13 RC et 43 RP) sur la population en intention de traiter (ITT) [n = 162]. Chez 43 patients, la stabilité de la maladie a été rapportée. La survie sans événement à 6 mois pour la population en intention de traiter était de 44 % avec une médiane de survie sans événement de 4,6 mois, ce qui était similaire aux résultats de survie sans progression. Pour la population histologiquement éligible, les résultats d'efficacité étaient similaires. L'obtention d'une réponse radiologique objective ou le maintien d'une stabilisation sans progression était fortement associé à une qualité de vie maintenue ou améliorée.

Population pédiatrique :

Le TMZ oral a été étudié chez les enfants (3-18 ans) atteints d'un gliome du tronc cérébral en récidive ou d'un astrocytome de haut grade en récidive, administré quotidiennement pendant 5 jours tous les 28 jours. La tolérance au TMZ était similaire à celle de l'adulte.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le TMZ est spontanément hydrolysé au pH physiologique, principalement en son métabolite actif, 3-méthyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC). Le MTIC est spontanément hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), un intermédiaire connu dans la biosynthèse de la purine et de l'acide nucléique, et en méthylhydrazine, métabolite actif alkylant supposé. Il semble que la cytotoxicité du MTIC soit principalement due à l'alkylation de l'ADN, essentiellement aux positions O^6 et N^7 de la guanine. Concernant l'ASC du TMZ, l'exposition aux MTIC et AIC est ~ 2,4 % et 23 %, respectivement. *In vivo*, le t½ du MTIC était similaire à celui du TMZ, 1,8 heure.

Dans une étude de bioéquivalence en ouvert, en crossover et en situation bilatérale portant sur la pharmacocinétique du TMZ par voie orale et par voie intraveineuse chez des patients présentant des tumeurs malignes primaires du SNC, Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion administré sur une durée de 90 minutes a été bioéquivalent en termes de Cmax et d'ASC pour le TMZ et le MTIC en comparaison à Temodal en gélules administré à la dose de 150 mg/m². Les valeurs moyennes de la Cmax pour le TMZ et le MTIC étaient respectivement de 7,4 µg/ml et 320 ng/ml 90 minutes après la perfusion intraveineuse. Les valeurs moyennes de l'$ASC_{(0\to\infty)}$ pour le TMZ et le MTIC étaient respectivement de 25 µg.h/ml et de 1004 ng.h/ml.

Absorption :

Après administration orale chez l'adulte, le TMZ est rapidement absorbé, avec des pics de concentration observés parfois dès 20 minutes après administration (temps moyen compris entre 0,5 et 1,5 heure). Après administration orale de TMZ marqué au ^{14}C, l'excrétion fécale moyenne de ^{14}C dans les 7 jours suivant l'administration était de 0,8 %, signe d'une absorption complète.

Distribution :

Le TMZ est faiblement lié aux protéines plasmatiques (10 à 20 %) et, par conséquent, est peu susceptible d'interagir avec des produits très fortement liés aux protéines.

Les études cliniques utilisant la technique de TEP (tomographie par émission de positrons) et les données précliniques suggèrent que le TMZ traverse rapidement la barrière hématoencéphalique et se retrouve dans le liquide céphalorachidien (LCR). La pénétration dans le LCR a été confirmée chez un patient ; sur la base de l'ASC du TMZ, l'exposition du LCR était approximativement 30 % de celle du plasma, ce qui est cohérent avec les données chez l'animal.

Élimination :

La demi-vie plasmatique (t½) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du ^{14}C est la voie rénale. Après administration orale, environ 5 à 10 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures, et le reste est excrété sous forme d'acide témozolomide, de 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC) ou de métabolites polaires non identifiés.

L'augmentation des concentrations plasmatiques est dose-dépendante. La clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.

Populations spéciales :

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques de population du TMZ a montré que la clairance plasmatique du TMZ est indépendante de l'âge, de la fonction rénale ou de la consommation de tabac. Dans une autre étude pharmacocinétique, les profils pharmacocinétiques plasmatiques des patients atteints d'insuffisance hépatique faible à modérée étaient identiques à ceux observés chez les patients dont la fonction hépatique était normale.

Les enfants présentent une ASC plus élevée que les adultes ; cependant, la dose maximale tolérée (DMT) est de 1000 mg/m² par cycle de traitement à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité à cycle unique (5 jours de traitement, 23 jours sans traitement), à 3 et 6 cycles ont été réalisées chez le rat et le chien. Les principales cibles de la toxicité ont été la moelle osseuse, le système lymphoréticulaire, les testicules, le tractus gastro-intestinal et, pour des doses plus fortes, létales chez 60 % à 100 % des rats et des chiens testés, une dégénérescence rétinienne est survenue. La plupart des phénomènes toxiques ont été réversibles, à l'exception des effets secondaires sur le système de reproduction mâle et de la dégénérescence rétinienne. Cependant, comme les doses impliquées dans cette dégénérescence appartiennent à l'intervalle de doses létales et qu'aucun effet semblable n'a été observé lors des études cliniques, ce résultat n'a pas de signification clinique.

Le TMZ est un agent alkylant embryotoxique, tératogène et génotoxique. Le TMZ est plus toxique chez le rat et le chien que chez l'homme, et la dose thérapeutique est proche de la dose létale minimale chez le rat et le chien. Les diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes et des plaquettes apparaissent comme des indicateurs sensibles de la toxicité. Différents types de néoplasmes ont été observés lors de l'étude de toxicité après 6 cycles de traitement chez le rat, dont : carcinome mammaire, kérato-acanthome cutané et adénome baso-cellulaire, alors qu'aucune tumeur, ni aucun changement prénéoplasique n'ont été observés au cours des études chez le chien. Le rat semble être particulièrement sensible aux effets oncogènes du TMZ, avec l'apparition des premières tumeurs dans les 3 mois suivant le début du traitement. La période de latence est très courte, même pour un agent alkylant.

Les résultats des tests d'Ames/Salmonella et d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain démontrent l'existence d'un potentiel mutagène.

La formulation par voie intraveineuse a provoqué des irritations locales au site d'injection à la fois chez le lapin et chez le rat. Cette irritation était transitoire et non associée à une lésion durable des tissus.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélules :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Poudre pour solution pour perfusion :

Durée de conservation : 4 ans (flacon fermé).

A conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Après reconstitution :

La stabilité chimique et physique de la solution en cours d'utilisation a été démontrée pendant 14 heures à 25 °C, durée de perfusion comprise.

D'un point de vue microbiologique, ce produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution ne soit effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Temodal gélules :

Les gélules ne doivent pas être ouvertes. Lorsqu'une gélule est détériorée, tout contact entre la poudre et la peau ou les muqueuses doit être évité. En cas de contact de Temodal avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Les patients devront être avertis de tenir les gélules hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Temodal poudre pour solution pour perfusion :

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion. Le port de gants est requis et des conditions d'asepsie sont nécessaires. En cas de contact avec Temodal 2,5 mg/ml avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Chaque flacon doit être reconstitué avec 41 ml d'eau stérile pour injection. La solution obtenue contient 2,5 mg/ml de TMZ. Les flacons doivent être tournés doucement et ne doivent pas être secoués. La solution doit être inspectée et tout flacon contenant des particules visibles ne doit pas être utilisé. Un volume jusqu'à 40 ml de la solution reconstituée devra être prélevé selon la dose totale prescrite et sera versé dans une poche vide pour perfusion de 250 ml (PVC ou polyoléfine). Le tube de la pompe devra être raccordé à la poche, le tube devra être purgé puis capuchonné. Temodal 2,5 mg/ml doit être administré par perfusion intraveineuse **uniquement**, sur une durée de 90 minutes.

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion peut être administré dans la même ligne de perfusion qu'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il est incompatible avec des solutions de glucose.

En l'absence de données supplémentaires, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou perfusé simultanément par la même ligne de perfusion.
Ce médicament est à usage unique seulement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/98/096/024 ; CIP 3400957595050 (bte de 5 sach-dose de 1 gél à 5 mg).
EU /1/98/096/013 ; CIP 3400957474591 (bte de 5 sach-dose de 1 gél à 20 mg).
EU /1/98/096/015 ; CIP 3400957474713 (bte de 5 sach-dose de 1 gél à 100 mg).
EU /1/98/096/017 ; CIP 3400957474942 (bte de 5 sach-dose de 1 gél à 140 mg).
EU /1/98/096/019 ; CIP 3400957475192 (bte de 5 sach-dose de 1 gél à 180 mg).
EU /1/98/096/021 ; CIP 3400957475314 (bte de 5 sach-dose de 1 gél à 250 mg).
EU /1/98/096/023 ; CIP 3400957475543 (fl de pdre p sol p perf à 2,5 mg/ml).

RCP révisés le 09.06.17.
Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9203087 (gélule à 5 mg) : 4,00 €.
UCD 9203064 (gélule à 20 mg) : 17,28 €.
UCD 9203058 (gélule à 100 mg) : 86,39 €.
UCD 9330265 (gélule à 140 mg) : 120,96 €.
UCD 9330271 (gélule à 180 mg) : 155,52 €.
UCD 9203070 (gélule à 250 mg) : 215,98 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.
Représentant local :

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

TÉNORDATE ®

nifédipine, aténolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (corps rosé, tête violette) *contenant 1 comprimé et des granulés :* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 15.

COMPOSITION	*p gélule*
Comprimé* : Nifédipine (DCI)	20 mg
Granulés : Aténolol (DCI)	50 mg

Excipients :
Comprimé : Noyau : cellulose microcristalline, amidon de maïs, lactose, polysorbate 80, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.
Granulés : carbonate de magnésium lourd, laurylsulfate de sodium, gélatine, amidon de maïs, stéarate de magnésium.
Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, érythrosine, indigotine.
* Forme à libération prolongée.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Une gélule par jour.
CTJ : 0,46 à 0,97 €.
Plus rarement, si le contrôle tensionnel est insuffisant, la posologie pourra être augmentée à 1 gélule deux fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Syndromes coronaires aigus datant de moins de 1 mois (infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST et angor instable).
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Sténose aortique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Acidose métabolique.
- Altération sévère de la fonction rénale, DFG < 30 ml/min.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Traitement par le diltiazem (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament est généralement déconseillé :
- en cas d'association au dantrolène (perfusion), à la ciclosporine, au vérapamil et au fingolimod (cf Interactions) ;
- pendant la grossesse ou l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Arrêt du traitement : Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Liées à l'aténolol :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
  Les patients atteints de maladie bronchospastique ne doivent généralement pas recevoir de bêtabloquants en raison de la résistance accrue des voies aériennes. L'aténolol est un bêtabloquant bêta-1 sélectif, mais cette sélectivité n'est pas absolue.
  La posologie la plus faible possible de Ténordate doit donc être utilisée et la plus grande prudence s'impose.
  Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.
  En cas de crise, le traitement par Ténordate doit être interrompu et un bronchodilatateur peut être administré si nécessaire.
- Insuffisance cardiaque : Ténordate ne doit pas être administré dans l'insuffisance cardiaque (l'administration progressive des doses n'étant pas possible).
- Bradycardie :
  Ténordate réduira la fréquence cardiaque. Cet effet est toutefois contré par les propriétés de la nifédipine. Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée. Cet effet est cependant contré par les propriétés de la nifédipine contenue dans Ténordate.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré. Cet effet est cependant contré par les propriétés de la nifédipine contenue dans Ténordate.
- Angor de Prinzmetal : les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
- Troubles artériels périphériques : chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, en dehors des cas sévères (cf Contre-indications), il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
- Phéochromocytome : l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. Chez ces patients, Ténordate doit être administré uniquement après blocage des récepteurs alpha.
- Sujet âgé : chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale (en dehors des situations sévères, cf Contre-indications), il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale ; en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 battements/min au repos).
- Sujet diabétique :
  L'aténolol doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie.
  Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale :
  Il conviendra d'être prudent en cas d'utilisation d'anesthésiques avec Ténordate.
  Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. L'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par un bêtabloquant et le choix de l'anesthésique doit se porter sur un agent ayant l'activité inotrope négative la plus faible possible.
  Il est préférable d'éviter les anesthésiques responsables d'une dépression myocardique.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
- Thyrotoxicose : les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
- Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées à la nifédipine :
La prudence est recommandée chez les patients dans des conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, collapsus, dysfonctionnement systolique sévère du ventricule gauche, choc cardiogénique).
La nifédipine n'affecte pas la conduction cardiaque. Cependant, par référence aux autres antagonistes calciques, la prudence s'impose en cas de dysfonctionnement sinusal et d'anomalie de la conduction.
Du fait de son métabolisme hépatique, la nifédipine doit être administrée avec précaution chez les sujets insuffisants hépatiques.
En cas de constipation sévère, il est conseillé d'administrer des lubrifiants pour éviter l'aggravation excessive de la constipation.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées à la nifédipine :

Contre-indiquées :
- Diltiazem : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.

Déconseillées :
- Ciclosporine : risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies. Utiliser une autre dihydropyridine.
- Dantrolène (avec le dantrolène administré par perfusion) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Idélalisib : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, à type d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'antagoniste calcique pendant le traitement par l'idélalisib et après son arrêt.
- Cimétidine (avec la cimétidine utilisée à des doses $\geqslant$ 800 mg/j) : augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Surveillance clinique accrue : adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

Liées à l'aténolol :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, de la digoxine, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Déconseillées :
- Diltiazem : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continue pendant les 24 heures suivant la première dose.
- Vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, glinides, gliptines et sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne (avec la lidocaïne utilisée par voie IV) : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Substances susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption de ces substances. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

- Dipyridamole (avec le dipyridamole par voie injectable) : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).

Liées à la nifédipine et à l'aténolol :

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (alfuzosine, alimémazine, alizapride, amantadine, amitriptyline, amoxapine, apomorphine, aripiprazole, avanafil, baclofène, bromocriptine, chlorpromazine, clomipramine, clozapine, cyamémazine, dinitrate d'isosorbide, dosulépine, doxazosine, doxépine, dropéridol, entacapone, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, imipramine, isosorbide, lévodopa, lévomépromazine, lisuride, loxapine, maprotiline, métopimazine, molsidomine, nicorandil, olanzapine, oxomémazine, palipéridone, penfluridol, pergolide, pimozide, pipampérone, pipotiazine, piribédil, pramipexole, prazosine, prométhazine, propériciazine, quétiapine, rasagiline, riociguat, rispéridone, ropinirole, sélégiline, sildénafil, silodosine, sulpiride, tadalafil, tamsulosine, térazosine, tiapride, tolcapone, trimipramine, trinitrine, vardénafil, vortioxétine, zuclopenthixol) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation de Ténordate doit être évitée par mesure de précaution au cours du premier trimestre de la grossesse et peut être envisageable si nécessaire aux second et troisième trimestres de la grossesse.

En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né pendant les 3 à 5 premiers jours de vie est recommandée.

Aténolol :

Les études chez l'animal ont montré une absence de tératogénicité et d'autres effets délétères pour le fœtus après usage d'aténolol à doses thérapeutiques.

Chez l'Homme, aucun effet tératogène n'a été observé et aucune malformation n'a été rapportée dans les études prospectives menées chez les bêtabloquants.

Chez le nouveau-né de mère traitée par l'aténolol, l'action bêtabloquante peut persister plusieurs jours après la naissance, avec les signes cliniques suivants : bradycardie, détresse respiratoire ou hypoglycémie, mais le plus souvent la persistance de l'effet n'est cliniquement pas visible. Cependant, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage) peut survenir par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation. Dans ce cas, les solutés de remplissage doivent être évités (risque d'OAP).

Nifédipine :

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence le potentiel reprotoxique de la nifédipine mais l'analyse d'un nombre limité de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier.

Aux 2e et 3e trimestres de la grossesse, les données sont nombreuses et rassurantes.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de Ténordate au cours de l'allaitement doit s'accompagner d'une attention particulière.

Aténolol :

Les concentrations en aténolol dans le lait maternel sont trois fois plus importantes que dans le sang. Au cours de l'allaitement, seuls des faibles niveaux d'aténolol ont été retrouvés chez l'enfant. Néanmoins, l'apparition de propriétés bêtabloquantes chez l'enfant ne peut être exclue.

Nifédipine :

Le passage de la nifédipine dans le lait maternel est très faible.

FERTILITÉ :

Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est peu probable que l'utilisation de Ténordate ait une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il doit être pris en considération que des sensations vertigineuses ou de la fatigue peuvent survenir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, mentionnés par classe de systèmes d'organes, ont été rapportés avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie*
Fréquence indéterminée	Agranulocytose**, leucopénie**, purpura
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique**, œdème allergique (y compris œdème laryngé)**
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hypoglycémie*
Fréquence indéterminée	Hyperglycémie**
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil du type de ceux observés avec d'autres bêtabloquants*, réactions d'anxiété**, troubles du sommeil**
Rare	Modifications de l'humeur (y compris dépression)*, cauchemars*, confusion*, psychoses et hallucinations*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées**
Peu fréquent	Vertige**, migraine**, sensations vertigineuses**, tremblement**, syncope**
Rare	Sensations vertigineuses*, céphalées*, paresthésie*, paresthésie/dysesthésie**
Fréquence indéterminée	Hypoesthésie**, somnolence**, sensations vertigineuses, céphalées
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision**
Rare	Sécheresse oculaire*, troubles de la vision*
Fréquence indéterminée	Douleur oculaire**
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie*
Peu fréquent	Tachycardie**, palpitations**
Rare	Insuffisance cardiaque*, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire* ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant*, détérioration d'une insuffisance cardiaque*, aggravation d'un bloc conductif cardiaque*
Fréquence indéterminée	Douleurs thoraciques (angine de poitrine)**, bouffées congestives, œdème
Affections vasculaires	
Fréquent	Refroidissement des extrémités*, vasodilatation**
Peu fréquent	Hypotension**
Rare	Hypotension posturale pouvant être associée à une syncope*, aggravation d'une claudication intermittente existante chez des patients sujets au phénomène de Raynaud*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis**, congestion nasale**
Rare	Bronchospasme possible chez des patients avec un asthme bronchique ou un antécédent de manifestations asthmatiques*
Fréquence indéterminée	Dyspnée**
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux*, constipation**
Peu fréquent	Douleurs gastro-intestinales et abdominales**, nausées**, dyspepsie**, flatulence**, sécheresse de la bouche**
Rare	Hyperplasie gingivale**, sécheresse de la bouche*
Fréquence indéterminée	Vomissements**, insuffisance du sphincter pylorien**, constipation*, troubles gastro-intestinaux
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévations transitoires des enzymes hépatiques**
Rare	Toxicité hépatique, y compris hépatite et cholestase intrahépatique*
Fréquence indéterminée	Ictère**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angio-œdème**, érythème**
Rare	Alopécie*, réaction cutanée psoriasiforme*, exacerbation d'un psoriasis*, éruptions cutanées*, prurit**, urticaire**, rash**
Fréquence indéterminée	Nécrose épidermique toxique**, réaction photo-allergique**, purpura palpable**, dermatite exfoliatrice**
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Crampes musculaires**, tuméfaction articulaire**
Fréquence indéterminée	Arthralgie**, myalgie**, syndrome de type lupus
Affections rénales	
Peu fréquent	Polyurie**, dysurie**
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile**
Rare	Impuissance*
Fréquence indéterminée	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue*, sensation de malaise**, œdème**
Peu fréquent	Douleurs non spécifiques**, frissons**
Investigations	
Peu fréquent	Élévations des taux de transaminases*
Très rare	Une augmentation des AAN (anticorps antinucléaires) a été observée, dont la pertinence clinique n'est toutefois pas élucidée*

* Fréquence rapportée pour le composant individuel aténolol.

** Fréquence rapportée pour le composant individuel nifédipine.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Toxicité :

La toxicité de chacun des deux composants est potentialisée par l'autre composant.

La toxicité de la nifédipine varie d'un individu à l'autre. Le risque d'effets sévères en présence d'un surdosage simultané en bêtabloquant doit toutefois être souligné.

L'aténolol a été associé à une légère intoxication chez l'adulte à des doses de 300 à 350 mg et à une intoxication modérée à sévère chez un enfant de 15 ans à la dose de 500 mg.

Symptômes :

Compte tenu des propriétés liées à la formulation à libération prolongée, les symptômes de l'intoxication par l'association de nifédipine et d'aténolol peuvent apparaître 12 à 18 heures après la prise et des effets sévères peuvent apparaître après plusieurs jours.

Les effets circulatoires sont les principaux risques liés aux affections suivantes : insuffisance cardiaque, y compris œdème pulmonaire et choc, bradyarythmie et tachyarythmie (y compris asystoles et fibrillation ventriculaire), troubles de la conduction cardiaque tels que dissociations AV et blocs AV, hypotension.

Effets neurologiques :

Diminution de la conscience, convulsions, coma, céphalées, bouffées vasomotrices avec hypothermie.

Des effets métaboliques et respiratoires ont été observés : bronchospasme, dyspnée avec œdème pulmonaire non cardiogénique, SDRA, acidose, hypokaliémie, hyperglycémie, hypocalcémie, altération de la fonction rénale, rhabdomyolyse, nausées et vomissements.

Traitement :

Lavage gastrique pouvant également être justifié tardivement après la prise (agglutination des comprimés à libération prolongée : envisager une gastroscopie). Envisager l'administration de charbon activé. Administrer de l'atropine avant le lavage gastrique afin de contrer les risques de stimulation vagale. Envisager le recours à une hémodialyse et une plasmaphérèse (nifédipine).

Surveiller l'état du patient, y compris son rythme cardiaque. Envisager la mise sous ventilation mécanique. Corriger les troubles de l'équilibre acido-basique et les désordres électrolytiques.

Les bradyarythmies peuvent être traitées par l'atropine (des doses répétées peuvent être nécessaires). En cas de bradyarythmies plus sévères, recourir sans tarder à une stimulation cardiaque. En cas de défaillance circulatoire, surveiller les paramètres hémodynamiques pour guider le traitement et l'administration de liquides de substitution. Un traitement vasoconstricteur par noradrénaline ou phényléphrine peut être instauré. En l'absence de réponse aux mesures ci-dessus, administrer du glucagon, éventuellement suivi d'un inhibiteur des phosphodiestérases (milrinone) ou de dobutamine. Une perfusion d'insuline-glucose peut aussi être utilisée. Une augmentation de la dose des médicaments sympathomimétiques sera probablement nécessaire pour contrer les effets bêtabloquants :

- Le bronchospasme peut habituellement être inversé par des bronchodilatateurs.
- Des mesures de réanimation prolongée, sur plusieurs heures, peuvent être nécessaires.
- Les convulsions peuvent être traitées par benzodiazépines.

Traitement symptomatique. :

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :

- glucagon,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquants sélectifs et autres antihypertenseurs (code ATC : C07FB03).

L'aténolol se caractérise par 3 propriétés pharmacologiques :

- activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

La nifédipine inhibe à de très faibles concentrations la pénétration et la diffusion des ions calcium dans les cellules du muscle lisse.

Le calcium joue un rôle sur l'activation du couplage excitation-contraction. En inhibant le tonus artériel par ce mécanisme, la nifédipine entraîne une vasodilatation en abaissant les résistances artériolaires et le niveau de pression artérielle.

Cette vasodilatation s'accompagne :

- d'une augmentation du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire d'une augmentation, des flux sanguins périphériques et des débits locorégionaux (rénal, cérébral),
- d'une augmentation de la compliance artérielle (distensibilité).

En administration chronique :

- il n'a pas été observé de variation nette du système rénine-angiotensine-aldostérone, ni de prise de poids sous traitement prolongé ; ces éléments sont en faveur d'une absence de rétention hydrosodée,
- l'accélération de la fréquence cardiaque n'est pas observée.

En administration aiguë, la réduction de pression artérielle est liée au niveau du taux plasmatique de nifédipine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liée à l'aténolol :

Biodisponibilité d'environ 50 %, avec une très faible variabilité interindividuelle.

La demi-vie d'élimination est de 9 heures mais l'activité antihypertensive couvre le nycthémère.

Le volume de distribution est d'environ 75 l/1,73 m^2 et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73 m^2.

La molécule est hydrophile et pénètre peu dans le LCR.

L'aténolol est lié aux protéines de façon négligeable (< 10 %). La fraction absorbée est excrétée pratiquement inchangée par le rein, ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'aténolol traverse le placenta et se retrouve dans le sang du cordon (concentrations supérieures de 50 % à celles du sang maternel).

L'aténolol passe dans le lait où on le retrouve à une concentration trois à cinq fois supérieure à la concentration maternelle.

Liée à la nifédipine :

Dans sa forme LP, la nifédipine se trouve sous forme microcristalline à vitesse de dissolution lente. Sa résorption est donc plus lente que celle de la forme à libération immédiate.

Après administration orale, la nifédipine est presque entièrement absorbée (95 %). La concentration plasmatique est maximale 2 à 4 heures après l'administration. Un écrêtement du pic de la concentration et un ralentissement de l'élimination par rapport à une forme à libération immédiate sont la conséquence de la réduction de vitesse de résorption. La demi-vie apparente d'élimination de la forme LP varie de 6 à 11 heures.

La biodisponibilité absolue de la nifédipine administrée par voie orale est d'environ 50 % en raison d'un effet de premier passage hépatique. La prise simultanée de nourriture conduit à ralentir, mais non à diminuer, l'absorption.

La fixation protéique est de 90 à 95 %.

Chez l'homme, la nifédipine est presque entièrement métabolisée au niveau du foie en plusieurs métabolites inactifs.

80 à 90 % de la substance sont éliminés par le rein, plus de 90 % de cette quantité se retrouvent dans les urines des 24 heures ; 15 % environ sont éliminés par les fèces.

Il n'y a donc pas d'accumulation de la molécule dans l'organisme après prise répétée de la forme LP.

La nifédipine n'est pas dialysable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937149938 (1987, RCP rév 10.05.17) 30 gél.
3400937150187 (1987, RCP rév 10.05.17) 90 gél.
Prix : 14,62 € (30 gélules).
41,29 € (90 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

TÉNORETIC ®

aténolol, chlortalidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 50 mg/12,5 mg : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Aténolol (DCI)	50 mg
Chlortalidone (DCI)	12,5 mg

Excipients : carbonate de magnésium lourd, amidon de maïs, gélatine, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, glycérol, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle, en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par diurétique ou par bêtabloquant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Un comprimé par jour, de préférence le matin.
CTJ : 0,18 à 0,19 €.
Cependant, dans les cas d'hypertension non contrôlée par cette thérapeutique, une posologie supérieure pourra être nécessaire.
En fonction du contexte clinique, le passage direct d'une monothérapie à l'association fixe peut être envisagé pour des patients présentant une pression artérielle non contrôlée.
Si nécessaire, l'ajout d'un autre antihypertenseur tel qu'un vasodilatateur peut être administré.
Populations particulières :
- Sujets âgés :
  La posologie est généralement plus faible pour cette population.
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans :
  Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent. En conséquence, Ténoretic ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Insuffisants rénaux :
  En raison des propriétés de la chlortalidone, l'efficacité de Ténoretic est réduite en cas d'insuffisance rénale. Cette association fixe ne doit pas être administrée aux patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Contre-indications).
- Insuffisants hépatiques :
  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'aténolol ou la chlortalidone ou à l'un des excipients.
Liées à l'aténolol :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en l'absence d'autre traitement).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.
- Hypotension.
- Antécédent de réaction anaphylactique.

Liées à la chlortalidone :
ABSOLUES :
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère.
- Encéphalopathie hépatique.

RELATIVES :
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Lithium, bépridil, vérapamil et diltiazem : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Liées à l'aténolol :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Liées à la chlortalidone :
En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liées à l'aténolol :
Arrêt du traitement :
Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant et après la mise en route du traitement. En cas d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive, les patients ne doivent généralement pas recevoir de bêtabloquants en raison d'une augmentation de la résistance des voies aériennes.
L'aténolol est un bêtabloquant bêta-1-sélectif, cependant cette sélectivité n'est pas absolue. En conséquence, la posologie la plus faible possible devra être utilisée et la plus grande prudence doit être observée. En cas de crise, le traitement par Ténoretic doit être interrompu et un bronchodilatateur peut être administré si nécessaire.
Insuffisance cardiaque :
Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'aténolol sera administré à très faibles doses, progressivement croissantes, et sous surveillance médicale stricte.
Bêtabloquants :
Les effets systémiques des bêtabloquants oraux peuvent être potentialisés quand ils sont utilisés de façon concomitante avec des bêtabloquants ophtalmiques.
Bradycardie :
Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Ischémie :
Ténoretic ne doit pas être arrêté brusquement chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque de type ischémique.
Bloc auriculoventriculaire du premier degré :
Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
Angor de Prinzmetal :
Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
Troubles artériels périphériques :
Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
Phéochromocytome :
L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
Insuffisant rénal :
En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en fonction de la clairance de la créatinine, ou de la créatininémie ou encore en surveillant le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).
Sujet diabétique :
Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.
Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
Réactions allergiques :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
Anesthésie générale :
Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
- Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
- En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :
Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Liées à la chlortalidone :
Équilibre hydroélectrolytique :
Les électrolytes plasmatiques doivent être dosés à intervalles réguliers afin de détecter un éventuel déséquilibre notamment au niveau de la kaliémie et de la natrémie.
- Natrémie :
  Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Kaliémie :
  La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.
  Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.
- Calcémie :
  Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :
Il importe, chez le diabétique, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.
Le contrôle de la glycosurie sera effectué à intervalles réguliers lors de la poursuite du traitement.
La chlortalidone peut entraîner une diminution de la tolérance au glucose. Il est important d'informer les patients diabétiques d'une éventuelle augmentation de leur glycémie.
Uricémie :
Des cas d'hyperuricémie peuvent survenir. En général, seule une augmentation mineure de l'acide urique est observée. Cependant, en cas d'augmentation prolongée, le recours à un agent uricosurique pourra être nécessaire.
Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera alors adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.
Fonction hépatique :
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une maladie dégénérative du foie, des changements mineurs de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent déclencher l'apparition d'un coma hépatique.
Fonction rénale et diurétiques :
Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le patient âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe, selon la formule de Cockcroft, par exemple :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Liées à l'aténolol :
Déconseillées :
- Bépridil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Diltiazem et vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antihypertenseurs centraux : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et ECG.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne (avec la lidocaïne utilisée par voie IV) : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive du bêtabloquant. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance du bêtabloquant (plus de 2 heures si possible).
- Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.

A prendre en compte :
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole (avec le dipyridamole IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Pilocarpine : risque de bradycardie excessive (addition des effets).

Liées à la chlortalidone :
Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie. Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.
- Autres hypokaliémiants (amphotéricine B [voie IV], gluco et minéralocorticoïdes [voie générale], tétracosactide, laxatifs stimulants) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie et si besoin, correction.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie. Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

A prendre en compte :

- Calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Également, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.
- Autres médicaments hyponatriémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.

Liées à l'association :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, vincamine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

A prendre en compte :

- Amifostine, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Alphabloquants à visée urologique (sauf doxazosine) et antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Doxazosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La présence d'un diurétique thiazidique conditionne la non-utilisation de cette association pendant la grossesse.

Liée à l'aténolol :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence est le plus souvent sans conséquence clinique, il peut néanmoins survenir une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées.

En conséquence, les bêtabloquants, dans les conditions normales d'utilisation, peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.

Liée à la chlortalidone :

En règle générale, l'administration de diurétiques thiazidiques et apparentés doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais être prescrit au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Lié à l'aténolol :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique). Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et par mesure de précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Lié à la chlortalidone :

La chlortalidone passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent prendre en compte la survenue possible d'étourdissements et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques, les effets indésirables sont généralement attribuables aux actions pharmacologiques des composants de Ténoretic.

Les effets indésirables sont classés par système-organe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne pouvant pas être estimé à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : purpura, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique (liés à la chlortalidone).

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : troubles du sommeil (de la même nature que ceux observés avec d'autres bêtabloquants).
- Rare : troubles de l'humeur, cauchemars, confusion, psychoses et hallucinations.

Affections du système nerveux :

- Rare : sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie.

Affections oculaires :

- Rare : sécheresse oculaire, troubles de la vision.

Affections cardiaques :

- Fréquent : bradycardie.
- Rare : insuffisance cardiaque, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire, intensification d'un bloc auriculoventriculaire.

Affections vasculaires :

- Fréquent : refroidissements des extrémités.
- Rare : hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope, aggravation d'une claudication intermittente existante, syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : bronchospasme chez les patients asthmatiques ou ayant des antécédents d'asthme.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : troubles gastro-intestinaux (incluant nausées, gastralgies et vomissements liés à la chlortalidone).
- Rare : sécheresse buccale.
- Inconnu : constipation.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : toxicité hépatique incluant cholestase intrahépatique, pancréatite (lié à la chlortalidone). En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : alopécie, éruptions psoriasiformes, exacerbation de psoriasis, et éruptions cutanées.
- Inconnu : réaction d'hypersensibilité essentiellement dermatologique, chez les sujets prédisposés aux manifestations allergiques et asthmatiques, éruptions maculopapuleuses, possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Rare : impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : asthénie.

Investigations :

- Fréquent (lié à la chlortalidone) : hyperuricémie, hyponatrémie, hypokaliémie, diminution de la tolérance au glucose. Une hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
- Très rare : hypercalcémie.
- Peu fréquent : élévation du taux des transaminases.
- Inconnu : hypoglycémie.
- Rare : apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement. Une augmentation des anticorps antinucléaires a été observée, cependant la pertinence clinique de ces données n'a pas été démontrée. Syndrome lupique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations les plus fréquentes d'un surdosage sont : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque aiguë et bronchospasme.

Conduite à tenir : En cas de surdosage, le traitement doit consister en une surveillance étroite et un traitement en unité de soins intensifs incluant le recours au lavage gastrique, charbon activé et laxatif afin d'empêcher l'absorption du médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal ; l'utilisation de plasma ou de substituts plasmatiques pour traiter l'hypotension et le choc.

L'hémodialyse ou l'hémoperfusion peuvent être envisagées.

Lié à l'aténolol :

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus ;
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent suivi si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure ;
- puis, si nécessaire : soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg, l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg, ou soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

La dobutamine, de par ses effets inotropes positifs, peut être utilisée pour traiter l'hypotension et l'insuffisance cardiaque aiguë. En cas de surdosage important, il est probable que ces doses s'avèrent insuffisantes pour renverser les effets cardiaques bêtabloquants. La dose de dobutamine pourra donc être augmentée si nécessaire afin d'obtenir une réponse suffisante en fonction de l'état clinique du patient.

Lié à la chlortalidone :

La diurèse excessive sera contrebalancée par le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique.

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

En cas de bronchospasme, l'utilisation de bronchodilatateurs est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Antihypertenseur, association fixe d'un bêtabloquant et d'un salidiurétique (C : système cardiovasculaire).

Lié à l'aténolol :

L'aténolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective ;
- effet anti-arythmique ;
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Lié à la chlortalidone :

La chlortalidone est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité se maintient pendant 48 à 72 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lié à l'aténolol :

Biodisponibilité d'environ 50 % avec une très faible variabilité interindividuelle.

La demi-vie d'élimination est de 9 heures mais l'activité antihypertensive couvre le nycthémère.

Le volume de distribution est d'environ 75 l/1,73 m^2 et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73 m^2.

La molécule est hydrophile et pénètre peu dans le LCR.

L'aténolol est lié aux protéines de façon négligeable (< 10 %). La fraction absorbée est excrétée pratiquement inchangée par le rein, ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'aténolol traverse le placenta et se retrouve dans le sang du cordon (concentrations supérieures de 50 % à celles du sang maternel).

L'aténolol passe dans le lait où on le retrouve à une concentration trois à cinq fois supérieure aux concentrations maternelles.

Lié à la chlortalidone :

- Absorption : la biodisponibilité de la chlortalidone varie selon les sujets entre 50 et 75 %.
- Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est de 75 %. La demi-vie est comprise entre 25 et 50 heures. Il existe un passage dans le placenta et le lait maternel.
- Élimination : la clairance rénale représente la moitié environ de la clairance totale. Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 65 %.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité, à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937200837 (1987, RCP rév 04.05.15) 30 cp.
3400937201148 (1987, RCP rév 04.05.15) 90 cp.

Prix : 5,62 € (30 comprimés).
15,91 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

TÉNORMINE ® 50 mg et 100 mg

aténolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 50 mg et à 100 mg (blanc) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp	
Aténolol (DCI)	50 mg	100 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* stéarate de magnésium, carbonate de magnésium lourd, amidon de maïs, gélatine, laurylsulfate de sodium. *Pelliculage :* hypromellose, glycérol, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Comprimés à 50 mg et à 100 mg :

- Hypertension artérielle.
  Le comprimé à 50 mg est particulièrement adapté chez l'insuffisant rénal, chez lequel la posologie doit être ajustée au degré de l'insuffisance rénale.
- Arythmies supraventriculaires :
  - tachycardies supraventriculaires paroxystiques (en traitement préventif ou curatif) ;
  - fibrillation ou flutter auriculaires en cas de réponse insuffisante aux digitaliques à doses maximales et dans les cas où les digitaliques sont contre-indiqués ou présentent un rapport bénéfice/risque défavorable.
- Arythmies ventriculaires :
  - extrasystoles ventriculaires (traitement préventif ou curatif) en cas d'extrasystoles résultant d'une augmentation de l'activité sympathique ;
  - tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires (traitement préventif), en particulier lorsque l'anomalie ventriculaire résulte d'une activité sympathique importante.

Comprimé à 100 mg :

- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Infarctus du myocarde en phase aiguë : relais de la forme injectable IV. (L'aténolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12e heure.)

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Hypertension artérielle :

- Comprimé à 100 mg : 1 comprimé à 100 mg par jour, de préférence le matin.
  L'activité antihypertensive de l'aténolol justifie son utilisation en monothérapie à 1 comprimé par jour.
- Comprimé à 50 mg : la posologie recommandée est de 100 mg par jour en une prise (soit 2 cp à 50 mg).

Cependant, dans les cas d'hypertension sévère, une posologie supérieure pourra être nécessaire.

L'association aux autres thérapeutiques antihypertensives, par exemple aux diurétiques, est possible.

Troubles du rythme :

Après contrôle des troubles du rythme par l'aténolol administré par voie intraveineuse (si indiqué), l'aténolol est administré par voie orale et la dose d'entretien recommandée est de 50 à 100 mg/jour.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort :

La posologie moyenne est de 1 comprimé à 100 mg par jour ; elle peut être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire.

Infarctus du myocarde en phase aiguë :

Relais de la forme IV. Le relais est pris par 50 mg per os 15 minutes après l'injection. Cette dose est renouvelée 12 heures après. A la 24e heure, puis une fois par jour jusqu'au 10e jour, administrer 100 mg par voie orale (1 comprimé à 100 mg).

En cas d'insuffisance rénale :

La posologie est ajustée aux valeurs de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine, selon le tableau ci-dessous :

Créatinine sérique		Clairance de la créatinine (Clcr) (ml/min/1,73 m²)	Posologie
mg/l	mmol/l		
< 25	< 0,3	⩾ 35	inchangée (2 x 50 mg/j) en 1 prise
25 - 50	0,3 - 0,6	15 ⩽ Clcr < 35	1 x 50 mg/j
> 50	> 0,6	< 15	1 x 25 mg/j soit ½ cp/j de Ténormine 50 mg ou 1 x 50 mg tous les 2 j
Hémodialyse chronique : traitement initié en milieu hospitalier			50 mg après chaque séance

Le comprimé dosé à 50 mg devra être, selon les cas, privilégié par rapport à celui dosé à 100 mg.

CTJ : 0,10 à 0,11 € (cp 50 mg) ; 0,20 à 0,43 € (cp 100 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à l'aténolol.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Allaitement.
- Floctafénine, sultopride (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

La prise de ce médicament est déconseillée avec le bépridil, le diltiazem ou le vérapamil (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Arrêt du traitement :

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :

Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.

Insuffisance cardiaque :

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'aténolol sera administré à très faibles doses, progressivement croissantes, et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie :

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculoventriculaire du premier degré :

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal :

Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant cardiosélectif est possible dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles artériels périphériques :

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome :

L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisant rénal :

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque, de façon à diminuer la dose s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 battements/min au repos).

Sujet diabétique :

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis :

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques :

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :

Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :

- Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
- En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :

Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des anti-arythmiques de la classe I a, des bêtabloquants, de certains anti-arythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium et des anticholinestérasiques, de la pilocarpine.

Contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Bépridil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Diltiazem et vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antihypertenseurs centraux (clonidine, alphaméthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
- Lidocaïne IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG, et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de la classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de la classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, véralipride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres (cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : trouble de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'aténolol. Prendre les topiques gastro-intestinaux et les antiacides à distance du bêtabloquant (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut, par ailleurs, minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole (voie IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie, mais, le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, les bêtabloquants, dans les conditions normales d'utilisation, peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

L'aténolol s'accumule dans le lait maternel (cf Pharmacocinétique).

Des nouveau-nés de mères traitées par l'aténolol durant l'allaitement peuvent être exposés à des risques d'hypoglycémie et de bradycardie. En conséquence, l'aténolol est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au plan clinique :

Le plus fréquemment rapportés :

- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, sévère le cas échéant,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance.

Beaucoup plus rarement :

- ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- aggravation d'une claudication intermittente existante,
- diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan biologique :

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Exceptionnelles élévations des transaminases hépatiques (ainsi que quelques cas de cholestases intrahépatiques).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus ;
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent, suivi, si nécessaire, d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure ;
- puis, si nécessaire, soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg (l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg), soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies, en général élevées, et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant sélectif (C07AB03 : système cardiovasculaire).

L'aténolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Traitement de l'hypertension chez les patients diabétiques :

Au cours des études UKPDS 38 et 39, un contrôle strict de la pression artérielle par un traitement comportant l'aténolol débuté à la posologie de 50 mg/jour mais nécessitant après 9 années de suivi une bithérapie ou une trithérapie (ou plus) respectivement chez 38,9 % et 30,6 % des patients, conduisant à une pression artérielle moyenne de 143/81 mmHg (tandis que les patients « sans contrôle strict » avaient une pression artérielle moyenne de 154/87 mmHg). Lors de ces études réalisées chez des patients hypertendus diabétiques de

type 2, une diminution significative de la morbimortalité cardiovasculaire a été observée par rapport au groupe traité « sans contrôle strict de la pression artérielle » avec une diminution du risque relatif de :
- 40 % de la mortalité liée au diabète (p = 0,009 ; 34 vs 62 événements), soit 64 événements évités pour 1000 patients traités pendant 9 ans ;
- 46 % des accidents vasculaires cérébraux (p = 0,03 ; 17 vs 34 événements), soit 39 événements évités pour 1000 patients traités pendant 9 ans ;
- 43 % de complications dites microvasculaires : rétinopathie nécessitant une photocoagulation, hémorragie du vitré, insuffisance rénale (dialyse ou créatininémie > 250 mmol/l non attribuable à une maladie concomitante aiguë) : p = 0,008 (28 vs 54 événements), soit 60 événements évités pour 1000 patients traités pendant 9 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité d'environ 50 %, avec une très faible variabilité interindividuelle.
La demi-vie d'élimination est de 9 heures, mais l'activité antihypertensive couvre le nycthémère.
Le volume de distribution est d'environ 75 l/1,73 m^2 et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73 m^2.
La molécule est hydrophile et pénètre peu dans le LCR.
L'aténolol est lié aux protéines de façon négligeable (< 10 %). La fraction absorbée est excrétée pratiquement inchangée par le rein, ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'aténolol traverse le placenta et se retrouve dans le sang du cordon (concentration supérieure de 50 % à celle du sang maternel).
L'aténolol passe dans le lait où on le retrouve à une concentration trois à cinq fois supérieure à la concentration maternelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937142724 (2005, RCP rév 21.06.06) 30 cp 50 mg.
3400937142953 (2005, RCP rév 21.06.06) 90 cp 50 mg.
3400937142205 (2005, RCP rév 21.06.06) 30 cp 100 mg.
3400937142434 (2005, RCP rév 21.06.06) 90 cp 100 mg.
Mis sur le marché en 2006.
Prix : 3,40 € (30 comprimés à 50 mg).
9,32 € (90 comprimés à 50 mg).
6,43 € (30 comprimés à 100 mg).
18,19 € (90 comprimés à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîte de 90 cp à 100 mg : Non remb Séc soc dans l'indication « Infarctus du myocarde en phase aiguë ».

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

TÉNORMINE ® 5 mg/10 ml IV

aténolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV : Ampoules de 10 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p ampoule*
Aténolol (DCI)	5 mg

Excipients : acide citrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium qsp pH 6, eau ppi qsp 10 ml.

DC INDICATIONS

Infarctus du myocarde en phase aiguë (avant la 12^e heure) : institution du traitement par voie parentérale avant le relais par la forme orale. (L'aténolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.)

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'injection IV doit être faite le plus précocement possible dans les douze premières heures suivant le début de la douleur : 5 à 10 mg (soit 1 à 2 ampoules de 10 ml) par injection IV lente (1 mg, soit 2 ml, par minute) pour amener le rythme cardiaque à 60 battements par minute ou moins.
Le relais est pris par 50 mg per os 15 minutes plus tard, qui sont renouvelés 12 heures après. A la 24^e heure puis 1 fois par jour jusqu'au 10^e jour, administrer 100 mg par voie orale (1 comprimé).
Si la bradycardie et/ou l'hypotension nécessite un traitement, et/ou si d'autres effets indésirables apparaissent, le traitement doit être arrêté.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à l'aténolol.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Floctafénine, sultopride (cf Interactions).

RELATIVES :
- Amiodarone (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement. En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêta-mimétiques.
Insuffisance cardiaque :
Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'aténolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.
Bradycardie :
Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Bloc auriculoventriculaire du premier degré :
Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
Angor de Prinzmetal :
Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant cardiosélectif est possible dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
Troubles artériels périphériques :
Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
Phéochromocytome :
L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Sujet âgé :
Le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
Insuffisant rénal :
Il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).
Sujet diabétique :
Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.
Réactions allergiques :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
Anesthésie générale :
Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.
Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
- Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.
- En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
Thyrotoxicose :
Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
Sportifs :
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- Antiarythmiques (propafénone et classe I a : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation. Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.
- Tacrine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.

A prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines type nifédipine) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Méfloquine : risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sans objet dans cette indication et à la posologie correspondante.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le mode d'action des bêta-bloquants et la brièveté du traitement par voie IV imposent de surveiller tout particulièrement les paramètres cardiaques suivants : automatisme, conduction, fonction inotrope.
On surveillera également la possibilité de survenue d'un bronchospasme et d'une hypoglycémie.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :
- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus ;
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent, suivie, si nécessaire, d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure ;
- puis, si nécessaire, soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg (l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg) soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies, en général élevées, et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêta-bloquant sélectif (C07AB03 : système cardiovasculaire).
L'aténolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'effet d'une injection intraveineuse d'aténolol est quasi immédiat.
La demi-vie d'élimination est de 9 heures, mais l'activité bêta-bloquante couvre le nycthémère.
Le volume de distribution est d'environ 75 l/1,73 m^2 et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73 m^2.
La molécule est hydrophile et pénètre peu dans le LCR.
L'aténolol est lié aux protéines de façon négligeable (< 10 %). La fraction absorbée est excrétée pratiquement inchangée par le rein.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932748389 (1985, RCP rév 20.06.07).
Mis sur le marché en 1987.
Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

TENSIONORME ®

bendroflunéthiazide, réserpine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 24, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Bendrofluméthiazide (DCI)	2,5 mg
Réserpine (DCI)	0,1 mg

Excipients : amidon de maïs, talc, lactose, gélatine, stéarate de magnésium, silice colloïdale.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 à 3 comprimés par jour.
Habituellement, la prise d'un comprimé par jour, le matin, suffit à contrôler une hypertension artérielle non compliquée, sinon on pourra ajuster cette posologie en fonction des résultats par paliers d'un demi-comprimé jusqu'à la posologie maximale de 3 comprimés. Les prises seront alors réparties matin et soir.
CTJ : 0,076 à 0,23 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité aux alcaloïdes du rauwolfia.
- États dépressifs (surtout avec tendances suicidaires).
- IMAO.
- Ulcère gastroduodénal évolutif.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère.
- Femme enceinte ou qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'atteinte hépatique, un médicament contenant un diurétique thiazidique peut induire une encéphalopathie hépatique. En cas de survenue d'une telle encéphalopathie, le médicament doit immédiatement être interrompu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liées à la réserpine :
- Surveiller l'état psychologique, surtout en début de traitement.

- Le traitement sera, autant que possible, suspendu deux à trois semaines avant une intervention chirurgicale.
- En cas d'intervention chirurgicale, ne pas omettre d'informer l'anesthésiste-réanimateur de la présence de réserpine dans la formule.
- Prescrire avec prudence aux patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, de colite ulcéreuse ou d'autres troubles gastro-intestinaux, car la réserpine et les substances voisines augmentent la motilité et les sécrétions gastro-intestinales.

Liées au diurétique thiazidique :

- Au début du traitement, il est utile de vérifier la natrémie et la kaliémie.
- En cours de traitement, surveiller notamment la kaliémie chez les sujets cirrhotiques, ou ceux traités par les digitaliques, par les antiarythmiques proches de la quinidine, par les corticoïdes, ou par les laxatifs. De plus, chez les cirrhotiques, il est indispensable de surveiller la natrémie et la fonction rénale.
- En cas d'hypokaliémie en cours de traitement, un apport complémentaire de potassium ou l'association à un diurétique épargnant du potassium peut être justifié.
- Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie plasmatique inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l soit 220 µmol/l).
- Il est indispensable chez les diabétiques de contrôler rigoureusement la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.
- Posologie prudente chez les goutteux et les hyperuricémiques car la tendance aux accès peut être augmentée.
- Réduire éventuellement la posologie en cas d'association avec un autre antihypertenseur.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dues à la réserpine :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectif : agitation psychomotrice, convulsion, hypertension.
- Lévodopa : inhibition des effets de la lévodopa.

Dues au bendrofluméthiazide :

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).
  Cependant, si l'usage des diurétiques est nécessaire, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.
- Vincamine (médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes).
  Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même qu'une bradycardie et un espace QT préexistant).
  Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- AINS (voie générale) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS).
  Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.
  Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 µmol/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 µmol/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.
  Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : bépridil, antiarythmiques de type quinidine (classe I a), sotalol et amiodarone.
  Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même qu'une bradycardie et un espace QT long préexistant).
  Prévention de l'hypokaliémie et si besoin correction ; surveillance de l'espace QT ; en cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo, voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants.
  Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).
  Surveillance de la kaliémie et si besoin correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénone, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie. Chez l'insuffisant rénal et le diabétique, possibilité d'hyperkaliémie.
  Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et s'il y a lieu reconsidérer le traitement.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG, et s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : L'administration des diurétiques thiazidiques ne se justifie pas dans le traitement de l'HTA gravidique car elle peut entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec risque d'hypotrophie fœtale.
ALLAITEMENT : A déconseiller formellement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la réserpine :
Bien que les effets centraux et digestifs soient nettement moins marqués que ceux de la réserpine, on peut observer, essentiellement, des troubles du tractus gastro-intestinal : hypersialorrhée, hypersécrétion gastrique, nausées, vomissements, anorexie, diarrhées.
Congestion nasale.
Somnolence, lassitude.
Cauchemars, anxiété paradoxale et syndromes dépressifs.
Diminution de la libido, impuissance, troubles de l'éjaculation.
Vision floue.
Liés au diurétique thiazidique :
Déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie et hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie.
Possibilité d'une élévation de l'acide urique sanguin et de la glycémie.
Risque de déplétion potassique avec hypokaliémie et alcalose métabolique. Il peut être particulièrement grave chez les insuffisants cardiaques traités par digitaliques, et peut d'autre part entraîner des troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles), surtout lorsqu'il y a association avec les antiarythmiques du groupe de la quinidine.
Réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologique.
Exceptionnellement, modification de la formule sanguine et thrombopénie.

DC SURDOSAGE

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). On peut rencontrer des états de fatigue à des degrés variables, de même que des états confusionnels, des crampes au niveau des mollets, une polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés, puis à assurer la rééquilibration hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

PP PHARMACODYNAMIE

Association à effet antihypertenseur.
L'action antihypertensive, progressive et prolongée, est obtenue par potentialisation mutuelle des deux principes actifs : la réserpine et le bendrofluméthiazide.

- La réserpine exerce un effet antihypertenseur probablement par déplétion périphérique des stocks de catécholamines. Elle lève ainsi les résistances artérielles périphériques. Cet effet s'accompagne de bradycardie.
  Parallèlement, elle entraîne une action sédative et neuroleptique qui semble liée à la déplétion des bioamines centrales et en rapport avec l'importance des doses administrées.
- Le bendrofluméthiazide est un diurétique thiazidique. L'effet antihypertenseur exercé est probablement en relation avec la déplétion sodée des parois artérielles. Pharmacologiquement, le bendrofluméthiazide agit au niveau du segment cortical de dilution. La diurèse sodée obtenue est proportionnelle à la dose de bendrofluméthiazide administrée, dans les limites posologiques comprises entre 2,5 mg et 10 mg.

L'association des deux principes actifs permet, grâce à la potentialisation mutuelle qu'ils exercent l'un sur l'autre, d'utiliser des doses infrathérapeutiques et de diminuer proportionnellement les risques d'apparition des effets secondaires propres à chacun d'entre eux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le bendrofluméthiazide est retrouvé dans le sang et l'urine dans la demi-heure qui suit l'administration.
Il est encore éliminé en grande quantité dans l'urine 3 heures après administration et on en retrouve des traces dans le sang et l'urine 24 heures après. La liaison aux protéines est supérieure à 90 %. Il passe à travers la membrane placentaire et dans le lait maternel.
La réserpine est rapidement absorbée, elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Son métabolisme est hépatique, la demi-vie est longue : 45 à 168 heures et est prolongée en cas d'insuffisance rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931037460 (1961/88).
Prix : 1,61 € (24 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

TENSTATEN® 50 mg

ciclétanine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (ivoire et corail) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p gélule*

Ciclétanine (DCI) chlorhydrate .... 50 mg
Excipients : lactose, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de titane, oxyde de fer jaune, érythrosine.
Calibrage : n° 4.

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le traitement est initié à 50 mg/jour, mais la posologie efficace est le plus souvent de 100 mg/jour.
La posologie ne doit pas dépasser 150 mg/jour (augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité).
Populations particulières :
Un ajustement de la posologie peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et les personnes âgées.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Tenstaten chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
A prendre en une seule prise, de préférence le matin, avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisances rénale et hépatique sévères.
- Encéphalopathie hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En cas d'insuffisance hépatique, les diurétiques peuvent provoquer une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration de Tenstaten doit être immédiatement interrompue.
Des réactions de photosensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation de Tenstaten (cf Effets indésirables). En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UV artificiels.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Équilibre hydroélectrolytique :
Le chlorhydrate de ciclétanine a des propriétés diurétiques et peut provoquer des troubles de l'équilibre électrolytique. L'apparition de signes éventuels d'un déséquilibre électrolytique doit être surveillée. Les symptômes comprennent : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, confusion, convulsions, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux (par exemple, des nausées et vomissements).

- Natrémie : Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Kaliémie :
  Une déplétion potassique avec hypokaliémie survient fréquemment pendant le traitement par Tenstaten (cf Effets indésirables). Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.
  Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères (en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales).
  Un contrôle régulier de la kaliémie est nécessaire : avant l'initiation du traitement, au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement.
  La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.
- Calcémie : Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie : Il importe, chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.
Acide urique : La survenue d'une hyperuricémie doit être surveillée pendant le traitement des patients à haut risque. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.
Fonction rénale et diurétique :
Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, par exemple selon la formule de Cockcroft :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0{,}814 \times \text{créatininémie}}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/l).
Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.
Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale, mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.
Associations antihypertensives : Il est conseillé de réduire la posologie de Tenstaten en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.
Sportifs : L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfénadine, vincamine) : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, triamtérène) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ou par un IEC en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,

- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par l'antagoniste de l'angiotensine II.

- Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : antiarythmiques du groupe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, brétylium, sotalol : torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction ; surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

A prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Corticoïdes, tétracosactide (voie systémique) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

Population pédiatrique :

Des études d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas ou peu de données concernant l'utilisation de Tenstaten chez les femmes enceintes. Cependant, en règle générale, les diurétiques thiazidiques et apparentés doivent être évités chez la femme enceinte et ne jamais être prescrits au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Tenstaten n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la ciclétanine ou de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Tenstaten en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tenstaten a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les sensations de vertiges peuvent altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (> 3 %) rapportés lors des études contrôlées par placebo ou par un comparateur sont : perte de poids, asthénie, céphalées, polyurie et hypokaliémie.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques et pendant l'utilisation de Tenstaten après son autorisation de mise sur le marché. Les effets indésirables sont présentés selon les catégories de fréquence suivantes : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Peu fréquent	Hyponatrémie, goutte, hyperuricémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Etat confusionnel
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Bradycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, nausée
Peu fréquent	Dyspepsie
Fréquence indéterminée	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Eruption cutanée, réaction de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Urticaire, eczéma, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Contractures musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Polyurie, pollakiurie
Fréquence indéterminée	Défaillance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysérection
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, œdèmes périphériques
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Poids abaissé
Peu fréquent	Transaminases augmentées, pression artérielle augmentée
Fréquence indéterminée	Gamma-glutamyltransferase augmentées

Description de certains effets indésirables :

Une hypokaliémie a été rapportée comme effet indésirable chez 3,4 % des patients traités par Tenstaten dans des études comparatives ou contrôlées par placebo. La surveillance du bilan électrolytique est nécessaire pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de l'intoxication aiguë avec les diurétiques thiazidiques et apparentés se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Le traitement symptomatique du surdosage doit être considéré. Un lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé peuvent être effectués s'il y a lieu, suivi d'une restauration de l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée très progressivement.

PP PHARMACODYNAMIE

Diurétique du segment cortical de dilution (C : système cardiovasculaire).

Le ciclétanine est un diurétique, apparenté sur le plan pharmacologique aux diurétiques thiazidiques, et qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive. L'effet salidiurétique (et donc le risque d'hypokaliémie) est manifeste pour des doses égales ou supérieures à 100 mg par jour.

Comme les autres diurétiques étudiés, le ciclétanine abaisse les résistances périphériques et augmente la compliance des grosses artères sans modifier leur calibre ni le tonus veineux.

Le ciclétanine n'élève pas l'uricémie et respecte le métabolisme glucidique.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité du ciclétanine est élevée.

Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (Tmax) varie entre 30 et 45 minutes.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.

La demi-vie est comprise entre 6 et 8 heures.

L'administration de ciclétanine augmente le niveau des concentrations plasmatiques à l'équilibre (plateau) par rapport à une administration unique, mais ce plateau reste stable au cours du temps, traduisant l'absence d'accumulation.

Élimination :

Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est inférieur à 1 %, le ciclétanine étant principalement excrété sous forme de métabolites.

Chez le sujet âgé (75 ans en moyenne), la demi-vie d'élimination et le volume de distribution sont augmentés, l'absorption est ralenti, toutefois, le produit ne s'accumule pas au cours d'un traitement chronique de 30 jours.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration aiguë et répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932874798 (1986, RCP rév 30.05.16) 30 gél.
3400937152310 (2006, RCP rév 30.05.16) 90 gél.

Prix : 8,11 € (30 gélules).
22,96 € (90 gélules).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,11 € (30 gélules), 22,96 € (90 gélules). Collect.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20

TÉRALITHE ®

lithium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 250 mg : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé sécable à libération prolongée à 400 mg : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Carbonate de lithium	250 mg

(soit en lithium : 6,8 mEq/cp)

Excipients : amidon de blé, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium.

1 mEq de lithium est contenu dans 37 mg de carbonate de lithium.

Comprimé LP :	*p cp*
Carbonate de lithium	400 mg

(soit en lithium : 10,8 mEq/cp)

Excipients : hypromellose (bases Synchron EM * et KF * *), acide stéarique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

1 mEq de lithium est contenu dans 37 mg de carbonate de lithium.

* La base Synchron EM est un polymère à base d'hypromellose de faible viscosité après mise en solution.

** La base Synchron KF est un polymère à base d'hypromellose de forte viscosité après mise en solution.

DC INDICATIONS

- Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents.
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie doit être individualisée pour chaque malade selon les concentrations sanguines et la réponse clinique. Les doses nécessaires pour maintenir une lithiémie active varient selon les individus. Il faut la stabiliser au plus faible taux efficace.

Concentration plasmatique minimale efficace recommandée (Cmin) :

La lithiémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 mEq/l, quelle que soit la forme pharmaceutique administrée (forme à libération immédiate ou à libération prolongée).

Horaire de la concentration minimale efficace (Tmin) :

Cet horaire diffère selon la forme pharmaceutique administrée :

- Avec Téralithe 250 mg comprimé (forme à libération immédiate), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le matin, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise de la veille au soir, et juste avant la première prise du jour (tandis que cette concentration minimale efficace se situe le soir avec la forme à libération prolongée).
- Avec Téralithe LP 400 mg comprimé (forme à libération prolongée), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le soir, c'est-à-dire 24 heures après la dernière prise unique de la veille au soir, et juste avant la prise unique du soir (cette concentration minimale efficace se situe le matin avec la forme à libération immédiate).

Horaire du dosage et niveau de la lithiémie de contrôle :

- Sous traitement par Téralithe 250 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration minimale efficace, comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l (tandis qu'avec Téralithe LP 400 mg, forme à libération prolongée, ce sont les contrôles du soir qui déterminent la concentration minimale efficace, ceux du matin déterminent la concentration intermédiaire).
- Avec la forme à libération prolongée Téralithe LP 400 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le soir déterminent la concentration minimale efficace qui doit être comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l ; les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration intermédiaire, à mi-chemin entre 2 prises. Elle est située entre 0,8 et 1,2 mEq/l.

En résumé :

Formes pharmaceutiques	Horaires de dosages	
	le matin (12 heures après la prise)	le soir (24 heures après la prise)
Téralithe 250 mg comprimé sécable	0,5 à 0,8 mEq/l concentration minimale efficace	
Téralithe LP 400 mg comprimé sécable	0,8 à 1,2 mEq/l concentration à la 12e heure (intermédiaire)	0,5 à 0,8 mEq/l concentration minimale efficace

Les doses nécessaires pour maintenir la lithiémie entre 0,5 et 0,8 mEq/l (ou mmol/l) varient selon les individus.

Téralithe LP 400 mg comprimé est donné d'emblée ou en substitution à un traitement par la forme à libération immédiate (Téralithe 250 mg comprimé).

Avaler les comprimés de Téralithe LP 400 mg sans les croquer ni les sucer.

A titre indicatif :

La posologie initiale est de 10 à 20 mEq de lithium par jour, soit :

- 2 à 3 comprimés à 250 mg répartis en trois prises au cours des repas. Le médicament doit être pris au cours des repas pour tenir compte des données actuelles sur la chronobiologie du lithium, la dose la plus élevée devant être administrée le soir. La posologie ultérieure sera adaptée à partir des lithiémies matinales déterminées deux fois par semaine au début.
- 1 à 2 comprimés LP à 400 mg en une prise. Le médicament doit être pris au cours du repas du soir, vers 20 heures. La posologie ultérieure sera adaptée à partir des lithiémies déterminées à J7, J14 et si nécessaire J21.

Un tableau de correspondances posologiques est présenté pour la substitution de traitement entre Téralithe 250 mg comprimé à libération immédiate et Téralithe LP 400 mg forme à libération prolongée :

Posologie quotidienne de Téralithe 250 mg forme à libération immédiate	Traitement par la forme à libération prolongée Téralithe LP 400 mg en prise vespérale unique à 20 h
500 mg (2 cp)	600 mg (1 ½ cp)
625 mg (2 ½ cp)	800 mg (2 cp)
750 mg (3 cp)	800 mg (2 cp) ou 1000 mg (2 ½ cp) *
875 mg (3 ½ cp)	1000 mg (2 ½ cp)
1000 mg (4 cp)	1200 mg (3 cp)
1125 mg (4 ½ cp)	1200 mg (3 cp) ou 1400 mg (3 ½ cp) *
1250 mg (5 cp)	1400 mg (3 ½ cp)

* En fonction de la lithiémie obtenue avec Téralithe 250 mg comprimé (forme à libération immédiate).

Quelle que soit la forme pharmaceutique utilisée :

- En cas de taux sériques insuffisants, la dose est augmentée par palier d'un demi-comprimé.
- Une fois la lithiémie efficace atteinte, les dosages sanguins sont effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre, puis tous les deux mois.

Enfant :

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.

Sujet âgé :
Chez le sujet âgé, les posologies initiales et d'entretien doivent être plus basses et augmentées plus progressivement.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Insuffisance rénale en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie et de la créatinine plasmatique.
- Insuffisance cardiaque.
- Maladie d'Addison.
- Syndrome de Brugada ou antécédent familial de syndrome de Brugada.
- Comprimé à 250 mg : chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cas d'insuffisance rénale préexistante, avant toute prescription de Téralithe, l'évaluation du rapport bénéfice/risque fera l'objet d'une concertation entre le psychiatre et le néphrologue (cf Contre-indications).
En cas d'apparition d'une insuffisance rénale, le contrôle de la lithiémie et de la créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine devra être plus fréquent.
En cas d'aggravation rapide et/ou d'une clairance de la créatinine $\leqslant$ 40 ml/min, l'arrêt du lithium doit être envisagé après concertation entre le psychiatre et le néphrologue.
Sont susceptibles d'entraîner un surdosage, en raison du risque de réabsorption tubulaire accrue (cf Surdosage) :
- les régimes désodés et, de façon générale, toutes les déplétions hydrosodées ;
- l'insuffisance rénale ;
- l'association avec les médicaments pouvant augmenter la lithiémie (cf Interactions).

Tumeurs rénales : des cas de microkystes, oncocytomes et carcinomes rénaux des tubes collecteurs ont été signalés chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ayant reçu du lithium pendant plus de 10 ans (cf Effets indésirables).
La prise concomitante de ce médicament avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS, la carbamazépine, les diurétiques de l'anse et thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les corticoïdes, est déconseillée (cf Interactions).
Comprimé à 250 mg : ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Examens à pratiquer avant le traitement :
- Mesure de la fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault) et de la calcémie, et recherche d'une protéinurie.
- A l'instauration du traitement, on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ionogramme sanguin, numération et formule sanguine.
- Examen cardiaque : le lithium entraîne des modifications de repolarisation surtout aux fortes doses ou en cas de surdosage. Il doit être utilisé avec précaution, et après avis spécialisé, chez les sujets ayant des troubles du rythme paroxystiques ou chroniques. Le lithium est susceptible d'allonger l'intervalle QT. Ce traitement doit être évité chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (tels qu'allongement de l'intervalle QT, bradycardie, hypokaliémie).
- Thyroïde : dosage de l'hormone thyroïdienne et de la TSH plasmatique (en cas d'hypothyroïdie, elle devra être corrigée avant le début du traitement).
- Vérification de la glycémie à jeun : en cas de prise de poids, un autre contrôle devra être effectué en cours de traitement.
- EEG : risque de perturbation en cas d'atteinte du seuil épileptique ou d'antécédents comitiaux.

Au cours du traitement :
- Réaliser des contrôles réguliers de la créatinémie et de la calcémie.
- Surveiller régulièrement la fonction cardiaque (surveillance ECG).
- Surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH).
- Assurer le maintien du taux sérique du lithium comme indiqué pour chacune des 2 formes pharmaceutiques (cf Posologie/Mode d'administration).
- Informer le patient que l'apparition de polydipsie et/ou de polyurie, doit motiver une consultation. Dans ces cas, l'ionogramme et la fonction rénale seront surveillés.
- Équilibre hydro-électrolytique :
  - Ne pas modifier les apports sodés.
  - En cas de modification des apports sodés (troubles digestifs, restriction sodée, syndrome fébrile...), surveiller la lithiémie de manière rapprochée.
  - Une surveillance doit être réalisée pour s'assurer que la prise d'aliments et de boissons est normale afin de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique. Cela peut être particulièrement important en cas de temps chaud ou sur le lieu de travail.
- Il est indispensable d'expliquer le principe du traitement au malade car l'équilibration de la lithiémie est impossible sans la régularité des prises et la rigueur des contrôles (cf Posologie/Mode d'administration). Des informations claires sur les symptômes d'intoxication doivent être données au malade traité à long terme par le lithium. Dès le premier signe de toxicité, le patient doit consulter un médecin et la lithiémie doit être contrôlée.
- Éviter l'absorption de boissons alcoolisées.
- La prudence est recommandée chez les patients épileptiques ou traités par un médicament abaissant le seuil épileptogène (cf Effets indésirables).
- En cas de céphalées persistantes et/ou de troubles visuels, un bilan ophtalmologique avec fond d'œil s'impose à la recherche d'un œdème papillaire.
- Syndrome de Brugada :
  Le lithium peut masquer ou aggraver un syndrome de Brugada, une maladie héréditaire du canal sodique cardiaque avec des modifications électrocardiographiques caractéristiques (bloc de branche droit et augmentation du segment ST au niveau des dérivations précordiales droites) pouvant entrainer un arrêt cardiaque ou une mort subite. Le lithium ne doit pas être administré aux patients ayant un syndrome de Brugada ou des antécédents familiaux de syndrome de Brugada (cf Contre-indications). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite.

Patients âgés :
Les patients âgés sont particulièrement sensibles à la toxicité du lithium et peuvent présenter des effets indésirables à des concentrations habituellement bien tolérées par des patients plus jeunes. La prudence est également recommandée car l'excrétion du lithium peut être diminuée chez les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).

Enfants :
L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (azilsartan, candésartan, cilexetil, éprosartan, irbésartan, losartan, olmésartan, telmisartan, valsartan) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et, par extrapolation, tous les AINS incluant les inhibiteurs de la Cox-2, sauf les salicylés (voie générale) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithiémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Carbamazépine : risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.
- Diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques et apparentés : augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.
- Autres médicaments modifiant l'équilibre hydro-électrolytique tels que les corticostéroïdes : augmentation de la lithiémie (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie de lithium.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un IEC est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Calcitonine : risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par la calcitonine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Mannitol, glycérol, acétazolamide : diminution de la lithiémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
- Théophylline : diminution de la lithiémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
- Topiramate (pour des doses de topiramate $\geqslant$ 200 mg/j) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et biologique. Adaptation de la posologie du lithium.
- Bicarbonate de sodium, chlorure de sodium : risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par les sels de sodium. Éviter les surcharges sodées et tenir compte de la présence de sodium dans certains médicaments comme les antiacides.
- Neuroleptiques : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques pouvant être fatal ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Méthyldopa : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

  * Syndrome sérotoninergique : certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.
  Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.
  Ces symptômes peuvent être d'ordre :
  - psychique (agitation, confusion, hypomanie) ;
  - moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
  - végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma) ;
  - digestif (diarrhée).

  Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.
- Métronidazole : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

A prendre en compte :
- Caféine : en cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Chez la femme en âge de procréer, à l'instauration du traitement, on s'assurera de l'absence de grossesse, de la mise en place d'une contraception efficace et la patiente devra être informée du potentiel tératogène du lithium. L'absence de grossesse sera vérifiée régulièrement.

GROSSESSE :
Une augmentation du taux global des malformations a été observée chez des enfants exposés *in utero* au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques dont la maladie d'Ebstein. En raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de 3-4 fois celui observé dans la population générale qui est d'approximativement 2-3 %.
Chez une patiente traitée au lithium souhaitant un enfant, il est conseillé de réaliser une consultation préconceptionnelle.
Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9e semaine d'aménorrhée (fin de l'organogenèse cardiaque). L'arrêt du lithium devra être progressif :
- Dans le cas d'une grossesse planifiée, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une période d'au moins 3 mois.
- En cas de grossesse débutée sous traitement, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours. Compte tenu de la demi-vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, c'est-à-dire avant le 16e jour postconceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours). Une exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse nécessite la réalisation d'une échocardiographie à la recherche d'éventuelles malformations.

Si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant :
- échocardiographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations ;
- contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre ;
- maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles ;
- surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements ;
- surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et diabète fœtal insipide rapportés).

Dans le *post-partum*, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieures à la grossesse, tout en surveillant la lithiémie.

Surveillance du nouveau-né :
Les lithiémies maternelles et néonatales sont proches. Les nouveau-nés peuvent montrer des signes de toxicité au lithium.
Des troubles néonataux réversibles ont été rapportés, notamment cardiaques, rénaux, thyroïdiens et neurologiques (hypotonie, léthargie, diminution des réflexes archaïques en particulier du réflexe de succion). Une surveillance adaptée du nouveau-né sera mise en place. On peut s'aider d'une lithiémie au sang du cordon.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez les nouveau-nés allaités (hypotonie, hypothermie, cyanose).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, sur les risques de sédation, léthargie, obnubilation, tremblement des mains, états convulsifs et vertiges liés à la prise de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables sont habituellement réversibles avec une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement.
Les signes les plus fréquents d'un risque de surdosage sont les nausées, les tremblements, la soif et les troubles de l'équilibre. En cas d'apparition de ces signes, il est nécessaire de surveiller la lithiémie et d'adapter le traitement.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Hyperleucocytose avec hyperneutrophilie et lymphocytopénie.

Affections endocriniennes :
- Goitre isolé (euthyroïdie) ou associé à une hypothyroïdie (parfois hyperthyroïdie).
- Hypercalcémie et/ou hyperparathyroïdie : cette dernière peut être liée à un adénome.

Investigations :
- Prise de poids.
- Hypermagnésémie.

Affections du système nerveux :
- Tremblements, notamment tremblements des mains, sédation, léthargie, obnubilation, confusion, délire, nystagmus, vertiges, états convulsifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions), rarement syndrome sérotoninergique (en association), hypertension intracrânienne bénigne, troubles extrapyramidaux, encéphalopathie, syndrome cérébelleux (habituellement réversible). Ces symptômes peuvent entraîner une chute.
  Une neuropathie périphérique peut survenir lors de traitement prolongé et est habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Affections cardiaques :
- Arythmies cardiaques principalement bradycardie, bloc sino-auriculaire, modifications de l'ECG telles que anomalies du segment ST avec onde T aplatie, voire négative en dehors de tout surdosage et ne nécessitant pas l'interruption de la lithiothérapie et allongement de l'intervalle QT, bloc auriculoventriculaire, parfois complet, notamment lors de surdosage, cardiomyopathie. Une dégénérescence myofibrillaire cardiaque avec infiltrat interstitiel lymphocytaire a été décrite.

Affections gastro-intestinales :
- Nausées, vomissements, diarrhée, dysgueusie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Acnés ou éruptions acnéiformes, aggravations ou déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes, alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Hypotonie musculaire, rhabdomyolyse.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Soif et polyurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Possibilité de diabète insipide néphrogénique et de syndrome néphrotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle chronique lors de traitements prolongés pouvant évoluer vers une atteinte rénale irréversible et conduire à l'insuffisance rénale terminale malgré l'arrêt du lithium.
- Fréquence indéterminée : microkystes, oncocytome et carcinome rénal des tubes collecteurs (lors d'une thérapie à long terme) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Œdème périphérique.
- Urticaire et angiœdème liés à la présence de certains excipients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les signes les plus courants en cas de surdosage sont les suivants : encéphalopathie, syndrome cérébelleux avec des symptômes tels que faiblesse musculaire, manque de coordination, somnolence, vertiges, ataxie, nystagmus, tremblements, troubles de la vigilance, hyperréflexie, convulsions, coma, troubles digestifs, modifications électrocardiographiques : arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT.
Une déshydratation avec troubles électrolytiques et insuffisance rénale peut être observée, notamment au décours des surdosages massifs.

En cas de surdosage, l'hospitalisation est nécessaire. Un traitement d'appoint, incluant la correction du déséquilibre hydro-électrolytique doit être mis en place, si nécessaire. Les diurétiques ne doivent pas être utilisés (cf Interactions). Dans certains cas de surdosage avec insuffisance rénale ou d'intoxication grave (par exemple avec coma), le recours à l'épuration extrarénale pourra être nécessaire.

Compte tenu de la pharmacocinétique du produit, une surveillance prolongée est recommandée, ainsi l'hémodialyse doit être continuée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de lithium dans le sang ou dans le dialysat. Les lithiémies doivent être surveillées pour prendre en compte une possible remontée des concentrations sériques de lithium dû à son accumulation intracellulaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Antipsychotique, lithium (N : système nerveux central). Normothymique ou régulateur de l'humeur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les ions lithium sont rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal.

L'équilibre est atteint entre le 5e et le 8e jour.

Avec Téralithe 250 mg, la concentration plasmatique est atteinte en 2 à 4 heures après l'administration orale. Avec Téralithe LP 400 mg, un écrêtement du pic de concentration plasmatique maximal est observé. Une concentration plasmatique d'environ 0,35 mmol/l est atteinte entre 2,5 et 6 heures après l'administration orale. En prise unique, la biodisponibilité de la forme à libération immédiate est plus élevée de 20 à 30 % par rapport à celle de la forme LP.

En prises réitérées, à l'état d'équilibre, la biodisponibilité des 2 formes est équivalente.

Distribution :

Le lithium présente un volume de distribution peu élevé (0,8 l/kg en moyenne).

Le lithium passe dans le placenta et dans le lait maternel.

Demi-vie plasmatique :

La demi-vie plasmatique est d'environ 24 heures.

Métabolisme et excrétion :

La voie prédominante d'excrétion est le rein (90 %).

La clairance totale représente environ 20 % du débit de filtration glomérulaire.

La clairance rénale du lithium est constante pour un individu donné, de même que le rapport lithium salivaire/lithium plasmatique.

La compétition entre les ions lithium et sodium lors de la réabsorption au niveau du tubule proximal explique que de grandes variations dans l'élimination du sodium perturbent la lithiémie (cf Contre-indications).

Le lithium est hémodialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, le lithium possède un potentiel tératogène (malformations cardiovasculaires).

Sa prescription chez la femme en âge de procréer doit obéir à des règles de sécurité (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du comprimé sécable : 3 ans.
Durée de conservation du comprimé sécable LP : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931376330 (1973/92, RCP rév 28.09.17) 100 cp 250 mg.
3400933727369 (1994, RCP rév 28.09.17) 60 cp LP 400 mg.

Prix : 8,27 € (100 comprimés à 250 mg).
7,29 € (60 comprimés LP à 400 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TERCIAN®

cyamémazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 25 mg (bleu) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100 comprimés sous plaquette thermoformée.

Comprimé pelliculé sécable à 100 mg (bleu) : Boîte de 25, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50 comprimés sous plaquette thermoformée.

Solution buvable à 40 mg/ml : Flacon de 30 ml avec bouchon sécurité enfant + seringue doseuse (1200 gouttes).

Modèle hospitalier : Flacon de 100 ml avec bouchon sécurité enfant + seringue doseuse (4000 gouttes).

Solution injectable IM à 50 mg/5 ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Cyamémazine (DCI)	25 mg
ou	100 mg

(sous forme de tartrate : 36,6 mg/cp à 25 mg ou 146,4 mg/cp à 100 mg)

Excipients (communs) : lactose (cp 25 mg), lactose monohydraté (cp 100 mg), amidon de blé, silice colloïdale hydratée, acide alginique, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), bleu patenté V (E 131), hypromellose, macrogol 6000.

Solution buvable :	*p goutte*
Cyamémazine (DCI)	1 mg

Excipients : acide tartrique, acide citrique monohydraté, acide ascorbique, saccharose, glycérol, alcool éthylique à 95 % (v/v), essence d'orange douce déterpénée, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), disulfite de sodium (E 223).

Titre alcoolique : 12 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 121 mg par dose de 50 gouttes de solution.

Teneur en saccharose : 437,5 mg pour 50 gouttes.

1 ml de solution correspond à 40 gouttes, soit 40 mg de cyamémazine.

Solution injectable :	*p ampoule*
Cyamémazine (DCI)	50 mg

Excipients : acide acétique, acide ascorbique, monothioglycérol, macrogol 400, eau ppi.

DC INDICATIONS

Voie orale :

Adulte :

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.
  Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et enfant de plus de 3 ans (solution buvable) :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

Voie injectable :

Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Voie orale :

La dose journalière sera répartie en 2 ou 3 prises.

Adulte :

- États psychotiques aigus, états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ; en association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur :
  La posologie journalière est de 50 à 300 mg.
  Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 600 mg/jour maximum.
  Sujet âgé : Il est préférable de ne pas dépasser 100 mg/jour.
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles :
  La posologie journalière est de 25 à 100 mg.
  La durée du traitement est limitée à 4 semaines.

Enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et enfant de plus de 3 ans (solution buvable) :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.
  1 à 4 mg/kg/jour.
  Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.

Solution buvable :

Mode d'administration :

La seringue doseuse pour administration orale fournie avec la solution buvable est graduée de 5 gouttes en 5 gouttes (jusqu'à 150 gouttes), et permet l'administration de la dose correcte de cyamémazine

5 gouttes correspondent à 5 mg de cyamémazine.

La dose à administrer est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondante.

L'utilisation de la seringue doseuse pour administration orale est strictement réservée à l'administration de cette solution.

Elle doit être rincée et séchée après chaque utilisation. Elle ne doit pas être laissée dans le flacon après utilisation.

Voie injectable :

Réservé à l'adulte.

Voie intramusculaire.

La posologie est de 25 à 200 mg/jour, soit ½ à 4 ampoules par jour.

La posologie moyenne est de 100 mg par jour pendant 3 à 4 jours. Le relais sera pris par la forme orale en doublant les doses.

Sujet âgé : cette forme injectable n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la cyamémazine ou à l'un des autres constituants.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.
- Antécédent d'agranulocytose.
- En association avec :
  - les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide),
  - le citalopram et l'escitalopram,
  - l'hydroxyzine,
  - la dompéridone.
- Comprimés à 25 mg et à 100 mg : chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.
- Syndrome malin des neuroleptiques :
  En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- Allongement de l'intervalle QT :
  La cyamémazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.
  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer, avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute ;
  - hypokaliémie ;
  - allongement congénital de l'intervalle QT ;
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

  Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.
- Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- Patients âgés déments :
  Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
  Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).
  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Tercian et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- Tenir compte du risque d'apparition de dyskinésie tardive, même avec de faibles doses, notamment chez le sujet âgé.
- La survenue d'un iléus paralytique, pouvant être révélée par une distension et des douleurs abdominales, impose une prise en charge en urgence. De très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Interactions).

Voie orale :

- Chez l'enfant, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.
- La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route.
- L'utilisation de la solution buvable chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.
- Le comprimé contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Le comprimé peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- La solution buvable contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- La solution buvable contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- La solution buvable contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La surveillance du traitement par la cyamémazine doit être renforcée :

- Chez les épileptiques, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène ; la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
- Chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux ; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ; une éventuelle hypertrophie prostatique.
- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits.
- En cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (cf Effets indésirables).

Les patients traités par antipsychotiques, incluant Tercian, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur.

Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Solution buvable :

La solution buvable contient 12 % de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 121 mg par dose de 50 gouttes de solution, ce qui équivaut à 3 ml de bière, 1,25 ml de vin par dose.

L'utilisation de la solution buvable est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

La solution buvable contient du saccharose (cf Composition) : en tenir compte dans la ration journalière.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique :

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.
Médicaments atropiniques :
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :
Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.
Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.
Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.
L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.
Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.
Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.
Contre-indiquées :
Cf Contre-indications.
- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine, dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, pipampérone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (arténimole, chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, pipéraquine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol), et autres médicaments tels que : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques).
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Anagrélide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- *Comprimés et solution buvable* :
  - Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : diminution de l'absorption des neuroleptiques phénothiaziniques ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments atropiniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par Orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.
L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la cyamémazine.
Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Tercian), pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.
En conséquence, l'utilisation de la cyamémazine est possible, quel que soit le terme de la grossesse, et les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
Solution buvable : Ce médicament contenant de l'alcool est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.
Solution injectable : Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.
ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Très rare et non dose-dépendant :
- agranulocytose : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés,
- leucopénie.

Affections vasculaires :
Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :
- hypotension orthostatique.

Fréquence indéterminée :
- des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :
Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :
- sédation ou somnolence plus marquée en début de traitement.

Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :
- dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...),
- syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
  - hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur,
  - akathisie.
- dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
Très rare :
- crises convulsives, principalement en cas d'antécédents d'épilepsie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ou en présence d'autres facteurs de risque tels qu'association d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène ou alcoolisme.

Fréquence indéterminée :
- syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :
- sécheresse de la bouche, constipation voir iléus paralytique liés aux effets anticholinergiques de la cyamémazine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Très rare et à doses plus élevées :
- entérocolite nécrosante potentiellement fatale liée aux effets anticholinergiques de la cyamémazine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :
- troubles de l'accommodation liés aux effets anticholinergiques de la cyamémazine.

Très rare et non dose-dépendant :
- dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Affections du rein et des voies urinaires :
Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :
- risque de rétention urinaire lié aux effets anticholinergiques de la cyamémazine.

Affections psychiatriques :
Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :
- confusion liée aux effets anticholinergiques de la cyamémazine, indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

Affections endocriniennes :
Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :
- hyperprolactinémie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :
- aménorrhée, galactorrhée, impuissance, frigidité, gynécomastie.

Très rare :
- priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :
- dysrégulation thermique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :
- prise de poids, hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Fréquence indéterminée :
- hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

Affections cardiaques :
Rare et dose-dépendant :
- allongement de l'intervalle QT.

Très rare et dose-dépendant :
- torsades de pointes.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par les neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiaziniques, butyrophénone ou benzamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très rare et non dose-dépendant :
- réactions cutanées allergiques, photosensibilisation.

Investigations :
Fréquence indéterminée :
- positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique.

Affections hépatobiliaires :
Fréquence indéterminée :
- possibilité d'ictère cholestatique et rares cas d'atteinte hépatique, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
Fréquence indéterminée :
- syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Syndrome parkinsonien gravissime, coma.
Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Antipsychotique (code ATC : N05AA06).
Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :
- l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique ;
- les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la cyamémazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est faible ; les effets extrapyramidaux sont très modérés.
La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le temps de demi-vie plasmatique de la cyamémazine est de 10 heures.
L'élimination de la cyamémazine et de ses deux principaux métabolites (dérivés déméthylés et surtout sulfoxyde) se fait par voie urinaire pendant 72 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :
Conserver à une température inférieure à 30 °C, à l'abri de la lumière.
Solution buvable :
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Après ouverture du flacon, la durée de conservation est de 1 mois.
Solution injectable :
Conserver à l'abri de la lumière.
Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932963898 (1987, RCP rév 22.10.15) 30 cp 25 mg.
3400957489380 (2009, RCP rév 22.10.15) 100 cp 25 mg.
3400931919926 (1971/86, RCP rév 22.10.15) 25 cp 100 mg.
3400957464257 (2009, RCP rév 22.10.15) 50 cp 100 mg.
3400931303299 (1971/88, RCP rév 22.10.15) sol buv 30 ml.
3400955473879 (1988, RCP rév 22.10.15) sol buv 100 ml.
3400931623359 (1974/86, RCP rév 22.10.15) sol inj.

Prix : 6,05 € (30 comprimés à 25 mg).
16,33 € (25 comprimés à 100 mg).
6,68 € (solution buvable 30 ml).
22,43 € (5 ampoules injectables).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TERLOMEXIN ®
fenticonazole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle vaginale à 200 mg : Boîte de 3, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p capsule*

Fenticonazole (DCI) nitrate .... 200 mg
(soit en fenticonazole base : 175,7 mg/caps)
Excipients : triglycérides d'acides gras saturés (Miglyol 812), silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171), parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).

DC INDICATIONS
Candidoses génitales (vulvovaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Une capsule de 200 mg, au coucher, pendant 3 jours. La capsule doit être introduite profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.
En cas de mycose récidivante, une seconde cure de 3 capsules peut être prescrite soit immédiatement après la première cure, soit après un intervalle libre d'une semaine.
Le traitement du partenaire (prépuce et gland) se discutera en fonction de chaque cas.
Conseils pratiques :
- Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales...) et, dans la mesure du possible, de la suppression de facteurs favorisants.
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux ovules gynécologiques un lait ou une crème antifongique appliqué localement.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés).
- Utilisation de préservatifs ou de diaphragmes en latex.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du champignon.
- Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida, reconnu pathogène, associé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candidoses) : cf Posologie/Mode d'administration : Conseils pratiques.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Préservatifs et diaphragmes en latex : risque de rupture du préservatif ou du diaphragme.

Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une fœtotoxicité (cf Sécurité préclinique). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la muqueuse vaginale est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est *a priori* négligeable.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Rarement : manifestations d'intolérance locale : sensations de brûlures ou d'exacerbation du prurit disparaissant généralement avec la poursuite du traitement.
- Possibilité d'allergie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Les données actuelles de la littérature ne mentionnent pas d'effet de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Imidazolé, anti-infectieux et antiseptique gynécologique (code ATC : G01AF12).
Le nitrate de fenticonazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.
- L'activité antifongique a été démontrée *in vitro* et s'exerce sur les agents responsables de mycoses cutanéomuqueuses :
  - dermatophytes *(Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum),*
  - *Candida* et autres levures.

  Une activité inhibitrice de la sécrétion de protéinases acides par *Candida albicans* a été également mise en évidence *in vitro*, mais elle n'est pas confirmée *in vivo* en l'absence d'étude.
  In vivo : éradication des mycoses vaginales à *Candida* chez la souris après 5 jours de traitement.
- L'activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* vis-à-vis des bactéries Gram +.
  Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs, au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les études de pharmacocinétique ont montré qu'il n'y avait pas d'absorption transcutanée, que ce soit chez la femme ou chez l'animal, et que l'absorption vaginale était très faible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées conduites par voie orale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité pour la reproduction réalisées par voie orale n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogénicité mais une embryofœtotoxicité chez le rat à partir de 40 mg/kg et chez le lapin à toutes les doses testées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Introduire profondément dans le vagin une capsule, de préférence en position allongée.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933783310 (1994, RCP rév 05.02.16).
Prix : 3,10 € (3 capsules vaginales).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Licence Recordati.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

TESTOPATCH voie cutanée
testostérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Endocrinologie / Médicaments de l'axe hypophyso-gonadique

TETAGRIP voie parentérale
anatoxine tétanique, virus grippal inactivé, fragmenté

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

TÉTRACAÏNE THÉA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 1 % : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 100.

COMPOSITION *p unidose*

Tétracaïne (DCI) chlorhydrate .... 4 mg
Excipients : chlorure de sodium, solution d'hydroxyde de sodium 1N, eau ppi.

DC INDICATIONS
Tous gestes nécessitant une anesthésie locale de la cornée et de la conjonctive, tels que :
- Tonométrie.
- Examens par verre de contact.
- Extraction des corps étrangers superficiels de la cornée et de la conjonctive.

Populations particulières :
- Enfant : la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies pour la population pédiatrique,
- Sujet âgé : aucune donnée disponible ne suggère la nécessité d'un ajustement de dose chez les patients âgés de plus de 65 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
1 goutte de solution de tétracaïne une à deux minutes avant l'examen ou l'intervention.
Une seule instillation suffit à assurer une anesthésie cornéoconjonctivale d'une dizaine de minutes. Pour obtenir une anesthésie plus profonde ou plus prolongée, répéter l'opération 2 à 4 fois à une minute d'intervalle.
MODE D'ADMINISTRATION :
Instiller la goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil (ou des yeux) malade(s) en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
Le collyre est stérile jusqu'à la première ouverture du récipient unidose. Afin d'éviter tout risque de contamination, il convient de ne toucher aucune surface avec l'embout du flacon. Celui-ci ne doit pas non plus entrer en contact avec l'œil car cela peut induire des blessures de l'œil et/ou une contamination.
Afin de minimiser l'absorption systémique du médicament, les patients doivent comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne pendant et après l'instillation des gouttes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type ester.
- Hypersensibilité connue à la tétracaïne ou à l'un des excipients.
- Chez les nouveau-nés prématurés en raison de l'immaturité du système de métabolisation enzymatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas injecter, ne pas avaler.
La tétracaïne ne doit pas être prescrite pour un usage à domicile par les patients. Au cours de l'anesthésie, le réflexe de clignement des yeux étant temporairement aboli par la tétracaïne, les yeux doivent être protégés de tout produit chimique irritant, corps étranger ou frottement pour éviter que la cornée et la conjonctive anesthésiées ne soient endommagées.
Un déficit en pseudocholinestérase est associé à une augmentation de la demi-vie de la tétracaïne, et en conséquence à une toxicité locale et systémique du médicament. Un usage fréquent interfère avec le processus de cicatrisation et peut provoquer une fonte de la cornée.
L'usage incorrect des anesthésiques locaux peut entraîner une absorption excessive du médicament dans la circulation sanguine et peut provoquer des événements indésirables systémiques mettant en jeu la vie du patient, tels que des irrégularités du rythme cardiaque, des crises d'épilepsie, des difficultés respiratoires, un coma, voire même la mort du patient, Afin de minimiser l'absorption systémique du médicament, il convient de demander aux patients de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne pendant et après l'instillation des gouttes (cf Posologie/Mode d'administration).
En ophtalmologie, qu'ils soient employés seuls ou associés, les anesthésiques locaux font tous courir, même à faible concentration, un risque d'altération de l'épithélium cornéen.
Utilisation abusive des médicaments et dépendance :
L'utilisation abusive de Tétracaïne collyre peut être associée à des événements graves et à des lésions invalidantes, notamment au niveau de l'épithélium cornéen avec un retard de cicatrisation, une corrosion ou une desquamation. Une utilisation abusive prédispose également l'œil à des blessures accidentelles.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Il n'existe pas de recommandations particulières pour les femmes en âge de procréer.
GROSSESSE :
Les données disponibles concernant l'utilisation de la tétracaïne chez la femme enceinte sont limitées. La tétracaïne doit être utilisée au cours de la grossesse seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus par le fœtus.
ALLAITEMENT :
Le passage de la tétracaïne dans le lait maternel n'étant pas connu, la prudence est de rigueur lorsque celle-ci est administrée chez la femme qui allaite.
FERTILITÉ :
Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet du traitement par la tétracaïne sur la fertilité humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des troubles visuels, notamment en cas de lésions de la cornée, peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules, ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles. Le médecin évaluera le moment à partir duquel le patient pourra de nouveau conduire des véhicules ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Effets indésirables provenant de l'expérience post-commercialisation (fréquence indéterminée) :
Les effets indésirables listés ci-dessous proviennent de l'expérience postcommercialisation acquise avec la tétracaïne. Ces effets ayant été rapportés de manière spontanée par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'estimer précisément leur fréquence qui est donc considérée comme indéterminée. Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe. Pour chaque système-organe, ils sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité incluant érythème, prurit.
- Affections oculaires : kératite (incluant kératite ulcérative), érosion de la cornée, œdème cornéen, irritation oculaire, douleur oculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un usage répété et prolongé expose à un risque de lésions oculaires graves, en particulier au niveau de la cornée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, anesthésiques locaux (code ATC : S01HA03).
La tétracaïne est un amino-ester de longue durée d'action. Comme les autres anesthésiques locaux, la tétracaïne bloque la conduction nerveuse en réduisant l'augmentation passagère importante de la perméabilité membranaire des fibres nerveuses aux ions sodium (Na^+) qui, en temps normal, résulte d'une légère dépolarisation de la membrane. Le mécanisme d'action majeur et généralement admis de ces médicaments met en jeu leur interaction avec un ou plusieurs site(s) de liaison spécifique(s) au niveau des canaux sodiques. La conduction nerveuse est bloquée en premier lieu dans les fibres autonomes, puis dans les fibres sensitives, et enfin dans les fibres motrices.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La tétracaïne est rapidement absorbée après administration du collyre si la dose administrée atteint la cavité nasale par le canal nasolacrymal. L'exposition systémique après administration du collyre n'est pas connue.
Distribution :
La liaison de la tétracaïne aux protéines plasmatiques est d'environ 75 %. Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme concernant le passage de la tétracaïne dans le placenta et le lait maternel. Il est connu qu'environ 67 % de la tétracaïne se lie à la mélanine présente dans les yeux pigmentés. Cependant, la signification clinique définitive de cette liaison n'est pas connue.
Métabolisme :
Comme les autres anesthésiques locaux de type ester, la tétracaïne est rapidement hydrolysée par les cholinestérases non spécifiques (butyrylcholinestérase : cholinestérase plasmatique), principalement dans le plasma et dans le foie. Le métabolite principal de la tétracaïne est l'acide para-butylaminobenzoïque.
La tétracaïne peut inhiber la cholinestérase. Cependant, il est probable que la concentration de tétracaïne obtenue après administration du collyre aux doses recommandées n'ait pas d'implications cliniques.
Élimination :
La tétracaïne est excrétée dans les urines sous forme d'acide para-butylaminobenzoïque.
Populations particulières :
- Sujets âgés : les propriétés pharmacocinétiques du collyre de tétracaïne n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés. Cependant, compte tenu du niveau d'activité plus faible de la ChEP chez certains sujets âgés frêles, une augmentation de la demi-vie de la tétracaïne est attendue chez ces patients.
- Enfants : les propriétés pharmacocinétiques du collyre de tétracaïne n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Néanmoins, il est connu que l'activité métabolique de l'enzyme ChEP n'atteint un niveau normal qu'à partir de l'âge de 1 mois.
- Insuffisance hépatique : il n'existe pas de données cliniques directes sur les propriétés pharmacociné-

tiques du collyre de tétracaïne chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'enzyme ChEP est synthétisée dans le foie et son niveau est réduit de manière significative chez les patients souffrant de graves affections hépatiques. Une diminution de la clairance de la tétracaïne est donc attendue chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale : il n'existe pas de données cliniques sur les propriétés pharmacocinétiques du collyre de tétracaïne chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les métabolites de la tétracaïne sont excrétés dans les urines. Par conséquent, une augmentation du risque de survenue des effets indésirables due à l'accumulation des métabolites ne peut pas être exclue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études conventionnelles réalisées chez l'animal, aucun effet tératogène ou de toxicité de la tétracaïne n'a été démontré sur le plan du développement. Aucun effet mutagène, carcinogène ou tératogène n'est attendu après administration de tétracaïne par voie ophtalmique. L'administration répétée de tétracaïne à 0,5 % par voie ophtalmique chez le lapin n'a montré aucun effet délétère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Ne pas conserver après ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Réservé à l'usage professionnel.
AMM 3400932161379 (1977, RCP rév 30.11.15).
Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

TÉTRALYSAL® 300 mg

lymécycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule (rouge et jaune) : Boîte de 28, sous film thermosoudé.

COMPOSITION *p gélule*

Lymécycline (DCI)
exprimée en tétracycline base .... 300 mg
Excipients : stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine (E 127), jaune de quinoléine (E 104), dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132). *Calibrage :* n° 0.

DC INDICATIONS

Acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
300 mg/jour (soit 1 gélule) pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
MODE D'ADMINISTRATION :
Administrer de préférence en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la lymécycline ou aux antibiotiques de la famille des tétracyclines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale ou en cas d'apport en vitamine A supérieur à 10 000 UI/jour (cf Interactions).
- Chez l'enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (à partir du 2e trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.
- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème.
- L'utilisation des tétracyclines périmées peut entraîner l'apparition d'acidoses tubulaires rénales rapidement réversibles.

EXAMENS PARACLINIQUES :
La lymécycline :
- peut donner de faux résultats positifs dans le dosage du glucose urinaire (méthode de Benedict, Clinitest) ;
- peut produire dans les urines une fluorescence interférant dans le dosage des catécholamines urinaires (méthode de Hingerty).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Rétinoïdes (tous, par voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.
- Vitamine A (en cas d'apport de 10 000 UI/jour et plus) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).
- Fer (sels de, par voie orale) : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.
Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la lymécycline chez la femme enceinte.
En clinique, l'utilisation des tétracyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de grossesse.
L'administration de tétracyclines au cours des 2e et 3e trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.
Par conséquent, à partir du 2e trimestre de la grossesse, l'administration de tétracyclines est déconseillée.
ALLAITEMENT :
Les tétracyclines sont très faiblement excrétées dans le lait maternel. S'il n'existe pas d'alternatives à la prise d'une tétracycline au cours de l'allaitement, l'utilisation est possible sur la durée la plus courte possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés au cours d'essais cliniques et depuis la mise sur le marché de Tétralysal sont classés par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Neutropénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Hypersensibilité immuno-allergique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées*
Indéterminée	Hypertension intracrânienne*
Affections oculaires	
Indéterminée	Troubles de la vision*
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale, diarrhée
Indéterminée	Glossite, entérocolite, vomissement, épigastralgie
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Cas isolés d'ictères et/ou d'atteintes hépatiques parfois sévères
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Éruption érythémateuse, réaction de photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée	Sensation de malaise, fièvre
Investigations	
Indéterminée	Transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine augmentée

* Hypertension intracrânienne : l'apparition de signes cliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne, comme les troubles visuels et les céphalées, doit faire évoquer le diagnostic. Le traitement doit être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée pendant un traitement par Tétralysal.

Certains effets indésirables sont rapportés avec les traitements par tétracyclines en général :
- Dyschromie dentaire et/ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
- Anémie hémolytique, éosinophilie et autres troubles hématologiques.
- Hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, qui peut être intensifiée par l'association avec des diurétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibactériens à usage systémique, tétracyclines (code ATC : J01AA04).
Spectre d'activité antibactérienne :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus*, entérocoques (40-80 %), *Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R (70-80 %), *Streptococcus* A (20 %), *Streptococcus* B (80-90 %), *Streptococcus pneumoniae* (20-40 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis*, *Brucella*, *Escherichia coli* (20-40 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *Klebsiella* (10-30 %), *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella*, *Vibrio cholerae*.
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetti*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas*, *Serratia*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Absorption rapide, concentration plasmatique efficace dès la 1re heure.
La concentration sérique maximale est obtenue entre 3 et 4 heures.
L'administration concomitante d'aliments et en particulier de lait ne semble pas modifier sensiblement l'absorption du produit.
Distribution :
Chez l'adulte, après une prise orale de 300 mg à jeun, on observe :
- un pic sérique de 1,6 à 4 µg/ml ;
- une concentration résiduelle très variable (0,29 à 2,19 µg/ml) ;
- une demi-vie sérique d'environ 10 heures.

A dose répétée, on atteint une concentration sérique moyenne stable comprise entre 2,3 et 5,8 µg/ml.
Bonne diffusion intra et extracellulaire. Aux posologies usuelles, on obtient des concentrations efficaces dans la plupart des tissus notamment pulmonaire, osseux, musculaire, hépatique, biliaire, vésiculaire mais surtout (compte tenu des indications préférentielles de la lymécycline dans les infections urétro-génitales), dans les tissus salpingiens, la prostate, les urines.
Excrétion :
Environ 65 % de la dose administrée sont éliminés au bout de 48 heures, principalement par les urines et accessoirement par la bile.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936759800 (2005, RCP rév 12.11.15).
Prix : 7,69 € (28 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza. La Défense 4
20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx
Tél : 01 58 86 45 45
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 08 20 20 45 46

TÉTRALYSAL® 150 mg

lymécycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule : Boîte de 56, sous films thermosoudés.

COMPOSITION *p gélule*

Lymécycline (DCI)
exprimée en tétracycline base .... 150 mg
(soit en lymécycline : 226 mg)
Excipients : stéarate de magnésium, lévilite, lactose, amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104), dioxyde de titane (E171). *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lymécycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la sensibilité des espèces bactériennes.
Elles sont limitées aux infections suivantes : brucelloses, pasteurelloses, infections pulmonaires, infections génito-urinaires et ophtalmiques à *Chlamydiae,* infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes, rickettsioses, *Coxiella burnetii* (fièvre Q), gonococcie, infections ORL et bronchopulmonaires à *Haemophilus influenzae,* en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques, tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines), spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), choléra, acné inflammatoire sévère et moyenne, composante inflammatoire des acnés mixtes.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
600 mg/jour (soit 4 gélules) en 2 prises par jour.
Cas particulier :
Acné : 300 mg/jour (soit 2 gélules en 2 prises par jour) pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
MODE D'ADMINISTRATION :
Administrer de préférence en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la lymécycline ou aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale ou en cas d'apport en vitamine A supérieur à 10 000 UI/jour (cf Interactions).
- Chez l'enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (à partir du 2e trimestre de grossesse, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.
- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème.
- L'utilisation des tétracyclines périmées peut entraîner l'apparition d'acidoses tubulaires rénales rapidement réversibles.

EXAMENS PARACLINIQUES :
La lymécycline :
- peut donner de faux résultats positifs dans le dosage du glucose urinaire (méthode de Benedict, Clinitest) ;
- peut produire dans les urines une fluorescence interférant dans le dosage des catécholamines urinaires (méthode de Hingerty).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Rétinoïdes (tous), voie générale : risque d'hypertension intracrânienne.
- Vitamine A, en cas d'apport de 10 000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).
- Fer (sels de), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la lymécycline chez la femme enceinte.

En clinique, l'utilisation des tétracyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de grossesse.

L'administration de tétracyclines au cours des 2e et 3e trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

Par conséquent, à partir du 2e trimestre de la grossesse, l'administration de tétracyclines est déconseillée.

ALLAITEMENT :

Les tétracyclines sont très faiblement excrétées dans le lait maternel. S'il n'existe pas d'alternatives à la prise d'une tétracycline au cours de l'allaitement, l'utilisation est possible sur la durée la plus courte possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés au cours d'essais cliniques et depuis la mise sur le marché de Tetralysal sont classés par système organe classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Neutropénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité immuno-allergique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées*
	Indéterminée	Hypertension intracrânienne*
Affections oculaires	Indéterminée	Troubles de la vision*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée, douleur abdominale, diarrhée
	Indéterminée	Glossite, entérocolite, vomissement, épigastralgie
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Cas isolés d'ictères et/ou d'atteintes hépatiques parfois sévères
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Éruption érythémateuse, réaction de photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée	Sensation de malaise, fièvre
Investigations	Indéterminée	Transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine augmentée

* Hypertension intracrânienne : l'apparition de signes cliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne, comme les troubles visuels et les céphalées, doit faire évoquer le diagnostic. Le traitement doit être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée pendant un traitement par Tétralysal.

Certains effets indésirables sont rapportés avec les traitements par tétracyclines en général :

- Dyschromie dentaire et/ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
- Anémie hémolytique, éosinophilie et autres troubles hématologiques.
- Hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, qui peut être intensifiée par l'association avec des diurétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibactériens à usage systémique, tétracyclines (code ATC : J01AA04).

Spectre d'activité antibactérienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus*, entérocoques (40-80 %), *Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70-80 %), *Streptococcus* A (20 %), *Streptococcus* B (80-90 %), *Streptococcus pneumoniae* (20-40 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Brucella, Escherichia coli* (20-40 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *Klebsiella* (10-30 %), *Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella burnetti, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas, Serratia.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Absorption rapide, concentration plasmatique efficace dès la 1re heure.

La concentration sérique maximale est obtenue entre 3 et 4 heures.

L'administration concomitante d'aliments et en particulier de lait ne semble pas modifier sensiblement l'absorption du produit.

Distribution :

Chez l'adulte, après une prise orale de 300 mg à jeun, on observe :

- un pic sérique de 1,6 à 4 µg/ml ;
- une concentration résiduelle très variable (0,29 à 2,19 µg/ml) ;
- une demi-vie sérique d'environ 10 heures.

A dose répétée, on atteint une concentration sérique moyenne stable comprise entre 2,3 et 5,8 µg/ml.

Bonne diffusion intra et extracellulaire. Aux posologies usuelles, on obtient des concentrations efficaces dans la plupart des tissus notamment pulmonaire, osseux, musculaire, hépatique, biliaire, vésiculaire mais surtout (compte tenu des indications préférentielles de la lymécycline dans les infections urétro-génitales), dans les tissus salpingiens, la prostate, les urines.

Excrétion :

Environ 65 % de la dose administrée sont éliminés au bout de 48 heures, principalement par les urines et accessoirement par la bile.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400941588099 (2003, RCP rév 11.12.15).

Prix : 7,69 € (56 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza. La Défense 4

20, av André-Prothin. 92927 La Défense cdx

Tél : 01 58 86 45 45

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 08 20 20 45 46

TETRAVAC-ACELLULAIRE ®

vaccin diphtérique, tétanique, coqueluche ux acellulaire et poliomyélitique (inactivé), adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (trouble, blanchâtre) *:* Seringue préremplie de 0,5 ml, munie d'un bouchon-piston, avec 2 aiguilles séparées, ou aiguille sertie, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p dose**
Anatoxine diphtérique**	⩾ 30 UI
Anatoxine tétanique**	⩾ 40 UI
Antigènes de *Bordetella pertussis :*	
- Anatoxine pertussique**	25 µg
- Hémagglutinine filamenteuse**	25 µg
Virus poliomyélitique (inactivé) :	
- type 1 (souche Mahoney)	40 UD[1][2][3]
- type 2 (souche MEF-1)	8 UD[1][2][3]
- type 3 (souche Saukett)	32 UD[1][2][3]

Excipients : milieu de Hanks[4] sans rouge de phénol, acide acétique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), formaldéhyde, phénoxyéthanol, éthanol, eau ppi.

Tetravac-acellulaire peut contenir des traces de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B (cf Contre-indications).

* De 0,5 ml.

** Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3 mg d'Al^{3+}).

(1) Unité antigène D.

(2) Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée.

(3) Produits sur cellules Vero.

(4) Le milieu de Hanks est un mélange complexe d'acides aminés (incluant la phénylalanine), de sels minéraux, de vitamines et autres composants (comme le glucose) dilués dans de l'eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite :

- en primovaccination chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois ;
- en rappel à l'âge de 11 mois ;
- en rappel à l'âge de 6 ans ;
- en rappel entre 11 et 13 ans pour les enfants n'ayant pas reçu à l'âge de 6 ans de vaccin comportant la valence coquelucheuse à concentration normale (Ca).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tetravac-acellulaire doit être administré selon les recommandations officielles en vigueur.

- Primovaccination : 2 injections à deux mois d'intervalle, une à l'âge de 2 mois et une à l'âge de 4 mois.
- Rappel : 1 injection à l'âge de 11 mois.
- En primovaccination et lors de la 1re dose de rappel, ce vaccin pourra être administré en reconstituant le vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué (Act-HIB) ou administré simultanément avec ce même vaccin, en deux sites d'injection séparés.
- Rappel à l'âge de 6 ans : 1 injection.
- Rappel entre 11 et 13 ans pour les enfants n'ayant pas reçu à l'âge de 6 ans de vaccin comportant la valence coquelucheuse à concentration normale (Ca).

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer par voie intramusculaire.

L'administration se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen) chez le nourrisson, et dans la région deltoïdienne chez l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité :
  - à l'une des substances actives de Tetravac-acellulaire ;
  - à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
  - au glutaraldéhyde, à la néomycine, à la streptomycine, ou à la polymyxine B (utilisés lors de la fabrication et qui peuvent être présents à l'état de traces) ;
  - à un vaccin coquelucheux (acellulaire ou germe entier).
- Réaction sévère après une injection précédente du même vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes substances.
- La vaccination doit être différée en cas de fièvre ou de maladie aiguë.
- Encéphalopathies évolutives.
- Encéphalopathie dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente de tout vaccin contenant des antigènes coquelucheux (vaccin coquelucheux à germe entier ou acellulaire).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- L'immunogénicité de Tetravac-acellulaire peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.
- Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination. La vaccination est habituellement justifiée chez les jeunes enfants pour lesquels le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de trois doses administrées).
- Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin. Ne pas injecter par voie intradermique.
- Comme tout vaccin injectable, Tetravac-acellulaire doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut engendrer un saignement chez ces sujets.
- La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.
- Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration du vaccin, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant une valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :
  - fièvre ⩾ 40 °C dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
  - collapsus ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie-hyporéactivité dans les 48 heures suivant la vaccination ;
  - cris persistants, inconsolables pendant une durée ⩾ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
  - convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.
- Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure ne constituent pas en eux-mêmes une contre-indication à la vaccination. Il est particulièrement important sur ce terrain de surveiller la température dans les 48 heures suivant la vaccination et de donner régulièrement un traitement antipyrétique pendant 48 heures.
- Les antécédents de convulsions non fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure doivent faire l'objet d'un avis de spécialiste avant toute décision de vaccination.
- En cas de réactions œdémateuses des membres inférieurs survenues dans les suites d'une injection d'un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b, l'administration des deux vaccins, vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique et vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué, devra être effectuée en deux sites d'injection séparés et sur des jours différents.
- Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les rares cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.
- Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ce vaccin peut être administré simultanément, mais en deux sites séparés, avec le vaccin M-M-RVAXPRO ou le vaccin HBVAXPRO.

Ce vaccin peut être associé ou combiné au vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué (Act-HIB).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Sans objet. Tetravac-acellulaire est uniquement destiné à un usage pédiatrique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sans objet. Tetravac-acellulaire est uniquement destiné à un usage pédiatrique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Lors d'études cliniques chez des enfants ayant reçu en primovaccination Tetravac-acellulaire, seul ou combiné au vaccin Act-HIB, les réactions les plus fréquemment rapportées sont des réactions locales au site d'injection, des pleurs anormaux, une perte d'appétit et une irritabilité.

Ces signes et symptômes apparaissent habituellement dans les 48 heures suivant la vaccination et peuvent se prolonger entre 48 et 72 heures. Ils disparaissent spontanément sans traitement spécifique.

La fréquence des réactions au site d'injection a tendance à augmenter lors du rappel par rapport à la fréquence observée en primovaccination.

Le profil de tolérance de Tetravac-acellulaire ne diffère pas significativement selon les classes d'âge. Néan-

moins, certaines réactions (myalgies, malaise, maux de tête) sont spécifiques aux enfants âgés de 2 ans ou plus.

Résumé structuré des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

D'après les notifications spontanées, certains événements indésirables ont été très rarement rapportés suite à l'utilisation de Tetravac-acellulaire. Les événements étant rapportés de façon volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin. Par conséquent, ces événements indésirables sont classés dans la catégorie de fréquence « indéterminée ».

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Réactions de fréquence indéterminée : lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire :
- Réactions de fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité immédiate telles qu'œdème de la face, angio-œdème, œdème de Quincke, réactions anaphylactiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Réactions très fréquentes : perte de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Réactions très fréquentes : nervosité, irritabilité ; cris et pleurs anormaux.
- Réactions fréquentes : insomnie, trouble du sommeil.
- Réactions peu fréquentes : cris et pleurs inconsolables et prolongés.

Affections du système nerveux :
- Réactions très fréquentes : somnolence ; maux de tête.
- Réactions de fréquence indéterminée : convulsion, avec ou sans fièvre ; syncope.

Affections gastro-intestinales :
- Réactions très fréquentes : vomissement.
- Réactions fréquentes : diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Réactions de fréquence indéterminée : éruptions cutanées, érythème, urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Réactions très fréquentes : myalgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Réactions très fréquentes : érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, œdème au site d'injection ; fièvre ⩾ 38 °C ; malaise.
- Réactions fréquentes : induration au site d'injection.
- Réactions peu fréquentes : rougeur et œdème ⩾ 5 cm au site d'injection ; fièvre ⩾ 39 °C.
- Réactions rares : fièvre > 40 °C.
- Réactions de fréquence indéterminée :
  - Larges réactions au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Le risque paraît être en rapport avec le nombre de doses précédentes de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire ; avec un risque accru après la 4e et la 5e dose.
  - Des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité ont été rapportés après administration de vaccins contenant la valence coquelucheuse.
  - Des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après la vaccination par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b conjugué. Ces réactions surviennent principalement après la primovaccination, dans les premières heures suivant la vaccination, et disparaissent sans séquelles dans les 24 heures. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire, et de pleurs sévères. Ces réactions peuvent s'observer si Tetravac-acellulaire est administré simultanément avec le vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué.

Effets indésirables potentiels :

C'est-à-dire qui n'ont pas été rapportés directement avec Tetravac-acellulaire, mais avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des constituants antigéniques de Tetravac-acellulaire :
- Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial après l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.

Informations complémentaires concernant des populations particulières :
- Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Non renseigné.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens et viraux associés (code ATC : J07CA02).

Les toxines diphtérique et tétanique sont détoxifiées par le formaldéhyde, puis purifiées.

Le vaccin poliomyélitique est obtenu par culture des virus poliomyélitiques types 1, 2 et 3 sur cellules Vero, purifiés, puis inactivés par le formaldéhyde.

Les composants coquelucheux acellulaires (PT et FHA) sont extraits de cultures de *Bordetella pertussis,* puis purifiés.

La toxine pertussique (PT) est détoxifiée par le glutaraldéhyde et correspond à l'anatoxine pertussique (PTxd). Le FHA est natif.

Il a été démontré que le rôle de PTxd et FHA est majeur dans la protection vis-à-vis de la coqueluche.

Les études d'immunogénicité ont montré que tous les nourrissons vaccinés (100 %) avec trois doses de vaccin à partir de l'âge de 2 mois ont développé un titre d'anticorps protecteur (> 0,01 UI/ml), vis-à-vis des antigènes diphtérique et tétanique.

Pour ce qui est de la coqueluche, un à deux mois après avoir reçu les trois doses de primovaccination, plus de 87 % des nourrissons avaient multiplié par 4 leur titre d'anticorps anti-PT et anti-FHA.

Au moins 99,5 % des enfants primovaccinés avaient des titres protecteurs en anticorps dirigés contre les virus de la poliomyélite de types 1, 2 et 3 (⩾ 5 en inverse de dilution en séroneutralisation) et étaient considérés comme protégés contre la poliomyélite.

Après la première dose de rappel (16-18 mois), tous les enfants ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre la diphtérie (> 0,1 UI/ml), le tétanos (> 0,1 UI/ml), et 87,5 % contre les virus de la poliomyélite (⩾ 5 en inverse de dilution en séroneutralisation).

Le taux de séroconversion en anticorps anticoquelucheux (titres supérieurs à 4 fois les titres prévaccinaux) est de 92,6 % pour PT et de 89,7 % pour FHA.

Après rappel entre l'âge de 5 et 13 ans, tous les enfants ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre le tétanos (> 0,1 UI/ml) et les virus de la poliomyélite et au moins 99,6 % d'entre eux contre la diphtérie (> 0,1 UI/ml). Le taux de séroconversion en anticorps anticoquelucheux (titres supérieurs à 4 fois les titres prévaccinaux) est de 89,1 % à 98 % pour PT (EIA) et de 78,7 % à 91 % pour FHA (EIA).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille séparée doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.

Tetravac-acellulaire peut être utilisé pour reconstituer le vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué (Act-HIB). Agiter avant injection jusqu'à obtention d'une suspension trouble blanchâtre homogène.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936874923 (1998, RCP rév 02.10.17) ser/ 0,5 ml +2 aiguilles.
3400934822353 (1998, RCP rév 02.10.17) ser/ 0,5 ml aiguille sertie.

Prix : 13,78 € (Ser/0,5ml + 2 Aig).
13,78 € (Ser/0,5ml Aig sertie).

Remb Séc soc à 65 %. Collect dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

TEVAGRASTIM ®

filgrastim

FORMES/PRÉSENTATIONS

Tevagrastim 30 MUI/0,5 ml (0,6 mg/ml) :

Solution injectable ou pour perfusion à 300 µg/0,5 ml (limpide et incolore) : Seringue préremplie de 0,5 ml avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité, boîte unitaire.

Tevagrastim 48 MUI/0,8 ml (0,6 mg/ml) :

Solution injectable ou pour perfusion à 480 µg/0,8 ml (limpide et incolore) : Seringue préremplie de 0,8 ml avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p seringue
Filgrastim * (DCI)	300 µg (30 MUI) **
ou	480 µg (48 MUI) **

Excipients (communs) : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E 420), polysorbate 80, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sorbitol (50 mg/ml).

* Facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes produit par la technique de l'ADN recombinant, sur Escherichia coli K802.

** Chaque ml de solution injectable ou pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales (MUI) de filgrastim (600 µg/ml).

DC INDICATIONS

- Tevagrastim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Tevagrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.
- Tevagrastim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.
- L'administration à long terme de Tevagrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur ou égal à 0,5 x 10^9/l et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.
- Tevagrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à 1,0 x 10^9/l) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Particularités :

Un traitement par le filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSFs et de l'hématologie et ayant les équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et de cytaphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant d'une expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches.

Après chimiothérapie cytotoxique :

La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour. La première injection de filgrastim doit être effectuée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Le filgrastim doit être administré de façon quotidienne par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes, la solution de filgrastim étant alors diluée dans une solution de glucose à 5 % (cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant la dilution).

La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. D'après les résultats d'une étude à dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée de l'effet. La signification clinique de ces données après administrations multiples n'a pas été clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas. Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 23 MUI (230 µg)/m^2/jour (4,0 à 8,4 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par le filgrastim pour satisfaire ces critères peut aller jusqu'à 14 jours. Après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 ou 2 jours après le début du traitement par le filgrastim. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement par le filgrastim jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Après chimiothérapie myéloablative suivie de greffe de moelle osseuse :

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en continu sur 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) : cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant la dilution.

La première perfusion de filgrastim devra être réalisée au minimum 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et la transfusion de moelle.

Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles comme suit :

Numération de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10^9/l pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MUI (5 µg/kg/jour)
Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10^9/l pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim
Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10^9/l, la dose de filgrastim devra être réaugmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus	

Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative suivie d'une autogreffe de ces cellules souches progénitrices :

La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP, utilisé seul, est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en une injection sous-cutanée quotidienne pendant 5 à 7 jours consécutifs. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) : cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant la dilution. Période de cytaphérèse : 1 ou 2 cytaphérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytaphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytaphérèse.

Après chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en injections sous-cutanées quotidiennes, à partir du jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytaphérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de PNN est compris entre 0,5 x 10^9/l et 5,0 x 10^9/l. Une seule cytaphérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytaphérèses supplémentaires.

Mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices :

La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs. Les cytaphérèses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10^6 cellules $CD34^+$/kg de poids corporel du receveur.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS) :
- Neutropénie congénitale : la dose initiale recommandée est de 1,2 MUI (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées.
- Neutropénie idiopathique ou cyclique : la dose initiale recommandée est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées.
- Ajustement des doses : le filgrastim doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir les chiffres moyens des neutrophiles au-dessus de 1,5 x 10^9/l. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace, nécessaire à maintenir le taux de neutrophiles, doit être recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après 1 ou 2 semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les 1 à 2 semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre 1,5 x 10^9/l et 10 x 10^9/l. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97 % des patients répondeurs avaient une réponse complète à des doses ⩽ 2,4 MUI (24 µg)/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de filgrastim à des doses > 2,4 MUI (24 µg)/kg/jour chez des patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Chez les patients infectés par le virus VIH :
- Correction de la neutropénie :
  La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MUI (1 µg)/kg/jour à administrer de façon quotidienne par voie sous-cutanée, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4 MUI (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > 2,0 x 10^9/l). Lors des essais cliniques, plus de 90 % des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours.
  Chez un nombre restreint de patients (< 10 %), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie.

- Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles : lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace, pour maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles normal doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, une injection sous cutanée de 30 MUI (300 µg)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à 2 x 10^9/l. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MUI (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > 2 x 10^9/l, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > 2 x 10^9/l.

Populations particulières :

- Patients âgés : les études cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'ayant été réalisée, il n'est pas possible de faire de recommandations concernant la posologie chez ce type de patients.
- Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique : des études avec le filgrastim chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. L'ajustement des doses n'est pas nécessaire dans ces conditions.
- Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la NCS :
  65 % des patients inclus dans le programme d'essai dans la NCS avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement par le filgrastim est apparue clairement pour ce groupe d'âge qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour neutropénie chronique sévère.
  Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la tolérance et l'efficacité de filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques.
  Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le filgrastim ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis (voir ci-dessous).

Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques (voir ci-dessous).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Précautions chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë :

Croissance de cellules malignes :

Le facteur stimulant des colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes in vitro et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes in vitro.

La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Le filgrastim n'est donc pas indiqué dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, le filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire.

La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM de novo, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable (t[8;21] ; t[15;17] et inv[16]).

Autres précautions :

Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.

Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier, des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être dès lors initié.

Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de G-CSF et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémoconcentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (cf Effets indésirables).

Précautions particulières chez les patients cancéreux :

Leucocytose :

Une leucocytose supérieure ou égale à 100 x 10^9/l a été observée chez moins de 5 % des sujets recevant des posologies de filgrastim supérieures à 0,3 MUI (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par le filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse 50 x 10^9/l après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. Néanmoins, en cas d'administration de filgrastim en vue d'une mobilisation de CSP, le traitement par le filgrastim doit être arrêté ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse 70 x 10^9/l.

Risques associés à la chimiothérapie intensive :

Des précautions particulières doivent être prises pour le traitement des patients avec des doses élevées de chimiothérapie car l'effet bénéfique sur l'évolution tumorale n'a pas été régulièrement démontré et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (prière de se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée).

Le traitement avec le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombopénie ni sur l'anémie due à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire dose complète sur le schéma prescrit), les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'une chimiothérapie connue pour être thrombopéniante.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim a réduit la profondeur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative.

Autres précautions spéciales :

Les effets de filgrastim chez les patients ayant une diminution substantielle des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple, chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ou avec une infiltration de moelle osseuse par la tumeur).

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) ainsi que des décès ont été rapportés chez des patients ayant reçu du G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle (cf Pharmacodynamie).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteurs de croissance a été associée à des variations transitoires observables de la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une collection de cellules souches :

Mobilisation :

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de collection recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules $CD34^+$ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques :

Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive, peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34+ $\geqslant$ 2,0 x 10^6/kg) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Si une greffe de cellules souches est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés.

Estimation des rendements en cellules souches :

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules $CD34^+$ par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée et donc, les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence.

L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de $CD34^+$ réinjectés et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de cellules $CD34^+$ de 2,0 x 10^6/kg est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en $CD34^+$ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de cellules souches progénitrices :

La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.

La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches. Une attention particulière doit être apportée pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses.

La sécurité et l'efficacité de filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10^9/l), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytaphérèses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire < 50 x 10^9/l ont été rapportés et attribués à la procédure de cytaphérèse.

Si plus d'une cytaphérèse est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est < 100 x 10^9/l avant la cytaphérèse ; en général, celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est < 75 x 10^9/l.

La cytaphérèse ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase.

L'administration de filgrastim doit être arrêtée ou la posologie diminuée si le nombre de leucocytes dépasse 70 x 10^9/l.

Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

Des modifications cytogéniques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements en termes de développement d'hémopathies malignes est inconnue.

Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytaphérèses pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme.

Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés chez les donneurs sains et les patients après une administration de G-CSF. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (par exemple, examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.

Chez les donneurs sains, des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés très rarement après la mise sur le marché. En cas d'effets indésirables pulmonaires suspectés ou confirmés, l'arrêt du traitement par le filgrastim doit être envisagé et des soins médicaux adaptés doivent être apportés.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim :

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru et chronique de réaction du greffon contre l'hôte, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS :

Numération sanguine :

La numération des plaquettes doit être surveillée de près, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Il faut envisager d'arrêter le traitement de façon intermittente ou de diminuer la dose de filgrastim chez les patients qui développent une thrombocytopénie, c'est-à-dire plaquettes régulièrement < 100 000/mm^3.

D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment anémie et augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes, qui justifie une surveillance étroite de la numération sanguine.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique :

Avant d'établir un diagnostic de neutropénie chronique sévère, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'aplasie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement.

Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie chez des patients atteints de NCS traités avec le filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans des cas de neutropénie congénitale. Cependant, SMD ou leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale, ont développé des anomalies, dont la monosomie 7, au cours des évaluations de routine. Si des patients atteints de NCS développent des anomalies cytogénétiques, les risques et les bénéfices de la poursuite du filgrastim doivent être pesés avec soin ; le filgrastim devra être arrêté en cas de survenue d'un SMD ou de leucémie. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de NCS favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an).

Autres précautions :

Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales doivent être écartées.

La splénomégalie est un effet direct du traitement par le filgrastim. Chez 31% des patients étudiés, une splénomégalie palpable a été notée. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie sont apparues de façon précoce lors du traitement par le filgrastim et ont évolué vers un plateau. La réduction de dose a permis un ralentissement ou un arrêt de l'évolution de la splénomégalie et chez 3 % des patients, une splénectomie a été nécessaire. La taille de la rate doit être évaluée régulièrement. La palpation abdominale est une méthode suffisante pour rechercher une augmentation anormale du volume splénique.

Hématurie et protéinurie peuvent survenir chez quelques patients. Des analyses d'urines doivent être effectuées régulièrement afin de suivre cet événement.

La sécurité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

Précautions particulières chez les patients infectés par le virus VIH :

Numération sanguine :

Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début du traitement par le filgrastim une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller de façon quotidienne le taux de PNN au cours des 2 ou 3 premiers jours du traitement par le filgrastim. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins deux fois par semaine pendant les 2 premières semaines et puis une fois par semaine ou 1 semaine sur 2, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MUI (300 µg)/jour de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration par le filgrastim.

Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs :

Le filgrastim ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus).

Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes :

Des infections opportunistes comme celles à Mycobacterium avium ou des affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie.

Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de filgrastim pour le traitement de la neutropénie. Les effets de filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme :

Des crises drépanocytaires, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des sujets atteints d'anémie falciforme. Chez ces patients, l'avis du médecin, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, est nécessaire avant l'utilisation de filgrastim.

Excipients :

Tevagrastim contient du sorbitol. Les patients présentant une maladie héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas être traités par ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim et d'une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique n'ont pas été formellement établies. L'utilisation de filgrastim n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.

Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques.

Sachant que le lithium favorise le relargage des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de filgrastim. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de filgrastim chez la femme enceinte. Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire de filgrastim chez des femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le filgrastim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du filgrastim dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise soit de continuer/interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le filgrastim en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le filgrastim a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si le patient ressent de la fatigue, la précaution est recommandée lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans les études cliniques, 541 patients atteints de cancer et 188 volontaires sains ont reçu du Tevagrastim. Le profil de sécurité de Tevagrastim observé dans ces études cliniques correspondait à celui du produit de référence utilisé dans ces études.

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment observé (⩾ 1/1000, < 1/100) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et chez des donneurs sains soumis à la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant après l'administration de G-CSFs ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi et sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » de la rubrique Effets indésirables.

Sur la base d'informations publiées, les effets indésirables suivants et leur fréquence ont été observés lors d'un traitement par le filgrastim.

L'évaluation d'effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Chez les patients atteints de cancer :

Dans les études cliniques, les effets indésirables attribuables au filgrastim et rencontrés le plus fréquemment lors des traitements aux doses recommandées sont : douleurs osseuses, légères à modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients. Elles sont habituellement contrôlées par l'administration d'antalgiques standards. Des troubles urinaires à type de dysurie légère à modérée ont également été rapportés moins fréquemment.

Dans les essais cliniques randomisés contre placebo, le filgrastim n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie. Les effets indésirables rapportés à la même fréquence chez les patients traités par filgrastim-chimiothérapie et chez ceux traités par placebo-chimiothérapie sont : nausées et vomissements, alopécie, diarrhée, asthénie, anorexie, mucite, céphalées, toux, rash cutané, douleurs thoraciques, faiblesse généralisée, maux de gorge, constipation et douleurs non spécifiées.

Des modifications biologiques légères ou modérées, dose dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement incluant une élévation des taux de lacticodéshydrogénase (LDH), des phosphatases alcalines, de l'uricémie et des gamma-glutamyl transférase (gamma-GT) ont été observées lors d'un traitement par le filgrastim aux doses recommandées chez environ respectivement 50 %, 35 %, 25 % et 10 % des patients.

Une baisse transitoire de la pression artérielle, ne nécessitant aucun traitement spécifique, a été rapportée dans de rares cas.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte ainsi que des décès ont été rapportés chez des patients ayant reçu du G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle (cf Pharmacodynamie).

Occasionnellement, des perturbations vasculaires ont été rapportées, incluant des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques chez les patients recevant une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de moelle. La relation de causalité avec le filgrastim n'a pas été établie.

De très rares cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités avec le filgrastim. Le mécanisme des vascularites chez les malades traités par le filgrastim n'est pas connu.

La survenue de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) a rarement été rapportée. Cependant, un pourcentage significatif des malades étant atteints de leucémie, pathologie connue pour être associée au syndrome de Sweet, une relation causale avec le filgrastim n'a pas été établie.

Quelques cas de poussées de polyarthrite rhumatoïde ont été observés.

Des cas de pseudogoutte ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim.

De rares cas d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire et infiltration pulmonaire ont été rapportés, entraînant dans certains de ces cas, une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions allergiques : des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angioœdème, dyspnée et hypotension, survenant lors de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées chez les patients traités par le filgrastim. En général, les cas rapportés ont été plus fréquents après une administration par voie intraveineuse. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Élévation des phosphatases alcalines, élévation du taux de LDH, élévation de l'uricémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Rare	Affections vasculaires
Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, maux de gorge
Très rare	Infiltrations pulmonaires
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées/vomissements
Fréquent	Constipation, anorexie, diarrhée, mucite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des gamma-GT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, rash cutané
Très rare	Syndrome de Sweet, vascularites cutanées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs thoraciques, douleurs osseuses
Très rare	Poussées de polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Troubles urinaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, faiblesse généralisée
Peu fréquent	Douleurs non spécifiées
Très rare	Réaction allergique

* Voir la sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » dans la rubrique Effets indésirables.

Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des douleurs osseuses transitoires légères à modérées. Une hyperleucocytose (leucocytes > 50 x 10^9/l) a été observée chez 41 % des donneurs et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire < 100 x 10^9/l) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytaphérèses.

Une élévation transitoire mineure des phosphatases alcalines, LDH, SGOT et de l'acide urique a été rapportée chez les donneurs sains recevant du filgrastim, ceci sans conséquence clinique.

Une exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde a été très rarement observée.

Des symptômes à type de réaction allergique sévère ont été très rarement rapportés.

Des maux de tête, ayant pu être attribués au filgrastim, ont été rapportés lors d'études chez les donneurs de CSP.

Après l'administration de G-CSFs chez les donneurs sains et chez les patients, des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique ont été observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les donneurs sains, des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés après la mise sur le marché (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Hyperleucocytose, thrombopénie
Peu fréquent	Troubles spléniques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Élévation des phosphatases alcalines, élévation du taux de LDH
Peu fréquent	Élévation des SGOT, hyperuricémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs osseuses
Peu fréquent	Poussées de polyarthrite rhumatoïde
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Réactions allergiques sévères

* Voir la sous-section « Description de certains effets indésirables particuliers » dans la rubrique Effets indésirables.

Chez les patients atteints de NCS :

Des effets indésirables liés au traitement par le filgrastim chez les patients atteints de NCS ont été rapportés, leur fréquence tend à diminuer avec le temps pour certains. Les effets indésirables le plus fréquemment observés attribuables au filgrastim ont été des douleurs osseuses et ostéo-articulaires.

Les autres effets indésirables observés comprennent notamment la splénomégalie qui peut être évolutive dans une minorité de cas et une thrombocytopénie. Céphalées et diarrhées sont des effets apparaissant rapidement après le début du traitement par le filgrastim et ont été rapportées chez moins de 10 % des patients. Anémie et épistaxis ont aussi été rapportées.

Des augmentations transitoires de l'uricémie, de la LDH et des phosphatases alcalines ne s'accompagnant pas de symptômes cliniques ont été observées. Une diminution modérée et transitoire de la glycémie a été aussi observée.

Les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement par le filgrastim et observés chez moins de 2 % des patients atteints de NCS sont : réaction au point d'injection, céphalées, hépatomégalie, arthralgie, alopécie, ostéoporose et rash cutané

Lors de traitements au long cours, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2 % des patients atteints de NCS. Il y a eu quelques cas de protéinurie/hématurie.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, splénomégalie
Fréquent	Thrombopénie
Peu fréquent	Troubles spléniques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de la glycémie, élévation des phosphatases alcalines, élévation du taux de LDH, hyperuricémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie, vascularite cutanée, réaction au point d'injection, rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs osseuses
Fréquent	Ostéoporose
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie, protéinurie

Chez les patients infectés par le virus VIH :

Au cours des essais cliniques, les seuls effets indésirables potentiellement imputables à l'administration de filgrastim ont été des douleurs ostéoarticulaires, avec de façon prédominante des douleurs osseuses légères à modérées et des myalgies. L'incidence de ces effets a été similaire à celle rapportée pour les patients atteints de cancer.

Chez moins de 3 % des patients, une splénomégalie a été attribuée au filgrastim. Dans tous les cas rapportés, elle était légère ou modérée à l'examen clinique et d'évolution favorable ; aucun patient n'a présenté d'hypersplénomégalie ou n'a subi une splénectomie. On observe fréquemment une splénomégalie chez les patients infectés par le virus VIH, et à des degrés divers, chez la plupart des patients atteints du SIDA, la relation avec le traitement par le filgrastim n'est par conséquent pas clairement établie.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Troubles spléniques
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs osseuses

Description de certains effets indésirables particuliers :

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation des G-CSF. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

L'arrêt du traitement par le filgrastim est suivi habituellement d'une chute de 50 % des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteurs de croissance (code ATC : L03AA02).

Tevagrastim est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Le G-CSF est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Tevagrastim, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes en 24 heures. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50% en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours.

L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'incidence des fièvres et infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle.

L'utilisation du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices de la moelle vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytaphérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée. L'injection de CSP accélère l'héma-

topoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire.

Les receveurs de CSP allogéniques, obtenues après mobilisation par le filgrastim, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide avec, un délai significativement plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle allogénique.

Une étude européenne rétrospective évaluant l'utilisation du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës a suggéré une augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte, de mortalité (liée au traitement et non liée) lors de l'administration du G-CSF. Dans une autre étude internationale rétrospective menée sur des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et aiguë, aucun effet sur le risque de réaction du greffon contre l'hôte, de mortalité liée au traitement et non liée n'a été observé. Une méta-analyse d'études sur les greffes allogéniques, incluant les résultats de 9 essais prospectifs randomisés, 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoin, n'a pas détecté d'effet sur les risques de réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte ni sur la mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95 %) de réaction du greffon contre l'hôte et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse

Publication	Période d'étude	N	Réaction aiguë du greffon contre l'hôte de degré II-IV	Réaction chronique du greffon contre l'hôte	Mortalité liée au traitement
Méta-analyse (2003)	1986-2001[(a)]	1198	1,08 (0,87 ; 1,33)	1,02 (0,82 ; 1,26)	0,70 (0,38 ; 1,31)
Étude européenne rétrospective (2004)	1992-2002[(b)]	1789	1,33 (1,08 ; 1,64)	1,29 (1,02 ; 1,61)	1,73 (1,30 ; 2,32)
Étude internationale rétrospective (2006)	1995-2000[(b)]	2110	1,11 (0,86 ; 1,42)	1,10 (0,86 ; 1,39)	1,26 (0,95 ; 1,67)

a) L'analyse inclut des études au cours desquelles les patients ont reçu une greffe de moelle osseuse ; le GM-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages) était utilisé dans certaines études.

b) L'analyse inclut des patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse au cours de cette période.

L'utilisation du filgrastim pour la mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de CSP permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4 x 10^6 cellules $CD34^+$/kg de poids corporel du receveur après deux cytaphérèses. Chez les donneurs sains, la dose de 10 µg/kg/jour est administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs.

L'utilisation du filgrastim chez des patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences.

L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le virus VIH maintient un taux normal de polynucléaires neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le virus VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale VIH n'a été mise en évidence.

Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré in vitro des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines

La sécurité et l'efficacité de Tevagrastim ont été déterminées dans des études contrôlées, randomisées de phase III dans le cancer du sein, le cancer du poumon et le lymphome non hodgkinien. Aucune différence significative n'est apparue entre Tevagrastim et le produit de référence au regard de la durée des neutropénies sévères et de l'incidence sur les neutropénies fébriles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études randomisées en simple aveugle, à dose unique, croisée chez 196 volontaires sains ont montré que le profil pharmacocinétique de Tevagrastim était comparable à celui du produit de référence après administration sous-cutanée et intraveineuse.

Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 ml/min/kg. La perfusion continue de filgrastim sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 ml/kg.

Chez les patients atteints de cancer, le profil pharmacocinétique de Tevagrastim était comparable à celui du produit de référence après administrations sous-cutanées uniques et répétées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée révèlent des effets pharmacologiques escomptés incluant une augmentation du taux de leucocytes, hyperplasie myéloïde, hématopoïèse extramédullaire et une splénomégalie.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats mâles et femelles ou sur la grossesse des rats. Les études chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Cependant, chez le lapin, l'administration de filgrastim a pu s'accompagner d'une augmentation du nombre d'avortements spontanés, mais aucune malformation n'a été observée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Tevagrastim ne doit pas être dilué dans des solutions salines.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf lorsqu'il est dilué comme mentionné en rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après dilution : La stabilité physicochimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Si nécessaire, Tevagrastim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %).

La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg)/ml.

Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules peuvent être utilisées.

Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg)/ml, il faut ajouter de la sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/ml.

Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 ml, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 ml de sérum albumine humaine à 200 mg/ml (20 %).

Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %), Tevagrastim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Tevagrastim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Tevagrastim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Tevagrastim.

Utilisation de la seringue préremplie munie d'un dispositif de sécurité : Le dispositif de sécurité de l'aiguille couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure. Le dispositif de sécurité n'affecte en rien le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Élimination : Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

AMM EU /1/08/445/001 ; CIP 3400938649420 (RCP rév 30.10.13) 30 MUI.
EU /1/08/445/005 ; CIP 3400938649659 (RCP rév 30.10.13) 48 MUI.

Prix : 84,44 € (1 seringue 0,5 ml [30 MUI]).
133,08 € (1 seringue 0,8 ml [48 MUI]).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (nº Vert) : 08 00 51 34 11

TEVETEN ®

éprosartan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 300 mg (blanc) : Boîtes de 56 et de 168, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Éprosartan (DCI) .... 300 mg
(sous forme de mésilate : 367,91 mg/cp)

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc OY-S-9603 (dioxyde de titane, hypromellose 3 CP et 6 CP, macrogol 400, polysorbate 80).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle recommandée est de 600 mg/jour, répartie en 2 prises, matin et soir.

L'effet antihypertenseur atteint son maximum après 2 à 3 semaines de traitement.

L'éprosartan peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie). L'association, en particulier d'un diurétique thiazidique comme l'hydrochlorothiazide ou d'un inhibiteur calcique tel que la nifédipine à libération prolongée, a montré un effet additif avec l'éprosartan.

Utilisation chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la posologie journalière ne doit pas dépasser 600 mg.

Utilisation chez l'enfant :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Teveten n'ayant pas été établies chez l'enfant, son utilisation n'est pas recommandée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Teveten peut être administré pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être utilisé** en cas de :

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du produit.
- Insuffisance hépatique.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Teveten à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ce médicament est **généralement déconseillé** en cas :
  - de sténose bilatérale rénale ou sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique ; comme pour les autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine, l'éprosartan risque d'entraîner une élévation de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique ; ceci survient notamment en cas d'association avec les diurétiques ;
  - d'association avec les diurétiques hyperkaliémiants, sels de potassium et lithium (cf Interactions).
- Insuffisance rénale :

  Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min), un contrôle périodique du potassium et de la créatinine est recommandé (cf également paragraphe Hyperkaliémie).

  Il est recommandé d'utiliser Teveten avec prudence chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min ou chez les patients sous dialyse.
- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

  Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

  Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
- Patients à risque d'insuffisance rénale :

  Lors du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), certains patients dont la fonction rénale dépend du maintien de l'activité intrinsèque du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple : patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (de classe IV NYHA), une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique) ont un risque de développer une oligurie et/ou une hyperazotémie progressive et rarement une insuffisance rénale aiguë. Ces évènements se produisent avec une probabilité plus importante chez les patients traités simultanément par un diurétique. L'expérience clinique avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme l'éprosartan, n'est pas suffisante pour déterminer s'il existe un risque similaire d'altération de la fonction rénale chez ces patients à risque. Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être évaluée avant de débuter un traitement par éprosartan et à intervalles réguliers pendant le traitement. En cas d'altération de la fonction rénale durant le traitement par éprosartan, celui-ci devra être réévalué.
- Insuffisance cardiaque :

  En cas d'insuffisance cardiaque congestive avec ou sans insuffisance rénale, il existe, comme pour les autres médicaments antagonisant le système rénine-angiotensine, un risque d'hypotension artérielle brutale et d'insuffisance rénale parfois aiguë.

  Une attention particulière devra être apportée quand le traitement est administré à des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
- Maladie coronarienne :

  A ce jour, l'expérience chez les patients atteints de maladie coronarienne est limitée.
- Déplétion sodée et/ou volémique :

  Comme avec d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'instauration du traitement chez des patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique importante, par exemple chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques. C'est pourquoi il convient de corriger cette déplétion sodée et/ou volémique en arrêtant le diurétique 3 jours avant de débuter le traitement par éprosartan.

  Lors d'hypotension, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du soluté physiologique en IV. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.
- Hyperaldostéronisme primaire : il n'est pas recommandé de traiter avec Teveten des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire.
- Sténose aortique ou sténose de la valve mitrale/cardiomyopathie hypertrophique : comme pour les autres vasodilatateurs, il est recommandé d'utiliser Teveten avec prudence chez les patients ayant une sténose valvulaire aortique ou mitrale, ou une cardiomyopathie hypertrophique.
- Transplantation rénale : l'utilisation d'éprosartan chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente n'a pas été étudiée.
- Hyperkaliémie :

  Une hyperkaliémie peut se produire lors d'un traitement par d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, notamment en cas d'insuffisance rénale et/ou cardiaque. Un contrôle rapproché du potassium sérique chez les patients à risque est recommandé.

  Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :
  - diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans) ;
  - association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémiants et/ou des suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime ;
  - événements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).
- Autres mises en garde et précautions :
  - Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'éprosartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent être moins efficaces pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population noire hypertendue.
  - En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en lactase.
- Grossesse :

  Les ARA II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé de

modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2), les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d'association à des médicaments sus-cités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, paragraphe Hyperkaliémie).

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec les médicaments suivants : digoxine, warfarine, glibenclamide ou ranitidine.

Aucune interaction indésirable cliniquement pertinente n'a été observée lors de l'utilisation de l'éprosartan en association avec les diurétiques thiazidiques (par exemple l'hydrochlorothiazide) et les inhibiteurs calciques (par exemple la nifédipine à libération prolongée).

Par ailleurs, aucune interaction n'a été observée avec les médicaments qui agissent sur les isoenzymes du cytochrome P450, comme le kétoconazole, le fluconazole.

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action antihypertensive de l'éprosartan.

L'éprosartan n'inhibe pas, *in vitro*, les isoenzymes du cytochrome P450 humain CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E et 3A.

Déconseillées :

- Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, éplérénone, triamtérène, seuls ou associés), potassium (sels de) : hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II sauf en cas d'hypokaliémie.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 et acide acétylsalicylique (aspirine) ⩾ 3 g/j : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou deshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS ou à l'aspirine). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Diurétiques hypokaliémiants : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.
  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet antihypertenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ; cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Teveten au cours de l'allaitement, Teveten est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'effet de Teveten sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été étudié. Cependant, en se basant sur les propriétés pharmacologiques de l'éprosartan, il est improbable que celui-ci modifie cette capacité. Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être avertis du risque de fatigue et de vertiges occasionnels lors d'un traitement antihypertenseur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par éprosartan sont des céphalées et des troubles gastro-intestinaux non spécifiques, se produisant chez environ 11 % et 8 % des patients, respectivement.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : Très fréquents (⩾ 1/10) ; Fréquents (⩾ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100).

Effets indésirables rapportés chez les patients traités par éprosartan durant les études cliniques (n = 2316)

Système organe / classe (MedDRA)	
Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquents	Hypersensibilité *
Affections du système nerveux central	
Très fréquents	Céphalées *
Fréquents	Sensations vertigineuses *
Affections vasculaires	
Peu fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquents	Rhinites
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Troubles gastro-intestinaux non spécifiques (tels que nausées, diarrhée, vomissements)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquents	Réactions allergiques cutanées (telles rash, prurit)
Peu fréquents	Angiœdème *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Asthénie

* Ces effets ne sont pas apparus à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo

En plus des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément depuis la commercialisation de Teveten. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer leur fréquence (inconnue).

Affections rénales et urinaires :
Fonction rénale altérée incluant une insuffisance rénale chez les patients à risque (par exemple sténose des artères rénales).

Affections gastro-intestinales :
Diarrhée aiguë.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Dans les cas individuels rapportés après commercialisation, des doses allant jusqu'à 12 000 mg ont été ingérées.

En cas de surdosage, les manifestations cliniques attendues comprennent, une hypotension, des nausées, des vertiges, une bradycardie ou une tachycardie. Ces symptômes régressent après correction de la volémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine/ antagoniste de l'angiotensine II, Code ATC : C09CA02.

Mécanisme d'action :

L'éprosartan est un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II, un non tétrazole non biphényle d'origine synthétique, actif par voie orale. L'angiotensine II joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se fixe de manière sélective au récepteur AT1 dans de nombreux tissus (par exemple muscle lisse vasculaire, surrénales, reins, cœur) et produit des effets biologiques importants comme la vasoconstriction, la rétention de sodium et la libération d'aldostérone.

L'éprosartan antagonise l'effet de l'angiotensine II sur la pression artérielle, le flux sanguin rénal et la sécrétion d'aldostérone chez les volontaires sains. L'éprosartan ne compromet pas les mécanismes d'autorégulation de la circulation rénale. Chez le volontaire sain de sexe masculin, il a été montré que l'éprosartan augmentait le flux sanguin rénal moyen. L'éprosartan ne réduit pas la filtration glomérulaire des volontaires sains de sexe masculin, ni celle des patients hypertendus, ni celle des patients ayant une insuffisance rénale plus ou moins sévère.

Le contrôle de la pression artérielle est maintenu de manière homogène sur une période de 24 heures. L'arrêt du traitement par l'éprosartan n'entraîne pas d'effet rebond de la pression artérielle.

Teveten a été étudié chez des patients ayant une hypertension artérielle légère, modérée et sévère.

Chez les patients hypertendus, la réduction de la pression artérielle n'a entraîné aucune modification de la fréquence cardiaque.

Le bénéfice éventuel du traitement par éprosartan sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'est pas actuellement connu.

L'éprosartan n'affecte pas de manière significative l'élimination d'acide urique dans les urines.

Comme les autres antagonistes de l'angiotensine II :

- l'éprosartan n'exerce aucun effet sur l'enzyme de conversion et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P ;
- dans des études cliniques contrôlées comparant l'éprosartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par éprosartan. Dans une étude spécifiquement conçue pour comparer l'incidence de la toux chez les patients traités par Teveten et par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'incidence de la toux sèche persistante chez les patients traités par Teveten (1,5 %) était significativement inférieure (p < 0,05) à celle des patients traités par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (5,4 %).

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité absolue, après administration orale d'une dose unitaire de 300 mg d'éprosartan, est d'environ 13 % en raison d'une absorption orale limitée. Le pic de concentration plasmatique est atteint 1 à 2 heures après une prise orale à jeun. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose pour les doses de 100 à 200 mg, mais non proportionnelles pour les doses de 400 et 800 mg. La demi-vie d'élimination terminale de l'éprosartan après administration orale est de 5 à 9 heures. L'éprosartan ne s'accumule pas de façon significative en cas d'utilisation chronique. Une prise simultanée d'éprosartan et de nourriture retarde son absorption, avec des modifications minimes (< 25 %) observées sur la C_{max} et l'ASC, qui sont sans conséquence clinique.

La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (environ 98 %) et constante sur l'intervalle de concentration correspondant aux doses thérapeutiques. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas influencée par le sexe, l'âge, un dysfonctionnement hépatique ou une insuffisance rénale légère à modérée, mais il a été montré qu'elle diminuait chez un petit nombre de patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Après administration intraveineuse d'éprosartan marqué au [14C], environ 61 % de la radioactivité sont retrouvés dans les fèces et environ 37 % dans les urines. Après administration orale d'une dose d'éprosartan marqué au [14C], environ 90 % de la radioactivité sont retrouvés dans les fèces et environ 7 % dans les urines.

Après administration orale et intraveineuse d'éprosartan marqué au [14C] chez l'homme, seul l'éprosartan est retrouvé dans le plasma et les fèces.

Dans les urines, 20 % de l'éprosartan sont excrétés sous forme d'un acyl-glucuronide, 80 % sous forme non modifiée.

Le volume de distribution de l'éprosartan est d'environ 13 litres. La clairance plasmatique totale est d'environ 130 ml/min. L'éprosartan est éliminé par voies biliaire et rénale.

Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} augmentent chez les patients âgés (en moyenne multipliées par deux).

Après administration d'une dose de 100 mg d'éprosartan, les valeurs de l'ASC de l'éprosartan (mais pas la C_{max}) sont augmentées en moyenne de 40 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} sont de près de 30 % supérieures chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 - 59 ml/min), de près de 50 % supérieures chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 5 - 29 ml/min) et de près de 60 % chez les patients sous dialyse.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'éprosartan sont identiques chez l'homme et chez la femme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 ºC.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935635488 (1998, RCP rév 26.09.16) 56 cp.
3400937206051 (2005, RCP rév 26.09.16) 168 cp.

Prix : 11,76 € (56 comprimés).
33,21 € (168 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

TEXODIL ®

céfotiam hexétil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg (jaune pâle) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Céfotiam (DCI) hexétil chlorhydrate
exprimé en céfotiam .... 200 mg

Excipients : alpha-cyclodextrine, acide citrique anhydre, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6 000, talc, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Texodil 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (cf Pharmacodynamie) :

- sinusites maxillaires aiguës ;

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- otites moyennes aiguës ;
- exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives ;

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

La posologie est de 400 mg à 800 mg par jour, répartis en 2 prises à 12 heures d'intervalle, selon le tableau suivant :

Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement
Angines	2 x 200 mg/jour, soit 1 cp à 200 mg, matin et soir	5 jours
Sinusites maxillaires aiguës	2 x 200 mg/jour, soit 1 cp à 200 mg, matin et soir	5 jours
Otites moyennes aiguës	2 x 200 mg/jour, soit 1 cp à 200 mg, matin et soir	5 jours
Exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives	2 x 400 mg/jour, soit 2 cp à 200 mg, matin et soir	7 à 14 jours

Sujet âgé :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Insuffisant rénal :

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/min, il n'y a pas lieu de modifier la posologie ; cependant, il faut éviter de dépasser une dose totale de 400 mg/jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau avant un repas, afin d'éviter d'éventuelles manifestations digestives.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- Insuffisance hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle due aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients allergiques à la pénicilline ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
  - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines ;
  - comme avec toutes les autres céphalosporines, une allergie éventuelle à d'autres bêta-lactamines sera recherchée en raison de la possibilité d'allergie croisée.

  Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.
- De très rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés avec d'autres bêta-lactamines. L'arrêt immédiat du traitement et la mise en place d'une thérapeutique appropriée s'imposent.
- Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Examens paracliniques :

- Une positivation du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par cet antibiotique.
- Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche du glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes spécifiques à la glucose-oxydase.

DC INTERACTIONS

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du céfotiam peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques et animales insuffisantes.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations cutanées d'origine allergique.
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, dyspepsies, diarrhées.
- Manifestations hématologiques transitoires : essentiellement éosinophilie.
- Manifestations hépatiques et rénales : élévation des ASAT, ALAT, phosphatases alcalines et des taux sanguins de créatinine.
- Néphrotoxicité : des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques.
- Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotiques de la famille des bêtalactamines du groupe des céphalosporines (code ATC : J01DA19 ; J : anti-infectieux).

Le céfotiam hexétil est un antibiotique bactéricide semi-synthétique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du céfotiam.

Le mécanisme d'action du céfotiam repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le céfotiam est stable vis-à-vis de nombreuses bêta-lactamases.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méti-S, streptocoques (des groupes A, B, C, et G), autres streptocoques (0 - 28 %), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : *Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella* (0 - 14 %), *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris* (0 - 59 %), *Providencia.*
- Anaérobies : *Fusobacterium* (10 - 20 %), *Peptostreptococcus* (40 - 50 %), *Prevotella* (30 - 70 %).

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes, Staphylococcus* méti-R*.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter, Morganella morganii, Pseudomonas, Serratia.*
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, Clostridium.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et biodisponibilité :

Le céfotiam hexétil est hydrolysé dans la cellule pariétale intestinale en libérant le céfotiam actif. La biodisponibilité du céfotiam est de 45 % en moyenne. Elle est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les repas.

Distribution :

Concentrations plasmatiques :

Le pic de concentration du céfotiam apparaît entre 1,5 et 2,5 heures après l'administration. Il est de 2,2 mg/l après 200 mg et 3,4 mg/l après 400 mg. Les surfaces sous la courbe sont proportionnelles aux doses. La demi-vie plasmatique est de 1 heure.

Après administration répétée, il n'y a pas d'accumulation de céfotiam.

- Volume de distribution : le volume de distribution du céfotiam, calculé après administration intraveineuse, est de 0,5 l/kg (soit environ 35 à 40 litres).
- Fixation aux protéines plasmatiques : la fixation du céfotiam se fait exclusivement sur l'albumine. Le taux de fixation est de l'ordre de 40 %.
- Diffusion tissulaire :

  Dans le poumon, les concentrations de céfotiam, après une prise de 200 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures, sont de 0,1 à 0,46 µg/g, 3 à 4 heures après la dernière prise. Après une prise de 400 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures, ces concentrations sont de 0,24 à 0,35 µg/g, 3 à 4 heures après la dernière prise et de 0,14 à 0,45 µg/g, 5 à 6 heures après la dernière prise.

  Dans les sinusites, le céfotiam se concentre dans le pus sinusal. Après 2 prises orales de 200 mg à 12 heures d'intervalle, les concentrations représentent respectivement 117 %, 196 % et 188 % de la concentration plasmatique à la 2^{e}, 3^{e} et 4^{e} heure.

Biotransformation et élimination :

Après absorption, le métabolite principal résultant de l'hydrolyse du céfotiam hexétil est le céfotiam, qui est la fraction active.

Le céfotiam n'est pratiquement pas métabolisé.

Son élimination s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire avec une clairance rénale de 250 ml/minute.

30 à 35 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée.

Le cyclohexanol libéré dans la paroi intestinale lors de l'hydrolyse du céfotiam hexétil est métabolisé en cyclohexanediols qui sont éliminés par voie rénale.

Sujets à risque :

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique et chez le sujet âgé, la biodisponibilité n'est pas modifiée.

Chez le sujet âgé, la clairance rénale est un peu plus faible que chez les sujets jeunes, mais ces modifications pharmacocinétiques ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Chez l'insuffisant hépatique et chez l'insuffisant rénal sévère, on observe un ralentissement de l'élimination du céfotiam et un ralentissement plus marqué de l'élimination des cyclohexanediols (cf Contre-indications).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933564186 (1992, RCP rév 06.06.17).

Prix : 10,04 € (10 cp).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL

Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan

CS 90001. 92024 Nanterre cdx

Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

THAÏS SEPT ®

estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 25 µg/24 h (2,5 mg/11,25 cm^2), à 50 µg/24 h (5 mg/22,5 cm^2), à 75 µg/24 h (7,5 mg/33,75 cm^2) : Sachets, boîtes de 4.

COMPOSITION	*p dispositif*
Estradiol (DCI)	2,5 mg
ou	5 mg
ou	7,5 mg

(sous forme d'estradiol hémihydraté : 2,58 mg/disp 25 µg/24 h ; 5,16 mg/disp 50 µg/24 h ; 7,74 mg/disp 75 µg/24 h)

Excipients (communs) : *Matrice adhésive contenant l'estradiol :* copolymères acryliques. *Feuillet de protection :* polyéthylène téréphtalate.

DC INDICATIONS

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Thaïs Sept est un dispositif transdermique d'estrogène seul, appliqué sur la peau une fois par semaine afin d'assurer un apport continu d'estradiol à l'organisme ; ainsi, chaque dispositif usagé est retiré après 7 jours et remplacé par un nouveau.

Trois dosages de Thaïs Sept sont disponibles : Thaïs Sept 25, 50 et 75 µg/24 h, dispositifs transdermiques.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes postménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement commence en général avec Thaïs Sept 25 µg/24 h, dispositif transdermique. Si, après 1 à 2 mois de traitement par Thaïs Sept 25 µg/24 h, dispositif transdermique, les symptômes de déficit estrogénique n'ont pas diminué, un dosage plus élevé de Thaïs Sept peut être utilisé.

En cas d'apparition d'effets indésirables ou de symptômes de surdosage (par exemple une sensation de tension des seins et/ou des métrorragies), la posologie doit être réduite.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif (autorisé en complément d'un traitement estrogénique) doit être ajouté au moins 12 à 14 jours par mois/cycle de 28 jours pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les femmes ayant subi une hystérectomie, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif au traitement estrogénique substitutif, sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

- Cyclique : Thaïs Sept est administré de manière cyclique, généralement 21 jours de traitement suivis d'un intervalle de 7 jours sans traitement. Le progestatif est généralement administré durant 12 à 14 jours du cycle. Des hémorragies de privation peuvent survenir après l'arrêt du progestatif.
- Continu séquentiel : Thaïs Sept est administré de façon continue. Le progestatif est ajouté de manière séquentielle, généralement durant 12 à 14 jours (ou plus) de chaque cycle de 28 jours. Ce schéma peut être indiqué dans les cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre. Des hémorragies de privation peuvent apparaître à l'arrêt du progestatif.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS, le traitement par Thaïs Sept peut être commencé à tout moment.

S'il s'agit d'un relais d'un traitement estrogène/progestatif cyclique ou séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer le traitement avec Thaïs Sept. Le moment adéquat pour commencer le traitement avec Thaïs Sept est le premier jour des hémorragies de privation.

S'il s'agit d'un relais d'un traitement combiné continu à base d'estrogène/progestatif, le traitement avec Thaïs Sept peut commencer directement.

MODE D'ADMINISTRATION :

Appliquer Thaïs Sept sur la peau au niveau des hanches, de la partie supérieure des fesses, de la région lombaire ou abdominale. Appuyer fermement sur toute la surface et sur les bords pour assurer une adhésion maximale.

Le taux d'estradiol libéré par le dispositif dépend de la capacité d'absorption de la peau. Ainsi, le site d'application influençant la libération de l'estradiol, l'application sur une autre région cutanée située plus haut que les régions préconisées n'est pas conseillée.

Au niveau du site d'application, la peau doit être propre, sèche, non grasse, sans rougeur ni irritations. Les emplacements du corps présentant des plis cutanés importants ou étant sujets à des frottements lors de mouvements doivent être évités.

Thaïs Sept ne doit pas être appliqué sur les seins ni à proximité de ceux-ci.

Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué 2 fois de suite au même endroit.

Si le dispositif transdermique est correctement appliqué, il adhérera à la peau pendant toute une semaine sans problème. En cas de décollement prématuré, utiliser un nouveau dispositif transdermique qui sera retiré à la date initialement prévue. Le schéma thérapeutique initial sera ensuite repris.

Si le dispositif n'est pas changé à la date initialement prévue, il doit être remplacé dès que possible, puis à nouveau changé conformément au schéma thérapeutique initial.

L'oubli d'un dispositif peut favoriser la survenue de saignements et de spottings.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique. Cependant, celui-ci peut se détacher en cas de bain très chaud ou de sauna. Dans ce cas, il faut le remplacer par un dispositif transdermique neuf (comme indiqué ci-dessus). Le sauna sera programmé de préférence le jour de changement du dispositif transdermique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une

fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée.

Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Thaïs Sept, dispositif transdermique, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale :

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (cf Effets indésirables). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 50 µg d'estradiol par voie transcutanée associées à un progestatif n'a pas été étudiée.

Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein :

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estroprogestatives, ou la tibolone (cf Effets indésirables).

Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thromboemboliques veineux :

- Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices.

  Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m^2), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thromboemboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thromboembolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.

  En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux :

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non-utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires :

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de Thaïs Sept.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [radio-immunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P_{450}, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes et des progestatifs administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Thaïs Sept n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Thaïs Sept, dispositif transdermique, impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT :

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Thaïs Sept, dispositif transdermique, n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques, environ 10 à 17 % des patientes traitées par Thaïs Sept ont présenté des effets indésirables systémiques légers et transitoires. Une tension mammaire a été rapportée chez 20 à 35 % des patientes. Des réactions locales au site d'application, consistant pour la plupart en un érythème léger avec ou sans prurit, sont survenues chez 10 à 25 % des patientes.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec Thaïs Sept et d'autres THS contenant du 17-β estradiol :

	Effets indésirables fréquents > 1/100 et < 1/10	Effets indésirables peu fréquents > 1/1000 et < 1/100	Effets indésirables rares > 1/10 000 et < 1/1000
Affections psychiatriques	Dépression		
Affections du système nerveux central	Irritabilité, céphalée	Migraine, étourdissement	Modifications de la libido, aggravation d'une épilepsie
Affections vasculaires		Augmentation de la pression artérielle	Accidents thromboemboliques veineux
Affections gastro-intestinales	Nausées, crampes abdominales, météorisme	Vomissements	
Affections hépatobiliaires		Tests fonctionnels hépatiques perturbés ou anormaux	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané *			Dermatite de contact, pigmentation postinflammatoire réversible, prurit et exanthème généralisés
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension mammaire, seins douloureux, métrorragies, modification des sécrétions vaginales, hyperplasie endométriale		
Troubles généraux	Rétention hydrique avec œdème, sensation de jambes lourdes, prise de poids ou perte de poids	Altérations de la tolérance au glucose et de la coagulation sanguine	Irritation oculaire chez les porteuses de lentilles de contact, réactions anaphylactiques (parfois chez des patientes ayant des réactions allergiques dans leur anamnèse)

* Les réactions cutanées sont moins fréquentes si Thaïs Sept est appliqué au niveau de la partie supérieure externe des fesses en changeant chaque fois de site d'application.

Cancer du sein :

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les estrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21-1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21-1,40).

Pour les associations estroprogestatives, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88-2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21-1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25-1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01-1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE +MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- Sur 1000 non-utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
- Sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
  - Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :
    entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation ;
    entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.
  - Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :
    entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation ;
    entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime que, au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

- Pour 1000 femmes du groupe placebo : environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
- Pour 1000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait : entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices, quel

que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Cancer de l'endomètre :

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement. Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

D'autres effets indésirables sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- tumeurs estrogénodépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
- maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non-utilisatrices. Pour des informations complémentaires, cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi ;
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire ;
- probable démence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage sont généralement une tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une anxiété, une irritabilité, une rétention hydrosodée, voire des signes de flatulence. Des saignements peuvent apparaître pendant la prise du progestatif, traduisant un surdosage relatif en estradiol (c'est-à-dire un sous-dosage en progestatif). Ces signes disparaissent au retrait du dispositif ou lorsque la dose est réduite.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : estrogènes naturels et hémisynthétiques non associés (système génito-urinaire et hormones sexuelles ; code ATC : G03CA03).

Le principe actif de Thaïs Sept, 17-β estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Information sur les études cliniques : le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie d'élimination de l'estradiol plasmatique est d'environ 1 heure. La clairance plasmatique varie de 650 à 900 l/j/m^2. L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie. Les métabolites les plus importants sont l'estriol, l'estrone et leurs conjugués (glucuronates, sulfates). Ces métabolites sont beaucoup moins actifs que l'estradiol. Ils sont éliminés principalement par le rein sous forme de glucuronates et de sulfates, mais sont également retrouvés dans les selles (en raison de l'existence du cycle entéro-hépatique).

Après application du dispositif transdermique Thaïs Sept, l'estradiol libéré par la matrice adhésive passe directement dans la circulation systémique après avoir traversé la peau, évitant ainsi l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, avec le dispositif transdermique, le rapport estradiol/estrone plasmatique, qui est inférieur à 1 après la ménopause et au cours d'un traitement estrogénique substitutif par voie orale, revient à des valeurs de l'ordre de celles observées en préménopause (proches de 1).

Thaïs Sept 25 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h, dispositifs transdermiques, libèrent in vivo respectivement 25, 50 et 75 µg d'estradiol par jour pendant une semaine, ce qui produit des concentrations sériques physiologiques en estradiol, c'est-à-dire identiques à celles observées au début de la phase folliculaire en préménopause. Ces concentrations sont maintenues pendant toute la durée d'application du dispositif transdermique.

Des concentrations physiologiques en estradiol sont atteintes 6 heures après l'application de Thaïs Sept 25 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h, dispositifs transdermiques, chez les femmes ménopausées. Après 12 heures, les concentrations moyennes d'estradiol sont respectivement supérieures à 147 pmol/l, 257 pmol/l et 367 pmol/l.

Après administration répétée de Thaïs Sept 25 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h, dispositifs transdermiques, la concentration sérique maximale d'estradiol est en moyenne respectivement de 169 pmol/l, 286 pmol/l et 404 pmol/l à l'état d'équilibre. La concentration sérique d'estradiol se maintient à des valeurs proches de celles d'une femme en préménopause pendant les 7 jours d'application, revenant à une valeur basale 12 à 24 heures après le retrait du dispositif transdermique.

La concentration moyenne d'estradiol à l'état d'équilibre est de 95 pmol/l pour Thaïs Sept 25 µg/24 h, 180 pmol/l pour Thaïs Sept 50 µg/24 h et 242 pmol/l pour Thaïs Sept 75 µg/24 h.

La Cmin de l'estradiol, mesurée à l'état d'équilibre, est de 48 pmol/l pour Thaïs Sept 25 µg/24 h, 106 pmol/l pour Thaïs Sept 50 µg/24 h et 125 pmol/l pour Thaïs Sept 75 µg/24 h.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conduites chez l'animal avec l'estradiol ont mis en évidence les effets estrogéniques attendus. Il n'y a pas de donnée préclinique utile pour le prescripteur autre que celles déjà mentionnées dans les autres rubriques du Résumé des caractéristiques du produit. Après administrations unique et répétée, les études de tolérance locale réalisées chez le lapin ont démontré la bonne tolérance cutanée du dispositif transdermique. Aucun potentiel de sensibilisation n'a été retrouvé chez le cobaye.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver dans les sachets fermés et à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Déchirer le sachet au niveau du bord prédécoupé (ne pas utiliser de ciseaux, afin de ne pas endommager le dispositif) et extraire le dispositif.
- Tenir le dispositif entre le pouce et l'index, au niveau de la petite surface constituée par la languette prédétachable.
- Retirer la partie la plus grande du feuillet protecteur avec l'autre main et la jeter.
- Ne pas poser les doigts sur la surface adhésive du dispositif transdermique.
- Appliquer le dispositif en le tenant entre le pouce et l'index au niveau de la petite surface constituée par la languette prédétachable.
- Retirer la partie restante du feuillet de protection et appuyer fermement sur toute la surface du dispositif pendant environ 10 secondes.
- Passer un doigt sur les bords afin d'assurer une adhésivité optimale.
- Après utilisation, le dispositif transdermique doit être replié sur son côté adhésif et jeté.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935239747 (1999 rév 28.09.06) 25 µg/24 h.
3400935239976 (1999 rév 28.09.06) 50 µg/24 h.
3400935240118 (1999 rév 28.09.06) 75 µg/24 h.

Prix : 6,25 € (commun aux 3 dosages).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

THÉOSTAT ® LP

théophylline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à libération prolongée à 100 mg, à 200 mg et à 300 mg (blanc) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Théophylline monohydrate
exprimé en produit anhydre .... 100 mg
ou 200 mg
ou 300 mg

Excipients (communs) : hypromellose basse viscosité (cp 200 mg et 300 mg), hypromellose haute viscosité, lactose, stéarate de magnésium, silice colloïdale.

DC INDICATIONS

- Asthme à dyspnée paroxystique.
- Asthme à dyspnée continue.
- Formes spastiques des bronchopneumopathies obstructives chroniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie sera adaptée à la susceptibilité individuelle en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.

Enfant :

Pour des enfants au-dessus de 3 ans, la posologie moyenne se situe entre 10 et 16 mg/kg.

Ceci correspond, à titre indicatif, pour une posologie moyenne de 13 mg/kg/jour, aux quantités suivantes :

Poids	Cp à 100 mg*	Poids	Cp à 100 mg*
<9 kg	1	29 à 33 kg	4**
9 à 13 kg	1 ½	33 à 37 kg	4 ½**
13 à 17 kg	2	37 à 41 kg	5**
17 à 21 kg	2 ½	41 à 45 kg	5 ½**
21 à 25 kg	3	45 à 49 kg	6**
25 à 29 kg	3 ½		

* Quantité par 24 h.
** Recours possible au dosage à 200 mg ou à 300 mg.

Répartir en 2 prises, matin et soir, à 12 h d'intervalle.

CTJ : 0,05 à 0,29 € (cp à 100 mg) ; 0,05 à 0,15 € (cp à 200 mg).

L'adaptation posologique progressive se fait par palier de 50 à 100 mg, en fonction de la tolérance et du résultat thérapeutique observé (sous contrôle de la théophyllinémie).

Éventuellement des posologies supérieures peuvent être souhaitables (ne pas dépasser 20 mg/kg/jour) : dans ce cas, un contrôle de la théophyllinémie est nécessaire.

Adulte :

- En prise biquotidienne :
  La posologie moyenne se situe à 10 mg/kg/jour, répartie en 2 prises, matin et soir. En pratique, la posologie d'attaque sera de 2 comprimés de 300 mg par jour en 2 prises. L'effet thérapeutique pourra être apprécié dès le 3e jour de traitement ; s'il est jugé insuffisant et en l'absence d'effet secondaire, la posologie sera augmentée par paliers de demi-comprimé (150 mg) jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.
  Dans certains cas, la posologie de 3 comprimés de 300 mg par jour peut être dépassée ; il est alors conseillé de procéder au contrôle de la théophyllinémie (4 h après la prise matinale du 3e jour).
- En prise unique :
  La posologie moyenne est de 10 mg/kg/jour pour une seule prise le soir au coucher, sans dépasser la dose de 600 mg/jour si l'on ne dispose pas des dosages plasmatiques de la théophylline ou d'une appréciation préalable de la tolérance.
  Lorsque l'on débute d'emblée par une prise unique, il est préférable, afin de minimiser les risques d'intolérance (insomnies en particulier), d'instaurer progressivement le traitement sur 3 jours : ⅓ de la dose théorique totale le premier jour, ⅔ le second, la totalité le 3e jour.

CTJ : 0,08 à 0,24 €.

Avaler les comprimés sans croquer, ni mâcher, avec un demi-verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Enfant de moins de 3 ans.
- Intolérance à la théophylline.
- Troléandomycine, énoxacine, millepertuis : cf Interactions.

RELATIVES :

- Érythromycine, halothane, viloxazine : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Utiliser avec grande prudence chez le jeune enfant qui est extrêmement sensible à l'action des xanthines.
- En raison des grandes variations interindividuelles du métabolisme de la théophylline, il est nécessaire d'adapter les doses en fonction des réactions indésirables et (ou) des taux sanguins (cf Posologie/Mode d'administration). Un surdosage peut résulter de doses inappropriées, de prises répétées à intervalles trop courts, ou d'une potentialisation par des médicaments associés (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Utiliser avec précaution en cas de :

- insuffisance cardiaque (au besoin réduire les doses),
- insuffisance coronaire,
- obésité (adapter la posologie par rapport au poids idéal),
- hyperthyroïdie,
- insuffisance hépatique (au besoin réduire les doses),
- antécédents comitiaux,
- ulcère gastro-duodénal.
- Nouveau-né : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Chez l'animal, les données expérimentales ont montré que la théophylline a un effet stimulant sur la sécrétion gastrique ; son administration doit être prudente chez les sujets ayant un ulcère gastro-duodénal en évolution.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Troléandomycine : possibilité de surdosage.
- Énoxacine : surdosage en théophylline par diminution importante de son métabolisme.
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif).
  En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Déconseillées :

- Érythromycine : elle peut augmenter les concentrations sanguines de théophylline.
  Le risque reste à évaluer dans le cas d'autres macrolides.
- Halothane : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.
- Viloxazine : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du métabolisme de la théophylline).
  Si l'association ne peut être évitée, surveillance étroite avec contrôle éventuel des concentrations plasmatiques de théophylline.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Cimétidine (pour des doses supérieures ou égales à 800 mg/jour), fluvoxamine, mexilétine, pentoxifylline et stiripentol : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution ou inhibition du métabolisme hépatique de la théophylline). Surveillance clinique et, éventuellement, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline au cours du cotraitement et après son arrêt.
- Inducteurs enzymatiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) : ils risquent de diminuer les taux plasmatiques et l'activité de la théophylline.
- Allopurinol : en cas de posologies élevées d'allopurinol, augmentation des concentrations plasmatiques de la théophylline par inhibition de son métabolisme. Surveillance clinique et contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux à trois semaines après la mise en route du traitement par l'allopurinol ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie pendant le traitement par l'allopurinol.
- Fluconazole, tacrine et ticlopidine : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance plasmatique de la théophylline). Surveillance clinique et, éventuellement, de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le cotraitement et après son arrêt.
- Ciprofloxacine, norfloxacine et pefloxacine : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et, éventuellement, de la théophyllinémie.
- Ritonavir : diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, éventuellement, de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'antiprotéase et après son arrêt.
- Tiabendazole : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage, par diminution du métabolisme hépatique de la théophylline. Surveillance clinique et, éventuellement, de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement (et après son arrêt dans le cas où l'anthelminthique est prescrit pour une durée excédant 48 heures).

A prendre en compte :

- Clarithromycine, josamycine, roxithromycine : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE : En cas d'administration en fin de grossesse, possibilité de tachycardie, hyperexcitation chez le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Variables d'un sujet à l'autre, essentiellement :

- nausées, vomissements, douleurs épigastriques,
- céphalées, excitation, insomnie,
- tachycardie.

Ces effets indésirables peuvent être les premiers signes d'un surdosage. L'apparition de convulsions est le signe d'intoxication confirmée, mais peut en être le premier signe, en particulier chez l'enfant.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

- Chez l'enfant : agitation, logorrhée, confusion mentale, vomissements répétés, hyperthermie, tachycardie, fibrillation ventriculaire, convulsions, hypotension, troubles respiratoires, hyperventilation puis dépression respiratoire, rarement ulcérations digestives avec hémorragies.
- Chez l'adulte : convulsions, hyperthermie et arrêt cardiaque.

Traitement : Lavage gastrique, réanimation en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiasthmatique, bronchodilatateur.

- Bronchodilatateur par relaxation des muscles lisses.
- In vitro : inhibition de la dégranulation des mastocytes.

Par ailleurs :

- Stimulant central : analeptique respiratoire, psychostimulant, agent convulsivant à hautes doses.
- Stimulant cardiaque : vasodilatation coronarienne, augmentation des besoins en oxygène du cœur (coronarodilatateur « malin »).
- Effet relaxant sur les muscles lisses.
- Action diurétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Très bonne absorption après administration per os.

Métabolisme hépatique (90 % de la dose administrée).

Chez l'enfant, le métabolisme de la théophylline semble plus rapide que chez l'adulte, il existe des variations importantes de vitesse de métabolisme d'un individu à l'autre.

Demi-vie plasmatique de 6 à 8 heures chez l'adulte, réduite chez l'enfant et le tabagique, accrue dans différentes circonstances pathologiques.

Concentrations plasmatiques efficaces : 10 à 15 µg/ml (ne pas dépasser 20 µg/ml). L'élimination se fait principalement par voie rénale.

Théostat se caractérise par une forme galénique originale et brevetée : matrice polymérique hydrophile qui assure une libération constante du principe actif pendant 12 heures (cinétique d'ordre zéro).

La libération de la théophylline à partir de la matrice hydrophile de Théostat est totalement indépendante des variations du pH gastro-intestinal, et ne semble pas influencée par le moment de la prise par rapport au repas.

Cette libération régulière associée à une biodisponibilité totale permet à Théostat d'assurer une stabilité optimale des taux sanguins 24 heures sur 24, avec seulement deux prises par jour.

Les taux thérapeutiques à l'équilibre sont atteints très rapidement, en général dès la fin du deuxième jour.

Théostat est sécable, ce qui permet une adaptation posologique simplifiée par demi-comprimé en évitant tout risque d'erreur lié aux dosages multiples.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé à 100 mg : 36 mois.
- Comprimé à 200 mg : 24 mois.
- Comprimé à 300 mg : 48 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400932691517 (1984, RCP rév 19.11.12) cp 100 mg.
3400932787531 (1985, RCP rév 19.11.12) cp 200 mg.
3400932731411 (1984, RCP rév 19.11.12) cp 300 mg.
Prix : 1,44 € (30 comprimés à 100 mg).
1,49 € (30 comprimés à 200 mg).
2,35 € (30 comprimés à 300 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

THÉRALÈNE ®
comprimé, sirop, solution buvable
alimémazine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable à 5 mg (rose) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.
Sirop à 0,05 % : Flacon de 150 ml, avec gobelet doseur gradué à 2,5 ml, 5 ml et 10 ml.
Solution buvable en gouttes à 4 % : Flacon de 30 ml, avec pipette doseuse.
Modèle hospitalier : Flacon de 100 ml.

COMPOSITION
Comprimé :	p cp
Alimémazine (DCI)	5 mg

(sous forme de tartrate : 6,25 mg/cp)
Excipients : lactose monohydraté, amidon de blé, silice précipitée hydratée (Lévilite), érythrosine (E 127), silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* zéine, phtalate de diéthyle, acétoricinoléate de butyle (Baryl), anhydride acétique, érythrosine (E 127).

Sirop :	p 5 ml	p 10 ml
Alimémazine (DCI)	2,5 mg	5 mg

(sous forme de tartrate : 62,5 mg/100 ml)
Excipients : acide citrique monohydraté, acide ascorbique, glycérol, alcool éthylique à 96,5 %, solution de saccharose, parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), eau purifiée. *Arômes :* framboise (alcoolat de framboise ; éthanol à 96 % ; eau distillée ; jus concentré de mûre ; préparations aromatisantes : oléorésine de vanille, essence de rose, de violette et d'iris), caramel E 150 (eau ; saccharose ; catalyseur ammoniacal).
Titre alcoolique volumique : 4,8 % (v/v).
Teneur en alcool : 190 mg/5 ml ; 380 mg/10 ml.
Teneur en saccharose : 3,6 g/5 ml ; 7,1 g/10 ml.

Solution buvable en gouttes :	p goutte
Alimémazine (DCI)	1 mg

(sous forme de tartrate : 1,25 mg/goutte)
Excipients : parahydroxybenzoates de propyle (E 216) et de méthyle (E 218), lévomenthol, rouge cochenille A (E 124), cyclamate de sodium, solution de saccharose, alcool éthylique à 96,5°, glycérol, acide citrique monohydraté, eau purifiée. *Arôme :* framboise (alcoolat de framboise, éthanol à 96 %, eau distillée, jus concentré de mûre, préparations aromatisantes : oléorésine de vanille, essence de rose, de violette et d'iris).
1 ml de solution = 40 gouttes.

DC INDICATIONS
Comprimé, sirop et solution buvable en gouttes :
Insomnies occasionnelles.
Insomnies transitoires.
Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :
- rhinite (saisonnière ou perannuelle),
- conjonctivite,
- urticaire.

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.
Solution buvable en gouttes :
Prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
Sirop et solution buvable en gouttes : réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 1 an comme antihistaminique, de plus de 2 ans comme antitussif et de plus de 3 ans pour les effets sur le sommeil.
Comprimé : réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Antihistaminique :
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours).
Les prises sont à renouveler en cas de besoin au cours de la journée, sans dépasser 4 prises par jour.
- Adulte : 5 à 10 mg par prise, soit 1 à 2 comprimés, ou 10 à 20 ml de sirop, ou 5 à 10 gouttes de solution buvable, par prise.
- Enfant de plus de 6 ans (soit 20 kg) : 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, soit ½ à 1 comprimé par prise.
- Enfant de plus de 1 an : 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, soit 0,25 à 0,5 ml de sirop/kg/prise
  ou 0,1 à 0,2 goutte de solution buvable/kg/prise.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de l'alimémazine.
Antitussif :
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours).
Les prises sont à renouveler en cas de besoin au cours de la journée, sans dépasser 4 prises par jour.
En cas de toux, le traitement est limité aux horaires où survient la toux.
- Adulte : 5 à 10 mg par prise, soit 1 à 2 comprimés, ou 10 à 20 ml de sirop, ou 5 à 10 gouttes de solution buvable, par prise.
- Enfant de plus de 6 ans (soit 20 kg) : 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, soit ½ à 1 comprimé par prise.
- Enfant de plus de 2 ans : 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, soit 0,25 à 0,5 ml de sirop/kg/prise
  ou 0,1 à 0,2 goutte de solution buvable/kg/prise.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de l'alimémazine.
Effets sur le sommeil :
1 prise au moment du coucher.
- Adulte : 5 à 20 mg, soit 1 à 4 comprimés, ou 10 à 40 ml de sirop, ou 5 à 20 gouttes de solution buvable.
- Enfant de plus de 6 ans : 0,25 à 0,50 mg/kg, soit :
  - enfant de 20 à 40 kg (6 à 10 ans) : 1 comprimé ;
  - enfant de 40 à 50 kg (10 à 15 ans) : 2 comprimés.
- Enfant de plus de 3 ans : 0,25 à 0,5 mg/kg, soit 0,5 à 1 ml de sirop/kg
  ou 0,2 à 0,5 goutte de solution buvable/kg.

Prémédication anesthésique (solution buvable en gouttes) :
Réservé à l'enfant de plus de 1 an.
1 à 2 mg/kg.
MODE D'ADMINISTRATION :
Sirop : Utiliser le gobelet doseur.
Solution buvable en gouttes : Utiliser la pipette doseuse.

DC CONTRE-INDICATIONS
Comprimé, sirop et solution buvable en gouttes :
- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Nourrisson (moins de 2 ans) dans l'indication du traitement symptomatique de la toux (sirop et solution buvable en gouttes).
- Antécédents d'agranulocytose à d'autres phénothiazines.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Comprimé :
- Enfant de moins de 6 ans.
- Patients présentant une allergie au blé (autre que maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
La forme solution buvable en gouttes contient des dérivés terpéniques (menthol) qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.
Insomnie :
La cause d'une insomnie doit, si possible, être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.
Manifestations allergiques :
En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes allergiques (détresse respiratoire, œdème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'affection virale, la conduite à tenir devra être réévaluée.
Toux :
Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à ce médicament antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
Liées aux excipients :
Comprimé :
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie cœliaque.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Sirop :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient 7,1 g de saccharose dans 10 ml de sirop dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Attention : le titre alcoolique de ce médicament est de 4,8 % (v/v), soit 380 mg d'alcool par prise de 10 ml.

Ce médicament contient 4,8 % (v/v) d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 380 mg par 10 ml de sirop, ce qui équivaut à 9,6 ml de bière, 4 ml de vin pour 10 ml de sirop. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Ce médicament contient des parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée).
Solution buvable en gouttes :
Ce médicament contient des parahydroxybenzoates de propyle (E 216) et de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient un agent azoïque, le rouge cochenille (E 124) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.
Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Comprimé : La forme comprimé est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Sirop et solution buvable en gouttes : Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de mort subite du nourrisson, l'alimémazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans.
Comprimé, sirop et solution buvable en gouttes :
La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène par les phénothiazines et les dérivés terpéniques (menthol).
L'alimémazine doit être utilisée avec prudence :
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser ce médicament comme antitussif.
La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.
Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.
Les antihistaminiques H1 doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de sédation.
L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Comprimé, sirop et solution buvable en gouttes :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Autres médicaments sédatifs : potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H1.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

Sirop (lié à la présence d'alcool [380 mg dans 10 ml de sirop]) :
Déconseillées :
- Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef [antibactériens-céphalosporines], chloramphénicol [antibactérien-phénicolé], chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide [antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants], griséofulvine [antifongique], nitro-5-imidazolés [métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole], kétoconazole, procarbazine [cytostatique]) : effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). Éviter la prise de boisson alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser l'alimémazine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.
En effet, les données animales sont insuffisantes pour conclure et les données cliniques sont rassurantes, mais encore limitées.
En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du nouveau-né.
ALLAITEMENT :
Le passage de l'alimémazine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.
Il est préférable de commencer le traitement des manifestations allergiques un soir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les caractéristiques pharmacologiques de l'alimémazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :
Effets neurovégétatifs :
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire.
- Hypotension orthostatique.
- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration.
- Incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé).
- Confusion mentale, hallucinations.
- Plus rarement : effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante.
- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.
- Choc anaphylactique.
- Photosensibilisation.

Effets hématologiques :
- Leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle.
- Thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique.

DC SURDOSAGE
Signes d'un surdosage en alimémazine : convulsions (surtout chez l'enfant et le nourrisson) ; troubles de la conscience, coma.
Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie ; N : système nerveux).
Alimémazine : antihistaminique H_1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les données de pharmacocinétique sur l'alimémazine font défaut.
Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :
- la biodisponibilité est généralement moyenne ;
- le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;
- la demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne ;
- la liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
Comprimé (5 ans), sirop (2 ans), solution buvable en gouttes (3 ans).
- Comprimé : à conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière.
- Sirop et solution buvable en gouttes : à conserver à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable en gouttes : la pipette-doseuse doit être tenue verticalement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II (excepté le sirop)

AMM 3400931052838 (1997, RCP rév 05.03.15) cp.
3400931053378 (1997, RCP rév 18.10.10) sirop.
3400931053088 (1997, RCP rév 18.10.10) sol buv 30 ml.
3400955474012 (1997, RCP rév 18.10.10) sol buv 100 ml.

Prix : 1,21 € (50 comprimés).
1,38 € (flacon de 30 ml, sol buv en gouttes).

Remb Séc soc à 15 %. Collect. dans les indications « Insomnies occasionnelles, insomnies transitoires ».

Sirop : Non remb Séc soc. Collect. dans les indications « Insomnies occasionnelles, insomnies transitoires ».

Modèle hospitalier (flacon de 100 ml, sol buv en gouttes) : Collect.

LABORATOIRE X.O
170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud
Tél : 01 85 74 20 13

THIOPECTOL voie orale

codéine, terpine élixir

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Antitussifs

THIOPHENICOL ®

thiamphénicol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîte de 16.
Préparation pour usage parentéral : Flacon de lyophilisat + ampoule de solvant, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 20 flacons + ampoules.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Thiamphénicol (DCI)	250 mg

Excipients : Noyau : calcium hydrogénophosphate, cellulose microcristalline, gomme arabique, saccharose, magnésium stéarate. *Enrobage :* talc, hypromellose, glycérol.

Préparation pour usage parentéral :	*p unité*
Flacon de lyophilisat :	
Thiamphénicol (DCI)	750 mg
Ampoule solvant :	
Eau ppi qsp	5 ml

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du thiamphénicol et tiennent compte de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées à :
- certaines infections aiguës des voies respiratoires à germes résistants aux autres antibiotiques,
- certaines infections digestives telles que typhoïde et autres salmonelloses,
- certaines infections hépatobiliaires telles que cholécystites aiguës,
- urétrites gonococciques,
- urétrites non gonococciques à germes résistants aux autres antibiotiques,
- méningites à haemophilus,
- infections à germes anaérobies résistants aux autres antibiotiques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Indications usuelles :
- Adulte : 1,5 à 3 g/jour (6 à 12 comprimés ou 2 à 4 ampoules).
- Enfant : 30 à 100 mg/kg/jour.

Blennorragies gonococciques aiguës, récentes, non compliquées, de l'homme : Possibilité d'une seule prise orale de 2,50 g soit 10 comprimés (traitement « minute »).

Autres cas de gonococcies :
2,50 g (10 comprimés), le premier jour en une seule prise, puis 2 g par jour (8 comprimés) pendant les quatre jours suivants.

Toutes les voies d'administration sont possibles : IM, IV directe ou en perfusion, SC.

Les injections sont indolores.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Sujets présentant des antécédents d'insuffisance médullaire.
- Insuffisant rénal grave.
- Allergie aux phénicolés.
- Nouveau-né et, d'une façon générale, nourrisson de moins de 6 mois.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les effets secondaires hématologiques provoqués par le thiamphénicol sont fréquents - même aux doses usuelles - mais réversibles. Ils consistent en un déficit des trois lignées (rouge, granuleuse et plaquettaire), disparaissant à l'arrêt du traitement.

Leur fréquence et leur gravité sont accrues en cas de dose excessive ou d'insuffisance rénale.

Dans l'état actuel des connaissances, aucun cas indiscutable d'aplasie médullaire retardée irréversible et mortelle n'a été rapporté avec cet antibiotique.

Comprimé : Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Un hémogramme complet avec numération des réticulocytes doit être effectué avant le traitement et une fois par semaine pendant toute sa durée.
- Interrompre le traitement s'il apparaît une réticulocytopénie, une thrombopénie, une anémie, une leucopénie.
- Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale :
  - Dans l'insuffisance rénale de gravité moyenne (clairance de la créatinine entre 60 et 30 ml/min), il est conseillé d'administrer 0,5 g de thiamphénicol 2 fois par jour.
  - Dans l'insuffisance rénale plus sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 10 ml/min), il est conseillé d'administrer 0,5 g par jour en une seule prise.
- Dans le traitement de la fièvre typhoïde, proscrire les doses de charge.

DC INTERACTIONS

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation du thiamphénicol est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales mettent en évidence un effet embryolétal et tératogène (squelette) de cette molécule.

Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse, car lorsqu'il existe un effet malformatif chez l'animal, il n'est pas systématiquement retrouvé chez l'homme.

En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale orientée sur le squelette peut être envisagée.

ALLAITEMENT :

Le thiamphénicol passe dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué, en raison de la toxicité hématologique de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets secondaires hématologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Thiophenicol est un antibiotique bactériostatique du groupe des phénicolés, sous-groupe du thiamphénicol.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 8 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : corynebacterium, entérocoques, erysipelothrix, staphylococcus, streptococcus, Streptococcus pneumoniae (10 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : aeromonas, brucella, Burkholderia pseudomallei, campylobacter, citrobacter (?), enterobacter (?), Escherichia coli (?), Haemophilus influenzae, klebsiella (?), Morganella morganii (?), Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, pasteurella, Proteus mirabilis (?), Proteus vulgaris (?), salmonella, shigella, Stenotrophomonas maltophilia (40 - 80 %).
- Anaérobies : bacteroides, clostridium, fusobacterium.
- Autres : chlamydia, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Ureaplasma urealyticum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : Listeria monocytogenes.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, providencia, pseudomonas, serratia.
- Autres : mycobactéries, Treponema pallidum.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Elle est rapide et presque totale. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 2 heures après administration orale.

Distribution :

La concentration plasmatique maximale atteint :
- 6,25 mg/l, 1 h 30 à 2 heures après l'administration de 1 g de thiamphénicol per os,
- 11 mg/l, 1 heure après une dose unique de 1,5 g,
- 22 mg/l après une dose unique de 3 g par voie IM,
- 53 mg/l après l'administration de 1,5 g de thiamphénicol par voie IV.

La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures.

Le thiamphénicol diffuse largement sous forme active dans les tissus et les humeurs de l'organisme où il atteint des concentrations efficaces : urines, bile, mucus bronchique, LCR, humeur aqueuse ; tissus pulmonaire, prostatique, rénal, osseux.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible : environ 10 %.

Biotransformation : Le thiamphénicol ne subit aucune transformation métabolique.

Excrétion : Le thiamphénicol est éliminé sous forme active, inchangée, dans les urines (70 % de la dose administrée), la bile (5 à 6 %) et les selles (20 %).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931059233 (1961/83 rév 17.09.04) cp.
3400931059462 (1965/83 rév 17.09.04) 1 fl + 1 amp.
3400955365389 (1965/83 rév 17.09.04) 20 fl + 20 amp.

Prix : 41,37 € (16 comprimés).
21,64 € (1 flacon + solvant).

Remb Séc soc à 65 %. Collect. AP.

Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

THIOVALONE ®

tixocortol, chlorhexidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour pulvérisation buccale : Flacon de 12 ml avec pompe doseuse (soit 66 pulvérisations) et embout buccal.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Tixocortol pivalate	0,333 g
Chlorhexidine digluconate	0,143 g

(solution aqueuse de digluconate de chlorhexidine à 20 % m/v : 0,760 g/100 ml)

Excipients : chlorure de cétylpyridinium, acésulfame potassique, glycérol, arôme naturel orange (pulpe d'orange, huile essentielle d'orange, sirop de sucre inverti [source de glucose et de fructose], alcool, gomme arabique, benzoate de sodium), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : benzoate de sodium, sirop de sucre inverti (source de glucose et de fructose), potassium.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint anti-inflammatoire et antibactérien des affections limitées à l'oropharynx.

NB : devant des signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant de plus de 6 ans.

Agiter avant emploi.

En raison des indications visées, la durée d'administration de ce corticoïde sera la plus courte possible et ne devra pas dépasser habituellement 5 jours sans avis médical.

1 ou 2 pulvérisations 3 ou 4 fois par jour.

Thiovalone est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans (cf Contre-indications).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants au dessous de 6 ans.
- Thiovalone ne doit pas être utilisé en présence d'une infection virale localisée impliquant la muqueuse buccale, telle que *Herpes simplex*.
- Thiovalone ne doit pas être utilisé en présence d'une infection fongique locale, telle que la candidose.
- En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme buccal récent, ne doivent pas utiliser Thiovalone jusqu'à la guérison.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cette spécialité contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans potassium ».

Ce médicament contient du sucre inverti. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

En raison de la présence de benzoate de sodium, ce médicament peut provoquer une irritation des muqueuses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La présence de tixocortol conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse.

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes *per os* lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.

Cependant, ce produit peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des réactions d'intolérance locale (picotements...) peuvent survenir en début de traitement.
- De rares réactions locales de type allergique (œdème cutanéo-muqueux de la face, exceptionnellement œdème de Quincke) ont été signalées. Elles cèdent à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire à action locale, antiseptique ; ORL/préparation pour la gorge (R : système respiratoire).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études conduites chez l'animal et chez l'homme ont montré une métabolisation très rapide du pivalate de tixocortol.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934653667 (1998, RCP rév 30.06.17).

Non remb Séc soc.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

THYMOGLOBULINE ®

immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanc crème) *pour solution pour perfusion IV à 5 mg/ml :* Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ml**
Immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains	5 mg**

Excipients : glycine, chlorure de sodium, mannitol.

* Après reconstitution.

** Correspondant à 25 mg/5 ml d'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains par flacon.

DC INDICATIONS

- Immunosuppression en transplantation : prévention et traitement du rejet de greffe.
- Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique, en cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante.
- Hématologie : traitement de l'aplasie médullaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie dépend de l'indication, du schéma d'administration et de l'association éventuelle à d'autres immunosuppresseurs. Les recommandations suivantes peuvent servir de référence. Le traitement peut être interrompu sans réduction progressive de la dose.

Immunosuppression en transplantation :
- Prévention du rejet aigu de greffe :
  1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 9 jours après transplantation rénale, pancréatique ou hépatique, et pendant 2 à 5 jours après transplantation cardiaque, soit une dose cumulative de 2 à 7,5 mg/kg en cas de transplantation cardiaque et de 2 à 13,5 mg/kg pour d'autres organes.
- Traitement du rejet aigu de greffe :
  1,5 mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours, soit une dose cumulative de 4,5 à 21 mg/kg.

Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique :
En cas de transplantation de greffons (moelle osseuse ou cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique) provenant de donneurs apparentés non HLA identiques ou de donneurs non apparentés HLA identiques, il est recommandé pour les patients adultes d'administrer Thymoglobuline en traitement préliminaire, à raison de 2,5 mg/kg/jour du jour −4 au jour −2 ou −1, soit une dose cumulative de 7,5 à 10 mg/kg.
Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante :
La posologie doit être définie en fonction de chaque cas. Elle est habituellement comprise entre 2 et 5 mg/kg/jour pendant 5 jours.
Traitement de l'aplasie médullaire :
2,5 à 3,5 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs, soit une dose cumulative de 12,5 à 17,5 mg/kg.
L'indication dans l'aplasie médullaire n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés effectués avec cette spécialité.
Adaptations posologiques :
Une thrombopénie et/ou une leucopénie (notamment lymphocytopénie et neutropénie) ont été identifiées ; ces affections sont réversibles après adaptations posologiques. Lorsque la thrombopénie et/ou la leucopénie ne font pas partie de la pathologie sous-jacente ou ne sont pas associées à l'affection pour laquelle Thymoglobuline est administrée, les réductions posologiques suivantes sont suggérées :
- Une réduction de la posologie doit être envisagée si la numération plaquettaire est comprise entre 50 000 et 75 000 cellules/mm^3 ou si le nombre de globules blancs est compris entre 2000 et 3000 cellules/mm^3.
- Le traitement par Thymoglobuline doit être interrompu en cas de survenue d'une thrombopénie persistante et sévère (< 50 000 cellules/mm^3) ou de développement d'une leucopénie (< 2000 cellules/mm^3).

Population pédiatrique :
Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les données disponibles montrent que les patients pédiatriques ne requièrent pas un dosage différent des populations adultes.

MODE D'ADMINISTRATION :
L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est habituellement administrée dans le cadre d'un protocole thérapeutique associant plusieurs agents immunosuppresseurs.
Administrer les doses nécessaires de corticoïdes et d'antihistaminiques intraveineux avant la perfusion d'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains.
La solution reconstituée est limpide ou légèrement opalescente.
Perfuser lentement dans une veine de gros calibre. Adapter la vitesse de perfusion de façon à ce que la durée totale de la perfusion soit au minimum de 4 heures.
Pour la reconstitution et la dilution, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections aiguës ou chroniques qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Thymoglobuline doit toujours être utilisé sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier.
Les patients doivent être surveillés de près pendant la perfusion et pendant un certain temps après la fin de la perfusion et jusqu'à ce que le patient soit stable.

MISES EN GARDE :
Maladies hépatiques :
La Thymoglobuline doit être administrée avec une prudence particulière chez les patients atteints de maladies hépatiques car les troubles de la coagulation préexistants pourraient s'aggraver. Une surveillance attentive des plaquettes et des paramètres de la coagulation est recommandée.
Réactions à médiation immunologique :
Dans de rares cas, des réactions à médiation immunologique graves ont été signalées avec l'utilisation de Thymoglobuline ; ces réactions consistent en une anaphylaxie ou un syndrome sévère de relargage des cytokines (SRC). De très rares cas d'anaphylaxie d'évolution fatale ont été rapportés (cf Effets indésirables). En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié d'urgence doit être instauré. Toute administration ultérieure de Thymoglobuline à un patient ayant des antécédents d'anaphylaxie à Thymoglobuline ne doit être effectuée qu'après en avoir mûrement pesé les avantages et les risques.
Les réactions associées à la perfusion (RAP) graves et aiguës correspondent à un SRC attribué au relargage des cytokines par les monocytes et lymphocytes activés. Dans de rares cas, ces réactions sont associées à des événements cardiorespiratoires graves et/ou à un décès (cf Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Infection :
Thymoglobuline est régulièrement utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des infections (bactériennes, fongiques, virales et protozoaires), une réactivation d'infection (en particulier le cytomégalovirus [CMV]) et une septicémie ont été signalées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs. Dans de rares cas, ces infections ont été fatales.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Générales :
L'adaptation de posologie de Thymoglobuline diffère de celle d'autres immunoglobulines anti-thymocytes dans la mesure où la composition et les concentrations en protéines varient en fonction de la source d'immunoglobuline anti-thymocytes utilisée. Par conséquent, les médecins doivent s'assurer que la dose prescrite est en adéquation avec l'immunoglobuline anti-thymocytes administrée.
Le strict respect de la posologie et du débit de perfusion recommandés peut réduire l'incidence et la sévérité des Réactions Associées à la Perfusion (RAP). En outre, une réduction du débit de perfusion peut minimiser considérablement ces effets indésirables. Une prémédication avec des antipyrétiques, des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut réduire l'incidence et la sévérité de ces effets indésirables.
Des vitesses de perfusion rapides ont été associées à des cas compatibles avec un SRC. Dans de rares cas, un SRC grave peut être fatal.
Effets hématologiques :
Une thrombopénie et/ou une leucopénie (notamment lymphocytopénie et neutropénie) ont été identifiées ; ces affections sont réversibles après adaptations posologiques. Lorsque la thrombopénie et/ou la leucopénie ne font pas partie de la pathologie sous-jacente ou ne sont pas associées à l'affection pour laquelle Thymoglobuline est administrée, des réductions posologiques sont suggérées (cf Posologie/Mode d'administration).
Une surveillance de la numération leucocytaire et plaquettaire doit être effectuée pendant et après le traitement par Thymoglobuline.
Infection :
Des infections, une réactivation d'infection et une septicémie ont été signalées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs. Une surveillance attentive du patient et une prévention anti-infectieuse appropriée sont recommandées.
Affection maligne :
L'utilisation d'immunosuppresseurs, y compris Thymoglobuline, peut augmenter l'incidence de tumeurs malignes, notamment lymphomes ou syndromes lymphoprolifératifs (qui peuvent être d'origine virale). Ces événements ont parfois été d'issue fatale (cf Effets indésirables).
Risque de transmission d'agents infectieux :
Le procédé de fabrication de ces immunoglobulines de lapin fait intervenir des produits d'origine humaine. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les produits d'origine humaine comprennent une sélection soigneuse de la matière première ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.
Cependant, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et pour le virus non enveloppé VHA.
Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.
Il est fortement recommandé, dans le cadre de la traçabilité du produit, d'enregistrer le nom du patient et le numéro de lot du produit à chaque administration de Thymoglobuline.
Considérations particulières pour la perfusion de Thymoglobuline :
Comme pour toute perfusion, des réactions sur le point de perfusion sont susceptibles de survenir et peuvent inclure douleurs, gonflements et érythèmes.
Immunisations :
La sécurité de l'immunisation avec des vaccins vivants atténués après un traitement par Thymoglobuline n'a pas été étudiée ; par conséquent, une immunisation avec des vaccins vivants atténués n'est pas recommandée pour les patients ayant récemment reçu Thymoglobuline (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil : risque d'une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Vaccins vivants atténués : risque d'infection générale due au vaccin, susceptible d'être fatale. Ce risque est accru chez les patients déjà immunodéprimés en raison de la pathologie sous-jacente (aplasie médullaire).

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est susceptible d'induire la formation d'anticorps réagissant avec d'autres immunoglobulines de lapin.
Thymoglobuline ne semble pas interférer avec les examens biologiques de routine faisant appel aux immunoglobulines. Cependant, Thymoglobuline pourrait interférer avec les immunodosages à base d'anticorps de lapin et avec les tests de compatibilité croisée ou les tests de cytotoxicité des anticorps réactifs au panel.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction n'a été effectuée avec Thymoglobuline (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Thymoglobuline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.
On ignore si l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est excrétée dans le lait maternel. Dans la mesure où d'autres immunoglobulines le sont, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Thymoglobuline.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Étant donné les événements indésirables susceptibles de survenir pendant la période de perfusion de Thymoglobuline, en particulier un SRC, il est déconseillé aux patients de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines au cours du traitement par Thymoglobuline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Événements indésirables observés lors d'une étude de surveillance multicentrique post-AMM française :
De juin 1997 à mars 1998, 18 centres de transplantation français ont participé à l'étude de surveillance multicentrique post-AMM française-00PTF0.
Un total de 240 patients a participé à cette étude observationnelle de cohorte prospective, à un seul bras. Tous les patients ont reçu Thymoglobuline en prévention du rejet aigu après transplantation rénale.
Les données de sécurité reproduites dans le tableau représentent tous les événements indésirables notifiés pendant l'étude, quelle que soit leur relation avec Thymoglobuline.

Fréquence	Effets indésirables considérés comme étant liés à la Thymoglobuline rapportés dans les essais cliniques et lors de la période post-commercialisation
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Lymphocytopénie, neutropénie, thrombopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, dysphagies, nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Frissons
Peu fréquent	Réactions Associées à la Perfusion (RAP) *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases *
Peu fréquent	Atteinte hépatocellulaire, hépatotoxicité, insuffisance hépatique *
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Maladie sérique *, syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) *, réaction anaphylactique
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection (incluant réactivation d'infection)
Fréquent	Sepsis
Affections musculosquelettiques et du tissus conjonctif	
Fréquent	Myalgie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Fréquent	Tumeur maligne, lymphome (pouvant être à médiation virale), tumeurs malignes (tumeurs solides).
Peu fréquent	Syndrome lymphoprolifératif
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, éruptions cutanées
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension

* = voir ci-dessous.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Des RAP sont susceptibles de se produire après l'administration de Thymoglobuline et ce, dès la première ou la seconde perfusion au cours d'un seul cycle de traitement par Thymoglobuline. Les manifestations cliniques des RAP peuvent inclure certains des signes et symptômes suivants : fièvre, frissons, dyspnée, nausées/vomissements, diarrhées, hypotension ou hypertension, malaise, éruptions cutanées, urticaire et/ou céphalées. Les RAP dues à Thymoglobuline sont habituellement légères et transitoires ; elles sont traitées par une diminution de la vitesse de perfusion et/ou avec des médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des réactions anaphylactiques graves et dans de très rares cas, d'évolution fatale, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les décès se sont produits chez des patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline pendant l'événement.
Des RAP compatibles avec un SRC ont été signalées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un SRC grave et susceptible de mettre en jeu le pronostic vital est rarement rapporté. Depuis la commercialisation, des cas sévères de SRC ont été associés à une dysfonction cardio-respiratoire (notamment hypotension, syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde, tachycardie, et/ou décès).
Depuis la commercialisation, des réactions telles que fièvre, éruptions cutanées, urticaire, arthralgie, et/ou myalgie, indiquant une possible maladie sérique, ont été rapportées. La maladie sérique tend à survenir entre 5 et 15 jours après le début du traitement par Thymoglobuline. Les symptômes disparaissent habituellement spontanément ou régressent rapidement avec une corticothérapie.
Des réactions indésirables locales telles que des douleurs au point de perfusion et des thrombophlébites périphériques ont également été rapportées.
Affections hépatobiliaires :
Des élévations transitoires et réversibles des transaminases sans aucun signe ni symptôme clinique ont également été rapportées lors de l'administration de la Thymoglobuline.
Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés suite à une hépatite allergique et à une réactivation d'hépatite chez des patients ayant comme facteurs confondants une maladie hématologique et/ou une greffe de cellules souches.
Événements indésirables dus à l'immunosuppression :
Des infections, une réactivation d'infections, des neutropénies fébriles et des septicémies ont été rapportées après une administration de Thymoglobuline en association avec plusieurs immunosuppresseurs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces infections ont été d'issue fatale dans de rares cas. Des tumeurs malignes ont été rapportées incluant, entre autres, des syndromes lymphoprolifératifs (LPD), d'autres lymphomes (qui peuvent être d'origine virale), ainsi que des tumeurs solides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces événements indésirables ont toujours été observés dans le cadre d'une association de plusieurs immunosuppresseurs. Ces événements indésirables ont parfois été d'issue fatale.
Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Population pédiatrique :
Les données actuellement disponibles sont limitées. Elles montrent que le profil de tolérance de Thymoglobuline chez les patients pédiatriques n'est pas fondamentalement différent de celui observé chez les adultes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage accidentel peut induire une leucopénie (notamment lymphocytopénie et neutropénie) et une thrombopénie. Ces effets sont réversibles après adaptations posologiques ou arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'existe pas d'antidote.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs (code ATC : L04AA04).
L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est un immunosuppresseur sélectif (agissant sur les lymphocytes T).
Le mécanisme d'action de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est le suivant :
- La déplétion lymphocytaire constitue probablement le principal mécanisme de l'immunosuppression induite par l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains.
  Thymoglobuline reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR, et HLA de classe I.
  Les lymphocytes T sont éliminés de la circulation par une lyse dépendant du complément et, plus encore, par un mécanisme d'opsonisation Fc-dépendant mettant en jeu le système des cellules monocytophagocytaires.
- Outre son effet de déplétion des lymphocytes T, l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains déclenche d'autres fonctions lymphocytaires en rapport avec son activité immunosuppressive.
  In vitro, à une concentration de l'ordre de 0,1 mg/ml, Thymoglobuline active les lymphocytes T et stimule leur prolifération (de la même façon pour les deux sous-populations CD4$^+$ et CD8$^+$) avec synthèse d'IL-2 et d'IFN-gamma, et l'expression des CD25. Cette activité mitogène implique principalement la voie CD2.
  A des concentrations plus élevées, l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains inhibe les réponses prolifératives lymphocytaires aux autres mitogènes, avec blocage post-transcriptionnel de la synthèse des IFN-gamma et des CD25, mais sans diminution de la sécrétion d'IL-2.
- *In vitro*, Thymoglobuline n'active pas les lymphocytes B.
  Le faible risque de développement de lymphomes à cellules B observé chez les patients traités par Thymo-

globuline peut être expliqué par les mécanismes suivants :

- absence d'activation des lymphocytes B, ce qui a pour conséquence la non-différenciation des plasmocytes ;
- activité antiproliférative vis-à-vis des lymphocytes B et de certaines lignées de cellules lymphoblastoïdes.

- Dans le cadre de l'immunosuppression en transplantation, les patients traités par l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains présentent une lymphopénie profonde (définie comme une déplétion supérieure à 50 % par rapport à la valeur initiale), et ce, dès le premier jour qui suit le début du traitement. Cette lymphopénie persiste tout au long du traitement et au-delà. En moyenne, environ 40 % des patients récupèrent plus de 50 % de la numération lymphocytaire initiale à 3 mois.
- La surveillance des sous-populations lymphocytaires (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 et CD25) confirme le large éventail des spécificités de Thymoglobuline envers les lymphocytes T. Au cours des deux premières semaines de traitement, le nombre absolu de toutes les sous-populations, à l'exception des lymphocytes B et des monocytes, montre une déplétion très importante (plus de 85 % pour les CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 et CD57).
  En début de traitement, les monocytes subissent une déplétion de moindre amplitude. Les lymphocytes B ne sont pratiquement pas affectés. La plupart des sous-populations récupèrent plus de 50 % de leur valeur initiale avant la fin du second mois. La déplétion des lymphocytes CD4 persiste très longtemps et est encore observée à 6 mois, avec pour résultat une inversion du rapport CD4/CD8.

Population pédiatrique :

Plusieurs rapports concernant l'utilisation de Thymoglobuline chez les enfants ont été publiés. Ces rapports reflètent une large expérience clinique de ce produit chez les patients pédiatriques et suggèrent que les profils de tolérance et d'efficacité chez les patients pédiatriques ne sont pas fondamentalement différents de ceux observés chez les adultes.

Cependant, il n'y a pas de consensus clair concernant le dosage chez les patients pédiatriques. Comme chez les adultes, la posologie chez les patients pédiatriques dépend de l'indication, du mode d'administration et de l'association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Ces éléments doivent être pris en compte par le médecin pour le choix de la dose appropriée chez les patients pédiatriques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une première perfusion de 1,25 mg/kg de Thymoglobuline (chez le transplanté rénal), les taux sériques d'IgG de lapin varient entre 10 et 40 microgrammes/ml. Les taux sériques diminuent de façon constante jusqu'à la perfusion suivante, avec une demi-vie d'élimination estimée à 2-3 jours.

Les concentrations minimales d'IgG de lapin augmentent progressivement et atteignent 20 à 170 microgrammes/ml à la fin d'un traitement de 11 jours. Une baisse progressive est ensuite observée à l'arrêt de l'administration de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains. Toutefois, l'IgG de lapin reste détectable chez 80 % des patients à 2 mois.

Une immunisation significative vis-à-vis des IgG de lapin est observée chez environ 40 % des patients. Dans la plupart des cas, cette immunisation survient au cours des 15 premiers jours après le début du traitement. Les patients présentant une immunisation montrent une diminution plus rapide des concentrations minimales d'IgG de lapin.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicité par administration unique et réitérée n'ont pas révélé de toxicité spécifique de Thymoglobuline.

Aucune étude de mutagénicité, de reproduction, ni de génotoxicité n'a été effectuée avec Thymoglobuline.

DP INCOMPATIBILITÉS

D'après une seule étude de compatibilité, l'association de Thymoglobuline, d'héparine et d'hydrocortisone dans une solution de perfusion de glucose a généré des précipités et n'est pas recommandée. En l'absence d'autres études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de manipulation/Élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.

Après reconstitution et dilution : D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Reconstituer la poudre avec 5 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 5 mg de protéines par ml.
- La reconstitution doit être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.
- La solution est limpide ou légèrement opalescente. Procéder à une vérification visuelle du produit reconstitué afin de s'assurer de l'absence de particules et de coloration anormale. En cas de présence de particules, continuer à agiter doucement le flacon jusqu'à disparition des particules. Si les particules persistent, éliminer le flacon. L'utilisation immédiate du produit reconstitué est recommandée. Chaque flacon est exclusivement destiné à un usage unique. En fonction de la dose quotidienne, la reconstitution de plusieurs flacons de poudre de Thymoglobuline pourrait être nécessaire. Déterminer le nombre de flacons à utiliser et arrondir au nombre de flacons immédiatement supérieur. Afin d'éviter une administration par inadvertance de particules provenant de la reconstitution, il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne de 0,2 micromètres lors de l'administration de Thymoglobuline. La dose quotidienne est diluée dans une solution de perfusion (chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9 %] ou glucose à 5 %) de façon à obtenir un volume total de perfusion de 50 à 500 ml (habituellement 50 ml/flacon).
  Le produit doit être administré le même jour.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400957028183 (1984, RCP rév 13.10.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Genzyme Europe B.V, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

THYROZOL ®

thiamazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg* (jaune), *à 10 mg* (orangé) *et à 20 mg* (brun) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé est rond, biconvexe, avec un sillon de sécabilité de chaque côté ; il peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION		*p cp*
Thiamazole		5 mg
	ou	10 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, talc, poudre de cellulose, amidon de maïs, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique. *Pelliculage :* diméticone 100, macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer (E 172).

Excipient à effet notoire : lactose (200 mg/cp 5 mg ; 195 mg/cp 10 mg ; 185 mg/cp 20 mg).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hyperthyroïdie, notamment :

- traitement conservateur (médical) de l'hyperthyroïdie, en particulier en l'absence de goitre ou en cas de goitre de petite taille ;
- préparation à la chirurgie pour toutes les formes d'hyperthyroïdie ;
- préparation du traitement à l'iode radioactif, en particulier chez les patients atteints d'hyperthyroïdie grave ;
- traitement intermédiaire après un traitement à l'iode radioactif ;
- traitement prophylactique pour les patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique, d'adénomes autonomes, ou présentant des antécédents d'hyperthyroïdie et pour lesquels une exposition à l'iode est indispensable (par exemple réalisation d'un examen utilisant un milieu de contraste contenant de l'iode).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le thiamazole est le métabolite actif du carbimazole, mais 1 mg de thiamazole n'est pas équivalent à 1 mg de carbimazole. Il convient d'en tenir compte lorsque l'on commence un traitement par le thiamazole ou en cas de passage du carbimazole au thiamazole. Les recommandations posologiques suivantes doivent être respectées.

POSOLOGIE :

Adultes :

Selon la gravité de la maladie et l'apport en iode, on commence habituellement le traitement à des doses quotidiennes de thiamazole comprises entre 10 et 40 mg. Dans de nombreux cas, l'inhibition de la production d'hormones thyroïdiennes peut habituellement être atteinte avec des doses initiales de 20 à 30 mg de thiamazole par jour. Dans des cas moins graves, la dose inhibitrice complète n'est pas toujours nécessaire et on peut donc utiliser une dose initiale plus faible. Dans les cas graves d'hyperthyroïdie, une dose initiale de 40 mg de thiamazole peut être nécessaire.

La dose est ajustée au cas par cas en fonction de l'état métabolique du patient, comme l'indique l'évolution du statut des hormones thyroïdiennes.

Pour le traitement d'entretien, l'une des possibilités de traitement suivantes est recommandée :

- dose d'entretien quotidienne de 5 à 20 mg de thiamazole en combinaison avec de la lévothyroxine pour éviter l'hypothyroïdie ;
- monothérapie avec des doses quotidiennes de 2,5 à 10 mg de thiamazole.

En cas d'hyperthyroïdie induite par l'iode, les doses nécessaires peuvent être plus fortes.

Population pédiatrique :

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 à 17 ans) :

La posologie initiale pour le traitement des enfants et des adolescents (âgés de 3 à 17 ans) doit être adaptée en fonction du poids corporel des patients. Habituellement, le traitement est initié avec une dose quotidienne de 0,5 mg/kg, répartie en deux ou trois prises à doses égales. Pour le traitement d'entretien, la dose quotidienne peut être réduite et administrée en une seule prise, suivant la réponse du patient au traitement. Un traitement supplémentaire par la lévothyroxine peut être nécessaire pour éviter l'hypothyroïdie.

Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 40 mg de thiamazole par jour.

Utilisation chez les enfants (jusqu'à 2 ans) :

La sécurité et l'efficacité du thiamazole chez les enfants (jusqu'à 2 ans) n'ont pas encore été systématiquement établies. L'utilisation du thiamazole chez les enfants âgés (jusqu'à 2 ans) n'est donc pas recommandée.

Traitement conservateur de l'hyperthyroïdie :

L'objectif de ce traitement est d'obtenir un état métabolique euthyroïdien et une rémission prolongée après un traitement de durée limitée. Selon le choix des patients traités, une rémission peut être obtenue au maximum pour 50 % des patients, après un délai d'un an. Les taux de rémission rapportés varient considérablement sans qu'on puisse expliquer complètement ce phénomène. Le type d'hyperthyroïdie (immunogénique ou non immunogénique), la durée du traitement, la dose de thiamazole ainsi que les apports alimentaires ou iatrogènes en iode sont probablement des facteurs qui ont une influence.

Le traitement conservateur de l'hyperthyroïdie est administré habituellement en continu pendant 6 mois à 2 ans (1 an en moyenne). Statistiquement, la probabilité de rémission augmente avec la durée du traitement. Dans les cas où la rémission de la maladie n'est pas possible et où des mesures thérapeutiques définies ne sont pas applicables ou sont refusées, le thiamazole peut être utilisé comme traitement antithyroïdien à long terme, à la dose la plus faible possible, sans lévothyroxine ou en association avec de faibles doses de lévothyroxine.

Pour les patients présentant des goitres de grande taille avec constriction de la trachée, le traitement par le thiamazole doit être court, voire évité, car l'administration de cette substance à long terme peut entraîner une croissance du goitre. Il peut être nécessaire de surveiller particulièrement étroitement le traitement (niveau de TSH, diamètre de la trachée). Le traitement est de préférence combiné à une administration additionnelle de lévothyroxine.

Traitement préopératoire :

Un traitement préalable temporaire (3 à 4 semaines ou plus, si nécessaire dans certains cas) peut aider à atteindre un état métabolique euthyroïdien, ce qui permet de réduire les risques liés à la chirurgie.

La chirurgie doit être pratiquée dès que le patient est euthyroïdien. Sinon, il convient d'administrer de la lévothyroxine en supplément. Le traitement peut être arrêté la veille de l'intervention.

La friabilité du tissu thyroïdien et le risque hémorragique accrus induits par le thiamazole peuvent être compensés par l'administration préopératoire supplémentaire d'iode à hautes doses pendant les 10 jours précédant l'intervention (traitement par l'iode de Plummer).

Préparation d'un traitement à l'iode radioactif :

L'obtention d'un métabolisme euthyroïdien avant le début d'un traitement par iode radioactif est importante, en particulier dans les cas d'hyperthyroïdie grave, car des cas de crise thyréotoxique graves post-thérapeutiques sont survenus, dans des cas individuels, après traitement par iode radioactif sans prétraitement.

Remarque : Les dérivés du thionamide peuvent réduire la radiosensibilité du tissu thyroïdien. En cas de traitement prévu par iode radioactif d'adénomes autonomes, il convient d'empêcher l'activation du tissu paranodulaire en administrant un prétraitement.

Traitement antithyroïdien intermédiaire après un traitement à l'iode radioactif :

La durée et la dose du traitement doivent être ajustées pour chaque patient en fonction de la gravité du tableau clinique et du temps estimé nécessaire pour que le traitement par iode radioactif commence à être efficace (environ 4 à 6 mois).

Traitement prophylactique de patients présentant un risque d'hyperthyroïdie résultant de l'administration de substances contenant de l'iode à des fins de diagnostic :

En général, des doses quotidiennes de 10 à 20 mg de thiamazole et/ou de 1 g de perchlorate sont administrées pendant environ 10 jours (par exemple pour un milieu de contraste excrété par voie rénale). La durée du traitement dépend de la durée de rétention de la substance contenant de l'iode dans l'organisme.

Populations particulières de patients :

Patients ayant une insuffisance hépatique :

Chez les patients insuffisants hépatiques, la clairance plasmatique du thiamazole est réduite. La dose doit donc être la plus faible possible et il convient de surveiller étroitement les patients.

Patients ayant une insuffisance rénale :

Les données disponibles concernant le comportement pharmacocinétique du thiamazole chez les patients insuffisants rénaux sont limitées ; pour ces patients, il convient d'adapter la dose au cas par cas, sous surveillance étroite. La dose doit être la plus faible possible.

Patients âgés :

Bien qu'aucune accumulation de dose ne soit attendue chez le patient âgé, une adaptation soigneuse de la dose au cas par cas est recommandée, sous surveillance étroite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.

Pendant le traitement initial à forte dose de l'hyperthyroïdie, les doses quotidiennes ci-dessus peuvent être subdivisées et prises à intervalles réguliers au cours de la journée.

La dose d'entretien peut être prise en une seule fois le matin, pendant ou après le petit déjeuner.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser Thyrozol dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au thiamazole, à d'autres dérivés du thionamide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Troubles modérés à graves de la numération globulaire (granulocytopénie).
- Cholostase préexistante, non provoquée par l'hyperthyroïdie.
- Antécédent de lésions de la moelle osseuse après traitement par le thiamazole ou le carbimazole.
- Un traitement associant le thiamazole et des hormones thyroïdiennes est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas utiliser Thyrozol en cas d'antécédents de réactions d'hypersensibilité modérées (par exemple éruptions allergiques, prurit).
- Utiliser le thiamazole exclusivement à court terme et en surveillant étroitement le patient en cas de goitre de grande taille avec constriction de la trachée en raison du risque de croissance du goitre.
- Une agranulocytose a été rapportée dans environ 0,3 à 0,6 % des cas, et il convient d'attirer l'attention du patient sur les symptômes de cette pathologie (stomatite, pharyngite, fièvre) avant le début du traitement. L'agranulocytose survient habituellement pendant les premières semaines du traitement mais peut aussi se manifester quelques mois après le début du traitement et lors de sa réintroduction. Une surveillance étroite de la formule sanguine est recommandée avant et après le début du traitement, en particulier en cas de granulocytopénie légère préexistante. Si l'un de ces symptômes est observé, en particulier pendant les premières semaines du traitement, il convient d'indiquer au patient de contacter immédiatement son médecin pour pratiquer une numération globulaire. Si l'agranulocytose est confirmée, il est nécessaire d'arrêter la prise du médicament.
- D'autres événements indésirables myélotoxiques sont rares aux doses recommandées. Ils ont été rapportés fréquemment en association avec de très fortes doses de thiamazole (environ 120 mg par jour). Ces doses doivent être réservées à des indications spéciales (formes graves de la maladie, crise thyréotoxique). En cas d'apparition d'une toxicité sur la moelle osseuse pendant le traitement par le thiamazole, il convient d'arrêter de prendre le traitement et, si nécessaire, d'utiliser un médicament antithyroïdien appartenant à un autre groupe de substances.
- Une dose excessive peut entraîner une hypothyroïdie subclinique ou clinique et la croissance du goitre, en raison de l'augmentation de la TSH. C'est pourquoi la dose de thiamazole doit être réduite dès obtention d'un état métabolique euthyroïdien et il convient, si nécessaire, d'administrer en plus de la lévothyroxine. Il n'est pas utile d'arrêter complètement la prise de thiamazole et de continuer le traitement par la lévothyroxine seule.
- La croissance d'un goitre pendant un traitement par le thiamazole, malgré l'inhibition de la TSH, résulte de la maladie sous-jacente et ne peut être empêchée par un traitement supplémentaire par la lévothyroxine.
- L'obtention de concentrations normales de TSH est cruciale afin de minimiser le risque d'apparition ou d'aggravation d'une orbitopathie endocrinienne. Cependant, cette pathologie est souvent indépendante de l'évolution de la maladie thyroïdienne. Cette complication ne justifie pas de changer un mode de traitement adéquat et ne doit pas être considérée comme une réaction indésirable au traitement correctement mené.
- Une hypothyroïdie tardive peut survenir, à une fréquence faible, après un traitement antithyroïdien, sans exiger de mesures supplémentaires d'ablation. Il ne s'agit probablement pas d'un effet indésirable du médicament, mais plutôt de processus inflammatoires et destructeurs survenant dans le parenchyme thyroïdien en raison de la maladie sous-jacente.
- La diminution de la consommation d'énergie accrue par l'hyperthyroïdie peut entraîner une prise de poids (généralement souhaitée) pendant le traitement par le thiamazole. Il convient d'informer les patients que l'amélioration du tableau clinique indique une normalisation de leur consommation d'énergie.
- Thyrozol contient du lactose ; par conséquent, les patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Une déficience en iode augmente la réponse de la thyroïde au thiamazole ; inversement, un excès d'iode limite cette réponse. Aucune autre interaction directe avec d'autres médicaments n'est connue. Il convient cependant de tenir compte du fait que le métabolisme et l'élimination d'autres médicaments peuvent être accélérés en cas d'hyperthyroïdie. Leur normalisation survient parallèlement à celle de la fonction thyroïdienne. La posologie doit être adaptée si nécessaire.

De plus, il a été montré que la correction de l'hyperthyroïdie peut normaliser l'activité des anticoagulants chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Généralement, la grossesse a un effet positif sur l'hyperthyroïdie. Néanmoins, il convient souvent de traiter l'hyperthyroïdie pendant la grossesse, en particulier pendant les premiers mois. Le non-traitement de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse peut entraîner des complications graves comme une naissance prématurée ou des malformations. Cependant, une hypothyroïdie provoquée par un traitement à des doses inappropriées de thiamazole est aussi associée à une tendance aux fausses couches.

Le thiamazole traverse la barrière placentaire et atteint dans le sang fœtal des concentrations égales à celles du sang maternel. Si la dose administrée est inappropriée, elle peut provoquer la formation d'un goitre et le développement d'une hypothyroïdie chez le fœtus, et un poids de naissance réduit. Des cas d'aplasie ectodermique partielle touchant la tête de nouveau-nés de femmes traitées par le thiamazole ont été rapportés à plusieurs reprises. Cette malformation a guéri spontanément en quelques semaines.

De plus, diverses malformations ont été associées à l'administration d'un traitement par thiamazole à fortes doses pendant les premières semaines de la grossesse, par exemple atrésie choanale, atrésie de l'œsophage, mamelons hypoplasiques. Inversement, plusieurs études de cas d'exposition prénatale au thiamazole n'ont révélé aucun trouble du développement morphologique et aucune affection de la thyroïde ni du développement physique et intellectuel de l'enfant.

Puisqu'il est impossible d'exclure totalement les effets embryotoxiques de Thyrozol, ce médicament ne doit être administré pendant la grossesse qu'après évaluation stricte du rapport bénéfice/risque et seulement à la dose efficace la plus basse, sans administration complémentaire d'hormones thyroïdiennes.

ALLAITEMENT :

Le thiamazole passe dans le lait maternel, où il peut atteindre des concentrations correspondant aux concentrations sériques maternelles ; il y a donc un risque d'hypothyroïdie pour l'enfant allaité.

L'allaitement est possible pendant un traitement par le thiamazole, mais les doses quotidiennes utilisées doivent être de 10 mg au maximum et elles ne doivent pas être accompagnées de l'administration d'hormones thyroïdiennes.

La fonction de la glande thyroïdienne du nouveau-né doit être surveillée régulièrement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le thiamazole n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'évaluation des effets indésirables est fondée sur les définitions suivantes de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections du sang et du système lymphatique :
- Peu fréquent : une agranulocytose survient dans environ 0,3 à 0,6 % des cas. Elle peut devenir manifeste plusieurs semaines ou plusieurs mois après le début du traitement et elle exige l'arrêt du médicament. La plupart des cas sont spontanément résolutifs.
- Très rare : thrombocytopénie, pancytopénie, lymphadénopathie généralisée.

Troubles endocriniens :
- Très rare : syndrome insulinique auto-immun (avec diminution prononcée de la glycémie).

Troubles du système nerveux :
- Rare : des troubles du goût (dysgueusie, agueusie) surviennent rarement ; ils peuvent régresser après l'arrêt du traitement. Cependant, le retour à la normale peut nécessiter plusieurs semaines.
- Très rare : névrite, polyneuropathie.

Troubles digestifs :
- Très rare : œdème aigu des glandes salivaires.

Troubles hépatobiliaires :
- Très rare : des cas individuels d'ictère cholostatique ou d'hépatite toxique ont été décrits. Les symptômes régressent généralement après l'arrêt du médicament. Les signes cliniquement discrets de cholostase apparaissant pendant le traitement doivent être différenciés des perturbations provoquées par l'hyperthyroïdie, comme l'élévation de la GGT (gamma glutamyle transférase) et de la phosphatase alcaline ou de son isoforme spécifique de l'os.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Très fréquent : réactions allergiques cutanées à divers degrés (prurit, éruption, urticaire). Elles sont généralement modérées et régressent souvent au fil du traitement.
- Très rare : formes sévères de réactions cutanées allergiques, notamment dermatite généralisée, alopécie, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquent : une arthralgie peut apparaître progressivement, même après plusieurs mois de traitement.

Troubles généraux et touchant le site d'administration :
- Rare : fièvre d'origine médicamenteuse.

Population pédiatrique :

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Des réactions sévères d'hypersensibilité cutanée ont été rapportées à la fois chez les adultes et chez les patients pédiatriques, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (dans de très rares cas isolés, des formes sévères, incluant une dermatite généralisée, ont été observées).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage provoque une hypothyroïdie associée à des symptômes correspondant à une diminution du métabolisme et, en raison de l'effet de rétrocontrôle, l'activation de l'antéhypophyse responsable d'une croissance du goitre. On peut éviter cela en diminuant la dose dès obtention d'un état métabolique euthyroïdien et, si nécessaire, en administrant en plus de la lévothyroxine (cf Posologie/Mode d'administration).

Les conséquences nocives de l'ingestion accidentelle de fortes doses de thiamazole sont inconnues.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation antithyroïdienne, dérivé de l'imidazole contenant du soufre, code ATC : H03BB02.

Le thiamazole inhibe de manière dépendante de la dose l'incorporation d'iode dans la tyrosine et donc la nouvelle synthèse d'hormones thyroïdiennes. Cette propriété permet un traitement symptomatique de l'hyperthyroïdie, quelle qu'en soit la cause. On ne peut pas à ce jour déterminer avec précision si le thiamazole affecte aussi l'évolution naturelle de l'hyperthyroïdie immunologique (maladie de Graves), c'est-à-dire s'il inhibe le processus immunopathogène sous-jacent. La libération des hormones thyroïdiennes précédemment synthétisées n'est pas affectée. Ceci explique pourquoi la longueur de la période de latence, c'est-à-dire le temps écoulé jusqu'à la normalisation des concentrations sériques de thyroxine et de triiodothyronine, et donc jusqu'à l'amélioration clinique, diffère d'un patient à un autre. L'hyperthyroïdie provoquée par la libération d'hormones après destruction de cellules thyroïdiennes, par exemple après traitement à l'iode radioactif ou en cas de thyroïdite, n'est pas affectée non plus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le thiamazole est absorbé rapidement et complètement. Après administration, les concentrations sériques maximales sont atteintes en 0,4 à 1,2 heure. La liaison aux protéines est négligeable. Le thiamazole s'accumule dans la thyroïde, où il n'est métabolisé que lentement. Malgré la fluctuation des concentrations sériques, l'accumulation de thiamazole dans la thyroïde provoque un plateau de concentration, ce qui entraîne une durée d'action de près de 24 heures après administration d'une dose unique. En l'état actuel des connaissances, la cinétique du thiamazole est indépendante de la fonction thyroïdienne. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 à 6 heures et elle est prolongée en cas d'insuffisance hépatique.

Le thiamazole est éliminé par voie rénale et biliaire ; l'excrétion dans les fèces est légère, indiquant une circulation entérohépatique. 70 % de la substance est excrétée par les reins en 24 heures. Une petite quantité seulement est excrétée sous forme inchangée. Aucune expérience n'a été réalisée à ce jour sur l'activité pharmacologique des métabolites. Des données de pharmacocinétiques limitées sont disponibles pour les patients insuffisants rénaux et hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration). Aucune donnée n'est disponible après administration de doses répétées (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de sécurité préclinique sont limitées.

Les données concernant la toxicité d'une dose unique montrent que le potentiel de toxicité aiguë du thiamazole est faible.

Au cours d'études portant sur des doses répétées, une dépression médullaire a été observée à des niveaux de dose considérablement supérieurs aux niveaux de dose thérapeutiques.

Les études de génotoxicité n'ont révélé aucun signe d'effet mutagène ni clastogène.

Une étude de toxicité chronique de 2 ans, menée sur des rats, n'a pas apporté d'observations pertinentes autres que des effets pharmacologiques sur la thyroïde. Une étude de toxicité chronique de 2 ans, menée sur des souris, a révélé une incidence plus forte d'hépatomes n'atteignant pas le niveau de significativité statistique lorsque le thiamazole a été administré à une concentration de 500 mg/l dans l'eau potable. La pertinence de cette dernière observation n'est pas avérée et le thiamazole n'est pas classifié en tant que carcinogène par le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) ni selon les critères du NTP (Programme national de toxicologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939111568 (2009, RCP rév 24.05.17) 5 mg.
3400939111919 (2009, RCP rév 24.05.17) 10 mg.
3400939112459 (2009, RCP rév 24.05.17) 20 mg.

Prix : 1,72 € (30 comprimés à 5 mg).
3,08 € (30 comprimés à 10 mg).
3,46 € (30 comprimés à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr

TIAPRIDAL ®

tiapride

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 100 mg : Boîte de 20, sous plaquette.

Modèle hospitalier : Boîte de 150.

Solution buvable à 5 mg/goutte : Flacon compte-gouttes de 30 ml (environ 800 gouttes).

Solution injectable (IM, IV) à 100 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Tiapride	100 mg

(sous forme de chlorhydrate : 111,10 mg/cp)

Excipients : mannitol, cellulose microcristalline, povidone, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

Solution buvable :	*p goutte*
Tiapride	5 mg

(sous forme de chlorhydrate : 15,32 g/100 ml)

Excipients : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, acide chlorhydrique, sorbate de potassium, saccharine sodique, eau purifiée. *Arôme :* agrume (alcoolats d'orange, de mandarine, de citron, huile essentielle de citron, acétate de géranyle, n-terpinéol, acétate de linalyle, linalol, alpha-terpinéol, citral, géraniol, hexanol, carvone, aldéhyde acétique, alcool, eau).

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate et potassium (1,13 mg pour une dose de 300 mg).

Solution injectable :	*p ampoule*
Tiapride	100 mg

(sous forme de chlorhydrate : 111,1 mg/ampoule)

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS

Comprimé :

Chez l'adulte :
- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.
- Chorée sévère dans la maladie de Huntington.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :
- Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.

Solution buvable :

Chez l'adulte :
- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.
- Chorée sévère dans la maladie de Huntington.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :
- Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.

Solution injectable :
- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Comprimé :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Posologie :
- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés :
  Réservé à l'adulte : 200 à 300 mg maximum par jour, pendant maximum 4 semaines.
- Chorées sévères :
  Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.
- Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette :
  - Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.
  - Chez l'enfant de plus de 6 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La dose maximale est de 300 mg/jour.

Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.

Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement.

Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg deux fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg tous les 2 à 3 jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg.

Solution buvable :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.

1 goutte = 5 mg de tiapride.

Posologie :
- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés :
  Réservé à l'adulte : 200 à 300 mg maximum par jour, pendant 4 semaines maximum.
- Chorées sévères :
  Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.
- Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette :
  - Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.
  - Chez l'enfant de plus de 6 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La dose maximale est de 300 mg/jour.

Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement.

Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg deux fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg tous les deux à trois jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg.

Solution injectable :

Réservé à l'adulte.

La voie injectable devrait être utilisée seulement si les formes orales ne sont pas possibles.

La voie injectable intramusculaire est préférable à la voie intraveineuse en raison d'un risque plus faible d'effets secondaires.

Posologie :
- Chez l'adulte :
  En général : 200 à 300 mg/j.
  Les injections seront faites toutes les 4 à 6 heures.
  Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 1200 mg/jour maximum.
- Chez le sujet âgé :
  200 à 300 mg/jour en 2 ou 3 injections espacées de 6 heures.
  Ne pas dépasser 100 mg par injection.

Mode d'administration :

Voie injectable, IM ou IV.

Toutes formes :
- Insuffisance rénale :
  Chez le sujet insuffisant rénal, l'excrétion est corrélée à la clairance de la créatinine. Pour des clairances de la créatinine inférieures à 20 ml/min, les doses journalières seront ajustées selon la gravité de l'insuffisance rénale : une demi-dose pour une clairance de la créatinine de 11 à 20 ml/min et un quart de dose pour une clairance de la créatinine de 10 ml/min.
- Insuffisance hépatique :
  Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée, par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein prolactino-dépendant.
- Phéochromocytome, connu ou suspecté.

- En association avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, la pipéraquine, les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal :
  En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire) : cf Effets indésirables. Des cas présentant des signes atypiques tels qu'une absence de rigidité musculaire ou hypertonie et une fièvre peu élevée ont été observés.
  Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- Allongement de l'intervalle QT :
  Le tiapride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.
  Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer, avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute ;
  - déséquilibre électrolytique, en particulier hypokaliémie ;
  - allongement congénital de l'intervalle QT ;
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

  Tiapridal doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT.
  Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.
- Accident vasculaire cérébral :
  Dans des études cliniques randomisées *versus* placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque 3 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo.
  Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue.
  Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
- Patients âgés déments :
  Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
  Les analyses de 17 études contrôlées *versus* placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).
  Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
  La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.
- Thromboembolie veineuse :
  Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Tiapridal et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (cf Effets indésirables).
- Cancer du sein :
  Le tiapride peut augmenter les taux de prolactine. Il doit donc être utilisé avec précaution. Quel que soit leur sexe, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par tiapride.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'éthylisme aigu.
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, les neuroleptiques et les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone.
- Diminution du péristaltisme :
  Certains antipsychotiques sont associés à une diminution du péristaltisme intestinal, allant de la constipation à l'obstruction intestinale, l'impaction fécale et l'iléus paralytique. Des complications avec un taux de mortalité élevé, telles que des colites ischémiques et des nécroses intestinales, conduisant à une dégradation rapide des patients vers un choc septique, ont été très rarement rapportées. L'apparition de symptômes cliniques non spécifiques tels que les douleurs abdominales associées à des vomissements et/ou diarrhée doivent attirer l'attention. Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités de façon concomitante par des médicaments connus pour induire une constipation (notamment les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) et chez les patients ayant des antécédents de maladie du côlon ou des antécédents de chirurgie abdominale inférieure car ils peuvent aggraver la situation. Il est impératif que la constipation soit reconnue et traitée activement.
- Chez l'enfant (comprimé et solution buvable) :
  Par insuffisance de données cliniques, la prudence est recommandée lors de l'utilisation du produit. De plus, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.
  La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.
  L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans (solution buvable) sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.
- Tiapridal solution buvable : ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie à cause du risque potentiel de coma dû à un surdosage et renforcer la surveillance (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
- La surveillance du traitement par tiapride doit être renforcée :
  - chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène,
  - chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à une diminution de l'état de conscience et au coma,
  - en cas d'affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension.
- Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont Tiapridal. Des infections inexpliquées ou de la fièvre peuvent être révélatrices d'une leucopénie (cf Effets indésirables) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.
- Comprimé et solution buvable : particulièrement chez les enfants proches de la puberté, une évaluation régulière des effets indésirables endocriniens doit être réalisée.
- Solution buvable : ce médicament contient 1,13 mg de potassium pour une dose de 300 mg. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.
- Solution injectable : ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol/dose, c'est-à-dire « sans sodium »

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, la dompéridone, le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dompéridone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Hydroxyzine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Azithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Clarithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Lithium : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Roxithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ondansétron : avec l'ondansétron administré par voie IV, risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) [pour les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque, voir aussi Associations nécessitant des précautions d'emploi] : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Orlistat : risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tiapride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du tiapride.

L'utilisation du tiapride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Tiapridal) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance (cf Effets indésirables). Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Solution injectable :

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage du tiapride dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

FERTILITÉ :

Une diminution de la fécondité a été observée chez les animaux traités par tiapride.

Chez la femme, en raison de l'interaction avec les récepteurs de la dopamine, le tiapride pourrait entraîner une hyperprolactinémie pouvant être associée avec une aménorrhée, une anovulation, et des problèmes de fécondité (cf Effets indésirables : Affections endocriniennes).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent $\geqslant$ 1/10 ; fréquent $\geqslant$ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent $\geqslant$ 1/1000, < 1/100 ; rare $\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie et agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections endocriniennes :

- Peu fréquent : augmentation du taux de prolactine plasmatique réversible après arrêt du médicament pouvant être la cause de : galactorrhée, aménorrhée,

gynécomastie, hypertrophie mammaire, douleur mammaire, trouble de l'orgasme, impuissance.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections du système nerveux :
- Fréquent :
  - parkinsonisme et symptômes apparentés (tremblements, hypertonie, hypersalivation, hypokinésie) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement réversibles, après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques ;
  - céphalées ;
  - vertiges, sensation vertigineuse.
- Peu fréquent : dystonie (spasmes, torticolis, crises oculogyres, trismus), akathisie. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement ou l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.
- Rare : dyskinésies aiguës. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.
- Fréquence indéterminée :
  - des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage et des membres ont été rapportées, comme avec les autres neuroleptiques, surtout après administration prolongée de plus de trois mois. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation ;
  - comme avec les autres neuroleptiques, un syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - syncope/perte de connaissance ;
  - convulsion.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : somnolence/torpeur, insomnie, agitation, indifférence.
- Fréquence indéterminée : confusion, hallucination.

Affections cardiaques :
- Fréquence indéterminée :
  - allongement de l'intervalle QT ;
  - arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque et une mort subite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée :
  - des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales, ainsi que de thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - hypotension, généralement orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée :
  - pneumonie par inhalation ;
  - dépression respiratoire en association avec d'autres médicaments du système nerveux central.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence indéterminée : constipation, obstruction intestinale, iléus.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquence indéterminée : rash, y compris éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
- Fréquence indéterminée : augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, rhabdomyolyse.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
- Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fatigue.
- Peu fréquent : prise de poids.

Lésions, intoxications et complications d'intervention :
- Fréquence indéterminée : chutes, particulièrement chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec Tiapridal sont limitées. Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament, se traduisant au plan clinique par somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux.
Des cas d'issue fatale ont été rapportés principalement en cas d'association avec d'autres substances psychotropes.
Il n'existe pas d'antidote connu au tiapride.
En cas de surdosage aigu, l'association à d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre :
- surveillance étroite des fonctions vitales ;
- surveillance cardiaque sous monitorage (risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient ;
- en cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

Le tiapride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse n'est pas recommandée pour éliminer le produit.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique (code ATC : N05AL03 ; N : système nerveux central).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Voie orale :
En administration *per os*, une dose de 200 mg de tiapride entraîne l'apparition d'un pic plasmatique de 1,3 microgramme/ml une heure après la prise.
La biodisponibilité absolue du comprimé ou de la solution buvable Tiapridal est de 75 %. En cas de prise immédiatement avant le repas, la biodisponibilité est augmentée de 20 %, le pic plasmatique est augmenté de 40 %. Chez le sujet âgé, l'absorption est plus lente.

Voie injectable :
Après injection intramusculaire d'une dose de 200 mg de tiapride, un pic plasmatique de 2,5 µg/ml est atteint en 30 minutes.

Voies orale et injectable :
La distribution corporelle du tiapride est rapide (moins de 1 heure). Le tiapride passe la barrière hématoencéphalique ainsi que la barrière placentaire sans accumulation. Le passage dans le lait a été observé chez l'animal, le rapport lait/sang est de 1,2.
Le tiapride n'est pas fixé sur les protéines plasmatiques, et très faiblement fixé sur les érythrocytes.
Le métabolisme du tiapride chez l'homme est très faible : 70 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2,9 heures chez la femme et de 3,6 heures chez l'homme.
L'excrétion est essentiellement urinaire, la clairance rénale est de 330 ml/min.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution buvable :
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du flacon : 45 jours.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931742494 (1974/88, RCP rév 28.09.17) 20 cp.
3400955665809 (1989, RCP rév 28.09.17) 150 cp.
3400934611094 (1998, RCP rév 12.09.17) sol buv.
3400931742555 (1974/88, RCP rév 28.09.17) amp inj.
Prix : 1,98 € (20 comprimés).
11,14 € (solution buvable, flacon de 30 ml).
4,18 € (solution injectable, boîte de 12 ampoules).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 1,98 € (20 comprimés).
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TIBÉRAL®
ornidazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 500 mg (blanchâtre) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.
Solution injectable pour perfusion à 500 mg : Ampoules de 3 ml, boîte de 12.
Solution injectable pour perfusion à 1 g : Ampoules de 6 ml, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Ornidazole (DCI)	500 mg

Excipients : amidon de maïs, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, talc, dioxyde de titane.

Solution injectable :	*p ampoule de 3 ml*	*de 6 ml*
Ornidazole (DCI)	500 mg	1 g

Excipients (communs) : éthanol, propylèneglycol.

DC INDICATIONS

Comprimé :
Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire de l'ornidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits anti-infectieux actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis ci-dessous comme sensibles :
- Amibiases.
- Trichomonases urogénitales.
- Lambliases.
- Traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles.
- Traitement préventif des infections à germes anaérobies sensibles lors des interventions chirurgicales comportant un haut risque de survenue de ce type d'infection.
- Relais des traitements par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles, à titre curatif ou préventif.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
Tibéral solution injectable pour perfusion est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement antibactérien et antiparasitaire des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des germes connus pour être sensibles à l'ornidazole (cf Pharmacodynamie) :
- Traitement curatif des infections médicochirurgicales dues à des bactéries anaérobies sensibles.
- Traitement curatif des amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique.
- Traitement préventif des infections dues à des bactéries anaérobies lors d'interventions chirurgicales.

L'utilisation d'ornidazole injectable est réservée aux patients pour lesquels l'administration par voie orale est impossible.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Comprimé :
Amibiase :
- Adultes : 1 à 1,5 g par jour.
- Enfants : 30 mg/kg/jour.

Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédaire, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par l'ornidazole.
Trichomonase :
- soit 1 g par jour en 2 prises pendant 5 jours,
- soit 1,5 g en une seule prise après le repas du soir (traitement « minute »).

Lambliase :
- Adultes : 1 g par jour.
- Enfants : 30 mg/kg/jour.

Traitement des infections à germes anaérobies (en première intention ou en traitement de relais) :
- Adultes : 1 à 1,5 g par jour.
- Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour.

Prévention des infections postopératoires à germes anaérobies (en première intention ou en traitement de relais) :
- Adultes :
  - préopératoire : 0,5 g 12 heures environ avant l'intervention ;
  - postopératoire : 0,5 g toutes les 12 heures pendant 3 jours (relais éventuel de la forme injectable).
- Enfants : même protocole à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour.

Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
Traitement des infections à bactéries anaérobies :
- Adultes : 1 à 1,5 g par jour.
  La posologie de 1 g peut être administrée en une seule perfusion.
- Enfants : 20 à 30 mg/kg/jour.
- Nouveau-nés et nourrissons : 20 mg/kg/jour, en deux prises de 10 mg/kg.

Le relais peut être pris par voie orale, à la même posologie, lorsque l'état du patient le permet.
Prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie :
D'une façon générale, l'antibiothérapie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période peropératoire, 24 heures parfois mais jamais plus de 48 heures.
- Adultes : une perfusion intraveineuse de 1 g à l'induction anesthésique, éventuellement renouvelée 24 heures après.
- Enfants : même protocole à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour.
- Nouveau-nés et nourrissons : 20 mg/kg/jour, en 2 prises de 10 mg/kg.

Traitement de l'amibiase :
- Adultes : 1 à 1,5 g par jour.
- Enfants : 30 à 40 mg/kg/jour.

Dans l'amibiase hépatique, au stade abcédaire, l'évacuation de l'abcès doit être effectuée conjointement au traitement par l'ornidazole.

MODE D'ADMINISTRATION :
Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :

> L'injection d'ornidazole ne sera pas effectuée directement par voie veineuse, mais sera administrée en perfusion intraveineuse lente.

- Une ampoule de Tibéral 500 mg solution injectable pour perfusion (3 ml) sera diluée dans 50 à 125 ml de solution injectable de glucose isotonique ou de chlorure de sodium 0,9 %.
- Une ampoule de Tibéral 1 g solution injectable pour perfusion (6 ml) sera diluée dans 100 à 250 ml de solution injectable de glucose isotonique ou de chlorure de sodium 0,9 %.

DC CONTRE-INDICATIONS

Comprimé :
Hypersensibilité à l'ornidazole et substances apparentées (imidazolés) ou à l'un des autres constituants mentionnés dans la rubrique Composition.
Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
- Hypersensibilité à l'ornidazole, à une autre substance active de la famille des imidazolés, ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition.
- Informations sur la grossesse et l'allaitement : cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comprimé et solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
- Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges, de confusion mentale.
- Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, chroniques ou évolutives.

Comprimé :
- Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de dyscrasie sanguine, ou de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé.
- Ce produit appartient à la famille des nitro-5-imidazolés pour laquelle des cas de potentialisation avec le vécuronium (curarisant non dépolarisant) ont été signalés.

Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
- En cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé, il est recommandé de pratiquer régulièrement des examens sanguins, particulièrement le contrôle de la formule leucocytaire.
- En cas de leucopénie, l'opportunité de la poursuite du traitement dépend de la gravité de l'infection.
- Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (effet antabuse) : cf Interactions.
- L'administration de l'ornidazole pendant la grossesse et l'allaitement est à éviter : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Ces médicaments contiennent de l'éthanol (alcool) et du propylèneglycol.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie).

A prendre en compte :
- Fluoro-uracile (et par extrapolation, tégafur et capécitabine) : augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance.
- Surveillance particulière de l'association aux anticoagulants de type coumarinique, bien que la potentialisation de l'effet anticoagulant n'ait pas été observée avec l'ornidazole.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'administration de l'ornidazole pendant la grossesse et l'allaitement est à éviter faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges et de confusion et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comprimé :
- Rarement : nausées, gastralgies, ataxie, vertiges, céphalées, confusion mentale, éruptions cutanées.
- De très rares cas d'hépatites ont été rapportés.
- A forte posologie ou en cas de traitement prolongé : leucopénie.

Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
Système gastro-intestinal :
- Rare : nausées, gastralgies.

Peau et annexes :
- Rare : éruptions cutanées.

Système nerveux :
- Rare : ataxie, vertiges, céphalées, confusion mentale.

Manifestations hépatiques :
- Très rare : hépatite.

Lignée sanguine :
- Fréquence indéterminée : leucopénie à forte posologie ou en cas de traitement prolongé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classes pharmacothérapeutiques :
- Comprimé :
  Autres antibactériens (code ATC : P01AB03 ; P : Produits antiparasitaires, insecticides et répellents).
  L'ornidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés.
- Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
  Antibactériens à usage systémique-dérivés imidazolés (code ATC : J01XD03).
  L'ornidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés, actifs dans l'amibiase et dans les infections à bactéries anaérobies.

Comprimé :
Spectre d'activité antimicrobienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 4 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, bifidobacterium* (60-70 %), *bilophila, clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, eubacterium* (20-30 %), *fusobacterium, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella, veillonella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *actinomyces.*
- Anaérobies : *mobiluncus, Propionibacterium acnes.*

Activité antiparasitaire :
- *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.*

Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
Concentrations critiques :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes.
Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST (à partir des recommandations EUCAST pour le métronidazole - 2012.01.01, v.2.0)

Organismes	Sensible (S)	Résistant (R)
Anaérobies à Gram + sauf *Clostridium difficile*	4 mg/l	4 mg/l
Clostridium difficile	2 mg/l	2 mg/l
Anaérobies à Gram –	4 mg/l	4 mg/l

Spectre d'activité antimicrobienne :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.
Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'anti-infectieux :
Espèces habituellement sensibles :
- Anaérobies : *Bacteroides fragilis, bilophila, clostridium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, fusobacterium, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella, veillonella.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :
- Aérobies à Gram – : *Helicobacter pylori.*
- Anaérobies : *bifidobacterium**, *eubacterium.*

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *actinomyces.*
- Anaérobies : *mobiluncus, Propionibacterium acnes.*

* La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

Activité antiparasitaire :
Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption (comprimé à 500 mg) :
L'absorption du comprimé est rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 3 heures après l'administration per os.
Distribution :
- Après administration orale d'une seule dose de 750 mg d'ornidazole, la concentration plasmatique maximale est de 11 µg/ml.
- Une heure après administration intraveineuse d'une dose unique de 500 mg, la concentration plasmatique est de 8 µg/ml.
- Au cours d'un traitement prolongé de 0,500 g IV deux fois par jour, la concentration plasmatique varie d'un minimum de 7 µg/ml à un maximum de 15 µg/ml.
- Après administration intraveineuse d'une dose unique de 1 g, les concentrations plasmatiques sont les suivantes :
  1 heure : 17,7 µg/ml ; 24 heures : 4,9 µg/ml.
- Après administration intraveineuse lente d'une dose unique de 20 mg/kg, les concentrations plasmatiques sont les suivantes :
  Cmax : 18,7 µg/ml ; 24 heures : 7,32 µg/ml.

La demi-vie plasmatique est de 12 à 14 heures.
L'ornidazole diffuse dans tout l'organisme, passe dans le LCR et le placenta.
La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 15 %.
Biotransformation :
L'ornidazole est métabolisé par le foie à 95 %.
Cinq métabolites libres ou glucuro et sulfoconjugués sont identifiés.
Excrétion :
L'élimination de l'ornidazole se fait principalement sous forme de métabolites inactifs, par voies rénale (65 %) et biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Comprimé :
L'ornidazole s'est montré cancérogène chez l'animal, la pertinence de ces résultats chez l'Homme n'est pas connue.
Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
L'ornidazole s'est montré cancérogène et carcinogène chez l'animal, la pertinence de ces résultats chez l'Homme n'est pas connue.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
Les solutions injectables ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Comprimé :
A conserver à l'abri de la lumière.
Solutions injectables :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé :
Pas d'exigences particulières.
Solutions injectables à 500 mg et à 1 g :
- Une ampoule de Tibéral 500 mg solution injectable pour perfusion (3 ml) sera diluée dans 50 à 125 ml de solution injectable de glucose isotonique ou de chlorure de sodium 0,9 %.
- Une ampoule de Tibéral 1 g solution injectable pour perfusion (6 ml) sera diluée dans 100 à 250 ml de solution injectable de glucose isotonique ou de chlorure de sodium 0,9 %.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Solution injectable pour perfusion : Réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400932778607 (1985, RCP rév 05.06.14) 10 cp.
3400937547970 (1992, RCP rév 05.06.14) 50 cp.
3400955571155 (1979, RCP rév 18.04.13) 500 mg/3 ml.
3400955716709 (1991, RCP rév 18.04.13) 1 g/6 ml.
Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

TICLID ®
ticlopidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Ticlopidine (DCI) chlorhydrate .... 250 mg
Excipients : cellulose microcristalline, povidone K 30, acide citrique anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium, acide stéarique. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol 8000.

DC INDICATIONS

- Prévention des complications thrombotiques artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mort de cause vasculaire) après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose.
  Une étude clinique a mis en évidence une efficacité quelque peu supérieure de la ticlopidine par rapport à l'aspirine (cf Pharmacodynamie) dans la prévention secondaire de ces complications thrombotiques, efficacité qu'il convient de mettre en balance avec les effets indésirables de la ticlopidine (cf Effets indésirables).
- Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente authentifiée.
- Prévention des thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse chronique.
- Prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Adulte :
- Dans l'ensemble des indications, la posologie est de 2 comprimés par jour, à prendre pendant les repas.
- Dans le cas d'une endoprothèse coronaire, le traitement sera institué juste avant ou le jour de la pose de l'endoprothèse et sera poursuivi pendant 4 à 6 semaines, à la posologie de 2 comprimés par jour (500 mg), en association avec l'aspirine (100 à 325 mg/j).
  La prescription sera relayée par l'aspirine seule (75 à 100 mg, dose maximale : 300/325 mg).

Population pédiatrique :
L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée en raison du manque d'expérience dans les essais cliniques.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :
- Diathèses hémorragiques.
- Lésions organiques susceptibles de saigner : ulcère gastroduodénal en période d'activité ou accident vasculaire cérébral hémorragique en phase aiguë.
- Hémopathies comportant un allongement du temps de saignement.
- Antécédents de manifestations allergiques à la ticlopidine, ou à l'un des composants de ce médicament.
- Antécédents de troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie ou agranulocytose).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La ticlopidine peut induire des effets indésirables, d'ordre hématologique ou hémorragique (cf Effets indésirables).
- Des cas d'agranulocytose, de pancytopénie et de rares cas de leucémie ont été rapportés depuis la mise sur le marché.
- Les atteintes hématologiques sont essentiellement des atteintes de la lignée blanche. Dans la grande majorité des cas, ces accidents surviennent au cours du 1er trimestre de traitement.
- Certains cas sont graves (neutropénies sévères, agranulocytoses), et parfois d'évolution mortelle.

Les évolutions graves, voire fatales, des effets hématologiques ou hémorragiques s'inscrivent le plus souvent dans des conditions particulières :
- mesures de surveillance non respectées, retard de diagnostic et mesures thérapeutiques inappropriées à l'effet indésirable ;
- association à des anticoagulants ou à des antiagrégants plaquettaires dont l'aspirine et les AINS. Cependant, dans le cas d'une endoprothèse coronaire (stent), on associe la ticlopidine à l'aspirine (100 à 325 mg par jour) pour une durée d'environ 1 mois suivant la mise en place.

Il convient donc de respecter strictement les indications de l'autorisation de mise sur le marché, les précautions d'emploi et les contre-indications.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réactions allergiques croisées entre thiénopyridines :
Des réactions croisées entre thiénopyridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une thiénopyridine (telles que clopidogrel, prasugrel) (cf Effets indésirables). Les thiénopyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères telles qu'un rash, un angio-œdème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopénie ou une neutropénie. Les patients ayant un antécédent de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiénopyridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiénopyridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité.
Surveillance hématologique :
- Il est nécessaire de procéder à des numérations-formules sanguines (plaquettes comprises) au début du traitement puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. En cas de traitement inférieur à 3 mois, un contrôle de la numération-formule sanguine (plaquettes comprises) doit être effectué dans les 15 jours qui suivent l'arrêt.
  Quand le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3, les résultats doivent être confirmés.
- Dans le cas d'une neutropénie (< 1 500 neutrophiles/mm^3) ou d'une thrombopénie (< 100 000 plaquettes/mm^3), il est nécessaire d'arrêter le traitement.
  - La ticlopidine ayant une demi-vie longue, tout patient interrompant le traitement dans les trois premiers mois suivant son instauration doit effectuer une numération-formule sanguine avec contrôle des cellules de la lignée blanche 2 semaines après l'arrêt du traitement.
  - Un contrôle sanguin, incluant le comptage des différents leucocytes et des plaquettes, doit être continué jusqu'au retour à des valeurs normales.

Surveillance clinique :
- Il est important d'informer le patient des signes et symptômes révélateurs d'une neutropénie (fièvre, angine, ulcères buccaux), d'une thrombopénie et/ou des anomalies de l'hémostase (hémorragies prolongées ou inattendues, ecchymoses, purpura, coloration des selles en noir) et de purpura thrombopénique thrombotique (PTT). Voir ci-dessous.
  Le patient doit suspendre son traitement et contacter immédiatement son médecin si l'un des signes ou symptômes cités ci-dessus apparaît. La décision de reprendre le traitement devra être prise après évaluation des caractéristiques cliniques et des résultats biologiques.
- Le patient doit, de plus, être informé des symptômes d'hépatite (par exemple : jaunisse, selles décolorées, urine foncée) et doit en informer son médecin.
- Le diagnostic clinique de purpura thrombopénique thrombotique (PTT), affection rare et potentiellement fatale, est caractérisé par une thrombopénie, une anémie hémolytique, des symptômes neurologiques semblables à ceux d'un accident ischémique transitoire ou d'un accident vasculaire cérébral ou d'une insuffisance rénale et de fièvre.
  Son apparition peut être très rapide. La plupart des cas sont survenus lors des 8 premières semaines de traitement.
  L'évolution pouvant être fatale, il est recommandé de prendre contact avec une équipe spécialisée devant toute suspicion de PTT.
  Il a été montré que la plasmaphérèse améliore le pronostic. L'administration de plaquettes pouvant entraîner une augmentation du risque de thrombose, elle doit être évitée si possible.
- Suspendre le traitement en cas de survenue d'une diarrhée sévère.

Surveillance de l'hémostase :
- La ticlopidine doit être utilisée avec prudence en cas de risque hémorragique (cf Interactions).
  La ticlopidine ne devrait pas être administrée en association avec les héparines, les anticoagulants oraux et les médicaments antiagrégants plaquettaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : encadré et Interactions). Cependant, dans les cas exceptionnels où l'administration concomitante est indispensable, une surveillance clinique et hématologique étroite doit être réalisée (cf Interactions).
- Lors d'une intervention chirurgicale mineure (par exemple : extraction dentaire), un allongement du temps de saignement est attendu.
- Lors d'une intervention chirurgicale, il convient d'arrêter le traitement 10 jours au moins avant l'opération (sauf dans les cas où le maintien d'une activité antithrombotique est indispensable) en prenant en compte le risque hémorragique induit par la ticlopidine.
- En situation d'urgence chirurgicale, 3 moyens peuvent être utilisés seuls ou en association pour tenter de limiter le risque hémorragique et l'allongement du temps de saignement :
  L'administration renouvelable de 0,5 à 1 mg/kg de méthylprednisolone en IV, une perfusion de desmopressine à la posologie de 0,2 à 0,4 µg/kg ou l'apport de plaquettes fraîches sous forme de concentrés unitaires plaquettaires.

La ticlopidine étant fortement métabolisée par le foie :
- La ticlopidine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique. En cas de suspicion d'une insuffisance hépatique, les tests d'évaluation de la fonction hépatique doivent être réalisés et cela tout particulièrement durant les premiers mois du traitement. Le traitement doit être arrêté, et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués en cas de survenue d'hépatite ou de jaunisse.
- Lors des essais cliniques contrôlés, aucun effet inattendu n'est apparu chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée et aucune donnée n'est disponible concernant un ajustement posologique chez les patients avec une insuffisance rénale plus sévère.
  Cependant, chez les insuffisants rénaux, une réduction de la posologie voire un arrêt du traitement peut être nécessaire en cas de problèmes hémorragiques ou hémotologiques.
- Un suivi attentif des effets indésirables (signes cliniques, symptômes) doit être réalisé chez tous les patients en particulier pendant les 3 premiers mois de traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : abciximab (c 7e3b fab), acide acétylsalicylique, cilostazol, clopidogrel, époprosténol, eptifibatide, iloprost, iloprost trométamol, ticlopidine, tirofiban.
L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Déconseillées :

- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires et augmentation des effets des dérivés salicylés sur la muqueuse gastroduodénale. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Si le patient est porteur de stent(s), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Anagrélide : majoration des événements hémorragiques.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine : diminution des concentrations sanguines de ciclosporine. Augmentation de la posologie de la ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie en cas d'arrêt de la ticlopidine.
- Phénytoïne et, par extrapolation, fosphénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (inhibition du métabolisme de la phénytoïne) et augmentation de sa toxicité. Les études *in vitro* ont démontré que la ticlopidine n'altère pas la liaison protéique plasmatique de la phénytoïne. Aucune étude *in vivo* sur la liaison plasmatique de la ticlopidine et de ses métabolites n'a été réalisée. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Théophylline et, par extrapolation, aminophylline : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance plasmatique de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la ticlopidine et après son arrêt.

Associations avec un risque hémorragique accru :

- AINS : majoration du risque hémorragique (addition des activités antiagrégantes plaquettaires et des effets des AINS sur la muqueuse gastroduodénale). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS : puisque les ISRS affectent l'activation plaquettaire et augmentent le risque de saignement, l'administration concomitante d'ISRS et de la ticlopidine doit être entreprise avec prudence.
- Pentoxifylline : en raison du risque accru de saignement, l'administration concomitante de la pentoxifylline et de la ticlopidine doit être entreprise avec prudence.

A prendre en compte :

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique (addition de l'activité anticoagulante et de l'activité antiagrégante plaquettaire). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique régulière et suivi de l'INR.
- Digoxine : diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine d'environ 15 %. Cela ne devrait pas altérer l'efficacité de la digoxine.
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (addition de l'activité anticoagulante et de l'activité antiagrégante plaquettaire). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique régulière et suivi du TCA (temps de céphaline activée) doivent être effectués.
- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

Autres associations :

Lors des études cliniques, la ticlopidine a été administrée en association avec des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques et des diurétiques : aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été rapporté.

Les études *in vitro* démontrent que la ticlopidine n'interagit pas sur la liaison du propranolol aux protéines plasmatiques.

La demi-vie plasmatique de l'antipyrine métabolisée par le cytochrome P450 est augmentée de 25 % si celle-ci est administrée avec de la ticlopidine.

Cela est aussi attendu pour les molécules qui ont un métabolisme hépatique similaire.

Un ajustement de la posologie est nécessaire en début de traitement et après arrêt du traitement par ticlopidine, en particulier pour les molécules ayant un index thérapeutique étroit.

La coadministration de ticlopidine et d'antiacides entraîne une diminution de 20 à 30 % du taux plasmatique de ticlopidine.

Le traitement au long cours par cimétidine augmente significativement la concentration sanguine de ticlopidine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la ticlopidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la ticlopidine pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

Des études chez le rat ont montré que la ticlopidine passe dans le lait maternel.

La tolérance de la ticlopidine en cas d'allaitement n'a pas été établie ; en conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite, sauf en cas de nécessité absolue.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets indésirables de la ticlopidine tels que les sensations vertigineuses peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques, soit spontanément rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante :

Fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) ; rare (> 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (> 1/10 000). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, y compris neutropénie sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), agranulocytose
Peu fréquent	Thrombopénie isolée ou exceptionnellement associée à une anémie hémolytique. Agranulocytose pouvant se compliquer en septicémie ou en choc septique potentiellement fatal
Rare	Pancytopénie, aplasie médullaire, purpura thrombotique thrombopénique (associant thrombopénie, anémie hémolytique, troubles neurologiques, atteinte rénale et fièvre), leucémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions immunologiques avec différentes manifestations telles que réactions allergiques, éosinophilie, anaphylaxie, œdème de Quincke, arthralgie, vascularite, syndrome lupique, pneumopathie allergique, néphropathie d'hypersensibilité pouvant évoluer en insuffisance rénale Réactions allergiques croisées entre thiénopyridines, telles que clopidogrel, prasugrel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse
Peu fréquent	Troubles sensoriels (neuropathie périphérique)
Rare	Acouphènes
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Contusions, ecchymoses, épistaxis, hématurie, hémorragie conjonctivale, saignements péri et postopératoires, hémorragies potentiellement sévères et parfois fatales
Rare	Hémorragie intracrânienne
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, nausées
Peu fréquent	Ulcère gastroduodénal
Très rare	Diarrhée sévère avec colite (incluant les colites lymphocytaires)
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, des phosphatases alcalines et des transaminases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine
Rare	Hépatite (cytolytique et/ou cholestatique)
Très rare	Cas d'hépatites d'évolution fatale, hépatite fulminante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash cutané, particulièrement de type maculopapulaire ou urticarien, souvent associé à un prurit, pouvant être généralisé
Peu fréquent	Dermatite exfoliative
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très rare	Fièvre
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie

Description des effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Dans le cadre de deux importantes études cliniques contrôlées multicentriques (CATS et TASS) portant sur 2048 patients atteints d'accidents ischémiques transitoires ou d'accidents vasculaires cérébraux traités par ticlopidine, une incidence de 2,4 % de neutropénies, dont 0,8 % de neutropénies sévères (< 450 neutrophiles/mm^3), a été rapportée. L'évolution a été fatale dans environ 0,02 % des cas. Dans la grande majorité des cas, les atteintes hématologiques ont été observées pendant les trois premiers mois de traitement et n'ont pas toujours eu de traduction clinique (nécessité d'une surveillance hématologique systématique, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ces données sont en accord avec les cas notifiés en pharmacovigilance. La moelle osseuse a montré en général dans ces cas une baisse des précurseurs myéloïdes.

Manifestations hémorragiques :

En cours de traitement, des manifestations hémorragiques de gravités diverses peuvent survenir.

Elles peuvent persister jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement et occasionner des hémorragies *per* ou postopératoires.

Affections gastro-intestinales (notamment diarrhée, nausées) :

En général, ces manifestations sont précoces et disparaissent en 1 à 2 semaines. Si l'effet est sévère et persiste, il convient d'arrêter le traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

En général, les éruptions cutanées apparaissent au cours des premières semaines de traitement. Si le traitement est interrompu, les symptômes disparaissent en quelques jours. Ces éruptions peuvent être généralisées.

Affections hépatobiliaires :

Des cas d'augmentations isolées ou associées des phosphatases alcalines, des transaminases et de la bilirubine ont été rapportés au cours des 4 premiers mois de traitement.

De rares cas d'hépatites cytolytiques et/ou cholestatiques ont été rapportés au cours des premiers mois de traitement. Leur évolution a en général été favorable après l'arrêt du traitement.

Des cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë avec encéphalopathie et/ou baisse du taux de prothrombine (TP) pouvant être fatals (hépatite fulminante) ont été rapportés.

Investigations :

Lipides sanguins :

Les taux sériques de HDL-C, LDL-C, VLDL-C et de triglycérides peuvent augmenter de 8 à 10 % après un à quatre mois de traitement, sans progression ultérieure malgré la poursuite du traitement. Les rapports des sous-fractions lipoprotéiques (en particulier le rapport de HDL à LDL) restent inchangés. Les données des études cliniques ont montré que l'effet ne dépendait pas de l'âge, du sexe, de la consommation d'alcool ou du diabète et n'avait pas de conséquence sur le risque cardiovasculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

D'après les études chez l'animal, le surdosage peut provoquer une intolérance gastro-intestinale sévère.

Une surveillance soigneuse des paramètres vitaux et de l'hémostase (temps de saignement) est nécessaire.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, un risque de saignement peut être attendu.

En cas de surdosage, il est recommandé de procéder à un lavage gastrique et d'appliquer des mesures générales de soutien.

Si une correction rapide du temps de saignement est nécessaire, une transfusion de plaquettes peut supprimer les effets de la ticlopidine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La ticlopidine ne peut pas être dialysée.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotique, antiagrégant plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (B01AC05 : sang, organes hématopoïétiques).

- La ticlopidine est un antiagrégant plaquettaire qui provoque, proportionnellement à la dose, une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la libération de certains facteurs plaquettaires, ainsi qu'une prolongation du temps de saignement.
  Cette activité ne se manifeste pas *in vitro* mais seulement *in vivo* ; cependant, aucun métabolite actif circulant n'a été mis en évidence.
- La ticlopidine s'oppose à l'agrégation plaquettaire en inhibant la liaison ADP-dépendante du fibrinogène à une membrane plaquettaire. Elle n'agit pas par inhibition de la cyclo-oxygénase comme le fait l'aspirine. L'AMP cyclique plaquettaire ne semble pas jouer de rôle dans son mécanisme d'action.
- Le temps de saignement mesuré par la méthode d'Ivy avec un brassard, à une pression de 40 mm de Hg, est prolongé de plus de deux fois par rapport aux valeurs initiales. La prolongation du temps de saignement sans brassard est moins prononcée.
  Après l'arrêt du traitement, le temps de saignement et les autres tests de la fonction plaquettaire retournent à la normale en une semaine chez la plupart des patients.
  L'effet antiagrégant plaquettaire s'observe dans les deux jours qui suivent l'administration biquotidienne de ticlopidine. L'effet antiagrégant plaquettaire maximum est obtenu 5 à 8 jours après une prise biquotidienne de 250 mg de ticlopidine.
  A dose thérapeutique, la ticlopidine inhibe de 50 à 70 % l'agrégation plaquettaire à l'ADP (2,5 µmol/l). Des doses inférieures s'accompagnent d'une baisse correspondante de l'effet antiagrégant.
- Dans un essai nord-américain (TASS), en double insu randomisé *versus* aspirine (1300 mg/j), plus de 3000 patients ayant présenté un accident ischémique cérébral, transitoire ou constitué mineur, ont été inclus et suivis sur une période moyenne de 3 ans.
  Une réduction significative :
  - du nombre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques non fatals et/ou de décès toutes causes confondues (critère principal combiné),
  - du nombre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques fatals ou non fatals (critère secondaire combiné),

  a été observée sous ticlopidine pendant la durée de l'étude.
  Le bénéfice a été maximal pendant la première année de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale d'une dose unique standard de ticlopidine, l'absorption a lieu rapidement, le pic plasmatique étant atteint environ 2 heures après la prise. L'absorption est pratiquement complète. La biodisponibilité de la ticlopidine est optimale lors de la prise après un repas.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues au bout de 7 à 10 jours de traitement à raison de 250 mg deux fois par jour. La demi-vie d'élimination terminale moyenne à l'équilibre est d'environ 30 à 50 heures. Toutefois, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire n'est pas en corrélation avec les concentrations plasmatiques du médicament.

La ticlopidine subit une importante métabolisation hépatique. Après administration orale de produit radioactif, 50 à 60 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine et 23 à 30 % dans les selles.

Sujet âgé :

Les principales études cliniques ont été menées sur une population de patients âgés en moyenne de 64 ans. La pharmacocinétique de la ticlopidine est modifiée chez le sujet âgé, mais l'activité pharmacologique et thérapeutique à la dose de 500 mg/jour est indépendante de l'âge.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932208029 (1978/90, RCP rév 25.04.16).

Prix : 24,96 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 14,66 €.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TICOVAC® ADULTES

vaccin de l'encéphalite à tiques (virus entier inactivé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (opaque blanchâtre après agitation) : Seringue préremplie de 0,5 ml sans aiguille + 1 aiguille fournie, boîte unitaire.

Chaque seringue préremplie est conditionnée dans un blister. L'orifice dans le joint du blister est prévu et permet d'équilibrer le taux d'humidité pendant le temps de remise en température recommandé avant l'administration du vaccin.

COMPOSITION *p seringue*

Virus de l'encéphalite à tiques(1) (2),
(souche Neudörfl) .... 2,4 microgrammes

Excipients : albumine humaine, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau pour préparations injectables, saccharose, hydroxyde d'aluminium hydraté.

Résidus de production : formaldéhyde, néomycine, gentamicine, sulfate de protamine, protéines d'œuf et de poulet.

(1) Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,35 milligrammes Al^{3+}).

(2) Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF).

DC INDICATIONS

Ticovac 0,5 ml Adultes est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques des sujets âgés de 16 ans et plus.

Ticovac 0,5 ml Adultes doit être administré selon les recommandations officielles définissant les besoins et le calendrier de vaccination contre l'encéphalite à tiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Schéma de primovaccination :

Le schéma de primovaccination est le même pour toutes les personnes âgées de 16 ans et plus et consiste en 3 injections de Ticovac 0,5 ml Adultes.

La première et la deuxième injections doivent être réalisées dans un intervalle de 1 à 3 mois. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse immunologique rapide, la deuxième injection peut être réalisée 2 semaines après la première.

Après les deux premières injections, il est attendu une protection suffisante pour la saison des tiques en cours (cf Pharmacodynamie).

La troisième injection doit se faire 5 à 12 mois après la deuxième. Après la troisième injection, il est attendu une durée de protection d'au moins 3 ans.
Pour obtenir une immunité avant le début de la saison d'activité des tiques, c'est-à-dire le printemps, la première et la deuxième injections doivent être pratiquées de préférence en hiver. La troisième injection devra être réalisée de préférence au cours de la saison d'activité des tiques ou au plus tard avant le début de la saison suivante.

Immunité de base	Dose	Calendrier standard	Calendrier d'immunisation accélérée
1re injection	0,5 ml	Date déterminée	Date déterminée
2e injection	0,5 ml	1 à 3 mois après la 1re vaccination	14 jours après la 1re vaccination
3e injection	0,5 ml	5 à 12 mois après la 2e vaccination	5 à 12 mois après la 2e vaccination

Doses de rappel :
- Personnes âgées de 16 à 60 ans :
  La première dose de rappel doit être administrée 3 ans après l'injection de la troisième dose (cf Pharmacodynamie).
  Des doses de rappel supplémentaires doivent être administrées tous les 5 ans après le dernier rappel.
- Sujets de plus de 60 ans :
  En général, chez les sujets de plus de 60 ans, l'intervalle entre les doses de rappel ne devrait pas dépasser 3 ans.

Dose de rappel ⩾ 16 ans à < 60 ans	Dose	Calendrier
1er rappel	0,5 ml	3 ans après la 3e vaccination
Rappels suivants	0,5 ml	Tous les 5 ans

Dose de rappel ⩾ 60 ans	Dose	Calendrier
Tous les rappels	0,5 ml	Tous les 3 ans

Le dépassement de l'intervalle entre les doses (calendrier de primovaccination et doses de rappel) peut conduire à une protection inadéquate des sujets contre l'infection (cf Pharmacodynamie). Néanmoins, en cas d'interruption du calendrier de vaccination comptant au moins deux vaccinations préalables, une dose de rattrapage unique est suffisante pour poursuivre le calendrier de vaccination (cf Pharmacodynamie).
Personnes présentant un déficit immunitaire (y compris en cas de traitement par immunosuppresseurs) :
Il n'existe pas de données cliniques spécifiques permettant de définir le schéma vaccinal. Toutefois, la concentration en anticorps spécifiques peut être déterminée 4 semaines après la deuxième injection et une injection supplémentaire peut être réalisée si le taux de protection n'est pas atteint. Ceci s'applique également pour toutes les doses suivantes.
MODE D'ADMINISTRATION :
Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire dans la partie supérieure du bras (deltoïde). Une attention particulière doit être apportée afin d'éviter une injection intraveineuse accidentelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux résidus de production (formaldéhyde, néomycine, gentamicine, sulfate de protamine). Des allergies croisées aux aminosides autres que la néomycine et la gentamicine doivent être prises en compte.
- Hypersensibilité sévère aux protéines d'œuf et de poulet (par exemple réaction anaphylactique après ingestion orale de protéines d'œuf) pouvant provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibilisées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La vaccination contre l'encéphalite à tiques doit être différée si la personne souffre d'une infection fébrile aiguë modérée ou sévère (avec ou sans fièvre).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin administré par voie injectable, une surveillance ainsi qu'un traitement d'urgence adapté doivent être assurés en cas de réaction anaphylactique qui, dans de rares cas, pourrait survenir après injection du vaccin.
En règle générale, l'allergie non grave aux protéines d'œuf ne constitue pas une contre-indication à la vaccination avec Ticovac 0,5 ml Adultes. Néanmoins, les personnes allergiques doivent être vaccinées uniquement sous surveillance médicale et un traitement d'urgence adapté aux réactions d'hypersensibilité doit être disponible si besoin.
Les taux de potassium et de sodium sont inférieurs à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans potassium et sans sodium ».
L'administration intraveineuse doit être strictement évitée car elle pourrait entraîner des réactions d'intolérance sévères, incluant des réactions d'hypersensibilité avec état de choc.
Un taux d'anticorps protecteurs peut ne pas être atteint chez les sujets sous traitement immunosuppresseur.
Lorsqu'il est nécessaire de réaliser un dosage sérologique afin de déterminer la nécessité de réaliser des injections supplémentaires, il est recommandé de faire déterminer la concentration d'anticorps par un laboratoire qualifié. En effet, des réactions croisées avec des anticorps anti-flavivirus préexistants, soit par exposition naturelle, soit par vaccination (par exemple encéphalite japonaise, fièvre jaune, fièvre due à la dengue...) sont possibles et peuvent facilement entraîner des faux positifs.
En cas de maladie auto-immune avérée ou suspectée chez le sujet devant être vacciné, le bénéfice de la vaccination par Ticovac 0,5 ml Adultes doit être évalué par rapport au risque d'aggraver la pathologie existante.
Une évaluation du rapport bénéfice/risque est nécessaire pour déterminer l'intérêt d'une vaccination chez les personnes atteintes d'affections cérébrales telles que des affections démyélinisantes actives ou une épilepsie mal contrôlée.
Il n'y a pas de donnée concernant l'effet préventif de Ticovac 0,5 ml Adultes après exposition à une morsure de tiques.
Comme pour tous les vaccins, Ticovac 0,5 ml Adultes peut ne pas induire de protection de l'ensemble des sujets vaccinés. Pour plus d'informations sur l'administration du produit chez les personnes âgées et les personnes présentant un déficit immunitaire, se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration.
Une morsure de tique peut transmettre des infections autres que l'encéphalite à tiques, incluant certains agents pathogènes dont la symptomatologie des infections peut ressembler à celle de l'encéphalite à tiques. Les vaccins de l'encéphalite à tiques ne protègent pas contre les infections à Borrelia. Aussi, les signes cliniques et les symptômes traduisant une possible encéphalite à tiques chez un sujet vacciné doivent être correctement évalués de façon à éliminer une autre source potentielle de contamination.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins ou médicaments disponibles n'a été réalisée. L'administration d'autres vaccins en même temps que Ticovac 0,5 ml Adultes ne doit se faire qu'en accord avec les recommandations officielles. Si d'autres vaccins doivent être administrés simultanément, il est préférable de choisir des sites d'injection différents, voire des membres différents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation de Ticovac 0,5 ml Adultes chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
Aucune donnée ne permet de savoir si Ticovac 0,5 ml Adultes est excrété dans le lait maternel. En conséquence, Ticovac 0,5 ml Adultes ne sera administré durant la grossesse et l'allaitement que si une protection contre l'encéphalite à tiques est urgente et après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est improbable que Ticovac 0,5 ml Adultes produise un effet sur l'aptitude d'une personne à conduire et utiliser des machines. Cependant, des troubles visuels ou des sensations vertigineuses peuvent survenir après administration du vaccin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences figurant dans le tableau ci-dessous sont celles observées par vaccination et ont été calculées à partir d'une analyse combinée des effets indésirables de 7 études cliniques menées avec Ticovac 0,5 ml Adultes (2,4 µg) chez des sujets âgés de 16 à 65 ans recevant 3 vaccinations (3512 sujets après la première vaccination, 3477 après la seconde vaccination et 3274 après la troisième vaccination).
Les effets indésirables listés dans cette rubrique sont donnés selon la terminologie recommandée de fréquence : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).
Effets indésirables issus des essais cliniques :

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Rare	Somnolence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertiges(1)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements
Rare	Diarrhées, douleurs abdominales
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies, arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection (par exemple douleur au site d'injection)
Fréquent	Fatigue, malaise
Peu fréquent	Pyrexie, hémorragie au site d'injection
Rare	Réactions au site d'injection telles que : érythème, induration, gonflement, prurit, paresthésie, chaleur

(1) La fréquence des vertiges est basée sur le taux rapporté après la primovaccination (n = 3512). Les vertiges n'ont pas été rapportés après les deuxièmes et les troisièmes vaccinations.
Effets indésirables issus de la surveillance post-commercialisation :
Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés après la commercialisation.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence *	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Zona herpétique (déclenchement chez les patients pré-exposés)
Affections du système immunitaire	
Rare	Aggravation des maladies auto-immunes (par exemple sclérose en plaques), réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Rare	Affections démyélinisantes (encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré, myélite, myélite transverse), encéphalite, convulsions, méningite aseptique, syndrome méningé, troubles de la sensibilité et troubles moteurs (paralysie/parésie faciale, paralysie/parésie, névrite, hypoesthésie, paresthésie), névralgie, névrite optique, sensations vertigineuses
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vue, photophobie, douleurs oculaires
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphène
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Urticaire, rash (érythémateux, maculo-papulaire), prurit, dermatite, érythème, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Douleurs dorsales, gonflement articulaire, douleurs cervicales, raideur musculo-squelettique (y compris raideur de la nuque), douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Démarche anormale, frissons, état grippal, asthénie, œdème, troubles de la mobilité articulaire au site d'injection tels que douleurs articulaires, nodule et inflammation

* La limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la fréquence de l'effet indésirable est calculée à partir de 3/n dans lequel n représente le nombre de sujets inclus dans tous les essais cliniques avec Ticovac 0,5 ml Adultes. Par conséquent, la fréquence calculée « rare » représente la fréquence maximale théorique pour ces effets.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, en raison de la présentation unitaire du vaccin, un surdosage accidentel en termes de volume est peu probable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin de l'encéphalite, code ATC : J07BA01.
L'effet pharmacodynamique du produit consiste à induire une concentration suffisamment élevée d'anticorps anti-virus de l'encéphalite à tiques pour entraîner une protection contre cet agent viral.
Le taux de protection de la génération précédente de vaccin contre l'encéphalite à tiques a été déterminé par la réalisation d'un suivi continu de l'ensemble de la population autrichienne depuis 1984. Dans ce suivi, un taux de protection voisin de 90 % après la seconde injection, et supérieur à 97 % après achèvement de la primovaccination (3 injections) a été estimé.
Basé sur un suivi réalisé sur la population autrichienne entre 2000 et 2006, un taux de protection de 99 % a été calculé sans différence significative entre les différentes classes d'âge chez les personnes régulièrement vaccinées. Le taux de protection est au moins aussi élevé chez les sujets ayant reçu les 2 premières injections selon le schéma vaccinal standard et accéléré, que chez les sujets ayant suivi le schéma complet soit les 3 injections. Mais le taux est significativement plus faible chez les sujets ayant reçu des injections irrégulières.
Dans les études cliniques réalisées avec Ticovac 0,5 ml Adultes, la séropositivité était définie par méthode ELISA (dosage immuno-enzymatique) avec un titre > 126 U/ml ou par un test de neutralisation (TN) avec un titre ⩾ 10. Les taux de séropositivité de l'ensemble des patients inclus au cours des études cliniques ont été déterminés par ELISA et TN 21 jours après la 2de et la 3e injections selon le schéma vaccinal standard et accéléré et sont présentés dans les tableaux 1 et 2.
Tableau 1 : Schéma vaccinal standard, pourcentage de patients âgés de 16 à 65 ans ayant présenté une séropositivité(1) déterminée par ELISA et TN

Dose	ELISA(2)		TN(2)	
	2e	3e	2e	3e
Séropositivité(1), % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

Tableau 2 : Schéma vaccinal accéléré, pourcentage de patients ayant présenté une séropositivité(1) déterminée par ELISA et TN

Dose	ELISA(2)		TN(2)	
	2e	3e	2e	3e
Séropositivité chez des sujets âgés de 16 à 49 ans, % (n/N)	86,6 (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100,0 (177/177)
Séropositivité chez des sujets âgés de plus de 50 ans, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

(1) Évaluation 21 jours après chaque injection.
(2) Seuil de séropositivité : ELISA > 126 U/ml ; TN ⩾ 1:10.
Les taux de séropositivité les plus élevés déterminés par ELISA et TN dans chacun des 2 groupes ont été atteints une fois la 3e injection administrée. Il est par conséquent indispensable d'achever la primovaccination en administrant la 3e dose pour obtenir des taux protecteurs d'anticorps chez presque tous les sujets vaccinés.
L'immunisation accélérée avec Ticovac 0,5 ml Adultes a entraîné un titre de séropositivité élevé déterminé par TN dès 14 jours après la deuxième vaccination (89,3 %) et 7 jours après la troisième vaccination (91,7 %).
Les résultats d'une étude de suivi étudiant la persistance des anticorps contre le virus de l'encéphalite à tiques sont en faveur d'un premier rappel vaccinal dans les 3 ans suivant la primovaccination. Chez des adultes âgés de moins de 50 ans, les titres de séropositivité déterminés par TN sont restés élevés jusqu'à 5 ans après le premier rappel vaccinal (94,3 %) et des titres légèrement plus faibles (> 90,2 %) ont seulement été observés chez des sujets âgés de 50 à 60 ans soutenant le schéma vaccinal avec un intervalle de 5 ans entre les rappels chez les sujets de moins de 60 ans.
Le vaccin Ticovac induit des titres d'anticorps neutralisants statistiquement équivalents contre les sous-types du virus de l'encéphalite à tiques européens, de Sibérie et d'Europe Orientale. Dans une étude clinique publiée, il a également été observé des titres élevés contre le virus de la fièvre hémorragique d'Omsk, cependant ces titres étaient plus faibles que ceux des sous-types du virus de l'encéphalite à tiques.
Une étude sur la persistance de la mémoire immunitaire chez des sujets âgés de 6 ans et plus, dont les intervalles entre les vaccinations étaient prolongés par rapport à ceux recommandés, a été menée. Chez les sujets ayant reçu au moins une première dose dans le passé, une vaccination de rattrapage unique par Ticovac 0,5 ml Adultes permettait d'obtenir une réponse immunitaire anamnestique, déterminée par ELISA, chez 99 % des adultes âgés de 16 à 59 ans et chez 96 % des adultes âgés de 60 ans ou plus, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière vaccination (⩽ 20 ans). Aucune donnée concernant la réponse immunitaire déterminée par TN n'est disponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs de l'utilisation de Ticovac 0,5 ml Adultes chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque seringue préremplie est conditionnée dans un blister. L'orifice dans le joint du blister est prévu et permet d'équilibrer le taux d'humidité pendant le temps de remise en température recommandé avant l'administration du vaccin. Ouvrez le blister en enlevant le film pour retirer la seringue. Ne pas appuyer sur la seringue à travers le blister.
Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.
Le vaccin doit être bien agité avant administration pour mélanger suffisamment la suspension. Après agitation, Ticovac 0,5 ml Adultes se présente sous la forme d'une suspension homogène blanchâtre opaque. Le vaccin doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la

présence de particules étrangères et/ou un changement de l'aspect physique, avant l'administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après retrait du capuchon de la seringue, fixer l'aiguille immédiatement et retirer la protection de l'aiguille avant administration. Une fois que l'aiguille est fixée, le vaccin doit être administré immédiatement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'administration du vaccin doit être consignée par le médecin sur le carnet de vaccination ou de santé avec le numéro de lot. Une étiquette détachable est présente sur chaque seringue préremplie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927841705 (2015, RCP rév 11.07.17) boîte de 1 seringue préremplie sans aiguille attachée + 1 aiguille fournie.

Collect.

PFIZER

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Tél : 01 58 07 30 00

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TICOVAC ® ENFANTS

vaccin de l'encéphalite à tiques (virus entier inactivé)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable (opaque blanchâtre après agitation) : Seringue préremplie de 0,25 ml sans aiguille attachée + 1 aiguille fournie, boîte unitaire.

Chaque seringue préremplie est conditionnée dans un blister. L'orifice dans le joint du blister est prévu et permet d'équilibrer le taux d'humidité pendant le temps de remise en température recommandé avant l'administration du vaccin.

COMPOSITION *p seringue*

Virus de l'encéphalite à tiques(1) (2),
(souche Neudörfl) .... 1,2 microgrammes

Excipients : albumine humaine, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau pour préparations injectables, saccharose, hydroxyde d'aluminium hydraté.

Résidus de production : formaldéhyde, néomycine, gentamicine, sulfate de protamine, protéines d'œuf et de poulet.

(1) Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,17 milligrammes Al^{3+}).

(2) Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF).

DC INDICATIONS

Ticovac 0,25 ml Enfants est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les enfants âgés de 1 à 15 ans révolus.

Ticovac 0,25 ml Enfants doit être administré selon les recommandations officielles définissant les besoins et le calendrier de vaccination contre l'encéphalite à tiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Schéma de primovaccination :

Le schéma de primovaccination est le même pour toutes les personnes de 1 à 15 ans et consiste en 3 injections de Ticovac 0,25 ml Enfants.

La première et la deuxième injections doivent être réalisées dans un intervalle de 1 à 3 mois.

S'il est nécessaire d'obtenir une réponse immunologique rapide, la deuxième injection peut être réalisée 2 semaines après la première. Après les deux premières injections, il est attendu une protection suffisante pour la saison des tiques en cours (cf Pharmacodynamie).

La troisième injection doit se faire 5 à 12 mois après la deuxième. Après la troisième injection, il est attendu une durée de protection d'au moins 3 ans.

Pour obtenir une immunité avant le début de la saison d'activité des tiques, c'est-à-dire le printemps, la première et la deuxième injections doivent être pratiquées de préférence en hiver. La troisième injection devra être réalisée de préférence au cours de la saison d'activité des tiques ou au plus tard avant le début de la saison suivante.

Immunité de base	Dose	Calendrier standard	Calendrier d'immunisation accélérée
1re injection	0,25 ml	Date déterminée	Date déterminée
2e injection	0,25 ml	1 à 3 mois après la 1re vaccination	14 jours après la 1e vaccination
3e injection	0,25 ml	5 à 12 mois après la 2e vaccination	5 à 12 mois après la 2e vaccination

Doses de rappel :

- La première dose de rappel doit être administrée 3 ans après l'injection de la troisième dose (cf Pharmacodynamie).
- Des doses de rappel supplémentaires doivent être administrées tous les 5 ans après le dernier rappel.

Dose de rappel	Dose	Calendrier
1er rappel	0,25 ml	3 ans après la 3e vaccination
Rappels suivants	0,25 ml	Tous les 5 ans

Le dépassement de l'intervalle entre les doses (calendrier de primovaccination et doses de rappel) peut conduire à une protection inadéquate des sujets contre l'infection (cf Pharmacodynamie). Néanmoins, en cas d'interruption du calendrier de vaccination comptant au moins deux vaccinations préalables, une dose de rattrapage unique est suffisante pour poursuivre le calendrier de vaccination (cf Pharmacodynamie).

Aucune donnée concernant l'administration d'une dose de rattrapage chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'est disponible (cf Pharmacodynamie).

Enfants présentant un déficit immunitaire (y compris en cas de traitement par immunosuppresseurs) :

Il n'existe pas de données cliniques spécifiques permettant de définir le schéma vaccinal. Toutefois, la concentration en anticorps spécifiques peut être déterminée 4 semaines après la deuxième injection et une injection supplémentaire peut être réalisée si le taux de protection n'est pas atteint. Ceci s'applique également pour toutes les doses suivantes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire dans la partie supérieure du bras (deltoïde).

Chez l'enfant de moins de 18 mois, ou selon le développement et l'état de nutrition de l'enfant, l'injection se fait dans la cuisse (vaste externe). Une attention particulière doit être apportée afin d'éviter une injection intraveineuse accidentelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux résidus de production (formaldéhyde, néomycine, gentamicine, sulfate de protamine). Les allergies croisées aux aminosides autres que la néomycine et la gentamicine doivent être prises en compte.
- Hypersensibilité sévère aux protéines d'œuf et de poulet (par exemple réaction anaphylactique après ingestion orale de protéines d'œuf) pouvant provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibilisées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La vaccination contre l'encéphalite à tiques doit être différée si l'enfant souffre d'une infection aiguë modérée ou sévère (avec ou sans fièvre).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin administré par voie injectable, une surveillance ainsi qu'un traitement d'urgence adapté doivent être assurés en cas de réaction anaphylactique qui, dans de rares cas, pourrait survenir après injection du vaccin.

En règle générale, l'allergie non grave aux protéines d'œuf ne constitue pas une contre-indication à la vaccination avec Ticovac 0,25 ml Enfants. Néanmoins, les personnes allergiques doivent être vaccinées uniquement sous surveillance médicale et un traitement d'urgence adapté aux réactions d'hypersensibilité doit être disponible si besoin.

Les taux de potassium et de sodium sont inférieurs à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans potassium et sans sodium ».

L'administration intraveineuse doit être strictement évitée car elle pourrait entraîner des réactions d'intolérance sévères, incluant des réactions d'hypersensibilité avec état de choc.

De la fièvre peut apparaître chez l'enfant en particulier après la première immunisation chez les tout-petits (cf Effets indésirables). Ces manifestations cessent généralement dans les 24 heures. La fréquence de survenue des épisodes fébriles rapportée après la deuxième vaccination est généralement inférieure à celle rapportée après la première vaccination. Chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou de forte fièvre après vaccination, une prophylaxie ou un traitement antipyrétique peut être envisagé.

Un taux d'anticorps protecteurs peut ne pas être atteint chez les sujets sous traitement immunosuppresseur.

Lorsqu'il est nécessaire de réaliser un dosage sérologique afin de déterminer la nécessité de réaliser des injections supplémentaires, il est recommandé de faire déterminer la concentration d'anticorps par un laboratoire qualifié. En effet, des réactions croisées avec des anticorps anti-flavivirus préexistants, soit par exposition naturelle, soit par vaccination (par exemple encéphalite japonaise, fièvre jaune, fièvre due à la dengue...) sont possibles et peuvent facilement entraîner des faux positifs.

En cas de maladie auto-immune avérée ou suspectée chez le sujet devant être vacciné, le bénéfice de la vaccination par Ticovac 0,25 ml Enfants doit être évalué par rapport au risque d'aggraver la pathologie existante. Une évaluation du rapport bénéfice/risque est nécessaire pour déterminer l'intérêt d'une vaccination chez les enfants atteints d'affections cérébrales telles que des affections démyélinisantes actives ou une épilepsie mal contrôlée.

Il n'y a pas de donnée concernant l'effet préventif de Ticovac 0,25 ml Enfants après exposition à une morsure de tiques.

Comme pour tous les vaccins, Ticovac 0,25 ml Enfants peut ne pas induire de protection de l'ensemble des sujets vaccinés. Pour plus d'informations sur l'administration du produit chez les personnes présentant un déficit immunitaire ou traitée par un immunosuppresseur, cf Posologie/Mode d'administration.

Une morsure de tique peut transmettre des infections autres que l'encéphalite à tiques, incluant certains agents pathogènes dont la symptomatologie des infections peut ressembler à celle de l'encéphalite à tiques. Les vaccins de l'encéphalite à tiques ne protègent pas contre les infections à Borrelia. Aussi, les signes cliniques et les symptômes traduisant une possible encéphalite à tiques chez un sujet vacciné doivent être correctement évalués de façon à éliminer une autre source potentielle de contamination.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins ou médicament disponibles n'a été réalisée. L'administration d'autres vaccins en même temps que Ticovac 0,25 ml Enfants ne doit se faire qu'en accord avec les recommandations officielles. Si d'autres vaccins doivent être administrés simultanément, il est préférable de choisir des sites d'injection différents, voire des membres différents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation de Ticovac 0,25 ml Enfants chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée ne permet de savoir si Ticovac 0,25 ml Enfants est excrété dans le lait maternel.

En conséquence, Ticovac 0,25 ml Enfants ne sera administré durant la grossesse et l'allaitement que si une protection contre l'encéphalite à tiques est urgente et après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est improbable que Ticovac 0,25 ml Enfants produise un effet sur les capacités motrices de l'enfant (jouer dans la rue ou faire du vélo) ou l'aptitude d'une personne à conduire et utiliser des machines. Cependant, des troubles visuels ou des sensations vertigineuses peuvent survenir après administration du vaccin.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences ont été calculées à partir d'une analyse combinée des effets indésirables rapportés après la primovaccination (3088 sujets) de 8 études cliniques menées avec Ticovac 0,25 ml Enfants (1,2 µg) chez des sujets âgés de 1 à 15 ans. Les fréquences des effets indésirables systémiques observées après la 2e et la 3e vaccination étaient inférieures à celles observées après la primovaccination. Les fréquences des réactions au site d'injection observées après la primovaccination, la 2e et la 3e vaccinations étaient comparables.

Les effets indésirables listés dans cette rubrique sont donnés selon la terminologie recommandée de fréquence : Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Effets indésirables issus des essais cliniques :

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation(1), troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Rare	Troubles de la sensibilité, sensations vertigineuses
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Rare	Diarrhée, dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies
Peu fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection(2) (par exemple douleur au site d'injection)
Fréquent	Pyrexie(3), fatigue, malaise(4), réactions au site d'injection telles que : gonflement, induration, érythème
Peu fréquent	Frissons
Rare	Prurit au site d'injection

(1) La fréquence est estimée à partir des données observées chez les enfants de 1 à 5 ans.

(2) Un sujet pourrait avoir présenté plus de 1 événement.

(3) La fièvre est survenue plus fréquemment chez les jeunes enfants que chez les plus âgés (de très fréquent à fréquent respectivement). Les taux de fièvre sont généralement plus faibles après la 2e et la 3e vaccinations qu'après la primovaccination.

(4) La fréquence est estimée à partir des données observées chez les enfants de 6 à 15 ans.

La fièvre a été mesurée par prise rectale chez les enfants de moins de 3 ans et oralement chez les enfants de 3 ans et plus. L'analyse inclut tous les épisodes fébriles associés dans le temps avec la vaccination avec ou sans lien de causalité rapporté.

La fièvre dépend de l'âge et diminue avec le nombre de vaccinations.

Dans les études de recherche de dose et dans une étude de tolérance, les fréquences de survenue d'épisodes fébriles après la primovaccination étaient :

- Enfants de 1 à 2 ans (n = 262) : fièvre légère (38-39 °C) chez 27,9 % ; fièvre modérée (39,1-40,0 °C) chez 3,4 % ; pas de fièvre sévère (> 40 °C).
- Enfants de 3 à 15 ans (n = 2519) : fièvre légère chez 6,8 % ; fièvre modérée chez 0,6 % ; pas de fièvre sévère (> 40 °C).

Les fréquences de survenue d'épisodes fébriles après la deuxième vaccination ont été généralement inférieures à celles après la primovaccination : 15,6 % (41/263) pour les enfants âgés de 1 à 2 ans et 1,9 % (49/2522) pour les enfants de 3 à 15 ans.

Effets indésirables issus de la surveillance post-commercialisation :

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés après la commercialisation.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence *	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Rare	Encéphalite, convulsions (dont fébriles), syndrome méningé, polyneuropathie, troubles moteurs (hémiparésie/hémiplégie faciale, paralysie/parésie, névrite), syndrome de Guillain-Barré
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vue, photophobie, douleurs oculaires
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphène
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Rash (érythémateux, maculo-papulaire, vésiculaire), érythème, prurit, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Douleurs cervicales, raideur musculo-squelettique (y compris raideur de la nuque), douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Démarche anormale, état grippal, asthénie, œdème

* La limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la fréquence de l'effet indésirable est calculée à partir de 3/n dans lequel n représente le nombre de sujets inclus dans tous les essais cliniques avec Ticovac 0,25 ml Enfants. Par conséquent, la fréquence calculée « rare » représente la fréquence maximale théorique pour ces effets.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas d'enfants ayant reçu la formulation adulte du vaccin ont été rapportés. Il est attendu que le risque d'effets indésirables soit augmenté dans de tels cas.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin de l'encéphalite, code ATC : J07BA01.

L'effet pharmacodynamique du produit consiste à induire une concentration suffisamment élevée d'anticorps anti-virus de l'encéphalite à tiques pour entraîner une protection contre cet agent viral.

Le taux de protection de la génération précédente et de l'actuel vaccin contre l'encéphalite à tiques a été déterminé par la réalisation d'un suivi continu de l'ensemble de la population autrichienne depuis 1984. Dans ce suivi, un taux de protection chez l'enfant supérieur à 98 % après achèvement de la primovaccination (3 injections) a été estimé pour la période 1994-2003.

Basé sur un suivi réalisé sur la population autrichienne entre 2000 et 2006, un taux de protection de 99 % a été calculé sans différence significative entre les différentes classes d'âge chez les personnes régulièrement vaccinées. Le taux de protection est au moins aussi élevé chez les sujets ayant reçu les 2 premières injections selon le schéma vaccinal standard et accéléré, que chez les sujets ayant suivi le schéma complet soit les 3 injections. Chez les sujets ayant reçu des injections irrégulières, le taux de protection est significativement plus faible.

Dans les études cliniques réalisées avec Ticovac 0,25 ml Enfants, la séropositivité était définie par méthode ELISA

(dosage immuno-enzymatique) avec un titre > 126 U/ml ou par un test de neutralisation (TN) avec un titre ⩾ 10. Les taux de séropositivité combinés déterminés par ELISA et TN 21 jours après la deuxième et la troisième vaccinations selon le schéma vaccinal standard sont présentés dans le tableau 1 et le tableau 2.

Tableau 1 : Schéma vaccinal standard, taux de séropositivité(1) combinés déterminés par ELISA et TN :

Sujets âgés de 1 à 5 ans	ELISA(2)		TN(2)	
Dose	2e	3e	2e	3e
Taux de séropositivité(1), % (n/N)	99,4 (501/504)	100,0 (493/493)	98,5 (196/199)	99,5 (193/194)

Tableau 2 : Schéma vaccinal standard, taux(1) de séropositivité combinés déterminés par ELISA et TN :

Sujets âgés de 6 à 15 ans	ELISA(2)		TN(2)	
Dose	2e	3e	2e	3e
Taux de séropositivité(1), % (n/N)	97,1 (495/511)	99,8 (505/506)	95,5 (274/287)	99,7 (289/290)

(1) Évaluation 21 jours après chaque injection.

(2) Seuil de séropositivité : ELISA > 126 U/ ml ; TN ⩾ 1:10.

Les taux de séropositivité les plus élevés déterminés par ELISA et TN ont été atteints une fois la 3e injection administrée. Il est par conséquent indispensable d'achever la primovaccination en administrant la 3e dose pour obtenir des taux protecteurs d'anticorps chez presque tous les sujets vaccinés.

5 mois après la deuxième vaccination, plus de 97 % des enfants âgés de 1 à 5 ans et plus de 93 % des enfants âgés de 6 à 15 ans ont montré une séropositivité pour les taux d'anticorps contre le virus de l'encéphalite à tiques à la fois par ELISA et par TN .

Les résultats d'une étude de suivi étudiant la persistance des anticorps contre le virus de l'encéphalite à tiques sont en faveur d'un premier rappel vaccinal dans les 3 ans suivant la primovaccination. Une analyse de la persistance des anticorps jusqu'à 58 mois après la première dose de rappel a montré des taux de séropositivité élevés par TN pour toutes les catégories d'âge : 96,6 % chez les enfants âgés de 1 à 2 ans, 100 % chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et 98,1 % chez les enfants âgés de 7 à 15 ans soutenant le schéma vaccinal avec un intervalle de 5 ans entre les rappels.

Le vaccin Ticovac induit des titres d'anticorps neutralisant statistiquement équivalents contre les sous-types du virus de l'encéphalite à tiques européens, de Sibérie et d'Europe Orientale. Dans une étude clinique publiée, il a également été observé des titres élevés contre le virus de la fièvre hémorragique d'Omsk, cependant ces titres étaient plus faibles que ceux des sous-types du virus de l'encéphalite à tiques.

Une étude menée sur la persistance de la mémoire immunitaire chez des sujets âgés de 6 ans et plus, dont les intervalles entre les vaccinations étaient prolongés par rapport à ceux recommandés (⩽ 12 ans), a démontré qu'une vaccination de rattrapage unique par Ticovac permettait d'obtenir une réponse immunitaire anamnestique chez 99 % des enfants, déterminée par ELISA. Aucune donnée concernant la réponse immunitaire déterminée par TN n'est disponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs de l'utilisation de Ticovac 0,25 ml Enfants chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque seringue préremplie est conditionnée dans un blister. L'orifice dans le joint du blister est prévu et permet d'équilibrer le taux d'humidité pendant le temps de remise en température recommandé avant l'administration du vaccin. Ouvrez le blister en enlevant le film pour retirer la seringue. Ne pas appuyer sur la seringue à travers le blister.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Le vaccin doit être bien agité avant administration pour mélanger suffisamment la suspension. Après agitation, Ticovac 0,25 ml Enfants se présente sous la forme d'une suspension homogène blanchâtre opaque. Le vaccin doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un changement de l'aspect physique, avant l'administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Après retrait du capuchon de la seringue, fixer l'aiguille immédiatement et retirer la protection de l'aiguille avant administration. Une fois que l'aiguille est fixée, le vaccin doit être administré immédiatement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'administration du vaccin doit être consignée par le médecin sur le carnet de vaccination ou de santé avec le numéro de lot. Une étiquette détachable est présente sur chaque seringue préremplie.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936774827 (2015, RCP rév 11.07.17) boîte de 1 seringue préremplie sans aiguille attachée + 1 aiguille fournie.

Collect.

PFIZER

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Tél : 01 58 07 30 00

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TIENAM ® 500 mg/500 mg poudre pour solution pour perfusion

impipénem, cilastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à jaune clair) *pour solution pour perfusion IV à 500 mg/500 mg :* Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Imipénem (DCI) monohydraté
exprimé en imipénem .... 500 mg

Cilastatine (DCI) sodique
exprimée en cilastatine .... 500 mg

Excipient : bicarbonate de sodium.

Teneur en sodium : environ 1,6 mEq (environ 37,6 mg) par flacon.

DC INDICATIONS

Tienam est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- infections intra-abdominales compliquées,
- pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- infections intra-partum et post-partum,
- infections urinaires compliquées,
- infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Tienam peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.

Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les recommandations posologiques de Tienam concernent la quantité d'impipénem/cilastatine à administrer.

La dose quotidienne de Tienam doit tenir compte du type et de la sévérité de l'infection, du/des pathogène(s) isolé(s), de la fonction rénale et du poids corporel du patient (cf aussi Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

Adultes et adolescents :

Pour les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 70 ml/min/1,73 m²), les schémas posologiques recommandés sont :

500 mg/500 mg toutes les 6 heures

ou

1000 mg/1000 mg toutes les 8 heures ou toutes les 6 heures.

Pour les infections suspectées ou documentées à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que Pseudomonas aeruginosa), de même que les infections très sévères (par exemple survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par : 1000 mg/1000 mg toutes les 6 heures.

Il est nécessaire de réduire la dose lorsque :

- la clairance de la créatinine est ⩽ 70 ml/min/1,73 m² (voir tableau 1) ou
- le poids corporel est < 70 kg. La dose à administrer pour les patients dont le poids est < 70 kg doit être adaptée et sera calculée en utilisant la formule suivante :

$$\frac{\text{poids actuel (en kg) x dose standard}}{\text{70 (kg)}}$$

La dose quotidienne totale maximale ne devra pas dépasser 4000 mg/4000 mg par jour.

Insuffisance rénale :

Pour déterminer la dose réduite chez les adultes présentant une insuffisance rénale :

1. La dose quotidienne totale (c'est-à-dire 2000/2000 mg, 3000/3000 mg ou 4000/4000 mg), habituellement applicable aux patients ayant une fonction rénale normale, devra être choisie.
2. Le schéma posologique approprié, à dose réduite, est sélectionné à partir du tableau 1 en fonction de la clairance de la créatinine du patient. Pour les durées de perfusion, cf Mode d'administration.

Tableau 1 : Schéma à dose réduite chez les adultes présentant une insuffisance rénale et un poids ⩾ 70 kg *

Dose quotidienne totale pour les patients ayant une fonction rénale normale (mg/jour)	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)		
	41-70	21-40	6-20
	Dose en mg (intervalle en heures)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12) **
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12) **

* Une diminution proportionnelle, supplémentaire de la dose administrée, doit être effectuée chez les patients pesant moins de 70 kg. La dose à administrer doit être adaptée et calculée en divisant le poids réel du patient (en kg) par 70 kg et en multipliant par la dose recommandée dans le tableau 1.

** Une administration de la dose de 500 mg/500 mg, chez des patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 6 et 20 ml/min/1,73 m², peut être associée à un risque accru de convulsions.

Patients dont la clairance de la créatinine est ⩽ 5 ml/min/1,73 m² :

Tienam ne doit pas être administré chez ces patients sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures.

Patients sous hémodialyse :

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est ⩽ 5 ml/min/1,73 m² et qui sont sous dialyse, les recommandations posologiques correspondent à celles des patients dont la clairance de la créatinine est de 6 à 20 ml/min/1,73 m² (voir tableau 1).

L'imipénem et la cilastatine sont éliminés de la circulation par l'hémodialyse. Tienam doit être administré après l'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures à compter de la fin de la séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux qui présentent des antécédents de troubles du système nerveux central (SNC), doivent être surveillés étroitement ; chez les patients sous hémodialyse, Tienam ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Tienam chez les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Population pédiatrique ⩾ 1 an :

Chez les enfants âgés de ⩾ 1 an, la dose recommandée est de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose toutes les 6 heures.

Pour les infections suspectées ou documentées à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que Pseudomonas aeruginosa), de même que les infections très sévères (par exemple survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par : 25/25 mg/kg toutes les 6 heures.

Population pédiatrique < 1 an :

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de moins de 1 an.

Population pédiatrique avec insuffisance rénale :

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants insuffisants rénaux (créatininémie > 2 mg/dl). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tienam doit être reconstitué puis dilué avant l'administration (cf Incompatibilités, Modalités de conservation, Modalités manipulation/élimination). Chaque dose ⩽ 500 mg/500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes. Chaque dose > 500 mg/500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse de 40 à 60 minutes. La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de nausées pendant la perfusion.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à un autre antibiotique de la classe des carbapénèmes.
- Hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêtalactamines (par exemple pénicillines ou céphalosporines).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Le choix de l'imipénem/cilastatine pour traiter un patient donné doit répondre à la nécessité d'utiliser un carbapénème en prenant en compte des critères comme la sévérité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres antibiotiques appropriés et le risque de sélectionner des bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients traités par des bêtalactamines. Ces réactions surviennent plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à de multiples allergènes. Avant d'instaurer le traitement par Tienam, un interrogatoire attentif doit rechercher des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux carbapénèmes, aux pénicillines, aux céphalosporines, à d'autres bêtalactamines et à d'autres allergènes (cf Contre-indications). La survenue d'une réaction allergique à Tienam impose l'arrêt immédiat du traitement. Des réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence.

Fonction hépatique :

La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement par l'imipénem/cilastatine en raison du risque de toxicité hépatique (tel que augmentation des transaminases, insuffisance hépatique ou hépatite fulminante).

Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique : les patients ayant des troubles hépatiques préexistants doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par l'imipénem/cilastatine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Hématologie :

Un test de Coombs direct ou indirect peut devenir positif au cours du traitement par l'imipénem/cilastatine.

Spectre antibactérien :

Le spectre antibactérien de l'imipénem/cilastatine doit être pris en compte, notamment dans les infections menaçant le pronostic vital, avant l'instauration d'un traitement empirique. Par ailleurs, compte tenu de la sensibilité diminuée de certains pathogènes à l'imipénem/cilastatine, par exemple au cours des infections bactériennes de la peau et des tissus mous, il conviendra d'être prudent. L'utilisation de l'imipénem/cilastatine n'est pas appropriée au traitement de ces infections sauf si le pathogène est déjà identifié et connu pour être sensible ou lorsqu'il existe une très forte probabilité que le traitement soit adapté à la plupart de ce (ces) pathogène(s). L'utilisation concomitante d'un traitement anti-SARM approprié peut être indiquée lorsqu'une infection à SARM est suspectée ou diagnostiquée dans les indications approuvées. L'utilisation concomitante d'un aminoside peut être indiquée en cas de suspicion ou de documentation d'infections à Pseudomonas aeruginosa dans les indications approuvées (cf Indications).

Interaction avec l'acide valproïque :

L'administration concomitante d'imipénem/cilastatine et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (cf Interactions).

Clostridium difficile :

Des cas de colite associée aux antibiotiques et de colite pseudomembraneuse, dont la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle engageant le pronostic vital, ont été rapportés avec l'imipénem/cilastatine de même qu'avec presque tous les autres antibiotiques. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'utilisation de l'imipénem/cilastatine (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement par l'imipénem/cilastatine et l'administration d'un traitement spécifique contre Clostridium difficile doivent être envisagés. Il ne faut pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

Méningite :

Tienam est déconseillé dans le traitement des méningites.

Insuffisance rénale :

L'imipénem/cilastatine s'accumule chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Des effets indésirables sur le système nerveux central peuvent survenir lorsque la dose n'est pas adaptée à la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi : Système nerveux central).

Système nerveux central :

Des effets indésirables neurologiques centraux tels qu'activité myoclonique, états confusionnels ou convulsions ont été rapportés, en particulier en cas d'administration de doses supérieures aux doses recommandées basées sur la fonction rénale et le poids corporel. Ces cas ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des troubles du SNC (par exemple lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) et/ou une altération de la fonction rénale ayant pu entraîner une accumulation des molécules administrées. Un respect strict des schémas posologiques recommandés s'impose donc notamment chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement anti-épileptique doit être poursuivi chez les patients présentant des troubles convulsifs connus.

Une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques ou aux convulsions chez les enfants ayant des facteurs de risque connus de crises convulsives ou sous traitement concomitant par des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène.

En cas d'apparition de tremblements localisés, de myoclonies ou de convulsions, une évaluation neurologique des patients doit être réalisée et un traitement antiépileptique doit être mis en place s'il n'a pas été déjà instauré. Si les symptômes neurologiques centraux persistent, il convient de diminuer la dose de Tienam ou d'arrêter Tienam.

Tienam ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est ⩽ 5 ml/min/1,73 m², sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures. Chez les patients sous hémodialyse, Tienam ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Tienam chez les enfants de moins de 1 an ou chez les enfants présentant une fonction rénale altérée (créatininémie > 2 mg/dl). Voir également rubrique Système nerveux central ci-dessus.

Sodium :
Tienam 500 mg/500 mg contient 37,6 mg de sodium (1,6 mEq). A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

DC INTERACTIONS

- Des crises convulsives généralisées ont été rapportées chez des patients qui recevaient du ganciclovir et Tienam. Ces médicaments ne doivent être administrés de façon concomitante que si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.
- Des diminutions des concentrations d'acide valproïque, pouvant chuter en dessous du seuil thérapeutique, ont été rapportées lorsque l'acide valproïque a été coadministré avec des carbapénèmes. Cette diminution de la concentration d'acide valproïque peut exposer à un risque de survenue de convulsions ; par conséquent l'administration concomitante d'imipénem et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée, et une alternative au traitement antibiotique ou anti-épileptique, doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anticoagulants oraux : L'administration simultanée d'antibiotiques avec la warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité des anticoagulants oraux tels la warfarine, a été mise en évidence chez un grand nombre de patients recevant simultanément des antibiotiques. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) difficile à évaluer. Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée d'un antibiotique et d'un anticoagulant oral.
- L'administration concomitante de Tienam et de probénécide a induit des augmentations minimes des concentrations plasmatiques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénem. L'élimination urinaire de l'imipénem actif (non métabolisé) a baissé d'environ 60 % lorsque Tienam a été administré avec le probénécide. La coadministration de Tienam et de probénécide a entraîné une multiplication par deux de la concentration plasmatique et de la demi-vie de la cilastatine, mais n'a pas eu d'effet sur l'élimination urinaire de la cilastatine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données cliniques ni d'études bien contrôlées concernant l'utilisation de l'imipénem/cilastatine chez la femme enceinte.
Les études menées chez la femelle singe gravide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.
Tienam ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
L'imipénem et la cilastatine sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel. Une faible absorption des composés est observée après une administration orale. Il est donc peu probable que l'enfant nourri au sein soit exposé à des quantités significatives. Si l'utilisation de Tienam est jugée nécessaire, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant doit être évalué par rapport au risque possible pour celui-ci.

FERTILITÉ :
Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par l'imipénem/cilastatine sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, certains effets indésirables (tels qu'hallucinations, étourdissements, somnolence et vertiges) associés à ce médicament peuvent affecter l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques menées chez 1723 patients traités par l'imipénem/cilastatine par voie intraveineuse, les effets indésirables systémiques les plus fréquents, signalés comme au moins possiblement imputables au traitement, ont été nausées (2,0 %), diarrhée (1,8 %), vomissements (1,5 %), éruption cutanée (0,9 %), fièvre (0,5 %), hypotension (0,4 %), convulsions (0,4 % ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi), étourdissements (0,3 %), prurit (0,3 %), urticaire (0,2 %), somnolence (0,2 %). De même, les effets indésirables locaux le plus fréquemment rapportés ont été phlébite/thrombophlébite (3,1 %), douleur au site d'injection (0,7 %), érythème au site d'injection (0,4 %) et induration veineuse (0,2 %). Des augmentations des transaminases sériques et des phosphatases alcalines sont également souvent rapportées.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre des études cliniques ou depuis la commercialisation.
Tous les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Rare	Colite pseudomembraneuse, candidose
Très rare	Gastroentérite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Éosinophilie
Peu fréquent	Pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, thrombocytose
Rare	Agranulocytose
Très rare	Anémie hémolytique, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles psychiques incluant hallucinations et états confusionnels
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Convulsions, activité myoclonique, étourdissements, somnolence
Rare	Encéphalopathie, paresthésies, tremblements localisés, dysgueusie
Très rare	Aggravation d'une myasthénie, céphalées
Indéterminée	Agitation, dyskinésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Perte d'audition
Très rare	Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Très rare	Cyanose, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite
Peu fréquent	Hypotension
Très rare	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Dyspnée, hyperventilation, douleur pharyngée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées*
Rare	Coloration des dents et/ou de la langue
Très rare	Colite hémorragique, douleurs abdominales, pyrosis, glossite, hypertrophie des papilles linguales, hypersalivation
Affections hépatobiliaires	
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Très rare	Hépatite fulminante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée (ex. exanthémateux)
Peu fréquent	Urticaire, prurit
Rare	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
Très rare	Hyperhidrose, modifications de la texture de la peau
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Polyarthralgies, dorsalgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Insuffisance rénale aiguë, oligurie/anurie, polyurie, coloration anormale des urines (anodine et ne devant pas être confondue avec une hématurie)**
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Prurit vulvaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fièvre, douleur locale et induration au site d'injection, érythème au site d'injection
Très rare	Gêne thoracique, asthénie/faiblesse
Investigations	
Fréquent	Élévation des transaminases sériques, élévation des phosphatases alcalines sériques
Peu fréquent	Test de Coombs direct positif, allongement du temps de prothrombine, diminution de l'hémoglobine, élévation de la bilirubinémie, élévation de la créatininémie, élévation de l'urée sanguine

* Les nausées et/ou vomissements liés au traitement par Tienam semblent survenir plus fréquemment chez les patients présentant une agranulocytose.
** Le rôle de Tienam dans les modifications de la fonction rénale est difficile à évaluer car les patients présentant généralement des facteurs prédisposant à une azotémie prérénale ou à une altération de la fonction rénale.

Enfants (⩾ 3 mois) :
Dans les études menées chez 178 enfants âgés de ⩾ 3 mois, les effets indésirables rapportés sont cohérents avec ceux rapportés chez les adultes.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage sont cohérents avec le profil des effets indésirables ; ils peuvent être à type de crises convulsives, confusion, tremblements, nausées, vomissements, hypotension, bradycardie. Il n'existe pas de données spécifiques sur le traitement d'un surdosage par Tienam. L'impipénem/cilastatine sodique est hémodialysable. Cependant, l'utilité de cette technique en cas de surdosage est inconnue.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, carbapénèmes (code ATC : J01D H51).

Mécanisme d'action :
Tienam est une association de deux composants : l'imipénem et la cilastatine sodique dans un rapport de 1/1 (p/p).
L'imipénem (N-formimidoyl-thiénamycine) est un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, le composé mère produit par une bactérie filamenteuse Streptomyces cattleya.
L'imipénem exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des bactéries à Gram positif et négatif par fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).
La cilastatine sodique est un inhibiteur qui a une action compétitive, réversible et spécifique sur la déhydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas l'activité antibactérienne de l'imipénem.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) :
Comme avec les autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines, le temps durant lequel la concentration d'imipénem dépasse la CMI de la bactérie (T > CMI) est le paramètre le mieux corrélé avec l'efficacité.

Mécanisme de résistance :
La résistance à l'imipénem peut être due aux causes suivantes :
- Diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (en raison d'une diminution de la production des porines).
- L'imipénem peut être éliminé de façon active de la cellule par une pompe à efflux.
- Diminution de l'affinité de l'imipénem pour les PLP.
- L'imipénem est stable à l'hydrolyse par la plupart des bêtalactamases, incluant les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, à l'exception des bêtalactamases relativement rares qui hydrolysent les carbapénèmes. Les espèces résistantes à d'autres carbapénèmes présentent généralement une corésistance à l'imipénem. Il n'existe pas de résistance croisée au niveau de la cible entre l'imipénem et les antibiotiques de la famille des quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Concentrations critiques :
Selon l'EUCAST, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques de l'imipénem, qui séparent les souches sensibles (S) des résistantes (R), sont les suivantes (v 1,1 2010-04-27) :
- Enterobacteriaceae(1) : S ⩽ 2 mg/l, R > 8 mg/l.
- Pseudomonas sp(2) : S ⩽ 4 mg/l, R > 8 mg/l.
- Acinetobacter sp : S ⩽ 2 mg/l, R > 8 mg/l.
- Staphylococcus sp(3) : déduite de la sensibilité à la céfoxitine.
- Enterococcus sp : S ⩽ 4 mg/l, R > 8 mg/l.
- Streptococcus A, B, C, G : la sensibilité aux bêtalactamines des streptocoques bêtahémolytiques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline.
- Streptococcus pneumoniae(4) : S ⩽ 2 mg/l, R > 2 mg/l.
- Autres streptocoques(4) : S ⩽ 2 mg/l, R > 2 mg/l.
- Haemophilus influenzae(4) : S ⩽ 2 mg/l, R > 2 mg/l.
- Moraxella catarrhalis(4) : S ⩽ 2 mg/l, R > 2 mg/l.
- Neisseria gonorrhoeae : les preuves sont insuffisantes pour affirmer qu'un traitement par l'imipénem est efficace sur Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies à Gram positif : S ⩽ 2 mg/l, R > 8 mg/l.
- Aérobies à Gram négatif : S ⩽ 2 mg/l, R > 8 mg/l.
- Concentrations critiques non liées à l'espèce(5) : S ⩽ 2 mg/l, R > 8 mg/l.

(1) Proteus sp et morganella sp sont considérés comme des cibles médiocres pour l'imipénem.
(2) Pour pseudomonas, les concentrations critiques font référence à un traitement utilisant des injections fréquentes de fortes doses (1 g toutes les 6 heures).
(3) La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est extrapolée de la sensibilité à la céfoxitine.
(4) Les souches ayant des CMI supérieures à la concentration critique sensible sont très rares ou n'ont pas encore été décrites. L'identification et les tests de sensibilité de ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence. Tant qu'il n'existe pas de données sur la réponse clinique pour les isolats qui présentent une CMI supérieure à la concentration critique supérieure actuellement définie, ceux-ci doivent être considérés comme résistants.
(5) Les concentrations critiques non spécifiques d'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI spécifiques d'espèces. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles il n'existe pas de concentrations critiques spécifiques ou de notes de bas de page.

Sensibilité :
La prévalence de la résistance acquise peut varier selon la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline)*, Staphylococcus coagulase négative (sensible à la méticilline), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, streptocoques du groupe viridans.
- Aérobies à Gram − : Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Serratia marcescens.
- Anaérobies à Gram + : Clostridium perfringens**, Peptostreptococcus sp**.
- Anaérobies à Gram − : Bacteroides fragilis, bacteroides du groupe fragilis, fusobacterium sp, Porphyromonas asaccharolytica, prevotella sp, veillonella sp.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram − : Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : Enterococcus faecium.
- Aérobies à Gram − : certaines souches de Burkholderia cepacia (anciennement Pseudomonas cepacia), legionella sp, Stenotrophomonas maltophilia (anciennement Xanthomonas maltophilia, anciennement Pseudomonas maltophilia).
- Autres : Chlamydia sp, chlamydophila sp, mycoplasma sp, Ureoplasma urealyticum.

* Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants à l'imipénem/cilastatine.
** La concentration critique non liée à l'espèce de l'EUCAST est utilisée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Imipénem :
Concentrations plasmatiques :
Après une perfusion intraveineuse de Tienam en 20 minutes chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'imipénem ont été de 12 à 20 µg/ml pour la dose 250 mg/250 mg, de 21 à 58 µg/ml pour la dose 500 mg/500 mg et de 41 à 83 µg/ml pour la dose 1000 mg/1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été respectivement de 17 µg/ml, 39 µg/ml et 66 µg/ml après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1000 mg/1000 mg. A ces doses, les taux plasmatiques de l'imipénem diminuent en dessous de 1 µg/ml ou moins en quatre à six heures.
Distribution :
La liaison de l'imipénem aux protéines sériques humaines est d'environ 20 %.
Biotransformation et élimination :
Lorsqu'il est administré seul, l'imipénem est métabolisé dans le rein par la déhydropeptidase I. L'élimination urinaire a été de 5 à 40 %, avec une récupération moyenne de 15 à 20 % selon plusieurs études.
La cilastatine est un inhibiteur spécifique de l'enzyme déhydropeptidase I qui inhibe efficacement le métabolisme de l'imipénem ; l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine permet ainsi d'atteindre des concentrations antibactériennes thérapeutiques d'imipénem dans les urines et dans le plasma.
La demi-vie plasmatique de l'imipénem est d'une heure. Environ 70 % de la dose d'antibiotique administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les dix heures et l'élimination urinaire de l'imipénem est ensuite indétectable. Après administration d'une dose de 500 mg/500 mg de Tienam, la concentration urinaire d'imipénem est supérieure à 10 µg/ml jusqu'à la huitième heure. Le reste de la dose administrée est retrouvé dans les urines sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne et l'élimination fécale est pratiquement nulle.
Aucune accumulation de l'imipénem dans le plasma ou les urines n'a été observée lorsque Tienam a été administré à intervalles de six heures chez des patients ayant une fonction rénale normale.

Cilastatine :
Concentrations plasmatiques :
Après une perfusion intraveineuse de Tienam en 20 minutes, les concentrations plasmatiques maximales de cilastatine ont été de 21 à 26 µg/ml pour la dose 250 mg/250 mg, de 21 à 55 µg/ml pour la dose 500 mg/500 mg et de 56 à 88 µg/ml pour la dose 1000 mg/1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de cilastatine ont été respectivement de 22 µg/ml, 42 µg/ml et 72 µg/ml après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1000 mg/1000 mg.
Distribution :
La liaison de la cilastatine aux protéines sériques humaines est d'environ 40 %.
Biotransformation et élimination :
La demi-vie plasmatique de la cilastatine est d'environ une heure. Environ 70 à 80 % de la dose de cilastatine

sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 10 heures suivant l'administration de Tienam. On ne retrouve plus de cilastatine dans les urines après la 10e heure. Environ 10 % sont éliminés sous forme de métabolite N-acétyle, qui possède une activité inhibitrice de la déhydropeptidase comparable à celle de la cilastatine. L'activité de la déhydropeptidase I dans le rein revient rapidement à un niveau normal après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

Insuffisance rénale :

Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg de Tienam, l'aire sous la courbe (ASC) de l'imipénem est multipliée par 1,1, 1,9 et 2,7 respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CrCL] 50-80 ml/min/1,73 m^2), modérée (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m^2) et sévère (CrCL < 30 ml/min/1,73 m^2), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (CrCL > 80 ml/min/1,73 m^2), et l'ASC de la cilastatine est multipliée par 1,6, 2,0 et 6,2 respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg de Tienam administrée 24 heures après une séance d'hémodialyse, les ASC de l'imipénem et de la cilastatine sont multipliées par 3,7 et 16,4 respectivement par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Après administration intraveineuse de Tienam, l'élimination urinaire, la clairance rénale et la clairance plasmatique de l'imipénem et de la cilastatine décroissent avec la diminution de la fonction rénale. La posologie doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de l'imipénem chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. Du fait du métabolisme hépatique limité de l'imipénem, il n'est pas attendu que sa pharmacocinétique soit modifiée par l'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est donc recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

La clairance (CL) et le volume de distribution (Vdss) moyens de l'imipénem ont été environ 45 % plus élevés chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à 14 ans) par rapport aux adultes. Après l'administration de 15/15 mg/kg de poids corporel d'imipénem/cilastatine à des enfants et des adolescents, l'ASC de l'imipénem a été environ 30 % plus élevée que l'exposition des adultes recevant une dose de 500 mg/500 mg. A la dose plus élevée, l'exposition après l'administration de 25/25 mg/kg d'imipénem/cilastatine à des enfants a été 9 % plus élevée que l'exposition des adultes recevant une dose de 1000 mg/1000 mg.

Sujets âgés :

Chez des volontaires sains âgés (65 à 75 ans, ayant une fonction rénale normale pour leur âge), la pharmacocinétique d'une dose unique de Tienam 500 mg/500 mg, administrée par voie intraveineuse en 20 minutes, a été en concordance avec celle attendue chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère, pour lesquels aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Les demi-vies plasmatiques moyennes de l'imipénem et de la cilastatine ont été respectivement de 91 minutes ± 7,0 et 69 minutes ± 15. Des administrations répétées n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'imipénem ou de la cilastatine et il n'a pas été observé d'accumulation de l'imipénem/cilastatine (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études animales ont montré que la toxicité induite par l'imipénem, sous forme de molécule unique, était limitée au rein. La coadministration de cilastatine avec l'imipénem selon un rapport 1:1 a prévenu les effets néphrotoxiques de l'imipénem chez le lapin et le singe. Les données disponibles semblent indiquer que la cilastatine prévient la néphrotoxicité en empêchant l'entrée de l'imipénem dans les cellules tubulaires.

Dans une étude de tératogenèse chez la femelle singe cynomolgus gravide, l'administration d'imipénem/cilastatine sodique à la dose de 40/40 mg/kg/jour (injection intraveineuse en bolus) a entraîné une toxicité maternelle, incluant vomissements, manque d'appétit, perte de poids, diarrhée, avortements spontanés et mort dans certains cas. Dans les études chez la femelle singe cynomolgus gravide, lorsque l'imipénem/cilastatine sodique (approximativement à raison de 100/100 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose intraveineuse quotidienne recommandée habituelle en clinique) a été administré à une vitesse de perfusion simulant l'utilisation clinique, l'intolérance maternelle a été minimale (vomissements occasionnels), sans mortalité maternelle ni signes de tératogénicité, mais il a été observé une augmentation de la perte embryonnaire par rapport aux groupes témoins (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Il n'a pas été mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'imipénem/cilastatine.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament est chimiquement incompatible avec le lactate et ne doit pas être reconstitué dans les solvants contenant du lactate. Cependant, il peut être administré dans un système de perfusion IV simultanément à une solution de lactate.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après reconstitution :

Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne devra pas dépasser 2 heures.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque flacon est à usage unique.

Reconstitution :

Le contenu de chaque flacon doit être transféré dans 100 ml d'une solution pour perfusion appropriée (cf Incompatibilités, Modalités de conservation) : chlorure de sodium à 0,9 %. Dans des cas exceptionnels où le chlorure de sodium à 0,9 % ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques, le glucose à 5 % sera utilisé. Il est suggéré d'ajouter environ 10 ml de la solution pour perfusion appropriée dans le flacon. Bien agiter et transférer le mélange obtenu dans le récipient de solution pour perfusion.

Attention : le mélange ne doit pas être utilisé directement pour la perfusion.

Répéter la procédure avec 10 ml supplémentaires de solution pour perfusion pour garantir que tout le contenu du flacon est transféré dans la solution pour perfusion. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide. La concentration de la solution reconstituée selon le procédé ci-dessus est d'environ 5 mg/ml pour l'imipénem et la cilastatine.

Les variations de couleur, d'incolore à jaune, n'affectent pas l'activité du produit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400938337006 (1986, RCP rév 19.11.15).

Prix : 12,05 € (1 flacon de 500 mg/500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

TIGREAT ®

frovatriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (rond, biconvexe ; marqué d'un « m » sur une face et « 2,5 » sur l'autre face ; blanc) : Boîtes de 2, de 6 et de 12, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Frovatriptan (DCI) .... 2,50 mg

(sous forme de succinate de frovatriptan monohydraté : 3,91 mg/cp)

Excipients : Noyau : lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* Opadry blanc : dioxyde de titane (E171), lactose anhydre, hypromellose (E464), macrogol 3000, triacétine. *Excipient à effet notoire :* lactose (environ 100 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

Tigreat est indiqué chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le comprimé de frovatriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est aussi efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Le comprimé de frovatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose de frovatriptan, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré.

Le frovatriptan pourra être utilisé pour les crises de migraine suivantes.

Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose recommandée est de 1 comprimé à 2,5 mg de frovatriptan.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux doses.

La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

Population pédiatrique (de moins de 18 ans) :

La sécurité et l'efficacité de Tigreat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

Les données chez les sujets de plus de 65 ans sous frovatriptan restent limitées. Par conséquent, son utilisation chez cette catégorie de patients ne peut pas être recommandée.

Insuffisant rénal :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique) chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisant hépatique :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique) chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de frovatriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au frovatriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes cliniques compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Administration concomitante de frovatriptan avec l'ergotamine, les dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) ou d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5-HT_1).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le frovatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.

Le frovatriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC ou AIT).

La sécurité et l'efficacité du frovatriptan au cours de la phase d'aura, avant le début de la céphalée migraineuse, reste encore à établir.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5HT_1, le frovatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (cf Contre-indications). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque.

Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes 5HT_1.

Après administration, la prise de frovatriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables).

Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de frovatriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.

Les patients doivent être informés des premiers signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité, incluant des affections cutanées, des angiœdèmes et de l'anaphylaxie (cf Effets indésirables). Le traitement par frovatriptan doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité et ne doit pas être réinstauré de nouveau.

Il est recommandé d'attendre 24 heures après administration de frovatriptan pour administrer un produit à base d'ergotamine. Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de donner du frovatriptan (cf Contre-indications, Interactions).

En cas d'utilisation trop rapprochée (utilisation répétée sur plusieurs jours consécutifs, correspondant à une mauvaise utilisation du produit), le produit peut s'accumuler, entraînant ainsi une augmentation des effets indésirables.

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

La dose recommandée de frovatriptan ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient du lactose ; par conséquent, les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase (Lapp) ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle, ergotamine et dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide), et autres agonistes des récepteurs 5HT_{1D} : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets vasoconstricteurs en cas d'association au cours d'une même crise (cf Contre-indications).
  Les effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine, avant l'administration du frovatriptan. De même, il est conseillé d'attendre 24 heures après l'utilisation du frovatriptan avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- IMAO : bien que le frovatriptan ne soit pas métabolisé par la MAO-A, un risque potentiel de syndrome sérotoninergique ou d'hypertension ne peut être exclu (cf Pharmacocinétique).

A prendre en compte :

- Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire ou de syndrome sérotoninergique. Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.
- Méthylergométrine : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
- Fluvoxamine : la fluvoxamine est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP1A2 et il a été démontré qu'elle augmentait le taux plasmatique de frovatriptan de 27 à 49 %.
- Contraceptifs oraux : chez les femmes prenant un contraceptif oral, la concentration en frovatriptan est plus élevée de 30 % que chez les femmes sans contraceptif oral. Aucune augmentation de l'incidence d'effet indésirable n'a été rapportée.
- Millepertuis (voie orale) : comme avec les autres triptans, le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique est augmenté.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de frovatriptan chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque chez l'homme n'est pas connu. Tigreat n'est pas recommandé au cours d'une grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, à moins d'une nécessité clairement définie.

ALLAITEMENT :

Chez la femme, l'excrétion du frovatriptan et/ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Chez la rate allaitante, le frovatriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, la concentration maximale dans le lait étant quatre fois supérieure à celle maximale relevée dans le sang. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Tigreat n'est pas recommandé au cours de l'allaitement, à moins d'une nécessité clairement définie. Dans ce cas, un délai de 24 heures doit être observé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude concernant l'effet du frovatriptan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La migraine ou le traitement par frovatriptan peut entraîner une somnolence.

Les patients doivent être conseillés d'évaluer leur facilité à réaliser des tâches complexes telle que conduire un véhicule au cours d'une crise de migraine et suite à l'administration de frovatriptan.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le frovatriptan, à la dose recommandée de 2,5 mg, a été administré à plus de 2700 patients et les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés (< 10 %) sont étourdissement, fatigue, paresthésie, céphalée et bouffée de chaleur. Les effets indésirables sous frovatriptan rapportés dans les essais cliniques étaient transitoires, généralement légers à modérés et à résolution spontanée. Certains symptômes rapportés comme effets indésirables peuvent être considérés comme des symptômes associés à la migraine.

Le tableau ci-dessous montre l'ensemble des réactions indésirables considérées comme étant en relation avec la prise de frovatriptan 2,5 mg, ayant montré une incidence plus élevée par rapport au placebo dans les 4 essais cliniques contrôlés *versus* placebo.

Les effets sont listés par ordre décroissant d'incidence et par système. Ceux collectés après commercialisation sont notés avec un astérisque(*).

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Système-Organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Inconnu	Réactions d'hypersensibilité* (incluant affections cutanées, angiœdème et anaphylaxie)
Affections métaboliques et nutritionnelles	
Peu fréquent	Déshydratation
Rare	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, insomnie, confusion, nervosité, agitation, dépression, dépersonnalisation
Rare	Cauchemars, troubles de la personnalité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissement, paresthésies, céphalées, somnolence, dysesthésies, hypoesthésie
Peu fréquent	Dysgueusie, tremblements, troubles de l'attention, léthargie, hyperesthésie, sédation, vertiges, contractions musculaires involontaires
Rare	Hypertonie, amnésie, hypotonie, hyporéflexie, troubles du mouvement
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles de la vision
Peu fréquent	Douleur oculaire, irritation oculaire, photophobie
Rare	Cécité nocturne
Affections auditives et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes, douleur auriculaire
Rare	Gêne auriculaire, troubles de l'audition, prurit auriculaire, hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitation, tachycardie
Rare	Bradycardie
Inconnu	Infarctus du myocarde*, artériospasme coronaire*
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffée de chaleur
Peu fréquent	Extrémités froides, hypertension
Affections respiratoires et du médiastin	
Fréquent	Sensation de constriction du pharynx
Peu fréquent	Rhinite, sinusite, douleur pharyngolaryngée
Rare	Épistaxis, hoquet, hyperventilation, troubles respiratoires, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, sécheresse buccale, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent	Diarrhée, dysphagie, flatulence, gêne gastrique, ballonnement
Rare	Constipation, éructation, reflux gastro-œsophagien, syndrome du côlon irritable, lèvres boursouflées, douleur de la lèvre, spasme œsophagien, ampoules de la muqueuse buccale, ulcère gastroduodénal, douleur des glandes salivaires, stomatite, douleur dentaire
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Prurit
Rare	Érythème, piloérection, purpura, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Raideur musculaire, douleur musculosquelettique, douleur aux extrémités, douleur dorsale, arthralgie
Affections rénales et troubles urinaires	
Peu fréquent	Pollakiurie, polyurie
Rare	Nycturie, douleur rénale
Affections du système reproducteur	
Rare	Hypersensibilité mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, gêne thoracique
Peu fréquent	Douleur thoracique, sensation de chaleur, sensation de température anormale, douleurs, asthénie, soif, manque d'énergie, hyperactivité, malaise
Rare	Fièvre
Investigations	
Rare	Bilirubinémie, hypocalcémie, anomalies des tests urinaires
Accidents, empoisonnement, et complications procédurales	
Rare	Morsure

Dans deux études cliniques long terme, les effets indésirables observés n'ont pas été différents de ceux cités dans la liste ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience de surdosage clinique avec le frovatriptan. La dose orale unique maximale de frovatriptan administrée à des patients des deux sexes souffrant de migraine a été de 40 mg (16 fois la dose clinique recommandée de 2,5 mg) et la dose unique maximale administrée à des sujets sains de sexe masculin, a été de 100 mg (40 fois la dose clinique recommandée). Les deux cas n'ont pas été associés à des effets indésirables autres que ceux cités dans la rubrique Effets indésirables. Cependant, après la mise sur le marché, un cas grave de spasme coronarien a été rapporté après la prise de 4 fois la dose recommandée de frovatriptan pendant 3 jours consécutifs, chez un patient traité par antidépresseur tricyclique comme traitement de fond pour la migraine. Le patient a bien récupéré.
Il n'existe pas d'antidote spécifique au frovatriptan. La demi-vie d'élimination terminale du frovatriptan est d'environ 26 heures (cf Pharmacocinétique).
On ne connaît pas les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques du frovatriptan.
Traitement : En cas de surdosage avec le frovatriptan, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 48 heures et tout traitement symptomatique standard doit être administré comme nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Agonistes sélectifs des récepteurs de la 5-HT_1 (code ATC : N02CC07 ; N : système nerveux central).
Le frovatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT. Il présente une forte affinité pour les sites de liaison 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} dans des dosages radioligands et présente des effets agonistes puissants sur les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} dans des biodosages fonctionnels. Il présente une sélectivité importante pour les récepteurs 5- $HT_{1B/1D}$ et pas d'affinité significative pour les récepteurs 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_6, α-adrénergiques ou histaminergiques.
Le frovatriptan n'a pas d'affinité significative pour les sites de liaison des benzodiazépines.
Le frovatriptan semble agir de manière sélective sur les artères intracrâniennes extracérébrales pour en inhiber la dilatation excessive lors de la crise de migraine. A des concentrations similaires de celles obtenues chez l'homme, le frovatriptan a induit une constriction des artères cérébrales humaines isolées, avec peu, voire pas d'effet sur les artères coronaires humaines isolées.
L'efficacité du frovatriptan dans le traitement de la crise de migraine et des symptômes associés a été étudiée lors de trois études cliniques multicentriques sous contrôle placebo.
Dans ces études, l'efficacité du frovatriptan 2,5 mg a été significativement supérieure au placebo en termes d'amélioration de la céphalée à 2 et 4 heures après l'administration du produit et en termes de première réponse. Le soulagement de la douleur (passage d'une céphalée d'intensité sévère à modérée à une céphalée d'intensité légère à absente) après 2 heures était de 37-46 % avec le frovatriptan et de 21-27 % avec le placebo.
La disparition complète de la douleur à 2 heures était de 9-14 % avec le frovatriptan et de 2-3 % avec le placebo. L'efficacité maximale du frovatriptan est atteinte en 4 heures. Dans une étude clinique comparant le frovatriptan 2,5 mg avec le sumatriptan 100 mg, l'efficacité du frovatriptan 2,5 mg a été légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg à 2 heures et à 4 heures. La fréquence des événements indésirables a été légèrement inférieure avec le frovatriptan 2,5 mg par rapport au sumatriptan 100 mg. Aucune étude comparant le frovatriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg n'a été réalisée.
Chez les personnes âgées en bonne santé, de faibles changements transitoires de la pression artérielle systolique (au sein de valeurs normales) ont été observés chez certains sujets, suite à une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après l'administration à des sujets sains d'une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg, la concentration moyenne maximale déterminée sur sang total (concentration sanguine) en frovatriptan (Cmax) est atteinte entre 2 et 4 heures, elle était de 4,2 ng/ml chez les hommes et 7,0 ng/ml chez les femmes. La moyenne de l'aire sous courbe (AUC) a été de 42,9 et 94,0 ng x h/ml respectivement chez les hommes et les femmes.
La biodisponibilité orale a été de 22 % chez les hommes et 30 % chez les femmes. Les pharmacocinétiques du frovatriptan étaient identiques entre des sujets sains et des migraineux et il n'existait pas de différence sur les paramètres pharmacocinétiques chez les patients au cours d'une crise de migraine et entre les crises de migraine.
Le frovatriptan présente généralement une pharmacocinétique linéaire pour tout l'éventail posologique utilisé au cours des études cliniques (de 1 mg à 40 mg).
L'alimentation n'a aucun effet significatif sur la biodisponibilité du frovatriptan, mais allonge légèrement le Tmax d'environ 1 heure.
Distribution :
Le volume de distribution (à l'état d'équilibre) du frovatriptan, suite à l'administration intraveineuse de 0,8 mg, a été de 4,2 l/kg chez les hommes et 3,0 l/kg chez les femmes.
La liaison du frovatriptan aux protéines plasmatiques est faible (environ 15 %). La liaison réversible aux globules rouges au point d'équilibre est d'environ 60 %, sans différence entre les hommes et les femmes. Le sang : le ratio plasmatique était environ 2:1 à l'équilibre.
Biotransformation :
Suite à l'administration orale de 2,5 mg de frovatriptan radiomarqué à des sujets sains, 32 % de la dose a été retrouvée dans les urines et 62 % dans les matières fécales. Les composés radiomarqués excrétés dans les urines consistaient en du frovatriptan inchangé, en hydroxyl frovatriptan, en N-acétyl frovatriptan N-déméthylé, en N-acétyl hydroxyl frovatriptan N-déméthylé, et en frovatriptan N-déméthylé, avec d'autres métabolites de moindre importance. Le frovatriptan N-déméthylé présente une affinité environ 3 fois moindre pour les récepteurs 5-HT que le frovatriptan. Le N-acétyl frovatriptan N-déméthylé a une affinité négligeable sur les récepteurs 5-HT_1. L'activité des autres métabolites n'a pas été étudiée.
Les résultats des études *in vitro* ont montré que le cytochrome P_{450} 1A2 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du frovatriptan. Le frovatriptan n'inhibe ou n'induit pas le cytochrome CYP1A2 *in vitro*.
Le frovatriptan n'est pas un inhibiteur des enzymes monoamine oxydase (MAO) ni des isoenzymes du cytochrome P_{450} et ainsi possède un faible pouvoir dans les interactions médicamenteuses (cf Interactions). Le frovatriptan n'est pas un substrat pour la MAO.
Élimination :
L'élimination du frovatriptan est biphasique avec une phase de distribution dominante entre 2 et 6 heures. La clairance totale moyenne a été respectivement de 216 et de 132 ml/min chez les hommes et chez les femmes.
La clairance rénale a atteint 38 % (82 ml/min) de la clairance totale chez les hommes et 49 % (65 ml/min) chez les femmes. La demi-vie d'élimination terminale est de l'ordre de 26 heures, indépendamment du sexe, alors que la phase d'élimination terminale seule devient dominante après environ 12 heures.
Sexe :
L'AUC et la Cmax du frovatriptan sont plus faibles (approximativement de 50 %) chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin. Cela est dû, au moins en partie, à l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux. En se basant sur les données d'efficacité et sécurité cliniques obtenues avec une dose de 2,5 mg de frovatriptan, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe (cf Posologie/Mode d'administration).
Personnes âgées :
Chez les sujets âgés en bonne santé (de 65 à 77 ans), l'AUC est augmentée de 73 % chez les sujets de sexe masculin et de 22 % chez les sujets de sexe féminin, par rapport aux sujets jeunes (de 18 à 37 ans). Il n'y a pas de différence de Tmax ou $T_{1/2}$ entre les deux types de population (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisants rénaux :
L'exposition systémique au frovatriptan ainsi que la demi-vie d'élimination n'est pas significativement différente chez les sujets de sexe masculin et de sexe féminin souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine 16-73 ml/min), par rapport à celle des sujets sains.
Insuffisants hépatiques :
Suite à l'administration orale de frovatriptan à des sujets de sexe masculin et féminin entre 44 et 57 ans, souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B Child-Pugh), les concentrations sanguines moyennes en frovatriptan sont restées dans les limites observées chez les personnes jeunes et âgées en bonne santé. Le frovatriptan n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (cf Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études de toxicité en administration unique et réitérée, des effets précliniques n'ont été observés qu'à des taux d'exposition suffisamment élevés par rapport à l'exposition maximale chez l'homme.
Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a pas montré de potentiel génotoxique cliniquement significatif du frovatriptan. Le frovatriptan est fœtotoxique chez les rats, mais chez les lapins la fœtotoxicité n'a été observée que pour des doses maternelles toxiques.
Il n'a pas été montré d'effet carcinogène au cours des études standard de carcinogénicité et au cours des études sur souris p53 (+/−) à des doses considérablement plus élevées que celles anticipées chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935755346 (2001, RCP rév 27.10.15) bte de 2.
3400935755407 (2001, RCP rév 27.10.15) bte de 6.
3400936156470 (2001, RCP rév 27.10.15) bte de 12.
Prix : 6,25 € (boîte de 2).
19,75 € (boîte de 6).
38,76 € (boîte de 12).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

TILAVIST ®
nédocromil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 2 % : Flacon de 5 ml avec compte-gouttes.

COMPOSITION *p 100 ml*

Nédocromil (DCI) sodique .... 2 g
Excipients : chlorure de benzalkonium, édétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Conjonctivites allergiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.
En instillation oculaire.
Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 goutte dans chaque œil, 2 à 4 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
Il est recommandé aux patients de ne pas porter de lentilles de contact souples pendant un traitement par Tilavist 2 % collyre.
Le chlorure de benzalkonium peut s'accumuler dans les lentilles de contact souples. Ce conservateur, lorsqu'il se libère lentement, peut provoquer une irritation de la cornée.
Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.
Chez les patients qui continuent à porter des lentilles de contact dures ou perméables aux gaz, il convient de retirer les lentilles de contact avant application et d'attendre au moins 10 minutes avant de les remettre, pour permettre une répartition conjonctivale homogène de la solution.
Si plusieurs topiques ophtalmiques sont utilisés, les produits doivent être administrés à au moins 5 minutes d'intervalle.
Ne pas injecter.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En l'absence d'études spécifiques, il est recommandé de ne pas utiliser ce collyre chez l'enfant de moins de 6 ans.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.
Aucune interaction n'a été rapportée avec l'utilisation d'un autre topique ophtalmique ou d'un traitement par voie nasale, d'un antihistaminique oral ou d'un traitement de l'asthme par voie orale ou inhalée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Comme pour tout nouveau médicament et bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors des expérimentations animales, et en l'absence d'études spécifiques chez la femme, il est déconseillé d'utiliser ce produit durant la grossesse et tout particulièrement au cours du premier trimestre.
ALLAITEMENT :
Au vu des propriétés physicochimiques et des études réalisées chez l'animal, seule une fraction négligeable du nédocromil passe dans le lait. Aucune étude n'a jusqu'alors démontré que l'utilisation du nédocromil chez la mère pouvait entraîner un effet indésirable chez le bébé.
Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Tilavist pendant toute la période de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tilavist n'a pas montré d'effet sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. De plus, aucun effet sédatif n'a été rapporté suite à l'administration de Tilavist.
Toutefois, si un trouble de la vision survient lors de l'instillation oculaire, il convient de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines tant que les symptômes persistent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).
Dans les études cliniques conduites chez les patients traités par nédocromil 2 % collyre, les effets suivants ont été rapportés à la fréquence correspondante :
Affections oculaires :
- Fréquent : sensation de brûlure, picotement, gêne oculaire.
- Peu fréquent : irritation oculaire.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : dysgueusie, sensation de goût amer.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les études chez l'animal n'ont pas montré de toxicité significative du nédocromil même à fortes doses ; les études prolongées chez l'homme n'ont pas mis en évidence de risque.
Le risque lié à un surdosage est faible, avec un risque d'exacerbation des effets indésirables. En cas de suspicion de surdosage, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Le nédocromil sodique est un principe actif appartenant à la famille des cromones.
Il présente des propriétés antiallergiques et anti-inflammatoires. Il prévient la libération de médiateurs de l'inflammation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Moins de 4 % du nédocromil sodique présent dans la solution ophtalmique à 2 % sont absorbés dans la circulation systémique après administration réitérée. La résorption a lieu principalement par la muqueuse nasale, 80 % de la solution ophtalmique atteignant le nez par les voies lacrymales. Néanmoins, 1 à 2 % de la dose peuvent être absorbés oralement. Le nédocromil se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques et n'est pas métabolisé mais excrété de façon inchangée dans la bile et les urines. Il est rapidement éliminé de la circulation (clairance plasmatique : 10,2 ± 1,3 ml/min/kg, demi-vie d'élimination : 5,3 ± 0,9 min). Une accumulation est improbable même en cas d'administration prolongée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver à une température inférieure à 25 °C.
Tenir à l'abri de la lumière directe du soleil.
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933625252 (1993, RCP rév 16.06.17).
Prix : 2,74 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TILDIEM ® comprimé

diltiazem

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 60 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 15.

COMPOSITION *p cp*

Diltiazem chlorhydrate .... 60 mg
Excipients : lactose, polyoxyéthylène glycol 6000, huile de ricin hydrogénée, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment dans l'angor d'effort, l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
La posologie usuelle est de 1 comprimé (60 mg) 3 fois par jour au début des repas.
Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 (soit 240 mg), voire 6 comprimés (soit 360 mg) par jour.
Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillée chez l'enfant.
Insuffisance rénale ou hépatique :
Le diltiazem devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Le comprimé doit être avalé avec un peu de liquide, sans être croqué.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité au diltiazem ou à l'un des excipients.
- Dysfonction sinusale.
- Blocs auriculoventriculaires du 2e et 3e degré non appareillés.
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire.
- Bradycardie sévère (⩽ 40 battements par minute).
- En association avec : le dantrolène en perfusion, le pimozide, la dihydroergotamine, l'ergotamine, la nifédipine, l'ivabradine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le chlorhydrate de diltiazem est généralement déconseillé dans les cas suivants :
  - En association avec l'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche), les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol), les autres bêtabloquants, le fingolimod.
  - Chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration) ou un bloc auriculoventriculaire du 1er degré à l'électrocardiogramme (risque de majoration et, exceptionnellement, de bloc complet). En revanche, pas de précaution particulière en cas de bloc de branche isolé.
- Chez les sujets âgés, les patients insuffisants rénaux et les patients insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être augmentées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi et d'exercer une surveillance attentive, en particulier de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme, en début de traitement.
- Le diltiazem est susceptible d'entraîner une chute de tension et une bradycardie importante, notamment chez les sujets âgés.
- En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste de la prise du médicament.
- Au cours de l'anesthésie générale, le diltiazem entraîne généralement une baisse modérée de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques et un léger ralentissement de la fréquence cardiaque. La vasodilatation induite par les anesthésiques pourrait être potentialisée par le diltiazem. Leur dose doit être adaptée à la réponse hémodynamique.
- Le diltiazem peut être utilisé sans danger chez les patients souffrant de troubles respiratoires chroniques.
- Les antagonistes des canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des troubles de l'humeur, notamment la dépression.
- Comme les autres antagonistes des canaux calciques, le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de développer une obstruction intestinale.
- Une augmentation de la glycémie étant possible, une surveillance attentive est nécessaire chez les patients présentant un diabète latent ou avéré.
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG (amiodarone, cibenzoline, diltiazem, disopyramide, dofétilide, flécaïnide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaïne, mexilétine, propafénone, quinidine, sotalol, vérapamil).
Médicaments bradycardisants :
De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Associations contre-indiquées :
- Dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Dihydroergotamine, ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ivabradine : l'association avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque supplémentaire de diminution de la fréquence cardiaque du diltiazem avec l'ivabradine (cf Contre-indications).
- Nifédipine : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique en cas de traitement par le diltiazem.
- Amiodarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par l'antagoniste des canaux calciques. Débuter le traitement par l'antagoniste calcique aux posologies minimales recommandées et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Esmolol, en cas de fonction ventriculaire gauche normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Phénytoïne : quand il est co-administré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Produits de contraste utilisés en radiographie : les effets cardiovasculaires des produits de contraste administrés par voie intraveineuse, tels que l'hypotension, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant simultanément le diltiazem et des produits de contraste.
- Ibrutinib : augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem. Surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de l'antagonisme des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt. Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au diltiazem (1,2 fois). Les patients consommant du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour des effets indésirables sous diltiazem accrus. Le jus de pamplemousse devra être évité si une interaction est suspectée.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antiagrégants plaquettaires : dans une étude pharmacodynamique, il a été montré que le diltiazem inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que la signification clinique de cette observation ne soit pas connue, les effets additifs potentiels doivent être considérés lorsque le diltiazem est utilisé en association avec des antiagrégants plaquettaires.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Cilostazol : inhibition du métabolisme du cilostazol (CYP3A4). Il a été montré que le diltiazem augmente l'exposition au cilostazol et son activité pharmacologique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Ticagrélor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alpha-bloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal (rat, souris, lapin) ont mis en évidence un effet tératogène.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse et également chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
Le diltiazem est retrouvé à des concentrations très faibles dans le lait maternel.
Toutefois, l'allaitement lors d'un traitement par le diltiazem est à éviter. Si l'utilisation du diltiazem est nécessaire, l'alimentation du nourrisson devra être réalisée par une méthode alternative.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base des effets indésirables rapportés tels que les vertiges (fréquents), les malaises (fréquents), l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques :
- Fréquent : blocs auriculoventriculaires (pouvant être de 1er, 2e ou 3e degré ; possibles blocs de branche), palpitations.
- Peu fréquent : bradycardie.
- Fréquence indéterminée : blocs sino-auriculaires, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole).

Affections vasculaires :

Les manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices et en particulier œdème des membres inférieurs) sont dose-dépendantes, liées à l'activité pharmacologique du principe actif. Elles surviennent plus volontiers chez le sujet âgé.
- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : vascularites (incluant vascularite leucocytoclastique).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation, dyspepsies, épigastralgie, nausées.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
- Rare : sécheresse buccale.
- Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperglycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : érythèmes.
- Rare : urticaires.
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, rash, érythème polymorphe (notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrose épidermique toxique), dermatite exfoliative, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, réactions de photosensibilité (notamment kératose lichénoïde sur les zones de peau exposées au soleil), transpiration, érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : des augmentations isolées, modérées et, en règle générale, transitoires des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH, phosphatase alcaline) ont été observées à la période initiale du traitement.
- Fréquence indéterminée : hépatites cliniques réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête, vertiges.
- Fréquence indéterminée : symptômes extrapyramidaux généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : nervosité, insomnie.
- Fréquence indéterminée : changements d'humeur (notamment dépression).

Affections du système de reproduction :
- Fréquence indéterminée : gynécomasties généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : œdèmes des membres inférieurs.
- Fréquent : malaise, asthénie.

Affections du sang et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive peut comporter une hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, un arrêt cardiaque.

Le traitement à entreprendre en milieu hospitalier comprendra : lavage gastrique, diurèse osmotique.

Les troubles de la conduction peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique temporaire.

Les antidotes proposés sont : l'atropine, l'adrénaline, les substances vasopressives, les agents inotropes et chronotropes positifs, le glucagon et le gluconate de calcium en perfusion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs/dérivé de benzothiazépine, code ATC : C08DB01 : système cardiovasculaire.

Le diltiazem freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la concentration intracellulaire calcique atteignant les protéines contractiles.

Chez l'animal :

Le diltiazem augmente le débit coronaire sans entraîner de phénomène de vol coronarien. Il agit sur les petites artères coronaires, sur les gros troncs, sur les artères collatérales.

Cet effet vasodilatateur, qui s'exerce de façon modérée sur les territoires artériels systémiques périphériques, s'observe à des doses qui ne sont pas inotropes négatives.

Chez l'homme :
- Le diltiazem augmente le débit coronaire par diminution des résistances.
- Par son action bradycardisante modérée et la diminution modérée des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail cardiaque.
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet inotrope négatif sur un myocarde sain. Le diltiazem ralentit modérément la fréquence cardiaque et peut présenter un effet dépresseur sur le nœud sinusal pathologique. Il ralentit la conduction auriculoventriculaire, avec risque de BAV. Le diltiazem n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahissien.
- L'efficacité clinique du diltiazem a été démontrée lors d'études contrôlées dans toutes les formes d'angor.

A l'effort, on a constaté :
- une amélioration des performances,
- une diminution de l'amplitude du sous-décalage de ST (maximal à charge constante, à FC constante et à double produit constant).

Sa remarquable activité dans l'angor de Prinzmetal démontre en outre son effet protecteur important vis-à-vis du spasme coronarien.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, le diltiazem a une résorption intestinale rapide. Il apparaît dans le sang 30 minutes après son administration orale.

Le pic de concentration plasmatique est atteint entre la 3e et 4e heure. La demi-vie plasmatique apparente est de 4 à 8 heures. Le diltiazem est lié aux protéines dans la proportion de 80-85 %. Le diltiazem est fortement métabolisé par le foie ; son principal métabolite actif est le désacétyl diltiazem. L'élimination est biliaire (65 %) et urinaire (35 %).

On ne trouve que 0,2 à 0,4 % de diltiazem inchangé dans les urines.

D'une façon générale, il existe une relation significative entre la dose absorbée et la concentration plasmatique. Toute augmentation de cette dose est suivie d'une augmentation proportionnelle du taux plasmatique suggérant l'absence de phénomène de saturation.

A posologie constante, les taux plasmatiques sont relativement constants.

Il existe une relation concentration plasmatique-efficacité. Les taux plasmatiques nécessaires à l'obtention d'une efficacité satisfaisante se situent, en moyenne, entre 70 et 200 ng/ml. Il semblerait également que ces taux plasmatiques doivent être d'autant plus élevés que l'angor est plus sévère.

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié en cas d'insuffisance rénale.

Les concentrations plasmatiques chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.

Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932381791 (1979, RCP rév 02.10.17).

Prix : 1,84 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,84 € (30 cp). Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

TILDIEM ® injectable

diltiazem

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable (IV) à 25 mg et à 100 mg : Flacons de poudre, boîtes de 20.

COMPOSITION

Poudre pour solution injectable à 25 mg :	*p flacon*
Diltiazem (DCI) chlorhydrate	25 mg
Excipient : mannitol.	

Poudre pour solution injectable à 100 mg :	*p flacon*
Diltiazem (DCI) chlorhydrate	100 mg

DC INDICATIONS

Tildiem 25 mg et Tildiem 100 mg :
- Prévention de l'ischémie myocardique au cours de l'anesthésie générale de patients coronariens, lors d'interventions non cardiaques, pendant la période péri et postopératoire, chez les patients qui recevaient antérieurement un traitement oral par inhibiteurs calciques, bêtabloquants ou dérivés nitrés.

Tildiem 25 mg :
- Traitement de la crise de tachycardie jonctionnelle paroxystique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tildiem 25 mg et Tildiem 100 mg :
- Prévention de l'ischémie myocardique :
  L'emploi du diltiazem en perfusion est préconisé pendant la période périopératoire au cours de l'anesthésie des patients coronariens, qu'ils aient ou non reçu un traitement antiangineux antérieur (dérivés nitrés, bêtabloquants, inhibiteurs calciques).
  Pendant la période préopératoire, il est généralement recommandé de poursuivre l'administration des traitements antiangineux préalablement utilisés jusque dans les heures qui précèdent l'intervention.
  L'utilisation du diltiazem IV pendant l'intervention ne doit pas faire modifier ces règles de prescription.
  Au cours de l'anesthésie du coronarien : au moins 30 minutes avant l'induction anesthésique, injection intraveineuse directe en 2 minutes de 0,15 mg/kg, suivie d'une perfusion constante de 0,2 à 0,3 mg/kg/h.
  Le traitement doit être maintenu dans la période postopératoire, en particulier durant le réveil et le réchauffement du patient. Au mieux, le traitement par voie intraveineuse doit être poursuivi jusqu'à ce que le relais par le traitement antiangineux oral antérieur soit à nouveau possible.

Tildiem 25 mg :
- Traitement d'une crise de tachycardie jonctionnelle : 0,25 à 0,30 mg/kg à injecter en intraveineuse directe en deux minutes.

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillé chez l'enfant.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Le diltiazem devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse (intraveineuse directe ou perfusion).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité au diltiazem ou à l'un des excipients.
- Dysfonctionnements sinusaux non appareillés.
- Blocs auriculoventriculaires du 2e et 3e degré non appareillés.
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire.
- Bradycardie sévère (inférieure ou égale à 40 battements par minute).
- Fibrillations ou flutters auriculaires avec syndrome de préexcitation ventriculaire (syndrome de Wolf-Parkinson-White), surtout si la période réfractaire de la voie accessoire est courte (syndrome de l'intervalle PR court).
- Hypotension artérielle associée à une hypovolémie et (ou) à une insuffisance cardiaque.
- Choc cardiogénique.
- En association avec : le dantrolène en perfusion, le pimozide, la dihydroergotamine, l'ergotamine, la nifédipine, l'ivabradine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le chlorhydrate de diltiazem est généralement déconseillé dans les cas suivants :
  - En association avec l'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche), les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol), les autres bêtabloquants, l'amiodarone, le fingolimod.
  - Chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration), un bloc auriculoventriculaire du 1er degré à l'électrocardiogramme (risque de majoration et, exceptionnellement, de bloc complet). En revanche, pas de précaution particulière en cas de bloc de branche isolé.
- En cas de cardiomégalie, d'insuffisance cardiaque ou d'hypotension artérielle (dans la mesure où celle-ci n'est pas liée à une hypovolémie et/ou à une insuffisance cardiaque : cf Contre-indications), le traitement ne devra être administré qu'à l'hôpital.
- Sujets âgés et patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale : une augmentation des concentrations plasmatiques du diltiazem peut être attendue (données basées sur l'utilisation du diltiazem par voie orale). Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi, et d'exercer une surveillance attentive, en particulier de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme, en début de traitement.
- L'injection rapide de diltiazem est susceptible d'entraîner une chute de tension et une bradycardie importante.
- En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste de la prise du médicament.
- L'effet hypotenseur du produit doit rendre très prudent vis-à-vis de l'utilisation simultanée de dérivés nitrés par voie IV pendant l'anesthésie.
- Au cours de l'anesthésie générale, le diltiazem entraîne généralement une baisse modérée de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques et un léger ralentissement de la fréquence cardiaque. La vasodilatation induite par les anesthésiques pourrait être potentialisée par le diltiazem. Leur dose doit être adaptée à la réponse hémodynamique.
- Les antagonistes des canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des troubles de l'humeur, notamment la dépression.
- Comme les autres antagonistes des canaux calciques, le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de développer une obstruction intestinale.
- Une augmentation de la glycémie étant possible, une surveillance attentive est nécessaire chez les patients présentant un diabète latent ou avéré.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments antiarythmiques :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG (amiodarone, cibenzoline, diltiazem, disopyramide, dofétilide, flécaïnide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaïne, mexilétine, propafénone, quinidine, sotalol, vérapamil).

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Contre-indiquées :
- Dantrolène administré par perfusion : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
- Ivabradine : l'association avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque supplémentaire de diminution de la fréquence cardiaque du diltiazem avec l'ivabradine (cf Contre-indications).
- Nifédipine : augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.
- Pimozide : risque majoré de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Amiodarone : risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire.
- Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque.
- Fingolimod : potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique en cas de traitement par le diltiazem.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme

hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- Dronédarone : risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par l'antagoniste des canaux calciques. Débuter le traitement par l'antagoniste calcique aux posologies minimales recommandées et ajuster les doses en fonction de l'ECG.
- Esmolol, en cas de fonction ventriculaire gauche normale : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Surveillance clinique et ECG.
- Phénytoïne : quand il est coadministré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Produits de contraste utilisés en radiographie : les effets cardiovasculaires des produits de contraste administrés par voie intraveineuse, tels que l'hypotension, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant simultanément le diltiazem et des produits de contraste.
- Ibrutinib : augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem. Surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au diltiazem (1,2 fois). Les patients consommant du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour des effets indésirables sous diltiazem accrus. Le jus de pamplemousse devra être évité si une interaction est suspectée.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

A prendre en compte :
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antiagrégants plaquettaires : dans une étude pharmacodynamique, il a été montré que le diltiazem inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que la signification clinique de cette observation ne soit pas connue, les effets additifs potentiels doivent être considérés lorsque le diltiazem est utilisé en association avec des antiagrégants plaquettaires.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Autres bradycardisants : risque de bradycardie excessive (addition des effets).
- Cilostazol : inhibition du métabolisme du cilostazol (CYP3A4). Il a été montré que le diltiazem augmente l'exposition au cilostazol et son activité pharmacologique.
- Clonidine, guanfacine : troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).
- Ticagrélor : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique.
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alpha-bloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa) : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de de vertiges ou de syncopes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal (rat, souris, lapin) ont mis en évidence un effet tératogène. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse et également chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Le diltiazem est retrouvé à des concentrations très faibles dans le lait maternel. Toutefois, l'allaitement lors d'un traitement par le diltiazem est à éviter. Si l'utilisation du diltiazem est nécessaire, l'alimentation du nourrisson devra être réalisée par une méthode alternative.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base des effets indésirables rapportés tels que les vertiges (fréquents), les malaises (fréquents), l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques :
- Fréquent : blocs auriculoventriculaires (pouvant être de 1er, 2e ou 3e degré ; possibles blocs de branche), palpitations.
- Peu fréquent : bradycardie.
- Fréquence indéterminée : blocs sino-auriculaires, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole).

Affections vasculaires :

Les manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices et en particulier œdème des membres inférieurs) sont dose-dépendantes, liées à l'activité pharmacologique du principe actif. Elles surviennent plus volontiers chez le sujet âgé.
- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée : vascularites (incluant vascularite leucocytoclastique) ; hypotension artérielle, parfois mal tolérée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : constipation, dyspepsies, épigastralgie, nausées.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
- Rare : sécheresse buccale.
- Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperglycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : érythèmes.
- Rare : urticaires.
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, rash, érythème polymorphe (notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrose épidermique toxique), dermatite exfoliative, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, réactions de photosensibilité (notamment kératose lichénoïde sur les zones de peau exposées au soleil), transpiration, érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : des augmentations isolées, modérées, et en règle générale transitoires, des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH, phosphatase alcaline) ont été observées à la période initiale du traitement.
- Fréquence indéterminée : hépatites cliniques réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : maux de tête, vertiges.
- Fréquence indéterminée : symptômes extrapyramidaux généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : nervosité, insomnie.
- Fréquence indéterminée : changements d'humeur (notamment dépression).

Affections du système de reproduction :
- Fréquence indéterminée : gynécomasties généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : œdèmes des membres inférieurs.
- Fréquent : malaise, asthénie.

Affections du sang et du système lymphatique :
- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive peut comporter une hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, un arrêt cardiaque.

Le traitement à entreprendre en milieu hospitalier comprendra une diurèse osmotique. Les troubles de la conduction peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique temporaire.

Les antidotes proposés sont : l'atropine, l'adrénaline, les substances vasopressives, les agents inotropes et chronotropes positifs, le glucagon et le gluconate de calcium en perfusion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs/dérivé de benzothiazépine, code ATC : C08DB01 (système cardiovasculaire).

Le diltiazem freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la quantité de calcium intracellulaire atteignant les protéines contractiles.

Chez l'animal :

Le diltiazem augmente le débit coronaire sans entraîner de phénomène de vol coronarien. Il agit sur les petites artères coronaires, sur les gros troncs, sur les artères collatérales. Cet effet vasodilatateur, qui s'exerce de façon modérée sur les territoires artériels systémiques périphériques, s'observe à des doses qui ne sont pas inotropes négatives. La limitation de la taille de l'infarctus a été démontrée sur plusieurs modèles animaux. Un effet antiarythmique au niveau jonctionnel ainsi que la prévention d'arythmies ventriculaires d'origine ischémique ont également été démontrés.

Chez l'homme :

Les études réalisées avec le diltiazem injectable ont mis en évidence les propriétés suivantes :
- une action antiarythmique au niveau jonctionnel,
- une action bénéfique dans l'ischémie myocardique : baisse de la consommation d'oxygène, augmentation du débit coronaire, levée du spasme coronarien, protection myocardique au cours de la chirurgie cardiaque extracorporelle,
- le diltiazem n'a pas d'action sur la conduction intraventriculaire, ni d'action sur la conduction antérograde et rétrograde des voies accessoires,
- chez le sujet normal, le diltiazem est bradycardisant et allonge discrètement la conduction intranodale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'homme, après administration par voie intraveineuse, la demi-vie de distribution du diltiazem est de 25 à 30 minutes. Le diltiazem est lié aux protéines dans la proportion de 80 à 85 %. Le produit est essentiellement métabolisé par le foie ; son principal métabolite actif est le désacétyl diltiazem. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures. On ne retrouve que 3 %, en moyenne, de la dose administrée, sous forme de diltiazem inchangé dans les urines.

DP INCOMPATIBILITÉS

Tildiem 25 mg :
- Les solutions de chlorhydrate de diltiazem à 1 % sont stables en solution salée et isotonique (à 0,9 %) et en solution glucosée isotonique (à 5 %) pendant une période de 5 jours.
- Par ailleurs, il n'a pas été constaté d'incompatibilité physicochimique lorsque le chlorhydrate de diltiazem (50 mg) est mélangé à une solution de xylocaïne (1 g), d'héparine (175 mg) ou de chlorure de potassium (2 g), chacune d'entre elles ayant été préparée individuellement ou ensemble dans 500 ml de solution salée ou glucosée isotoniques.
- Enfin, il n'a pas été constaté d'incompatibilité physicochimique avec les matériaux de tubulure.

Tildiem 100 mg :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Tildiem 25 mg : 3 ans.
- Tildiem 100 mg : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Poudre à 25 mg : Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5143-5-8 du code de la Santé publique.

Poudre à 100 mg : Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400955490678 (1984, RCP rév 02.10.17) 25 mg.
3400955634980 (1988, RCP rév 02.10.17) 100 mg.

Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TIMABAK ®
timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution (limpide, incolore) *à 0,25 % et à 0,50 % :* Flacons de 5 ml, avec stilligoutte équipé d'un filtre antimicrobien et d'un média.

COMPOSITION

	p flacon
Timolol (DCI)	12,5 mg
ou	25 mg

(sous forme de maléate : 343 mg/100 ml ; 685 mg/100 ml)

Excipients : phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi. Ne contient pas de conservateur.

DC INDICATIONS

- Hypertonie intraoculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie ophtalmique.

Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de Timabak 0,25 % 2 fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de Timabak 0,50 % 2 fois par jour dans l'œil malade.

Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10 % en collyre dans l'œil malade peut être suffisante. Si la réponse clinique est insuffisante avec la solution à 0,10 %, la concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil malade.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer Timabak à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale). Cependant, l'association de deux collyres bêtabloquants est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant Timabak.

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par Timabak requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intraoculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.

Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de Timabak peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.

Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymonasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité au niveau local.

Substitution d'un traitement antérieur :

Quand Timabak doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et Timabak doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25 % dans l'œil malade 2 fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, passer à Timabak 0,50 % à raison d'une goutte dans l'œil malade, deux fois par jour.

Si Timabak doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

En cas de substitution de collyres myotiques par Timabak, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.

La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intraoculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

Population pédiatrique :

En raison de données limitées, le timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénital ou juvénile, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.

Posologie :
Les cliniciens doivent évaluer avec une grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical est envisagé avec du timolol chez les patients pédiatriques. Avant l'utilisation du Timolol, une anamnèse pédiatrique détaillée ainsi qu'un examen pour déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent être réalisés.
Aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être donnée en raison de données cliniques limitées (voir également rubrique Pharmacodynamie).
Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration de principe actif disponible une seule fois par jour. Si la PIO ne peut être suffisamment contrôlée, une augmentation prudente du dosage à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté doit être envisagée. En cas d'administration deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être préféré.
De plus, les patients, en particulier les nouveau-nés, doivent être surveillés avec une grande attention pendant 1 à 2 heures après la première instillation au cabinet médical et les effets indésirables oculaires et systémiques étroitement surveillés jusqu'à ce que la chirurgie soit réalisée.
Concernant l'utilisation en pédiatrie, la concentration de 0,1 % en principe actif peut être déjà suffisante.

MODE D'ADMINISTRATION :
Afin de limiter les effets indésirables éventuels, une seule goutte doit être instillée lors de chaque administration. L'absorption systémique des bêtabloquants administrés localement peut être réduite par l'occlusion lacrymonasale et en gardant les yeux fermés aussi longtemps que possible (par exemple pendant 3 à 5 minutes) après l'instillation des gouttes.
Voir également les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.

DURÉE DU TRAITEMENT :
Traitement transitoire chez la population pédiatrique (voir aussi Posologie : Population pédiatrique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêtabloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire.

ABSOLUES :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.
- Floctafénine, sultopride (cf Interactions).

RELATIVES :
- Amiodarone (cf Interactions).
- Certains antagonistes du calcium (bépridil, vérapamil, diltiazem).
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Du fait de l'activité bêta-adrénergique du timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie générale peuvent survenir.
L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation oculaire est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique Posologie/Mode d'administration.
Une diminution de la sensibilité au timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.
Dans le cas où Timabak est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.
En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.
Affections cardiaques :
Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par des bêtabloquants doit être évalué de façon critique et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé.
Les patients présentant des maladies cardiovasculaires doivent être surveillés pour détecter des signes d'aggravation de la maladie et d'effets indésirables.
En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.
Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Affections vasculaires :
La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles/affections sévères de la circulation périphérique (formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud).
Phéochromocytome traité :
L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Affections respiratoires :
Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants par voie ophtalmique.
Timabak doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère ou modérée et uniquement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.
Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes d'hypoglycémie spontanée ou chez les patients présentant un diabète instable car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.
Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.
Affections cornéennes :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. La prudence s'impose chez les patients présentant des affections de la cornée.
Porteurs de lentilles de contact : il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêtabloquants.
Autres bêtabloquants :
L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés en cas d'administration du timolol chez des patients recevant déjà un bêtabloquant par voie générale.
La réponse doit être surveillée étroitement chez ces patients. L'association de deux bêtabloquants locaux n'est pas recommandée (cf Interactions).
Réactions anaphylactiques :
Pendant le traitement par des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à différents allergènes peuvent être plus sensibles à une exposition répétée à ces allergènes et ne pas répondre à la dose usuelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.
Décollement choroïdien :
Un décollement choroïdien a été rapporté lors de l'administration d'un traitement visant à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (par exemple, timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
Anesthésie générale :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent inhiber les effets des agonistes bêta-adrénergiques, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par le timolol.
Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Population pédiatrique :
Les solutions de timolol doivent d'une manière générale être utilisées avec précaution chez les jeunes patients glaucomateux (voir aussi rubrique Pharmacocinétique).
Il est important d'informer les parents des effets indésirables éventuels afin qu'ils puissent arrêter immédiatement le traitement. Les signes à rechercher sont par exemple la toux et une respiration sifflante.
A cause de la possibilité d'apnée et de respiration de Cheyne-Stokes, ce médicament doit être utilisé avec une extrême précaution chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. Un moniteur d'apnée portable peut également être utile chez les nouveau-nés sous timolol.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Collyres :
Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase).
Autres médicaments :
Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale.
Contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets).
  Une telle association doit se faire sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants, avec notamment risque de bradycardie excessive.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium) : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- Quinidine : une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportées lors de l'association de bêtabloquant en collyre et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol).
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.
  La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.
  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine... : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

A prendre en compte :
- AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Méfloquine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérine en cas d'administration de bêtabloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes de blocage bêta-adrénergique (par exemple, bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés de mères traitées par des bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si Timabak est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé étroitement pendant les premiers jours de vie.

ALLAITEMENT :
Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenu dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.
Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie.
- Affections psychiatriques : insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.
- Affections du système nerveux : syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies et céphalées.
- Affections oculaires : signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie, troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques).
- Affections cardiaques : bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Affections vasculaires : hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds, claudication.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.
- Affections gastro-intestinales : dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgies, lupus érythémateux disséminé.
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie/fatigue.
- Investigations : anticorps antinucléaires positifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. Les symptômes et la conduite à tenir sont identiques à ceux d'un surdosage en bêtabloquant par voie générale.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant (code ATC : S01ED01).
Ce collyre sans conservateur est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 micron) afin de protéger le collyre contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.

Sur le plan général :
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- bêtabloquant non cardiosélectif,
- absence de pouvoir agoniste partiel ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI),
- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :
- Le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intraoculaire, associée ou non à un glaucome.
- Son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
- Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an. Une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.
- Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

Population pédiatrique :
Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation de timolol (0,25 %, 0,5 % une goutte deux fois par jour) dans la population pédiatrique pour une période de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Une petite étude clinique publiée, en double aveugle, randomisée menée sur 105 enfants (n = 71 sous timolol) âgés de 12 jours à 5 ans a montré dans une certaine mesure la preuve que le timolol est efficace pour un traitement à court terme dans l'indication du glaucome primaire congénital et du glaucome primaire juvénile.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez 6 patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de timolol 0,50 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

Population pédiatrique :
Comme le confirme déjà les données obtenues chez les adultes, 80 % de chaque goutte de collyre passe par le système nasolacrymal, où elle peut être rapidement absorbée dans la circulation systémique par l'intermédiaire de la muqueuse nasale, la conjonctive, du conduit lacrymonasal, de l'oropharynx et de l'intestin ou par la peau en contact avec une larme.
Chez les enfants, il convient de prendre en compte une concentration plasmatique plus élevée du fait d'un volume sanguin inférieur à celui des adultes. De plus, les nouveau-nés ont un système métabolique enzymatique immature et cela peut aboutir à une augmentation de la demi-vie d'élimination et des effets indésirables éventuels.
Des données limitées montrent que les taux plasmatiques de timolol chez les enfants après 0,25 % dépassent largement ceux de l'adulte après 0,5 %, surtout chez les nourrissons et sont supposés augmenter le risque d'effets secondaires, tels qu'un bronchospasme et une bradycardie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Après première ouverture du flacon : Le collyre peut être conservé 8 semaines.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934043017 (1996, RCP rév 28.06.13) 0,25 %.
3400934043185 (1996, RCP rév 28.06.13) 0,50 %.
Prix : 7,13 € (collyre en solution à 0,25 %).
7,71 € (collyre en solution à 0,50 %).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

TIMACOR®
timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable (bleu pâle) *:* Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
p cp

Timolol maléate .... 10 mg
Excipients : amidon modifié (STA-RX 1500), cellulose microcristalline, indigotine (E132), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Hypertension artérielle :
La posologie initiale est de 10 mg par jour en une ou plusieurs prises. En fonction des résultats, on peut augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Les posologies quotidiennes supérieures à 20 mg seront administrées en plusieurs prises. La majorité des malades est améliorée par une posologie quotidienne allant de 10 à 30 mg.

Angine de poitrine :
Prophylaxie des crises d'angor d'effort : la posologie recommandée varie de 15 à 45 mg par jour.

Traitement au long cours de l'infarctus du myocarde (réduction de la mortalité) :
La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg 2 fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Association à la floctafénine (cf Interactions).
- Contre-indication relative : association avec l'amiodarone (cf Interactions).
- Association avec le sultopride (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Arrêt du traitement :
Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Insuffisance cardiaque :
Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le timolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie :
Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré :
Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome :
L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé :
Le traitement sera débuté par une posologie faible. Une surveillance étroite sera effectuée pendant toute la durée du traitement.

Insuffisances rénale et hépatique :
Elles peuvent nécessiter une surveillance attentive des patients. En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).

Sujet diabétique :
Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques :
Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :
Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.
- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
  - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :
Les bêta-bloquants sont capables de masquer certains signes, en particulier les signes cardiovasculaires.

DC INTERACTIONS
Associations contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.
- Sultopride : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) par addition des effets bradycardisants.

Associations déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par des bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem, vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- Antiarythmiques (propafénone et classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Clonidine : en cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique. Arrêter de façon progressive la clonidine.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol et le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation. Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.

Associations à prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Méfloquine : risque de bradycardie (effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Aspect tératogène :
Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Aspect néonatal :
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.

ALLAITEMENT :
Le timolol est excrété dans le lait.
Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Au plan clinique :
Les plus fréquemment rapportés :
- Asthénie.
- Refroidissement des extrémités.
- Bradycardie, sévère le cas échéant.
- Troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements).
- Impuissance.
- Insomnie, cauchemars.

Beaucoup plus rarement :
- Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant.
- Insuffisance cardiaque.
- Chute tensionnelle (une hypotension marquée a été observée en cours de dialyse après une dose de 20 mg).
- Bronchospasme.
- Hypoglycémie.
- Syndrome de Raynaud.
- Aggravation d'une claudication intermittente existante.
- Diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan biologique :
On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :
- d'atropine, 1 à 2 mg IV,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire, d'isoprénaline, 25 µg en injection lente, ou de dobutamine, 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquants, code ATC : C07DA06.
Le timolol se caractérise par deux propriétés pharmacologiques :
- l'absence d'activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou activité sympathomimétique intrinsèque).

Le timolol diminue le risque de récidive d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite (la preuve de l'efficacité au-delà de 18 mois de traitement reste à apporter).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'absorption est rapide (le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale varie de 1 à 2 heures). La biodisponibilité est de 75 %, avec un faible effet de premier passage hépatique.

Métabolisme :
Le timolol est fortement métabolisé dans le foie (70 à 80 %), avec formation de métabolites inactifs.

Distribution :
Le volume de distribution est de 3,5 l/kg.
Le timolol est liposoluble et passe la barrière hémato-encéphalique.

Liaison aux protéines plasmatiques :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 60 %.

Demi-vie d'élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique du timolol est d'environ 4 heures, mais l'activité pharmacologique couvre le nycthémère.

Élimination :
Le timolol est éliminé essentiellement par le rein, sous forme inchangée (10 à 20 %) ou métabolisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400931820369 (1974/1990, RCP rév 03.07.17).
Prix : 3,92 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

TIMOFEROL ®
sulfate ferreux, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé à 50 mg (blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes.
Gélule à 50 mg (blanc et vert) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp ou gél*
Fer	50 mg

(sous forme de sulfate ferreux desséché : 136 mg/cp ou gél)
Excipients :
Comprimé : acide ascorbique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs, acétate de polyvinyle, talc, saccharose, gomme arabique, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba.
Gélule : acide ascorbique, carbonate de magnésium léger, talc, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs.
Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu patenté V (E131), jaune de quinoléine (E104).
Excipient à effet notoire (comprimé) : saccharose.

DC INDICATIONS
- Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Comprimé : Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Gélule : Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
A prendre avec un verre d'eau, de préférence avant les repas ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive.
Traitement curatif :
Enfant de plus de plus de 6 ans : 50 mg de fer métal par jour, soit 1 comprimé par jour.
Adulte et enfant de plus de 12 ans : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 4 comprimés ou gélules par jour.
Traitement préventif :
Femme enceinte : 50 mg par jour, soit 1 comprimé ou 1 gélule par jour, pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (soit à partir du 4e mois).
Durée du traitement :
Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.
Un contrôle de l'efficacité est utile après 3 mois de traitement : il doit porter sur la correction de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique et saturation de la sidérophiline).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Surcharge martiale, en particulier anémies normo ou hypersidérémique telles que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.
- Antécédents d'allergie à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- L'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires n'est pas sensible au traitement martial.
- Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.
- Comprimé : ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La consommation importante de thé inhibe l'absorption de fer.
Ce médicament contient 30 mg d'acide ascorbique (vitamine C). Afin de limiter les effets indésirables et en raison d'un effet stimulant de la vitamine C, il est conseillé de prendre ce médicament à jeun le matin ou avant le déjeuner, mais l'horaire de la prise et éventuellement la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Fer (sels de) par voie injectable : lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bisphosphonates, pour les sels de fer administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible, selon le bisphosphonate).
- Calcium, avec les sels de fer par voie orale : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les sels de fer à distance des repas et en l'absence de calcium.
- Cyclines, avec les cyclines utilisées par voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).
- Entacapone : diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par l'entacapone. Prendre les sels de fer à distance de l'entacapone (plus de 2 heures si possible).
- Fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures si possible).
- Hormones thyroïdiennes : diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Prendre les hormones thyroïdiennes à distance du fer (plus de 2 heures si possible).
- Lévodopa : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa. Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures si possible).
- Méthyldopa : diminution de l'absorption digestive de la méthyldopa (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la méthyldopa (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des sels de fer (plus de 2 heures si possible).
- Zinc : diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer. Prendre les sels de fer à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :
- Acide acétohydroxamique : diminution de l'absorption digestive de ces deux médicaments par chélation du fer.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Des données cliniques négatives, portant sur quelques milliers de femmes traitées, semblent exclure un effet néfaste du sulfate ferreux. En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Le passage du sulfate ferreux dans le lait maternel n'a pas été évalué, mais, compte tenu de la nature de la molécule, l'administration de ce médicament est possible chez la femme qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Possibilité de troubles gastro-intestinaux : états nauséeux, constipation, diarrhées.
- Coloration habituelle des selles en noir ou gris-noir.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Après ingestion massive de sels de fer, des cas de surdosage ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. La symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose gastro-intestinale accompagnés dans la plupart des cas de nausées, vomissements et état de choc.
Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.
L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, principalement lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/ml. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques sont traités de façon classique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC : B03AA07).
Sulfate ferreux par voie orale.
Le fer est un constituant essentiel de l'organisme, il est nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation des tissus vivants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les sels ferreux sont en général faiblement absorbés (10 à 20 % de la dose ingérée).
Cette absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.
L'absorption a lieu surtout au niveau du duodénum et de la partie proximale de jéjunum.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier à l'utilisation du produit chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Comprimé : Pas de précautions particulières de conservation.
Gélule : A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400927946424 (2014) 30 comprimés.
3400927946653 (2014) 90 comprimés.
3400935706140 (1997, RCP rév 21.01.16) 30 gélules.
3400938706871 (2008, RCP rév 21.01.16) 90 gélules.
Prix : 1,63 € (30 comprimés).
4,55 € (90 comprimés).
1,63 € (30 gélules).
4,55 € (90 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

TIMOLOL ALCON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre à 0,50 % : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION	*p 100 ml*
Timolol	0,50 g

(sous forme de maléate : 0,68 g/100 ml)
Excipients : hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS
- Hypertonie intra-oculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de timolol 0,25 %, 2 fois par jour.
En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte deux fois par jour dans l'œil malade.
Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol 0,10 % dans l'œil malade peut être satisfaisante. Si la réponse clinique est insuffisante avec la solution à 0,10 %, la concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25 % deux fois par jour dans l'œil malade.
Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de timolol en collyre peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants. L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer le timolol en collyre à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale).
Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par le timolol en collyre requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.
Substitution d'un traitement antérieur :
Quand le timolol en collyre doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et le timolol en collyre doit être administré le lendemain à raison d'une goutte dans l'œil malade deux fois par jour.
Si le timolol en collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.
En cas de substitution de collyres myotiques par le timolol en collyre, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.
La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale.
En instillation oculaire.
Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale.

DC CONTRE-INDICATIONS
Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillations oculaires :
- Pathologies respiratoires réactionnelles incluant asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique sévère, ou bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque manifeste ou non contrôlée par un traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie sinusale (< 45-50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension artérielle.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à tout traitement ayant auparavant provoqué une réaction anaphylactique.
- Association à la floctafénine (cf Interactions).
- Association au sultopride (cf Interactions).

Ce médicament ne doit généralement pas être associé à l'amiodarone (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Voie ophtalmique uniquement.
Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon est trop lâche, retirez-le avant d'utiliser ce produit.
Oculaires :
Général :
La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Dans le cas où le timolol en collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.
En effet chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le maléate de timolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.
Autres bêta-bloquants :
L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée (cf Interactions).
Maladies cornéennes :
Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.
Décollement de la choroïde :
Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex : timolol, acétazolamide).
Lentilles de contact :
Au cours du traitement par le timolol en collyre, le port des lentilles de contact est déconseillé en raison du risque d'intolérance des lentilles par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants.
Le chlorure de benzalkonium peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation de Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre et qu'ils attendent 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.
Population pédiatrique :
Ce collyre n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. L'utilisation de ce collyre n'est donc pas recommandée chez ces patients.
Utilisation prolongée :
Une diminution de la sensibilité au timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence « d'échappement thérapeutique ».
Systémiques
Générales :
Comme toute substance opthalmique topique, le timolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un bêta-bloquant, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bêta-bloquants administrés par voie systémique peuvent se produire.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Arrêt du traitement :

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement bêta-bloquant par voie générale, chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Le traitement bêta-bloquant par voie générale ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines.
Troubles cardiaques :
Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple : maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension,

le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré (cf Contre-indications). Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.
Les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque manifeste ou non contrôlée par un traitement.
Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
Étant donné l'effet dromotrope négatif des bêta-bloquants, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Troubles respiratoires :
Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Phéochromocytome :
L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces sujets à risque et quand le médicament est administré par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Hypoglycémie et diabète :
Les bêta-bloquants devront être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable.
Prévenir les patients et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique, dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë, en particulier : tachycardie, palpitations et sueurs.

Hyperthyroïdie :
Les bêta-bloquants peuvent aussi masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Faiblesse musculaire :
Il a été rapporté que les médicaments bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par ex. diplopie, ptosis et faiblesse générale).

Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquant, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques :
Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Anesthésie générale :
Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives per-opératoires.
Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline.
Il faut prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par timolol.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec timolol.

Autres collyres :
Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.
Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline.
En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicament doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

Autres médicaments :
Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquant et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone, cf Contre-indications), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale. Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol.
Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe.
Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

Associations contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.
- Sultopride : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive), par addition des effets bradycardisants.

Associations déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- Antiarythmiques (propafénone et classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Clonidine : en cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique. Arrêter de façon progressive la clonidine.
- Insuline, sulfamides hypoglycémiants : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation. Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.

Associations à prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines type nifédipine) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Méfloquine : risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de timolol chez la femme enceinte.
Timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.
Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Aspect tératogène :
Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence.
Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale.

Aspect néo-natal :
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP). Les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement.
Timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Cependant, si Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement en milieu spécialisé (fréquence cardiaque et glycémie) pendant les premiers jours de sa vie (3 à 5 jours).

ALLAITEMENT :
Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait et peuvent être responsables d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité.
Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué.
Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. En conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets de Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels (y compris des troubles de la réfraction, une diplopie, une ptosis et des épisodes occasionnels de vertige ou de fatigue) peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient une hyperhémie oculaire et une irritation de l'œil chez approximativement 5 % et 2 % des patients respectivement.

Description de certains effets indésirables :
Comme d'autres médicaments ophtalmiques topiques, le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut entraîner des réactions indésirables semblables à celles des médicaments bêta-bloquants pris par voie systémique. Les réactions indésirables mentionnées comprennent des réactions rencontrées dans la classe des bêta-bloquants ophtalmiques. Comme les autres médicaments topiques utilisés par voie ophtalmique, le timolol est absorbé de façon systémique. Cela peut provoquer des effets indésirables comme ceux observés avec les bêta-bloquants par voie systémique. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration par voie ophtalmique reste plus faible qu'après administration systémique. Les effets indésirables décrits tiennent compte des réactions observées avec les bêta-bloquants par voie ophtalmique.

Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques avec Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre et ont été classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.
Des effets indésirables additionnels rapportés lors de la surveillance post-commercialisation sont également listés sous « fréquence indéterminée ». Les fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Terme préféré MedDRA
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux disséminé, réactions allergiques systémiques incluant : angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit, hypersensibilité, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression
Fréquence indéterminée	Insomnie, amnésie, cauchemars, perte de mémoire
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Rare	Ischémie cérébrale, vertiges, maux de tête
Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral, syncope, paresthésie, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, douleur oculaire, signes et symptômes d'irritation oculaire (ex : brûlure, tiraillement, démangeaison, larmoiement, rougeur), gêne oculaire, hyperhémie oculaire
Peu fréquents	Érosion cornéenne, kératite ponctuée, kératite, iritis, conjonctivite, blépharite, acuité visuelle réduite y compris des modifications de la réfraction (dues parfois à l'arrêt du traitement par myotique), photophobie, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion des larmes, écoulement de l'œil, prurit oculaire, formation de croûte sur les paupières, inflammation de la chambre antérieure, œdème de la paupière, hyperhémie conjonctivale
Rare	Uvéite, diplopie, asthénopie, eczéma des paupières, érythème de la paupière, prurit de la paupière, œdème conjonctival, pigmentation de la cornée
Fréquence indéterminée	Décollement de la choroïde après chirurgie filtrante du glaucome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ptosis de la paupière, diminution de la sensibilité de la cornée
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Rare	Infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant (complet, de degré moindre ou aggravation), arythmie, palpitations, douleur thoracique, insuffisance cardiaque congestive (aggravation), œdème, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Élévation de la tension artérielle, œdème périphérique, refroidissement des extrémités
Fréquence indéterminée	Syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme, bronchite, dyspnée
Rare	Maladie pulmonaire obstructive chronique, bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique pré-existante), toux, respiration sifflante, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Dysgueusie
Rare	Dyspepsie, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche
Fréquence indéterminée	Vomissement, diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Gonflement du visage, érythème
Fréquence indéterminée	Urticaire, affections variées de la peau incluant des éruptions de type psoriasis, rash psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis, rash cutané, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthropathie, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Trouble sexuel (comme l'impuissance), diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Rare	Asthénie, douleurs thoraciques

Sur le plan biologique :
On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucune donnée spécifique pour ce produit n'est disponible.
Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit et la conduite à tenir calquée sur celle habituellement adoptée pour les bêta-bloquants.
En cas de surdosage avec Timolol Alcon 0,50 pour cent, collyre, le traitement devra être symptomatique et de soutien.
En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bêta-bloquants peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque aiguë et bronchospasme.
En cas de surdosage, les mesures suivantes devront être envisagées :
1. Administration de charbon actif si le produit a été ingéré. Les études ont montré que le maléate de timolol ne pouvait pas être éliminé par hémodialyse.
2. Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 mg à 2 mg, afin d'obtenir un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec précaution du chlorhydrate d'isoprénaline par voie intraveineuse. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un pacemaker.
3. Hypotension : Prescrire un agent sympathomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou la noradrénaline. Dans les cas réfractaires, le glucagon peut être efficace.
4. Bronchospasme : Administrer du chlorhydrate d'isoprénaline. Un traitement concomitant à base d'aminophylline peut être envisagé.
5. Insuffisance cardiaque aiguë : Instituer immédiatement le traitement conventionnel à base de digitaliques, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, une administration par voie intraveineuse d'aminophylline est recommandée. Elle peut être suivie, si nécessaire, par une prise de glucagon qui s'est révélée efficace.

En cas de blocages du cœur, le chlorhydrate d'isoprénaline ou un pacemaker devra être utilisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, bêta-bloquant, code ATC : S01ED01.
Sur le plan général :
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- bêta-bloquant non cardiosélectif,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque [ASI]),
- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :
- Le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome.
- Son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
- Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an.
  Une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.
- Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les concentrations plasmatiques après instillation n'ont pas été précisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après la première ouverture du flacon : Le médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
- Se laver soigneusement les mains avant de pratiquer l'instillation.
- Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
- Instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas, fermer l'œil quelques secondes.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
- Reboucher le flacon après chaque utilisation.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934127373 (1996 rév 26.09.17).
Prix : 3,32 € (1 flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,32 €. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TIMOPTOL ® 0,25 % et 0,50 %
timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 0,25 % et à 0,50 % : Flacons Ocumeter Plus à usage ophtalmique de 3 ml, boîtes unitaires.
Le flacon Ocumeter Plus à usage ophtalmique est muni d'un embout compte-gouttes scellé, d'une face latérale dépressible permettant la libération des gouttes et d'un bouchon assemblé en deux parties. Le mécanisme d'action du bouchon dissocié permet la perforation du compte-gouttes scellé lors de la première utilisation, puis se verrouille pour ne faire plus qu'un pendant la période d'utilisation. L'inviolabilité est assurée par une languette de sécurité située sur l'étiquette du flacon.

COMPOSITION	*p flacon*
Timolol (DCI)	7,5 mg
ou	15 mg

(sous forme de maléate : 10,26 mg/fl à 0,25 % ; 20,49 mg/fl à 0,50 %)
Excipients (communs) : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de benzalkonium (solution à 50 %), hydroxyde de sodium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS
- Hypertonie intra-oculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie locale.
En instillation oculaire.
Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de Timoptol 0,25 % 2 fois par jour.
En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de Timoptol 0,50 % 2 fois par jour dans l'œil malade.
Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
Chez une petite proportion de patients, une goutte 2 fois par jour de timolol à 0,10 % dans l'œil malade peut être suffisante. Si la réponse clinique est insuffisante avec une solution à 0,10 %, la concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25 % 2 fois par jour dans l'œil malade.
L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer Timoptol à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale). Cependant, l'association de deux collyres bêtabloquants est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant Timoptol.
Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par Timoptol requiert parfois quelques semaines ; aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.
Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de Timoptol peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intra-oculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.
Substitution d'un traitement antérieur :
Quand Timoptol doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux, ce collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et Timoptol doit être administré le lendemain à la posologie d'une goutte à 0,25 % dans l'œil malade 2 fois par jour.
En cas d'efficacité insuffisante, passer à Timoptol 0,50 % à raison d'une goutte dans l'œil malade 2 fois par jour.
Si Timoptol doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.
En cas de substitution de collyres myotiques par Timoptol, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.
La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.
Population pédiatrique :
En raison de données limitées, le timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénitaux ou juvéniles, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.
Posologie :
Les cliniciens doivent évaluer avec une grande attention les risques et les bénéfices lorsqu'un traitement médical est envisagé avec du timolol chez les patients pédiatriques. Avant l'utilisation du timolol, une anamnèse pédiatrique détaillée ainsi qu'un examen pour déterminer la présence d'anomalies systémiques doivent être réalisés.
Aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être donnée en raison de données cliniques limitées (cf également Pharmacodynamie).
Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, il est recommandé d'utiliser la plus faible concentration de principe actif disponible une seule fois par jour. Si la PIO ne peut être suffisamment contrôlée, une augmentation prudente du dosage à un maximum de deux gouttes par jour et par œil affecté doit être envisagée. En cas d'administration deux fois par jour, un intervalle de 12 heures doit être préféré.
De plus, les patients, en particulier les nouveau-nés, doivent être surveillés avec une grande attention pendant une à deux heures après la première instillation au cabinet médical et les effets indésirables oculaires et systémiques étroitement surveillés jusqu'à ce que la chirurgie soit réalisée.
Concernant l'utilisation en pédiatrie, la concentration de 0,1 % en principe actif peut être déjà suffisante.
Mode d'administration :
Afin de limiter les effets indésirables éventuels, une seule goutte doit être instillée lors de chaque administration.
L'absorption systémique des bêtabloquants administrés localement peut être réduite par l'occlusion lacrymonasale et en gardant les yeux fermés aussi longtemps que possible (par exemple pendant 3 à 5 minutes) après l'instillation des gouttes.
Cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique.
Durée du traitement :
Traitement transitoire chez la population pédiatrique (cf aussi Posologie/Mode d'administration « Population pédiatrique »).

DC CONTRE-INDICATIONS
Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêtabloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire :
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Insuffisance cardiaque patente non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45 à 50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Générales :
Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le maléate de timolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux observés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Une diminution de la sensibilité au timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.
Affections cardiaques :
Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension, le traitement par bêtabloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.
En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculoventriculaire de premier degré.
Affections respiratoires :
Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de bêtabloquants ophtalmiques.
Timoptol doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque.
Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients présentant un diabète instable, dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.
Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquant peut précipiter une aggravation des symptômes.
Utilisation concomitante d'autres bêtabloquants :
L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêtabloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (cf Interactions).
Chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire. Timoptol a peu ou pas d'effet sur la pupille. Lorsque Timoptol est utilisé pour réduire la pression intra-oculaire élevée chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, Timoptol ne doit pas être utilisé seul et un myotique doit lui être associé.
Réactions allergiques/anaphylactiques :
Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter de telles réactions anaphylactiques.
Maladies cornéennes :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladie cornéenne doivent être traités avec prudence.
Décollement de la choroïde :
Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (exemple : timolol, acétazolamide).
Utilisation de lentilles de contact :
Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêtabloquants.
Ce médicament contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles souples. Par conséquent, Timoptol ne doit pas être administré lors du port de lentilles de contact souples. Les lentilles doivent être enlevées avant l'instillation des gouttes et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après l'utilisation de Timoptol.
Anesthésie chirurgicale :
Les préparations ophtalmiques contenant des bêtabloquants peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.
Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, les médecins doivent effectuer une surveillance jusqu'à la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
Dans certains cas le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
- chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il peut être souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, des mesures appropriées devront être prises afin d'éviter une prédominance vagale ou d'autres complications.

L'anesthésiste devra utiliser avec précaution les dépresseurs myocardiques et les pertes sanguines devront être compensées.
Arrêt du traitement :
L'arrêt du traitement par bêtabloquants utilisés par voie générale chez les patients angineux peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.
La posologie sera diminuée progressivement.
Phéochromocytome :
L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
Thyrotoxicose :
Les bêtabloquants sont capables d'en masquer certains signes, en particulier cardiovasculaires.
Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces patients à risque et quand un collyre bêtabloquant est administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
Population pédiatrique :
Les solutions de timolol doivent d'une manière générale être utilisées avec précaution chez les jeunes patients glaucomateux (cf aussi Pharmacocinétique).

Il est important d'informer les parents des effets indésirables éventuels afin qu'ils puissent arrêter immédiatement le traitement. Les signes à rechercher sont par exemple la toux et une respiration sifflante.

A cause de la possibilité d'apnée et de respiration de Cheyne-Stokes, ce médicament doit être utilisé avec une extrême précaution chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. Un moniteur d'apnée portable peut également être utile chez les nouveau-nés sous timolol.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec le timolol.

Des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêtabloquant et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportés occasionnellement.

Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Il y a un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine.

Déconseillées :

Inhibiteurs calciques par voie orale (exemple diltiazem, vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Antidiabétiques : les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques (exemple : glinides, gliptines, insulines, sulfamides hypoglycémiants).
- Antihypertenseurs centraux : les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut suivre l'arrêt des antihypertenseurs centraux (exemple : clonidine).

A prendre en compte :

- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole (avec le dipyridamole par voie injectable) : majoration de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le passage systémique des bêtabloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale, mais néanmoins réel.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation des bêtabloquants chez la femme enceinte. Les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si le bêtabloquant est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie.

ALLAITEMENT :

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenu dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

FERTILITÉ :

Il n'y a aucune donnée disponible concernant l'impact du timolol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Cependant, il faut tenir compte de la possibilité de survenue d'effets indésirables tels que vision trouble, qui peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.

Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques.

- Affections du système immunitaire : réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie.
- Affections psychiatriques : insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.
- Affections du système nerveux : syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies, céphalées, étourdissement et nervosité.
- Affections oculaires : signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie.
- Affections cardiaques : bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.
- Affections vasculaires : hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds, aggravation d'une claudication intermittente existante.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux, insuffisance respiratoire, essoufflement.
- Affections gastro-intestinales : dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash, éruption cutanée.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgies, lupus érythémateux disséminé, arthropathie.
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance, maladie de Lapeyronie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie/fatigue, soif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec Timoptol se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie générale tels que étourdissements, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux, bêtabloquant (code ATC : S01ED01 ; S : organes sensoriels).

Sur le plan général :

Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- Bêtabloquant non cardiosélectif.
- Absence de pouvoir agoniste partiel [ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)].
- Effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :

- Le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome.
- Son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 1 à 2 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
- Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an. Une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.
- Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

Population pédiatrique :

Il y a très peu de données disponibles sur l'utilisation de timolol (0,25 %, 0,5 % une goutte deux fois par jour) dans la population pédiatrique pour une période de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Une petite étude clinique publiée, en double aveugle, randomisée, menée sur 105 enfants (n = 71 sous timolol) âgés de 12 jours à 5 ans, a montré dans une certaine mesure la preuve que le timolol est efficace pour un traitement à court terme dans l'indication du glaucome primaire congénital et du glaucome primaire juvénile.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez six patients, l'exposition systémique au timolol a été déterminée après administration locale de Timoptol 0,50 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

Population pédiatrique :

Comme le confirment déjà les données obtenues chez les adultes, 80 % de chaque goutte de collyre passent par le système nasolacrymal, où elle peut être rapidement absorbée dans la circulation systémique par l'intermédiaire de la muqueuse nasale, la conjonctive, du conduit lacrymonasal, de l'oropharynx et de l'intestin ou par la peau en contact avec une larme.

Chez les enfants, il convient de prendre en compte une concentration plasmatique plus élevée du fait d'un volume sanguin inférieur à celui des adultes. De plus, les nouveau-nés ont un système métabolique enzymatique immature et cela peut aboutir à une augmentation de la demi-vie d'élimination et des effets indésirables éventuels.

Des données limitées montrent que les taux plasmatiques de timolol chez les enfants après 0,25 % dépassent largement ceux de l'adulte après 0,50 %, surtout chez les nourrissons et sont supposés augmenter le risque d'effets secondaires, tels qu'un bronchospasme et une bradycardie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture du flacon : 2 ans.

Conserver le flacon dans le conditionnement extérieur.

Après ouverture du flacon : Le médicament peut être conservé 28 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Mode d'emploi :

Un flacon de 3 ml permet une durée de traitement de 15 jours environ, dans le cas d'une posologie quotidienne de 2 gouttes par œil et quand les 2 yeux sont atteints.

Les patients doivent être avertis qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon et l'œil ou les parties avoisinantes.

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions oculaires graves, voire une perte de la vision.

Instructions concernant la manipulation :

1. Avant d'utiliser ce collyre pour la première fois, assurez-vous que la languette de sécurité sur le devant du flacon n'est pas déchirée. Un espace entre le flacon et le bouchon est normal lorsque le flacon n'est pas ouvert.
2. Déchirez la languette de sécurité pour rompre l'inviolabilité.
3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon en tournant comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon. Ne tirez pas directement le bouchon vers le haut. En le faisant, vous empêcheriez votre flacon de fonctionner normalement.
4. Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour pouvoir instiller les gouttes entre la paupière et l'œil.
5. Renversez le flacon en le tenant au niveau du poussoir avec le pouce ou l'index et pressez doucement jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. **Ne touchez pas l'œil ou la paupière avec l'embout du flacon**.
   Les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions oculaires graves et une perte de la vision. Si vous pensez que votre médicament a pu être contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, contactez immédiatement votre médecin afin de savoir si vous pouvez réutiliser ce flacon.
6. Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 2 minutes réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
7. Après la première ouverture, si les gouttes s'écoulent difficilement, replacez le bouchon sur le flacon et vissez (**ne vissez pas trop fort**), puis retirez le bouchon en le dévissant dans l'autre sens comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.
9. Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Pour une fermeture correcte, la flèche située sur le côté gauche du bouchon doit être alignée avec la flèche située sur le côté gauche de l'étiquette du flacon. Ne vissez pas trop fort, cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout est conçu pour délivrer une seule goutte ; par conséquent, n'élargissez pas le trou de l'embout.
11. Lorsque vous n'arrivez plus à extraire de gouttes, il restera un peu de collyre dans le flacon. Cela ne doit pas vous inquiéter car une quantité supplémentaire de Timoptol a été ajoutée pour vous permettre d'avoir le nombre suffisant de gouttes comme prescrit par votre médecin.
   N'essayez pas d'extraire du flacon l'excès de collyre.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932243266 (1978, RCP rév 22.06.16) fl 0,25 %.
3400932242955 (1978, RCP rév 22.06.16) fl 0,50 %.

Prix : 3,47 € (flacon de 3 ml à 0,25 %).
3,74 € (flacon de 3 ml à 0,50 %).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,88 € (0,25 %), 1,98 € (0,50 %). Collect.

Titulaire de l'AMM : MSD France, 34, avenue Léonard-de-Vinci, 92400 Courbevoie.

SANTEN

87-89, quai Panhard-et-Levassor. 75013 Paris
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30
Info médic : Tél : 01 70 75 26 84
Site web : www.santen.eu/fr

TIMOPTOL LP® 0,25 % et 0,50 %

timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,25 % (bleu clair) *et à 0,50 %* (bleu moyen) *:* Flacons Ocumeter Plus à usage ophtalmique de 2,5 ml, boîtes unitaires.

Le flacon Ocumeter Plus à usage ophtalmique est muni d'un embout compte-gouttes scellé, d'une face latérale dépressible permettant la libération des gouttes et d'un bouchon assemblé en deux parties. Le mécanisme d'action du bouchon dissocié permet la perforation du compte-gouttes scellé lors de la première utilisation, puis se verrouille pour ne faire plus qu'un pendant la période d'utilisation. L'inviolabilité est assurée par une languette de sécurité située sur l'étiquette du flacon.

COMPOSITION	*p flacon*
Timolol (DCI)	6,25 mg
ou	12,5 mg

(sous forme de maléate : 8,55 mg/fl à 0,25 % ; 17,075 mg/fl à 0,50 %)

Excipients (communs) : gomme gellane, mannitol, trométamol, bromure de benzododécinium, eau ppi.

DC INDICATIONS

- Hypertonie intra-oculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale.

En instillation oculaire.

Retourner et agiter le flacon une fois avant chaque instillation. Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon plus d'une fois.

Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil (les yeux) malade(s) d'une goutte de Timoptol LP 0,25 % une fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, passer à une goutte de Timoptol LP 0,50 % dans l'œil (les yeux) malade(s) une fois par jour.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer Timoptol LP à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomateux (par voie locale et/ou générale). Cependant, l'association de deux collyres bêtabloquants est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les autres collyres doivent être administrés au moins 15 minutes avant Timoptol LP.

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par Timoptol LP requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire après une période de traitement d'environ 4 semaines.

Substitution d'un traitement antérieur :

Quand Timoptol LP doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomateux :

1. Arrêter le collyre antiglaucomateux à la fin d'une journée complète de traitement.
2. Le lendemain :
   - si le traitement antérieur était un collyre à base de maléate de timolol, le remplacer par Timoptol LP collyre à la même concentration (si elle est disponible) à raison d'une goutte par jour dans l'œil malade,
   - si le traitement était un collyre à base d'un autre bêtabloquant ou antiglaucomateux, le remplacer par Timoptol LP collyre à 0,25 % à raison d'une goutte par jour dans l'œil malade.
3. En cas d'efficacité insuffisante, passer à Timoptol LP 0,50 % à raison d'une goutte par jour dans l'œil malade.

Quand Timoptol LP doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

En cas de substitution de collyres myotiques par Timoptol LP 0,25 % ou Timoptol LP 0,50 %, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.
La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêtabloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire :
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Insuffisance cardiaque patente non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires de 2e et 3e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45 à 50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à la substance active (maléate de timolol) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :
Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le maléate de timolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux observés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Une diminution de la sensibilité au timolol pourrait apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.
Affections cardiaques :
Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension, le traitement par bêtabloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.
En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculoventriculaire de premier degré.
Affections respiratoires :
Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de bêtabloquants ophtalmiques.
Timoptol LP doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque.
Hypoglycémie/diabète :
Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients présentant un diabète instable, dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.
Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquant peut précipiter une aggravation des symptômes.
Utilisation concomitante d'autres bêtabloquants :
L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 agents bêtabloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (cf Interactions).
Chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire. Timoptol LP a peu ou pas d'effet sur la pupille. Lorsque Timoptol LP est utilisé pour réduire la pression intra-oculaire élevée chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, Timoptol LP ne doit pas être utilisé seul et un myotique doit lui être associé.
Réactions allergiques/anaphylactiques :
Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter de telles réactions anaphylactiques.
Maladies cornéennes :
Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladie cornéenne doivent être traités avec prudence.
Décollement de la choroïde :
Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (exemple timolol, acétazolamide).
Utilisation de lentilles de contact :
Timoptol LP n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêtabloquants.
Ce médicament contient un conservateur, le bromure de benzodécinium, qui peut être absorbé par les lentilles souples. Par conséquent, Timoptol LP ne doit pas être administré lors du port de lentilles de contact souples.
Anesthésie chirurgicale :
Les préparations ophtalmiques contenant des bêtabloquants peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.
Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, les médecins doivent effectuer une surveillance jusqu'à la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
Dans certains cas le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
- chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il peut être souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, des mesures appropriées devront être prises afin d'éviter une prédominance vagale ou d'autres complications.

L'anesthésiste devra utiliser avec précaution les dépresseurs myocardiques et les pertes sanguines devront être compensées.
Arrêt du traitement :
L'arrêt du traitement par bêtabloquants utilisés par voie générale chez les patients angineux peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.
La posologie sera diminuée progressivement.
Phéochromocytome :
L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
Psoriasis :
Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
Thyrotoxicose :
Les bêtabloquants sont capables d'en masquer certains signes, en particulier cardiovasculaires.
Utilisation chez l'enfant :
Ce collyre n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. L'utilisation de ce collyre n'est donc pas recommandée chez ces patients.
Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques :
Chez ces patients à risque et quand un collyre bêtabloquant est administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.
Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec le timolol.
Des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêtabloquant et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportés occasionnellement.
Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.
Il y a un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêtabloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine.
Déconseillées :
Inhibiteurs calciques par voie orale (exemple diltiazem, vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

Autres associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Antidiabétiques : les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques (exemple glinides, gliptines, insulines, sulfamides hypoglycémiants).
- Antihypertenseurs centraux : les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut suivre l'arrêt des antihypertenseurs centraux (exemple clonidine).

A prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Dihydropyridines : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dipyridamole (avec le dipyridamole par voie injectable) : majoration de l'effet antihypertenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Le passage systémique des bêtabloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale, mais néanmoins réel.
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation des bêtabloquants chez la femme enceinte. Les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si le bêtabloquant est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie.
ALLAITEMENT :
Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenu dans le collyre, il est improbable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.
FERTILITÉ :
Il n'y a aucune donnée disponible concernant l'impact du timolol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.
Cependant, il faut tenir compte de la possibilité de survenue d'effets indésirables tels que vision trouble, qui peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme les autres médicaments ophtalmiques administrés localement, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence d'effets indésirables systémiques après une instillation locale est plus faible qu'en cas d'administration par voie générale.
Les effets indésirables cités incluent les effets observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques.
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie.
- Affections psychiatriques : insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.
- Affections du système nerveux : syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésies, céphalées, étourdissement et nervosité.
- Affections oculaires : signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, larmoiements, rougeur), blépharite, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite, vision trouble et décollement de la choroïde suite à une chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, ptosis, diplopie.
- Affections cardiaques : bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.
- Affections vasculaires : hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds, aggravation d'une claudication intermittente existante.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme (surtout chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux, insuffisance respiratoire, essoufflement.
- Affections gastro-intestinales : dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis, rash, éruption cutanée.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgies, lupus érythémateux disséminé, arthropathie.
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction sexuelle, diminution de la libido, impuissance, maladie de Lapeyronie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie/fatigue, soif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec Timoptol LP se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie générale tels que étourdissements, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux (code ATC : S01ED01), bêtabloquant (S : organes sensoriels).
Sur le plan général :
Le timolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :
- bêtabloquant non cardiosélectif,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou absence d'activité sympathomimétique intrinsèque [ASI]),
- effet stabilisant de membrane (anesthésique local ou quinidine-like) non significatif.

Sur le plan oculaire :
- le maléate de timolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome,
- son activité se manifeste environ 20 minutes après instillation, atteint son maximum en 2 à 4 heures et est encore présente au bout de 24 heures,
- stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an. Une diminution de la sensibilité au maléate de timolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé,
- il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation,
- l'excipient de ce collyre (gomme gellane) a la propriété de former un gel clair, transparent, à des concentrations basses de polymères, en présence de cations. Cette transformation a lieu lors du contact du médicament avec l'œil, ce qui permet de réduire le rythme d'administration quotidien à une seule instillation oculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une à deux heures après instillation d'une goutte de Timoptol LP, un pic de concentration plasmatique est observé. Les pics observés après instillation d'une goutte de timolol à 0,5 % sont en moyenne plus faibles avec le timolol associé à de la gellane (0,28 ng/ml) qu'avec le timolol en solution (0,46 ng/ml).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture du flacon : 2 ans.
Pas de précaution particulière de conservation.
Après ouverture du flacon : Le médicament peut être conservé 28 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les patients doivent être avertis qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon et l'œil ou les parties avoisinantes.
Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions oculaires graves, voire une perte de la vision.
Instructions concernant la manipulation :
1. Avant d'utiliser ce collyre pour la première fois, assurez-vous que la languette de sécurité sur le devant du flacon n'est pas déchirée. Un espace entre le flacon et le bouchon est normal lorsque le flacon n'est pas ouvert.
2. Déchirez la languette de sécurité pour rompre l'inviolabilité.
3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon en tournant comme indiqué par les flèches sur le dessus du

bouchon. Ne tirez pas directement le bouchon vers le haut. En le faisant, vous empêcheriez votre flacon de fonctionner normalement.

4. Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour pouvoir instiller les gouttes entre la paupière et l'œil.
5. Renversez le flacon en le tenant au niveau du poussoir avec le pouce ou l'index et pressez doucement jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. **Ne touchez pas l'œil ou la paupière avec l'embout du flacon**.
   Les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions oculaires graves et une perte de la vision. Si vous pensez que votre médicament a pu être contaminé ou si vous présentez une infection oculaire, contactez immédiatement votre médecin afin de savoir si vous pouvez réutiliser ce flacon.
6. Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 2 minutes réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
7. Après la première ouverture, si les gouttes s'écoulent difficilement, replacez le bouchon sur le flacon et vissez (**ne vissez pas trop fort**), puis retirez le bouchon en le dévissant dans l'autre sens comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon.
8. Répétez les étapes 4 et 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.
9. Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Pour une fermeture correcte, la flèche située sur le côté gauche du bouchon doit être alignée avec la flèche située sur le côté gauche de l'étiquette du flacon. Ne vissez pas trop fort, cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
10. L'embout est conçu pour délivrer une seule goutte ; par conséquent, n'élargissez pas le trou de l'embout.
11. Lorsque vous n'arrivez plus à extraire de gouttes, il restera un peu de collyre dans le flacon. Cela ne doit pas vous inquiéter car une quantité supplémentaire de Timoptol LP a été ajoutée pour vous permettre d'avoir le nombre suffisant de gouttes comme prescrit par votre médecin.
    N'essayez pas d'extraire du flacon l'excès de collyre.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933733971 (1994, RCP rév 22.06.16) fl 0,25 %.
3400933734053 (1994, RCP rév 22.06.16) fl 0,50 %.

Prix : 7,21 € (flacon de 2,5 ml à 0,25 %).
7,84 € (flacon de 2,5 ml à 0,50 %).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : MSD France, 34, avenue Léonard-de-Vinci, 92400 Courbevoie.

SANTEN
87-89, quai Panhard-et-Levassor. 75013 Paris
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30
Info médic : Tél : 01 70 75 26 84
Site web : www.santen.eu/fr

TIORFAN ® 100 mg gélule

racécadotril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule de couleur ivoire, taille 2, contenant une poudre blanche ayant une odeur de soufre : Boîte de 20, sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

COMPOSITION	*p gélule*
Racécadotril (DCI)	100 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (41 mg/gél).

DC INDICATIONS

Tiorfan est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës chez l'adulte, en complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Médicament réservé à l'adulte.

Adulte :

Une gélule d'emblée, quel que soit le moment, puis une gélule trois fois par jour, de préférence au début des trois principaux repas.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention de deux selles moulées. Ne jamais dépasser 7 jours de traitement.

Populations particulières :

- Population pédiatrique : Tiorfan 100 mg, gélule ne doit pas être utilisé chez le nourrisson et chez l'enfant. Il existe d'autres formes pharmaceutiques de Tiorfan adaptées à l'administration dans la population pédiatrique.
- Population âgée : un ajustement posologique ne semble pas justifié chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de Tiorfan ne dispense pas d'une réhydratation si nécessaire.

En présence de signes d'un syndrome dysentérique aigu, tels la présence de sang dans les selles, ou d'une fièvre, le racécadotril ne doit pas être utilisé.

Le racécadotril n'a pas été évalué et ne doit pas être utilisé au cours des diarrhées associées aux antibiotiques.

Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Ces patients devraient donc être traités avec prudence (cf Pharmacocinétique).

La biodisponibilité peut être réduite chez les patients ayant des vomissements prolongés.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Des réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de ce médicament. Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères et ne requièrent aucun traitement. Cependant dans certaines situations, ces réactions peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital ; le lien avec la prise du racécadotril ne peut pas être entièrement exclu. Si des réactions cutanées sévères apparaissent, le traitement par racécadotril doit être immédiatement arrêté.

DC INTERACTIONS

Interaction du racécadotril avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

Association contre-indiquée :

- en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

Association déconseillée :

- en l'absence d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

La prise concomitante de racécadotril avec le lopéramide ou le nifuroxazide ne modifie pas la cinétique du racécadotril.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études de fertilité menées chez les rats mâles et femelles.

GROSSESSE :

Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect concernant la toxicité sur la reproduction. Les données cliniques sur l'utilisation du racécadotril au cours de la grossesse sont très limitées. En conséquence, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser Tiorfan au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage du racécadotril dans le lait et en raison de ses propriétés pharmacologiques et de l'immaturité du tube digestif du nouveau-né, Tiorfan ne devrait pas être administré au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le racécadotril n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre des études cliniques sur la diarrhée aiguë, les données de 2193 adultes traités avec racécadotril et 282 traités avec placebo sont disponibles.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés plus fréquemment avec racécadotril qu'avec placebo au cours des essais cliniques, ou ont été rapportés pendant la période de commercialisation.

Ils sont énumérés par classe de système d'organes et selon la convention suivante : très fréquents ($\geqslant$ 1/10) ; fréquents ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rares ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).

Affections du système nerveux central :

- Fréquents : céphalée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquents : rash, érythème.
- Fréquence inconnue : érythème polymorphe, œdème de la langue, de la face, des lèvres ou des paupières, angio-œdème (œdème de Quincke), urticaire, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo, toxidermie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage rapportés, les patients n'ont pas présenté d'effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre antidiarrhéique (médicament antisécrétoire intestinal ; code ATC : A07XA04 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Le racécadotril est une prodrogue, qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, qui est un inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme de la membrane cellulaire, présente dans différents tissus, dont l'épithélium intestinal.

Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes et endogènes, telles que les enképhalines.

Le racécadotril protège ainsi les enképhalines de la dégradation enzymatique, prolongeant ainsi leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle, réduisant ainsi l'hypersécrétion.

Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce une activité antidiarrhéique rapide, sans modification du temps de transit intestinal.

Le racécadotril n'entraîne pas de ballonnement abdominal. Durant les essais cliniques, une constipation secondaire est observée avec la même fréquence dans les groupes racécadotril et placebo.

Par voie orale, l'activité est uniquement périphérique, sans effet sur le système nerveux central.

Une étude clinique randomisée, croisée, a montré que le racécadotril 100 mg à la dose thérapeutique (1 gélule) ou à une dose supérieure (4 gélules) n'induit pas de prolongation du QT/QTc chez 56 volontaires sains (contrairement à l'effet observé avec la moxifloxacine, utilisée comme contrôle positif).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le racécadotril est rapidement absorbé. L'activité sur l'enképhalinase plasmatique apparaît dès la trentième minute.

La biodisponibilité du racécadotril n'est pas modifiée par les repas, mais le pic d'activité est retardé d'environ 1 heure et demie.

Distribution :

Après administration orale de racécadotril marqué au ^{14}C chez des volontaires sains, la concentration de racécadotril était environ 200 fois supérieure dans le plasma que dans les cellules sanguines et environ 3 fois supérieure dans le plasma que dans le volume total de sang. Le racécadotril ne se lie pas aux cellules sanguines de manière importante.

Dans le plasma, le volume apparent moyen de distribution de 66,4 L/kg démontre une distribution modérée du ^{14}C dans les autres tissus.

Quatre-vingt-dix pour cent du métabolite actif du racécadotril, thiorphan, (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine.

Les propriétés pharmacocinétiques du racécadotril ne sont pas modifiées lors de l'administration de doses répétées ou chez le sujet âgé.

L'amplitude et la durée d'action du racécadotril sont liées à la dose administrée. Le pic d'activité sur l'enképhalinase plasmatique survient en environ 2 heures après la prise et correspond à une inhibition de 75 % pour la dose de 100 mg.

Pour une dose de 100 mg, la durée d'activité sur l'enképhalinase plasmatique est d'environ 8 heures.

Métabolisme :

La demi-vie biologique du racécadotril, déterminée à partir de l'inhibition plasmatique de l'enképhalinase, est de 3 heures.

Le racécadotril est rapidement hydrolysé en thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, son métabolite actif, lui-même transformé en métabolites inactifs S-méthylthiorphan sulfoxyde, S-méthyl tiorfan, acide 2-méthanesulfinylméthyl propionique et acide 2-méthylsulfanylméthyl propionique, qui ont tous été formés à plus de 10 % de l'exposition systémique de la molécule mère.

D'autres métabolites mineurs ont également été détectés et quantifiés dans les urines et les matières fécales.

L'administration répétée de racécadotril n'induit pas d'accumulation dans l'organisme.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inhibiteurs des isoformes du cytochrome CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inducteurs des isoformes du cytochrome CYP (famille 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famille 1A, 2E1) et des enzymes qui se lient à la glucuronyltransférase.

Le racécadotril ne modifie pas la liaison protéique de produits fortement liés aux protéines, tels que tolbutamide, warfarine, acide niflumique, digoxine ou phénytoïne.

Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B), le profil cinétique du métabolite montre les mêmes Tmax et $T_{1/2}$, et de plus faibles Cmax (− 65 %) et aire sous la courbe (− 29 %), par rapport à des sujets sains.

Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 11 et 39 ml/min), le profil cinétique du métabolite montre une plus faible Cmax (− 49 %) et de plus grandes aires sous la courbe (+ 15 %) et $T_{1/2}$, par rapport à des volontaires sains (clairance de la créatinine > 70 ml/min).

Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacodynamiques sont similaires à ceux de la population adulte, avec une Cmax atteinte 2 heures 30 minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration des doses répétées toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Excrétion :

Le racécadotril est éliminé via ses métabolites actifs et inactifs. L'élimination se fait surtout par voie rénale (81,4 %) et, à moindre degré, par voie fécale (environ 8 %). L'excrétion par voie pulmonaire n'est pas significative (moins de 1 % de la dose).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité chronique de 4 semaines réalisées chez des singes et des chiens, utiles pour l'évaluation de la durée du traitement chez l'homme, n'ont mis en évidence aucun effet à des dosages jusqu'à 1250 mg/kg/jour et 200 mg/kg qui correspondent à des marges de sécurité de 625 et 62 (par rapport à l'homme) respectivement.

Le racécadotril ne s'est pas révélé immunotoxique sur la souris traitée pendant 1 mois.

Une exposition de plus longue durée (1 an) chez les singes a montré des infections généralisées et des réponses réduites aux anticorps à la vaccination (à la dose de 500 mg/kg/jour) et aucune infection/dépression immunitaire à 120 mg/kg/jour.

De même, chez le chien traité à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines, quelques réactions infectieuses/immunes ont été détectées. Leur signification clinique est méconnue : se référer à la rubrique Effets indésirables.

Aucun effet mutagénique ou clastogénique du racécadotril n'a été détecté lors des tests standards *in vivo* et *in vitro*.

Des tests de cancérogénicité n'ont pas été effectués car il s'agit d'un traitement de courte durée.

Des études de toxicité reproductive et du développement (développement pré-embryonnaire et fertilité, développement prénatal et postnatal, études de développement embryofœtal) n'ont révélé aucun effet particulier du racécadotril.

D'autres effets précliniques (tels qu'anémie sévère vraisemblablement aplasique, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) ont été observés seulement lors d'une exposition suffisamment supérieure par rapport à l'exposition maximale chez l'homme. Leur signification clinique n'est pas connue.

Une étude de toxicité réalisée chez des rats juvéniles n'a mis en évidence aucun effet significatif dû au racécadotril à des doses jusqu'à 160 mg/kg/jour, qui correspond à une dose 35 fois plus élevée que la dose pédiatrique recommandée (exemple : 4,5 mg/kg/jour).

Malgré l'immaturité de la fonction rénale chez les enfants de moins de 1 an, des niveaux d'exposition supérieurs ne sont pas attendus chez ceux-ci.

D'autres études de pharmacologie de sécurité n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et les fonctions respiratoires.

Chez l'animal, le racécadotril renforce l'effet de la butylhyoscine sur le transit intestinal et sur l'effet anticonvulsivant de la phénythoïne.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933496777 (1992, RCP rév 22.07.16).

Prix : 6,59 € (20 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

TIORFAN ® poudre orale en sachet-dose 30 mg Enfants, 10 mg Nourrissons

racécadotril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre orale enfant à 30 mg (blanche, avec une odeur caractéristique d'abricot) : 3 g de poudre en sachet-dose (PE/Papier/Aluminium), boîte de 30.

Poudre orale nourrisson à 10 mg (blanche, avec une odeur caractéristique d'abricot) : 1 g de poudre en sachet-dose (PE/Papier/Aluminium), boîte de 16.

COMPOSITION

Poudre enfant 30 mg :	*p sachet-dose*
Racécadotril (DCI)	30 mg

Poudre nourrisson 10 mg :	*p sachet-dose*
Racécadotril (DCI)	10 mg

Excipients (communs) : saccharose, silice colloïdale anhydre, dispersion de polyacrylate à 30 %. *Arôme :* abricot (vanilline, gamma undécalactone, gamma nonalactone, caproate d'allyle, citron, néroli, orange, gomme arabique, maltodextrine, sorbitol).

Excipient à effet notoire : saccharose (2,9 g par sachet enfant 30 mg ; 966,5 mg par sachet nourrisson 10 mg).

DC INDICATIONS

En complément à la réhydratation orale et des mesures diététiques, traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'enfant et du nourrisson.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités de l'enfant (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Tiorfan 30 mg est indiqué chez l'enfant d'un poids supérieur ou égal à 13 kg.

Tiorfan 10 mg est indiqué chez le nourrisson à partir d'un mois et de moins de 13 kg.

POSOLOGIE :

La posologie usuelle journalière est établie en fonction du poids corporel sur la base de 1,5 mg/kg par prise, avec une prise d'emblée, puis trois prises réparties dans la journée.

En pratique :

Nombre de sachet(s) par prise en fonction du poids corporel de l'enfant ou du nourrisson :

Age	Nombre de sachets
Nourrisson de moins de 9 kg	1 sachet de 10 mg, 3 fois par jour
Nourrisson de 9 à 13 kg	2 sachets de 10 mg, 3 fois par jour
Enfant de 13 à 27 kg	1 sachet de 30 mg, 3 fois par jour
Enfant de plus de 27 kg	2 sachets de 30 mg, 3 fois par jour

MODE D'ADMINISTRATION :

La poudre peut être versée soit dans l'alimentation, soit dans un verre d'eau ou un biberon, en remuant bien et en faisant avaler la totalité du mélange immédiatement.

- Le 1er jour : une prise d'emblée, puis 3 prises réparties dans la journée.
- Les jours suivants : 3 prises réparties dans la journée.

Le traitement sera poursuivi jusqu'au retour de deux selles moulées, sans dépasser 7 jours.

__Populations particulières :__

Aucune étude n'a été menée chez les nourrissons de moins de 3 mois.

Aucune étude n'a été menée chez les enfants et les nourrissons souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par Tiorfan n'est qu'un traitement adjuvant, en complément de la réhydratation orale, et ne dispense en aucun cas de celle-ci. La réhydratation doit être systématique chez les nourrissons/enfants présentant une diarrhée aiguë, afin de prévenir ou traiter la déshydratation, et doit être adaptée de façon à compenser les pertes hydroélectrolytiques.

Le traitement des diarrhées aiguës chez l'enfant repose essentiellement sur la correction des pertes en eau et électrolytes par utilisation de solutés de réhydratation orale et la réalimentation précoce dont les modalités dépendent en fonction de l'âge de l'enfant et du type de l'alimentation antérieure à la diarrhée.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée, de vomissement important ou de refus d'alimentation, une réhydratation par voie intraveineuse devra être envisagée.

La présence de sang ou de pus dans les selles avec fièvre peut être le signe d'une diarrhée à germe invasif ou de la présence d'autres maladies en cours. En cas de diarrhée infectieuse avec des manifestations cliniques suggérant un phénomène invasif, recourir à des antibactériens à bonne diffusion systémique.

Le racécadotril n'a pas été évalué au cours des diarrhées associées aux antibiotiques. Par conséquent, le racécadotril ne doit pas être utilisé dans ces cas.

Du fait d'une biodisponibilité potentiellement réduite, le racécadotril ne devra pas être administré en cas de vomissements prolongés ou incontrôlables.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, Tiorfan ne devra pas être administré en raison de l'absence de données.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient environ 2,899 g de saccharose par sachet (poudre orale enfant) ou environ 0,966 g de saccharose par sachet (poudre orale nourrisson). Si la quantité de saccharose (source de glucose et de fructose) dans la dose journalière de ce médicament dépasse 5 g par jour, il faut en tenir compte dans la ration de sucre journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Des réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de ce médicament. Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères et ne requièrent aucun traitement. Cependant dans certaines situations, ces réactions peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital ; le lien avec la prise du racécadotril ne peut pas être entièrement exclu. Si des réactions cutanées sévères apparaissent, le traitement par racécadotril doit être immédiatement arrêté.

DC INTERACTIONS

Interaction du racécadotril avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

__Association contre-indiquée :__

- en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

__Association déconseillée :__

- en l'absence d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

La prise concomitante de racécadotril avec le lopéramide ou le nifuroxazide ne modifie pas la cinétique du racécadotril.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect concernant la toxicité sur la reproduction. Les données cliniques sur l'utilisation du racécadotril au cours de la grossesse sont très limitées. En conséquence, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser Tiorfan au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage du racécadotril dans le lait et en raison de ses propriétés pharmacologiques et de l'immaturité du tube digestif du nouveauné, Tiorfan ne devrait pas être administré au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études de fertilité menées chez les rats mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le racécadotril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les essais cliniques conduits au cours de la diarrhée aiguë ont fourni des données de sécurité d'emploi chez 860 nourrissons et enfants traités par du racécadotril et 441 traités par du placebo.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés plus fréquemment avec racécadotril qu'avec placebo au cours des essais cliniques, ou ont été rapportés pendant la période de commercialisation.

La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquents (> 1/10) ; fréquents (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (> 1/1000 à < 1/100) ; rares (> 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

__Affections de la peau et du tissu sous-cutané :__

- Peu fréquents : rash, érythème.
- Fréquence indéterminée : urticaire, angiœdème (œdème de la langue, de la face, de la lèvre, ou de la paupière), érythème polymorphe, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage rapportés, les patients n'ont pas présenté d'effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiarrhéique, antisécrétoire intestinal (code ATC : A07XA04 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Le racécadotril est une prodrogue qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, qui est un inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme de la membrane cellulaire, présente dans différents tissus, dont l'épithélium intestinal.

Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes et endogènes, telles que les enképhalines.

Le racécadotril protège ainsi les enképhalines de la dégradation enzymatique, prolongeant ainsi leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle, réduisant ainsi l'hypersécrétion.

Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce une activité antidiarrhéique, sans modification du temps de transit intestinal.

Dans deux études cliniques effectuées chez l'enfant, le racécadotril a réduit de 40 % et 46 %, respectivement, les poids de selles dans les premières 48 heures.

Une réduction significative de la durée de la diarrhée et du besoin de réhydratation a également été observée.

Une méta-analyse fondée sur les données individuelles (9 essais cliniques randomisés, racécadotril *versus* placebo, en plus de la solution de réhydratation orale) a recueilli les données individuelles des 1384 garçons et filles souffrant de diarrhée aiguë de sévérité variée, traités en ambulatoire ou en hospitalisation.

L'âge moyen était de 12 mois (intervalle interquartile : 6 à 39 mois).

Un total de 714 patients avait moins de 1 an et 670 patients avaient plus de 1 an. Le poids moyen variait de 7,4 kg à 12,2 kg selon les études. La durée globale moyenne de la diarrhée après l'inclusion était de 2,81 jours dans le groupe placebo et de 1,75 jour pour le racécadotril.

Par voie orale, l'activité du racécadotril reste périphérique, sans effet sur le système nerveux central.

Une étude clinique randomisée, croisée, a montré que le racécadotril 100 mg à la dose thérapeutique (1 gélule) ou à une dose supérieure (4 gélules) n'induit pas de prolongation du QT/QTc chez 56 adultes volontaires sains (contrairement à l'effet observé avec la moxifloxacine, utilisée comme contrôle positif).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

__Absorption :__

Après administration orale, le racécadotril est rapidement absorbé. L'activité sur l'enképhalinase plasmatique apparaît dès la trentième minute.

La biodisponibilité du racécadotril n'est pas modifiée par les repas, mais le pic d'activité est retardé d'environ 1 heure et demie.

__Distribution :__

Après administration orale de racécadotril marqué au ^{14}C chez des volontaires sains, la concentration de racécadotril était environ 200 fois supérieure dans le plasma que dans les cellules sanguines et environ 3 fois supérieure dans le plasma que dans le volume total de sang. Le racécadotril ne se lie pas aux cellules sanguines de manière importante.

Dans le plasma, le volume apparent moyen de distribution de 66,4 L/kg démontre une distribution modérée du ^{14}C dans les autres tissus.

Quatre-vingt-dix pour cent du métabolite actif du racécadotril, thiorphan, (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement, l'albumine.

Les propriétés pharmacocinétiques du racécadotril ne sont pas modifiées lors de l'administration de doses répétées ou chez le sujet âgé.

L'amplitude et la durée d'action du racécadotril sont liées à la dose administrée. Le pic de concentration est de 2 h 30 environ et correspond à une inhibition de 90 % de l'activité enzymatique pour la dose administrée de 1,5 mg/kg.

Pour une dose de 100 mg, la durée d'activité sur l'enképhalinase plasmatique est d'environ 8 heures.

__Métabolisme :__

La demi-vie biologique du racécadotril, déterminée à partir de l'inhibition plasmatique de l'enképhalinase, est de 3 heures.

Le racécadotril est rapidement hydrolysé en thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, son métabolite actif, lui-même transformé en métabolites inactifs S-methylthiorphan sulfoxyde, S-methylthiorphan, acide 2-methanesulfinylméthyl propionique et acide 2-methylsulfanylmethyl propionique, qui ont tous été formés à plus de 10 % de l'exposition systémique de la molécule mère.

D'autres métabolites mineurs ont également été détectés et quantifiés dans les urines et les matières fécales.

L'administration répétée de racécadotril n'induit pas d'accumulation dans l'organisme.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inhibiteurs des isoformes du cytochrome CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inducteurs des isoformes du cytochrome CYP (famille 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famille 1A, 2E1) et des enzymes qui se lient à la glucuronyltransférase.

Le racécadotril ne modifie pas la liaison protéique de produits fortement liés aux protéines, tels que tolbutamide, warfarine, acide niflumique, digoxine ou phénytoïne.

Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B), le profil cinétique du métabolite montre les mêmes Tmax et T½, et de plus faibles Cmax (− 65 %) et aires sous la courbe (− 29 %), par rapport à des sujets sains.

Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 11 et 39 ml/min), le profil cinétique du métabolite montre une plus faible Cmax (− 49 %) et de plus grandes aires sous la courbe (+ 15 %) et T½, par rapport à des volontaires sains (clairance de la créatinine > 70 ml/min).

Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacodynamiques sont similaires à ceux de la population adulte, avec une Cmax atteinte 2 heures 30 minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration de doses répétées toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

__Excrétion :__

Le racécadotril est éliminé *via* ses métabolites actifs et inactifs. L'élimination se fait surtout par voie rénale (81,4 %) et, à moindre degré, par voie fécale (environ 8 %). L'excrétion par voie pulmonaire n'est pas significative (moins de 1 % de la dose).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité chronique de 4 semaines réalisées chez des singes et des chiens, utiles pour l'évaluation de la durée du traitement chez l'homme, n'ont mis en évidence aucun effet à des dosages jusqu'à 1250 mg/kg/jour et 200 mg/kg, qui correspondent à des marges de sécurité de 625 et 62 (par rapport à l'homme) respectivement.

Le racécadotril ne s'est pas révélé immunotoxique sur la souris traitée pendant 1 mois.

Une exposition de plus longue durée (1 an) chez les singes a montré des infections généralisées et des réponses réduites aux anticorps à la vaccination (à la dose de 500 mg/kg/jour) et aucune infection/dépression immunitaire à 120 mg/kg/jour.

De même, chez le chien traité à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines, quelques réactions infectieuses/immunes ont été détectées. Leur signification clinique est méconnue : se référer à la rubrique Effets indésirables.

Aucun effet mutagénique ou clastogénique du racécadotril n'a été détecté lors des tests standards *in vivo* et *in vitro*.

Des tests de cancérogénicité n'ont pas été effectués car il s'agit d'un traitement de courte durée.

Des études de toxicité reproductive et du développement (développement pré-embryonnaire et fertilité, développement prénatal et postnatal, études de développement embryofœtal) n'ont révélé aucun effet particulier du racécadotril.

D'autres effets précliniques (tels qu'anémie sévère vraisemblablement aplasique, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) ont été observés seulement à des expositions nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme. Leur signification clinique n'est pas connue.

Une étude de toxicité réalisée chez des rats juvéniles n'a mis en évidence aucun effet significatif dû au racécadotril à des doses jusqu'à 160 mg/kg/jour, qui correspond à une dose 35 fois plus élevée que la dose pédiatrique recommandée (exemple : 4,5 mg/kg/jour).

Malgré l'immaturité de la fonction rénale chez les enfants de moins de 1 an, des niveaux d'exposition supérieurs ne sont pas attendus chez ceux-ci.

D'autres études de pharmacologie de sécurité n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et les fonctions respiratoires.

Chez l'animal, le racécadotril renforce l'effet de la butylhyoscine sur le transit intestinal et sur l'effet anticonvulsivant de la phénytoïne.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- 3 ans en zones climatiques I et II.
- 2 ans en zones climatiques III et IV.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935211422 (1999, RCP rév 22.07.16) enf 30 mg.
3400935211132 (1999, RCP rév 22.07.16) nour 10 mg.

Prix : 6,59 € (30 sachets enfant 30 mg).
7,03 € (16 sachets nourrisson 10 mg).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

TIORFANOR ®

racécadotril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 175 mg (de couleur blanche, sans marquage) : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

COMPOSITION *p cp*

Racécadotril (DCI) .... 175 mg

Excipients : lactose monohydraté, carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry blanc (alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 139,6 mg (soit 0,4 mmol) de lactose anhydre, équivalent à 144,1 mg de lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Tiorfanor est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës chez l'adulte, en complément des mesures diététiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Médicament réservé à l'adulte.

__Adulte :__

Dans le traitement de la diarrhée aiguë, un comprimé d'emblée, quel que soit le moment, puis un comprimé matin et soir, soit 2 comprimés par jour.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention de deux selles moulées.

Ne jamais dépasser 7 jours de traitement.

__**Populations particulières :**__

__Populations pédiatriques :__

Tiorfanor 175 mg, comprimé pelliculé, ne doit pas être utilisé chez le nourrisson et chez l'enfant.

Il existe d'autres formes pharmaceutiques de racécadotril adaptées à la population pédiatrique.

__Populations âgées :__

Un ajustement posologique ne semble pas justifié chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionné à la rubrique Composition.
- Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

L'administration de Tiorfanor 175 mg ne dispense pas d'une réhydratation si nécessaire.

En présence de signes d'un syndrome dysentérique aigu, tels que la présence de sang dans les selles ou d'une fièvre, le racécadotril ne doit pas être utilisé.

Le racécadotril n'a pas été évalué et ne doit pas être utilisé au cours des diarrhées associées aux antibiotiques.

Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Ces patients devraient donc être traités avec prudence (cf Pharmacocinétique).

La biodisponibilité peut être réduite chez les patients ayant des vomissements prolongés.

Ce médicament contient 139,6 mg (soit 0,4 mmol) de lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Des réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de ce médicament. Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères et ne requièrent aucun traitement. Cependant, dans certaines situations, ces réactions peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital ; le lien avec la prise de racécadotril ne peut pas être entièrement exclu. Si des réactions cutanées sévères apparaissent, le traitement par racécadotril doit être immédiatement arrêté.

DC **INTERACTIONS**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interaction du racécadotril avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

Association contre-indiquée :

- en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

Association déconseillée :

- en l'absence d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

La prise concomitante de racécadotril avec le lopéramide ou le nifuroxazide ne modifie pas la cinétique du racécadotril.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Fertilité :

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études de fertilité menées chez les rats mâle et femelle.

Grossesse :

Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect concernant la toxicité sur la reproduction. Les données cliniques sur l'utilisation du racécadotril au cours de la grossesse sont très limitées. En conséquence, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser le Tiorfanor 175 mg au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement :

En l'absence de données sur le passage de racécadotril dans le lait et en raison de ses propriétés pharmacologiques et de l'immaturité du tube digestif du nouveau-né, Tiorfanor 175 mg ne doit pas être administré au cours de l'allaitement.

DC **CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Le racécadotril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans le cadre des études cliniques sur la diarrhée aiguë, les données de 2193 adultes traités avec racécadotril et 282 traités avec placebo sont disponibles.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés plus fréquemment avec le racécadotril qu'avec le placebo au cours des essais cliniques, ou ont été rapportés pendant la période de commercialisation.

Ils sont énumérés par classe de système d'organes et selon la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux central :

- Fréquents : céphalée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquents : rash, érythème.
- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, œdème de la langue, de la face, des lèvres ou des paupières, angio-œdème (œdème de Quincke), urticaire, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo, toxidermie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC **SURDOSAGE**

Dans les cas de surdosage rapportés, les patients n'ont pas présenté d'effets indésirables.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Autre antidiarrhéique (médicament antisécrétoire intestinal). Code ATC : A07XA04 (A : appareil digestif et métabolisme).

Le racécadotril est une prodrogue, qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, qui est un inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme de la membrane cellulaire, présente dans différents tissus, dont l'épithélium intestinal.

Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes et endogènes, telles que les enképhalines. Le racécadotril protège ainsi les enképhalines de la dégradation enzymatique, prolongeant ainsi leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle, réduisant ainsi l'hypersécrétion.

Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce une activité antidiarrhéique rapide, sans modification du temps de transit intestinal.

Le racécadotril n'entraîne pas de ballonnement abdominal. Durant les essais cliniques, une constipation secondaire est observée avec la même fréquence dans les groupes racécadotril et placebo.

Par voie orale, l'activité est uniquement périphérique sans effet sur le système nerveux central.

Une étude clinique randomisée, croisée, a montré que le racécadotril 100 mg à la dose thérapeutique (1 gélule) ou à une dose supérieure (4 gélules) n'induit pas de prolongation du QT/QTc chez 56 volontaires sains (contrairement à l'effet observé avec la moxifloxacine, utilisé comme contrôle positif).

Efficacité clinique :

Une méta-analyse, réalisée sur 2 essais cliniques randomisés, a comparé l'efficacité du racécadotril, sous sa forme comprimés dosés à 175 mg, administré en 2 prises par jour (T175, n = 227), et sa forme gélules dosées à 100 mg, administré en 3 prises par jour (C100, n = 229), dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte. Le critère principal commun était le nombre total de selles non moulées (NDS) : par rapport à C100, T175 a réduit NDS de − 2,0 [− 3,21, − 0,78], p < 0,001. La réduction relative sous T175 *versus* C100 était de 33 %. La durée de la diarrhée − médiane [quartiles] en heures − était respectivement de 20 [5-32] et 26 [9-48] ; le rapport des risques T175/C100 était de 0,73 [IC 95 % : 0,60-0,88], p = 0,001 : la durée de la diarrhée jusqu'à la dernière selle non moulée était réduite de 27 % sous T175 par rapport à C100.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

Après administration orale, le racécadotril est rapidement absorbé. L'activité sur l'enképhalinase plasmatique apparaît dès la trentième minute.

La biodisponibilité du racécadotril n'est pas modifiée par les repas, mais le pic d'activité est retardé d'environ 1 heure et demie.

Distribution :

Après administration orale de racécadotril marqué au ^{14}C chez des volontaires sains, la concentration de racécadotril était environ 200 fois supérieure dans le plasma que dans les cellules sanguines et environ 3 fois supérieure dans le plasma que dans le volume total de sang. Le racécadotril ne se lie pas aux cellules sanguines de manière importante.

Dans le plasma, le volume apparent moyen de distribution de 66,4 l/kg démontre une distribution modérée du ^{14}C dans les autres tissus.

Quatre-vingt-dix pour cent du métabolite actif du racécadotril, (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement, l'albumine. Les propriétés pharmacocinétiques du racécadotril ne sont pas modifiées lors de l'administration de doses répétées ou chez le sujet âgé.

L'amplitude et la durée d'action du racécadotril sont liées à la dose administrée. Le pic d'activité sur l'enképhalinase plasmatique survient environ 2 heures après la prise et correspond à une inhibition de 75 % pour une dose de 100 mg.

Pour une dose de 100 mg, la durée d'activité sur l'enképhalinase plasmatique est d'environ 8 heures.

Métabolisme :

La demi-vie biologique du racécadotril, déterminée à partir de l'inhibition plasmatique de l'enképhalinase, est de 3 heures.

Le racécadotril est rapidement hydrolysé en thiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, son métabolite actif, lui-même transformé en métabolites inactifs S-méthylthiorphan sulfoxyde, S-méthyl tiorphan, acide 2-méthanesulfinylméthyl propionique et acide 2-méthylsulfanylméthyl propionique, qui ont tous été formés à plus de 10 % de l'exposition systémique de la molécule mère.

D'autres métabolites mineurs ont également été détectés et quantifiés dans les urines et les matières fécales.

L'administration répétée de racécadotril n'induit pas d'accumulation dans l'organisme.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inhibiteurs des isoformes du cytochrome CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19.

Les données *in vitro* montrent que le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inducteurs des isoformes du cytochrome CYP (famille 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famille 1A, 2E1) et des enzymes qui se lient à la glucuronyltransférase.

Le racécadotril ne modifie pas la liaison protéique de produits fortement liés aux protéines, tels que tolbutamide, warfarine, acide niflumique, digoxine ou phénytoïne.

Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B), le profil cinétique du métabolite montre les mêmes T_{max} et $T_{1/2}$, et de plus faibles C_{max} (− 65 %) et aire sous la courbe (− 29 %), par rapport à des sujets sains.

Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 11 et 39 ml/min), le profil cinétique du métabolite montre une plus faible C_{max} (− 49 %) et de plus grandes aire sous la courbe (+ 15 %) et $T_{1/2}$, par rapport à des volontaires sains (clairance de la créatinine > 70 ml/min).

Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacodynamiques sont similaires à ceux de la population adulte, avec une C_{max} atteinte 2 heures 30 minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration des doses répétées toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Excrétion :

Le racécadotril est éliminé via ses métabolites actifs et inactifs. L'élimination est surtout par voie rénale (81,4 %), et à moindre degré par voie fécale (environ 8 %). L'excrétion par voie pulmonaire n'est pas significative (moins de 1 % de la dose).

PP **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

L'étude de toxicité chronique de 4 semaines réalisée chez le singe, utile pour l'évaluation de la durée du traitement chez l'homme, n'a mis en évidence aucun effet majeur à des dosages jusqu'à 250 mg/kg/jour, ce qui correspond à une marge de sécurité de 27 (par rapport à l'homme).

D'autres effets précliniques (tels qu'anémie sévère vraisemblablement aplasique, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) ont été observés seulement suite à une exposition chronique de longue durée, à de fortes doses, correspondant à des expositions nettement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme. Leur signification clinique n'est pas connue.

D'autres études de pharmacologie de sécurité n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et les fonctions respiratoires.

Chez l'animal, le racécadotril renforce l'effet de la butylhyoscine sur le transit intestinal et sur l'effet anticonvulsivant de la phénytoïne.

Le racécadotril ne s'est pas révélé immunotoxique sur la souris traitée pendant 1 mois.

Une exposition de plus longue durée (1 an) chez les singes a montré des infections généralisées et des réponses réduites aux anticorps à la vaccination (à la dose de 500 mg/kg/jour) et aucune infection/dépression immunitaire à 120 mg/kg/jour.

De même, chez le chien traité à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines, aucun effet majeur n'a été observé et sur une durée de 26 semaines, quelques réactions infectieuses/immunes ont été détectées. Leur signification clinique est méconnue : cf Effets indésirables.

Aucun effet mutagénique ou clastogénique du racécadotril n'a été détecté lors des tests standards in vivo et in vitro.

Des tests de cancérogénicité n'ont pas été effectués car il s'agit d'un traitement de courte durée.

Etudes de toxicité reproductive et du développement (développement pré-embryonnaire et fertilité, développement pré-natal et post-natal, études de développement embryo-fœtal) n'ont révélé aucun effet particulier du racécadotril.

DP **MODALITÉS DE CONSERVATION**

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400938200348 (2007, RCP rév 14.12.16).

Prix : 4,81 € (12 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

BIOPROJET Pharma

9, rue Rameau. 75002 Paris

Tél : 01 47 03 66 33

Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04

E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com

Site web : www.bioprojet.com

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

TIORFAST ®

racécadotril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 100 mg (couleur ivoire, taille 2, contenant une poudre blanche ayant une odeur de soufre) : Boîte de 10 gélules, sous plaquette (PVC-PVDC/Aluminium).

COMPOSITION *p gélule*

Racécadotril (DCI) .... 100 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 41 mg de lactose monohydraté.

DC **INDICATIONS**

Tiorfast est indiqué dans le traitement symptomatique et de courte durée des diarrhées passagères (aiguës) chez l'adulte, en complément des mesures diététiques.

DC **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Médicament réservé à l'adulte.

Une gélule d'emblée, quel que soit le moment, puis une gélule trois fois par jour, de préférence avant ou au début des trois principaux repas.

Ce traitement est un complément des mesures diététiques.

Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà de 3 jours.

Populations particulières :

- Population pédiatrique : Tiorfast ne doit pas être utilisé chez le nourrisson et l'enfant, il existe d'autres présentations adaptées à la population pédiatrique.
- Population âgée : Un ajustement posologique ne semble pas justifié chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC (cf Interactions).

DC **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

L'administration de Tiorfast ne dispense pas d'une réhydratation si nécessaire.

En présence de signes d'un syndrome dysentérique aigu, tels la présence de sang dans les selles ou d'une fièvre, le racécadotril ne doit pas être utilisé.

Le racécadotril n'a pas été évalué et ne doit pas être utilisé au cours des diarrhées associées aux antibiotiques.

Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Ces patients devraient donc être traités avec prudence (cf Pharmacocinétique).

La biodisponibilité peut être réduite chez les patients ayant des vomissements prolongés.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Si au bout de 3 jours de traitement, la diarrhée persiste, une consultation médicale est recommandée et la conduite à tenir devra être réévaluée ainsi que les mesures éventuelles de réhydratation.

Des réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de ce médicament. Dans la plupart des cas, ces réactions sont légères et ne requièrent aucun traitement. Cependant dans certaines situations, ces réactions peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital ; le lien avec la prise de racécadotril ne peut pas être entièrement exclu. Si des réactions cutanées sévères apparaissent, le traitement par racécadotril doit être immédiatement arrêté.

DC **INTERACTIONS**

Interaction du racécadotril avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

Association contre-indiquée :

- en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

Association déconseillée :

- en l'absence d'antécédents d'angio-œdème sous IEC.

La prise concomitante de racécadotril avec le lopéramide ou le nifuroxazide ne modifie pas la cinétique du racécadotril.

DC **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

GROSSESSE :

Les études sur l'animal n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect concernant la toxicité sur la reproduction. Les données cliniques sur l'utilisation de racécadotril au cours de la grossesse sont très limitées. En conséquence il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser Tiorfast au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage de racécadotril dans le lait et en raison de ses propriétés pharmacologiques et de l'immaturité du tube digestif du nouveau-né, Tiorfast ne doit pas être administré au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études de fertilité menées chez les rats mâle et femelle.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le racécadotril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre des études cliniques sur la diarrhée aigüe, les données de 2193 adultes traités avec racécadotril et 282 traités avec placebo sont disponibles.
Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés plus fréquemment avec racécadotril qu'avec placebo au cours des essais cliniques, ou ont été rapportés pendant la période de commercialisation.
Ils sont énumérés par classe de système d'organes et selon la convention suivante : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 et < 1/100), rares (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rares (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).
Affections du système nerveux central :
- Fréquents : céphalée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquents : rash, érythème.
- Fréquence inconnue : érythème polymorphe, œdème de la langue, de la face, des lèvres ou des paupières, angio-œdème (œdème de Quincke), urticaire, érythème noueux, rash papulaire, prurit, prurigo, toxidermie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage rapportés, les patients n'ont pas présenté d'effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autre antidiarrhéique (médicament antisécrétoire intestinal) ; code ATC : A07XA04. (A : appareil digestif et métabolisme).
Le racécadotril est une prodrogue, qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, qui est un inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme de la membrane cellulaire, présente dans différents tissus, dont l'épithélium intestinal.
Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes et endogènes, telles que les enképhalines.
Le racécadotril protège ainsi les enképhalines de la dégradation enzymatique, prolongeant ainsi leur action au niveau des synapses enképhalinergiques de l'intestin grêle, réduisant ainsi l'hypersécrétion.
Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce une activité antidiarrhéique rapide, sans modification du temps de transit intestinal.
Le racécadotril n'entraine pas de ballonnement abdominal. Durant les essais cliniques, une constipation secondaire est observée avec la même fréquence dans les groupes racécadotril et placebo.
Par voie orale, l'activité est uniquement périphérique sans effet sur le système nerveux central.
Une étude clinique randomisée, croisée, a montré que le racécadotril 100 mg à la dose thérapeutique (1 gélule) ou à une dose supérieure (4 gélules) n'induit pas de prolongation du QT/QTc chez 56 volontaires sains (contrairement à l'effet observé avec la moxifloxacine, utilisé comme contrôle positif).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le racécadotril est rapidement absorbé. L'activité sur l'enképhalinase plasmatique apparaît dès la trentième minute.
La biodisponibilité du racécadotril n'est pas modifiée par les repas, mais le pic d'activité est retardé d'environ 1 heure et demie.
Distribution :
Après administration orale de racécaotril marqué au ^{14}C chez des volontaires sains, la concentration de racécadotril était environ 200 fois supérieure dans le plasma que dans les cellules sanguines et environ 3 fois supérieure dans le plasma que dans le volume total de sang. Le racécadotril ne se lie pas aux cellules sanguines de manière importante.
Dans le plasma, le volume apparent moyen de distribution de 66.4 L/kg démontre une distribution modérée du ^{14}C dans les autres tissus.
Quatre-vingt-dix pour cent du métabolite actif du racécadotril, tiorphan, (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, sont liés aux protéines plasmatiques, principalement, l'albumine.
Les propriétés pharmacocinétiques du racécadotril ne sont pas modifiées lors de l'administration de doses répétées ou chez le sujet âgé.
L'amplitude et la durée d'action du racécadotril sont liées à la dose administrée. Le pic d'activité sur l'enképhalinase plasmatique survient en environ 2 heures après la prise et correspond à une inhibition de 75 % pour la dose de 100 mg.
Pour une dose de 100 mg, la durée d'activité sur l'enképhalinase plasmatique est d'environ 8 heures.
Métabolisme :
La demi-vie biologique du racécadotril, déterminée à partir de l'inhibition plasmatique de l'enképhalinase, est de 3 heures.
Le racécadotril est rapidement hydrolysé en tiorphan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptométhyl)-3-phénylpropyl) glycine, son métabolite actif, lui-même transformé en métabolites inactifs S-methylthiorphan sulfoxyde, S-methyltiorfan, acide 2-methanesulfinylmethyl propionique et acide 2-methylsulfanylmethyl propionique, qui ont tous été formés à plus de 10 % de l'exposition systémique de la molécule mère.
D'autres métabolites mineurs ont également été détectés et quantifiés dans les urines et les matières fécales.
L'administration répétée de racécadotril n'induit pas d'accumulation dans l'organisme.
Les données *in vitro* montrent que, le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inhibiteurs des isoformes du cytochrome CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19.
Les données *in vitro* montrent que, le racécadotril/thiorfan et ses quatre métabolites inactifs majeurs n'agissent pas de manière significative comme inducteurs des isoformes du cytochrome CYP (famille 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, famille 1A, 2E1) et des enzymes qui se lient à la glucuronyltransférase.
Le racécadotril ne modifie pas la liaison protéique de produits fortement liés aux protéines, tels que tolbutamide, warfarine, acide niflumique, digoxine ou phénytoine.
Chez des patients insuffisants hépatiques (cirrhose, Child-Pugh B), le profil cinétique du métabolite montre les mêmes T_{max} et T½, et de plus faibles C_{max} (-65 %) et Aire sous la courbe (-29 %), par rapport à des sujets sains.
Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 11 et 39 ml/mn), le profil cinétique du métabolite montre une plus faible C_{max} (– 49 %) et de plus grandes Aire sous la Courbe (+ 15 %) et T½, par rapport à des volontaires sains (clairance de la créatinine > 70 ml/min).
Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacodynamiques sont similaires à ceux de la population adulte, avec une C_{max} atteinte 2 heures 30 minutes après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation après administration des doses répétées toutes les 8 heures, pendant 7 jours.
Excrétion :
Le racécadotril est éliminé via ses métabolites actifs et inactifs. L'élimination se fait surtout par voie rénale (81.4 %), et à moindre degré par voie fécale (environ 8 %). L'excrétion par voie pulmonaire n'est pas significative (moins de 1 % de la dose).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité chronique de 4 semaines réalisées chez des singes et des chiens utilisés pour l'évaluation de la durée du traitement chez l'homme, n'ont mis en évidence aucun effet à des dosages jusqu'à 1250 mg/kg/jour et 200 mg/kg qui correspondent à des marges de sécurité de 625 et 62 (par rapport à l'homme) respectivement.
Le racécadotril ne s'est pas révélé immunotoxique sur la souris traitée pendant 1 mois.
Une exposition de plus longue durée (1 an) chez les singes a montré des infections généralisées et des réponses réduites aux anticorps à la vaccination (à la dose de 500 mg/kg/jour) et aucune infection/dépression immunitaire à 120 mg/kg/jour.
De même, chez le chien traité à la dose de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines quelques réactions infectieuses/immunes ont été détectées. Leur signification clinique est méconnue : se référer à la rubrique Effets indésirables.
Aucun effet mutagénique ou clastogénique du racécadotril n'a été détecté lors des tests standards *in vivo* et *in vitro*.
Des tests de cancérogénicité n'ont pas été effectués car il s'agit d'un traitement de courte durée.
Des études de toxicité reproductive et du développement (développement pré-embryonnaire et fertilité, développement prénatal et postnatal, études de développement embryo-fœtal) n'ont révélé aucun effet particulier du racécadotril.
D'autres effets précliniques (tels qu'anémie sévère vraisemblablement aplasique, augmentation de la diurèse, cétonurie, diarrhée) ont été observés seulement lors d'une exposition suffisamment supérieure par rapport à l'exposition maximale chez l'homme. Leur signification clinique n'est pas connue.
D'autres études de pharmacologie de sécurité n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et les fonctions respiratoires.
Chez l'animal, le racécadotril renforce l'effet de la butylhyoscine sur le transit intestinal et sur l'effet anticonvulsivant de la phénythoïne.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400938961614 (2008 RCP rév 22.07.16).
Non remb Séc soc.

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

TISSUCOL KIT voie intralésionnelle

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Hémostase, Hématopoïèse, Hémoglobinopathies / Antihémorragiques

TITANORÉÏNE® crème

carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 40 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Carraghénates	2,5 g
Dioxyde de titane	2 g
Oxyde de zinc	2 g

Excipients : palmitostéarate de macrogol, glycérides polyglycosylés saturés, diméticone, cellulose microcristalline, propylèneglycol, Sépicide® HB (parahydroxybenzoates de méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle, alcool phénoxyéthylique), sorbate de potassium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires et autres affections anales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.
1 application matin et soir et après chaque selle, sans dépasser 4 applications par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

RELATIVES :
Pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale.
Le traitement doit être de courte durée.
Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-hémorroïdaire à usage topique (C : système cardiovasculaire).
Mucoprotecteur et lubrifiant, ce médicament met la muqueuse anorectale à l'abri des agressions mécaniques et chimiques dues principalement aux contacts stercoraux.
Le carraghénate (extrait d'algues rhodophycées) fournit en milieu humide un mucilage de nature colloïdale, filmogène, susceptible de s'appliquer intimement sur la muqueuse enflammée ou lésée et sur la selle dont il facilite le glissement et le besoin d'évacuation.
Par ailleurs, le carraghénate maintient au contact de la muqueuse les autres composants topiques inertes et protecteurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934768491 (1998, RCP rév 28.02.11).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

TITANORÉÏNE® suppositoire

carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 12.

COMPOSITION	*p suppos*
Carraghénates	300 mg
Dioxyde de titane	200 mg
Oxyde de zinc	400 mg

Excipients : talc, glycérides hémi-synthétiques solides.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires et autres affections anales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.
1 à 2 suppositoires par jour.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale.
Le traitement doit être de courte durée.
Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

PP PHARMACODYNAMIE

Cicatrisant (C : système cardiovasculaire).
Mucoprotecteur et lubrifiant de la muqueuse anorectale, il la met à l'abri des agressions mécaniques et chimiques dues principalement aux contacts stercoraux.
Le carraghénate (extrait d'algues rhodophycées) fournit en milieu humide un mucilage de nature colloïdale, filmogène, susceptible de s'appliquer intimement sur la muqueuse enflammée ou lésée et sur la selle dont il facilite le glissement et le besoin d'évacuation.
Par ailleurs, le carraghénate maintient au contact de la muqueuse les autres composants topiques inertes et protecteurs.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'étude toxicologique n'a pu mettre en évidence de façon significative la migration tissulaire du médicament dont l'évacuation est assurée lors de l'exonération.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932300778 (1979, RCP rév 28.02.11).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

TITANORÉÏNE® à la lidocaïne 2 %

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 20 g.

COMPOSITION	*p tube*
Carraghénates	0,5 g
Dioxyde de titane	0,4 g
Oxyde de zinc	0,4 g
Lidocaïne (DCI)	0,4 g

Excipients : palmitostéarate de macrogol, glycérides polyglycolysés saturés, diméticone, cellulose microcristalline, propylèneglycol, parahydroxybenzoates de méthyle (E219) et de propyle (E217), sorbate de potassium, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.
1 à plusieurs applications par jour.
La durée de traitement ne doit pas excéder 7 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédents de manifestations allergiques, notamment à la lidocaïne ou aux autres constituants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est nécessaire de recourir à un avis médical avant utilisation chez l'enfant.
L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale.
Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, le traitement doit être interrompu et un examen proctologique est indispensable.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
En raison de la présence de lidocaïne :
Un traitement répété ou prolongé doit être évité, en raison d'un risque potentiel d'effets indésirables systémiques de la lidocaïne.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	
Fréquence	Événement indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Réactions au site d'application pouvant inclure brûlures, érythème, exfoliation, irritation, douleurs, prurit, rash, urticaire
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le risque de surdosage est peu probable, compte tenu du faible dosage de la lidocaïne contenue dans Titanoréïne à la lidocaïne 2 %, crème.

Des cas exceptionnels d'ulcérations anales ont été rapportés avec une durée de traitement prolongée. L'application de doses massives pourrait potentiellement conduire à un surdosage ; en ce cas, une surveillance en milieu spécialisé devra être maintenue durant plusieurs heures en raison de l'absorption retardée. Des traitements symptomatiques doivent être instaurés.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicaments pour le traitement des hémorroïdes et des fissures anales à usage topique (code ATC : C05AD).

Topique en proctologie.

Mucoprotecteur et lubrifiant de la muqueuse anorectale, il la met à l'abri des agressions mécaniques ou chimiques dues principalement aux contacts stercoraux.

Le carraghénate (extrait d'algues rhodophycées) fournit en milieu humide un mucilage de nature colloïdale, filmogène, susceptible de s'appliquer intimement sur la muqueuse enflammée ou lésée et sur la selle dont il facilite le glissement et le besoin d'évacuation.

Par ailleurs, le carraghénate maintient au contact de la muqueuse les autres composants topiques inertes et protecteurs.

La présence de la lidocaïne base, anesthésique de contact, dans la crème, produit une analgésie rapide (15 minutes environ) dont la durée, variable selon les sujets, peut s'étendre de 1 à 3 heures, voire plus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'étude toxicologique n'a pu mettre en évidence de façon significative la migration tissulaire du médicament dont l'évacuation est assurée lors de l'exonération.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'orthotoluidine (métabolite de la prilocaïne) et la 2,6-xylidine (métabolite de la lidocaïne) ont révélé des propriétés mutagènes in vitro et un potentiel carcinogène à hautes doses au cours des études de toxicologie chronique chez l'animal.

Il n'est pas considéré que ces données impliquent un risque particulier chez l'homme, compte tenu de la voie d'administration, des doses utilisées et de la durée du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932372409 (1980, RCP rév 18.09.15).
Non remb Séc soc.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Info complémentaires et Pharmacovigilance :
Tél (nº Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 260 26 000

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TIVICAY®
dolutégravir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (rond, biconvexe, diamètre environ 6 mm ; gravé « SV 572 » sur une face et « 10 » sur l'autre ; blanc) ; *comprimé pelliculé à 25 mg* (rond, biconvexe, diamètre environ 7 mm ; gravé « SV 572 » sur une face et « 25 » sur l'autre ; jaune pâle) ; *comprimé pelliculé à 50 mg* (rond, biconvexe, diamètre environ 9 mm ; gravé « SV 572 » sur une face et « 50 » sur l'autre ; jaune) : Flacon (PEHD) de 30 avec bouchon de sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Dolutégravir (DCI) sodique
exprimé en dolutégravir .... 10 mg
ou 25 mg
ou 50 mg

Excipients (communs) : mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone K29/32, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc ; oxyde de fer jaune (E172) (cp à 25 et 50 mg).

DC INDICATIONS

Tivicay est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tivicay doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adultes :

- Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée) :
  La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) une fois par jour par voie orale. Tivicay doit être administré deux fois par jour dans cette population en cas de prise concomitante avec certains médicaments (par ex. : efavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Cf Interactions.
- Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée) :
  La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) deux fois par jour.
  D'après une modélisation, en cas de résistance documentée incluant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, une augmentation de posologie peut être envisagée chez des patients ayant un nombre limité d'options thérapeutiques (moins de 2 médicaments actifs) en raison de résistances aux différentes classes (cf Pharmacocinétique).
  La décision d'utiliser le dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (cf Pharmacodynamie).
  L'administration concomitante de Tivicay et de certains médicaments doit être évitée dans cette population (par ex. : efavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.

Adolescents âgés de 12 ans et plus :

Chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents.

Enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans

Chez les enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 15 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est déterminée en fonction du poids de l'enfant. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants. Les recommandations posologiques en fonction du poids corporel sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques en pédiatrie

Poids corporel (kg)	Dose
de 15 à moins de 20	20 mg une fois par jour (dose prise sous forme de deux comprimés de 10 mg)
de 20 à moins de 30	25 mg une fois par jour
de 30 à moins de 40	35 mg une fois par jour (dose prise sous forme d'un comprimé de 25 mg plus un comprimé de 10 mg)
40 ou plus	50 mg une fois par jour

Les recommandations posologiques spécifiques au comprimé de 10 mg, telles que définies dans le tableau 1, doivent être suivies. Par conséquent, la dose journalière unique de 50 mg ne doit pas être administrée sous forme de cinq comprimés de 10 mg (cf Pharmacocinétique).

Omission de doses :

En cas d'oubli d'une dose de Tivicay, le patient doit prendre Tivicay dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés :

Les données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 ml/min, non dialysés). Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés ; cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; le dolutégravir doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité du dolutégravir chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg n'ont pas encore été établies. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants et les adolescents. Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune posologie ne peut être préconisée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique). En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, Tivicay doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148) : cf Pharmacocinétique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Administration concomitante de dofétilide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase nécessitant une attention particulière :

La décision d'utiliser le dolutégravir en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase doit prendre en compte le fait que l'activité du dolutégravir est considérablement compromise pour les souches virales présentant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (cf Pharmacodynamie). L'efficacité attendue avec le dolutégravir en présence d'une telle résistance aux inhibiteurs d'intégrase est incertaine (cf Pharmacocinétique).

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par dolutégravir ; celles-ci étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique sévère. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du dolutégravir ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (cf Effets indésirables).

Infections opportunistes :

Les patients doivent être informés que le dolutégravir ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Interactions avec d'autres médicaments :

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Ceci inclut l'administration concomitante de médicaments qui diminuent l'exposition au dolutégravir (tels que les agents antiacides à base de magnésium et d'aluminium, les suppléments en fer et en calcium, les compléments multivitaminés et les agents inducteurs, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'association tipranavir/ritonavir, la rifampicine, le millepertuis et certains médicaments antiépileptiques) (cf Interactions).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (cf Interactions). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

Ostéonécrose :

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

DC INTERACTIONS

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir :

Tous les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir tableau 2). L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir tableau 2).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir tableau 2).

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, cf Pharmacocinétique).

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex.,

dofétilide, metformine) (voir tableau 2 et Contre-indications).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques). Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

Le tableau 2 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions :

Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments coadministrés sont listées dans le tableau 2 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; ASC signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} signifie la concentration maximum observée ; C_τ signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation (%)
Médicaments antirétroviraux	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_τ ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans coadministration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir chez les patients résistants aux INIs (voir ci-dessous dans le tableau).	
Lopinavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas l'efavirenz doivent être envisagées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Névirapine	Dolutégravir ↓ (non étudié ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'efavirenz du fait de l'induction)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être envisagées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % C_τ ↑ 22 % Rilpivirine ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_τ ↓ 8 % Ténofovir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Inhibiteurs de protéase	
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (cf Pharmacocinétique), du fait de l'absence de données.	
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % C_{max} ↑ 33 % C_τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (cf Pharmacocinétique), du fait de l'absence de données.	
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_τ ↓ 76 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Fosamprénavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_τ ↓ 49 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être envisagées.	
Nelfinavir	Dolutégravir ↔ (non étudié)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Darunavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_{24} ↓ 38 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Autres médicaments antiviraux	
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25 % C_{max} ↑ 19 % C_τ ↑ 37 % Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7 % C_{max} ↑ 5 % C_τ ↑ 8 % Bocéprévir ↔ (témoins historiques)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Autres médicaments	
Anti-arythmiques	
Dofétilide	Dofétilide ↑ (non étudié ; augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (cf Contre-indications).	
Anticonvulsivants	
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_τ ↓ 73 %
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.	
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir ↓ (non étudié ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, des alternatives à ces inducteurs métaboliques doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.	
Médicaments antifongiques azolés	
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.	
Produits de phytothérapie	
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, d'autres associations n'incluant pas le millepertuis doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.	
Antiacides et compléments alimentaires	
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Recommandations concernant la coadministration : Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).	
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Recommandations concernant la coadministration : Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).	
Corticostéroïdes	
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_τ ↑ 17 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Antidiabétiques	
Metformine	Metformine ↑ En cas de co-administration avec le dolutegravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79 % ; C_{max} ↑ 66 % En cas de co-administration avec le dolutegravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % ; Cmax ↑ 111 %
Recommandations concernant la coadministration : Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Antimycobactériens	
Rifampicine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_τ ↓ 72 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_τ ↓ 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Contraceptifs oraux	
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % NGMN ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %
Recommandations concernant la coadministration : Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont coadministrés avec le dolutégravir.	
Analgésiques	
Méthadone	Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_τ ↓ 1 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucun des médicaments ne requiert d'adaptation posologique.	

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang. Il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients

au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dolutégravir doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées des études cliniques de phase IIb et de phase III menées chez 1222 patients naïfs de traitement antirétroviral, 357 patients préalablement traités par antirétroviraux et non exposés à des inhibiteurs d'intégrase et 264 patients en échec d'un traitement antérieur comprenant un inhibiteur d'intégrase (y compris avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase). L'effet indésirable le plus sévère, observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement ont été des nausées (13 %), une diarrhée (18 %) et des céphalées (13 %).

Le profil de sécurité observé a été similaire dans les différentes populations traitées mentionnées ci-dessus.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 : Effets indésirables

Fréquence (tout grade)	Effets indésirables *par classe de systèmes d'organes (MedDRA)*
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Syndrome de restauration immunitaire* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie Rêves anormaux Dépression
Peu fréquent	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées Diarrhées
Fréquent	Vomissements Flatulences Douleur abdominale haute Douleur abdominale Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

* Voir ci-dessous Description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables :

Anomalies biologiques :

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 9,96 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables quels que soient les traitements de fond. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C :

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Sur la base des données disponibles limitées concernant les enfants et les adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées.

Une expérience limitée concernant l'utilisation de doses uniques plus élevées (jusqu'à 250 mg chez des sujets sains) n'a révélé aucun symptôme ou signe spécifique autre que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux systémiques, autres antiviraux (code ATC : J05AX12).

Mécanisme d'action :

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

Effets pharmacodynamiques :

Activité antivirale in vitro :

La CI_{50} du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI_{50} similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI_{50} moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI_{50} moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux :

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés : stavudine, abacavir, efavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc et raltégravir. En outre, aucun effet antagoniste n'a été observé avec le dolutégravir et l'adéfovir, et la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

Effet du sérum humain :

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice liée aux protéines varierait d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064µg/ml.

Résistance :

Résistance in vitro :

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV-1 IIIB, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. L'indice de résistance (« fold change » = FC) maximal était de 4 (allant de 2 à 4). Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez des patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^e^ semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (FC = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de mutations en position Q148, où un FC de 5-10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à certaines mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagenèse dirigée. Au cours des cultures successives de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC égal à 1), diverses mutations secondaires ont été observées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (FC par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

Sept cent cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir. Quatre-vingt-quatorze pour cent des 705 isolats cliniques présentaient un FC inférieur ou égal à 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo :

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et en phase III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 1118, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échecs de traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un FC maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un FC maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

En présence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (étude VIKING-3), les mutations suivantes ont été sélectionnées jusqu'à la semaine 24 chez 32 patients en échec virologique comme défini par le protocole, et avec des génotypes appariés (tous traités par dolutégravir à raison de 50 mg deux fois/jour + traitement de fond optimisé) : L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) et E157E/Q (n = 1).

L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a typiquement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (à l'inclusion ou dans les antécédents). Cinq patients supplémentaires ont été en échec virologique comme défini par le protocole entre la semaine 24 et la semaine 48, parmi lesquels 2 ont développé des mutations pendant le traitement. Les mutations ou combinaisons de mutations développées pendant le traitement étaient : L74I (n = 1), N155H (n = 2).

L'étude VIKING-4 a évalué le dolutégravir (plus un traitement de fond optimisé) chez 30 sujets ayant une résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion. Les mutations développées pendant le traitement étaient cohérentes avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Effets sur l'électrocardiogramme :

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses environ 3 fois supérieures à la dose clinique.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Patients naïfs de traitement :

L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de tout traitement, repose sur les analyses de données obtenues à 96 semaines dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle *versus* comparateur actif, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). Cette efficacité est confirmée par les données à 96 semaines issues d'une étude randomisée en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif (étude FLAMINGO - ING114915) et par les données additionnelles recueillies dans le cadre de la phase en ouvert de l'étude SINGLE à 144 semaines.

Dans l'étude SPRING-2, 822 adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour ou 400 mg de raltégravir (RAL) deux fois/jour, ces deux médicaments étant administrés avec soit ABC/3TC, soit TDF/FTC. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % étaient non caucasiens, 11 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 2 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement.

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour avec une association fixe abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC), ou d'éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) en association fixe. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Les résultats à 48 semaines pour le critère principal et d'autres critères (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) des études SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réponses virologiques obtenues dans les études SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	RAL, 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411	Dolutégravir, 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419
ARN VIH-1 < 50 copies/ml				
	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence entre les traitements[(a)]				
	2,5 % (IC à 95 % : −2,2 % ; 7,1 %)		7,4 % (IC à 95 % : 2,5 % ; 12,3 %)	
Absence de réponse virologique[(b)]				
	5 %	8 %	5 %	6 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion				
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)				
⩽ 100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 à < 350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
⩾ 350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
INTI associés				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	--	--
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	--	--
Sexe				
Homme	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Femme	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Origine ethnique				
Caucasiens	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afro-américains/ origines africaines/ autres	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Age (ans)				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
⩾ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Variation médiane de CD4 par rapport à l'inclusion				
	230	230	246[(c)]	187[(c)]

a) Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

b) Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur traitement de fond pour une nouvelle classe ou pour un traitement de fond non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité ; les sujets avec une charge virale ⩾ 50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.

c) La différence moyenne ajustée entre les traitements était statistiquement significative (p < 0,001).

A la semaine 48, le dolutégravir était non inférieur au raltégravir dans l'étude SPRING-2 ; dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC s'est montrée supérieure à l'association éfavirenz/TDF/FTC (p = 0,003), cf tableau 4 ci-dessus. Dans l'étude SINGLE, le délai médian de suppression de la charge virale a été plus court chez les patients traités par dolutégravir (28 *vs* 84 jours, p < 0,0001, analyse prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité des tests).

Les résultats à la semaine 96 étaient cohérents avec ceux observés à la semaine 48. Dans l'étude SPRING-2, le dolutégravir était toujours non inférieur au raltégravir (suppression virale chez 81 % *vs* 76 % des patients), avec une variation médiane du taux de CD4 de respectivement 276 *vs* 264 cellules/mm³. Dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC était toujours supérieure à l'association EFV/TDF/FTC (suppression virale chez 80 % *vs* 72 % des patients, différence entre les traitements de 8,0 % [2,3 ; 13,8], p = 0,006), et avec une variation moyenne ajustée du taux de CD4 de respectivement 325 *vs* 281 cellules/mm³. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir + ABC/3TC (71 %) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude FLAMINGO (ING114915), une étude randomisée, en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, 484 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont reçu une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour (n = 242), ou de darunavir/ritonavir (DVR/r) 800 mg/100 mg une fois par jour (n = 242), chacune administrée avec ABC/3TC ou TDF/FTC. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % d'entre eux étant de sexe féminin, 28 % non caucasiens, 10 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, et 3 % de classe C selon la classification du CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) ; ces caractéristiques étaient similaires dans les différents groupes de traitement. A 48 semaines, la suppression virale (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe dolutégravir (90 %) était supérieure à celle observée dans le groupe DRV/r (83 %). La différence ajustée entre les proportions était de 7,1 % (IC à 95 % : 0,9 ; 13,2), p = 0,025. A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG - (DRV + RTV)] : 12,4 % ; IC 95 % : [4,7 ; 20,2]).

Émergence de résistance pendant le traitement chez les patients non préalablement traités et en échec thérapeutique :

Pendant les 96 semaines des études SPRING-2 et FLAMINGO, et les 144 semaines de l'étude SINGLE, aucun cas de résistance primaire aux inhibiteurs d'intégrase ni aux INTI n'a été observé dans les bras de traitement contenant le dolutégravir. Cette absence d'émergence de résistance a également été observée chez les patients traités par darunavir/r dans les bras comparateurs de l'étude FLAMINGO. Dans l'étude SPRING-2, quatre patients du bras RAL se sont retrouvés en échec thérapeutique avec des mutations de résistance majeure aux INTI, et un patient a été en échec thérapeutique avec une résistance au raltégravir ; dans l'étude SINGLE, six patients du bras EFV/TDF/FTC se sont retrouvés en échec thérapeutique avec émergence de mutations associées à une résistance aux INNTI et un patient a été en échec avec une mutation majeure aux INTI.

Patients prétraités, naïfs d'inhibiteurs d'intégrase :

Dans l'étude internationale multicentrique SAILING (ING111762), menée en double aveugle, 719 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour, soit 400 mg de raltégravir 2 fois/jour, associés à un traitement de fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non caucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, tous les patients avaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux et 49 % des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes d'antirétroviraux.

Le tableau 5 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

Tableau 5 : Réponse virologique à 48 semaines dans l'étude SAILING (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + TF N = 354[a]	RAL, 400 mg 2 fois/jour + TF N = 361[a]
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	71 %	64 %
Différence ajustée entre les traitements[b]	7,4 % (IC à 95 % : 0,7 % ; 14,2 %)	
Absence de réponse virologique	20 %	28 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)		
⩽ 50 000 copies/ml > 50 000 copies/ml	186/249 (75 %) 65/105 (62 %)	180/254 (71 %) 50/107 (47 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm³)		
< 50 50 à < 200 200 à < 350 ⩾ 350	33/62 (53 %) 77/111 (69 %) 64/82 (78 %) 77/99 (78 %)	30/59 (51 %) 76/125 (61 %) 53/79 (67 %) 71/98 (72 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité génotypique[c] < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Score de sensibilité génotypique[c] = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Utilisation de DRV dans le traitement de fond : -Sans DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
-Utilisation de DRV avec mutations primaires de résistance aux IP	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
-Utilisation de DRV sans mutation primaire de résistance aux IP	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Sexe		
Homme Femme	172/247 (70 %) 79/107 (74 %)	156/238 (66 %) 74/123 (60 %)
Origine ethnique		
Caucasiens Afro-américains/origines africaines/autres	133/178 (75 %) 118/175 (67 %)	125/175 (71 %) 105/185 (57 %)
Age (ans)		
< 50 ⩾ 50	196/269 (73 %) 55/85 (65 %)	172/277 (62 %) 58/84 (69 %)
Sous-type de VIH		
Sous-type B Sous-type C Autre[d]	173/241 (72 %) 34/55 (62 %) 43/57 (75 %)	159/246 (65 %) 29/48 (60 %) 42/67 (63 %)
Augmentation moyenne des lymphocytes T CD4 (cellules/mm³)	162	153

a) 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité du fait d'un problème d'intégrité des données dans un centre de l'étude.

b) Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

c) Le score de sensibilité génotypique se définissait par le nombre total de traitements antirétroviraux dans le traitement de fond auquel était sensible un isolat viral du sujet à l'inclusion en fonction des tests de résistance génotypique.

d) Les autres sous-types comprenaient : Complexe (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tous les autres < 10.

Dans l'étude SAILING, l'efficacité virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le bras dolutégravir (71 %) était statistiquement supérieure à celle du bras raltégravir (64 %) à 48 semaines (p = 0,03).

Dans le groupe dolutégravir, il y avait statistiquement moins de sujets en échec virologique avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase apparue sous traitement (4/354, 1 %) que dans le groupe raltégravir (17/361, 5 %) (p = 0,003). Voir rubrique Résistance *in vivo* ci-dessus pour plus de détails.

Patients prétraités et exposés aux inhibiteurs d'intégrase (avec une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase) :

Dans l'étude multicentrique mono-bras VIKING-3 (ING112574) réalisée en ouvert, des adultes infectés par le virus VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, en échec virologique et avec présence actuelle ou antérieure de résistance au raltégravir et/ou à l'elvitégravir, ont reçu Tivicay 50 mg 2 fois/jour en maintenant pendant 7 jours le traitement de fond antirétroviral en cours en échec, puis avec un traitement de fond antirétroviral optimisé à partir du 8ᵉ jour. Cent quatre-vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude, dont 133 avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de la sélection et 50 avec un antécédent de résistances (non documenté lors de la sélection). Le raltégravir ou l'elvitégravir faisait partie du traitement antirétroviral en cours en échec chez 98 patients sur 183 (et avaient fait partie des traitements antérieurs chez les autres patients). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 48 ans, 23 % étaient des femmes, 29 % étaient non caucasiens et 20 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4 à l'inclusion était de 140 cellules/mm³, la durée médiane de traitement antirétroviral antérieur était de 14 ans et 56 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 79 % avaient ⩾ 2 mutations majeures aux INTI, 75 % ⩾ 1 mutation majeure aux INNTI et 71 % ⩾ 2 mutations majeures aux IP ; 62 % étaient infectés par un virus non-R5.

La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux d'ARN VIH à 8 jours (critère principal d'évaluation) était de −1,4 $\log_{10}$ copies/ml (IC à 95 % : −1,3 ; −1,5 $\log_{10}$, p < 0,001). La réponse était liée au profil de mutations aux INI (inhibiteurs d'intégrase) à l'inclusion, comme indiqué dans le tableau 6.

Tableau 6 : Réponse virologique (jour 8) après 7 jours de monothérapie fonctionnelle, chez des patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, étude VIKING 3

Paramètres à l'inclusion	DTG, 50 mg 2 fois/jour (N = 88) *		
	n	Variation moyenne (DS) de l'ARN VIH-1 ($\log_{10}$ c/ml) entre l'inclusion et le jour 8	Médiane
Type de mutations aux INI à l'inclusion, sous traitement par RAL/EVG			
Mutation primaire de résistance autre que Q148H/K/R[a]	48	−1,59 (0,47)	−1,64
Q148 + 1 mutation secondaire[b]	26	−1,14 (0,61)	−1,08
Q148 + ⩾ 2 mutations secondaires[b]	14	−0,75 (0,84)	−0,45

* Parmi les 98 patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, 88 patients avaient des mutations primaires de résistance aux INI détectables à l'inclusion et une valeur d'ARN VIH-1 plasmatique disponible à J8 pour l'évaluation.

a) Y compris les mutations primaires de résistance aux INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.

b) Mutations secondaires parmi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Chez les patients sans mutation primaire à l'inclusion (N = 60) (c'est-à-dire chez qui le RAL ou l'EVG ne faisait pas partie du traitement antirétroviral en cours en échec), une réduction de 1,63 $\log_{10}$ de la charge virale a été observée au jour 8.

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité d'avoir une nouvelle optimisation de leur traitement de fond lorsque cela était possible. Le taux de réponse global observé au cours des 24 semaines de traitement (69 %, 126/183) s'est généralement maintenu tout au long des 48 semaines de traitement, avec 116 patients sur 183 (63 %) ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot). Dès lors qu'ont été exclus les patients ayant arrêté le traitement pour cause de non-efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non-respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits), le taux de réponse pour la population dite « en réponse virologique (RV) » était de 75 % (120/161, semaine 24) et 69 % (111/160, semaine 48).

La réponse était plus faible en cas de mutation Q148 à l'inclusion et en particulier en présence de ⩾ 2 mutations secondaires (tableau 7). Le score de sensibilité globale (SSG) du traitement de fond optimisé (TFO) n'était pas associé à la réponse observée à 24 semaines, ni à celle observée à 48 semaines.

Tableau 7 : Réponse virologique selon la résistance à l'inclusion, VIKING-3. Population en RV (ARN du VIH-1 < 50 c/ml, analyse snapshot)

Type de mutations aux INI					
Semaine 24 (N = 161)					Semaine 48 (N = 160)
SSG = 0	SSG = 1	SSG = 2	SSG > 2	Total	Total
Pas de mutation primaire aux INI[(1)]					
2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Mutation primaire autre que Q148H/K/R[(2)]					
2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 mutation secondaire[(3)]					
2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ⩾ 2 mutations secondaires[(3)]					
1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

SSG : résistance génotypique et phénotypique combinée (Monogram Biosciences Net Assessment).

(1) Antécédent de résistance ou résistance aux INI au test phénotypique uniquement.

(2) N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.

(3) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Dans l'étude VIKING-3, la variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4 par rapport à l'inclusion était, sur la base des données observées, de 61 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 110 cellules/mm³ à la semaine 48.

Dans l'étude VIKING-4 (ING116529), réalisée en double aveugle et contrôlée *versus* placebo, 30 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par un traitement antirétroviral, avec résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion, ont été randomisés pour recevoir soit le dolutégravir 50 mg 2 fois/jour, soit le placebo, tout en poursuivant le traitement antirétroviral en cours en échec, pendant 7 jours. Tous les sujets ont ensuite reçu du dolutégravir dans une phase en ouvert. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 49 ans, 20 % étaient des femmes, 58 % étaient non caucasiens et 23 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 160 cellules/mm³, la durée médiane de traitement antirétroviral était de 13 ans et 63 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 80 % avaient ⩾ 2 mutations majeures aux INTI, 73 % ⩾ 1 mutation majeure aux INNTI et 67 % ⩾ 2 mutations majeures aux IP ; 83 % étaient infectés par un virus non-R5. Seize des 30 sujets (53 %) étaient infectés par un virus portant la mutation Q148 à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation au jour 8 a montré que le dolutégravir à 50 mg 2 fois/jour était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements de la variation du taux d'ARN VIH-1 plasmatique égale à −1,2 $\log_{10}$ copies/ml (IC 95 % : −1,5 ; −0,8 $\log_{10}$ copies/ml, p < 0,001) par rapport à l'inclusion. Les réponses au jour 8 dans cette étude contrôlée *versus* placebo corroboraient celles observées dans l'étude VIKING-3 (non contrôlée *versus* placebo), y compris selon les profils de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à l'inclusion. A la semaine 48, 12 sujets sur 30 (40 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse Snapshot).

Dans une analyse combinée de VIKING-3 et VIKING-4 (n = 186, population en RV), la proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml à la semaine 48, étaient de 123/186 (66 %). La proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml était de 96/126 (76 %) en cas d'absence de mutation Q148, 22/41 (54 %) en cas de mutation Q148 avec 1 mutation secondaire et de 5/19 (26 %) en cas de mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires.

Population pédiatrique :

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de Tivicay en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des enfants et des adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) infectés par le virus VIH-1, préalablement traités mais naïfs de tout traitement par inhibiteurs d'intégrase.

Les patients ont été stratifiés par classe d'âge afin de recevoir Tivicay (70 mg en deux prises (2 x 35 mg) par jour, n = 1 ; 50 mg une fois par jour, n = 5 ; 35 mg une fois par jour, n = 6 ; 25 mg une fois par jour ; n = 8 ; et 20 mg une fois par jour, n = 3) + traitement de fond optimisé.

Tableau 8 : Activité virologique (analyse snapshot) et immunologique du traitement chez les patients âgés de 6 ans et plus observées dans l'étude P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg une fois par jour + traitement de fond optimisé	
	Cohorte I (de 12 ans à < 18 ans) (n = 23)	Cohorte IIA (de 6 ans à < 12 ans) (n = 23)
ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 24 semaines, n (%)	16 (70 %)	14 (61 %)
ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 48 semaines, n (%)	14 (61 %)	-
ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 24 semaines, n (%)	19 (83 %)	18 (78 %)
ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines, n (%)	17 (74 %)	-
Absence de réponse virologique	6	3
Nombre de cellules CD4+ : - Variation médiane par rapport aux valeurs initiales (cellules/mm³)	84[(a)]	209[(b)]
- Variation médiane par rapport aux valeurs initiales (en pourcentage)	5 %[(a)]	8 %[(b)]

a) Résultats observés à la semaine 48 sur la base de 22 sujets

b) Résultats observés à la semaine 24 sur la base de 21 sujets

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tivicay chez des patients pédiatriques âgés de 4 semaines à moins de 6 ans infectés par le VIH (voir la rubrique Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle (CVb %) pour l'ASC et la C_{max} se situait dans toutes les études entre ~20 et 40 %, et entre 30 à 65 % pour la C_{τ}. La variabilité PK inter-individuelle du dolutégravir était supérieure chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CVw %) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

La bioéquivalence entre 1 comprimé de 50 mg et 5 comprimés de 10 mg n'a pas été clairement démontrée. Par conséquent, la dose journalière unique de 50 mg ne doit pas être administrée sous forme de cinq comprimés de 10 mg.

Absorption :

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 2 à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé. La prise de nourriture a augmenté l'importance et ralenti

la vitesse de l'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu des repas : des repas pauvres, moyennement riches et riches en graisses ont respectivement augmenté l'$ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations pourraient être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Par conséquent, chez les patients infectés par le VIH avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase, il est recommandé de prendre Tivicay avec de la nourriture (cf Posologie/Mode d'administration).

La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution :

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}).

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10 % de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre.

Biotransformation :

Le dolutégravir est principalement métabolisé par glucurono-conjugaison par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Interactions médicamenteuses :

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition (CI_{50} > 50 µM) des enzymes des cytochromes P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats des principaux enzymes ou transporteurs (cf Interactions).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1.

Élimination :

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1 L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Linéarité/Non-linéarité :

La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. De façon générale, après administration orale des comprimés, le dolutégravir présentait une pharmacocinétique non linéaire, avec des augmentations de l'exposition plasmatique inférieures à des augmentations dose-proportionnelles, pour des doses allant de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble être proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg pour la formulation comprimé. Avec la dose de 50 mg 2 fois/jour, l'exposition sur 24 heures avait approximativement doublé par rapport à la dose de 50 mg 1 fois/jour.

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique :

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 $\log_{10}$ à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

D'après les modélisations PK/PD, utilisant des données poolées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, une augmentation de la posologie de 50 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour pourrait augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et avec peu d'options thérapeutiques en raison de résistances aux différentes classes. Il était prédit que la proportion de répondeurs (taux d'ARN VIH-1< 50 copies/ml) à la semaine 24 augmente d'environ 4 % - 18 % chez les sujets porteurs de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Bien que ces résultats théoriques n'aient pas été confirmés par des essais cliniques, cette posologie élevée peut être envisagée en cas de présence de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez des patients ayant, de manière générale, des options thérapeutiques limitées en raison de résistances aux différentes classes. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité relative à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Un traitement en association avec l'atazanavir augmente considérablement l'exposition au dolutégravir et ne doit pas être utilisé avec cette posologie élevée pour laquelle la sécurité relative à l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Populations particulières :

- Enfants :
  La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) a montré que la dose orale de 50 mg de Tivicay 1 fois/jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour. L'évaluation de la pharmacocinétique chez 11 enfants âgés de 6 à 12 ans a montré qu'une dose journalière unique de 25 mg administrée chez les patients pesant au moins 20 kg et de 35 mg chez les patients pesant au moins 30 kg entraînait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez l'adulte. De plus, les analyses des simulations et modélisations pharmacocinétiques ont montré qu'un ajustement de la posologie des comprimés de Tivicay en fonction des tranches de poids (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) chez des enfants âgés de plus de 6 ans et pesant au moins 15 kg permettait d'obtenir une exposition comparable à celle observée chez l'adulte (50 mg) ; la tranche de poids la plus basse à savoir 15 à < 20 kg correspondant à une dose de 20 mg par jour.
- Sujets âgés :
  L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.
  Les données pharmacocinétiques du dolutégravir chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.
- Insuffisance rénale :
  La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Tivicay n'a pas été étudié chez des patients dialysés.
- Insuffisance hépatique :
  Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de Tivicay n'a pas été étudié.
- Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament :
  Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).
- Sexe :
  Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.
- Race :
  Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis).
- Infection concomitante avec l'hépatite B ou C :
  Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (24 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, du 6[e] au 17[e] jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (27 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, du 6[e] au 18[e] jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1000 mg/kg (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC).

Dans une étude de toxicité réalisée chez des jeunes rats, l'administration de dolutégravir a entraîné deux décès en période de pré-sevrage à la dose de 75 mg/kg/jour. Durant la période de pré-sevrage, la moyenne de gain de poids corporel était diminuée dans ce groupe et cette diminution a persisté après sevrage chez les femelles pendant toute la durée de l'étude. A cette dose, l'exposition systémique au dolutégravir (basée sur l'ASC) était d'environ 17 à 20 fois plus élevée que celle obtenue chez l'Homme, pour le niveau d'exposition recommandé en pédiatrie. Aucun nouvel organe cible n'a été identifié chez les jeunes rats par rapport aux adultes. Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez le rat, une diminution du poids corporel des jeunes rats en période de développement a été observée pendant l'allaitement à une dose toxique pour la mère (approximativement 27 fois l'exposition chez l'Homme, à la dose maximale recommandée chez l'Homme).

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales réitérées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m^2. L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m^2 pour une dose clinique de 50 mg 2 fois/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation des comprimés à 10 mg : 5 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Chaque flacon contient un dessicant. Ne pas retirer le dessicant.

Durée de conservation des comprimés à 25 mg : 4 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

Durée de conservation des comprimés à 50 mg : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/13/892/003 ; CIP 3400930085448 (2017, RCP rév 04.07.17), cp à 10 mg.
EU /1/13/892/005 ; CIP 3400930085462 (2017, RCP rév 04.07.17), cp à 25 mg.
EU /1/13/892/001 ; CIP 3400927714634 (2014, RCP rév 04.07.17), cp à 50 mg.

Prix : 609,03 € (30 comprimés à 50 mg).

Comprimé à 50 mg : remb Séc soc à 100 % et Collect dans la seule indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, naïfs de tout traitement antirétroviral et prétraités en échec d'un précédent traitement antirétroviral ».

Comprimés à 10 et 25 mg : non disponibles, non remboursables et non agréés Collect à la date du 17.10.2017 (demandes à l'étude).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893988664 (comprimé) : 17,588 € (comprimé 50 mg).

Comprimé à 50 mg : inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans la seule indication « Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, naïfs de tout traitement antirétroviral et prétraités en échec d'un précédent traitement antirétroviral ».

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

TOBI ®

tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation par nébuliseur (claire ; légèrement jaune) *à 300 mg/5 ml :* Ampoules unidoses de 5 ml (réparties en 4 poches de 14 sur un plateau en plastique), boîte de 56.

COMPOSITION *p ampoule*

Tobramycine (DCI) .... 300 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi, acide sulfurique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

DC INDICATIONS

Tobi est indiqué chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus pour le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Tobi s'administre par inhalation et non par voie parentérale.

POSOLOGIE :

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est d'une ampoule deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures. Après 28 jours de traitement, le patient doit l'interrompre pendant les 28 jours suivants. Des cycles de 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement seront maintenus.

Le dosage n'a pas à être ajusté en fonction du poids. Tous les patients reçoivent une ampoule de Tobi (300 mg de tobramycine) deux fois par jour.

Les essais cliniques contrôlés, réalisés sur une période de 6 mois selon le schéma d'administration mentionné ci-dessous, ont montré que l'amélioration de la fonction pulmonaire est maintenue au-dessus de l'état de base pendant les périodes de 28 jours sans traitement.

Schéma d'administration de Tobi au cours des essais cliniques contrôlés :

Cycles 1, 2 et 3 (identiques)	
28 jours	28 jours
Tobi 300 mg 2 fois/j en plus des soins habituels	Soins habituels

La tolérance et l'efficacité dans le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* ont été évaluées au cours d'essais contrôlés en ouvert sur une période de 96 semaines (12 cycles) ; elles n'ont cependant pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 6 ans, les patients ayant un volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) < 25 % ou > 75 %, ou les patients infectés par *Burkholderia cepacia*.

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose. Le traitement par Tobi doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

En cas de détérioration évidente de la fonction pulmonaire, on envisagera un traitement anti-pseudomonal additionnel. Les essais cliniques ont montré qu'une résistance *in vitro* à la tobramycine ne signifiait pas forcément une absence de bénéfice clinique pour le patient.

Populations particulières :

- Patients âgés (⩾ 65 ans) : les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique.
- Patients insuffisants rénaux : aucune donnée n'est disponible dans cette population pour recommander ou non une adaptation posologique de Tobi. Voir également les informations sur la néphrotoxicité en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi et sur l'élimination en rubrique Pharmacocinétique.
- Patients insuffisants hépatiques : aucune étude n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La tobramycine n'étant pas métabolisée au niveau du foie, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur l'exposition à la tobramycine.
- Patients transplantés d'organe : il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de Tobi chez les patients transplantés d'organe.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tobi chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'ampoule doit être vidée dans le nébuliseur et administrée par inhalation en 15 minutes environ, à l'aide d'un nébuliseur à main réutilisable Pari LC Plus, équipé d'un compresseur approprié. Les compresseurs appropriés sont ceux qui, fixés sur un nébuliseur Pari LC Plus, fournissent un débit de 4 à 6 l/min et/ou une contre-pression de 110 à 217 kPa. Pour l'utilisation et l'entretien du nébuliseur et du compresseur, suivre les instructions du fabricant.

Tobi doit être inhalé par le patient en position assise ou debout en respirant normalement au travers de la pièce buccale du nébuliseur. Des pinces nasales peuvent aider le patient à respirer par la bouche. Le patient doit continuer sa kinésithérapie respiratoire habituelle. L'usage de bronchodilatateurs appropriés doit être poursuivi tant que cela paraît nécessaire. Lorsqu'un patient reçoit plusieurs traitements respiratoires différents, il est recommandé d'observer l'ordre suivant : bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin Tobi.

Dose quotidienne maximale tolérée :

La dose quotidienne maximale tolérée de Tobi n'a pas été établie.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'administration de Tobi est contre-indiquée chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à un aminoside ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Pour tout renseignement concernant la grossesse et l'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Tobi doit être administré avec précaution en cas de troubles rénaux, auditifs, vestibulaires ou neuromusculaires connus ou suspectés ou d'hémoptysie sévère active.

Surveillance des concentrations sériques de tobramycine :

- Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées chez les patients présentant des troubles auditifs ou rénaux connus ou suspectés. En cas de survenue d'une oto- ou d'une néphrotoxicité chez un patient traité par Tobi, le traitement par la tobramycine doit être interrompu jusqu'à ce que la concentration sérique soit inférieure à 2 µg/ml ;
- Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées chez les patients recevant un traitement parentéral concomitant par aminosides (ou autres médicaments pouvant modifier l'excrétion rénale). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée ;
- La concentration sérique de la tobramycine doit être uniquement contrôlée à partir d'une ponction veineuse et non à partir d'une piqûre du doigt (prick test). Une contamination de la peau des doigts avec de la tobramycine peut entraîner une fausse augmentation des concentrations sériques mesurées de ce médicament. Cette contamination ne peut être complètement évitée par un lavage des mains précédant le test.

Bronchospasme :

L'inhalation de médicaments est susceptible de provoquer un bronchospasme ; des cas ont été rapportés avec la tobramycine nébulisée. La première dose de Tobi doit être administrée sous surveillance, avec utilisation d'un bronchodilatateur avant la nébulisation si cela fait partie du traitement habituel du patient. Le volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) sera mesuré avant et après la nébulisation. En cas d'apparition d'un bronchospasme induit par le traitement chez un patient ne recevant pas de bronchodilatateur, répéter le test à un autre moment en utilisant un bronchodilatateur. L'apparition d'un bronchospasme au cours d'un traitement par bronchodilatateur peut être le signe d'une réaction allergique. Si une réaction allergique est suspectée, le traitement par Tobi doit être interrompu. Tout bronchospasme doit faire l'objet d'un traitement médical approprié.

Troubles neuromusculaires :

Tobi doit être utilisé avec de grandes précautions chez les patients présentant des troubles neuromusculaires connus ou suspectés tels que la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies caractérisées par une myasthénie (y compris la myasthénie grave), puisque les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curarisant sur les fonctions neuromusculaires.

Néphrotoxicité :

Bien que les aminosides par voie parentérale soient connus pour leur néphrotoxicité, les essais cliniques réalisés avec Tobi n'ont révélé aucun effet de ce type. Le produit doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale et les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées. Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère avec une créatinine sérique > 2 mg/dl (176,8 µmol/l) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

La pratique clinique actuelle suggère d'évaluer la fonction rénale initiale. Les taux d'urée et de créatinine doivent ensuite être mesurés au bout de 6 cycles complets de traitement par Tobi (180 jours de traitement par aminosides nébulisés).

Voir également ci-dessus « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine ».

Ototoxicité :

Une ototoxicité, se manifestant sous forme d'une toxicité auditive et vestibulaire, a été constatée lors de l'administration d'aminosides par voie parentérale. La toxicité vestibulaire peut prendre la forme de vertiges, d'ataxie ou d'étourdissements. Les essais cliniques contrôlés réalisés avec Tobi n'ont révélé aucun cas d'ototoxicité, les patients n'ayant pas rapporté de perte auditive et les résultats des examens audiométriques étant restés normaux. Les essais menés en ouvert et l'expérience après commercialisation ont montré que des pertes auditives avaient été observées chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par aminosides intraveineux prolongé antérieur ou concomitant à Tobi.

Les patients avec perte auditive ont souvent rapporté des acouphènes.

Le médecin doit tenir compte des risques de toxicité vestibulaire et cochléaire induits par les aminosides et mettre en œuvre une évaluation appropriée de la fonction auditive pendant toute la durée du traitement par Tobi.

Chez les patients plus exposés en raison d'un traitement systémique préalable et prolongé par aminosides, il peut être nécessaire d'envisager un examen de l'audition avant de commencer le traitement par Tobi. L'apparition d'acouphènes doit faire l'objet d'une attention particulière étant donné qu'ils sont un prodrome d'ototoxicité. Tobi doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des troubles auditifs ou vestibulaires connus ou suspectés. Les médecins doivent envisager un examen auditif chez les patients ayant manifesté des signes de troubles auditifs, ou chez les patients ayant un risque élevé de présenter ces troubles.

Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte auditive pendant le traitement par aminosides, le médecin devra envisager un examen de l'audition.

Voir également ci-dessus «Surveillance des concentrations sériques de tobramycine».

Hémoptysie :

L'inhalation de solutions nébulisées est susceptible d'induire une toux réflexe. L'utilisation de Tobi chez les patients présentant une hémoptysie sévère active ne doit être envisagée que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Résistance :

Au cours des essais cliniques à partir d'isolats de *Pseudomonas aeruginosa*, il a été montré une augmentation de la concentration minimale inhibitrice des aminosides pour quelques patients sous Tobi. Il existe un risque théorique que les patients traités par tobramycine inhalée développent des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la tobramycine intraveineuse (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec Tobi.

Lors des essais cliniques, il a été montré que le profil des effets indésirables était similaire à celui du groupe contrôle chez les patients traités de façon concomitante par Tobi et par dornase alfa, β-agonistes, corticostéroïdes par inhalation et/ou autres antibiotiques antipseudomonas par voie orale ou parentérale.

L'administration concomitante et/ou séquentielle de Tobi avec d'autres médicaments pouvant entraîner des effets neurotoxiques, néphrotoxiques ou ototoxiques est à éviter. Certains diurétiques sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides par modification des concentrations d'antibiotiques dans le sérum et les tissus. Tobi ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'acide éthacrynique, le furosémide, l'urée ou le mannitol en intraveineux.

D'autres médicaments sont susceptibles d'augmenter le potentiel toxique des aminosides administrés par voie parentérale :

- amphotéricine B, céfalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines (risque accru de néphrotoxicité) ;
- dérivés du platine (risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité) ;
- anticholinestérases, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Tobi ne doit pas être administré pendant la grossesse ni au cours de l'allaitement sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la tobramycine administrée par inhalation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène de la tobramycine (cf Sécurité préclinique). Cependant, les aminosides peuvent être néfastes pour le fœtus (par exemple surdité congénitale) lorsque des concentrations systémiques élevées sont atteintes chez la femme enceinte. En cas d'utilisation de Tobi pendant la grossesse, ou si une grossesse survient en cours de traitement par Tobi, la patiente doit être informée des risques encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

La tobramycine administrée par voie systémique est excrétée dans le lait maternel.

Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer si l'administration de Tobi entraîne des concentrations sériques suffisamment élevées pour être détectées dans le lait maternel. En raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité de la tobramycine chez le nouveau-né et le nourrisson, il faudra soit arrêter l'allaitement soit interrompre le traitement par Tobi.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études chez l'animal après administration sous-cutanée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Au vu des effets indésirables rapportés, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Synthèse du profil de sécurité :

Deux études cliniques de 24 semaines randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles, ont été conduites avec Tobi chez 520 patients âgés de 6 à 63 ans atteints de mucoviscidose.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (⩾ 10 %) avec Tobi dans les études contrôlées contre placebo ont été : toux, pharyngite, toux productive, asthénie, rhinite, dyspnée, fièvre, troubles pulmonaires, céphalées, douleur thoracique , expectoration teintée, hémoptysie, anorexie, exploration fonctionnelle respiratoire diminuée, asthme, vomissements, douleur abdominale, dysphonie, nausées et perte de poids.

Chez les patients recevant le placebo, la plupart des événements ont été rapportés à des fréquences supérieures ou égales à celles observées chez les patients traités par Tobi. Au cours des essais cliniques, la dysphonie et les acouphènes sont les seuls effets indésirables rapportés par un nombre significativement supérieur de patients traités par Tobi ; (groupe Tobi 12,8 % *vs* placebo 6,5 %) et (groupe Tobi 3,1 % *vs* placebo 0 %) respectivement. Ces épisodes d'acouphènes ont été transitoires et ont disparu sans qu'il ait été nécessaire d'interrompre le traitement par Tobi, sans perte définitive d'audition constatée sur audiogramme. Les risques d'acouphènes n'ont pas augmenté au cours des cycles d'administration par Tobi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Ototoxicité).

Tableau de synthèse des effets indésirables :

Dans les études à 24 semaines contrôlées contre placebo et leurs extensions en ouvert sous traitement actif, 313, 264 et 120 patients au total ont été traités par Tobi pendant respectivement 48, 72 et 96 semaines. Le Tableau 1 montre la fréquence des effets indésirables survenus sous traitement en fonction des critères suivants : rapportés avec une incidence ⩾2 % chez les patients traités par Tobi, survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe Tobi et évalués comme imputables au médicament chez ⩾1 % des patients.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sont listés par classe de système organe selon MedDRA. Au sein de chaque classe de système organe, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est également présentée selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10); fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10); peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100); rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés.

Tableau 1 : effets indésirables au cours des essais cliniques.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Laryngite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Troubles pulmonaires, rhinite, dysphonie, expectoration teintée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Malaise
Investigations	
Très fréquent	Exploration fonctionnelle respiratoire diminuée

A mesure que la durée d'exposition à Tobi augmentait au cours des deux études d'extension en ouvert, l'incidence de la toux productive et de la diminution de la fonction pulmonaire semblaient augmenter ; toutefois l'incidence de la dysphonie semblait diminuer. Dans l'ensemble, l'incidence des événements indésirables relatifs aux classes de système organe (selon MedDRA) suivantes a diminué avec l'augmentation de l'exposition à Tobi : affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, affections gastro-intestinales et troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Effets indésirables issus des notifications spontanées :

Les effets indésirables notifiés spontanément, présentés ci-dessous, ont été notifiés de manière volontaire et il n'est pas toujours possible d'établir avec fiabilité leur fréquence ou la relation de causalité avec l'exposition au médicament.

- *Affections du système nerveux :* aphonie, dysgueusie.
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe :* perte auditive.
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* bronchospasme, douleurs oropharyngées.
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* hypersensibilité, prurit, urticaire, éruption cutanée.

Les essais menés en ouvert et l'expérience après commercialisation ont montré que des pertes auditives avaient été observées chez des patients ayant bénéficié de traitement par aminosides intraveineux prolongé antérieur ou concomitant à Tobi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des réactions d'hypersensibilité, d'ototoxicité et de néphrotoxicité ont été associées à l'administration par voie parentérale d'aminosides (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La biodisponibilité systémique de la tobramycine est faible après administration par inhalation. L'enrouement prononcé peut être un des symptômes du surdosage par aérosol.

En cas d'ingestion accidentelle de Tobi, les risques de toxicité sont peu probables, la tobramycine n'étant que faiblement absorbée au niveau d'un tractus gastro-intestinal non pathologique.

En cas d'administration par inadvertance de Tobi par voie intraveineuse, les signes et les symptômes d'un surdosage parentéral de tobramycine possibles peuvent survenir : étourdissements, acouphènes, vertiges, perte de l'acuité auditive, détresse respiratoire et/ou blocage neuromusculaire et altération de la fonction rénale.

En cas d'intoxication aiguë, il faut interrompre immédiatement le traitement par Tobi et évaluer la fonction rénale. Le dosage des concentrations sériques de tobramycine peut être utile pour contrôler l'état du patient lors d'un surdosage. En cas de surdosage, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses possibles, susceptibles de modifier l'élimination de Tobi ou d'autres médicaments.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Aminosides antibiotiques (code ATC : J01GB01).

Mécanisme d'action :

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides produit à partir de *Streptomyces tenebrarius*. Elle agit principalement en bloquant la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe cellulaire puis éventuellement la mort de la cellule. Elle possède une action bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations inhibitrices.

Limites de sensibilité :

Les limites de sensibilité déterminées pour l'administration parentérale de tobramycine ne conviennent pas pour l'administration par aérosol du médicament. Les expectorations des patients atteints de mucoviscidose présentent une action inhibitrice sur l'activité biologique locale des aminosides nébulisés. De ce fait, les concentrations de tobramycine en aérosol dans les expectorations doivent être respectivement 10 et 25 fois supérieures aux CMI (concentrations minimales inhibitrices) pour arrêter la croissance de *P. aeruginosa* et permettre une activité bactéricide. Au cours des essais cliniques contrôlés, 97 % des patients recevant Tobi présentaient dans les expectorations des concentrations égales à 10 fois la CMI la plus élevée de *P. aeruginosa* obtenue et 95 % présentaient des concentrations supérieures à 25 fois la CMI la plus élevée. Pour la majorité des patients dont les souches cultivées présentaient des valeurs de CMI supérieures à la limite de sensibilité parentérale, un bénéfice clinique a tout de même été obtenu.

Sensibilité :

En l'absence de limites de sensibilité conventionnelles pour l'administration par nébulisation, il faut être prudent lors de la définition de la sensibilité ou insensibilité de l'organisme à la tobramycine par nébulisation.

Les études cliniques avec Tobi ont toutefois révélé qu'un

examen microbiologique indiquant une résistance *in vitro* à la substance n'est pas nécessairement synonyme d'une absence de bénéfice clinique pour le patient.
La majorité des patients ayant au début du traitement par Tobi, une CMI < 128 µg/ml à la tobramycine vis-à-vis de *P. aeruginosa* ont eu une amélioration de leur fonction pulmonaire après traitement. Les patients ayant au début du traitement par Tobi, une CMI ⩾ 128 µg/ml vis-à-vis de *P. aeruginosa* ont une probabilité moindre de répondre au traitement. Cependant, au cours des essais contrôlés *versus* placebo, 7 patients sur 13 (54 %) ayant acquis sous traitement des souches avec une CMI ⩾ 128 µg/ml, ont eu une amélioration de leur fonction pulmonaire après traitement.
Sur toute la durée des études d'extension de 96 semaines, la CMI50 de la tobramycine vis-à-vis de *P. aeruginosa* a augmenté de 1 à 2 µg/ml et la CMI90 a augmenté de 8 à 32 µg/ml.
Le spectre établi à partir des données *in vitro* et/ou cliniques pour les bactéries impliquées dans les infections pulmonaires au cours de la mucoviscidose est le suivant :

Espèces sensibles	*Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus.*
Espèces résistantes	*Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans.*

Les essais cliniques avec Tobi ont mis en évidence une faible mais nette augmentation des concentrations minimales inhibitrices de la tobramycine, l'amikacine et la gentamicine sur les souches de *P. aeruginosa.* Chaque période supplémentaire de 6 mois de traitement a montré une augmentation similaire à celle observée durant les 6 mois de l'étude contrôlée. Le principal mécanisme de résistance aux aminosides constaté sur les souches de *P. aeruginosa* sur des patients atteints de mucoviscidose et souffrant d'infection chronique est l'imperméabilité, qui se traduit par une perte de sensibilité à tous les aminosides. On a observé également sur les souches de *P. aeruginosa* provenant de patients mucoviscidosiques, une résistance aux aminosides caractérisée par un retour à la sensibilité en l'absence de l'antibiotique.

Autres informations :
Il n'a pas été démontré que les patients traités par Tobi pendant 18 mois avaient un risque accru d'infection par *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia ou Alcaligenes xylosoxidans*, par rapport aux patients ne recevant pas Tobi. Des espèces d'aspergillus ont été plus fréquemment retrouvées dans les expectorations des patients sous Tobi ; cependant, des conséquences cliniques telles que l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ont été rarement rapportées et avec une fréquence similaire à celle du groupe contrôle.
Les données cliniques de sécurité et d'efficacité disponibles sont insuffisantes chez les enfants de moins de 6 ans.
Dans une étude en ouvert, non comparative, 88 patients atteints de mucoviscidose (37 patients âgés de 6 mois à 6 ans, 41 patients âgés de 6 à 18 ans et 10 patients âgés de plus de 18 ans) avec primocolonisation (infection non chronique) à *P. aeruginosa* ont été traités pendant 28 jours avec Tobi. Après 28 jours, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 soit pour arrêter le traitement (n = 45) soit pour 28 jours supplémentaires de traitement (n = 43).
Le critère principal était le temps médian de récidive de l'infection à *P. aeruginosa* (quelle que soit la souche) qui a été respectivement de 26,1 et 25,8 mois pour 28 jours et 56 jours de traitement. Il a été constaté que 93 % et 92 % des patients ne présentaient plus d'infection à *P. aeruginosa* un mois après la fin du traitement après 28 jours et 56 jours de traitement, respectivement. L'utilisation de Tobi selon un schéma posologique de plus de 28 jours de traitement continu n'est pas approuvée.
Dans une étude clinique en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, 51 patients âgés de 3 mois à moins de 7 ans ayant un diagnostic confirmé de mucoviscidose et une primo-colonisation à *P. aeruginosa* (définie comme ayant pour la première fois une culture positive ou bien ayant une première culture positive après au moins 1 an sans culture positive) ont été traités par Tobi 300 mg/5 ml ou par le placebo, les deux étant inhalés à l'aide d'un nébuliseur (PARI LC Plus®) deux fois par jour pendant 28 jours. Les patients traités par un traitement à visée anti-pseudomonale l'année précédente ont été exclus. Au total, 26 patients ont été randomisés dans le groupe Tobi et 25 dans le groupe placebo. Le critère principal était la proportion de patients sans aucune souche de *P. aeruginosa* à la culture de prélèvement d'expectoration/de gorge réalisée après l'achèvement d'une période de 28 jours de traitement et était de 84,6 % (22 patients sur 26) pour le groupe Tobi et 24 % (6 patients sur 25) pour le groupe placebo (p < 0,001).
La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez l'enfant de moins de 7 ans étaient en ligne avec le profil de tolérance connu de Tobi.
L'utilisation de Tobi n'est pas indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

Efficacité clinique :
Deux études cliniques de 24 semaines ayant un plan identique, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles (étude 1 et étude 2), ont été conduites chez des patients atteints de mucoviscidose par *P. aeruginosa* afin d'étayer la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché du produit, qui a été accordée en 1999. Ces études ont inclus 520 patients avec un VEMS à la sélection compris entre 25 % et 75 % de la valeur normale théorique. Les patients âgés de moins de 6 ans, ceux avec un taux de créatinine >2 mg/dl à la sélection et ceux infectés par *Burkholderia cepacia* ont été exclus. Dans ces études cliniques, 258 patients ont reçu un traitement par Tobi en ambulatoire à l'aide d'un nébuliseur à main réutilisable Pari LC Plus®, équipé d'un compresseur DeVilbiss® Pulmo-Aide®.
Dans chaque étude, les patients traités par Tobi ont présenté une amélioration significative de la fonction pulmonaire et une réduction significative du nombre d'unités formant colonie (UFC) de *P. aeruginosa* dans les expectorations au cours des périodes sous traitement. Le VEMS moyen est resté supérieur à la valeur initiale au cours des périodes sans traitement de 28 jours, même s'il y a eu la plupart du temps une certaine inversion. La densité bactérienne dans les expectorations est revenue à la valeur initiale au cours des périodes sans traitement. Les réductions de la densité bactérienne dans les expectorations ont été plus faibles lors de chaque cycle successif.
Les patients traités par Tobi ont en moyenne présenté moins de jours d'hospitalisation et nécessité moins de jours de traitement antibiotique à visée anti-pseudomonale par voie parentérale que les patients sous placebo.
Sur les 464 patients ayant terminé l'une ou l'autre des deux études 1 et 2 en double aveugle de 24 semaines, 396 patients ont participé aux extensions en ouvert de ces études. Au total, 313, 264 et 120 patients ont été traités par Tobi pendant respectivement 48, 72 et 96 semaines. Le taux de diminution de la fonction pulmonaire a été significativement plus faible après l'initiation du traitement par Tobi que celui observé chez les patients recevant le placebo au cours de la période de traitement randomisé en double aveugle. La pente de diminution de la fonction pulmonaire estimée au moyen d'un modèle de régression a été de -6,52 % au cours du traitement en aveugle par placebo et de -2,53 % au cours du traitement par Tobi (p = 0,0001).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La tobramycine est une molécule polaire cationique qui ne traverse pas facilement la membrane épithéliale. L'exposition systémique à la tobramycine après inhalation de Tobi devrait résulter de l'absorption pulmonaire de la fraction de dose délivrée aux poumons, étant donné que la tobramycine n'est pas absorbée de manière appréciable lorsqu'elle est administrée par voie orale. La biodisponibilité de Tobi peut varier en raison des différences interindividuelles selon les performances du nébuliseur utilisé et selon l'atteinte respiratoire.

- Concentrations dans les expectorations : 10 minutes après l'inhalation de la première dose de 300 mg de Tobi, la concentration moyenne de tobramycine dans les expectorations était de 1237 µg/g (de 35 à 7414 µg/g). La tobramycine ne s'accumule pas dans les expectorations ; après 20 semaines de traitement par Tobi, la concentration moyenne de tobramycine dans les expectorations, 10 minutes après l'inhalation, était de 1154 µg/g (de 39 à 8085 µg/g). Une forte variabilité des concentrations de tobramycine dans les expectorations a été observée. Deux heures après l'inhalation, les concentrations dans les expectorations avaient diminué, passant à environ 14 % des taux de tobramycine relevés 10 minutes après l'inhalation.
- Concentrations sériques : la concentration sérique moyenne de tobramycine 1 heure après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de Tobi chez les patients atteints de mucoviscidose était de 0,95 µg/ml (de indétectable à 3,62 µg/ml). Après 20 semaines de traitement par Tobi, la concentration moyenne sérique de tobramycine 1 heure après l'administration était de 1,05 µg/ml (de indétectable à 3,41 µg/ml). Pour comparaison, le pic de concentration après administration intraveineuse ou intramusculaire d'une dose unique de 1,5 à 2 mg/kg de tobramycine varie généralement entre 4 et 12 µg/ml.

Distribution :
Suite à l'administration de Tobi, la tobramycine se concentre principalement dans les voies respiratoires. Le taux de liaison de la tobramycine aux protéines plasmatiques est inférieur à 10 %.

Biotransformation :
La tobramycine n'est pas métabolisée et est principalement excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Élimination :
L'élimination de la tobramycine administrée par inhalation n'a pas été étudiée.
Après administration par voie intraveineuse, la tobramycine est principalement éliminée par filtration glomérulaire sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination apparente de la tobramycine sérique après inhalation d'une dose unique de 300 mg de Tobi a été de 3 heures chez les patients atteints de mucoviscidose. La fonction rénale devrait modifier l'exposition à la tobramycine. Cependant, les données ne sont pas disponibles, les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à 2 mg/dl (176,8 µmol/l) ou un taux d'urée sanguine supérieur ou égal à 40 mg/dl n'ayant pas été inclus dans les études cliniques.
A la suite de l'administration de Tobi, il est probable que la tobramycine non absorbée soit éliminée principalement dans les expectorations.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Sur la base des études de pharmacologie, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité ou de toxicité sur la reproduction, les principaux risques chez l'homme mis en évidence par les données précliniques sont une toxicité rénale et une ototoxicité. Au cours des études de toxicité par administration réitérée, les organes cibles de la toxicité sont le rein et les fonctions vestibulaire et cochléaire. En général, cette toxicité apparaît pour des taux systémiques de tobramycine plus élevés que ceux pouvant être atteints par inhalation à la dose recommandée.
Les études de carcinogénicité avec la tobramycine inhalée n'ont mis en évidence aucune augmentation de l'incidence d'aucun type de tumeur. La tobramycine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie de tests de génotoxicité.
Aucun essai de toxicologie sur la reproduction n'a été effectué avec la tobramycine en inhalation, mais l'administration sous-cutanée de tobramycine à des doses de 100 mg/kg/jour chez le rat et à la dose maximale tolérée de 20 mg/kg/jour chez le lapin pendant l'organogenèse ne s'est pas révélée tératogène.
La tératogénicité ne peut pas être évaluée à des doses parentérales supérieures (⩾ 40 mg/kg/jour) chez le lapin car ces doses induisent une toxicité maternelle et des avortements. L'ototoxicité n'a pas été évaluée chez la progéniture lors des études non cliniques de toxicité sur la reproduction avec la tobramycine.
Sur la base des données disponibles chez l'animal, un risque de toxicité (ex : ototoxicité) ne peut être exclu lors de l'exposition prénatale au médicament.
L'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 100 mg/kg de tobramycine n'a pas affecté le comportement d'accouplement ou altéré la fécondité chez des rats mâles ou femelles.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec un autre médicament dans le nébuliseur.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Hors du réfrigérateur ou si la réfrigération est impossible, les poches de Tobi (ouvertes ou non) peuvent être conservées jusqu'à 25 °C pendant 28 jours au maximum.
La solution Tobi est normalement légèrement jaune ; cependant, des variations de couleur peuvent être observées. Cela n'indique pas de perte de l'activité si le produit a été conservé conformément aux recommandations.
Pour usage unique. L'intégralité du contenu de l'ampoule doit être utilisée immédiatement après ouverture (cf Modalités manipulation/élimination).
Toute solution restante après ouverture doit être éliminée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament est une préparation aqueuse stérile, apyrogène pour usage unique. Ce médicament ne contenant pas de conservateur, l'intégralité du contenu de l'ampoule doit être utilisée immédiatement après ouverture et toute solution non utilisée éliminée. Les ampoules ouvertes ne doivent jamais être conservées pour être réutilisées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.
AMM 3400936572324 (2000 RCP rév 24.08.17).
Prix : 2203,18 € (56 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TOBI PODHALER®
tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à pratiquement blanche) *pour inhalation en gélule à 28 mg* (avec « NVR AVCI » et le logo de Novartis imprimés en bleu ; incolore, transparente) : Conditionnement mensuel de 224 gélules, contenant 4 boîtes hebdomadaires (chacune composée de 56 gélules sous plaquettes thermoformées de 8 et de 1 inhalateur Podhaler dans son étui) avec 1 inhalateur Podhaler de rechange dans son étui.

COMPOSITION *p gélule*

Tobramycine (DCI) .... 28 mg
Excipients : 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), chlorure de calcium, acide sulfurique (pour ajustement du pH).

DC INDICATIONS

Tobi Podhaler est indiqué pour le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose.
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie pour les données concernant les différents groupes d'âge.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie de Tobi Podhaler est identique pour tous les patients dans la tranche d'âge approuvée, quel que soit leur âge ou leur poids. La posologie recommandée est de 112 mg de tobramycine (4 gélules de 28 mg), administrées deux fois par jour pendant 28 jours. Tobi Podhaler est pris en cycles alternés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Les deux doses (de 4 gélules chacune) doivent être inhalées à un intervalle le plus proche possible de 12 heures et cet intervalle ne doit pas être inférieur à 6 heures.

Doses oubliées :
Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il doit prendre la dose suivante dans 6 heures ou plus, il doit la prendre dès que possible. Sinon, le patient doit attendre la prochaine dose et ne pas inhaler plus de gélules pour compenser la dose qu'il a oublié de prendre.

Durée de traitement :
Le traitement par Tobi Podhaler doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique du traitement par Tobi Podhaler pour le patient. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement antipseudomonal supplémentaire ou alternatif devra être envisagé. Voir également les informations sur le bénéfice clinique et la tolérance aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie.

Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour recommander ou non une adaptation posologique.
Insuffisance rénale :
La tobramycine est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et la fonction rénale devrait modifier l'exposition à la tobramycine. Les patients avec un taux de créatininémie de 2 mg/dl ou plus et un taux d'urée sanguine de 40 mg/dl ou plus n'ont pas été inclus dans les études cliniques et aucune donnée n'est disponible dans cette population pour recommander ou non une adaptation posologique de Tobi Podhaler. Tobi Podhaler devra être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale.
Voir également l'information sur la néphrotoxicité à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Insuffisance hépatique :
Aucune étude n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La tobramycine n'étant pas métabolisée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur l'exposition à la tobramycine.
Patients ayant eu une transplantation d'organe :
Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de Tobi Podhaler chez des patients ayant eu une transplantation d'organe. Il ne peut être recommandé ou non une adaptation posologique pour les patients ayant eu une transplantation d'organe.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Tobi Podhaler chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Utilisation par inhalation.
Tobi Podhaler est administré par inhalation à l'aide de l'inhalateur Podhaler (cf Modalités manipulation/élimination pour les instructions d'utilisation détaillées). Il ne doit être administré par aucune autre voie et au moyen d'aucun autre inhalateur.
Il convient d'aider les enfants qui débutent un traitement par Tobi Podhaler, notamment les enfants âgés de 10 ans ou de moins de 10 ans, et de continuer de les surveiller jusqu'à ce qu'ils soient capables d'utiliser seuls et correctement l'inhalateur Podhaler.
Les gélules de Tobi Podhaler ne doivent pas être avalées. Chaque gélule de Tobi Podhaler doit être inhalée avec deux manœuvres d'inspiration suivie d'apnée et doit être contrôlée afin de s'assurer qu'elle est vide.
Lorsque les patients reçoivent plusieurs médicaments inhalés différents et une kinésithérapie pulmonaire, il est recommandé que Tobi Podhaler soit administré en dernier lieu.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif et à tout aminoside, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ototoxicité :
  Une ototoxicité, se manifestant à la fois sous forme d'une toxicité auditive (perte auditive) et vestibulaire, a été rapportée lors de l'administration d'aminosides par voie parentérale. La toxicité vestibulaire peut se manifester par des vertiges, une ataxie ou des étourdissements. Les acouphènes pouvant être un prodrome d'ototoxicité, l'apparition de ce symptôme doit faire l'objet d'une attention particulière.
  Une perte auditive et des acouphènes ont été rapportés par des patients dans les études cliniques menées avec Tobi Podhaler (cf Effets indésirables).

Tobi Podhaler doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles auditifs ou vestibulaires connus ou suspectés.

Chez les patients avec signe de troubles auditifs, ou chez les patients présentant un risque de prédisposition, il peut être nécessaire d'envisager un examen de l'audition avant d'initier le traitement par Tobi Podhaler.

Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte auditive pendant le traitement par Tobi Podhaler, le médecin devra envisager un examen de l'audition.

Voir également « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » ci-après.

- Néphrotoxicité :

Une néphrotoxicité a été rapportée avec l'utilisation d'aminosides par voie parentérale. Aucune néphrotoxicité n'a été observée au cours des études cliniques menées avec Tobi Podhaler. Tobi Podhaler doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale. La fonction rénale initiale doit être évaluée. Les taux d'urée et de créatinine doivent ensuite être de nouveau mesurés après 6 cycles complets de traitement par Tobi Podhaler.

Voir également la rubrique Posologie/Mode d'administration et « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » ci-après.

- Surveillance des concentrations sériques de tobramycine :

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées chez les patients présentant des troubles auditifs ou rénaux connus ou suspectés. En cas de survenue d'oto ou de néphrotoxicité chez un patient traité par Tobi Podhaler, le traitement par la tobramycine doit être interrompu jusqu'à ce que la concentration sérique soit inférieure à 2 µg/ml.

Des concentrations sériques supérieures à 12 µg/ml sont associées à une toxicité de la tobramycine et le traitement doit être interrompu si les concentrations dépassent ce seuil.

La concentration sérique de la tobramycine doit être uniquement surveillée à l'aide de méthodes validées. Le prélèvement de sang par piqûre au doigt est déconseillé en raison du risque de contamination de l'échantillon.

- Bronchospasme :

Un bronchospasme peut survenir avec l'inhalation de médicaments et des cas ont été rapportés avec Tobi Podhaler lors des études cliniques. Tout bronchospasme doit faire l'objet d'un traitement médical approprié.

La première dose de Tobi Podhaler doit être administrée sous surveillance, après utilisation d'un bronchodilatateur si cela fait partie du traitement habituel du patient. Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) doit être mesuré avant et après l'inhalation de Tobi Podhaler.

En cas d'apparition de signes d'un bronchospasme induit par le traitement, le médecin doit évaluer soigneusement si les bénéfices associés à la poursuite de l'utilisation de Tobi Podhaler sont supérieurs aux risques pour le patient. Si une réaction allergique est suspectée, le traitement par Tobi Podhaler doit être interrompu.

- Toux :

Des cas de toux ont été rapportés lors de l'utilisation de Tobi Podhaler dans les études cliniques. Sur la base des données d'essai clinique, la poudre pour inhalation Tobi Podhaler a été associée à un taux de toux plus élevé que la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur (Tobi). La toux était indépendante du bronchospasme.

Les enfants de moins de 13 ans sont plus susceptibles de présenter une toux lorsqu'ils sont traités par Tobi Podhaler que les sujets plus âgés.

En cas de persistance de la toux induite par le traitement par Tobi Podhaler, le médecin doit envisager la possibilité d'utiliser une solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur autorisée comme traitement alternatif. Si la toux reste inchangée, d'autres antibiotiques doivent être envisagés.

- Hémoptysie :

L'hémoptysie est une complication de la mucoviscidose et elle est plus fréquente chez les adultes. Les patients présentant une hémoptysie (> 60 ml) ayant été exclus des études cliniques, aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Tobi Podhaler chez ces patients. Ceci devra être pris en compte avant de prescrire Tobi Podhaler, étant donné que la poudre pour inhalation Tobi Podhaler a été associée à un taux de toux plus élevé (voir ci-dessus). L'utilisation de Tobi Podhaler chez les patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée ou poursuivie que si les bénéfices du traitement sont considérés comme supérieurs aux risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

- Autres précautions :

Les patients recevant un traitement parentéral concomitant par aminosides (ou tout autre médicament modifiant l'excrétion rénale tel que les diurétiques) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée en tenant compte du risque de toxicité cumulée. Cela inclut la surveillance des concentrations sériques de tobramycine. Chez les patients avec un risque de prédisposition en raison d'un traitement systémique préalable et prolongé par aminosides, il peut être nécessaire d'envisager un examen de la fonction rénale et de l'audition avant d'initier le traitement par Tobi Podhaler.

Voir également « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » ci-dessus.

Tobi Podhaler doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des troubles neuromusculaires connus ou suspectés tels qu'une myasthénie ou une maladie de Parkinson. Les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curarisant potentiel sur la fonction neuromusculaire.

Le développement de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux antibiotiques et d'une surinfection avec d'autres pathogènes représentent des risques potentiels associés à l'antibiothérapie. Au cours des essais cliniques, à partir de souches de *Pseudomonas aeruginosa* testées, il a été montré une augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des aminosides pour certains patients traités par Tobi Podhaler. Les augmentations de la CMI observées ont été en grande partie réversibles au cours des périodes sans traitement.

Il existe un risque théorique que les patients traités par Tobi Podhaler développent à long terme des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à la tobramycine par voie intraveineuse (cf Pharmacodynamie). Le développement d'une résistance au cours du traitement par la tobramycine inhalée peut limiter les options thérapeutiques lors d'exacerbations aiguës ; ceci doit être surveillé.

- Données concernant les différents groupes d'âge :

Dans une étude de 6 mois (3 cycles de traitement) de Tobi Podhaler *versus* la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur, ayant inclus une majorité de patients adultes présentant une infection pulmonaire chronique due à *Pseudomonas aeruginosa*, déjà traités par la tobramycine, la diminution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations a été similaire dans les différents groupes d'âge des 2 bras de l'étude ; toutefois l'augmentation du VEMS par rapport à la valeur initiale a été plus importante chez les plus jeunes (6 - < 20 ans) que chez les adultes (20 ans et plus) dans les deux bras de l'étude (voir également en rubrique Pharmacodynamie le profil de réponse de Tobi Podhaler comparé à celui de la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur). Les patients adultes ont eu tendance à arrêter le traitement par Tobi Podhaler plus souvent pour des raisons de tolérance que ceux traités par la solution pour inhalation par nébuliseur (voir également la rubrique Effets indésirables).

- En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement antipseudomonal supplémentaire ou alternatif devra être envisagé.

Les bénéfices observés sur la fonction pulmonaire et la suppression de *Pseudomonas aeruginosa* doivent être évalués en fonction de la tolérance de Tobi Podhaler par le patient.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) inférieur à 25 % ou supérieur à 75 % de la valeur théorique, ou les patients infectés par *Burkholderia cepacia*.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Tobi Podhaler. Au vu du profil d'interactions de la tobramycine après administration intraveineuse et par aérosol, l'administration concomitante et/ou séquentielle de Tobi Podhaler avec d'autres médicaments pouvant entraîner des effets néphrotoxiques ou ototoxiques n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante de Tobi Podhaler avec des diurétiques (tels que l'acide éthacrynique, le furosémide, l'urée ou le mannitol par voie intraveineuse) n'est pas recommandée. Ces molécules sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides par modification des concentrations sériques et tissulaires d'antibiotiques.

Voir également l'information sur l'utilisation antérieure ou concomitante d'aminosides systémiques et de diurétiques à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Des cas d'augmentation du potentiel toxique des aminosides administrés par voie parentérale ont été rapportés avec les médicaments suivants :

- amphotéricine B, céfalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines (risque d'augmentation de la néphrotoxicité) ;
- dérivés du platine (risque d'augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité) ;
- anticholinestérases, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

Dans les études cliniques, les patients recevant Tobi Podhaler ont continué à prendre de la dornase alfa, des bronchodilatateurs, des corticoïdes inhalés et des macrolides, et aucune interaction avec ces médicaments n'a été identifiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la tobramycine par inhalation chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tobramycine (cf Sécurité préclinique). Cependant, les aminosides peuvent être néfastes pour le fœtus (par exemple surdité congénitale) lorsque des concentrations systémiques élevées sont atteintes chez la femme enceinte. L'exposition systémique après inhalation de Tobi Podhaler est très faible, toutefois Tobi Podhaler ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire lorsque les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus. Les patientes qui utilisent Tobi Podhaler pendant la grossesse, ou qui débutent une grossesse en cours de traitement par Tobi Podhaler, doivent être informées des risques encourus par le fœtus.

ALLAITEMENT :

La tobramycine administrée par voie systémique est excrétée dans le lait maternel. La quantité de tobramycine excrétée dans le lait maternel humain après administration par inhalation n'est pas connue, toutefois il est estimé qu'elle est très faible compte tenu de la faible exposition systémique. En raison du potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité chez le nouveau-né et le nourrisson, il convient soit d'arrêter l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Tobi Podhaler, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études chez l'animal après administration sous-cutanée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tobi Podhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique principale de sécurité contrôlée avec Tobi Podhaler *versus* la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à *P. aeruginosa* ont été une toux, une toux productive, une fièvre, une dyspnée, des douleurs oropharyngées, une dysphonie et une hémoptysie.

Dans l'étude avec Tobi Podhaler contrôlée *versus* placebo, les effets indésirables dont la fréquence rapportée a été plus élevée avec Tobi Podhaler qu'avec le placebo ont été des douleurs laryngopharyngées, une dysgueusie et une dysphonie.

Les effets indésirables rapportés avec Tobi Podhaler ont été, dans leur grande majorité, d'intensité légère ou modérée et leur intensité n'a apparemment pas été différente entre les cycles ou entre l'ensemble de l'étude et les périodes avec traitement.

Tableau de synthèse des effets indésirables :

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau 1 sont listés par classe de systèmes d'organes selon MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Par ailleurs, la catégorie de fréquence correspondante est également fournie pour chaque effet indésirable selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences mentionnées dans le tableau 1 sont basées sur les taux de notification de l'étude contrôlée *versus* comparateur actif.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Perte auditive	Fréquent
Acouphènes	Fréquent
Affections vasculaires	
Hémoptysie	Très fréquent
Épistaxis	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	Très fréquent
Dysphonie	Très fréquent
Toux productive	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Respiration sifflante	Fréquent
Râles	Fréquent
Gêne thoracique	Fréquent
Congestion nasale	Fréquent
Bronchospasme	Fréquent
Aphonie	Fréquent
Expectorations teintées	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Douleurs oropharyngées	Très fréquent
Vomissements	Fréquent
Diarrhées	Fréquent
Irritation pharyngée	Fréquent
Nausée	Fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	Fréquent
Affections musculosquelettiques, osseuses et systémiques	
Douleur thoracique musculosquelettique	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre	Très fréquent
Malaise	Fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables :

La toux a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les 2 études cliniques. Aucune association n'a toutefois été observée, dans l'une ou l'autre des études cliniques, entre l'incidence du bronchospasme et la toux.

Dans l'étude contrôlée *versus* comparateur actif, un examen de l'audition a été réalisé dans certains centres, représentant environ le quart de la population étudiée. 4 patients du groupe traité par Tobi Podhaler ont présenté une diminution significative de l'audition, qui a été transitoire chez 3 patients et persistante dans un cas.

Dans l'étude en ouvert, contrôlée *versus* comparateur actif, les patients âgés de 20 ans et plus ont eu tendance à arrêter le traitement par Tobi Podhaler plus souvent que ceux traités par la solution pour inhalation par nébuliseur ; les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables ont représenté environ la moitié des arrêts du traitement avec chaque forme pharmaceutique. Chez les enfants âgés de moins de 13 ans, les arrêts du traitement ont été plus fréquents dans le groupe traité par la solution pour inhalation par nébuliseur Tobi alors que chez les patients âgés de 13 à 19 ans, les taux d'arrêt du traitement ont été similaires avec les 2 formes pharmaceutiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet indésirable spécifiquement associé à un surdosage de Tobi Podhaler n'a été identifié. La dose quotidienne maximale tolérée de Tobi Podhaler n'a pas été établie. Le dosage des concentrations sériques de tobramycine peut être utile pour surveiller un éventuel surdosage. En cas de manifestations de toxicité aiguë, il est recommandé d'interrompre immédiatement le traitement par Tobi Podhaler et d'évaluer la fonction rénale. En cas d'ingestion accidentelle par voie orale de gélules de Tobi Podhaler, les risques de toxicité sont peu probables, la tobramycine n'étant que faiblement absorbée au niveau d'un tractus gastro-intestinal non pathologique. L'hémodialyse peut être utile pour éliminer la tobramycine de l'organisme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, aminosides antibiotiques (code ATC : J01GB01).

Mécanisme d'action :

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides produit à partir du *Streptomyces tenebrarius*. Elle agit principalement en bloquant la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe cellulaire puis éventuellement la mort de la cellule. Elle possède une action bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations inhibitrices.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques de sensibilité établies pour l'administration parentérale de la tobramycine ne sont pas adaptées à l'administration du médicament en aérosol.

Les expectorations des patients atteints de mucoviscidose présentent une action inhibitrice sur l'activité biologique locale des aminosides inhalés. De ce fait, les concentrations de tobramycine après inhalation dans les expectorations doivent être au moins environ 10 fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour supprimer *Pseudomonas aeruginosa*. Dans l'étude contrôlée *versus* comparateur actif, au moins 89 % des patients avaient une CMI vis-à-vis des souches de *Pseudomonas aeruginosa* inférieure d'au moins 15 fois à la concentration moyenne postdose dans les expectorations, aussi bien au début du traitement qu'à la fin du troisième cycle de traitement actif.

Sensibilité :

En l'absence de concentrations critiques de sensibilité conventionnelles pour l'administration par voie inhalée, les organismes sensibles ou non sensibles à la tobramycine inhalée devront être définis avec prudence.

La signification clinique des variations de la CMI de la tobramycine vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* n'a pas été clairement établie dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose. Les études cliniques avec la solution de tobramycine inhalée (Tobi) ont montré une légère augmentation des concentrations minimales inhibitrices de la tobramycine, de l'amikacine et de la gentamicine vis-à-vis des souches de *Pseudomonas aeruginosa* étudiées. Dans les études de suivi en ouvert, chaque augmentation de 6 mois de la durée du traitement s'est traduite par une augmentation progressive de même ampleur que celle observée au cours des 6 mois des études contrôlées *versus* placebo.

La résistance à la tobramycine fait intervenir différents mécanismes. Les principaux mécanismes de résistance sont l'efflux du médicament et l'inactivation de celui-ci par des enzymes modificatrices. Les caractéristiques uniques des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose,

telles que les conditions anaérobies et la fréquence élevée de mutations génétiques, pourraient aussi être des facteurs importants de réduction de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

Au vu des données *in vitro* et/ou de l'expérience des essais cliniques, la réponse prévisible des micro-organismes associés aux infections pulmonaires accompagnant la mucoviscidose au traitement par Tobi Podhaler est la suivante :

- Espèces sensibles : *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus.*
- Espèces résistantes : *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans.*

Expérience clinique :

Le programme de développement clinique de phase III de Tobi Podhaler est composé de 2 études avec 612 patients traités présentant un diagnostic clinique de mucoviscidose, confirmé par un test de la sueur quantitatif par ionophorèse de la pilocarpine ou la présence d'une maladie bien caractérisée responsable de mutations dans chaque gène CFTR *(Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator),* ou une différence anormale de potentiel transépithélial nasal caractéristique de la mucoviscidose.

Dans l'étude contrôlée *versus* placebo, les patients étaient âgés de 6 à ⩽ 22 ans et avaient un VEMS à la sélection compris entre 25 % et 84 % de la valeur normale théorique pour leur âge, sexe et taille d'après les critères de Knudson. Dans les études contrôlées *versus* comparateur actif, tous les patients étaient âgés de plus de 6 ans (extrêmes : 6 - 66 ans) et avaient un VEMS lors de la sélection compris entre 24 % et 76 % de la valeur théorique. De plus, tous les patients présentaient une infection due à *Pseudomonas aeruginosa,* mise en évidence par une culture positive des expectorations ou des prélèvements pharyngés (ou un lavage broncho-alvéolaire) au cours des 6 mois précédant la sélection, et également par une culture des expectorations obtenues lors de la visite de sélection.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, Tobi Podhaler 112 mg (4 gélules de 28 mg) a été administré deux fois par jour, à raison de 3 cycles de 28 jours avec traitement et 28 jours sans traitement (soit une période de traitement totale de 24 semaines). Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu le placebo pendant le premier cycle de traitement et Tobi Podhaler lors des deux cycles suivants. Les patients de cette étude n'avaient pas reçu de tobramycine inhalée depuis au moins 4 mois avant le début de l'étude.

Tobi Podhaler a amélioré la fonction pulmonaire de manière significative par rapport au placebo, comme le montre l'augmentation relative du VEMS d'environ 13 % en pourcentage de la valeur théorique après 28 jours de traitement. Les améliorations de la fonction pulmonaire obtenues au cours du premier cycle de traitement se sont maintenues au cours des deux cycles ultérieurs de traitement par Tobi Podhaler.

Lorsque les patients du groupe placebo sont passés du placebo à Tobi Podhaler au début du deuxième cycle de traitement, ils ont présenté une amélioration similaire du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale. Le traitement par Tobi Podhaler pendant 28 jours a entraîné une réduction statistiquement significative de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations (différence moyenne avec le placebo d'environ 2,70 $\log_{10}$ unités formant colonie/UFC).

Dans une seconde étude multicentrique en ouvert, les patients ont reçu un traitement soit par Tobi Podhaler (112 mg) soit par la tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi), administré deux fois par jour à raison de 3 cycles. Les patients étaient majoritairement des adultes présentant une infection pulmonaire chronique due à *Pseudomonas aeruginosa* déjà traités par la tobramycine.

Le traitement par Tobi Podhaler comme le traitement par la tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi) s'est traduit par des augmentations relatives du VEMS en pourcentage de la valeur théorique de respectivement 5,8 % et 4,7 % par rapport à la valeur initiale à J28 du troisième cycle de traitement. L'amélioration du VEMS en pourcentage de la valeur théorique a été numériquement plus importante dans le groupe de traitement par Tobi Podhaler et a été statistiquement non inférieure à celle obtenue avec Tobi, solution pour inhalation par nébuliseur. L'ampleur des améliorations de la fonction pulmonaire a été plus faible dans cette étude, mais ceci s'explique par l'exposition antérieure de cette population de patients à un traitement par la tobramycine inhalée. Plus de la moitié des patients des deux groupes de traitement par Tobi Podhaler et par Tobi, solution pour inhalation par nébuliseur a reçu de nouveaux (supplémentaires) antibiotiques à visée antipseudomonale (respectivement 64,9 % et 54,5 %, la différence s'expliquant principalement par l'utilisation de ciprofloxacine orale). Le pourcentage de patients nécessitant une hospitalisation pour des événements respiratoires a été de 24,4 % avec Tobi Podhaler et de 22,0 % avec Tobi, solution pour inhalation par nébuliseur.

Une différence de réponse du VEMS en fonction de l'âge a été notée. Chez les patients âgés de moins de 20 ans, l'augmentation du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale a été plus importante : 11,3 % avec Tobi Podhaler et 6,9 % avec la solution pour inhalation par nébuliseur après 3 cycles. Une réponse numériquement plus faible a été observée chez les patients âgés de 20 ans et plus : la variation du VEMS observée par rapport à la valeur initiale chez les patients âgés de 20 ans et plus a été plus faible (0,3 % avec Tobi Podhaler et 0,9 % avec Tobi, solution pour inhalation par nébuliseur).

De plus, une amélioration de 6 % du VEMS en pourcentage de la valeur théorique a été obtenue chez environ 30 % *versus* 36 % des patients adultes dans les groupes respectifs Tobi Podhaler et Tobi, solution pour inhalation par nébuliseur.

Le traitement par Tobi Podhaler pendant 28 jours a entraîné une réduction statistiquement significative de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations (- 1,61 $\log_{10}$ UFC), de même que le traitement par la solution pour inhalation par nébuliseur (- 0,77 $\log_{10}$ UFC). La diminution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations était similaire dans les différents groupes d'âge des 2 groupes. Dans les 2 études, il y a eu une tendance à la récupération de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* après la période sans traitement de 28 jours, qui s'est inversée après une nouvelle période de 28 jours avec traitement.

Dans l'étude contrôlée *versus* comparateur actif, l'administration d'une dose de Tobi Podhaler a été plus rapide, avec une différence moyenne d'environ 14 minutes (6 minutes *versus* 20 minutes avec la solution pour inhalation par nébuliseur). La commodité rapportée par les patients et la satisfaction globale vis-à-vis du traitement (d'après un questionnaire d'évaluation rempli par les patients) ont été systématiquement plus élevées avec Tobi Podhaler comparées à la tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur, au cours de chaque cycle.

Pour les résultats de tolérance, cf rubrique cf Effets indésirables.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tobi Podhaler dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections/colonisations pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'exposition systémique à la tobramycine après inhalation de Tobi Podhaler devrait provenir principalement de la portion inhalée du médicament puisque la tobramycine n'est pas absorbée de manière appréciable lorsqu'elle est administrée par voie orale.

- Concentrations sériques : après l'inhalation d'une dose unique de 112 mg (4 gélules de 28 mg) de Tobi Podhaler par des patients atteints de mucoviscidose, la concentration sérique maximale (Cmax) de tobramycine a été de 1,02 µg/ml ± 0,53 (moyenne ± déviation standard) et le temps médian pour atteindre la concentration maximale (Tmax) a été de 1 heure. A titre de comparaison, après l'inhalation d'une dose unique de tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi), la Cmax a été de 1,04 µg/ml ± 0,58 et le Tmax médian de 1 heure. L'exposition systémique (ASC) a également été similaire pour la dose de 112 mg de Tobi Podhaler et la dose de 300 mg de tobramycine, solution pour inhalation par nébuliseur. A la fin d'un cycle de traitement de 4 semaines de Tobi Podhaler (112 mg deux fois par jour), la concentration sérique maximale de tobramycine 1 heure après l'administration a été de 1,99 µg/ml ± 0,59.
- Concentrations dans les expectorations : après l'inhalation d'une dose unique de 112 mg (4 gélules de 28 mg) de Tobi Podhaler par des patients atteints de mucoviscidose, la Cmax de la tobramycine dans les expectorations a été de 1047 µg/g ± 1080 (moyenne ± déviation standard). A titre de comparaison, après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de tobramycine, solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi), la Cmax dans les expectorations a été de 737,3 µg/g ± 1028,4. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques a été plus importante dans les expectorations que dans le sérum.

Distribution :

Une analyse pharmacocinétique de population pour Tobi Podhaler chez des patients atteints de mucoviscidose a estimé que le volume de distribution apparent de la tobramycine dans le compartiment central était de 84,1 litres pour un patient type atteint de mucoviscidose. Si le volume variait avec l'indice de masse corporelle (IMC) et la fonction pulmonaire (évaluée par le VEMS en % de la valeur théorique), les simulations basées sur des modèles ont montré que les concentrations maximale (Cmax) et résiduelle (Cmin) n'étaient pas influencées de manière importante par les variations de l'IMC ou de la fonction pulmonaire.

Biotransformation :

La tobramycine n'est pas métabolisée et est essentiellement éliminée dans les urines sous forme inchangée.

Élimination :

La tobramycine est éliminée de la circulation systémique principalement par filtration glomérulaire de la molécule inchangée. La demi-vie d'élimination apparente de la tobramycine systémique après l'inhalation d'une dose unique de 112 mg de Tobi Podhaler a été d'environ 3 heures chez les patients atteints de mucoviscidose et a été cohérente avec la demi-vie d'élimination de la tobramycine après l'inhalation de tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi).

Une analyse pharmacocinétique de population pour Tobi Podhaler chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 66 ans a estimé que la clairance sérique apparente de la tobramycine était de 14 litres/h. Cette analyse n'a pas montré de différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou des fonctions de reproduction, ont révélé que les principaux risques pour l'homme sont une toxicité rénale et une ototoxicité. En général, cette toxicité apparaît pour des taux systémiques de tobramycine plus élevés que ceux pouvant être atteints par inhalation à la dose clinique recommandée.

Les études de carcinogénicité avec la tobramycine inhalée n'ont mis en évidence aucune augmentation de l'incidence d'aucun type de tumeur. La tobramycine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie de tests de génotoxicité.

Aucun essai de toxicologie sur la reproduction n'a été effectué avec la tobramycine en inhalation. Toutefois, l'administration sous-cutanée de tobramycine pendant l'organogenèse ne s'est révélée ni tératogène ni embryotoxique. L'administration de doses fortement maternotoxiques à des lapines (exemple : néphrotoxicité) a provoqué des avortements spontanés et des décès. Sur la base des données disponibles chez l'animal, un risque de toxicité (exemple : ototoxicité) ne peut être exclu lors de l'exposition prénatale au médicament.

L'administration sous-cutanée de tobramycine n'a pas affecté le comportement d'accouplement ou altéré la fécondité chez des rats mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Les gélules de Tobi Podhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée à l'abri de l'humidité et être retirées uniquement immédiatement avant l'utilisation.

Jeter l'inhalateur Podhaler et son étui 1 semaine après la première utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Seules les gélules de Tobi Podhaler doivent être utilisées dans l'inhalateur Podhaler. Aucun autre inhalateur ne peut être utilisé.

Les gélules de Tobi Podhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée (plaquette de gélules), et doivent être retirées de celle-ci uniquement immédiatement avant l'utilisation.

Chaque inhalateur Podhaler et son étui sont utilisés pendant 7 jours, puis éliminés et remplacés.

Conserver l'inhalateur Podhaler dans son étui fermé hermétiquement en dehors des périodes d'utilisation.

Les instructions d'utilisation fondamentales sont présentées ci-dessous, des instructions plus détaillées sont disponibles dans la notice.

1. Se laver les mains et bien les sécher.
2. Juste avant l'utilisation, retirer l'inhalateur Podhaler de son étui. Inspecter brièvement l'inhalateur afin de s'assurer qu'il n'est ni endommagé ni sale.
3. En maintenant le corps de l'inhalateur, dévisser et retirer l'embout buccal du corps de l'inhalateur. Poser l'embout buccal de côté sur une surface propre et sèche.
4. Séparer la dose du matin et la dose du soir de la plaquette de gélules.
5. Détacher le film métallisé de la plaquette de gélules pour faire apparaître une gélule de Tobi Podhaler et la retirer de la plaquette.
6. Insérer immédiatement la gélule dans la chambre d'inhalation. Replacer l'embout buccal et le visser fermement jusqu'au bout. Ne pas serrer trop fort.
7. Pour perforer la gélule, tenir l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le bas, appuyer fermement sur le bouton avec le pouce aussi loin que possible, puis relâcher le bouton.
8. Expirer complètement en dehors de l'inhalateur.
9. Placer l'embout buccal dans la bouche et bien fermer la bouche. Inhaler la poudre profondément en une seule inhalation continue.
10. Retirer l'inhalateur de la bouche et retenir sa respiration pendant environ 5 secondes, puis expirer normalement en dehors de l'inhalateur.
11. Après quelques respirations normales en dehors de l'inhalateur, procéder à une seconde inhalation à partir de la même gélule.
12. Dévisser l'embout buccal et retirer la gélule de la chambre.
13. Inspecter la gélule utilisée. Elle doit être perforée et vide.
    - Si la gélule est perforée mais qu'elle contient encore de la poudre, la remettre dans l'inhalateur et procéder à 2 autres inhalations à partir de la gélule. Inspecter de nouveau la gélule.
    - Si la gélule ne semble pas perforée, la remettre dans l'inhalateur, appuyer fermement sur le bouton aussi loin que possible et procéder à deux autres inhalations à partir de la gélule. Après cela, si la gélule est toujours pleine et qu'elle ne semble pas perforée, remplacer l'inhalateur par l'inhalateur de rechange et essayer de nouveau.
14. Jeter la gélule vide.
15. Recommencer, à partir de l'étape 5, pour les 3 gélules restantes constituant la dose.
16. Replacer l'embout buccal et le visser fermement jusqu'au bout. Lorsque la dose complète (4 gélules) a été inhalée, essuyer l'embout buccal avec un linge propre et sec.
17. Replacer l'inhalateur dans son étui de rangement et fermer hermétiquement. L'inhalateur ne doit jamais être lavé à l'eau.

Voir également la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/10/652/002 ; CIP 3400949913299 (2011, RCP rév 18.02.16).

Prix : 2203,18 € (224 gélules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TOBRABACT® Gé

tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,3 % (limpide, incolore) : Flacon de 5 ml muni d'un stilligoutte, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p ml
Tobramycine (DCI)	3 mg*

* (soit 0,3 %)

Excipients : chlorure de benzalkonium, acide borique, chlorure de sodium, sulfate de sodium anhydre, tyloxapol, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien topique de la conjonctive, de la kératite et des ulcères cornéens causés par des organismes sensibles à la tobramycine.

Il y a lieu de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Instiller 1 goutte 3 à 8 fois par jour dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil.

Dans les infections plus sévères, instiller 1 goutte dans l'œil toutes les heures jusqu'à amélioration, puis réduire progressivement les doses.

L'absorption systémique du médicament peut être réduite par occlusion nasolacrymale ou par fermeture des paupières pendant 3 minutes. Dans ce cas, une diminution des effets systémiques du produit et une augmentation de son activité locale peuvent être observées.

Durée du traitement : 5 à 15 jours.

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION :

Se laver soigneusement les mains.

Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout compte-gouttes.

Instiller Tobrabact collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.

Relâcher la paupière inférieure et cligner des yeux à plusieurs reprises pour être sûr que le liquide recouvre la totalité de l'œil.

L'œl fermé, essuyer proprement l'excédent.

Fermer le flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.

Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.

En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.

En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le port de lentilles de contact souples est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Bien que la tobramycine ne passe que très faiblement dans la circulation systémique après instillation dans

l'œil, les interactions rapportées pour la tobramycine utilisée par voie systémique doivent être prises en compte.
Le potentiel ototoxique et/ou néphrotoxique de la tobramycine peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec d'autres aminosides utilisés par voie systémique, les polymyxines, la céfalotine, les diurétiques de l'anse, l'amphotéricine B et les organoplatines.
Les tétracyclines utilisées par voie oculaire ne doivent pas être administrées simultanément avec Tobrabact puisque le tyloxapol, un des excipients de ce médicament, n'est pas chimiquement compatible avec les tétracyclines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la tobramycine lorsqu'elle est administrée par voie générale ou oculaire pendant la grossesse. Cependant, des cas d'atteintes cochléo-vestibulaires ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par voie générale avec d'autres aminosides. Chez l'animal, les études effectuées avec les aminosides ont mis en évidence des atteintes cochléovestibulaires et rénales.
En conséquence, la solution ophtalmique de tobramycine ne sera utilisée, au cours de la grossesse, que si l'indication est clairement établie.

ALLAITEMENT :
Considérant le faible passage des aminosides dans le lait maternel, et les faibles quantités pouvant être absorbées par le nouveau-né, Tobrabact peut être prescrit au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de troubles de la vision liés à l'instillation du collyre. Dans ce cas, il convient, pendant toute la durée des troubles, d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Démangeaisons.
- Irritation et gonflement des paupières.
- Érythème de la conjonctive.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation.

DC SURDOSAGE

L'absorption par inadvertance du collyre de tobramycine ne peut pas avoir de conséquences cliniques en raison du faible passage de la barrière gastro-intestinale de la tobramycine.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotique de la famille des aminosides par voie locale (S : organes sensoriels).
La tobramycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides et exerce un effet bactéricide en interférant sur la synthèse des protéines des cellules bactériennes. La tobramycine appartient au groupe d'antibiotiques à l'origine d'un effet post-antibiotique maintenant la suppression de la croissance bactérienne après arrêt du traitement et l'absence de concentration sanguine de l'antibiotique.
Une résistance croisée avec d'autres aminosides (la néomycine, la gentamicine) est possible.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques suivantes permettent de séparer les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des souches résistantes : S ⩽ 4 mg/ml et R > 8 mg/ml.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (0-12 %), staphylocoque coagulase-négative méticilline-sensible (0-20 %).
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Acinetobacter baumannii* (0-40 %), *Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Citrobacter freundii* (0-16 %), *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes* (0-65 %), *Enterobacter cloacae* (0-14 %), *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella* (0-11 %), *Morganella morganii, Proteus mirabilis* (0-12 %), *Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa* (0-36 %), *Salmonella, Serratia* (0-66 %), *Shigella, Yersinia.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Pasteurella.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus.*
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans, Burkholderia cepacia, Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia,* mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline peut atteindre 50 % de l'ensemble des staphylocoques dans certains pays européens et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la tobramycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ,* sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études par voie systémique de toxicité aiguë et de reproduction ont été réalisées sur plusieurs espèces. Aucun effet toxique n'a été observé avec des concentrations qui pourraient être celles retrouvées chez l'homme après absorption ou injection accidentelle d'un flacon de collyre de tobramycine.
Une étude de tolérance locale a été réalisée chez le lapin blanc de race New Zealand, à une posologie quotidienne de 5 gouttes 2 fois par jour pendant 21 jours. Aucune irritation oculaire ni modification pathologique ou microscopique de l'œil n'ont été retrouvées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation après ouverture : A conserver pendant 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le port de lentilles de contact souples est déconseillé pendant la durée du traitement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935334060 (2000, RCP rév 15.02.16).
Prix : 1,38 €.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

TOBRADEX
dexaméthasone, tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en suspension : Flacon, avec embout compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Dexaméthasone	5 mg
Tobramycine	15 mg

Excipients : solution de chlorure de benzalkonium à 50 pour cent, édétate de sodium, chlorure de sodium, sulfate de sodium anhydre, tyloxapol, hydroxyéthylcellulose, acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique,
- des infections dues à des germes sensibles à la tobramycine avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
Instiller une goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 à 6 heures en fonction des symptômes.
La fréquence des instillations pourra :
- être augmentée si la symptomatologie le nécessite,
- puis être diminuée progressivement en fonction de l'amélioration des signes cliniques.

La durée du traitement est à adapter en fonction de la symptomatologie.
Population pédiatrique :
Tobradex peut être utilisé chez les enfants de plus de 2 ans avec le même dosage que chez les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie. La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies, et aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
En instillation oculaire.
Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon est trop lâche, retirez-le avant d'utiliser ce produit.
Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Kératites dues à *Herpes simplex.*
- Maladies fongiques des structures oculaires.
- Infections mycobactériennes oculaires ou infections oculaires parasitaires non traitées.
- Infection de la cornée ou de la conjonctive due au virus de la vaccine, varicelle, ou à d'autres virus.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un usage prolongé de corticoïdes topiques ophtalmiques peut entraîner une hypertension oculaire et/ou un glaucome avec lésion du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et une altération du champ visuel, et la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure. Chez les patients recevant un traitement prolongé par corticoïdes topiques ophtalmiques, la pression intraoculaire devra être vérifiée régulièrement et fréquemment. Ceci est particulièrement important chez les enfants, car le risque d'hypertension oculaire induite par les corticoïdes est plus important et peut apparaître plus précocement que chez les adultes. La fréquence et la durée du traitement doivent être soigneusement prises en considération, et la pression intraoculaire doit être surveillée dès le début du traitement.
Le risque d'augmentation cortico-induite de la pression intraoculaire et/ou de la formation d'une cataracte est majoré chez les patients prédisposés (par exemple, chez les diabétiques).
Les corticoïdes topiques ophtalmiques peuvent ralentir la cicatrisation des plaies cornéennes. Les AINS topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la guérison. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation.
Dans les pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère, des perforations ont été rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes topiques.
Une sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut survenir chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes. Si une hypersensibilité se développe pendant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être interrompu.
Une hypersensibilité croisée à d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que les patients devenus sensibles à la tobramycine par voie oculaire puissent également être sensibles à d'autres aminosides topiques et/ou systémiques doit être prise en compte.
Des effets indésirables graves tels qu'une neurotoxicité, ototoxicité et néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients traités par tobramycine par voie systémique. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante.
Des instillations répétées et/ou prolongées du collyre peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde.
Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.
Les corticoïdes peuvent diminuer la résistance aux infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, contribuer à leur apparition, et masquer les signes cliniques d'une infection.
Une surinfection fongique doit être envisagée chez les patients présentant une ulcération cornéenne persistante. En cas d'infection fongique, le traitement aux corticoïdes doit être interrompu.
L'utilisation prolongée d'antibiotiques comme la tobramycine peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, dont les champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être mis en place.
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Troubles visuels :
Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une inflammation ou d'une infection oculaire.
Tobradex contient du chlorure de benzalkonium qui peut provoquer une irritation oculaire et qui est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Cependant, si le professionnel de santé considère le port de lentilles de contact approprié, les patients doivent être informés d'enlever les lentilles de contact avant l'application de Tobradex et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Bien que les quantités de dexaméthasone et de tobramycine passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, il convient de tenir compte des interactions observées avec la dexaméthasone et la tobramycine par voie générale.
Liées à la dexaméthasone :
Associations déconseillées :
+ Médicaments donnant des torsades de pointes :
Astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénadine, vincamine.
Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Acide acétylsalicylique par voie générale et par extrapolation autres salicylés :
Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes.
Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.
+ Antiarythmiques donnant des torsades de pointes :
Amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol.
Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).
Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).
+ Anticoagulants oraux :
Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.
Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
+ Autres hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) :
Risque accru d'hypokaliémie par effet additif.
Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin surtout en cas de thérapeutique digitalique.
+ Digitaliques :
Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG.
+ Héparines par voie parentérale :
Aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.
+ Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine :
Diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.
Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
+ Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants :
Élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.
+ Isoniazide (décrit pour la prednisolone) :
Diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
+ Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) :
Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.
Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).
+ Aminogluthétimide :
Diminution de l'efficacité de la dexaméthasone, par augmentation de son métabolisme hépatique.
Adapter la posologie de la dexaméthasone.
Associations à prendre en compte :
+ Antihypertenseurs :
Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Interféron alpha :
Risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
+ Praziquantel :
Diminution possible des concentrations plasmatiques de praziquantel.
+ Vaccins vivants atténués :
Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
+ Antirétroviraux :
Chez les patients traités avec le ritonavir, les concentrations plasmatiques de dexaméthasone peuvent être augmentées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticoïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticoïdes.
<u>Liées à la tobramycine :</u>
Associations contre-indiquées :
+ Aminosides :
Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité en cas d'administration simultanée.
Associations déconseillées :
+ Polymyxines (voie parentérale) :
Addition des effets néphrotoxiques.
Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable.
+ Toxine botulique :
Risque d'augmentation des effets de la toxine botulique avec les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme).
Utiliser un autre antibiotique.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Céfalotine :
L'augmentation de la néphrotoxicité des aminosides par la céfalotine est discutée.
Surveillance de la fonction rénale.
+ Curarisants :
Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.
Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.
+ Diurétiques de l'anse : bumétanide, furosémide :
Augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique).
Association possible, sous surveillance de l'état d'hydratation, des fonctions rénales et cochléo-vestibulaires et éventuellement des concentrations plasmatiques de l'aminoside.
Associations à prendre en compte :
+ Aminosides :
Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité en cas d'administration successive, risque d'ototoxicité cumulative (voie locale ou voie générale).
+ Amphotéricine B :
Risque accru de néphrotoxicité.
+ Ciclosporine, tacrolimus :
Augmentation de la créatininémie plus importante que sous immunodépresseur seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).
+ Organoplatines : carboplatine (à doses élevées), cisplatine, oxaliplatine (par extrapolation) :
Addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.
<u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :</u>
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il y a peu ou pas de données sur l'utilisation topique oculaire de la tobramycine ou de la dexaméthasone chez la femme enceinte. La tobramycine traverse le placenta après administration intraveineuse chez des femmes enceintes. En clinique, quelques cas d'atteinte cochléo-vestibulaire ont été décrits avec certains aminosides.
L'utilisation prolongée ou répétée de corticoïdes par voie systémique pendant la grossesse a été associée à un risque accru de retard de croissance intra-utérine et d'insuffisance surrénale néonatale. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticoïdes pendant leur grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler tout signe d'hypoadrénalisme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Tobradex n'est pas recommandé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La tobramycine est excrétée dans le lait maternel après administration par voie systémique.
On ignore si la tobramycine ou la dexaméthasone sont excrétées dans le lait maternel.
Le passage des aminosides dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible. L'absorption de ces substances par le tractus digestif du nouveau-né est considérée comme négligeable.
Leur présence dans l'intestin du nouveau-né peut provoquer une destruction de la flore digestive et entraîner la survenue de candidoses ou de diarrhées. De plus, l'oto-néphrotoxicité des aminosides constitue un risque potentiel supplémentaire.
En conséquence, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de la tobramycine et de la dexaméthasone sur la fertilité animale. Il n'y a pas de données cliniques évaluant l'effet de la dexaméthasone sur la fertilité masculine ou féminine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tobradex n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Néanmoins, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir et affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, irritation oculaire et prurit oculaire survenant chez moins de 1% des patients.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Tobradex et sont classés selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), ou de fréquence inconnue (n'a pu être évalué sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés sont issus des essais cliniques et du recueil des effets indésirables rapportés après commercialisation.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Fréquence inconnue	Syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquence inconnue	Vertiges, céphalées
Affections oculaires	
Peu fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire, douleur oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire
Rare	Kératite, allergie oculaire, vision floue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), sécheresse oculaire, hyperémie oculaire
Fréquence inconnue	Œdème de la paupière, érythème de la paupière, mydriase, larmoiement, opacification du cristallin
Affections gastro-intestinales	
Rare	Dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence inconnue	Éruption cutanée, gonflement du visage, prurit

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Un usage prolongé de corticoïdes topiques ophtalmiques peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire et/ou un glaucome avec lésion du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle et une altération du champ visuel, la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure, et un retard de cicatrisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison de la présence de corticoïde, dans des pathologies provoquant un amincissement de la cornée ou de la sclère il existe un risque plus élevé de perforation en particulier après des traitements de longue durée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le développement d'infection secondaire a été signalé après l'utilisation des associations contenant des corticoïdes et des antibiotiques. Les infections fongiques de la cornée sont particulièrement enclines à se développer avec des traitements aux corticoïdes de longue durée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des effets indésirables graves, tels qu'une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients traités par tobramycine par voie systémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut survenir chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet toxique n'est attendu en cas de surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu du flacon.
Un surdosage oculaire de Tobradex peut être rincé avec de l'eau tiède.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Association corticoïde/anti-infectieux par voie locale, code ATC : S01CA01 (S : organes sensoriels).
La dexaméthasone base est un anti-inflammatoire stéroïdien puissant.
La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (0-12 %), staphylocoque coagulase-négative méticilline-sensible (0-20 %).
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii* (0-40 %), *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (0-16 %), *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes* (0-65 %), *Enterobacter cloacae* (0-14 %), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* (0-11 %), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* (0-12 %), *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (0-36 %), *Salmonella*, *Serratia* (0-66 %), *Shigella*, *Yersinia*.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Pasteurella*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus*.
- Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans*, *Burkholderia cepacia*, *Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia*, mycoplasmes, *Rickettsies*.

* la fréquence de résistance à la méticilline peut atteindre 50 % de l'ensemble des staphylocoques dans certains pays européens et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la tobramycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Tobradex chez les enfants ont été établies à partir d'une vaste expérience clinique, mais le nombre de données disponibles est limité. Dans une étude clinique avec Tobradex pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, 29 patients pédiatriques dont l'âge variait de 1 à 17 ans, ont été traités avec 1 ou 2 gouttes de Tobradex toutes les 4 ou 6 heures pendant 5 ou 7 jours. Dans cette étude, aucune différence n'a été observée entre le profil de sécurité chez les adultes et celui chez les enfants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

En usage topique, la tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Ne pas congeler.
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 4 semaines suivant son ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

a) Bien agiter avant l'emploi.
b) Se laver soigneusement les mains.
c) Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout compte-gouttes.
d) Instiller Tobradex dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
e) Relâcher la paupière inférieure et cligner des yeux à plusieurs reprises pour être sûr que le liquide recouvre la totalité de l'œil.
f) L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
g) Fermer le flacon après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934429972 (1997, RCP rév 04.08.17).
Prix : 2,91 € (flacon 5 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TOBREX® collyre

tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,3 % : Flacon compte-gouttes de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

p flacon

Tobramycine .... 15 mg
1 ml de solution contient 3 mg de tobramycine.
Excipients : chlorure de benzalkonium, acide borique, sulfate de sodium anhydre, chlorure de sodium, tyloxapol, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens dus à des germes sensibles à la tobramycine chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 1 an.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
Instiller 1 goutte 3 à 8 fois par jour dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil.
Dans les infections plus sévères, instiller 1 goutte dans l'œil toutes les heures jusqu'à amélioration, puis réduire progressivement les doses.
Durée du traitement : 5 à 15 jours.
Population pédiatrique :
Tobrex 0,3 %, collyre en solution peut être administré aux enfants âgés d'un an ou plus à la même dose que celle préconisée pour les adultes. Les données disponibles actuellement sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies et aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
En instillation oculaire.
Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon s'est cassé, retirez-le avant d'utiliser ce produit.
Le passage systémique du médicament peut être réduit par occlusion nasolacrymale ou par fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut se produire chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes. Si une hypersensibilité se produit durant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être interrompu.
Une hypersensibilité croisée avec d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que des patients devenus sensibles à la tobramycine par voie oculaire puissent être aussi sensibles à d'autres aminosides topiques et/ou systémiques, doit être prise en compte.
Des effets indésirables graves, tels qu'une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients traités par tobramycine par voie systémique. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante.
Comme avec d'autres préparations antibiotiques, l'utilisation prolongée de ce collyre peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, dont les cham-

pignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être instauré.
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une infection oculaire.
Tobrex contient du chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux et peut teinter les lentilles de contact souples. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Cependant, si le professionnel de santé considère que le port de lentilles de contact est approprié, les patients doivent enlever les lentilles de contact avant l'application de Tobrex et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Bien que la tobramycine ne passe que très faiblement dans la circulation systémique après instillation dans l'œil, les interactions rapportées pour la tobramycine utilisée par voie systémique doivent être prises en compte.
Le potentiel ototoxique et/ou néphrotoxique de la tobramycine peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec d'autres aminosides utilisés par voie systémique, les polymyxines, la céfalotine, les diurétiques de l'anse, l'amphotéricine B et les organoplatines.
Les tétracyclines utilisées par voie oculaire ne doivent pas être administrées simultanément avec Tobrex puisque le tyloxapol, un des excipients de ce médicament, n'est pas chimiquement compatible avec les tétracyclines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées de la tobramycine chez la femme enceinte.
Cependant des cas d'atteintes cochléovestibulaires ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par voie générale avec d'autres aminosides.
La tobramycine traverse le placenta après administration intraveineuse chez des femmes enceintes.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Tobrex n'est pas recommandé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La tobramycine est excrétée dans le lait maternel après administration par voie systémique.
Le passage des aminosides dans le lait maternel après administration ophtalmique est mal connu mais probablement faible. L'absorption de ces substances par le tractus digestif du nouveau-né est considérée comme négligeable. Leur présence dans l'intestin du nouveau-né peut provoquer une destruction de la flore digestive et entraîner la survenue de candidoses ou de diarrhées. De plus, l'oto-néphrotoxicité des aminosides constitue un risque potentiel supplémentaire.
En conséquence, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet de Tobrex sur la fertilité chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tobrex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Néanmoins, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir et affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Dans les essais cliniques impliquant 1016 patients, les effets indésirables les plus fréquents ont été l'hyperémie oculaire et la gêne oculaire survenant chez environ 1,4 % et 1,2 % des patients, respectivement.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Tobrex et sont classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), ou de fréquence indéterminée (n'a pu être évalué sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont issus des essais cliniques et du recueil des effets indésirables rapportés après commercialisation.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Fréquent	Gêne oculaire, hyperémie oculaire
Peu fréquent	Kératite, abrasion cornéenne, déficience visuelle, vision trouble, érythème des paupières, œdème conjonctival, œdème des paupières, douleur oculaire, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, prurit oculaire, augmentation des larmoiements
Fréquence indéterminée	Allergie oculaire, irritation oculaire, prurit des paupières
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, dermatite, madarose, prurit, sécheresse cutanée
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée

Description des effets indésirables sélectionnés :
Des effets indésirables graves, y compris une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont eu lieu chez les patients recevant un traitement de tobramycine par voie systémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut se produire chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun effet toxique n'est à prévoir en cas d'un surdosage oculaire de ce médicament, ou en cas d'ingestion accidentelle du contenu du flacon.
Un surdosage oculaire de Tobrex peut être rincé avec de l'eau tiède.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques ophtalmologiques, code ATC : S01AA12.
La tobramycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides et exerce un effet bactéricide en interférant sur la synthèse des protéines des cellules bactériennes. La tobramycine appartient au groupe d'antibiotique à l'origine d'un effet post-antibiotique maintenant la suppression de la croissance bactérienne après arrêt du traitement et l'absence de concentration sanguine de l'antibiotique.
Une résistance croisée avec d'autres aminosides (la néomycine, la gentamicine) est possible.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (0-12 %), staphylocoque coagulase-négative méticilline-sensible (0-20 %).
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii* (0-40 %), *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (0-16 %), *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes* (0-65 %), *Enterobacter cloacae* (0-14 %), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* (0-11 %), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* (0-12 %), *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (0-36 %), *Salmonella*, *Serratia* (0-66 %), *Shigella*, *Yersinia*.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram − : *Pasteurella*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus*.
- Aérobies à Gram − : *Alcaligenes denitrificans*, *Burkholderia cepacia*, *Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : *Chlamydia*, mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline peut atteindre 50 % de l'ensemble des staphylocoques dans certains pays européens et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la tobramycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.
Population pédiatrique :
Plus de 600 patients pédiatriques ont reçu lors de 10 études cliniques, de la tobramycine sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, de la blépharite, ou de la blépharoconjonctivite. Ces patients étaient âgés de 1 an à 18 ans. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les patients pédiatriques était comparable à celui des patients adultes. Pour les enfants de moins de 1 an, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée compte tenu du manque de données.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études par voie systémique de toxicité aiguë et de reproduction ont été réalisées sur plusieurs espèces. Chez l'animal, les études effectuées avec les aminosides ont mis en évidence des atteintes cochléovestibulaires et rénales. Aucun effet toxique n'a été observé avec des concentrations qui pourraient être celles retrouvées chez l'Homme après absorption ou injection accidentelle d'un flacon de solution ophtalmique de tobramycine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation après ouverture : A conserver 15 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

a) Se laver soigneusement les mains.
b) Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
c) Instiller Tobrex, collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil, en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas. Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayer à nouveau.
d) Relâcher la paupière inférieure et cligner des yeux à plusieurs reprises pour être sûr que le collyre recouvre la totalité de l'œil.
e) L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
f) Fermer le flacon après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932805433 (1985, RCP rév 29.05.17).
Prix : 1,65 € (flacon 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TOBREX ® pommade
tobramycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade ophtalmique à 0,3 % : Tube de 5 g.

COMPOSITION	*p tube*
Tobramycine	15 mg

Excipients : paraffine liquide, chlorobutanol, vaseline.

DC INDICATIONS

Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet dus à des germes sensibles à la tobramycine chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 1 an.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adultes :
2 à 3 fois par jour, dépôt d'une quantité équivalente à un grain de blé dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil.
Dans les infections plus sévères, faire une application toutes les 3 à 4 heures jusqu'à amélioration, puis réduire progressivement les doses.
Durée du traitement : 5 à 15 jours.
Population pédiatrique :
Tobrex 0,3 %, pommade ophtalmique peut être administré aux enfants âgés d'un an ou plus à la même dose que celle préconisée pour les adultes. Les données disponibles actuellement sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies et aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
En instillation oculaire.
En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut se produire chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie des réactions anaphylactoïdes. Si une hypersensibilité se produit durant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être interrompu.
Une hypersensibilité croisée avec d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que des patients sensibles à la tobramycine par voie oculaire puissent être aussi sensibles à d'autres aminosides topiques et/ou systémiques, doit être prise en compte.
Des effets indésirables graves, tels qu'une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients traités par tobramycine par voie systémique. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante.
Comme avec d'autres préparations antibiotiques, l'utilisation prolongée de cette pommade ophtalmique peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, dont les champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être instauré.
En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.
Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une infection oculaire.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Bien que la tobramycine ne passe que très faiblement dans la circulation systémique après instillation dans l'œil, les interactions rapportées pour la tobramycine utilisée par voie systémique doivent être prises en compte.
Le potentiel ototoxique et/ou néphrotoxique de la tobramycine peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec d'autres aminosides utilisés par voie systémique, les polymyxines, la céfalotine, les diurétiques de l'anse, l'amphotéricine B et les organoplatines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées de la tobramycine chez la femme enceinte.
Cependant des cas d'atteintes cochléovestibulaires ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par voie générale avec d'autres aminosides.
La tobramycine traverse le placenta après administration intraveineuse chez des femmes enceintes.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Tobrex n'est pas recommandé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
La tobramycine est excrétée dans le lait maternel après administration par voie systémique.
Le passage des aminosides dans le lait maternel après administration ophtalmique est mal connu mais probablement faible. L'absorption de ces substances par le tractus digestif du nouveau-né est considérée comme négligeable. Leur présence dans l'intestin du nouveau-né peut provoquer une destruction de la flore digestive et entraîner la survenue de candidoses ou de diarrhées. De plus, l'oto-néphrotoxicité des aminosides constitue un risque potentiel supplémentaire.
En conséquence, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.
FERTILITÉ :
Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet de Tobrex sur la fertilité chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tobrex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Néanmoins, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir et affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Dans les essais cliniques impliquant 1016 patients, les effets indésirables les plus fréquents ont été l'hyperémie oculaire et la gêne oculaire survenant chez environ 1,4 % et 1,2 % des patients, respectivement.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Tobrex et sont classés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), ou de fréquence indéterminée (n'a pu être évalué sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont issus des

essais cliniques et du recueil des effets indésirables rapportés après commercialisation.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Fréquent	Gêne oculaire, hyperémie oculaire
Peu fréquent	Kératite, abrasion cornéenne, déficience visuelle, vision trouble, érythème des paupières, œdème conjonctival, œdème des paupières, douleur oculaire, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, prurit oculaire, augmentation des larmoiements
Fréquence indéterminée	Allergie oculaire, irritation oculaire, prurit des paupières
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Urticaire, dermatite, madarose, prurit, sécheresse cutanée
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée

Description des effets indésirables sélectionnés :
Des effets indésirables graves, y compris une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont eu lieu chez les patients recevant un traitement de tobramycine par voie systémique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut se produire chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun effet toxique n'est à prévoir en cas d'un surdosage oculaire de ce médicament, ou en cas d'ingestion accidentelle du contenu du flacon.
En cas d'administration excessive, l'œil pourra être rincé par de l'eau tiède.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques ophtalmologiques, code ATC : S01AA12.
La tobramycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides et exerce un effet bactéricide en interférant sur la synthèse des protéines des cellules bactériennes. La tobramycine appartient au groupe d'antibiotique à l'origine d'un effet post-antibiotique maintenant la suppression de la croissance bactérienne après arrêt du traitement et l'absence de concentration sanguine de l'antibiotique.
Une résistance croisée avec d'autres aminosides (la néomycine, la gentamicine) est possible.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en Europe (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
– Aérobies à Gram + : *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (0-12 %), staphylocoque coagulase-négative méticilline-sensible (0-20 %).
– Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii* (0-40 %), *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (0-16 %), *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes* (0-65 %), *Enterobacter cloacae* (0-14 %), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* (0-11 %), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* (0-12 %), *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (0-36 %), *Salmonella*, *Serratia* (0-66 %), *Shigella*, *Yersinia*.
Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
– Aérobies à Gram – : *Pasteurella*.
Espèces résistantes :
– Aérobies à Gram + : entérocoques, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus* méti-R*, *Streptococcus*.
– Aérobies à Gram – : *Alcaligenes denitrificans*, *Burkholderia cepacia*, *Flavobacterium* sp, *Providencia stuartii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
– Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
– Autres : *Chlamydia*, mycoplasmes, rickettsies.
* La fréquence de résistance à la méticilline peut atteindre 50 % de l'ensemble des staphylocoques dans certains pays européens et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Remarque : Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la tobramycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.
Population pédiatrique :
Plus de 600 patients pédiatriques ont reçu lors de 10 études cliniques, de la tobramycine sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, de la blépharite, ou de la blépharoconjonctivite. Ces patients étaient âgés de 1 an à 18 ans. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les patients pédiatriques était comparable à celui des patients adultes. Pour les enfants de moins de 1 an, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée compte tenu du manque de données.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des études par voie systémique de toxicité aiguë et de reproduction ont été réalisées sur plusieurs espèces. Chez l'animal les études effectuées avec les aminosides ont mis en évidence des atteintes cochléovestibulaires et rénales. Aucun effet toxique n'a été observé avec des concentrations qui pourraient être celles retrouvées chez l'homme après absorption ou injection accidentelle d'un tube de pommade ophtalmique de tobramycine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation après ouverture :
A conserver 15 jours maximum.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
a) Se laver soigneusement les mains.
b) Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du tube.
c) Appliquer une quantité de pommade ophtalmique équivalente à un grain de blé dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
d) Relâcher la paupière inférieure et cligner des yeux à plusieurs reprises pour être sûr que la pommade recouvre la totalité de l'œil.
e) L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
f) Fermer le tube après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932805372 (1985 rév 29.05.17).
Prix : 2,23 € (tube 5 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TOCO ® 500
alpha-tocophérol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle (verte) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p capsule*
Alpha-tocophérol acétate .... 500 mg
Excipients : Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, dérivé sodique du complexe cuivrique de la chlorophylline. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates d'éthyle et de propyle sodiques.

DC INDICATIONS
Traitement des carences en vitamine E.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Une capsule par jour le matin au petit déjeuner.
Avaler la capsule telle quelle, avec le contenu d'un verre d'eau.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Vitamine E (code ATC : A11HA03 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Chez l'homme : Propriétés habituelles de la vitamine E.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption intestinale de l'ordre de 50 % aux doses thérapeutiques. La vitamine E pénètre dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du système lymphatique. Dans le sang, elle se retrouve presque totalement liée aux bêtalipoprotéines.
La vitamine E est distribuée dans tous les tissus ; elle passe difficilement la barrière placentaire (1/5).
Des métabolites de structure quinonique (très semblables au coenzyme Q) ont été retrouvés dans les tissus. 70 % de la dose sont éliminés par voie hépatique, le reste étant transformé principalement en glycuronide et excrété par voie rénale.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932645503 (1983, RCP rév 20.11.14).
Prix : 2,54 € (30 capsules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires NEGMA
Buroplus 3. ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1 bis, av Jean d'Alembert. 78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 16
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 23

TOCOLION ®
alpha-tocophérol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 500 mg (transparente) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p capsule*
Alpha-tocophérol acétate .... 500 mg
Excipients : gélatine, glycérol.

DC INDICATIONS
Traitement des carences en vitamine E.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Une capsule par jour le matin au petit déjeuner.
Avaler la capsule telle quelle, avec le contenu d'un verre d'eau.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Vitamine E (code ATC : A11HA03 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Chez l'homme : propriétés habituelles de la vitamine E.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption intestinale est de l'ordre de 50 % aux doses thérapeutiques. La vitamine E pénètre dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du système lymphatique. Dans le sang, elle se retrouve presque totalement liée aux bêta-lipoprotéines.
La vitamine E est distribuée dans tous les tissus ; elle passe difficilement la barrière placentaire (⅕).
Des métabolites de structure quinonique (très semblables au coenzyme Q) ont été retrouvés dans les tissus. 70 % de la dose sont éliminés par voie hépatique, le reste étant transformé principalement en glycuronide et excrété par voie rénale.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400934057144 (1996 rév 25.06.04).
Prix : 3,13 € (30 capsules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire SCIENCEX
9, rue Nicolas-Charlet. 75015 Paris
Tél : 01 40 65 95 99

TOCOPA voie orale
alpha-tocophérol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Vitamines

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

TOCTINO
alitrétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 10 mg (ovale, mesurant approximativement 11 mm x 7 mm, marquée « A1 » ; marron) *et à 30 mg* (ovale, mesurant approximativement 13 mm x 8 mm, marquée « A3 » ; brun-rouge) : Boîtes de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p capsule*
Alitrétinoïne (DCI) .... 10 mg
ou 30 mg
Excipients (communs) : huile de soja raffinée, huile de soja partiellement hydrogénée, triglycérides à chaîne moyenne, cire d'abeille jaune, tout-rac-α-tocophérol. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbitol liquide (non cristallisable), eau purifiée, oxyde de fer rouge [E172]; oxyde de fer noir [E172] (capsule à 10 mg); oxyde de fer jaune [E172] (capsule à 30 mg).
Excipients à effet notoire : huile de soja (176,50 mg/caps à 10 mg ; 282,40 mg/caps à 30 mg), sorbitol (20,08 mg/caps à 10 mg ; 25,66 mg/caps à 30 mg).

DC INDICATIONS
Toctino est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.
Les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose seront plus susceptibles de répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Toctino doit être uniquement prescrit par des dermatologues ou des médecins ayant une parfaite connaissance des risques liés à l'utilisation des rétinoïdes systémiques et de la surveillance qu'elle impose. Les prescriptions de Toctino à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance de Toctino devraient être réalisés le même jour. La délivrance de Toctino doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.
La dose recommandée d'initiation de traitement pour Toctino est de 10 mg ou 30 mg une fois par jour.
La dose d'initiation recommandée est de 30 mg en une prise quotidienne. Une diminution de la dose à 10 mg en une fois par jour peut être envisagée chez les patients ayant des effets indésirables non tolérables à la dose de 30 mg.
Les résultats d'études, évaluant les doses quotidiennes de 10 mg et de 30 mg, montrent que les deux doses ont permis de faire disparaître les symptômes de la maladie. La dose de 30 mg a été associée à une réponse plus rapide et à un taux de réponse plus élevé. La dose de 10 mg a été associée à une diminution de la fréquence des effets indésirables (cf Pharmacodynamie).
Durée du traitement :
Une cure de Toctino peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement est recommandé chez les patients dont les mains sont saines ou quasiment saines avant 24 semaines (cf Pharmacodynamie). L'arrêt du traitement doit également être envisagé pour les patients présentant toujours une atteinte sévère après 12 semaines de traitement continu.
Retraitement :
En cas de rechute, les patients peuvent bénéficier de cures supplémentaires de Toctino (cf Pharmacodynamie).
MODE D'ADMINISTRATION :
Les capsules doivent être prises au moment du repas principal, une fois par jour, et de préférence au même moment chaque jour (cf Pharmacocinétique).
Toctino ne doit pas être prescrit si l'eczéma du patient peut être contrôlé par des pratiques habituelles incluant la protection de la peau, l'évitement des allergènes et irritants et l'utilisation de dermocorticoïdes puissants.
Chez l'enfant :
L'utilisation de Toctino n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.
Insuffisance rénale :
Toctino est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou au stade terminal (cf Contre-indications).
Toctino n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée en raison du manque de données (cf Pharmacocinétique).
Aucune modification de la dose ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Toctino est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (cf Contre-indications).
Patients âgés :
Aucune modification de la dose ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par Toctino (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Toctino est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse ne soient réunies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Toctino contient de l'huile de soja et du sorbitol. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients allergiques aux arachides et au soja ou présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Toctino est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Toctino est également contre-indiqué chez les patients :
- atteints d'insuffisance hépatique,
- atteints d'insuffisance rénale grave,
- atteints d'hypercholestérolémie non contrôlée,
- atteints d'hypertriglycéridémie non contrôlée,
- atteints d'hypothyroïdie non contrôlée,
- atteints d'hypervitaminose A,
- hypersensibles à l'alitrétinoïne, à d'autres rétinoïdes ou à l'un des excipients listés dans la section Composition, notamment en cas d'allergies aux arachides ou au soja,
- recevant un traitement concomitant par tétracyclines (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Programme de Prévention de la Grossesse :

Ce médicament est **tératogène**.

Toctino est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse présentées ci-dessous ne soient réunies :
- La patiente comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi mensuel rigoureux.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 1 mois avant l'initiation du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 1 mois après l'arrêt du traitement. Au moins une, et de préférence deux méthodes complémentaires de contraception, dont une méthode mécanique, doivent être utilisées.
- Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.
- Elle doit être capable d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité et accepte de réaliser un test de grossesse avant l'initiation du traitement, pendant, et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de Toctino.

Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle, sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse.

Le prescripteur doit s'assurer que :
- La patiente répond aux conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat.
- La patiente reconnaît avoir pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus.
- La patiente a utilisé au moins une et de préférence deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum 1 mois avant l'initiation du traitement, et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Les tests de grossesse doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après l'arrêt du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés.

Contraception :

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être éduquées aux méthodes contraceptives si elles n'utilisent pas une contraception efficace.

Au minimum, les patientes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace. De préférence, la patiente doit utiliser deux méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique. La contraception doit être poursuivie au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par Toctino, même en cas d'aménorrhée.

Tests de grossesse :

Le choix du test de grossesse doit se porter sur des tests validés par les autorités sanitaires locales et effectués sous la responsabilité d'un médecin, avec une sensibilité minimale de 25 mUI/ml. Il est recommandé d'effectuer les tests dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma suivant :

Un mois avant l'initiation du traitement :

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débuter une contraception, il est recommandé de réaliser un premier test de grossesse sous la responsabilité d'un médecin et de consigner sa date et son résultat. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est-à-dire qu'il doit être effectué environ 3 semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

Au début du traitement :

Un test de grossesse sous la responsabilité d'un médecin doit également être effectué lors de la visite de prescription initiale de Toctino, ou dans les 3 jours qui précèdent cette visite. La date de ce test doit avoir été différée jusqu'à ce **que la patiente ait utilisé une contraception efficace pendant au moins 1 mois.** L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par Toctino.

Consultations de suivi :

Des visites de suivi doivent être régulièrement programmées tous les 28 jours. La nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse sous la responsabilité d'un médecin devra être déterminée en tenant compte notamment de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement de ses cycles menstruels (troubles des règles, spanioménorrhée ou aménorrhée). Lorsqu'ils sont indiqués, les tests de grossesse des visites de suivi devront être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours qui précèdent.

Fin du traitement :

Cinq semaines après l'arrêt du traitement, la patiente devra réaliser un dernier test de grossesse pour exclure toute grossesse.

Conditions de prescription et de délivrance :

La prescription de Toctino chez les femmes en âge de procréer doit être limitée à 30 jours. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Idéalement, le test de grossesse, la prescription de Toctino et sa délivrance devraient se produire le même jour. La dispensation de Toctino doit s'effectuer dans un délai de 7 jours maximum suivant la prescription.

Patients de sexe masculin :

De faibles quantités d'alitrétinoïne (au-dessus des niveaux endogènes) ont été détectées dans le liquide séminal de certains volontaires sains recevant 40 mg d'alitrétinoïne et aucune accumulation n'est attendue dans le liquide séminal. Même en supposant une absorption vaginale totale de ces quantités, l'effet serait négligeable sur les taux plasmatiques endogènes de la partenaire ou du fœtus et par conséquent n'apparaît pas comme pouvant poser un risque pour le fœtus si la partenaire est enceinte.

Sur la base de résultats non cliniques, la fertilité masculine peut être compromise par un traitement avec Toctino (cf Sécurité préclinique).

Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent pas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires :

Les patients doivent être informés qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une autre personne, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par Toctino ni au cours du mois suivant son arrêt, en raison du risque potentiel pour le fœtus de la femme enceinte transfusée.

Documents d'aide à la prescription :

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition du fœtus à l'alitrétinoïne, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché leur fournira des documents éducatifs destinés à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de Toctino, à informer sur les méthodes de contraception avant l'initiation du traitement et à insister sur la nécessité des tests de grossesse. Le médecin doit fournir une information complète à tous les patients, aussi bien les hommes que les femmes, concernant le risque tératogène et les mesures strictes de prévention de la grossesse énoncées dans le « Programme de Prévention de la Grossesse ».

Troubles psychiatriques :

Des cas de dépressions, dépression aggravée, anxiété, tendances agressives, troubles de l'humeur, des symptômes psychotiques, et très rarement des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par des rétinoïdes systémiques, y compris l'alitrétinoïne (cf Effets indésirables). Par conséquent, avant de commencer le traitement par Toctino et à chaque visite pendant le traitement, les patients devront être interrogés sur tout trouble psychiatrique, dépression ou troubles de l'humeur. Les patients devront arrêter de prendre Toctino en cas de dépression, de troubles de l'humeur, de psychose ou d'agressivité. Les patients devront être suivis jusqu'à la disparition des nouveaux symptômes. La sensibilisation de la famille ou des amis peut être utile pour détecter une détérioration de la santé mentale du patient. Cependant, l'arrêt de Toctino peut s'avérer insuffisant pour maîtriser les symptômes et par conséquent une évaluation psychiatrique peut alors être nécessaire.

Rayons UV :

Les effets des rayons UV sont accentués avec le traitement par rétinoïdes. Les patients doivent donc éviter l'exposition intense au soleil et l'utilisation non contrôlée de lampes à rayons UV. Au besoin, il convient d'utiliser une protection solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Il est nécessaire de conseiller aux patients sujets à la sécheresse de la peau et des lèvres d'utiliser une crème hydratante et un baume à lèvres.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des épiphyses, hyperostoses et calcifications tendineuses et ligamentaires sont survenues après administration d'autres rétinoïdes systémiques.

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de la créatine phosphokinase sérique ont été observées chez des patients traités par l'alitrétinoïne.

Troubles oculaires :

Le traitement par l'alitrétinoïne a été associé à une sécheresse oculaire. Les symptômes disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut survenir et peut nécessiter le recours du port de lunettes par le patient pendant la durée du traitement.

Le traitement par rétinoïdes systémiques a été associé à des opacités cornéennes et des kératites. Une diminution de la vision nocturne a été observée chez des patients traités avec l'alitrétinoïne. Ces effets disparaissent généralement à l'arrêt du traitement.

Les patients présentant des troubles visuels doivent être adressés à un ophtalmologue. L'arrêt de l'alitrétinoïne peut se révéler nécessaire.

Hypertension intracrânienne bénigne :

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par rétinoïdes systémiques, y compris par l'alitrétinoïne, dont certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (cf Contre-indications, Interactions). Les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne bénigne incluent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Les patients qui présentent des signes d'une hypertension intracrânienne bénigne doivent arrêter immédiatement le traitement par alitrétinoïne.

Troubles du métabolisme lipidique :

L'alitrétinoïne a été associée à une élévation des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides. Les taux de cholestérol et de triglycérides sériques doivent être contrôlés (à jeun).

Le traitement par l'alitrétinoïne doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable.

Pancréatite :

Le traitement par Toctino doit être interrompu en cas de survenue de symptômes de pancréatite (cf Effets indésirables). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dl (ou 9 mmol/l) sont parfois associés à des pancréatites aiguës, qui peuvent être fatales.

Troubles de la fonction thyroïdienne :

Des modifications des résultats évaluant la fonction thyroïdienne ont été observées chez les patients traités par l'alitrétinoïne, le plus souvent sous forme de réduction réversible des taux de thyréostimuline (TSH) et de T4 [thyroxine libre].

Troubles hépatobiliaires :

Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées avec le traitement par d'autres rétinoïdes systémiques. En cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction posologique, voire une interruption de l'alitrétinoïne, doivent être envisagées.

Troubles gastro-intestinaux :

Les rétinoïdes systémiques, y compris l'alitrétinoïne, ont été associés à des maladies intestinales inflammatoires (notamment des iléites régionales) chez des patients sans antécédents digestifs. En cas de diarrhée sévère, le diagnostic de pathologie intestinale inflammatoire doit être envisagé et le traitement par alitrétinoïne doit être immédiatement arrêté.

Réactions allergiques :

De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés sous rétinoïdes systémiques, dans certains cas après exposition antérieure aux rétinoïdes topiques. Des réactions allergiques cutanées sont peu fréquentes. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent associées à un purpura (contusion et taches rouges) des extrémités et manifestations extracutanées ont été rapportés. Les cas de réactions allergiques sévères nécessitent l'arrêt du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque :

Chez les patients diabétiques, obèses, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou un désordre du métabolisme lipidique et traités par alitrétinoïne, une surveillance plus fréquente des taux sériques de lipides et/ou de la glycémie peut être nécessaire.

Sorbitol :

Toctino contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

L'alitrétinoïne est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 et subit une isomérisation.

Traitements concomitants susceptibles d'interagir sur la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne :

L'administration concomitante de l'alitrétinoïne avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, augmente les concentrations plasmatiques d'alitrétinoïne et c'est la raison pour laquelle une réduction de la dose à 10 mg doit être envisagée. Les effets d'autres inhibiteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiés.

Une réduction de la dose à 10 mg doit être envisagée lors de l'administration concomitante de l'alitrétinoïne avec des puissants inhibiteurs du CYP2C9 (par ex. fluconazole, miconazole, oxandrolone) ou avec des puissants inhibiteurs du CYP2C8 (par ex. gemfibrozil).

La pharmacocinétique de l'alitrétinoïne n'a pas été modifiée par la simvastatine.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lorsque l'alitrétinoïne était administrée en association avec la ciclosporine.

Effet de l'alitrétinoïne sur la pharmacocinétique des traitements concomitants :

L'alitrétinoïne peut augmenter l'exposition aux substrats du CYP2C8. Par conséquent, l'administration concomitante avec l'amiodarone (un substrat du CYP2C8 avec une longue demi-vie et une marge thérapeutique étroite) n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'alitrétinoïne avec d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP2C8 (par ex. paclitaxel, rosiglitazone, répaglinide) doit être réalisée avec prudence.

Des diminutions inférieures à 25 % des taux plasmatiques de simvastatine et de simvastatine sous forme acide ont été observées lors de l'administration concomitante avec l'alitrétinoïne. Les effets sur d'autres produits similaires n'ont pas été étudiés.

La pharmacocinétique du kétoconazole ou de la ciclosporine n'a pas été modifiée par l'alitrétinoïne.

Interactions pharmacodynamiques :

Les patients ne doivent pas prendre de vitamine A ou d'autres rétinoïdes en raison du risque d'hypervitaminose A.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) ont été rapportés avec l'utilisation concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines. Par conséquent, le traitement concomitant avec des tétracyclines est contre-indiqué (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> La grossesse est une contre-indication **absolue** au traitement par Toctino (cf Contre-indications). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par Toctino ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations très sévères et graves chez le fœtus.

L'alitrétinoïne est un rétinoïde et donc un puissant tératogène. Les malformations fœtales associées au traitement par rétinoïdes incluent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphtalmie), des anomalies cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, malformations septales), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par Toctino, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

ALLAITEMENT :

Étant une molécule hautement lipophile, l'alitrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu du risque potentiel chez l'enfant exposé, l'alitrétinoïne est contre-indiquée au cours de l'allaitement.

FERTILITÉ :

De faibles quantités d'alitrétinoïne (au-dessus des niveaux endogènes) ont été détectées dans le liquide séminal de certains volontaires sains recevant 40 mg d'alitrétinoïne et aucune accumulation n'est attendue dans le liquide séminal. Même en supposant une absorption vaginale totale de ces quantités, l'effet serait négligeable sur les taux plasmatiques endogènes de la partenaire ou du fœtus et par conséquent n'apparaît pas comme pouvant poser un risque pour le fœtus si la partenaire est enceinte.

Selon des données non cliniques, la fertilité masculine peut être compromise par un traitement avec Toctino (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une baisse de la vision nocturne a été observée chez des patients traités par l'alitrétinoïne et par d'autres rétinoïdes. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance et l'efficacité de Toctino chez les patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains (ECM) ne répondant pas au traitement par des corticostéroïdes topiques puissants ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par l'alitrétinoïne sont : des céphalées (30 mg : 23,9 % ; 10 mg : 10,8 %), des érythèmes (30 mg : 5,5 % ; 10 mg : 1,7 %), des nausées (30 mg : 5,1 % ; 10 mg : 2,4 %), des bouffées vasomotrices (30 mg : 5,9 % ; 10 mg : 1,6 %), et des variations biologiques consistant en une augmentation des triglycérides (30 mg : 35,4 % ; 10 mg : 17,0 %), une augmentation du cholestérol (30 mg : 27,8 % ; 10 mg :16,7 %), une diminution des taux de thyréostimuline (TSH, 30 mg : 8,4 % ; 10 mg : 6,0 %) et une diminution des taux de T4 libre (30 mg : 10,5 % ; 10 mg : 2,9 %). Ces effets indésirables réversibles dépendent de la dose et peuvent donc être soulagés par une réduction posologique.

Les effets indésirables rapportés avec Toctino sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100),

rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

Affections de la circulation sanguine et lymphatique	
Fréquent	Anémie, augmentation de la capacité de fixation du fer, diminution des monocytes, thrombocytémie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Fréquent	Diminution de la TSH et de la T4 libre
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression
Fréquence indéterminée	Changements d'humeur, idées suicidaires
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Rare	Hypertension intracrânienne bénigne
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Peu fréquent	Troubles visuels, cataracte
Fréquence indéterminée	Diminution de la vision nocturne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hypertension
Rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, bouche sèche, vomissements
Peu Fréquent	Dyspepsie
Fréquence indéterminée	Maladies intestinales inflammatoires
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation des transaminases *
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Sécheresse de la peau, des lèvres, chéilite, eczéma *, dermatite *, érythème, alopécie
Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée, desquamation cutanée, eczéma astéatotique
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Arthralgie *, myalgie *
Peu fréquent	Exostose (hyperostose), spondylarthrite ankylosante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique
Examens sanguins	
Très fréquent	Hypertriglycéridémie, diminution des HDL circulantes, hypercholestérolémie
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de la créatinine phosphokinase

* L'incidence globale des effets indésirables n'a pas été supérieure à celle observée dans le groupe correspondant traité par placebo.

Des manifestations psychotiques, notamment des dépressions, des changements d'humeur et des pensées suicidaires ont été associées à l'utilisation de rétinoïdes, dont l'alitrétinoïne. Dans des études cliniques, où des patients ayant des antécédents ou présentant des désordres psychiatriques ont été exclus, les patients ont été contrôlés pour déceler une éventuelle dépression, à l'aide du score CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression). Le traitement par l'alitrétinoïne n'a pas été associé à des variations du score CES-D.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans des essais cliniques utilisant l'alitrétinoïne, mais ils ont été constatés avec d'autres rétinoïdes : diabète de type 2, daltonisme (altération de la vision des couleurs), et intolérance au port de lentilles de contact (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des altérations de la minéralisation osseuse et des calcifications extra-osseuses ont été associées au traitement par rétinoïdes systémiques. Dans des études cliniques utilisant l'alitrétinoïne, des modifications dégénératives de la colonne vertébrale et des calcifications ligamentaires ont souvent été rapportées chez des patients atteints d'eczéma chronique des mains avant traitement (à l'initiation), avec une légère progression en cours de traitement pour un nombre limité de patients. Ces observations concordaient avec les changements dégénératifs liés à l'âge. Les évaluations de la densité osseuse (DEXA) n'ont pas indiqué d'effet dose-dépendant sur la minéralisation osseuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'alitrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. L'alitrétinoïne a été administrée dans des études cliniques oncologiques à des doses 10 fois supérieures à la posologie thérapeutique recommandée pour l'eczéma chronique des mains. Les effets indésirables observés étaient compatibles avec la toxicité des rétinoïdes, et incluaient des céphalées sévères, des diarrhées, des rougeurs du visage et des hypertriglycéridémies. Ces effets étaient réversibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments dermatologiques (code ATC : D11AH04).

Mécanisme d'action :

L'action pharmacologique des rétinoïdes peut s'expliquer par leurs effets sur la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, la kératinisation, la sécrétion de sébum et l'immunomodulation. Contrairement à d'autres rétinoïdes, qui sont des agonistes spécifiques aux récepteurs soit RAR ou RXR, l'alitrétinoïne se lie aux membres des deux familles de récepteurs. Le mécanisme d'action de l'alitrétinoïne dans l'eczéma chronique des mains est inconnu. L'alitrétinoïne a démontré des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires applicables aux inflammations cutanées. L'alitrétinoïne empêche la production des chimiokines impliquées dans le recrutement des leucocytes sur des sites d'inflammation cutanée, diminue le développement des lymphocytes T et des cellules présentatrices des antigènes, et inhibe l'effet sur la différenciation des cellules. Les ligands CXCR3 et les chimiokines CCL20, exprimés dans les lésions cutanées eczémateuses, sont soumis à une rétrorégulation par l'alitrétinoïne dans les kératinocytes stimulés par les cytokines et dans les cellules dermiques endothéliales. En outre, l'alitrétinoïne neutralise l'expansion des sous-ensembles leucocytaires activés par les cytokines et des cellules présentant des antigènes.

Chez l'homme, on a observé que l'alitrétinoïne n'avait qu'un effet minime sur la sécrétion de sébum.

Efficacité clinique :

La sécurité et l'efficacité de Toctino chez les patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains (ECM) ne répondant pas au traitement par des dermocorticoïdes puissants ont été évaluées dans deux études de phase 3 randomisées en double aveugle contre placebo. Le critère principal d'évaluation de ces études était la proportion de patients satisfaisant aux critères de l'échelle d'évaluation globale du médecin (PGA - Physician's Global Assessment), à savoir la disparition ou la quasi-disparition des symptômes en fin de traitement (voir tableau 1). Le traitement a duré entre 12 et 24 semaines.

L'étude BAP00089 (BACH) a été menée en Europe et au Canada et a inclus 1 032 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains, n'ayant présenté aucune réponse ou une réponse transitoire (amélioration initiale et aggravation de la maladie malgré la poursuite du traitement) aux corticostéroïdes topiques puissants administrés, ou ayant présenté une intolérance à ces corticostéroïdes. Tous les phénotypes de la maladie ont été inclus : environ 30 % des patients présentaient un ECM uniquement hyperkératosique, cependant, la majorité des patients présentaient plusieurs phénotypes. Tous les patients ont essentiellement présenté des signes d'inflammation cutanée, y compris d'érythème et/ou de vésicules. Le traitement par l'alitrétinoïne a entraîné une disparition/quasi-disparition des symptômes chez une proportion nettement supérieure de patients comparés au groupe traité par placebo. La réponse au traitement était dose dépendante (voir tableau 1).

Les critères secondaires d'évaluation incluaient la proportion de répondeurs partiels (patients ayant au moins une atteinte légère de la maladie), le délai de réponse (disparition ou quasi-disparition des symptômes), la réduction du score modifié total de lésions symptomatiques (mTLSS), l'évaluation globale du patient (PaGA) sur la gravité de la maladie, et la réduction de l'étendue de la maladie (voir tableau 1).

La seconde étude, BAP001346 (HANDEL), a été menée aux États-Unis et a inclus 596 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains, n'ayant présenté aucune réponse ou une réponse transitoire (amélioration initiale et aggravation de la maladie malgré la poursuite du traitement) aux dermocorticostéroïdes puissants, ou ayant présenté une intolérance à ces dermocorticostéroïdes. Les sujets ont été considérés comme non-répondeurs s'ils présentaient un eczéma chronique sévère des mains après au moins 2 semaines de traitement par un dermocorticostéroïde très puissant sur une période de pré-inclusion de 16 semaines. Tous les phénotypes de la maladie ont été inclus.

Les critères d'évaluation secondaires incluaient l'estimation du délai de réponse médian (délai entre le début du traitement de l'étude après la randomisation à la première évaluation PGA mains saines/quasiment saines), la diminution du score modifié total de lésions symptomatiques (mTLSS), l'évaluation globale du patient (PaGA) sur la sévérité de la maladie, et la réduction de l'étendue de la maladie à la fin du traitement (voir tableau 1).

Tableau 1 : Résultats : Critères d'évaluation principal et secondaires clés

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Critère principal d'évaluation	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
Population en intention de traiter	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA à la fin du traitement n (%)					
Taux de réponse global	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Mains saines	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Mains quasiment saines	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Comparaison avec le placebo[(a)]	P = 0,004	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Critères d'évaluation secondaires					
PaGA à la fin du traitement n (%)					
Mains saines/quasiment saines	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Comparaison avec le placebo[(a)]	P = 0,013	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Variation en pourcentage entre le mTLSS initial et de fin du traitement					
Moyenne (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Médiane	-56,25	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min ; Max	-100 ; 66,7	-100 ; 175	-100 ; 72,7	-100 ; 60	-100 ; 63,6
Comparaison avec le placebo[(b)]	P < 0,001	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Variation en pourcentage de l'étendue de la maladie entre l'inclusion et la fin du traitement					
Moyenne (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Médiane	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min ; Max	-100 ; 200	-100 ; 140	-100 ; 130	-100 ; 166,7	-100 ; 140
Comparaison avec le placebo[(b)]	P = 0,016	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Délai de réponse médian des répondeurs à la fin du traitement					
Médiane (Jours)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Comparaison avec le placebo[(c)]	P = 0,01	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Taux de réponse partiel (Mains saines/quasiment saines/atteintes légères)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a) D'après les tests de Chi carré corrigés en continuité par paire versus placebo basé sur la proportion des répondeurs.
b) D'après le test non paramétrique de Kruskal Wallis versus placebo basé sur le changement moyen depuis l'inclusion.
c) D'après le test Log Rank versus placebo basé sur le délai médian de réponse.

Durée du traitement :

Une analyse dose-réponse longitudinale des études de phase 3 (BAP00089, BAP001346 et BAP00091 – Cohorte A) a montré qu'une fois que les patients avaient des mains saines ou quasiment saines, il n'y avait aucune relation entre la durée du traitement et la probabilité de rechute. Par conséquent, l'arrêt du traitement est recommandé pour les patients dont les mains sont saines/quasiment saines avant 24 semaines (cf Posologie/Mode d'administration). Dans les études cliniques pivot, 67 % des sujets ayant répondu au traitement par l'alitrétinoïne n'avaient pas rechuté au stade sévère de la maladie 24 semaines après l'arrêt du traitement, et par conséquent, n'étaient pas candidats pour une deuxième cure dans cette même période.

Retraitement :

Une étude de retraitement (BAP00091 – Cohorte A) a examiné l'efficacité et la sécurité d'une deuxième cure de traitement pour les patients ayant précédemment répondu au traitement dans l'étude BAP00089, mais qui ont rechuté. Les patients ont été randomisés pour recevoir la même dose que celle attribuée pour le traitement initial (10 mg ou 30 mg) ou pour recevoir le placebo suivant un ratio 2:1 (N = 70 alitrétinoïne, N = 47 placebo). Les résultats suggèrent que les patients ayant précédemment répondu au traitement par l'alitrétinoïne peuvent bénéficier d'un retraitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'alitrétinoïne est un composé de faible solubilité et de faible perméabilité avec une biodisponibilité faible et variable. L'alitrétinoïne n'est pas absorbée de façon homogène dans le tube digestif à jeun. L'exposition systémique est nettement améliorée (> 2 fois) lorsque la prise se fait au cours d'un repas à teneur élevée en graisses.

Les données *in vitro* obtenues sur un système gastro-intestinal suggèrent que la quantité d'alitrétinoïne absorbée diffère avec l'ingestion de graisses (en cas de prise au cours d'un repas comprenant environ 25 % de graisses, la quantité disponible pour l'absorption est moindre que lorsque la prise se fait au cours d'un repas comprenant environ 40 ou 60 % de graisses). Par conséquent, l'alitrétinoïne doit être prise une fois par jour au cours d'un repas principal et de préférence toujours au même moment de la journée pour optimiser l'exposition.

Après la prise d'une dose de 30 mg d'alitrétinoïne une fois par jour au cours d'un repas comprenant environ 40 % de graisses, le T_{max} médian est de 4 heures, la C_{max} moyenne est de 177 ng/mL, et l'$ASC_{(0-\tau)}$ moyenne est de 405 ng*h/mL.

Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) et l'exposition (ASC) à l'alitrétinoïne augmentent lorsque les doses en prise unique sont augmentées de 5 à 150 mg. Les valeurs d'ASC de l'alitrétinoïne augmentent proportionnellement à la dose pour les doses de 10 à 30 mg une fois par jour. La Cmax de l'alitrétinoïne peut augmenter moins que proportionnellement lorsque la dose augmente.

Distribution :

L'alitrétinoïne se lie à 99,1 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution de l'alitrétinoïne est estimé être supérieur au volume extracellulaire (> 14 L), mais inférieur à l'eau totale corporelle.

Métabolisme :

L'alitrétinoïne est métabolisée en 4-oxoalitrétinoïne par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C8 et CYP3A4. Les deux composés subissent une isomérisation en trétinoïne (ou isotrétinoïne) et leurs métabolites 4-oxo-. Après administration orale d'alitrétinoïne, la 4-oxoalitrétinoïne est le principal métabolite circulant actif observé avec une ASC représentant plus de 70 % de l'ASC du médicament parent. Les isomères d'alitrétinoïne (trétinoïne, isotrétinoïne) et de la 4-oxoalitrétinoïne (4-oxo-trétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) sont en quantité mineure et représentent ⩽ 12 % de l'exposition du médicament parent. La 4-oxoalitrétinoïne est ensuite glucuronidée et éliminée dans l'urine.

Aucun changement significatif n'a été observé dans le temps (ni induction ni accumulation) en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne ou de ses métabolites mesurés.

Élimination :

L'alitrétinoïne est un rétinoïde endogène. Les concentrations d'alitrétinoïne reviennent à des niveaux endogènes dans les 2 à 3 jours suivant l'arrêt du traitement.

L'excrétion d'une dose d'alitrétinoïne radio-marquée a été complète, avec environ 94 % de la dose récupérée dans les 14 jours. La substance radio-marquée a été éliminée essentiellement dans l'urine sous forme de métabolites (63 %, avec < 1 % sous forme de médicament parent inchangé), une plus petite fraction (environ 30 % avec 1 % sous forme de médicament parent inchangé) dans les selles. Le produit d'excrétion le plus abondant est le glucuronide de la 4-oxoalitrétinoïne, qui correspond à 6,5 % de la dose dans l'urine.

La demi-vie d'élimination atteint en moyenne 9 heures pour l'alitrétinoïne et 10 heures pour la 4-oxoalitrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alitrétinoïne et de ses métabolites mesurés dans des populations particulières (obésité, sexe, âge et insuffisance rénale) ont été évaluées dans une étude portant sur 32 sujets atteints d'eczéma chronique sévère à modéré des mains recevant de l'alitrétinoïne pendant 12 à 24 semaines. Ces analyses ont montré les résultats suivants :

Obésité :

L'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) n'entraîne pas de changements cliniquement significatifs de l'exposition à l'alitrétinoïne ou à la 4-oxoalitrétinoïne.

Sexe :

Aucune différence cliniquement significative liée au sexe n'a été observée pour les valeurs d'ASC et Cmax de l'alitrétinoïne et de la 4-oxoalitrétinoïne.

Patients âgés :

Même si les données relatives aux propriétés pharmacocinétiques chez les sujets âgés sont limitées (n = 6 au-delà de 60 ans et n = 3 au-delà de 65 ans), il ne semble pas exister de relation entre l'augmentation de l'âge et les valeurs d'ASC ou Cmax d'alitrétinoïne ou de 4 oxoalitrétinoïne normalisées en fonction de la dose. Une modélisation longitudinale dose-réponse issue des études cliniques d'efficacité a montré que les patients âgés (n = 126) ont une réponse plus rapide et plus prononcée au traitement et qu'ils sont moins susceptibles de rechuter, mais ils sont plus susceptibles de

présenter des taux de triglycérides élevés après 12 à 16 semaines de traitement.

Insuffisance rénale :

Même si les données relatives aux propriétés pharmacocinétiques chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée ne sont pas disponibles, les propriétés pharmacocinétiques de l'alitrétinoïne ne sont pas modifiées en cas d'insuffisance rénale légère, avec une ASC moyenne de 342 (intervalle : 237-450) et de 312 (195-576) ng*h/mL chez les patients ayant respectivement une clairance de la créatinine estimée à 60-90 mL/min (n = 8) ou $\geqslant$ 90 mL/min (n = 23), pour des doses normalisées à 30 mg d'alitrétinoïne. Les valeurs de Cmax et d'ASC(0-tau) de la 4-oxoalitrétinoïne peuvent être légèrement supérieures chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, bien que l'effet soit faible (< 20 %).

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min) ou au stade terminal.

Insuffisance hépatique :

Une étude pharmacocinétique portant sur 8 sujets atteints de cirrhose du foie et avec un score de Child-Pugh de classe A (léger, n = 6) ou B (modéré, n = 2) et sur 8 sujets sains de sexe, âge, taille et poids correspondants, a montré qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les patients souffrant d'une insuffisance hépatique et les patients sains pour les valeurs de Cmax (moyenne ± écart-type [ET] : 101 ± 40 ng/mL vs 144 ± 40 ng/mL, respectivement) ou d'ASC (moyenne ± ET : 248 ± 116 ng/mL vs 314 ± 86 ng/mL, respectivement) de l'alitrétinoïne. Les valeurs de Cmax (moyenne ± ET : 30 ± 20 ng/mL vs 56 ± 25 ng/mL, respectivement) et d'ASC (moyenne ± ET : 162 ± 82 ng/mL vs 219 ± 49 ng/mL, respectivement) pour la 4-oxoalitrétinoïne sont inférieures chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et les données sont limitées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée.

La pharmacocinétique de l'alitrétinoïne n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

Comme pour d'autres rétinoïdes, la toxicité aiguë de l'alitrétinoïne s'est révélée faible chez la souris et le rat. La DL50 après administration intrapéritonéale était > 4000 mg/kg après 24 heures et égale à 1400 mg/kg après 10 jours. La DL50 approximative après administration orale à des rats était de 3000 mg/kg.

Toxicité chronique :

L'alitrétinoïne a été testée dans des études à long terme jusqu'à 9 mois chez le chien et jusqu'à 6 mois chez le rat. Des signes de toxicité liés à la dose sont apparus à des taux d'exposition similaires à des doses thérapeutiques humaines en se basant sur les aires sous la courbe. Ces effets caractéristiques des rétinoïdes (coïncidant avec une hypervitaminose A), ont été généralement spontanément réversibles.

Tératogénicité :

Comme d'autres rétinoïdes, l'alitrétinoïne s'est révélée tératogène dans des études *in vitro* et *in vivo*.

En raison du potentiel tératogène de l'alitrétinoïne, les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à des mesures strictes de prévention de la grossesse pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement par l'alitrétinoïne (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Fertilité :

Une étude a porté sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat traité par alitrétinoïne. Il n'a été observé aucun effet sur les paramètres de reproduction chez les mâles et chez les femelles à la plus forte dose étudiée qui atteignait des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les humains.

Comme pour d'autres rétinoïdes, des effets réversibles sur les organes reproducteurs masculins ont été observés chez l'animal sous la forme d'une spermatogenèse perturbée associée à des lésions dégénératives des testicules. La marge de sécurité chez le chien pour éviter la toxicité sur les organes reproducteurs mâles est de 1 à 6 pour une dose chez l'homme de 30 mg.

Mutagénicité :

Dans des tests *in vitro* ou *in vivo*, l'alitrétinoïne n'a révélé aucun potentiel mutagène.

Carcinogénicité :

L'alitrétinoïne a été testée dans des études de carcinogénicité sur 2 ans chez la souris et le rat. Une toxicité dose-dépendante spécifique aux rétinoïdes a été observée aux doses les plus élevées, mais aucun pouvoir carcinogène n'a été constaté.

Phototoxicité :

L'alitrétinoïne s'est révélée être phototoxique dans des études *in vitro* et *in vivo*.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) :

- La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente complété.
- La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente.
- La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.
- La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :
  - *Lors de la première prescription :* signature de l'accord de soins et de contraception ; mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois ; évaluation du niveau de compréhension de la patiente ; date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
  - *Lors des prescriptions suivantes :* poursuite d'une contraception efficace ; évaluation du niveau de compréhension de la patiente ; date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
- La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.

AMM 3400938960082 (2008, RCP rév 21.10.16) 10 mg.
3400938960204 (2008, RCP rév 21.10.16) 30 mg.

Prix : 483,60 € (30 capsules à 10 mg).
483,60 € (30 capsules à 30 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Stiefel Laboratories Ltd, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

TOLEXINE ® Gé
microgranules en comprimé
doxycycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Microgranules en comprimé à 50 mg (jaune) : Boîtes de 14 et de 28.

Microgranules en comprimé à 100 mg (jaune) : Boîtes de 15 et de 28.

COMPOSITION	*p cp*
Doxycycline (DCI)	50 mg
ou	100 mg

(sous forme monohydratée : 52,05 mg/cp à 50 mg ou 104,1 mg/cp à 100 mg)

Excipients (communs) : povidone K 90, copolymère de méthacrylates alcalin (Eudragit E 100), talc, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, laque jaune de quinoléine (E 104).

DC INDICATIONS

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.

Elles sont limitées aux infections suivantes :

- brucellose ;
- pasteurellose ;
- pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à chlamydiae ;
- pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes ;
- rickettsioses ;
- Coxiella burnetii (fièvre Q) ;
- gonococcie ;
- ORL et bronchopulmonaires à Haemophilus influenzae, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques ;
- tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines) ;
- spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose) ;
- choléra ;
- acné inflammatoire moyenne et sévère, et composante inflammatoire des acnés mixtes.

Rosacée, dans ses manifestations cutanées ou oculaires.

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adulte :

- poids supérieur à 60 kg : 200 mg par jour en une prise ;
- poids inférieur à 60 kg : 200 mg le premier jour, 100 mg les jours suivants, en une prise.

Cas particuliers :

- Gonococcies aiguës :
  - adulte de sexe masculin : 300 mg le 1[er] jour (en 2 prises), suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours, ou traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle ;
  - adulte de sexe féminin : 200 mg par jour.
- Syphilis primaire et secondaire : 300 mg par jour en 3 prises, pendant au moins 10 jours.
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à Chlamydiae trachomatis : 200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- Acné : 100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- Rosacée, dans ses manifestations cutanées ou oculaires : 100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de 3 mois de traitement.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée soit en relais d'un traitement parentéral : 200 mg par jour en 2 prises. La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Enfant de plus de 8 ans :

4 mg/kg/jour.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 4 mg/kg/jour en deux prises sans dépasser la posologie adulte (200 mg/jour). La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher.

Le comprimé peut également être délayé dans un verre d'eau (100 ml) avant absorption et au moins 1 heure avant le coucher. Dans ce cas, bien agiter la suspension obtenue afin d'avaler la totalité du médicament.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Association avec les rétinoïdes par voie générale : cf Interactions.
- Enfant de moins de 8 ans, en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.
- Femme enceinte à partir du 2[e] trimestre de la grossesse : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

RELATIVES :

- Femme qui allaite : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Rétinoïdes (voie générale) : risque d'hypertension intracrânienne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de DDI).
  Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).
- Fer (sels de), voie orale : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).
  Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des cyclines.
  Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.
  Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Sels de Zinc : diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration des cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

ALLAITEMENT : En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet anti-anabolique, et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques, a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.

Affections du système immunitaire :

- Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).

Affections du système nerveux :

- Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.

Affections gastro-intestinales :

- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
- Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).
- Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01AA02).

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.

La doxycycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 8 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en

fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : Bacillus spp, Bacillus anthracis*, entérocoques (40 - 80 %), staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), streptococcus A (20 %), streptococcus B (80 - 90 %), Streptococcus pneumoniae (20 - 40 %).
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, brucella, Escherichia coli (20 - 40 %), Haemophilus influenzae (10 %), klebsiella (10 - 30 %), Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Vibrio cholerae.
- Anaérobies : Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, Coxiella burnetti, leptospira, Mycoplasma pneumoniae, rickettsia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, pseudomonas, serratia.

* Bacillus anthracis : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de Bacillus anthracis chez le singe Rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
- rapide (taux efficaces dès la 1re heure, pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures) ;
- pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif ;
- non modifiée par une administration au cours des repas ou en présence de lait.

Distribution :

Chez l'adulte, pour une prise orale de 200 mg, on observe :
- un pic sérique supérieur à 3 µg/ml,
- une concentration résiduelle supérieure à 1 µg/ml après 24 heures,
- une demi-vie sérique de 16 à 22 heures,
- la liaison protéique varie de 82 à 93 % (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extracellulaire.

A posologie habituelle, la concentration est efficace dans : ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate ; vessie, reins ; tissu pulmonaire ; peau, muscle, ganglions lymphatiques ; sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales, amygdales ; foie, bile hépatique et vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon ; salive et fluide gingival.

Diffusion faible dans le liquide céphalorachidien.

Excrétion :

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40 % de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % dans les fèces.

Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933965242 (1995, RCP rév 21.06.12) 14 cp 50 mg.
3400933965303 (1995, RCP rév 21.06.12) 28 cp 50 mg.
3400933965532 (1995, RCP rév 21.06.12) 15 cp 100 mg.
3400934748271 (1995, RCP rév 21.06.12) 28 cp 100 mg.

Prix : 1,52 € (14 cp 50 mg).
3,05 € (28 cp 50 mg).
3,22 € (15 cp 100 mg).
6,30 € (28 cp 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

TOLUCOMBI voie orale

hydrochlorothiazide, telmisartan

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

TOPAAL voie orale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gastro-Entéro-Hépatologie / Reflux gastro-œsophagien

TOPALGIC ®

tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (jaune) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Solution buvable à 100 mg/ml : Flacon de 10 ml (soit 400 gouttes), avec embout compte-gouttes et bouchon de fermeture de sécurité enfant.

Solution injectable à 100 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	50 mg

Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

Solution buvable :	*p flacon*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	1 g

Excipients : sorbate de potassium, glycérol à 85 %, propylèneglycol, saccharose, cyclamate de sodium, saccharine sodique, hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), huile essentielle de menthe poivrée, arôme anis (87122 Givaudan : anéthole, anisaldéhyde, huile essentielle d'anis, carvomenthénol, terpinéol, paracymène, camphre, huile essentielle d'estragon, eucalyptol, limonène, linalol, alpha-terpinène, alpha-pinène, béta-pinène, alpha-terpinéol, terpinolène), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), saccharose.

Solution injectable :	*p ampoule*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	100 mg

Excipients : acétate de sodium, eau purifiée ppi.

DC INDICATIONS

Gélule :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

Solution buvable :

Traitement des douleurs modérées à intenses.

Solution injectable :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment douleurs postchirurgicales.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

Gélule :

Topalgic 50 mg gélule, n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 15 ans.

Ce médicament ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par ce médicament est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg (2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Solution buvable :

Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.

La dose dépend du poids du patient.

Des cas de surdosage accidentel et des cas de métaboliseurs rapides ont été rapportés chez des enfants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : « Enfants et métaboliseurs rapides » et Surdosage).

La posologie **habituelle** par prise est de 1 mg/kg de tramadol, soit :
- **0,4 x Poids** (kg) = Nombre de gouttes par prise.
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

La posologie **maximale** par prise est de 2 mg/kg de tramadol, soit :
- **0,8 x Poids** (kg) = Nombre de gouttes par prise.
- Ne pas dépasser 40 gouttes par prise (soit 100 mg de chlorhydrate de tramadol).
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

Lors de la prescription, indiquer la dose en nombre de gouttes par prise. Arrondir à l'unité inférieure (en cas de décimales).

A titre indicatif, les posologies habituelles et maximales **par prise**, en fonction du poids, sont les suivantes :

	Dose **habituelle** par prise	Dose **maximale** par prise
Pour 15 kg : (environ 3 ans)	6 gouttes par prise	12 gouttes par prise
Pour 20 kg : (environ 6 ans)	8 gouttes par prise	16 gouttes par prise
Pour 30 kg : (environ 9 ans)	12 gouttes par prise	24 gouttes par prise
Pour 45 kg : (environ 12 ans)	18 gouttes par prise	36 gouttes par prise
⩾ 50 kg : (environ 15 ans)	20 gouttes par prise	Ne jamais dépasser 40 gouttes par prise

(1 goutte = 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol).

Solution injectable :

Le tramadol peut être injecté par voie intraveineuse lente (2-3 minutes) ou encore mis en solution pour administration par perfusion ou par un dispositif d'analgésie contrôlée par le patient.

Douleurs intenses :

La dose d'attaque est de 100 mg. Au cours de la première heure après la dose d'attaque, des doses complémentaires de 50 mg peuvent être administrées toutes les 10-20 minutes sans dépasser une dose totale de 250 mg (en comptant la dose d'attaque). Ultérieurement, administrer 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser une dose totale quotidienne de 600 mg.

Douleurs modérées :

Administrer 50 ou 100 mg durant la 1re heure.

Patients âgés (gélule et solution injectable) :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique (toutes les formes) :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Gélule :

Voie orale.

Solution buvable :

Voie orale.

A prendre avec un peu de liquide (eau, lait, jus de fruit...) ou sur un morceau de sucre.

Solution injectable :

Voie intraveineuse.

DC CONTRE-INDICATIONS

Topalgic est contre-indiqué :
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (cf Interactions) ;
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- chez l'enfant de moins de 15 ans (gélule et solution injectable) ;
- chez l'enfant de moins de 3 ans (solution buvable) ;
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :
- pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Topalgic doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.
- Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).
- Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.
- Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.
- L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazepine sont déconseillés (cf Interactions).
- La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg de chlorhydrate de tramadol). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Solution buvable :

Enfants et métaboliseurs rapides :
- L'entourage de l'enfant devra être informé que cette solution buvable doit être mise hors de portée des enfants (sous clé) afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel pouvant avoir des conséquences potentiellement fatales (cf Surdosage).
- Des cas de patients métaboliseurs ultra-rapides ont été rapportés, notamment chez l'enfant.
- Les parents doivent être informés, particulièrement lors de la première administration, de la nécessité de surveiller leur enfant, et d'appeler un médecin ou un service d'urgence en cas de signe inhabituel, notamment troubles de la conscience, myosis, vomissements, convulsions ou dépression respiratoire (cf Surdosage).

- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Ce médicament contient 0,0425 mg de sodium par goutte. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).
- Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tetrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la séro-

tonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- IMAO irréversibles (iproniazide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par tramadol, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du traitement par tramadol et le début de l'IMAO.

Déconseillées :

- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
  L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.
- IMAO réversibles A y compris linézolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Morphiniques antagonistes partiels : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamine K : risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- IMAO-B : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Venlafaxine : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Bupropion : augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.
- Ondansétron : diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Topalgic ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

FERTILITÉ :

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Topalgic peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent : ⩾ 1/10.
- Fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10.
- Peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100.
- Rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000.
- Très rare : < 1/10 000.
- Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :

Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Affections psychiatriques :

Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Topalgic, différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :

Très fréquent : vertiges.

Fréquent : céphalées, somnolence.

Rare : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Fréquence indéterminée : pertes de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :

Rare : modification de l'appétit.

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :

Rare : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Rare : bradycardie.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rare : dépression respiratoire, dyspnée.

Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).

L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : nausées.

Fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.

Peu fréquent : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Affections hépato-biliaires :

Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : hyperhidrose.

Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Affections musculosquelettique et systémique :

Rare : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales :

Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie.

Investigations :

Rare : augmentation de la pression artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Traitement :

Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut-être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au Topalgic à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

Solution buvable :

Attention, le flacon contenant une dose totale de 1 g de chlorhydrate de tramadol, l'ingestion accidentelle d'une quantité importante du flacon représente un risque grave pour le jeune enfant (cf également Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'enfant (solution buvable) :

Des études de pharmacocinétique chez l'enfant ont montré que les propriétés pharmacocinétiques du tramadol chez l'enfant sont très proches de celles de l'adulte.

Chez l'adulte :

- Gélule et solution buvable :
  Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.
  Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.
  Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (Cmax) et est atteint après environ 2 heures (Tmax).
- Solution injectable : après administration intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques suit une phase initiale de distribution brève puis une phase de distribution plus lente dans les tissus appartenant au compartiment périphérique. Une heure après injection de 100 mg de tramadol, les concentrations sériques se situent entre 400 et 500 ng/ml.
- Pour toutes les formes :
  La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg).
  Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).
  La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures chez le volontaire sain ; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie ; un des métabolites déméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.
  Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.
  La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.
  Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.
  Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP INCOMPATIBILITÉS

La solution injectable de tramadol présente des incompatibilités physicochimiques avec les solutions injectables suivantes :

- diclofénac,
- indométacine,
- diazépam,
- piroxicam,
- phénylbutazone,
- acétylsalicylate de lysine.

Il conviendra d'en tenir compte lors de perfusion chez des patients polymédicamentés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation avant ouverture :

- 4 ans en zones I et II.
- 3 ans en zones III et IV.

Durée de conservation après ouverture : 12 mois.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Solution injectable :

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable :

Le flacon compte-gouttes est pourvu d'une fermeture à vis avec sécurité enfant. Pour ouvrir, il faut dévisser le bouchon en exerçant une forte pression vers le bas. Pour la prise, tenir le flacon vertical jusqu'à ce que les gouttes tombent. Revisser fermement le bouchon après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Solution injectable :

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400930002278 (1995, RCP rév 12.09.16) 30 gél.
3400955000938 (1995, RCP rév 12.09.16) 100 gél.
3400936206779 (2003, RCP rév 12.09.16) sol buv.
3400955888192 (1995, RCP rév 12.09.16) sol inj.

Mis sur le marché en 1997 (gélule et solution injectable).

Prix : 3,79 € (30 gélules).
4,78 € (flacon de 10 ml de solution buvable).

Remb Séc soc à 65 %. (solution buvable).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,79 € (30 gélules).

Collect.

Modèle hospitalier (gélule) et solution injectable : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TOPALGIC® LP

tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimés pelliculés à libération prolongée à 100 mg (rond ; biconvexe ; logo du fabricant sur une face, « T1 » sur l'autre ; blanc), *à 150 mg* (rond ; biconvexe ; logo du fabricant sur une face, « T2 » sur l'autre ; orange pâle) *ou à 200 mg* (rond ; biconvexe ; logo du fabricant sur une face, « T3 » sur l'autre ; légèrement brun orangé) : Boîtes de 30, sous plaquettes.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 100, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Tramadol (DCI) chlorhydrate	100 mg
ou	150 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, hypromellose 100 000 mPa's, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose 6 mPa's, lactose monohydraté, macrogol 6000, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) et oxyde de fer rouge (E172) (cp 150 mg et 200 mg), oxyde de fer brun (E172) (cp 200 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (2,5 mg/cp 100 mg, 150 mg ou 200 mg).

DC INDICATIONS

Traitement des douleurs modérées à sévères.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de chlorhydrate de tramadol ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.

Sauf prescription contraire, Topalgic LP devra être administré comme suit :

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans :

La dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour (cf Pharmacodynamie).

Topalgic LP ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par Topalgic LP est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique :

Topalgic LP n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 12 ans.

Patients âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins des patients.

Patients avec insuffisance rénale, sous dialyse et atteinte hépatique :

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'intervalle posologique devra être allongé en fonction des besoins des patients. En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou hépatique sévère, les comprimés à libération prolongée de Topalgic LP ne sont pas recommandés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés ne devront pas être fractionnés ou mâchés et devront être pris entiers avec une quantité suffisante de boisson, indépendamment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Topalgic LP est contre-indiqué :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou les autres psychotropes.
- Chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO (cf Interactions).
- Chez les patients épileptiques non contrôlés par un traitement.
- Dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Topalgic LP devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.
- Chez les patients sensibles aux opioïdes, Topalgic LP, ne devra être utilisé qu'avec prudence.
- Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage), un risque de dépression respiratoire ne pouvant être exclu dans ces situations.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.
- Le tramadol présente un faible potentiel de dépendance. Une tolérance et une dépendance psychique et physique peuvent se développer lors d'une utilisation au long cours. Chez les patients qui présentent une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par Topalgic LP ne devra être réalisé que pendant des durées brèves, sous surveillance médicale stricte.
- Le tramadol n'est pas approprié au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.
- Les comprimés à libération prolongée de Topalgic LP contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Ne pas associer Topalgic LP aux inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications).
  Lors de l'utilisation de la péthidine durant les 14 jours qui suivent l'arrêt des IMAO, des interactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observées : effet sur le système nerveux central et les fonctions respiratoire et cardio-vasculaire.
  Ces interactions ne peuvent pas être exclues lors de l'utilisation des IMAO et de Topalgic LP.
- L'administration concomitante de Topalgic LP avec d'autres dépresseurs centraux, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets sur le système nerveux central (cf Effets indésirables).
- Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.
- L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.
- Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine et le tetrahydrocannabinol).
- L'utilisation concomitante du tramadol avec des médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entrainer une toxicité sérotoninergique. La présence d'un syndrome sérotoninergique est probable si l'un des symptômes suivants est observé :
  - clonus spontané,
  - clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse,
  - tremblement et hyperréflexie,
  - hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

  L'arrêt des substances sérotoninergiques permet habituellement d'obtenir une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.
- Prendre en compte l'association avec les dérivés de la coumarine (par exemple la warfarine) en raison de l'augmentation de l'INR et de l'apparition d'ecchymoses et de saignements importants rapportées chez certains patients.
- D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3, l'ondansetron, a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour des douleurs post-opératoires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Topalgic LP ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrôme de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose administrée à la mère est sécrété dans le lait maternel. Topalgic LP n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Après une prise unique de tramadol, il n'est généralement pas nécessaire d'arrêter l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Topalgic LP peut entraîner des effets à type de somnolence, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines.

Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquents : ⩾ 1/10.
Fréquents : ⩾ 1/100 à < 1/10.
Peu fréquents : ⩾ 1/1000 à < 1/100.
Rares : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000.
Très rares : < 1/10 000.
Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles.

Troubles du système immunitaire :

- Rares : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Troubles cardiaques :

- Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- Rares : bradycardie.

Investigations :

- Rares : augmentation de la pression artérielle.

Troubles vasculaires :

- Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Troubles du système nerveux :

- Très fréquents : vertiges.
- Fréquents : céphalées, somnolence.
- Rares : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, troubles de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Rares : modification de l'appétit.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Troubles psychiatriques :

- Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Topalgic LP différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement).
- Ceci inclut des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- D'autres symptômes ont été très rarement rapportés lors de l'arrêt du traitement par tramadol incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles inhabituels du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Troubles visuels :

- Rares : myosis, vision floue, mydriase.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Rares : dépression respiratoire, dyspnée.
- Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).
- L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquents : nausées.
- Fréquents : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
- Peu fréquents : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- Fréquents : hyperhidrose.
- Peu fréquents : réactions cutanées (par exemple prurit, éruption cutanée, urticaire).

Troubles musculo-squelettiques :

- Rares : faiblesse musculaire.

Troubles hépato-biliaires :

- Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Troubles urinaires et rénaux :

- Rares : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux :

- Fréquents : asthénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Traitement :

Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë à Topalgic LP à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres opioïdes, code ATC : N02AX02.

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et κ, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dizième) à 1/6 (un sixième) de celle de la morphine.

Population pédiatrique :

Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients dans la population pédiatrique (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs d'extractions dentaires chirurgicales, ou suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Plus de 90 % de Topalgic LP est absorbé après administration orale.
  La biodisponibilité absolue moyenne est approximativement de 70 %, indépendamment de la prise concomitante d'aliments. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. L'effet de premier passage après administration orale est au maximum de 30 %.
- Le tramadol présente une forte affinité tissulaire (Vd_β = 203 litres ± 40). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.
- Après administration de Topalgic LP 100 mg, la concentration plasmatique maximale Cmax de 141 ng/ml ± 40 est atteinte au bout de 4,9 heures. Une Cmax de 260 ng/ml ± 62 est atteinte 4,8 heures après l'administration de Topalgic LP 200 mg.
- Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta. De très faibles quantités du principe actif et de son dérivé O-desméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose administrée).
- La demi-vie d'élimination $t_{1/2}\beta$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur d'environ 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. Onze métabolites ont été retrouvés à ce jour dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-desméthyltramadol est plus puissant que la molécule mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie $t_{1/2}\beta$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et approximativement identique à celle du tramadol.
- L'inhibition de l'un des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de l'un de ses métabolites actifs. A ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été révélée.
- Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de 13,3 ± 4,9 heures (tramadol) et de 18,5 ± 9,4 heures (O-desméthyltramadol) ont été observées, avec dans un cas extrême des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), les valeurs observées étaient respectivement de 11 ± 3,2 heures et de 16,9 ± 3 heures, avec, dans un cas extrême des valeurs correspondantes de 19,5 heures et de 43,2 heures.
- Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique.
- La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement dans certains cas isolés. Une concentration sérique de 100 à 300 ng/ml est habituellement efficace.

Population pédiatrique :

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée chez les patients âgés de 8 ans et moins.

Concernant les enfants âgés de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucun signe en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations neurologiques centrales sont survenues uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des posologies de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et un accroissement de la mortalité néonatale. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire. La fertilité des animaux mâles et femelles n'a pas été altérée. Chez le lapin, on a mis en évidence des effets toxiques chez les mères à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests in vitro. Les études in vivo n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérigène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934314278 (1997, RCP rév 04.11.16) 30 cp 100 mg.
3400956042289 (1997, RCP rév 04.11.16) 100 cp 100 mg.
3400934314568 (1997, RCP rév 04.11.16) 30 cp 150 mg.
3400956042401 (1997, RCP rév 04.11.16) 100 cp 150 mg.
3400934314797 (1997, RCP rév 04.11.16) 30 cp 200 mg.
3400956042630 (1997, RCP rév 04.11.16) 100 cp 200 mg.

Prix : 7,13 € (30 comprimés LP à 100 mg).
10,27 € (30 comprimés LP à 150 mg).
13,39 € (30 comprimés LP à 200 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TOPISCAB® 5 %, crème

perméthrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 5 % (blanche, de consistance molle) : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Perméthrine (DCI) .... 5 g

Excipients : alcool cétostéarylique émulsifiant (type A), paraffine liquide, vaseline blanche, acide sorbique, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : 1 g de crème contient 90 mg d'alcool cétostéarylique émulsifiant (type A) et 1,2 mg d'acide sorbique.

DC INDICATIONS

Topiscab 5 %, crème est indiqué dans le traitement de la gale due à l'infestation par *Sarcoptes scabiei* chez les adultes et les enfants âgés de 2 mois et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement consiste en deux applications cutanées : une 1[re] application (jour zéro : J0) suivie d'une 2[e] application une semaine plus tard (jour huit : J8). Dans tous les cas, la durée entre 2 applications ne doit pas être inférieure à 7 jours et pas supérieure à 14 jours.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

30 g de crème (correspondant à 1 tube de 30 g).

Population pédiatrique :

Enfants de 6 à 12 ans :

15 g de crème (correspondant à ½ tube de 30 g).

Enfants de 1 à 5 ans :

7,5 g de crème (correspondant à une quantité de crème équivalente à la taille de deux noisettes).

Enfants de 2 mois à 1 an :

3,75 g de crème (correspondant à une quantité de crème équivalente à la taille d'une noisette).

La sécurité et l'efficacité de Topiscab 5 % crème chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les informations ci-dessus sont données à titre indicatif. Les posologies peuvent être augmentées selon la corpulence du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :

Uniquement réservé à une application cutanée.

Afin d'éviter tout risque de contamination entre patients lors de l'application, il est nécessaire d'utiliser 1 tube par patient.

Ce médicament ne doit pas être avalé.

Appliquer délicatement une fine couche de crème sur la peau (application cutanée).

La crème doit agir sur la peau pendant au moins 8 heures, par exemple pendant la nuit. Pour ne pas compromettre le succès thérapeutique, il faut éviter de prendre des bains, de se doucher et de se laver pendant ce laps de temps. S'il arrive exceptionnellement que les mains ou d'autres zones de peau traitées (fesses, organes génitaux externes) soient lavées au cours de ces huit heures, il faut de nouveau appliquer de la crème sur ces zones. Au minimum 8 heures après l'application, il faut éliminer les restes de crème en se douchant ou en se lavant avec de l'eau et du savon.

Adultes :

Les adultes doivent appliquer la crème en fine couche uniformément sur l'ensemble du corps, sans oublier le cou, la nuque, la paume des mains et la plante des pieds. Il est inutile d'appliquer la crème sur la tête et sur le visage, sauf s'ils sont le siège de lésions scabieuses.

Ne pas appliquer à proximité des yeux.

Lors de l'application, il convient d'accorder une attention toute particulière aux espaces interdigitaux des mains et des pieds (également aux zones situées sous les ongles des doigts et des orteils), aux poignets, aux coudes, aux aisselles, aux organes génitaux externes et aux fesses.

Enfants :

Les enfants doivent appliquer la crème en fine couche uniformément sur l'ensemble du corps, la paume des mains et la plante des pieds, le cou, la nuque, le visage, les oreilles et le cuir chevelu. Toutefois, les zones cutanées qui entourent la bouche (la crème pourrait être léchée) et les yeux sont à éviter. Il faut empêcher les enfants de lécher la crème sur leurs mains. Si nécessaire, les enfants devront porter des gants.

Les données relatives à l'utilisation de Topiscab 5 % crème chez les enfants âgés de 2 à 23 mois étant limitées, le traitement de cette classe d'âge doit être effectué sous étroite surveillance médicale.

Sujets âgés :

Les patients âgés (de plus de 65 ans) doivent appliquer la crème en fine couche sur les mêmes zones que l'adulte, mais il faut en plus traiter le visage, les oreilles et le cuir chevelu. Toutefois, les zones cutanées situées à proximité des yeux sont à éviter.

Remarque :

Les personnes qui sont entrées en contact avec la personne atteinte de la gale, en particulier des membres de la famille et le/la partenaire, doivent être examinées le plut tôt possible par un médecin et, le cas échéant, recevoir un traitement anti-scabieux. En cas de contact étroit avec des malades ou de multiplications endémiques des cas, il peut être utile de traiter également les personnes de contact asymptomatiques afin d'éviter de nouvelles infestations.

De plus, les patients doivent :

- Avoir les ongles courts et bien propres.
- Le lendemain de l'application (à J1), changer de vêtements, de draps et de serviettes et les laver à au moins 60 °C. Ceci permet de décontaminer efficacement le linge.
- Désinfecter dans le même temps les vêtements et le linge de lit de toutes les personnes vivant sous le même toit, utilisés depuis moins de 72 heures en cas de gale commune.
- Dans le cas où le linge ne peut être lavé en machine à cette température, l'utilisation d'un acaricide permet de procéder à une désinfection du linge dans un délai relativement court. Le linge peut également être laissé dans un sac pendant au moins 72 heures à température intérieure (> 20 °C).
- Passer l'aspirateur énergiquement sur les tapis et les coussins.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres substances de la classe des pyréthrines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'hypersensibilité aux chrysanthèmes ou à d'autres astéracées, l'application de perméthrine ne doit être réalisée que si strictement nécessaire.

Lors de l'utilisation de Topiscab 5 %, crème, il faut veiller à ce que la crème ne pénètre pas dans les yeux ou ne soit pas en contact avec les muqueuses (p ex lèvres, bouche, narines, zone génitale) ou des plaies ouvertes.

Population pédiatrique :

L'expérience relative à l'utilisation de Topiscab 5 %, crème chez les enfants âgés de 2 mois à 23 mois étant limitée, le traitement de cette classe d'âge doit être effectué sous étroite surveillance médicale.

Ce produit est uniquement réservé à une application cutanée.

En cas de peau déshydratée, des crèmes hydratantes et des bains à base d'huiles sont recommandés.

Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et de l'acide sorbique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma, dermatite de contact).

Topiscab 5 %, crème est nocif pour toutes les espèces d'insectes, ainsi que pour les organismes aquatiques (poissons, daphnies, algues). Il convient par conséquent d'éviter toute contamination des aquariums et des terrariums.

Remarque :

Lors de l'utilisation concomitante de produits contenant du latex (par ex : préservatifs, diaphragmes), une diminution de l'efficacité et donc de la sécurité de ces produits est possible en raison des excipients de Topiscab 5 %, crème (paraffine, vaseline blanche).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la perméthrine (cf Sécurité préclinique).

Il existe peu de données d'exposition à la perméthrine par voie topique chez la femme enceinte. Topiscab 5 %, crème peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Un passage dans le lait de la perméthrine après une administration par voie orale est observé chez l'animal. Chez des femmes exposées à des zones traitées par des pesticides, un passage dans le lait a été mis en évidence. Il n'existe pas de données de passage dans le lait par voie cutanée.

Par mesure de précaution, il convient d'arrêter l'allaitement au moment du traitement par Topiscab 5 %, crème.

FERTILITÉ :

Des données bibliographiques rapportent chez le rongeur une atteinte testiculaire avec augmentation ou diminution du taux de testostérone après administration répétée par voie systémique (cf Sécurité préclinique). Ces effets sont observés dans des conditions d'utilisation qui ne sont pas celles préconisées pour Topiscab 5 %, crème. Il n'existe pas de données cliniques de fertilité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont définies telles que : fréquent (⩾ 1/100 - < 1/10), rare (⩾ 1/10 000 - < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies, sensations de brûlure sur la peau
Rare	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Dyspnée (chez les patients présentant une hypersensibilité)
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, éruption érythémateuse, sécheresse cutanée
Très rare	Excoriations, folliculite, hypopigmentation
Fréquence indéterminée	Dermatite de contact, urticaire

Chez les sujets atteints de la gale, une gêne cutanée décrite par une sensation de brûlure, des picotements, des fourmillements survient chez certains patients après application de Topiscab 5 %, crème. Cela apparaît plus fréquemment chez les patients présentant une gale sévère et ces effets indésirables sont habituellement modérés et transitoires.

D'autres signes et symptômes d'irritation transitoires apparaissant après application de Topiscab 5 %, crème tels que érythème, œdème, eczéma, éruption cutanée et prurit peuvent faire partie de l'évolution naturelle de la maladie.

Le prurit post-scabieux peut persister jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement, ce qui est généralement considéré comme une réaction allergique aux parasites morts et non nécessairement indicateur d'un échec de traitement.

A ce jour, aucun vomissement n'a été rapporté après utilisation de Topiscab 5 %, crème, mais avec d'autres médicaments contenant la même substance active perméthrine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté après application cutanée.

En cas d'ingestion accidentelle, il faut consulter un médecin.

L'application d'un tube complet de crème (30 g) sur un enfant âgé de 2 mois serait équivalente à une dose d'environ 350 mg/kg. Il est peu probable qu'une telle dose provoque des signes de toxicité systémique même si 100 % de la perméthrine était absorbée.

Si un enfant ingère accidentellement le contenu d'un tube de Topiscab 5 %, crème (30 g), il faut envisager un lavage gastrique dans les 2 heures qui suivent l'ingestion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ectoparasiticide, y compris antiscabieux ; pyréthrine, y compris composés synthétiques (code ATC : P03AC04).

La perméthrine est une pyréthrinoïde synthétique agissant contre les acariens par contact et ingestion.

Le mécanisme d'action principal de la perméthrine sur les insectes est l'induction d'anomalies électrochimiques au niveau des membranes cellulaires notamment des canaux ioniques sodium, ce qui conduit à un état d'hyperexcitabilité sensorielle, une baisse de la coordination et une prostration. Il est probable que le mécanisme d'action de la perméthrine chez les parasites externes (sarcopte) est similaire.

Nouveau-nés et nourrissons :

La sécurité et l'efficacité de la perméthrine chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 2 mois n'ont pas été établies puisqu'aucune donnée issue d'études prospectives ou de grandes séries de cas n'est disponible. Un nombre limité d'observations relatives à l'utilisation chez les enfants de moins de 2 mois atteints de la gale ne permettent pas de conclure à des risques spécifiques lors de l'application topique de la perméthrine dans cette classe d'âge, mais il n'est toutefois pas possible de tirer des conclusions définitives.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études avec la crème à 5 % en perméthrine menées chez l'homme ont mis en évidence un taux moyen d'absorption percutanée de 0,47 ± 0,3 % chez les volontaires sains, et de 0,52 ± 0,3 % chez les patients.

Les propriétés pharmacocinétiques de la crème à 5 % en perméthrine n'ont été étudiées que chez des adultes (6 volontaires sains et 6 patients atteints de la gale).

Après absorption, la perméthrine est rapidement dégradée par des estérases et des hydrolases. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte après environ 4 heures. Le mélange isomérique est ensuite excrété dans les urines sous forme de glucuronides, sulfates, etc., en acide cis- trans Cl_2CA [(3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylique)] et, après oxydation, en 3 PBA (acide-3-phénoxybenzoïque). Après administration orale, jusqu'à 6 % de la dose sont excrétés par les fèces sous forme inchangée. Après application cutanée, la perméthrine sous forme inchangée n'est pratiquement pas détectable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë et chronique n'ont pas montré de risque de survenue d'effets indésirables non connus chez l'homme. Par ailleurs la perméthrine n'a pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène.

Dans des études de toxicité pour la reproduction, après administration orale répétée de perméthrine à des souris, des rats et des lapins, des effets n'ont été observés qu'à partir de doses largement supérieures à l'exposition attendue après application topique de la crème à 5 %.

Des données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la perméthrine. Des données bibliographiques rapportent chez le rongeur une atteinte testiculaire avec augmentation ou diminution du taux de testostérone après administration répétées par voie systémique.

Dans des études de toxicité à doses répétées administrées par voie orale, on a observé une diminution du poids corporel, une augmentation du poids du foie et une augmentation du réticulum endoplasmique dans les cellules hépatiques, des convulsions, des tremblements et des spasmes musculaires, ainsi que des résultats biochimiques (augmentation de l'aminopyrine-N-déméthylase hépatique, une élévation du taux de cytochrome P450).

Ces effets ont toutefois été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'humain, indiquant qu'ils n'ont guère de signification dans le cadre de l'utilisation clinique.

La concentration NOAEL la plus faible de 5 mg/kg est au moins 5 fois plus élevée que l'exposition humaine maximale attendue.

Après une utilisation de la crème à 5 % en perméthrine, conforme aux recommandations, un effet toxique grave sur les organismes aquatiques (daphnies et poissons) et sur les organismes terrestres (plantes) est à craindre après le passage dans une station d'épuration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le tube soigneusement fermé.

Après première ouverture du tube : le médicament doit être conservé maximum 12 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930002230 (2014, RCP rév 10.05.16).

Prix : 18,44 € (1 tube 30 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CODEXIAL
Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34
Site web : www.codexial.com

TOPLEXIL ®

oxomémazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 0,33 mg/ml : Flacon de 150 ml, avec gobelet doseur gradué à 5 ml et à 10 ml.

Solution buvable sans sucre à 0,33 mg/ml, édulcorée à l'acésulfame potassique : Flacon de 150 ml, avec gobelet doseur gradué à 5 ml et à 10 ml.

COMPOSITION

Sirop :	*p 5 ml*	*p 10 ml*
Oxomémazine	1,65 mg	3,3 mg

Excipients : benzoate de sodium, glycérol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, arôme composé caramel (caramel, résinoïde de fénugrec, méthylcyclopenténolone hydratée, maltol, acide butyrique, pipéronal, diacétyle, éthylvanilline, vanilline, propylèneglycol, eau distillée), caramel (E150), solution de saccharose, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : saccharose (3,7 g/5 ml ; 7,3 g/10 ml), sodium (8,25 mg/5 ml ; 16,5 mg/10 ml), glycérol.

Solution buvable :	*p 5 ml*	*p 10 ml*
Oxomémazine	1,65 mg	3,3 mg

Excipients : benzoate de sodium, glycérol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, arôme composé caramel (principalement héliotropine [pipéronal], vanille, propylèneglycol, alcool, maltol, eau), maltitol liquide, acésulfame potassique, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : maltitol, sodium (8,26 mg/5 ml ; 16,53 mg/10 ml), glycérol.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.

Adulte :

10 ml par prise, 4 fois par jour.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant : la posologie quotidienne est fonction du poids de l'enfant (1 ml de sirop ou de solution buvable par kg de poids corporel et par jour), soit à titre indicatif :

- de 13 à 20 kg (soit de 2 à 6 ans) : 5 ml par prise, 2 à 3 fois par jour ;
- de 20 à 30 kg (soit de 6 à 10 ans) : 10 ml par prise, 2 à 3 fois par jour ;
- de 30 à 40 kg (soit de 10 à 12 ans) : 10 ml par prise, 3 à 4 fois par jour.
- de plus de 40 kg (soit 12 ans) : 10 ml par prise, 4 fois par jour.

Les prises sont à renouveler en cas de besoin et espacées de 4 heures minimum.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Utiliser le gobelet doseur.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif, surtout en début de traitement, de l'oxomémazine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est **contre-indiqué** dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des constituants et notamment aux antihistaminiques.
- En raison de la présence d'oxomémazine :
  - Nourrisson (moins de 2 ans) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
  - Antécédents d'agranulocytose.
  - Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
  - Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- En association avec la cabergoline et le quinagolide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à ce médicament antitussif.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Liées à la présence d'oxomémazine :

Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de mort subite du nourrisson, l'oxomémazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans.

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.

L'oxomémazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypertenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser l'oxomémazine comme antitussif.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (cf Interactions).

Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Les antihistaminiques H1 doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de sédation. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée (cf Interactions).

Ces médicaments contiennent du glycérol et peuvent provoquer des troubles digestifs et un effet laxatif léger (diarrhée).

Ces médicaments contiennent du sodium :

- solution buvable : 8,26 mg/5 ml, 16,53 mg/10 ml ;
- sirop : 8,25 mg/5 ml, 16,50 mg/10 ml.

À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Le sirop contient du saccharose :

- Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 3,7 g par prise de 5 ml et 7,3 g par prise de 10 ml dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

La solution buvable contient du maltitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques :

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées :

- Dopaminergiques, hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Associations déconseillées :

- Autres médicaments sédatifs : potentialisation de l'effet sédatif des antihistaminiques H_1.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte :

- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

La présence d'oxomémazine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE :

Aspect malformatif :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'oxomémazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Aspect fœtotoxique :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3e trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'oxomémazine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né et, plus encore, des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les **risques de somnolence** attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule d'oxomémazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;

- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration (plus fréquents chez le sujet âgé) ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- photosensibilisation.

Troubles hématologiques :
- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

en raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
- Signes d'un surdosage en oxomémazine : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.
- Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique à usage systémique (code ATC : R06AD08 ; R : système respiratoire).

Oxomémazine :
Antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique, à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Les données de pharmacocinétique avec l'oxomémazine font défaut.
Pour l'ensemble des antihistaminiques, notamment phénothiaziniques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :
- la biodisponibilité est généralement moyenne ;
- le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;
- la demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne ;
- la liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Variation physiopathologique : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Sirop :
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage primaire d'origine, à l'abri de la lumière.
Solution buvable :
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Sirop et solution buvable :
À conserver maximum 6 mois après la première ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935957849 (2002, RCP rév 17.03.17) sirop.
3400937307628 (2006, RCP rév 17.03.17) sol buv.
Non remb Séc soc.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

TOPREC® comprimé
kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 25 mg (blanc) : Boîte de 20, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Kétoprofène	25 mg

Excipients : lactose, amidon de blé, silice hydratée, gélatine, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé.

DC INDICATIONS
Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
1 comprimé à 25 mg, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 25 mg, soit 75 mg par jour.

FRÉQUENCE ET MOMENT D'ADMINISTRATION :
Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas.
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur et/ou de fièvre.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables)
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- L'utilisation concomitante de Toprec avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous : Effets gastro-intestinaux, Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- **Sujets âgés :**
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
- **Effets gastro-intestinaux :**
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Toprec, le traitement doit être arrêté.
Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
- **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :**
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.
Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
- **Réactions cutanées :**
Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Toprec devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- **Insuffisance rénale fonctionnelle :**
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
  - sujets âgés,
  - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
  - hypovolémie, quelle qu'en soit la cause,
  - insuffisance cardiaque,
  - insuffisance rénale chronique,
  - syndrome néphrotique,
  - néphropathie lupique,
  - cirrhose hépatique.
- **Rétention hydrosodée :**
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- **Hyperkaliémie :**
Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
- Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
- De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés
L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations déconseillées :
- Autres AINS, y compris l'aspirine à doses élevées : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) et les doses antalgiques et antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le

début d'un traitement par le kétoprofène et la prise du méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi)
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances clinique et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et postimplantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours des 1er trimestre et 2e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :
- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée,
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses) ;
- une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Toprec ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde audelà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, mélæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements ;
- peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite ;
- rare : stomatite, ulcère peptique, colite ;
- fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :
- fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- peu fréquent : éruption, rash, prurit ;
- fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- rare : crise d'asthme ;
- fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :
- peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence ;
- rare : paresthésies ;
- fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :
- fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :
- rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :
- fréquence indéterminée : rétention hydrosodée. Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- rare : anémie due à une hémorragie ;
- fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :
- rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :
- peu fréquent : œdème ;
- fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :
- fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- peu fréquent : fatigue ;
- rare : prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- fréquence indéterminée : hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) ;

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle. Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peut être pratiqué afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique (N : système nerveux central).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :
- activité antalgique périphérique et centrale ;
- activité anti-inflammatoire ;
- activité antipyrétique ;
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène à l'instar d'autres AINS une composante antalgique centrale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé. Le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 45 minutes après administration orale.

Lorsque le kétoprofène est administré avec de la nourriture, le taux d'absorption est ralenti, provoquant un retard et une diminution du pic plasmatique (C_{max}). Cependant, sa biodisponibilité totale n'est pas modifiée.

Distribution :

La demi-vie plasmatique moyenne est de 1,5 à 2 heures, pour la voie orale.

Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques.

Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4e heure suivant une prise orale.

Il traverse la barrière placentaire.

Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvé sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Élimination :

Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein et 1 à 8 % dans les fèces.

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physiopathologiques :
- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée (3 heures).
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933081065 (1988, RCP rév 13.10.17).

Prix : 2,16 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TOPREC® enfant et nourrisson sirop
kétoprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 1 mg/ml : Flacon de 150 ml (300 doses-kg) avec fermeture de sécurité enfant et seringue pour administration orale de 10 ml graduée en kg de poids corporel.

COMPOSITION *p ml*

Kétoprofène .... 1 mg

Excipients : propylène glycol, glycérol, sirop de saccharose, citrate de sodium, caramel (E 150), arôme fruits mélangés (dont éthyle butyrate, propylène glycol, vanilline, eau purifiée), hydroxyde de sodium (solution à 30 %), eau purifiée.

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections fébriles chez le nourrisson à partir de 6 mois et chez l'enfant jusqu'à 11 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle est de 0,5 mg/kg/prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 2 mg/kg/jour.

FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION :

Les prises doivent être espacées par un intervalle minimum de 4 heures.

La durée du traitement est habituellement de 2 à 3 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La dose par prise est obtenue en remplissant la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation en kilogrammes correspondant au poids du nourrisson ou de l'enfant à traiter. Pour les enfants de plus de 20 kg, remplir une première fois la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation 20 kg, puis la remplir une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Nourrissons de moins de 6 mois.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation concomitante de Toprec avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et « Effets gastro-intestinaux », et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- ***Sujets âgés :***
  Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
- ***Effets gastro-intestinaux :***
  Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
  Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).
  Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé et chez le sujet de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).
  Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
  Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine, et le nicorandil (cf Interactions).
  En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Toprec, le traitement doit être arrêté.
  Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).
- ***Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :***
  Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
  Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.
  Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.
  Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).
  Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs périopératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.
- ***Réactions cutanées :***
  Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
  L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Toprec devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- ***Insuffisance rénale fonctionnelle :***
  Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
  En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
  - sujets âgés,
  - médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
  - hypovolémie, quelle qu'en soit la cause,
  - insuffisance cardiaque,
  - insuffisance rénale chronique,
  - syndrome néphrotique,
  - néphropathie lupique,
  - cirrhose hépatique.
- ***Rétention hydrosodée :***
  Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
- ***Hyperkaliémie :***
  Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
  Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.
- Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.
- Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.
- Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.
  De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.
- Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
- Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.
  Ce médicament contient 0,6 g de saccharose par ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.
- La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation du kétoprofène en cas de varicelle.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosupresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) et les doses antalgiques et antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs directs du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
  Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
  Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise du méthotrexate.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale du pémétrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.
- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances cliniques et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant. Cependant, en cas d'utilisation par une femme en âge de procréer, il faut rappeler les faits suivants :

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %.

Le risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryofœtale.

De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du kétoprofène est à éviter au cours du 1er trimestre et du 2e trimestre de la grossesse.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée,
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversi-

bilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant (dû à l'effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses) ;
- une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou prolonger le travail.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Toprec ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-Indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

En cas d'utilisation chez une femme souhaitant concevoir un enfant, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible et la durée aussi courte que possible.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Au cours des essais cliniques chez le nourrisson et l'enfant, ont été rapportés les effets indésirables suivants :
- *Effets gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.
- *Réactions d'hypersensibilité :* œdème de la face, éruption urticarienne.

Effets indésirables rapportés avec le kétoprofène chez le nourrisson et l'enfant :

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle.

Effets indésirables rapportés avec le kétoprofène chez l'adulte :

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopécie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :
- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :
- Rare : flou visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Rare : acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée.
  Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
  Anomalies de la fonction rénale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopénie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :
- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle. Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre antipyrétique (code ATC : M01AE03).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques.
- Propriété antipyrétique.
- Propriété anti-inflammatoire.
- Propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption est rapide. La concentration plasmatique maximale est obtenue une demi-heure après administration chez l'enfant et le nourrisson. Elle est de 28 % inférieure à celle observée chez l'adulte.

La biotransformation du kétoprofène est principalement caractérisée par la conjugaison du kétoprofène à l'acide glucuronique.

La plus grande partie du kétoprofène est éliminée dans les urines sous forme métabolisée. La demi-vie d'élimination moyenne est de 1,9 à 2 heures. Elle est identique à celle de l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité par administration réitérée ont été réalisées chez l'animal adulte (rat, chien et singe) et chez le jeune rat. Elles mettent en évidence un effet ulcérogène et néphrotoxique attendu avec un AINS. La tolérance gastro-intestinale est bien supérieure chez le jeune rat par rapport au rat adulte (de 10 à 30 fois). Après 4 semaines de traitement, des nécroses papillaires ont été observées chez le jeune rat à de fortes doses (30 mg/kg/jour) alors qu'elles n'ont été observées chez le rat adulte qu'après 78 semaines de traitement et à des doses plus faibles (4,5 mg/kg/jour).

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence sur une batterie classique de tests *in vitro* et *in vivo*.

Aucun effet carcinogène n'a été observé chez le rat et la souris.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Le flacon de sirop peut être conservé 8 semaines à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935157331 (1999, RCP rév 13.10.17).

Prix : 1,83 € (flacon de 150 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TORENTAL LP voie orale
pentoxifylline

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques
- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

TORISEL ®
temsirolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer (stérile, limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles) *et solvant* (limpide à légèrement trouble, jaune pâle à jaune, exempt de particules visibles) *pour solution pour perfusion IV à 30 mg :* Flacon de 1,2 ml de solution à diluer + flacon de 2,2 ml de solvant, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solution à diluer :	*p flacon*
Temsirolimus	30 mg

Excipients : éthanol anhydre, tous-rac-α-tocophérol (E 307), propylèneglycol, acide citrique (E 330).

Solvant : polysorbate 80 (E 433), macrogol 400, éthanol anhydre.

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml de solvant, la concentration de temsirolimus est de 10 mg/ml (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipient à effet notoire : Éthanol anhydre : 474 mg/flacon de solution à diluer ; 358 mg pour 1,8 ml de solvant.

DC INDICATIONS

Carcinome rénal :

Torisel est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (cf Pharmacodynamie).

Lymphome des cellules du manteau :

Torisel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

POSOLOGIE :

Une prémédication avec 25 mg à 50 mg de diphénhydramine en injection intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le traitement par Torisel doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Carcinome rénal :

Dans le CR avancé, la posologie recommandée du temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine.

Le traitement d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

Lymphome des cellules du manteau :

Dans le LCM, le schéma posologique recommandé du temsirolimus est de 175 mg, administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines, suivis par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. La posologie initiale de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables, et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. La contribution des doses initiales de 175 mg aux résultats d'efficacité n'est actuellement pas connue.

Le traitement des effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée, conformément aux recommandations dans les tableaux suivants. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions et/ou un traitement médicamenteux optimal, la dose de temsirolimus devra alors être réduite conformément au tableau de réduction des doses ci-dessous.

Paliers de réduction de doses :

Palier de réduction de doses	Dose initiale 175 mg	Dose continue* 75 mg
– 1	75 mg	50 mg
– 2	50 mg	25 mg

* Dans l'essai clinique LCM, deux paliers de réduction de doses au plus étaient admis par patient.

Modifications de doses basées sur la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) hebdomadaire et la numération plaquettaire :

NPN	Plaquettes	Dose de temsirolimus
⩾ 1,0 x 10^9/l	⩾ 50 x 10^9/l	100 % de la dose prévue
< 1,0 x 10^9/l	< 50 x 10^9/l	Pause*

* Les doses devront être réduites au palier de dose inférieur suivant, conformément au tableau ci-dessus, dès récupération d'une NPN ⩾ 1,0 x 10^9/l (1000 cellules/mm^3) et d'une numération plaquettaire ⩾ 50 x 10^9/l (50 000 cellules/mm^3). Si la NPN ne peut pas être maintenue à une valeur > 1,0 x 10^9/l et la numération plaquettaire à une valeur > 50 x 10^9/l avec le nouveau palier de réduction de dose, la dose inférieure suivante ne devra alors être administrée que lorsque les numérations auront été restaurées.

Abréviation : NPN = numération des polynucléaires neutrophiles.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez l'insuffisant rénal. Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients ayant un CR avancé et une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant un CR et une insuffisance hépatique sévère, la dose recommandée lorsque ces patients ont une numération plaquettaire de base ⩾ 100 x 10^9/l est de 10 mg en intraveineux une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

L'utilisation du temsirolimus dans la population pédiatrique dans les indications du CR et du LCM n'est pas appropriée.

Le temsirolimus ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique pour le traitement des neuroblastomes, rhabdomyosarcomes et gliomes de haut grade en raison de problèmes d'efficacité, sur la base des données disponibles (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Torisel est réservé à l'administration par voie intraveineuse. La solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse.

Le flacon de solution à diluer doit tout d'abord être dilué avec 1,8 ml de solvant fourni pour atteindre la concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. La quantité nécessaire de mélange de temsirolimus-solvant (10 mg/ml) doit être prélevée et injectée rapidement dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Pour les instructions concernant la dilution et la préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (notamment le sirolimus), au polysorbate 80 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'utilisation du temsirolimus chez les patients atteints de LCM présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La fréquence et la sévérité des effets indésirables sont dose-dépendantes. Les patients recevant la dose initiale de 175 mg une fois par semaine pour le traitement du LCM doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, afin de décider le cas échéant d'une réduction ou d'un espacement des doses.

Population pédiatrique :

L'utilisation du temsirolimus est déconseillée dans la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Personnes âgées :

Les résultats d'une étude de phase 3 dans le CR montrent que les patients âgés (⩾ 65 ans) seraient plus à risque de développer certains effets indésirables, notamment des œdèmes, des diarrhées, et des pneumonies. Les résultats d'une étude de phase 3 dans le LCM montrent que les patients âgés (⩾ 65 ans) seraient plus à risque de développer certains effets indésirables, notamment : épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, perte du goût, sensations vertigineuses, infection des voies respiratoires supérieures, mucite et rhinite.

Altération de la fonction rénale/insuffisance rénale :

L'élimination du temsirolimus par les reins est négligeable, aucune étude n'a été réalisée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Le temsirolimus n'a pas été étudié chez les patients sous hémodialyse.

Des cas d'insuffisance rénale (dont certains d'issue fatale) ont été observés chez des patients traités par temsirolimus pour un CR avancé et/ou avec une insuffisance rénale préexistante (cf Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Torisel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie. Au cours d'une étude de phase 1 en ouvert d'escalade de doses sur 110 sujets présentant des maladies malignes à un stade avancé et une fonction hépatique soit normale soit altérée, les concentrations de temsirolimus et de son métabolite le sirolimus étaient augmentées chez les patients avec des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de bilirubine élevés. L'évaluation des taux d'ASAT et de bilirubine est recommandée avant l'instauration d'un traitement par temsirolimus puis de façon périodique ensuite.

Un taux plus élevé d'évènements fatals a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Les événements fatals ont inclus ceux dus à la progression de la maladie ; cependant, une relation de causalité ne peut être exclue.

Les résultats de cette étude de phase 1 ont montré qu'aucun ajustement posologique de temsirolimus n'est recommandé chez les patients avec un carcinome rénal avancé (CRA) et ayant une numération plaquettaire de base ⩾ 100 x 10^9/l, et une insuffisance hépatique légère à modérée (bilirubine totale jusque 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] avec anomalie des ASAT, ou telle que définie selon la classe A ou B de Child-Pugh). Pour les patients avec un CRA et une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN avec anomalie des ASAT, ou telle que définie selon la classe C de Child-Pugh), la dose recommandée lorsque ces patients ont une numération plaquettaire de base ⩾ 100 x 10^9/l est de 10 mg en intraveineux une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes (cf Posologie/Mode d'administration).

Saignements intracérébraux :

Les patients présentant des tumeurs du système nerveux central (tumeurs primaires du SNC ou métastases) et/ou recevant un traitement anticoagulant peuvent présenter un risque majoré de développer des saignements intracérébraux (pouvant entraîner la mort) lorsqu'ils reçoivent en même temps du temsirolimus.

Thrombocytopénie, neutropénie et anémie :

Des cas de thrombocytopénie et/ou de neutropénie de grades 3 et 4 ont été observés dans l'essai clinique LCM (cf Effets indésirables). Les patients traités par temsirolimus qui développent une thrombocytopénie sont à plus haut risque de saignement, notamment d'épistaxis (cf Effets indésirables). Les patients traités par temsirolimus et souffrant initialement d'une neutropénie sont à risque de développer une neutropénie fébrile. Des cas d'anémie ont été rapportés dans le CRA et le LCM (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine avec taux de plaquettes avant de commencer un traitement par temsirolimus et régulièrement par la suite.

Infections :

Une immunodépression est possible et la survenue d'infections, notamment d'infections opportunistes, doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients recevant une dose de 175 mg par semaine pour le traitement du LCM, les infections (notamment de grades 3 et 4) ont été substantiellement plus nombreuses comparativement à ceux recevant des doses inférieures et ceux traités par une chimiothérapie conventionnelle. Des cas de pneumonie à Pneumocystis jiroveci (PPC), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient le temsirolimus, beaucoup d'entre eux ayant également reçu des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une prophylaxie de la PPC doit être envisagée pour les patients qui nécessitent un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs conformément à la pratique médicale standard actuelle.

Cataractes :

Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron-α (IFN-α).

Hypersensibilité/réactions liées à la perfusion :

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales) ont été associées à l'administration de temsirolimus. Ces réactions sont notamment à type de bouffées vasomotrices, douleur thoracique, dyspnée, hypotension, apnée, perte de conscience, hypersensibilité et anaphylaxie (cf Effets indésirables). Ces réactions peuvent survenir très précocement lors de la première perfusion mais peuvent également survenir lors des perfusions suivantes. Les patients doivent être surveillés précocement pendant la perfusion et un traitement symptomatique approprié doit être mis à disposition. La perfusion de temsirolimus doit être interrompue chez tous les patients ayant des réactions sévères à la perfusion et un traitement médical approprié doit être administré. Une évaluation du bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par temsirolimus chez les patients ayant eu des réactions sévères ou mettant en jeu leur pronostic vital.

En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion de temsirolimus en dépit de la prémédication, la perfusion doit être aussitôt interrompue et le patient maintenu en observation pendant un minimum de 30 à 60 minutes (selon la sévérité de la réaction). Le médecin pourra décider de reprendre le traitement après administration d'un antagoniste des récepteurs H_1 (diphénhydramine ou antihistaminique comparable) et d'un antagoniste des récepteurs H_2 (administration intraveineuse de famotidine 20 mg ou de ranitidine 50 mg) dans les 30 minutes précédant la reprise de la perfusion de temsirolimus. L'administration de corticoïdes peut être envisagée bien que l'efficacité du traitement corticoïde dans ce contexte n'ait pas été établie. La perfusion peut être reprise à un rythme plus lent (jusqu'à 60 minutes) et doit être achevée dans les six heures suivant la dilution de temsirolimus dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La prémédication des patients avec un antihistaminique H_1 étant recommandée avant le début de la perfusion intraveineuse de temsirolimus, le temsirolimus sera utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'hypersensibilité à cette classe d'antihistaminique ou de contre-indication médicale au traitement antihistaminique.

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, des angiœdèmes, des dermatites exfoliatives et des vascularites, ont été associées à l'administration orale du sirolimus.

Hyperglycémie/intolérance au glucose/Diabète :

Les patients doivent être prévenus que le traitement avec le temsirolimus peut être associé à une élévation de la glycémie chez les patients diabétiques et non diabétiques. Dans l'essai clinique de phase 3 dans le CR, une hyperglycémie a été rapportée chez 26 % des patients comme événement indésirable. Dans l'essai clinique LCM, un essai clinique de phase 3 dans le LCM, parmi les événements indésirables, une hyperglycémie a été rapportée chez 11 % des patients. Ce phénomène peut imposer l'instauration d'un traitement par insuline et/ou un agent hypoglycémiant ou l'augmentation de la dose habituelle de ces médicaments. Les patients seront informés qu'ils doivent signaler toute sensation de soif excessive ou toute augmentation du volume ou de la fréquence des mictions.

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle non spécifique, pouvant être fatale, ont été rapportés sous traitement par temsirolimus en perfusion intraveineuse une fois par semaine. Certains de ces patients étaient asymptomatiques ou avaient des symptômes mineurs, la pneumopathie inflammatoire ayant été détectée par tomodensitométrie ou radiographie thoracique. D'autres présentaient des symptômes de type dyspnée, toux et fièvre. Certains patients ont nécessité l'arrêt du temsirolimus ou une corticothérapie et/ou une antibiothérapie, tandis que d'autres patients ont pu continuer le traitement sans autre intervention. Il est recommandé que les patients subissent une évaluation radiographique initiale par tomodensitométrie ou radiographie thoracique avant le début du traitement par temsirolimus. Des évaluations de suivi périodiques doivent être envisagées. Il est recommandé de suivre les patients avec attention pour la survenue de symptômes cliniques respiratoires ; les patients doivent être informés de signaler rapidement toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires. Si des symptômes respiratoires significatifs surviennent, l'administration de temsirolimus peut être interrompue jusqu'à disparition des symptômes et amélioration des signes radiographiques liés à la pneumopathie inflammatoire. Les infections opportunistes telles que la pneumonie à Pneumocystis jiroveci (PPC) doivent être envisagées lors du diagnostic différentiel. Un traitement empirique par corticostéroïdes et/ou antibiotiques doit être envisagé. Pour les patients qui nécessitent un traitement par des corticostéroïdes, une prophylaxie de la PPC doit être envisagée conformément à la pratique médicale standard actuelle.

Hyperlipidémie :

L'utilisation du temsirolimus a été associée à une élévation des triglycérides et du cholestérol sériques. Dans l'essai clinique Carcinome rénal, des événements indésirables à type d'hyperlipidémie ont été observés chez 27 % des patients. Dans l'essai clinique LCM, une hyperlipidémie a été rapportée comme événement indésirable chez 9,3 % des patients. La survenue d'un tel événement peut nécessiter l'instauration d'un traitement hypolipémiant ou l'augmentation de la dose habituelle de ce traitement. Un dosage des triglycérides et du cholestérol sériques doit être effectué avant et pendant la durée du traitement par temsirolimus. L'association connue entre le temsirolimus et l'hyperlipidémie peut prédisposer à un infarctus du myocarde.

Complications de la cicatrisation :

L'utilisation de temsirolimus a été associée à une cicatrisation anormale. Le temsirolimus doit donc être utilisé avec prudence durant la phase péri-opératoire.

Pathologies malignes :

Le développement possible d'un lymphome ou d'autres pathologies malignes, en particulier de la peau, peut être dû à une immunosuppression. Comme c'est généralement le cas pour les patients présentant un risque accru de cancer de la peau, l'exposition aux rayons du soleil et aux rayons ultraviolets (UV) doit être limitée ; il est dès lors conseillé aux patients de porter des vêtements de protection et d'appliquer une crème solaire à indice de protection élevé.

Administration concomitante du temsirolimus et du sunitinib :

L'association du temsirolimus et du sunitinib a entraîné une toxicité dose-limitante. Des toxicités dose-limitantes (éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3/4, goutte ou cellulite/phlegmon nécessitant une hospitalisation) ont été observées chez 2 patients sur 3 traités dans la première cohorte d'une étude de phase 1, à une posologie de temsirolimus de 15 mg par voie intraveineuse une fois par semaine, et de sunitinib de 25 mg par voie orale une fois par jour (pendant 28 jours, suivis par une pause thérapeutique de 2 semaines) (cf Interactions).

Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et/ou d'inhibiteurs calciques :

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de temsirolimus et d'IEC (par ex. ramipril) et/ou d'inhibiteurs calciques (par ex. amlodipine). Un risque accru d'œdème angioneurotique (notamment des réactions retardées survenant deux mois après le début du traitement) est possible chez les patients traités de façon concomitante par le temsirolimus et un IEC et/ou un inhibiteur calcique (cf Interactions, Effets indésirables).

Inducteurs du CYP3A :

Les agents tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis sont de puissants inducteurs du cytochrome CYP3A4/5 et sont susceptibles de réduire l'exposition totale aux substances médicamenteuses actives, le temsirolimus et son métabolite, le sirolimus. Par conséquent, chez les patients atteints d'un CR, l'administration continue au-delà de 5 à 7 jours avec des agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit être évitée. Chez les patients atteints d'un LCM, il est recommandé d'éviter la coadministration d'inducteurs du CYP3A4/5, en raison d'une augmentation des doses de temsirolimus (cf Interactions).

Inhibiteurs du CYP3A :

Les agents tels que les antiprotéases (nelfinavir, ritonavir), les antifongiques (par exemple itraconazole, kétoconazole, voriconazole), et la néfazodone sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et sont susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines des substances médicamenteuses actives, le temsirolimus et son métabolite le sirolimus. L'administration concomitante d'agents possédant un fort potentiel d'inhibition du CYP3A4 doit donc être évitée. Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple aprépitant, érythromycine, fluconazole, vérapamil, jus de pamplemousse) ne doit être administré avec prudence que chez les patients recevant 25 mg, et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25 mg (cf Interactions).

Des traitements alternatifs avec des agents sans potentiel d'inhibition du CYP3A4 devront être envisagés (cf Interactions).

Vaccinations :

Les immunosuppresseurs peuvent modifier les réponses à la vaccination. Durant le traitement par temsirolimus, la vaccination pourra être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants (par exemple ROR, polio oral, Bacille de Calmette et Guérin (BCG), fièvre jaune, varicelle, typhoïde TY21) doit être évitée pendant toute la durée du traitement par temsirolimus.

Excipients :

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni, le mélange solution à diluer-solvant contient 35 % d'éthanol (alcool) en volume, c'est-à-dire jusqu'à 0,693 g par dose de 25 mg de temsirolimus, soit l'équivalent de 17,6 ml de bière ou de 7,3 ml de vin par dose. Les patients auxquels on administre la dose plus élevée de 175 mg de temsirolimus pour le traitement initial du LCM peuvent recevoir jusqu'à 4,85 g d'éthanol (l'équivalent de 123 ml de bière ou 51 ml de vin par dose).

Dangereux pour les patients souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants et les groupes à haut risque tels que les patients atteints d'une maladie du foie ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (cf Conduite/Utilisation de machines).

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Administration concomitante du temsirolimus et du sunitinib :

L'association du temsirolimus et du sunitinib a entraîné une toxicité dose-limitante. Des toxicités dose-limitantes (éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3/4, goutte/cellulite nécessitant une hospitalisation) ont été observées chez 2 patients sur 3 traités dans la première cohorte d'une étude de phase 1, par l'association de temsirolimus à la posologie de 15 mg par voie intraveineuse une fois par semaine et de sunitinib à la posologie de 25 mg par voie orale une fois par jour (des jours J1 à J28, suivis par une pause thérapeutique de 2 semaines) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et/ou d'inhibiteurs calciques :

Une incidence accrue d'œdème angioneurotique (notamment des réactions retardées survenant deux mois après le début du traitement) a été observée chez les patients traités de façon concomitante par le temsirolimus ou d'autres inhibiteurs de la protéine mTOR et un IEC (par ex. ramipril) et/ou un inhibiteur calcique (par ex. amlodipine) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Inducteurs du CYP3A :

L'administration intraveineuse concomitante de temsirolimus et de rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4/5, n'a eu aucun effet significatif sur la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) du temsirolimus ; toutefois, par rapport au temsirolimus en monothérapie, cette association a réduit la C_{max} et l'ASC du sirolimus respectivement de 65 % et 56 %. L'administration concomitante d'agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit donc être évitée (par exemple la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de temsirolimus 5 mg et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, n'a eu aucun effet significatif sur la C_{max} ou l'ASC du temsirolimus ; il a toutefois été constaté une augmentation d'un facteur 3,1 de l'ASC du sirolimus et d'un facteur 2,3 de l'ASC_{som} (temsirolimus + sirolimus) par rapport au temsirolimus en monothérapie. L'effet sur la concentration de la fraction non liée du sirolimus n'a pas été déterminé, mais il est attendu qu'il soit plus important que celui sur la concentration dans le sang total, à cause de la liaison saturable aux hématies. Cet effet peut être également plus prononcé à la dose de 25 mg. Les substances fortement inhibitrices de l'activité du CYP3A4 (par exemple le nelfinavir, le ritonavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, la néfazodone) entraînent donc une augmentation des concentrations sanguines de sirolimus. L'administration concomitante de temsirolimus avec ces agents doit donc être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le diltiazem, le vérapamil, la clarithromycine, l'érythromycine, l'aprépitant, l'amiodarone) ne doit être administré avec prudence que chez les patients recevant 25 mg, et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25 mg.

Interaction avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP3A4/5 :

Chez 23 sujets sains, la concentration de désipramine, un substrat du CYP2D6, n'a été aucunement affectée par l'administration concomitante de 25 mg de temsirolimus. L'effet de l'inhibition du CYP2D6 après administration d'une dose de 175 mg et de 75 mg de temsirolimus a été étudié chez 36 patients atteints de LCM, dont 4 métaboliseurs lents. L'analyse pharmacocinétique de population reposant sur un petit échantillonnage n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur l'ASC et la C_{max} de la désipramine, substrat du CYP2D6. Aucun effet cliniquement significatif n'est attendu lors d'administration concomitante de temsirolimus avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6.

L'effet d'une dose de 175 ou de 75 mg de temsirolimus sur les substrats du CYP3A4/5 n'a pas été étudié. Cependant, les résultats des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains menées sur des modèles pharmacocinétiques physiologiques obtenues après une dose de 175 mg de temsirolimus sont plus susceptibles d'entraîner une inhibition significative du CYP3A4/5 (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, il est recommandé d'utiliser avec précaution l'administration concomitante de temsirolimus à la dose de 175 mg avec les médicaments majoritairement métabolisés par le CYP3A4/5 et ayant une marge thérapeutique étroite.

Interactions avec les médicaments substrats de la glycoprotéine-P :

Dans une étude *in vitro*, le temsirolimus inhibait le transport des substrats de la glycoprotéine-P (P-gP) avec une valeur de l'IC_{50} de 2 µM. *In vivo*, l'inhibition de la P-gP n'a pas été évaluée dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse, cependant des données préliminaires récentes d'une étude de phase 1 portant sur l'association du lénalidomide (à la dose de 25 mg) et du temsirolimus (à la dose de 20 mg) semblent soutenir les données *in vitro* et suggèrent une augmentation des évènements indésirables. Par conséquent, lors de l'administration simultanée de temsirolimus avec des médicaments substrats de la P-gP (par exemple : digoxine, vincristine, colchicine, dabigatran, lénalidomide et paclitaxel), une surveillance étroite des effets indésirables liés aux médicaments coadministrés doit être faite.

Agents amphiphiles :

Le temsirolimus a été associé à des phospholipidoses chez le rat. Il n'a pas été décrit de phospholipidoses chez les souris ou les singes traités par le temsirolimus, ni chez les patients traités par le temsirolimus. Bien qu'il n'ait pas été montré de risque de développer une phospholipidose pour les patients recevant du temsirolimus, il est possible que l'administration combinée de temsirolimus avec d'autres agents amphiphiles, tels que l'amiodarone ou les statines, entraîne une élévation du risque de toxicité pulmonaire amphiphile.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

En l'absence de connaissance quant au risque lié à l'exposition au temsirolimus durant les premières semaines de grossesse, il faut informer les femmes en âge de procréer de ne pas démarrer une grossesse pendant le traitement par Torisel.

Les hommes dont les partenaires sont en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable et efficace pendant la durée du traitement par Torisel (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du temsirolimus chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Les études de reproduction chez l'animal ont montré l'embryo/fœtotoxicité du temsirolimus, qui se manifestait par une augmentation de la mortalité et une réduction du poids fœtal (associé à un retard pour l'ossification du squelette) chez le rat et le lapin. Des effets tératogènes (omphalocèle) ont été observés chez le lapin (cf Sécurité préclinique).

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Torisel ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que le risque pour l'embryon soit justifié par le bénéfice attendu pour la mère.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le temsirolimus est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du temsirolimus dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Cependant, le sirolimus, le principal métabolite du temsirolimus, est excrété dans le lait de rates allaitantes. En raison du risque d'effets indésirables provoqués par le temsirolimus chez les enfants allaités, l'allaitement doit être arrêté durant le traitement.

FERTILITÉ :

Chez le rat mâle, une fertilité diminuée et une réduction partiellement réversible de la quantité de spermatozoïdes ont été rapportées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Selon les données disponibles, le temsirolimus n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pour les patients recevant la dose plus élevée de 175 mg en intraveineux de temsirolimus pour le traitement du LCM, la quantité d'éthanol dans ce médicament peut altérer l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions les plus graves observées avec le temsirolimus dans les essais cliniques sont : réactions d'hypersensibilité/réactions liées à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales), hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathie interstitielle, hyperlipidémie, hémorragie intracrânienne, insuffisance rénale, perforation intestinale, complications de la cicatrisation des plaies, thrombocytopénie, neutropénie (notamment neutropénie fébrile), embolie pulmonaire.

Les effets indésirables (de tous grades) survenus chez au moins 20 % des patients au cours des études d'enregistrement dans le CR et le LCM sont : anémie, nausée, éruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire), diminution de l'appétit, œdème, asthénie, fatigue, thrombocytopénie, diarrhée, fièvre, épistaxis, inflammation des muqueuses, stomatite, vomissements, hyperglycémie, hypercholestérolémie, dysgueusie, prurit, toux, infection, pneumonie, dyspnée.

Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'IFN-α.

Les résultats des études de phase 3 montrent que les patients âgés seraient plus à risque de développer certains effets indésirables, dont : œdème facial, pneumonie, épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, agueusie, sensations vertigineuses, infection respiratoire haute, mucite et rhinite.

Les effets indésirables graves observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le CR, mais pas dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM sont : anaphylaxie, complications de la cicatrisation des plaies, insuffisance rénale d'issue fatale et embolie pulmonaire.

Les effets indésirables graves observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM, mais pas dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le CR, sont : thrombocytopénie et neutropénie (y compris neutropénie fébrile).

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour des informations complémentaires concernant les effets indésirables graves, notamment les mesures appropriées à prendre en cas d'apparition de certaines réactions.

La fréquence des effets indésirables survenus après une dose de 175 mg de temsirolimus par semaine dans le LCM, par exemple infections ou thrombocytopénie de grade 3 ou 4, est supérieure à celle observée soit avec une dose de 75 mg de temsirolimus par semaine soit avec une chimiothérapie conventionnelle.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de CR et de LCM dans les études de phase 3 sont listés ci-dessous (tableau 1), classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables issus des essais cliniques dans le CR (essai 3066K1-304) et le LCM (essai 3066K1-305) :

Classes de systèmes d'organes			
Fréquence	Effets indésirables	Tout grade n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Infections et infestations			
Très fréquent	Infections bactériennes et virales (notamment infection, infection virale, cellulite, zona, herpès oral, grippe, herpès simplex, zona ophtalmique, infection virale à herpès, infection bactérienne, bronchite *, abcès, infection des plaies, infection des plaies postopératoires)	91 (28,3)	18 (5,6)
	Pneumonie[(a)] (notamment pneumopathie interstitielle)	35 (10,9)	16 (5,0)
Fréquent	Sepsis * (notamment choc septique)	5 (1,5)	5 (1,5)
	Candidose (notamment candidose orale et anale) et infection fongique/infections cutanée fongique	16 (5,0)	0 (0,0)
	Infection des voies urinaires (notamment cystite)	29 (9,0)	6 (1,9)
	Infection des voies respiratoires supérieures	26 (8,1)	0 (0,0)
	Pharyngite	6 (1,9)	0 (0,0)
	Sinusite	10 (3,1)	0 (0,0)
	Rhinite	7 (2,2)	0 (0,0)
	Folliculite	4 (1,2)	0 (0,0)
Peu fréquent	Laryngite	1 (0,3)	0 (0,0)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Neutropénie	46 (14,3)	30 (9,3)
	Thrombocytopénie **	97 (30,2)	56 (17,4)
	Anémie	132 (41,1)	48 (15)
Fréquent	Leucopénie **	29 (9,0)	10 (3,1)
	Lymphopénie	25 (7,8)	16 (5,0)
Affections du système immunitaire			
Fréquent	Réaction d'hypersensibilité / hypersensibilité médicamenteuse	24 (7,5)	1 (0,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Hyperglycémie	63 (19,6)	31 (9,7)
	Hypercholestérolémie	60 (18,79)	1 (0,3)
	Hypertriglycéridémie	56 (17,4)	8 (2,5)
	Diminution de l'appétit	107 (33,3)	9 (2,8)
	Hypokaliémie	44 (13,7)	13 (4,0)
Fréquent	Diabète	10 (3,1)	2 (0,6)
	Déshydratation	17 (5,3)	8 (2,5)
	Hypocalcémie	21 (6,5)	5 (1,6)
	Hypophosphatémie	26 (8,1)	14 (4,4)
	Hyperlipidémie	4 (1,2)	0 (0,0)
Affections psychiatriques			
Très fréquent	Insomnie	45 (14,0)	1 (0,3)
Fréquent	Dépression	16 (5,0)	0 (0,0)
	Anxiété	28 (8,7)	0 (0,0)
Affections du système nerveux			
Très fréquent	Dysgueusie	55 (17,1)	0 (0)
	Céphalée	55 (17,1)	2 (0,6)
Fréquent	Étourdissement	30 (9,3)	1 (0,3)
	Paresthésie	21 (6,5)	1 (0,3)
	Somnolence	8 (2,5)	1 (0,3)
	Agueusie	6 (1,9)	0 (0,0)
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne	1 (0,3)	1 (0,3)
Affections oculaires			
Fréquent	Conjonctivite (notamment conjonctivite, trouble lacrymal)	16 (6,0)	1 (0,3)
Peu fréquent	Hémorragie oculaire ***	3 (0,9)	0 (0,0)
Affections cardiaques			
Peu fréquent	Épanchement péricardique	3 (0,9)	1 (0,3)
Affections vasculaires			
Fréquent	Thromboembolie veineuse (notamment thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse)	7 (2,2)	4 (1,2)
	Thrombophlébite	4 (1,2)	0 (0,0)
	Hypertension	20 (6,2)	3 (0,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	Dyspnée[(a)]	79 (24,6)	27 (8,4)
	Épistaxis **	69 (21,5)	1 (0,3)
	Toux	93 (29)	3 (0,9)
Fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle[(a)] ****	16 (5,0)	6 (1,9)
	Épanchement pleural[(a)(b)]	19 (5,9)	9 (2,8)
Peu fréquent	Embolie pulmonaire[(a)]	2 (0,6)	1 (0,3)
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Nausée	109 (34,0)	5 (1,6)
	Diarrhée	109 (34,0)	16 (5,0)
	Stomatite	67 (20,9)	3 (0,9)
	Vomissements	57 (17,8)	4 (1,2)
	Constipation	56 (17,4)	0 (0,0)
	Douleur abdominale	56 (17,4)	10 (3,1)
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (notamment hémorragie anale, rectale, hémorroïdale, de la lèvre, et de la bouche, saignement gingival)	16 (5,0)	4 (1,2)
	Gastrite **	7 (2,1)	2 (0,6)
	Dysphagie	13 (4,0)	0 (0,0)
	Distension abdominale	14 (4,4)	1 (0,3)
	Stomatite aphteuse	15 (4,7)	1 (0,3)
	Douleur orale	9 (2,8)	1 (0,3)
	Gingivite	6 (1,9)	0 (0,0)
Peu fréquent	Perforation intestinale[(a)]/duodénale	2 (0,6)	1 (0,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Éruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption papulaire)	138 (43,0)	16 (5,0)
	Prurit (notamment prurit généralisé)	69 (21,5)	4 (1,2)
	Sécheresse cutanée	32 (10,0)	1 (0,3)
Fréquent	Dermatite	6 (1,9)	0 (0,0)
	Éruption exfoliative	5 (1,6)	0 (0,0)
	Acné	15 (4,7)	0 (0,0)
	Affection de l'ongle	26 (8,1)	0 (0,0)
	Ecchymose ***	5 (1,6)	0 (0,0)
	Pétéchie ***	4 (1,2)	0 (0,0)
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Très fréquent	Arthralgie	50 (15,6)	2 (0,6)
	Douleurs dorsales	53 (16,5)	8 (2,5)
Fréquent	Myalgie	19 (5,9)	0 (0,0)
Affections du rein et des voies urinaires			
Fréquent	Insuffisance rénale[(a)]	5 (1,6)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Fatigue	133 (41,4)	31 (9,7)
	Œdème (notamment œdème généralisé, œdème facial, œdème periphérique, œdème scrotal, œdème génital)	122 (38,0)	11 (3,4)
	Asthénie[(a)]	67 (20,9)	16 (5,0)
	Inflammation des muqueuses	66 (20,6)	7 (2,2)
	Fièvre	91 (28,3)	5 (1,6)
	Douleur	36 (11,2)	7 (2,2)
	Frissons	32 (10,0)	1 (0,3)
	Douleur thoracique	32 (10,0)	1 (0,3)
Peu fréquent	Complication de la cicatrisation des plaies	2 (0,6)	0 (0,0)
Investigations			
Très fréquent	Élévation de la créatinine sanguine	35 (10,9)	4 (1,2)
Fréquent	Élévation de l'aspartate aminotransférase	27 (8,4)	5 (1,6)
	Élévation de l'alanine aminotransférase	17 (5,3)	2 (0,6)

a) Un cas fatal.

b) Un cas d'épanchement pleural fatal est survenu dans le bras à faible dose (175/25 mg) de l'essai clinique LCM.

* La plupart des effets de grade 3 et plus (selon la classification NCI-CTC) ont été observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM.

** La plupart des effets de tout grade (selon la classification NCI-CTC) ont été observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM.

*** Tous les effets de grade 1 et 2 (selon la classification NCI-CTC) ont été observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM.

**** La maladie pulmonaire interstitielle est définie par un groupe de termes préférentiels apparentés : maladie pulmonaire interstitielle (n = 6), pneumonie[(a)] (n = 7), alvéolite (n = 1), alvéolite allergique (n = 1), fibrose pulmonaire (n = 1) et pneumonie à éosinophiles (n = 0).

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous (tableau 2).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Pneumonie à Pneumocystis jiroveci
Affections du système immunitaire	
Indéterminé	Réaction à type d'œdème angioneurotique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminé	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Indéterminé	Rhabdomyolyse

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Effets indésirables observés depuis la commercialisation :

Des réactions à type d'œdème angioneurotique ont été rapportées chez certains patients traités de façon concomitante par du temsirolimus et des IEC.

Des cas de PPC, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Au cours d'un essai de phase 1/2, 71 patients (59 patients âgés de 1 à 17 ans et 12 patients âgés de 18 à 21 ans) ont reçu du temsirolimus à des doses allant de 10 mg/m^2 à 150 mg/m^2 (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperglycémie, augmentation des taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase [ASAT] et d'alanine aminotransférase [ALAT]), et digestifs (inflammation de la muqueuse, stomatite, nausée, et vomissement).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de temsirolimus. Le temsirolimus a été administré en toute sécurité à des patients atteints d'un cancer du rein à raison de doses intraveineuses répétées pouvant atteindre 220 mg/m^2 ; cependant, dans le LCM, deux administrations de 330 mg de temsirolimus par semaine chez un patient a entraîné un saignement rectal de grade 3 et une diarrhée de grade 2.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase (code ATC : L01XE09).

Mécanisme d'action :

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères). Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire (FKBP-12), puis le complexe protéine/temsirolimus se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité, qui consiste à réguler la division cellulaire. *In vitro*, à concentrations élevées (10 à 20 µM), le temsirolimus peut se lier à la protéine mTOR et l'inhiber en l'absence de FKBP-12. Une relation dose-effet biphasique a été observée pour l'inhibition de la croissance cellulaire. Les fortes concentrations ont entraîné une inhibition complète de la croissance cellulaire *in vitro*, tandis que l'inhibition médiée par le complexe FKBP-12/temsirolimus seul a entraîné une diminution d'environ 50 % de la prolifération cellulaire. L'inhibition de l'activité de la protéine mTOR se traduit, à des concentrations nanomolaires, par un retard de croissance au stade G1 des cellules tumorales traitées, et, à des concentrations micromolaires, par l'arrêt de la croissance de ces cellules au stade G1, arrêt consécutif à l'interruption sélective de la traduction des protéines régulatrices du cycle cellulaire que sont par exemple les cyclines de type D, c-myc et l'ornithine décarboxylase. Une fois l'activité de la protéine mTOR inhibée, sa capacité de phosphorylation, et par conséquent son aptitude à contrôler l'activité des facteurs de traduction des protéines (4E-BP 1 et S6K, tous deux en aval de mTOR dans la voie PI3 kinase/AKT) qui régulent la division cellulaire, se trouve bloquée.

Outre la régulation des protéines du cycle cellulaire, la protéine mTOR peut également réguler la traduction des facteurs inductibles par l'hypoxie HIF-1 et HIF-2 alpha. Ces facteurs de transcription régulent la capacité des tumeurs à s'adapter aux micro-environnements hypoxiques et à produire le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) responsable de l'angiogenèse. L'action antitumorale du temsirolimus peut donc également résulter, du moins en partie, de sa capacité à abaisser fortement les concentrations en HIF et VEGF au sein de la tumeur ou dans le micro-environnement de celle-ci, compromettant ainsi la formation des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur.

Efficacité et sécurité clinique :

Carcinome rénal :

La tolérance et l'efficacité du temsirolimus dans le traitement du CR avancé ont été étudiées dans le cadre des deux essais cliniques randomisés suivants :

Essai clinique CR 1 :

L'essai clinique CR 1 a consisté en un essai de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisé et à 3 bras, mené chez des patients porteurs d'un CR avancé, naïfs de tout traitement et présentant au moins 3 facteurs de risque pronostique sur les 6 présélectionnés (moins d'un an entre le diagnostic initial du CR et la randomisation, indice de Karnofsky égal à 60 ou 70, hémoglobinémie au-dessous de la limite inférieure de la normale, calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl, lactate déshydrogénase > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, plus d'un site métastatique). Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale (SG). Les critères secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (RO), le taux de bénéfice clinique, le temps jusqu'à échec thérapeutique (TET) et la survie ajustée selon la qualité de vie. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur statut de néphrectomisés/non-néphrectomisés au sein des 3 zones géographiques et se sont vu attribuer par randomisation (1/1/1) soit l'interféron alfa (IFN-α) en monothérapie (n = 207), soit le temsirolimus en monothérapie (25 mg par semaine, n = 209), ou l'association IFN-α plus temsirolimus (n = 210).

Dans l'essai clinique CR 1, le temsirolimus 25 mg a été associé à un avantage statistiquement significatif par rapport à l'IFN-α au niveau du critère de jugement principal, à savoir la survie globale (SG), lors de la seconde analyse intermédiaire préspécifiée (n = 446 événements, p = 0,0078). Le bras temsirolimus a montré un allongement de la SG médiane de 49 % comparativement au bras IFN-α. Quant aux critères secondaires SSP, TET et taux de bénéfice clinique, le temsirolimus a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport à l'IFN-α.

L'association de temsirolimus 15 mg plus IFN-α n'a pas entraîné un allongement significatif de la survie globale par rapport à l'IFN-α en monothérapie, ni lors de l'analyse intermédiaire (médiane 8,4 vs 7,3 mois, risque relatif = 0,96, p = 0,6965), ni lors de l'analyse finale (médiane 8,4 vs 7,3 mois, risque relatif = 0,93, p = 0,4902). Le traitement avec l'association temsirolimus plus IFN-α a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de certains événements indésirables de grades 3-4 (perte de poids, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, inflammation des muqueuses) comparé aux événements indésirables observés dans les bras IFN-α seul et temsirolimus seul.

Résumé des résultats d'efficacité dans l'essai clinique CR 1 temsirolimus :

Paramètre	Temsirolimus n = 209	IFN-α n = 207	Valeur P[(a)]	Risque relatif (IC 95 %)[(b)]
Analyse intermédiaire préspécifiée				
Survie globale médiane Mois (IC 95 %)	10,9 (8,6 ; 12,7)	7,3 (6,1 ; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58 ; 0,92)
Analyse finale				
Survie globale médiane Mois (IC 95 %)	10,9 (8,6 ; 12,7)	7,3 (6,1 ; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63 ; 0,97)
Survie médiane sans progression par évaluation indépendante Mois (IC 95 %)	5,6 (3,9 ; 7,2)	3,2 (2,2 ; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60 ; 0,91)
Survie médiane sans progression par évaluation de l'investigateur Mois (IC 95 %)	3,8 (3,6 ; 5,2)	1,9 (1,9 ; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60 ; 0,90)
Réponse globale par évaluation indépendante % (IC 95 %)	9,1 (5,2 ; 13,0)	5,3 (2,3 ; 8,4)	0,1361 [(c)]	NA

IC = intervalle de confiance. NA = sans objet.

a) Calculée sur la base du test du *log-rank* stratifiée en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

b) Calculé sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

c) Calculé à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

Dans l'essai clinique CR 1, 31 % des patients ayant reçu du temsirolimus avaient plus de 65 ans. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, la médiane de survie globale était de 12 mois (IC 95 % : 9,9-14,2) avec un risque relatif de 0,67 (IC 95 % : 0,52-0,87) par rapport à ceux traités par l'IFN-α. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la médiane de survie globale était de 8,6 mois (IC 95 % : 6,4-11,5) avec un risque relatif de 1,15 (IC 95 % : 0,78-1,68) par rapport à ceux traités par l'IFN-α.

Essai clinique CR 2 :

L'essai clinique CR 2 a consisté en un essai multicentrique en ambulatoire, randomisé et en double aveugle, ayant pour objectifs d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de trois paliers de dose de temsirolimus administrés à des patients porteurs d'un CR avancé déjà traités. Le principal critère de jugement de l'efficacité était le taux de réponse objective (RO), et la SG était aussi évaluée. 111 patients ont été randomisés, dans la proportion de 1/1/1, pour recevoir 25 mg, 75 mg ou 250 mg de temsirolimus en intraveineux une fois par semaine. Dans le bras 25 mg (n = 36), tous les patients étaient porteurs d'une forme métastatique ; 4 (11 %) d'entre eux n'avaient jamais reçu de chimio ou d'immunothérapie, 17 (47 %) avaient déjà reçu un traitement et 15 (42 %) au moins 2 traitements pour le CR avancé. 27 (27,75 %) des patients avaient subi une néphrectomie. 24 (24,67 %) présentaient un indice de performance ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group :* groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte Est [des États-Unis]) = 1 et 12 autres (33 %) un indice ECOG = 0.

Pour les patients traités une fois par semaine avec 25 mg de temsirolimus, la médiane de survie globale (SG) a été de 13,8 mois (IC 95 % : 9,0-18,7 mois), et la réponse objective (RO) de 5,6 % (IC 95 % : 0,7-18,7 %).

Lymphome des cellules du manteau :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'administration intraveineuse de temsirolimus pour le traitement du LCM en rechute et/ou réfractaire ont été étudiées dans l'étude clinique de phase 3 suivante.

Essai clinique LCM :

L'essai clinique LCM consiste en un essai multicentrique en ambulatoire, en ouvert, randomisé et contrôlé, comparant deux schémas posologiques différents de temsirolimus avec une thérapie au choix de l'investigateur, chez des patients atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire. Étaient éligibles pour cette étude les sujets atteints de LCM (confirmé par histologie, immunophénotype, et analyse de la cycline D1) ayant reçu 2 à 7 traitements antérieurs, dont des anthracyclines et des agents alkylants, et le rituximab (et pouvant inclure la greffe de cellules souches hématopoïétiques), et dont la maladie était en rechute et/ou réfractaire. Les sujets ont été randomisés dans la proportion 1:1:1 pour recevoir 175 mg de temsirolimus en intraveineux (3 doses hebdomadaires successives) suivi par 75 mg une fois par semaine (n = 54), 175 mg de temsirolimus en intraveineux (3 doses hebdomadaires successives) suivi par 25 mg une fois par semaine (n = 54), ou la monothérapie au choix de l'investigateur (telle que spécifiée dans le protocole ; n = 54). Les thérapies au choix de l'investigateur étaient les suivantes : gemcitabine (intraveineux : 22 [41,5 %]), fludarabine (intraveineux : 12 [22,6 %] ou oral : 2 [3,8 %]), chlorambucil (oral : 3 [5,7 %]), cladribine (intraveineux : 3 [5,7 %]), étoposide (intraveineux : 3 [5,7 %]), cyclophosphamide (oral : 2 [3,8 %]), thalidomide (oral : 2 [3,8 %]), vinblastine (intraveineux : 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intraveineux : 1 [1,9 %]), et lénalidomide (oral : 1 [1,9 %]). Le critère primaire de jugement de l'étude était la SSP, évaluée par un radiologue indépendant et un examen oncologique. Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG et le RO.

Les résultats de l'essai clinique LCM sont résumés dans le tableau suivant. Le temsirolimus 175/75 (175 mg de temsirolimus une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par 75 mg une fois par semaine) a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au choix de l'investigateur chez les patients atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire (risque relatif = 0,44 ; valeur p = 0,0009). La médiane de la SSP dans le groupe temsirolimus 175/75 mg (4,8 mois) a été prolongée de 2,9 mois par rapport au groupe choix de l'investigateur (1,9 mois). La SG a été similaire.

Sur le critère secondaire du RO, le temsirolimus a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport au choix de l'investigateur. Les évaluations de la SSP et du taux de RO étaient basées sur une évaluation radiologique indépendante de la réponse tumorale effectuée en aveugle, en utilisant les critères définis par l'International Workshop Criteria.

Résumé des résultats d'efficacité dans l'essai clinique LCM temsirolimus :

Paramètre	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Choix de l'investigateur (choix inv.) n = 54	Valeur p	Risque relatif (IC 97,5 %)[(a)]
Survie médiane sans progression[(b)] Mois (IC 97,5 %)	4,8 (3,1 ; 8,1)	1,9 (1,6 ; 2,5)	0,0009 [(c)]	0,44 (0,25 ; 0,78)
Taux de réponse objective[(b)] % (IC 95 %)	22,2 (11,1 ; 33,3)	1,9 (0,0 ; 5,4)	0,0019 [(d)]	NA
Survie globale Mois (IC 95 %)	12,8 (8,6 ; 22,3)	10,3 (5,8 ; 15,8)	0,2970 [(c)]	0,78 (0,49 ; 1,24)
Taux de survie à 1 an % (IC 97,5 %)	0,47 (0,31 ; 0,61)	0,46 (0,30 ; 0,60)		

a) Comparé au choix de l'investigateur sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox.

b) L'évaluation de la maladie est basée sur une évaluation radiographique par des radiologistes indépendants et sur une évaluation des données cliniques par des oncologistes indépendants.

c) Comparé au choix de l'investigateur sur la base du test du log-rank.

d) Comparé au choix de l'investigateur seul sur la base du test exact de Fisher.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; NA = sans objet.

Le bras de traitement temsirolimus 175 mg (3 doses hebdomadaires successives) puis 25 mg par semaine n'a pas entraîné une augmentation significative de la SSP par rapport au choix de l'investigateur (médiane : 3,4 versus 1,9 mois ; risque relatif = 0,65 ; IC = 0,39 à 1,10 ; p = 0,0618).

Dans l'essai clinique LCM, il n'y a pas eu de différence en termes d'efficacité concernant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique ou les caractéristiques de la maladie à l'inclusion des patients.

Population pédiatrique :

Au cours d'un essai de phase 1/2 de sécurité et d'évaluation exploratoire de l'efficacité, 71 patients (59 patients âgés de 1 à 17 ans et 12 patients âgés de 18 à 21 ans) ont reçu du temsirolimus en perfusion intraveineuse de 60 minutes une fois par semaine sur des cycles de 3 semaines. Au cours de la phase 1, 14 patients âgés de 1 à 17 ans atteints de tumeurs solides avancées récidivantes/réfractaires ont reçu du temsirolimus à des doses allant de 10 mg/m^2 à 150 mg/m^2. Au cours de la phase 2, 45 patients âgés de 1 à 17 ans présentant un rhabdomyosarcome récidivant/en rechute, un neuroblastome, ou un gliome de haut grade ont reçu du temsirolimus à la dose de 75 mg/m^2 une fois par semaine. Les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux observés chez les adultes (cf Effets indésirables).

Le temsirolimus a été jugé inefficace chez les patients pédiatriques présentant un neuroblastome, un rhabdomyosarcome et un gliome de haut grade (n = 52). Chez les sujets présentant un neuroblastome, le taux de réponse objective a été de 5,3 % (IC à 95 % : 0,1 % ; 26 %). Aucune réponse n'a été observée chez les sujets présentant un rhabdomyosarcome et un gliome de haut grade après 12 semaines de traitement. Aucune de ces 3 cohortes n'a rempli les critères permettant de passer à la seconde étape de l'étude selon la méthode de Simon.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Torisel dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le LCM (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 25 mg de temsirolimus chez des patients cancéreux, la C_{max} moyenne dans le sang total a été de 585 ng/ml (coefficient de variation [CV] = 14 %) et l'ASC moyenne de 1627 ng.h/ml (CV = 26 %). Pour les patients traités par 175 mg une fois par semaine pendant 3 semaines suivi par 75 mg une fois par semaine, la C_{max} estimée dans le sang total à la fin de la perfusion a été de 2457 ng/ml pendant la semaine 1, et de 2574 ng/ml pendant la semaine 3.

Distribution :

Une décroissance polyexponentielle des concentrations de temsirolimus est observée dans le sang total et sa distribution est la résultante de sa liaison préférentielle à la protéine FKBP-12 dans les cellules sanguines. La constante de dissociation (K_d) moyenne ± écart type (ET) de la liaison est de 5,1 ± 3,0 ng/ml, soit la concentration à laquelle 50 % des sites de liaison sont occupés. La distribution du temsirolimus est dose-dépendante avec une liaison spécifique maximale moyenne (10^e, 90^e percentiles) dans les cellules sanguines de 1,4 mg (0,47 à 2,5 mg). Après une dose intraveineuse unique de 25 mg de temsirolimus, le volume de distribution à l'équilibre moyen dans le sang total de patients cancéreux est de 172 litres.

Biotransformation :

Le sirolimus, métabolite équipotent du temsirolimus, s'est avéré être le principal métabolite chez l'homme après injection intraveineuse. Les études *in vitro* du métabolisme du temsirolimus ont révélé la présence de sirolimus, séco-temsirolimus et séco-sirolimus, avec hydroxylation, réduction et déméthylation comme voies métaboliques supplémentaires. Après administration intraveineuse d'une dose unique de 25 mg chez des patients cancéreux, l'ASC du sirolimus s'est avérée 2,7 fois supérieure à celle du temsirolimus, la cause principale en étant la demi-vie plus longue du sirolimus.

Élimination :

Après administration intraveineuse unique d'une dose de 25 mg de temsirolimus, la clairance systémique moyenne (CV) du temsirolimus dans le sang total était de 11,4 ± 2,4 l/h. Les demi-vies moyennes du temsirolimus et du sirolimus étaient respectivement de 17,7 heures et 73,3 heures. Après administration de temsirolimus marqué au ^{14}C, l'excrétion était principalement dans les fèces (78 %), l'élimination rénale de la substance active et de ses métabolites représentant 4,6 % de la dose administrée. Les conjugués sulfate ou glucuronide n'étaient pas détectés dans les échantillons de fèces humaines, suggérant que la sulfatisation et la glucuronidation ne semblent pas être les voies majeures impliquées dans l'excrétion du temsirolimus. Par conséquent, les inhibiteurs de ces voies métaboliques ne devraient pas affecter l'élimination du temsirolimus.

Les valeurs de la clairance plasmatique prédites par le modèle indiquent que les concentrations minimales du temsirolimus et de son métabolite, le sirolimus, étaient respectivement égales à environ 1,2 ng/ml et 10,7 ng/ml, après l'administration d'une dose de 175 mg pendant 3 semaines, puis de 75 mg pendant 3 semaines.

Il a été montré que le temsirolimus et le sirolimus sont des substrats pour la glycoprotéine-P *in vitro*.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques :

Inhibition des isoformes des CYP :

Dans des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, le temsirolimus inhibait l'activité catalytique des CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C8 avec des valeurs de Ki de respectivement 3,1, 1,5, 14 et 27 µM. Les valeurs d'IC_{50} sur l'inhibition des CYP2B6 et CYP2E1 par le temsirolimus étaient respectivement de 48 et 100 µM. En se basant sur une concentration C_{max} moyenne de temsirolimus dans le sang total de 2,6 µM chez les patients LCM ayant reçu la dose de 175 mg, des interactions pourraient potentiellement survenir avec des médicaments substrats du CYP3A4/5 administrés de façon concomitante chez les patients traités par la dose de 175 mg de temsirolimus (cf Interactions). Les modèles pharmacocinétiques physiologiques ont montré qu'après quatre semaines de traitement par temsirolimus, l'ASC de midazolam, administré quelques heures après le début de la perfusion de temsirolimus, peut augmenter de 3 à 4 fois et la C_{max} d'environ 1,5 fois. Cependant, il est peu probable que les concentrations de temsirolimus dans le sang total après une administration intraveineuse de temsirolimus puissent inhiber la clairance métabolique de médicaments substrats des CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ou CYP2E1 administrés de façon concomitante.

Populations spéciales :

Insuffisance hépatique :

Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie.

Les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus ont été étudiées dans une étude d'escalade de doses en ouvert sur 110 sujets présentant des maladies malignes à un stade avancé et une fonction hépatique soit normale soit altérée. Pour 7 patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification ODWG, groupe D) et ayant reçu la dose de 10 mg de temsirolimus, l'ASC moyenne du temsirolimus était environ 1,7 fois supérieure à celle de 7 patients ayant une insuffisance hépatique légère (classification ODWG, groupe B). Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une réduction de la dose de temsirolimus à 10 mg est recommandée afin d'obtenir des concentrations plasmatiques de temsirolimus et sirolimus (ASC_{som} moyenne d'environ 6510 ng.h/ml ; n = 7) se rapprochant de celles obtenues après une dose de 25 mg (ASC_{som} moyenne d'environ 6580 ng.h/ml ; n = 6) chez les patients ayant une fonction hépatique normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les ASC_{som} de temsirolimus et sirolimus observées au Jour 8 chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et ayant reçu 25 mg de temsirolimus étaient similaires à celles observées chez les patients sans insuffisance hépatique et ayant reçu 75 mg (ASC_{som} moyenne : insuffisance hépatique légère : environ 9770 ng.h/ml, n = 13 ; insuffisance hépatique modérée : environ 12380 ng.h/ml, n = 6 ; normale : environ 10580 ng.h/ml, n = 4).

Sexe, poids, origine ethnique, âge :

Les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus ne sont pas affectées significativement par le sexe des patients. Aucune différence significative n'a été constatée en comparant les données obtenues sur la population caucasienne avec celles obtenues sur les populations japonaise et noire.

Dans une analyse de données basées sur la pharmacocinétique de population, une augmentation du poids corporel (entre 38,6 et 158,9 kg) a été associée à une variation d'un facteur 2 des concentrations minimales de sirolimus dans le sang total.

Des données pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus sont disponibles pour des patients âgés jusqu'à 79 ans. L'âge ne semble pas modifier significativement les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus.

Population pédiatrique :

La clairance du temsirolimus a été plus faible et l'exposition (ASC) plus importante dans la population pédiatrique que chez l'adulte. A l'opposé, l'exposition au sirolimus a été proportionnellement diminuée chez les patients pédiatriques, si bien que l'exposition nette, telle que mesurée par la somme des ASC de temsirolimus et sirolimus (ASC_{total}), était comparable à celle observée chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables non observés au cours des études cliniques mais constatés chez l'animal à des niveaux d'expositions comparables à l'exposition clinique voire plus faibles, et susceptibles d'être cliniquement pertinents, ont été les suivants : vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques (rat), dégénérescence tubulaire testiculaire (souris, rat et singe), atrophie lymphoïde (souris, rat et singe), inflammation des cellules mixtes du cæcum/côlon (singe), phospholipidose pulmonaire (rat).

Des singes ont présenté une diarrhée avec inflammation de cellules mixtes du cæcum ou du côlon qui a été associée à une réponse inflammatoire et peut avoir pour origine une rupture de la flore intestinale normale.

Des réponses inflammatoires généralisées, révélées par l'augmentation des taux de fibrinogène et de neutrophiles et/ou des variations de la protidémie, ont été observées chez la souris, le rat et le singe, bien que dans certains cas, ces modifications pathologiques cliniques aient été imputées à une inflammation cutanée ou intestinale telle que décrite ci-dessus. Chez certains animaux, aucune observation clinique ni aucun remaniement histologique spécifiques n'évoquaient une inflammation.

Une batterie de tests tant *in vitro* (mutation bactérienne inverse sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli,* mutation directe sur cellules lymphomateuses de souris et aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois) qu'*in vivo* (micronucleus chez la souris) a démontré l'absence de génotoxicité du temsirolimus.

Le temsirolimus n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogenèse. Cependant le sirolimus, principal métabolite du temsirolimus chez l'être humain, a été carcinogène chez la souris et le rat. Les effets suivants ont été rapportés chez la souris et/ou le rat dans les études de carcinogenèse conduites : leucémie granulocytique, lymphome, adénome et carcinome hépatocellulaires, et adénome testiculaire.

Des réductions du poids des testicules et/ou des lésions histologiques (par exemple atrophies tubulaires et cellules tubulaires géantes) ont été observées chez la souris, le rat et le singe. Chez le rat, ces changements étaient accompagnés d'une réduction du poids des organes sexuels accessoires (épididymes, prostate, vésicules séminales). Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal ont montré une fertilité diminuée et une réduction partiellement réversible de la quantité de spermatozoïdes chez le rat mâle. Les expositions chez l'animal étaient plus faibles que celles observées chez l'homme recevant des doses cliniquement pertinentes de temsirolimus.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Torisel 30 mg solution à diluer ne doit pas être ajouté directement à des solutions pour perfusion aqueuses. L'adjonction directe de Torisel 30 mg solution à diluer à des solutions aqueuses entraîne la précipitation du médicament.

Veiller à toujours diluer Torisel 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni avant toute adjonction à la solution pour perfusion. Le mélange solution à diluer-solvant doit être uniquement injecté dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Après dilution, Torisel contient du polysorbate 80, connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyle (PVC). Il convient de tenir compte de cette incompatibilité pendant la préparation et l'administration de Torisel. Le respect des recommandations figurant aux rubriques Posologie/Mode d'administration, Modalités manipulation/élimination est impératif.

Les poches et dispositifs médicaux en PVC ne doivent pas être utilisés pour l'administration de préparations contenant du polysorbate 80, car le polysorbate 80 libère du DEHP à partir du PVC.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver les flacons à l'abri de la lumière, dans l'emballage extérieur.

Après la première dilution de Torisel 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni : Se conserve 24 h si conservé à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

Après dilution supplémentaire du mélange solution à diluer-solvant dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) : Se conserve 6 h si conservé à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pendant la manipulation et la préparation des solutions, Torisel doit être tenu à l'abri d'une lumière ambiante excessive et de la lumière du soleil.

Après dilution, Torisel contient du polysorbate 80 et, par conséquent, du matériel approprié pour l'administration doit être utilisé (cf Composition, Incompatibilités). Les poches et conditionnements venant au contact de Torisel doivent être fabriqués en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

La solution à diluer et le solvant de Torisel doivent être inspectés visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale.

Ne pas utiliser en présence de particules et/ou de coloration anormale. Utiliser un nouveau flacon.

Dilution :

La solution à diluer pour solution pour perfusion doit être diluée avec le solvant fourni, puis injectée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), avant administration.

Note : Pour le LCM, plusieurs flacons sont nécessaires pour chaque dose supérieure à 25 mg. Chaque flacon de Torisel doit être dilué selon les instructions ci-dessous. La quantité nécessaire de mélange solution à diluer-solvant de chaque flacon doit être réunie dans une seringue, puis injectée rapidement dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml [0,9 %] (cf Posologie/Mode d'administration).

Le mélange solution à diluer-solvant doit être inspecté visuellement afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale.

Ne pas utiliser en présence de particules et/ou de coloration anormale.

La préparation de la solution implique le respect du processus suivant en deux étapes, en conditions d'asepsie, conformément aux standards nationaux pour manipuler les médicaments cytotoxiques/cytostatiques :

Étape 1 : Dilution de la solution à diluer pour solution pour perfusion avec le solvant fourni :

- Prélever 1,8 ml du solvant fourni.
- Injecter les 1,8 ml de solvant dans le flacon de Torisel 30 mg solution à diluer.
- Mélanger soigneusement la solution à diluer et le solvant par renversement du flacon. Un temps de repos suffisant doit permettre l'élimination des bulles d'air. La solution obtenue est transparente à légèrement trouble, incolore à jaune pâle ou jaune, totalement exempte de particules visibles.

Un flacon de Torisel solution à diluer contient 30 mg de temsirolimus : en mélangeant 1,2 ml de solution à diluer avec 1,8 ml de solvant fourni, on obtient un volume total de 3,0 ml, et une concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. Le mélange solution à diluer-solvant est stable à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 24 heures.

Étape 2 : Injection du mélange solution à diluer pour solution pour perfusion-solvant dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) :

- Prélever dans le flacon la quantité nécessaire de mélange solution à diluer-solvant (contenant 10 mg/ml de temsirolimus) : c'est-à-dire 2,5 ml pour une dose de 25 mg de temsirolimus.
- Injecter rapidement le volume prélevé dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin de bien mélanger.

La totalité de la solution diluée doit être mélangée par renversement de la poche ou du flacon pour perfusion afin d'éviter des secousses excessives et éviter la formation de mousse.

La solution diluée finale dans la poche ou le flacon doit être inspectée visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou une coloration anormale. La solution de Torisel diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être conservée à l'abri d'une lumière ambiante excessive et de la lumière du soleil.

Administration :

- L'administration de la solution diluée finale doit être achevée dans les six heures suivant la dilution de Torisel dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Administrer la perfusion de Torisel sur une période de 30 à 60 minutes, une fois par semaine. Il est recommandé d'utiliser une pompe à perfusion pour assurer une délivrance précise du médicament.
- Le matériel recommandé pour l'administration doit être utilisé afin d'éviter une déperdition excessive de médicament et de réduire le taux d'extraction de DEHP. Le matériel pour perfusion doit se composer de tubulures exemptes de DEHP et de PVC, munies d'un filtre adéquat. Il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne en polyéthersulfone avec un diamètre de pores de 5 microns ou inférieur pour éviter que des particules plus grandes que 5 microns ne soient perfusées. Si le système pour perfusion n'a pas de filtre en ligne incorporé, un filtre doit être ajouté à la fin du système (c'est-à-dire un filtre terminal ou « end-filter ») avant que la solution n'atteigne la veine du patient. Différents filtres terminaux ou « end-filters » peuvent être utilisés allant d'une taille de pores de filtre de 0,2 microns à 5 microns. Il n'est pas recommandé d'utiliser à la fois un filtre en ligne et un filtre terminal ou « end-filter » (cf Composition, Incompatibilités).
- Après dilution, Torisel contient du polysorbate 80 et, par conséquent, le matériel recommandé pour l'administration doit être utilisé (cf Composition, Incompatibilités). Le respect des recommandations figurant à la rubrique Posologie/Mode d'administration est impératif.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/07/424/001 ; CIP 3400957178376 (RCP rév 13.07.17).

Collect.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Tél : 01 58 07 30 00

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TOTAMINE CONCENTRE voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

TOT'HEMA ®

fer, manganèse, cuivre

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION	*p ampoule*
Fer	50 mg
(sous forme de gluconate ferreux : 399,73 mg/amp)	
Manganèse	1,33 mg
(sous forme de gluconate : 10,78 mg/amp)	
Cuivre	0,70 mg
(sous forme de gluconate : 5 mg/amp)	

Excipients : glycérol, glucose liquide, saccharose, acide citrique anhydre, citrate de sodium, benzoate de sodium, polysorbate 80, eau déminéralisée. Colorant caramel E 150c (glucose, hydroxyde d'ammonium). Arôme tutti frutti (acétate d'isoamyle, butyrate d'isoamyle, benzaldéhyde, méthylphénylglycidate d'éthyle, gamma undécalactone, éthylvanilline, alcool, eau).

Excipients à effet notoire : glucose (80 mg/10 ml), saccharose (3000 mg/10 ml), éthanol (inférieur à 100 mg/amp).

DC INDICATIONS

- Traitement curatif de l'anémie par carence martiale de l'adulte, de l'enfant et du nourrisson.
- Traitement préventif et curatif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée, quand un apport alimentaire en fer suffisant ne peut être assuré.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Les ampoules se prennent diluées dans de l'eau (sucrée ou non) ou toute autre boisson non alcoolisée.

A prendre de préférence avant les repas, mais l'horaire de la prise et parfois la posologie sont à adapter en fonction de la tolérance digestive.

Une ampoule contient 50 mg de fer métal.

En traitement curatif de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale :

- Adulte : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 4 ampoules par jour.
- Nourrisson à partir de 1 mois et enfant : 5 à 10 mg de fer métal/kg/jour.

En traitement préventif de la carence martiale :

- Femme enceinte : 50 mg de fer métal par jour, soit 1 ampoule par jour, pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).

Durée du traitement :

Elle doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont de 600 mg chez la femme et de 1200 mg chez l'homme.

Anémie par carence martiale : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.

Un contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après au moins 3 mois de traitement : il doit porter sur la réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire et l'anémie inflammatoire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La prévention de la carence du nourrisson repose sur l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.
- Ce médicament n'est pas préconisé dans le traitement de l'hyposidérémie associée aux syndromes inflammatoires.
- Le traitement martial doit, dans la mesure du possible, être associé au traitement de la cause.
- Ce médicament contient 3 g de saccharose par ampoule, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 0,08 g de glucose par ampoule, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- La présence du glucose et du saccharose peut être nocive pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Fer (sels de ; voie injectable) : lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Cyclines (voie orale) : diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).
- Fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des sels de fer (plus de 2 heures, si possible).
- Diphosphonates (voie orale) : diminution de l'absorption des diphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des diphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
- Pénicillamine : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Thyroxine (voie orale) : diminution de l'absorption digestive de la thyroxine. Prendre les sels de fer à distance de la thyroxine (plus de 2 heures, si possible).
- Aliments : la consommation importante de thé inhibe l'absorption du fer. Prendre les sels de fer à distance de la prise du thé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses ne mettent pas en évidence de risque particulier chez la femme enceinte, ni chez le fœtus ou le nouveau-né. En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse.

Le passage de ce médicament dans le lait maternel n'a pas été évalué, en conséquence, son administration au cours de l'allaitement ne sera envisagée que si nécessaire

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec Tot'Hema solution buvable en ampoule, sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geq$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Affections gastro-intestinales :
  Peu fréquent : nausée, vomissements, brûlures gastriques, constipation, diarrhée, selles noires (coloration habituelle), dents tachées (taches brunes ou noires, exceptionnelles et réversibles à l'arrêt du traitement).

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont également été rapportés (fréquence non connue) :

- Affections du système immunitaire :
  Réactions allergiques possibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Après ingestion massive, des cas de surdosage avec les sels de fer ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans : la symptomatologie comporte des signes d'irritation et de nécrose gastro-intestinale accompagnés dans la plupart des cas de nausées, vomissements et états de choc.

Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.

L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, principalement lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/ml. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acidobasiques sont traités de façon classique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : association, antianémique, apport minéral, oligoélément.

Préparations antianémiques, associations diverses à base de fer (code ATC : B03AE10).

Apport de fer ferreux (50 mg de fer élémentaire par ampoule de 10 ml).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption a lieu surtout au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.

Les sels ferreux sont en général faiblement absorbés (10 à 20 % de la dose ingérée). Cette absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931073130 (1959/93, RCP rév 02.04.15). Non remb Séc soc.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

TOUJEO ®

Voir :

INSULINES SANOFI TOUJEO

TOVIAZ ®

fésotérodine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 4 mg (bleu clair ; ovale, biconvexe, pelliculé ; gravé « FS » sur un côté) *et à 8 mg* (bleu ; ovale, biconvexe, pelliculé ; gravé « FT » sur un côté) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Fésotérodine (DCI) fumarate .... 4 mg
ou 8 mg

(soit en fésotérodine : 3,1 mg/cp 4 mg ; 6,2 mg/cp 8 mg)

Excipients (communs) : xylitol, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose, dibéhénate de glycérol, talc. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc, lécithine de soja, laque aluminium indigo carmin (E132).

Excipients à effet notoire : lécithine de soja (0,525 mg/cp à 4 ou 8 mg), lactose (91,125 mg/cp à 4 mg ; 58,125 mg/cp à 8 mg).

DC INDICATIONS

Toviaz est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer en cas d'hyperactivité vésicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte (sujets âgés inclus) :

La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée à 8 mg une fois par jour. La dose maximale journalière est de 8 mg.

L'effet optimal du traitement a été observé après 2 à 8 semaines. Par conséquent, il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité chez les patients après 8 semaines de traitement.

Chez les sujets ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose maximale journalière de Toviaz est de 4 mg une fois par jour (cf Interactions).

Populations particulières :

Insuffisance hépatique et rénale :

Le tableau suivant donne les recommandations de posologie journalière pour les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, en l'absence et en présence d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).

	Inhibiteurs modérés(3) ou puissants(4) du CYP3A4		
	Aucun	Modéré	Puissant
Insuffisance rénale(1) :			
Légère	4 → 8 mg(2)	4 mg	Doit être évité
Modérée	4 → 8 mg(2)	4 mg	Contre-indiqué
Sévère	4 mg	Doit être évité	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique :			
Légère	4 → 8 mg(2)	4 mg	Doit être évité
Modérée	4 mg	Doit être évité	Contre-indiqué

(1) IR légère : FG (filtration glomérulaire) = 50-80 ml/min ; IR modérée : FG = 30-50 ml/min ; IR sévère : FG < 30 ml/min.
(2) Augmentation de dose prudente. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique.
(3) Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : cf Interactions.
(4) Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.

Toviaz est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Toviaz chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec une boisson et avalés entiers. Toviaz peut être administré avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou aux arachides ou au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Rétention urinaire.
- Rétention gastrique.
- Glaucome à angle fermé non contrôlé.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.
- Rectocolite hémorragique grave.
- Mégacôlon toxique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toviaz doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :

- Une obstruction des voies urinaires cliniquement significative avec risque de rétention urinaire (par exemple un élargissement de la prostate cliniquement significatif dû à une hyperplasie bénigne de la prostate, cf Contre-indications).
- Des troubles gastro-intestinaux obstructifs (par ex. sténose du pylore).
- Un reflux gastro-œsophagien et/ou chez les patients qui prennent de façon concomitante des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant provoquer ou aggraver une œsophagite.
- Une motilité gastro-intestinale réduite.
- Une neuropathie végétative.
- Un glaucome à angle fermé contrôlé.

La prudence est de rigueur lors d'une prescription ou d'une augmentation de la dose de fésotérodine chez les patients chez qui il est attendu une augmentation de l'exposition au métabolite actif (cf Pharmacodynamie) :

- Insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).
- Administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Augmentation de la dose :

Chez les patients avec une combinaison de ces facteurs de risque, des augmentations supplémentaires de l'exposition sont attendues. Des effets indésirables antimuscariniques dose-dépendants peuvent survenir. Dans les populations pour lesquelles la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour, l'augmentation de la dose doit être précédée d'une évaluation individuelle de la réponse et de la tolérance au traitement.

Les causes organiques doivent être écartées avant d'envisager un traitement par un antimuscarinique.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les patients présentant une cause neurogène d'hyperactivité du detrusor.

Les autres causes de pollakiurie (traitement d'une insuffisance cardiaque ou d'une affection rénale) doivent être évaluées avant d'entreprendre un traitement par la fésotérodine. En cas d'infection des voies urinaires, une prise en charge médicale appropriée devra être mise en place/un traitement antibactérien doit être instauré.

Œdème de Quincke :

Des cas d'œdèmes de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et sont survenus dans certains cas après la première administration. Si un œdème de Quincke survient, la fésotérodine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être mis en place rapidement.

Inducteurs puissants du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante de fésotérodine avec un inducteur puissant du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée (cf Interactions).

Allongement de l'intervalle QT :

Toviaz doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (ex. hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques préexistantes importantes (ex. ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive) : cf Effets indésirables. Il en va particulièrement de même lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacodynamie).

Lactose :

Les comprimés à libération prolongée de Toviaz contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacologiques :

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de fésotérodine avec d'autres antimuscariniques ou avec des médicaments aux propriétés anticholinergiques (par ex. amantadine, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques) car elle peut aboutir à une amplification des effets thérapeutiques et des effets indésirables (par ex. constipation, sécheresse buccale, somnolence, rétention urinaire).

La fésotérodine peut réduire l'effet des médicaments stimulant la motilité du tractus gastro-intestinal, tels que le métoclopramide.

Interactions pharmacocinétiques :

Les données in vitro montrent que le métabolite actif de la fésotérodine n'inhibe pas les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4, et n'a pas d'effet inducteur sur les CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ou 3A4 aux concentrations plasmatiques cliniquement significatives. Il est donc improbable que la fésotérodine modifie la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

Inhibiteurs du CYP3A4 :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : après inhibition du CYP3A4 par l'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole deux fois par jour, la Cmax et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté respectivement de 2,0 et 2,3 fois chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et respectivement de 2,1 et 2,5 fois chez les métaboliseurs lents. La dose maximale de fésotérodine doit donc être limitée à 4 mg lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, par ex. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir (et tous les régimes IP boostés par ritonavir), saquinovir et télithromycine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : suite au blocage du CYP3A4 par l'administration concomitante de fluconazole, inhibiteur modéré du CYP3A4 avec une posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 2 jours, la Cmax et l'ASC du métabolite actif du fésotérodine ont augmenté approximativement de 19 % et 27 % respectivement. Aucun ajustement de posologie n'est recommandé en cas d'administration concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que l'érythromycine, le fluconazole, le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse).
- Inhibiteurs faibles du CYP3A4 : l'effet des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (tels que la cimétidine) n'a pas été étudié. Un effet supérieur à celui d'un inhibiteur modéré n'est pas attendu.

Inducteurs du CYP3A4 :

Après induction du CYP3A4 par administration concomitante de 600 mg de rifampicine une fois par jour, la Cmax et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont diminué respectivement d'environ 70 % et 75 % après administration orale de 8 mg de fésotérodine.

L'induction du CYP3A4 peut entraîner des concentrations plasmatiques en dessous du niveau thérapeutique.

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (tels que la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis) n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inhibiteurs du CYP2D6 :

L'interaction avec les inhibiteurs du CYP2D6 n'a pas fait l'objet de tests cliniques. La Cmax moyenne et l'ASC moyenne du métabolite actif sont respectivement de 1,7 et 2 fois supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides.

L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut résulter en une augmentation de l'exposition et des évènements indésirables. Une réduction de la posologie à 4 mg peut être nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Contraceptifs oraux :

La fésotérodine n'interfère pas avec la suppression de l'ovulation induite par les contraceptifs hormonaux oraux. En présence de fésotérodine, il n'y a pas de modification des concentrations plasmatiques de l'association de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Warfarine :

Une étude clinique chez le volontaire sain a montré que 8 mg de fésotérodine une fois par jour n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ou sur l'activité anticoagulante d'une dose unique de warfarine.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la fésotérodine chez la femme enceinte.

Chez l'animal les études de toxicité de la reproduction avec la fésotérodine ont montré une embryotoxicité mineure (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu.

L'utilisation de Toviaz n'est pas recommandée au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de la fésotérodine/des métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu ; l'allaitement n'est donc pas recommandé au cours du traitement par Toviaz.

FERTILITÉ :

Aucun essai clinique n'a été mené pour évaluer l'effet de la fésotérodine sur la fertilité chez l'Homme. Le fumarate de fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles ou femelles, sur la fonction de reproduction, ou sur le développement embryonnaire précoce du fœtus chez la souris à des doses non toxiques pour la mère (pour plus de détails, cf Sécurité préclinique). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'absence de données sur la fertilité chez l'Homme, et Toviaz ne doit être donné qu'après avoir examiné les risques et les bénéfices individuels.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Toviaz a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de rigueur chez les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels qu'une vision trouble, des sensations vertigineuses ou une somnolence (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La tolérance de la fésotérodine a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur un total de 2859 patients présentant une hyperactivité vésicale, dont 780 ont reçu un placebo.

En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut avoir des effets antimuscariniques légers à modérés tels que sécheresse buccale, sécheresse oculaire, dyspepsie et constipation. Une rétention urinaire peut apparaître exceptionnellement.

La sécheresse buccale, le seul effet indésirable très fréquent, est survenue chez 28,8 % des patients du groupe sous fésotérodine contre 8,5 % de ceux sous placebo. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours du premier mois de traitement, à l'exception de cas de rétention urinaire ou de volumes résiduels urinaires post-mictionnels de plus de 200 ml, qui peuvent apparaître après un traitement prolongé et ont été plus fréquents chez les hommes que chez les femmes.

Tableau listant les effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés par placebo et après la mise sur le marché de Toviaz. Les effets indésirables sont rapportés dans ce tableau selon les fréquences suivantes : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 et < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000 et < 1/1000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection des voies urinaires
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Rare	État confusionnel
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Dysgueusie, somnolence
Affections oculaires	
Fréquent	Sécheresse oculaire
Peu fréquent	Vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Gorge sèche
Peu fréquent	Douleur pharyngolaryngée, toux, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, dyspepsie, constipation, nausées

Peu fréquent	Gêne abdominale, flatulences, reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des ALAT, élévation des GGT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, sécheresse cutanée, prurit
Rare	Œdème de Quincke, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie
Peu fréquent	Rétention urinaire (incluant sensation de miction incomplète, troubles de la miction), hésitation urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

Description de certains effets indésirables :
Au cours des essais cliniques avec la fésotérodine, des cas d'élévation marquée des enzymes hépatiques ont été rapportés, sans différence de fréquence entre le groupe traité et le groupe sous placebo. Le lien de causalité avec la fésotérodine est incertain.
Des électrocardiogrammes ont été réalisés chez 782 patients traités par fésotérodine 4 mg , 785 patients traités par fésotérodine 8 mg, 222 patients traités par fésotérodine 12 mg et 780 patients sous placebo. L'intervalle QT corrigé chez les patients sous fésotérodine n'a pas été différent de celui observé chez les patients sous placebo. Le taux d'incidence des intervalles QTc ⩾ 500 ms après l'inclusion ou des augmentations de l'intervalle QTc ⩾ 60 ms sont respectivement de 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % et 1,5 % pour la fésotérodine à 4 mg, 8 mg, 12 mg et pour le placebo. La signification clinique de ces résultats dépendra des facteurs de risque et des susceptibilités présents individuels des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de rétention urinaire nécessitant un cathétérisme ont été décrits depuis la commercialisation, généralement dans la première semaine de traitement par fésotérodine. Ils impliquaient principalement des hommes âgés (⩾ 65 ans) ayant des antécédents d'hyperplasie bénigne de la prostate (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage d'antimuscariniques, y compris la fésotérodine, peut entraîner des effets anticholinergiques graves. Le traitement doit être un traitement symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, il est recommandé d'assurer un contrôle ECG et de prendre les mesures standard de prise en charge de l'allongement de l'intervalle QT. Lors des essais cliniques, la fésotérodine a été administrée en toute sécurité jusqu'à des doses atteignant 28 mg/jour.
En cas de surdosage de la fésotérodine, les patients devront être traités par un lavage gastrique et recevoir du charbon actif.
Les symptômes seront traités comme suit :
- Effets anticholinergiques centraux graves (par ex. hallucinations, excitation sévère) : traiter par physostigmine.
- Convulsions ou états d'excitation marquée : traiter par benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : mise sous respiration artificielle.
- Tachycardie : traiter par bêtabloquants.
- Rétention urinaire : pose d'une sonde.
- Mydriase : traiter par collyre de pilocarpine et/ou en plaçant le patient dans une chambre noire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodiques urinaires, urologiques (code ATC : G04BD11).
Mécanisme d'action :
La fésotérodine est un antagoniste compétitif, spécifique des récepteurs muscariniques. Elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former le dérivé 5-hydroxyméthyle, son métabolite actif principal, qui est le principe actif pharmacologique principal de la fésotérodine.
Efficacité et sécurité cliniques :
L'efficacité de doses fixes de 4 mg et 8 mg de fésotérodine a été évaluée au cours de deux essais randomisés de phase 3, en double aveugle, contrôlés contre placebo, sur 12 semaines. Les patients recrutés étaient des femmes (79 %) et des hommes (21 %) âgés en moyenne de 58 ans (allant de 19 à 91 ans). Au total, 33 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 11 % de 75 ans ou plus.
Les patients sous fésotérodine ont eu une diminution moyenne statistiquement significative du nombre de mictions par 24 heures et du nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 heures en fin de traitement, en comparaison au placebo. De même, le taux de réponse (% de patients indiquant une « forte amélioration » ou une « amélioration » de leur état de santé sur une échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques sur 4 points) a été significativement supérieur sous fésotérodine que sous placebo. De plus, la fésotérodine a amélioré l'évolution moyenne du volume évacué à chaque miction et l'évolution moyenne du nombre de jours de continence par semaine (cf tableau 1 ci-dessous).
Tableau 1 - Évolutions moyennes entre le niveau initial et la fin du traitement des critères d'évaluation primaires et de certains critères secondaires :
Étude 1 :

Paramètre	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg	Comparateur actif
*Nombre de mictions par 24 heures :**				
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283
Niveau initial	12,0	11,6	11,9	11,5
Évolution par rapport au niveau initial	−1,02	−1,74	−1,94	−1,69
p		< 0,001	< 0,001	
*Taux de répondeurs (réponse au traitement) :**				
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283
Taux de répondeurs	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %
p		< 0,001	< 0,001	
Nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 h :				
	N = 211	N = 199	N = 223	N = 223
Niveau initial	3,7	3,8	3,7	3,8
Évolution par rapport au niveau initial	−1,20	−2,06	−2,27	−1,83
p		0,001	< 0,001	
Nombre de jours de continence par semaine :				
	N = 211	N = 199	N = 223	N = 223
Niveau initial	0,8	0,8	0,6	0,6
Évolution par rapport au niveau initial	2,1	2,8	3,4	2,5
p		0,007	< 0,001	
Volume évacué à chaque miction (ml) :				
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283
Niveau initial	150	160	154	154
Évolution par rapport au niveau initial	10	27	33	24
p		< 0,001	< 0,001	

* Critères d'évaluation primaires.
Étude 2 :

Paramètre	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg
*Nombre de mictions par 24 heures :**			
	N = 266	N = 267	N = 267
Niveau initial	12,2	12,9	12,0
Évolution par rapport au niveau initial	−1,02	−1,86	−1,94
p		0,032	< 0,001
*Taux de répondeurs (réponse au traitement) :**			
	N = 266	N = 267	N = 267
Taux de répondeurs	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p		< 0,001	< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 h :			
	N = 205	N = 228	N = 218
Niveau initial	3,7	3,9	3,9
Évolution par rapport au niveau initial	−1,00	−1,77	−2,42
p		0,003	< 0,001
Nombre de jours de continence par semaine :			
	N = 205	N = 228	N = 218
Niveau initial	0,6	0,7	0,7
Évolution par rapport au niveau initial	1,4	2,4	2,8
p		< 0,001	< 0,001
Volume évacué à chaque miction (ml) :			
	N = 266	N = 267	N = 267
Niveau initial	159	152	156
Évolution par rapport au niveau initial	8	17	33
p		0,150	< 0,001

* Critères d'évaluation primaires.
Électrophysiologie cardiaque :
L'effet de la fésotérodine 4 mg et 28 mg sur l'intervalle QT a été évalué en profondeur au cours d'une étude avec groupes parallèles, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et agent actif (moxifloxacine 400 mg) avec une prise par jour sur une période de 3 jours chez 261 hommes et femmes âgés de 45 à 65 ans. L'évolution de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales, en se basant sur la méthode de correction Fridericia, n'a pas montré de différence entre les groupes traitement actif et placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, la fésotérodine n'a pas été détectée dans le plasma car elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases plasmatiques non spécifiques.
La biodisponibilité du métabolite actif est de 52 %. Après administration orale de fésotérodine en une ou plusieurs doses allant de 4 à 28 mg, les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 5 heures environ. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont atteintes après la première administration de fésotérodine. Il n'y a pas d'accumulation après administration de doses multiples.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite actif est faible, avec environ 50 % de liaison à l'albumine et à la glycoprotéine acide alpha-1. Le volume de distribution moyen à l'équilibre après perfusion intraveineuse du métabolite actif est de 169 l.
Biotransformation :
Après administration orale, la fésotérodine est rapidement et largement hydrolysée pour former son métabolite actif. Le métabolite actif est ensuite métabolisé dans le foie pour former le métabolite carboxy, carboxy-N-déisopropyl et N-déisopropyl avec l'intervention du CYP2D6 et du CYP3A4. Aucun de ces métabolites ne participe de façon significative à l'activité antimuscarinique de la fésotérodine. La Cmax moyenne et l'ASC moyenne du métabolite actif sont respectivement de 1,7 et 2 fois supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides.
Élimination :
Le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale contribuent de façon significative à l'élimination du métabolite actif. Après administration orale de fésotérodine, environ 70 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines sous forme de métabolite actif (16 %), de métabolite carboxy (34 %), de métabolite carboxy-N-déisopropyl (18 %) ou de métabolite N-déisopropyl (1 %) et une quantité plus réduite (7 %) a été retrouvée dans les fèces. La demi-vie terminale du métabolite actif après administration orale est d'environ 7 heures et est limitée par la vitesse d'absorption.
Age et sexe :
Aucun ajustement de la dose n'est recommandé dans ces sous-populations. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'est pas influencée significativement par l'âge et le sexe.
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique de la fésotérodine n'a pas été étudiée chez l'enfant.
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (FG de 30-80 ml/min), la Cmax et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement jusqu'à 1,5 et 1,8 fois, en comparaison avec des sujets sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (FG < 30 ml/min), la Cmax et l'ASC augmentent respectivement de 2,0 et 2,3 fois.
Insuffisance hépatique :
En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la Cmax et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement de 1,4 et 2,1 fois, en comparaison avec des sujets sains. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques de sécurité issues des études de pharmacologie, de toxicologie générale, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé d'effets cliniquement pertinents, à l'exception des effets liés à l'action pharmacologique du principe actif.
Les études de reproduction ont montré une embryotoxicité mineure à des doses proches des doses toxiques pour la mère (augmentation du nombre de résorptions, de pertes pré-implantatoires et post-implantatoires).
A des concentrations suprathérapeutiques, le métabolite actif de la fésotérodine a montré un blocage des canaux potassiques K^+ du gène cloné humain hERG (human ether a go-go related gene) et une prolongation de la durée du potentiel d'action (repolarisation à 70 % et 90 %) des fibres de Purkinje isolées chez le chien. Cependant, chez les chiens conscients, le métabolite actif n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc à des expositions plasmatiques au moins 33 fois supérieures au pic de concentration de la fraction libre moyen chez les sujets métaboliseurs rapides du CYP2D6 et 21 fois supérieures à celui observé chez les sujets métaboliseurs lents, après administration de 8 mg de fésotérodine une fois par jour.
Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez la souris, la fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine à la plus forte dose évaluée, 45 mg/kg/jour. La fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fonction de reproduction, ou le développement embryonnaire précoce du fœtus à des doses maternelles non toxiques chez la souris, même si une légère baisse de corps jaunes, de sites d'implantation, et de fœtus viables a été notée à la dose maternelle toxique de 45 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (DSEO) maternelle et la DSEO pour les effets sur la reproduction et le développement embryonnaire précoce étaient toutes deux de 15 mg/kg/jour. Basée sur l'ASC, l'exposition systémique était de 0,6 à 1,5 fois plus élevée chez les souris que chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'être humain, alors que basée sur les concentrations plasmatiques maximales, l'exposition chez la souris a été de 5 à 9 fois plus élevée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM EU /1/07/386/019 ; CIP 3400926704728 (RCP rév 03.08.16) 30 cp à 4 mg.
EU /1/07/386/020 ; CIP 3400926704896 (RCP rév 03.08.16) 30 cp à 8 mg.
Prix : 22,58 € (30 comprimés à 4 mg).
22,58 € (30 comprimés à 8 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TOXICARB®
charbon activé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable : Flacons de 60 ml ou de 250 ml.

COMPOSITION *p 100 ml*

Charbon activé .... 20 g
Excipients : propylèneglycol, glycérol, saccharose (sous forme liquide), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Intoxications et surdosages médicamenteux, alors que les substances en cause peuvent être présentes dans le tube digestif consécutivement à une prise orale ou en raison d'un métabolisme avec cycle entérohépatique.
Le charbon activé ne supprime pas l'intérêt des traitements symptomatiques et spécifiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Administrer Toxicarb, suspension buvable le plus tôt possible après l'ingestion du toxique présumé, soit isolément, soit avant et/ou après évacuation digestive.
Il est recommandé de tenir compte de la capacité gastrique du patient.
La posologie de Toxicarb, suspension buvable est variable et doit être déterminée par le médecin pour chaque patient.
La dose pédiatrique doit être adaptée à l'âge et au poids corporel de l'enfant.
Administration unique :
- Adolescent et adulte : 25 à 100 g de charbon activé.
- Enfant de 1 à 12 ans : 25 à 50 g de charbon activé.
- Enfant jusqu'à 1 an : 0,5 à 1,0 g/kg de charbon activé.

Administration répétée :
La dose optimale de charbon activée est inconnue, toutefois l'expérience clinique suggère d'administrer 50 à 100 g de charbon activé chez l'adulte puis de répéter l'administration toutes les heures, toutes les 2 heures ou les 4 heures à une dose de 12,5 g/h. Chez l'enfant de 1 à 5 ans, une dose initiale de 10 à 25 g de charbon activé doit être administrée, suivie par des doses répétées toutes les heures, les 2 heures ou les 4 heures de 2,5 à 6 g (0,25 g/kg) selon l'évolution clinique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intoxication par des produits caustiques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas administrer Toxicarb, suspension buvable lorsque l'état clinique du patient prédispose aux fausses routes tels que les patients inconscients non intubés ou présentant des convulsions.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Adsorbant un large éventail de médicaments, le charbon activé peut diminuer l'action d'autres médicaments (émétisants, antidotes spécifiques, autres traitements) administrés simultanément par voie orale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, l'utilisation du charbon activé sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des

études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.

En conséquence, mais compte tenu de l'absence de résorption du charbon activé, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

La prise de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet secondaire spécifique n'est attendu dans le cadre du bon usage du médicament. Cependant, possibilité de :
- vomissements (en cas d'administration trop rapide de quantités trop importantes de charbon activé) ;
- constipation ;
- coloration noire des selles signant le transit intestinal.

Des effets secondaires spécifiques peuvent être liés à une utilisation inappropriée. Les effets secondaires observés sont alors des complications respiratoires. Ces effets sont rares.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Administré par la bouche ou la sonde gastrique, le charbon activé adsorbe les substances toxiques et s'oppose à leur résorption digestive. Il fixe faiblement les cyanures, les sels ferriques, le lithium, le méthanol, l'éthanol et l'éthylèneglycol.

La présence du charbon activé dans le tractus digestif réduit le taux sanguin de certains toxiques, en interrompant le cycle entérohépatique.

Pour les intoxications importantes, l'administration répétée de charbon activé est recommandée pour empêcher le relargage dans l'intestin du toxique adsorbé ou pour en accélérer l'élimination et en empêcher la réabsorption (cycle entérohépatique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le charbon activé n'est pas absorbé par la muqueuse digestive après administration orale. Son action thérapeutique est donc limitée au milieu digestif intraluminal et il apparaît dépourvu de toute activité systémique. Le charbon activé progresse sous forme inchangée tout au long du tractus digestif, pendant une durée correspondant à celle du transit. Le charbon activé est ensuite entièrement éliminé par voie fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune preuve de toxicité intrinsèque n'a été rapportée dans les études précliniques relatives au charbon activé décrites dans la littérature.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935448873 (2000, RCP rév 03.12.08) 60 ml.
3400935448934 (2000, RCP rév 03.12.08) 250 ml.

Non remb Séc soc. Collect.

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

TRACITRANS voie parentérale

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anesthésie, Réanimation / Solutions pour perfusion

TRACRIUM® 1 %

bésilate d'atracurium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV et pour perfusion à 25 mg/2,5 ml et à 50 mg/5 ml : Ampoules autocassables et prêtes à l'emploi de 2,5 ml ou de 5 ml, étuis de 5.

Solution injectable IV et pour perfusion à 250 mg/25 ml : Flacon de 25 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ampoule* de 2,5 ml	de 5 ml	*p flacon* 25 ml
Bésilate d'atracurium (DCI)	25 mg	50 mg	250 mg

Excipients (communs) : solution d'acide benzène sulfonique à 32 %, eau ppi.

DC INDICATIONS

Curarisant non dépolarisant, adjuvant de l'anesthésie permettant l'induction et/ou l'entretien d'une myorelaxation, adaptée à la plupart des interventions chirurgicales, y compris la chirurgie pédiatrique, obstétricale ou gériatrique.

L'atracurium peut être utilisé comme adjuvant de la sédation en unité de soins intensifs (USI) pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation assistée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utilisation en anesthésie :

Adulte et enfant de plus de trois mois :
- Injection intraveineuse :
  La dose de 0,6 mg/kg procure de bonnes conditions d'intubation, en général au bout de 2 minutes.
  0,3 à 0,6 mg/kg (selon la durée de la curarisation souhaitée) induisent une curarisation profonde de 15 à 35 minutes. Comme avec tous les curares, la décurarisation spontanée complète requiert un délai supplémentaire : l'index de récupération (25-75 %) est de 10-15 minutes, le temps de récupération à 95 % mesuré à partir des premiers signes de décurarisation est d'environ 35 minutes. La réversion peut être accélérée par la néostigmine (associée à l'atropine). Le bloc peut être prolongé par des doses d'entretien de 0,1 à 0,2 mg/kg.
- Perfusion continue :
  Après un bolus initial de 0,3 à 0,6 mg/kg, l'atracurium maintient un bloc neuromusculaire adéquat, lors d'interventions chirurgicales prolongées, en perfusion continue de 0,3 à 0,6 mg/kg/h ; après perfusion, l'index de récupération (25-75 %) est de 10 à 15 minutes, il est semblable à celui observé après injection discontinue. Lors d'interventions chirurgicales nécessitant une circulation extracorporelle, l'hypothermie (à 25-26 °C) peut diminuer la vitesse d'inactivation de l'atracurium. Le débit de perfusion doit alors être diminué de moitié. Dans tous les cas, le monitorage neuromusculaire est utile.

Enfant de moins de trois mois :

Les doses de 0,3 à 0,6 mg/kg en injection IV ou 0,3 à 0,6 mg/kg/h en perfusion entraînent une curarisation un peu plus longue que chez l'adulte. Il convient donc d'adapter la posologie et de tenir compte de la plus grande variabilité individuelle de la réponse aux curares dans cette tranche d'âge. L'utilisation en perfusion nécessite un monitorage neuromusculaire.

Au-dessous d'un mois : il est prudent de réduire encore la posologie.

L'utilisation de Tracrium n'est pas recommandée chez les nouveau-nés car les données disponibles sont insuffisantes (cf Pharmacodynamie).

Utilisation en réanimation :

Après un bolus initial de 0,3 à 0,6 mg/kg, l'atracurium maintient un bloc neuromusculaire adéquat en perfusion continue de 0,65 à 0,78 mg/kg/heure. Néanmoins, il existe une grande variabilité individuelle. La posologie peut évoluer avec le temps. Des débits de perfusion aussi faibles que 0,27 mg/kg/heure ou aussi élevés que 1,77 mg/kg/heure sont nécessaires chez certains patients. Le temps de récupération après une perfusion d'atracurium en réanimation est indépendant de la durée d'administration. La récupération spontanée jusqu'à un $T_4/T_1 > 0{,}75$ (proportion de la hauteur de la quatrième stimulation par rapport à la première d'un train-de-quatre) se produit en moyenne en 60 minutes (fourchette de 32 à 108 minutes).

Sujet âgé :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Il est néanmoins recommandé que la dose initiale corresponde à une dose minimale. Celle-ci doit être administrée en injection lente.

Insuffisant rénal ou hépatique :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, même sévère.

Sujet atteint d'une pathologie cardiovasculaire :

Chez ce type de patients, la dose initiale d'atracurium doit être administrée en injection lente de plus de 60 secondes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les solutions d'atracurium sont compatibles avec les liquides de perfusion suivants (concentrations de 0,5 à 0,9 mg/ml et température inférieure à 30 °C) :

Durée de stabilité dans les liquides :

Solution de chlorure de sodium IV (0,9 %) : 24 h.
Solution glucosée IV (5 %) : 8 h.
Liquide de Ringer : 8 h.
Solution glucosée (4 %) sodique (0,18 %) IV : 8 h.
Solution de lactate de sodium IV : 4 h.

Ne pas mélanger dans la même seringue une solution d'atracurium au thiopental ou à tout autre produit alcalin, car l'atracurium est inactivé à pH alcalin.

En cas d'injection dans une veine de petit calibre, la veine doit être rincée avec du sérum physiologique après l'injection.

En cas d'administration d'un autre anesthésique au travers de la même aiguille ou canule, un rinçage de cette aiguille ou canule par du sérum physiologique ou de l'eau pour soluté injectable est nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'atracurium ou à l'acide benzène sulfonique.
- Hypersensibilité au cisatracurium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'atracurium ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.
- Comme avec tous les curares, l'atracurium paralyse les muscles respiratoires tout autant que les muscles striés, mais n'a pas d'effet sur la conscience.
- Comme avec tous les curares, la surveillance des fonctions neuromusculaires lors de l'utilisation de l'atracurium est recommandée afin d'ajuster individuellement les besoins.
- Réactions anaphylactiques :
  Des réactions anaphylactiques aux curares en général ont été décrites (parfois sévères, telles que choc, arrêt cardiaque). Bien que ces phénomènes ne se produisent que très rarement avec l'atracurium, des précautions doivent toujours être prises pour pallier la survenue éventuelle de ces réactions (cf Effets indésirables).
  Il convient de prendre des précautions particulières dans les cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, une réactivité allergique croisée pouvant se produire avec ces agents.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration d'atracurium peut s'accompagner d'une libération d'histamine.
- Lors de l'administration d'atracurium, une attention particulière sera portée aux patients ayant des antécédents évocateurs d'une sensibilité accrue aux effets de l'histamine. Des bronchospasmes peuvent notamment survenir chez des patients ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme.
- Lors de l'administration d'atracurium, une attention particulière sera portée aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de réactions allergiques croisées (supérieur à 50 %) entre les curares a été rapporté (cf Contre-indications).
- Aux doses recommandées, l'atracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. Par conséquent, l'atracurium n'a aucun effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque, aux doses recommandées, et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux agents anesthésiques ou par la stimulation vagale au cours des interventions.
- Comme avec les autres curares non dépolarisants, l'atracurium doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de myasthénie ou d'autres maladies neuromusculaires, d'anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie...), en raison de la possibilité d'augmentation de la sensibilité aux curares chez ces patients.
- Les patients souffrant d'insuffisance cardiovasculaire peuvent être plus sensibles à une éventuelle hypotension induite par l'atracurium. Chez ces patients, l'injection sera lente, en plus de 60 secondes, et la dose fractionnée.
- La prudence est également recommandée chez les sujets atopiques et asthmatiques.
- Chez les sujets sensibles à une diminution de pression artérielle (par exemple hypovolémiques), l'atracurium doit être administré lentement en 60 secondes.
- L'atracurium est une solution hypotonique qui ne doit pas être perfusée dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.
- Des études réalisées chez des animaux sensibles à l'hyperthermie maligne (porc) et des études cliniques réalisées chez des patients sensibles à l'hyperthermie maligne ont montré que l'atracurium ne déclenche pas ce syndrome.
- Comme pour tous les curares non dépolarisants, une moindre efficacité peut apparaître chez les brûlés. En cas d'utilisation chez ce type de patients, une augmentation de posologie pourra être nécessaire en fonction de l'étendue et du temps écoulé depuis la survenue de la brûlure.
- Patients en unité de soins intensifs (USI) :
  L'administration de laudanosine, métabolite de l'atracurium, et du cisatracurium à fortes doses chez des animaux de laboratoire a été accompagnée d'hypotension transitoire et, chez quelques espèces, d'effets à types d'excitation cérébrale. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont survenus pour des concentrations plasmatiques en laudanosine identiques à celles observées chez des patients en USI après perfusion prolongée d'atracurium.
  Il a été rapporté des cas de convulsions chez des patients en unités de soins intensifs qui avaient reçu, entre autres, de l'atracurium. Ces patients présentaient, en général, un ou plusieurs facteur(s) prédisposant aux convulsions (par exemple : traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalite virale, urémie). Une relation de cause à effet n'a pu être établie (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certaines substances peuvent modifier l'intensité et/ou la durée de l'effet des curares non dépolarisants.

Les médicaments susceptibles de potentialiser l'action des curares non dépolarisants sont :
- les anesthésiques volatils halogénés tels que isoflurane, desflurane, sévoflurane ou halothane ;
- la kétamine ;
- les anesthésiques locaux ;
- certains antibiotiques (aminosides, polymyxines, lincosanides, tétracyclines) ;
- les antiarythmiques (dont le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, la procaïnamide et la quinidine) ;
- les diurétiques (dont le furosémide, et probablement le mannitol, les diurétiques thiazidiques et l'acétazolamide) ;
- le sulfate de magnésium (IV) ;
- les sels de lithium ;
- les ganglioplégiques ;
- le dantrolène ;
- les médicaments aggravant ou révélant une myasthénie latente, voire déclenchant un syndrome myasthénique, comme des anti-arythmiques (quinidine), le lithium, des bêtabloquants (propranolol, oxprénolol), les corticoïdes injectables, divers antibiotiques (télithromycine), des médicaments utilisés en rhumatologie (chloroquine, D-pénicillamine), la chlorpromazine, la phénytoïne.

Le démarrage du bloc neuromusculaire est susceptible d'être retardé et la durée du bloc raccourcie chez les patients recevant un traitement anticonvulsivant chronique.

L'administration en association de curares non dépolarisants avec l'atracurium peut induire un blocage neuromusculaire supérieur à celui qui serait attendu avec une dose totale équipotente d'atracurium. Tout effet synergique dépend de l'association médicamenteuse administrée.

L'administration d'anticholinestérases, utilisés habituellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer comme le donépézil, peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par l'atracurium.

En principe, un monitoring maintenu jusqu'à complète décurarisation permet de pallier toute interaction. Toutefois, une recurarisation non prévue pourrait survenir dans le cas d'une couverture antibiotique postopératoire avec un aminoside, par exemple.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Aminosides, colistine, lincosanides : potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

A prendre en compte :
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : avec les glucocorticoïdes par voie IV, risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'atracurium traverse le placenta, mais aucun effet fœtotoxique ou néonatal n'est apparu à ce jour. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la toxicité de la reproduction. Comme pour tous les curares, l'atracurium doit être évité pendant le premier trimestre de la grossesse et il ne doit pas être utilisé au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Le bésilate d'atracurium peut être utilisé pour maintenir le relâchement musculaire au cours d'une césarienne puisqu'aux doses recommandées il ne traverse le placenta qu'en faibles quantités. Dans une étude ouverte, le bésilate d'atracurium (0,3 mg/kg) a été administré à 26 femmes enceintes au cours d'une césarienne. Bien que de faibles quantités de ce médicament aient traversé le placenta, aucun effet nocif imputable à l'atracurium n'a été observé chez le nouveau-né. La possibilité d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né doit toujours être envisagée après une césarienne au cours de laquelle un agent bloquant neuromusculaire a été administré.

L'anesthésie au cours du troisième trimestre de la grossesse expose au syndrome de Mendelson (pneumopathie acide par inhalation de suc gastrique). Si un relaxant musculaire est utilisé pour l'induction de l'anesthésie, celui-ci doit être un curare à délai d'action bref et de durée d'action courte, ayant un passage transplacentaire faible, et il doit être utilisé à la dose la plus faible possible pour produire une relaxation musculaire optimale.

ALLAITEMENT :

L'atracurium a un poids moléculaire relativement élevé et il est fortement ionisé à pH physiologique ; ces deux facteurs réduisent considérablement le passage dans le lait maternel. Par ailleurs, bien que l'acidité du lait soit légèrement supérieure à celle du plasma, l'atracurium passé dans le lait devrait être rapidement métabolisé. Néanmoins, il est recommandé de suspendre l'allaitement pendant 24 heures après l'administration d'atracurium.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Cette précaution n'est pas pertinente, compte tenu de l'utilisation de l'atracurium en association à d'autres agents anesthésiques. Ainsi, les précautions habituelles concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après une anesthésie générale doivent toujours s'appliquer.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 et < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 et < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Données des essais cliniques :

Les événements mis en relation avec la libération d'histamine sont indiqués par une « * ».

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypotension (légère, passagère)*, rougeurs cutanées*.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : bronchospasme*.

Données post-commercialisation :

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes.
  Très rarement, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques sévères telles que choc, défaillance circulatoire ou arrêt cardiaque ont été rapportées chez des patients recevant de l'atracurium en association avec un ou plusieurs agents anesthésiques. Des précautions doivent toujours être prises pour pallier la survenue éventuelle de ces réactions.
  Il convient de prendre des précautions particulières dans les cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, une réactivité allergique croisée pouvant se produire avec ces agents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : urticaire.

Affections du système nerveux :

- Fréquence inconnue : convulsions.
  Des cas de convulsions ont été observés chez des patients en unité de soins intensifs recevant de l'atracurium en association avec plusieurs autres agents. Ces patients présentaient habituellement une ou plusieurs prédispositions aux convulsions (ex : traumatisme crânien, œdème cérébral, encéphalite virale, encéphalopathie hypoxique, urémie). Cependant, aucune n'a été considérée comme attribuable à l'atracurium ou à la laudanosine, même après plusieurs semaines de perfusion. Lors des essais cliniques, aucune corrélation entre la concentration plasmatique de laudanosine et l'apparition de ces convulsions n'a été démontrée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquence inconnue : myopathie, faiblesse musculaire.
  Des cas de faiblesse musculaire et/ou de myopathies ont été rapportés après perfusion prolongée de myorelaxants chez des patients sévères en unité de soins intensifs. La plupart des patients recevaient de manière concomitante des corticostéroïdes. De tels événements ont été rapportés en association avec l'atracurium et aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Les principaux signes de surdosage sont une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences.

Traitement :

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire artificielle jusqu'à l'obtention d'une respiration spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par l'atracurium. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques associés à l'atropine, dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxants à action périphérique, autres ammoniums quaternaires (code ATC : M03AC04).

- L'atracurium est un agent bloquant neuromusculaire non dépolarisant. Son activité est intermédiaire entre celle des produits à longue durée et à courte durée d'action de cette classe pharmacologique. Il n'a pas d'action ganglioplégique, vagolytique, cardiovasculaire. Il n'entraîne qu'une faible libération d'histamine. Le délai d'action de l'atracurium est de 2 minutes en moyenne. Sa durée d'action varie de 15 à 35 minutes, en fonction des doses utilisées.
- Après administration des doses paralysantes, une myorelaxation suffisante est obtenue, permettant tous les types d'interventions chirurgicales (y compris la chirurgie pédiatrique, obstétricale et gériatrique). L'atracurium procure de bonnes conditions d'intubation.
- Dans les conditions usuelles d'anesthésie, l'atracurium, en raison de son élimination particulière et rapide, ne s'accumule pas et plusieurs doses d'entretien peuvent donc être successivement administrées. Il est donc utilisable au cours d'interventions chirurgicales de longue durée.
- Cette élimination, indépendante des fonctions rénale et hépatique, autorise l'utilisation de l'atracurium chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques.
- Le passage de l'atracurium au travers de la barrière placentaire est insignifiant, ce qui permet son utilisation au cours des césariennes.

Population pédiatrique :

Les quelques données bibliographiques d'utilisation dont nous disposons chez le nouveau-né suggèrent une variabilité dans le délai et la durée d'action de l'atracurium dans cette population comparée à celle de l'enfant (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Après injection IV d'une dose curarisante, l'atracurium diffuse rapidement. Dans le plasma, il se dégrade spontanément et rapidement grâce à deux facteurs : une réaction chimique spontanée au pH sanguin (réaction de dégradation d'Hofmann) et une hydrolyse ester, indépendante des pseudocholinestérases. Les métabolites ainsi formés sont pharmacologiquement inactifs aux doses usuelles d'atracurium.
- Chez les patients en unité de soins intensifs (USI), les concentrations en métabolites sont plus élevées chez les patients ayant des anomalies des fonctions rénale ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces métabolites n'ont pas d'activité curarisante.
- La demi-vie d'élimination est environ de 20 minutes, et le volume de distribution est de 0,16 l/kg. L'atracurium est lié à 82 % aux protéines plasmatiques.
- L'élimination de l'atracurium est indépendante de l'état des fonctions rénale et hépatique du malade.
- L'hémofiltration et l'hémodiafiltration ont un effet minime sur les taux plasmatiques de l'atracurium et de ses métabolites, y compris la laudanosine. Les effets de l'hémodialyse et de l'hémofiltration sur les taux plasmatiques de l'atracurium et de ses métabolites ne sont pas connus.
- La clairance de l'atracurium est environ de 5 ml/min/kg.
- L'atracurium a une fixation protéique comparable à celle des autres curares qui ne présentent pas de problème d'interaction médicamenteuse à ce niveau.
  Le passage placentaire de l'atracurium est variable (les rapports fœtomaternels varient entre 0,02 et 0,33).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'atracurium a été évalué sur trois tests de génotoxicité in vitro et in vivo. Il s'est montré faiblement mutagène sur un seul test in vitro, sur culture de cellules de lymphomes de souris (MLA test), à des doses très élevées, cytotoxiques, quand des enzymes métabolisantes sont ajoutées.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ampoules et flacon : à conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Flacon : à conserver dans l'emballage extérieur.

Les ampoules ou les flacons ouverts et partiellement utilisés doivent être jetés.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ampoules :

Les ampoules sont munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) et doivent être cassées selon les instructions suivantes :

- Maintenir avec la main la partie inférieure de l'ampoule, comme indiqué sur la figure 1.
- Saisir la partie supérieure de l'ampoule avec l'autre main, le pouce posé sur le point coloré et exercer une pression, comme indiqué sur la figure 2.

Figure 1 Figure 2

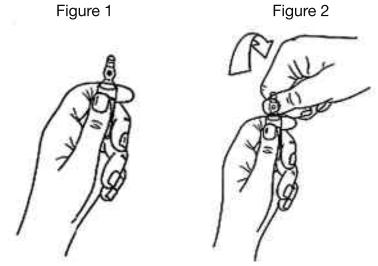

Flacon :

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400956511792 (1986, RCP rév 10.05.17) 5 amp 25 mg/2,5 ml.
3400956511853 (1986, RCP rév 10.05.17) 5 amp 50 mg/5 ml.
3400956539369 (1994, RCP rév 10.05.17) 1 fl 250 mg/25 ml.

Mis sur le marché en 1987 (25 mg/2,5 ml et 50 mg/5 ml) et en 1995 (250 mg/25 ml).

Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

TRACTOCILE ®
atosiban

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 6,75 mg/0,9 ml (claire, incolore sans particule) : Flacon de 0,9 ml, boîte unitaire.

Solution à diluer pour perfusion IV à 37,5 mg/5 ml (solution concentrée stérile ; claire, incolore sans particule) : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Solution injectable :		*p flacon*
Atosiban (DCI) acétate exprimé en atosiban		6,75 mg
Solution à diluer pour perfusion * :	*p ml*	*p flacon*
Atosiban (DCI) acétate exprimé en atosiban	7,5 mg	37,5 mg

Excipients (communs) : mannitol, acide chlorhydrique 1M, eau ppi.

* Après dilution (cf Modalités manipulation/élimination), la concentration en atosiban est de 0,75 mg/ml.

DC INDICATIONS

Tractocile est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes,
- ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement ⩾ 50 %,
- ayant un âge gestationnel de ⩾ 24 semaines à 33 semaines incluses,
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Tractocile doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement des femmes en travail prématuré.

Tractocile est administré par voie intraveineuse en trois étapes successives : un bolus initial (6,75 mg), effectué avec Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, suivi immédiatement d'une perfusion continue à forte dose (perfusion de charge 300 µg/min) de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion, pendant trois heures, suivie d'une perfusion à dose plus faible de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion (perfusion d'entretien 100 µg/min) pendant 45 heures au maximum.

La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. De préférence, la dose totale administrée au cours d'un traitement complet par Tractocile ne doit pas dépasser 330,75 mg d'atosiban.

Le traitement intraveineux par injection d'un bolus initial de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable doit débuter dès que possible après l'établissement du diagnostic de travail prématuré. Après injection du bolus, on doit poursuivre avec la perfusion Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion. En cas de persistance des contractions utérines au cours du traitement par Tractocile, un traitement alternatif doit être envisagé.

Le tableau ci-après indique la posologie pour l'injection du bolus suivi des perfusions :

Étape	Mode d'administration	Vitesse de perfusion	Dose d'atosiban
1	0,9 ml en bolus intraveineux administré pendant 1 minute	sans objet	6,75 mg
2	Perfusion de charge intraveineuse pendant 3 heures	24 ml par heure (300 µg/min)	54 mg
3	Perfusion d'entretien intraveineuse jusqu'à 45 heures	8 ml par heure (100 µg/min)	jusqu'à 270 mg

Renouvellement du traitement :

Lorsqu'un renouvellement du traitement par l'atosiban est nécessaire, celui-ci doit également débuter par l'administration en bolus de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, suivie de la perfusion de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tractocile chez les femmes enceintes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Tractocile ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :

- Âge gestationnel inférieur à 24 semaines ou supérieur à 33 semaines complètes.
- Rupture prématurée des membranes au-delà de 30 semaines de gestation.
- Rythme cardiaque fœtal anormal.
- Hémorragie utérine ante-partum nécessitant l'accouchement immédiat.
- Éclampsie et pré-éclampsie sévère nécessitant l'accouchement.
- Mort fœtale in utero.
- Suspicion d'infection utérine.
- Placenta praevia.
- Hématome rétroplacentaire.
- Tout autre facteur, chez la mère ou le fœtus, rendant la poursuite de la grossesse dangereuse.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lorsque l'atosiban est utilisé chez des patientes chez lesquelles la survenue d'une rupture prématurée des membranes ne peut pas être exclue, le bénéfice d'un accouchement retardé doit être évalué par rapport au risque potentiel d'une chorioamniotite.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

L'expérience clinique acquise avec l'atosiban est limitée chez les patientes présentant des grossesses multiples ou ayant un âge gestationnel compris entre 24 et 27 semaines, du fait du petit nombre de patientes traitées. Par conséquent, le bénéfice d'atosiban chez ces sous-populations est à évaluer.

Le renouvellement d'un traitement par Tractocile est possible, mais l'expérience clinique avec des traitements répétés, jusqu'à 3 renouvellements, est faible (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de retard de croissance intra-utérin, la décision de poursuivre ou de réinitier l'administration de Tractocile dépend de l'évaluation de la maturité fœtale.

Une surveillance des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal doit être envisagée lors de l'administration d'atosiban et en cas de persistance des contractions utérines.

En tant qu'antagoniste de l'ocytocine, l'atosiban peut théoriquement favoriser le relâchement du muscle utérin et une hémorragie post-partum ; en conséquence, il est nécessaire de contrôler les pertes sanguines après l'accouchement. Cependant aucune contraction utérine post-partum anormale n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les grossesses multiples et les médicaments ayant une activité tocolytique tels que les inhibiteurs calciques ou les bêta-mimétiques exposent à un risque accru d'œdèmes pulmonaires. Par conséquent, l'atosiban doit être utilisé avec prudence en cas de grossesse multiple et/ou d'administration concomitante d'autres médicaments ayant une activité tocolytique (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Il est peu probable que l'atosiban soit impliqué dans des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P_{450} puisque des études in vitro ont démontré que l'atosiban n'est pas un substrat pour le système du cytochrome P_{450}, et n'inhibe pas l'action des enzymes du cytochrome P_{450} participant au métabolisme des médicaments.

Des études d'interaction ont été conduites avec le labétalol et la bétaméthasone chez des femmes volontaires sains. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée entre l'atosiban et la bétaméthasone ou le labétalol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'atosiban ne doit être utilisé que lorsqu'un travail prématuré a été diagnostiqué à partir de la 24^e^ semaine de gestation et jusqu'à la 33^e^ semaine incluse.

Si, pendant la grossesse, la femme allaite déjà un enfant né plus tôt, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Tractocile, étant donné que la sécrétion d'oxytocine pendant l'allaitement peut augmenter les contractions utérines et peut neutraliser l'effet du traitement tocolytique.

Dans les études cliniques sur l'atosiban, aucun effet n'a été observé sur l'allaitement. Le passage de l'atosiban du plasma dans le lait maternel des femmes qui allaitent est faible.

Les études de toxicité embryofœtale n'ont montré aucun effet toxique de l'atosiban.

Aucune étude couvrant la période avant l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les éventuels effets indésirables de l'atosiban ont été décrits chez les mères traitées par l'atosiban au cours des essais cliniques. Au total, 48 % des patientes traitées par l'atosiban ont présenté des effets indésirables pendant les essais cliniques. Les effets indésirables observés étaient généralement modérés. Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez la mère (14 %).

Chez le nouveau-né, les essais cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique de l'atosiban. Les effets indésirables observés chez le nourrisson sont

dans les limites de variations normales et sont comparables à ceux des groupes placebo et sous bêta-mimétiques.
La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables selon MedDRA SOC/fréquence	
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Hémorragie utérine, atonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au niveau du site d'injection
Peu fréquent	Fièvre

Expérience post-commercialisation :
Des événements respiratoires dont des dyspnées et des œdèmes pulmonaires, en particulier en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments ayant une activité tocolytique tels que les inhibiteurs calciques et les bêta-mimétiques, et/ou chez les femmes ayant une grossesse multiple, ont été rapportés depuis la commercialisation de Tractocile.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec l'atosiban. Ils se manifestent sans signe ou symptôme spécifique. Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE
Groupe pharmacothérapeutique : Autres produits gynécologiques (code ATC : G02CX01).
Tractocile contient de l'atosiban (DCI), peptide de synthèse ([Mpa[1], D-Tyr(Et)[2], Thr[4], Orn[8]]-ocytocine), qui est un antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs. Chez le rat et le cobaye, il a été démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de l'ocytocine, diminue la fréquence des contractions et la tonicité du muscle utérin, entraînant la suppression des contractions utérines.
Il a été également démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de la vasopressine, inhibant ainsi l'effet de la vasopressine. Chez les animaux, l'atosiban n'a pas eu d'effet cardiovasculaire.
Chez la femme en travail prématuré, l'atosiban, aux doses recommandées, s'oppose aux contractions utérines et induit le repos du muscle utérin. Le relâchement utérin survient rapidement après l'administration intraveineuse de l'atosiban, les contractions utérines étant significativement réduites dans les 10 minutes et le repos du muscle utérin maintenu stable (⩽ 4 contractions/heure) pendant 12 heures.
Les essais cliniques de phase III (études CAP-001) ont fourni des données sur 742 femmes chez lesquelles un travail prématuré a été diagnostiqué au cours de la 23e à la 33e semaine de gestation et qui ont reçu par randomisation soit l'atosiban (selon ce schéma posologique), soit un β-agoniste (à la dose titrée).
Objectif principal : le critère principal d'efficacité était le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché et n'ayant pas nécessité de traitement tocolytique alternatif durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement. Les données montrent que 59,6 % (n = 201) et 47,7 % (n = 163) des femmes traitées respectivement par l'atosiban et par un β-agoniste (p = 0,0004) n'ont pas accouché et n'ont pas nécessité d'autre traitement tocolytique durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement.
La plupart des échecs au traitement dans CAP-001 étaient dus à une tolérance faible.
Les échecs au traitement, liés à une efficacité insuffisante, étaient significativement (p = 0,0003) plus fréquents chez les femmes traitées par l'atosiban (n = 48 ; 14,2 %) que chez les femmes sous β-agoniste (n = 20 ; 5,8 %).
Dans les études CAP-001, la probabilité de non accouchement et de non recours aux traitements tocolytiques alternatifs durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement était semblable chez les femmes traitées par atosiban ou par bêta-mimétiques, à l'âge gestationnel allant de la 24e semaine à la 28e semaine. Cependant, ces résultats reposent sur un très faible nombre de patientes (n = 129).
Objectif secondaire : les paramètres secondaires d'efficacité comportaient la proportion de femmes n'ayant pas accouché durant les 48 heures suivant l'instauration du traitement. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sous atosiban ou sous bêta-mimétiques au vu de ce paramètre.
La durée moyenne (DS) de la gestation à l'accouchement était la même dans les deux groupes : 35,6 semaines (3,9) et 35,3 semaines (4,2) pour respectivement l'atosiban et le β-agoniste (p = 0,37). Le taux d'admission en unité de soins intensifs néonatals était similaire pour les deux groupes (environ 30 %), ainsi que la durée du séjour et de la ventilation assistée. Le poids moyen (DS) à la naissance était de 2 491 g (813 g) dans le groupe atosiban et 2 461 g (831 g) dans le groupe β-agoniste (p = 0,58).
Les critères relatifs au fœtus et à la mère n'ont montré aucune différence entre les 2 groupes atosiban et β-agoniste, mais les études cliniques n'ont pas une puissance statistique suffisante pour exclure une possible différence.
Parmi les 361 femmes traitées par l'atosiban, au cours des études de phase III, 73 ont eu leur traitement renouvelé au moins une fois, 8 au moins 2 fois et 2 ont eu leur traitement renouvelé 3 fois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La sécurité et l'efficacité de l'atosiban n'ayant été établies dans aucune étude randomisée contrôlée chez la femme enceinte dont le terme de la grossesse est inférieur à 24 semaines complètes, le traitement de ce groupe de patientes avec l'atosiban n'est pas recommandé (cf Contre-indications).
Dans une étude contrôlée versus placebo, les morts fœtales/de nourrissons étaient au nombre de 5/295 (1,7 %) dans le groupe placebo et de 15/288 (5,2 %) dans le groupe atosiban, parmi lesquelles deux sont survenues chez des fœtus de 5 et 8 mois. Onze des 15 morts dénombrées dans le groupe atosiban sont survenues pendant des grossesses dont le terme était de 20 à 24 semaines, quoique la répartition des patientes dans ce sous-groupe était inégale (19 femmes sous atosiban, 4 sous placebo). Pour les femmes dont le terme de la grossesse était supérieur à 24 semaines, aucune différence dans le taux de mortalité n'a pu être observée (1,7 % dans le groupe placebo et 1,5 % dans le groupe atosiban).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chez les volontaires sains non enceintes recevant des perfusions d'atosiban (10 à 300 µg/min pendant 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose.
La clairance, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.
Chez les femmes en travail prématuré et qui ont reçu une perfusion d'atosiban (300 µg/min pendant 6 à 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans l'heure suivant la mise en place de la perfusion (moyenne 442 ng/ml ± 73, limites 298 à 533 ng/ml).
Après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique a rapidement diminué, avec une demi-vie initiale (t_α) et finale (t_β) de respectivement 0,21 heure ± 0,01 et de 1,7 heure ± 0,3. La valeur moyenne de la clairance était de 41,8 l/h ± 8,2. La valeur moyenne du volume de distribution était de 18,3 l ± 6,8.
Le taux d'atosiban lié aux protéines plasmatiques est de 46 à 48 % chez la femme enceinte. On ne sait pas si la fraction libre d'atosiban diffère beaucoup dans les compartiments maternel et fœtal. L'atosiban ne pénètre pas dans les globules rouges.
L'atosiban traverse le placenta. Après une perfusion de 300 µg/min à des femmes enceintes, en bonne santé à terme, le rapport de la concentration fœtale/maternelle de l'atosiban était de 0,12.
Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma et l'urine de la femme. Le métabolite principal M1 est la des-(Orn[8], Gly-NH_2[9])-[Mpa[1], D-Tyr(Et)[2], Thr[4]]-ocytocine. Le rapport des concentrations plasmatiques du métabolite principal M1/atosiban était respectivement de 1,4 et de 2,8 à la deuxième heure et à la fin de la perfusion. La possibilité d'une accumulation du métabolite M1 dans les tissus n'est pas connue. L'atosiban est retrouvé seulement en faible quantité dans les urines, où sa concentration est environ 50 fois inférieure à celle de M1. La proportion d'atosiban éliminé dans les fèces n'est pas connue. In vitro, le métabolite principal M1 a un pouvoir d'inhibition des contractions utérines induites par l'ocytocine approximativement 10 fois moins puissant que celui de l'atosiban. Le métabolite M1 est excrété dans le lait (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'atosiban chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il est peu probable que l'atosiban inhibe les isoformes hépatiques du cytochrome P_{450} chez l'homme (cf Interactions).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Aucun effet toxique systémique n'a été observé chez le rat et le chien ni au cours des études de toxicité sur 2 semaines après administration intraveineuse de doses correspondant à environ 10 fois la dose thérapeutique humaine, ni au cours des études de toxicité sur 3 mois (doses atteignant 20 mg/kg/jour par voie SC). La plus forte dose d'atosiban administrée par voie SC n'entraînant pas d'effet indésirable est environ deux fois supérieure à la dose thérapeutique humaine.
Aucune étude couvrant la période avant l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée. Les études sur la fonction de reproduction, avec un traitement depuis l'implantation jusqu'à un stade avancé de la grossesse, n'ont montré aucun effet ni sur les mères, ni sur le fœtus. Le fœtus du rat a été exposé à des doses correspondant à environ 4 fois celle reçue par le fœtus humain lors des perfusions intraveineuses chez la femme. Les études animales ont montré une inhibition de l'allaitement comme on s'y attendait du fait de l'inhibition de l'action de l'ocytocine.
L'atosiban n'a pas révélé de pouvoir carcinogène ou mutagène lors des tests in vitro et in vivo.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après ouverture du flacon, ce médicament doit être utilisé immédiatement.
La solution à perfuser par voie intraveineuse doit être utilisée dans les 24 heures suivant la préparation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Avant administration de leur contenu, les flacons doivent être contrôlés visuellement pour s'assurer de l'absence de toute particule ou changement de couleur.
Préparation du bolus administré par voie intraveineuse :
Prélever 0,9 ml dans un flacon de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable et administrer lentement, en 1 minute, le bolus par voie intraveineuse, sous surveillance médicale dans un service d'obstétrique. Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable doit être utilisé immédiatement.
Préparation de la solution à perfuser par voie intraveineuse :
Pour la perfusion intraveineuse qui fait suite au bolus, Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion doit être dilué à l'aide de l'une des solutions suivantes :
- solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ;
- solution de Ringer Lactate ;
- solution de glucose à 5 % p/v.

Prélever 10 ml de solution de la poche de perfusion de 100 ml et les éliminer. Les remplacer par 10 ml de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion prélevés à partir de 2 flacons de 5 ml, pour obtenir une concentration de 75 mg d'atosiban par 100 ml. La perfusion de charge est effectuée en administrant la préparation précédente à un débit de 24 ml/heure (soit 18 mg/heure) pendant 3 heures sous surveillance médicale dans un service d'obstétrique. Après ces 3 heures, le débit de la perfusion est réduit à 8 ml/heure.
Préparer de la même façon d'autres poches de 100 ml afin de pouvoir assurer la continuité de la perfusion.
En cas d'utilisation d'une poche de perfusion d'un volume différent, effectuer un calcul pour obtenir la même concentration.
Pour obtenir un dosage précis, il est recommandé d'utiliser un système de contrôle du débit pour ajuster le débit en gouttes/minute. Une micro-chambre de goutte-à-goutte intraveineuse peut se révéler adaptée à l'administration de Tractocile.
Si d'autres médicaments doivent être administrés simultanément par voie intraveineuse, la canule peut être partagée ou l'injection intraveineuse peut se faire à un autre site. Ceci permet de continuer à contrôler de façon indépendante le débit de perfusion.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la Santé publique.
AMM EU 1/99/124/001 ; CIP 3400956242603 (RCP rév 04.02.16) sol inj.
EU 1/99/124/002 ; CIP 3400956242771 (RCP rév 04.02.16) sol à diluer p perf.
Mis sur le marché en 2000.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Ferring Pharmaceuticals A/S (Danemark).
Fabricant : Ferring GmbH, Kiel (Allemagne).

FERRING SAS
7, rue Jean-Baptiste-Clément. 94250 Gentilly
Tél : 01 49 08 67 60

TRANDATE® comprimé
labétalol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 200 mg (blanc) : Boîtes de 30 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Labétalol (DCI) chlorhydrate .... 200 mg
Excipients : Noyau : lactose anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, Opaspray blanc M 1-7120 (hypromellose, dioxyde de titane, benzoate de sodium).

DC INDICATIONS
Hypertension artérielle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
- Le traitement est d'un comprimé à 200 mg matin et soir.
- Il peut être ajusté en fonction des premiers résultats cliniques ; des posologies quotidiennes de 400 à 800 mg permettent dans la plupart des cas le contrôle des chiffres tensionnels. Mais le degré de sévérité de la maladie hypertensive peut justifier des doses journalières plus élevées. Au-dessus de 800 mg par jour, une répartition des doses en trois prises quotidiennes est conseillée.
- Les comprimés seront absorbés de préférence après les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
ABSOLUES :
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Atteintes hépatiques aiguë ou chronique.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au labétalol.
- Antécédent de réactions anaphylactiques.
- Floctafénine, sultopride : cf Interactions.

RELATIVES :
- Amiodarone : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Arrêt du traitement : Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Insuffisance cardiaque : Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance cardiaque ou une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. L'insuffisance cardiaque doit être contrôlée par un traitement adapté avant le début d'un traitement par labétalol.
- Bradycardie : Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Maladies vasculaires périphériques : Le labétalol pouvant aggraver les symptômes des maladies vasculaires périphériques, il devra être administré avec prudence chez ces patients.
- Phéochromocytome :
  L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
  Chez les patients présentant un phéochromocytome, Trandate peut être administré uniquement après qu'un blocage-alpha adéquat a été atteint.
- Insuffisance hépatique :
  De très rares cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients traités par le labétalol. Ces cas étaient généralement réversibles et sont survenus lors de traitements de courte ou de longue

durée. Des tests biologiques appropriés doivent être effectués dès l'apparition d'un signe ou symptôme de troubles hépatiques. Si les tests biologiques montrent une insuffisance hépatique ou si le patient présente un ictère, le traitement devra être arrêté et ne devra pas être repris.
Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance hépatique, car ces patients métabolisent le labétalol plus lentement que les patients sans insuffisance hépatique. Des doses plus faibles peuvent être nécessaires (cf Posologie/ Mode d'administration).
- Sujet âgé : Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Sujet diabétique : Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- Anesthésie générale :
  Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Le labétalol peut potentialiser les effets hypotenseurs de l'halothane.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

  Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
- Thyrotoxicose : les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
- La survenue du syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome des pupilles étroites) a été observée au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients, sous ou préalablement traités par tamsulosine. Des cas isolés ont été reportés avec d'autres alpha-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Comme le SIFPS peut conduire à une augmentation des difficultés techniques au cours de l'opération de la cataracte, l'utilisation actuelle ou passée d'alpha-1 bloquants devra être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) par addition des effets bradycardisants.

Déconseillées :
- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.
- Antiarythmiques (propafénone et classe I a : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et ECG.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Cimétidine ⩾ 800 mg/j : augmentation des concentrations plasmatiques du labétalol par inhibition de son métabolisme hépatique avec majoration de l'activité et des effets indésirables, par exemple bradycardie importante. Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du labétalol pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Clonidine, guanfacine : en cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique. Arrêter de façon progressive la clonidine.
- Insuline et sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, ECG, et éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêtabloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêtabloquants des réactions cardiovasculaires de compensation. Le traitement par le bêtabloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive de l'aténolol. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance du bêtabloquant (plus de 2 heures si possible).
- Tacrine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.

A prendre en compte :
- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines type nifédipine) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Méfloquine : risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

Examens biologiques :
Le labétalol interfère avec le dosage fluorimétrique des catécholamines urinaires en donnant des valeurs faussement élevées. Utiliser de préférence une méthode spécifique par Chromatographie Liquide Haute Performance.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect tératogène :
Chez l'animal : aucune action tératogène n'a été mise en évidence.
Dans l'espèce humaine : aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
Aspect néonatal :
Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence est le plus souvent sans conséquence clinique, il peut néanmoins survenir une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage) en évitant les solutions de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie, ont été signalées. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de la vie) est recommandée en milieu spécialisé.

ALLAITEMENT :
Le labétalol administré par voie orale semble faiblement excrété dans le lait. Il n'a pas été signalé de cas pertinents d'effets indésirables chez les enfants allaités de mères traitées par labétalol. L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

il n'y pas de documentation clinique récente concernant le labétalol pouvant être utilisée pour déterminer la fréquence des effets indésirables. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Les effets indésirables indiqués par un « * » sont généralement transitoires et surviennent pendant les premières semaines de traitement.
Affections du système immunitaire :
- Très fréquent : apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
- Fréquent : hypersensibilité.
  Des réactions d'hypersensibilité incluant un rash cutané, un prurit, une dyspnée, peu fréquemment une éruption lichénoïde réversible et très rarement une fièvre d'origine médicamenteuse ou œdème de Quincke ont été rapportés.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : sensations vertigineuses*, céphalées*, fourmillement du cuir chevelu*, tremblements, insomnie, cauchemars.

Affections oculaires :
- Fréquent : trouble de la vision.
- Très rare : sécheresse oculaire.

Affections cardiaques :
- Fréquent : insuffisance cardiaque congestive.
- Rare : bradycardie.
- Très rare : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension orthostatique.
  Des symptômes cliniques d'hypotension orthostatique prononcés peuvent apparaître, en particulier si la posologie initiale est trop élevée et si la dose thérapeutique est instituée trop rapidement.
- Très rare : chute tensionnelle, exacerbation des symptômes du syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : congestion nasale.
- Peu fréquent : bronchospasme.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : vomissements, gastralgies.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.
- Très rare : hépatite, ictère hépatocellulaire, ictère cholestatique, nécrose hépatique.
  Les signes et symptômes des troubles hépatobiliaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : crampes.
- Très rare : myopathie toxique (un cas décrit).

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : troubles mictionnels.
- Très rare : rétention urinaire.

Affections des organes de la reproduction et du sein :
- Fréquent : trouble de la fonction sexuelle, trouble de l'érection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue*.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : hypoglycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :
- d'atropine (1 à 2 mg IV),
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/minute.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par un bêtabloquant, on aura recours à :
- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg ;
- hospitalisation en soins intensifs ;
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

La prise en charge devra être adaptée en fonction de la clinique et selon les recommandations des centres anti-poison, si disponibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant/alphabloquant (C07AG01 : système cardiovasculaire).
- Bêtabloquant (bêta-1) non cardiosélectif.
- Inhibiteur compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques en particulier du cœur, des vaisseaux et des bronches.
- Pas d'activité sympathomimétique intrinsèque à doses thérapeutiques et pas d'effet dépresseur myocardique.
- Effet stabilisant de membrane (quinidine-like ou anesthésique local) aux concentrations suprathérapeutiques.
- Le labétalol inhibe également les récepteurs alpha-adrénergiques en particulier des vaisseaux.
- L'activité alphabloquante du labétalol est de nature post-synaptique ; elle a pu être mesurée pharmacologiquement (inhibition des phénomènes provoqués par les agonistes, comparaison aux antagonistes de référence) et vérifiée en clinique par la baisse des résistances périphériques. Elle est d'autant plus importante que la posologie utilisée est élevée.
- La double polarité du labétalol (bêta et alphabloquant) explique que certains effets bêtabloquants de cette molécule sont modifiés voire compensés par l'alphablocage en particulier lors des acrosyndromes bêtabloquants induits.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Après administration par voie orale, le labétalol est rapidement absorbé ; la prise d'un comprimé de 200 mg détermine un pic de concentration sérique de 80 µg/l dès la 2e heure.
- Le labétalol est métabolisé dans la barrière digestive et au cours du premier passage hépatique.
- Le labétalol est excrété sous forme inactive par le rein (60 %) et par le foie ; essentiellement sous forme de métabolites glycuroconjugués.
- Après administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures.
- La liaison du labétalol aux protéines plasmatiques est de 50 %.
- Chez la femme enceinte, le rapport des concentrations dans le sang du cordon par rapport au sang maternel est de 30 à 50 %.
- Le rapport de concentration de labétalol dans le lait sur la concentration plasmatique maternelle de labétalol est compris entre 0,8 et 2,6.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932265268 (1979, RCP rév 24.05.16) 30 cp.
3400937482363 (2006, RCP rév 24.05.16) 180 cp.
Mis sur le marché en 1980 (boîte de 30) et en 2007 (boîte de 180).
Prix : 5,23 € (30 comprimés).
31,83 € (180 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

TRANDATE® injectable
labétalol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 5 mg/ml : Ampoules de 20 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ampoule*

Labétalol (DCI) chlorhydrate .... 100 mg
Excipients : solution d'acide chlorhydrique 1 N, solution d'hydroxyde de sodium 2 N, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de :
- HTA maligne (avec rétinopathie hypertensive stade III).
- Encéphalopathie hypertensive.
- Dissection aortique.
- Décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.
- Certaines pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel.

En milieu d'anesthésie :
- Hypotension contrôlée.
- Hypertension en période périopératoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le traitement bêtabloquant par voie intraveineuse doit se faire chez les malades hospitalisés, sous contrôle de l'ECG, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.
L'injection doit être interrompue devant l'apparition d'une chute tensionnelle (systolique < 90 mmHg), d'une bradycardie (< 45 battements/minute), d'un bloc auriculoventriculaire (PR > 0,26 s).
Dans le traitement de l'urgence hypertensive :
La dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement injectable ; en effet, une chute trop abrupte de pression peut

entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

Les injections doivent être pratiquées sur le patient en position couchée.

Afin de prévenir tout risque d'hypotension orthostatique, le patient ne sera autorisé à se remettre debout que 3 h après l'administration du produit par voie IV.

- En IV directe : une dose de charge de 1 mg/kg injectée lentement sur une minute donne, dans la plupart des cas, des résultats satisfaisants.
- Si cependant une amélioration cliniquement significative n'est pas observée dans un délai de 10 minutes, on peut répéter cette même dose en IV directe lente. Cette deuxième injection est interrompue dès que les chiffres tensionnels recherchés sont atteints.

Dans un cas comme dans l'autre, cette dose de charge peut être suivie :

- Soit d'un relais per os par la forme comprimés (200 mg ou 400 mg) renouvelé toutes les 6 heures. Une adaptation posologique se fait dans les jours suivants.
- Soit d'une perfusion d'entretien à débit continu, cette dernière étant réservée aux formes les plus sévères. A partir d'une solution de labétalol de 1 mg/ml (2 ampoules de 100 mg diluées dans 160 ml de sérum glucosé), se basant sur le fait que la durée d'action de Trandate 5 mg/ml, solution injectable, se maintient pendant 8 à 12 heures, une dose d'entretien moyenne de 0,1 mg/kg/heure constitue une posologie d'entretien basale qui permet d'obtenir, dans la majorité des cas, une rapide normalisation tensionnelle.
  En cas de formes hypertensives particulièrement sévères, on peut être amené à doubler, voire tripler, cette posologie d'entretien. Le relais per os par la forme comprimé est possible dès qu'une bonne stabilité hémodynamique est acquise. L'administration du premier comprimé se fait une demi-heure avant l'arrêt de la perfusion. Les comprimés sont ensuite renouvelés toutes les 6 heures. Une adaptation posologique se fait dans les jours suivants.

En anesthésie :

- La dose à utiliser varie avec la technique anesthésique et le degré d'hypotension recherché.
  La posologie rapportée au poids peut varier de 0,25 à 2 mg/kg.
- En général, après l'induction de l'anesthésie et la récupération d'une stabilité tensionnelle, une première dose de 20 à 30 mg est injectée par voie IV. Une ou plusieurs réinjections égales au ¼ ou au ⅓ de la dose initiale sont possibles lorsque l'hypotension obtenue n'est pas suffisante.
- L'effet hypotenseur et bradycardisant peut être inversé en fin d'intervention par l'injection IV d'atropine (0,5 à 1 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions/min).
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au labétalol.
- Atteintes hépatiques aiguës ou chroniques.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Floctafénine, sultopride : cf Interactions.

RELATIVES :

- Amiodarone : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

- De très rares cas d'insuffisance hépatique chez des patients traités par le labétalol ont été rapportés. Ces cas étaient généralement réversibles et sont survenus lors de traitements de courte ou longue durée. Des tests biologiques appropriés doivent être effectués dès l'apparition de troubles hépatiques. Si les tests biologiques montrent une insuffisance hépatique ou si le patient présente un ictère, le traitement devra être arrêté et ne devra pas être repris.
- Hypertension au cours de la grossesse : en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle devra être progressive et toujours contrôlée.
- La poussée hypertensive qui accompagne souvent l'accident vasculaire cérébral n'est pas une indication au traitement antihypertenseur en urgence. La décision doit être prise en fonction de la présence de complications viscérales menaçant le pronostic vital à court terme.
- L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par labétalol injectable (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Arrêt du traitement : Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Insuffisance cardiaque : Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance cardiaque ou une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. L'insuffisance cardiaque doit être contrôlée par un traitement adapté avant le début d'un traitement par labétalol.
- Bradycardie : Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Maladies vasculaires périphériques : le labétalol pouvant aggraver les symptômes des maladies vasculaires périphériques, il devra être administré avec prudence chez ces patients.
- Phéochromocytome :
  L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
  Chez les patients présentant un phéochromocytome, Trandate 5 mg/ml, solution injectable, peut être administré uniquement après qu'un blocage-alpha adéquat a été atteint.
- Insuffisance hépatique :
  De très rares cas d'insuffisance hépatique chez des patients traités par le labétalol ont été rapportés. Ces cas étaient généralement réversibles et sont survenus lors de traitements de courte ou de longue durée. Des tests biologiques appropriés doivent être effectués dès l'apparition d'un signe ou symptôme de troubles hépatiques. Si les tests biologiques montrent une insuffisance hépatique ou si le patient présente un ictère, le traitement devra être arrêté et ne devra pas être repris.
  Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance hépatique, car ces patients métabolisent le labétalol plus lentement que les patients sans insuffisance hépatique. Des doses plus faibles peuvent être nécessaires.
- Sujet âgé : Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Sujet diabétique : Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.
- La survenue du syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome des pupilles étroites) a été observée au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients, sous ou préalablement traités par tamsulosine. Des cas isolés ont été reportés avec d'autres alpha-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Comme le SIFPS peut conduire à une augmentation des difficultés techniques au cours de l'opération de la cataracte, l'utilisation actuelle ou passée d'alpha-1 bloquants devra être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.
- Anesthésie générale : Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.
  Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
  Le labétalol peut potentialiser les effets hypotenseurs de l'halothane.
  Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants ;
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. Le risque anaphylactique devra être pris en compte.
- Thyrotoxicose : Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) par addition des effets bradycardisants.

Déconseillées :

- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêtastimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.
- Antiarythmiques (propafénone et classe I a : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et ECG.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Cimétidine ⩾ 800 mg/j : augmentation des concentrations plasmatiques du labétalol par inhibition de son métabolisme hépatique avec majoration de l'activité et des effets indésirables, par exemple bradycardie importante. Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du labétalol pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Clonidine, guanfacine : en cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique. Arrêter de façon progressive la clonidine.
- Insuline et sulfamides hypoglycémiants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.
- Lidocaïne (décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol) : augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, ECG, et éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêtabloquant et après son arrêt.
- Produits de contraste iodés : en cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêtabloquants des réactions cardiovasculaires de compensation. Le traitement par le bêtabloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.
- Tacrine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.

A prendre en compte :

- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines type nifédipine) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Méfloquine : risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

Examens biologiques :

Le labétalol interfère avec le dosage fluorimétrique des catécholamines urinaires en donnant des valeurs faussement élevées. Utiliser de préférence une méthode spécifique par Chromatographie Liquide Haute Performance.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une baisse de la capacité de tachycardie à la stimulation, une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait lors de l'administration intraveineuse, l'allaitement est déconseillé en cas d'utilisation du labétalol par cette voie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

il n'y pas de documentation clinique récente concernant le labétalol pouvant être utilisée pour déterminer la fréquence des effets indésirables. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : hypersensibilité.
  Des réactions d'hypersensibilité incluant un rash cutané, un prurit, une dyspnée et très rarement une fièvre d'origine médicamenteuse ou œdème de Quincke ont été rapportées.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées, sensations vertigineuses, tremblements, fourmillement du cuir chevelu.

Affections cardiaques :

- Rare : bradycardie.
- Très rare : bloc auriculo-ventriculaire.
  Le mode d'action des bêtabloquants et la brièveté du traitement par voie IV imposent de surveiller tout particulièrement les paramètres cardiaques suivants : automatisme, conduction, fonction inotrope.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypotension orthostatique*.
  Des symptômes cliniques d'hypotension orthostatique prononcés peuvent apparaître, en particulier si la posologie initiale est trop élevée et si la dose thérapeutique est instituée trop rapidement et, en anesthésie, si le patient est autorisé à reprendre la position debout dans les 3 heures qui suivent l'intervention.
- Très rare : exacerbation des symptômes du syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : congestion nasale*.
- Rare : bronchospasme.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.
- Très rare : hépatite, ictère hépatocellulaire, ictère cholestatique, nécrose hépatique.
  Les signes et symptômes des troubles hépatobiliaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : crampes.
- Très rare : myopathie toxique (un cas décrit).

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : troubles mictionnels.
- Très rare : rétention urinaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Rare : hypoglycémie.

* Effets indésirables généralement transitoires et survenant pendant les premières semaines de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :

- d'atropine, 1 à 2 mg IV,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,

– isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant/Alphabloquant (C07AG01 : système cardiovasculaire).

Le labétalol se caractérise par deux propriétés pharmacologiques :

- l'absence d'activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Le labétalol est inhibiteur compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques, en particulier du cœur, des vaisseaux et des bronches.

La composante bêtabloquante du labétalol est non cardiosélective ; à doses thérapeutiques, elle n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque et n'a pas d'effet dépresseur myocardique ; enfin, le labétalol exerce, à forte posologie, un effet stabilisant de membrane à l'origine de son activité anesthésique locale.

Le labétalol inhibe également les récepteurs alpha-adrénergiques, en particulier des vaisseaux.

L'activité alphabloquante du labétalol est de nature post-synaptique ; elle a pu être mesurée pharmacologiquement (inhibition des phénomènes provoqués par les agonistes, comparaison aux antagonistes de référence) et vérifiée en clinique par la baisse des résistances périphériques. Elle est d'autant plus importante que la posologie utilisée est élevée.

La double polarité du labétalol (bêta et alphabloquant) explique que certains effets bêtabloquants de cette molécule sont modifiés, voire compensés, par l'alphablocage, en particulier lors des acrosyndromes bêtabloquants induits.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le labétalol est excrété pour 60 % par le rein et pour 40 % par le foie, essentiellement sous forme glycuroconjuguée (95 %).

Après injection IV directe de labétalol, la courbe de concentration plasmatique montre un pic immédiat suivi d'une décroissance d'abord rapide, puis plus lente, suggérant une distribution selon un modèle à deux compartiments.

Lorsque le produit est injecté en perfusion, les concentrations plasmatiques pour une dose donnée sont plus élevées à la 60e qu'à la 30e minute ; elles déclinent rapidement dès la fin de la perfusion.

Les concentrations plasmatiques de labétalol évoluent proportionnellement aux doses administrées.

Le labétalol est excrété pour 60 % par le rein et pour 40 % par le foie, sous forme glycuroconjuguée (95 %) ; après administration de 200 mg de labétalol marqué au tritium, on retrouve dans les urines 60 % de la radioactivité en 24 heures. La chromatographie sur papier et en phase liquide montre que 1 à 4 % de la radioactivité ainsi excrétée sont dus au labétalol ; le reste est formé de métabolites glycuroconjugués.

Après administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures.

La liaison du labétalol aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

Chez la femme enceinte, le rapport des concentrations dans le sang du cordon et le sang maternel est de 30 à 50 %.

Le labétalol est excrété dans le lait et le rapport de la concentration dans le lait par rapport à la concentration plasmatique maternelle est de 20 à 40 %.

DP INCOMPATIBILITÉS

Trandate injectable est incompatible avec le soluté pour perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2 % m/v.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver à l'abri de la lumière.

Après ouverture/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400955249436 (1979, RCP rév 06.04.17).

Mis sur le marché en 1980.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

TRANQUITAL®

valériane, aubépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Tube de 100.

COMPOSITION	*p cp*
Valériane, extrait sec hydroalcoolique sur maltodextrine ou sur lactose monohydraté	34,6 mg
Aubépine, extrait sec aqueux sur maltodextrine	37,8 mg

Excipients : silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, talc, stéarate de magnésium, gomme laque décirée blanchie, gomme arabique, dioxyde de titane, saccharose, cire d'abeille blanche.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes, traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

4 à 6 comprimés par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

Les données sur d'éventuelles interactions médicamenteuses sont limitées.

Il n'a pas été observé d'interaction entre les médicaments composés de racine de valériane et les médicaments métabolisés par les cytochromes CYP 2D6, CYP 3A4/5, CYP 1A2 et CYP 2E1.

Il est déconseillé d'associer ce médicament avec des sédatifs de synthèse.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs de véhicules ou des utilisateurs de machines sur l'effet sédatif de ce médicament qui peut entraîner des phénomènes de somnolence ou des modifications des réflexes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles digestifs, comme des nausées ou des crampes abdominales, peuvent apparaître.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une dose d'environ 20 g de racine de valériane, soit 200 comprimés de Tranquital, comprimé, peut entraîner des symptômes bénins (fatigue, crampes abdominales, sensation d'oppression thoracique, étourdissement, trémulation des mains et mydriase), qui disparaissent en 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'y a pas de données sur la reprotoxicité, la génotoxicité et la carcinogénicité.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934097355 (1996, RCP rév 21.08.17).

Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

TRANSILANE®

ispaghul

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable :

Boîte, munie d'un bouchon, de 140 g de poudre en vrac (soit 40 cuillères à café de 3,5 g environ).

Sachet, boîte de 20.

COMPOSITION	*p c à c*	*p sachet*
Ispaghul* (poudre de tégument de la graine)	1,408 g	2,816 g

* *Plantago ovata* Forssk.

Excipients (communs) : bicarbonate de potassium, acide citrique anhydre, saccharine sodique, arôme citron (gomme arabique, préparations aromatisantes, substances aromatisantes identiques aux naturelles, substances aromatisantes naturelles, butylhydroxyanisole), saccharose.

Excipients à effet notoire : saccharose, potassium.

Teneur en saccharose : 1,16 g/c à c ; 2,32 g/sach.

Teneur en potassium : 136,5 mg/c à c ; 273 mg/sach.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes pour le traitement symptomatique de la constipation.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

2 cuillères à café arasées ou 1 sachet, une à trois fois par jour.

Population pédiatrique :

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Verser la poudre dans un grand verre puis remplir d'eau. Agiter et boire immédiatement.

Délai d'action au début du traitement : 12 à 24 heures.

Lors de la préparation du produit pour son administration, il est important d'essayer d'éviter d'inhaler la poudre et ceci afin de minimiser le risque de sensibilisation au tégument de la graine d'ispaghul.

Durée du traitement :

Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours de traitement, un médecin ou un pharmacien doit être consulté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients souffrant d'affection sténosante du tractus gastro-intestinal, de maladies œsophagiennes et du cardia, d'occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus) ou de paralysie de l'intestin ou de mégacôlon.
- Hypersensibilité au tégument de la graine d'ispaghul ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue (allergie) aux graines d'ispaghul. Voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Patients présentant une brusque modification de la fonction intestinale persistant depuis plus de 2 semaines.
- Un saignement rectal de cause indéterminée ou une absence de défécation après l'utilisation d'un autre laxatif.
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn).
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Fécalome.
- Patients ayant des difficultés de déglutition ou des troubles de la gorge.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 1,16 g de saccharose par cuillère à café ou 2,32 g de saccharose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient 136,5 mg de potassium par cuillère à café ou 273 mg de potassium par sachet. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

Une quantité suffisante de liquide doit toujours être absorbée (au minimum 90 ml d'eau pour 2 cuillères à café ou par sachet).

Lorsque Transilane est pris avec une quantité insuffisante de liquide, il peut causer une obstruction de la gorge ou de l'œsophage et entraîner un choc respiratoire. Les symptômes associés peuvent être une douleur thoracique, des vomissements ou des difficultés à avaler ou à respirer.

Les produits à base d'ispaghul ne doivent pas être utilisés en cas d'obstruction du tube digestif, de syndromes douloureux abdominaux, de nausées ou de vomissements sans avis médical, car ces symptômes peuvent être le signe d'une occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus).

Si des douleurs abdominales apparaissent, ou si les fèces sont irrégulières, il convient d'interrompre l'utilisation de Transilane et de demander l'avis d'un médecin.

Le traitement des patients âgés ou affaiblis exige une surveillance médicale. Chez les personnes âgées, s'assurer que la ration hydrique est suffisante.

Afin de diminuer le risque d'obstruction gastro-intestinale (iléus), le tégument de la graine d'ispaghul ne peut être utilisé avec les médicaments connus pour inhiber le péristaltisme intestinal (ex. : opioïdes) que sous surveillance médicale.

En cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome).

Une utilisation prolongée dans le cadre du traitement de la constipation est déconseillée.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Avertissement lié aux risques d'hypersensibilité :

Chez les personnes pouvant être en contact prolongé avec le tégument de la graine d'ispaghul (par ex. : professionnels de santé, aides-soignants), des réactions allergiques peuvent survenir en cas d'inhalation de la poudre, ceci étant plus fréquent chez les personnes sensibles (allergiques). Cela peut parfois entraîner des réactions d'hypersensibilité (éventuellement graves) (cf Effets indésirables).

Il est recommandé d'évaluer les personnes à risque et, si cela est justifié, de réaliser des tests d'hypersensibilité spécifiques.

En cas de réaction d'hypersensibilité, toute exposition au produit doit être immédiatement arrêtée (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

Transilane est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Chez les enfants et les adolescents, le traitement est essentiellement diététique et nécessite un avis médical.

Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- L'absorption entérale de médicaments administrés de façon concomitante, tels que les minéraux (ex. : lithium), les vitamines (B_{12}), les glycosides cardiaques, les dérivés de la coumarine et la carbamazépine, peut être retardée. Pour cette raison, Transilane ne doit pas être pris la ½ heure ou l'heure précédant ou suivant la prise de tout autre médicament.
- Les patients diabétiques ne doivent prendre Transilane que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique.
- Le tégument de la graine d'ispaghul ne doit être utilisé de façon concomitante avec les hormones thyroïdiennes que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'hormones thyroïdiennes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour avec Transilane. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'ispaghul est insuffisant (moins de 300 suivis de grossesses) pour exclure tout risque.

Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse et de l'allaitement que si nécessaire et si le changement du régime alimentaire est inefficace.

Les laxatifs de lest doivent être utilisés avant tout autre laxatif.

FERTILITÉ :

Chez le rat, il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la fertilité après administration orale (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :

En début de traitement, flatulence, douleurs abdominales, nausées, vomissements disparaissant généralement au cours du traitement. La fréquence est indéterminée.

Distension abdominale et risque d'obstruction œsophagienne ou intestinale par fécalome, particulièrement si le produit est avalé avec une quantité insuffisante d'eau. La fréquence est indéterminée.

Troubles du système immunitaire :

Le tégument d'ispaghul contient de puissants allergènes. L'exposition à ces allergènes peut survenir lors de l'administration orale, du contact avec la peau et par inhalation en cas de formulation sous forme de poudre. Du fait de ce potentiel allergique, les sujets exposés au produit peuvent développer des réactions d'hypersensibilité telles que rhinite, conjonctivite, bronchospasmes et, dans certains cas, anaphylaxie.

Des symptômes cutanés tels qu'exanthème et/ou prurit ont également été rapportés. Une attention particulière doit être accordée aux sujets qui préparent régulièrement les formulations sous forme de poudre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fréquence est indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage peuvent être les suivants : douleur abdominale, flatulences, occlusion intestinale. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs de lest (code ATC : A06AC01).

La substance active, la poudre de tégument de la graine d'ispaghul, provient de l'épisperme et des couches adjacentes retirées des graines de la plante *Plantago ovata* Forssk.

La poudre de tégument de la graine d'ispaghul est particulièrement riche en fibres alimentaires et mucilages. Elle est capable d'absorber jusqu'à 40 fois son propre poids en eau. Elle est composée à 85 % de fibres hydrosolubles, elle est en partie susceptible de fermenter et agit par hydratation dans l'intestin.

La motilité intestinale et le transit peuvent être modifiés par la poudre de tégument de la graine d'ispaghul grâce à une stimulation mécanique de la paroi intestinale à la suite de l'augmentation de la masse intestinale par l'eau et la diminution de la viscosité du contenu luminal. Lorsqu'elle est prise avec une quantité suffisante de liquide, la poudre de tégument de la graine d'ispaghul produit une augmentation de volume et l'hydratation du bol intestinal ce qui facilite la défécation ; au même moment, la masse gonflée de mucilages forme une couche lubrifiante, ce qui rend le transit du contenu intestinal plus facile.

Délai d'action :

La poudre de tégument de la graine d'ispaghul agit comme laxatif dans les 12 à 24 heures après une seule administration. Parfois, l'effet maximum est atteint après 2 à 3 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La substance active partiellement soluble absorbe l'eau et gonfle pour former un mucilage. Les polysaccharides, comme celles contenues dans certaines fibres alimentaires, sont hydrolysées en monosaccharides avant absorption intestinale.

Les résidus de xylose de la chaîne principale et des chaînes latérales sont reliés par des liaisons B-glucosidiques, qui ne peuvent être rompues par les enzymes digestives humaines.

Moins de 10 % du mucilage est hydrolysé dans l'estomac, avec formation d'arabinose libre. L'absorption intestinale d'arabinose est environ de 85 % à 93 %.

A degrés variables, les fibres alimentaires sont fermentées par des bactéries dans le côlon provoquant une production de dioxyde de carbone, d'hydrogène, de méthane, d'eau et d'acides gras à chaîne courte qui sont absorbés et passent dans la circulation hépatique. Chez l'homme, de telles fibres atteignent le gros intestin sous forme hautement polymérisée, qui est fermentée jusqu'à une certaine limite, aboutissant à une augmentation de la concentration fécale et à l'excrétion d'acides gras à chaîne courte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans 3 études de 28 jours et une de 13 semaines, des rats ont été nourris sur des périodes pouvant aller jusqu'à 13 semaines avec du tégument de la graine d'ispaghul à des doses élevées pouvant représenter jusqu'à 10 % de leur alimentation (3876 à 11 809 mg/kg/jour correspondant à 3 à 16 fois la dose pour un homme de 60 kg). Les effets observés étaient une diminution des taux sériques des protéines totales, de l'albumine, de la globuline, du calcium, du potassium et du cholestérol, une diminution de la capacité de fixation du fer et une augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT.

L'absence d'augmentation des protéines urinaires et de différence dans la croissance des rats nourris par le tégument de la graine d'ispaghul pourrait démontrer l'absence d'effet indésirable sur le métabolisme protéique. Étant donné que l'absorption du tégument de la graine d'ispaghul est très faible, les examens histopathologiques étaient limités au tractus gastro-intestinal, au foie, aux reins et aux lésions macroscopiques, sans mise en évidence d'effet lié au traitement.

Dans une étude, chez le rat, de fertilité, de développement embryofœtal, et pré et postnatal (étude multigénérationnelle), le tégument de la graine d'ispaghul (0, 1, 2,5 ou 5 % du régime alimentaire) a été administré en continu sur deux générations. Pour la fertilité, le développement fœtal et la tératogenèse, la dose sans effet néfaste observable a été de 5 % du régime alimentaire, tandis que pour la croissance et le développement des petits, la dose sans effet néfaste observable a été de 1 % de l'alimentation sur la base de la réduction du poids corporel.

L'étude sur le développement embryofœtal chez les lapins (tégument de la graine d'ispaghul à 0, 2,5, 5 ou 10 % du régime alimentaire) doit être considérée comme préliminaire. Aucune conclusion ne peut en être déduite. Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932767199 (1961/95, RCP rév 17.07.17) bte 140 g.
3400933239794 (1990, RCP rév 17.07.17) 20 sachets.

Prix : 2,35 € (bte 140 g ou 20 sachets).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

TRANSILANE ® SANS SUCRE

ispaghul

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable édulcorée à l'aspartam : Sachet, boîte de 20.

COMPOSITION	*p sachet*
Ispaghul * (poudre de tégument de la graine)	3 g

* *Plantago ovata* Forssk.

Excipients : fructose, arôme prune (maltodextrine, gomme arabique, préparations aromatisantes, substances aromatisantes identiques aux naturelles, substances aromatisantes naturelles.), acide citrique anhydre, aspartam, silice colloïdale anhydre.

Excipients à effet notoire : fructose, aspartam.

Teneur en fructose : 3,566 g/sachet.

DC INDICATIONS

Médicament à base de plantes pour le traitement symptomatique de la constipation.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 sachet, une à trois fois par jour.

Population pédiatrique :

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Verser la poudre dans un grand verre puis remplir d'eau. Agiter et boire immédiatement.

Délai d'action au début du traitement : 12 à 24 heures.

Lors de la préparation du produit pour son administration, il est important d'essayer d'éviter d'inhaler la poudre et ceci afin de minimiser le risque de sensibilisation au tégument de la graine d'ispaghul.

Durée du traitement :

Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours de traitement, un médecin ou un pharmacien doit être consulté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients souffrant d'affection sténosante du tractus gastro-intestinal, de maladies œsophagiennes et du cardia, d'occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus) ou de paralysie de l'intestin ou de mégacôlon.
- Hypersensibilité au tégument de la graine d'ispaghul (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité connue (allergie) aux graines d'ispaghul. Voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Patients présentant une brusque modification de la fonction intestinale persistant depuis plus de 2 semaines.
- Un saignement rectal de cause indéterminée ou une absence de défécation après l'utilisation d'un autre laxatif.
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn).
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Fécalome.
- Patients ayant des difficultés de déglutition ou des troubles de la gorge.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence de l'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Un sachet contient 3,566 g de fructose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Une quantité suffisante de liquide doit toujours être absorbée (au minimum 90 ml d'eau par sachet).

Lorsque Transilane sans sucre est pris avec une quantité insuffisante de liquide, il peut causer une obstruction de la gorge ou de l'œsophage et entraîner un choc respiratoire. Les symptômes associés peuvent être une douleur thoracique, des vomissements ou des difficultés à avaler ou à respirer.

Les produits à base d'ispaghul ne doivent pas être utilisés en cas d'obstruction du tube digestif, de syndromes douloureux abdominaux, de nausées ou de vomissements sans avis médical, car ces symptômes peuvent être le signe d'une occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus).

Si des douleurs abdominales apparaissent, ou si les fèces sont irrégulières, il convient d'interrompre l'utilisation de Transilane sans sucre et de demander l'avis d'un médecin.

Le traitement des patients âgés ou affaiblis exige une surveillance médicale. Chez les personnes âgées, s'assurer que la ration hydrique est suffisante.

Afin de diminuer le risque d'obstruction gastro-intestinale (iléus), le tégument de la graine d'ispaghul ne peut être utilisé avec les médicaments connus pour inhiber le péristaltisme intestinal (ex. : opioïdes) que sous surveillance médicale.

En cas de mégacôlon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome).

Une utilisation prolongée dans le cadre du traitement de la constipation est déconseillée.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Avertissement lié aux risques d'hypersensibilité :

Chez les personnes pouvant être en contact prolongé avec le tégument de la graine d'ispaghul (par ex. : professionnels de santé, aides-soignants), des réactions allergiques peuvent survenir en cas d'inhalation de la poudre, ceci étant plus fréquent chez les personnes sensibles (allergiques). Cela peut parfois entraîner des réactions d'hypersensibilité (éventuellement graves) (cf Effets indésirables).

Il est recommandé d'évaluer les personnes à risque et, si cela est justifié, de réaliser des tests d'hypersensibilité spécifiques.

En cas de réaction d'hypersensibilité, toute exposition au produit doit être immédiatement arrêtée (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

Transilane sans sucre est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Chez les enfants et les adolescents, le traitement est essentiellement diététique et nécessite un avis médical.

Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, la prescription de laxatifs doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- L'absorption entérale de médicaments administrés de façon concomitante, tels que les minéraux (ex. : lithium), les vitamines (B_{12}), les glycosides cardiaques, les dérivés de la coumarine et la carbamazépine, peut être retardée. Pour cette raison, Transilane sans sucre ne doit pas être pris la ½ heure ou l'heure précédant ou suivant la prise de tout autre médicament.
- Les patients diabétiques ne doivent prendre Transilane sans sucre que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique.
- Le tégument de la graine d'ispaghul ne doit être utilisé de façon concomitante avec les hormones thyroïdiennes que sous surveillance médicale car il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'hormones thyroïdiennes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour avec Transilane sans sucre. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'ispaghul est insuffisant (moins de 300 suivis de grossesses) pour exclure tout risque.

Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal sont insuffisantes (cf Sécurité préclinique).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse et de l'allaitement que si nécessaire et si le changement du régime alimentaire est inefficace.

Les laxatifs de lest doivent être utilisés avant tout autre laxatif.

FERTILITÉ :

Chez le rat, il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la fertilité après administration orale (cf Sécurité préclinique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections gastro-intestinales :

En début de traitement, flatulence, douleurs abdominales, nausées, vomissements disparaissant généralement au cours du traitement. La fréquence est indéterminée.

Distension abdominale et risque d'obstruction œsophagienne ou intestinale par fécalome, particulièrement si le produit est avalé avec une quantité insuffisante d'eau. La fréquence est indéterminée.

Troubles du système immunitaire :

Le tégument d'ispaghul contient de puissants allergènes. L'exposition à ces allergènes peut survenir lors de l'administration orale, du contact avec la peau et par inhalation en cas de formulation sous forme de poudre. Du fait de ce potentiel allergique, les sujets exposés au produit peuvent développer des réactions d'hypersensibilité telles que rhinite, conjonctivite, bronchospasmes et, dans certains cas, anaphylaxie.

Des symptômes cutanés tels qu'exanthème et/ou prurit ont également été rapportés. Une attention particulière doit être accordée aux sujets qui préparent régulièrement les formulations sous forme de poudre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La fréquence est indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage peuvent être les suivants : douleur abdominale, flatulences, occlusion intestinale. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatifs de lest (code ATC : A06AC01).

La substance active, la poudre de tégument de la graine d'ispaghul, provient de l'épisperme et des couches adjacentes retirées des graines de la plante *Plantago ovata* Forssk.

La poudre de tégument de la graine d'ispaghul est particulièrement riche en fibres alimentaires et mucilages. Elle est capable d'absorber jusqu'à 40 fois son propre poids en eau. Elle est composée à 85 % de fibres hydrosolubles, elle est en partie susceptible de fermenter et agit par hydratation dans l'intestin.

La motilité intestinale et le transit peuvent être modifiés par la poudre de tégument de la graine d'ispaghul grâce à une stimulation mécanique de la paroi intestinale à la suite de l'augmentation de la masse intestinale par l'eau et la diminution de la viscosité du contenu luminal. Lorsqu'elle est prise avec une quantité suffisante de liquide, la poudre de tégument de la graine d'ispaghul produit une augmentation de volume et l'hydratation du bol intestinal ce qui facilite la défécation ; au même moment, la masse gonflée de mucilages forme une couche lubrifiante, ce qui rend le transit du contenu intestinal plus facile.

Délai d'action :

La poudre de tégument de la graine d'ispaghul agit comme laxatif dans les 12 à 24 heures après une seule administration. Parfois, l'effet maximum est atteint après 2 à 3 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La substance active partiellement soluble absorbe l'eau et gonfle pour former un mucilage. Les polysaccharides, comme celles contenues dans certaines fibres alimentaires, sont hydrolysées en monosaccharides avant absorption intestinale.

Les résidus de xylose de la chaîne principale et des chaînes latérales sont reliés par des liaisons B-glucosidiques, qui ne peuvent être rompues par les enzymes digestives humaines.

Moins de 10 % du mucilage est hydrolysé dans l'estomac, avec formation d'arabinose libre. L'absorption intestinale d'arabinose est environ de 85 % à 93 %.

A degrés variables, les fibres alimentaires sont fermentées par des bactéries dans le côlon provoquant une production de dioxyde de carbone, d'hydrogène, de méthane, d'eau et d'acides gras à chaîne courte qui sont absorbés et passent dans la circulation hépatique. Chez l'homme, de telles fibres atteignent le gros intestin sous forme hautement polymérisée, qui est fermentée jusqu'à une certaine limite, aboutissant à une augmentation de la concentration fécale et à l'excrétion d'acides gras à chaîne courte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans 3 études de 28 jours et une de 13 semaines, des rats ont été nourris sur des périodes pouvant aller jusqu'à 13 semaines avec du tégument de la graine d'ispaghul à des doses élevées pouvant représenter jusqu'à 10 % de leur alimentation (3876 à 11 809 mg/kg/jour correspondant à 3 à 16 fois la dose pour un homme de 60 kg). Les effets observés étaient une diminution des taux sériques des protéines totales, de l'albumine, de la globuline, du calcium, du potassium et du cholestérol, une diminution de la capacité de fixation du fer et une augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT.

L'absence d'augmentation des protéines urinaires et de différence dans la croissance des rats nourris par le tégument de la graine d'ispaghul pourrait démontrer l'absence d'effet indésirable sur le métabolisme protéique. Étant donné que l'absorption du tégument de la graine d'ispaghul est très faible, les examens histopathologiques étaient limités au tractus gastro-intestinal, au foie, aux reins et aux lésions macroscopiques, sans mise en évidence d'effet lié au traitement.

Dans une étude, chez le rat, de fertilité, de développement embryofœtal, et pré et postnatal (étude multigénérationnelle), le tégument de la graine d'ispaghul (0, 1, 2,5 ou 5 % du régime alimentaire) a été administré en continu sur deux générations. Pour la fertilité, le développement fœtal et la tératogenèse, la dose sans effet néfaste observable a été de 5 % du régime alimentaire, tandis que pour la croissance et le dévelop-

pement des petits, la dose sans effet néfaste observable a été de 1 % de l'alimentation sur la base de la réduction du poids corporel.
L'étude sur le développement embryofœtal chez les lapins (tégument de la graine d'ispaghul à 0, 2,5, 5 ou 10 % du régime alimentaire) doit être considérée comme préliminaire. Aucune conclusion ne peut en être déduite. Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont été réalisées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cf Posologie/Mode d'administration.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935086501 (1999, RCP rév 17.07.17).
Prix : 2,35 € (20 sachets).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

TRANSIPEG ®

macrogol 3350

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *pour solution buvable à 2,95 g :* Sachets, boîte de 30.
Poudre (blanche à blanchâtre) *pour solution buvable à 5,9 g :* Sachets, boîte de 20.
Modèles hospitaliers : Sachets, boîtes de 200.

COMPOSITION	*p sachet*
Macrogol 3350	2,95 g
ou	5,9 g

Excipients (communs) : chlorure de sodium, sulfate de sodium anhydre (E514), chlorure de potassium (E508), bicarbonate de sodium (E500), aspartam (E951), acésulfame de potassium, arôme citron [maltodextrine, saccharose, arôme citron, gomme arabique (E414), lécithine (E322), dioxyde de silicone (E551)].
Excipients à effet notoire : aspartam (E951), sodium (145 mg/sachet à 2,95 g ; 290 mg/sachet à 5,9 g), potassium (20 mg/sachet à 2,95 g ; 40 mg/sachet à 5,9 g), saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte.
La posologie est de 1 à 4 sachets à 2,95 g par jour ou de 1 à 2 sachets à 5,9 g par jour, en une seule prise, de préférence le matin.
La posologie moyenne est de 2 sachets à 2,95 g par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Chaque sachet doit être mis en solution dans 50 ml d'eau (sachet à 2,95 g), soit l'équivalent d'un demi-verre d'eau, ou dans 100 ml d'eau (sachet à 5,9 g), soit l'équivalent d'un verre d'eau.
La solution est à boire peu de temps après sa reconstitution.
L'effet de Transipeg se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant son administration.
Sujet âgé ou souffrant d'insuffisance rénale :
Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.
Le traitement doit être pris sur une courte période.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Colopathies inflammatoires sévères (telles que rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn) et mégacôlon toxique.
- Perforation/risque de perforation.
- Syndrome occlusif ou subocclusif, sténoses symptomatiques.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Si les personnes utilisant ce médicament pour la première fois n'obtiennent pas d'amélioration de leur état au bout de 2 semaines, elles doivent demander conseil à leur médecin.
En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient du polyéthylène glycol. De rares manifestations de type allergique et des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés uniquement pour de fortes doses de polyéthylène glycol, utilisées dans des préparations d'exploration colique.
En cas de régime sans sel ou pauvre en sel (insuffisants cardiaques, hypertendus), tenir compte de la teneur en sodium : 145 mg/sachet à 2,95 g ; 290 mg/sachet à 5,9 g.
Ce médicament contient du potassium : 40 mg (1 mmol) pour 2 sachets à 2,95 g ou 1 sachet à 5,9 g. En tenir compte dans la ration journalière en cas d'insuffisance rénale ou de régime contrôlé en potassium.

DC INTERACTIONS

L'ensemble des données disponibles fournies par les essais et l'expérience clinique a montré l'absence d'interactions entre Transipeg et d'autres médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, il n'y a pas de données disponibles sur les grossesses exposées au macrogol 3350.
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
En conséquence, et en prenant en compte la très faible absorption du macrogol 3350, l'utilisation de Transipeg peut être envisagée si besoin.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur l'excrétion du macrogol 3350 dans le lait. Le macrogol 3350 étant faiblement absorbé et quand cela s'avère nécessaire, la prescription de Transipeg peut être envisagée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :
- L'apparition de diarrhée d'intensité légère ou de selles liquides est un effet indésirable fréquent (> 1/10), en particulier en cas de dose trop élevée. Ces effets cèdent généralement en 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement. Le traitement peut ensuite être repris à une dose inférieure. Lors des essais cliniques contrôlés avec Transipeg 5,9 g, jusqu'à 40 % des patients ont rapporté au moins une fois un épisode de diarrhée ou de selle liquide.
- Des douleurs abdominales et des ballonnements ont également été rapportés fréquemment (⩾ 1/100, < 1/10), en particulier chez les sujets souffrant de troubles fonctionnels intestinaux.

Effets cutanés et sur les tissus sous-cutanés :
De très rares cas (< 1/10 000) de réactions anaphylactiques et allergiques à type d'urticaire, éruption, prurit ou œdème, ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage entraîne une diarrhée cédant à l'arrêt temporaire du traitement, ou à une réduction de la posologie. D'importantes pertes de liquide lors de diarrhées peuvent nécessiter une correction des troubles électrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Laxatif osmotique (code ATC : A06AD65).
Transipeg est un laxatif iso-osmotique, mélange de macrogol 3350 et d'électrolytes.
Les macrogols de haut poids moléculaire (3350) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.
Transipeg, mélange de macrogol 3350 et d'électrolytes, maintient un flux de liquide iso-osmotique sur toute la longueur du tractus intestinal.
Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La teneur en électrolytes de la solution reconstituée est telle que l'on peut considérer comme nuls les échanges électrolytiques entre l'intestin et le plasma.
Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 3350 après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Deux études de tératogénicité ont été conduites, l'une chez le rat et l'autre chez le lapin. Le macrogol 3350 a été administré par voie orale à des doses atteignant 2000 mg/kg/jour, entre J6 et J17 de la gestation chez le rat et entre J6 et J18 chez le lapin. Aucune des données des deux études n'a mis en évidence d'effet maternotoxique ou tératogène jusqu'à 2000 mg/kg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933686635 (1993, RCP rév 05.10.17) 30 sach 2,95 g.
3400955826101 (1993, RCP rév 05.10.17) 200 sach 2,95 g.
3400934424021 (1997, RCP rév 05.10.17) 20 sach 5,9 g.
3400956064113 (1997, RCP rév 05.10.17) 200 sach 5,9 g.
Prix : 3,88 € (30 sachets à 2,95 g).
2,85 € (20 sachets à 5,9 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

TRANSIPEGLIB ®

macrogol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *pour solution buvable à 5,9 g :* Sachets, boîte de 14.

COMPOSITION	*p sachet*
Macrogol 3350	5,9 g

Excipients : chlorure de sodium, sulfate de sodium anhydre (E154), chlorure de potassium (E508), bicarbonate de sodium (E500), aspartam (E951), acésulfame de potassium, arôme citron [maltodextrine, saccharose, arôme citron, gomme arabique (E414), lécithine (E322), dioxyde de silicone (E551)].
Teneur en sodium (290 mg par sachet).
Teneur en potassium (40 mg mg par sachet).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
La posologie est de 1 à 2 sachets par jour en une seule prise, de préférence le matin.
Chaque sachet doit être mis en solution dans 100 ml d'eau, soit l'équivalent d'un verre d'eau.
La solution est à boire peu de temps après sa reconstitution.
L'effet de Transipeglib 5,9 g, poudre pour solution buvable en sachet se manifeste dans les 24 à 48 h suivant son administration.
Sujet âgé ou souffrant d'insuffisance rénale :
Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.
Le traitement doit être pris sur une courte période. Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà d'une semaine sans avis médical.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Colopathies inflammatoires sévères (telles que rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn) et mégacôlon toxique.
- Perforation/risque de perforation.
- Syndrome occlusif ou subocclusif, sténoses symptomatiques.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons,
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Si les personnes, utilisant ce médicament pour la première fois, n'obtiennent pas d'amélioration de leur état au bout d'une semaine, elles doivent demander conseil à leur médecin.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient du polyéthylène glycol (macrogol). De rares manifestations de type allergique et des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés uniquement pour de fortes doses de polyéthylène glycol, utilisées dans les préparations d'exploration colique.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 290 mg de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 1 mmol (40 mg) de potassium par sachet. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'ensemble des données disponibles fournies par les essais et l'expérience clinique a montré l'absence d'interactions entre le macrogol 3350 et d'autres médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, il n'y a pas de données disponibles sur les grossesses exposées au macrogol 3350. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En conséquence, et en prenant en compte la très faible absorption du macrogol 3350, l'utilisation de macrogol 3350 peut être envisagée si besoin.
ALLAITEMENT :
Il n'y a pas de données sur l'excrétion du macrogol 3350 dans le lait. Le macrogol 3350 étant faiblement absorbé et quand cela s'avère nécessaire, l'utilisation de macrogol 3350 peut être envisagée au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :
- L'apparition de diarrhées, d'intensité légère, ou de selles liquides est un effet indésirable fréquent (> 1/10), en particulier en cas de doses trop élevées. Ces effets cèdent généralement en 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement. Le traitement peut ensuite être repris à une dose inférieure. Lors des essais cliniques contrôlés avec le macrogol 3350, jusqu'à 40 % des patients ont rapporté au moins une fois un épisode de diarrhée ou de selle liquide.
- Des douleurs abdominales et des ballonnements ont également été rapportés fréquemment (⩾ 1/100-< 1/10), en particulier chez les sujets souffrant de troubles fonctionnels intestinaux.

Effets cutanés et sur les tissus sous-cutanés :
De très rares cas (< 1/10 000) de réactions anaphylactiques et allergiques à type urticaire, éruption, prurit ou œdème, ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage entraîne une diarrhée cédant à l'arrêt temporaire du traitement, ou à une réduction de la posologie. D'importantes pertes de liquide lors de diarrhées peuvent nécessiter une correction des troubles électrolytiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Laxatif osmotique (code ATC : A06AD65).
Le macrogol 3350 est un laxatif iso-osmotique, mélange de macrogol 3350 et d'électrolytes. Les macrogols de haut poids moléculaire (3350) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux. Transipeglib 5,9 g, poudre pour solution buvable en sachet, mélange de macrogol 3350 et d'électrolytes, maintient un flux de liquide iso-osmotique sur la longueur du tractus intestinal. Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La teneur en électrolytes de la solution reconstituée est telle que l'on peut considérer comme nuls les échanges électrolytiques entre l'intestin et le plasma. Les données de pharmacocinétique confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 3350 après ingestion orale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Deux études de tératogénicité ont été conduites, l'une chez le rat et l'autre chez le lapin. Le macrogol 3350 a été administré par voie orale à des doses atteignant 2000 mg/kg/j, entre J6 et J17 de la gestation chez le rat et entre J6 et J18 chez le lapin. Aucune des données des 2 études n'a mis en évidence d'effet maternotoxique ou tératogène jusqu'à 2000 mg/kg/j.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400941537752 (2010, RCP rév 26.07.13).
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

Les spécialités faisant l'objet d'une RTU sont listées en début d'ouvrage (section grise)

TRANSULOSE ® gelée orale

lactulose, huile de paraffine spéciale solidifiée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gelée orale : Pot de 150 g.

COMPOSITION *p c à c*

Lactulose (DCI) .... 1,75 g
Huile de paraffine spéciale solidifiée .... 3,22 g
(soit en vaseline : 1,07 g/c à c et en paraffine liquide : 2,15 g/c à c).
Excipients : aspartam, cholestérol, acide lactique, huile de bixine, huiles essentielles de mandarine, de citron et d'orange douce.
Excipient à effet notoire : aspartam.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Constipation :

La posologie doit être adaptée à chaque sujet selon les résultats obtenus.

La posologie journalière est en moyenne :
- Traitement d'attaque : 2 à 3 cuillères à café par jour.
- Traitement d'entretien : 1 à 3 cuillères à café par jour.

Si une diarrhée se manifeste, diminuer la posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au lactulose ou à l'un des composants mentionnés à la rubrique Composition.
- Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...), syndrome occlusif ou subocclusif, perforation digestive ou suspicion de perforation digestive, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- En cas de phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une utilisation prolongée de ce médicament sans surveillance médicale est déconseillée.

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiénodiététique :
- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons ;
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Ce médicament peut être prescrit aux diabétiques car il ne contient pas de glucose.

L'utilisation prolongée d'huile de paraffine est susceptible de réduire l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

L'administration d'huile de paraffine chez les personnes allongées ou ayant des difficultés de déglutition doit être prudente en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipide.

Le produit devra être utilisé avec prudence chez les patients enclins à présenter des troubles hydroélectrolytiques (tels que les patients porteurs d'une altération de la fonction rénale ou hépatique, ou traités concomitamment par des diurétiques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse avec l'huile de paraffine disponible chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'huile de paraffine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

La diminution d'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est à prendre en compte.

ALLAITEMENT :

En raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les substances actives du médicament ne sont pas absorbées par le tractus intestinal. L'allaitement est donc possible lorsque la mère prend ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Ballonnements, selles semi-liquides. Ces phénomènes peuvent survenir en début de traitement, ils cessent après adaptation de la posologie.
- Rares cas de prurit, de douleurs anales et d'amaigrissement modéré.
- L'utilisation d'huile de paraffine expose au risque de suintement anal et parfois d'irritation péri-anale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptôme : diarrhée.

Traitement : arrêt du traitement ou diminution de la posologie. Correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques en cas de perte liquidienne importante.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : laxatif lubrifiant, Code ATC : A06AA51. (A : appareil digestif et métabolisme).

Ce médicament est un laxatif agissant selon deux mécanismes différents du fait de l'association de ses deux principes actifs.

Le lactulose augmente l'hydratation et le volume du contenu colique par effet osmotique.

L'huile de paraffine est un laxatif à action mécanique agissant en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles.

Par voie orale, son action se manifeste en 6 à 8 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lactulose, disaccharide de synthèse, traverse sans modification et sans résorption les parties hautes du tube digestif. Au niveau du côlon, sous l'effet de la flore saccharolytique locale, il est transformé en acides organiques (lactique et acétique), qui sont éliminés dans les selles.

L'huile de paraffine n'est pas absorbée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Durée de conservation après 1re ouverture : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933916794 (1995, RCP rév 24.02.17).
Prix : 4,04 € (pot de 150 g).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

TRANSVERCID ® 14,54 mg/12 mm

acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif pour application cutanée : Boîte de 8, sous sachets + 10 sparadraps.

COMPOSITION *p dispositif **

Acide salicylique .... 14,54 mg
Excipients : gomme de sterculia, propylèneglycol, macrogol 300, chlorure de N-(3-chloroallyl) hexaminium (Quaternium 15). *Film protecteur non amovible :* polyéthylène haute densité, coloré en bleu. *Support protecteur amovible :* polyester (Mylar). *Sparadrap :* polyéthylène basse densité adhésif acrylique.

* Dispositif de 12 mm de diamètre et de 96,94 mg sur une bande de polyester recouverte d'un film de polyéthylène.

DC INDICATIONS

Traitement local des verrues vulgaires, notamment des verrues multiples et/ou de grandes tailles (dont verrues plantaires).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Le soir avant le coucher, frotter légèrement la verrue avec une lime douce puis la nettoyer avec de l'eau tiède et du savon.
- Ouvrir le sachet sur un côté et sur toute la largeur. Écarter les bords, tirer doucement la languette transparente jusqu'au 1er dispositif, le décoller et l'appliquer sur la verrue. La partie en contact avec la languette support transparente s'applique sur la peau, et le film protecteur bleu apparaît sur la partie supérieure du dispositif.
- Maintenir le dispositif en place à l'aide d'une des bandes adhésives jointes dans le conditionnement ; laisser enfin agir le dispositif toute la nuit (au minimum 8 heures) et l'enlever le matin.
- Recommencer l'opération chaque soir, à l'aide d'un nouveau dispositif jusqu'à disparition de la verrue, sans toutefois dépasser 1 mois de traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation des verrucides doit faire l'objet de beaucoup de prudence en cas d'artérite, de diabète et chez les sujets atteints de neuropathies.
- En cas d'échec après 1 mois de traitement ou en cas de récidive, la conduite à tenir doit être réévaluée.
- En cas de douleur, d'irritation, d'ulcération, de saignements, le traitement devra être interrompu.
- Appliquer le dispositif sur la verrue à traiter en évitant le contact avec la peau saine et/ou les muqueuses.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de réaction locale autour de la verrue cédant à l'arrêt du traitement.
- Risque de survenue de douleur, d'irritation, d'ulcération, de saignements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Risque de brûlures en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Kératolytique (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934873331 (1998, RCP rév 04.10.16).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologiques Ducray.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

TRANSVERCID ® 3,62 mg/6 mm

acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif pour application cutanée : Boîte de 10, sous sachet + 10 sparadraps.

COMPOSITION *p dispositif**

Acide salicylique .... 3,62 mg
Excipients : gomme de sterculia, propylèneglycol, macrogol 300, chlorure de N-(3-chloroallyl) hexaminium (Quaternium 15). *Film protecteur non amovible :* polyéthylène haute densité, coloré en bleu. *Support protecteur amovible :* polyester (Mylar). *Sparadrap :* polyéthylène basse densité adhésif acrylique.

* Dispositif de 6 mm de diamètre et de 24,12 mg, sur une bande de polyester recouverte d'un film de polyéthylène.

DC INDICATIONS

Traitement local des verrues vulgaires de l'enfant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Le soir avant le coucher, après l'avoir fait tremper dans de l'eau tiède, frotter légèrement la verrue avec une lime douce, puis la nettoyer avec de l'eau tiède et du savon.
- Ouvrir le sachet sur un côté et sur toute la largeur. Écarter les bords, tirer doucement la languette jusqu'au premier dispositif, le décoller et l'appliquer sur la verrue. La partie en contact avec la languette support s'applique sur la peau, et le film protecteur bleu apparaît sur la partie supérieure du dispositif.
- Maintenir le dispositif en place à l'aide d'une des bandes adhésives jointes dans le conditionnement ; laisser enfin agir le dispositif toute la nuit (au minimum 8 heures), et l'enlever le matin.
- Recommencer l'opération chaque soir, à l'aide d'un nouveau dispositif, jusqu'à disparition de la verrue.

La durée du traitement est limitée à 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le traitement d'une verrue chez l'enfant de moins de 6 ans nécessite un avis médical.
- L'utilisation des verrucides doit faire l'objet de beaucoup de prudence en cas d'artérite, de diabète et chez les sujets atteints de neuropathies.
- En cas d'échec après 1 mois de traitement ou en cas de récidive, la conduite à tenir doit être évaluée par un médecin.
- Éviter le contact avec la peau saine et/ou les muqueuses lors de l'application.
- En cas de douleur, d'irritation, d'ulcération, de saignements, le traitement doit être interrompu.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament n'a pas d'indication chez la femme enceinte. D'une manière générale, l'acide salicylique est à utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de réaction locale autour de la verrue cédant à l'arrêt du traitement.
- Risque de survenue de douleur, d'irritation, d'ulcération, de saignements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Risque de brûlures en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : kératolytique (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935941299 (1994, RCP rév 04.10.16).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Laboratoires Dermatologiques Ducray.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

TRANXÈNE ® gélule et injectable

clorazépate dipotassique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 5 mg (rose et blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Gélule à 10 mg (rose) : Boîte de 30, sous plaquettes.
Gélule à 20 mg (bleu et blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 50, sous plaquettes.
Lyophilisat et solution pour usage parentéral IM, IV à 20 mg/2 ml :
Boîte de 5 flacons de poudre + 5 ampoules de solvant (2 ml).
Modèle hospitalier : Boîte de 20 flacons + 20 ampoules de solvant (2 ml).

COMPOSITION

Gélule : *p gélule*

Clorazépate dipotassique (DCI) .... 5 mg
ou 10 mg
ou 20 mg

Excipients (communs) : carbonate de potassium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, érythrosine E 127 (gél à 5 mg et à 10 mg) ou indigotine E 132 (gél à 20 mg). *Calibrage :* n° 3.

Lyophilisat et sol p us parentéral à 20 mg/2 ml : *p flacon*

Clorazépate dipotassique (DCI) .... 20 mg
Excipients : D-mannitol, carbonate dipotassique.
Solvant : hydrogénophosphate de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : potassium.

DC INDICATIONS

Gélules à 5 mg, 10 mg et 20 mg :
- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Lyophilisat et solution pour usage parentéral à 20 mg/2 ml :
- Urgences neuropsychiatriques :
  - crise d'angoisse paroxystique ;
  - crise d'agitation ;
  - prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :
    - prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,
    - traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.
- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Tranxène gélules :

Durée :
- Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 90 mg par jour ne sera pas dépassée.
- Gélule à 5 mg :
  Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
  - Adulte : La posologie habituelle chez l'adulte est de 5 à 30 mg par jour.
  - Enfant : L'utilisation doit être exceptionnelle et la posologie est de l'ordre de 0,5 mg/kg/jour en plusieurs prises.

- Gélules à 10 mg et à 20 mg :
  Réservé à l'adulte.
  La posologie chez l'adulte se situe entre 25 et 90 mg par jour.
- Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :
  Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Tranxène injectable :
Réservé à l'adulte.
Posologie :
Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible.
- Crise d'agitation/crise d'angoisse paroxystique :
  20 à 200 mg par jour en IM ou IV puis relais par des formes orales si nécessaire.
- Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible :
  50 à 100 mg sur 24 heures, si possible à la seringue électrique. Une surveillance clinique attentive est nécessaire.
- Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation :
  50 à 100 mg toutes les 3 ou 4 heures, sans dépasser la dose journalière de 800 mg. Une surveillance en continu des paramètres vitaux, de la fonction respiratoire et du niveau de conscience est indispensable. En fonction de la réponse clinique, dès que possible diminuer les doses et passer à la voie orale.
- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles : 20 à 50 mg par jour en IM ou en IV, un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique :
Il est recommandé de réduire la posologie initiale, de moitié, par exemple.
Durée du traitement :
Le traitement doit être aussi bref que possible.
En cas de relais par la voie orale, l'indication sera réévaluée régulièrement.

MODE D'ADMINISTRATION :
Tranxène injectable :
Voies intramusculaire ou intraveineuse **lente** ou perfusion.
En raison du risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide, l'injection intraveineuse doit être lente et faite dans une grosse veine (cf Effets indésirables).
Les injections intramusculaires doivent être profondes.
Il est nécessaire de disposer d'un matériel de réanimation respiratoire.
Éviter les mélanges dans la même seringue.
Utiliser le solvant spécifique à cette forme pharmaceutique.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Tolérance pharmacologique :
L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.
Dépendance :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.
Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement ;
- dose ;
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.
Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises ; ceci n'a pas été observé avec le clorazépate dipotassique, compte tenu de sa longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.
Phénomène de rebond :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :
Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Troubles du comportement et troubles paradoxaux :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.
Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité, colère ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Elles sont plus fréquemment observées chez les enfants et les sujets âgés.
Risque d'accumulation :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
Risque d'utilisation concomitante des benzodiazépines avec les opioïdes :
L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris le clorazépate dipotassique, et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.
Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante du clorazépate dipotassique et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite pour une durée la plus courte possible et le patient doit être étroitement suivi pour tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation (cf Interactions).
Sujet âgé :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation, de sensations ébrieuses et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Une diminution de la posologie est recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).
Suicide et dépression :
Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicides chez les patients dépressifs ou non, traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le clorazépate dipotassique. Le lien de causalité n'a pas été établi.
Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur ou une anxiété associée à une dépression :
Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.
Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.
Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde).
Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).
La prise d'alcool ou de produits en contenant est déconseillée (cf Interactions).
Enfant (gélule à 5 mg) :
Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible.
Lyophilisat et solution pour usage parentéral à 20 mg/2 ml :
Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 17 mg de potassium par flacon de 20 mg/2 ml de solution reconstituée. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant pour des doses supérieures à 40 mg de solution reconstituée.

DC INTERACTIONS
Associations déconseillées :
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Sodium (oxybate de) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres benzodiazépines ; anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate) ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques et les barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Opioïdes : l'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.
Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de clorazépate est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.
En cas de prescription de clorazépate à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.
En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par clorazépate, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :
L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence, d'amnésie, d'altération de la vigilance et de diminution de la force musculaire.
L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).
Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
Effets indésirables neuropsychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Troubles cognitifs tels que troubles de la mémoire (amnésie antérograde), qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, troubles de l'attention et troubles de la parole.
- Troubles du comportement et troubles paradoxaux, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation, hallucinations, état confuso-onirique.
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Confusion, baisse de vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés :
- Éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux :
- Hypotonie musculaire, asthénie.
- Chute.
- Tranxène injectable : risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide.

Effets indésirables oculaires :
- Diplopie.

Affections du système immunitaire :
- Réactions d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).
En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC, pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.
Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes.
Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques, code ATC : N05BA05 (N : Système nerveux central).
Le clorazépate appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ_1 et BZ_2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption (gélule) :
La majeure partie (80 %) du clorazépate est rapidement décarboxylée dans l'estomac pour donner du desméthyldiazépam, dont la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ (Tmax $\simeq$ 1 heure).

Distribution :
Après injection IM ou IV de 50 mg de clorazépate dipotassique, celui-ci et son principal métabolite, le desméthyldiazépam, atteignent des concentrations plasmatiques maximales entre une demi-heure et une heure pour la voie intramusculaire, beaucoup plus précocement pour la voie intraveineuse.
Le volume de distribution du desméthyldiazépam est de l'ordre de 1 l/kg.
La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %.
Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.
Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.
Métabolisme et élimination :
Le métabolite principal du clorazépate est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus importante que celle de la molécule mère (entre 30 et 150 heures).
L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazépam.
L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.
Populations à risque :
- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe de diminuer les doses.
- Insuffisant hépatique : on note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.

DP INCOMPATIBILITÉS
Lyophilisat et solution pour usage parentéral :
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Gélules à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Lyophilisat et solution pour usage parentéral :
Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après reconstitution de la solution :
La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Gélules à 5 mg et à 10 mg, et lyophilisat et solution pour usage parentéral IM, IV à 20 mg/2 ml : Durée de prescription limitée à 12 semaines.
Gélule à 20 mg : Prescription limitée à 28 jours. Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999). Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien. Ces dispositions ne s'appliquent pas aux prescriptions devant être exécutées au cours d'une hospitalisation.
AMM 3400937701297 (2006, RCP rév 03.03.17) 5 mg x 30.
3400955900290 (1996, RCP rév 03.03.17) 5 mg x 50.
3400937701358 (2006, RCP rév 03.03.17) 10 mg x 30.
3400955900351 (1996, RCP rév 03.03.17) 10 mg x 50.
3400936298859 (1975/88, RCP rév 13.10.17) 20 mg x 28.
3400956536238 (1975/88, RCP rév 13.10.17) 20 mg x 50.
3400932430161 (1988, RCP rév 13.10.17) 5 fl + amp 20 mg.
3400955409366 (1988, RCP rév 13.10.17) 20 fl + amp 20 mg.
Prix : 1,69 € (30 gélules à 5 mg).
2,70 € (30 gélules à 10 mg).
4,67 € (28 gélules à 20 mg).
17,68 € (sol inj 20 mg/2 ml, 5 fl + 5 amp).
Remb Séc soc à 65 %. Collect (gélules).
Modèle hospitalier : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TRASICOR voie orale
oxprénolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antiarythmiques
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

TRASICOR RETARD voie orale
oxprénolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antiarythmiques
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs
- Cardiologie, Angéiologie / Insuffisance coronarienne

TRASITENSINE voie orale
chlortalidone, oxprénolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

TRAVATAN ®
travoprost

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 40 µg/mL (incolore et limpide) : Flacon de 4 mL contenant de 2,5 mL de solution, avec embout de dispensation sous sachet.

COMPOSITION *p flacon*
Travoprost (DCI) .... 100 µg
Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40), acide borique (E 284), mannitol (E 421), chlorure de sodium, propylène glycol (E 1520), hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau purifiée. *Conservateur :* polyquaternium-1 (polyquad).
Excipients à effets connus :
Teneur en polyquaternium-1 (polyquad) : 10 µg/mL.
Propylèneglycol : 7,5 mg/mL.
Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) : 2 mg/mL.
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS
Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert (cf Pharmacodynamie).
Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
- Utilisation chez les adultes et les sujets âgés :
La posologie est de 1 goutte de Travatan dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour. L'effet est optimal si le traitement est administré le soir.
Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.
En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les médicaments doivent être administrés avec au moins 5 minutes d'écart (cf Interactions).
Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).
En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomateux ophtalmique par Travatan, l'autre médicament doit être interrompu et Travatan doit être commencé le jour suivant.
- Insuffisants hépatiques et rénaux :
Travatan a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
- Sujets pédiatriques :
Travatan peut être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans à la même posologie que chez l'adulte. Cependant, les données pour le groupe d'âge 2 mois à 3 ans (9 patients) sont limitées (cf Pharmacodynamie).
La tolérance et l'efficacité de Travatan chez les enfants de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie oculaire.
Les patients portant des lentilles de contact doivent se référer à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Le patient doit retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation.
Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Modification de la couleur des yeux :
Travatan peut modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant le nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de changement permanent de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont actuellement pas connus. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Le changement de la couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron ; cependant, il a également été observé chez des patients ayant des yeux marron. Généralement, pour l'œil concerné, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, et l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée.
Modification de la peau périorbitaire et palpébrale :
Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation de Travatan a été rapporté chez 0,4 % des patients. Des changements périorbitaires et ciliaires se traduisant par un approfondissement du sillon palpébral ont été observés avec les analogues de prostaglandines.
Travatan peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s). Au cours des essais cliniques, ces changements, représentés par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils, ont été observés chez la moitié des patients environ. Le mécanisme de modifications des cils et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus.
Lors des études chez le singe, Travatan a entraîné une légère augmentation de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme étant spécifique à l'espèce.
Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Travatan sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaire, congénital, à angle étroit ou à angle fermé. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne les atteintes oculaires d'origine thyroïdienne, le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et les glaucomes pigmentaire ou pseudoexfoliatif. Par conséquent, Travatan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active.
Patients aphaques :
Des œdèmes maculaires ont été rapportés durant le traitement avec les analogues de la prostaglandine $F_{2\alpha}$.
Il est recommandé d'utiliser Travatan avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture capsulaire du cristallin ou porteurs d'implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'œdème maculaire cystoïde.
Iritis/uvéites :
Chez les patients présentant des facteurs de risque connus aux iritis/uvéites, Travatan devra être utilisé avec précaution.
Contact avec la peau :
Le contact cutané avec Travatan doit être évité étant donné que l'absorption transdermique a été démontrée chez le lapin.
Les prostaglandines et les analogues de prostaglandines sont des substances biologiquement actives pouvant être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront prendre des précautions appropriées pour éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec le contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée.
Lentilles de contact :
Les patients doivent être informés d'enlever leurs lentilles de contact avant instillation de Travatan et d'attendre 15 minutes après l'instillation de Travatan avant de poser des lentilles de contact.
Excipients :
Travatan contient du propylèneglycol qui peut entraîner une irritation cutanée.
Travatan contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées.
Sujets pédiatriques :
L'efficacité et la tolérance dans le groupe d'âge 2 mois à 3 ans (9 patients) sont limitées (cf Pharmacodynamie).
Aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 2 mois.
Pour les enfants de moins de 3 ans qui souffrent principalement de GCP (glaucome congénital primaire), la chirurgie (en particulier la trabéculotomie/goniotomie) reste le traitement de première intention.
Aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible pour les sujets pédiatriques.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interactions n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
FEMMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ENCEINTES/CONTRACEPTION :
Travatan ne doit pas être utilisé chez la femme susceptible d'être enceinte à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (cf Sécurité préclinique).
GROSSESSE :
Le travoprost a des effets pharmacologiques puissants sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. Travatan ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du travoprost dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont démontré une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait maternel.
L'utilisation de Travatan n'est pas recommandée pendant l'allaitement.
FÉCONDITÉ :
Il n'existe pas de donnée sur les effets de Travatan sur la fécondité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du travoprost sur la fécondité à des doses 250 fois supérieures aux doses oculaires maximales recommandées chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Travatan n'a pas ou n'a qu'une influence négligeable sur la capacité à conduire et à utiliser des machines, cependant, comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Au cours des études cliniques pour Travatan, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperémie oculaire et une hyperpigmentation de l'iris, survenant respectivement chez environ 20 % et 6 % des patients.
Liste des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants sont classés de la façon suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, ⩽ 1/100), rare (⩾ 1/10 000, ⩽ 1/1000), très rare (⩽ 1/10 000) ou inconnu (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables ont été obtenus à partir d'études cliniques et de données postmarketing sur Travatan.

Infections et infestations :	
Rare	Herpes simplex, kératite herpétique
Affections du système immunitaire :	
Peu fréquent	Hypersensibilité, allergie saisonnière
Affections psychiatriques :	
Inconnu	Dépression, anxiété
Affections du système nerveux :	
Peu fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse, anomalie du champ visuel
Rare	Dysgueusie
Affections oculaires :	
Très fréquent	Hyperémie oculaire
Fréquent	Hyperpigmentation de l'iris, douleur oculaire, gêne oculaire, sécheresse oculaire, prurit oculaire, irritation de l'œil
Peu fréquent	Érosion de la cornée, uvéite, iritis, inflammation de la chambre antérieure, kératite, kératite ponctuée, photophobie, sécrétions oculaires anormales, blépharite, érythème des paupières, œdème périorbital, prurit des paupières, baisse de l'acuité visuelle, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, conjonctivite, ectropion, cataracte, bord de la paupière croûteux, croissance des cils, coloration des cils, asthénopie
Rare	Iridocyclite, inflammation de l'œil, photopsie, eczéma des paupières, œdème conjonctival, effet de halo, follicules conjonctivaux, hypoesthésie oculaire, meibomite, pigmentation de la chambre antérieure, mydriase, épaississement des cils
Inconnu	Œdème maculaire, yeux enfoncés
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Inconnu	Vertige, acouphènes
Affections cardiaques :	
Peu fréquent	Palpitations
Rare	Fréquence cardiaque irrégulière, fréquence cardiaque diminuée
Inconnu	Douleur thoracique, bradycardie, tachycardie
Affections vasculaires :	
Rare	Diminution de la pression artérielle diastolique ou augmentation de la pression artérielle systolique, hypotension, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Peu fréquent	Dyspnée, asthme, congestion nasale, irritation de la gorge
Rare	Trouble respiratoire, douleur oropharyngée, toux, dysphonie
Inconnu	Asthme aggravé
Affections gastro-intestinales :	
Rare	Réactivation d'ulcère gastroduodénal, affection gastro-intestinale, constipation, bouche sèche
Inconnu	Diarrhée, douleur abdominale, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Hyperpigmentation cutanée (péri-oculaire), coloration de la peau, texture anormale des cheveux, hypertrichose

Rare	Dermatite allergique, dermatite de contact, érythème, rash, modification de la couleur des cheveux, madarose
Inconnu	Prurit, croissance anormale des cheveux
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Rare	Douleur musculosquelettique
Inconnu	Arthralgie
Affections rénales et urinaires :	
Inconnu	Dysurie, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Rare	Asthénie
Exploration :	
Inconnu	Augmentation d'un antigène prostatique spécifique

Sujets pédiatriques :
Lors d'un essai clinique de phase 3 d'une durée de 3 mois et d'une étude pharmacocinétique d'une durée de 7 jours, chez les 102 patients pédiatriques exposés à Travatan, le type et les caractéristiques des effets indésirables déclarés ont été similaires à ce qui a été observé pour les patients adultes. Les profils de tolérance à court terme pour les différents sous-groupes pédiatriques ont également été similaires (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables le plus souvent déclarés chez les sujets pédiatriques ont été l'hyperémie oculaire (16,9 %) et la croissance des cils (6,5 %). Dans une étude similaire de 3 mois chez des patients adultes, ces événements sont survenus avec une incidence de 11,4 % et 0,0 % respectivement.
Les effets indésirables supplémentaires déclarés pour les enfants dans l'étude pédiatrique sur 3 mois (n = 77) comparés à une étude similaire chez l'adulte (n = 185) ont inclus érythème des paupières, kératite, augmentation de la sécrétion lacrymale, et photophobie. Ces effets ont tous été déclarés avec une incidence de 1,3 % alors qu'aucun n'avait été observé chez l'adulte.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Un surdosage local est peu probable et n'est vraisemblablement pas associé à une toxicité. Un surdosage oculaire de Travatan peut être rincé avec de l'eau tiède. Le traitement d'une ingestion orale suspectée est symptomatique et de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques ; préparations antiglaucomateuses et myotiques ; analogues des prostaglandines (code ATC : S01EE04).
Mécanisme d'action :
Le travoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines et diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Après une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes excédant 24 heures.
Efficacité et sécurité clinique :
Lors d'un essai clinique, une réduction de la pression intraoculaire de 8 à 9 mmHg (environ 33 %) par rapport à la pression intraoculaire de base de 24 à 26 mmHg a été obtenue chez des patients qui présentaient un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et qui avaient été traités par du Travatan (conservé avec du polyquaternium-1) à raison d'une fois par jour, le soir.
Les données relatives à l'administration conjointe de Travatan avec du timolol 0,5 % et les données limitées de l'administration conjointe avec la brimonidine 0,2 % ont été rassemblées au cours des essais cliniques montrant un effet additif de Travatan avec ces médicaments antiglaucomateux. Aucune donnée clinique sur l'utilisation conjointe avec les autres médicaments oculaires hypotensifs n'est disponible.
Pharmacologie secondaire :
Chez le lapin, le travoprost augmente significativement le flux sanguin à la tête du nerf optique dans les 7 jours suivant l'instillation oculaire (1,4 µg, une fois par jour). Travatan conservé avec le polyquaternium-1 a entraîné une toxicité minimale pour la surface oculaire par rapport aux collyres conservés avec du chlorure de benzalkonium, lors de l'application sur les cellules cornéennes humaines ou après administration locale oculaire chez le lapin.
Sujets pédiatriques :
L'efficacité de Travatan chez l'enfant âgé de 2 mois à moins de 18 ans a été démontrée lors d'une étude clinique de 12 semaines en double aveugle de travoprost comparé à timolol chez 152 patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome pédiatrique. Les patients ont reçu soit du travoprost à 0,004 % une fois par jour, soit du timolol 0,5 % (ou 0,25 % pour les patients de moins de 3 ans) deux fois par jour. Le critère principal d'efficacité était le changement de la pression intraoculaire (PIO) par rapport à la valeur initiale à la Semaine 12 de l'étude. Les réductions moyennes de la pression intraoculaire dans les groupes travoprost et timolol ont été équivalentes (cf tableau 1).
Dans les groupes d'âge 3 ans à < 12 ans (n = 36) et 12 ans à < 18 ans (n = 26), la réduction moyenne de la PIO à la Semaine 12 dans le groupe travoprost était similaire à celle du groupe timolol. La réduction moyenne de la PIO à la Semaine 12 dans le groupe d'âge 2 mois à < 3 ans était de 1,8 mmHg dans le groupe travoprost et de 7,3 mmHg dans le groupe timolol. Les réductions de la PIO pour ce groupe d'âge étaient observées pour 6 patients seulement dans le groupe timolol et 9 patients dans le groupe travoprost où 4 patients du groupe travoprost par rapport à 0 patients dans le groupe timolol avaient une réduction moyenne de la PIO non significative à la Semaine 12. Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 2 mois.
L'effet sur la PIO a été observé après la seconde semaine de traitement et a été constamment maintenu tout au long de la période d'étude de 12 semaines pour tous les groupes d'âge.
Tableau 1 : Comparaison du changement de la PIO moyenne par rapport à la valeur initiale (mmHg) à la Semaine 12

Travoprost		Timolol			
N	Moyenne (SE)	N	Moyenne (SE)	Différence moyenne[a]	(IC 95 %)
53	– 6,4 (1,05)	60	– 5,8 (0,96)	– 0,5	(– 2,1 ; 1,0)

SE = Écart-type ; IC = Intervalle de confiance.
a) La différence moyenne est Travoprost - Timolol. Les estimations sont fondées sur les moyennes des moindres carrés dérivées d'un modèle statistique qui rend compte des mesures corrélées de la PIO parmi les patients dont le diagnostic de PIO primaire et de base sont dans le modèle.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Le travoprost est une prodrogue de type ester. Il est absorbé à travers la cornée où l'ester d'isopropyl devient actif après hydrolyse en acide. Des études chez le lapin ont montré que des pics de concentration, dans l'humeur aqueuse, de 20 ng/mL en acide libre ont été atteints une à deux heures après instillation oculaire de Travatan. Les concentrations dans l'humeur aqueuse déclinent avec une demi-vie de 1,5 heure environ.
Distribution :
Suite à l'administration locale oculaire de Travatan chez des volontaires sains, une faible exposition systémique à la forme active (acide libre) a été démontrée. Des pics de concentrations plasmatiques de forme active (acide libre) de 25 pg/mL ou moins ont été observés entre 10 à 30 minutes après administration. Ainsi, les niveaux plasmatiques diminuent rapidement au-dessous de la valeur quantifiable de 10 pg/mL une heure après administration. En raison de la faible concentration plasmatique et de l'élimination rapide après administration locale, la demi-vie d'élimination de la forme active (acide libre) n'a pas pu être déterminée.
Biotransformation :
Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de sa forme active (acide libre). Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ endogène, qui sont caractérisés par la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle ainsi que la scission par oxydation β de la partie supérieure de la chaîne.
Élimination :
Le travoprost sous forme d'acide libre et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins.
Travatan a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.
Population pédiatrique :
Une étude pharmacocinétique chez des patients âgés de 2 mois à 18 ans a démontré une exposition plasmatique au travoprost sous forme d'acide libre très faible, avec des concentrations allant d'une valeur inférieure à la limite de dosage de 10 pg/mL à 52,0 pg/mL. Tandis que la majorité des valeurs plasmatiques dans toutes les études était non quantifiable, rendant les comparaisons statistiques de l'exposition systémique à travers les groupes d'âge irréalisables, la tendance générale montre que l'exposition plasmatique au travoprost sous forme d'acide libre après une administration topique de Travatan est extrêmement faible à travers tous les groupes d'âge évalués.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Chez le singe, lors des études de toxicité oculaire, l'administration de travoprost à une dose de 0,45 µg, deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale. Chez le singe, l'instillation de travoprost à des concentrations allant jusqu'à 0,012 % dans l'œil droit, deux fois par jour pendant un an, n'a conduit à aucune toxicité systémique.
Des études de toxicité de reproduction du travoprost par voie systémique ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin. Les résultats sont liés à l'activité agoniste du récepteur FP de l'utérus avec létalité embryonnaire précoce, perte post-implantation, fœtotoxicité. Chez la rate gravide, l'administration systémique de travoprost à des doses plus de 200 fois supérieures à la dose thérapeutique pendant la période d'organogenèse a conduit à une augmentation de l'incidence des malformations. Après administration de ^{3}H-travoprost chez des rates gravides, une faible radioactivité a été mesurée dans le liquide amniotique et dans les tissus fœtaux. Les études de reproduction et de développement ont démontré un effet abortif potentiel avec un taux élevé chez le rat et la souris (respectivement de 180 pg/ml et de 30 pg/ml dans le plasma) avec une exposition 1,2 à 6 fois supérieure à l'exposition thérapeutique (jusqu'à 25 pg/ml).

DP INCOMPATIBILITÉS
Aucune connue.
Des études spécifiques d'interactions *in vitro* avec Travatan et des médicaments contenant du thiomersal ont été effectuées. Aucune précipitation n'a été observée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Jeter 4 semaines après la première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/01/199/001 ; CIP 3400935847638 (RCP rév 20.04.17).
Prix : 15,47 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 30.05.17 pour les sujets pédiatriques de 2 mois à 18 ans (demande à l'étude).
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TRÉDÉMINE ®
niclosamide

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à croquer à 500 mg (jaune pâle) : Boîte de 4, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION
p cp
Niclosamide (DCI) anhydre .... 500 mg
Excipients : povidone, laurylsulfate de sodium, vanilline, saccharine sodique, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS
Traitement des tæniasis à Tænia saginata (bœuf), à Tænia solium (porc), à Diphyllobotrium latum (poisson), à Hymenolepis nana.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
POSOLOGIE :
Tænia saginata, Tænia solium, Diphyllobotrium latum :
La veille au soir, le patient fera un repas léger et restera à jeun jusqu'à 3 heures après la dernière prise, sans boire ni manger. Le traitement dure un jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 25 kg (soit environ 8 ans) :
  - 2 comprimés le matin à jeun ;
  - 2 comprimés une heure plus tard.
- Chez l'enfant de 12 à 25 kg (soit environ de 30 mois à 8 ans) :
  - 1 comprimé le matin à jeun ;
  - 1 comprimé une heure plus tard.
- Chez le nourrisson de moins de 12 kg (soit moins de 30 mois) :
  - ½ comprimé le matin à jeun ;
  - ½ comprimé une heure plus tard.

Hymenolepis nana :
Le traitement dure 7 jours consécutifs. Administrer des jus de fruits acides pour favoriser l'élimination des mucosités protégeant le cestode.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 25 kg (soit environ 8 ans) :
  - le 1er jour : 4 comprimés à répartir au cours des repas ;
  - les 6 jours suivants : 2 comprimés à la fin d'un repas.
- Chez l'enfant de 12 à 25 kg (soit environ de 30 mois à 8 ans) :
  - le 1er jour : 2 comprimés à répartir au cours des repas ;
  - les 6 jours suivants : 1 comprimé à la fin d'un repas.
- Chez le nourrisson de moins de 12 kg (soit moins de 30 mois) :
  - le 1er jour : 1 comprimé ;
  - les 6 jours suivants : ½ comprimé.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être mastiqués longuement et complètement, puis avalés avec très peu d'eau afin que le médicament arrive au niveau de l'estomac sous forme pulvérulente. Pour les enfants de moins de 6 ans, écraser préalablement les comprimés.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En cas de constipation chronique, l'administration d'un purgatif est nécessaire la veille.
Tænia solium : un purgatif salin est recommandé 2 heures après la prise. De même, un antiémétique peut être administré avant le traitement.
La prise de boissons alcoolisées est susceptible d'augmenter la résorption digestive et doit être évitée.
Les selles seront observées dans les 3 à 6 mois suivant la cure afin de s'assurer de la guérison.
L'observation d'anneaux dans les selles durant cette période signifie l'échec du traitement.

DC INTERACTIONS
Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au niclosamide est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence d'étude, à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastralgies).
- Exceptionnellement : chocs anaphylactiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Un laxatif ou un lavement peuvent être efficaces. Il convient de ne pas provoquer de vomissements en cas d'infestation par Tænia solium du fait d'un risque de dissémination des œufs par voie digestive haute.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anthelminthique (P : parasitologie). Code ATC : P02DA01.
Le niclosamide est un anthelminthique agissant en inhibant la fixation du glucose par le ténia. Il est actif sur :
- Tænia saginata (ténia du bœuf),
- Tænia solium (ténia du porc),
- Diphyllobotrium latum (ténia du poisson),
- Hymenolepis nana (ténia nain).

Il n'est pas actif sur les formes larvaires de Tænia solium (cysticerque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le niclosamide est très peu résorbé par voie digestive.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400931077503 (1964/97, RCP rév 15.09.16).
Prix : 2,79 € (4 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merus Labs Luxco II Sarl 26-28, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg, Luxembourg.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

TRENTADIL voie orale
bamifylline chlorhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

TRI MINULET voie orale
éthinylestradiol, gestodène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Gynécologie, Obstétrique / Contraception

TRIAFEMI ®

norgestimate, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (7 blancs, 7 bleu ciel, 7 bleu foncé) *:* Boîte de 3 plaquettes thermoformées de 21.

COMPOSITION

Comprimé blanc :	*p cp*
Norgestimate	0,180 mg
Éthinylestradiol	0,035 mg
Comprimé bleu ciel :	*p cp*
Norgestimate	0,215 mg
Éthinylestradiol	0,035 mg
Comprimé bleu foncé :	*p cp*
Norgestimate	0,250 mg
Éthinylestradiol	0,035 mg

Excipients (communs) : lactose anhydre, amidon prégélatinisé, crospovidone, stéarate de magnésium, et laque aluminique d'indigotine (uniquement pour les comprimés bleu ciel et bleu foncé).
Excipient à effet notoire : lactose anhydre.

DC INDICATIONS

Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ; ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire.
La décision de prescrire Triafemi doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Triafemi en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Début du traitement de l'acné et de la contraception orale :
1er comprimé à prendre le 1er jour des règles.

Relais d'un autre estroprogestatif :
Prendre le 1er comprimé après un arrêt de 7 jours si la précédente plaquette contenait 21 comprimés (6 jours si elle en contenait 22 et sans intervalle si elle en contenait 28).
En cas d'absence d'hémorragie de privation pendant les 6 ou 7 jours qui suivent l'arrêt de la pilule précédente, s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer le traitement.
Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois ; les premiers signes d'amélioration clinique de l'acné se manifestent au bout de 2 mois, parfois plus.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :
L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.
Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.
En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'une contraception orale, interrompre immédiatement le traitement :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse : présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p ex thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle : présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p ex infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p ex angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire : présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p ex accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Tumeurs malignes du sein et de l'utérus.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Tumeurs hypophysaires.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Connectivites.
- Porphyries.
- En association avec le millepertuis.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :
- Tabagisme.
- Affections métaboliques: diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille^2 > 30 kg/m^2).
- Otosclérose.
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome).
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée.
- Insuffisance rénale.
- Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure.
- *Herpes gestationis.*
- En association avec les inducteurs enzymatiques (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Triafemi doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Triafemi doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Troubles circulatoires :

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate (incluant Triafemi) ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Triafemi doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Triafemi, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6(1) développeront une TEV sur une période d'un an.
Les données disponibles à ce jour suggèrent que le risque de TEV associé à l'utilisation de CHC contenant du norgestimate est similaire à celui associé à l'utilisation de CHC contenant du lévonorgestrel.
Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

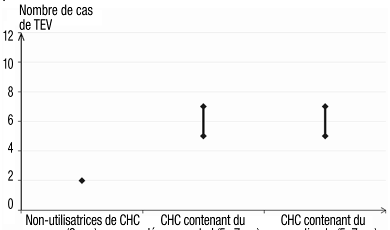

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p ex les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Triafemi est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : L'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Triafemi n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge.	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p ex « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p ex).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p ex accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :
Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Triafemi est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).
Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age.	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme.	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle.	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine.	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires.	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).
Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers gynécologiques :
- Une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. L'augmentation du risque ne semble pas dépendante de la durée d'utilisation ni de l'existence de facteurs de risque tels que la nulliparité et les antécédents familiaux de cancer du sein. Cette augmentation est transitoire et disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation. La surveillance clinique plus régulière des femmes sous contraceptif oral, permettant un diagnostic plus précoce, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqué. Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs oraux dont les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques éventuels.
- Par ailleurs, la contraception orale diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'utérus (endomètre).

Consultation/examen médical :
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Triafemi, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Triafemi comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis.
La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes présentant : épilepsie, migraine, asthme, antécédents vasculaires artériels familiaux et varices.
- La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif masculin, spermicides), jusqu'à la reprise de la plaquette suivante.
- Des métrorragies et des spottings peuvent apparaître, plus particulièrement pendant les premiers mois d'utilisation. Ils cessent en général spontanément et il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement. Si ces saignements persistent ou apparaissent pour la première fois après une utilisation prolongée, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose.
- En cas de chloasma apparu lors d'une grossesse, il est recommandé d'éviter les expositions solaires.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.
La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (cf aussi ci-dessous Associations nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Nelfinavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

A prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.
En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes seuls ou en association, en début de grossesse.
Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents comme celui présenté dans cette spécialité, nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques.
En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estroprogestatifs n'en justifie pas l'interruption.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Triafemi (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
(Cf Contre-indications)
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Effets indésirables rares mais devant faire interrompre le traitement :
- accidents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ;
- hypertension artérielle, coronaropathies ;
- hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie), diabète ;
- mastodynie sévère, mastopathie bénigne ;
- adénome hypophysaire à prolactine (éventuellement révélé par une galactorrhée) ;
- céphalées importantes et inhabituelles, migraines, vertiges, modification de la vision ;
- exacerbation d'une comitialité ;
- adénome hépatique, ictères cholestatiques ;
- chloasma.

Effets indésirables plus fréquents, n'empêchant pas habituellement la poursuite du traitement :
- nausées, céphalées banales, prise de poids, irritabilité, jambes lourdes ;
- tension mammaire, saignements intermenstruels, oligoménorrhée, aménorrhée, modification de la libido ;
- irritation oculaire par les lentilles de contact.

Rarement : Séborrhée, hypertrichose.
Autres : Lithiase biliaire : augmentation du risque (environ doublé chez les utilisatrices).
Effets à l'arrêt du traitement :
Aménorrhées post-thérapeutiques.
Des aménorrhées avec anovulation (survenant plus volontiers chez les femmes ayant des antécédents de cycles irréguliers) peuvent s'observer à l'arrêt du traitement. Elles cèdent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut se manifester par des signes digestifs (nausées, vomissements...) et des troubles du cycle.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle (code ATC : G03AB).
Estroprogestatif combiné minidosé, triphasique.
Le norgestimate est un progestatif de 3e génération appartenant à la classe thérapeutique des gonanes.
Cette combinaison estroprogestative agit par suppression des gonadotrophines. Bien que le mécanisme premier de cette action soit l'inhibition de l'ovulation, d'autres modifications ont lieu comme : la modification de la glaire cervicale et de l'endomètre.
L'indice de Pearl de cet estroprogestatif (nombre de grossesses pour 100 années-femmes) est de 0 à 0,77 (48 598 cycles). L'indice de Pearl tient compte de toutes les grossesses survenues au cours des études y compris chez les femmes n'ayant pas pris correctement les comprimés (oublis).
Cette association augmente le taux de SHBG (sex hormone-binding globulin) et diminue celui de la testostérone libre, à l'instar d'associations estroprogestatives comparables.
Triafemi a été testé contre un placebo au cours de 2 études cliniques randomisées et en double aveugle chez des femmes présentant une acné légère à modérée. Triafemi n'a pas été testé contre un autre traitement hormonal antiacnéique.
A partir de travaux *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines transfectées exprimant le récepteur aux androgènes, les propriétés suivantes ont été démontrées mais n'ont pas fait l'objet d'études *in vivo :*
- le norgestimate et le déacétyl-norgestimate présentent une inhibition compétitive avec les androgènes pour la liaison au récepteur (sur des cellules PALM de cancer prostatique : PC3 Androgen Luciferase MMTV) ;
- le norgestimate et le déacétyl-norgestimate réduisent le transfert cytonucléaire des complexes androgènes-récepteur des androgènes (sur des cellules de mammifères COS7) ;
- le norgestimate et le déacétyl-norgestimate inhibent faiblement l'activité transcriptionnelle de la luciférase induite par les androgènes (sur des cellules humaines de cancer prostatique PALM) à faible concentration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le norgestimate est actif par lui-même et par ses métabolites : le 17-déacétyl-norgestimate et le norgestrel. Il est rapidement absorbé et intensivement métabolisé. Le pic plasmatique du norgestimate est atteint en 1 heure, celui du 17-déacétyl-norgestimate en 2 heures. La demi-vie du 17-déacétyl-norgestimate est de 16-17 heures.
L'éthinylestradiol est rapidement absorbé. Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 20 heures. L'éthinylestradiol est excrété dans les urines et les fèces sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935899675 (2002, RCP rév 08.09.17).
Non remb Séc soc.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

TRIATEC ®
ramipril

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 1,25 mg (oblong, blanc à presque blanc, de dimensions 8 x 4 mm, avec une barre de cassure*, avec « 1.25 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, avec « HMN » et « 1.25 » gravés sur l'autre face) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées. Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.
*Comprimé sécable** à 2,5 mg* (oblong, jaunâtre à jaune, de dimensions 8 x 4 mm, avec une barre de cassure, avec « 2.5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, avec « HMR » et « 2.5 » gravés sur l'autre face), *à 5 mg* (oblong, rouge pâle, de dimensions 8 x 4 mm, avec une barre de cassure, avec « 5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, avec « HMP » et « 5 » gravés sur l'autre face), *à 10 mg* (oblong, blanc à presque blanc, de dimensions 7 x 4,5 mm, avec une barre de cassure, avec « HMO/HMO » gravé sur une face) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers (cp à 2,5 mg et 5 mg) : Boîtes de 100, sous plaquettes thermoformées.
* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.
** Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION		*p cp*
Ramipril		1,25 mg
	ou	2,5 mg
	ou	5 mg
	ou	10 mg

Excipients (communs) : hypromellose, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, oxyde de fer jaune E 172 (cp à 2,5 mg) ou oxyde de fer rouge E 172 (cp à 5 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'hypertension.
- Prévention cardiovasculaire : réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant :
  - une maladie cardiovasculaire athérothrombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou
  - un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie).
- Traitement de la néphropathie :
  - néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie ;
  - néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie) ;
  - néphropathie glomérulaire non diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ⩾ 3 g/jour (cf Pharmacodynamie).
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Il est recommandé de prendre Triatec chaque jour au même moment de la journée.
Triatec peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (cf Pharmacocinétique).
Triatec doit être avalé avec du liquide. Il ne doit être ni mâché, ni écrasé.
Adultes :
Patients traités par diurétique :
Une hypotension peut survenir à la mise en route d'un traitement par Triatec ; ceci, en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé de prendre des précautions puisque ces patients peuvent présenter une déplétion hydrosodée.
Si possible, le diurétique sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par Triatec (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par Triatec sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La dose de Triatec sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible.
Hypertension :
La dose sera individualisée selon le profil du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et le contrôle tensionnel.
Triatec peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).
Dose initiale :
Triatec sera débuté graduellement à la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour.
Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé pourraient présenter

une chute excessive de la pression artérielle après la première dose. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez de tels patients, et la mise en route du traitement sera effectuée sous surveillance médicale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Titration et dose d'entretien :

La dose peut être doublée toutes les deux à quatre semaines de manière à atteindre progressivement la pression artérielle cible ; la dose maximale autorisée de Triatec est de 10 mg par jour. En général, la dose est administrée en une prise quotidienne.

Prévention cardiovasculaire :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose sera graduellement augmentée. Il est recommandé de doubler la dose au terme d'une à deux semaines de traitement et, au terme de deux à trois semaines supplémentaires, de l'augmenter pour atteindre la dose cible d'entretien de 10 mg de Triatec en une prise quotidienne.

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Traitement de la néphropathie, chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Traitement de la néphropathie, chez les patients présentant un diabète et au moins un facteur de risque cardiovasculaire :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidinne à 5 mg de Triatec au terme d'une à deux semaines, puis à 10 mg de Triatec au terme de deux à trois semaines supplémentaires. La dose quotidienne cible est de 10 mg.

Traitement de la néphropathie, chez les patients présentant une néphropathie non diabétique telle que définie par une macroprotéinurie $\geqslant$ 3 g/jour :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Insuffisance cardiaque symptomatique :

Dose initiale :

Chez les patients stabilisés sous traitement diurétique, la dose initiale recommandée est de 1,25 mg par jour.

Titration et dose d'entretien :

La posologie de Triatec sera ajustée en doublant la dose toutes les une à deux semaines, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 10 mg. Deux prises par jour sont préférables.

Prévention secondaire après infarctus aigu du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque :

Dose initiale :

48 heures après un infarctus du myocarde, chez un patient cliniquement et hémodynamiquement stable, la dose initiale sera de 2,5 mg deux fois par jour durant trois jours. Si la dose initiale de 2,5 mg n'est pas tolérée, une dose de 1,25 mg deux fois par jour sera administrée durant deux jours, puis augmentée à 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour. Si la dose ne peut pas être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté. Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Titration et dose d'entretien :

La dose quotidienne sera augmentée par la suite en doublant la dose à un à trois jours d'intervalle jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour.

La dose d'entretien sera répartie en 2 prises quotidiennes dans la mesure du possible.

Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement sera arrêté. A ce jour, l'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde n'est pas suffisante. Si la décision de traiter ces patients est prise, il est recommandé de débuter le traitement par 1,25 mg une fois par jour, et des précautions particulières doivent être prises pour toute augmentation de la dose.

Populations particulières :

Patients ayant une insuffisance rénale :

La dose quotidienne chez les patients insuffisants rénaux doit être basée sur la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique) :

- en cas de clairance de la créatinine $\geqslant$ 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 10 mg ;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 5 mg ;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 10 et 30 ml/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg ;
- chez les patients hémodialysés hypertendus : le ramipril est faiblement dialysable ; la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg ; le médicament sera administré quelques heures après la réalisation de l'hémodialyse.

Patients ayant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique) :

Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par Triatec sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de Triatec.

Sujet âgé :

Les doses initiales seront plus faibles, et la titration ultérieure de la dose sera plus graduelle, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles. Une dose initiale réduite de 1,25 mg de ramipril sera envisagée.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour Triatec sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, Sécurité préclinique, mais aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être faite.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, à l'un ou l'autre des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion).
- Antécédent d'angio-œdème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angio-œdème avec les IEC ou les ARA II).
- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (cf Interactions).
- Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou instables hémodynamiquement.
- L'association de Triatec à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Populations particulières :

Grossesse :

Les IEC comme le ramipril et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse.

A moins que le traitement par IEC/ARA II ne soit considéré comme essentiel, le traitement antihypertenseur des patientes qui envisagent une grossesse doit être modifié pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC/ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Patients à risque particulier d'hypotension :

- Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé :

  Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsqu'un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose.

  Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de :
  - patients ayant une hypertension sévère ;
  - patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée ;
  - patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose de la valve aortique ou mitrale) ;
  - patients ayant une sténose artérielle rénale unilatérale avec un second rein fonctionnel ;
  - patients ayant ou susceptibles de développer une déplétion hydrosodée (y compris les patients sous diurétiques) ;
  - patients ayant une cirrhose hépatique et/ou une ascite ;
  - patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou durant une anesthésie par des agents entraînant une hypotension.

  En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant la mise en route du traitement (chez les patients en insuffisance cardiaque toutefois, une telle action correctrice doit être soigneusement pesée contre le risque de surcharge volumique).
- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

  Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

  Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
- Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un IDM.
- Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë.

La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

Sujets âgés :

Cf Posologie/Mode d'administration.

Chirurgie :

Il est recommandé d'arrêter un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le ramipril si possible un jour avant l'intervention.

Surveillance de la fonction rénale :

La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Une surveillance particulièrement soigneuse est requise chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration). Un risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Angio-œdème :

Un angio-œdème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (cf Effets indésirables).

Ce risque peut être augmenté chez les patients prenant des traitements concomitants comme les inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus), la vildagliptine ou le racécadotril.

En cas d'angio-œdème, Triatec doit être arrêté.

Un traitement d'urgence sera promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation durant au moins 12 à 24 heures et libéré après résolution complète des symptômes.

Un angio-œdème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris Triatec (cf Effets indésirables). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation :

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insecte et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une interruption temporaire de Triatec sera envisagée avant une désensibilisation.

Surveillance des électrolytes - Hyperkaliémie :

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris Triatec. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge > 70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (cf Interactions).

Surveillance des électrolytes - Hyponatrémie :

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), avec une hyponatrémie consécutive, a été observé chez quelques patients traités avec du ramipril. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de sodium sérique chez les patients âgés et chez les autres patients à risque d'hyponatrémie.

Neutropénie/agranulocytose :

Une neutropénie/agranulocytose, ainsi qu'une thrombocytopénie et une anémie ont été rarement observées, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (cf Interactions, Effets indésirables).

Différences ethniques :

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients noirs que chez les patients non noirs. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les patients issus de populations noires que chez les patients issus d'autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertensive noire.

Toux :

Une toux a été rapportée lors de la prise des IEC. Typiquement, la toux est non productive, persistante et résolutive après arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Contre-indiquées :

- Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par exemple les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (cf Contre-indications). Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Sels de potassium, héparine, diurétiques épargnants potassiques et autres substances actives augmentant les taux plasmatiques du potassium (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, le triméthoprime seul et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole, le tacrolimus, la ciclosporine) : une hyperkaliémie peut survenir, par conséquent, une surveillance étroite du potassium sérique est requise.
- Agents antihypertenseurs (par exemple les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par exemple les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine) : une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (cf Posologie/Mode d'administration concernant les diurétiques).
- Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (telles l'isoprotérénol, la dobutamine, la dopamine, l'épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de Triatec : une surveillance de la pression artérielle est recommandée.
- Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine : probabilité accrue de réactions hématologiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sels de lithium : l'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC et, par conséquent, la toxicité du lithium augmentée. La lithiémie doit être surveillée.
- Agents antidiabétiques, y compris l'insuline : des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Une surveillance glycémique est recommandée.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : une réduction de l'effet antihypertenseur de Triatec est à prévoir. En outre, un traitement concomitant par IEC et AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.
- Inhibiteurs de la protéine mTOR ou la vildagliptine : un risque majoré d'angio-œdème est possible chez les patients prenant des traitements concomitants comme les inhibiteurs de la protéine mTOR (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus) ou la vildagliptine. Une prudence particulière devra être observée au début du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Racécadotril : une possible majoration du risque d'angio-œdème a été rapportée en cas d'utilisation concomitante d'IEC et d'inhibiteur de l'endopeptidase neutre comme le racécadotril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

> Triatec est déconseillé pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et est contre-indiqué aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettant pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue.

A moins que le traitement par IEC ne soit considéré

comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur des patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique).

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés étroitement afin de rechercher tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En raison de l'insuffisance de l'information disponible sur l'utilisation de Triatec au cours de l'allaitement (cf Pharmacocinétique), Triatec est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets indésirables (par exemple les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient et, par conséquent, constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).

Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les réactions indésirables graves comportent un angio-œdème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables :

La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquentes (⩾ 1/10) ; fréquentes (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquentes (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rares (< 1/10 000) ; de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Troubles du sang et du système lymphatique	
Peu fréquents	Éosinophilie
Rares	Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes
Fréquence inconnue	Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation de l'anticorps antinucléaire
Affections endocriniennes	
Fréquence inconnue	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquents	Élévation de la kaliémie
Peu fréquents	Anorexie, perte d'appétit
Fréquence inconnue	Baisse de la natrémie
Troubles psychiatriques	
Peu fréquents	Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence
Rares	État confus
Fréquence inconnue	Trouble de l'attention
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Céphalées, étourdissements
Peu fréquents	Vertiges, paresthésies, agueusie, dysgueusie
Rares	Tremblements, trouble de l'équilibre
Fréquence inconnue	Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie
Troubles ophtalmologiques	
Peu fréquents	Troubles visuels, y compris vision trouble
Rares	Conjonctivite
Troubles auriculaires et labyrinthiques	
Rares	Troubles de l'audition, acouphènes
Troubles cardiaques	
Peu fréquents	Ischémie myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope
Peu fréquents	Bouffées vasomotrices
Rares	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite
Fréquence inconnue	Syndrome de Raynaud
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquents	Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée
Peu fréquents	Bronchospasme, y compris asthme aggravé, congestion nasale
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquents	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements
Peu fréquents	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angio-œdème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale
Rares	Glossite
Fréquence inconnue	Stomatite aphteuse
Troubles hépatobiliaires	
Peu fréquents	Élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée
Rares	Ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires
Fréquence inconnue	Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquents	Rash, en particulier maculopapulaire
Peu fréquents	Angio-œdème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angio-œdème peut entraîner une issue fatale ; prurit, hyperhidrose
Rares	Dermatite exfoliante, urticaire, onycholyse
Très rares	Réaction de photosensibilité
Fréquence inconnue	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopécie
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquents	Spasmes musculaires, myalgie
Peu fréquents	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires	
Peu fréquents	Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie
Troubles du système reproductif et des seins	
Peu fréquents	Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido
Fréquence inconnue	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Douleur thoracique, fatigue
Peu fréquents	Pyrexie
Rares	Asthénie

Population pédiatrique :

La tolérance du ramipril a été suivie chez 325 enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans, au cours de 2 essais cliniques. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables s'avèrent similaires à celles des adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus haute chez les enfants :

- Tachycardie, congestion nasale et rhinite : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) chez la population pédiatrique, et peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) chez la population adulte.
- Conjonctivite : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) chez la population pédiatrique, et rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) chez la population adulte.
- Tremblements et urticaire : peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) chez la population pédiatrique, et rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) chez la population adulte.

Le profil global de tolérance du ramipril dans la population pédiatrique ne diffère pas significativement de celui dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale.

Prise en charge :

Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha-1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés (code ATC : C09AA05).

Mécanisme d'action :

Le ramiprilate, le métabolite actif de la promolécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine ; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.

L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie d'IEC s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus noirs (Afro-antillais) [généralement une population hypertensive à faible taux de rénine] que chez les patients non noirs.

Effets pharmacodynamiques :

Propriétés antihypertensives :

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal, ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couché et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque.

Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures.

L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans.

L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

Insuffisance cardiaque :

Outre le traitement classique par les diurétiques et les glucosides cardiaques facultatifs, le ramipril s'est avéré bénéfique chez les patients appartenant aux classes fonctionnelles II-IV de la New York Heart Association. Le produit a présenté des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque (diminution des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite, réduction des résistances vasculaires périphériques totales, augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'indice cardiaque). Il a également réduit l'activation neuro-endocrine.

Efficacité et tolérance clinique :

Prévention cardiovasculaire/Néphroprotection :

Une étude préventive contrôlée versus placebo (étude HOPE) a été menée en ajoutant du ramipril au traitement standard chez plus de 9200 patients. Ont été inclus dans l'étude des patients à risque accru de maladie cardiovasculaire après soit une maladie cardiovasculaire athérothrombotique (antécédents de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral ou de vasculopathie périphérique), soit un diabète sucré avec au moins un facteur de risque supplémentaire (documentation d'une microalbuminurie, d'une hypertension, d'un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL, ou d'un tabagisme).

L'étude a montré que le ramipril diminue de façon statistiquement significative l'incidence de l'infarctus du myocarde, de la mortalité de causes cardiovasculaires et de l'accident vasculaire cérébral, seul et associé (critères principaux combinés).

Étude HOPE : Principaux résultats

	Ramipril (%)	Placebo (%)	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p
Tous les patients	n = 4645	N = 4652		
Critères principaux combinés :	14	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
- Infarctus du myocarde	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
- Décès de causes cardiovasculaires	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
- Accident vasculaire cérébral	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Critères secondaires :				
- Décès de toutes causes	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
- Revascularisation requise	16	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
- Hospitalisation pour angor instable	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
- Complications liées au diabète	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

L'étude MICRO-HOPE, une sous-étude prédéfinie de l'étude HOPE, a évalué l'effet de l'ajout du ramipril 10 mg au schéma médical actuel versus placebo chez 3577 patients âgés d'au moins 55 ans (sans limite supérieure d'âge), avec une majorité de cas de diabète de type 2 (et au moins un autre facteur de risque CV), normotendus ou hypertendus.

L'analyse principale a montré que 117 (6,5 %) participants sous ramipril et 149 (8,4 %) sous placebo ont développé une néphropathie manifeste, ce qui correspond à un RRR de 24 % ; IC à 95 % [3-40], p = 0,027.

L'étude REIN, une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée versus placebo, avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par le ramipril sur le taux de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez 352 patients normotendus ou hypertendus (âgés de 18 à 70 ans) souffrant de protéinurie minime (c'est-à-dire excrétion protéique urinaire moyenne > 1 et < 3 g/24 h) ou sévère (⩾ 3 g/24 h) due à une néphropathie chronique non diabétique. Les deux sous-populations avaient été stratifiées prospectivement.

L'analyse principale des patients ayant la protéinurie la plus sévère (strate arrêtée prématurément en raison d'un bénéfice observé dans le groupe ramipril) a montré que le taux moyen de diminution du DFG par mois était plus faible sous ramipril que sous placebo ; soit – 0,54 (0,66) vs – 0,88 (1,03) ml/min/mois, p = 0,038. La différence intergroupe était donc de 0,34 [0,03-0,65] par mois, et autour de 4 ml/min/an ; 23,1 % des patients du groupe ramipril ont atteint le critère secondaire combiné d'un doublement de la créatininémie de base et/ou de néphropathie terminale (NT) [nécessité d'une dialyse ou d'une transplantation rénale] vs 45,5 % dans le groupe placebo (p = 0,02).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète sucré de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Prévention secondaire après infarctus du myocarde :
L'étude AIRE a inclus plus de 2000 patients présentant des signes cliniques transitoires/persistants d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde documenté. Le traitement par ramipril a été débuté 3 à 10 jours après l'infarctus aigu du myocarde. L'étude a montré qu'au terme d'une durée moyenne de suivi de 15 mois, la mortalité chez les patients traités par ramipril était de 16,9 %, et de 22,6 % chez les patients sous placebo. Ceci signifie une réduction de la mortalité absolue de 5,7 % et une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11-40 %]).
Population pédiatrique :
Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 244 patients âgés de 6 à 16 ans avec une hypertension (73 % hypertension artérielle essentielle), les patients ont reçu soit une dose basse, soit une dose moyenne ou une dose élevée de ramipril, pour atteindre des concentrations plasmatiques de ramiprilate correspondant à des doses chez l'adulte de 1,25 mg, 5 mg et 20 mg, sur la base du poids corporel. Après 4 semaines, le ramipril à la dose la plus élevée était inefficace sur la baisse de la pression artérielle systolique, mais a baissé la pression artérielle diastolique. Les doses moyennes et élevées de ramipril ont toutes les 2 montré une baisse significative des pressions artérielles systoliques et diastoliques chez les enfants avec une hypertension confirmée.
Cet effet n'a pas été constaté dans une étude de retrait à escalades de doses sur 4 semaines, randomisée, en double aveugle, chez 218 patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans (75 % hypertension artérielle essentielle), dans laquelle les pressions artérielles diastoliques et systoliques ont montré un modeste rebond, mais pas un retour statistiquement significatif à la valeur de base, pour les 3 niveaux de doses de ramipril étudiés en fonction du poids (dose basse [0,625 mg-2,5 mg], dose moyenne [2,5 mg-10 mg] ou dose élevée [5 mg-20 mg]). Le ramipril n'a pas montré de réponse linéaire en fonction de la dose chez la population pédiatrique étudiée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé au niveau du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, le taux d'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencé par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril, est de 45 %.
Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après prise unique quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.
Distribution :
La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 %, et celle du ramiprilate d'environ 56 %.
Biotransformation :
Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, en ester dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine, et en glucoroconjugués du ramipril et du ramiprilate.
Élimination :
L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie rénale.
Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'enzyme de conversion et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques.
Après administration répétée de doses uniques quotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25-2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate.
Patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration) :
L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.
Patients ayant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration) :
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate était retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril étaient élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients n'étaient toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.
Allaitement :
L'administration d'une dose orale unique de ramipril a été suivie d'un taux indétectable de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. Toutefois, l'effet de l'administration de doses répétées n'est pas connu.
Population pédiatrique :
Le profil pharmacocinétique du ramipril a été étudié chez 30 patients hypertendus, âgés de 2 à 16 ans, avec un poids > 10 kg. Après des doses de 0,05 à 0,2 mg/kg, le ramipril a été rapidement et largement métabolisé en ramiprilate. Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate a été atteint en 2 à 3 heures. La clairance du ramiprilate a été fortement corrélée avec le logarithme du poids corporel (p < 0,01) et la dose (p < 0,001).
La clairance et le volume de distribution ont augmenté avec l'élévation de l'âge des enfants pour chaque groupe de doses. La dose de 0,05 mg/kg chez les enfants a atteint des niveaux d'exposition comparables à ceux atteints chez les adultes traités avec une dose de ramipril de 5 mg. La dose de 0,2 mg/kg chez les enfants a conduit à des niveaux d'exposition plus élevés que ceux atteints chez l'adulte avec la dose maximale recommandée de 10 mg par jour.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration orale du ramipril s'est avérée exempte de toxicité aiguë chez le rongeur et le chien. Des études impliquant une administration orale chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Des indications de modifications électrolytiques plasmatiques et de modifications de la formule sanguine ont été décelées chez les 3 espèces. En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril, une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire a été notée chez le chien et le singe à partir de doses quotidiennes de 250 mg/kg/j. Le rat, le chien et le singe ont toléré des doses quotidiennes totales de 2, 2,5 et 8 mg/kg/j respectivement, sans effets néfastes. Des atteintes rénales irréversibles ont été observées chez les très jeunes rats avec une dose unique de ramipril.
Les études de toxicologie de la reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe n'ont révélé aucune propriété tératogène.
La fertilité n'a pas été perturbée chez le rat, mâle ou femelle.
L'administration de ramipril à des femelles rat au cours de la période fœtale et de l'allaitement a entraîné des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet rénal) chez la portée, à des doses quotidiennes de 50 mg/kg de poids ou plus.
Des tests extensifs du potentiel mutagène sur différents systèmes de tests n'ont pas montré que le ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936439740 (2004) 30 cp 1,25 mg.
3400936908383 (2005) 90 cp 1,25 mg.
3400956568925 (2004) 100 cp 1,25 mg.
3400936440111 (2004) 30 cp 2,5 mg.
3400936908444 (2005) 90 cp 2,5 mg.
3400956569007 (2004) 100 cp 2,5 mg.
3400936440579 (2004) 30 cp 5 mg.
3400936908505 (2005) 90 cp 5 mg.
3400956569175 (2004) 100 cp 5 mg.
3400936153868 (2003) 30 cp 10 mg.
3400936908673 (2005) 90 cp 10 mg.
RCP révisés le 16.11.16.
Prix : 4,93 € (30 comprimés à 1,25 mg).
13,89 € (90 comprimés à 1,25 mg).
5,85 € (30 comprimés à 2,5 mg).
16,56 € (90 comprimés à 2,5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 5 mg).
18,91 € (90 comprimés à 5 mg).
6,39 € (30 comprimés à 10 mg).
18,91 € (90 comprimés à 10 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TRICILEST voie orale
norgestimate, éthinylestradiol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Dermatologie / Antiacnéiques
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

TRIDÉSONIT ® 0,05 %
désonide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 30 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Désonide (DCI) .... 50 mg
Excipients : lanette SX (alcool cétostéarylique, laurylsulfate de sodium, cétostéarylsulfate de sodium), blanc de baleine synthétique (Cutina CP-A), cire d'abeille synthétique (B-Wax), vaseline, paraffine liquide légère, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle, laurylsulfate de sodium, acétate de calcium, sulfate d'aluminium, dextrine blanche, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle.

DC INDICATIONS

Indications privilégiées, où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :
- Eczéma de contact.
- Dermatite atopique.
Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :
- Dermite de stase.
- Psoriasis en relais, dans les plis ou chez l'enfant.
- Dermite séborrhéique, à l'exception du visage.
Indications de circonstance, pour une durée brève :
- Piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.
La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour.
Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.
Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.
MODE D'ADMINISTRATION :
Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.
Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité modérée expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité modérée. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Des applications répétées et/ou prolongées de ce produit peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde. Des applications répétées et/ou prolongées de ce produit peuvent entraîner une hypertonie oculaire chez certains patients :
  - chez les patients sans glaucome connu, un contrôle ophtalmologique est nécessaire en cas d'utilisation prolongée sur la paupière ;
  - chez les patients à risque de glaucome, l'hypertonie réactionnelle est un peu plus fréquente et une application de corticoïdes topiques doit être faite sous contrôle ophtalmologique en cas d'utilisation supérieure à une semaine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.
Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.
ALLAITEMENT :
Lors d'un traitement per os, l'allaitement est à éviter car les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.
Par voie locale, le passage transdermique et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait seront fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité modérée peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.
Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite périorale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).
Possibilité d'effets systémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées.
Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance sont des effets systémiques qui peuvent résulter d'une utilisation prolongée ou à fortes doses. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement qui doit être progressif (un arrêt brutal peut être à l'origine d'une insuffisance surrénale aiguë).
Traitement : Un traitement symptomatique approprié est indiqué. Les symptômes d'un hypercorticisme aigu sont généralement réversibles. Corriger les désordres électrolytiques si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : dermocorticoïde, code ATC : D07AB08.
Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.
Tridésonit 0,05 % crème est d'activité modérée.
Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931585756 (1973/1995, RCP rév 03.10.16).
Prix : 1,73 € (tube de 30 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ALLIANCE PHARMA FRANCE
35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12
E-mail : afrance@allianceph.com

TRIELLA voie orale
éthinylestradiol, noréthistérone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Gynécologie, Obstétrique / Contraception

TRIFLUCAN ® oral et injectable
fluconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule en gélatine à 50 mg (imprimée avec « Pfizer » et le code « FLU-50 » à l'encre noire ; corps blanc et tête bleu turquoise) : Boîte de 7, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Gélule en gélatine à 100 mg (imprimée avec « Pfizer » et le code « FLU-100 » à l'encre noire ; corps blanc et tête bleue) : Boîte de 7, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 60.
Gélule en gélatine à 200 mg (imprimée avec « Pfizer » et le code « FLU-200 » à l'encre noire ; corps blanc et tête violette) : Boîtes de 7 et de 30, sous plaquettes thermoformées.
Poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml et à 200 mg/5 ml (blanche à blanc cassé, devenant une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange après reconstitution) : Flacons avec bouchon de sécurité et cuillère-mesure de 5 ml correspondant à 35 ml de suspension reconstituée, soit 7 cuillères-mesure de 5 ml.
Solution pour perfusion IV à 2 mg/ml (limpide, incolore, sans particules visibles) : Flacons de 50 ml, de 100 ml et de 200 ml.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Fluconazole (DCI)	50 mg
ou	100 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171) ; bleu patenté V (E131) (gélules à 50 mg et à 100 mg) ; érythrosine (E127) (gélules à 100 mg et à 200 mg) ; carmin d'indigo (E132) (gélule à 200 mg). *Encre d'impression :* gomme laque (vernis), oxyde de fer noir, alcool N-butylique, alcool anhydre, eau purifiée, propylèneglycol, alcool méthylique industriel, alcool isopropylique, solution forte d'ammoniaque, hydroxyde de potassium. *Calibrage :* n° 4 (gélule à 50 mg) ; n° 2 (gélule à 100 mg) ; n° 0 (gélule à 200 mg).
Excipient à effet notoire :
Lactose monohydraté : 49,70 mg/gél à 50 mg ; 99,41 mg/gél à 100 mg ; 198,82 mg/gél à 200 mg.

Poudre pour suspension buvable :	*p c mes*
Fluconazole (DCI)	50 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : saccharose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), gomme xanthane, citrate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de sodium, essence naturelle d'orange (huile essentielle d'orange, maltodextrine).
Excipient à effet notoire :
Saccharose par ml de solution reconstituée : 0,58 g (pdre à 50 mg/5 ml) ; 0,55 g (pdre à 200 mg/5 ml).

Solution pour perfusion :	*p ml*
Fluconazole (DCI)	2 mg

Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau ppi.
Excipient à effet notoire :
Chlorure de sodium : 9 mg/ml (équivalent à 0,154 mmol de sodium) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Triflucan est indiqué dans les infections fongiques suivantes (cf Pharmacodynamie).
Gélules, poudres pour suspension buvable et solution injectable :
Adultes :
Triflucan est indiqué dans le traitement de :
- Méningite à cryptocoques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Coccidioïdomycose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Candidoses invasives.
- Candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques.
- Candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.

Triflucan est indiqué dans la prophylaxie de :
- Récidive de la méningite à cryptocoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques [cf Pharmacodynamie]).

Nouveau-nés à terme, nourrissons, enfants et adolescents, âgés de 0 à 17 ans :
Triflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptocoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Triflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récidives de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.
Gélules et poudres pour suspension buvable :
Adultes :
Triflucan est indiqué dans le traitement de :
- Candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Dermatomycoses, y compris *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *tinea unguium* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

Triflucan est indiqué dans la prophylaxie :
- Afin de réduire l'incidence des récidives de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récidive de l'infection active.
Gélules, poudres pour suspension buvable et solution injectable :
Adultes :

Indications	Posologie	Durée du traitement
Cryptococcose		
Traitement des méningites à cryptocoques	Dose de charge : 400 mg le premier jour Dose suivante : 200 mg à 400 mg par jour	Habituellement au moins 6 à 8 semaines Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.
Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de méningite à cryptocoques chez les patients avec un risque élevé de récidive	200 mg par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.
Coccidioïdomycose		
	200 mg à 400 mg par jour	11 mois jusqu'à 24 mois ou plus, en fonction du patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et notamment en cas d'atteinte méningée.
Candidose invasive		
	Dose de charge : 800 mg le premier jour Dose suivante : 400 mg par jour	En règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.
Traitement de la candidose des muqueuses		
Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	7 à 21 jours (jusqu'à la rémission de la candidose oropharyngée). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour. Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	14 à 30 jours (jusqu'à la rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
Candidurie	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
Candidose atrophique chronique	50 mg par jour	14 jours
Candidose cutanéo-muqueuse chronique	50 mg à 100 mg par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction de la sévérité de l'infection et de l'immunosuppression sous-jacente et de l'infection.
Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récidive		
Candidose oropharyngée	100 à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients atteints de neutropénie prolongée		
	200 mg à 400 mg	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début de la neutropénie induite et se poursuivre 7 jours après la résolution de la neutropénie (taux de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm³).

Gélules, poudres pour suspension buvable :

Indications	Posologie	Durée du traitement
Candidose génitale		
- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus)	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.
Dermatomycose		
- *tinea pedis* - *tinea corporis* - *tinea cruris* - Infections à *Candida*	150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines, *tinea pedis* peut nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines.
tinea versicolor	300 mg à 400 mg une fois par semaine	1 à 3 semaines.
	50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines.
tinea unguium (onychomycose)	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit être poursuivi jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (repousse d'un ongle non infecté). La repousse des ongles des doigts et des ongles des orteils nécessite normalement respectivement 3 à 6 mois et 6 à 12 mois. Les taux de croissance peuvent toutefois varier de manière importante entre individus et en fonction de l'âge. Après le succès de ce traitement de longue durée de ces infections chroniques, les ongles peuvent parfois rester déformés.

Populations particulières (gélules, poudres pour suspension buvable et solution injectable) :
Sujets âgés :
La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).
Insuffisance rénale :
Triflucan est principalement éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Pourcentage de la dose recommandée
> 50	100 %
⩽ 50 (pas de dialyse)	50 %
Dialyse régulière	100 % après chaque dialyse

Les patients en dialyse régulière doivent recevoir 100 % de la dose recommandée après chaque dialyse ; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.
Insuffisance hépatique :
Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Population pédiatrique :
Une posologie maximale de 400 mg par jour ne doit pas être dépassée dans la population pédiatrique.
Comme dans les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Triflucan est administré en une prise unique quotidienne.
Chez les patients pédiatriques qui présentent une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique « *Insuffisance rénale* ». La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui présentent souvent une immaturité rénale primaire, voir ci-dessous).
- Nourrissons, jeune enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans) :

Indication	Posologie	Recommandations
Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
- Candidose invasive - Méningite à cryptocoques	Dose : 6 à 12 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de récidive	Dose : 6 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez l'adulte)

- Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :
  Le prescripteur déterminera la posologie la plus appropriée (adulte ou enfant) en fonction du poids et du développement pubère de l'adolescent. Les données cliniques indiquent que les enfants ont une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.
  Gélules, poudres pour suspension buvable :
  La sécurité et l'efficacité dans l'indication candidose génitale dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuelles disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites à la rubrique Effets indésirables. Si le traitement est impératif pour la candidose génitale chez les adolescents (12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle chez les adultes.
- Nouveau-nés à terme (âgés de 0 à 27 jours) :
  Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. On dispose de peu de données pharmacocinétiques

à l'appui de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (cf Pharmacocinétique).

Groupe d'âge	Posologie	Recommandations
Nouveau-né à terme (0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 72 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures ne doit pas être dépassée
Nouveau-né à terme (15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 48 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures ne doit pas être dépassée

MODE D'ADMINISTRATION :

Triflucan peut être administré soit par voie orale soit par perfusion intraveineuse, la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

Gélules :

Les gélules doivent être avalées entières, au cours ou en dehors des repas.

Les gélules ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

Poudres pour suspension buvable :

Triflucan peut être pris avec ou sans nourriture.

Pour les instructions relatives à la reconstitution de la poudre pour suspension buvable, cf Modalités manipulation/élimination. La suspension reconstituée sera une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange.

Poudre pour suspension buvable à 200 mg/5 ml : ce dosage n'est pas adapté à l'enfant de moins de 15 kg.

Solution pour perfusion à 2 mg/ml :

La perfusion intraveineuse doit être administrée à une vitesse ne dépassant pas 10 ml/minute. Triflucan est formulé dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), chaque dose de 200 mg (flacon de 100 ml) contenant 15 mmol de Na^+ et 15 mmol de Cl^-. Étant donné que Triflucan se présente sous forme d'une solution diluée dans du chlorure de sodium, il faudra veiller à la vitesse d'administration de la solution chez les patients nécessitant une restriction sodique ou hydrique.

Pour les instructions relatives à la manipulation du produit, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérives azolés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Triflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Gélule : Triflucan gélule ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tinea capitis :

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de *tinea capitis* chez l'enfant. Il a montré ne pas être supérieur à la griséofulvine avec un taux de succès global inférieur à 20%. Par conséquent, Triflucan ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne du cuir chevelu *(tinea capitis).*

Cryptococcose :

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose sur d'autres sites (par exemple la cryptococcose respiratoire et cutanée) sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques.

Mycoses endémiques profondes :

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques comme la *paracoccidioïdomycose, la sporotrichose et l'histoplasmose lymphocutanée* sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

Système rénal :

Triflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance surrénale :

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale qui peut également s'observer avec le fluconazole, même si les cas sont rares.

L'insuffisance surrénale liée à un traitement concomitant par prednisone est décrite dans la rubrique Interactions : Effet du fluconazole sur d'autres médicaments.

Système hépatobiliaire :

Triflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Triflucan est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

Système cardiovasculaire :

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Le fluconazole entraîne un allongement de l'intervalle QT par inhibition du courant du canal potassique à rectification (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT entraîné par d'autres médicaments (tel que l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Triflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée ont un risque plus élevé de développer des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et des torsades de pointes.

Triflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes potentielles.

La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).

Halofantrine :

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (cf Interactions).

Réactions dermatologiques :

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un érythème multiforme apparaissent.

Hypersensibilité :

Dans de rares cas, une réaction anaphylactique a été rapportée (cf Contre-indications).

Cytochrome P450 :

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Triflucan et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (cf Interactions).

Terfénadine :

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (cf Contre-indications, Interactions).

Excipients :

- Les gélules contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints d'anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Triflucan poudre pour suspension buvable contient du saccharose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.
- Solution pour perfusion à 2 mg/ml : ce médicament contient 0,154 mmol de sodium par ml. Cela est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Cisapride : des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Terfénadine : en raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (cf Contre-indications). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.
- Astémizole : l'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Pimozide : bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo,* l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Quinidine : bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo,* l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (cf Contre-indications).
- Érythromycine : l'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Déconseillées :

- Halofantrine : le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant une précaution d'emploi :

- Amiodarone : l'administration concomitante du fluconazole et de l'amiodarone peut entraîner un allongement du QT. Par conséquent, la prudence est recommandée si l'utilisation concomitante de ces 2 produits est nécessaire, notamment en cas de forte dose de fluconazole (800 mg).

Nécessitant des précautions d'emploi et un ajustement de dose :

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole :

- Rifampicine : la prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.
- Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.
- Hydrochlorothiazide : dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la coadministration de doses répétées d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté de 40 % la concentration plasmatique du fluconazole. Un effet de cette ampleur ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie du fluconazole chez les sujets recevant simultanément des diurétiques.

Effet du fluconazole sur d'autres médicaments :

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie (t½) du fluconazole (cf Contre-indications).

- Alfentanil : durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC_{10} de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.
- Amitriptyline, nortriptyline : le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.
- Amphotéricine B : l'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans,* l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *Aspergillus fumigatus.* La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.
- Anticoagulants : depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des diminutions du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été diminué jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique ou indanedione de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.
- Benzodiazépines (à courte durée d'action), telles que midazolam, triazolam : après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.
- Carbamazépine : le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.
- Antagonistes des canaux calciques : certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.
- Célécoxib : lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célécoxib (200 mg), la Cmax et l'ASC du célécoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célécoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.
- Cyclophosphamide : le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.
- Fentanyl : un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tel que la fluvastatine. Si un traitement concomitant est nécessaire, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatine kinase

augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.
- Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus) :
  - Ciclosporine : le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg/kg/jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.
  - Évérolimus : bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.
  - Sirolimus : le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.
  - Tacrolimus : le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.
- Losartan : le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.
- Méthadone : le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
  La Cmax et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la Cmax et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.
  Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.
- Phénytoïne : le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC $_{24}$ de la phénytoïne de 75 % et de la Cmin de 128 %. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.
- Prednisone : un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.
- Rifabutine : le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.
- Saquinavir : le fluconazole augmente l'ASC et la Cmax du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. L'interaction avec le saquinavir/ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.
- Sulfamides hypoglycémiants : le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex. chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.
- Théophylline : dans une étude d'interaction contrôlée *versus* placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.
- Vinca-alcaloïdes : bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.
- Vitamine A : d'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-rétinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudo-tumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.
- Voriconazole : (inhibiteurs de CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) : l'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1er jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1er jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la Cmax et de l'ASC du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % Cl: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % Cl: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et/ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.
- Zidovudine : le fluconazole augmente la Cmax et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.
- Azithromycine : une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le fluconazole et l'azithromycine.
- Contraceptifs oraux : deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant, la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.
- Ivacaftor : l'association à l'ivacaftor, un régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), a augmenté de 3 fois l'exposition à l'ivacaftor et a augmenté de 1,9 fois l'exposition à l'hydroxyméthylivacaftor (M1). Une réduction de la dose d'ivacaftor à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Une étude d'observation a suggéré un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par fluconazole au cours du premier trimestre.

Des cas d'anomalies congénitales multiples (bradycéphalies, dysplasies auriculaires, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués, synostoses radio-humérales) ont été signalés chez des nourrissons dont les mères avaient été traitées par fortes doses de fluconazole (400 - 800 mg par jour) pendant 3 mois ou plus, dans le traitement des coccidioïdomycoses. La relation entre l'administration de fluconazole et ces effets n'est pas prouvée.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le fluconazole administré à des doses standard et les traitements à court terme ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

L'administration de fluconazole à fortes doses et/ou en traitement prolongé doit être réservée, au cours de la grossesse, aux cas mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

ALLAITEMENT :

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

FERTILITÉ :

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (cf Effets indésirables) pendant le traitement par Triflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1/10) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Triflucan avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Somnolence, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût
Rare	Tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Rare	Torsade de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées
Peu fréquent	Constipation, dyspepsie, flatulences, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de l'aspartate aminotransférase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Cholestase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ictère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation de la bilirubine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), nécrose hépatocellulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), lésion hépatocellulaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Éruption médicamenteuse* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), prurit, hypersudation
Rare	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), syndrome de Stevens-Johnson (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dermatite exfoliative, angiœdème, œdème de la face, alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, malaise, asthénie, fièvre

* Y compris éruption fixe d'origine médicamenteuse.

Population pédiatrique :

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage avec Triflucan ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines ; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50 %.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé (code ATC : J02AC01).

Mécanisme d'action :

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14-alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

Sensibilité in vitro :

In vitro, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis.*

Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamique :

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

Mécanismes de résistance :

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme. Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

Concentrations critiques (selon l'EUCAST) :

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2)). Ces concentrations

critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce S≤/R>					Concentrations critiques non liées à une espèce[a] S≤/R>
	C. albicans	*C. glabrata*	*C. krusei*	*C. parapsilosis*	*C. tropicalis*	
Fluconazole	2/4	IE	- -	2/4	2/4	2/4

S = sensible ; R = résistant.

a) Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

- - = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

Absorption :

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution :

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme, et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation :

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (cf Interactions). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

Pharmacocinétique chez l'enfant :

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études : 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg x h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg x h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé :

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La Cmax a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de 76,4 ± 20,3 µg x h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la Cmax. De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés lors des études non cliniques qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Cancérogenèse :

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse :

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, était négatif au test de mutagénicité effectué sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur le système lymphatique L5178Y de la souris. Les études cytogénétiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse de souris après l'administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 µg/ml) n'ont montré aucune preuve de mutation chromosomique.

Toxicité sur la reproduction :

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles traités par voie orale à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou à des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg.

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'estrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (cf Pharmacodynamie).

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution pour perfusion :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Poudre pour suspension buvable :

Durée de conservation avant reconstitution : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé.

Durée de conservation de la suspension reconstituée : 28 jours.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, ne pas congeler.

Solution pour perfusion :

Durée de conservation : 5 ans.

Ne pas congeler.

Après ouverture/dilution :

Le produit doit être utilisé immédiatement. Toute quantité de perfusion non utilisée doit être jetée.

D'un point de vue microbiologique, les dilutions pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 h à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Poudres pour suspension buvable :

Instructions pour la reconstitution :

Après reconstitution, la suspension reconstituée sera une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange.

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter une petite quantité d'eau plate et agiter énergiquement. Ajouter de l'eau jusqu'au niveau marqué (→) sur le flacon (cela équivaut à ajouter au total 24 ml d'eau).
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Après reconstitution, le volume utilisable est de 35 ml.
5. Inscrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours).

Instructions pour l'utilisation :

Agiter le flacon fermé contenant la suspension reconstituée avant chaque utilisation.

Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

Solution pour perfusion :

La perfusion intraveineuse de fluconazole est compatible avec les liquides d'administration suivants :

a) dextrose à 5 % et 20 % ;
b) solution de Ringer ;
c) solution de Hartmann ;
d) chlorure de potassium dans du dextrose ;
e) bicarbonate de sodium à 4,2 % et à 5 % ;
f) aminosyne 3,5 % ;
g) chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ;
h) Dialaflex (solution de dialyse intrapéritonéale 6,36 %).

Le fluconazole peut être perfusé via une tubulure préalablement mise en place avec l'un des liquides énumérés ci-dessus. Bien qu'aucune incompatibilité spécifique n'ait été observée, le mélange avec d'autres médicaments avant la perfusion n'est pas recommandé.

La solution pour perfusion est à usage unique.

La dilution doit être réalisée en conditions d'asepsie.

La solution doit être inspectée visuellement pour s'assurer de l'absence de particules et d'une décoloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Solution injectable : médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400933055103 (1988) 7 gélules 50 mg.
3400955613640 (1988) 100 gélules 50 mg.
3400934557415 (1990) 7 gélules 100 mg.
3400933265939 (1990) 60 gélules 100 mg.
3400934557583 (1990) 7 gélules 200 mg.
3400933265878 (1990) 30 gélules 200 mg.
3400933547097 (1992) pdre p susp buv 50 mg/5 ml.
3400933547158 (1992) pdre p susp buv 200 mg/5 ml.
3400933266189 (1990) sol p perf, flacon 50 ml.
3400933266240 (1990) sol p perf, flacon 100 ml.
3400933266301 (1990) sol p perf, flacon 200 ml.

RCP révisés le 22.05.17.

Prix : 15,75 € (7 gélules à 50 mg).
20,66 € (7 gélules à 100 mg).
38,43 € (7 gélules à 200 mg).
144,93 € (30 gélules à 200 mg).
15,75 € (1 fl de pdre p susp buv à 50 mg/5 ml).
101,57 € (1 fl de pdre p susp buv à 200 mg/5 ml).

Gélules et poudres pour suspension buvable :

Remb Séc soc à 65 % (7 gélules à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 20,66 € (7 gélules à 100 mg), 38,43 € (7 gélules à 200 mg) et 144,93 € (30 gélules à 200 mg) et Collect dans les indications suivantes :

- ***Chez l'adulte :***
  Gélules à 50 mg, poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml :
  Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés.
  Traitement des candidoses buccales atrophiques.
  Gélules à 100 mg, 200 mg et poudre pour suspension buvable à 200 mg/5 ml :
  Traitement des cryptococcoses neuroméningées.
  Traitement des candidoses systémiques, des candidoses œsophagiennes et urinaires.
  Prévention des infections à *Candida* chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée.
- ***Chez l'enfant (gélules à 50 mg, 100 mg, 200 mg et poudres pour suspension buvable à 50 mg/5 ml et 200 mg/5 ml) :***
  Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé.
  Traitement des candidoses systémiques, des candidoses œsophagiennes et urinaires.
  Traitement des cryptococcoses neuroméningées : le traitement au cours du sida doit être poursuivi indéfiniment.

Modèles hospitaliers (gélules) : Collect.

Solution pour perfusion :

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TRILEPTAL®

oxcarbazépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (ovale, légèrement biconvexe, avec barre de cassure* sur chaque face) *à 150 mg* (gravé « T/D » sur une face et « C/G » sur l'autre face ; gris vert pâle), *à 300 mg* (gravé « TE/TE » sur une face et « CG/CG » sur l'autre face ; jaune) *et à 600 mg* (gravé « TF/TF » sur une face et « CG/CG » sur l'autre face ; rose pâle) : Boîtes de 50, sous plaquettes thermoformées.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise de comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Suspension buvable à 60 mg/ml (blanc cassé à légèrement rouge-brun) : Flacon de 250 ml (muni d'un bouchon inviolable), avec seringue pour administration orale de 10 ml et adaptateur, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Oxcarbazépine (DCI)	150 mg
ou	300 mg
ou	600 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, hypromellose, crospovidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, talc, dioxyde de titane E 171, macrogol 4000 (cp à 150 mg et à 600 mg), macrogol 8000 (cp à 300 mg), oxyde de fer jaune E 172 (cp à 150 mg et à 300 mg), oxydes de fer rouge E 172 et noir E 172 (cp à 150 mg et à 600 mg).

Suspension buvable :	*p ml*
Oxcarbazépine (DCI)	60 mg

Excipients : parahydroxybenzoate de propyle (E 216), saccharine sodique, acide sorbique (E 200), stéarate de macrogol 400, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), arôme prune jaune/citron (contenant de l'éthanol), acide ascorbique (E 300), cellulose dispersible (contenant de la cellulose microcristalline et de la carmellose sodique), propylèneglycol, sorbitol liquide à 70 % (non cristallisable), eau purifiée.

Teneur en éthanol : 0,9 mg/ml.
Teneur en parahydroxybenzoate de propyle : 0,3 mg/ml.
Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle : 1,2 mg/ml.
Teneur en sorbitol liquide : 250 mg/ml.

DC INDICATIONS

Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monothérapie comme en association, le traitement par Trileptal débute par une dose cliniquement efficace, répartie en 2 prises par jour. La dose peut être augmentée selon la réponse clinique. Lorsqu'on substitue Trileptal à un autre antiépileptique, la dose de ce dernier doit être réduite progressivement lors de l'instauration du traitement. Lors d'associations, la charge médicamenteuse antiépileptique globale du patient étant accrue, il peut être nécessaire de réduire la dose de l'antiépileptique associé et/ou d'augmenter plus lentement la dose de Trileptal (cf Interactions).

Surveillance du traitement :
L'effet thérapeutique de l'oxcarbazépine est principalement exercé par le métabolite actif de l'oxcarbazépine, le dérivé 10-monohydroxy (DMH) (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
La surveillance de la concentration plasmatique de l'oxcarbazépine ou du DMH n'est pas justifiée en pratique courante. Cependant, cela peut être utile dans les situations où une altération de la clairance du DMH est attendue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans ces situations, la dose de Trileptal peut être ajustée (en se basant sur les concentrations plasmatiques mesurées 2 à 4 heures après la prise de dose) pour maintenir un pic plasmatique de DMH inférieur à 35 mg/l.
Adultes :
Monothérapie :
Dose initiale recommandée :
Trileptal devrait être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8 à 10 mg/kg/jour), répartie en deux prises.
Dose d'entretien :
La dose pourra être augmentée par paliers de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.
Des essais cliniques contrôlés en monothérapie ont montré que la dose de 1200 mg/jour est efficace chez des patients non traités par d'autres antiépileptiques. Néanmoins, une dose de 2400 mg/jour s'est révélée efficace dans les épilepsies réfractaires de patients dont le traitement par d'autres antiépileptiques a été substitué par Trileptal en monothérapie.
Dose maximale recommandée :
Chez des patients hospitalisés, la posologie a pu être augmentée jusqu'à 2400 mg/jour sur une période de 48 heures.
Traitement en association à un autre traitement antiépileptique :
Dose initiale recommandée :
Trileptal devrait être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8 à 10 mg/kg/jour), répartie en deux prises.
Dose d'entretien :
La dose pourra être augmentée par paliers de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.
Dose maximale recommandée :
Lors d'essais cliniques contrôlés avec des traitements associés, des posologies journalières de 600 à 2400 mg se sont avérées efficaces. Cependant, la majorité des patients n'a pu tolérer la dose de 2400 mg/jour sans une réduction de la posologie des antiépileptiques associés, essentiellement en raison des effets indésirables sur le système nerveux central.
Dans les études cliniques, des posologies quotidiennes supérieures à 2400 mg/jour n'ont pas été étudiées de façon systématique.
Sujets âgés (65 ans et plus) :
Aucune recommandation spécifique de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés car les doses thérapeutiques sont ajustées individuellement. Les ajustements de doses sont recommandés chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir les informations ci-dessous concernant le dosage en cas d'altération de la fonction rénale). Une surveillance étroite des taux sériques de sodium est nécessaire chez les patients à risque d'hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients présentant une altération de la fonction hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'altération légère à modérée de la fonction hépatique.
L'oxcarbazépine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une surveillance est donc nécessaire chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Patients présentant une altération de la fonction rénale :
En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement par Trileptal doit débuter à une posologie réduite de moitié par rapport à la posologie initiale habituelle (soit 300 mg/jour), la dose sera ensuite augmentée avec des intervalles d'au moins une semaine afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée (cf Pharmacocinétique).
L'augmentation de la posologie chez l'insuffisant rénal peut nécessiter une surveillance accrue.
Population pédiatrique :
Dose initiale recommandée :
En monothérapie comme en association, Trileptal devrait être instauré avec une dose de 8 à 10 mg/kg/jour, répartie en deux prises.
Dose d'entretien :
Lors d'essais cliniques avec une utilisation en association, une dose d'entretien de 30 à 46 mg/kg/jour, maintenue pendant plus de deux semaines, s'est montrée efficace et bien tolérée chez les enfants. Des effets thérapeutiques ont été observés avec une dose d'entretien médiane d'environ 30 mg/kg/jour.
Dose maximale recommandée :
Si ceci est cliniquement nécessaire, la dose initiale pourra être augmentée par paliers de 10 mg/kg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 46 mg/kg/jour, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée (cf Pharmacocinétique).
Trileptal est recommandé chez l'enfant de 6 ans et plus. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été évaluées lors d'essais cliniques contrôlés incluant approximativement 230 enfants âgés de moins de 6 ans (jusqu'à 1 mois). Trileptal n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans étant donné que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été suffisamment démontrées.
Toutes ces recommandations posologiques (adultes, sujets âgés, enfants) sont basées sur les doses étudiées lors des essais cliniques portant sur tous les groupes d'âge. Néanmoins, des doses initiales plus faibles peuvent être envisagées si adaptées.
Suspension buvable :
La prescription de Trileptal suspension buvable doit être donnée en millilitres (voir tableau de conversion ci-dessous qui donne la posologie en mg et en ml). La dose prescrite en ml doit être arrondie au 0,5 ml le plus proche.
Les doses recommandées dans le tableau ci-dessous concernent uniquement les enfants âgés de 6 ans ou plus. Les doses doivent être administrées deux fois par jour.

Dose en mg (à administrer 2 fois/jour)	Doses en ml (à administrer 2 fois/jour)
45-75 mg	1,0 ml
76-105 mg	1,5 ml
106-135 mg	2,0 ml
136-165 mg	2,5 ml
166-195 mg	3,0 ml
196-225 mg	3,5 ml
226-255 mg	4,0 ml
256-285 mg	4,5 ml
286-315 mg	5,0 ml
316-345 mg	5,5 ml
346-375 mg	6,0 ml
376-405 mg	6,5 ml
406-435 mg	7,0 ml
436-465 mg	7,5 ml
466-495 mg	8,0 ml
496-525 mg	8,5 ml
526-555 mg	9,0 ml
556-585 mg	9,5 ml
586-615 mg	10,0 ml
616-645 mg	10,5 ml
646-675 mg	11,0 ml
676-705 mg	11,5 ml
706-735 mg	12,0 ml
736-765 mg	12,5 ml
766-795 mg	13,0 ml
796-825 mg	13,5 ml
826-855 mg	14,0 ml
856-885 mg	14,5 ml
886-915 mg	15,0 ml
916-945 mg	15,5 ml
946-975 mg	16,0 ml
976-1005 mg	16,5 ml
1006-1035 mg	17,0 ml
1036-1065 mg	17,5 ml
1066-1095 mg	18,0 ml
1096-1125 mg	18,5 ml
1126-1155 mg	19,0 ml
1156-1185 mg	19,5 ml
1186-1215 mg	20,0 ml

MÉTHODE D'ADMINISTRATION
Trileptal peut être pris avec ou sans aliments.
Comprimés :
Les comprimés peuvent être coupés en deux afin d'être avalés plus facilement. Cependant, le comprimé ne peut être divisé en deux demi-doses égales. Pour les enfants qui ne peuvent pas avaler les comprimés ou quand les doses nécessaires ne peuvent pas être administrées en utilisant les comprimés, la présentation Trileptal suspension buvable est disponible.
Suspension buvable :
Avant de prendre Trileptal suspension buvable, secouer énergiquement le flacon et préparer la dose immédiatement après.
La quantité prescrite de suspension buvable doit être prélevée dans le flacon à l'aide de la seringue pour administration orale fournie. Trileptal suspension buvable peut être avalé directement à l'aide de la seringue ou mélangé dans un petit verre d'eau juste avant l'administration. Après chaque utilisation, fermer le flacon et essuyer l'extérieur de la seringue à l'aide d'un tissu propre et sec.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'oxcarbazépine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiate) incluant éruptions cutanées, prurit, urticaire, angiœdème et des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de la post-commercialisation. Des cas d'anaphylaxie et d'angiœdème touchant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés chez des patients après la première prise ou après plusieurs prises de Trileptal. Si un patient présente ces réactions lors d'un traitement par Trileptal, le traitement doit être arrêté et un traitement alternatif doit être instauré.
En cas d'antécédents de réaction d'hypersensibilité à la carbamazépine, les patients doivent être avertis d'un risque de réaction d'hypersensibilité (exemple : réactions cutanées sévères) à Trileptal dans environ 25 à 30 % des cas (cf Effets indésirables).
Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions d'hypersensibilité systémique, peuvent également survenir chez des patients sans antécédent d'hypersensibilité à la carbamazépine. Ces réactions peuvent être cutanées, hépatiques, sanguines, lymphatiques ou affecter d'autres organes, de façon isolée ou ensemble dans un contexte de réaction systémique (cf Effets indésirables). En général, si des signes et symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité apparaissent (cf Effets indésirables), le traitement par Trileptal doit être immédiatement arrêté.
Réactions dermatologiques :
Des réactions dermatologiques sévères, incluant syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) et érythème polymorphe, ont été très rarement signalées lors de l'utilisation de Trileptal. Ces réactions dermatologiques sévères peuvent nécessiter une hospitalisation car elles peuvent menacer le pronostic vital et, très rarement, s'avérer fatales. Ces cas se sont produits chez les enfants et les adultes. Le temps moyen d'apparition était de 19 jours. Plusieurs cas isolés de réapparition de ces réactions cutanées sévères ont été signalés lors d'une reprise du traitement par Trileptal. Si un patient développe une réaction cutanée avec Trileptal, il faudra envisager l'arrêt immédiat de Trileptal (à moins que l'étiologie de l'éruption ne soit pas clairement liée au médicament) et la prescription d'un autre traitement antiépileptique doit être envisagée afin d'éviter l'apparition de convulsions.
Le traitement par Trileptal ne doit pas être réinstauré chez les patients qui l'ont arrêté à cause d'une réaction d'hypersensibilité (cf Contre-indications).
*Allèle HLA-B*1502, chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques :*
Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition de réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.
La structure chimique de l'oxcarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par oxcarbazépine.
Il existe des données qui suggèrent qu'une telle association existe pour l'oxcarbazépine.
La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10 % dans les populations chinoises Han et thaïlandaises.
Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté.
Chez les patients ayant ces origines pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est positive, l'utilisation de l'oxcarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.
Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, au-dessus de 15 % aux Philippines et en Malaisie), la recherche de l'allèle HLA-B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.
La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable, par exemple, chez les descendants européens, africains, chez les populations espagnoles étudiées, et chez les Japonais et les Coréens (< 1 %).
Les fréquences alléliques se réfèrent au pourcentage de chromosomes dans la population qui porte un allèle donné. Comme une personne porte deux exemplaires de chaque chromosome, mais qu'une seule copie de l'allèle HLA-B*1502 peut être suffisante pour augmenter le risque de SSJ, le pourcentage de patients qui peuvent être à risque est presque égal à deux fois la fréquence de l'allèle.
*Allèle HLA-A*3101, descendants européens et populations japonaises :*
Des données suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les Japonais, la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la carbamazépine, telles que le Syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic Epidermal Necrolysis [TEN]), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ou les moins sévères comme la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée et l'éruption maculopapuleuse généralisée.
La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise.
Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5,0 % dans la population générale à 26,0 % chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5,0 % à 3,8 %.
*Allèle HLA-A*3101, autres descendants :*
La fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5 % dans la majorité des populations d'Australie, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Nord avec quelques exceptions entre 5 et 12 %. Une fréquence supérieure à 15 % a été estimée dans quelques groupes ethniques d'Amérique du Sud (Argentine et Brésil), Amérique du Nord (Navajo et Sioux aux États-Unis et Sonora Seri au Mexique) et d'Inde du Sud (Tamil Nadu) et entre 10 % et 15 % dans d'autres ethnies natives de ces mêmes régions.
Les fréquences alléliques se réfèrent au pourcentage de chromosomes dans la population qui porte un allèle donné. Comme une personne porte deux exemplaires de chaque chromosome, mais qu'un seul exemplaire de l'allèle HLA-A*3101 peut être suffisant pour augmenter le risque de SSJ, le pourcentage de patients qui peuvent être à risque est presque égal à deux fois la fréquence de l'allèle.
Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA-A*3101 avant de débuter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.
Si la présence de l'allèle HLA-A*3101 est connue chez des patients d'origine européenne ou japonaise, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.
Limites du dépistage génétique :
Les résultats du dépistage génétique ne doivent jamais se substituer à une vigilance clinique appropriée et à un suivi du patient.
Beaucoup de patients asiatiques positifs pour l'allèle HLA-B*1502 et traités par Trileptal ne développeront pas de SSJ/TEN et les patients négatifs pour l'allèle HLA-B*1502 de toute origine ethnique peuvent toujours développer un SSJ/TEN. Ceci est également vrai pour l'allèle HLA-A*3101 par rapport au risque de SSJ, TEN, DRESS, AGEP ou d'éruption maculopapuleuse. Le développement de ces effets indésirables cutanés sévères et de leur morbidité, lié à d'autres facteurs possibles tels que la dose d'antiépileptique, l'observance, les traitements concomitants, les comorbidités et le niveau de surveillance dermatologique n'ont pas été étudiés.
Information destinée aux professionnels de santé :
Si le dépistage de l'allèle HLA-B*1502 est réalisé, un « génotypage HLA-B*1502 » en haute résolution est recommandé. Le dépistage est positif si un ou deux allèles HLA-B*1502 sont détectés, et négatif si aucun allèle HLA-B*1502 n'est détecté. De même, si le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 est réalisé, un « génotypage HLA-A*3101 » en haute résolution est recommandé. Le dépistage est positif si un ou deux allèles HLA-A*3101 sont détectés, et négatif si aucun allèle HLA-A*3101 n'est détecté.
Risque d'aggravation des crises épileptiques :
Un risque d'aggravation des crises épileptiques a été rapporté avec Trileptal. Le risque d'aggravation des crises épileptiques a été particulièrement observé chez les enfants mais il peut aussi se produire chez les adultes. En cas d'aggravation des crises épileptiques, Trileptal doit être arrêté.
Hyponatrémie :
Des hyponatrémies, avec des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/l, généralement asymptomatiques et n'ayant pas nécessité d'ajustement thérapeutique, ont été rapportées chez 2,7 % des patients traités par l'oxcarbazépine. L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que la natrémie se normalise après réduction de la dose, arrêt du traitement ou mise en œuvre d'un traitement symptomatique (par exemple : restriction hydrique). En cas d'affection rénale préexistante associée à une natrémie basse (exemple : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ou chez les patients recevant de façon concomitante des traitements hyponatrémiants (exemple : diurétiques, desmopressine) ou des AINS (exemple : indométacine), la natrémie devra être contrôlée avant l'instauration du traitement. Par la suite, la natrémie devra être contrôlée après environ 2 semaines, puis tous les mois pendant les 3 premiers mois du traitement ou selon les besoins. Ces facteurs de risque peuvent s'appliquer en particulier au sujet âgé.
Chez les patients traités par l'oxcarbazépine et devant commencer un traitement hyponatrémiant, les mêmes recommandations devront s'appliquer. De façon générale, s'il apparaît des symptômes cliniques évocateurs d'hyponatrémie lors du traitement par Trileptal (cf Effets indésirables), le contrôle de la natrémie doit être envisagé. Dans les autres cas, le contrôle de la natrémie fait partie du bilan biologique habituel.
Un contrôle régulier du poids de tous les patients présentant une insuffisance cardiaque devra être réalisé afin de détecter la survenue d'une rétention liquidienne. En cas de rétention liquidienne ou d'aggravation de l'état cardiaque, la natrémie devra être contrôlée. Si une hyponatrémie est constatée, la restriction hydrique est une mesure thérapeutique importante.
Bien que les essais cliniques n'aient pas établi que l'oxcarbazépine soit associée à une altération de la conduction cardiaque, théoriquement, les patients présentant des troubles de la conduction préexistants (par exemple : bloc auriculoventriculaire, arythmie) devront être surveillés attentivement.

Hypothyroïdie :
L'hypothyroïdie est un effet indésirable de l'oxcarbazépine (associé à une fréquence indéterminée, cf Effets indésirables). Compte tenu de l'importance des hormones thyroïdiennes dans le développement de l'enfant après la naissance, une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée dans la population pédiatrique pendant le traitement par Trileptal.
Fonction hépatique :
De très rares cas d'hépatites ont été rapportés, dont l'évolution a été favorable dans la plupart des cas. Lorsqu'une anomalie hépatique est suspectée, un contrôle de la fonction hépatique devra être réalisé et l'interruption du traitement par Trileptal envisagée. Il faut être prudent lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Fonction rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), il faut être prudent durant le traitement par Trileptal, plus particulièrement en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentation de dose. Une surveillance des concentrations plasmatiques du DMH peut être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Réactions hématologiques :
De très rares cas d'agranulocytose, anémie aplasique et pancytopénie ont été observés après commercialisation chez des patients traités par Trileptal (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition des signes importants de dépression de la moelle osseuse.
Risque suicidaire :
Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo, portant sur des AEs, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour l'oxcarbazépine.
Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes, d'idées et de comportements suicidaires.
Contraceptifs oraux :
Les femmes en âge de procréer doivent être averties que la prise de Trileptal peut rendre inefficaces les contraceptifs oraux (cf Interactions). Il est recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception, non hormonales, pendant le traitement par Trileptal.
Alcool :
La prudence est recommandée en cas de consommation d'alcool lors d'un traitement par Trileptal, car il y a risque de potentialisation des effets sédatifs.
Arrêt du traitement :
Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, le traitement par Trileptal doit être arrêté progressivement pour diminuer le risque d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques.
Surveillance des concentrations plasmatiques :
Bien que les corrélations entre les doses et les concentrations plasmatiques d'oxcarbazépine, et entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique et la tolérance soient ténues, une surveillance des concentrations plasmatiques peut être nécessaire dans les situations suivantes afin d'écarter une non-observance, ou dans les situations où une altération de la clairance du DMH est attendue, incluant :
- Modifications de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration : Altération de la fonction rénale).
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement, Interactions).
- Utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (cf Interactions).

Autres (suspension buvable) :
La suspension buvable d'oxcarbazépine contient moins de 100 mg d'éthanol par prise. Elle contient des parahydroxybenzoates qui peuvent être à l'origine de réactions allergiques (pouvant être retardées).
En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints de rares cas d'intolérance héréditaire au fructose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Induction enzymatique :
L'oxcarbazépine et son métabolite actif (dérivé monohydroxy DMH) sont des inducteurs faibles *in vitro* et *in vivo* des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450 responsables du métabolisme de plusieurs médicaments, par exemple : des immunosuppresseurs (exemple : ciclosporine, tracrolimus), des contraceptifs oraux (cf ci-dessous) et d'autres antiépileptiques (exemple : carbamazépine) entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments (cf tableau ci-dessous résumant les résultats avec d'autres antiépileptiques).
In vitro, l'oxcarbazépine et le DMH sont des inducteurs faibles de l'UDP-glucuronyl transférase (les effets sur des enzymes spécifiques de cette classe ne sont pas connus). Par conséquent, un effet *in vivo* sur les médicaments principalement éliminés par conjugaison via les UDP-glucuronyl transférases est peu probable. En cas d'instauration du traitement avec Trileptal ou en cas de changement de posologie, 2 à 3 semaines peuvent être nécessaires pour atteindre le nouveau niveau d'induction.
En cas d'interruption du traitement par Trileptal, une diminution de la posologie du traitement associé peut être nécessaire et elle doit être décidée en fonction des signes cliniques et/ou d'un dosage plasmatique. L'induction diminue en général progressivement pendant les 2 à 3 semaines suivant l'arrêt.
Contraceptifs oraux :
Il a été établi que Trileptal avait une influence sur les 2 principes actifs d'un contraceptif oral (éthinylestradiol [EE] et lévonorgestrel [LNG]). Les valeurs moyennes de l'ASC, de l'EE et du LNG étaient diminuées respectivement de 48 à 52 % et de 32 à 52 %. Par conséquent, un traitement par Trileptal peut induire une inefficacité des contraceptifs oraux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une autre méthode contraceptive efficace doit être utilisée.
Inhibition enzymatique :
L'oxcarbazépine et son métabolite pharmacologiquement actif (le dérivé monohydroxy DMH) inhibent le CYP2C19. Par conséquent, des interactions peuvent survenir lors d'administration concomitante de fortes doses de Trileptal et de médicaments métabolisés par le CYP2C19 (exemple : phénytoïne). Les concentrations plasmatiques de phénytoïne ont augmenté jusqu'à 40 % quand l'oxcarbazépine était administrée à des doses supérieures à 1200 mg/jour (cf tableau ci-dessous résumant les résultats avec d'autres antiépileptiques). Dans ce cas, une diminution de la dose de phénytoïne peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
Antiépileptiques :
Les interactions potentielles entre l'oxcarbazépine et les autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées dans les études cliniques. Le tableau ci-après résume l'effet de ces interactions sur les valeurs moyennes des ASC (aire sous la courbe) et de Cmin.
Résumé des interactions entre Trileptal et les autres médicaments antiépileptiques

Antiépileptique administré en association	Influence de Trileptal sur la concentration du médicament antiépileptique	Influence du médicament antiépileptique sur la concentration du DMH
Carbamazépine	Diminution de 0 à 22 % (augmentation de 30 % de l'époxyde de carbamazépine)	Diminution de 40 %
Clobazam	Non étudié	Pas d'influence
Felbamate	Non étudié	Pas d'influence
Lamotrigine	Pas d'influence	Pas d'influence
Phénobarbital	Augmentation de 14 à 15 %	Diminution de 30 à 31 %
Phénytoïne	Augmentation de 0 à 40 %	Diminution de 29 à 35 %
Acide valproïque	Pas d'influence	Diminution de 0 à 18 %

Il a été montré que les puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (c'est-à-dire la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) diminuaient les concentrations plasmatiques de DMH (29 à 40 %) chez l'adulte ; chez l'enfant de 4 à 12 ans, la clairance du DMH augmente d'environ 35 % en cas d'administration concomitante avec l'un des trois antiépileptiques inducteurs enzymatiques par rapport à l'administration en monothérapie). L'association de Trileptal avec la lamotrigine a été associée à une augmentation des effets indésirables (nausées, somnolence, vertiges et céphalées). Quand un ou plusieurs antiépileptiques sont administrés en association avec Trileptal, une adaptation posologique minutieuse et/ou un contrôle du taux plasmatique doivent être envisagés au cas par cas, principalement chez les enfants traités concomitamment avec la lamotrigine.
Aucun phénomène d'auto-induction n'a été observé avec Trileptal.
Autres interactions médicamenteuses :
La cimétidine, l'érythromycine, la viloxazine, la warfarine et le dextropropoxyphène n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du DMH.
L'interaction entre l'oxcarbazépine et les IMAO est théoriquement possible par l'analogie structurale avec les antidépresseurs tricycliques.
Des patients traités par des antidépresseurs tricycliques ont été inclus dans les essais cliniques et aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.
L'association du lithium avec l'oxcarbazépine pourrait augmenter les effets neurotoxiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER ET MESURES CONTRACEPTIVES :
Trileptal peut entraîner une inefficacité des contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel (LNG) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception très efficace (de préférence non hormonale, par exemple un implant intra-utérin) pendant le traitement par Trileptal.
GROSSESSE :
Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général :
Chez les femmes traitées pour une épilepsie, une augmentation du nombre de malformations a été observée, principalement en cas de polythérapie, particulièrement si elle inclut le valproate.
Par ailleurs, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être arrêté car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves.
Risque lié à l'oxcarbazépine :
Il existe un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 issues de grossesse). Cependant, les données concernant les malformations congénitales liées à l'oxcarbazépine sont limitées. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformations avec Trileptal par rapport au taux observé dans la population générale (2 à 3 %). Néanmoins, les données relatives étant encore limitées, un risque tératogène modéré ne peut pas être complètement exclu.
Compte tenu de ces données, en cas de grossesse ou si une grossesse est envisagée :
- il conviendra de réévaluer soigneusement l'utilisation du produit ;
- la dose minimale efficace sera prescrite et de préférence une monothérapie sera utilisée au moins pendant le premier trimestre de la grossesse ;
- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par oxcarbazépine ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Surveillance et prévention :
Certains médicaments antiépileptiques peuvent contribuer au déficit en acide folique, cause possible d'anomalies fœtales. Une supplémentation en acide folique est recommandée avant et pendant la grossesse. Étant donné que l'efficacité de cette mesure n'est pas démontrée, un diagnostic anténatal spécifique doit être proposé aux femmes, qu'elles soient supplémentées ou non en acide folique.
Des données provenant d'un nombre limité de femmes montrent que le taux plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le 10-monohydroxy-dérivé (DMH), peut diminuer progressivement pendant la grossesse. Il est recommandé de contrôler étroitement la réponse clinique chez les femmes recevant Trileptal pendant la grossesse pour s'assurer que le contrôle des crises est maintenu. Le dosage plasmatique du DMH peut être nécessaire. Si les doses ont été augmentées pendant la grossesse, le dosage plasmatique du DMH dans le *post-partum* peut être nécessaire pour la surveillance.
Chez le nouveau-né :
Des syndromes hémorragiques ont été rapportés chez les nouveau-nés avec des médicaments antiépileptiques inducteurs hépatiques. Par mesure de précaution, de la vitamine K_1 devra être administrée de façon préventive durant les dernières semaines de la grossesse ainsi qu'au nouveau-né au moment de la naissance.
ALLAITEMENT :
L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) sont présents dans le lait maternel. Un rapport de concentration lait/plasma de 0,5 a été trouvé. Les effets chez le nouveau-né exposé ne sont pas connus. Par conséquent, l'utilisation de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée clinique relative à la fertilité n'est disponible. Chez les rats, l'oxcarbazépine n'a montré aucun effet sur la fertilité. Des effets sur les paramètres de la reproduction ont été observés chez les rates à des doses de DMH comparables aux doses chez l'Homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses, une somnolence, une ataxie, une diplopie, une vision floue, des troubles visuels, une hyponatrémie et une diminution du niveau de conscience ont été rapportés avec Trileptal (pour la liste complète des effets indésirables, cf Effets indésirables), particulièrement en début de traitement ou lors d'ajustements de dose (plus fréquemment durant la phase d'augmentation de la dose). Les patients doivent donc faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'utilisation d'une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : somnolence, céphalées, vertiges, diplopie, nausées, vomissements et fatigue rencontrés chez 10 % des patients.
Le profil des effets indésirables par système ou organe est basé sur les effets indésirables survenus dans les études cliniques et évalués comme étant liés à Trileptal. Sont également pris en compte les effets indésirables cliniquement significatifs, observés lors d'un usage compassionnel et depuis la commercialisation du produit.
Liste tabulée des effets indésirables :
Estimation de la fréquence* : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 - < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 - < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 - < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données existantes.
* Selon la classification des fréquences CIOMS III.

Au sein de chaque classe de système-organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie
Très rare	Thrombopénie
Indéterminée	Dépression médullaire, anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité*
Indéterminée	Réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	
Indéterminée	Hypothyroïdie
Affections métaboliques et nutritionnelles	
Fréquent	Hyponatrémie
Très rare	Hyponatrémie s'accompagnant de signes et symptômes tels que convulsions, encéphalopathie, diminution du niveau de conscience, confusion (voir aussi Affections du système nerveux pour d'autres effets indésirables), troubles visuels (par exemple vision floue), hypothyroïdie, vomissements, nausées(1)
Indéterminée	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique s'accompagnant de signes et symptômes tels que léthargie, nausées, sensations vertigineuses, diminution de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissements, céphalées, état confusionnel ou d'autres signes et symptômes neurologiques
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation (par exemple nervosité), instabilité émotionnelle, confusion, dépression, apathie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, céphalées, vertiges
Fréquent	Ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention, amnésie
Indéterminée	Troubles de la parole (y compris dysarthrie), plus fréquents durant la phase d'augmentation de dose de Trileptal
Affections oculaires	
Très fréquent	Diplopie
Fréquent	Vision floue, troubles oculaires
Affections auditives et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Très rare	Bloc auriculoventriculaire, arythmie
Affections vasculaires	
Indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, nausées
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, constipation
Très rare	Pancréatite et/ou élévation des lipases et/ou amylases
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions cutanées, acné, alopécie
Peu fréquent	Urticaire
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), angiœdème, érythème polymorphe (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Lupus érythémateux disséminé
Indéterminée	Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités au long cours par Trileptal. Le mécanisme par lequel l'oxcarbazépine agit sur le métabolisme osseux n'a pas été identifié.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines

Indéterminée	Diminution de la T4 (sans signification clinique claire)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Indéterminée	Chute

(1) Très rarement, une hyponatrémie cliniquement significative (sodium < 125 mmol/l) accompagnée de signes ou symptômes cliniques peut survenir pendant le traitement. Bien qu'elle soit généralement mise en évidence pendant les trois premiers mois du traitement, certains patients ont présenté une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l plus d'un an après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

** Effets indésirables issus des cas spontanés et de la littérature (fréquence indéterminée) : les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience post-commercialisation avec Trileptal provenant de la déclaration des cas spontanés et de ceux de la littérature. Il apparaît que ces effets sont rapportés de façon volontaire par une population de taille non connue, aussi n'est-il pas possible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces effets indésirables. Celle-ci est donc classée comme indéterminée.

* Réaction d'hypersensibilité (incluant l'hypersensibilité multi-organique) caractérisée par des symptômes tels que rash, fièvre. D'autres organes ou systèmes peuvent être atteints comme les systèmes lymphatique et sanguin (par exemple une éosinophilie, une thrombocytopénie, une leucopénie, une lymphadénopathie, une splénomégalie), le foie (par exemple une hépatite, des tests de la fonction hépatique anormaux), les muscles et les articulations (par exemple un gonflement des articulations, des myalgies, des arthralgies), le système nerveux (par exemple une encéphalopathie hépatique), les reins (par exemple une insuffisance rénale, une néphrite interstitielle, une protéinurie), les poumons (par exemple un œdème pulmonaire, un asthme, des bronchospasmes, une pneumopathie interstitielle, une dyspnée, un angiœdème).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. La dose maximale absorbée était d'environ 48 000 mg.

Signes et symptômes :

- Troubles de l'équilibre hydroélectrolytique : hyponatrémie.
- Affections oculaires : diplopie, myosis, vision floue.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, hyperkinésie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue.
- Investigations : diminution de la fréquence respiratoire, allongement de l'intervalle QTc.
- Affections du système nerveux : endormissement et somnolence, sensations vertigineuses, ataxie et nystagmus, tremblements, troubles de la coordination (coordination anormale), convulsion, céphalée, coma, perte de conscience, dyskinésie.
- Affections psychiatriques : agressivité, agitation, état confusionnel.
- Affections vasculaires : hypotension.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée.

Traitement du surdosage :
Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il faut instaurer un traitement symptomatique et mettre en œuvre les mesures de soutien qui s'imposent. Il est recommandé d'éliminer le médicament par lavage gastrique et/ou de l'inactiver par l'administration de charbon activé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques (code ATC : N03AF02).
L'activité pharmacologique de l'oxcarbazépine est liée essentiellement à son métabolite (DMH), cf Pharmacocinétique.
Le mécanisme d'action de l'oxcarbazépine et du DMH serait essentiellement dû à un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui a pour effet de stabiliser les membranes neuronales hyperexcitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques. Il est possible qu'une augmentation de la conductance du potassium et une modulation des canaux calciques voltage-dépendants activés contribuent également aux effets anticonvulsivants. Il n'a pas été observé d'interactions significatives avec les neurotransmetteurs cérébraux ou les sites des récepteurs modulateurs.
L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) sont des antiépileptiques puissants et efficaces chez l'animal. Il a été montré qu'ils protégeaient les rongeurs contre les crises tonicocloniques généralisées et, à moindre degré, contre les crises cloniques. Chez le singe rhésus porteur d'implants en aluminium, ces substances actives abolissent ou réduisent la fréquence des crises partielles récurrentes chroniques. Chez des souris et des rats traités quotidiennement pendant respectivement 5 jours ou 4 semaines par l'oxcarbazépine ou le DMH, il n'a pas été constaté de signe d'accoutumance (c'est-à-dire d'atténuation de l'effet anticonvulsivant) sur les crises tonicocloniques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, l'oxcarbazépine est complètement absorbée et largement transformée en son métabolite pharmacologiquement actif (DMH).
Après administration d'une dose unique de 600 mg d'oxcarbazépine à des volontaires sains de sexe masculin, à jeun, la valeur moyenne de la Cmax du DMH était de 34 µmol/l, avec une valeur médiane correspondante de Tmax de 4,5 heures.
Lors d'une étude chez l'homme évaluant le bilan global après administration d'oxcarbazépine radiomarquée, 2 % seulement de la radioactivité plasmatique totale correspondaient à de l'oxcarbazépine inchangée, environ 70 % correspondaient à du DMH et le reste à des métabolites secondaires mineurs rapidement éliminés.
Comme les aliments n'affectent ni la vitesse ni le taux d'absorption de l'oxcarbazépine, Trileptal peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution :
Le volume apparent de distribution du DMH est de 49 litres.
Environ 40 % du DMH sont liés aux protéines sériques, principalement l'albumine. Dans la fourchette thérapeutique, le taux de liaison s'est avéré indépendant de la concentration sérique. Ni l'oxcarbazépine ni le DMH ne se fixent à l'alpha-1-glycoprotéine acide.
L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) traversent le placenta. Dans un cas, les concentrations plasmatiques de DMH étaient comparables chez le nouveau-né et chez la mère.

Métabolisme :
L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée par des enzymes cytosoliques hépatiques en DMH qui est le principal responsable de l'effet pharmacologique de Trileptal. Le DMH est lui-même métabolisé par conjugaison à l'acide glucuronique. Une faible quantité (4 % de la dose) est oxydée en un métabolite pharmacologique inactif (dérivé 10, 11-dihydroxy, DDH).

Élimination :
L'oxcarbazépine est éliminée de l'organisme essentiellement sous la forme de métabolites qui sont principalement excrétés par voie rénale. Plus de 95 % de la dose sont retrouvés dans les urines, avec moins de 1 % sous forme d'oxcarbazépine inchangée. L'excrétion fécale représente moins de 4 % de la dose administrée. Environ 80 % de la dose sont excrétés dans les urines, soit sous forme de glucuronides du DMH (49 %), soit sous forme de DMH inchangé (27 %), tandis que le DDH inactif représente environ 3 % et que les conjugués d'oxcarbazépine représentent 13 % de la dose.
L'oxcarbazépine est rapidement éliminée du plasma, avec une demi-vie apparente comprise entre 1,3 et 2,3 heures. En revanche, la demi-vie plasmatique apparente du DMH est en moyenne de 9,3 heures ± 1,8.

Relation proportionnelle avec la dose :
L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du DMH est atteint en 2 à 3 jours lorsque l'oxcarbazépine est administrée 2 fois par jour. A l'état d'équilibre, pour des doses allant de 300 à 2400 mg/jour, la pharmacocinétique du DMH est linéaire et proportionnelle à la dose.

Populations particulières :
Patients présentant une altération de la fonction hépatique :
La pharmacocinétique et le métabolisme de l'oxcarbazépine et du DMH ont été étudiés chez des volontaires sains et des patients présentant des troubles hépatiques, après une prise orale unique de 900 mg. La pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du DMH n'a pas été modifiée par une altération légère à modérée de la fonction hépatique. Trileptal n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Patients présentant une altération de la fonction rénale :
Il existe une relation linéaire entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du DMH. Quand on administre une dose unique de 300 mg de Trileptal à des patients dont la fonction rénale est perturbée (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la demi-vie d'élimination du DMH est prolongée de 60 à 90 % (16 à 19 heures), avec un doublement de l'ASC par comparaison avec des adultes ayant une fonction rénale normale (10 heures).
Enfants :
La pharmacocinétique de Trileptal a été étudiée dans des essais cliniques chez des enfants recevant de l'oxcarbazépine à une dose comprise entre 10 et 60 mg/kg/jour. La clairance rénale du DMH normalisée par le poids corporel diminue au fur et à mesure que l'âge et le poids augmentent et s'approchent des valeurs de l'âge adulte. La clairance moyenne du DMH normalisée par le poids corporel chez l'enfant entre 4 et 12 ans est environ 40 % supérieure à celle de l'adulte. Par conséquent, l'exposition au DMH attendue chez des enfants dans cette tranche d'âge traités avec une dose similaire ajustée suivant le poids est 2/3 de celle de l'adulte. Pour les patients âgés de 13 ans ou plus, avec l'augmentation du poids, la clairance attendue du DMH normalisée par le poids est celle de l'adulte.
Grossesse :
Des données provenant d'un nombre limité de femmes montrent que le taux plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le 10-monohydroxy-dérivé (DMH), peut diminuer progressivement pendant la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Personnes âgées :
Après l'administration de doses uniques (300 mg) et multiples (600 mg par jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (60 à 82 ans), les concentrations plasmatiques maximales et ASC du DMH étaient 30 à 60 % plus élevées que chez des volontaires plus jeunes (18 à 32 ans). Une comparaison entre volontaires jeunes et âgés sur le plan de la clairance de la créatinine montre que la différence s'explique par une diminution de la clairance de la créatinine liée au vieillissement. Les doses thérapeutiques sont ajustées au cas par cas, des recommandations posologiques particulières ne sont pas nécessaires.
Sexe :
Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez l'enfant, l'adulte ou les patients âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données des études précliniques de toxicité, de tolérance pharmacologique et de génotoxicité de l'oxcarbazépine et de son métabolite pharmacologiquement actif, le dérivé monohydroxy (DMH), ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.
Des signes de néphrotoxicité ont été observés dans des études de toxicité après administration de doses répétées chez le rat, mais pas chez le chien ou la souris.

Immunotoxicité :
Les études de l'effet immunostimulant menées chez la souris ont montré que le DMH (et, à un moindre degré, l'oxcarbazépine) pourrait induire une hypersensibilité retardée.

Mutagenèse :
L'oxcarbazépine a augmenté les fréquences de mutation dans un test d'Ames *in vitro*, en absence d'activation métabolique dans l'une des cinq souches bactériennes. L'oxcarbazépine et le DMH ont produit des augmentations d'aberrations chromosomiques et/ou de polyploïdie dans un test *in vitro* sur un ovaire de hamster chinois, en l'absence d'activation métabolique. Le DMH était négatif au test d'Ames, et aucune activité mutagénique ou clastogénique n'a été trouvée avec l'oxcarbazépine ou le DMH dans des cellules *in vitro* de hamster chinois V79. L'oxcarbazépine et le DMH sont tous les deux négatifs pour des effets clastogéniques ou aneugéniques (formations de micronoyaux) lors d'un test *in vivo* sur la moelle osseuse de rat.

Toxicité sur la reproduction :
Chez le rat, la fertilité des deux sexes n'est pas affectée par l'oxcarbazépine à des doses orales allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, pour lesquelles il n'y a pas de marge de sécurité. Néanmoins, une perturbation du cycle œstral et un nombre réduit de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants ont été observés chez les femelles à des doses de DMH comparables à celles des humains (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Les études standards de toxicité sur la reproduction chez le rongeur et le lapin ont montré des augmentations de l'incidence de la mortalité embryofœtale et/ou un léger retard du développement anténatal et/ou postnatal de la progéniture aux doses toxiques pour la mère. Une augmentation des malformations embryofœtales chez le rat a été observée dans l'une des huit études d'embryotoxicité qui ont été réalisées avec l'oxcarbazépine ou le DMH à des doses qui ont également causé une toxicité pour la mère (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Carcinogenèse :
Dans les études de carcinogenèse, il a été observé des tumeurs hépatiques (rats et souris), des tumeurs testiculaires et des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (rats) chez les animaux traités. La survenue des tumeurs hépatiques était plus probablement une conséquence de l'induction des enzymes microsomiales hépatiques, un phénomène inductif, qui bien que ne pouvant être exclu, n'est que faible ou absent chez les patients traités par l'oxcarbazépine. Les tumeurs testiculaires peuvent avoir été induites par des concentrations élevées d'hormone lutéinisante. En raison de l'absence d'une telle augmentation chez l'humain, ces tumeurs sont considérées comme dénuées de signification clinique. Une augmentation de l'incidence, liée à la dose, des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (col de l'utérus et vagin) a été observée chez la rate lors d'une étude de carcinogenèse avec le DMH. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition comparables aux niveaux d'exposition attendus en clinique. Le mécanisme d'apparition de ces tumeurs n'a pas été complètement déterminé mais peut être lié à une augmentation des concentrations d'estradiol spécifique au rat. La signification clinique de ces tumeurs est peu claire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Suspension buvable :
Après la première ouverture du flacon : à conserver pendant un maximum de 7 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935357014 (2000, RCP rév 14.03.16) 150 mg.
3400935357243 (2000, RCP rév 14.03.16) 300 mg.
3400935357472 (2000, RCP rév 14.03.16) 600 mg.
3400935790125 (2001, RCP rév 14.03.16) susp buv.

Prix : 7,72 € (50 comprimés à 150 mg).
15,93 € (50 comprimés à 300 mg).
21,10 € (50 comprimés à 600 mg).
31,70 € (250 ml de suspension buvable en flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 7,72 € (50 cp 150 mg), 15,93 € (50 cp 300 mg), 21,10 € (50 cp 600 mg).

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

TRINIPATCH ®
5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h
trinitrine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 5 mg/24 h (7 cm^2), *10 mg/24 h* (14 cm^2) *et à 15 mg/24 h* (21 cm^2) : Boîtes de 30, sous sachets.

COMPOSITION

Trinipatch 5 mg/24 h :	*p dispositif*
Trinitrine	22,4 mg
Trinipatch 10 mg/24 h :	*p dispositif*
Trinitrine	44,8 mg
Trinipatch 15 mg/24 h :	*p dispositif*
Trinitrine	67,2 mg

Excipients (communs) : monooléate de sorbitan (Span 80), copolymère acrylique adhésif (Durotak 87-2196). *Membrane de protection :* film polyéthylène. *Feuille de protection :* film siliconé en polyester.

DC INDICATIONS

Traitement préventif de la crise d'angor.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :
Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue sur le nycthémère en aménageant un intervalle libre quotidien afin d'éviter le phénomène d'échappement thérapeutique, bien établi lorsque les dérivés nitrés sont administrés de façon continue.
Cet intervalle libre sera choisi dans la période où le patient ne présente pas de crise.
La durée de l'intervalle libre est d'au moins 8 heures.
L'horaire des prises du traitement antiangineux associé (bêtabloquant et/ou antagoniste calcique) devra être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant cet intervalle libre.
Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le phénomène d'échappement est bien établi. Une maîtrise des modalités de prescription respectant un intervalle libre assure aux dérivés nitrés une efficacité thérapeutique reconnue. Les horaires d'application et de retrait du patch transdermique doivent figurer clairement sur l'ordonnance.
La réponse aux dérivés nitrés varie d'un patient à l'autre et la dose efficace la plus basse doit être prescrite en début de traitement.
Le schéma thérapeutique est le suivant :

- Mise en place d'un dispositif par jour, en commençant par le dispositif le moins dosé, soit 5 mg/24 heures par jour.
- En cas d'efficacité insuffisante, la posologie sera augmentée à un dispositif transdermique à 10 mg/24 heures par jour, soit 0,4 mg/heure, puis, si nécessaire, à un dispositif transdermique à 15 mg/24 heures par jour, soit 0,6 mg/heure.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Le dispositif doit être collé sur la peau en un endroit sain, sec et propre, où la pilosité est rare (paroi latérale du thorax, par exemple). Pour une bonne adhésivité, il est utile de bien appliquer le système en pressant une dizaine de secondes avec la paume de la main. Le système de double languette permet d'appliquer le dispositif sans contact des doigts avec la trinitrine.
- Après la durée d'application prescrite, retirer et jeter le système utilisé, puis prendre soin d'appliquer le nouveau système à un autre endroit. Ne recoller un système au même endroit qu'après plusieurs jours, pour éviter les phénomènes d'irritation locale.
- En cas de décollement spontané, il convient de remettre en place un nouveau système (à un autre endroit).

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés ou à l'un des autres constituants.
- État de choc, hypotension sévère.
- Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - Chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.
  - En cas de traitement par inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate.

De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas, de s'abstenir de tout traitement nitré.

D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

RELATIVES :

- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas non plus indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase préhospitalière, ni pendant les premiers jours d'hospitalisation.

- En cas de survenue d'un collapsus ou d'un état de choc, retirer le dispositif (cf Contre-indications).
- Le dispositif doit être enlevé avant d'exercer un champ magnétique sur le corps humain durant des examens tels que l'IRM ou avant de réaliser un choc électrique externe ou un traitement par diathermie.
- En cas de survenue d'une crise d'angor pendant l'intervalle libre (de même qu'en dehors), une réévaluation de la coronaropathie s'impose et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement par revascularisation).
- Association de dérivés nitrés à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 : l'association d'un dérivé nitré, quelle que soit sa nature ou son mode d'administration, à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Contre-indications, Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La posologie efficace doit être atteinte progressivement en raison du risque d'hypotension artérielle et de céphalées violentes chez certains sujets, à l'exception du cas où la voie transdermique est utilisée en relais d'une forme intraveineuse de dérivés nitrés.
- Les substances vasodilatatrices, antihypertensives, les diurétiques et l'alcool, peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez les personnes âgées.
- Il n'est pas logique d'associer la trinitrine avec la molsidomine ou le nicorandil dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

A prendre en compte :

- Médicaments abaissant la pression artérielle (antihypertenseurs, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, alphabloquants à visée urologique, amifostine, baclofène, bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque) : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
- En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la trinitrine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
- En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation de la trinitrine est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), y compris cas isolés.

Troubles du système nerveux :

- Fréquent : céphalées dose-dépendantes souvent en début de traitement, le plus souvent transitoires, pouvant nécessiter une diminution de posologie.
- Rare : sensations vertigineuses.

Troubles cardiaques :

- Rare : tachycardie.

Troubles vasculaires :

- Rare : hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rencontrée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes, de bouffées vasomotrices.

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquent : nausées, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : dermite de contact.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : prurit, érythème, sensation de brûlure, irritation à l'endroit de l'application du dispositif.

DC SURDOSAGE

Le risque de surdosage est très faible. En cas d'application de plusieurs dispositifs, l'apparition d'effets secondaires systémiques est possible : nausées, vomissements, méthémoglobinémie. Ces manifestations peuvent être rapidement traitées par le décollement des dispositifs et une prise en charge spécialisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasodilatateur utilisé en cardiologie, dérivé nitré (C01DA02 : système cardiovasculaire).

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :

- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la précharge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la postcharge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré et postcharge) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs, la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la postcharge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dispositif transdermique permet une libération continue et contrôlée de trinitrine à partir d'une matrice adhésive contenant le principe actif.

Après application du dispositif sur la peau, la trinitrine pénètre directement dans la circulation sous forme active (pas d'effet de premier passage dans le foie).

Trinipatch 5 mg/24 heures libère une dose moyenne de 5 mg de trinitrine par 24 heures, soit 0,2 mg par heure.

Trinipatch 10 mg/24 heures libère une dose moyenne de 10 mg de trinitrine par 24 heures, soit 0,4 mg par heure.

Trinipatch 15 mg/24 heures libère une dose moyenne de 15 mg de trinitrine par 24 heures, soit 0,6 mg par heure.

Les concentrations plasmatiques obtenues sont constantes entre 2 et 24 heures après l'application.

Dès le retrait du dispositif, les taux plasmatiques de trinitrine diminuent rapidement pour devenir négligeables après 1 heure.

Les principaux métabolites consistent en des dérivés dinitrés (1,3 et 1,2) et mononitrés ; ils sont éliminés partiellement sous forme de dérivés glycuronoconjugués.

L'élimination est essentiellement urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de génotoxicité, de carcinogenèse, de fertilité et d'embryofœtotoxicité réalisées chez l'animal ne montrent aucun risque particulier chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933807245 (1994, RCP rév 29.12.14) 30 disp 5 mg/24 h.
3400933807306 (1994, RCP rév 29.12.14) 30 disp 10 mg/24 h.
3400934767081 (1998, RCP rév 29.12.14) 30 disp 15 mg/24 h.

Prix : 13,24 € (30 dispositifs à 5 mg/24 h).
14,46 € (30 dispositifs à 10 mg/24 h).
15,68 € (30 dispositifs à 15 mg/24 h).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Exploitant : Alloga France, Immeuble Europrogramme, 40, bd de Dunkerque, 13002 Marseille.

Titulaire de l'AMM :

Laboratoires LAVIPHARM
54-56 avenue Hoche. 75008 Paris
Tél : 01 53 64 64 00

TRINORDIOL ®

lévonorgestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (6 brique + 5 blancs + 10 jaunes) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 21. Chaque plaquette est emballée dans une poche en présence de dessicant.

COMPOSITION

Comprimé brique :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,050 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,030 mg

Excipients : Noyau : lactose, amidon de maïs, povidone K 25, stéarate de magnésium, talc. *Enrobage :* saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, povidone K 90, glycérol 85 %, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, cire E.

Comprimé blanc :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,075 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,040 mg

Excipients : Noyau : lactose, amidon de maïs, povidone K 25, stéarate de magnésium, talc. *Enrobage :* saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, povidone K 90, cire E.

Comprimé jaune :	*p cp*
Lévonorgestrel (DCI)	0,125 mg
Éthinylestradiol (DCI)	0,030 mg

Excipients : Noyau : lactose, amidon de maïs, povidone K 25, stéarate de magnésium, talc. *Enrobage :* saccharose, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, povidone K 90, glycérol 85 %, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, cire E.

DC INDICATIONS

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire Trinordiol doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Trinordiol en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 6 comprimés brique, puis 5 comprimés blancs, puis 10 comprimés jaunes.

MODE D'ADMINISTRATION :

Début de traitement par Trinordiol, comprimé enrobé :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :
  Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- Relais d'un autre contraceptif hormonal estroprogestatif (contraceptif hormonal combiné (CHC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)) :
  Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés.
  Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, prendre le 1er comprimé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.
- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant, dispositif intra-utérin [DIU] contenant un progestatif) :
  Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Trinordiol, comprimé enrobé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.
- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :
  Il est possible de débuter Trinordiol, comprimé enrobé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.
- En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise**, prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise**, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

- Semaine 1 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.
- Semaine 2 :
  La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.
- Semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.
  1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
  2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

  Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si

possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) ;
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) ;
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine. anticoagulant lupique) ;
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ;
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;
- Saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- Trinordiol est contre-indiqué en association avec le millepertuis, le dasabuvir ou l'ombitasvir/paritaprévir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Trinordiol doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Trinordiol doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Trinordiol et thrombose :

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser Trinordiol doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Trinordiol, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, 6[(1)] développeront une TEV sur une période d'un an.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an :

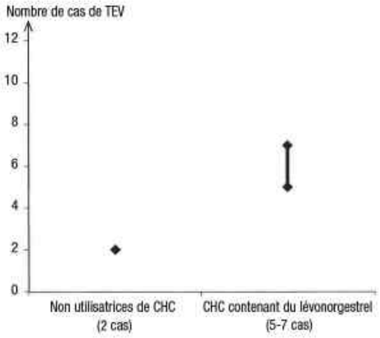

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Trinordiol est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Trinordiol n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement pour des informations concernant la grossesse et l'allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau ci-dessous). Trinordiol est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Trinordiol et tumeurs :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les CHC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du CHC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de CHC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de CHC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie (par exemple : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale), et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Hypertriglycéridémie :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Hypertension artérielle :

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du CHC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci.

Le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

Affections hépatiques :

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

Angiœdème :

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

Intolérance au glucose/diabète :

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Autres :

- La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le CHC.
- La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémoly-

tico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
- Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous CHC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous CHC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- Une attention particulière devra être portée aux patientes ayant une hyperprolactinémie.

Excipients à effet notoire :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Consultation/examen médical(e) :
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Trinordiol, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Trinordiol comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Examens biologiques :
L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

Diminution de l'efficacité :
L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante d'autres médicaments (cf Interactions).

Troubles du cycle :
Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.
La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Contre-indiquées :
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).
- Dasabuvir : augmentation de l'hépatotoxicité.
- Ombitasvir/Paritaprévir : augmentation de l'hépatotoxicité.

Déconseillées :
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbazépine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Nécessitant des précautions d'emploi) : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.
- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir : amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, et tipranavir. Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Topiramate : pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Vémurafénib : risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.
- Pérampanel : pour des doses de pérampanel ⩾ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Ulipristal : risque d'antagonisme des effets du progestatif.
  Ne pas reprendre un traitement estroprogestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Griséofulvine : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Lamotrigine : risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.
- Rufinamide : diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Elvitégravir : diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif. Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.
- Aprépitant : diminution des concentrations de l'estroprogestatif ou du progestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.
- Bocéprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le bocéprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association.
- Télaprévir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le télaprévir. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et deux cycles suivants.

A prendre en compte :
- Étoricoxib : augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Trinordiol n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.
De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.
Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Trinordiol (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de CHC.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux.
Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée.

Classe de système organes	
Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Très rare	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)
Infections et infestations	
Fréquent	Vaginite incluant candidose vaginale
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angiœdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères
Très rare	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)
Rare	Intolérance au glucose
Très rare	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Nervosité, étourdissement
Très rare	Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	
Rare	Irritation par les lentilles de contact
Très rare	Névrite optique
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Rare	Thrombo-embolie veineuse et thrombo-embolie artérielle
Très rare	Aggravation des varices
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Crampes abdominales, ballonnement
Très rare	Colite ischémique
Fréquence indéterminée	Maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
Affections hépatobiliaires	
Rare	Ictère cholestatique
Très rare	Pancréatite, lithiase biliaire, cholestase
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatocellulaire (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Acné
Peu fréquent	Rashs, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie
Rare	Érythème noueux
Très rare	Érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Douleur, tension, gonflement et sécrétions mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un ectropion et des sécrétions vaginales, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution)
Investigations	
Peu fréquent	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle
Très rare	Diminution du taux de folates sériques

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des symptômes d'un surdosage par prise orale de contraceptif ont été rapportés chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 ans et moins. Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par des nausées, des vomissements, une tension mammaire, un étourdissement, une douleur abdominale, une somnolence/fatigue, et des saignements vaginaux chez les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle, code ATC : G03AB03. (Système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Estroprogestatif combiné minidosé triphasique.
Indice de Pearl : 0,18 pour 100 année-femmes (26 721 cycles).
L'efficacité contraceptive de Trinordiol résulte de trois actions complémentaires :
- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation ;
- au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthinylestradiol :
L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il subit un important effet de premier passage hépatique. Par voie orale, sa biodisponibilité moyenne est de 40 à 45 %.
Au niveau plasmatique, l'éthinylestradiol se lie exclusivement à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique d'éthinylestradiol est atteint en 60 à 180 minutes.
La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.
L'éthinylestradiol subit principalement une hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés, que l'on retrouve sous forme libre ou conjuguée. L'éthinylestradiol conjugué est excrété par la bile et subit un cycle entérohépatique. 40 % du produit sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles.
Lévonorgestrel :
Le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est totalement biodisponible. Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine.
Après administration orale, le pic plasmatique du lévonorgestrel est atteint en 30 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A, suivie d'une glucuronidation. Environ 60 % du lévonorgestrel sont excrétés dans les urines, contre 40 % dans les selles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932807093 (1985, RCP rév 06.03.17) 1 plaq.
3400932807154 (1985, RCP rév 06.03.17) 3 plaq.
Prix : 1,47 € (1 plaquette).
3,79 € (3 plaquettes).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 € (1 plaquette), 3,79 € (3 plaquettes). Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

TRISENOX ®
arsenic

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 1 mg/ml (aqueuse stérile, limpide, incolore) : Ampoules (verre borosilicaté de type I) de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p ampoule*

Arsenic trioxyde .... 10 mg

Excipients : hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique (comme régulateur du pH), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Trisenox est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de :

- leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : ⩽ 10 x 10^3/µL) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne),
- leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire (le traitement antérieur doit avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie),

caractérisée par la présence de la translocation t(15 ; 17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha).

Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique au trioxyde d'arsenic n'a pas été examiné.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Trisenox doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des leucémies aiguës ; d'autre part, les procédures inhérentes aux contrôles particuliers tels que décrits dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi doivent être suivies.

POSOLOGIE :

La dose recommandée est identique pour les adultes et les sujets âgés.

Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée :

Plan du traitement d'induction :

Trisenox doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, injectée quotidiennement jusqu'à rémission complète. Si une rémission complète n'est pas intervenue après 60 jours, le traitement doit être interrompu.

Plan du traitement de consolidation :

Trisenox doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines, suivies de 4 semaines d'interruption, le nombre de cycles étant de 4 au total.

Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire :

Plan du traitement d'induction :

Trisenox doit être administré par voie intraveineuse, à la dose fixe de 0,15 mg/kg/jour prise quotidiennement jusqu'à rémission complète (moins de 5 % de blastes présents dans la moelle osseuse riche en cellules, sans trace de cellules leucémiques). Si une rémission complète n'est pas intervenue après 50 jours, le traitement doit être interrompu.

Plan du traitement de consolidation :

Le traitement de consolidation doit commencer 3 à 4 semaines après la fin du traitement d'induction. Trisenox doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 25 fois, réparties à raison de 5 jours par semaine, suivis par 2 jours d'interruption, et ce pendant 5 semaines.

Suspension, modification et réinitiation de traitement :

Le traitement par Trisenox devra être suspendu temporairement avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) est observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par Trisenox. Les patients présentant de telles réactions considérées comme liées à Trisenox ne pourront reprendre le traitement qu'après résolution de l'effet toxique ou après retour à l'état initial de l'anomalie ayant provoqué l'interruption. Dans ce cas, le traitement devra reprendre à 50 % de la dose quotidienne précédente. Si l'effet toxique ne se reproduit pas dans les 7 jours suivant la reprise du traitement à la dose réduite, la dose quotidienne pourra repasser à 100 % de la dose originale. Le traitement sera abandonné chez les patients présentant une récurrence de la toxicité.

Pour des valeurs d'ECG et d'électrolytes anormales et pour l'hépatotoxicité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Populations particulières :

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance hépatique et compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par Trisenox, il est recommandé d'utiliser Trisenox avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé d'utiliser Trisenox avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Trisenox chez les enfants jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 5 à 16 ans sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Trisenox doit être administré en perfusion intraveineuse de 1 à 2 heures. La durée de la perfusion peut être portée à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Aucun cathéter veineux central n'est nécessaire. Les patients doivent être hospitalisés au début du traitement en raison des symptômes de la maladie et afin d'assurer une surveillance adéquate.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients cliniquement instables atteints de LPA sont particulièrement à risque et nécessiteront un contrôle plus fréquent du profil électrolytique et de la glycémie, ainsi que des bilans hématologique, hépatique, rénal et de coagulation plus fréquents.

Syndrome d'activation des leucocytes (syndrome de différenciation LPA) :

27 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire et traités par trioxyde d'arsenic ont présenté des symptômes analogues à ceux d'un syndrome appelé syndrome de l'acide rétinoïque-LPA (RA-APL) ou syndrome de différenciation LPA, caractérisé par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose. Ce syndrome peut être fatal. Chez les patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée et traités par le trioxyde d'arsenic et la trétinoïne, un syndrome de différenciation LPA a été observé chez 19 % d'entre eux, dont 5 cas sévères. Dès les premiers signes évoquant ce syndrome (fièvre inexpliquée, dyspnée et/ou prise de poids, signes anormaux à l'auscultation thoracique ou anomalies radiographiques), le traitement par Trisenox doit être temporairement interrompu et une corticothérapie à hautes doses (dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse, deux fois par jour) doit être immédiatement instituée, quelle que soit la numération leucocytaire, et poursuivie pendant 3 jours ou plus jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient atténués. Un traitement diurétique concomitant est également recommandé s'il est justifié/nécessaire au vu de la clinique. Dans la majorité des cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter définitivement l'administration de Trisenox pendant le traitement du syndrome de différenciation LPA. Il est possible de reprendre le traitement par Trisenox à une dose égale à 50 % de la dose précédente pendant les 7 premiers jours dès lors que les signes et symptômes se sont résorbés. En l'absence d'aggravation de la toxicité antérieure, Trisenox peut ensuite être poursuivi à la dose totale. En cas de réapparition des symptômes, Trisenox doit être réduit à la dose précédente. Pour prévenir la survenue d'un syndrome de différenciation LPA pendant le traitement d'induction, de la prednisone (0,5 mg/kg de poids corporel par jour tout au long du traitement d'induction) peut être administrée du premier jour de l'administration de Trisenox à la fin du traitement d'induction chez les patients atteints de LPA. Il est recommandé que la chimiothérapie ne soit pas ajoutée à la corticothérapie, car il n'existe aucune expérience précédente d'administration conjointe de corticoïdes et d'une chimiothérapie durant le traitement du syndrome d'activation des leucocytes dû à Trisenox. L'expérience de post-commercialisation sous-tend qu'un syndrome similaire peut avoir lieu chez les patients atteints d'autres types de malignité. Les modes de traitement et de contrôle inhérents à ces patients doivent être tels que décrits ci-dessus.

Anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) :

Le trioxyde d'arsenic peut occasionner une prolongation de l'intervalle QT et un bloc auriculoventriculaire complet. La prolongation de l'intervalle QT peut aboutir à une arythmie ventriculaire de type torsade de pointes, qui peut être fatale. Tout traitement antérieur à base d'anthracyclines peut accroître le risque de prolongation de l'intervalle QT. Le risque de torsade de pointes est lié aux facteurs suivants : degré de prolongation de l'intervalle QT, administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT (tels que les antiarythmiques de classe la et III (ex : quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide), les antipsychotiques (ex : thioridazine), les antidépresseurs (ex : amitriptyline), certains macrolides (ex : érythromycine), certains antihistaminiques (ex : terfénadine et astémizole), certains antibiotiques de la famille des quinolones (ex : sparfloxacine) et autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (ex : cisapride), antécédents de torsade de pointes, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive, administration de diurétiques éliminant le potassium, amphotéricine B ou autre affection entraînant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Lors des essais cliniques, en situation de rechute/maladie réfractaire, 40 % des patients traités par Trisenox ont présenté au moins une prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) supérieure à 500 msec. Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée 1 à 5 semaines après la perfusion de Trisenox, avec retour à la valeur initiale au terme de la 8e semaine suivant la perfusion de Trisenox. Une patiente (recevant plusieurs médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B) a présenté un phénomène de torsade de pointes asymptomatique pendant le traitement d'induction d'une rechute de LPA par le trioxyde d'arsenic. Dans le cas de LPA nouvellement diagnostiquées, 15,6 % des patients atteints ont présenté une prolongation du QTc sous traitement par le trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne (cf Effets indésirables). Chez un patient atteint d'une LPA nouvellement diagnostiquée, le traitement d'induction a été interrompu en raison d'une prolongation importante de l'intervalle QTc et d'anomalies électrolytiques le troisième jour du traitement d'induction.

Recommandations de contrôle de l'ECG et du profil électrolytique :

Avant de commencer un traitement par Trisenox, un ECG à 12 dérivations sera pratiqué, ainsi qu'un dosage sérique des électrolytes (potassium, calcium et magnésium) et de la créatinine. Les anomalies électrolytiques préexistantes seront corrigées et, si possible, les traitements connus pour prolonger l'intervalle QT seront interrompus. Les patients présentant des facteurs de risque de prolongation de QTc ou des facteurs de risque de torsade de pointes devront faire l'objet d'une surveillance cardiaque continue (ECG). Pour QTc supérieur à 500 msec, des mesures correctives doivent être prises et QTc réévalué par des ECG en série avant d'envisager l'utilisation de Trisenox, l'avis d'un spécialiste pouvant également être sollicité dans la mesure du possible. Pendant le traitement par Trisenox, on veillera à maintenir constamment la kaliémie à plus de 4 mEq/L et la magnésémie à plus de 1,8 mg/dL. Les patients dont l'intervalle QT atteint une valeur absolue > 500 msec doivent être réévalués et une action immédiate sera entreprise pour corriger les éventuels facteurs de risque concomitants, alors qu'il faudra également évaluer les rapports bénéfices/risques de la poursuite et de l'arrêt du traitement par Trisenox. En cas de syncope ou d'accélération ou irrégularités du rythme cardiaque, le patient devra être hospitalisé et surveillé en continu, un dosage sérique des électrolytes sera pratiqué et le traitement par Trisenox sera suspendu jusqu'à ce que l'intervalle QTc repasse sous 460 msec, que les anomalies électrolytiques soient corrigées et que la syncope et les irrégularités du rythme cardiaque disparaissent. Une fois observé le retour à l'état initial, le traitement devra être repris à une dose égale à 50 % de la dose quotidienne précédente. En l'absence de survenue d'une nouvelle prolongation du QTc dans les 7 jours suivant la reprise du traitement à la dose réduite, le traitement par Trisenox peut être réinstauré à la dose de 0,11 mg/kg de poids corporel par jour pendant une deuxième semaine. La dose quotidienne pourra repasser à 100 % de la dose d'origine en l'absence de toute prolongation. Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du trioxyde d'arsenic sur l'intervalle QTc durant la perfusion. Un ECG sera effectué deux fois par semaine, et plus fréquemment pour les patients cliniquement instables, pendant les phases d'induction et de consolidation.

Hépatotoxicité (grade 3 ou plus) :

Dans les cas de LPA à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquées, 63,2 % des patients atteints ont présenté des effets hépatotoxiques de grade 3 ou 4 pendant le traitement d'induction ou de consolidation par le trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne (cf Effets indésirables). Toutefois, les effets toxiques ont disparu après l'arrêt temporaire du trioxyde d'arsenic ou de la trétinoïne, ou des deux médicaments. Le traitement par Trisenox doit être interrompu avant la fin programmée du traitement dès lors qu'est observée une hépatotoxicité de grade 3 ou plus sur l'échelle NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Dès, qu'une diminution de la bilirubine et/ou des ASAT et/ou des phosphatases alcalines supérieure à 4 fois la limite supérieure de la normale est observée, le traitement doit être repris à une dose égale à 50 % de la dose précédente pendant les 7 premiers jours. Trisenox sera ensuite réinstauré à la dose totale en l'absence d'aggravation de la toxicité antérieure. La survenue d'une nouvelle hépatotoxicité impose l'arrêt définitif de Trisenox.

Suspension de traitement et modification de la posologie :

Le traitement par Trisenox devra être temporairement interrompu avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) sera observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par Trisenox (cf Posologie/Mode d'administration).

Examens biologiques :

Le profil électrolytique, la glycémie, ainsi que les bilans hématologique, hépatique, rénal et de coagulation du patient doivent être surveillés au moins deux fois par semaine, et plus fréquemment pour les patients cliniquement instables, pendant la phase d'induction, et au moins une fois par semaine pendant la phase de consolidation.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé d'utiliser Trisenox avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère est insuffisante pour déterminer si une adaptation de la dose est requise.

L'utilisation de Trisenox chez les patients dialysés n'a pas été étudiée.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance hépatique et compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par trioxyde d'arsenic, il est recommandé d'utiliser Trisenox avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir le paragraphe relatif à l'hépatotoxicité dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi et cf Effets indésirables). L'expérience chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est insuffisante pour déterminer si une adaptation de la dose est requise.

Sujets âgés :

Il existe peu de données cliniques sur l'usage de Trisenox au sein de la population âgée. Une prudence particulière est requise chez ces patients.

Hyperleucocytose :

Le traitement par trioxyde d'arsenic a été associé à l'apparition d'une hyperleucocytose (⩾ 10 x 10^3/µL) chez certains patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Il n'est apparu aucune corrélation entre le nombre de globules blancs (GB) à la visite de référence et l'apparition d'une hyperleucocytose, pas plus qu'entre le nombre de GB à la visite de référence et le nombre maximum de GB. L'hyperleucocytose n'a jamais fait l'objet d'une chimiothérapie supplémentaire et a cédé spontanément à la poursuite du traitement par Trisenox. Le nombre des GB pendant le traitement de consolidation était inférieur par rapport à la période du traitement d'induction et était toujours inférieur à 10 x 10^3/µL, sauf chez un patient présentant un nombre de GB de 22 x 10^3/µL pendant le traitement de consolidation. Vingt patients (50 %) atteints de LPA en rechute/réfractaire ont présenté une hyperleucocytose ; cependant, chez tous ces patients, le nombre de GB était en baisse ou avait retrouvé une valeur normale au moment de la rémission médullaire et aucune chimiothérapie cytotoxique ou leucophérèse n'a été nécessaire. Parmi les patients atteints de LPA à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée, une hyperleucocytose est apparue pendant le traitement d'induction chez 35 des 74 patients (47 %) (cf Effets indésirables). L'hydroxycarbamide a cependant permis de prendre en charge efficacement l'ensemble des cas observés.

L'hydroxycarbamide doit être administré chez les patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée et chez ceux atteints de LPA en rechute/réfractaire présentant une hyperleucocytose prolongée après mise en route du traitement. L'hydroxycarbamide doit être poursuivi à une dose permettant de maintenir la numération leucocytaire à un niveau inférieur ou égal à 10 x 10^3/µL, la dose étant ensuite diminuée progressivement.

Tableau 1 : Recommandation pour la mise en route de l'hydroxycarbamide

Leucocytes	Hydroxycarbamide
10 - 50 x 10^3/µL	500 mg quatre fois par jour
> 50 x 10^3/µL	1 000 mg quatre fois par jour

Survenue d'un deuxième cancer primitif :

La substance active de Trisenox, le trioxyde d'arsenic, est cancérogène chez l'homme. La survenue d'un deuxième cancer primitif doit être surveillée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'existe aucune étude formelle des interactions pharmacocinétiques entre Trisenox et les autres médicaments.

Médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT/QTc, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie :

Une prolongation de l'intervalle QT/QTc est attendue sous traitement par trioxyde d'arsenic, et des cas de torsade de pointes et de bloc auriculo-ventriculaire complet ont été décrits. Les patients qui reçoivent ou ont reçu des médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, comme les diurétiques ou l'amphotéricine B, peuvent avoir un risque supérieur de torsade de pointes. La prudence s'impose lorsque Trisenox est coadministré avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT/QTc, comme les macrolides, l'antipsychotique thioridazine ou les médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Des informations complémentaires sur les agents thérapeutiques prolongeant l'intervalle QT sont mentionnées dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Médicaments connus pour provoquer des effets hépatotoxiques :

Compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par trioxyde d'arsenic, la prudence s'impose lors d'associations de Trisenox avec d'autres médicaments connus pour provoquer des effets hépatotoxiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Autres médicaments antileucémiques :

L'influence de Trisenox sur l'efficacité des autres antileucémiques est inconnue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer, ainsi que les hommes, doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Trisenox.

GROSSESSE :

Il a été démontré que le trioxyde d'arsenic possède des propriétés embryotoxiques et tératogènes dans les études effectuées chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Il n'y pas été conduit d'étude avec Trisenox chez la femme enceinte. Si ce produit est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce produit, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'arsenic est excrété dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves causés par Trisenox chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant toute la durée d'administration du produit.

FERTILITÉ :

Aucune étude clinique ou non clinique de fertilité n'a été conduite avec Trisenox.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Trisenox n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Lors des essais cliniques, des effets indésirables rapportés de CTC (critères de toxicité courants) de grade 3 et 4 sont intervenus chez 37 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets les plus couramment rapportés étaient les suivants : hyperglycémie, hypokaliémie, neutropénie et augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT). Une hyperleucocytose a été observée chez 50 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, d'après les bilans hématologiques.

Les effets indésirables sérieux étaient fréquents (1-10 %) et attendus dans cette population atteinte de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sérieux imputés au trioxyde d'arsenic étaient un syndrome de différenciation LPA (3), une hyperleucocytose (3), une prolongation de l'intervalle QT (4, dont 1 avec torsade de pointes), une fibrillation/un flutter auriculaire (1), une hyperglycémie (2) et différents effets indésirables sérieux à type d'hémorragies, d'infections, de douleur, de diarrhée et de nausées.

En général, les événements indésirables survenant sous traitement tendaient à diminuer avec le temps chez les patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, peut-être suite à l'amélioration de la maladie traitée. Les patients avaient tendance à mieux tolérer le traitement de consolidation et d'entretien que le traitement d'induction. Cela provient probablement de l'effet confondant créé autour des événements indésirables par le processus pathologique mal contrôlé, au début du traitement, ainsi que par les nombreux traitements concomitants indispensables pour maîtriser les symptômes et la morbidité.

Lors d'un essai de non-infériorité multicentrique de phase III, comparant la trétinoïne (ou acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA) associée à une chimiothérapie avec la trétinoïne associée au trioxyde d'arsenic chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée (étude APL0406 ; cf également Pharmacodynamie), des effets indésirables graves comprenant hépatotoxicité, thrombocytopénie, neutropénie et prolongation du QTc ont été observés chez des patients traités par trioxyde d'arsenic.

Tableau listant les effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'étude APL0406 chez des patients de diagnostic récent ainsi qu'au cours des essais cliniques et/ou lors du suivi post commercialisation chez des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes et par fréquence observés au cours des essais cliniques de Trisenox chez 52 patients réfractaires/en rechute atteints de LPA. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2

	Tous grades	**Grades ⩾ 3**
Infections et infestations		
Herpès zoster	Fréquent	Fréquence indéterminée
Septicémie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Pneumonie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Hyperleucocytose	Fréquent	Fréquent
Neutropénie	Fréquent	Fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Fréquent	Fréquent
Anémie	Fréquent	Fréquence indéterminée
Leucopénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Lymphopénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	Très fréquent	Très fréquent
Hypokaliémie	Très fréquent	Très fréquent
Hypomagnésémie	Très fréquent	Fréquent
Hypernatrémie	Fréquent	Fréquent
Acidocétose	Fréquent	Fréquent
Hypermagnésémie	Fréquent	Fréquence indéterminée
Déshydratation	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Rétention hydrique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques		
État confusionnel	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		
Paresthésie	Très fréquent	Fréquent
Vertiges	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Céphalées	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Convulsions	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections oculaires		
Vision floue	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques		
Tachycardie	Très fréquent	Fréquent
Épanchement péricardique	Fréquent	Fréquent
Extrasystoles ventriculaires	Fréquent	Fréquence indéterminée
Insuffisance cardiaque	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Tachycardie ventriculaire	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires		
Vascularites	Fréquent	Fréquent
Hypotension	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Syndrome de différenciation	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Fréquent
Hypoxie	Fréquent	Fréquent
Épanchement pleural	Fréquent	Fréquent
Douleur pleurétique	Fréquent	Fréquent
Hémorragie alvéolaire	Fréquent	Fréquent
Pneumopathie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		
Diarrhées	Très fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Nausées	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Rougeurs	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Érythème	Fréquent	Fréquent
Œdème facial	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Myalgie	Très fréquent	Fréquent
Arthralgie	Fréquent	Fréquent
Douleur osseuse	Fréquent	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	Fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
Douleur	Très fréquent	Fréquent
Fatigue	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Œdème	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Douleur thoracique	Fréquent	Fréquent
Frissons	Fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
ECG : Prolongation de l'intervalle QT	Très fréquent	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	Fréquent	Fréquence indéterminée
Prise de poids	Fréquent	Fréquence indéterminée
Augmentation de la gamma glutamyltransférase *	Fréquence indéterminée *	Fréquence indéterminée *

* Dans l'étude CALGB C9710, 2 cas d'augmentation des GGT de grade > 3 ont été rapportés parmi 200 patients ayant reçu Trisenox en cycle de consolidation (cycle 1 et cycle 2) *versus* aucun dans le bras contrôle.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Syndrome de différenciation :

Pendant le traitement par Trisenox, 14 des 52 patients des études sur la LPA en rechute ont présenté un ou plusieurs symptômes du syndrome de différenciation LPA, caractérisé par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Vingt-sept patients avaient une hyperleucocytose (GB ⩾ 10 x 10^3/µL) pendant le traitement d'induction, dont 4 une valeur > 100 000/µL. Le nombre de GB à la visite de référence n'était pas corrélé au développement ultérieur d'une hyperleucocytose pendant l'étude, et les nombres de GB pendant le traitement de consolidation n'étaient pas aussi élevés que pendant le traitement d'induction. Dans ces études, l'hyperleucocytose n'a fait l'objet d'aucune chimiothérapie. Les médicaments utilisés pour réduire le nombre de globules blancs aggravent souvent les toxicités associées à l'hyperleucocytose et aucune stratégie standard ne s'est révélée efficace. Un patient traité dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation est décédé d'un ictus cérébral dû à l'hyperleucocytose, après une chimiothérapie visant à réduire le nombre de GB. L'attitude conseillée est un attentisme prudent, en n'intervenant que dans certains cas particulièrement sélectionnés.

Dans les études majeures en situation de rechute, la mortalité par coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) était très fréquente (> 10 %), ce qui est conforme aux taux de mortalité précoce rapportés dans la littérature.

Un syndrome de différenciation a été observé chez 19 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, dont 5 cas sévères.

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance réalisé après commercialisation, un syndrome de différenciation, comme le syndrome de l'acide rétinoïque, a également été rapporté lors du traitement de cancers autres que la LPA par Trisenox.

Prolongation de l'intervalle QT :

Le trioxyde d'arsenic est susceptible d'entraîner une prolongation de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), laquelle peut conduire à une arythmie ventriculaire du type torsade de pointes, qui peut être fatale. Le risque de torsade de pointes est lié à différents facteurs : degré de prolongation de l'intervalle QT, administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT, antécédents de torsade de pointes, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive, administration de diurétiques d'élimination potassique ou autres pathologies donnant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Une patiente (recevant plusieurs médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B) a présenté un phénomène de torsade de pointes asymptomatique pendant le traitement d'induction d'une rechute de LPA par le trioxyde d'arsenic. Elle est passée au traitement de consolidation sans autre manifestation de prolongation de l'intervalle QT.

Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée chez 15,6 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Il a été mis fin au traitement d'induction chez un patient en raison d'une prolongation sévère de l'intervalle QTc et d'anomalies électrolytiques le troisième jour du traitement.

Neuropathie périphérique :

La neuropathie périphérique, caractérisée par des paresthésies/dysesthésies, est un effet courant et bien connu de l'arsenic présent dans l'environnement. Seuls 2 patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont arrêté précocement le traitement en raison de cet événement indésirable et un a continué à recevoir Trisenox dans le cadre d'un protocole ultérieur. Quarante-quatre pour cent des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont présenté des symptômes pouvant être associés à une neuropathie, la plupart ont été légers à modérés et ont régressé après l'arrêt du traitement par Trisenox.

Hépatotoxicité (grade 3-4) :

Chez 63,2 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, des toxicités hépatiques de grade 3 ou 4 sont survenues pendant le traitement d'induction ou de consolidation par Trisenox en association avec la trétinoïne. Cependant, ces toxicités ont disparu après l'arrêt temporaire de Trisenox, de la trétinoïne, ou des deux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Toxicité hématologique et gastro-intestinale :

Des toxicités gastro-intestinales, des neutropénies de grade 3 ou 4 et des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 sont survenues chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Elles ont toutefois été 2,2 fois moins fréquentes chez les patients traités par Trisenox en association avec la trétinoïne que chez ceux traités par trétinoïne et chimiothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Si des symptômes suggérant une toxicité aiguë sérieuse de l'arsenic (ex : convulsions, faiblesse musculaire et état confusionnel) venaient à apparaître, il faut interrompre immédiatement le traitement par Trisenox et envisager l'administration de pénicillamine à une dose quotidienne inférieure ou égale à 1 gramme par jour. La durée du traitement par pénicillamine doit être évaluée en prenant en considération les valeurs du laboratoire de l'arsenic urinaire. Pour les patients ne pouvant prendre de médicament par voie orale, il est possible d'envisager l'administration de dimercaprol par voie intramusculaire, à la dose de 3 mg/kg toutes les 4 heures, jusqu'à ce que toute menace sur le pronostic vital soit dissipée. Par la suite, il est possible d'administrer de la pénicillamine à une dose quotidienne ⩽ 1 gramme par jour. En présence d'une coagulopathie, l'administration du chélateur appelé succimer ou acide dimercaptosuccinique (DCI) à 10 mg/kg ou 350 mg/m^2 est recommandée toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Pour les patients présentant un surdosage aigu et grave à l'arsenic, il est nécessaire d'envisager une dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres anticancéreux (code ATC : L01XX27).

Mécanisme d'action : Le mécanisme d'action de Trisenox n'est pas complètement élucidé. Le trioxyde d'arsenic induit *in vitro* des altérations morphologiques et des fragmentations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) caractéristiques de l'apoptose des cellules NB4 humaines de la leucémie promyélocytaire. Le trioxyde d'arsenic provoque également la lésion ou la dégradation de la protéine de fusion PML/RAR-alpha.

Efficacité et sécurité cliniques :

LPA nouvellement diagnostiquée ne présentant pas de risque élevé :

Trisenox a été évalué chez 77 patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée dans le cadre d'une étude clinique de non-infériorité de phase III, randomisée et contrôlée, comparant l'efficacité et la sécurité de Trisenox en association avec la trétinoïne (ou acide tout-*trans*-rétinoïque) par rapport à un traitement associant trétinoïne et chimiothérapie (par exemple, l'idarubicine et la mitoxantrone) (étude APL0406). Les patients inclus étaient atteints de LPA nouvellement diagnostiquée confirmée par la présence de la translocation t(15 ; 17) ou du gène PML-RARα par RT-PCR (*Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction*) ou par un aspect microponctué des corps nucléaires PML dans les cellules leucémiques. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients porteurs de translocations variantes comme la t(11 ; 17) (PLZF/RARα). Étaient exclus de l'étude les patients présentant des arythmies significatives, des anomalies de l'ECG (syndrome du QT long congénital, antécédents ou présence de tachyarythmie ventriculaire ou auriculaire significative, bradycardie au repos cliniquement significative [< 50 battements/min], QTc > 450 ms lors de l'ECG pratiqué à la sélection, bloc de branche droit plus hémibloc antérieur gauche, bloc bifasciculaire) ou une neuropathie. Les patients du groupe de traitement trétinoïne + Trisenox ont reçu la trétinoïne à la dose de 45 mg/m^2/jour et Trisenox par voie IV à la dose de 0,15 mg/kg/jour jusqu'à obtention d'une rémission complète (RC). Lors du traitement de consolidation, la trétinoïne a été administrée à la même dose à raison de cycles alternant 2 semaines avec traitement et 2 semaines sans traitement pour un total de 7 cycles, tandis que Trisenox a été administré à la même dose 5 jours par semaine, à raison de cycles alternant 4 semaines avec traitement et 4 semaines sans traitement pour un total de 4 cycles. Les patients du groupe de traitement trétinoïne + chimiothérapie ont reçu l'idarubicine par voie IV à la dose de 12 mg/m^2 en jours 2, 4, 6 et 8 et la trétinoïne par voie orale à la dose de 45 mg/m^2/jour jusqu'à obtention d'une RC. Lors du traitement de consolidation, les patients ont reçu l'idarubicine à la dose de 5 mg/m^2 en jours 1 à 4 et la trétinoïne à la dose de 45 mg/m^2/jour pendant 15 jours, puis la mitoxantrone par voie IV à la dose de 10 mg/m^2 en jours 1 à 5 et la trétinoïne de nouveau à la dose de 45 mg/m^2/jour pendant 15 jours, et enfin une administration unique d'idarubicine à la dose de 12 mg/m^2 et la trétinoïne à la dose de 45 mg/m^2/jour pendant 15 jours. Chaque cycle de consolidation a été mis en route dès lors qu'il était constaté une récupération hématologique après le cycle précédent, celle-ci étant définie par une numération des polynucléaires neutrophiles > 1,5 x 10^9/L et une numération plaquettaire > 100 x 10^9/L. Les patients du groupe de traitement trétinoïne + chimiothérapie ont également reçu un traitement d'entretien d'une durée de 2 ans au maximum, constitué de 6-mercaptopurine par voie orale à la dose de 50 mg/m^2/jour, de méthotrexate par voie intramusculaire (IM) à la dose de 15 mg/m^2 par semaine et de trétinoïne à la dose de 45 mg/m^2/jour pendant 15 jours tous les 3 mois.

Les principaux résultats obtenus en termes d'efficacité sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3

Critère d'évaluation	Trétinoïne + Trisenox (n = 77) [%]	Trétinoïne + chimiothérapie (n = 79) [%]	Intervalle de confiance (IC)	Valeur de p
Survie sans événement à 2 ans (EFS, event-free survival)	97	86	IC à 95 % de la différence : 2-22 points de pourcentage	p < 0,001 pour la non-infériorité p = 0,02 pour la supériorité de l'association trétinoïne + Trisenox
Rémission hématologique complète (RHC)	100	95		p = 0,12
Survie globale (SG) à 2 ans	99	91		p = 0,02
Survie sans rechute à 2 ans	97	90		p = 0,11
Incidence cumulée des rechutes à 2 ans	1	6		p = 0,24

LPA en rechute/réfractaire :

Trisenox a été étudié chez 52 patients atteints de LPA, précédemment traités par une anthracycline et un rétinoïde, dans deux essais ouverts non comparatifs, à un seul groupe. L'un était une étude monocentrique (n = 12) et l'autre une étude multicentrique effectuée dans 9 centres (n = 40). Les patients de la première étude ont reçu une dose médiane de Trisenox de 0,16 mg/kg/jour (limites : 0,06 à 0,20 mg/kg/jour) et ceux de l'étude multicentrique une dose fixe de 0,15 mg/kg/jour. Trisenox a été administré en perfusions intraveineuses de 1 à 2 heures jusqu'à disparition complète des cellules leucémiques de la moelle osseuse, pendant 60 jours au maximum. Les patients obtenant une rémission complète ont reçu un traitement de consolidation par Trisenox consistant en 25 doses supplémentaires sur une période de 5 semaines. Le traitement de consolidation a commencé 6 semaines (limites : 3 à 8 semaines) après le traitement d'induction dans l'étude monocentrique et 4 semaines (limites : 3 à 6 semaines) après le traitement d'induction dans l'étude multicentrique. Par définition, la rémission complète (RC) était caractérisée par l'absence de cellules leucémiques visibles dans la moelle osseuse et par la reconstitution d'une formule leucocytaire et plaquettaire normale dans le sang périphérique.

Les patients de l'étude monocentrique avaient rechuté après 1 à 6 traitements antérieurs et 2 patients avaient rechuté après une transplantation de cellules souches. Les patients de l'étude multicentrique avaient rechuté après 1 à 4 traitements antérieurs et 5 patients avaient rechuté après une transplantation de cellules souches. L'âge médian des patients était de 33 ans (limites : 9 à 75 ans) dans l'étude monocentrique et de 40 ans (limites : 5 à 73 ans) dans l'étude multicentrique.

Les résultats sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4

	Étude monocentrique N = 12	Étude multicentrique N = 40
Dose de Trisenox, mg/kg/jour (médiane, limites)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Rémission complète	11 (92 %)	34 (85 %)
Délai de rémission médullaire (médiane)	32 jours	35 jours
Délai de RC (médiane)	54 jours	59 jours
Survie à 18 mois	67 %	66 %

L'étude monocentrique comprenait 2 enfants (< 18 ans) et tous deux ont obtenu une rémission complète (RC). L'essai multicentrique comprenait 5 enfants (< 18 ans), dont 3 ont obtenu une RC. Aucun enfant de moins de 5 ans n'a été traité.

Dans le suivi après le traitement de consolidation, 7 patients de l'étude monocentrique et 18 patients de l'étude multicentrique ont reçu un traitement d'entretien par Trisenox. 3 patients de l'étude monocentrique et 15 patients de l'étude multicentrique ont reçu une transplantation de cellules souches après avoir terminé le traitement par Trisenox. La durée médiane de la RC, selon la méthode de Kaplan-Meier, est de 14 mois pour l'étude monocentrique (elle n'a pas été atteinte pour l'étude multicentrique). A la dernière visite de contrôle, 6 patients sur 12 étaient vivants dans l'étude monocentrique, avec un suivi médian de 28 mois (limites : 25 à 29 mois). Dans l'étude multicentrique, 27 patients sur 40 étaient vivants, avec un suivi médian de 16 mois (limites : 9 à 25 mois).

Les estimations de Kaplan-Meier de la survie à 18 mois pour chaque étude sont présentées ci-dessous.

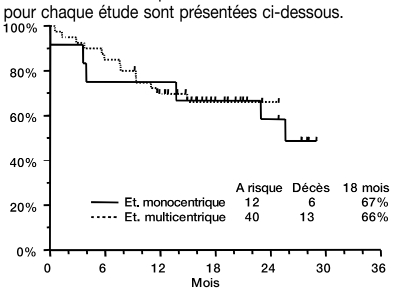

Le tableau 5 ci-dessous présente la confirmation cytogénétique de la conversion à un génotype normal et la détection par RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction) de la conversion du facteur PML/RAR-α à la normale.

Tableau 5 : Analyse cytogénétique après traitement par Trisenox

	Étude pilote monocentrique N avec RC = 11	Étude multicentrique N avec RC = 34
Cytogénétique classique [t(15;17)]		
Absente	8 (73 %)	31 (91 %)
Présente	1 (9 %)	0 %
Non évaluable	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR pour PML/RAR-α		
Négative	8 (73 %)	27 (79 %)
Positive	3 (27 %)	4 (12 %)
Non évaluable	0	3 (9 %)

Des réponses ont été observées dans toutes les tranches d'âge étudiées, allant de 6 à 75 ans. Les taux de réponses étaient similaires dans les deux sexes. Il n'existe aucune expérience de l'effet de Trisenox sur la variante de la LPA caractérisée par la présence des translocations chromosomiques t(11;17) et t(5;17).

Population pédiatrique :

L'expérience chez l'enfant est limitée. Sur les 7 patients âgés de moins de 18 ans (entre 5 et 16 ans) et traités avec Trisenox à la dose recommandée de 0,15 mg/kg/jour, 5 patients ont obtenu une rémission complète (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La forme inorganique, lyophilisée du trioxyde d'arsenic, mise en solution, forme immédiatement le produit d'hydrolyse : l'acide arsénieux (As^{III}). As^{III} est la forme pharmacologiquement active du trioxyde d'arsenic.

Distribution :

Le volume de distribution (Vd) d'As^{III} est élevé (> 400 l) indiquant une distribution significative dans les tissus, avec une liaison négligeable aux protéines. V_d est aussi dépendant du poids, augmentant avec l'augmentation du poids corporel. L'arsenic total s'accumule principalement dans le foie, le rein et le cœur, et dans une moindre mesure, dans le poumon, les cheveux et les ongles.

Biotransformation :

Le métabolisme du trioxyde d'arsenic implique l'oxydation de l'acide arsénieux (As^{III}), la forme active du trioxyde d'arsenic, en acide arsénique (As^{V}) ainsi que la méthylation oxydative en acide monométhylarsonique (MMA^{V}) et en acide diméthylarsinique (DMA^{V}) par des méthyltransférases, essentiellement dans le foie. Les métabolites pentavalents, MMA^{V} et DMA^{V}, sont lents à apparaître dans le plasma (environ 10-24 heures après la première administration de trioxyde d'arsenic), mais du fait de leur demi-vie longue, ils s'accumulent plus à des doses multiples que l'As^{III}. L'étendue de l'accumulation de ces métabolites dépend du régime posologique. L'accumulation suivant une administration de dose multiple est approximativement de 1,4 à 8 fois supérieure à celle suivant une administration en dose unique. As^{V} est présent uniquement dans le plasma à des niveaux relativement faibles.

Dans des études enzymatiques menées *in vitro* sur microsomes hépatiques humains, il a été démontré que le trioxyde d'arsenic ne possédait pas d'activité inhibitrice sur les substrats des enzymes principaux de cytochromes P450 tels que 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Les substances substrats de ces enzymes P450 ne sont pas censées induire une interaction avec le Trisenox.

Élimination :

Environ 15 % de la dose administrée de Trisenox est excrétée dans les urines en As^{III} inchangé. Les métabolites méthylés de l'As^{III} (MMA^{V}, DMA^{V}) sont principalement excrétés dans les urines. La concentration plasmatique de l'As^{III} décline de manière biphasique à partir de la concentration du pic plasmatique avec une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 10 à 14 heures. La clairance totale de l'As^{III} pour un intervalle de dose unique de 7-32 mg (administrée à 0,15 mg/kg) est de 49 l/h. La clairance n'est pas dépendante du poids du sujet ni de la dose administrée pour l'intervalle de dose étudié. Les demi-vies moyennes d'élimination terminale estimées des métabolites MMA^{V} et DMA^{V} sont respectivement de 32 heures et de 70 heures.

Insuffisance rénale :

La clairance plasmatique de l'As^{III} n'a pas été altérée chez les patients présentant une insuffisance rénale faible (clairance de la créatinine de 50-80 ml/min) ou une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30-49 ml/min). La clairance plasmatique de l'As^{III} chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) était 40 % inférieure à celle de patients ayant une fonction rénale normale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'exposition systématique au MMA^{V} et au DMA^{V} tend à être plus importante chez les patients ayant une insuffisance rénale ; la conséquence clinique en est inconnue mais aucune augmentation de la toxicité n'a été notée.

Insuffisance hépatique :

Des données pharmacocinétiques chez des patients ayant une insuffisance hépatique faible à modérée avec un carcinome hépatocellulaire indiquent que l'As^{III} ou l'As^{V} ne s'accumulent pas lorsque les perfusions sont bihebdomadaires. Sur la base des ASC doses-normalisées (par mg de dose), l'altération de la fonction hépatique ne semble pas augmenter l'exposition systémique de l'As^{III}, As^{V}, MMA^{V} ou DMA^{V}.

Linéarité/non-linéarité :

Dans l'intervalle de dose unique totale de 7 à 32 mg (administrée à 0,15 mg/kg), l'exposition systémique (ASC) apparaît linéaire. La décroissance à partir de la concentration du pic plasmatique d'As^{III} intervient de manière biphasique et est caractérisée par une phase initiale de distribution rapide suivie d'une phase terminale d'élimination lente. Après administration de 0,15 mg/kg à une fréquence journalière (n = 6) ou bihebdomadaire (n = 3), l'accumulation d'As^{III} a été approximativement doublée par rapport à celle observée en administration unique. Cette accumulation était légèrement supérieure à ce qui était attendu sur la base des résultats en dose unique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études limitées chez l'animal de toxicité sur la reproduction avec le trioxyde d'arsenic indiquent des propriétés embryotoxiques et tératogènes (anomalies du tube neural, anophtalmie et microphtalmie) en cas d'administration de 1 à 10 fois la dose clinique recommandée (mg/m^2). Il n'a pas été conduit d'études de fertilité avec Trisenox. Les arsénieux induisent des aberrations chromosomiques et des transformations morphologiques dans des cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*. Il n'a pas été conduit d'études formelles de potentiel carcinogène avec le trioxyde d'arsenic. Cependant, le trioxyde d'arsenic et d'autres arsénieux inorganiques sont reconnus comme cancérogènes chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ne pas congeler.

Après dilution des solutions intraveineuses, Trisenox est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures, entre 15 °C et 30 °C, et 48 heures conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne dépasseraient normalement pas 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution se soit déroulée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparation de Trisenox :

Une technique aseptique doit être strictement observée durant la manipulation de Trisenox car il ne contient aucun conservateur.

Trisenox doit être dilué dans 100 à 250 mL de solution injectable de sérum glucosé à 50 mg/mL (5 %), ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), immédiatement après ouverture de l'ampoule.

L'ampoule est à usage unique et toute fraction inutilisée de chaque ampoule doit être jetée en respectant les mesures de sécurité. Ne conserver aucune fraction inutilisée pour l'administrer ultérieurement.

Trisenox ne doit pas être mélangé avec ou administré en même temps et dans la même sonde intraveineuse que d'autres médicaments.

Trisenox doit être administré en perfusion intraveineuse lente de 1 à 2 heures. La durée de la perfusion peut être portée à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Il n'est pas nécessaire de mettre en place un cathéter veineux central.

La solution diluée doit être limpide et incolore. L'absence de particules et de décoloration doit être contrôlée visuellement dans toute solution parentérale avant administration.

Ne pas utiliser la préparation en cas de présence de particules étrangères.

Procédure correcte d'élimination :

Tout médicament non utilisé, tout élément entrant en contact avec le produit ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/02/204/001 ; CIP 3400956362059 (RCP rév 14.11.16).

Collect.

Non agréé Collect (à la date du 13.02.17) dans l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : ⩽ 10 x 10^3/µL) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne) (demande à l'étude).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892429113 (ampoule) : 354,168 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Non inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (à la date du 13.02.17) dans l'induction de la rémission et de la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : ⩽ 10 x 10^3/µL) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne) (demande à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas.

Exploitant :

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

TRISEQUENS ®

17-β-estradiol, noréthistérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Distributeur journalier de 28 : 12 bleus (biconvexes, gravés « NOVO 280 », diamètre : 6 mm), 10 blancs (biconvexes, gravés « NOVO 281 », diamètre : 6 mm), 6 rouges (biconvexes, gravés « NOVO 282 », diamètre : 6 mm).

COMPOSITION

Par comprimé :	*bleu*	*blanc*	*rouge*
17-β-estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) ...	2 mg	2 mg	1 mg
Noréthistérone acétate ...	-	1 mg	-

Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage comprimé bleu :* hypromellose, talc, dioxyde de titane (E 171), laque aluminique d'indigotine (E 132), macrogol 400. *Pelliculage comprimé blanc :* hypromellose, triacétine, talc. *Pelliculage comprimé rouge :* hypromellose, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), propylèneglycol.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

- Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Trisequens est un THS séquentiel continu. L'estrogène est administré en continu. Le progestatif est ajouté pendant 10 jours sur chaque cycle de 28 jours, de manière séquentielle.

Un comprimé doit être pris par voie orale une fois par jour, sans interruption, de préférence au même moment de la journée, en commençant par les estrogènes (comprimé pelliculé bleu) pendant 12 jours, suivis de l'association estroprogestative pendant 10 jours (comprimé pelliculé blanc) puis par des estrogènes pendant 6 jours (comprimé pelliculé rouge). Des hémorragies de privation peuvent survenir pendant la prise des comprimés rouges.

Après la prise du dernier comprimé rouge, le traitement doit être poursuivi en prenant le premier comprimé bleu d'un nouveau distributeur dès le lendemain.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement par Trisequens peut être commencé n'importe quel jour. S'il s'agit d'un relais d'un autre THS séquentiel, le traitement doit être commencé le lendemain du dernier jour du traitement précédent.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le comprimé doit être jeté. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de métrorragies et de spottings.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées, ou antécédent de tumeur maligne estrogénodépendante (par exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]).
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être uniquement poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves concernant les risques associés à l'utilisation d'un THS chez les femmes en ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance :

Avant de débuter ou de recommencer un THS, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (incluant le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant ou à l'infirmier/ère (cf paragraphe « Cancer du sein » ci-dessous). Les examens, incluant les outils d'imagerie appropriés, par exemple une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance :

Si l'une des conditions suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les conditions suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Trisequens, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboembolique (cf ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète, avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraine ou céphalée (sévère) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (cf ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée inhabituelle de type migraine ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome :

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome endométriaux est augmenté en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois en fonction de la durée de traitement et de la dose d'estrogène (cf Effets indésirables). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif pendant au moins 10 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue prévient l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.

Des métrorragies et des spottings peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. Si ces événements persistent après les premiers mois de traitement, débutent un certain temps après le début du traitement, ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, leur cause doit être recherchée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne.

Cancer du sein :

Les données disponibles suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

L'essai randomisé contrôlé *versus* placebo, Women's Health Initiative Study (WHI), et les études épidémiologiques confirment une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné. Cette augmentation du risque devient significative après environ 3 ans d'utilisation (cf Effets indésirables).

L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et retourne à la normale dans les années suivant l'arrêt du traitement (au plus 5 ans).

Les THS, en particulier les traitements estroprogestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer de l'ovaire :

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).

Thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à un risque de 1,3 à 3 fois plus élevé de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Effets indésirables).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté de TEV et la prise d'un THS pourrait augmenter ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (cf Contre-indications).

Généralement, les facteurs de risque reconnus de TEV sont : utilisation d'estrogènes, âge élevé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m^2), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thromboembolique veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être appliquées pour prévenir une TEV après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée doit suivre une intervention chirurgicale programmée, l'arrêt provisoire du THS, 4 à 6 semaines avant l'intervention, est recommandé. Le traitement ne doit pas être réintroduit avant que la patiente ait retrouvé toute sa mobilité.

Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV mais ayant un parent du premier degré avec un antécédent de TEV à un âge jeune, un dépistage peut être proposé après avoir attentivement présenté ses limites (seules certaines anomalies thrombophiliques sont identifiées par dépistage).

Si une anomalie thrombophilique est identifiée, associée à une TEV chez des membres de la famille, ou si le déficit est « sévère » (par exemple : déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.

Si une TEV se développe après l'initiation du traitement, ce dernier devra être arrêté. Il devra être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes évoquant un événement thromboembolique (par exemple : gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne :

Les essais randomisés contrôlés n'ont pas mis en évidence de protection contre les infarctus du myocarde chez les femmes ayant ou non une maladie coronarienne et prenant une association estroprogestative ou un THS à base d'estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne lors de l'utilisation d'une association estroprogestative est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base d'une maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne liés à l'utilisation d'une association estroprogestative est très bas chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée de la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Effets indésirables).

Autres pathologies :

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une anomalie rénale ou cardiaque doivent donc être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement estrogénique substitutif ou pendant le traitement hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (Thyroid-Binding Globulin) est observée, conduisant à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (Protein-Bound Iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA [Radio-Immuno-Assay]) et de la T3 totale (mesurée par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (Corticoid-Binding Globulin) et la SHBG (Sex-Hormone-Binding Globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine et céruloplasmine).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.

Trisequens contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (par exemple : rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir, le télaprévir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés de manière concomitante avec des hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent modifier le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Les médicaments inhibant l'activité des enzymes hépatiques microsomiales, comme le kétoconazole, peuvent augmenter les taux circulants des substances actives de Trisequens.

L'administration concomitante de ciclosporine peut entraîner une augmentation des taux sanguins de ciclosporine, de créatinine et des transaminases, suite à la diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Trisequens n'est pas indiqué au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse pendant le traitement par Trisequens impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les données cliniques sur un nombre limité de grossesses exposées révèlent des effets indésirables de la noréthistérone sur le fœtus. A des doses supérieures à celles habituellement contenues dans les contraceptifs oraux et les THS, des cas de masculinisation de fœtus femelles ont été observés.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations estroprogestatives.

ALLAITEMENT :

Trisequens n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Trisequens n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience clinique :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec Trisequens étaient des saignements vaginaux et des douleurs/tensions mammaires, rapportés chez environ 10 à 20 % des patientes. Les saignements vaginaux survenaient habituellement dans les premiers mois de traitement. Les douleurs mammaires disparaissaient en général après quelques mois de traitement. Tous les effets indésirables observés lors des essais cliniques randomisés, dont la fréquence était plus élevée chez les patientes traitées par Trisequens ou par un THS similaire, par rapport au placebo, et considérés comme probablement liés au traitement, sont présentés ci-dessous.

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 ; < 1/1000).

Fréquence	Classe de systèmes d'organes Événements indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose génitale ou vaginite, voir aussi « Affections des organes de reproduction et du sein »
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, voir aussi « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention hydrique, voir aussi « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression ou aggravation d'une dépression
Peu fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, migraine ou aggravation d'une migraine
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombophlébite superficielle
Rare	Embolie pulmonaire, thrombophlébite profonde
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, gonflement ou gêne abdominale
Peu fréquent	Flatulence ou ballonnement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, hirsutisme ou acné, prurit ou urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur dorsale, crampes aux membres inférieurs
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Douleur ou tension mammaire, règles irrégulières ou ménorragies
Fréquent	Œdème mammaire ou hypertrophie mammaire ; apparition, réapparition ou aggravation de fibromes utérins
Peu fréquent	Hyperplasie endométriale, dysménorrhée, voir également « douleur dorsale » sous « Affections musculosquelettiques et systémiques » et « douleur abdominale » sous « Affections gastro-intestinales »
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Inefficacité du médicament
Investigations	
Fréquent	Prise de poids

Expérience après commercialisation :

En plus des événements précédemment mentionnés, les effets indésirables présentés ci-dessous ont été rapportés spontanément et sont considérés comme probablement liés à Trisequens. La fréquence de ces effets indésirables spontanés est très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le recueil des effets indésirables après commercialisation est susceptible d'être sous-évalué, particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables bien connus. Les fréquences présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte :

- tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) : cancer de l'endomètre,
- affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité généralisée (par exemple : réaction/choc anaphylactique),
- affections psychiatriques : insomnie, anxiété, augmentation ou diminution de la libido,
- affections du système nerveux : vertiges, accident vasculaire cérébral,
- affections oculaires : troubles visuels,
- affections cardiaques : infarctus du myocarde,
- affections vasculaires : aggravation de l'hypertension artérielle,
- affections gastro-intestinales : dyspepsie, vomissement,
- affections hépatobiliaires : maladie de la vésicule biliaire, lithiase biliaire, aggravation de lithiase biliaire, récidive d'une lithiase biliaire,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : séborrhée, rash, œdème angioneurotique,
- affections des organes de reproduction et du sein : hyperplasie endométriale, prurit vulvovaginal,
- investigations : perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire,
- probable démence après 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque de cancer du sein :

Un risque multiplié jusqu'à 2 de diagnostiquer un cancer du sein a été rapporté chez les femmes prenant une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque est dépendant de la durée d'utilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée *versus* placebo (l'étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (l'étude MWS) sont présentés ci-après.

Étude « Million Women Study » - Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif**	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Par rapport à l'incidence de base dans les pays développés.

** Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas fixe mais il peut augmenter en fonction de la durée d'utilisation.

Remarque : L'incidence de base de cancer du sein diffère entre les différents pays européens, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change donc proportionnellement.

Études américaines WHI - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)*
Association d'estrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

* Étude WHI chez les femmes sans utérus n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

** Lorsque l'analyse était restreinte aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque pendant les 5 premières années de traitement. Après 5 ans, le risque était supérieur aux non-utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène, et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut éviter cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risque de cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR : 1,43 ; IC 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thromboembolie veineuse :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous.

Études WHI - Risque supplémentaire de TEV sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez les femmes sans utérus.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de développer une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'une association estroprogestative après 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Le risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée du traitement, mais le risque de base de survenue d'un accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge. Le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prenant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique* sur une période d'utilisation de 5 ans

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Sans distinction entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage peut se manifester par des nausées et des vomissements. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03FA01).

Estradiol :

Le principe actif, 17-β estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Acétate de noréthistérone :

Progestatif de synthèse ayant des effets similaires à ceux de la progestérone, hormone sexuelle féminine naturelle. Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Informations sur les études cliniques :

- Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :
  Le soulagement des symptômes de la ménopause survient au cours des premières semaines de traitement. Des saignements de privation réguliers d'une durée moyenne de 3-4 jours sont survenus chez 93 % des femmes.
- Prévention de l'ostéoporose :
  Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et à une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
  Les résultats de l'essai WHI et d'une méta-analyse de plusieurs essais montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif (principalement chez des femmes en bonne santé) diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.
  Des études basées sur la mesure de la densité minérale osseuse ont montré que Trisequens est efficace dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Après 2 ans de traitement, l'augmentation de la densité minérale osseuse est respectivement de 5,14 % dans la colonne vertébrale et de 3,21 % dans la hanche.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'administration orale de 17β-estradiol sous forme micronisée, l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est rapide. Il subit un important effet de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration d'une dose unique de 2 mg, un pic de concentration plasmatique d'environ 44 pg/ml (entre 30 et 53 pg/ml), est atteint en 6 heures. La demi-vie du 17β-estradiol est d'environ 18 heures. Il circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1 à 2 % sont sous forme non liée. Le métabolisme du 17β-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin, mais également dans les organes cibles, et il implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, en particulier l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs sulfates et glycuronides d'estrogènes. Les estrogènes sont excrétés avec la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entérohépatique), et principalement éliminés dans les urines sous forme biologiquement inactive.

Après administration orale, l'acétate de noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en noréthistérone (NET). Il subit un métabolisme de premier passage hépatique et des autres organes entériques. Après administration d'une dose unique de 1 mg, le pic de concentration plasmatique d'environ 9 ng/ml (entre 6 et 11 ng/ml) est atteint en 1 heure. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 10 heures. La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %). Les principaux métabolites sont les isomères de la 5α-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET, qui sont principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo- ou glucuronoconjugués.

La pharmacocinétique de l'estradiol n'est pas influencée par l'acétate de noréthistérone.

Les propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées n'ont pas été étudiées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les profils de toxicité de l'estradiol et de l'acétate de noréthistérone sont bien connus.

Toutes les données utiles pour le prescripteur sont incluses dans les autres rubriques du RCP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Conserver le distributeur journalier dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932548828 (1982, RCP rév 01.04.16).

Prix : 6,68 € (distributeur de 28 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

NOVO NORDISK

Cœur Défense

100, av du Général-de-Gaulle

92400 Courbevoie

Info médic et pharma :

Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits

Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits

E-mail : infomed@novonordisk.com

Site web : http://www.novonordisk.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TRIUMEQ ®

dolutégravir, abacavir, lamivudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/600 mg/300 mg (ovale, biconvexe, d'environ 22 mm x 11 mm, gravé « 572 Tri » sur une face ; violet) : Flacon (HDPE) de 30, avec fermeture sécurisée et un dessicant.

COMPOSITION *p cp*

Dolutégravir (DCI) sodique

exprimé en dolutégravir .... 50 mg

Abacavir (DCI) sulfate

exprimé en abacavir .... 600 mg

Lamivudine (DCI) .... 300 mg

Excipients : Noyau : mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone K29/32, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry II Violet 85F90057 (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol, talc, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge).

DC INDICATIONS

Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Triumeq doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg) :

La posologie recommandée de Triumeq chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé une fois par jour.

Triumeq ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

Triumeq est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Omission de doses :

En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit prendre Triumeq dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés :

Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (cf Pharmacocinétique). Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale :

L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, par conséquent, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
- Administration concomitante de dofétilide (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Transmission du VIH :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Réaction d'hypersensibilité (cf Effets indésirables) :

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (cf Effets indésirables) qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Triumeq est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cepen-

dant, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.
- Un traitement par Triumeq ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir.
- **Le traitement par Triumeq doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Triumeq après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés.
- Après l'arrêt du traitement par Triumeq lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit.**
- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.
- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Triumeq.

Description clinique des réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins de 1 % des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'organes, comme des atteintes hépatiques sévères.

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (Description de certains effets indésirables), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.** Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vital.** Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (cf Effets indésirables : Description de certains effets indésirables). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Atteinte hépatique :
La tolérance et l'efficacité de Triumeq n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sous-jacents significatifs. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C :
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antiviral supplémentaire est par conséquent généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

Si le traitement par Triumeq est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite.

Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis carinii.* Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. (Cf la précédente rubrique : Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C, et voir également la rubrique Effets indésirables).

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Infarctus du myocarde :
Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Ostéonécrose :
Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes :
Les patients doivent être informés que Triumeq ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Résistance à des médicaments :
Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez ces patients.

Interactions médicamenteuses :
Étant donné que la posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, l'association tipranavir/ritonavir, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients traités par ces médicaments (cf Interactions).

Triumeq ne doit pas être coadministré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments (cf Interactions).

Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer (cf Interactions).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec le dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (cf Interactions). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec le dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf Interactions).

Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine.

DC INTERACTIONS

Triumeq contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées avec chacun des composants peuvent se produire avec Triumeq. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine :
L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP. Par conséquent, l'administration concomitante de Triumeq avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la Pgp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir tableau 1).

L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la coadministration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du transporteur de cations organiques (OCT2) et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). La coadministration de lamivudine et d'inhibiteurs des transporteurs OCT et MATE peut augmenter l'exposition à la lamivudine. Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT 2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la coadministration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo.*

Les enzymes du cytochrome P450 ne jouent pas de rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir et de la lamivudine.

Effets du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :
In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro,* le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, cf Pharmacocinétique).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez des patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par exemple : dofétilide, metformine) (cf tableau 1 et rubrique Contre-indications).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

L'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450 (tels que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6). Les données *in vitro* indiquent que l'inhibition de la Pgp et de la BCRP par l'abacavir ne peut être exclue au niveau intestinal. *In vitro*, la lamivudine a inhibé les transporteurs OCT1 et OCT2.

Le tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions :
Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments coadministrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; « Cmax » signifie la concentration maximum observée). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif ; cependant, il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effet sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)
Médicaments antirétroviraux :	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :	
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % Cmax ↓ 52 % Cτ ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients traités avec l'étravirine sans coadministration avec atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (voir ci-dessous dans le tableau).	
Lopinavir + ritonavir + étravirine/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % Cmax ↑ 7 % Cτ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Étravirine ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Darunavir + ritonavir + étravirine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25 % Cmax ↓ 12 % Cτ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Étravirine ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % Cmax ↓ 39 % Cτ ↓ 75 % Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg 2 fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz, l'administration concomitante d'éfavirenz avec Triumeq n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	

Médicaments	Interaction
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg 2 fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine, l'administration concomitante de névirapine avec Triumeq n'est pas recommandée.	
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % Cmax ↑ 13 % Cτ ↑ 22 % Rilpivirine ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :	
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % Cmax ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Ténofovir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.	
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine	Interaction non étudiée
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]).	
Inhibiteurs de protéase :	
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % Cmax ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Atazanavir + ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % Cmax ↑ 34 % Cτ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Tipranavir + ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % Cmax ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg 2 fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir + ritonavir, l'administration concomitante de tipranavir/ritonavir avec Triumeq n'est pas recommandée.	
Fosamprénavir + ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % Cmax ↓ 24 % Cτ ↓ 49 % Fosamprénavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : L'association fosamprénavir + ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	
Nelfinavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Lopinavir + ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % Cmax ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Darunavir + ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % Cmax ↓ 11 % Cτ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Autres médicaments antiviraux :	
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25 % Cmax ↑ 19 % Cτ ↑ 37 % Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7 % Cmax ↑ 5 % Cτ ↑ 8 % Bocéprévir ↔ (témoins historiques)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % Cmax ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daclatasvir ↔
Recommandations concernant la coadministration : Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Médicaments anti-infectieux :	
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir	Interaction non étudiée
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg, 1 fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑ 43 % Cmax ↑ 7 % Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).	
Antimycobactériens :	
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % Cmax ↓ 43 % Cτ ↓ 72 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg 2 fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine, l'administration concomitante de Triumeq avec la rifampicine n'est pas recommandée.	
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5 % Cmax ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Anticonvulsivants :	
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 % Cmax ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %
Recommandations concernant la coadministration : Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités par la carbamazépine.	
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine).
Recommandations concernant la coadministration : Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec ces inducteurs métaboliques.	
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine) :	
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Cytotoxiques :	
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine
Recommandations concernant la coadministration : L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Opioïdes :	
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg, 1 fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg 2 fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ↔ Cmax ↓ 35 % Méthadone : CL/F ↑ 22 %
Recommandations concernant la coadministration : L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.	
Rétinoïdes :	
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
Divers :	
Alcool :	
Éthanol/Dolutégravir Éthanol/Lamivudine Éthanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Abacavir : ASC ↑ 41 % Éthanol : ASC ↔
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Antiarythmiques :	
Dofétilide/Dolutégravir	Dofétilide ↑ (non étudiée ; augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)
Recommandations concernant la coadministration : L'administration concomitante de Triumeq et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (cf Contre-indications).	
Antiacides et compléments alimentaires :	
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % Cmax ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Recommandations concernant la coadministration : Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).	
Suppléments en calcium/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % Cmax ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Suppléments en fer/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % Cmax ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)
Compléments multivitaminés/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % Cmax ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 %
Recommandations concernant la coadministration : Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).	
Corticostéroïdes :	
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % Cmax ↑ 6 % Cτ ↑ 17 %
Recommandations concernant la coadministration : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.	
Antidiabétiques :	
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ En cas de coadministration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine : ASC ↑ 79 % Cmax ↑ 66 % En cas de coadministration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine : ASC ↑ 145 % Cmax ↑ 111 %
Recommandations concernant la coadministration : Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec le dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de coadministration avec le dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Produits de phytothérapie :	
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)
Recommandations concernant la coadministration : Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec le millepertuis.	
Contraceptifs oraux :	
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3 % Cmax ↓ 1 % Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2 % Cmax ↓ 11 %
Recommandations concernant la coadministration : Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont coadministrés avec Triumeq.	

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de Triumeq chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données cliniques ou les données cliniques sont limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Un nombre modéré de données chez des femmes enceintes prenant les substances actives abacavir et lamivudine sous forme individuelle, mais en association, n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 400 grossesses exposées au cours du premier trimestre). En ce qui concerne la lamivudine, un nombre important de données (plus de 3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 600 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Triumeq ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée

par un médicament contenant de la lamivudine tel que Triumeq, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial :

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang.

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires « mère/enfant » traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur la fertilité des mâles ou des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Triumeq doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les données cliniques de tolérance disponibles avec Triumeq sont limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, considérés comme étant possiblement ou probablement reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine (données groupées issues de 679 sujets naïfs de tout traitement antirétroviral, ayant reçu cette association au cours des essais cliniques de phase IIb à IIIb ; cf Pharmacodynamie), ont été des nausées (12 %), des insomnies (7 %), des sensations vertigineuses (6 %) et des céphalées (6 %).

La plupart des effets listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

L'événement indésirable le plus sévère, possiblement relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et le paragraphe « Description de certains effets indésirables » dans cette rubrique).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement par les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données groupées issues des études cliniques de phase IIb à IIIb ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine).

Quel que soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité.

Tableau 2 : tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées : des études cliniques de phase IIb à IIIb ; et des effets indésirables liés au traitement par abacavir et lamivudine (observés au cours des études cliniques et après commercialisation) ou des effets indésirables liés au traitement par dolutégravir (observés après commercialisation), lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres antirétroviraux.

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie(1), anémie(1), thrombocytopénie(1)
Très rare	Érythroblastopénie(1)
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie(1)
Peu fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Très rare	Acidose lactique(1)
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence, léthargie(1)
Très rare	Neuropathie périphérique(1), paresthésie(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux(1), symptomatologie nasale(1)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhées
Fréquent	Vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare	Pancréatite(1)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, prurit, alopécie(1)
Très rare	Érythème polymorphe(1), syndrome de Stevens-Johnson(1), syndrome de Lyell(1)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies(1)(2), troubles musculaires(1) (dont myalgie(2))
Rare	Rhabdomyolyse(1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie, fièvre(1), malaise(1)
Investigations	
Fréquent	Élévation de la créatine phosphokinase (CPK), élévation des enzymes hépatiques ALAT/ASAT
Rare	Élévation de l'amylase(1)

(1) Cet effet indésirable n'a pas été observé au cours des études cliniques de phase III, que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé au cours des études cliniques ou après commercialisation pour l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux.

(2) Cet effet indésirable n'a pas été identifié au cours des essais cliniques de phase III, que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine), ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé après la commercialisation du dolutégravir utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La catégorie de fréquence prise en compte est celle la plus élevée mentionnée dans le RCP de chaque substance active (en l'occurrence, la lamivudine).

Description de certains effets indésirables :

Réactions d'hypersensibilité :

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutégravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Triumeq doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Triumeq, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir, ne doit jamais être réintroduit. Se référer à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Triumeq.

Hypersensibilité au dolutégravir :

Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères.

Hypersensibilité à l'abacavir :

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité sont signalés par un astérisque (*).

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Éruption cutanée* (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).
- *Affections gastro-intestinales :* Nausées*, vomissements*, diarrhée*, douleurs abdominales*, ulcérations buccales.
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Dyspnée*, toux*, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.
- *Effets divers :* Fièvre*, léthargie*, malaise*, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.
- *Affections du système nerveux/Affections psychiatriques :* Céphalées*, paresthésie.
- *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Lymphopénie.
- *Affections hépatobiliaires :* Perturbations du bilan hépatique*, hépatite, insuffisance hépatique.
- *Affections musculosquelettiques et systémiques :* Myalgie*, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.
- *Affections du rein et des voies urinaires :* Élévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérant l'abacavir).

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Anomalies biologiques :

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutégravir.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C :

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique :

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les adolescents (de 12 à 17 ans).

Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national antipoison devra être réalisée, quand cela est possible.

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Triumeq. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux (code ATC : J05AR13).

Mécanisme d'action :

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

L'abacavir et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2. L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (cf Pharmacocinétique). La lamivudine-triphosphate (un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques :

Activité antivirale in vitro :

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain

nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de lymphocytes activés du sang périphérique et de monocytes/macrophages. La concentration de médicament nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50 % (CI_{50} – concentration inhibitrice 50 %) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

Le CI_{50} du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI_{50} similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI_{50} moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI_{50} moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Pour l'abacavir, la CI_{50} moyenne sur les souches VIH-1IIIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CI_{50} de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CI_{50} moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine.

Les CI_{50} de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CI_{50} dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12 et sous-type C ou CRF_AC, n = 13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI_{50} < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI_{50} < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux :

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés (stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir). En outre, la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Effet du sérum humain :

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/ml.

Des études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Résistance :

Résistance in vitro (dolutégravir) :

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listées en tant que mutations secondaires pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20e semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires (sauf dans le cas de la mutation Q148) dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure à un niveau équivalent ou proche de celui du type sauvage. Pour les virus présentant la mutation Q148, une augmentation de l'indice de résistance au dolutégravir est observée lorsque le nombre de mutations secondaires augmente. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été cohérent avec celui observé au cours des expériences *in vitro* de mutagenèse dirigée. Au cours des passages successifs de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (indice de résistance inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (indice de résistance égal à 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir se sont ajoutées avec une augmentation importante de l'indice de résistance jusqu'à des valeurs > 10. Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (indice de résistance par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

La sensibilité au dolutégravir a été analysée sur 705 isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir. Parmi ces 705 isolats cliniques, 94 % d'entre eux présentaient un indice de résistance < 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo (dolutégravir) :

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI au cours des essais de phases IIb et III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échec aux traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, 2 avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

Résistance in vitro et in vivo (abacavir et lamivudine) :

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro* par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la CI_{50}, inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I ou M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Ce variant survient à la fois *in vitro* et chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. La mutation M184V montre une sensibilité à la lamivudine fortement réduite et une diminution de la capacité de réplication virale *in vitro*. La mutation M184V est associée à une augmentation de la résistance à l'abacavir d'environ deux fois mais ne confère pas de résistance clinique à l'abacavir.

Des isolats résistants à l'abacavir peuvent également montrer une réduction de la sensibilité à la lamivudine. Des virus porteurs de la mutation K65R, avec ou sans la mutation M184V/I, et des virus porteurs de la mutation L74V et M184V/I, ont montré une sensibilité réduite à l'association abacavir/lamivudine.

Des résistances croisées entre le dolutégravir ou l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables.

Effets sur l'électrocardiogramme :

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses de dolutégravir environ 3 fois supérieures à la dose clinique. Aucune étude similaire n'a été menée avec l'abacavir ou la lamivudine.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité de Triumeq chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de traitement, repose sur les analyses de données obtenues dans le cadre de plusieurs études cliniques. Ces analyses incluaient deux études internationales randomisées, menées en double aveugle et contrôlées *versus* comparateur actif, SINGLE (ING114467) et SPRING-2 (ING113086), une étude internationale, menée en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, FLAMINGO (ING114915) et une étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, ARIA (ING117172).

L'étude de non-infériorité STRIIVING (201147) était une étude de switch (changement de traitement) multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, qui a été réalisée chez des sujets virologiquement contrôlés et ne présentant aucun antécédent de résistance documentée à un traitement antirétroviral, quelle qu'en soit la classe.

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Réponses virologiques obtenues à 48 semaines, selon le traitement, au cours de l'étude SINGLE (analyse snapshot)

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	88 %	81 %
Différence entre les traitements(1)	7,4 % (IC à 95 % : 2,5 % ; 12,3 %)	
Absence de réponse virologique(2)	5 %	6 %
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7 %	13 %
Raisons :		
– Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès(3)	2 %	10 %
– Interruption de l'étude/du traitement de l'étude pour d'autres raisons(4)	5 %	3 %
– Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	0	< 1 %
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion :		
	n/N (%)	n/N (%)
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/ml) :		
⩽ 100 000	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm3) :		
< 200	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 à < 350	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
⩾ 350	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
Sexe :		
Homme	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Femme	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Origine ethnique :		
Caucasiens	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Age (ans) :		
< 50	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
⩾ 50	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)

(1) Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

(2) Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ⩾ 50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.

(3) Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un événement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.

(4) Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole.

Notes :
- ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa.
- EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir 300 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.

Dans l'analyse principale à 48 semaines, le nombre de patients présentant une suppression virologique dans le bras DTG + ABC/3TC était supérieur à celui du bras EFV/TDF/FTC (p = 0,003) ; la même différence entre les traitements a été observée chez les sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion < ou > à 100 000 copies/ml. Le délai médian de suppression virologique était plus court dans le bras ABC/3TC + DTG (28 jours *versus* 84 jours ; p < 0,0001). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules T CD4+ par rapport à l'inclusion était respectivement de 267 cellules/mm³ *versus* 208 cellules/mm³ (p < 0,001). Les analyses du délai de suppression virologique et de la variation par rapport à l'inclusion ont été prédéfinies et ajustées en fonction de la multiplicité des tests. A 96 semaines, la réponse était respectivement de 80 % *versus* 72 %, avec une différence qui est restée statistiquement significative (p = 0,006). Les réponses statistiquement plus élevées obtenues avec DTG + ABC/3TC étaient liées à un taux plus élevé de sorties d'études pour cause d'événements indésirables dans le bras EFV/TDF/FTC, indépendamment de la charge virale. A 96 semaines, les différences observées entre les traitements sont globalement comparables quelle que soit la charge virale des patients à l'inclusion, élevée ou faible. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir + ABC/3TC (71 %) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 400 mg de raltégravir deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 40 %) ou TDF/FTC (environ 60 %), administrée en ouvert. Les données démographiques à l'inclusion et les résultats sont résumés dans le tableau 4. Le dolutégravir a été non inférieur au raltégravir, y compris dans le sous-groupe de patients ayant reçu l'association abacavir/lamivudine comme traitement de fond.

Tableau 4 : Données démographiques et réponses virologiques selon le traitement au cours de l'étude SPRING-2 (analyse snapshot)

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	RAL 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411
Données démographiques :		
Age médian (ans)	37	35
Femme	15 %	14 %
Non-caucasien	16 %	14 %
Hépatite B et/ou C	13 %	11 %
Classe C de la classification CDC	2 %	2 %
ABC/3TC associés	41 %	40 %
Efficacité à 48 semaines :		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	88 %	85 %
Différence entre les traitements(1)	2,5 % (IC à 95 % : – 2,2 % ; 7,1 %)	
Absence de réponse virologique(2)	5 %	8 %
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7 %	7 %
Raisons :		
– Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès(3)	2 %	1 %
– Interruption de l'étude/du traitement de l'étude pour d'autres raisons(4)	5 %	6 %
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	86 %	87 %
Efficacité à 96 semaines :		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	81 %	76 %
Différence entre les traitements(1)	4,5 % (IC à 95 % : – 1,1 % ; 10,0 %)	
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	74 %	76 %

(1) Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

(2) Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ⩾ 50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.

(3) Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un événement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.

(4) Comprend des raisons telles que déviation au protocole, patient perdu de vue, sortie volontaire de l'étude.

Notes : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 33 %) ou TDF/FTC (environ 67 %). Tous les traitements ont été administrés en ouvert. Les données démographiques et les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude FLAMINGO (analyse snapshot)

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 242	DRV + RTV 800 mg + 100 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 242
Données démographiques :		
Age médian (ans)	34	34
Femme	13 %	17 %
Non-caucasien	28 %	27 %
Hépatite B et/ou C	11 %	8 %
Classe C de la classification CDC	4 %	2 %
ABC/3TC associés	33 %	33 %
Efficacité à 48 semaines :		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	90 %	83 %
Différences entre les traitements(1)	7,1 % (IC à 95 % : 0,9 % ; 13,2 %)	
Absence de réponse virologique(2)	6 %	7 %
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	4 %	10 %
Raisons :		
– Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès(3)	1 %	4 %
– Interruption de l'étude/du traitement de l'étude pour d'autres raisons(4)	2 %	5 %
– Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	< 1 %	2 %
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	90 %	85 %
Délai médian pour la suppression virologique(5)	28 jours	85 jours

(1) Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion (p = 0,025).

(2) Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ⩾ 50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.

(3) Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un événement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.

(4) Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue ou déviation au protocole.

(5) p < 0,001.

Notes : DRV + RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutégravir.

A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG (DRV + RTV)] : 12,4 % ; IC 95 % : [4,7 ; 20,2]. Les taux de réponse à 96 semaines étaient de 82 % pour le groupe DTG + ABC/3TC et de 75 % pour le groupe DRV/r + ABC/3TC.

Dans l'étude ARIA (ING117172), étude de non-infériorité multicentrique randomisée, menée en ouvert, contrôlée *versus* comparateur actif et en groupes parallèles, 499 femmes adultes infectées par le VIH-1 et naïves de traitement antirétroviral ont été randomisées (1:1) afin de recevoir, soit l'association fixe DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg, soit 300 mg d'atazanavir + 100 mg de ritonavir + l'association fixe fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg)/emtricitabine (200 mg) (ATV + RTV + TDF/FTC) ; tous les traitements ont été administrés en une prise par jour.

Tableau 6 : Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude ARIA (analyse snapshot)

	Association fixe DTG/ABC/3TC N = 248	ATV + RTV + l'association fixe TDF/FTC N = 247
Données démographiques :		
Age médian (ans)	37	37
Femme	100 %	100 %
Non-caucasien	54 %	57 %
Hépatite B et/ou C	6 %	9 %
Classe C de la classification CDC	4 %	4 %
Efficacité à 48 semaines :		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	82 %	71 %
Différences entre les traitements	10,5 % (3,1 % ; 17,8 %) [p = 0,005]	
Échec virologique	6 %	14 %
Raisons :		
– Données obtenues, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de 50 c/ml	2 %	6 %
– Interruption en raison d'un manque d'efficacité	2 %	< 1 %
– Interruption pour d'autres raisons malgré des résultats virologiques non inférieurs au seuil de 50 c/ml	3 %	7 %
Absence de données virologiques :	12 %	15 %
– Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès	4 %	7 %
– Interruption pour d'autres raisons	6 %	6 %
– Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	2 %	2 %

STRIIVING (201147) est une étude de non-infériorité de 48 semaines, multicentrique et randomisée, menée en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez des patients sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance documentée à un traitement antirétroviral quelle qu'en soit la classe. Les sujets virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) ont été randomisés (1:1) afin de soit, continuer leur traitement antirétroviral en cours (2 INTI associés à un IP, INNTI ou INI), soit de changer leur traitement par l'association fixe ABC/DTG/3TC en une prise par jour (Switch précoce). La co-infection par le virus de l'hépatite B constituait un des principaux critères d'exclusion. Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (66 %) ou africaine (28 %) et de sexe masculin (87 %). Les principaux modes de transmission du virus étaient homosexuel (73 %) ou hétérosexuel (29 %). La proportion de sujets ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite C (VHC) était de 7 %. La durée médiane depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral était d'environ 4,5 ans.

Tableau 7 : Résultats selon le traitement, au cours de l'étude STRIIVING (analyse snapshot)

Résultats de l'étude (ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/ml) obtenus à la semaine 24 et à la semaine 48 - analyse snapshot (population ITT-E)			
Association fixe ABC/DTG/3TC N = 275 n (%)	Traitement antirétroviral en cours N = 278 n (%)	Switch précoce vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N = 275 n (%)	Switch tardif vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N = 244 n (%)
Période étudiée :			
Jour 1 à semaine 24	Jour 1 à semaine 24	Jour 1 à semaine 48	Semaine 24 à semaine 48
Réponse virologique :			
85 %	88 %	83 %	92 %
Échec virologique :			
1 %	1 %	< 1 %	1 %
Raisons :			
– Données, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de détectabilité :			
1 %	1 %	< 1 %	1 %
Absence de données virologiques :			
14 %	10 %	17 %	7 %
– Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès :			
4 %	0 %	4 %	2 %
– Interruption pour d'autres raisons :			
9 %	10 %	12 %	3 %
– Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude :			
1 %	< 1 %	2 %	2 %

VIH-1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ; ITT-E = population en intention de traiter, exposée

A 24 semaines, le taux de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe traité par l'association fixe ABC/DTG/3TC (85 %) était statistiquement non inférieur à celui du groupe « traitement antirétroviral en cours » (88 %). La différence ajustée et l'IC 95 % [ABC/DTG/3TC *versus* traitement antirétroviral en cours] étaient de : 3,4 % ; IC 95 % : [-9,1 ; 2,4]. Après 24 semaines, tous les sujets restants ont changé leur traitement pour l'association fixe ABC/DTG/3TC (Switch tardif). A 48 semaines, les taux de suppression virologique ont été maintenus de façon similaire dans les groupes « Switch précoce » et « Switch tardif ».

Résistance de novo des patients n'ayant pas répondu au traitement au cours des études SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO :

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées. Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutation de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de résistance *de novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique :

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus VIH-1.

A 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70 %) (âgés de 12 à 17 ans) traités par du dolutégravir une fois par jour (35 mg : n = 4 ; 50 mg : n = 19) associé à un traitement de fond optimisé avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

A 24 semaines, 20 des 23 enfants et adolescents (87 %) avaient une diminution > 1 $\log_{10}$ copies/ml du taux d'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion ou un taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de l'échec virologique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le comprimé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent à l'administration d'un comprimé de dolutégravir seul et d'un comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC). Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n = 66) l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) *versus* l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg (sujets à jeun). Dans cette étude, l'effet d'un repas riche en graisses sur le comprimé de Triumeq a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n = 12). La concentration plasmatique Cmax et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37 % et 48 % par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif (voir paragraphe Absorption). L'effet de la nourriture sur l'exposition plasmatique à l'abacavir et à la lamivudine après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses a été très semblable à celui précédemment observé avec l'association fixe ABC/3TC. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption :

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement absorbés après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et de 80 à 85 %. La valeur moyenne du Tmax est respectivement d'environ 2 à 3 heures (après administration sous forme de comprimé), 1,5 heure et 1,0 heure pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [coefficient de variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont été : $ASC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg x h/ml, Cmax = 3,67 (20) µg/ml, et Cmin = 1,11 (46) µg/ml. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de la Cmax est de 4,26 µg/ml (CV = 28 %) et la valeur moyenne de l'ASC_{∞} de 11,95 µg x h/ml (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la Cmax à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/ml (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l'ASC_{24} de 8,87 µg x h/ml (CV = 21 %).

La concentration plasmatique Cmax et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37 % et 48 % par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Concernant l'abacavir, une diminution de la Cmax de 23 % a été observée et l'ASC n'a pas été modifiée. L'exposition à la lamivudine a été similaire que ce soit avec ou sans nourriture. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution :

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (après administration par voie orale d'une forme suspension ; Vd/F) est estimé à 12,5 L. Des études avec l'abacavir et la lamivudine administrés par voie intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de distribution est respectivement de 0,8 et 1,3 l/kg.

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}).

Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des ASC d'abacavir « LCR/plasma » entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour.

Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12 %. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre.

Biotransformation :

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7 % de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53 % de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucuronoconjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 32 % de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucuronoconjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué, qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %).

Interactions médicamenteuses :

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition (CI_{50} > 50 µM) des enzymes cytochrome P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (cf Interactions).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

Élimination :

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement de 1 L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. La moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale de la fraction active du métabolite carbovir-triphosphate (TP) est de 20,6 heures à

l'état d'équilibre. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois par jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites, principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 et 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Relation(s) entre pharmacocinétique et pharmacodynamique :

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 $\log_{10}$ à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

Pharmacocinétique intracellulaire :

La valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. La demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures, justifiant l'administration en une prise par jour d'ABC et de 3TC.

Populations spécifiques :

Insuffisants hépatiques :

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et de 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.

Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

Sur la base des données obtenues pour l'abacavir, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère.

Insuffisants rénaux :

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et les sujets sains. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence en termes d'exposition ne soit attendue.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.

Sujets âgés :

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par le VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir 1 fois par jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois par jour.

Des données limitées sont disponibles chez les adolescents recevant une dose quotidienne de 600 mg d'abacavir et de 300 mg de lamivudine. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez les adultes.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament :

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Sexe :

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir. Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés au sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Origine ethnique :

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C :

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat et évaluant les effets de l'association abacavir/lamivudine, il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité :

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs.

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques mais, comme d'autres analogues nucléosidiques, ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tels que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir/lamivudine se sont avérés négatifs.

La lamivudine n'a pas montré d'activité génotoxique dans les études *in vivo.* L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir-abacavir-lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu souscutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs est survenue aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur des glandes préputiales survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'homme.

Toxicité à doses répétées :

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales réitérées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou en mg/m². L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg.

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 21 fois l'exposition systémique attendue chez l'homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction :

Les études de toxicité de la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir, la lamivudine et l'abacavir traversaient le placenta.

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, du 6e au 17e jour de gestation, n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (50 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, du 6e au 18e jour de gestation, n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,74 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ; cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryofœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le dessicant.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/14/940/001 ; CIP 3400927948954 (2014, RCP rév 19.01.17).

Prix : 928,43 € (flacon de 30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %, agréé Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans la seule indication « Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des adultes et adolescents à partir de 12 ans non porteurs de l'allèle HLA B* 5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine) ».

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9407826 (comprimé) : 27,425 €.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viivhealthcare.com

TRIVASTAL ® 50 mg à libération prolongée TRIVASTAL ® 20 mg

piribédil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à libération prolongée à 50 mg (rouge) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées. Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé enrobé à 20 mg (bleu) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé LP à 50 mg :	*p cp*
Piribédil	50 mg

Excipients : povidone, stéarate de magnésium, talc, bicarbonate de sodium, carmellose sodique, cire d'abeille blanche, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de rouge cochenille A (E124), polysorbate 80, saccharose, silice colloïdale anhydre.

Comprimé à 20 mg :	*p cp*
Piribédil	20 mg

Excipients : lactose, polyvidone, stéarate de magnésium, talc, bicarbonate de sodium, carmellose sodique, dioxyde de titane, éthylcellulose, laque indigotine, oléate de glycérol, polysorbate 80, saccharose, silice colloïdale anhydre, cire blanche d'abeille.

DC INDICATIONS

Traitement de la maladie de Parkinson :
- soit en monothérapie,
- soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Traitement de la maladie de Parkinson :
- en monothérapie : 150 mg à 250 mg, soit 3 à 5 comprimés à libération prolongée à 50 mg par jour, ou 7 à 12 comprimés à 20 mg par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour.
- en complément de la dopathérapie : 80 à 140 mg (environ 20 mg de piribédil pour 100 mg de L-Dopa), soit 4 à 7 comprimés à 20 mg par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour. Compte tenu du fractionnement des doses, le comprimé dosé à 20 mg de piribédil est plus adapté.

Ces doses doivent être atteintes de façon progressive : augmenter d'un comprimé tous les trois jours.

Arrêt du traitement :

Un arrêt brutal des dopaminergiques expose au risque de syndrome malin des neuroleptiques. Pour éviter ce risque, la dose de piribédil doit être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

Troubles du contrôle des pulsions :

Pour éviter le risque de troubles du contrôle des pulsions, la prescription de la dose efficace la plus faible est recommandée. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale ou hépatique :

Le piribédil n'a pas été étudié dans ces groupes de patients. Il est recommandé de traiter ces patients avec précaution.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du piribédil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'existe pas d'utilisation justifiée du piribédil dans la population pédiatrique dans cette indication.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler avec un demi-verre d'eau, sans les croquer, en fin de repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Collapsus cardio-vasculaire.
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
- En association avec les neuroleptiques antiémétiques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dyskinésie :

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association avec la lévodopa, des dyskinésies peuvent survenir pendant l'initiation du traitement par piribédil. Dans ce cas, la dose de piribédil doit être réduite.

Hypotension orthostatique :

Les agonistes dopaminergiques sont connus pour altérer la régulation systémique de la pression artérielle conduisant à une hypotension orthostatique posturale. Il est recommandé de surveiller la pression artérielle, en particulier au début du traitement, étant donné le risque d'hypotension orthostatique associé à un traitement dopaminergique.

Comportement anormal :

Un comportement anormal a été rapporté et peut être associé à des manifestations comprenant confusion, agitation, agressivité. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.

Troubles du sommeil :

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par piribédil particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés sur la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou de l'utilisation des machines pendant le traitement avec piribédil. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Compte tenu de l'âge de la population traitée, le risque de chute, qu'il soit lié à une hypotension, à un accès du sommeil ou à un syndrome confusionnel doit être pris en compte.

Troubles du contrôle des pulsions :

L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles compulsifs alimentaires, qui peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques incluant Trivastal. Une diminution des doses ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent.

Troubles psychotiques :

Les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner ou aggraver des troubles psychotiques tels que l'illusion, délire, hallucinations (cf Interactions). Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.

Œdème périphérique :

Des œdèmes périphériques ont été observés au cours de l'utilisation des agonistes dopaminergiques. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription du piribédil.

Syndrome malin des neuroleptiques :

Les symptômes caractéristiques du syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés suite à l'arrêt brutal du traitement dopaminergique (cf Posologie/Mode d'administration).

Excipients :

Comprimé LP à 50 mg et comprimé à 20 mg :

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Comprimé à 20 mg :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Associations déconseillées :

- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du piribédil. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données disponibles chez la souris montrent un passage du piribédil à travers la barrière placentaire, ainsi que sa distribution dans les organes du fœtus.

En l'absence de données pertinentes, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données pertinentes, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients traités par piribédil présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par le piribédil et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les manifestations suivantes peuvent survenir :

Troubles gastro-intestinaux :

- Fréquent : troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence) qui peuvent disparaître, notamment en ajustant la posologie individuelle (les symptômes gastro-intestinaux peuvent être largement réduits en augmentant la posologie progressivement de 50 mg toutes les 2 semaines).

Troubles psychiatriques :

- Fréquent : des troubles psychiques tels que confusion, agitation ou hallucinations (visuelles, auditives, mixtes) ont été observés. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : agressivité, troubles psychotiques (illusion, délire).
- Troubles du contrôle des pulsions : des symptômes tels que jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles compulsifs alimentaires, peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant Trivastal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du système nerveux :

- Fréquent : des sensations vertigineuses ont été notées, disparaissant à l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : dyskinésie.
- Une somnolence a été rapportée lors du traitement par le piribédil. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Troubles vasculaires :

- Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique, instabilité tensionnelle à l'origine de syncope ou malaise.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquence indéterminée : œdème périphérique.
- Comprimé à libération prolongée à 50 mg : en raison de la présence de rouge cochenille A (E124), risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Compte tenu de l'effet émétisant à très forte dose du piribédil, le surdosage est peu probable avec la forme comprimé.

Les signes de surdosage sont :

- instabilité tensionnelle (hypertension ou hypotension artérielle),
- manifestations digestives (nausées, vomissements).

Ces symptômes cèdent à l'arrêt de l'administration et à la thérapeutique symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes dopaminergiques, code ATC : N04BC08.

Mécanisme d'action :

Piribédil : agoniste dopaminergique (stimule les récepteurs de la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales).

Chez l'homme, le mécanisme d'action est mis en évidence par les études de pharmacologie clinique :

- stimulation de l'électrogenèse corticale de type « dopaminergique », aussi bien à l'état de veille que pendant le sommeil ;
- activité clinique sur les différentes fonctions contrôlées par la dopamine, cette activité étant mise en évidence grâce à l'utilisation d'échelles comportementales ou psychométriques.

Par ailleurs, le piribédil entraîne une augmentation du débit fémoral (l'existence de récepteurs dopaminergiques dans le lit vasculaire fémoral permet d'expliquer l'action du piribédil sur la circulation périphérique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du piribédil est rapide.

Distribution :

La concentration maximale est atteinte une heure après la prise orale de piribédil. L'élimination plasmatique est biphasique : elle est constituée par une première phase caractérisée par une demi-vie de 1,7 heure et une deuxième phase plus lente caractérisée par une demi-vie de 6,9 heures.

Biotransformation :

Le métabolisme du piribédil est intense, avec deux métabolites principaux (un dérivé hydroxylé et un dérivé dihydroxylé).

Élimination :

L'élimination du piribédil est essentiellement urinaire : 68 % du piribédil absorbé sont excrétés par voie rénale, sous forme de métabolites et 25 % sont éliminés par la bile.

Comprimé à libération prolongée à 50 mg :

L'élimination urinaire est d'environ 50 % à la 24e heure et totale à la 48e heure.

Comprimé à 20 mg :

L'élimination urinaire est rapide, pratiquement complète en 12 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Le comprimé dosé à 50 mg de piribédil à libération prolongée permet *in vivo* l'absorption et la libération progressive du principe actif.

Les études de cinétique menées chez l'homme démontrent l'étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nycthémère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le piribédil, administré de façon sub-chronique ou chronique, a été bien toléré chez l'animal. Aucun potentiel tératogène du piribédil n'a été démontré chez l'animal. Les tests in vitro et in vivo n'ont montré aucun potentiel génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé LP à 50 mg : 3 ans.
  Pas de précautions particulières de conservation.
- Comprimé à 20 mg : 5 ans.
  A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400931890676 (1975/90, RCP rév 13.07.17) 30 cp 50 mg LP.
3400931891109 (1975/90, RCP rév 13.07.17) 100 cp 50 mg LP.
3400931086086 (1973/91, RCP rév 13.07.17) 30 cp 20 mg.

Prix : 9,03 € (30 comprimés à 50 mg LP).
1,54 € (30 comprimés à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

TRIVASTAL® injectable 3 mg/1 ml

piribédil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM, IV) : Ampoules de 1 ml, boîte de 12.

COMPOSITION *p ampoule*

Piribédil monométhane sulfonate .... 3 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En injection IM :

- 1 ampoule par jour les deux premiers jours (cette dose peut être éventuellement fractionnée en deux demi-ampoules),
- ensuite 2 ampoules par jour en deux injections.

En perfusion lente IV :

- 1 ampoule par jour les deux premiers jours,
- 2 ampoules par jour les deux jours suivants,
- ensuite, si nécessaire 3 ampoules par jour.

La solution injectable sera diluée dans au moins 250 ml de soluté injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose. La durée de la perfusion sera de 4 heures.

Arrêt du traitement :

Un arrêt brutal des dopaminergiques expose au risque de syndrome malin des neuroleptiques. Pour éviter ce risque, la dose de piribédil doit être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt complet du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du contrôle des pulsions :

Pour éviter le risque de troubles du contrôle des pulsions, la prescription de la dose efficace la plus faible est recommandée. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Insuffisance rénale ou hépatique :

Le piribédil n'a pas été étudié dans ces groupes de patients. Il est recommandé de traiter ces patients avec précaution.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du piribédil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du piribédil dans la population pédiatrique dans cette indication.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire ou perfusion IV lente.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Collapsus cardio-vasculaire.
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
- Œdème aigu du poumon.
- En association avec :
  - les neuroleptiques antiémétiques (cf Interactions).
  - les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (en dehors du cas du patient parkinsonien) (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par piribédil, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (cf Effets indésirables).

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés sur la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec piribédil. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

La solution injectable ne doit pas être administrée par voie IV directe.

Troubles du contrôle des pulsions :

(Cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, boulimie et hyperphagie, qui peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant Trivastal. Une diminution des doses ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent.

Dyskinésie :

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association avec la lévodopa, des dyskinésies peuvent survenir pendant l'initiation du traitement par piribédil (cf Effets indésirables). Dans ce cas, la dose de piribédil doit être réduite.

Hypotension orthostatique :

Les agonistes dopaminergiques sont connus pour altérer la régulation systémique de la pression artérielle conduisant à une hypotension orthostatique posturale (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de surveiller la pression artérielle, en particulier au début du traitement, étant donné le risque d'hypotension orthostatique associé à un traitement dopaminergique.

Comportement anormal :

Un comportement anormal a été rapporté et peut être associé à des manifestations comprenant confusion, agitation, agressivité (cf Effets indésirables). Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.

Troubles psychotiques :
Les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner ou aggraver des troubles psychotiques tels que l'illusion, délire, hallucinations (cf Interactions, Effets indésirables). Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.
Œdème périphérique :
Des œdèmes périphériques ont été observés au cours de l'utilisation des agonistes dopaminergiques (cf Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription du piribédil.
Syndrome malin des neuroleptiques :
Les symptômes caractéristiques du syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés suite à l'arrêt brutal du traitement dopaminergique (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (chez les patients non parkinsoniens) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par les neuroleptiques, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.
- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Associations déconseillées :
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (chez le parkinsonien) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Ce médicament est principalement utilisé chez le sujet âgé, pour lequel le risque de grossesse est absent.
En l'absence de données pertinentes, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données pertinentes, l'utilisation de cette spécialité est déconseillée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients traités par piribédil, présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par le piribédil (toutes formes considérées) ou par d'autres agonistes dopaminergiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les manifestations suivantes peuvent survenir :
Troubles gastro-intestinaux :
- Troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence) qui peuvent disparaître notamment en ajustant la posologie individuelle.

Troubles psychiatriques :
- Fréquent : des troubles psychiques tels que confusion, agitation ou hallucinations (visuelles, auditives, mixtes) ont été observés. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : agressivité, troubles psychotiques (illusion, délire).
- Troubles du contrôle des pulsions : des symptômes tels que jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles compulsifs alimentaires, peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant Trivastal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Troubles du système nerveux :
- Fréquence indéterminée : dyskinésie.
- Une somnolence a été rapportée lors du traitement par piribédil. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Troubles vasculaires :
- Exceptionnellement : troubles tensionnels (hypotension orthostatique), ou instabilité tensionnelle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquence indéterminée : œdème périphérique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes de surdosage sont :
- instabilité tensionnelle (hypertension ou hypotension artérielle) ;
- manifestations digestives (nausées, vomissements).

Ces symptômes cèdent à l'arrêt de l'administration et à la thérapeutique symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autres vasodilatateurs périphériques, code ATC : C04AX.
Piribédil : agoniste dopaminergique (stimule les récepteurs de la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales).
Le piribédil entraîne une augmentation du débit fémoral (l'existence de récepteurs dopaminergiques dans le lit vasculaire fémoral permet d'expliquer l'action du piribédil sur la circulation périphérique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'élimination plasmatique est biphasique : elle est constituée par une première phase caractérisée par une demi-vie de 1,7 heure et une deuxième phase plus lente caractérisée par une demi-vie de 6,9 heures.
Le métabolisme du piribédil est intense, avec deux métabolites principaux (un dérivé hydroxylé et un dérivé dihydroxylé).
L'élimination du piribédil est essentiellement urinaire : 68 % du piribédil absorbé sont excrétés par voie rénale sous forme de métabolites, et 25 % sont éliminés par la bile.
L'élimination urinaire est rapide, pratiquement complète en 12 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Conserver à l'abri de la lumière.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400931699002 (1974/91, RCP rév 13.07.17).
Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

TRIZIVIR ®

abacavir, lamivudine, zidovudine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 300 mg/150 mg/300 mg (oblong, gravé « GX LL1 » sur une face, bleu-vert) : Boîte de 60, sous plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PCTFE/PVC-Aluminium/Papier.

COMPOSITION	*p cp*
Abacavir (DCI) sulfate	
exprimé en abacavir	300 mg
Lamivudine (DCI)	150 mg
Zidovudine (DCI)	300 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry Green 03B11434 (hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, laque aluminium de carmin d'indigo, oxyde de fer jaune).

DC INDICATIONS

Trizivir est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Cette association fixe remplace les trois substances actives (abacavir, lamivudine et zidovudine) utilisées séparément aux mêmes doses. Il est recommandé de démarrer le traitement par la prise séparée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine pendant les 6 à 8 premières semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le choix de cette association fixe devrait être basé non seulement sur des critères potentiels d'adhésion au traitement, mais aussi et surtout sur l'efficacité attendue et le risque lié à la prise de ces trois analogues nucléosidiques.
La démonstration du bénéfice de Trizivir est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients à un stade non avancé de la maladie, n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux. Chez les patients avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), le choix de ce traitement doit faire l'objet d'une attention particulière (cf Pharmacodynamie).
Au vu des données disponibles, il apparaît que la suppression virologique obtenue avec l'association fixe de ces trois nucléosides peut être inférieure à celle obtenue avec d'autres multithérapies incluant notamment des inhibiteurs de la protéase boostés ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; en conséquence, l'utilisation de Trizivir doit uniquement être envisagée dans certaines circonstances (par exemple, en cas de co-infection VIH-tuberculose).
Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
Chez l'adulte (⩾ 18 ans), la posologie recommandée de Trizivir est de 1 comprimé deux fois par jour.
Trizivir peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Si une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'une des substances actives de Trizivir est nécessaire, chaque substance active (abacavir, lamivudine et zidovudine) est disponible séparément.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique d'abacavir n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées en raison d'une diminution de leur clairance et une adaptation posologique de ces médicaments peut être nécessaire. Il est donc recommandé d'administrer séparément l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min), en se référant au résumé des caractéristiques de chacun des médicaments. Trizivir ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ; par conséquent, l'utilisation de Trizivir n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Personnes âgées :
Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée sur une éventuelle altération de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques, liées à l'âge.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Trizivir chez les adolescents et les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Ajustement posologique recommandé chez les patients ayant une mauvaise tolérance hématologique :
Un ajustement posologique de la zidovudine peut se révéler nécessaire chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou un taux de neutrophiles < 1 x 10^9/l (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Comme l'ajustement posologique de Trizivir n'est pas possible, l'administration séparée de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée, en se référant au résumé des caractéristiques de chacun de ces médicaments.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
- Patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal.
- Patients ayant des troubles hématologiques sévères (taux de neutrophiles < 0,75 x 10^9/l ou taux d'hémoglobine < 7,5 g/dl ou 4,65 mmol/l), en raison de la présence de zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mises en garde et précautions particulières d'emploi liées à l'abacavir, à la lamivudine et à la zidovudine sont décrites ci-dessous. Il n'y a pas de mise en garde, ni de précaution supplémentaire spécifiques à l'association Trizivir.

***Réactions d'hypersensibilité* (voir également Effets indésirables) :**
L'abacavir est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité (cf Effets indésirables) caractérisées par de la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée.
Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.
Par conséquent, les recommandations suivantes doivent être respectées :
- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.
- Un traitement par Trizivir ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir (ex : Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Le traitement par Trizivir doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Trizivir après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.
- Après l'arrêt du traitement par Trizivir lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, Trizivir **ou tout autre médicament contenant de l'abacavir** (ex : Kivexa, Ziagen, Triumeq) **ne doit jamais être réintroduit**.
- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.
- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité, de restituer les comprimés restants de Trizivir.

Description clinique d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir :
- Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**
  La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite**.
  Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par abacavir. Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction du traitement par l'abacavir (cf Effets indésirables « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Acidose lactique :
Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).
L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.
L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs, mois de traitement.
Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.
L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.
Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Lipoatrophie :
Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que combivir et trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.

Poids corporel et paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Effets indésirables hématologiques :
Une anémie, une neutropénie ou une leucopénie (généralement secondaire à la neutropénie) peut survenir chez les patients traités par la zidovudine. Ces effets indésirables sont plus fréquents aux doses les plus élevées de zidovudine (1200-1500 mg/jour) et chez les patients avec insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH. Par conséquent, les paramètres hématologiques devront être surveillés avec soin chez les patients traités par Trizivir (cf Contre-indications). Ces troubles hématologiques ne sont généralement pas observés avant 4 à 6 semaines de traitement. Chez les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, il est généralement conseillé de réaliser un contrôle hématologique au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement, puis au moins tous les mois.
Chez les patients traités à un stade précoce de la maladie, les effets indésirables hématologiques sont peu fréquents. Suivant l'état général du patient, la surveillance hématologique peut être moins fréquente, par exemple mensuelle ou trimestrielle. En outre, en cas d'anémie sévère ou de myélosuppression survenant lors du traitement par Trizivir, ou en cas d'insuffisance médullaire préexistante (taux d'hémoglobine < 9 g/dl ou 5,59 mmol/l, ou taux de neutrophiles inférieur à 1,0 x 10^9/l) [cf Posologie/Mode d'administration], une adaptation des doses de zidovudine peut être recommandée. Dans ce cas, et sachant qu'une adaptation des doses de Trizivir n'est pas possible, l'administration séparée de la zidovudine, de l'abacavir et de la lamivudine est recommandée. Le médecin devra alors se référer au résumé des caractéristiques correspondant à chaque médicament.

Pancréatite :
De rares cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par l'abacavir, la lamivudine ou la zidovudine. Cependant, les responsabilités respectives de ces traitements médicamenteux et de l'évolution de l'infection par le VIH n'ont pas pu être formellement établies. Le traitement par Trizivir doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs de pancréatite.

Atteinte hépatique :
Si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Zeffix.
La tolérance et l'efficacité de Trizivir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Trizivir n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.
Si le traitement par Trizivir est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (cf RCP de Zeffix).
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C :
L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (cf Interactions).

Enfants et adolescents :
Les données disponibles étant insuffisantes, l'utilisation de Trizivir n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. En outre, chez ces patients, les réactions d'hypersensibilité sont particulièrement difficiles à évaluer.

Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à Pneumocystis jirovecii. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose :
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes :
Les patients devront être informés que Trizivir, comme tout autre traitement antirétroviral, ne guérit pas l'infection par le VIH, et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Aussi, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Infarctus du myocarde :
Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Trizivir doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple, tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Transmission :
Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Interactions médicamenteuses :
A ce jour, les données sur l'efficacité et la tolérance de Trizivir coadministré avec des INNTI ou avec des IP sont insuffisantes (cf Pharmacodynamie).
Trizivir ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.
L'utilisation concomitante de stavudine et de zidovudine doit être évitée (cf Interactions).
L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Trizivir est l'association d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine ; par conséquent, les interactions médicamenteuses identifiées pour chacune de ces substances actives considérées individuellement s'appliquent à Trizivir. Les études cliniques n'ont pas montré d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine.
L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la coadministration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir. La zidovudine est principalement métabolisée par l'UGT ; la coadministration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT pourrait modifier l'exposition à la zidovudine. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (OCT) ; la coadministration de lamivudine et d'inhibiteurs du système OCT peut augmenter l'exposition à la lamivudine.
L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine ne sont pas significativement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (telles que CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) et n'ont pas d'action inhibitrice ou inductrice sur ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interactions avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.
Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte. La liste ci-dessous, bien que non exhaustive, est représentative des classes étudiées.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la Cmax, de l'ASC, de la Cmin (mécanisme possible)
MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX	
Didanosine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Didanosine/Zidovudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	
Stavudine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Stavudine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Stavudine/Zidovudine	*In vitro*, une activité anti-VIH antagoniste entre la stavudine et la zidovudine a été observée ; ceci pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des deux médicaments.
Recommandations concernant la coadministration : Association non recommandée.	
MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX	
Atovaquone/Abacavir	Interaction non étudiée.
Atovaquone/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Atovaquone/Zidovudine (750 mg deux fois par jour avec prise de nourriture/ 200 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑33 % Atovaquone : ASC ↔
Recommandations concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue.	
Clarithromycine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Clarithromycine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Clarithromycine/Zidovudine (500 mg deux fois par jour/100 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine : ASC ↓12 %
Recommandations concernant la coadministration : Respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de Trizivir et celle de clarithromycine.	
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/ Abacavir	Interaction non étudiée.
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/ Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑40 % Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/ Zidovudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie de Trizivir n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprime/sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à Pneumocystis jirovecii (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.	
ANTIFONGIQUES	
Fluconazole/Abacavir	Interaction non étudiée.
Fluconazole/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Fluconazole/Zidovudine (400 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑74 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandations concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables).	
ANTIMYCOBACTÉRIENS	
Rifampicine/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Rifampicine/Zidovudine (600 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↓48 % (Induction de l'UGT)
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
ANTICONVULSIVANTS	
Phénobarbital/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Phénobarbital/Zidovudine	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques de la zidovudine par induction de l'UGT.
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
Phénytoïne/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.
Phénytoïne/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Phénytoïne/Zidovudine	Phénytoïne : ASC ↑↓
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique. Surveiller les concentrations de phénytoïne.	
Acide valproïque/Abacavir	Interaction non étudiée.
Acide valproïque/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Acide valproïque/Zidovudine (250 mg ou 500 mg trois fois par jour/100 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑80 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandations concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables).	
ANTIHISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR H2 DE L'HISTAMINE)	
Ranitidine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.
Ranitidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	
Cimétidine/Abacavir	Interaction non étudiée.
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.
Cimétidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	

CYTOTOXIQUES	
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.
Recommandations concernant la coadministration : Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
OPIOÏDES	
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC : ↔ Cmax : ↓ 35 % Méthadone : CL/F ↑ 22 %
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Méthadone/Zidovudine (30 à 90 mg une fois par jour/200 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine : ASC ↑ 43 % Méthadone : ASC ↔
Recommandations concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables). La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la majorité des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.	
RÉTINOÏDES	
Composés rétinoïdes (exemple : isotrétinoïne)/ Abacavir	Interaction non étudiée. Interaction possible en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.
Composés rétinoïdes (exemple : isotrétinoïne)/ Lamivudine	Interaction non étudiée.
Composés rétinoïdes (exemple : isotrétinoïne)/ Zidovudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.	
URICOSURIQUES	
Probénécide/Abacavir	Interaction non étudiée.
Probénécide/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Probénécide/Zidovudine (500 mg quatre fois par jour/2 mg/kg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑ 106 % (Inhibition de l'UGT)
Recommandations concernant la coadministration : Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (cf Effets indésirables).	
DIVERS	
Éthanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Abacavir : ASC ↑ 41 % Éthanol : ASC ↔ (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)
Éthanol/Lamivudine	Interaction non étudiée.
Éthanol/Zidovudine	Interaction non étudiée.
Recommandations concernant la coadministration : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.	

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = pas de changement significatif ; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; Cmax = concentration maximale observée ; CL/F = clairance orale apparente.

Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisée pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.

L'administration concomitante, en particulier lors d'un traitement d'attaque, de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (tels que pentamidine par voie générale, dapsone, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine) peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine (cf Effets indésirables). Dans le cas où un traitement concomitant par Trizivir et l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, une surveillance attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques devra être instaurée et, si besoin, la dose de l'un ou de plusieurs de ces médicaments devra être réduite.

Des données limitées issues des essais cliniques n'indiquent pas d'augmentation significative du risque d'effets indésirables liés à la zidovudine coadministrée avec le cotrimoxazole (voir ci-dessus les informations sur les interactions liées à la lamivudine et au cotrimoxazole), la pentamidine en aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir aux doses utilisées en prophylaxie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-fœtale du VIH. Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de Trizivir chez la femme enceinte. Un nombre modéré de données chez des femme enceintes prenant les substances actives abacavir, lamivudine et zidovudine sous forme individuelle, mais en association, n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 300 grossesses exposées au cours du 1[er] trimestre). Un nombre important de données chez des femmes enceintes prenant de la lamivudine ou de la zidovudine n'indique aucun effet malformatif (données issues de plus de 3000 grossesses exposées à chacune de ces substances actives au cours du 1[er] trimestre, parmi lesquelles plus de 2000 grossesses ont été exposées à la fois à la lamivudine et à la zidovudine). Un nombre modéré de données (plus de 600 grossesses exposées au cours du 1[er] trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif pour l'abacavir. Sur la base du nombre modéré de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Les substances actives de Trizivir peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN, la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel que Trizivir, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial :

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires « mère/enfant » traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était la même dans le lait maternel et dans le sérum.

Il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission post-natale du VIH.

FÉCONDITÉ :

Des études réalisées chez l'animal ont montré que ni l'abacavir, ni la lamivudine, ni la zidovudine n'avaient d'effet sur la fécondité (cf Sécurité préclinique). Chez l'homme, la zidovudine s'est révélée sans effet sur le nombre, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de Trizivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La situation clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Trizivir doivent être pris en considération lorsque l'on évalue l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine, pris séparément ou en association. Trizivir contenant de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine, les effets indésirables associés à ces molécules sont donc attendus.

Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés avec chacune des substances actives de Trizivir :

Les effets indésirables rapportés avec l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont présentés dans le tableau 1. Ils sont listés par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Des précautions doivent être prises pour éliminer une possible réaction d'hypersensibilité si l'un de ces symptômes est observé.

Important : Pour toute information sur l'hypersensibilité à l'abacavir, voir les informations ci-dessous au niveau du paragraphe « Description de certains effets indésirables », rubrique « Hypersensibilité à l'abacavir ».

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec chacune des trois substances actives de Trizivir

Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	- Peu fréquent : neutropénie, anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie - Très rare : érythroblastopénie	- Fréquent : anémie, neutropénie et leucopénie - Peu fréquent : thrombocytopénie et pancytopénie avec hypoplasie médullaire - Rare : érythroblastopénie - Très rare : anémie aplasique
Affections du système immunitaire		
- Fréquent : hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
- Fréquent : anorexie - Très rare : acidose lactique	- Très rare : acidose lactique	- Rare : anorexie, acidose lactique en l'absence d'hypoxémie
Affections psychiatriques		
		- Rare : anxiété, dépression
Affections du système nerveux		
- Fréquent : céphalées	- Fréquent : céphalées, insomnie - Très rare : neuropathie périphérique (paresthésie)	- Très fréquent : céphalées - Fréquent : vertiges - Rare : insomnie, paresthésie, somnolence, baisse de l'acuité intellectuelle, convulsions.
Affections cardiaques		
		- Rare : cardiomyopathie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	- Fréquent : toux, symptômes au niveau nasal	- Peu fréquent : dyspnée - Rare : toux
Affections gastro-intestinales		
- Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée - Rare : pancréatite	- Fréquent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée - Rare : hyperamylasémie, pancréatite	- Très fréquent : nausées - Fréquent : vomissements, douleurs abdominales et diarrhée - Peu fréquent : flatulence - Rare : pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût, dyspepsie, pancréatite
Affections hépatobiliaires		
	- Peu fréquent : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) - Rare : hépatite	- Fréquent : élévation des taux sanguins des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie - Rare : anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie importante avec stéatose
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
- Fréquent : rash (sans symptôme systémique) - Très rare : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	- Fréquent : rash, alopécie	- Peu fréquent : rash et prurit - Rare : pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sueurs
Affections musculosquelettiques et systémiques		
	- Fréquent : arthralgie, troubles musculaires - Rare : rhabdomyolyse	- Fréquent : myalgie - Peu fréquent : myopathie
Affections du rein et des voies urinaires		
		- Rare : polliakurie
Affections des organes de reproduction et du sein		
		- Rare : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
- Fréquent : fièvre, léthargie, fatigue	- Fréquent : fatigue, malaise, fièvre	- Fréquent : malaise - Peu fréquent : fièvre, douleur généralisée et asthénie - Rare : frissons, douleur thoracique et syndrome pseudogrippal

La plupart des effets listés dans le tableau surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

Description de certains effets indésirables :

Hypersensibilité à l'abacavir :

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaises.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**Éruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne)
Affections gastro-intestinales	**Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,** ulcérations buccales
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**Dyspnée, toux,** maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire
Effets divers	**Fièvre, léthargie, malaise,** œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie
Affections du système nerveux/Affections psychiatriques	**Céphalées,** paresthésie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie
Affections hépatobiliaires	**Perturbations du bilan hépatique,** hépatite, insuffisance hépatique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	**Myalgie,** rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase
Affections du rein et des voies urinaires	Élévation de la créatinine, insuffisance rénale

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

Effets hématologiques rapportés avec la zidovudine :

Anémie, neutropénie et leucopénie, plus fréquentes aux doses plus élevées (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier

chez les patients présentant une insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les sujets ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3. Une diminution des doses ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'anémie peut nécessiter des transfusions.

L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les patients ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B_{12} à l'initiation du traitement par la zidovudine.

Acidose lactique :

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lipoatrophie :

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Trizivir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Trizivir ne doit pas être poursuivi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH, ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour avec Trizivir.

Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu à la zidovudine ou à la lamivudine. Aucun décès n'est survenu et l'évolution a toujours été favorable.

Des doses uniques d'abacavir ⩽ 1200 mg et des doses quotidiennes ⩽ 1800 mg ont été administrées au cours des essais cliniques. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (cf Effets indésirables). La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais facilitent l'élimination du métabolite glucuronoconjugué. Aucune information n'est disponible concernant l'intérêt de la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse pour l'abacavir.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux (code ATC : J05AR04).

Mécanisme d'action :

L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont des INTI et puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2.

Au niveau intracellulaire, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés. La lamivudine-triphosphate, le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir) et la zidovudine-triphosphate agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de dérivés monophosphates à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, limitant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine présentent une affinité significativement moins marquée pour l'ADN-polymérase cellulaire.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et névirapine). Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (didanosine et interférons alpha). En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, stavudine ou ténofovir), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Résistance in vitro :

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I, ou plus fréquemment, de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale.

Des souches de VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été sélectionnées *in vitro* et sont associées à des modifications génotypiques spécifiques dans la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). *In vitro*, la résistance du virus à l'abacavir apparaît relativement lentement, nécessitant de multiples mutations pour atteindre une augmentation cliniquement significative de la CE_{50} par rapport à celle observée avec un virus sauvage.

Résistance in vivo (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux) :

Les mutations M184V ou M184I surviennent chez les patients infectés par le VIH-1, sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Dans une étude clinique pivot portant sur Combivir (association fixe de lamivudine et de zidovudine), la plupart des patients ayant présenté un échec virologique sous traitement contenant de l'abacavir ont montré par rapport à l'inclusion, soit l'absence de mutations émergentes liées à un INTI (15 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (78 %). La fréquence globale de sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (85 %) et aucune sélection des mutations L74V, K65R et Y115F n'a été observée (voir tableau ci-dessous). Les mutations associées aux analogues de la thymidine (TAM) sélectionnées par la zidovudine ont également été retrouvées (8 %).

Traitement	Abacavir + Combivir
Nombre de sujets	282
Nombre d'échecs virologiques	43
Nombre de génotypes sous traitement	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs*	3 (8 %)

* Nombre de sujets avec au moins une mutation associée aux analogues de la thymidine (TAM).

Des TAM peuvent être sélectionnées lorsque les analogues de la thymidine sont associés à l'abacavir. Dans une méta-analyse de six essais cliniques, il a été montré que les TAM n'étaient pas sélectionnées avec des traitements contenant de l'abacavir sans zidovudine (0/127) mais qu'elles étaient sélectionnées au cours de traitements contenant l'abacavir et la zidovudine, analogue de la thymidine (22/86, 26 %). De plus, la sélection des mutations L74V et K65R a été réduite lors de coadministration avec la zidovudine (ZDV) [K65R : sans ZDV : 13/127, 10 % ; avec ZDV : 1/86, 1 % ; L74V : sans ZDV : 51/127, 40 % ; avec ZDV : 2/86, 2 %].

Résistance in vivo (patients préalablement traités par antirétroviraux) :

Les variants M184V ou M184I apparaissent chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine, conférant un haut niveau de résistance à la lamivudine. Des données *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement antirétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTIs actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

De même, la présence de TAM donne lieu à une résistance à la zidovudine.

Une réduction cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée sur des isolats cliniques de patients ayant une réplication virale non contrôlée. Ces patients étaient préalablement traités et résistants à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Dans une méta-analyse de 5 essais cliniques comprenant 166 sujets pour lesquels l'abacavir était ajouté en intensification de traitement, 123 (74 %) avaient la mutation M184V/I, 50 (30 %) avaient la mutation T215Y/F, 45 (27 %) avaient la mutation M41L, 30 (18 %) avaient la mutation K70R, 25 (15 %) avaient la mutation D67N. La mutation K65R était absente, et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (⩽ 3 %). Une analyse par un modèle de régression logistique sur la valeur prédictive du génotype (ajustée aux valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], du taux de lymphocytes CD4+, et du nombre et de la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une réponse réduite à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à une résistance aux INTI étaient présentes (p = 0,015) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes (p ⩽ 0,012). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associée aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraîne un haut niveau de résistance à l'abacavir.

Mutation sur la transcriptase inverse à l'inclusion	Semaine 4 (N = 166)		
	N	Variation de l'ARNv (log_{10} c/ml) : valeur moyenne	Pourcentage de patients avec ARNv < 400 copies/ml
Aucune	15	– 0,96	40 %
M184V isolée	75	– 0,74	64 %
Une seule mutation liée aux INTI	82	– 0,72	65 %
Deux mutations liées aux INTI	22	– 0,82	32 %
Trois mutations liées aux INTI	19	– 0,30	5 %
Au moins quatre mutations liées aux INTI	28	– 0,07	11 %

Résistance phénotypique et résistance croisée :

La résistance phénotypique à l'abacavir nécessite l'association de la mutation M184V avec au moins une autre mutation sélectionnée par l'abacavir, ou l'association de la mutation M184V avec de multiples TAM. Une résistance phénotypique croisée à d'autres INTI avec les seules mutations M184V ou M184I est limitée. La zidovudine, la didanosine, la stavudine et le ténofovir maintiennent leurs activités antirétrovirales sur ces variants du VIH-1.

La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés doivent être suivis pour une utilisation appropriée de l'abacavir.

Les résistances croisées entre l'abacavir, la lamivudine ou la zidovudine et les antirétroviraux d'autres classes, par exemple les IP ou les INNTI, sont peu probables.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

L'association abacavir-lamivudine-zidovudine a été comparée à l'association indinavir-lamivudine-zidovudine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, double placebo. En raison du taux élevé de sorties d'essai prématurées (42 % des patients à la semaine 48), aucune conclusion définitive n'a pu être établie quant à l'équivalence de ces deux associations de traitements à la semaine 48. Bien qu'un effet antiviral similaire ait été observé entre le schéma d'associations contenant l'abacavir et celui contenant l'indinavir en terme de pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (⩽ 400 copies/ml ; analyse en intention de traiter, ITT : 47 % *vs* 49 % ; analyse type « per protocol » : 86 % *vs* 94 %, pour les associations contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir), les résultats ont été en faveur de l'association contenant de l'indinavir, particulièrement dans le groupe de patients ayant une charge virale initiale élevée (> 100 000 copies/ml ; ITT : 46 % *vs* 55 % ; analyse type « per protocol » : 84 % *vs* 93 %, pour les traitements contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir).

Essai ACTG5095 : cet essai randomisé (1:1:1), en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, réalisé chez 1147 patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, a comparé trois schémas thérapeutiques : l'association zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) ; l'association ZDV/3TC/EFV ; et l'association ZDV/3TC/ABC. Après une période de suivi médiane de 32 semaines, la trithérapie comportant les 3 nucléosides ZDV/3TC/ABC s'est révélée inférieure aux deux autres bras sur le plan virologique, indépendamment de la charge virale à l'inclusion (< ou > 100 000 copies/ml) : 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC, 16 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV et 13 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV se sont avérés en échec virologique (ARN - VIH > 200 copies/ml). A la semaine 48, la proportion de sujets ayant une charge virale (ARN - VIH) < 50 copies/ml était respectivement de 63 %, 80 % et 86 % dans les bras ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV et ZDV/3TC/ABC/EFV. Le Comité de suivi des données de tolérance de l'étude (DSMB) a dès lors décidé d'arrêter le bras ZDV/3TC/ABC en raison du nombre plus élevé de sujets en échec virologique. Les deux autres bras ont été poursuivis en maintenant l'aveugle. Après une période de suivi médiane de 144 semaines, 25 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV et 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV se sont avérés en échec virologique. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux bras en ce qui concerne le délai de survenue du premier échec virologique (p = 0,73, log-rank test). Dans cette étude, l'ajout d'ABC à l'association ZDV/3TC/EFV n'a pas amélioré l'efficacité de manière significative.

		ZDV/3TC/ ABC	ZDV/ 3TC/EFV	ZDV/3TC/ ABC/EFV
Échec virologique (ARN - VIH > 200 copies/ml)	32 semaines	26 %	16 %	13 %
	144 semaines	-	26 %	25 %
Succès virologique (ARN - VIH < 50 copies/ml)	48 semaines	63 %	80 %	86 %

Lors d'un essai pilote en ouvert, en cours chez un petit nombre de patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités par l'association abacavir, lamivudine, zidovudine et efavirenz, la proportion de patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml) était d'environ 90 %, dont 80 % avaient une charge virale < 50 copies/ml après 24 semaines de traitement.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'utilisation de Trizivir chez les patients lourdement prétraités, les patients en échec aux autres traitements, ou les patients à un stade avancé de la maladie (taux de CD4 < 50/mm^3).

Chez les patients lourdement prétraités, le bénéfice de cette association de nucléosides dépendra de la nature et de la durée du traitement antérieur qui a pu être à l'origine de la sélection de souches mutantes du VIH-1 présentant une résistance croisée à l'abacavir, la lamivudine ou la zidovudine.

A ce jour, les données sur l'efficacité et la tolérance de Trizivir, coadministré avec des INTI ou des IP, sont insuffisantes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont bien et rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 83 %, 80 à 85 % et 60 à 70 %.

Dans une étude pharmacocinétique chez des patients infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine après coadministration d'un comprimé associant la lamivudine et la zidovudine et d'un comprimé d'abacavir ont été comparables à ceux mesurés après administration de Trizivir seul. Ces paramètres ont été aussi comparables à ceux obtenus dans l'étude de bioéquivalence chez les volontaires sains recevant Trizivir.

Une étude a évalué la bioéquivalence entre Trizivir comprimé et la coadministration abacavir 300 mg comprimé-lamivudine 150 mg comprimé-zidovudine 300 mg comprimé. L'influence de la nourriture sur le taux et la vitesse d'absorption a aussi été étudiée. Une bioéquivalence basée sur l'$ASC_{0-\infty}$ et la Cmax a été démontrée entre Trizivir et la coadministration abacavir 300 mg comprimé-lamivudine 150 mg comprimé-zidovudine 300 mg comprimé donnés séparément. La nourriture diminue la vitesse d'absorption de Trizivir, avec une légère diminution de la Cmax (moyenne : 18 à 32 %) et un allongement du Tmax (environ 1 heure) mais pas du taux d'absorption ($ASC_{0-\infty}$). Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes et aucune restriction alimentaire n'est recommandée lors de l'administration de Trizivir.

Les valeurs plasmatiques moyennes, à l'équilibre, de Cmax d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine mesurées chez les patients, après administration de Trizivir à la dose recommandée (1 comprimé 2 fois par jour), sont respectivement de 3,49 µg/ml (coefficient de variation [CV] : 45 %), 1,33 µg/ml (CV : 33 %) et 1,56 µg/ml (CV : 83 %). Les valeurs correspondantes de Cmin n'ont pas pu être établies pour l'abacavir et sont de : 0,14 µg/ml (CV : 70 %) pour la lamivudine et 0,01 µg/ml (CV : 64 %) pour la zidovudine. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe : $ASC_{0 \to 12\,h}$ de l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine, sont respectivement de 6,39 µg x h/ml (CV : 31 %), 5,73 µg x h/ml (CV : 31 %) et 1,50 µg x h/ml (CV : 47 %).

Une augmentation modérée de la Cmax (28 %) de la zidovudine a été observée en cas de coadministration avec la lamivudine. Toutefois, l'exposition globale (ASC) n'a pas été significativement modifiée. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Une diminution de la Cmax de la zidovudine (20 %) et de la lamivudine (35 %) a été observée avec l'abacavir.

Distribution :

Après injection intraveineuse d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine, le volume de distribution moyen est de respectivement 0,8 l/kg, 1,3 l/kg et 1,6 l/kg. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 36 % de liaison à

l'albumine sérique *in vitro*). La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) à des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Ceci indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

Des interactions médicamenteuses mettant en jeu un déplacement des sites de liaison sont peu probables avec Trizivir.

Les données montrent que la lamivudine et la zidovudine traversent la barrière hématoméningée et diffusent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 0,12 et 0,50. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des ASC d'abacavir « LCR/plasma » entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour.

Biotransformation :

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10 %) et d'un faible taux de liaison protéique.

Le composé 5'-glucuronoconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé aux niveaux plasmatique et urinaire. Il représente environ 50 à 80 % de la dose administrée excrétée par voie rénale. Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino 3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée retrouvée dans les urines.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heure et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. Après administration de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique, suivie d'une excrétion des métabolites préférentiellement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé au niveau des fèces.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine utilisés séparément. Chez le patient cirrhotique, des données limitées suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut apparaître chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une diminution de la glucuronoconjugaison.

Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique. L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg ; la valeur médiane (intervalle) de l'ASC a été de 24,1 (10,4 à 54,8) µg.h/ml. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne (IC 90 %) augmentées respectivement d'un facteur 1,89 (1,32 ; 2,70) et 1,58 (1,22 ; 2,04). Aucune recommandation définitive de réduction des doses n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir. Sur la base des données obtenues avec l'abacavir, Trizivir n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale :

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale.

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heure et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétés sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune réduction posologique n'est donc nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale.

Chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min), il est recommandé d'administrer séparément l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine, car les doses de lamivudine et de zidovudine doivent être adaptées. L'administration de Trizivir est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, aucune donnée n'est disponible après traitement par l'association abacavir-lamivudine-zidovudine.

Les principaux effets toxiques observés après administration de ces trois médicaments ont été : anémie, neutropénie et leucopénie.

Mutagénicité et carcinogénicité :

L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais comme d'autres analogues nucléosidiques, ils ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris.

La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. Un effet clastogène a été observé *in vivo* avec la zidovudine lors du test du micronucleus chez la souris et le rat, après administration orale de doses répétées. Un nombre plus important de cassures chromosomiques a été également observé au niveau des lymphocytes circulant de patients atteints du sida et traités par la zidovudine.

Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les sujets adultes, y compris les femmes enceintes, recevant de la zidovudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang de cordon des nouveau-nés dont les mères étaient traitées par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères par rapport à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées. Tout risque potentiel chez l'homme devra donc être évalué en considérant les bénéfices attendus du traitement.

Le potentiel carcinogène de l'association abacavir-lamivudine-zidovudine n'a pas été testé.

Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Dans les études de carcinogenèse réalisées chez la souris et le rat après administration orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intravaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée à la zidovudine n'a été observée chez les animaux mâles ou les femelles des deux espèces.

Deux études supplémentaires de carcinogenèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12e au 18e jour de gestation. Un an après la naissance, on a observé une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel à terme).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses ⩽ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10e jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles de l'étude de carcinogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve d'une activité cancérigène transplacentaire de la zidovudine.

En conclusion, même si les données de carcinogenèse transplacentaire provenant de la première étude représentent un risque hypothétique, ceci doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique démontré.

Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs est survenue aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur de la glande préputiale, qui est survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique chez la souris et le rat, à la dose sans effet, était équivalente à respectivement 3 et 7 fois celle observée chez l'Homme au cours du traitement.

Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées :

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'Homme.

Chez la souris et le rat, une dégénérescence myocardique discrète a été observée après administration d'abacavir sur une période de deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 24 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction :

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. Cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Des effets similaires ont été observés chez ces deux espèces avec la zidovudine, uniquement après une exposition systémique très élevée. La zidovudine administrée à des doses maternotoxiques chez des rats femelles pendant la période d'organogenèse a montré une augmentation de la fréquence des malformations fœtales. Aucune preuve de l'augmentation de la fréquence d'anomalies fœtales n'a été cependant observée aux doses plus faibles.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts intra-utérines précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryofœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que l'abacavir n'a pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. Il en est de même pour la lamivudine et la zidovudine. Aucun effet de la zidovudine sur le nombre, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes chez l'homme n'a été mis en évidence.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM EU /1/00/156/004 ; CIP 3400936109285 (RCP rév 01.04.16).

Prix : 624,14 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9225901 (comprimé) : 9,026 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

TROBALT voie orale
rétigabine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Neurologie / Antiépileptiques

TROBICINE voie parentérale
spectinomycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Aminosides et apparentés

TROLOVOL ®
pénicillamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (oblong, blanc) : Boîte de 30.

COMPOSITION *p cp*

D-pénicillamine (DCI) .... 300 mg

Excipients : cellulose microcristalline, mannitol, crospovidone (Kollidon CL), amidon de maïs, gélatine, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200 V), édétate de sodium. *Enrobage :* dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol 6000, copolymère neutre d'acrylates et de méthacrylates (Eudragit NE 30 D), polysorbate 80 (Tween 80), carmellose sodique 30 cP, siméticone.

DC INDICATIONS

- Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.
- Traitement de la maladie de Wilson.
- Traitement de la cystinurie.
- Traitement de l'intoxication au plomb.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La forme pharmaceutique de cette spécialité, comprimé dosé à 300 mg, peut ne pas convenir pour les enfants de moins de 6 ans et les enfants de faible poids à cause de son dosage élevé et du risque de fausse-route.

Polyarthrite rhumatoïde :

La posologie doit être progressive pour atteindre, sans la dépasser, la dose minimale efficace.

Adultes :

- 300 mg par jour, le premier mois.
- 600 mg par jour, le deuxième mois.

Si les effets thérapeutiques se manifestent à cette dose, il n'est pas nécessaire de l'augmenter, sinon passer à 900 mg par jour. On évitera, dans la mesure du possible, de dépasser 900 mg par jour.

Toujours rechercher la dose minimale efficace.

Les comprimés doivent être pris à distance des repas.

Enfants :

La dose habituelle est de 15 à 20 mg/kg/j. La dose initiale doit être inférieure (comprise entre 2,5 et 5 mg/kg/j) puis augmentée toutes les 4 semaines pendant une période de 3 à 6 mois.

Maladie de Wilson :

Adultes :

1200 à 1800 mg par jour en plusieurs prises fractionnées, 30 minutes avant le repas. Cette dose doit être atteinte progressivement afin de limiter les réactions d'hypersensibilité.

Après stabilisation de la maladie, réduire la posologie à une dose journalière de 600 mg à 900 mg. Ensuite, on s'en tiendra à la dose efficace la plus faible nécessaire pour obtenir un bilan de cuivre négatif. Il est conseillé de ne pas maintenir une dose de 1800 mg par jour pendant plus d'un an.

Enfants :

20 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises, fractionnées 1 heure avant les repas. Pour les enfants de plus de 12 ans, la dose d'entretien est de 0,75 à 1 g/jour.

Cystinurie :

Adultes :

3 à 6 comprimés par jour.

Enfants :

20 à 30 mg/kg/j répartis en 2 ou 3 prises administrées 1 h avant les repas. La posologie doit être adaptée de façon à maintenir un taux de cystine urinaire inférieur à 200 mg/l.

Intoxication au plomb :

Adultes :

3 à 5 comprimés par jour.

Enfants :

La pénicillamine ne doit être utilisée qu'en cas de taux sanguins de plomb supérieur à 45 µg/dl avec une dose totale de 15 à 20 mg/kg/j répartie en 2 à 3 prises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Néphropathies hématurique et protéinique.
- Altérations hématologiques importantes.

- Lupus érythémateux, myasthénie, dermatoses sévères.
- Allergie aux pénicillines et aux céphalosporines, en raison de la possibilité, chez certains individus, d'allergie croisée entre les bêta-lactamines et la D-pénicillamine.
- Antécédents d'accidents graves (aplasie médullaire, pemphigus, myasthénie) aux dérivés thiols (tiopronine et pyritinol).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Prudence en cas d'administration avec un médicament pouvant provoquer une aplasie médullaire.
- Surveillance clinique et biologique étroite en cas d'antécédent d'intolérance à la tiopronine ou au pyritinol.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Surveillance clinique étroite et biologique régulière : numération formule sanguine, y compris les plaquettes, et protéinurie (surveillance hebdomadaire les premiers mois, puis bimensuelle) ; éventuellement recherche de sang dans les urines, dosage de la créatininémie.

Pendant le traitement de la maladie de Wilson, il est aussi nécessaire de surveiller l'effacement de l'anneau vert de Kayser-Fleischer et l'augmentation de la cuprurie qui doit assurer un bilan cuprurique négatif. Une aggravation des signes neurologiques dans les premiers mois de traitement des formes neurologiques doit faire discuter l'utilité de la poursuite de ce traitement.

La survenue d'une dyspnée inexpliquée doit imposer l'arrêt du médicament et faire pratiquer un bilan radiographique et fonctionnel respiratoire.

Lorsqu'un traitement par les sels d'or a dû être arrêté pour effets indésirables, il est, par prudence, conseillé de ne commencer le traitement par la D-pénicillamine que 6 mois après la disparition de ces derniers.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Fer (sels de) : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les sels de fer à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive de la pénicillamine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la pénicillamine (plus de 2 heures, si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la D-pénicillamine en rapport avec la formation du tissu conjonctif.

Des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints semblent évoquer un effet malformatif réel mais très faible de la D-pénicillamine comparativement à une population non traitée. Lorsque la D-pénicillamine a été donnée dans la maladie de Wilson, aucune malformation n'a été trouvée. L'hypothèse physiopathologique invoquée est la chélation puis la détoxication de la D-pénicillamine par le cuivre divalent.

En conséquence, l'utilisation de la D-pénicillamine ne sera envisagée au cours de la grossesse que si l'indication est impérieuse. Dans le cas de la maladie de Wilson, le traitement ne doit pas être arrêté pendant la grossesse. En dehors de ces cas, une contraception efficace est recommandée.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de ce produit dans le lait maternel n'étant pas connue, il est recommandé d'interrompre l'allaitement durant un traitement avec ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction allergique incluant une hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Agueusie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Syndrome des ongles jaunes Pneumopathie interstitielle, bronchiolite oblitérante
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissement, diarrhée Gingivite, stomatite, lésion aphtoïde
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquence indéterminée	Élastome perforant serpigineux Pseudoxanthome élastique, Cutis laxa Éruption, prurit, toxidermie, pemphigus
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Myasthénie, polymyosite, lupus induit
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Gynécomastie, accroissement mammaire
Investigations	
Fréquence indéterminée	Apparition de facteurs antinucléaires

Protéinurie (arrêt du traitement surtout à partir de 1 g par 24 heures) :

Des cas d'atteintes rénales sévères ou de révélation tardive ont été rapportés : syndromes néphrotiques, insuffisance rénales aiguës, glomérulonéphrites parfois graves pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique.

Des cas de pneumopathie interstitielle et de bronchiolite oblitérante ont été rarement rapportés. Elles sont semblables aux complications pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde et peuvent régresser à l'arrêt du médicament.

L'apparition de facteurs antinucléaires ne nécessite pas l'arrêt du traitement.

Effets indésirables justifiant en règle générale l'arrêt du traitement :

- Cutanéo-muqueux :
  - précoces : éruption, prurit ;
  - tardifs : gengivite, stomatite, lésion aphtoïde, toxidermie, pemphigus.
- Rénaux : protéinurie.
- Respiratoires : pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante.
- Hématologiques : thrombopénie. Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été rapportés.
- Auto-immunes :
  - myasthénie, polymyosite, lupus induit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antirhumatismaux spécifiques (code ATC : M01CC01 : appareil locomoteur).

La D-pénicillamine est un antirhumatismal d'action lente. Elle a la propriété de chélater les métaux lourds, en particulier le cuivre sérique, ce qui explique son emploi dans la maladie de Wilson. C'est un thioréducteur qui rompt les ponts disulfures des macroglobulines et produit la dépolymérisation des facteurs rhumatoïdes IgM. Elle interfère avec la synthèse du collagène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, 50 à 70 % de la D-pénicillamine sont résorbés. La résorption est diminuée par l'alimentation. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'environ 2 heures. Puis elle diminue, tout d'abord avec une demi-vie d'environ 1 heure puis une demi-vie d'environ 5 heures.

La D-pénicillamine diffuse pratiquement dans tous les tissus de l'organisme. La fixation au collagène et aux fibres élastiques est particulièrement importante.

Après administration orale de D-pénicillamine, plus de 80 % sont éliminés dans les fèces et les urines de 48 heures. La fraction liée au collagène est éliminée lentement, avec une demi-vie de plusieurs jours.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932031696 (1976/98, RCP rév 18.04.17).

Prix : 21,53 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans l'indication « Traitement de la maladie de Wilson »..

Non remb Séc soc et non agréé Collect dans l'indication « Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ».

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 03.01.17 dans les indications « Traitement de la cystinurie » et « Traitement de l'intoxication au plomb » (demandes d'admission à l'étude).

LABORATOIRE X.O

170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud

Tél : 01 85 74 20 13

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

TROMBOVAR ®

tétradécyl sulfate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1 % et 3 % : Ampoules-bouteilles de 2 ml, boîtes de 5.

COMPOSITION

	p ampoule	
Solution injectable à :	*1 %*	*3 %*
Tétradécyl sulfate de sodium (DCI)	20 mg	60 mg

Excipients (communs) : alcool benzylique, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, acide phosphorique concentré, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique.

DC INDICATIONS

Sclérose des varices, des varices œsophagiennes, des kystes sébacés, des lipomes et des kystes mucoïdes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse stricte.

Il est souhaitable de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose-test minime.

La solution à 1 % est plus couramment utilisée que la solution à 3 %.

L'utilisation de Trombovar 3 % doit être réservée à la sclérose des grosses varices et des varices résistant au traitement par la solution à 1 %.

La posologie usuelle est de 0,5 à 2 ml de solution injectable par séance, en des points espacés de 6 à 12 cm les uns des autres, sans dépasser, en particulier pour Trombovar 3 %, la dose totale de 10 ml par séance.

Les injections doivent être répétées toutes les semaines ou tous les quinze jours, en multipliant les points d'injection et en augmentant progressivement la dose totale par séance.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue au tétradécyl sulfate de sodium ou à l'un de ses excipients.
- Patients immobilisés de façon prolongée.
- Épisode thromboembolique récent.
- Cancer évolutif.
- Foramen ovale perméable symptomatique connu.
- Érysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.
- Enfants de moins de 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.
- Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.
- Un passage du produit ou de débris cellulaires dans le cœur droit étant possible, la présence d'un foramen ovale perméable (FOP) peut favoriser la survenue d'accidents artériels. De ce fait, la recherche d'un foramen ovale perméable est conseillée avant la sclérothérapie chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébrovasculaires, d'HTAP ou de migraine avec aura.
- Les injections doivent être faites exclusivement par un médecin expérimenté. L'échoguidage est recommandé.
- La sclérothérapie est déconseillée chez les patients présentant :
  - des antécédents de maladie thromboembolique,
  - un risque élevé de maladie thromboembolique,
  - une thrombophilie héréditaire connue.

  Si la sclérothérapie s'avère nécessaire, un traitement anticoagulant préventif pourra être institué.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Chez les patients porteurs d'un foramen ovale perméable connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection.
- Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles.
- L'association aux bêtabloquants risque de réduire les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc anaphylactique.
- Dans les minutes qui suivent l'injection, surveiller les manifestations évocatrices d'une hypersensibilité (rougeur cutanée et conjonctivale, prurit, toux...) et les manifestations neurologiques (scotomes, amaurose, migraine avec aura, paresthésie, déficit focalisé).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Dans le cas où l'indication relève d'un traitement par Trombovar 1 ou 3 % solution injectable, celui-ci ne sera initié qu'après la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables, observés avec des fréquences différentes, sont listés ci-dessous par classe organique :

- Affections du système immunitaire : choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, asthme.
- Affections du système nerveux : céphalées, migraine, paresthésie, perte de conscience, état confusionnel, vertiges.
- Affections oculaires : phosphènes, scotomes, amaurose.
- Affections cardiaques : palpitations.
- Affections vasculaires : néovascularisation, hématome ; thrombophlébite superficielle, phlébite ; thrombose veineuse profonde ; embolie pulmonaire ; syncope vasovagale ; vascularite, vascularite leucocytoclasique.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, sensation d'oppression.
- Affections gastro-intestinales : dysgueusie, nausées.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperpigmentation de la peau, ecchymose ; dermatite allergique, urticaire de contact, érythème ; hypertrichose (dans la zone traitée).
- Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :
  - Douleur au point d'injection (court terme), thrombose au point d'injection (caillots sanguins intravariqueux locaux).
  - Induration, œdème.
  - Des réactions locales à type de nécrose, en particulier au niveau de la peau et des tissus sous-jacents (et, dans quelques rares cas, au niveau des nerfs), ont été observées dans le traitement des varices des jambes après l'injection par inadvertance dans les tissus environnants (injection paraveineuse). Le risque est accru avec l'augmentation des concentrations et des volumes injectés.
  - Fièvre, bouffée de chaleur.
- Investigations : pression artérielle anormale.
- Lésions et intoxications : lésion d'un nerf.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique antivariqueuse/médicaments sclérosants pour injection locale (code ATC : C05BB04).

L'injection entraîne une destruction locale de l'endothélium, accompagnée généralement d'un vasospasme, puis d'un thrombus.

DP INCOMPATIBILITÉS

Éviter toute association dans l'injection.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture/reconstitution/dilution : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400949119806 (1977/87, RCP rév 21.03.16) 1 %.
3400949119974 (1977/87, RCP rév 21.03.16) 3 %.

Non remboursable et non agréé Collect.

Laboratoire KREUSSLER PHARMA

18, av Parmentier. 75011 Paris

Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06

TRONOTHANE ®

pramocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel pour application locale à 1 % : Tube-canule de 30 g.

COMPOSITION

	p tube
Pramocaïne (DCI) chlorhydrate	300 mg

Excipients : propylèneglycol, hypromellose, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

Traitement d'appoint au cours de certains examens endoscopiques par voie rectale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie rectale.

En application directe ou à l'aide d'une compresse.

Crise hémorroïdaire : 1 application matin et soir sur la région douloureuse.

Examen endoscopique : En application avant l'examen.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de :

- Antécédent d'allergie à l'un des constituants, notamment aux anesthésiques locaux (pramocaïne).
- Bronchoscopie, gastroscopie.

Ne pas mettre en contact avec le nez ou les yeux.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.
- Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
- L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucun des anesthésiques locaux n'est connu pour être tératogène.

Cependant, les anesthésiques locaux peuvent, par voie péridurale, entraîner des effets néfastes chez la mère (de type cardiovasculaire, neurologique) et chez le fœtus (acidose).

En conséquence, vu le risque de grande résorption par voie rectale et l'analogie avec les anesthésiques locaux, il convient d'éviter l'administration de ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence d'étude, éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité d'allergie, d'irritation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Effets cliniques mineurs rapportés concernant des patients ayant ingéré de 50 mg à 250 mg de pramoxine gel par voie orale. Pour les effets secondaires tels que nausées, vomissements, diarrhée, somnolence, le traitement est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local (A : appareil digestif et métabolisme ; C : système cardiovasculaire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931087267 (1956/96, RCP rév 13.03.17).
Non remb Séc soc et non agréé Collect.
Titulaire de l'AMM : Lisa Pharm, 7, av Gallieni, 94250 Gentilly.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

TROPHICRÈME ®
estriol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème vaginale à 0,1 % : Tube de 30 g, avec applicateur doseur.

COMPOSITION	*p tube*
Estriol	30 mg

Excipients : vaseline, cire émulsionnable non ionique au cétamacrogol 1000, paraffine liquide, glycine, solution concentrée d'hydroxyde de sodium, acide sorbique, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : acide sorbique.

DC INDICATIONS

Affections vulvovaginales dues à la carence estrogénique post-ménopausique :
- atrophie vaginale,
- prurit vulvaire,
- dyspareunie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Pendant la première semaine de traitement, 1 fois par jour : une application vaginale, à introduire profondément à l'aide de l'applicateur doseur, de 1 g de crème (jusqu'à la marque « 1 g ») et une application en couche mince de cette crème sur la vulve.

Puis, jusqu'à régression des symptômes (en moyenne au bout de 3 semaines) : une application tous les deux jours.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue ; des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Tumeurs malignes du sein et de l'utérus (endomètre).
- Métrorragies d'origine non diagnostiquée.
- Accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) en cours, récents ou avec séquelles.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec des produits spermicides.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Une tension mammaire persistante ou la production excessive de glaire cervicale sont les signes d'une posologie trop élevée.
- Durant un traitement prolongé par les estrogènes, des examens médicaux périodiques sont recommandés portant essentiellement sur : seins, utérus, frottis cervicovaginaux, poids.
- Ce médicament contient de l'acide sorbique ou l'un de ses sels et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

DC INTERACTIONS

Les essais n'ont montré aucune modification des caractéristiques physiques et mécaniques des préservatifs masculins par Trophicrème.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Spermicides et médicaments utilisés par voie vaginale (antifongiques, antitrichomonas, antibactériens, antiseptiques, antiherpétiques et estrogènes locaux) : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes seuls ou en association en début de grossesse.

En cas de prise accidentelle au cours d'une grossesse, interrompre le traitement sans autre mesure.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les produits destinés à être appliqués sur les muqueuses, Trophicrème crème vaginale peut, dans de rares cas, entraîner une irritation ou un prurit en début de traitement.

Des mastodynies peuvent éventuellement apparaître de façon transitoire en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes par voie locale (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles). Code ATC : G03CA04.

Estrogène d'action courte et d'élimination rapide qui n'a pas d'action sur l'endomètre à la posologie préconisée.

L'estriol, en applications locales, permet d'améliorer la trophicité de l'épithélium vaginal et de restaurer le pH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation peut être, de ce fait, améliorée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'estriol, administré localement, est très bien absorbé comme en témoigne l'élévation rapide des taux sériques d'estriol. La concentration plasmatique est maximale 1 à 2 heures après l'application, puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures. L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale après 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932955336 (1987, RCP rév 02.12.16).
Prix : 4,54 € (tube 30 g + applicateur doseur).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

TROPHIGIL ®
bacille de Döderlein, estriol, progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule vaginale (blanche) : Flacon de 14.

COMPOSITION	*p gélule*
Lactobacillus casei variété rhamnosus Döderleini culture lyophilisée*	341 mg
Estriol	0,2 mg
Progestérone (DCI)	2 mg

Excipients : Adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, thiosulfate de sodium, glutamate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171). *Calibrage :* n° 0.

* Titrant au minimum 10^9 germes/g.

DC INDICATIONS

- Vulvovaginites atrophiques par carence estrogénique.
- Soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

1 gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours, puis 1 gélule par jour.

CTJ : 0,65 €, puis 0,32 €.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue.

Des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

Introduire la gélule profondément dans le vagin après l'avoir humectée dans un peu d'eau pour en hâter la désagrégation.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) en cours, récents ou avec séquelles.

RELATIVES :
- Cancers estrogénodépendants (sein, endomètre).
- Produits spermicides (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement en raison du passage systémique de l'estriol.
- L'intérêt de la progestérone n'est pas prouvé dans cette association.
- En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse. En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes en début de grossesse.

Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés à la progestérone naturelle présente dans cette spécialité, nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétique.

En conséquence, la découverte d'une grossesse sous traitement n'en justifie pas l'interruption.

ALLAITEMENT :

Éviter l'administration de ce médicament, en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rares cas d'irritation vaginale et de prurit locaux.
- Possibilité de pertes vaginales et d'allergie.
- Exceptionnellement ont été rapportées des mastodynies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Progestatif et estrogènes en association (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il existe une diffusion systémique d'une fraction de l'estriol (non chiffrée) et de la progestérone.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931545774 (1971, RCP rév 23.09.13).
Prix : 3,50 € (14 gélules vaginales).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TRULICITY ®
dulaglutide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide, incolore) *à 0,75 mg ou à 1,5 mg :* Seringues en verre contenues dans des stylos préremplis jetables de 0,5 ml, boîtes de 4.

COMPOSITION		*p stylo*
Dulaglutide* (DCI)		0,75 mg
	ou	1,5 mg

Excipients (communs) : Citrate de sodium, acide citrique anhydre, mannitol, polysorbate 80, eau ppi.

* Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en :

Monothérapie :

Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications.

Association :

En association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (cf Pharmacodynamie pour plus d'informations sur les différentes associations).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monothérapie :

La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine.

En association :

La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine.

Pour les populations potentiellement vulnérables, telles que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale.

Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'autosurveillance de la glycémie. Une autosurveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline.

Patients âgés :

Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (cf Pharmacocinétique). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus est très limitée (cf Pharmacodynamie), et la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients.

Insuffisants rénaux :

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKD-EPI] < 30 ml/min/1,73 m^2) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration.

Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le dulaglutide ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Cela doit être pris en compte lors du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale dans la mesure où ces effets indésirables (nausées, vomissements et/ou diarrhée) peuvent provoquer une déshydratation pouvant détériorer la fonction rénale. Le dulaglutide n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladie gastro-intestinale sévère, notamment de gastroparésie sévère, et n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatite aiguë. Dans les essais cliniques, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés sous dulaglutide (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par dulaglutide doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par dulaglutide ne doit pas être réinitié. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë (cf Effets indésirables).

Hypoglycémie :

Les patients traités par dulaglutide en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peuvent

présenter un risque accru d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être limité en réduisant la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Populations non étudiées :
L'expérience chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive est limitée.

Teneur en sodium :
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 1,5 mg, et peut donc être considéré comme « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Le dulaglutide retarde la vidange gastrique et peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Le dulaglutide doit être utilisé avec précaution chez les patients traités avec des médicaments administrés par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide. Pour certaines formulations à libération prolongée, une libération accrue due à un temps de séjour gastrique prolongé peut augmenter légèrement l'exposition au médicament.

Paracétamol :
Après une première dose de 1 et 3 mg de dulaglutide, la C_{max} du paracétamol a été réduite respectivement de 36 et 50 % ; le t_{max} moyen a également été plus long (de respectivement 3 et 4 heures). Après la coadministration avec une dose maximale de 3 mg de dulaglutide à l'état d'équilibre, aucune différence statistiquement significative de l'$ASC_{(0\text{-}12)}$, de la C_{max} ou du t_{max} du paracétamol n'a été observée. Aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec le dulaglutide.

Atorvastatine :
La coadministration de dulaglutide et d'atorvastatine a réduit la C_{max} et l'$ASC_{(0\text{-}\infty)}$ respectivement de 70 % et de 21 % au maximum pour l'atorvastatine et son principal métabolite, l'o-hydroxyatorvastatine. Le $t_{1/2}$ moyen de l'atorvastatine et de l'o-hydroxyatorvastatine a été prolongé respectivement de 17 % et 41 % après l'administration de dulaglutide. Ces observations ne sont pas significatives d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire si elle est administrée avec le dulaglutide.

Digoxine :
Après la coadministration de digoxine à l'état d'équilibre avec 2 doses consécutives de dulaglutide, l'exposition globale (ASC_{τ}) et le t_{max} de la digoxine n'ont pas été modifiés ; la C_{max} a diminué jusqu'à 22 %. Ce changement ne devrait pas avoir de conséquences cliniques. Aucun ajustement de la dose de digoxine n'est nécessaire si elle est administrée avec le dulaglutide.

Anti-hypertenseurs :
La coadministration de plusieurs doses de dulaglutide avec du lisinopril à l'état d'équilibre n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif de l'ASC ou de la C_{max} du lisinopril. Un allongement statistiquement significatif du t_{max} du lisinopril d'environ 1 heure a été observé aux jour 3 et jour 24 de l'étude. L'administration concomitante d'une dose unique de dulaglutide et de métoprolol a donné lieu à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du métoprolol respectivement de 19 % et 32 %. Néanmoins, l'allongement du t_{max} du métoprolol d'une heure n'était pas statistiquement significatif. Ces changements n'étaient pas cliniquement significatifs ; aucun ajustement de la dose de lisinopril ou de métoprolol n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide.

Warfarine :
Après coadministration de dulaglutide, l'exposition aux isomères S et R de la warfarine et la C_{max} de l'isomère R de la warfarine n'ont pas été modifiées et la C_{max} de l'isomère S de la warfarine a diminué de 22 %. L'ASC_{INR} a augmenté de 2 %, ce qui n'est pas jugé cliniquement significatif ; aucun effet sur l'INR_{max} (Rapport International Normalisé maximum) n'a été observé. Le temps de réponse du Rapport International Normalisé ($tINR_{max}$) a été retardé de 6 heures, ce qui est compatible avec l'allongement du t_{max} d'environ 4 et 6 heures respectivement pour les isomères S et R de la warfarine. Ces changements ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide.

Contraceptifs oraux :
La coadministration de dulaglutide avec un contraceptif oral (norgestimate 0,18 mg/éthinylestradiol 0,025 mg) n'a pas affecté l'exposition globale à la norelgestromine, ni à l'éthinylestradiol. Des réductions statistiquement significatives de la C_{max} de 26 % et 13 % et des allongements du t_{max} de 2 heures et 30 minutes ont été observés pour la norelgestromine et l'éthinylestradiol, respectivement. Ces observations ne sont pas significatives d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de contraceptif oral n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide.

Metformine :
Après coadministration de plusieurs doses de dulaglutide avec de la metformine à l'état d'équilibre (formulation à libération immédiate [IR]), l'ASC_{τ} de la metformine a augmenté de 15 % maximum et la C_{max} a diminué de 12 % maximum, respectivement, sans changement du t_{max}. Ces changements sont compatibles avec le retard de la vidange gastrique observé avec le dulaglutide et la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de la metformine, et ne sont donc pas significatifs d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de la metformine à libération immédiate n'est nécessaire en cas d'administration avec le dulaglutide.

Sitagliptine :
L'exposition à la sitagliptine n'a pas été affectée par l'administration concomitante d'une dose unique de dulaglutide. Après l'administration concomitante de 2 doses consécutives de dulaglutide, l'$ASC_{(0\text{-}\tau)}$ et la C_{max} de la sitagliptine ont diminué respectivement d'environ 7,4 % et 23,1 %. Le t_{max} de la sitagliptine a été allongé d'environ 30 minutes après l'administration concomitante de dulaglutide par rapport à l'administration de sitagliptine seule.

La sitagliptine peut produire une inhibition de 80 % maximum de la DPP-4 sur une période de 24 heures. L'administration concomitante de dulaglutide et de sitagliptine a entraîné des augmentations respectives de l'exposition au dulaglutide et de la C_{max} d'environ 38 % et 27 % ; le t_{max} médian a été allongé d'environ 24 heures. Par conséquent, le dulaglutide présente un niveau de protection élevé contre l'inactivation de la DPP-4 (cf Pharmacodynamie). L'exposition accrue peut renforcer les effets du dulaglutide sur les taux de glycémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe peu ou pas de données concernant l'utilisation du dulaglutide chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, l'utilisation du dulaglutide n'est pas recommandée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ignore si le dulaglutide est excrété dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour le nouveau-né/nourrisson. Le dulaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :
L'effet du dulaglutide sur la fertilité chez l'homme est inconnu. Chez le rat, aucun effet direct sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé après un traitement par dulaglutide (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Trulicity n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines lorsque Trulicity est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Dans les études d'enregistrement terminées de phases II et III, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire.

Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III ou rapportés après commercialisation. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique[(1)]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie * (en cas d'association avec de l'insuline, du glimépiride, de la metformine ** ou de la metformine plus glimépiride)
Fréquent	Hypoglycémie * (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée, diarrhée, vomissement **, douleur abdominale **
Fréquent	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation
Rare	Pancréatite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Angio-œdème[(1)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Réactions au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré

(1) Rapportés après commercialisation.
* Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ⩽ 3,9 mmol/l.
** Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur.

Description de certains effets indésirables :

Hypoglycémie :
Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté.

Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère.

L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an.

Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an.

Effets indésirables gastro-intestinaux :
Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable.

Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes.

Pancréatite aiguë :
L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide *versus* 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond.

Enzymes pancréatiques :
Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë.

Augmentation de la fréquence cardiaque :
De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ⩾ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.

Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR :
De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaires de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.

Immunogénicité :
Lors des études cliniques, le traitement par le dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP-1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP-1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps anti-médicament dulaglutide.

Hypersensibilité :
Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé.

Réactions au site d'injection :
Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère.

Arrêt du traitement suite à un effet indésirable :
Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide *versus* 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables liés à un surdosage avec le dulaglutide observés au cours des études cliniques ont été des troubles gastro-intestinaux et une hypoglycémie. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place en fonction des signes et symptômes cliniques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémiants, à l'exclusion des insulines (code ATC : A10BX14).

Mécanisme d'action :
Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) à action prolongée. La molécule comprend deux chaînes identiques liées par des ponts disulfure, chacune contenant une séquence analogue du GLP-1 humain modifié liée de manière covalente par un petit peptide de liaison à un fragment (Fc) de chaîne lourde d'immunoglobuline humaine modifiée G4 (IgG4). La partie du dulaglutide analogue du GLP-1 présente une homologie d'environ 90 % avec le GLP-1 natif humain (7-37). Le GLP-1 natif a une demi-vie de 1,5 à 2 minutes du fait de sa dégradation par la DPP-4 et de la clairance rénale. Contrairement au GLP-1 natif, le dulaglutide résiste à la dégradation par la DPP-4, et sa grande taille ralentit son absorption et réduit son élimination rénale. Ces caractéristiques biotechnologiques donnent lieu à une formulation soluble et à une demi-vie prolongée de 4,7 jours, ce qui permet une administration sous-cutanée hebdomadaire. De plus, la molécule de dulaglutide a été conçue pour empêcher la réponse immunitaire dépendante du récepteur Fcγ et réduire son potentiel immunogène.

Le dulaglutide présente plusieurs propriétés anti-hyperglycémiantes du GLP-1. En présence de concentrations élevées de glucose, le dulaglutide augmente l'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire dans les cellules bêta-pancréatiques, ce qui entraîne la libération d'insuline. Le dulaglutide bloque la sécrétion de glucagon, anormalement élevée chez les patients diabétiques de type 2. La baisse des concentrations de glucagon entraîne une diminution de la production de glucose hépatique. Le dulaglutide ralentit également la vidange gastrique.

Effets pharmacodynamiques :
Le dulaglutide améliore le contrôle glycémique grâce aux effets prolongés de la diminution des concentrations de glucose à jeun, avant et après les repas chez les patients atteints de diabète de type 2 dès la première administration du médicament ; l'effet est maintenu pendant l'intervalle d'injection hebdomadaire.

Une étude pharmacodynamique avec le dulaglutide a permis d'observer chez des patients atteints de diabète de type 2 un rétablissement de la première phase de la sécrétion d'insuline à un niveau dépassant ceux observés chez des sujets sains sous placebo, et une amélioration de la deuxième phase de la sécrétion d'insuline en réponse à un bolus intraveineux de glucose. Dans la même étude, une dose unique de 1,5 mg de dulaglutide a permis d'augmenter la sécrétion maximale d'insuline par les cellules β et d'améliorer la fonction bêta-cellulaire chez des sujets atteints de diabète de type 2 par rapport aux sujets recevant le placebo.

Conformément à son profil pharmacocinétique, le dulaglutide a un profil pharmacodynamique adapté à une administration hebdomadaire (cf Pharmacocinétique).

Efficacité et sécurité cliniques :

Contrôle glycémique :

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées dans huit études contrôlées et randomisées de phase III incluant 5 770 patients atteints de diabète de type 2. Parmi eux, 1 139 patients avaient 65 ans et plus, dont 115 avaient 75 ans et plus. Ces études ont inclus 3 525 patients traités par dulaglutide, dont 2 108 traités par Trulicity 1,5 mg une fois par semaine et 1 417 traités par Trulicity 0,75 mg une fois par semaine. Dans toutes les études, le dulaglutide a entraîné des améliorations cliniquement significatives du contrôle glycémique, mesurées par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Monothérapie :

Le dulaglutide a été étudié dans une étude d'une durée de 52 semaines en monothérapie *versus* comparateur actif, le comparateur étant la metformine. Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont été supérieurs à la metformine (1 500-2 000 mg/jour) dans la réduction de l'HbA1c ; la proportion de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ⩽ 6,5 % avec Trulicity 1,5 mg et Trulicity 0,75 mg était significativement plus élevée qu'avec la metformine au bout de 26 semaines.

Tableau 2 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines en monothérapie *versus* comparateur actif, comparant deux dosages de Trulicity à la metformine

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
26 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 269)					
7,63	−0,78[b]	61,5[c]	46,0[d]	−1,61	−2,29
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 270)					
7,58	−0,71[b]	62,6[c]	40,0[c]	−1,46	−1,36[c]
Metformine 1 500-2 000 mg/jour (n = 268)					
7,60	−0,56	53,6	29,8	−1,34	−2,22
52 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 269)					
7,63	−0,70[b]	60,0[c]	42,3[d]	−1,56[c]	−1,93
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 270)					
7,58	−0,55[a]	53,2	34,7	−1,00	−1,09[c]
Metformine 1500-2000 mg/jour (n = 268)					
7,60	−0,51	48,3	28,3	−1,15	−2,20

a) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la non-infériorité.

b) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à la metformine, évaluée seulement pour l'HbA1c.

c) p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe metformine.

d) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe metformine.

Les taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et avec de la metformine ont été respectivement de 0,62, 0,15 et 0,09 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé.

En association avec la metformine :

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées dans une étude contrôlée *versus* placebo et avec comparateur actif (sitagliptine 100 mg, une fois par jour) d'une durée de 104 semaines, en association avec la metformine. Le traitement par Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg a entraîné une réduction de l'HbA1c supérieure par rapport à la sitagliptine au bout de 52 semaines, ainsi qu'une proportion significativement plus élevée de patients obtenant les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ⩽ 6,5 %. Ces effets se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude (104 semaines).

Tableau 3 : Résultats d'une étude contrôlée *versus* placebo et avec comparateur actif de 104 semaines comparant deux dosages de Trulicity à la sitagliptine

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
26 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 304)					
8,12	−1,22[b][d]	60,9[c][d]	46,7[c][d]	−2,38[c][d]	−3,18[c][d]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 302)					
8,19	−1,01[b][d]	55,2[c][d]	31,0[c][d]	−1,97[c][d]	−2,63[c][d]
Placebo (n = 177)					
8,10	0,03	21,0	12,5	−0,49	−1,47
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n = 315)					
8,09	−0,61	37,8	21,8	−0,97	−1,46
52 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 304)					
8,12	−1,10[a]	57,6[d]	41,7[d]	−2,38[d]	−3,03[d]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 302)					
8,19	−0,87[a]	48,8[d]	29,0[d]	−1,63[d]	−2,60[d]
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n = 315)					
8,09	−0,39	33,0	19,2	−0,90	−1,53
104 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 304)					
8,12	−0,99[a]	54,3[d]	39,1[d]	−1,99[d]	−2,88[d]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 302)					
8,19	−0,71[a]	44,8[d]	24,2[d]	−1,39[d]	−2,39
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n = 315)					
8,09	−0,32	31,1	14,1	−0,47	−1,75

a) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à la sitagliptine, évaluée seulement pour l'HbA1c aux semaines 52 et 104.

b) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, évaluée seulement pour l'HbA1c.

c) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo.

d) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe sitagliptine.

Les taux d'événements d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et la sitagliptine ont été respectivement de 0,19, 0,18 et 0,17 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec Trulicity.

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été également étudiées dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines avec comparateur actif (liraglutide 1,8 mg, une fois par jour), en association avec la metformine. Le traitement par Trulicity 1,5 mg a entraîné une baisse similaire de l'HbA1c ainsi que des proportions similaires des patients aux taux d'HbA1c cibles < 7,0 % et ⩽ 6,5 % par rapport au liraglutide.

Tableau 4 : Résultats d'une étude contrôlée de 26 semaines avec comparateur actif comparant une dose de Trulicity au liraglutide

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
26 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 299)					
8,06	−1,42[a]	68,3	54,6	−1,93	−2,90[b]
Liraglutide[c] 1,8 mg une fois par jour (n = 300)					
8,05	−1,36	67,9	50,9	−1,90	−3,61

a) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,01, pour la non-infériorité du dulaglutide comparé au liraglutide, évaluée seulement pour l'HbA1c.

b) p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe liraglutide.

c) Les patients randomisés dans le groupe liraglutide ont débuté le traitement à la dose de 0,6 mg/jour. À la fin de la semaine 1, la dose a été augmentée à 1,2 mg/jour, puis à 1,8 mg/jour à la fin de la semaine 2.

Le taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg était de 0,12 épisode/patient/an contre 0,29 épisode/patient/an avec le liraglutide. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé.

En association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :

Dans une étude avec comparateur actif d'une durée de 78 semaines, le dulaglutide a été comparé à l'insuline glargine, tous deux en association avec un traitement à base de metformine et de sulfamide hypoglycémiant. Au bout de 52 semaines, Trulicity 1,5 mg a démontré un abaissement supérieur de l'HbA1c par rapport à l'insuline glargine ; cette supériorité s'est maintenue jusqu'à la fin des 78 semaines de l'étude ; l'effet sur la baisse de l'HbA1c de Trulicity 0,75 mg était non inférieur à celui de l'insuline glargine. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ⩽ 6,5 % au bout de 52 et 78 semaines était significativement plus élevé dans le groupe Trulicity 1,5 mg que dans le groupe insuline glargine.

Tableau 5 : Résultats d'une étude contrôlée de 78 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'insuline glargine

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
52 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 273)					
8,18	−1,08[b]	53,2[d]	27,0[d]	−1,50	−1,87[d]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 272)					
8,13	−0,76[a]	37,1	22,5[c]	−0,87[d]	−1,33[d]
Insuline glargine[e] une fois par jour (n = 262)					
8,10	−0,63	30,9	13,5	−1,76	1,44
78 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 273)					
8,18	−0,90[b]	49,0[d]	28,1[d]	−1,10[c]	−1,96[d]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 272)					
8,13	−0,62[a]	34,1	22,1	−0,58[d]	−1,54[d]
Insuline glargine[e] une fois par jour (n = 262)					
8,10	−0,59	30,5	16,6	−1,58	1,28

a) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la non-infériorité.

b) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c.

c) p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine.

d) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine.

e) Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une glycémie à jeun cible < 5,6 mmol/l.

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 1,67, 1,67 et 3,02 épisodes/patient/an. Deux cas d'hypoglycémie sévère ont été observés dans chacun des groupes Trulicity 1,5 mg et insuline glargine.

En association avec un sulfamide hypoglycémiant :

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide en association avec un sulfamide hypoglycémiant ont été étudiées dans une étude d'une durée de 24 semaines contrôlée *versus* placebo. Le traitement par Trulicity 1,5 mg en association avec du glimépiride a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo associé au glimépiride au bout de 24 semaines. Avec Trulicity 1,5 mg, le pourcentage de patients ayant atteint les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ⩽ 6,5 % au bout de 24 semaines a été significativement plus élevé qu'avec le placebo.

Tableau 6 : Résultats d'une étude de 24 semaines contrôlée *versus* placebo comparant le dulaglutide en association avec le glimépiride

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
24 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 239)					
8,39	−1,38[a]	55,3[a]	40,0[b]	−1,70[a]	−0,91
Placebo (n = 60)					
8,39	−0,11	18,9	9,4	0,16	−0,24

a) p < 0,001 pour la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, avec une erreur globale de type I contrôlée.

b) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au placebo.

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et avec du placebo ont été respectivement de 0,90 et 0,04 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec Trulicity ni avec le placebo.

En association avec la metformine et la pioglitazone :

Dans une étude contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (exénatide deux fois par jour), tous deux en association avec la metformine et la pioglitazone, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg a démontré sa supériorité dans la réduction de l'HbA1c par rapport au placebo et à l'exénatide, associée à un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant atteint des taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ⩽ 6,5 %.

Tableau 7 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'exénatide

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
26 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 279)					
8,10	−1,51[b][a]	78,2[d][f]	62,7[d][f]	−2,36[d][f]	−1,30[d]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 280)					
8,05	−1,30[b][a]	65,8[d][f]	53,2[d][f]	−1,90[d][f]	0,20[c][f]
Placebo (n = 141)					
8,06	−0,46	42,9	24,4	−0,26	1,24
Exénatide[g] 10 µg deux fois par jour (n = 276)					
8,07	−0,99	52,3	38,0	−1,35	−1,07
52 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 279)					
8,10	−1,36[a]	70,8[f]	57,2[f]	−2,04[f]	−1,10
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 280)					
8,05	−1,07[a]	59,1[e]	48,3[f]	−1,58[e]	0,44[e]
Exénatide[g] 10 µg deux fois par jour (n = 276)					
8,07	−0,80	49,2	34,6	−1,03	−0,80

a) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à l'exénatide, évaluée seulement pour l'HbA1c.

b) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, évaluée seulement pour l'HbA1c.

c) p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo.

d) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo.

e) p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe exénatide.

f) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe exénatide.

g) La dose d'exénatide était de 5 µg deux fois par jour pendant les 4 premières semaines, puis de 10 µg deux fois par jour par la suite.

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg, et l'exénatide deux fois par jour ont été respectivement de 0,19, 0,14 et 0,75 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec le dulaglutide et deux cas d'hypoglycémie sévère ont été observés avec l'exénatide deux fois par jour.

En association avec l'insuline basale titrée, avec ou sans metformine :

Dans une étude de 28 semaines contrôlée *versus* placebo, Trulicity 1,5 mg a été comparé au placebo en association avec de l'insuline glargine basale titrée (88 % avec et 12 % sans metformine) pour étudier l'effet sur le contrôle glycémique et la sécurité. Pour optimiser la dose d'insuline glargine, les deux groupes étaient titrés pour cibler une glycémie à jeun < 5,6 mmol/l. La dose moyenne initiale d'insuline glargine était de 37 unités/jour pour les patients recevant le placebo et de 41 unités pour les patients recevant Trulicity 1,5 mg. Les doses initiales d'insuline glargine chez les patients ayant un HbA1c < 8,0 % étaient réduites de 20 %. A la fin des 28 semaines de traitement, la dose était de 65 unités/jour et de 51 unités/jour pour les patients recevant respectivement le placebo et Trulicity 1,5 mg. Au bout des 28 semaines, le traitement par Trulicity 1,5 mg une fois par semaine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo et à un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant atteint les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ⩽ 6,5 % (tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'une étude de 28 semaines comparant le dulaglutide au placebo en association avec de l'insuline glargine titrée

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
28 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine et insuline glargine (n = 150)					
8,41	−1,44[a]	66,7[a]	50,0[b]	−2,48[a]	−1,91[a]
Placebo une fois par semaine et insuline glargine (n = 150)					
8,32	−0,67	33,3	16,7	−1,55	0,50

a) p < 0,001 pour la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, avec une erreur globale de type I contrôlée.

b) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au placebo.

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et l'insuline glargine ont été de 3,38 épisodes/patient/an contre 4,38 épisodes/patient/an avec le placebo et l'insuline glargine. Une hypoglycémie sévère a été rapportée chez un patient avec Trulicity 1,5 mg en association à l'insuline glargine, et aucune n'a été rapportée avec le placebo.

En association avec l'insuline prandiale, avec ou sans metformine :

Dans cette étude, des patients traités par 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline avant l'entrée dans l'étude ont arrêté leur traitement par insuline préalable et ont été randomisés pour recevoir soit du dulaglutide une fois par semaine, soit de l'insuline glargine une fois par jour, tous deux en association avec de l'insuline prandiale lispro trois fois par jour, avec ou sans metformine. Au bout de 26 semaines, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont démontré un abaissement supérieur des taux d'HbA1c par rapport à l'insuline glargine ; cet effet était maintenu à la fin des 52 semaines de l'étude. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ⩽ 6,5 % au bout de 26 semaines et < 7,0 % au bout de 52 semaines était plus élevé dans le groupe Trulicity que dans le groupe insuline glargine.

Tableau 9 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'insuline glargine

HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
		< 7,0 % (%)	⩽ 6,5 % (%)		
26 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 295)					
8,46	−1,64[a]	67,6[b]	48,0[b]	−0,27[c]	−0,87[c]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 293)					
8,40	−1,59[a]	69,0[b]	43,0	0,22[c]	0,18[c]
Insuline glargine[d] une fois par jour (n = 296)					
8,53	−1,41	56,8	37,5	−1,58	2,33

52 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 295)					
8,46	−1,48[(a)]	58,5[(b)]	36,7	0,08[(c)]	−0,35[(c)]
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 293)					
8,40	−1,42[(a)]	56,3	34,7	0,41[(c)]	0,86[(c)]
Insuline glargine[(d)] une fois par jour (n = 296)					
8,53	−1,23	49,3	30,4	−1,01	2,89

a) Valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c.

b) p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine.

c) p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine.

d) Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une valeur cible de glycémie à jeun cible inférieure à 5,6 mmol/l.

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 31,06, 35,66 et 40,95 épisodes/patient/an. Une hypoglycémie sévère a été signalée chez dix patients du groupe Trulicity 1,5 mg, sept du groupe Trulicity 0,75 mg et quinze du groupe insuline glargine.

Glycémie à jeun :

Le traitement par dulaglutide a entraîné des réductions significatives de la glycémie à jeun par rapport à la valeur à l'inclusion. La majeure partie de l'effet sur la glycémie à jeun a été observée à 2 semaines du début du traitement. L'amélioration de la glycémie à jeun s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude la plus longue, à savoir 104 semaines.

Glycémie post-prandiale :

Le traitement par dulaglutide a entraîné une diminution significative de la glycémie post-prandiale moyenne à la fin de la période d'évaluation principale par rapport à la valeur à l'inclusion (variations de -1,95 mmol/l à -4,23 mmol/l).

Fonctionnement des cellules bêta :

Les études cliniques avec le dulaglutide ont fait état d'une amélioration du fonctionnement des cellules bêta, mesurée par l'évaluation du modèle d'homéostasie (HOMA2-%B). L'effet sur le fonctionnement des cellules bêta s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude la plus longue, à savoir 104 semaines.

Poids corporel :

Trulicity 1,5 mg a été associé à une baisse soutenue du poids sur toute la durée des études (entre la valeur à l'inclusion et la fin de la période d'évaluation finale entre -0,35 kg et -2,90 kg). Les changements du poids corporel observés avec Trulicity 0,75 mg étaient compris entre 0,86 kg et -2,63 kg. Une diminution du poids corporel a été observée chez les patients traités par dulaglutide, indépendamment de la présence de nausées, bien que la diminution ait été numériquement plus importante dans le groupe de patients avec nausées.

Questionnaire patients :

Le dulaglutide a été associé à une amélioration significative de la satisfaction à l'égard du traitement par rapport à l'exénatide deux fois par jour. De plus, la fréquence perçue de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie a été significativement plus faible par rapport à l'exénatide deux fois par jour.

Pression artérielle :

L'effet du dulaglutide sur la pression artérielle, mesuré par la surveillance continue de la pression artérielle en ambulatoire, a été évalué dans une étude de 755 patients atteints de diabète de type 2. Le traitement par dulaglutide a permis d'obtenir des réductions de la pression artérielle systolique (PAS) (différence de -2,8 mmHg par rapport au placebo) au bout de 16 semaines. Aucune différence n'a été observée sur la pression artérielle diastolique (PAD). Des résultats similaires pour la PAS et la PAD ont été obtenus à 26 semaines au temps d'évaluation final de l'étude.

Évaluation cardiovasculaire :

Dans une méta-analyse d'études de phases II et III, 51 patients au total (dulaglutide : 26 [N = 3 885] ; tous comparateurs confondus : 25 [N = 2 125]) ont été confrontés à au moins un épisode cardiovasculaire (CV) (décès dû à des causes CV, IDM non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable). Les résultats n'indiquent pas d'augmentation du risque CV avec le dulaglutide par rapport aux thérapies habituelles (HR : 0,57 ; IC : [0,30 ; 1,10]).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trulicity dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 2, le dulaglutide a atteint les concentrations plasmatiques maximales au bout de 48 heures. Les expositions maximales moyennes (C_{max}) et totales (ASC) ont été d'environ 114 ng/ml et 14 000 ng.h/ml, respectivement, après plusieurs injections sous-cutanées de doses de 1,5 mg de dulaglutide chez des patients atteints de diabète de type 2. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes 2 à 4 semaines après l'administration hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg). Les expositions après administration sous-cutanée de doses uniques de dulaglutide (1,5 mg) dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras ont été comparables. La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration sous-cutanée de doses uniques de 1,5 mg et de 0,75 mg a été respectivement de 47 et 65 %.

Distribution :

Les volumes moyens de distribution après administration sous-cutanée de dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg à l'état d'équilibre chez des patients atteints de diabète de type 2 ont été d'environ 19,2 l et 17,4 l.

Biotransformation :

Le dulaglutide est supposé être dégradé en différents acides aminés qui le composent par les voies cataboliques générales des protéines.

Élimination :

La clairance apparente moyenne du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg à l'état d'équilibre a été de 0,111 l/h et de 0,107 l/h, avec une demi-vie d'élimination de 4,5 et 4,7 jours, respectivement.

Populations particulières :

Patients âgés :

L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dulaglutide.

Sexe et origine ethnique :

Le sexe et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide.

Poids corporel et indice de masse corporelle :

Les analyses pharmacocinétiques ont mis en évidence une relation inverse statistiquement significative entre le poids corporel ou l'indice de masse corporelle (IMC) et l'exposition au dulaglutide, en dépit de l'absence d'impact cliniquement significatif du poids ou de l'IMC sur le contrôle de la glycémie.

Insuffisants rénaux :

Les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide ont été évalués dans une étude de pharmacologie clinique et ont été généralement similaires chez les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (ClCr < 30 ml/min), y compris une insuffisance rénale terminale (nécessitant une dialyse). Lors des études cliniques, le profil de sécurité du dulaglutide chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée était similaire à celui de la population globale atteinte de diabète de type 2. Ces études n'incluaient aucun patient avec une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale.

Insuffisants hépatiques :

Les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide ont été évalués dans une étude de pharmacologie clinique, dans laquelle des sujets atteints d'insuffisance hépatique ont présenté des baisses statistiquement significatives de l'exposition au dulaglutide pouvant atteindre 30 % à 33 % respectivement pour la C_{max} et l'ASC par rapport aux témoins contrôles. Le t_{max} du dulaglutide était allongé à mesure de l'aggravation de l'insuffisance hépatique. Néanmoins, aucune tendance concernant l'exposition au dulaglutide n'a été observée en ce qui concerne le degré d'insuffisance hépatique. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

Population pédiatrique :

Aucune étude caractérisant les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide chez des patients pédiatriques n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 6 mois réalisée chez des souris transgéniques, aucune réponse tumorigène n'a été observée. Lors d'une étude de carcinogénicité à 2 ans menée chez des rats soumis à une exposition clinique ⩾ 7 fois l'exposition clinique humaine avec le dulaglutide 1,5 mg par semaine, le dulaglutide a entraîné des augmentations statistiquement significatives, doses dépendantes, de l'incidence de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes combinés). La signification clinique de ces résultats n'est pas encore connue.

Lors d'études sur la fertilité, une diminution du nombre de corps jaunes et un allongement du cycle œstral ont été observés, à des doses associées à une diminution de la consommation d'aliments et du gain de poids corporel chez les animaux femelles ; en revanche, aucun effet sur l'indice de fertilité et la conception ou le développement embryonnaire n'a été observé. Dans les études de toxicologie de la reproduction, des effets sur le squelette ainsi qu'une baisse du poids fœtal ont été observés chez le rat et le lapin à des expositions au dulaglutide de 11 à 44 fois supérieures aux doses cliniques proposées ; en revanche, aucune malformation fœtale n'a été observée. Le traitement des rats femelles pendant toute la gestation et la lactation a entraîné des déficits de mémoire chez la progéniture femelle, à des expositions 16 fois supérieures à la dose clinique proposée. La posologie du dulaglutide chez des jeunes rats mâles et femelles n'a pas entraîné de déficits de mémoire à 91 fois l'exposition humaine.

PP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Lors de l'utilisation :

Trulicity peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 14 jours à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation :

Le stylo prérempli est à usage unique.

Suivre attentivement les instructions d'utilisation du stylo, jointes à la notice.

Trulicity ne doit pas être utilisé si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou colorée.

Trulicity ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/14/956/002 ; CIP 3400930003732 (2014, RCP rév 16.06.17) sol inj à 0,75 mg.
EU /1/14/956/007 ; CIP 3400930003763 (2014, RCP rév 16.06.17) sol inj à 1,5 mg.

Prix : 86,13 € (4 stylos sol inj à 0,75 mg).
86,13 € (4 stylos sol inj à 1,5 mg).

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans les indications suivantes :

« Traitement de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en bithérapie avec la metformine ;
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline. »

Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE

24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

TRUSOPT ®

dorzolamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 20 mg/ml (limpide, incolore à presque incolore, légèrement visqueuse) : Flacon Ocumeter Plus de 5 ml (compte-gouttes scellé puis verrouillé, système d'inviolabilité par languette de sécurité), boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Dorzolamide (DCI)	100 mg

(sous forme de chlorhydrate : 22,26 mg/ml)

Excipients : chlorure de benzalkonium, hydroxyéthylcellulose, mannitol (E421), citrate de sodium (E331), hydroxyde de sodium (E524) pour ajuster le pH, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Trusopt est indiqué :

- en association avec un traitement antiglaucomateux par collyre bêta-bloquant,
- en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués,
- dans le traitement de la pression intra-oculaire élevée chez les patients présentant :
  - une hypertonie oculaire,
  - un glaucome à angle ouvert,
  - un glaucome pseudo-exfoliatif.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

En monothérapie, la dose est de 1 goutte de dorzolamide dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), trois fois par jour.

En association à un bêta-bloquant à usage ophtalmique, la dose est de 1 goutte de dorzolamide dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux par le dorzolamide, interrompre l'autre médicament après la dernière prise de la journée à la dose appropriée, puis commencer le dorzolamide le jour suivant.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les médicaments doivent être administrés à au moins 10 minutes d'intervalle.

Les patients doivent être avertis qu'il faut se laver les mains avant utilisation et éviter de mettre en contact l'embout du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes. Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil et par la suite une perte de la vision.

Les patients doivent être informés de la manipulation correcte des flacons Ocumeter Plus.

MODE D'ADMINISTRATION :

1. Avant d'utiliser ce collyre pour la première fois, assurez-vous que la languette de sécurité sur le devant du flacon ne soit pas déchirée. Un espace entre le flacon et le bouchon est normal lorsque le flacon n'est pas ouvert.
2. Lavez-vous d'abord les mains, puis déchirez la languette de sécurité pour rompre l'inviolabilité.
3. Pour ouvrir le flacon, dévissez le bouchon en tournant comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon. Ne tirez pas directement le bouchon vers le haut. En tirant directement le bouchon vers le haut, vous empêcheriez votre flacon de fonctionner normalement.
4. Inclinez la tête vers l'arrière et tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas pour former une poche entre votre paupière et votre œil.
5. Renversez le flacon et pressez doucement le poussoir avec le pouce ou l'index jusqu'à ce qu'une seule goutte tombe dans l'œil comme indiqué par votre médecin. **Ne touchez pas l'œil ou la paupière avec l'embout du flacon.**
6. Après la première ouverture, si la dispensation des gouttes est difficile, replacez le bouchon sur le flacon et vissez (ne vissez pas trop fort), et ensuite retirez le bouchon en le dévissant dans l'autre sens comme indiqué par les flèches sur le dessus du bouchon.
7. Répétez les étapes 4 & 5 pour l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.
8. Revissez le bouchon en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement en contact avec le flacon. Pour une fermeture correcte, la flèche située sur le côté gauche du bouchon doit être alignée avec la flèche située sur le côté gauche de l'étiquette du flacon. Ne vissez pas trop fort, cela pourrait endommager le flacon et le bouchon.
9. L'embout est conçu pour délivrer une seule goutte ; par conséquent, n'élargissez **pas** le trou de l'embout.
10. Lorsque vous n'arrivez plus à extraire de gouttes, il restera encore un peu de collyre dans le flacon de Trusopt. Cela ne doit pas vous inquiéter car une quantité supplémentaire de Trusopt a été ajoutée pour vous permettre d'avoir le nombre suffisant de gouttes de Trusopt comme prescrit par votre médecin. N'essayez pas d'extraire du flacon l'excès de collyre.

Population pédiatrique :

Dans la population pédiatrique, des données cliniques limitées sont disponibles après administration du dorzolamide trois fois par jour (pour plus d'informations sur la posologie chez l'enfant, cf Pharmacodynamie).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique. Le dorzolamide et ses métabolites étant excrétés principalement par le rein, le dorzolamide est en conséquence contre-indiqué chez de tels patients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.

Le traitement des patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite des interventions thérapeutiques en plus des agents hypotensifs oculaires. Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Le dorzolamide contient un groupe sulfonamide qui existe également chez les sulfamides, et bien qu'administré par voie locale, celui-ci passe dans la circulation générale. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables que ceux observés avec les sulfamides peuvent survenir par voie locale, incluant des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, ce médicament doit être arrêté.

Le traitement par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux, a été associé à des lithiases urinaires résultant de troubles acido-basiques, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de calculs rénaux. Bien qu'il n'ait pas été observé de troubles acido-basiques avec le dorzolamide, des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. Parce que le dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie générale, les patients ayant des antécédents de calculs rénaux peuvent avoir un risque plus élevé de lithiase urinaire lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide.

Si des réactions allergiques (par exemple conjonctivites et réactions palpébrales) sont observées, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Il existe une possibilité d'addition des effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant simultanément un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et du dorzolamide. L'administration simultanée de dorzolamide et d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale n'est pas recommandée.

Des œdèmes cornéens et des décompensations irréversibles de la cornée ont été rapportés chez des patients ayant des anomalies chroniques de la cornée préexistantes et/ou des antécédents de chirurgie intraoculaire, alors qu'ils étaient traités par Trusopt. Le dorzolamide par voie locale doit être utilisé avec prudence chez de tels patients.
Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après chirurgie filtrante lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse.
Trusopt contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et il est nécessaire d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium est connu pour colorer les lentilles de contact souples.

Population pédiatrique :
Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients avec un âge gestationnel de moins de 36 semaines et âgés de moins d'une semaine. En raison du risque d'acidose métabolique, le rapport bénéfice risque doit être soigneusement étudié avant administration du dorzolamide chez les patients présentant une immaturité tubulaire rénale significative.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le dorzolamide.
Dans les études cliniques, le dorzolamide a été utilisé de façon concomitante sans interaction indésirable patente avec les médicaments suivants : solution ophtalmique de timolol, solution ophtalmique de bétaxolol et médicaments systémiques comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques, des diurétiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine et des hormones (par exemple œstrogènes, insuline, thyroxine).
L'association du dorzolamide avec des myotiques et des agonistes adrénergiques n'a pas été pleinement évaluée dans le traitement du glaucome.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aucune donnée clinique adéquate sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte n'est disponible. Chez des lapins, le dorzolamide administré à des doses materno-toxiques a produit des effets tératogènes (cf Sécurité préclinique).
Le dorzolamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le dorzolamide est excrété dans le lait maternel. Chez des rates allaitantes, on a observé une diminution du poids chez les descendants. Si le traitement par dorzolamide est nécessaire, l'allaitement n'est pas recommandé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à conduire des machines n'ont pas été étudiés. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles de la vision peuvent altérer l'aptitude à conduire une automobile et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Trusopt a été évalué dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées chez plus de 1 400 sujets. Dans des études au long cours portant sur 1 108 patients traités par Trusopt en monothérapie ou en association à un bêta-bloquant à usage ophtalmique, la cause la plus fréquente d'arrêts de traitement avec Trusopt a été des effets indésirables oculaires imputés au médicament (environ 3 % des patients), essentiellement des conjonctivites et réactions palpébrales.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché du dorzolamide : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) et rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000).

Troubles du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.
- Rare : étourdissements, paresthésies.

Troubles oculaires :
- Très fréquent : brûlures et picotements.
- Fréquent : kératite ponctuée superficielle, larmoiement, conjonctivite, inflammation palpébrale, démangeaisons oculaires, irritation palpébrale, vision trouble.
- Peu fréquent : iridocyclite.
- Rare : irritation incluant rougeur, douleur, lésions croûteuses palpébrales, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), œdème cornéen, hypotonie oculaire, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
- Rare : épistaxis.

Troubles gastro-intestinaux :
- Fréquent : nausées, goût amer.
- Rare : irritation de la gorge, sécheresse de la bouche.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
- Rare : dermatite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Troubles rénaux et urinaires :
- Rare : lithiase urinaire.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :
- Fréquent : asthénie/fatigue.
- Rare : hypersensibilité : signes et symptômes de réactions locales (réactions palpébrales) et de réactions allergiques systémiques incluant angio-œdème, urticaire et prurit, rash, essoufflements, rarement bronchospasme.

Investigations :
Aucun trouble hydroélectrolytique, cliniquement significatif, n'a été associé au dorzolamide.

Population pédiatrique :
Cf Pharmacodynamie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire du chlorhydrate de dorzolamide.

Symptômes :
Les effets suivants ont été rapportés à la suite d'une ingestion orale : somnolence ; en application locale : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement :
Le traitement devra être symptomatique et de soutien. Un déséquilibre hydroélectrolytique, l'apparition d'une acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. Les taux d'électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antiglaucomateuses et myotiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dorzolamide, Code ATC : S01EC03.

Mécanisme d'action :
L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme retrouvée dans de nombreux tissus, y compris dans l'œil. Chez l'homme, l'anhydrase carbonique existe sous forme de nombreuses isoenzymes, la plus active étant l'anhydrase carbonique II (AC II), présente principalement dans les globules rouges (GR), mais également dans d'autres tissus. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse. Le résultat est une diminution de la pression intraoculaire (PIO).
Trusopt contient du chlorhydrate de dorzolamide, puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'homme. Après administration locale, le dorzolamide diminue la pression intraoculaire élevée, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel. Le dorzolamide ne provoque pas de constriction pupillaire et réduit la pression intraoculaire sans effets secondaires tels que la cécité nocturne et les spasmes d'accommodation. Le dorzolamide a peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle.
Les bêta-bloquants à usage ophtalmique diminuent également la PIO en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par un mécanisme d'action différent. Les études ont montré que, lorsque le dorzolamide est ajouté à un bêta-bloquant à usage ophtalmique, une réduction supplémentaire de la PIO est observée ; cette constatation est cohérente avec les effets additifs connus des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Effets pharmacodynamiques (effets cliniques) :
Chez l'adulte :
Chez les patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire, l'efficacité du dorzolamide administré trois fois par jour en monothérapie (PIO de base ⩾ 23 mm Hg) ou deux fois par jour en addition des bêta-bloquants à usage ophtalmique (PIO de base ⩾ 22 mm Hg) a été démontrée dans des études cliniques à grande échelle jusqu'à un an. L'effet de diminution de la PIO par le dorzolamide en monothérapie ou en association a été démontré sur l'ensemble de la journée et cet effet persiste pendant l'administration au long cours. L'efficacité en monothérapie au long cours a été similaire à celle du bétaxolol et légèrement inférieure à celle du timolol. En association avec les bêta-bloquants à usage ophtalmique, le dorzolamide a entraîné une diminution supplémentaire de la PIO, similaire à celle observée avec la pilocarpine 2 % quatre fois par jour.

Population pédiatrique :
Une étude clinique, d'une durée de 3 mois, multicentrique, en double insu, contrôlée par un traitement actif, a été menée chez 184 enfants (dont 122 sous dorzolamide) âgés d'une semaine à moins de 6 ans, atteints d'un glaucome ou souffrant d'une pression intra-oculaire élevée (PIO de base ⩾ 22 mmHg) pour évaluer la sécurité d'emploi de Trusopt administré localement 3 fois par jour. Dans les deux groupes, environ la moitié des patients avaient un diagnostic de glaucome congénital ; les autres étiologies les plus fréquentes étaient le syndrome de Sturge Weber, une dysgénésie iridocornéale mésenchymateuse ou l'aphaquie. La distribution par âge et par traitement lors de la phase de monothérapie était la suivante :

	Dorzolamide 2 %	Timolol
Cohorte d'âge < 2 ans	N = 56 Tranche d'âge : 1 à 23 mois	Timolol LP 0,25 % ; N = 27 Tranche d'âge : 0,25 à 22 mois
Cohorte d'âge ⩾ 2 ans et < 6 ans	N = 66 Tranche d'âge : 2 à 6 ans	Timolol 0,50 % ; N = 35 Tranche d'âge : 2 à 6 ans

Pour les deux cohortes d'âge, environ 70 patients ont reçu le traitement pendant au moins 61 jours et environ 50 patients ont reçu entre 81 et 100 jours de traitement.
Si la PIO n'était pas contrôlée de façon appropriée par le dorzolamide ou le timolol LP en monothérapie, une modification du traitement avec levée de l'insu était effectuée de la façon suivante : 30 patients de moins de 2 ans sont passés à une bithérapie timolol LP 0,25 % une fois par jour et dorzolamide 2 % trois fois par jour, 30 patients de plus de 2 ans sont passés à une association fixe de dorzolamide 2 %/timolol 0,5 % deux fois par jour.
Au total, cette étude n'a pas mis en exergue de problème supplémentaire de sécurité d'emploi chez l'enfant : environ 26 % des patients (20 % chez les patients sous dorzolamide en monothérapie) ont eu des effets secondaires liés au traitement dont la majorité était des effets oculaires locaux et non graves comme une sensation de brûlure et de picotement oculaire, une sensation de piqûre et de douleur oculaire. Un faible pourcentage (< 4 %) a eu un œdème de la cornée ou une vue brouillée. Les réactions locales semblent aussi fréquentes avec le produit de comparaison. Depuis la mise sur le marché, des cas d'acidose métabolique ont été rapportés chez les patients très jeunes particulièrement chez ceux atteints d'immaturité ou d'insuffisance rénale.
Les données d'efficacité en pédiatrie suggèrent que la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe dorzolamide était comparable à la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe timolol bien qu'une baisse numérique légèrement plus importante ait été observée dans le groupe timolol.
Aucune étude d'efficacité au long cours (plus de 12 semaines) n'est disponible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale du chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe de la substance active sur l'œil à des doses substantiellement plus basses, et donc avec une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans les déséquilibres acido-basiques ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.
Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, on a mesuré les concentrations de la substance active et de ses métabolites dans les globules rouges et le plasma ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations très faibles de la substance active sous forme libre sont maintenues dans le plasma. La substance active initiale est transformée en métabolite N-desethyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe assez peu aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. En fin de traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale de la substance active suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.
Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, un état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de substance active sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle prévue pour être nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats pharmacocinétiques semblables ont été observés après administration locale prolongée du dorzolamide.
Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min) avaient des concentrations du métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les principaux résultats obtenus chez l'animal après administration orale de chlorhydrate de dorzolamide ont été en rapport avec les effets pharmacologiques de l'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique. Certains de ces résultats étaient spécifiques de l'espèce et/ou une conséquence de l'acidose métabolique. Chez des lapins ayant reçu des doses materno-toxiques associées à une acidose métabolique, on a observé des malformations des corps vertébraux.
Dans les études cliniques, les patients n'ont présenté aucun signe d'acidose métabolique ou troubles hydroélectrolytiques sériques qui sont les témoins de l'inhibition systémique de l'AC. Par conséquent, les effets observés dans les études animales ne sont pas attendus chez les patients recevant des doses thérapeutiques de dorzolamide.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Conserver le flacon dans le conditionnement extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
Après première ouverture du flacon : Trusopt ne doit pas être utilisé plus de 28 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933851309 (1995, RCP rév 27.02.17).
Prix : 5,38 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,38 €. Collect.

SANTEN
87-89, quai Panhard-et-Levassor. 75013 Paris
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30
Info médic : Tél : 01 70 75 26 84
Site web : www.santen.eu/fr

TRUVADA ®

emtricitabine, ténofovir disoproxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 200 mg/245 mg (en forme de bâtonnet ; de couleur bleue, de 19 mm x 8,5 mm de dimensions ; portant, sur une face, l'inscription « GILEAD », et sur l'autre face, l'inscription « 701 ») : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant, et déshydratant de gel de silice, boîte unitaire.

COMPOSITION *p cp*

Emtricitabine (DCI)	200 mg
Ténofovir (DCI) disoproxil	245 mg

(sous forme de fumarate : 300 mg/cp, soit 136 mg de ténofovir/cp)
Excipients : Noyau : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E572), cellulose microcristalline (E460), amidon prégélatinisé (sans gluten). *Pelliculage :* triacétate de glycérol (E1518), hypromellose (E464), laque aluminique d'indigotine (E132), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (96 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH-1 :
Truvada est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 (cf Pharmacodynamie).
Truvada est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans (cf Pharmacodynamie).

Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :
Truvada, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Truvada doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg :
Un comprimé, une fois par jour.

Prévention de l'infection par le VIH chez les adultes :
Un comprimé, une fois par jour.
Des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH-1 s'il devient nécessaire d'arrêter l'administration ou de modifier la dose de l'un des composants de Truvada. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.
Si une dose de Truvada est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, Truvada doit être pris dès que possible et le traitement doit être poursuivi normalement. Si une dose de Truvada est oubliée et que plus de 12 heures se sont écoulées, et si l'heure de la dose suivante est proche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi normalement.
En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise de Truvada, le patient doit prendre un autre comprimé. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise de Truvada, une autre dose ne doit pas être prise.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les sujets insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Adultes insuffisants rénaux :

Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 80 ml/min, Truvada devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels. Voir tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de posologie chez les adultes insuffisants rénaux

	Traitement de l'infection par le VIH-1	Prophylaxie pré-exposition
Insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min)	Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration de Truvada une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration de Truvada une fois par jour chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr de 60 à 80 ml/min. L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr < 60 ml/min car elle n'a pas été étudiée dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min)	Il est recommandé d'administrer Truvada toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée dans cette population.
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et patients hémodialysés	Truvada n'est pas recommandé car les réductions de doses nécessaires ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.	L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée dans cette population.

Patients pédiatriques insuffisants rénaux :

L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de moins de 18 ans et insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Truvada chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Il est préférable que Truvada soit pris avec de la nourriture.

Les comprimés de Truvada peuvent être délités dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administrés immédiatement après.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation de Truvada en prophylaxie pré-exposition chez les sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut virologique VIH-1 inconnu.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Transmission du VIH :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Patients porteurs de souches du VIH-1 présentant des mutations :

Truvada doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux et porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R (cf Pharmacodynamie).

Stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1 :

Truvada n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1. Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté le traitement par Truvada n'est pas connu.

Truvada doit être utilisé dans la prophylaxie pré-exposition au VIH uniquement dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du risque d'infection (par exemple : usage correct et systématique de préservatifs, connaissance du statut sérologique du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles).

Risque de résistance en cas d'infection par le VIH-1 non détectée :

Truvada doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont le statut sérologique du VIH est contrôlé négatif (cf Contre-indications). Pendant la prise de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition, le statut sérologique du VIH de ces sujets doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers (par exemple : au moins tous les trois mois), en utilisant un test combiné antigène/anticorps.

L'utilisation de Truvada seul ne constitue pas un traitement complet de l'infection au VIH-1 et des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez les sujets prenant du Truvada seul qui ont une infection au VIH-1 non détectée.

Si des symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et si l'on suspecte des expositions récentes au VIH-1 (< 1 mois), l'utilisation de Truvada doit être retardée d'au moins un mois et le statut VIH-1 doit être reconfirmé avant de débuter le traitement par Truvada dans la prophylaxie pré-exposition.

Importance de l'observance :

Il doit être expliqué aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique recommandé de Truvada. L'efficacité du Truvada dans la diminution du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les concentrations sanguines en médicament.

Patients infectés par le virus de l'hépatite B ou C :

Les patients infectés par le VIH-1 atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC).

La tolérance et l'efficacité du Truvada dans la PrEP n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB ou le VHC.

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Voir également *Utilisation avec le lédipasvir et le sofosbuvir ou le sofosbuvir et le velpatasvir* ci-dessous.

Le ténofovir (sous forme de fumarate de disoproxil) est indiqué dans le traitement de l'infection par le VHB et l'emtricitabine a montré une activité contre le VHB dans les études pharmacodynamiques, mais la tolérance et l'efficacité de Truvada n'ont pas été spécifiquement établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB.

L'arrêt du traitement par Truvada chez les patients infectés par le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients infectés par le VHB arrêtant le traitement par Truvada doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Maladie hépatique :

La tolérance et l'efficacité de Truvada n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et aucune adaptation de la dose n'est apparue nécessaire. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En raison du faible métabolisme hépatique et de l'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de la dose de Truvada soit nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients infectés par le VIH-1 ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Effets sur la fonction rénale et effets osseux chez les adultes :

Effets sur la fonction rénale :

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec le fumarate de ténofovir disoproxil (cf Effets indésirables).

Surveillance de la fonction rénale :

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les sujets avant l'initiation du traitement par Truvada dans l'infection au VIH-1 ou dans la prophylaxie pré-exposition.

Chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque rénaux, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines d'utilisation, après trois mois d'utilisation et tous les trois à six mois par la suite.

Chez les sujets présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Voir également *Co-administration d'autres médicaments* ci-dessous.

Prise en charge de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH-1 :

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min chez tout patient recevant Truvada, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (cf Effets indésirables, Tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par Truvada doit être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

La tolérance rénale de Truvada n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min). Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration). Les données limitées issues des études cliniques indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. Par ailleurs, lors d'une petite étude clinique, chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine de 50 à 60 ml/min et ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine toutes les 24 heures, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est nécessaire lorsque Truvada est utilisé chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min et leur fonction rénale doit être étroitement surveillée. Par ailleurs, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez les patients recevant Truvada avec un intervalle prolongé entre les administrations. L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions de dose d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Prise en charge de la fonction rénale en PrEP :

Truvada n'a pas été étudié chez les sujets non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min, par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 60 ml/min chez tout patient recevant Truvada, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (cf Effets indésirables, Tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par Truvada doit être envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Effets osseux :

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Infection par le VIH-1 :

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. À 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Truvada dans la PrEP :

Dans les études cliniques menées chez les sujets non infectés par le VIH-1, de légères diminutions de la DMO ont été observées. Dans une étude menée chez 498 hommes, les variations moyennes de la DMO à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale allaient de -0,4 % à -1,0 % au niveau de la hanche, du rachis, du col du fémur et du trochanter chez les hommes qui ont reçu quotidiennement du Truvada en prophylaxie (n = 247) par rapport au placebo (n = 251).

Effets sur la fonction rénale et effets osseux dans la population pédiatrique :

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme du fumarate de ténofovir disoproxil sur la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets sur la fonction rénale :

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352 (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Surveillance de la fonction rénale :

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation du traitement et doit être surveillée pendant le traitement comme chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir ci-dessus).

Prise en charge de la fonction rénale :

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient recevant Truvada, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (cf Effets indésirables, Tubulopathie proximale). La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement. L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale :

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir Co-administration d'autres médicaments ci-dessous).

Insuffisance rénale :

L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Truvada ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement par Truvada.

Effets osseux :

Le fumarate de ténofovir disoproxil peut provoquer une diminution de la DMO. Les effets des variations de la DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (cf Pharmacodynamie).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement antirétroviral, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme

enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Infections opportunistes :

Chez les patients infectés par le VIH-1, l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Truvada ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique adaptée par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et les maladies associées demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Co-administration d'autres médicaments :

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (cf Interactions). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de Truvada et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH-1 traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Truvada est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients infectés par le VIH-1 recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (cf Interactions). Chez les patients infectés par le VIH-1 présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Truvada ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (cf Interactions). Truvada ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Utilisation avec le lédipasvir et le sofosbuvir ou le sofosbuvir et le velpatasvir :

Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat).

La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir et le fumarate de ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine :

Cette co-administration n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées, l'administration concomitante d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique :

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce chez des patients infectés par le VIH-1 lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour. La lamivudine et l'emtricitabine étant deux agents structurellement proches et ayant une pharmacocinétique et une pharmacodynamie similaires, le même type de problèmes peut être attendu si Truvada est administré avec un troisième analogue nucléosidique.

Personnes âgées :

Truvada n'a pas été étudié chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Les sujets âgés de plus de 65 ans sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Truvada à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Excipients :

Truvada contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Étant donné que Truvada contient de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec Truvada. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Lors de l'administration concomitante de ces deux molécules, les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés par rapport à ceux obtenus avec les agents utilisés séparément.

Des études *in vitro* et des études d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions médiées par le CYP450 impliquant l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments est faible.

Utilisation concomitante non recommandée :

Truvada ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Truvada ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine :

La co-administration de Truvada avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et tableau 2).

Médicaments éliminés par voie rénale :

L'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration de Truvada avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres interactions :

Les interactions entre Truvada ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont listées dans le tableau 2 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90 % sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 2 : Interactions entre Truvada ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)
ANTI-INFECTIEUX	
Antirétroviraux	
Inhibiteurs de protéase	
Atazanavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % (↓ 42 à ↓ 3) C_{max} : ↓ 28 % (↓ 50 à ↑ 5) C_{min} : ↓ 26 % (↓ 46 à ↑ 10) Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Darunavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lopinavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32 % (↑ 25 à ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 % (↑ 37 à ↑ 66)
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
INTI	
Didanosine/Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* La co-administration de Truvada avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Lamivudine : ASC : ↓ 3 % (↓ 8 à ↑ 15) C_{max} : ↓ 24 % (↓ 44 à ↓ 12) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 4 % (↓ 15 à ↑ 8) C_{max} : ↑ 102 % (↓ 96 à ↑ 108) C_{min} : NC
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* La lamivudine et Truvada ne doivent pas être co-administrés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Éfavirenz/Fumarate de ténofovir disoproxil	Éfavirenz : ASC : ↓ 4 % (↓ 7 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 2) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 1 % (↓ 8 à ↑ 6) C_{max} : ↑ 7 % (↓ 6 à ↑ 22) C_{min} : NC
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* Aucune adaptation de la posologie de l'éfavirenz n'est nécessaire.	
ANTI-INFECTIEUX	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite B (VHB)	
Adéfovir dipivoxil/Fumarate de ténofovir disoproxil	Adéfovir dipivoxil : ASC : ↓ 11 % (↓ 14 à ↓ 7) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 0) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 2 % (↓ 5 à ↑ 0) C_{max} : ↓ 1 % (↓ 7 à ↑ 6) C_{min} : NC
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* L'adéfovir dipivoxil et Truvada ne doivent pas être co-administrés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↑ 96 % (↑ 74 à ↑ 121) C_{max} : ↑ 68 % (↑ 54 à ↑ 84) C_{min} : ↑ 118 % (↑ 91 à ↑ 150) Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % (↑ 34 à ↑ 49) Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63 % (↑ 45 à ↑ 84) Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45 % (↑ 27 à ↑ 64) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 47 % (↑ 37 à ↑ 58) C_{min} : ↑ 47 % (↑ 38 à ↑ 57)
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↓ 27 % (↓ 35 à ↓ 18) C_{max} : ↓ 37 % (↓ 48 à ↓ 25) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 48 % (↑ 34 à ↑ 63) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 50 % (↑ 42 à ↑ 59) C_{max} : ↑ 64 % (↑ 54 à ↑ 74) C_{min} : ↑ 59 % (↑ 49 à ↑ 70)
Recommandation concernant la co-administration avec Truvada :* L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↓ 34 % (↓ 41 à ↓ 25) C_{max} : ↓ 34 % (↓ 41 à ↑ 25) C_{min} : ↓ 34 % (↓ 43 à ↑ 24) Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98 % (↑ 77 à ↑ 123) C_{max} : ↑ 79 % (↑ 56 à ↑ 104) C_{min} : ↑ 163 % (↑ 137 à ↑ 197)

*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % (↑ 31 à ↑ 50) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 % (↑ 74 à ↑ 110)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Lédispasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 65 % (↑ 59 à ↑ 71) C_{max} : ↑ 61 % (↑ 51 à ↑ 72) C_{min} : ↑ 115 % (↑ 105 à ↑ 126)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % (↑ 37 à ↑ 49) Velpatasvir : ASC : ↑ 142 % (↑ 123 à ↑ 164) C_{max} : ↑ 55 % (↑ 41 à ↑ 71) C_{min} : ↑ 301 % (↑ 257 à ↑ 350) Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 39 % (↑ 20 à ↑ 61) Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 29 % (↑ 15 à ↑ 44) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 55 % (↑ 43 à ↑ 68) C_{min} :↑ 39 % (↑ 31 à ↑ 48)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 28 % (↓ 34 à ↓ 20) C_{max} : ↓ 38 % (↓ 46 à ↓ 29) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 24 % (↓ 35 à ↓ 11) C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 39 % (↑ 33 à ↑ 44) C_{max} : ↑ 55 % (↑ 45 à ↑ 66) C_{min} : ↑ 52 % (↑ 45 à ↑ 59)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 29 % (↓ 36 à ↓ 22) C_{max} : ↓ 41 % (↓ 51 à ↓ 29) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 30 % (↓ 41 à ↓ 17) C_{min} : ↑ 63 % (↑ 43 à ↑ 85) Lopinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 42 % (↑ 27 à ↑ 57) C_{min} : ↔
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Raltégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 21 % (↓ 58 à ↑ 48) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % (↑ 34 à ↑ 45) C_{max} :↑ 46 % (↑ 39 à ↑ 54) C_{min} : ↑ 70 % (↑ 61 à ↑ 79)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 38 % (↑ 14 à ↑ 67) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↓ 53 % (↓ 61 à ↓ 43) C_{max} : ↓ 47 % (↓ 57 à ↓ 36) C_{min} : ↓ 57 % (↓ 64 à ↓ 48) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 81 % (↑ 68 à ↑ 94) C_{max} :↑ 77 % (↑ 53 à ↑ 104) C_{min} : ↑ 121 % (↑ 100 à ↑ 143)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % (↑ 34 à ↑ 46) C_{max} :↑ 44 % (↑ 33 à ↑ 55) C_{min} : ↑ 84 % (↑ 76 à ↑ 92)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19 % (↓ 40 à ↑ 10) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23 % (↓ 30 à ↑ 16) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25 % (↑ 8 à ↑ 45) C_{min} : ↔
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
Ribavirine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Ribavirine : ASC : ↑ 26 % (↑ 20 à ↑ 32) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 11 à ↑ 1) C_{min} : NC
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie de la ribavirine n'est nécessaire.	
Agents antiviraux contre le virus de l'herpès	
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir : ASC : ↓ 9 % (↓ 16 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 22 à ↑ 11) C_{min} : NC Emtricitabine : ASC : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 20 à ↑ 1) C_{min} : NC
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie du famciclovir n'est nécessaire.	
Antimycobactériens	
Rifampicine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Ténofovir : ASC : ↓ 12 % (↓ 16 à ↓ 8) C_{max} : ↓ 16 % (↓ 22 à ↓ 10) C_{min} : ↓ 15 % (↓ 12 à ↓ 9)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	
CONTRACEPTIFS ORAUX	
Norgestimate/Éthinylestradiol/Fumarate de ténofovir disoproxil	Norgestimate : ASC : ↓ 4 % (↓ 32 à ↑ 34) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 27 à ↑ 24) C_{min} : NC Éthinylestradiol : ASC : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 0) C_{max} : ↓ 6 % (↓ 13 à ↑ 0) C_{min} : ↓ 2 % (↓ 9 à ↑ 6)
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Tacrolimus/Fumarate de ténofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus : ASC : ↑ 4 % (↓ 3 à ↑ 11) C_{max} : ↑ 3 % (↓ 3 à ↑ 9) C_{min} : NC Emtricitabine : ASC : ↓ 5 % (↓ 9 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 17 à ↓ 5) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↑ 6 % (↓ 1 à ↑ 13) C_{max} : ↑ 13 % (↑ 1 à ↑ 27) C_{min} : NC
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie du tacrolimus n'est nécessaire.	
ANTALGIQUES OPIOÏDES	
Méthadone/Fumarate de ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↑ 5 % (↓ 2 à ↑ 13) C_{max} : ↑ 5 % (↓ 3 à ↑ 14) C_{min} : NC
*Recommandation concernant la co-administration avec Truvada** : Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.	

* Truvada : emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg.
NC = non calculée.

(1) Données obtenues après co-administration avec lédipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

(2) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal sur l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, la prescription de Truvada peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Truvada ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances, de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

FERTILITÉ :

Aucune donnée relative à l'effet de Truvada sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les sujets doivent toutefois être informés que des vertiges ont été rapportés au cours de traitements par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Infection par le VIH-1 :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par l'emtricitabine et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (12 %) et des diarrhées (7 %) dans une étude clinique randomisée ouverte réalisée chez des adultes (GS-01-934, cf Pharmacodynamie). Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux.

Prophylaxie pré-exposition :

Aucun nouvel effet indésirable lié à Truvada n'a été identifié dans les deux études randomisées contrôlées versus placebo (iPrEX, Partners PrEP) au cours desquelles 2830 adultes non infectés par le VIH-1 ont reçu du Truvada une fois par jour en prophylaxie pré-exposition. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 71 semaines et de 87 semaines respectivement. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le bras Truvada de l'étude iPrEX a été les céphalées (1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants de Truvada a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation chez les patients infectés par le VIH-1 sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous par classe d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés ⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés aux composants individuels de Truvada sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Emtricitabine	Fumarate de ténofovir disoproxil
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	Neutropénie	
Peu fréquent	Anémie(2)	
Affections du système immunitaire		
Fréquent	Réaction allergique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		Hypophosphatémie(1)
Fréquent	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie	
Peu fréquent		Hypokaliémie(1)
Rare		Acidose lactique
Affections psychiatriques		
Fréquent	Insomnie, rêves anormaux	
Troubles du système nerveux		
Très fréquent	Céphalées	Vertiges
Fréquent	Vertiges	Céphalées
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée, nausées	Diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent	Élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	Douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent		Pancréatite
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	Augmentation des transaminases
Rare		Stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent		Rash
Fréquent	Éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)(2)	
Peu fréquent	Angiœdème(3)	
Rare		Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	Élévation de la créatine kinase	
Peu fréquent		Rhabdomyolyse(1), faiblesse musculaire(1)
Rare		Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)(1)(3), myopathie(1)
Affections du rein et des voies urinaires		
Peu fréquent		Augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi
Rare		Insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)(3), diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent		Asthénie
Fréquent	Douleur, asthénie	

(1) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

(2) Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

(3) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées chez des adultes ou des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH menées sur l'emtricitabine, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil.

La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7319).

Description de certains effets indésirables particuliers :

Insuffisance rénale :

Truvada pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients infectés par le VIH-1, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec la didanosine :

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de Restauration Immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'évaluation des effets indésirables associés à l'emtricitabine est basée sur les résultats de trois études pédiatriques (n = 169) réalisées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 4 mois à 18 ans traités par l'emtricitabine en association avec d'autres agents antirétroviraux, naïfs de tout traitement (n = 123) ou ayant reçu un traitement antérieur (n = 46). En plus des effets indésirables observés chez les adultes, une anémie (9,5 %) et une dyschromie cutanée (31,8 %) ont été observées plus fréquemment dans les études cliniques réalisées chez les patients pédiatriques que chez les adultes (cf Effets indésirables, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*).

L'évaluation des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (cf Effets indésirables, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*, et cf Pharmacodynamie).

Des diminutions de la DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1 (âgés de 2 à 15 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au fumarate de ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 313 semaines. Quatre des 89 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m^2. Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Autres populations particulières :

Sujets présentant une insuffisance rénale :

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les adultes présentant une insuffisance rénale recevant du Truvada (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC :

Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez un nombre limité de patients VIH co-infectés par le VHB (n = 13) ou le VHC (n = 26) dans l'étude GS-01-934 était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

Chez les patients infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le sujet devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (cf Effets indésirables) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR03.

Mécanisme d'action :

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.

Activité antivirale *in vitro* :

Une activité antivirale synergique a été observée avec l'association de l'emtricitabine et du ténofovir *in vitro*. Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé l'emtricitabine ou le ténofovir à des inhibiteurs de protéase, et à des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.

Résistance :

In vitro :

Une résistance a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V/I lors d'un traitement par emtricitabine ou de la mutation K65R lors d'un traitement par ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine. Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

In vivo - traitement du VIH-1 :

Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934) portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, un génotypage a été effectué sur des isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les patients ayant un ARN-VIH-1 supérieur à 400 copies/ml confirmé aux semaines 48, 96 ou 144, ou au moment de l'arrêt du médicament en cas de sortie d'étude précoce. Au cours des 144 semaines :

- La mutation M184V/I est survenue dans 2 isolats sur 19 (10,5 %) analysés provenant de patients du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/éfavirenz, et dans 10 isolats sur 29 (34,5 %) analysés provenant du groupe lamivudine/zidovudine/éfavirenz (p < 0,05, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les patients).
- Aucun des virus analysés ne contenait les mutations K65R ou K70E.
- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, de façon prédominante la mutation K103N, s'est développée chez les virus de 13 patients sur 19 (68 %) du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/éfavirenz, et chez les virus de 21 patients sur 29 (72 %) du groupe de comparaison.

In vivo - prophylaxie pré-exposition :

Des échantillons de plasma de sujets non infectés par le VIH-1 provenant des deux études cliniques, iPrEX et Partners PrEP, ont été analysés pour 4 variants du VIH-1 présentant des substitutions d'acides aminés (c'est-à-dire, K65R, K70E, M184V et M184I) qui peuvent potentiellement conférer une résistance au ténofovir ou à l'emtricitabine. Dans l'étude clinique iPrEX, aucun variant du VIH-1 exprimant K65R, K70E, M184V ou M184I n'a été détecté au moment de la séroconversion chez les sujets qui ont été infectés par le VIH-1 après leur inclusion dans l'étude. Chez 3 des 10 sujets qui présentaient une infection aiguë par le VIH au moment de l'inclusion dans l'étude, les mutations M184I et M184V du VIH ont été détectées chez les 2 sujets du bras Truvada et chez 1 des 8 sujets du bras placebo.

Dans l'étude clinique Partners PrEP, aucun variant du VIH-1 exprimant K65R, K70E, M184V ou M184I n'a été détecté au moment de la séroconversion chez les sujets qui ont été infectés par le VIH-1 au cours de l'étude. Chez 2 des 14 sujets qui présentaient une infection aiguë par le VIH lors de l'inclusion dans l'étude, la mutation K65R du VIH a été détectée chez 1 sujet sur 5 dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et la mutation M184V du VIH (associée à une résistance à l'emtricitabine) a été détectée chez 1 sujet sur 3 dans le bras Truvada.

Données cliniques :

Traitement de l'infection par le VIH-1 :

Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934), des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités soit selon un schéma posologique en une prise par jour par l'emtricitabine, le fumarate de ténofovir disoproxil et l'éfavirenz (n = 255), soit par une combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine administrée deux fois par jour, et d'éfavirenz une fois par jour (n = 254). Les patients du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ont reçu du Truvada et de l'éfavirenz de la semaine 96 à la semaine 144. Lors de l'entrée dans l'étude, les groupes randomisés présentaient des charges virales médianes d'ARN-VIH-1 comparables (5,02 et 5,00 log_{10} copies/ml) et des taux de CD4 comparables (233 et 241 cellules/mm^3). Le critère primaire d'efficacité de cette étude était l'obtention et le maintien de la charge virale d'ARN-VIH-1 < 400 copies/ml pendant 48 semaines. L'analyse secondaire des critères d'effi-

cacité sur 144 semaines portait sur la proportion des patients présentant des charges virales d'ARN-VIH-1 < 400 ou < 50 copies/ml, et la variation du taux de CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude.

Les données du critère primaire à 48 semaines ont montré une efficacité antivirale supérieure de la combinaison emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil et éfavirenz à celle de la combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine associée à de l'éfavirenz, voir tableau 4. Les données des critères secondaires à 144 semaines sont aussi présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données d'efficacité à 48 et 144 semaines issues de l'étude GS-01-934, où des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz

	GS-01-934 Traitement pendant 48 semaines		GS-01-934 Traitement pendant 144 semaines	
	Emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil + éfavirenz	Lamivudine + zidovudine + éfavirenz	Emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil + éfavirenz *	Lamivudine + zidovudine + éfavirenz
ARN VIH-1 < 400 copies/ml (TLOVR)				
	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p	0,002 **		0,004 **	
Différence (%) (IC 95 %)	11 % (4 % à 19 %)		13 % (4 % à 22 %)	
ARN VIH-1 < 50 copies/ml (TLOVR)				
	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p	0,021 **		0,082 **	
Différence (%) (IC 95 %)	9 % (2 % à 17 %)		8 % (− 1 % à 17 %)	
Variation moyenne de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude (cellules/mm^3)				
	+ 190	+ 158	+ 312	+ 271
p	0,002[(a)]		0,089[(a)]	
Différence (IC 95 %)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)	

* Les patients recevant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz ont reçu Truvada et de l'éfavirenz de la semaine 96 à 144.

** p basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le taux de CD4 à l'entrée dans l'étude.

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (Délai jusqu'à la Perte de la Réponse Virologique).

a) Test Van Elteren.

Dans une étude clinique randomisée (M02-418), 190 adultes naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités une fois par jour par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil en association au lopinavir/ritonavir administré une versus deux fois par jour. À 48 semaines, les proportions de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml étaient de 70 % et 64 % respectivement. Les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de + 185 et + 196 cellules/mm^3 respectivement.

L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par emtricitabine ou fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une association antirétrovirale ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 $\log_{10}$ et 4 à 5 $\log_{10}$) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Prophylaxie pré-exposition :

L'étude iPrEX (CO-US-104-0288) a comparé l'administration de Truvada ou d'un placebo chez 2499 hommes (ou femmes transgenres) non infectés par le VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes et qui ont été considérés comme présentant un haut risque d'acquisition du VIH. Les sujets ont été suivis pendant 4237 personnes-années. Les caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Population de l'étude CO-US-104-0288 (iPrEX)

	Placebo (n = 1248)	Truvada (n = 1251)
Âge (années), moyenne (ET)	27 (8,5)	27 (8,6)
Groupe ethnique, N (%)		
Noirs/Afro-américains	97 (8)	117 (9)
Blancs	208 (17)	223 (18)
Métis/Autres	878 (70)	849 (68)
Asiatiques	65 (5)	62 (5)
Hispaniques/Latino-américains, N (%)	906 (73)	900 (72)
Facteurs de risque sexuels lors de la sélection		
Nombre de partenaires au cours des 12 semaines précédentes, moyenne (ET)	18 (43)	18 (35)
RARNP au cours des 12 semaines précédentes, N (%)	753 (60)	732 (59)
RARNP avec partenaires VIH+ (ou statut inconnu) au cours des 6 mois précédents, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Ayant eu des rapports sexuels tarifés au cours des 6 mois précédents, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partenaire VIH+ connu au cours des 6 mois précédents, N (%)	32 (3)	23 (2)
Séroréactivité pour la syphilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infection sérique par le virus Herpes simplex de type 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Leucocyte estérase positive dans les urines, N (%)	22 (2)	23 (2)

RARNP = rapport anal réceptif non protégé.

Les incidences de séroconversion pour le VIH dans la population totale de l'étude et dans le sous-groupe rapportant des rapports anaux réceptifs non protégés sont présentées dans le tableau 6. L'efficacité a été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée dans une étude cas-témoins par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament (tableau 7).

Tableau 6 : Efficacité dans l'étude CO-US-104-0288 (iPrEX)

	Placebo	Truvada	Valeur de p[(a)(b)]
Analyse ITTm			
Séroconversions/N	83/1217	48/1224	0,002
Réduction du risque relatif (IC à 95 %)[(b)]	42 % (18 % ; 60 %)		
RARNP dans les 12 mois précédant la sélection, analyse ITTm			
Séroconversions/N	72/753	34/732	0,0349
Réduction du risque relatif (IC à 95 %)[(b)]	52 % (28 % ; 68 %)		

a) Valeurs de p par test du log-rank. Les valeurs de p pour les RARNP se réfèrent à l'hypothèse nulle selon laquelle l'efficacité différait entre les catégories de sous-groupes (RARNP, non-RARNP).

b) Réduction du risque relatif calculé pour la population ITTm d'après la séroconversion incidente, c.-à-d. survenant après l'inclusion et jusqu'à la première visite post-traitement (environ 1 mois après la dernière dispensation de médicament de l'étude).

Tableau 7 : Efficacité et observance dans l'étude CO-US-104-0288 (iPrEX, analyse cas-témoins appariés)

Cohorte	Médicament détecté	Médicament non détecté	Réduction du risque relatif (IC bilatéral à 95 %)[(a)]
Sujets positifs pour le VIH	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 % ; 99 %)
Témoins appariés négatifs pour le VIH	63 (44 %)	81 (56 %)	-

a) Réduction du risque relatif calculé sur la séroconversion incidente (après l'inclusion) à partir de la période de traitement en double aveugle et jusqu'à la fin de la période de suivi de 8 semaines. Les concentrations plasmatiques ou intracellulaires détectables de TDF-DP ont été évaluées uniquement dans les prélèvements des sujets randomisés dans le groupe Truvada.

L'étude clinique Partners PrEP (CO-US-104-0380) a comparé l'administration du Truvada, du fumarate de ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ou d'un placebo au sein de couples hétérosexuels sérodiscordants chez 4758 sujets non infectés par le VIH provenant du Kenya et de l'Ouganda. Les sujets ont été suivis pendant 7830 personnes-années. Les caractéristiques lors de l'inclusion sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Population de l'étude CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (n = 1584)	Truvada (n = 1579)
Âge (années), médiane (Q1, Q3)	34 (28 ; 40)	33 (28 ; 39)	33 (28 ; 40)
Sexe, N (%)			
Hommes	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femmes	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Caractéristiques principales du couple, N (%) ou médiane (Q1, Q3)			
Sujet marié à son/sa partenaire	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Nombre d'années de vie commune	7,1 (3,0 ; 14,0)	7,0 (3,0 ; 13,5)	7,1 (3,0 ; 14,0)
Nombre d'années depuis la connaissance du statut discordant	0,4 (0,1 ; 2,0)	0,5 (0,1 ; 2,0)	0,4 (0,1 ; 2,0)

L'incidence de séroconversion pour le VIH est présentée dans le tableau 9. Le taux de séroconversion pour le VIH-1 était de 0,24/100 personnes-années d'exposition à Truvada chez les hommes et de 0,95/100 personnes-années d'exposition à Truvada chez les femmes. L'efficacité a été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament et a été plus élevée chez les participants de la sous-étude qui ont reçu un accompagnement actif en matière d'observance et comme démontré dans le tableau 10.

Tableau 9 : Efficacité dans l'étude CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate)	Truvada
Séroconversions/N[(a)]	52/1578	17/1579	13/1576
Incidence pour 100 personnes-années (IC à 95 %)	1,99 (1,49 ; 2,62)	0,65 (0,38 ; 1,05)	0,50 (0,27 ; 0,85)
Réduction du risque relatif (IC à 95 %)	-	67 % (44 % ; 81 %)	75 % (55 % ; 87 %)

a) Réduction du risque relatif calculé pour la cohorte ITTm d'après la séroconversion incidente (après l'inclusion). Les comparaisons des groupes recevant le médicament actif sont faites par rapport au placebo.

Tableau 10 : Efficacité et observance dans l'étude CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Quantification du médicament à l'étude	Nombre d'échantillons avec ténofovir détecté/nombre total (%)		Risque estimé pour la protection contre le VIH-1 : Détection *versus* Pas de détection du ténofovir	
	Cas	Cohorte	Réduction du risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Groupe FTC/TDF[(a)]	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 % ; 98 %)	0,002
Groupe TDF[(a)]	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 % ; 95 %)	< 0,001
Sous-étude sur l'observance	Participants à la sous-étude sur l'observance[(b)]		Réduction du risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
	Placebo	Ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) + Truvada		
Séroconversions/N[(b)]	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 % ; 100 %)	< 0,001

a) « Cas » = séroconvertis pour le VIH ; « Cohorte » = 100 sujets sélectionnés aléatoirement dans chacun des groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et Truvada. Les concentrations plasmatiques détectables de ténofovir ont été évaluées uniquement dans les prélèvements des sujets randomisés au ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ou à Truvada.

b) Les participants à la sous-étude ont bénéficié d'un accompagnement en matière d'observance, par ex. des visites à domicile non annoncées et une comptabilisation des comprimés, ainsi qu'un accompagnement pour améliorer l'observance du traitement à l'étude.

Population pédiatrique :

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec Truvada dans la population pédiatrique.

La sécurité et l'efficacité de Truvada ont été établies à partir d'études réalisées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés seuls.

Études avec l'emtricitabine :

Chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 4 mois, la majorité des patients prenant de l'emtricitabine ont atteint ou ont maintenu une suppression virologique complète pendant 48 semaines (89 % ont atteint un taux ⩽ 400 copies/ml de l'ARN du VIH-1 et 77 % ont atteint un taux ⩽ 50 copies/ml de l'ARN du VIH-1).

Études avec le fumarate de ténofovir disoproxil :

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (cf Pharmacocinétique).

Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de −1,004 et −0,809 au niveau du rachis lombaire et de −0,866 et −0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de −0,215 et −0,165 au niveau du rachis lombaire et de −0,254 et −0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. À la semaine 48, six adolescents du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4 %). Parmi les 28 patients recevant un traitement par fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de −0,341 au niveau du rachis lombaire et de −0,458 pour l'ensemble du corps.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du fumarate de ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. À la semaine 48, 83 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 92 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le fumarate de ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.

Des diminutions de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de −1,034 et −0,498 au niveau du rachis lombaire et de −0,471 et −0,386 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de −0,184 et −0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. À la semaine 48, un patient traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de −0,012 au niveau du rachis lombaire et de −0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 104 semaines).

La sécurité et l'efficacité de Truvada chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans le traitement de l'infection par le VIH-1 n'ont pas été établies. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Truvada dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique et en prophylaxie pré-exposition (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé de Truvada et d'une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg plus un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains à jeun. Après administration orale de Truvada à des sujets sains, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ont été rapidement absorbés et le fumarate de ténofovir disoproxil a été converti en ténofovir. Les concentrations sériques en emtricitabine et ténofovir atteignent leur valeur maximale 0,5 à 3,0 h après une prise à jeun. L'administration de Truvada au cours d'un repas riche ou léger en lipides a retardé d'environ trois quarts d'heure l'obtention de la concentration maximale en ténofovir et provoqué l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} du ténofovir d'environ 35 % et 15 % respectivement par rapport à une administration à jeun. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre de préférence Truvada avec de la nourriture.

Distribution :

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés à environ 1,4 l/kg et 800 ml/kg. Après administration orale d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/ml. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation :

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide

(environ 4 % de la dose). Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition des médicaments métabolisés par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination :

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 ml/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Personnes âgées :

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'emtricitabine ou le ténofovir chez les patients âgés (de plus de 65 ans).

Sexe :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe.

Origine ethnique :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique :

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec Truvada chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) pesant ⩾ 35 kg et chez 23 enfants infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans. L'exposition au ténofovir obtenue chez ces patients pédiatriques recevant des doses orales quotidiennes de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ou de 6,5 mg/kg de poids corporel de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) jusqu'à une dose maximale de 245 mg était similaire aux expositions obtenues chez les adultes recevant des doses de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) une fois par jour. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) chez les enfants âgés de moins de 2 ans. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte.

Insuffisance rénale :

Les données pharmacocinétiques sont limitées concernant la co-administration d'emtricitabine et de ténofovir en formulations distinctes ou de Truvada chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés principalement après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil chez des sujets non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale : ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère : ClCr = 50-79 ml/min ; insuffisance rénale modérée : ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25 %) µg x h/ml chez les sujets ayant une fonction rénale normale à 20 (6 %) µg x h/ml, 25 (23 %) µg x h/ml et 34 (6 %) µg x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère. L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2185 (12 %) ng x h/ml chez les sujets ayant une fonction rénale normale à 3064 (30 %) ng x h/ml, 6009 (42 %) ng x h/ml et 15 985 (45 %) ng x h/ml chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

L'augmentation de l'intervalle d'administration de Truvada chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale modérée peut entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des C_{min} plus basses que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Chez des sujets à un stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, l'exposition moyenne à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 72 heures atteignant 53 (19 %) µg x h/ml d'emtricitabine et sur 48 heures atteignant 42 857 (29 %) ng x h/ml de ténofovir.

Une petite étude clinique a été menée afin d'évaluer la tolérance, l'activité antivirale et la pharmacocinétique du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale. Chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine initiale de 50 à 60 ml/min et ayant reçu une dose quotidienne unique, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques n'est disponible (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de Truvada n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des sujets non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8 %) ng/ml et 2050 (50,8 %) ng x h/ml chez les sujets normaux contre respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2310 (43,5 %) ng x h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2740 (44,0 %) ng x h/ml chez ceux ayant une insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Emtricitabine :

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Pour le fumarate de ténofovir disoproxil, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la DMO (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients, enfants ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.

Des études de cancérogenèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans une étude de toxicité péri- et postnatale à des doses toxiques pour la mère.

Association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil :

Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association de ces deux composants n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière ou par un médecin exerçant en CeGIDD, valable un an. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/04/305/001 ; CIP 3400936565630 (RCP rév 21.04.17).

Prix : 406,87 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans l'indication « Traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 ».

Non remb Séc soc et non agréé collect à la date du 13.06.2017 dans l'indication « Traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans ».

Pris en charge dans l'indication « Prophylaxie pré-exposition (PrEP) » en relais de la Recommandation Temporaire d'Utilisation. Demandes d'inscription (remb Séc soc et Collect) à l'étude à la date du 13.06.2017.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892741826 (comprimé) : 11,577 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TRUXIMA®
rituximab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion (IV) à 100 mg (liquide limpide et incolore) : Flacons de 10 ml, boîte de 2.

Solution à diluer pour perfusion (IV) à 500 mg (liquide limpide et incolore) : Flacon de 50 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p mL*
Rituximab *	10 mg

Excipients : chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de rituximab. Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de rituximab.

* Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

DC INDICATIONS

Truxima est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

Lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

Truxima est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

Truxima en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

Truxima en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

Truxima est indiqué en association à une chimiothérapie « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

Truxima en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont Truxima, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par Truxima en association à une chimiothérapie.

Voir rubrique Pharmacodynamie pour plus d'informations.

Polyarthrite rhumatoïde :

Truxima en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que Truxima, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique :

Truxima, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Truxima doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit toujours être donnée avant chaque administration de Truxima.

Une prémédication par glucocorticoïde doit être envisagée si Truxima n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde pour le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien et d'une leucémie lymphoïde chronique.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doivent recevoir une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de Truxima, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (RLP).

Chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) ou de polyangéite microscopique, l'administration de la méthylprednisolone par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg par jour est recommandée pendant 1 à 3 jours avant la première perfusion de Truxima (la dernière dose de méthylprednisolone peut être administrée le même jour que la première perfusion de Truxima). Ce traitement doit être poursuivi par l'administration de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour, et avec réduction progressive de la posologie aussi rapide que possible en fonction de la clinique) pendant et après le traitement par Truxima.

Posologie :

Lymphomes non hodgkiniens :

Lymphome folliculaire non hodgkinien :

Association de traitement :

La posologie de Truxima en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphome folliculaire n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est de 375 mg/m^2 de surface corporelle par cure et ce, jusqu'à 8 cures.

Truxima doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole, si approprié.

Traitement d'entretien :

- Lymphome folliculaire non précédemment traité :
  La posologie de Truxima recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.
- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :
  La posologie de Truxima recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Monothérapie :

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :
  La posologie de Truxima recommandée en monothérapie, dans le cadre d'un traitement d'induction chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV chimiorésistants ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.
  La posologie recommandée dans le cas d'un retraitement par Truxima en monothérapie chez les patients ayant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire qui avaient répondu à un traitement antérieur par Truxima en monothérapie est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines (cf Pharmacodynamie).

Lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B :

Truxima doit être utilisé en association avec une chimiothérapie « CHOP ». La posologie recommandée est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures, après perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole « CHOP ». La tolérance et l'efficacité de Truxima n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies en cas de lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B.

Ajustements posologiques pendant le traitement :

Aucune réduction de la dose de Truxima n'est recommandée. Lorsque Truxima est associé à une chimio-

thérapie, la réduction de dose pour les médicaments de chimiothérapie doit être appliquée selon le schéma habituel.

Leucémie lymphoïde chronique :

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes > 25 x 10^9/l, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de Truxima, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité.

La posologie recommandée de Truxima en association à une chimiothérapie chez les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m^2 de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de Truxima.

Polyarthrite rhumatoïde :

Les patients traités par Truxima doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

Un cycle de traitement par Truxima est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg. La posologie recommandée de Truxima est de 1 000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle.

La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24^e semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

Des données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique :

Les patients traités par Truxima doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

La dose recommandée de Truxima pour le traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines (quatre perfusions au total).

Un traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est recommandé chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite ou de polyangéite microscopique pendant et après le traitement par Truxima, de manière appropriée.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Truxima chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

La solution de Truxima préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients qui développent des signes évidents de réaction grave, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien, il faudra pratiquer des examens biologiques appropriés pour mettre en évidence un syndrome de lyse tumorale et une radiographie thoracique pour détecter un infiltrat pulmonaire. Chez tous les patients, la perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète de tous les symptômes et avant normalisation des résultats biologiques et des clichés pulmonaires. La perfusion peut ensuite être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. Si des réactions indésirables graves surviennent de nouveau, l'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé au cas par cas.

Des réactions légères ou modérées liées à la perfusion (RLP) (cf Effets indésirables) répondent habituellement à une réduction de la vitesse de la perfusion. Celle-ci peut être augmentée en fonction de l'amélioration des symptômes.

Première perfusion :

Il est recommandé de débuter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Perfusions ultérieures :

Toutes les indications :

Lors des perfusions ultérieures de Truxima, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Polyarthrite rhumatoïde uniquement :

Possibilité d'un schéma de perfusion plus rapide pour les perfusions ultérieures.

Si les patients n'ont pas présenté de réactions graves liées à leur première perfusion ou aux suivantes administrées à la posologie de 1 000 mg de Truxima selon le schéma de perfusion standard, une perfusion plus rapide peut être administrée lors de la deuxième perfusion et des suivantes en utilisant la même concentration que pour les précédentes perfusions (4 mg/mL dans un volume de 250 mL). Elles seront initiées à la vitesse de 250 mg/heure durant les 30 premières minutes, puis poursuivies à 600 mg/h au cours des 90 minutes suivantes. Si cette perfusion plus rapide est bien tolérée, ce schéma peut être utilisé lors des perfusions suivantes.

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, notamment des arythmies, ou ayant présenté une réaction grave liée à la perfusion d'un précédent traitement biologique ou de rituximab, ne doivent pas recevoir ce schéma de perfusion plus rapide.

DC CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications d'utilisation dans les lymphomes non hodgkiniens et dans la leucémie lymphoïde chronique :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux protéines d'origine murine, ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections sévères, évolutives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients ayant un déficit immunitaire sévère.

Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux protéines d'origine murine, ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections sévères, évolutives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients ayant un déficit immunitaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les autres maladies cardiovasculaires).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :

Tous les patients traités par Truxima pour une polyarthrite rhumatoïde, ou pour une granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. La carte de surveillance du patient contient des informations importantes de tolérance concernant l'augmentation du risque potentiel d'infections dont la LEMP.

De très rares cas de LEMP avec issue fatale ont été rapportés après utilisation de rituximab. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques évocateurs d'une LEMP. En cas de suspicion d'une LEMP, la prochaine administration de Truxima devra être suspendue tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas, il devra déterminer si ces symptômes sont évocateurs d'une LEMP. Un examen par un neurologue doit être envisagé.

En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, devront être envisagés.

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (ex : symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par Truxima devra être définitivement arrêté.

Après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP, on a observé une stabilisation ou une amélioration de leur état. Actuellement on ne sait pas si la détection précoce d'une LEMP et l'arrêt du traitement par Truxima peuvent conduire à une telle stabilisation ou amélioration.

Lymphomes non hodgkiniens et leucémie lymphoïde chronique :

Réactions liées à la perfusion :

Truxima est associé à des réactions liées à la perfusion, qui peuvent être provoquées par une libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Le syndrome de relargage des cytokines peut être indiscernable cliniquement de réactions d'hypersensibilité aiguës.

Ces différentes réactions, qui comprennent le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale et les réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité, sont décrites ci-dessous.

Des réactions sévères liées à la perfusion avec issue fatale ont été rapportées après commercialisation du rituximab en formulation intraveineuse, leur survenue se déclenchant entre 30 minutes et deux heures après le début de la première perfusion intraveineuse de rituximab. Elles étaient caractérisées par des événements pulmonaires et, dans certains cas, comprenaient une lyse tumorale rapide et les caractéristiques du syndrome de lyse tumorale, s'ajoutant à fièvre, frissons, rigidité, hypotension, urticaire, œdème de Quincke et d'autres symptômes (cf Effets indésirables).

Le syndrome grave de relargage de cytokines est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), évocateurs entre autres d'un syndrome de lyse tumorale, et peut être associé à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée par des événements tels qu'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire visible sur une radio thoracique. Le syndrome apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou ceux avec un infiltrat pulmonaire tumoral seraient peut-être plus susceptibles de présenter des résultats moins favorables et doivent être traités avec une plus grande prudence. Chez les patients développant un syndrome grave de relargage de cytokines, la perfusion devra être arrêtée immédiatement (cf Posologie/Mode d'administration) et un traitement symptomatique drastique devra être instauré. Une amélioration rapide des symptômes pouvant être suivie d'une aggravation, ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce que le syndrome de lyse tumorale et l'infiltrat pulmonaire aient disparu ou aient été écartés. Les patients de nouveau traités après disparition des signes et des symptômes ont rarement présenté un nouveau syndrome grave de relargage de cytokines.

Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé ($\geqslant$ 25 x 10^9/l) de cellules malignes circulantes, tels que les patients atteints de LLC, pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et ne devront donc être traités qu'avec une très grande prudence. Ces patients doivent être très étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion ou de diviser la posologie sur deux jours pour le premier cycle et pour chaque cycle suivant si le nombre de lymphocytes est toujours > 25 x 10^9/l.

Des réactions liées à la perfusion de tout type ont été observées chez 77 % des patients traités par le rituximab (incluant le syndrome de relargage de cytokines, accompagnées par une hypotension et un bronchospasme chez 10 % des patients) cf Effets indésirables. Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de rituximab après administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Se reporter au syndrome de relargage de cytokines décrit précédemment pour les réactions sévères.

L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de Truxima. Les manifestations cliniques de l'anaphylaxie peuvent sembler similaires aux manifestations cliniques du syndrome de relargage de cytokines (décrit ci-dessus). Les réactions attribuées à l'hypersensibilité ont été rapportées moins fréquemment que celles attribuées au relargage de cytokines.

D'autres réactions ont été rapportées dans certains cas : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible.

L'éventualité d'une hypotension pendant l'administration de Truxima doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

Troubles cardiaques :

Des cas d'angine de poitrine, d'arythmies telles que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par le rituximab. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique doivent être étroitement surveillés.

Toxicité hématologique :

Bien que Truxima en monothérapie ne soit pas myélosuppressif, il est recommandé d'être prudent quant au traitement de patients ayant un nombre de neutrophiles < 1,5 x 10^9/L et/ou un nombre de plaquettes < 75 x 10^9/L, car l'expérience clinique dans cette population est limitée. Le rituximab a été utilisé sans induire de myélotoxicité chez 21 patients qui avaient eu une autogreffe de moelle osseuse et chez d'autres groupes à risque avec des réserves médullaires vraisemblablement réduites.

Pendant le traitement par Truxima, une surveillance régulière de la numération formule sanguine, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, doit être réalisée.

Infections :

Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par Truxima (cf Effets indésirables). Truxima ne doit pas être administré en cas d'infection sévère, évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes, cf Contre-indications).

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de Truxima chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves (cf Effets indésirables).

Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés chez les patients recevant du rituximab, y compris des hépatites fulminantes ayant entraîné le décès. La majorité des patients était également exposée à une chimiothérapie cytotoxique. Des informations limitées issues d'une étude dans la LLC chez des patients en rechute ou réfractaires suggèrent que le traitement par le rituximab peut également aggraver l'évolution des primo-infections par le virus de l'hépatite B. Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement par Truxima. Cela doit inclure au minimum le dépistage de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc. Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d'autres marqueurs appropriés, conformément aux recommandations actuelles. Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par Truxima. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'utilisation du rituximab dans le LNH et la LLC après sa mise sur le marché (cf Effets indésirables). La majorité des patients avait reçu le rituximab en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Immunisation :

La tolérance d'une immunisation par des vaccins viraux vivants, faisant suite à un traitement par Truxima, n'a pas été étudiée chez les patients atteints de LNH et de LLC et la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée. Les patients traités par Truxima peuvent recevoir des vaccins non vivants. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins non vivants peuvent être réduits. Dans une étude non randomisée, des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de bas grade en rechute, qui ont reçu du rituximab en monothérapie, ont présenté un taux de réponse à la vaccination plus faible comparé à celui du groupe contrôle (sujets en bonne santé, non traités), après un rappel contre le tétanos (16 % vs 81 %) et après un néoantigène « hémocyanine de patelle » (4 % vs 76 %, réponse évaluée par une augmentation 2 fois supérieure du titre d'anticorps). Étant donné les similitudes entre les deux pathologies, des résultats semblables pour les patients atteints de LLC sont présumés, mais cela n'a pas été étudié dans les essais cliniques. Les titres d'anticorps moyens avant traitement contre un groupe d'antigènes (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, les oreillons, la rubéole, la varicelle) ont été maintenus pendant au moins 6 mois après traitement par le rituximab.

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale (cf Effets indésirables). En cas de survenue d'un tel événement, pour lequel une relation avec Truxima est suspectée, le traitement doit être définitivement arrêté.

Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique :

Patients naïfs de méthotrexate (MTX) atteints de polyarthrite rhumatoïde :

L'utilisation de Truxima n'est pas recommandée chez les patients naïfs de MTX car un rapport bénéfice-risque favorable n'a pas été établi.

Réactions liées à la perfusion :

Truxima est associé à des réactions liées à la perfusion (RLP), probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Une prémédication par un analgésique/antipyrétique et un antihistaminique doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de Truxima. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une prémédication par glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de Truxima, afin de réduire la fréquence et la sévérité des RLP (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Des RLP sévères d'évolution fatale ont été rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis la commercialisation. Dans la polyarthrite rhu-

matoïde, la plupart des événements liés à la perfusion rapportés dans les essais cliniques était d'intensité faible à modérée. Les symptômes les plus fréquents sont les réactions allergiques comme : céphalée, prurit, irritation pharyngée, rougeur, rash, urticaire, hypertension et fièvre. En général, la proportion de patients ayant expérimenté une réaction à la perfusion a été plus importante suivant la première perfusion que suivant la deuxième perfusion de n'importe quel cycle de traitement. L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de cycles (cf Effets indésirables). Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion de rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Les patients atteints de pathologie cardiaque préexistante et ceux ayant présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires doivent être étroitement surveillés. En fonction de la sévérité des RLP et de leur prise en charge, le traitement par Truxima devra être interrompu ou arrêté définitivement. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre (par exemple, de 100 mg/h à 50 mg/h) après disparition complète des symptômes.

Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de Truxima.

On ne dispose d'aucune donnée concernant la tolérance de Truxima chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée (NYHA classe III) ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée. Chez les patients traités par le rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques préexistantes sont devenues symptomatiques, comme l'angor ; une fibrillation et un flutter auriculaires ont également été observés. Par conséquent, avant tout traitement par Truxima chez les patients ayant des antécédents cardiaques connus et ceux ayant présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires, il convient de prendre en considération le risque de complications cardio-vasculaires résultant de réactions liées à la perfusion et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du médicament antihypertenseur 12 heures avant la perfusion de Truxima.

Les RLP au cours des études cliniques chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique ont été similaires à celles observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (cf Effets indésirables).

Troubles cardiaques :

Des cas d'angine de poitrine, d'arythmies telles que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par le rituximab. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques doivent être étroitement surveillés (voir la rubrique Réactions liées à la perfusion ci-dessus).

Infections :

Du fait du mécanisme d'action de Truxima et des connaissances sur le rôle important des lymphocytes B dans le maintien de la réponse immunitaire normale, les patients présentent un risque d'infection augmenté après un traitement par Truxima (cf Pharmacodynamie). Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par Truxima (cf Effets indésirables). Truxima ne doit pas être administré en cas d'infection sévère, évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes, cf Contre-indications) ou d'immunodépression sévère (par exemple, lorsque les taux de CD4 ou CD8 sont très faibles). La prudence est recommandée en cas d'utilisation de Truxima chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves, par exemple les hypogammaglobulinémies (cf Effets indésirables). La mesure du taux d'immunoglobulines est recommandée avant l'initiation d'un traitement par Truxima.

L'apparition de signes d'infection après un traitement par Truxima doit motiver un examen immédiat des patients et l'instauration d'un traitement approprié. Avant d'être retraités par Truxima, les patients devront être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection.

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatale ont été rapportés après utilisation du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites.

Infections par le virus de l'hépatite B :

Des cas de réactivation d'hépatite B, comprenant des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique traités par le rituximab.

Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement par Truxima. Cela doit inclure au minimum le dépistage de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc. Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d'autres marqueurs appropriés, conformément aux recommandations actuelles. Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par Truxima. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

Neutropénie tardive :

Faire une numération des neutrophiles avant chaque cycle de Truxima et régulièrement jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement, ainsi que devant des signes ou des symptômes d'infection (cf Effets indésirables).

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale (cf Effets indésirables). En cas de survenue d'un tel événement, pour lequel une relation avec Truxima est suspectée, le traitement doit être définitivement arrêté.

Immunisation :

Avant de débuter un traitement par Truxima, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de Truxima.

La tolérance d'une immunisation par des vaccins viraux vivants faisant suite à un traitement par Truxima n'a pas été étudiée. Par conséquent, la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée au cours du traitement par Truxima, ou en cas de déplétion en lymphocytes B périphériques.

Les patients traités par Truxima peuvent recevoir des vaccins non vivants. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins non vivants peuvent être réduits. Dans un essai randomisé, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab et méthotrexate ont présenté comparativement aux patients sous méthotrexate seul une réponse comparable après un rappel contre le tétanos (39 % vs 42 %), un taux de réponse réduit au vaccin polysaccharide pneumococcique (43 % vs 82 % sur au moins 2 sérotypes d'anticorps pneumococciques), ainsi qu'au néoantigène « hémocyanine de patelle » (47 % vs 93 %), 6 mois après le traitement par le rituximab. Si une vaccination par un vaccin non vivant s'avère nécessaire au cours du traitement par Truxima, celle-ci devra être terminée au moins 4 semaines avant le prochain traitement par Truxima.

Au cours de l'expérience de traitements répétés par le rituximab sur un an dans la polyarthrite rhumatoïde, les proportions de patients présentant des titres d'anticorps positifs contre *Streptococcus pneumoniae*, les virus de la grippe, oreillons, rubéole, varicelle et contre la toxine tétanique ont généralement été similaires à celles observées avant traitement.

Utilisation concomitante ou séquentielle d'autres traitements de fond dans la polyarthrite rhumatoïde :

L'utilisation concomitante de Truxima avec d'autres traitements de la polyarthrite rhumatoïde que ceux mentionnés aux rubriques Indications et Posologie n'est pas recommandée.

Les données de tolérance, issues des essais cliniques, relatives à l'utilisation d'autres traitements de fond (y compris des anti-TNF ou d'autres agents biologiques) après un traitement par Truxima sont limitées (cf Interactions). Les données disponibles indiquent que le taux d'infection cliniquement pertinente est inchangé lorsque de tels traitements sont utilisés chez des patients préalablement traités par le rituximab. Cependant, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'infection s'ils reçoivent des agents biologiques et/ou d'autres traitements de fond après leur traitement par Truxima.

Tumeur maligne :

Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeur maligne. Compte tenu de l'expérience limitée du rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (cf Effets indésirables), les données disponibles ne semblent suggérer aucune augmentation du risque de malignité.

Cependant, à ce jour, il n'est pas possible d'exclure le risque de développer des tumeurs solides.

DC INTERACTIONS

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de Truxima avec d'autres médicaments.

Chez les patients atteints de LLC, l'administration concomitante de rituximab n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la fludarabine et du cyclophosphamide. De plus, il n'y a pas eu d'effet de la fludarabine et du cyclophosphamide sur les paramètres pharmacocinétiques du rituximab.

L'administration concomitante avec le méthotrexate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimériques (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité.

Dans une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 283 patients ont reçu d'autres traitements de fond avec un agent biologique après le rituximab. Chez ces patients, le taux d'infection cliniquement pertinente a été de 6,01 pour 100 patient-années lors du traitement par le rituximab, comparé à 4,97 pour 100 patient-années après un traitement par un autre agent biologique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Contraception chez les hommes et les femmes :

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par Truxima et pendant 12 mois après son arrêt.

Grossesse :

Les IgG sont connues pour traverser la barrière fœto-placentaire.

Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au Truxima. Il n'existe pas de données pertinentes, ni de données bien contrôlées d'études chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. Des effets similaires ont été observés dans des études chez l'animal (cf Sécurité préclinique). Pour ces raisons, Truxima ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

Allaitement :

Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Truxima et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Fécondité :

Aucune étude chez l'animal n'a mis en évidence d'effets délétères provoqués par le rituximab sur les organes de la reproduction.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude des effets de Truxima sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été réalisée, mais les données actuelles sur l'activité pharmacologique et sur les effets indésirables suggèrent que le rituximab n'a que peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi (lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique) :

Le profil général de tolérance du rituximab dans le lymphome non hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont été traités avec le rituximab en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du rituximab étaient des RLP, qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de rituximab.

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus au cours des études cliniques chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non hodgkinien et chez 30 à 50 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Les effets indésirables **graves** les plus fréquemment rapportés ou observés étaient :

- des RLP (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale), cf Mises en garde/Précautions d'emploi ;
- des infections, cf Mises en garde/Précautions d'emploi ;
- des événements cardio-vasculaires, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rituximab seul ou en association avec des chimiothérapies sont résumées dans le Tableau 1. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et non connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés en fréquence « non connue ».

Tableau 1. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou depuis la commercialisation chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique traités avec le rituximab en monothérapie/entretien ou en association à une chimiothérapie

Système classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections bactériennes, infections virales, ⁺bronchites
Fréquent	Septicémie, ⁺pneumonie, ⁺infection fébrile, ⁺zona, ⁺infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections d'étiologie inconnue, ⁺bronchite aiguë, ⁺sinusite, hépatite B(1)
Rare	Infections virales graves(2), infections à *Pneumocystis jirovecii*
Très rare	LEMP
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, leucopénie, ⁺neutropénie fébrile, ⁺thrombopénie
Fréquent	Anémie, ⁺pancytopénie, ⁺granulocytopénie
Peu fréquent	Troubles de la coagulation, aplasie médullaire, anémie hémolytique, lymphadénopathie
Très rare	Augmentation transitoire des taux sériques d'IgM(3)
Non connue	Neutropénie tardive(3)
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Réactions liées à la perfusion, angio-œdème
Fréquent	Hypersensibilité
Rare	Anaphylaxie
Très rare	Syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines(4), maladie sérique
Non connue	Thrombocytopénie aiguë réversible liée à la perfusion(4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie, perte de poids, œdème périphérique, œdème du visage, augmentation des LDH, hypocalcémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, nervosité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Paresthésies, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, vertiges, anxiété
Peu fréquent	Dysgueusie
Très rare	Neuropathie périphérique, paralysie du nerf facial(5)
Non connue	Neuropathie crânienne, perte d'autres sens(5)
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles lacrymaux, conjonctivite
Très rare	Perte sévère de la vision(5)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes, otalgie
Non connue	Perte de l'audition(5)
Affections cardiaques	
Fréquent	⁺Infarctus du myocarde(4)(6), arythmie, ⁺fibrillation auriculaire, tachycardie, ⁺troubles cardiaques
Peu fréquent	⁺Insuffisance ventriculaire gauche, ⁺tachycardie supraventriculaire, ⁺tachycardie ventriculaire, ⁺angine de poitrine, ⁺ischémie myocardique, bradycardie
Rare	Troubles cardiaques sévères(4)(6)
Très rare	Insuffisance cardiaque(4)(6)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension orthostatique, hypotension
Très rare	Vascularite (à prédominance cutanée), vascularite leucocytoclasique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bronchospasme(4), troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite
Peu fréquent	Asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie
Rare	Pneumopathie interstitielle(7)
Très rare	Insuffisance respiratoire(4)
Non connue	Infiltrats pulmonaires
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée
Peu fréquent	Dilatation abdominale
Très rare	Perforation gastro-intestinale(7)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Prurit, rash, +alopécie
Fréquent	Urticaire, sudation, sueurs nocturnes, +affections cutanées
Très rare	Réactions cutanées bulleuses sévères, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)(7)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale(4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, frissons, asthénie, céphalées
Fréquent	Douleurs d'origine tumorale, bouffées vasomotrices, malaise, rhume, +fatigue, +tremblements, +défaillance multi-viscérale(4)
Peu fréquent	Douleurs au site de perfusion
Investigations	
Très fréquent	Diminution des taux d'IgG

Pour chacun des termes, le calcul de la fréquence a été basé sur les effets de tous grades (de peu grave à grave), excepté pour les termes avec la marque « + » où la fréquence était basée sur les effets graves (⩾ au grade 3 des critères de toxicité courants de l'Institut National de cancérologie (NCI)). Seules les fréquences les plus élevées observées lors des études cliniques ont été rapportées.

(1) Incluant des réactivations et des primo-infections ; fréquence basée sur le groupe R-FC chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires.

(2) Voir également la rubrique Infections ci-dessous.

(3) Voir également la rubrique Effets indésirables hématologiques ci-dessous.

(4) Voir également la rubrique réactions liées à la perfusion ci-dessous. Des cas de décès ont été rarement rapportés.

(5) Signes et symptômes de neuropathie crânienne. Survenus à des temps différents, jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par le rituximab.

(6) Principalement observés chez des patients ayant des antécédents cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique et étaient la plupart du temps associés à des réactions liées à la perfusion.

(7) Incluant des cas de décès.

Les événements suivants, rapportés comme effets indésirables durant les études cliniques, ont été rapportés selon une incidence similaire ou moindre dans le groupe rituximab comparé au groupe contrôle : hématotoxicité, infection neutropénique, infection des voies urinaires, troubles sensoriels, pyrexie.

Description de certains effets indésirables :

Des signes et symptômes suggérant une réaction liée à la perfusion ont été rapportés chez plus de 50 % des patients au cours des études cliniques, et ont principalement été observés lors de la première perfusion, habituellement dans les deux premières heures. Ces symptômes comprenaient principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes ont inclus bouffées vasomotrices, angio-œdème, bronchospasme, vomissements, nausées, urticaire/rash, fatigue, céphalées, irritation laryngée, rhinite, prurit, douleur, tachycardie, hypertension, hypotension, dyspnée, dyspepsie, asthénie et symptômes évocateurs du syndrome de lyse tumorale. Des réactions sévères liées à la perfusion (telles que bronchospasme, hypotension) sont survenues au maximum dans 12 % des cas. D'autres réactions ont été rapportées : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible. Des exacerbations de troubles cardiaques préexistants tels que angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive ou troubles cardiaques sévères (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire), œdème pulmonaire, défaillance multi-viscérale, syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines, insuffisance rénale et insuffisance respiratoire ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou pas connues. L'incidence des symptômes liés à la perfusion a considérablement diminué lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % à la huitième cure de rituximab.

Infections :

Le rituximab induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80 % des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients.

Des infections localisées à Candida ainsi que des zonas ont été rapportés avec une incidence plus élevée dans le groupe rituximab lors des études randomisées. Des infections sévères ont été rapportées chez environ 4 % des patients traités par le rituximab en monothérapie. Des fréquences plus élevées d'infections, incluant les infections de grade 3 ou 4, ont été observées avec le rituximab en traitement d'entretien jusqu'à 2 ans comparé au groupe observation. Aucune toxicité cumulative en termes d'infections n'a été rapportée sur les 2 ans de la période d'entretien. De plus, d'autres infections virales graves, nouvelles, réactivées ou exacerbées, dont certaines ont été fatales, ont été rapportées lors de traitement par le rituximab. La plupart des patients ont reçu le rituximab en association à une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces infections virales graves sont par exemple des infections à Herpes Virus (Cytomegalovirus, Herpes Virus Varicellae, et Herpes Simplex Virus), à virus JC (Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP)) et au virus de l'hépatite C. Des cas de LEMP fatale ont également été rapportés après une progression de la maladie et un retraitement dans les études cliniques. Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés, la majorité d'entre eux était survenue chez des patients traités par le rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique. Chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, l'incidence des hépatites B de grade 3/4 (réactivation et primo-infection) a été de 2 % dans le groupe R-FC versus 0 % dans le groupe FC. Une progression du sarcome de Kaposi a été observée chez des patients ayant un sarcome de Kaposi préexistant et exposés au rituximab. Ces cas sont survenus dans des indications non approuvées et la majorité de ces patients étaient VIH-positif.

Effets indésirables hématologiques :

Lors des études cliniques avec le rituximab en monothérapie pendant 4 semaines, des anomalies hématologiques, habituellement discrètes et réversibles, sont survenues chez une minorité de patients. Une neutropénie sévère (grade 3/4) a été rapportée chez 4,2 % des patients, une anémie chez 1,1 % des patients et une thrombopénie chez 1,7 % des patients. Lors de la phase d'entretien par le rituximab jusqu'à 2 ans, une leucopénie (5 % vs 2 %, de grade 3/4) et une neutropénie (10 % vs 4 %, de grade 3/4) ont été rapportées avec une incidence plus élevée comparée au groupe observation. L'incidence des thrombopénies était faible (< 1 %, grade 3/4) et n'était pas différente entre les groupes de traitement. Au cours du traitement, dans les études cliniques avec le rituximab en association à une chimiothérapie, une leucopénie de grade 3/4 (R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), une neutropénie de grade 3/4 (R-CVP 24 % vs CVP 14 % ; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % chez les patients LLC non précédemment traités), une pancytopénie de grade 3/4 (R-FC 3 % vs FC 1 % chez les patients LLC non précédemment traités) ont été généralement rapportées avec des fréquences plus élevées comparées à la chimiothérapie seule. Cependant, l'incidence plus élevée de neutropénie chez les patients traités avec le rituximab et une chimiothérapie n'était pas associée à une incidence plus élevée d'infections et d'infestations comparée aux patients traités avec une chimiothérapie seule. Les études chez les patients LLC non précédemment traités et en rechute ou réfractaires ont mis en évidence, chez au maximum 25 % des patients traités par R-FC, une neutropénie prolongée (définie par un nombre de neutrophiles restant inférieur à 1 x 10^9/l entre les 24e et 42e jours suivant la dernière perfusion) ou ayant un délai de survenue tardif (défini par un nombre de neutrophiles inférieur à 1 x 10^9/l survenant plus de 42 jours après la dernière perfusion chez des patients n'ayant pas précédemment présenté de neutropénie prolongée ou ayant présenté une neutropénie normalisée en moins de 42 jours) après un traitement par le rituximab associé à FC.

Aucune différence n'a été rapportée dans l'incidence des anémies. Des cas de neutropénies tardives sont survenus plus de quatre semaines après la dernière perfusion de rituximab. Dans l'étude en première ligne de traitement dans la LLC, les patients ayant un stade C de Binet dans le groupe R-FC ont présenté plus d'effets indésirables que ceux du groupe FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, des thrombopénies de grade 3/4 ont été rapportées chez 11 % des patients du groupe R-FC, comparées à 9 % des patients du groupe FC.

Dans les études avec le rituximab chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström, des augmentations transitoires des taux sériques d'IgM, qui peuvent être associées à un syndrome d'hyperviscosité et aux symptômes correspondants, ont été observées après l'initiation du traitement. En général, l'augmentation transitoire des IgM est revenue au moins au taux basal dans les quatre mois.

Effets indésirables cardio-vasculaires :

Lors des études cliniques avec le rituximab en monothérapie, des réactions cardio-vasculaires ont été rapportées chez 18,8 % des patients avec comme événements les plus fréquemment rapportés une hypotension et une hypertension. Des arythmies de grade 3 ou 4 (incluant des tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires) et des angines de poitrine ont été rapportées lors de la perfusion. Lors du traitement d'entretien, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 a été comparable entre les patients traités avec le rituximab et le groupe observation. Des événements cardiaques ont été rapportés comme événements indésirables graves (incluant fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance ventriculaire gauche, ischémie cardiaque) chez 3 % des patients traités avec le rituximab comparés à moins de 1 % dans le groupe observation. Lors des études évaluant le rituximab en association à une chimiothérapie, l'incidence des arythmies de grade 3 à 4, principalement des arythmies supraventriculaires telles que tachycardie et flutter/fibrillation auriculaire, a été plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9 %) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5 %). Toutes ces arythmies étaient survenues soit pendant la perfusion de rituximab, soit étaient associées à des facteurs de prédisposition tels que fièvre, infections, infarctus aigu du myocarde ou à des pathologies respiratoires et cardio-vasculaires préexistantes. Aucune différence entre les groupes R-CHOP et CHOP n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des autres événements cardiaques de grade 3 à 4 incluant insuffisance cardiaque, myocardiopathie et manifestations de coronaropathie. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles cardiaques de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 3 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 4 % vs FC 4 %).

Système respiratoire :

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés.

Troubles neurologiques :

Pendant la période de traitement (phase d'induction comprenant R-CHOP pendant au maximum huit cycles), 4 patients (2 %) du groupe R-CHOP ayant tous des facteurs de risque cardio-vasculaire ont présenté des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques pendant le premier cycle de traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des autres événements thromboemboliques. A contrario, 3 patients (1,5 %) du groupe CHOP ont présenté des événements vasculaires cérébraux qui se sont tous produits pendant la période de suivi. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles du système nerveux de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 4 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 3 % vs FC 3 %). Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, convulsions et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Affections gastro-intestinales :

Des cas de perforation gastro-intestinale, conduisant dans certains cas au décès, ont été observés chez des patients recevant du rituximab pour le traitement d'un lymphome non hodgkinien. Dans la majorité de ces cas, le rituximab était associé à une chimiothérapie.

Taux sériques des IgG :

Dans les études cliniques évaluant le rituximab en traitement d'entretien dans le lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute, les taux sériques médians d'IgG étaient en dessous de la limite inférieure de la normale (< 7 g/l) après le traitement d'induction dans les deux groupes observation et rituximab. Dans le groupe observation, le taux sérique médian des IgG est ensuite monté au-dessus de la limite inférieure de la normale, alors qu'il est demeuré constant dans le groupe rituximab. La proportion de patients présentant des taux sériques d'IgG en dessous de la limite inférieure de la normale était d'environ 60 % durant les 2 ans de traitement dans le groupe traité par le rituximab, alors qu'elle a diminué dans le groupe observation (36 % après 2 ans).

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie rapportés de manière spontanée ou issus de la littérature a été observé chez des enfants traités par le rituximab, dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. Les conséquences de la déplétion en lymphocytes B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

Populations particulières de patients - rituximab en monothérapie :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

L'incidence des effets indésirables de tous grades ainsi que des effets indésirables de grade 3/4 était similaire chez les patients âgés comparée aux patients jeunes (< 65 ans).

Forte masse tumorale :

L'incidence des effets indésirables de grade 3/4 a été plus élevée chez les patients présentant une forte masse tumorale que chez les patients n'ayant pas de forte masse tumorale (25,6 % *versus* 15,4 %). L'incidence des effets indésirables de tous grades a été comparable dans les deux groupes.

Retraitement :

Dans la population retraitée par le rituximab, le pourcentage de patients ayant rapporté un effet indésirable a été comparable à celui observé dans la population de patients traitée une première fois (pour les effets indésirables de tous grades et ceux de grade 3/4).

Populations particulières de patients - rituximab en association :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

L'incidence des effets indésirables hématologiques/lymphatiques de grade 3/4 était plus élevée chez les patients âgés comparée aux patients plus jeunes (< 65 ans), dans la LLC non précédemment traitée, en rechute ou réfractaire.

Résumé du profil de sécurité d'emploi (polyarthrite rhumatoïde) :

Le profil général de tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

Le profil de tolérance du rituximab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère est résumé dans les rubriques ci-après. Au cours des essais cliniques, plus de 3 100 patients ont reçu au moins un traitement et ont été suivis pendant des périodes allant de 6 mois à plus de 5 ans ; environ 2 400 patients ont reçu deux cycles de traitement ou plus dont plus de 1 000 ont reçu au moins 5 cycles. Les données de tolérance collectées sur le rituximab depuis sa commercialisation reflètent le profil d'effets indésirables attendu tel que décrit dans les études cliniques du rituximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les patients ont reçu 2 x 1 000 mg de rituximab à deux semaines d'intervalle, ainsi que du méthotrexate (10-25 mg/semaine). Les perfusions de rituximab ont été administrées après une perfusion intraveineuse de 100 mg de méthylprednisolone ; la majorité des patients a également reçu un traitement par prednisone orale pendant 15 jours.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 2. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquents considérés comme liés à l'administration du rituximab ont été les RLP. L'incidence globale des réactions liées à la perfusion dans les essais cliniques a été de 23 % lors de la première perfusion et a diminué lors des perfusions ultérieures. Les réactions graves liées à la perfusion ont été peu fréquentes (0,5 % des patients) et ont été observées principalement lors du 1er cycle. Outre les effets indésirables observés lors des essais cliniques PR avec le rituximab, des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ainsi que des réactions de type sérique ont été rapportées depuis la commercialisation du rituximab.

Tableau 2. Résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par le rituximab au cours des études cliniques et depuis la commercialisation

Système classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires hautes, infections des voies urinaires
Fréquent	Bronchite, sinusite, gastro-entérite, pied d'athlète
Très rare	LEMP, réactivation d'hépatite B
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie(1)
Rare	Neutropénie tardive(2)
Très rare	Réaction de type maladie sérique
Affections du système immunitaire/Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions liées à la perfusion(3) (hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, œdème périphérique, érythème)
Peu fréquent	Réactions liées à la perfusion(3) (œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercholestérolémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Paresthésies, migraine, étourdissement, sciatique
Affections cardiaques	
Rare	Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Très rare	Flutter auriculaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie
Très rare	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), syndrome de Stevens-Johnson(5)

Affections musculo-squelettiques	
Fréquent	Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose, bursite
Investigations	
Très fréquent	Diminution des taux d'IgM[4]
Fréquent	Diminution des taux d'IgG[4]

(1) Fréquence provenant des valeurs biologiques collectées lors du suivi biologique de routine dans le cadre des essais cliniques.

(2) Fréquence provenant de données post-commercialisation.

(3) Réactions survenues pendant ou dans les 24 h suivant la perfusion. Voir également les réactions liées à la perfusion ci-dessous. Les RLP peuvent être dues à une réaction d'hypersensibilité et/ou liées au mécanisme d'action du produit.

(4) Inclut des observations obtenues lors des contrôles biologiques de routine.

(5) Inclut des cas de décès.

Description de certains effets indésirables :

Retraitement :

Le profil de tolérance de retraitement des patients est similaire à celui observé après le traitement initial. Le taux de tous les effets indésirables survenus après une première exposition au rituximab a été plus élevé durant les six premiers mois, puis a diminué. Ceci est principalement dû aux RLP (effets indésirables les plus fréquents au cours du premier cycle de traitement), à l'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde et aux infections qui ont été plus fréquentes durant les 6 premiers mois de traitement.

Réactions liées à la perfusion :

Les effets indésirables les plus fréquents suivant l'administration de rituximab au cours des essais cliniques ont été les RLP (cf tableau 2). Parmi les 3 189 patients traités par le rituximab, 1 135 (36 %) ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, avec 733/3 189 (23 %) des patients présentant une réaction liée à la perfusion après la première perfusion du traitement initial. L'incidence des RLP diminuait avec les perfusions ultérieures. Au cours des essais cliniques, moins de 1 % (17/3 189) des patients ont eu une réaction grave liée à la perfusion. Aucun décès, ni événement CTC de grade 4 lié à une réaction à la perfusion n'a été observé dans les essais cliniques. La proportion d'événements CTC de grade 3, ainsi que des réactions liées à la perfusion ayant conduit à un arrêt de traitement, a diminué avec le nombre de perfusions et a été rare à partir de 3 cycles de traitement. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a réduit significativement l'incidence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Des RLP sévères d'évolution fatale ont été rapportées depuis la commercialisation.

Dans un essai destiné à évaluer la sécurité d'une perfusion plus rapide du rituximab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui n'ont pas présenté de RLP grave durant ou dans les 24 heures suivant leur première perfusion étaient autorisés à recevoir une perfusion intraveineuse de rituximab de 2 heures. Les patients ayant un antécédent de réaction grave liée à la perfusion de traitement biologique de la polyarthrite rhumatoïde étaient exclus de l'étude. L'incidence, les types et la sévérité des RLP étaient conformes à ceux observés antérieurement. Aucune RLP grave n'a été observée.

Infections :

Le taux global d'infection sous rituximab a été d'environ 94 pour 100 patient-années. Les infections étaient principalement légères à modérées et étaient principalement des infections respiratoires hautes et des infections urinaires. L'incidence des infections graves ou ayant nécessité des antibiotiques par voie intraveineuse a été environ de 4 pour 100 patient-années. Il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'infection grave après plusieurs cycles de rituximab. Des infections des voies respiratoires basses (y compris pneumonie) ont été rapportées durant les essais cliniques, avec une incidence similaire dans les bras rituximab et dans les bras-contrôle.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive avec issue fatale ont été rapportés après utilisation de rituximab dans le traitement de maladies auto-immunes. Celles-ci incluent la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes hors AMM dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites.

Des cas de réactivation d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien traités par le rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens). Des réactivations d'infection d'hépatite B ont aussi été très rarement rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par le rituximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables cardio-vasculaires :

Un taux de 1,3 pour 100 patient-années d'effets cardiaques graves a été rapporté chez les patients traités par le rituximab comparé à un taux de 1,3 pour 100 patient-années chez les patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients ayant présenté des effets cardiaques (graves ou non) n'a pas augmenté avec le nombre de cycles de traitement.

Événements neurologiques :

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, convulsions et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Neutropénie :

Des cas de neutropénie associés au traitement par le rituximab ont été observés, la majorité d'entre eux ayant été transitoires et d'intensité légère à modérée. Une neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration du rituximab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans la période des essais cliniques contrôlée versus placebo, 0,94 % (13/1 382) des patients traités par le rituximab et 0,27 % (2/731) des patients sous placebo ont présenté une neutropénie sévère.

Des cas de neutropénie, y compris des cas de neutropénie sévère tardive et persistante, ont été rarement rapportés depuis la commercialisation, certains d'entre eux ont été associés à des infections d'évolution fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

Anomalies des paramètres biologiques :

Une hypogammaglobulinémie (IgG ou IgM en dessous de la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients PR traités par le rituximab. Globalement il n'a pas été observé d'augmentation du taux d'infections et d'infections graves après la survenue d'un taux bas des IgG ou IgM (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie rapportés de manière spontanée ou issus de la littérature a été observé chez des enfants traités par le rituximab, dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. Les conséquences de la déplétion en lymphocytes B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

<u>Résumé du profil de sécurité d'emploi (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique) :</u>

Dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, 99 patients ont été traités par le rituximab (375 mg/m^2, une fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (cf Pharmacodynamie).

Tableau listant les effets indésirables :

Les effets indésirables indiqués dans le Tableau 3 sont tous les effets survenus avec une incidence ⩾ 5 % dans le groupe ayant reçu le rituximab.

Tableau 3. Effets indésirables survenus à 6 mois chez ⩾ 5 % des patients traités par le rituximab, et à une fréquence plus importante que pour le comparateur, dans l'étude clinique pivot

Système classe-organe	
Effets indésirables	Rituximab (n = 99)
Infections et infestations	
Infections des voies urinaires	7 %
Bronchites	5 %
Zona	5 %
Rhinopharyngites	5 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombopénie	7 %
Affections du système immunitaire	
Syndrome de relargage des cytokines	5 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperkaliémie	5 %
Affections psychiatriques	
Insomnie	14 %
Affections du système nerveux	
Vertiges	10 %
Tremblements	10 %
Affections vasculaires	
Hypertension	12 %
Bouffées vasomotrices	5 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	12 %
Dyspnée	11 %
Épistaxis	11 %
Congestion nasale	6 %
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	18 %
Dyspepsie	6 %
Constipation	5 %
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
Acné	7 %
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Spasmes musculaires	18 %
Arthralgies	15 %
Douleurs dorsales	10 %
Faiblesse musculaire	5 %
Douleurs musculo-squelettiques	5 %
Douleurs aux extrémités	5 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdèmes périphériques	16 %
Investigations	
Diminution de l'hémoglobine	6 %

Description de certains effets indésirables :

Réactions liées à la perfusion :

Les RLP dans l'essai clinique dans la GPA et la PAM ont été définies comme tout événement indésirable survenu dans les 24 heures suivant une perfusion et considéré comme relié à la perfusion par les investigateurs dans la population évaluée pour la tolérance. Quatre-vingt-dix-neuf patients ont été traités par le rituximab et 12 % ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. Toutes les réactions liées à la perfusion ont été de grade 1 ou 2 selon la classification CTC. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquemment observées ont été les suivantes : syndrome de relargage des cytokines, bouffées vasomotrices, irritation de la gorge et tremblements. Le rituximab a été administré en association aux glucocorticoïdes intraveineux, qui ont pu réduire l'incidence et la sévérité de ces événements.

Infections :

Chez les 99 patients traités par le rituximab, le taux global d'infections a été d'environ 237 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 197-285) à 6 mois. Les infections, le plus souvent de sévérité légère à modérée, ont été principalement des infections des voies respiratoires supérieures, un zona et des infections des voies urinaires.

Le taux d'infections graves a été d'environ 25 pour 100 patient-années. L'infection grave la plus fréquemment rapportée dans le groupe rituximab a été la pneumonie qui est survenue à une fréquence de 4 %.

Affections malignes :

L'incidence des affections malignes chez les patients traités par le rituximab dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique a été de 2,00 pour 100 patient-années à la date de clôture générale de l'étude (lorsque le dernier patient a terminé la période de suivi).

Sur la base des ratios d'incidence standardisés, l'incidence des affections malignes apparaît similaire à celle précédemment rapportée chez les patients atteints de vascularite à ANCA.

Effets indésirables cardiovasculaires :

Des événements cardiaques sont survenus à un taux approximatif de 273 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 149-470) à 6 mois. Le taux d'événements cardiaques graves était de 2,1 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 3-15). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient une tachycardie (4 %) et une fibrillation auriculaire (3 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Événements neurologiques :

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés dans les maladies auto-immunes. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, convulsions et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Réactivation du virus de l'hépatite B :

Depuis la commercialisation, un faible nombre de cas de réactivation du virus de l'hépatite B, dont certains ayant eu une issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique recevant du rituximab.

Hypogammaglobulinémies :

Une hypogammaglobulinémie (IgA, IgG ou IgM inférieures à la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique traités par le rituximab. À 6 mois, dans l'essai contrôlé, multicentrique, de non-infériorité, randomisé, en double aveugle, il y avait dans le groupe rituximab, respectivement 27 %, 58 % et 51 % des patients présentant des niveaux d'immunoglobulines normaux à l'inclusion qui ont présenté des taux faibles d'IgA, d'IgG et d'IgM par rapport à 25 %, 50 % et 46 % des patients du groupe cyclophosphamide. Il n'a pas été observé d'augmentation du taux global d'infections ou d'infections graves chez les patients présentant des concentrations faibles d'IgA, d'IgG ou d'IgM.

Neutropénie :

Dans l'essai contrôlé, multicentrique, de non-infériorité, randomisé, en double aveugle dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, 24 % des patients du groupe rituximab (un seul cycle) et 23 % des patients du groupe cyclophosphamide ont développé une neutropénie de grade ⩾ 3 selon la classification CTC. La neutropénie n'a pas été associée à une augmentation des infections graves chez les patients traités par le rituximab. L'effet de multiples cycles de rituximab sur la survenue d'une neutropénie chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique n'a pas été étudié au cours des études cliniques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il existe une expérience limitée sur l'administration de doses supérieures à la posologie autorisée du rituximab en formulation intraveineuse à partir des études cliniques chez l'homme. La dose intraveineuse maximale de rituximab testée à ce jour chez l'homme est de 5 000 mg (2 250 mg/m^2), administrée au cours d'une étude d'escalade de dose chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Aucun signal de tolérance supplémentaire n'a été observé.

La perfusion doit être interrompue immédiatement chez les patients présentant un surdosage et ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Depuis la commercialisation, cinq cas de surdosage du rituximab ont été rapportés. Trois cas n'ont présenté aucun effet indésirable. Les deux effets indésirables rapportés ont été des symptômes pseudo-grippaux après une dose de 1,8 g de rituximab et une insuffisance respiratoire fatale après une dose de 2 g de rituximab.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC02.

Truxima est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens.

Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose.

Le nombre des lymphocytes B périphériques a chuté au-dessous de la normale après l'administration de la première dose de rituximab. Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, la reconstitution lymphocytaire B a débuté dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement et s'est normalisée généralement dans les 12 mois après la fin de celui-ci, bien que cela puisse prendre plus de temps chez certains patients (jusqu'à une période médiane de reconstitution de 23 mois après la phase d'induction). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une déplétion immédiate en lymphocytes B périphériques a été observée après deux perfusions de 1 000 mg de rituximab effectuées à 14 jours d'intervalle. Les numérations de lymphocytes B périphériques commencent à augmenter dès la 24^e semaine et la majorité des patients présente des signes de repopulation à la 40^e semaine, que le rituximab soit administré en monothérapie ou en association au méthotrexate. Une faible proportion de patients a eu une déplétion prolongée en lymphocytes B périphériques durant 2 ans ou plus après la dernière dose de rituximab. Chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique, le nombre de lymphocytes B périphériques a diminué au-dessous de 10 cellules/µl après deux perfusions hebdomadaires de 375 mg/m^2 de rituximab et est resté à ce niveau chez la plupart des patients jusqu'à 6 mois. Une reconstitution lymphocytaire, avec des valeurs > 10 cellules/µl, a été observée chez la majorité des patients : 81 % des patients à 12 mois, et 87 % à 18 mois.

Expérience clinique dans les lymphomes non hodgkiniens et dans la leucémie lymphoïde chronique :

Lymphome folliculaire :

Monothérapie :

Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :

Dans l'essai pivot, 166 patients présentant un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m^2 de rituximab par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse globale dans la population en intention de traiter (ITT) a été de 48 % ($IC_{95\ \%}$ 41 %-56 %) avec 6 % de réponse complète (RC) et 42 % de réponse partielle (RP). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (TTP) pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois. Dans une analyse en sous groupe, le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients appartenant aux sous-types histologiques B, C et D (International Working Formulation) par comparaison au sous-type A (58 % *versus* 12 %). Le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients dont la lésion la plus importante mesurait moins de 5 cm dans son plus grand diamètre, comparé aux patients présentant des lésions supérieures à 7 cm (53 % *versus* 38 %). Enfin, ce taux a été plus élevé chez les patients présentant une rechute chimio-sensible comparé à celui obtenu chez les patients présentant une rechute chimiorésistante (définie par une durée de réponse < 3 mois) (50 % *versus* 22 %). Chez les patients traités auparavant par greffe autologue de moelle osseuse (AGMO), le taux de réponse globale a été de 78 % *versus* 43 % chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une AGMO. Parmi les variables suivantes : l'âge, le sexe, le grade du lymphome, le diagnostic initial, la présence ou non de masse tumorale importante, l'élévation ou non des LDH, la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire, aucune n'a eu d'effet statistiquement significatif (test exact de Fisher) sur la réponse au traitement par le rituximab. Une corrélation statistiquement significative a été établie entre les taux de réponse et l'atteinte médullaire. 40 % des patients présentant une atteinte médullaire ont répondu, contre 59 % pour les patients n'en présentant pas (p = 0,0186). Cette relation n'a pas été confirmée par une analyse de régression logistique progressive dans laquelle les facteurs suivants ont été identifiés comme étant des facteurs pronostiques : type histologique, bcl-2 positif à l'inclusion, résistance à la dernière chimiothérapie et masse tumorale importante.

Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 8 semaines :

Dans un essai multicentrique à un seul bras, 37 patients présentant un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m^2 de rituximab en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant huit semaines. Le taux de réponse global a été de 57 % (intervalle de confiance à 95 % ; 41 %-73 % ; RC 14 %, RP 43 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 19,4 mois (valeurs extrêmes 5,3 à 38,9 mois).

Traitement initial, masse tumorale importante, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :

Dans les données poolées de trois essais, 39 patients ayant une masse tumorale importante (lésion $\geqslant$ 10 cm de diamètre), un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu une dose de rituximab de 375 mg/m^2 en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse globale a été de 36 % ($IC_{95\ \%}$ 21 %-51 % ; RC 3 %, RP 33 %), avec un TTP pour les patients répondeurs médian de 9,6 mois (valeurs extrêmes 4,5 à 26,8 mois).

Retraitement, administration une fois par semaine pendant 4 semaines :

Dans un essai multicentrique à un seul bras, 58 patients ayant une masse tumorale importante, un lymphome folliculaire non hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, qui avaient présenté une réponse clinique objective à une cure précédente de rituximab, ont été retraités avec une dose de 375 mg/m^2 de rituximab en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant quatre semaines. Trois de ces patients avaient déjà reçu deux cures de rituximab avant inclusion et ont donc reçu une troisième cure au cours de l'étude. Deux des patients ont été retraités à deux reprises pendant l'étude. En ce qui concerne les 60 reprises de traitement effectuées au cours de l'étude, le taux de réponse global a été de 38 % ($IC_{95\ \%}$ 26 %-51 % ; RC 10 %, RP 28 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 17,8 mois (valeurs extrêmes 5,4-26,6). Ce résultat se compare favorablement au TTP obtenu après la première cure de rituximab (12,4 mois).

Traitement initial, en association à une chimiothérapie :

Dans une étude ouverte randomisée, un total de 322 patients, non traités précédemment, présentant un lymphome folliculaire, a été randomisé pour recevoir soit une chimiothérapie CVP (cyclophosphamide 750 mg/m^2 le jour 1, vincristine 1,4 mg/m^2 jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m^2/jour les jours 1-5) toutes les 3 semaines pendant 8 cures, soit 375 mg/m^2 de rituximab associé à CVP (R-CVP). Le rituximab a été administré le premier jour de chaque cure. Un total de 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) a reçu le traitement et a été analysé en termes d'efficacité. Le suivi médian des patients était de 53 mois. R-CVP a conduit à un bénéfice significatif par rapport à CVP pour le critère principal, le temps jusqu'à échec du traitement (27 mois contre 6,6 mois, p < 0,0001, test log-rank). La proportion de patients présentant une réponse tumorale (RC, $RC_{non\ confirmée}$, RP) était significativement supérieure (p < 0,0001 test du chi 2) dans le bras R-CVP (80,9 %) par rapport au bras CVP (57,2 %). Le traitement par R-CVP a prolongé de façon significative le temps jusqu'à progression de la maladie ou le décès par rapport au traitement par CVP, 33,6 mois et 14,7 mois respectivement (p < 0,0001, test log-rank). La durée médiane de réponse au traitement était de 37,7 mois dans le bras R-CVP et de 13,5 mois dans le bras CVP (p < 0,0001, test log-rank). Une différence clinique significative a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (p = 0,029, test log-rank stratifié par centre) : le taux de survie à 53 mois était de 80,9 % pour les patients dans le bras R-CVP comparé à 71,1 % pour les patients dans le bras CVP.

Les résultats issus de 3 autres études randomisées utilisant le rituximab en association à une chimiothérapie autre que CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interféron-α) ont aussi montré des améliorations significatives des taux de réponse, des paramètres dépendants du temps et de la survie globale.

Les résultats clés de ces 4 études sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Résumé des résultats clés des 4 études de phase III randomisées évaluant le bénéfice du rituximab avec différents régimes de chimiothérapie dans le lymphome folliculaire

Étude	Traitement, N	Suivi médian, mois	Taux de RG, %	RC, %	TTP/TTF/ SSP/EFS	Taux de SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP médian : 14,7 mois 33,6 mois p < 0,0001	53 mois 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF médian : 2,6 ans Non atteint p < 0,001	18 mois 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	SSP médiane : 28,8 mois Non atteint p < 0,0001	48 mois 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS médiane : 36 mois Non atteint p < 0,0001	42 mois 84 91 p = 0,029

EFS : Survie sans événement.
TTP : Temps jusqu'à progression ou décès.
SSP : Survie sans progression.
TTF : Temps jusqu'à l'échec du traitement.
Taux RG : Taux de réponse globale.
RC : Réponse complète.
Taux SG : Taux de survie globale au moment des analyses.

Traitement d'entretien :

Lymphome folliculaire non précédemment traité :

Dans un essai international multicentrique prospectif en ouvert de phase III, 1 193 patients présentant un lymphome folliculaire avancé non précédemment traité ont reçu un traitement d'induction par R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), selon le choix de l'investigateur. Un total de 1 078 patients ont répondu au traitement d'induction, dont 1 018 ont été randomisés entre le traitement d'entretien par le rituximab (n = 505) et le groupe observation (n = 513). Les caractéristiques à l'inclusion et le stade de la maladie étaient bien équilibrés entre les deux groupes. Le traitement d'entretien par le rituximab a consisté en une perfusion unique de rituximab à la dose de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrée tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans.

Après une durée médiane d'observation de 25 mois depuis la randomisation, le traitement d'entretien par le rituximab a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du critère principal d'efficacité, la survie sans progression évaluée par l'investigateur, comparé au groupe observation chez les patients présentant un lymphome folliculaire non précédemment traité (tableau 5).

Un bénéfice significatif du traitement d'entretien par le rituximab a également été observé sur les critères secondaires d'efficacité : survie sans événement, temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome, temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie et le taux de réponse globale (tableau 5). Les résultats de l'analyse primaire ont été confirmés par un suivi prolongé (durée médiane d'observation : 48 mois et 73 mois), et les résultats mis à jour ont été ajoutés au Tableau 5 pour établir la comparaison entre les périodes de suivi de 25, 48 et 73 mois.

Tableau 5. Phase d'entretien : résumé des résultats d'efficacité du rituximab versus observation après 73 mois de durée médiane d'observation (comparé aux résultats de l'analyse primaire basée sur une durée médiane d'observation de 25 mois, et de l'analyse mise à jour basée sur une durée médiane d'observation de 48 mois)

	Observation N = 513	Rituximab N = 505	Valeur de p (Log-rank)	Réduction du risque
Critère principal d'efficacité				
Survie sans progression (médiane)	48,5 mois *[48,4 mois]* (NA)	NA *[NA]* (NA)	< 0,0001 *[< 0,0001]* (< 0,0001)	42 % *[45 %]* (50 %)
Critères secondaires d'efficacité				
Survie sans événement (médiane)	48,4 mois *[47,6 mois]* (37,8 mois)	NA *[NA]* (NA)	< 0,0001 *[< 0,0001]* (< 0,0001)	39 % *[42 %]* (46 %)
Survie globale (médiane)	NA *[NA]* (NA)	NA *[NA]* (NA)	0,8959 *[0,9298]* (0,7246)	-2 % *[-2 %]* (11 %)
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome (médiane)	71,0 mois *[60,2 mois]* (NA)	NA *[NA]* (NA)	< 0,0001 *[< 0,0001]* (0,0003)	37 % *[39 %]* (39 %)
Temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie (médiane)	85,1 mois *[NA]* (NA)	NA *[NA]* (NA)	0,0006 *[0,0006]* (0,0011)	30 % *[34 %]* (40 %)
Taux de réponse globale(1)	60,7 % *[60,7 %]* (55,0 %)	79,0 % *[79,0 %]* (74,0 %)	< 0,0001 * *[< 0,0001 *]* (< 0,0001 *)	OR = 2,43 *[OR = 2,43]* (OR = 2,33)
Taux de réponse complète (RC/RCnc)(1)	52,7 % *[52,7 %]* (47,7 %)	66,8 % *[72,2 %]* (66,8 %)	< 0,0001 *[< 0,0001]* (< 0,0001)	OR = 2,34 *[OR = 2,34]* (OR = 2,21)

(1) A la fin du traitement d'entretien/de l'observation ;
* Valeurs du p issues du test de chi 2.

Les valeurs principales correspondent à une durée médiane d'observation de 73 mois, les valeurs en italique entre crochets correspondent à une durée médiane d'observation de 48 mois, et les valeurs entre parenthèses correspondent à une durée médiane d'observation de 25 mois (analyse primaire).

NA : non atteint(e) ; RCnc : réponse complète non confirmée, OR : odds ratio.

Le traitement d'entretien par le rituximab a montré un bénéfice cohérent dans tous les sous-groupes testés, définis dans le protocole : sexe (masculin, féminin), âge (< 60 ans, $\geqslant$ 60 ans), score FLIPI ($\leqslant$ 1, 2 ou $\geqslant$ 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) et quelle que soit la qualité de la réponse au traitement d'induction (réponse complète [RC/RCnc] ou partielle [RP]). Des analyses exploratoires sur le bénéfice du traitement d'entretien ont montré un effet moins marqué chez les patients âgés (> 70 ans), cependant les effectifs étaient faibles.

Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :

Dans un essai international multicentrique prospectif ouvert de phase III, 465 patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ont été randomisés dans une première étape entre un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; n = 231) et l'association rituximab plus CHOP (R-CHOP ; n = 234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques initiales des patients et de statut de la maladie. Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par le rituximab (n = 167) et l'observation (n = 167). Le traitement d'entretien par le rituximab consistait en une perfusion de 375 mg/m^2 de surface corporelle tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

L'analyse finale de l'efficacité a inclus tous les patients randomisés dans chacune des deux parties de l'étude. Après une durée médiane d'observation de 31 mois des patients randomisés dans la phase d'induction, le R-CHOP a significativement amélioré l'évolution des lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires comparativement au CHOP (voir tableau 6).

Tableau 6. Phase d'induction : résumé des résultats sur l'efficacité de CHOP *versus* R-CHOP (durée médiane d'observation : 31 mois)

	CHOP	R-CHOP	Valeur de p	Réduction du risque(1)
Critère principal d'efficacité				
Taux de Réponse Globale(2)	74 %	87 %	0,0003	ND
Réponse Complète (RC)(2)	16 %	29 %	0,0005	ND
Réponse Partielle (RP)(2)	58 %	58 %	0,9449	ND

(1) Les estimations ont été calculées par la méthode des hazard ratios.

(2) Dernière réponse tumorale évaluée par l'investigateur. Le test statistique « principal » pour la « réponse » a été le trend test RC *versus* RP *versus* absence de réponse (p < 0,0001).

Abréviations : ND : non disponible ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

Chez les patients randomisés lors de la phase d'entretien de l'étude, la durée médiane d'observation a été de 28 mois à partir de la randomisation. Le traitement d'entretien par le rituximab a amélioré de façon cliniquement et statistiquement significative le critère principal, la SSP (délai entre la randomisation pour le traitement d'entretien et la rechute, la progression de la maladie ou le décès) comparativement à l'observation seule (p < 0,0001, test log-rank). La SSP médiane a été de 42,2 mois dans le bras entretien par le rituximab comparé à 14,3 mois dans le bras observation. Le risque de progression de la maladie ou de décès (régression selon le modèle de Cox) était réduit de 61 % avec le traitement d'entretien par le rituximab comparativement à l'observation (IC95 % : 45 %-72 %). Le taux de survie sans progression (Kaplan-Meier) à 12 mois était de 78 % dans le groupe traitement d'entretien par le rituximab contre 57 % dans le groupe observation. Une analyse de la survie globale a confirmé le bénéfice significatif du traitement d'entretien par le rituximab par rapport à l'observation (p = 0,0039, test log-rank). Le traitement d'entretien par le rituximab a réduit le risque de décès de 56 % (IC95 % : 22 %-75 %).

Tableau 7. Phase d'entretien : résumé des résultats d'efficacité du rituximab *vs* observation (durée médiane d'observation : 28 mois)

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (estimation de Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	Observation (N = 167)	Rituximab (N = 167)	Valeur de p (Log-rank)	
Survie sans progression (SSP)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Survie globale	NA	NA	0,0039	56 %
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Survie sans maladie(a)	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analyse en sous-groupes				
SSP				
CHOP R-CHOP RC RP	11,6 22,1 14,3 14,3	37,5 51,9 52,8 37,8	< 0,0001 0,0071 0,0008 < 0,0001	71 % 46 % 64 % 54 %
SG				
CHOP R-CHOP	NA NA	NA NA	0,0348 0,0482	55 % 56 %

NA : non atteint(e) ;

a) Uniquement applicable aux patients obtenant une RC.

Le bénéfice du traitement d'entretien par le rituximab a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés quel que soit le protocole d'induction (CHOP ou R-CHOP) ou la qualité de la réponse au traitement d'induction (RC ou RP) (tableau 7). Le traitement d'entretien par le rituximab a significativement prolongé la SSP des patients ayant répondu au traitement d'induction par CHOP (SSP médiane : 37,5 mois *vs* 11,6 mois, p < 0,0001) ou par R-CHOP (SSP médiane : 51,9 mois *vs* 22,1 mois, p = 0,0071). Malgré des effectifs réduits dans les sous-groupes, le traitement d'entretien par le rituximab a conféré un bénéfice significatif de survie globale, tant chez les patients répondeurs à CHOP qu'à R-CHOP, mais un suivi plus long est nécessaire afin de confirmer cette observation.

Lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B :

Dans un essai randomisé, ouvert, 399 patients âgés (de 60 à 80 ans), naïfs, présentant un lymphome agressif diffus à grandes cellules B ont reçu, soit une chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicine 50 mg/m^2, vincristine 1,4 mg/m^2 jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m^2/jour les jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pour huit cycles, soit une chimiothérapie CHOP associée au rituximab 375 mg/m^2 (R-CHOP). Truxima a été administré le premier jour de chaque cycle.

L'analyse finale d'efficacité a inclus tous les patients randomisés (197 CHOP, 202 R-CHOP), avec une durée médiane de suivi d'environ 31 mois. À l'inclusion, les deux groupes de patients traités étaient bien équilibrés quant aux caractéristiques et à l'état de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de la survie sans événement (critère principal d'efficacité : les événements étaient le décès, la rechute ou la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement anti-lymphome) cliniquement et statistiquement significatifs (p = 0,0001). Les estimations de la durée médiane de la survie sans événement étaient de 35 mois (Kaplan-Meier) dans le bras R-CHOP, contre 13 mois dans le bras CHOP, représentant une diminution du risque de 41 %. À 24 mois, l'estimation de la survie globale était de 68,2 % dans le bras R-CHOP contre 57,4 % dans le bras CHOP. Une analyse ultérieure de la durée globale de survie, avec une durée médiane de suivi de 60 mois, a confirmé le bénéfice du protocole R-CHOP par rapport au protocole CHOP (p = 0,0071), représentant une réduction du risque de 32 %.

L'analyse de tous les objectifs secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie sans maladie, durée de la réponse) a confirmé les effets du protocole R-CHOP par rapport au protocole CHOP. Le taux de réponse complète après 8 cycles de R-CHOP était de 76,2 % contre 62,4 % dans le groupe CHOP (p = 0,0028). Le risque de progression de la maladie était réduit de 46 % et le risque de rechute de 51 %. Dans tous les sous-groupes de patients (sexe, âge, IPI ajusté à l'âge, stade de Ann Arbor, ECOG, β_2 microglobuline, LDH, albumine, symptômes B, masse tumorale importante, sites extra-nodaux, envahissement de la moelle osseuse) les risques ratios de la survie sans événement et de la survie globale (du protocole R-CHOP comparé au protocole CHOP) étaient respectivement inférieurs à 0,83 et 0,95. Le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de l'évolution à la fois chez les patients à haut et à faible risque selon l'IPI ajusté à l'âge.

Résultats biologiques :

Sur 67 patients chez lesquels ont été recherchés des anticorps humains anti-murin (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 356 recherches d'anticorps HACA, moins de 1,1 % (4 patients) étaient positives.

Leucémie lymphoïde chronique :

Dans deux essais randomisés en ouvert, un total de 817 patients atteints de LLC non précédemment traités et 552 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires ont été randomisés afin de recevoir soit une chimiothérapie FC (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, jours 1 à 3) toutes les 4 semaines, pour un total de 6 cycles, soit le rituximab en association à une chimiothérapie FC (R-FC). Le rituximab a été administré à la posologie de 375 mg/m^2 pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m^2 le premier jour des cycles suivants. Les patients étaient exclus de l'étude LLC en rechute ou réfractaire s'ils avaient été précédemment traités par des anticorps monoclonaux ou s'ils étaient réfractaires (défini comme un échec à obtenir une rémission partielle d'au moins 6 mois) à la fludarabine ou à un analogue nucléosidique. L'analyse d'efficacité a porté sur un total de 810 patients (403 R-FC, 407 FC) pour l'étude LLC en première ligne (Tableaux 8a et 8b) et 552 patients (276 R-FC, 276 FC) pour l'étude LLC en rechute ou réfractaire (Tableau 9).

Dans l'étude LLC en première ligne, après une durée médiane d'observation de 48,1 mois, la survie sans progression médiane a été de 55 mois dans le groupe R-FC et de 33 mois dans le groupe FC (p < 0,0001, test de log-rank). L'analyse de la survie globale a montré un bénéfice significatif du traitement R-FC par rapport à la chimiothérapie FC seule (p = 0,0319, test de log-rank) (Tableau 8a). Le bénéfice en termes de survie sans progression a été observé de façon homogène dans la plupart des sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion (stades A à C de Binet) (Tableau 8b).

Tableau 8a. Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Résumé des résultats d'efficacité du rituximab + FC vs FC seule - durée médiane d'observation : 48,1 mois

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (estimation de Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Valeur de p (Log-Rank)	
Survie sans progression (SSP)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Survie globale	NA	NA	0,0319	27 %
Survie sans événement	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Taux de réponse (RC, RPn ou RP)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a.
Taux de réponse complète	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a.
Durée de la réponse *	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Survie sans maladie **	48,9	60,3	0,0520	31 %
Temps jusqu'à un nouveau traitement	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2. NA : non atteint. n.a. : non applicable.

* Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP.

** Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC.

Tableau 8b. Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Hazard ratios de la survie sans progression en fonction du stade Binet (analyse en sous-groupes, en ITT) - durée médiane d'observation : 48,1 mois

Survie sans progression (SSP)	Nombre de patients		Hazard ratio (IC à 95 %)	Valeur de p (test de Wald, non ajusté)
	FC	R-FC		
Stade A de Binet	22	18	0,39 (0,15 ; 0,98)	0,0442
Stade B de Binet	259	263	0,52 (0,41 ; 0,66)	< 0,0001
Stade C de Binet	126	126	0,68 (0,49 ; 0,95)	0,0224

IC : intervalle de confiance.

Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, la survie sans progression médiane (critère principal) a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC comparée à 20,6 mois dans le groupe FC (p = 0,0002, test log-rank). Le bénéfice en termes de survie sans progression a été observé dans presque tous les sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion. Une légère amélioration mais non significative de la survie globale a été rapportée dans le groupe R-FC, comparé au groupe FC.

Tableau 9. Traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire. Résumé des résultats d'efficacité du rituximab + FC vs FC seule (durée médiane d'observation : 25,3 mois)

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (estimation de Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Valeur de p (Log-Rank)	
Survie sans progression (SSP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Survie globale	51,9	NA	0,2874	17 %
Survie sans événement	19,3	28,7	0,0002	36 %
Taux de réponse (RC, RPn ou RP)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Taux de réponse complète	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Durée de la réponse *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Survie sans maladie **	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Temps jusqu'à un nouveau traitement de la LLC	34,2	NA	0,0024	35 %

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2. NA : non atteint. n.a. : non applicable.

* Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP.

** Applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC.

Les résultats d'autres études utilisant le rituximab en association à une autre chimiothérapie (dont CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine et cladribine) dans le traitement de la LLC en première ligne et/ou en rechute ou réfractaire ont également démontré des taux élevés de réponse globale avec un bénéfice en termes de survie sans progression et une toxicité (notamment myélotoxicité) légèrement plus élevée. Ces études justifient l'utilisation du rituximab avec toute chimiothérapie.

Les données recueillies chez près de 180 patients prétraités par le rituximab ont démontré un bénéfice clinique (dont des réponses complètes) et sont en faveur d'un retraitement par le rituximab.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le rituximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un lymphome folliculaire et une leucémie lymphoïde chronique. Voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

<u>Expérience clinique dans la polyarthrite rhumatoïde :</u>

L'efficacité et la tolérance du rituximab dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux anti-TNF, ont été démontrées dans un essai pivot multicentrique, randomisé, contrôlé et en double insu (essai 1).

L'essai 1 a évalué 517 patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par anti-TNF. Les patients éligibles étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde active, diagnostiquée selon les critères de l'ACR (American College of Rheumatology). Le rituximab a été administré en 2 perfusions IV à 15 jours d'intervalle. Les patients ont reçu 2 perfusions intraveineuses de 1 000 mg de rituximab ou de placebo, en association au méthotrexate. Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par 60 mg de prednisone par voie orale les jours 2 à 7 puis par 30 mg les jours 8 à 14 après la première perfusion. Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 24^e semaine. Les patients ont été suivis au-delà de la 24^e semaine pour une évaluation à long terme, incluant un bilan radiologique à 56 et à 104 semaines. Durant cette période, 81 % des patients issus du groupe placebo initial ont reçu le rituximab entre la semaine 24 et la semaine 56 dans le cadre d'une extension du protocole en ouvert.

Les essais sur le rituximab chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde précoce (patients naïfs de méthotrexate ou avec une réponse inadéquate au méthotrexate mais n'ayant pas encore été traités par anti-TNF) ont atteint leurs objectifs principaux. Le rituximab n'est pas indiqué chez ces patients tant que les données de tolérance à long terme sont insuffisantes, notamment en ce qui concerne le risque de développer des tumeurs malignes et une LEMP.

Résultats d'efficacité clinique :

Le rituximab en association au méthotrexate a significativement augmenté la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 20 % du score ACR comparativement aux patients traités par le méthotrexate seul (Tableau 10). Dans l'ensemble des études de développement, le bénéfice du traitement était similaire chez tous les patients, indépendamment de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs ou de l'évolution de la maladie.

Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de tous les paramètres de la réponse ACR (nombres d'articulations gonflées et douloureuses, évaluations globales par le patient et par le médecin, indice d'incapacité [HAQ], évaluation de la douleur et protéine C-réactive [mg/dL]) a également été observée.

Tableau 10. Résumé des résultats d'efficacité dans l'essai 1 (Population ITT)

	Résultat *	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1 000 mg)
Essai 1		N = 201	N = 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18 %) 11 (5 %) 3 (1 %)	153 (51 %) *** 80 (27 %) *** 37 (12 %) ***
	Réponse EULAR (Bonne/modérée)	44 (22 %)	193 (65 %) ***
	Variation moyenne du score DAS	-0,34	-1,83 ***

* Résultats à 24 semaines.

Différence significative avec le placebo + méthotrexate au moment de l'évaluation du critère primaire :

*** p ⩽ 0,0001.

Les patients traités par le rituximab en association au méthotrexate ont obtenu une réduction du score d'activité de la maladie (DAS28) significativement plus importante que les patients traités uniquement par méthotrexate (Tableau 10).

De même, dans toutes les études, la proportion de patients obtenant une réponse EULAR (European League Against Rheumatism) bonne ou modérée a été significativement plus élevée sous rituximab + méthotrexate que sous méthotrexate seul (Tableau 10).

Résultats radiologiques :

Les dommages articulaires structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. L'essai 1 a été conduit chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF. Dans cette étude, à 56 semaines, la progression radiographique a été significativement moindre chez les patients ayant reçu le rituximab en association au méthotrexate par rapport aux patients ayant reçu initialement du méthotrexate seul. Quatre-vingt-un pourcent des patients traités initialement par méthotrexate seul ont reçu du rituximab entre les semaines 16 et 24 (« rescue phase ») ou dans le protocole d'extension, avant la semaine 56. Le pourcentage de patients sans progression radiographique après 56 semaines a été également significativement plus élevé dans le groupe de patients traités à l'origine par rituximab/MTX (Tableau 11).

Tableau 11. Résultats radiographiques à un an dans l'étude 1 (population en ITT modifiée)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1 000 mg
Essai 1	(n = 184)	(n = 273)
Variation moyenne depuis l'inclusion Score total de Sharp modifié	2,30	1,01 *
Score d'érosion	1,32	0,60 *
Score de pincement articulaire	0,98	0,41 **
Pourcentage de patients sans progression radiographique	46 %	53 %, NS
Pourcentage de patients sans modification de l'érosion	52 %	60 %, NS

Dans l'essai 1, au bout d'un an, 150 patients randomisés au départ dans le groupe de traitement placebo + MTX ont reçu au moins un cycle de traitement avec Rituximab + méthotrexate.

* p < 0,05.

** p < 0,001.

Abréviation : NS, non significatif.

L'inhibition du taux de progression des dommages articulaires a également été observée sur le long terme. Dans l'essai 1, l'analyse radiographique à 2 ans, chez les patients sous rituximab + méthotrexate, par rapport aux patients sous méthotrexate seul, a démontré : une réduction significative de la progression des dommages articulaires structuraux et une proportion significativement supérieure de patients sans progression des dommages articulaires au-delà de 2 ans.

Résultats sur la fonction physique et la qualité de vie :

Des diminutions significatives de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) et des scores de fatigue (FACIT-Fatigue) ont été observées chez les patients traités par le rituximab comparés à ceux traités par méthotrexate seul. La proportion de patients atteignant une différence minimale cliniquement pertinente (MCID) de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) (définie par la diminution du score total individuel > 0,22), a également été plus élevée chez les patients sous rituximab que sous méthotrexate seul (Tableau 12).

Une amélioration significative de la qualité de vie a été démontrée avec une amélioration significative à la fois du score de capacité physique (PHS) et du score de capacité mentale (MHS) du SF-36. De plus, une proportion plus élevée de patients a atteint des différences minimales cliniquement pertinentes (MCIDs) pour ces scores (Tableau 12).

Tableau 12. Résultats des scores de fonction physique et de qualité de vie à 24 semaines dans l'essai 1

Résultats(1)	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1 000 mg)
	n = 201	n = 298
Évolution moyenne de l'indice d'incapacité HAQ-DI	0,1	-0,4 ***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Évolution moyenne de l'indice de fatigue FACIT-T	-0,5	-9,1 ***
	n = 197	n = 294
Évolution moyenne du score physique (PHS) du SF-36	0,9	5,8 ***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 % ***
Évolution moyenne du score mental (MHS) du SF-36	1,3	4,7 **
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 % *

(1) Résultats à 24 semaines.

Différences significatives par rapport au placebo à la première évaluation :

* p < 0,05,

** p < 0,001,

*** p ⩽ 0,0001.

MCID HAQ-DI ⩾ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33.

Efficacité chez les patients séropositifs aux auto-anticorps (FR et/ou anti-CCP) :

Une meilleure efficacité a été observée chez les patients séropositifs au facteur rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-CCP (anticorps antipeptides citriques citrullinés), traités par le rituximab en association au MTX, comparés aux patients séronégatifs à ces auto-anticorps.

Les résultats d'efficacité chez les patients traités par le rituximab ont été analysés selon leur statut d'auto-anticorps avant le début du traitement. À la 24^e semaine, les patients séropositifs au FR et/ou aux anti-CCP lors de l'inclusion ont eu une probabilité significativement augmentée d'obtenir une réponse aux critères ACR20 et ACR50, comparés aux patients séronégatifs (p = 0,0312 et p = 0,0096) (Tableau 13). À la semaine 48, cette observation s'est confirmée avec également une augmentation significative de la probabilité d'obtenir une réponse ACR70 chez les patients séropositifs aux auto-anticorps. À la semaine 48, les patients séropositifs avaient 2 à 3 fois plus de chance d'obtenir une réponse ACR que les patients séronégatifs. Les patients séropositifs ont également montré une diminution du score DAS28-VS significativement plus importante que les patients séronégatifs (Figure 1).

Tableau 13. Synthèse de l'efficacité en fonction des statuts des auto-anticorps à l'inclusion

	Semaine 24		Semaine 48	
	Séropositifs (n = 514)	Séronégatifs (n = 106)	Séropositifs (n = 506)	Séronégatifs (n = 101)
ACR20 (%)	62,3 *	50,9	71,1 *	51,5
ACR50 (%)	32,7 *	19,8	44,9 **	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9 *	6,9
Réponse EULAR (%)	74,8 *	62,9	84,3 *	72,3
Évolution moyenne du DAS28-VS	-1,97 **	-1,50	-2,48 ***	-1,72

Les seuils de significativité sont définis par :

* p < 0,05,

** p < 0,001,

*** p < 0,0001.

Figure 1 : Évolution depuis l'inclusion du score DAS28-VS selon le statut d'auto-anticorps à l'inclusion

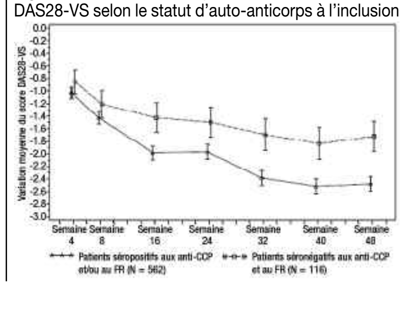

Efficacité à long terme après plusieurs cycles de traitement :
Sur plusieurs cycles de traitement et dans toutes les populations de patients étudiées (Figure 2), le traitement par le rituximab associé au méthotrexate a montré une amélioration prolongée des signes cliniques et des symptômes de la PR (selon les scores ACR, DAS28-VS, et les réponses EULAR). Il a été observé une amélioration soutenue de la fonction physique mesurée par le score HAQ-DI et la proportion de patients atteignant le MCID pour le score HAQ-DI.

Figure 2 : Réponses ACR pour 4 cycles de traitement mesurées 24 semaines après chaque cycle (par patient, par visite) chez les patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF (n = 146)

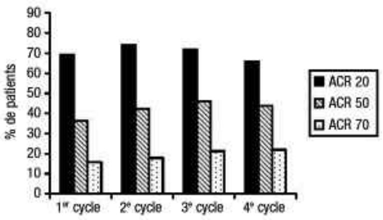

Résultats des analyses biologiques :
Au total, 392/3 095 (12,7 %) patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont eu des taux d'anticorps humains anti-chimériques (HACA positif) dans les études cliniques, après un traitement par le rituximab. L'émergence des HACA n'a pas été associée à une détérioration clinique ou à un risque accru de réactions aux perfusions ultérieures chez ces patients. La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le rituximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite auto-immune. Voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

<u>Expérience clinique dans la granulomatose avec polyangéite (Wegener) et la polyangéite microscopique :</u>
Au total, 197 patients âgés de 15 ans et plus atteints de granulomatose avec polyangéite (75 %) et de polyangéite microscopique (24 %) sévères actives ont été inclus et traités dans un essai de non-infériorité versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle, multicentrique.
Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 afin de recevoir soit du cyclophosphamide par voie orale une fois par jour (2 mg/kg/jour) pendant 3 à 6 mois, soit du rituximab (375 mg/m^2) une fois par semaine pendant 4 semaines. Tous les patients inclus dans le bras cyclophosphamide ont reçu de l'azathioprine en traitement d'entretien durant la période de suivi. Les patients des deux bras ont reçu 1 000 mg de méthylprednisolone en bolus intraveineux (IV) (ou un autre glucocorticoïde à une dose équivalente) par jour les jours 1 à 3, suivi par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). La diminution progressive de la dose de prednisone devait être terminée dans un délai de six mois à partir du début du traitement à l'essai.
Le critère d'évaluation principal a été l'obtention d'une rémission complète à 6 mois, définie par un score d'activité de la vascularite de Birmingham pour la granulomatose de Wegener (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) de 0, et l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes. La marge de non-infériorité pré-spécifiée pour la différence entre les traitements a été de 20 %. L'essai a démontré la non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide pour l'obtention d'une rémission complète (RC) à 6 mois (Tableau 14).
L'efficacité a été observée chez les patients présentant une maladie nouvellement diagnostiquée et chez les patients présentant une maladie récidivante (Tableau 15).

Tableau 14. Pourcentage de patients ayant atteint une rémission complète à 6 mois (Population en intention de traiter*)

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Différence entre les traitements (Rituximab-cyclophosphamide)
Taux	63,6 %	53,1 %	10,6 % IC à 95,1 %[b] (-3,2 % ; 24,3 %)[a]

IC = intervalle de confiance.
* Imputation la plus défavorable des cas.
a) La non-infériorité a été démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'intervalle de confiance (-3,2 %) était supérieure à la marge de non-infériorité prédéterminée (-20 %).
b) L'intervalle de confiance à 95,1 % reflète une erreur supplémentaire alpha de 0,001 afin de tenir compte de l'analyse intermédiaire d'efficacité.

Tableau 15. Rémission complète à 6 mois selon le statut de la maladie

	Rituximab	Cyclophosphamide	Différence (IC à 95 %)
Tous les patients	n = 99	n = 98	
Patients nouvellement diagnostiqués	n = 48	n = 48	
Patients en rechute	n = 51	n = 50	
Rémission complète			
Tous les patients	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2 ; 24,3)
Patients nouvellement diagnostiqués	60,4 %	64,6 %	-4,2 % (-23,6 ; 15,3)
Patients en rechute	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8 ; 43,6)

L'imputation la plus défavorable est appliquée en cas de données manquantes.

Rémission complète à 12 et 18 mois :
Dans le groupe rituximab, 48 % des patients ont obtenu une RC à 12 mois, et 39 % des patients présentaient une RC à 18 mois. Chez les patients traités par le cyclophosphamide (suivi par l'azathioprine pour maintenir la rémission complète), 39 % des patients ont obtenu une RC à 12 mois, et 33 % des patients présentaient une RC à 18 mois. Entre 12 et 18 mois, 8 rechutes ont été observées dans le groupe rituximab comparées à quatre dans le groupe cyclophosphamide.

Retraitement avec le rituximab :
Sur la base du jugement de l'investigateur, 15 patients ont reçu un deuxième cycle de rituximab pour le traitement d'une rechute de la maladie survenue entre 6 et 18 mois après le premier cycle de rituximab. Les données limitées de cet essai ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité des cycles ultérieurs de rituximab chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique.
Un traitement immunosuppresseur prolongé peut être approprié notamment chez les patients à risque de rechute (c'est-à-dire antécédents de rechute précoce et GPA, ou patients présentant une reconstitution lymphocytaire B associée à la présence d'anticorps PR3 ANCA). Lorsque le traitement par le rituximab a permis l'obtention de la rémission, un traitement immunosuppresseur prolongé peut être envisagé afin de prévenir la rechute. L'efficacité et la sécurité d'un traitement d'entretien par le rituximab n'ont pas été établies.

Évaluations biologiques :
Au total, 23/99 (23 %) patients traités par le rituximab au cours de l'essai se sont avérés positifs pour les HACA à 18 mois. Aucun des 99 patients traités par le rituximab n'était positif aux HACA lors de la sélection. La signification clinique de l'apparition d'HACA chez les patients traités par le rituximab n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lymphomes non hodgkiniens :
A partir d'une étude pharmacocinétique d'une population de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (n = 298) ayant reçu en perfusion unique ou répétée du rituximab seul ou en association avec une chimiothérapie « CHOP » (les doses administrées de rituximab allant de 100 à 500 mg/m^2), la clairance non spécifique (CL_1), la clairance spécifique (CL_2), probablement fonction des lymphocytes B ou de la masse tumorale, et le volume de distribution du compartiment central (V_1) ont été estimés respectivement à 0,14 L/jour, 0,59 L/jour et 2,7 L. La demi-vie médiane d'élimination terminale estimée du rituximab était de 22 jours (valeurs extrêmes, 6,1 à 52 jours). Le taux initial de cellules CD19-positives et la taille des lésions tumorales mesurables ont contribué à la variabilité de la CL_2 du rituximab, d'après les données issues de 161 patients ayant reçu 375 mg/m^2 en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines. Les patients ayant un nombre plus élevé de cellules CD19-positives ou avec une masse tumorale de taille plus importante avaient une CL_2 plus élevée. Cependant, une grande part de la variabilité inter-individuelle de la CL_2 persistait après correction du nombre de cellules CD19-positives et de la taille des lésions tumorales. V_1 variait en fonction de la surface corporelle et de la chimiothérapie « CHOP ». Cette variabilité de V_1 (27,1 % et 19,0 %) liée respectivement à la surface corporelle (1,53 à 2,32 m^2) et à l'association à une chimiothérapie « CHOP » a été relativement faible. L'âge, le sexe, la race et l'état général selon le score OMS ne modifiaient pas la pharmacocinétique du rituximab. Cette analyse suggère que l'ajustement des doses de rituximab en fonction des différentes covariables testées ne devrait pas entraîner une diminution significative de la variabilité pharmacocinétique.
La C_{max} moyenne après la quatrième perfusion de rituximab, administré en perfusion intraveineuse à la dose de 375 mg/m^2 une fois par semaine pendant 4 semaines chez 203 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien non précédemment traité par le rituximab, a été de 486 µg/mL (valeurs extrêmes, 77,5 à 996,6 µg/mL). Le rituximab a été détecté dans le sérum des patients 3 à 6 mois après la fin du dernier traitement.
Lors de l'administration de rituximab à la dose de 375 mg/m^2 en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 8 semaines à 37 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien, la C_{max} moyenne a augmenté après chaque perfusion, à partir d'une valeur moyenne de 243 µg/mL (valeurs extrêmes, 16 à 582 µg/mL) après la première perfusion jusqu'à 550 µg/mL (valeurs extrêmes, 171 à 1 177 µg/mL) après la huitième perfusion.
Le profil pharmacocinétique du rituximab administré en 6 perfusions de 375 mg/m^2 en association à 6 cycles de chimiothérapie « CHOP » a été similaire à celui observé avec le rituximab seul.

Leucémie lymphoïde chronique :
Le rituximab a été administré en perfusion intraveineuse à la posologie de 375 mg/m^2 pour le premier cycle, puis augmentée à 500 mg/m^2 pour chacun des 5 cycles suivants, en association à la fludarabine et cyclophosphamide chez les patients atteints de LLC. La C_{max} moyenne (N = 15) a été de 408 µg/mL (valeurs extrêmes, 97 à 764 µg/mL) après la cinquième perfusion de 500 mg/m^2 et la demi-vie terminale moyenne a été de 32 jours (valeurs extrêmes, 14 à 62 jours).

Polyarthrite rhumatoïde :
Après deux perfusions IV de 1 000 mg de rituximab effectuées à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne était de 20,8 jours (8,58 à 35,9 jours), la clairance systémique moyenne était de 0,23 L/jour (0,091 à 0,67 L/jour), et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 4,6 L (1,7 à 7,51 L). L'analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur les mêmes données a conduit à des valeurs moyennes similaires pour la clairance systémique et la demi-vie, c'est-à-dire respectivement 0,26 L/jour et 20,4 jours. Cette analyse a également révélé que la surface corporelle et le sexe constituaient les covariables les plus importantes pour expliquer la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques. Après ajustement par rapport à la surface corporelle, les sujets de sexe masculin avaient un volume de distribution plus important et une clairance plus rapide que les sujets de sexe féminin. Ces différences pharmacocinétiques liées au sexe ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et ne nécessitent donc aucune adaptation posologique. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.
La pharmacocinétique du rituximab a été évaluée après deux administrations IV de 500 mg et 1 000 mg aux jours 1 et 15 dans quatre études. Pour toutes les études, et dans la limite des doses étudiées, la pharmacocinétique du rituximab a été dose-dépendante. Après la première perfusion, la C_{max} moyenne sérique du rituximab variait de 157 à 171 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et de 298 à 341 µg/mL à la dose 2 x 1 000 mg. Après la deuxième perfusion, la C_{max} moyenne variait entre 183 et 198 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et de 355 à 404 µg/mL à la dose 2 x 1 000 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne variait de 15 à 16 jours à la dose 2 x 500 mg, et de 17 à 21 jours à la dose 2 x 1 000 mg. La C_{max} moyenne était 16 à 19 % plus élevée après la deuxième perfusion qu'après la première pour les 2 doses.
La pharmacocinétique du rituximab a été évaluée après deux administrations IV de 500 mg et de 1 000 mg lors du deuxième cycle de traitement. La C_{max} moyenne sérique du rituximab après la première perfusion variait de 170 à 175 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et de 317 à 370 µg/mL à la dose 2 x 1 000 mg. La C_{max} après la deuxième perfusion a été de 207 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et variait de 377 à 386 µg/mL à la dose 2 x 1 000 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne après la deuxième perfusion du deuxième cycle de traitement, était de 19 jours à la dose 2 x 500 mg, et variait de 21 à 22 jours à la dose 2 x 1 000 mg. Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab ont été comparables sur les deux cycles de traitement.
Après le même schéma posologique (2 x 1 000 mg, IV, à 2 semaines d'intervalle), les paramètres pharmacocinétiques des patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF étaient comparables, avec une concentration sérique maximale moyenne de 369 µg/mL et une demi-vie terminale moyenne de 19,2 jours.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique :
Sur la base de l'analyse des données pharmacocinétiques de population recueillies chez 97 patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique ayant reçu quatre doses de rituximab à 375 mg/m^2 une fois par semaine, la demi-vie d'élimination terminale médiane estimée a été de 23 jours (comprise entre 9 et 49 jours).
La clairance moyenne et le volume de distribution du rituximab ont été respectivement de 0,313 L/jour (comprise entre 0,116 et 0,726 L/jour) et de 4,50 L (compris entre 2,25 et 7,39 L). Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez ces patients apparaissent similaires à ceux observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rituximab s'est révélé hautement spécifique de l'antigène CD20 des lymphocytes B. Les études de toxicité chez le singe cynomolgus n'ont révélé aucun autre effet que la diminution pharmacologique prévue du nombre des lymphocytes B dans le sang circulant et les tissus lymphoïdes.
Des études de toxicité sur le développement ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 100 mg/kg (traitement les 20 à 50e jours de la gestation) et n'ont révélé aucune fœtotoxicité imputable au rituximab. On a cependant observé, dans les organes lymphoïdes des fœtus, une déplétion pharmacologique des lymphocytes B dépendant de la dose ; cette déplétion persistait après la naissance et s'accompagnait d'une diminution des taux d'IgG chez le nouveau-né animal. Chez ces animaux, les numérations des lymphocytes B se sont normalisées dans les 6 mois suivant la naissance et n'ont pas interféré sur la réaction à la vaccination.
Les tests standards de recherche du pouvoir mutagène n'ont pas été effectués, car ils ne peuvent pas s'appliquer à cette molécule.
Il n'a pas été effectué d'étude à long terme chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène du rituximab.
Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour déterminer les effets du rituximab sur la fertilité. D'une manière générale, les études de toxicité réalisées chez le singe cynomolgus n'ont mis en évidence aucun effet délétère sur les organes de la reproduction chez les mâles ou les femelles.

DP INCOMPATIBILITÉS

Il n'a pas été observé d'incompatibilité entre le rituximab et les poches et tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyéthylène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon fermé :
- Durée de conservation des flacons à 100 mg : 18 mois.
- Durée de conservation des flacons à 500 mg : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après dilution :
La solution diluée de rituximab pour perfusion est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures entre +2 °C et +8 °C et pendant 12 heures supplémentaires à température ambiante (sans dépasser une température de 30 °C).
Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre +2 °C et +8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Truxima est conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.
Prélever de façon aseptique la quantité nécessaire de Truxima et diluer Truxima dans une poche à perfusion contenant une solution aqueuse apyrogène et stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de D-glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration comprise entre 1 et 4 mg/mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation de mousse. Prendre les précautions nécessaires pour assurer la stérilité de la solution préparée. Le produit ne comportant ni conservateur antimicrobien ni agent bactériostatique, les manipulations doivent se faire de manière aseptique. Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en néphrologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
AMM EU /1/16/1167/002 ; CIP 3400930105375 (2017, RCP rév 18.05.17) 2 flacons 100 mg.
EU /1/16/1167/001 ; CIP 3400930083031 (2017, RCP rév 18.05.17) 1 flacon 500 mg.
Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894281658 (sol p perf à diluer à 100 mg, flacon 10 ml) : 237,303 €.
UCD 3400894238317 (sol p perf à diluer à 500 mg, flacon 50 ml) : 1186,515 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans :
- la leucémie lymphoïde chronique (LLC) : en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.
- les indications de l'AMM pour : les lymphomes non hodgkiniens (LNH), la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique.

Titulaire de l'AMM : Celltrion Healthcare Hungary Kft, 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410, Hongrie.

BIOGARAN
15, bd Charles-de-Gaulle. 92707 Colombes cdx
Tél : 01 55 72 41 00. Fax : 01 55 72 42 00

TUBERTEST ®

dérivé protéinique purifié de tuberculine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (voie intradermique) : Flacon contenant 10 tests de 0,1 ml à 5 UI, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose**

Tuberculine (dérivé protéinique purifié) .... 5 UI

Excipients : phénol, polysorbate 80, solution saline tamponnée (phosphate monopotassique, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, eau ppi).

Excipients à effet notoire : sodium, potassium.

* Pour une dose de 0,1 ml.

DC INDICATIONS

Tubertest est utilisé pour rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine comme aide au dépistage d'une infection par un bacille tuberculeux ou comme contrôle pré ou postvaccinal du vaccin BCG. Des tests répétés chez les personnes non infectées ne les sensibilisent pas à Tubertest.

Ce médicament est uniquement à usage diagnostic.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée pour la réalisation d'un test est de 0,1 ml de Tubertest, correspondant à 5 UI de tuberculine DPP-S.

La présentation proposée est un flacon permettant la réalisation de 10 tests tuberculiniques de 0,1 ml à 5 UI.

MODE D'ADMINISTRATION :

Une seringue et des aiguilles stériles à usage unique doivent être utilisées pour chaque sujet afin d'éviter la transmission d'agents infectieux d'un sujet à un autre.

Le site d'injection est la face antérieure de l'avant-bras. Désinfecter le site d'injection et laisser sécher.

Le bouchon du flacon doit être également désinfecté. Attendre que le bouchon soit sec et insérer l'aiguille dans le flacon. Prélever 0,1 ml (5 UI par dose) de Tubertest dans une seringue de 1 ml calibrée en dixième. Des précautions doivent être prises afin d'éviter l'injection d'air en excès lors du prélèvement de chaque dose pour ne pas créer de surpression dans le flacon, pouvant entraîner une fuite du produit lors du prélèvement.

Utiliser ensuite une aiguille courte pour l'injection intradermique (de préférence de calibre 26 ou 27 gauges). La seringue étant tenue tangentiellement par rapport à la peau, elle est introduite dans la couche intradermique de la peau, le biseau de l'aiguille tourné vers le haut, et la dose est injectée lentement par voie intradermique. Injecter 0,1 ml de solution.

Si l'injection intradermique est pratiquée correctement, on voit apparaître une papule pâle (en « peau d'orange »), bien délimitée au point d'injection d'environ 10 mm de diamètre. Cette papule s'atténue en quelques minutes et ne nécessite pas de pansement.

Si une goutte de sang apparaît lorsque l'aiguille est retirée, tamponner doucement avec une gaze afin d'absorber le saignement mais sans appuyer fortement au point d'injection afin de ne pas enlever de la tuberculine, ce qui pourrait perturber la validité du test.

Si l'injection n'est pas réalisée correctement (pas de papule formée par exemple), le test doit être immédiatement répété sur un autre site, à au moins 5 cm du 1er site d'injection.

Lecture :

La lecture du test doit être réalisée par un professionnel de santé qualifié 48 à 72 heures après administration du produit.

Le test devra toujours être interprété en fonction du contexte médical et du risque de développer la tuberculose.

La réactivité au test se traduit par une induration habituellement accompagnée d'un érythème. Seule l'induration distincte et palpable doit être mesurée (en mm) dans son diamètre le plus large. La réaction tuberculinique devra être considérée comme positive lorsque la taille de l'induration est de 5 mm ou plus.

La présence et la taille de nécrose et d'œdème (si présents) doivent aussi être enregistrées, même si elles ne sont pas utilisées dans l'interprétation du test (cf Effets indésirables).

Certaines conditions peuvent affecter la validité du test. Voir Faux positifs et Faux négatifs en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants du produit (cf Composition : liste des excipients) ou réaction allergique ou anaphylactique survenue lors d'une précédente administration.
- Personne ayant eu une réaction tuberculinique sévère (avec vésicule, ulcération, nécrose ou choc anaphylactique) lors d'un précédent test.
- Personne ayant des brûlures importantes ou de l'eczéma en raison du risque augmenté de réactions sévères ou indésirables .
- Personne ayant un antécédent documenté de tuberculose active ou un traitement contre une infection tuberculeuse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée. Il pourrait en résulter une réaction faussement négative.

Ne pas injecter par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est à dire « sans potassium ».

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est à dire « sans sodium ».

La survenue de réaction allergique chez les personnes sensibles à l'un des composants du produit doit être évaluée. Avant administration, des précautions appropriées pour prévenir une allergie ou d'autres réactions doivent être prises. Cela inclut une revue des antécédents du patient concernant une éventuelle hypersensibilité au produit ou à des produits similaires, un test déjà réalisé avec Tubertest, la présence de contre-indications à Tubertest et l'état de santé du patient au moment du test.

Comme avec d'autres produits, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié tel qu'une solution d'épinéphrine (adrénaline) en cas d'éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité suite à l'injection du produit.

Faux positifs :

Un test positif ne signifie pas que le sujet présente une infection à *M. tuberculosis.* Le test peut être positif en cas d'infection par d'autres mycobactéries ou chez un sujet antérieurement vacciné par le BCG. De même, la réaction cutanée à la tuberculine n'indique pas nécessairement la présence d'une tuberculose active ; toute personne présentant une réactivité à la tuberculine doit être évaluée par d'autres méthodes diagnostiques.

Faux négatifs :

Toutes les personnes infectées par *M. tuberculosis* ne présentent pas une réaction d'hypersensibilité retardée à Tubertest.

L'absence de réaction à la tuberculine est fréquente chez les nourrissons de moins de 6 semaines infectés par *M. tuberculosis*, du fait de l'immaturité de leur système immunitaire. Par ailleurs, chez les personnes âgées et les individus testés pour la première fois, la réaction peut se développer lentement et n'atteindre son maximum qu'après 72 heures.

Enfin, une immunité à médiation cellulaire compromise ou supprimée peut causer des réactions faussement négatives. Un nombre important de facteurs ont été associés à une réactivité à la tuberculine réduite même en présence d'infection tuberculeuse. Ces facteurs incluent des infections virales (rougeole, oreillons, rubéole, infection au VIH), l'administration préalable de vaccins à virus atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune) (cf Interactions), une tuberculose massive, des infections bactériennes et fongiques, des déséquilibres métaboliques, des maladies affectant les organes lymphoïdes, des traitements immunosuppresseurs, des cancers et le stress.

DC INTERACTIONS

Possibilité de négativation transitoire :

- en cas d'administration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs.

La réactivité à Tubertest peut être diminuée temporairement après une vaccination par un vaccin à virus vivant atténué ; il est conseillé de décaler le test tuberculinique à plus de 1 mois après cette vaccination. Si le test doit être réalisé en même temps qu'un vaccin à virus vivant atténué (comme la rougeole), l'administration du Tubertest et du vaccin doivent se faire avec des seringues séparées, à des lieux d'injection distincts et préférentiellement sur des membres différents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal. Il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer un risque tératogène ou fœtotoxique lorsque le produit est administré à la femme enceinte. L'administration de Tubertest à la femme enceinte ne doit se faire qu'en cas de nécessité particulière.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

L'information sur la tolérance de Tubertest a été obtenue lors d'essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.

Une induration au site d'injection de Tubertest est la réaction attendue pour un test positif.

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont classés selon la terminologie MedDRA (par classes de système d'organes et par fréquence) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Certains événements indésirables ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Tubertest. Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme « indéterminée ».

Affections du système immunitaire :

- Rare : hypersensibilité, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire.

Affections du système nerveux :

- Fréquence indéterminée : présyncope, syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : stridor, dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : rash, rash généralisé.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent (au site d'injection) : douleur, prurit, gêne.
- Peu fréquent (au site d'injection) : érythème ou rash cutané (sans induration) ; hémorragie et hématome.
- Très rare (au site d'injection) : vésicules, ulcération, nécrose, cicatrice.
- Fréquence indéterminée : fièvre.

Description d'effets indésirables particuliers :

Des érythèmes ou rash cutanés (sans induration) au site d'injection ont été observés dans les 12 heures après l'administration du produit. Ces réactions n'indiquent pas une infection tuberculeuse.

Les hématomes au site d'injection ont été observés jusqu'à 3 jours après l'administration du test.

Des vésicules, ulcérations ou nécroses peuvent apparaître au site d'injection chez les sujets très réactifs.

Des cicatrices peuvent persister suite à de fortes réactions positives.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose standard de Tubertest est de 5 UI. L'utilisation d'une dose supérieure peut être associée à des réactions faussement positives.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Diagnostic de la tuberculose (code ATC : V04CF01).

Tubertest est préparé à partir d'un lot initial de dérivé protéinique purifié de tuberculine (PPD-CT68), lui-même obtenu par culture de *Mycobacterium tuberculosis* humain sur milieu synthétique exempt de protéine. La composition exacte des tests tuberculiniques varie en fonction des souches utilisées en production. Les tuberculines doivent être testées cliniquement chez l'homme par rapport à une tuberculine de référence afin de pouvoir être comparées les unes aux autres en termes de sensibilité et de spécificité.

Des études indépendantes menées par le U.S Public Health Service (service de santé publique des États-Unis) chez l'homme ont permis de déterminer la quantité de PPD-CT68 en solution stabilisée nécessaire pour être bioéquivalente à la tuberculine DPP-S (en solution tamponnée par phosphate, sans Tween 80) en considérant comme standard la concentration de 5 unités US (UT) de tuberculine DPP-S.

La réaction tuberculinique est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire due à une restimulation locale des lymphocytes circulants préalablement sensibilisés aux antigènes mycobactériens. La réaction se manifeste par une induration provoquée par une vasodilatation locale et une infiltration de cellules. Des vésicules et des nécroses ont parfois été observées. Une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant un œdème et un érythème peuvent aussi avoir lieu. De façon classique, la réaction d'hypersensibilité retardée commence 5 à 6 heures après l'administration du produit, et est maximale de 48 à 72 heures après. Cliniquement, la réaction d'hypersensibilité à la tuberculine est la manifestation d'une infection antérieure par *Mycobacterium tuberculosis* ou par une autre bactérie non tuberculeuse. Dans la plupart des cas, la sensibilisation est induite par une infection naturelle à une mycobactérie ou par la vaccination par le BCG.

Lors d'une étude clinique comparative contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluant 779 sujets, Tubertest a démontré une forte sensibilité (95,4 %), une haute spécificité (95,7 %) et des diamètres d'induration similaires à ceux de la tuberculine PPD-RT23 (référence OMS). Dans cette même étude clinique, la concordance des résultats obtenue avec Tubertest et la Tuberculine Mérieux a été satisfaisante, bien que Tubertest ait induit plus fréquemment des diamètres d'indurations plus petits que ceux induits par la Tuberculine Mérieux.

DP INCOMPATIBILITÉS

Tubertest ne doit pas être mélangé avec d'autres produits dans la même seringue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Ne pas utiliser après la date de péremption.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après 1re ouverture du flacon : le produit peut être conservé pendant 28 jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Le non-respect des conditions de conservation de Tubertest entraîne une perte d'efficacité du produit et des résultats de tests erronés.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tubertest doit être inspecté visuellement avant son administration. Il ne doit pas contenir d'éléments étrangers ni présenter de coloration. Si cela était le cas, le produit ne devrait pas être administré.

Cf également Posologie/Mode d'administration.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935395504 (2002, RCP rév 28.01.16) bte de 1.

Prix : 8,63 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Sanofi Pasteur Europe

14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél : 08 00 55 56 58

TUSSIDANE ®

dextrométhorphane

FORMES/PRÉSENTATIONS

Tussidane sirop :

Sirop à 1,5 mg/ml : Flacons de 125 ml et de 250 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml (avec graduation de 2,5 ml).

Tussidane comprimé :

Comprimé pelliculé sécable à 30 mg (rond ; blanc) : Boîte de 12, sous plaquettes thermoformées.

Tussidane sans sucre solution buvable :

Solution buvable (jaune brun) *à 1,5 mg/ml édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique :* Flacons de 125 ml et de 250 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml (avec graduation de 2,5 ml).

COMPOSITION

Sirop : *p c mes 5 ml*

Dextrométhorphane bromhydrate .... 7,5 mg

Excipients : benzoate de sodium, arôme orange (limonène, éthanol, propylène glycol), saccharose, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Une ½ cuillère-mesure (graduation 2,5 ml) contient 3,75 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Teneur en saccharose (sirop) : 3,6 g/5 ml.

Teneur en sodium (sirop) : 1,99 mg/5 ml.

Comprimé : *p cp*

Dextrométhorphane bromhydrate .... 30 mg

Excipients : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs.

Pelliculage : copolymère basique de méthacrylate de butyle (solution à 12,5 pour cent), talc, dioxyde de titane (E171), stéarate de magnésium, macrogol 6000.

Solution buvable sans sucre : *p c mes 5 ml*

Dextrométhorphane bromhydrate .... 7,5 mg

Excipients : maltitol liquide, benzoate de sodium, saccharine sodique, caramel en poudre (E150), acide citrique monohydraté, eau purifiée, arôme caramel (acétyl méthyl carbinol, vanilline, héliotropine, maltol, gamma nonalactone, propylèneglycol).

Une ½ cuillère-mesure (graduation 2,5 ml) contient 3,75 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Excipient à effet notoire : maltitol liquide.

DC INDICATIONS

Sirop :

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

Comprimé :

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

Solution buvable sans sucre :

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Sirop et solution buvable sans sucre :

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours).

La posologie habituelle du dextrométhorphane est :

- chez l'enfant de plus de 30 mois : 0,25 mg/kg/prise, soit 1 mg/kg/jour ;
- chez l'adulte : 15 à 30 mg par prise. Ne pas dépasser 120 mg par jour.

A répartir en 3 à 4 prises espacées d'au moins 4 heures.

Adulte et enfant de plus de 15 ans :

3 à 4 cuillères à soupe par jour sans dépasser 6 cuillères à soupe. Une cuillère à soupe de 15 ml contient 22,5 mg de dextrométhorphane. Les prises devront être espacées d'au moins 4 heures.

Enfant :

- de 30 mois à 6 ans : 13 à 20 mg de dextrométhorphane par jour, soit ½ cuillère-mesure (2,5 ml) 4 à 6 fois par jour selon l'âge ;
- de 6 à 12 ans : 20 à 35 mg de dextrométhorphane par jour, soit 3 à 4 cuillères-mesure (5 ml) par jour selon l'âge ;
- de 12 à 15 ans : 35 à 50 mg de dextrométhorphane par jour, soit 4 à 6 cuillères-mesure (5 ml) par jour selon l'âge.

Comprimé :

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans.

Chez l'adulte, la dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 15 à 30 mg, la dose quotidienne maximale est de 120 mg.

La posologie habituelle du dextrométhorphane est de ½ comprimé à 1 comprimé 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 4 comprimés par jour.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 5 jours sans avis médical.

Sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le traitement doit être limité aux horaires où survient la toux, sans dépasser les doses préconisées.
Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants du comprimé, du sirop ou de la solution buvable (cf Composition).
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles (cf Interactions).
- Allaitement.

Sirop et solution buvable sans sucre :
- Enfant de moins de 30 mois.

Comprimé :
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux, qui requièrent un traitement étiologique spécifique, ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- La prise de ce médicament est déconseillée avec les IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène, ou avec l'oxybate de sodium (cf Interactions).
- La prise d'alcool (boissons ou comme excipient) est déconseillée (cf Interactions).
- Le dextrométhorphane peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphane à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphane doit faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Le dextrométhorphane est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphane. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi Interactions).

Sirop :
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,99 mg de sodium pour 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Solution buvable sans sucre :
Ce médicament contient du maltitol liquide. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale sera diminuée de 50 % et pourra éventuellement être augmentée du quart, en fonction de la tolérance et des besoins.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :
(Cf Contre-indications)
- IMAO irréversibles : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
- Cinacalcet : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de dextrométhorphane avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
- IMAO-A réversibles, linézolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du dextrométhorphane. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

A prendre en compte :
- Autres médicaments sédatifs (cf. paragraphe introductif) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Analgésiques morphiniques agonistes : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Méthadone : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques, benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Inhibiteurs du CYP2D6 : le dextrométhorphane est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphane plusieurs fois supérieures à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphane ont augmenté jusqu'à 20 fois, entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphane au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol et la perphénazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphane. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphane ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphane.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphane.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphane par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En conséquence, l'utilisation ponctuelle du dextrométhorphane ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :
Le dextrométhorphane passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez les nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses suprathérapeutiques.
En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sirop, comprimé, solution buvable sans sucre :
Possibilité de somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements, constipation, réactions allergiques, à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement bronchospasme.

Solution buvable sans sucre :
En raison de la présence de maltitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Clinique :
Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.
Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.
Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.

Traitement :
En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :
- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.
Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.
Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs, sauf associations aux expectorants, alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).
Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le dextrométhorphane est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.
Après administration par voie orale, le dextrométhorphane subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain, la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.
Différents phénotypes d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Le dextrométhorphane non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphane (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.
Le dextrorphane, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Certains sujets présentent un métabolisme ralenti conduisant à la présence prolongée de dextrométhorphane inchangé dans le sang et les urines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Sirop et comprimé :
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Solution buvable sans sucre :
Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après première ouverture du flacon : A conserver maximum 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936226760 (2003, RCP rév 06.01.17) sirop 125 ml.
3400936226821 (2003, RCP rév 06.01.17) sirop 250 ml.
3400941558054 (2011, RCP rév 06.01.17) cp.
3400937985536 (2007, RCP rév 06.01.17) sol buv 125 ml.
3400937985994 (2007, RCP rév 06.01.17) sol buv 250 ml.
Prix : 1,63 € (sirop en flacon de 125 ml).
2,06 € (sirop en flacon de 250 ml).
1,58 € (12 comprimés).
1,63 € (solution buvable en flacon de 125 ml).
2,06 € (solution buvable en flacon de 250 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

TUSSIPAX®

codéine, éthylmorphine (comprimé, sirop), espèces pectorales (sirop)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rouge) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.
Sirop : Flacon de 200 ml, avec cuillère-mesure de 5 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Codéine	10 mg
Éthylmorphine chlorhydrate	10 mg

Excipients : Amidon de maïs, saccharose, gomme arabique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, glycérol, laque aluminique de rouge cochenille A.
Excipients à effet notoire : saccharose, rouge cochenille A.

Sirop :	*p 100 g*
Codéine	0,05 g
Éthylmorphine chlorhydrate	0,05 g
(soit en éthylmorphine : 0,043 g/100 g)	
Extrait fluide hydro-alcoolique d'espèces pectorales*	3,00 g

Excipients : concentré de sirop de baume de Tolu, eau distillée de fleur d'oranger, acide sorbique, alcool, saccharose, arôme abricot Super Alpina (infusion d'abricot, de prune et de cerise, huiles essentielles d'orange et de citron, acétate d'éthyle, butyrate d'éthyle, hexanoate d'allyle, benzaldéhyde, vanilline, éthylvanilline, alcool, eau), eau purifiée.
* Composition : bouillon-blanc, coquelicot, guimauve, mauve, pied-de-chat, tussilage, violette.
Titre alcoolique (v/v) : 4,5 %.
Une cuillère-mesure (5 ml) contient : 0,18 g d'éthanol ; 2,6 g de saccharose.
Une cuillère à soupe (15 ml) contient : 0,54 g d'éthanol ; 7,9 g de saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Comprimé :
Réservé à l'adulte.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux. Les prises doivent être espacées de 6 heures minimum.
Du fait de la présence simultanée de deux antitussifs centraux dans cette spécialité, la codéine et l'éthylmorphine (ou codéthyline), en l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant un antitussif central, la dose quotidienne à ne pas dépasser chez l'adulte est de 60 mg pour la codéine base, et de 60 mg pour le chlorhydrate d'éthylmorphine.
La posologie usuelle est :
- adulte : 1 comprimé par prise, à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin sans dépasser 4 prises par jour.

Populations spécifiques :
- Chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale de Tussipax, doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Population pédiatrique :
Tussipax, comprimé pelliculé n'est pas adapté pour une utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Sirop :
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.
1 cuillère-mesure (5 ml) contient 3 mg de codéine base et 3 mg de chlorhydrate d'éthylmorphine. 1 cuillère à soupe (15 ml) contient 9 mg de codéine base et 9 mg de chlorhydrate d'éthylmorphine.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux. Les prises doivent être espacées de 6 heures minimum.
Du fait de la présence simultanée de deux antitussifs centraux dans cette spécialité, la codéine et l'éthylmorphine (ou codéthyline), en l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant un antitussif central, la dose quotidienne de codéine base à ne pas dépasser est :
- 60 mg chez l'adulte,
- 0,5 mg/kg chez l'enfant de 40 à 50 kg (âgé de 12 ans à environ 15 ans).

et la dose quotidienne de chlorhydrate d'éthylmorphine (codéthyline) à ne pas dépasser est :
- 60 mg chez l'adulte,
- 0,3 mg/kg chez l'enfant de 40 à 50 kg (âgé de 12 ans à environ 15 ans).

La posologie usuelle est :
- Adulte et adolescent de plus de 15 ans (plus de 50 kg de poids corporel) :
  1 cuillère à soupe (15 ml) par prise, à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser la dose de 4 cuillères à soupe par jour.
  Chez le sujet âgé, la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
- Enfant et adolescent de 12 ans à 15 ans (environ 40 à 50 kg de poids corporel) :
  Utilisez la cuillère mesure insérée dans le conditionnement : 1 cuillère-mesure de 5 ml par prise, à

renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser la dose de 4 cuillères-mesure par jour. L'utilisation de Tussipax n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Enfants âgés de moins de 12 ans :
  Tussipax est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (cf Contre-indications).

Populations spécifiques :
En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ces médicaments sont généralement déconseillés en association avec l'alcool (cf Interactions)

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Excipients :
Sirop :

> **Attention :**
> Le titre alcoolique du sirop est de 4,5 ° (4,5 % V/V) soit 0,18 g d'alcool (éthanol) par cuillère-mesure de 5 ml et 0,54 g par cuillère à soupe (15 ml).
> Par conséquent, l'utilisation de ce médicament est dangereuse pour les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Comprimé :
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (rouge cochenille A) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Comprimés et sirop :
Un traitement prolongé de codéine ou de codéthyline (éthylmorphine) à forte dose peut conduire à un état de dépendance.
Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Chez le patient cholécystectomisé, l'éthylmorphine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi (cf Effets indésirables).
La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée lors de l'administration de codéine.
La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (cf Interactions).
Sirop : Ce médicament contient 2,6 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml et 7,9 g de saccharose par cuillère à soupe (15 ml) dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.
Métabolisme par le CYP2D6 :
La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit.
Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés. Les symptômes d'un effet toxique des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.
Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence (%)
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-Américain	3,4 % à 6,5 %
Asiatique	1,2 % à 2 %
Caucasien	3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	1 % à 2 %

Enfants dont la fonction respiratoire est altérée :
L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

- Autres dépresseurs du SNC : analgésiques et antitussifs morphiniques, certains antidépresseurs, antihistaminiques H_1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques autres que benzodiazépines. Majoration de la dépression centrale pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite d'automobiles ou d'utilisation de machines.
- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.
En clinique, les données épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la codéthyline (chlorydrate d'éthylmorphine) est insuffisant pour exclure tout risque.
Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ces médicaments pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
Tussipax est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).
Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui, *a priori*, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ces médicaments.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine et de l'éthylmorphine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.

- Possibilité de : constipation ; somnolence ; états vertigineux ; nausées, vomissements ; syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les sujets cholécystectomisés.
- Rarement : bronchospasme ; réactions cutanées allergiques ; dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Aux doses suprathérapeutiques : il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine ou à l'éthylmorphine.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes chez l'adulte :

- dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée),
- somnolence, rash, vomissements,
- prurit,
- ataxie,
- comprimé : œdème pulmonaire (plus rare), convulsion en cas d'absorption massive.

Signes chez l'enfant (seuil toxique pour la codéine d'une part et l'éthylmorphine d'autre part : 2 mg/kg en prise unique) :

- bradypnée, pauses respiratoires,
- myosis,
- convulsions,
- flush et œdème du visage,
- éruption urticarienne, collapsus,
- rétention d'urine.

Traitement :

- assistance respiratoire,
- naloxone en cas d'intoxication massive,
- comprimé : benzodiazépines en cas de convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussifs, (R = système respiratoire) (Code ATC : R05DA20).
Codéine et éthylmorphine (codéthyline) : alcaloïdes de l'opium, antitussifs d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.
Espèces pectorales (sirop) : phytothérapie à visée antitussive.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Codéine :
Comprimé et sirop :

- Métabolisme hépatique.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).
- Traverse rapidement le placenta et passe dans le lait maternel.

Sirop :

- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 1 heure.
- Environ 10 % de la codéine sont déméthylés et transformés en morphine dans l'organisme.

Chlorhydrate d'éthylmorphine :

- Bonne résorption digestive.
- Métabolisme hépatique.
- Traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I (comprimé).
LISTE II (sirop).
AMM 3400932810574 (1960/94, RCP rév 26.06.17) cp.
3400931096603 (1963/96, RCP rév 22.05.17) sirop.
Prix : 1,65 € (comprimé).
2,14 € (sirop).
Remb Séc soc à 30 %.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

TUSSISÉDAL ® sirop
noscapine, prométhazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop : Flacon de 125 ml avec cuillère-mesure de 5 ml graduée à 2,5 ml.

COMPOSITION	*p c mes*	*p c à s*
Noscapine (DCI) résinate exprimée en noscapine	5 mg	15 mg
Prométhazine (DCI) résinate exprimée en prométhazine	2,5 mg	7,5 mg

Excipients : polysorbate 85, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), métabisulfite de sodium (E 223), huile essentielle d'orange, jaune orangé S (E 110), gomme adragante, saccharose (3,6 g/c mes, 10,8 g/c à s), eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.

POSOLOGIE :
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la noscapine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne maximale de noscapine associée à un antihistaminique à ne pas dépasser est de :

- 60 mg chez l'adulte répartis en 4 prises,
- 0,5 mg/kg chez l'enfant répartis en 4 prises.

La posologie usuelle est de :
Adulte : 1 cuillère à soupe par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 cuillères à soupe par jour.
Sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique : La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
Enfant de plus de 30 mois : Utiliser la cuillère-mesure : ½ cuillère-mesure (graduation à 2,5 ml) par 5 kg de poids de l'enfant.
La dose journalière sera répartie en 2 à 4 prises qui seront espacées de 6 heures.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.
Les prises devront être espacées de 6 heures.
Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.
Agiter le flacon avant emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants et notamment aux dérivés morphiniques, aux antihistaminiques, aux sulfites et aux parabens.

En raison de la présence de *noscapine* :

- Enfant de moins de 30 mois.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (cf Interactions).

En raison de la présence de *prométhazine* :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le sultopride (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire sont à respecter.
Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
Ce médicament contient des sulfites qui peuvent entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Liée à la présence de noscapine :
Prudence en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée.
Liées à la présence de prométhazine :
La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène.
La prométhazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser la noscapine et la prométhazine.
La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.
Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.
Liée à la forme pharmaceutique :
En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Compte tenu de la présence d'une résine carboxylique neutre dans la composition de ce médicament, son absorption se fera à distance d'autres thérapeutiques (plus de 2 heures si possible).
Liée à la présence de noscapine :
Contre-indiquées :

- Agonistes, antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

A prendre en compte :

- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques, en particulier chez le sujet âgé.

Liée à la présence de noscapine et de prométhazine :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux et des antihistaminiques H_1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Liée à la présence de prométhazine :
Déconseillées :
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

A prendre en compte :
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Aspect malformatif (1er trimestre) :
Chez l'animal :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse pour la noscapine et la prométhazine.
En clinique :
- Il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles pour la noscapine et, à ce jour, aucun effet nocif particulier n'a été signalé.
- L'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestre) :
Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique comme la prométhazine ont été rarement décrits :
- des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale...),
- des syndromes extrapyramidaux.

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit par la suite qu'si nécessaire (indication formelle relevant d'un antitussif central), en se limitant à un usage ponctuel.
Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

ALLAITEMENT :
La présence de prométhazine conditionne la conduite à tenir pendant l'allaitement.
Compte tenu d'un passage réel mais faible des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.
Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la noscapine :
Possibilité de : constipation, somnolence.
Rarement : états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.
Liés à la prométhazine :
Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :
Effets neurovégétatifs :
- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration (plus fréquent chez le sujet âgé) ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, mais notamment chez l'enfant, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :
- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- œdème, plus rarement œdème de Quincke ;
- choc anaphylactique ;
- photosensibilisation.

Effets hématologiques :
- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

DC SURDOSAGE

Signes d'un surdosage :
- En noscapine : nausées, vomissements, vertiges, nervosité, agitation, confusion, somnolence. En cas de surdosage massif : coma, dépression respiratoire, convulsions.
- En prométhazine : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), troubles de la conscience, coma.

Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Antitussif opiacé, antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).
Noscapine : dérivé opiacé, antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne ni dépression des centres respiratoires, ni accoutumance, ni toxicomanie.
Prométhazine :
Antihistaminique H_1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :
- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.
Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.
Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.
Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.
La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75-80 %.
La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.
Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.
La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxide notamment, représentent environ 20 % de la dose.
Variation physiopathologique : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931605089 (1965/97).
Non remb Séc soc.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

TUXIUM voie orale

dextrométhorphane bromhydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Antitussifs

TWINRIX

Voir :
VACCIN TWINRIX

TWYNSTA ®

telmisartan, amlodipine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 40 mg/5 mg (ovale, bicouche, gravé du code du produit « A1 » et du logo du laboratoire sur la couche blanche ; bleu et blanc), *à 40 mg/10 mg* (ovale, bicouche, gravé du code du produit « A2 » et du logo du laboratoire sur la couche blanche ; bleu et blanc), *à 80 mg/5 mg* (ovale, bicouche, gravé du code du produit « A3 » et du logo du laboratoire sur la couche blanche ; bleu et blanc) *et à 80 mg/10 mg* (ovale, bicouche, gravé du code du produit « A4 » et du logo du laboratoire sur la couche blanche ; bleu et blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires.

COMPOSITION *p comprimé*

Telmisartan (DCI) ..	40 mg	40 mg	80 mg	80 mg
Amlodipine (DCI) bésilate exprimé en amlodipine	5 mg	10 mg	5 mg	10 mg

Excipients (communs) : silice colloïdale anhydre, bleu brillant FCF (E133), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), stéarate de magnésium, amidon de maïs, méglumine, cellulose microcristalline, povidone K25, amidon prégélatinisé (préparé à partir d'amidon de maïs), hydroxyde de sodium, sorbitol (E420).
Excipient à effet notoire : sorbitol E420 (168,64 mg/cp à 40 mg/5 mg et à 40 mg/10 mg ; 337,28 mg/cp à 80 mg/5 mg et à 80 mg/10 mg).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
Traitement additionnel :
Twynsta 40 mg/5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.
Twynsta 40 mg/10 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg seule.
Twynsta 80 mg/5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/5 mg.
Twynsta 80 mg/10 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/10 mg ou Twynsta 80 mg/5 mg.
Traitement substitutif :
Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de Twynsta contenant les mêmes doses de substances actives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée de ce médicament est d'un comprimé par jour.
La dose maximale recommandée est d'un comprimé par jour contenant 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine. Ce médicament est indiqué comme traitement au long cours.
L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs (cf Interactions).
Traitement additionnel :
Twynsta 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.
Twynsta 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg.
Twynsta 80 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/5 mg.
Twynsta 80 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/10 mg ou Twynsta 80 mg/5 mg.
La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.
Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose, tels que des œdèmes, peuvent passer à Twynsta 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.
Traitement substitutif :
Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de Twynsta contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour.
Patients âgés (> 65 ans) :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.
Insuffisance rénale :
L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. L'association telmisartan/amlodipine doit être utilisée avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.
Insuffisance hépatique :
Twynsta est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications).
L'association telmisartan/amlodipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'association telmisartan/amlodipine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Twynsta peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre Twynsta avec un peu de liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère.
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- L'utilisation concomitante de l'association telmisartan/amlodipine à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse :
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Insuffisance hépatique :
Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies.
L'association telmisartan/amlodipine doit par conséquent être administrée avec prudence chez ces patients.
Hypertension rénovasculaire :
En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.
Insuffisance rénale et transplantation rénale :
Lorsque l'association telmisartan/amlodipine est administrée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.
Hypovolémie intravasculaire :
Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypotension survient au cours du traitement par l'association telmisartan/amlodipine, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :
Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Effets indésirables).

Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :
Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Angor instable, infarctus du myocarde aigu :
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque :
Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classe NYHA III ou IV, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo (cf Pharmacodynamie).

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques :
Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie :
L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être fatale chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.
Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice/risque doit être évalué.
Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :
- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans).
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (cf Interactions).

Sorbitol :
Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Autres précautions :
Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions communes à l'association :
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

A prendre en compte :
- Autres médicaments antihypertenseurs : la baisse de la pression artérielle induite par l'association telmisartan/amlodipine peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.
- Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur : compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques ou les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de ce médicament. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.
- Corticostéroïdes (voie systémique) : réduction de l'effet antihypertenseur.

Interactions liées au telmisartan :
Déconseillées :
- Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.
- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.
- Autres agents antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les AINS (par exemple l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.
- Ramipril : dans une étude, la coadministration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC_{0-24} et de la Cmax du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

A prendre en compte :
- Digoxine : lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Interactions liées à l'amlodipine :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Inhibiteurs du CYP3A4 : lors de l'utilisation concomitante avec l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22 % et de 50 %. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté.
- Inducteurs du CYP3A4 : aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine.
- Pamplemousse et jus de pamplemousse : l'administration concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'administration concomitante de l'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est toutefois pas recommandée chez les patients dans la mesure où la biodisponibilité de l'amlodipine peut augmenter chez certains patients et peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

A prendre en compte :
- Tacrolimus : le risque d'augmentation du taux sanguin du tacrolimus lors d'une administration concomitante avec de l'amlodipine existe mais le mécanisme de cette interaction n'est pas complètement connu. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration de l'amlodipine chez des patients traités par tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et une adaptation de la dose du tacrolimus le cas échéant.
- Ciclosporine : aucune étude d'interaction avec la ciclosporine et l'amlodipine n'a été menée chez des volontaires sains ou toute autre population, à l'exception des patients transplantés rénaux. Chez ces derniers, des augmentations variables des concentrations minimales de ciclosporine ont été observées (moyenne de 0 % - 40 %). Une surveillance des concentrations de ciclosporine doit être envisagée chez les patients transplantés rénaux traités par l'amlodipine, et la dose de ciclosporine devra être réduite si nécessaire.
- Simvastatine : une administration concomitante de doses multiples d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.
- Autres : l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des traitements antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, des antibiotiques et des médicaments hypoglycémiants oraux. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque agent a exercé de manière indépendante son propre effet hypotenseur.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données concernant l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez la femme enceinte sont limitées. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'association telmisartan/amlodipine.

Telmisartan :
L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les études du telmisartan chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II au 1er trimestre de la grossesse ; cependant, un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.
Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Amlodipine :
L'utilisation d'amlodipine ou d'autres inhibiteurs calciques au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet délétère pour le fœtus. Cependant, il peut y avoir un risque d'accouchement prolongé.

ALLAITEMENT :
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du telmisartan et/ou de l'amlodipine au cours de l'allaitement, l'association telmisartan/amlodipine est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

FERTILITÉ :
Aucune donnée d'études cliniques contrôlées avec l'association fixe ou avec chacun des composants pris séparément n'est disponible.
Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée spécifiquement avec l'association de telmisartan et d'amlodipine.
Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles. De même, aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n'a été rapporté avec l'amlodipine (cf Sécurité préclinique).
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes pouvant altérer la fécondation ont été observées avec des inhibiteurs calciques dans des études précliniques et *in vitro*. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent prendre en compte le fait que des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges peuvent survenir au cours du traitement (cf Effets indésirables). La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les œdèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).
Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Twynsta, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Tableau résumé des effets indésirables :
La sécurité d'emploi et la tolérance de Twynsta ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3500 patients, dont plus de 2500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.
Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10) ; fréquent ($\geq$ 1/100 à $<$ 1/10) ; peu fréquent ($\geq$ 1/1000 à $<$ 1/100) ; rare ($\geq$ 1/10 000 à $<$ 1/1000) ; très rare ($<$ 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
Infections et infestations			
Peu fréquent		Infections hautes de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites	
Rare	Cystite	Sepsis, y compris d'évolution fatale[1]	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Peu fréquent		Anémie	
Rare		Thrombocytopénie, éosinophilie	
Très rare			Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			
Rare		Hypersensibilité, réaction anaphylactique	
Très rare			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Peu fréquent		Hyperkaliémie	
Rare		Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)	
Très rare			Hyperglycémie
Affections psychiatriques			
Peu fréquent			Modification de l'humeur
Rare	Dépression, anxiété, insomnie		Confusion
Affections du système nerveux			
Fréquent	Sensations vertigineuses		
Peu fréquent	Somnolence, migraine, céphalées, paresthésies		
Rare	Syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements		
Très rare			Syndrome extrapyramidal

Affections oculaires			
Peu fréquent			Troubles visuels
Rare		Troubles de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Peu fréquent	Vertiges		Acouphènes
Affections cardiaques			
Peu fréquent	Bradycardie, palpitations		
Rare		Tachycardie	
Très rare			Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires			
Peu fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices		
Très rare			Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Peu fréquent	Toux	Dyspnée	Dyspnée, rhinite
Très rare	Pneumopathie interstitielle[(3)]		
Affections gastro-intestinales			
Peu fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées	Flatulences	Modification du transit intestinal
Rare	Vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale	Gêne gastrique	
Très rare			Pancréatite, gastrite
Affections hépatobiliaires			
Rare		Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique[(2)]	
Très rare			Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Peu fréquent	Prurit	Hyperhidrose	Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose
Rare	Eczéma, érythème, rash	Angio-œdème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire	
Très rare			Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Peu fréquent	Arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgie		
Rare	Douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)	
Affections du rein et des voies urinaires			
Peu fréquent		Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë	Troubles de la miction, pollakiurie
Rare	Nycturie		
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu fréquent	Dysfonction érectile		Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fréquent	Œdème périphérique		
Peu fréquent	Asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème		Douleurs
Rare	Malaise	Syndrome pseudogrippal	
Investigations			
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques	Élévation du taux de créatinine sanguine	Prise de poids, perte de poids
Rare	Augmentation de l'uricémie	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine	

(1) Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu.

(2) La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/ d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

(3) Des cas de pneumopathie interstitielle (principalement pneumonie interstitielle et pneumonie à éosinophiles) ont été rapportés depuis la commercialisation du telmisartan.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement :

Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents actifs sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes des canaux calciques (code ATC : C09DB04).

Twynsta associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, l'amlodipine. L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, Twynsta entraîne une réduction efficace et maintenue de la pression artérielle sur 24 heures dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Telmisartan :

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique. Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs *versus* amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Amlodipine :

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines ; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nycthémère.

L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Utilisation chez des insuffisants cardiaques :

Les études hémodynamiques et les essais cliniques utilisant des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraîne pas de dégradation clinique d'après les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC a montré que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbimortalité.

Dans une étude de suivi au long cours de l'amlodipine, contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, sans symptômes cliniques ou observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Telmisartan/amlodipine :

Dans une étude factorielle de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, conduite chez 1461 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ⩾ 95 et ⩽ 119 mmHg), le traitement par chacune des doses de l'association Twynsta a entraîné des réductions de la pression artérielle diastolique et systolique significativement plus importantes et des taux de contrôle tensionnel plus élevés que chacun des composants respectifs pris en monothérapie.

Twynsta a permis d'obtenir des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique sur toute la fourchette des doses thérapeutiques, de − 21,8/− 16,5 mmHg (40 mg/5 mg), − 22,1/− 18,2 mmHg (80 mg/5 mg), − 24,7/− 20,2 mmHg (40 mg/10 mg) et − 26,4/− 20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Une réduction de la pression artérielle diastolique < 90 mmHg a été obtenue chez respectivement 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % des patients. Les valeurs sont ajustées en fonction des valeurs initiales et du pays.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été obtenu au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement. Dans un sous-groupe de 1050 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère (PAD ⩾ 100 mmHg), 32,7-51,8 % des patients ont présenté une réponse suffisante au traitement en monothérapie par telmisartan ou amlodipine. Les variations moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique observées avec une association thérapeutique contenant 5 mg d'amlodipine (− 22,2/− 17,2 mmHg avec 40 mg/ 5 mg ; − 22,5/− 19,1 mmHg avec 80 mg/5 mg) ont été supérieures ou égales à celles observées avec l'amlodipine 10 mg (− 21,0/− 17,6 mmHg) et elles ont été associées à un taux d'œdèmes significativement plus faible (1,4 % avec 40 mg/5 mg ; 0,5 % avec 80 mg/ 5 mg ; 17,6 % avec l'amlodipine 10 mg).

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) réalisées dans un sous-groupe de 562 patients ont confirmé les résultats observés lors des mesures de la pression artérielle systolique et diastolique réalisées en clinique, avec des réductions maintenues sur l'ensemble du nycthémère.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* traitement actif, en groupes parallèles, au total 1097 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodi-

pine 5 mg ont reçu Twynsta (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (5 mg ou 10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses des associations s'est révélée statistiquement significativement supérieure aux deux doses d'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (– 13,6/– 9,4 mmHg avec 40 mg/5 mg, – 15,0/– 10,6 mmHg avec 80 mg/5 mg *versus* – 6,2/– 5,7 mmHg, – 11,1/– 8,0 mmHg avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg) et des taux de contrôle de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec chacune des monothérapies respectives ont été obtenus (56,7 % avec 40 mg/5 mg, 63,8 % avec 80 mg/5 mg *versus* 42 %, 56,7 % avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg). Les taux d'œdèmes ont été significativement plus faibles avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg qu'avec l'amlodipine 10 mg (respectivement 4,4 % *versus* 24,9 %).

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* traitement actif, en groupes parallèles, au total 947 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ont reçu Twynsta (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses de l'association s'est révélée statistiquement significativement supérieure à l'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (– 11,1/– 9,2 mmHg avec 40 mg/10 mg, – 11,3/– 9,3 mmHg avec 80 mg/10 mg *versus* – 7,4/– 6,5 mmHg avec l'amlodipine 10 mg) et des taux de stabilisation de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec la monothérapie ont été obtenus (63,7 % avec 40 mg/10 mg, 66,5 % avec 80 mg/10 mg *versus* 51,1 % avec l'amlodipine 10 mg).

Dans deux études correspondantes de suivi au long cours en ouvert, réalisées sur une période supplémentaire de 6 mois, l'effet de Twynsta a été maintenu sur toute la période d'étude. Il a par ailleurs été montré que certains patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/10 mg ont obtenu une réduction supplémentaire de la pression artérielle lors du passage à Twynsta 80 mg/10 mg.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec Twynsta a été faible, avec seulement 12,7 % des patients sous traitement ayant présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les œdèmes périphériques et les sensations vertigineuses, cf également Effets indésirables. Les effets indésirables rapportés ont été conformes aux effets prévisibles d'après les profils de tolérance des deux composants telmisartan et amlodipine. Aucun effet indésirable nouveau ou plus sévère n'a été observé. Les œdèmes (œdèmes périphériques, œdèmes généralisés et œdèmes) ont été systématiquement moins nombreux chez les patients qui recevaient Twynsta que chez les patients qui recevaient l'amlodipine 10 mg. Dans l'étude factorielle, les taux d'œdèmes ont été de 1,3 % avec Twynsta 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg, 8,8 % avec Twynsta 40 mg/10 mg et 80 mg/10 mg et 18,4 % avec l'amlodipine 10 mg. Chez les patients non contrôlés par l'amlodipine 5 mg, les taux d'œdèmes ont été de 4,4 % avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg et de 24,9 % avec l'amlodipine 10 mg.

L'effet antihypertenseur de Twynsta a été comparable quels que soient l'âge et le sexe ainsi que chez les patients avec et sans diabète.

Twynsta n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le telmisartan a été étudié dans une vaste étude chez 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire (ONTARGET). L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, un angor vasospastique et une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Twynsta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes : La vitesse et le taux d'absorption de Twynsta correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption :

L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution :

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation :

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination :

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La C_{max} et, dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Population pédiatrique (moins de 18 ans) :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe :

Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la C_{max} et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique :

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Étant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées.

Les données précliniques disponibles pour les composants de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan :

Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral. Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard à l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Amlodipine :

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez des rats, on a observé une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des troubles de la survie fœtale et de la survie à la naissance après administration de fortes doses d'amlodipine. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme de 10 mg/jour, basé en mg/m²).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les comprimés doivent être retirés de la plaquette thermoformée juste avant la prise.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/10/648/003 ; CIP3400949464708 (RCP rév 14.06.17) 30 cp 40 mg/5 mg.
EU /1/10/648/005 ; CIP3400949464937 (RCP rév 14.06.17) 90 cp 40 mg/5 mg.
EU /1/10/648/010 ; CIP3400949465248 (RCP rév 14.06.17) 30 cp 40 mg/10 mg.
EU /1/10/648/012 ; CIP3400949465309 (RCP rév 14.06.17) 90 cp 40 mg/10 mg.
EU /1/10/648/017 ; CIP3400949465477 (RCP rév 14.06.17) 30 cp 80 mg/5 mg.
EU /1/10/648/019 ; CIP3400949465538 (RCP rév 14.06.17) 90 cp 80 mg/5 mg.
EU /1/10/648/024 ; CIP3400949465767 (RCP rév 14.06.17) 30 cp 80 mg/10 mg.
EU /1/10/648/026 ; CIP3400949465828 (RCP rév 14.06.17) 90 cp 80 mg/10 mg.

Prix : 18,44 € (30 comprimés à 40 mg/5 mg).
52,07 € (90 comprimés à 40 mg/5 mg).
18,44 € (30 comprimés à 40 mg/10 mg).
52,07 € (90 comprimés à 40 mg/10 mg).
21,53 € (30 comprimés à 80 mg/5 mg).
60,79 € (90 comprimés à 80 mg/5 mg).
21,53 € (30 comprimés à 80 mg/10 mg).
60,79 € (90 comprimés à 80 mg/10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim-am-Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

TYAVAX ®

vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique (polyosidique)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension (trouble et blanchâtre) *et solution* (limpide et incolore) *pour suspension injectable IM :* Seringue préremplie à double compartiment* avec un bouchon by-pass et un protège-embout + bouchon-piston + aiguille, boîte unitaire.

* Le vaccin typhoïdique polyosidique Vi (0,5 ml de solution injectable) est contenu dans la chambre de la seringue la plus proche de l'aiguille, et le vaccin inactivé contre l'hépatite A (0,5 ml de suspension injectable) est contenu dans la chambre la plus proche du piston.

COMPOSITION	*p dose* [(1)]
Virus de l'hépatite A, souche GBM (inactivé) [(2)(3)]	160 U[(4)]
Polyoside capsulaire Vi de *Salmonella typhi* (souche Ty 2)	25 µg

Excipients :
Vaccin de l'hépatite A inactivé : solution de 2-phénoxyéthanol, formaldéhyde, milieu 199 Hanks[(5)] (sans rouge de phénol) supplémenté avec du polysorbate 80.
Vaccin typhoïdique polyosidique Vi : solution tampon phosphate (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi).

Tyavax peut contenir des traces de néomycine, utilisée au cours du procédé de fabrication (cf Contre-indications).

(1) Une dose contient 1 ml après mélange des vaccins avant l'administration.

(2) Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3 mg d'Al).

(3) Produite sur cellules diploïdes humaines MRC-5.

(4) En l'absence de référence internationale standardisée, le contenu antigénique est exprimé à l'aide d'une référence interne.

(5) Le milieu 199 Hanks (sans rouge de phénol) est un mélange complexe d'acides aminés (incluant de la phénylalanine), de sels minéraux, de vitamines et autres composants (comme le glucose), dilués dans l'eau pour préparations injectables et avec un pH ajusté avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

Tyavax est indiqué pour l'immunisation active conjointe contre la fièvre typhoïde et l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les sujets âgés de 16 ans et plus.

Tyavax doit être administré conformément aux recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée pour les sujets à partir de 16 ans est de 1 ml de vaccin reconstitué.

La protection initiale est obtenue après une seule injection de Tyavax. Les taux d'anticorps protecteurs ne sont obtenus que 14 jours après l'administration du vaccin.

Afin d'obtenir une protection à long terme contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A, une seconde dose (rappel) d'un vaccin hépatite A inactivé doit être administrée. Tyavax peut être utilisé pour dispenser une ou deux doses de vaccin hépatite A, comme suit :

Chez les sujets ayant reçu une dose de Tyavax :

- Une dose de vaccin hépatite A monovalent doit être administrée dans les 36 mois et de préférence dans les 6 à 12 mois (cf Pharmacodynamie).
- Ou, si une protection contre la fièvre typhoïde est toujours requise, une deuxième dose de Tyavax peut être administrée à condition que 36 mois environ se soient écoulés depuis la première dose.

Chez les sujets ayant reçu une dose de vaccin hépatite A monovalent :

- Tyavax peut être utilisé pour la deuxième dose (rappel) de vaccin hépatite A, si une protection contre la fièvre typhoïde est aussi souhaitée. Il doit être alors administré dans les 36 mois qui suivent le vaccin hépatite A et de préférence dans les 6 à 12 mois.

Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au-delà de 10 ans) après la seconde dose (rappel).

Chez les sujets qui restent exposés au risque de fièvre typhoïde, la vaccination par une dose unique d'un vaccin typhoïdique polyosidique Vi purifié doit être renouvelée tous les 3 ans (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tyavax chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tyavax doit être administré par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde en injection lente.

Tyavax ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Tyavax ne doit pas être injecté dans le muscle fessier en raison de la quantité variable de tissus graisseux dans cette partie du corps, ni par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant induire une réponse immunitaire plus faible.

Tyavax peut être administré par voie sous-cutanée chez les patients souffrant de thrombocytopénie ou de risque hémorragique.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à la néomycine (présence de traces résiduelles de néomycine due à son utilisation lors du procédé de fabrication).
- La vaccination devra être différée en cas de maladie fébrile sévère aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié, notamment d'adrénaline, pour la prise en charge immédiate d'une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité survenant après l'administration du vaccin.
- Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en particulier chez les adolescents. Cela peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme des troubles transitoires de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.
- L'immunogénicité du vaccin peut être réduite en cas de traitement immunosuppresseur ou de déficit immunitaire. Dans ce cas, il est recommandé de différer la vaccination jusqu'à la fin de tout traitement immunosuppresseur. Les sujets ayant une immunodéficience chronique, telle qu'une infection par le VIH, peuvent être vaccinés si l'immunodéficience permet l'induction, même limitée, d'une réponse en anticorps.
- Du fait de la durée d'incubation de l'hépatite A, l'infection peut être présente mais cliniquement asymptomatique au moment de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que Tyavax ne prévienne pas l'hépatite A.
- Tyavax ne protège pas contre les infections causées par d'autres agents pathogènes hépatiques comme les virus des hépatites B, C ou E.
- Tyavax ne protège pas contre les infections causées par *Salmonella enterica* autre que le sérotype *typhi*.
- Comme pour tous les vaccins, la réponse protectrice immune n'est pas acquise par tous les sujets vaccinés.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Tyavax et d'autres vaccins inactivés. Cependant, à partir des données obtenues lors de l'administration concomitante du vaccin typhoïdique polyosidique Vi monovalent avec des vaccins diphtérique-tétanique (DT), tétanique-poliomyélitique inactivé (T-Polio), rabique, méningococcique polyosidique A/C et hépatite B et lors de l'administration concomitante du vaccin hépatite A inactivé monovalent avec des vaccins hépatite B, aucune interférence des réponses immunitaires n'est attendue pour chacun de ces antigènes.

L'administration concomitante du vaccin contre la fièvre jaune et de Tyavax n'a pas été spécifiquement évaluée. Cependant, à partir des données obtenues lors de l'administration concomitante des vaccins monovalents (vaccin typhoïdique polyosidique Vi et vaccin hépatite A inactivé) avec le vaccin contre la fièvre jaune, aucune interférence des réponses immunitaires n'est attendue pour ces 3 antigènes.

Déconseillées :

- L'effet de l'administration concomitante d'immunoglobulines sur l'immunogénicité de Tyavax n'a pas été évalué. Par conséquent, une interférence avec la réponse immune de Tyavax ne peut être exclue. Les données obtenues lors de l'administration concomitante d'immunoglobulines avec un vaccin hépatite A inactivé monovalent ont montré que les taux de séroconversion n'étaient pas modifiés même si les titres en anticorps anti-VHA pouvaient être plus bas qu'après une vaccination avec un vaccin monovalent seul.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Tyavax ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.
- L'administration concomitante de Tyavax avec le vaccin combiné, adsorbé, diphtérique (dose réduite), tétanique et poliomyélitique (inactivé) (dT-Polio) en deux sites séparés a démontré une non-infériorité en termes de réponse immunitaire obtenue un mois après la vaccination, comparée à l'administration séparée des deux vaccins à des dates différentes pour toutes les valences, sauf pour la valence Vi. Néanmoins, le taux de séroconversion anti-Vi (augmentation ⩾ 4 fois) lors de l'administration concomitante était non inférieur à l'administration séparée chez les sujets non séroprotégés avant la vaccination (cf Pharmacodynamie). Le taux de séroprotection (pourcentage de sujets ayant atteint le seuil de protection ⩾ 1 µg/ml vis-à-vis des anticorps anti-Vi) étant conforme aux taux prévisibles des réponses lorsque Tyavax est administré seul, il est peu probable que l'administration concomitante de Tyavax avec le dT-Polio en des sites séparés ait des conséquences cliniques. Par conséquent, l'administration concomitante de Tyavax avec le dT-Polio en deux sites séparés est possible.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur un nombre limité de grossesses exposées (plus de 150 cas pour le vaccin typhoïdique polyosidique Vi monovalent, plus de 40 cas pour le vaccin hépatite A inactivé monovalent et plus de 10 cas pour Tyavax ou les 2 composants administrés simultanément) ne montrent aucun effet délétère de Tyavax sur la grossesse ou sur le fœtus ou le nouveau-né.

A ce jour, il n'existe aucune autre donnée épidémiologique pertinente.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Tyavax ne sera administré qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Quand la patiente est considérée comme un sujet à risque seulement pour l'hépatite A ou la fièvre typhoïde, un vaccin monovalent doit alors être utilisé.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de Tyavax dans le lait maternel est inconnue. L'excrétion de Tyavax dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou d'administrer ou ne pas administrer Tyavax doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de Tyavax pour la femme.

FERTILITÉ :

Aucune donnée concernant la fertilité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tyavax a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) de sensations vertigineuses ont été observés suite à l'administration de ce vaccin (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Au cours des études cliniques, les réactions le plus fréquemment rapportées étaient celles survenant au site d'injection.

Une douleur au site d'injection de Tyavax a été rapportée chez 89,9 % des sujets (sévère dans 4,5 % des cas). Pour les sujets ayant reçu les deux vaccins monovalents simultanément en 2 sites d'injection séparés, la douleur a été rapportée chez 83,2 % des sujets (sévère dans 5,0 % des cas) pour les 2 sites d'injection combinés. Une douleur a été rapportée par 79,3 % des sujets au site d'injection du vaccin typhoïdique (sévère dans 5,0 % des cas) et par 50,3 % des sujets au site d'injection du vaccin hépatite A (sévère dans 0,6 % des cas).

Une douleur au site d'injection persistant plus de 3 jours a été rapportée par 17,4 % des sujets après une vaccination par Tyavax, par 2,8 % des sujets pour un vaccin monovalent Vi et par 0,6 % des sujets pour un vaccin hépatite A monovalent.

Des œdèmes/indurations sévères (> 5 cm) au site d'injection ont été rapportés chez 7,9 % des sujets vaccinés par Tyavax. Pour les sujets qui ont reçu simultanément les deux vaccins monovalents en des sites d'injection séparés, des œdèmes/indurations sévères ont été rapportés chez 1,7 % des sujets pour les deux sites d'injection combinés (chez 1,1 % des sujets, au site d'injection du vaccin typhoïdique, et chez 0,6 % au site d'injection du vaccin hépatite A).

L'incidence globale des réactions systémiques était similaire entre les sujets vaccinés avec Tyavax et les sujets ayant reçu simultanément les 2 vaccins monovalents en 2 sites d'injection séparés.

Toutes les réactions ont guéri sans séquelles.

Liste tabulée des réactions indésirables :

Les données sur les réactions indésirables sont issues des études cliniques et de l'expérience après la commercialisation dans le monde.

Dans chaque classe de systèmes d'organes les réactions indésirables sont classées en fonction de leur fréquence, les réactions les plus fréquentes en premier, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Basés sur des déclarations spontanées, ces effets indésirables ont été rapportés très rarement pendant la commercialisation de Tyavax. Les effets étant rapportés spontanément à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, y compris le choc ; maladie sérique.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : sensations vertigineuses.
- Fréquence indéterminée : syncope vasovagale en réponse à l'injection, paresthésie.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, diarrhées.
- Fréquence indéterminée : vomissements, douleurs abdominales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, rash.
- Fréquence indéterminée : urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Très fréquent : myalgies.
- Fréquent : arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : malaise, asthénie, troubles au site d'injection (douleur, induration, œdème, érythème).
- Fréquent : fièvre.

Investigations :
- Fréquence indéterminée : élévation des transaminases sériques (légère et transitoire).

Les réactions indésirables suivantes n'ont pas été rapportées pendant la commercialisation de Tyavax mais ont été rapportées après utilisation du vaccin typhoïdique polyosidique Vi monovalent et du vaccin hépatite A inactivé monovalent, respectivement.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : aggravation d'asthme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très rare : nodule au site d'injection.

Population pédiatrique :

Aucune donnée concernant la tolérance de Tyavax chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'est disponible.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés avec Tyavax lorsque celui-ci était administré de façon concomitante avec les vaccins typhoïdique polyosidique et/ou hépatite A. Lorsque des réactions indésirables ont été rapportées, leur nature ne différait pas de celle des réactions décrites à la rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins combinés bactériens et viraux (code ATC : J07CA10).

Quatre études cliniques ont fourni des résultats sur la réponse immunitaire avec Tyavax. Un total de 1090 sujets a été inclus, chaque étude comprenant 179, 610, 243 et 58 sujets vaccinés.

Après primovaccination, le taux de séroprotection vis-à-vis du virus de l'hépatite A (VHA ; % ⩾ 20 mUI/ml) se situait entre 95,6 % et 99,4 % après 14 jours et entre 98,7 % et 100 % après 28 jours.

Le taux de séroprotection vis-à-vis de l'antigène Vi (% ⩾ 1 µg/ml) se situe entre 83 % et 89 % après 14 jours et entre 69,8 % et 91 % après 28 jours.

Dans une étude, qui a évalué le taux de séroprotection vis-à-vis de l'antigène Vi, 1, 2 ou 3 ans après la première dose de Tyavax et après une revaccination avec Tyavax à 3 ans, les résultats sont les suivants :

	TYAVAX			
	1re année	2e année	3e année	28 jours après revaccination à 3 ans
Nombre de vaccinés	139	124	112	46
% de vaccinés séroprotégés (IC 95 %)	44,6 (36,2-53,3)	40,3 (31,6-49,5)	32,1 (23,6-41,6)	69,6 (54,2-82,3)

Les données sérologiques montrent une protection continue contre l'hépatite A jusqu'à 36 mois chez les sujets ayant répondu à la première dose de Tyavax.

Les taux de séroprotection vis-à-vis du virus de l'hépatite A 1, 2 ou 3 ans après la première dose de Tyavax et après une revaccination avec Tyavax à 3 ans, sont les suivants :

	TYAVAX			
	1re année	2e année	3e année	28 jours après revaccination à 3 ans
Nombre de vaccinés	140	124	112	46
% ⩾ 20 mU/ml (IC 95 %)	99,3 (96,1-100)	98,4 (94,3-99,8)	99,1 (95,1-100)	100 (92,3-100)

Des résultats similaires ont été observés aux mêmes dates dans le groupe contrôle qui a reçu les vaccins monovalents typhoïdique polyosidique Vi et hépatite A inactivé, administrés de façon concomitante.

Lors d'une étude randomisée ouverte, l'immunogénicité de Tyavax et du vaccin combiné adsorbé diphtérique (dose réduite), tétanique et poliomyélite (inactivé) (dT-Polio), administrés de façon concomitante en deux sites séparés a été comparée à leur administration séparée à des dates différentes chez des adultes sains. Les taux de séroconversion/séroprotection observés 28 jours après la vaccination chez les sujets per protocole étaient les suivants :

	Groupe A (Administration concomitante)	Groupe B (Administration séparée)
	N = 161	N = 154
Taux de séroconversion anti-VHA (⩾ 20 mUI/ml)		
n (%) [IC 95 %]	139 (100 %)* [97,3 ; 100,0]	127 (100 %)** [97,1 ; 100,0]
Taux de séroconversion anti-Vi (augmentation ⩾ 4 fois)		
n (%) [IC 95 %]	134 (83,2 %) [76,7 ; 88,2]	135 (87,7 %) [81,5 ; 92,0]
Taux de séroconversion anti-D (⩾ 0,1 UI/ml)		
n (%) [IC 95 %]	158 (98,1 %) [94,7 ; 99,4]	149 (96,8 %) [92,6 ; 98,6]
Taux de séroconversion anti-T (⩾ 0,1 UI/ml)		
n (%) [IC 95 %]	161 (100 %) [97,7 ; 100,0]	154 (100 %) [97,6 ; 100,0]
Taux de séroconversion anti-Polio 1 (1/dil) ⩾ 5		
n (%) [IC 95 %]	161 (100 %) [97,7 ; 100,0]	154 (100 %) [97,6 ; 100,0]
Taux de séroconversion anti-Polio 2 (1/dil) ⩾ 5		
n (%) [IC 95 %]	161 (100 %) [97,7 ; 100,0]	154 (100 %) [97,6 ; 100,0]
Taux de séroconversion anti-Polio 3 (1/dil) ⩾ 5		
n (%) [IC 95 %]	161 (100 %) [97,7 ; 100,0]	154 (100 %) [97,6 ; 100,0]

* N = 139 (sujets initialement séronégatifs vis-à-vis du VHA).
** N = 127 (sujets initialement séronégatifs vis-à-vis du VHA).

La non-infériorité de l'administration concomitante des vaccins Tyavax et dT-Polio comparée à l'administration séparée a été démontrée pour toutes les valences, à l'exception de la valence Vi.

Pour la valence Vi, les taux de séroprotection (titres anti-Vi ⩾ 1 µg/ml) ont augmenté de 7,5 % dans le groupe A et de 7,1 % dans le groupe B à J0, à 86,3 % et 94,8 % respectivement 28 jours après la vaccination.

Chez les sujets non séroprotégés initialement (titres anti-Vi < 1 µg/ml), les taux de séroconversion observés 28 jours après la vaccination étaient les suivants :

	Groupe A (Administration concomitante)	Groupe B (Administration séparée)
	N = 149	N = 143
Taux de séroconversion anti-Vi (augmentation ⩾ 4 fois)		
n (%) [IC 95 %]	132 (88,6 %) [82,5 ; 92,8]	128 (89,5 %) [83,4 ; 93,5]

Chez les sujets non séroprotégés initialement, le taux de séroconversion anti-Vi (augmentation ⩾ 4 fois) lors de l'administration concomitante des vaccins était non inférieur à celui de l'administration séparée.

Population pédiatrique :

Aucune donnée concernant l'efficacité de Tyavax chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'est disponible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques obtenues avec ce vaccin ou avec les vaccins monovalents contenus dans ce vaccin combiné n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base d'études toxicologiques en administration unique et répétée, et de tolérance locale.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les deux vaccins monovalents doivent être mélangés immédiatement avant l'injection.

Agiter avant le mélange et de nouveau avant l'injection afin d'obtenir une suspension homogène. Le contenu des 2 compartiments est mélangé en poussant doucement le piston. Le volume final à injecter est de 1 millilitre. Le vaccin doit être inspecté visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules étrangères. Le vaccin mélangé est une suspension opalescente blanchâtre. Le vaccin ne doit pas être utilisé en cas de particules étrangères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936077836 (2003, RCP rév 08.09.16).
Non remb Séc soc. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

TYGACIL ®

tigécycline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion IV à 50 mg (sous forme libre ou agglomérée ; orange) : Flacons de 5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Tigécycline (DCI) .... 50 mg

Excipients : lactose monohydraté, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 10 mg de tigécycline.

DC INDICATIONS

Tygacil est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes

(cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

– Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
– Infections intra-abdominales compliquées (IIAC).

Tygacil ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

La posologie recommandée chez l'adulte est une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.

Enfants et adolescents (de 8 à 17 ans) :

La tigécycline ne doit être utilisée pour traiter des patients âgés de 8 ans et plus qu'après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Enfants âgés de 8 à < 12 ans :

1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures par voie intraveineuse jusqu'à une posologie maximale de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Adolescents âgés de 12 à < 18 ans :

50 mg de tigécycline toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Personnes âgées :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est justifiée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh A et score Child-Pugh B).

Chez les patients (y compris pédiatriques) avec une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C), la dose de tigécycline doit être réduite de 50 %. La dose adulte doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après la dose de charge de 100 mg. Le traitement des patients avec une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou traités par hémodialyse (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Tygacil chez les enfants âgés de moins de 8 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données disponibles. Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans du fait du risque de coloration des dents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

La tigécycline est administrée uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Modalités manipulation/élimination).

La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Les patients allergiques aux antibiotiques de la classe des tétracyclines peuvent être allergiques à la tigécycline.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Au cours des études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), les infections intra-abdominales compliquées (IIAC), les infections cutanées du pied chez les patients diabétiques, les pneumonies nosocomiales et au cours des études sur des infections dues à des bactéries résistantes, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par tigécycline par rapport à ceux traités avec les comparateurs. Les causes de ces résultats n'ont pas été identifiées, mais une efficacité moindre que celle des comparateurs ne peut être exclue.

Surinfection :

Dans les essais cliniques menés chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée, un retard de cicatrisation de la plaie chirurgicale a été associé à une surinfection. Un patient chez qui est constaté un retard de cicatrisation doit être surveillé afin de détecter une surinfection (cf Effets indésirables).

Les patients chez qui surviennent des surinfections, notamment des pneumonies nosocomiales, semblent avoir une évolution plus défavorable. La survenue d'une surinfection doit être étroitement surveillée. Si un foyer infectieux différent d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou d'une infection intra-abdominale compliquée est mis en évidence après le début du traitement par tigécycline, une autre antibiothérapie ayant fait la preuve de son efficacité dans le traitement de cette nouvelle infection doit être envisagée.

Anaphylaxie :

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été rapportées avec la tigécycline (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Des cas d'atteinte hépatique, principalement d'aspect cholestatique, et quelques cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par la tigécycline. Bien qu'une insuffisance hépatique puisse survenir chez les patients traités par la tigécycline en raison des affections sous-jacentes ou des médicaments concomitants, une possible contribution de la tigécycline doit être envisagée (cf Effets indésirables).

Antibiotiques de la classe des tétracyclines :

La structure des antibiotiques du groupe des glycylcyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (cf Effets indésirables).

Pancréatite :

Des cas de pancréatite aiguë, pouvant être graves, ont été rapportés (de façon peu fréquente) lors du traitement par la tigécycline (cf Effets indésirables). Le diagnostic de pancréatite aiguë doit être évoqué chez des patients sous tigécycline développant des symptômes, signes cliniques ou des anomalies biologiques évocateurs d'une pancréatite aiguë. La plupart des cas rapportés sont apparus après au moins une semaine de traitement. Des cas ont été rapportés chez des patients sans facteur de risque connu de pancréatite. Habituellement l'état des patients s'améliore après l'arrêt de la tigécycline. En cas de suspicion de pancréatite, l'arrêt du traitement par la tigécycline doit être envisagé.

Pathologies sous-jacentes :

Les données concernant l'utilisation de la tigécycline dans le traitement d'infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères sont limitées.

Dans les études cliniques menées dans les ICPTM, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était la cellulite (58,6 %), suivie des abcès majeurs (24,9 %). N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immunodéprimés, les patients avec ulcère de décubitus infecté ou les patients dont l'infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante). Le nombre de patients inclus avec des facteurs de comorbidité tels que diabète (25,8 %), maladie vasculaire périphérique (10,4 %), toxicomanie intraveineuse (4,0 %) et infection par le VIH (1,2 %), était restreint. L'expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3,4 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline. Les résultats d'une large étude, menée chez des patients atteints d'une infection du pied diabétique, ont montré que la tigécycline était moins efficace que le comparateur. Par conséquent, la tigécycline ne doit pas être utilisée chez ces patients (cf Indications).

Dans les études cliniques menées dans les IIAC, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était l'appendicite compliquée (50,3 %), suivie par d'autres infections moins fréquemment rapportées telles que les cholécystites compliquées (9,6 %), les perforations intestinales (9,6 %), les abcès intra-abdominaux (8,7 %), les perforations d'ulcère gastrique ou duodénal (8,3 %), les péritonites (6,2 %) et les complications de diverticulite (6,0 %). Parmi ces patients, 77,8 % avaient une péritonite constatée en per opératoire. Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (3,3 %) ou avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (11,4 %) étaient en nombre limité. L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (5,6 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.

L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients sévères ayant une IIAC secondaire à une perforation intestinale cliniquement décelable ainsi que lors de traitement de patients ayant un début de sepsis ou étant en choc septique (cf Effets indésirables).

L'effet de la cholestase sur la pharmacocinétique de la tigécycline n'a pas été clairement établi. L'excrétion biliaire représente approximativement 50 % de l'excrétion totale de la tigécycline. Par conséquent, les patients présentant une cholestase doivent être étroitement surveillés.

Le temps de prothrombine ou tout autre test de coagulation approprié doit être utilisé pour surveiller les patients sous anticoagulant traités par tigécycline (cf Interactions).

Des cas de colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique (cf Effets indésirables).

L'utilisation de la tigécycline peut entraîner une croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, et des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection (cf Effets indésirables).

Les résultats des études sur la tigécycline menées chez le rat ont mis en évidence une coloration osseuse. Chez l'homme, l'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (cf Effets indésirables).

Population pédiatrique :

L'expérience clinique avec l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections chez les patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus est très limitée (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant doit se limiter aux situations cliniques où aucun autre antibiotique n'est disponible.

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables très fréquents chez l'enfant et l'adolescent (cf Effets indésirables). Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation. La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques.

Les douleurs abdominales sont fréquemment rapportées chez l'enfant et chez l'adulte. Les douleurs abdominales peuvent évoquer une pancréatite. En présence d'une pancréatite, le traitement par tigécycline doit être interrompu.

Les tests de la fonction hépatique, les paramètres de coagulation, les paramètres hématologiques, l'amylase et la lipase doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par tigécycline et régulièrement pendant le traitement.

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et parce que la tigécycline peut être associée à une coloration définitive des dents (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

- L'administration concomitante de tigécycline et de warfarine (25 mg en dose unique) chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la clairance de la R-warfarine et de la S-warfarine de 40 % et 23 %, respectivement, et une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 68 % et 29 %, respectivement. Le mécanisme de cette interaction n'est toujours pas élucidé. Les données disponibles ne suggèrent pas que cette interaction puisse être responsable de modifications significatives de l'INR. Cependant, étant donné que la tigécycline peut prolonger à la fois le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA), les tests de coagulation appropriés doivent être étroitement surveillés lorsque la tigécycline est administrée chez des patients sous anticoagulants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La warfarine n'a pas eu d'effet sur le profil pharmacocinétique de la tigécycline.
- La tigécycline est faiblement métabolisée. Par conséquent, la clairance de la tigécycline ne devrait pas être modifiée par des substances actives inhibant ou induisant l'activité des isoformes du CYP450. *In vitro*, la tigécycline n'est, ni un inhibiteur compétitif, ni un inhibiteur irréversible des enzymes du CYP450 (cf Pharmacocinétique).
- L'administration de la tigécycline à la posologie recommandée chez le volontaire sain n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine (donnée à la posologie de 0,5 mg suivi de 0,25 mg/j) ou sur sa clairance. La digoxine n'affecte pas le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque la tigécycline est administrée en association avec la digoxine.
- Dans les études *in vitro*, il n'a pas été observé d'antagonisme entre la tigécycline et d'autres classes d'antibiotiques fréquemment utilisées.
- L'utilisation concomitante d'antibiotiques et de contraceptifs oraux peut diminuer l'efficacité de ces contraceptifs.
- Sur la base d'une étude *in vitro*, la tigécycline est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme le kétoconazole ou la ciclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine) pourrait affecter la pharmacocinétique de la tigécycline (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la tigécycline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Comme les antibiotiques de la classe des tétracyclines, la tigécycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire) de même qu'un retard du processus d'ossification chez le fœtus, exposé *in utero* durant la seconde partie de la grossesse, et chez les enfants de moins de 8 ans en raison d'un enrichissement des tissus à fort taux de renouvellement calcique et de la formation de complexes chélateurs de calcium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La tigécycline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la tigécycline.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la tigécycline/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la tigécycline/métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la tigécycline, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FÉCONDITÉ :

La tigécycline n'a affecté ni l'accouplement ni la fertilité chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'aire sous la courbe (ASC). Chez les rates, il n'y avait pas d'effets liés au produit sur les cycles ovariens ou utérins à des expositions allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'aire sous la courbe (ASC).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des vertiges peuvent survenir et avoir un effet sur la conduite et l'utilisation de machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au total, 2393 patients ayant une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou une infection intra-abdominale compliquée ont été traités par la tigécycline dans les études cliniques de phase 3 et de phase 4.

Dans les essais cliniques, les événements indésirables émergents liés au traitement médicamenteux les plus fréquents étaient des nausées (21 %) et des vomissements (13 %). Ils étaient réversibles, d'intensité légère à modérée et survenaient généralement précocement (après 1 à 2 jours de traitement).

Les effets indésirables rapportés avec la tigécycline au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau des effets indésirables :

Catégories de fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Sepsis/choc septique, pneumonie, abcès, infections
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Allongement du temps de céphaline activé (TCA), allongement du temps de prothrombine (TP)
Peu fréquent	Thrombocytopénie, augmentation de l'INR (International Normalized Ratio)
Fréquence indéterminée	Hypofibrinogénémie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes* (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie, hypoprotéinémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Douleur abdominale, dyspepsie, anorexie
Peu fréquent	Pancréatite aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation du taux sérique d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie
Peu fréquent	Ictère, atteinte hépatique principalement cholestatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées sévères, notamment syndrome de Stevens-Johnson*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Retard de cicatrisation, réaction au site d'injection, céphalée

Peu fréquent	Inflammation, douleur, œdème et phlébite au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sérique d'amylase, augmentation de l'azote uréique sanguin (BUN)

* Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables :

Effets de classe des antibiotiques :

- Colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets de classe des tétracyclines :

- La structure des antibiotiques du groupe des glycylcyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Les effets indésirables de la classe des tétracyclines peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dans les études cliniques de phases 3 et 4 menées dans les ICPTM et les IIAC, les effets indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents chez les patients traités par la tigécycline (7,1 %) que chez les patients recevant les traitements comparateurs (5,3 %). Des différences significatives ont été observées concernant le sepsis/choc septique entre la tigécycline (2,2 %) et les comparateurs (1,1 %).
- Chez les patients traités par tigécycline, les anomalies des ASAT et des ALAT ont été plus fréquemment rapportées après le traitement alors que chez les patients recevant les traitements comparateurs, elles ont été plus fréquemment rapportées pendant le traitement.
- Dans l'ensemble des études de phases 3 et 4 (menées dans les ICPTM et les IIAC), le taux de décès a été de 2,4 % (54/2216) chez les patients traités par tigécycline et de 1,7 % (37/2 206) chez les patients traités par des comparateurs actifs.

Population pédiatrique :

Des données très limitées de sécurité d'emploi proviennent de deux études de pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique). Aucun événement nouveau ou inattendu relatif à la sécurité d'emploi n'a été observé avec la tigécycline dans ces études.

Dans une étude de pharmacocinétique menée en ouvert à dose unique croissante, la sécurité d'emploi de la tigécycline a été évaluée chez 25 enfants âgés de 8 à 16 ans récemment guéris de leurs infections. Le profil d'effets indésirables de la tigécycline chez ces 25 sujets était globalement comparable avec celui observé chez l'adulte.

La sécurité d'emploi de la tigécycline a également été évaluée dans une étude de pharmacocinétique menée en ouvert à doses multiples croissantes, chez 58 enfants âgés de 8 à 11 ans atteints d'ICPTM (n = 15), d'IIAC (n = 24) ou de pneumonie communautaire (n = 19). Le profil d'effets indésirables de la tigécycline chez ces 58 sujets était globalement comparable avec celui observé chez l'adulte, à l'exception des nausées (48,3 %), des vomissements (46,6 %) et d'une élévation de la lipasémie (6,9 %) qui se sont révélés plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune information spécifique disponible sur la conduite à tenir en cas de surdosage. L'administration intraveineuse de tigécycline en dose unique de 300 mg sur 60 minutes chez des volontaires sains a entraîné une augmentation de la fréquence des nausées et vomissements. La tigécycline n'est pas éliminée en quantité significative par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques pour usage systémique, tétracyclines (code ATC : J01AA12).

Mode d'action :

La tigécycline, antibiotique du groupe des glycylcyclines, inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée d'ARNt amino-acyl dans le site A du ribosome. Ceci empêche l'incorporation des résidus acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation.

Généralement, la tigécycline est considérée comme bactériostatique. A une concentration égale à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI), une réduction de 2 log du nombre de colonies a été observée avec la tigécycline pour *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.

Mécanisme de résistance :

La tigécycline est capable de surmonter les deux principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines : la protection ribosomiale et l'efflux. Il a été montré que la résistance croisée entre la tigécycline et la minocycline pour les *Enterobacteriaceae* est due aux pompes d'efflux multi-drogues. Il n'y a pas de résistance croisée au niveau du site d'action entre la tigécycline et la plupart des classes antibiotiques.

La tigécycline est sensible aux pompes d'efflux multi-drogues codées par des gènes chromosomiques des *Proteeae* et de *Pseudomonas aeruginosa*. Les agents pathogènes des *Proteeae* (*Proteus* sp, *Providencia* sp et *Morganella* sp) sont généralement moins sensibles à la tigécycline que les autres *Enterobacteriaceae*. La surexpression des pompes d'efflux AcrAB et AdeABC sont responsables de la diminution de la sensibilité, respectivement des *Proteeae* et *Pseudomonas aeruginosa*, et de *Acinetobacter baumannii*.

Concentrations critiques :

Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

- *Staphylococcus* sp : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l ;
- *Streptococcus* sp autres que *Streptococcus pneumoniae* : S ⩽ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l ;
- *Enterococcus* sp : S ⩽ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l ;
- *Enterobacteriaceae* : S ⩽ 1(1) mg/l et R > 2 mg/l.

Il a été constaté une efficacité clinique sur les bactéries anaérobies dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes, mais sans corrélation entre les valeurs des CMI, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, et les résultats cliniques. Par conséquent, aucune concentration critique pour les bactéries anaérobies n'est proposée. Il est à noter que les distributions de CMIs pour les bactéries des genres *Bacteroides* et *Clostridium* sont larges et peuvent comprendre des valeurs supérieures à 2 mg/l de tigécycline.

L'efficacité clinique de la tigécycline sur les entérocoques est peu démontrée. Une efficacité clinique a cependant été observée dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes.

Spectre d'activité antibactérienne :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus* sp(3), *Staphylococcus aureus*(2), *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus agalactiae*(2), Groupe des *Streptococcus anginosus*(2) (dont *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* et *Streptococcus constellatus*), *Streptococcus pyogenes*(2), streptocoques du groupe *viridans*.
- Aérobies à Gram − : *Citrobacter freundii*(2), *Citrobacter koseri, Escherichia coli*(2), *Klebsiella oxytoca*(2).
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*(3), *Peptostreptococcus* sp(3), *Prevotella* sp.

Espèces inconstamment sensibles :

- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae*(2), *Klebsiella pneumoniae*(2), *Morganella morganii, Proteus* sp, *Providencia* sp, *Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies : groupe des *Bacteroides fragilis*(3).

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobies à Gram − : *Pseudomonas aeruginosa.*

(1) La tigécycline a une activité *in vitro* diminuée vis-à-vis des *Proteus, Providencia*, et *Morganella* sp.

(2) Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

(3) Cf Concentrations critiques, ci-dessus.

Électrophysiologie cardiaque :

Lors d'une étude transversale sur l'intervalle QTc, randomisée, contrôlée *versus* placebo et *versus* un agent actif, à quatre bras et portant sur 46 volontaires sains, aucun effet significatif d'une dose unique de 50 mg ou 200 mg de tigécycline en intraveineuse n'a été détecté sur l'intervalle QTc.

Population pédiatrique :

Dans une étude menée en ouvert à doses multiples croissantes, 39 enfants âgés de 8 à 11 ans qui présentaient une IIAC ou une ICPTM ont reçu de la tigécycline (0,75, 1 ou 1,25 mg/kg). Tous les patients ont reçu la tigécycline en IV pendant au moins 3 jours consécutifs et jusqu'à 14 jours consécutifs maximum, avec la possibilité de poursuivre le traitement par un antibiotique administré par voie orale à partir du quatrième jour.

La guérison clinique a été évaluée entre 10 et 21 jours après l'administration de la dernière dose du traitement. Le résumé de la réponse clinique dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) est présenté dans le tableau suivant.

Guérison clinique, population mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indication	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAC	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
ICPTM	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Les données d'efficacité présentées ci-dessus doivent être analysées avec précaution car des traitements antibiotiques concomitants étaient autorisés dans cette étude. Par ailleurs, le faible nombre de patients doit également être pris en compte.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La tigécycline est administrée par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

Distribution :

In vitro, la liaison de la tigécycline aux protéines plasmatiques est comprise entre 71 % et 89 % quand elle est mesurée à des concentrations comparables à celles observées dans les études cliniques (0,1 à 1,0 µg/ml). Des études pharmacocinétiques menées chez l'animal et chez l'homme ont montré que la tigécycline était largement distribuée dans l'organisme.

Chez des rats recevant des doses uniques ou répétées de ^{14}C- tigécycline, la radioactivité était bien répartie dans la plupart des tissus, l'exposition totale la plus élevée étant retrouvée dans la moelle osseuse, les glandes salivaires, la thyroïde, la rate et les reins. Chez l'homme, le volume de distribution de la tigécycline à l'état d'équilibre est en moyenne de 500 à 700 l (7 à 9 l/kg), indiquant une large diffusion de la tigécycline dans le compartiment extravasculaire.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur le passage éventuel de la tigécycline à travers la barrière hématoencéphalique chez l'homme.

Dans les études de pharmacologie clinique utilisant le schéma posologique préconisé : dose initiale de charge de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures, la Cmax sérique de la tigécycline observée à l'état d'équilibre est de 866 ± 233 ng/ml quand la tigécycline est perfusée en 30 minutes et de 634 ± 97 ng/ml avec des perfusions en 60 minutes. L'ASC_{0-12h} à l'état d'équilibre est de 2349 ± 850 ng x h/ml.

Biotransformation :

La tigécycline est faiblement métabolisée (moins de 20 %). Les études réalisées chez le volontaire sain, et utilisant la ^{14}C-tigécycline, montrent que celle-ci est excrétée par voies rénale et fécale, essentiellement sous forme inchangée. Un métabolite glucuronide et N-acétyl ainsi qu'un épimère de la tigécycline sont également retrouvés dans les excrétats.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains relatent que la tigécycline ne montre pas de potentiel inhibiteur compétitif pour les 6 isoformes suivants du cytochrome P450 (CYP) : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. De plus, l'inhibition des cytochromes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A ne dépend pas de la NADPH, ce qui suggère l'absence d'inhibition compétitive de ces enzymes

Élimination :

Le bilan d'excrétion réalisé en utilisant la ^{14}C- tigécycline indique qu'environ 59 % de la dose sont éliminés par excrétion biliaire/fécale, et 33 % sont excrétés par voie rénale. Globalement, la principale voie d'élimination de la tigécycline est l'excrétion biliaire sous forme inchangée. La glucuronidation et l'excrétion rénale de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires.

La clairance totale de la tigécycline est de 24 l/h après perfusion intraveineuse. La clairance rénale est égale à environ 13 % de la clairance totale. L'élimination de la tigécycline dans le sérum, après doses répétées, suit une courbe polyexponentielle. Une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 42 heures est observée, avec une variabilité interindividuelle importante.

Les études *in vitro* utilisant des cellules Caco-2 indiquent que la tigécycline n'inhibe pas le flux de digoxine, suggérant que la tigécycline n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Cette information *in vitro* est cohérente avec l'absence d'effet de la tigécycline sur l'exposition de la digoxine observée dans l'étude d'interaction *in vitro* décrite ci-dessus (cf Interactions).

La tigécycline est un substrat de la P-gp d'après une étude utilisant une lignée cellulaire surexprimant la P-gp. L'implication éventuelle de la protéine de transport P-gp sur la distribution de la tigécycline n'est pas connue. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme le kétoconazole ou la ciclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine) pourrait affecter la pharmacocinétique de la tigécycline.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Cependant, chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score Child-Pugh B ou C), la clairance systémique de la tigécycline est réduite de 25 % et 55 %, et sa demi-vie prolongée, respectivement de 23 % et 43 % (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min, n = 6). En cas d'insuffisance rénale sévère, l'ASC était 30 % plus importante que chez les patients ayant une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration).

Personnes âgés :

Aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez les sujets âgés en bonne santé comparativement aux sujets jeunes (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de la tigécycline a été étudiée dans deux études. La première étude a inclus des enfants âgés de 8 à 16 ans (n = 24) qui ont reçu des doses uniques de tigécycline (0,5, 1, ou 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg, 100 mg et 150 mg, respectivement) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. La seconde étude a été réalisée chez des enfants âgés de 8 à 11 ans qui ont reçu toutes les 12 heures des doses répétées de tigécycline (0,75, 1, ou 1,25 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. Aucune dose de charge n'a été administrée durant ces études. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Moyenne ± écart-type de dose normalisée de tigécycline à 1 mg/kg Cmax et ASC chez les enfants			
Age (années)	N	Cmax (ng/ml)	ASC (ng x h/ml) *
Doses uniques			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Doses répétées			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* Dose unique $ASC_{0-\infty}$, doses répétées $ASC_{0-12\ h}$.

Chez les adultes, l'$ASC_{0-12\ h}$ cible après administration de la dose de charge recommandée de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 heures, était approximativement de 2500 ng x h/ml.

L'analyse pharmacocinétique de population des deux études a identifié le poids corporel comme une covariable de la clairance de la tigécycline chez les enfants âgés de 8 ans et plus. Il est attendu qu'avec un schéma posologique de 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures (jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures) chez l'enfant âgé de 8 à moins de 12 ans, et de 50 mg toutes les 12 heures chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans, des expositions comparables soient obtenues par rapport à celles observées chez l'adulte traité avec le schéma posologique approuvé.

Des valeurs de Cmax supérieures à celles des patients adultes ont été observées chez plusieurs enfants dans ces études. Par conséquent, la vitesse de perfusion de la tigécycline doit être ajustée avec soin chez l'enfant et l'adolescent.

Sexe :

Aucune différence cliniquement significative concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée entre les hommes et les femmes. La valeur de l'ASC a été estimée plus élevée de 20 % chez la femme que chez l'homme.

Groupe ethnique :

Aucune différence concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée en fonction de l'origine ethnique des sujets.

Poids :

La clairance, la clairance rapportée au poids et l'ASC n'étaient pas notablement différentes parmi les patients de poids différents, notamment ceux pesant 125 kg ou plus. L'ASC était 24 % plus basse chez les patients pesant 125 kg ou plus. Aucune donnée n'est disponible pour les patients pesant 140 kg ou plus.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité après administration répétée menées chez le rat et le chien, une déplétion lymphoïde ou une atrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, une diminution des érythrocytes, réticulocytes, leucocytes et plaquettes, associée à une hypocellularité de la moelle osseuse, ainsi que des effets indésirables rénaux et digestifs, ont été constatés avec la tigécycline à des expositions 8 et 10 fois plus élevées, respectivement chez le rat et le chien, que l'ASC obtenue chez l'homme après administration de la dose quotidienne. Ces modifications se sont révélées réversibles après deux semaines de traitement.

Chez le rat, une coloration des os, non réversible après deux semaines de traitement, a été observée.

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que la tigécycline traverse le placenta et est retrouvée dans les tissus fœtaux. Dans les études de toxicité sur la reproduction, l'administration de tigécycline chez le rat et le lapin était associée à une diminution du poids des fœtus (avec des retards d'ossification) et à une perte de fœtus chez le lapin. La tigécycline n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin. La tigécycline n'a affecté ni l'accouplement ni la fertilité chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'aire sous la courbe (ASC). Chez les rates, il n'y avait pas d'effets liés au produit sur les cycles ovariens ou utérins à des expo-

sitions allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'aire sous la courbe (ASC).

Les résultats des études utilisant la tigécycline marquée au ^{14}C chez le rat ont montré que la tigécycline est facilement excrétée dans le lait maternel. La biodisponibilité orale de la tigécycline étant faible, l'exposition systémique de la descendance après allaitement est peu importante, voire nulle.

Aucune étude n'a été effectuée pendant la durée de la vie de l'animal permettant d'évaluer le potentiel cancérigène de la tigécycline, mais les études de génotoxicité à court terme de la tigécycline se sont révélées négatives.

Dans les études animales, l'administration d'un bolus intraveineux de tigécycline a été associée à une réponse histaminique. Ces effets ont été observés chez le rat et le chien à des expositions respectivement 14 et 3 fois plus élevées que l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne.

Aucun signe de photosensibilisation n'a été observé chez le rat après l'administration de tigécycline.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les substances actives suivantes ne doivent pas être administrées en même temps que la tigécycline via un dispositif en Y sur la tubulure de perfusion : amphotéricine B, complexe lipidique d'amphotéricine B, diazépam, ésoméprazole, oméprazole et solutions intraveineuses pouvant entraîner une augmentation du pH au-dessus de 7.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique cf Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Une fois reconstituée et diluée dans la poche ou dans un autre récipient approprié pour perfusion (par exemple flacon en verre), la tigécycline doit être utilisée immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La poudre doit être reconstituée avec 5,3 ml d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de dextrose à 50 mg/ml (5 %) ou de Ringer Lactate pour obtenir une concentration de 10 mg/ml de tigécycline. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution du médicament, prélever immédiatement 5 ml de la solution reconstituée et les injecter dans une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par exemple flacon en verre).

Pour une dose de 100 mg, reconstituer deux flacons et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par exemple flacon en verre).

A noter : le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active. La solution reconstituée doit être de couleur jaune à orange ; si ce n'est pas le cas, elle doit être jetée. Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'une coloration anormale (par exemple verte ou noire) avant l'administration.

La tigécycline doit être administrée en perfusion intraveineuse via une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Si la même tubulure de perfusion intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs substances actives, celle-ci doit être rincée avant et après la perfusion de tigécycline avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de dextrose à 50 mg/ml (5 %). L'injection doit être effectuée avec une solution pour perfusion compatible avec la tigécycline et avec tout autre médicament administré via cette tubulure commune (cf Incompatibilités).

Ce médicament est à usage unique seulement ; tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les solutions intraveineuses compatibles sont les solutions pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de dextrose à 50 mg/ml (5 %) et de Ringer Lactate.

Lorsqu'elle est administrée via un dispositif en Y, la tigécycline diluée avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection est compatible avec les médicaments ou solutions suivants : amikacine, dobutamine, dopamine, gentamicine, halopéridol, solution de Ringer lactate, lidocaïne, métoclopramide, morphine, norépinéphrine, pipéracilline/tazobactam (avec de l'EDTA), chlorure de potassium, propofol, ranitidine, théophylline et tobramycine.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

AMM EU /1/06/336/001 ; CIP 3400956703203 (RCP rév 11.05.16).

Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

TYPHIM Vi®

vaccin typhoïdique polyosidique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM ou SC (limpide et incolore) : Seringue préremplie de 0,5 ml munie d'un bouchon-piston avec 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p dose
Polyosides de *Salmonella typhi* (souche Ty2) ..	25 µg

Excipients : phénol, solution tampon (contenant : chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi).

DC INDICATIONS

Prévention de la fièvre typhoïde chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, en particulier : voyageurs se rendant en zone d'endémie, migrants, personnel de santé, militaires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.

Une seule injection assure la protection. Si l'exposition au risque est maintenue, une revaccination sera pratiquée tous les 3 ans.

Le schéma de vaccination est le même chez l'enfant et chez l'adulte.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire ou sous-cutanée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou au formaldéhyde (qui peut être présent dans chaque dose à l'état de trace, dû à son utilisation lors de la fabrication).
- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en particulier chez les adolescents. Cela peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme des troubles transitoires de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Ce vaccin protège contre le risque infectieux lié à *Salmonella typhi,* mais il ne confère pas de protection vis-à-vis de *Salmonella paratyphi* A ou B, ou des salmonelles non typhoïdiques.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, ce vaccin n'est pas indiqué en raison d'un risque de réponse insuffisante en anticorps.

L'immunogénicité de Typhim Vi peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.

Chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation, l'injection se fera par voie sous-cutanée.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

DC INTERACTIONS

Ce vaccin peut être associé au cours de la même séance de vaccination avec d'autres vaccins usuels (hépatite A, fièvre jaune, diphtérie, tétanos, poliomyélite, rage, méningite A + C et hépatite B) en utilisant des sites d'injections différents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce vaccin lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En raison de la gravité de la maladie et en cas de fort risque d'exposition à la fièvre typhoïde, la grossesse ne constitue pas un obstacle au protocole vaccinal.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables sont issus des études cliniques et de l'expérience après commercialisation dans le monde.

Dans chaque classe de système d'organes, les événements indésirables sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes en premier, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris des cas isolés.

Études cliniques :

Au cours du développement clinique, plus de 10 000 personnes ont reçu Typhim Vi (première ou seconde injection). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions légères au site d'injection. Elles sont survenues généralement dans les 48 heures après vaccination et ont disparu dans les deux jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : douleur au point d'injection, induration au point d'injection, érythème au point d'injection.
- Fréquent : fièvre.

Expérience après commercialisation :

Basés sur des déclarations spontanées, les événements indésirables suivants ont également été rapportés pendant la commercialisation de Typhim Vi. Ces événements ont été rapportés très rarement. Cependant, l'incidence exacte n'est pas connue (elle ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

- Affections du système immunitaire : réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, y compris le choc ; maladie sérique.
- Affections du système nerveux : syncope vasovagale en réponse à l'injection, céphalées.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions de type allergique telles que prurit, éruption cutanée, urticaire.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : arthralgies, myalgies.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, malaise.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens (code ATC : J07AP03).

Vaccin préparé à partir de polyoside capsulaire Vi purifié de *Salmonella typhi.* L'immunité apparaît environ 15 jours à 3 semaines après l'injection. La durée de la protection est d'environ 3 ans.

Au cours des études effectuées dans les zones de forte endémie, le taux de protection (vis-à-vis de la fièvre typhoïde) conféré par une injection vaccinale a été observé à 77 % au Népal et à 55 % en Afrique du Sud. Dans les pays industrialisés, la séroconversion est constatée chez plus de 90 % des sujets après une seule injection.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale et hypersensibilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin doit être placé quelques minutes à température ambiante avant utilisation.

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille séparée doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936993020 (1988, RCP rév 19.04.16).

Non remb Séc soc. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

TYSABRI®

natalizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 300 mg (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Flacon de 15 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

	p flacon
Natalizumab* (DCI)	300 mg

Excipients : phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80 (E 433), eau pour préparation injectable.

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de natalizumab.

Après dilution (cf Modalités manipulation/élimination), la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg/ml de natalizumab.

Excipient à effet notoire : sodium (2,3 mmol [soit 52 mg] par flacon). Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, le médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium.

* Le natalizumab est un anticorps anti-α4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
  ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Tysabri doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.

Les patients traités par Tysabri doivent recevoir une carte patient spéciale et être informés des risques associés à ce médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur). Après 2 ans de traitement, les risques associés à Tysabri devront être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles.

Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine) qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par Tysabri (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

Tysabri 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration de Tysabri et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réadministration :

L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie ; pour la sécurité d'emploi, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Populations particulières :

Sujet âgé :

Tysabri n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique :

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tysabri chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation de posologie ne peut être prodiguée. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Tysabri s'administre par voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Après dilution (cf Modalités manipulation/élimination), la perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure.

Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et ensuite pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

Tysabri ne doit pas être injecté en bolus.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs [voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables]).
- Association avec d'autres traitements de fond.
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :

L'utilisation de Tysabri a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par Tysabri ; les patients devront être surveillés régulièrement tout au long du traitement. Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.

Le virus JC peut également entraîner une neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC (NCG), qui a été rapportée chez des patients traités par Tysabri. Les symptômes de la neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC sont comparables aux symptômes de la LEMP (c'est-à-dire un syndrome cérébelleux).

Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP :

- La présence d'anticorps contre le virus JC.
- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent de nouveau être informés sur le risque de développer une LEMP sous Tysabri.
- Traitement immunosuppresseur avant un traitement par Tysabri.

Les patients ayant des anticorps anti-virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par rapport aux patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps anti-virus JC **et** qui ont pris un traitement par Tysabri pendant plus de 2 ans **et** qui ont eu antérieurement un traitement immunosuppresseur) présentent un risque de survenue de LEMP significativement plus élevé.

Chez les patients traités par Tysabri ayant des anticorps anti-virus JC et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le titre d'anticorps anti-virus JC (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP.

Chez les patients considérés comme étant à haut risque, le traitement par Tysabri ne doit être poursuivi que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Pour l'estimation du risque de LEMP dans les différents sous-groupes de patients, se référer au Guide de prescription pour la prise en charge des patients.

Analyse des anticorps anti-virus JC :

Une analyse des anticorps anti-virus JC permet la stratification du risque du traitement par Tysabri. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement par Tysabri ou chez les patients recevant ce médicament dont le statut des anticorps anti-virus JC est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois chez les patients dont l'analyse des anticorps anti-virus JC était négative. Chez les patients présentant un index faible et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, il est recommandé de redoser les anticorps anti-virus JC tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement.

Le dosage des anticorps contre le virus JC (par la méthode ELISA) ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. La réalisation d'échanges plasmatiques ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).

Pour plus d'information sur l'analyse des anticorps anti-virus JC, se référer au Guide de prescription.

Dépistage à l'IRM de la LEMP :

Un examen IRM récent (effectué généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par Tysabri, et cet examen sera répété au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié en fonction des recommandations locales devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit :

- des patients présentant les 3 facteurs de risque de LEMP, c'est-à-dire qui présentent des anticorps anti-virus JC et ont été traités par Tysabri pendant plus de 2 ans, et ont été traités antérieurement par immunosuppresseurs,
- ou des patients présentant un index élevé d'anticorps anti-virus JC, ayant été traités par Tysabri pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.

Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par Tysabri depuis plus de 2 ans (pour plus d'information, se référer au Guide de prescription).

Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tysabri administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements de fond à Tysabri ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur à Tysabri).

Devant tout patient atteint de SEP traité par Tysabri présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic de LEMP doit être évoqué. Des cas de LEMP asymptomatique ont été diagnostiqués sur la base de l'IRM et de la présence d'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien.

Pour plus d'information sur la prise en charge du risque de LEMP chez les patients traités par Tysabri, les médecins doivent se référer au Guide de prescription.

En cas de suspicion de LEMP, ou de NCG due au virus JC, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.

Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas il devra établir si ces symptômes sont typiques d'une SEP ou évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM de référence réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de prescription (voir Conduite éducative). Le traitement par Tysabri ne pourra redémarrer qu'après exclusion du diagnostic de LEMP et/ou de NCG due au virus JC (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP ou d'une NCG due au virus JC que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, symptômes cognitifs, psychiatriques ou syndrome cérébelleux). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

Des cas de LEMP ont été rapportés après l'arrêt de Tysabri chez des patients ne présentant aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement. Les patients et les médecins devront continuer à suivre le même protocole de surveillance et être attentifs à l'apparition de nouveaux signes et symptômes évocateurs de LEMP pendant environ 6 mois après l'arrêt de Tysabri.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par Tysabri devra être arrêté définitivement.

Une amélioration est constatée après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP.

LEMP et IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) :

Chez presque tous les patients traités par ce médicament ayant développé une LEMP, un IRIS a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination par exemple, après des échanges plasmatiques (cf Pharmacocinétique). L'IRIS serait le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez des patients ayant développé une LEMP et peut conduire à des complications neurologiques graves voire au décès. Une surveillance étroite s'impose pour dépister le développement de l'IRIS, qui peut survenir dans un délai de quelques jours à plusieurs semaines après échanges plasmatiques chez les patients traités par Tysabri présentant une LEMP. Un traitement approprié de l'inflammation associée à la phase de récupération de la LEMP devra être instauré (pour un complément d'information, voir le « Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par Tysabri »).

Infections, y compris autres infections opportunistes :

D'autres infections opportunistes ont été décrites sous Tysabri, notamment chez des patients atteints de maladie de Crohn, qui étaient immunodéprimés ou lorsque des comorbidités significatives étaient présentes. Cependant, une augmentation du risque d'autres infections opportunistes sous ce médicament chez des patients ne présentant pas ces comorbidités ne peut être exclue. Des infections opportunistes ont également été décrites chez des patients souffrant de SEP et traités par Tysabri en monothérapie (cf Effets indésirables).

Tysabri augmente le risque d'encéphalite et de méningite causées par le virus herpès simplex et le virus varicelle-zona. Des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale ont été rapportés après commercialisation chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant Tysabri (cf Effets indésirables). En cas de survenue d'encéphalite ou de méningite herpétique, le médicament devra être arrêté et un traitement approprié de l'encéphalite ou de la méningite herpétique devra être administré.

La nécrose rétinienne aiguë (NRA) est une infection virale fulminante rare de la rétine provoquée par les virus du groupe Herpes (par exemple le virus varicelle-zona). Une NRA a été observée chez des patients recevant Tysabri, pouvant entraîner une cécité. Les patients présentant des symptômes oculaires tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaires doivent faire l'objet d'examens de la rétine pour rechercher une NRA. En cas de diagnostic clinique de NRA, l'arrêt du traitement par Tysabri doit être envisagé chez ces patients.

Les prescripteurs doivent donc être avertis que d'autres infections opportunistes peuvent se produire sous Tysabri et ils devront donc en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections survenant sous Tysabri. En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement par Tysabri devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue à la suite d'examens complémentaires.

La survenue d'une infection opportuniste sous ce médicament doit conduire à l'arrêt définitif du traitement.

Conduite éducative :

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire Tysabri doivent avoir pris connaissance du Guide de prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par Tysabri.

Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par Tysabri et leur remettre une carte patient. Les patients devront être informés qu'en cas d'apparition d'une quelconque infection, ils devront prévenir leur médecin qu'ils sont traités par Tysabri.

Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement, particulièrement lors des premiers mois de traitement (voir ci-dessous : Hypersensibilité).

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à l'utilisation de Tysabri, y compris des réactions systémiques graves (cf Effets indésirables). Ces réactions surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion. Le risque de réactions d'hypersensibilité a été plus important au cours des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau Tysabri après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (3 mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque perfusion.

Les patients devront être surveillés pendant la perfusion et pendant 1 heure après la fin de celle-ci (cf Effets indésirables). Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible.

Le traitement par Tysabri devra être interrompu et un traitement approprié devra être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'hypersensibilité.

Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter définitivement le traitement par Tysabri.

Traitement associé par immunosuppresseurs :

L'efficacité et la tolérance de Tysabri en association à d'autres traitements immunosuppresseurs ou anticancéreux n'ont pas été totalement établies. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec Tysabri est susceptible de majorer le risque d'infections, y compris les infections opportunistes, et est par conséquent contre-indiquée (cf Contre-indications).

Au cours des études cliniques de phase III réalisées dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec Tysabri.

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs :

Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur. Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tysabri administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements à Tysabri ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière les patients passant d'un médicament immunosuppresseur à Tysabri), voir Dépistage à l'IRM de la LEMP.

Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur, il faudra veiller à laisser un délai suffisant pour permettre la reconstitution du système immunitaire. Avant de débuter le traitement par Tysabri, les médecins devront évaluer chaque cas individuellement pour mettre en évidence une éventuelle immunosuppression (cf Contre-indications).

En cas de relais par Tysabri d'un autre traitement de fond, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie. Il est recommandé de réaliser une numération-formule sanguine (NFS, incluant les lymphocytes) avant l'instauration du traitement par Tysabri pour s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (cytopénie).

Tysabri peut être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie et une lymphopénie.

En relais du diméthyl fumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement par Tysabri.

Après l'arrêt du fingolimod, le taux de lymphocytes revient progressivement dans les valeurs normales en un à deux mois après l'arrêt du traitement. La fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement par Tysabri.

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à deux ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée du tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par tériflunomide à Tysabri, compte tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.

L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par Tysabri après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés sont nettement supérieurs aux risques encourus par le patient.

Immunogénicité :

Une aggravation de la maladie ou la survenue d'événements liés à la perfusion peuvent faire suspecter le développement d'anticorps anti-natalizumab. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, il faudra déterminer la présence éventuelle d'anticorps et, en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté. En effet, la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de Tysabri et à une incidence accrue de réactions d'hypersensibilité (cf Effets indésirables).

Les patients ayant reçu Tysabri pendant une période initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement présentent un risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de réadministration du médicament. Il conviendra chez ces patients de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le patient ne devra plus recevoir d'autres perfusions de Tysabri.

Troubles hépatiques :

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de Tysabri. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première perfusion. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement par Tysabri. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous Tysabri. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée ; les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par Tysabri devra être arrêté.

Arrêt du traitement par Tysabri :

En cas de décision d'arrêt du traitement, le médecin doit être averti que le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacodynamiques (par exemple, augmentation des lymphocytes) pendant environ 12 semaines après la dernière administration. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab. Au cours des essais cliniques, une exposition concomitante de cette durée à l'interféron ou à l'acétate de glatiramère n'a pas été associée à des problèmes de sécurité. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'exposition concomitante aux immunosuppresseurs chez les patients souffrant de SEP. L'utilisation de ces médicaments peu après l'arrêt du natalizumab peut conduire à un effet immunosuppresseur additif. Ceci devra être considéré avec attention, au cas par cas et l'instauration d'une fenêtre thérapeutique pourrait être appropriée. Au cours des essais cliniques, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections.

Teneur en sodium de Tysabri :

Tysabri contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium par flacon de médicament. Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, ce médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

INTERACTIONS

Tysabri est contre-indiqué en association avec d'autres traitements de fond de la SEP (cf Contre-indications).

Immunisations :
Dans une étude ouverte randomisée incluant 60 patients atteints de sclérose en plaques rémittente, une réponse immunitaire humorale à un antigène mémoire (anatoxine tétanique) non significativement différente et une réponse immunitaire humorale au néoantigène (hémocyanine de patelle) légèrement diminuée et plus lente ont été observées chez les patients traités par Tysabri pendant 6 mois, en comparaison à un groupe témoin non traité. Les vaccins vivants n'ont pas été étudiés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses, ainsi que les données post commercialisation et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition à Tysabri sur l'évolution des grossesses exposées.
Le registre prospectif des grossesses sous Tysabri comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Sont nés 316 enfants, 29 d'entre eux présentaient des anomalies à la naissance. Pour 16 de ces 29 cas, ces anomalies ont été classées en type majeur. Le taux d'anomalies observé est comparable aux taux d'anomalie rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec Tysabri.
Les cas publiés dans la littérature rapportent des thrombocytopénies transitoires légères à modérées ainsi que des anémies chez les nourrissons nés de mères exposées à Tysabri au cours du 3e trimestre de la grossesse. Dès lors, il est recommandé, chez les nouveau-nés de femmes exposées au médicament durant le 3e trimestre de la grossesse, de surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques.
En cas de grossesse débutant sous Tysabri, l'arrêt du médicament devra être envisagé.
L'évaluation du rapport bénéfices/risques de Tysabri au cours de la grossesse devra prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt du médicament.

ALLAITEMENT :
Le natalizumab passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Tysabri.

FERTILITÉ :
Des diminutions de la fertilité chez des cobayes femelles ont été observées dans une étude à des doses supérieures à la dose utilisée chez l'homme ; le natalizumab n'a pas modifié la fertilité chez le mâle. Il est peu probable que le natalizumab modifie la fécondité dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée avec Tysabri. Toutefois, des vertiges ayant été fréquemment rapportés, il convient de conseiller aux patients qui présentent cet effet indésirable de ne pas conduire ni d'utiliser des machines jusqu'à sa disparition.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
Dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab pendant un maximum de 2 ans (placebo : 1135), des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo : 4,8 %). Pendant les 2 années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo : 39,6 %).
Durant les essais cliniques contre placebo menés avec des patients atteints de sclérose en plaques traités par la dose recommandée de natalizumab, les réactions indésirables identifiées ayant été rapportées avec la plus forte incidence et associées aux perfusions sont étourdissements, nausées, urticaire et frissons associés aux perfusions.

Tableau des réactions indésirables :
Les réactions indésirables liées au médicament, rapportées sous natalizumab avec une incidence supérieure de 0,5 % par rapport au placebo, sont présentées ci-dessous. Les réactions sont présentées selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences ont été définies comme suit :
Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100).
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes MedDRA	
Catégorie de fréquence	Réactions indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire, infection nasopharyngée
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Urticaire
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Frissons, fièvre, fatigue

Description de certains effets indésirables :
Réactions liées à la perfusion :
Dans les études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, un événement lié à la perfusion a été défini comme un événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci. Ce type d'événement s'est produit chez 23,1 % des patients souffrant de SEP traités par natalizumab (placebo : 18,7 %). Les événements qui ont été rapportés plus souvent sous natalizumab que sous placebo comportaient : sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons.
Réactions d'hypersensibilité :
Au cours des études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 4 % des patients. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont apparues chez moins de 1 % des patients sous Tysabri. Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Après commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec un ou plusieurs des symptômes suivants : hypotension, hypertension, douleur thoracique, gêne thoracique, dyspnée, angio-œdème, en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire.
Immunogénicité :
Des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. Des anticorps anti-natalizumab persistants (un test positif et un second test positif au moins 6 semaines après) sont apparus chez environ 6 % des patients. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 4 % des patients. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution importante de l'efficacité de Tysabri et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si, après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'événements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Étant donné que la présence de ces anticorps peut être associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions d'hypersensibilité ou des réactions liées à la perfusion, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants.
Infections, y compris LEMP et infections opportunistes :
Dans les études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections a été d'environ 1,5 par patient-année sous natalizumab et sous placebo ; la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Un cas de diarrhée à *Cryptosporidium* a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Dans d'autres études cliniques, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains ont été fatals. La majorité des patients n'ont pas arrêté le traitement par natalizumab au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.
Dans les études cliniques, la survenue d'infections herpétiques (virus varicelle-zona, virus herpès simplex) a été un peu plus fréquente chez les patients traités par natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves menaçant le pronostic vital et parfois d'évolution fatale d'encéphalite et de méningite à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques recevant Tysabri. La durée du traitement par Tysabri avant la survenue de l'infection était de quelques mois à plusieurs années (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de nécrose rétinienne aiguë (NRA) ont été observés chez des patients recevant Tysabri. Certains cas sont survenus chez des patients présentant des infections à virus Herpès du système nerveux central (par exemple méningite ou encéphalite herpétique). Des cas graves de NRA, touchant un œil ou les deux yeux, ont entraîné une cécité chez certains patients. Les traitements rapportés dans ces cas comportaient un traitement antiviral et, dans certains cas, une intervention chirurgicale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de LEMP ont été rapportés au cours d'études cliniques, d'études d'observation postcommercialisation et depuis la mise sur le marché. La LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas de neuronopathie à cellules granulaires (NCG) due au virus JC ont également été signalés depuis la mise sur le marché de Tysabri. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables à ceux de la LEMP.
Troubles hépatiques :
Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de Tysabri (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Anémie et anémie hémolytique :
De rares cas graves d'anémie et d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par Tysabri, au cours d'études observationnelles après commercialisation.
Cancers :
Les taux et la nature des cancers apparus au cours des 2 ans de traitement ont été comparables sous natalizumab et sous placebo. Cependant, une observation sur des périodes de traitement plus longues est indispensable avant d'exclure tout effet du natalizumab sur l'apparition de cancers (cf Contre-indications).
Effets sur les paramètres biologiques :
Dans des essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 ans chez des patients ayant une SEP, le traitement par Tysabri a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes, mais pas à une augmentation des neutrophiles. Ces augmentations étaient comprises entre 35 % et 140 % pour les types cellulaires individuels (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles), mais les numérations moyennes sont restées comprises dans les limites de la normale. Le traitement par Tysabri a également été associé à de faibles diminutions de l'hémoglobine (diminution moyenne de 0,6 g/dl), de l'hématocrite (diminution moyenne de 2 %) et des érythrocytes (diminution moyenne de $0,1 \times 10^6$/l). Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques et les paramètres hématologiques se sont normalisés généralement dans les 16 semaines après la dernière administration du médicament.
Depuis la commercialisation, des cas d'éosinophilie (taux d'éosinophiles > 1500/mm^3) sans symptômes cliniques ont également été rapportés. Dans les cas où le traitement par Tysabri a été interrompu, les taux élevés d'éosinophiles sont revenus à la normale.
Population pédiatrique :
Les événements indésirables graves ont été évalués chez 621 enfants et adolescents atteints de SEP inclus dans une méta-analyse (voir également rubrique Pharmacodynamie). Dans les limites de ces données, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans cette population de patients. Un cas de méningite herpétique a été rapporté dans la méta-analyse. Il n'a pas été identifié de cas de LEMP dans la méta-analyse ; cependant, un cas de LEMP a été rapporté dans la population d'enfants et adolescents traités par natalizumab depuis sa commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunosuppresseur sélectif (code ATC : L04AA23).
Effets pharmacodynamiques :
Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité $\alpha4$ des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine $\alpha4\beta1$ en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (Connecting Segment-1). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine $\alpha4\beta7$ avec la molécule MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité $\alpha4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.
Il semble que, dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hématoencéphalique (BHE). Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. L'interaction entre l'intégrine $\alpha4\beta1$ et ses cibles est une composante importante de l'inflammation pathologique cérébrale, qui diminue avec l'inhibition de ces interactions. Dans les conditions normales, la VCAM-1 n'est pas exprimée dans le parenchyme cérébral mais, en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et probablement sur les cellules gliales proches des sites inflammatoires. Dans le contexte de l'inflammation du système nerveux central (SNC) associée à la SEP, c'est l'interaction de l'intégrine $\alpha4\beta1$ avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion ferme et la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, pouvant perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC. Le blocage des interactions moléculaires entre l'$\alpha4\beta1$ et ses cibles diminue l'activité inflammatoire cérébrale chez le sujet atteint de SEP et inhibe le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires, diminuant la formation ou l'extension des lésions de SEP.
Efficacité clinique :
L'efficacité en monothérapie a été évaluée au cours d'une étude de 2 ans (étude AFFIRM) randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP rémittente-récurrente ayant présenté au moins 1 poussée clinique au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et dont le score EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, échelle d'évaluation du handicap) était compris entre 0 et 5. L'âge médian était de 37 ans et la durée médiane de la maladie de 5 ans. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir jusqu'à 30 perfusions de Tysabri 300 mg (n = 627) ou de placebo (n = 315) toutes les 4 semaines. Des examens neurologiques ont été effectués toutes les 12 semaines et en cas de suspicion de poussées. Les examens IRM (recherche de lésions rehaussées par gadolinium avec pondération en T1 et recherche de lésions hyperintenses en T2) ont été effectués tous les ans.
Les caractéristiques et les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Étude AFFIRM : Caractéristiques et principaux résultats		
Type de l'étude	Essai en monothérapie, randomisé, contrôlé versus placebo, en groupes parallèles d'une durée de 120 semaines	
Patients	SEP RR (critères de McDonald)	
Traitement	Placebo/Natalizumab 300 mg IV toutes les 4 semaines	
Critère d'évaluation principal à 1 an	Taux de poussées	
Critère d'évaluation principal à 2 ans	Aggravation du score EDSS	
Critères d'évaluation secondaires	Variables dérivées du taux de poussées/variables dérivées de l'IRM	
	Placebo	Natalizumab
Patients :		
- Randomisés	315	627
- Ayant terminé la 1re année	296	609
- Ayant terminé les 2 années	285	589
Âge en années, médiane (intervalle)	37 (19-50)	36 (18-50)
Nombre d'années de SEP, médiane (intervalle)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Nombre d'années depuis le diagnostic, médiane (intervalle)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois, médiane (intervalle)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Score EDSS initial, médiane (intervalle)	2 (0-6)	2 (0-6)
Résultats		
Taux annualisé de poussées :		
- A 1 an (critère principal d'évaluation)	0,805	0,261
- A 2 ans	0,733	0,235
- 1 an	Rapport de taux : 0,33 ; IC 95 % : 0,26 ; 0,41	
- 2 ans	Rapport de taux : 0,32 ; IC 95 % : 0,26 ; 0,40	
Patients sans poussées :		
- A 1 an	53 %	76 %
- A 2 ans	41 %	67 %
Handicap :		
- Pourcentage de patients avec progression* (confirmation à 12 semaines, critère d'évaluation principal)	29 %	17 %
	Rapport de risque : 0,58 ; IC 95 % : 0,43 ; 0,73 ; p < 0,001	

- Pourcentage de patients avec progression* (confirmation à 24 semaines)	23 %	11 %
	Rapport de risque : 0,46 ; IC 95 % : 0,33 ; 0,64 ; p < 0,001	
IRM (0-2 ans) :		
- Variation médiane du volume des lésions hyperintenses en T2 (en %)	+ 8,8 %	− 9,4 % (p < 0,001)
- Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou d'aggravation récente	11,0	1,9 (p < 0,001)
- Nombre moyen de lésions hypo-intenses en T1	4,6	1,1 (p < 0,001)
- Nombre moyen de lésions rehaussées par le Gd	1,2	0,1 (p < 0,001)

* La progression du handicap a été définie par une augmentation maintenue 12 ou 24 semaines de 1 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant à l'inclusion un EDSS d'au moins 1 ou une augmentation pendant 12 ou 24 semaines de 1,5 point ou plus de l'EDSS pour les patients ayant un EDSS initial de 0.

Dans le sous-groupe des patients présentant une SEP récurrente-rémittente d'évolution rapide (patients avec au moins 2 poussées et 1 ou plusieurs lésion[s] rehaussée[s] par le gadolinium), le taux annualisé des poussées a été de 0,282 dans le groupe traité par Tysabri (n = 148) et de 1,455 dans le groupe placebo (n = 61 ; p < 0,001). Le risque relatif de progression du handicap était de 0,36 (IC 95 % : 0,17-0,76 ; p = 0,008). Ces résultats ont été obtenus à partir d'une analyse post-hoc et doivent donc être interprétés avec précaution. Il n'y a pas de données disponibles sur la sévérité des poussées avant l'inclusion des patients dans l'étude.

Une analyse intermédiaire des résultats (à la date de mai 2015) de l'étude Tysabri Observational Program (TOP) en cours, une étude de phase IV multicentrique à un seul bras (n = 5770), a montré une diminution significative (p < 0,0001) maintenue du taux annualisé de poussées chez les patients étant passés de l'interféron bêta (n = 3255) ou de l'acétate de glatiramère (n = 1384) à Tysabri. Les scores EDSS moyens sont restés stables pendant 5 ans. De façon concordante avec les résultats d'efficacité observés après le relais par Tysabri de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, il a été observé chez les patients étant passés du fingolimod à Tysabri (n = 147) une diminution significative du taux annualisé de poussées (TAP), qui est resté stable pendant deux ans, et les scores EDSS moyens sont restés comparables aux scores initiaux jusqu'à l'année 2. La taille limitée de l'effectif et la durée plus courte de traitement par Tysabri dans ce sous-groupe de patients doivent être prises en compte pour interpréter ces données.

Une méta-analyse post-commercialisation a inclus les données de 621 enfants et adolescents atteints de SEP traités par TYSABRI (âge médian 17 ans, âge : 7 à 18 ans, 91 % des patients âgés de 14 ans et plus). Cette méta-analyse a montré chez un sous-groupe limité de patients pour lesquels des données étaient disponibles avant traitement (158 sur les 621 patients) une réduction du TAP de 1,466 avant traitement (IC à 95 % : 1,337 ; 1,604) à 0,110 (IC à 95 % : 0,094 ; 0,128).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration intraveineuse répétée d'une dose de 300 mg de natalizumab chez des patients souffrant de SEP, les concentrations sériques maximales moyennes ont été de 110 µg/ml ± 52. Les concentrations minimales moyennes à l'équilibre au cours de la période de traitement étaient comprises entre 23 et 29 µg/ml. Le délai prévu pour atteindre l'équilibre était d'environ 36 semaines.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur des groupes de plus de 1100 patients souffrant de SEP recevant des doses comprises entre 3 et 6 mg/kg de natalizumab. Parmi ces patients, 581 ont reçu une dose fixe de 300 mg en monothérapie. La clairance moyenne ± ET à l'équilibre était de 13,1 ml/h ± 5,0, avec une demi-vie moyenne ± ET de 16 jours ± 4. L'analyse a exploré les effets de covariables sélectionnées sur les paramètres pharmacocinétiques, notamment le poids, l'âge, le sexe, la fonction hépatique et rénale ainsi que la présence d'anticorps anti-natalizumab. Seuls le poids et la présence d'anticorps anti-natalizumab ont modifié l'élimination du natalizumab. L'effet du poids n'a pas été totalement proportionnel, puisqu'une variation de 43 % du poids a conduit à une variation de 31 à 34 % de la clairance. Cette modification de la clairance n'a pas été cliniquement significative. La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants a approximativement triplé la clairance du natalizumab, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps (cf Effets indésirables).

Les paramètres pharmacocinétiques du natalizumab chez les enfants et adolescents atteints de SEP n'ont pas été établis. La pharmacocinétique du natalizumab chez l'insuffisant rénal ou hépatique n'a pas été étudiée.

L'effet des échanges plasmatiques sur la clairance et les paramètres pharmacodynamiques du natalizumab a été évalué lors d'une étude chez 12 patients atteints de SEP. L'élimination du natalizumab après 3 échanges plasmatiques (sur une période de 5 à 8 jours) est estimée à environ 70-80 %. Ceci est à comparer au taux d'environ 40 % mesuré lors d'études antérieures dans lesquelles les dosages avaient été effectués après arrêt du natalizumab, sur une période d'observation identique. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaire et par conséquent leur utilité clinique ne sont pas connus.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Du fait de l'activité pharmacologique du natalizumab, une modification de la circulation des lymphocytes, une augmentation des globules blancs ainsi qu'une hypersplénie ont été observées dans la plupart des études in vivo. Ces modifications ont été réversibles et n'ont pas semblé provoquer d'effets toxiques.

Dans les études réalisées chez la souris, l'administration de natalizumab n'a pas provoqué de croissance ni d'apparition de métastases de tumeurs de type mélanome ou leucémie lymphoblastique.

Le natalizumab n'a exercé aucun effet clastogène ou mutagène dans les tests d'Ames ou dans les tests d'aberrations chromosomiques de cellules humaines. Il n'a, par ailleurs, présenté aucun effet dans les essais in vitro de prolifération de lignées tumorales intégrine α4-positives et aucune cytotoxicité.

Dans une étude réalisée chez le cobaye femelle à des doses supérieures aux doses administrées en clinique, une diminution de la fertilité a été observée. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité masculine.

L'effet du natalizumab sur la reproduction a été évalué dans 5 études : 3 chez le cobaye et 2 chez le singe cynomolgus. Ces études n'ont montré aucun signe de tératogénicité ainsi qu'aucun effet sur le développement des nouveau-nés. Une étude chez le cobaye a montré une faible diminution de la survie des nouveau-nés. Dans une étude chez le singe, le nombre d'avortements spontanés dans le lot traité par 30 mg/kg de natalizumab a été le double de celui observé dans le lot témoin apparié. Ceci a été expliqué par la fréquence élevée d'avortements spontanés observée dans les lots traités de la première cohorte d'animaux et qui n'a pas été observée dans la seconde cohorte. Aucun effet sur les taux d'avortements n'a été observé dans aucune autre étude. Une étude chez la femelle singe cynomolgus gravide a mis en évidence des modifications fœtales attribuées au natalizumab, notamment une faible anémie, une diminution des plaquettes, une augmentation du poids de la rate ainsi qu'une diminution du poids du foie et du thymus. Ces modifications ont été associées à une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique, ainsi qu'à une atrophie du thymus et à une diminution de l'hématopoïèse hépatique. Le taux des plaquettes était également diminué chez les nouveau-nés de mères traitées par le natalizumab jusqu'à la mise bas, cependant il n'a pas été observé d'anémie chez ces nouveau-nés. Toutes ces modifications observées à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme ont disparu après élimination du natalizumab.

Chez le singe cynomolgus traité par le natalizumab jusqu'à la parturition, de faibles taux de natalizumab ont été décelés dans le lait maternel de certains animaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

Tysabri ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Solution à diluer pour perfusion :

Durée de conservation du flacon non ouvert : 4 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Solution diluée :

Après dilution avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la solution diluée doit être conservée entre 2 °C et 8 °C et être perfusée dans les 8 heures. Les délais de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions d'utilisation :

1. Avant de diluer et d'administrer Tysabri, inspecter le flacon pour vérifier l'absence de particules. Le flacon ne doit pas être utilisé s'il contient des particules et/ou si le liquide n'est pas incolore, limpide à légèrement opalescent.
2. Respecter les conditions d'asepsie pour préparer la solution de Tysabri pour perfusion intraveineuse (IV). Retirer la capsule du flacon. Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon en perçant le centre du bouchon de caoutchouc et aspirer 15 ml de solution à diluer pour perfusion.
3. Ajouter les 15 ml de solution à diluer pour perfusion à 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Remuer doucement la solution de Tysabri pour bien mélanger. Ne pas agiter.
4. Tysabri ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants.
5. Inspecter visuellement le médicament dilué pour vérifier l'absence de particules ou de coloration avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de coloration.
6. Le médicament dilué doit être utilisé dès que possible et dans un délai maximum de 8 heures après la dilution. Si le médicament dilué est conservé à une température de 2 à 8 °C (ne pas congeler), laisser la solution se réchauffer à température ambiante avant la perfusion.
7. La solution diluée doit être perfusée par voie intraveineuse pendant 1 heure à un débit d'environ 2 ml/min.
8. Dès que la perfusion est terminée, rincer la voie intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
9. Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
10. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

AMM EU /1/06/346/001 ; CIP 3400956996773 (RCP rév 23.02.17).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892933405 (flacon) : 1636,850 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Royaume-Uni.

Exploitant :

BIOGEN FRANCE SAS

55, av des Champs-Pierreux. 92012 Nanterre cdx

Info médic et pharmacovigilance :

Tél (n° Vert) : 08 00 84 16 64

TYVERB ®

lapatinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (ovale, biconvexe ; gravé « GS XJG » sur une face ; jaune) : Flacons de 84 et de 140, munis d'un bouchon de sécurité enfant.

Modèle hospitalier : Flacon de 70, muni d'un bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Lapatinib (DCI) ditosylate monohydraté exprimé en lapatinib .... 250 mg

Excipients : Noyau du cp : cellulose microcristalline, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol/PEG 400, polysorbate 80, oxydes de fer jaune et rouge E 172.

DC INDICATIONS

Tyverb est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :

- En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique (cf Pharmacodynamie).
- En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie (cf Pharmacodynamie).
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Aucune donnée relative à l'efficacité de cette association par rapport au trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase n'est disponible dans cette population de patientes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Tyverb doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

La surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) est définie par un score IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule. Le statut HER2 devra être déterminé en utilisant une méthode précise et dûment validée.

POSOLOGIE :

Posologie de Tyverb en association avec la capécitabine :

La posologie recommandée de Tyverb est de 1250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu. La dose recommandée de capécitabine est de 2000 mg/m^2/jour, en deux prises à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours (cf Pharmacodynamie). La capécitabine doit être prise au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine.

Posologie de Tyverb en association avec le trastuzumab :

La posologie recommandée de Tyverb est de 1000 mg (soit quatre comprimés) en une prise par jour, en continu. La dose recommandée de trastuzumab est de 4 mg/kg en dose de charge, administrée par voie intraveineuse (IV), suivi de 2 mg/kg par voie IV, une fois par semaine (cf Pharmacodynamie). Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab.

Posologie de Tyverb en association avec un inhibiteur de l'aromatase :

La posologie recommandée de Tyverb est de 1500 mg (soit six comprimés) en une prise par jour, en traitement continu.

Pour la dose de l'inhibiteur d'aromatase coadministré, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Report de prise et réduction de la posologie :

Événements cardiaques :

Le traitement par Tyverb doit être arrêté en cas de diminution symptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ce qui constitue un événement de grade 3 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria Adverse Events), ou si la valeur de la FEVG décroît à une valeur inférieure à la limite normale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Tyverb pourra être réadministré à une posologie réduite (750 mg/jour quand il est administré avec le trastuzumab, 1000 mg/jour quand il est administré avec la capécitabine ou 1250 mg/jour quand il est administré avec un inhibiteur de l'aromatase) après une interruption d'au moins 2 semaines et à condition que la FEVG soit revenue à une valeur normale et que le patient soit asymptomatique.

Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles :

Le traitement par Tyverb devra être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires de grade 3 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Diarrhée :

Une interruption du traitement par Tyverb doit être envisagée en cas de survenue d'une diarrhée de grade 3 selon la classification du NCI-CTCAE, ou bien d'une diarrhée de grade 1 ou 2 associée à des complications (crampes abdominales modérées à sévères, nausée ou vomissements de grade 2 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE, diminution de l'indice de performance, fièvre, sepsis, neutropénie, saignement avéré ou déshydratation) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Lorsque la diarrhée sera revenue à un grade 1 ou moins, le traitement par Tyverb pourra être repris à une posologie plus faible (dose de 1000 mg/jour réduite à 750 mg/jour, dose de 1250 mg/jour réduite à 1000 mg/jour ou dose de 1500 mg/jour réduite à 1250 mg/jour). Le traitement par Tyverb doit être définitivement arrêté chez les patients ayant une diarrhée de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE.

Autres toxicités :

Une interruption ou un arrêt du traitement par Tyverb doit être envisagé chez les patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE. Après diminution de la toxicité, soit un retour au grade 1 ou à la normale, la reprise du traitement pourra être envisagée à une posologie de 1000 mg/jour, en association avec le trastuzumab, 1250 mg/jour, en association avec la capécitabine, ou 1500 mg/jour, en association avec un inhibiteur de l'aromatase. En cas de réapparition de la toxicité, le traitement par Tyverb pourra être repris à une posologie réduite (750 mg/jour en association avec le trastuzumab, 1000 mg/jour en association avec la capécitabine ou 1250 mg/jour en association avec un inhibiteur de l'aromatase).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Tyverb doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, en raison de l'absence de données dans cette population (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

En cas d'altérations sévères de la fonction hépatique, le traitement par Tyverb devra être arrêté et ne pas être réintroduit (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'administration de Tyverb chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère devra être envisagée avec prudence en raison d'une augmentation de l'exposition systémique au médicament. Les données chez des patients insuffisants hépatiques sont actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations en termes d'adaptation posologique (cf Pharmacocinétique).

Sujets âgés :

Les données actuellement disponibles quant à l'utilisation de Tyverb en association avec la capécitabine et de Tyverb en association avec le trastuzumab chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Dans l'étude de phase III de Tyverb en association avec le létrozole, sur la totalité des patientes ayant un cancer du sein métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs (population en intention de traiter N = 642), 44 % étaient âgées de plus de 65 ans. Globalement, aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'a été observée entre ces patientes et les patientes de moins de 65 ans.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Tyverb chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

La dose quotidienne de Tyverb ne doit pas être divisée. Tyverb doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas. Afin de minimiser la variabilité intra patient, l'administration de Tyverb devra être standardisée par rapport à la prise de nourriture, par exemple, systématiquement une heure avant un repas (cf Interactions, Pharmacocinétique pour les informations relatives à l'absorption).

En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée (cf Surdosage).

Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament coadministré avec Tyverb pour les

détails concernant sa posologie incluant les réductions de doses, les contre-indications et les informations de sécurité d'emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des données ont montré que Tyverb associé à une chimiothérapie était moins efficace que le trastuzumab associé à une chimiothérapie. Tyverb n'est pas indiqué en traitement adjuvant.

Toxicité cardiaque :

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés avec le lapatinib (cf Effets indésirables). Le lapatinib n'a pas été évalué chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique. L'administration de Tyverb devra faire l'objet d'une attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée (incluant la coadministration de médicaments potentiellement cardiotoxiques). Chez tous les patients, une évaluation de la fonction cardiaque, incluant la détermination de la FEVG devra être réalisée préalablement à toute initiation de traitement par Tyverb afin de s'assurer que la valeur de base de la FEVG se situe dans les limites normales. La FEVG devra être contrôlée tout au long du traitement par Tyverb afin de s'assurer de l'absence de diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables (cf Posologie/Mode d'administration). Dans certains cas, la diminution de la FEVG peut être sévère et conduire à une insuffisance cardiaque. Des cas de décès ont été rapportés, la causalité de ces décès étant cependant incertaine. Dans les études réalisées au cours du programme de développement clinique du lapatinib, des évènements cardiaques, incluant des diminutions de la FEVG, ont été rapportés chez environ 1 % des patients. Des diminutions symptomatiques de la FEVG ont été observées chez environ 0,3 % des patients recevant lapatinib. Cependant, dans l'étude pivot, lorsque le lapatinib a été administré en association avec le trastuzumab en situation métastatique, l'incidence des évènements cardiaques, incluant des diminutions de la FEVG, a été plus élevée (7 %) par rapport à celle observée avec le lapatinib seul (2 %). Les évènements cardiaques observés dans cette étude étaient comparables en nature et en sévérité à ceux préalablement observés avec le lapatinib.

Une augmentation de l'intervalle QTc, concentration dépendante, a été démontrée dans une étude dédiée, en crossover, contrôlée *versus* placebo, chez des patients ayant des tumeurs solides avancées.

Tyverb doit être administré avec prudence chez des patients ayant des facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QTc (incluant une hypokaliémie, une hypomagnésémie, un syndrome du QT long congénital) en cas de co-administration avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou dans des conditions qui augmentent l'exposition au lapatinib, telles que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée avant le traitement. Des électrocardiogrammes avec mesure du QT doivent être effectués avant le début du traitement et une à deux semaines après le début du traitement par Tyverb. Des mesures par ECG doivent également être envisagées lorsque cela est cliniquement indiqué, par exemple après l'initiation d'un traitement concomitant pouvant affecter l'intervalle QT ou interagir avec le lapatinib.

Atteinte pulmonaire et pneumopathie interstitielles :

L'utilisation de lapatinib a été associée à des cas de toxicité pulmonaire, notamment des atteintes pulmonaires et des pneumopathies interstitielles (cf Effets indésirables). Les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter les symptômes d'une éventuelle toxicité pulmonaire (dyspnée, toux, fièvre) et le traitement doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes de grade 3 ou plus, selon le NCI-CTCAE. La toxicité pulmonaire peut être sévère et conduire à une insuffisance respiratoire. Des cas de décès ont été rapportés, la causalité de ces décès étant cependant incertaine.

Hépatotoxicité :

Des cas d'hépatotoxicité, d'évolution rarement fatale, sont survenus lors de l'utilisation de Tyverb. L'hépatotoxicité peut survenir quelques jours à plusieurs mois après l'initiation du traitement. A l'initiation du traitement, les patients doivent être prévenus du risque d'hépatotoxicité. La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit être évaluée avant l'initiation du traitement, puis mensuellement ou selon la situation clinique. Tyverb doit être arrêté et ne pas être réintroduit en cas d'altérations sévères de la fonction hépatique. Les patients porteurs des allèles HLA DQA1*02:01 et DRB1*07:01 ont un risque accru d'hépatotoxicité associée au traitement par Tyverb. Une importante étude clinique randomisée de Tyverb en monothérapie (n = 1194) a montré, après 1 an de traitement, une fréquence cumulée de 2,8 % de lésions hépatiques sévères (ALAT > 5 fois la limite supérieure de la normale, grade 3 NCI-CTCAE). La fréquence cumulée était de 10,3 % chez les patients porteurs des allèles HLA DQA1*02:01 et DRB1*07:01 et de 0,5 % chez les non-porteurs. Le portage des allèles HLA à risque est fréquent au sein des populations caucasiennes, asiatiques, africaines et hispaniques (15 à 25 %), mais plus faible dans les populations japonaises (1 %).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, le traitement par Tyverb devra faire l'objet d'une attention particulière (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, Tyverb devra être utilisé avec précaution (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Diarrhée :

Des cas de diarrhée, y compris des diarrhées sévères, ont été rapportés sous traitement par Tyverb (cf Effets indésirables). Accompagnée d'une déshydratation, d'une insuffisance rénale, d'une neutropénie et/ou de déséquilibres électrolytiques, la diarrhée peut potentiellement menacer le pronostic vital, et des cas d'issue fatale ont été rapportés. La diarrhée survient généralement en début de traitement par Tyverb, avec presque la moitié de ces patients présentant le premier épisode diarrhéique dans les 6 premiers jours. La diarrhée dure en général 4 à 5 jours. La diarrhée induite par Tyverb est habituellement de grade peu élevé, avec des diarrhées sévères de grades 3 et 4 selon la classification NCI-CTCAE survenant respectivement chez < 10 % et < 1 % des patients. A l'initiation du traitement, le transit intestinal des patients et autres symptômes (tels que fièvre, crampes, nausée, vomissements, sensation vertigineuse et soif) doivent être évalués pour détecter tout changement pendant le traitement et identifier les patients à risque plus élevé de diarrhées. Il est indispensable de demander aux patients de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal. En cas de diarrhée potentiellement sévère, la mesure du taux de neutrophiles et de la température corporelle doit être envisagée. Une prise en charge proactive de la diarrhée à l'aide de médicaments antidiarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydroélectrolytique orale ou intraveineuse, le recours à des antibiotiques tels que les fluoroquinolones (en particulier si la diarrhée persiste au-delà de 24 heures, en cas de fièvre ou de neutropénie de grade 3 ou 4) et l'interruption ou l'arrêt du traitement par Tyverb peuvent s'avérer nécessaires (cf Posologie/Mode d'administration : Report de prise et réduction de la posologie - diarrhée).

Réactions cutanées graves :

Des réactions cutanées graves ont été rapportées sous traitement par Tyverb. Le traitement par Tyverb doit être arrêté en cas de suspicion d'érythème polymorphe ou de réactions menaçant le pronostic vital, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (par exemple, une éruption cutanée extensive souvent accompagnée de cloques ou de lésions au niveau des muqueuses).

Traitement concomitant par des inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A4 :

L'administration concomitante d'inducteurs du cytochrome CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'exposition au lapatinib (cf Interactions).

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition au lapatinib (cf Interactions).

La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Tyverb (cf Interactions).

La coadministration de Tyverb avec des médicaments administrés par voie orale, substrats des cytochromes CYP3A4 et/ou CYP2C8 et ayant un index thérapeutique étroit doit être évitée (cf Interactions).

L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets des autres médicaments sur le lapatinib :

Le lapatinib est essentiellement métabolisé via le cytochrome CYP3A (cf Pharmacocinétique).

Chez les volontaires sains recevant du kétoconazole, puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4, à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours, l'exposition systémique au lapatinib (100 mg par jour) a été augmentée d'environ 3,6 fois et la demi-vie de 1,7 fois. La coadministration de Tyverb avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (par exemple : ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, néfazodone) doit être évitée. La coadministration de Tyverb avec des inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 devra faire l'objet d'une attention particulière et les effets indésirables devront être étroitement surveillés.

Chez les volontaires sains recevant de la carbamazépine, un inducteur du cytochrome CYP3A4, à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours et 200 mg deux fois par jour pendant 17 jours, l'exposition systémique au lapatinib a été diminuée d'environ 72 %. La coadministration de Tyverb avec les inducteurs connus du cytochrome CYP3A4 (par exemple : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis *[Hypericum perforatum])* doit être évitée.

Le lapatinib est un substrat des protéines de transport Pgp et BCRP. Les inhibiteurs (kétoconazole, itraconazole, quinidine, vérapamil, ciclosporine, érythromycine) et les inducteurs (rifampicine, millepertuis) de ces protéines peuvent altérer l'exposition et/ou la distribution du lapatinib (cf Pharmacocinétique).

La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib. Un traitement préalable par un inhibiteur de la pompe à proton (ésoméprazole) a diminué l'exposition au lapatinib de 27 % en moyenne (extrêmes : 6 % à 49 %).

Cet effet diminue lorsque l'âge des patients augmente entre 40 et 60 ans environ.

Effets du lapatinib sur les autres médicaments :

In vitro, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. La coadministration de Tyverb et du midazolam par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam d'environ 45 %. Aucune augmentation cliniquement significative n'a été observée après administration du midazolam par voie intraveineuse. La coadministration de lapatinib et de médicaments, administrés par voie orale, ayant un index thérapeutique étroit et substrats du CYP3A4 (par exemple : cisapride, pimozide et quinidine) doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

In vitro, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP2C8 à des concentrations cliniquement pertinentes. La coadministration de Tyverb et de médicaments ayant un index thérapeutique étroit et substrats du CYP2C8 (par exemple : répaglinide) doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

La coadministration de lapatinib et de paclitaxel par voie intraveineuse a augmenté l'imprégnation en paclitaxel de 23 % en raison de l'inhibition du cytochrome CYP2C8 et/ou de la Pgp par le lapatinib. Une augmentation de l'incidence et de la sévérité des diarrhées et neutropénies a été observée avec cette association dans les études cliniques. La prudence est recommandée lors de la coadministration de lapatinib et de paclitaxel.

La coadministration de lapatinib et de docétaxel administré par voie intraveineuse n'a pas entraîné de modification significative de l'ASC ou de la C_{max} pour aucune de ces deux substances actives. Toutefois, une augmentation des neutropénies induites par le docétaxel a été observée.

La coadministration de Tyverb et d'irinotécan (administré dans le cadre du protocole de chimiothérapie FOLFIRI) a entraîné une augmentation de l'ASC du SN-38, le métabolite actif d'irinotécan, d'environ 40 %. Le mécanisme précis de cette interaction n'est pas connu, mais est supposé résulter de l'inhibition par le lapatinib d'une ou plusieurs protéines de transport. En cas de coadministration de Tyverb et d'irinotécan, les effets indésirables doivent être étroitement surveillés et une diminution de la posologie d'irinotécan doit être envisagée.

In vitro, le lapatinib inhibe la protéine de transport Pgp à des concentrations cliniquement pertinentes. La coadministration de lapatinib et de digoxine administrée par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'environ 80 %. Il faudra faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de lapatinib et de médicaments substrats de la Pgp à index thérapeutique étroit et une diminution de la dose du substrat de la Pgp devra être envisagée.

In vitro, le lapatinib inhibe les protéines de transport BCRP et OATP1B1. La pertinence clinique de cet effet n'a pas été évaluée. Il ne peut être exclu que le lapatinib affecte la pharmacocinétique des substrats de la BCRP (par exemple : topotécan) et de l'OATP1B1 (par exemple : rosuvastatine) (cf Pharmacocinétique).

L'administration concomitante de Tyverb avec la capécitabine, le létrozole ou le trastuzumab ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de ces médicaments (ou des métabolites de la capécitabine) ou du lapatinib.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Interactions avec la prise de nourriture et de boisson :

La biodisponibilité du lapatinib est augmentée jusqu'à environ 4 fois par la nourriture, en fonction par exemple, de la teneur en graisses du repas. De plus, selon le type de nourriture, la biodisponibilité du lapatinib pris 1 heure après l'absorption de nourriture est environ 2 à 3 fois plus élevée que lorsque le lapatinib est pris 1 heure avant le premier repas de la journée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Le jus de pamplemousse peut inhiber le cytochrome CYP3A4 dans l'intestin et augmenter la biodisponibilité du lapatinib ; sa consommation doit être évitée pendant le traitement par Tyverb.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par Tyverb.

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de Tyverb chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu.

Tyverb ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

L'innocuité de Tyverb pendant l'allaitement n'a pas été établie. Aucune donnée sur le passage du lapatinib dans le lait maternel n'est disponible. Un retard de croissance a été observé chez les jeunes rats exposés au lapatinib via le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu chez les femmes recevant un traitement contenant Tyverb.

FERTILITÉ :

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant l'utilisation de Tyverb chez les femmes en âge de procréer.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

De par sa pharmacologie, il est peu probable que le lapatinib ait un effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du lapatinib doivent être pris en considération lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à effectuer des tâches exigeant des compétences motrices ou cognitives, ou des facultés de discernement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité d'emploi du lapatinib a été évaluée en monothérapie ou en association à d'autres chimiothérapies dans divers cancers chez plus de 20 000 patients, incluant 198 patients ayant reçu du lapatinib en association avec la capécitabine, 149 patients ayant reçu du lapatinib en association avec le trastuzumab et 654 patients ayant reçu du lapatinib en association avec le létrozole (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 25 %) au cours du traitement avec le lapatinib étaient des évènements gastro-intestinaux (tels que les diarrhées, nausées et vomissements) et des rashs. L'érythrodysesthésie palmoplantaire était également fréquente (> 25 %) quand le lapatinib était administré avec la capécitabine. L'incidence de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire était similaire entre les bras lapatinib + capécitabine et capécitabine seule. La diarrhée a été l'effet indésirable ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt du traitement quand le lapatinib était administré en association avec la capécitabine ou avec le létrozole.

Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été rapporté en associant le lapatinib avec le trastuzumab. Une augmentation de l'incidence de la toxicité cardiaque a été observée, mais ces évènements sont comparables en nature et en sévérité à ceux observés durant le programme d'études cliniques du lapatinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Toxicité cardiaque). Ces données sont basées sur l'exposition de 149 patients à cette association de traitements dans l'étude pivot.

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés comme étant associés au lapatinib seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole :

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie) (cf Contre-indications)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie[1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[2]
Fréquent	Céphalées[1]
Affections cardiaques	
Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (cf Posologie/Mode d'administration : Report de prise et réduction de la posologie - Événements cardiaques, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Arythmies ventriculaires/Torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme[3]
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur[2]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épistaxis[2], toux[2], dyspnée[2]
Peu fréquent	Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées pouvant conduire à une déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration : Report de prise et réduction de la posologie, Diarrhée et Mises en garde/Précautions d'emploi), nausée, vomissements, dyspepsie[1], stomatite[1], constipation[1], douleurs abdominales[1]
Fréquent	Constipation[2]
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie, hépatotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash, incluant dermatite acnéiforme (cf Posologie/Mode d'administration : Report de prise et réduction de la posologie, Autres toxicités), sécheresse cutanée[(1)(2)], érythrodysesthésie palmo-plantaire[(1)], alopécie[(2)], prurit[(2)]
Fréquent	Affections de l'ongle (incluant paronychie)
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées graves, dont syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)[(3)]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs au niveau des extrémités[(1)(2)], douleurs dorsales[(1)(2)], arthralgies[(2)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, inflammation des muqueuses[(1)], asthénie[(2)]

(1) Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec la capécitabine.

(2) Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec le létrozole.

(3) Effets indésirables provenant de notifications spontanées et de la revue de la littérature.

Description d'une sélection d'effets indésirables :

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et allongement de l'intervalle QT :

Des cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été rapportés chez environ 1 % des patients traités par lapatinib et étaient asymptomatiques dans plus de 70 % des cas. Les diminutions de la FEVG ont été totalement corrigées ou ont été améliorées dans plus de 70 % des cas, dans environ 60 % de ces cas après l'arrêt du traitement par lapatinib, et dans environ 40 % de ces cas alors que le lapatinib a été poursuivi. Des diminutions de la FEVG symptomatiques ont été observées chez environ 0,3 % des patients traités par lapatinib en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Les effets indésirables observés ont inclus une dyspnée, une insuffisance cardiaque et des palpitations. Au total, 58 % des patients symptomatiques ont présenté une disparition totale des symptômes. Les diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 2,5 % des patients ayant reçu le lapatinib en association avec la capécitabine, par rapport à 1,0 % avec la capécitabine seule. Une diminution de la FEVG a été rapportée chez 3,1 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec le létrozole comparé à 1,3 % des patients ayant reçu du létrozole plus placebo. Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 6,7 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec du trastuzumab, comparé à 2,1 % chez les patients ayant reçu du lapatinib seul.

Un allongement concentration-dépendant du QTcF (ΔΔQTcF moyen maximum de 8,75 ms ; IC à 90 % : 4,08 ; 13,42) a été observée dans une étude dédiée à l'évaluation de l'intervalle QT, chez des patients ayant des tumeurs solides avancées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Diarrhée :

Une diarrhée a été observée chez environ 65 % des patients traités par lapatinib associé à la capécitabine, chez 64 % des patients traités par lapatinib associé au létrozole et chez 62 % des patients traités par lapatinib associé au trastuzumab. La plupart des cas de diarrhée étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité un arrêt du traitement par lapatinib. Les diarrhées ont en général bien répondu au traitement lors d'une prise en charge précoce (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Toutefois, quelques cas d'insuffisance rénale aiguë, secondaires à une déshydratation sévère induite par une diarrhée, ont été rapportés.

Rash :

Un rash a été observé chez environ 28 % des patients traités par lapatinib associé à la capécitabine, chez 45 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec le létrozole et chez 23 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec le trastuzumab. En général, les rashs ont été de faible grade et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par lapatinib. Il est recommandé aux médecins prescripteurs d'effectuer un examen cutané avant le traitement et régulièrement pendant le traitement. Il est fortement suggéré aux patients présentant des réactions cutanées d'éviter toute exposition au soleil et d'appliquer un écran solaire d'indice élevé ⩾ 30. Si une réaction cutanée apparaît, un examen corporel complet doit être effectué à chaque visite jusqu'à 1 mois après la résolution. Les patients avec des réactions cutanées étendues ou persistantes doivent être orientés vers un dermatologue.

Hépatotoxicité :

Le risque d'hépatotoxicité induite par le lapatinib a été associé au portage des allèles DQA1*02:01 et DRB1*07:01 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun antidote spécifique de l'inhibition de la phosphorylation des récepteurs à activité tyrosine kinase EGFR (ErbB1) et/ou HER2 (ErbB2) n'existe. La dose maximale de lapatinib administrée par voie orale dans les études cliniques est de 1800 mg en une prise par jour.

Des cas, asymptomatiques et symptomatiques, de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par Tyverb. Chez les patients ayant reçu jusqu'à 5000 mg de lapatinib, les symptômes observés incluent les effets indésirables connus comme étant liés au lapatinib (cf Effets indésirables) et, dans certains cas, des douleurs au niveau du cuir chevelu et/ou une inflammation de la muqueuse. Dans un cas unique d'un patient ayant pris 9000 mg de Tyverb, une tachycardie sinusale (avec un ECG normal, par ailleurs) a également été observée. Le lapatinib n'est pas excrété au niveau rénal de manière significative et est fortement lié aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'hémodialyse n'apparaît pas être une méthode efficace pour augmenter l'élimination du lapatinib.

Toute prise en charge complémentaire doit être définie selon le tableau clinique ou selon les recommandations des centres antipoison, lorsqu'elles sont disponibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, autres agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE07).

Mécanisme d'action :

Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2) [Valeur estimée du Ki^{app} respectivement de 3nM et 13 nM], avec une faible dissociation à partir de ces récepteurs (demi-vie supérieure ou égale à 300 minutes). Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB *in vitro* et chez plusieurs espèces animales.

L'association du lapatinib et du trastuzumab pourrait faire bénéficier de mécanismes d'action complémentaires, potentiellement sans mécanismes de résistance croisés. L'effet inhibiteur de croissance du lapatinib a été testé sur des lignées cellulaires conditionnées avec du trastuzumab. *In vitro*, le lapatinib maintient une activité significative sur des lignées cellulaires de tumeurs du sein avec surexpression HER2, sélectionnées pour avoir une croissance à long terme sur un milieu contenant du trastuzumab, et il est synergique en association avec le trastuzumab sur ces mêmes cellules.

Efficacité et sécurité cliniques :

Association Tyverb et capécitabine :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Tyverb utilisé en association à la capécitabine dans le cancer du sein chez des patients ayant un bon indice de performance ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée de phase III. A l'inclusion, les patientes éligibles avaient un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique, surexprimant HER2, en progression après un traitement antérieur incluant taxanes, anthracyclines et trastuzumab. Toutes les patientes ont eu une évaluation de la FEVG (échocardiogramme [ECHO] ou scintigraphie cardiaque [MUGA]) avant initiation du traitement par Tyverb afin de s'assurer que la valeur de base de la FEVG était dans les limites normales. Lors de l'étude clinique, la FEVG a été contrôlée environ toutes les 8 semaines pendant la durée du traitement par Tyverb afin de s'assurer de l'absence de diminution de la FEVG en dessous de la valeur limite acceptable. La majorité des diminutions de la FEVG (plus de 60 % des évènements) ont été observées au cours des neuf premières semaines de traitement. Cependant, les données disponibles concernant des durées d'exposition plus longues sont limitées.

Les patientes étaient randomisées afin de recevoir, soit 1250 mg de Tyverb une fois par jour (sans interruption), en association à la capécitabine (2000 mg/m²/jour, du jour 1 au jour 14 d'un cycle de traitement de 21 jours), soit un traitement par capécitabine seule (2500 mg/m²/jour, du jour 1 au jour 14 d'un cycle de traitement de 21 jours). Le critère principal de l'étude était le délai jusqu'à la progression de la maladie (TTP : Time To Progression). L'évaluation a été effectuée par les investigateurs de l'étude et par un comité indépendant de surveillance des données (en aveugle pour ce dernier). L'étude a été arrêtée sur la base des résultats d'une analyse intermédiaire définie *a priori* montrant une amélioration du TTP chez les patientes traitées par Tyverb associé à la capécitabine. Dans l'intervalle de temps entre l'analyse intermédiaire et la fin des inclusions, 75 patients supplémentaires ont été inclus dans l'étude. Le tableau 1 détaille l'analyse faite par les investigateurs sur la base des données recueillies à l'arrêt des inclusions.

Tableau 1 : Délai jusqu'à progression : données issues de l'étude EGF100151 (Tyverb/capécitabine)

	Évaluation des investigateurs	
	Tyverb (1250 mg/j) + capécitabine (2000 mg/m²/j, J1 à J14, pendant 21 jours)	Capécitabine (2500 mg/m²/j, J1 à J14, pendant 21 jours)
	N = 198	N = 201
Nombre d'événements pour le TTP	121	126
TTP médian (sem)	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(IC 95 %)	(0,56 ; 0,92)	
Valeur du p	0,008	

L'évaluation des données par un comité indépendant a également démontré que Tyverb, lorsqu'il était administré en association à la capécitabine, retardait significativement la progression de la maladie (Hazard ratio 0,57 [IC 95 % : 0,43 - 0,77], p = 0,0001), en comparaison à la capécitabine seule.

Les résultats de l'analyse actualisée de la survie globale au 28 septembre 2007 sont présentés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Données de survie globale de l'étude EGF100151 (Tyverb/capécitabine)

	Tyverb (1250 mg/j) + capécitabine (2000 mg/m²/j, J1 à J14, pendant 21 jours)	Capécitabine (2500 mg/m²/j, J1 à J14, pendant 21 jours)
	N = 207	N = 201
Nombre de patientes décédées	148	154
Survie globale médiane (sem)	74,0	65,9
Hazard ratio	0,9	
(IC 95 %)	(0,71 ; 1,12)	
Valeur du p	0,3	

Dans le bras associant lapatinib et capécitabine, 4 (2 %) cas de progression de la maladie au niveau du système nerveux central ont été rapportés, par rapport à 13 (6 %) dans le bras capécitabine seule.

Des données relatives à l'efficacité et la sécurité d'emploi de Tyverb administré en association à la capécitabine comparativement à l'association trastuzumab plus capécitabine sont disponibles. Une étude randomisée de phase III (EGF111438) [N = 540] a comparé l'effet de ces deux schémas thérapeutiques sur l'incidence des récidives au niveau du SNC comme premier site de récidive chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique avec surexpression des récepteurs HER2. Les patientes ont été randomisées dans les groupes Tyverb (1250 mg une fois par jour en continu) + capécitabine (2000 mg/m²/jour les jours J1 à J14, tous les 21 jours) ou trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines) + capécitabine (2500 mg/m²/jour les jours J1 à J14, tous les 21 jours). La randomisation a été stratifiée selon un traitement préalable ou non par le trastuzumab et selon le nombre de traitements antérieurs pour maladie métastatique.

L'étude a été interrompue au moment de l'analyse intermédiaire (N = 475) qui a montré une faible incidence d'événements au niveau du SNC et une efficacité supérieure en termes de survie sans progression et de survie globale dans le bras trastuzumab + capécitabine (voir les résultats de l'analyse finale dans le tableau 3). Dans le bras Tyverb + capécitabine, une récidive au niveau du SNC comme premier site de récidive s'est produite chez 8 patientes (3,2 %) par rapport à 12 patientes (4,8 %) dans le bras trastuzumab + capécitabine.

Effet du lapatinib sur les métastases du système nerveux central (SNC) :

En termes de réponse objective, le lapatinib a démontré une activité modeste dans le traitement des métastases établies du SNC. Dans la prévention de métastases du SNC du cancer du sein métastatique ou précoce, l'activité observée a été limitée.

Tableau 3 : Analyse de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (PFS - Progression Free Survival) et de la survie globale (OS - Overall Survival)

	PFS évaluée par les investigateurs		Survie globale	
	Tyverb (1250 mg/j) + capécitabine (2000 mg/m²/j, J1-J14 tous les 21 jours)	Trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines) + capécitabine (2500 mg/m²/j, J1-J14 tous les 21 jours)	Tyverb (1250 mg/j) + capécitabine (2000 mg/m²/j, J1-J14 tous les 21 jours)	Trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines) + capécitabine (2500 mg/m²/j, J1-J14 tous les 21 jours)
Population en ITT				
N	271	269	271	269
Nombre d'événements[(1)] (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Estimation de Kaplan-Meier, mois[(a)]				
Médiane (IC 95 %)	6,6 (5,7 ; 8,1)	8,0 (6,1 ; 8,9)	22,7 (19,5 ; -)	27,3 (23,7 ; -)
Hazard ratio[(b)] stratifié				
HR (IC 95 %)	1,30 (1,04 ; 1,64)		1,34 (0,95 ; 1,90)	
Valeur du p	0,021		0,095	
*Patientes préalablement traitées par trastuzumab **				
N	167	159	167	159
Nombre d'événements[(1)] (%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Médiane (IC 95 %)	6,6 (5,7 ; 8,3)	6,1 (5,7 ; 8,0)	22,7 (20,1 ; -)	27,3 (22,5 ; 33,6)
HR (IC 95 %)	1,13 (0,85 ; 1,50)		1,18 (0,76 ; 1,83)	
*Patientes non préalablement traitées par trastuzumab **				
N	104	110	104	110
Nombre d'événements[(1)] (%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Médiane (IC 95 %)	6,3 (5,6 ; 8,1)	10,9 (8,3 ; 15,0)	NE[(2)] (14,6 ; -)	NE[(2)] (21,6 ; -)
HR (IC 95 %)	1,70 (1,15 ; 2,50)		1,67 (0,94 ; 2,96)	

IC = intervalle de confiance.

a) La PFS a été définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de première progression de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou bien la date de censure.

b) Estimateur de Pike du « hazard ratio » des traitements, < 1 indique un plus faible risque pour Tyverb plus capécitabine par rapport à trastuzumab plus capécitabine.

(1) L'événement PFS est défini par la progression ou le décès et l'événement « OS » par le décès, quelle qu'en soit la cause.

(2) NE = Médiane non atteinte.

* Analyse post hoc.

Association Tyverb et trastuzumab :

L'efficacité et la sécurité d'utilisation du lapatinib en association avec le trastuzumab dans le cancer du sein métastatique ont été évaluées dans une étude clinique randomisée. Les patientes éligibles étaient des femmes présentant un cancer du sein métastatique de stade IV avec amplification du gène ErbB2 (ou avec surexpression de la protéine) et qui avaient été préalablement exposées à un traitement par des anthracyclines et des taxanes. De plus, selon le protocole, les patientes devaient être en progression selon l'avis de l'investigateur, sous leur traitement le plus récent contenant du trastuzumab administré en situation métastatique. Le nombre médian de traitements antérieurs incluant du trastuzumab était de trois. Les patientes étaient randomisées pour recevoir soit le lapatinib par voie orale, à la dose de 1000 mg une fois par jour associé au trastuzumab 4 mg/kg administré par voie intraveineuse (IV) en dose de charge, suivi de 2 mg/kg IV une fois par semaine (N = 148), soit le lapatinib par voie orale à la dose de 1500 mg une fois par jour (N = 148). Les patientes présentant une progression objective de leur maladie après au moins 4 semaines de traitement avec le lapatinib en monothérapie étaient éligibles pour bénéficier des traitements en association. Parmi les 148 patientes traitées en monothérapie, 77 (52 %) ont été éligibles pour recevoir l'association au moment de la progression de leur maladie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression de la maladie (Progression-Free Survival : PFS), le taux de réponse et la survie globale (Overall Survival : OS) étant des critères secondaires. L'âge médian des patientes était de 51 ans et 13 % avaient 65 ans et plus. Quatre-vingt quatorze pour cent (94 %) étaient d'origine caucasienne. La plupart des patientes, dans les deux bras de l'étude, présentaient des atteintes viscérales (215 [73 %] patientes au total). Par ailleurs, 150 (50 %) patientes présentaient des récepteurs hormonaux négatifs. Un résumé des données d'efficacité et de survie globale est présenté dans le tableau 4. Des résultats d'analyse en sous-groupe, basée sur un facteur de stratification prédéfini (statut des récepteurs hormonaux) est également présenté dans le tableau 5.

Tableau 4 : Données de survie sans progression et de survie globale (Tyverb/trastuzumab)

	Lapatinib et trastuzumab (N = 148)	Lapatinib seul (N = 148)
Survie sans progression (PFS) médiane[(1)], semaines (IC 95 %)	12,0 (8,1 - 16,0)	8,1 (7,6 - 9,0)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,73 (0,57 - 0,93)	
Valeur du p	0,008	
Taux de réponse, % (IC 95 %)	10,3 (5,9 - 16,4)	6,9 (3,4 - 12,3)
Décès	105	113
Survie globale médiane[(1)], mois (IC 95 %)	14,0 (11,9 - 17,2)	9,5 (7,6 - 12,0)

Hazard Ratio (IC 95 %)	0,74 (0,57 - 0,97)
Valeur du p	0,026

PFS = Progression-Free Survival ; IC = intervalle de confiance.

(1) Estimations selon les courbes de Kaplan-Meier.

Tableau 5 : Résumé des données de survie sans progression et de survie globale dans les études avec récepteurs hormonaux négatifs

	Survie sans progression médiane	Survie globale médiane
Lapatinib + trastuzumab	15,4 semaines (8,4 - 16,9)	17,2 mois (13,9 - 19,2)
Lapatinib	8,2 semaines (7,4 - 9,3)	8,9 mois (6,7 - 11,8)
HR (IC 95 %)	0,73 (0,52 - 1,03)	0,62 (0,42 - 0,90)

Association Tyverb et létrozole :

Tyverb a été étudié en association avec le létrozole pour le traitement des cancers avancés ou métastatiques, chez des femmes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs (récepteurs estrogènes [ER] positifs et/ou récepteurs progestérone [PgR] positifs).

L'étude de phase III (EGF30008) était une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo. Les patientes incluses dans cette étude n'avaient jamais reçu de traitement pour leur maladie métastatique. La période d'inclusion de l'étude (Décembre 2003 - Décembre 2006) a précédé la validation de l'utilisation du trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase. Aucune étude comparative entre lapatinib et trastuzumab n'a été réalisée dans cette population de patients.

Dans la population surexprimant HER2, seules 2 patientes incluses avaient déjà reçu du trastuzumab, 2 patientes avaient déjà reçu un inhibiteur de l'aromatase et environ la moitié avait reçu du tamoxifène.

Les patientes étaient randomisées pour recevoir du létrozole 2,5 mg une fois par jour en association avec 1500 mg de Tyverb en une prise par jour ou du létrozole avec placebo. La randomisation était stratifiée selon les sites métastatiques de la maladie et selon le délai depuis la fin du traitement adjuvant par antiestrogène. Le statut HER2 a été déterminé rétrospectivement par un laboratoire central d'analyse. Parmi tous les patients randomisés pour recevoir le traitement, 219 patients avaient une tumeur surexprimant HER2 ; cette population constituait la population prédéfinie pour l'analyse du critère principal d'efficacité. 952 patientes avaient une tumeur HER2-négative et pour 115 patientes, le statut n'était pas confirmé (pas d'échantillon de tumeur, pas de résultat biologique ou autre raison).

Chez les patientes avec cancer du sein métastatique surexprimant HER2, la survie sans progression évaluée par les investigateurs était significativement supérieure dans le bras létrozole plus Tyverb comparé au bras létrozole plus placebo. Dans la population négative pour HER2, il n'y avait aucun bénéfice en terme de survie sans progression dans le bras létrozole plus Tyverb comparé au bras létrozole plus placebo (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Données de survie sans progression de l'étude EGF 30008 (Tyverb/létrozole)

	Population surexprimant HER2		Population négative pour HER2	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/j + létrozole 2,5 mg/j	Létrozole 2,5 mg/j + placebo	Tyverb 1500 mg/j + létrozole 2,5 mg/j	Létrozole 2,5 mg/j + placebo
PFS médiane, semaines (IC 95 %)	35,4 (24,1 ; 39,4)	13,0 (12,0 ; 23,7)	59,7 (48,6 ; 69,7)	58,3 (47,9 ; 62,0)
Hazard ratio	0,71 (0,53 ; 0,96)		0,90 (0,77 ; 1,05)	
Valeur du p	0,019		0,188	
Réponse objective (RO)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2 ; 0,9)		0,9 (0,7 ; 1,3)	
Valeur du p	0,021		0,26	
Bénéfice clinique (BC)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2 ; 0,8)		1,0 (0,7 ; 1,2)	
Valeur du p	0,003		0,199	

IC = intervalle de confiance.

Surexpression HER2 = IHC 3+ et/ou test FISH positif ; HER2 négative = test IHC 0, 1+ ou 2+ et/ou FISH négatif.

Le bénéfice clinique a été défini comme étant la somme des réponses complètes, partielles et maladies stables depuis plus de 6 mois.

Au moment de l'analyse finale de la survie sans progression (sur une durée médiane de suivi de 2,64 ans), les données de survie globale n'étaient pas matures et la différence entre les 2 groupes de traitement au sein de la population HER2 positive n'était pas significative ; aucune évolution n'a été observée sur une durée de suivi supérieure (durée médiane de suivi > 7,5 ans ; tableau 7).

Tableau 7 : Résultats de survie globale (OS) issus de l'étude EGF30008 (dans la population HER2-positive uniquement)

	Tyverb 1500 mg/jour + létrozole 2,5 mg/jour N = 111	Létrozole 2,5 mg/jour + placebo N = 108
Analyse de survie globale préplanifiée (réalisée au moment de l'analyse de la survie sans progression (PFS) du 3 juin 2008)		
Durée médiane de suivi (en années)	2,64	2,64
Décès (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard Ratio[a] (IC 95 %), valeur du p[b]	0,77 (0,52 ; 1,14) ; 0,185	
Analyse finale de survie globale (analyse *post hoc* du 7 août 2013)		
Durée médiane de suivi (en années)	7,78	7,55
Décès (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard Ratio (IC 95 %), valeur du p	0,97 (0,07 ; 1,33) ; 0,848	

Valeurs médianes selon l'analyse de Kaplan-Meier ; HR et valeur du p calculés selon les modèles de régression de Cox pour ajustement selon les facteurs pronostiques importants.

a) Estimation du « hazard ratio » (HR) du traitement < 1 indiquant un risque plus faible avec l'association 2,5 mg de létrozole + 1500 mg de lapatinib par rapport à 2,5 mg de létrozole + placebo.

b) Valeur du p calculée selon le modèle de régression de Cox, avec stratification en fonction du site de la maladie et de l'administration préalable d'un traitement adjuvant au moment de la sélection.

Électrophysiologie cardiaque :

L'effet du lapatinib sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude croisée en simple aveugle, contrôlée *versus* placebo, à séquence unique (placebo et traitement actif), chez des patients ayant des tumeurs solides avancées (EGF114 271) (n = 58). Sur une période de 4 jours de traitement, trois doses de placebo ont été administrées à 12 heures d'intervalle, le matin et le soir du Jour 1 et le matin du Jour 2, puis trois doses de lapatinib 2000 mg ont été administrées selon le même schéma. Des électrocardiogrammes (ECG) et des prélèvements pour étude pharmacocinétique ont été effectués avant l'administration du traitement, puis à la même heure Jour 2 et Jour 4.

Dans la population évaluable (n = 37), la moyenne la plus élevée de ΔΔQTcF (IC à 90 %) : 8,75 ms (4,08 ; 13,42) a été observée 10 heures après l'ingestion de la troisième dose de lapatinib à 2000 mg. A de multiples points de mesure, le ΔΔQTcF a dépassé le seuil de 5 ms et la borne supérieure de l'IC à 90 % a dépassé le seuil de 10 ms. Les résultats dans la population pharmacodynamique (n = 52) étaient cohérents avec ceux de la population évaluable (ΔΔQTcF plus élevé (IC 90 %) : 7,91 ms (4,13 ; 11,68) 10 heures après ingestion de la troisième dose de lapatinib à 2000 mg).

Il y a une relation positive entre les concentrations plasmatiques du lapatinib et le ΔΔQTcF. La concentration moyenne maximum du lapatinib a atteint 3920 (3450-4460) ng/ml (moyenne géométrique/IC à 95 %), excédant la moyenne géométrique de la C_{max} à l'état d'équilibre et les valeurs de l'IC à 95 % observées en suivant les schémas posologiques approuvés. Une augmentation supplémentaire du pic d'exposition au lapatinib peut être attendue lorsque le lapatinib est pris de façon répétée avec de la nourriture (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique) ou concomitamment à des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Lorsque le lapatinib est pris en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, l'intervalle QTc peut être prolongé de 16,1 ms (12,6-20,3 ms) comme démontré dans les prévisions basées sur un modèle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de la prise alimentaire sur l'exposition au lapatinib :

La biodisponibilité et par conséquent les concentrations plasmatiques de lapatinib sont augmentées par la prise de nourriture, en fonction du type d'aliment et du moment du repas. L'administration de la dose de lapatinib une heure après un repas entraîne une exposition systémique environ 2-3 fois plus élevée que celle obtenue lorsque le lapatinib est administré une heure avant un repas (cf Interactions, Pharmacocinétique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tyverb dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome du sein (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité absolue suite à l'administration orale de lapatinib n'est pas connue mais l'absorption est incomplète et variable (coefficient de variation de l'ASC [Aire Sous la Courbe] d'environ 70 %). Les concentrations sériques apparaissent après un temps de latence médian de 0,25 heure (intervalle compris entre 0 et 1,5 heure). Les pics des concentrations plasmatiques (C_{max}) de lapatinib sont atteints environ 4 heures après administration. Une dose journalière de 1250 mg entraîne des valeurs de moyennes géométriques (coefficient de variation) de C_{max} à l'état d'équilibre de 2,43 µg/ml (76 %) et des valeurs de l'ASC de 36,2 µg.hr/ml (79 %).

L'exposition systémique au lapatinib est augmentée par la prise de nourriture. Les valeurs de l'ASC du lapatinib étaient environ 3 et 4 fois plus élevées (valeurs de C_{max} environ 2,5 et 3 fois plus élevées) lorsque les doses avaient été administrées avec un repas respectivement peu riche en graisses (5 % de graisses, 500 calories) ou très riche en graisses (50 % de graisses, 1000 calories), comparativement aux valeurs observées lorsque le lapatinib avait été pris à jeun. L'exposition systémique au lapatinib est également influencée par le moment auquel le traitement est administré par rapport à la prise alimentaire. Par rapport à l'administration du lapatinib 1 heure avant un petit déjeuner pauvre en graisses, les valeurs moyennes de l'ASC étaient respectivement environ 2 fois et 3 fois plus élevées lorsque le lapatinib était administré 1 heure après un repas pauvre en graisses ou 1 heure après un repas riche en graisses.

Distribution :

Le lapatinib est fortement lié (plus de 99 %) à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Des études *in vitro* indiquent que le lapatinib est un substrat pour les transporteurs BCRP (ABCG1) et pour la glycoprotéine p (ABCB1). *In vitro*, il a aussi été montré que le lapatinib inhibait ces transporteurs d'efflux de même que le transporteur d'influx hépatique OATP 1B1, à des concentrations cliniquement pertinentes (valeurs d'IC_{50} = 2,3 µg/ml). La signification clinique de ces effets sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ou sur l'activité pharmacologique d'autres médicaments anticancéreux n'est pas connue.

Biotransformation :

Le lapatinib est fortement métabolisé, principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5, avec une faible contribution des cytochromes CYP2C19 et CYP2C8 conduisant à la formation de nombreux métabolites oxydés, aucun d'entre eux ne représentant plus de 14 % de la dose retrouvée au niveau des fèces ou plus de 10 % de la concentration plasmatique de lapatinib.

In vitro, le lapatinib inhibe les cytochromes CYP3A (Ki = 0,6 à 2,3 µg/ml) et le cytochrome CYP2C8 (Ki = 0,3 µg/ml) à des concentrations cliniquement pertinentes. Le lapatinib n'inhibe pas de façon significative les enzymes suivantes au niveau des microsomes hépatiques humains : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 ou les enzymes UGT (valeurs d'IC_{50} mesurées *in vitro* supérieures ou égales à 6,9 µg/ml).

Élimination :

La demi-vie d'élimination du lapatinib mesurée après administration de doses uniques augmente proportionnellement à l'augmentation des doses. Cependant, après administration quotidienne de lapatinib, l'état d'équilibre est observé dans les 6 à 7 jours, indiquant une demi-vie effective de 24 heures. L'élimination du lapatinib se fait essentiellement par métabolisme via les cytochromes CYP3A4/5. L'excrétion biliaire peut aussi contribuer à son élimination. Le lapatinib et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces. La quantité médiane de lapatinib non modifiée retrouvée au niveau des fèces est de l'ordre de 27 % (intervalle : 3 à 67 %) de la dose ingérée. Moins de 2 % de la dose administrée par voie orale sont retrouvés (sous forme de lapatinib et métabolites) dans les urines.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques du lapatinib n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les insuffisants rénaux ni chez les patients sous hémodialyse. Cependant, les données disponibles suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques du lapatinib ont été examinés chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (n = 8) ou sévère (n = 4) avec un score de Child-Pugh respectivement de 7-9, ou supérieur à 9, et chez 8 volontaires sains. Après administration d'une dose orale unique de 100 mg, l'exposition systémique (ASC) au lapatinib est augmentée d'approximativement 56 % et 85 % chez les patients ayant respectivement une insuffisance hépatique modérée et sévère. Le lapatinib devra être administré avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le lapatinib a été étudié chez des rates et des lapines gravides à des doses orales de 30, 60 et 120 mg/kg/jour. Aucun effet tératogène n'a été observé. Cependant, des anomalies mineures ont été observées chez la rate (incidence plus élevée du nombre d'artères ombilicales positionnées à gauche, côtes cervicales et ossification précoce) à une dose ⩾ 60 mg/kg/jour (dose représentant 4 fois l'exposition clinique attendue chez l'homme). Chez la lapine, le lapatinib a été associé à une toxicité maternelle aux doses de 60 et 120 mg/kg/jour (respectivement 8 % et 23 % de l'exposition clinique attendue chez l'homme) et à des avortements à la dose de 120 mg/kg/jour. A des doses ⩾ 60 mg/kg/jour, une diminution du poids des fœtus et des variations mineures au niveau squelettique ont été observées. Dans une étude portant sur le développement pré et postnatal chez le rat, une diminution du taux de survie entre la naissance et le 21[e] jour postnatal s'est produite à des doses de 60 mg/kg/jour ou plus élevées (5 fois l'exposition clinique attendue chez l'homme). Dans cette étude, la dose sans effet la plus élevée était de 20 mg/kg/jour.

Lors d'études de carcinogénicité par voie orale menées avec le lapatinib, des lésions cutanées sévères ont été observées aux plus fortes doses évaluées, donnant une imprégnation basée sur l'ASC, jusqu'à 2 fois chez les souris et les rats mâles, et jusqu'à 15 fois chez les rats femelles, celle relevée chez l'homme après administration de 1250 mg de lapatinib une fois par jour. Aucun effet carcinogène n'a été mis en évidence chez la souris. Chez le rat, une augmentation de l'incidence des hémangiomes bénins au niveau des ganglions mésentériques a été observée dans certains groupes par rapport aux groupes contrôles correspondants. Une augmentation des infarctus rénaux et des nécroses papillaires a également été observée chez la rate à des imprégnations de 7 à 10 fois celle relevée chez l'homme après administration de 1250 mg de lapatinib une fois par jour. La signification de ces données est incertaine chez l'homme.

Aucun effet n'a été observé sur la fonction gonadique des rats mâles ou femelles, ni sur l'accouplement ou la fertilité à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour (femelles) et 180 mg/kg/jour (mâles) (respectivement 8 et 3 fois l'exposition clinique attendue chez l'homme). Chez l'homme, l'effet sur la fertilité n'est pas connu.

Aucun effet clastogène ni mutagène n'a été observé avec le lapatinib après une batterie de tests incluant : test d'aberration chromosomique chez le hamster chinois, test d'Ames, test d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain et test d'aberration chromosomique réalisé *in vivo* sur moelle osseuse de rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/07/440/005 ; CIP 3400941701825 (2008, RCP rév 20.07.17) 140 cp.
EU /1/07/440/006 ; CIP 3400941701993 (2008, RCP rév 20.07.17) 84 cp.
EU /1/07/440/004 ; CIP 3400941701764 (2008, RCP rév 20.07.17) 70 cp.

Prix : 2262,72 € (140 comprimés).
1394,56 € (84 comprimés).

Flacon de 140 cp : Remb séc soc à 100 % et agréé Collect dans les indications « Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine ; ou en association au trastuzumab ».

Flacon de 84 cp : Remb séc soc à 100 % et agréé Collect dans les indications « Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase ; ou en association au trastuzumab ».

Modèle hospitalier (flacon de 70 cp) : Collect dans les indications « Traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine ; ou en association au trastuzumab ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

U

UFT voie orale
tégafur, uracile

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

UKIDAN voie parentérale
urokinase

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Hémostase, Hématopoïèse, Hémoglobinopathies / Antithrombotiques

ULCAR®
sucralfate

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension buvable à 1 g : Sachets, boîte de 30.

COMPOSITION *p sachet*

Sucralfate (DCI) .... 1 g
Excipients : saccharine sodique, phosphate monosodique dihydraté, gomme xanthane, glycérol 85 %, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de propyle sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique. *Arômes :* caramel (citrate de triéthyle E 1505, 2,5-diméthyldihydrofuranolone, acide propionique, acétoïne, acide acétique, furfural nat, acide butyrique, huile de fenugrec, méthylcyclopentenolone, diacétyl, deltaundécalactone, deltadodécalactone, butyrate d'éthyle, diméthylsulfide, isobutyraldéhyde, propanal, huile de néroli, phénylacétate d'isobutyle, phénylacétate d'amyle, phénylacétate d'éthyle), anis (triacétine, essences de badiane, de fenouil, de sauge sclarée, de coriandre, anéthol).

DC INDICATIONS
- Ulcères gastriques et duodénaux évolutifs.
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Cicatrisation de l'ulcère gastrique évolutif :
1 sachet 4 fois par jour pendant 4 à 6 semaines, soit :
- 1 sachet une demi-heure à 1 heure avant chacun des 3 principaux repas,
- 1 sachet au coucher, environ 2 heures après le repas du soir.

Cicatrisation de l'ulcère duodénal évolutif :
Deux modalités de traitement sont possibles :
- 1 sachet 4 fois par jour pendant 4 à 6 semaines soit :
  - 1 sachet une demi-heure à 1 heure avant chacun des 3 principaux repas,
  - 1 sachet au coucher, environ 2 heures après le repas du soir.
- 2 sachets matin et soir pendant 4 à 6 semaines soit :
  - 2 sachets le matin au réveil, une demi-heure à 1 heure avant le petit déjeuner,
  - 2 sachets le soir, environ 2 heures après le repas du soir.

Prévention des rechutes de l'ulcère duodénal :
Deux modalités de traitement sont possibles :
- 1 sachet 2 fois par jour soit :
  - 1 sachet le matin au réveil, soit une demi-heure à 1 heure avant le petit déjeuner,
  - 1 sachet le soir pris soit une demi-heure à 1 heure avant le repas, soit au coucher, environ 2 heures après le repas du soir.
- 2 sachets le soir, soit une demi-heure à 1 heure avant le repas du soir, soit au coucher environ 2 heures après le repas du soir.

Il n'est pas nécessaire de prescrire en association des antisécrétoires, des antiacides ou des pansements.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité d'Ulcar n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 14 ans.
Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacodynamie.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Prématurés et nouveau-nés dysmatures.
- Allergie à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Des cas de bézoards ont été rapportés principalement chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs.
La plupart de ces patients (incluant les nouveau-nés chez qui le sucralfate n'est pas recommandé) avaient des pathologies médicales sous-jacentes qui les prédisposaient à la formation de bézoard (telles qu'une vidange gastrique retardée due à un acte chirurgical, un traitement médicamenteux ou des maladies réduisant la motilité), ou recevaient concomitamment une alimentation par sonde.
Population pédiatrique :
En raison de données d'efficacité et de sécurité insuffisantes, l'utilisation d'Ulcar n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 14 ans.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'aluminium libéré dans l'estomac, bien que faiblement absorbé par le tube digestif, peut s'accumuler dans les tissus et notamment au niveau de l'encéphale (risque d'encéphalopathie) en cas d'insuffisance rénale chronique : chez les sujets atteints de cette affection, il convient donc d'éviter une administration prolongée de sucralfate (traitement de plusieurs mois).
- Bien qu'aucune contre-indication n'ait été mise en évidence, il est prudent de ne pas administrer le sucralfate en cure prolongée chez les sujets présentant une hypophosphatémie (hyperparathyroïdie primitive, rachitisme dystrophique vitaminorésistant).
- En cas d'ulcère gastrique, il est recommandé de vérifier la bénignité de la lésion avant traitement.
- Ce médicament contient des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En l'état actuel des connaissances, la présence de sucralfate ne modifie pas l'absorption de la quinidine, du propranolol, de l'aminophylline et de la cimétidine.
Nécessitant des précautions d'emploi :
En cas d'administration simultanée, possibilité de retard et/ou de diminution d'absorption digestive de certains médicaments. Afin d'éviter cela, il est recommandé de respecter un délai de 2 heures entre la prise du sucralfate et la prise des médicaments suivants : antivitamines K, digoxine, phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne), fluoroquinolones, hormones thyroïdiennes, sulpiride.
En l'absence d'information précise sur tous les autres médicaments pouvant être absorbés simultanément au sucralfate, il est recommandé de respecter les mêmes règles.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du sucralfate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le sucralfate pendant la grossesse.
Tenir compte de la présence d'ions aluminium susceptibles de retentir sur le transit : les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse ; ils peuvent également induire, à doses élevées, une déplétion phosphorée (sauf le phosphate d'aluminium). L'absorption de l'ion aluminium doit être considérée comme minime et le risque de surcharge de l'organisme nul si la dose est limitée par jour et dans le temps, mais ce risque est réel si ces précautions ne sont pas respectées, et a fortiori en cas d'insuffisance rénale maternelle : risque fœtal et néonatal d'intoxication aluminique.
Essayer de limiter la dose journalière et, si possible, la durée de prise de ces médicaments.
L'utilisation du sucralfate pendant l'allaitement est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (de ⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (de ⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).
- Affections de l'oreille et du labyrinthe :
  Rare : vertiges.
- Affections gastro-intestinales :
  Fréquent : constipation.
  Peu fréquent : nausées, sécheresse de la bouche.
  Rare : vomissements, bézoards. Ces cas de bézoards ont été rapportés chez des patients à risque (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Rare : rash.
- Affections du système immunitaire :
  Indéterminé : réactions anaphylactiques (angiœdème, urticaire).

Il existe un risque théorique de déplétion phosphorée par fixation d'aluminium sur les phosphates alimentaires lors de l'utilisation au long cours et à fortes doses du sucralfate.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antiulcéreux (A : appareil digestif et métabolisme).
Le sucralfate présente 3 types de propriétés :
- Protection mécanique :
  Dans le tractus digestif le sucralfate se transforme en une substance visqueuse, fortement polarisée, adhésive, capable de se fixer électivement sur les lésions des muqueuses œsophagienne, gastrique, duodénale et colique. Cette affinité pour les tissus lésés s'explique par une interaction électrostatique entre le sucralfate chargé négativement et les protéines de l'exsudat inflammatoire chargées positivement. Le complexe ainsi formé isole et protège les lésions, en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal où il s'oppose à la rétrodiffusion des ions H^+.
- Action anti-pepsine et anti-sels biliaires :
  La molécule de sucralfate possède un pouvoir adsorbant à l'égard de la pepsine et des sels biliaires qui lui permet de s'opposer à leur agression sur les muqueuses lésées.
- Stimulation des facteurs de protection physiologique de la muqueuse gastroduodénale :
  Le sucralfate stimule la production de prostaglandines endogènes, de mucus et de bicarbonates, au niveau de la muqueuse gastroduodénale. De plus, le sucralfate inhibe les lésions induites chez l'animal par l'alcool et celles induites chez l'homme par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier l'acide acétylsalicylique) sur la muqueuse gastroduodénale.

Population pédiatrique :
Dans la littérature, les données cliniques sur l'utilisation de sucralfate chez les enfants, principalement pour la prophylaxie de l'ulcère lié au stress, le reflux œsophagien et les mucites sont limitées. La dose utilisée dans ces études est de 0,5 à 1 g 4 fois par jour, selon l'âge de l'enfant et la sévérité de la pathologie sous-jacente, et a été administrée sans problème majeur de tolérance. En raison de données limitées, l'utilisation d'Ulcar n'est actuellement pas recommandée chez les enfants de moins de 14 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration par voie orale, le sucralfate transite dans le tube digestif et est éliminé en majorité dans les fèces.
L'absorption au niveau de la muqueuse digestive est très faible (1 à 2 %) chez l'homme ; des traces du produit inchangé sont retrouvées au niveau du rein, de la vessie, de la rate et du muscle. L'élimination de cette fraction se fait essentiellement par voie urinaire en 3 jours.
Des ions aluminium peuvent être libérés de la molécule et absorbés par la muqueuse digestive. Toutefois, les taux d'aluminémie contrôlés chez l'homme sont toujours restés dans les limites de la normale, même après des traitements prolongés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933283919 (1990, RCP rév 20.08.14) susp buv.
Non remb Séc soc et non agréé Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ULTIBRO BREEZHALER®
indacatérol, glycopyrronium bromure

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre (blanche à presque blanche) *pour inhalation à 85 µg/43 µg en gélule* (portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société imprimé en noir sur la coiffe ; coiffe jaune transparente et corps naturel transparent) : Boîtes de 10 et de 30 gélules, sous plaquettes prédécoupées unitaires, avec inhalateur monodose.

COMPOSITION *p gélule*

Indacatérol (DCI) maléate .... 143 µg
(soit en indacatérol : 110 µg/gél)
Glycopyrronium bromure (DCI) .... 63 µg
(soit en glycopyrronium : 50 µg/gél)
Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose (sous forme de monohydrate) : 23,5 mg/gélule.
Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 85 µg d'indacatérol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium.

DC INDICATIONS
Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler.
Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.
Populations particulières :
- Sujets âgés : Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus).
- Insuffisance rénale : Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ultibro Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ; il conviendra donc d'être prudent chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
- Population pédiatrique : Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées.
Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler (cf Modalités manipulation/élimination).
Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit.
Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ultibro Breezhaler ne doit pas être administré en association avec des médicaments contenant d'autres bêta-2-agonistes à longue durée d'action ou des antagonistes muscariniques à longue durée d'action, les groupes pharmacothérapeutiques auxquels appartiennent les composants d'Ultibro Breezhaler (cf Interactions).
Asthme :
Ultibro Breezhaler ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme, en raison de l'absence de données dans cette indication.
Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme, y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.
Ne pas utiliser dans les épisodes aigus :
Ultibro Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.
Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration d'indacatérol ou de glycopyrronium, qui sont des composants d'Ultibro Breezhaler. En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une réaction allergique (en particulier un angiœdème : difficultés à respirer ou à déglutir, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou une réaction cutanée, le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.
Bronchospasme paradoxal :
Comme avec d'autres traitements administrés par voie inhalée, l'administration d'Ultibro Breezhaler peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.
Effets anticholinergiques liés au glycopyrronium :
- Glaucome à angle fermé : aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ; Ultibro Breezhaler doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Ultibro Breez-

haler en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.
- Rétention urinaire : aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une rétention urinaire ; Ultibro Breezhaler doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance rénale sévère :
Une augmentation modérée de la moyenne de l'exposition systémique totale (ASC_t) au glycopyrronium allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2) ou en phase terminale sous dialyse, Ultibro Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (cf Pharmacocinétique). La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients.

Effets cardiovasculaires :
Ultibro Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (coronaropathie, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension).
Les agonistes bêta-2-adrénergiques peuvent provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. En cas d'apparition de l'un de ces effets avec ces médicaments, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme, telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST, ont été rapportées avec les bêta-2-agonistes, mais la pertinence clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta-2-agonistes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant ou suspectés de présenter un allongement de l'intervalle QT ou traités par un médicament ayant un effet sur l'intervalle QT.
Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (> 450 ms) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, on ne dispose d'aucune expérience dans ces groupes de patients. Ultibro Breezhaler devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

Hypokaliémie :
Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, pouvant entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémiants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants, ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques (cf Interactions).
Aucun effet cliniquement pertinent lié à une hypokaliémie n'a été observé dans les études cliniques d'Ultibro Breezhaler utilisé à la dose thérapeutique recommandée (cf Pharmacodynamie).

Hyperglycémie :
L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes peut entraîner des augmentations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Ultibro Breezhaler.
Lors des études cliniques à long terme, la fréquence des modifications cliniquement significatives de la glycémie était plus importante chez les patients traités par Ultibro Breezhaler à la dose recommandée (4,9 %) que chez les patients sous placebo (2,7 %). Ultibro Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé.

Troubles généraux :
Ultibro Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

Excipients :
Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'administration concomitante d'indacatérol et de glycopyrronium inhalés par voie orale n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des composants à l'état d'équilibre.
Aucune étude d'interaction spécifique n'a été conduite avec Ultibro Breezhaler. Les informations sur les interactions potentielles sont basées sur les interactions potentielles de chacun de ses deux composants.

Déconseillées :
- Bêtabloquants : les bêtabloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des bêta-2-agonistes. Ultibro Breezhaler ne doit donc pas être administré avec des bêtabloquants (y compris des collyres) sauf nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêtabloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.
- Anticholinergiques : l'administration concomitante d'Ultibro Breezhaler avec d'autres médicaments contenant une substance anticholinergique n'a pas été étudiée ; elle n'est donc pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Agents sympathomimétiques : l'administration concomitante d'autres sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de l'indacatérol (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Traitement hypokaliémiant : l'effet hypokaliémiant possible des bêta-2-agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium ; ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

A prendre en compte :
- Interactions métaboliques et avec les transporteurs : l'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp), multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par l'indacatérol issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an menées avec des doses représentant jusqu'à 2 fois la dose d'indacatérol recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.
- Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques : dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminué de 23 % la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Ultibro Breezhaler chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (cf Sécurité préclinique).
L'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Par conséquent, Ultibro Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'indacatérol, le glycopyrronium et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études de pharmacocinétique et toxicologiques ont montré une excrétion de l'indacatérol, du glycopyrronium et de leurs métabolites dans le lait chez la femelle rat allaitante. L'utilisation d'Ultibro Breezhaler pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la patiente est supérieur aux risques potentiels encourus pour le nourrisson (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :
Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, la survenue de sensations vertigineuses peut avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler et ses composants individuels.

Synthèse du profil de sécurité :
L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée.
Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association.
Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux, la rhinopharyngite et les céphalées.

Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables observés pendant les essais cliniques et à partir des données recueillies depuis la commercialisation sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (tableau 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Catégorie de fréquence de survenue	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection respiratoire haute
Fréquent	Rhinopharyngite, infection urinaire, sinusite, rhinite
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Peu fréquent	Angiœdème(2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyperglycémie et diabète
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, céphalée
Rare	Paresthésies
Affections oculaires	
Peu fréquent	Glaucome(1)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux, douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge
Peu fréquent	Bronchospasme paradoxal, dysphonie(2), épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie, caries dentaires
Peu fréquent	Gastro-entérite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit/éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur musculosquelettique, contractions musculaires, myalgie, douleurs des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Obstruction vésicale et rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre(1), douleur thoracique
Peu fréquent	Œdème périphérique, sensation de fatigue

(1) Effet indésirable rapporté avec l'association Ultibro Breezhaler mais pas avec chacun des composants administrés individuellement.
(2) Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques.

Description spécifique des effets indésirables :
La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y pas d'informations concernant un surdosage cliniquement significatif avec Ultibro Breezhaler.
Un surdosage pourrait entraîner une exagération des effets spécifiques des bêta-2-agonistes : tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie, ou des effets anticholinergiques tels qu'une augmentation de la pression oculaire (provoquant une douleur, des troubles de la vision ou une rougeur de l'œil), une constipation opiniâtre ou des dysuries. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêtabloquants cardiosélectifs peut être envisagée pour traiter les effets bêta-2-adrénergiques, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêtabloquants peut induire un bronchospasme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, adrénergiques en association avec des anticholinergiques (code ATC : R03AL04).

Mécanisme d'action :
Ultibro Breezhaler :
Lorsque l'indacatérol et le glycopyrronium sont administrés en association dans Ultibro Breezhaler, ils exercent un effect additif en raison de leur mode d'action différent ciblant différents récepteurs et différents mécanismes d'action pour induire une relaxation des muscles lisses. Compte tenu des différences de densité en récepteurs bêta-2-adrénergiques et en récepteurs M3 dans les voies aériennes centrales et périphériques, l'efficacité des agonistes bêta-2-adrénergiques, en termes de relaxation des muscles, est attendue principalement sur les voies aériennes périphériques alors que les substances anticholinergiques pourraient être plus efficaces sur les voies aériennes centrales. L'association d'un agoniste bêta-2-adrénergique et d'un antagoniste muscarinique devrait donc contribuer à l'obtention d'une bronchodilatation dans les régions aussi bien périphérique que centrale du poumon humain.

Indacatérol :
L'indacatérol est un bêta-2-agoniste de longue durée d'action destiné à une administration unique quotidienne. Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes, incluant l'indacatérol, sont liés au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Des études *in vitro* ont indiqué que l'indacatérol présente une activité agoniste plusieurs fois supérieure sur les récepteurs bêta-2 par rapport aux récepteurs bêta-1 et bêta-3.
Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce localement dans les poumons un effet bronchodilatateur. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant un niveau d'activité nanomolaire. Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1-adrénergiques soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques. Du fait de leur présence dans le cœur, il existe une possibilité que même des bêta-2-agonistes hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.

Glycopyrronium :
Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action administré par voie inhalée une fois par jour en traitement bronchodilatateur continu dans la BPCO. La bronchoconstriction est principalement induite par le système nerveux parasympathique au niveau des voies respiratoires et l'activité cholinergique exerce l'effet réversible prédominant entraînant l'obstruction des voies aériennes dans la BPCO. Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur relaxation.
Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 fois plus élevée pour les récepteurs M3 humains que pour les récepteurs M2.

Effets pharmacodynamiques :
L'association d'indacatérol et de glycopyrronium dans Ultibro Breezhaler a un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'administration. L'effet reste constant sur l'intervalle de 24 h entre les doses.
L'effet bronchodilatateur moyen évalué d'après des séries de mesures du VEMS sur 24 h était de 320 ml après 26 semaines de traitement. L'effet a été significativement plus important avec Ultibro Breezhaler qu'avec l'indacatérol, le glycopyrronium ou le tiotropium administrés seuls (différence de 110 ml pour chaque comparaison).
Il n'a été mis en évidence aucun signe évoquant un échappement thérapeutique au cours du temps avec Ultibro Breezhaler comparativement au placebo ou à l'un de ses composants administrés en monothérapie.

Effets sur la fréquence cardiaque :
Les effets sur la fréquence cardiaque ont été étudiés chez des volontaires sains après l'administration d'une dose unique égale à 4 fois la dose thérapeutique recommandée d'Ultibro Breezhaler, administrée en 4 paliers de dose séparés d'une heure, et ils ont été comparés aux effets observés avec du placebo, de l'indacatérol, du glycopyrronium et du salmétérol.
L'augmentation de la fréquence cardiaque la plus importante observée par rapport au placebo a été de + 5,69 bpm (IC = 90 % [2,71, 8,66]), la diminution la plus importante a été de – 2,51 bpm (IC = 90 % [– 5,48, 0,47]). Dans l'ensemble, il n'a pas été montré d'effet pharmacodynamique constant d'Ultibro Breezhaler sur la fréquence cardiaque au cours du temps.
La fréquence cardiaque a été étudiée chez des patients présentant une BPCO recevant des doses suprathéra-

peutiques. Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif d'Ultibro Breezhaler sur la fréquence cardiaque moyenne sur 24 h et sur la fréquence cardiaque évaluée après 30 minutes, 4 h et 24 h.

Intervalle QT :

Les composants d'Ultibro Breezhaler ne sont pas connus pour avoir un potentiel d'allongement de l'intervalle QT aux doses utilisées en clinique. Une étude approfondie de l'intervalle QT (TQT) chez des volontaires sains recevant de fortes doses d'indacatérol inhalé (jusqu'à 2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée) n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT. De même, pour le glycopyrronium, aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé dans une étude TQT après l'inhalation d'une dose égale à 8 fois la dose thérapeutique recommandée.

Les effets d'Ultibro Breezhaler sur l'intervalle QTc ont été étudiés chez des volontaires sains après inhalation d'Ultibro Breezhaler avec une dose allant jusqu'à 4 fois la dose thérapeutique recommandée, administrée en 4 paliers de dose séparés d'une heure. La différence la plus importante par rapport au placebo a été de 4,62 ms (IC = 90 % [0,40, 8,85 ms]), la diminution la plus importante a été de − 2,71 ms (IC = 90 % [− 6,97, 1,54 ms]), indiquant qu'Ultibro Breezhaler n'a pas d'effet significatif sur l'intervalle QT, en relation avec les propriétés de chacun de ses composants.

Chez les patients présentant une BPCO, utilisant des doses suprathérapeutiques d'Ultibro Breezhaler comprises entre 116 µg/86 µg et 464 µg/86 µg, un nombre plus élevé de patients ayant une augmentation du QTcF par rapport à la valeur de l'état initial comprise entre 30 ms et 60 ms (allant de 16,0 % à 21,6 % par rapport à 1,9 % pour le placebo) a été observé, mais aucune augmentation du QTcF > 60 ms par rapport à la valeur à l'état initial n'a été observé. Lors de l'administration de la dose la plus élevée de 464 µg/86 µg d'Ultibro Breezhaler, il a également été observé un nombre plus élevé de patients avec des valeurs absolues du QTcF > 450 ms (12,2 % par rapport à 5,7 % pour le placebo).

Kaliémie et glycémie :

Chez les volontaires sains, après l'administration d'une dose égale à 4 fois la dose thérapeutique recommandée d'Ultibro Breezhaler, l'effet sur la kaliémie a été très faible (différence maximale − 0,14 mmol/l *versus* placebo). L'effet maximal sur la glycémie a été de 0,67 mmol/l.

Efficacité et sécurité cliniques :

Le programme de développement clinique de phase III d'Ultibro Breezhaler a comporté six études dans lesquelles plus de 8000 patients ont été inclus : 1) une étude de 26 semaines contrôlée contre placebo et contre produit actif (indacatérol une fois par jour, glycopyrronium une fois par jour, tiotropium en ouvert une fois par jour) ; 2) une étude de 26 semaines contrôlée contre produit actif (fluticasone/salmétérol deux fois par jour) ; 3) une étude de 64 semaines contrôlée contre produit actif (glycopyrronium une fois par jour, tiotropium en ouvert une fois par jour) ; 4) une étude de 52 semaines contrôlée contre placebo ; 5) une étude de tolérance à l'exercice de 3 semaines contre placebo et contrôlée contre produit actif (tiotropium une fois par jour) ; et 6) une étude de 52 semaines contrôlée contre produit actif (fluticasone/salmétérol deux fois par jour). Dans quatre de ces études, les patients inclus avaient un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Dans l'étude de 64 semaines, les patients inclus présentaient une BPCO sévère à très sévère avec un antécédent de 1 exacerbation ou plus de BPCO modérée à sévère au cours de l'année précédente. Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre produit actif, les patients inclus présentaient une BPCO modérée à très sévère avec un antécédent de 1 exacerbation ou plus de BPCO modérée à sévère au cours de l'année précédente.

Effets sur la fonction respiratoire :

Ultibro Breezhaler a entraîné des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) dans un certain nombre d'études cliniques. Dans les études de phase III, les effets bronchodilatateurs ont été observés dans un délai de 5 minutes après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus sur toute la période de 24 heures après la première dose. Il n'y a pas eu d'atténuation de l'effet bronchodilatateur avec le temps.

L'amplitude de l'effet était dépendante de la réversibilité initiale de l'obstruction bronchique (mesurée par l'administration d'un bronchodilatateur antagoniste des récepteurs muscariniques de courte durée d'action). L'effet bronchodilatateur observé était plus faible chez les patients qui avaient à l'état initial une réversibilité < 5 % que chez ceux qui avaient une réversibilité ⩾ 5 %. Après 26 semaines, le VEMS résiduel (critère principal), était augmenté de 80 ml chez les patients (Ultibro Breezhaler n = 82 ; placebo n = 42) qui avaient le degré de réversibilité le plus faible à l'état initial (< 5 %) et de 220 ml chez ceux (Ultibro Breezhaler n = 392 ; placebo n = 190) qui avaient un degré de réversibilité plus élevé à l'état initial (⩾ 5 %) dans le groupe de sujets traités par Ultibro Breezhaler en comparaison au placebo (p < 0,001).

- VEMS résiduel et maximal :

  Le VEMS résiduel moyen après administration mesuré à la semaine 26 (critère d'évaluation principal) était augmenté de 200 ml dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe de patients recevant le placebo (p < 0,001) et de façon statistiquement significative comparativement aux groupes recevant chacun des composants administrés en monothérapie (indacatérol et glycopyrronium) ainsi que comparativement au groupe de patients traités par le tiotropium (voir tableau ci-dessous).

  VEMS résiduel post-dose (moyenne des moindres carrés) au jour 1 et à la semaine 26 (critère d'évaluation principal)

Différence entre les traitements	Jour 1	Semaine 26
Ultibro Breezhaler - placebo	190 ml (p < 0,001)	200 ml (p < 0,001)
Ultibro Breezhaler - indacatérol	80 ml (p < 0,001)	70 ml (p < 0,001)
Ultibro Breezhaler - glycopyrronium	80 ml (p < 0,001)	90 ml (p < 0,001)
Ultibro Breezhaler - tiotropium	80 ml (p < 0,001)	80 ml (p < 0,001)

  Le VEMS pré-dose moyen (moyenne des valeurs mesurées −45 et −15 minutes avant la dose du matin du médicament de l'étude) était augmenté de manière statistiquement significative en faveur d'Ultibro Breezhaler à la semaine 26 par rapport à fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de 100 ml, p < 0,001), à la semaine 52 par rapport au placebo (différence des moyennes des moindres carrés de 189 ml ; p < 0,001) et lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 64 par rapport au glycopyrronium (différence des moyennes des moindres carrés de 70-80 ml ; p < 0,001) et par rapport au tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 60-80 ml ; p < 0,001).

  Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre produit actif, le VEMS pré-dose moyen était augmenté de manière statistiquement significative en faveur d'Ultibro Breezhaler lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 52 par rapport à la fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de 62-68 ml ; p < 0,001). A la semaine 26, l'augmentation du VEMS maximal était statistiquement significative dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au placebo au cours des 4 premières heures post-dose (différence des moyennes des moindres carrés de 330 ml ; p < 0,001).

- Valeurs des aires sous la courbe (ASC) du VEMS :

  L'ASC_{0-12} du VEMS post-dose à la semaine 26 (critère d'évaluation principal) était augmenté de 140 ml (p < 0,001) chez les patients traités par Ultibro Breezhaler comparativement au groupe de patients traités par fluticasone/salmétérol.

Effets sur les symptômes :

- Dyspnée :

  La dyspnée, évaluée par le questionnaire Transitional Dyspnoea Index (TDI), était statistiquement diminuée dans le groupe de patients traités par Ultibro Breezhaler ; l'amélioration du score focal TDI était statistiquement significative à la semaine 26 par rapport au placebo (différence des moyennes des moindres carrés de 1,09 ; p < 0,001), au tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 0,51 ; p = 0,007) et à la fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de 0,76 ; p = 0,003). Les améliorations par rapport aux groupes indacatérol et glycopyrronium ont été respectivement de 0,26 et 0,21.

  Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration d'au moins 1 point du score focal TDI à la semaine 26 a été de façon statistiquement significative supérieur chez les patients recevant Ultibro Breezhaler par rapport au placebo (respectivement 68,1 % et 57,5 % ; p = 0,004). Une proportion plus importante de patients a obtenu une réponse cliniquement significative à la semaine 26 sous Ultibro Breezhaler par rapport au groupe tiotropium (68,1 % Ultibro Breezhaler *versus* 59,2 % tiotropium, p = 0,016) et par rapport à la fluticasone/salmétérol (65,1 % Ultibro Breezhaler *versus* 55,5 % fluticasone/salmétérol ; p = 0,088).

- Qualité de vie liée à la santé :

  Ultibro Breezhaler a également eu un effet statistiquement significatif sur la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), comme en témoigne la réduction du score total SGRQ à la semaine 26 par rapport au placebo (différence des moyennes des moindres carrés de −3,01 ; p = 0,002) et par rapport au tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de −2,13 ; p = 0,009), et les réductions par rapport à l'indacatérol et au glycopyrronium étaient respectivement de −1,09 et −1,18. A la semaine 64, la réduction comparativement au tiotropium était statistiquement significative (différence des moyennes des moindres carrés −2,69 ; p < 0,001). A 52 semaines, la réduction était statistiquement significative par rapport à la fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de −1,3 ; p = 0,003).

  Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ (amélioration cliniquement pertinente) par rapport au score initial était supérieur à la semaine 26 dans le groupe de patients traités par Ultibro Breezhaler par rapport au groupe placebo (respectivement 63,7 % et 56,6 %, p = 0,088) et au groupe tiotropium (63,7 % avec Ultibro Breezhaler *versus* 56,4 % avec tiotropium, p = 0,047), à la semaine 64 par rapport aux groupes glycopyrronium et tiotropium (57,3 % avec Ultibro Breezhaler *versus* 51,8 % avec glycopyrronium, p = 0,055 ; *versus* 50,8 % avec tiotropium, p = 0,051) ainsi qu'à la semaine 52 par rapport à la fluticasone/salmétérol (49,2 % avec Ultibro Breezhaler *versus* 43,7 % avec la fluticasone/salmétérol ; odds ratio : 1,30 ; p = 0,001).

Activités quotidiennes :

Le pourcentage de jours « capable de mener à bien les activités quotidiennes habituelles » sur 26 semaines était statistiquement supérieur dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 8,45 % ; p < 0,001). Une amélioration numérique était observée à la semaine 64 dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe glycopyrronium (différence des moyennes des moindres carrés de 1,95 % ; p = 0,175) et une amélioration statistique par rapport au groupe tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 4,96 % ; p = 0,001).

Exacerbations de la BPCO :

Dans une étude de 64 semaines comparant Ultibro Breezhaler (n = 729), le glycopyrronium (n = 739) et le tiotropium (n = 737), le taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO était réduit de 12 % dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe glycopyrronium (p = 0,038) et de 10 % par rapport au groupe tiotropium (p = 0,096). Le nombre d'exacerbations modérées ou sévères /patients-années a été de 0,94 pour Ultibro Breezhaler (812 évènements), 1,07 pour le glycopyrronium (900 évènements) et 1,06 pour le tiotropium (898 évènements). Le taux annuel de toutes les exacerbations de BPCO (légères, modérées ou sévères) était également réduit de façon statistiquement significative de 15 % dans le groupe Ultibro Breezhaler comparativement au glycopyrronium (p = 0,001) et de 14 % par rapport au tiotropium (p = 0,002). Le nombre d'exacerbations totales de BPCO/patients-années était de 3,34 pour Ultibro Breezhaler (2893 évènements), 3,92 pour le glycopyrronium (3294 évènements) et 3,89 pour le tiotropium (3301 évènements).

Dans l'étude de 52 semaines comparant Ultibro Breezhaler (n = 1675) et la fluticasone/salmétérol (n = 1679), l'objectif principal de l'étude, défini par la non infériorité d'Ultibro Breezhaler concernant le taux de toutes les exacerbations (légères, modérées ou sévères) par rapport à la fluticasone/salmétérol au seuil de −1,15, était atteint. Le nombre d'exacerbations totales de BPCO/patients-années était de 3,59 pour Ultibro Breezhaler (4531 évènements) et 4,03 pour la fluticasone/salmétérol (4969 évènements). Le taux annuel de l'ensemble des exacerbations était significativement réduit de 11 % comparativement au groupe traité par fluticasone/salmétérol (p = 0,003).

En comparaison à la fluticasone/salmétérol, le taux annuel des exacerbations modérées ou sévères était significativement réduit de 17 % (p < 0,001) et celui des exacerbations sévères (nécessitant une hospitalisation) était réduit de 13 % (statistiquement non significatif ; p = 0,231) dans le groupe traité par Ultibro Breezhaler. Le nombre d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO/patients-années était de 0,98 dans le groupe traité par Ultibro Breezhaler (1265 évènements) et 1,19 dans le groupe traité par fluticasone/salmétérol (1452 évènements). Dans le groupe traité par Ultibro Breezhaler le délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère était augmenté avec une réduction de 22 % du risque d'exacerbation (p < 0,001) ainsi que le délai de survenue de la première exacerbation sévère avec une réduction de 19 % du risque d'exacerbation (p = 0,046).

L'incidence des pneumonies était de 3,2 % dans le groupe Ultibro Breezhaler et de −4,8 % dans le groupe fluticasone/salmétérol (p = 0,017). Le délai de survenue de la première pneumonie était augmenté dans le groupe traité par Ultibro Breezhaler comparativement au groupe traité par fluticasone/salmétérol (p = 0,013).

Dans une autre étude comparant Ultibro Breezhaler (n = 258) à fluticasone/salmétérol (n = 264) à 26 semaines, le taux d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO/patients-années a été respectivement de 0,15 *versus* 0,18 (18 évènements *versus* 22 évènements) (p = 0,512), et le taux de toutes les exacerbations (légères, modérées ou sévères) de BPCO/patients-années a été respectivement de 0,72 *versus* 0,94 (86 évènements *versus* 113 évènements) (p = 0,098).

Recours à un traitement de secours :

Sur 26 semaines, le recours à un traitement de secours (salbutamol) était réduit dans le groupe Ultibro Breezhaler de façon statistiquement significative de 0,96 bouffée par jour (p < 0,001) par rapport au placebo, de 0,54 bouffée par jour (p < 0,001) par rapport au groupe tiotropium, et de 0,39 bouffée par jour (p = 0,019) par rapport au groupe fluticasone/salmétérol. Sur 64 semaines, cette réduction a été de 0,76 bouffée par jour (p < 0,001) par rapport au groupe tiotropium. Sur 52 semaines cette réduction a été de 0,25 bouffée par jour par rapport au groupe fluticasone/salmétérol (p < 0,001).

Tolérance à l'effort :

L'administration d'Ultibro Breezhaler le matin a réduit l'hyperinflation dynamique et amélioré la durée pendant laquelle l'effort pouvait être maintenu, et ce dès la première dose. Le premier jour de traitement, la capacité inspiratoire pendant l'effort a été améliorée de façon significative (différence des moyennes des moindres carrés de 250 ml ; p < 0,001) par rapport au placebo. Après 3 semaines de traitement, l'amélioration de la capacité inspiratoire dans le groupe Ultibro Breezhaler a été plus importante (différence des moyennes des moindres carrés de 320 ml ; p < 0,001) et la durée d'endurance à l'effort a augmenté (différence des moyennes des moindres carrés de 59,5 secondes ; p = 0,006) par rapport au placebo.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ultibro Breezhaler dans l'indication de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Ultibro Breezhaler :

Après inhalation d'Ultibro Breezhaler, le temps médian jusqu'aux concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol et de glycopyrronium est d'environ respectivement 15 minutes et 5 minutes.

Sur la base des données d'étude *in vitro*, la dose d'indacatérol délivrée au poumon devrait être similaire avec Ultibro Breezhaler et avec l'indacatérol en monothérapie. L'exposition à l'indacatérol à l'état d'équilibre après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler est soit similaire soit légèrement plus faible que l'exposition systémique après l'inhalation d'indacatérol en monothérapie.

Après inhalation d'Ultibro Breezhaler, la biodisponibilité absolue estimée de l'indacatérol est comprise entre 61 et 85 % de la dose délivrée, et celle du glycopyrronium est d'environ 47 % de la dose délivrée.

L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler est similaire à l'exposition systémique après l'inhalation du glycopyrronium en monothérapie.

Indacatérol :

Les concentrations d'indacatérol à l'état d'équilibre sont atteintes en 12 à 15 jours après administration une fois par jour. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 60 µg à 480 µg (dose délivrée), du 1er au 14^{e} ou 15^{e} jour était de 2,9 à 3,8.

Glycopyrronium :

Chez les patients présentant une BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium est atteint une semaine après le début du traitement. En cas d'administration de la dose recommandée de glycopyrronium une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximale et résiduelle moyennes à l'état d'équilibre sont respectivement de 166 pg/ml et 8 pg/ml. L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre (ASC mesurée entre deux doses) est environ 1,4 à 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose.

Distribution :

Indacatérol :

Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol pendant la phase terminale d'élimination est de 2557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* est de 95 % environ.

Glycopyrronium

Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale est presque 20 fois plus important, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38 % à 41 % aux concentrations de 1 à 10 ng/ml.

Biotransformation :

Indacatérol :

Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale au médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugés phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N désalkylés ont été les autres métabolites identifiés.

In vitro, l'isoforme UGT1A1 contribue de façon majeure à la clairance métabolique de l'indacatérol. Néanmoins, une étude clinique conduite dans des populations ayant des génotypes UGT1A1 différents a montré que l'exposition systémique à l'indacatérol n'a pas été significativement modifiée par le génotype UGT1A1.

Des métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

Glycopyrronium :

Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Une hydroxylation

entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées. *In vivo*, le métabolite M9 est formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium administrée. Des glycuroconjugués et/ou des sulfoconjugués du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose délivrée, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.
De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction du métabolisme du glycopyrronium entraîne une modification significative de l'exposition systémique à la substance active.
Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium d'aucune des isoenzymes du cytochrome P450 étudiées ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Élimination :

Indacatérol :

Dans les études cliniques, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2,5 % de la dose délivrée. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litre/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 23,3 litres/heure, il est évident que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 5 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol disponible au niveau systémique.
Dans une étude ADME, l'indacatérol administré par voie orale a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme de substance mère inchangée (54 % de la dose) et, dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés (23 % de la dose).
La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 15 jours.

Glycopyrronium :

Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [^{3}H], l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85 % de la dose. Une fraction représentant 5 % de la dose a en outre été détectée dans la bile.
L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40 %. La clairance biliaire contribue à la clairance non rénale, mais la majorité de l'élimination non rénale semble être due au métabolisme.
Après une inhalation, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 23 % de la dose délivrée ont été retrouvés sous forme de molécule mère dans les urines.
Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un transfert du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Linéarité/non-linéarité :

Indacatérol :

L'exposition systémique à l'indacatérol augmente de façon proportionnelle avec l'augmentation de la dose administrée (délivrée) entre les doses de 120 µg à 480 µg.

Glycopyrronium :

Chez des patients présentant une BPCO, l'exposition systémique et l'élimination urinaire totale de glycopyrronium sont à peu près linéaires à l'état d'équilibre pharmacocinétique sur l'intervalle de doses (délivrées) de 44 µg à 176 µg.

Populations particulières :

- Ultibro Breezhaler :
  Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler n'a indiqué aucun effet significatif de l'âge, du sexe et du poids (maigre) sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium. Le poids maigre (qui est fonction du poids et de la taille) était étudié en tant que covariable. Une corrélation négative entre l'exposition systémique et le poids maigre (ou le poids corporel) a été observée ; toutefois, au vu de l'amplitude de la variation et de la précision prédictive du poids maigre, aucun ajustement de la dose n'est recommandé.
  Le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler.
- Indacatérol :
  Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (adultes jusqu'à 88 ans), le sexe, le poids (32 à 168 kg) ou l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'indacatérol. L'étude n'a pas indiqué de différence entre les sous-groupes d'origine ethnique différente dans cette population.
- Glycopyrronium :
  Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO a montré que le poids et l'âge contribuaient à la variabilité interindividuelle de l'exposition systémique. Le glycopyrronium à la dose recommandée peut être utilisé en toute sécurité dans tous les groupes d'âges et de poids.
  Le sexe, le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique.

Insuffisance hépatique :

- Ultibro Breezhaler :
  Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- Indacatérol :
  Il n'a pas été observé de modifications significatives de la Cmax ou de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) de l'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ni de différence dans la liaison aux protéines entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sains. Il n'a pas été mené d'études chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Glycopyrronium :
  Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Insuffisance rénale :

- Ultibro Breezhaler :
  Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Ultibro Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel.
- Indacatérol :
  Étant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale, il n'a pas été mené d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.
- Glycopyrronium :
  L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique au bromure de glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_τ) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Le bromure de glycopyrronium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé, DFGe, $\geqslant$ 30 ml/min/1,73 m^2).

Origine ethnique :

- Ultibro Breezhaler :
  Il n'existe pas de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) aux deux composants entre les patients japonais et caucasiens. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes d'origine ethnique différente.
- Indacatérol :
  Aucune différence n'a été identifiée entre les sous-groupes ethniques. L'expérience du traitement est limitée dans la population noire.
- Glycopyrronium :
  Il n'a pas été observé de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) entre des sujets japonais et caucasiens. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes ethniques ou races.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Ultibro Breezhaler :

Les études précliniques comprennent des études de pharmacologie de sécurité *in vitro* et *in vivo*, des études de toxicité à doses répétées par inhalation chez le rat et le chien et une étude du développement embryofœtal par inhalation chez le rat.
Des augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées chez le chien à toutes les doses d'Ultibro Breezhaler et de chacun des composants administrés en monothérapie. L'ampleur et la durée des effets d'Ultibro Breezhaler sur la fréquence cardiaque ont été supérieures à celles observées pour chacun des composants administré seul, ce qui est cohérent avec une réponse additive. Un raccourcissement des intervalles sur l'électrocardiogramme et une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ont également été observés. L'indacatérol administré chez le chien, en monothérapie ou dans le cadre de l'association Ultibro Breezhaler, a été associé à une incidence et une sévérité similaires des lésions myocardiques. Les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) concernant les lésions myocardiques ont été supérieures de 64 et 59 fois à celles observées chez l'homme traité respectivement par chacun des composants.
Aucun effet sur l'embryon ou le fœtus n'a été observé, quelle que soit la dose d'Ultibro Breezhaler utilisée au cours d'une étude de développement embryofœtal chez le rat. Les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures de 79 et 126 fois à celle observées chez l'homme traité respectivement par l'indacatérol et le glycopyrronium.

Indacatérol :

Chez le chien, les effets sur l'appareil cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.
Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de femelles rat gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude péri- et post-développement chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement par l'indacatérol. L'indacatérol et ses métabolites sont rapidement excrétés dans le lait de rats femelles allaitantes. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.
Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène. La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la femelle rat concordent avec les observations similaires rapportées pour d'autres agonistes bêta-2-adrénergiques. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris. Dans les études chez le rat et la souris, les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures d'au moins 7 et 49 fois respectivement à celles observées chez des sujets traités par l'indacatérol une fois par jour à la dose thérapeutique maximale recommandée.

Glycopyrronium :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du bromure de glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.
Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du bromure de glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, la concentration dans le lait ayant été jusqu'à 10 fois supérieure à la concentration sanguine chez la mère.
Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du bromure de glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène à des expositions systémiques (ASC) correspondant chez la souris à environ 53 fois et chez le rat à environ 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme une fois par jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utiliser l'inhalateur délivré avec chaque nouveau conditionnement. Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation :

Comment utiliser votre inhalateur :

1. Retirer le capuchon de l'inhalateur.
2. Ouvrir l'inhalateur :
   Tenez fermement la base de l'inhalateur et inclinez l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.

3. Préparer la gélule :
   Détachez une alvéole de la plaquette thermoformée en découpant le long de la perforation.
   Retirez la pellicule protectrice de l'alvéole pour faire apparaître la gélule.
   Ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.
4. Extraire une gélule :
   Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée et ne doivent être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
   Avec les mains sèches, sortez une gélule de la plaquette thermoformée.
   N'avalez pas la gélule.

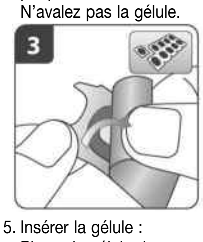

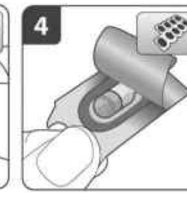

5. Insérer la gélule :
   Placez la gélule dans son logement.
   Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.
6. Fermer l'inhalateur :
   Refermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».

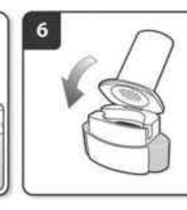

7. Percer la gélule :
   - Tenez l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
   - Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.
   - Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.
   - Vous devez entendre un « clic » lorsque la gélule est percée.
8. Relâcher complètement les boutons latéraux.

9. Expirer :
   Expirez à fond avant de placer l'embout buccal dans votre bouche.
   Ne pas souffler dans l'embout buccal.

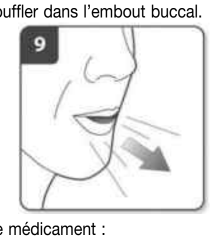

10. Inhaler le médicament :
    Pour inhaler profondément le médicament dans vos voies respiratoires :
    - Tenez l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
    - Placez l'embout buccal dans la bouche et serrez les lèvres.
    - Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.

    Note : Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et vous devez entendre un bourdonnement. Vous sentirez un goût sucré lorsque le médicament pénétrera dans vos poumons.

11. Si vous n'entendez pas de bourdonnement :
    La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :
    - Ouvrez l'inhalateur et libérez avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
    - Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 9 et 10.

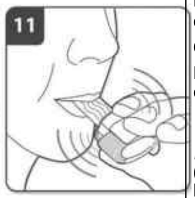

12. Retenir sa respiration :
    Après avoir inhalé le médicament :
    - Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre respiration pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
    - Expirez ensuite.
    - Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

- S'il reste de la poudre dans la gélule :
  - Fermez l'inhalateur.
  - Répétez les étapes 9 à 12.

En général, la gélule peut être vidée en 1 ou 2 inhalations.

Informations supplémentaires :

Certains patients peuvent parfois légèrement tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si c'est votre cas, ne vous inquiétez pas. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.

13. Une fois l'inhalation de votre dose quotidienne d'Ultibro Breezhaler terminée :
    - Ouvrez à nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jetez la gélule vide avec vos ordures ménagères.
    - Fermez l'inhalateur et replacez le capuchon.

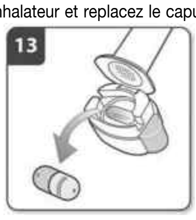

- Les gélules non percées ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/13/862/008 ; CIP 3400930038802 (2013, RCP rév 10.11.16) 10 x 1 gél + 1 inhalateur.
EU /1/13/862/003 ; CIP 3400927566479 (2013, RCP rév 10.11.16) 30 x 1 gél + 1 inhalateur.

Prix : 51,81 € (boîte de 30 + inhalateur).

Boîte de 30 + inhalateur : Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère uniquement lorsque les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément ».

Boîte de 10 + inhalateur : Collect dans l'indication « Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère uniquement lorsque les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément ».

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ULTIVA ®

rémifentanil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (lyophilisée ; stérile ; sans endotoxine ; sans conservateur ; blanc à blanc cassé) *pour solution injectable ou pour perfusion à 1 mg, à 2 mg et à 5 mg :* Flacons de, respectivement, 3 ml, 5 ml et 10 ml, boîtes de 5.

COMPOSITION		*p flacon*
Rémifentanil (DCI) chlorhydrate exprimé en rémifentanil		1 mg
	ou	2 mg
	ou	5 mg

Excipients (communs) : glycine, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH si nécessaire).

Après reconstitution selon les recommandations (cf Modalités manipulation/élimination), la solution contient 1 mg/ml de rémifentanil.

DC INDICATIONS

- Agent analgésique pendant l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie générale.
- Analgésie des patients âgés de 18 ans et plus ventilés en unité de soins intensifs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le rémifentanil doit être administré exclusivement dans un lieu entièrement équipé pour le monitoring et l'assistance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, et par des personnes spécialement formées à l'emploi des médicaments anesthésiques, mais aussi au diagnostic et à la prise en charge des effets indésirables attendus des morphiniques puissants, notamment à la réanimation cardiaque et respiratoire. Cette formation requise inclut la mise en place et le maintien de la perméabilité des voies aériennes et de la ventilation assistée.

Les perfusions continues de rémifentanil doivent être administrées grâce à un système de perfusion à débit contrôlé et par l'intermédiaire d'une tubulure à débit rapide (tubulure de calibre fin) ou d'une tubulure réservée au rémifentanil. Ces tubulures doivent être raccordées directement ou à proximité du cathéter veineux et amorcées, pour minimiser l'espace mort potentiel (cf Modalités manipulation/élimination).

Le rémifentanil peut également être administré par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC, encore appelé en anglais TCI : Target Controlled Infusion) à l'aide d'un équipement agréé incluant le modèle pharmacocinétique de Minto avec prise en compte des variables, âge et masse maigre corporelle (LBM ; Anesthesiology 1997 ; 86 : 10-23).

Des précautions doivent être prises pour éviter que ces tubulures ne soient obstruées ou débranchées et pour éliminer correctement la fraction résiduelle de rémifentanil présente dans la tubulure (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le rémifentanil est exclusivement réservé à l'usage intraveineux et ne doit pas être injecté par voie péridurale ou intrathécale (cf Contre-indications).

Dilution :

La solution d'Ultiva peut être diluée après reconstitution. Pour les instructions de dilution avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

Pour des perfusions effectuées manuellement, le rémifentanil peut être dilué à des concentrations allant de 20 à 250 µg/ml (50 µg/ml est la dilution recommandée chez les adultes et 20 à 25 µg/ml chez les enfants âgés de 1 an ou plus).

Pour des anesthésies en mode AIVOC, la dilution recommandée de rémifentanil est de 20 à 50 µg/ml.

Anesthésie générale :

La posologie de rémifentanil doit être individualisée en fonction de la réponse du patient.

Adulte :

Administration en mode manuel :

Le tableau 1 résume les débits d'injection et de perfusion initiaux, et les intervalles posologiques recommandés.

Tableau 1 : Posologies de rémifentanil recommandées chez l'adulte

Indication	Injection IV bolus (µg/kg)	Perfusion continue (µg/kg/min)	
		débit initial	intervalle posologique
Induction de l'anesthésie	1 (injecté en plus de 30 secondes)	0,5 à 1	-
Entretien de l'anesthésie chez les patients ventilés :			
- protoxyde d'azote (66 %)	0,5 à 1	0,40	0,10 à 2
- isoflurane (dose initiale : 0,5 CAM)	0,5 à 1	0,25	0,05 à 2
- propofol (dose initiale : 100 µg/kg/min)	0,5 à 1	0,25	0,05 à 2

L'administration de rémifentanil par injection en bolus intraveineux lent doit être effectuée en plus de 30 secondes. Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit significativement la dose d'hypnotique requise pour entretenir l'anesthésie. Par conséquent, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés aux doses préconisées dans le tableau pour éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels qu'une hypotension et une bradycardie (voir Médicaments associés).

Il n'y a pas de données permettant des recommandations posologiques pour l'utilisation simultanée de rémifentanil avec d'autres hypnotiques que ceux listés dans le tableau 1.

- Induction de l'anesthésie :
  Le rémifentanil doit être administré avec un hypnotique tel que le propofol, le thiopental ou l'isoflurane aux doses habituelles pour l'induction de l'anesthésie.
  Le rémifentanil peut être administré à un débit de perfusion de 0,5 à 1 µg/kg/min, avec ou sans injection intraveineuse préalable d'un bolus lent de 1 µg/kg administré en plus de 30 secondes. Si l'intubation trachéale doit être réalisée plus de 8 à 10 minutes après le début de la perfusion de rémifentanil, l'injection d'un bolus n'est pas nécessaire.
- Entretien de l'anesthésie chez les patients ventilés :
  Après intubation trachéale, le débit de perfusion de rémifentanil doit être réduit, selon la technique anesthésique, comme indiqué dans le tableau 1. Comme le rémifentanil a un délai d'action court et une durée d'action brève, le débit administré pendant l'anesthésie peut être augmenté par paliers de 25 à 100 %, ou réduit par paliers de 25 à 50 %, toutes les 2 à 5 minutes, jusqu'à l'obtention du niveau désiré d'activité morphinique. En cas d'anesthésie insuffisante, des bolus lents peuvent être injectés en complément toutes les 2 à 5 minutes.
- Anesthésie chez les patients anesthésiés en respiration spontanée avec une voie aérienne sécurisée (par exemple, anesthésie avec un masque laryngé) :
  Chez les patients anesthésiés en respiration spontanée avec une voie aérienne sécurisée, une dépression respiratoire risque de survenir. Une attention particulière est nécessaire pour adapter les doses aux besoins du patient et une assistance ventilatoire peut être requise.
  Le débit initial de perfusion recommandé pour une analgésie supplémentaire chez les patients anesthésiés en respiration spontanée est de 0,04 µg/kg/min avec titration jusqu'à obtention de l'effet souhaité. Des débits de perfusion compris entre 0,025 et 0,1 µg/kg/min ont été étudiés.
  Les injections en bolus ne sont pas recommandées chez les patients anesthésiés en respiration spontanée. Ultiva ne doit pas être utilisé comme analgésique dans les interventions où les patients restent conscients ou ne reçoivent pas d'assistance respiratoire pendant l'intervention.
- Médicaments associés :
  Le rémifentanil réduit les quantités ou les doses d'anesthésiques inhalés, d'hypnotiques et de benzodiazépines requises pour l'anesthésie (cf Interactions).
  En cours d'anesthésie, l'administration concomitante de rémifentanil a permis de réduire les doses d'isoflurane, de thiopental, de propofol ou de témazépam dans des proportions allant jusqu'à 75 %.
- Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement durant la période postopératoire immédiate :
  La durée d'action du rémifentanil étant très courte, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Lors d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt de la perfusion de rémifentanil. Un délai suffisant doit être respecté pour que les analgésiques de longue durée d'action atteignent leur effet maximal. Ces analgésiques doivent être choisis en fonction du type d'intervention chirurgicale et du niveau de surveillance postopératoire.
  Dans le cas où le traitement par les analgésiques de longue durée d'action n'a pas été instauré avant la fin de l'intervention chirurgicale, l'administration de rémifentanil doit être poursuivie pour maintenir l'analgésie durant la période postopératoire immédiate, jusqu'à ce que les analgésiques de longue durée d'action atteignent leur effet maximal.
  Des recommandations pour l'utilisation chez les patients ventilés en unité de soins intensifs sont données dans le paragraphe Utilisation en unité de soins intensifs.
  Chez les patients en ventilation spontanée, le débit de perfusion de rémifentanil doit être initialement réduit à un débit de 0,1 µg/kg/min. Le débit de perfusion peut être ensuite augmenté ou diminué par paliers maximaux de 0,025 µg/kg/min toutes les 5 minutes en fonction du niveau d'analgésie et de la fréquence respiratoire du patient. Le rémifentanil doit toujours être administré dans un lieu entièrement équipé pour le monitoring et l'assistance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, sous la surveillance étroite de personnes spécialement formées au diagnostic et à la prise en charge des effets respiratoires des morphiniques puissants.
  L'utilisation de bolus intraveineux de rémifentanil pour traiter la douleur pendant la période postopératoire n'est pas recommandée chez les patients en ventilation spontanée.

Administration en mode AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) :

- Induction et entretien de l'anesthésie chez les patients ventilés :
  En cas d'administration en mode AIVOC, Ultiva doit être utilisé en association avec un agent hypnotique administré par voie inhalée ou intraveineuse, au cours de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie chez les patients adultes ventilés (voir tableau 1). En association avec ces agents, une analgésie appropriée pour l'induction de l'anesthésie et la chirurgie peut généralement être obtenue avec des concentrations plasmatiques cibles en rémifentanil allant de 3 à 8 ng/ml. La dose d'Ultiva doit être adaptée (titration) en fonction de la réponse individuelle du patient. Certains actes chirurgicaux particulièrement algiques peuvent nécessiter des concentrations sanguines cibles allant jusqu'à 15 ng/ml.
  Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit de façon significative la quantité d'agent hypnotique requise pour maintenir l'anesthésie. En conséquence, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés selon les recommandations préalablement énoncées afin d'éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels qu'une hypotension et une bradycardie (cf ci-dessus : tableau 1 et paragraphe concernant les médicaments associés).
  Pour des informations sur les concentrations sanguines de rémifentanil obtenues sous perfusion en mode manuel, cf Modalités manipulation/élimination : tableau 11.
  Les données étant insuffisantes, l'utilisation d'Ultiva en mode AIVOC n'est pas recommandée pour l'anesthésie des patients en ventilation spontanée.
- Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement durant la période postopératoire immédiate :
  En mode AIVOC à la fin de l'acte chirurgical, lorsque la perfusion d'Ultiva est arrêtée ou lorsque sa concentration cible est réduite, la respiration spontanée du patient doit se rétablir à des concentrations de rémifentanil calculées allant de 1 à 2 ng/ml. Comme dans le cas de la perfusion manuelle, l'analgésie postopératoire doit être démarrée avant la fin de l'intervention chirurgicale à l'aide d'analgésiques de longue durée d'action (cf ci-dessus : Recommandations pour l'arrêt de la perfusion manuelle).
  Les données étant insuffisantes, l'utilisation d'Ultiva en mode AIVOC n'est pas recommandée pour le contrôle de l'analgésie postopératoire.

Enfant (de 1 à 12 ans) :

L'administration concomitante d'Ultiva et d'un agent anesthésique intraveineux pour l'induction de l'anesthésie n'a pas été étudiée en détail et n'est par conséquent pas recommandée.

L'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » n'a pas été étudiée chez les enfants. Aussi, l'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » n'est pas recommandée chez ces patients.

Les posologies ci-dessous sont recommandées pour l'entretien de l'anesthésie.

Tableau 2 : Posologies de rémifentanil recommandées chez l'enfant de 1 à 12 ans

Agents anesthésiques associés *	Injection IV bolus (µg/kg)	Perfusion continue (µg/kg/min)	
		débit initial	intervalle posologique
- Halothane (dose initiale 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 à 1,3
- Sévoflurane (dose initiale 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 à 0,9
- Isoflurane (dose initiale 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 à 0,9

* Avec administration concomitante d'un mélange de protoxyde d'azote/oxygène dans un rapport de 2/1.

L'administration de rémifentanil par injection en bolus intraveineux doit être effectuée en plus de 30 secondes. La chirurgie doit débuter plus de 5 minutes après le début de la perfusion de rémifentanil, si l'injection d'un bolus intraveineux n'a pas été faite simultanément à la mise en route de la perfusion. En cas d'administration de rémifentanil avec du protoxyde d'azote (70 %), les débits d'entretien usuels en perfusion continue sont de 0,4 à 3 µg/kg/min. Bien qu'il n'y ait pas eu d'études spécifiques en pédiatrie, les données obtenues chez l'adulte suggèrent qu'un débit initial de 0,4 µg/kg/min serait recommandé. Les enfants doivent être monitorés et la titration des doses doit être adaptée pour obtenir une profondeur d'anesthésie correspondant au type d'intervention chirurgicale.

- Médicaments associés :
  Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit significativement la dose d'hypnotique requise pour entretenir l'anesthésie. Par conséquent, l'isoflurane, l'halothane et le sévoflurane doivent être administrés aux doses préconisées dans le tableau pour éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels qu'une hypotension et une bradycardie.
  Il n'existe aucune recommandation posologique concernant une administration concomitante de rémifentanil avec les autres hypnotiques que ceux listés dans le tableau (cf Adultes : Médicaments associés).
- Recommandations pour la prise en charge du patient durant la période postopératoire immédiate : mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt du rémifentanil.
  Compte tenu de la disparition très rapide de l'effet analgésique du rémifentanil, l'activité résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Lors d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt de la perfusion du rémifentanil. Un délai suffisant doit être respecté pour que les analgésiques de longue durée d'action soient efficaces. Ces analgésiques doivent être choisis en fonction du type d'intervention et du niveau de surveillance postopératoire. La dose et le moment de leur administration doivent être planifiés à l'avance et

de façon adaptée à chaque patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nouveau-né et nourrisson âgé de moins de 1 an :

Les données issues des essais cliniques sur l'utilisation du rémifentanil chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 1 an sont limitées (cf Pharmacodynamie). Le profil pharmacocinétique du rémifentanil chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 1 an est comparable à celui observé chez l'adulte après ajustement en fonction du poids corporel (cf Pharmacocinétique). Néanmoins, les données cliniques disponibles étant insuffisantes, l'administration d'Ultiva n'est pas recommandée dans cette classe d'âge.

Utilisation pour une anesthésie intraveineuse totale (TIVA) : Les données issues des essais cliniques sur l'utilisation du rémifentanil dans le cadre d'une anesthésie intraveineuse totale sont limitées chez les nourrissons (cf Pharmacodynamie). Toutefois, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques.

Anesthésie générale pour chirurgie cardiaque :

Administration par perfusion en mode manuel :

Tableau 3 : Posologies de rémifentanil recommandées pendant l'anesthésie générale pour chirurgie cardiaque

Indication	Injection IV bolus (µg/kg)	Perfusion continue (µg/kg/min)	
		débit initial	intervalle posologique
Intubation	non recommandée	1	-
Entretien de l'anesthésie : - isoflurane (dose initiale : 0,4 CAM)	0,5 à 1	1	0,003 à 4
- propofol (dose initiale : 50 µg/kg/min)	0,5 à 1	1	0,01 à 4,3
Poursuite de l'utilisation en analgésie postopératoire avant extubation	non recommandée	1	0 à 1

- Induction de l'anesthésie :
  Après administration d'un hypnotique pour obtenir la perte de conscience, le rémifentanil doit être administré à un débit de perfusion initial à 1 µg/kg/min. L'utilisation de bolus intraveineux du rémifentanil durant l'induction chez les patients subissant une chirurgie cardiaque n'est pas recommandée.
  L'intubation endotrachéale doit intervenir plus de 5 minutes après le début de la perfusion.
- Entretien de l'anesthésie :
  Après l'intubation trachéale, le débit de perfusion du rémifentanil doit être adapté aux besoins du patient. Des injections en bolus lents de doses supplémentaires peuvent être faites, si nécessaire.
  Pour les patients ayant un risque cardiaque important (exemple : insuffisance ventriculaire sévère ou chirurgie valvulaire), une dose maximale de 0,5 µg/kg doit être administrée en bolus. Ces recommandations posologiques s'appliquent également pendant la circulation extracorporelle réalisée en hypothermie (cf Pharmacocinétique : Anesthésie en chirurgie cardiaque).
- Médicaments associés :
  Aux posologies recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit de façon significative les quantités d'hypnotiques requises pour l'entretien de l'anesthésie.
  En conséquence, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés aux doses recommandées ci-dessus pour éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels qu'une hypotension et une bradycardie. Il n'existe aucune recommandation posologique concernant une administration concomitante de rémifentanil avec les autres hypnotiques que ceux listés dans le tableau (cf Adultes : Médicaments associés).
- Recommandation pour la prise en charge du patient durant la période postopératoire immédiate :
  - Maintien du rémifentanil en analgésie postopératoire avant extubation :
    Il est recommandé de maintenir le débit de perfusion du rémifentanil au débit utilisé à la fin de l'intervention durant le transfert en salle de réveil.
    A l'arrivée en salle de réveil, le niveau d'analgésie et de sédation du patient devra être étroitement monitoré et le débit de perfusion sera ajusté en fonction des besoins du patient (cf ci-dessous Utilisation en unité de soins intensifs).
  - Mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt du rémifentanil :
    Compte tenu de la disparition très rapide de l'effet du rémifentanil, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Un relais par agents analgésiques et sédatifs devra être instauré avant l'arrêt de la perfusion du rémifentanil. Il est donc recommandé que le choix de ces agents, des doses et du moment de l'administration soit planifié avant le sevrage de la ventilation assistée du patient.
  - Recommandations pour l'arrêt :
    Compte tenu de la disparition très rapide de l'effet du rémifentanil, une hypertension, des tremblements et des douleurs ont été rapportés chez des patients en chirurgie cardiaque, immédiatement après l'arrêt de la perfusion (cf Effets indésirables). Pour réduire ce risque d'apparition d'événements indésirables, un relais analgésique adéquat doit être mis en place (comme décrit plus haut), avant d'arrêter la perfusion du rémifentanil. Jusqu'à cet arrêt, le débit de perfusion doit être réduit, par paliers, d'au moins 25 % en respectant des intervalles d'au moins 10 minutes. Pendant le sevrage de la ventilation artificielle, le débit de perfusion du rémifentanil ne doit pas être augmenté. La titration doit uniquement être diminuée et accompagnée, si besoin, de l'administration d'autres analgésiques. Les variations de paramètres hémodynamiques du type hypertension et tachycardie doivent être traitées par des traitements appropriés. Lors de l'administration d'agents morphiniques en relais analgésique, les patients doivent être étroitement monitorés. Le bénéfice d'une prise en charge optimale de l'analgésie postopératoire doit toujours être évalué en fonction du risque potentiel de dépression respiratoire de ces agents.

Administration en mode AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) :

- Induction et entretien de l'anesthésie :
  En cas d'administration en mode AIVOC, Ultiva doit être utilisé en association avec un agent hypnotique inhalé ou administré par voie intraveineuse au cours de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie chez les patients adultes ventilés (voir tableau 3). En association avec ces agents, une analgésie appropriée à la chirurgie cardiaque est généralement atteinte pour des concentrations sanguines cibles de rémifentanil plus élevées que celles utilisées pour les actes de chirurgie générale.
  Des concentrations sanguines allant jusqu'à 20 ng/ml ont été utilisées dans le cadre des études cliniques avec titration en fonction de la réponse individuelle du patient. Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit de façon significative la quantité d'agent hypnotique requise pour maintenir l'anesthésie. En conséquence, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés selon les recommandations préalablement énoncées afin d'éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels qu'une hypotension et une bradycardie : cf ci-dessus Anesthésie générale pour chirurgie cardiaque (Administration par perfusion en mode manuel) : tableau 3 et paragraphe concernant les médicaments associés).
  Pour des informations sur les concentrations sanguines de rémifentanil obtenues sous perfusion en mode manuel, cf Modalités manipulation/élimination : tableau 11.
- Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement pendant la période postopératoire immédiate :
  En mode AIVOC à la fin de l'acte chirurgical, lorsque la perfusion d'Ultiva est arrêtée ou lorsque sa concentration cible est réduite, la respiration spontanée du patient doit se rétablir à des concentrations calculées de rémifentanil allant de 1 à 2 ng/ml. Comme dans le cas d'une perfusion manuelle, l'analgésie postopératoire doit être démarrée avant la fin de l'intervention chirurgicale à l'aide d'analgésiques de longue durée d'action (cf ci-dessus : Recommandations pour l'arrêt sous perfusion manuelle).
  Les données étant insuffisantes, l'utilisation d'Ultiva en mode AIVOC n'est pas recommandée pour le contrôle de l'analgésie postopératoire.

Patients pédiatriques (âgés de 1 à 12 ans) :

Les données ne sont pas suffisantes pour établir des recommandations posologiques dans l'utilisation en chirurgie cardiaque.

Utilisation en unités de soins intensifs :

Ultiva peut être utilisé pour l'analgésie des patients ventilés en unité de soins intensifs.

Si nécessaire, des agents sédatifs seront associés.

Lors d'essais cliniques contrôlés, la tolérance et l'efficacité d'Ultiva ont été établies pour des durées allant jusqu'à 3 jours chez les patients en unité de soins intensifs (cf Insuffisants rénaux en unité de soins intensifs ; Pharmacocinétique). Par conséquent, l'utilisation du rémifentanil n'est pas recommandée pour des durées de traitement supérieures à 3 jours.

L'utilisation d'Ultiva en mode AIVOC n'ayant pas été étudiée chez les patients en unité de soins intensifs, ce mode d'administration n'est pas recommandé chez ces patients.

Chez l'adulte, il est recommandé de démarrer la perfusion de rémifentanil à un débit allant de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) à 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Le débit de perfusion doit être augmenté par paliers de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) jusqu'au niveau désiré d'analgésie. Un intervalle d'au moins 5 minutes devra être prévu entre 2 ajustements posologiques. L'état des patients doit être régulièrement évalué pour ajuster en conséquence le débit de perfusion du rémifentanil. Si un débit de perfusion de 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) est atteint et qu'une sédation est nécessaire, il est recommandé d'associer un agent sédatif approprié (voir ci-dessus). La dose d'agent sédatif doit être adaptée pour obtenir le niveau de sédation désiré. Si une analgésie supplémentaire est nécessaire, le débit de perfusion du rémifentanil peut être à nouveau augmenté par paliers de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

Le tableau 4 suivant résume les débits de perfusion initiaux et les intervalles posologiques usuels pour l'analgésie.

Tableau 4 : Posologies de rémifentanil recommandées pour l'utilisation en unités de soins intensifs

Perfusion continue µg/kg/min (µg/kg/h)	
débit initial	intervalle posologique
0,1 (6) à 0,15 (9)	0,006 (0,38) à 0,74 (44,6)

L'administration de rémifentanil en bolus n'est pas recommandée pour les patients en unité de soins intensifs.

L'utilisation de rémifentanil réduit les posologies des agents sédatifs associés. Si nécessaire, les doses initiales usuelles d'agents sédatifs sont données dans le tableau 5.

Tableau 5 : Dose initiale recommandée d'agents sédatifs (si besoin)

Agents sédatifs	Bolus (mg/kg)	Perfusion (mg/kg/h)
Propofol	jusqu'à 0,5	0,5
Midazolam	jusqu'à 0,03	0,03

Afin de permettre leur titration, les agents sédatifs ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion.

- Analgésie complémentaire pour les patients ventilés subissant des stimulations douloureuses :
  Le débit de perfusion du rémifentanil peut être augmenté afin de fournir une couverture analgésique complémentaire pour les patients ventilés subissant des stimulations douloureuses telles qu'aspirations endotrachéales, pansements et kinésithérapie. Avant le début de la stimulation, il est recommandé de maintenir, pendant au moins 5 minutes, un débit minimum de perfusion d'au moins 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h). D'autres ajustements posologiques peuvent être réalisés toutes les 2 à 5 minutes en augmentant le débit de perfusion par paliers de 25 à 50 %, en prévision ou en réponse à un besoin complémentaire en analgésie. Durant la stimulation douloureuse, le débit moyen de perfusion est de 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) avec un maximum de 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h) pour obtenir une analgésie complémentaire.
- Mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt du rémifentanil :
  Quelle que soit la durée de la perfusion et compte tenu de la disparition très rapide de l'effet analgésique du rémifentanil, l'activité résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt. Après l'administration de rémifentanil, la possibilité d'un phénomène de tolérance et d'hyperalgie doit être envisagée. Par conséquent, avant l'arrêt de la perfusion de rémifentanil, un relais analgésique et sédatif doit être mis en place, pour prévenir l'hyperalgie et les modifications hémodynamiques associées. Ce relais doit être mis en place suffisamment tôt pour permettre à ces agents d'être efficaces. Parmi les différentes possibilités d'analgésie, il peut être envisagé l'administration d'agents analgésiques de longue durée d'action par voie orale, intraveineuse ou locorégionale. Cette administration sera contrôlée par l'infirmière ou le patient. Ces techniques devront systématiquement être adaptées aux besoins du patient, au fur et à mesure de la réduction du débit de perfusion du rémifentanil. Le choix de ces agents, des doses et du moment de l'administration est recommandé avant l'arrêt du rémifentanil.
  Un phénomène de tolérance peut éventuellement se produire lors d'une administration prolongée d'agents morphiniques.
- Recommandation pour l'extubation et l'arrêt du rémifentanil :
  Afin de permettre un réveil de qualité après administration de rémifentanil, il est recommandé d'adapter le débit de perfusion par paliers de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) sur une période d'une heure avant l'extubation.
  Après extubation, le débit de perfusion doit être réduit par paliers de 25 % en respectant des intervalles d'au moins 10 minutes entre chaque palier jusqu'à arrêt de la perfusion. Pendant le sevrage ventilatoire, le débit de perfusion du rémifentanil ne doit pas être augmenté, mais diminué et, si besoin, d'autres agents analgésiques peuvent être associés au rémifentanil.
  A l'arrêt du rémifentanil, la tubulure de perfusion doit être purgée ou débranchée pour éviter toute administration accidentelle ultérieure.

Lors de l'administration d'agents morphiniques en relais analgésique, les patients doivent faire l'objet d'un monitoring attentif. Le bénéfice d'une prise en charge optimale de l'analgésie doit toujours être évalué en fonction du risque potentiel de dépression respiratoire de ces agents.

Enfants en unité de soins intensifs :

Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants.

Insuffisants rénaux en unité de soins intensifs :

Aucun ajustement des doses recommandées ci-dessus n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux y compris ceux sous dialyse. Cependant, la clairance du métabolite acide carboxylique est diminuée chez les insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique).

Terrains particuliers :

Patient âgé (de plus de 65 ans) :

- Anesthésie générale :
  Chez le patient âgé de plus de 65 ans, les posologies initiales recommandées pour l'adulte doivent être diminuées de moitié, puis adaptées aux besoins de chaque patient, étant donné la sensibilité accrue des sujets âgés aux effets pharmacologiques du rémifentanil. Cet ajustement des doses s'applique pour toutes les phases de l'anesthésie : induction, entretien de l'anesthésie générale et sédation de la douleur postopératoire immédiate.
  En mode AIVOC, du fait d'une sensibilité accrue des patients âgés à Ultiva, la concentration initiale cible doit être de 1,5 à 4 ng/ml avec adaptation ultérieure (titration) en fonction de la réponse du patient.
- Anesthésie générale pour chirurgie cardiaque : il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (cf Anesthésie en chirurgie cardiaque).
- Soins intensifs : Il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (cf Utilisation en unité de soins intensifs).

Patient obèse :

- Administration par perfusion en mode manuel :
  En cas d'obésité, la posologie de rémifentanil doit être réduite et basée sur le poids idéal théorique du patient car la clairance et le volume de distribution du rémifentanil sont mieux corrélés au poids idéal théorique qu'au poids réel.
- Administration d'Ultiva en mode AIVOC :
  Sur la base du calcul de la masse maigre corporelle (LBM) utilisé dans le modèle de Minto, le LBM peut être sous-évalué chez les femmes présentant un index de masse corporelle (BMI) supérieur à 35 kg/m^2 et chez les hommes présentant un BMI supérieur à 40 kg/m^2. Afin d'éviter un sous-dosage chez ces patients, le rémifentanil doit être soigneusement adapté (titration) à la réponse individuelle.

Insuffisant rénal :

Sur la base des données disponibles à ce jour, une adaptation posologique chez les patients ayant une altération de la fonction rénale n'est pas nécessaire y compris chez les patients en unités de soins intensifs.

Insuffisant hépatique :

Les résultats observés au cours des études menées sur un nombre limité de patients présentant une altération des fonctions hépatiques ne justifient pas d'adaptation posologique dans cette population. Toutefois, les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère peuvent être légèrement plus sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du rémifentanil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Ces patients nécessitent donc une surveillance étroite et la posologie de rémifentanil doit être adaptée aux besoins individuels de chaque patient.

Neurochirurgie :

L'expérience clinique limitée en neurochirurgie a montré que des recommandations posologiques particulières n'étaient pas nécessaires.

Patient de classes ASA III/IV :

- Anesthésie générale : comme les effets hémodynamiques des opioïdes puissants risquent d'être plus importants chez les patients de classes ASA III/IV, l'administration de rémifentanil doit être réalisée avec précaution dans cette population. Il est donc recommandé de réduire la dose initiale et d'adapter ultérieurement le débit jusqu'à obtention de l'effet souhaité. Les données disponibles en pédiatrie sont insuffisantes pour permettre des recommandations posologiques.
  En mode AIVOC chez les patients ASA III/IV, une concentration cible initiale plus faible (1,5 à 4 ng/ml) doit être utilisée, avec adaptation ultérieure (titration) en fonction de la réponse du patient.
- Anesthésie générale pour chirurgie cardiaque : il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (cf Anesthésie en chirurgie cardiaque).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Ultiva contenant de la glycine, son administration par voie péridurale ou intrathécale est contre-indiquée (cf Sécurité préclinique).
- Ultiva est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés du fentanyl ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'utilisation de rémifentanil en monothérapie durant l'induction de l'anesthésie est contre-indiquée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Le rémifentanil doit être administré exclusivement dans un lieu entièrement équipé pour le monitoring et l'assistance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, et par des personnes spécialement formées à l'utilisation des médicaments anesthésiques, mais aussi au diagnostic et à la prise en charge des effets indésirables attendus des morphiniques puissants, notamment à la réanimation cardiaque et respiratoire. La formation requise inclut la mise en place et le maintien de la perméabilité des voies aériennes et de la ventilation assistée. L'utilisation du rémifentanil chez les patients ventilés en unité de soins intensifs n'est pas recommandée pour des durées supérieures à 3 jours.
  Les patients ayant une hypersensibilité connue aux opioïdes d'une autre classe peuvent développer une réaction d'hypersensibilité suite à l'administration d'Ultiva. Des précautions doivent être prises avant d'utiliser Ultiva chez ces patients (cf Contre-indications).

- Action de courte durée/relais analgésique :
  Compte tenu de la disparition très rapide de l'effet analgésique du rémifentanil, l'activité résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Lors d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt de la perfusion du rémifentanil. La possibilité d'un phénomène de tolérance, d'une hyperalgie et de modifications hémodynamiques associées doit être envisagée lors de l'utilisation du rémifentanil en unité de soins intensifs. Avant l'arrêt du rémifentanil, un relais analgésique et sédatif doit être mis en place. Un délai suffisant doit être respecté pour que les analgésiques de longue durée d'action soient efficaces. Ces analgésiques doivent être choisis en fonction du type d'intervention chirurgicale et du niveau de surveillance postopératoire. La dose et le moment de leur administration doivent être planifiés à l'avance et de façon adaptée à chaque patient. Lors de l'administration d'agents morphiniques en relais analgésique, le bénéfice d'une prise en charge optimale de la douleur doit toujours être évalué en fonction du risque potentiel de dépression respiratoire de ces agents.
- Arrêt du traitement :
  Suite à l'arrêt brutal d'Ultiva, des symptômes liés au sevrage incluant tachycardie, hypertension et agitation ont été rapportés peu fréquemment en particulier après utilisation prolongée de plus de 3 jours. Dans ces cas, la reprise du traitement et son arrêt progressif ont été bénéfiques. L'utilisation d'Ultiva chez les patients ventilés mécaniquement en unité de soins intensifs n'est pas recommandée pour une durée de traitement supérieure à 3 jours.
- Rigidité musculaire (prévention et prise en charge) :
  Aux doses recommandées, une rigidité musculaire peut survenir. Comme avec les autres morphiniques, l'incidence de la rigidité musculaire dépend de la dose et de la vitesse d'administration. C'est pourquoi les injections intraveineuses de rémifentanil sous forme de bolus lent ne doivent pas être effectuées en moins de 30 secondes.
  La prise en charge de la rigidité musculaire induite par le rémifentanil doit être adaptée à l'état clinique du patient et repose sur l'assistance des fonctions vitales. L'apparition d'une rigidité musculaire excessive pendant l'induction de l'anesthésie doit être traitée par l'administration d'un curare et/ou l'adjonction d'agents hypnotiques. Les rigidités musculaires observées pendant l'administration de rémifentanil comme analgésique peuvent être traitées par l'arrêt ou la diminution du débit de la perfusion de rémifentanil. La rigidité musculaire disparaît quelques minutes après l'arrêt de la perfusion de rémifentanil. Il est également possible d'administrer un antagoniste morphinique, mais l'effet analgésique du rémifentanil risque alors d'être atténué ou supprimé.
- Dépression respiratoire (prévention et prise en charge) : comme avec tous les morphiniques puissants, l'analgésie intense s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée. Par conséquent, le rémifentanil ne peut être administré que dans des lieux équipés des moyens nécessaires pour déceler et prendre en charge une dépression respiratoire. Des précautions particulières doivent être prises pour les patients ayant une insuffisance respiratoire. La survenue d'une dépression respiratoire impose une prise en charge adéquate, incluant une diminution de 50 % du débit de perfusion ou une interruption temporaire de la perfusion. A la différence des autres dérivés du fentanyl, le rémifentanil n'a jamais provoqué de dépression respiratoire récurrente, même après une administration prolongée. Cependant, comme de nombreux facteurs peuvent affecter le réveil, il est important de veiller à ce que le patient ait complètement repris conscience et récupéré une ventilation spontanée adaptée avant de le laisser quitter la salle de réveil.
- Effets cardiovasculaires :
  Le risque d'effets cardiovasculaires tels que hypotension artérielle et bradycardie, qui peuvent rarement conduire à une asystolie ou un arrêt cardiaque (cf Interactions, Effets indésirables) peut être diminué en réduisant le débit de perfusion de rémifentanil ou la dose des anesthésiques administrés parallèlement, ou bien par un remplissage vasculaire ou encore par l'administration de vasopresseurs ou d'anticholinergiques.
  Les patients en mauvais état général, hypovolémiques ou hypotendus et les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets cardiovasculaires du rémifentanil.
- Administration accidentelle : une quantité suffisante de rémifentanil peut être présente dans l'espace mort de la tubulure ou du cathéter et provoquer une dépression respiratoire, une apnée et/ou une rigidité musculaire si la tubulure est rincée avec une solution injectable ou avec d'autres médicaments injectables. Cela peut être évité en administrant le rémifentanil dans une tubulure à débit rapide ou dans une tubulure réservée au rémifentanil, qui sera débranchée à l'arrêt de l'administration.
- Nouveau-né, nourrisson : les données disponibles concernant l'utilisation du rémifentanil chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 1 an sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
- Pharmacodépendance : comme les autres morphiniques, le rémifentanil peut induire une dépendance.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le rémifentanil n'étant pas métabolisé par les pseudocholinestérases plasmatiques, des interactions avec les médicaments métabolisés par ces enzymes ne sont pas attendues.

Comme les autres morphiniques, le rémifentanil, administré aussi bien par perfusion en mode manuel ou en mode AIVOC, réduit les doses d'anesthésiques inhalés ou intraveineux et de benzodiazépines requis pour l'anesthésie (cf Posologie/Mode d'administration). En cas de non-diminution des doses de médicaments dépresseurs du système nerveux central associés, les patients peuvent être exposés à une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à ces produits.

Les effets cardiovasculaires du rémifentanil (hypotension et bradycardie : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) peuvent être majorés chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments modifiant la fonction cardiaque de type bêtabloquant et inhibiteur calcique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude spécifique et contrôlée n'a été conduite chez des femmes enceintes. Le rémifentanil ne doit donc être administré pendant la grossesse que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Le passage du rémifentanil dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les dérivés du fentanyl sont excrétés dans le lait maternel chez la femme et des dérivés du rémifentanil ont été détectés dans le lait de rates après administration de rémifentanil. En conséquence, les femmes qui allaitent doivent être informées de ne pas donner le sein pendant les 24 heures suivant l'administration du rémifentanil.

TRAVAIL ET ACCOUCHEMENT :

Les données existantes sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du rémifentanil pendant le travail et durant les césariennes. Le rémifentanil passe la barrière placentaire et les dérivés du fentanyl peuvent provoquer des dépressions respiratoires chez l'enfant.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Après une anesthésie comportant du rémifentanil, le patient ne doit ni conduire ni utiliser des machines. Seul le médecin peut décider du moment de la reprise de ces activités.

Il est prudent que le patient soit accompagné lors de son retour à domicile et qu'il ne consomme pas de boisson alcoolisée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec le rémifentanil découlent directement de la pharmacologie des agonistes morphiniques µ. Ces effets indésirables disparaissent dans les minutes suivant l'arrêt ou la diminution du débit d'administration du rémifentanil.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	
Rare	Des réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez des patients recevant le rémifentanil en association avec un ou plusieurs agents anesthésiques.
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Dépendance
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Rigidité des muscles et du squelette
Rare	Sédation (durant la phase de réveil de l'anesthésie générale)
Fréquence indéterminée	Convulsions
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie
Rare	Des cas d'asystolie/arrêt cardiaque, généralement précédés de bradycardie, ont été rapportés chez des patients recevant le rémifentanil en association avec d'autres agents anesthésiques.
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Hypertension postopératoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dépression respiratoire aiguë, apnée
Peu fréquent	Hypoxie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements
Peu fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Frissons postopératoires
Peu fréquent	Douleurs postopératoires
Fréquence indéterminée	Accoutumance

Arrêt du traitement :

Suite à l'arrêt brutal du rémifentanil, des symptômes liés au sevrage incluant tachycardie, hypertension et agitation ont été rapportés peu fréquemment, en particulier après utilisation prolongée de plus de 3 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Comme avec tous les analgésiques morphiniques puissants, un surdosage devrait se traduire par une accentuation des effets pharmacologiques prévisibles du rémifentanil. Compte tenu de la très courte durée d'action du rémifentanil, le risque d'effets délétères dus au surdosage est limité aux quelques minutes suivant l'administration du médicament. Après arrêt du traitement, le retour du patient à l'état initial se fait en moins de 10 minutes.

Dans l'éventualité d'un surdosage avéré ou suspecté, la conduite à tenir est la suivante : arrêter l'administration du rémifentanil, assurer la perméabilité des voies aériennes, entreprendre une ventilation assistée ou contrôlée avec une oxygénation et maintenir une fonction cardiovasculaire adaptée. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, l'administration d'un curare peut être nécessaire pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. Le remplissage vasculaire, l'administration de vasopresseurs pour corriger l'hypotension artérielle et d'autres mesures d'assistance des fonctions vitales peuvent être utiles.

En cas de dépression respiratoire sévère et de rigidité musculaire, un agoniste morphinique, comme la naloxone, peut être administré par voie intraveineuse à titre d'antidote spécifique. La durée de la dépression respiratoire secondaire à un surdosage en rémifentanil a peu de chances d'excéder la durée d'action de l'antagoniste morphinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique opioïde (code ATC : N01AH06).

Mécanisme d'action :

Le rémifentanil est un agoniste sélectif des récepteurs morphiniques µ, avec un court délai d'action et une durée d'action très brève. L'activité morphinique du rémifentanil est antagonisée par les antagonistes des morphiniques, comme la naloxone.

Effets pharmacodynamiques :

Les dosages d'histamine effectués chez des patients et des volontaires sains ayant reçu jusqu'à 30 µg/kg de rémifentanil par injection intraveineuse en bolus n'ont pas révélé d'élévation des taux d'histamine.

Nouveau-nés/nourrissons (âgés de moins de 1 an) :

Dans une étude multicentrique randomisée (ratio de 2:1, rémifentanil : halothane), en ouvert, en groupe parallèle, réalisée chez 60 nourrissons et nouveau-nés âgés de 8 semaines ou moins (âge moyen de 5,5 semaines) avec un score ASA I ou II devant subir une pyloromyotomie, l'efficacité et la sécurité du rémifentanil (administré en perfusion continue à un débit initial de 0,4 µg/kg/min, avec ajout de doses supplémentaires ou modification du débit de perfusion si nécessaire) ont été comparées à celles de l'halothane (administré à une concentration de 0,4 % avec augmentation supplémentaire de la concentration si nécessaire). L'entretien de l'anesthésie a été réalisé par l'administration complémentaire d'un mélange oxygène (30 %)/protoxyde d'azote (N_2O) [70 %]. Le délai de récupération a été plus long dans le groupe rémifentanil par rapport au groupe halothane (non significatif).

Utilisation pour l'anesthésie intraveineuse totale (TIVA) - enfants âgés de 6 mois à 16 ans :

L'anesthésie intraveineuse totale avec le rémifentanil en chirurgie pédiatrique a été comparée à l'anesthésie par inhalation au cours de 3 études randomisées en ouvert. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Intervention chirurgicale	Age (années) (N)	Condition de l'étude (entretien)	Délai d'extubation (min), (Moyenne [Écart-type])
Chirurgie digestive sous-méso-colique/urologique	0,5-16 (120)	TIVA : propofol (5-10 mg/kg/h) + rémifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anesthésie par inhalation : sévoflurane (CAM 1-1,5) et rémifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Chirurgie ORL	4-11 (50)	TIVA : propofol (3 mg/kg/h) + rémifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Anesthésie par inhalation : mélange de desflurane (CAM 1,3) et protoxyde d'azote	9,4 (2,9) Non significatif
Chirurgie générale ou ORL	2-12 (153)	TIVA : rémifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 µg/kg/min)	Délais d'extubation comparables (basés sur des données limitées)
		Anesthésie par inhalation : mélange de sévoflurane (CAM 1-1,5) - protoxyde d'azote	

Dans l'étude portant sur la chirurgie abdominale basse/urologique visant à comparer rémifentanil/propofol avec rémifentanil/sévoflurane, une hypotension est survenue significativement plus fréquemment sous rémifentanil/sévoflurane, et une bradycardie a été observée significativement plus fréquemment sous rémifentanil/propofol. Dans l'étude portant sur la chirurgie ORL visant à comparer rémifentanil/propofol avec desflurane/protoxyde d'azote, un rythme cardiaque significativement plus élevé a été observé chez les sujets recevant desflurane/protoxyde d'azote par rapport à ceux recevant rémifentanil/propofol et par rapport aux valeurs initiales.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Élimination :

Après l'administration du rémifentanil aux doses recommandées, la demi-vie d'élimination effective varie de 3 à 10 minutes. Chez les jeunes adultes sains, la clairance moyenne du rémifentanil est de 40 ml/min/kg, le volume de distribution central de 100 ml/kg et le volume de distribution à l'état d'équilibre de 350 ml/kg.

Aux doses recommandées, les concentrations sanguines du rémifentanil sont proportionnelles à la dose administrée.

Absorption :

Pour chaque augmentation du débit de perfusion de 0,1 µg/kg/min, la concentration sanguine de rémifentanil s'accroît de 2,5 ng/ml. Le taux de liaison du rémifentanil aux protéines plasmatiques est voisin de 70 %.

Biotransformation :

Le rémifentanil est un dérivé morphinique, métabolisé par les estérases, notamment par des estérases non spécifiques du sang et des tissus. Le métabolisme du rémifentanil aboutit à la formation d'un métabolite, l'acide carboxylique, qui chez le chien est 4600 fois moins actif que le rémifentanil. Les études chez l'homme montrent que l'ensemble de l'activité pharmacologique est lié à la molécule mère. L'activité de ce métabolite n'a donc pas de conséquences cliniques. Chez les adultes sains, la demi-vie du métabolite est de 2 heures. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 95 % du métabolite principal du rémifentanil sont éliminés dans les urines, en 7 à 10 heures environ. Le rémifentanil n'est pas un substrat pour les cholinestérases plasmatiques (dont les pseudocholinestérases).

Passage transplacentaire et dans le lait maternel :

Les études menées sur le passage transplacentaire chez le rat et le lapin ont montré que les fœtus étaient exposés au rémifentanil et/ou à ses métabolites pendant leur croissance et leur développement. Chez le rat, les métabolites du rémifentanil passent dans le lait. Dans un essai clinique chez l'homme, la concentration de rémifentanil dans le sang fœtal était approximativement de 50 % de la concentration sanguine maternelle.

Le rapport entre les concentrations artérielle et veineuse du rémifentanil est approximativement de 30 % chez le fœtus, ce qui suggère l'existence d'un métabolisme du rémifentanil chez le nouveau-né.

Anesthésie pour chirurgie cardiaque :

La clairance du rémifentanil est réduite d'environ 20 % lors d'une circulation extracorporelle réalisée en hypothermie (28 °C).

La baisse de la température corporelle diminue la clairance d'élimination de 3 % par degré centigrade.

Insuffisance rénale :

L'état de la fonction rénale n'affecte pas la récupération rapide observée après une sédation et une analgésie sous rémifentanil.

Quel que soit le degré d'insuffisance rénale, la pharmacocinétique du rémifentanil n'est pas significativement modifiée chez ces patients, même après une administration allant jusqu'à 3 jours en unité de soins intensifs.

La clairance du métabolite acide carboxylique est diminuée chez les patients insuffisants rénaux. En unité de soins intensifs, les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère ont une concentration du métabolite acide carboxylique qui peut dépasser 250 fois celle du rémifentanil à l'état d'équilibre chez certains patients. Chez ces patients, les données cliniques disponibles montrent que l'accumulation du métabolite n'a pas d'effet morphinique cliniquement signifi-

catif même après une administration d'une perfusion de rémifentanil allant jusqu'à 3 jours. Il y a peu de données disponibles sur la tolérance et le profil pharmacocinétique du métabolite pour des perfusions de rémifentanil de plus de 3 jours chez les patients insuffisants rénaux.

Il n'est pas prouvé que le rémifentanil soit éliminé par dialyse.

L'hémodialyse permet d'éliminer au moins 30 % du métabolite acide carboxylique.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du rémifentanil est inchangée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en attente d'une transplantation hépatique, ou pendant la phase anhépatique de la transplantation hépatique. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère peuvent être un peu plus sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du rémifentanil. Ces patients nécessitent donc une surveillance étroite et la posologie du rémifentanil doit être adaptée à leurs besoins individuels.

Enfant :

La clairance moyenne et le volume de distribution à l'état d'équilibre du rémifentanil sont augmentés chez les plus jeunes enfants et diminuent ensuite pour atteindre les valeurs de l'adulte jeune vers 17 ans. La demi-vie d'élimination du rémifentanil n'est pas significativement différente chez le nouveau-né, comparativement à celle de l'adulte jeune. Les variations de l'effet analgésique après les modifications du débit de perfusion du rémifentanil devraient être rapides et similaires à celles observées chez l'adulte jeune. La pharmacocinétique du métabolite acide carboxylique chez les enfants de 2 à 17 ans est comparable à celle des adultes après ajustement en fonction du poids corporel.

Patient âgé :

La clairance du rémifentanil est légèrement réduite chez les patients âgés (de plus de 65 ans) par rapport à celle observée chez les jeunes patients. L'activité pharmacodynamique du rémifentanil augmente avec l'âge. Par comparaison aux sujets plus jeunes, la concentration efficace 50 (CE_{50}) nécessaire chez les patients âgés pour la formation d'ondes delta sur l'électroencéphalogramme (EEG) est réduite de 50 % ; par conséquent, les posologies initiales recommandées de rémifentanil doivent être réduites de moitié chez les personnes âgées, puis adaptées avec soin aux besoins de chaque individu.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

- Comme certains autres analogues du fentanyl, le rémifentanil induit des augmentations de la durée du potentiel d'action (DPA) au niveau des fibres de Purkinje isolées de chien. Aucun effet n'a été observé à la concentration de 0,1 µM (38 ng/ml). Des effets ont été observés à la concentration de 1 µM (377 ng/ml) avec un effet statistiquement significatif à la concentration de 10 µM (3770 ng/ml). Ces concentrations représentent respectivement 12 fois et 119 fois les concentrations les plus élevées obtenues pour la forme libre du produit (ou respectivement, 3 et 36 fois les concentrations sanguines totales les plus élevées obtenues) après administration de la dose thérapeutique maximale recommandée.
- Toxicité aiguë : les manifestations attendues d'intoxication par agonisme morphinique µ ont été observées chez la souris, le rat et le chien non ventilés, après l'administration d'une forte dose de rémifentanil injectée en bolus intraveineux. Dans ces études, l'espèce la plus sensible, le rat mâle, a survécu à l'administration d'une dose de 5 mg/kg. Des micro-hémorragies cérébrales provoquées par l'hypoxie, observées chez les chiens, ont été réversibles dans les 14 jours suivant l'arrêt de l'administration de rémifentanil.
- Toxicité à doses répétées :

  Des doses de rémifentanil administrées en bolus chez le rat et le chien non ventilés ont entraîné une dépression respiratoire pour l'ensemble des doses étudiées et des micro-hémorragies cérébrales réversibles chez le chien.

  Des investigations complémentaires ont montré que les micro-hémorragies résultaient de l'hypoxie et n'étaient pas spécifiques au rémifentanil.

  Les micro-hémorragies cérébrales n'ont pas été observées dans les études de perfusion chez le rat et le chien non ventilés car celles-ci ont été réalisées à des doses qui ne provoquaient pas de dépression respiratoire sévère.

  Les résultats des études précliniques font apparaître la dépression respiratoire et les séquelles associées comme étant la cause la plus probable des effets indésirables potentiellement sévères chez l'homme.

  L'administration intrathécale de l'excipient seul (glycine), chez le chien, provoque une agitation, une douleur, une incoordination et un dysfonctionnement des membres postérieurs. Ces effets sont considérés comme étant liés à la glycine. En raison du pouvoir tampon du sang plus important, de la dilution plus rapide dans la circulation sanguine et de la faible concentration en glycine dans la formulation d'Ultiva, l'administration intraveineuse du produit est sans conséquence clinique.
- Étude sur la fonction de reproduction :

  Le rémifentanil provoque une diminution de la fertilité chez le rat mâle, après une injection intraveineuse quotidienne, pendant au moins 70 jours. Une dose sans effet sur la fertilité n'a pas été mise en évidence.

  La fertilité chez le rat femelle n'est pas modifiée. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin.

  L'administration du rémifentanil chez la rate en fin de gestation ou durant l'allaitement n'a pas provoqué d'effet significatif sur la survie, le développement ou la reproduction de la génération F1 (1re génération).
- Génotoxicité :

  Le rémifentanil n'entraîne pas de réponse positive dans une série de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, à l'exception du test *in vitro* sur le lymphome TK de la souris qui s'est révélé positif avec activation métabolique.

  Les résultats du test sur le lymphome TK de la souris n'ayant pas été confirmés par les autres tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, le traitement par le rémifentanil n'est pas considéré comme présentant un risque génotoxique pour le patient.
- Carcinogénicité : aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ultiva doit être reconstitué et dilué uniquement avec les solutions injectables recommandées (cf Modalités manipulation/élimination).

Il ne doit pas être reconstitué, dilué ou mélangé avec du soluté injectable de Ringer lactate ou du soluté injectable de Ringer lactate glucosé à 5 %.

Ultiva ne doit pas être mélangé avec du propofol dans la même poche de perfusion avant administration.

Il n'est pas recommandé de perfuser Ultiva par la même tubulure que le sang, le sérum ou le plasma, car les estérases non spécifiques contenues dans les produits sanguins risquent d'hydrolyser le rémifentanil en son métabolite inactif.

Ultiva ne doit pas être mélangé avec d'autres spécialités pharmaceutiques avant son administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- poudre à 1 mg : 18 mois ;
- poudre à 2 mg : 2 ans ;
- poudre à 5 mg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution reconstituée :

La stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation et les conditions avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la reconstitution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Solution diluée :

Toutes les solutions diluées d'Ultiva pour injection ou perfusion doivent être utilisées immédiatement. Toute solution restante devra être jetée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ultiva doit être reconstitué par addition de 1 ml (Ultiva 1 mg), de 2 ml (Ultiva 2 mg) ou de 5 ml (Ultiva 5 mg) de solution injectable pour obtenir une solution reconstituée ayant une concentration en rémifentanil de 1 mg/ml. La solution reconstituée est limpide, incolore et pratiquement sans particule. Après reconstitution, examiner visuellement (si le conditionnement le permet) la solution pour les particules, la décoloration ou la détérioration du conditionnement. Jeter toute solution qui montre un quelconque défaut lié à ces trois paramètres. La solution reconstituée est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En mode manuel :

Après reconstitution, la solution d'Ultiva ne doit pas être administrée en l'état mais doit être diluée à des concentrations allant de 20 à 250 µg/ml (la dilution recommandée est de 50 µg/ml chez l'adulte et de 20 à 25 µg/ml chez l'enfant âgé de 1 an ou plus).

En mode AIVOC :

Après reconstitution, la solution d'Ultiva ne doit pas être administrée en l'état mais doit encore être diluée (la dilution recommandée est de 20 à 50 µg/ml).

La dilution sera fonction des caractéristiques techniques du matériel de perfusion et des besoins estimés pour le patient.

L'une des solutions injectables suivantes doit être utilisée pour la dilution :

- eau pour préparations injectables,
- solution de glucose à 5 % pour injection,
- solution glucosée (5 %) sodique (chlorure de sodium 0,9 %) pour injection,
- solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection,
- solution de chlorure de sodium à 0,45 % pour injection.

Après dilution, examiner visuellement la solution pour s'assurer que celle-ci est limpide, incolore et pratiquement sans particule, et que le conditionnement n'est pas détérioré. Jeter toute solution qui montre un quelconque défaut lié à ces trois paramètres.

Ultiva s'est révélé compatible avec les solutions pour injection intraveineuse suivantes lorsqu'il est injecté dans une tubulure en cours de perfusion :

- solution injectable de Ringer lactate,
- solution injectable de Ringer lactate glucosée à 5 %.

Ultiva s'est révélé compatible avec le propofol lorsqu'il est injecté dans une tubulure en cours de perfusion.

Les tableaux 6 à 11 sont des guides pour déterminer les débits de perfusion d'Ultiva en mode manuel.

Tableau 6 : Débits de perfusion d'Ultiva injectable (ml/kg/h)

Vitesse d'administration (µg/kg/min)	Débit de perfusion (ml/kg/h)			
	solution à 20 µg/ml (1 mg/50 ml)	solution à 25 µg/ml (1 mg/40 ml)	solution à 50 µg/ml (1 mg/20 ml)	solution à 250 µg/ml (10 mg/40 ml)
0,0125	0,038	0,03	0,015	non recommandé
0,025	0,075	0,06	0,03	non recommandé
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1	3	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2	6	4,8	2,4	0,48

Tableau 7 : Débits de perfusion d'Ultiva injectable (ml/h) pour une solution à 20 µg/ml

Débit de perfusion (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3	4,5	6	7,5	9
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9	11,25	13,5
0,1	1,5	3	6	9	12	15	18
0,15	2,25	4,5	9	13,5	18	22,5	27
0,2	3	6	12	18	24	30	36
0,25	3,75	7,5	15	22,5	30	37,5	45
0,3	4,5	9	18	27	36	45	54
0,35	5,25	10,5	21	31,5	42	52,5	63
0,4	6	12	24	36	48	60	72

Tableau 8 : Débits de perfusion d'Ultiva injectable (ml/h) pour une solution à 25 µg/ml

Débit de perfusion (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48

Tableau 9 : Débits de perfusion d'Ultiva injectable (ml/h) pour une solution à 50 µg/ml

Débit de perfusion (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3
0,05	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9
0,1	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
0,15	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18
0,2	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24
0,25	9	12	15	18	21	24	27	30
0,5	18	24	30	36	42	48	54	60
0,75	27	36	45	54	63	72	81	90
1	36	48	60	72	84	96	108	120
1,25	45	60	75	90	105	120	135	150
1,5	54	72	90	108	126	144	162	180
1,75	63	84	105	126	147	168	189	210
2	72	96	120	144	168	192	216	240

Tableau 10 : Débits de perfusion d'Ultiva injectable (ml/h) pour une solution à 250 µg/ml

Débit de perfusion (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,2	1,44	1,68	1,92	2,16	2,4
0,15	1,08	1,44	1,8	2,16	2,52	2,88	3,24	3,6
0,2	1,44	1,92	2,4	2,88	3,36	3,84	4,32	4,8
0,25	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
0,5	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
0,75	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18
1	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24
1,25	9	12	15	18	21	24	27	30
1,5	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36
1,75	12,6	16,8	21	25,2	29,4	33,6	37,8	42
2	14,4	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48

Le tableau 11 donne la correspondance entre les concentrations sanguines de rémifentanil en mode AIVOC et différents débits de perfusion en mode manuel à l'état d'équilibre.

Tableau 11 : Correspondance entre les concentrations sanguines cibles (ng/ml) de rémifentanil selon le modèle pharmacocinétique de Minto (1997) chez un patient pesant 70 kg, mesurant 1,70 m, âgé de 40 ans, de sexe masculin, et différents débits de perfusion (µg/kg/min) en mode manuel, à l'état d'équilibre

Débit de perfusion Ultiva (µg/kg/min)	Concentration sanguine de rémifentanil (ng/ml)
0,05	1,3
0,1	2,6
0,25	6,3
0,4	10,4
0,5	12,6
1	25,2
2	50,5

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 7 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).

AMM 3400956013944 (1996, RCP rév 31.05.17) 1 mg.
3400956014026 (1996, RCP rév 31.05.17) 2 mg.
3400956016495 (1996, RCP rév 31.05.17) 5 mg.

Mis sur le marché en 1997.

Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

ULTRALEVURE® 200 mg

Saccharomyces boulardii

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg : Boîte de 10 sous plaquette et flacon de 30.

COMPOSITION *p gélule*

*Saccharomyces boulardii** .... 200 mg

Excipients : stéarate de magnésium, lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), indigotine (E132).

Excipient à effet notoire : lactose.

* Cellules de levures.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

1 gélule à 200 mg par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau.

La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

La lyophilisation de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii*.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients porteurs d'un cathéter veineux central (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Chez l'enfant de plus de 6 ans, si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
- Il est recommandé de ne pas ouvrir les gélules dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée, du cathéter.

  En effet, il a été rapporté chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, même non traités par *S. boulardii*, de très rares cas de fongémie se traduisant le plus souvent par de la fièvre et des hémocultures positives à *Saccharomyces*.

  Dans tous les cas, ces incidents ont évolué favorablement après administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après ablation du cathéter.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

L'enfant de plus de 6 ans et l'adulte devront être informés de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau est de 2 litres) ;
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
  - en excluant certains apports, et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés ;
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

UltraLevure étant constitué de cellules vivantes se développant à 37 °C, ne pas le mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50 °C), glacé ou alcoolisé.

DC INTERACTIONS

Du fait de sa nature fongique, ne pas associer à un antifongique oral ou systémique.
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Système immunitaire :
- Très rarement : réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke), rougeurs, démangeaisons.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rarement : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison de la nature et de la pharmacocinétique du produit, aucun symptôme n'est à craindre lors de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Micro-organismes antidiarrhéiques, code ATC : A07FA02.
Flore de substitution.
L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale réitérée, *Saccharomyces boulardii* transite vivant dans le tube digestif sans le coloniser.
Saccharomyces boulardii disparaît rapidement des selles, 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400922096612 (1998, RCP rév 04.05.17) 10 gél.
3400937607407 (1998, RCP rév 04.05.17) 30 gél.
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ULTRA-LEVURE ® 100 mg

Saccharomyces boulardii

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable : Sachets, boîte de 20.

COMPOSITION *p sachet*

Saccharomyces boulardii .... 100 mg
Excipients : fructose, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, arôme tutti frutti.
Excipients à effet notoire : fructose, lactose.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation.
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.
2 sachets par jour, en 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Mélanger le contenu du sachet dans un verre d'eau.
La lyophilisation de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii* et permet sa mise en suspension rapide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients porteurs d'un cathéter veineux central (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte, si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
  - La prévention ou le traitement de la déshydratation se fera par soluté de réhydratation orale. Il est recommandé d'utiliser les solutés prévus à cet effet et de respecter les modalités de reconstitution et d'utilisation.
  - La concentration en Na^+ devra être comprise entre 30 et 60 mmol/l, les solutés à moindre teneur en sodium (30 mmol/l) étant réservés aux déshydratations peu sévères.
  - Un apport en chlore et en potassium est nécessaire afin de corriger les pertes digestives.
  - La concentration recommandée en glucose se situe entre 74 et 110 mmol/l.
  - L'adjonction de protéines hydrolysées ou d'acides aminés ne semble pas améliorer la réhydratation ni l'état nutritionnel.
  - Il est indispensable de proposer à l'enfant de boire très souvent, tous les ¼ d'heure, par exemple. A titre indicatif, le volume proposé de soluté de réhydratation orale doit être équivalent au poids perdu, soit 50 à 100 ml/kg pour une déshydratation de 5 à 10 % du poids du corps.
  - En cas de diarrhée sévère ou prolongée, de vomissement important ou de refus d'alimentation, une réhydratation par voie intraveineuse devra être envisagée.
- Il est recommandé de ne pas ouvrir les sachets dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée, du cathéter.
  En effet, il a été rapporté chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, même non traités par *S. boulardii*, de très rares cas de fongémie se traduisant le plus souvent par de la fièvre et des hémocultures positives à *Saccharomyces.*
  Dans tous les cas, ces incidents ont évolué favorablement après administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après ablation du cathéter.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'enfant de plus de 2 ans et l'adulte devront être informés de la nécessité de :
- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau est de 2 litres) ;
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
  - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacées ;
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

Ultra-Levure étant constitué de cellules vivantes se développant à 37 °C, ne pas le mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50 °C), glacé ou alcoolisé.

DC INTERACTIONS

Du fait de sa nature fongique, ne pas associer ce médicament à un antifongique oral ou systémique.
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Système immunitaire :
- Très rarement : réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke), rougeurs, démangeaisons.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rarement : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison de la nature et de la pharmacocinétique du produit, aucun symptôme n'est à craindre lors de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacologique : Micro-organismes antidiarrhéiques, code ATC : A07FA02.
L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale réitérée, *Saccharomyces boulardii* transite vivant dans le tube intestinal sans le coloniser.
Saccharomyces boulardii disparaît rapidement des selles, 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934379444 (1997, RCP rév 02.05.17).
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ULTRA-LEVURE ® 50 mg

Saccharomyces boulardii

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg : Flacons de 20 et de 50.

COMPOSITION *p gélule*

*Saccharomyces boulardii** .... 50 mg
Excipients : saccharose, stéarate de magnésium, lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171), dioxyde de soufre.
Excipients à effet notoire : saccharose, lactose.
* Cellules de levures.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation.
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
4 gélules par 24 heures, en deux prises.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau.
La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.
La lyophilisation de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii.*

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients porteurs d'un cathéter veineux central (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Chez l'enfant de plus de 6 ans : si, au bout de 2 jours de traitement, la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.
- Il est recommandé de ne pas ouvrir les gélules dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée, du cathéter. En effet, il a été rapporté chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, même non traités par *S.boulardii*, de très rares cas de fongémie se traduisant le plus souvent par de la fièvre et des hémocultures positives à Saccharomyces.
  Dans tous les cas, ces incidents ont évolué favorablement après administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après ablation du cathéter.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'enfant de plus de 6 ans et l'adulte devront être informés de la nécessité de :
- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau est de 2 litres) ;
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
  - en excluant certains apports, et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés ;
  - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

Ultra-levure étant constitué de cellules vivantes se développant à 37 °C, ne pas le mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50 °C), glacé ou alcoolisé.

DC INTERACTIONS

Du fait de sa nature fongique, ne pas associer à un antifongique oral ou systémique.
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est attendue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Système immunitaire :
- Très rarement : réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke), rougeurs, démangeaisons.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rarement : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison de la nature et de la pharmacocinétique du produit, aucun symptôme n'est à craindre lors de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Micro-organismes antidiarrhéiques, code ATC : A07FA02.
Flore de substitution.
L'efficacité clinique de ce médicament dans le traitement des diarrhées n'a pas été documentée par des essais contrôlés.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale réitérée, *Saccharomyces boulardii* transite vivant dans le tube digestif sans le coloniser.
Saccharomyces boulardii disparaît rapidement des selles, 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931100195 (1995, RCP rév 04.05.17) 20 gél.
3400932598854 (1995, RCP rév 04.05.17) 50 gél.
Non remb Séc soc.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ULTRAPROCT ®

fluocortolone, cinchocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suppositoire : Boîte de 10, sous plaquettes thermosoudées.
Pommade rectale : Tube de 30 g.

COMPOSITION

Suppositoire :	*p suppos*
Fluocortolone (DCI) triméthylacétate	0,612 mg
Fluocortolone (DCI) caproate	0,630 mg
Cinchocaïne (DCI) chlorhydrate	1 mg

Excipients : glycérides hémisynthétiques solides.

Pommade :	*p tube*
Fluocortolone (DCI) triméthylacétate	27,54 mg
Fluocortolone (DCI) caproate	28,35 mg
Cinchocaïne (DCI) chlorhydrate	150 mg

Excipients : monoricinoléate de polyéthylèneglycol 400, huile de ricin hydrogénée, alcool de cire (octyl 2-dodécanol), parfum de citrus rose (huiles essentielles de bergamote, d'orange, de rose, de géranium et de citronnelle, cétones, aldéhydes et esters aliphatiques et aromatiques), huile de ricin.
Excipients à effet notoire : huile de ricin, huile de ricin hydrogénée.

DC INDICATIONS

Manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Suppositoire : 1 suppositoire par jour (en cas de crise aiguë, 2 à 3 le premier jour).
Pommade rectale : 1 ou 2 applications par jour en couche mince (en cas de crise aiguë, 3 ou 4 le premier jour).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Pommade rectale : Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique de la maladie anale.
- Le traitement doit être de courte durée.
  Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, il doit être interrompu et un examen proctologique est indispensable.
- Dues à la présence de fluocortolone : ce traitement n'est pas indiqué dans les maladies anales d'origine bactérienne, mycosique, virale ou parasitaire en l'absence de traitement anti-infectieux spécifique.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

En cas d'utilisation prolongée d'Ultraproct (supérieure à 4 semaines), l'apparition de symptômes locaux tels que l'atrophie cutanée ne peut pas être exclue.
Des réactions allergiques cutanées peuvent se produire dans de rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Selon les résultats des études de toxicité aiguë avec les esters de fluocortolone et le chlorhydrate de cinchocaïne, aucun risque d'intoxication aiguë n'est attendu à la suite d'une seule administration rectale ou périanale d'Ultraproct, même en cas de surdosage accidentel. En cas d'ingestion accidentelle du produit (par exemple quelques suppositoires ou quelques grammes de pommade), ce sont surtout les effets systémiques du chlorhydrate de cinchocaïne qui sont attendus. Ces effets, dépendant de la dose ingérée, peuvent se manifester par des troubles sévères de type cardiovasculaire (dépression de la fonction cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque) et des troubles du système nerveux central (convulsions, détresse respiratoire).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Topique en proctologie (code ATC : C05AX).
La fluocortolone est un corticoïde anti-inflammatoire et anti-allergique. La présence de deux esters permet d'obtenir une activité à la fois rapide et prolongée.
Cette activité est complétée par la présence d'un anesthésique local, le chlorhydrate de cinchocaïne.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du suppositoire : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière. A conserver entre + 2 °C et + 8 °C.
Durée de conservation de la pommade rectale : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931101437 (1968/88, RCP rév 09.05.17) suppos.
3400931391708 (1968/91, RCP rév 12.05.17) pom.
Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

ULTRAVIST ® 370

(370 mg d'iode par ml)
iopromide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution aqueuse injectable (limpide, incolore à jaune pâle) :
Flacons de 20 ml, de 50 ml, de 100 ml, de 150 ml et de 200 ml, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10.
Flacons monodoses de 100 ml et de 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad ® Stellant ® incluant 1 seringue vide de 200 ml [polyéthylène téréphtalate] + raccord spiralé [PVC/polycarbonate/polypropylène] + microperfuseur de remplissage + 1 cathéter de sécurité à ailettes IV 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel], boîtes unitaires.
Solution injectable en seringue préremplie pour injecteur automatique (limpide, incolore à jaune pâle) : Seringue de 150 ml avec nécessaire d'administration incluant 1 raccord spiralé [PVC/polycarbonate/polypropylène] + 1 cathéter de sécurité à ailettes IV 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel], boîte unitaire.

COMPOSITION	*par ml de flacon*	*seringue*
Iopromide (DCI)	769 mg	768,86 mg

Excipients (communs) : trométamol, calcium édétate de sodium (seringue), calciédétate de sodium dihydraté (flacon), acide chlorhydrique à 10 %, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (flacon).
Teneur en iode :
- par ml : 370 mg,
- par flacon de 20 ml : 7,4 g,
- par flacon de 50 ml : 18,5 g,
- par flacon de 100 ml : 37 g,
- par flacon de 150 ml : 55,5 g,
- par flacon de 200 ml : 74 g.
- par seringue préremplie de 150 ml : 55,5 g.

Viscosité à 20 °C : 20,1 cP.
Viscosité à 37 °C : 9,5 cP.
Osmolalité à 37 °C : 774 ± 8 mOsm/kg H_2O.
pH (seringue préremplie) : 6,5 à 8.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
- Urographie intraveineuse.
- Tomodensitométrie.
- Angiographie par voie artérielle et veineuse.
- Aortographie par voie artérielle.
- Coronaroventriculographie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie injectable.
La posologie est variable selon le type d'examen envisagé.

POSOLOGIE :
La solution portée à température corporelle avant administration est mieux tolérée et peut être injectée plus facilement en raison de la viscosité réduite.

Ultravist 370 en flacon :
En urographie :
Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du sujet, qui doit être à jeun, sans restriction hydrique.
- Nouveau-né (< 1 mois) : 1,2 g iode/kg soit 3,2 ml/kg.
- Enfant (1 mois à 2 ans) : 1,0 g iode/kg soit 2,7 ml/kg.
- Enfant (2 à 11 ans) : 0,5 g iode/kg soit 1,4 ml/kg.
- Adolescent et adulte : 0,3 g iode/kg soit 0,8 ml/kg.

En angiographie numérisée :
Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. La dose ne doit pas être supérieure à 4-5 ml/kg en injection itérative sans dépasser 100 ml par injection.
- Aortographie thoracique : 50 à 80 ml.
- Angiographie cardiaque :
  - ventriculaire : 40 à 70 ml ;
  - intracoronaire : 5 à 8 ml.

La vitesse d'injection est fonction du type d'examen.
Pour éviter tout risque d'incompatibilité, aucune autre médication ne doit être injectée dans le flacon.
Le flacon et le nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) sont destinés à un seul patient pour usage unique.

Ultravist 370 en seringue préremplie pour injecteur automatique :

	Volume moyen par injection (ml/kg)	Volume total maximal par patient [ml/kg] (en injection itérative)
*Urographie **		
Nouveau-né (< 1 mois)	3,2 (soit 1,2 g iode/kg)	-
Enfant (1 mois à 2 ans)	2,7 (soit 1,0 g iode/kg)	-
Enfant (2 à 11 ans)	1,4 (soit 0,5 g iode/kg)	-
Adolescent et adulte	0,8 (soit 0,3 g iode/kg)	-

* Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du sujet, qui doit être à jeun sans restriction hydrique.

	Volume moyen par injection [ml] (sans dépasser 100 ml par injection)	Volume total maximal par patient [ml/kg] (en injection itérative)
Angiographie		
Aortographie thoracique	50-80	4-5
Angiographie cardiaque ventriculaire	40-70	4-5
Angiographie cardiaque intracoronaire	5-8	4-5

La posologie et la vitesse d'injection sont fonction du type d'examen.
Pour éviter tout risque d'incompatibilité, aucune autre médication ne doit être injectée dans la même seringue préremplie pour injecteur automatique.
La seringue préremplie pour injecteur automatique et le nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) sont destinés à un seul patient pour usage unique.

Ultravist 370 en flacon et en seringue préremplie pour injecteur automatique :
Nouveau-nés (< 1 mois) et enfants (1 mois-2 ans) :
Les jeunes enfants (< 1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sensibles au déséquilibre électrolytique et aux altérations hémodynamiques. Une attention doit être portée sur la dose de solution à administrer, la performance technique de la procédure radiologique et l'état du patient.
Patients avec un trouble de la fonction rénale :
L'iopromide étant excrété presque exclusivement par voie rénale sous forme inchangée, son élimination est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale préexistante et afin de ne pas rajouter un risque de trouble rénal lié à l'administration d'un produit de contraste, la dose la plus faible possible doit être utilisée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Instructions d'utilisation :
Le nécessaire d'administration, lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire, est fourni uniquement en vue de l'administration d'Ultravist et doit être employé conformément aux recommandations et à la signalétique du fabricant.
Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des matériaux entrant dans sa composition :
- Flacon : seringue (polyéthylène teréphtalate) ; raccord spiralé (PVC/polycarbonate/polypropylène) ; microperfuseur de remplissage ; cathéter de sécurité à ailettes IV. 20G (canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel).
- Seringue préremplie : raccord spiralé (PVC/polycarbonate/polypropylène) ; cathéter de sécurité à ailettes IV. 20G (canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel) ; cathéter droit IV. 20G (canule éthylène tétrafluoroéthylène + $BaSO_4$/aiguille acier inoxydable).

L'administration de produit de contraste doit être réalisée par du personnel qualifié disposant d'un équipement et de procédures adaptés.
Toutes les injections de produit de contraste doivent être réalisées en utilisant une technique stérile.
Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur (de type MEDRAD ® Stellant ® pour la seringue préremplie) en respectant les instructions du fabricant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée à l'injection d'Ultravist (cf Effets indésirables).
- Thyréotoxicose manifeste.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :
Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
- L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
- Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales.
- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mises en garde :
Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant se traduire par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées, et pouvant même mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent irrégulières et imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.
Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- Toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.
- Action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.
- Allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie).
- Réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction (incluant des réactions sévères) lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé, et sont donc considérés comme sujets à risque. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est donc nécessaire.
Le risque de réactions d'hypersensibilité est également augmenté en cas :
- d'antécédents d'asthme bronchique (cf Précautions d'emploi : Asthme) ;
- d'antécédents de troubles allergiques.

Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires ont un risque accru de présenter une évolution sérieuse ou fatale lors d'une réaction d'hypersensibilité sévère. Les patients sous bêtabloquants sujets à de telles réactions peuvent être résistants aux effets des traitements bêta-agonistes (cf Interactions).
Produits de contraste iodés et thyroïde (cf Précautions d'emploi : Dysthyroïdie) :
Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.
En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Précautions d'emploi :
Intolérance au produit de contraste iodé :
Avant l'examen :
- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé, asthme, allergie nécessitant un traitement médicamenteux). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.
Les tests de sensibilité utilisant de petites doses test de produit de contraste ne sont pas recommandés car ils n'ont pas de valeur prédictive. De plus, de tels tests ont occasionnellement mené à des réactions d'hypersensibilité graves, voire même fatales.
Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
- Une surveillance médicale.
- Le maintien d'une voie d'abord veineuse.
- La mise à disposition de mesures d'urgence pour tous les patients.

Après l'examen :
- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :
Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes :
- Identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, sujets ayant une polyurie, une oligurie, une hyperuricémie, nouveau-nés, nourrissons, enfants, sujets âgés et/ou athéromateux, sujets ayant reçu des doses répétées ou importantes de produit de contraste.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale). Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide.
- Respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie.
  Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale.
  Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée.
  En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés, quel que soit le degré de leur insuffisance rénale, peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.
Insuffisance hépatique :
Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale

chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est nécessaire chez les patients porteurs de goitre ou ayant une hyperthyroïdie connue ou suspectée car il existe un risque de poussée d'hyperthyroïdie et de crise de thyréotoxicose chez ces patients. Il peut être nécessaire de tester la fonction thyroïdienne avant administration d'Ultravist et/ou d'administrer un traitement préventif thyréostatique chez les patients ayant une hyperthyroïdie connue ou suspectée.

Chez les nouveau-nés, particulièrement ceux nés avant terme, exposés à Ultravist durant la grossesse de leur mère ou en période néonatale, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne étant donné qu'une exposition à un excès d'iode peut causer une hypothyroïdie et nécessiter la mise en place d'un traitement adapté.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Troubles du système nerveux central :

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

- En raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice).
- En cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Les complications neurologiques sont plus fréquentes lors des angiographies cérébrales et des procédures qui s'y rapportent.

Les facteurs qui augmentent la perméabilité de la barrière hématoencéphalique facilitent le passage du produit de contraste dans le tissu cérébral ce qui peut entraîner des réactions du SNC.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produits de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pour diminuer l'état d'anxiété de tels patients.

Événements thromboemboliques :

Une des propriétés des produits de contraste non ioniques est leur faible interférence avec les fonctions physiologiques normales. En conséquence, le produit de contraste non ionique a moins d'activités anticoagulantes in vitro qu'un produit de contraste ionique. De nombreux facteurs en plus du produit de contraste, tels que la durée de la procédure, le nombre d'injections, le matériel utilisé (cathéter, seringue), l'état du patient (maladie), et les traitements concomitants peuvent contribuer au développement d'événements thromboemboliques.

En conséquence, lorsqu'une procédure de cathétérisation vasculaire est effectuée, il faut en tenir compte et porter une attention particulière à la technique angiographique, rincer le cathéter fréquemment avec du liquide physiologique (si possible avec l'ajout d'héparine) et réduire la durée de la procédure afin de minimiser le risque de thrombose et d'embolie lié à celle-ci.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Metformine : chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë ou une maladie rénale chronique sévère, l'élimination des biguanides peut être réduite conduisant à une accumulation et au développement d'une acidose lactique. Comme l'utilisation d'Ultravist peut mener à une insuffisance rénale ou à une aggravation d'une insuffisance rénale, les patients traités avec de la metformine peuvent avoir un risque augmenté de développer une acidose lactique tout particulièrement ceux ayant une insuffisance rénale préexistante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Précautions d'emploi - Insuffisance rénale). Sur la base des analyses de la fonction rénale, la nécessité d'interrompre l'administration de metformine doit être envisagée.
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels ; le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction retardée aux produits de contraste en cas de traitement antérieur (pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines) par l'interleukine 2 : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte n'ont pas été conduites.

Embryotoxicité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Fœtotoxicité :

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée.

Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

Mutagénicité et fertilité :

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et postnatal.

ALLAITEMENT :

La tolérance d'Ultravist chez les enfants allaités n'a pas été étudiée. Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables.

Pour le nourrisson, il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données de tolérance d'Ultravist sont issues des études cliniques sur plus de 3900 patients, des études post-marketing sur plus de 74 000 patients ainsi que de la notification spontanée et de la littérature scientifique.

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées (⩾ 4 %) chez les patients recevant Ultravist sont les maux de tête, nausées et vasodilatation.

Les réactions indésirables les plus graves (cas rapportés fatals ou ayant mis en jeu le pronostic vital) chez les patients recevant Ultravist sont : choc anaphylactoïde, arrêt respiratoire, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé, asthme, coma, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, convulsions, arythmie, arrêt cardiaque, ischémie myocardiale, infarctus du myocarde, troubles cardiaques, bradycardie, cyanose, hypotension, choc, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire et fausse-route.

Les effets indésirables observés avec Ultravist sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le terme MedDRA le plus approprié a été utilisé pour décrire un certain type de réaction et ses synonymes ou les pathologies liées.

Système organe classe	
Fréquence	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité/réaction anaphylactoïde (ex : choc anaphylactoïde *, arrêt respiratoire *, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé, œdème du visage, œdème de la langue *, spasme laryngé *, spasme pharyngé *, asthme *, conjonctivite *, augmentation de la sécrétion lacrymale *, éternuement, toux, œdème des muqueuses, rhinite *, enrouement *, irritation de la gorge *, urticaire, prurit, angio-œdème)
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Crise thyrotoxique, troubles thyroïdiens
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	État de confusion, agitation
Rare	Anxiété
Fréquence indéterminée	Hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie
Peu fréquent	Réactions vasovagales, paresthésie/hypoesthésie, somnolence
Fréquence indéterminée	Coma, ischémie cérébrale, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral[(a)], convulsions, perte de vision transitoire[(a)], perte de conscience, amnésie, tremblement, troubles du langage, paralysie, parésie
Affections oculaires	
Fréquent	Trouble de la vision/vision floue
Fréquence indéterminée	Photophobie, cécité transitoire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent	Douleur dans la poitrine, gêne thoracique
Peu fréquent	Arythmie
Rare	Arrêt cardiaque, ischémie myocardique, palpitations
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie, cyanose
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, vasodilatation
Peu fréquent	Hypotension
Fréquence indéterminée	Choc, événements thromboemboliques[(a)], vasospasme[(a)]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire, fausse-route
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale
Fréquence indéterminée	Dysphagie, hypersalivation, augmentation du volume des glandes salivaires, pancréatite[(b)], diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, rash, érythème, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Syndrome de compression des loges musculaires en cas d'extravasation[(a)]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale[(a)], insuffisance rénale aiguë[(a)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur, réactions au site d'injection (douleur, œdème), sensation de chaleur
Peu fréquent	Œdème
Fréquence indéterminée	Malaises, frissons, pâleur, réactions au site d'injection (chaleur, inflammation, lésions des tissus mous en cas d'extravasation)
Investigations	
Fréquence indéterminée	Fluctuation de la température corporelle, créatininémie augmentée, enzymes pancréatiques augmentées[(b)]

* Identifié uniquement lors de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée).

a) Injection intravasculaire uniquement.

b) Rapportés avec l'utilisation pour la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP).

La majorité des réactions après myélographie ou utilisation dans les cavités du corps apparaît plusieurs heures après l'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, les symptômes peuvent inclure un déséquilibre en électrolytes et en fluides, une insuffisance rénale, des complications cardiovasculaires et pulmonaires.

La perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée et une surveillance des fonctions vitales doit être effectuée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste, code ATC : V08AB05.

Produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique, de basse osmolalité, injectable par voie intravasculaire pour examen radiologique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie vasculaire, il se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique.

Il est éliminé par voie rénale (filtration glomérulaire sans résorption, ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée.

La faible osmolalité des solutions, en réduisant la dilution osmotique et la diurèse osmotique, permet une bonne visualisation du système vasculaire et de l'appareil urinaire.

En cas d'insuffisance rénale, une élimination rénale hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. La substance est dialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :

Les études de toxicité systémique par administration quotidienne IV n'ont pas mis en évidence d'effets pouvant s'opposer à l'administration à des fins diagnostiques d'Ultravist à l'homme.

Potentiel génotoxique, tumorigénicité :

Les études de génotoxicité menées sur des bactéries et des levures n'ont pas mis en évidence de mutations ponctuelles. Si l'on considère les études conduites avec des produits de structure proche de celles des produits de contraste, il est peu probable qu'Ultravist induise des mutations chromosomiques.

Compte tenu de l'absence d'effet génotoxique, de l'absence de transformation métabolique, de l'absence de toxicité sur les tissus à prolifération rapide et de l'administration unique du produit, le risque d'effet tumorigène chez l'homme est très improbable.

Tolérance locale, sensibilisation :

Les études de tolérance après administration paraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, par cathétérisation aortique ainsi que par voie intraveineuse n'indiquent pas de risque d'effets indésirables locaux tant au niveau des vaisseaux sanguins qu'au niveau des tissus paraveineux chez l'homme.

Les études de sensibilisation par contact se sont révélées négatives.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon :

Durée de conservation : 4 ans.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Seringue préremplie :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ultravist est une solution prête à l'emploi limpide, incolore à jaune pâle en flacon monodose ou en seringue préremplie pour injecteur automatique.

Il est recommandé de porter la solution à température du corps avant utilisation (cf Posologie/Mode d'administration).

Étant donné qu'Ultravist est une solution fortement concentrée, une cristallisation (apparence laiteuse/trouble, sédiment dans le fond, cristaux en surface) peut apparaître très rarement.

La solution ne doit pas être utilisée en cas de coloration importante, de présence de particules ou de mauvais état du flacon ou de la seringue préremplie pour injecteur automatique.

Tout produit de contraste restant après un examen ainsi que tout nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) ayant servi doivent être jetés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933090630 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 20 ml.
3400955920403 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 20 ml.
3400933090869 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 50 ml.
3400955920571 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 50 ml.
3400933091002 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 100 ml.
3400955920632 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 100 ml.
3400937603843 (2001, RCP rév 11.04.17) 1 fl 150 ml.
3400956384921 (2001, RCP rév 11.04.17) 10 fl 150 ml.
3400933091170 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 200 ml.
3400955920861 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 200 ml.
3400927799211 (2014, RCP rév 11.04.17) 1 fl 100 ml + nécessaire.
3400927799389 (2014, RCP rév 11.04.17) 1 fl 150 ml + nécessaire.
3400927637131 (2009, RCP rév 12.04.17) 1 ser 150 ml + nécessaire.

Prix : 9,89 € (1 flacon de 20 ml).
25,47 € (1 flacon de 50 ml).
44,81 € (1 flacon de 100 ml).

65,49 € (1 flacon de 150 ml).
86,15 € (1 flacon de 200 ml).
44,81 € (1 fl de 100 ml + néc).
65,49 € (1 fl de 150 ml + néc).
65,49 € (1 seringue de 150 ml + néc).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect (sauf flacon de 150 ml).
Modèles hospitaliers : Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (nº vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

ULTRAVIST ® 300
(300 mg d'iode par ml)
iopromide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution aqueuse injectable (limpide, incolore à jaune pâle) *:*
Flacons monodoses de 20 ml, de 50 ml, de 100 ml et de 150 ml, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers : Flacons de 20 ml, de 50 ml, de 100 ml, de 150 ml et de 200 ml, boîtes de 10.
Flacons monodoses de 100 ml et de 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad ® Stellant ® incluant 1 seringue vide de 200 ml [polyéthylène téréphtalate] avec raccord spiralé [PVC/polycarbonate/polypropylène] et microperfuseur de remplissage + 1 cathéter de sécurité à ailettes IV 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel], boîtes unitaires.
Solution injectable en seringue préremplie pour injecteur automatique (limpide, incolore à jaune pâle) *:* Seringue de 150 ml avec nécessaire d'administration incluant 1 raccord spiralé [PVC/polycarbonate/polypropylène] + 1 cathéter de sécurité à ailettes IV 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel], boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Iopromide (DCI) .... 623,4 mg
Excipients (communs) : trométamol, calcium édétate de sodium (seringue), calciédétate de sodium dihydraté (flacon), acide chlorhydrique à 10 %, eau pour préparations injectables ; hydroxyde de sodium (flacon).
Teneur en iode :
- par ml : 300 mg,
- par flacon de 10 ml : 3 g,
- par flacon de 20 ml : 6 g,
- par flacon de 50 ml : 15 g,
- par flacon de 100 ml : 30 g,
- par flacon de 150 ml : 45 g,
- par flacon de 200 ml : 60 g,
- par seringue préremplie de 150 ml : 45 g.

Viscosité à 20 °C : 8,7 cP.
Viscosité à 37 °C : 4,6 cP.
Osmolalité à 37 °C : 607 ± 7 mOsm/kg H_2O.
pH (seringue préremplie) : 6,5 à 8.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
- Angiographie par voie artérielle.
- Artériographie des membres inférieurs.
- Artériographie cérébrale.
- Cavernographie.
- Arthrographie.
- Tomodensitométrie.
- Artériographie numérisée de la crosse aortique.
- Angiocardiographie infantile.
- Hystérosalpingographie.
- Opacification de l'appareil digestif.
- Phlébographie des membres inférieurs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie injectable.
La posologie est variable selon le type d'examen envisagé.

POSOLOGIE :

Ultravist 300 en flacon :
En angiographie numérisée :
Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 ml/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection.
Artériographie :
- Extrémités supérieures : 8 à 12 ml.
- Extrémités inférieures : 20 à 30 ml.

Artériographie cérébrale : 1 à 2 ml/kg.
Angiographie de la crosse aortique : 50 à 80 ml.
Angiographie sélective : 6 à 15 ml.
Aortographie abdominale : 40 à 60 ml.
Phlébographie :
- Extrémités supérieures : 15 à 30 ml.
- Extrémités inférieures : 30 à 60 ml.

La vitesse d'injection est fonction du type d'examen.
La solution chauffée à température corporelle avant administration est mieux tolérée et peut être injectée plus facilement en raison de la viscosité réduite.
Pour éviter tout risque d'incompatibilité, aucune autre médication ne doit être injectée dans le flacon.
Le flacon et le nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) sont destinés à un seul patient pour usage unique.

Ultravist 300 en seringue préremplie pour injecteur automatique :

	Volume moyen par injection [mL] (sans dépasser 100 ml par injection)	Volume total maximal par patient (en injection itérative) mL/kg
Artériographie par voie intra-artérielle		
Membres supérieurs	8-12 ml	4-5 ml/kg
Membres inférieurs	20-30 ml	4-5 ml/kg
Crosse aortique	50-80 ml	4-5 ml/kg
Aorte abdominale	40-60 ml	4-5 ml/kg
Angiographie sélective d'une artère	6-15 ml	4-5 ml/kg

	Volume moyen par injection [mL/kg] (sans dépasser 100 ml par injection)	Volume total maximal par patient (en injection itérative) mL/kg
Artériographie par voie intra-artérielle		
Artères cérébrales	1-2 ml/kg	4-5 ml/kg

	Volume moyen par injection [mL] (sans dépasser 100 ml par injection)	Volume total maximal par patient (en injection itérative) mL/kg
Phlébographie		
Veine du membre supérieur	15-30 ml	4-5 ml/kg
Veine du membre inférieur	30-60 ml	4-5 ml/kg

La posologie et la vitesse d'injection sont fonction du type d'examen.
La solution portée à température corporelle avant administration est mieux tolérée et peut être injectée plus facilement en raison de la viscosité réduite.
Pour éviter tout risque d'incompatibilité, aucune autre médication ne doit être injectée dans la même seringue préremplie pour injecteur automatique.
La seringue préremplie pour injecteur automatique et le nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) sont destinés à un seul patient pour usage unique.

Ultravist 300 en flacon et en seringue préremplie pour injecteur automatique :
Nouveau-nés (< 1 mois) et les enfants (1 mois - 2 ans) :
Les jeunes enfants (< 1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sensibles au déséquilibre électrolytique et aux altérations hémodynamiques. Une attention doit être portée sur la dose de solution à administrer, la performance technique de la procédure radiologique et l'état du patient.
Patients avec un trouble de la fonction rénale :
L'iopromide étant excrété presque exclusivement par voie rénale sous forme inchangée, son élimination est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale préexistante et afin de ne pas rajouter un risque de trouble rénal lié à l'administration d'un produit de contraste, la dose la plus faible possible doit être utilisée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Instructions d'utilisation :
Le nécessaire d'administration, lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire, est fourni uniquement en vue de l'administration d'Ultravist et doit être employé conformément aux recommandations et à la signalétique du fabricant.
Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des matériaux entrant dans sa composition :
- Flacon : seringue (polyéthylène téréphtalate) ; raccord spiralé (PVC/polycarbonate/polypropylène) ; microperfuseur de remplissage ; cathéter de sécurité à ailettes IV. 20G (canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel).
- Seringue préremplie : raccord spiralé (PVC/polycarbonate/polypropylène) ; cathéter de sécurité à ailettes IV. 20G (canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable chrome-nickel) ; cathéter droit IV. 20G (canule éthylène tétrafluoroéthylène + $BaSO_4$/aiguille acier inoxydable).

L'administration de produit de contraste doit être réalisée par du personnel qualifié disposant d'un équipement et de procédures adaptés.
Toutes les injections de produit de contraste doivent être réalisées en utilisant une technique stérile.
Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur (de type MEDRAD ® Stellant ® pour la seringue préremplie) en respectant les instructions du fabricant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée à l'injection d'Ultravist (cf Effets indésirables).
- Thyréotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :
Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :
- L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
- Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales.
- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mises en garde :
Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant se traduire par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées, et pouvant même mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent irrégulières et imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.
Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- Toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.
- Action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.
- Allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie).
- Réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction (incluant des réactions sévères) en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé, et sont donc considérés comme sujets à risque. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est donc nécessaire.
Le risque de réactions d'hypersensibilité est également augmenté en cas :
- d'antécédents d'asthme bronchique (cf ci-après : Asthme) ;
- d'antécédents de troubles allergiques.

Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires ont un risque accru de présenter une évolution sérieuse ou fatale lors d'une réaction d'hypersensibilité sévère.
Les patients sous bêtabloquants sujets à de telles réactions peuvent être résistants aux effets des traitements bêta-agonistes (cf Interactions).
Produits de contraste iodés et thyroïde (cf ci-dessous : Dysthyroïdie) :
Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Précautions d'emploi :
Intolérance au produit de contraste iodé :
Avant l'examen :
- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé, asthme, allergie nécessitant un traitement médicamenteux). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.
Les tests de sensibilité utilisant de petites doses test de produit de contraste ne sont pas recommandés car ils n'ont pas de valeur prédictive. De plus, de tels tests ont occasionnellement mené à des réactions d'hypersensibilité graves voire même fatales.
Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
- Une surveillance médicale.
- Le maintien d'une voie d'abord veineuse.
- la mise à disposition de mesures d'urgences pour tous les patients.

Après l'examen :
- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :
Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes :
- Identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, sujets ayant une polyurie, une oligurie, une hyperuricémie, nouveau-nés, nourrissons, enfants, sujets âgés et/ou athéromateux, sujets ayant reçu des doses répétées ou importantes de produit de contraste.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide.
- Respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie.
  Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale.
  Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée.
  En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés, quel que soit le degré de leur insuffisance rénale, peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.
Insuffisance hépatique :
Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.
Asthme :
L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.
Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.
Dysthyroïdie :
Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est nécessaire chez les patients porteurs de goitre ou ayant une hyperthyroïdie connue ou suspectée car il existe un risque de poussée d'hyperthyroïdie et de crise de thyréotoxicose chez ces patients. Il peut être nécessaire de tester la fonction thyroïdienne avant administration d'Ultravist et/ou d'administrer un traitement préventif thyréostatique chez les patients ayant une hyperthyroïdie connue ou suspectée.
Chez les nouveau-nés, particulièrement ceux nés avant terme, exposés à Ultravist durant la grossesse de leur mère ou en période néonatale, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne étant donné qu'une exposition à un excès d'iode peut causer une hypothyroïdie et nécessiter la mise en place d'un traitement adapté.
Maladies cardiovasculaires sévères :
En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.
Troubles du système nerveux central :
Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :
- En raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice).
- En cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Les complications neurologiques sont plus fréquentes lors des angiographies cérébrales et des procédures qui s'y rapportent.

Les facteurs qui augmentent la perméabilité de la barrière hématoencéphalique facilitent le passage du produit de contraste dans le tissu cérébral ce qui peut entraîner des réactions du SNC.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produits de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pour diminuer l'état d'anxiété de tels patients.

Événements thromboemboliques :

Une des propriétés des produits de contraste non ioniques est leur faible interférence avec les fonctions physiologiques normales. En conséquence, le produit de contraste non ionique a moins d'activités anticoagulantes in vitro qu'un produit de contraste ionique. De nombreux facteurs en plus du produit de contraste, tels que la durée de la procédure, le nombre d'injections, le matériel utilisé (cathéter, seringue), l'état du patient (maladie), et les traitements concomitants peuvent contribuer au développement d'événements thromboemboliques.

En conséquence, lorsqu'une procédure de cathétérisation vasculaire est effectuée, il faut en tenir compte et porter une attention particulière à la technique angiographique, rincer le cathéter fréquemment avec du liquide physiologique (si possible avec l'ajout d'héparine) et réduire la durée de la procédure afin de minimiser le risque de thrombose et d'embolie lié à celle-ci.

Mises en garde et précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable :

Spécialité injectable par voie intra-utérine :

- Précautions d'emploi :
  Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
  En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée, qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Metformine : chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë ou une maladie rénale chronique sévère, l'élimination des biguanides peut être réduite conduisant à une accumulation et au développement d'une acidose lactique. Comme l'utilisation d'Ultravist peut mener à une insuffisance rénale ou à une aggravation d'une insuffisance rénale, les patients traités avec de la metformine peuvent avoir un risque augmenté de développer une acidose lactique tout particulièrement ceux ayant une insuffisance rénale préexistante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Précautions d'emploi - Insuffisance rénale). Sur la base des analyses de la fonction rénale, la nécessité d'interrompre l'administration de metformine doit être envisagée.
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels ; le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydroélectrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction retardée aux produits de contraste en cas de traitement antérieur (pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines) par l'interleukine 2 : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Des études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte n'ont pas été conduites.

EMBRYOTOXICITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

FŒTOTOXICITÉ :

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée.

Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte a bien été pesée.

MUTAGÉNICITÉ ET FERTILITÉ :

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post-natal.

ALLAITEMENT :

La tolérance d'Ultravist chez les enfants allaités n'a pas été étudiée. Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables.

Pour le nourrisson, il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données de tolérance d'Ultravist sont issues des études cliniques sur plus de 3900 patients, des études post-marketing sur plus de 74 000 patients ainsi que de la notification spontanée et de la littérature scientifique.

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées (⩾ 4 %) chez les patients recevant Ultravist sont les maux de tête, nausées et vasodilatation.

Les réactions indésirables les plus graves (cas rapportés fatals ou ayant mis en jeu le pronostic vital) chez les patients recevant Ultravist sont : choc anaphylactoïde, arrêt respiratoire, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé, asthme, coma, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, convulsions, arythmie, arrêt cardiaque, ischémie myocardiale, infarctus du myocarde, troubles cardiaques, bradycardie, cyanose, hypotension, choc, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire et fausse-route.

Les effets indésirables observés avec Ultravist sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le terme MedDRA le plus approprié a été utilisé pour décrire un certain type de réaction et ses synonymes ou les pathologies liées.

Système organe classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité/réaction anaphylactoïde (exemple : choc anaphylactoïde*, arrêt respiratoire*, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé, œdème du visage, œdème de la langue*, spasme laryngé*, spasme pharyngé*, asthme*, conjonctivite*, augmentation de la sécrétion lacrymale*, éternuement, toux, œdème des muqueuses, rhinite*, enrouement*, irritation de la gorge*, urticaire, prurit, angio-œdème)
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Crise thyrotoxique, troubles thyroïdiens
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	État de confusion, agitation
Rare	Anxiété
Fréquence indéterminée	Hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie
Peu fréquent	Réactions vasovagales, paresthésie/hypoesthésie, somnolence
Fréquence indéterminée	Coma, ischémie cérébrale, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral[a], convulsions, perte de vision transitoire[a], perte de conscience, amnésie, tremblement, troubles du langage, paralysie, parésie
Affections oculaires	
Fréquent	Trouble de la vision/vision floue
Fréquence indéterminée	Photophobie, cécité transitoire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	Trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent	Douleur dans la poitrine, gêne thoracique
Peu fréquent	Arythmie
Rare	Arrêt cardiaque, ischémie myocardique, palpitations
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie, cyanose
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, vasodilatation
Peu fréquent	Hypotension
Fréquence indéterminée	Choc, événements thromboemboliques[a], vasospasme[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire, fausse-route
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale
Fréquence indéterminée	Dysphagie, hypersalivation, augmentation du volume des glandes salivaires, pancréatite[b], diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, rash, érythème, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Syndrome de compression des loges musculaires en cas d'extravasation[a]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale[a], insuffisance rénale aiguë[a]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur, réactions au site d'injection (douleur, œdème), sensation de chaleur
Peu fréquent	Œdème
Fréquence indéterminée	Malaises, frissons, pâleur, réactions au site d'injection (chaleur, inflammation, lésions des tissus mous en cas d'extravasation)
Investigations	
Fréquence indéterminée	Fluctuation de la température corporelle, créatininémie augmentée, enzymes pancréatiques augmentées[b]

* Identifié uniquement lors de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée).

a) Injection intravasculaire uniquement.

b) Rapportés avec l'utilisation pour la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP).

La majorité des réactions après myélographie ou utilisation dans les cavités du corps apparaît plusieurs heures après l'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, les symptômes peuvent inclure un déséquilibre en électrolytes et en fluides, une insuffisance rénale, des complications cardiovasculaires et pulmonaires.

La perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée et une surveillance des fonctions vitales doit être effectuée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins 3 jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste, code ATC : V08AB05.

Produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie vasculaire, il se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique.

Il est éliminé par voie rénale (filtration glomérulaire sans résorption, ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée.

La faible osmolalité des solutions, en réduisant la dilution osmotique et la diurèse osmotique, permet une bonne visualisation du système vasculaire et de l'appareil urinaire.

En cas d'insuffisance rénale, une élimination rénale hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. La substance est dialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :

Les études de toxicité systémique par administration quotidienne IV n'ont pas mis en évidence d'effets pouvant s'opposer à l'administration à des fins diagnostiques d'Ultravist à l'homme.

Potentiel génotoxique, tumorigénicité :

Les études de génotoxicité menées sur des bactéries et des levures n'ont pas mis en évidence de mutations ponctuelles. Si l'on considère les études conduites avec des produits de structure proche de celles des produits de contraste, il est peu probable qu'Ultravist induise des mutations chromosomiques.

Compte tenu de l'absence d'effet génotoxique, de l'absence de transformation métabolique, de l'absence de toxicité sur les tissus à prolifération rapide et de l'administration unique du produit, le risque d'effet tumorigène chez l'homme est très improbable.

Tolérance locale, sensibilisation :

Les études de tolérance après administration paraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, par cathétérisation aortique ainsi que par voie intraveineuse n'indiquent pas de risque d'effets indésirables locaux tant au niveau des vaisseaux sanguins qu'au niveau des tissus paraveineux chez l'homme.

Les études de sensibilisation par contact se sont révélées négatives.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flacon :

Durée de conservation : 4 ans

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Seringue préremplie :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ultravist est une solution prête à l'emploi limpide, incolore à jaune pâle en flacon monodose ou en seringue préremplie pour injecteur automatique.

Il est recommandé de porter la solution à température du corps avant utilisation (cf Posologie/Mode d'administration).

Étant donné qu'Ultravist est une solution fortement concentrée, une cristallisation (apparence laiteuse/trouble, sédiment dans le fond, cristaux en surface) peut apparaître très rarement.

La solution ne doit pas être utilisée en cas de coloration importante, de présence de particules ou de mauvais état du flacon ou de la seringue préremplie pour injecteur automatique.

Tout produit de contraste restant après un examen ainsi que tout nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) ayant servi doivent être jetés.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933090289 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 20 ml.
3400955955702 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 20 ml.
3400933090340 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 50 ml.
3400955955870 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 50 ml.
3400933090401 (1988, RCP rév 11.04.17) 1 fl 100 ml.
3400955955931 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 100 ml.
3400937603782 (2001, RCP rév 11.04.17) 1 fl 150 ml.
3400956385171 (2001, RCP rév 11.04.17) 10 fl 150 ml.
3400955921233 (1988, RCP rév 11.04.17) 10 fl 200 ml.
3400927797149 (2014, RCP rév 11.04.17) 1 fl 100 ml + nécessaire.
3400927797200 (2014, RCP rév 11.04.17) 1 fl 150 ml + nécessaire.
3400927636240 (2009, RCP rév 12.04.17) 1 ser 150 ml + nécessaire.

Prix : 7,92 € (1 flacon de 20 ml).
20,56 € (1 flacon de 50 ml).
36,99 € (1 flacon de 100 ml).
53,75 € (1 flacon de 150 ml).
36,99 € (1 fl de 100 ml + néc).
53,75 € (1 fl de 150 ml + néc).
53,75 € (1 seringue de 150 ml + néc).

Remb Séc soc à 65 %.

Collect (sauf boîte de 1 flacon de 150 ml).

Modèles hospitaliers : Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

UMATROPE ®

somatropine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanchâtre) *et solvant* (transparent) *pour solution injectable (SC) à 6 mg/3 ml, 12 mg/3 ml et 24 mg/3 ml :* Cartouches de poudre + seringues préremplies de 3,17 ml (sol à 6 mg) ou 3,15 ml (sol à 12 mg et à 24 mg) de solvant, boîtes unitaires.

Les cartouches peuvent être utilisées avec des systèmes de stylo injecteur compatible (marquage CE).

COMPOSITION

Poudre :	*p cartouche*
Somatropine* (DCI)	6 mg
ou	12 mg
ou	24 mg

Excipients (communs) : mannitol, glycine, phosphate disodique, acide phosphorique et hydroxyde de sodium.

Solvant (seringue) : glycérol, métacrésol, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Une fois reconstituée, la cartouche contient 2,08 mg (sol inj à 6 mg), 4,17 mg (sol inj à 12 mg) ou 8,33 mg (sol inj à 24 mg) de somatropine/ml.

Umatrope contient moins de 1 mmol de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

* Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Chez l'enfant :

Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène.

Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

Traitement du retard de croissance chez l'enfant prépubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.

Traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX-Containing gene) confirmé par un test ADN.

Umatrope est aussi indiqué dans le retard de croissance (taille actuelle < − 2,5 SDS et taille des parents ajustée < − 1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec un poids et/ou une taille de naissance < − 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Chez l'adulte :

Umatrope est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (< -2SDS), ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Umatrope doit être administré par voie sous-cutanée après reconstitution.

Le schéma posologique et d'administration doit être personnalisé pour chaque patient ; cependant, pour :

- Les enfants atteints d'un déficit somatotrope :
  La posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée, soit environ 0,7 à 1,0 mg/m^2 par jour.
- Les adultes atteints d'un déficit somatotrope :
  La posologie recommandée à l'initiation du traitement est de 0,15 à 0,30 mg/jour. Une dose de départ plus faible peut être préférable chez les patients âgés et/ou obèses.
  La dose doit être augmentée progressivement suivant les besoins du patient, en fonction de la réponse clinique et du taux sérique d'IGF-I.
  La dose journalière ne doit généralement pas dépasser 1 mg.
  La concentration en IGF-I doit être maintenue à des valeurs ne dépassant pas la limite normale supérieure en fonction de l'âge.
  La dose minimale efficace devra être utilisée ; les besoins peuvent diminuer avec l'âge.
  La dose de somatropine devra être réduite en cas d'œdème persistant ou de paresthésies sévères, pour éviter un syndrome du canal carpien (cf Effets indésirables).
- Les patientes atteintes du syndrome de Turner :
  La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour, administrée en injection sous-cutanée de préférence le soir, soit environ 1,4 mg/m^2 par jour.
- Les enfants pré-pubères atteints d'insuffisance rénale chronique :
  La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour, administrée en injection sous-cutanée.
- Les enfants présentant un déficit du gène SHOX :
  La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée.
- Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :
  La posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée (soit 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (cf Pharmacodynamie). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement, si la vitesse de croissance est inférieure à + 1,0 SDS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm par an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison.

Afin d'éviter des lipoatrophies, les sites d'injection sous-cutanée doivent varier.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

La somatropine ne doit pas être utilisée en présence d'une preuve quelconque d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement anti-tumoral doit être terminé avant de commencer un traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en présence d'une preuve de croissance tumorale.

Umatrope ne doit pas être reconstitué avec le solvant joint chez les sujets ayant une hypersensibilité au métacrésol ou au glycérol.

Umatrope ne doit pas être utilisé pour favoriser la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées.

Le traitement par hormone de croissance ne doit pas être entrepris chez les patients présentant un état critique aigu du fait de complications d'interventions chirurgicales à cœur ouvert ou abdominales, d'un polytraumatisme, ou chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hypersensibilité au principe actif.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée (cf Posologie/Mode d'administration).

Le déficit somatotrope des sujets ayant été traités pendant l'enfance et jusqu'à leur taille finale par l'hormone de croissance doit être réévalué après la soudure des cartilages de conjugaison avant l'instauration du traitement substitutif aux doses recommandées pour l'adulte.

Le diagnostic et le traitement par Umatrope doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et le traitement de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance.

A ce jour, il n'a pas été montré que la substitution en hormone de croissance influence le taux de récidive ou la progression des néoplasies intracrâniennes ; cependant, en pratique clinique, des contrôles réguliers d'imagerie hypophysaire sont nécessaires chez les patients ayant des antécédents de pathologie hypophysaire. Une imagerie de base est recommandée chez ces patients avant d'instaurer le traitement substitutif par hormone de croissance.

Un risque plus élevé de second néoplasme (bénin ou malin) a été rapporté chez les patients traités par somatropine, ayant survécu à un cancer durant leur enfance. Parmi ces seconds néoplasmes, les tumeurs intracrâniennes, en particulier, ont été les plus fréquentes.

En cas de céphalées sévères ou récidivantes, de problèmes visuels, de nausées et/ou vomissements, il est conseillé de pratiquer un examen du fond de l'œil à la recherche d'un œdème papillaire. En cas d'œdème papillaire confirmé, il faut envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne et, le cas échéant, le traitement par hormone de croissance doit être interrompu.

L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par hormone de croissance est réinstitué, une surveillance rapprochée à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne s'impose.

Les patients atteints de pathologies endocriniennes, dont le déficit en hormone de croissance, peuvent présenter plus fréquemment une épiphysiolyse de hanche. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par l'hormone de croissance devra être examiné.

L'hormone de croissance augmente la conversion périphérique de T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie débutante. C'est pourquoi la surveillance thyroïdienne devrait être effectuée chez tous les patients.

Chez les patients présentant un hypopituitarisme, les autres traitements substitutifs doivent être adaptés étroitement lors de l'introduction du traitement par l'hormone de croissance.

Chez les enfants, le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'achèvement de la croissance. Il est conseillé de ne pas dépasser la posologie recommandée, étant donné les risques potentiels d'acromégalie, d'hyperglycémie et de glycosurie.

Avant d'instaurer le traitement par de la somatropine pour le retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique, les patients doivent avoir été suivis pendant un an afin de confirmer ce retard. Un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel pendant l'année précédant l'instauration du traitement) doit avoir été établi et doit être maintenu pendant toute la durée de traitement. Le traitement par la somatropine doit être arrêté au moment de la transplantation rénale.

Les effets de l'hormone de croissance sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans deux essais contrôlés versus placebo chez 522 adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, un polytraumatisme, ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité a été plus élevée dans le groupe de patients traités par l'hormone de croissance (doses de GH : 5,3-8 mg/jour) que dans le groupe sous placebo (41,9 % vs 19,3 %).

La sécurité d'emploi sur la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez les patients recevant des doses substitutives dans les indications validées, et qui développeraient parallèlement ces pathologies, n'a pas été établie. En conséquence, le bénéfice potentiel de la poursuite du traitement chez les patients en état critique aigu doit être évalué au regard de ce risque potentiel.

Selon la dose et la voie d'administration, un traitement par œstrogènes peut affecter la réponse au traitement par hormone de croissance. De plus fortes doses d'hormone de croissance peuvent être nécessaires pour obtenir une augmentation équivalente du taux d'IGF-I chez la femme comparativement à l'homme, surtout chez les femmes sous traitement œstrogénique substitutif par voie orale. La dose administrée d'hormone de croissance devra être réadaptée lors de toute modification de la voie d'administration des œstrogènes (voie orale vers voie transdermique ou vice-versa) (cf Interactions). Une augmentation de la sensibilité à l'hormone de croissance (se traduisant par un changement du taux d'IGF-I à la même dose d'hormone de croissance) peut apparaître en cours de traitement, notamment chez l'homme.

A moins que les patients ayant un syndrome de Prader-Willi ne présentent un déficit en hormone de croissance, Umatrope n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints d'un retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi confirmé génétiquement.

Des cas d'apnée du sommeil et de mort subite ont été rapportés après l'initiation d'un traitement par hormone de croissance chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil, ou d'infection respiratoire non identifiée.

La somatropine pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, les patients doivent être surveillés à la recherche d'une intolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline après l'instauration d'un traitement par de la somatropine chez les patients diabétiques. Les patients diabétiques ou intolérants au glucose doivent être étroitement surveillés lors du traitement par de la somatropine.

Les patients âgés (âge ⩾ 65 ans) sont plus sensibles à l'action d'Umatrope et peuvent être plus prédisposés à développer des effets indésirables (sévères).

Les données concernant les patients âgés de plus de 80 ans sont limitées.

Il n'y a pas de données concernant le traitement prolongé chez l'adulte.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant d'initier le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement, puis annuellement. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans, par exemple), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé. Si un diabète est diagnostiqué, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée tant que le diabète ne sera pas équilibré. L'hormone de croissance pourra ensuite être instaurée avec un étroit contrôle de l'équilibre glycémique. Une augmentation de la dose d'insuline pourra être nécessaire.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer la concentration plasmatique d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite de le faire 2 fois par an. Si, sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour le sexe, l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

Chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel ou les enfants présentant un déficit du gène SHOX, il n'est pas recommandé d'initier le traitement proche du début de la puberté, l'expérience étant limitée.

Une partie du gain de taille obtenu chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel pourrait être perdue si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

Pancréatite chez les enfants :

Les enfants traités par somatropine ont un risque accru de développer une pancréatite comparé aux adultes traités par somatropine. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par somatropine qui présentent une douleur abdominale.

Progression de la scoliose chez les enfants :

Une scoliose peut progresser chez tout enfant lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés pendant le traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline et/ou d'antidiabétiques chez les patients diabétiques qui reçoivent concomitamment de la somatropine. Si un traitement substitutif par glucocorticoïdes est requis, la dose de glucocorticoïdes et l'observance du traitement devront être étroitement surveillées afin d'éviter une insuffisance surrénalienne ou une inhibition de la croissance staturale. Chez les patients traités par somatropine, une insuffisance surrénalienne secondaire non diagnostiquée auparavant peut être démasquée, nécessitant ainsi un traitement substitutif par glucocorticoïdes.

Chez les femmes ayant un traitement oral substitutif par estrogènes, une dose plus élevée d'hormone de croissance est parfois nécessaire pour obtenir le résultat escompté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La somatropine peut augmenter l'activité de l'enzyme cytochrome P_{450} (CYP) chez l'homme et peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des médicaments métabolisés par le CYP 3A tels que les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, la ciclosporine et les anticonvulsivants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec Umatrope. L'éventualité d'un effet nocif d'Umatrope sur le fœtus lors de l'administration chez la femme enceinte ou sur la capacité de reproduction n'est pas connue. Umatrope ne doit être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité.

ALLAITEMENT :

Aucune étude n'a été réalisée avec Umatrope chez la femme en période de lactation. Il n'existe aucune donnée sur la sécrétion du produit dans le lait. Étant donné le grand nombre de médicaments sécrétés dans le lait, la prudence s'impose lorsqu'Umatrope est administré chez la femme en période de lactation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Umatrope n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste suivante détaille les effets indésirables ainsi que leur fréquence basée sur les essais cliniques et rapports spontanés de post-marketing :

Affections du système immunitaire :

- Hypersensibilité aux solvants (métacrésol/glycérol) : 1 %-10 %.
- Hypersensibilité au principe actif : fréquence inconnue (fréquence impossible à estimer sur la base des données disponibles).

Affections endocriniennes :

- Hypothyroïdisme : 1 %-10 %.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Gynécomastie : < 0,01 % enfants ; 0,1 %-1 % adultes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Hyperglycémie modérée : 1 % enfants ; 1 %-10 % adultes.
- Diabète de type 2 : 0,1 %-1 % enfants ; des cas adultes ont été rapportés spontanément avec une fréquence indéterminée.
- Résistance à l'insuline.

Affections du système nerveux :

- Hypertension intracrânienne bénigne : 0,01 %-0,1 %.
- Maux de tête : > 10 % adultes.
- Insomnie : < 0,01 % enfants ; 1 %-10 % adultes.
- Paresthésie : 0,01 %-0,1 % enfants ; 1 %-10 % adultes.
- Syndrome du canal carpien : 1 %-10 % adultes.

Affections vasculaires :

- Hypertension : < 0,01 % enfants ; 1 %-10 % adultes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Dyspnée : 1 %-10 % adultes.
- Apnée du sommeil : 1 %-10 % adultes.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Douleur musculaire localisée (myalgie) : 1 %-10 % adultes ; 0,01 %-0,1 % enfants.
- Douleur et trouble articulaire (arthralgie) : > 10 % adultes.
- Progression de la scoliose : 1 %-10 % enfants.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Faiblesse : 0,1 %-1 %.
- Douleur au niveau du site d'injection (réaction) : 1 %-10 %.
- Œdème (local et généralisé) : 1 %-10 % enfants ; 10 % adultes.

Investigations :

- Glycosurie : < 0,01 % enfants ; 0,01 %-0,1 % adultes.

Population pédiatrique :

Dans les études cliniques réalisées chez des patients ayant un déficit en hormone de croissance, environ 2 % des patients ont développé des anticorps contre l'hormone de croissance. Dans les études réalisées dans le cas de syndrome de Turner et comportant l'administration de fortes doses, jusqu'à 8 % des patients ont développé des anticorps contre l'hormone de croissance.

La capacité de fixation de ces anticorps était faible et la vitesse de croissance n'était pas perturbée. La présence d'anticorps contre l'hormone de croissance doit être recherchée chez tout patient qui ne répond pas au traitement.

Un léger œdème transitoire précoce a été observé au cours du traitement.

Des cas de leucémies ont été rapportés chez un petit nombre d'enfants traités par l'hormone de croissance. Cependant, il n'y a pas de preuve que l'incidence de leucémies soit augmentée chez les patients traités par l'hormone de croissance, en l'absence de facteurs prédisposant.

Chez l'adulte :

Chez les adultes qui ont un déficit en hormone de croissance, des phénomènes d'œdème, de douleur musculaire, de douleur et d'affection articulaires ont été rapportés en début de traitement et étaient le plus souvent transitoires.

La fréquence des effets indésirables est plus faible chez les adultes traités par hormone de croissance qui ont

un déficit somatotrope depuis l'enfance que ceux ayant un déficit acquis à l'âge adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage aigu provoquerait d'abord une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. Un surdosage chronique entraînerait une symptomatologie d'acromégalie concordant avec les effets connus d'un excès d'hormone de croissance.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'antéhypophyse et analogues (code ATC : H01AC01).
La somatropine est une hormone polypeptidique obtenue par recombinaison génétique. Elle est formée de 191 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire de 22 125 daltons. La séquence d'acides aminés du produit est identique à celle de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire.
Umatrope est synthétisé à partir d'une souche d'*Escherichia coli* modifiée par l'insertion du gène codant pour l'hormone de croissance humaine.
Les effets biologiques d'Umatrope sont équivalents à ceux de l'hormone de croissance d'origine hypophysaire.
L'effet principal d'Umatrope est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs. Il facilite la synthèse protéique et la rétention d'azote.
Umatrope stimule le métabolisme lipidique, il augmente le taux d'acides gras et d'HDL cholestérol et diminue le cholestérol total.
Un traitement par Umatrope a un effet bénéfique sur la composition corporelle des patients qui ont un déficit en hormone de croissance en diminuant l'accumulation des graisses et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme chez les sujets déficitaires en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.
Umatrope peut induire un état de résistance à l'insuline. De fortes doses d'hormone de croissance humaine peuvent perturber la tolérance au glucose.
Les données disponibles à partir des études cliniques réalisées chez les patients ayant un syndrome de Turner montrent, alors que certains patients peuvent ne pas répondre à ce traitement, qu'une augmentation de la taille prédite a été observée, le gain moyen étant de 3,3 ± 3,9 cm.
Dans un essai clinique, des patients nés petits pour l'âge gestationnel (moyenne d'âge 9,5 ± 0,9 ans) traités par Umatrope pendant 2 ans à la dose 0,067 mg/kg/jour ont obtenu un gain de taille moyen de + 1,2 DS. Les résultats obtenus dans cet essai sont comparables à ceux décrits pour les autres spécialités d'hormone de croissance recombinante. Les données de tolérance à long terme sont encore limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une dose de 100 µg/kg chez le volontaire sain de sexe masculin entraîne un pic de concentration sérique (C_{max}) d'environ 55 ng/ml, une demi-vie ($T_{½}$) de presque 4 heures et une absorption maximale ($AUC_{0-\infty}$) d'environ 475 ng.h/ml.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Umatrope est une hormone de croissance humaine obtenue par génie génétique.
Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans les études de toxicologie subchronique.
Aucune étude de carcinogénicité et de fertilité à long terme chez l'animal n'a été réalisée avec cette hormone de croissance humaine.
Il n'y a à ce jour aucun argument en faveur d'un effet mutagène d'Umatrope.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.
Après reconstitution :
Le produit peut être conservé jusqu'à 28 jours entre + 2 °C et + 8 °C. L'exposition quotidienne à une température ambiante ne doit pas excéder 30 minutes.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions de préparation et de manipulation :
Reconstitution : Chaque cartouche d'Umatrope doit être reconstituée à l'aide de la seringue de solvant. Pour reconstituer, fixer la cartouche à la seringue de solvant préremplie, puis injecter la totalité du contenu de la seringue de solvant dans la cartouche. L'aiguille de la seringue de solvant permet de diriger automatiquement le jet de liquide contre la paroi en verre de la cartouche. Après reconstitution, retourner doucement la cartouche dix fois jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. **Ne pas agiter.** La solution obtenue doit être claire et exempte de particules. Si la solution est trouble ou contient des particules, le contenu **ne doit pas** être injecté.
Les cartouches d'Umatrope peuvent être utilisées avec des systèmes de stylo injecteur compatible, avec marquage CE.
Les instructions du fabricant accompagnant le stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'Umatrope.
La seringue de solvant est à usage unique. La jeter après usage. Utiliser une aiguille stérile pour chaque administration d'Umatrope.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.
AMM 3400934215872 (1995, RCP rév 19.05.17) 6 mg.
3400934215933 (1995, RCP rév 19.05.17) 12 mg.
3400934216015 (2000, RCP rév 19.05.17) 24 mg.
Prix : 188,37 € (cartouche 6 mg).
369,43 € (cartouche 12 mg).
719,30 € (cartouche 24 mg).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 100 %.
Pour l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel », le traitement est remboursé chez les patients dont la taille de naissance est < – 2 DS et la taille actuelle ⩽ – 3 DS.
Collect.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

UMULINE ®

Voir :

INSULINES LILLY UMULINE ®

UNACIM ® injectable IM et IV

sulbactam, ampicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour usage parentéral (IM, IV) à 0,5 g/1 g : Boîte de 1 flacon.

COMPOSITION

	p flacon
Sulbactam (DCI)	500 mg
(sous forme de sulbactam sodique : 615 mg/flacon)	
Ampicilline (DCI)	1 g
(sous forme d'ampicilline sodique : 1,196 g/flacon)	

Excipient à effet notoire : sodium (115 mg par flacon).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du sulbactam/ampicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Traitement :
Traitement des infections dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles, notamment dans les localisations suivantes : respiratoires, ORL, rénales et urogénitales (y compris les gonococcies), digestives et biliaires, gynécologiques, cutanées et sous-cutanées, ostéo-articulaires ; à l'exclusion des méningites.
Prophylaxie :
Unacim est indiqué en prophylaxie des infections à germes sensibles en chirurgie abdominale et gynécologique.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le rapport sulbactam/ampicilline étant pour toutes les présentations injectables de 1/2, la posologie est exprimée par convention en ampicilline.
Adulte (voie intramusculaire et voie intraveineuse) :
Posologie usuelle :
- Voie IM : la posologie recommandée est de 1 g d'ampicilline 2 fois par jour en injection intramusculaire profonde.
- Voie IV : la posologie recommandée est de 1 à 2 g d'ampicilline suivant le degré de l'infection, 2 à 4 fois par jour.

Dans les infections sévères en IV :
- La dose d'ampicilline peut être augmentée jusqu'à 8 g/jour, sans dépasser la dose maximale de sulbactam de 4 g/jour.

La dose sera administrée en bolus sur une durée de 3 minutes ou en utilisant des dilutions plus importantes, en perfusion sur une durée de 15 à 30 minutes (cf Modalités manipulation/élimination).
La durée de traitement va dépendre de la sévérité de l'infection et de la fonction rénale du patient. La durée usuelle est de 5 à 14 jours. Le traitement est en général poursuivi pendant 48 heures après disparition de la fièvre et des autres signes anormaux.
Prophylaxie en chirurgie :
1 à 2 g d'ampicilline au début de l'intervention. Cette même dose peut être réadministrée toutes les 6/8 heures pendant 24 heures.
Insuffisance rénale :
Posologie à ne pas dépasser :
- Chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min : la dose initiale est de 1 g d'ampicilline, puis 500 mg toutes les 12 heures.
- Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min : la dose initiale est de 1 g d'ampicilline, puis 250 mg toutes les 12 heures.

Les conditions de mise en solution et de reconstitution pour l'administration intraveineuse ou intramusculaire d'Unacim sont décrites dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives, aux antibiotiques du groupe des pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les pénicillines A. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage, ou d'insuffisance rénale.
La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'ampicilline seule ou associée, et toute nouvelle administration de ses prodrogues, bacampicilline et pivampicilline.
Le risque accru d'éruptions cutanées chez les patients ayant simultanément une infection virale du groupe *Herpès virus*, dont la mononucléose infectieuse, ou chez les patients atteints de leucémie lymphoïde devra être considéré.
Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence avec de l'adrénaline.
Une oxygénothérapie, une assistance respiratoire incluant l'intubation du patient, et l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse doivent également être pratiquées, si nécessaire.
Des réactions cutanées sévères, telles qu'un syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique - NET), un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), un érythème polymorphe et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par ampicilline/sulbactam. Si une réaction cutanée sévère apparaît, le traitement par ampicilline/sulbactam doit être arrêté et un traitement adapté doit être initié (cf Effets indésirables).
Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont l'association sulbactam sodique-ampicilline sodique. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital.
Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.
Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, notamment des hépatites cholestatiques avec ictère, ont été associées à l'utilisation d'ampicilline/sulbactam. Les patients doivent être informés de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes de maladie hépatique.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est important de tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.
Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures à 30 ml/min, la posologie devra être adaptée (cf Posologie/Mode d'administration).
Interaction médicamenteuse déconseillée avec le méthotrexate (cf Interactions).
Chez les patients suivant un régime sans sel, il est important de noter que l'apport sodique de ce médicament est de 115 mg (5 mmol) de sodium pour 0,5 g/1 g de sulbactam/ampicilline.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Méthotrexate : augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

A prendre en compte :
- Allopurinol : risque accru de réactions cutanées.
- Mycophénolate mofétil : diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

INCIDENCES SUR LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES :
A de très fortes concentrations, l'ampicilline tend à diminuer les résultats des dosages de la glycémie, à interférer dans les déterminations du taux de protides totaux du sérum par réaction colorée, à donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.
De plus, on a observé de fausses réactions positives du test de Coombs.
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez les patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte, faute de données cliniques exploitables.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'utilisation de l'ampicilline seule peuvent également être observés lors de l'utilisation de sulbactam sodique/d'ampicilline sodique IM/IV.
Tous les effets indésirables sont présentés par systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont classées par degré de gravité. La gravité des effets indésirables a été déterminée en fonction de leur importance clinique.
La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 (⩾ 1 % et < 10 %) ; peu fréquent : ⩾ 1/1 000 à < 1/100 (⩾ 0,1 % et < 1 %) ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000 (⩾ 0,01 % et < 0,1 %) ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, éosinophilie (réversibles à l'arrêt du traitement)
Peu fréquent	Leucopénie (réversible à l'arrêt du traitement), neutropénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactoïde, réaction anaphylactoïde, urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Convulsion, encéphalopathie * *
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite après administration IV
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée *
Peu fréquent	Vomissements *
Rare	Nausées *
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse (mettant en jeu le pronostic vital), candidose *, selles molles *, dyspepsie *, douleurs abdominales *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie
Fréquence indéterminée	Hépatite cholestatique, cholestase, fonction hépatique anormale, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées, prurit

Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythème, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée, angiœdème, urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'injection, notamment après injection IM
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée

* Ces symptômes sont particulièrement fréquents chez les enfants atteints de mucoviscidose.

** Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux), et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Peu d'informations sont disponibles sur la toxicité aiguë de l'ampicilline sodique et du sulbactam sodique. Un surdosage pourrait entraîner des manifestations qui sont principalement des extensions des effets indésirables rapportés avec ce médicament.
Des encéphalopathies consistant en une confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux peuvent résulter d'un surdosage.
En cas de convulsions, une sédation par du diazépam est recommandée. L'hémodialyse peut accélérer l'excrétion du sulbactam/ampicilline.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ampicilline et inhibiteur d'enzyme, code ATC : J01CR01.
L'ampicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe A des pénicillines.
Le sulbactam est un inhibiteur des pénicillinases : il inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des pénicillinases produites par des bactéries Gram + et Gram –.

Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 4 mg/l et R > 16 mg/l.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-S, *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae* (30 - 70 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Eikenella, Escherichia coli* (20 - 40 %), *Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella* (0 - 30 %), *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis* (10 - 30 %), *Salmonella* (0 - 40 %), *Shigella* (0 - 30 %), *Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Actinomyces, Bacteroides fragilis, Clostridium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Bartonella, Borrelia, Leptospira, Treponema.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecium.*

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méti-R*.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter, Alcaligenes, Campylobacter* sp, *Citrobacter freundii, Enterobacter, Klebsiella, Legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas* sp, *Serratia, Yersinia enterocolitica.*
- Autres : *Chlamydia, Coxiella, Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sulbactam et l'ampicilline montrent des caractéristiques pharmacocinétiques très voisines : concentrations maximales après injection parentérale, volumes de distribution, clairances d'élimination essentiellement rénales, demi-vies d'élimination et biodisponibilité.

Absorption :
Par voie intramusculaire, la biodisponibilité absolue du sulbactam est totale, comparable à celle de l'ampicilline. La biodisponibilité absolue de chacun des constituants est voisine de 100 %, que les produits soient administrés séparément ou en association.

Distribution et diffusion :
Le volume apparent de distribution est identique (23 l) pour l'ampicilline et le sulbactam. La fixation aux protéines sériques est de 38 % pour le sulbactam et de 28 % pour l'ampicilline.
Après administration intraveineuse :
- de 0,5 g de sulbactam, le pic sérique est de 30 mg/l ;
- de 1 g d'ampicilline, le pic sérique est de 58 mg/l.

Après administration intramusculaire :
- de 0,5 g de sulbactam, le pic sérique est de 13 mg/l ;
- de 1 g d'ampicilline, le pic sérique est de 18 mg/l.

Le sulbactam et l'ampicilline diffusent rapidement dans les tissus sous-cutanés et le liquide péritonéal. La pénétration au niveau du LCR est faible, sauf quand les méninges sont enflammées (20 % des concentrations plasmatiques du sulbactam, 25 à 35 % des concentrations plasmatiques de l'ampicilline).
Le sulbactam et l'ampicilline traversent la barrière placentaire.

Biotransformation :
L'ampicilline et le sulbactam ne sont pratiquement pas métabolisés dans l'organisme.

Élimination :
Le sulbactam et l'ampicilline sont excrétés presque totalement dans les urines sous forme active (75 à 85 % de la dose pour le sulbactam et 80 à 85 % pour l'ampicilline). La demi-vie d'élimination de chaque produit est d'environ 1 heure.
Un ralentissement de l'élimination ampicilline/sulbactam est observé en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination de chaque substance augmente de 1 à 20 heures lorsque la clairance de la créatinine diminue de 40 à 5 ml/minute.
Un ralentissement de l'excrétion en relation avec la réduction de la fonction rénale du nouveau-né est également observé :
- t ½ sulbactam : 7,9 heures (3-21 heures).
- t ½ ampicilline : 9,4 heures (2-21 heures).

DP INCOMPATIBILITÉS

Stabilité des solutions pour administration parentérale. Le sulbactam est compatible avec la plupart des solvants pour injection intraveineuse mais l'ampicilline et le sulbactam/ampicilline sont moins stables dans les solutions glucosées ou contenant des hydrates de carbone.
Le sulbactam/ampicilline ne sera pas mélangé au sang ou succédanés du sang ni aux hydrolysats de protéines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Conditions de mise en solution :
Pour l'administration intramusculaire, on utilisera de l'eau pour préparations injectables ou une solution de lidocaïne à 0,5 %. Pour l'administration intraveineuse directe, on utilisera de l'eau pour préparations injectables ou du soluté isotonique de chlorure de sodium.
Le volume de diluant et la concentration obtenue sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Dosage	Volume du diluant	Concentration obtenue en ampicilline
Unacim 1 g	3,2 ml	250 mg/ml

La concentration en sulbactam est de moitié.
Pour l'administration en perfusion, on ajoute aux solutions ci-dessus une quantité nécessaire de diluant afin d'obtenir un volume final de 50 ml, ainsi qu'il est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Dosage	Volume final	Concentration obtenue en ampicilline
Unacim 1 g	50 ml	20 mg/ml

La concentration en sulbactam est de moitié.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932953615 (1987, RCP rév 04.05.17).
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

UNACIM® injectable IM
sulbactam, ampicilline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solution pour usage parentéral IM à 1 g : Flacon + ampoule de solvant (3,2 ml), boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p flacon*
Sulbactam (DCI)	500 mg
(sous forme sodique : 615 mg)	
Ampicilline (DCI)	1 g
(sous forme sodique : 1,196 g)	

Solvant : lidocaïne chlorhydrate, eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (115 mg par flacon).

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du sulbactam/ampicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Traitement :
Traitement des infections dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles, notamment dans les localisations suivantes : respiratoires, ORL, rénales et urogénitales (y compris les gonococcies), digestives et biliaires, gynécologiques, cutanées et sous-cutanées, ostéo-articulaires ; à l'exclusion des méningites.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le rapport sulbactam/ampicilline étant pour toutes les présentations injectables de 1/2, la posologie est exprimée par convention en ampicilline.

Adulte :
Utiliser Unacim 1 g pour la voie IM.
Posologie usuelle : la posologie recommandée est de 1 g d'ampicilline, 2 fois par jour, en injection intramusculaire profonde.
La durée de traitement va dépendre de la sévérité de l'infection et de la fonction rénale du patient. La durée usuelle est de 5 à 14 jours. Le traitement est en général poursuivi pendant 48 heures après disparition de la fièvre et des autres signes anormaux.

Insuffisance rénale :
Posologie à ne pas dépasser :
- chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min : la dose initiale est de 1 g d'ampicilline, puis 500 mg toutes les 12 heures ;
- chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min : la dose initiale est de 1 g d'ampicilline, puis 250 mg toutes les 12 heures.

Les conditions de mise en solution d'Unacim sont décrites dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives, aux antibiotiques du groupe des pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Contre-indications liées à la lidocaïne :
Cette présentation contient de la lidocaïne ; elle est contre-indiquée dans les cas suivants :
- Allergie à la lidocaïne ou aux autres anesthésiques locaux de type amide.
- Porphyries.
- Bloc auriculo-ventriculaire non appareillé.
- Choc cardiogénique.
- Enfant de moins de 30 mois.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les pénicillines A. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.
La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'ampicilline seule ou associée, et toute nouvelle administration de ses prodrogues, bacampicilline et pivampicilline.
Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage, ou d'insuffisance rénale.
Le risque accru d'éruptions cutanées chez les patients ayant simultanément une infection virale du groupe *Herpès virus*, dont la mononucléose infectieuse, ou chez les patients atteints de leucémie lymphoïde devra être considéré.
Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence avec de l'adrénaline.
Une oxygénothérapie, une assistance respiratoire incluant l'intubation du patient, et l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse doivent également être pratiquées, si nécessaire.
Des réactions cutanées sévères, telles qu'un syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique - NET), un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), un érythème polymorphe et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par ampicilline/sulbactam. Si une réaction cutanée sévère apparaît, le traitement par ampicilline/sulbactam doit être arrêté et un traitement adapté doit être initié (voir rubrique Effets indésirables).
Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont l'association sulbactam sodique-ampicilline sodique. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital.
Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.
Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, notamment des hépatites cholestatiques avec ictère, ont été associées à l'utilisation d'ampicilline/sulbactam. Les patients doivent être informés de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes de maladie hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est important de tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.
Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures à 30 ml/min, la posologie devra être adaptée (cf Posologie/Mode d'administration).
Interaction médicamenteuse déconseillée avec le méthotrexate (cf Interactions).
Chez les patients suivant un régime sans sel, il est important de noter que l'apport sodique de ce médicament est de 115 mg (5 mmol) de sodium pour 0,5 g/1 g de sulbactam/ampicilline.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que le solvant de cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Méthotrexate : augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

A prendre en compte :
- Allopurinol : risque accru de réactions cutanées.
- Mycophénolate mofétil : diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

INCIDENCES SUR LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES :
A de très fortes concentrations, l'ampicilline tend à diminuer les résultats des dosages de la glycémie, à interférer dans les déterminations du taux de protides totaux du sérum par réaction colorée, à donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.
De plus, on a observé de fausses réactions positives du test de Coombs.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez les patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
A utiliser avec prudence chez la femme enceinte, faute de données cliniques exploitables.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Surdosage).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'utilisation de l'ampicilline seule peuvent également être observés lors de l'utilisation de sulbactam sodique/d'ampicilline sodique IM/IV.
Tous les effets indésirables sont présentés par systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont classées par degré de gravité. La gravité des effets indésirables a été déterminée en fonction de leur importance clinique.
La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : fréquent : $\geqslant$ 1/100 à < 1/10 ($\geqslant$ 1 % et < 10 %) ; peu fréquent : $\geqslant$ 1/1 000 à < 1/100 ($\geqslant$ 0,1 % et < 1 %) ;

rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000 (⩾ 0,01 % et < 0,1 %) ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, éosinophilie (réversibles à l'arrêt du traitement)
Peu fréquent	Leucopénie (réversible à l'arrêt du traitement), neutropénie
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactoïde, réaction anaphylactoïde, urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Convulsion Encéphalopathie**
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite après administration IV
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée*
Peu fréquent	Vomissements*
Rare	Nausées*
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse (mettant en jeu le pronostic vital), candidose*, selles molles*, dyspepsie*, douleurs abdominales*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie
Fréquence indéterminée	Hépatite cholestatique, cholestase, fonction hépatique anormale, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées, prurit
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythème, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée, angiœdème, urticaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'injection, notamment après injection IM
Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée

* Ces symptômes sont particulièrement fréquents chez les enfants atteints de mucoviscidose.

** Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux), et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Peu d'informations sont disponibles sur la toxicité aiguë de l'ampicilline sodique et du sulbactam sodique. Un surdosage pourrait entraîner des manifestations qui sont principalement des extensions des effets indésirables rapportés avec ce médicament.

Des encéphalopathies consistant en une confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux peuvent résulter d'un surdosage. En cas de convulsions, une sédation par du diazépam est recommandée. L'hémodialyse peut accélérer l'excrétion du sulbactam/ampicilline.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Associations de pénicillines, incluant les inhibiteurs de bêta-lactamase, code ATC : J01CR01.

L'ampicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe A des pénicillines.

Le sulbactam est un inhibiteur des pénicillinases : il inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des pénicillinases produites par des bactéries Gram + et Gram −.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 4 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* méti-S, *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae* (30-70 %).
- Aérobies à Gram − : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Eikenella, Escherichia coli* (20-40 %), *Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella* (0-30 %), *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis* (10-30 %), *Salmonella* (0-40 %), *Shigella* (0-30 %), *Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae.*
- Anaérobies : *Actinomyces, Bacteroides fragilis, Clostridium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Bartonella, Borrelia, Leptospira, Treponema.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecium.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus* méti-R*.
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter, Alcaligenes, Campylobacter* sp, *Citrobacter freundii, Enterobacter, Klebsiella, Legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas* sp, *Serratia, Yersinia enterocolitica.*
- Autres : *Chlamydia, Coxiella, Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sulbactam et l'ampicilline montrent des caractéristiques pharmacocinétiques très voisines : concentrations maximales après injection parentérale, volumes de distribution, clairances d'élimination essentiellement rénales, demi-vies d'élimination et biodisponibilités.

Absorption :

Par voie intramusculaire, la biodisponibilité absolue du sulbactam est totale, comparable à celle de l'ampicilline. La biodisponibilité absolue de chacun des constituants est voisine de 100 % que les produits soient administrés séparément ou en association.

Distribution et diffusion :

Le volume apparent de distribution est identique (23 l) pour l'ampicilline et le sulbactam. La fixation aux protéines sériques est de 38 % pour le sulbactam et de 28 % pour l'ampicilline.

Après administration intramusculaire :

- de 0,5 g de sulbactam, on obtient un pic sérique de 13 mg/l ;
- de 1 g d'ampicilline, le pic sérique est de 18 mg/l.

Le sulbactam et l'ampicilline diffusent rapidement dans les tissus sous-cutanés et le liquide péritonéal. La pénétration au niveau du LCR est faible, sauf quand les méninges sont enflammées (20 % des concentrations plasmatiques du sulbactam, 25 à 35 % des concentrations plasmatiques de l'ampicilline).

Le sulbactam et l'ampicilline traversent la barrière placentaire.

Biotransformation :

L'ampicilline et le sulbactam ne sont pratiquement pas métabolisés dans l'organisme.

Élimination :

Le sulbactam et l'ampicilline sont excrétés presque totalement dans les urines sous forme active (75 à 85 % de la dose pour le sulbactam, et 80 à 85 % pour l'ampicilline). La demi-vie d'élimination de chaque produit est d'environ 1 heure.

Un ralentissement de l'élimination ampicilline/sulbactam est observé en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination de chaque substance augmente de 1 à 20 heures lorsque la clairance de la créatinine diminue de 40 à 5 ml/minute.

Un ralentissement de l'excrétion en relation avec la réduction de la fonction rénale du nouveau-né est également observé :

- t ½ sulbactam : 7,9 heures (3-21 heures).
- t ½ ampicilline : 9,4 heures (2-21 heures).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Conditions de mise en solution :

Le volume de solution de lidocaïne à 0,5 % utilisé pour dissoudre les principes actifs contenus dans le flacon est de 3,2 ml, la concentration obtenue en ampicilline est de 250 mg/ml, la concentration de sulbactam est de moitié.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933373320 (1991, RCP rév 19.05.17).

Prix : 4,22 € (flacon poudre + solvant).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris

Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

UN-ALFA® capsule, solution buvable

alfacalcidol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule à 0,25 µg (blanche), *à 0,50 µg* (rose) *et à 1 µg* (brune) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 0,10 µg/goutte : Flacon compte-gouttes de 10 ml, soit 200 gouttes.

COMPOSITION

Capsule :	*p capsule*
Alfacalcidol	0,25 µg
ou	0,50 µg
ou	1 µg

Excipients : huile de sésame, tout-rac-α-tocophérol. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, sorbate de potassium (E202), dioxyde de titane (E171) (caps à 0,25 µg et à 0,50 µg), oxyde de fer rouge (E172) (caps à 0,50 µg et à 1 µg), oxyde de fer noir (E172) (caps à 1 µg).

Solution buvable :	*p goutte**
Alfacalcidol	0,10 µg

Excipients : D-1-α-tocophérol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), glycérol polyéthylène-glycol oxistéarate (huile de ricin), acide citrique, citrate de sodium, sorbitol, éthanol, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : huile de ricin, parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

* 1 ml de solution buvable = 20 gouttes.

DC INDICATIONS

- Ostéodystrophie rénale :
  - Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²).
    L'ostéodystrophie rénale doit être radiologiquement évidente et/ou avec élévation des phosphatases alcalines et hypocalcémie < 95 mg/L (2,5 mmol/L).
  - Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale :
    - chez l'enfant insuffisant rénal non hémodialysé ;
    - chez l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé : uniquement en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié (augmentation franche de la PTH à deux fois la limite supérieure de la normale, cette dernière étant fonction du degré de l'insuffisance rénale), et après correction préalable de l'hyperphosphorémie (⩾ 1,5 mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie.
- Rachitismes pseudocarentiels.
- Rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitaminorésistante en association avec un supplément de phosphate (et de 24,25 $[OH]_2$ vitamine D3).
- Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes.
- Prévention de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire.
- Hypocalcémie néonatale tardive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Ostéodystrophie rénale :

Traitement curatif :

- chez l'adulte : 1 à 2 µg/jour.
- chez l'enfant de moins de 20 kg : 1 µg/jour.

Il est néanmoins prudent de commencer le traitement par :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg : 0,5 à 1 µg/jour.
- chez l'enfant de moins de 20 kg : 0,05 µg/kg/jour.
- La dose est ensuite éventuellement ajustée pour obtenir un produit phosphocalcique normal.

Traitement préventif :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg : 0,5 à 1 µg/jour.
- chez l'enfant de moins de 20 kg : 0,05 µg/kg/jour.

Rachitisme pseudocarentiel :

- traitement d'attaque : 2 à 4 µg/jour ;
- traitement d'entretien : 0,75 à 2 µg/jour ;
- 5 à 8 µg/jour dans la forme avec alopécie en associant avec un supplément de phosphates.

Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitaminorésistante :

1 à 6 µg/jour en associant avec un supplément de phosphates.

Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes :

1 à 3 µg/jour chez l'adulte comme chez l'enfant.

Hypocalcémie néonatale tardive :

Adapter en fonction de la surveillance quotidienne de la calcémie, habituellement 2 à 4 µg par jour répartis en 2 prises.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Capsules :

Le conditionnement du médicament a été spécialement étudié pour en assurer au maximum la sécurité d'emploi et la bonne conservation.

Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les mâcher, ni les croquer.

Solution buvable :

Le flacon en verre jaune assure une protection vis-à-vis de la lumière. Le compte-gouttes est serti au flacon afin d'éviter la prise massive par un enfant.

Les gouttes peuvent être prises avec un peu d'eau ou de lait.

Conserver le flacon, à l'abri de la lumière dans le bas du réfrigérateur (environ 4 °C) en évitant le gel.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie (> 2,6 mmol/L).
- Hyperphosphorémie (sauf celle des hypoparathyroïdies) dont le seuil de diagnostic est variable avec l'âge :
  - 45 mg/L (1,5 mmol/L) chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans,
  - 60 mg/L (2 mmol/L) pour l'enfant de moins de 1 an,
  - 54 mg/L (1,8 mmol/L) pour l'enfant de 1 à 3 ans,
  - 51 mg/L (1,7 mmol/L) pour l'enfant de 4 à 10 ans,
  - chez l'adulte hémodialysé, la phosphorémie prédialytique optimale est de 45 à 51 mg/L (1,5 à 1,7 mmol/L) et en DPCA (< 1 à 1,5 mmol/L).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'hyperparathyroïdisme autonomisé (primaire ou tertiaire) et les ostéomalacies par intoxication à l'aluminium ne sont pas justiciables d'un traitement par l'alfacalcidol.

Solution buvable :

- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- En raison de la présence de sorbitol, la solution buvable est contre-indiquée en cas d'intolérance au fructose.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et de la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique.

Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium, les phosphatases alcalines sériques et la calciurie chez le sujet non dialysé.

La surveillance sera plus fréquente :

- pendant la période d'établissement de la posologie utile ;
- au moment où l'efficacité du traitement se traduit par une diminution des phosphatases alcalines ou une amélioration radiologique nette : les doses requises pour le traitement des troubles osseux doivent alors généralement être diminuées.

Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hypercalciurie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La vitamine D, lorsqu'elle est hydroxylée, ne peut être administrée pendant la grossesse que dans le cadre d'un traitement curatif (cf Indications).

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence de données, il est préférable de n'utiliser ce produit chez la femme en cours d'allaitement qu'après avoir mis en balance les avantages attendus d'une part, et l'éventuel risque thérapeutique d'autre part.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Chez l'insuffisant rénal :
  Le risque majeur de l'alfacalcidol est l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie entraînant des calcifications des tissus mous (cornée, conjonctives, peau, vaisseau, reins) pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital.
- Chez l'hypoparathyroïdien et l'hypophosphatémique vitaminorésistant non insuffisant rénal :
  Le risque est, ici, celui de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie. Il peut être prévenu par l'arrêt de l'alfacalcidol quand la calciurie dépasse 6 mg/kg/24 h.
- En raison de la présence d'huile de ricin : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Si une hypercalcémie légère survient, elle peut être rapidement corrigée par simple arrêt du traitement. La normalisation de la calcémie demande environ une semaine. L'hypercalcémie sévère en cas de surdosage massif impose l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs.

PP PHARMACODYNAMIE

Dérivé di-hydroxylé de la vitamine D/Hémodialyse (classe ATC : H : hormones et métabolisme calcique).

L'alfacalcidol (1-alpha hydroxycholécalciférol) est un composé de synthèse précurseur du calcitriol car se transformant en 1,25 $(OH)_2$ colécalciférol ou 1,25 $(OH)_2$ vitamine D3 par hydroxylation en 25 au niveau du foie. Ses propriétés pharmacodynamiques sont donc celles du calcitriol.

Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D, responsable direct de ses effets :

- au niveau de l'intestin où il stimule l'absorption intestinale du calcium, du phosphore et du magnésium,
- au niveau du rein où il stimule la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore,
- au niveau de l'os où il potentialise l'action ostéolytique de la PTH,
- au niveau des glandes parathyroïdes où il diminue la synthèse de la PTH en diminuant la transcription de son gène.

Ainsi le calcitriol favorise la rétention par l'organisme du calcium, du phosphore et du magnésium, entraînant une élévation de ces ions dans le plasma. Cette élévation est d'autant plus importante que la fonction rénale est diminuée car tous ces ions sont d'abord filtrés pour être excrétés dans les urines.

La fenêtre thérapeutique chez l'insuffisant rénal est ainsi relativement étroite, surtout chez l'adulte dont le remodelage osseux (et donc le pouvoir tampon de l'os vis-à-vis des fluctuations de ces ions) est beaucoup plus faible que celui de l'enfant (3 % contre 25 %).

Au total, l'alfacalcidol normalise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Il élève à la fois la calcémie et la phosphorémie. Il n'abaisse les taux élevés de l'hormone parathyroïdienne que si l'hyperphosphorémie est prévenue par l'augmentation des doses d'hydroxyde d'aluminium.

L'action pharmacologique se manifeste rapidement et proportionnellement à la dose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'alfacalcidol est le premier précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D3.

Dans l'organisme, la vitamine D3 est normalement transformée en 25 (OH) D3, principalement au niveau hépatique, puis en 1-α-25 $(OH)_2$ D3 (métabolite actif) par la 1-α-hydroxylase rénale.

La molécule d'alfacalcidol comportant l'hydroxyle en position 1-α est directement convertie en 1-α-25 $(OH)_2$ D_3, même dans les cas où la 1-α-hydroxylase rénale est inopérante.

Son absorption par voie orale est complète. La conversion métabolique est totale dans un délai de 12 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique du 1-α-25 $(OH)_2$ D3 est d'environ 24 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Capsules :

Durée de conservation :

- capsules à 0,25 µg : 2 ans.
- capsules à 0,5 µg et à 1 µg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament est sensible à la lumière, le conserver dans son emballage extérieur. A conserver entre + 2 °C et + 8 °C. Ne pas congeler.

Après première ouverture : 4 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934841453 (1979, RCP rév 02.05.17) caps 0,25 µg.
3400934761638 (1998, RCP rév 02.05.17) caps 0,50 µg.
3400934841514 (1979, RCP rév 02.05.17) caps 1 µg.
3400932608423 (1983, RCP rév 02.05.17) sol buv.

Prix : 5,83 € (30 capsules à 0,25 µg).
9,84 € (30 capsules à 0,50 µg).
13,86 € (30 capsules à 1 µg).
8,10 € (solution buvable à 0,10 µg/gte).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

UN-ALFA® injectable
alfacalcidol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 1 µg/0,5 ml : Ampoules de 0,5 ml, boîte de 10.

Solution injectable IV à 2 µg/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	p ampoule	
	0,5 ml	1 ml
Alfacalcidol	1 µg	2 µg

Excipients (communs) : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, éthanol (40 mg/amp 0,5 ml ; 80 mg/amp 1 ml), propylèneglycol (207,5 mg/amp 0,5 ml ; 415 mg/amp 1 ml), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hyperparathyroïdisme secondaire non freinable (tertiaire) chez l'insuffisant rénal chronique en hémodialyse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse : injection intraveineuse lente, en 30 secondes.

La solution doit être sortie du réfrigérateur 15 minutes avant l'utilisation.

Bien agiter avant l'utilisation.

- Chez l'adulte, la posologie initiale sera de 0,5 à 1 µg administré dans la tubulure (ligne veineuse) à la fin de chaque séance d'hémodialyse.
- Chez l'enfant de moins de 20 kg, la posologie initiale sera de 0,05 µg/kg/jour administré à la fin de chaque séance d'hémodialyse.
- La posologie ultérieure est strictement individuelle et doit être déterminée en fonction de la calcémie, de la phosphorémie et du produit phosphocalcique. L'augmentation des doses sera progressive après une semaine ou, au mieux, deux semaines de posologie constante.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypercalcémie, quelle qu'en soit la cause.
- Hypersensibilité antérieure lors de l'administration de préparations parentérales contenant du propylèneglycol.
- Femme enceinte ou qui allaite : cf Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'hyperparathyroïdisme primaire et les ostéomalacies par intoxication à l'aluminium ne sont pas justiciables d'un traitement par Un-Alfa.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- La conduite du traitement impose la surveillance régulière (hebdomadaire au début) de la calcémie et de la phosphorémie afin de contrôler le produit phosphocalcique.
- Il convient également de doser mensuellement la créatinine, le magnésium et les phosphatases alcalines sériques.
- La surveillance sera plus fréquente pendant la période d'établissement de la posologie utile et au moment où l'efficacité du traitement se traduit par une diminution des phosphatases alcalines ou une amélioration radiologique nette : les doses requises pour le traitement des troubles osseux doivent alors généralement être diminuées.
- Dans tous les cas, il convient d'éviter l'apparition d'une hypercalcémie et d'une hyperphosphorémie. L'hyperphosphorémie sous Un-Alfa sera traitée par un sel de magnésium ou d'aluminium.
- Une intoxication aluminique sera systématiquement recherchée et traitée, d'autant qu'elle est favorisée par le traitement par Un-Alfa.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les barbituriques diminuent l'efficacité du traitement par Un-Alfa et nécessitent de ce fait une augmentation des doses.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il est préférable de n'utiliser ce produit chez la femme enceinte qu'après avoir mis en balance les avantages attendus d'une part et l'éventuel risque thérapeutique d'autre part. Il en est de même pour la femme en cours d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Chez l'insuffisant rénal, le risque majeur de l'alfacalcidol est l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie entraînant des calcifications des tissus mous (cornée, conjonctive, peau, vaisseau, rein) pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital.
- Des manifestations à type d'hypersensibilité sont possibles et doivent faire interrompre le traitement par Un-Alfa IV (présence de propylèneglycol).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'hypercalcémie, le traitement par Un-Alfa doit être immédiatement interrompu : la calcémie doit être dosée chaque jour jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale, le traitement par Un-Alfa pourra être repris à la dose habituelle diminuée de moitié.

PP PHARMACODYNAMIE

L'alfacalcidol est un précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D_3.

L'alfacalcidol augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Il élève à la fois la calcémie et la phosphorémie. Il n'abaisse les taux élevés de l'hormone parathyroïdienne que si l'hyperphosphorémie est prévenue par l'augmentation des doses d'hydroxyde d'aluminium. Son action continue de s'exercer même lorsque la 1-alpha-hydroxylation rénale est perturbée.

Après administration IV, l'alfacalcidol exercerait une action freinatrice directe sur la sécrétion de parathormone, indépendante de la modification de la calcémie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans l'organisme, la vitamine D_3 est normalement transformée en 25(OH) D_3, principalement au niveau hépatique, puis en 1-α-25$(OH)_2$ D_3 (métabolite actif) par la 1-α-hydroxylase rénale.

La molécule de Un-Alfa comportant l'hydroxyle en position 1-α est directement convertie en 1-α-25$(OH)_2$ D_3 même dans les cas où la 1-α-hydroxylase rénale est inopérante.

Après administration IV de 1 à 3 µg de Un-Alfa, la cinétique est linéaire.

La conversion de 1-α en 1-25-α est rapide (inférieure à 1 heure). Le taux plasmatique maximal de 1-α-25$(OH)_2$ D_3 est atteint après 4-5 heures. La demi-vie plasmatique d'élimination est de l'ordre de 15 à 30 heures.

DP INCOMPATIBILITÉS

Faute de données sur la compatibilité de Un-Alfa avec d'autres molécules, il est souhaitable de ne pas mélanger Un-Alfa avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

La solution doit être sortie du réfrigérateur 15 minutes avant l'utilisation.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur pour les protéger de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400955729945 (1991, RCP rév 30.03.10) 1 µg/0,5 ml.
3400955729884 (1991, RCP rév 30.03.10) 2 µg/1 ml.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9149821 (ampoule de 0,5 ml) : 3,60 €.
UCD 9149838 (ampoule de 1 ml) : 7,10 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Collect.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

UNIFLOX®
ciprofloxacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

*Comprimé pelliculé sécable * à 500 mg* (oblong, presque blanc à légèrement jaunâtre, marqué de « CIP 500 » sur une face et de « BAYER » sur l'autre face) : Boîte unitaire, sous plaquette thermoformée.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales afin de faciliter son administration en une seule prise.

COMPOSITION	p cp
Ciprofloxacine chlorhydrate exprimé en ciprofloxacine	500 mg

Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171).

DC INDICATIONS

Uniflox comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte :

Traitement monodose :

- des cystites aiguës non compliquées de la femme non ménopausée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- des urétrites et cervicites gonococciques. La ciprofloxacine doit être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

POSOLOGIE :

La posologie est de 1 comprimé de 500 mg en dose unique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le comprimé doit être avalé avec une boisson, sans être croqué. Il peut être pris indépendamment des repas. S'il est ingéré à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. Le comprimé de ciprofloxacine ne doit pas être pris avec des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections de l'appareil génital :

Les urétrites et cervicites gonococciques peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. La ciprofloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue.

Infections urinaires :

La résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine, pouvant être utilisée dans le traitement des cystites non compliquées chez les femmes non ménopausées, ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que le taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (cf Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculosquelettique :

De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport risques/bénéfices, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine.

Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par la ciprofloxacine. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (cf Effets indésirables).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car les symptômes peuvent être exacerbés (cf Effets indésirables).

Troubles de la vision :

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.

Photosensibilité :

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (cf Effets indésirables).

Système nerveux central :

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones, sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas d'état de mal épileptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (cf Effets indésirables). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peuvent évoluer vers des idées/pensées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (cf Effets indésirables).

Troubles cardiaques :

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital ;
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie) ;
- une pathologie cardiaque (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par

conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations.
(Cf Interactions, Effets indésirables, Surdosage).

Hypoglycémie :
Comme avec les autres quinolones, une hypoglycémie a été rapportée le plus souvent chez des patients diabétiques, principalement dans la population âgée. Chez tous les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie (cf Effets indésirables).

Système gastro-intestinal :
L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir au décès) et nécessite un traitement immédiat (cf Effets indésirables). Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Système rénal et urinaire :
Des cas de cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients traités par ciprofloxacine doivent être correctement hydratés et toute alcalinité excessive des urines doit être évitée.

Système hépatobiliaire :
Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec la ciprofloxacine (cf Effets indésirables). Devant tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), le traitement doit être interrompu.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :
Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins que le bénéfice attendu du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.

Résistance :
L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine.
Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas.*

Cytochrome P450 :
La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine). Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (cf Interactions). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée.

Méthotrexate :
L'utilisation concomitante de ciprofloxacine et de méthotrexate n'est pas recommandée (cf Interactions).

Interactions avec les tests de laboratoire :
L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* peut rendre faussement négatifs les tests bactériologiques des patients traités par ciprofloxacine.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT :
La ciprofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Formation de complexes par chélation :
L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer ou le carbonate de lanthane), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers :
Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide :
Le probénécide interfère avec la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine accroît la concentration sérique de la ciprofloxacine.

Métoclopramide :
Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale), ce qui aboutit à une diminution du T_{max} de la ciprofloxacine. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a été observé.

Oméprazole :
L'administration concomitante de ciprofloxacine et de médicaments contenant de l'oméprazole conduit à une légère diminution de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe de la ciprofloxacine.

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine :
La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (cf Contre-indications). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la C_{max} : d'un facteur 7, extrêmes : 4 à 21 ; augmentation de l'aire sous la courbe : d'un facteur 10, extrêmes : 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.

Méthotrexate :
Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, ce qui peut aboutir à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et à un risque majoré de réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Théophylline :
L'administration simultanée de ciprofloxacine et de théophylline peut occasionner un surdosage en théophylline et engendrer des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une telle association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres dérivés de la xanthine :
Lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation de la concentration sérique de ces dérivés xanthiques a été rapportée.

Phénytoïne :
L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de phénytoïne, si bien qu'il est recommandé de contrôler la concentration du médicament.

Ciclosporine :
Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (2 fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.

Antivitamines K :
L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR *(« International Normalized Ratio »)*. L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'une antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, le fluindione).

Duloxétine :
Dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ropinirole :
Un essai clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, entraînait une augmentation de la C_{max} et de l'AUC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lidocaïne :
Il a été démontré, chez des sujets sains, que l'utilisation simultanée de médicaments contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduit la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse de 22 %. Même si le traitement par la lidocaïne est bien toléré, une possible interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets indésirables, peut survenir en cas d'administration simultanée.

Clozapine :
Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sildénafil :
La concentration maximale et l'aire sous la courbe du sildénafil sont approximativement doublées, chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et de 500 mg de ciprofloxacine. La prescription de ciprofloxacine de façon concomitante avec le sildénafil doit donc être effectuée avec précaution, en tenant compte des risques et des bénéfices.

Agomélatine :
Dans les essais cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibait de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : « Cytochrome P450 »).

Zolpidem :
L'administration concomitante de ciprofloxacine peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines de zolpidem : une utilisation simultanée n'est pas recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (cf Sécurité préclinique).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.
Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de la ciprofloxacine (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous par fréquences. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données sur l'administration orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.
Les fréquences sont classées selon l'ordre suivant : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Infections et infestations	
Peu fréquent	Surinfections mycotiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Rare	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie
Très rare	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction allergique Œdème allergique/œdème de Quincke
Très rare	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Réaction de type maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hyperglycémie Hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Hyperactivité psychomotrice/agitation
Rare	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Hallucinations
Très rare	Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Fréquence indéterminée	Manie, y compris hypomanie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie
Rare	Paresthésie et dysesthésie Hypoesthésie Tremblements Crises convulsives (incluant des états de mal épileptique) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Vertige
Très rare	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne et pseudo-tumeur cérébrale
Fréquence indéterminée	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision (par exemple diplopie)
Très rare	Distorsion de la vision des couleurs
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes Surdité/altération de l'audition
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportés principalement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Surdosage)
Affections vasculaires	
Rare	Vasodilatation Hypotension Syncope
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée (y compris affection asthmatique)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées Diarrhée
Peu fréquent	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences
Rare	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas)(cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine
Rare	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite
Très rare	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital)(cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée Prurit Urticaire
Rare	Réactions de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Très rare	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
Fréquence indéterminée	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs musculosquelettiques (par ex. douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) Arthralgie
Rare	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes
Très rare	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Exacerbation des symptômes de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysfonctionnement rénal
Rare	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) Néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie Fièvre
Rare	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des phosphatases alcalines
Rare	Élévation de l'amylasémie
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR (*« International Normalized Ratio »*) chez les patients traités par des antivitamines K

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A la suite d'un surdosage de 12 g, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée à la suite d'un surdosage aigu de 16 g.
Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.
En plus des mesures d'urgence standard, par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.
L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer la ciprofloxacine qu'en faible quantité (< 10 %).
En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. Une surveillance par ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolones, code ATC : J01MA02.
Mécanisme d'action :
La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.
Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique :
L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI.
Mécanisme de résistance :
La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.
Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes, comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa)* et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.
Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes.
Recommandations EUCAST :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ⩽ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp[(1)]	S ⩽ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ⩽ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis	S ⩽ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces*	S ⩽ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

(1) *Staphylococcus* spp - Les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.
* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.
Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la ciprofloxacine, dans les indications thérapeutiques accordées à cette spécialité (cf Indications).
Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram négatif : *Neisseria meningitidis.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :
- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis*[(1)], *Staphylococcus* spp[*(2)].
- Aérobies à négatif : *Escherichia coli**, *Klebsiella pneumoniae**, *Neisseria gonorrhoeae**, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris**.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecium.*

* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
(1) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise.
(2) Les souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine en comprimés, la ciprofloxacine est absorbée de façon rapide et importante, essentiellement au niveau de l'intestin grêle, et sa concentration sérique maximale est atteinte 1 à 2 heures après la prise.
Après administration de doses uniques de 100-750 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à une dose de 1 000 mg.
La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %.
Après administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures, l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps obtenue est équivalente à celle observée après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.
Distribution :
La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 l/kg de masse corporelle.
Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.
Biotransformation :
Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylèneciprofloxacine (M_1), sulfociprofloxacine (M_2), oxociprofloxacine (M_3) et formylciprofloxacine (M_4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère.
La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes 1A2 du CYP450.
Élimination :
La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale. La demi-vie d'élimination sérique chez les sujets à fonction rénale normale est d'environ 4 à 7 heures.

Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)		
	Administration par voie orale	
	Urine	Fèces
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M_1-M_4)	11,3	7,5

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 ml/kg/h et la clairance totale entre 480 et 600 ml/kg/h. La ciprofloxacine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de la ciprofloxacine est augmentée jusqu'à 12 h.
La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement due à une sécrétion intestinale et au métabolisme. 1 % de la dose est excrétée par voie biliaire. Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition pertinents pour la pratique clinique. Les données de photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.
Tolérance articulaire :
Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations de l'animal immature. L'étendue des lésions cartilagineuses varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; la mise au repos des articulations peut réduire ces lésions. Les études chez l'animal adulte (rat, chien) ne rapportent aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué de sévères lésions articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces modifications étaient encore présentes après 5 mois.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933652395 (1993, RCP rév 07.04.17).
Prix : 12,54 € (1 comprimé).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

UNIFLUID ®
povidone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 6 mg/0,4 ml : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 36.

COMPOSITION *p unidose*

Povidone (DCI) .... 6 mg
Excipients : édétate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

En pathologie oculaire :
- Insuffisance de la sécrétion lacrymale.

En contactologie corrective :
- Inconfort au port des lentilles de contact.
- Difficultés à la dépose des lentilles de contact par insuffisance lacrymale.

Lors des examens complémentaires en ophtalmologie :
- Après utilisation des colorants vitaux (rose Bengale, fluorescéine).
- Après utilisation des verres de contact pour examen du segment antérieur ou du fond de l'œil.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En instillations, à raison de 2 gouttes 4 à 6 fois par jour et à chaque fois que les troubles oculaires liés à l'hypolacrymie se font ressentir.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.
Ne pas dépasser la posologie recommandée.
En l'absence d'amélioration comme en cas de persistance des symptômes, prendre un avis médical. En cas d'apparition ou d'aggravation d'irritation, de douleur, de rougeur ou de troubles de la vision, le traitement doit être arrêté et réévalué.
Ce collyre est présenté en récipients unidoses (à usage unique) : il existe donc un risque de rapide contamination bactérienne après ouverture. Pour éviter toute contamination, ne pas mettre l'embout de l'unidose en contact avec l'œil ou toute autre surface.
L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une autre utilisation ultérieure.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations et terminer par le produit le plus visqueux.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de Unifluid 6 mg/0,4 ml collyre en solution en récipient unidose administré chez la femme enceinte, ni de données chez la femme qui allaite.
En conséquence, l'utilisation de Unifluid 6 mg/0,4 ml collyre en solution en récipient unidose se fera avec prudence chez la femme enceinte ou allaitante.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, attendre la fin des symptômes pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Occasionnellement : sensation transitoire de brûlure, d'œil collé.
- Rarement : réactions d'irritation ou d'hypersensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Le collyre Unifluid 6 mg/0,4 ml collyre en solution en récipient unidose est une solution ophtalmique isotonique et stérile sans conservateur destinée à suppléer à l'insuffisance de sécrétion lacrymale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935706669 (1992, RCP rév 30.11.15).
Prix : 3,40 € (36 unidoses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

UNILARM ®

chlorure de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre : Récipients unidoses de 0,65 ml, boîte de 20.

COMPOSITION *p 100 ml*

Chlorure de sodium .... 900 mg
Excipient : eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En instillation oculaire, 1 à 2 gouttes à la demande.
En moyenne, 4 à 8 instillations par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter. Ne pas avaler.
Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
Éviter de toucher l'œil avec l'embout de l'unidose.
L'unidose contient suffisamment de collyre pour le traitement des deux yeux.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre.
Dans ce cas, le patient doit attendre le rétablissement d'une vision normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de légères irritations oculaires.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Humidification de la cornée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
Conserver à température ambiante.
Après ouverture : Ne pas utiliser au-delà de 6 heures (ce produit ne contient pas de conservateurs).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933307493 (1990, RCP rév 27.09.12).
Non remb Séc soc.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

UPFEN ® 200 mg comprimé pelliculé

ibuprofène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Ibuprofène (DCI) .... 200 mg
Excipients : phosphate de calcium, amidon de maïs prégélatinisé, docusate de sodium, cellulose microcristalline. *Pelliculage :* agent de lustrage (Opaglos AG 7350 : eau purifiée, cire d'abeille, cire de carnauba, polysorbate 20, acide sorbique), laque aluminique d'indigotine, agent filmogène blanc (Sepifilm 803 : hypromellose, dioxyde de titane, propylèneglycol).

DC INDICATIONS

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.
Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que : maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population(1)	Dose **par prise**	Intervalle **minimum** entre deux prises(2)	**Dose journalière maximale**
Enfants de 20 à 30 kg (env. 6 à 11 ans)	200 mg (1 cp)	6 heures	600 mg/jour (3 cp)
Enfants ⩾ 30 kg (à partir de 11 à 12 ans)	200 mg à 400 mg (1 à 2 cp)	6 heures	1200 mg/jour (6 cp)
Adultes(3)	200 mg à 400 mg (1 à 2 cp)	6 heures	1200 mg/jour (6 cp)

(1) L'âge approximatif indiqué par rapport au poids n'est donné qu'à titre indicatif. Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).
(2) Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
(3) Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).

DURÉE DE TRAITEMENT :
Enfants : si ce médicament est utilisé pendant plus de trois jours ou que les symptômes persistent, un médecin doit être consulté.
Adultes : si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, un médecin doit être consulté.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV),
- Lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'utilisation concomitante d'Upfen 200 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires, ci-dessous).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :
Il existe un risque d'insuffisance rénale chez les enfants et adolescents en état de déshydratation.
Sujets âgés :
Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration et ci-dessous).
Effets gastro-intestinaux :
- Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.
- Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et Interactions).
- Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.
- Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).
- En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Upfen 200 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.
- Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
- Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
- Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2 400 mg par jour) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ⩽ 1 200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels
- Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen attentif et les doses élevées (2 400 mg par jour) doivent être évitées.
- Une examen attentif doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires (par ex, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2 400 mg par jour) sont nécessaires.
- La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement. Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple, des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et les mesures à prendre s'ils se produisent.
- Il faut être prudent avec l'utilisation d'Upfen 200 mg, comprimé pelliculé, chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants.

Effets cutanés :
- Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).
- L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Upfen 200 mg, comprimé pelliculé, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'Upfen 200 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle :
Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.
En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Effets hépatiques :
Les patients prenant Upfen 200 mg, comprimé pelliculé, doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs. Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par Upfen 200 mg, comprimé pelliculé, doit être interrompu.
Rétention hydrosodée :
Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).
Hyperkaliémie :
- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
- La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.
- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Risque lié à l'hyperkaliémie :
- Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
- L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
- Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :
Déconseillées :
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou

chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Tenofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

A prendre en compte :
- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison d'une possible augmentation des effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal (2e et 3e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2e et 3e trimestres expose à :
- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :
- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Upfen 200 mg, comprimé pelliculé, ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :
- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf Contre-indications).
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés :

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale, acidose métabolique et néphrite tubulo-interstitielle.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique et thrombocytopénie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : autre analgésique et antipyrétique (code ATC : N02B).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :
- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène à 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire est rapporté. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (cf Pharmacodynamie).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose. L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2e et la 8e heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Biotransformation :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Elimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans en zone climatique I ou II.

Ce médicament doit être conservé à la température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933215903 (1989, RCP rév 13.04.17).
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

URBANYL ®
clobazam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 5 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé sécable à 10 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.
Comprimé à 20 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION

Gélule :	*p gélule*
Clobazam	5 mg

Excipients : lactose, stéarate de magnésium, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, indigotine.
Excipient à effet notoire : lactose.

Comprimé à 10 mg :	*p cp*
Clobazam	10 mg

Excipients : amidon de maïs, lactose monohydraté, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
Excipient à effet notoire : lactose.

Comprimé à 20 mg :	*p cp*
Clobazam	20 mg

Excipients : silice colloïdale (Aérosil 200), amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc.
Excipient à effet notoire : lactose.

DC INDICATIONS

Gélule à 5 mg, comprimés à 10 mg et à 20 mg :

Adulte :
- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Comprimés à 10 mg et à 20 mg :

Adulte et enfant :

En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans :
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

La gélule est réservée à l'adulte.

Manifestations anxieuses et sevrage alcoolique chez l'adulte (gélule et comprimés) :

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.
- Gélule à 5 mg :
  La posologie habituelle chez l'adulte est de 5 à 30 mg par jour, soit 1 à 6 gélules par jour. Le traitement peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).
- Comprimé à 10 mg :
  La posologie habituelle chez l'adulte est de 5 à 30 mg par jour, soit ½ à 3 comprimés par jour. Les comprimés peuvent être pris entiers ou écrasés dans une compote de pommes. Les comprimés à 10 mg peuvent être coupés en 2 moitiés égales de 5 mg. Le traitement peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).
- Comprimé à 20 mg :
  Chez les malades ambulatoires régulièrement suivis en consultation : 40 à 60 mg par jour.
  Chez les malades présentant une anxiété dont la gravité a nécessité l'hospitalisation, il est quelquefois nécessaire d'augmenter les posologies jusqu'à 80 à 120 mg par jour.
  Les comprimés peuvent être pris entiers ou écrasés dans une compote de pommes. Le traitement peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).
- Chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables), l'insuffisant rénal ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ces patients peuvent présenter une réponse accrue et une susceptibilité plus importante aux effets indésirables ce qui nécessite des posologies initiales basses et une augmentation progressive de posologie sous surveillance attentive. Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Durée :

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

Épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant (comprimés à 10 mg et à 20 mg) :

Dose :

Dans le traitement de l'épilepsie, la posologie du clobazam doit être adaptée à chaque cas :

- En moyenne chez l'adulte : 0,5 mg/kg/jour.
- Chez l'enfant de plus de 6 ans : la posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg par jour. Un traitement d'entretien à la posologie de 0,3 à 1 mg par kg de poids corporel est généralement suffisant. En l'absence de forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans, aucune recommandation posologique ne peut être faite dans cette tranche d'âge. Les enfants peuvent présenter une susceptibilité accrue aux effets indésirables et nécessitent des doses initiales faibles et une augmentation progressive de posologie sous surveillance attentive : les benzodiazépines ne doivent pas être données aux enfants sans une évaluation soigneuse du besoin de leur utilisation.
- Les comprimés peuvent être pris entiers ou écrasés dans une compote de pommes. Les comprimés à 10 mg peuvent être coupés en 2 moitiés égales de 5 mg. Le traitement peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).
- Chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables), l'insuffisant rénal ou hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ces patients peuvent présenter une réponse accrue et une susceptibilité plus importante aux effets indésirables ce qui nécessite des posologies initiales basses et une augmentation progressive de posologie sous surveillance attentive. Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Durée :

L'état du patient devra être réévalué au cours des 4 premières semaines de traitement. Par la suite, une réévaluation régulière permettra de décider de la nécessité de poursuivre le traitement.

Si un phénomène de tolérance pharmacologique apparaît, il pourra être bénéfique de suspendre le traitement, pour le reprendre ensuite à plus faible dose.

A l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie, pour éviter un phénomène de sevrage ou de rebond.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë et chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du lactose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Comprimés à 10 mg et à 20 mg :

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne les benzodiazépines, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Tolérance pharmacologique :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Cela n'est pas attendu avec le clobazam, compte tenu de sa longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéroagressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie postévénementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison d'une susceptibilité accrue à des réactions telles que somnolence, sensations ébrieuses, faiblesse musculaire qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Posologie/Mode d'administration).

Grossesse :

Compte tenu des données disponibles, par mesure de prudence, l'utilisation de clobazam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant (comprimés) :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible.

Insuffisant rénal ou hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple. Lors d'un traitement prolongé, les fonctions hépatique et rénale doivent être contrôlées régulièrement (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

Métaboliseurs lents du CYP2C19 :

Chez les individus métaboliseurs lents du CYP2C19, une augmentation des niveaux du métabolite actif N-desméthylclobazam est attendue en comparaison aux métaboliseurs rapides. Un ajustement de la posologie du clobazam peut être nécessaire (par exemple une posologie initiale faible puis une augmentation progressive de la posologie) (cf Pharmacocinétique).

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées sévères (dont le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été rapportées après commercialisation du clobazam chez les enfants et les adultes. La plupart des cas ont été rapportés lors de l'emploi concomitant du clobazam et d'autres antiépileptiques, connus pour entraîner des réactions cutanées sévères.

Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell peuvent conduire à une issue fatale. L'apparition de signes ou symptômes liés à ces réactions cutanées sévères doivent être étroitement surveillés chez les patients, particulièrement durant les 8 premières semaines de traitement ou lors de la réintroduction du traitement après une période d'arrêt. Si un syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell est suspecté, le clobazam doit être arrêté immédiatement, ne plus être ré-administré et une alternative thérapeutique doit être considérée (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Stiripentol : augmentation des concentrations plasmatiques du clobazam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage plasmatique, lorsque cela est possible, du clobazam associé au stiripentol, adaptation éventuelle de sa posologie.

A prendre en compte :

- Buprénorphine : avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Inhibiteurs du CYP2C19 : les inhibiteurs puissants et modérés du CYP2C19 peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au N-desméthylclobazam (N-CLB), le métabolite actif du clobazam. Un ajustement de la posologie du clobazam peut être nécessaire lors d'une administration simultanée d'inhibiteurs puissants (par exemple fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) ou modérés (par exemple oméprazole) du CYP2C19 (cf Pharmacocinétique).
- Substrats du CYP2D6 : le clobazam est un inhibiteur faible du CYP2D6 (cf Pharmacocinétique). Un ajustement de la posologie des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (par exemple dextrométhorphane, pimozide, paroxétine, nébivolol) peut être nécessaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :

Dans une étude de fertilité conduite chez le rat, les anomalies des spermatozoïdes et les pertes préimplantatoires étaient augmentées à la forte dose (750 mg/kg/jour).

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^er^ trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^e^ et/ou 3^e^ trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données,

- par mesure de prudence, l'utilisation de clobazam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
- si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse, les femmes doivent être informées des risques et la nécessité du traitement doit être réévaluée.

Si après réévaluation, un traitement par clobazam s'avère réellement nécessaire, il conviendrait,

- en début de grossesse : d'utiliser la dose minimale efficace et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée notamment orientée sur la face ;
- en fin de grossesse, d'éviter de prescrire des doses élevées et de mettre en place une surveillance du nouveau-né, en tenant compte des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : diminution de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : irritabilité, agressivité, agitation.
- Peu fréquent : troubles du comportement, confusion, cauchemars, modifications de la libido.
- Fréquence inconnue : dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, insomnie.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : somnolence (particulièrement chez le sujet âgé).
- Fréquent : baisse de vigilance, sensations ébrieuses, troubles de l'attention, trouble de l'élocution, céphalées, tremblements, ataxie.
- Peu fréquent : émoussement des émotions, troubles de la mémoire, amnésie antérograde (à doses normales, mais particulièrement à fortes doses).
- Fréquence inconnue : troubles cognitifs, altération de l'état de conscience, nystagmus (en particulier à fortes doses ou lors de traitement prolongé, réversible), instabilité de la démarche et autres fonctions motrices.

Affections oculaires :

- Peu fréquent : diplopie (en particulier à fortes doses ou lors de traitement prolongé, réversible).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence inconnue : dépression respiratoire (en particulier à fortes doses), insuffisance respiratoire (en particulier chez les patients ayant une fonction respiratoire diminuée préexistante, par exemple chez les patients asthmatiques ou atteints de lésions cérébrales) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro intestinales :

- Fréquent : bouche sèche, nausées, constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : rash.
- Fréquence inconnue : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell dont quelques cas d'issue fatale.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquence inconnue : hypotonie musculaire.

Troubles généraux et réaction au site d'administration :

- Très fréquent : asthénie.
- Fréquence inconnue : hypothermie.

Investigations :

- Peu fréquent : prise de poids (en particulier à fortes doses ou lors de traitement prolongé, réversible).

Blessure, empoisonnement et complications procédurales :
– Peu fréquent : chute.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).
En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.
Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.
Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissements sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytique, code ATC : N05BA (N : système nerveux central).
Le clobazam appartient à la classe des 1-5 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après absorption orale, le clobazam est rapidement et largement absorbé. Les biodisponibilités relatives des formes comprimé, gélule ou solution du clobazam ne sont pas significativement différentes.
Le temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est de 0,5 à 4 heures.
L'administration du comprimé de clobazam avec la nourriture ou écrasé dans la compote de pommes ralentit le taux d'absorption d'approximativement d'une heure, mais n'a pas d'influence sur l'absorption globale. Le clobazam peut être donné pendant ou en dehors des repas.
Distribution :
Après une dose unique de 20 mg de clobazam une variabilité interindividuelle marquée dans les concentrations plasmatiques maximales (222 à 709 ng/ml) a été observée entre 0,25 et 4 heures.
Le clobazam est lipophile et distribué rapidement dans l'organisme. Sur la base d'une étude de pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était approximativement de 102 l et était concentration-indépendant dans l'intervalle des doses thérapeutiques.
La liaison aux protéines plasmatiques est approximativement de l'ordre de 80 à 90 %.
Le clobazam s'accumule approximativement d'un facteur 2 à 3 à l'état d'équilibre alors que le métabolite actif N-desméthylclobazam (N-CLB) s'accumule approximativement d'un facteur 20 après administration de clobazam deux fois par jour. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues approximativement en 2 semaines.
Biotransformation :
Le clobazam est rapidement et largement métabolisé par le foie. La voie métabolique principale du clobazam inclut une déméthylation hépatique en N-desmethylclobazam (N-CLB), par le CYP3A4 et moins largement par le CYP2C19. Le N-CLB est un métabolite actif et est le principal métabolite retrouvé dans le plasma humain. Le N-CLB subit ensuite une biotransformation dans le foie en 4-hydroxy-N-desméthylclobazam, principalement par le CYP2C19. Les métaboliseurs lents du CYP2C19 s'exposent à une concentration plasmatique 5 fois plus élevée de N-CLB que les métaboliseurs rapides. Le clobazam est un faible inhibiteur du CYP2D6. L'administration concomitante de dextrométhorphan augmente de 90 % et de 59 % l'AUC et la C_{max} du dextrométhorphan, respectivement.
Élimination :
Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, les demi-vies d'élimination plasmatique du clobazam et du N-CLB sont estimées à 36 et 79 heures, respectivement.
Le clobazam est principalement métabolisé par le foie et est éliminé ensuite par voie rénale. Dans une étude du bilan d'excrétion, approximativement 80 % de la dose administrée était retrouvée dans les urines et 11 % dans les féces. Moins de 1 % de clobazam inchangé et moins de 10 % de N-CLB inchangé sont excrétés par le rein.
Populations à risque :
Sujet âgé :
Le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe de diminuer les doses.
Insuffisant hépatique :
On note une diminution de la clairance totale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Dans une étude de fertilité conduite chez le rat, les anomalies des spermatozoïdes et les pertes préimplantatoires étaient augmentées à la forte dose (750 mg/kg/jour). Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale et la fréquence des variations squelettiques étaient augmentées à toutes les doses (⩾ 150 mg/kg/jour). Chez le lapin, la forte dose (75 mg/kg/jour) était associée à une toxicité maternelle sévère et à une augmentation de la mortalité embryo-fœtale. A partir de la dose médiane (30 mg/kg/jour), une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales (viscérales et squelettiques) étaient observées. La fréquence des variations fœtales était augmentée à toutes les doses (⩾ 10 mg/kg/jour). Dans une étude de toxicité pré- et post-natale réalisée chez le rat, les effets suivants ont été mis en évidence dans la descendance : diminution de la survie post-natale à partir de la dose médiane (350 mg/kg/jour) ; et troubles du comportement (activité locomotrice) à toutes les doses (⩾ 50 mg/kg/jour). Aucune marge de sécurité n'a pu être déterminée dans les études de toxicologie de la reproduction susmentionnées (fertilité, toxicité pour le développement embryo-fœtale et pré-post-natal).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.
AMM 3400931723806 (1974/87, RCP rév 23.08.17) gél.
3400931813736 (1974/87, RCP rév 23.08.17) cp 10 mg.
3400932520732 (1981, RCP rév 23.08.17) cp 20 mg.
Prix : 1,32 € (30 gélules).
2,68 € (30 comprimés à 10 mg).
4,09 € (30 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

URIDOZ® 3 g
fosfomycine trométamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Granulés pour solution buvable : Sachet unitaire.

COMPOSITION *p sachet*
Fosfomycine (DCI) .... 3 g
(sous forme de trométamol : 5,631 g/sachet)
Excipients : saccharine, saccharose (2,213 g/sachet). *Arômes :* mandarine (anthranilate de méthyle, huile essentielle de mandarine, gomme arabique, sucrose), orange (acétaldéhyde, alcool lauric, butyrate d'éthyle, huile essentielle de citron, huile essentielle d'orange, linalol maltodextrine).
Excipient à effet notoire : saccharose (2,213 g par sachet).

DC INDICATIONS
Uridoz 3 g, granulés pour solution buvable en sachet est indiqué chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.
Chez la femme adulte et l'adolescente :

Indications	Posologie
- Cystites aiguës non compliquées. - Infections urinaires de la femme enceinte : - Cystites gravidiques. - Bactériuries asymptomatiques gravidiques.	1 sachet de 3 g en dose unique

MODE D'ADMINISTRATION :
Dissoudre le contenu du sachet de granulés dans un demi-verre d'eau à prendre à distance des repas (à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité :
Le traitement par fosfomycine trométamol n'est pas adapté aux pyélonéphrites, ni aux infections urinaires chez l'homme.
Population pédiatrique :
Les essais cliniques pédiatriques menés avec la fosfomycine trométamol sont limités.
Quelques données sur l'utilisation de la fosfomycine trométamol dans les infections urinaires chez l'enfant sont disponibles, mais aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'adolescente. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la fosfomycine trométamol, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent. L'utilisation de la fosfomycine trométamol chez l'adolescente dans le traitement des infections urinaires doit suivre les recommandations officielles en vigueur.
Activité microbiologique :
La fosfomycine trométamol est peu active vis-à-vis d'infections suspectées ou documentées à *Staphylococcus saprophyticus* (cf Pharmacodynamie).
Infections persistantes :
En cas d'infections persistantes, un examen approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées.
Hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité incluant des chocs anaphylactiques susceptibles parfois d'engager le pronostic vital peuvent être observées chez des patients traités par fosfomycine (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent, la fosfomycine trométamol ne devra jamais être ré-administrée et un traitement adapté devra être mis en place.
Colites pseudo-membraneuses :
Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés lors de l'utilisation de la plupart des antibiotiques, y compris avec la fosfomycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller de la diarrhée légère jusqu'à des colites fatales engageant le pronostic vital.
Une diarrhée, particulièrement sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par fosfomycine trométamol (y compris plusieurs semaines après l'arrêt du traitement), peut être symptomatique de diarrhée associée à *Clostridium difficile*. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère pendant ou après le traitement avec la fosfomycine trométamol. Si un cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* est évoqué ou confirmé, un traitement approprié doit être instauré sans délai (cf Effets indésirables). Dans ce cas, toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
Excipient à effet notoire :
Ce médicament contient 2,213 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
La prise de nourriture peut ralentir l'absorption de fosfomycine avec pour conséquence de moindres concentrations urinaires ; la substance active fosfomycine doit donc être administrée à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas.
PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique sur la reproduction. Il existe de nombreuses données d'efficacité de la fosfomycine utilisée au cours de la grossesse. Cependant, seul un nombre limité de données de sécurité chez la femme enceinte est disponible et n'indique aucun effet malformatif ni fœtotoxique de la fosfomycine.
ALLAITEMENT :
La fosfomycine administrée par voie injectable s'élimine en faible quantité dans le lait maternel. Par conséquent la fosfomycine trométamol administrée par voie orale en monodose peut être utilisée pendant la période d'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez l'animal. Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent être informés du risque de survenue de vertiges. Ce risque devra être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration d'une dose unique de fosfomycine trométamol concernent le tube digestif, principalement des diarrhées. Ces effets sont habituellement de courte durée et disparaissent spontanément.
Le tableau suivant présente les effets indésirables qui ont été rapportés suite à l'utilisation de fosfomycine trométamol durant les essais cliniques ou après la mise sur le marché.
La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	
Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Vulvovaginite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques incluant des chocs anaphylactiques et d'hypersensibilité *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertige
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, vomissements
Fréquence indéterminée	Colite pseudo-membraneuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption, urticaire, prurit
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke *

* Quelques cas de réactions anaphylactiques et d'œdème de Quincke ont été rapportés depuis la commercialisation de la fosfomycine trométamol.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
L'expérience concernant des cas de surdosage avec la fosfomycine orale est limitée. Cependant, des cas d'hypotonie, somnolence, troubles électrolytiques, thrombocytopénie et hypoprothrombinémie ont été rapportés avec l'utilisation de la fosfomycine parentérale. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. La réhydratation est recommandée afin de favoriser l'élimination urinaire du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE
Groupe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens. Code ATC : J01XX01.
La fosfomycine est un antibiotique dérivé de l'acide phosphonique. Il exerce un effet bactéricide en détruisant la bactérie par inhibition de la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire (inhibition de la pyruvile transférase).
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
(Recommandations EUCAST [2017-03-10, v 7.0]) :
Enterobacteriaceae : S ⩽ 32 mg/L et R > 32 mg/L.
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classe :

Espèces habituellement sensibles :

Aérobies à Gram positif :

- *Staphylococcus* méticilline-sensible, à l'exception de *Staphylococcus saprophyticus.*

Aérobies à Gram négatif :

- *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris.*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ⩾ 10 %) :

Aérobies à Gram positif :

- *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* méticilline-résistant[1], *Streptococcus* sp.

Aérobies à Gram négatif :

- *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia* sp.

Espèces naturellement résistantes :

Aérobies à Gram positif :

- *Corynebacterium* sp., *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus saprophyticus.*

Aérobies à Gram négatif :

- *Acinetobacter* sp., *Morganella morganii.*

Autres :

- *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* sp.

* La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Des acquisitions de résistance en cours de traitement sont possibles, mais ne sont pas croisées avec d'autres antibactériens.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le sel de fosfomycine trométamol est bien absorbé après administration orale (50 % environ).

Les concentrations plasmatiques maximales (comprises entre 20 et 30 µg/ml) sont atteintes environ 2 à 2,5 heures après la prise d'une dose de 50 mg/kg. La demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 5 heures chez l'adulte sain.

Uridoz est éliminé sous forme active surtout dans les urines, où les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 heures après la prise du médicament et restent efficaces d'un point de vue bactériologique jusqu'à 36 à 48 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité aiguë par voie orale, la fosfomycine a été bien tolérée chez la souris et chez le rat à 5000 mg/kg, et chez le lapin et le chien à 2000 mg/kg.

Les études à doses répétées par voie orale ont montré que la dose sans effet toxique était comprise entre 100 et 200 mg/kg après 4 semaines de traitement respectivement chez le chien et chez le rat.

Les études de génotoxicité ont montré que la fosfomycine est dénuée de potentiel mutagène.

Les études de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun effet tératogène chez le rat et le lapin, aucun effet délétère sur la fertilité chez le rat, et aucun signe de toxicité lors de l'étude de péri- et post-natalité chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933282387 (1990, RCP rév 10.05.17).

Prix : 5,78 € (1 sachet).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA

19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris

Tél : 01 44 40 57 00

Site web : www.therabel.fr

URION ®

alfuzosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (blanc) : Étui de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Alfuzosine (DCI) chlorhydrate .... 2,5 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Adulte : La posologie recommandée est de 1 comprimé d'Urion 2,5 mg, 3 fois par jour.

Sujet âgé ou hypertendu traité : A titre de précaution systématique, il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé d'Urion 2,5 mg matin et soir, puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient, sans dépasser 4 comprimés d'Urion 2,5 mg par jour.

Insuffisant hépatique : Il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé d'Urion 2,5 mg par jour puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient, sans dépasser un comprimé d'Urion 2,5 mg, 2 fois par jour.

Population pédiatrique : L'efficacité de l'alfuzosine n'a pas été démontrée chez les enfants âgés de 2 à 16 ans (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, l'alfuzosine ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'alfuzosine et/ou à l'un des autres composants.
- Hypotension orthostatique.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des médicaments antihypertenseurs ou des dérivés nitrés.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les antihypertenseurs alphabloquants (cf Interactions).

Chez certains sujets, une hypotension orthostatique peut apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament, éventuellement accompagnée de symptômes (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs). Dans ce cas, le patient devra être maintenu en position allongée jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu.

Ces phénomènes sont habituellement transitoires, surviennent au début du traitement et n'empêchent pas, en général, la poursuite du traitement.

Une diminution marquée de la pression artérielle a été rapportée, lors de la surveillance après mise sur le marché, chez des patients ayant des facteurs de risque préexistants (tels que maladie cardiaque sous-jacente et/ou traitement concomitant avec des médicaments antihypertenseurs).

Il existe un risque d'accidents ischémiques cérébraux, notamment chez les patients âgés présentant des troubles circulatoires cérébraux préexistants symptomatiques (tels qu'une arythmie cardiaque, une fibrillation auriculaire, des antécédents d'accident ischémique transitoire) ou asymptomatiques en raison de la survenue d'une hypotension après administration d'alfuzosine (cf Effets indésirables).

Le malade devra être informé de la possibilité de survenue de ces incidents.

La prudence est recommandée, notamment chez les sujets âgés.

En effet, le risque de survenue d'hypotension et de symptômes associés peut être plus élevé chez les patients âgés.

Comme avec tous les alpha-1 bloquants, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë.

Les patients ayant un allongement congénital de l'intervalle QTc, un antécédent d'allongement de l'intervalle QTc ou qui sont traités par des médicaments augmentant l'intervalle QTc doivent être surveillés avant et pendant le traitement.

Le syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres alpha-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue.

Étant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments α-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention, même si le risque de survenue de SIFP avec l'alfuzosine est faible.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est recommandée quand l'alfuzosine est administrée à des patients qui ont eu une hypotension prononcée en réponse à l'administration d'un autre α-1 bloquant.

Chez les patients coronariens, l'alfuzosine ne sera pas prescrite isolément. Le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire sera poursuivi. En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par l'alfuzosine sera interrompu.

Utilisation avec les inhibiteurs de la PDE-5 : l'administration concomitante d'Urion 2,5 mg avec un inhibiteur de la phosphodiestérase-5 (par exemple sildénafil, tadalafil et vardénafil) peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (cf Interactions). Afin de diminuer le risque de survenue d'une hypotension orthostatique, les patients doivent être stabilisés sous traitement alphabloquant avant l'initiation d'un traitement par inhibiteur de phosphodiestérase-5. De plus, il est recommandé de démarrer le traitement par inhibiteur de phosphodiestérase-5 à la dose la plus faible possible.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Antihypertenseurs alphabloquants (doxazosine, prazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter les doses progressivement si besoin.

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs sauf alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

L'innocuité de l'alfuzosine au cours de la grossesse et le passage de l'alfuzosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'effet de l'alfuzosine sur la capacité à conduire des véhicules. Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines en raison des risques d'hypotension orthostatique, de sensations vertigineuses, d'asthénie, de troubles visuels, surtout en début de traitement par l'alfuzosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition en utilisant la règle suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	
Fréquence	Effet indésirable
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Très rare	Angine de poitrine chez les patients ayant des antécédents de troubles coronariens
Fréquence inconnue	Fibrillation auriculaire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision anormale
Fréquence inconnue	Syndrome de l'iris flasque peropératoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, malaise
Peu fréquent	Œdèmes, douleurs thoraciques
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale
Fréquence inconnue	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Fréquence inconnue	Atteinte hépatocellulaire, cholestase hépatique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, vertiges, étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Syncope, somnolence
Fréquence inconnue	Accidents ischémiques cérébraux chez les patients présentant des troubles cérébrovasculaires sous-jacents
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence inconnue	Priapisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Congestion nasale
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Éruptions cutanées, prurit
Très rare	Urticaire, angiœdème
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Flush
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Neutropénie, thrombopénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le malade sera hospitalisé et maintenu en position allongée. Un traitement classique de l'hypotension sera institué. En cas d'hypotension importante, un vasoconstricteur agissant directement sur les fibres musculaires des vaisseaux peut être utilisé. Du fait de sa fixation protéique élevée, l'alfuzosine est difficilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Alphabloquants (code ATC : G04CA01 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

L'alfuzosine est un dérivé de la quinazoline, actif par voie orale. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs α-1 adrénergiques postsynaptiques. Les études de pharmacologie réalisées in vitro ont confirmé la sélectivité de l'alfuzosine pour les récepteurs α-1 adrénergiques situés au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre.

Les alphabloquants, par une action directe sur le muscle lisse du tissu prostatique, diminuent l'obstruction infravésicale. Les études in vivo chez l'animal ont montré que l'alfuzosine diminuait la pression urétrale et donc la résistance au flux urinaire lors de la miction. Une étude chez le rat vigile montre un effet sur la pression urétrale d'amplitude supérieure à l'effet sur la pression artérielle.

Lors d'études contrôlées contre placebo chez des patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate, l'alfuzosine :

- a augmenté de façon significative le flux urinaire d'une moyenne de 30 % chez des patients ayant un débit ⩽ 15 ml/s. Cette amélioration est observée dès la première prise ;
- a diminué de façon significative la pression du détrusor et augmenté le volume provoquant la sensation du besoin d'uriner ;
- a réduit significativement le volume urinaire résiduel.

Ces effets conduisent à une amélioration des symptômes urinaires irritatifs et obstructifs. Ils n'entraînent pas d'effet délétère sur les fonctions sexuelles.

Population pédiatrique :

L'alfuzosine ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas été démontrée dans 2 études menées chez 197 patients âgés de 2 à 16 ans avec une pression de fuite élevée au niveau du detrusor (PDF ⩾ 40 cm H_2O) d'origine neurologique. Les patients ont été traités avec 0,1 mg/kg/j ou 0,2 mg/kg/j de chlorhydrate d'alfuzosine en utilisant des formulations pédiatriques adaptées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'alfuzosine a une biodisponibilité moyenne de 64 %. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ 1,5 heure après l'administration (avec des limites comprises entre 0,5 et 6 heures).

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont linéaires dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Le profil pharmaceutique est caractérisé par de fortes variations interindividuelles.

L'élimination de l'alfuzosine est caractérisée, chez le volontaire sain, par une demi-vie d'environ 4,8 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

L'alfuzosine subit une importante métabolisation par le foie avec excrétion dans les urines de seulement 11 % du composé inchangé.

La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fèces (75 à 90 %).

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise concomitante de nourriture.

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, l'absorption de l'alfuzosine est plus rapide et les concentrations maximales plus élevées. La biodisponibilité peut être augmentée et on observe chez certains patients une réduction du volume de distribution. La demi-vie d'élimination reste inchangée.

Chez les insuffisants hépatiques sévères, la demi-vie d'élimination est prolongée. La biodisponibilité est augmentée comparativement au volontaire sain.

Chez les insuffisants rénaux, nécessitant ou non une dialyse, le volume de distribution et la clairance de l'alfuzosine augmentent du fait d'une élévation de la fraction libre. L'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min.

En cas d'insuffisance cardiaque chronique, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alfuzosine ne sont pas modifiées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933312466 (1990, RCP rév 29.05.15).
Prix : 8,72 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

URSOLVAN ®
acide ursodésoxycholique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule (bleu clair) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	p gélule
Acide ursodésoxycholique (DCI)	200 mg

Excipients : stéarate de magnésium, talc, amijel, amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane, indigotine (E132), anhydride sulfureux. *Calibrage :* n° 1.

DC INDICATIONS
Lithiase biliaire cholestérolique :
Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie.
Hépatopathies cholestatiques chroniques :
En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose.
Population pédiatrique :
Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Lithiase biliaire cholestérolique :
Le produit s'avère efficace à la posologie de 5 à 10 mg/kg par jour ; cependant, la posologie moyenne conseillée est de 7,5 mg/kg/jour chez un sujet de poids standard ; chez l'obèse, il est souhaitable d'utiliser 10 mg/kg/jour. Il est conseillé de prendre le traitement soit en 1 prise le soir, soit en 2 prises matin et soir.
La durée habituelle du traitement est de l'ordre de 6 mois, mais elle peut dépasser un an si les calculs ont un diamètre supérieur à 1 cm.
Hépatopathies cholestatiques :
La posologie optimale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement.
Dans les hépatopathies cholestatiques compliquant la mucoviscidose, la dose optimale est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.
La dose journalière est à répartir en 2 prises, matin et soir, au moment des repas.
Population pédiatrique :
Enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.

DC CONTRE-INDICATIONS
Population pédiatrique :
Échec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez les enfants ayant une atrésie biliaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Dans le cadre de la surveillance systématique de ce type de traitement administré au long cours, et bien que l'acide ursodésoxycholique n'ait pas d'effet carcinogène, une surveillance rectocolique est recommandée.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Dans le traitement de la lithiase biliaire cholestérolique, vérifier l'efficacité du traitement par imagerie au bout du 6e mois.
Dans le traitement des hépatopathies cholestatiques chroniques :
- chez les patients ayant une cirrhose compliquée d'insuffisance hépatocellulaire ou de cholestase majeure (bilirubinémie > 200 µmol/l), la fonction hépatique (et, si possible, la concentration sérique des acides biliaires) doit être surveillée ;
- en cas de cholestase compliquée de prurit, la posologie de l'acide ursodésoxycholique sera progressivement croissante, en débutant le traitement par des doses de 200 mg/jour. Dans cette situation, la coadministration de colestyramine est possible et souhaitable, en veillant à ce que la prise des deux agents thérapeutiques soit séparée d'un intervalle de temps de plus de 2 heures (cf Interactions).

Un essai clinique comparant l'acide ursodésoxycholique à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) au long cours au placebo a montré un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation hépatique, varices œsophagiennes, cirrhose, cholangiocarcinome) chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé. De tels échecs n'ont pas été observés à des posologies inférieures. En conséquence, la posologie maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Résines chélatrices (catiorésine sulfosodique, colesevelam, colestilan, colestyramine, poly (styrenesulfonate de calcium), sevelamer) : la prise de résine peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément. Cette interaction a été démontrée pour les acides biliaires.
D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle des autres médicaments, en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

A prendre en compte :
- Ciclosporine : risque de variation des concentrations sanguines de ciclosporine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une espèce.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Par mesure de précaution, à l'exception d'indications très restreintes et validées, il est préférable de ne pas utiliser l'acide ursodésoxycholique pendant la grossesse.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Très faiblement soluble dans le côlon, l'acide ursodésoxycholique n'a pas d'action irritante sur la muqueuse colique ; les cas de diarrhée sont par conséquent très rares.
Une augmentation du prurit peut être observée en début de traitement en cas de cholestase sévère. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de débuter le traitement chez de tels patients par une dose de 200 mg/jour.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Acide biliaire (code ATC : A05AA02 ; A : appareil digestif et métabolisme).
L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes (acide chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique et lithocholique), l'acide ursodésoxycholique est très hydrophile et dépourvu de propriétés détergentes.
L'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes : augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine.
L'acide ursodésoxycholique est un traitement dissolvant de la lithiase biliaire cholestérolique qui diminue la saturation de la bile en cholestérol. Cet effet relève de plusieurs mécanismes : diminution de l'absorption intestinale du cholestérol, augmentation du catabolisme hépatique du cholestérol en acides biliaires via une augmentation de l'activité hépatique du cholestérol 7 α-hydroxylase. En outre, l'acide ursodésoxycholique maintient le cholestérol biliaire sous forme soluble.
Population pédiatrique :
Mucoviscidose :
Des données sur une utilisation à long terme supérieure à 10 ans, issues de rapports cliniques, concernant le traitement par l'acide ursodésoxycholique de la population pédiatrique souffrant de trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose sont disponibles.
Ces données montrent que le traitement par l'acide ursodésoxycholique peut diminuer la prolifération des canaux biliaires, stopper la progression de l'atteinte histologique et même inverser les modifications hépatobiliaires si administré à un stade précoce de la maladie. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique doit être débuté dès que le diagnostic est fait afin d'optimiser l'efficacité du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'acide ursodésoxycholique est absorbé passivement au niveau de l'intestin grêle. L'extraction hépatique du premier passage est de 50 à 60 %. Au niveau du foie, l'acide ursodésoxycholique est conjugué à la glycine et la taurine. Pour des doses ingérées de 10 à 15 mg/kg/jour, l'acide ursodésoxycholique constitue 50 à 70 % de l'ensemble des acides biliaires circulants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament est à conserver à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932340750 (1980, RCP rév 28.11.16).
Prix : 8,72 € (30 gélules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Bahnhofstrasse 1A, 17498 Mesekenhagen, Allemagne.
Exploitant :

CHEPLAPHARM France
105, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18
Site web : www.cheplapharm.com

UTEPLEX ®
acide uridine-5'triphosphorique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable à 2 mg : Ampoules de 2 ml, boîte de 45.

COMPOSITION	p ampoule
Acide uridine-5'triphosphorique sel trisodique dihydraté, exprimé en sel anhydre	2 mg

Excipients : phosphate disodique dihydraté, solution concentrée d'hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des dorsalgies primitives.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Réservé à l'adulte.
3 ampoules par jour, à prendre diluées dans un demi-verre d'eau.
Important : une légère coloration blanche peut apparaître quand on mélange le contenu de l'ampoule avec une eau riche en sels minéraux.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'acide uridine-5'triphosphorique ou à l'un des constituants de la solution buvable.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Dans les affections comportant une spasticité musculaire, il pourrait être observé une accentuation des contractures, notamment en raison des propriétés de l'acide uridine-5'triphosphorique sur la cellule musculaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour avec l'utilisation de l'acide uridine-5'triphosphorique. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, il convient d'éviter l'administration de ce médicament au cours de l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Dans de rares cas : nausées, vertiges, manifestations cutanées telles qu'éruptions érythémateuses, urticaires, contractures musculaires notamment dans les affections comportant une spasticité musculaire.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des désordres musculosquelettiques (code ATC : M09AX).
L'uridine-5'triphosphate intervient dans le métabolisme du tissu musculaire et du tissu nerveux.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400933765279 (1960/93, RCP rév 05.08.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire BIODIM
84, rue de Grenelle. 75007 Paris
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

UTROGESTAN ®
progestérone

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle orale ou vaginale à 100 mg (ivoire) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Capsule molle orale ou vaginale à 200 mg (ivoire) : Boîtes de 15 et de 45, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	p capsule
Progestérone (DCI)	100 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : huile de tournesol, lécithine de soja. *Enveloppe de la capsule :* gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS
Voie orale :
Troubles liés à une insuffisance en progestérone, en particulier :
- Syndrome prémenstruel.
- Irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation.
- Mastopathies bénignes.
- Préménopause.
- Traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).

Voie vaginale :
- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou des déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation.
- En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.

Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Dans toutes les indications thérapeutiques, il est important de respecter strictement les posologies préconisées.
Quelles que soient l'indication et la voie utilisée (orale ou vaginale), la posologie ne devra pas dépasser 200 mg par prise.
Voie orale :
Dans les insuffisances en progestérone, la posologie moyenne est de 200 à 300 mg de progestérone micronisée par jour.
Il est recommandé d'utiliser le médicament à distance des repas, de préférence le soir au coucher.
Dans les insuffisances lutéales (syndrome prémenstruel, mastopathies bénignes, irrégularités menstruelles, préménopause) :
Le schéma thérapeutique habituel est de 200 à 300 mg par jour :
- soit 200 mg en 1 prise le soir au coucher,
- soit 300 mg en 2 prises,

10 jours par cycle, habituellement du 17e au 26e jour inclus.
Dans le traitement substitutif de la ménopause :
L'estrogénothérapie isolée est déconseillée (risque d'hyperplasie de l'endomètre).
On adjoindra de la progestérone à raison de 200 mg par jour :
- en 2 prises de 100 mg chacune,
- ou en 1 seule prise de 200 mg le soir au coucher,

soit 12 à 14 jours par mois, soit les 2 dernières semaines de chaque séquence thérapeutique.
Ce traitement sera suivi d'une interruption de tout traitement substitutif pendant une semaine environ, au cours de laquelle il est habituel d'observer une hémorragie de privation.
Pour ces indications, on utilisera la voie vaginale, aux mêmes posologies que la voie orale, en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption orale).
Voie vaginale :
Chaque capsule doit être insérée profondément dans le vagin.
Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou des déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes) :
Le schéma thérapeutique (en complément d'un traitement estrogénique approprié) est le suivant :
- 100 mg de progestérone micronisée par jour les 13e et 14e jours du cycle de transfert, puis
- 200 mg de progestérone micronisée par jour du 15e au 25e jour du cycle, répartis en 1 ou 2 prises par jour, puis
- à partir du 26e jour du cycle et en cas de grossesse débutante, cette dose peut atteindre au maximum 600 mg par jour répartis en 3 prises.
Cette posologie sera poursuivie jusqu'au 60e jour et, au plus tard, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.

Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de FIV :
La posologie recommandée est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises par jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12e semaine de grossesse.

Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation :
La posologie conseillée est de 200 à 300 mg par jour, en 2 prises, à partir du 17e jour du cycle pendant 10 jours. Le traitement sera repris rapidement en cas d'absence de retour des règles et de diagnostic de grossesse, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
Menace d'avortement précoce ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale :
La posologie recommandée est de 200 à 400 mg par jour en 2 prises, jusqu'à la 12e semaine de grossesse.
CTJ : 0,43 à 0,61 € (voie orale) ; 0,18 à 1,29 € (voie vaginale).

DC CONTRE-INDICATIONS
En cas d'altérations graves de la fonction hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
- Plus de la moitié des avortements spontanés précoces sont dus à des accidents génétiques. De plus, des phénomènes infectieux et des troubles mécaniques peuvent être responsables d'avortements précoces. L'administration de progestérone aurait alors pour seul effet de retarder l'expulsion d'un œuf mort (ou l'interruption d'une grossesse non évolutive).
- L'utilisation de la progestérone doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante.
- Le traitement, dans les conditions d'emploi préconisées, n'est pas contraceptif.
- L'utilisation d'Utrogestan au cours de la grossesse est réservée au premier trimestre et à la voie vaginale. Utrogestan n'est pas un traitement de la menace d'accouchement prématuré.
- Des cas d'atteinte hépatique de type cytolytique et des cas de cholestase gravidique ont été exceptionnellement rapportés lors de l'administration de progestérone micronisée au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
De nombreuses études épidémiologiques portant sur plus d'un millier de patientes ne retrouvent pas de relation entre progestérone et malformations fœtales.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et/ou de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament par voie orale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Voie orale :
- Somnolence ou sensations vertigineuses fugaces, survenant 1 à 3 heures après ingestion du produit. Dans ce cas,
  - diminuer la posologie par prise,
  - ou modifier le rythme des prises (par exemple, pour une posologie de 200 mg/jour, prendre les 200 mg le soir au coucher en une seule prise, à distance des repas),
  - ou adopter la voie vaginale.
- Raccourcissement du cycle menstruel ou saignements intercurrents.
  Décaler le début du traitement plus tard dans le cycle (par exemple débuter au 19e jour du cycle au lieu du 17e).

Ces effets témoignent, le plus souvent, d'un surdosage.
Voie vaginale :
- Aucune intolérance locale (brûlure, prurit ou écoulement graisseux) n'a été observée au cours des différentes études cliniques.
- Aucun effet secondaire général, en particulier somnolence ou sensation vertigineuse, n'a été rapporté au cours des études cliniques aux posologies recommandées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Cf rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Progestérone (G03DA04 : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
Les propriétés d'Utrogestan sont comparables à celles de la progestérone naturelle, en particulier : gestagène, antiestrogène, faiblement antiandrogène, antialdostérone.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Voie orale :
Absorption :
La progestérone micronisée est absorbée par voie digestive.
L'élévation de la progestéronémie débute dès la première heure et les taux plasmatiques les plus élevés s'observent 1 à 3 heures après la prise.
Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires ont montré qu'après l'ingestion simultanée de deux capsules d'Utrogestan 100 mg, la progestéronémie passe en moyenne de 0,13 ng/ml à 4,25 ng/ml après 1 heure, 11,75 ng/ml à 2 heures, 8,37 ng/ml à 4 heures, 2 ng/ml à 6 heures et 1,64 ng/ml à 8 heures.
Compte tenu du temps de rétention tissulaire de l'hormone, il apparaît nécessaire, afin d'obtenir une imprégnation tout au long du nycthémère, de répartir la posologie en deux prises espacées d'environ 12 heures.
Il existe de sensibles variations individuelles, cependant un même individu conserve les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques à plusieurs mois de distance, ce qui permet une bonne adaptation individuelle de la posologie.
Métabolisme :
Dans le plasma, les métabolites principaux sont la 20-α-hydroxy-delta-4-α-prégnanolone et la 5-α-dihydroprogestérone.
L'élimination urinaire se fait pour 95 % sous forme de métabolites glycuroconjugués dont le principal est le 3-α,5-β-prégnanediol (prégnandiol). Ces métabolites plasmatiques et urinaires sont identiques à ceux retrouvés au cours de la sécrétion physiologique du corps jaune ovarien.
Voie vaginale :
Absorption :
Après insertion vaginale, l'absorption de la progestérone par la muqueuse vaginale est rapide, comme en témoigne l'élévation des taux plasmatiques de progestérone dès la première heure suivant son administration.
La concentration plasmatique maximale de progestérone est atteinte 2 à 6 heures après l'application et se maintient à une concentration moyenne sur 24 heures de 9,7 ng/ml après l'administration de 100 mg matin et soir. Cette posologie moyenne préconisée induit donc des concentrations plasmatiques physiologiques et stables de progestérone, similaires à celles observées pendant la phase lutéale d'un cycle menstruel normo-ovulatoire. Les faibles variations interindividuelles des taux de progestérone permettent de prévoir précisément l'effet escompté avec une posologie standard.
A des doses supérieures à 200 mg/jour, les concentrations de progestérone obtenues sont comparables à celles décrites pendant le premier trimestre de la grossesse.
Métabolisme :
Dans le plasma, la concentration de la 5-β-prégnanolone n'est pas augmentée.
L'élimination urinaire se fait principalement sous forme de 3-α,5-β-prégnanediol (prégnandiol) comme en témoigne l'augmentation progressive de sa concentration (jusqu'à atteindre la concentration maximale de 142 ng/ml à la 6e heure).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932327515 (1980, RCP rév 03.07.12) 30 caps 100 mg.
3400935876782 (2010, RCP rév 03.07.12) 90 caps 100 mg.
3400934839962 (1999, RCP rév 16.02.17) 15 caps 200 mg.
3400935876843 (2010, RCP rév 16.02.17) 45 caps 200 mg.
Prix : 5,36 € (30 capsules à 100 mg).
16,17 € (90 capsules à 100 mg).
6,41 € (15 capsules à 200 mg).
19,19 € (45 capsules à 200 mg).
Remb Séc soc à 65 % (capsules à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,97 € (15 capsules à 200 mg) et 12,00 € (45 capsules à 200 mg).
Collect.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

UVÉDOSE ®
colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable à 100 000 UI : Ampoule de 2 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p ampoule*
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	2,5 mg
	soit 100 000 UI

Excipients : butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyoxyéthylénés glycolysés.

DC INDICATIONS
Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Le contenu de l'ampoule peut être administré pur ou dilué dans un peu d'eau (un léger trouble peut apparaître) ou le lait d'un biberon.
Rachitisme vitaminoprive :
Prophylaxie :
Sa mise en œuvre est impérative chez tous les nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) en raison de :
- l'exposition insuffisante au soleil ;
- la faible teneur des aliments en vitamine D.

1 ampoule tous les 3 mois jusqu'à la 5e année. Cette dose peut être doublée si l'enfant est peu exposé au soleil ou si sa peau est très pigmentée. Ne pas dépasser 10 à 15 mg par an (soit 4 à 6 ampoules par an).
Carence vitaminique :
Chez le grand enfant et l'adolescent :
Prophylaxie : 1 ampoule tous les 3 mois en période de faible ensoleillement.
Chez la femme enceinte :
Prophylaxie : 1 ampoule en prise unique vers le 6e mois de la grossesse.
Chez l'adulte et le sujet âgé :
Prophylaxie : 1 ampoule tous les 3 mois.
Traitement : 1 à 2 ampoules par mois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue à la vitamine D.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association avec un traitement contenant déjà cette vitamine ou en cas d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D.
Dans des indications nécessitant des doses fortes et répétées, surveiller la calciurie et la calcémie, et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 106 mg/ml (2,65 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 300 mg/l chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, un recul important semble exclure un effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine D.
En conséquence, la vitamine D, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant l'allaitement. Toutefois, cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Très rarement et notamment en cas de surdosage (cf Surdosage) :
- réaction d'hypersensibilité au colécalciférol,
- hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC SURDOSAGE
Signes cliniques :
- Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance.
- Nausées, vomissements.
- Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- Hypertension artérielle.
- Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- Insuffisance rénale.

Signes biologiques : Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.
Conduite à tenir : Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : vitamine D (A : appareil digestif et métabolisme).
Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.
Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.
Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400933222185 (1989, RCP rév 16.11.11).
Prix : 1,24 € (1 ampoule).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

UVESTÉROL ® vitaminé A, D, E, C

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable (limpide à légèrement opalescente avec une odeur de fruits rouges ; incolore à jaunâtre) : Flacon de 10 ml, fermé par un bouchon sécurité enfant, avec pipette doseuse pour administration orale (Seringoutte) composée d'un piston gradué « 1 dose » et d'une pipette ou corps.

COMPOSITION	*p dose**
Rétinol (DCI) ou vitamine A synthétique, concentrat (forme huileuse) .... (quantité correspondant à 1,76 mg/dose)	3000 UI
Ergocalciférol (DCI) ou vitamine D_2 .... (quantité correspondant à 0,025 mg/dose)	1000 UI
Alpha-tocophérol acétate ou vitamine E	5 mg
Acide ascorbique (DCI) ou vitamine C	50 mg

Excipients : gallate de propyle, arôme fruits rouges (substances aromatisantes naturelles, préparations aromatisantes, propylèneglycol, eau), édétate disodique, acide citrique anhydre, phosphate trisodique, sorbate de potassium, saccharine sodique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
* 1 dose = 0,3 mL.

DC INDICATIONS
Uvestérol vitaminé A, D, E, C est indiqué chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E, et vitamine C.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Voie orale.
La posologie usuelle est de 1 dose (0,3 ml) par jour.
MODE D'ADMINISTRATION :
Afin de limiter le risque de fausse-route lors de l'administration du produit, il est particulièrement important de respecter scrupuleusement le mode d'administration du produit.
La solution étant aqueuse, elle peut être administrée dans un biberon de faible volume avant la tétée.

Mode d'administration chez le nouveau-né prématuré qui tète (jusqu'au terme d'environ 37 semaines) :

- Toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon.
- Utiliser **exclusivement** la pipette doseuse pour administration orale fournie dans la boîte (Seringoutte).

- Prélever à l'aide de la pipette (Seringoutte) jusqu'au trait rouge correspondant à une dose.
- **Diluer cette dose dans un petit volume de lait (environ 2 mL) dans une tétine adaptée à l'enfant**. Si l'enfant est allaité au sein, la dilution peut se faire soit dans le lait de la mère, soit dans de l'eau.

- Prendre **l'enfant éveillé**, l'installer en **position semi-assise** au creux du bras, la tête reposée sur le bras.

- Laisser l'enfant téter doucement la tétine, lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon.
- **Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.**
- Rincer la pipette (Seringoutte) et la tétine à l'eau après chaque utilisation.

Mode d'administration chez le nouveau-né à terme et le nourrisson :

- Toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon.

- Utiliser **exclusivement** la pipette pour administration orale fournie dans la boîte (Seringoutte).

- Prélever à l'aide de la pipette (Seringoutte) jusqu'au trait rouge correspondant à une dose.
- Prendre **l'enfant éveillé**, l'installer en **position semi-assise** au creux du bras, la tête reposée sur le bras.

- Introduire la pipette à environ 1 cm dans la bouche et la placer **contre l'intérieur de la joue** : laisser téter l'enfant, puis lui donner le sein ou le biberon. Si l'enfant ne tète pas, **appuyer très lentement** sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule **goutte à goutte** dans la bouche, puis lui donner le sein ou le biberon.
- **Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.**
- Rincer la pipette (Seringoutte) à l'eau après chaque utilisation.

En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition :

Ne pas administrer pur, mais dans une tétine adaptée à l'enfant après dilution dans un petit volume d'eau ou de lait (environ 2 mL).

Laisser l'enfant téter doucement la tétine, et lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon. Rincer la tétine à l'eau après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas de fausse-route ou de malaise avec apnée pouvant entraîner une cyanose ont été rapportés chez des nouveau-nés et des nourrissons, sans pathologie connue, lors de l'administration d'Uvestérol vitaminé A, D, E, C, et ce, notamment au cours du premier mois de vie (cf Effets indésirables).
Par conséquent, afin de limiter ce risque, **l'administration d'Uvestérol vitaminé A, D, E, C doit s'effectuer en respectant scrupuleusement le protocole d'administration du produit** détaillé en rubrique Posologie/Mode d'administration.
En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, ne pas administrer pur, mais **dans une tétine** adaptée à l'enfant après dilution dans 2 ml d'eau ou de lait selon le mode d'allaitement préconisé (cf Posologie/Mode d'administration).

Les vitamines A et D sont présentes dans de nombreux médicaments. La vitamine D est également présente dans de nombreux laits pour nouveau-nés et nourrissons.
Pour éviter tout surdosage, susceptible d'entraîner des effets indésirables graves, tenir compte des doses totales de vitamine D et de vitamine A en cas d'association avec un traitement contenant déjà ces vitamines ou en cas d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D.
En raison d'un effet légèrement stimulant de la vitamine C, il est préférable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.
En cas d'apport en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas de malaise vagal (apnée du nourrisson) et des cas de fausses-routes ont été rapportés chez des nouveau-nés et nourrissons, sans pathologie connue, âgés notamment de moins de 1 mois lors de l'administration d'Uvestérol vitaminé A, D, E, C. La cause de ces cas n'a pas été clairement établie à ce jour (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D :
- Signes cliniques :
  - céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance,
  - nausées, vomissements,
  - polyurie, polydipsie, déshydratation,
  - hypertension artérielle,
  - lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires, insuffisance rénale.
- Signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine A :
- Aigu (doses supérieures à 150 000 UI) :
  Signes cliniques : troubles digestifs, céphalées, hypertension intracrânienne (se manifestant chez le nourrisson par le bombement de la fontanelle), œdème papillaire, troubles psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.
- Chronique (risque d'intoxication chronique lors d'un apport prolongé de vitamine A à des doses supraphysiologiques chez un sujet non carencé) :
  Signes cliniques : hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.

Conduite à tenir :
Cesser l'administration de ce médicament, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse par des boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Associations de vitamines (code ATC : A11JA).
La vitamine D est une vitamine liposoluble. Elle exerce un rôle essentiel sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et elle favorise la minéralisation du squelette, grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé.
La vitamine A est une vitamine liposoluble. Elle joue un rôle important dans la formation du pourpre rétinien (nécessaire à l'adaptation de la vision lorsque la lumière diminue), dans la multiplication cellulaire et la trophicité épithéliale et tissulaire.
La vitamine E est une vitamine liposoluble, agissant comme agent antioxydant et au niveau de la synthèse de l'hème, très répandue dans tous les aliments.
La vitamine C est une vitamine hydrosoluble, largement répandue dans le monde vivant, apportée essentiellement par les végétaux (fruits frais, crudités, salades, légumes verts et autres légumes frais), nécessaire à l'homme pour les réactions d'oxydoréduction.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Vitamine D :
La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.
Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.
Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).
Vitamine A :
L'absorption digestive au niveau de l'intestin est liée à celle des graisses.
Le stockage hépatique est important (à 90 %) et se fait sous forme de rétinyl-esters principalement.
La vitamine A est liée à la RBPP (Retinol Binding Plasmatic Protein) formée par le foie.
L'élimination se fait par voie fécale et urinaire sous forme de dérivés.
Vitamine E :
Son absorption se fait au niveau de l'intestin grêle sous forme de micelles mixtes, selon un processus de diffusion. La principale forme circulante est l'α-tocophérol lié aux HDL et LDL.
Elle est stockée au niveau du tissu adipeux, du foie et des muscles.
L'élimination se fait sous forme conjuguée dans la bile.
Vitamine C :
La résorption digestive est correcte avec absence d'accumulation. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400927915956 (1953/96, RCP rév 06.01.17).
Collect.
Inscrit sur la liste de rétrocession dans l'indication « Déficit en vitamines A, D, E, C chez les patients présentant un syndrome de malabsorption en lien notamment avec une choslestase, une insuffisance intestinale ou une insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose », dans le respect des conditions mentionnées dans la recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

UVESTEROL D voie orale
ergocalciférol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Métabolisme, Diabète, Nutrition / Vitamines

UVIMAG B6 ®
magnésium, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable : Ampoules de 10 ml, boîte de 20.

COMPOSITION

	p ampoule
Magnésium glycérophosphate acide (sous forme de solution à 50 % m/m)	1,895 g
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate	0,04 g

Excipients : eau purifiée, saccharose, composition aromatique naturelle de jus de raisin (jus concentré de raisin (E 485), acide citrique (E 330), colorant caramel (E 150), eau purifiée, alcool), parahydroxybenzoates de méthyle (E 219) et de propyle sodés (E 217).
Teneur totale en magnésium-élément : 125 mg, soit 5,13 mmol/amp.
Teneur en saccharose : 4,24 g/amp.

DC INDICATIONS

Ce médicament contient du magnésium.
L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :
- nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil ;
- manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain) ;
- crampes musculaires, fourmillements.

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes.
En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
2 à 3 ampoules par jour à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas.
En l'absence d'amélioration au bout d'un mois de traitement, il est nécessaire de prendre un avis médical.
Les ampoules sont à diluer dans un peu d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, notamment les parabens.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte dans la ration journalière de la quantité de saccharose par ampoule : 4,24 g.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Quinidiniques : augmentation des taux plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines).
- Sels de calcium : ces produits inhibent l'absorption intestinale du magnésium.

A prendre en compte :
- Tétracyclines orales : les prises de tétracyclines orales et de magnésium doivent être espacées d'au moins 2 heures, en raison de la diminution de l'absorption digestive des cyclines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de magnésium peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme. En effet, bien que les données animales soient insuffisantes, les données cliniques limitées sont rassurantes.
ALLAITEMENT :
En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Diarrhée.
- Douleurs abdominales.
- Réactions cutanées.
- Réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage de magnésium par voie orale n'entraîne pas, en général, de réactions toxiques en cas de fonctionnement normal du rein. L'intoxication au magnésium peut, toutefois, se développer en cas d'insuffisance rénale.
Les effets toxiques dépendent du taux sanguin en magnésium et les signes sont les suivants :
- diminution de la tension artérielle ;
- nausées, vomissements ;
- dépression du système nerveux central, diminution des réflexes ;
- anomalies de l'ECG ;
- début de dépression respiratoire, coma, arrêt cardiaque et paralysie respiratoire ;
- syndrome anurique.

Traitement :
Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Supplément minéral (code ATC : A12 ; A : appareil digestif et métabolisme).
Au plan physiologique :
Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.
Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux.
Au plan clinique :
Une magnésémie sérique :
- comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée ;
- inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être :
- primitive, par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique) ;
- secondaire :
  - par insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - par malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies),
  - par exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption digestive des sels de magnésium obéit, entre autre, à un mécanisme passif à propos duquel la solubilité du sel est déterminante. L'absorption digestive des sels de magnésium ne dépasse pas 50 %. L'excrétion est principalement urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932896790 (1964/97, RCP rév 11.03.15).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : G2D Pharma, Parc de Coucerin, allée Lech-Walesa, 77185 Lognes (contact@g2dpharma.com).

LAPHAL INDUSTRIES
Avenue de Provence. 13190 Allauch
Tél : 04 91 10 77 00. Fax : 04 91 10 77 55

V

VACCIN BCG SSI voie parentérale

BCG vivants atténués souche danoise 1331

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

VACCIN BOOSTRIXTETRA

vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigènes)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM (opalescente, blanche) : Seringue préremplie de 0,5 ml avec aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION

COMPOSITION	*p dose (0,5 ml)*
Anatoxine diphtérique(1)	⩾ 2 UI(3) (2,5 Lf)
Anatoxine tétanique(1)	⩾ 20 UI(3) (5 Lf)
Antigènes de Bordetella pertussis :	
- anatoxine pertussique(1)	8 µg
- hémagglutinine filamenteuse(1)	8 µg
- pertactine(1)	2,5 µg
Virus poliomyélitique inactivé :	
- type 1 (souche Mahoney)(2)	40 UD(4)
- type 2 (souche MEF-1)(2)	8 UD(4)
- type 3 (souche Saukett)(2)	32 UD(4)

Excipients : milieu M199 (stabilisateur contenant des acides aminés, sels minéraux, vitamines et autres substances), chlorure de sodium, eau ppi.

Résidus du procédé de fabrication : néomycine, polymyxine.

(1) Adsorbé sur oxyde d'aluminium hydraté [$Al(OH)_3$] (total : 0,3 mg Al^{3+}) et phosphate d'aluminium [$AlPO_4$] (total : 0,2 mg Al^{3+}).

(2) Produit sur cellules Vero.

(3) Unités internationales.

(4) Unité antigène D.

DC INDICATIONS

Boostrixtetra est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

L'administration de Boostrixtetra doit se baser sur les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une dose unique de 0,5 ml est recommandée.

Boostrixtetra peut être administré à partir de l'âge de 3 ans.

L'utilisation de Boostrixtetra peut être envisagée pendant le troisième trimestre de la grossesse. Pour l'utilisation du vaccin avant le 3e trimestre de la grossesse, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Boostrixtetra est un vaccin à teneur réduite en antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux, en combinaison avec les antigènes poliomyélitiques. Par conséquent, Boostrixtetra doit être administré conformément aux recommandations officielles et/ou aux pratiques locales.

Boostrixtetra peut être administré chez les adolescents et les adultes avec un statut vaccinal inconnu ou ayant reçu une vaccination incomplète contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans le cadre d'un calendrier de vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Sur la base de données chez l'adulte, deux doses supplémentaires de vaccin diphtérique et tétanique sont recommandées à un et six mois après la première dose pour maximiser la réponse du vaccin contre la diphtérie et le tétanos (cf Pharmacodynamie).

Boostrixtetra peut être utilisé chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène qui avaient préalablement reçu une primovaccination par un vaccin tétanique et pour qui un rappel contre la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite est indiqué. Des immunoglobulines tétaniques doivent être administrées de façon concomitante selon les recommandations officielles.

Les injections de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles conformes aux recommandations officielles.

Coût de l'injection : 24,87 €.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Boostrixtetra chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été évaluées.

MODE D'ADMINISTRATION :

Boostrixtetra doit être administré par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle deltoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique Composition, ou à la néomycine ou à la polymyxine.
- Hypersensibilité antérieure à un vaccin contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse ou poliomyélitique.
- Boostrixtetra ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.
  Dans ces circonstances, la vaccination contre la coqueluche doit être arrêtée et le schéma de vaccination doit être poursuivi par des vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique.
- Boostrixtetra ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une thrombocytopénie transitoire ou des complications neurologiques (pour les convulsions ou les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, cf Mises en garde/Précautions d'emploi) à la suite d'une vaccination antérieure contre la diphtérie et/ou le tétanos.
- Comme pour les autres vaccins, la vaccination par Boostrixtetra doit être différée chez les sujets souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir).

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- Fièvre supérieure ou égale à 40 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable.
- Collapsus ou pseudo-état de choc (syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination.
- Cris persistants, inconsolables, pendant une durée supérieure ou égale à 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
- Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice/risque de réaliser une vaccination par Boostrixtetra ou de la reporter chez un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère, qu'elle soit nouvelle ou évolutive, doit être évalué avec attention.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Boostrixtetra doit être administré avec précaution chez des sujets présentant une thrombocytopénie (cf Contre-indications) ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors d'une administration intramusculaire. Une pression ferme doit être exercée au site d'injection (sans frotter) pendant au moins 2 minutes.

Boostrixtetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Des antécédents personnels ou familiaux de convulsions ou des antécédents familiaux d'événement indésirable suivant une vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC) ne sont pas des contre-indications.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez des patients immunodéprimés.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.

DC INTERACTIONS

Utilisation avec d'autres vaccins ou immunoglobulines :

Boostrixtetra peut être administré simultanément aux vaccins monovalents ou combinés suivants : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle (ROR/V) et au vaccin Papillomavirus Humain (HPV) sans interférence cliniquement significative sur la réponse immunitaire de chacun des vaccins quelle que soit la valence (cf Effets indésirables).

L'administration simultanée de Boostrixtetra et d'autres vaccins ou avec des immunoglobulines n'a pas été spécifiquement étudiée.

Il est peu probable qu'une coadministration interfère avec les réponses immunitaires.

Si l'administration simultanée de Boostrixtetra avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines est nécessaire, les produits doivent être injectés en des sites d'injection séparés en accord avec les recommandations en vigueur.

Utilisation avec un traitement immunosuppresseur :

Comme pour tout vaccin, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur peuvent ne pas avoir une réponse immunitaire satisfaisante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données de sécurité provenant d'une étude observationnelle prospective dans laquelle Boostrix (composants diphtérique-tétanique-coquelucheux de Boostrixtetra) a été administré à des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse (793 participantes) ainsi que des données de surveillance passive de femmes enceintes, ayant reçu soit Boostrixtetra soit Boostrix au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, n'ont pas montré d'événements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus/nouveau-né.

L'utilisation de Boostrixtetra peut être envisagée au cours du troisième trimestre de grossesse.

Des données d'études cliniques prospectives chez l'Homme sur l'utilisation de Boostrixtetra pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse ne sont pas disponibles. Cependant, comme avec d'autres vaccins inactivés, il n'est pas attendu que la vaccination avec Boostrixtetra soit délétère pour le fœtus quel que soit le trimestre de la grossesse. Les bénéfices comparés aux risques d'administrer Boostrixtetra pendant la grossesse doivent être soigneusement évalués.

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

Des données limitées indiquent que les anticorps maternels pourraient réduire l'amplitude de la réponse immunitaire à certaines vaccinations chez les nourrissons nés de mères vaccinées avec Boostrixtetra lors de la grossesse. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

ALLAITEMENT :

L'effet de l'administration de Boostrixtetra pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Néanmoins, comme Boostrixtetra contient des anatoxines et des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer Boostrixtetra aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé.

FERTILITÉ :

Aucune donnée d'études cliniques prospectives chez l'homme n'est disponible. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité des femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est improbable que le vaccin affecte la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le profil de tolérance présenté dans le tableau 1 repose sur des données d'essais cliniques au cours desquels Boostrixtetra a été administré à 908 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 955 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 93 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes après l'administration de Boostrixtetra ont été des réactions au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement) chez 31,3 % à 82,3 % de l'ensemble des sujets. Ces effets sont apparus généralement dans les 48 heures suivant la vaccination et se sont résolus sans séquelle.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Essais cliniques :

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Boostrixtetra

Système Organe-Classe		
Fréquence	Effets Indésirables Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 908)	Effets Indésirables Sujets âgés de 10 à 93 ans (N = 955)
Infections et infestations		
Peu fréquent		Herpès oral
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Peu fréquent	Lymphadénopathie	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Anorexie	
Peu fréquent		Perte d'appétit
Affections psychiatriques		
Fréquent	Irritabilité	
Peu fréquent	Trouble du sommeil, apathie	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Somnolence	Céphalées
Fréquent	Céphalées	
Peu fréquent		Paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Peu fréquent	Sécheresse de la gorge	Asthme
Affections gastro-intestinales		
Fréquent		Troubles gastro-intestinaux (tels que vomissements, douleur abdominale, nausées)
Peu fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Peu fréquent		Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Peu fréquent		Arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), douleur au site d'injection	Réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), fatigue, douleur au site d'injection
Fréquent	Fièvre ⩾ 37,5 °C (incluant une fièvre > 39 °C), gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), réactions au site d'injection (telles que hémorragie, prurit et induration)	Fièvre ⩾ 37,5 °C, réactions au site d'injection (telles que hématome, prurit, induration, chaleur, engourdissement)
Peu fréquent	Fatigue	Gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), fièvre > 39,0 °C, frissons, douleur

Coadministration avec les vaccins ROR/V chez les enfants âgés de 3 à 6 ans :

Boostrixtetra a été coadministré à des vaccins ROR/V dans 2 études cliniques chez 406 enfants âgés de 3 à 6 ans. Dans ces études, une infection des voies respiratoires supérieures et une éruption cutanée ont été fréquemment rapportées. Une fièvre, une irritabilité, une fatigue, une perte d'appétit et des troubles gastro-intestinaux (incluant diarrhée et vomissements) ont été rapportés plus fréquemment (très fréquent) en comparaison au tableau 1 alors que les autres effets indésirables sont survenus à la même fréquence ou à une fréquence moins importante.

De plus, les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Boostrix (composant diphtérique-tétanique-coquelucheux de Boostrixtetra) administré à 839 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 1931 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 76 ans) sont listés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Boostrix

Système Organe-Classe		
Fréquence	Effets Indésirables Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 839)	Effets Indésirables Sujets âgés de 10 à 76 ans (N = 1931)
Infections et infestations		
Peu fréquent		Infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
Affections du système nerveux		
Peu fréquent	Troubles de l'attention	Syncope
Affections de l'œil		
Peu fréquent	Conjonctivite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Peu fréquent		Toux
Affections gastro-intestinales		
Peu fréquent		Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Peu fréquent		Hyperhidrose, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Peu fréquent		Raideur musculosquelettique, raideur des articulations

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent		Malaise
Fréquent		Réaction au site d'injection (tels que nodule au site d'injection et abcès stérile au site d'injection)
Peu fréquent	Douleur	Syndrome pseudo-grippal

Réactogénicité après dose répétée :
Des données suggèrent que chez les sujets ayant reçu une primovaccination DTC (Diphtérie-Tétanos-Coqueluche) dans l'enfance, une deuxième dose de rappel pourrait entraîner une augmentation de la réactogénicité locale.

Surveillance après commercialisation :
Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec Boostrixtetra au cours de la surveillance post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets Indésirables
Affections du système immunitaire	
Non connue	Réaction allergique, incluant les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
Affections du système nerveux	
Non connue	Épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, convulsions (avec ou sans fièvre)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Non connue	Urticaire, œdème de Quincke
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Non connue	Asthénie

Suite à l'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique, de très rares cas d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et périphérique, incluant des paralysies ascendantes, voire des paralysies respiratoires (e.g. syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables suite à un surdosage, quand ils ont été rapportés, étaient semblables à ceux rapportés avec une administration normale du vaccin.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite, code ATC : J07CA02.

Réponse immunitaire :
Les réponses immunitaires obtenues avec Boostrixtetra ont été évaluées lors d'essais cliniques sur des sujets d'âges et d'antécédents de vaccination différents (cf Effets indésirables).
Les réponses immunitaires suivantes ont été observées au cours d'études 1 mois après la vaccination avec Boostrixtetra chez des enfants, adolescents et adultes (tableau 4).

Tableau 4 : Réponse immunitaire chez les enfants, adolescents et adultes

Antigène	Réponse	Enfants âgés de 3 à 8 ans (% des vaccinés) N = 1195	Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus (% des vaccinés) N = 923
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	100 %	82,2-100 %
	≥ 0,016 UI/ml(1)	NA	87,7-100 %(2)
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	99,9-100 %	99,6-100 %
Coquelucheux			
- Anatoxine pertussique	Réponse après rappel(3)	84,6-90,6 %	79,8-94,0 %
- Hémagglutinine filamenteuse	Réponse après rappel(3)	90,1-98,8 %	90,7-97,2 %
- Pertactine	Réponse après rappel(3)	94,2-96,6 %	90,0-96,7 %
Poliomyélitique inactivé			
- Type 1	≥ 8 ED50	98,8-100 %	99,6-100 %
- Type 2	≥ 8 ED50	99,2-100 %	99,6-100 %
- Type 3	≥ 8 ED50	99,4-100 %	99,1-100 %

N = nombre de sujets.

(1) Pourcentage de sujets ayant un taux considéré comme séroprotecteur (≥ 0,1 UI/ml par dosage Elisa ou ≥ 0,016 UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

(2) Ce dosage n'a pas été réalisé pour l'étude HPV-042.

(3) Réponse après rappel définie comme :
- pour les sujets initialement séronégatifs, des concentrations en anticorps au moins quatre fois supérieures au seuil de séropositivité (concentration après vaccination ≥ 20 U.EL/ml) ;
- pour les sujets initialement séropositifs avec une concentration avant rappel ≥ 5 U.EL/ml et < 20 U.EL/ml : une augmentation des concentrations en anticorps d'au moins quatre fois par rapport à la concentration avant rappel ;
- pour les sujets initialement séropositifs avec une concentration avant rappel ≥ 20 U.EL/ml : une augmentation des concentrations en anticorps d'au moins deux fois par rapport à la concentration avant rappel.

Comme avec d'autres vaccins dT (diphtérie-tétanos) destinés aux adultes, Boostrixtetra induit des taux de séroprotection et des titres en anticorps anti-D et anti-T plus élevés chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte.

Persistance de la réponse immunitaire :
Cinq ans après une première vaccination par Boostrixtetra chez des enfants âgés de 4 à 8 ans, les taux de séroprotection/séropositivité suivants ont été observés chez des sujets vaccinés selon le protocole(1) :

Antigène	Réponse(2)	Enfants âgés de 4 à 8 ans (% des vaccinés) N = 337
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	89,4 %
	≥ 0,016 UI/ml(3)	98,2 %
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	98,5 %
Coquelucheux - Anatoxine pertussique - Hémagglutinine filamenteuse - Pertactine	≥ 5 U.EL/ml	 40,9 % 99,7 % 97,1 %
Poliovirus de type 1 Poliovirus de type 2 Poliovirus de type 3	≥ 8 ED50	98,8 % 99,7 % 97,1 %

N : nombre minimum de sujets avec des données disponibles pour chaque antigène.

(1) Selon le protocole : comprend tous les sujets éligibles, ayant reçu une seule dose de rappel de Boostrixtetra, et pour lesquels les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène à un temps donné.

(2) Réponse : après cinq ans, une concentration en anticorps contre la diphtérie et le tétanos ≥ 0,1 UI/ml a été considérée comme séroprotectrice, une concentration en anticorps contre la coqueluche ≥ 5 U.EL/ml a été considérée comme séropositive et les titres des dilutions contre le poliovirus de types 1, 2 et 3 de 1:8 ont été considérés comme positifs.

(3) Pourcentage de sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie (≥ 0,1 UI/ml par dosage Elisa ou ≥ 0,016 UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

Trois ans à 3 ans et demi, 5 ans, et 10 ans après une première vaccination par Boostrix (contenant les valences diphtérique [dose réduite], tétanique, coquelucheuse contenues dans Boostrixtetra), les taux de séroprotection/séropositivité suivants ont été observés chez des sujets vaccinés selon le protocole(1) :

Adultes et adolescents âgés de 10 ans et plus (% des vaccinés)

Antigène	Réponse(2)	Persistance à 3-3,5 ans	
		Adulte(3) (N = 309)	Adolescent(3) (N = 261)
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	71,2 %	91,6 %
	≥ 0,016 UI/ml(4)	97,4 %	100 %
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	94,8 %	100 %
Coquelucheux - Anatoxine pertussique - Hémagglutinine filamenteuse - Pertactine	≥ 5 U.EL/ml	 90,6 % 100 % 94,8 %	 81,6 % 100 % 99,2 %

Antigène	Réponse(2)	Persistance à 5 ans	
		Adulte(3) (N = 232)	Adolescent(3) (N = 250)
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	84,1 %	86,8 %
	≥ 0,016 UI/ml(4)	94,4 %	99,2 %
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	96,2 %	100 %
Coquelucheux - Anatoxine pertussique - Hémagglutinine filamenteuse - Pertactine	≥ 5 U.EL/ml	 89,5 % 100 % 95,0 %	 76,8 % 100 % 98,1 %

Antigène	Réponse(2)	Persistance à 10 ans	
		Adulte(3) (N = 158)	Adolescent(3) (N = 74)
Diphtérique	≥ 0,1 UI/ml	64,6 %	82,4 %
	≥ 0,016 UI/ml(4)	89,9 %	98,6 %
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	95,0 %	97,3 %
Coquelucheux - Anatoxine pertussique - Hémagglutinine filamenteuse - Pertactine	≥ 5 U.EL/ml	 85,6 % 99,4 % 95,0 %	 61,3 % 100 % 96,0 %

N : nombre minimum de sujets avec des données disponibles pour chaque antigène.

(1) Selon le protocole : comprend tous les sujets éligibles, ayant reçu une seule dose de rappel de Boostrix, et pour lesquels les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène à un temps donné.

(2) Réponse : à un temps donné, une concentration en anticorps contre la diphtérie et le tétanos ≥ 0,1 UI/ml a été considérée comme séroprotectrice et une concentration en anticorps contre la coqueluche ≥ 5 U.EL/ml a été considérée comme séropositive.

(3) Les termes « adulte » et « adolescent » reflètent l'âge auquel les sujets ont reçu leur première vaccination avec Boostrix.

(4) Pourcentage de sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie (≥ 0,1 UI/ml par dosage Elisa ou ≥ 0,016 UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

Réponse immunitaire après une dose répétée de Boostrixtetra ou de Boostrix :
L'immunogénicité de Boostrixtetra, administré 5 ans après une première dose de rappel de Boostrixtetra à l'âge de 4 à 8 ans, a été évaluée. Un mois après la vaccination, plus de 99 % des sujets étaient séropositifs contre la coqueluche et séroprotégés contre la diphtérie, le tétanos et les trois types de poliovirus.
L'immunogénicité de Boostrix [contenant les valences diphtérique (dose réduite), tétanique, coquelucheuse contenues dans Boostrixtetra], administré 10 ans après une première dose de rappel d'un vaccin à doses réduites d'antigènes diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire, a été évaluée. Un mois après la vaccination, plus de 99 % des sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie et le tétanos et séropositifs contre la coqueluche.

Réponse immunitaire chez des sujets sans antécédent de vaccination ou avec un historique de vaccination inconnu :
Après administration d'une dose de Boostrix (composants diphtérique-tétanique-coquelucheux de Boostrixtetra) à 83 adolescents âgés de 11 à 18 ans, sans antécédent de vaccination contre la coqueluche et sans vaccination contre la diphtérie et le tétanos dans les 5 dernières années, tous les sujets étaient séroprotégés contre le tétanos et la diphtérie. Le niveau de séroprotection après une dose se situait entre 87 % et 100 % pour les différents antigènes de la coqueluche.
Après administration d'une dose de Boostrixtetra à 140 adultes âgés de 40 ans ou plus (y compris ceux n'ayant jamais été vaccinés ou ceux ayant un statut vaccinal inconnu) et qui n'avaient reçu aucun vaccin contenant de valence diphtérique et tétanique au cours des 20 dernières années, plus de 96,4 % des adultes étaient séropositifs pour les trois antigènes de la coqueluche et 77,7 % et 95,7 % étaient séroprotégés respectivement contre la diphtérie et le tétanos.

Efficacité dans la protection contre la coqueluche :
Les antigènes coquelucheux contenus dans Boostrixtetra font partie intégrante des vaccins combinés pédiatriques coquelucheux acellulaires (« Infanrix »), pour lesquels l'efficacité après primovaccination a été démontrée dans une étude d'efficacité en milieu familial. Les titres en anticorps contre les trois composants coquelucheux suivant la vaccination par Boostrixtetra sont au moins aussi élevés ou plus élevés que ceux observés dans l'étude d'efficacité en milieu familial. Sur la base de ces comparaisons, Boostrixtetra devrait fournir une protection contre la coqueluche, cependant le degré et la durée de la protection offerte par ce vaccin ne sont pas connus.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Toxicologie de la reproduction :
Fertilité :
Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de fertilité chez les femelles de rat et de lapin.
Grossesse :
Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles conduites sur le développement embryonnaire ou fœtal chez le rat et le lapin ainsi que sur la parturition et la toxicité postnatale chez le rat (jusqu'à la fin de la période d'allaitement).
Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Après la sortie du réfrigérateur, le vaccin est stable 8 heures à 21 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Avant utilisation, le vaccin doit être à température ambiante et doit être bien agité afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène. Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936773875 (2005, RCP rév 19.06.17).
Prix : 23,85 € (seringue préremplie).
Remb Séc soc à 65 % chez l'adolescent dès 11 ans et chez l'adulte.
Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN CERVARIX
vaccin Papillomavirus Humain (types 16 et 18) recombinant, avec adjuvant, adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension injectable IM (trouble, blanche) : Seringue préremplie de 0,5 ml + 1 aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION
p dose (0,5 ml)

Protéine L1 de Papillomavirus Humain(1) de type 16(2)(3)(4) .... 20 µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain(1) de type 18(2)(3)(4) .... 20 µg
Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

(1) Papillomavirus Humain = HPV.

(2) Avec adjuvant AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)[3] : 50 µg.

(3) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté $Al(OH)_3$: 0,5 mg Al^{3+} au total.

(4) Protéine L1 sous forme de pseudoparticules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de Trichoplusia ni.

DC INDICATIONS
Cervarix est un vaccin indiqué, à partir de l'âge de 9 ans, dans la prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.
Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet.

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma
De 9 à 14 ans inclus *	Deux doses de 0,5 ml chacune. La deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première dose
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml chacune à 0, 1, 6 mois **

* Si la deuxième dose de vaccin est administrée avant le 5e mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

** Si une flexibilité est nécessaire dans le schéma vaccinal, la deuxième dose peut être administrée entre 1 mois et 2,5 mois après la première dose et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (cf Pharmacodynamie).
Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Coût de l'injection : 110,34 €.
Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 ans) :
Cervarix n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de l'insuffisance de données de tolérance et d'immunogénicité dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :
Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Cervarix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

L'administration de Cervarix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume n'est pas une contre-indication à la vaccination.

Ce vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Ce vaccin doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Ce vaccin n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (cf Pharmacodynamie : « Efficacité chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'entrée dans l'étude »).

La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus. Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100 % et que Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV ou contre les infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit suivre les recommandations locales.

La durée de la protection n'a pas encore été totalement établie. Le calendrier et la nécessité de dose(s) de rappel n'ont pas été établis.

A l'exception des sujets asymptomatiques infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour lesquels des données limitées d'immunogénicité sont disponibles (cf Pharmacodynamie), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

On ne dispose d'aucune donnée de tolérance, immunogénicité ou efficacité pour permettre l'interchangeabilité de Cervarix avec d'autres vaccins HPV.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la première dose de vaccin ont été exclus.

Utilisation avec d'autres vaccins :

Cervarix peut être administré simultanément avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) [vaccins dTca, dTca-P], sans qu'il y ait d'interférence cliniquement pertinente avec la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin. Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18 a été observée lors de l'administration séquentielle du vaccin combiné dTca-P puis un mois après de Cervarix comparativement à l'administration de Cervarix seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Cervarix peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) [Twinrix] ou avec un vaccin contre l'hépatite B (ADNr) [Engerix B].

L'administration concomitante de Cervarix et de Twinrix (vaccin hépatite A/hépatite B) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été significativement plus faible après cette administration concomitante, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration en anticorps anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml a été de 98,3 % après vaccination concomitante et de 100 % après vaccination par Twinrix seul. Des résultats similaires ont été observés lorsque Cervarix était administré de façon concomitante avec Engerix B avec 97,9 % des sujets qui atteignaient une concentration anti-HBS ⩾ 10 mUI/ml comparé à 100 % des sujets lorsqu'Engerix B était administré seul.

Si Cervarix est coadministré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Utilisation avec des hormones contraceptives :

Au cours des études cliniques, environ 60 % des femmes ayant reçu Cervarix prenaient des contraceptifs hormonaux. Il n'a pas été démontré que la contraception hormonale a un impact sur l'efficacité de Cervarix.

Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques :

Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Les données recueillies chez les femmes enceintes dans le cadre de registres de grossesse, d'études épidémiologiques ou lors d'exposition accidentelle au cours des essais cliniques, sont insuffisantes pour conclure qu'il existe un risque d'issues défavorables de grossesse, y compris de fausse couche suite à une vaccination avec Cervarix. Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesses (par exemple nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la vaccination par Cervarix pendant la grossesse. Les femmes enceintes ou essayant de le devenir, doivent être averties de reporter ou d'interrompre leur vaccination jusqu'à la fin de leur grossesse.

ALLAITEMENT :

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration de Cervarix chez leurs mères n'a pas été évalué dans des études cliniques.

Cervarix ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

FERTILITÉ :

Il n'y a aucune donnée disponible sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, certains des effets mentionnés dans la rubrique Effets indésirables peuvent affecter temporairement la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2 % étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), 16 142 sujets de sexe féminin ont reçu Cervarix tandis que 13 811 sujets féminins ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8130 *versus* contrôle = 5786), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection. Au cours de deux études cliniques incluant des hommes âgés de 10 à 18 ans, 2617 hommes ont reçu Cervarix et ont fait l'objet d'une surveillance active afin d'évaluer la tolérance du vaccin.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection survenue après administration de 78 % de l'ensemble des doses. La majorité de ces effets a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques	
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo- squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement ; fatigue
Fréquent	Fièvre (⩾ 38 °C)
Peu fréquent	Autres réactions au site d'injection telles que induration, paresthésie locale
Après commercialisation	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Inconnue*	Adénopathie
Affections du système immunitaire	
Inconnue*	Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke
Affections du système nerveux	
Inconnue*	Syncope ou réaction vasovagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonicocloniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

* Etant donné que ces événements ont été notifiés de manière spontanée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Au cours des essais cliniques, le profil de tolérance observé chez les sujets avec une infection (antérieure ou en cours) par HPV a été semblable à celui observé chez les sujets qui avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes ou qui étaient séronégatifs pour les anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins Papillomavirus, (code ATC : J07BM02)

Mécanisme d'action :

Cervarix est un vaccin recombinant non infectieux avec adjuvant, préparé à partir de pseudoparticules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV oncogènes de types 16 et 18. Puisque les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie. Les études chez l'animal ont montré que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte principalement d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus, 90 % des cancers anaux, 70 % des néoplasies intraépithéliales vaginales et vulvaires de haut grade liées à l'HPV et 78 % des néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN2/3) liées à l'HPV. D'autres types d'HPV oncogènes peuvent aussi être responsables d'environ 30 % des cancers anogénitaux. Les HPV de types 45, 31 et 33 sont les 3 types d'HPV non vaccinaux le plus fréquemment identifiés dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus (12,1 %) et dans les adénocarcinomes (8,5 %).

Le terme « lésions anogénitales précancéreuses » dans la rubrique Indications correspond aux néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN2/3) et aux néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN2/3).

Études cliniques :

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 15 à 25 ans :

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans deux études cliniques de phase II et III randomisées, contrôlées, en double aveugle, qui ont inclus un total de 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'étude de phase II (étude 001/007) a inclus seulement des femmes qui :

- avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 ;
- étaient séronégatives pour HPV 16 et HPV 18 et ;
- avaient une cytologie normale.

Le critère principal d'efficacité était l'infection incidente par HPV 16 et/ou HPV 18. L'infection persistante à 12 mois a été évaluée en tant que critère supplémentaire d'efficacité.

L'étude de phase III (étude 008) a inclus des femmes sans sélection préalable vis-à-vis de la présence d'une infection par HPV, c'est-à-dire sans tenir compte de leur cytologie et de leur statut HPV (sérologie ou test ADN) à l'inclusion.

Le critère principal d'efficacité était les CIN2+ associés à HPV 16 et/ou HPV 18 (HPV 16/18). Dans les essais cliniques, les néoplasies intraépithéliales (CIN) de grades 2 et 3 (CIN2/3) et l'adénocarcinome *in situ* (AIS) ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus l'infection persistante à 6 et à 12 mois.

Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus.

Efficacité prophylactique contre l'infection par HPV 16/18 dans la population non infectée par des HPV oncogènes :

Les femmes (N = 1113) ont été vaccinées dans l'étude 001 et évaluées au plan de l'efficacité jusqu'au mois 27. Un sous-groupe de femmes (N = 776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi dans l'étude 007 jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose (suivi moyen de 5,9 ans). Dans l'étude 001, il y a eu cinq cas d'infection persistante à 12 mois par HPV 16/18 (4 par HPV 16 ; 1 par HPV 18) dans le groupe contrôle et un cas par HPV 16 dans le groupe vaccin. Dans l'étude 007, l'efficacité de Cervarix contre les infections persistantes à 12 mois par HPV 16/18 a été de 100 % (IC à 95 % : 80,5 ; 100). Il y a eu seize cas d'infection persistante par HPV 16 et cinq cas d'infection persistante par HPV 18, tous dans le groupe contrôle.

Dans l'étude HPV-023, les sujets issus de la cohorte brésilienne (N = 437) de l'étude 001/007 ont été suivis jusqu'à 8,9 ans en moyenne (écart-type de 0,4 ans) après la première dose. A la fin de l'étude, il n'y a eu aucun cas d'infection ou de lésions histopathologiques associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18 dans le groupe vacciné de l'étude HPV-023. Dans le groupe placebo, il y a eu 4 cas d'infection persistante à 6 mois et un cas d'infection persistante à 12 mois. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le vaccin et le placebo pour ces critères.

Efficacité prophylactique vis-à-vis des HPV 16 et 18 chez les femmes non infectées par HPV 16 et/ou HPV 18 :

Dans l'étude HPV-008, les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la cohorte « According to Protocol » (selon protocole) [cohorte ATP : incluant les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif ainsi qu'une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6]. Cette cohorte a inclus des femmes avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion et a seulement exclu les femmes avec une cytologie de haut grade (0,5 % de la population totale). L'évaluation du nombre de cas pour la cohorte ATP a commencé au jour 1 suivant la troisième dose de vaccin. Globalement, 74 % des femmes incluses étaient naïves à la fois vis-à-vis de HPV 16 et HPV 18 (c'est-à- dire ADN négatives et séronégatives à l'inclusion).

Deux analyses de l'étude HPV-008 ont été réalisées : la première analyse, prédéfinie dans le protocole comme l'analyse primaire de l'étude a été faite lorsque 36 cas de CIN2+ associés à l'HPV 16/18 ont été confirmés dans la cohorte ATP et une seconde analyse réalisée en prenant en compte l'ensemble des données de fin d'étude.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis du critère principal CIN2+ à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 1. Dans une analyse supplémentaire, l'efficacité de Cervarix a été évaluée vis-à-vis des CIN3+ associés aux HPV 16/18.

Tableau 1 : Efficacité du vaccin contre les lésions de haut grade du col de l'utérus associées aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV 16/18	Cohorte ATP(1)		
	Analyse de fin d'étude(2)		
	Cervarix (N = 7338)	Contrôle (N = 7305)	Efficacité % (IC à 95 %)
	n(3)	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6 ; 99,1)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe ; n = nombre de cas.

(1) ATP : inclut les femmes ayant reçu trois doses de vaccin avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.

(2) Suivi moyen de 40 mois postdose 3.

(3) Incluant 4 cas de CIN2+ et 2 cas de CIN3+ dans lesquels un autre type d'HPV oncogène a été identifié dans la lésion en même temps qu'HPV 16 ou 18. Ces cas sont exclus dans l'analyse d'attribution des types d'HPV (voir ci-dessous).

Dans l'analyse primaire, l'efficacité était de 92,9 % (IC à 96,1 % : 79,9 ; 98,3) contre les CIN2+ et 80 % (IC à 96,1 % : 0,3 ; 98,1) contre les CIN3+. De plus, une efficacité du vaccin statistiquement significative a été

démontrée contre les CIN2+ qu'elles soient associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18.

Pour les cas impliquant plusieurs types d'HPV, afin de distinguer le(s) type(s) d'HPV le plus probablement responsable(s) de la lésion (attribution des types d'HPV), une analyse complémentaire a pris en compte les types d'HPV détectés par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans au moins un des deux prélèvements cytologiques précédents, en plus des types détectés dans la lésion. Cette analyse *post hoc* a exclu les cas (dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle) qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.

Sur la base de cette analyse *post hoc* d'attribution des types d'HPV, il y a eu un cas de CIN2+ dans le groupe vaccin contre 92 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 98,9 % [IC à 95 % : 93,8 ; 100]) et aucun cas de CIN3+ dans le groupe vaccin contre 22 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 100 % [IC à 95 % : 81,8 ; 100]) à la fin de l'étude.

Dans l'analyse primaire, l'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1 associées aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 94,1 % (IC à 96,1 % : 83,4 ; 98,5). L'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1+ associés aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 91,7 % (IC à 96,1 % : 82,4 ; 96,7). A l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les CIN1 associées à l'HPV16/18 observée dans la cohorte ATP était de 92,8 % (IC à 95 % : 87,1 ; 96,4).

Dans l'analyse de fin d'étude, il y a eu 2 cas de VIN2+ ou VaIN2+ dans le groupe vacciné et 7 cas dans le groupe contrôle de la cohorte ATP, associés à l'HPV 16 ou à l'HPV 18. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe contrôle sur ces critères.

L'efficacité du vaccin dans la cohorte ATP à la fin de l'étude vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV 16/18	Cohorte ATP(1)		
	Analyse de fin d'étude(2)		
	Cervarix (N = 7338)	Contrôle (N = 7305)	Efficacité % (IC à 95 %)
	n/N	n/N	
Infection persistante à 6 mois	35/7182	588/7137	94,3 % (92,0 ; 96,1)
Infection persistante à 12 mois	26/7082	354/7038	92,9 % (89,4 ; 95,4)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe ; n = nombre de cas.

(1) ATP : inclut les femmes ayant reçu trois doses de vaccin avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0, et un test ADN négatif au mois 6.

(2) Suivi moyen de 40 mois postdose 3.

Les résultats d'efficacité dans l'analyse primaire étaient de 94,3 % (IC à 96,1 % : 91,5 ; 96,3) contre l'infection persistante à 6 mois et 91,4 % (IC à 96,1 % : 89,4 ; 95,4) contre l'infection persistante à 12 mois.

Efficacité vis-à-vis d'HPV 16/18 chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'inclusion dans l'étude :

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient ADN HPV positifs à l'inclusion dans l'étude. Cependant, les sujets qui étaient déjà infectés (test ADN HPV positif) avant la vaccination par l'un des types d'HPV du vaccin ont été protégés des manifestations cliniques dues à l'autre type d'HPV du vaccin.

Efficacité vis-à-vis des HPV 16 et 18 chez les femmes avec et sans infection ou maladie antérieure :

La population totale vaccinée (TVC : Total Vaccinated Cohort) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. L'évaluation du nombre de cas pour la population TVC a commencé au jour 1 suivant la première dose de vaccin.

L'évaluation de l'efficacité est inférieure dans la population TVC car cette cohorte inclut les femmes ayant des infections/lésions préexistantes, sur lesquelles Cervarix n'est pas supposé avoir un impact. La population TVC est proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC)

Critère HPV 16/18	TVC(1)		
	Analyse de fin d'étude(2)		
	Cervarix (N = 8694)	Contrôle (N = 8708)	Efficacité % (IC à 95 %)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6 ; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9 ; 62,2)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe ; n = nombre de cas.

(1) TVC : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte inclut des femmes ayant des infections/lésions préexistantes.

(2) Suivi moyen de 44 mois postdose 1.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (population TVC)

Critère HPV 16/18	TVC(1)		
	Analyse de fin d'étude(2)		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95 %)
	n/N	n/N	
Infection persistante à 6 mois	504/8863	1227/8870	60,9 % (56,6 ; 64,8)
Infection persistante à 12 mois	335/8648	767/8671	57,5 % (51,7 ; 62,8)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe ; n = nombre de cas.

(1) TVC : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.

(2) Suivi moyen de 44 mois postdose 1.

Impact global du vaccin sur le fardeau des maladies du col de l'utérus dues aux HPV :

Dans l'étude HPV-008, l'incidence des lésions cervicales de haut grade a été comparée entre le groupe placebo et le groupe vaccin, quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion. L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade à la fin de l'étude dans les populations TVC et TVC-naïve (tableau 5).

La population TVC-naïve est un sous-groupe de la population TVC ; elle inclut les femmes qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.

Tableau 5 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion

	Analyse de fin d'étude(1)				
	Cervarix		Contrôle		Efficacité % (IC à 95 %)
	N	Cas	N	Cas	
CIN2+					
TVC-naïve(2)	5466	61	5452	172	64,9 (52,7 ; 74,2)
TVC(3)	8694	287	8708	428	33,1 (22,2 ; 42,6)
CIN3+					
TVC-naïve(2)	5466	3	5452	44	93,2 (78,9 ; 98,7)
TVC(3)	8694	86	8708	158	45,6 (28,8 ; 58,7)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe

(1) Suivi moyen de 44 mois postdose 1.

(2) TVC-naïve : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.

(3) TVC : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.

Dans l'analyse de fin d'étude, Cervarix a réduit les procédures d'excision cervicale (incluant les conisations à l'anse diathermique ou au bistouri et les procédures au laser) de 70,2 % (IC à 95 % : 57,8 ; 79,3) dans la population TVC-naïve et de 33,2 % (IC à 95 % : 20,8 ; 43,7) dans la population TVC.

Efficacité due à une protection croisée :

L'efficacité de Cervarix en terme de protection croisée vis-à-vis des critères histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée dans l'étude HPV-008 pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux. L'étude n'était assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. L'analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples co-infections dans les lésions CIN2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par des infections multiples.

Une protection croisée a été démontrée vis-à-vis des critères : infection persistante 6 mois et CIN2+ dans toutes les cohortes de l'étude pour HPV 31, 33 et 45.

L'efficacité du vaccin à la fin de l'étude vis-à-vis de l'infection persistante à 6 mois et des CIN2+ associés à chacun des types d'HPV oncogènes non vaccinaux est présentée dans le tableau 6 (cohorte ATP).

Tableau 6 : Efficacité du vaccin pour les types d'HPV oncogènes non vaccinaux

Type d'HPV	ATP(1)		
	Infection persistante à 6 mois		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95 %)
	n	n	
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9) :			
HPV 31	58	247	76,8 % (69,0 ; 82,9)
HPV 33	65	117	44,8 % (24,6 ; 59,9)
HPV 35	67	56	- 19,8 % (< 0 ; 17,2)
HPV 52	346	374	8,3 % (< 0 ; 21,0)
HPV 58	144	122	- 18,3 % (< 0 ; 7,7)
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7) :			
HPV 39	175	184	4,8 % (< 0 ; 23,1)
HPV 45	24	90	73,6 % (58,1 ; 83,9)
HPV 59	73	68	- 7,5 % (< 0 ; 23,8)
HPV 68	165	169	2,6 % (< 0 ; 21,9)
Autres types :			
HPV 51	349	416	16,6 % (3,6 ; 27,9)
HPV 56	226	215	- 5,3 % (< 0 ; 13,1)
HPV 66	211	215	2,3 % (< 0 ; 19,6)
	ATP(1)		
	CIN2+		
Type d'HPV	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95 %)
	n	n	
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9) :			
HPV 31	5	40	87,5 % (68,3 ; 96,1)
HPV 33	13	41	68,3 % (39,7 ; 84,4)
HPV 35	3	8	62,5 % (< 0 ; 93,6)
HPV 52	24	33	27,6 % (< 0 ; 59,1)
HPV 58	15	21	28,5 % (< 0 ; 65,7)
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7) :			
HPV 39	4	16	74,9 % (22,3 ; 93,9)
HPV 45	2	11	81,9 % (17,0 ; 98,1)
HPV 59	1	5	80,0 % (< 0 ; 99,6)
HPV 68	11	15	26,8 % (< 0 ; 69,6)
Autres types :			
HPV 51	21	46	54,4 % (22,0 ; 74,2)
HPV 56	7	13	46,1 % (< 0 ; 81,8)
HPV 66	7	16	56,4 % (< 0 ; 84,8)

n = nombre de cas.

Les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin ont été calculées. Quand la valeur zéro est incluse, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est < 0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.

(1) ATP : inclut les femmes ayant reçu trois doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif au mois 0 et au mois 6.

L'efficacité vis-à-vis des CIN3 a seulement été démontrée pour l'HPV 31 et il n'y avait aucune preuve de protection vis-à-vis des AIS quel que soit le type d'HPV.

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 26 ans et plus :

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans un essai clinique en double aveugle, randomisé de phase III (HPV-015) qui a inclus un total de 5777 femmes âgées de 26 ans et plus. L'étude a été conduite en Amérique du Nord, en Amérique Latine, dans la région Asie-Pacifique et en Europe, et a permis à des femmes ayant des antécédents de maladie/infection due à l'HPV d'être recrutées. Une analyse intermédiaire a été réalisée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de l'étude au 48e mois.

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et la population TVC. L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois associée à l'HPV-16/18 (marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus) est résumée dans le tableau suivant.

Tableau 7 : Efficacité du vaccin contre IP 6M associée à l'HPV-16/18 dans les cohortes ATP et TVC

	ATP(1)		
Critère HPV-16/18	Cervarix n/N	Contrôle n/N	Efficacité % (IC à 97,7%)
IP 6M	6/1859	34/1822	82,9 % (53,8 ; 95,1)
	TVC(2)		
Critère HPV-16/18	Cervarix n/N	Contrôle n/N	Efficacité % (IC à 97,7%)
IP 6M	71/2767	132/2776	47 % (25,4 ; 62,7)

N = nombre de sujets dans chaque groupe ; n = nombre de sujets rapportant au moins un événement dans chaque groupe ; IP 6M = infection persistante à 6 mois ; IC = intervalle de confiance.

(1) Inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV-16 et/ou 18) : un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.

(2) Au moins une dose de vaccin, quels que soient le test ADN et le statut sérologique au mois 0. Inclut 15 % de sujets avec des antécédents de maladie/infection due à l'HPV.

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 79,1 % (IC 97,7 % [27,6 ; 95,9]) pour HPV-31 et 76,9 % (IC 97,7 % [18,5 ; 95,6]) pour HPV-45 dans la cohorte ATP (3 doses de vaccin, test ADN négatif aux mois 0 et 6 pour le type d'HPV considéré dans l'analyse).

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 23,2 % (IC 97,7 % [- 23,3 ; 52,5]) pour HPV-31 et 67,7 % (IC 97,7 % [35,9 ; 84,9]) pour HPV-45 dans la population TVC.

Immunogénicité :

Réponse immunitaire à Cervarix après primovaccination :

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre l'infection persistante due aux types HPV contenus dans le vaccin.

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test direct ELISA spécifique à chaque type (version 2, méthodologie MedImmune, modifié par GSK) et connu pour être corrélé au test de neutralisation utilisant des pseudovirions (PBNA : Pseudovirion-Based Neutralisation Assay).

L'immunogénicité induite par trois doses de Cervarix a été évaluée chez 5465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans et plus de 800 sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans.

Dans les études cliniques, plus de 99 % des sujets initialement séronégatifs ont eu une séroconversion après la troisième dose aux HPV à la fois de types 16 et 18. La moyenne géométrique des titres (MGT) en IgG induites par le vaccin était largement au-dessus des titres observés chez les femmes qui avaient été précédemment infectées mais qui avaient éliminé l'infection (infection naturelle). Les sujets initialement séropositifs et séronégatifs ont atteint des taux similaires après vaccination.

Persistance de la réponse immunitaire à Cervarix :

L'étude 001/007 (qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination) a évalué la réponse immunitaire contre les HPV 16 et HPV 18 jusqu'à 76 mois après l'administration de la première dose de vaccin. Dans l'étude 023 (sous-groupe de l'étude 001/007), l'évaluation de la réponse immunitaire a continué jusqu'à 113 mois. 92 sujets dans le groupe vacciné avaient des données d'immunogénicité à l'intervalle (M107-M113) après la première dose de vaccin avec un suivi médian de 8,9 ans. Parmi ces sujets, 100 % des femmes (IC 95% : 96,1 ; 100) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test Elisa.

Les MGTs en IgG induites par le vaccin pour, à la fois, HPV 16 et HPV 18, présentaient un pic au mois 7 et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du mois 18 jusqu'à l'intervalle (M107-M113) avec des MGTs (test Elisa) pour HPV 16 et HPV 18 au moins encore 10 fois supérieures aux MGTs observées (test Elisa) chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.

Dans l'étude 008, l'immunogénicité jusqu'au mois 48 a été similaire à la réponse observée dans l'étude 001. Un profil cinétique similaire a été observé pour les anticorps neutralisants.

Dans une autre étude clinique (étude 014) réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des deux types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient cependant moins élevées chez les femmes de plus de 25 ans. Cependant tous les sujets sont restés séropositifs vis-à-vis des deux types tout au long de la phase de suivi (jusqu'au mois 18) maintenant des taux d'anticorps à des niveaux nettement supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

Existence d'une réponse anamnestique (mémoire immunitaire) :

Dans l'étude 024 (un sous-groupe de l'étude 001/007), une dose additionnelle de Cervarix a été administrée à 65 sujets à un intervalle moyen de 6,8 ans après la première dose de vaccin. Une réponse immunitaire anamnestique vis-à-vis d'HPV 16 et d'HPV 18 (mesurée par le test ELISA) a été observée 1 semaine et 1 mois après cette dose additionnelle ; les MGT 1 mois après cette dose additionnelle dépassaient les MGT observées 1 mois après la primovaccination en trois doses.

Extrapolation de l'efficacité de Cervarix des jeunes femmes adultes aux adolescentes :

Dans une analyse combinée (HPV-029, -30 et -48), la séroconversion a été obtenue chez 99,7 % et 100 % des filles de 9 ans vis-à-vis, respectivement, des types d'HPV 16 et 18, après la troisième dose (au mois 7) avec des MGTs au moins 1,4 et 2,4 fois plus élevées que celles des filles âgées de 10 à 14 ans et des femmes âgées de 15 à 25 ans, respectivement.

Dans les deux études cliniques (HPV-012 et -013) réalisées chez des filles âgées de 10 à 14 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des deux types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7) avec une MGT au moins deux fois plus élevée que celle des femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans des essais cliniques (HPV-070 et HPV-048) réalisés chez des filles âgées de 9 à 14 ans recevant Cervarix selon un schéma en 2 doses (0, 6 mois ou 0, 12 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix selon le schéma standard en 3 doses (0, 1, 6 mois), tous les sujets ont séroconverti aux 2 types d'HPV 16 et 18 un mois après la seconde dose. La réponse immunitaire après 2 doses chez des filles âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse après 3 doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'efficacité de Cervarix chez les filles âgées de 9 à 14 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Immunogénicité chez les femmes âgées de 26 ans et plus :

Dans l'étude de Phase III (HPV-015) chez des femmes âgées de 26 ans et plus, au mois 48, c'est-à-dire 42 mois après la réalisation complète du schéma de vaccination, 100 % et 99,4 % des femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18, respectivement. Toutes les femmes initialement séropositives sont restées séropo-

sitives pour les anticorps à la fois anti-HPV-16 et anti-HPV-18. Les titres en anticorps ont atteint leur maximum au mois 7 puis ont progressivement diminué jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 48.

Immunogénicité chez les hommes âgés de 10 à 18 ans : L'immunogénicité chez les hommes a été évaluée au cours de 2 essais cliniques HPV-011 (N = 173) et HPV-040 (N = 556). Les données ont montré une immunogénicité comparable chez l'homme et chez la femme. Dans l'étude HPV-011, tous les sujets ont séroconverti à HPV 16 et 18 et les MGT étaient non inférieurs à ceux observés dans l'étude HPV-012 chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

Extrapolation des données d'efficacité clinique sur les lésions précancéreuses et cancers de l'anus :
Aucune étude d'efficacité sur les lésions précancéreuses anales n'a été menée avec Cervarix. Cependant, des études menées chez les filles âgées de 9 à 14 ans (étude HPV-071) et chez les femmes âgées de 18 à 45 ans (étude HPV-010) ont montré de manière constante, une réponse immunitaire supérieure de Cervarix versus le comparateur pour lequel les données d'efficacité sur les lésions précancéreuses anales ont été concluantes et ont montré une protection.

Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH : Dans l'étude HPV-020, réalisée en Afrique du Sud, 22 sujets non infectés par le VIH et 42 sujets infectés par le VIH (stade clinique de niveau 1 selon la classification OMS ; cohorte ATP pour l'immunogénicité) ont reçu Cervarix. Tous les sujets étaient séropositifs aux HPV 16 et 18, un mois après la troisième dose (mois 7) avec le test ELISA, cette séropositivité pour HPV 16 et 18 étant maintenue jusqu'au mois 12. Les MGTs semblaient plus faibles dans le groupe des sujets infectés par le VIH (pas de recoupement de l'intervalle de confiance à 95 %). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Les anticorps fonctionnels n'ont pas été déterminés. Aucune information n'existe sur la protection contre l'infection persistante ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et/ou avec des doses répétées, tolérance locale, fertilité, toxicité embryologique, fœtale et postnatale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier dans l'espèce humaine.

Les données sérologiques suggèrent un passage des anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 dans le lait durant la période de lactation chez le rat. Cependant, on ne sait pas si les anticorps induits par la vaccination sont excrétés dans le lait maternel humain.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Cervarix doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.

Toutefois, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8 °C et 25 °C, ou bien jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25 °C et 37 °C. Le vaccin sera jeté s'il n'a pas été utilisé à la fin de cette période.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Durant le stockage de la seringue, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

Avant administration, le contenu de la seringue doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé, jeter le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie :

1. En tenant le **corps** de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

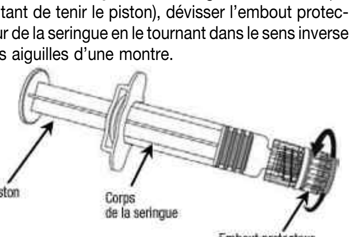

2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage.
3. Enlever le protège-aiguille, ce qui à l'occasion peut être un peu difficile.

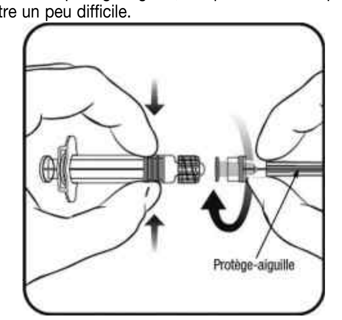

4. Administrer le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/07/419/004 ; CIP 3400938164237 (RCP rév 29.07.16).

Prix : 109,32 € (1 seringue).

Remb Séc soc à 65 % dans la prévention des infections dues à certains papillomavirus humains (HPV), pour les personnes éligibles à la vaccination contre ces infections et selon le schéma vaccinal, tels que définis par le calendrier vaccinal en vigueur :
- toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans,
- en rattrapage vaccinal : jeunes filles et jeunes femmes entre 15 à 19 ans révolus.

Collect.

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Biologicals SA, rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN ENGERIX B

vaccin de l'hépatite B (ADNr) adsorbé (VHB)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM à 10 µg/0,5 ml (trouble ; blanche) *:* Seringue préremplie de 0,5 ml de vaccin, boîte unitaire.

Suspension injectable IM à 20 µg/1 ml (trouble ; blanche) *:* Seringue préremplie de 1 ml de vaccin, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose*
Antigène de surface de l'hépatite B*	10 µg
ou	20 µg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique, eau ppi.

* Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (total : 0,25 mg Al^{3+} pour susp à 10 µg et 0,50 mg Al^{3+} pour susp à 20 µg) et produit dans des cellules de levures (Saccharomyces cerevisiae) par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

- Engerix B 10 µg/0,5 ml est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés.
- Engerix B 20 µg/1 ml est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de 16 ans et plus.

Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

La survenue d'une hépatite D devrait être prévenue du fait de l'immunisation par Engerix B, l'hépatite D (provoquée par le virus delta) n'apparaissant pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dosage :

Engerix B 10 µg/0,5 ml est destiné aux sujets jusqu'à l'âge de 15 ans inclus, dont les nouveau-nés.

Coût de l'injection :18,03 €.

Engerix B 20 µg/1 ml est destiné aux sujets âgés de 16 ans et plus.

Coût de l'injection :10,36 €.

Cependant, chez les sujets âgés de 11 à 15 ans inclus, Engerix B 20 µg/1 ml peut être aussi utilisé, avec un schéma à 2 doses, dans les cas où il n'existe qu'un faible risque d'infection par le virus de l'hépatite B durant la période de vaccination et si l'observance au schéma complet de vaccination peut être assurée (cf ci-dessous et Pharmacodynamie).

Schéma de primovaccination :

Engerix B 10 µg/0,5 ml :
- Sujets jusqu'à 15 ans inclus :
  Deux schémas de primovaccination peuvent être proposés :
  - Un schéma, avec injection à 0, 1 et 6 mois qui confère une protection optimale au 7^e mois et produit une concentration en anticorps élevée.
  - Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, qui confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du sujet. Avec ce schéma, une 4^e dose doit être administrée au 12^e mois pour assurer une protection à long terme puisque la concentration en anticorps après la 3^e dose est plus faible que celle obtenue avec le schéma 0, 1 et 6 mois.

  Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.
- Patients insuffisants rénaux incluant les patients hémodialysés :
  Les patients souffrant d'insuffisance rénale incluant les patients hémodialysés ont une réponse immunitaire réduite envers les vaccins contre l'hépatite B. Engerix B 10 µg/0,5 ml peut être administré selon l'un des schémas 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois. Sur la base de l'expérience chez l'adulte, une vaccination avec une dose d'antigènes plus élevée peut augmenter la réponse immunitaire. Des tests sérologiques doivent être envisagés après une vaccination. Des doses de vaccin supplémentaires peuvent être nécessaires pour assurer un niveau protecteur d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 UI/l.
- Nouveau-nés de mère antigène HBs positif :
  L'immunisation par Engerix B 10 µg/0,5 ml de ces nouveau-nés doit commencer à la naissance et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Les schémas 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant, le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti-hépatite B doivent être administrées simultanément avec Engerix B dans des sites d'injection différents.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique nationale en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Engerix B 20 µg/1 ml :
- Sujets âgés de 16 ans et plus :
  Deux schémas de primovaccination peuvent être proposés :
  - Un schéma, avec injection à 0, 1 et 6 mois qui confère une protection optimale au 7^e mois et produit une concentration en anticorps élevée.
  - Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, qui confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du sujet. Avec ce schéma, une 4^e dose doit être administrée au 12^e mois pour assurer une protection à long terme puisque la concentration en anticorps après la 3^e dose est plus faible que celle obtenue avec le schéma 0, 1 et 6 mois.
- Sujets âgés de 18 ans et plus :
  Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité encore plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commence un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédant le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection.
- Sujets âgés de 11 à 15 ans inclus :
  Chez les sujets âgés de 11 à 15 ans inclus, Engerix B 20 µg/1 ml peut être administré selon un schéma 0, 6 mois. Cependant, dans ce cas, la protection contre l'hépatite B peut n'être obtenue qu'après la 2^e dose (cf Pharmacodynamie). Ainsi, ce schéma doit être utilisé seulement lorsque le risque d'infection par le virus de l'hépatite B durant la période de vaccination est faible et lorsque le respect du schéma à 2 injections peut être assuré. Si ces deux conditions ne peuvent pas être assurées (par exemple patients hémodialysés, voyageurs en régions endémiques et personnes en contact étroit avec des sujets infectés), le schéma à 3 doses ou le schéma accéléré avec Engerix B 10 µg/0,5 ml doit être utilisé.
- Patients insuffisants rénaux incluant les patients hémodialysés de 16 ans et plus :
  Le schéma de primovaccination pour les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale incluant les patients hémodialysés, est de quatre double doses (2 x 20 µg) à 0, 1, 2 et 6 mois après la 1^re dose. Le schéma d'immunisation doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal au niveau protecteur admis de 10 UI/l.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique nationale.

Engerix B 10 µg/0,5 ml et 20 µg/1 ml :

Exposition avérée ou supposée au virus de l'hépatite B : Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'Engerix B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B qui doivent cependant être administrées en un site d'injection séparé (cf Interactions). Le schéma de primovaccination 0, 1, 2 et 12 mois doit être préféré.

Rappel :

Les données actuelles ne justifient pas la nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primovaccination (Lancet 2000,355:561). Cependant chez des sujets immunodéprimés comme les patients insuffisants rénaux, les patients hémodialysés, les patients VIH positifs, des rappels devront être administrés pour maintenir une concentration d'anticorps anti-HBs supérieure ou égale au niveau protecteur admis de 10 UI/l. Pour ces sujets immunodéprimés, il est recommandé de contrôler le statut post-vaccinal tous les 6-12 mois.

Les recommandations nationales sur la vaccination de rappel doivent être prises en considération.

Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B : Cf Interactions.

MODE D'ADMINISTRATION :

Engerix B doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Sujets présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'Engerix B.
- Comme pour les autres vaccins, l'administration d'Engerix B doit être différée chez les sujets souffrant de maladies fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques, comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Étant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par d'autres pathogènes connus du foie tels que les virus de l'hépatite A, C et E.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Il est rappelé que toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques. En conséquence, chez des malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus de l'hépatite B, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru (cf Effets indésirables).

Il a été observé que certains facteurs réduisent la réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B. Ces facteurs incluent l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, la voie d'administration et certaines maladies chroniques sous-jacentes. Un test sérologique devra être envisagé chez ces sujets à risque de ne pas être séroprotégés après un schéma complet de vaccination par Engerix B. Des doses supplémentaires peuvent être envisagées chez les sujets ne répondant pas ou répondant moins bien après un schéma de primovaccination.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à VIH, ou les porteurs du virus de l'hépatite C, ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin.

Chez les patients infectés par le VIH et aussi chez les patients insuffisants rénaux incluant les patients hémodialysés et les patients ayant un déficit immunitaire, une concentration suffisante en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenue après le schéma de primovaccination ; chez ces patients, des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées.

Engerix B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

Engerix B ne doit jamais être administré par voie intravasculaire.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié en cas d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Engerix B 10 µg/0,5 ml :

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration simultanée d'Engerix B et d'une dose standard d'immunoglobulines anti-hépatite B ne conduit pas à une concentration en anticorps anti-HBs moins élevée, à condition qu'ils soient administrés en des sites d'injection séparés.

Engerix B 20 µg/1 ml peut être utilisé en même temps que le vaccin BCG, les vaccins contre l'hépatite A, la poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie, le tétanos.

Engerix B 10 µg/0,5 ml peut être utilisé en même temps que le vaccin BCG, les vaccins contre Haemophilus influenzae type b, l'hépatite A, la poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche.

Engerix B peut être utilisé en même temps que le vaccin contre le Papillomavirus Humain (HPV). L'administration concomitante d'Engerix B et de Cervarix (vaccin contre le HPV) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été plus faible lors de l'administration simultanée, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration en anticorps anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml a été de 97,9 % lors de la vaccination concomitante et de 100 % lors de la vaccination par Engerix B seul.

Ces différents vaccins injectables doivent toujours être administrés dans des sites d'injection différents.

Engerix B peut être utilisé pour compléter un schéma de primovaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du sang ou produit par génie génétique, ou, si une dose de rappel doit être administrée, il peut être administré à des sujets ayant été primovaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'effet de l'AgHBs sur le développement fœtal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, des effets néfastes chez le fœtus ne sont pas attendus. Engerix B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration d'Engerix B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; aucune contre-indication n'a été déterminée.

FERTILITÉ :

Engerix B n'a pas été évalué dans des études de fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Certains effets indésirables mentionnés dans la rubrique Effets indésirables peuvent avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur des données provenant de 5329 sujets suivis au cours de 23 études cliniques.

La formulation actuelle d'Engerix B ne contient pas de thiomersal (un composé organomercuriel).

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après l'utilisation de la formulation du vaccin avec ou sans thiomersal.

Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Dans une étude clinique conduite avec la formulation actuelle (formulation sans thiomersal), l'incidence de :

- douleur, rougeur, gonflement, somnolence, irritabilité, perte d'appétit et fièvre (Engerix B 10 µg/0,5 ml),
- douleur, rougeur, gonflement, fatigue, gastro-entérite, maux de tête et fièvre (Engerix B 20 µg/1 ml),

était comparable à celle observée au cours des essais cliniques réalisés avec les précédentes formulations de vaccin contenant du thiomersal.

Liste des effets indésirables :

Les fréquences par dose sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques :	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées (Engerix B 10 µg)
Fréquent	Céphalées (Engerix B 20 µg), somnolence
Peu fréquent	Sensations vertigineuses
Rare	Paresthésies
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (tels que : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Urticaire, prurit, rash (Engerix B 10 µg), éruption cutanée (Engerix B 20 µg)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgies
Rare	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur et rougeur au site d'injection, fatigue
Fréquent	Fièvre (⩾ 37,5 °C), malaise, gonflement au site d'injection, réaction au site d'injection (comme une induration)
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal
Surveillance post-commercialisation :	
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Méningite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et pseudo maladie sérique
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Encéphalite, encéphalopathie, convulsions, paralysie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaques), neuropathie, hypoesthésie
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (Engerix B 10 µg)	
Fréquence indéterminée	Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, œdème de Quincke, lichen plan
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthrite, faiblesse musculaire

Un essai comparatif chez des sujets âgés de 11 à 15 ans inclus a montré que l'incidence des symptômes sollicités locaux et généraux rapportés avec un schéma à deux doses d'Engerix B 20 µg/1 ml était similaire à celle rapportée avec un schéma à trois doses d'Engerix B 10 µg/0,5 ml.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables rapportés après surdosage ont été similaires à ceux rapportés après administration d'une dose habituelle de vaccin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre l'hépatite B (code ATC : J07BC01).

Mécanisme d'action :

Engerix B induit la production d'anticorps d'origine humorale spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Une concentration en anticorps anti-HBs supérieure ou égale à 10 UI/l est considérée comme protectrice vis-à-vis de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Effets pharmacodynamiques :

Des études d'efficacité ont montré que le taux de protection est compris entre 95 et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes à risque.

Groupes à risque :

Engerix B 10 µg/0,5 ml : Une efficacité protectrice de 95 % (IgG sérique anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml) a été montrée, chez des nouveau-nés de mères AgHBe positif en zone à risque élevé, un mois après la dernière dose de vaccin administrée selon les schémas 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois, sans administration concomitante d'immunoglobulines anti-hépatite B (IgHB) à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines anti-hépatite B et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité protectrice à 98 %.

Des nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B (AgHBs positifs avec ou sans AgHBe) et n'ayant pas reçu d'IgHB à la naissance, ont reçu une dose de rappel du vaccin Engerix B 10 µg/0,5 ml, vingt ans après la primo-vaccination (schéma en 3 ou 4 doses).

Le taux de séroprotection avant et après la dose de rappel a été évalué (Engerix B 10 µg/0,5 ml) :

Taux de séroprotection	N	n	%	IC 95 %	
				LI	LS
Avant rappel	72	39	54,2	42,0	66,0
Après rappel	75	74	98,7	92,8	100

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles ; n = nombre de sujets avec une concentration égale ou supérieure à 10 mUI/ml ; % = pourcentage de sujets avec une concentration égale ou supérieure à 10 mUI/ml ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; LI = limite inférieure, LS = limite supérieure.

Avant rappel = au moment de l'administration de la dose de rappel.

Après rappel = un mois après la dose de rappel.

La réponse anamnestique selon le statut sérologique avant la dose de rappel a aussi été évaluée (Engerix B 10 µg/0,5 ml) :

Statut avant la dose de rappel :	Réponse anamnestique				
	N	n	%	IC 95 %	
				LI	LS
- Sujets < 10 mUI/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
- Sujets ⩾ 10 mUI/ml	39	39	100	91,0	100
Total	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratification basée sur le dernier temps disponible avant la dose de rappel : sujets < 10 mUI/ml = sujets avec une concentration d'anticorps inférieure à 10 mUI/ml avant la dose de rappel ; sujets ⩾ 10 mUI/ml = sujets avec une concentration d'anticorps supérieure ou égale à 10 mUI/ml avant la dose de rappel.

La réponse anamnestique est définie comme : des concentrations d'anticorps anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml chez les sujets séronégatifs avant la dose de rappel ; ou une augmentation des concentrations en anticorps anti-HBs d'au moins 4 fois chez les sujets séropositifs avant la dose de rappel.

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles avant et après vaccination ; n = nombre de répondeurs à la vaccination ; % = pourcentage de répondeurs ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; LI = limite inférieure, LS = limite supérieure.

Sujets sains jusqu'à 15 ans inclus (Engerix B 10 µg/0,5 ml) :

Le tableau ci-dessous résume les taux de séroprotection (c'est-à-dire le pourcentage de sujets ayant une concentration en anticorps anti-HBs ⩾ 10 UI/l) obtenus lors des essais cliniques avec les différents schémas de vaccination mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration :

Population	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection
Sujets sains jusqu'à 15 ans inclus	0, 1, 6 mois	7^e^ mois : ⩾ 96 %
	0, 1, 2 - 12 mois	1^er^ mois : 15 % 3^e^ mois : 89 % 13^e^ mois : 95,8 %

Les données du tableau ci-dessus sont issues d'études réalisées avec des vaccins contenant du thiomersal. Dans deux études cliniques additionnelles, la formulation actuelle d'Engerix B, qui ne contient pas de thiomersal, induit des taux de séroprotection similaires à ceux obtenus avec les précédentes formulations d'Engerix B, contenant du thiomersal, chez des enfants et des adultes sains.

Sujets sains âgés de 16 ans et plus (Engerix B 20 µg/1 ml) :

Le tableau ci-dessous résume les taux de séroprotection (c'est-à-dire le pourcentage de sujets ayant une concentration en anticorps anti-HBs ⩾ 10 UI/l) obtenus lors des essais cliniques avec Engerix B 20 µg/1 ml, administré selon les différents schémas mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration :

Population	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection
Sujets sains de 16 ans et plus	0, 1, 6 mois	7^e^ mois : ⩾ 96 %
	0, 1, 2 - 12 mois	1^er^ mois : 15 % 3^e^ mois : 89 % 13^e^ mois : 95,8 %
Sujets sains de 18 ans et plus	0, 7, 21 jours - 12 mois	28^e^ jour : 65,2 % 2^e^ mois : 76 % 13^e^ mois : 98,6 %

Les données de ces tableaux sont issues d'études réalisées avec des vaccins contenant du thiomersal. Dans deux études cliniques additionnelles, la formulation actuelle d'Engerix B, qui ne contient pas de thiomersal, induit des taux de séroprotection similaires à ceux obtenus avec les précédentes formulations d'Engerix B, contenant du thiomersal, chez des enfants et des adultes sains.

Sujets sains âgés de 11 à 15 ans inclus (Engerix B 10 µg/0,5 ml et Engerix B 20 µg/1 ml) :

Les taux de séroprotection (c'est-à-dire le pourcentage de sujets ayant une concentration en anticorps anti-HBs ⩾ 10 UI/l) obtenus dans une étude comparative avec les deux dosages et les 2 schémas de vaccination autorisés chez des sujets âgés de 11 à 15 ans inclus ont été évalués jusqu'à 66 mois après la première dose de la primovaccination et sont présentés dans le tableau ci-dessous (cohorte ATP pour l'efficacité) :

Schéma de vaccination	Engerix B 10 µg (mois : 0, 1, 6)	Engerix B 20 µg (mois : 0, 6)
Mois après la 1^re^ dose de vaccination :	Taux de séroprotection (%)	
2	55,8	11,3
6	87,6	26,4
7	98,2 *	96,7 *
30	96,9	87,1
42	92,5	83,7
54	94,7	84,4
66	91,4	79,5

* Au 7^e^ mois, 97,3 % et 88,8 % des sujets âgés de 11 à 15 ans vaccinés par Engerix B 10 µg/0,5 ml (schéma : 0, 1, 6 mois) ou Engerix B 20 µg/1 ml (schéma : 0, 6 mois) respectivement présentaient une concentration en anticorps anti-HBs ⩾ 100 mUI/ml. Les Moyennes Géométriques des Concentrations en anticorps (MGC) étaient respectivement de 7238 mUI/ml et 2739 mUI/ml.

Dans les deux groupes de vaccination, tous les sujets (N = 74) ont reçu une dose de rappel 72 à 78 mois après la primovaccination. 1 mois après, tous les sujets ont présenté une réponse anamnestique avec des MGC augmentées de 108 et 95 fois, entre avant et après la dose de rappel, pour les schémas de primovaccination à 2 et 3 doses respectivement. Tous les sujets étaient séroprotégés. Ces données suggèrent qu'une mémoire immunitaire a été induite chez tous les sujets ayant répondu à la primovaccination même ceux qui ensuite n'étaient plus séroprotégés au 66^e^ mois.

Dose de rappel chez des sujets sains dans une zone de faible prévalence (Allemagne) (Engerix B 10 µg/0,5 ml) :

Les taux de séroprotection avant et après la dose de rappel ont été évalués chez des sujets âgés de 12 à 13 ans, vaccinés avant l'âge de deux ans avec 3 doses d'Engerix B 10 µg/0,5 ml :

Taux de séroprotection	N	n	%	IC 95 %	
				LI	LS
Avant rappel	279	181	64,9	59,0	70,5
Après rappel	276	271	98,2	95,8	99,4

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles ; n = nombre de sujets avec une concentration égale ou supérieure à 10 mUI/ml ; % = pourcentage de sujets avec une concentration égale ou supérieure à 10 mUI/ml ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; LI = limite inférieure, LS = limite supérieure.

Avant rappel = avant l'administration de la dose de rappel.

Après rappel = un mois après la dose de rappel.

La réponse anamnestique a aussi été évaluée selon le statut sérologique avant la dose de rappel chez des sujets âgés de 12 à 13 ans vaccinés avant l'âge de deux ans avec 3 doses d'Engerix B 10 µg/0,5 ml :

Statut avant la dose de rappel :	Réponse anamnestique				
	N	n	%	IC 95 %	
				LI	LS
- Sujets < 10 mUI/ml	96	92	95,8	89,7	98,9
- Sujets ⩾ 10 mUI/ml	175	175	100	97,9	100
Total	271	267	98,5	96,3	99,6

Stratification basée sur le dernier temps disponible avant la dose de rappel : sujets < 10 mUI/ml = sujets avec une concentration d'anticorps inférieure à 10 mUI/ml avant la dose de rappel ; sujets ⩾ 10 mUI/ml = sujets avec une concentration d'anticorps supérieure ou égale à 10 mUI/ml avant la dose de rappel.

La réponse anamnestique est définie comme : des concentrations d'anticorps anti-HBs égales ou supérieures à 10 mUI/ml chez les sujets séronégatifs avant la dose de rappel ; ou une augmentation des concentrations en anticorps anti-HBs d'au moins 4 fois chez les sujets séropositifs avant la dose de rappel.

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles avant et après vaccination ; n = nombre de répondeurs ; % = pourcentage de répondeurs ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; LI = limite inférieure, LS = limite supérieure.

Patients insuffisants rénaux incluant patients hémodialysés (Engerix B 20 µg/1 ml) :

Les taux de séroprotection ont été évalués, 3 et 7 mois après la première dose du schéma de primo-vaccination, chez des sujets âgés de 16 ans et plus, insuffisants rénaux dont des patients hémodialysés. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Age (ans)	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection
16 ans et plus	0, 1, 2, 6 mois (2 x 20 µg)	3^e^ mois : 55,4 % 7^e^ mois : 87,1 %

Patients avec un diabète de type II (Engerix B 20 µg/1 ml) :
Les taux de séroprotection ont été évalués un mois après la dernière dose du schéma de primo-vaccination chez des sujets âgés de 20 ans et plus, avec un diabète de type II et sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Age (ans)	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection au 7e mois
20-39	0, 1, 6 mois (20 µg)	88,5 %
40-49		81,2 %
50-59		83,2 %
⩾ 60		58,2 %

Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les enfants (Engerix B 10 µg/0,5 ml et Engerix B 20 µg/1 ml) :
Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taïwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données de sécurité préclinique satisfont aux exigences de l'OMS.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilités, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage extérieur d'origine.
Ne pas congeler. Jeter si le vaccin a été congelé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un fin dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou de coloration avant administration. Jeter si le contenu est différent.
Le contenu du récipient monodose doit être vidé entièrement et utilisé immédiatement.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935167095 (1994, RCP rév 07.09.16) 10 µg/0,5 ml.
3400935166906 (1988, RCP rév 07.09.16) 20 µg/1 ml.
Prix : 9,34 € (1 seringue de 0,5 ml).
17,01 € (1 seringue de 1 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN GENHEVAC B PASTEUR voie parentérale

antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

VACCIN INFANRIX HEXA

vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux acellulaire, multicomposé (Ca), de l'hépatite B (ADNr ; HepB), poliomyélitique inactivé (P) et d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé)

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre (blanche)* *et suspension* (blanche trouble)** *pour suspension injectable IM :* Flacon de poudre + suspension en seringue préremplie de 0,5 ml avec 2 aiguilles, boîte unitaire.
* Composant lyophilisé *Haemophilus influenzae* type b (Hib).
** Composant diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, hépatite B, poliomyélitique inactivé (DTCa-HepB-P).

COMPOSITION	*p dose**
Anatoxine diphtérique(1)	⩾ 30 UI
Anatoxine tétanique(1)	⩾ 40 UI
Antigènes de *Bordetella pertussis* :	
- Anatoxine pertussique (PT)(1)	25 µg
- Hémagglutinine filamenteuse (FHA)(1)	25 µg
- Pertactine (PRN)(1)	8 µg
Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs)(2)(3)	10 µg
Virus de la poliomyélite (inactivés) (IPV) :	
- Type 1 (souche Mahoney)(4)	40 UD**
- Type 2 (souche MEF-1)(4)	8 UD**
- Type 3 (souche Saukett)(4)	32 UD**
Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (phosphate de polyribosylribitol, PRP)(3)	10 µg
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	~ 25 µg

Excipients : Poudre Hib : lactose anhydre. *Suspension DTCa-HepB-P :* chlorure de sodium (NaCl), milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines, eau ppi.
Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine qui ont été utilisés au cours du processus de fabrication (cf Contre-indications).
* Dose de 0,5 ml après reconstitution.
** Unité antigène D.
(1) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté [$Al(OH)_3$] : 0,5 mg Al^{3+}/dose.
(2) Produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant.
(3) Adsorbé sur phosphate d'aluminium ($AlPO_4$) : 0,32 mg Al^{3+}/dose.
(4) Produit sur des cellules VERO.

DC INDICATIONS
Infanrix hexa est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons et des enfants en bas âge contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Le schéma de primovaccination comporte 2 ou 3 doses (de 0,5 ml) qui doivent être administrées selon les recommandations nationales officielles (cf tableau ci-dessous et Pharmacodynamie pour les schémas évalués dans les études cliniques).
Les doses de rappel doivent être administrées selon les recommandations nationales officielles mais, au minimum, une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée. Infanrix hexa peut être utilisé en rappel si sa composition en antigène est conforme aux recommandations nationales officielles.

Primovaccination	Vaccination de rappel	Considérations générales
Nourrissons nés à terme		
En 3 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	- Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination. - La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.
En 2 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	- Un intervalle d'au moins 2 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination. - La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.
Nourrissons prématurés nés après une période de grossesse d'au moins 24 semaines		
En 3 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	- Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination. - La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.

Coût de l'injection : 39,78 €.
Le schéma recommandé dans le cadre du « programme élargi de vaccination » (à l'âge de 6, 10, 14 semaines) ne peut être utilisé que si une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance.
Lorsqu'une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance, Infanrix hexa peut être utilisé en remplacement de doses supplémentaires de vaccin contre l'hépatite B dès l'âge de 6 semaines. Si une seconde dose du vaccin contre l'hépatite B est nécessaire avant cet âge, un vaccin monovalent contre l'hépatite B doit être utilisé.
Les recommandations nationales en vigueur pour la prophylaxie de l'hépatite B doivent être maintenues.
Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité d'Infanrix hexa chez les enfants de plus de 36 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Infanrix hexa doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence en des sites distincts à chaque injection.
Pour les instructions de reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition, ou au formaldéhyde, à la néomycine et à la polymyxine.
- Hypersensibilité suite à une précédente administration d'un vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, de l'hépatite B, poliomyélitique ou d'*Haemophilus influenzae* de type b.
- Infanrix hexa est contre-indiqué chez les nourrissons et les enfants en bas âge ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique, tétanique, de l'hépatite B, poliomyélitique et Hib.
- Comme pour les autres vaccins, l'administration d'Infanrix hexa doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.
Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (cf Pharmacodynamie).
Infanrix hexa ne protège pas contre des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphteriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou l'*Haemophilus influenzae* type b. Cependant, ce vaccin pourrait protéger aussi contre l'infection liée au virus de l'hépatite D (causée par l'agent delta) puisque celle-ci ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.
Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :
- fièvre ⩾ 40,0 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination ;
- cris persistants, inconsolables pendant une durée ⩾ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
- convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.
Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice/risque de réaliser une vaccination par Infanrix hexa ou de la reporter, chez un nourrisson ou un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive, doit être évalué avec attention.
Infanrix hexa doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.
Ne pas administrer le vaccin par voie intravasculaire ou intradermique.
Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsions ou de syndrome de mort subite du nourrisson ne sont pas des contre-indications à l'utilisation d'Infanrix hexa. Les sujets vaccinés ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillés avec attention en raison de la survenue possible de ce type d'événements indésirables dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination.
Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et d'un vaccin pneumococcique conjugué (PCV7, PCV10, PCV13) ou d'un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), le médecin doit tenir compte du fait que le taux de réactions fébriles est supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient le plus souvent modérées (fièvre ⩽ 39 °C) et transitoires (cf Interactions, Effets indésirables).
Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et de Prevenar 13, une augmentation des taux de déclarations de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) a été observée (cf Effets indésirables).
L'administration prophylactique d'antipyrétiques avant ou immédiatement après l'administration du vaccin peut réduire l'incidence et l'intensité de réactions fébriles post-vaccinales. Les données cliniques générées avec le paracétamol et l'ibuprofène suggèrent que l'utilisation prophylactique du paracétamol pourrait réduire l'incidence des réactions fébriles, alors que l'utilisation prophylactique d'ibuprofène a montré un effet limité dans la réduction de l'incidence des réactions fébriles.
L'utilisation en prophylaxie de traitements antipyrétiques est recommandée pour les enfants ayant des troubles convulsifs ou des antécédents de convulsions fébriles.
Un traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations nationales.
Populations particulières :
L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés.
Les données cliniques indiquent qu'Infanrix hexa peut être administré aux nourrissons prématurés, cependant, comme attendu dans cette population, une réponse immunitaire plus faible à certains antigènes a été observée (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
Interférence avec les analyses biologiques :
Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polyosidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

DC INTERACTIONS
Infanrix hexa peut être administré de façon concomitante à un vaccin pneumococcique conjugué (PCV7, PCV10 et PCV13), un vaccin méningococcique conjugué du sérogroupe C (conjugué à la protéine CRM_{197} et à l'anatoxine tétanique), un vaccin méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique), un vaccin oral contre les infections à rotavirus et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV).
Les données n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes, bien qu'une réponse variable en anticorps au poliovirus inactivé de type 2 ait été observée lors de l'administration concomitante avec Synflorix (séroprotection variant de 78 % à 100 %) et que les taux de réponse immunitaire à l'antigène PRP (Hib) d'Infanrix hexa après 2 doses administrées à l'âge de 2 et 4 mois étaient plus élevés lors de l'administration concomitante avec un vaccin pneumococcique conjugué à l'anatoxine tétanique ou avec un vaccin méningococcique (cf Pharmacodynamie). La pertinence clinique de ces observations reste à établir.
Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa avec un vaccin pneumococcique conjugué, les données cliniques montrent un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul. Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et d'un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), les données d'une étude clinique montrent un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul et similaire à celui observé lors de l'administration du vaccin RORV seul (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées.
Comme avec les autres vaccins, l'immunogénicité peut être diminuée chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Infanrix hexa n'étant pas destiné à l'adulte, les données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme durant la grossesse ou l'allaitement, et les études de reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de tolérance :
Comme cela a été observé avec les vaccins DTCa et les vaccins combinés contenant les valences DTCa, une augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapportée après rappel avec Infanrix hexa par rapport à la primovaccination.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Les fréquences par dose sont définies comme suit : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.
Les effets indésirables suivants liés au médicament ont été rapportés dans les études cliniques (données provenant de plus de 16 000 sujets) et au cours de la surveillance post-commercialisation.

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie(2), thrombocytopénie(2)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques(2), réactions anaphylactoïdes (incluant urticaire)(2), réactions allergiques (incluant prurit)(2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Cris inhabituels, irritabilité, agitation
Fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Somnolence

Rare	Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité)[2]
Très rare	Convulsions (avec ou sans fièvre)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Rare	Bronchite, apnée[2] [cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Éruption cutanée, angiœdème[2]
Très rare	Dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre ≥ 38 °C, gonflement localisé au site d'injection (≤ 50 mm), fatigue, douleur, rougeur
Fréquent	Fièvre > 39,5 °C, réactions au site d'injection, incluant induration, gonflement localisé au site d'injection (> 50 mm)[1]
Peu fréquent	Gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente[1]
Rare	Gonflement du membre vacciné dans sa totalité[1][2] : réactions de gonflement étendu[2], nodule au site d'injection[2], vésicules au site d'injection[2]

(1) Les enfants primovaccinés avec un vaccin coquelucheux acellulaire développent plus fréquemment une réaction locale de gonflement après administration d'une dose de rappel comparés à ceux primovaccinés avec un vaccin coquelucheux à germes entiers. Cette réaction disparaît en moyenne en 4 jours.

(2) Effets indésirables issus de notifications spontanées.

Expérience relative à la coadministration :

L'analyse des taux de déclarations depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'EHH en cas d'administration concomitante d'Infanrix hexa et de Prevenar 13 par rapport à l'administration d'Infanrix hexa seul.

Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu Infanrix hexa et Prevenar (PCV7) de façon concomitante, comme doses de rappel (4e dose), une fièvre ≥ 38,0 °C a été rapportée chez 43,4 % des nourrissons ayant reçu Prevenar et Infanrix hexa simultanément comparée à 30,5 % des nourrissons ayant reçu le vaccin hexavalent seul. Une fièvre ≥ 39,5 °C a été observée respectivement chez 2,6 % et 1,5 % des nourrissons recevant Infanrix hexa avec ou sans Prevenar (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). L'incidence et la sévérité de la fièvre suite à l'administration concomitante de ces 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel.

Les données cliniques montrent que l'incidence de la fièvre est comparable lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa avec un autre vaccin pneumococcique polyosidique conjugué.

Lors d'une étude clinique au cours de laquelle des sujets vaccinés ont reçu de façon concomitante une dose de rappel d'Infanrix hexa avec un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), une fièvre ≥ 38,0 °C a été rapportée chez 76,6 % des enfants ayant reçu simultanément le vaccin RORV et Infanrix hexa, comparativement à 48 % des enfants recevant Infanrix hexa seul et 74,7 % des enfants recevant le vaccin RORV seul. Une fièvre supérieure à 39,5 °C a été rapportée chez 18 % des enfants recevant Infanrix hexa avec le vaccin RORV, comparativement à 3,3 % des enfants recevant Infanrix hexa seul et 19,3 % des enfants recevant le vaccin RORV seul (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Tolérance chez les nourrissons prématurés :

Infanrix hexa a été administré chez plus de 1000 nourrissons prématurés (nés après une période de grossesse de 24 à 36 semaines) au cours d'études de primovaccination et chez plus de 200 nourrissons prématurés en rappel dans la deuxième année de vie. Dans les études cliniques comparatives, des fréquences similaires de symptômes ont été observées entre les nourrissons prématurés et les nourrissons nés à terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour une information sur l'apnée).

Données concernant le vaccin contre l'hépatite B :

Dans des cas extrêmement rares, les effets suivants ont été rapportés : réactions allergiques à type de maladie sérique, paralysie, neuropathie, névrite, hypotension, vascularite, lichen plan, érythème polymorphe, arthrite, faiblesse musculaire, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite. Le lien de causalité avec le vaccin n'a pas été établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins combinés viraux et bactériens (code ATC : J07CA09).

Immunogénicité :

L'immunogénicité d'Infanrix hexa a été évaluée dans des études cliniques à partir de l'âge de 6 semaines. Le vaccin a été évalué selon des schémas de primovaccination en 2 et 3 doses, intégrant le schéma recommandé dans le cadre du « programme élargi de vaccination », et en dose de rappel. Les résultats de ces études cliniques sont résumés dans les tableaux ci-après.

Après un schéma de primovaccination en 3 doses, au moins 95,7 % des nourrissons ont développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux. Après la vaccination de rappel (après la 4e dose), au moins 98,4 % des enfants ont développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux.

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps indicateurs d'une séroprotection/séropositivité un mois après une primovaccination en 3 doses et une vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Après la 3e dose				Après la 4e dose[1]
	2-3-4 mois N = 196 (2 études) %	2-4-6 mois N = 1693 (6 études) %	3-4-5 mois N = 1055 (6 études) %	6-10-14 semaines N = 265 (1 étude) %	N = 2009 (12 études) %
Antidiphtérique (0,1 UI/ml) *	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Antitétanique (0,1 UI/ml) *	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 U EL/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 U EL/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U EL/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) *	99,5	98,9	98,0	98,5**	98,4
Anti-Polio type 1 (dilution 1/8) *	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio type 2 (dilution 1/8) *	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio type 3 (dilution 1/8) *	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) *	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7***

N = nombre de sujets.

(1) Vaccination de rappel au cours de la seconde année de vie après un schéma de primovaccination en 3 doses.

* Seuil considéré comme indicateur de protection.

** Dans un sous-groupe de nourrissons n'ayant pas reçu le vaccin hépatite B à la naissance, 77,7 % des sujets avaient un titre en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml.

*** Après rappel, 98,4 % des sujets avaient une concentration en anticorps anti-PRP ≥ 1 µg/ml, indicateur d'une protection à long terme.

Après un schéma de primovaccination en 2 doses, au moins 84,3 % des nourrissons avaient développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux. Après une vaccination complète avec Infanrix hexa selon un schéma de primovaccination en 2 doses et une dose de rappel, au moins 97,9 % des sujets ont développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux.

Selon différentes études, la réponse immunitaire à l'antigène PRP d'Infanrix hexa après l'administration de 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois varie en cas d'administration concomitante avec un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique. Infanrix hexa confère une réponse immunitaire anti-PRP (seuil ≥ 0,15 µg/ml) chez au moins 84 % des nourrissons. Ce chiffre atteint 88 % en cas d'administration concomitante avec un vaccin pneumococcique contenant de l'anatoxine tétanique en tant que vecteur et à 98 % lors d'une administration concomitante d'Infanrix hexa avec un vaccin méningococcique conjugué à l'anatoxine tétanique (cf Interactions).

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps indicateurs d'une séroprotection/séropositivité un mois après une primovaccination en 2 doses et une vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Après la 2e dose		Après la 3e dose	
	2-4-12 mois N = 223 (1 étude) %	3-5-11 mois N = 530 (4 études) %	2-4-12 mois N = 196 (1 étude) %	3-5-11 mois N = 532 (3 études) %
Antidiphtérique (0,1 UI/ml) *	99,6	98,0	100,0	100,0
Antitétanique (0,1 UI/ml) *	100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 U EL/ml)	100,0	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 U EL/ml)	100,0	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 U EL/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mUI/ml) *	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio type 1 (dilution 1/8) *	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio type 2 (dilution 1/8) *	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio type 3 (dilution 1/8) *	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) *	84,3	91,7	100,0**	99,6**

N = nombre de sujets.

* Seuil considéré comme indicateur de protection.

** Après rappel, 94,4 % des sujets ayant reçu un schéma 2-4-12 mois et 97,0 % des sujets ayant reçu un schéma 3-5-11 mois avaient une concentration en anticorps anti-PRP ≥ 1 µg/ml, indicateur d'une protection à long terme.

Des corrélats sérologiques de protection ont été établis pour la diphtérie, le tétanos, la polio, l'hépatite B et le Hib. Pour la coqueluche, il n'y a pas de corrélat sérologique de protection. Cependant, la réponse immunitaire aux antigènes coquelucheux suite à l'administration d'Infanrix hexa étant équivalente à celle d'Infanrix, il est attendu que l'efficacité protectrice des deux vaccins soit équivalente.

Efficacité protectrice contre la coqueluche :

L'efficacité protectrice du composant coquelucheux d'Infanrix telle que définie selon les critères de l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique), a été démontrée après primovaccination en 3 doses dans les études tabulées ci-dessous :

	Étude sur les contacts familiaux (prospective en aveugle)	Étude d'efficacité (promoteur NIH)
Pays	Allemagne	Italie
Calendrier	3, 4, 5 mois	2, 4, 6 mois
Efficacité vaccinale	88,7 %	84 %
Considérants	Basé sur les données collectées à partir des contacts secondaires familiaux où un cas index de coqueluche typique était présent.	Dans un suivi de cette même cohorte, l'efficacité a été confirmée jusqu'à 60 mois après la fin du schéma de primovaccination sans l'administration d'une dose de rappel de vaccin coquelucheux.

Persistance de la réponse immunitaire :

La persistance de la réponse immunitaire après un schéma de primovaccination en 3 doses (à l'âge de 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 mois) et une dose de rappel (au cours de la deuxième année de vie) avec Infanrix hexa a été évaluée chez des enfants âgés de 4 à 8 ans. Une immunité protectrice contre les 3 types de poliovirus et le PRP a été observée chez au moins 91,0 % des enfants et contre la diphtérie et le tétanos chez au moins 64,7 % des enfants. Au moins 25,4 % (anti-PT), 97,5 % (anti-FHA) et 87,0 % (anti-PRN) des enfants étaient séropositifs contre les composants coquelucheux.

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps indicateurs d'une séroprotection/séropositivité après primovaccination et vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Enfants âgés de 4-5 ans		Enfants âgés de 7-8 ans	
	N	%	N	%
Antidiphtérique (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Antitétanique (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 U EL/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 U EL/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U EL/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250** 171**	85,3 86,4	207** 149**	72,1 77,2
Anti-Polio type 1 (dilution 1/8)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio type 2 (dilution 1/8)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio type 3 (dilution 1/8)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = nombre de sujets.

* Les échantillons analysés par ELISA avec des concentrations en anticorps antidiphtérie < 0,1 UI/ml ont été analysés à nouveau avec le test de neutralisation de cellules Vero (seuil de séroprotection ≥ 0,016 UI/ml) : 96,5 % des sujets étaient séroprotégés.

** Nombre de sujets provenant de 2 études cliniques.

Concernant l'hépatite B, l'immunité protectrice (≥ 10 mUI/ml) après un schéma de primovaccination en 3 doses et une dose de rappel avec Infanrix hexa a persisté chez ≥ 85 % des sujets âgés de 4 à 5 ans et chez ≥ 72 % des sujets âgés de 7 à 8 ans. Par ailleurs, après une primovaccination en 2 doses et une dose de rappel, l'immunité protectrice contre l'hépatite B a persisté chez ≥ 48 % des sujets âgés de 11 à 12 ans.

La mémoire immunologique contre l'hépatite B a été confirmée chez les enfants âgés de 4 à 12 ans. Ces enfants avaient reçu dans l'enfance Infanrix hexa en primovaccination et en rappel, et lorsqu'une dose supplémentaire de vaccin monovalent HBV était administrée, une immunité protectrice était induite chez au moins 96,8 % des sujets.

Immunogénicité chez les prématurés :

L'immunogénicité d'Infanrix hexa a été évaluée au cours de trois études incluant environ 300 prématurés (nés après une période de grossesse de 24 à 36 semaines) suite à un schéma de primovaccination en 3 doses à 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité d'une dose de rappel administrée entre 18 et 24 mois a été évaluée chez environ 200 prématurés.

Un mois après une primovaccination, au moins 98,7 % des sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie, le tétanos et les poliovirus de type 1 et 2 ; au moins 90,9 % avaient des taux d'anticorps séroprotecteurs dirigés contre les antigènes hépatite B, PRP et poliovirus de type 3 ; et tous les sujets étaient séropositifs pour les anticorps anti-FHA et anti-PRN tandis que 94,9 % étaient séropositifs pour les anticorps anti-PT.

Un mois après la dose de rappel, au moins 98,4 % des sujets présentaient des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs dirigés contre chacun des antigènes vaccinaux, excepté contre PT (au moins 96,8 %) et hépatite B (au moins 88,7 %). L'augmentation des concentrations en anticorps (de 15 à 235 fois) après la dose de rappel indique que les prématurés étaient correctement primovaccinés pour l'ensemble des antigènes d'Infanrix hexa.

Dans une étude de suivi menée chez 74 enfants, environ 2,5 à 3 ans après la dose de rappel, 85,3 % des enfants étaient toujours séroprotégés contre l'hépatite B et au moins 95,7 % étaient séroprotégés contre les trois types de poliovirus et PRP.

Expérience post-commercialisation :

Les résultats de suivi à long terme en Suède démontrent que les vaccins coquelucheux acellulaires sont efficaces chez les nourrissons, lorsqu'ils sont administrés selon le schéma de primovaccination à 3 et 5 mois, avec une dose de rappel à l'âge de 12 mois environ. Cependant, les données indiquent que la protection contre la coqueluche pourrait diminuer à l'âge de 7-8 ans avec ce schéma 3-5-12 mois. Ceci suggère qu'une seconde dose de rappel de vaccin coquelucheux est justifiée chez les enfants âgés de 5 à 7 ans préalablement vaccinés avec ce schéma particulier.

L'efficacité sur le terrain du composé Hib de Infanrix hexa a été étudiée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-commercialisation menée en Allemagne. Après un suivi de 7 ans l'efficacité sur le terrain de la valence Hib de deux vaccins hexavalents, dont l'un était Infanrix hexa, a été de 89,6 % pour un schéma de primovaccination complet et de 100 % pour un schéma complet de primovaccination et une dose de rappel (quel que soit le vaccin Hib utilisé pour la primovaccination).

Les résultats de la surveillance nationale de routine en cours en Italie démontrent qu'Infanrix hexa est efficace sur le contrôle des infections à Hib chez les nourrissons lorsque le vaccin est administré selon le schéma de primovaccination à 3 et 5 mois, avec une dose de rappel à 11 mois environ. Sur une période de 6 ans débutant en 2006, pendant laquelle Infanrix hexa était le principal vaccin utilisé contenant la valence Hib avec une couverture vaccinale excédant 95 %, les infections invasives à Hib ont continué à être bien contrôlées, avec quatre cas confirmés d'infection à Hib rapportés dans le cadre de la surveillance passive chez des enfants italiens âgés de moins de 5 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques basées sur des études conventionnelles de sécurité, toxicologie spécifique, toxicologie par administration réitérée et compatibilité des composants n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25 °C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, Infanrix hexa doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les

professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures à + 21 °C après reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Présentation en flacon et seringue préremplie :

Durant la conservation, un liquide clair et un dépôt blanc peuvent être observés dans la seringue préremplie contenant la suspension DTCa-HepB-P. Cette observation est normale.

La seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène.

Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre. Avant l'administration, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué apparaît comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Cette observation est normale.

La suspension vaccinale doit être inspectée visuellement, avant et après reconstitution, pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre de ces cas est observé, jeter le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/00/152/005 ; CIP 3400935495839 (2000, RCP rév 07.07.17).

Prix : 38,76 € (flacon + susp en seringue préremplie).
Remb Séc soc à 65 % pour les populations et le schéma vaccinal recommandés par le calendrier vaccinal en vigueur.
Collect.

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Biologicals SA, 89, rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Belgique.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN INFANRIXQUINTA

vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'Haemophilus type b, adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche) *et suspension* (trouble ; blanche) *pour suspension injectable IM :* Flacon de poudre + suspension en seringue préremplie de 0,5 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose**

Anatoxine diphtérique(1) .... ⩾ 30 UI (25Lf)
Anatoxine tétanique(1) .... ⩾ 40 UI (10Lf)
Antigènes de Bordetella pertussis :
- anatoxine pertussique(1) .... 25 µg
- hémagglutinine filamenteuse(1) .... 25 µg
- pertactine(1) .... 8 µg
Virus de la poliomyélite (inactivés) :
- type 1 (souche Mahoney)(2) .... 40 UD(3)
- type 2 (souche MEF-1)(2) .... 8 UD(3)
- type 3 (souche Saukett)(2) .... 32 UD(3)
Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (Hib) .... 10 µg
(phosphate de polyribosylribitol)
Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice .... env 30 µg

Excipients : Poudre : lactose anhydre. *Suspension :* chlorure de sodium, milieu M 199 (contenant des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines), eau ppi.
Infanrixquinta peut contenir des traces de polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B, utilisés lors du procédé de fabrication (cf Contre-indications).

* Dose de 0,5 ml après reconstitution.
(1) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté ($Al(OH)_3$) : 0,5 mg Al^{3+}.
(2) Produit sur des cellules VERO.
(3) Unité antigène D.

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe des infections invasives à Haemophilus influenzae type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites...), de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite, en primovaccination chez les nourrissons à partir de 2 mois et en rappel à l'âge de 11 mois.
Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d'Haemophilus influenzae, ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes.
Ce vaccin n'a été étudié que chez les enfants de moins de 36 mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Infanrixquinta doit être administré selon les recommandations officielles en vigueur.
Primovaccination :
2 injections à l'âge de 2 et 4 mois.
Rappel :
1 injection à l'âge de 11 mois.
Coût de l'injection : 27,35 €.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer par voie intramusculaire.
L'administration se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen), en des sites distincts à chaque injection.
Ne pas injecter par voie intravasculaire.
Infanrixquinta doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité suivant une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite ou Hib, aux substances actives ou à l'un des excipients, ou aux résidus à l'état de traces (exemple : polysorbate 80, glycine, formaldéhyde, sulfate de néomycine, et sulfate de polymyxine B) (cf Composition).
- Infanrixquinta est contre-indiqué chez les nourrissons ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, poliomyélitique et Hib.
- Comme pour les autres vaccins, l'administration d'Infanrixquinta doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.
Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement lié à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :
- Fièvre ⩾ 40,0 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable.
- Collapsus ou état de choc (syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination.
- Cris persistants, inconsolables pendant une durée ⩾ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
- Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.
Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice/risque de réaliser une vaccination par Infanrixquinta ou de la reporter, chez un nourrisson ou un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère, qu'elle soit nouvelle ou évolutive, doit être évalué avec attention.
En cas de réactions œdémateuses des membres inférieurs survenues dans les suites d'une injection d'un vaccin contenant la valence Haemophilus influenzae type b, l'administration du vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique et du vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué devra être effectuée en deux sites d'injection séparés et sur deux jours différents.
Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Infanrixquinta doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.
Infanrixquinta ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.
Des antécédents de convulsions fébriles nécessitent une attention particulière. Des antécédents familiaux de convulsions ou de syndrome de mort subite du nourrisson ne sont pas des contre-indications.
L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés.
Chez les enfants traités par des immunodépresseurs (corticothérapie, chimiothérapie antimitotique, etc.), il est recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner.
Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
L'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire a été décrite après administration du vaccin Hib et, par conséquent, la détection d'antigène 1 à 2 semaines après la vaccination ne permet pas le diagnostic d'une éventuelle infection.

DC INTERACTIONS

En pédiatrie, il est de pratique courante d'administrer plusieurs vaccins lors de la même consultation. Dans ce cas, les vaccins injectables doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.
Infanrixquinta peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite B, si les sites d'injection sont différents.
Comme avec les autres vaccins, l'immunogénicité peut être diminuée chez les patients traités par des immunosuppresseurs ou présentant un déficit immunitaire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Infanrixquinta n'étant pas destiné à l'adulte, les données de tolérance concernant l'utilisation du vaccin chez la femme durant la grossesse ne sont pas disponibles.

ALLAITEMENT :

Infanrixquinta n'étant pas destiné à l'adulte, les données de tolérance concernant l'utilisation du vaccin chez la femme allaitante ne sont pas disponibles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Données d'essais cliniques :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données issues de plus de 3500 sujets (plus de 4400 doses en primovaccination et plus de 2000 doses en rappel).
Les effets indésirables rapportés sont classés selon les fréquences suivantes : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000.
Infections et infestations :
- Peu fréquent : infection des voies respiratoires hautes.
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : lymphadénopathie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : perte d'appétit.
Affections psychiatriques :
- Très fréquents : irritabilité, cris inhabituels, agitation.
Affections du système nerveux :
- Très fréquent : somnolence.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : toux, bronchite, rhinorrhée.
Affections gastro intestinales :
- Fréquents : diarrhée, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée, urticaire.
- Rare : prurit.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquents : réactions au site d'injection telles que douleur, rougeur, érythème, gonflement (⩽ 50 mm), fièvre (⩾ 38 °C).
- Fréquents : réactions au site d'injection telles que induration, et gonflement (> 50 mm)(1).
- Peu fréquent : fièvre(2) > 39,5 °C, fatigue, gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente(1).

Une augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapportée après la dose de rappel d'Infanrixquinta comparée aux doses de primovaccination, comme cela a été observé avec les vaccins combinés contenant les valences diphtérique-tétanique-coquelucheuse acellulaire.

Données de surveillance postcommercialisation :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Apnée(3) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour l'apnée chez les grands prématurés nés à 28 semaines de grossesse ou moins).
Affections du système immunitaire :
- Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques(3) et anaphylactoïdes).
Affections du système nerveux :
- Convulsions(3) (avec ou sans fièvre), épisodes d'hypotonie-hyporéactivité.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Œdème de Quincke(3).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Lors de l'administration de vaccins contenant la valence Haemophilus influenzae type b, des réactions œdémateuses des membres inférieurs ont été rapportées. Il s'agit d'un œdème avec cyanose ou purpura fugace atteignant tout le membre vacciné et quelquefois le membre controlatéral, apparaissant dans les heures suivant la vaccination, pouvant durer plusieurs heures et disparaissant spontanément sans séquelles. Ces réactions s'accompagnent quelquefois de fièvre, de douleur et de pleurs.
- Gonflement du membre vacciné dans sa totalité(1), vésicules au site d'injection(4).

(1) Les enfants ayant reçu une primovaccination par des vaccins coquelucheux acellulaires développent plus fréquemment une réaction locale de gonflement après l'administration d'une dose de rappel comparé à ceux ayant reçu une primovaccination par des vaccins coquelucheux à germes entiers.
Ces réactions surviennent généralement dans les 48 heures et disparaissent spontanément sans séquelle en 4 jours en moyenne.
(2) Fréquent lors du rappel.
(3) Observé aussi avec les vaccins GSK contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse acellulaire.
(4) Observé aussi avec les vaccins GSK contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse acellulaire, poliomyélitique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance après commercialisation. Les effets indésirables suite à un surdosage, quand ils ont été rapportés, sont similaires à ceux rapportés après une administration normale du vaccin.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections à Haemophilus influenzae type b (J : anti-infectieux). Code ATC : J07CA06.
Les résultats obtenus dans les études cliniques pour chacun des composés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps ⩾ au seuil défini dans l'étude, 1 mois après primovaccination avec Infanrixquinta :

Anticorps (seuil)	3-5 mois N = 86 (1 essai) %	1,5-3,5-6 mois N = 62 (1 essai) %	2-3-4 mois N = 337 (3 essais) %	2-4-6 mois N = 624 (6 essais) %	3-4-5 mois N = 127 (2 essais) %	3-4,5-6 mois N = 198 (1 essai) %
Antidiphtérique (0,1 UI/ml) *	94,1	100	98,8	99,3	94,4	99,5
Antitétanique (0,1 UI/ml) *	100,0 **	100	99,7	99,8	99,2	100
Antitoxine pertussique (5 U.EL/ml)	99,5 **	100	99,4	100	98,4	100
Antihémagglutinine filamenteuse (5 U.EL/ml)	99,7 **	100	100	100	100	100
Antipertactine (5 U.EL/ml)	99,0 **	100	100	100	100	100
Antipoliomyélitique type 1 (1/8 dilution) *	93,0	ND	99,1	99,5	100	100
Antipoliomyélitique type 2 (1/8 dilution) *	95,3	ND	95,7	99,0	99,2	100
Antipoliomyélitique type 3 (1/8 dilution) *	98,8	ND	100	100	99,2	99,4
Anti-PRP (Hib) (0,15 µg/ml) *	83,7	100	98,5	98,5	100	98,4
Anti-PRP (Hib) (1,0 µg/ml)	51,2	87,1	68,5	76,0	97,6	81,2

* Seuil considéré comme indicateur de protection.
** Résultats après 2 doses, issus d'une étude dans laquelle le vaccin DTCa-P-HepB+Hib était administré à 3, 5 et 11 mois.
N = nombre de sujets.
ND = non déterminé.

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps ⩾ au seuil défini dans l'étude, 1 mois après rappel avec Infanrixquinta :

Anticorps (seuil)	Rappel à 11/12 mois, après une primovaccination à 3-5 mois N = 184 (1 essai) %	Rappel durant la 2e année de vie, après une primovaccination en 3 doses N = 1326 (9 essais) %
Antidiphtérique (0,1 UI/ml) *	100	99,8
Antitétanique (0,1 UI/ml) *	99,9 **	99,9
Antitoxine pertussique (5 U.EL/ml)	99,9 **	99,7
Antihémagglutinine filamenteuse (5 U.EL/ml)	99,9 **	100
Antipertactine (5 U.EL/ml)	99,5 **	99,9
Antipoliomyélitique type 1 (1/8 dilution) *	99,4	99,9
Antipoliomyélitique type 2 (1/8 dilution) *	100	100
Antipoliomyélitique type 3 (1/8 dilution) *	99,4	100
Anti-PRP (Hib) (0,15 µg/ml) *	100	100
Anti-PRP (Hib) (1,0 µg/ml)	96,7	99,2

* Seuil considéré comme indicateur de protection.
** Résultats après 3 doses, issus d'une étude dans laquelle le vaccin DTCa-P-HepB+Hib était administré à 3, 5 et 11 mois.
N = nombre de sujets.

L'efficacité du composant Hib (lorsqu'il est associé à DTCa, DTCa-P ou DTCa-P-HepB) a été étudiée dans le cadre d'une étude de surveillance postcommercialisation réalisée en Allemagne. Après une période de suivi de 4,5 ans, l'efficacité des vaccins DTCa+Hib ou DTCa-P+Hib était de 96,7 % après un schéma complet de primovaccination et de 98,5 % après un rappel (quel que soit le nombre de doses reçues en primovaccination). Après une période de suivi de sept ans, l'efficacité du composant Hib de deux vaccins hexavalents était de 89,6 % après un schéma complet de primovaccination et de 100 % après un schéma complet de primovaccination plus rappel (quelque soit le vaccin Hib utilisé pour la primovaccination).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques basées sur des études conventionnelles de sécurité, toxicologie spécifique, toxicologie par administration réitérée et compatibilité des composants n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Durant la conservation, un dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observé dans la seringue préremplie. Ceci n'est pas un signe de détérioration.
La seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène.
La poudre Hib, la suspension DTCa-P contenue dans la seringue préremplie et le vaccin reconstitué doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, le vaccin ne doit pas être utilisé.
Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre Hib. Le vaccin reconstitué se présente comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Ceci est normal et n'a aucune conséquence sur la qualité du vaccin. Dans les autres cas, le vaccin ne doit pas être utilisé.
Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre.
Prélever la totalité du flacon.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935524737 (1997, RCP rév 03.12.13).
Prix : 26,33 € (1 flacon + 1 seringue de 0,5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE A + C POLYOSIDIQUE

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour suspension injectable (IM, SC) : 1 flacon de poudre (1 dose de vaccin) + 1 seringue préremplie de 0,5 ml de solvant.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose**
Neisseria meningitidis groupe A, polyoside purifié	50 µg
Neisseria meningitidis groupe C, polyoside purifié	50 µg

Excipient : lactose monohydraté.
Solvant : chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique, eau ppi.
* Une dose de vaccin reconstitué contient 0,5 ml.

DC INDICATIONS

Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre les formes invasives des infections à méningocoques des sérogroupes A et C chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'utilisation du vaccin méningococcique A + C polyosidique doit être définie sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans : une seule dose (0,5 ml) de vaccin reconstitué.
Une revaccination est indiquée après 2 à 4 ans en fonction de l'âge du patient lors de la première dose, du risque d'exposition, et du sérogroupe impliqué.

MODE D'ADMINISTRATION :
Ce vaccin doit être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
L'administration se fait généralement dans la face antérolatérale du muscle de la cuisse jusqu'à l'âge de 12 mois et dans le muscle de l'épaule au-delà de cet âge.
Ce vaccin ne doit en aucun cas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments (cf Incompatibilités).
Des seringues séparées et des sites d'injection distincts doivent être utilisés en cas d'injections concomitantes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de ce vaccin, ou réaction sévère après injection antérieure du vaccin.
La vaccination devra alors être différée en cas de fièvre élevée ou de maladie aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
Ne pas injecter par voie intradermique.
Comme pour tous les vaccins injectables, une surveillance doit être effectuée au cas où une réaction anaphylactique rare surviendrait après administration du vaccin. Un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement.
Ce vaccin ne protège pas contre le méningocoque B, ni contre les infections dues aux autres sérogroupes de Neisseria meningitidis, ni contre les autres germes responsables de méningites bactériennes (Haemophilus influenzae type b, Streptococcus pneumoniae...).
Pour le sérogroupe A, en cas d'épidémie ou de risque d'épidémie le vaccin pourra être administré chez les enfants à partir de 6 mois si une protection contre la méningite à sérogroupe A est nécessaire.
Pour le sérogroupe C, chez l'enfant de moins de 2 ans, il est préférable d'utiliser un vaccin méningococcique C conjugué.

DC INTERACTIONS

Le vaccin méningococcique A et C polyosidique peut être administré simultanément avec les vaccins tétanique, diphtérique, poliomyélitique inactivé, typhoïdique polyosidique ou BCG, en utilisant des sites d'injection séparés (situés de préférence sur des membres différents).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte.
Néanmoins, devant la gravité de la maladie méningococcique C, la grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination quand le risque d'exposition est clairement défini.
ALLAITEMENT :
Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation du vaccin durant l'allaitement.
Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant de décider de vacciner ou non durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des convulsions ont été rarement rapportées après vaccination. Ceci peut affecter temporairement l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 % et < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1 % et < 1 %), rare (⩾ 0,01 % et < 0,1 %), très rare (< 0,01 %) y compris les cas isolés.
Les effets indésirables ont été rapportés au cours d'études cliniques et après leur mise sur le marché.
Les données sont classées selon la convention MedDRA par ordre décroissant de fréquence.
Expérience acquise au cours des essais cliniques :
Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : diarrhée.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions au site d'injection (telles que douleurs passagères parfois associées à un œdème, une rougeur), asthénie, irritabilité.
- Fréquent : hyperthermie (⩾ 38 °C).

Expérience acquise au cours de la commercialisation :
En complément de la liste ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été très rarement rapportés après la commercialisation du vaccin. Cependant, il n'est pas possible de calculer précisément leurs incidences exactes parce qu'ils ont été rapportés de manière volontaire parmi une population de taille incertaine.
Affections du système immunitaire :
- Réactions de type allergique (rash, urticaire, érythème), ou réactions anaphylactiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Anorexie.

Affections gastro-intestinales :
- Vomissements.

Affections du système nerveux :
- Meningisme, convulsion, paresthésie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Myalgie, arthralgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccins antiméningococciques (code ATC : J07AH) : vaccin méningococcique, bivalent, antigènes polyosidiques purifiés.
Ce vaccin est préparé à partir de polyosides méningococciques purifiés de Neisseria meningitidis (méningocoque) des sérogroupes A et C.
Le vaccin induit des taux protecteurs d'anticorps vis-à-vis des 2 sérogroupes dès le 7e jour après la vaccination.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin doit être placé quelques minutes à température ambiante avant utilisation.
Reconstituer le vaccin uniquement avec le solvant fourni :
- Dissoudre la poudre contenue dans le flacon en utilisant le solvant fourni. La dissolution est immédiate.
- Après reconstitution, le vaccin est une solution incolore, limpide ou légèrement opalescente.
- Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931837220 (1975, RCP rév 17.06.09).
Non remb Séc soc. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

VACCIN PRIORIX
vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (composant lyophilisé blanc à légèrement rose, contenant les souches de la rougeole, des oreillons et de la rubéole) *et solvant* (solution limpide et incolore) *pour solution injectable :* Flacon de poudre + seringue préremplie de 0,5 ml de solvant, avec 2 aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose de 0,5 ml**
Virus vivants atténués de :	
- rougeole(1) (souche Schwarz)	⩾ 1000 $DICC_{50}$**
- oreillons(1) (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn)	⩾ 5000 $DICC_{50}$**
- rubéole(2) (souche Wistar RA 27/3)	⩾ 1000 $DICC_{50}$**

Excipients : Poudre : acides aminés, lactose (anhydre), mannitol, sorbitol. *Solvant :* eau ppi.
Excipients à effet notoire : sorbitol (9 mg/dose), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Ce vaccin contient des traces de néomycine, cf Contre-indications.
* Après reconstitution.
** Dose infectant 50 % des cultures cellulaires.
(1) Produit sur cellules d'embryon de poulet.
(2) Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).

DC INDICATIONS

Immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez les enfants âgés de 9 mois et plus, les adolescents et les adultes.
Pour l'utilisation chez les enfants âgés de 9 à 12 mois, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
L'utilisation de Priorix doit se baser sur les recommandations officielles.
Sujet âgé de 12 mois et plus :
La dose est de 0,5 ml. Une seconde dose doit être administrée selon les recommandations officielles.
Priorix peut être utilisé chez les sujets ayant précédemment été vaccinés avec un autre vaccin monovalent ou combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.
Nourrisson âgé de 9 à 12 mois :
Les nourrissons dans leur première année de vie peuvent ne pas répondre suffisamment aux composants des vaccins. Dans le cas d'une situation épidémiologique nécessitant la vaccination de nourrissons dans leur première année de vie (par exemple en cas d'épidémie ou de voyage en zone d'endémie), une seconde dose de Priorix doit être administrée dans la deuxième année de vie, de préférence dans les 3 mois suivant la première dose. En aucun cas l'intervalle entre les deux doses ne doit être inférieur à 4 semaines (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Nourrisson âgé de moins de 9 mois :
La sécurité et l'efficacité de Priorix chez les nourrissons âgés de moins de 9 mois n'ont pas été établies.
Coût de l'injection : 14,67 €.

MODE D'ADMINISTRATION :
Priorix est destiné à l'injection par voie sous-cutanée ; l'injection par voie intramusculaire est également possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Le vaccin doit être administré de préférence par voie sous-cutanée chez les patients présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à la néomycine. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication. Pour les réactions d'hypersensibilité liées aux protéines d'œuf, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et sida, ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4+ < 25 % ; chez les enfants entre 12 et 35 mois : CD4+ < 20 % ; chez les enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Comme pour les autres vaccins, l'administration de Priorix doit être différée chez les sujets atteints de maladies fébriles sévères aiguës. Une infection bénigne, telle qu'un rhume, ne devrait pas entraîner de report de la vaccination.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de toujours effectuer une surveillance et de disposer d'un traitement médical approprié pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Attendre l'évaporation de l'alcool ou d'autres agents désinfectants appliqués sur la peau avant toute injection du vaccin, car ils peuvent inactiver les virus atténués du vaccin.
Les enfants dans leur première année de vie peuvent ne pas répondre de façon satisfaisante aux composants du vaccin en raison de la possible interférence avec des anticorps maternels (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Priorix doit être administré avec prudence chez les personnes ayant un trouble du système nerveux central (SNC), une prédisposition aux convulsions fébriles ou des antécédents familiaux de convulsions. Les sujets vaccinés ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.
Les valences rougeole et oreillons du vaccin sont produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet et peuvent donc contenir des traces de protéines d'œuf. Les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou autres réactions immédiates (par exemple urticaire généralisée, gonflement de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension ou choc) suite à l'ingestion d'œufs peuvent être plus à risque de développer une réaction d'hypersensibilité immédiate suite à la vaccination, bien que ces types de réactions ne soient observés que très rarement. Les sujets ayant présenté une réaction anaphylactique suite à l'ingestion d'œufs doivent être vaccinés avec une extrême prudence, avec un traitement approprié à disposition pour le cas où surviendrait une réaction anaphylactique.
Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas être vaccinés avec Priorix car il contient du sorbitol.
Une protection limitée contre la rougeole peut être obtenue par la vaccination jusqu'à 72 heures après une exposition naturelle au virus de la rougeole.
Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.
Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.
Priorix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.
Thrombocytopénie :
Des cas d'aggravation de thrombocytopénie et de récidive de thrombocytopénie chez des sujets ayant

présenté une thrombocytopénie après la première dose ont été rapportés après une vaccination par des vaccins vivants rougeoleux, des oreillons et rubéoleux. La thrombocytopénie associée à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est rare et généralement spontanément résolutive. Chez les patients présentant une thrombocytopénie ou ayant un antécédent de thrombocytopénie après une vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole, le rapport bénéfice-risque de l'administration de Priorix doit être soigneusement évalué. Ces patients doivent être vaccinés avec précaution et de préférence par voie sous-cutanée.

Patients immunodéprimés :

La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (par exemple sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique, déficits en complément).

Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (cf Contre-indications) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents, par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la rougeole, les oreillons ou la rubéole en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de rougeole, oreillons et rubéole.

Transmission :

La transmission du virus de la rougeole et des oreillons par des sujets vaccinés à des sujets contacts non immunisés n'a jamais été documentée. L'excrétion pharyngée des virus de la rubéole et de la rougeole est connue pour apparaître en général entre le 7e et le 28e jour après la vaccination, avec un pic d'excrétion autour du 11e jour. Cependant, il n'y a aucune preuve de la transmission des virus vaccinaux excrétés à des sujets contacts non immunisés. La transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel ou par voie transplacentaire a été documentée sans signe clinique apparent.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Priorix peut être administré simultanément (mais en des sites d'injections différents) avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant les vaccins hexavalents [DTCa-HepB-IPV/Hib]) : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin Haemophilus influenzae type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin hépatite A (HepA), vaccin conjugué méningococcique du groupe C (MenC), vaccin contre la varicelle (VZV), vaccin poliomyélitique oral (OPV) et vaccin conjugué pneumococcique 10-valent, selon les recommandations officielles.

Si l'administration n'est pas simultanée, un intervalle d'au moins un mois est recommandé entre l'administration de Priorix et d'autres vaccins vivants atténués.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Priorix avec tout autre vaccin.

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination, car il a été rapporté que les vaccins rougeoleux, des oreillons et rubéoleux peuvent entraîner une diminution temporaire de la sensibilité tuberculinique de la peau. Étant donné que cette anergie peut durer au maximum jusqu'à 6 semaines, le test tuberculinique ne doit pas être fait pendant cette période postvaccinale, afin d'éviter les résultats faussement négatifs.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines humaines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être différée de 3 mois ou plus (jusqu'à 11 mois) selon la dose d'immunoglobulines humaines administrée, en raison du risque d'échec vaccinal du aux anticorps dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole acquis de façon passive.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FÉCONDITÉ :

Priorix n'a pas été évalué dans des études sur la fécondité.

GROSSESSE :

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec Priorix.

Toutefois, aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole.

Même si un risque théorique ne peut pas être exclu, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé chez plus de 3500 femmes réceptives, qui étaient sans le savoir en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole. Par conséquent, la vaccination par inadvertance de femmes enceintes n'ayant pas connaissance de leur grossesse avec les vaccins contre la rougeole, des oreillons et la rubéole ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

ALLAITEMENT :

Il existe des données limitées sur Priorix durant l'allaitement. Des études ont montré que des femmes allaitant en *post partum* et vaccinées avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole peuvent excréter le virus dans le lait maternel et le transmettre à l'enfant allaité sans symptôme clinique apparent. Seulement dans le cas où il est confirmé ou suspecté que l'enfant est immunodéficient, le rapport bénéfice-risque de la vaccination de la mère doit être évalué (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Priorix n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le profil de tolérance décrit ci-dessous est basé sur un total d'environ 12 000 sujets vaccinés par Priorix durant les essais cliniques.

Les effets indésirables pouvant survenir suite à l'utilisation du vaccin combiné rougeoleux, des oreillons et rubéoleux correspondent à ceux observés après l'administration des vaccins monovalents seuls ou en association.

Dans des essais cliniques contrôlés, les signes et symptômes étaient surveillés activement sur une période de suivi de 42 jours. Il a également été demandé aux sujets vaccinés de rapporter tout événement clinique durant la période d'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration de Priorix étaient des rougeurs au site d'injection et de la fièvre ⩾ 38 °C (rectale) ou ⩾ 37,5 °C (axillaire/orale).

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000).

Données des essais cliniques :

Infections et infestations :
- Fréquent : infection des voies respiratoires supérieures.
- Peu fréquent : otite moyenne.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : réactions allergiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : anorexie.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : nervosité, pleurs anormaux, insomnie.

Affections du système nerveux :
- Rare : convulsions fébriles.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : conjonctivite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : bronchite, toux.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : parotidite, diarrhée, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : érythème au site d'injection, fièvre ⩾ 38 °C (rectale) ou ⩾ 37,5 °C (axillaire/orale).
- Fréquent : douleur et gonflement au site d'injection, fièvre > 39,5 °C (rectale) ou > 39 °C (axillaire/orale).

En général, la fréquence des effets indésirables était identique pour la première et la seconde dose de vaccin, à l'exception de la douleur au site d'injection qui était fréquente après la première dose de vaccin et très fréquente après la seconde dose de vaccin.

Données post commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans de rares occasions pendant la surveillance post commercialisation. Parce qu'ils ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue, une estimation exacte de leur fréquence ne peut être donnée.

Infections et infestations :
- Méningite, syndrome morbilliforme, syndrome de type oreillons (incluant orchite, épididymite et parotidite).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique.

Affections du système immunitaire :
- Réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux :
- Encéphalite*, cérébellite, syndrome cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire), syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, névrite périphérique.

Affections vasculaires :
- Vascularite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Érythème polymorphe.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Arthralgies, arthrite.

Une administration intravasculaire accidentelle peut conduire à des réactions graves, voire même un choc. Les mesures immédiates dépendent de la gravité de la réaction (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

* Des cas d'encéphalite ont été rapportés avec une fréquence inférieure à 1 sur 10 millions de doses. Le risque d'encéphalite suite à l'administration du vaccin est bien inférieur au risque d'encéphalite causé par les infections naturelles (rougeole : 1 sur 1000 à 2000 cas ; oreillons : 2-4 sur 1000 cas ; rubéole : environ 1 sur 6000 cas).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage (jusqu'à deux fois la dose recommandée) ont été rapportés durant la surveillance post commercialisation. Aucun effet indésirable n'a été associé au surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccin viral (code ATC : J07BD52).

Réponse immunitaire chez les enfants de 12 mois et plus :

Dans des études cliniques réalisées chez des enfants âgés de 12 mois à 2 ans, Priorix a montré une immunogénicité élevée.

La vaccination par une seule dose de Priorix induit la production d'anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez respectivement 98,1 %, 94,4 % et 100 % des sujets initialement séronégatifs.

Deux ans après la primovaccination, les taux de séroconversion étaient de 93,4 % pour la rougeole, 94,4 % pour les oreillons et 100 % pour la rubéole.

Bien qu'aucune donnée ne soit disponible concernant l'efficacité protectrice de Priorix, l'immunogénicité est considérée comme une indication de l'efficacité protectrice. Cependant, certaines études de terrain ont rapporté que l'efficacité protectrice contre les oreillons pouvait être inférieure aux taux de séroconversion observés pour cette maladie.

Réponse immunitaire chez les nourrissons âgés de 9 à 10 mois :

Un essai clinique a été mené sur 300 nourrissons en bonne santé âgés de 9 à 10 mois au moment de la première dose de vaccin. Parmi eux, 147 ont reçu Priorix et Varilrix simultanément. Les taux de séroconversion pour la rougeole, les oreillons et la rubéole étaient respectivement de 92,6 %, 91,5 % et 100 %. Les taux de séroconversion rapportés après la seconde dose de vaccination administrée 3 mois après la première dose étaient de 100 % pour la rougeole, de 99,2 % pour les oreillons et de 100 % pour la rubéole. Il apparaît donc qu'une seconde dose de Priorix doit être administrée dans les 3 mois suivant la première dose afin d'obtenir des réponses immunitaires optimales.

Adolescents et adultes :

La sécurité et l'immunogénicité de Priorix chez les adolescents et les adultes n'ont pas été spécifiquement étudiées au cours des essais cliniques.

Administration par voie intramusculaire :

Un nombre limité de sujets a reçu Priorix par voie intramusculaire au cours des essais cliniques. Les taux de séroconversion pour les 3 valences du vaccin ont été comparables à ceux obtenus après une administration sous-cutanée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de pharmacocinétique ne sont pas nécessaires pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : Le vaccin doit être injecté immédiatement. Si cela n'est pas possible, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C et utilisé dans les 8 heures suivant la reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Le solvant et le vaccin reconstitué doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou tout changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre de ces cas, jeter le solvant ou le vaccin reconstitué.
- Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu en solvant de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre.
- Pour fixer l'aiguille à la seringue, se référer au schéma ci-dessous. Cependant, la seringue fournie avec Priorix peut être légèrement différente (sans filetage) de la seringue décrite sur le schéma.
  Dans ce cas, l'aiguille doit être attachée sans visser.

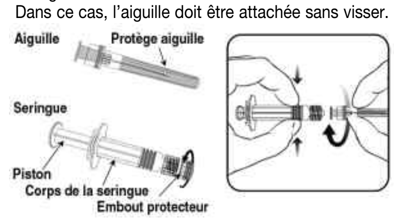

1. En tenant le corps de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage (voir le dessin).
3. Enlever le protège-aiguille, ce qui à l'occasion peut être un peu difficile.

- Ajouter le solvant à la poudre. Après addition du solvant à la poudre, le mélange doit être bien agité, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.
- En raison de variations mineures de pH, la couleur du vaccin reconstitué peut varier de pêche clair à rose fuchsia sans détérioration de l'activité du vaccin.
- Prélever la totalité du contenu du flacon et l'administrer.
- Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.
- Les contacts avec les désinfectants doivent être évités (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935137340 (1999, RCP rév 12.02.16).
Prix : 13,65 € (1 flacon + 1 seringue).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Prise en charge à 100 % par l'assurance maladie pour les enfants de 1 à 17 ans révolus.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN RABIQUE PASTEUR

vaccin rabique inactivé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche uniforme) *et solvant* (limpide) *pour suspension injectable IM :* Flacon de poudre + seringue préremplie (0,5 ml) de solvant.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose (0,5 ml)**
Virus de la rage** (souche Wistar Rabies PM/WI38 1503-3 M) inactivé ..	⩾ 2,5 UI***

Excipients : poudre (composition avant l'étape de lyophilisation) : maltose, solution d'albumine humaine à 20 %, milieu de Base de Eagle (mélange de sels minéraux, de vitamines, de dextrose et d'acides aminés dont la L-phénylalanine), eau pour préparations injectables.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

* Après reconstitution.
** Produit sur des cellules VERO.
*** Quantité mesurée selon le test NIH par rapport à l'étalon international.

DC INDICATIONS

Vaccin rabique Pasteur est indiqué dans la prévention de la rage chez les enfants et les adultes. Il peut être utilisé avant et après exposition au virus de la rage, en primo-vaccination ou en rappel.

Prévention de la rage avant exposition (vaccination de pré-exposition) :

La vaccination de pré-exposition doit être proposée aux sujets ayant un risque élevé de contamination par le virus de la rage.

Toute personne à risque continu, telle que le personnel de laboratoire de diagnostic, de recherche ou de production qui travaille sur le virus rabique, doit être vaccinée. L'immunité doit être entretenue par des rappels et suivie par des contrôles sérologiques (cf Posologie/Mode d'administration).

La vaccination est également recommandée pour les catégories suivantes compte tenu de la fréquence de l'exposition au risque :
- Les vétérinaires et leurs assistants, les animaliers (y compris ceux manipulant les chauves-souris) et travailleurs forestiers (gardes-chasse), les taxidermistes.
- Les personnes en contact avec des espèces animales susceptibles d'avoir la rage (telles que le chien, le chat, la moufette, le raton laveur, la chauve-souris).
- Les adultes et les enfants résidant ou séjournant dans les zones d'enzootie.

Prévention de la rage après exposition (vaccination de post-exposition) :

La vaccination doit être immédiatement commencée au moindre risque de contamination rabique. Elle doit impérativement être effectuée dans un centre antirabique sous surveillance médicale.

Le traitement de post-exposition comprend le traitement local non spécifique de la blessure, la vaccination et l'immunisation passive par les immunoglobulines rabiques. Ce traitement sera adapté à la nature du contact ou de la blessure, à l'état de l'animal et au statut vaccinal antirabique du patient (cf Posologie/Mode d'administration).

Dans tous les cas, un traitement local de la blessure doit être réalisé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Une dose consiste en l'administration de 0,5 ml de vaccin par voie intramusculaire.

Le schéma vaccinal doit être adapté selon les circons-

tances de la vaccination et selon l'état de l'immunité antirabique du sujet (voir tableaux 1 et 2).

Vaccination de pré-exposition :

En primovaccination, 3 doses de Vaccin rabique Pasteur de 0,5 ml sont administrées à J0, J7, J28. La dose prévue à J28 pourra éventuellement être administrée à J21.

Ce schéma d'administration suit les recommandations de l'OMS.

Des rappels et des contrôles sérologiques réguliers (afin d'évaluer la séroconversion des sujets) sont recommandés. La fréquence de réalisation de ces rappels et contrôles est indiquée dans le tableau 1.

Chaque rappel consiste en l'administration d'une dose de 0,5 ml.

Vaccin rabique Pasteur peut être administré comme injection de rappel après primovaccination avec un vaccin rabique de culture cellulaire (vaccin rabique préparé sur cellules VERO ou préparé sur cellules diploïdes humaines ([HDCV]).

Tableau 1 : Recommandations de traitement de pré-exposition suivant la nature du risque

Risque	Nature du risque	Population concernée	Traitement de pré-exposition
Continu	Présence continue de virus en forte concentration. Contamination par : aérosols, contact avec les muqueuses, morsures ou griffures. Les sources d'exposition peuvent être méconnues.	Personnel de laboratoire de recherche et de production travaillant sur le virus rabique.	Primovaccination. Sérologie tous les 6 mois. Rappels lorsque le taux d'anticorps est inférieur au seuil protecteur*.
Fréquent	Exposition habituellement épisodique. Contamination par : aérosols, contact avec les muqueuses, morsures ou griffures. Les sources d'exposition peuvent être méconnues.	Personnel de laboratoire de diagnostic. Vétérinaires, spéléologues, animaliers et travailleurs forestiers dans les zones d'épizootie.	Primovaccination. Rappel à 1 an. Sérologie tous les 2 ans. Rappels ultérieurs lorsque le taux d'anticorps est inférieur au seuil protecteur*.
Peu fréquent	Exposition souvent épisodique. Contamination par : contact avec les muqueuses, morsures ou griffures.	Vétérinaires, animaliers et travailleurs forestiers dans les zones de faible endémie. Voyageurs séjournant dans des zones épizootiques. Étudiants vétérinaires	Primovaccination. Rappel à 1 an. Rappels ultérieurs tous les 5 ans.

* Quand le taux d'anticorps neutralisants est strictement inférieur au seuil protecteur (0,5 UI/ml par la méthode de RFFIT-Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test), un rappel est nécessaire.

Pour les sujets immunodéficients, un contrôle sérologique doit être réalisé 2 à 4 semaines après la vaccination. Si le résultat du contrôle démontre un titre en anticorps strictement inférieur à 0,5 UI/ml, une injection supplémentaire est justifiée.

Vaccination de post-exposition :

Le traitement de post-exposition comprend le traitement local non spécifique de la blessure, la vaccination ainsi que l'immunisation passive par les immunoglobulines rabiques si nécessaire. Ce traitement sera adapté à la nature du contact ou de la blessure (voir tableau 2), à l'état de l'animal (voir tableau 3) et au statut vaccinal antirabique du patient.

Premiers soins : traitement local de la blessure :

Un traitement local de toutes les morsures et griffures est très important et doit être dispensé immédiatement. Les recommandations de premiers soins incluent un lavage immédiat à grande eau de la blessure pendant un temps minimum de 15 minutes avec du savon, du détergent, de la povidone iodée ou avec toute autre substance ayant une action prouvée de destruction du virus de la rage. Si le savon ou un agent antiviral n'est pas disponible, la blessure doit être lavée à grande eau de manière extensive.

Le traitement doit être complété si nécessaire par une prophylaxie antitétanique et antibiotique afin de prévenir l'apparition d'infections autres que la rage.

Vaccination :

Tableau 2 : Guide OMS du traitement de post-exposition en fonction de la nature du contact ou de la gravité de la blessure

Gravité	Nature du contact	Nature de l'exposition	Traitement recommandé
I	Contact ou alimentation de l'animal. Léchage sur peau intacte.	Nulle	Aucun si une anamnèse peut être obtenue
II	Peau découverte mordillée. Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement.	Moyenne	Administrer le vaccin immédiatement
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau. Léchage sur peau érodée. Contamination des muqueuses par la salive (léchage). Exposition aux chauves-souris.	Grave	Administrer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin rabique

Tableau 3 : Guide de la conduite à tenir après exposition en fonction du statut de l'animal

Circonstances	Mesures à prendre concernant l'animal	Mesures à prendre concernant le patient	Remarques
Animal indisponible			
Circonstances suspectes ou non		Le conduire au centre antirabique pour traitement	Le traitement[b] sera toujours mené jusqu'à son terme
Animal mort			
Circonstances suspectes ou non	Faire acheminer l'encéphale à un laboratoire agréé pour analyse	Le conduire au centre antirabique pour traitement	Le traitement[b] sera interrompu si les analyses sont négatives ou poursuivi dans le cas contraire
Animal vivant			
Circonstances non suspectes	Le mettre sous surveillance vétérinaire[a]	Différer le traitement antirabique	Le traitement[b] sera poursuivi selon la surveillance vétérinaire de l'animal
Animal vivant			
Circonstances suspectes	Le mettre sous surveillance vétérinaire[a]	Le conduire au centre antirabique pour traitement	Le traitement[b] sera interrompu si la surveillance vétérinaire infirme les doutes initiaux ou poursuivi dans le cas contraire

a) En France, la surveillance vétérinaire comporte 3 certificats établis à J0, J7 et J14 déclarant l'absence de signe de rage. Selon les recommandations de l'OMS, la durée d'observation minimale de la surveillance vétérinaire pour les chiens et les chats est de 10 jours.

b) Le traitement est recommandé en fonction de la gravité de la blessure : voir tableau 2.

La vaccination de post-exposition doit être effectuée sous contrôle médical, uniquement dans un centre antirabique et le plus tôt possible après l'exposition.

Vaccination des sujets non immunisés (sujets n'ayant pas reçu de vaccination de pré-exposition) :

- Protocole Essen :
  5 doses de Vaccin rabique Pasteur de 0,5 ml sont administrées à J0, J3, J7, J14 et J28.
  ou
- Protocole Zagreb (schéma 2-1-1) :
  Administration de 4 doses de Vaccin rabique Pasteur de 0,5 ml : une dose est administrée dans le deltoïde droit et une dose dans le deltoïde gauche à J0, puis une dose dans le deltoïde aux jours 7 et 21 (pour le site d'administration chez le petit enfant, cf Mode d'administration).

Quel que soit le protocole utilisé, la vaccination ne doit pas être interrompue sauf si le statut de l'animal le permet (voir tableau 3).

Quel que soit le protocole utilisé, des immunoglobulines rabiques doivent être administrées à J0 en association avec le vaccin, en cas d'exposition de catégorie III (classification OMS, voir tableau 2). La posologie des immunoglobulines rabiques est la suivante :

- immunoglobulines humaines rabiques : 20 UI/kg de poids corporel ;
- immunoglobulines équines rabiques : 40 UI/kg de poids corporel.

Pour plus d'informations, il convient de se reporter au Résumé des Caractéristiques des immunoglobulines rabiques utilisées.

Si possible, le vaccin doit être administré contro-latéralement aux sites d'administration des immunoglobulines.

Pour les sujets immunodéficients, devant toute exposition de catégorie II (classification OMS, voir tableau 2), des immunoglobulines rabiques doivent également être administrées en association avec le vaccin.

Vaccination des sujets déjà immunisés (vaccination de pré-exposition complète prouvée) :

Si la vaccination de pré-exposition a été effectuée il y a moins de cinq ans (vaccin rabique de culture cellulaire) : deux doses de rappel sont administrées à J0 et J3. L'administration d'immunoglobulines rabiques n'est pas nécessaire.

Si la vaccination de pré-exposition a été effectuée il y a plus de 5 ans, si elle est incomplète ou en cas de doute, le sujet est considéré comme n'ayant pas un statut vaccinal sûr et le traitement complet de post-exposition doit être instauré (voir « Vaccination des sujets non immunisés »).

Si le sujet est immunodéficient, le traitement complet de post-exposition doit également être instauré (voir « Vaccination des sujets non immunisés »).

Population pédiatrique :

Vaccin rabique Pasteur peut être administré à l'enfant et à l'adulte en utilisant la même posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Le vaccin est administré par voie intramusculaire, généralement dans la région antérolatérale du muscle de la cuisse jusqu'à l'âge de 12 mois et dans le deltoïde au-delà de cet âge.

Ne pas injecter dans la région fessière.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Vaccination de pré-exposition :

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine ou à un antibiotique de la même classe, à une précédente administration ou à un vaccin contenant les mêmes composants.
- La vaccination doit être différée en cas de maladies fébriles ou aiguës.

Vaccination de post-exposition :

- En raison de l'évolution toujours fatale de l'infection rabique déclarée, la vaccination de post-exposition ne connaît aucune contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Comme tous les vaccins, Vaccin rabique Pasteur peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées.

A utiliser avec prudence chez les personnes présentant une allergie connue à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine (présentes à l'état de traces dans le vaccin) ou à un antibiotique de la même classe.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Les recommandations relatives au schéma d'injection doivent être scrupuleusement suivies.

Des contrôles sérologiques (dosage d'anticorps neutralisants par le test RFFIT-Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) doivent être réalisés régulièrement (voir tableau 1).

Lorsque le vaccin est administré à des sujets présentant une immunodéficience connue, due à une maladie suppressive ou à un traitement immunosuppresseur concomitant (dont corticoïdes), un contrôle sérologique doit être réalisé 2 à 4 semaines après la vaccination (cf Posologie/Mode d'administration).

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin, en particulier en cas de post-exposition chez les sujets ayant une hypersensibilité connue à la polymyxine B, la streptomycine, à la néomycine ou à un antibiotique de la même classe.

Comme tout vaccin injectable, Vaccin rabique Pasteur doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut entraîner un saignement chez ces sujets.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Des réactions liées à l'anxiété, notamment des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision et des paresthésies. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

DC INTERACTIONS

Les corticoïdes et les traitements immunosuppresseurs peuvent interférer avec la production d'anticorps et faire échec à la vaccination (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les immunoglobulines et le vaccin rabique ne doivent jamais être associés dans la même seringue ou administrés au même site (cf Incompatibilités).

Si possible, le vaccin doit être administré contro-latéralement aux sites d'administration des immunoglobulines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Une étude de toxicité chez l'animal sur la reproduction et le développement, conduite avec un autre vaccin rabique inactivé produit sur cellules VERO, n'a pas mis en évidence d'effet délétère sur la fertilité des femelles ni sur le développement pré- et post-natal.

En clinique, l'utilisation des vaccins contre la rage (souche « WISTAR Rabies PM/WI38-1503-3M » inactivée) au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour.

En raison de la gravité de la maladie, la vaccination doit être réalisée pendant la grossesse, conformément au schéma habituel de vaccination, en cas de risque élevé de contamination.

ALLAITEMENT : L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des vertiges ont été fréquemment rapportés après vaccination (cf Effets indésirables). Ceci peut affecter temporairement l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été rapportés au cours d'études cliniques et après leur mise sur le marché.

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence : très fréquent : ⩾ 1/10, fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10, peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100, rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1000, très rare : < 1/10 000 incluant les cas isolés.

Expérience acquise au cours des essais cliniques :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très fréquent : adénopathies/lymphadénopathies.

Affections du système immunitaire :

Fréquent : réactions allergiques cutanées de type rash, prurit, œdème.

Peu fréquent : urticaire, angio-œdème, dyspnée.

Affections du système nerveux :

Fréquent : céphalées, vertiges, somnolence.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : douleurs abdominales, nausées.

Peu fréquent : diarrhées.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgie.

Fréquent : arthralgie, frissons.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : douleur au point d'injection, fièvre, malaise.

Fréquent : érythème au point d'injection, prurit au point d'injection, hématome au point d'injection, induration au point d'injection, asthénie, syndrome pseudo-grippal.

Peu fréquent : œdème au point d'injection.

Expérience acquise après commercialisation :

En complément à la liste ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés. Il n'est pas possible de calculer leurs incidences exactes parce qu'ils ont été rapportés de manière spontanée. Toutefois, rapportée au nombre de doses vendues, la survenue de ces effets est très rare (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques, réactions de type maladie sérique.

Affections du système nerveux :

Encéphalopathies, convulsions.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Perte d'audition soudaine.*

* Pouvant persister.

Affections respiratoires. thoraciques et médiastinales :

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

Vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins rabiques (code ATC : J07BG).

Pré-exposition :

Un taux sérique d'anticorps ⩾ 0,5 UI/ml considéré comme protecteur par l'OMS est atteint après injection de 3 doses à J0, J7 et J28 (ou J21). Cette immunité doit être entretenue par des rappels.

Post-exposition :

Le traitement de post-exposition a été étudié chez des adultes exposés au virus de la rage. Les sujets ont reçu 5 doses du vaccin par voie intramusculaire à J0, J3, J7, J14 et J28 ainsi que des immunoglobulines rabiques. Chez tous les sujets, le taux sérique d'anticorps a dépassé le seuil de 0,5 UI/ml, considéré comme protecteur par l'OMS, dès la troisième injection à J14.

Chez les sujets déjà immunisés, l'administration de 2 doses à 3 jours d'intervalle (J0 et J3) suite à l'exposition permet d'atteindre le taux sérique d'anticorps > 0,5 UI/ml considéré comme protecteur par l'OMS. L'adminis-

tration d'immunoglobulines rabiques n'est pas nécessaire dans ce cas.
L'administration d'immunoglobuline rabique humaine (IgRH) ou d'immunoglobuline rabique équine (IgRE), en même temps que l'injection des 2 premières doses de vaccin antirabique au cours de l'administration selon le schéma Zagreb peut provoquer une légère baisse du titre moyen d'anticorps neutralisants.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité faites chez l'animal (toxicité aiguë, subaiguë et chronique) ne révèlent pas d'effet toxique et de toxicité ciblée sur des organes.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les immunoglobulines et le vaccin rabique ne doivent jamais être associés dans la même seringue ou administrés au même site.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres vaccins.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : Le vaccin doit être administré immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour reconstituer le vaccin :
- Retirer la capsule du flacon de poudre.
- Injecter le contenu de la seringue préremplie de solvant dans le flacon de poudre.
- Agiter doucement de façon à obtenir une suspension homogène de vaccin. Le vaccin reconstitué se présente sous la forme d'un liquide limpide homogène.
- Aspirer 0,5 ml de suspension et injecter immédiatement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933048877 (1988, RCP rév 13.04.17).
Non remb Séc soc. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

VACCIN ROTARIX

vaccin oral à rotavirus (vivant)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension **buvable** (limpide et incolore) : Applicateur prérempli pour administration **orale** de 1,5 ml, avec bouchon-piston et capuchon protecteur, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose de 1,5 ml*

Rotavirus humain, souche
RIX4414 (vivante atténuée)* .... ⩾ $10^{6.0}$ $DICC_{50}$
Excipients : saccharose, adipate disodique, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), eau stérile.
Excipient à effet notoire : saccharose (1073 mg/1,5 ml) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi].
* Produite sur cellules Vero.

DC INDICATIONS

Rotarix est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
L'utilisation de Rotarix doit se baser sur les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le schéma de vaccination comporte 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.
Rotarix peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Dans les essais cliniques, le vaccin a rarement été craché ou régurgité et, dans ces circonstances, une dose de remplacement n'a pas été administrée. Cependant, dans l'éventualité rare où un nourrisson recrache ou régurgite la majeure partie de la dose administrée de vaccin, une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation.
Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotarix de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix. Il n'y a aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité quand Rotarix est administré comme première dose et un autre vaccin à rotavirus comme seconde dose ou vice versa.
Population pédiatrique :
Rotarix ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.

MODE D'ADMINISTRATION :

Rotarix doit être administré uniquement par voie **orale**.
Rotarix ne doit jamais être injecté.
Pour les instructions avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins à rotavirus.
- Antécédents d'invagination intestinale.
- Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.
- Sujets ayant une Immunodéficience Combinée Sévère (IDCS) : cf Effets indésirables.
- L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets ayant une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.
- L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux, notamment concernant les contre-indications, et d'un examen clinique.
Il n'y a aucune donnée de tolérance et d'efficacité de Rotarix chez les nourrissons ayant une pathologie gastro-intestinale ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix peut être considérée avec prudence chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus grand.
Par mesure de précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évocateur d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée) car les données issues d'études observationnelles de tolérance indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin à rotavirus (cf Effets indésirables). Il doit être recommandé aux parents/tuteurs de rapporter immédiatement de tels symptômes à leurs professionnels de santé.
Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, cf Contre-indications. Une altération de la tolérance ou de l'efficacité de Rotarix n'est pas attendue dans le cas d'une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique. Un essai clinique réalisé chez un nombre limité de nourrissons séropositifs au VIH et asymptomatiques ou légèrement symptomatiques n'a montré aucun problème apparent de tolérance (cf Effets indésirables).
L'administration de Rotarix à des nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée doit être soigneusement évaluée compte tenu des bénéfices et des risques potentiels.
L'excrétion du virus vaccinal dans les selles est connue pour survenir après vaccination avec un pic d'excrétion vers le 7[e] jour. Les particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50 % des selles après la 1[re] dose de Rotarix formulation lyophilisée et dans 4 % des selles après la seconde dose. Quand la présence de souche vaccinale vivante a été recherchée dans les selles, seules 17 % des selles étaient positives. Dans 2 essais comparatifs contrôlés, l'élimination du vaccin après vaccination par Rotarix formulation liquide était comparable à celle observée après vaccination par Rotarix formulation lyophilisée.
Des cas de transmission de ces virus vaccinaux excrétés ont été observés chez des sujets contacts sans symptôme clinique associé.
Rotarix doit être administré avec prudence chez les personnes en contact proche avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.
Les personnes en contact avec des sujets récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène personnelle (telles que se laver les mains après avoir changé les couches du nourrisson).
Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des deux doses vaccinales chez les très grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.
En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (cf Pharmacodynamie).
L'étendue de la protection que Rotarix pourrait conférer à d'autres souches de rotavirus qui n'ont pas circulé lors des essais cliniques n'est actuellement pas connue. Les données d'efficacité sont issues d'études cliniques réalisées en Europe, en Amérique centrale et du Sud, en Afrique et en Asie (cf Pharmacodynamie).
Rotarix ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des pathogènes autres que les rotavirus.
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rotarix en prophylaxie postexposition.
Rotarix ne doit jamais être injecté.
Le vaccin contient du saccharose en tant qu'excipient. Les sujets, qui ont de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase, ne doivent pas recevoir ce vaccin.

DC INTERACTIONS

Rotarix peut être administré simultanément avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant les vaccins hexavalents [DTCa-HepB-IPV/Hib]) : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin conjugué pneumococcique et vaccin conjugué méningococcique du groupe C. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.
L'administration concomitante de Rotarix et du vaccin poliomyélitique oral (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes poliomyélitiques. Bien que l'administration concomitante du vaccin poliomyélitique oral puisse faiblement réduire la réponse immunitaire au vaccin rotavirus, un essai clinique impliquant plus de 4200 sujets ayant reçu de façon concomitante Rotarix et le VPO a montré que la protection clinique contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était conservée.
Il n'y a aucune restriction concernant la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, que ce soit avant ou après la vaccination.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Rotarix n'est pas destiné à l'adulte. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement.
D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Le profil de sécurité présenté ci-dessous repose sur les données issues des essais cliniques réalisés, soit avec la formulation lyophilisée, soit avec la formulation liquide de Rotarix.
Au cours de 4 essais cliniques, environ 3800 doses de Rotarix formulation liquide ont été administrées à environ 1900 nourrissons. Ces essais ont montré que le profil de sécurité de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée.
Au cours des 23 études cliniques, environ 106 000 doses de Rotarix (formulation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à environ 51 000 nourrissons.
Dans 3 essais cliniques contrôlés *versus* placebo (Finlande, Inde et Bangladesh), dans lesquels Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (rapportés dans les 8 jours post-vaccination), diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix comparé au groupe placebo. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements n'a été observée après la seconde dose.
Au cours d'une analyse poolée de 17 essais cliniques contrôlés *versus* placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique latine, Asie, Afrique) incluant les essais dans lesquels Rotarix était coadministré avec des vaccins pédiatriques habituels (cf Interactions), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :
Les fréquences sont reportées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Douleurs abdominales, flatulences
Très rare	Invagination intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Indéterminée *	Rectorragies, gastro-entérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une Immunodéficience Combinée Sévère (IDCS)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Dermatites
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Irritabilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Indéterminée *	Apnée chez les très grands prématurés (⩽ 28 semaines de grossesse) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

* Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains effets indésirables :
Invagination intestinale :
Les données d'études observationnelles de tolérance réalisées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins à rotavirus sont associés à une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Jusqu'à 6 cas additionnels pour 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, au regard d'une incidence basale annuelle de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons (âgés de moins de un an), respectivement.
Il existe des preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la seconde dose.
A ce jour, il n'a pas été déterminé si les vaccins à rotavirus affectent l'incidence globale des invaginations intestinales sur la base de périodes de suivi plus longues (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Autres populations spécifiques :
Tolérance chez les nourrissons nés prématurés :
Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés entre 27 et 36 semaines de grossesse ont reçu Rotarix formulation lyophilisée et 339 un placebo. La première dose a été administrée à partir de l'âge de six semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1 % des nourrissons ayant reçu Rotarix et chez 6,8 % des nourrissons ayant reçu un placebo. Des taux similaires d'autres événements indésirables ont été observés chez les nourrissons ayant reçu Rotarix ou un placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté.
Tolérance chez les nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :
Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu Rotarix formulation lyophilisée ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix et ceux ayant reçu le placebo.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés. En général, les événements indésirables rapportés dans ces cas étaient similaires à ceux observés après l'administration de la dose recommandée de Rotarix.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins contre les diarrhées à rotavirus (code ATC : J07BH01).
Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée :
L'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques, contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P [8]. En outre, l'efficacité contre les génotypes peu fréquents de rotavirus G8P[4] (gastro-entérites sévères) et G12P[6] (autres gastro-entérites) a été démontrée. Ces souches sont en circulation à travers le monde.
Des études cliniques ont été conduites en Europe, en Amérique latine, en Afrique et en Asie pour évaluer l'efficacité protectrice de Rotarix contre toutes les gastro-entérites et les gastro-entérites sévères à rotavirus.
La sévérité de la gastro-entérite était définie selon deux critères différents :
- l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement,
  ou
- la définition des cas cliniques basée sur le critère de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

L'efficacité de la protection clinique était évaluée dans la cohorte *per protocole* (ATP) qui inclut tous les sujets entrant dans la période de suivi de l'efficacité.
Efficacité protectrice en Europe :
Une étude clinique réalisée en Europe a évalué Rotarix administré selon différents schémas d'administration européens (2, 3 mois ; 2, 4 mois ; 3, 4 mois ; 3, 5 mois) chez 4000 sujets.
Après 2 doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1[re] et 2[e] années de vie est présentée dans le tableau ci-dessous :

	1[re] année de vie Rotarix N = 2572 Placebo N = 1302		2[e] année de vie Rotarix N = 2554 Placebo N = 1294	
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC 95 %]				
Génotype	Tout grade	Sévère[(a)]	Tout grade	Sévère[(a)]
G1P[8]	95,6 [87,9 ; 98,8]	96,4 [85,7 ; 99,6]	82,7 [67,8 ; 91,3]	96,5 [86,2 ; 99,6]
G2P[4]	62,0[(b)] [< 0,0 ; 94,4]	74,7[(b)] [< 0,0 ; 99,6]	57,1 [< 0,0 ; 82,6]	89,9 [9,4 ; 99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5 ; 99,8]	100 [44,8 ; 100]	79,7 [< 0,0 ; 98,1]	83,1[(b)] [< 0,0 ; 99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5 ; 97,9]	100 [64,9 ; 100]	69,6[(b)] [< 0,0 ; 95,3]	87,3 [< 0,0 ; 99,7]

G9P[8]	75,6 [51,1 ; 88,5)	94,7 [77,9 ; 99,4]	70,5 [50,7 ; 82,8]	76,8 [50,8 ; 89,7]
Souches contenant le génotype P[8]	88,2 [80,8 ; 93,0]	96,5 [90,6 ; 99,1]	75,7 [65,0 ; 83,4]	87,5 [77,8 ; 93,4]
Souches de rotavirus circulantes	87,1 [79,6 ; 92,1]	95,8 [89,6 ; 98,7]	71,9 [61,2 ; 79,8]	85,6 [75,8 ; 91,9]
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC 95 %]				
Souches de rotavirus circulantes	91,8 [84,0 ; 96,3]		76,2 [63,0 ; 85,0]	
Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC 95 %]				
Souches de rotavirus circulantes	100 [81,8 ; 100]		92,2 [65,6 ; 99,1]	

a) La gastro-entérite sévère était définie par un score ⩾ 11 sur l'échelle de Vesikari.

b) Statistiquement non significatif (p > 0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a progressivement augmenté avec la sévérité de la maladie, en atteignant 100 % (IC 95 % : 84,7 ; 100) pour les scores de Vesikari ⩾ 17.

Efficacité protectrice en Amérique latine :

Une étude clinique conduite en Amérique latine a évalué Rotarix chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites (GE) était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (RV) nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par génotype après 2 doses de Rotarix sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Génotype	Gastro-entérite sévère à rotavirus[a] (1re année de vie) Rotarix N = 9009 Placebo N = 8858	Gastro-entérite sévère à rotavirus[a] (2e année de vie) Rotarix N = 7175 Placebo N = 7062
	Efficacité (%) [IC 95 %]	Efficacité (%) [IC 95 %]
Toute gastro-entérite à rotavirus	84,7 [71,7 ; 92,4]	79,0 [66,4 ; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1 ; 98,4]	72,4 [34,5 ; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3 ; 99,7]	71,9[b] [< 0,0 ; 97,1]
G4P[8]	50,8[b][c] [< 0,0 ; 99,2]	63,1 [0,7 ; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7 ; 98,9]	87,7 [72,9 ; 95,3]
Souches contenant le génotype P[8]	90,9 [79,2 ; 96,8]	79,5 [67,0 ; 87,9]

a) La gastro-entérite sévère à rotavirus était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements qui a nécessité une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale (critère de l'OMS).

b) Statistiquement non significatif (p > 0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

c) Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe Rotarix et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de 5 études d'efficacité* a estimé à 71,4 % (IC 95 % : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari ⩾ 11) dues au rotavirus de génotype G2P[4] pendant la 1re année de vie.

* Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100 % (IC 95 % : − 1858,0 ; 100), 100 % (IC 95 % : 21,1 ; 100), 45,4 % (IC 95 % : − 81,5 ; 86,6) et 74,7 % (IC 95 % : − 386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

Efficacité protectrice en Afrique :

Une étude clinique réalisée en Afrique (Rotarix : N = 2974 ; placebo : N = 1443) a évalué Rotarix administré à des enfants âgés d'environ 10 et 14 semaines (2 doses) ou à des enfants âgés de 6, 10 et 14 semaines (3 doses). L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites graves à rotavirus au cours de la première année de vie était de 61,2 % (IC 95 % : 44,0 ; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (mise en commun des doses) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant :

Génotype	Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N = 2974 Placebo N = 1443	Gastro-entérite sévère à rotavirus[a] Rotarix N = 2974 Placebo N = 1443
	Efficacité (%) [IC 95 %]	Efficacité (%) [IC 95 %]
G1P[8]	68,3 [53,6 ; 78,5]	56,6 [11,8 ; 78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6 ; 73,0]	83,8 [9,6 ; 98,4]
G3P[8]	43,4[b] [< 0,0 ; 83,7]	51,5[b] [< 0,0 ; 96,5]
G8P[4]	38,7[b] [< 0,0 ; 67,8]	63,6 [5,9 ; 86,5]
G9P[8]	41,8[b] [< 0,0 ; 72,3]	56,9[b] [< 0,0 ; 85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7 ; 70,0]	55,5[b] [< 0,0 ; 82,2]
Souches avec le génotype P[4]	39,3 [7,7 ; 59,9]	70,9 [37,5 ; 87,0]
Souches avec le génotype P[6]	46,6 [9,4 ; 68,4]	55,2[b] [< 0,0 ; 81,3]
Souches avec le génotype P[8]	61,0 [47,3 ; 71,2]	51,9 [32,8 ; 75,3]

a) La gastro-entérite sévère était définie par un score ⩾ 11 sur l'échelle de Vesikari.

b) Statistiquement non significatif (p > 0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Efficacité jusqu'à l'âge de 3 ans en Asie :

Une étude clinique menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) [cohorte totale vaccinée : Rotarix : N = 5359 ; placebo : N = 5349] a évalué Rotarix selon des calendriers différents (2, 4 mois d'âge ; 3, 4 mois d'âge).

Durant la 1re année, il y avait significativement moins de sujets dans le groupe Rotarix ayant présenté des gastro-entérites sévères à rotavirus dues à la circulation du rotavirus de type sauvage comparés au groupe placebo pendant les 2 semaines après la 2e dose jusqu'à 1 an d'âge (0,0 % contre 0,3 %) , avec une efficacité vaccinale de 100 % (IC 95 % : 72,2 ; 100).

L'efficacité protectrice du vaccin après 2 doses de Rotarix observée contre les gastro-entérites sévères à rotavirus jusqu'à 2 ans d'âge est présentée dans le tableau suivant :

	Efficacité jusqu'à 2 ans d'âge Rotarix N = 5263 Placebo = 5256
Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères (IC 95 %)	
Génotype	Sévère[a]
G1P[8]	100 [80,8 ; 100]
G2P[4]	100[b] [< 0,0 ; 100]
G3P[8]	94,5 [64,9 ; 99,9]
G9P[8]	91,7 [43,8 ; 99,8]
Souches avec le génotype P[8]	95,8 [83,8 ; 99,5]
Souches de rotavirus circulant	96,1 [85,1 ; 99,5]
Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères conduisant à une hospitalisation et/ou un traitement de réhydratation dans une structure médicales (IC 95 %)	
Souches de rotavirus circulant	94,2 (82,2 ; 98,8)

a) La gastro-entérite sévère était définie par un score ⩾ 11 sur l'échelle de Vesikari.

b) Statistiquement non significatif (p > 0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Durant la 3e année de vie, il n'y avait aucun cas de gastro-entérites sévères à RV dans le groupe Rotarix (N = 4222) contre 13 (0,3 %) dans le groupe placebo (n = 4185). L'efficacité du vaccin était de 100 % (IC 95 % : 67,5 ; 100). Les cas de gastro-entérites sévères à RV étaient dus à des souches RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8]. L'incidence des gastro-entérites sévères à RV associée à des génotypes individuels était trop faible pour permettre le calcul de l'efficacité. L'efficacité contre les gastro-entérites sévères à RV conduisant à une hospitalisation a été de 100 % (IC 95 % : 72,4 ; 100).

Efficacité protectrice de la formulation liquide :

Étant donné que la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation liquide était comparable à la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation lyophilisée, l'efficacité vaccinale observée avec la formulation lyophilisée peut être transposée à la formulation liquide.

Réponse immunitaire :

Le mécanisme immunologique selon lequel Rotarix protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement connu. La relation entre les réponses en anticorps après vaccination contre le rotavirus et la protection contre les gastro-entérites à rotavirus n'a pas été établie.

Le tableau suivant montre le pourcentage de sujets initialement séronégatifs au rotavirus (taux en anticorps IgA < 20 U/ml) [par ELISA] ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus ⩾ 20 UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études réalisées avec Rotarix formulation lyophilisée.

Schéma (mois)	Études conduites en	Vaccin		Placebo	
		N	% ⩾ 20 UI/ml [IC 95 %]	N	% ⩾ 20 UI/ml [IC 95 %]
2,3	France, Allemagne	239	82,8 [77,5 ; 87,4]	127	8,7 [4,4 ; 15,0]
2,4	Espagne	186	85,5 [79,6 ; 90,2]	89	12,4 [6,3 ; 21,0]
3,5	Finlande, Italie	180	94,4 [90,0 ; 97,3]	114	3,5 [1,0 ; 8,7]
3,4	République tchèque	182	84,6 [78,5 ; 89,5]	90	2,2 [0,3 ; 7,8]
2,3 à 4	Amérique latine, 11 pays	393	77,9 [73,8 ; 81,6]	341	15,1 [11,7 ; 19,0]
10, 14 sem et 6, 10, 14 sem (compilés)	Afrique du sud, Malawi	221	58,4 [51,6 ; 64,9]	111	22,5 [15,1 ; 31,4]

Dans trois essais comparatifs contrôlés, la réponse immunitaire obtenue avec Rotarix formulation liquide était comparable à celle obtenue avec Rotarix formulation lyophilisée.

Réponse immunitaire chez les nourrissons nés prématurés :

Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix est immunogène dans cette population ; 85,7 % (IC 95 % : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus ⩾ 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité sur le terrain :

Dans des études observationnelles, l'efficacité sur le terrain a été démontrée contre les gastro-entérites sévères conduisant à l'hospitalisation dues aux rotavirus de génotypes courants G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] et de génotypes moins courants G9P[4] et G9P[6]. Toutes ces souches sont en circulation à travers le monde.

Efficacité sur le terrain après 2 doses, dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus conduisant à une hospitalisation :

Pays Période	Tranche d'âge	N[a] (cas/témoins)	Souches	Efficacité sur le terrain % [IC 95 %]
Pays à revenu élevé				
Belgique 2008 - 2010[b]	< 4 ans 3 - 11 m	160/198	Toutes	90 [81 ; 95] 91 [75 ; 97]
	< 4 ans	41/53	G1P[8]	95 [78 ; 99]
	< 4 ans 3 - 11 m	80/103	G2P[4]	85 [64 ; 94] 83 [11 ; 96][c]
	< 4 ans	12/13	G3P[8]	87 * [< 0 ; 98][c]
	< 4 ans	16/17	G4P[8]	90 [19 ; 99][c]
Singapour 2008 - 2010[b]	< 5 ans	136/272	Toutes	84 [32 ; 96]
		89/89	G1P[8]	91 [30 ; 99]
Taïwan 2009 - 2011	< 3 ans	275/1623[d]	Toutes G1P[8]	92 [75 ; 98] 95 [69 ; 100]
USA 2010 - 2011	< 2 ans	85/1062[e]	Toutes G1P[8] G2P[4]	85 [73 ; 92] 88 [68 ; 95] 88 [68 ; 95]
	8 - 11 m		Toutes	89 [48 ; 98]
USA 2009 - 2011	< 5 ans	74/255[d]	G3P[8]	68 [34 ; 85]
Pays à revenu intermédiaire				
Bolivie 2010 - 2011	< 3 ans 6 - 11 m	300/974	Toutes	77 [65 ; 84][f] 77 [51 ; 89]
	< 3 ans 6 - 11 m		G9P[8]	85 [69 ; 93] 90 [65 ; 97]
	< 3 ans		G3P[8]	93 [70 ; 98]
			G2P[4]	69 [14 ; 89]
			G9P[6]	87 [19 ; 98]
Brésil 2008 - 2011	< 2 ans	115/1 481	Toutes	72 [44 ; 85][f]
			G1P[8]	89 [78 ; 95]
			G2P[4]	76 [64 ; 84]
Brésil 2008 - 2009[b]	< 3 ans 3 - 11 m	249/249[e]	Toutes	76 [58 ; 86] 96 [68 ; 99]
	3 - 11 m	222/222[e]	G2P[4]	75 [57 ; 86] 95 [66 ; 99][c]
Salvador 2007 - 2009	< 2 ans 6 - 11 m	251/770[e]	Toutes	76 [64 ; 84][f] 83 [68 ; 91]
Guatemala 2012 - 2013	< 4 ans	NA[g]	Toutes	63 [23 ; 82]
Mexique 2010	< 2 ans	9/17[e]	G9P[4]	94 [16 ; 100]
Pays à revenu faible				
Malawi 2012 - 2014	< 2 ans	81/234[e]	Toutes	63 [23 ; 83]

a) Le nombre de cas et de témoins complètement vaccinés (2 doses) ou non vaccinés est présenté.

b) Études soutenues par GSK.

c) Données issues d'une analyse *post-hoc*.

d) L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus (les estimations de l'étude réalisée à Taïwan ont été calculées en utilisant de façon combinée des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus et des témoins hospitalisés ne présentant pas de diarrhée).

e) L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins provenant du voisinage.

f) Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma vaccinal complet, l'efficacité sur le terrain après une dose était comprise entre 51 % (IC 95 % : 26 ; 67, au Salvador) et 60 % (IC 95 % : 37 ; 75, au Brésil).

g) NA : non disponible. L'efficacité sur le terrain du vaccin est basée sur 41 cas ayant reçu le schéma vaccinal complet et sur 175 cas témoins ayant reçu le schéma vaccinal complet.

* Non statistiquement significatif (P ⩾ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

m : mois

Impact sur la mortalité[(1)] :

Les études d'impact avec Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité pour diarrhée de toutes causes allant de 17 % à 73 % chez les enfants de moins de 5 ans, dans les 2 à 4 ans après l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations[(1)] :

Dans une étude rétrospective de base de données menée en Belgique chez les enfants de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination par Rotarix sur les hospitalisations liées au rotavirus allaient de 64 % (IC 95 % : 49 ; 76) à 80 % (IC 95 % : 77 ; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires en Arménie, Australie, Brésil, Canada, Salvador et Zambie ont montré une réduction de 45 % à 93 % entre 2 et 4 ans après l'introduction du vaccin.

De plus, neuf études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toutes causes menées en Afrique, Amérique latine ont montré une réduction de 14 % à 57 % entre 2 et 5 ans après l'introduction du vaccin.

(1) NOTE : Les études d'impact visent à établir une relation temporelle, mais pas une relation causale entre la maladie et la vaccination. Les fluctuations naturelles de l'incidence de la maladie peuvent également influencer l'effet temporel observé.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Non applicable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le vaccin doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin se présente sous la forme d'un liquide limpide, incolore, exempt de particules visibles, pour administration **orale.**

Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ou dilution n'est requise).

Le vaccin doit être administré **oralement** et ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou solutions.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre cas, jeter le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'administration du vaccin :

1. Retirer le capuchon protecteur de l'applicateur pour administration **orale.**

2. Ce vaccin est destiné à une **administration orale uniquement.** L'enfant doit être assis en position inclinée. Administrer **oralement** tout le contenu de l'applicateur pour administration **orale** (dans la bouche de l'enfant, sur la face interne de la joue).

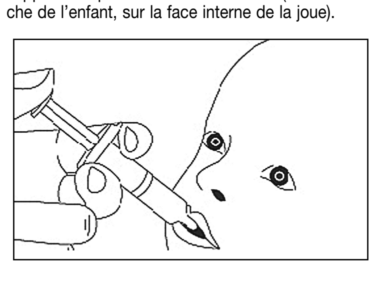

3. **Ne pas injecter.**

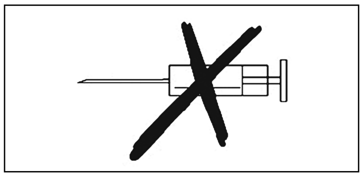

Jeter l'applicateur pour administration **orale** vide et le capuchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU 1/05/330/005 ; CIP 3400939020167 (2008, RCP rév 27.04.17) 1 applicateur prérempli.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rixensart, Belgique.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN TÉTANIQUE PASTEUR

vaccin tétanique adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable : Seringue préremplie de 0,5 ml de vaccin, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose (0,5 ml)*

Anatoxine tétanique* .... ⩾ 40 UI

Excipients : solution tampon (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau ppi).

* Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté (0,6 mg Al).

DC INDICATIONS

Prévention du tétanos, en particulier :
- Prophylaxie du tétanos après exposition en cas de blessures récentes éventuellement contaminées par des spores tétaniques, chez des sujets qui n'ont pas reçu de primovaccination ou pour lesquels la primovaccination est incomplète ou inconnue.
- Prophylaxie du tétanos néonatal pour les femmes non immunisées contre le tétanos en âge de procréer ou enceintes, dans les pays où le tétanos néonatal est fréquent.
- Primovaccination.
- Vaccination de rappel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Prophylaxie du tétanos après exposition :

En présence d'une plaie mineure, le médecin doit préalablement évaluer le risque de contamination par *Clostridium tetani* au niveau du site de la blessure.

Outre la désinfection de la blessure, le débridement de la plaie et l'administration du vaccin, une immunisation passive avec une immunoglobuline humaine tétanique administrée simultanément en un autre endroit du corps (cf tableau ci-après) doit être envisagée dans certains cas.

Les recommandations de la prophylaxie du tétanos après exposition sont résumées ci-dessous :

Type de blessure	Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Patient totalement immunisé Délai depuis le dernier rappel	
		5 à 10 ans	> 10 ans
Mineure - propre	Commencer ou compléter la vaccination : Anatoxine tétanique**, 1 dose de 0,5 ml	Pas d'injection	Anatoxine tétanique : 1 dose de 0,5 ml
Majeure - propre ou tétanigène	– Dans un bras : Immunoglobuline tétanique humaine, 250 UI* – Dans l'autre bras : Anatoxine tétanique**, 1 dose de 0,5 ml	Anatoxine tétanique : 1 dose de 0,5 ml	– Dans un bras : Immunoglobuline tétanique humaine, 250 UI* – Dans l'autre bras : Anatoxine tétanique**, 1 dose de 0,5 ml*
Tétanigène Débridement retardé ou incomplet	– Dans un bras : Immunoglobuline tétanique humaine, 500 UI* – Dans l'autre bras : Anatoxine tétanique**, 1 dose de 0,5 ml – Antibiothérapie	– Anatoxine tétanique : 1 dose de 0,5 ml – Antibiothérapie	– Dans un bras : Immunoglobuline tétanique humaine, 500 UI* – Dans l'autre bras : Anatoxine tétanique**, 1 dose de 0,5 ml* – Antibiothérapie

* Utiliser des seringues, des aiguilles et des lieux d'injection différents.

** Mise à jour de la vaccination selon le calendrier vaccinal.

Il est nécessaire d'initier une primo-immunisation chez les sujets ayant présenté un tétanos, car la maladie clinique ne provoque pas un niveau protecteur fiable d'anticorps.

Prophylaxie du tétanos néonatal :

Les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes non encore immunisées doivent recevoir 2 doses successives de ce vaccin avec un intervalle minimal de 4 semaines, la première injection devant être administrée de préférence 90 jours ou plus avant l'accouchement.

Primovaccination :

Chez les adultes, si une primovaccination doit être administrée, le schéma vaccinal comprend 2 doses successives à 1 ou 2 mois d'intervalle, suivies d'une dose de rappel administrée 6 à 12 mois suivant la 2e injection.

Vaccination de rappel :

1 dose 10 ans après la primovaccination, puis tous les 10 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Étant donné le caractère adsorbé du vaccin, il est préférable de l'administrer par voie intramusculaire afin de minimiser les réactions locales. Les sites recommandés sont : la face antérolatérale de la cuisse ou du bras.

La voie sous-cutanée profonde peut aussi être employée.

La voie intradermique ne doit pas être utilisée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Le risque létal associé au tétanos dans la prophylaxie après exposition en cas de blessure exclut toute contre-indication potentielle.

Dans les autres cas :
- Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.
- Contre-indications habituelles pour toutes les vaccinations : il est préférable de différer la vaccination en cas de fièvre, maladie aiguë, maladie chronique évolutive.
- Réaction d'hypersensibilité ou désordre neurologique survenus après une précédente injection de vaccin.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels. La vaccination est habituellement justifiée quand le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de trois doses administrées).
- Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
- Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.
- Un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience peuvent induire une diminution de la réponse immunitaire au vaccin. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner ou de s'assurer de la bonne protection du sujet. Néanmoins, la vaccination des sujets ayant une immunodépression chronique telle qu'une infection par le VIH est recommandée si la maladie sous-jacente permet une réponse des anticorps, même limitée.
- Afin de prévenir les réactions d'hypersensibilité, éviter l'administration chez les personnes ayant reçu une primovaccination complète ou une dose de rappel dans les 5 années précédentes.
- Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Il n'y a pas d'inconvénient connu à l'administration de ce vaccin au cours de la même séance de vaccination avec d'autres vaccins usuels en utilisant des sites d'injection séparés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Compte tenu des données expérimentales et cliniques, ce vaccin peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin, quel que soit son terme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Basés sur les données des déclarations spontanées, les événements suivants ont été rapportés après la mise sur le marché de Vaccin Tétanique Pasteur. Ces événements ont été très rarement rapportés (< 0,01 %) ; cependant l'incidence exacte ne peut être précisément calculée.
- Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie.
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité de type I.
- Troubles du système nerveux : céphalée, vertige.
- Affections vasculaires : hypotension (dans un contexte de réaction d'hypersensibilité de type I).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : symptômes de type allergique, tels qu'urticaire, prurit généralisé ou érythème.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgie, arthralgie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  - Réactions au point d'injection telles que douleur, rash, induration ou œdème peuvent survenir dans les 48 heures et persister pendant 1 ou 2 jours. Ces réactions peuvent parfois être accompagnées de nodule sous-cutané. Des cas d'abcès aseptiques ont été exceptionnellement rapportés. L'incidence et la sévérité de ces phénomènes locaux peuvent être influencées par le site, la voie et la méthode d'administration ainsi que par le nombre de doses antérieures reçues.
  - Fièvre temporaire.
  - Malaise.

Toutes ces réactions ont été observées la plupart du temps chez des sujets hyper immunisés particulièrement lors de rappels trop fréquents.

Effets indésirables potentiels (c'est-à-dire qui n'ont pas été rapportés directement avec Vaccin Tétanique Pasteur, mais avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des constituants antigéniques de Vaccin Tétanique Pasteur) :
- Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial après l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.
- Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Vaccin contre le tétanos (J07AM01 : anatoxine tétanique).

Le vaccin est préparé à partir de toxine tétanique détoxifiée par le formaldéhyde et purifiée.

L'immunité apparaît dès la 2e injection ; elle est renforcée après la 3e injection et persiste 5 à 10 ans après la 4e injection.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Agiter avant injection jusqu'à obtention d'une suspension homogène.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932857241 (1978, RCP rév 29.02.16).

Prix : 1,87 € (1 seringue préremplie).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

VACCIN TWINRIX

vaccin de l'hépatite A inactivé et de l'hépatite B (ADNr) HAB, adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS

Twinrix Adulte :

Suspension injectable IM (blanche, trouble) *:* Seringue préremplie de 1 ml.

Twinrix Enfant :

Suspension injectable IM (blanche, trouble) *:* Seringue préremplie de 0,5 ml.

COMPOSITION

Twinrix Adulte : *p dose*

Virus de l'hépatite A inactivé[(1)(2)] ... 720 unités Elisa

Antigène de surface du virus de l'hépatite B[(3)(4)] .... 20 µg

Twinrix Enfant : *p dose*

Virus de l'hépatite A inactivé[(1)(2)] ... 360 unités Elisa

Antigène de surface du virus de l'hépatite B[(3)(4)] .... 10 µg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, eau ppi.

Ce vaccin peut contenir des traces de néomycine, utilisée lors du procédé de fabrication (cf Contre-indications).

(1) Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5).

(2) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,05 mg Al^{3+} pour Twinrix Adulte ; 0,025 mg Al^{3+}pour Twinrix Enfant).

(3) Produit sur des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae) par la technologie de l'ADN recombinant.

(4) Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,4 mg Al^{3+} pour Twinrix Adulte ; 0,2 mg Al^{3+}pour Twinrix Enfant).

DC INDICATIONS

Twinrix Adulte est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans, non immunisés contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B et identifiés comme à risque d'infection par ces virus.

Twinrix Enfant est indiqué chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 à 15 ans révolus, non immunisés contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B et identifiés comme à risque d'infection par ces virus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dosage :

Twinrix Adulte : Une dose de 1 ml est recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans.

Twinrix Enfant : Une dose de 0,5 ml est recommandée pour les nourrissons, les enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans révolus (360 unités Elisa HA et 10 µg AgHBs).

Schéma de primovaccination :

Habituellement, la primovaccination avec Twinrix comprend 3 doses, la première administrée au jour J0, la seconde 1 mois plus tard, et la troisième 6 mois après la première injection. Le schéma recommandé doit être respecté. Une fois débutée, la primovaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.

Twinrix Adulte :

Chez l'adulte, dans des circonstances exceptionnelles, quand un voyage est prévu dans le mois ou plus suivant le début de la vaccination, mais dans un délai insuffisant pour permettre l'achèvement du schéma 0, 1 et 6 mois, un schéma de 3 injections intramusculaires à 0, 7 et 21 jours peut être utilisé. Quand ce schéma est appliqué, une quatrième dose est recommandée 12 mois après la première dose.

Rappel :
- Twinrix Adulte : les données sur la persistance à long terme des anticorps suite à la vaccination avec Twinrix Adulte sont disponibles jusqu'à 15 ans après vaccination.
- Twinrix Enfant : dans les situations où une dose de rappel du vaccin de l'hépatite A et /ou de l'hépatite B est souhaitée, un vaccin monovalent ou combiné peut être administré. La sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Twinrix Enfant après primovaccination selon un schéma de trois doses n'ont pas été évaluées.

Les titres en anticorps anti-VHA et anti-HBs observés après la primovaccination avec le vaccin combiné sont du même ordre de grandeur que ceux observés avec les vaccins monovalents.

Les cinétiques de décroissance des anticorps sont aussi similaires (Twinrix Adulte).

Des recommandations générales concernant la vaccination de rappel peuvent donc être proposées à partir de l'expérience acquise avec les vaccins monovalents, telle que décrite ci-dessous.

Hépatite B :

La nécessité d'une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B chez les sujets sains ayant reçu une primovaccination complète n'a pas été établie. Cependant, certains programmes officiels de vaccination incluent une recommandation pour une dose de rappel du vaccin de l'hépatite B, ce qui doit être respecté.

Pour certaines catégories de sujets ou patients exposés au VHB (par exemple patients hémodialysés ou immunodéprimés), une attitude préventive doit être considérée pour assurer un niveau d'anticorps protecteur ⩾ 10 UI/l.

Hépatite A :

Il n'est pas complètement établi si les sujets immunocompétents qui ont répondu à la vaccination contre l'hépatite A auront besoin de doses de rappel, comme la protection en l'absence d'anticorps détectables peut être assurée par la mémoire immunologique. Les recommandations pour le rappel sont basées sur la supposition que des anticorps sont nécessaires pour la protection.

La persistance prévue des anticorps anti-VHA est de 10 ans (Twinrix Adulte).

Dans les situations où une dose de rappel pour l'hépatite A et l'hépatite B est désirée, Twinrix peut être administré. Alternativement, les sujets primovaccinés avec Twinrix peuvent recevoir une dose de rappel des vaccins monovalents.

MODE D'ADMINISTRATION :

Twinrix Adulte doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne.

Twinrix Enfant doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne chez les enfants et les adolescents, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les enfants en bas âge.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez les sujets ayant une thrombocytopénie ou présentant un risque d'hémorragie. Cependant, cette voie d'administration peut conduire à une moins bonne réponse au vaccin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à la néomycine.
- Hypersensibilité après une précédente administration de vaccins contre l'hépatite A et/ou l'hépatite B.
- L'administration de Twinrix doit être reportée chez les sujets souffrant d'une maladie aiguë fébrile sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.
Il est possible que les sujets soient en période d'incubation d'une infection par le virus de l'hépatite A ou de l'hépatite B au moment de la vaccination. Dans de tels cas, l'effet de la vaccination par Twinrix sur le développement de l'hépatite A ou de l'hépatite B n'est pas déterminée.
Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite C ou E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.
Twinrix n'est pas recommandé pour une prophylaxie après exposition au virus (par exemple, piqûre d'aiguille de seringue).
Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.
Dans la mesure où une injection intradermique ou une administration intramusculaire dans le muscle fessier peuvent conduire à une moins bonne réponse au vaccin, ces voies d'administration doivent être évitées. Cependant, Twinrix peut être administré exceptionnellement par voie sous-cutanée chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou à risque d'hémorragies, du fait des saignements possibles après administration intramusculaire chez ces sujets (cf Posologie/Mode d'administration).
Twinrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Twinrix Adulte :
Twinrix Adulte n'a pas été évalué chez des patients immunodéficients. Chez les sujets hémodialysés et les sujets immunodéficients, les titres en anticorps anti-VHA et anti-HBs protecteurs peuvent ne pas être obtenus après la primovaccination, aussi chez ces patients, l'administration répétée de doses de vaccin peut être nécessaire.
Il a été observé que l'obésité (définie par un IMC ⩾ 30 kg/m^2) diminue la réponse immunitaire des vaccins contre l'hépatite A. Il a été observé que certains facteurs diminuent la réponse immunitaire des vaccins contre l'hépatite B. Ces facteurs incluent l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, la voie d'administration et certaines maladies chroniques sous-jacentes. Un test sérologique devra être envisagé chez les sujets risquant de ne pas être séroprotégés après un schéma complet de vaccination par Twinrix Adulte. Des doses supplémentaires peuvent être envisagées chez les personnes ne répondant pas ou répondant moins bien à l'administration d'un schéma de vaccination.
Comme pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Twinrix Enfant :
Le vaccin n'a pas été évalué chez des patients immunodéficients. Chez les sujets hémodialysés, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur et les sujets immunodéficients, la réponse immunitaire attendue peut ne pas être obtenue après la primovaccination. Chez de tels patients, l'administration de doses supplémentaires de vaccin peut être nécessaire ; néanmoins, chez les patients immunodéficients, une réponse adéquate peut ne pas être obtenue.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune donnée sur l'administration simultanée de Twinrix avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite A ou de l'hépatite B n'a été fournie. Cependant, quand les vaccins monovalents contre l'hépatite A ou l'hépatite B étaient administrés simultanément avec des immunoglobulines spécifiques, aucune influence sur la séroconversion n'a été observée, malgré la possibilité d'une baisse des titres d'anticorps.

Twinrix Adulte :
Une réponse adéquate à la vaccination peut ne pas être obtenue chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur ou les sujets immunodéficients.
Bien que l'administration simultanée de Twinrix Adulte et d'autres vaccins n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucune interaction n'est attendue si des seringues différentes et des sites d'injection séparés sont utilisés.

Twinrix Enfant :
Twinrix Enfant peut être administré de façon concomitante avec un vaccin Papillomavirus humain (HPV).
L'administration concomitante de Twinrix Enfant et de Cervarix (vaccin HPV) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été plus faible lors de l'administration simultanée, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint un titre en anticorps anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml a été de 98,3 % lors de la vaccination concomitante et de 100 % lors de la vaccination par Twinrix seul.
Seule l'administration concomitante de Twinrix Enfant avec Cervarix a été spécifiquement étudiée. Il est conseillé de ne pas administrer d'autres vaccins que Cervarix en même temps que Twinrix Enfant.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'effet de Twinrix sur la survie embryofœtale, périnatale et postnatale et sur le développement a été évalué chez le rat. Cette étude n'a pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.
L'effet de Twinrix sur la survie embryofœtale, périnatale et postnatale et sur le développement n'a pas été évalué de façon prospective dans les essais cliniques.
Les données sur un nombre limité de femmes enceintes vaccinées ne montrent pas d'effets indésirables de Twinrix Adulte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau né. Bien qu'il ne soit pas attendu que l'antigène de surface du virus recombinant de l'hépatite B ait des effets indésirables sur la grossesse ou sur le fœtus, il est recommandé de reporter la vaccination après l'issue de la grossesse, à moins d'un besoin urgent de protéger la mère d'une infection contre l'hépatite B.

ALLAITEMENT :
L'information sur l'excrétion de Twinrix dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de Twinrix dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. La décision d'interrompre ou non l'allaitement, ou bien de ne pas administrer Twinrix, doit être prise en prenant en compte le bénéfice pour l'enfant de l'allaitement et le bénéfice pour la mère de la vaccination par Twinrix.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Twinrix n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Twinrix Enfant :
Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données d'approximativement 800 sujets. Suite à l'administration de Twinrix Enfant, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont une douleur et une rougeur à une fréquence par dose de respectivement 28,5 % et 11,5 %.
Twinrix Adulte :
Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur une analyse poolée des événements par dose chez plus de 6000 sujets ayant reçu soit le schéma d'administration standard à 0, 1 et 6 mois (n = 5683), soit le schéma d'administration accéléré à 0, 7 et 21 jours (n = 320). Suite à l'administration de Twinrix Adulte selon le schéma standard à 0, 1 et 6 mois, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont une douleur et une rougeur à une fréquence par dose de respectivement 37,6 % et 17,0 %.
Dans les deux études cliniques où Twinrix Adulte était administré selon le schéma 0, 7 et 21 jours, les symptômes généraux et locaux sollicités ont tous été rapportés avec les mêmes fréquences que celles définies ci-dessous. Après une quatrième dose administrée au mois 12, l'incidence des événements indésirables systémiques et locaux était comparable à celle observée après la vaccination à 0, 7 et 21 jours.
Dans des études comparatives, la fréquence des événements indésirables sollicités au décours d'une vaccination avec Twinrix Adulte n'est pas différente de la fréquence des événements indésirables sollicités au décours de l'administration des vaccins monovalents.

Liste des effets indésirables :
Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Twinrix Enfant :

Systèmes classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques	
Infections and infestations	
Peu fréquent	Infections des voies respiratoires hautes*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées
Rare	Hypoesthésies*, paresthésies*, sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension*
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux, nausées
Peu fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée
Rare	Urticaire, prurit*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie*
Rare	Arthralgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur et rougeur au site d'injection
Fréquent	Gonflement au site d'injection, réactions au site d'injection (comme hématome, prurit et ecchymose), fatigue, malaise, fièvre (⩾ 37.5 °C)
Rare	Symptômes pseudo grippaux*, frissons*

* Renvoie aux événements indésirables observés au cours des essais cliniques utilisant la formulation adulte.

Twinrix Adulte :

Systèmes classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques	
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Perte d'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses
Rare	Hypoesthésies, paresthésies
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux, diarrhée, nausées
Peu fréquent	Vomissements, douleurs abdominales*
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Rare	Éruption cutanée, prurit
Très rare	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Rare	Anthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur et rougeur au site d'injection, fatigue
Fréquent	Gonflement au site d'injection, réactions au site d'injection (comme hématome, prurit et ecchymose), malaise
Peu fréquent	Fièvre (⩾ 37.5 °C)
Rare	Symptômes pseudo grippaux, frissons

Twinrix Enfant et Adulte :

Systèmes classe organe	Effets indésirables
Après commercialisation	
Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec Twinrix ou avec les vaccins GlaxoSmithKline monovalents contre l'hépatite A ou B :	
Infections et infestations	Méningite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et pseudo maladie sérique
Affections du système nerveux	Encéphalite, encéphalopathie, névrite, neuropathie, paralysie, convulsions
Affections vasculaires	Vascularite
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Œdème de Quincke, lichen plan, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthrite, faiblesse musculaire
Suite à une large utilisation des vaccins monovalents contre l'hépatite A et/ou l'hépatite B, les événements indésirables suivants ont également été rapportés en association temporelle avec la vaccination :	
Affections du système nerveux	Sclérose en plaques, myélite, paralysie faciale, polynévrite telle que syndrome de Guillain-Barré (avec paralysie ascendante), névrite optique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur, picotements et sensation de brûlure immédiats au site d'injection
Investigations	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques

* Renvoie aux événements indésirables observés au cours des essais cliniques utilisant la formulation pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables rapportés après surdosage ont été similaires à ceux rapportés après administration d'une dose usuelle de vaccin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre les hépatites (code ATC : J07BC20).
Twinrix est un vaccin combiné obtenu par mélange de préparations, d'une part du virus de l'hépatite A purifié et inactivé (VHA), d'autre part de l'antigène de surface de l'hépatite B purifié (AgHBs), adsorbés séparément sur de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium.
Le virus VHA est cultivé sur cellules humaines diploïdes MRC5. L'AgHBs est produit par culture sur levures génétiquement modifiées dans un milieu sélectif.
Twinrix confère une immunité contre les infections par le virus de l'hépatite A et par le virus de l'hépatite B, ceci en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-VHA et anti-HBs.

Twinrix Adulte :
La protection contre l'hépatite A et contre l'hépatite B apparaît en 2 à 4 semaines. Dans les études cliniques, les anticorps sanguins spécifiques contre l'hépatite A sont observés chez environ 94 % des adultes 1 mois après la première injection et chez 100 % 1 mois après la troisième dose (7^{e} mois). Les anticorps sanguins spécifiques contre l'hépatite B sont observés chez 70 % des adultes après la première injection et chez environ 99 % après la troisième dose.
Le schéma de primovaccination à 0,7 et 21 jours suivi d'un rappel à 12 mois doit être utilisé dans des circonstances exceptionnelles chez l'adulte. Dans un essai clinique où Twinrix Adulte était administré selon ce schéma, 82 % et 85 % des sujets vaccinés avaient des taux séroprotecteurs d'anticorps anti-HBs, respectivement 1 et 5 semaines après la troisième dose (c'est-à-dire 1 mois et 2 mois après la première dose). Les taux de séroprotection contre l'hépatite B atteignaient 95,1 % 3 mois après la première dose.
Les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA étaient de 100 %, 99,5 % et 100 %, à 1 mois, 2 mois et 3 mois après la première dose.
1 mois après la quatrième dose, tous les sujets vaccinés montraient des taux séroprotecteurs d'anticorps anti-HBs et étaient séropositifs pour les anticorps anti-VHA.
Dans une étude clinique menée chez des sujets âgés de plus de 40 ans, le taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA et le taux de séroprotection contre l'hépatite B de Twinrix adulte avec un schéma 0, 1, 6 mois ont été comparés aux taux de séropositivité et de séroprotection des vaccins monovalents des hépatites A et B administrés dans chaque bras.
Le taux de séroprotection contre l'hépatite B après l'administration de Twinrix Adulte était de 92 % et 56 % respectivement à 7 et 48 mois, *versus* 80 % et 43 % après 20 µg du vaccin hépatite B monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals, et 71 % et 31 % après 10 µg d'un autre vaccin hépatite B monovalent autorisé.
Les concentrations en anticorps anti-HBs diminuaient lorsque l'âge et l'indice de masse corporelle augmentaient ; elles étaient également plus basses chez les sujets de sexe masculin comparés à ceux de sexe féminin.
Le taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA après administration de Twinrix Adulte était de 97 % aussi bien à 7 qu'à 48 mois *versus* 99 % et 93 % avec le vaccin hépatite A monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals, et 99 % et 97 % avec un autre vaccin hépatite A monovalent autorisé.
Des sujets ont reçu une dose supplémentaire du(des) même(s) vaccin(s) 48 mois après la primovaccination. Un mois après cette dose, 95 % des sujets vaccinés avec Twinrix Adulte avaient atteint un taux séroprotecteur d'anticorps anti-HBs (⩾ 10 mUI/ml) ainsi qu'une multiplication par 179 de la moyenne géométrique de leur concentration (MGC de 7234 mUI/ml), caractéristique d'une mémoire immunitaire.
Dans deux études cliniques à long terme chez des adultes âgés de 17 à 43 ans, 56 sujets avaient des données analysables 15 ans après une primovaccination avec Twinrix Adulte. Les taux de séropositivité en anticorps anti-VHA étaient de 100 % dans les deux études. Les taux de séroprotection contre l'hépatite B étaient de 89,3 % et 92,9 %. Les cinétiques de décrois-

sance des anticorps anti-VHA et anti-HBs étaient similaires à celles des vaccins monovalents.

Twinrix Enfant :

La protection contre l'hépatite A et contre l'hépatite B apparaît en 2 à 4 semaines. Dans les études cliniques, les anticorps sanguins spécifiques contre l'hépatite A sont observés chez environ 89 % des sujets un mois après la première injection et chez 100 % un mois après la troisième dose (7e mois). Les anticorps sanguins spécifiques contre l'hépatite B sont observés chez environ 67 % des sujets après la première injection et chez 100 % après la troisième dose.

Dans deux essais cliniques à long terme, la persistance des anticorps anti-VHA et anti-HBs a été démontrée jusqu'à 10 ans chez des enfants âgés de 12 à 15 ans et jusqu'à 5 ans chez des enfants âgés de 1 à 11 ans.

Dix ans après l'administration de Twinrix Enfant selon un schéma 0-1-6 mois à des enfants âgés de 12 à 15 ans, tous les sujets suivis ont conservé un titre en anticorps anti-VHA ⩾ 15 mUI/ml et 85 % des sujets ont eu un taux d'anticorps anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml.

Cinq ans après l'administration de Twinrix Enfant selon un schéma 0-1-6 mois à des enfants âgés de 1 à 11 ans, tous les sujets suivis ont conservé un titre en anticorps anti-VHA ⩾ 15 mUI/ml et 97 % des sujets ont eu un taux d'anticorps anti-HBs ⩾ 10 mUI/ml.

Les cinétiques de décroissance des anticorps anti-VHA et anti-HBs étaient similaires à celles des vaccins monovalents.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques obtenues aux cours d'études de sécurité générale ne révèlent aucun danger spécifique pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Durant le stockage, un dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observé.

Le vaccin doit être bien agité pour obtenir une suspension blanche opalescente homogène et inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou tout aspect physique anormal de la suspension avant administration. En cas de non-conformité, jeter le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/96/020/007 ; CIP 3400935676931 (RCP rév 02.12.15) ad.
EU /1/97/029/006 ; CIP 3400935676870 (RCP rév 02.12.15) enf.

Mis sur le marché en 1997.

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rixensart, Belgique.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN VARILRIX

vaccin varicelleux vivant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (légèrement crème à légèrement jaune ou rosée) *et solvant* (limpide et incolore) *pour solution injectable SC :* Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant + 2 aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre :	*p dose (0,5 ml)**
Virus de la varicelle** souche OKA (vivant atténué)	au minimum $10^{3,3}$ UFP***

Excipients : lactose, sorbitol, mannitol, acides aminés.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Ce vaccin contient des traces de néomycine. Cf Contre-indications.

Excipients à effet notoire : sorbitol (6 mg), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

* Après reconstitution.

** Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).

*** Unité formant plages.

DC INDICATIONS

Varilrix est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention de la varicelle.

Varilrix peut aussi être administré aux sujets « réceptifs » exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption peut réduire le risque de complications liées à la varicelle.

Varilrix doit être utilisé selon les recommandations officielles applicables.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les sujets à partir de 12 mois doivent recevoir 2 doses de Varilrix pour une protection optimale contre la varicelle (cf Pharmacodynamie). Il est préférable d'administrer la seconde dose au moins 6 semaines après la 1re dose mais en aucun cas avant 4 semaines.

Coût de l'injection : 40,95 €.

Interchangeabilité :

Une dose unique de Varilrix peut être administrée chez les sujets ayant reçu une première dose d'un autre vaccin varicelleux. De même, une dose de Varilrix peut être complétée par l'administration d'une dose d'un autre vaccin varicelleux.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être injecté par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne.

Pour les instructions concernant la reconstitution du vaccin avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Varilrix ne doit pas être administré à des sujets ayant une hypersensibilité connue à la néomycine ou à tout autre constituant du vaccin mentionné à la rubrique Composition. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication.
- Varilrix est contre-indiqué chez les sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après une précédente administration du vaccin varicelleux.

Varilrix est contre-indiqué chez les patients ayant :

- Un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes).
- Un déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA, ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4+ < 25 % ; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ < 20 % ; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Une grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Varilrix doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les vaccins injectables, dans la mesure où de rares cas de réactions anaphylactiques peuvent survenir, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et d'effectuer une surveillance.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonicocloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Attendre l'évaporation de l'alcool ou d'autres agents désinfectants appliqués sur la peau avant toute injection du vaccin, car ils peuvent inactiver les virus atténués du vaccin.

Les personnes vaccinées doivent éviter l'utilisation de salicylés dans les 6 semaines suivant la vaccination (cf Interactions).

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Comme avec d'autres vaccins varicelleux, des cas de varicelle peuvent survenir chez des sujets antérieurement vaccinés par Varilrix. Ces varicelles sont habituellement peu sévères, avec un nombre plus faible de lésions et une fièvre moins importante comparées à celles observées chez les sujets non vaccinés.

Très rarement, la transmission du virus vaccinal OKA peut survenir dans l'entourage non immunisé du sujet vacciné présentant une éruption cutanée. Il ne peut être exclu qu'un sujet vacciné qui ne développe pas d'éruptions cutanées soit à l'origine de la transmission du virus vaccinal OKA dans l'entourage non immunisé.

Patients immunodéprimés :

La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (par exemple sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique, déficits en complément).

Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (cf Contre-indications) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents, par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la varicelle en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de varicelle.

Quelques rares cas de varicelle disséminée avec atteinte des organes internes suite à la vaccination avec un virus vaccinal OKA existent, principalement chez les sujets immunodéprimés.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Varilrix ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou par voie intradermique.

DC INTERACTIONS

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination, car les vaccins à virus vivants peuvent entraîner une diminution temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Étant donné que cette anergie peut durer au maximum 6 semaines, le test tuberculinique ne doit pas être réalisé pendant cette période post-vaccinale afin d'éviter les résultats faussement négatifs.

Chez les sujets ayant reçu des immunoglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être repoussée d'au moins 3 mois, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la varicelle, acquis de façon passive.

La prise de salicylés doit être évitée dans les 6 semaines suivant la vaccination par Varilrix, un syndrome de Reye ayant été rapporté suite à la prise de salicylés lors d'une varicelle naturelle.

Varilrix peut être administré en même temps que d'autres vaccins, si les sites d'injection sont différents. Si le vaccin combiné rougeole-oreillons et/ou rubéole n'est pas administré en même temps que Varilrix, un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre les deux injections.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec Varilrix.

Toutefois, aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la varicelle.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

ALLAITEMENT :

En raison du risque théorique de transmission de la souche virale du vaccin de la mère à l'enfant, Varilrix n'est généralement pas recommandé pour les femmes qui allaitent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La vaccination des femmes exposées n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou connues pour être séronégatives devra être évaluée au cas par cas.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sont listés à la fréquence définie comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (de ⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (de ⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (de ⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Données issues des essais cliniques :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur un total de 5369 doses de Varilrix administrées seules à des enfants, adolescents et adultes.

Systèmes Organe-Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, somnolence
Affections oculaires	
Rare	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, vomissements
Rare	Douleur abdominale, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Éruption de type varicelle, prurit
Rare	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur, rougeur
Fréquent	Gonflement au site d'injection*, fièvre (température orale/axillaire ⩾ 37,5 °C ou température rectale ⩾ 38,0 °C)*
Peu fréquent	Fièvre (température orale/axillaire > 39,0 °C ou température rectale > 39,5 °C), fatigue, malaise

* Un gonflement au site d'injection accompagné de fièvre a été très fréquemment rapporté lors d'essais cliniques chez les adolescents et les adultes. Le gonflement a aussi été rapporté très fréquemment après la deuxième dose chez les enfants de moins de 13 ans.

Une tendance à une incidence plus élevée de la douleur, de la rougeur et du gonflement a été observée à la seconde dose comparée à la première dose.

Aucune différence de tolérance n'a été observée entre les sujets initialement séropositifs et les sujets initialement séronégatifs.

Données de surveillance post-commercialisation :

Durant la surveillance post-commercialisation, les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés après la vaccination contre la varicelle :

Systèmes Organe-Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Zona
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	
Rare	Encéphalite, accident vasculaire cérébral, cérébellite, syndrome cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire), convulsions
Affections vasculaires	
Rare	Vascularite (incluant le purpura de Henoch-Schönlein et le syndrome de Kawasaki)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Érythème polymorphe

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le très faible nombre de cas rapportés d'administration accidentelle d'une dose de Varilrix supérieure à la dose recommandée ne permet pas d'évaluer le profil de tolérance de Varilrix dans ces conditions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins viraux (code ATC : J07BK01).

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité du vaccin monovalent Oka/RIT (Varilrix) et du vaccin Priorix-Tetra de GlaxoSmithKline (GSK) dans la prévention de la varicelle a été évaluée dans un large essai clinique randomisé qui utilise le vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole de GSK (Priorix) comme témoin actif. Cet essai a été conduit en Europe où la vaccination généralisée contre la varicelle n'est pas appliquée. Les enfants âgés de 12 à 22 mois ont reçu deux doses de Priorix-Tetra (Oka/RIT) à six semaines d'intervalle ou une dose de Varilrix. L'efficacité du vaccin contre une varicelle confirmée quelle que soit la sévérité et contre une varicelle confirmée modérée ou sévère, observée après une première période de suivi de 2 ans (durée médiane de 3,2 ans) et après une période de suivi étendue de 6 ans (durée médiane de 6,4 ans) est présentée dans le tableau ci-dessous (étude long terme sur 10 ans en cours). La varicelle (définie par une échelle prédéterminée) a été confirmée épidémiologiquement ou par PCR (Polymerase Chain Reaction).

Groupe	Période de suivi	Efficacité contre une varicelle confirmée, quelle que soit la sévérité	Efficacité contre une varicelle confirmée modérée ou sévère
Varilrix (1 dose) N = 2487	Suivi à 2 ans	65,4 % (97,5 % IC : 57,2 ; 72,1)	90,7 % (97,5 % IC : 85,9 ; 93,9)
	Suivi à 6 ans(1)	67,0 % (95 % IC : 61,8 ; 71,4)	90,3 % (95 % IC : 86,9 ; 92,8)
Vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (Oka/RIT) (2 doses) N = 2489	Suivi à 2 ans	94,9 % (97,5 % IC : 92,4 ; 96,6)	99,5 % (97,5 % IC : 97,5 ; 99,9)
	Suivi à 6 ans(1)	95,0 % (95 % IC : 93,6 ; 96,2)	99,0 % (95 % IC : 97,7 ; 99,6)

N = nombre de sujets recrutés et vaccinés

(1) Analyse descriptive.

Dans une étude en Finlande spécifiquement conçue pour évaluer l'efficacité du vaccin Varilrix, 493 enfants âgés de 10 à 30 mois ont été suivis pendant une période d'environ 2,5 ans après vaccination par une dose. L'efficacité protectrice était de 100 % (IC 95 % : 80 ; 100) contre les formes communes ou sévères de varicelle (⩾ 30 vésicules) et de 88 % (IC 95 % : 72 ; 96) contre tous les cas de varicelle confirmée par sérologie (au moins une vésicule ou papule).

Efficacité sur le terrain :
Les données d'efficacité suggèrent un niveau de protection plus élevé et une diminution des cas de varicelle chez les sujets antérieurement vaccinés avec deux doses de vaccin contenant la varicelle comparé à ceux vaccinés avec une dose.
L'efficacité d'une dose de Varilrix a été estimée dans des contextes différents (épidémies, études cas-témoins et de base de données) et variait de 20 % à 92 % contre toutes formes de varicelle et de 86 % à 100 % contre la forme modérée ou sévère.
Réponse immunitaire :
Chez les sujets non immunisés, Varilrix entraîne une varicelle atténuée cliniquement inapparente.
Il est accepté que la présence d'anticorps témoigne d'une protection.
Chez les enfants âgés de 11 à 21 mois, le taux de séroconversion mesuré par ELISA (méthode immunoenzymatique) (50 mUI/ml) était de 89,6 % six semaines après l'administration d'une première dose de vaccin et de 100 % après l'administration d'une seconde dose de ce vaccin.
Chez les enfants âgés de 9 mois jusqu'à 12 ans, le taux de séroconversion, mesuré par immunofluorescence indirecte (IFA), était supérieur à 98 %, six semaines après une première dose de vaccin.
Chez les enfants âgés de 9 mois à 6 ans, le taux de séroconversion mesuré par IFA était de 100 %, six semaines après une seconde dose de vaccin. Une augmentation importante des titres en anticorps (GMT) a été observée suite à l'administration de la seconde dose (augmentation des GMT de 5 à 26 fois par rapport à la première dose).
A partir de 13 ans, le taux de séroconversion mesuré par IFA était de 100 %, six semaines après la seconde dose. Un an après la vaccination, tous les sujets testés étaient toujours séropositifs.
Dans des essais cliniques, la majorité des sujets vaccinés exposés à des virus sauvages étaient soit complètement protégés contre la varicelle, soit développaient une forme plus légère de la maladie (nombre réduit de vésicules, absence de fièvre).

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans lorsqu'il est conservé entre 2 °C et 8 °C.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Après reconstitution : Le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, il a été démontré que le vaccin reconstitué peut être conservé jusqu'à 90 minutes à température ambiante (environ 25 °C) et jusqu'à 8 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Instructions pour la reconstitution du vaccin :
Éviter tout contact avec des désinfectants.
Varilrix doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie en solvant au flacon contenant la poudre.
Pour fixer l'aiguille à la seringue, se référer au schéma ci-dessous. Cependant, la seringue fournie avec Varilrix peut être légèrement différente de la seringue décrite sur le schéma.
1. En tenant le corps de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage (voir le dessin).

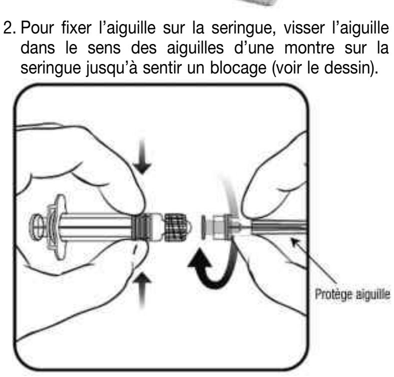

3. Enlever le protège aiguille, ce qui à l'occasion peut être un peu difficile.

Ajouter le solvant à la poudre. Après addition du solvant à la poudre, le mélange doit être bien agité, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.
La couleur du vaccin reconstitué peut varier de jaune orangé clair à rose, en raison de variations mineures du pH.
Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'injection, afin de détecter la présence de toute particule étrangère inhabituelle et/ou toute variation de l'aspect physique.
Ne pas utiliser le solvant ou le vaccin reconstitué s'ils ne sont pas conformes.
Injecter le vaccin immédiatement après reconstitution (cf Modalités de conservation).
Administration :
- Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.
- Avant l'injection, attendre l'évaporation de l'alcool ou d'autres agents utilisés pour la désinfection de la peau, car ils pourraient inactiver les virus atténués du vaccin.
- Injecter la totalité du contenu du flacon.
- Injecter le vaccin par voie sous-cutanée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936277229 (2003, RCP rév 16.08.17).
Prix : 39,93 € (1 flacon + 1 seringue + 2 aiguilles).
Remb Séc soc à 65 % dans les seules indications :
- vaccination post-exposition contre la varicelle dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption chez les adultes (à partir de l'âge de 18 ans) immunocompétents sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), le contrôle de la négativité de la sérologie étant facultatif ;
- vaccination contre la varicelle à l'entrée en première année des études médicales et paramédicales aux étudiants sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative ;
- vaccination contre la varicelle de toute personne sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours ;
- vaccination contre la varicelle dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide des enfants candidats receveurs sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, avec 2 doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe ;
- vaccination contre la varicelle des adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
- vaccination contre la varicelle des femmes en âge de procréer, notamment de celles qui ont un projet de grossesse, et n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas. Toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin ;
- vaccination contre la varicelle des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse, sous couvert d'une contraception efficace.

Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VACCIN VARIVAX

Voir :
VARIVAX

VADILEX voie orale
ifenprodil

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques

VAGOSTABYL ®

Voir :
OMEZELIS ®

Les informations relatives aux médicaments sous surveillance renforcée figurent en début d'ouvrage (section grise)

VALDOXAN ®
agomélatine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 25 mg (de forme oblongue, 9,5 mm de long, de 5,1 mm largeur ; avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face ; jaune orangé) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp*

Agomélatine (DCI) .... 25 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K 30, glycolate d'amidon sodique de type A, acide stéarique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), glycérol, macrogol 6000, stéarate de magnésium, dioxyde de titane (E171). *Encre d'impression :* gomme laque, propylène glycol et laque aluminique indigo (E132).
Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 61,84 mg de lactose (sous forme monohydratée).

DC INDICATIONS
Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
Valdoxan est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher.
En l'absence d'amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés à 25 mg, en une prise unique au coucher.
La décision d'augmenter la dose doit être appréciée en tenant compte d'un risque plus élevé d'augmentation des transaminases. L'augmentation de la dose à 50 mg doit être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque patient dans le strict respect du contrôle de la fonction hépatique.
Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement.
Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pendant le traitement, les transaminases doivent être contrôlées régulièrement, après environ 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aiguë), 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.
Durée du traitement :
Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.
Relais d'un traitement antidépresseur de type ISRS/IRSN par agomélatine :
Les patients peuvent ressentir des symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement antidépresseur par ISRS ou IRSN. Afin d'éviter ces symptômes, le RCP de l'ISRS/IRSN en cours doit être consulté pour connaître les modalités d'arrêt de traitement. Le traitement par agomélatine peut être instauré immédiatement, tout en diminuant progressivement la posologie de l'ISRS/IRSN (cf Pharmacodynamie).
Arrêt du traitement :
L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie.
Populations particulières :
Sujets âgés :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Il n'y a pas d'effet documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par conséquent, Valdoxan ne doit pas être utilisé chez les patients de cette tranche d'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.
Insuffisance hépatique :
Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 2 ans et plus dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Aucune donnée n'est disponible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'utilisation de Valdoxan n'est pas pertinente chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés pelliculés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) ou transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales : cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Suivi de la fonction hépatique :
Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (peu de cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan depuis sa commercialisation (cf Effets indésirables). La plupart des cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques est principalement hépatocellulaire avec des transaminases sériques qui reviennent généralement à des valeurs normales à l'arrêt du traitement.
Des précautions doivent être prises avant l'instauration du traitement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de leur traitement, et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou recevant un traitement concomitant exposant à un risque d'atteinte hépatique.
Avant de commencer le traitement :
Chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique :
- obésité/surpoids/stéatose hépatique non alcoolique, diabète,
- troubles liés à l'usage d'alcool et/ou consommation excessive d'alcool,

et en cas de prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique, Valdoxan ne doit être prescrit qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques.
Un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients ; le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (cf Contre-indications).
Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant traitement (> à la limite supérieure des valeurs normales et ⩽ 3 fois la limite supérieure des valeurs normales).

Calendrier de dosages hépatiques :
- Avant de commencer le traitement.
- Puis :
  - après environ 3 semaines ;
  - après environ 6 semaines (fin de la phase aiguë) ;
  - après environ 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien) ;
  - et par la suite, si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- En cas d'augmentation de la posologie, le contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

En cas d'élévation des transaminases, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures.

Pendant le traitement :
Valdoxan doit être arrêté immédiatement si :
- Le patient présente des signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique (tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée inexpliquée).
- L'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

Après l'arrêt du traitement, le contrôle de la fonction hépatique devra être répété jusqu'à un retour aux valeurs normales des transaminases.
Population pédiatrique :
Valdoxan n'est pas recommandé dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies dans cette tranche d'âge. Dans des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs, des comportements suicidaires (tentative de suicide et idées suicidaires) et hostiles (en particulier agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés qu'avec un placebo (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujets âgés :
L'effet de l'agomélatine chez les sujets âgés de 75 ans et plus n'est pas documenté, par conséquent l'agomé-

latine ne doit pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Chez le sujet âgé atteint de démence :

Valdoxan ne doit pas être utilisé dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs du sujet âgé atteint de démence, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies chez ces patients.

Trouble bipolaire/Manie/Hypomanie :

Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de trouble bipolaire, de manie ou d'hypomanie et doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes maniaques (cf Effets indésirables).

Suicide/idées suicidaires :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas survenir au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients devront être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. De façon générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement. Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportement ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement, et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Association aux inhibiteurs du CYP1A2 (cf Contre-indications, Interactions) :

Valdoxan doit être prescrit avec précaution en cas d'association aux inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, énoxacine) ; il peut en résulter une augmentation de l'exposition plasmatique à l'agomélatine.

Intolérance au lactose :

Valdoxan contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions potentielles avec l'agomélatine :

L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) [90 %] et CYP2C9/19 (10 %). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.

La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique à l'agomélatine de 60 fois (entre 12 et 412).

Par conséquent, l'utilisation concomitante de Valdoxan et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) est contre-indiquée.

L'association de l'agomélatine avec les estrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) augmente l'exposition plasmatique à l'agomélatine de plusieurs fois. Bien qu'aucun problème spécifique de sécurité n'ait été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des estrogènes, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution en cas d'association à d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, énoxacine) dans l'attente de données complémentaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La rifampicine, un inducteur des trois cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'agomélatine, peut diminuer la biodisponibilité de l'agomélatine.

Le tabac induit le CYP1A2 et diminue la biodisponibilité de l'agomélatine, particulièrement chez les gros fumeurs (⩾ 15 cigarettes/jour) : cf Pharmacocinétique.

Effet potentiel de l'agomélatine sur d'autres médicaments :

In vivo, l'agomélatine n'a pas d'effet inducteur sur les isoenzymes du CYP450. L'agomélatine n'inhibe ni le CYP1A2 *in vivo* ni les autres CYP450 *in vitro.* Par conséquent, l'agomélatine ne modifiera pas l'exposition aux médicaments métabolisés par les CYP450.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques :

L'agomélatine ne modifie pas les concentrations de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ou vice versa.

Autres médicaments :

Aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec des médicaments pouvant être prescrits avec Valdoxan dans la population cible n'a été constaté dans les essais cliniques de phase I : benzodiazépines, lithium, paroxétine, fluconazole et théophylline.

Alcool :

La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement par Valdoxan.

Électroconvulsivothérapie (ECT) :

Aucune donnée sur l'utilisation concomitante de l'agomélatine avec une électroconvulsivothérapie n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de propriétés proconvulsivantes (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, l'association d'un traitement par Valdoxan et électroconvulsivothérapie ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données, ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses), sur l'utilisation de l'agomélatine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Valdoxan pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel humain est inconnue. Des données de pharmacodynamie et de toxicologie chez l'animal ont montré l'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Valdoxan doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par Valdoxan pour la mère.

FÉCONDITÉ :

Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les sensations vertigineuses et la somnolence étant des effets indésirables fréquents, les patients devront être mis en garde en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans les études cliniques, plus de 8000 patients déprimés ont été traités par Valdoxan.

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, des nausées et des sensations vertigineuses.

Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus comparateurs actifs.

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences n'ont pas été corrigées pour tenir compte d'un effet placebo.

Système organe-classe (SOC)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, rêves anormaux *
Peu fréquent	Idées ou comportement suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), agitation et symptômes apparentés * (tels que irritabilité et nervosité), agressivité *, cauchemars *, manie/hypomanie * (ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente [cf Mises en garde/Précautions d'emploi]), état confusionnel *
Rare	Hallucinations *
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, insomnie
Peu fréquent	Migraine, paresthésie, syndrome des jambes sans repos *
Rare	Akathisie *
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes *
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, constipation, douleur abdominale, vomissement *
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	ALAT et/ou ASAT augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALAT et/ou les ASAT ont été observées chez 1,2 % des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,6 % des patients sous agomélatine à 50 mg par jour *versus* 0,5 % avec placebo)
Peu fréquent	Gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées * (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales),
Rare	Hépatite, phosphatases alcalines augmentées * (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales), insuffisance hépatique *(1), ictère *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hyperhidrose, eczéma, prurit *, urticaire *
Rare	Rash érythémateux, œdème de la face et angio-œdème *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Rétention urinaire *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquent	Prise de poids *
Peu fréquent	Perte de poids *

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

(1) Peu de cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risques hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

L'expérience de surdosage avec l'agomélatine est réduite. L'expérience acquise montre la survenue d'épigastralgie, de somnolence, de fatigue, d'agitation, d'anxiété, de tension, de sensations vertigineuses, de cyanose ou de malaise. Un individu, qui avait ingéré 2450 mg d'agomélatine, s'est rétabli spontanément sans anomalies cardiovasculaire ni biologique.

Conduite à tenir :

L'agomélatine n'a aucun antidote spécifique connu. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et une surveillance de routine doivent être mis en place. Un suivi médical en milieu spécialisé est recommandé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, autres antidépresseurs (code ATC : N06AX22).

Mécanisme d'action :

L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et un antagoniste des récepteurs $5HT_{2C}$. Les études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines ni aucune affinité pour les récepteurs α, β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines.

L'agomélatine resynchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes.

L'agomélatine augmente la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine.

Effets pharmacodynamiques :

L'agomélatine a démontré un effet de type antidépresseur dans des modèles animaux de dépression (test de résignation acquise, test de la nage forcée, test du stress chronique modéré) ainsi que dans des modèles avec désynchronisation des rythmes circadiens et dans des modèles de stress et d'anxiété.

Chez l'homme, Valdoxan a une action positive de synchronisation des rythmes circadiens par avance de phase : il induit une avance de la phase du sommeil, de la phase de baisse de la température corporelle et de la sécrétion de mélatonine.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Valdoxan dans les épisodes dépressifs majeurs ont été étudiées dans un programme clinique incluant 7900 patients traités par Valdoxan.

Dix essais contrôlés versus placebo ont évalué l'efficacité de Valdoxan à court terme chez des adultes souffrant de troubles dépressifs majeurs, à dose fixe et/ou avec augmentation de dose. À la fin du traitement (d'une durée de 6 ou 8 semaines), l'efficacité de l'agomélatine 25-50 mg a été démontrée de façon significative dans six des dix essais court terme, réalisés à double insu et contrôlés versus placebo. L'objectif primaire était l'évolution du score HAM-D initial à 17 items ($HAM-D_{17}$).

L'agomélatine ne s'est pas différenciée du placebo dans deux essais où les comparateurs actifs, la paroxétine ou la fluoxétine, ont validé la sensibilité de l'essai. L'agomélatine n'a pas été comparée directement avec la paroxétine et la fluoxétine dans la mesure où ces comparateurs étaient utilisés afin de s'assurer de la sensibilité de l'essai. Dans deux autres essais, il n'a pas été possible de conclure car les comparateurs actifs, la paroxétine ou la fluoxétine, ne se sont pas différenciés du placebo. Cependant, dans ces études, le protocole ne permettait pas d'augmenter la dose initiale de l'agomélatine, de la paroxétine ou de la fluoxétine, même si la réponse était insuffisante.

L'efficacité a également été observée chez des patients présentant une dépression plus sévère (score HAM-D initial ⩾ 25) dans tous les essais positifs contrôlés versus placebo.

Les taux de réponse avec Valdoxan ont montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo.

La supériorité (2 essais) ou la non-infériorité (4 essais) a été démontrée dans six des sept essais d'efficacité dans des populations hétérogènes de patients adultes déprimés versus ISRS/IRSN (sertraline, escitalopram, fluoxétine, venlafaxine ou duloxétine). L'effet antidépressive a été évaluée avec le score d' $HAM-D_{17}$ comme critère principal ou secondaire.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans un essai de prévention des rechutes. Les patients répondant à 8/10 semaines de traitement « en ouvert » par Valdoxan à la posologie de 25-50 mg une fois par jour ont été randomisés dans un groupe Valdoxan 25-50 mg une fois par jour, et dans un groupe placebo, pour une durée supplémentaire de 6 mois. Le traitement par Valdoxan (25-50 mg une fois par jour) a démontré une supériorité statistiquement significative (p = 0,0001) par rapport au placebo sur le critère primaire : prévention des rechutes mesurée par le délai d'apparition d'une rechute. L'incidence des rechutes pendant la période de suivi de 6 mois, réalisée à double insu, a été de 22 % sous Valdoxan et 47 % sous placebo.

Chez des volontaires sains, Valdoxan n'altère ni la vigilance diurne, ni la mémoire. Chez les patients déprimés, le traitement par Valdoxan 25 mg a augmenté le sommeil lent profond sans modifier ni la quantité ni le délai d'apparition du sommeil paradoxal (REM : *Rapid Eye Movement).* Valdoxan 25 mg a également induit un raccourcissement du délai d'endormissement et du temps de survenue de la fréquence cardiaque minimale. Les patients ont attesté que l'endormissement et la qualité du sommeil étaient significativement améliorés dès la première semaine de traitement, sans altération des capacités diurnes.

Chez des patients déprimés en rémission, un essai comparatif évaluant spécifiquement l'émergence de dysfonctions sexuelles a montré que leur nombre sous Valdoxan tendait (non statistiquement significatif) à être inférieur à celui observé sous venlafaxine, d'après les scores SEXFX *(Sex Effects Scale)* relatifs au désir ou à l'orgasme. L'analyse combinée des études utilisant l'échelle ASEX *(Arizona Sexual Experience Scale)* a montré que Valdoxan n'était pas associé à des troubles de la fonction sexuelle. Chez les volontaires sains, Valdoxan a préservé la fonction sexuelle contrairement à la paroxétine.

Valdoxan n'a modifié ni la fréquence cardiaque, ni la pression artérielle dans les essais cliniques.

Dans un essai visant à évaluer les symptômes de sevrage à l'aide de l'échelle DESS *(Discontinuation Emergent Signs and Symptoms)* chez des patients déprimés en rémission, Valdoxan n'a pas induit de syndrome de sevrage après l'arrêt brutal du traitement.

Valdoxan n'a pas de potentiel addictif, comme cela a été mesuré sur une échelle visuelle analogique spécifique ou à l'aide du questionnaire ARCI 49 *(Addiction Research Center Inventory)* chez des volontaires sains.

Un essai contrôlé versus placebo d'une durée de 8 semaines avec l'agomélatine à la posologie de 25-50 mg/jour chez des patients âgés déprimés (⩾ 65 ans, n = 222, dont 151 sous agomélatine) a démontré une différence statistiquement significative de 2,67 points du score total de HAM-D, critère principal de l'étude. L'analyse du taux de répondeurs a été en faveur de l'agomélatine. Il n'a pas été observé d'amélioration chez les patients très âgés (⩾ 75 ans, n = 69, dont 48 sous agomélatine). La tolérance de l'agomélatine chez les patients âgés a été comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes.

Une étude spécifique contrôlée, d'une durée de 3 semaines, a été menée chez des patients présentant un épisode dépressif majeur et insuffisamment améliorés par la paroxétine (ISRS) ou la venlafaxine (IRSN). En cas de relais d'un de ces antidépresseurs par l'agomélatine, des symptômes de sevrage sont survenus à l'arrêt du traitement par ISRS ou IRSN, que l'arrêt soit brutal ou après diminution progressive de la posologie. Ces symptômes de sevrage peuvent être confondus avec un manque d'effet précoce de l'agomélatine.

Le pourcentage de patients présentant au moins un symptôme de sevrage une semaine après l'arrêt du

traitement par ISRS ou IRSN était plus faible chez les patients dont la posologie avait été diminuée sur une période longue (diminution progressive sur deux semaines du précédent traitement par ISRS ou IRSN), par rapport aux patients dont la posologie avait été diminuée sur une période plus courte (diminution progressive sur une semaine du précédent traitement par ISRS ou IRSN) ou arrêtée de façon brutale, soit respectivement : 56,1 %, 62,6 % et 79,8 %.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des essais réalisés avec Valdoxan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et biodisponibilité :
L'agomélatine est rapidement et bien (⩾ 80 %) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible (< 5 % à la dose thérapeutique orale) et la variabilité interindividuelle est importante. La biodisponibilité est augmentée chez la femme par rapport à l'homme. La biodisponibilité est augmentée par la prise de contraceptifs oraux et réduite par la consommation de tabac. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures.
Aux doses thérapeutiques, l'exposition systémique à l'agomélatine augmente proportionnellement à la dose. Aux doses plus élevées, une saturation de l'effet de premier passage hépatique est observée. La prise alimentaire (repas standard ou riche en graisses) ne modifie pas la biodisponibilité ni le taux d'absorption. La variabilité de l'exposition est augmentée avec une alimentation riche en graisses.

Distribution :
Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 35 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95 %, quelle que soit la concentration et n'est pas modifiée avec l'âge et en cas d'insuffisance rénale, mais la fraction libre est doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Biotransformation :
Après administration orale, l'agomélatine est rapidement métabolisée, principalement par le CYP1A2 hépatique et pour une faible part par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites (agomélatine hydroxylée et déméthylée) ne sont pas actifs et sont rapidement conjugués et éliminés dans les urines.

Élimination :
L'élimination est rapide. La demi-vie plasmatique moyenne est comprise entre 1 et 2 heures. La clairance est élevée (environ 1100 ml/min) et essentiellement métabolique.
L'excrétion se fait principalement par voie urinaire (80 %) et sous forme de métabolites. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable. La cinétique n'est pas modifiée après administration répétée.

Insuffisance rénale :
Aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, administration unique de 25 mg), mais l'utilisation doit se faire avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison du peu de données cliniques disponibles chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :
Dans une étude spécifique chez des patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique chronique légère (Child-Pugh, classe A) ou modérée (Child-Pugh, classe B), l'exposition plasmatique à l'agomélatine 25 mg a été fortement augmentée (70 fois et 140 fois, respectivement), par rapport à celle de volontaires appariés (âge, poids et tabagisme) ne présentant pas d'insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sujets âgés :
Dans une étude de pharmacocinétique chez des patients âgés (⩾ 65 ans), les ASC et Cmax moyennes avec une dose de 25 mg ont été augmentées respectivement de 4 et 13 fois chez les patients de 75 ans et plus, par rapport aux patients de moins de 75 ans. Le nombre total de patients ayant reçu une dose de 50 mg a été insuffisant pour tirer des conclusions. L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients âgés.

Groupes ethniques :
Il n'y a pas de données disponibles évaluant l'influence de la race sur la pharmacocinétique de l'agomélatine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez la souris, le rat et le singe, des effets sédatifs ont été observés après administration unique et répétée à doses élevées.
Chez les rongeurs, une induction marquée du CYP2B et modérée des CYP1A et CYP3A a été observée à partir de 125 mg/kg/jour alors que, chez le singe, l'induction des cytochromes CYP2B et CYP3A a été faible à 375 mg/kg/jour. Aucune hépatotoxicité n'a été observée chez les rongeurs ou le singe dans les études de toxicité à doses répétées.
L'agomélatine passe le placenta et se retrouve dans les fœtus de rates gravides.
Les études de reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité, le développement embryofœtal et le développement pré et postnatal.
Les tests standard de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène ni clastogène de l'agomélatine.
Dans les études de cancérogenèse, l'agomélatine a induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris à des doses au moins 110 fois supérieures à la dose thérapeutique. Les tumeurs hépatiques sont très probablement liées à une induction enzymatique spécifique aux rongeurs. La fréquence des fibroadénomes mammaires bénins observés chez le rat a été augmentée aux expositions élevées (60 fois la dose thérapeutique) mais est restée dans l'ordre de grandeur de celle des témoins.
Les études de pharmacologie de sécurité n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur le courant hERG *(human Ether-a-go-go Related Gene)* ni sur le potentiel d'action des cellules de Purkinje de chien.
L'agomélatine n'a pas présenté de propriétés proconvulsivantes lors d'administrations intrapéritonéales de doses allant jusqu'à 128 mg/kg chez la souris et le rat.
Aucun effet de l'agomélatine n'a été observé sur les performances comportementales, sur la fonction reproductive, et sur la fonction visuelle de l'animal jeune. De légères baisses du poids corporel indépendantes de la dose, liées aux propriétés pharmacologiques de l'agomélatine, et des effets mineurs sur l'appareil reproducteur mâle sans aucune altération des fonctions de la reproduction ont été observés.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/08/499/003 ; CIP 3400939433059 (2009, RCP rév 11.09.17) 28 cp.
EU /1/08/499/008 ; CIP 3400957514556 (2009, RCP rév 11.09.17) 100 cp.
Prix : 39,70 € (28 comprimés à 25 mg).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

VALIUM ® ROCHE oral

diazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 2 mg (blanc) : Boîte de 40, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé sécable à 5 mg (jaune) : Boîte de 40, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé sécable à 10 mg (bleu) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Solution buvable à 1 % : Flacon compte-gouttes de 20 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Diazépam (DCI)	2 mg
ou	5 mg
ou	10 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (cp 5 mg), indigotine (cp 10 mg).
Excipient à effet notoire : lactose.

Solution buvable :	*p 3 gouttes*
Diazépam (DCI)	1 mg

Excipients : éthanol à 96 %, propylèneglycol, jaune orangé S (E110), eau purifiée.
Excipients à effet notoire : éthanol à 96 %, jaune orangé S (E110).
1 ml contient 30 gouttes, correspondant à 10 mg de diazépam.
Titre alcoolique : 40 % (v/v), soit 317 mg/ml.

DC INDICATIONS

Toutes formes et tous dosages :
- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Solution buvable :
- Chez l'enfant : Prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récidive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Dose :
Comprimés à 2 mg, à 5 mg et à 10 mg :
Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).
L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.
La posologie habituelle chez l'adulte, dans l'anxiété, est de 5 à 20 mg par jour.
En psychiatrie : 20 à 40 mg par jour.
Pour de faibles posologies, les formes dosées à 2 mg ou à 5 mg sont les mieux adaptées.
Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.
Solution buvable :
1 ml contient 30 gouttes, correspondant à 10 mg de diazépam.
Adulte :
- La posologie habituelle chez l'adulte, dans l'anxiété, est de 5 à 20 mg par jour.
- En psychiatrie : 20 à 40 mg par jour.

Enfant :
- En psychiatrie, 0,5 mg/kg de poids corporel et par jour. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.
- Prévention des convulsions fébriles : 0,15 à 0,33 mg/kg de poids corporel toutes les 8 heures dès la constatation de la fièvre et pendant sa durée. Ce traitement ne dispense évidemment pas du traitement antipyrétique habituel ni du traitement de la cause de la fièvre.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Durée :
Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref, de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit **jamais** être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.
- **Comprimés à 2 mg, à 5 mg et à 10 mg :** Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement principal d'une psychose.

Solution buvable :
Ce médicament contient 40 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 634 mg à la dose maximale usuelle de 20 mg chez l'adulte, ce qui équivaut à environ 16 ml de bière, 6,7 ml de vin au maximum par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S ou E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Toutes formes et dosages :
Utilisation concomitante d'alcool/agents dépresseurs du SNC :
L'utilisation concomitante de Valium et d'alcool (éthanol) (boisson alcoolisée ou médicaments contenant de l'alcool) et/ou de dépresseurs du système nerveux central doit être évitée.
Cette association est susceptible d'augmenter les effets cliniques de Valium, pouvant entraîner une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire, importante sur le plan clinique (cf Interactions).

Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant :
La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doit faire rechercher une infection du système nerveux central avant de l'attribuer au diazépam.
L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le Valium, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Tolérance pharmacologique :
L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique (cf Effets indésirables). Le risque de pharmacodépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Le risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.
Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Sevrage :
Une fois qu'une dépendance physique s'est installée, l'arrêt brutal du traitement entraînera un phénomène de sevrage et de rebond.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.
D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions, comme des changements d'humeur, une anxiété, une instabilité psychomotrice.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :
Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.
Cette amnésie peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose.

Troubles du comportement :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.
Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :
Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls, car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.
Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.

La tolérance et l'efficacité de Valium n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois. Par conséquent, Valium doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients et uniquement en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A et du CYP2C19 peuvent conduire à une sédation augmentée et prolongée.

Associations déconseillées :

+ Alcool (boisson ou excipient) :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium (oxybate de) :

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Cimétidine ⩾ 800 mg/j :

Risque accru de somnolence. Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) :

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol :

Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage plasmatique lorsque cela est possible de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie.

Associations à prendre en compte :

+ Autres dépresseurs du système nerveux central :

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) et les barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine :

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone :

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Clozapine :

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Autres médicaments sédatifs :

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du diazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription du diazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par diazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La conduite de véhicules est formellement déconseillée compte tenu du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont dose-dépendants. Ces effets apparaissent principalement en début de traitement et ont tendance à disparaître en cas d'administration prolongée.

Affections du système nerveux :

- Ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, vertiges.
- Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose. L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Affections psychiatriques :

- Réactions paradoxales telles que troubles du comportement, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses.
- Des comportements anormaux peuvent survenir avec l'utilisation de benzodiazépines. Si ces effets surviennent, le traitement doit être arrêté. Ils apparaissent plus fréquemment chez les enfants et les sujets âgés.
- Confusion, diminution des émotions, diminution de la vigilance, dépression, augmentation ou diminution de la libido.
- L'utilisation prolongée (même à des doses thérapeutiques) peut conduire à une dépendance physique avec un phénomène de rebond, ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.
- Des cas d'abus ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Des cas de chutes et de fractures ont été rapportés chez des patients traités par benzodiazépine. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Affections gastro-intestinales :

- Nausées, bouche sèche ou hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections oculaires :

- Diplopie, vision trouble.

Affections vasculaires :

- Hypotension, fréquence cardiaque irrégulière.

Investigations :

- Une augmentation des phosphatases alcalines et de très rares cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Incontinence, rétention d'urine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Éruptions cutanées.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Vertiges.

Affections cardiaques :

- Insuffisance cardiaque.

Affections respiratoires :

- Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire.

Troubles hépatobiliaires :

- Très rares cas de jaunisse.

Solution buvable :

En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus.

Un surdosage par Valium menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma.

Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement :

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple l'administration de charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures en l'absence de contre-indication. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques, code ATC : N05BA01. (N : système nerveux central).

Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption du diazépam est rapide : le t_{max} est compris entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité est élevée et comprise entre 80 et 100 %.

Distribution :

Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Biotransformation et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuronoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme oxydatif du diazépam, conduisant à la formation de N-déméthyldiazépam, de 3 hydroxydiazépam (témazépam) et d'oxazépam, est médié par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A du cytochrome P450. Comme l'a montré une étude in vitro, la réaction d'hydroxylation est réalisée principalement par l'isoforme CYP3A tandis que la N-déméthylation est médiée à la fois par le CYP3A et CYP2C19.

Les résultats des études in vivo chez des volontaires humains ont confirmé les observations in vitro.

En conséquence, les substrats qui sont des modulateurs du CYP3A et CYP2C19, peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam.

Populations à risque :

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.
- Insuffisant hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.
- Femme enceinte : le volume de distribution et la demi-vie du diazépam sont augmentés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le potentiel cancérogène du diazépam a été étudié chez la souris et le rat traités par voie orale à une dose de 75 mg/kg/jour pendant 80 et 104 semaines respectivement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez la souris mâle. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris femelle ou le rat. Il a été montré que le diazépam avait un potentiel tératogène chez la souris à des doses de 45 mg/kg/jour et supérieures (3,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 1 mg/kg sur une base en mg/m²) ainsi que chez le hamster à la dose de 280 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Comprimé sécable : 5 ans.
- Solution buvable : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400931112662 (1964, RCP rév 15.11.17) 40 cp 2 mg.
3400955443605 (1992, RCP rév 15.11.17) 100 cp 2 mg.
3400931112891 (1964, RCP rév 15.11.17) 40 cp 5 mg.
3400955443773 (1992, RCP rév 15.11.17) 100 cp 5 mg.
3400931112723 (1974, RCP rév 15.11.17) 30 cp 10 mg.
3400955443834 (1992, RCP rév 15.11.17) 100 cp 10 mg.
3400931113034 (1974, RCP rév 15.11.17) sol buv.

Prix : 0,91 € (40 comprimés à 2 mg).
0,96 € (40 comprimés à 5 mg).
1,24 € (30 comprimés à 10 mg).
2,05 € (flacon de 20 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

VALIUM ® ROCHE injectable

diazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 10 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

*p ampoule**

Diazépam .... 10 mg

Excipients : propylèneglycol, éthanol à 96 pour cent, benzoate de sodium (E211), alcool benzylique, acide benzoïque (E210), hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : éthanol à 96 %, acide benzoïque (E210), benzoate de sodium (E211), alcool benzylique.

* Soit 0,500 g pour 100 ml de solution.

DC INDICATIONS

Urgences neuro-psychiatriques :

- traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant ;
- crise d'angoisse paroxystique ;
- crise d'agitation ;
- *delirium tremens.*

Pédiatrie :

- traitement d'urgence par voie rectale des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant.

Anesthésie :

- prémédication à l'endoscopie ;
- induction et potentialisation de l'anesthésie.

Autre indication :

- tétanos.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie sera essentiellement dépendante de la situation clinique :

Adulte :

- Chez l'adulte, elle varie de 0,1 à 0,2 mg/kg par injection. On peut d'emblée administrer 1 à 2 ampoules par voie IM ou IV lente.
  Cette dose pourra être renouvelée jusqu'à 4 fois par 24 heures, voire davantage en milieu hospitalier.

- **État de mal convulsif chez l'adulte :** 2 mg/min en perfusion intraveineuse rapide, jusqu'à 20 mg, puis perfusion lente avec 100 mg dans 500 ml de solution glucosée à raison de 40 ml/heure.

Injection intrarectale dans le traitement de la crise convulsive du nourrisson et de l'enfant :
- La solution injectable est utilisée à la dose de 0,5 mg/kg de poids corporel (soit 0,1 ml de solution/kg), sans dépasser 10 mg.
- La quantité voulue est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique du nourrisson et de l'enfant :
- Nourrisson : 0,5 mg/kg.
- Enfant : 0,2 à 0,3 mg/kg.

Administration par voie IV lente.
L'injection pourra être répétée 10 à 20 minutes après.

Sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique :
Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

MODE D'ADMINISTRATION :
- Voie intramusculaire, ou intraveineuse **lente** ou perfusion, ou voie intrarectale.
- En raison du risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide, l'injection intraveineuse doit être lente et faite dans une grosse veine. Ce risque d'apnée existe aussi pour la voie intrarectale chez le nourrisson et l'enfant (cf Effets indésirables). Il est nécessaire de disposer d'un matériel de réanimation respiratoire.
- Les injections intramusculaires doivent être profondes. Elles ne sont pas adaptées au traitement des crises ou de l'état de mal convulsif. La voie intramusculaire est déconseillée chez l'enfant.

Durée :
Le traitement doit être aussi bref que possible. En cas de relais par la voie orale, l'indication sera réévaluée régulièrement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit **jamais** être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement principal d'une psychose.
Ce médicament contient 31,4 mg/2 ml d'alcool benzylique.
Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. De plus, compte tenu du risque accru d'accumulation chez le jeune enfant (moins de 3 ans), il ne doit pas être utilisé plus d'une semaine.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.
Par ailleurs, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique), des précautions doivent être prises chez la femme enceinte et allaitante, chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale.
Ce médicament contient 11 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 340 mg à la dose maximale usuelle de 20 mg chez l'adulte, ce qui équivaut à 8,8 ml de bière, 3,7 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
En raison de la présence d'acide benzoïque et de benzoate de sodium, ce médicament augmente la bilirubinémie par déplacement de la bilirubine conjuguée à l'albumine, ce qui peut accroître le risque d'ictère chez le nouveau-né. Cet ictère peut évoluer vers un ictère nucléaire, stade avancé de l'atteinte cérébrale chez le nouveau-né suite au dépôt de bilirubine non conjuguée dans le cerveau.

Utilisation concomitante d'alcool/agents dépresseurs du SNC :
L'utilisation concomitante de Valium et d'alcool (éthanol) (boisson alcoolisée ou médicaments contenant de l'alcool) et/ou de dépresseurs du système nerveux central doit être évitée.
Cette association est susceptible d'augmenter les effets cliniques de Valium, pouvant entraîner une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire, importante sur le plan clinique (cf Interactions).

Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant :
La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doivent faire rechercher une infection du système nerveux central avant de l'attribuer au diazépam.
L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le Valium, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Tolérance pharmacologique :
L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique (cf Effets indésirables). Le risque de pharmacodépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Le risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.
Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Sevrage :
Une fois qu'une dépendance physique s'est installée, l'arrêt brutal du traitement entraînera un phénomène de sevrage et de rebond.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.
D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions, comme des changements d'humeur, une anxiété, une instabilité psychomotrice.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :
Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.
Cette amnésie peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose.

Troubles du comportement :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.
Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :
Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls, car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique :
Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.
La tolérance et l'efficacité de Valium n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois. Par conséquent, Valium doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients et uniquement en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A et du CYP2C19 peuvent conduire à une sédation augmentée et prolongée.

Associations déconseillées :
+ Alcool (boisson ou excipient) :
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
+ Sodium (oxybate de) :
Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Cimétidine ⩾ 800 mg/j :
Risque accru de somnolence. Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.
+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) :
Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.
+ Stiripentol :
Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage plasmatique lorsque cela est possible de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie.

Associations à prendre en compte :
+ Autres dépresseurs du système nerveux central :
Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) et les barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
+ Buprénorphine :
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
+ Buspirone :
Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.
+ Clozapine :
Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
+ Autres médicaments sédatifs :
Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.
Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du diazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.
En cas de prescription du diazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.
En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par diazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :
L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La conduite de véhicules est formellement déconseillée compte tenu du risque possible de somnolence.
L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).
Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont dose-dépendants. Ces effets apparaissent principalement en début de traitement et ont tendance à disparaître en cas d'administration prolongée.

Affections du système nerveux :
- Ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, vertiges.
- Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose. L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Affections psychiatriques :
- Réactions paradoxales telles que troubles du comportement, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses.
- Des comportements anormaux peuvent survenir avec l'utilisation de benzodiazépines. Si ces effets surviennent, le traitement doit être arrêté. Ils apparaissent plus fréquemment chez les enfants et les sujets âgés.
- Confusion, diminution des émotions, diminution de la vigilance, dépression, augmentation ou diminution de la libido.
- L'utilisation prolongée (même à des doses thérapeutiques) peut conduire à une dépendance physique avec un phénomène de rebond, ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.
- Des cas d'abus ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Des cas de chutes et de fractures ont été rapportés chez des patients traités par benzodiazépine. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Affections gastro-intestinales :
- Nausées, bouche sèche ou hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections oculaires :
- Diplopie, vision trouble.

Affections vasculaires :
- Hypotension, fréquence cardiaque irrégulière.

Investigations :
- Une augmentation des phosphatases alcalines et de très rares cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Incontinence, rétention d'urine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Éruptions cutanées.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Vertiges.

Affections cardiaques :
- Insuffisance cardiaque.

Affections respiratoires :
- Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire.

Troubles hépatobiliaires :
- Très rares cas de jaunisse.

Effets liés à la voie d'administration :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide et chez le nourrisson et l'enfant en cas d'injection intrarectale.
- Risque de dépression cardiorespiratoire lorsque Valium est administré par voie rectale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Thrombose veineuse, phlébite, irritation au point d'injection. gonflement local ou, moins fréquemment, lésions vasculaires, en particulier après une injection intraveineuse rapide.
- Les très petites veines ne doivent pas être utilisées. Les injections intra-artérielles et les extravasations doivent être strictement évitées.
- Les injections intramusculaires peuvent entraîner une douleur locale, parfois accompagnée d'un érythème au site d'injection. Une sensibilité est relativement courante.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus.
Un surdosage par Valium menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma.
Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.
Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement :
Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.
La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple l'administration de charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures en l'absence de contre-indication. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique.
En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques, code ATC : N05BA01. (N : système nerveux central).
Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.
Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Après administration IV de diazépam, la décroissance des taux plasmatiques s'effectue en 2 phases : une phase de distribution rapide (30 à 60 minutes) où les concentrations atteignent des valeurs égales à celles obtenues après administration orale, puis une phase d'élimination plus lente.
Par voie IM, la biodisponibilité est médiocre (résorption partielle et retardée).
Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.
La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.
La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures.
L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.
Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.
Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Biotransformation et élimination :
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire.
Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuronoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Interactions pharmacocinétiques :
Le métabolisme oxydatif du diazépam, conduisant à la formation de N-déméthyldiazépam, de 3 hydroxydiazépam (témazépam) et d'oxazépam, est médié par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A du cytochrome P450. Comme l'a montré une étude in vitro, la réaction d'hydroxylation est réalisée principalement par l'isoforme CYP3A tandis que la N-déméthylation est médiée à la fois par le CYP3A et CYP2C19.
Les résultats des études in vivo chez des volontaires humains ont confirmé les observations in vitro.
En conséquence, les substrats qui sont des modulateurs du CYP3A et CYP2C19, peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam.

Populations à risque :
- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.
- Insuffisant hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.
- Femme enceinte : le volume de distribution et la demi-vie du diazépam sont augmentés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le potentiel cancérogène du diazépam a été étudié chez la souris et le rat traités par voie orale à une dose de 75 mg/kg/jour pendant 80 et 104 semaines respectivement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez la souris mâle. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris femelle ou le rat. Il a été montré que le diazépam avait un potentiel tératogène chez la souris à des doses de 45 mg/kg/jour et supérieures (3,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 1 mg/kg sur une base en mg/m^2) ainsi que chez le hamster à la dose de 280 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

DP INCOMPATIBILITÉS

Le mélange avec d'autres produits dans la même seringue est à proscrire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Durée de prescription limitée à 12 semaines.
AMM 3400931112433 (1973/86, RCP rév 15.11.17).
Prix : 2,14 € (6 ampoules injectables).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

VANCOCINE voie parentérale
vancomycine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Antibiotiques glycopeptidiques

VANIQA ®
éflornithine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Crème à 11,5 % (blanche à blanc cassé) *:* Tube de 30 g.

COMPOSITION *p tube*

Éflornithine (DCI) chlorhydrate monohydraté exprimé en éflornithine	3,45 g

Excipients : alcool cétostéarylique, éther cétostéarylique de macrogol, diméticone, glycéryl stéarate, macrogol stéarate, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), paraffine liquide, phénoxyéthanol, parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée, alcool stéarylique, hydroxyde de sodium (E524)(ajustement du pH).
Excipients à effet notoire : chaque gramme de crème contient 47,2 mg d'alcool cétostéarylique, 14,2 mg d'alcool stéarylique, 0,8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,32 mg de parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hirsutisme facial de la femme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Vaniqa crème doit être appliquée deux fois par jour sur la zone à traiter, à au moins huit heures d'intervalle.
L'efficacité du produit n'a été démontrée que pour les zones concernées du visage et du dessous du menton. L'application doit être limitée à ces zones. La quantité maximale appliquée bien tolérée lors des essais cliniques a été de 30 g par mois.
Une amélioration peut être visible dans les 8 semaines suivant le début du traitement. La poursuite du traitement peut induire une amélioration supplémentaire et est nécessaire au maintien des effets bénéfiques.
Un retour à la situation initiale avant traitement pourrait avoir lieu dans les 8 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.
Le traitement doit être arrêté si aucun effet bénéfique n'est apparu dans les 4 mois suivant le début du traitement.
En complément de l'application de Vaniqa, les patientes peuvent devoir continuer à enlever leurs poils (par exemple par rasage ou par épilation). Dans ce cas, la crème ne doit pas être appliquée dans les 5 minutes suivant le rasage ou l'épilation ; en effet, dans le cas contraire, une réaction de picotement ou de brûlure plus intense pourrait se produire.

Population particulière :
Sujet âgé (plus de 65 ans) :
Aucun ajustement n'est nécessaire.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Vaniqa chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour soutenir l'utilisation dans ce groupe d'âge.
Insuffisant hépatique/rénal :
L'efficacité et la sécurité d'emploi de Vaniqa n'ont pas été établies chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique/rénale. Vaniqa doit être prescrit avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, sa sécurité d'emploi n'ayant pas été étudiée dans cette population. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Une fine couche de crème doit être appliquée sur les zones à traiter, propres et sèches. Faire pénétrer complètement la crème. Le médicament doit être appliqué de telle sorte qu'il ne reste pas de traces visibles sur la zone traitée après gommage. Se laver les mains après avoir appliqué ce médicament. Pour une efficacité maximale, la zone traitée ne doit pas être nettoyée dans les 4 heures suivant l'application. Le maquillage (ainsi que les écrans solaires) peut être appliqué sur les zones traitées, cinq minutes après le traitement.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'hyperpilosité peut résulter de troubles graves sous-jacents (par exemple : syndrome des ovaires polykystiques, tumeur secrétant des androgènes) ou de la prise de certaines substances actives (par exemple : la ciclosporine, les glucocorticoïdes, le minoxidil, le phénobarbital, la phénytoïne, les traitements substitutifs hormonaux à base d'œstrogène et d'androgène combinés). Ces facteurs doivent être considérés dans la prise en charge médicale globale des patientes auxquelles Vaniqa pourrait être prescrit.
Vaniqa est uniquement destiné à la voie cutanée. Tout contact avec les yeux ou les muqueuses (nasales ou buccales) est à éviter. Des sensations de piqûres ou de brûlure peuvent apparaître transitoirement lorsque la crème est appliquée sur de la peau écorchée ou lésée. Si une réaction d'irritation cutanée ou d'intolérance se développe, la fréquence des applications doit être réduite temporairement à une application par jour. Si l'irritation persiste, le traitement doit être arrêté et le médecin doit être consulté.
Il est recommandé de se laver les mains après l'application.
La sécurité d'emploi de Vaniqa n'ayant pas été étudiée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère, la prescription de Vaniqa chez ces patientes doit faire l'objet d'une attention particulière.
Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique et de l'alcool stéarylique pouvant entraîner des réactions cutanées locales (comme, par exemple, une dermatite de contact) ainsi que du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques (d'apparition tardive éventuellement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données issues d'un nombre limité de grossesses (22) exposées durant les essais cliniques ne permettent pas de mettre en évidence que le traitement par Vaniqa ait pu avoir un effet indésirable chez la mère ou le fœtus. Parmi les 22 grossesses survenues durant les essais cliniques, 19 l'ont été chez des patientes utilisant Vaniqa. Ces 19 grossesses ont donné lieu à 9 naissances d'enfants en bonne santé, 5 interruptions volontaires de grossesse, 4 avortements spontanés et 1 cas de malformation congénitale (trisomie 21 né d'une mère de 35 ans). A ce jour, aucune autre donnée d'épidémiologie pertinente n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.
En conséquence, les femmes qui sont enceintes ou qui souhaitent le devenir, doivent utiliser une autre méthode pour traiter leur problème.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'éflornithine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas utiliser Vaniqa durant la période d'allaitement.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vaniqa n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables cutanés rapportés ont été d'intensité légère, et ont disparu sans qu'il ait été nécessaire d'arrêter le traitement par Vaniqa ou d'instaurer un traitement particulier.
La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée a été l'acné qui était généralement légère. Dans les groupes ayant reçu de l'excipient durant les essais (n = 596), l'acné a été observée à l'inclusion chez 41 % des patientes ; 7 % des patientes traitées par Vaniqa et 8 % des patientes traitées par l'excipient ont vu une aggravation de leur état. Pour celles qui n'avaient pas d'acné au départ, un pourcentage équivalent d'acné (14 %) a été observé après traitement par Vaniqa ou l'excipient.
La liste suivante montre la fréquence des effets indésirables cutanés apparus dans les essais cliniques, selon la convention MedDRA. Les conventions MedDRA classent leur fréquence en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ou de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles, en y incluant les rapports isolés). Il est à noter que plus de 1350 patientes ont été traitées par Vaniqa dans ces essais pendant 6 à 12 mois, alors que seulement un peu plus de 200 patientes étaient traitées par l'excipient pendant 6 mois. La plupart des effets ont été rapportés à une fréquence similaire dans les groupes Vaniqa et excipient. Les effets cutanés de type sensations de brûlure, de piqûres, picotements, rash et érythème ont été rapportés à une fréquence plus importante dans le groupe Vaniqa que dans le groupe excipient, effets marqués par : (*).
Selon la convention MedDRA, la fréquence des effets indésirables cutanés observés dans le groupe Vaniqa lors des essais cliniques :

Effets sur la peau et les tissus sous-cutanés :
- Très fréquent : acné.
- Fréquent : pseudo-folliculite, alopécie, sensation de piqûres(*), de brûlure sur la peau(*), sécheresse cutanée, prurit, érythème(*), picotements cutanés(*), irritation cutanée, rash(*), folliculite.
- Peu fréquent : poil incarné, œdème de la face, dermatite, œdème de la bouche, rash papulaire, saignements cutanés, herpès, eczéma, chéilite, furonculose, dermatite de contact, anomalie de la structure des cheveux, croissance anormale des cheveux, hypopigmentation, flush, lèvres insensibles, douleurs cutanées.
- Rare : rosacée, dermatite séborrhéique, tumeur de la peau, rash maculopapillaire, kyste cutané, rash vésiculobulleux, troubles cutanés, hirsutisme, peau tendue.

Population pédiatrique :
Les effets indésirables observés chez les adolescentes sont identiques à ceux des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Étant donné que la pénétration par voie cutanée de l'éflornithine est minime (cf Pharmacocinétique), une surdose est hautement improbable. Cependant, en cas d'application cutanée de très forte dose ou d'ingestion accidentelle, on devra prêter attention à la survenue des mêmes effets que ceux observés lors de l'administration intraveineuse de doses thérapeutiques d'éflornithine (400 mg/kg/j soit environ 24 g/j) dans le traitement des infections à *Trypanosoma brucei gambiense* (maladie du sommeil) : chute des cheveux, œdème de la face, épilepsie, diminution de l'acuité auditive, troubles gastro-intestinaux, perte d'appétit, maux de tête, faiblesse, vertiges, anémie, thrombocytopénie et leucopénie.
L'apparition de symptômes de surdosage doit conduire à l'arrêt du médicament.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques (code ATC : D11AX16).
Mécanisme d'action :
L'éflornithine inhibe de façon irréversible l'ornithine décarboxylase, enzyme participant à la production du poil par le follicule pileux. Il a été démontré que Vaniqa réduit la croissance du poil.
Efficacité et sécurité cliniques :
La sécurité et l'efficacité de Vaniqa ont été évaluées lors de deux essais en double aveugle, randomisés, versus l'excipient, chez 596 femmes ayant une peau de type I à VI (395 dans le groupe Vaniqa, 201 dans le groupe excipient), traitées jusqu'à 24 semaines. Les médecins ont évalué le changement par rapport à l'inclusion sur une échelle à 4 niveaux, 48 heures après que les femmes se soient rasées la zone traitée des territoires atteints du visage et du dessous du menton, sur des paramètres tels que longueur et densité des poils, assombrissement de la peau associé à la présence du poil terminal. L'amélioration a pu être perceptible dès la 8e semaine après l'instauration du traitement.
Les résultats combinés des deux essais sont présentés ci-après :

Résultat*	Vaniqa 11,5 % crème	Excipient
Claire/presque claire	6 %	0 %
Amélioration prononcée	29 %	9 %
Amélioration	35 %	33 %
Pas d'amélioration/pire	30 %	58 %

* En fin de traitement (semaine 24). Pour les patientes qui sont sorties en cours d'essai, la dernière observation a été ramenée à la semaine 24.
Une amélioration statistiquement significative ($p \leqslant 0,001$) a été observée pour le groupe Vaniqa versus le groupe excipient, dans chacune des études, en tenant compte des réponses « claire/presque claire » et « amélioration prononcée ». Ces améliorations correspondent à une diminution de l'assombrissement de la peau associée à la présence du poil terminal. Une analyse en sous-groupe a mis en évidence une différence dans le succès du traitement : 39 % des femmes blanches et 27 % des autres femmes ont présenté une amélioration prononcée ou plus marquée (claire/presque claire). Cette analyse en sous-groupe montre également que 29 % des femmes obèses (IMC $\geqslant$ 30) et 43 % des femmes de poids normal (IMC < 30) présentent une amélioration sensible ou plus marquée.
Environ 12 % des femmes incluses dans les essais cliniques étaient ménopausées. Chez celles-ci, une amélioration significative ($p < 0,001$) a été apportée par le traitement versus l'excipient. L'auto-évaluation réalisée par les patientes a montré une diminution significative de la gêne psychologique due à leur état, appréciée par des échelles visuelles analogiques à 6 questions. Vaniqa a réduit significativement la gêne ressentie par les patientes à l'égard de leur hirsutisme facial et à l'égard du temps passé à s'épiler, à le traiter ou à le cacher. Dans différentes situations sociales et professionnelles, le confort des patientes a également été amélioré.
L'auto-évaluation des patientes a confirmé les observations des médecins concernant l'efficacité. Ces différences détectables par les patientes ont été observées 8 semaines après le début du traitement. Le retour à la situation de départ s'est effectué dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le taux de pénétration de l'éflornithine après application chez la femme de Vaniqa sur la peau rasée du visage est de 0,8 %.
La demi-vie plasmatique de l'éflornithine, à l'état d'équilibre, est d'environ 8 heures. L'état d'équilibre est atteint en quatre jours. Les concentrations maximales et minimales sont, à l'état d'équilibre, respectivement de l'ordre de 10 ng/ml et 5 ng/ml. L'$AUC_{12\ heures}$, à l'état d'équilibre, est 92,5 ng.h/ml.
Selon les données actuelles, l'éflornithine n'est pas métabolisée. Elle est éliminée principalement par les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques de toxicité après administration réitérée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène incluant une étude de photocancérogenèse chez les souris ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme.
Lors d'une étude de fertilité réalisée après application cutanée chez le rat, aucun effet sur la fertilité n'a été observé pour des doses jusqu'à 180 fois la dose appliquée chez l'homme.
Après application cutanée lors des études de tératogenèse chez le rat et le lapin de doses jusqu'à 180 fois et de 36 fois celles appliquées chez l'homme, il n'est apparu aucun effet tératogène. Des doses supérieures ont entraîné une toxicité fœtale ou maternelle sans apparition d'effet tératogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Durée de conservation après la 1re ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/01/173/003 ; CIP 3400935670038 (RCP rév 05.04.17).
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Almirall SA, Ronda General Mitre, 151, 08022 Barcelona, Espagne.

ALMIRALL SAS
1, bd Victor. 75015 Paris
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com

VAQTA ®
vaccin de l'hépatite A, inactivé, adsorbé

FORMES/PRÉSENTATIONS
Suspension injectable IM à 50 U/1 mL (blanche, légèrement opaque) *:* Seringue préremplie de 1 mL + 2 aiguilles, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose**
Virus de l'hépatite A (souche CR 326F) (inactivé)(1)(2) .... 50 U(3)
Excipients : borate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
* Une dose = 1 mL.
(1) Produit sur fibroblastes diploïdes humains MRC-5.
(2) Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,45 mg Al^{3+}).
(3) Unités mesurées selon la méthode interne au fabricant : Merck Sharp & Dohme Corp.

DC INDICATIONS
Vaqta 50 U/1 mL est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A. Vaqta 50 U/1 mL est recommandé chez les adultes sains à partir de 18 ans qui ont un risque de contracter ou de propager l'infection, ou qui, en cas d'infection, feraient une maladie menaçant le pronostic vital (par exemple : patients séropositifs vis-à-vis du VIH ou patients atteints d'hépatite C avec atteinte hépatique diagnostiquée).
Vaqta doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.
Pour obtenir une réponse optimale en anticorps, la première dose doit être administrée au moins 2 semaines, de préférence 4 semaines, avant l'exposition attendue au virus de l'hépatite A.
Vaqta ne protège pas contre les hépatites dues à des agents infectieux autres que le virus de l'hépatite A.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La vaccination complète comporte une injection suivie d'une injection de rappel, selon le schéma suivant :
Primovaccination :
Les adultes (18 ans et plus) doivent recevoir une dose de 1 mL (50 U) de vaccin à la date choisie.
Rappel :
Les adultes (18 ans et plus), ayant reçu une première dose, doivent recevoir une dose de rappel de 1 mL (50 U) 6 à 18 mois après la première dose.
Les anticorps du virus de l'hépatite A (anti-VHA) persistent au moins 6 ans après la deuxième dose (dose de rappel). Sur la base de modélisations mathématiques, les anticorps persisteraient au moins 25 ans (cf Pharmacodynamie).
Interchangeabilité de la dose de rappel :
Chez les sujets ayant reçu une première injection d'un autre vaccin inactivé contre l'hépatite A, Vaqta peut être administré en dose de rappel, 6 à 12 mois plus tard (cf Pharmacodynamie également).
Adultes séropositifs vis-à-vis du VIH :
Les adultes séropositifs vis-à-vis du VIH devraient recevoir une seule dose de 1,0 mL (50 U) à la date choisie, suivie d'une dose de rappel de 1,0 mL (50 U) 6 mois plus tard.
Population pédiatrique :
Une présentation pédiatrique est disponible pour les enfants et les adolescents. Pour plus d'informations, consultez le résumé des caractéristiques produits de Vaqta 25 U/0,5 mL.
MODE D'ADMINISTRATION :
Vaqta doit être injecté par voie **intramusculaire** dans la région deltoïdienne. Le vaccin ne doit pas être administré par voie intradermique, cette voie d'administration ne permettant pas d'obtenir une réponse optimale.
Chez les sujets à risque d'hémorragie lors d'une injection intramusculaire (par exemple, les hémophiles), ce vaccin peut être administré par voie sous-cutanée (cf Pharmacodynamie).
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédent d'hypersensibilité à l'une des substances actives, à l'un des excipients listés en rubrique Composition, à la néomycine ou au formaldéhyde (qui peuvent être présents à l'état de traces résiduelles, cf Composition, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La vaccination doit être différée en cas d'infections fébriles sévères.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Les sujets qui présentent des symptômes évoquant une hypersensibilité après une injection de Vaqta ne doivent pas recevoir d'autres injections du vaccin. Ce vaccin peut contenir des traces de néomycine et de formaldéhyde, qui sont utilisés au cours du procédé fabrication (cf Composition, Contre-indications).
Vaqta ne doit pas être administré par voie intravasculaire.
Faites attention lors de la vaccination des personnes sensibles au latex car le bouchon piston et le capuchon de la seringue contiennent du latex naturel pouvant causer des réactions allergiques.
Avant toute décision de vaccination, les anticorps anti-VHA devront être recherchés chez les sujets ayant pu être en contact avec le virus de l'hépatite A précédemment, tels que ceux ayant grandi dans des zones de haute endémie et/ou avec des antécédents d'ictère.
Vaqta ne protège pas immédiatement contre l'hépatite A, les anticorps n'étant détectables que 2 à 4 semaines après la vaccination.
Vaqta ne protège pas contre les hépatites dues à des agents infectieux autres que le virus de l'hépatite A.
Étant donné la longue période d'incubation de l'hépatite A (20 à 50 jours environ), il est possible qu'une infection latente par le virus de l'hépatite A existe au moment de l'administration du vaccin. Le vaccin peut ne pas prévenir l'hépatite A chez ces sujets.
Comme lors de toute vaccination, il convient de disposer de traitements adéquats, notamment d'adrénaline, pour une utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.
Vaqta peut être administré par voie sous-cutanée lorsque cela est justifié cliniquement (par exemple : personnes ayant des troubles de la coagulation à risque d'hémorragie) bien que la cinétique de séroconversion soit plus lente lors de la première injection sous-cutanée de Vaqta comparée aux données historiques d'administration intramusculaire.
Comme pour tout vaccin, la vaccination par Vaqta peut ne pas entraîner de réponse protectrice chez certains sujets.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Chez les sujets atteints de tumeur maligne, ou recevant un traitement immunosuppresseur, ou présentant une autre immunodéficience, la réponse immunitaire après administration de Vaqta peut ne pas être obtenue.
Exposition récente connue ou supposée au virus de l'hépatite A (VHA)/Voyage impromptu en zone d'endémie :
Utilisation avec des immunoglobulines :
Chez les sujets qui nécessitent une prophylaxie en post-exposition ou une protection à la fois immédiate et à long terme (ex : voyageurs partant dans des zones endémiques de façon impromptue), Vaqta peut être administré en même temps que des immunoglobulines si celles-ci sont disponibles, en utilisant des sites d'injection différents et des seringues différentes. Cependant, le titre d'anticorps obtenu sera probablement moins élevé que lors de l'administration du vaccin seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas établie.
Utilisation avec d'autres vaccins :
Vaqta peut être administré simultanément avec un vaccin contre la fièvre jaune et un vaccin typhoïdique polyosidique, en des sites d'injection séparés (cf Pharmacodynamie). Aucune donnée chez les sujets âgés de 18 ans et plus n'est disponible. Cependant, des études chez les enfants âgés de 12 à 23 mois ont montré que Vaqta pouvait être administré de façon concomitante avec les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent et le vaccin poliomyélitique inactivé. Les données d'immunogénicité sont insuffisantes pour permettre l'administration concomitante de Vaqta avec le vaccin DTaP (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire).
Les études d'association, autres que celles effectuées avec un vaccin contre la fièvre jaune et un vaccin typhoïdique polyosidique, ne sont pas encore disponibles. Cependant on ne doit pas s'attendre à des interactions avec d'autres vaccins s'ils sont administrés en des sites d'injection différents.
Quand l'administration concomitante avec d'autres vaccins est nécessaire, Vaqta ne doit pas être mélangé à ces vaccins dans la même seringue et les sites d'injection doivent être différents.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
L'effet de Vaqta sur la capacité de reproduction et sur le développement fœtal quand il est administré à la femme enceinte n'est pas connu. Vaqta ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite A. Le médecin jugera si le bénéfice apporté par la vaccination l'emporte sur les risques éventuels encourus par le fœtus.
ALLAITEMENT :
On ignore si Vaqta est excrété dans le lait maternel. L'effet de Vaqta chez les nourrissons de femmes vaccinées lorsqu'elles allaitent n'a pas été étudié. En conséquence, Vaqta doit être utilisé avec précaution chez la femme qui allaite.
FERTILITÉ :
L'effet de Vaqta sur la fertilité n'a pas été évalué.
Aucune étude sur la reproduction animale n'a été conduite avec Vaqta.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été effectuée.
Cependant, il est attendu que Vaqta n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de tolérance :
Dans des études cliniques incluant 1529 adultes en bonne santé ayant reçu une dose ou plus de vaccin hépatite A, les sujets ont été suivis pour une élévation de température et les réactions locales pendant une période postvaccinale de 5 jours ; les événements indésirables systémiques incluant la fièvre ont été suivis pendant une période postvaccinale de 14 jours. Les réactions au site d'injection, généralement modérées et transitoires, ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.
Étude de tolérance après commercialisation :
Dans une étude de tolérance après commercialisation, un total de 29 587 sujets âgés de 18 ans et plus a reçu 1 ou 2 doses de Vaqta. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave lié au vaccin identifié. Il n'y a eu aucun effet indésirable non grave lié au vaccin ayant entraîné une consultation médicale à l'exception de diarrhées/gastroentérites chez les adultes à un taux de 0,5 %.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés comme liés au vaccin, dans les études cliniques, les études de tolérance après commercialisation et les effets indésirables rapportés spontanément après utilisation du vaccin commercialisé.
Les effets indésirables sont classés par catégorie de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système organe	
Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pharyngite, infection respiratoire haute
Rare	Bronchite, gastroentérite infectieuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie
Indéterminée	Thrombocytopénie(2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Anorexie
Affections psychiatriques	
Rare	Apathie, insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésie
Rare	Somnolence, migraine, tremblements
Indéterminée	Syndrome de Guillain-Barré(2)
Affections oculaires	
Rare	Démangeaisons des yeux, photophobie, larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Douleur auriculaire
Rare	Vertige
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Congestion respiratoire, congestion nasale, toux
Rare	Œdème pharyngé, affections des sinus
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, diarrhées/gastroentérite[1], flatulences, vomissements
Rare	Sécheresse buccale, ulcère buccal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, urticaire, érythème
Rare	Sueur nocturne, rash, affection cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur du bras ayant reçu l'injection
Peu fréquent	Myalgie, raideur, douleur des épaules, douleur musculosquelettique, douleur dorsale, arthralgie, douleur des jambes, douleur du cou, faiblesse musculaire
Rare	Crampes musculaires, douleur des coudes, des hanches, des mâchoires, spasmes
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Trouble des menstruations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Sensibilité au site d'injection, douleur, chaleur, gonflement, érythème
Fréquent	Asthénie/fatigue, fièvre (température orale ⩾ 38,3 °C), ecchymose au site d'injection, douleur/endolorissement
Peu fréquent	Prurit au site d'injection, raideur/sensation de compression, douleur, hématome au site d'injection, frissons, douleur abdominale, malaise, induration et engourdissement au site d'injection, sensation de froid, maladie pseudo-grippale
Rare	Brûlure au site d'injection, induration (⩽ 2,5 cm), contractions musculaires, rash, distension abdominale, douleur au thorax, douleur des flancs, irritabilité

(1) Étude de tolérance après commercialisation.

(2) Événements indésirables observés après la mise sur le marché.

Description de certains effets indésirables :
Comme pour tous les vaccins, des réactions allergiques peuvent se produire, allant, dans de rares cas, jusqu'au choc allergique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On ne dispose pas de donnée concernant le surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vaccins viraux, hépatite A, inactivés, virus entier. Code ATC : J07BC02.
Vaqta contient du virus de l'hépatite A inactivé provenant d'une souche originellement issue, par passage en série, d'une souche atténuée connue. Le virus est cultivé, récolté, hautement purifié, inactivé par le formol, puis adsorbé sur du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Mécanisme d'action :
Le vaccin de l'hépatite A provoque la circulation d'anticorps neutralisants le virus de l'hépatite A suffisants pour conférer une protection contre le virus.
Dans les limites des méthodes actuellement utilisées, une dose de 50 Unités de Vaqta contient moins de 0,1 µg de protéine non virale, moins de 4 x 10^{-6} µg d'ADN, moins de 10^{-4} µg d'albumine bovine et moins de 0,8 µg de formaldéhyde. Les autres résidus chimiques du procédé de fabrication sont à des taux inférieurs à 10 parties par million (ppm).

Efficacité et sécurité clinique :
Les essais cliniques ont montré des taux de séroconversion de 95 % chez les adultes, 4 semaines après la dose de primovaccination. Chez les sujets de plus de 60 ans, le taux de séroconversion était de 88 % (n = 64) 4 semaines après la dose de primovaccination.
Chez les adultes, il a été montré que la séroconversion persiste jusqu'à 18 mois après une seule dose de 50 U. La persistance d'une mémoire immunitaire a été démontrée grâce à l'obtention d'une réponse anamnestique en anticorps substantielle suite à l'administration d'une dose de rappel de 50 U, 6 à 18 mois après la primovaccination chez l'adulte. Les données sur les sujets de plus de 60 ans sont limitées.
Persistance des anticorps :
Les études effectuées sur des adultes sains (de 18 à 41 ans) ayant reçu une dose initiale de Vaqta de 50 U à J0 et une seconde dose de 50 U 6 mois plus tard ont montré, à ce jour, que la réponse en anticorps persistait au moins 6 ans. Après une baisse initiale les 2 premières années, la Moyenne Géométrique des Titres reste stable lors de la période suivante allant de 2 à 6 ans.
Les données disponibles provenant d'études à long terme jusqu'à 10 ans sur la persistance des anticorps anti-VHA après 2 doses de Vaqta, chez des sujets de moins de 41 ans en bonne santé et immunocompétents, permettent de prédire que sur la base des modélisations mathématiques, au moins 99 % des sujets resteront séropositifs (⩾ 10 mUI anti-VHA/mL) au moins 25 ans après la vaccination.
Sur la base de cette analyse, une vaccination supplémentaire, après la primo-vaccination complète avec 2 doses, ne semble pas être nécessaire. Toutefois, les décisions concernant une vaccination supplémentaire doivent être fondées sur le bénéfice-risque pour l'individu.
Interchangeabilité de la dose de rappel :
Dans une étude clinique portant sur 537 adultes sains âgés de 18 à 83 ans, on a comparé la réponse immunitaire obtenue après une dose de rappel de Vaqta à celle obtenue après une dose d'un vaccin hépatite A inactivé comparable, administrée 6 ou 12 mois après la première dose du vaccin comparateur. La réponse immunitaire observée avec Vaqta était équivalente à celle observée avec le vaccin comparateur. L'administration de Vaqta comme dose de rappel a été généralement bien tolérée (cf Posologie/Mode d'administration).
Administration concomitante avec des immunoglobulines :
L'administration concomitante chez des sujets sains (âgés de 18 à 39 ans) de 50 Unités de Vaqta avec 0,06 mL/kg d'immunoglobulines a été évaluée au cours d'un essai clinique. Le taux de séroconversion 24 semaines après la dose de primovaccination était plus élevé dans le groupe des sujets vaccinés seuls (97 %) que dans le groupe des sujets recevant le vaccin et les immunoglobulines (92 %, p = 0,050). Toutefois, ce taux atteignait 100 % dans les 2 groupes 1 mois après la dose de rappel.
Utilisation concomitante avec d'autres vaccins :
Une étude clinique contrôlée, randomisée, a été conduite sur 240 adultes sains âgés de 18 à 54 ans, qui ont reçu :
- soit Vaqta et un vaccin typhoïdique polyosidique inactivé ainsi qu'un vaccin contre la fièvre jaune simultanément en des sites d'injection séparés ;
- soit un vaccin typhoïdique polyosidique inactivé et un vaccin contre la fièvre jaune, simultanément, en deux sites d'injection séparés ;
- soit Vaqta seul.

Le taux de séroconversion (TSC) pour l'hépatite A, lorsque Vaqta, le vaccin typhoïdique polyosidique inactivé et le vaccin contre la fièvre jaune étaient administrés en même temps, était similaire à celui de Vaqta administré seul. Cependant, les Moyennes Géométriques des Titres (MGT) pour l'hépatite A étaient diminuées lorsque les 3 vaccins étaient administrés en même temps. Cliniquement, la réduction des MGT peut être considérée comme moins importante comparée au bénéfice de l'administration simultanée des 3 vaccins.
Les taux de réponse en anticorps pour la fièvre jaune et la typhoïde ont été équivalents, que les vaccins soient administrés en même temps, avec ou sans Vaqta. L'administration simultanée de ces 3 vaccins en des sites d'injection séparés a été généralement bien tolérée. L'addition de Vaqta à la pratique habituelle d'administration concomitante du vaccin typhoïdique polyosidique et du vaccin contre la fièvre jaune n'augmente pas le taux de réactions au point d'injection ou de réactions indésirables (cf Posologie/Mode d'administration).
Administration sous-cutanée :
Dans une étude clinique, Vaqta (50 U) a été administré par voie sous-cutanée à 114 adultes sains séronégatifs vis-à-vis du VHA. Quatre semaines après la première dose, le taux de séroconversion (TSC) était de 78 %, la MGT était de 21 mUI/mL. Vingt-quatre semaines après la première dose et juste avant la deuxième injection par voie sous-cutanée, le TSC était de 95 % et la MGT était de 153 mUI/mL. Quatre semaines après la deuxième administration, le TSC était de 100 % et la MGT était de 1564 mUI/mL : la MGT était de 2287 mUI/mL chez les sujets de moins de 30 ans, comparé à une MGT de 1122 mUI/mL chez les sujets de 30 ans et plus. La cinétique de séroconversion a été plus lente pour la première injection sous-cutanée de Vaqta comparée aux données historiques d'administration intramusculaire. Vingt-quatre semaines après la première administration sous-cutanée, le TSC était similaire aux données historiques à 4 semaines après une administration intramusculaire. Cependant, quatre semaines après la seconde administration par voie sous-cutanée, le TSC était similaire aux données historiques après la deuxième administration intramusculaire. L'administration de Vaqta en sous-cutané a été généralement bien tolérée.
Administration aux adultes séropositifs vis-à-vis du VIH :
Dans une étude clinique, 180 sujets, 60 adultes VIH-séropositifs (de 20 à 45 ans) et 90 adultes VIH-séronégatifs (de 21 à 53 ans) ont reçu du Vaqta (50 U) et 30 adultes VIH-séropositifs (de 22 à 45 ans) ont reçu un placebo. Quatre semaines après la première dose de Vaqta, le TSC était de 61 % pour les adultes VIH-séropositifs et 90 % pour les adultes VIH-séronégatifs. Vingt-huit semaines après la première dose de Vaqta (4 semaines après la deuxième dose), le TSC était satisfaisant dans tous les groupes : 94 % (MGT à 1060 mUI/mL) pour les adultes VIH-séropositifs et 100 % (MGT à 3602 mUI/mL) chez les adultes VIH-séronégatifs.
De plus, dans le groupe VIH-séropositif recevant du Vaqta, le TSC était de 100 % (MGT à 1959 mUI/mL) chez les sujets dont les CD4 sont ⩾ 300 cellules/mm^3 ; et de 87 % (MGT à 517 mUI/mL) chez les sujets avec un taux de CD4 < 300 cellules/mm^3. Il n'y a pas eu de séroconversion après 2 doses de vaccin chez trois adultes VIH-séropositifs ayant un taux de CD4 < 100 cellules/mm^3. La cinétique de la réponse immunitaire a été plus lente dans le groupe VIH-séropositif comparé au groupe VIH-séronégatif. Chez les adultes VIH-séropositifs, l'administration de Vaqta n'a pas semblé affecter le taux de CD4 et la charge en ARN du virus de l'immunodéficience humaine.
Étude de tolérance après commercialisation :
Dans une étude de tolérance après commercialisation, conduite aux États-Unis dans une grande organisation de santé, un total de 29 587 individus âgés de 18 ans et plus a reçu 1 ou 2 doses de Vaqta. La tolérance a été suivie par la revue des informations médicales recueillies au niveau des urgences, des visites médicales, des hospitalisations et des décès. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave, lié au vaccin, identifié parmi les 29 587 sujets dans cette étude. Il n'y a eu aucun événement indésirable non grave, lié au vaccin, ayant entraîné une consultation médicale, à l'exception des diarrhées et gastro-entérites chez l'adulte à un taux de 0,5 %. Il n'y a pas eu d'événement indésirable identifié, lié au vaccin, qui n'avait déjà été rapporté au cours des études cliniques précédentes avec Vaqta.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données de sécurité précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler car la congélation détruit l'activité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le vaccin doit être utilisé tel quel ; aucune reconstitution n'est nécessaire.
Tout médicament pour usage parentéral doit être contrôlé par un examen visuel avant son administration : il ne doit ni contenir d'éléments étrangers, ni avoir changé de couleur. Après agitation, Vaqta se présente sous la forme d'une suspension blanche légèrement opaque.
Agiter de façon énergique avant d'utiliser le produit, afin de maintenir le vaccin en suspension. Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles à usage unique pour chaque patient, afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un patient à l'autre.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938309959 (1997, RCP rév 18.09.17).
Prix : 23,51 € (1 seringue préremplie de 1 mL).
Remb Séc soc à 65 % et Collect pour les populations suivantes :
- patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques) ;
- patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues aux virus de l'hépatite B et C.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance,
Réclamations qualité, Qualité de l'information
et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

VARILRIX

Voir :

VACCIN VARILRIX

VARIQUEL ®

terlipressine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 0,2 mg/ml (aqueuse, limpide et incolore) : Flacons de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	*p flacon*
Terlipressine (DCI) acétate	1 mg

(soit en terlipressine : 0,85 mg/fl)
Excipients : acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau pour préparations injectables.
pH : 5,7-6,3.
Osmolarité : 270-330 mOsm/L.
Chaque mL contient 0,2 mg d'acétate de terlipressine, correspondant à 0,17 mg de terlipressine.

DC INDICATIONS

Traitement des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :
Adultes :
Dose initiale :
La dose initiale recommandée est de 1 à 2 mg d'acétate de terlipressine * (correspondant à 5 à 10 ml de solution) administré par injection intraveineuse sur un temps donné.
Selon le poids du patient, la dose peut être adaptée de la façon suivante :
- moins de 50 kg : 1 mg d'acétate de terlipressine (5 ml) ;
- entre 50 kg et 70 kg : 1,5 mg d'acétate de terlipressine (7,5 ml) ;
- plus de 70 kg : 2 mg d'acétate de terlipressine (10 ml).

Dose d'entretien :
Après l'injection initiale, la dose peut être diminuée à 1 mg d'acétate de terlipressine toutes les 4 à 6 heures.
En général, la dose journalière maximale de Variquel administrée est de 120 µg/kg de masse corporelle.
Le traitement ne doit pas dépasser 2 à 3 jours et doit être adapté à l'évolution de la maladie.
L'injection intraveineuse doit durer une minute.

* 1 à 2 mg d'acétate de terlipressine, correspondant à 0,85 à 1,7 mg de terlipressine.

Sujets âgés :
Variquel doit être utilisé avec précaution chez les patients de plus de 70 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, l'utilisation de Variquel n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Variquel doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.
Mode d'administration :
La terlipressine est indiquée dans le traitement d'urgence des hémorragies variqueuses œsophagiennes en l'attente d'un traitement endoscopique. En dehors de la situation d'urgence, l'administration de terlipressine pour la prise en charge des varices œsophagiennes est habituellement un traitement adjuvant à l'hémostase endoscopique.
Réservé à l'usage intraveineux. Inspecter visuellement avant administration. Ne pas utiliser Variquel en présence de particules ou de coloration/décoloration de la solution.
Avant administration du produit, prélever du flacon le volume nécessaire à l'aide d'une seringue.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Variquel doit être utilisé avec précaution et sous surveillance stricte des patients dans les cas suivants :
- choc septique,
- asthme, insuffisances respiratoires,
- hypertension artérielle non contrôlée,
- maladies vasculaires cérébrales ou périphériques,
- arythmies cardiaques,
- insuffisances coronariennes ou antécédent d'infarctus du myocarde,
- insuffisance rénale chronique,
- chez les patients de plus de 70 ans, l'expérience étant limitée dans cette population de patients,
- grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

A noter également que les patients hypovolémiques ont souvent des réactions cardiaques atypiques et une vasoconstriction accrue.
La terlipressine ayant un faible effet antidiurétique (seulement 3 % de l'effet antidiurétique de la vasopressine native), il convient de porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme électrolytique et de les surveiller pour une éventuelle hyponatrémie ou hypokaliémie.
En principe, l'utilisation de ce produit doit être confiée à la surveillance d'un spécialiste dans des unités permettant une surveillance continue du fonctionnement cardiovasculaire et des valeurs sanguines relatives à l'hématologie et aux électrolytes.
Dans des situations d'urgence qui nécessitent un traitement immédiat du patient avant son hospitalisation, les symptômes d'hypovolémie doivent être particulièrement bien évalués.
La terlipressine est sans effet sur les hémorragies artérielles.
Afin d'éviter les nécroses locales au point d'injection, ce produit doit être administré par voie intraveineuse stricte.
Nécrose de la peau :
Les données cliniques obtenues après mise sur le marché du produit ont révélé plusieurs cas d'ischémie et de nécrose cutanées sans relation avec le site d'injection (cf Effets indésirables). Les patients souffrant d'hypertension veineuse périphérique ou d'obésité morbide semblent plus enclins à cette réaction. Par conséquent, une attention toute particulière doit être portée lors de l'administration de terlipressine chez ce type de patients.

Torsades de pointes :

Les données issues d'essais cliniques et obtenues en post-AMM ont montré plusieurs cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires, y compris de « torsades de pointes » (cf Effets indésirables). Dans la plupart des cas, les patients présentaient des facteurs de prédisposition comme par exemple un allongement de l'intervalle QT à l'état basal, des anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) ou étaient sous traitement médicamenteux à effet concomitant sur l'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, une attention particulière est de rigueur lors de l'utilisation de la terlipressine chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, d'anomalies électrolytiques ou sous traitement concomitant susceptible de prolonger l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classes IA et III, l'érythromycine, certains antihistaminiques et certains antidépresseurs tricycliques, ou des substances pouvant être à l'origine d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie (comme certains diurétiques) (cf Interactions).

Excipients :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Populations spéciales :

Une attention particulière est de rigueur dans la prise en charge de l'enfant, de l'adolescent et du sujet âgé, du fait d'une expérience limitée et du manque de données d'efficacité et de tolérance relatives aux posologies à recommander dans ce type de populations.

DC INTERACTIONS

La terlipressine augmente l'effet hypotenseur des bêtabloquants non sélectifs dans la veine porte. La réduction du rythme et du débit cardiaques provoquée par le traitement peut être attribuée à l'inhibition réflexogène de l'activité du cœur à travers le nerf vagal en raison de l'augmentation de la pression artérielle. Un traitement concomitant avec des médicaments connus pour induire une bradycardie (par exemple propofol, sufentanil) peut provoquer une bradycardie sévère.

La terlipressine peut provoquer des arythmies ventriculaires y compris des torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Par conséquent, une attention toute particulière est de rigueur lors de l'utilisation de la terlipressine chez les patients prenant un traitement concomitant pouvant prolonger l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classes IA et III, l'érythromycine, certains antihistaminiques et certains antidépresseurs tricycliques, ou des substances pouvant être à l'origine d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie (comme certains diurétiques).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

L'utilisation de la terlipressine n'est pas recommandée pendant la grossesse car il a été montré qu'elle pouvait provoquer des contractions utérines, une pression intra-utérine accrue en début de grossesse et une diminution du flux sanguin utérin. La terlipressine peut avoir des effets nocifs sur la grossesse et le fœtus. Chez le lapin, des avortements spontanés et des malformations ont été rapportés suite à un traitement par la terlipressine (cf Sécurité préclinique).

Variquel ne doit donc être utilisé qu'en situation d'urgence vitale, déterminée au cas par cas, en particulier pendant le premier trimestre, lorsque les saignements ne peuvent pas être contrôlés par un traitement endoscopique.

Allaitement :

L'excrétion de la terlipressine dans le lait maternel n'est pas connue et n'a pas fait l'objet d'études chez l'animal. De fait, un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la terlipressine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le traitement des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes avec Variquel (1 mg et plus, par voie intraveineuse) peut avoir pour conséquence l'apparition des effets indésirables présentés dans le Tableau 1.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours d'un traitement des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes avec la terlipressine

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables (Termes préférentiels)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyponatrémie en l'absence de surveillance hydrique
Très rare	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Déclenchement d'un trouble convulsif
Très rare	Accident cérébral vasculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie ventriculaire et supra-ventriculaire, bradycardie, signes d'ischémie sur l'ECG
Peu fréquent	Angor, hausse importante de l'hypertension, plus particulièrement chez les patients souffrant déjà d'hypertension (en général, elle diminue spontanément), fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, douleurs thoraciques, infarctus du myocarde, surcharge hydrique avec œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, torsade de pointes
Très rare	Ischémie myocardique
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension, ischémie périphérique, vasoconstriction périphérique, pâleur faciale
Peu fréquent	Ischémie intestinale, cyanose périphérique, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Douleur dans la poitrine, bronchospasme, insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire
Rare	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Crampes abdominales transitoires, diarrhées transitoires
Peu fréquent	Nausées transitoires, vomissements transitoires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Pâleur
Peu fréquent	Lymphangite, nécrose cutanée sans lien avec le site d'administration
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Crampes abdominales (chez la femme)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Peu fréquent	Hypertonie utérine, ischémie utérine
Fréquence indéterminée	Contraction utérine, baisse du flux sanguin utérin
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Nécrose cutanée locale

Les données issues d'essais cliniques et obtenues après l'autorisation de mise sur le marché ont montré plusieurs cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires, y compris de « torsades de pointes » (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Des données cliniques obtenues après l'autorisation de mise sur le marché ont rapporté plusieurs cas d'ischémie et de nécrose cutanées sans relation avec le site d'injection (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose recommandée ne doit jamais être dépassée car le risque d'apparition d'effets indésirables circulatoires sévères est dose-dépendant.

Une crise d'hypertension artérielle aiguë, plus particulièrement chez les patients hypertendus, peut être contrôlée à l'aide d'un alpha-bloquant de type vasodilatateur, par exemple en administrant 150 microgrammes de clonidine par voie intraveineuse.

Une bradycardie nécessitant un traitement doit être traitée par de l'atropine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : préparations hormones systémiques, hormones de la post hypophyse, vasopressine et analogues, code ATC : H01BA04.

La terlipressine inhibe l'hypertension portale avec réduction simultanée de la circulation sanguine dans les vaisseaux portaux. La terlipressine permet la contraction des muscles lisses de l'œsophage avec la compression consécutive des varices œsophagiennes.

La terlipressine, pré-hormone inactive, libère lentement de la lysine-vasopressine bioactive. L'élimination métabolique se déroule concomitamment et dans une période de 4 à 6 heures. Par conséquent, les concentrations demeurent continuellement au-dessus de la concentration efficace minimale et en dessous des concentrations toxiques.

Les effets spécifiques de la terlipressine sont évalués de la façon suivante :

Système gastro-intestinal :

La terlipressine augmente la tonicité des cellules musculaires lisses vasculaires et extravasculaires. L'augmentation de la résistance vasculaire artérielle conduit à la diminution de l'hypervolémie splanchnique. La diminution de l'apport en sang artériel conduit à la diminution de la pression dans la circulation portale. Les muscles intestinaux se contractent parallèlement, ce qui augmente la motilité intestinale. La paroi musculaire de l'œsophage se contracte également, ce qui conduit à la fermeture des varices induites artificiellement.

Reins :

La terlipressine présente un effet antidiurétique équivalent à seulement 3 % de la vasopressine native. L'activité résiduelle n'a aucune signification clinique. La circulation sanguine rénale ne subit aucun effet significatif en condition normovolémique. La circulation sanguine rénale est toutefois accrue en cas d'hypovolémie.

Pression artérielle :

La terlipressine induit un effet hémodynamique lent qui dure 2 à 4 heures. La pression systolique et la pression diastolique augmentent modérément. Une augmentation plus significative de la pression sanguine a été observée chez les patients souffrant d'hypertension rénale et de sclérose générale des vaisseaux sanguins.

Cœur :

Aucune étude n'a mis en évidence d'effet cardiotoxique de la terlipressine même avec le dosage maximal. Il est possible d'observer des effets sur le cœur, comme une bradycardie, une arythmie, une insuffisance coronarienne, en raison de l'action réflexe ou de l'effet constrictif vasculaire direct de la terlipressine.

Utérus :

La terlipressine provoque une diminution significative du flux sanguin du myomètre et de l'endomètre.

Peau :

L'effet vasoconstricteur de la terlipressine provoque une diminution significative de la circulation sanguine de la peau. Toutes les études ont montré une pâleur évidente du visage et du corps.

En conclusion, les propriétés pharmacologiques principales de la terlipressine sont ses effets hémodynamiques et ses effets sur les muscles lisses. L'effet de centralisation en cas d'hypovolémie est un effet secondaire recherché chez les patients souffrant d'hémorragies par rupture des varices de l'œsophage.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après injection intraveineuse en bolus, l'élimination de la terlipressine suit une cinétique de second ordre. La demi-vie plasmatique calculée est de 8 à 12 minutes lors de la phase de distribution (0 à 40 minutes) et de 50 à 80 minutes lors de la phase d'élimination (40 à 180 minutes). La libération de lysine-vasopressine est maintenue pendant au moins 180 minutes. En raison du clivage des groupes glycyl provenant de la terlipressine, la lysine-vasopressine est lentement libérée et atteint des concentrations maximales après 120 minutes. L'urine contient seulement 1 % de la terlipressine injectée, ce qui indique un métabolisme presque complet par les endo- et exopeptidases du foie et des reins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité en administration unique ou répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été conduite avec la terlipressine. A des doses appropriées à l'Homme, les seuls effets observés chez les animaux sont ceux attribués à l'activité pharmacologique de la terlipressine.

Les effets indésirables observés lors des études sur les animaux susceptibles d'avoir une signification éventuelle en clinique sont les suivants :

En raison de son effet pharmacologique sur les muscles lisses, Variquel peut induire un avortement lors du premier trimestre de grossesse.

Une étude embryo-fœtale chez le rat n'a montré aucun effet indésirable de la terlipressine. Chez le lapin, des avortements, probablement liés à la toxicité maternelle, ont été rapportés et des anomalies de l'ossification ont été observées chez un petit nombre de fœtus, avec un cas isolé de palatoschisis décrit.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

À usage unique exclusivement. Tout produit non utilisé doit être éliminé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la santé publique.

AMM 3400958663598 (2014, RCP rév 24.01.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Alliance Pharmaceuticals Ltd, Avonbridge House, Bath Road, Chippenham, Wiltshire, SN15 2BB, Royaume-Uni.

ALLIANCE PHARMA FRANCE

35, rue d'Artois. 75008 Paris

Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12

E-mail : afrance@allianceph.com

VARIVAX ®

vaccin varicelleux vivant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (blanche à blanc cassé) *et solvant* (liquide clair, incolore) *pour suspension injectable :* Flacon de poudre + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie, avec 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.

COMPOSITION *p dose (0,5 mL *)*

Virus de la varicelle**

souche Oka/Merck (vivant,

atténué) .... ⩾ 1350 UFP***

Excipients : saccharose, gélatine hydrolysée, urée, chlorure de sodium, L-glutamate monosodique, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Ce vaccin peut contenir des traces de néomycine : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

* Après reconstitution.

** Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).

*** Unité formant plages.

DC INDICATIONS

Varivax est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention de la varicelle (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Varivax peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances telles que conformément au calendrier vaccinal national ou lors de situations épidémiques (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacodynamie).

Varivax peut aussi être administré aux sujets « réceptifs » exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination jusqu'à 5 jours après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Varivax doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

Sujets de moins de 9 mois :

Varivax ne doit pas être administré aux sujets de moins de 9 mois.

Sujets de 9 mois et plus :

Les sujets doivent recevoir deux doses de Varivax pour assurer une protection optimale contre la varicelle (cf Pharmacodynamie).

- Sujets entre 9 mois et 12 mois :
  Dans le cas où la vaccination est initiée entre 9 mois et 12 mois, une seconde dose est nécessaire et doit être administrée après un intervalle minimum de 3 mois (cf Pharmacodynamie).
- Sujets de 12 mois à 12 ans :
  Pour les sujets de 12 mois à 12 ans, un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre la première et la deuxième dose (cf Pharmacodynamie).
  Note : Les recommandations officielles applicables peuvent varier pour ce qui concerne le besoin d'une ou deux doses et l'intervalle entre les doses de vaccins contenant la valence varicelle.
  Les sujets âgés de 12 mois à 12 ans présentant une infection VIH asymptomatique [CDC classe 1] et ayant un pourcentage de lymphocytes T CD4+ ⩾ 25 %, doivent recevoir deux doses administrées à un intervalle de 12 semaines.
- Sujets de 13 ans et plus :
  Les sujets âgés de 13 ans et plus doivent recevoir deux doses administrées à un intervalle de 4 à 8 semaines. Si l'intervalle entre les doses excède 8 semaines, la deuxième dose doit être administrée le plus tôt possible (cf Pharmacodynamie).

Des données sur l'efficacité protectrice sont disponibles sur une période de 9 ans après la vaccination (cf Pharmacodynamie). Cependant, la nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Si Varivax doit être administré à des sujets séronégatifs vis-à-vis de la varicelle avant une période d'immunosuppression prévue ou possible (tels ceux en attente d'une transplantation d'organe et ceux en rémission d'une maladie maligne), le programme de vaccination devra tenir compte de l'intervalle après la deuxième dose pour que la protection maximale soit obtenue (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il n'existe pas de donnée concernant l'efficacité ou la réponse immunitaire à Varivax chez les personnes séronégatives âgées de plus de 65 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire (IM) ou par voie sous-cutanée (SC).

Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse chez les enfants

plus jeunes et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.
Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation.
Ne pas injecter par voie intravasculaire.
Précautions à prendre avant manipulation ou administration du produit : cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité à un vaccin contre la varicelle, à l'un des excipients, à la gélatine ou à la néomycine (qui peuvent être présentes à l'état de traces : cf Composition, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Dyscrasies sanguines (troubles de la crase), leucémie, lymphomes de tout type ou toute autre néoplasie maligne touchant le système lymphatique et sanguin.
- Les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes) (cf Effets indésirables).
- Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA, ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4+ < 25 % ; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ < 20 % ; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Les sujets ayant des antécédents familiaux de déficit immunitaire héréditaire ou congénital, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.
- Tuberculose active non traitée.
- Toute maladie avec de la fièvre > 38,5 °C ; une température inférieure ne constitue pas en elle-même une contre-indication à la vaccination.
- Grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance effectuée au cas où une réaction anaphylactique rare surviendrait après l'administration du vaccin.
Comme pour d'autres vaccins, des réactions d'hypersensibilité sont possibles, vis-à-vis de la substance active, mais également des excipients et des résidus présents à l'état de traces dans le vaccin, incluant : gélatine hydrolysée et néomycine (cf Composition).
Comme d'autres vaccins, Varivax peut ne pas protéger tous les sujets contre la maladie. Les essais cliniques ont estimé que l'efficacité se manifestait 6 semaines après une dose administrée chez les sujets âgés jusqu'à 12 ans, ou 6 semaines après la deuxième dose chez les sujets plus âgés (cf Pharmacodynamie).
La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (par exemple, sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique, déficits en complément).
Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (cf Contre-indications) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents, par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la varicelle en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de varicelle.
Les personnes vaccinées doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant 6 semaines après la vaccination (cf Interactions).
Transmission :
La transmission du virus vaccinal peut survenir dans de rares cas entre les sujets sains vaccinés développant ou non une éruption de type varicelle, et des sujets contacts tels que sujets sains « réceptifs », femmes enceintes et immunodéprimés (cf Effets indésirables).
Ainsi, les sujets vaccinés doivent éviter, dans la mesure du possible, d'avoir des contacts proches avec des sujets « réceptifs » à haut risque, pendant au moins 6 semaines suivant la vaccination.
S'il s'avère impossible au sujet vacciné d'éviter tout contact avec des sujets à haut risque, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal devra être évalué, avant de vacciner, par rapport au risque d'acquérir et de transmettre le virus sauvage de la varicelle (cf Effets indésirables).
Sont considérés comme sujets à haut risque :
- les sujets immunodéprimés (cf Contre-indications) ;
- les femmes enceintes sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative ;
- les nouveau-nés de mère sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Varivax ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin ou un autre médicament dans la même seringue. Les autres vaccins injectables ou médicaments doivent être administrés séparément et en des sites d'injection différents.
Administration concomitante avec d'autres vaccins :
Varivax a été administré à des enfants, de façon concomitante mais en un site d'injection séparé, avec un vaccin combiné rougeole/oreillons/rubéole, un vaccin conjugué Haemophilus influenzae type b, un vaccin hépatite B, un vaccin diphtérie/tétanos/coqueluche à germes entiers et un vaccin à virus polio oral. Il n'y a pas eu de différence clinique notable de la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes. Si le vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) n'est pas administré simultanément avec le vaccin à virus vivant rougeole/oreillons/rubéole, un intervalle de 1 mois entre deux vaccins à virus vivant doit être respecté.
L'administration simultanée de Varivax et des vaccins combinés tels que tétravalents, pentavalents ou hexavalents avec diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire (DTaP) n'a pas été évaluée.
La vaccination doit être reportée de 5 mois au moins après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines humaines normales ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle.
L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre le virus de la varicelle, y compris les immunoglobulines spécifiques de la varicelle ou d'autres immunoglobulines, durant le mois qui suit l'administration d'une dose de Varivax, peut diminuer la réponse immunitaire au vaccin et, ainsi, réduire son efficacité. Aussi, l'administration d'un de ces produits doit être évitée pendant 1 mois après l'administration d'une dose de Varivax, à moins que cela ne soit considéré comme essentiel.
Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines suivant la vaccination avec Varivax car des cas de syndrome de Reye ont été rapportés après prise de salicylés en cas de varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec Varivax.
Aucune étude n'a été conduite avec le vaccin chez la femme enceinte. Toutefois, aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la varicelle. On ne sait pas si Varivax peut provoquer des dommages chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la reproduction.
Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.
ALLAITEMENT :
En raison du risque théorique de transmission de la souche virale du vaccin de la mère à l'enfant, Varivax n'est généralement pas recommandé pour les femmes qui allaitent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La vaccination des femmes exposées n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou connues pour être séronégatives devra être évaluée au cas par cas.
FERTILITÉ :
Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec Varivax. Le potentiel de Varivax à altérer la fécondité n'a pas été évalué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Lors des essais cliniques, des formulations congelées et réfrigérées du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) ont été administrées à environ 17 000 sujets sains âgés de 12 mois et plus, et surveillés pendant 42 jours après chaque dose. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'événement indésirable en cas d'utilisation de Varivax chez les sujets séropositifs vis-à-vis de la varicelle. Le profil de tolérance du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) réfrigéré était en général similaire au profil de tolérance des formulations précédentes du vaccin.
Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo conduite chez 956 sujets sains âgés de 12 mois à 14 ans, dont 914 étaient séronégatifs vis-à-vis de la varicelle, les seuls événements indésirables observés, à un taux significativement supérieur chez les vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo, ont été douleur (26,7 % contre 18,1 %) et rougeur (5,7 % contre 2,4 %) au point d'injection, et éruption de type varicelle en dehors du point d'injection (2,2 % contre 0,2 %).
Au cours d'un essai clinique, 752 enfants ont reçu Varivax soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée. Le profil de tolérance général du vaccin administré par l'une ou l'autre des deux voies d'administration était comparable, bien que les réactions aux sites d'injection aient été moins fréquentes dans le groupe IM (20,9 %) par rapport au groupe SC (34,3 %).
Dans une étude après commercialisation avec le vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck), conduite pour évaluer sa tolérance à court terme (suivi de 30 ou 60 jours) chez environ 86 000 enfants âgés de 12 mois à 12 ans, et chez 3600 sujets âgés de 13 ans et plus, aucun événement indésirable grave relié au vaccin n'a été rapporté.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Études cliniques :
Dans les études cliniques au cours desquelles le lien de causalité a été évalué (5185 sujets), les événements indésirables suivants, reliés chronologiquement à la vaccination, ont été rapportés.
Les événements indésirables sont classés par catégories de fréquence utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).
- Sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans (une dose) :

Fréquence	Événements indésirables
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie, lymphadénite, thrombocytopénie
Troubles du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, somnolence
Rare	Apathie, nervosité, agitation, hypersomnie, rêves anormaux, changements émotionnels, démarche anormale, convulsions fébriles, tremblements
Troubles oculaires	
Peu fréquent	Conjonctivite
Rare	Conjonctivite aiguë, larmoiement, œdème de la paupière, irritation
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Rare	Otalgie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Peu fréquent	Toux, congestion nasale, congestion respiratoire, rhinorrhée
Rare	Sinusite, éternuement, congestion pulmonaire, épistaxis, rhinite, respiration sifflante (wheezing), bronchite, infection respiratoire, pneumonie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Infections et infestations	
Fréquent	Infection respiratoire haute
Peu fréquent	Grippe, gastro-entérite, otite, otite moyenne, pharyngite, varicelle, exanthème viral, infection virale
Rare	Infection, candidose, syndrome pseudogrippal, morsure/piqûre non venimeuse
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent	Diarrhée, vomissements
Rare	Douleur abdominale, nausée, flatulences, rectorragie, aphte
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Éruption, éruption de type rougeole/rubéole, éruption de type varicelle (réaction généralisée avec une médiane de 5 lésions)
Peu fréquent	Dermatite de contact, éruption au niveau de la couche-culotte, érythème, miliaire rouge, prurit, urticaire
Rare	Rougeur, vésicule, dermatite atopique, eczéma, acné, Herpes simplex, éruption de type urticaire, contusion, dermatite, éruption médicamenteuse, impétigo, infection de la peau, rougeole, coup de soleil
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Rare	Douleur musculosquelettique, myalgies, douleur de la hanche, de la jambe ou du cou, raideur
Troubles vasculaires	
Rare	Extravasation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Au site d'injection : érythème, éruption, douleur/sensibilité, tuméfaction et éruption de type varicelle (médiane à 2 lésions au site d'injection)
Peu fréquent	Asthénie/fatigue ; ecchymose, hématome, induration, éruption au site d'injection ; malaise
Rare	Eczéma, grosseur, chaleur, éruption de type urticaire, décoloration, inflammation, raideur, traumatisme, rugosité/sécheresse au site d'injection ; œdème/gonflement, douleur/sensibilité, sensation de chaleur, chaleur au toucher, hémorragie au point de ponction veineuse ; anomalie des lèvres
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Irritabilité
Peu fréquent	Pleurs, insomnie, troubles du sommeil

- Sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans (deux doses reçues à 3 mois ou plus d'intervalle) :
  Les événements indésirables graves suivants, chronologiquement associés à la vaccination, ont été rapportés chez les sujets âgés de 12 mois à 12 ans après l'administration du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) : diarrhées, convulsions fébriles, arthrite postinfectieuse, vomissements.
  Les fréquences des effets indésirables systémiques rapportés au cours des études cliniques après une seconde dose de Varivax étaient en général similaires ou plus basses qu'après la première dose. La fréquence des réactions au site d'injection (principalement érythème et gonflement) était plus élevée après la seconde dose (cf Pharmacodynamie pour la description de l'étude).
- Sujets sains âgés de 13 ans et plus (la majorité recevant 2 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle) :
  Le lien de causalité n'a pas été évalué chez les sujets âgés de 13 ans et plus, à l'exception des effets indésirables graves. Cependant, parmi les études cliniques (1648 sujets), les effets suivants ont été chronologiquement associés à la vaccination :

Fréquence	Événements indésirables
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Éruption de type varicelle (réaction généralisée avec une médiane de 5 lésions)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre (température prise par voie orale) ⩾ 37,7 °C ; érythème, douleur et gonflement au site d'injection
Fréquent	Éruption, prurit au site d'injection ; éruption de type varicelle au site d'injection (médiane à 2 lésions)
Peu fréquent	Ecchymose, hématome, induration, engourdissement, chaleur au site d'injection
Rare	Lourdeur, hyperpigmentation et raideur

Surveillance après commercialisation :
Les événements indésirables suivants ont été spontanément rapportés en relation chronologique avec la vaccination après la commercialisation de Varivax dans le monde :

Événements indésirables(1)	
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Anémie aplasique, thrombocytopénie (incluant purpura trombopénique idiopathique), lymphadénopathie
Troubles du système nerveux	Accident vasculaire cérébral, convulsions fébriles et non fébriles, syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, paralysie de Bell, ataxie(2), vertiges/sensation vertigineuse, paresthésie, méningite aseptique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pneumonie
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Syndrome de Stevens-Johnson ; érythème polymorphe ; purpura de Henoch-Schönlein ; infections bactériennes secondaires de la peau et des tissus mous, y compris impétigo et cellulite
Infections et infestations	Encéphalite(2), pharyngite, varicelle (souche vaccinale), pneumonie(2), zona(2)(3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritabilité
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie (incluant choc anaphylactique) et phénomènes liés tels qu'œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique ; anaphylaxie chez des sujets avec ou sans antécédents d'allergie
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements

(1) Comme ces événements indésirables ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou d'établir une relation causale avec le vaccin. Par conséquent, la fréquence de ces événements indésirables est classée comme « indéterminée ».
(2) Ces effets indésirables rapportés avec le vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) sont aussi rapportés lors d'une varicelle de type sauvage. Le suivi de pharmacovigilance (actif ou passif) n'indique pas d'augmentation du risque de survenue de ces événements indésirables suite à la vaccination, comparé à ce qui est observé au cours de la maladie (cf Pharmacodynamie et Études cliniques après commercialisation).
(3) Cf ci-dessous : Description des réactions secondaires sélectionnées.
Les éruptions postvaccinales de type varicelle dans lesquelles la souche Oka/Merck a été isolée étaient généralement bénignes (cf Pharmacodynamie).

Description des réactions secondaires sélectionnées :
Cas de zona dans les études cliniques :
Au cours des études cliniques, 12 cas de zona ont été rapportés sur 9543 sujets vaccinés âgés de 12 mois à 12 ans, lors d'un suivi rapporté à 84 414 personnes-années. L'incidence calculée représente donc au moins 14 cas pour 100 000 personnes-années après vaccination, comparé à 77 cas pour 100 000 personnes-années suite à une infection varicelle de type naturelle. Parmi 1652 sujets vaccinés âgés de 13 ans et plus, 2 cas de zona ont été rapportés. Les 14 cas rapportés lors des études cliniques étaient tous bénins et aucune séquelle n'a été rapportée.
Dans une autre étude clinique chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans, 2 cas de zona ont été rapportés dans le groupe recevant une dose de vaccin et aucun cas n'a été rapporté dans le groupe recevant deux doses. Les sujets ont été suivis durant les 10 années qui ont suivi la vaccination.
Des données de surveillance active chez des enfants vaccinés avec le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et suivis pendant 14 ans après la vaccination ont montré qu'il n'y avait pas d' augmentation de la fréquence du zona par rapport aux enfants ayant présenté la varicelle de type sauvage pendant la période prévaccinale. Cependant, l'effet à long terme du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) sur l'incidence du zona est inconnu à ce jour (cf Pharmacodynamie).
Transmission :
Sur la base de cas isolés rapportés lors de la surveillance après commercialisation, le virus vaccinal peut dans de rares cas être transmis à des personnes en contact avec une personne vaccinée développant ou non une éruption de type varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Utilisation concomitante du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) avec d'autres vaccins pédiatriques :
Lors de l'administration simultanée du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) avec le vaccin rougeole, oreillons, rubéole (R.O.R. VAX) à des sujets âgés de 12 à 23 mois, de la fièvre (⩾ 38,9 °C, température prise par voie orale, 0 à 42 jours après vaccination) a été rapportée à un taux de 26 à 40 % (cf Interactions).
Autres populations particulières :
Sujets immunodéprimés (cf Contre-indications) :
Rétinite nécrosante, rapportée après commercialisation chez des sujets immunodéprimés.
Personnes âgées :
L'expérience des essais cliniques n'a pas permis d'identifier de différence dans le profil de tolérance entre les personnes âgées (sujets de 65 ans et plus) et les sujets plus jeunes.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration par erreur d'une dose plus importante que la dose recommandée de vaccin varicelleux (vivant ; souche Oka/Merck) a été rapportée (exemples : injection d'une plus forte dose, injection de plus d'une dose, intervalle entre deux doses plus court que recommandé).
Les événements indésirables suivants ont été rapportés : rougeur, douleur et inflammation au point d'injection, irritabilité, troubles gastro-intestinaux (par exemple hématémèse, vomissement fécal, gastro-entérite avec vomissement et diarrhée), toux et infection virale. Aucun de ces cas n'a présenté de séquelles à long terme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins viraux - virus de la varicelle (code ATC : J07BK01).
Évaluation de l'efficacité clinique :
Efficacité chez les sujets de moins de 12 mois :
L'efficacité clinique n'a pas été évaluée lorsque la vaccination a été initiée chez les sujets de moins de 12 mois.
Schéma à une dose chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans :
La compilation des études cliniques effectuées avec les formulations précédentes du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) à des doses allant de 1000 à 17 000 unités formant plages (UFP) environ, montre que la plupart des sujets qui ont reçu le vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) et qui ont été exposés au virus sauvage de la varicelle ont été totalement protégés ou ont développé une forme bénigne de la maladie.
En particulier, l'efficacité protectrice du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) débutant 42 jours après la vaccination a été évaluée selon 3 modalités :
1. un essai en double aveugle contrôlé contre placebo sur une période de 2 ans (N = 956 ; efficacité de 95 à 100 % ; formulation contenant 17 430 UFP),
2. l'évaluation de la protection contre la maladie après exposition au sein du foyer familial pendant une période d'observation de 7 à 9 ans (N = 259 ; efficacité de 81 à 88 % ; formulation contenant 1000 à 9000 UFP), et
3. la comparaison sur 7 à 9 ans du nombre de varicelle chez les vaccinés par rapport aux données historiques datant de 1972 à 1978 (N = 5404 ; efficacité de 83 à 94 % ; formulation contenant 1000 à 9000 UFP).

Dans un groupe de 9202 sujets âgés de 12 mois à 12 ans ayant reçu une dose de vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck), 1149 cas d'infection (survenant plus de 6 semaines après la vaccination) ont été observés sur une période de plus de 13 ans. Sur les 1149 cas, 20 (1,7 %) ont été considérés comme sévères (nombre de lésions ⩾ 300, température buccale ⩾ 37,8 °C). Ces données, comparées aux 36 % de cas d'infection sévère observés après infection par le virus sauvage chez les sujets contrôles non vaccinés (données historiques), correspondent à une baisse relative de 95 % des cas d'infection sévère.
La prévention de la varicelle par la vaccination a été étudiée 3 jours après l'exposition dans 2 petits essais contrôlés. La première étude démontrait qu'aucun des 17 enfants n'avait développé la varicelle à la suite d'une exposition au sein du foyer, comparé aux 19 enfants sur les 19 contacts non vaccinés. Dans un deuxième essai contrôlé contre placebo, un seul des 10 enfants dans le groupe des vaccinés, contre 12 des 13 sujets dans le groupe placebo, a développé la varicelle. Dans un essai non contrôlé à l'hôpital, 148 patients, dont 35 étaient immunodéprimés, ont reçu une dose de vaccin varicelle 1 à 3 jours après exposition et aucun n'a développé la varicelle.
Les données publiées sur la prévention de la varicelle à 4 et 5 jours après l'exposition sont limitées. Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, 26 enfants « réceptifs » à la varicelle et ayant dans leur famille un cas de varicelle (frère ou sœur) ont été inclus. Dans le groupe des vaccinés, 4 des 13 enfants (30,8 %) ont développé la varicelle, dont 3 enfants avaient été vaccinés aux 4e et 5e jours. Cependant, la maladie a été bénigne (1, 2 et 50 lésions). Au contraire, 12 des 13 enfants (92,3 %) dans le groupe placebo ont développé une varicelle typique (60 à 600 lésions). Ainsi, la vaccination, 4 à 5 jours après exposition à la varicelle, peut modifier le développement de cas secondaires de varicelle.
Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans :
Dans une étude comparant une dose (N = 1114) à deux doses (N = 1102) administrées à 3 mois d'intervalle, l'efficacité estimée du vaccin contre toutes les formes de gravité de la varicelle sur une période d'observation de 10 ans était de 94 % pour une dose et de 98 % pour deux doses (p < 0,001). Sur cette période d'observation de 10 ans, le taux cumulé de varicelle était de 7,5 % après une dose et de 2,2 % après deux doses. La plupart des cas de varicelle rapportés chez les sujets vaccinés avec une ou deux doses étaient modérés.
Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 13 ans et plus :
L'efficacité protectrice après administration de deux doses à 4 à 8 semaines d'intervalle chez des sujets âgés de 13 ans et plus a été évaluée sur la base de l'exposition au sein du foyer pendant 6 à 7 ans après la vaccination. Le taux d'efficacité clinique allait de 80 à 100 %.
Immunogénicité du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) :
Schéma à une dose chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans :
Des essais cliniques ont démontré que l'immunogénicité de la formulation réfrigérée est similaire à l'immunogénicité des formulations précédentes qui ont évalué l'efficacité du vaccin.
Il a été montré qu'un titre ⩾ 5 gp ELISA unités/mL (gp ELISA est un test hautement sensible non commercialisé), 6 semaines après vaccination, est corrélé à la protection clinique. Cependant, il n'est pas démontré qu'un titre ⩾ 0,6 gp ELISA unités/mL soit corrélé à une protection à long terme.
Réponse immunitaire humorale chez les individus âgés de 12 mois à 12 ans :
Une séroconversion (qui correspond à un titre d'anticorps ⩾ 0,6 gp ELISA unités/mL) a été observée chez 98 % des 9610 sujets sensibles âgés de 12 mois à 12 ans qui ont reçu des doses allant de 1000 à 50 000 UFP. Des titres d'anticorps contre la varicelle ⩾ 5 gp ELISA unités/mL ont été observés chez environ 83 % de ces sujets.
Chez les sujets âgés de 12 à 23 mois, l'administration de Varivax (8000 UFP/dose ou 25 000 UFP/dose) a induit, 6 semaines après la vaccination, des titres d'anticorps contre la varicelle ⩾ 5 gp ELISA unités/mL, chez 93 % des sujets vaccinés.
Réponse immunitaire humorale chez les individus âgés de 13 ans et plus :
Sur 934 sujets âgés de 13 ans et plus, plusieurs essais cliniques avec le vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck), à des doses variant de 900 à 17 000 UFP, ont montré que le taux de séroconversion (titre d'anticorps ⩾ 0,6 gp ELISA unités/mL) observé après une dose de vaccin variait de 73 à 100 % et que la proportion des sujets avec des titres d'anticorps ⩾ 5 gp ELISA unités/mL variait de 22 à 80 %.
Après deux doses de vaccin (601 sujets) contenant de 900 à 9000 UFP, le taux de séroconversion variait de 97 à 100 % et la proportion des sujets avec des titres d'anticorps ⩾ 5 gp ELISA unités/mL variait de 76 à 98 %.
Il n'existe pas de données sur la réponse immunitaire de Varivax chez les personnes séronégatives vis-à-vis du virus Varicelle Zona âgées de plus de 65 ans.
Immunité humorale en fonction de la voie d'administration :
Une étude comparative chez 752 sujets recevant Varivax soit par voie intramusculaire soit par voie sous-cutanée a montré une immunogénicité comparable avec les deux voies d'administration.
Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans :
Lors d'une étude multicentrique, les enfants sains âgés de 12 mois à 12 ans ont reçu soit une dose de Varivax, soit deux doses administrées à 3 mois d'intervalle. Les résultats d'immunogénicité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Varivax Schéma 1 dose (N = 1114)	Varivax Schéma 2 doses (N = 1102)	
	6 semaines après la vaccination	6 semaines après la dose 1	6 semaines après la dose 2
Taux de séroconversion	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Pourcentage avec titres en anticorps VZV ⩾ 5 gp ELISA unités/mL (taux de séroprotection)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Moyenne géométrique des titres (gp ELISA unités/mL)	12,0	12,8	141,5

Les résultats de cette étude et d'autres études au cours desquelles une seconde dose de vaccin a été administrée 3 à 6 ans après la dose initiale démontrent un effet rappel significatif de la réponse en anticorps VZV avec une seconde dose. Les niveaux d'anticorps VZV après l'administration de deux doses avec un intervalle de 3 à 6 ans sont comparables à ceux obtenus lorsque les deux doses sont administrées à 3 mois d'intervalle. Les taux de séroconversion étaient approximativement de 100 % après la première dose et de 100 % après la seconde dose. Les taux de séroprotection du vaccin (⩾ 5 gp ELISA unités/mL) étaient approximativement de 85 % après la première dose et de 100 % après la seconde dose et les MGT (moyennes géométriques des titres) ont été approximativement multipliés par 10 après la seconde dose (pour la tolérance, cf Effets indésirables).
Schéma à 2 doses chez les sujets en bonne santé âgés de 9 mois à 12 mois au moment de la première dose :
Une étude clinique a été conduite avec un vaccin combiné rougeole, oreillons, rubéole et varicelle (Oka/Merck ; MMRV) administré avec un schéma en 2 doses, les doses étant données à 3 mois d'intervalle chez 1620 sujets en bonne santé âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose.
Le profil de tolérance après la 1re et la 2e dose était généralement comparable pour toutes les cohortes d'âge.
Dans le groupe d'analyse complet (sujets vaccinés indépendamment de leur titre d'anticorps à l'inclusion) des taux de séroprotection de 100 % ont été mis en évidence pour la varicelle après l'administration de la deuxième dose, indépendamment de l'âge du vacciné à la première dose.
Les taux de séroprotection et les moyennes géométriques des titres (MGT) contre la varicelle pour le groupe d'analyse complet sont donnés dans le tableau suivant.

Vaccin MMRV 1re dose à 9 mois/2e dose à 12 mois (N = 527)		Vaccin MMRV 1re dose à 11 mois/2e dose à 14 mois (N = 480)		Vaccin MMRV 1re dose à 12 mois/2e dose à 15 mois (N = 466)	
6 sem après 1re dose	6 sem après 2e dose	6 sem après 1re dose	6 sem après 2e dose	6 sem après 1re dose	6 sem après 2e dose
Taux de séroprotection pour la varicelle [IC 95 %] (titre ⩾ 5 gp Elisa unités/mL)					
93,1 % [90,6 ; 95,1]	100 % [99,3 ; 100]	97,0 % [95,1 ; 98,4]	100 % [99,2 ; 100]	96,5 % [94,4 ; 98,0]	100 % [99,2 ; 100]
Moyennes géométriques des titres [IC 95 %] (gp Elisa unités/mL)					
12 [12 ; 13]	321 [293 ; 352]	15 [14 ; 15]	411 [376 ; 450]	15 [14 ; 15]	481 [441 ; 526]

Durée de la réponse immunitaire :
- Schéma à une dose chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans :
  Dans les études cliniques impliquant les sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans et ayant été suivis à long terme après une dose de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle (gp ELISA ⩾ 0,6 unités/mL) étaient présents chez 99,1 % (3092/3120) à 1 an, 99,4 % (1382/1391) à 2 ans, 98,7 % (1032/1046) à 3 ans, 99,3 % (997/1004) à 4 ans, 99,2 % (727/733) à 5 ans et 100 % (432/432) à 6 ans après la vaccination.
- Schéma à deux doses chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans :
  Sur une période de suivi de 9 ans, les MGT et le pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps VZV ⩾ 5 gp ELISA unités/mL chez les sujets ayant reçu deux doses étaient supérieurs à ceux des sujets ayant reçu une dose pour la première année de suivi, et comparables durant la période de suivi globale. Le taux cumulé de persistance des anticorps VZV avec les deux schémas est resté très élevé après 9 ans de suivi (99,0 % pour le groupe ayant reçu une dose et 98,8 % pour le groupe ayant reçu deux doses).
- Sujets âgés de 13 ans et plus :
  Dans les études cliniques impliquant des sujets sains âgés de 13 ans et plus ayant reçu 2 doses de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle (gp ELISA ⩾ 0,6 unités/mL) étaient présents chez 97,9 % (568/580) à 1 an, 97,1 % (34/35) à 2 ans, 100 % (144/144) à 3 ans, 97 % (98/101) à 4 ans, 97,5 % (78/80) à 5 ans et 100 % (45/45) à 6 ans après la vaccination.

Une augmentation du taux des anticorps a été observée chez les sujets vaccinés après exposition au virus sauvage de la varicelle, ce qui pourrait indiquer une persistance à long terme des anticorps après vaccination dans ces études. La durée de la réponse immunitaire suite à l'administration du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) en l'absence d'effet rappel naturel n'est pas connue (cf Posologie/Mode d'administration).
La mémoire immunitaire a été démontrée par l'administration d'une dose de rappel du vaccin varicelleux (vivant, souche Oka/Merck) 4 à 6 ans après la première vaccination chez 419 sujets âgés de 1 à 17 ans au moment de la primovaccination. Les moyennes géométriques des titres (MGT) sont passées de 25,7 gp ELISA unités/mL avant la dose de rappel à 143,6 gp ELISA unités/mL environ 7 à 10 jours après la dose de rappel.
Efficacité sur le terrain du vaccin contre la varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) :
Études observationnelles de l'efficacité sur le terrain à long terme du vaccin contre la varicelle :
Les données de surveillance provenant de deux études américaines observationnelles de l'efficacité sur le terrain ont confirmé que la vaccination généralisée contre la varicelle réduit le risque de varicelle d'environ 90 %. Par ailleurs, la protection est maintenue pendant au moins 15 ans à la fois chez les sujets vaccinés et non vaccinés. Ces données suggèrent également que la vaccination contre la varicelle pourrait réduire le risque de zona chez les sujets vaccinés.
Dans la première étude, une étude de cohorte prospective à long terme, environ 7600 enfants vaccinés en 1995 avec le vaccin varicelleux dans leur deuxième année de vie ont été activement suivis pendant 14 ans afin d'évaluer la survenue de la varicelle et du zona. A la fin de l'étude en 2009, 38 % des enfants inclus dans l'étude avaient reçus une deuxième dose du vaccin contre la varicelle. Il faut noter, qu'en 2006, une deuxième dose de vaccin contre la varicelle a été recommandée aux États-Unis. Sur l'ensemble du suivi, l'incidence de la varicelle a été environ 10 fois plus faible chez les sujets vaccinés que chez les enfants du même âge dans la période prévaccinale (l'efficacité sur le terrain du vaccin estimée pendant la période de l'étude était entre 73 % et 90 %). En ce qui concerne le zona, l'incidence de zona a été plus faible chez les sujets vaccinés contre la varicelle pendant la période de suivi par rapport aux enfants du même âge ayant présenté des antécédents de varicelle de type sauvage dans la période prévaccinale (risque relatif = 0,61, IC à 95 % 0,43-0,89). Les cas de varicelle et de zona ont généralement été bénins.
Dans une seconde étude de surveillance à long terme, cinq enquêtes transversales sur l'incidence de la varicelle, chacune à partir d'un échantillon randomisé d'environ 8000 enfants et adolescents de 5 à 19 ans, ont été menées sur 15 ans, de 1995 (période prévaccinale) à 2009. Les résultats ont montré une baisse progressive des taux de varicelle d'un total de 90 à 95 % (environ 10 à 20 fois) de 1995 à 2009 dans tous les groupes d'âge, à la fois chez les enfants et les adolescents vaccinés et non vaccinés. En outre, une diminution d'environ 90 % (environ 10 fois) des taux d'hospitalisation liés à la varicelle a été observée dans tous les groupes d'âge.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas demandée pour les vaccins.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de tolérance précliniques classiques n'ont pas été effectuées, dans la mesure où il n'y a pas de données précliniques particulières concernant la tolérance autres que les données déjà incluses dans les autres rubriques du Résumé des caractéristiques du produit.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
Le vaccin ne doit pas être reconstitué avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de manipulation/Élimination.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.
Après reconstitution : Le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 30 minutes entre + 20 °C et + 25 °C.
Jeter le vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes suivant sa reconstitution.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour la préparation du vaccin :

- Éviter tout contact avec des désinfectants.
- Pour reconstituer le vaccin, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables fournie dans la seringue préremplie.
- Deux aiguilles séparées peuvent être disponibles dans le conditionnement secondaire de la présentation contenant les seringues préremplies sans aiguille attachée : une aiguille sera utilisée pour la reconstitution et une autre pour l'injection. L'aiguille doit être fermement placée sur l'embout de la seringue et sécurisée par une rotation d'un quart de tour (90°).
- Injecter la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de mélanger parfaitement. Reprendre la totalité du contenu dans la même seringue fournie et injecter le vaccin par voie sous-cutanée ou intramusculaire.
- Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou tout changement de l'aspect physique. Le vaccin ne doit pas être utilisé s'il est noté la présence de particules ou si l'apparence n'est pas celle d'un liquide clair incolore à jaune pâle après reconstitution.
- Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles, différentes pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un sujet à un autre.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936876415 (2003, RCP rév 10.04.17).

Prix : 39,93 € (fl + ser avec 2 aiguilles séparées).

Remboursable à 65 % dans les indications et populations recommandées. Collect.

MSD Vaccins

162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon

Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

VARNOLINE ®

désogestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 21.

COMPOSITION	*p cp*
Désogestrel	0,15 mg
Éthinylestradiol	0,03 mg

Excipients : alpha-tocophérol, amidon de pomme de terre, polyvidone, silice colloïdale, acide stéarique, lactose monohydraté.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Varnoline doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Varnoline en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour au même moment de la journée (éventuellement avec un peu d'eau). Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Varnoline n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Modalités d'instauration du traitement par Varnoline comprimé :

- *Absence de contraception hormonale le mois précédent :* Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.
- *Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou système transdermique [patch]) :* Prendre de préférence le 1er comprimé de Varnoline le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés ou de prise de comprimés placebo. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1er comprimé de Varnoline de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- *Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :* Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Varnoline devra être débuté le lendemain de l'arrêt.
  Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.
- *Après une interruption de grossesse du premier trimestre :*
  Il est possible de débuter Varnoline immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.
- *Après un accouchement ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre :*
  Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est débuté plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre la prise du COC normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure normale de la prise, l'efficacité contraceptive peut être réduite.

En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :

- Oubli en semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.
  Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de l'intervalle habituel sans prise de comprimé.
- Oubli en semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Oubli en semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours.
  Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
  - Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants :
    - Schéma 1 : il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.
    - Schéma 2 : un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.

  Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète et des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf Posologie/Mode d'administration : « Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »).

Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse : présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle : présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire : présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires,
    - hypertension artérielle sévère,
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Varnoline est contre-indiqué en association avec le millepertuis (cf Interactions).

Varnoline est contre-indiqué lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Varnoline doit être discutée avec elle. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Varnoline doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Troubles circulatoires :

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Varnoline, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Varnoline, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

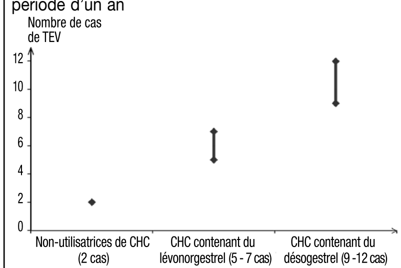

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Varnoline est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : L'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Varnoline n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.

Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age.	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Varnoline est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age.	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme.	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle.	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine.	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires.	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception estroprogestative. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception estroprogestative.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception estroprogestative, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs estroprogestatifs plus faiblement dosés.

Augmentation des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Autres pathologies :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception estroprogestative.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception estroprogestative : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception estroprogestative doit faire interrompre celle-ci.

Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs estroprogestatifs, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs estroprogestatifs jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs estroprogestatifs.

Les contraceptifs estroprogestatifs peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception estroprogestative faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception estroprogestative.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs estroprogestatifs.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs estroprogestatifs doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Varnoline, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Varnoline comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de Varnoline peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de traitements qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

Note : les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Varnoline :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments ou les produits à base de plantes inducteurs des enzymes microsomales, **spécifiquement les enzymes du cytochrome P450 (CYP)**, pouvant conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et entraîner des saignements irréguliers et/ou des échecs contraceptifs.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée au bout de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments ou produits à base de plantes inducteurs enzymatiques, doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en complément de Varnoline. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale et non affectée par des médicaments inducteurs enzymatique est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance de Varnoline (induction enzymatique), par exemple :

La phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. éfavirenz, névirapine), et potentiellement aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, la griséofulvine, le modafinil, le vémurafénib, le pérampanel, le rufinamide ainsi que les produits contenant du millepertuis.

Substances ayant des effets variables sur la clairance de Varnoline :

Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (ex. bocéprévir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, ou des estrogènes. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Par conséquent, les informations et les recommandations concernant les médicaments prescrits contre VIH/VHC en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance de Varnoline (inhibition enzymatique) :

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 puissants (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des estrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel.

L'administration d'étoricoxib à des doses de 60 mg à 120 mg par jour a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lors d'une prise concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Effets de Varnoline sur d'autres médicaments :

Les contraceptifs hormonaux COC peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (ex. ciclosporine) soit diminuer (ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 conduisant à une augmentation faible (par exemple la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Varnoline doivent passer à une méthode de contraception alternative (i.e., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Varnoline peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Examens biologiques :

L'utilisation d'associations estroprogestatives peut

modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Varnoline n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de Varnoline, la prise de Varnoline doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Varnoline (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Varnoline n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables possiblement liés ayant été rapportés chez les utilisatrices de Varnoline ou de CHC en général sont listés dans le tableau ci-dessous[1].

Fréquent (> 1/100) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (< 1/1000).

Classe des systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections vasculaires	
Rare	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Rétention d'eau
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive, changement d'humeur
Peu fréquent	Diminution de la libido
Rare	Augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, urticaire
Rare	Érythème noueux, érythème polymorphe
Affections des organes génitaux et du sein	
Fréquent	Mastodynie, tensions mammaires
Peu fréquent	Augmentation du volume des seins
Rare	Écoulement vaginal, écoulement mammaire
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Rare	Perte de poids

(1) Les termes MeDRA (version 11.0) les plus appropriés pour décrire certaines réactions ont été repris. Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais devront être aussi pris en compte.

Un certain nombre des effets indésirables ayant été rapportés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- hypertension artérielle,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique,
- chloasma,
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une CHC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique,
- survenue ou aggravation des symptômes d'angiœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Varnoline. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA09).

L'effet contraceptif des COC est basé sur l'interaction de divers facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de la glaire cervicale. Varnoline est un contraceptif estroprogestatif combiné monophasique contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de désogestrel.

L'indice de Pearl de Varnoline (nombre de grossesses pour 100 années/femmes), étudié sur 15 222 cycles, est de zéro.

Population pédiatrique :

Aucune donnée clinique concernant l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez les adolescentes de moins de 18 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 heures et 31 heures.
  In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.
- La demi-vie du désogestrel est comprise entre 21 heures et 42,5 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'Homme lorsque les COC sont utilisés comme recommandé. Ceci est basé sur des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel carcinogénique et de tératogénicité. Cependant, il faut garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus hormonodépendants et de tumeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932549719 (1982, RCP rév 25.09.17) 1 plaq.
3400932549887 (1982, RCP rév 25.09.17) 3 plaq.

Mis sur le marché en 1984.

Non remb Séc soc. Non agréé Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

VARNOLINE ® CONTINU

désogestrel, éthinylestradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (21 blancs, 7 verts) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 28.

COMPOSITION	*p cp blanc*
Désogestrel	0,15 mg
Éthinylestradiol	0,03 mg

Excipients :

Comprimé blanc : amidon de pomme de terre, polyvidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, dl-alpha-tocophérol, lactose monohydraté, hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, talc.

Comprimé vert (placebo) : amidon de maïs, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune, indigotine laque.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Varnoline Continu doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Varnoline Continu en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour au même moment de la journée (éventuellement avec un peu d'eau). Un comprimé doit être pris chaque jour en commençant par les comprimés blancs (actifs) pendant 21 jours consécutifs, suivis des comprimés verts (placebo) pendant 7 jours. Une nouvelle plaquette est débutée le lendemain de la prise du dernier comprimé placebo. Durant les 7 jours placebo, une hémorragie de privation survient habituellement. Elle débute généralement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé actif et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Varnoline Continu n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Modalités d'instauration du traitement par Varnoline Continu, comprimé pelliculé :

Absence de contraception hormonale le mois précédent :

Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.

Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou système transdermique [patch]) :

Prendre de préférence le 1er comprimé de Varnoline Continu le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés ou de prise de comprimés placebo. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1er comprimé de Varnoline Continu de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et Varnoline Continu devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre :

Il est possible de débuter Varnoline Continu immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

Après un accouchement ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre :

Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thromboembolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est débuté plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé actif de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre la prise du COC normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure normale de la prise, l'efficacité contraceptive peut être réduite. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. La prise de comprimés actifs ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue de comprimés actifs sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :

- Oubli en semaine 1 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.
  Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de l'intervalle de prise des comprimés verts placebo.
- Oubli en semaine 2 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
  Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Oubli en semaine 3 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 7 comprimés verts placebo. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
  - Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants :
    - Schéma 1 : il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin des comprimés actifs de la plaquette en cours, c'est-à-dire sans prise des comprimés placebo (ceux-ci doivent être jetés). Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés actifs.
    - Schéma 2 : un arrêt de la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, la prise de comprimés placebo pendant au maximum 7 jours, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respectée avant de commencer la plaquette suivante.
- Oubli en semaine 4 :
  L'efficacité contraceptive n'est pas réduite, la femme devra prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.
  Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s) actif(s), l'absence d'hémorragie de privation lors la prise des comprimés placebo devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète et des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir supra « Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »).

Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse : présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation

du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
- Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

– Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
- Thromboembolie artérielle : présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
- Affection cérébrovasculaire : présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
- Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires,
  - hypertension artérielle sévère,
  - dyslipoprotéinémie sévère.

– Pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
– Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
– Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
– Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
– Hyperplasie endométriale.
– Hémorragies génitales non diagnostiquées.
– Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Varnoline Continu est contre-indiqué en association avec le millepertuis (cf Interactions).
Varnoline Continu est contre-indiqué lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Varnoline Continu doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Varnoline Continu doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Troubles circulatoires :

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Varnoline Continu, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Varnoline Continu, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

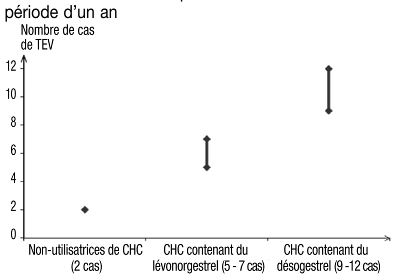

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).
Varnoline Continu est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : L'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Varnoline Continu n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
– gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
– douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
– sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
– apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
– toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
– douleur thoracique aiguë ;
– étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
– battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Varnoline Continu est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ; dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
– apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
– apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
– apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
– apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
– céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
– perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).
Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
– douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
– sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
– sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
– transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
– faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
– battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception estroprogestative. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception estroprogestative.
Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception estroprogestative reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.
Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.
Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.
L'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs estroprogestatifs plus faiblement dosés.

Augmentation des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Autres pathologies :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception estroprogestative.
Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception estroprogestative : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.
La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception estroprogestative doit faire interrompre celle-ci.
Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs estroprogestatifs, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs estroprogestatifs jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.
La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs estroprogestatifs.
Les contraceptifs estroprogestatifs peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception estroprogestative faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception estroprogestative.
Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs estroprogestatifs.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs estroprogestatifs doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.
Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Consultation/examen médical :
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Varnoline Continu, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Varnoline Continu comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (sida) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :
L'efficacité de Varnoline Continu peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de traitements qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (cf Interactions).

Troubles du cycle :
Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de la prise des comprimés placebo. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte.
Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

DC INTERACTIONS

Note : les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Varnoline Continu :
Des interactions peuvent se produire avec les médicaments ou les produits à base de plantes inducteurs des enzymes microsomales, **spécifiquement les enzymes du cytochrome P450 (CYP)**, pouvant conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et entraîner des saignements irréguliers et/ou des échecs contraceptifs.

Conduite à tenir :
Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée au bout de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :
Les femmes traitées par des médicaments ou produits à base de plantes inducteurs enzymatiques, doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en complément de Varnoline Continu. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme :
Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale et non affectée par des médicaments inducteurs enzymatique est recommandée.
Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance de Varnoline Continu (induction enzymatique), par exemple :
La phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. éfavirenz, névirapine), et potentiellement aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, la griséofulvine, le modafinil, le vémurafénib, le pérampanel, le rufinamide ainsi que les produits contenant du millepertuis.

Substances ayant des effets variables sur la clairance de Varnoline Continu :
Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (ex. bocéprévir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, ou des estrogènes. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.
Par conséquent, les informations et les recommandations concernant les médicaments prescrits contre VIH/VHC en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance de Varnoline Continu (inhibition enzymatique) :
La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 puissants (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des estrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel.
L'administration d'étoricoxib à des doses de 60 mg à 120 mg par jour a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lors d'une prise concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Effets de Varnoline Continu sur d'autres médicaments :
Les contraceptifs hormonaux COC peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (ex. ciclosporine) soit diminuer (ex. lamotrigine).
Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 conduisant à une augmentation faible (par exemple la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :
L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Varnoline Continu doivent passer à une méthode de contraception alternative (i.e., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Varnoline Continu peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Examens biologiques :
L'utilisation d'associations estroprogestatives peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Varnoline Continu n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de Varnoline Continu, la prise de Varnoline Continu doit immédiatement être interrompue.
De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.
Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Varnoline Continu (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.
Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Varnoline Continu n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Description de certains effets indésirables particuliers :
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables possiblement liés ayant été rapportés chez les utilisatrices de Varnoline Continu ou de CHC en général sont listés dans le tableau ci-dessous[(1)] :
Fréquences : fréquent (> 1/100) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 et < 1/100) ; rare (< 1/1000).

Classe des systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections vasculaires	
Rare	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Rétention d'eau
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive, changement d'humeur
Peu fréquent	Diminution de la libido
Rare	Augmentation de la libido
Affection du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	
Rare	Intolérance aux lentilles de contact
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, douleur abdominale
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, urticaire
Rare	Érythème noueux, érythème polymorphe
Affections des organes génitaux et du sein	
Fréquent	Mastodynie, tensions mammaires
Peu fréquent	Augmentation du volume des seins
Rare	Écoulement vaginal, écoulement mammaire
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Rare	Perte de poids

(1) Les termes MedDRA (version 11.0) les plus appropriés pour décrire certaines réactions ont été repris. Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais devront être aussi pris en compte.

Un certain nombre des effets indésirables ayant été rapportés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, sont détaillés dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :
- hypertension artérielle,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique,
- chloasma,
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une CHC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique,
- survenue ou aggravation des symptômes d'angiœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire.

Interactions :
Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Varnoline Continu.
L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA09).
L'effet contraceptif des COC est basé sur l'interaction de divers facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de la glaire cervicale. Varnoline Continu est un contraceptif estroprogestatif combiné monophasique contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de désogestrel.
L'indice de Pearl de Varnoline Continu (nombre de grossesses pour 100 années/femmes), étudié sur 15 222 cycles, est de zéro.

Population pédiatrique :
Aucune donnée clinique concernant l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez les adolescentes de moins de 18 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie de l'éthinylestradiol est comprise entre 6 et 31 heures.
In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.
La demi-vie du désogestrel est comprise entre 21 et 42,5 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'Homme lorsque les COC sont utilisés comme recommandé. Ceci est basé sur des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel carcinogénique et de tératogénicité. Cependant, il faut garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus hormonodépendants et de tumeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

1. Avant de commencer la prise de Varnoline Continu : Commencer la pilule dès le premier jour des règles.

> Attention : Prendre chaque jour et sans oubli 1 comprimé au même moment de la journée.
> Il est indispensable d'avoir pris tous les comprimés blancs avant de commencer les comprimés verts.
> Des règles surviennent habituellement pendant la semaine de prise des comprimés verts.

2. 1^re^ plaquette :
   1^er^ comprimé blanc à prendre le 1^er^ jour des règles. Commencer par la rangée « Début ».
   Prendre le comprimé blanc numéroté « 1 » qui se trouve dans un cercle rouge.
   A gauche de la plaquette, faire une petite encoche avec des ciseaux sur la flèche rouge indiquant ce 1^er^ jour de prise de comprimé.
   Suivre la flèche et prendre un comprimé blanc chaque jour au même moment de la journée.
   L'ordre correct de prise des comprimés est indiqué par le sens des flèches sur la plaquette.
   Après la prise de 21 comprimés blancs (actifs), continuer avec la prise de 7 comprimés placebo verts (non actifs).
   Cette méthode est sûre si le 1^er^ comprimé blanc a bien été pris le 1^er^ jour des règles et si aucun comprimé blanc n'a été oublié.
   La patiente doit avoir une 2^e^ plaquette de Varnoline Continu à sa disposition.
3. 2^e^ plaquette et suivantes :
   La patiente n'a aucune période sans comprimé et ne doit pas attendre ses règles pour commencer la nouvelle plaquette. C'est la raison pour laquelle il est important qu'elle ait sa prochaine plaquette de Varnoline Continu à sa disposition.
   Prendre les comprimés de la 2^e^ plaquette et les suivantes exactement de la même façon que précédemment décrit dans le paragraphe : « 1^re^ plaquette ».
   Il n'y a pas d'arrêt entre 2 plaquettes mais une semaine « placebo » (la semaine où la patiente prend les comprimés verts de la 4^e^ rangée).
   Comme la patiente prend 1 comprimé chaque jour et qu'il n'y a pas d'arrêt entre 2 plaquettes, prendre le comprimé devient une habitude et il y a donc moins de risque d'oubli.
4. Oubli de comprimés : cf Posologie/Mode d'administration.
5. Vomissements et diarrhées : cf Posologie/Mode d'administration.
6. Relais d'un estroprogestatif/progestatif : cf Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933853839 (1995, RCP rév 25.09.17) 1 plaq.
3400933854089 (1995, RCP rév 25.09.17) 3 plaq.
Mis sur le marché en 1995.
Non remb Séc soc. Non agréé Collect.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

VARUBY ®
rolapitant

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 90 mg (bleu, imprimé « T0101 » sur une face et « 100 » sur l'autre) : Boîte de 2, sous double plaquette thermoformée.

COMPOSITION
p cp

Chlorhydrate de rolapitant monohydraté exprimé en rolapitant .... 90 mg
Excipients : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline (E460), povidone (K-30), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, carmin d'indigo (E132), polysorbate 80.
Excipient à effet notoire : lactose (230 mg/dose de 2 cp, sous forme de monohydrate).

DC INDICATIONS
Prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes.
Varuby est administré dans le cadre d'un traitement d'association (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes :
Varuby doit être administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT_3.
180 mg (deux comprimés) doivent être administrés par voie orale dans les 2 heures précédant le début de chaque cycle de chimiothérapie, mais à des intervalles d'au moins 2 semaines entre chaque prise.
Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse entre le rolapitant et la dexaméthasone ; aucun ajustement posologique n'est par conséquent requis pour la dexaméthasone.
Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à un traitement anticancéreux émétisant :
Schéma de chimiothérapie hautement émétisante :

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Varuby	180 mg par voie orale ; dans les 2 heures précédant la chimiothérapie	Aucun		
Dexaméthasone	20 mg par voie orale ; 30 min avant la chimiothérapie	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour
Antagoniste des récepteurs 5-HT_3	Dose standard de l'antagoniste des récepteurs 5-HT_3. Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT_3 administré en association	Aucun		

Schéma de chimiothérapie modérément émétisante :

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Varuby	180 mg par voie orale ; dans les 2 heures précédant la chimiothérapie	Aucun		
Dexaméthasone	20 mg par voie orale ; 30 min avant la chimiothérapie	Aucun		
Antagoniste des récepteurs 5-HT_3	Dose standard de l'antagoniste des récepteurs 5-HT_3. Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT_3 administré en association	Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT_3 administré en association		

Populations particulières :
Personnes âgées (⩾ 65 ans) :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans sont limitées. Par conséquent, Varuby doit être utilisé avec précaution chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données concernant les patients avec une atteinte grave de la fonction rénale sont limitées et aucune donnée n'existe chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale sous hémodialyse. Varuby doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Varuby doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du rolapitant chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec du millepertuis (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère :
Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique). Varuby doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Si l'utilisation ne peut pas être évitée, il conviendra de surveiller la survenue d'effets indésirables associés à Varuby chez ces patients (cf Effets indésirables).
Patients atteints d'une insuffisance rénale sévère :
Les données concernant les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère sont limitées (cf Pharmacocinétique). Varuby doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Si l'utilisation ne peut pas être évitée, il conviendra de surveiller la survenue d'effets indésirables associés à Varuby chez ces patients (cf Effets indésirables).
Interactions :
Varuby est déconseillé chez les patients nécessitant une administration chronique d'inducteurs enzymatiques puissants (ex. : la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, l'enzalutamide, la phénytoïne) ou modérés (ex. : l'éfavirenz, la rifabutine) (cf Interactions).
L'efficacité et la sécurité du rolapitant utilisé en association avec un autre antagoniste des récepteurs NK_1 (ex. : aprépitant et une combinaison de nétupitant et de chlorhydrate de palonosétron) n'ont pas été établies et une telle utilisation est par conséquent déconseillée (cf Interactions).
Lactose :
Varuby contient du lactose. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares, comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS
Effets de Varuby sur la pharmacocinétique d'autres substances actives :
Substrats du CYP2D6 :
Le rolapitant est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Une concentration plasmatique accrue de substrats du CYP2D6 peut entraîner des effets indésirables potentiels. Une multiplication par 3 de l'exposition du dextrométhorphane, un substrat du CYP2D6, a été observée 7 jours après la prise d'une dose unique de rolapitant par voie orale et pourrait persister plus longtemps.
Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lorsque le rolapitant est associé à un médicament métabolisé par le CYP2D6, notamment ceux ayant une marge thérapeutique étroite (ex. : la propafénone, le tamoxifène, le métoprolol utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, la thioridazine, le pimozide).
Substrats de la BCRP :
Le rolapitant est un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (« breast cancer resistance protein », BCRP). Des concentrations plasmatiques accrues de substrats de la BCRP (ex. : le méthotrexate, l'irinotécan, le topotécan, la mitoxantrone, la rosuvastatine, la sulfasalazine, la doxorubicine, la bendamustine) pourraient entraîner des effets indésirables potentiels. L'administration concomitante d'une dose unique de 180 mg de rolapitant avec de la sulfasalazine, un substrat de la BCRP, a entraîné une multiplication par 2 environ de la C_{max} et de l'ASC de la sulfasalazine. Si l'association ne peut pas être évitée, une surveillance clinique et biologique des effets indésirables liés au médicament concomitant doit être mise en place. La rosuvastatine doit être utilisée à la dose efficace la plus faible.
Substrats de la P-gp :
Le rolapitant est un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation de 70 % de la C_{max} et de 30 % de l'ASC de la digoxine, un substrat de la P-gp, a été observée lorsque celle-ci a été administrée avec une dose unique de 180 mg de rolapitant. Par conséquent, il conviendra d'effectuer une surveillance clinique des effets indésirables chez le patient et, si possible, une surveillance biologique, en cas d'utilisation concomitante de rolapitant et de digoxine ou d'autres substrats de la P-gp (ex. : le dabigatran ou la colchicine), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3 :
Les études *in vitro* suggèrent que le rolapitant ne devrait pas inhiber l'OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes. Son action inhibitrice concernant l'OATP1B3 est quant à elle inconnue. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'association de rolapitant et d'un substrat de l'OATP1B3 (ex. : les statines, le bosentan, la fexofénadine).
Substrats du CYP3A4 :
In vivo, le rolapitant ne devrait pas avoir d'effet inhibiteur ou inducteur sur le CYP3A4. Une dose unique de 180 mg de rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du midazolam par rapport à 3 mg de midazolam administré seul par voie orale le Jour 1, le Jour 8 et le Jour 11.
Ondansétron :
Le rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron administré par voie intraveineuse lors d'une administration concomitante avec une dose unique de 180 mg de rolapitant le même jour.
Dexaméthasone :
Le rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la dexaméthasone lorsque de la dexaméthasone a été administrée les Jours 1 à 3 par voie orale, après l'administration concomitante d'une dose unique de 180 mg de rolapitant le Jour 1.
Substrats d'autres CYP :
Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec les médicaments suivants lors d'une administration avec une dose unique de 180 mg de rolapitant le Jour 1 et sans rolapitant le Jour 8 : le répaglinide 0,25 mg (un substrat du CYP2C8), l'éfavirenz 600 mg (un substrat du CYP2B6), le tolbutamide 500 mg (un substrat du CYP2C9) ou l'oméprazole 40 mg (un substrat du CYP2C19).
Le potentiel du rolapitant comme inhibiteur du CYP1A2 reste inconnu.
Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de Varuby :
Inducteurs enzymatiques :
L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur enzymatique puissant, a réduit de manière significative l'exposition systémique au rolapitant et à son métabolite actif. Lorsque 600 mg de rifampicine ont été administrés une fois par jour pendant 7 jours avant et 7 jours après l'administration d'une dose unique de 180 mg de rolapitant, l'ASC moyenne a été réduite de 87 % et celle de son métabolite actif de 89 % par rapport à l'administration de rolapitant seul. Varuby est déconseillé chez les patients nécessitant une administration chronique de puissants inducteurs enzymatiques (ex. : la rifampicine, la carbamazépine, l'enzalutamide, la phénytoïne) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'effet des inducteurs modérés (ex. : l'éfavirenz, la rifabutine) n'est pas établi ; par conséquent, l'utilisation de rolapitant chez les patients auxquels un inducteur modéré est déjà administré est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Du fait de son effet inducteur puissant, le millepertuis est contre-indiqué avec le rolapitant (cf Contre-indications).
Inhibiteurs du CYP3A4 :
Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du rolapitant lorsque du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a été administré avec du rolapitant. Une administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour pendant 21 jours, à la suite d'une dose unique de 90 mg de rolapitant, n'a pas eu d'effet significatif sur la C_{max} du rolapitant, alors que l'ASC a augmenté de 21 %. Cela ne devrait pas avoir de conséquences cliniques pertinentes.
Autres interactions :
L'efficacité et la sécurité du rolapitant utilisé en concomitance avec un autre antagoniste des récepteurs NK_1 (ex. : aprépitant et une combinaison de nétupitant et de chlorure de palonosétron) n'ont pas été établies et une telle utilisation est par conséquent déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de rolapitant chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène ou embryofœtal. Lors d'une étude sur le développement pré- et post-natal, à une dose équivalente à environ la moitié de la dose maximale recommandée chez l'homme, une baisse de mémoire des ratons femelles lors d'un test de labyrinthe ainsi qu'une diminution du poids corporel des ratons ont été observées (cf Sécurité préclinique). Varuby ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.
ALLAITEMENT :
Il n'existe aucune donnée sur la présence du rolapitant dans le lait maternel humain. Le rolapitant administré par voie orale chez des rates en lactation était présent dans le lait. L'allaitement est déconseillé pendant tout traitement avec Varuby.
FERTILITÉ :
Le rolapitant n'a pas affecté la fertilité ou la capacité reproductive générale des rats mâles. Des diminutions du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation ont été observées lors d'une étude sur la fertilité des rates et le développement embryonnaire précoce (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Varuby a un impact mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et de la fatigue peuvent survenir après l'administration de rolapitant (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Plus de 4 375 sujets ont été traités par Varuby ou un comparateur dans le cadre d'études cliniques de phases 1, 2 et 3. Au total, 2 798 sujets ont reçu du rolapitant par voie orale, quelle que soit la dose, incluant 1 567 patients au cours des études portant sur les nausées et les vomissements chimio-induits (NVCI).
Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fatigue (1,9 %) et les céphalées (1,5 %). Le profil de sécurité lors des phases d'extension à cycles multiples des études portant sur des chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes, jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie, a été similaire à celui observé au Cycle 1.
Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'une analyse combinée des études sur les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE) et les chimiothérapies modérément émétisantes (CME).
La fréquence est indiquée comme suit : « très fréquent » (⩾ 1/10), « fréquent » (⩾ 1/100, < 1/10), « peu fréquent » (⩾ 1/1 000, < 1/100), « rare » (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ou « très rare » (< 1/10 000), fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Effets indésirables par classe de systèmes d'organes	
Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Mycose orale
Rare	Candidose, candidose orale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Rare	INR augmenté (*International Normalised Ratio*), leucopénie, neutrophiles diminués, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Appétit diminué
Rare	Déshydratation, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Anxiété, bruxisme
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, perturbation de l'attention, dysgueusie, somnolence
Rare	Troubles de l'équilibre, perturbation des mouvements, syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Hypoacousie, acouphènes
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections cardiaques	
Rare	Fréquence cardiaque augmentée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation
Peu fréquent	Diarrhée, dyspepsie, nausées, distension abdominale, douleurs abdominales, stomatite
Rare	Gêne abdominale, changement d'habitude de transit, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien, efforts de vomissement
Affections vasculaires	
Rare	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Hoquet
Rare	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Alopécie, angiœdème, dermatite acnéiforme, peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Rare	Arthralgie, dorsalgie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Asthénie
Rare	Troubles de la démarche

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après

autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses de rolapitant allant jusqu'à 720 mg ont été utilisées lors d'études cliniques, sans signaux de sécurité. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement de support adapté et une surveillance du patient doivent être mis en place. Du fait de l'activité antiémétisante du rolapitant, l'activité émétisante d'autres médicaments pourrait ne pas être efficace. Aucune étude de dialyse n'a été effectuée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, autres antiémétiques, code ATC : A04AD14.

Mécanisme d'action :

Le rolapitant est un antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P humaine/neurokinine 1 (NK_1).

Efficacité et sécurité cliniques :

Chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine :

Étude 1 et Étude 2 (CHE) :

Dans le cadre de deux études cliniques multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées, en groupes parallèles (Étude 1 et Étude 2), le schéma thérapeutique du rolapitant (180 mg de rolapitant, 10 µg/kg de granisétron par voie intraveineuse et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) a été comparé au traitement du bras témoin (placebo, 10 µg/kg de granisétron par voie intraveineuse et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) le Jour 1, chez des patients recevant une chimiothérapie comportant du cisplatine ⩾ 60 mg/m². Les patients ont reçu 8 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour les Jours 2 à 4. Les médicaments de l'étude ont été administrés avant la chimiothérapie le Jour 1 aux intervalles suivants : 1 à 2 heures avant pour le rolapitant, et 30 minutes avant pour le granisétron et la dexaméthasone.

Au total, 1 087 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement par rolapitant (N = 544), soit le traitement du bras témoin (N = 543) au cours de l'Étude 1 et de l'Étude 2 ; 1 070 patients ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité - 37 % étaient des femmes et 63 % étaient des hommes. Parmi ces 1 070 patients, 26 % avaient plus de 65 ans et 3 % avaient plus de 75 ans.

Le critère d'évaluation primaire pour les deux études était la réponse complète (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et le non-recours à un médicament de secours) dans la phase retardée (> 24 à 120 heures) de nausées et de vomissements induits par la chimiothérapie. Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés suivants ont également été évalués : la réponse complète durant la phase aiguë (0 à 24 heures) et durant la phase globale (0 à 120 heures) ; l'absence de vomissements dans chaque phase de NVCI ; l'absence de nausées significatives dans chaque phase de NVCI et le délai jusqu'à la survenue du 1[er] vomissement ou le recours à un médicament de secours.

Les résultats ont été évalués pour chaque étude et pour les deux études combinées. Les résultats individuels des Études 1 et 2 et un résumé des principaux résultats pour l'analyse combinée sont présentés dans le Tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Proportion de patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine et répondant au traitement en fonction des groupes et des phases de traitement (Études 1 et 2 - Résultats individuels sur la CHE)

Critères d'évaluation de l'efficacité[a]	Étude 1 sur la CHE		
	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 264)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 262)	p[b]
Réponse complète			
Phase retardée	72,7	58,4	< 0,001
Phase aiguë	83,7	73,7	0,005
Phase globale	70,1	56,5	0,001
Aucun vomissement			
Phase aiguë	86,4	76,0	0,002
Phase retardée	78,0	61,8	< 0,001
Phase globale	75,4	59,2	< 0,001
Aucune nausée significative			
Phase aiguë	86,4	79,4	0,035
Phase retardée	73,5	64,9	0,034
Phase globale	71,6	63,0	0,037

Critères d'évaluation de l'efficacité[a]	Étude 2 sur la CHE		
	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 271)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 273)	p[b]
Réponse complète			
Phase retardée	70,1	61,9	0,043
Phase aiguë	83,4	79,5	n. s.
Phase globale	67,5	60,4	n. s.
Aucun vomissement			
Phase aiguë	85,6	81,7	n. s.
Phase retardée	73,1	65,2	0,046 *
Phase globale	70,8	64,1	n. s.
Aucune nausée significative			
Phase aiguë	90,0	85,7	n. s.
Phase retardée	74,5	68,9	n. s.
Phase globale	72,7	67,8	n. s.

Critères d'évaluation de l'efficacité[a]	Études 1 et 2 combinées		
	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 535)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 535)	p[c]
Réponse complète			
Phase retardée	71,4	60,2	< 0,001
Phase aiguë	83,6	76,6	0,004
Phase globale	68,8	58,5	< 0,001
Aucun vomissement			
Phase aiguë	86,0	78,9	0,002
Phase retardée	75,5	63,6	< 0,001
Phase globale	73,1	61,7	< 0,001
Aucune nausée significative			
Phase aiguë	88,2	82,6	0,009
Phase retardée	74,0	66,9	0,011
Phase globale	72,1	65,4	0,017

a) Le critère d'évaluation primaire était la réponse complète au cours de la phase tardive. Phase tardive : > 24 à 120 heures après le traitement à base de cisplatine ; phase aiguë : > 0 à 24 heures après le traitement à base de cisplatine ; phase globale : 0 à 120 heures après le traitement à base de cisplatine.

b) Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du sexe.

c) Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du sexe et de l'étude.

n. s. = non significatif (p > 0,05).

* Non significatif après application d'un ajustement pour multiplicité préalablement défini.

Le délai estimé jusqu'à la survenue du premier vomissement dans l'analyse combinée est illustré par la courbe de Kaplan-Meier en figure 1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier relative à la proportion de patients sans vomissements ni recours à un médicament de secours (Étude 1 et Étude 2 combinées sur la CHE)

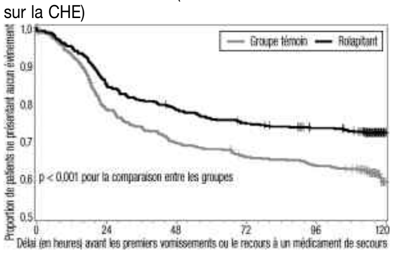

Chimiothérapie modérément émétisante et chimiothérapie associant une anthracycline et le cyclophosphamide :

Étude 3 (CME) :

Dans l'Étude 3, une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, en groupes parallèles, portant sur la chimiothérapie modérément émétisante, le schéma thérapeutique du rolapitant (180 mg de rolapitant, 2 mg de granisétron par voie orale et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) a été comparé au traitement du bras témoin (placebo, 2 mg de granisétron par voie orale et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) le Jour 1, chez des patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante, 53 % d'entre eux recevant une association d'anthracycline et de cyclophosphamide (AC). Les Jours 2 à 3, les patients ont reçu 2 mg de granisétron par voie orale, une fois par jour. Les médicaments de l'étude ont été administrés avant la chimiothérapie le Jour 1 aux intervalles suivants : 1 à 2 heures avant pour le rolapitant, et 30 minutes avant pour le granisétron et la dexaméthasone. Au moment de la conception de l'étude, les schémas de chimiothérapie contenant une association AC étaient considérés comme modérément émétisants. Les récentes recommandations thérapeutiques ont réévalué ces schémas et les ont classifiés comme hautement émétisants. Le pourcentage de patients ayant reçu du carboplatine lors du Cycle 1 était de 30 %.

Au total, 1 369 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement par rolapitant (N = 684), soit le traitement du bras témoin (N = 685) ; 1 332 patients ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité ; 80 % étaient des femmes et 20 % étaient des hommes. Parmi ces 1 332 patients, 28 % avaient plus de 65 ans, 6 % plus de 75 ans et 629 d'entre eux ont reçu une chimiothérapie non-AC.

Le critère d'évaluation primaire était la réponse complète (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et le non-recours à un médicament de secours) dans la phase retardée (> 24 à 120 heures) de nausées et de vomissements induits par la chimiothérapie. Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés suivants ont également été évalués : la réponse complète au cours de la phase aiguë (0 à 24 heures) et de la phase globale (0 à 120 heures) ; l'absence de vomissements dans chaque phase de NVCI ; l'absence de nausées significatives dans chaque phase de NVCI et le délai jusqu'à la survenue du 1[er] vomissement ou avant le recours à un médicament de secours.

Un résumé des résultats de l'étude sur la CME (Étude 3) est présenté dans le Tableau 2 ci-après. Un résumé des résultats des sous-populations non-AC et AC est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 2 : Proportion de patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante et répondant au traitement en fonction des groupes et des phases de traitement

Critères d'évaluation de l'efficacité[a]	Étude 3 (CME)		
	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 666)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 666)	p[b]
Réponse complète			
Phase retardée	71,3	61,6	< 0,001
Phase aiguë	83,5	80,3	n. s.
Phase globale	68,6	57,8	< 0,001 *
Aucun vomissement			
Phase aiguë	87,8	84,5	n. s.
Phase retardée	80,5	69,8	< 0,001 *
Phase globale	78,7	65,3	< 0,001 *
Aucune nausée significative (score EVA maximal < 25 sur une échelle allant de 0 à 100)			
Phase aiguë	82,1	84,7	n. s.
Phase retardée	72,7	69,4	n. s.
Phase globale	70,6	66,5	n. s.

a) Le critère d'évaluation primaire était la réponse complète au cours de la phase tardive. Phase aiguë : 0 à 24 heures après le schéma AC ou non-AC ; Phase tardive : > 24 à 120 heures après le schéma AC ou non-AC ; Phase globale : 0 à 120 heures après le schéma AC ou non-AC.

b) Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du sexe.

n. s. = non significatif (p > 0,05).

* Non significatif après application d'un ajustement pour multiplicité préalablement défini.

Tableau 3 : Proportion de patients recevant une chimiothérapie AC ou non-AC et obtenant une réponse complète

Réponse complète	Taux (en %) de patients traités par rolapitant	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin	p[a]
Non-AC	N = 322	N = 307	
Phase retardée	76,1	63,8	< 0,001
Phase aiguë	90,7	84,4	0,016
Phase globale	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Phase retardée	66,9	59,6	0,047
Phase aiguë	76,7	76,9	n. s.
Phase globale	62,8	54,9	0,033

a) Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test Cochran-Mantel-Haenszel.

n. s. = non significatif (p > 0,05).

Le délai estimé jusqu'à la survenue du 1[er] vomissement ou jusqu'au recours à un médicament de secours chez les patients recevant un schéma de CME est illustré par la courbe de Kaplan-Meier de la figure 2.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier relative à la proportion de patients sans vomissements ni recours à un médicament de secours (Étude 3 sur la CME)

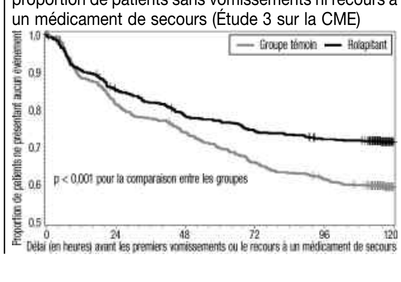

L'impact des nausées et des vomissements sur la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide du questionnaire *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). La proportion de patients chez lesquels les nausées et les vomissements n'ont eu aucun impact sur la vie quotidienne était plus élevée dans le groupe traité par Varuby que dans le groupe témoin (CME : 73,2 % contre 67,4 % ; p = 0,027).

Phase d'extension à cycles multiples :

Dans chaque étude, les patients avaient la possibilité de poursuivre dans une phase d'extension sur plusieurs cycles jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie, en recevant le même schéma de traitement que celui attribué au Cycle 1. Aux Jours 6 à 8 après le début de la chimiothérapie, il a été demandé aux patients s'ils avaient eu un épisode de vomissement, de haut-le-cœur ou de nausée ayant eu un impact sur leur vie quotidienne habituelle. L'activité antiémétique du rolapitant a été maintenue pendant les cycles répétés pour les patients poursuivant dans chacun des cycles multiples.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec le rolapitant dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en prévention des nausées et des vomissements aigus et tardifs associés au cycle initial et subséquents de chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine et de chimiothérapie modérément émétisante (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le rolapitant présente une pharmacocinétique linéaire, avec l'augmentation des expositions qui est proportionnelle à la dose. Le rolapitant est éliminé lentement, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 7 jours. Le rolapitant est principalement éliminé par voie hépatique/biliaire et est éliminé de façon mineure par les reins. Le rolapitant est métabolisé par le CYP3A4 pour former un métabolite actif majeur, le M19. Les études *in vitro* suggèrent que le rolapitant n'est pas un inhibiteur du CYP2E1.

Absorption :

Après administration d'une dose unique de 180 mg de rolapitant chez des sujets sains et à jeun, le rolapitant a été mesurable dans le plasma entre 30 minutes et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du rolapitant, qui a été atteinte en 4 heures environ. La valeur C_{max} moyenne était de 968 ng/ml (% du CV : 28 %).

Après l'administration répétée par voie orale de doses journalières de 9 à 45 mg de rolapitant, l'accumulation de rolapitant a été multipliée par 5 environ.

Les expositions systémiques (C_{max} et ASC) du rolapitant ont augmenté proportionnellement à la dose lorsque la dose de rolapitant a été augmentée de 4,5 mg à 180 mg. Avec une multiplication par 4 de la dose par rapport à la dose clinique recommandée de 180 mg, la C_{max} et l'ASC du rolapitant ont été multipliées par 3,1 et 3,7, respectivement.

La biodisponibilité absolue du rolapitant est d'environ 100 %, indiquant un effet minime de premier passage. L'administration concomitante d'un repas riche en graisses n'a pas affecté de manière significative la pharmacocinétique du rolapitant après l'administration de 180 mg de rolapitant.

Distribution :

Le rolapitant était fortement lié aux protéines dans le plasma humain (99,8 %). Le volume de distribution apparent (Vd/F) était de 460 L chez les sujets sains, indiquant une distribution tissulaire étendue du rolapitant. Dans une analyse pharmacocinétique de population du rolapitant, le Vd/F était de 387 L chez les patients atteints de cancer.

Biotransformation :

Le rolapitant est métabolisé par le CYP3A4 pour former un métabolite actif majeur, le M19 (rolapitant hydroxylé par la pyrrolidine en C4). Lors d'une étude d'équilibre de masse, le métabolite M19 était le principal métabolite en circulation. La formation de M19 a été retardée de manière significative avec un t_{max} moyen de 120 heures (intervalle : 24-168 heures) et une demi-vie moyenne du M19 de 158 heures. Le rapport d'exposition du M19 au rolapitant était d'environ 50 % dans le plasma.

Élimination :

Après prise unique par voie orale (de 4,5 à 180 mg) de rolapitant, la demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) du rolapitant a varié entre 169 et 183 heures (7 jours environ) et a été indépendante de la dose. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance totale apparente (Cl/F) du rolapitant était de 0,96 L/heure chez les patients atteints de cancer.

Le rolapitant est éliminé principalement par voie hépatique/biliaire. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 180 mg de rolapitant marqué au [^{14}C], en moyenne, 14,2 % (intervalle : 9 à 20 %) de la dose a été retrouvée dans les urines, et 73 % (intervalle : 52 à 89 %) de la dose a été retrouvée dans les selles sur 6 semaines. Dans des échantillons regroupés recueillis sur 2 semaines, 8,3 % de la dose a été retrouvée dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et 37,8 % de la dose a été retrouvée dans les selles, principalement sous forme inchangée de rolapitant. Le rolapitant ou le M19, sous forme inchangée, n'ont pas été retrouvés dans les échantillons d'urine regroupés. Les enzymes métabolisant le médicament (et les trans-

porteurs du médicament) autres que le CYP3A4 impliqué dans l'élimination hépatique/biliaire du rolapitant restent à élucider.

Pharmacocinétique chez les populations particulières :

Age, sexe et origine ethnique :

Les analyses de pharmacocinétique de populations ont indiqué que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'avaient pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de Varuby. Les données concernant les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance hépatique :

Après administration d'une dose unique de 180 mg de rolapitant chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la pharmacocinétique du rolapitant était comparable à celle de sujets sains. Chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} moyenne était inférieure à 25 %, alors que l'ASC moyenne du rolapitant était similaire à celle des sujets sains. Le t_{max} médian pour le M19 a été retardé à 204 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée contre 168 heures chez les sujets sains. La pharmacocinétique de Varuby n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale :

Dans des analyses de pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine (ClCr) à l'inclusion n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique du rolapitant chez les patients atteints de cancer et souffrant d'une insuffisance rénale légère (ClCr : 60 à 90 mL/min) ou modérée (ClCr : 30 à 60 mL/min), par rapport aux patients atteints d'un cancer avec une fonction rénale normale. Les informations sont insuffisantes en ce qui concerne l'effet d'une insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique de Varuby n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale sous hémodialyse.

Relation effet/dose :

Occupation des récepteurs NK_1 :

Une étude de tomographie par émission de positons (TEP) chez l'homme et portant sur le rolapitant a démontré que le rolapitant traverse la barrière hémato-encéphalique et occupe les récepteurs NK_1 du cerveau. Une augmentation dose-dépendante du taux moyen d'occupation des récepteurs NK_1 a été observée avec des posologies allant de 4,5 mg à 180 mg de rolapitant. À des concentrations plasmatiques de rolapitant > 15 ng/mL et 348 ng/mL, les taux d'occupation des récepteurs NK_1 dans les régions corticales ont été d'environ > 50 % et 90 %, respectivement. À la dose de 180 mg de rolapitant, le taux moyen d'occupation des récepteurs NK_1 dans les régions corticales était supérieur à 90 % pendant au moins 120 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, du potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction, ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme.

Le mécanisme expliquant la différence significative des demi-vies observées entre le rat et le singe (6-8 h) et l'homme (7 jours) n'est pas élucidé.

Le rolapitant a été testé chez les rongeurs lors d'études de toxicité à doses orales répétées allant jusqu'à 26 semaines et le foie, la thyroïde, les reins, l'épididyme et l'utérus ont été identifiés comme organes cibles. Lors d'une étude de trois mois réalisée chez le rat, des convulsions cloniques ont été observées chez un seul animal à 125 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle). Lors d'une étude d'un mois réalisée chez le singe, des convulsions ont été observées à 60 mg/kg/jour (environ 5,8 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle). La pertinence des convulsions chez l'homme est inconnue.

Lors d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rates, l'administration d'une dose orale équivalente à 9 mg/kg par jour de chlorhydrate de rolapitant base libre (environ 0,5 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle) a entraîné une baisse transitoire du gain de poids des mères et une augmentation de l'incidence de pertes pré- et post-implantation. À une dose équivalente à 4,5 mg/kg par jour de base libre (environ 0,2 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle), des diminutions du nombre de corps jaune et de sites d'implantation ont été observées.

Lors d'une étude de développement pré- et postnatal chez le rat, la toxicité maternelle a été observée sur la base de la mortalité/morbidité, la diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture, la perte de la totalité de la portée, la mise bas prolongée, la durée de gestation réduite et l'augmentation de la perte du nombre de sites d'implantation, à une dose équivalente à 22,5 mg/kg par jour de rolapitant base libre (environ 1,2 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle). Les effets sur la progéniture à cette dose ont inclus une diminution de la survie postnatale, du poids corporel et du gain pondéral ; ils pourraient être liés à la toxicité maternelle observée. À une dose maternelle équivalente à 9 mg/kg par jour de rolapitant base libre (environ 0,5 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle), il a été observé une baisse de la mémoire lors d'un test de labyrinthe chez des jeunes rats femelles et une diminution du poids corporel des jeunes rats.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/17/1180/001 ; CIP 3400930090916 (2017) 2 cp à 90 mg.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 25.09.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Tesaro UK Limited, 55 Baker Street, London W1U 7EU, Royaume-Uni.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 76 72 89 15

VASELINE GOMENOLÉE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS

Pommade à 5 % : Tube de 15 g.

COMPOSITION *p 100 g*

Niaouli, huile essentielle de *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T.Blake ... 5 g

Excipient : vaseline.

DC INDICATIONS

Traitement des rhinites croûteuses post-traumatiques et soins postopératoires de chirurgie endonasale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Enfant de plus 6 ans :

1 application par jour d'une petite quantité de pommade dans chaque narine.

Adulte :

1 à 2 applications par jour d'une petite quantité de pommade dans chaque narine.

MODE D'ADMINISTRATION :

Application nasale après s'être mouché.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non), en raison de la présence de dérivés terpéniques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent entraîner à dose excessive :
- des accidents à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Il conviendra d'avertir le patient de respecter les conseils d'utilisation et les posologies préconisées, et de ne jamais dépasser les doses recommandées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
- L'indication ne justifie pas un traitement prolongé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions d'hypersensibilité.
- En cas de non-respect des doses préconisées :
  - risque de convulsions chez le nourrisson et l'enfant ;
  - possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Préparation nasale pour usage local (R : système respiratoire).

L'huile essentielle de niaouli est un dérivé terpénique. Il peut abaisser le seuil épileptogène.

La vaseline est un mélange d'hydrocarbures aliphatiques saturés à longues chaînes qui ne sont ni résorbables, ni métabolisables.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931115793 (1943/96, RCP rév 06.02.14).
Non remb Séc soc.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

VASOBRAL voie orale
caféine, dihydroergocryptine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Cardiologie, Angéiologie / Vasodilatateurs et anti-ischémiques
- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

VASTAREL ® 35 mg
comprimé pelliculé à libération modifiée
trimétazidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération modifiée (rose) : Boîte de 60, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp*

Trimétazidine (DCI) dichlorhydrate .... 35 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, hypromellose, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* dioxyde de titane (E 171), glycérol, hypromellose, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (E 172), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

La trimétazidine est indiquée en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés, ou présentant une intolérance aux traitements antiangineux de première intention.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

Un comprimé de trimétazidine 35 mg deux fois par jour, c'est-à-dire une fois le matin et une fois le soir, au moment des repas.

Le bénéfice du traitement doit être réévalué après trois mois et la trimétazidine doit être arrêtée en l'absence de réponse.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

La posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [30-60 ml/min] ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique), est de 1 comprimé de 35 mg le matin, au petit déjeuner.

Sujets âgés :

Une augmentation de l'exposition à la trimétazidine, due à une insuffisance rénale liée à l'âge (cf Pharmacocinétique), peut avoir lieu chez les sujets âgés. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [30-60 ml/min]), la posologie recommandée est de 1 comprimé de 35 mg le matin, au petit déjeuner. Chez les sujets âgés, l'adaptation posologique doit être effectuée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la trimétazidine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la trimétazidine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie de Parkinson, symptômes parkinsoniens, tremblement, syndrome des jambes sans repos et autres anomalies motrices reliées.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas non plus indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase préhospitalière, ni pendant les premiers jours d'hospitalisation.

En cas de survenue d'une crise d'angor, une réévaluation de la coronaropathie s'impose et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement revascularisation).

La trimétazidine peut induire ou aggraver des symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), qui doivent être régulièrement recherchés, surtout chez les sujets âgés. En cas de doute, les patients doivent être adressés à un neurologue, pour des examens appropriés.

La survenue de troubles du mouvement tels que des symptômes parkinsoniens, un syndrome des jambes sans repos, des tremblements, une instabilité posturale, doit conduire à l'arrêt définitif de la trimétazidine.

L'incidence de ces cas est faible et ils sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. La majorité des patients récupère dans les 4 mois suivant l'arrêt de la trimétazidine. Si les symptômes parkinsoniens persistent plus de 4 mois après l'arrêt du traitement, il faut demander l'avis d'un neurologue.

Des chutes peuvent survenir en lien avec une instabilité posturale ou une hypotension artérielle, en particulier chez les patients sous traitement antihypertenseur (cf Effets indésirables).

La trimétazidine doit être prescrite avec précaution chez les patients pour lesquels une augmentation de l'exposition est attendue :
- Insuffisance rénale modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Sujets âgés de plus de 75 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la trimétazidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Vastarel pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la trimétazidine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Vastarel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études de reprotoxicité n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La trimétazidine n'a pas montré d'effets hémodynamiques dans les études cliniques, cependant des cas de vertiges et de somnolence ont été observés après commercialisation (cf Effets indésirables), pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation de la trimétazidine, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi.

Le tableau ci-dessous inclut les réactions indésirables issues des notifications spontanées et de la littérature scientifique.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être calculée à partir des données disponibles).

Système - organe - classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Indéterminé	Symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), instabilité posturale, syndrome des jambes sans repos, autres anomalies motrices reliées, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement Troubles du sommeil (insomnie, somnolence)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Indéterminée	Vertiges
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations, extrasystoles, tachycardie
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension artérielle, hypotension orthostatique pouvant être associée à un malaise, un vertige ou une chute, en particulier chez les patients recevant un traitement antihypertenseur, flushing
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée et vomissement
Indéterminé	Constipation
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Rash, prurit, urticaire
Indéterminé	PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminé	Agranulocytose, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Affections hépatobiliaires	
Indéterminé	Hépatite

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations disponibles en cas de surdosage avec la trimétazidine sont limitées. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autre médicament en cardiologie à visée antiangineuse (code ATC : C01EB15 ; C : système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action :

La trimétazidine, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, empêche l'abaissement du taux intracellulaire de l'ATP. Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire.

La trimétazidine inhibe la β-oxydation des acides gras en bloquant la 3-ketoacyl coenzyme A thiolase, ce qui par conséquent stimule l'oxydation du glucose. L'énergie ainsi générée dans la cellule ischémiée par oxydation du glucose, requiert une consommation moindre en oxygène par rapport à la β-oxydation. La potentialisation de l'oxydation du glucose optimise le processus énergétique cellulaire et permet de ce fait le maintien d'un métabolisme énergétique adéquat pendant l'ischémie.

Effets pharmacodynamiques :

Chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, la trimétazidine agit comme un agent métabolique, préservant au niveau myocardique les taux intracellulaires de phosphates énergétiques. Les effets anti-ischémiques sont obtenus en l'absence d'effets hémodynamiques concomitants.

Efficacité et sécurité clinique :

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité de la trimétazidine dans le traitement de patients atteints d'un angor chronique, en monothérapie ou en association à d'autres traitements antiangineux chez des patients insuffisamment contrôlés.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (TRIMPOL-II), conduite chez 426 patients pendant 12 semaines, la trimétazidine (60 mg/jour) en association au métoprolol 100 mg/jour (50 mg 2 fois/jour), a amélioré de façon statistiquement significative les paramètres d'épreuves d'effort et les symptômes cliniques *versus* placebo : durée totale de l'exercice + 20,1 sec, p = 0,023, travail total + 0,54 MET-sec, p = 0,001, délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm + 33,4 sec, p = 0,003, délai d'apparition de l'angor + 33,9 sec, p < 0,001, fréquence des crises angineuses/semaine, − 0,73, p = 0,014, consommation hebdomadaire de dérivés nitrés d'action rapide − 0,63, p = 0,032, sans changement hémodynamique.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (Sellier), conduite chez 223 patients recevant 50 mg d'aténolol (une fois/jour), l'ajout d'un comprimé à libération modifiée (2 fois/jour) de trimétazidine 35 mg, pendant 8 semaines, a entraîné un allongement significatif (+ 34,4 sec, p = 0,03) *versus* placebo, du délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment ST à l'épreuve d'effort, dans un sous-groupe de patients (n = 173), 12 heures après la prise. Une différence significative a également été mise en évidence sur le délai d'apparition de l'angor (p = 0,049). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes, sur les critères secondaires d'évaluation (durée totale de l'exercice, travail total et critères d'évaluation cliniques).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle (étude Vasco), conduite pendant 3 mois chez 1962 patients recevant 50 mg d'aténolol par jour, deux dosages de trimétazidine (70 mg/jour et 140 mg/jour) ont été évalués *versus* placebo. La trimétazidine n'a pas démontré de bénéfice dans la population totale, incluant des patients symptomatiques et asymptomatiques, sur les critères d'évaluation ergométriques (durée totale de l'effort, délai d'apparition d'un sous-décalage ST de 1 mm et délai d'apparition de l'angor) et cliniques. La trimétazidine (140 mg) a cependant amélioré de façon significative la durée totale de l'effort (+ 23,8 sec *versus* + 13,1 sec placebo ; p = 0,001) et le délai d'apparition de l'angor (+ 43,6 sec *versus* + 32,5 sec placebo ; p = 0,005), dans le sous-groupe de patients symptomatiques (n = 1574) défini dans une analyse post-hoc.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Par voie orale, la concentration maximale s'observe en moyenne 5 heures après la prise du comprimé. Sur 24 heures, la concentration plasmatique se maintient à des concentrations supérieures ou égales à 75 % de la concentration maximale pendant 11 heures. L'état d'équilibre est atteint au plus tard à la 60e heure.
- Les caractéristiques pharmacocinétiques de Vastarel ne sont pas influencées par la prise du repas.
- Le volume apparent de distribution est de 4,8 l/kg ; la fixation protéique de la trimétazidine est faible : sa valeur mesurée *in vitro* est de 16 %.
- L'élimination de la trimétazidine se fait principalement par voie urinaire, essentiellement sous forme de produit inchangé. La demi-vie d'élimination de Vastarel est en moyenne de 7 heures chez le volontaire sain jeune, de 12 heures chez le sujet âgé de plus de 65 ans. La clairance totale de la trimétazidine est la résultante d'une clairance rénale majoritaire directement corrélée à la clairance de la créatinine et, à moindre titre, d'une clairance hépatique qui diminue avec l'âge.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Une étude clinique spécifique, menée dans une population âgée, à la posologie de 2 comprimés par jour en 2 prises, analysée par une approche de cinétique de population, a montré une augmentation de l'exposition plasmatique.

L'exposition à la trimétazidine peut être augmentée chez les patients âgés en raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge. Une étude de pharmacocinétique réalisée spécifiquement chez des participants âgés de 75 à 84 ans ou très âgés (⩾ 85 ans) a montré que l'exposition à la trimétazidine en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) était respectivement augmentée d'un facteur 1,0 et 1,3 en comparaison aux participants plus jeunes (30-65 ans) présentant une insuffisance rénale modérée.

Insuffisance rénale :

L'exposition à la trimétazidine est en moyenne multipliée par 1,7 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) et par 3,1 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) en comparaison aux volontaires sains ayant une fonction rénale normale. Aucun problème de sécurité n'a été observé dans cette population par rapport à la population générale.

Population pédiatrique :

Les paramètres pharmacocinétiques de la trimétazidine n'ont pas été évalués dans la population pédiatrique (< 18 ans).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chronique réalisées chez les chiens et chez les rats par voie orale ont montré un bon profil de sécurité.

Le potentiel génotoxique a été évalué dans les études *in vitro* incluant l'évaluation du potentiel mutagène et clastogène et dans une étude *in vivo.* Tous les tests se sont révélés négatifs.

Les études de reprotoxicité réalisées chez la souris, le lapin et le rat n'ont pas montré d'embryotoxicité ni de tératogénicité. Chez le rat, la fertilité n'a pas été altérée et aucun effet sur le développement postnatal n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint.

AMM 3400935724588 (2001, RCP rév 11.09.17) 60 cp.
3400935724700 (2001, RCP rév 11.09.17) 100 cp.

Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

VASTAREL ® 20 mg

trimétazidine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (rouge) : Boîte de 60, sous plaquettes.

Solution buvable en gouttes à 20 mg/ml : Flacon de 60 ml (1200 gouttes), avec compte-gouttes.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Trimétazidine (DCI) dichlorhydrate	20 mg

Excipients : amidon de maïs, mannitol, povidone, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* mélange d'excipients pour enrobage rouge 37771 FRG (dioxyde de titane [E 171], glycérol, laque aluminique jaune orangé S [E 110], laque aluminique rouge cochenille A [E 124], hypromellose, macrogol 6000, stéarate de magnésium), macrogol 6000.

Excipients à effet notoire : jaune orangé S (E 110), rouge cochenille A (E 124).

Solution buvable :	*p 100 ml*
Trimétazidine (DCI) dichlorhydrate	2 g

Excipients : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, propylèneglycol, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS

La trimétazidine est indiquée en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés, ou présentant une intolérance aux traitements antiangineux de première intention.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Voie orale.

- Un comprimé de trimétazidine 20 mg trois fois par jour, au moment des repas,
  ou
- 1 ml (20 gouttes) de la solution buvable en gouttes trois fois par jour, au moment des repas.

Le bénéfice du traitement doit être réévalué après trois mois et la trimétazidine doit être arrêtée en l'absence de réponse.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

La posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [30-60 ml/min] ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) est de :

- un comprimé de 20 mg deux fois par jour, i.e. un comprimé le matin et un le soir, au moment des repas,
  ou
- 1 ml (20 gouttes) de la solution buvable en gouttes, deux fois par jour, i.e. une fois le matin et une fois le soir, au moment des repas.

Sujets âgés :

Une augmentation de l'exposition à la trimétazidine, due à une insuffisance rénale liée à l'âge (cf Pharmacocinétique), peut avoir lieu chez les sujets âgés.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [30-60 ml/min]), la posologie recommandée est de :

- un comprimé de 20 mg deux fois par jour, i.e. un comprimé le matin et un le soir, au moment des repas,
  ou
- 1 ml (20 gouttes) de la solution buvable en gouttes, deux fois par jour, i.e. une fois le matin et une fois le soir, au moment des repas.

Chez les sujets âgés, l'adaptation posologique doit être effectuée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la trimétazidine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la trimétazidine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Maladie de Parkinson, symptômes parkinsoniens, tremblement, syndrome des jambes sans repos et autres anomalies motrices reliées.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas non plus indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase préhospitalière, ni pendant les premiers jours d'hospitalisation.

En cas de survenue d'une crise d'angor, une réévaluation de la coronaropathie s'impose et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement revascularisation).

La trimétazidine peut induire ou aggraver des symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), qui doivent être régulièrement recherchés, surtout chez les sujets âgés. En cas de doute, les patients doivent être adressés à un neurologue, pour des examens appropriés.

La survenue de troubles du mouvement tels que des symptômes parkinsoniens, un syndrome des jambes sans repos, des tremblements, une instabilité posturale, doit conduire à l'arrêt définitif de la trimétazidine.

L'incidence de ces cas est faible et ils sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. La majorité des patients récupère dans les 4 mois suivant l'arrêt de la trimétazidine. Si les symptômes parkinsoniens persistent plus de 4 mois après l'arrêt du traitement, il faut demander l'avis d'un neurologue.

Des chutes peuvent survenir en lien avec une instabilité posturale ou une hypotension artérielle, en particulier chez les patients sous traitement antihypertenseur (cf Effets indésirables).

La trimétazidine doit être prescrite avec précaution chez les patients pour lesquels une augmentation de l'exposition est attendue :

- Insuffisance rénale modérée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Sujets âgés de plus de 75 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le comprimé contient du jaune orangé S (E 110) et du rouge cochenille A (E 124), et peut provoquer des réactions allergiques.

La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la trimétazidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Vastarel pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la trimétazidine/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Vastarel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les études de reprotoxicité n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La trimétazidine n'a pas montré d'effets hémodynamiques dans les études cliniques ; cependant, des cas de vertiges et de somnolence ont été observés après commercialisation (cf Effets indésirables), pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation de la trimétazidine, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi.

Le tableau ci-dessous inclut les réactions indésirables issues des notifications spontanées et de la littérature scientifique.

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être calculée à partir des données disponibles).

Système - organe - classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Indéterminée	Symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), instabilité posturale, syndrome des jambes sans repos, autres anomalies motrices reliées, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement Troubles du sommeil (insomnie, somnolence)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Indéterminée	Vertige
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations, extrasystoles, tachycardie
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension artérielle, hypotension orthostatique pouvant être associée à un malaise, un vertige ou une chute, en particulier chez les patients recevant un traitement antihypertenseur, flushing
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée et vomissement
Indéterminée	Constipation
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Rash, prurit, urticaire
Indéterminée	PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Agranulocytose, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Hépatite

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les informations disponibles en cas de surdosage avec la trimétazidine sont limitées. Le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autre médicament en cardiologie à visée antiangineuse (code ATC : C01EB15 ; C : système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action :

La trimétazidine, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, empêche l'abaissement du taux intracellulaire de l'ATP. Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire.

La trimétazidine inhibe la β-oxydation des acides gras en bloquant la 3-ketoacyl coenzyme A thiolase, ce qui par conséquent stimule l'oxydation du glucose. L'énergie ainsi générée dans la cellule ischémiée par oxydation du glucose, requiert une consommation moindre en oxygène par rapport à la β-oxydation. La potentialisation de l'oxydation du glucose optimise le processus énergétique cellulaire et permet de ce fait le maintien d'un métabolisme énergétique adéquat pendant l'ischémie.

Effets pharmacodynamiques :

Chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, la trimétazidine agit comme un agent métabolique,

préservant au niveau myocardique les taux intracellulaires de phosphates énergétiques. Les effets anti-ischémiques sont obtenus en l'absence d'effets hémodynamiques concomitants.

Efficacité et sécurité clinique :

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité de la trimétazidine dans le traitement de patients atteints d'un angor chronique, en monothérapie ou en association à d'autres traitements antiangineux chez des patients insuffisamment contrôlés.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (TRIMPOL-II), conduite chez 426 patients pendant 12 semaines, la trimétazidine (60 mg/jour) en association au métoprolol 100 mg/jour (50 mg 2 fois/jour), a amélioré de façon statistiquement significative les paramètres d'épreuves d'effort et les symptômes cliniques *versus* placebo : durée totale de l'exercice + 20,1 sec, p = 0,023, travail total + 0,54 METsec, p = 0,001, délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm + 33,4 sec, p = 0,003, délai d'apparition de l'angor + 33,9 sec, p < 0,001, fréquence des crises angineuses/semaine, – 0,73, p = 0,014, consommation hebdomadaire de dérivés nitrés d'action rapide – 0,63, p = 0,032, sans changement hémodynamique.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (Sellier), conduite chez 223 patients recevant 50 mg d'aténolol (une fois/jour), l'ajout d'un comprimé à libération modifiée (2 fois/jour) de trimétazidine 35 mg, pendant 8 semaines, a entraîné un allongement significatif (+ 34,4 sec, p = 0,03) *versus* placebo, du délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment ST à l'épreuve d'effort, dans un sous-groupe de patients (n = 173), 12 heures après la prise. Une différence significative a également été mise en évidence sur le délai d'apparition de l'angor (p = 0,049). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes, sur les critères secondaires d'évaluation (durée totale de l'exercice, travail total et critères d'évaluation cliniques).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle (étude Vasco), conduite pendant 3 mois chez 1962 patients recevant 50 mg d'aténolol par jour, deux dosages de trimétazidine (70 mg/jour et 140 mg/jour) ont été évalués *versus* placebo. La trimétazidine n'a pas démontré de bénéfice dans la population totale, incluant des patients symptomatiques et asymptomatiques, sur les critères d'évaluation ergométriques (durée totale de l'effort, délai d'apparition d'un sous-décalage ST de 1 mm et délai d'apparition de l'angor) et cliniques. La trimétazidine (140 mg) a cependant amélioré de façon significative la durée totale de l'effort (+ 23,8 sec *versus* + 13,1 sec placebo ; p = 0,001) et le délai d'apparition de l'angor (+ 43,6 sec *versus* + 32,5 sec placebo ; p = 0,005), dans le sous-groupe de patients symptomatiques (n = 1574) défini dans une analyse *post-hoc*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- Par voie orale, l'absorption de la trimétazidine est rapide et le pic plasmatique apparaît moins de 2 heures après la prise du médicament.
- La concentration plasmatique maximale atteinte, après administration unique *per os* de 20 mg de trimétazidine, est d'environ 55 ng/ml.
- L'état d'équilibre, atteint entre 24 et 36 heures lors d'une administration répétée, est très stable au cours du traitement.

Distribution :

Le volume apparent de distribution est de 4,8 l/kg, ce qui préjuge d'une bonne diffusion tissulaire ; la fixation protéique est faible : sa valeur mesurée *in vitro* est de 16 %.

Élimination :

- L'élimination de la trimétazidine se fait principalement par voie urinaire, essentiellement sous forme de produit inchangé.
- La demi-vie d'élimination est en moyenne de 6 heures.

Linéarité :

La pharmacocinétique de la trimétazidine est linéaire suite à l'administration d'une dose unique allant jusqu'à 100 mg. Les doses répétées montrent une pharmacocinétique linéaire dans le temps.

Populations particulières :

Sujets âgés :

L'exposition à la trimétazidine peut être augmentée chez les patients âgés en raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge. Une étude de pharmacocinétique réalisée spécifiquement chez des participants âgés de 75 à 84 ans ou très âgés (⩾ 85 ans) a montré que l'exposition à la trimétazidine en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) était respectivement augmentée d'un facteur 1.0 et 1.3 en comparaison aux participants plus jeunes (30-65 ans) présentant une insuffisance rénale modérée. Aucun problème de sécurité n'a été observé chez les sujets âgés par rapport à la population générale.

Insuffisance rénale :

L'exposition à la trimétazidine est en moyenne multipliée par 1,7 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min) et par 3,1 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) en comparaison aux volontaires sains ayant une fonction rénale normale. Aucun problème de sécurité n'a été observé dans cette population par rapport à la population générale.

Population pédiatrique :

Les paramètres pharmacocinétiques de la trimétazidine n'ont pas été évalués dans la population pédiatrique (< 18 ans).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité chronique réalisées chez les chiens et chez les rats par voie orale ont montré un bon profil de sécurité.

Le potentiel génotoxique a été évalué dans les études *in vitro* incluant l'évaluation du potentiel mutagène et clastogène et dans une étude *in vivo*. Tous les tests se sont révélés négatifs.

Les études de reprotoxicité réalisées chez la souris, le lapin et le rat n'ont pas montré d'embryotoxicité ni de tératogénicité. Chez le rat, la fertilité n'a pas été altérée et aucun effet sur le développement postnatal n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Comprimé : à conserver à l'abri de l'humidité.

Solution buvable : pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint.

AMM 3400932205066 (1978, RCP rév 11.09.17) 60 cp.
3400932275205 (1979, RCP rév 11.09.17) 60 ml.

Non remb Séc soc.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

VASTEN®
pravastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 10 mg (oblong, biconvexe ; gravé « 10 » sur une face ; jaune) *:* Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé sécable à 20 mg (oblong, biconvexe ; gravé « 20 » sur une face ; jaune) *:* Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.

Comprimé à 40 mg (oblong, biconvexe ; gravé « 40 » sur une face ; jaune) *:* Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.

COMPOSITION

		p cp
Pravastatine (DCI) sodique		10 mg
	ou	20 mg
	ou	40 mg

Excipients (communs) : povidone, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de magnésium lourd, oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS

Hypercholestérolémie :

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime (cf Pharmacodynamie).

Prévention secondaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque (cf Pharmacodynamie).

Post-transplantation :

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosupresseur à la suite d'une transplantation d'organe (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions et Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Avant de débuter un traitement par Vasten, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

Vasten est administré par voie orale, en une prise par jour, de préférence le soir, pendant ou en dehors des repas.

- Hypercholestérolémie : la dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique est observée une semaine après le début du traitement et l'effet maximum d'une dose donnée après quatre semaines. De ce fait, des bilans lipidiques périodiques doivent être pratiqués et la posologie ajustée en conséquence. La dose journalière maximale est de 40 mg.
- Prévention cardiovasculaire : dans toutes les études de prévention de la morbidité et de la mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée était de 40 mg par jour.
- Posologie après transplantation : à la suite d'une transplantation d'organe, la dose initiale recommandée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (cf Interactions) est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques, la posologie peut être augmentée à 40 mg sous stricte surveillance médicale (cf Interactions).
- Enfants et adolescents (8 à 18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote : la dose recommandée est de 10 à 20 mg une fois par jour entre 8 et 13 ans (des doses supérieures à 20 mg n'ayant pas été étudiées dans cette population) et de 10 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans (pour les filles et adolescentes en âge de procréer, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement ; pour les résultats de l'étude, cf Pharmacodynamie).
- Patients âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, sauf s'ils présentent des facteurs de risque prédisposants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale ou hépatique : une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique significative. La posologie doit être ajustée sous surveillance médicale en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques.
- Traitements concomitants : les effets hypolipidémiants de Vasten sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont majorés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par exemple cholestyramine, colestipol). Vasten doit être administré soit une heure avant, soit au moins quatre heures après la résine (cf Interactions).

  Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être initié par 20 mg de pravastatine une fois par jour et une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la pravastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexpliquées des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (> 3 N) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Association avec l'acide fusidique dans les indications cutanées de l'antibiotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La pravastatine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le traitement n'est pas adapté quand l'hypercholestérolémie est liée à un HDL-cholestérol élevé.

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'association de la pravastatine et des fibrates n'est pas recommandée.

Chez les enfants avant la puberté, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être soigneusement évalué par les médecins avant initiation du traitement.

Effets hépatiques :

Comme avec les autres traitements hypolipidémiants, une élévation modérée des taux de transaminases hépatiques a été observée. Dans la majorité des cas, les taux de transaminases hépatiques sont revenus à leurs valeurs initiales sans qu'il ait été nécessaire d'arrêter le traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients chez lesquels survient une élévation des taux de transaminases, et le traitement doit être interrompu si une élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale persiste.

Il convient d'être prudent quand la pravastatine est administrée à des patients ayant un antécédent d'affection hépatique ou de consommation importante d'alcool.

Effets musculaires :

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), la pravastatine a été associée à la survenue de myalgies, d'atteintes musculaires et, très rarement, de rhabdomyolyses. Une atteinte musculaire doit être envisagée chez tout patient traité par une statine et présentant des symptômes musculaires inexpliqués tels que douleur ou sensibilité musculaire, faiblesse musculaire ou crampes musculaires. Dans de tels cas, un dosage de créatine phosphokinase (CPK) devra être pratiqué (voir ci-dessous).

Le traitement par statine doit être temporairement interrompu si le taux de CPK est > 5 N ou s'il existe des signes cliniques sévères. Très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 10^5 patients-années), une rhabdomyolyse peut survenir, associée ou non à une insuffisance rénale secondaire. Une rhabdomyolyse est une atteinte aiguë des muscles striés, potentiellement mortelle, qui peut apparaître de façon imprévisible durant le traitement et qui se caractérise par une destruction musculaire massive associée à une élévation majeure du taux de CPK (en général > 30 ou 40 N), conduisant à une myoglobinurie.

Le risque d'atteinte musculaire avec les statines semble être exposition-dépendant et peut ainsi varier entre les différentes molécules (caractères lipophiles et profils pharmacocinétiques différents), y compris en fonction de leur dosage et de leur potentiel d'interactions médicamenteuses. Bien qu'il n'y ait pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine, certains facteurs prédisposants peuvent augmenter le risque de toxicité musculaire et, en conséquence, justifient une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance clinique particulière. Un dosage des CPK est indiqué avant l'initiation du traitement par statine chez ces patients (voir ci-dessous).

Au cours d'un traitement par statine, le risque et la sévérité des troubles musculaires sont augmentés par l'association à des médicaments entraînant des interactions médicamenteuses. L'utilisation des fibrates seuls est occasionnellement associée à une atteinte musculaire. L'utilisation combinée d'une statine et des fibrates doit généralement être évitée. L'administration concomitante d'acide fusidique avec les statines est contre-indiquée dans les indications cutanées de l'antibiotique et déconseillée dans ses indications ostéo-articulaires. L'association des statines avec l'acide nicotinique et la colchicine doit être également utilisée avec précaution. Une augmentation de l'incidence des atteintes musculaires a également été décrite chez les patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450. Ceci peut résulter d'interactions pharmacocinétiques qui n'ont pas été documentées pour la pravastatine (cf Interactions). Les symptômes musculaires associés à un traitement par statine disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

Mesure et interprétation de la créatine phosphokinase :

Un dosage de routine des taux de créatine phosphokinase (CPK) ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Toutefois, le dosage de CPK est recommandé avant traitement par statine chez les patients ayant des facteurs prédisposants et chez les patients présentant des symptômes musculaires durant leur traitement par statine, comme décrit ci-après. Si le taux basal de CPK est significativement augmenté (> 5 N), une nouvelle mesure devra être effectuée environ 5 à 7 jours plus tard pour confirmer le résultat. Lors de la mesure, le taux de CPK doit être interprété en tenant compte d'autres facteurs potentiels pouvant entraîner un dommage musculaire provisoire tels qu'un effort musculaire intense ou un traumatisme musculaire.

Avant l'initiation du traitement :

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposants tels que : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire, ou abus d'alcool. Dans ces situations, un dosage de CPK doit être effectué avant l'initiation du traitement. Un dosage de CPK doit également être envisagé avant traitement chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en particulier lorsqu'il existe d'autres facteurs prédisposants. Si le taux basal de CPK est significativement augmenté (> 5 N), le traitement ne doit pas être initié et une nouvelle mesure devra être effectuée 5 à 7 jours plus tard. L'intérêt du taux basal de CPK est de disposer d'une référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement par statine.

Pendant le traitement :

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler rapidement toute apparition inexpliquée de douleur ou sensibilité musculaire, de faiblesse musculaire ou de crampes. Dans ces situations, un dosage de CPK devra être effectué. Si une augmentation sensible (> 5 N) du taux de CPK est détectée, le traitement par statine doit être interrompu. Un arrêt du traitement doit également être envisagé si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, même si le taux de CPK reste ⩽ 5 N. Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK redevient normal, on peut alors réintroduire le traitement par statine, à la dose la plus faible et sous surveillance étroite. Si une maladie musculaire génétique est suspectée, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement.

Myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) :

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Effets pulmonaires :

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, plus particulièrement au cours de traitements de longue durée (cf Effets indésirables). Les symptômes présentés peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si une pneumopathie interstitielle est suspectée, le traitement par la pravastatine doit être arrêté.

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle)

devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Fibrates : l'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des atteintes musculaires. Une augmentation du risque d'effets indésirables musculaires, notamment de rhabdomyolyse, a été décrit lorsque les fibrates sont associés avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ces effets indésirables ne pouvant être exclus avec la pravastatine, l'utilisation concomitante de la pravastatine et des fibrates (par exemple le gemfibrozil, le fénofibrate) doit généralement être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si cette association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et des CPK des patients sous un tel traitement est nécessaire.
- Acide fusidique : l'administration concomitante d'acide fusidique avec la pravastatine est contre-indiquée dans les indications cutanées de l'antibiotique et déconseillée dans ses indications ostéo-articulaires, car elle augmente le risque d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Cholestyramine/colestipol : l'administration concomitante conduit à une diminution d'environ 40 à 50 % de la biodisponibilité de la pravastatine. Aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique n'a été observée quand la pravastatine était administrée une heure avant ou quatre heures après la cholestyramine ou une heure avant le colestipol (cf Posologie/Mode d'administration).
- Ciclosporine : une administration concomitante de pravastatine et de ciclosporine conduit à une augmentation d'un facteur 4 environ de l'exposition systémique à la pravastatine. Toutefois, chez certains patients, l'augmentation de l'exposition à la pravastatine peut être plus importante. Une surveillance clinique et biochimique des patients recevant cette association est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Colchicine : l'association de la colchicine avec la pravastatine doit être faite avec prudence, car elle augmente le risque d'effets indésirables musculaires et notamment de rhabdomyolyse. Une surveillance clinique et biologique sera mise en place, notamment au début de l'association (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antivitamines K : les paramètres de biodisponibilité de la pravastatine à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés après administration de warfarine. L'administration chronique des deux produits n'a pas modifié l'action anticoagulante de la warfarine. Cependant, l'association de la pravastatine avec les antivitamines K doit être faite avec prudence, car elle augmente l'effet de l'antivitamine K et le risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent de l'INR sera mis en place avec adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.
- Produits métabolisés par le cytochrome P450 : la pravastatine n'est pas métabolisée à un degré cliniquement significatif par le système du cytochrome P450. C'est pourquoi les produits métabolisés ou inhibiteurs du cytochrome P450 peuvent être ajoutés à un traitement équilibré par pravastatine sans induire de variation importante de la concentration plasmatique de pravastatine, contrairement à ce qui est observé avec d'autres statines. L'absence d'interaction pharmacocinétique significative avec la pravastatine a été spécifiquement démontrée avec plusieurs produits, notamment ceux qui sont des substrats/inhibiteurs du CYP3A4, par exemple le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple le fluconazole).

  Dans une des deux études d'interactions médicamenteuses entre la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (70 %) et de la Cmax (121 %) de la pravastatine a été constatée.

  Dans une étude similaire portant sur la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (110 %) et de la Cmax (127 %) a été observée. Bien que ces modifications soient mineures, il convient de se montrer prudent lors de l'association de la pravastatine à l'érythromycine ou à la clarithromycine.
- Eltrombopag : l'association de l'eltrombopag avec la pravastatine doit être faite avec prudence car elle augmente le risque de toxicité de la pravastatine, par inhibition de sa recapture hépatique. Une surveillance clinique sera mise en place avec adaptation éventuelle de la posologie de la pravastatine.
- Lénalidomide : l'association du lénalidomide avec la pravastatine doit être faite avec prudence car elle augmente le risque de survenue de rhabdomyolyses. Le contrôle clinique et biologique sera renforcé, notamment durant les premières semaines de traitement.
- Autres produits : dans des études d'interactions, aucune différence statistiquement significative en termes de biodisponibilité n'a été observée quand la pravastatine était administrée avec l'acide acétylsalicylique, les antiacides (pris une heure avant la pravastatine), l'acide nicotinique ou le probucol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et doit être administrée aux femmes en âge de procréer uniquement si une conception est improbable et si ces patientes ont été informées du risque potentiel. Une attention particulière est recommandée chez les adolescentes en âge de procréer pour s'assurer de leur bonne compréhension du risque potentiel d'un traitement par pravastatine pendant la grossesse. Si une patiente prévoit ou déclare une grossesse, le médecin doit être immédiatement informé et l'administration de la pravastatine doit être arrêtée en raison du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Une faible quantité de pravastatine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de pravastatine pendant l'allaitement est contre-indiquée (cf Contre-indications).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La pravastatine n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il devra être pris en compte la possible survenue de vertiges, de troubles visuels, de troubles du sommeil (dont insomnie et cauchemars), de perte de mémoire et de dépression pendant le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des événements indésirables sont classées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Essais cliniques :

Vasten a été étudié à la dose de 40 mg au cours de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo portant sur plus de 21 000 patients traités par pravastatine (N = 10 764) ou placebo (N = 10 719), représentant plus de 47 000 patients-années d'exposition à la pravastatine. Plus de 19 000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés ; aucun d'entre eux n'a été observé à une fréquence supérieure de 0,3 % dans le groupe traité par pravastatine, comparativement au groupe sous placebo.

- Troubles du système nerveux :
  Peu fréquent : étourdissement, céphalées, troubles du sommeil, insomnies.
- Troubles oculaires :
  Peu fréquent : troubles de la vision (notamment vision trouble et diplopie).
- Troubles gastro-intestinaux :
  Peu fréquent : dyspepsie/pyrosis, douleur abdominale, nausées/vomissements, constipation, diarrhées, flatulences.
- Troubles de la peau et du système sous-cutané :
  Peu fréquent : prurit, éruptions cutanées, urticaire, problèmes capillaires et du cuir chevelu (y compris alopécie).
- Troubles du rein et des voies urinaires :
  Peu fréquent : miction anormale (notamment dysurie, fréquence, nycturie).
- Troubles des organes de reproduction et du sein :
  Peu fréquent : troubles sexuels.
- Troubles généraux :
  Peu fréquent : fatigue.

Événements présentant un intérêt clinique particulier :

- Muscles squelettiques : des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des douleurs musculo-squelettiques, notamment des arthralgies, des crampes musculaires, des myalgies, une faiblesse musculaire et des taux de CPK élevés, ont été rapportés dans les études cliniques. Dans le cadre des études Care, Woscops et Lipid, le pourcentage de myalgies (1,4 % sous pravastatine contre 1,4 % sous placebo), de faiblesse musculaire (0,1 % sous pravastatine contre < 0,1 % sous placebo), et l'incidence des taux de CPK > 3 N et > 10 N (1,6 % sous pravastatine contre 1,6 % sous placebo et 1,0 % sous pravastatine contre 1,0 % sous placebo, respectivement) étaient similaires à ceux du placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Effets hépatiques : des élévations des transaminases sériques ont été rapportées. Dans les trois études à long terme, contrôlées contre placebo, Care, Woscops et Lipid, la fréquence des anomalies marquées des taux d'ALAT et d'ASAT (> 3 N) était similaire dans les deux groupes de traitement (⩽ 1,2 %).

Depuis la mise sur le marché :

En plus des événements cités ci-dessus, les événements indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché de la pravastatine :

- Troubles du système nerveux :
  Très rare : polyneuropathie périphérique, en particulier en cas d'utilisation prolongée, paresthésies.
  Fréquence indéterminée : cauchemars, perte de mémoire, dépression.
- Troubles du système immunitaire :
  Très rare : réactions d'hypersensibilité : anaphylaxie, angio-œdème, syndrome pseudolupique érythémateux.
- Troubles gastro-intestinaux :
  Très rare : pancréatite.
- Troubles hépatobiliaires :
  Très rare : ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante.
- Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
  Très rare : rhabdomyolyse, qui peut être associée à une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie, atteinte musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), myosite, polymyosite.
  Cas isolés de problèmes tendineux, parfois compliqués par une rupture.
  Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux :
  Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, plus particulièrement au cours des traitements de longue durée.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
  Diabète* : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ⩾ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

* Issu de la revue du risque de diabète par le Groupe européen de pharmacovigilance.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

On dispose à ce jour d'une expérience limitée concernant le surdosage de pravastatine. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et les mesures d'appoint qui s'imposent.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hypolipidémiants/hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants/inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (code ATC : C10AA03).

Mécanisme d'action :

La pravastatine est un inhibiteur compétitif de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme agissant dans les premières étapes de la biosynthèse du cholestérol, et produit son effet hypolipidémiant de deux façons. En premier lieu, de par son inhibition compétitive réversible et spécifique de l'HMG-CoA réductase, elle induit une diminution modérée de la synthèse de cholestérol intracellulaire. Cela induit une augmentation du nombre des récepteurs de LDL à la surface des cellules ainsi qu'un catabolisme via ces récepteurs et une clairance du LDL-cholestérol circulant renforcés.

En second lieu, la pravastatine inhibe la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique du VLDL-cholestérol, précurseur du LDL-cholestérol.

Chez les sujets sains tout comme chez les patients hypercholestérolémiques, la pravastatine sodique abaisse les valeurs des paramètres lipidiques suivants : cholestérol total, LDL-cholestérol, apolipoprotéine B, VLDL-cholestérol et triglycérides ; le HDL-cholestérol et l'apolipoprotéine A sont quant à eux augmentés.

Efficacité clinique :

Prévention primaire :

L'étude « West of Scotland Coronary Prevention Study » (Woscops) est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo portant sur 6595 patients de sexe masculin âgés de 45 à 64 ans présentant une hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C : 155-232 mg/dl [4.0-6.0 mmol/l]) et sans antécédent d'infarctus du myocarde, traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans soit par la pravastatine 40 mg/j soit par placebo, en complément d'un régime. Les résultats obtenus chez les patients traités par la pravastatine ont été les suivants :

- réduction du risque de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal (réduction du risque relatif [RRR] de 31 % ; p = 0,0001, avec un risque absolu de 7,9 % dans le groupe placebo et de 5,5 % dans le groupe des patients traités par pravastatine) ; les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement ;
- réduction du nombre total de décès d'origine cardiovasculaire (RRR de 32 % ; p = 0,03) ;
- en prenant en compte les facteurs de risque, une RRR de 24 % (p = 0,039) de la mortalité totale a également été observée chez les patients traités par pravastatine ;
- réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie coronaire) de 37 % (p = 0,009) et à une coronarographie de 31 % (p = 0,007).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 6 mmol/l (5,3 g/l) après 8 semaines de régime dans cette étude, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Prévention secondaire :

L'étude « Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease » (Lipid) est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant l'effet de la pravastatine (40 mg/jour) à celui d'un placebo chez 9014 patients âgés de 31 à 75 ans pendant une durée moyenne de 5,6 années et présentant un taux de cholestérol sérique normal ou élevé (cholestérol total initial = 155 à 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], cholestérol total moyen = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) ainsi que des taux variables de triglycérides allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l] et un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24 % (p = 0,0004, avec un risque absolu de 6,4 % dans le groupe placebo, et de 5,3 % dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p < 0,0001) et le risque relatif d'infarctus du myocarde, fatal ou non, de 29 % (p < 0,0001). Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré :

- une réduction du risque relatif de mortalité totale de 23 % (p < 0,0001) et du risque de mortalité cardiovasculaire de 25 % (p < 0,0001) ;
- une réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 20 % (p < 0,0001) ;
- une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19 % (p = 0,048).

L'étude « Cholesterol and Recurrent Events » (Care) est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant les effets de la pravastatine (40 mg/jour) à ceux d'un placebo sur les décès d'origine coronaire et sur les infarctus du myocarde non fatals sur une durée moyenne de 4,9 ans chez 4159 patients âgés de 21 à 75 ans présentant un taux de cholestérol total normal (cholestérol total initial moyen < 240 mg/dl) et ayant déjà fait un infarctus du myocarde dans les 3 à 20 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit :

- le taux de récidives d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p = 0,003, placebo 13,3 %, pravastatine 10,4 %) ;
- le risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 27 % (p < 0,001).

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral a également été réduit de 32 % (p = 0,032) et le risque combiné d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) de 27 % (p = 0,02).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 75 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans les études Care et Lipid.

En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 4 mmol/l (3,5 g/l) ou supérieur à 5 mmol/l (4,45 g/l) après 4 ou 8 semaines de régime, dans les études Care et Lipid respectivement, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Dans les études Care et Lipid, environ 80 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique dans le cadre de leur traitement.

Transplantation cardiaque et rénale :

L'efficacité de la pravastatine chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite :

- d'une transplantation cardiaque, a été évaluée au cours d'une étude prospective randomisée, contrôlée (n = 97). Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20 à 40 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine, prednisone et azathioprine. Le traitement par pravastatine a significativement réduit le taux de rejet cardiaque avec retentissement hémodynamique à un an, a amélioré la survie à un an (p = 0,025), et a réduit le risque d'anomalie vasculaire coronaire du greffon déterminée par angiographie et à l'autopsie (p = 0,049) ;
- d'une transplantation rénale, a été évaluée au cours d'une étude prospective non contrôlée, non randomisée (n = 48) sur une durée de 4 mois. Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine et prednisone. Chez les patients ayant subi une transplantation rénale, la pravastatine a significativement réduit à la fois l'incidence des épisodes de rejets multiples et l'incidence des épisodes de rejet aigu confirmés par biopsie, et le recours aux injections répétées de prednisolone et de Muromonab-CD3.

Enfants et adolescents (8 à 18 ans) :

Une étude en double aveugle contre placebo chez 214 patients pédiatriques ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été conduite sur 2 ans. Les enfants (8 à 13 ans) ont été randomisés sous placebo (n = 63) ou 20 mg de pravastatine par jour (n = 65) et les adolescents (âgés de 14 à 18 ans) ont été randomisés sous placebo (n = 45) ou 40 mg de pravastatine par jour (n = 41).

L'inclusion dans cette étude nécessitait un parent ayant un diagnostic clinique ou moléculaire d'hypercholestérolémie familiale. La valeur moyenne basale de LDL-C était de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) dans le groupe pravastatine (entre 151 et 405 mg/dl [3,9 - 10,5 mmol/l] et de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) dans le groupe placebo (entre 154 et 375 mg/dl [4,0 - 9,7 mmol/l]). Lors de l'analyse des données regroupées des enfants et des adolescents, il a été montré une réduction moyenne significative de LDL-C de – 22,9 % ainsi que du cholestérol total (– 17,2 %), similaire à l'efficacité démontrée chez les adultes sous 20 mg de pravastatine.

Les effets du traitement par pravastatine étaient similaires dans les deux groupes d'âges. Le LDL-C moyen obtenu était de 186 mg/dl (4,8 mmol/l ; entre 67 et 363 mg/dl [1,7 - 9,4 mmol/l]) dans le groupe pravastatine comparé à 236 mg/dl (6,1 mmol/l ; entre 105 et 438 mg/dl [2,7 - 11,3 mmol/l]) dans le groupe placebo. Chez les sujets recevant la pravastatine, il n'y a pas eu de différence observée sur aucun des paramètres endocriniens surveillés [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (filles) et testostérone (garçons)] par rapport au placebo. Il n'a pas été observé de différences du développement, de modification du volume testiculaire ni de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement était faible.

L'efficacité à long terme d'un traitement par la pravastatine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La pravastatine est administrée par voie orale sous forme active. Elle est rapidement absorbée ; les pics sériques sont atteints 1 à 1,5 heure après l'ingestion. En moyenne, 34 % de la dose administrée par voie orale sont absorbés, avec une biodisponibilité absolue de 17 %.

La présence d'aliments dans le tube digestif entraîne une réduction de la biodisponibilité, mais l'effet hypolipidémiant de la pravastatine est identique, qu'elle soit prise pendant ou en dehors des repas.

Après absorption, 66 % de la pravastatine subit un effet de premier passage hépatique, principal site de son action ainsi que de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-cholestérol. Des études *in vitro* ont démontré que la pravastatine est transportée dans les hépatocytes, avec une entrée nettement moindre dans les autres cellules.

Compte tenu de cet effet important de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de la pravastatine n'ont qu'une valeur prédictive limitée de l'effet hypolipidémiant.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

Distribution : Environ 50 % de la pravastatine circulante est liée aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 0,5 l/kg. Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 et ne semble pas non plus être un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P mais plutôt un substrat d'autres protéines de transport.

Après administration par voie orale, 20 % de la dose initiale sont éliminés dans l'urine et 70 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique de la pravastatine prise oralement est de 1,5 à 2 heures.

Après administration intraveineuse, 47 % de la dose sont éliminés par excrétion rénale et 53 % par excrétion biliaire et biotransformation. Le principal produit de dégradation de la pravastatine est le métabolite isomérique 3-alpha-hydroxy. L'activité inhibitrice de ce métabolite sur l'HMG-CoA réductase est de 1/10 à 1/40 de celle du composé mère.

La clairance systémique de la pravastatine est de 0,81 l/h/kg et la clairance rénale est de 0,38 l/h/kg, ce qui indique une sécrétion tubulaire.

Populations à risque :

Sujets pédiatriques : la Cmax moyenne de pravastatine et les valeurs d'AUC pour des sujets pédiatriques de tout âge et sexe rassemblés ont été similaires aux valeurs observées chez les adultes après une dose orale de 20 mg.

Insuffisance hépatique : chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, l'exposition systémique à la pravastatine et à ses métabolites est accrue d'environ 50 % comparativement à un patient ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : aucune modification significative n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Toutefois, une insuffisance rénale sévère ou modérée peut entraîner une multiplication par deux de l'exposition systémique à la pravastatine et ses métabolites.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

D'après les études conventionnelles pharmacologiques d'innocuité, de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux attendus compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique.

Les études à doses répétées indiquent que la pravastatine peut induire une atteinte musculaire et une hépatotoxicité à des degrés variables ; en général, les effets importants sur ces tissus ne sont apparus qu'à des doses au moins 50 fois supérieures à la dose maximale chez l'homme en mg/kg.

Les études *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité n'ont pas mis en évidence de risque mutagène.

Chez la souris, une étude de carcinogénicité sur deux ans avec la pravastatine a démontré, aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour (⩾ 310 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles, et des adénomes pulmonaires chez les femelles uniquement. Chez le rat, une étude de carcinogénicité sur 2 ans à la dose de 100 mg/kg/jour (soit 125 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg) a montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le mâle uniquement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver dans l'emballage d'origine, à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933221355 (1989 RCP rév 06.07.15) 28 cp 10 mg.
3400927406461 (2013 RCP rév 06.07.15) 28 cp 20 mg.
3400927406522 (2013 RCP rév 06.07.15) 84 cp 20 mg.
3400927406690 (2013 RCP rév 06.07.15) 28 cp 40 mg.
3400927406751 (2013 RCP rév 06.07.15) 84 cp 40 mg.

Prix : 8,68 € (28 comprimés à 10 mg).
10,84 € (28 comprimés à 20 mg).
32,01 € (84 comprimés à 20 mg).
10,84 € (28 comprimés à 40 mg).
32,01 € (84 comprimés à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

VAXIGRIP®

vaccin grippal (inactivé, à virion fragmenté)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension injectable IM ou SC profonde (liquide légèrement blanchâtre et opalescent après avoir été agité doucement) : Seringue préremplie de 0,5 ml, avec aiguille attachée, boîte unitaire.

COMPOSITION

Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes* :

	p dose 0,5 ml
A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275)	15 µg HA**
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - souche analogue (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)	15 µg HA**
B/Brisbane/60/2008 - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage)	15 µg HA**

Excipients : solution tampon (chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau ppi).

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'hémisphère Nord) et à la décision de l'Union européenne pour la saison 2017/2018.

Vaxigrip peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication (cf Contre-indications).

* Cultivées sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.

** Hémagglutinine.

DC INDICATIONS

Prévention de la grippe.

Vaxigrip est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.

Vaxigrip doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes : 0,5 ml.

Population pédiatrique :

- Enfants à partir de l'âge de 36 mois : 0,5 ml.
- Enfants âgés de 6 à 35 mois : 0,25 ml. Les données cliniques sont limitées. Cf Modalités manipulation/élimination pour plus d'information sur l'administration de la dose de 0,25 ml.
  Une dose de 0,5 ml peut être administrée si les recommandations nationales le préconisent.
- Pour les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Enfants âgés de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité de Vaxigrip chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administrer par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

Pour les adultes et les enfants à partir de l'âge de 36 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans le muscle deltoïde.

Pour les enfants âgés de 12 à 35 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante).

Pour les enfants âgés de 6 à 11 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), la néomycine, le formaldéhyde et l'octoxinol-9.
- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile modérée ou sévère ou de maladie aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Vaxigrip ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme avec tous les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, car des saignements peuvent survenir suite à une administration intramusculaire chez ces sujets.

Comme pour tout vaccin, la vaccination avec Vaxigrip peut ne pas protéger 100 % des sujets susceptibles.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Interférence avec des tests sérologiques : Cf Interactions.

DC INTERACTIONS

Vaxigrip peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, les injections doivent être pratiquées sur deux membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre HIV1, hépatite C, et surtout HTLV1. Infirmées par le Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives seraient dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. Les données de sécurité disponibles sont plus importantes pour le deuxième et troisième trimestre que pour le premier trimestre ; cependant, les données d'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère attribuables au vaccin.

ALLAITEMENT :

Le vaccin peut être administré en cas d'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vaxigrip n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Lors d'essais cliniques récents, environ 10 000 sujets âgés de 6 mois ou plus ont reçu Vaxigrip.

Le dosage et le nombre de doses étaient différents selon les antécédents de vaccination et l'âge des enfants (voir « Population pédiatrique » dans la sous-rubrique *Liste tabulée des effets indésirables*).

Les effets sollicités sont en général survenus dans les 3 jours suivant l'injection de Vaxigrip et se sont spontanément résolus dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition. La plupart des effets indésirables sollicités étaient d'intensité légère à modérée.

L'effet indésirable sollicité le plus fréquemment rapporté dans les 7 jours suivant l'injection de Vaxigrip était la douleur au site d'injection, dans toutes les populations sauf chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, chez qui l'irritabilité était la réaction la plus fréquemment rapportée.

L'effet indésirable systémique sollicité le plus souvent rapporté dans les 7 jours suivant l'injection de Vaxigrip était les céphalées chez les adultes, les personnes âgées et les enfants âgés de 9 à 17 ans, ainsi que le malaise chez les enfants âgés de 3 à 8 ans.

Les effets indésirables sollicités étaient, de manière générale, moins fréquents chez les personnes âgées que chez les adultes.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination avec Vaxigrip au cours d'essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

Les événements indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Adultes et personnes âgées :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant de plus de 4300 adultes et plus de 5000 personnes âgées au-dessus de 60 ans.

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie(1)
Indéterminée	Thrombocytopénie transitoire
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions allergiques telles que gonflement du visage(6), urticaire(6), prurit, prurit généralisé(6), érythème, érythème généralisé(6), éruption
Indéterminée	Réactions allergiques sévères telles que dyspnée, angiœdème, choc
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensations vertigineuses(3), somnolence(2)
Rare	Hypoesthésie(2), paresthésie, névralgie(5), radiculite brachiale(3)
Indéterminée	Convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite, syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	
Indéterminée	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhées, nausées(2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Transpiration augmentée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, malaise(4), asthénie(4), prurit au site d'injection(4)
Fréquent	Fièvre, frissonnements/frissons, ecchymoses au site d'injection
Peu fréquent	Syndrome pseudogrippal(2), chaleur au site d'injection(2), inconfort au site d'injection(2)

(1) Rare chez les personnes âgées.
(2) Rapportés lors des essais cliniques chez l'adulte.
(3) Rapportés lors des essais cliniques chez les personnes âgées.
(4) Fréquent chez les personnes âgées.
(5) Indéterminée chez les adultes.
(6) Indéterminée chez les personnes âgées.

Population pédiatrique :

En fonction de leurs antécédents de vaccination, les enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont reçu une ou deux doses de Vaxigrip. Les enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu la formulation de 0,25 ml et les enfants à partir de l'âge de 3 ans ont reçu la formulation de 0,5 ml.

- Enfants/adolescents âgés de 3 à 17 ans :
  Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant de plus de 300 enfants âgés de 3 à 8 ans et environ 70 enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.
  Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de Vaxigrip étaient les suivants : douleur/sensibilité au site d'injection (56,3%), malaise (27,3%), myalgies (25,5%) et érythème/rougeur au site d'injection (23,4%).
  Chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de Vaxigrip étaient les suivants : douleur/sensibilité au site d'injection (54,5 à 70,6 %), céphalées (22,4 à 23,6 %), myalgies (12,7 à 17,6 %) et érythème/rougeur au site d'injection (5,5 à 17,6 %).
  Les données ci-dessous résument la fréquence des

effets indésirables enregistrés chez les enfants/adolescents âgés de 3 à 17 ans suivant la vaccination avec Vaxigrip au cours d'essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Lymphadénopathie(5)
Indéterminée	Thrombocytopénie transitoire
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Urticaire(5)
Indéterminée	Réactions allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, dyspnée, angiœdème, choc
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse(2)
Indéterminée	Névralgie, paresthésie, convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	
Indéterminée	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhées(1)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection(3), malaise
Fréquent	Fièvre, frissonnements/frissons(4), ecchymoses au site d'injection, inconfort au site d'injection(2), prurit au site d'injection
Peu fréquent	Chaleur au site d'injection(3), hémorragie au site d'injection(1)

(1) Rapporté lors des essais cliniques chez les enfants âgés de 3 à 8 ans.
(2) Rapporté lors des essais cliniques chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.
(3) Fréquent chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.
(4) Très fréquent chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.
(5) Indéterminée chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.

- Enfants âgés de 6 à 35 mois :
Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant d'environ 50 enfants âgés de 6 à 35 mois.
Lors d'un essai clinique, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 3 jours suivant l'injection de Vaxigrip étaient les suivants : douleur au site d'injection (23,5 %), irritabilité (23,5 %), fièvre (20,6 %) et pleurs anormaux (20,6 %).
Lors d'un autre essai, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de Vaxigrip étaient les suivants : irritabilité (60 %), fièvre (50 %), diminution de l'appétit (35 %) et pleurs anormaux (30 %).
Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés chez les enfants âgés de 6 à 35 mois dans les 3 ou 7 jours suivant l'injection d'une ou de deux doses de 0,25 ml de Vaxigrip au cours de ces deux essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	
Indéterminée	Urticaire, réactions allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, dyspnée, angiœdème, choc
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, anorexie(1)
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Pleurs anormaux, irritabilité
Fréquent	Insomnie(1)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Indéterminée	Paresthésie, convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite
Affections vasculaires	
Indéterminée	Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées(1)
Fréquent	Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, fièvre
Fréquent	Prurit au site d'injection(1), ecchymoses au site d'injection(1)

(1) Rapportés dans les 3 jours suivant l'injection de Vaxigrip.

Autres populations particulières :
Bien qu'un nombre limité de sujets présentant des comorbidités ait été inclus, les études menées chez des patients ayant subi une transplantation rénale, des patients asthmatiques, ou des enfants âgés de 6 mois à 3 ans dont l'état de santé les expose à un risque élevé de complications graves liées à la grippe, n'ont montré aucune différence majeure en termes de profil de tolérance de Vaxigrip dans ces populations.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Des cas d'administration d'une dose plus importante que la dose recommandée (surdosage) ont été rapportés avec Vaxigrip. Lorsque des effets indésirables étaient rapportés, ils correspondaient au profil de tolérance de Vaxigrip décrit à la rubrique Effets indésirables.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre la grippe (code ATC : J07BB02).
Une réponse immunitaire en anticorps est généralement induite dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale induite est variable, mais elle est en général de 6 à 12 mois.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.
Agiter avant emploi. Inspecter visuellement avant d'administrer.
Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes dans la suspension.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Instructions pour l'administration d'une dose de 0,25 ml chez les enfants âgés de 6 à 35 mois :
Lorsqu'une dose de 0,25 ml est indiquée, afin d'éliminer la moitié du volume de la seringue de 0,5 ml : la seringue doit être maintenue en position verticale et le bouchon-piston doit être poussé jusqu'au fin trait noir marqué sur la seringue. Le volume restant de 0,25 ml doit être injecté. Cf également Posologie/Mode d'administration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932129904 (1977, RCP rév 05.07.17).
Prix : 5,08 € (1 seringue de 0,5 ml).
Inscrit sur la liste des spécialités remboursables à 65 % et, dans le cadre de la campagne de vaccination 2017/2018, prise en charge à 100 % pour les catégories de personnes suivantes :
- Personnes âgées de 65 ans et plus.
- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse.
- Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
  - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
  - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
  - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des 6 mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques) ;
  - mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
  - insuffisances cardiaques graves ;
  - valvulopathies graves ;
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
  - maladies des coronaires ;
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
  - paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique ;
  - néphropathies chroniques graves ;
  - syndromes néphrotiques ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
  - diabète de type 1 et de type 2 ;
  - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines. Sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique.
- Entourage des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée (cf supra).
- Personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m^2, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus.
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère.
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Collect.

Sanofi Pasteur Europe
14, espace Henry-Vallée. 69007 Lyon
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 08 00 55 56 58

VECTARION voie orale
almitrine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Pneumologie / Analeptiques respiratoires

VECTARION® injectable
almitrine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Lyophilisat et solution pour préparation injectable : Flacons de lyophilisat + ampoules de solution (5 ml), boîte de 12.

COMPOSITION

Lyophilisat :	*p flacon*
Almitrine (DCI) bismésilate	15 mg

Excipients : acide méthane sulfonique, mannitol.

Solution :	*p ampoule*
Acide malique	30 mg
Eau ppi qsp	5 ml

DC INDICATIONS
Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes :
- épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives ;
- sevrage de l'assistance respiratoire artificielle ;
- dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Les posologies sont variables en fonction de l'état clinique du patient :
- Traitement de l'hypoventilation alvéolaire :
1 à 3 mg/kg/24 h, en perfusion intraveineuse lente (2 à 3 perfusions par 24 h), à raison de 2 à 4 flacons par perfusion de 2 h, sans dépasser 12 flacons par 24 h.
- En anesthésiologie (salle de réveil) :
0,5 à 1 mg/kg/24 h, soit 2 à 4 flacons de 15 mg. En traitement d'attaque : injection IV directe lente : 2 flacons à renouveler si besoin.

Le traitement par perfusion intraveineuse devra être limité à sa durée minimale et le relais par la forme orale devra être envisagé dès que possible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Perfusion intraveineuse lente :
- Après préparation de la solution, diluer dans un flacon de solution glucosée isotonique. Ne pas mettre d'autres produits dans ce flacon en raison de la possibilité de précipitation ou de dénaturation. Perfuser à l'aide d'un abord à débit suffisant (calibre supérieur à G 18).
- La voie intraveineuse (IV) directe n'est pas recommandée ; cependant, elle demeure possible ; dans ce cas, pratiquer l'injection intraveineuse très lentement dans une veine de calibre suffisant (débit maximal préconisé : 15 mg/minute, soit 1 flacon/minute).
- L'administration de Vectarion injectable est compatible avec une oxygénothérapie associée.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Crises d'asthme, état de mal asthmatique.
- En cas d'affection hépatique sévère : en l'état actuel des connaissances, ce médicament est, en principe, contre-indiqué ; si le traitement s'imposait, une surveillance clinique et biologique spécifique devrait être mise en œuvre.
- Grossesse et allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Perfusion par voie IV stricte dans une veine de calibre suffisant.
- Respecter les débits préconisés qui ne doivent pas être supérieurs à 15 mg/min (soit 1 flacon par minute). L'administration intraveineuse directe n'est pas recommandée.
- La surveillance du malade repose sur l'analyse des paramètres ventilatoires et gazométriques.
- En cas de bronchospasme associé, assurer la perméabilité des voies aériennes par l'administration d'un bronchodilatateur.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée, en particulier avec les antibiotiques, les bronchodilatateurs, les corticoïdes, les diurétiques, les tonicardiaques, les agents mucolytiques, les anesthésiques généraux et les curarisants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Vectarion est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Ont été signalés au cours des essais cliniques, une sensation paradoxale de gêne respiratoire.
- Possibilités de troubles digestifs à type de nausées, brûlures et pesanteurs gastriques.

Ces effets n'entraînent pas l'arrêt systématique du traitement.
Lors de prises chroniques d'almitrine par voie orale ont été rarement rapportés des cas de neuropathies périphériques avec sensations anormales au niveau des membres inférieurs ou paresthésies (picotements, fourmillements, engourdissements). Ces effets ont généralement été constatés au cours de traitement à long terme, 1 an et plus.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
- L'injection rapide de doses trop importantes peut entraîner des troubles hémodynamiques de type réflexe (hypotension et tachycardie réflexes).
- L'administration de doses suprathérapeutiques peut être à l'origine de signes d'une hypocapnie cédant à l'inhalation d'un mélange enrichi en CO_2.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Stimulant respiratoire (code ATC : R07AB07 ; R : système respiratoire).
Vectarion injectable améliore les paramètres gazométriques par stimulation des chémorécepteurs périphériques aortiques et carotidiens :
- augmentation de la SaO_2 et de la PaO_2,
- réduction de la $PaCO_2$.

La réponse à cette stimulation est dose-dépendante.
En effet :
- à faible dose, dès 10 µg/kg, Vectarion injectable entraîne une amélioration de la gazométrie (augmentation de la PaO_2, réduction de la $PaCO_2$), sans modifier la ventilation externe ;
- à dose supérieure à 100 µg/kg, les variations gazométriques s'accompagnent d'une augmentation très discrète de la ventilation externe.

Cette dissociation entre les effets gazométriques et ventilatoires de Vectarion injectable aux faibles doses peut s'expliquer par une meilleure adéquation des rapports ventilation/perfusion.
Vectarion injectable ne modifie pas significativement la consommation d'oxygène ni l'index respiratoire.
Vectarion injectable conserve ses effets en présence d'une acidose ou d'une alcalose métaboliques, ainsi qu'au cours de l'oxygénothérapie.
Le cathétérisme cardiaque, lors d'épreuves d'effort, a permis d'établir que la pression artérielle systémique,

la contractilité myocardique et la circulation systémique ne sont pas modifiées. A fortes doses de Vectarion injectable, il a parfois été décrit des augmentations modérées et transitoires de la pression dans l'artère pulmonaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- L'étude de la distribution montre la métabolisation essentiellement hépatique du produit.
- Vectarion injectable et ses métabolites sont principalement excrétés par voie biliaire.
  L'élimination est donc fécale et accessoirement urinaire sous forme de métabolites inactifs.
- La demi-vie d'élimination est de 40 heures.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932142798 (1977, RCP rév 30.04.12).
Réservé à l'usage hospitalier. Collect.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

VECTIBIX ®
panitumumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 20 mg/ml (stérile, incolore, pouvant contenir des particules protéiques amorphes visibles, translucides à blanches, de panitumumab) : Flacons de 5 ml et de 20 ml, à usage unique.

COMPOSITION

	p flacon de 5 ml	p flacon de 20 ml
Panitumumab * (DCI)	100 mg	400 mg

Excipients : chlorure de sodium, trihydrate d'acétate de sodium, acide acétique glacial (pour ajustement du pH), eau ppi.
Excipient à effet notoire : sodium (0,150 mmol/ml, soit 3,45 mg/ml).
Conformément aux instructions de la rubrique Modalités manipulation/élimination, la concentration finale de panitumumab après préparation ne devra pas dépasser 10 mg/ml.

* Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut *RAS* non muté (type sauvage) :
- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI ;
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) ;
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. La détermination du statut *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par Vectibix.
Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des tests validés de détection des mutations *KRAS* (exons 2, 3 et 4) et *NRAS* (exons 2, 3 et 4).

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/ml (pour les instructions de préparation, cf Modalités manipulation/élimination).
Une modification de la dose de Vectibix peut être nécessaire en cas de réactions dermatologiques sévères (grade ⩾ 3), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Populations particulières :

La sécurité et l'efficacité de Vectibix n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique.
Il n'existe pas de données cliniques pour soutenir la nécessité d'une adaptation posologique chez les personnes âgées.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Vectibix, indiqué dans le traitement du cancer colorectal, n'est pas justifiée dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 ou 0,22 micron, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Si la première perfusion est tolérée, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 à 60 minutes. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes (pour les instructions de manipulation, cf Modalités manipulation/élimination).
Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de Vectibix afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses.
Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion de Vectibix en cas de réactions liées à la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Vectibix ne doit pas être administré par voie intraveineuse directe ou en bolus.
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant un antécédent d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- L'association de Vectibix avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* muté ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions dermatologiques et toxicité des tissus mous :
Presque tous les patients (environ 90 %) traités par Vectibix ont présenté des réactions dermatologiques reliées au produit, effet pharmacologique observé avec les inhibiteurs des récepteurs au facteur de croissance épidermique (EGFR). Des réactions dermatologiques sévères (NCI-CTC grade 3) et des réactions dermatologiques engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie [n = 1536] (cf Effets indésirables). Si un patient présente des réactions dermatologiques de grade 3 ou plus (CTCAE v 4.0), ou si celles-ci sont jugées intolérables, les modifications posologiques suivantes sont recommandées :

Développement de symptômes cutanés : grade ⩾ 3[(1)]	Administration de Vectibix	Évolution	Adaptation posologique
1re apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la 2e apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la 3e apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la 4e apparition	Arrêter le traitement	–	–

(1) Les réactions de grade ⩾ 3 sont définies comme les réactions sévères ou engageant le pronostic vital.

Lors des essais cliniques, suite à l'apparition de réactions dermatologiques sévères (dont la stomatite), des complications infectieuses incluant la septicémie et la fasciite nécrosante, fatales dans de rares cas, ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportés. L'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires (dont la cellulite et la fasciite nécrosante) doit être surveillée chez les patients manifestant des réactions dermatologiques sévères ou une toxicité des tissus mous, ou présentant une aggravation de ces réactions pendant le traitement par Vectibix et un traitement adapté doit être mis en place rapidement. Des complications infectieuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont la septicémie et la fasciite nécrosante, ont été observées chez des patients traités par Vectibix. Des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par Vectibix après commercialisation. Il convient de suspendre ou d'arrêter le traitement par Vectibix en cas de toxicités dermatologique ou des tissus mous, associées à des complications inflammatoires ou infectieuses sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.
Le traitement des réactions dermatologiques doit être basé sur leur sévérité et peut inclure un soin hydratant, un écran solaire (IP > 15 UVA et UVB) et une crème dermocorticoïde (pas plus de 1 % d'hydrocortisone) appliqués sur les zones touchées, et/ou une antibiothérapie orale. Il est également recommandé aux patients développant des rashs/toxicités dermatologiques de mettre de la crème solaire, de porter un chapeau et de limiter l'exposition au soleil, la lumière du soleil pouvant exacerber toutes les réactions cutanées qui peuvent survenir.
Un traitement cutané proactif incluant un soin hydratant, un écran solaire (IP > 15 UVA et UVB), une crème dermocorticoïde (pas plus de 1 % d'hydrocortisone) et une antibiothérapie orale (par exemple doxycycline) peut être utile pour la prise en charge des réactions dermatologiques. Il convient de recommander aux patients d'appliquer un soin hydratant et un écran solaire sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le thorax chaque matin et un dermocorticoïde sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le thorax chaque soir pendant toute la durée du traitement.

Complications pulmonaires :
Les patients ayant des antécédents, ou présentant des signes de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire ont été exclus des essais cliniques. Des cas de pneumopathies interstitielles diffuses, certaines d'issues fatales, ont été rapportés, principalement dans la population japonaise. Le traitement par Vectibix doit être interrompu en cas d'apparition brutale ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, et une exploration de ces symptômes doit être effectuée au plus vite. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, Vectibix devra être arrêté définitivement et le patient devra être traité de façon appropriée. Chez les patients ayant un antécédent de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire, les bénéfices d'un traitement par panitumumab doivent être soigneusement considérés au regard du risque de complications pulmonaires.

Troubles électrolytiques :
Chez certains patients, des diminutions progressives des concentrations sériques de magnésium conduisant à des hypomagnésémies sévères (grade 4) ont été observées. Les patients doivent être surveillés régulièrement, avant l'initiation du traitement par Vectibix, puis régulièrement jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement pour rechercher une hypomagnésémie et une hypocalcémie associée (cf Effets indésirables). Le cas échéant, une supplémentation en magnésium est recommandée.
D'autres troubles électrolytiques, incluant des hypokaliémies, ont également été observés. Un suivi comme décrit ci-dessus et, le cas échéant, une supplémentation par ces électrolytes sont également recommandés.

Réactions liées à la perfusion :
Au cours des études cliniques, portant sur Vectibix en monothérapie et en association dans le CCRm (n = 2588), des réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant une perfusion) ont été signalées chez environ 4 % des patients traités par Vectibix, dont moins de 1 % ont été sévères (NCI-CTC grades 3 et 4).
Après commercialisation, des réactions graves liées à la perfusion ont été rapportées, incluant de rares cas d'issue fatale. Si une réaction sévère ou mettant en jeu le pronostic vital survient pendant une perfusion ou à tout moment après une perfusion (par exemple : apparition de bronchospasmes, d'un angiœdème, d'une hypotension, nécessité de recourir à un traitement parentéral ou d'une anaphylaxie), Vectibix doit être arrêté définitivement (cf Contre-indications, Effets indésirables).
Il est nécessaire de réduire le débit de perfusion chez les patients ayant une réaction liée à la perfusion légère ou modérée (CTCAE v 4.0 grades 1 et 2) pendant toute la durée de cette perfusion. Il est recommandé de maintenir ce débit de perfusion diminué pour toutes les perfusions suivantes.
Des réactions d'hypersensibilité survenues plus de 24 heures après la perfusion ont été rapportées dont un cas d'angiœdème d'issue fatale survenu plus de 24 heures après la perfusion. Les patients doivent être informés de la possibilité d'apparition tardive d'une réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de contacter leur médecin si des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent.

Insuffisance rénale aiguë :
Une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients présentant une diarrhée sévère et une déshydratation. Les patients qui développent une diarrhée doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

Vectibix en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, 5-fluorouracile en bolus et leucovorine (IFL) :
Les patients recevant Vectibix en association avec le protocole IFL (5-fluorouracile [500 mg/m^2] en bolus, leucovorine [20 mg/m^2] et irinotécan [125 mg/m^2]) ont présenté une incidence élevée de diarrhées sévères (cf Effets indésirables). Par conséquent, l'administration de Vectibix en association avec le protocole IFL doit être évitée (cf Interactions).

Vectibix en association avec le bévacizumab et des protocoles de chimiothérapie :
Un essai multicentrique, randomisé, en ouvert, mené chez 1053 patients, a permis d'évaluer l'efficacité du bévacizumab et des protocoles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan associés ou non à Vectibix dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne. Une diminution de la durée de la survie sans progression et une augmentation de l'incidence de décès chez les patients recevant Vectibix associé au bévacizumab et à la chimiothérapie ont été observées. Une fréquence plus importante d'embolie pulmonaire, d'infections (d'origine principalement dermatologique), de diarrhées, de troubles électrolytiques, de nausées, de vomissements et de déshydratation a également été observée dans le bras recevant Vectibix en association avec le bévacizumab et la chimiothérapie. Une analyse complémentaire des données d'efficacité en fonction du statut *KRAS* n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de l'association de Vectibix aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan et de bévacizumab. Une tendance à la dégradation du taux de survie a été observée avec Vectibix dans le sous-groupe de patients exprimant le *KRAS* type sauvage et inclus dans la cohorte bévacizumab plus oxaliplatine. Cette même tendance à la dégradation du taux de survie a été observée avec Vectibix dans la cohorte bévacizumab plus irinotécan, indépendamment du statut mutationnel *KRAS*. Par conséquent, Vectibix ne doit pas être administré en association avec les chimiothérapies contenant du bévacizumab (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Vectibix en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le RAS muté ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé :
L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints de CCRm présentant une mutation *RAS* ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé (cf Contre-indications, Pharmacodynamie).
Lors de l'analyse primaire d'un essai (n = 1183, 656 patients avec le statut *KRAS* [exon 2] sauvage et 440 patients avec le statut *KRAS* muté) en première ligne de traitement du CCRm évaluant le panitumumab en association avec une perfusion de 5-fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine (FOLFOX) *versus* FOLFOX seul, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été plus courtes chez les patients *KRAS* muté ayant reçu le panitumumab et le FOLFOX (n = 221) *versus* FOLFOX seul (n = 219).
Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 641 patients sur les 656 patients atteints d'une tumeur *KRAS* (exon 2) non muté de cette étude a permis d'identifier des mutations supplémentaires *RAS* (*KRAS* [exons 3 et 4] ou *NRAS* [exons 2, 3 et 4]) chez 16 % des patients (n = 108). Une SSP et une SG plus courtes ont été observées chez les patients présentant des tumeurs *RAS* mutés et recevant le panitumumab et le FOLFOX (n = 51) *versus* FOLFOX seul (n = 57).
Le statut mutationnel *RAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé (cf Posologie/Mode d'administration). Lorsque Vectibix doit être utilisé en association avec un protocole FOLFOX, il est alors recommandé que la détermination du statut mutationnel soit réalisée par un laboratoire qui participe à un programme d'Assurance qualité externe *RAS* ou que le statut de type sauvage soit confirmé par un deuxième test.

Toxicités oculaires :
De rares cas graves de kératite et de kératite ulcérative ont été rapportés depuis la commercialisation de Vectibix. Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être orientés rapidement vers un ophtalmologue. Si un diagnostic de kératite ulcérative est confirmé, le traitement par Vectibix doit être suspendu ou arrêté. Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte.
Vectibix doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcérative ou de sécheresse oculaire sévère. Le port de lentilles de contact est aussi un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations.

Patients ayant un indice de performance ECOG de 2 traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie :
Chez les patients ayant un indice de performance ECOG de 2, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'instaurer le traitement du CCRm par Vectibix en association avec une chimiothérapie. Un rapport bénéfice/risque positif n'a pas été documenté chez les patients avec un indice de performance ECOG de 2.

Patients âgés :
Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (⩾ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI ou FOLFOX par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (cf Effets indésirables).

Autres précautions :
Ce médicament contient 0,150 mmol de sodium (ce qui correspond à 3,45 mg de sodium) par mL de solution à diluer. Ceci est à prendre en considération chez les patients ayant un régime contrôlé en sodium.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les données d'une étude d'interactions menée avec Vectibix et l'irinotécan chez des patients atteints d'un CCRm ont montré que la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38, n'est pas modifiée lorsque les médicaments sont coadministrés. Les résultats d'une étude comparative croisée ont

montré que les protocoles à base d'irinotécan (IFL ou FOLFIRI) n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du panitumumab.
Vectibix ne doit pas être administré en association avec des chimiothérapies de type IFL ou des chimiothérapies associant du bévacizumab. Une forte incidence de diarrhées sévères a été observée au cours de l'administration du panitumumab en association avec le protocole IFL (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; une augmentation de la toxicité et des cas de décès ont été observés lors de l'association du panitumumab avec la chimiothérapie et le bévacizumab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm présentant une mutation *RAS* ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé. Une survie sans progression et une survie globale plus courtes ont été observées lors d'un essai clinique mené chez des patients *RAS* muté recevant le panitumumab et FOLFOX (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Vectibix chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'EGFR est impliqué dans le contrôle du développement prénatal et pourrait s'avérer essentiel à l'organogenèse, à la prolifération et à la différenciation normales de l'embryogenèse. Par conséquent, Vectibix peut présenter un risque potentiel pour le fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte.
L'IgG humaine traversant la barrière placentaire, le panitumumab peut être transmis de la mère au fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement par Vectibix et pendant les 2 mois qui suivent la dernière administration. Si Vectibix est utilisé pendant la grossesse ou en cas de grossesse survenant au cours du traitement, la patiente devra être avertie des risques potentiels d'interruption de grossesse ou des risques potentiels pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
Le passage du panitumumab dans le lait maternel n'est pas connu. L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel, le panitumumab pourrait l'être également. La possibilité d'absorption et ses conséquences pour le nourrisson après ingestion ne sont pas connues. Il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Vectibix et pendant 2 mois après administration de la dernière dose.
FERTILITÉ :
Des études conduites chez l'animal ont montré des effets réversibles sur le cycle menstruel et une réduction de la fertilité des singes femelles (cf Sécurité préclinique). Le panitumumab peut affecter la capacité d'une femme à être enceinte.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Si les patients présentent des symptômes reliés au traitement pouvant modifier leur vision et/ou leur capacité à se concentrer ou à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que les effets disparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
L'analyse de tous les patients inclus dans les essais cliniques menés dans le CCRm, ayant reçu Vectibix en monothérapie et en association avec une chimiothérapie (n = 2588), montre que les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez 93 % des patients. Ces réactions correspondent aux effets pharmacologiques de Vectibix, la majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, 25 % étant sévères (NCI-CTC grade 3) et moins de 1 % engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4). Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications de posologie, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Les effets indésirables très fréquemment rapportés chez ⩾ 20 % des patients sont : des troubles gastro-intestinaux (diarrhées [50 %], nausées [41 %], vomissements [27 %], constipation [23 %] et douleurs abdominales [23 %]) ; des troubles généraux (fatigue [37 %], pyrexie [20 %]) ; des troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie [27 %]) ; des infections et infestations (périonyxis [20 %]) ; et des affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash [45 %], dermatite acnéiforme [39 %], prurit [35 %], érythème [30 %] et sécheresse cutanée [22 %]).
Tableau de synthèse des effets indésirables :
Les données du tableau ci-dessous décrivent des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints d'un CCRm et traités par panitumumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2588) et des effets indésirables rapportés par notification spontanée. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée d'après les données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA Fréquence/Effets indésirables	
Infections et infestations	
Très fréquent	Périonyxis[1]
Fréquent	Rash pustuleux, cellulite[1], infection des voies urinaires, folliculite, infection localisée
Peu fréquent	Infection oculaire, infection des paupières
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité[1]
Rare	Réaction anaphylactique[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, anorexie, hypomagnésémie
Fréquent	Hypocalcémie, déshydratation, hyperglycémie, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Affections oculaires	
Très fréquent	Conjonctivite
Fréquent	Blépharite, croissance des cils, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperhémie oculaire, sécheresse oculaire, prurit oculaire, irritation oculaire
Peu fréquent	Irritation de la paupière, kératite[1]
Rare	Kératite ulcérative[1]
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Cyanose
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombose veineuse profonde, hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Embolie pulmonaire, épistaxis
Peu fréquent	Bronchospasme, sécheresse nasale
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle[3]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées[1], nausées, vomissement, douleur abdominale, stomatite, constipation
Fréquent	Hémorragie rectale, bouche sèche, dyspepsie, stomatite aphteuse, chéilite, reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Gerçures labiales, lèvres sèches
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Dermatite acnéiforme, rash[1][2], érythème, prurit, sécheresse cutanée, fissures cutanées, acné, alopécie
Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, ulcères cutanés, croûte, hypertrichose, onychoclasie, affection unguéale, hyperhidrose, dermatite
Peu fréquent	Angiœdème[1], hirsutisme, ongle incarné, onycholyse
Rare	Nécrose cutanée[1], syndrome de Stevens-Johnson[1], nécrolyse épidermique toxique[1]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Dorsalgie
Fréquent	Extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, pyrexie, asthénie, inflammation muqueuse, œdème périphérique
Fréquent	Douleur thoracique, douleurs, frissons
Peu fréquent	Réactions liées à la perfusion[1]
Investigations	
Très fréquent	Poids diminué
Fréquent	Magnésium sanguin diminué

(1) Voir le paragraphe ci-dessous : « Description des effets indésirables sélectionnés ».
(2) Rash comprend les termes usuels de toxicité cutanée, exfoliation cutanée, rash avec exfoliation, rash papuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, lésion de la peau.
(3) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Complications pulmonaires.

Le profil de sécurité de Vectibix en association avec une chimiothérapie est constitué des effets indésirables rapportés avec Vectibix (en monothérapie) et des toxicités reliées au protocole de chimiothérapie. Aucune toxicité nouvelle ni aggravation de toxicités identifiées antérieurement autre que les effets additifs attendus n'ont été observées. Les réactions cutanées ont été les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients recevant le panitumumab en association avec une chimiothérapie. Les autres toxicités qui ont été observées à une fréquence plus élevée qu'avec la monothérapie sont notamment hypomagnésémies, les diarrhées et les stomatites. Ces toxicités ont rarement nécessité l'arrêt de Vectibix ou de la chimiothérapie.
Description des effets indésirables sélectionnés :
Affections gastro-intestinales :
Les diarrhées décrites ont été d'intensité légère à modérée. Des diarrhées sévères (NCI-CTC grades 3 et 4) ont été rapportées chez 2 % des patients traités par Vectibix en monothérapie et chez 17 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie.
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients présentant des diarrhées et une déshydratation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Réactions liées à la perfusion :
Dans les essais cliniques en monothérapie et en association dans le CCRm (n = 2588), les réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures après une perfusion), pouvant inclure des symptômes/signes tels que des frissons, une fièvre ou une dyspnée, ont été rapportées chez environ 4 % des patients traités par Vectibix, dont moins de 1 % étaient sévères (NCI-CTC grades 3 et 4).
Un cas d'angiœdème d'issue fatale a été rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux et récurrent de la tête et du cou traité par Vectibix lors d'un essai clinique. Cet événement est survenu lors de la réintroduction de Vectibix, suite à un premier épisode d'angiœdème ; ces deux événements sont survenus plus de 24 heures après l'administration (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Des réactions d'hypersensibilité survenant plus de 24 heures après une perfusion ont également été rapportées après commercialisation.
Pour la prise en charge clinique des réactions liées à la perfusion, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
L'éruption cutanée est apparue le plus fréquemment sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais a pu s'étendre aux extrémités. Suite à l'apparition de réactions cutanées et sous-cutanées sévères, des complications infectieuses telles que la septicémie, fatales dans de rares cas, des cellulites ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportées. Le délai médian d'apparition du premier symptôme de réaction dermatologique a été de 10 jours, et le délai médian de résolution après la dernière dose de Vectibix a été de 28 jours.
L'inflammation péri-unguéale a été associée à un gonflement des plis cutanés latéraux des orteils et des doigts.
Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement.
Dans l'ensemble des essais cliniques, des réactions cutanées ont été observées chez 93 % des patients recevant Vectibix en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2588). Ces événements se présentaient essentiellement en rash et dermatite acnéiforme et ont été généralement de sévérité légère à modérée. Des réactions cutanées sévères (NCI-CTC grade 3) et des réactions cutanées engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie (n = 1536). Des complications infectieuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont la septicémie et la fasciite nécrosante, ont été observées chez des patients traités par Vectibix (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications posologiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Des cas rares de nécrose cutanée, de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés après commercialisation.
Toxicités oculaires :
Des cas non graves de kératite ont été rapportés chez 0,2 à 0,7 % des patients au cours des essais cliniques. Des cas graves de kératite et de kératite ulcérative ont été rarement rapportés après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Autres populations particulières :
Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (⩾ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI (45 % *versus* 37 %) ou FOLFOX (52 % *versus* 37 %) par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les événements indésirables graves dont l'incidence a le plus augmenté ont été les diarrhées chez les patients traités par Vectibix en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, et les déshydratations et embolies pulmonaires lorsque les patients étaient traités par Vectibix en association avec FOLFIRI.
La tolérance de Vectibix n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les essais cliniques ont évalué des doses allant jusqu'à 9 mg/kg. Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses allant jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique recommandée (12 mg/kg). Les effets indésirables observés ont été une toxicité cutanée, des diarrhées, une déshydratation, une fatigue ; ils ont été cohérents avec le profil de sécurité à la dose recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux (code ATC : L01XC08).
Mécanisme d'action :
Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire, membre d'une sous-famille de récepteurs à tyrosine kinase de type I comprenant l'EGFR (HER1/c- ErbB-1), HER2, HER3, et HER4. L'EGFR favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau et les follicules pileux, et est exprimé sur un grand nombre de cellules tumorales.
Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La fixation du panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire.
KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) et *NRAS* (Neuroblastoma *RAS* viral oncogene homologue) font partie de la famille de l'oncogène *RAS*. Les gènes *KRAS* et *NRAS* codent pour des petites protéines liées au GTP, impliquées dans la transduction du signal. Différents stimuli, incluant celui de l'EGFR, activent *KRAS* et *NRAS* qui stimulent alors d'autres protéines intracellulaires entraînant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogenèse.
Les mutations constitutives des gènes *RAS* sont observées fréquemment dans différentes tumeurs humaines et sont impliquées à la fois dans l'oncogenèse et la progression tumorale.
Effets pharmacodynamiques :
Les tests *in vitro* et les études animales *in vivo* ont mis en évidence que le panitumumab inhibe le développement et la survie des cellules tumorales exprimant l'EGFR. Aucun effet antitumoral du panitumumab n'a été observé sur les xénogreffes tumorales humaines n'exprimant pas l'EGFR. L'ajout du panitumumab à une radiothérapie, une chimiothérapie et/ou à d'autres agents de thérapie ciblée, dans les études animales, a entraîné une augmentation des effets antitumoraux par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.
Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).
Immunogénicité :
Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Les données sur l'apparition d'anticorps dirigés contre le panitumumab ont été évaluées par deux tests immunologiques de dépistage différents pour la détection d'anticorps anti-panitumumab (un test ELISA qui détecte les anticorps de forte affinité, et un test immunologique Biosensor qui détecte à la fois les anticorps de forte et de faible affinité). Chez les patients ayant une sérologie positive à l'un des tests immunologiques de dépistage, un dosage biologique *in vitro* a été réalisé pour détecter les anticorps neutralisants.
En monothérapie :
- l'incidence d'anticorps anti-panitumumab (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration et les patients présentant une positivité transitoire) a été inférieure à 1 % avec la méthode ELISA avec dissociation par l'acide et de 3,8 % avec le test Biacore ;
- l'incidence d'anticorps neutralisants (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration et les patients présentant une positivité transitoire) a été inférieure à 1 % ;
- en comparaison avec les patients n'ayant pas développé d'anticorps, aucun lien n'a été observé entre la présence d'anticorps dirigés contre le panitumumab

et la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité du traitement.

En association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine :

- l'incidence d'anticorps anti-panitumumab (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration) a été de 1 % avec la méthode ELISA avec dissociation par l'acide et inférieure à 1 % avec le test Biacore ;
- l'incidence d'anticorps neutralisants (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration) a été inférieure à 1 % ;
- aucun signe de modification du profil de sécurité n'a été observé chez les patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-panitumumab.

La détection de la formation d'anticorps dépend de la sensibilité et de la spécificité du test.

L'incidence observée d'un test positif aux anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs dont la méthodologie du dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente. Par conséquent, la comparaison entre les incidences d'anticorps dirigés contre les autres produits peut induire en erreur.

Efficacité clinique en monothérapie :

L'efficacité de Vectibix en monothérapie chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) avec progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie a été étudiée lors d'essais ouverts à un seul bras (585 patients) et dans deux essais contrôlés randomisés *versus* meilleurs soins de support (463 patients) et *versus* cétuximab (1010 patients).

Un essai international, randomisé, contrôlé, a été réalisé chez 463 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR après échec confirmé des protocoles incluant de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Les patients ont été randomisés 1 : 1 afin de recevoir soit Vectibix à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines plus des soins palliatifs (SP), hors chimiothérapie, soit des soins palliatifs seuls. Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Dès progression de la maladie, les patients avec SP seuls étaient éligibles pour passer vers une étude complémentaire et recevoir Vectibix à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines.

Le critère principal a été la SSP. Une analyse rétrospective de cette étude a été réalisée en fonction du statut *KRAS* (exon 2) type sauvage *versus* *KRAS* (exon 2) muté. La présence des sept mutations les plus fréquentes sur les codons 12 et 13 du gène *KRAS* a été analysée à partir d'échantillons de tumeur obtenus lors de la première résection de cancer colorectal. Le statut mutationnel *KRAS* était évaluable chez 427 (92 %) patients dont 184 présentaient une mutation. Les résultats d'efficacité issus d'une analyse avec ajustement des biais potentiels dus à des évaluations non programmées sont présentés dans le tableau ci-dessous. Aucune différence de survie globale (SG) n'a été observée entre les deux groupes.

	Population *KRAS* (exon 2) sauvage		Population *KRAS* (exon 2) muté	
	Vectibix + soins palliatifs (n = 124)	Soins palliatifs (n = 119)	Vectibix + soins palliatifs (n = 84)	Soins palliatifs (n = 100)
Taux de RO n (%)	17 %	0 %	0 %	0 %
Taux de réponse (évalué par l'investigateur) * (IC 95 %)	22 % (14, 32)		0 % (0, 4)	
Maladie stable	34 %	12 %	12 %	8 %
SSP				
Risque relatif (IC 95 %)	0,49 (0,37 ; 0,65) p < 0,0001		1,07 (0,77 ; 1,48) p = 0,6880	
Médiane (semaines)	16,0	8,0	8,0	8,0

IC = intervalle de confiance.

* Chez les patients qui ont été traités par panitumumab après progression dans le groupe soins palliatifs seuls (IC 95 %).

Dans une analyse exploratoire des échantillons tumoraux prélevés lors de cette étude, 11 des 72 patients (15 %) atteints d'une tumeur *RAS* non muté recevant du panitumumab ont présenté une réponse objective, contre seulement 1 patient sur 95 (1 %) atteints d'une tumeur *RAS* muté. De plus, comparé au traitement par soins palliatifs, le traitement par panitumumab était associé à une amélioration de la SSP chez les patients atteints d'une tumeur *RAS* non muté (RR = 0,38 [IC 95 % : 0,27 ; 0,56]), mais pas chez les patients atteints de tumeur *RAS* muté (RR = 0,98 [IC 95 % : 0,73 ; 1,31]).

L'efficacité de Vectibix a aussi été évaluée lors d'un essai en ouvert chez des patients atteints de CCRm exprimant *KRAS* (exon 2) non muté. Au total, 1010 patients réfractaires à la chimiothérapie ont été randomisés 1 : 1 pour recevoir Vectibix ou cétuximab, dans le but d'évaluer la non-infériorité de Vectibix par rapport au cétuximab. Le critère principal était la SG. Les critères secondaires incluaient la SSP, et le taux de RO.

Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Population *KRAS* (exon 2) non mutée	Vectibix (n = 499)	Cétuximab (n = 500)
SG		
Médiane (mois) (IC 95 %)	10,4 (9,4 ; 11,6)	10,0 (9,3 ; 11,0)
Risque relatif (IC 95 %)	0,97 (0,84 ; 1,11)	
SSP		
Médiane (mois) (IC 95 %)	4,1 (3,2 ; 4,8)	4,4 (3,2 ; 4,8)
Risque relatif (IC 95 %)	1,00 (0,88 ; 1,14)	
RO		
n (%) (IC 95 %)	22 % (18 %, 26 %)	20 % (16 %, 24 %)
Odds ratio (IC 95 %)	1,15 (0,83 ; 1,58)	

Globalement, le profil de sécurité du panitumumab était similaire à celui du cétuximab, en particulier en ce qui concerne la toxicité cutanée. Toutefois, les réactions à la perfusion étaient plus fréquentes avec le cétuximab (13 % *versus* 3 %) mais les déséquilibres électrolytiques étaient plus fréquents avec le panitumumab, en particulier l'hypomagnésémie (29 % *versus* 19 %).

Efficacité clinique en association avec une chimiothérapie :

Parmi les patients atteints d'un CCRm avec un statut *RAS* non muté (type sauvage), la SSP, la SG, et le taux de RO ont été améliorés chez les patients recevant du panitumumab plus une chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) par rapport à ceux ayant reçu seulement une chimiothérapie. Les patients présentant des mutations *RAS* supplémentaires au-delà du *KRAS* (exon 2) sont peu susceptibles de bénéficier de l'ajout du panitumumab au FOLFIRI et un effet délétère a été observé chez ces patients lors de l'ajout du panitumumab au FOLFOX. Les mutations du BRAF au niveau de l'exon 15 ont été identifiées de pronostic péjoratif. Les mutations BRAF ne sont pas prédictives du résultat du traitement par panitumumab en combinaison avec FOLFOX ou avec FOLFIRI.

En première ligne en association avec FOLFOX :

L'efficacité de Vectibix en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et le leucovorine (FOLFOX) a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé, mené chez 1183 patients atteints d'un CCRm, dans lequel le critère d'évaluation principal était la SSP. Les autres critères d'évaluation étaient la SG, le taux de RO, le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse. Une analyse prospective a été effectuée en fonction du statut *KRAS* (exon 2) qui était évaluable chez 93 % des patients.

Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 641 patients sur les 656 patients atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté a été effectuée. Les échantillons tumoraux des patients *KRAS* exon 2 (codons 12/13) non muté ont été testés pour des mutations *RAS* supplémentaires, de l'exon 3 (codon 61) et de l'exon 4 (codons 117/146) du *KRAS,* de l'exon 2 (codons 12/13), de l'exon 3 (codon 61) et de l'exon 4 (codons 117/146) du *NRAS,* et de l'exon 15 (codon 600) du BRAF. L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires dans la population *KRAS* exon 2 non muté a été approximativement de 16 %.

Les résultats chez les patients atteints d'un CCRm *RAS* non muté et ceux atteints d'un CCRm *RAS* muté sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Vectibix + FOLFOX (mois) Médiane (IC 95 %)	FOLFOX (mois) Médiane (IC 95 %)	Différence (mois)	Risque relatif (IC 95 %)
Population RAS non muté				
SSP	10,1 (9,3 ; 12,0)	7,9 (7,2 ; 9,3)	2,2	0,72 (0,58 ; 0,90)
SG	26,0 (21,7 ; 30,4)	20,2 (17,7 ; 23,1)	5,8	0,78 (0,62 ; 0,99)
Population RAS muté				
SSP	7,3 (6,3 ; 7,9)	8,7 (7,6 ; 9,4)	- 1,4	1,31 (1,07 ; 1,60)
SG	15,6 (13,4 ; 17,9)	19,2 (16,7 ; 21,8)	- 3,6	1,25 (1,02 ; 1,55)

Par la suite, des mutations supplémentaires au niveau de l'exon 3 (codon 59) des gènes *KRAS* et *NRAS* ont été identifiées (n = 7). Une analyse exploratoire a montré des résultats similaires à ceux du tableau précédent.

En association avec FOLFIRI :

L'efficacité de Vectibix en seconde ligne en association avec l'irinotécan, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFIRI) a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé, mené chez 1186 patients atteints d'un CCRm, dans lequel les critères d'évaluation principaux étaient la SG et la SSP. Les autres critères d'évaluation étaient le taux de RO, le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse. Une analyse prospective a été effectuée en fonction du statut *KRAS* (exon 2) tumoral qui était évaluable chez 91 % des patients.

Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 586 patients sur les 597 atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté (type sauvage) a été effectuée. Les échantillons tumoraux de ces patients ont été testés pour des mutations *RAS* et BRAF supplémentaires comme décrit précédemment. Le taux de détermination du statut *RAS*/BRAF a été de 85 % (1014 sur 1186 patients randomisés). L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires (exons 3 et 4 du *KRAS* et exons 2, 3 et 4 du *NRAS)* dans la population *KRAS* (exon 2) non muté (type sauvage) a été approximativement de 19 %. L'incidence de la mutation de l'exon 15 du BRAF dans la population *KRAS* (exon 2) non muté (type sauvage) a été approximativement de 8 %. Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un CCRm *RAS* non muté (type sauvage) et chez ceux atteints d'un CCRm exprimant *RAS* muté sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Vectibix + FOLFIRI (mois) Médiane (IC 95 %)	FOLFIRI (mois) Médiane (IC 95 %)	Risque relatif (IC 95 %)
Population RAS non muté (type sauvage)			
SSP	6,4 (5,5 ; 7,4)	4,6 (3,7 ; 5,6)	0,70 (0,54 ; 0,91)
SG	16,2 (14,5 ; 19,7)	13,9 (11,9 ; 16,0)	0,81 (0,63 ; 1,02)
Population RAS muté			
SSP	4,8 (3,7 ; 5,5)	4,0 (3,6 ; 5,5)	0,86 (0,70 ; 1,05)
SG	11,8 (10,4 ; 13,1)	11,1 (10,2 ; 12,4)	0,91 (0,76 ; 1,10)

L'efficacité de Vectibix en première ligne en association avec FOLFIRI a été évaluée dans un essai simple bras mené chez 154 patients, dans lequel le critère d'évaluation principal était le taux de RO. Les autres critères d'évaluation étaient la SSP, le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse. Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 143 patients sur les 154 patients atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté a été effectuée. Les échantillons tumoraux de ces patients ont été testés pour des mutations *RAS* supplémentaires. L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires (*KRAS* exons 3, 4 et *NRAS* exons 2, 3, 4) dans la population *KRAS* (exon 2) non muté a été approximativement de 10 %. Les résultats chez les patients atteints d'un CCRm *RAS* non muté et chez ceux atteints d'un CCRm *RAS* muté de l'analyse primaire sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Panitumumab + FOLFIRI	
	RAS non muté (type sauvage) (n = 69)	*RAS* muté (n = 74)
RO (%) (IC 95 %)	59 (46 ; 71)	41 (30 ; 53)
SSP médiane (mois) (IC 95 %)	11,2 (7,6 ; 14,8)	7,3 (5,8 ; 7,5)
Durée de la réponse médiane (mois) (IC 95 %)	13,0 (9,3 ; 15,7)	5,8 (3,9 ; 7,8)
Temps jusqu'à progression médian (mois) (IC 95 %)	13,2 (7,8 ; 17,0)	7,3 (6,1 ; 7,6)

En première ligne en association avec du bévacizumab et une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan :

Dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, une chimiothérapie (oxaliplatine ou irinotécan) et du bévacizumab ont été administrés avec ou sans panitumumab, en traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal métastatique (n = 1053 [n = 823 dans la cohorte oxaliplatine, n = 230 dans la cohorte irinotécan]). Le traitement par panitumumab a été interrompu en raison d'une réduction significative de la SSP chez les patients du bras panitumumab, observée à l'occasion d'une analyse intermédiaire.

L'objectif principal de l'étude était la comparaison de la SSP dans la cohorte oxaliplatine. Lors de l'analyse finale, le risque relatif de SSP était de 1,27 (IC 95 % : 1,06 ; 1,52). La médiane de SSP était de 10,0 mois (IC 95 % : 8,9 ; 11,0) et de 11,4 mois (IC 95 % : 10,5 ; 11,9) respectivement dans les bras avec et sans panitumumab. Une augmentation de la mortalité dans le bras panitumumab a été observée. Le risque relatif pour la survie globale était de 1,43 (IC 95 % : 1,11 ; 1,83). La médiane de survie globale était de 19,4 (IC 95 % : 18,4 ; 20,8) et de 24,5 (IC 95 % : 20,4 ; 24,5) respectivement dans les bras avec et sans panitumumab.

Une analyse complémentaire des données d'efficacité en fonction du statut *KRAS* (exon 2) n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de panitumumab en association avec des chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan et de bévacizumab. Pour les patients présentant un gène *KRAS* type sauvage et faisant partie de la cohorte oxaliplatine, le risque relatif de SSP était de 1,36 (IC 95 % : 1,04 ; 1,77). Pour les patients présentant un gène *KRAS* muté, le risque relatif de SSP était de 1,25 avec (IC 95 % : 0,91 ; 1,71). Les résultats de la SG en faveur du bras de contrôle ont été observés chez les patients présentant un gène *KRAS* type sauvage appartenant à la cohorte oxaliplatine (risque relatif : 1,89 [IC 95 % : 1,30 ; 2,75]). Une tendance à la dégradation du taux de survie a également été observée avec le panitumumab dans la cohorte de l'irinotécan, indépendamment du statut mutationnel *KRAS*. Globalement, le traitement par panitumumab combiné aux chimiothérapies standard et le bévacizumab est associé à un profil bénéfice-risque défavorable, quel que soit le statut mutationnel du gène *KRAS*.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vectibix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer colorectal (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Vectibix administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie présente des propriétés pharmacocinétiques non linéaires.

Après une administration unique de panitumumab en perfusion d'une heure, l'aire sous la courbe (ASC) a été augmentée plus que proportionnellement à la dose. La clairance (CL) du panitumumab est descendue de 30,6 à 4,6 ml/jour/kg pour des doses augmentées de 0,75 à 9 mg/kg. Cependant, à des doses supérieures à 2 mg/kg, l'ASC du panitumumab augmente presque proportionnellement à la dose.

Après administration de la dose recommandée (6 mg/kg une fois toutes les 2 semaines en perfusion d'une heure), les concentrations de panitumumab ont atteint leur état d'équilibre après la troisième injection avec un pic moyen (± Déviation Standard [DS]) et un point minimal respectivement de 213 ± 59 µg/mL et de 39 ± 14 µg/mL. L'ASC (0-tau) moyenne (± DS) et la clairance ont été respectivement de 1306 ± 374 µg x jour/mL et de 4,9 ± 1,4 mL/kg/jour. La demi-vie d'élimination a été approximativement de 7,5 jours (3,6 à 10,9 jours).

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'étudier les effets potentiels de covariables sélectionnées sur les propriétés pharmacocinétiques du panitumumab. Les résultats suggèrent que l'âge (de 21 à 88 ans), le sexe, l'ethnie, les fonctions hépatiques et rénales, les agents chimiothérapeutiques et l'intensité de coloration de l'EGFR (1+, 2+, 3+) sur la membrane des cellules tumorales n'ont eu aucun impact observable sur la pharmacocinétique du panitumumab.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune étude pharmacocinétique du panitumumab n'a été réalisée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets secondaires observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition clinique et présentant un intérêt clinique potentiel ont été : les rashs cutanés et les diarrhées étaient les principales observations des études de toxicité à doses répétées, allant jusqu'à 26 semaines, sur des singes *Cynomolgus*. Ces résultats ont été observés à des doses approximativement équivalentes à celle recommandée chez l'homme et ont été réversibles à l'arrêt de l'administration du panitumumab. Les rashs cutanés et les diarrhées observés chez les singes sont considérés comme reliés à l'action pharmacologique du panitumumab et sont cohérents avec les toxicités observées avec d'autres inhibiteurs anti-EGFR.

Aucune étude de mutagenèse et carcinogenèse du panitumumab n'a été effectuée.

Les études animales ne sont pas suffisantes pour déterminer les effets délétères sur le développement embryofœtal, les niveaux d'exposition fœtale au panitumumab n'ayant pas été étudiés. Le panitumumab a été responsable d'avortements et/ou de morts fœtales chez le singe *Cynomolgus* lors de son administration pendant la période d'organogenèse, à des doses approximativement équivalentes à la dose recommandée chez l'Homme.

Aucune étude fondamentale sur la fertilité masculine n'a été menée. Néanmoins, l'observation microscopique des organes de reproduction masculins lors d'études de toxicité à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*, à des doses approximativement 5 fois supérieures à la dose humaine exprimées en mg/kg, n'a révélé aucune différence avec les singes mâles contrôle. Les études de fertilité chez les femelles *Cynomolgus* ont montré que le panitumumab est susceptible d'allonger les cycles menstruels et/ou de provoquer des aménorrhées et de diminuer le taux de grossesses survenues pour toutes les doses évaluées.

Aucune étude animale du panitumumab sur le développement pré et postnatal n'a été menée. Avant de commencer le traitement par Vectibix, les patients devront être prévenus des risques potentiels du panitumumab sur le développement pré et postnatal.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux cités en Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après dilution : Vectibix ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de

stockage avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler la solution diluée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Vectibix est destiné à un usage unique. Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. **Ne pas secouer ni agiter vigoureusement le flacon.** Vectibix doit être examiné visuellement avant administration. La solution doit être incolore et peut contenir des particules visibles translucides à blanches, amorphes et protéiques (qui seront éliminées par filtration en ligne). Ne pas administrer Vectibix si son apparence n'est pas telle que décrite ci-dessus. En utilisant uniquement une aiguille hypodermique de 21-gauge ou de diamètre inférieur, prélever la quantité nécessaire de Vectibix pour une dose de 6 mg/kg. Ne pas utiliser de dispositif sans aiguille (ex : adaptateur de flacon) pour prélever le contenu du flacon. Diluer dans un volume total de 100 mL. La concentration finale ne doit pas dépasser 10 mg/mL. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être diluées dans 150 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (cf Posologie/Mode d'administration). La solution diluée doit être mélangée délicatement par retournement, ne pas agiter. Jeter le flacon et tout le liquide restant dans le flacon après utilisation.
Aucune incompatibilité n'a été observée entre Vectibix et la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans les poches en PVC ou en polyoléfine.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/07/423/001 ; CIP 3400957181857 (RCP rév 10.11.16) 5 ml.
EU /1/07/423/003 ; CIP 3400957182168 (RCP rév 10.11.16) 20 ml.
Collect, excepté dans l'indication « en première ligne en association avec un protocole FOLFIRI », non agréée aux collectivités à la date du 16.03.2017 (demande d'admission à l'étude).
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893071830 (flacon de 5 ml) : 365,500 €.
UCD 3400893071779 (flacon de 20 ml) : 1462,000 €.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Titulaire de l'AMM : Amgen Europe BV, Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

VECTRINE ®
erdostéine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 300 mg (ivoire, blanc opaque) : Boîte de 20, sous plaquettes de 10.
Poudre pour suspension buvable à 300 mg : Sachets, boîte de 20.

COMPOSITION

Gélule : *p gélule*
Erdostéine .... 300 mg
Excipients : povidone, cellulose microcristalline, palmitostéarate de glycérol. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E 171), gélatine, oxyde de fer jaune (E172), jaune de quinoléine (E04). *Calibrage :* n° 1.

Poudre pour suspension buvable : *p sachet*
Erdostéine .... 300 mg
Excipients : saccharose, polysorbate 80, gomme xanthane, aspartam, saccharine sodique, jaune orangé S, arôme composé (arôme mandarine, vanille, passion sur maltodextrine).
Excipients à effet notoire : aspartam, jaune orangé S (E110), saccharose.

DC INDICATIONS

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment dans les états d'encombrement des voies respiratoires au cours des poussées aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives, en complément de l'antibiothérapie et de la kinésithérapie respiratoire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant de plus de 15 ans :
1 gélule 2 fois par jour, ou 1 sachet 2 fois par jour, dilué dans un verre d'eau.
La durée du traitement est limitée à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 15 ans.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 25 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie (poudre pour suspension buvable).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ulcère gastroduodénal.
Poudre pour suspension buvable :
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase.

DC INTERACTIONS

L'association d'un mucomodificateur bronchique avec un antitussif et/ou une substance asséchant les sécrétions (atropinique) est irrationnelle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Ces données ne permettent pas d'anticiper un effet malformatif dans l'espèce humaine.
ALLAITEMENT :
A éviter en l'absence de données disponibles sur le passage dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles gastro-intestinaux, principalement à type de gastralgies, de nausées et de vomissements ont été observés à la suite de prise de fortes doses.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Mucolytique, code ATC : R05CB15 (Système respiratoire).
L'erdostéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Il exerce son action par l'intermédiaire de ses 3 métabolites à groupement thiol libre qui agissent sur la phase gel du mucus en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'erdostéine est rapidement absorbée après administration par voie orale.
T_{max} : 1,2 heure.
L'erdostéine est métabolisée au niveau hépatique en trois métabolites actifs éliminés par voie rénale.
La demi-vie d'élimination de l'erdostéine et de ses métabolites est courte (1 à 3 heures).
L'alimentation modifie peu les paramètres pharmacocinétiques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933648374 (1993, RCP rév 25.09.17) gél.
3400933715243 (1994, RCP rév 05.10.17) pdre p susp buv.
Non remb Séc soc.

Laboratoires NEGMA
Buroplus 3. ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1 bis, av Jean d'Alembert. 78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 16
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 23

VEINAMITOL ®
troxérutine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 3500 mg : Sachets-dose, boîte de 10.
Solution buvable à diluer à 3500 mg/7 ml : Ampoules de 7 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Poudre pour solution buvable : *p sachet*
Troxérutine (DCI) .... 3500 mg
Excipients : mannitol, arôme orange (dont maltodextrine), saccharine sodique.
Teneur en sodium : 0,24 mg/sachet.

Solution buvable à diluer : *p ampoule*
Troxérutine (DCI) .... 3500 mg
Excipients : saccharine sodique, éthanol à 96 %, eau purifiée (mélange à 50/50).
Teneur en alcool : 2 g/ampoule.

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primodécubitus).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
1 sachet ou 1 ampoule par jour dans un verre d'eau, à prendre de préférence au cours du repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

RELATIVES :
Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Crise hémorroïdaire : l'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
Solution buvable à diluer : tenir compte de la teneur en alcool par unité de prise (cf Composition). Ce médicament est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.
En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.
En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la troxérutine est insuffisant pour exclure tout risque.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Rares cas de nausées cédant spontanément lors de la prise du produit au cours d'un repas.
- Poudre pour solution buvable : en raison de la présence de mannitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vasculoprotecteur, médicament agissant sur les capillaires (code ATC : C05CA04 ; système cardiovasculaire).
Veinotonique et vasculoprotecteur :
- La troxérutine augmente le tonus veineux : études faites chez l'animal et chez l'homme.
- La troxérutine réduit la perméabilité des capillaires : cette propriété a été démontrée par différents modèles (irradiations, extravasation du dextran et des grosses molécules, stase capillaire) dans différentes espèces animales.
  Cette réduction de la perméabilité des capillaires se traduit par :
  - une diminution locale des œdèmes,
  - un effet sur l'agrégation des plaquettes et des hématies.

Correcteur rhéologique :
La troxérutine à forte dose modifie favorablement la déformabilité des hématies et diminue les microviscosités sanguine et plasmatique.
Propriétés mises en évidence chez l'animal et chez l'homme.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La cinétique de la troxérutine se caractérise par :
- une absorption rapide : la concentration maximale est atteinte en 2 à 3 heures après administration orale de 2000 mg,
- une large distribution au niveau des différents organes,
- une faible métabolisation : présence dans le sang de troxérutine sous forme libre et glucuroconjuguée ainsi que sous forme trihydroxyéthylquercétine,
- l'existence d'un cycle entérohépatique : des concentrations non négligeables (7 µg/ml) persistent pendant 48 heures après administration orale de 2000 mg, contribuant à allonger la durée d'action de la troxérutine,
- une élimination essentiellement fécale (65 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à température ambiante.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933645991 (1990, RCP rév 17.11.08) 10 sach pdre.
3400933304942 (1990, RCP rév 06.02.09) 10 amp buv.
Non remb Séc soc.

Laboratoires NEGMA
Buroplus 3. ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1 bis, av Jean d'Alembert. 78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 16
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 23

VEINOBIASE ®
petit houx, cassis, acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent : Boîte de 2 tubes de 15.

COMPOSITION *p cp*

Petit houx (extrait hydroalcoolique titré à 10 % de saponosides totaux) .... 60 mg
Cassis (suc fermenté desséché de fruits titré à 1,4 % d'anthocyanosides totaux) ..... 550 mg
Acide ascorbique (DCI) .... 200 mg
Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de potassium (1 g/cp), macrogol 6000, saccharose, polydiméthylsiloxane (AF 70), édulcorant Gesweet (saccharine sodique, gluconate de sodium, delta-gluconolactone).

Teneur en potassium : 391 mg, soit 10 mmol/cp.

DC INDICATIONS

- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Traitement d'appoint des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 à 4 comprimés effervescents par jour, au cours des principaux repas.
Crise hémorroïdaire : jusqu'à 6 comprimés effervescents par jour.
Dissoudre le comprimé dans un grand verre d'eau.
En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES :
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- En raison de la présence de 1 g de bicarbonate de potassium par comprimé (soit 391 mg de potassium par comprimé) :
  - chez les sujets présentant un risque d'hyperkaliémie : insuffisance rénale, syndrome addisonien, diabète non contrôlé (car acidose métabolique).
- En association avec les diurétiques hyperkaliémiants : cf Interactions.

RELATIVES :
- En association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Crise hémorroïdaire : l'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce médicament contient du potassium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées (sauf en cas d'hypokaliémie) :
- Diurétiques hyperkaliémiants : amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène (seuls ou associés) : hyperkaliémie potentiellement létale, en particulier chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants).

Déconseillées :
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer de sels de potassium à un IEC, sauf en cas d'hypokaliémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité d'intolérances digestives et d'éruptions cutanées.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque

du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage avec Veinobiase, des effets systémiques potentiellement importants devront être envisagés chez les patients susceptibles de présenter une hyperkaliémie ou en cas d'association avec des médicaments hyperkaliémiants (cf Contre-indications, Interactions).

En outre, un risque accru d'hyperoxalurie, y compris une formation de cristaux d'oxalate, doit être considéré en cas de surdosage continu avec Veinobiase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des doses excessives d'acide ascorbique peuvent conduire à une anémie hémolytique chez les sujets atteints de G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Vasculoprotecteur (C : système cardiovasculaire).

Veinotonique et vasculoprotecteur (entraîne une vasoconstriction, augmente la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Il n'a pas été montré de risque pour l'homme sur la base des études de toxicité aiguë et après administrations répétées, et de toxicité pour la reproduction chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931875659 (1975/96, RCP rév 06.10.11).
Non remb Séc soc.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

VELBÉ ®
vinblastine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution injectable IV à 10 mg : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Vinblastine (DCI) sulfate	
exprimé en vinblastine anhydre	10 mg

Excipients : acide sulfurique à 1 %, hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

- Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.
- Cancer du testicule.
- Sarcome de Kaposi.
- Choriocarcinomes.
- Cancer de l'ovaire.
- Cancer du sein.
- Cancer du rein.
- Cancer de la vessie.
- Certains cas d'histiocytose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La vinblastine s'emploie par voie intraveineuse stricte, à intervalles d'un minimum de 7 jours, sous contrôle de la numération formule sanguine.

Si les polynucléaires neutrophiles ne sont pas remontés à 2000 éléments par mm^3, retarder l'injection jusqu'à normalisation.

Elle s'utilise parfois en perfusion continue sur 4 ou 5 jours.

Chez l'enfant :

La dose initiale est de 2,5 mg/m^2 de surface corporelle. La posologie peut être augmentée par paliers de 1,25 mg/m^2 par semaine pour atteindre une dose maximale de 12,5 mg/m^2.

Chez l'adulte :

La dose initiale est de 4 à 7 mg/m^2 de surface corporelle avec un maximum de 18,5 mg/m^2 de surface corporelle par semaine. Pour la plupart des patients, la dose hebdomadaire se situe entre 5,5 et 7,4 mg/m^2.

En perfusion continue, la posologie est de 1,5 à 2 mg/m^2/j pendant 5 jours.

En cas d'élévation de la bilirubine directe supérieure à 50 µmol/l, la dose de vinblastine doit être diminuée de 50 % (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament ne s'utilise que par voie intraveineuse stricte.

Il est recommandé de diluer la vinblastine dans des poches de 50 à 100 ml et de l'administrer en perfusion intraveineuse rapide de 5 à 10 minutes, en surveillant l'absence d'extravasation. (Cette reconstitution vise à éviter les erreurs de voie d'administration).

La vinblastine doit être administrée par des personnes expérimentées.

Préparation des solutions :

Pour préparer une solution titrée à 1 mg/ml de vinblastine, injecter dans le flacon stérile 10 ml de solution salée isotonique pour préparations injectables. Ne pas utiliser d'autres solvants. Le produit se dissout instantanément en donnant une solution limpide.

Après reconstitution, les solutions non utilisées ne doivent pas être conservées plus de 24 heures.

Il ne doit pas être mélangé dans la même seringue à d'autres produits.

> Attention : Il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection. En cas d'extravasation peut survenir une cellulite, voire une nécrose. Il convient alors d'interrompre immédiatement l'injection et d'aspirer le maximum de produit.

Modalités de manipulation :

> La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé.
>
> L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse, allaitement.
- Neutropénie non liée à la maladie traitée.
- Infections.
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune et la phénytoïne à visée prophylactique (cf Interactions).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués et avec l'itraconazole.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Attention voie intraveineuse stricte.

Décès ou séquelles neurologiques majeures en cas d'administration par voie intrathécale.

Lors de chimiothérapies anticancéreuses associant la vinblastine en administration intraveineuse à des médicaments administrés par voie intrathécale, dissocier dans le temps l'administration intraveineuse de vinblastine et l'administration intrathécale d'autres anticancéreux. Cf Posologie/Mode d'administration pour modalités d'administration.

Tout contact de la solution avec l'œil doit être évité (risque d'irritation importante, voire d'ulcération de la cornée si le produit est projeté sous pression). En cas de contact accidentel, laver l'œil immédiatement et abondamment avec de l'eau et prendre un avis ophtalmologique. En cas de projection accidentelle sur la peau, laver abondamment avec de l'eau puis au savon doux et rincer abondamment.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Prudence chez tous les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique (cf Effets indésirables).
- Contrôler la numération formule sanguine avant chaque injection. L'apparition d'une leucopénie ou d'une thrombopénie nécessite une surveillance étroite du risque infectieux et une éventuelle adaptation posologique pour la prochaine injection de vinblastine.
- Chez des patients présentant un envahissement médullaire, la leucopénie ou la thrombopénie peut être profonde et de survenue rapide avec des doses modérées de vinblastine.
- Un dysfonctionnement hépatique peut augmenter les taux sanguins et la demi-vie plasmatique de la vinblastine avec majoration des effets indésirables. La posologie devra être adaptée chez ces patients en fonction de la bilirubinémie (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Un régime préventif de la constipation est recommandé chez les patients traités.

DC INTERACTIONS

<u>**Interactions communes à tous les cytotoxiques :**</u>

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées :
- Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux), décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytostatique.
- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées :
- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie), décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte :
- Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

<u>**Spécifiques aux vinca-alcaloïdes :**</u>

Associations déconseillées :
- Itraconazole : majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations à prendre en compte :
- Mitomycine C : risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Contre-indiqué.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La prudence s'impose chez les patients sous vinblastine, compte tenu des effets indésirables du produit.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont liés à la dose administrée. C'est la leucopénie qui est le facteur dose-limitant. Les effets neurologiques viennent au second plan.

Effets hématologiques :

La dépression médullaire, en particulier la leucopénie, est l'effet le plus couramment observé avec la vinblastine. C'est le facteur dose-limitant. Le nadir survient entre le 5^e et le 10^e jour après l'administration, avec retour à la normale en 7 à 14 jours.

L'atteinte des plaquettes et de la lignée rouge reste modérée, sauf en cas de dépression médullaire due à une radiothérapie ou en cas d'association à des médicaments hématotoxiques.

Effets gastro-intestinaux :

Des cas de constipation, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, mucite, diarrhée, hémorragie digestive sur ulcère pré-existant et, plus rarement, d'entérocolite hémorragique ont été signalés avec la vinblastine à doses usuelles.

Effets neurologiques :

L'atteinte du système nerveux végétatif se manifeste par l'apparition d'une constipation accompagnée de douleurs abdominales avec parfois une évolution vers un iléus paralytique.

Ce tableau s'observe habituellement pour des posologies élevées.

Des neuropathies périphériques peuvent apparaître après administration prolongée, annoncées par une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux et des paresthésies vers 5 à 6 mg en doses cumulées. Ces signes imposent l'arrêt du traitement ou une réduction de posologie ; la réversibilité des symptômes demande plusieurs semaines ou mois.

Des céphalées et parfois des crises convulsives ont été observées lors de l'utilisation de la vinblastine.

Des atteintes de certaines paires crâniennes (II, V, VI, VII) ont été rapportées. Les troubles auditifs et vestibulaires par atteinte de la 8^e paire crânienne sont peu décrits avec les vinca-alcaloïdes : la symptomatologie peut être une surdité partielle ou totale, transitoire ou définitive, ou des troubles de l'équilibration.

L'association de la vinblastine à des substances ototoxiques telles que le cisplatine doit être prudente.

Des troubles visuels et laryngés par atteinte des paires crâniennes ont été signalés.

Effets pulmonaires :

Des cas de dyspnée et de bronchospasme sévère ont été rapportés avec les vinca-alcaloïdes.

Ils sont survenus le plus souvent lorsque les vinca-alcaloïdes étaient associés à la mitomycine C (cf Interactions).

Ces réactions apparaissent dans les minutes ou les heures qui suivent l'injection de vinca-alcaloïdes et peuvent survenir jusqu'à deux semaines après l'administration d'une dose de mitomycine C.

Effets cardiovasculaires :

Des cas d'hypertension ont été rapportés.

Lors de chimiothérapie associant vinblastine, bléomycine et cisplatine, des cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de syndrome de Raynaud ont été rapportés.

Quelques rares cas d'ischémie myocardique (infarctus du myocarde, angor et/ou modifications transitoires de l'électrocardiogramme) ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Divers :
- Alopécies toujours transitoires (la réversibilité pouvant parfois être observée avant la fin du traitement), malaise, azoospermie, douleurs osseuses, douleur de la mâchoire, douleur au site tumoral ont été décrits avec la vinblastine.
- On a signalé à fortes doses la survenue d'hyponatrémies liées à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La symptomatologie est proportionnelle à la dose administrée et se traduit par l'exacerbation des effets indésirables habituellement rencontrés.

Le risque majeur est la myélosuppression ; une surveillance hématologique quotidienne est nécessaire.

En cas de surdosage, la neurotoxicité est comparable à celle rencontrée lors d'un traitement par vincristine.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Conduite à tenir :
- Surveiller et traiter une éventuelle sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique.
- Administration prophylactique d'anticonvulsivant.
- Prévention et traitement de l'iléus paralytique.
- Surveillance cardiovasculaire.
- Surveillance hématologique quotidienne.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Alcaloïdes végétaux, Vinca-alcaloïdes et analogues, code ATC : L01CA01.

Antinéoplasique cytostatique de la classe des vinca-alcaloïdes. Son mode d'action n'est pas entièrement connu. Les caractéristiques suivantes ont été mises en évidence :
- Fixation sur tubuline intracellulaire.
- Interférence dans les voies métaboliques des acides aminés qui conduisent de l'acide glutamique à l'acide citrique et à l'urée (études en culture de tissus qui tendent à être confirmées par des expériences in vivo en expérimentation animale).
- Action antitumorale antagonisée par l'acide glutamique ou par le tryptophane, mais pas par l'acide aspartique (les acides glutamique et aspartique protègent la souris vis-à-vis des doses létales de vinblastine).
- Action sur la production d'énergie cellulaire nécessaire à la mitose.
- Interférence avec la synthèse des acides nucléiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Après injection IV rapide chez des patients cancéreux, la cinétique plasmatique est triphasique avec trois demi-vies alpha, bêta et gamma, respectivement de 3,7 minutes, 1,6 heure et 24,8 heures.
- Le volume du compartiment central représente 70 % du poids corporel, évoquant une liaison rapide aux éléments figurés du sang. La liaison tissulaire est importante et réversible.
- On retrouve une faible accumulation dans l'organisme 48 à 72 heures après l'injection.
- Le métabolisme des vinca-alcaloïdes passe par le cytochrome P450 isoenzyme de la sous-famille des CYP 3A. Cette voie métabolique peut être altérée chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou recevant des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes (cf Interactions, Posologie/Mode d'administration).
- L'élimination est essentiellement biliaire : ainsi, toute modification de la fonction hépatique peut entraîner une augmentation des taux sanguins et de la demi-vie de la vinblastine avec risque de toxicité.
- La vinblastine n'est pas hémodialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées chez le rat et la souris n'ont pas apporté de preuves de carcinogénicité.

Ceci est dû à l'absence d'activité mutagène des vinca-alcaloïdes.

On a noté des anomalies du sperme chez la souris ; toutefois, des études complémentaires n'ont pas montré de diminution de la fertilité chez les souris mâles.

La dose IV létale médiane chez la souris est de 10 mg/kg de poids corporel, et de 2,9 mg/kg chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le sulfate de vinblastine ne doit pas être mélangé dans la même seringue à d'autres produits.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
Avant reconstitution : 3 ans.

Après reconstitution : 24 heures.
A conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).
En cas de contact du produit avec l'œil, faire immédiatement un lavage abondant et prolongé.
En cas de projection cutanée accidentelle, procéder à un lavage abondant à l'eau, puis au savon doux, suivi d'un rinçage abondant et prolongé.
Avant d'être administrées, les solutions injectables doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400931120247 (1963/97, RCP rév 10.10.17).
Prix : 16,47 € (boîte de 1 flacon).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

EG LABO
Laboratoires EuroGenerics
12, rue Danjou. 92517 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 46 94 86 86

VÉLITEN ®

acide ascorbique, alphatocophérol, rutoside

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (orangé) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Acide ascorbique (DCI) ou vitamine C	200 mg
Acétate d'alphatocophérol ou vitamine E	50 mg
Rutoside (DCI) ou rutine	200 mg

Excipients : gélatine, amidon de maïs, talc. *Pelliculage :* hypromellose, glycérol, dioxyde de titane, laque jaune soleil (jaune orangé S E 110, hydroxyde d'aluminium), gomme laque décirée.

DC INDICATIONS

Utilisé dans :
- les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primodécubitus),
- le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire,
- le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire,
- les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

- Posologie habituelle : 3 comprimés par jour.
- Proctologie : 6 comprimés par jour, pendant une semaine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Crise hémorroïdaire :
L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales.
Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études expérimentales réalisées avec de la rutine chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, en l'absence de données cliniques précises, le risque n'est pas connu.
ALLAITEMENT : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

D'exceptionnelles réactions cutanées (prurit, urticaire) ont été signalées.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A fortes doses (supérieures à 1 g/jour d'acide ascorbique), possibilité de :
- troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées) ;
- troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et uriques) ;
- hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vasculoprotecteur, veinotonique.
Il augmente la résistance des vaisseaux, diminue leur perméabilité et entraîne une vasoconstriction.
La rutine fait partie des facteurs vitaminiques P.
L'association de ce facteur vitaminique P et d'acide ascorbique potentialise leurs effets pharmacodynamiques au niveau des capillaires, augmentant la résistance et diminuant la perméabilité de ceux-ci (action sur la résistance capillaire du cobaye).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931633464 (1974/91, RCP rév 23.11.11) 30 cp.
3400938403381 (2008, RCP rév 23.11.11) 90 cp.
Non remb Séc soc.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

VELMETIA ®

sitagliptine, metformine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/1000 mg (en forme de gélule, portant l'inscription « 577 » sur une face ; rouge) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Sitagliptine (DCI) phosphate monohydraté exprimé en sitagliptine	50 mg
Metformine (DCI) chlorhydrate	1000 mg

Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), povidone K29/32 (E1201), laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

DC INDICATIONS

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Velmetia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :
- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) [thiazolidinedione] lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARγ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie du traitement antihyperglycémiant par Velmetia doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.
CTJ : 1,18 €.
Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ⩾ 90 mL/min) :
Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée :
Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) + metformine à la posologie déjà prise par le patient.
Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution) :
Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Velmetia doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.
Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :
La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Velmetia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPARγ aux doses maximales tolérées :
La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient.
Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée :
La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Velmetia est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour permettre les différentes posologies de metformine, Velmetia est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.
Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ⩾ 60 mL/min). Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.
La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.
Si aucun dosage adéquat de Velmetia n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Sitagliptine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale	La dose quotidienne maximale est de 100 mg
50-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale	
45-49		La dose quotidienne maximale est de 50 mg
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale	
< 30	La metformine est contre-indiquée	La dose quotidienne maximale est de 25 mg

Insuffisance hépatique :
Velmetia ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Velmetia doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Velmetia chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Velmetia doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

DC CONTRE-INDICATIONS

Velmetia est contre-indiqué chez les patients avec :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique.
- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :
Velmetia ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 et ne doit absolument pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.
Pancréatite aiguë :
L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint), mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Velmetia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Velmetia ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.
Acidose lactique :
L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.
En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.
Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).
Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin.
Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.
Fonction rénale :
Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie/Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).
Hypoglycémie :
Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de coadministration de Velmetia avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc s'avérer nécessaire.
Réactions d'hypersensibilité :
Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par la sitagliptine, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Velmetia doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (cf Effets indésirables).
Pemphigoïde bulleuse :
Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Velmetia doit être arrêté.
Interventions chirurgicales :
La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.
Administration de produits de contraste iodés :
L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Interactions.

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré :
Si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Velmetia, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates, et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après coadministration de doses répétées (sitagliptine, 50 mg deux fois par jour – metformine, 1000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.
Les interactions pharmacocinétiques de Velmetia avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, la sitagliptine et la metformine.
Utilisations concomitantes déconseillées :
- Alcool : une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.
- Produits de contraste iodés : la metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.
- Les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénaux communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale.
- Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine :
Les données *in vitro* et cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives en cas d'association avec d'autres médicaments est faible.
- Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.
- Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.
- Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la Cmax de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments :
- Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la Cmax plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.
- Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (cf Sécurité préclinique).
Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (cf également Sécurité préclinique).
Velmetia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement et de traiter la patiente par insuline le plus tôt possible.
ALLAITEMENT :
Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives de ce médicament. Les études réalisées avec chacune des substances actives ont montré que la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Velmetia ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications).
FERTILITÉ :
Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Velmetia n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.
De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Velmetia est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Velmetia comprimés, mais la bioéquivalence de Velmetia avec la sitagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique).
Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).
Sitagliptine et metformine :
Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :
Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules *versus* placebo et depuis la commercialisation

Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques(1)(2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie(2)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Somnolence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle(1)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Diarrhée, constipation, douleur abdominale haute
Fréquent	Nausées, flatulence, vomissements
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë(1)(2)(3), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale(1)(2)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Prurit(1)
Fréquence indéterminée	Angio-œdème(1)(2), éruption cutanée(1)(2), urticaire(1)(2), vascularite cutanée(1)(2), lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson(1) (2), pemphigoïde bulleuse(1)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthralgie(1), myalgie(1), douleur des extrémités(1), douleur dorsale(1), arthropathie(1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale(1), Insuffisance rénale aiguë(1)

(1) Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.
(2) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(3) Voir Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés :
Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en coadministration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de coadministration avec le pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de coadministration avec l'insuline).
Sitagliptine :
Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, *versus* placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.
Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).
Metformine :
Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent) ; acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B_{12} (anémie mégaloblastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.
Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS :
L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.
Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.
Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.
Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.
En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple, l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations d'agents hypoglycémiants oraux (code ATC : A10BD07).
Velmetia associe deux médicaments antihyperglycémiants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.
Sitagliptine :
Mécanisme d'action :
Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, indiqué dans le traitement du diabète de type 2.
Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent comme en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones incrétines actives connues, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. De plus, le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. La sitagliptine possède une structure chimique et une action pharmacologique différentes de celles des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiants ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma

(PPARγ), des inhibiteurs de l'alphaglucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique :

En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie.

Dans les études cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c) et de la glycémie à jeun et postprandiale. La diminution de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en semaine 3. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

Études de la sitagliptine en association avec la metformine :

Dans une étude clinique de 24 semaines *versus* placebo menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement en cours par la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Étude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine (+ 1,1 kg) par rapport à ceux sous placebo.

Étude de la sitagliptine en association à la metformine et un agoniste des récepteurs PPARγ :

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Étude de la sitagliptine en association à la metformine et l'insuline :

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. Les données concernant 73 % des patients ayant pris également de la metformine figurent dans le tableau 2. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Tableau 2 : Taux d'HbA1c dans les études *versus* placebo de l'association de la sitagliptine et de la metformine(1)

Étude	Taux d'HbA1c initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) (IC 95 %)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par la metformine(4) (N = 453)	8,0	– 0,7(2)	– 0,7(2) (3) (– 0,8, – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine(4) (N = 115)	8,3	– 0,6(2)	– 0,9(2) (3) (– 1,1, – 0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine(5) (N = 152)	8,8	– 1,2(2)	– 0,7(2) (3) (– 1,0 ; – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par insuline + metformine(4) (N = 223)	8,7	– 0,7(6)	– 0,5(3) (6) (– 0,7 ; – 0,4)
Traitement initial (2 fois/jour)(4) : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	– 1,4(2)	– 1,6(2) (3) (– 1,8, – 1,3)
Traitement initial (2 fois/jour)(4) : 50 mg de sitagliptine + 1000 mg de metformine (N = 178)	8,8	– 1,9(2)	– 2,1(2) (3) (– 2,3, – 1,8)

(1) Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).

(2) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

(3) p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

(4) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 24.

(5) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 26.

(6) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du type d'insuline utilisé à la visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale.

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA1c était similaire pour la sitagliptine et le glipizide (à la semaine 52, variation moyenne de – 0,7 % pour des taux initiaux d'HBA1c de 7,5 % environ dans les 2 groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ⩽ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial (– 1,5 kg) contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (+ 1,1 kg). Dans cette étude, le rapport pro-insuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Chez les patients sous metformine, le taux initial d'HbA1c était de 8,70 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. Chez les patients sous metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA1c chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline était – 1,35 % comparée à – 0,90 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline, soit une différence de – 0,45 % [IC à 95 % : – 0,62 à – 0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 24,9 % chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 *vs* 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Metformine :

Mécanisme d'action :

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiants, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par 3 mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse ;
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Efficacité et sécurité clinique :

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patient) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patient ; p = 0,0023) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (40,1 événements pour 1000 années-patient ; p = 0,0034) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1000 années-patient ; régime seul, 12,7 événements pour 1000 années-patient (p = 0,017) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1000 années-patient, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1000 années-patient (p = 0,011) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline, 18,9 événements pour 1000 années-patient (p = 0,021) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1000 années-patient ; régime seul 18 événements pour 1000 années-patient (p = 0,01).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA1c compris entre ⩾ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m^2), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2 n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2004 patients âgés de ⩾ 75 ans et 3324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m^2).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (– 0,32 ; – 0,27) ; p < 0,001.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principal ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (tableau 3).

Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur de p(2)
N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années(1)	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années(1)		
Analyse dans la population en intention de traiter					
Nombre de patients					
7332		7339			
Critère composite principal					
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable					
839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 - 1,08)	< 0,001
Critère composite secondaire					
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal					
745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)	< 0,001
Autres critères secondaires					
Décès d'origine cardiovasculaire					
380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)					
300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)					
178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable					
116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Décès toutes causes					
547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque(3)					
228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

(1) Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé ainsi : 100 x (nombre total de patients avec ⩾ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).

(2) Basé sur un modèle de COX stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs *p* correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le *Hazard Ratio* est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs *p* correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

(3) L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Velmetia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Velmetia :

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Velmetia (sitagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente au phosphate de sitagliptine et au chlorhydrate de metformine coadministrés sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Velmetia.

Sitagliptine :

Absorption :

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (Tmax médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de 8,52 µM x h, la Cmax de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la Cmax et de la C_{24h} n'a pas été établie (la Cmax a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution :

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui

se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation :

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée ; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. 6 métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination :

Après administration à des sujets sains, d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La $t_{1/2}$ apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 ml/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières :

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

- *Insuffisance rénale :*

  Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale définie, sur la base de la clairance de la créatinine, comme légère (50 à < 80 ml/min), modérée (30 à < 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min) ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

  Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration).
- *Insuffisance hépatique :*

  Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ⩽ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.
- *Sujets âgés :*

  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.
- *Population pédiatrique :*

  Aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine chez des enfants.
- *Autres groupes de patients :*

  Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

Metformine :

Absorption :

Après administration d'une dose orale de metformine, le Tmax est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale (Cmax), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale (Tmax). La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Velmetia n'a pas été étudié chez l'animal.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités soit par de la metformine seule, soit par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé (NOEL) dans ces études représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ l'exposition humaine pour la metformine.

Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la sitagliptine ou la metformine séparément.

Sitagliptine :

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'Homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'Homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

Metformine :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/456/010 ; CIP 3400938677973 (RCP rév 09.06.17), boîte de 56.

Prix : 33,11 € (56 comprimés).

Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes : Pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes diabétiques de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

VELPHORO ®

oxyhydroxyde sucro-ferrique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à croquer à 500 mg (circulaire, de couleur marron, portant en relief l'inscription « PA500 » sur une face, d'un diamètre de 20 mm et d'une épaisseur de 6,5 mm) : Boîtes de 30 ou de 90 en flacon, avec un bouchon de sécurité enfants, contenant un déshydratant à tamis moléculaire et du coton.

COMPOSITION

p cp

Oxyhydroxyde sucro-ferrique*
exprimé en fer .... 500 mg

Excipients : arôme fruits des bois, néohespéridine dihydrochalcone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

La substance active oxyhydroxyde sucro-ferrique contient 750 mg de saccharose et 700 mg d'amidons.

* Également connu en tant que mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire, de saccharose et d'amidons.

DC INDICATIONS

Velphoro est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP).

Velphoro doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, qui peut inclure un supplément en calcium, de la 1,25-dihydroxy vitamine D3 ou l'un de ses analogues, ou des calcimimétiques pour contrôler le développement de l'ostéodystrophie rénale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Dose de départ :

La dose de départ recommandée de Velphoro est de 1500 mg de fer (3 comprimés) par jour, à répartir sur les repas de la journée. Velphoro est uniquement réservé à l'administration par voie orale et doit être pris au cours des repas.

Les patients recevant Velphoro doivent respecter le régime qui leur est prescrit.

Ajustement de la dose et dose de maintenance :

Le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose de Velphoro augmentée ou diminuée par incréments de 500 mg de fer (1 comprimé) par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce qu'un taux acceptable de phosphate sérique soit atteint, avec ensuite une surveillance régulière.

En pratique clinique, le régime de traitement sera établi en fonction de l'objectif de contrôle du taux de phosphate sérique ; toutefois, les patients qui répondent au traitement par Velphoro atteignent généralement un taux optimal de phosphate sérique à des doses de 1500 mg à 2000 mg de fer par jour (3 à 4 comprimés).

En cas d'oubli d'une dose ou plus, la dose normale du médicament doit être administrée avec le repas suivant.

Dose journalière tolérable :

La dose maximale recommandée est de 3000 mg de fer (6 comprimés) par jour.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Velphoro chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées (⩾ 65 ans) :

Velphoro a été administré à plus de 245 personnes âgées (65 ans et plus) selon le schéma thérapeutique habituel. Sur le nombre total de sujets ayant pris part aux études cliniques de Velphoro, 29,7 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 8,7 % étaient âgés de 75 ans et plus. Il n'y a pas eu de recommandations particulières sur la dose et l'administration pour les personnes âgées lors de ces études, et les schémas posologiques n'ont été associés à aucun problème significatif.

Insuffisance rénale :

Velphoro est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes souffrant de néphropathie chronique (NPC) sous HD ou DP. Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de Velphoro chez les patients aux premiers stades de l'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Généralement, les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques réalisées avec Velphoro. Cependant, il n'a pas été observé de signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des enzymes hépatiques lors des études cliniques avec Velphoro.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Velphoro est un comprimé à croquer qui doit être pris au cours des repas. Afin de maximiser l'adsorption des phosphates alimentaires, la dose quotidienne totale doit être répartie sur l'ensemble des repas de la journée. Les patients n'ont pas besoin de boire plus de liquide qu'en temps normal. Les comprimés doivent être croqués et non avalés entiers ; ils peuvent être écrasés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hémochromatose et tout autre trouble d'accumulation du fer.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Péritonite, troubles gastriques et hépatiques, et chirurgie gastro-intestinale :

Les patients présentant des antécédents récents de péritonite (au cours des 3 derniers mois), les patients présentant des affections gastriques ou hépatiques significatives et les patients ayant subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure n'ont pas été inclus dans les études cliniques réalisées avec Velphoro. Velphoro ne doit être utilisé chez ces patients qu'à l'issue d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

Informations sur le saccharose et les amidons (hydrates de carbone) :

Velphoro contient du saccharose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Velphoro peut être nocif pour les dents. Velphoro contient des amidons. Les patients diabétiques ou allergiques au gluten doivent être informés qu'un comprimé de Velphoro est équivalent à 0,116 unité pain (équivalent à environ 1,4 g d'hydrates de carbone).

Selles décolorées :

Velphoro peut conduire à des selles de couleur anormale (noires). Des selles de couleur anormale (noires) peuvent visuellement masquer un saignement gastro-intestinal (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Velphoro n'est quasiment pas absorbé par le tractus gastro-intestinal. De ce fait, le risque d'interactions avec d'autres médicaments semble faible. Cependant, pour un traitement concomitant avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, le médecin devra surveiller l'effet clinique et les événements en début de traitement et à l'ajustement de la dose de Velphoro ou du médicament concomitant, ou envisager de mesurer les taux sanguins. Tout médicament connu pour inter-

agir avec le fer (alendronate et doxycycline, par exemple) ou qui, d'après des études *in vitro* uniquement, a la possibilité d'interagir avec Velphoro (par exemple lévothyroxine), doit être administré au moins une heure avant ou deux heures après Velphoro.

Les études *in vitro* menées avec les médicaments suivants n'ont montré aucune interaction significative : acide acétylsalicylique, céfalexine, cinacalcet, ciprofloxacine, clopidogrel, énalapril, hydrochlorothiazide, metformine, métoprolol, nifépidine, pioglitazone et quinidine.

Les études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées uniquement chez le volontaire sain. Elles ont été menées chez des sujets sains de sexe masculin et féminin avec du losartan, du furosémide, de la digoxine, de la warfarine et de l'oméprazole. L'administration concomitante de Velphoro n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de ces médicaments, telle que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC).

Les données des études cliniques ont montré que Velphoro ne modifiait pas les effets hypolipidémiants des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (par exemple l'atorvastatine et la simvastatine). De plus, des analyses post-hoc de données cliniques ont démontré l'absence d'impact de Velphoro sur l'effet réducteur des analogues oraux de vitamines D sur la PTHi. Les taux de vitamine D et de 1,25-dihydroxy vitamine D sont restés inchangés. Velphoro n'affecte pas les tests de dépistage de sang occulte dans les selles, que ce soit les tests basés sur le gaïac (Hemoccult) ou les tests immunologiques (iColo Rectal et Hexagon Opti).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données cliniques disponibles provenant de cas d'utilisation d'oxyhydroxyde sucro-ferrique chez la femme enceinte.

Les études de toxicité sur la reproduction et le développement effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque pour la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). Velphoro ne doit être utilisé chez la femme enceinte que dans le cas où il est clairement nécessaire, et après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de Velphoro chez les femmes allaitantes. L'absorption de fer provenant de Velphoro étant minime (cf Pharmacocinétique), l'excrétion de fer de Velphoro dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre l'allaitement ou de poursuivre le traitement avec Velphoro devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement avec Velphoro pour la mère.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de Velphoro sur la fertilité chez l'homme. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la capacité d'accouplement, la fertilité et les portées après un traitement par Velphoro (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Velphoro n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité actuelle de Velphoro est basée sur un total de 778 patients sous hémodialyse et de 57 patients sous dialyse péritonéale, qui ont reçu un traitement par Velphoro pendant une durée pouvant aller jusqu'à 55 semaines.

Dans ces essais cliniques, environ 43 % des patients ont présenté au moins une réaction indésirable pendant le traitement par Velphoro, qui a été rapportée comme réaction indésirable grave dans 0,36 % des cas. Les réactions indésirables au médicament observées au cours des essais étaient, dans la majorité des cas, des affections gastro-intestinales, les réactions indésirables les plus fréquentes étant la diarrhée et la décoloration des selles (très fréquent). La vaste majorité de ces affections gastro-intestinales sont survenues tôt pendant le traitement et ont diminué au cours du temps, avec la poursuite de l'administration.

Aucun signe d'effet-dose n'a été observé dans le profil des effets indésirables de Velphoro.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Velphoro à des doses comprises entre 250 mg de fer/jour et 3000 mg de fer/jour chez ces patients (n = 835) sont listés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100).

Tableau 1 : Effets indésirables détectés lors des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercalcémie, hypocalcémie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée *, couleur anormale des selles
Fréquent	Nausée, constipation, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulences, colorations dentaires
Peu fréquent	Distension abdominale, gastrite, gêne abdominale, dysphagie, reflux gastro-œsophagien (RGO), coloration anormale de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Goût anormal des aliments
Peu fréquent	Fatigue

* Description de certains effets indésirables :

Diarrhée : une diarrhée est survenue chez 11,6 % des patients lors des essais cliniques. Dans les études de long terme sur 55 semaines, la majorité de ces effets indésirables de type diarrhée liés au traitement ont été transitoires, sont apparus en début de traitement et ont entraîné l'interruption du traitement chez 3,1 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets secondaires suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Tous les cas de surdosage de Velphoro doivent être traités selon les pratiques cliniques standard.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie (code ATC : V03AE05).

Mécanisme d'action :

Velphoro contient un mélange d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire (pn-FeOOH), de saccharose et d'amidons. La liaison du phosphate se fait par échange de ligands entre les groupes hydroxyles et/ou l'eau et les ions phosphate sous la plage physiologique de pH du tractus gastro-intestinal.

Le taux de phosphate sérique diminue du fait de l'absorption réduite de phosphate alimentaire.

Efficacité et sécurité clinique :

Une étude clinique de phase III a été réalisée chez des patients NPC sous dialyse pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Velphoro chez cette population. Cette étude était une étude ouverte, randomisée, contrôlée *versus* traitement de référence (carbonate de sevelamer), en groupes parallèles, avec un suivi jusqu'à 55 semaines. Les patients adultes souffrant d'hyperphosphatémie (taux de phosphate sérique ⩾ 1,94 mmol/L) ont été traités par Velphoro avec une dose de départ de 1000 mg de fer/jour suivie d'une période de 8 semaines d'ajustement de la dose. La non-infériorité au carbonate de sevelamer a été étudiée à la semaine 12. Les sujets ont continué de recevoir le médicament qui leur avait été attribué par l'étude de la semaine 12 à la semaine 55. De la semaine 12 à la semaine 24, les ajustements de dose ont été autorisés pour des raisons de tolérance et d'efficacité. Le traitement de sous-populations de patients de la semaine 24 à la semaine 27 à la dose de maintenance de Velphoro (1000 à 3000 mg de fer/jour) ou à une faible dose (250 mg de fer/jour) de Velphoro a démontré la supériorité de la dose de maintenance.

Dans l'étude 05A, 1055 patients sous hémodialyse (n = 968) ou dialyse péritonéale (n = 87), présentant un taux de phosphate sérique ⩾ 1,94 mmol/L suite à une période de sevrage avec un chélateur de phosphate pendant 2 à 4 semaines, ont été randomisés et traités pendant 24 semaines soit par Velphoro, à une dose de départ de 1000 mg/jour (n = 707), soit par le traitement de référence (carbonate de sevelamer, n = 348). A la fin de la 24e semaine, 93 patients sous hémodialyse dont les taux de phosphore sérique étaient contrôlés par Velphoro (< 1,78 mmol/L) dans la première partie de l'étude ont été randomisés à nouveau et ont continué le traitement avec Velphoro pendant 3 semaines supplémentaires, soit avec leur dose de maintenance telle qu'à la semaine 24 (n = 44), soit avec une dose faible non efficace de 250 mg/jour (n = 49), à titre de contrôle.

A la fin de l'étude 05A, 658 patients (597 sous hémodialyse et 61 sous dialyse péritonéale) ont été traités dans l'étude d'extension de 28 semaines (étude 05B) soit par Velphoro (n = 391) soit par le carbonate de sevelamer (n = 267), en fonction de leur randomisation initiale.

Le taux moyen de phosphate sérique était de 2,5 mmol/L au début de l'étude et de 1,8 mmol/L à la semaine 12 pour Velphoro (diminution de 0,7 mmol/L). Les taux correspondants pour le carbonate de sevelamer étaient respectivement de 2,4 mmol/L au début de l'étude et de 1,7 mmol/L à la semaine 12 (diminution de 0,7 mmol/L).

La réduction de phosphate sérique a été maintenue pendant 55 semaines. Le taux de phosphate sérique et les taux de complexes phosphocalciques ont diminué du fait de la moindre absorption des phosphates alimentaires.

Les taux de réponse, définis comme la proportion de sujets obtenant un taux de phosphate sérique situé dans l'intervalle recommandé par la KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), étaient respectivement, pour Velphoro et le carbonate de sevelamer, de 45,3 % et 59,1 % à la semaine 12, et de 51,9 % et 55,2 % à la semaine 52.

La dose quotidienne moyenne de Velphoro sur 55 semaines de traitement était de 1650 mg de fer et la dose quotidienne moyenne de carbonate de sevelamer était de 6960 mg.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Velphoro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperphosphatémie (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Velphoro fonctionne en liant le phosphate dans le tractus gastro-intestinal, sa concentration sérique n'est donc pas pertinente vis-à-vis de son efficacité. En raison des caractéristiques d'insolubilité et de dégradation de Velphoro, il ne peut être réalisé aucune étude pharmacocinétique classique telle que la détermination du volume de distribution, l'aire sous la courbe, le temps de présence moyen, etc.

Deux études de phase I ont permis de conclure que le risque de surcharge en fer était minime, et aucun effet dose-dépendant n'a été observé chez le volontaire sain.

Absorption :

Le groupe fonctionnel de Velphoro, pn-FeOOH, est pratiquement insoluble et, de ce fait, non absorbé. Son produit de dégradation, une espèce de fer mononucléaire, peut toutefois être relargué de la surface de pn-FeOOH et être absorbé.

Les études d'absorption absolue chez l'homme n'ont pas été réalisées. Des études non cliniques réalisées chez plusieurs espèces (rat et chien) ont montré que l'absorption systémique était très faible (⩽ 1 % de la dose administrée).

Le passage dans le sang du fer provenant de Velphoro radiomarqué, administré à la quantité de 2000 mg sur une journée, a été analysé chez 16 patients NPC (8 en prédialyse et 8 sous hémodialyse) et 8 volontaires sains avec de faibles réserves en fer (ferritine sérique < 100 µg/L). Chez les sujets sains, la quantité médiane de fer radiomarqué passant dans le sang a été estimée à 0,43 % (intervalle 0,16-1,25 %) au jour 21, chez les patients prédialysés à 0,06 % (intervalle 0,008-0,44 %) et chez les patients sous hémodialyse à 0,02 % (intervalle 0-0,04 %). Les taux de fer radiomarqué dans le sang étaient très faibles et limités aux érythrocytes.

Distribution :

Les études de distribution chez l'homme n'ont pas été réalisées. Des études précliniques réalisées chez plusieurs espèces (rat et chien) ont montré que le pn-FeOOH est distribué à partir du plasma au foie, à la rate et à la moelle osseuse, et utilisé par incorporation dans les globules rouges.

Chez les patients, il est attendu que le fer absorbé soit également distribué aux organes cibles, c'est-à-dire le foie, la rate et la moelle osseuse, et qu'il soit utilisé par incorporation dans les globules rouges.

Biotransformation :

Le groupe fonctionnel de Velphoro, pn-FeOOH, n'est pas métabolisé. Cependant, le produit de dégradation de Velphoro, une espèce de fer mononucléaire, peut être relargué de la surface de l'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire et être absorbé. Les études cliniques ont démontré que l'absorption systémique de fer de Velphoro était faible.

Les données *in vitro* suggèrent que les composants saccharose et amidon de la substance médicamenteuse peuvent être digérés respectivement en glucose et fructose, et en maltose et glucose. Ces composés peuvent être absorbés dans le sang.

Élimination :

Dans les études chez l'animal où des rats et des chiens ont reçu la substance médicamenteuse Velphoro-^{59}Fe par voie orale, le fer radiomarqué a été retrouvé dans les selles mais pas dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques, issues des études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicologie à doses répétées et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés dans l'étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le lapin (variations squelettiques et ossification incomplète) sont liés à des tests pharmacologiques d'intensité supérieure à la normale, et ne sont probablement pas pertinents pour les patients. D'autres études de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables.

Des études de carcinogénicité ont été réalisées chez la souris et le rat. Il n'y a pas eu d'indication probante d'un effet carcinogénique chez la souris. Une hyperplasie mucosale, avec formation de diverticules et/ou de kystes a été observée dans le côlon et le cæcum de la souris après 2 ans de traitement, mais cela a été considéré comme un effet spécifique à l'espèce, et aucun diverticule ou kyste n'a été observé dans des études à long terme chez le rat et le chien. Chez le rat, il a été observé une incidence légèrement augmentée des adénomes bénins à cellules C de la thyroïde chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée d'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Il s'agit très probablement d'une réaction adaptative à l'effet pharmacologique du médicament, non pertinente sur le plan clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Avant ouverture du flacon : 3 ans.
- Après première ouverture du flacon : 45 jours.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/14/943/001 ; CIP 3400928022646 (2014, RCP rév 01.09.16) 30 cp.
EU /1/14/943/002 ; CIP 3400928022707 (2014, RCP rév 01.09.16) 90 cp.

Prix : 55,34 € (flacon de 30).
159,06 € (flacon de 90).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100 - 101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin- La Défense 8, 92042 Paris la Défense, France.

Exploitant :

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

VENCLYXTO ®
vénétoclax

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (rond, biconvexe, de couleur jaune clair, de 6 mm de diamètre, portant la mention « V » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face) : Boîte de 14 (7x2).

Comprimé pelliculé à 50 mg (ovale, biconvexe, de couleur beige, de 14 mm de longueur sur 8 mm de largeur, portant la mention « V » gravée sur une face et « 50 » sur l'autre face) : Boîte de 7 (7x1).

Comprimé pelliculé à 100 mg (ovale, biconvexe, de couleur jaune clair, de 17,2 mm de longueur sur 9,5 mm de largeur, portant la mention « V » gravée sur une face et « 100 » sur l'autre face) : Boîtes de 7 (7x1), de 14 (7x2) et de 112 (4x28).

COMPOSITION *p cp*

Vénétoclax .... 10 mg
ou 50 mg
ou 100 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* copovidone K28, silice colloïdale anhydre (E551), polysorbate 80 (E433), fumarate de stéaryle sodique, hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341 [ii]). *Pelliculage :* oxyde de fer jaune (E172), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), oxyde de fer rouge E172 (cp à 50 mg), oxyde de fer noir E172 (cp à 50 mg).

DC INDICATIONS

Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie :

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne recommandée de 400 mg, comme il est indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de titration de dose

Semaine	Dose quotidienne de Venclyxto
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
A partir de la semaine 5	400 mg

Le schéma de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour diminuer progressivement la masse tumo-

rale (réduction tumorale) et ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT).
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.
Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale :
Venclyxto peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax, et lors de chaque augmentation de dose.
Le risque de SLT suit un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités. Les patients ayant une masse tumorale importante [par exemple ganglion d'un diamètre ⩾ 5 cm ou nombre élevé de lymphocytes circulants (⩾ 25 x 10^9/L)] ont un risque accru de SLT en début de traitement par vénétoclax. La diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 80 mL/min) augmente encore ce risque. Le risque peut diminuer au fur et à mesure que la masse tumorale diminue avec le traitement par vénétoclax (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Avant l'instauration du traitement par vénétoclax, une évaluation de la masse tumorale, incluant un examen radiologique (par exemple TDM), doit être réalisée chez tous les patients. Les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doivent être évalués, et les anomalies préexistantes corrigées. Les mesures prophylactiques présentées ci-dessous doivent être suivies. Des mesures plus intensives doivent être mises en place lorsque le risque global augmente.
Hydratation :
Les patients doivent être suffisamment hydratés au cours de la phase de titration de dose afin de réduire le risque de SLT. Il doit être demandé aux patients de boire suffisamment d'eau pendant toute la phase de titration en commençant 2 jours avant la première dose. Il doit être en particulier demandé aux patients de boire 1,5 à 2,0 L d'eau par jour, en commençant deux jours avant la première dose et deux jours avant chaque augmentation de dose. Des solutés intraveineux doivent être administrés s'ils sont indiqués en fonction du risque global de SLT, ou chez les patients qui ne peuvent pas maintenir un niveau d'hydratation suffisant par voie orale.
Agents hypo-uricémiants :
Des agents hypo-uricémiants doivent être administrés 2 à 3 jours avant le début du traitement par vénétoclax chez les patients ayant un taux d'acide urique élevé ou présentant un risque de SLT. Leur administration peut être poursuivie pendant la phase de titration de dose.
Analyses biologiques :
- Pré-dose : Chez tous les patients, les paramètres biochimiques sanguins doivent être mesurés avant la première dose pour évaluer la fonction rénale et corriger les anomalies préexistantes. Les paramètres biochimiques sanguins doivent être évalués à nouveau avant chaque augmentation de dose pendant la phase de titration de dose.
- Post-dose : Chez les patients à risque de SLT, les paramètres biochimiques sanguins doivent être contrôlés 6 à 8 heures, et 24 heures après la première dose de vénétoclax. Les anomalies électrolytiques doivent être aussitôt corrigées. La dose suivante de vénétoclax ne doit être administrée que lorsque les résultats des paramètres biochimiques sanguins à 24 heures ont été évalués. Le même calendrier de surveillance doit être suivi à l'instauration de la dose de 50 mg, puis pour les patients toujours considérés comme des patients à risque, lors des augmentations de dose.

Hospitalisation :
En fonction de l'évaluation par le médecin, certains patients, en particulier ceux qui présentent un risque plus élevé de SLT, peuvent nécessiter une hospitalisation le jour de la première dose de vénétoclax pour mettre en place une prophylaxie et une surveillance plus intensives pendant les 24 premières heures (cf Effets indésirables). Une hospitalisation doit être envisagée à chaque augmentation de dose en fonction du risque réévalué.
Modifications posologiques en cas de syndrome de lyse tumorale :
Si un patient présente des modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT, l'administration de la dose de vénétoclax du lendemain doit être suspendue. En cas de résolution dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose, le traitement par vénétoclax peut être repris à la même dose. En cas d'événements de SLT clinique ou de modifications des paramètres biochimiques sanguins persistant plus de 48 heures avant leur résolution, le traitement doit être repris à une dose réduite (voir Tableau 2). Lors de la reprise du traitement après une interruption liée à un SLT, les instructions pour la prophylaxie du syndrome de lyse tumorale doivent être suivies (voir « *Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale* » ci-dessus).
Modifications posologiques en cas d'autres toxicités :
Le traitement par Venclyxto doit être suspendu en cas de toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4, de neutropénie de grade 3 ou 4 avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4, à l'exception d'une lymphopénie. Après résolution de la toxicité (retour à un grade 1 ou à la valeur initiale), le traitement par vénétoclax peut être repris à la même dose. En cas de réapparition de la toxicité et pour toutes les nouvelles toxicités survenues, les recommandations de réduction de dose présentées dans le Tableau 2 doivent être suivies lors de la reprise du traitement par Venclyxto après la résolution. Une réduction de dose plus importante peut être effectuée selon l'appréciation du médecin. Chez les patients nécessitant une réduction de dose pouvant aboutir à une dose inférieure à 100 mg pendant plus de deux semaines, l'arrêt du traitement par vénétoclax doit être envisagé.

Tableau 2 : Modification de la dose en cas de SLT ou d'autres toxicités

Dose au moment de l'interruption (mg)	Dose à la reprise du traitement (mg *)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

* La dose modifiée doit être poursuivie pendant une semaine avant d'être augmentée.

Chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus d'une semaine au cours des 5 premières semaines de titration de dose, ou pendant plus de deux semaines lors de l'administration à la dose quotidienne de 400 mg, le risque de SLT doit être réévalué afin de déterminer s'il est nécessaire de reprendre le traitement à une dose réduite (par exemple, certains ou tous les paliers de la phase de titration ; voir Tableau 2).
Modifications de la dose en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A :
L'administration concomitante de Venclyxto avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax et peut accroître le risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose ainsi que le risque d'autres toxicités (cf Interactions).
Début du traitement et phase de titration :
L'administration concomitante de Venclyxto avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
L'administration concomitante de Venclyxto avec des inhibiteurs modérés du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose doit être évitée. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Si l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A est nécessaire, la dose initiale de vénétoclax et les doses de la phase de titration doivent être réduites d'au moins 50 %. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Après la fin de la phase de titration :
Chez les patients qui reçoivent une dose quotidienne stable de Venclyxto, la dose de vénétoclax doit être réduite de 50 % en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A et de 75 % en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et un nouvel ajustement posologique peut s'avérer nécessaire. La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Dose oubliée :
En cas d'oubli d'une dose de vénétoclax, dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de la prise, le patient doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible le même jour. Si le délai écoulé est de plus de 8 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le schéma d'administration habituel le lendemain.
En cas de vomissements après l'administration, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour. La prochaine dose prescrite doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.
Populations particulières :
Sujets âgés :
Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (⩾ 65 ans) (cf Pharmacodynamie).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr ⩾ 30 mL/min et < 90 mL/min) (cf Pharmacocinétique). Chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale (ClCr < 80 mL/min), une prophylaxie et une surveillance plus intensives peuvent être nécessaires pour réduire le risque de SLT lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir « *Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale* » ci-dessus). La sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou dialysés n'a pas été établie ; la dose recommandée chez ces patients n'a pas été déterminée. Venclyxto ne doit être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère que si les bénéfices du traitement l'emportent sur le risque encouru. Ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité en raison du risque accru de SLT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais une tendance à l'augmentation du nombre d'événements indésirables a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ; ces patients doivent donc être surveillés plus étroitement afin de détecter tout signe de toxicité lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (cf Effets indésirables).
La sécurité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie ; l'administration de Venclyxto chez ces patients n'est pas recommandée.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Venclyxto chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration :
Venclyxto comprimé pelliculé doit être administré par voie orale. Les patients doivent avaler les comprimés entiers avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas afin d'éviter le risque de diminution de l'efficacité (cf Pharmacocinétique). Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou cassés avant d'être avalés.
Au cours de la phase de titration de dose, le vénétoclax doit être pris le matin pour faciliter la surveillance des valeurs biologiques.
La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par vénétoclax (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
- Administration concomitante avec des préparations à base de millepertuis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Syndrome de lyse tumorale :
Un syndrome de lyse tumorale, incluant des événements d'issue fatale, a été observé pendant le traitement par Venclyxto chez des patients présentant une LLC préalablement traitée et ayant une masse tumorale importante. Venclyxto peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines. Des modifications des électrolytes évocatrices avec un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax et lors de chaque augmentation de dose.
Le risque de SLT est un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités. Les patients ayant une masse tumorale importante (par exemple tout ganglion d'un diamètre ⩾ 5 cm ou nombre élevé de lymphocytes circulants (⩾ 25 x 10^9/L) ont un risque accru de SLT au début du traitement par vénétoclax. La diminution de la fonction rénale (ClCr < 80 mL/min) augmente encore le risque. Les patients doivent être évalués pour déterminer le risque, et recevoir une prophylaxie appropriée pour un SLT, incluant hydratation et agents hypo-uricémiants. Les paramètres biochimiques sanguins doivent être surveillés et les anomalies traitées sans attendre. L'administration doit être interrompue si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration). Des mesures plus intensives (hydratation par voie intraveineuse, contrôles fréquents, hospitalisation) doivent être prises lorsque le risque global augmente. Les instructions pour la « *Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale* » doivent être suivies (cf Posologie/Mode d'administration).
L'association de Venclyxto avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax et peut majorer le risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications). Les inhibiteurs de la P-gp ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) peuvent également augmenter l'exposition au vénétoclax (cf Interactions).
Neutropénie :
Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez des patients traités par vénétoclax. L'hémogramme doit être surveillé pendant toute la durée du traitement. Des interruptions du traitement ou des réductions de la dose sont recommandées chez les patients présentant une neutropénie sévère (cf Posologie/Mode d'administration). Des mesures de traitement symptomatique incluant un traitement antimicrobien en cas de signes d'infection doivent être envisagées.
Vaccination :
La sécurité et l'efficacité de la vaccination avec des vaccins vivants atténués pendant ou après le traitement par vénétoclax n'ont pas été étudiées. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement, et ce jusqu'à la reconstitution de la population lymphocytaire B.
Inducteurs du CYP3A :
L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'exposition au vénétoclax et par conséquent un risque de diminution de l'efficacité. L'utilisation concomitante du vénétoclax avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée (cf Contre-indications, Interactions).
Femmes en âge de procréer :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace au cours du traitement par le vénétoclax (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

Le vénétoclax est métabolisé essentiellement par le CYP3A.
Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du vénétoclax :
Inhibiteurs du CYP3A :
L'administration concomitante de 400 mg une fois par jour de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP, pendant 7 jours chez 11 patients a augmenté la C_{max} de 2,3 fois et l'ASC_∞ de 6,4 fois du vénétoclax. L'administration concomitante du vénétoclax avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devrait augmenter l'ASC du vénétoclax de 5,8 à 7,8 fois en moyenne.
L'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, voriconazole, posaconazole) au début du traitement et pendant la phase de titration de dose est contre-indiquée en raison du risque accru de SLT (cf Contre-indications).
Au début du traitement et pendant la phase de titration de dose, l'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, fluconazole, vérapamil) doit être évitée. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Si l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A est nécessaire, la dose initiale de vénétoclax et les doses de la phase de titration (cf Posologie/Mode d'administration) doivent être réduites d'au moins 50 %. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter les signes et symptômes de SLT.
Chez les patients qui ont terminé la phase de titration de dose et qui reçoivent une dose quotidienne stable de vénétoclax, la dose de vénétoclax doit être réduite de 50 % en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A et de 75 % en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et un nouvel ajustement posologique peut s'avérer nécessaire. La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (cf Posologie/Mode d'administration).
La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par le vénétoclax car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A.
Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP :
Le vénétoclax est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine BCRP. L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg de rifampicine, un inhibiteur de la P-gp, chez 11 volontaires sains a augmenté de 106 % la C_{max} et de 78 % l'ASC_∞ du vénétoclax. L'utilisation concomitante du vénétoclax avec des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP en début de traitement et pendant la phase de titration de dose doit être évitée ; si l'administration d'un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP est nécessaire, les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du vénétoclax :
Inducteurs du CYP3A :
L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, pendant 13 jours chez 10 volontaires sains a diminué la C_{max} de 42 % et l'ASC_∞ de 71 % du vénétoclax. L'administration concomitante de Venclyxto avec des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) ou modérés (par exemple bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée. Des traitements alternatifs ayant un effet inducteur moindre sur le CYP3A doivent être envisagés. L'utilisation de préparations à base de millepertuis est contre-indiquée au cours du traitement par vénétoclax, en raison d'une réduction potentielle de l'efficacité (cf Contre-indications).
Administration concomitante avec des agents diminuant l'acidité gastrique :
Selon une analyse pharmacocinétique de population, les agents diminuant l'acidité gastrique (par exemple inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H_2, antiacides) n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du vénétoclax.
Chélateurs des acides biliaires :
L'administration concomitante de chélateurs des acides biliaires avec vénétoclax n'est pas recommandée car elle pourrait réduire l'absorption du vénétoclax. Si un chélateur des acides biliaires est administré en même temps que le vénétoclax, le RCP du chélateur des acides biliaires doit être respecté afin de réduire le

risque d'interaction et le vénétoclax doit être administré au moins 4 à 6 heures après le chélateur.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiés par le vénétoclax :

Warfarine :

Dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses chez trois volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 400 mg de vénétoclax avec 5 mg de warfarine a entraîné une augmentation de 18 % à 28 % de la C_{max} et de l'ASC_{∞} de la R-warfarine et de la S-warfarine. Le vénétoclax n'ayant pas été administré à l'état d'équilibre, il est recommandé de surveiller étroitement le rapport international normalisé (INR) chez les patients traités par la warfarine.

Substrats de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 :

Le vénétoclax est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 (protéine de transport de l'anion organique) *in vitro*. L'administration concomitante de substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite (par exemple, digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus) avec Venclyxto est déconseillée.

Si l'utilisation d'un substrat de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite est nécessaire, celui-ci doit être utilisé avec prudence. S'il s'agit d'un substrat de la P-gp ou de la BCRP sensible à l'inhibition dans le tractus gastro-intestinal (par exemple, dabigatran étexilate), son administration doit être séparée le plus possible de l'administration du vénétoclax afin de minimiser une interaction potentielle.

En cas d'utilisation concomitante d'une statine (substrat de l'OATP) avec le vénétoclax, une surveillance étroite de la toxicité liée aux statines est recommandée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes :

Les femmes doivent éviter le démarrage d'une grossesse pendant le traitement par Venclyxto et pendant au moins 30 jours après la fin du traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par vénétoclax et pendant 30 jours après la fin du traitement. On ne sait pas actuellement si le vénétoclax peut ou non diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent recourir en complément à une méthode de contraception mécanique.

Grossesse :

Sur la base des études de toxicité embryonnaire et fœtale chez l'animal (cf Sécurité préclinique), le vénétoclax peut provoquer une toxicité fœtale en cas d'administration à des femmes enceintes.

Il n'existe pas de données adéquates et bien contrôlées concernant l'utilisation du vénétoclax chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'utilisation du vénétoclax est déconseillée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.

Allaitement :

On ne sait pas si le vénétoclax ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Venclyxto.

Fertilité :

Il n'existe pas de données sur les effets du vénétoclax sur la fertilité humaine. En raison de la toxicité testiculaire observée chez le chien à des expositions cliniquement pertinentes, le traitement par Venclyxto pourrait altérer la fertilité masculine (cf Sécurité préclinique). Un avis spécialisé sur la possibilité de conservation du sperme doit être proposé à certains patients avant le début du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Venclyxto n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue a été rapportée chez certains patients traités par Venclyxto ; cet effet doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le profil de tolérance de Venclyxto est basé sur les données combinées de 296 patients traités par vénétoclax dans deux études cliniques de phase II et dans une étude clinique de phase I. Au total, les études ont inclus des patients atteints de LLC préalablement traités, dont 188 patients porteurs de la délétion 17p et 92 patients en échec d'un traitement par un inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B. Les patients ont reçu Venclyxto 400 mg une fois par jour en monothérapie après un schéma de titration de la dose.

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 20 %) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu Venclyxto étaient : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, nausées, anémie, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, hyperphosphatémie, vomissements et constipation.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés (⩾ 2 %) étaient : pneumonie, neutropénie fébrile et SLT.

Tableau des effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables (EI) rapportés avec Venclyxto sont récapitulées dans le Tableau 3. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients présentant une LLC traités par Venclyxto

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence (tous grades)	Effets indésirables (N = 296)
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent	Pneumonie, infection urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie, anémie
Fréquent	Neutropénie fébrile, lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperphosphatémie
Fréquent	Syndrome de lyse tumorale, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquent	Créatininémie augmentée

Arrêt du traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables :

Des arrêts du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 9,1 % des patients.

Des ajustements posologiques en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 11,8 % des patients.

Description de certains effets indésirables :

Syndrome de lyse tumorale :

Le syndrome de lyse tumorale est un risque identifié important au début du traitement par Venclyxto. Dans les premières études de recherche de dose de phase I, dans lesquelles la phase de titration de dose était plus courte (2 à 3 semaines) et la dose initiale plus élevée, l'incidence du SLT a été de 13 % (10/77 ; 5 SLT biologiques, 5 SLT cliniques), avec deux événements fatals et trois événements d'insuffisance rénale aiguë, dont un nécessitant la mise sous dialyse.

Le risque de SLT a été réduit après révision du schéma posologique et modification des mesures de prophylaxie et de surveillance. Dans les études cliniques de vénétoclax, les patients ayant un ganglion mesurable ⩾ 10 cm ou les patients ayant un nombre de lymphocytes circulants ⩾ 25 x 10^9/L et un ganglion mesurable ⩾ 5 cm étaient hospitalisés afin de permettre une hydratation et une surveillance plus intensives le premier jour d'administration des doses de 20 mg et 50 mg pendant la phase de titration de dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez 122 patients atteints de LLC commençant le traitement à une dose quotidienne de 20 mg, avec augmentation sur 5 semaines jusqu'à une dose quotidienne de 400 mg, le taux de SLT a été de 3 %. Tous étaient des SLT biologiques (anomalies biologiques qui répondaient à au moins deux des critères suivants dans les 24 heures consécutives : potassium > 6 mmol/L, acide urique > 476 µmol/L, calcium < 1,75 mmol/L ou phosphore > 1,5 mmol/L ; ou rapportées comme manifestation de SLT) et sont survenus chez des patients qui avaient un ou plusieurs ganglions ⩾ 5 cm ou un nombre de lymphocytes circulants ⩾ 25 x 10^9/L.

Il n'a pas été observé de SLT avec des conséquences cliniques telles qu'une insuffisance rénale aiguë, des arythmies ou une mort subite et/ou des crises convulsives chez ces patients. Tous les patients avaient une ClCr ⩾ 50 mL/min.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique au vénétoclax. Les patients présentant un surdosage doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place. Au cours de la phase de titration de dose, l'administration du traitement doit être interrompue et les patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter tout signe ou symptôme de SLT (fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur ou distension abdominale) ou d'autres toxicités (cf Posologie/Mode d'administration). Compte tenu du large volume de distribution du vénétoclax et de son fort taux de liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse est peu susceptible de permettre une élimination significative du vénétoclax.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX52).

Mécanisme d'action :

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*). Une surexpression de BCL-2 a été mise en évidence dans les cellules leucémiques (LLC) où elle agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax se lie directement au sillon de liaison du domaine BH3 de BCL-2, en déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif BH3 telles que BIM, pour initier la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (MOMP, *mitochondrial outer membrane permeabilization*), l'activation des caspases et l'apoptose. Dans les études précliniques, vénétoclax a exercé une activité cytotoxique sur les cellules tumorales surexprimant BCL-2.

Effets pharmacodynamiques :

Électrophysiologie cardiaque :

L'effet de Venclyxto à des doses multiples allant jusqu'à 1 200 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué au cours d'une étude à bras unique en ouvert menée chez 176 patients. Venclyxto n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc et aucune relation n'a été établie entre l'exposition au vénétoclax et une modification de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques :

Patients atteints de LLC porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53 :

La sécurité et l'efficacité de Venclyxto chez 107 patients présentant une LLC avec délétion 17p préalablement traités ont été évaluées dans une étude multicentrique en ouvert, à bras unique (M13-982). La dose initiale était de 20 mg avec un schéma de titration de dose sur 4 à 5 semaines, la dose étant augmentée à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg une fois par jour. Les patients continuaient à recevoir Venclyxto 400 mg une fois par jour jusqu'à l'observation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. L'âge médian était de 67 ans (37 - 85 ans), 65 % des patients étaient de sexe masculin et 97 % étaient caucasiens. Le délai médian depuis le diagnostic était de 6,8 ans (0,1 - 32 ans ; N = 106). Le nombre médian de traitements antérieurs de la LLC était de 2 (1 - 10 traitements) ; 49,5 % des patients avaient reçu un analogue nucléosidique, 38 % du rituximab, et 94 % un agent alkylant, dont la bendamustine (33 %). A l'inclusion, 53 % avaient un ou plusieurs ganglions ⩾ 5 cm et 51 % présentaient un nombre de lymphocytes circulants ⩾ 25 x 10^9/L. Chez ces patients, 37 % (34/91) étaient réfractaires à la fludarabine, 81 % (30/37) étaient porteurs du gène *IgVH* non muté, et 72 % (60/83) de mutations de la protéine tumorale 53 (*TP53*). La durée médiane sous traitement au moment de l'évaluation était de 12 mois (de 0 à 22 mois).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité de revue indépendant (IRC, *Independent Review Committee*) selon les recommandations du *National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) actualisées par l'*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) (2008). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 4. Les données d'efficacité sont présentées pour 107 patients, avec une date de recueil des données fixée au 30 avril 2015. 51 patients supplémentaires ont été inclus dans une cohorte d'extension de sécurité. Les données d'efficacité évaluées par l'investigateur sont présentées pour 158 patients, avec une date de recueil des données ultérieure fixée au 10 juin 2016. La durée médiane de traitement pour ces 158 patients était de 17 mois (de 0 à 34 mois).

Tableau 4 : Taux de réponse globale et durée de la réponse (DR) chez les patients présentant une LLC avec délétion 17p préalablement traités (étude M13-982)

Critère d'évaluation	Évaluation par l'IRC (N = 107)[a]	Évaluation par l'investigateur (N = 158)[b]
Date de recueil des données	30 avril 2015	10 juin 2016
TRG, % (IC 95 %)	79 (70,5 ; 86,6)	77 (69,9 ; 83,5)
- RC + RCi, %	7	18
- RPn, %	3	6
- RP, %	69	53
DR, mois, médiane (IC 95 %)	NA	27,5 (26,5, NA)
SSP, % (IC 95 %)		
- Estimation à 12 mois	72 (61,8 ; 79,8)	77 (69,1 ; 82,6)
- Estimation à 24 mois	ND	52 (43 ; 61)
SSP, mois, médiane (IC 95 %)	NA	27,2 (21,9, NA)
DOPR, mois, médiane (intervalle)	0,8 (0,1 - 8,1)	1,0 (0,5 - 4,4)

a) Un patient n'était pas porteur de la délétion 17p.

b) Inclut les 51 patients supplémentaires de la cohorte d'extension de sécurité.

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète, RCi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; IRC = *Independent Review Committee* ; RPn = réponse partielle nodulaire ; ND = non disponible ; NA = non atteint ; SSP = survie sans progression ; RP = réponse partielle ; DOPR = délai d'obtention d'une première réponse.

La maladie résiduelle minimale (MRD) a été évaluée par cytométrie en flux chez 93 des 158 patients qui avaient obtenu avec le traitement par Venclyxto une réponse complète (RC), une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) ou une réponse partielle (RP) avec maladie résiduelle limitée. La négativité de la MRD était définie comme un résultat inférieur à 0,0001 (< 1 cellule leucémique pour 10^4 leucocytes dans l'échantillon). Vingt-sept pour cent des patients (42/158) avaient une MRD négative dans le sang périphérique, dont 16 patients qui avaient également une MRD négative dans la moelle osseuse.

Patients atteints de LLC en échec à un traitement par inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B :

L'efficacité et la sécurité de Venclyxto chez les patients atteints de LLC préalablement traités et en échec à un traitement par ibrutinib ou idélalisib ont été évaluées au cours d'une étude de phase 2, multicentrique, non randomisée, réalisée en ouvert (M14-032). Les patients ont reçu le vénétoclax selon le schéma de titration de dose recommandé. Les patients ont ensuite poursuivi leur traitement par Venclyxto 400 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Au moment du gel des données, 64 patients avaient été inclus et traités par vénétoclax. Parmi ceux-ci, 43 patients avaient reçu un traitement antérieur par ibrutinib (Bras A) et 21 un traitement antérieur par idélalisib (Bras B). Parmi ces patients, 93 % (39/42) dans le Bras A étaient en rechute ou réfractaires à l'ibrutinib et 67 % (14/21) dans le Bras B étaient en rechute ou réfractaires à l'idélalisib. L'âge médian était de 67 ans (de 48 à 85 ans), 75 % étaient de sexe masculin, et 92 % étaient caucasiens. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 8,7 ans de 0,3 à 18,5 ans ; N = 48). Les anomalies chromosomiques observées étaient des délétions 11q (30 %, 19/62), des délétions 17p (36 %, 23/61), des mutations *TP53* (26 %, 16/61) et 86 % des patients (36/42) étaient porteurs du gène *IgVH* non muté. A l'inclusion, 41 % des patients présentaient un ou plusieurs ganglions lymphatiques ⩾ 5 cm et 37,5 % présentaient un nombre de lymphocytes circulants ⩾ 25 x 10^9/L. Le nombre médian de traitements oncologiques antérieurs était de 4 (de 1 à 12) chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par ibrutinib, et de 3 chez ceux ayant reçu un traitement antérieur par idélalisib (intervalle : 1 à 11). Dans l'ensemble, 69 % des patients avaient reçu un analogue nucléosidique, le rituximab dans 88 % des cas, d'autres anticorps monoclonaux dans 31 % des cas, et un agent alkylant dans 86 % des cas, dont la bendamustine (42 % des cas). Au moment de l'évaluation, la durée médiane de traitement par Venclyxto était de 11,7 mois (de 0,1 à 17,9 mois).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG) selon les recommandations NCI-WG mises à jour par l'IWCLL. Les évaluations de la réponse ont été réalisées à 8 semaines, 24 semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité évalués par l'investigateur chez les patients en échec d'un traitement antérieur par inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (étude M14-032)

	Bras A (échec sous ibrutinib) (N = 43)	Bras B (échec sous idélalisib) (N = 21)	Total (N = 64)
TRG, % (IC à 95 %)	67 (51,5 ; 80,9)	57 (34 ; 78,2)	64 (51,1 ; 75,7)
- RC + RCi, %	7	14	9
- RPn, %	5	0	3
- RP, %	56	43	52
SSP, % (IC à 95 %)			
- Estimation à 6 mois	88 (73,7 ; 94,9)	90 (66,2 ; 97,5)	89 (78 ; 94,5)
- Estimation à 12 mois	69 (50,9 ; 81,8)	84 (57,2 ; 94,6)	72 (56,6 ; 82,4)
DOPR, mois, médiane (intervalle)	1,6 (1,6 - 11)	1,7 (1,6 - 8,1)	1,6 (1,6 - 11)

Statut de la délétion 17p/mutation *TP53* TRG, % (IC à 95 %)			
- Oui	(n = 21) 62 (38,4 ; 81,9)	(n = 2) 100 (15,8 ; 100)	-
- Non	(n = 22) 73 (49,8 ; 89,3)	(n = 19) 53 (28,9 ; 75,6)	-

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; RPn = réponse partielle nodulaire ; TRG = taux de réponse globale ; SSP = survie sans progression ; RP = réponse partielle ; DOPR = délai d'obtention d'une première réponse.

Les données d'efficacité ont fait l'objet d'une évaluation complémentaire par un comité de revue indépendant (IRC), mettant en évidence un TRG combiné de 67 % (Bras A : 70 % ; Bras B : 62 %). Un patient (en échec sous ibrutinib) a obtenu une rémission complète avec récupération médullaire incomplète. Le TRG pour les patients porteurs de la délétion 17p/mutation *TP53* a été de 71 % (15/21) (IC à 95 % : 47,8 ; 88,7) dans le Bras A et de 50 % (1/2) (IC à 95 % : 1,3 ; 98,7) dans le Bras B. Pour les patients sans délétion 17p/mutation *TP53*, le TRG a été de 68 % (15/22) (IC à 95 % : 45,1 ; 86,1) dans le Bras A et de 63 % (12/19) (IC à 95 % : 38,4 ; 83,7) dans le Bras B.

Les valeurs médianes de SSP et DR n'ont pas été atteintes avec un suivi médian d'environ 12 mois pour le Bras A et de 9 mois pour le Bras B.

Vingt-cinq pour cent des patients (16/64) avaient une MRD négative dans le sang périphérique, y compris 1 patient qui avait également une MRD négative dans la moelle osseuse.

Patients âgés :

Sur les 107 patients ayant fait l'objet d'une évaluation en termes d'efficacité dans l'étude M13-982, 57 % étaient âgés de 65 ans et plus. Sur les 64 patients ayant fait l'objet d'une évaluation en termes d'efficacité dans l'étude M14-032, 64 % étaient âgés de 65 ans et plus. Sur les 296 patients ayant fait l'objet d'une évaluation en termes de sécurité dans 3 essais en ouvert, 57 % étaient âgés de 65 ans et plus.

Il n'a pas été observé globalement de différences du profil de sécurité ou d'efficacité entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Venclyxto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de leucémie lymphoïde chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administrations orales répétées, la concentration plasmatique maximale de vénétoclax est atteinte 5 à 8 heures post-dose. L'ASC à l'état d'équilibre du vénétoclax augmente proportionnellement dans l'éventail de doses de 150 à 800 mg. Après administration avec un repas hypolipidique, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre (± écart-type) du vénétoclax est de 2,1 ± 1,1 µg/mL et l'ASC_{24} de 32,8 ± 16,9 µg x h/mL avec la dose de 400 mg une fois par jour.

Effet des aliments :

L'exposition au vénétoclax est augmentée d'environ 3,4 fois après administration avec un repas hypolipidique, et de 5,1 à 5,3 fois après administration avec un repas hyperlipidique par rapport à l'administration à jeun. Il est recommandé de prendre le vénétoclax au cours d'un repas (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le vénétoclax est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines, la fraction libre dans le plasma étant inférieure à 0,01 % dans l'intervalle de concentrations de 1 à 30 µM (0,87 à 26 µg/mL). Le rapport moyen entre les concentrations sanguines/plasmatiques est de 0,57. Selon une analyse de population, le volume apparent de distribution (VD_{ss}/F) estimé du vénétoclax est de 256 à 321 litres.

Biotransformation :

Des études *in vitro* ont montré que le vénétoclax est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. M27 a été identifié comme le principal métabolite dans le plasma, avec une activité inhibitrice contre BCL-2 au moins 58 fois plus faible que celle du vénétoclax *in vitro*.

Études d'interaction in vitro :

Administration concomitante avec des substrats des CYP et des UGT :

Des études *in vitro* ont indiqué que le vénétoclax n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 aux concentrations cliniquement pertinentes. Le vénétoclax est un inhibiteur faible des CYP2C8, CYP2C9 et UGT1A1 *in vitro*, mais il n'est pas attendu qu'il entraîne une inhibition cliniquement pertinente de cette enzyme. Le vénétoclax n'est pas un inhibiteur des UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7.

Administration concomitante avec des substrats/inhibiteurs des transporteurs :

Le vénétoclax est un substrat et un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP et un inhibiteur faible d'OATP1B1 *in vitro* (cf Interactions). Il n'est pas attendu d'effet inhibiteur du vénétoclax sur OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination :

Selon une analyse de population, la demi-vie d'élimination terminale estimée du vénétoclax est d'environ 26 heures. Le vénétoclax présente une accumulation faible, avec un coefficient d'accumulation de 1,30 - 1,44. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de vénétoclax radio-marqué au [^{14}C] chez des sujets sains, plus de 99,9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces et moins de 0,1 % de la dose a été éliminé dans les urines en 9 jours. Le vénétoclax sous forme inchangée représentait 20,8 % de la dose radioactive administrée excrétée dans les fèces. La pharmacocinétique du vénétoclax ne change pas au cours du temps.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Selon une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 219 sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr ⩾ 60 et < 90 mL/min), 86 sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr ⩾ 30 et < 60 mL/min) et 217 sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr ⩾ 90 mL/min), les expositions au vénétoclax sont comparables chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et chez les sujets ayant une fonction rénale normale. La pharmacocinétique du vénétoclax n'a pas été étudiée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ni chez les patients sous dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Selon une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 74 sujets présentant une insuffisance hépatique légère, 7 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et 442 sujets ayant une fonction hépatique normale, les expositions au vénétoclax sont comparables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. L'insuffisance hépatique légère était définie comme un taux de bilirubine totale normal et un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) > limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN, l'insuffisance hépatique modérée comme un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 x LSN et l'insuffisance hépatique sévère comme un taux de bilirubine totale > 3,0 x LSN. La pharmacocinétique du vénétoclax n'a pas été étudiée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets de l'âge, du sexe et du poids :

Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe et le poids n'ont pas d'influence sur la clairance du vénétoclax.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les toxicités observées dans les études effectuées chez l'animal avec le vénétoclax étaient des réductions dose-dépendantes des lymphocytes et du volume érythrocytaire. Les deux effets ont été réversibles après l'arrêt du traitement par vénétoclax, avec une récupération des lymphocytes 18 semaines après le traitement. Les lymphocytes B et T étaient affectés, mais les diminutions les plus significatives concernaient les lymphocytes B. Le vénétoclax a également provoqué une nécrose ciblée sur différents tissus, dont la vésicule biliaire et le pancréas exocrine, sans signes de rupture de l'intégrité tissulaire ou de dysfonctionnement de l'organe : ces anomalies étaient d'ampleur minime à légère.

Après environ 3 mois d'administration quotidienne chez le chien, le vénétoclax a induit un blanchiment progressif de la fourrure, dû à la perte de mélanine dans le poil.

Carcinogénicité/génotoxicité :

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec le vénétoclax.

Le vénétoclax ne s'est pas révélé génotoxique dans un essai de mutagénicité sur cellules bactériennes, dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et dans un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris. Le métabolite M27 n'a pas montré de génotoxicité dans les tests de mutagénicité sur cellules bactériennes et d'aberrations chromosomiques.

Toxicité sur la reproduction :

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours des études de la fertilité et du développement embryonnaire précoce effectuées chez la souris mâle et femelle. Une toxicité testiculaire (perte de cellules germinales) a été observée au cours des études de toxicité générale chez le chien à des expositions représentant 0,5 à 18 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à la dose recommandée. La réversibilité de cette anomalie n'a pas été démontrée.

Dans des études sur le développement embryo-fœtal, chez la souris, le vénétoclax a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires et à une diminution du poids des fœtus à des expositions représentant 1,1 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à la dose recommandée. Chez le lapin, le vénétoclax a induit une toxicité maternelle, mais pas de toxicité fœtale à des expositions représentant 0,1 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à la dose recommandée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/16/1138/002 ; CIP 3400930077856 (2016, RCP rév 28.04.17) 14 cp à 10 mg.
EU /1/16/1138/004 ; CIP 3400930077887 (2016, RCP rév 28.04.17) 7 cp à 50 mg.
EU /1/16/1138/005 ; CIP 3400930077894 (2016, RCP rév 28.04.17) 7 cp à 100 mg.
EU /1/16/1138/006 ; CIP 3400930077900 (2016, RCP rév 28.04.17) 14 cp à 100 mg.
EU /1/16/1138/007 ; CIP 3400930077917 (2016, RCP rév 28.04.17) 112 cp à 100 mg.

Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Agréé aux collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte. Demande d'admission (remb Séc soc et Collect) à l'étude.

Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Vanwall Road, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni.

Exploitant :

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

VENLAFAXINE BIPHAR ® LP
comprimés à libération prolongée

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 150 mg ou à 225 mg (ronds, biconvexes ; blancs) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Venlafaxine (DCI)	150 mg
ou	225 mg

(sous forme de chlorhydrate : 169,72 mg/cp à 150 mg ; 254,58 mg/cp à 225 mg)

Excipients (communs) : *Noyau :* mannitol (E421), povidone K 90, macrogol 400, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Enrobage :* acétate de cellulose, diacétate de cellulose, OPADRY Y 30 18037 (mélange d'hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E172) et triacétine).

Teneur en lactose monohydraté : 5,7 mg/cp à 150 mg ; 6,5 mg/cp à 225 mg.

DC INDICATIONS

- Traitement des épisodes dépressifs majeurs.
- Pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs.
- Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Épisodes dépressifs majeurs :

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récidives des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission.

Trouble anxiété sociale (phobie sociale) :

La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel.

Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Utilisation chez les patients âgés :

Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie.

Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans :

La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique :

D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50 % doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable.

Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50 % de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale :

Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50 %. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine :

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les comprimés à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide, et ne doivent être ni divisés, ni écrasés, ni cassés, ni mâchés.

Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux comprimés à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des comprimés à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

Le comprimé à libération prolongée garde la même forme pendant toute la digestion et libère le principe actif dans l'organisme. Il est ensuite éliminé dans les selles tel quel.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible.
  La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la venlafaxine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.
Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.
Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans :
L'utilisation de Venlafaxine Biphar est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation, et le développement cognitif et comportemental.
Syndrome sérotoninergique :
Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, la survenue d'un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital ou d'un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est possible lors d'un traitement par la venlafaxine, notamment en cas d'association à d'autres substances sérotoninergiques (comme les ISRS, les IRSNa et les triptans), à des substances affectant le métabolisme de la sérotonine comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ou à des antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (cf Contre-indications, Interactions).
Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comporter des modifications de l'état mental (ex : agitation, hallucinations, coma), des manifestations dysautonomiques (ex : tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des atteintes neuromusculaires (ex : hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (ex : nausées, vomissements, diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un SMN, qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des altérations de l'état mental.
Si l'association de la venlafaxine à d'autres substances pouvant affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.
L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée.
Glaucome à angle fermé :
Une mydriase peut survenir au cours d'un traitement par la venlafaxine. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu (glaucome à angle fermé).
Pression artérielle :
Des élévations de pression artérielle dose-dépendantes ont été fréquemment rapportées avec la venlafaxine. Depuis la commercialisation, des cas d'élévation sévère de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été rapportés. L'existence d'une pression artérielle élevée devra être recherchée attentivement chez tous les patients, et toute hypertension artérielle préexistante devra être contrôlée avant de débuter le traitement. La pression artérielle devra être contrôlée périodiquement, après instauration du traitement et après les augmentations de posologie. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des élévations de pression artérielle, comme une insuffisance cardiaque.
Fréquence cardiaque :
Des augmentations de la fréquence cardiaque peuvent survenir, en particulier à des posologies élevées. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des augmentations de la fréquence cardiaque.
Pathologie cardiaque et risque d'arythmie :
La venlafaxine n'a pas été évaluée chez les patients ayant un antécédent récent d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients.
Dans l'expérience acquise depuis la commercialisation, des cas d'arythmie cardiaque fatale ont été rapportés avec la venlafaxine, en particulier lors de surdosage. Les risques encourus doivent être soupesés au regard des bénéfices attendus avant de prescrire la venlafaxine chez des patients présentant un risque élevé d'arythmie cardiaque sévère.
Convulsions :
Des convulsions peuvent survenir lors d'un traitement par venlafaxine. Comme avec tous les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être instaurée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions, et les patients concernés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu.
Hyponatrémie :
Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) peuvent être observés avec la venlafaxine. Cet effet a été signalé plus fréquemment chez des patients hypovolémiques ou déshydratés. Les sujets âgés, les patients sous diurétiques et les patients hypovolémiques peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'une hyponatrémie.
Saignements anormaux :
Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine peuvent altérer l'agrégation plaquettaire. Le risque de saignements cutanéomuqueux, y compris hémorragies gastro-intestinales, peut être augmenté chez les patients sous venlafaxine.
Comme avec d'autres médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, comme les patients sous anticoagulants et sous antiagrégants plaquettaires.
Cholestérolémie :
Dans des études contrôlées contre placebo, des augmentations cliniquement significatives du cholestérol dans le sang ont été relevées chez respectivement 5,3 % des patients traités par venlafaxine et 0,0 % des patients traités par placebo depuis au moins 3 mois. Des mesures de la cholestérolémie doivent être envisagées lors d'un traitement au long cours.
Coadministration avec des produits amaigrissants :
La sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association à des produits amaigrissants, dont la phentermine, n'ont pas été établies. L'administration concomitante de venlafaxine et de produits amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour perdre du poids, seule ou en association avec d'autres produits.
Manie/hypomanie :
Un épisode maniaque/hypomaniaque peut survenir chez une faible proportion de patients présentant des troubles de l'humeur et ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.
Agressivité :
Une agressivité peut être observée chez un faible nombre de patients ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Ceci a été rapporté à l'instauration du traitement, lors de changements de posologie et à l'arrêt du traitement.
Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'agressivité.
Arrêt du traitement :
La survenue de symptômes de sevrage est fréquente à l'arrêt du traitement, particulièrement si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Dans les essais cliniques, des événements indésirables étaient observés à l'arrêt du traitement (au cours de la réduction progressive des doses ou après interruption du traitement) chez approximativement 31 % des patients traités par la venlafaxine et 17 % des patients sous placebo.
Le risque de syndrome de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée de traitement et la posologie, ainsi que le degré de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (dont des paresthésies), troubles du sommeil (dont insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés ; cependant chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils surviennent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais, dans de très rares cas, de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant, par inadvertance, oublié une prise.
Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger chez certains patients (2-3 mois ou plus). Par conséquent, il est conseillé, lors de l'arrêt du traitement, de diminuer progressivement les doses de venlafaxine sur une durée de plusieurs semaines ou mois, suivant les besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Akathisie/agitation psychomotrice :
L'utilisation de la venlafaxine a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible, et par un besoin de bouger souvent, accompagnée d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Celle-ci apparaît le plus souvent dès les premières semaines du traitement. Chez les patients présentant ces symptômes, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.
Sécheresse buccale :
Une sécheresse buccale a été rapportée chez 10 % des patients traités par venlafaxine. Celle-ci peut augmenter le risque de caries dentaires et les patients doivent être informés de l'importance de l'hygiène dentaire.
Diabète :
Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie peut être déséquilibré lors d'un traitement par un ISRS ou par la venlafaxine. Une adaptation des doses d'insuline et/ou d'hypoglycémiants par voie orale peut s'avérer nécessaire.
Risque d'obstruction gastro-intestinale :
Venlafaxine Biphar étant un comprimé non déformable et ne changeant pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal, Venlafaxine Biphar ne doit généralement pas être administré à des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) ou chez des patients présentant une dysphagie ou ayant des difficultés importantes à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues associés à la prise de médicaments sous forme de comprimés non déformables à libération prolongée. Du fait de sa formulation à libération prolongée, Venlafaxine Biphar ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier (cf Posologie/Mode d'administration).
Venlafaxine Biphar contient du lactose :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :
- IMAO non sélectifs irréversibles : la venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivants l'arrêt d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide) : en raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de la venlafaxine à un IMAO réversible et sélectif, comme le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par IMAO réversible, le traitement par la venlafaxine peut être débuté après une période d'arrêt de moins de 14 jours. Il est recommandé d'arrêter la venlafaxine au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO irréversible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- IMAO réversible, non sélectif (linézolide) : le linézolide (antibiotique) est un IMAO faible, réversible et non sélectif et ne doit pas être donné aux patients traités par la venlafaxine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez des patients ayant récemment arrêté un IMAO et débuté un traitement par la venlafaxine, ou ayant récemment arrêté un traitement par la venlafaxine avant de débuter un IMAO. Ces réactions incluaient des tremblements, des myoclonies, une diaphorèse, des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des sensations vertigineuses, et une hyperthermie pouvant faire évoquer un syndrome malin des neuroleptiques, des crises convulsives, et un décès.
Syndrome sérotoninergique :
Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique peut survenir sous traitement par venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, le lithium, la sibutramine, le tramadol, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (incluant les IMAO), ou les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane).
Si l'association de la venlafaxine à un ISRS, un IRSN, ou un agoniste des récepteurs de la sérotonine (triptans) est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.
L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Substances agissant sur le SNC :
Le risque lié à l'utilisation de la venlafaxine en association avec d'autres substances agissant sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué. En conséquence, la prudence est conseillée lorsque la venlafaxine est prise en association à d'autres substances agissant sur le SNC.
Éthanol :
Il a été démontré que la venlafaxine ne majorait pas l'altération des capacités intellectuelles et motrices induite par l'éthanol. Cependant, comme pour toute substance agissant sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.
Effet d'autres médicaments sur la venlafaxine :
- Kétoconazole (inhibiteur du CYP 3A4) : une étude pharmacocinétique avec le kétoconazole chez des métaboliseurs lents (ML) et rapides (MR) du CYP 2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70 % et 21 % chez les patients ML et MR du CYP 2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33 % et 23 % chez les patients ML et MR du CYP 2D6) après administration de kétoconazole. L'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4 (ex : atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine) et de venlafaxine peut accroître les concentrations de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine. Par conséquent, la prudence est conseillée si le traitement d'un patient comprend une association d'un inhibiteur du CYP 3A4 et de venlafaxine.

Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments :
- Lithium : un syndrome sérotoninergique peut être induit par l'usage concomitant de venlafaxine et de lithium (voir le paragraphe « Syndrome sérotoninergique »).
- Diazépam : la venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du diazépam, ni sur son métabolite actif, le déméthyldiazépam. Le diazépam ne semble pas affecter la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de la O-déméthylvenlafaxine. Aucune autre interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines n'est connue.
- Imipramine : la venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et du 2-OH-imipramine. Lors de l'administration de 75 à 150 mg par jour de venlafaxine, une augmentation dose-dépendante de 2,5 à 4,5 fois de l'ASC du 2-OH-désipramine a été observée. L'imipramine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. L'administration concomitante de venlafaxine et d'imipramine doit être faite avec prudence.
- Halopéridol : une étude pharmacocinétique avec l'halopéridol administré par voie orale a montré une réduction de 42 % de la clairance totale, une augmentation de 70 % de l'ASC, une augmentation de 88 % de la Cmax, mais aucune modification de la demi-vie de l'halopéridol. Ces observations doivent être prises en compte chez les patients traités par une association d'halopéridol et de venlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
- Rispéridone : la venlafaxine a entraîné une augmentation de 50 % de l'ASC de la rispéridone, mais n'a pas affecté significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone). La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
- Métoprolol : l'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires sains dans une étude d'interaction pharmacocinétique de ces deux médicaments a révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40 %, sans modification des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'alpha-hydroxymétoprolol. La pertinence clinique de cette observation chez les patients hypertendus n'est pas connue. Le métoprolol n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol.
- Indinavir : une étude pharmacocinétique avec l'indinavir a montré une réduction de 28 % de l'ASC et une réduction de 36 % de la Cmax pour cette substance. L'indinavir n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la venlafaxine chez la femme enceinte.
Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence

une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La venlafaxine ne doit être administrée chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS/IRSN), des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez les nouveau-nés si la venlafaxine est utilisée jusqu'à la naissance ou juste avant. Certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine tardivement au cours du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une alimentation par sonde, une assistance respiratoire ou une hospitalisation prolongée. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Si la mère a été traitée par des ISRS/IRSN en fin de grossesse, les symptômes suivants peuvent être observés chez les nouveau-nés : irritabilité, tremblement, hypotonie, pleurs persistants, succion ou sommeil difficiles.

Ces signes peuvent correspondre, soit à des symptômes de sevrage, soit à des signes d'imprégnation sérotoninergique. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures après l'accouchement.

ALLAITEMENT :

La venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Des cas de nourrissons allaités qui présentaient un tableau associant pleurs persistants, irritabilité et troubles du sommeil ont été rapportés depuis la commercialisation. Des symptômes évoquant un syndrome de sevrage en venlafaxine ont également été rapportés après l'arrêt de l'allaitement. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, une décision de poursuivre/arrêter l'allaitement ou de poursuivre/arrêter le traitement par Venlafaxine Biphar doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement par Venlafaxine Biphar pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Tout médicament psychoactif peut altérer les capacités de jugement, de réflexion et les capacités motrices. Par conséquent, tout patient recevant de la venlafaxine doit être mis en garde sur son aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines dangereuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes).

Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système organes/ Fréquence	Effet indésirable
Hématologique/Lymphatique	
Peu fréquent	Ecchymoses, hémorragie gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Saignements muqueux, allongement du temps de saignement, thrombocytopénie, dyscrasies (incluant agranulocytose, anémie arégénérative, neutropénie et pancytopénie)
Métabolique/Nutritionnel	
Fréquent	Augmentation de la cholestérolémie, perte de poids
Peu fréquent	Prise de poids
Fréquence indéterminée	Anomalie du bilan hépatique, hyponatrémie, hépatite, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), augmentation de la prolactine
Nerveux	
Très fréquent	Sécheresse buccale (10,0 %), céphalées (30,3 %)*
Fréquent	Rêves anormaux, diminution de la libido, sensations vertigineuses, augmentation du tonus musculaire (hypertonie), insomnie, nervosité, paresthésies, sédation, tremblements, confusion, dépersonnalisation
Peu fréquent	Apathie, hallucinations, myoclonies, agitation, troubles de la coordination et de l'équilibre
Rare	Akathisie/agitation psychomotrice, convulsions, accès maniaque
Fréquence indéterminée	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN), syndrome sérotoninergique, délire, réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinésies), dyskinésie tardive, idées et comportements suicidaires**, vertiges, agressivité***
Sensoriel	
Fréquent	Troubles de l'accommodation, mydriase, troubles visuels
Peu fréquent	Sensation d'altération du goût, acouphènes
Fréquence indéterminée	Glaucome à angle fermé
Cardiovasculaire	
Fréquent	Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur/vasomotrices), palpitations
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, syncope, tachycardie
Fréquence indéterminée	Hypotension, allongement du QT, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes)
Respiratoire	
Fréquent	Bâillements
Fréquence indéterminée	Éosinophilie pulmonaire
Digestif	
Très fréquent	Nausées (20,0 %)
Fréquent	Perte d'appétit (anorexie), constipation, vomissements
Peu fréquent	Bruxisme, diarrhée
Fréquence indéterminée	Pancréatite
Cutané	
Très fréquent	Hypersudation (incluant sueurs nocturnes) [12,2 %]
Peu fréquent	Éruption, alopécie
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, prurit, urticaire
Musculosquelettique	
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Urogénital	
Fréquent	Troubles de l'éjaculation/de l'orgasme (hommes), anorgasmie, trouble érectile (impuissance), troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), pollakiurie
Peu fréquent	Trouble de l'orgasme (femmes), rétention urinaire
Rare	Incontinence urinaire
Organisme dans son ensemble	
Fréquent	Asthénie (fatigue), frissons
Peu fréquent	Angiœdème, réaction de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie

* Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées est de 30,3 % dans le groupe venlafaxine *versus* 31,3% dans le groupe placebo.

** Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

*** Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients pédiatriques :

En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée.

En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données acquises depuis la commercialisation montrent que le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments. Les événements les plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage comportent une tachycardie, des modifications du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (ex : allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, des vertiges, et des décès.

Des études rétrospectives publiées rapportent qu'un surdosage en venlafaxine peut être associé à un risque accru de décès par rapport à celui observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur à celui observé avec les antidépresseurs tricycliques.

Des études épidémiologiques ont montré que chez les patients traités par venlafaxine, le poids des facteurs de risque de suicide est supérieur à celui des patients traités par ISRS. Concernant le risque accru de décès observé, la part de responsabilité de la toxicité de la venlafaxine en cas de surdosage, par rapport à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine, n'est pas clairement établie. Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient.

Prise en charge recommandée :

Des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandés ; la fréquence cardiaque et les constantes vitales doivent être contrôlées. En cas de risque d'inhalation, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Le lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut également limiter l'absorption de la substance active. La diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus de la venlafaxine.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs (code ATC : N06AX16).

Le mécanisme de l'action antidépressive de la venlafaxine chez l'homme semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Les études précliniques ont montré que la venlafaxine et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La venlafaxine est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent la sensibilité β-adrénergique après administration aiguë (dose unique) et chronique. En ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la venlafaxine et l'ODV sont très similaires.

In vitro, la venlafaxine n'a virtuellement aucune affinité pour les récepteurs cérébraux muscariniques, cholinergiques, histaminergiques H1 ou α_1-adrénergiques du rat. L'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs peut être liée aux divers effets indésirables, tels que les effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires, observés avec d'autres antidépresseurs.

La venlafaxine ne possède pas d'activité inhibitrice de la monoamine-oxydase (MAO).

Les études *in vitro* ont révélé que la venlafaxine n'a aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

Épisodes dépressifs majeurs :

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq études à court terme, de 4 à 6 semaines, contrôlées contre placebo, en double insu, randomisées, et à des posologies allant jusqu'à 375 mg/jour. L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été établie dans deux études à court terme, de 8 à 12 semaines, contrôlées contre placebo, à des posologies allant de 75 à 225 mg/jour.

Dans une étude à plus long terme, des patients adultes ambulatoires ayant répondu à un traitement en ouvert de 8 semaines par la venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg) ont été randomisés, soit pour poursuivre le traitement à la même posologie de venlafaxine à libération prolongée, soit pour recevoir un placebo, pour une durée d'observation des rechutes pouvant atteindre 26 semaines.

Dans une seconde étude à plus long terme, l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention des récidives d'épisodes dépressifs a été démontrée sur une période de 12 mois dans une étude en double insu, contrôlée contre placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant des épisodes dépressifs majeurs récurrents et ayant répondu au traitement par venlafaxine (100 à 200 mg/jour, en deux prises par jour) lors de leur dernier épisode de dépression.

Trouble anxiété sociale (phobie sociale) :

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement de la phobie sociale a été établie dans quatre études en double insu et groupes parallèles, de 12 semaines, multicentriques, contrôlées *versus* placebo, à dose variable, et dans une étude en double insu et groupes parallèles, de 6 mois, contrôlée *versus* placebo, à dose fixe/variable conduites chez des patients adultes ambulatoires. Les patients avaient reçu des doses allant de 75 à 225 mg/jour.

Dans l'étude à 6 mois, aucune démonstration n'a été faite d'une efficacité supérieure dans le groupe ayant reçu des doses allant de 150 à 225 mg/jour par rapport à celui ayant reçu des doses de 75 mg/jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La venlafaxine est fortement métabolisée, essentiellement en son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes ± écart-type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures et 11 ± 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont atteintes en 3 jours de traitement oral à doses répétées. La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

Absorption :

Au moins 92 % de venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. La biodisponibilité absolue est de 40 % à 45 % en raison d'un métabolisme présystémique. Après administration de venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes respectivement en 2 et 3 heures. Après administration de gélules à libération prolongée de venlafaxine, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes dans les 5,5 heures et 9 heures, respectivement. Quand des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau final d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

Distribution :

Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont à peine liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27 % et 30 %). Le volume de distribution de la venlafaxine à l'état d'équilibre est de 4,4 ± 1,6 l/kg après administration par voie intraveineuse.

Métabolisme :

La venlafaxine subit un important métabolisme hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP 2D6 en son principal métabolite actif, l'ODV. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP 3A4. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP 2D6. La venlafaxine n'inhibe pas le CYP 1A2, le CYP 2C9, ni le CYP 3A4.

Élimination :

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %). Les clairances plasmatiques moyennes ± écart type à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 1,3 ± 0,6 l/h/kg et 0,4 ± 0,2 l/h/kg.

Populations particulières :

- Age et sexe : l'âge et le sexe du sujet n'ont pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV.
- Métaboliseurs rapides/lents du CYP 2D6 : les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP 2D6 comparés aux métaboliseurs rapides. Dans la mesure où l'exposition totale (ASC) de venlafaxine et d'ODV est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides, il n'est pas nécessaire d'utiliser des schémas posologiques différents pour ces deux groupes.
- Patients présentant une insuffisance hépatique : chez les patients de stade A (insuffisance hépatique légère) et de stade B (insuffisance hépatique modérée) de la classification de Child-Pugh, les demi-vies de la venlafaxine et de l'ODV sont allongées par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La clairance aussi bien de la venlafaxine que de l'ODV

est réduite. Une importante variabilité interindividuelle est à noter. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration).
- Patients présentant une insuffisance rénale : chez des patients dialysés, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine est allongée d'environ 180 % et la clairance réduite d'environ 57 %, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, tandis que la demi-vie d'élimination de l'ODV est allongée d'environ 142 % et la clairance réduite d'environ 56 %. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients nécessitant une hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études menées sur la venlafaxine chez des rats et des souris n'ont pas révélé de carcinogénicité. La venlafaxine n'était pas mutagène dans une large gamme de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études animales de toxicité sur la reproduction chez les rats ont révélé une diminution du poids des petits, une augmentation des mort-nés et une augmentation des décès des petits au cours des 5 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès est inconnue. Ces effets sont survenus à 30 mg/kg/jour, soit 4 fois la posologie quotidienne (calculée en mg/kg) de 375 mg/jour de venlafaxine chez l'homme. La dose seuil pour l'apparition de ces événements a été de 1,3 fois la dose utilisée chez l'homme. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Une réduction de la fécondité a été observée dans une étude exposant des rats mâles et femelles à l'ODV. Cette exposition était environ 1 à 2 fois supérieure à la posologie humaine de venlafaxine de 375 mg/jour. La pertinence de cette observation chez l'homme n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938448795 (2008, RCP rév 10.11.15) 150 mg.
3400938450637 (2008, RCP rév 10.11.15) 225 mg.

Prix : 13,47 € (30 cp à 150 mg).
20,45 € (30 cp à 225 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

VENOFER ®

complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 20 mg/ml (aqueuse opaque, brun foncé) : Flacons de 5 ml, boîte de 5.

COMPOSITION	p flacon
Fer	100 mg

(sous forme de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose : 2,7 g/flacon)

Excipients : hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

pH : 10,5 à 11,0.

Osmolarité : 1150 à 1350 mOsmol/l.

DC INDICATIONS

Venofer est indiqué dans le traitement de l'anémie par carence martiale dans les cas suivants :
- en traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en prédialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré ;
- en situation préopératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/100 ml) et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/l ;
- en traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale ;
- en traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Venofer ne doit être administré que si l'indication est confirmée par des examens appropriés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de Venofer.

Venofer doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Venofer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La posologie par injection ne doit pas dépasser 300 mg chez l'adulte.

La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, du taux d'hémoglobine, de la ferritinémie basale et de la perte de fer attendue.

Insuffisant rénal chronique :
- Dès lors que sont exprimés des signes biologiques d'insuffisance de réplétion du stock de fer (ferritinémie < 100 µg/l ; saturation de la transferrine < 20 %), et qu'un sel de fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré.
- En cas de traitement par érythropoïétine, lorsque les réserves en fer sont insuffisantes pour assurer une réponse érythropoïétique optimale (ferritinémie < 200 µg/l ; saturation de la transferrine < 25 %), et qu'un sel de fer oral s'avère insuffisant ou mal toléré.
- La posologie d'induction recommandée est de 2 à 4 mg de fer/kg par semaine, c'est-à-dire 5 à 10 ml de Venofer (100 à 200 mg) pendant quatre à douze semaines selon l'importance du déficit à combler.
- En traitement d'entretien, pour compenser les pertes de fer estimées à 2 à 5 mg par jour, une dose de 2 mg de fer/kg peut être administrée une ou deux fois par mois.

  L'évolution du stock de fer doit être régulièrement contrôlée par les mesures de la ferritinémie et du taux de saturation de la transferrine.

Calcul de la dose totale nécessaire :

La dose cumulée totale de Venofer, équivalente au déficit en fer total (mg), est déterminée par le taux d'hémoglobine (Hb) et le poids corporel (PC). La dose de Venofer doit être calculée individuellement pour chaque patient en fonction du déficit en fer total calculé selon la formule de Ganzoni ci-dessous, par exemple :

Déficit en fer total [mg] = PC [kg] x (Hb cible − Hb actuelle) [g/dl] x 2,4* + réserves de fer [mg].
- PC < 35 kg : Hb cible = 13 g/dl et réserves de fer = 15 mg/kg de PC.
- PC ⩾ 35 kg : Hb cible = 14 g/dl et réserves de fer = 500 mg.

* Facteur 2,4 = 0,0034 (teneur en fer de l'Hb = 0,34 %) x 0,07 (volume sanguin = 7 % de PC) x 1 000 (facteur de conversion de [g] en [mg]) x 10.

Dose totale de Venofer à administrer (en ml) =

$$\frac{\text{Déficit en fer total [mg]}}{\text{20 mg de fer/ml}}$$

Programme pré-opératoire de don de sang autologue avec érythropoïétine :
- Une supplémentation en fer n'est indiquée que si les réserves de fer sont insuffisantes pour compenser la perte de fer attendue : ferritinémie < 150 µg/l.
- Pour tenir compte du temps nécessaire à l'érythropoïèse, il est souhaitable de débuter le traitement martial au moins deux semaines avant la première soustraction sanguine.
- La posologie recommandée est 2 à 3 mg/kg (200 mg chez l'adulte) par semaine pendant cinq semaines. La posologie maximale cumulée ne doit pas dépasser 15 mg/kg.

Calcul de la dose de soutien dans le cadre d'un don de sang autologue :

La dose de Venofer nécessaire pour compenser la carence martiale peut être calculée selon les formules suivantes
- Si la quantité de sang perdu est connue :
  L'administration de 200 mg de fer (10 ml de Venofer) doit permettre une augmentation de l'hémoglobine équivalente à celle obtenue par l'administration d'une unité de sang (400 ml avec Hb = 15 g/dl) :
  - Quantité de fer à remplacer (mg) = nombre d'unités de sang perdu x 200 mg ou ;
  - Quantité de Venofer nécessaire (ml) = nombre d'unités de sang perdu x 10 ml.
- Si le taux d'Hb est inférieur au taux souhaité, la formule présume que les réserves en fer n'ont pas besoin d'être restaurées :
  Quantité de fer à remplacer [mg] = PC [kg] x 2,4 x (Hb cible - Hb actuelle) [g/dl].
  Exemple : pour un PC = 60 kg et un déficit en Hb de 1 g/dl : ≃ 150 mg de fer à remplacer, soit 7,5 ml de Venofer nécessaires.

Anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant recevoir d'alimentation orale :

Une supplémentation par fer injectable peut s'envisager lorsque le niveau de l'hémoglobine descend en dessous d'un seuil critique (9 à 10 g/dl chez les sujets à risques, 7 à 8 g/dl chez le sujet normal).

La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection. Chez l'enfant, elle est de 3 mg/kg de poids corporel par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.

La dose injectée ne doit pas dépasser la dose totale calculée, selon la formule suivante :

Déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible − Hb actuelle) (g/100 ml) x 2,4.

Anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Une supplémentation par Venofer peut être envisagée lorsque le niveau de l'hémoglobine descend en dessous de 10,5 g/100 ml.

La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.

Calcul de la dose totale nécessaire :

La dose cumulée totale de Venofer, équivalente au déficit en fer total (mg), est déterminée par le taux d'hémoglobine (Hb) et le poids corporel (PC). La dose de Venofer doit être calculée individuellement pour chaque patient en fonction du déficit en fer total calculé selon la formule de Ganzoni ci-dessous, par exemple :

Déficit en fer total [mg] = PC [kg] x (Hb cible − Hb actuelle) [g/dl] x 2,4* + réserves de fer [mg].
- PC < 35 kg : Hb cible = 13 g/dl et réserves de fer = 15 mg/kg de PC.
- PC ⩾ 35 kg : Hb cible = 14 g/dl et réserves de fer = 500 mg.

* Facteur 2,4 = 0,0034 (contenu en fer de l'Hb = 0,34 %) x 0,07 (volume sanguin = 7 % de PC) x 1000 (facteur de conversion de [g] en [mg]) x 10.

Dose totale de Venofer à administrer (en ml) =

$$\frac{\text{Déficit en fer total [mg]}}{\text{20 mg de fer/ml}}$$

MODE D'ADMINISTRATION :

Venofer ne doit être administré que par voie intraveineuse. Il peut être administré en perfusion intraveineuse stricte, en injection lente ou dans la ligne veineuse du dialyseur.

Perfusion intraveineuse :

Venofer ne doit être utilisé qu'après une dilution réalisée immédiatement avant la perfusion, exclusivement dans une solution isotonique stérile de chlorure de sodium, à raison de 5 ml (correspondant à 100 mg de fer) dilué dans un maximum de 100 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à 15 ml (300 mg de fer) dilués dans un maximum de 300 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %. La concentration en fer de la solution résultante ne doit pas être inférieure à 1 mg/ml.

La solution obtenue sera administrée en perfusion lente avec un débit de 3,5 ml par minute, sans dépasser 15 ml (300 mg de fer) par perfusion (administrée en au moins 1,5 heure).

Injection dans la ligne veineuse du dialyseur :

Venofer peut être administré en milieu de séance d'hémodialyse directement dans la ligne veineuse du dialyseur dans les mêmes conditions que pour une perfusion.

DC CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de Venofer est contre-indiquée dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité grave connue à toute autre préparation parentérale.
- Anémie non ferriprive.
- Surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer (par exemple hémochromatose, hémosidérose).
- Cirrhose hépatique décompensée et hépatite.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale, y compris de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose, auparavant sans effet indésirable.

Ce risque de réactions d'hypersensibilité est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères.

Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

La prise concomitante de Venofer avec d'autres sels de fer par voie injectable est déconseillée (cf Interactions).

Venofer ne doit être administré que lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Venofer. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1:1000). Un traitement par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le fer parentéral ne doit être administré qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. L'administration de fer par voie parentérale doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique lorsque la surcharge en fer constitue un facteur précipitant, en particulier Porphyrie Cutanée Tardive. Une surveillance étroite du bilan martial est recommandée afin d'éviter une surcharge en fer.

Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale doivent être utilisées avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, en raison du risque potentiel d'aggravation des infections, surtout chez l'enfant. Il est recommandé d'arrêter le traitement par Venofer chez les patients présentant une bactériémie. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients présentant une infection chronique.

Il convient d'éviter un écoulement périveineux car l'extravasation de Venofer (produit vésicant) au site d'injection peut provoquer une douleur, une inflammation, une nécrose tissulaire et une pigmentation brune de la peau qui peut persister au point d'injection.

Chez les sujets préalablement traités par le fer par voie orale, ce traitement doit être interrompu 24 h avant la première injection de Venofer.

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
- Fer (sels) par voie injectable : lipothymie, voire choc, attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'étude rigoureuse et contrôlée de Venofer chez la femme enceinte.

Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de Venofer pendant la grossesse ; Venofer ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Venofer est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Chez des rates allaitantes traitées par un complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose, il a été observé une faible excrétion du fer dans le lait et un transfert du fer chez les petits. Il est peu probable que le complexe hydroxyde ferrique-saccharose non métabolisé passe dans le lait maternel.

Chez des mères allaitantes présentant une carence martiale, la teneur en fer du lait maternel n'était pas augmentée après administration de fer sous forme de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose.

Cependant, il ne peut être exclu que les nouveau-nés/nourrissons puissent être exposés au fer contenu dans Venofer par l'intermédiaire du lait maternel.

Une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucun effet du complexe hydroxyde ferrique-saccharose n'a été observé sur la fertilité, les performances d'accouplement et le développement embryonnaire précoce chez le rat.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est peu probable que Venofer ait une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, en cas de survenue de symptômes tels que vertiges, confusion ou étourdissements après l'administration de Venofer, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la régression des symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques menées avec Venofer a été une dysgueusie, survenue avec une fréquence de 4,5 %.

Les effets indésirables graves les plus importants associés à Venofer sont des réactions d'hypersensibilité, qui sont survenues avec une fréquence de 0,25 % dans les études cliniques.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés après l'administration de Venofer chez 4064 patients dans les études cliniques ainsi que ceux notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée[1]	Angio-œdème, réactions anaphylactoïdes

Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie
Peu fréquent	Céphalées, vertiges, sensation de brûlure, paresthésies, hypoesthésie
Rare	Syncope, somnolence
Fréquence indéterminée(1)	Diminution du niveau de conscience, confusion, perte de conscience, anxiété, tremblements
Affections cardiaques	
Rare	Palpitations
Fréquence indéterminée(1)	Bradycardie, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypertension
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, phlébite
Fréquence indéterminée(1)	Collapsus circulatoire, thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée(1)	Bronchospasme
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Chromaturie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhées, constipation
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Prurit, rash
Fréquence indéterminée(1)	Urticaire, érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires, myalgies, arthralgies, douleurs dans les membres, dorsalgies
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration	
Fréquent	Réactions au point d'injection/de perfusion(2)
Peu fréquent	Frissons, asthénie, fatigue, œdème périphérique, douleur
Rare	Douleur (ou gêne) thoracique, hyperhidrose, pyrexie
Fréquence indéterminée(1)	Sueurs froides, malaise, pâleur
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gammaglutamyltransférase, augmentation de la ferritine sérique
Rare	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase

(1) Notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance.

(2) Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : douleur au point d'injection/de perfusion, œdème, brûlure, irritation, coloration, hématome, prurit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut causer une surcharge martiale pouvant se manifester par une hémosidérose. Si le médecin traitant le juge nécessaire, un surdosage doit être traité en administrant un chélateur du fer ou conformément à la pratique médicale habituelle.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antianémiques, fer, préparations parentérales, code ATC : B03AC.

Mécanisme d'action :
Le fer-saccharose, la substance active de Venofer, est composé d'un noyau d'hydroxyde de fer (III) polynucléaire entouré d'un grand nombre de molécules de saccharose liées de façon non covalente. Le poids moléculaire (PM) moyen du complexe est d'environ 43 kDa. Le noyau de fer polynucléaire possède une structure similaire à celle du noyau de la ferritine, la protéine de stockage du fer physiologique. Le complexe est conçu pour délivrer, de façon contrôlée, le fer utilisable pour les protéines de transport et de stockage du fer dans l'organisme (transferrine et ferritine respectivement).
Après une administration intraveineuse, le noyau de fer polynucléaire du complexe est capté essentiellement par le système réticulo-endothélial dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Dans une seconde étape, le fer est utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'autres enzymes contenant du fer, ou stocké principalement dans le foie sous forme de ferritine.

Efficacité et sécurité clinique :
Anémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé :
L'étude VIT-IV-CL-015 est une étude en ouvert, randomisée, menée en groupes parallèles chez des patients présentant une anémie ferriprive et faisant l'objet d'une hémodialyse. Les patients ont reçu 200 mg de fer sous forme de Ferinject ou de Venofer 2 à 3 fois par semaine, administrés directement dans le dialyseur jusqu'à ce que la dose de fer cumulée, calculée individuellement, soit atteinte. Quatre (4) semaines après l'inclusion, 46,4 % (45/97) des patients du bras Ferinject par rapport à 37,2 % (32/86) des patients du bras Venofer présentaient une augmentation du taux d'hémoglobine (Hb) ⩾ 1,0 g/dL (p = 0,2101). Cinquante-et-un patients (42,9 %) du groupe Ferinject et 47 patients (39,8 %) du groupe Venofer ont présenté au moins 1 événement indésirable apparu sous traitement (TEAE), mais seuls 5 patients (4,2 %) de chaque groupe ont présenté des TEAE graves. Six patients (5,0 %) du groupe Ferinject et 12 patients (10,2 %) du groupe Venofer ont présenté au moins 1 TEAE lié au traitement. Globalement, il n'y a pas eu de différence de profil de sécurité entre les deux groupes de traitement.
Anémie hyposidérémique par carence martiale liée aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin :
L'étude FER-IBD-07-COR est une étude randomisée, en ouvert, menée chez des patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en rémission ou légère. Les patients ont reçu du Ferinject sous forme de doses uniques jusqu'à 1000 mg de fer selon un schéma posologique simplifié utilisant le taux d'Hb et le poids corporel initiaux ou bien du Venofer sous forme de doses de 200 mg de fer, jusqu'à ce que la dose de fer cumulée ait été atteinte, selon la formule de Ganzoni. 65,8 % des patients ayant reçu le Ferinject (n = 240) versus 53,6 % des patients ayant reçu le Venofer (n = 245) ont présenté une augmentation du taux d'Hb ⩾ 2 g/dl à 12 semaines (observée) (p = 0,008). 83,8 % des sujets traités par Ferinject versus 75,9 % des sujets traités par Venofer ont obtenu une augmentation du taux d'Hb ⩾ 2 g/dl ou un taux d'Hb dans les limites de la normale à la Semaine 12 (p = 0,019). Le pourcentage des patients ayant présenté des événements indésirables apparus sous traitement (TEAE) liés au traitement était similaire entre le groupe Ferinject (13,9 %) et le groupe Venofer (11,3 %). Un patient (0,4 %) du groupe Ferinject et aucun patient du groupe Venofer n'a présenté d'événement grave ou sévère, lié au traitement de l'étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
La ferrocinétique du complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose marqué au ^{52}Fe et au ^{59}Fe a été évaluée chez 6 patients présentant une insuffisance rénale chronique et une anémie. Au cours des 6 à 8 premières heures, le ^{52}Fe a été capté par le foie, la rate et la moelle osseuse. La captation de la radioactivité par la rate riche en macrophages est considérée comme représentative de la captation du fer par le système réticulo-endothélial.
Après injection intraveineuse d'une dose unique de 100 mg de fer sous forme de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose chez des volontaires sains, les concentrations sériques maximales de fer totales sont atteintes 10 minutes après l'injection, avec une concentration moyenne de 538 µmol/l. Le volume de distribution dans le compartiment central correspond bien au volume plasmatique (environ 3 litres).

Biotransformation :
Après l'injection, le saccharose se dissocie fortement et le noyau de fer polynucléaire est capté principalement par le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Quatre semaines après l'administration, l'utilisation du fer érythrocytaire est de 59 % à 97 %.

Élimination :
Le poids moléculaire (PM) moyen du complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose est d'environ 43 kDa, soit un poids suffisamment important pour empêcher l'élimination par voie rénale. L'élimination rénale du fer, qui se produit pendant les 4 premières heures suivant l'injection d'une dose de 100 mg de fer sous forme de Venofer, représente moins de 5 % de la dose. Après 24 heures, la concentration sérique totale de fer est diminuée à la valeur avant l'administration et l'élimination rénale du saccharose représente environ 75 % de la dose administrée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination. Une précipitation et/ou une interaction sont possibles en cas de mélange avec d'autres solutions ou médicaments. La compatibilité avec les récipients autres qu'en verre, en polyéthylène et en PVC n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du produit tel que conditionné pour la vente : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine.
Durée de conservation après première ouverture du flacon : D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
Durée de conservation après dilution avec une solution stérile de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % m/v :
La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les flacons doivent être examinés avant l'utilisation pour vérifier l'absence de sédiments ou de dommage. N'utiliser que les flacons contenant une solution homogène et exempte de sédiments.
Venofer ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour la dilution. Pour des instructions sur la dilution du produit avant l'administration, cf Posologie/Mode d'administration.
La solution diluée doit être de couleur brune et limpide.
Chaque flacon de Venofer est à usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
AMM 3400957128340 (2004, RCP rév 25.09.17).
Collect.

VIFOR France
Tour Franklin. 100-101, Terrasse Boieldieu
La Défense 8. 92042 Paris - La Défense cdx
Tél : 01 41 06 58 90. Fax : 01 41 06 58 99
Info médic : Tél : 0 800 400 160
Pharmacovigilance : Tél : 0 800 300 037

VENTAVIS ®
iloprost

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation par nébuliseur à 10 µg/ml (limpide et incolore) : Ampoules de 1 ml de solution, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune) (à utiliser avec les nébuliseurs Breelib ou I-Neb AAD) et de 2 ml de solution, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose) (à utiliser avec le nébuliseur Venta-Neb), boîtes de 30.
Solution pour inhalation par nébuliseur à 20 µg/ml (limpide et incolore à légèrement jaunâtre) : Ampoules de 1 ml de solution, identifiées par un code couleur consistant en deux anneaux, un jaune et un rouge (à utiliser avec les nébuliseurs Breelib ou I-Neb AAD), boîtes de 30 et de 168 (4 x 42).

COMPOSITION

	p ml
Iloprost trométamol exprimé en iloprost ..	10 µg
ou	20 µg

Excipients : trométamol, éthanol 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire :
- Ventavis 10 µg/ml : 1 ml contient 0,81 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 0,75 mg d'éthanol).
- Ventavis 20 µg/ml : 1 ml contient 1,62 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 1,50 mg d'éthanol).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients adultes en classe fonctionnelle III (NYHA).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Médicament	Dispositif d'inhalation (nébuliseur) adapté à utiliser		
Ventavis 10 µg/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Ventavis 20 µg/ml	Breelib	I-Neb AAD	

Le traitement par Ventavis doit être instauré et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

POSOLOGIE :
Dose par séance de nébulisation :
Le traitement par Ventavis sera débuté avec une dose de 2,5 µg d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes doivent être réalisées à la dose de 5 µg d'iloprost et maintenues à cette dose. Si la dose de 5 µg est mal tolérée, elle doit être ramenée à 2,5 µg d'iloprost.
Dose quotidienne :
Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction des besoins et de la tolérance du patient.
Durée du traitement :
La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
L'élimination de l'iloprost est diminuée en cas d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
Afin d'éviter toute accumulation systémique indésirable du produit pendant la journée, la prudence s'impose chez ces patients lors de la phase initiale d'ajustement de la posologie. Il convient de débuter le traitement avec des doses de 2,5 µg d'iloprost en utilisant Ventavis 10 µg/ml et en respectant un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation (soit 6 prises quotidiennes au maximum). L'intervalle entre les séances de nébulisation peut ensuite être raccourci avec prudence en fonction de la tolérance individuelle. Si une dose allant jusqu'à 5 µg d'iloprost est indiquée, il convient, lors de la mise en route du traitement, de respecter à nouveau un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation. Cet intervalle pourra ensuite être raccourci en fonction de la tolérance individuelle. Après plusieurs jours de traitement, l'accumulation systémique de l'iloprost est peu probable du fait de l'interruption des prises pendant la nuit.
Insuffisance rénale :
Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (valeur déterminée à partir de la créatininémie en utilisant la formule de Cockcroft et Gault). Les essais cliniques menés n'ont pas inclus de patient présentant une clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min. Les données acquises avec l'administration de l'iloprost par voie intraveineuse montrent une diminution de l'élimination de l'iloprost chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la dose doit être ajustée en suivant les mêmes recommandations que celles préconisées en cas d'insuffisance hépatique (cf paragraphe ci-dessus).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Ventavis est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur.
Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé de bien aérer la pièce dans laquelle la séance de nébulisation est réalisée.
La solution de Ventavis pour inhalation par nébuliseur est prête à l'emploi et doit être administrée à l'aide d'un dispositif d'inhalation (nébuliseur) adapté (voir ci-dessous et Modalités manipulation/élimination).
Les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale. En effet, l'aérosol délivré à la sortie de l'embout buccal présente des caractéristiques physiques légèrement différentes en fonction du type de nébuliseur utilisé et la solution contenant la substance active peut notamment être délivrée plus rapidement avec certains d'entre eux (cf Pharmacocinétique).

Breelib :
Le nébuliseur Breelib est un nébuliseur portable de petite taille à tamis vibrant (« *Vibrating Mesh Technology* ») et déclenché par la respiration. Il fonctionne en utilisant des piles électriques.
Ventavis 10 µg/ml (ampoule de 1 ml) et Ventavis 20 µg/ml, solutions pour inhalation par nébuliseur :
Ventavis 10 µg/ml, solution pour inhalation en ampoule de 1 ml délivre une dose de 2,5 µg d'iloprost à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur Breelib, Ventavis 20 µg/ml, solution pour inhalation délivre une dose de 5 µg d'iloprost à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur Breelib.
Lors de l'instauration du traitement par Ventavis ou si le patient utilisait auparavant un autre nébuliseur que Breelib, la première inhalation doit être effectuée avec une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 µg/ml (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'inhalation de Ventavis 10 µg/ml est bien tolérée, la dose peut être augmentée en utilisant une ampoule de Ventavis 20 µg/ml. Cette dose est celle du traitement de maintenance. Néanmoins, si la nébulisation avec Ventavis 20 µg/ml n'est pas bien tolérée par le patient, la dose doit être réduite en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 µg/ml (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
La durée d'une séance de nébulisation avec le nébuliseur Breelib est d'environ 3 minutes, le débit du dispositif Breelib étant plus rapide que celui des autres nébuliseurs.
L'initiation du traitement par Ventavis ou le remplacement du nébuliseur initialement utilisé pour passer au nébuliseur Breelib, doivent être réalisés sous surveillance médicale étroite afin de s'assurer de la bonne tolérance de la dose de Ventavis nébulisée et de la vitesse d'inhalation.
Dans tous les cas, se conformer aux instructions d'utilisation fournies par le fabricant avec le nébuliseur.
La cuve du nébuliseur doit être remplie avec Ventavis immédiatement avant chaque utilisation.

I-Neb AAD :
Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (« *Vibrating Mesh Technology* »). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis vibrant. Le système I-Neb AAD est adapté pour l'administration de Ventavis 10 µg/ml en ampoule de 1 ml et de Ventavis 20 µg/ml. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol mesuré à la sortie de l'embout buccal du système de

nébulisation I-Neb équipé du disque de contrôle de puissance 10 s'est montré comparable entre les solutions de Ventavis 20 µg/ml (programme doré) et Ventavis 10 µg/ml (programme violet) (soit un MMAD d'environ 2 micromètres). Néanmoins, la dose d'iloprost est délivrée plus rapidement en utilisant Ventavis 20 µg/ml.

La dose d'iloprost délivrée par le système I-Neb AAD est déterminée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant, identifiables à l'aide d'un code couleur.

Ventavis 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur en ampoule de 1 ml :

Le traitement par Ventavis avec le système I-Neb est débuté à la dose de 2,5 µg d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 µg/ml. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront poursuivies à la dose de 5 µg d'iloprost en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 µg/ml qui sera la dose de maintenance. Si la dose de 5 µg est mal tolérée, elle doit être diminuée à 2,5 µg d'iloprost.

Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 2,5 ou 5 µg d'iloprost soit délivrée.

Pour la dose de 2,5 µg délivrée par Ventavis 10 µg/ml : utiliser la cuve avec le clapet rouge et le disque de contrôle rouge.

Pour la dose de 5 µg délivrée par Ventavis 10 µg/ml : utiliser la cuve avec le clapet violet et le disque de contrôle violet.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 µg/ml, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un blanc et un jaune, doit être versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Médicament à utiliser	Ampoule à utiliser	Dose	I-Neb AAD		Durée estimée de la nébulisation
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle	
Ventavis 10 µg/ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	rouge	rouge	3,2 min
		5 µg	violet	violet	6,5 min

Ventavis 20 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur :

Le traitement par Ventavis 20 µg/ml ne doit être envisagé que chez les patients préalablement stabilisés à la dose de 5 µg avec Ventavis 10 µg/ml mais qui interrompent les séances de nébulisation avant la fin en raison d'un temps d'inhalation qui leur apparaît trop long.

La concentration de Ventavis 20 µg/ml est le double de celle de Ventavis 10 µg, ce qui entraîne une délivrance plus rapide de l'iloprost à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. La première administration de Ventavis 20 µg/ml en relais de Ventavis 10 µg/ml, doit donc être réalisée sous étroite surveillance médicale afin de contrôler la tolérance aiguë de l'administration d'iloprost avec un débit plus rapide.

Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 5 µg d'iloprost soit délivrée.

Pour la dose de 5 µg délivrée en utilisant 1 ampoule de Ventavis 20 µg/ml : utiliser la cuve avec le clapet doré et le disque de contrôle doré.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 20 µg/ml, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un jaune et un rouge, doit être versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation avec le système I-Neb AAD.

Médicament à utiliser	Ampoule à utiliser	Dose	I-Neb AAD	
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle
Ventavis 20 µg/ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge	5 µg	doré	doré

Venta-Neb :

Venta-Neb est un nébuliseur portable à ultrasons alimenté par des piles électriques, qui présente des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis 10 µg/ml en ampoule de 2 ml marquée de deux anneaux, un blanc et un rose. Le MMAD mesuré de l'aérosol était de 2,6 micromètres.

Le traitement par Ventavis avec le Venta-Neb est débuté à la dose de 2,5 µg d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur en utilisant une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 µg/ml. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront poursuivies à la dose de 5 µg d'iloprost en utilisant une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 µg/ml qui sera la dose de maintenance. Si la dose de 5 µg est mal tolérée, elle doit être diminuée à 2,5 µg d'iloprost.

Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un blanc et un rose, doit être versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Deux programmes peuvent être exécutés :

- P1 Programme 1 : 5 µg de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 25 cycles de nébulisation.
- P2 Programme 2 : 2,5 µg de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 10 cycles de nébulisation.

Le programme préréglé est sélectionné par le médecin. Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose présélectionnée a été délivrée.

Pour obtenir la taille de gouttelettes d'aérosol optimale pour l'administration de Ventavis 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuliseur Venta-Neb.

Médicament à utiliser	Ampoule à utiliser	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Ventavis 10 µg/ml	Ampoule de 2 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un rose	2,5 µg 5 µg	4 min 8 min

Autres types de nébuliseurs :

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres types de nébuliseurs dont les caractéristiques de la nébulisation de la solution d'iloprost sont différentes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis sur les plaquettes (telles que : ulcères gastroduodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne).
- Coronaropathie sévère ou angor instable.
- Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque décompensée sans étroite surveillance médicale.
- Arythmies sévères.
- Troubles cérébrovasculaires (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents.
- Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs, non liés à l'hypertension pulmonaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation de Ventavis est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite avancée. En cas de détérioration ou d'aggravation de la fonction cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé.

Hypotension :

La pression artérielle systémique doit être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis. Afin d'éviter une majoration de l'hypotension, la prudence est requise notamment en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mm Hg. Il convient de rester vigilant quant à l'existence d'affections intercurrentes ou de traitements concomitants susceptibles de majorer le risque d'hypotension et de syncope (cf Interactions).

Syncope :

L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). La syncope est un symptôme fréquent de la maladie elle-même et peut également survenir sous traitement. Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'hypertension pulmonaire doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une aggravation de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement (cf Effets indésirables).

Patients atteints d'affections respiratoires :

L'inhalation de Ventavis peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (cf Effets indésirables). En outre, le bénéfice de Ventavis n'a pas été établi en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère. Les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère doivent être surveillés attentivement.

Maladie veino-occlusive pulmonaire :

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon significative l'état cardiovasculaire des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En cas d'apparition d'un œdème aigu du poumon, la possibilité d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être envisagée et le traitement par Ventavis doit être interrompu.

Interruption du traitement :

En cas d'interruption du traitement par Ventavis, le risque d'effet rebond ne peut être formellement exclu. Une surveillance étroite des patients est de rigueur en cas d'arrêt de l'iloprost et le relais par un autre traitement doit être envisagé chez les patients présentant un état clinique critique.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Les données acquises avec l'administration intraveineuse de l'iloprost montrent une diminution de l'élimination en cas d'altération de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux dialysés (cf Pharmacocinétique). L'initiation du traitement devra être prudente. Il est recommandé de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises (cf Posologie/Mode d'administration).

Glycémie :

L'administration orale d'iloprost clathrate chez le chien pendant une durée prolongée allant jusqu'à un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'être humain en cas de traitement prolongé par Ventavis.

Exposition accidentelle à Ventavis :

Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé d'utiliser Ventavis avec des nébuliseurs déclenchés par l'inspiration (tels que le Breelib ou l'I-Neb) dans une pièce bien ventilée.

Les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être exposés à Ventavis dans l'air ambiant.

Contact avec la peau et les yeux, ingestion orale :

La solution de Ventavis pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis doit être évitée. L'inhalation du produit doit être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial.

Excipients :

Ventavis contient de l'éthanol.

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), inférieure à 100 mg par dose.

Passage au nébuliseur Breelib :

Les données cliniques disponibles concernant l'utilisation du nébuliseur Breelib sont limitées. La première utilisation de Breelib chez les patients utilisant un autre dispositif de nébulisation au préalable, doit être effectuée à la dose de 2,5 µg d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 µg/ml et sous étroite surveillance médicale afin de s'assurer que l'administration plus rapide d'iloprost avec le nébuliseur Breelib est bien tolérée. La première nébulisation avec Breelib doit être effectuée à la dose de 2,5 µg même si les patients étaient déjà stabilisés à la dose de 5 µg avec le dispositif de nébulisation qu'ils utilisaient habituellement (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

L'iloprost peut potentialiser l'effet des agents vasodilatateurs et antihypertenseurs, et ainsi favoriser le risque d'hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Ventavis et d'autres agents antihypertenseurs ou vasodilatateurs, une adaptation de la posologie pouvant alors être nécessaire.

Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec les substances suivantes peut augmenter l'inhibition plaquettaire induite par l'iloprost et, en conséquence, le risque de saignement :

- des anticoagulants, tels que :
  - l'héparine,
  - les anticoagulants oraux (soit de type coumarinique ou directs),
- ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que :
  - l'acide acétylsalicylique,
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
  - les inhibiteurs non sélectifs de la phosphodiestérase telle que la pentoxifylline,
  - les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiestérase 3 (PDE3) tels que le cilostazol ou l'anagrélide,
  - la ticlopidine,
  - le clopidogrel,
  - les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, tels que :
    - l'abciximab,
    - l'eptifibatide,
    - le tirofiban,
  - le défibrotide.

Une surveillance attentive des patients sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale, est recommandée.

La perfusion intraveineuse d'iloprost n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'elle est administrée en doses répétées par voie orale ou sur celle de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors d'une administration concomitante aux patients.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, des études *in vitro* étudiant le potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 n'ont pas mis en évidence d'effet prédictif d'une inhibition significative du métabolisme des médicaments subissant cette voie de dégradation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. Il convient néanmoins de prendre en considération le bénéfice du traitement et l'utilisation de Ventavis pourra être envisagée chez les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse malgré les risques connus en cas d'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'iloprost/ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évalué. De très faibles concentrations d'iloprost ont été retrouvées dans le lait chez les rates (cf Sécurité préclinique). L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

FERTILITÉ :

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'iloprost sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Chez les patients présentant des symptômes d'hypotension tels que des sensations vertigineuses, le traitement par Ventavis a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de rigueur en début du traitement et jusqu'à ce que la tolérance individuelle du patient soit déterminée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation de l'iloprost, tels qu'une toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment (⩾ 20 %) dans les essais cliniques étaient : vasodilatation (dont hypotension), céphalées et toux. Les effets indésirables les plus graves ont été : hypotension, saignements et bronchospasme.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont issus des données regroupées à partir des essais cliniques de phase II et de phase III qui ont inclus 131 patients traités par le médicament et des données de surveillance depuis la commercialisation. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) et fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données issues des essais cliniques, figurent dans la colonne intitulée « Fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Saignements[1][2]
Fréquence indéterminée	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Très fréquent	Vasodilatation, bouffées vasomotrices
Fréquent	Syncope[2] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypotension[1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Sensation de gêne/douleur thoracique, toux
Fréquent	Dyspnée, douleur laryngopharyngée, irritation de la gorge
Fréquence indéterminée	Bronchospasme[1] (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)/sibilants
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Diarrhée, vomissements, irritation (incluant des douleurs) au niveau de la bouche et de la langue
Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash cutané
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur des mâchoires/trismus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème périphérique[2]

(1) Des cas ayant engagé le pronostic vital et/ou fatals ont été rapportés.

(2) Voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers ».

Description de certains effets indésirables particuliers :

Les saignements (épistaxis et hémoptysie, principalement) ont été très fréquents, comme cela est attendu dans cette population de patients dont une large proportion est sous traitement anticoagulant associé. Le risque de saignement peut être accru chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs potentiels de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (cf Interactions). Les cas fatals ont inclus des hémorragies cérébrales et intracrâniennes.

Les syncopes sont une manifestation fréquente de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de la fréquence des syncopes doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Au cours des essais cliniques, des œdèmes périphériques ont été rapportés chez 12,2 % des patients traités par l'iloprost et 16,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les œdèmes périphériques sont une manifestation très fréquente de la maladie elle-même, mais ils peuvent également survenir sous traitement. La fréquence des œdèmes périphériques doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Des cas de surdosage ont été rapportés. Les symptômes d'un surdosage sont principalement liés à l'effet vasodilatateur de l'iloprost.

Les symptômes fréquemment observés suite à un surdosage sont : des sensations vertigineuses, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des nausées, des douleurs dans les mâchoires ou le dos. Peuvent également être observés : une hypotension, une augmentation de la pression artérielle, une bradycardie ou une tachycardie, des vomissements, des diarrhées, ou des douleurs dans les membres.

Conduite à tenir :

Aucun antidote n'est connu. En cas de surdosage, il est recommandé d'interrompre la nébulisation, d'assurer une surveillance clinique et d'instaurer un traitement symptomatique si besoin.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, antiagrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine (code ATC : B01AC11).

L'iloprost, principe actif de Ventavis, est un analogue synthétique de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés *in vitro* :

- Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaires.
- Dilatation des artérioles et des veinules.
- Augmentation de la densité capillaire et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire induite par des médiateurs tels que la sérotonine ou l'histamine dans la microcirculation.
- Stimulation du potentiel fibrinolytique endogène.

Les effets pharmacologiques après inhalation de Ventavis sont les suivants :

Vasodilatation directe au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, entraînant une amélioration significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi que de la saturation de l'oxygène dans le sang veineux mêlé.

Dans une étude randomisée de faible effectif, conduite en double aveugle et contrôlée contre placebo sur une durée de 12 semaines (étude STEP), 34 patients initialement traités par bosentan 125 mg deux fois par jour depuis au moins 16 semaines, et dont l'état clinique hémodynamique était stable avant inclusion, ont bien toléré l'association d'iloprost inhalé à la concentration de 10 µg/ml (jusqu'à 5 µg 6 à 9 fois par jour durant les heures d'éveil). La moyenne de la dose quotidienne inhalée était de 27 µg et la moyenne du nombre d'inhalations par jour était de 5,6. Les effets indésirables aigus chez les patients recevant de façon concomitante le bosentan et l'iloprost correspondaient à ceux observés au cours d'une étude de phase III sur un plus large effectif de patients et au cours de laquelle les patients n'étaient traités que par l'iloprost. Il ne peut être tiré de conclusion fiable concernant l'efficacité de cette association, compte tenu de la courte durée de l'étude et de la faible taille de l'échantillon étudié.

Aucune donnée clinique comparant directement, chez un même patient, la réponse hémodynamique aiguë à l'iloprost administré par voie intraveineuse et en inhalation n'est actuellement disponible. Les variations hémodynamiques observées sont en faveur d'une réponse aiguë, avec effet préférentiel de l'iloprost sur la circulation pulmonaire lorsqu'il est administré par voie inhalée. L'effet vasodilatateur pulmonaire d'une inhalation unique disparaît en une à deux heures.

La valeur pronostique de ces observations hémodynamiques aiguës est cependant limitée car la réponse en aiguë n'est pas toujours corrélée avec un bénéfice à long terme d'un traitement par l'iloprost inhalé.

Données d'efficacité chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire :

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placebo (étude RRA02997) a été conduite chez 203 patients adultes (iloprost inhalé à la concentration de 10 µg/ml : n = 101 ; placebo : n = 102) présentant une hypertension pulmonaire stable. L'iloprost inhalé (ou le placebo) venait s'ajouter aux différents traitements déjà utilisés par le patient et pouvant inclure des anticoagulants, des vasodilatateurs (ex : inhibiteurs calciques), des diurétiques, de l'oxygène ou des digitaliques mais pas de PGI_2 (prostacycline ou ses analogues). Parmi les patients inclus, 108 présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 95 une hypertension artérielle pulmonaire secondaire associée, pour 56 d'entre eux, à une maladie thromboembolique chronique, pour 34 d'entre eux, à une connectivite (incluant CREST et sclérodermie) et pour 4 d'entre eux, à la prise d'un anorexigène. Les valeurs du test de marche à 6 minutes à l'inclusion ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort (valeur moyenne : 332 mètres dans le groupe iloprost [valeur médiane : 340 mètres] et 315 mètres dans le groupe placebo [valeur médiane : 321 mètres]). Dans le groupe iloprost, la valeur médiane de la dose quotidienne inhalée était de 30 µg (valeurs extrêmes : 12,5 et 45 µg/jour). Le critère principal d'efficacité défini pour cette étude était un critère combiné associant : une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 10 % de la capacité à l'effort (mesurée par un test de marche à 6 minutes) à 12 semaines et une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins une classe sur la classification NYHA à 12 semaines et l'absence d'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou de décès durant ces 12 semaines. Sur ce critère combiné, le taux de réponses était de 16,8 % (17/101) dans le groupe iloprost et de 4,9 % (5/102) dans le groupe placebo (p = 0,007).

Le test de marche à 6 minutes était augmenté en moyenne de 22 mètres après 12 semaines de traitement dans le groupe iloprost (− 3,3 mètres dans le groupe placebo ; analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les valeurs manquantes dans chacun des groupes).

Dans le groupe iloprost, la classe NYHA a été améliorée chez 26 % des patients (placebo : 15 % ; p = 0,032), inchangée chez 67,7 % des patients (placebo : 76 %) et diminuée chez 6,3 % des patients (placebo : 9 %). Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été mesurés au début et après 12 semaines de traitement.

L'analyse en sous-groupes a montré l'absence d'effet du traitement comparativement au placebo sur le test de marche à 6 minutes pour le sous-groupe de patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire.

Une augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 44,7 mètres par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 329 mètres était retrouvée après 12 semaines de traitement par iloprost inhalé dans le sous-groupe des 49 patients présentant une hypertension pulmonaire primitive. Dans le groupe placebo, la variation observée par rapport à la valeur initiale moyenne de 324 mètres était de − 7,4 mètres (analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les données manquantes dans chacun des groupes).

Population pédiatrique :

Aucune étude n'a été réalisée avec Ventavis dans l'hypertension pulmonaire chez l'enfant.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration d'iloprost par inhalation à la concentration de 10 µg/ml chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire ou chez des volontaires sains (dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal : 5 µg ; durée de nébulisation comprise entre 4,6 et 10,6 minutes), les concentrations sériques maximales moyennes d'iloprost mesurées en fin d'inhalation ont été d'environ 100 à 200 pg/ml. Elles diminuaient ensuite avec des demi-vies comprises entre environ 5 et 25 minutes. Dans les 30 minutes à 2 heures suivant la fin de l'inhalation, l'iloprost n'est plus décelable dans le compartiment central (limite de quantification : 25 pg/ml).

Distribution :

Aucune étude de la distribution n'a été effectuée après inhalation.

Après perfusion intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre était de 0,6 à 0,8 l/kg. La fixation totale de l'iloprost aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration entre 30 et 3000 pg/ml et se situe autour de 60 %, dont 75 % liés à l'albumine.

Biotransformation :

Aucune étude du métabolisme de l'iloprost après inhalation de Ventavis n'a été effectuée.

Après administration intraveineuse, l'iloprost est largement métabolisé par bêta-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. L'iloprost n'est pas éliminé sous forme inchangée. Son principal métabolite est le tétranor-iloprost, qui est retrouvé dans les urines sous forme libre et conjuguée. Les études chez l'animal ont montré que le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. Les résultats d'études *in vitro* suggèrent que la voie de métabolisme du CYP450 ne joue qu'un rôle mineur dans la biotransformation de l'iloprost. D'autres études *in vitro* indiquent que le métabolisme pulmonaire de l'iloprost est similaire après administration par voie intraveineuse ou par inhalation.

Élimination :

Aucune étude de l'élimination n'a été effectuée après inhalation.

Chez des sujets dont les fonctions hépatiques et rénales sont normales, l'élimination de l'iloprost après perfusion intraveineuse se caractérise dans la plupart des cas par un schéma biphasique avec des demi-vies moyennes respectives de 3 à 5 minutes et de 15 à 30 minutes. La clairance totale de l'iloprost est de l'ordre de 20 ml/kg/min, ce qui suggère une contribution extrahépatique dans le métabolisme de l'iloprost.

Une étude d'équilibre des masses a été réalisée à l'aide de ^{3}H-iloprost chez des sujets sains. Après perfusion intraveineuse, la récupération de la radioactivité totale a été de 81 %, et les récupérations dans les urines et les fèces ont été respectivement de 68 % et de 12 %. Les métabolites sont éliminés du plasma et des urines en 2 phases, dont les demi-vies calculées sont d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine).

Caractéristiques pharmacocinétiques après utilisation des différents nébuliseurs :

Nébuliseur Breelib :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'iloprost administré avec le nébuliseur Breelib et le nébuliseur I-Neb AAD ont été comparées après inhalation de doses uniques de 2,5 ou 5 µg d'iloprost au cours d'une étude croisée randomisée menée chez 27 patients préalablement stabilisés cliniquement avec Ventavis 10 µg/ml administré avec le nébuliseur I-Neb AAD. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et les expositions systémiques ($ASC_{((0-t))}$) ont augmenté proportionnellement à la dose avec le nébuliseur Breelib.

Après inhalation de 5 µg d'iloprost en utilisant Ventavis 20 µg/ml avec le nébuliseur Breelib, la C_{max} et l'$ASC_{((0-t))}$ ont été plus élevées respectivement de 77 % et 42 %, par comparaison avec l'inhalation de la même dose en utilisant Ventavis 10 µg/ml avec le système I-Neb AAD. La C_{max} et l'$ASC_{((0-t))}$ de l'iloprost, après inhalation avec le nébuliseur Breelib, sont toutefois restées dans les limites des valeurs qui ont été observées avec Ventavis 10 µg/ml en utilisant d'autres inhalateurs dans les différentes études.

Nébuliseur I-Neb AAD :

La pharmacocinétique de l'iloprost administré sur une durée de nébulisation prolongée a été spécifiquement étudiée dans une étude croisée randomisée incluant 19 hommes adultes sains comparant l'inhalation d'une dose unique de Ventavis 10 µg/ml et de Ventavis 20 µg/ml avec le système I-Neb (dose de 5 µg d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal). L'exposition systémique ($ASC_{((0-t))}$) mesurée avec chacune des formulations était comparable. La concentration sérique maximale (C_{max}) mesurée avec Ventavis 20 µg/ml était environ 30 % supérieure à la C_{max} obtenue après inhalation de Ventavis 10 µg/ml, ce qui était en lien avec la durée de nébulisation plus courte avec Ventavis 20 µg/ml.

Populations particulières de patients :

Insuffisance rénale :

Une étude par perfusion intraveineuse de l'iloprost a montré que la clairance du médicament est significativement plus faible chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et en dialyse discontinue (CL moyenne = 5 ± 2 ml/min/kg) que chez des insuffisants rénaux non dialysés (CL moyenne = 18 ± 2 ml/min/kg).

Insuffisance hépatique :

L'iloprost étant intensément métabolisé au niveau hépatique, les altérations de la fonction hépatique influent sur les concentrations plasmatiques du produit. Au cours d'une étude par voie intraveineuse, les résultats obtenus chez 8 patients atteints de cirrhose hépatique ont permis d'estimer la clairance moyenne à 10 ml/min/kg.

Sexe :

Il n'a pas été mis en évidence de retentissement du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost.

Sujets âgés :

Les caractéristiques pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :

Au cours des études de toxicité aiguë, l'administration par voie orale et intraveineuse d'iloprost en dose unique a entraîné des symptômes sévères d'intoxication ou la mort des animaux (voie intraveineuse) à des posologies environ deux fois plus élevées que la dose thérapeutique intraveineuse. Du fait de la forte activité pharmacologique de l'iloprost et compte tenu des doses unitaires utilisées pour l'usage thérapeutique, les résultats observés lors des études de toxicité aiguë ne sont pas prédictifs d'un risque d'effets indésirables en administration aiguë chez l'homme. Comme attendu avec une prostacycline, l'iloprost a entraîné des effets hémodynamiques (vasodilatation, rougeur cutanée, hypotension, inhibition des fonctions plaquettaires, détresse respiratoire) et des signes généraux d'intoxication, tels qu'apathie, troubles de la marche et modifications posturales.

La perfusion intraveineuse/sous-cutanée continue d'iloprost pendant des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez des rongeurs et des non-rongeurs n'a pas provoqué de toxicité organique à des doses 14 à 47 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme. Les seules observations ont été les effets pharmacologiques attendus : hypotension, rougeur cutanée, dyspnée, accélération de la motilité intestinale.

Lors d'une étude d'inhalation chronique menée chez le rat sur 26 semaines, la dose maximale pouvant être administrée correspondant à 48,7 µg/kg/jour, a été identifiée comme la dose sans effet indésirable (NOAEL, « No Observed Adverse Effect Level »). Les expositions systémiques atteintes après inhalation étaient plus de 10 fois supérieures à l'exposition thérapeutique correspondante chez l'homme (C_{max}, ASC cumulative).

Potentiel génotoxique et tumorigène :

Les études *in vitro* (sur bactéries, cellules de mammifères et lymphocytes humains) et *in vivo* (test du *micronucleus*) sur les effets génotoxiques n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène.

Aucun potentiel tumorigène de l'iloprost n'a été observé au cours des études menées chez le rat et la souris.

Toxicité sur la reproduction :

Au cours des étude de toxicité embryofœtale chez le rat, l'administration intraveineuse continue d'iloprost a entraîné des anomalies non dose-dépendantes de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits.

Ces altérations ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l'induction par l'iloprost d'un retard de croissance au cours de la phase finale de l'organogenèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœto-placentaire. Aucun trouble du développement postnatal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté dans la descendance témoignant du fait que le retard de croissance intra-utérin a été compensé au cours du développement postnatal. Lors d'études comparables d'embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type, ni aucune anomalie structurelle macroscopique, n'a été observée, même après des doses beaucoup plus élevées, dépassant plusieurs fois la dose utilisée en thérapeutique. Chez le rat, l'iloprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel en faibles quantités (moins de 1 % de la dose d'iloprost administrée par voie intraveineuse). Aucun trouble du développement postnatal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté chez les animaux exposés lors de l'allaitement.

Tolérance locale, potentiel de sensibilisation par contact et d'antigénicité :

Chez le rat, l'inhalation d'iloprost à la concentration de 20 µg/ml jusqu'à 26 semaines n'a provoqué aucune irritation locale des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Une étude de sensibilisation dermique (test de maximisation) et un test d'antigénicité chez le cobaye n'ont révélé aucun potentiel à induire une sensibilisation.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

- Ventavis 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur : 2 ans.
- Ventavis 20 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lors de chaque séance de nébulisation, verser tout le contenu d'une ampoule de Ventavis dans la cuve immédiatement avant l'emploi.

Éliminer toute solution restant dans le nébuliseur après la séance de nébulisation. En outre, les instructions d'hygiène et de nettoyage des nébuliseurs fournies par les fabricants des dispositifs doivent être soigneusement respectées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie ou en cardiologie.

AMM EU 1/03/255/004 ; CIP 3400937548052 (2006, RCP rév 01.06.17) 30 amp 1 ml à 10 µg/ml.
EU 1/03/255/001 ; CIP 3400956492022 (2006, RCP rév 01.06.17) 30 amp 2 ml à 10 µg/ml.
EU /1/03/255/009 ; CIP 3400927985973 (2014, RCP rév 01.06.17) 30 amp 1 ml à 20 µg/ml.
EU /1/03/255/010 ; CIP 3400927986055 (2014, RCP rév 01.06.17) 168 amp 1 ml à 20 µg/ml.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892974675 (ampoule de 1 ml à 10 µg/ml) : 13,941 €.

UCD 3400892569659 (ampoule de 2 ml à 10 µg/ml) : 16,032 €.

UCD 3400894057093 (ampoule de 1 ml à 20 µg/ml) : 16,032 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Bayer Pharma AG, D-13342, Berlin, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

VENTOLINE solution pour inhalation par nébuliseur
salbutamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour inhalation par nébuliseur à 1,25 mg/2,5 ml : Récipients unidoses de 2,5 ml, boîte de 20.
Solution pour inhalation par nébuliseur à 2,5 mg/2,5 ml et 5 mg/2,5 ml : Récipients unidoses de 2,5 ml, boîte de 60.

COMPOSITION *p unidose*

Salbutamol (DCI) .... 1,25 mg
ou 2,5 mg
ou 5 mg

(sous forme de sulfate : 1,5 mg, 3 mg ou 6 mg par unidose)
Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide sulfurique dilué, eau purifiée (sol à 1,25 mg/2,5 ml), eau ppi (sol à 2,5 mg et à 5 mg/2,5 ml).

DC INDICATIONS

- Dosage à 1,25 mg/2,5 ml : Traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'enfant et du nourrisson.
- Dosages à 2,5 mg/2,5 ml et à 5 mg/2,5 ml :
  - Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.
  - Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

Remarque :
L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.
Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La présentation faiblement dosée à 1,25 mg/2,5 ml n'est pas adaptée au traitement de l'adulte, mais à celui de l'enfant et du nourrisson.
Adulte :
5 à 10 mg de salbutamol, soit 1 à 2 unidoses à 5 mg/2,5 ml, ou 2 à 4 unidoses à 2,5 mg/2,5 ml par nébulisation.
Enfant et nourrisson :
50 à 150 µg de salbutamol/kg (soit 0,025 à 0,075 ml/kg de sol à 5 mg/2,5 ml ou 0,05 à 0,15 ml/kg de sol à 2,5 mg/2,5 ml ou 0,1 à 0,3 ml/kg de sol à 1,25 mg/2,5 ml, sans généralement dépasser 5 mg (1 unidose à 5 mg/2,5 ml, 2 unidoses à 2,5 mg/2,5 ml ou 4 unidoses à 1,25 mg/2,5 ml) de salbutamol par nébulisation.
La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.
Coût par dose : 0,19 € (1,25 mg/2,5 ml) ; 0,22 € (2,5 mg/2,5 ml) ; 0,32 € (5 mg/2,5 ml).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie inhalée exclusivement.
Cette solution de salbutamol doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).
Ne pas injecter. Ne pas avaler.
Pour l'utilisation et l'entretien de l'appareil de nébulisation, se conformer aux instructions délivrées par le fabricant de l'appareil utilisé.
La solution est prête à l'emploi, cependant si une dilution est nécessaire, elle doit être réalisée dans du sérum physiologique stérile.
Retirer un récipient unidose de la plaquette.
Ouvrir le récipient en tordant vigoureusement son extrémité supérieure.
Presser le récipient pour le vider dans le réservoir du nébuliseur.
Assembler le nébuliseur pour l'administration selon les instructions du fabricant.
Il convient d'éviter le contact des yeux par l'aérosol généré par le nébuliseur.
Avec les nébuliseurs pneumatiques, le débit d'air ou d'oxygène destiné à pulser la solution sera adapté en fonction de l'état du patient et des recommandations du fabricant de l'appareil de nébulisation.
La nébulisation ne doit en général pas excéder 10 à 20 minutes.
La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.
Après la nébulisation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée. Le nettoyage et l'entretien du matériel se feront selon les recommandations du fabricant.
Les récipients unidoses ne contiennent aucun conservateur, ils doivent être utilisés immédiatement après l'ouverture. Pour chaque nébulisation, un nouveau récipient doit être utilisé. Le contenu des récipients unidoses partiellement ouverts ou endommagés ne doit pas être administré.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à l'un des constituants.
- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
L'administration de salbutamol à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée. Ces situations nécessitent une surveillance médicale avec possibilité de mise en place d'une réanimation (abord veineux et assistance respiratoire) ; une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent généralement y être associées.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
- Ce médicament doit être administré avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, en cas d'affection cardiovasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle, et en cas de diabète sucré.
- Les bêta-2-mimétiques à forte dose peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie pouvant favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaque. Une surveillance de la kaliémie est recommandée dans la mesure du possible, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez lesquels le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité du salbutamol pendant la grossesse.
En conséquence, le salbutamol par voie inhalée peut être administré en cas de grossesse.
Lors de l'administration pendant la grossesse, une accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observée parallèlement à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.
De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.
En cas d'administration avant accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques.

ALLAITEMENT :
Les bêta-2-mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), et très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, prurit, bronchospasme, hypotension, collapsus	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie *	Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements	Fréquent
Affections psychiatriques	Troubles du comportement : nervosité, agitation	Très rare
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
	Palpitations	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Très rare
Affections vasculaires	Vasodilatation périphérique	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme paradoxal **	Très rare
Affections gastro-intestinales	Irritation de la bouche et de la gorge	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Peu fréquent

* Les bêta-2 mimétiques administrés à très fortes doses peuvent entraîner des hypokaliémies.
** Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation. Ne pas renouveler l'administration de ce médicament et utiliser un autre médicament bronchodilatateur à action rapide pour soulager le bronchospasme. Le traitement devra alors être réévalué pour envisager, le cas échéant, la prescription d'une alternative thérapeutique.
Les bêta-2 mimétiques à fortes doses peuvent entraîner des hyperglycémies réversibles à l'arrêt du traitement.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, sont amplifiés : tremblements, palpitations et tachycardie, modifications tensionnelles, crampes musculaires, céphalées.

PP PHARMACODYNAMIE

Code ATC : R03AC02.
Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée.
Le salbutamol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2.
Après inhalation, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, persistant pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après nébulisations répétées, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques ne sont pas négligeables, mais restent inférieures à celles observées per os ou en injection.
Il n'y a pas de corrélation entre le taux sanguin et la courbe d'efficacité.
Après résorption pulmonaire, l'élimination, principalement urinaire, se fait essentiellement par voie rénale sous forme de dérivés sulfoconjugués (moins de 2 % sous forme inchangée).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.
Conserver le récipient unidose dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Jeter le récipient unidose après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie. Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique).
AMM 3400936578067 (2001, RCP rév 11.10.06) 20 unidoses à 1,25 mg/2,5 ml.
3400935320742 (2000, RCP rév 11.10.06) 60 unidoses à 2,5 mg/2,5 ml.
3400935321114 (2000, RCP rév 11.10.06) 60 unidoses à 5 mg/2,5 ml.
Prix : 2,81 € (20 unidoses à 1,25 mg/2,5 ml).
11,97 € (60 unidoses à 2,5 mg/2,5 ml).
18,09 € (60 unidoses à 5 mg/2,5 ml).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 11,97 € (2,5 mg/2,5 ml) ; 18,09 € (5 mg/2,5 ml). Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VENTOLINE 100 µg
salbutamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension pour inhalation : Flacon pressurisé de 200 doses avec valve doseuse et embout buccal.

COMPOSITION *p dose*

Salbutamol (DCI) .... 100 µg
(sous forme de sulfate : 120,5 µg/dose)
Gaz propulseur : norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive.
- Prévention de l'asthme d'effort.
- Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Prévention de l'asthme d'effort :
Inhalation de 1 à 2 bouffées, 15 à 30 minutes avant l'exercice.
Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations :
Dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées.
La dose de 1 à 2 bouffées est généralement suffisante pour traiter une gêne respiratoire. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.
La dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 15 bouffées par 24 heures. Au-delà de cette dose, le patient doit être informé qu'une consultation médicale est nécessaire afin de réévaluer la conduite thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas de crise d'asthme aiguë grave ou d'exacerbation aiguë sévère de bronchopneumopathie chronique obstructive, il convient d'administrer 2 à 6 bouffées à renouveler toutes les 5 à 10 minutes en attendant la prise en charge par une structure d'urgence pré-hospitalière. Dans ces situations, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée car elle contribue à améliorer la diffusion pulmonaire du salbutamol administré par voie inhalée. Néanmoins, le déclenchement de l'aérosol-doseur à plusieurs reprises dans la chambre d'inhalation pouvant diminuer la dose totale inhalée, le patient devra inhaler le produit immédiatement après chaque déclenchement (ou éventuellement chaque série de deux déclenchements successifs) de l'aérosol-doseur dans la chambre d'inhalation. L'administration sera ensuite répétée par cycles successifs. L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation. Une oxygénothérapie et la mise en route d'une corticothérapie par voie systémique doivent être envisagées.
Coût par inhalation : 0,03 €.

MODE D'ADMINISTRATION :
Inhalation par distributeur avec embout buccal.
Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient. En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée. D'autres spécialités à base de salbutamol mieux adaptées à ces patients sont également disponibles.
Après avoir agité l'appareil et enlevé le capuchon, le patient devra :
- expirer profondément ;
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut ;
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément ;
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes ;
- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Informer le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé.
Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.
Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques par voie inhalée.
Le patient doit dans ce cas être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
Le salbutamol administré par voie inhalée avec cet aérosol-doseur peut être, aux doses usuelles, normalement utilisé chez les malades atteints d'hyperthyroïdie, de troubles coronariens, de cardiomyopathie obstructive, de troubles du rythme ventriculaire, d'hypertension artérielle, de diabète sucré, contrairement au salbutamol administré par voie orale ou injectable qui ne doit être prescrit qu'avec prudence dans ces situations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Salbutamol :
En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on

puisse conclure à l'innocuité du salbutamol pendant la grossesse.
En conséquence, le salbutamol par voie inhalée peut être administré en cas de grossesse.
Lors de l'administration pendant la grossesse :
l'accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observée parallèlement à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.
De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.
En cas d'administration avant l'accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques.
Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :
L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de HFA 134a (ou tétrafluoroéthane) contenu dans ce médicament.
Néanmoins, chez la femme enceinte, le retentissement de l'administration de HFA 134a en cours de grossesse n'est pas connu.

ALLAITEMENT :
Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel.
Le passage du gaz propulseur, le norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), et très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, prurit, bronchospasme, hypotension, collapsus	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie*	Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements	Fréquent
Affections psychiatriques	Troubles du comportement : nervosité, agitation	Très rare
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
	Palpitations	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Très rare
Affections vasculaires	Vasodilatation périphérique	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme paradoxal**	Très rare
Affections gastro-intestinales	Irritation de la bouche et de la gorge	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Peu fréquent

* Les bêta-2 mimétiques administrés à très fortes doses peuvent entraîner des hypokaliémies.
** Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation. Ne pas renouveler l'administration de ce médicament et utiliser un autre médicament bronchodilatateur à action rapide pour soulager le bronchospasme. Le traitement devra alors être réévalué pour envisager, le cas échéant, la prescription d'une alternative thérapeutique.
Les bêta-2 mimétiques à fortes doses peuvent entraîner des hyperglycémies réversibles à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables.
L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire, nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée (R : système respiratoire).
Le salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2.
Après inhalation, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Salbutamol :
Après inhalation, les concentrations plasmatiques observées aux doses usuelles sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées per os ou en injection).
Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité. Après résorption pulmonaire, l'élimination essentiellement urinaire se fait en partie sous forme active et en partie sous forme de métabolites inactifs.
Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :
Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.
Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).
Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Récipient sous pression : ne pas exposer à une chaleur supérieure à 30 °C, ni au soleil ; ne pas percer ; ne pas jeter au feu, même vide.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le médecin devra informer le patient qu'il doit nettoyer son aérosol-doseur au moins une fois par semaine.
Les instructions de nettoyage sont :
- séparer la cartouche de l'applicateur en plastique et retirer le capuchon ;
- rincer soigneusement l'applicateur en plastique sous l'eau tiède ;
- sécher soigneusement l'applicateur aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur ;
- une fois ces opérations effectuées, remettre en place la cartouche métallique et le capuchon.

Ne pas plonger la cartouche métallique dans l'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934438738 (1997, RCP rév 31.07.08).
Mis sur le marché en 1998.
Prix : 4,00 € (200 doses).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VENTOLINE 0,5 mg/1 ml solution injectable
salbutamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC : Ampoules-bouteilles de 1 ml, boîte de 6.

COMPOSITION	*p ampoule*
Salbutamol (DCI)	0,5 mg

(sous forme de sulfate : 0,6 mg/amp)
Excipients : chlorure de sodium, acide sulfurique, eau ppi. *Gaz d'inertage* : azote.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'asthme aigu de l'adulte par voie sous-cutanée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
1 ampoule en injection sous-cutanée, à répéter si nécessaire, sous surveillance médicale.
Coût par ampoule : 0,44 €.
Si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé, une hospitalisation immédiate doit être envisagée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie sous-cutanée exclusivement.
Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébuliseur.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- En ambulatoire, si la crise d'asthme n'a pas cédé complètement après administration de salbutamol par voie sous-cutanée ou si les symptômes réapparaissent quelques heures plus tard, le risque d'évolution vers un asthme grave impose une hospitalisation immédiate.
- L'utilisation des bêta-2-mimétiques par voie générale peut parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue. Dans la mesure du possible, l'administration par voie inhalée doit être privilégiée car elle représente le meilleur rapport efficacité/tolérance.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'administration par voie injectable de salbutamol doit être envisagée avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, d'affection cardiovasculaire, notamment troubles coronariens, cardiomyopathie obstructive, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle, et de diabète sucré où le risque de décompensation est majoré, en particulier en cas d'association à une corticothérapie.
- Les bêta-2-mimétiques à forte dose, et principalement par voie parentérale, peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie. Une surveillance de la kaliémie est recommandée dans la mesure du possible, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Halothane : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de la réactivité cardiaque.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antidiabétiques : élévation de la glycémie par effet bêtastimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité du salbutamol pendant la grossesse.
En conséquence, le salbutamol par voie injectable peut être administré en cas de grossesse.
Lors de l'administration pendant la grossesse, l'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.
De même, les valeurs de la glycémie postnatale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.
En cas d'administration avant l'accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.

ALLAITEMENT :
Les bêta-2-mimétiques passent dans le lait maternel.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Peuvent être observés :
- tachycardie sinusale, troubles du rythme cardiaque, érythème, sueurs, céphalées,
- troubles digestifs (nausées, vomissements),
- vertiges, tremblements des extrémités, crampes d'origine musculaire,
- modifications biologiques réversibles à l'arrêt du traitement, telles qu'hypokaliémie et augmentation de la glycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, sont majorés : tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, risque d'hypokaliémie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bronchodilatateur bêta-2-mimétique de courte durée à action rapide par voie injectable.
Le salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaires) que sur les récepteurs bêta-1-cardiaques. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais ne sont pas négligeables et peuvent apparaître à forte dose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration de salbutamol par voie sous-cutanée permet d'obtenir un pic plasmatique quasi immédiat, plus précoce que par voie orale ; la biodisponibilité est de 100 %, la demi-vie d'élimination de 5 à 6 heures.
25 à 30 % de la dose administrée sont métabolisés ; le métabolite principal, sulfoconjugué, est dépourvu d'effet sur les bêta-récepteurs.
L'élimination, essentiellement urinaire (75 à 80 %), se fait en partie sous forme active, en partie sous forme de métabolites inactifs.
Le salbutamol passe la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ne pas mélanger à d'autres spécialités dans la même seringue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932992935 (1973/96, RCP rév 22.08.12).
Mis sur le marché en 1988.
Prix : 1,59 € (6 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VEPESIDE voie orale
étoposide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

VEPESIDE voie parentérale
étoposide

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cancérologie, Hématologie / Antinéoplasiques

VÉRATRAN ®
clotiazépam

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 5 mg (vert pâle) : Boîte de 30.
Comprimé sécable à 10 mg (jaune pâle) : Boîte de 30.

COMPOSITION	*p cp*
Clotiazépam (DCI)	5 mg
ou	10 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carmellose sodique, laque aluminique de jaune de quinoléine, laque bleu patenté V (cp 5 mg), talc, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé à 10 mg : réservé à l'adulte.
Comprimé à 5 mg : l'utilisation du clotiazépam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).
Dose :
Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.
La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 à 30 mg par 24 heures.
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique (et chez l'enfant pour Vératran 5 mg) :
Il est recommandé de diminuer la posologie, de la moitié par exemple.
Durée :
Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes.
La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Tolérance pharmacologique :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- Aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité.
- Idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique.
- Désinhibition avec impulsivité.
- Euphorie, irritabilité.
- Amnésie antérograde.
- Suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- Comportement inhabituel pour le patient.
- Comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient.
- Conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte, avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

Enfant (Vératran 5 mg) :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le clotiazépam.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) et barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1[er] trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2[e] et/ou 3[e] trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du clotiazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription du clotiazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par clotiazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- Effets neuropsychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
  - Amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
  - Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
  - Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
  - Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
  - Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
  - Modifications de la libido.
- Effets cutanés : Éruptions cutanées, prurigineuses ou non.
- Effets généraux : Hypotonie musculaire, asthénie.
- Effets oculaires : Diplopie.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Anxiolytiques (code ATC : N05BA ; N : système nerveux central).

Le clotiazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : La résorption du clotiazépam est rapide : le Tmax est voisin de 1 heure.

Distribution :

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 98 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du clotiazépam est de 4 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint dès la 5[e] dose, pour une administration biquotidienne.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable de clotiazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolite principal du clotiazépam est le desméthylclotiazépam, également actif. Après hydroxylation, puis glucuroconjugaison, les métabolites hydrosolubles sont éliminés dans les urines.

Populations à risque :

- Sujet âgé : Le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses (au moins dans un premier temps : Vératran 10 mg).
- Insuffisant hépatique : On note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durées de conservation :

- Comprimé à 5 mg : 5 ans.
- Comprimé à 10 mg : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

La durée de prescription de ce médicament est limitée à 12 semaines.

AMM 3400932606641 (1982, RCP rév 08.02.17) 5 mg.
3400932606702 (1982, RCP rév 08.02.17) 10 mg.

Prix : 1,32 € (30 comprimés à 5 mg).
2,05 € (30 comprimés sécables à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

CSP
76-78, avenue du Midi. CS 30077
63808 Cournon d'Auvergne cdx
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15
Info médic et pharmacovigilance : Tél : 01 47 04 80 46

VERRUFILM ®

acide lactique, acide salicylique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour application locale : Flacon de 14 ml.

COMPOSITION	*p 100 g*
Acide lactique	16,7 g
Acide salicylique	16,7 g

Excipients : huile de ricin, collodion.

DC INDICATIONS

Traitement des verrues plantaires, des verrues vulgaires de la main et des verrues mosaïques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Nettoyer et sécher soigneusement l'endroit à traiter.

A l'aide de la spatule, appliquer le liquide sur la verrue sans déborder sur la peau saine.

Il est possible de protéger préalablement la peau saine en appliquant un vernis neutre.

L'application est à renouveler tous les jours, de préférence le soir, pendant 8 semaines environ.

Tous les 2 à 3 jours, frotter doucement la zone traitée avant l'application avec une lime en carton ou une pierre ponce en évitant de faire saigner et de manière à supprimer la partie superficielle et rugueuse de la verrue.

Si un saignement se produit, suspendre le traitement pendant 2 à 3 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'acide salicylique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

En raison du risque de passage systémique, ce produit ne doit pas être appliqué sur de grandes surfaces.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions cutanées (par exemple eczéma).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Lors de l'application, ne pas déborder sur la peau saine.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Parfois, phénomènes d'irritation avec sensation de brûlure nécessitant un arrêt temporaire du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : kératolytiques (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Produit inflammable, bien refermer le flacon après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933927622 (1995, RCP rév 15.11.10).
Non remb Séc soc.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

VERRUPAN®

thuya, acide salicylique, acide lactique

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lotion pour application locale : 2 flacons de 3 g.

COMPOSITION	*p flacon*
Thuya teinture	450 mg
Acide salicylique	90 mg
Acide lactique	90 mg

Excipient : colodion élastique.

DC INDICATIONS

Traitement des verrues vulgaires de la main, des verrues plantaires, des verrues mosaïques.
Coricide.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

2 à 3 applications par jour. Le soir avant la dernière application, frotter doucement la surface de la verrue avec une lime en carton ou une pierre ponce en évitant de faire saigner, de manière à supprimer la partie superficielle rugueuse de la verrue.
Si un saignement se produit, suspendre le traitement pendant 3 jours.
Le traitement peut se poursuivre plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à l'acide salicylique.
- Ne pas appliquer sur les muqueuses.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ne pas appliquer sur les muqueuses.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter de déborder sur la peau saine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité d'irritation cutanée en cas d'application sur la peau saine ou sur les muqueuses.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Kératolytique, verrucide, coricide (D : dermatologie).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce produit est très volatile et inflammable ; il convient de le conserver loin de toute source de chaleur et de flamme.
Bien refermer le flacon après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932950072 (1979).
Non remb Séc soc.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

VERSATIS®

lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Emplâtre médicamenteux à 5 %* (10 cm x 14 cm ; blanc) : Boîte de 30, sous sachets refermables de 5.
* Emplâtre d'hydrogel avec une base adhésive, collé à un support non tissé de téréphtalate de polyéthylène embossé « Lidocaïne 5 % » et recouvert d'un film protecteur de téréphtalate de polyéthylène.

COMPOSITION	*p emplâtre*
Lidocaïne (DCI)	700 mg

(soit 5 % m/m ou 50 mg de lidocaïne par gramme de base adhésive)
Excipients : Couche autoadhésive : glycérol, sorbitol liquide cristallisable, carmellose sodique, propylène glycol (E 1520), urée, kaolin lourd, acide tartrique, gélatine, alcool polyvinylique, glycinate d'aluminium, édétate disodique, parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), acide polyacrylique, polyacrylate de sodium, eau purifiée. *Tissu de support et film de protection :* polyéthylène téréphthalate (PET).
Teneur en propylène glycol : 700 mg/emplâtre.
Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle : 14 mg/emplâtre.
Teneur en parahydroxybenzoate de propyle : 7 mg/emplâtre.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes et sujets âgés :
Appliquer les emplâtres de Versatis 5 % sur la zone douloureuse une fois par jour, pendant une période maximale de 12 heures par 24 heures.
N'utiliser que le nombre d'emplâtres nécessaires à l'efficacité du traitement. Si nécessaire, les emplâtres peuvent être découpés à la taille requise avec des ciseaux avant d'enlever le film protecteur. Au total, utiliser trois emplâtres au maximum en même temps.
L'emplâtre doit être appliqué tel quel, sur une peau sèche et non irritée (après cicatrisation des vésicules de zona).
L'emplâtre ne doit pas être appliqué plus de 12 heures. Il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de l'emplâtre suivant. L'emplâtre peut être appliqué indifféremment pendant la journée ou la nuit.
L'emplâtre doit être appliqué sur la peau immédiatement après l'ouverture du sachet et après avoir enlevé le film protecteur. Les poils de la zone concernée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).
L'efficacité du traitement sera évaluée au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement sera interrompu en cas d'inefficacité au terme de cette période (durant l'application ou durant la période sans emplâtre) car les risques potentiels liés au traitement peuvent l'emporter sur les bénéfices attendus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
L'utilisation de Versatis 5 % au long cours dans les essais cliniques montre que le nombre d'emplâtres utilisés diminue dans le temps. C'est pourquoi le traitement sera réévalué périodiquement pour réduire éventuellement le nombre d'emplâtres nécessaires ou bien pour allonger la période de 12 heures sans emplâtre.
Insuffisance rénale :
Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Versatis 5 % devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance hépatique :
Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Versatis 5 % devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Enfants :
La tolérance et l'efficacité de Versatis 5 % chez les enfants au-dessous de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients.
- Hypersensibilité connue aux autres anesthésiques locaux de type amide, comme par exemple la bupivacaïne, l'étidocaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne.
- Versatis 5 % ne doit pas être appliqué sur une peau inflammatoire ou lésée, telle que des lésions actives de zona, des dermatites ou des plaies.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Versatis 5 % ne doit pas être appliqué sur des muqueuses. Éviter le contact de l'emplâtre avec l'œil.
- L'emplâtre contient du propylène glycol qui peut causer une irritation de la peau. Il contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (parfois retardées).
- Versatis 5 % doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère.
- Un des métabolites de la lidocaïne, la 2,6-xylidine, s'est révélée génotoxique et carcinogène chez le rat (cf Sécurité préclinique). Des métabolites secondaires se sont révélés mutagènes. La signification clinique de ces données est inconnue.
- En conséquence, un traitement au long cours avec Versatis 5 % n'est justifié que dans le cas où un bénéfice thérapeutique est observé pour le patient (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec Versatis 5 %. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée au cours des études cliniques.
Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne observées au cours des études cliniques avec Versatis 5 % étant faibles (cf Pharmacocinétique), une interaction pharmacocinétique cliniquement significative est peu probable.
Bien que l'absorption de la lidocaïne par la peau soit faible, Versatis 5 % doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des anti-arythmiques de la classe I (par exemple tocaïnide, mexilétine) ou d'autres anesthésiques locaux. Le risque d'addition des effets systémiques ne peut être exclu.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La lidocaïne traverse la barrière placentaire. Néanmoins, en clinique, il n'y a pas de donnée pertinente concernant l'utilisation de la lidocaïne chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ne retrouvent pas de tératogénie potentielle en relation avec la lidocaïne (cf Sécurité préclinique).
Chez la femme, le risque potentiel n'est pas connu. Par conséquent, Versatis 5 % ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité.
ALLAITEMENT :
La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Néanmoins, il n'y a aucune étude chez les femmes allaitantes. Compte tenu d'un rapide métabolisme de la lidocaïne essentiellement hépatique, de très faibles taux de lidocaïne sont susceptibles d'être retrouvés dans le lait maternel.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Un effet sur l'aptitude à conduire et/ou utiliser des machines est peu probable du fait d'une absorption systémique minimale (cf Pharmacocinétique).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par ordre de sévérité décroissant.
Des effets indésirables ont été observés chez environ 16 % des patients, essentiellement à type de réactions locales dues à la forme pharmaceutique du médicament. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au niveau du site d'application (brûlures, dermatites, érythèmes, prurit, rash, irritation de la peau et vésicules...).
Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes et traités par Versatis 5 % sont classés par système de classe d'organe et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; inconnu (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Système de classe d'organe Fréquence/Effets indésirables	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Lésions cutanées
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	
Peu fréquent	Blessures
Réactions au niveau du site d'application et troubles de l'état général	
Très fréquent	Réactions au niveau du site d'application

Autres réactions observées chez des patients traités par Versatis 5 % dans des conditions normales d'utilisation :

Système de classe d'organe Fréquence/Effets indésirables	
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	
Très rare	Blessures
Troubles du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Tous les effets indésirables étaient essentiellement d'intensité légère à modérée, et moins de 5 % d'entre eux ont entraîné l'arrêt du traitement.
La survenue d'effets indésirables systémiques est peu probable compte tenu des faibles concentrations circulantes de lidocaïne (cf Pharmacocinétique). Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux observés avec les autres agents anesthésiques locaux de type amide (cf Surdosage).
En raison de la présence de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) ou de parahydroxybenzoate de propyle (E216), il y a un risque d'eczéma de contact : exceptionnellement, des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes peuvent survenir.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage au cours de l'utilisation de Versatis 5 % est peu probable mais il ne peut être exclu en cas de mésusage, comme par exemple en cas d'application simultanée d'un nombre élevé d'emplâtres, pendant une période prolongée d'application, ou lors d'une application sur une peau lésée. Un tel emploi inadapté pourrait entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées que celles normalement observées. Les signes attendus d'intoxication systémique seront semblables à ceux observés après une administration de lidocaïne en tant qu'agent anesthésique local et comprennent les manifestations suivantes : vertige, vomissement, somnolence, convulsions, mydriase, bradycardie, arythmie et choc.
Des interactions médicamenteuses connues lors de l'utilisation de lidocaïne par voie systémique avec un bêtabloquant ou des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, dérivés imidazolés, macrolides) ou des agents antiarythmiques pourraient être observées en cas de surdosage.
En cas de surdosage, les emplâtres devront être retirés et des mesures cliniquement adaptées devront être prises. Il n'y a pas d'antidote connu à la lidocaïne.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local, amides (code ATC : N01BB02).
Mécanisme d'action :
Versatis 5 % présente un double mode d'action : une action pharmacologique lors de la diffusion de la lidocaïne et une protection mécanique de l'emplâtre qui protège la zone hypersensible.
La lidocaïne contenue dans l'emplâtre diffuse de façon continue dans la peau, produisant un effet antalgique local.
Le mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur.
Données cliniques :
La prise en charge de la douleur post-zostérienne (DPZ) est difficile. Versatis 5 % a prouvé son efficacité dans le traitement symptomatique de l'allodynie liée aux douleurs neuropathiques post-zostériennes (cf Posologie/Mode d'administration).
L'efficacité de Versatis 5 % a été démontrée au cours d'études dans la douleur neuropathique post-zostérienne.
Deux principales études contrôlées ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de Versatis 5 %.
Dans la première étude, les patients ont été sélectionnés parmi une population considérée comme répondeuse au produit. Il s'agissait d'un essai croisé randomisé au cours duquel les patients ont été traités avec Versatis 5 %, suivi de 14 jours de placebo ou inversement. Le critère principal était le délai de sortie de l'essai pour aggravation de la douleur. Les patients sortaient de l'essai si le score de soulagement de la douleur diminuait d'au moins 2 points sur une échelle d'évaluation en 6 points. 32 patients ont participé, dont 30 ont terminé l'étude. Le délai de sortie moyen pour le groupe placebo est de 4 jours et de 14 jours pour le groupe recevant Versatis 5 % (p < 0,001). Aucun des patients recevant Versatis 5 % n'est sorti prématurément de l'étude au cours des 2 semaines de traitement.
Dans la deuxième étude, 265 patients souffrant de douleurs post-zostériennes ont été sélectionnés et ont reçu Versatis 5 % pendant 8 semaines. Au cours de cet essai en ouvert, non contrôlé, environ 50 % de patients ont présenté un soulagement de leur douleur d'au moins 4 points sur une échelle de 6 points (allant de aggravation à soulagement complet).
A l'issue de cette période, 71 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo, soit Versatis 5 % pendant 2 à 14 jours. Le critère principal était défini comme une absence d'efficacité au cours de 2 jours consécutifs lorsque le soulagement était de 2 points inférieurs à celui d'une réponse normale obtenue sur une échelle de 6 points (échelle allant de aggravation à soulagement complet) et entraînant une interruption de traitement. 9 patients sur 36 (groupe « traitement actif ») et 16 patients sur 35 (groupe « placebo ») sont sortis prématurément de l'essai pour absence de bénéfice lié au traitement.
Des analyses a posteriori de cette étude ont montré que la réponse initiale est indépendante de la durée des douleurs neuropathiques post-zostériennes préexistantes. Cependant, dans la deuxième phase de l'étude après randomisation du traitement actif versus placebo, les patients qui souffraient de douleurs neuropathiques post-zostériennes depuis plus de 12 mois maintenaient un bénéfice avec le traitement actif alors que ceux qui étaient sous placebo sortaient plus rapidement de l'étude par manque d'efficacité.
Dans une étude contrôlée, en ouvert portant sur 98 patients atteints de douleurs post-zostériennes, les résultats obtenus avec Versatis 5 % montrent une efficacité comparable à celle de la prégabaline avec un profil de tolérance favorable.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Aux doses maximales recommandées (3 emplâtres appliqués simultanément pendant 12 heures), 3 % ± 2 de la dose totale de lidocaïne sont retrouvés au niveau plasmatique après des administrations unique ou réitérée.
Une analyse en cinétique de population des études cliniques d'efficacité chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes ont révélé une concentration maximale moyenne de lidocaïne de 45 ng/ml après application simultanée de 3 emplâtres, 12 heures par jour, jusqu'à un an. Cette concentration est similaire à celle observée dans des études pharmacocinétiques chez des patients souffrant de douleurs post-zostériennes (52 ng/ml) et chez des volontaires sains (85 ng/ml et 125 ng/ml).
Aucune tendance à l'accumulation n'est observée pour la lidocaïne et ses métabolites MEGX, GX et 2,6-xylidine, l'état d'équilibre pour ces concentrations étant atteint dans les 4 premiers jours.
En augmentant le nombre d'emplâtres de 1 à 3 appliqués simultanément, le passage systémique augmente proportionnellement moins que le nombre d'emplâtres utilisés.

Distribution :
Après administration intraveineuse de lidocaïne à des volontaires sains, le volume de distribution observé est de 1,3 l/kg ± 0,4 (n = 15). Le volume de distribution de la lidocaïne n'est pas lié à l'âge. Le volume de distribution est diminué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive et augmenté chez les patients présentant une affection hépatique.
Lors de l'application de Versatis 5 %, approximativement 70 % de lidocaïne sont liés aux protéines plasmatiques. La lidocaïne passe les barrières placentaires et hémato-encéphalique probablement par diffusion passive.
Métabolisme :
La lidocaïne est transformée rapidement par le foie en un certain nombre de métabolites. La lidocaïne est métabolisée par N-déalkylation en monoethylglycinexylidide (MEGX) et en glycinexylidide (GX), moins actifs que la lidocaïne et présentes à de faibles concentrations. Celles-ci sont hydrolysées en 2,6-xylidine, elle même transformée en 4-hydroxy-2,6-xylidine conjuguée.
La 2,6-xylidine a une activité pharmacologique mal connue mais présente un potentiel carcinogène chez le rat (cf Sécurité préclinique).
Une analyse pharmacocinétique de population a montré une concentration maximale moyenne en 2,6-xylidine de 9 ng/ml après applications quotidiennes répétées de l'emplâtre jusqu'à un an. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique de phase I. Aucune donnée n'est disponible concernant le métabolisme de la lidocaïne dans la peau.
Élimination :
La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par les reins. Plus de 85 % de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine sous forme de métabolites ou inchangée. Moins de 10 % de la dose de lidocaïne excrétée sont inchangés.
Le principal métabolite excrété dans l'urine est un conjugué de 4-hydroxy-2,6-xylidine, représentant 70 à 80 % de la dose totale excrétée dans l'urine.
Chez l'homme, la 2,6-xylidine est excrétée dans l'urine à une concentration inférieure à 1 % de la dose appliquée. La demi-vie d'élimination de la lidocaïne après application de l'emplâtre chez des volontaires sains est de 7,6 heures.
L'élimination de la lidocaïne et de ses métabolites peut être retardée en cas d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets ont été observés chez l'animal lors d'études de toxicité générale à des doses nettement supérieures à celles utilisées chez l'homme et sont peu pertinents par rapport à l'utilisation en clinique.
Le chlorhydrate de lidocaïne n'a montré aucune génotoxicité *in vitro* ou *in vivo*. Son produit d'hydrolyse et son métabolite, la 2,6-xylidine, ont montré une activité génotoxique dans plusieurs études, en particulier après activation métabolique.
La carcinogénicité n'a pas été étudiée avec la lidocaïne. De telles études réalisées avec le métabolite 2,6-xylidine mélangé dans la nourriture de rats mâles et femelles ont montré une cytotoxicité et une hyperplasie de l'épithélium olfactif nasal, et une apparition de carcinomes et d'adénomes de la cavité nasale. Des modifications tumorales ont également été retrouvées dans le foie et dans les tissus sous-cutanés. Le risque chez l'homme étant inconnu, un traitement à long terme à fortes doses de lidocaïne devra être évité.
La lidocaïne n'a aucun effet sur la reproduction, la fertilité, le développement embryofœtal ou la tératogénicité chez le rat femelle à des concentrations plasmatiques jusqu'à plus de 50 fois supérieures à celles observées chez l'homme.
Les études chez l'animal sont incomplètes en ce qui concerne la fertilité chez le mâle, la parturition ou le développement postnatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Bien refermer le sachet après ouverture.
Après première ouverture : Les emplâtres doivent être utilisés dans les 14 jours. Conserver le sachet soigneusement fermé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après son utilisation, l'emplâtre contient encore de la substance active. L'emplâtre usagé doit être plié en deux par la moitié, côté adhésif vers l'intérieur afin que la couche autoadhésive ne soit pas à l'extérieur, puis jeté.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400938285673 (2007, RCP rév 07.07.15).
Prix : 85,53 € (30 emplâtres).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

VERSED voie parentérale
midazolam

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Anesthésie, Réanimation / Anesthésie générale

VESANOÏD®
trétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 10 mg (ovale, bicolore jaune orangé et brun rouge) : Flacon de 100.

COMPOSITION *p capsule*

Trétinoïne
(acide tout-trans rétinoïque, ATRA) .... 10 mg
Excipients : cire d'abeille jaune, huile de soja hydrogénée, huile de soja partiellement hydrogénée, huile de soja. *Enveloppe :* gélatine, glycérol (E422), Karion 83 (sorbitol, mannitol, amidon de maïs), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).
Excipients à effet notoire : huile de soja (107,92 mg/caps) ; sorbitol (entre 1,93 mg et 2,94 mg/caps [enveloppe]).

DC INDICATIONS

Vesanoïd (trétinoïne) est indiqué, en association avec le trioxyde d'arsenic ou la chimiothérapie, pour le traitement des patients ayant une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) nouvellement diagnostiquée, ou chez des patients ayant une LAP en rechute ou réfractaire à la chimiothérapie (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Protocoles thérapeutiques :
Il est connu que la trétinoïne associée à une chimiothérapie ou au trioxyde d'arsenic est efficace et qu'elle induit des taux très élevés de rémission hématologique chez les patients présentant une LAP confirmée par analyse génétique, c'est-à-dire chez les patients dont les blastes expriment la translocation t(15 ; 17) détectée par méthode de caryotypage ou par analyse FISH ou par analyse de la fusion PML/RARα détectée par PCR. Par conséquent, la confirmation génétique du diagnostic est obligatoire. Le traitement associé avec du trioxyde d'arsenic s'est montré être une option de traitement efficace chez les patients ayant été récemment diagnostiqués avec un risque de LAP faible à modéré. Cependant, la LAP étant caractérisée par un risque élevé de décès prématuré dû à un syndrome hémorragique, les recommandations actuelles imposent qu'un traitement précoce par la trétinoïne soit débuté le plus tôt possible après seulement une suspicion sur la base de l'aspect morphologique.
Pour le choix de la stratégie thérapeutique, le risque de rechute - indiqué par le taux de leucocytes (GB) et le taux de plaquettes (score de Sanz) avant le traitement et classé comme risque élevé (GB > 10 x 10^9/L), risque intermédiaire (GB ⩽ 10 x 10^9/L, plaquettes ⩽ 40 x 10^9/L) et risque faible (GB ⩽ 10 x 10^9/L, plaquettes > 40 x 10^9/L) - doit être pris en considération.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Pour toutes les phases de traitement, la dose journalière totale recommandée est de 45 mg/m² de surface corporelle, répartie en 2 prises égales par voie orale chez les patients adultes et âgés présentant une LAP, soit 8 capsules par jour environ chez l'adulte (une capsule contient 10 mg de trétinoïne).
Population pédiatrique :
On dispose de peu de données relatives à l'innocuité et à l'efficacité de la trétinoïne chez l'enfant.
Le schéma thérapeutique applicable à l'enfant est identique à celui de l'adulte. La dose pédiatrique optimale de la trétinoïne n'a pas encore été établie. En vue de limiter la toxicité liée à la trétinoïne, la dose journalière peut être réduite à 25 mg/m² chez l'enfant. Une réduction de la dose doit en particulier être envisagée si l'enfant présente des symptômes de toxicité, tels que des céphalées réfractaires.
Patients à haut risque :
Pour les patients présentant un risque élevé de rechute de la maladie selon le score de Sanz (cf Indications), une option thérapeutique est l'association triple de la trétinoïne, du trioxyde d'arsenic et de la chimiothérapie (anthracyclines) pour l'induction, suivie d'une consolidation avec la trétinoïne et le trioxyde d'arsenic.
Patients atteints d'hyperleucocytose :
Les patients atteints d'hyperleucocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) peuvent recevoir une chimiothérapie supplémentaire dès le début du traitement d'induction.
Chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal :
En raison de données limitées chez l'insuffisant hépatique et/ou l'insuffisant rénal, la posologie doit, par mesure de prudence, être réduite à 25 mg/m².
Retard de dose, modification et réinitiation :
Dans les cas de syndrome de différenciation sévère (DS, cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une interruption temporaire du traitement par la trétinoïne doit être envisagée. Il peut être nécessaire de suspendre le traitement par la trétinoïne pendant la période symptomatique aiguë initiale, mais celui-ci peut être repris lorsque les symptômes disparaissent.
Si une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale survient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une réduction de la dose de la trétinoïne est recommandée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les capsules doivent être avalées en entier avec de l'eau. Les capsules ne doivent pas être mâchées. Il est recommandé de prendre les capsules au cours d'un repas ou peu de temps après.
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission complète ou pendant 90 jours maximum.
A la fin de l'induction, le traitement de consolidation doit être instauré avec l'association de trétinoïne et de trioxyde d'arsenic ou avec un protocole de chimiothérapie à base d'anthracycline et de trétinoïne. Comme pour le traitement d'induction, la même dose de trétinoïne de 45 mg/m² de surface corporelle fractionnée en deux doses égales est recommandée pour le traitement par voie orale pendant la consolidation. Plusieurs cycles de traitement de consolidation par la trétinoïne doivent être administrés. Les recommandations actuelles préconisent des fenêtres thérapeutiques sans administration de la trétinoïne après la rémission et pendant les cycles de consolidation.
En cas de traitement d'entretien, la trétinoïne doit être administrée à la même dose que pour le traitement d'induction ou de consolidation. Comme pour la consolidation, en cas de traitement d'entretien par la trétinoïne, le protocole thérapeutique doit inclure des fenêtres thérapeutiques sans médicament (« traitement pulsé »). Étant donné que la pratique clinique peut varier dans l'UE ou au sein des centres nationaux, les lignes directrices/protocoles nationaux/locaux doivent être pris en compte.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la trétinoïne, aux rétinoïdes, au soja, aux cacahuètes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- La trétinoïne est tératogène. Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes allaitant (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En association avec la vitamine A, les tétracyclines, les rétinoïdes (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La trétinoïne ne doit être administrée à des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire que sous la surveillance étroite d'un médecin expérimenté en matière de traitement des maladies hématologiques/oncologiques.
Une thérapeutique de soutien adaptée aux patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire - prévention des hémorragies et lutte rapide contre l'infection, par exemple - doit être maintenue au cours du traitement par la trétinoïne. Le bilan hématologique, les paramètres de la coagulation, les résultats des tests de la fonction hépatique ainsi que le taux de triglycérides et le taux de cholestérol doivent être fréquemment contrôlés.
Le traitement symptomatique pour lutter contre la coagulopathie associée à la LAP inclue l'administration de transfusions de plaquettes pour maintenir un taux de plaquettes > 30 - 50 x 10^9/L et l'administration de plasma frais congelé ou de fibrinogène pour maintenir un taux de fibrinogène > 100 - 150 mg/dL. Ces valeurs doivent être contrôlées chaque jour et le traitement symptomatique doit être poursuivi pendant toute la phase d'induction jusqu'à la disparition des signes cliniques et biologiques de coagulopathie.
Syndrome de différenciation/syndrome de l'acide rétinoïque :
Au cours des essais cliniques, une hyperleucocytose a été fréquemment observée, parfois associée au « syndrome de l'acide rétinoïque » (SAR). Ce syndrome a été rapporté chez de nombreux patients souffrant de leucémie aiguë promyélocytaire traités par la trétinoïne (environ 26 % dans certains essais cliniques) ou en association avec le trioxyde d'arsenic et peut être fatal. Le SAR est plus connu maintenant sous le nom de syndrome de différenciation (SD).
Le SD se caractérise par une fièvre, une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires, une hypotension, des épanchements pleuraux et péricardiques, des œdèmes périphériques, une prise de poids, et peut évoluer vers une insuffisance respiratoire, hépatique, rénale et multi-viscérale. Le SD avéré est une affection engageant le pronostic vital. L'identification et le traitement précoces du SD sont donc d'une importance primordiale. Le syndrome de l'acide rétinoïque est fréquemment associé à une hyperleucocytose (voir « Hyperleucocytose »).
Une valeur élevée de l'indice de masse corporelle (IMC) a été identifiée comme facteur prédictif du SD. Ainsi, les patients dont l'IMC est élevé doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, notamment par le suivi de leurs fonctions respiratoires, la diurèse et le taux de créatinine.
Un traitement par la dexaméthasone (10 mg par voie intraveineuse toutes les 12 h pendant au moins 3 jours ou jusqu'à disparition des symptômes) doit être initié immédiatement chez les patients présentant les signes cliniques précoces de ce syndrome.
En cas de SD sévère, une interruption temporaire du traitement par la trétinoïne doit être envisagée.
Hyperleucocytose :
Les patients présentant une hyperleucocytose doivent être traités par une chimiothérapie à base d'anthracycline à pleine dose. Il est recommandé de traiter immédiatement les patients dont le taux de leucocytes est ⩾ 5 x 10^9/L lors du diagnostic ou à tout moment au cours du traitement.
Si la trétinoïne est associée au trioxyde d'arsenic, l'utilisation d'hydroxyurée doit être envisagée pour traiter la leucocytose afin de maintenir un taux de leucocytes < 10 000/µL.
Pseudotumeur cérébrale :
La trétinoïne peut provoquer une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale. La pseudotumeur cérébrale est une hypertension intracrânienne bénigne associée à un œdème cérébral mais en l'absence de tumeur, caractérisée sur le plan clinique par des céphalées, un œdème papillaire, une diplopie et une altération possible de l'état de conscience.
L'administration concomitante d'autres agents connus pour provoquer une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale peut augmenter le risque de cette affection (cf Interactions).
En cas de survenue d'une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale, une réduction de la dose de trétinoïne est recommandée en plus de l'administration de diurétiques (acétazolamide), de corticoïdes et/ou d'antalgiques.
Population pédiatrique :
La pseudotumeur cérébrale (cf Effets indésirables) a une incidence plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes. Les données des essais cliniques ont montré une diminution de l'incidence des pseudotumeurs cérébrales lors de l'utilisation d'une dose inférieure de trétinoïne, sans compromettre les résultats. Par conséquent, une réduction de la dose à 25 mg/m² doit être envisagée chez les enfants présentant des symptômes de toxicité, tels que des céphalées réfractaires (cf Posologie/Mode d'administration).
Allongement de l'intervalle QTc :
Lors de l'association de la trétinoïne et du trioxyde d'arsenic, un allongement de l'intervalle QTc a été observé. Il peut entraîner des arythmies sous forme de torsades de pointes engageant le pronostic vital.
La prise en charge de l'allongement de l'intervalle QTc par une surveillance de l'ECG avant et pendant le traitement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque, est recommandée.
Hépatotoxicité :
L'hépatotoxicité est accrue en cas d'association de trétinoïne et de trioxyde d'arsenic. La toxicité hépatique est principalement observée au cours de la première phase du traitement (induction) et se caractérise essentiellement par une augmentation des transaminases. Les lésions hépatiques observées sont réversibles à l'arrêt du traitement par le trioxyde d'arsenic et/ou la trétinoïne.
Autres :
Des cas de syndrome de Sweet ou dermatose neutrophile aiguë fébrile ont particulièrement bien répondu à la corticothérapie.
Il existe un risque de thrombose (veineuse et artérielle) pouvant affecter n'importe quel organe au cours du premier mois de traitement (cf Effets indésirables). Ainsi, une attention particulière doit être portée aux patients traités par Vesanoïd en association avec des médicaments anti-fibrinolytiques, tels que l'acide tranéxamique, l'acide aminocaproïque ou l'aprotinine (cf Interactions).
Une hypercalcémie pouvant survenir lors du traitement, la calcémie doit être surveillée.
Conseils destinés aux femmes en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement) :
La trétinoïne est un rétinoïde. Des effets tératogènes ont été observés chez l'Homme avec les médicaments de cette classe. Par conséquent, un traitement par la trétinoïne ne doit être instauré chez une patiente en âge de procréer que si cette dernière a été informée du risque encouru en cas de grossesse pendant un traitement par la trétinoïne. La patiente doit utiliser une méthode de contraception fiable et des tests de grossesse doivent être pratiqués avant le traitement et répétés mensuellement pendant le traitement.
Les progestatifs microdosés (mini-pilules) peuvent être une méthode de contraception inadaptée lors du traitement par la trétinoïne (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Sorbitol :
Vesanoïd contient du sorbitol ; de ce fait, les patients présentant une intolérance au fructose, trouble héréditaire rare, ne doivent pas prendre Vesanoïd.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées (voir également rubrique Contre-indications) :
Autres rétinoïdes : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
Vitamine A : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A pour des doses quotidiennes supérieures à 10 000 UI.
Tétracyclines : risque d'hypertension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale).
Autres interactions :
L'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité de la trétinoïne n'a pas été caractérisé. Sachant cependant que la biodisponibilité des produits de la classe des rétinoïdes est augmentée par la prise d'aliments, il est recommandé d'administrer la trétinoïne au cours d'un repas ou juste après.
Étant donné que la trétinoïne est métabolisée, au niveau hépatique, par le système enzymatique du cytochrome P450, il peut se produire des modifications des paramètres pharmacocinétiques chez les patients recevant simultanément des médicaments inducteurs ou inhi-

biteurs de ce système. Les médicaments généralement inducteurs du système enzymatique du cytochrome P450 comprennent la rifampicine, les glucocorticoïdes, le phénobarbital et le pentobarbital. Les médicaments généralement inhibiteurs du système enzymatique du cytochrome P450 comprennent le kétoconazole, la cimétidine, l'érythromycine, le vérapamil, le diltiazem et la ciclosporine. Aucune donnée n'indique que l'utilisation concomitante de ces substances augmente ou diminue soit l'efficacité, soit la toxicité de la trétinoïne.

Des cas de complications thrombotiques fatales ont été rarement rapportés chez les patients traités par l'association de trétinoïne et de médicaments anti-fibrinolytiques tels que l'acide tranéxamique, l'acide aminocaproïque ou l'aprotinine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De ce fait, une attention particulière doit être exercée lorsque la trétinoïne est associée à ces médicaments.

Il n'existe aucune donnée sur une éventuelle interaction pharmacocinétique entre la trétinoïne et la daunorubicine, l'idarubicine ou la cytarabine (Ara-C).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Toutes les mesures énumérées ci-dessous doivent être envisagées face à la sévérité de la maladie et à l'urgence du traitement.

GROSSESSE :

La trétinoïne est tératogène (cf Contre-indications, Sécurité préclinique). La trétinoïne est un rétinoïde et des effets tératogènes ont été observés chez l'Homme avec les médicaments de cette classe.

Chez l'Homme, les données sur l'utilisation de la trétinoïne chez la femme enceinte sont limitées mais il existe un risque élevé de malformations sévères du fœtus, en particulier lorsque la trétinoïne est administrée au cours du premier trimestre de la grossesse.

Vesanoïd ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, à moins que la situation clinique de la femme (sévérité de l'état de la patiente, urgence de l'instauration du traitement) ne justifie un traitement par la trétinoïne.

Si Vesanoïd est administré en début de grossesse, la patiente doit être avertie du risque d'effets tératogènes de Vesanoïd et du risque de malformations fœtales sévères.

ALLAITEMENT :

L'allaitement doit être interrompu si un traitement par la trétinoïne est initié (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :

Un traitement par trétinoïne chez la femme en âge de procréer ne peut être envisagé que si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- La patiente est informée par le prescripteur des risques encourus en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement ou au cours du mois suivant son arrêt.
- Elle accepte de se soumettre aux mesures contraceptives obligatoires. Il est absolument indispensable que chaque femme en âge de procréer qui doit suivre un traitement par la trétinoïne utilise une méthode contraceptive efficace, sans interruption tout au long du traitement par la trétinoïne et pendant un mois après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Répéter mensuellement les tests de grossesse au cours du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vesanoïd a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines, en particulier si les patients sont sujets à des vertiges ou à des céphalées sévères.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Chez les sujets traités par la trétinoïne aux doses journalières recommandées, les effets indésirables les plus fréquents correspondent aux signes et aux symptômes observés en cas d'hypervitaminose A (comme pour d'autres rétinoïdes).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés dans des études cliniques pivots et après la commercialisation.

Les effets indésirables sont présentés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon la fréquence (très fréquent (⩾ 1/10)). Les effets indésirables rapportés après la commercialisation sont également inclus dans le tableau sous la catégorie de fréquence « indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Fasciite nécrosante
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombocytose, leucocytose, basophilie (avec ou sans hyperhistaminémie symptomatique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquence indéterminée	Hypercalcémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	État confusionnel, anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, augmentation de la pression intracrânienne, pseudotumeur cérébrale, vertiges, paresthésies
Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral
Affections oculaires	
Très fréquent	Troubles de la vision, troubles conjonctivaux
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Très fréquent	Altération de l'audition
Affections cardiaques	
Très fréquent	Arythmie
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices
Fréquence indéterminée	Thrombose artérielle, thrombose veineuse impliquant différents sites (par exemple accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, infarctus rénal), vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Insuffisance respiratoire, sécheresse nasale, asthme
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale, nausées, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, constipation, pancréatite, chéilite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Érythème, rash, prurit, alopécie, hyperhidrose
Fréquence indéterminée	Érythème noueux, dermatose neutrophilique fébrile aiguë (syndrome de Sweet)
Affections musculo- squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs osseuses
Fréquence indéterminée	Myosites
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Infarctus rénal
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Ulcération génitale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleurs thoraciques, frissons, malaise
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la créatininémie, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des transaminases
Fréquence indéterminée	Augmentation du taux d'histamine

L'interruption ou la poursuite du traitement sera envisagée après que l'on aura évalué le bénéfice de la thérapeutique par rapport à la gravité des effets indésirables.

Description d'effets indésirables particuliers :

Le syndrome de différenciation (anciennement appelé syndrome de l'acide rétinoïque) peut être fatal et se caractérise par une fièvre, une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires, des épanchements pleuraux et péricardiques, une hypotension, des œdèmes, une prise de poids, une insuffisance rénale, hépatique et multi-viscérale. Ce syndrome est fréquemment associé à une hyperleucocytose. Pour la prévention et le traitement du syndrome de l'acide rétinoïque, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

La leucocytose/hyperleucocytose sont des effets indésirables fréquents associés au traitement de LAP par la trétinoïne et peuvent être accompagnés d'un syndrome de différenciation. Cependant, la plupart des cas de leucocytose/hyperleucocytose ne sont pas associés à un syndrome de différenciation.

Lors de l'association de la trétinoïne et du trioxyde d'arsenic dans les essais cliniques, des fréquences accrues d'hyperleucocytose, d'allongement de l'intervalle QTc et des effets hépatotoxiques ont été observées par rapport à l'association trétinoïne et chimiothérapie.

La toxicité hépatique est principalement observée au cours de la première phase du traitement (induction) et se caractérise essentiellement par une augmentation des transaminases. Pour les caractéristiques, la prévention et le traitement de l'hyperleucocytose, de l'allongement de l'intervalle QTc et des effets hépatotoxiques, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tératogénicité : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Population pédiatrique :

Les données sur la sécurité de la trétinoïne chez l'enfant sont limitées. Quelques cas de toxicité accrue chez l'enfant traité par la trétinoïne, en particulier le syndrome de pseudotumeur cérébrale, ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration de doses excessives de trétinoïne, des signes réversibles d'hypervitaminose A (céphalées, nausées, vomissements, symptômes cutanéo-muqueux) peuvent apparaître.

La dose recommandée dans la leucémie aiguë promyélocytaire correspond à un quart de la dose maximale tolérée chez les patients présentant une tumeur solide (dose maximale : 195 mg/m^2/jour) et, chez l'enfant, elle est inférieure à la dose maximale tolérée (60 mg/m^2/jour). Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage, une surveillance dans un service spécialisé en hématologie est recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antinéoplasiques (code ATC : L01XX14).

La trétinoïne est un métabolite naturel du rétinol qui fait partie de la classe des rétinoïdes, comprenant des analogues naturels et de synthèse.

Mécanisme d'action :

Selon la classification FAB (franco-américano-britannique) des hémopathies, la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est classée comme formes M3 et M3v de la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Le mécanisme d'action de la trétinoïne dans la LAP n'a pas encore été totalement établi. Il pourrait faire intervenir une liaison spécifique de la trétinoïne à un récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (RAR), étant donné que le récepteur nucléaire alpha de l'acide rétinoïque (RARα) est remanié par fusion avec une protéine appelée PML chez les patients atteints de LAP. A des doses pharmacologiques, la trétinoïne induit une dégradation protéolytique de la protéine chimérique PML/RARα, caractéristique de la LAP. Les analyses transcriptomiques suggèrent que la trétinoïne pourrait soustraire PML/RARα des promoteurs et restaurer ainsi la fonction du RARα de type sauvage et lever le blocage de la différenciation.

Effets pharmacodynamiques :

Des études *in vitro* ont montré que la trétinoïne induit la différenciation des cellules et inhibe leur prolifération au sein de lignées hématopoïétiques transformées, y compris de lignées humaines de leucémie myéloïde.

Efficacité et sécurité clinique :

Chez les patients souffrant de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), l'association de trétinoïne à une chimiothérapie cytotoxique ou au trioxyde d'arsenic inhibe la prolifération et induit la différenciation des blastes promyélocytaires. Cette approche thérapeutique permet d'obtenir des taux élevés de rémission complète ainsi que de faibles taux de rechute.

Trétinoïne associée à une chimiothérapie cytotoxique :

L'association de la trétinoïne à une chimiothérapie par anthracyclines a fait l'objet de plusieurs études cliniques menées chez des patients pédiatriques, adultes et âgés atteints de LAP. Le protocole AIDA2000 constitue l'un des schémas thérapeutiques établis et acceptés à l'échelle internationale. Dans ce schéma, les patients nouvellement diagnostiqués ont reçu un traitement d'induction par 45 mg/m^2/jour de trétinoïne jusqu'à la rémission complète, pendant une durée maximale de 45 jours. Cette première phase était suivie de 3 cycles de traitement de consolidation avec un traitement de 15 jours, en administrant la même dose à chaque cycle. Au cours du traitement d'entretien, la trétinoïne a été administrée tous les 3 mois pendant 15 jours sur une durée de 2 ans. Les patients ont reçu différents schémas de chimiothérapie selon leur risque de rechute. Cette approche thérapeutique a permis d'obtenir un taux de survie globale à 6 ans de 87,4 % et un taux de survie sans maladie à 6 ans de 85,6 %. Ces données sont conformes à celles d'autres grandes études cliniques (LPA99 et LPA2005, APL2000, AMLCG2009) ayant rapporté des taux de rémission complète ⩾ 90 %, de survie globale de 82 % à 94 % et de survie sans maladie (SSM) de 82 % à 90 %.

Association de trétinoïne et de trioxyde d'arsenic :

L'association de la trétinoïne au trioxyde d'arsenic a été étudiée au cours de l'essai clinique APL0406. Dans cette étude de non-infériorité de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert, 276 patients nouvellement diagnostiqués (des adultes âgés de 18 à 71 ans) avec une LAP à risque non élevé ont été randomisés pour recevoir un traitement par trétinoïne/trioxyde d'arsenic (ATO) ou trétinoïne/chimiothérapie. Une rémission complète a été obtenue pour 100 % des patients du bras trétinoïne/trioxyde d'arsenic et 97 % de ceux du bras trétinoïne/chimiothérapie. Après un suivi médian de 40,6 mois, les taux de survie sans événement, d'incidence cumulée de rechute et de survie globale à 50 mois des patients des bras trétinoïne/trioxyde d'arsenic et trétinoïne/chimiothérapie étaient respectivement de 97,3 % vs 80 %, 1,9 % vs 13,9 % et 99,2 % vs 92,6 %, (P < 0,001, P = 0,0013 et P = 0,0073, respectivement). Concernant le profil de tolérance du schéma thérapeutique, les principaux effets indésirables décrits chez les patients sous trétinoïne/trioxyde d'arsenic ont été une augmentation fréquente des enzymes hépatiques, un allongement de l'intervalle QTc et une hyperleucocytose. Pour la plupart des patients, cette toxicité s'est avérée réversible et a pu être gérée par l'interruption temporaire du traitement et des ajustements posologiques conformément aux recommandations du protocole, telles que l'ajout d'hydroxyurée.

Population pédiatrique :

Chez l'enfant, l'association de trétinoïne à une chimiothérapie permet d'obtenir des résultats comparables à ceux de l'adulte. Par exemple, dans l'étude APL93 portant sur 576 patients dont 31 enfants nouvellement diagnostiqués (5 %), la comparaison des données n'a pas montré de différence entre les adultes et les enfants en termes de taux de rémission complète, de taux de rechute à 5 ans, de survie sans événement et de survie globale. Cependant, la survie des enfants était significativement meilleure après ajustement sur le taux de leucocytes et l'incidence du variant M3 microgranulaire de la LAP.

En termes de toxicité, une fréquence plus élevée de pseudotumeur cérébrale a été observée chez l'enfant et l'adolescent par rapport à l'adulte. L'incidence diminue lorsque la dose de trétinoïne est réduite.

Il n'existe que peu de données sur l'utilisation de la trétinoïne en association au trioxyde d'arsenic dans la population pédiatrique.

Sujets âgés :

La LAP est moins fréquemment diagnostiqué chez les sujets âgés (patients âgés de plus de 60 ans). Chez les patients âgés, la réponse au traitement semble au moins équivalente à celle des patients plus jeunes, mais les taux de réponse et de survie sont inférieurs dans cette tranche d'âge en raison d'une incidence plus élevée de décès prématurés et de décès en rémission lorsque les patients reçoivent un traitement conventionnel associant trétinoïne et chimiothérapie. Le taux plus élevé de décès prématurés dans cette cohorte est dû à une plus grande fréquence des comorbidités par rapport aux patients plus jeunes.

Les données sur l'utilisation de la trétinoïne en association au trioxyde d'arsenic sont limitées dans la population âgée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La trétinoïne est un métabolite endogène de la vitamine A, normalement présent dans le plasma.

Absorption :

Lors de l'administration orale, la trétinoïne est absorbée par voie digestive et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 heures chez le volontaire sain.

Les taux plasmatiques de trétinoïne présentent une grande variabilité d'un patient à un autre et chez un même patient.

Distribution :

La trétinoïne est très fortement liée aux protéines plasmatiques. Après avoir atteint un pic, les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'élimination moyenne de 0,7 heure. Après administration d'une dose unique de 40 mg, les concentrations plasmatiques retournent aux taux endogènes en 7 à 12 heures. On n'observe pas d'accumulation tissulaire après administration de doses multiples.

Biotransformation :

En cas d'administration réitérée, il peut y avoir une diminution marquée de la concentration plasmatique. Il se peut que cette baisse soit due à une induction enzymatique du cytochrome P450 qui augmente la clairance et diminue la biodisponibilité après la prise de doses orales.

Élimination :

L'excrétion rénale des métabolites formés par oxydation et glucuroconjugaison est une voie majeure d'élimination (60 %), tandis que 30 % sont excrétés dans les fécès. La trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) est isomérisée en acide 13-cis rétinoïque et oxydée en métabolites 4-oxo. Ces métabolites ont des demi-vies plus longues que la trétinoïne et peuvent présenter une certaine accumulation.

Insuffisance rénale et hépatique :

La nécessité d'adapter la posologie chez les patients souffrant d'altération de la fonction rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. Par mesure de prudence, la posologie devra être réduite à 25 mg/m^2 par jour (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration orale de trétinoïne à des animaux a montré que le composé possédait une très faible toxicité aiguë dans toutes les espèces étudiées.

Lors des tests d'expérimentation animale, il a été observé chez toutes les espèces étudiées que la toxicité aiguë de la trétinoïne administrée par voie orale est faible. Après une période d'administration prolongée chez le rat, on a observé une dissolution de la trame osseuse corrélée à la dose et à la durée du traitement, une diminution de la numération érythrocytaire ainsi que des effets toxiques rénaux et testiculaires.

Chez le chien, les troubles observés ont essentiellement concerné la spermatogenèse et une hyperplasie de la moelle osseuse.

Les principaux métabolites de la trétinoïne (4-oxo-trétinoïne, isotrétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) sont moins actifs que la trétinoïne dans l'induction de la différenciation des cellules leucémiques humaines (HL-60).
Les études de toxicité subchronique et chronique chez le rat ont montré que la dose orale sans effet toxique était égale ou inférieure à 1 mg/kg/jour ; chez le chien, l'administration de 30 mg/kg/jour s'est accompagnée d'effets toxiques, notamment de perte de poids et de modifications dermatologiques et testiculaires.
Les études de reproduction chez l'animal ont montré l'effet tératogène de la trétinoïne.
Aucun indice d'un effet mutagène n'a été observé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Utilisation et manipulation :
Pas d'exigences particulières.
Élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400936586970 (1996, RCP rév 07.08.17).
Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891821840 (capsule) : 3,500 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Bahnhofstrasse 1A, 17498 Mesekenhagen, Allemagne.
Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

VESICARE ®

solifénacine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (rond, portant le logo de Yamanouchi et la mention « 150 » sur la même face ; jaune clair) *ou à 10 mg* (rond, portant le logo de Yamanouchi et la mention « 151 » sur la même face ; rose clair) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Solifénacine (DCI) succinate .... 5 mg
ou 10 mg
(soit en solifénacine : 3,8 mg/cp à 5 mg ou 7,5 mg/cp à 10 mg).
Excipients (communs) : *Noyau :* amidon de maïs, lactose monohydraté, hypromellose, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* macrogol 8000, talc, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172 ; cp 5 mg) ou rouge (E 172 ; cp 10 mg).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (107,5 mg/cp à 5 mg ; 102,5 mg/cp à 10 mg).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte, y compris personne âgée :
La posologie recommandée est de 5 mg de succinate de solifénacine une fois par jour.
Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 10 mg de succinate de solifénacine une fois par jour.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Vesicare chez les enfants n'ont pas encore été établies. Vesicare ne doit pas être prescrit chez l'enfant.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min), le traitement doit être utilisé avec prudence et la dose de 5 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), le traitement doit être utilisé avec prudence et la dose de 5 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée (cf Pharmacocinétique).
Puissants inhibiteurs de l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P_{450} :
La dose maximale de Vesicare doit être limitée à 5 mg en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou d'un autre puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 utilisé à des doses thérapeutiques ; par exemple le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole (cf Interactions).
MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé de Vesicare doit être pris par voie orale et avalé entier avec de l'eau, sans le croquer. Le médicament peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Patients souffrant de rétention urinaire, d'une affection gastro-intestinale sévère (dont le mégacôlon toxique), de myasthénie ou d'un glaucome par fermeture de l'angle, ainsi que les patients à risque vis-à-vis de ces affections.
- Patients souffrant d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients hémodialysés (cf Pharmacocinétique).
- Patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).
- Patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance hépatique modérée et qui sont traités par un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 tel que le kétoconazole (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou pathologie rénale) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par Vesicare. Un traitement antibactérien approprié doit être mis en place en cas d'infection des voies urinaires.
Vesicare doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes :
- obstruction des voies urinaires cliniquement significative et décompensée avec risque de rétention urinaire ;
- troubles gastro-intestinaux obstructifs ;
- risque de diminution de la motilité gastro-intestinale ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ⩽ 30 ml/min) : cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique ; chez ces patients, la dose de 5 mg par jour ne doit pas être dépassée ;
- insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) : cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique ; chez ces patients, la dose de 5 mg par jour ne doit pas être dépassée ;
- utilisation concomitante d'un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 comme le kétoconazole (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions) ;
- hernie hiatale/reflux gastro-œsophagien et/ou traitement concomitant par des médicaments (biphosphonates par exemple) pouvant causer ou aggraver une œsophagite ;
- neuropathie végétative.

Des allongements de l'espace QT et des torsades de pointes ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque, tels qu'un syndrome préexistant du QT long et une hypokaliémie.
A ce jour, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Vesicare ne sont pas établies en cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène.
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
Un angiœdème avec obstruction des voies respiratoires a été rapporté chez quelques patients traités par succinate de solifénacine. En cas de survenue d'un angiœdème, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être pris.
Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez quelques patients traités par succinate de solifénacine. Chez les patients qui ont développé des réactions anaphylactiques, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être pris.
L'effet optimal de Vesicare peut être évalué au plus tôt après 4 semaines de traitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES :
L'utilisation concomitante d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques peut accentuer les effets thérapeutiques et les effets indésirables. Il faut respecter un intervalle d'environ une semaine après la fin du traitement par Vesicare avant d'entreprendre un autre traitement anticholinergique. L'effet thérapeutique de la solifénacine peut être atténué par l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques.
La solifénacine peut réduire l'effet des médicaments qui stimulent la motilité gastro-intestinale, tels que le métoclopramide et le cisapride.
INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :
Des études menées in vitro ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques la solifénacine n'inhibe pas les iso-enzymes CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 provenant de microsomes de foie humain. Il est donc peu probable que la solifénacine modifie la clairance des médicaments métabolisés par ces iso-enzymes du CYP.
Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la solifénacine :
La solifénacine est métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4. L'administration concomitante de 200 mg par jour (ou de 400 mg par jour) de kétoconazole, puissant inhibiteur de cet iso-enzyme, s'est traduite respectivement par un doublement ou un triplement de l'ASC de la solifénacine. La dose maximale de Vesicare doit donc être limitée à 5 mg par jour en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou d'un autre puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 utilisé à des doses thérapeutiques, par exemple le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole (cf Posologie/Mode d'administration).
L'administration concomitante de solifénacine et d'un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée.
Les effets d'une induction enzymatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la solifénacine et de ses métabolites n'ont pas été étudiés. De même, l'effet de substrats à plus forte affinité pour le CYP3A4 sur l'exposition à la solifénacine n'a pas fait l'objet d'étude.
Comme la solifénacine est métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, des interactions pharmacocinétiques sont possibles avec d'autres substrats dotés d'une affinité plus élevée pour cet iso-enzyme (par exemple le vérapamil, le diltiazem) et avec des inducteurs de celui-ci (par exemple la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine).
Effet de la solifénacine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :
- Contraceptifs oraux : après la prise de Vesicare, aucune interaction pharmacocinétique entre la solifénacine et des contraceptifs oraux contenant une association d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel n'a été observée.
- Warfarine : la prise de Vesicare n'a pas modifié la pharmacocinétique de la R-warfarine ou de la S-warfarine et n'a pas eu d'incidence sur leur effet sur le temps de Quick.
- Digoxine : aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine n'a été observé après la prise de Vesicare.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données cliniques concernant des patientes ayant débuté une grossesse sous traitement par la solifénacine. Les expérimentations animales n'ont pas montré d'effets nocifs directs sur la fertilité, le développement embryonnaire/fœtal ou la mise bas (cf Sécurité préclinique). Le risque éventuel chez la femme est inconnu. La solifénacine doit être prescrite avec prudence chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données concernant l'excrétion de la solifénacine dans le lait maternel. Chez la souris, la solifénacine et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait et ont entraîné des anomalies du développement des nouveau-nés proportionnellement à la dose (cf Sécurité préclinique). L'utilisation de Vesicare doit être évitée pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le traitement peut altérer l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machines, la solifénacine, comme les autres anticholinergiques, pouvant provoquer des troubles de la vision et, plus rarement, une somnolence et une fatigue (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Compte tenu de l'effet pharmacologique de la solifénacine, Vesicare peut provoquer des effets indésirables de type anticholinergique, de sévérité légère à modérée, et dont la fréquence est dose-dépendante.
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous Vesicare est la sécheresse de la bouche. Elle a été observée chez 11 % des patients traités par 5 mg une fois par jour, 22 % des patients traités par 10 mg une fois par jour et 4 % des patients sous placebo. La sécheresse de la bouche était généralement d'intensité légère et n'a qu'occasionnellement entraîné l'interruption du traitement. En général, l'observance du traitement était très élevée (environ 99 %) et environ 90 % des patients traités par Vesicare ont poursuivi leur traitement jusqu'à la fin des études (12 semaines).
Liste tabulée des effets indésirables :
La fréquence des effets indésirables par système d'organes (classification MedDRA) est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organes (classification MedDRA)/ Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection urinaire, cystite
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit *, hyperkaliémie *
Affections psychiatriques	
Très rare	Hallucinations *, états confusionnels *
Fréquence indéterminée	Délire *
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Somnolence, dysgueusie
Rare	étourdissement *, céphalées *
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue
Peu fréquent	Sécheresse oculaire
Fréquence indéterminée	Glaucome *
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Torsade de pointes *, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme *, fibrillation auriculaire *, palpitations *, tachycardie *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Sécheresse nasale
Fréquence indéterminée	Dysphonie *
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Sécheresse buccale
Fréquent	Constipation, nausées, dyspepsie, douleur abdominale
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, sécheresse de la gorge
Rare	Occlusion colique, fécalome, vomissements *
Fréquence indéterminée	Iléus *, gêne abdominale *
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Troubles hépatiques *, anomalies des tests de la fonction hépatique *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Sécheresse de la peau
Rare	Prurit *, érythème *
Très rare	Érythème polymorphe *, urticaire *, angiœdème *
Fréquence indéterminée	Dermatite exfoliative *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire *
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Troubles mictionnels
Rare	Rétention d'urine
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, œdème périphérique

* Observé après commercialisation.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Un surdosage avec le succinate de solifénacine peut potentiellement aboutir à des effets anticholinergiques sévères. Une dose maximale de 280 mg de succinate de solifénacine, suite à une administration accidentelle chez un seul patient sur une période de 5 heures, a abouti à des troubles des fonctions supérieures n'entraînant pas d'hospitalisation.
Traitement :
En cas de surdosage en succinate de solifénacine, utiliser du charbon activé. Un lavage d'estomac est utile s'il est effectué dans l'heure, mais ne pas provoquer de vomissements.
Comme pour les autres anticholinergiques, les symptômes peuvent être traités comme suit :
- effets anticholinergiques centraux sévères tels qu'hallucinations ou excitation importante : par la physostigmine ou le carbachol ;
- convulsions ou excitation importante : par des benzodiazépines ;
- insuffisance respiratoire : par ventilation artificielle ;
- tachycardie : par des bêtabloquants ;
- rétention d'urines : par sondage ;
- mydriase : par un collyre de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre.

Comme avec les autres antimuscariniques, en cas de surdosage, une surveillance spécifique est nécessaire chez les patients présentant un risque de prolongation de QT (par exemple en cas d'hypokaliémie, de bradycardie et de traitement concomitant par des médicaments prolongeant l'intervalle QT) ou ayant une cardio-

pathie préexistante significative (par exemple une ischémie myocardique, des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque congestive).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodiques urinaires (code ATC : G04BD08).

Mécanisme d'action :

La solifénacine est un antagoniste compétitif spécifique des récepteurs cholinergiques.

La vessie est innervée par des nerfs parasympathiques cholinergiques. L'acétylcholine contracte le détrusor, muscle lisse, en agissant sur les récepteurs muscariniques, principalement sur leur sous-type M_3. Des études pharmacologiques in vitro et in vivo ont montré que la solifénacine était un inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques appartenant au sous-type M_3. De plus, la solifénacine a une activité antagoniste spécifique sur les récepteurs muscariniques, son affinité pour d'autres récepteurs et canaux ioniques étudiés étant faible ou nulle.

Effets pharmacodynamiques :

Les effets d'un traitement par Vesicare aux doses de 5 mg et 10 mg ont été étudiés au cours de plusieurs essais contrôlés randomisés et contrôlés menés en double insu chez des patients des deux sexes souffrant d'hyperactivité vésicale.

Les doses de 5 mg et 10 mg de Vesicare ont entraîné des améliorations statistiquement significatives du critère principal et des critères secondaires, comparativement au placebo (voir tableau ci-dessous). L'efficacité a été observée dès la première semaine de traitement pour se stabiliser sur une période de 12 semaines. Une étude en ouvert à long terme a montré que l'efficacité persistait au moins 12 mois. Au bout de 12 semaines de traitement, environ 50 % des patients souffrant d'incontinence urinaire avant le traitement ne présentaient plus d'épisodes d'incontinence. De plus, 35 % des patients présentaient moins de 8 mictions par jour. Le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale a également amélioré un certain nombre de paramètres mesurant la qualité de vie, tels que : perception de l'état de santé général, impact de l'incontinence, limitation dans les activités quotidiennes, limitations dans les activités physiques ou sociales, émotions, perception de la sévérité des symptômes, critères de sévérité et impact sur le sommeil et sur la vitalité (énergie).

Résultats (données regroupées) de quatre essais contrôlés de phase III ; traitement de 12 semaines :

	Placebo	Vesicare 5 mg 1 fois/jour	Vesicare 10 mg 1 fois/jour	Toltérodine 2 mg 2 fois/jour
Nombre de mictions par 24 heures :				
- Valeur initiale moyenne	11,9	12,1	11,9	12,1
- Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	1,4	2,3	2,7	1,9
- Modification (en %) par rapport à la valeur initiale	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
- n	1138	552	1158	250
- Valeur de p *		<0,001	<0,001	0,004
Nombre d'épisodes de miction impérieuse par 24 heures :				
- Valeur initiale moyenne	6,3	5,9	6,2	5,4
- Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	2	2,9	3,4	2,1
- Modification (en %) par rapport à la valeur initiale	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
- n	1124	548	1151	250
- Valeur de p *		<0,001	<0,001	0,031
Nombre d'épisodes d'incontinence par 24 heures :				
- Valeur initiale moyenne	2,9	2,6	2,9	2,3
- Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	1,1	1,5	1,8	1,1
- Modification (en %) par rapport à la valeur initiale	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
- n	781	314	778	157
- Valeur de p *		<0,001	<0,001	0,009
Nombre d'épisodes de nycturie par 24 heures :				
- Valeur initiale moyenne	1,8	2	1,8	1,9
- Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	0,4	0,6	0,6	0,5
- Modification (en %) par rapport à la valeur initiale	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
- n	1005	494	1035	232
- Valeur de p *		0,025	<0,001	0,199
Volume évacué par miction :				
- Valeur initiale moyenne	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
- Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
- Modification (en %) par rapport à la valeur initiale	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
- n	1135	552	1156	250
- Valeur de p *		<0,001	<0,001	<0,001
Nombre de protections utilisées par 24 heures :				
- Valeur initiale moyenne	3	2,8	2,7	2,7
- Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	0,8	1,3	1,3	1
- Modification (en %) par rapport à la valeur initiale	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
- n	238	236	242	250
- Valeur de p *		<0,001	<0,001	0,010

* Valeur de p pour la comparaison au placebo.

Note : Vesicare 10 mg et le placebo ont été utilisés dans les 4 études pivots. Vesicare 5 mg a été également utilisé dans 2 études et la toltérodine à la dose de 2 mg deux fois par jour dans une étude.

Comme tous les paramètres et tous les groupes n'ont pas été étudiés dans chacune des études, le nombre de patients indiqué varie suivant le paramètre et le groupe.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après la prise des comprimés de Vesicare, les concentrations plasmatiques maximales de solifénacine (Cmax) sont atteintes au bout de 3 à 8 heures. La valeur de tmax est indépendante de la dose. La valeur de Cmax et celle de l'aire sous la courbe (ASC) augmentent proportionnellement à la dose dans la fourchette de doses allant de 5 à 40 mg.

La biodisponibilité absolue est d'environ 90 %.

La prise d'aliments ne modifie pas la concentration maximale ni l'ASC de la solifénacine.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la solifénacine est d'environ 600 litres. La solifénacine est fortement (environ 98 %) liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'α_1-glycoprotéine acide.

Biotransformation :

La solifénacine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP3A4). Il existe cependant d'autres voies métaboliques qui peuvent contribuer au métabolisme de la solifénacine. La clairance systémique de la solifénacine est d'environ 9,5 l/h et la demi-vie d'élimination de la solifénacine est de 45 à 68 heures. Après administration orale, un métabolite pharmacologiquement actif (4R-hydroxy solifénacine) et trois métabolites inactifs (N-glycuronide, N-oxyde et 4R-hydroxy-N-oxyde de solifénacine) ont été identifiés dans le plasma, en plus de la solifénacine.

Élimination :

Après une administration unique de 10 mg de solifénacine marquée par le ^{14}C, on a retrouvé environ 70 % de la radioactivité dans les urines et 23 % dans les selles en l'espace de 26 jours. Dans les urines, environ 11 % de la radioactivité sont retrouvés sous forme de substance active inchangée ; environ 18 % sous la forme du métabolite N-oxyde, 9 % sous la forme du métabolite 4R-hydroxy-N-oxyde et 8 % sous la forme du métabolite 4R-hydroxy (métabolite actif).

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Autres populations particulières :

- Personnes âgées :
  Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Des études ont montré qu'après l'administration de succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg une fois par jour), l'exposition à la solifénacine (exprimée par l'ASC) était comparable chez les sujets âgés en bonne santé (entre 65 et 80 ans) et les sujets jeunes en bonne santé (moins de 55 ans). Chez les personnes âgées, la vitesse moyenne d'absorption, exprimée par le tmax, était légèrement plus lente et la demi-vie d'élimination était augmentée d'environ 20 %. Ces différences, peu importantes, ont été considérées comme cliniquement négligeables.
  La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été étudiée chez l'enfant et l'adolescent.
- Sexe : la pharmacocinétique de la solifénacine n'est pas modifiée par le sexe.
- Appartenance ethnique : la pharmacocinétique de la solifénacine n'est pas modifiée par la race.
- Insuffisance rénale :
  Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, l'ASC et la Cmax de la solifénacine ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des sujets sains.
  Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leqslant$ 30 ml/min), l'exposition à la solifénacine était significativement plus importante que chez les témoins, avec des augmentations de Cmax d'environ 30 %, de l'ASC de plus de 100 % et de $t_{½}$ de plus de 60 %. Il existe une relation statistiquement significative entre la clairance de la créatinine et la clairance de la solifénacine.
  La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été étudiée chez les patients hémodialysés.
- Insuffisance hépatique : en cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la valeur de Cmax est inchangée, l'ASC augmente de 60 % et $t_{½}$ est doublée. La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, fertilité, développement embryofœtal, génotoxicité et cancérogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Lors d'une étude du développement pré et postnatal chez la souris, l'administration de solifénacine aux mères pendant l'allaitement a entraîné une diminution dose-dépendante du taux de survie en post-partum et du poids des petits ainsi qu'un ralentissement du développement staturopondéral à des degrés cliniquement pertinents. Une augmentation de la mortalité liée à la dose, sans signes cliniques précurseurs, s'est produite chez des jeunes souris traitées à partir du 10[e] ou du 21[e] jour après leur naissance avec des doses atteignant un effet pharmacologique ; les deux groupes avaient une mortalité plus élevée par rapport à des souris adultes. Chez les jeunes souris traitées à partir du 10[e] jour après leur naissance, l'exposition plasmatique était plus élevée que chez les souris adultes ; à partir du 21[e] jour après leur naissance, l'exposition systémique était comparable à celle des souris adultes. Les implications cliniques de l'augmentation de la mortalité chez les jeunes souris ne sont pas connues.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936551503 (2004, RCP rév 07.08.14) cp 5 mg.
3400936551671 (2004, RCP rév 07.08.14) cp 10 mg.

Prix : 22,58 € (30 comprimés à 5 mg).
22,58 € (30 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx

Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits

Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

VEXOL voie ophtalmique

rimexolone

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Ophtalmologie / Anti-inflammatoires locaux
- Ophtalmologie / Cataracte

VFEND ®

voriconazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond ; gravé « Pfizer » sur une face et « VOR50 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 28 et de 56.

Comprimé pelliculé à 200 mg (de forme allongée ; gravé « Pfizer » sur une face et « VOR200 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) : Boîtes de 14, de 28 et de 56.

Poudre pour suspension buvable à 40 mg/ml (blanche à blanc cassé) : Flacon de 70 ml de suspension reconstituée utilisable, muni d'une fermeture sécurité enfant, avec un godet doseur gradué à 23 ml, une seringue pour administration orale de 5 ml et un adaptateur pour flacon.

Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 200 mg (lyophilisée ; blanche) *:* Flacon de 30 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Voriconazole (DCI) .... 50 mg
ou 200 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, croscarmellose de sodium, povidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), lactose monohydraté, triacétate de glycérol.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (63,42 mg/cp à 50 mg ; 253,675 mg/cp à 200 mg).

Poudre pour suspension buvable : *p ml **

Voriconazole (DCI) .... 40 mg

Excipients : saccharose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E 171), gomme xanthane, citrate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de sodium (E 211), arôme naturel d'orange.

Chaque flacon contient 3 g de voriconazole.

Excipient à effet notoire : saccharose (540 mg/ml de suspension).

* Après reconstitution avec de l'eau.

Poudre pour solution pour perfusion : *p flacon*

Voriconazole (DCI) .... 200 mg

Excipient : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD).

Chaque ml contient 10 mg de voriconazole après reconstitution (une fois la solution reconstituée, une dilution supplémentaire est nécessaire avant administration).

Excipient à effet notoire : sodium (217,6 mg/flacon).

DC INDICATIONS

Vfend est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, dans les indications suivantes :

- Traitement des aspergilloses invasives.
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
- Traitement des infections invasives graves à *candida* (y compris *Candida krusei*) résistant au fluconazole.
- Traitement des infections fongiques graves à *scedosporium spp* ou *fusarium spp.*

Vfend doit être principalement administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par le voriconazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement :

Adultes :

Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse soit celle de la forme orale de Vfend, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 %, cf Pharmacocinétique), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients de 40 kg et plus *	Patients de moins de 40 kg *
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg (ou 10 ml de susp buv) toutes les 12 heures	200 mg (ou 5 ml de susp buv) toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg (ou 5 ml de susp buv) deux fois par jour	100 mg (ou 2,5 ml de susp buv) deux fois par jour

* Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

Durée du traitement :

La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Adaptation de la dose (adultes) :

- Voie orale :
  Si la réponse du patient au traitement n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.
  Si le patient ne tolère pas le traitement à une dose plus forte, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).
- Voie injectable :
  Si le patient ne tolère pas le traitement par voie intraveineuse à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour, réduire la dose à 3 mg/kg deux fois par jour.
  Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration par voie orale. Pour les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.
  Si les patients ne tolèrent pas le traitement à ces doses plus élevées, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour pour les patients de moins de 40 kg).

En cas d'utilisation en prophylaxie, voir ci-dessous.

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg) :

Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Ces recommandations posologiques pour la forme orale chez les enfants sont basées sur des études dans lesquelles le voriconazole a été administré sous forme de poudre pour suspension buvable. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu d'un temps de transit gastro-intestinal supposé limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux patients adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg]) :
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).
Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).
L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ⩾ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids) : La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.
Prophylaxie chez les adultes et les enfants :
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (cf Pharmacodynamie).
Posologie :
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.
Durée de la prophylaxie :
La sécurité d'emploi et l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.
L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Adaptation posologique :
Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au traitement curatif et à la prophylaxie :
Adaptations posologiques en cas de coadministration :
- Voie orale :
  La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
  L'association du voriconazole avec la rifabutine doit si possible être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
- Voie injectable :
  La phénytoïne ou la rifabutine peuvent être administrées simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Voie orale et voie injectable :
  L'efavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'efavirenz est diminuée de 50 % soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Sujets âgés :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
- Voie orale :
  La pharmacocinétique du voriconazole administré par voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (cf Pharmacocinétique).
- Voie injectable :
  Chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux, le SBECD. Chez ces patients, le voriconazole par voie orale doit être privilégié, sauf si l'évaluation du rapport risque/bénéfice justifie l'administration de la forme intraveineuse pour le patient. Il convient de surveiller étroitement les taux sériques de créatinine de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par la forme orale (cf Pharmacocinétique).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.
Le véhicule intraveineux, le SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min.
Insuffisance hépatique :
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standard mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (cf Pharmacocinétique).
Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).
On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de Vfend chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).
Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus.
Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (cf Effets indésirables).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Vfend chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Comprimés :
Les comprimés pelliculés de Vfend doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.
Suspension buvable :
La suspension buvable de Vfend doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après un repas.
Solution pour perfusion :
Vfend doit être reconstitué et dilué (cf Modalités manipulation/élimination) avant d'être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas injecter en bolus.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (cf Interactions).
- Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital, car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (cf Interactions).
- L'administration concomitante de doses standard de voriconazole avec des doses d'efavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée car l'efavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'efavirenz (cf Interactions, et pour des doses plus faibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus, deux fois par jour), car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (cf Interactions et pour des doses plus faibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (cf Interactions).
- Administration concomitante avec le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (cf Interactions).
- Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum* ; cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :
Il convient d'être prudent en cas d'administration de Vfend chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (cf Effets indésirables).
Système cardiovasculaire :
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants.
Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement proarythmogènes, telles que :
- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- **Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc.** Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (cf Posologie/Mode d'administration). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (cf Pharmacodynamie).

Toxicité hépatique :
Au cours des essais cliniques, des cas de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (y compris hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères, sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).
Surveillance de la fonction hépatique :
Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant Vfend. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par Vfend et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice/risque, le traitement est poursuivi (cf Posologie/Mode d'administration), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.
En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par Vfend doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice/risque du traitement ne justifie sa poursuite.
La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.
Effets indésirables cutanés graves :
- Phototoxicité :
  Vfend a également été associé à des cas de phototoxicité, incluant des réactions telles que éphélides, lentigo, kératose actinique et des cas de pseudoporphyrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par Vfend et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.
- Carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) :
  Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé. L'arrêt de Vfend et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés et le patient doit être adressé à un dermatologue. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par Vfend est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. Vfend doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau (cf ci-dessous la rubrique sous Traitement à long terme).
- Réactions cutanées exfoliatives :
  Réactions telles que le syndrome de Stevens-Johnson développées lors d'un traitement par Vfend. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et Vfend doit être interrompu si les lésions progressent.

Traitement à long terme :
Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à Vfend (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés lié à un traitement de Vfend à long terme.
Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur osseuse et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de Vfend doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.
Effets indésirables visuels :
Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (cf Effets indésirables).
Effets indésirables rénaux :
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par Vfend. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (cf Effets indésirables).
Surveillance de la fonction rénale :
Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.
Surveillance de la fonction pancréatique :
Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés au cours du traitement par Vfend. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans n'a pas été établie (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de 2 ans. Une fréquence accrue d'élévations des enzymes hépatiques a été observée dans la population pédiatrique (cf Effets indésirables). La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.
- Effets indésirables cutanés graves (incluant CEC) :
  La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillissement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie :
En cas d'événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.
Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450) :
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (cf Interactions).
Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4) :
Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'efavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'efavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).
Rifabutine (inducteur puissant du CYP450) :
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (cf Interactions).
Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4) :
L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole (cf Contre-indications, Interactions).
Évérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P) :
L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (cf Interactions).
Méthadone (substrat du CYP3A4) :
Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (cf Interactions).
Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4) :
Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, le sufentanil), doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (cf Interactions). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de quatre fois et que, d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de

l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4) :
Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, l'hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (cf Interactions).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4) :
L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la Cmax et de l'ASC_τ du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (cf Interactions).

Comprimés :
Les comprimés de Vfend contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou une malabsorption du glucose-galactose.

Suspension buvable :
Vfend poudre pour suspension buvable contient du saccharose et ne doit pas être administrée aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au fructose, un déficit en sucrase-isomaltase ou une malabsorption du glucose-galactose.

Solution pour perfusion :

Durée du traitement :
La durée du traitement avec la forme intraveineuse ne devra pas dépasser 6 mois (cf Sécurité préclinique).

Réactions liées à la perfusion :
Des réactions liées à la perfusion, principalement flush et nausées, ont été observées lors de l'administration de voriconazole par voie intraveineuse. En fonction de la sévérité des symptômes, l'arrêt du traitement pourra être envisagé (cf Effets indésirables).

Teneur en sodium :
Chaque flacon de Vfend contient 217,6 mg de sodium. Ceci doit être pris en considération pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

DC INTERACTIONS

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide) : cf ci-dessous et Contre-indications.

Tableau des interactions :
Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (↔), en dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_τ, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)
Astémizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfénadine *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.
Recommandations en cas d'administration concomitante : **Contre-indiqué** (cf Contre-indications).	
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (par exemple phénobarbital, méphobarbital) *[puissants inducteurs du cytochrome P450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.
Recommandations en cas d'administration concomitante : **Contre-indiqué** (cf Contre-indications).	
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	
- Efavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz Cmax ↑ 38 % Efavirenz ASC_τ ↑ 44 % Voriconazole Cmax ↓ 61 % Voriconazole ASC_τ ↓ 77 %
- Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Comparativement à 600 mg d'efavirenz une fois par jour : Efavirenz Cmax ↔ Efavirenz ASC_τ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour : Voriconazole Cmax ↑ 23 % Voriconazole ASC_τ ↓ 7 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : L'utilisation de doses standard de voriconazole avec des doses d'efavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (cf Contre-indications). Le voriconazole peut être administré avec l'efavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'efavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.
Recommandations en cas d'administration concomitante : **Contre-indiqué** (cf Contre-indications).	
Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]*	
- 300 mg une fois par jour	Voriconazole Cmax ↓ 69 % Voriconazole ASC_τ ↓ 78 %
- 300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour : Voriconazole Cmax ↓ 4 % Voriconazole ASC_τ ↓ 32 %
- 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Rifabutine Cmax ↑ 195 % Rifabutine ASC_τ ↑ 331 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour : Voriconazole Cmax ↑ 104 % Voriconazole ASC_τ ↑ 87 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) : cf Posologie/Mode d'administration. Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.	
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[puissant inducteur du CYP450]*	Voriconazole Cmax ↓ 93 % Voriconazole ASC_τ ↓ 96 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : **Contre-indiqué** (cf Contre-indications).	
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]*	
- Dose élevée (400 mg deux fois par jour)	Ritonavir Cmax et ASC_τ ↔ Voriconazole Cmax ↓ 66 % Voriconazole ASC_τ ↓ 82 %
- Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	Ritonavir Cmax ↓ 25 % Ritonavir ASC_τ ↓ 13 % Voriconazole Cmax ↓ 24 % Voriconazole ASC_τ ↓ 39 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est **contre-indiquée** (cf Contre-indications). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.	
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante : Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : **Contre-indiqué** (cf Contre-indications).	
Évérolimus *[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.
Recommandations en cas d'administration concomitante : L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole Cmax ↑ 57 % Voriconazole ASC_τ ↑ 79 % Fluconazole Cmax non déterminée Fluconazole ASC_τ non déterminée
Recommandations en cas d'administration concomitante : La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.	
Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]*	
- 300 mg une fois par jour	Voriconazole Cmax ↓ 49 % Voriconazole ASC_τ ↓ 69 %
- 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Phénytoïne Cmax ↑ 67 % Phénytoïne ASC_τ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour : Voriconazole Cmax ↑ 34 % Voriconazole ASC_τ ↑ 39 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) : cf Posologie/Mode d'administration.	
Anticoagulants :	
- Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]*	Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois.
- Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) *[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.	
Benzodiazépines (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédative prolongée.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.	
Immunosuppresseurs *[substrats du CYP3A4]* :	
- Sirolimus (dose unique de 2 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante : Sirolimus Cmax ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois
- Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine)	Ciclosporine Cmax ↑ 13 % Ciclosporine ASC_τ ↑ 70 %
- Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	Tacrolimus Cmax ↑ 117 % Tacrolimus ASC_τ ↑ 221 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : - L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (cf Contre-indications). - Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. **Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.** - Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. **Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.**	
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* :	
Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante : Oxycodone Cmax ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.	
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) Cmax ↑ 31 % R-méthadone (active) ASC_τ ↑ 47 % S-méthadone Cmax ↑ 65 % S-méthadone ASC_τ ↑ 103 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) *[substrats du CYP2C9]* :	
- Ibuprofène (dose unique de 400 mg)	S-Ibuprofène Cmax ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 %
- Diclofénac (dose unique de 50 mg)	Diclofénac Cmax ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.	
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole Cmax ↑ 116 % Oméprazole ASC_τ ↑ 280 % Voriconazole Cmax ↑ 15 % Voriconazole ASC_τ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole, ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.	
Contraceptifs oraux* *[substrats du CYP3A4 ; inhibiteurs du CYP2C19]* : Noréthistérone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Éthinylestradiol Cmax ↑ 36 % Éthinylestradiol ASC_τ ↑ 61 % Noréthistérone Cmax ↑ 15 % Noréthistérone ASC_τ ↑ 53 % Voriconazole Cmax ↑ 14 % Voriconazole ASC_τ ↑ 46 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.	
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* :	
- Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone)	D'après la publication d'une étude indépendante : Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois
- Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante : Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.	

Statines (par exemple lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.	
Sulfonylurées (par exemple tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.	
Alcaloïdes de la pervenche (par exemple vincristine et vinblastine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.	
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple saquinavir, amprénavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (par exemple delavirdine, névirapine)* *[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'efavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.	
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole Cmax ↑ 18 % Voriconazole ASC_τ ↑ 23 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine Cmax ↔ Digoxine ASC_τ ↔
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir Cmax ↔ Indinavir ASC_τ ↔ Voriconazole Cmax ↔ Voriconazole ASC_τ ↔
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	
Antibiotiques du groupe des macrolides : - Érythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]*	Voriconazole Cmax et ASC_τ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine n'est pas connu.
- Azithromycine (500 mg une fois par jour)	Voriconazole Cmax et ASC_τ ↔ L'effet du voriconazole sur l'azithromycine n'est pas connu.
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique Cmax ↔ Acide mycophénolique ASC_τ ↔
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	
Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone Cmax ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole Cmax et ASC_τ ↔
Recommandations en cas d'administration concomitante : Aucune adaptation posologique.	

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de Vfend chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Vfend ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

ALLAITEMENT :

L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par Vfend.

FÉCONDITÉ :

Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vfend a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité du voriconazole chez l'adulte est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1603 patients adultes inclus dans des essais cliniques) et 270 adultes supplémentaires dans des essais sur la prophylaxie. Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des atteintes visuelles, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

Tableau des effets indésirables :

Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend, par classe d'organes, tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible et leurs catégories de fréquence rapportés chez 1873 adultes provenant d'un ensemble d'études cliniques dans le traitement (1603) et dans la prophylaxie (270).

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Sinusite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde cutané *
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose[1], pancytopénie, thrombocytopénie[2], leucopénie, anémie
Peu fréquent	Défaillance de la moelle osseuse, lymphadénopathie, éosinophilie
Rare	Coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, syncope, tremblements, hypertonie[3], paresthésie, somnolence, étourdissements
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie[4], syndrome extrapyramidal[5], neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré, nystagmus
Affections oculaires	
Très fréquent	Atteintes visuelles[6]
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Trouble du nerf optique[7], œdème papillaire[8], crise oculogyre, diplopie, sclérite, blépharite
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire
Rare	Torsades de pointes, bloc auriculoventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite, lymphangite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire[9]
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, nausées
Fréquent	Chéilite, dyspepsie, constipation, gingivite
Peu fréquent	Péritonite, pancréatite, œdème de la langue, duodénite, gastro-entérite, glossite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique, hépatite[10]
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, alopécie, éruption maculopapuleuse, prurit, érythème
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson, phototoxicité, purpura, urticaire, dermatite allergique, éruption papuleuse, éruption maculaire, eczéma
Rare	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, kératose actinique *, pseudoporphyrie, érythème polymorphe, psoriasis, érythème pigmenté fixe
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané *, éphélides *, lentigo *
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleurs thoraciques, œdème facial[11], asthénie, frissons
Peu fréquent	Réaction au site d'injection, syndrome pseudogrippal,
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation.

(1) Y compris neutropénie fébrile et neutropénie.

(2) Y compris purpura thrombopénique immun.

(3) Y compris raideur de la nuque et tétanie.

(4) Y compris encéphalopathie hypoxique-ischémique et encéphalopathie métabolique.

(5) Y compris akathisie et parkinsonisme.

(6) Voir section « Atteintes visuelles » à la rubrique Effets indésirables.

(7) Des cas de névrite optique prolongée ont été rapportés après commercialisation. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(8) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

(9) Y compris dyspnée et dyspnée d'effort.

(10) Y compris lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire et hépatotoxicité.

(11) Y compris œdème péri-orbitaire, œdème de la lèvre et œdème buccal.

Description de certains effets indésirables :

Dysgueusie (suspension buvable) :

Dans les données provenant des trois études de bioéquivalence utilisant la forme poudre pour suspension buvable, 12 patients (14 %) ont présenté une dysgueusie liée au traitement.

Atteintes visuelles :

Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles (y compris vision trouble, photophobie, chloropsie, chromatopsie, daltonisme, cyanopsie, trouble de l'œil, halo coloré, cécité nocturne, oscillopsie, photopsie, scotome scintillant, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, défaut du champ visuel, corps flottants du vitré et xanthopsie) survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Ces atteintes visuelles étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre elles ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les atteintes visuelles étaient généralement d'intensité légère ; elles n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associées à des séquelles à long terme. Les atteintes visuelles peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine.

Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions dermatologiques :

Les réactions dermatologiques étaient très fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Des réactions cutanées graves ont été observées sous Vfend, y compris syndrome de Stevens-Johnson (peu fréquent), nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (rare) et érythème polymorphe (rare).

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par Vfend doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité telles que éphélides, lentigo et kératose actinique ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par Vfend au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tests de la fonction hépatique :

Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des élévations des transaminases > 3 x LSN (non nécessairement associées à un effet indésirable) était de 18,0 % (319/1768) chez les adultes et 25,8 % (73/283) chez les enfants ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'une utilisation thérapeutique ou prophylactique. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

Chez des patients présentant d'autres affections sous-

jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions liées à la perfusion (solution pour perfusion) : Lors de la perfusion de voriconazole par voie intraveineuse chez des sujets sains, ont été observées des réactions de type anaphylactoïde incluant flush, fièvre, sueurs, tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, évanouissement, nausée, prurit et rash. Les symptômes sont apparus dès la mise en place de la perfusion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Prophylaxie :

Dans une étude multicentrique, comparative, menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt définitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt définitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Population pédiatrique :

La sécurité du voriconazole a été étudiée dans les essais cliniques chez 288 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans (169) et de 12 à moins de 18 ans (119) qui ont reçu le voriconazole dans le cadre d'un usage prophylactique (183) et thérapeutique (105). La sécurité du voriconazole a également été étudiée chez 158 enfants supplémentaires âgés de 2 à moins de 12 ans dans le cadre de programmes d'usage compassionnel. Globalement, le profil de sécurité du voriconazole dans la population pédiatrique était similaire à celui des adultes. Toutefois, une tendance à l'augmentation de la fréquence des élévations des enzymes hépatiques, signalées comme effets indésirables dans les essais cliniques, a été observée chez les enfants en comparaison avec les adultes (14,2 % d'élévations des transaminases chez les enfants contre 5,3 % chez les adultes). Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1). Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min.

Comprimés et suspension buvable :

En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole de l'organisme.

Solution pour perfusion :

Le véhicule intraveineux, le SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min.

En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole et le SBECD de l'organisme.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés (code ATC : J02AC03).

Mode d'action :

Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14-alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14-alpha-méthylstérol est corrélée à la perte consécutive d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité :

In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *candida* (y compris *Candida krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *Candida glabrata* et *Candida albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *scedosporium* et *fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole, définie comme une réponse partielle ou complète, a été démontrée sur *aspergillus spp*, y compris *Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus terreus, Aspergillus niger* et *Aspergillus nidulans* ; *candida spp*, y compris *Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis* ; et un nombre limité de *Candida dubliniensis, Candida inconspicua* et *Candida guillermondii* ; *scedosporium spp*, y compris *Scedosporium apiospermum, Scedosporium prolificans* ; et *fusarium spp*.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec une réponse partielle ou complète) ont inclus des cas isolés d'infections à *alternaria spp, Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, cladosporium spp, Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, penicillium spp*, y compris *Penicillium marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *trichosporon spp*, y compris les infections à *Trichosporon beigelii*.

In vitro, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*acremonium spp, alternaria spp, bipolaris spp, cladiophialophora spp* et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *curvularia spp* et *sporothrix spp*.

Valeurs critiques :

Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter le traitement, afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les espèces le plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata* et *Candida krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/l.

Cependant l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *candida* n'est pas uniforme. Pour *Candida glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible, les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de *candida*	CMI critiques (mg/l)	
	⩽ S (Sensible)	> R (Résistant)
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Données insuffisantes	
Candida krusei[3]	Données insuffisantes	
Autres *Candida spp*[4]	Données insuffisantes	

(1) Les souches avec des valeurs de CMI au-dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.

(2) Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21 % par rapport aux infections à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.

(3) Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.

(4) L'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique :

Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à aspergillus ; efficacité chez les patients présentant une infection à aspergillus et à pronostic défavorable :

Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *aspergillus spp*. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines.

Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de sept jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53 % des patients recevant le voriconazole versus 31 % des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et pour le délai avant arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où il y a eu une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100 %).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du sida.

Candidémies chez les patients non neutropéniques :

L'efficacité du voriconazole, comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies, a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. 370 patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. 9 sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement.

Dans l'analyse principale, la réponse favorable, évaluée en aveugle par un comité indépendant (Data Review Committee), était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement. Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	Voriconazole n = 248	Amphotéricine B → fluconazole n = 122
Fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à candida :

L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue dans 3/3 cas d'infections à *Candida krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 cas d'infections à *Candida glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

Infections à scedosporium et fusarium :

Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

- *Scedosporium spp* : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *Scedosporium apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *Scedosporium prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *scedosporium spp*.
- *Fusarium spp* : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. 4 autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives - Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée :

Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de l'étude	*Voriconazole* N = 224	*Itraconazole* N = 241	*Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %*	*Valeur p*
Succès à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (−6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	−0,7 % (−3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	−0,8 % (−2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude	0	3 (1,2 %)	−1,2 % (−2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Critère principal de l'étude.

** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation.

Les taux d'IFI apparues jusqu'au jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une

LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM :

Critères de l'étude	Voriconazole N = 98	Itraconazole N = 109	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	–0,8 % (– 4,0 %, 2,4 %)**
Succès à 180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Critère principal de l'étude.

** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée.

*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation.

Conditionnement myéloablatif :

Critères de l'étude	Voriconazole N = 125	Itraconazole N = 143	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	–0,5 % (– 3,7 %, 2,7 %)**
Succès à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Critère principal de l'étude.

** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée.

*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation.

Prophylaxie secondaire des IFI - Efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée :

Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d'une étude multicentrique, non comparative, menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvées ou probables se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement :

Dans les essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique :

Cinquante-trois enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ont été traités par voriconazole lors de deux essais cliniques prospectifs, ouverts, non comparatifs et multicentriques. Une étude a recruté 31 patients atteints d'aspergillose invasive (AI) possible, prouvée ou probable, dont 14 patients ont présenté une AI prouvée ou probable et ont été inclus dans les analyses d'efficacité du groupe ITTm. La deuxième étude a recruté 22 patients atteints de candidose invasive incluant la candidémie (CIC) et de candidose œsophagienne (CO), nécessitant un traitement de première intention ou de rattrapage, dont 17 ont été inclus dans les analyses d'efficacité du groupe ITTm. Chez les patients atteints d'AI, le taux de réponse globale à 6 semaines était de 64,3 % (9/14) ; le taux de réponse globale était de 40 % (2/5) chez les patients âgés de 2 à moins de 12 ans et de 77,8 % (7/9) chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans. Le taux de réponse globale à la fin du traitement était de 85,7 % (6/7) chez les patients atteints de CIC, et de 70 % (7/10) chez les patients atteints de CO. Le taux de réponse globale (CIC et CO combinées) était de 88,9 % (8/9) chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans, et de 62,5 % (5/8) chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans.

Études cliniques portant sur l'intervalle QTc :

Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5,1, 4,8, 8,2 msec et de 7,0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ⩾ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques pharmacocinétiques générales :

Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose d'entretien de 300 mg par voie orale (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 4 mg/kg de voriconazole IV. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dès les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au jour 6 chez la plupart des patients.

Absorption :

Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %.

La bioéquivalence a été établie entre le comprimé à 200 mg et la suspension buvable à 40 mg/ml lors de l'administration d'une dose de 200 mg.

La prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la Cmax et l'ASC_τ respectivement de 34 % et 24 % (pour les comprimés) et de 58 % et 37 % (pour la solution buvable).

L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %. Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de 8 patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation :

Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité interindividuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20 % des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (ASC_τ) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radiomarqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination :

Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique, moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radiomarquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (> 94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers :

- Sexe :
  Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la Cmax et l'ASC_τ de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 % et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (⩾ 65 ans), aucune différence significative de la Cmax et de l'ASC_τ n'a été observée entre les femmes et les hommes.
  Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.
- Sujets âgés :
  Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la Cmax et l'ASC_τ des hommes âgés (⩾ 65 ans) étaient respectivement de 61 % et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de Cmax et d'ASC_τ n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains, que ces femmes soient âgées (⩾ 65 ans) ou jeunes (18 à 45 ans).
  Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration).
- Population pédiatrique :
  Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Les doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études pharmacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité interindividuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.
  Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_τ) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.
  Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle.
  La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.
  Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance rénale :
  Formes orales : Dans une étude utilisant une dose orale unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 41 à 60 ml/mn) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/mn), la pharmacocinétique du voriconazole n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale. La liaison aux protéines plasmatiques du voriconazole était semblable chez les sujets présentant, à des degrés divers, une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Forme injectable : Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré à sévère (créatininémie > 2,5 mg/dl), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux SBECD (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance hépatique :
  Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.
  Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_τ est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C). Cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimes.

Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a pas entraîné d'altération de la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Solution pour perfusion : Les données précliniques concernant le véhicule intraveineux, la SBECD, indiquent que les principaux effets observés au cours des études de toxicité à doses répétées ont été une vacuolisation de l'épithélium des voies urinaires et une activation des macrophages dans le foie et les poumons. En raison du résultat positif du test GPMT (guinea pig maximisation test), le prescripteur doit tenir compte du risque d'hypersensibilité lié à la formulation intraveineuse. Les études standard de génotoxicité et de reproduction de la SBECD n'ont révélé aucun risque spécifique chez l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur la SBECD. Une impureté, présente dans la SBECD, s'est révélée être un alkylant mutagène, avec des signes de carcinogénicité chez le rongeur. Cette impureté doit être considérée comme une substance potentiellement carcinogène chez l'homme. A la lumière de ces données, la durée d'un traitement IV ne doit pas excéder six mois.

DP INCOMPATIBILITÉS

Suspension buvable :

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments excepté ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Solution pour perfusion :

Vfend ne doit pas être perfusé via la même ligne ou le même cathéter simultanément à d'autres injectables intraveineux. Lorsque la perfusion de Vfend est terminée, la ligne peut être utilisée pour l'administration d'autres injectables intraveineux.

- Produits sanguins et solutions concentrées d'électrolytes en perfusion de courte durée :
  Les perturbations électrolytiques telles que hypokaliémie, hypomagnésémie et hypocalcémie doivent être corrigées avant d'initier un traitement par le voriconazole (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Vfend ne doit pas être administré simultanément à un produit sanguin ou à une solution concentrée d'électrolytes en perfusion de courte durée, même si les deux perfusions sont administrées via deux lignes séparées.
- Perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) :
  Une perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) ne doit pas être interrompue quand elle est prescrite avec Vfend, mais elle doit être perfusée via une ligne séparée. Si une perfusion est administrée via un cathéter multiple lumières, la perfusion de nutrition parentérale doit être administrée via une lumière différente de celle utilisée pour Vfend.
  Vfend ne doit pas être dilué avec une perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2 %. La compatibilité avec des concentrations différentes est inconnue.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux spécifiés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

Suspension buvable :

Durée de conservation de la poudre : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) avant reconstitution.

Après reconstitution :
La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.
Conserver l'emballage soigneusement fermé.
Solution pour perfusion :
Durée de conservation de la poudre : 3 ans.
Solution concentrée reconstituée :
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur), à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.
La stabilité chimique et physique en vigueur a été démontrée pour une durée de 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Comprimés :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Suspension buvable :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Instructions pour la reconstitution :
- Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
- Ajouter 2 godets doseurs d'eau, pour un volume total de 46 ml.
- Agiter vigoureusement le flacon refermé pendant environ 1 minute.
- Retirer le bouchon de sécurité enfant. Enfoncer l'adaptateur de flacon sur le goulot.
- Remettre le bouchon en place.
- Noter la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours).

Après reconstitution, le volume de la suspension est de 75 ml, permettant un volume utilisable de 70 ml.
Mode d'emploi :
Agiter le flacon refermé de suspension reconstituée pendant environ 10 secondes avant chaque utilisation. Une fois reconstituée, Vfend suspension buvable ne doit être administrée qu'à l'aide de la seringue pour administration orale fournie dans chaque emballage. Se reporter à la notice patient pour plus de détails quant au mode d'utilisation.
Solution pour perfusion :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
La poudre est reconstituée à l'aide de 19 ml d'eau pour préparations injectables ou de 19 ml de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %), fournissant un volume total utilisable de 20 ml d'une solution limpide à 10 mg/ml de voriconazole. Jeter le flacon de Vfend si le vide n'aspire pas le diluant dans le flacon. Il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 20 ml (non automatique) pour être sûr que la quantité exacte (19,0 ml) d'eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium pour perfusion (9 mg/ml [0,9 %]) est délivrée. Ce médicament est seulement à usage unique et la solution non utilisée doit être éliminée. N'utiliser la solution que si elle est transparente et dépourvue de particules.
Pour l'administration, ajouter ensuite le volume nécessaire de solution à diluer reconstituée à une solution de perfusion compatible (voir tableau ci-dessous), pour obtenir la solution finale de voriconazole contenant 0,5 à 5 mg/ml.
La solution reconstituée peut être diluée avec :
- Solution injectable à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium.
- Solution de lactate de sodium pour perfusion intraveineuse.
- Solution à 5 % de glucose et solution de lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse.
- Solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse.
- Solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse.
- Solution à 5 % de glucose dans 20 mEq de chlorure de potassium pour perfusion intraveineuse.
- Solution à 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse.
- Solution à 5 % de glucose et à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse.

La compatibilité du voriconazole avec des diluants autres que ceux décrits ci-dessus ou à la rubrique Incompatibilités n'est pas connue.
Volume requis de solution à diluer Vfend à 10 mg/ml :

Poids (kg)	Volume de solution à diluer Vfend (10 mg/ml) requis pour :				
	Dose de 3 mg/kg (nb de flacons)	Dose de 4 mg/kg (nb de flacons)	Dose de 6 mg/kg (nb de flacons)	Dose de 8 mg/kg (nb de flacons)	Dose de 9 mg/kg (nb de flacons)
10	-	4 ml (1)	-	8 ml (1)	9 ml (1)
15	-	6 ml (1)	-	12 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8 ml (1)	-	16 ml (1)	18 ml (1)
25	-	10 ml (1)	-	20 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9 ml (1)	12 ml (1)	18 ml (1)	24 ml (2)	27 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14 ml (1)	21 ml (2)	28 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12 ml (1)	16 ml (1)	24 ml (2)	32 ml (2)	36 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18 ml (1)	27 ml (2)	36 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15 ml (1)	20 ml (1)	30 ml (2)	40 ml (2)	45 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22 ml (2)	33 ml (2)	44 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18 ml (1)	24 ml (2)	36 ml (2)	48 ml (3)	54 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26 ml (2)	39 ml (2)	52 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21 ml (2)	28 ml (2)	42 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30 ml (2)	45 ml (3)	-	-
80	24 ml (2)	32 ml (2)	48 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34 ml (2)	51 ml (3)	-	-
90	27 ml (2)	36 ml (2)	54 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38 ml (2)	57 ml (3)	-	-
100	30 ml (2)	40 ml (2)	60 ml (3)	-	-

Des informations complémentaires sont fournies pour les médecins et autres professionnels de santé à la fin de la notice.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/02/212/005 ; CIP 3400935928863 (28 cp 50 mg).
EU /1/02/212/008 ; CIP 3400935928924 (56 cp 50 mg).
EU /1/02/212/015 ; CIP 3400935929006 (14 cp 200 mg).
EU /1/02/212/017 ; CIP 3400935929174 (28 cp 200 mg).
EU /1/02/212/020 ; CIP 3400935929235 (56 cp 200 mg).
EU /1/02/212/026 ; CIP 3400936406162 (susp buv 40 mg/ml).
EU /1/02/212/025 ; CIP 3400935929464 (sol p perf 200 mg).
RCP révisés le 25.09.17.
Prix : 246,20 € (28 cp à 50 mg).
485,09 € (56 cp à 50 mg).
445,65 € (14 cp à 200 mg).
862,73 € (28 cp à 200 mg).
1685,99 € (56 cp à 200 mg).
445,30 € (susp buv à 40 mg/ml).
Comprimés et poudre pour suspension buvable :
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Poudre pour solution pour perfusion :
Collect.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS, sauf dans l'indication « Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque ».

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

VIAGRA ®
sildénafil

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 25 mg (en forme de losange arrondi, avec l'inscription « Pfizer » sur une face et « VGR 25 » sur l'autre, bleu) : Boîtes de 4 et de 8, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé à 50 mg (en forme de losange arrondi, avec l'inscription « Pfizer » sur une face et « VGR 50 » sur l'autre, bleu) : Boîtes de 2, de 4, de 8 et de 12, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé à 100 mg (en forme de losange arrondi, avec l'inscription « Pfizer » sur une face et « VGR 100 » sur l'autre, bleu) : Boîtes de 2, de 4, de 8 et de 12, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*
Sildénafil (DCI) citrate exprimé en sildénafil .. 25 mg
ou 50 mg
ou 100 mg
Excipients (communs) : *Comprimé nu :* cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), lactose monohydraté, triacétine, laque d'aluminium contenant de l'indigotine (E 132).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (0,834 mg/cp 25 mg ; 1,667 mg/cp 50 mg ; 3,334 mg/cp 100 mg).

DC INDICATIONS
Viagra est indiqué chez les hommes adultes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.
Une stimulation sexuelle est requise pour que Viagra soit efficace.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Utilisation chez l'adulte :
La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de Viagra peut être retardée par rapport à une prise à jeun (cf Pharmacocinétique).
Populations particulières :
Sujets âgés :
Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées (⩾ 65 ans).
Insuffisance rénale :
Les recommandations posologiques décrites au paragraphe « Utilisation chez l'adulte » s'appliquent aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min).
La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être progressivement portée à 50 mg et jusqu'à 100 mg, si nécessaire.
Insuffisance hépatique :
La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (par exemple une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être progressivement portée à 50 mg et jusqu'à 100 mg, si nécessaire.
Population pédiatrique :
Viagra n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.
Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :
A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (cf Interactions).
Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique chez les patients recevant un traitement alphabloquant, les patients sous traitement alphabloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafil. De plus, une initiation du traitement par sildénafil à la dose de 25 mg doit être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Composition.
- Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc) [cf Pharmacodynamie], il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés, sous quelque forme que ce soit, est donc contre-indiquée.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le sildénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique Interactions).
- Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).
- Viagra est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mm Hg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiestérases rétiniennes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer le trouble de l'érection et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.
Facteurs de risque cardiovasculaire :
Avant d'instaurer un traitement des troubles de l'érection, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (cf Pharmacodynamie). Avant de prescrire le sildénafil, les médecins doivent évaluer soigneusement le risque potentiel, chez les patients susceptibles de présenter certaines maladies sous-jacentes, d'être affectés par ces effets vasodilatateurs, en particulier lors de l'activité sexuelle. Les patients dont la sensibilité aux vasodilatateurs est accrue sont ceux qui présentent un obstacle à l'éjection au niveau du ventricule gauche (par exemple sténose de l'aorte, cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.
Viagra potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (cf Contre-indications).
Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de Viagra. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits après l'utilisation de Viagra sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.
Priapisme :
Les médicaments traitant les troubles de l'érection, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).
Des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement demander une aide médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.
Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements des troubles de l'érection :
La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements pour une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil (REVATIO) ou d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.
Effets sur la vision :
Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (cf Effets indésirables). Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une maladie rare, ont été rapportés spontanément dans le cadre d'une étude observationnelle suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (cf Effets indésirables).
Les patients doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, quelle qu'elle soit, ils doivent arrêter la prise de Viagra et consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications).
Utilisation concomitante de ritonavir :
L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (cf Interactions).
Utilisation concomitante d'alphabloquants :
La prudence est recommandée lorsque le sildénafil est administré à des patients prenant un alphabloquant, car il se peut que l'administration concomitante entraîne une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles (cf Interactions). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alphabloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.
Effet sur le saignement :
Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium *in vitro*. Il n'existe pas de données sur la tolérance du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré, chez ces patients, qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.
Femmes :
Viagra n'est pas indiqué chez la femme.
Excipient :
Le pelliculage du comprimé de Viagra contient du lactose. Par conséquent, Viagra ne doit pas être administré chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :
Études in vitro :
Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P_{450} (CYP). Donc, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil.
Études in vivo :
L'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques a montré une diminu-

tion de la clairance du sildénafil lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Bien que l'incidence des effets indésirables n'ait pas été augmentée chez ces patients, lors de l'administration concomitante de sildénafil et d'inhibiteurs du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg doit être envisagée.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P_{450}, à l'état d'équilibre (500 mg 2 fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 1000 % (11 fois) de l'aire sous la courbe (ASC) du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ceci est en accord avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P_{450}. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg 3 fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (cf Posologie/Mode d'administration).

On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

On a observé une augmentation de 182 % de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec l'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours).

Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, sur la Cmax, sur le Tmax, sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P_{450} et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % des concentrations plasmatiques du sildénafil.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme médié par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et pourrait légèrement augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil.

Les antiacides (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafil.

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'administration concomitante de substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), ou du CYP2D6 (telles que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), de diurétiques thiazidiques et apparentés, de diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes calciques, des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou des inducteurs du métabolisme médié par les CYP450 (tels que la rifampicine et les barbituriques) était sans effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sildénafil. Dans une étude chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'antagoniste de l'endothéline, le bosentan (un inducteur modéré du CYP3A4, du CYP2C9 et probablement du CYP2C19) à l'état d'équilibre (125 mg deux fois par jour) et de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a entraîné une diminution de 62,6 % et 55,4 % de l'ASC et de la Cmax de sildénafil respectivement. L'administration concomitante des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, est donc supposée entraîner des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de sildénafil.

Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le sildénafil.

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments :

Études in vitro :

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (IC50 > 150 µM) du cytochrome P_{450}. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ 1 µM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Viagra affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiestérases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible.

Études in vivo :

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote/GMPc (cf Pharmacodynamie), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou des dérivés nitrés, sous quelque forme que ce soit, est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).

Riociguat :

Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le sildénafil, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration concomitante de sildénafil à des patients prenant un traitement alphabloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alphabloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément chez des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous traitement par doxazosine. Dans les populations de ces études, des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en décubitus de 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg, et 8/4 mm Hg et des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg et 4/5 mm Hg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine étaient administrés simultanément chez des patients stabilisés sous traitement par doxazosine, des rapports peu fréquents de patients ayant une hypotension orthostatique symptomatique ont été recensés. Ces rapports incluaient des vertiges et des sensations ébrieuses mais aucune syncope.

Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'effet hypotenseur de l'alcool chez les volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dl.

Par rapport au placebo, il n'y a pas eu de différence dans le profil de tolérance chez les patients prenant du sildénafil en association avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes : diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, vasodilatateurs, antihypertenseurs d'action centrale, antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alphabloquants. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mm Hg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mm Hg en position couchée. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains (cf Pharmacodynamie).

Le sildénafil (100 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases substrats du CYP3A4.

Chez les volontaires sains de sexe masculin, le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 49,8 % de l'ASC de bosentan et une augmentation de 42 % de la Cmax de bosentan (125 mg deux fois par jour).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Viagra n'est pas indiqué chez la femme.

Aucune étude appropriée et convenablement contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de sildénafil.

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez des volontaires sains (cf Pharmacodynamie).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés dans les études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à Viagra avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité de Viagra est basé sur 9570 patients issus de 74 essais cliniques en double aveugle contrôlés *versus* placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, congestion nasale, sensations vertigineuses, nausées, bouffées de chaleur, perturbation visuelle, cyanopsie et vision trouble.

Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance postmarketing concernent une période estimée à plus de 10 ans. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de façon fiable car les effets indésirables ne sont pas tous rapportés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et inclus dans la base de données de tolérance.

Tableau des effets indésirables :

Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables cliniquement importants rapportés avec une incidence supérieure au placebo au cours des essais cliniques contrôlés et effets indésirables cliniquement importants rapportés au cours de la surveillance après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	
- Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
- Peu fréquent	Rhinite
Affections du système immunitaire	
- Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
- Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare	Céphalées Sensations vertigineuses Somnolence, hypoesthésie Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, crise d'épilepsie*, récidive de crise d'épilepsie*, syncope
Affections oculaires	
- Fréquent - Peu fréquent - Rare	Altération de la vision des couleurs**, perturbation visuelle, vision trouble Troubles lacrymaux***, douleur oculaire, photophobie, photopsie, hyperhémie oculaire, intensification de la luminosité, conjonctivite Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*, occlusion vasculaire rétinienne*, hémorragie rétinienne, rétinopathie d'origine artériosclérotique, trouble rétinien, glaucome, altération du champ visuel, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, myopie, asthénopie, corps flottants du vitré, anomalie de l'iris, mydriase, vision de halos, œdème oculaire, gonflement oculaire, trouble oculaire, hyperémie conjonctivale, irritation oculaire, sensations oculaires anormales, œdème palpébral, décoloration sclérale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
- Peu fréquent - Rare	Vertige, acouphènes Surdité
Affections cardiaques	
- Peu fréquent - Rare	Tachycardie, palpitations Mort subite d'origine cardiaque*, infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire*, fibrillation auriculaire, angor instable
Affections vasculaires	
- Fréquent - Peu fréquent	Rougeur, bouffées de chaleur Hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Fréquent - Peu fréquent	Congestion nasale Epistaxis, congestion sinusale
- Rare	Sensation de constriction du pharynx, œdème nasal, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	
- Fréquent - Peu fréquent	Nausées, dyspepsie Maladie de reflux gastro-œsophagien, vomissements, douleur abdominale haute, bouche sèche
- Rare	Hypoesthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Peu fréquent - Rare	Rash Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, syndrome de Lyell*
Affections musculosquelettiques et systémiques	
- Peu fréquent	Myalgie, douleurs des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
- Peu fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Rare	Hémorragie du pénis, priapisme*, hématospermie, érection augmentée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Peu fréquent	Douleur thoracique, fatigue, sensation de chaleur
- Rare	Irritabilité
Investigations	
- Peu fréquent	Accélération des battements du cœur

* Uniquement rapporté lors de la surveillance après commercialisation.

** Altération de la vision des couleurs : chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, érythropsie et xanthopsie.

*** Troubles lacrymaux : sécheresse oculaire, trouble lacrymal et augmentation de la sécrétion lacrymale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Urologiques ; médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (code ATC : G04BE03).

Mécanisme d'action :

Le sildénafil est un traitement oral des troubles de l'érection. Dans des conditions naturelles, c'est-à-dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente en accroissant le flux sanguin vers le pénis.

Le mécanisme physiologique responsable de l'érection du pénis implique la libération de monoxyde d'azote (NO) dans le corps caverneux lors de la stimulation sexuelle. L'oxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) induisant un relâchement des muscles lisses du corps caverneux et favorisant l'afflux sanguin.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiestérase du type 5 (PDE5), spécifique de la GMPc, dans les corps caverneux ; c'est à cet endroit que la PDE5 est responsable de la dégradation de la GMPc. Le sildénafil a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafil n'a pas d'effet relaxant direct sur le tissu du corps caverneux humain isolé, mais il accentue de manière importante les effets relaxants du NO sur ce tissu. Quand la voie NO/GMPc est activée, comme lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil entraîne une augmentation des concentrations de GMPc dans les corps caverneux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise ses effets pharmacologiques bénéfiques.

Effets pharmacodynamiques :

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafil était sélectif pour la PDE5 qui est impliquée dans le processus érectile. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiestérases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, il y a une sélectivité de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiestérase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Efficacité et sécurité clinique :

Deux études cliniques ont été conçues spécifiquement afin d'évaluer à partir de quel moment après l'administration et pendant combien de temps le sildénafil pouvait induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) chez des patients à jeun prenant du sildénafil, le temps médian d'obtention d'une érection suffisante pour un rapport sexuel (60 % de rigidité) était de 25 minutes (intervalle : 12 à 37 minutes). Dans une autre étude avec RigiScan, le sildénafil pouvait encore induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après l'administration.

Le sildénafil donne lieu à des baisses faibles et passagères de la pression artérielle qui, dans la plupart des cas, ne se traduisent par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée après administration orale de

100 mg de sildénafil était de 8,4 mm Hg. Le changement correspondant de la pression artérielle diastolique en position couchée était de 5,5 mm Hg. Ces baisses de pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg administrées à des volontaires sains ne donnaient lieu à aucun effet cliniquement pertinent au niveau de l'ECG.

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70 % d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7 % et 6 % par rapport à la valeur de départ. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Un essai en double aveugle contrôlé versus placebo a évalué 144 patients présentant des troubles de l'érection et un angor chronique stable et prenant de manière régulière un traitement anti-angoreux (à l'exception des dérivés nitrés) soumis à une épreuve d'effort. Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le sildénafil et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle joue un rôle dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée versus placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce (n = 9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez le volontaire sain (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les études cliniques, le sildénafil a été administré à plus de 8000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (19,9 %), patients souffrant d'hypertension (30,9 %), de diabète sucré (20,3 %), de cardiopathie ischémique (5,8 %), d'hyperlipidémie (19,8 %), d'une lésion de la moelle épinière (0,6 %), de dépression (5,2 %), d'une résection transurétrale de la prostate (3,7 %), d'une prostatectomie radicale (3,3 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés ou exclus des études cliniques : patients ayant subi une intervention chirurgicale au niveau du pelvis ou une radiothérapie, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (cf Contre-indications).

Dans les études à dose fixe, la proportion des patients signalant une amélioration de leurs érections grâce au traitement était de 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) et 82 % (100 mg) contre 25 % chez les patients recevant un placebo. Dans les études cliniques, le taux d'interruption du traitement dû au sildénafil était faible et similaire au placebo.

En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafil signalant une amélioration était (par population) de 84 % (troubles érectiles psychogènes), 77 % (troubles érectiles mixtes), 68 % (troubles érectiles organiques), 67 % (personnes âgées), 59 % (diabète sucré), 69 % (cardiopathie ischémique), 68 % (hypertendus), 61 % (résection transurétrale de la prostate), 43 % (prostatectomie radicale), 83 % (lésion de la moelle épinière) et 75 % (dépression). La tolérance et l'efficacité du sildénafil se maintenaient dans les études à long terme.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec Viagra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles de l'érection (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41 % en moyenne (intervalle : 25 à 63 %). Après administration orale de sildénafil, l'augmentation de l'ASC et de la Cmax est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de dose recommandé (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement moyen du Tmax de 60 minutes et une baisse moyenne de la Cmax de 29 %.

Distribution :

Le volume de distribution moyen (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après une dose orale unique de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne de sildénafil est approximativement de 440 ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafil (et son principal métabolite circulant, le N-déméthylé) est lié à 96 % aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafil est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du sildénafil (100 mg en dose unique), moins de 0,0002 % de la dose administrée (en moyenne 188 ng) se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Biotransformation : Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiestérases est similaire à celui du sildénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 40 % de celles du sildénafil. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 heures.

Élimination : Le coefficient d'épuration totale du sildénafil est de 41 l/h, avec une demi-vie d'élimination terminale, qui en résulte, de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose orale administrée).

Groupes de patients particuliers :

- Sujets âgés : Chez des volontaires sains âgés de 65 ans ou plus, la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-déméthylé supérieures d'environ 90 % à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafil était d'environ 40 %.
- Insuffisants rénaux : Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil (50 mg) n'était pas modifié après une administration unique par voie orale. L'ASC et la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient augmentées jusqu'à 126 % et jusqu'à 73 %, respectivement, par rapport à des volontaires de même âge sans insuffisance rénale. Toutefois, étant donné l'importante variabilité inter-sujets, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait une augmentation de 100 % de l'ASC et de 88 % de la Cmax par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200 % et 79 %.
- Insuffisants hépatiques : Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (84 %) et de la Cmax (47 %) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/077/002 ; CIP 3400934842283 (25 mg x 4).
EU /1/98/077/003 ; CIP 3400934842344 (25 mg x 8).
EU /1/98/077/014 ; CIP 3400938275858 (50 mg x 2).
EU /1/98/077/006 ; CIP 3400934842634 (50 mg x 4).
EU /1/98/077/007 ; CIP 3400934842863 (50 mg x 8).
EU /1/98/077/008 ; CIP 3400934842924 (50 mg x 12).
EU /1/98/077/015 ; CIP 3400938275919 (100 mg x 2).
EU /1/98/077/010 ; CIP 3400934843174 (100 mg x 4).
EU /1/98/077/011 ; CIP 3400934843235 (100 mg x 8).
EU /1/98/077/012 ; CIP 3400934843464 (100 mg x 12).

RCP révisés le 07.10.15.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Représentant local :

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

VIALEBEX® 200 mg/ml
albumine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion (IV) à 20 % (claire ou légèrement opalescente ; incolore, jaune, ambre ou verte) : Flacons de 50 ml et de 100 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Albumine humaine .... 200 mg*

Excipients : chlorure de sodium, caprylate de sodium, eau ppi.

Un flacon de 50 ml contient 10 g d'albumine humaine.
Un flacon de 100 ml contient 20 g d'albumine humaine.
Teneur en sodium (chlorure et caprylate) : 2,8 mg/ml ; 140 mg/fl de 50 ml ; 280 mg/fl de 100 ml.

* Dont la pureté est d'au moins 95 % d'albumine humaine.

DC INDICATIONS

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée.

Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La concentration de la préparation d'albumine, la posologie et la vitesse d'administration doivent être adaptées à chaque cas particulier.

POSOLOGIE :

La dose à administrer dépend de la taille et du poids du patient, de la sévérité du traumatisme ou de l'affection, et des pertes liquidiennes et protéiques. La dose nécessaire doit être déterminée en fonction de la volémie à restaurer et non en fonction du taux plasmatique de l'albumine.

Les paramètres hémodynamiques doivent être régulièrement contrôlés lors de l'administration d'albumine humaine, notamment :
- pression artérielle et pouls,
- pression veineuse centrale,
- pression artérielle pulmonaire,
- diurèse,
- électrolytes,
- hématocrite/hémoglobine.

Ce médicament peut être utilisé chez les prématurés et les patients dialysés.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'albumine humaine peut être administrée directement par voie intraveineuse ou après dilution avec une solution isotonique, par exemple du glucose à 50 mg/ml (5 %) ou du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Le débit d'administration doit être adapté à chaque cas particulier et aux différentes indications.

Dans les échanges plasmatiques, le débit d'administration doit être ajusté au taux d'épuration.

Pour les instructions relatives à la dilution et à la manipulation du produit avant utilisation, voir rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'albumine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas d'allergie ou de réaction anaphylactique, l'administration devra être immédiatement interrompue. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.
- Dans toutes les situations où l'hypervolémie avec ses conséquences et l'hémodilution peuvent représenter un risque particulier pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution. Ces conditions sont par exemple : insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, varices œsophagiennes, œdème pulmonaire, syndromes hémorragiques, anémie sévère, anurie.
- Le pouvoir colloïdo-osmotique de l'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) est approximativement quatre fois supérieur à celui du plasma. Par conséquent, lors de l'administration d'albumine concentrée, il conviendra de prendre les mesures nécessaires pour assurer une hydratation adaptée du patient qui sera surveillé avec soin afin de prévenir toute surcharge circulatoire et toute hyperhydratation.
- Les solutions d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) sont relativement peu concentrées en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 40-50 mg/ml (4-5 %). Le bilan électrolytique du patient doit être surveillé (cf Posologie/Mode d'administration) lors de l'administration d'albumine et les mesures nécessaires doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.
- La solution d'albumine ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables à cause du risque d'hémolyse chez le patient.
- Le suivi de la coagulation et de l'hématocrite est nécessaire lors de l'administration de volume important. Une attention particulière sera portée afin d'assurer une substitution adaptée des autres composants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).
- Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient. Il faut interrompre immédiatement l'injection dès l'apparition des premiers signes de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire.
- Ce médicament contient 2,8 mg de sodium par ml, soit 280 mg pour un flacon de 100 ml et 140 mg pour un flacon de 50 ml. Cela doit être pris en considération chez les patients soumis à un régime hyposodé strict.
- Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
- Aucun cas de contamination virale par l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction spécifique de l'albumine humaine avec d'autres médicaments n'est connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité de Vialebex au cours de la grossesse n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Cependant, l'expérience clinique avec l'albumine suggère qu'aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né n'est à attendre.

L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du développement de l'embryon ou du fœtus, du déroulement de la grossesse, et du développement péri- et postnatal. Cependant, l'albumine est un constituant normal du sang.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants, qui pour la plupart sont des symptômes de l'allergie, ont été rapportés au cours du suivi postmarketing :
- Affections cardiaques : Tachycardie.
- Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Sensation de brûlures et picotements au site d'injection, frissons, fièvre, asthénie.
- Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, réactions allergiques généralisées ou localisées, choc anaphylactique.
- Affections du système nerveux : Somnolence, céphalées, paresthésies.
- Affections psychiatriques : Agitation.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Oppression thoracique, dyspnée, bronchospasmes.
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : Œdème de Quincke, rougeurs, prurit, réactions urticariennes généralisées ou localisées.
- Affections vasculaires : Choc, hypotension artérielle, bouffées vasomotrices.

Très rarement, des réactions sévères telles qu'un choc sévère peuvent survenir. Dans ce cas, la perfusion devra être interrompue et un traitement approprié devra être initié.

De légères réactions telles que bouffées vasomotrices, urticaire, fièvre, nausées peuvent se produire dans de rares cas. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt.

Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration sont trop élevés. Il faut interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires), ou d'une augmentation de la pression arté-

rielle, de la pression veineuse centrale ou d'un œdème pulmonaire, et mettre en place une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques. Code ATC : B05AA01 (albumine).

L'albumine humaine représente quantitativement plus de la moitié des protéines totales du plasma et environ 10 % de l'activité hépatique de la synthèse des protéines.

Données physicochimiques : la solution d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) exerce un effet hyperoncotique en rapport avec cette concentration.

La plus importante des fonctions physiologiques de l'albumine tient à sa contribution à la pression oncotique du sang et à son rôle de transport. L'albumine stabilise le volume du sang circulant et assure un rôle de transporteur d'hormones, d'enzymes, de médicaments et de toxines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans des conditions normales, la teneur physiologique en albumine est de 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 à 45 % se trouvent dans l'espace intravasculaire et 55 à 60 % dans l'espace extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire qui altère la cinétique de l'albumine et une distribution anormale peuvent survenir lors de brûlures étendues ou d'un choc septique.

Dans des conditions normales, la demi-vie de l'albumine est d'environ 19 jours. Un mécanisme de rétrocontrôle permet de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation. L'élimination est essentiellement intracellulaire et est assurée par les protéases lysosomiales.

Chez le sujet sain, moins de 10 % de l'albumine perfusée quitte le compartiment intravasculaire pendant les deux premières heures suivant la perfusion. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un individu à l'autre. Chez certains patients, l'augmentation du volume plasmatique peut persister pendant quelques heures. Cependant, chez les patients dans un état critique, l'albumine peut quitter l'espace vasculaire en quantité importante et à un taux imprévisible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'albumine humaine est un composant normal du plasma humain et agit comme l'albumine physiologique.

Les études de toxicité par administration unique chez l'animal ne sont pas pertinentes et ne permettent ni de déterminer les doses toxiques ou létales ni d'établir d'effet dose. Les études de toxicité par administration réitérée ne peuvent être pratiquées en raison du développement d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues dans les modèles animaux.

A ce jour, aucun cas de toxicité embryofœtale, de pouvoir oncogène ou mutagène n'a été associé à l'albumine humaine.

Les données précliniques de Vialebex ne laissent supposer aucune potentialité mutagène et ont révélé une bonne tolérance locale.

Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit dans les modèles animaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'albumine humaine ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments (à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination), avec du sang total ou des concentrés érythrocytaires.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une fois le flacon ouvert, une utilisation immédiate du produit est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution peut être administrée directement par voie intraveineuse ou être également diluée dans une solution isotonique, par exemple glucose à 50 mg/ml (5 %) ou chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour préparations injectables car cela peut entraîner une hémolyse chez les receveurs.

Si des volumes importants sont administrés, la solution doit être amenée à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt. Cela peut indiquer une instabilité de la protéine ou une contamination de la solution.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est autorisée. L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.

AMM 3400956450787 (1994, RCP rév 25.06.14) 50 ml.
3400956446995 (1994, RCP rév 25.06.14) 100 ml.
Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

VIALEBEX 200 mg/ml nouveau-nés et nourrissons

albumine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion (IV) à 20 % : Flacon de 10 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p ml*

Albumine humaine .... 200 mg*

Excipients : chlorure de sodium**, caprylate de sodium**, eau ppi.

Un flacon de 10 ml contient 2 g d'albumine humaine.

Teneur en sodium : 28 mg/flacon.

Teneur en aluminium : pas plus de 200 µg/l.

* La solution contient 200 mg/ml de protéines dont la pureté est d'au moins 95 % d'albumine humaine.

** Excipients à effet notoire : sels de sodium.

DC INDICATIONS

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée.

Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, les situations cliniques sont les suivantes :

- Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né en cas d'hyperbilirubinémie menaçante.
- Hypo-albuminémie profonde et symptomatique chez le nouveau-né et le nourrisson.
- Troubles hémodynamiques du nouveau-né en cas d'hypovolémie non corrigée par le remplissage aux cristalloïdes.
- Maladies congénitales de la bilirubine : hyperbilirubinémies libres menaçantes, notamment la maladie de Crigler-Najjar.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier. Elle est dictée par les paramètres cliniques, en particulier l'âge et le poids du nouveau-né ou du nourrisson, et les paramètres hémodynamiques (pression artérielle, pression veineuse centrale, diurèse horaire) et biochimiques usuels. L'évaluation de ces paramètres doit être régulière.

- Dans le traitement de l'hypovolémie, la posologie est habituellement de 1 à 2 g/kg. Il est préférable d'administrer le produit sous forme d'albumine à 10 % (dilution au ½ dans une solution isotonique, du glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %, en fonction de la natrémie du nouveau-né ou du nourrisson).
- Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né en cas d'hyperbilirubinémie menaçante, hypo-albuminémie profonde et symptomatique chez le nouveau-né et le nourrisson, troubles hémodynamiques du nouveau-né en cas d'hypovolémie non corrigée par le remplissage aux cristalloïdes : La posologie est habituellement de 1 à 2 g/kg.
  L'administration se fera après dilution au ½ chez le nouveau-né.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'albumine humaine peut être administrée directement par voie intraveineuse ou après dilution avec une solution isotonique (par exemple du glucose à 50 mg/ml (5 %) ou du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Le débit d'administration doit être adapté à chaque cas particulier et aux différentes indications.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'albumine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'allergie ou de réaction anaphylactique, l'administration devra être interrompue immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Dans toutes les situations où l'hypervolémie avec ses conséquences et l'hémodilution peuvent représenter un risque particulier pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution. Ces conditions sont par exemple : insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, varices œsophagiennes, œdème pulmonaire, syndromes hémorragiques, anémie sévère, anurie.

Le pouvoir colloïdo-osmotique de l'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) est approximativement quatre fois supérieur à celui du plasma. Par conséquent, lors de l'administration d'albumine concentrée, il conviendra de prendre les mesures nécessaires pour assurer une hydratation adaptée du patient qui sera surveillé avec soin afin de prévenir toute surcharge circulatoire et toute hyperhydratation.

Les solutions d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) sont relativement peu concentrées en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 40-50 mg/ml (4-5 %). Le bilan électrolytique du patient doit être surveillé (cf Posologie/Mode d'administration) lors de l'administration d'albumine et les mesures nécessaires doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

La solution d'albumine ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables à cause du risque d'hémolyse chez le patient.

Le suivi de la coagulation et de l'hématocrite est nécessaire lors de l'administration de volume important. Une attention particulière sera portée afin d'assurer une substitution adaptée des autres composants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient. Il faut interrompre immédiatement l'injection dès l'apparition des premiers signes de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire.

Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque de transmission d'agents infectieux est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don et sur les mélanges de plasma de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) ;
- la recherche du matériel génomique du VHC sur les mélanges de plasma ;
- le procédé de production qui inclut des étapes d'élimination et (ou) d'inactivation virale dont la capacité a été validée à l'aide de virus modèles. Ces procédés sont considérés comme efficaces pour le VIH, le VHC, le VHA, le parvovirus B19 et le VHB.

L'albumine, fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne, présente une sécurité virale reconnue.

Dans l'intérêt du patient, il est recommandé, lors de chaque administration de Vialebex 200 mg/ml Nouveau-nés et nourrissons d'enregistrer lorsque c'est possible le nom et le numéro du lot du médicament.

Tenir compte, en cas de régime hyposodé strict, de la teneur en sodium (cf Composition).

Vialebex Nouveau-nés et nourrissons ne contient pas plus de 200 µg/l d'aluminium.

DC INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse avec l'albumine n'est connue à ce jour.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De légères réactions telles que bouffées vasomotrices, urticaire, frissons-hyperthermie, nausées peuvent être rarement observées. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Dans de très rares cas, des réactions sévères allant jusqu'à l'état de choc peuvent être observées. Dans ces cas, l'administration doit être arrêtée et le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Pour information sur la sécurité virale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration sont trop élevés. Il faut interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse centrale, ou d'un œdème pulmonaire et mettre en place une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques (Code ATC : B05AA01 [albumine]).

L'albumine humaine représente quantitativement plus de la moitié des protéines totales du plasma et environ 10 % de l'activité hépatique de la synthèse des protéines.

Données physicochimiques : la solution d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) exerce un effet hyperoncotique en rapport avec cette concentration.

La plus importante des fonctions physiologiques de l'albumine tient à sa contribution à la pression oncotique du sang et à son rôle de transport. L'albumine stabilise le volume du sang circulant et assure une fonction de transport de certaines substances endogènes ou exogènes telles que : hormones, enzymes, médicaments et toxines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans des conditions normales, la teneur physiologique en albumine est de 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 à 45 % se trouvent dans l'espace intravasculaire et 55 à 60 % dans l'espace extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire qui altère la cinétique de l'albumine et une distribution anormale peuvent survenir lors de brûlures étendues ou d'un choc septique.

Dans des conditions normales, la demi-vie de l'albumine est d'environ 19 jours. Un mécanisme de rétrocontrôle permet de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation. L'élimination est essentiellement intracellulaire et est assurée par les protéases lysosomiales.

Après administration de la solution d'albumine chez le sujet sain, moins de 10 % quittent le compartiment intravasculaire pendant les deux premières heures suivant la perfusion. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un individu à l'autre. Un volume plasmatique élevé peut se maintenir chez certains patients pendant plusieurs heures. Cependant, des quantités importantes d'albumine peuvent quitter l'espace vasculaire de façon imprévisible chez des malades en réanimation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'albumine humaine est un composant physiologique du plasma humain dont elle a gardé les propriétés.

Les études de toxicité par administration unique chez l'animal ne sont pas pertinentes et ne permettent ni de déterminer les doses toxiques ou létales ni d'établir d'effet dose. Les études de toxicité par administration réitérée chez l'animal ne peuvent être pratiquées en raison de la spécificité d'espèce.

A ce jour, aucun cas de toxicité embryofœtale, de pouvoir oncogène ou mutagène n'a été associé à l'albumine humaine.

Les données précliniques de Vialebex 200 mg/ml Nouveau-nés et nourrissons ne laissent supposer aucune potentialité mutagène et ont révélé une bonne tolérance locale.

Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit dans les modèles animaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'albumine humaine ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments (en dehors des solutions de dilution recommandées), avec du sang total ou des concentrés de globules rouges.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution est injectée par voie intraveineuse soit directement, soit après dilution au demi dans une solution isotonique (par exemple glucose à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %).

Lorsque plusieurs flacons sont injectés et (ou) lorsque la solution est diluée, utiliser une seringue électrique dont le débit sera réglé en fonction de l'état clinique du nouveau-né ou du nourrisson, de la tolérance et de l'indication. Il est de l'ordre de 1 à 2 ml/min.

La solution d'albumine ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables, ce qui serait à l'origine d'une hémolyse.

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt. Cela peut indiquer une instabilité de la protéine ou une contamination de la solution.

Une fois le flacon ouvert, son contenu doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400956450848 (1996, RCP rév 25.02.03).

Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

VIALEBEX® 50 mg/ml

albumine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion (IV) à 5 % : Flacons de 100 ml, de 250 ml et de 500 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Albumine humaine .... 50 mg*
Excipients : chlorure de sodium**, caprylate de sodium**, eau ppi.
Un flacon de 100 ml contient 5 g d'albumine humaine.
Un flacon de 250 ml contient 12,5 g d'albumine humaine.
Un flacon de 500 ml contient 25 g d'albumine humaine.
Teneur en sodium : 145,2 mmol/l, soit 334 mg/fl de 100 ml, 835 mg/fl de 250 ml et 1670 mg/fl de 500 ml.
Teneur en aluminium : pas plus de 200 µg/l.

* correspondant à une quantité totale de protéines dont au moins 95 % sont de l'albumine humaine

** Excipients à effet notoire : sels de sodium.

DC INDICATIONS

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée.

Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La concentration, la posologie et la vitesse d'administration doivent être adaptées à chaque cas particulier.

POSOLOGIE :

La dose à administrer dépend de la taille et du poids du patient, de la sévérité du traumatisme ou de l'affection et des pertes liquidiennes et protéiques. La dose nécessaire doit être déterminée en fonction de la volémie à restaurer et non en fonction du taux plasmatique de l'albumine.

Les paramètres hémodynamiques doivent être régulièrement contrôlés lors de l'administration d'albumine humaine, notamment :

- pression artérielle et pouls ;
- pression veineuse centrale ;
- pression artérielle pulmonaire ;
- diurèse ;
- électrolytes ;
- hématocrite/hémoglobine.

Ce médicament peut être utilisé chez les prématurés et les patients dialysés.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'albumine humaine peut être administrée directement par voie intraveineuse.

Le débit d'administration doit être adapté à chaque cas particulier et à l'indication.

Dans les échanges plasmatiques, le débit d'administration doit être ajusté au taux d'épuration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'albumine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de suspicion d'allergie ou de réaction anaphylactique, l'administration devra être immédiatement interrompue. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Dans toutes les situations où l'hypervolémie avec ses conséquences ou l'hémodilution peuvent représenter un risque particulier pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution. Ces situations sont, par exemple : insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, varices œsophagiennes, œdème pulmonaire, syndromes hémorragiques, anémie sévère, anurie.

Les solutions d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) sont relativement peu concentrées en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 40-50 mg/ml (4-5 %). Le bilan électrolytique du patient doit être surveillé (cf Posologie/Mode d'administration) lors de l'administration d'albumine et les mesures nécessaires doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

La solution d'albumine ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables en raison du risque d'hémolyse chez le patient.

Le suivi de la coagulation et de l'hématocrite est nécessaire lors de l'administration de volume important. Une attention particulière sera portée afin d'assurer une substitution adaptée des autres composants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient. Il faut interrompre immédiatement l'injection dès l'apparition des premiers signes de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre, dans le procédé de fabrication, d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents, ou autres types d'agents infectieux.

L'albumine fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne, présente une sécurité virale reconnue.

Dans l'intérêt du patient, il est recommandé, lors de chaque administration de Vialebex, d'enregistrer, lorsque c'est possible, le nom et le numéro du lot du médicament afin d'en assurer la traçabilité.

Tenir compte de la teneur en sodium en cas de régime hyposodé strict (cf Composition).

Tenir compte de la teneur en aluminium (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction médicamenteuse avec l'albumine n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité de Vialebex au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Cependant, l'expérience clinique avec l'albumine montre qu'il n'y a aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri- et postnatal. Cependant, l'albumine est un constituant normal du sang.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De légères réactions, telles que bouffées vasomotrices, urticaire, frissons-hyperthermie, nausées, peuvent être rarement observées. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Dans de très rares cas, des réactions sévères allant jusqu'à l'état de choc peuvent être observées. Dans ces cas, l'administration doit être arrêtée et le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Pour la sécurité virale vis-à-vis des agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration sont trop élevés. Il faut interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse centrale ou d'un œdème pulmonaire et mettre en place une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques, albumine (code ATC : B05AA01).

L'albumine humaine représente quantitativement plus de la moitié des protéines totales du plasma et environ 10 % de la synthèse hépatique des protéines.

Données physicochimiques : la solution d'albumine humaine à 50 mg/ml (5 %) est iso-oncotique par rapport au plasma normal.

La plus importante des fonctions physiologiques de l'albumine tient à sa contribution à la pression oncotique du sang et à son rôle de transport. L'albumine stabilise le volume du sang circulant et assure une fonction de transport de certaines substances endogènes ou exogènes telles que : hormones, enzymes, médicaments et toxines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans des conditions normales, la teneur physiologique en albumine est de 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 à 45 % se trouvent dans l'espace intravasculaire et 55 à 60 % dans l'espace extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire qui altère la cinétique de l'albumine et une distribution anormale peuvent survenir lors de brûlures étendues ou d'un choc septique.

Dans des conditions normales, la demi-vie de l'albumine est d'environ 19 jours. Un mécanisme de rétro-contrôle permet de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation. L'élimination est essentiellement intracellulaire et assurée par les protéases lysosomiales.

Après administration chez le sujet sain, moins de 10 % de la solution d'albumine quittent le compartiment intravasculaire pendant les deux premières heures suivant la perfusion. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un individu à l'autre. Un volume plasmatique élevé peut se maintenir chez certains patients pendant plusieurs heures. Cependant, des quantités importantes d'albumine peuvent quitter l'espace vasculaire de façon imprévisible chez des malades en réanimation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'albumine humaine est un composant physiologique du plasma humain dont elle a conservé les propriétés.

Les études de toxicité par administration unique chez l'animal ne sont pas pertinentes et ne permettent ni de déterminer les doses toxiques ou létales, ni d'établir de relation effet-dose. Les études de toxicité par administration réitérée chez l'animal ne peuvent être pratiquées en raison de la spécificité d'espèce.

A ce jour, aucun cas de toxicité embryofœtale, de pouvoir oncogène ou mutagène n'a été rapporté avec l'albumine humaine.

Les données précliniques de Vialebex ne laissent supposer aucune potentialité mutagène et ont révélé une bonne tolérance locale.

Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit dans les modèles animaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'albumine humaine ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments, avec du sang total ou des concentrés érythrocytaires.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être injectée directement par voie intraveineuse.

La solution d'albumine ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables, ce qui serait à l'origine d'une hémolyse.

Si des volumes importants sont administrés, la solution doit être amenée à température ambiante ou corporelle avant perfusion.

La solution est limpide ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt. Cela peut indiquer une instabilité de la protéine ou une contamination de la solution.

Une fois le flacon ouvert, son contenu doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est autorisée. L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.

AMM 3400957010553 (2006) flacon de 100 ml.
3400957010614 (2006) flacon de 250 ml.
3400957010782 (2006) flacon de 500 ml.
Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

VIALEBEX® 40 mg/ml

albumine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion (IV) à 4 % : Flacons de 100 ml, de 250 ml et de 500 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Albumine humaine .... 40 mg*
Excipients : chlorure de sodium**, caprylate de sodium**, eau ppi.
Un flacon de 100 ml contient 4 g d'albumine humaine.
Un flacon de 250 ml contient 10 g d'albumine humaine.
Un flacon de 500 ml contient 20 g d'albumine humaine.
Teneur en sodium : 350 mg/fl de 100 ml, 875 mg/fl de 250 ml et 1750 mg/fl de 500 ml.
Teneur en aluminium : pas plus de 200 µg/l.

* La solution contient 40 mg/ml de protéines dont la pureté est d'au moins 95 % d'albumine humaine.

** Excipients à effet notoire : sels de sodium.

DC INDICATIONS

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée.

Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La concentration, la posologie et la vitesse d'administration doivent être adaptées à chaque cas particulier.

La dose à administrer dépend de la taille et du poids du patient, de la sévérité du traumatisme ou de l'affection, et des pertes liquidiennes et protéiques. La dose nécessaire doit être déterminée en fonction de la volémie à restaurer et non en fonction du taux plasmatique de l'albumine.

Les paramètres hémodynamiques doivent être régulièrement contrôlés lors de l'administration d'albumine humaine, notamment :

- pression artérielle et pouls,
- pression veineuse centrale,
- pression artérielle pulmonaire,
- diurèse,
- électrolytes,
- hématocrite/hémoglobine.

Ce médicament peut être utilisé chez les prématurés et les patients dialysés.

MODE D'ADMINISTRATION :

L'albumine humaine peut être administrée directement par voie intraveineuse.

Le débit d'administration doit être adapté à chaque cas particulier et aux différentes indications.

Dans les échanges plasmatiques, le débit d'administration doit être ajusté au taux d'épuration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'albumine ou à l'un des excipients.

Ce médicament peut être utilisé chez les prématurés et les patients dialysés.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'allergie ou de réaction anaphylactique, l'administration devra être immédiatement interrompue. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Dans toutes les situations où l'hypervolémie avec ses conséquences et l'hémodilution peuvent représenter un risque particulier pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution. Ces situations sont par exemple : insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, varices œsophagiennes, œdème pulmonaire, syndromes hémorragiques, anémie sévère, anurie.

Les solutions d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %) sont relativement peu concentrées en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 40-50 mg/ml (4-5 %). Le bilan électrolytique du patient doit être surveillé (cf Posologie/Mode d'administration) lors de l'administration d'albumine et les mesures nécessaires doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

Le suivi de la coagulation et de l'hématocrite est nécessaire lors de l'administration de volume important. Une attention particulière sera portée afin d'assurer une substitution adaptée des autres composants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient. Il faut interrompre immédiatement l'injection dès l'apparition des premiers signes de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire.

Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque de transmission d'agents infectieux est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don et sur les mélanges de plasma de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) ;
- la recherche du matériel génomique du VHC sur les mélanges de plasma ;
- le procédé de production qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale dont la capacité a été validée à l'aide de virus modèles. Ces procédés sont considérés comme efficaces pour le VIH, le VHC, le VHA, le parvovirus B19 et le VHB.

L'albumine, fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne, présente une sécurité virale reconnue.

Dans l'intérêt du patient, il est recommandé, lors de chaque administration de Vialebex, d'enregistrer lorsque c'est possible le nom et le numéro du lot du médicament.

Tenir compte de la teneur en sodium en cas de régime hyposodé strict (cf Composition).

Tenir compte de la teneur en aluminium (cf Composition).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction médicamenteuse avec l'albumine n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité de Vialebex au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Cependant, l'expérience clinique avec l'albumine montre qu'il n'y a aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir

la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri et post-natal. Cependant, l'albumine est un constituant normal du sang.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De légères réactions telles que bouffées vasomotrices, urticaire, frissons-hyperthermie, nausées peuvent être rarement observées. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Dans de très rares cas, des réactions sévères allant jusqu'à l'état de choc peuvent être observées. Dans ces cas, l'administration doit être arrêtée et le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.
Pour information sur la sécurité virale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit d'administration sont trop élevés. Il faut interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires), ou d'une augmentation de la pression artérielle, de la pression veineuse centrale ou d'un œdème pulmonaire et mettre en place une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques (code ATC : B05AA01 ; albumine).
L'albumine humaine représente quantitativement plus de la moitié des protéines totales du plasma et environ 10 % de l'activité hépatique de la synthèse des protéines.
Données physicochimiques : la solution d'albumine humaine à 40 mg/ml (4 %) exerce un léger effet hypo-oncotique par rapport au plasma normal.
La plus importante des fonctions physiologiques de l'albumine tient à sa contribution à la pression oncotique du sang et à son rôle de transport. L'albumine stabilise le volume du sang circulant et assure une fonction de transport de certaines substances endogènes ou exogènes telles que : hormones, enzymes, médicaments et toxines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans des conditions normales, la teneur physiologique en albumine est de 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 à 45 % se trouvent dans l'espace intravasculaire et 55 à 60 % dans l'espace extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire qui altère la cinétique de l'albumine et une distribution anormale peuvent survenir lors de brûlures étendues ou d'un choc septique.
Dans des conditions normales, la demi-vie de l'albumine est d'environ 19 jours.
Un mécanisme de rétrocontrôle permet de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation.
L'élimination est essentiellement intracellulaire et est assurée par les protéases lysosomiales.
Après administration de la solution d'albumine chez le sujet sain, moins de 10 % quittent le compartiment intravasculaire pendant les deux premières heures suivant la perfusion. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un individu à l'autre. Un volume plasmatique élevé peut se maintenir chez certains patients pendant plusieurs heures. Cependant, des quantités importantes d'albumine peuvent quitter l'espace vasculaire de façon imprévisible chez des malades en réanimation.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'albumine humaine est un composant physiologique du plasma humain dont elle a gardé les propriétés.
Les études de toxicité par administration unique chez l'animal ne sont pas pertinentes et ne permettent ni de déterminer les doses toxiques ou létales, ni d'établir d'effet dose. Les études de toxicité par administration réitérée chez l'animal ne peuvent être pratiquées en raison de la spécificité d'espèce.
A ce jour, aucun cas de toxicité embryofœtale, de pouvoir oncogène ou mutagène, n'a été associé à l'albumine humaine.
Les données précliniques de Vialebex ne laissent supposer aucune potentialité mutagène et ont révélé une bonne tolérance locale.
Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit dans les modèles animaux.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'albumine humaine ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments, avec du sang total ou des concentrés érythrocytaires.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être injectée directement par voie intraveineuse.
La solution d'albumine ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables, ce qui serait à l'origine d'une hémolyse.
Si des volumes importants sont administrés, la solution doit être amenée à température ambiante ou corporelle avant perfusion.
La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt. Cela peut indiquer une instabilité de la protéine ou une contamination de la solution.
Une fois le flacon ouvert, son contenu doit être utilisé immédiatement.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est autorisée. L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.
AMM 3400956446537 (1994, RCP rév 22.12.04) fl 100 ml.
3400956446766 (1994, RCP rév 22.12.04) fl 250 ml.
3400956446827 (1994, RCP rév 22.12.04) fl 500 ml.
Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

VIBTIL ®
tilleul

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé (blanc) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Aubier de tilleul, extrait aqueux sec .... 250 mg
Excipients : saccharose, carbonate de magnésium léger, carbonate de calcium, huile de ricin hydrogénée, amidon de blé, cellulose microcristalline, gomme arabique. *Enrobage :* saccharose, talc, gomme arabique, copolymère de méthacrylates alcalins (solution à 12,5 %), dioxyde de titane (E 171), gélatine, cire de carnauba, cire d'abeille blanche, esters synthétiques d'acides gras saturés et d'alcool.

DC INDICATIONS

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Voie orale.
Avaler avec un peu d'eau 1 à 2 comprimés avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas administrer en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépatocellulaire grave.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A fortes doses, risque de diarrhée.

PP PHARMACODYNAMIE

Cholagogue, cholérétique (A : appareil digestif et métabolisme).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931125969 (1959/95 rév 16.07.99).
Mis sur le marché en 1959.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Promédical.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

VICTAN ®
loflazépate d'éthyle

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 2 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Loflazépate d'éthyle .... 2 mg
Excipients : carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée, lactose, stéarate de magnésium, jaune orangé S, laque aluminique, méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, copolymère neutre d'esters méthacryliques et acryliques sous forme d'émulsion aqueuse à 30 % (Eudragit E 30 D), talc.
Excipients à effet notoire : lactose, huile de ricin, jaune orangé S (E110).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Dose :
Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.
La posologie habituelle chez l'adulte varie d'un demi à un comprimé et demi par jour (le plus souvent un comprimé) en une ou plusieurs prises.
Cette posologie peut éventuellement être augmentée dans les cas sévères, notamment en milieu psychiatrique.
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.
Durée du traitement :
- Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
- *Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :* traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.
Tolérance pharmacologique :
L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.
Dépendance :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.
Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.
D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement.
Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
Cela n'est pas attendu avec le loflazépate, compte tenu de sa longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.
Phénomène de rebond :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :
Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Troubles du comportement :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.
Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Risque d'accumulation :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
Risque d'utilisation concomitante des benzodiazépines avec les opioïdes :
L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris le loflazépate d'éthyle, et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.
Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante du loflazépate d'éthyle et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite pour une durée la plus courte possible et le patient doit être étroitement suivi pour tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation (cf Interactions).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).
En raison de ses propriétés pharmacologiques, le loflazépate d'éthyle peut provoquer une somnolence et une altération de l'état de conscience, ce qui peut conduire à des chutes et par conséquent à des blessures sévères, notamment chez le sujet âgé.
Suicide, dépression, épisode dépressif majeur :
Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicides chez les patients dépressifs ou non, traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le loflazépate d'éthyle. Le lien de causalité n'a pas été établi.
Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur : Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls, car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.
Modalités d'arrêt progressif du traitement :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.
Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde).
Insuffisant respiratoire :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent

constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

DC INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres benzodiazépines ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Opioïdes : l'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes doivent être limitées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses au 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de loflazépate est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de loflazépate à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par loflazépate, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient.

Effets indésirables neuropsychiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Troubles cognitifs tels que troubles de la mémoire (amnésie antérograde) qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, troubles de l'attention et troubles de la parole.
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Confusion, baisse de vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés :

- Éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux :

- Hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables oculaires :

- Diplopie.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Chute (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques. Code ATC : N05BA (N : système nerveux central).

Le loflazépate appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité du loflazépate est très faible en raison d'un important effet de premier passage hépatique. Seuls les métabolites ont été détectés dans le plasma. Des concentrations plasmatiques maximales comprises entre 45 et 65 ng/ml sont atteintes environ 1 h 30 après administration de 2 mg de loflazépate par voie orale chez l'homme.

La demi-vie d'élimination plasmatique est, en moyenne, de 77 heures.

L'élimination est essentiellement urinaire sous forme conjuguée. Les concentrations plasmatiques sont augmentées chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal ou hépatique.

Le passage fœtoplacentaire et dans le lait maternel a été démontré pour les benzodiazépines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

AMM 3400926977849 (1980, RCP rév 02.10.17).

Prix : 2,37 € (30 comprimés en plaquettes).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

0 800 39 40 00 Service & appel gratuits

Fax : 01 57 62 06 62

VICTOZA®

liraglutide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC à 6 mg/ml (isotonique ; incolore ou presque incolore, et limpide) : Cartouches en stylos préremplis multidoses jetables de 3 ml, boîte de 2.

COMPOSITION *p ml*

Liraglutide* .... 6 mg

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, eau pour préparations injectables.

pH de la solution = 8,15.

Chaque stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

* Peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) produit par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae.*

DC INDICATIONS

Victoza est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ;
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les évènements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, après au moins une semaine de traitement, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée.

Victoza peut être ajouté à un traitement existant par metformine ou à un traitement par metformine et thiazolidinedione. Le traitement par metformine et thiazolidinedione peut alors être poursuivi à la même dose.

Victoza peut être ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant, à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline. Lorsque Victoza est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de Victoza. Toutefois, lorsque Victoza est associé initialement à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.

Populations particulières :

Patients âgés (> 65 ans) :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. Victoza n'est donc pas recommandé chez ces patients (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Victoza n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Victoza chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacodynamie). Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Victoza ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Victoza doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Victoza peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Victoza à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. Pour les instructions plus détaillées concernant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le liraglutide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

Le liraglutide ne peut pas se substituer à l'insuline.

Il n'y a pas d'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV New York Heart Association (NYHA), le liraglutide n'est donc pas recommandé chez ces patients.

L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée. L'utilisation du liraglutide n'est pas recommandée chez ces patients puisqu'elle est associée à des réactions indésirables gastro-intestinales passagères telles que nausées, vomissements et diarrhées.

Pancréatite aiguë :

Des cas de pancréatites aiguës ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le liraglutide devra être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, le liraglutide ne devra pas être réadministré (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Maladie thyroïdienne :

Des effets indésirables thyroïdiens, comme un goitre, ont été rapportés dans les essais cliniques et en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Le liraglutide doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Hypoglycémie :

Les patients traités par le liraglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie (cf Effets indésirables). Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.

Déshydratation :

Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par le liraglutide. Les patients traités par le liraglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

DC INTERACTIONS

- *In vitro,* le liraglutide a montré un très faible potentiel d'interaction pharmacocinétique avec d'autres substances actives se liant au cytochrome P450 ou aux protéines plasmatiques.
- Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interaction n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif et aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire. Quelques patients traités par liraglutide ont signalé au moins un épisode diarrhéique sévère. Une diarrhée peut influencer l'absorption concomitante des médicaments pris par voie orale.
- ***Warfarine et autres dérivés de la coumarine :*** aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par le liraglutide chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR (Rapport Normalisé International).
- ***Paracétamol :*** le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale au paracétamol après administration d'une dose unique de 1000 mg. La Cmax du paracétamol a diminué de 31 % et le tmax médian a été retardé jusqu'à 15 min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas de prise concomitante de paracétamol.
- ***Atorvastatine :*** le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine de façon cliniquement significative après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire en cas d'administration avec du liraglutide. Avec le liraglutide, la Cmax de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le tmax médian a été retardé, passant de 1 h à 3 h.
- ***Griséofulvine :*** le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à la griséofulvine après administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La Cmax de la griséofulvine a augmenté de 37 % alors que le tmax médian n'a pas changé. Aucun ajustement de la dose de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.

- ***Digoxine :*** après administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, l'ASC de la digoxine a été réduite de 16 % et la Cmax a diminué de 31 %. Le tmax médian de la digoxine a été retardé, passant de 1 h à 1,5 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose de la digoxine n'est nécessaire.
- ***Lisinopril :*** après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril avec du liraglutide, l'ASC du lisinopril a été réduite de 15 % et la Cmax a diminué de 27 %. Avec le liraglutide, le tmax médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 h à 8 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose du lisinopril n'est nécessaire.
- ***Contraceptifs oraux :*** après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la Cmax de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le tmax a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide.
- ***Insuline :*** aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée entre le liraglutide et l'insuline détémir lors de l'administration d'une dose unique de 0,5 U/kg d'insuline détémir avec 1,8 mg de liraglutide à l'état d'équilibre chez des patients diabétiques de type 2.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du liraglutide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu.

Le liraglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par Victoza devra être interrompu.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le liraglutide est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement (cf Sécurité préclinique). En raison du manque d'expérience, Victoza ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Hormis une légère diminution du nombre d'embryons vivants, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Victoza n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, en particulier lorsque Victoza est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans cinq essais cliniques de phase 3a de grande envergure et menés sur le long terme, plus de 2500 patients ont été traités, soit par Victoza seul, soit par Victoza en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à la metformine associée à la rosiglitazone.

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquents. Ces réactions indésirables gastro-intestinales peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement. Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également. De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie sévère ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant.

Liste tabulée des réactions indésirables :

Le tableau 1 répertorie les réactions indésirables reportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme, de l'essai LEADER (un essai cardiovasculaire à long terme) et les réactions indésirables rapportées spontanément (après commercialisation). La fréquence de tous les évènements a été calculée sur la base de leur incidence lors des essais cliniques de phase 3a.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Réactions indésirables lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme, de l'essai LEADER (essai cardiovasculaire à long terme) et réactions indésirables rapportées spontanément (après commercialisation)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Rhinopharyngite, bronchite
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie, anorexie, diminution de l'appétit
Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Affections cardiaques	
Fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhées
Fréquent	Vomissements, dyspepsie, douleur abdominale haute, constipation, gastrite, flatulences, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, mal de dents
Rare	Obstruction intestinale
Très rare	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Lithiase biliaire, cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Urticaire, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, réactions au site d'injection
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Lipase augmentée*, amylase augmentée*

* Issu des essais cliniques contrôlés de phases 3b et 4, uniquement lorsque ces taux ont été mesurés.

Description de certaines réactions indésirables :

Lors d'un essai clinique réalisé avec le liraglutide en monothérapie, le taux d'hypoglycémies observées avec le liraglutide était inférieur à celui rapporté pour les patients traités par le comparateur actif (glimépiride). Les réactions indésirables le plus fréquemment observées étaient les affections gastro-intestinales, les infections et les infestations.

Hypoglycémie :

La plupart des épisodes d'hypoglycémie confirmée observés au cours des essais cliniques étaient mineurs. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé durant l'essai réalisé avec le liraglutide utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères peuvent survenir peu fréquemment avec le liraglutide et ont principalement été observées lorsque le liraglutide est associé à un sulfamide hypoglycémiant (0,02 événement/patient-année). Quelques rares épisodes d'hypoglycémie (0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du liraglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. Le risque d'hypoglycémie est faible lorsque le liraglutide est utilisé en association à l'insuline basale (1,0 événement/patient-année, cf Pharmacodynamie). Au cours de l'essai LEADER, les épisodes d'hypoglycémie sévère ont été rapportés à un taux plus faible avec le liraglutide par rapport au placebo (1,0 vs 1,5 évènements pour 100 patients-années ; taux estimé de ratio à 0,69 [0,51 à 0,93]) (cf Pharmacodynamie). Pour les patients traités par insuline prémélangée à l'inclusion et pendant au moins les 26 semaines suivantes, le taux d'hypoglycémie sévère pour le liraglutide et le placebo était de 2,2 évènements pour 100 patients-années.

Réactions indésirables gastro-intestinales :

Lorsque le liraglutide était associé à la metformine, 20,7 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséeux et 12,6 % des patients au moins un épisode diarrhéique. Lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant, 9,1 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséeux et 7,9 % des patients au moins un épisode diarrhéique. La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Chez la plupart des patients ayant initialement présenté des nausées, la fréquence et l'intensité de celles-ci ont diminué avec la poursuite du traitement.

Les patients > 70 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide.

Les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée (clairance de la créatinine de 60 à 90 ml/min et de 30 à 59 ml/min, respectivement) peuvent être plus sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide.

Lithiase biliaire et cholécystite :

Peu de cas de lithiase biliaire (0,4 %) et de cholécystite (0,1 %) ont été rapportés au cours des essais cliniques de phase 3a, contrôlés, à long terme réalisés avec le liraglutide. Dans l'essai LEADER, la fréquence de lithiase biliaire et de cholécystite était respectivement de 1,5 % et de 1,1 % pour le liraglutide et de 1,1 % et 0,7 % pour le placebo (cf Pharmacodynamie).

Sorties d'essai :

Dans les essais contrôlés à long terme (26 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'essai dues aux effets indésirables était de 7,8 % chez les patients traités par le liraglutide et de 3,4 % chez les patients traités par le comparateur. Chez les patients traités par le liraglutide, les réactions indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'essai étaient les nausées (2,8 % des patients) et les vomissements (1,5 %).

Réactions au site d'injection :

Lors des essais cliniques contrôlés à long terme (26 semaines ou plus), environ 2 % des patients traités par Victoza ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité.

Pancréatite :

Peu de cas de pancréatite aiguë (< 0,2 %) ont été rapportés lors des essais cliniques de phase 3, contrôlés, à long terme réalisés avec Victoza. Des pancréatites ont également été rapportées après la commercialisation du médicament. Au cours de l'essai LEADER, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était respectivement de 0,4 % pour le liraglutide et 0,5 % pour le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques, notamment urticaire, rash et prurit, ont été rapportées lors de la commercialisation de Victoza.

Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes ont été rapportés lors de la commercialisation de Victoza. Quelques cas (0,05 %) d'angiœdème ont été rapportés au cours des essais cliniques à long terme menés avec Victoza.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosage jusqu'à 40 fois (72 mg) la dose d'entretien recommandée ont été rapportés lors des essais cliniques et lors de la commercialisation. De manière générale, les patients ont rapporté des nausées, des vomissements et une diarrhée sévère. Aucun patient n'a rapporté d'hypoglycémie sévère. Tous les patients se sont rétablis sans complication.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), code ATC : A10BJ02.

Mécanisme d'action :

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain qui se lie et active le récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Contrairement au GLP-1 natif, le liraglutide possède chez l'homme un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique permettant son administration en une fois par jour. Après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité accrue vis-à-vis de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de l'enzyme endopeptidase neutre (EPN), ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique.

L'action du liraglutide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Il diminue simultanément la sécrétion excessive de glucagon, également de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, le liraglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon. Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique.

Le liraglutide réduit le poids et la masse grasse par des mécanismes diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de la prise alimentaire, mais son mécanisme d'action exact n'est pas entièrement connu. Lors des études effectuées chez l'animal, l'administration périphérique de liraglutide a entraîné une assimilation dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de l'appétit. Le liraglutide, par l'activation spécifique du récepteur du GLP-1 (GLP-1R), a ainsi augmenté la satiété et diminué les principaux signaux de la faim, ce qui a entraîné une perte de poids.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans des régions spécifiques du cœur, du système vasculaire, du système immunitaire et des reins. Dans les modèles de souris ayant de l'athérosclérose, le liraglutide a permis de prévenir la progression de la plaque aortique et a réduit l'inflammation de la plaque. De plus, le liraglutide a eu un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques. Le liraglutide n'a pas réduit la taille des plaques déjà établies.

Effets pharmacodynamiques :

Le liraglutide a une durée d'action de 24 heures. Il améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire font, l'un et l'autre, partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

Cinq essais cliniques de phase 3a, contrôlés, randomisés, en double aveugle ont été réalisés afin d'évaluer les effets du liraglutide sur le contrôle glycémique (Tableau 2). Le traitement par le liraglutide a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'HbA_{1c} (hémoglobine glycosylée A_{1c}), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo.

Ces essais ont inclus 3978 patients diabétiques de type 2 (2501 patients traités par le liraglutide), 53,7 % étaient des hommes et 46,3 % des femmes. 797 patients (508 traités par le liraglutide) étaient âgés ⩾ 65 ans et 113 patients (66 traités par le liraglutide) étaient âgés ⩾ 75 ans.

Des essais supplémentaires ont été réalisés avec le liraglutide chez 1901 patients, dont quatre essais cliniques contrôlés, randomisés, en ouvert (incluant 464, 658, 323 et 177 patients par essai), et un essai clinique contrôlé, randomisé, en double aveugle chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (279 patients).

Un essai cardiovasculaire de grande envergure (l'essai LEADER) a également été réalisé avec le liraglutide chez 9340 patients diabétiques de type 2 présentant un haut risque cardiovasculaire.

Contrôle glycémique :

Monothérapie :

A 52 semaines, le liraglutide en monothérapie a permis une diminution statistiquement significative et durable de l'HbA_{1c} par rapport au glimépiride 8 mg (-0,84 % pour 1,2 mg, -1,14 % pour 1,8 mg vs -0,51 % pour le comparateur) chez les patients précédemment traités soit par un régime alimentaire et de l'exercice physique, soit par un antidiabétique oral en monothérapie à une dose ne dépassant pas la moitié de la dose maximale tolérée (Tableau 2).

Association aux antidiabétiques oraux :

A 26 semaines, le liraglutide en association à la metformine, au glimépiride, ou en association à la metformine et rosiglitazone, a permis une diminution statistiquement significative ($p < 0,0001$) et durable de l'HbA_{1c} par rapport aux patients sous placebo (Tableau 2).

Tableau 2 : Essais cliniques de phase 3a avec le liraglutide en monothérapie (52 semaines) et en association avec des antidiabétiques oraux (26 semaines)

	n	HbA_{1c} moyenne à l'inclusion (%)	Variation de l'HbA_{1c} moyenne par rapport à l'inclusion (%)	Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	Poids moyen à l'inclusion (kg)	Variation du poids moyen à l'inclusion (kg)
Monothérapie						
Liraglutide 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8[1]; 58,3[3]	92,1	-2,05**
Liraglutide 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9[1]; 62,0[3]	92,6	-2,45**
Glimépiride 8 mg/jour	248	8,23	-0,51	27,8[1]; 30,8[3]	93,3	1,12
En association à la metformine (2000 mg/jour)						
Liraglutide 1,2 mg	240	8,3	-0,97[a]	35,3[1]; 52,8[2]	88,5	-2,58**
Liraglutide 1,8 mg	242	8,4	-1,00[a]	42,4[1]; 66,3[2]	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8[1]; 22,5[2]	91,0	-1,51
Glimépiride 4 mg/jour	242	8,4	-0,98	36,3[1]; 56,0[2]	89,0	0,95

En association au glimépiride (4 mg/jour)						
Liraglutide 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5[1]; 57,4[2]	80,0	0,32**
Liraglutide 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6[1]; 55,9[2]	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5[1]; 11,8[2]	81,9	-0,10
Rosiglitazone 4 mg/jour	231	8,4	-0,44	21,9[1]; 36,1[2]	80,6	2,11
En association à la metformine (2000 mg/jour) + rosiglitazone (4 mg deux fois par jour)						
Liraglutide 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5[1]	95,3	-1,02
Liraglutide 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7[1]	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1[1]	98,5	0,60
En association à la metformine (2000 mg/jour) + glimépiride (4 mg/jour)						
Liraglutide 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1[1]	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3[1]	85,4	-0,42
Insuline glargine[4]	232	8,1	-1,09	45,8[1]	85,2	1,62

* Supériorité (p < 0,01) vs comparateur actif ;

** Supériorité (p > 0,0001) vs comparateur actif ;

a) Non-infériorité (p < 0,0001) vs comparateur actif.

(1) Tous les patients.

(2) Précédente monothérapie par antidiabétique oral.

(3) Patients précédemment traités par régime alimentaire.

(4) La dose de l'insuline glargine était déterminée en ouvert et était conforme à l'algorithme pour la titration de l'insuline glargine. La titration de la dose de l'insuline glargine était réalisée par le patient sur les instructions de l'investigateur :

Schéma de titration de l'insuline glargine

Auto-contrôles de la GAJ (glycémie à jeun)	Augmentation de la dose de l'insuline glargine (UI)
Objectif : ⩽ 5,5 mmol/l (⩽ 100 mg/dl)	Aucun ajustement
> 5,5 et < 6,7 mmol/l (> 100 et < 120 mg/dl)	0-2 UI[a]
⩾ 6,7 mmol/l (⩾ 120 mg/dl)	2 UI

a) En accord avec les recommandations individuelles de l'investigateur lors de la précédente visite, cela dépend par exemple si le patient a fait une hypoglycémie.

Association à l'insuline :

Dans un essai clinique de 104 semaines, 57 % des patients diabétiques de type 2, traités par l'insuline dégludec en association avec la metformine, ont atteint la cible d'HbA1c < 7 %. Les patients restants ont poursuivi dans un essai clinique en ouvert de 26 semaines et ont été randomisés pour recevoir, en plus de leur traitement, soit le liraglutide, soit une seule injection d'insuline asparte (lors du repas le plus copieux). Dans le bras insuline dégludec + liraglutide, la dose d'insuline a été réduite de 20 % afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. L'ajout du liraglutide a entraîné une réduction significativement et statistiquement plus importante de l'HbA1c (– 0,73 % pour le liraglutide *vs* – 0,40 % pour le comparateur) et du poids corporel (– 3,03 kg *vs* 0,72 kg). Le taux d'épisodes hypoglycémiques (par patient-année d'exposition) était statistiquement et significativement plus bas lors de l'ajout du liraglutide par rapport à l'ajout d'une seule injection d'insuline asparte (1,0 *vs* 8,15 ; ratio : 0,13 ; IC 95 % : 0,08 ; 0,21).

Dans un essai clinique de 52 semaines, l'ajout d'insuline détémir au liraglutide 1,8 mg et à la metformine, chez les patients insuffisamment contrôlés sous liraglutide et metformine seuls, a permis une diminution de 0,54 % d'HbA1c depuis l'inclusion, comparé à une diminution de 0,20 % d'HbA1c dans le groupe contrôle liraglutide 1,8 mg plus metformine. La perte de poids a été maintenue. Une faible augmentation du taux d'épisodes d'hypoglycémie mineure a été observée (0,23 *versus* 0,03 événement par patient-année).

Dans l'essai LEADER (voir la sous-rubrique évaluation cardiovasculaire), 873 patients étaient sous insuline prémélangée (avec ou sans ADO(s)) à l'inclusion et au moins pendant les 26 semaines suivantes. Le taux d'HbA_{1c} moyen à l'inclusion était de 8,7 % pour le liraglutide et le placebo. A la semaine 26, la variation moyenne estimée de l'HbA_{1c} était respectivement de -1,4 % et de -0,5 % pour liraglutide et pour le placebo, avec une différence de traitement estimée de -0,9 [-1,00 ; -0,70]IC 95 %. Le profil de sécurité du liraglutide en association avec l'insuline prémélangée était globalement comparable à celui observé pour le placebo en association avec l'insuline prémélangée (cf Effets indésirables).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale :

Dans un essai en double aveugle comparant l'efficacité et la sécurité du liraglutide 1,8 mg par rapport au placebo, en association à l'insuline et/ou à des antidiabétiques oraux, chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée, le liraglutide était supérieur au placebo en termes de diminution d'HbA1c après 26 semaines (– 1,05 % *vs* – 0,38 %). Significativement plus de patients ont atteint une HbA1c inférieure à 7 % avec le liraglutide en comparaison au placebo (52,8 % *vs* 19,5 %). Dans les deux groupes, une diminution du poids a été observée : – 2,4 kg avec le liraglutide *vs* – 1,09 kg avec le placebo. Le risque d'épisodes hypoglycémiques était comparable entre les deux groupes de traitement. Le profil de sécurité du liraglutide était globalement similaire à celui observé dans d'autres études menées avec le liraglutide.

Proportion de patients ayant obtenu une diminution de l'HbA1c :

Le liraglutide seul a permis à un nombre significativement et statistiquement plus grand de patients d'atteindre un taux d'HbA1c ⩽ 6,5 % à 52 semaines, par rapport aux patients ayant reçu du glimépiride (37,6 % pour 1,8 mg et 28,0 % pour 1,2 mg vs 16,2 % pour le comparateur).

Le liraglutide en association à la metformine, au glimépiride ou à la metformine et rosiglitazone, a permis à un nombre significativement et statistiquement plus grand de patients d'atteindre un taux d'HbA1c ⩽ 6,5 % à 26 semaines, par rapport aux patients ayant reçu ces médicaments seuls (p ⩽ 0,0001).

Glycémie à jeun :

Le liraglutide en monothérapie et en association à un ou deux antidiabétiques oraux a permis une diminution de la glycémie à jeun de 13 à 43,5 mg/dl (0,72 à 2,42 mmol/l). Cette diminution a été observée dès les deux premières semaines de traitement.

Glycémie postprandiale :

Le liraglutide diminue la glycémie postprandiale des trois principaux repas de 31 à 49 mg/dl (1,68 à 2,71 mmol/l).

Fonction bêta-cellulaire :

Les essais cliniques réalisés avec le liraglutide mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire sur la base de mesures telles que le modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA-B) et le rapport pro-insuline/insuline. Une amélioration de la première et de la deuxième phase de sécrétion d'insuline après 52 semaines de traitement par liraglutide a été démontrée dans un sous-groupe de patients présentant un diabète de type 2 (n = 29).

Poids :

Le liraglutide seul et en association à la metformine, à la metformine et glimépiride, ou à la metformine et rosiglitazone, a permis une diminution durable du poids de 1,0 kg à 2,8 kg pendant toute la durée des essais. Une perte de poids plus importante a été observée chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé à l'inclusion.

Évaluation cardiovasculaire :

L'analyse post-hoc des événements indésirables cardiovasculaires majeurs graves (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) survenus dans tous les essais de phases 2 et 3 de durée intermédiaire et de longue durée (de 26 semaines jusqu'à 100 semaines) a inclus 5607 patients (dont 3651 étaient exposés au liraglutide) et n'a pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire (rapport des taux d'incidence de 0,75 (IC 95 % : 0,35 ; 1,63)) pour le liraglutide par rapport à l'ensemble des comparateurs.

L'essai LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) est un essai clinique multicentrique, en double-aveugle, contrôlé versus placebo.

9340 patients ont été randomisés afin de recevoir soit du liraglutide (4668) soit un placebo (4672), en association avec une prise en charge standard de l'HbA_{1c} et des facteurs de risque cardiovasculaires. Le critère primaire, ou le statut vital en fin d'essai, était disponible pour respectivement 99,7 % et 99,6 % des patients randomisés pour recevoir soit du liraglutide soit du placebo. La durée de l'observation était de 3,5 années minimum et pouvait aller jusqu'à 5 ans maximum. La population de l'essai incluait des patients ⩾ 65 ans (n = 4329), des patients ⩾ 75 ans (n = 836) et des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 3907), modérée (n = 1934) ou sévère (n = 224). L'âge moyen était de 64 ans et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². L'ancienneté moyenne du diabète était de 12,8 ans.

Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier évènement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. Le liraglutide était supérieur dans la prévention du MACE par rapport au placebo (Figure 1). Le Hazard Ratio estimé était constamment inférieur à 1 pour les 3 composants du MACE.

Le liraglutide a également diminué significativement le risque de MACE élargi (MACE primaire, angor instable entraînant une hospitalisation, revascularisation coronaire ou hospitalisation due à une insuffisance cardiaque), ainsi que d'autres critères secondaires (Figure 2).

Figure 1 : Kaplan Meier du délai de survenue du premier MACE - Analyse de la population FAS

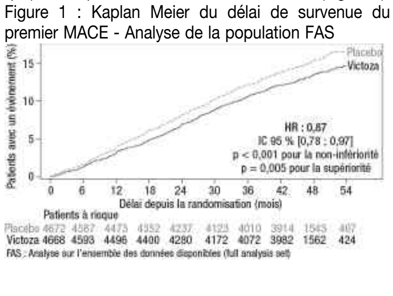

Figure 2 : Analyses des types d'évènements cardiovasculaires individuels - Analyse de la population FAS

Une réduction significative et durable de l'HbA_{1c} de l'inclusion jusqu'au 36ᵉ mois a été observée avec le liraglutide par rapport au placebo, en ajout à une prise en charge standard (-1,16 % vs -0,77 % ; différence de traitement estimée [DTE] -0,40 % [-0,45 ; -0,34]). La nécessité d'un traitement d'intensification par insuline était diminuée de 48 % avec le liraglutide par rapport au placebo chez les patients naïfs d'insuline à l'inclusion (HR 0,52 [0,48 ; 0,57]).

Pression artérielle et fréquence cardiaque :

Sur toute la durée des essais de phase 3a, le liraglutide a diminué la pression artérielle systolique en moyenne de 2,3 à 6,7 mmHg par rapport à l'inclusion et de 1,9 à 4,5 mmHg par rapport au comparateur actif. Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque depuis l'inclusion de 2 à 3 battements par minute a été observée avec le liraglutide lors des essais cliniques à long terme incluant LEADER. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'évènements cardiovasculaires.

Évaluation microvasculaire :

Au cours de l'essai LEADER, les évènements microvasculaires comprenaient la survenue de néphropathies et de rétinopathies. L'analyse du délai de survenue du premier évènement microvasculaire pour le liraglutide par rapport au placebo avait un HR de 0,84 [0,73, 0,97]. Le HR du liraglutide par rapport au placebo était de 0,78 [0,67, 0,92] concernant la survenue du premier évènement rénal et de 1,15 [0,87, 1,52] concernant la survenue du premier évènement oculaire.

Immunogénicité :

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par liraglutide peuvent développer des anticorps anti-liraglutide.

En moyenne, 8,6 % des patients ont développé des anticorps. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une perte d'efficacité du liraglutide.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Victoza dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autres données cliniques :

Dans un essai clinique mené en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité du liraglutide (1,2 mg et 1,8 mg) et de la sitagliptine (100 mg, un inhibiteur de la DPP-4), chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine (HbA1c moyenne de 8,5 %), le liraglutide, aux deux doses, était statistiquement supérieur à la sitagliptine en termes de diminution d'HbA1c après 26 semaines (– 1,24 %, – 1,50 % *vs* – 0,90 %, p < 0,0001). Les patients traités avec le liraglutide ont eu une diminution significative de leur poids par rapport aux patients traités par la sitagliptine (– 2,9 kg et – 3,4 kg *vs* – 1,0 kg, p < 0,0001). Une plus grande proportion de patients traités par le liraglutide a eu des nausées transitoires *vs* les patients traités par la sitagliptine (20,8 % et 27,1 % pour les groupes liraglutide *vs* 4,6 % pour le groupe sitagliptine). La diminution d'HbA1c et la supériorité *vs* la sitagliptine, observées après 26 semaines de traitement par le liraglutide (1,2 mg et 1,8 mg), ont été maintenues après 52 semaines de traitement (– 1,29 % et – 1,51 % *vs* – 0,88 %, p < 0,0001). Le transfert de patients du groupe sitagliptine vers le groupe liraglutide après 52 semaines de traitement a permis d'obtenir une diminution supplémentaire et statistiquement significative de l'HbA1c (– 0,24 % et – 0,45 %, IC 95 % : – 0,41 à – 0,07 et – 0,67 à – 0,23) à la semaine 78, cependant un groupe de contrôle formel n'était pas disponible.

Dans un essai clinique mené en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité du liraglutide 1,8 mg, en une injection par jour, et de l'exénatide 10 µg, en deux injections par jour, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant (HbA1c moyenne de 8,3 %), le liraglutide était statistiquement supérieur à l'exénatide en termes de diminution d'HbA1c après 26 semaines de traitement (– 1,12 % *vs* – 0,79 % ; différence estimée : – 0,33 ; IC 95 % : – 0,47 à – 0,18). Significativement plus de patients ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % avec le liraglutide en comparaison à l'exénatide (54,2 % *vs* 43,4 %, p = 0,0015). Les deux traitements ont permis une perte moyenne de poids d'approximativement 3 kg. Le transfert de patients du groupe exénatide vers le groupe liraglutide après 26 semaines de traitement a permis d'obtenir une diminution supplémentaire et statistiquement significative de l'HbA1c (– 0,32 %, IC 95 % : – 0,41 à – 0,24) à la semaine 40, cependant un groupe de contrôle formel n'était pas disponible. Durant les 26 semaines, 12 effets indésirables graves sont survenus chez 235 patients (5,1 %) sous liraglutide, et 6 effets indésirables graves sont survenus chez 232 patients (2,6 %) sous exénatide. Il n'y a eu aucune tendance particulière en termes d'événements par classes de systèmes d'organes.

Dans un essai clinique mené en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité du liraglutide 1,8 mg à celles du lixisénatide 20 µg chez 404 patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine (HbA1c moyenne de 8,4 %), le liraglutide était supérieur au lixisénatide en termes de diminution d'HbA1c après 26 semaines de traitement (-1,83 % vs -1,21 %, p < 0,0001).

Significativement plus de patients ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % avec le liraglutide en comparaison au lixisénatide (74,2 % vs 45,5 %, p < 0,0001), ainsi qu'un taux cible d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % (54,6 % vs 26,2 %, p < 0,0001). Une perte de poids a été observée dans les deux bras de traitement (-4,3 kg avec le liraglutide et -3,7 kg avec le lixisénatide). Des effets indésirables gastro-intestinaux étaient plus fréquemment rapportés avec le traitement par liraglutide (43,6 % vs 37,1 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du liraglutide administré par voie sous-cutanée est lente. La concentration sérique maximale est atteinte entre 8 et 12 heures après l'injection. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 0,6 mg de liraglutide, la concentration sérique maximale estimée était de 9,4 nmol/l. Après administration de 1,8 mg de liraglutide, la concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre ($ASC_{\tau/24}$) était d'environ 34 nmol/l. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose. Le coefficient de variation intra-individuel de l'ASC du liraglutide était de 11 % après administration d'une dose unique.

La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55 %.

Distribution :

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent est de 11 à 17 l. Après administration intraveineuse du liraglutide, le volume de distribution moyen est de 0,07 l/kg. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).

Biotransformation :

Dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [^{3}H]-liraglutide radiomarqué à des patients sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés (⩽ 9 % et ⩽ 5 % de la radioactivité plasmatique totale). Le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

Élimination :

Après administration d'une dose de [^{3}H]-liraglutide, le liraglutide intact n'a pas été détecté dans les urines ni dans les fèces. Seule une proportion minime de la radioactivité administrée a été excrétée dans les urines ou dans les fèces sous forme de métabolites issus du liraglutide (6 % et 5 % respectivement). La radioactivité urinaire et fécale a été principalement excrétée pendant les 6 à 8 premiers jours respectivement, sous la forme de trois métabolites mineurs.

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de liraglutide, la clairance moyenne est d'environ 1,2 l/h avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 heures.

Populations particulières :

Patients âgés :

L'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains et les résultats de l'analyse des données pharmacocinétiques de population chez des patients de 18 à 80 ans.

Sexe :

Le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats de l'analyse des données pharmacocinétiques de population chez des patients de sexe masculin et féminin et d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains.

Origine ethnique :

L'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients d'ethnie blanche, noire, asiatique et hispanique.

Obésité :

L'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'indice de masse corporelle (IMC) n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des patients présentant un degré variable d'insuffisance hépatique dans un essai en dose unique. L'exposition au liraglutide a diminué de 13 à 23 % chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains.

L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Insuffisance rénale :

L'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'exposition au liraglutide a diminué de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr} de 50 à 80 ml/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 ml/min), sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) et en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

De même, dans un essai clinique de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 59 ml/min, cf Pharmacodynamie), l'exposition au liraglutide était diminuée de 26 % en comparaison aux résultats observés dans un essai clinique chez des patients diabétiques de type 2 présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats décrits chez les rongeurs sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de Victoza en milieu de gestation a entraîné une perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin. Chez les rats exposés à Victoza, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

Suite à une injection intra-artérielle de liraglutide chez le lapin, une hémorragie légère à modérée, un érythème et un gonflement au site d'injection ont été observés.

DP INCOMPATIBILITÉS

Certaines substances mélangées à Victoza peuvent entraîner une dégradation du liraglutide. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver à distance du compartiment de congélation.

Après la première utilisation :

Peut être conservé pendant 1 mois à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Victoza ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore ou presque incolore.

Victoza ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Victoza peut être administré avec des aiguilles d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G. Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique.

Les aiguilles ne sont pas incluses.

Le patient doit être averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille d'injection conformément à la réglementation en vigueur après chaque injection et conserver le stylo sans aiguille d'injection attachée. Ceci prévient les risques de contamination, d'infection et de fuite. Cela garantit également la précision du dosage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/09/529/002 ; CIP 3400939632360 (RCP rév 25.07.17).

Prix : 97,15 € (2 stylos préremplis).

Remb Séc soc à 65 % et Collect dans les indications :

- « En association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC ⩾ 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant ».
- « En trithérapie en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant ».

Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.

Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

VICTRELIS voie orale
bocéprévir

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Hépatites virales chroniques
- Infectiologie, Parasitologie / Antiviraux (sauf VIH)

VIDORA voie orale
indoramine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Neurologie / Antimigraineux

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

VIEKIRAX®
ombitasvir, paritaprévir, ritonavir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 12,5 mg/75 mg/50 mg (rose, de forme oblongue, biconvexe, de 18,8 mm x 10,0 mm, portant la mention « AV1 » gravée sur une face) *:* Boîte de 56 (4 x 14), sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p comprimé
Ombitasvir (DCI)	12,5 mg
Paritaprévir (DCI)	75 mg
Ritonavir (DCI)	50 mg

Excipients : Comprimé nu : copovidone, vitamine E succinate de polyéthylène glycol, monolaurate de propylène glycol, laurate de sorbitane, silice colloïdale anhydre (E551), fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* alcool polyvinylique (E1203), polyéthylène glycol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

DC INDICATIONS

Viekirax est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Viekirax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

POSOLOGIE :

La dose orale recommandée de Viekirax est de deux comprimés de 12,5 mg/75 mg/50 mg une fois par jour avec de la nourriture.

Viekirax doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir tableau 1).

Tableau 1 : Médicament(s) coadministré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour Viekirax en fonction de la population de patients

Population de patients	Traitement*	Durée
Génotype 1b, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Viekirax + dasabuvir	12 semaines. Un traitement de 8 semaines peut être envisagé chez les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée** (voir l'étude GARNET en rubrique Pharmacodynamie)
Génotype 1a, sans cirrhose	Viekirax + dasabuvir + ribavirine*	12 semaines
Génotype 1a, avec cirrhose compensée	Viekirax + dasabuvir + ribavirine*	24 semaines (cf Pharmacodynamie)
Génotype 4, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Viekirax + ribavirine	12 semaines

* Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-types du génotype 1.

** Lors de l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique par des méthodes non invasives, une combinaison de biomarqueurs sanguins ou la combinaison de la mesure de la dureté du foie et d'un test sanguin améliorent la précision et devraient être entrepris avant le traitement de 8 semaines chez tous les patients atteints de fibrose modérée.

Pour plus d'informations concernant les posologies spécifiques de dasabuvir et de la ribavirine, y compris les modifications de dose, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Oubli de doses :

En cas d'oubli d'une dose de Viekirax, la dose prescrite peut être prise dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Viekirax, la dose oubliée **ne doit pas** être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

Populations particulières :

Co-infection par le VIH-1 :

Suivre les recommandations posologiques présentées dans le tableau 1. Pour les recommandations posologiques concernant les agents antiviraux contre le VIH, se référer à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi (Traitement des patients co-infectés par le VIH) et à la rubrique Interactions. Pour des informations supplémentaires, voir la rubrique Pharmacodynamie.

Patients transplantés hépatiques :

Un traitement par Viekirax et le dasabuvir en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques infectés par un VHC de génotype 1. Viekirax en association avec la ribavirine est recommandée dans l'infection par le génotype 4. Une dose plus faible de ribavirine à l'instauration du traitement peut être appropriée. Dans l'étude menée chez des patients transplantés hépatiques, la posologie de la ribavirine était individualisée et la plupart des patients recevaient 600 à 800 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Pour les recommandations posologiques concernant les inhibiteurs de la calcineurine, voir la rubrique Interactions.

Sujets âgés :

Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est recommandé chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse (cf Pharmacocinétique). Pour les patients devant être traités par la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations concernant son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Viekirax n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Viekirax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Viekirax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le comprimé entier (c'est-à-dire que les patients ne doivent pas mâcher, casser ou dissoudre le comprimé). Afin d'optimiser leur absorption, les comprimés de Viekirax doivent être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en matière grasse et en calories (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Pharmacocinétique).
- Utilisation de médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entraînent des événements graves ne doivent pas être coadministrés avec Viekirax (cf Interactions). Des exemples sont présentés ci-dessous.

  Substrats du CYP3A4 :
  - chlorhydrate d'alfuzosine ;
  - amiodarone ;
  - astémizole, terfénadine ;
  - cisapride ;
  - colchicine chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique ;
  - dronédarone ;
  - ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergométrine ;
  - acide fusidique ;
  - lovastatine, simvastatine, atorvastatine ;
  - lurasidone ;
  - midazolam oral, triazolam ;
  - pimozide ;
  - quétiapine ;
  - quinidine ;
  - ranolazine ;
  - salmétérol ;
  - sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - ticagrélor.
- L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir et réduire leur effet thérapeutique et ne doivent pas être coadministrés (cf Interactions). Des exemples d'inducteurs enzymatiques puissants ou modérés contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

  Inducteurs enzymatiques :
  - carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ;
  - éfavirenz, névirapine, étravirine ;
  - enzalutamide ;
  - mitotane ;
  - rifampicine ;
  - millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Il est attendu que l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 augmente les concentrations plasmatiques du paritaprévir et ne doivent pas être coadministrés avec Viekirax (cf Interactions). Des exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 contre-indiqués sont présentés ci-dessous.

  Inhibiteurs du CYP3A4 :
  - cobicistat ;
  - indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir ;
  - itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole ;
  - clarithromycine, télithromycine ;
  - conivaptan.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités :

Viekirax n'est pas recommandé en monothérapie et doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Risque de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique chez les patients cirrhotiques :

Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, pouvant aboutir à une transplantation hépatique ou un décès, ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par Viekirax avec ou sans dasabuvir et avec ou sans ribavirine. La plupart des patients présentant ces complications graves avaient des signes de cirrhose avancée ou décompensée avant l'initiation du traitement. Bien qu'il soit difficile d'établir un lien de causalité en raison de la maladie hépatique avancée sous-jacente, un risque potentiel ne peut pas être exclu.

Viekirax n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Viekirax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Pour les patients cirrhotiques :

- Surveiller l'apparition de signes et de symptômes cliniques de décompensation hépatique (tels qu'ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie sur varice œsophagienne).
- Réaliser des tests biologiques hépatiques, incluant les taux de bilirubine directe à l'initiation, au cours des 4 premières semaines suivant l'initiation du traitement et par la suite lorsque cliniquement indiqué.
- Arrêter le traitement chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique.

Élévations des ALAT :

Dans les études cliniques menées avec Viekirax et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations transitoires des ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez environ 1 % des patients (35 sur 3039). Les élévations des ALAT étaient asymptomatiques et sont généralement survenues au cours des 4 premières semaines de traitement, sans élévation concomitante de la bilirubine, et les valeurs ont diminué en deux semaines environ lors de la poursuite du traitement par Viekirax et le dasabuvir avec ou sans ribavirine.

Ces élévations des ALAT ont été significativement plus fréquentes dans le sous-groupe de patientes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs oraux combinés ou les anneaux vaginaux contraceptifs (6 sur 25 patients) ; (cf Contre-indications). En revanche, le taux d'élévation des ALAT chez les patientes recevant d'autres types d'œstrogènes tels que ceux généralement utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple l'estradiol oral et topique et les œstrogènes conjugués) était comparable à celui observé chez les patients n'utilisant

pas de médicaments contenant des œstrogènes (environ 1 % dans chaque groupe).

Les patientes qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylestradiol (c.-à-d. la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs) doivent changer pour une autre méthode contraceptive (par exemple la contraception progestative seule ou les méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir (cf Contre-indications, Interactions).

Bien que les élévations des ALAT associées à Viekirax et au dasabuvir aient été asymptomatiques, les patients doivent être informés de surveiller l'apparition de signes précoces d'atteinte hépatique tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, et de signes plus tardifs tels qu'ictère et selles décolorées. Ils doivent consulter un médecin sans délai en cas d'apparition de ces symptômes. La surveillance de routine des enzymes hépatiques n'est pas nécessaire pour les patients non cirrhotiques (pour les patients cirrhotiques, voir ci-dessus). Un arrêt prématuré du traitement peut entraîner une résistance, mais les conséquences sur un traitement ultérieur ne sont pas connues.

Grossesse et utilisation concomitante de ribavirine :

Cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsque Viekirax est utilisé en association avec la ribavirine, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations supplémentaires.

Utilisation avec le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus :

L'utilisation concomitante de Viekirax et du dasabuvir avec le tacrolimus à usage systémique, le sirolimus ou l'évérolimus augmente les concentrations de l'immunosuppresseur dues à l'inhibition du CYP3A par le ritonavir (cf Interactions). Des évènements graves et/ou menaçant le pronostic vital ont été observés lors de l'administration concomitante de Viekirax et du dasabuvir avec le tacrolimus à usage systémique, et un risque similaire peut être attendu avec le sirolimus et l'évérolimus.

Eviter l'utilisation concomitante du tracrolimus ou du sirolimus avec Viekirax et le dasabuvir à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques. Si le tacrolimus ou le sirolimus sont utilisés avec Viekirax et le dasabuvir, il est conseillé de prendre des précautions, et des recommandations posologiques ainsi que les stratégies de surveillance peuvent être trouvées dans la rubrique Interactions. L'évérolimus ne peut pas être utilisé en raison d'un manque de données sur les concentrations appropriées pour ajuster la posologie.

Les concentrations sanguines totales de tracrolimus ou de sirolimus doivent être surveillées dès l'initiation et durant toute la durée d'utilisation concomitante avec Viekirax et le dasabuvir et la dose et/ou la fréquence de dose doivent être ajustées si besoin. Les patients doivent être surveillés fréquemment pour tout changement de la fonction rénale ou pour tout effet indésirable associé au tacrolimus ou au sirolimus. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du tacrolimus ou du sirolimus pour des informations posologiques ou des instructions de surveillance additionnelles.

Activité spécifique au génotype :

Pour les schémas posologiques recommandés en fonction des différents génotypes du VHC, cf Posologie/Mode d'administration. Pour l'activité virologique et clinique spécifique au génotype, cf Pharmacodynamie.

L'efficacité de Viekirax n'a pas été établie chez les patients infectés par un VHC de génotypes 2, 3, 5 et 6 ; par conséquent Viekirax ne devrait pas être utilisé pour traiter les patients infectés par ces génotypes viraux.

Coadministration avec d'autres antiviraux anti-VHC à action directe :

La sécurité et l'efficacité de Viekirax ont été établies en association avec le dasabuvir et/ou la ribavirine. La coadministration de Viekirax avec d'autres antiviraux n'a pas été étudiée et ne peut donc pas être recommandée.

Retraitement :

L'efficacité de Viekirax chez les patients préalablement traités par Viekirax ou par des médicaments des mêmes classes que Viekirax (inhibiteurs de NS3-4A ou de NS5A) n'a pas été établie. Concernant les résistances croisées, voir également la rubrique Pharmacodynamie.

Utilisation avec des glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple la fluticasone) :

L'administration de Viekirax en association avec de la fluticasone ou avec d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 doit se faire avec précaution. L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes inhalés métabolisés par le CYP3A peut augmenter l'exposition systémique aux glucocorticoïdes et des cas de syndrome de Cushing avec une inhibition consécutive de la fonction surrénalienne ont été rapportés avec les traitements contenant du ritonavir. L'utilisation concomitante de Viekirax et des glucocorticoïdes, en particulier à long terme, doit être initiée uniquement si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques des corticostéroïdes (cf Interactions).

Utilisation avec la colchicine :

L'interaction entre Viekirax avec ou sans dasabuvir et la colchicine n'a pas été évaluée. Si un traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients ayant une fonction hépatique ou rénale normale (cf Interactions). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale, l'utilisation de la colchicine en association avec Viekirax avec ou sans dasabuvir est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).

Utilisation avec des statines :

La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées (cf Contre-indications, Interactions).

Rosuvastatine :

Il est attendu que Viekirax avec le dasabuvir augmentent plus de 3 fois l'exposition à la rosuvastatine. Si un traitement par la rosuvastatine est nécessaire pendant la durée du traitement, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (cf Interactions, tableau 2). L'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine lorsqu'elle est utilisée en association avec Viekirax sans dasabuvir est moins prononcée. Dans le cas de cette association, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 10 mg (cf Interactions, tableau 2).

Pitavastatine et fluvastatine :

Les interactions entre la pitavastatine et la fluvastatine et Viekirax n'ont pas été étudiées. Théoriquement, il est attendu que Viekirax avec et sans dasabuvir augmente l'exposition à la pitavastatine et à la fluvastatine. Une suspension temporaire du traitement par pitavastatine/fluvastatine est recommandée pendant la durée de traitement par Viekirax. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine/rosuvastatine est possible (cf Interactions, tableau 2).

Traitement des patients co-infectés par le VIH :

Une faible dose de ritonavir, qui fait partie de l'association fixe Viekirax, peut entraîner des résistances aux inhibiteurs de protéase (IP) chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours. Les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral suppressif ne doivent pas être traités par Viekirax.

Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte attentivement dans le cadre de la co-infection par le VIH (pour plus de détails, cf Interactions, tableau 2).

L'atazanavir peut être utilisé en association avec Viekirax et le dasabuvir, s'ils sont administrés en même temps. A noter que l'atazanavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par Viekirax. L'association comporte une augmentation des risques d'hyperbilirubinémie (incluant des risques d'ictères oculaires), en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C.

Le darunavir, dosé à 800 mg une fois par jour, peut être utilisé en l'absence de résistance étendue aux IP (exposition au darunavir diminuée), s'il est administré en même temps que Viekirax et dasabuvir. A noter que le darunavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par Viekirax.

Les inhibiteurs de protéase du VIH autres que l'atazanavir et le darunavir (par exemple l'indinavir, le saquinavir, le tipranavir, le lopinavir/ritonavir) sont contre-indiqués (cf Contre-indications).

L'exposition au raltégravir augmente de façon importante (2 fois). L'association n'a été reliée à aucun problème de sécurité d'emploi particulier chez un nombre limité de patients traités pendant 12 à 24 semaines.

L'exposition à la rilpivirine augmente de façon importante (3 fois) lorsque la rilpivirine est donnée en association avec Viekirax et le dasabuvir, avec par conséquent un potentiel d'allongement du QT. Si un inhibiteur de protéase du VIH est ajouté (atazanavir, darunavir), l'exposition à la rilpivirine peut augmenter davantage et cette association n'est par conséquent pas recommandée. La rilpivirine doit être utilisée avec précaution, dans le cadre d'une surveillance répétée de l'ECG.

Les INNTI autres que la rilpivirine (éfavirenz, étravirine et névirapine) sont contre-indiqués (cf Contre-indications).

Réactivation du virus de l'hépatite B :

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB et le VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Viekirax chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Viekirax peut être administré avec ou sans dasabuvir. Lorsqu'ils sont coadministrés, ils exercent des effets mutuels l'un sur l'autre (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, le profil d'interaction des médicaments doit être considéré comme une association.

Interactions pharmacodynamiques :

L'administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques peut augmenter le risque d'événements indésirables et d'élévation des ALAT (voir tableau 2). L'administration concomitante avec l'éthinylestradiol peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Des exemples d'inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique Contre-indications.

Interactions pharmacocinétiques :

Effets potentiels de Viekirax sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Des études d'interactions médicamenteuses *in vivo* ont évalué l'effet du traitement combiné, incluant le ritonavir. La rubrique ci-dessous décrit les transporteurs et enzymes du métabolisme spécifiques sur lesquels agit Viekirax avec ou sans dasabuvir. Se reporter au tableau 2 pour des informations concernant les interactions potentielles avec d'autres médicaments et les recommandations posologiques.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4 :

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments métabolisés principalement par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves sont contre-indiqués (cf Contre-indications et tableau 2).

Les substrats du CYP3A évalués dans les études d'interactions médicamenteuses qui peuvent nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique incluent la ciclosporine, le sirolimus, le tacrolimus, l'amlodipine, la rilpivirine et l'alprazolam (voir tableau 2). Exemples d'autres substrats du CYP3A4 pouvant nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique : inhibiteurs calciques (par exemple la nifédipine) et trazodone. Bien que la buprénorphine et le zolpidem soient également métabolisés par le CYP3A, les études d'interactions médicamenteuses indiquent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec Viekirax avec ou sans dasabuvir (voir tableau 2).

Médicaments transportés par la famille des transporteurs OATP et OCT1 :

Le paritaprévir est un inhibiteur des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, et le paritaprévir et le ritonavir sont des inhibiteurs d'OATP2B1. Le ritonavir est un inhibiteur *in vitro* d'OCT1, mais la conséquence clinique n'est pas connue. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou d'OCT1 peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de ces transporteurs nécessitant potentiellement un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Ces médicaments incluent certaines statines (voir tableau 2), le fexofénadine, la répaglinide, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (par exemple le valsartan).

Les substrats d'OATP1B1/3 évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent la pravastatine et la rosuvastatine (voir tableau 2).

Médicaments transportés par la BCRP :

In vivo, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir avec des médicaments qui sont des substrats de la BCRP peut en augmenter les concentrations plasmatiques, et potentiellement nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Ces médicaments incluent la sulfasalazine, l'imatinib et certaines statines (voir tableau 2).

Les substrats de la BCRP évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent la rosuvastatine (voir tableau 2).

Médicaments transportés dans l'intestin par la P-gp :

Bien que le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir soient des inhibiteurs *in vitro* de la P-gp, aucune modification significative de l'exposition à la digoxine, un substrat de la P-gp, n'a été observée en cas d'administration avec Viekirax et le dasabuvir. Cependant, l'administration concomitante de la digoxine avec Viekirax sans dasabuvir peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques (voir tableau 2). Viekirax peut augmenter l'exposition plasmatique aux médicaments sensibles à l'activité de la P-gp intestinale (tels que dabigatran étexilate).

Médicaments métabolisés par glucuronidation (UGT1A1) :

Le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir sont des inhibiteurs de l'UGT1A1. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments métabolisés principalement par l'UGT1A1 entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments ; une surveillance clinique de routine est recommandée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple la lévothyroxine). Voir également le tableau 2 pour des recommandations spécifiques au raltégravir et à la buprénorphine qui ont été évalués dans les études d'interactions médicamenteuses.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 :

L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir peut diminuer les expositions aux médicaments qui sont métabolisés par le CYP2C19 (par exemple le lansoprazole, l'ésoméprazole, la S-méphénytoïne), qui pourraient nécessiter un ajustement posologique et/ou une surveillance clinique. Les substrats du CYP2C19 évalués dans les études d'interactions médicamenteuses incluent l'oméprazole et l'escitalopram (voir tableau 2).

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 :

Viekirax administré avec ou sans dasabuvir n'a pas eu d'effet sur les expositions à la warfarine, un substrat du CYP2C9. Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie d'autres substrats du CYP2C9 (AINS [par exemple l'ibuprofène], antidiabétiques [par exemple le glimépiride, le glipizide]).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP1A2 :

Viekirax administré avec ou sans dasabuvir n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la duloxétine, un substrat des CYP2D6 et CYP1A2. L'exposition à la cyclobenzaprine, substrat du CYP1A2, a diminué. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires pour les autres substrats du CYP1A2 (par exemple la ciprofloxacine, la théophylline et la caféine). Il n'est pas attendu de devoir ajuster la posologie des substrats du CYP2D6 (par exemple la désipramine, le métoprolol et le dextrométhorphane).

Médicaments excrétés par le rein via des protéines de transport :

In vivo, l'ombitasvir, le paritaprévir, et le ritonavir n'inhibent pas les transporteurs d'anions organiques (OAT1) comme le montre l'absence d'interaction avec le ténofovir (substrat d'OAT1). *In vitro,* les études ont montré que l'ombitasvir, le paritaprévir, et le ritonavir ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de cations organiques (OCT2), des transporteurs d'anions organiques (OAT3), ou des transporteurs MATE1 et MATE2K (Multidrug and Toxin Extrusion Proteins) aux concentrations cliniquement pertinentes.

Par conséquent, il n'est pas attendu que Viekirax avec ou sans dasabuvir ait un effet sur les médicaments qui sont éliminés principalement par voie rénale via ces transporteurs (cf Pharmacocinétique).

Effets potentiels d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'ombitasvir, de paritaprévir et de dasabuvir :

Médicaments inhibant le CYP3A4 :

L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et d'inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter les concentrations de paritaprévir (cf Contre-indications et tableau 2).

Inducteurs enzymatiques :

L'administration concomitante de Viekirax avec le dasabuvir et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques modérés ou puissants pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de l'ombitasvir, du paritaprévir, du ritonavir et du dasabuvir et réduire leur effet thérapeutique. Les inducteurs enzymatiques contre-indiqués sont présentés à la rubrique Contre-indications et dans le tableau 2.

Médicaments inhibant le CYP3A4 et les protéines de transport :

Le paritaprévir est éliminé via le métabolisme médié par le CYP3A4 et l'excrétion biliaire (substrat des transporteurs hépatiques OATP1B1, P-gp et BCRP). Il est conseillé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de Viekirax avec des médicaments qui sont à la fois inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de plusieurs transporteurs (P-gp, BCRP et/ou OATP1B1/OATP1B3). Ces médicaments peuvent entraîner une augmentation cliniquement pertinente de l'exposition au paritaprévir (par exemple le ritonavir avec l'atazanavir, l'érythromycine, le diltiazem ou le vérapamil).

Médicaments inhibant les protéines de transport :

Les inhibiteurs puissants de la P-gp, de la BCRP, d'OATP1B1 et/ou OATP1B3 peuvent augmenter l'exposition au paritaprévir. Il n'est pas attendu que l'inhibition de ces transporteurs conduise à des augmentations cliniquement pertinentes des expositions à l'ombitasvir et au dasabuvir.

Patients traités par les anti-vitamine K :

La fonction hépatique pouvant être modifiée lors d'un traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir, une surveillance étroite de l'INR (« International Normalised Ratio ») est recommandée.

Études d'interaction médicamenteuse :

Les recommandations pour l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et d'un certain nombre de médicaments sont présentées dans le tableau 2.

Si un patient traité par Viekirax avec ou sans dasabuvir prend déjà un ou plusieurs médicament(s) ou initie un traitement avec le(s)quel(s) il existe un risque d'interaction médicamenteuse, un ajustement posologique du (ou des) médicament(s) concomitant(s) ou une surveillance clinique appropriée doivent être envisagés (tableau 2).

Si les doses de médicaments concomitants sont ajustées en raison d'un traitement par Viekirax ou Viekirax avec dasabuvir, les doses devront être réajustées après la fin du traitement par Viekirax ou Viekirax avec dasabuvir.

Le tableau 2 fournit par le rapport des moyennes des moindres carrés (et son intervalle de confiance à 90 %) l'effet sur la concentration de Viekirax avec ou sans dasabuvir et des médicaments concomitants.

Les degrés d'interaction en cas d'administration avec les médicaments listés dans le tableau 2 sont similaires (différence ⩽ 25 % du rapport des moyennes des moindres carrés) pour Viekirax avec ou sans dasabuvir, sauf indication contraire. Les interactions médicamenteuses ont été évaluées pour le traitement par Viekirax et dasabuvir, mais pas pour le traitement par Viekirax sans dasabuvir avec les médicaments suivants : la carbamazépine, le furosémide, le zolpidem, le darunavir

deux fois par jour, le darunavir (en administration le soir), l'atazanavir (en administration le soir), la rilpivirine, l'abacavir/lamivudine, le dolutégravir, la metformine, le sulfaméthoxazole/triméthoprime, la cyclobenzaprine, le carisoprodol, l'hydrocodone/paracétamol ou le diazépam. Ainsi, pour ces médicaments, les résultats et les recommandations posologiques du traitement par Viekirax et le dasabuvir peuvent être extrapolés à ceux du traitement par Viekirax sans dasabuvir.

Le sens de la flèche indique le sens de variation des expositions (Cmax et ASC) au paritaprévir, à l'ombitasvir, au dasabuvir et au médicament coadministré (↑ = *augmentation (supérieure à 20 %), ↓ = diminution (de plus de 20 %), ↔ = aucune variation ou variation inférieure à 20 %).*

Cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 2. Interactions entre Viekirax avec ou sans dasabuvir et d'autres médicaments

Médicament/ Mécanisme d'interaction possible	Administré avec	Effet Cmax/ASC/Cmin
Antagonistes des alpha 1-adrénorécepteurs		
Alfuzosine Mécanisme : inhibition du CYP3A par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Alfuzosine
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Aminosalicylate		
Sulfasalazine Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Sulfasalazine
Commentaires cliniques : Des précautions sont à prendre quand la sulfasalazine est coadministrée avec Viekirax, avec ou sans dasabuvir.		
Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine		
Valsartan Losartan Candésartan Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et/ou de l'OATP1B par le paritaprévir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Valsartan ↑ Losartan ↑ Candésartan
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et une réduction de dose sont recommandées lorsque Viekirax avec ou sans dasabuvir est coadministré avec les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine.		
Anti-angineux/Antiarythmiques		
Amiodarone Dronédarone Quinidine Ranolazine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Amiodarone ↑ Dronédarone ↑ Quinidine ↑ Ranolazine
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Digoxine 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition de la P-gp par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↔ Digoxine Cmax : 1,15 (1,04-1,27) ASC : 1,16 (1,09-1,23) Cmin : 1,01 (0,97-1,05)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,03 (0,97-1,10) ASC : 1,00 (0,98-1,03) Cmin : 0,99 (0,96-1,02)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,92 (0,80-1,06) ASC : 0,94 (0,81-1,08) Cmin : 0,92 (0,82-1,02)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,99 (0,92-1,07) ASC : 0,97 (0,91-1,02) Cmin : 0,99 (0,92-1,07)
	Commentaires cliniques : Bien qu'aucun ajustement posologique de la digoxine ne soit nécessaire, il est recommandé de surveiller de manière appropriée les taux sériques de digoxine.	
	Viekirax sans dasabuvir	↑ Digoxine Cmax : 1,58 (1,43-1,73) ASC : 1,36 (1,21-1,54) Cmin : 1,24 (1,07-1,43)
		↔ Ombitasvir ↔ Paritaprévir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
	Commentaires cliniques : Diminuer la dose de digoxine de 30 à 50 %. Une surveillance appropriée des taux sériques de digoxine est recommandée.	
Antibiotiques (usage systémique)		
Clarithromycine Télithromycine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par la clarithromycine et le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Clarithromycine ↑ Télithromycine ↑ Paritaprévir ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Érythromycine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par l'érythromycine, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Érythromycine ↑ Paritaprévir ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'administration de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de l'érythromycine peut entraîner une augmentation des concentrations d'érythromycine et de paritaprévir. Il est conseillé de prendre des précautions.		
Acide fusidique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Acide fusidique
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Sulfaméthoxazole, triméthoprime 800/160 mg deux fois par jour Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au dasabuvir peut être due à l'inhibition du CYP2C8 par le triméthoprime	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfaméthoxazole Cmax : 1,21 (1,15-1,28) ASC : 1,17 (1,14-1,20) Cmin : 1,15 (1,10-1,20)
		↑ Triméthoprime Cmax : 1,17 (1,12-1,22) ASC : 1,22 (1,18-1,26) Cmin : 1,25 (1,19-1,31)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,88 (0,83-0,94) ASC : 0,85 (0,80-0,90) Cmin : NA
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,78 (0,61-1,01) ASC : 0,87 (0,72-1,06) Cmin : NA
		↑ Dasabuvir Cmax : 1,15 (1,02-1,31) ASC : 1,33 (1,23-1,44) Cmin : NA
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Agents anticancéreux		
Enzalutamide Mitotane Mécanisme : induction du CYP3A4 par l'enzalutamide ou le mitotane	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir ↓ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Imatinib Mécanisme : inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Imatinib
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et une diminution des doses de l'imatinib sont recommandées.		
Anticoagulants		
Warfarine 5 mg dose unique et autres anti-vitamine K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-Warfarine Cmax : 1,05 (0,95-1,17) ASC : 0,88 (0,81-0,95) Cmin : 0,94 (0,84-1,05)
		↔ S-Warfarine Cmax : 0,96 (0,85-1,08) ASC : 0,88 (0,81-0,96) Cmin : 0,95 (0,88-1,02)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,94 (0,89-1,00) ASC : 0,96 (0,93-1,00) Cmin : 0,98 (0,95-1,02)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,98 (0,82-1,18) ASC : 1,07 (0,89-1,27) Cmin : 0,96 (0,85-1,09)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,97 (0,89-1,06) ASC : 0,98 (0,91-1,06) Cmin : 1,03 (0,94-1,13)
	Viekirax sans dasabuvir	↔ R-Warfarine ↔ S-Warfarine ↔ Paritaprévir ↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Bien qu'aucun impact pharmacocinétique de la warfarine ne soit attendu, une surveillance étroite de l'INR est recommandée avec tous les anti-vitamine K. Cela est dû aux modifications de la fonction hépatique lors d'un traitement avec Viekirax ± dasabuvir.		
Dabigatran étexilate Mécanisme : inhibition de la P-gp intestinale par le paritaprévir et le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Dabigatran étexilate
Commentaires cliniques : Viekirax avec ou sans dasabuvir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate. Utiliser avec précautions.		
Anticonvulsivants		
Carbamazépine 200 mg une fois par jour puis 200 mg deux fois par jour Mécanisme : induction du CYP3A4 par la carbamazépine	Viekirax + dasabuvir	↔ Carbamazépine Cmax : 1,10 (1,07-1,14) ASC : 1,17 (1,13-1,22) Cmin : 1,35 (1,27-1,45)
		↓ Carbamazépine 10, 11-époxyde Cmax : 0,84 (0,82-0,87) ASC : 0,75 (0,73-0,77) Cmin : 0,57 (0,54-0,61)
		↓ Ombitasvir Cmax : 0,69 (0,61-0,78) ASC : 0,69 (0,64-0,74) Cmin : NA
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,34 (0,25-0,48) ASC : 0,30 (0,23-0,38) Cmin : NA
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,45 (0,41-0,50) ASC : 0,30 (0,28-0,33) Cmin : NA
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié : effet similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Phénobarbital Mécanisme : induction du CYP3A4 par le phénobarbital	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir ↓ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Phénytoïne Mécanisme : induction du CYP3A4 par la phénytoïne	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir ↓ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
S-Méphénytoïne Mécanisme : induction du CYP2P19 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ S-Méphénytoïne
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent être nécessaires pour la S-méphénytoïne.		
Antidépresseurs		
Escitalopram 10 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔ Escitalopram Cmax : 1,00 (0,96-1,05) ASC : 0,87 (0,80-0,95) Cmin : NA
		↑ S-Desméthyl citalopram Cmax : 1,15 (1,10-1,21) ASC : 1,36 (1,03-1,80) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,09 (1,01-1,18) ASC : 1,02 (1,00-1,05) Cmin : 0,97 (0,92-1,02)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,12 (0,88-1,43) ASC : 0,98 (0,85-1,14) Cmin : 0,71 (0,56-0,89)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,10 (0,95-1,27) ASC : 1,01 (0,93-1,10) Cmin : 0,89 (0,79-1,00)
	Viekirax sans dasabuvir	↓ Escitalopram Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔ S-Desméthyl citalopram Cmax : 1,17 (1,08-1,26) ASC : 1,07 (1,00-1,13) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir ↔ Paritaprévir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'escitalopram.		
Duloxétine 60 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↓ Duloxétine Cmax : 0,79 (0,67-0,94) ASC : 0,75 (0,67-0,83) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,88-1,08) ASC : 1,00 (0,95-1,06) Cmin : 1,01 (0,96-1,06)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,79 (0,53-1,16) ASC : 0,83 (0,62-1,10) Cmin : 0,77 (0,65-0,91)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,94 (0,81-1,09) ASC : 0,92 (0,81-1,04) Cmin : 0,88 (0,76-1,01)
	Viekirax sans dasabuvir	↔ Duloxétine Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔ Paritaprévir Cmax : 1,07 (0,63-1,81) ASC : 0,96 (0,70-1,32) Cmin : 0,93 (0,76-1,14)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la duloxétine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Trazodone Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Trazodone
Commentaires cliniques : Le trazodone doit être utilisé avec précautions et une réduction des doses de trazodone doit être envisagée.		
Hormone antidiurétique		
Conivaptan Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par conivaptan et paritaprévir/ ritonavir/ ombitasvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Conivaptan ↑ Paritaprévir ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Antifongiques		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le kétoconazole et le paritaprévir/ ritonavir/ ombitasvir	Viekirax avec dasabuvir	↑ Kétoconazole Cmax : 1,15 (1,09-1,21) ASC : 2,17 (2,05-2,29) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,90-1,06) ASC : 1,17 (1,11-1,24) Cmin : NA
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,37 (1,11-1,69) ASC : 1,98 (1,63-2,42) Cmin : NA
		↑ Dasabuvir Cmax : 1,16 (1,03-1,32) ASC : 1,42 (1,26-1,59) Cmin : NA
	Viekirax sans dasabuvir	↑ Kétoconazole Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,72 (1,32-2,26) ASC : 2,16 (1,76-2,66) Cmin : NA
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Itraconazole Posaconazole Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et/ou de la P-gp par l'itraconazole, le posaconazole et le paritaprévir/ ritonavir/ ombitasvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Itraconazole ↑ Posaconazole ↑ Paritaprévir ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		

Voriconazole Mécanisme : induction du CYP2C19 et inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19 : ↓ Voriconazole ↑ Paritaprévir ↑ Dasabuvir Non étudié. Attendu chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 : ↑ Voriconazole ↑ Dasabuvir ↑ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Antigoutte		
Colchicine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Colchicine
Commentaires cliniques : Si le traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine sont recommandées chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale. L'utilisation de la colchicine avec Viekirax avec ou sans dasabuvir est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).		
Antihistaminiques		
Astémizole Terfénadine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Astémizole/terfénadine
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Fexofénadine Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Fexofénadine
Commentaires cliniques : Des précautions doivent être prises lorsque Viekirax avec ou sans dasabuvir est coadministré avec la fexofénadine.		
Hypolipémiants		
Gemfibrozil 600 mg deux fois par jour Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au dasabuvir peut être due à l'inhibition du CYP2C8 et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1 par le gemfibrozil	Paritaprévir/ ritonavir + dasabuvir	↑ Paritaprévir Cmax : 1,21 (0,94-1,57) ASC : 1,38 (1,18-1,61) Cmin : NA
		↑ Dasabuvir Cmax : 2,01 (1,71-2,38) ASC : 11,25 (9,05-13,99) Cmin : NA
	Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante de Viekirax avec dasabuvir est contre-indiquée (cf Contre-indications).	
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Pas d'interaction attendue lorsque le gemfibrozil est utilisé en association à Viekirax sans dasabuvir
	Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique de gemfibrozil n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax.	
Antimycobactériens		
Rifampicine Mécanisme : induction du CYP3A4 par la rifampicine	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir ↓ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Antipsychotiques		
Lurasidone Pimozide Quétiapine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Pimozide ↑ Quétiapine ↑ Lurasidone
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Antiagrégants plaquettaires		
Ticagrélor Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Ticagrélor
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Biguanides oraux antihyperglycémiants		
Metformine 500 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↓ Metformine Cmax : 0,77 (0,71-0,83) ASC : 0,90 (0,84-0,97) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,92 (0,87-0,98) ASC : 1,01 (0,97-1,05) Cmin : 1,01 (0,98-1,04)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,63 (0,44-0,91) ASC : 0,80 (0,61-1,03) Cmin : 1,22 (1,13-1,31)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,83 (0,74-0,93) ASC : 0,86 (0,78-0,94) Cmin : 0,95 (0,84-1,07)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : effet similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la metformine est coadministrée avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Inhibiteurs des canaux calciques		
Amlodipine 5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ Amlodipine Cmax : 1,26 (1,11-1,44) ASC : 2,57 (2,31-2,86) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,00 (0,95-1,06) ASC : 1,00 (0,97-1,04) Cmin : 1,00 (0,97-1,04)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,77 (0,64-0,94) ASC : 0,78 (0,68-0,88) Cmin : 0,88 (0,80-0,95)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,05 (0,97-1,14) ASC : 1,01 (0,96-1,06) Cmin : 0,95 (0,89-1,01)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Diminuer la dose d'amlodipine de 50 % et surveiller les effets cliniques du patient.		
Diltiazem Vérapamil Mécanisme : inhibition du CYP3A4 et de la P-gp	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Diltiazem, vérapamil ↑ Paritaprévir ↑/↔ Dasabuvir
Commentaires cliniques : Il est conseillé de prendre des précautions du fait de l'augmentation de l'exposition attendue au paritaprévir. Une diminution de la dose et une surveillance clinique des inhibiteurs des canaux calciques sont recommandées lors de l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Nifédipine Mécanisme : inhibition du CYP3A4	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Nifédipine
Commentaires cliniques : Une diminution de la dose et une surveillance clinique des inhibiteurs des canaux calciques sont recommandées lors de l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Contraceptifs		
Éthinylestradiol/ norgestimate 0,035/0,25 mg une fois par jour Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	↔ Éthinylestradiol Cmax : 1,16 (0,90-1,50) ASC : 1,06 (0,96-1,17) Cmin : 1,12 (0,94-1,33)
		Métabolites du norgestimate :
		↑ Norgestrel Cmax : 2,26 (1,91-2,67) ASC : 2,54 (2,09-3,09) Cmin : 2,93 (2,39-3,57)
		↑ Norelgestromine Cmax : 2,01 (1,77-2,29) ASC : 2,60 (2,30-2,95) Cmin : 3,11 (2,51-3,85)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,05 (0,81-1,35) ASC : 0,97 (0,81-1,15) Cmin : 1,00 (0,88- 1,12)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,70 (0,40-1,21) ASC : 0,66 (0,42-1,04) Cmin : 0,87 (0,67-1,14)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,51 (0,22-1,18) ASC : 0,48 (0,23-1,02) Cmin : 0,53 (0,30-0,95)
Commentaires cliniques : Les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol sont contre-indiqués (cf Contre-indications).		
Noréthindrone (pilule à base de progestine uniquement) 0,35 mg une fois par jour	Viekirax + dasabuvir	↔ Noréthindrone Cmax : 0,83 (0,69-1,01) ASC : 0,91 (0,76-1,09) Cmin : 0,85 (0,64-1,13)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,00 (0,93-1,08) ASC : 0,99 (0,94-1,04) Cmin : 0,97 (0,90-1,03)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,24 (0,95-1,62) ASC : 1,23 (0,96-1,57) Cmin : 1,43 (1,13-1,80)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,01 (0,90-1,14) ASC : 0,96 (0,85-1,09) Cmin : 0,95 (0,80-1,13)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la noréthindrone ou Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Diurétiques		
Furosémide 20 mg dose unique Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ Furosémide Cmax : 1,42 (1,17-1,72) ASC : 1,08 (1,00-1,17) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,14 (1,03-1,26) ASC : 1,07 (1,01-1,12) Cmin : 1,12 (1,08-1,16)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,93 (0,63-1,36) ASC : 0,92 (0,70-1,21) Cmin : 1,26 (1,16-1,38)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,12 (0,96-1,31) ASC : 1,09 (0,96-1,23) Cmin : 1,06 (0,98-1,14)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Les effets cliniques des patients doivent être surveillés ; une diminution de la dose de furosémide allant jusqu'à 50 % peut être nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Alcaloïdes de l'ergot		
Ergotamine Dihydroergota-mine Ergonovine Méthylergométrine Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Dérivés de l'ergot
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Glucocorticoïdes (inhalés)		
Fluticasone Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Fluticasone
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante de la fluticasone peut augmenter l'exposition systémique à la fluticasone. L'utilisation concomitante de Viekirax et de la fluticasone, en particulier à long terme, ne doit être initiée que si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).		
Produits gastro-intestinaux (propulsif)		
Cisapride Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Cisapride
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Agents anti-VHC		
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition de la BCRP et de la P-gp par le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ Sofosbuvir Cmax : 1,61 (1,38-1,88) ASC : 2,12 (1,91-2,37) Cmin : NA
		↑ GS-331007 Cmax : 1,02 (0,90-1,16) ASC : 1,27 (1,14-1,42) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,93 (0,84-1,03) ASC : 0,93 (0,87-0,99) Cmin : 0,92 (0,88-0,96)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,81 (0,65-1,01) ASC : 0,85 (0,71-1,01) Cmin : 0,82 (0,67-1,01)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,09 (0,98-1,22) ASC : 1,02 (0,95-1,10) Cmin : 0,85 (0,76-0,95)
	Viekirax sans dasabuvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le sofosbuvir est coadministré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Produits à base de plantes		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*) Mécanisme : induction du CYP3A4 par le millepertuis	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Agents anti-VIH : inhibiteurs de protéase Pour une observation générale sur le traitement des patients co-infectés par le VIH, y compris une discussion sur les différents schémas thérapeutiques des antirétroviraux qui peuvent être utilisés, merci de vous reporter à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi (traitement des patients co-infectés par le VIH).		
Atazanavir 300 mg une fois par jour (administré en même temps) Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1/B3 et du CYP3A par l'atazanavir	Viekirax + dasabuvir	↔ Atazanavir Cmax : 0,91 (0,84-0,99) ASC : 1,01 (0,93-1,10) Cmin : 0,90 (0,81-1,01)
		↓ Ombitasvir Cmax : 0,77 (0,70-0,85) ASC : 0,83 (0,74-0,94) Cmin : 0,89 (0,78-1,02)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,46 (1,06-1,99) ASC : 1,94 (1,34-2,81) Cmin : 3,26 (2,06-5,16)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,83 (0,71-0,96) ASC : 0,82 (0,71-0,94) Cmin : 0,79 (0,66-0,94)
	Viekirax sans dasabuvir	↔ Atazanavir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 2,74 (1,76-4,27) ASC : 2,87 (2,08-3,97) Cmin : 3,71 (2,87-4,79)
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : La dose recommandée d'atazanavir est de 300 mg, sans ritonavir, en association avec Viekirax et dasabuvir. L'atazanavir doit être administré en même temps que Viekirax avec dasabuvir. La dose de ritonavir contenue dans Viekirax potentialisera la pharmacocinétique de l'atazanavir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec le dasabuvir. Le traitement par l'atazanavir + Viekirax sans dasabuvir n'est pas recommandé (↑ Paritaprévir). L'administration concomitante de l'atazanavir et Viekirax + dasabuvir augmente les taux de bilirubine, en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).		
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg une fois par jour (administrés à 12 heures d'intervalle) Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP1B1/B3 et du CYP3A par l'atazanavir et du CYP3A par la dose supplémentaire de ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ Atazanavir Cmax : 1,02 (0,92-1,13) ASC : 1,19 (1,11-1,28) Cmin : 1,68 (1,44-1,95)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,83 (0,72-0,96) ASC : 0,90 (0,78-1,02) Cmin : 1,00 (0,89-1,13)
		↑ Paritaprévir Cmax : 2,19 (1,61-2,98) ASC : 3,16 (2,40-4,17) Cmin : 11,95 (8,94-15,98)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,81 (0,73-0,91) ASC : 0,81 (0,71-0,92) Cmin : 0,80 (0,65-0,98)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Darunavir 800 mg une fois par jour (administré en même temps) Mécanisme : inconnu	Viekirax + dasabuvir	↓ Darunavir Cmax : 0,92 (0,87-0,98) ASC : 0,76 (0,71-0,82) Cmin : 0,52 (0,47-0,58)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,86 (0,77-0,95) ASC : 0,86 (0,79-0,94) Cmin : 0,87 (0,82-0,92)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,54 (1,14-2,09) ASC : 1,29 (1,04-1,61) Cmin : 1,30 (1,09-1,54)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,10 (0,88-1,37) ASC : 0,94 (0,78-1,14) Cmin : 0,90 (0,76-1,06)
	Viekirax sans dasabuvir	↔ Darunavir Cmax : 0,99 (0,92-1,08) ASC : 0,92 (0,84-1,00) Cmin : 0,74 (0,63-0,88)
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 2,09 (1,35-3,24) ASC : 1,94 (1,36-2,75) Cmin : 1,85 (1,41-2,42)

Darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour Mécanisme : inconnu	Viekirax + dasabuvir	↔ Darunavir Cmax : 0,87 (0,79-0,96) ASC : 0,80 (0,74-0,86) Cmin : 0,57 (0,48-0,67)
		↓ Ombitasvir Cmax : 0,76 (0,65-0,88) ASC : 0,73 (0,66-0,80) Cmin : 0,73 (0,64-0,83)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,70 (0,43-1,12) ASC : 0,59 (0,44-0,79) Cmin : 0,83 (0,69-1,01)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,84 (0,67-1,05) ASC : 0,73 (0,62-0,86) Cmin : 0,54 (0,49-0,61)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg une fois par jour (administré à 12 heures d'intervalle) Mécanisme : inconnu	Viekirax + dasabuvir	↑ Darunavir Cmax : 0,79 (0,70-0,90) ASC : 1,34 (1,25-1,43) Cmin : 0,54 (0,48-0,62)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,87 (0,82-0,93) ASC : 0,87 (0,81-0,93) Cmin : 0,87 (0,80-0,95)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,70 (0,50-0,99) ASC : 0,81 (0,60-1,09) Cmin : 1,59 (1,23-2,05)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,75 (0,64-0,88) ASC : 0,72 (0,64-0,82) Cmin : 0,65 (0,58-0,72)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : La dose recommandée de darunavir est de 800 mg une fois par jour, sans ritonavir, lorsqu'il est administré en même temps que Viekirax + dasabuvir (la dose de ritonavir contenue dans Viekirax potentialisera la pharmacocinétique du darunavir). Ce schéma peut être utilisé en l'absence de résistance élargie aux IP (c'est-à-dire absence de mutations de résistance associées au darunavir), voir également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Aucun ajustement posologique de Viekirax avec dasabuvir n'est nécessaire. Le darunavir en association avec Viekirax + dasabuvir n'est pas recommandé chez les patients avec une résistance élargie aux IP. Le traitement par darunavir + Viekirax sans dasabuvir n'est pas recommandé (↑ Paritaprévir).		
Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg deux fois par jour[1] Mécanisme : l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition du CYP3A/des transporteurs d'efflux par le lopinavir et à la dose plus élevée de ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ Lopinavir Cmax : 0,87 (0,76-0,99) ASC : 0,94 (0,81-1,10) Cmin : 1,15 (0,93-1,42)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,14 (1,01-1,28) ASC : 1,17 (1,07-1,28) Cmin : 1,24 (1,14-1,34)
		↑ Paritaprévir Cmax : 2,04 (1,30-3,20) ASC : 2,17 (1,63-2,89) Cmin : 2,36 (1,00-5,55)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,99 (0,75-1,31) ASC : 0,93 (0,75-1,15) Cmin : 0,68 (0,57-0,80)
	Viekirax sans dasabuvir	↔ Lopinavir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 4,76 (3,54-6,39) ASC : 6,10 (4,30-8,67) Cmin : 12,33 (7,30-20,84)
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Indinavir Saquinavir Tipranavir Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par les inhibiteurs de protéase	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Paritaprévir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		

Agents anti-VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Rilpivirine[2] 25 mg une fois par jour, administrés le matin, avec de la nourriture Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ Rilpivirine Cmax : 2,55 (2,08-3,12) ASC : 3,25 (2,80-3,77) Cmin : 3,62 (3,12-4,21)
		↔ Ombitasvir Cmax : 1,11 (1,02-1,20) ASC : 1,09 (1,04-1,14) Cmin : 1,05 (1,01-1,08)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,30 (0,94-1,81) ASC : 1,23 (0,93-1,64) Cmin : 0,95 (0,84-1,07)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,18 (1,02-1,37) ASC : 1,17 (0,99-1,38) Cmin : 1,10 (0,89-1,37)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : La coadministration de Viekirax et de la rilpivirine une fois par jour doit être envisagée uniquement chez les patients sans allongement du QT connu, et sans autre comédications pouvant entraîner un allongement du QT. Si l'association est utilisée, une surveillance répétée de l'ECG doit être réalisée, cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Efavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil 600/300/200 mg une fois par jour Mécanisme : induction possible du CYP3A4 par l'éfavirenz	Viekirax avec ou sans dasabuvir	La coadministration de traitements à base d'éfavirenz (inducteur enzymatique) avec paritaprévir/ritonavir + dasabuvir a entraîné des élévations des ALAT et, par conséquent, un arrêt prématuré de l'étude
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante avec l'éfavirenz est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Névirapine Étravirine	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprévir ↓ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Agents anti-VIH : inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase		
Dolutégravir 50 mg une fois par jour Mécanisme : possiblement lié à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, le dasabuvir et l'ombitasvir et à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ Dolutégravir Cmax : 1,22 (1,15-1,29) ASC : 1,38 (1,30-1,47) Cmin : 1,36 (1,19-1,55)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,96 (0,89-1,03) ASC : 0,95 (0,90-1,00) Cmin : 0,92 (0,87-0,98)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,89 (0,69-1,14) ASC : 0,84 (0,67-1,04) Cmin : 0,66 (0,59-0,75)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,01 (0,92-1,11) ASC : 0,98 (0,92-1,05) Cmin : 0,92 (0,85-0,99)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le dolutégravir est coadministré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour Mécanisme : l'augmentation des expositions au raltégravir peut être due à l'inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ Raltégravir Cmax : 2,33 (1,66-3,27) ASC : 2,34 (1,70-3,24) Cmin : 2,00 (1,17-3,42)
		Aucune variation cliniquement pertinente des expositions au dasabuvir, au paritaprévir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison avec des données historiques) n'a été observée pendant la coadministration
	Viekirax sans dasabuvir	↑ Raltégravir Cmax : 1,22 (0,78-1,89) ASC : 1,20 (0,74-1,95) Cmin : 1,13 (0,51-2,51)
		Aucune variation cliniquement pertinente des expositions au dasabuvir, au paritaprévir et à l'ombitasvir (d'après la comparaison avec des données historiques) n'a été observée pendant la coadministration
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou Viekirax avec ou sans dasabuvir.		

Agents anti-VIH : inhibiteurs nucléosidiques		
Abacavir/lamivu-dine 600/300 mg une fois par jour	Viekirax + dasabuvir	↔ Abacavir Cmax : 0,87 (0,78-0,98) ASC : 0,94 (0,90-0,99) Cmin : NA
		↓ Lamivudine Cmax : 0,78 (0,72-0,84) ASC : 0,88 (0,82-0,93) Cmin : 1,29 (1,05-1,58)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,82 (0,76-0,89) ASC : 0,91 (0,87-0,95) Cmin : 0,92 (0,88-0,96)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,84 (0,69-1,02) ASC : 0,82 (0,70-0,97) Cmin : 0,73 (0,63-0,85)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,94 (0,86-1,03) ASC : 0,91 (0,86-0,96) Cmin : 0,95 (0,88-1,02)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'abacavir ou la lamivudine sont coadministrés avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Emtricitabine/ ténofovir 200 mg une fois par jour/ 300 mg une fois par jour	Viekirax + dasabuvir	↔ Emtricitabine Cmax : 1,05 (1,00-1,12) ASC : 1,07 (1,00-1,14) Cmin : 1,09 (1,01-1,17)
		↔ Ténofovir Cmax : 1,07 (0,93-1,24) ASC : 1,13 (1,07-1,20) Cmin : 1,24 (1,13-1,36)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,89 (0,81-0,97) ASC : 0,99 (0,93-1,05) Cmin : 0,97 (0,90-1,04)
		↓ Paritaprévir Cmax : 0,68 (0,42-1,11) ASC : 0,84 (0,59-1,17) Cmin : 1,06 (0,83-1,35)
		↔ Dasabuvir Cmax : 0,85 (0,74-0,98) ASC : 0,85 (0,75-0,96) Cmin : 0,85 (0,73-0,98)
	Viekirax sans dasabuvir	↔ Emtricitabine Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔ Ténofovir Cmax : 0,80 (0,71-0,90) ASC : 1,01 (0,96-1,07) Cmin : 1,13 (1,06-1,21)
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔ Paritaprévir Cmax : 1,02 (0,63-1,64) ASC : 1,04 (0,74-1,47) Cmin : 1,09 (0,88-1,35)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'emtricitabine/ténofovir et Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Antiviraux du VIH : potentialisateurs pharmacocinétiques		
Traitement à base de cobicistat Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le cobicistat	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Ombitasvir ↑ Paritaprévir ↑ Dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Rosuvastatine 5 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir et inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir ou le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ Rosuvastatine Cmax : 7,13 (5,11-9,96) ASC : 2,59 (2,09-3,21) Cmin : 0,59 (0,51-0,69)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,92 (0,82-1,04) ASC : 0,89 (0,83-0,95) Cmin : 0,88 (0,83-0,94)
	Viekirax + dasabuvir	↑ Paritaprévir Cmax : 1,59 (1,13-2,23) ASC : 1,52 (1,23-1,90) Cmin : 1,43 (1,22-1,68)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,07 (0,92-1,24) ASC : 1,08 (0,92-1,26) Cmin : 1,15 (1,05-1,25)
	Commentaires cliniques : La dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec dasabuvir.	

Rosuvastatine 5 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir et inhibition de la BCRP par le paritaprévir, le ritonavir ou le dasabuvir	Viekirax sans dasabuvir	↑ Rosuvastatine Cmax : 2,61 (2,01-3,39) ASC : 1,33 (1,14-1,56) Cmin : 0,65 (0,57-0,74)
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,40 (1,12-1,74) ASC : 1,22 (1,05-1,41) Cmin : 1,06 (0,85-1,32)
	Commentaires cliniques : La dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 10 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax.	
Pravastatine 10 mg une fois par jour Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir	Viekirax + dasabuvir	↑ Pravastatine Cmax : 1,37 (1,11-1,69) ASC : 1,82 (1,60-2,08) Cmin : NA
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,95 (0,89-1,02) ASC : 0,89 (0,83-0,95) Cmin : 0,94 (0,89-0,99)
		↔ Dasabuvir Cmax : 1,00 (0,87-1,14) ASC : 0,96 (0,85-1,09) Cmin : 1,03 (0,91-1,15)
		↔ Paritaprévir Cmax : 0,96 (0,69-1,32) ASC : 1,13 (0,92-1,38) Cmin : 1,39 (1,21-1,59)
	Viekirax sans dasabuvir	↑ Pravastatine Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,44 (1,15-1,81) ASC : 1,33 (1,09-1,62) Cmin : 1,28 (0,83-1,96)
Commentaires cliniques : Diminuer la dose de pravastatine de 50 %. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Fluvastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B/de la BCRP par le paritaprévir Pitavastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B par le paritaprévir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Fluvastatine ↑ Pitavastatine
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante avec la fluvastatine et la pitavastatine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une suspension temporaire de la fluvastatine et de la pitavastatine est recommandée pendant la durée de traitement par Viekirax. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine/rosuvastatine est possible.		
Lovastatine Simvastatine Atorvastatine Mécanisme : inhibition d'OATP1B et du CYP3A4	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑ Lovastatine, simvastatine, atorvastatine
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine 30 mg une fois par jour, dose unique[3] Mécanisme : l'effet sur la ciclosporine est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et l'augmentation de l'exposition au paritaprévir peut être due à l'inhibition d'OATP/de la BCRP/de la P-gp par la ciclosporine	Viekirax + dasabuvir	↑ Ciclosporine Cmax : 1,01 (0,85-1,20) ASC : 5,82 (4,73-7,14) Cmin : 15,8 (13,8-18,09)
		↔ Ombitasvir Cmax : 0,99 (0,92-1,07) ASC : 1,08 (1,05-1,11) Cmin : 1,15 (1,08-1,23)
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,44 (1,16-1,78) ASC : 1,72 (1,49-1,99) Cmin : 1,85 (1,58-2,18)
		↓ Dasabuvir Cmax : 0,66 (0,58-0,75) ASC : 0,70 (0,65-0,76) Cmin : 0,76 (0,71-0,82)
	Viekirax sans dasabuvir	↑ Ciclosporine Cmax : 0,83 (0,72-0,94) ASC : 4,28 (3,66-5,01) Cmin : 12,8 (10,6-15,6)
		↔ Ombitasvir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↑ Paritaprévir Cmax : 1,39 (1,10-1,75) ASC : 1,46 (1,29-1,64) Cmin : 1,18 (1,08-1,30)

Commentaires cliniques : Au début de la coadministration avec Viekirax, donner 1/5e de la dose totale journalière de ciclosporine une fois par jour avec Viekirax. Surveiller les taux de ciclosporine et ajuster la dose et/ou la fréquence d'administration selon les besoins. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Evérolimus 0,75 mg dose unique Mécanisme : l'effet sur l'évérolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑Evérolimus Cmax : 4,74 (4,29-5,25) ASC : 27,1 (24,5-30,1) Cmin : 16,1 (14,5-17,9)[4]
		↔Ombitasvir Cmax : 0,99 (0,95-1,03) ASC : 1,02 (0,99-1,05) Cmin : 1,02 (0,99-1,06)
		↔Paritaprévir Cmax : 1,22 (1,03-1,43) ASC : 1,26 (1,07-1,49) Cmin : 1,06 (0,97-1,16)
		↔Dasabuvir Cmax : 1,03 (0,90-1,18) ASC : 1,08 (0,98-1,20) Cmin : 1,14 (1,05-1,23)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié : effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante de Viekirax avec l'évérolimus n'est pas recommandée en raison de l'augmentation significative des expositions à l'évérolimus qui ne peuvent pas être ajustées de façon appropriée en fonction des doses disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).		
Sirolimus 0,5 mg dose unique[5] Mécanisme : l'effet sur le sirolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑Sirolimus Cmax : 6,40 (5,34-7,68) ASC : 38,0 (31,5-45,8) Cmin : 19,6 (16,7-22,9)[6]
		↔Ombitasvir Cmax : 1,03 (0,93-1,15) ASC : 1,02 (0,96-1,09) Cmin : 1,05 (0,98-1,12)
		↔Paritaprévir Cmax : 1,18 (0,91-1,54) ASC : 1,19 (0,97-1,46) Cmin : 1,16 (1,00-1,34)
		↔Dasabuvir Cmax : 1,04 (0,89-1,22) ASC : 1,07 (0,95-1,22) Cmin : 1,13 (1,01-1,25)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié : effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante du sirolimus avec Viekirax et le dasabuvir n'est pas recommandée à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si le sirolimus est utilisé avec Viekirax + dasabuvir, administrer 0,2 mg de sirolimus deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours en conservant les mêmes deux jours chaque semaine). Les concentrations sanguines de sirolimus doivent être surveillées tous les 4 à 7 jours jusqu'à ce que 3 dosages consécutifs montrent des concentrations de sirolimus stables. La dose et/ou la fréquence de dose de sirolimus doivent être ajustées si besoin. 5 jours après la fin du traitement par Viekirax + dasabuvir, la dose et la fréquence de dose du sirolimus avant de prendre Viekirax doivent être reprises, ainsi que la surveillance systématique des concentrations sanguines de sirolimus.		
Tacrolimus 2 mg dose unique[7] Mécanisme : l'effet sur le tacrolimus est dû à l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑Tacrolimus Cmax : 3,99 (3,21-4,97) ASC : 57,1 (45,5-71,7) Cmin : 16,6 (13,0-21,2)
		↔Ombitasvir Cmax : 0,93 (0,88-0,99) ASC : 0,94 (0,89-0,98) Cmin : 0,94 (0,91-0,96)
		↓Paritaprévir Cmax : 0,57 (0,42-0,78) ASC : 0,66 (0,54-0,81) Cmin : 0,73 (0,66-0,80)
		↔Dasabuvir Cmax : 0,85 (0,73-0,98) ASC : 0,90 (0,80-1,02) Cmin : 1,01 (0,91-1,11)
	Viekirax sans dasabuvir	↑Tacrolimus Cmax : 4,27 (3,49-5,22) ASC : 85,8 (67,9-108) Cmin : 24,6 (19,7-30,8)
		↔Ombitasvir ↓ Paritaprévir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante du tacrolimus avec Viekirax et le dasabuvir n'est pas recommandée à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si le tacrolimus est utilisé en association avec Viekirax et le dasabuvir, le tacrolimus ne doit pas être administré le jour où Viekirax et le dasabuvir sont initiés. Démarrer le lendemain de l'initiation de Viekirax et du dasabuvir ; ré-initier le tacrolimus à une dose réduite basée sur les concentrations sanguines du tacrolimus. La dose recommandée de tacrolimus est de 0,5 mg tous les 7 jours. La concentration sanguine totale du tacrolimus doit être surveillée dès l'initiation et durant toute la durée de l'administration concomitante avec Viekirax et le dasabuvir et la dose et/ou la fréquence de dose doivent être ajustées si nécessaire. A la fin du traitement par Viekirax et dasabuvir, la dose et la fréquence de dose appropriées de tacrolimus doivent être guidées par l'évaluation des concentrations sanguines de tacrolimus.		

Bêta-antagonistes inhalés		
Salmétérol Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑Salmétérol
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Insulinosécréteurs		
Répaglinide Mécanisme : inhibition d'OATP1B1 par le paritaprévir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑Répaglinide
Commentaires cliniques : Des précautions doivent être prises et une diminution de dose peut être nécessaire pour le répaglinide lorsqu'il est administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Relaxants musculaires		
Carisoprodol 250 mg dose unique Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Viekirax avec dasabuvir	↓Carisoprodol Cmax : 0,54 (0,47-0,63) ASC : 0,62 (0,55-0,70) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,92-1,04) ASC : 0,95 (0,92-0,97) Cmin : 0,96 (0,92-0,99)
		↔Paritaprévir Cmax : 0,88 (0,75-1,03) ASC : 0,96 (0,85-1,08) Cmin : 1,14 (1,02-1,27)
		↔Dasabuvir Cmax : 0,96 (0,91-1,01) ASC : 1,02 (0,97-1,07) Cmin : 1,00 (0,92-1,10)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique du carisoprodol n'est nécessaire : si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible.		
Cyclobenzaprine 5 mg dose unique Mécanisme : diminution possiblement liée à l'induction du CYP1A2 par le ritonavir	Viekirax avec dasabuvir	↓Cyclobenzaprine Cmax : 0,68 (0,61-0,75) ASC : 0,60 (0,53-0,68) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,92-1,04) ASC : 1,00 (0,97-1,03) Cmin : 1,01 (0,98-1,04)
		↔Paritaprévir Cmax : 1,14 (0,99-1,32) ASC : 1,13 (1,00-1,28) Cmin : 1,13 (1,01-1,25)
		↔Dasabuvir Cmax : 0,98 (0,90-1,07) ASC : 1,01 (0,96-1,06) Cmin : 1,13 (1,07-1,18)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique de la cyclobenzaprine n'est nécessaire : si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible.		
Analgésiques narcotiques		
Paracétamol (donné comme dose fixe hydrocodone/ paracétamol) 300 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔Paracétamol Cmax : 1,02 (0,89-1,18) ASC : 1,17 (1,09-1,26) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 1,01 (0,93-1,10) ASC : 0,97 (0,93-1,02) Cmin : 0,93 (0,90-0,97)
		↔Paritaprévir Cmax : 1,01 (0,80-1,27) ASC : 1,03 (0,89-1,18) Cmin : 1,10 (0,97-1,26)
		↔Dasabuvir Cmax : 1,13 (1,01-1,26) ASC : 1,12 (1,05-1,19) Cmin : 1,16 (1,08-1,25)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le paracétamol est coadministré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Hydrocodone (donnée comme dose fixe hydrocodone/ paracétamol 5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑Hydrocodone Cmax : 1,27 (1,14-1,40) ASC : 1,90 (1,72-2,10) Cmin : NA
		Les variations pour l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir sont les mêmes que celles pour le paracétamol ci-dessus.
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Une diminution de 50 % de la dose d'hydrocodone et/ou une surveillance clinique sont recommandées lors de l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir.		

Opioïdes		
Méthadone 20-120 mg une fois par jour[8]	Viekirax + dasabuvir	↔R-Méthadone Cmax : 1,04 (0,98-1,11) ASC : 1,05 (0,98-1,11) Cmin : 0,94 (0,87-1,01)
		↔S-Méthadone Cmax : 0,99 (0,91-1,08) ASC : 0,99 (0,89-1,09) Cmin : 0,86 (0,76-0,96)
		↔Paritaprévir/ ombitasvir/dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)
	Viekirax sans dasabuvir	Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la méthadone et Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Buprénorphine/ naloxone 4-24 mg/1-6 mg une fois par jour[8] Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir et inhibition de l'UGT par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑Buprénorphine Cmax : 2,18 (1,78-2,68) ASC : 2,07 (1,78-2,40) Cmin : 3,12 (2,29-4,27)
		↑Norbuprénorphine Cmax : 2,07 (1,42-3,01) ASC : 1,84 (1,30-2,60) Cmin : 2,10 (1,49-2,97)
		↑Naloxone Cmax : 1,18 (0,81-1,73) ASC : 1,28 (0,92-1,79) Cmin : NA
		↔Ombitasvir/ paritaprévir/ dasabuvir (d'après la comparaison de l'étude croisée)
	Viekirax sans dasabuvir	↑Buprénorphine Cmax : 1,19 (1,01-1,40) ASC : 1,51 (1,27-1,78) Cmin : 1,65 (1,30-2,08)
		↑Norbuprénorphine ↔ Naloxone Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
		↔Ombitasvir/paritaprévir (d'après la comparaison de l'étude croisée)
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la buprénorphine/naloxone et Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE-5)		
Sildénafil (lors de l'utilisation pour le traitement de l'hypertension pulmonaire) Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑Sildénafil
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications).		
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole 40 mg une fois par jour Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓Oméprazole Cmax : 0,62 (0,48-0,80) ASC : 0,62 (0,51-0,75) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 1,02 (0,95-1,09) ASC : 1,05 (0,98-1,12) Cmin : 1,04 (0,98-1,11)
		↔Paritaprévir Cmax : 1,19 (1,04-1,36) ASC : 1,18 (1,03-1,37) Cmin : 0,92 (0,76-1,12)
		↔Dasabuvir Cmax : 1,13 (1,03-1,25) ASC : 1,08 (0,98-1,20) Cmin : 1,05 (0,93-1,19)
	Viekirax sans dasabuvir	↓Oméprazole Cmax : 0,48 (0,29-0,78) ASC : 0,46 (0,27-0,77) Cmin : NA
		↔Ombitasvir ↔ Paritaprévir Le degré d'interaction était similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'oméprazole doivent être utilisées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Ésoméprazole Lansoprazole Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↓Ésoméprazole, lansoprazole
Commentaires cliniques : Si cliniquement indiqué, de plus fortes doses d'ésoméprazole/lansoprazole peuvent être nécessaires.		

Sédatifs/hypnotiques		
Zolpidem 5 mg dose unique	Viekirax + dasabuvir	↔Zolpidem Cmax : 0,94 (0,76-1,16) ASC : 0,95 (0,74-1,23) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 1,07 (1,00-1,15) ASC : 1,03 (1,00-1,07) Cmin : 1,04 (1,00-1,08)
		↓Paritaprévir Cmax : 0,63 (0,46-0,86) ASC : 0,68 (0,55-0,85) Cmin : 1,23 (1,10-1,38)
		↔Dasabuvir Cmax : 0,93 (0,84-1,03) ASC : 0,95 (0,84-1,08) Cmin : 0,92 (0,83-1,01)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le zolpidem. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Alprazolam 0,5 mg dose unique Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑Alprazolam Cmax : 1,09 (1,03-1,15) ASC : 1,34 (1,15-1,55) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 0,98 (0,93-1,04) ASC : 1,00 (0,96-1,04) Cmin : 0,98 (0,93-1,04)
		↔Paritaprévir Cmax : 0,91 (0,64-1,31) ASC : 0,96 (0,73-1,27) Cmin : 1,12 (1,02-1,23)
		↔Dasabuvir Cmax : 0,93 (0,83-1,04) ASC : 0,98 (0,87-1,11) Cmin : 1,00 (0,87-1,15)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique des patients est recommandée. Une diminution de la dose d'alprazolam peut être envisagée en fonction de la réponse clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Viekirax avec ou sans dasabuvir.		
Midazolam oral Triazolam Mécanisme : inhibition du CYP3A4 par le ritonavir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑Midazolam ou triazolam
Commentaires cliniques : L'utilisation concomitante est contre-indiquée (cf Contre-indications). Si le midazolam par voie parentérale est coadministré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir, une surveillance clinique étroite de la dépression respiratoire et/ou de la sédation prolongée doit être effectuée et un ajustement posologique doit être considéré.		
Diazépam 2 mg dose unique Mécanisme : induction du CYP2C19 par le ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓Diazépam Cmax : 1,18 (1,07-1,30) ASC : 0,78 (0,73-0,82) Cmin : NA
		↓Nordiazépam Cmax : 1,10 (1,03-1,19) ASC : 0,56 (0,45-0,70) Cmin : NA
		↔Ombitasvir Cmax : 1,00 (0,93-1,08) ASC : 0,98 (0,93-1,03) Cmin : 0,93 (0,88-0,98)
		↔Paritaprévir Cmax : 0,95 (0,77-1,18) ASC : 0,91 (0,78-1,07) Cmin : 0,92 (0,82-1,03)
		↔Dasabuvir Cmax : 1,05 (0,98-1,13) ASC : 1,01 (0,94-1,08) Cmin : 1,05 (0,98-1,12)
	Viekirax sans dasabuvir	Non étudié. Effet attendu similaire à celui observé avec Viekirax + dasabuvir
Commentaires cliniques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le diazépam : si cliniquement indiqué, une augmentation de dose est possible.		
Hormones thyroïdiennes		
Lévothyroxine Mécanisme : inhibition de l'UGT1A1 par le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir	Viekirax avec ou sans dasabuvir	Non étudié. Attendu : ↑Lévothyroxine
Commentaires cliniques : Une surveillance clinique et un ajustement de dose peuvent être nécessaires pour la lévothyroxine.		

(1) Le lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour (administré le soir) a également été administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir. L'effet sur la Cmax et l'ASC des AAD et du lopinavir a été comparable à celui observé lorsque le lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour était administré avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.

(2) La rilpivirine a également été administrée le soir avec un repas et au coucher, 4 heures après le dîner, avec Viekirax + dasabuvir dans deux autres groupes de l'étude. L'effet sur l'exposition à la rilpivirine a été comparable à celui observé lorsque la rilpivirine était administrée le matin avec de la nourriture avec Viekirax + dasabuvir (présenté dans le tableau ci-dessus).

(3) La ciclosporine 100 mg administrée seule, 10 mg administrée avec Viekirax et 30 mg administrée avec Viekirax + dasabuvir. Les rapports normalisés pour la dose de la ciclosporine sont présentés pour l'interaction avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.

(4) C_{12} : = concentration à 12 heures suivant la dose unique d'évérolimus.

(5) Sirolimus 2 mg administré seul, 0,5 mg administré avec Viekirax + dasabuvir. Les rapports de doses normalisées du sirolimus sont présentés pour l'interaction avec Viekirax + dasabuvir.

(6) C_{24} : = concentration à 24 heures suivant la dose unique de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus.

(7) Tacrolimus 2 mg administré seul, 0,5 mg administré avec Viekirax et tacrolimus 2 mg administré avec Viekirax + dasabuvir. Les rapports de doses normalisées du tacrolimus sont présentés pour l'interaction avec Viekirax avec ou sans dasabuvir.

(8) Paramètres de normalisation des doses rapportés pour la méthadone, la buprénorphine et la naloxone.

Remarque : les doses utilisées pour Viekirax et dasabuvir étaient : ombitasvir 25 mg, paritaprévir 150 mg, ritonavir 100 mg une fois par jour et dasabuvir 400 mg deux fois par jour ou 250 mg deux fois par jour. L'exposition au dasabuvir obtenue avec les comprimés de 400 mg et ceux de 250 mg était similaire. Viekirax avec ou sans dasabuvir a été administré en doses répétées dans toutes les études d'interactions médicamenteuses, à l'exception des études d'interactions médicamenteuses avec la carbamazépine, le gemfibrozil, le kétoconazole et le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction médicamenteuse n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

D'extrêmes précautions doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients lorsque Viekirax est utilisé en association avec la ribavirine. Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine ; par conséquent, la ribavirine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les partenaires masculins de femmes enceintes. Pour plus d'informations sur la ribavirine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Patientes :

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre de ribavirine, à moins d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ribavirine et pendant 4 mois après le traitement. L'éthinylestradiol est contre-indiqué en association avec Viekirax (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients et leurs partenaires féminines :

Les patients ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ribavirine et pendant 7 mois après le traitement.

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation de Viekirax chez la femme enceinte sont très limitées. Les études chez les animaux avec l'ombitasvir et le paritaprévir/ritonavir ont montré des malformations (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les hommes est inconnu. Viekirax ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.

Si la ribavirine est coadministrée avec Viekirax, les contre-indications liées à l'utilisation de ribavirine pendant la grossesse s'appliquent (voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine).

ALLAITEMENT :

On ignore si l'association paritaprévir/ritonavir ou l'ombitasvir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de la substance active et des métabolites dans le lait (cf Sécurité préclinique). En raison du potentiel du médicament à induire des effets indésirables chez les nourrissons allaités, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Viekirax, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. Pour les patients prenant de la ribavirine, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de donnée quant à l'effet de Viekirax sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés que des cas de fatigue ont été rapportés au cours du traitement par Viekirax en association avec le dasabuvir et la ribavirine (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Le profil de sécurité d'emploi repose sur les données cumulées à partir des études cliniques de phases 2 et 3 chez plus de 2600 patients ayant reçu Viekirax et dasabuvir avec ou sans ribavirine.

Chez les patients traités par Viekirax et dasabuvir avec ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 20 % des patients) étaient de la fatigue et des nausées. La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables était de 0,2 % (5/2044) et 4,8 % (99/2044) des patients ont eu une réduction de la dose de ribavirine en raison d'effets indésirables.

Chez les patients recevant Viekirax en association avec le dasabuvir sans ribavirine, les événements indésirables classiquement associés à la ribavirine (tels que nausée, insomnie, anémie) étaient moins fréquents et aucun patient (0/588) n'a arrêté totalement son traitement en raison d'effets indésirables.

Le profil de sécurité d'emploi de Viekirax et du dasabuvir était similaire chez les patients sans cirrhose et ceux ayant une cirrhose compensée à l'exception de l'augmentation transitoire des taux d'hyperbilirubinémie lorsque la ribavirine faisait partie du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 3 liste les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité entre le paritaprévir/ombitasvir/ritonavir en association avec le dasabuvir et/ou la ribavirine et l'événement indésirable est possible. La plupart des effets indésirables présentés dans le tableau 3 ont été de sévérité de grade 1 avec Viekirax et les schémas contenant le dasabuvir.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ou très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Viekirax en association avec le dasabuvir avec et sans ribavirine

Fréquence	Viekirax + dasabuvir + ribavirine* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	Anémie	
Affections psychiatriques		
Très fréquent	Insomnie	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Prurit	
Fréquent		Prurit
Rare	Angiœdème	Angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Asthénie, fatigue	

* L'ensemble des données inclut tous les patients infectés par un VHC de génotype 1 des études de phases 2 et 3, y compris les patients cirrhotiques.

Remarque : pour les anomalies biologiques, se référer au tableau 4.

Description de certains effets indésirables :

Anomalies biologiques :

Les variations de certains paramètres biologiques sont décrites dans le tableau 4. Un tableau à entrées parallèles simplifie la présentation, une comparaison directe entre les essais n'étant pas possible au vu des différents schémas d'étude.

Tableau 4 : Sélection d'anomalies biologiques apparues pendant le traitement

Paramètres biologiques	SAPPHIRE-I et II	PEARL-II, III et IV	TURQUOISE-II (patients cirrhotiques)
	Viekirax et dasabuvir + ribavirine 12 semaines N = 770 n (%)	Viekirax et dasabuvir 12 semaines N = 509 n (%)	Viekirax et dasabuvir + ribavirine 12 ou 24 semaines N = 380 n (%)
ALAT			
> 5 à 20 × LSN* (grade 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × LSN (grade 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hémoglobine			
< 100 à 80 g/l (grade 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80 à 65 g/l (grade 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (grade 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Bilirubine totale			
> 3 à 10 × LSN (grade 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × LSN (grade 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

* LSN : Limite supérieure de la normale.

- Élévations des taux sériques d'ALAT :
  Dans une analyse combinée des études cliniques de Viekirax et du dasabuvir avec et sans ribavirine, 1 % des patients ont présenté des taux sériques d'ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) après le début du traitement. L'incidence de ces élévations ayant été de 26 % chez les femmes prenant des médicaments concomitants contenant de l'éthinylestradiol, ces médicaments sont contre-indiqués avec Viekirax avec ou sans dasabuvir. Aucune augmentation de l'incidence d'élévations des ALAT n'a été observée avec les autres types d'œstrogènes couramment utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple estradiol et œstrogènes conjugués). De manière générale, les élévations des ALAT ont été asymptomatiques, sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement (délai moyen 20 jours, intervalle 8 - 57 jours) et se sont résolues dans la plupart des cas avec la poursuite du traitement. Deux patients ont arrêté le traitement par Viekirax et le dasabuvir en raison de taux élevés des ALAT, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Trois patients ont interrompu le traitement par Viekirax et dasabuvir pendant un à sept jours, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Dans la majorité des cas, ces élévations des ALAT ont été transitoires et évaluées comme étant liées au médicament. Les élévations des ALAT n'étaient généralement pas associées à des élévations de la bilirubine. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation des ALAT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Élévations des taux sériques de bilirubine :
  Des élévations transitoires des taux sériques de la bilirubine (majoritairement indirecte) ont été observées chez les patients traités par Viekirax et dasabuvir avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et avec l'hémolyse induite par la ribavirine. Les élévations de la bilirubine sont survenues après l'initiation du traitement, avec des valeurs maximales à la Semaine 1 de l'étude, et ont généralement disparu en cours de traitement. Les élévations de la bilirubine n'étaient pas associées aux élévations de l'aminotransférase. La fréquence des élévations de la bilirubine indirecte était inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de ribavirine.

Patients transplantés hépatiques :

Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients infectés par le VHC ayant subi une transplantation hépatique et ayant reçu Viekirax et le dasabuvir et la ribavirine (en addition à leur traitement immunosuppresseur) était similaire à celui des patients ayant été traités par Viekirax et le dasabuvir et la ribavirine dans les études cliniques de phase 3, bien que la fréquence de certains effets indésirables était augmentée. 10 patients (29,4 %) ont eu au moins une valeur d'hémoglobine inférieure à 10 g/dl après inclusion. 10 patients sur 34 (29,4 %) ont eu une modification de la dose de ribavirine en raison d'une diminution de l'hémoglobine et 2,9 % (1/34) ont interrompu le traitement par la ribavirine. La modification de dose de ribavirine n'a pas eu d'impact sur les taux de RVS (Réponse Virologique Soutenue). 5 patients ont eu besoin d'érythropoïétine, tous recevaient une dose quotidienne de 1000 à 1200 mg à l'initiation. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine.

Patients co-infectés par le VIH et le VHC :

Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire à celui observé chez les patients mono-infectés par le VHC. Des élévations transitoires de bilirubine totale > 3 x LSN (principalement indirecte) sont survenues chez 17 patients (27,0 %) ; 15 de ces patients recevaient de l'atazanavir. Aucun des patients ayant une hyperbilirubinémie n'avait présenté d'élévations concomitantes des aminotransférases.

Patients infectés par un VHC de génotype 1 avec ou sans cirrhose et ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale :

Viekirax et le dasabuvir avec ou sans ribavirine ont été évalués chez 68 patients infectés par un VHC de génotype 1 avec ou sans cirrhose et ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (cf Pharmacodynamie). Le profil de tolérance global des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère était similaire à celui observé chez les patients sans insuffisance rénale dans les études de phase 3, à l'exception d'une plus grande proportion de patients nécessitant une intervention à cause d'une diminution de l'hémoglobine sérique liée à la ribavirine. Le taux moyen d'hémoglobine à l'inclusion était de 12,1 g/dl et le taux moyen de diminution de l'hémoglobine à la fin du traitement chez les patients prenant de la RBV était de 1,2 g/dl. Une interruption de la ribavirine a été nécessaire chez 39 patients sur les 50 recevant de la ribavirine, et 11 d'entre eux ont également reçu de l'érythropoïétine. Quatre patients ont eu un taux d'hémoglobine < 8 g/dL. Deux patients ont reçu une transfusion sanguine. Aucun cas d'anémie n'a été constaté chez les 18 patients infectés par un VHC de génotype 1b ne recevant pas de ribavirine. Viekirax avec ou sans dasabuvir a également été évalué sans ribavirine chez 18 patients infectés par un VHC de génotype 1a ou 4 ; aucun cas d'anémie n'a été observé chez ces patients.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation :

Affections hépatobiliaires : des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés pendant le traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir et avec ou sans ribavirine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence de ces événements est indéterminée.

Population pédiatrique :

La sécurité de Viekirax chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La plus forte dose documentée était une dose unique de 400 mg de paritaprévir (avec 100 mg de ritonavir), 200 mg de ritonavir (avec 100 mg de paritaprévir) et 350 mg d'ombitasvir, administrée à des volontaires sains. Aucune réaction indésirable liée au médicament de l'étude n'a été observée avec le paritaprévir, le ritonavir ou l'ombitasvir. Des augmentations transitoires de la bilirubine indirecte ont été observées aux doses les plus élevées de paritaprévir/ritonavir. En cas de surdosage, il est recommandé d'assurer une surveillance du patient pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux à action directe (Code ATC : J05AX67).

Mécanisme d'action :

Viekirax, en coadministration avec dasabuvir, associe trois agents antiviraux à action directe aux mécanismes d'action distincts, et dont les profils de résistance ne se recoupent pas, pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du dasabuvir pour les informations sur ses propriétés pharmacologiques.

Ritonavir :

Le ritonavir n'est pas actif contre le VHC. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A qui augmente l'exposition systémique au paritaprévir, un substrat du CYP3A.

Ombitasvir :

L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC qui est indispensable à la réplication virale.

Paritaprévir :

Le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentiel à la réplication virale.

Activité en culture cellulaire et/ou études biochimiques :

Ombitasvir :

La CE_{50} de l'ombitasvir contre des souches de génotypes 1a-H77 et 1b-Con1 lors de tests sur réplicons du VHC en culture cellulaire était de 14,1 et 5 pM, respectivement. L'activité de l'ombitasvir a été atténuée 11 à 13 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} moyenne de l'ombitasvir contre des réplicons contenant la NS5A provenant d'un panel d'isolats de génotypes 1a et 1b naïfs de traitement était de 0,66 pM (intervalle 0,35 à 0,88 pM ; n = 11) et 1,0 pM (intervalle 0,74 à 1,5 pM ; n = 11), respectivement. Les valeurs de la CE_{50} de l'ombitasvir sont de 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2, et 366 pM contre des lignées cellulaires avec réplicons élaborées avec NS5A provenant d'isolats uniques représentant les génotypes 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, et 6a, respectivement.

Paritaprévir :

Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} du paritaprévir contre les souches de génotypes 1a-H77 et 1b-Con1 était de 1,0 et 0,21 nM, respectivement. L'activité du paritaprévir a été atténuée 24 à 27 fois en présence de 40 % de plasma humain. Dans le test sur réplicons du VHC en culture cellulaire, la CE_{50} moyenne du paritaprévir contre des réplicons contenant la NS3 provenant d'un panel d'isolats de génotypes 1a et 1b naïfs de traitement était de 0,86 nM (intervalle 0,43 à 1,87 nM ; n = 11) et 0,06 nM (intervalle 0,03 à 0,09 nM ; n = 9), respectivement. La valeur de la CE_{50} du paritaprévir était de 5,3 nM contre la lignée cellulaire avec réplicon 2a-JFH-1, et les valeurs de la CE_{50} étaient de 19, 0,09 et 0,68 nM contre des lignées cellulaires avec réplicons contenant la NS3 provenant d'un isolat unique de chacun des génotypes 3a, 4a, et 6a, respectivement.

Le ritonavir n'a pas montré d'effet antiviral direct sur la réplication de réplicons sous-génomiques du VHC, et la présence de ritonavir n'a pas affecté l'activité antivirale *in vitro* du paritaprévir.

Résistance :

En culture cellulaire :

Génotype 1 :

La résistance au paritaprévir et à l'ombitasvir conférée par des variants au niveau de NS3 et NS5A, respectivement, sélectionnés par culture cellulaire ou identifiés lors d'études cliniques de phases 2b et 3 ont fait l'objet

d'une caractérisation phénotypique au sein des réplicons de génotype 1a ou 1b appropriés.

Pour le génotype 1a, les substitutions F43L, R155K, A156T, et D168A/F/H/V/Y dans la NS3 du VHC ont réduit la sensibilité au paritaprévir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité du paritaprévir a été réduite de 20, 37, et 17 fois par les substitutions F43L, R155K et A156T, respectivement. L'activité du paritaprévir a été réduite de 96 fois par la substitution D168V, et de 50 à 219 fois par chacune des autres substitutions de D168. L'activité du paritaprévir n'a pas été significativement affectée pour le génotype 1a (inférieure ou égale à 3 fois) par les substitutions uniques V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ou E357K. Des double variants incluant des combinaisons de V36LM, F43L, Y56H, Q80K ou E357K avec R155K ou une substitution de D168 ont réduit 2 à 3 fois plus l'activité du paritaprévir que la substitution unique R155K ou D168. Pour le réplicon de génotype 1b, l'activité du paritaprévir a été réduite de 76, 159 et 337 fois par les substitutions D168A, D168H, D168V et D168Y respectivement. Y56H seule n'a pas pu être évaluée en raison d'une faible capacité de réplication, l'association de Y56H et D168A/V/Y a cependant réduit de 700 à 4118 fois l'activité du paritaprévir.

Pour le génotype 1a, les substitutions M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N et M28V + Q30R de la NS5A du VHC ont diminué la sensibilité à l'ombitasvir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité de l'ombitasvir a été réduite de 896, 58 et 243 fois par les substitutions M28T/V et H58D, respectivement, et de 1326, 800, 155 fois et 1675 à 66 740 fois par les substitutions Q30E/R, L31V et Y93C/H/N, respectivement. Les combinaisons de Y93H, Y93N ou M28V avec Q30R ont réduit l'activité de l'ombitasvir plus de 42 802 fois. Pour le génotype 1b, les substitutions L28T, L31F/V, de même que Y93H seules ou associées à L28M, R30Q, L31F/M/V ou P58S dans la NS5A du VHC ont diminué la sensibilité à l'ombitasvir. Pour le réplicon de génotype 1b, l'activité de l'ombitasvir a été réduite de moins de 10 fois par des substitutions d'acides aminés aux positions 30 et 31 . L'activité de l'ombitasvir a été réduite de 661, 77, 284 et 142 fois par les substitutions L28T, Y93H, R30Q en combinaison avec Y93H, et L31M en combinaison avec Y93H, respectivement. Toutes les autres doubles substitutions de Y93H associées à des substitutions aux positions 28, 31 ou 58 ont réduit de plus de 400 fois l'activité de l'ombitasvir.

Génotype 4 :

Pour le génotype 4a, la résistance au paritaprévir ou à l'ombitasvir de variants au niveau de la NS3 ou de la NS5A, respectivement, sélectionnés à partir de culture cellulaire ont fait l'objet d'une caractérisation phénotypique. Les substitutions R155C, A156T/V, et D168H/V de NS3 du VHC ont réduit 40 à 323 fois la sensibilité au paritaprévir. La sensibilité à l'ombitasvir a été réduite de 21 fois par la substitution L28V dans la NS5A du VHC.

Effet des substitutions/polymorphismes du VHC présents à l'inclusion sur le résultat du traitement :

Une analyse groupée de patients infectés par un VHC de génotype 1, qui étaient traités par l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir (un inhibiteur non nucléosidique de NS5B) avec ou sans ribavirine lors d'études cliniques de phases 2b et 3 a été menée afin d'explorer l'association entre la présence de substitutions/polymorphismes dans les NS3-4A, NS5A ou NS5B à l'inclusion et le résultat du traitement aux schémas recommandés.

Sur plus de 500 échantillons de génotype 1a prélevés à l'inclusion dans cette analyse, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient M28V (7,4 %) dans la NS5A et S556G (2,9 %) dans la NS5B. Le polymorphisme Q80K, bien que hautement prévalent au niveau de NS3 (41,2 % des échantillons), ne confère qu'une résistance minime au paritaprévir. Les substitutions d'acides aminés associés à la résistance aux positions R155 et D168 dans la NS3 ont rarement été observées (moins de 1 %) à l'inclusion. Dans cette analyse, sur plus de 200 échantillons de génotype 1b prélevés à l'inclusion, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient Y93H (7,5 %) dans la NS5A, et C316N (17,0 %) et S556G (15 %) dans la NS5B. Étant donné les faibles taux d'échec virologique observés aux schémas de traitement recommandés pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1a et 1b, la présence de variants à l'inclusion ne semble avoir qu'un faible impact sur la probabilité d'atteindre une RVS.

Dans les études cliniques :

Parmi les 2510 patients infectés par un VHC de génotype 1 qui étaient traités par des schémas comportant l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine (pendant 8, 12 ou 24 semaines) dans les études cliniques de phases 2b et 3, 74 patients au total (3 %) ont présenté un échec virologique (essentiellement une rechute post-traitement). Les variants émergeant pendant le traitement et leur prévalence au niveau de ces populations en échec virologique sont présentés dans le tableau 5. Chez les 67 patients infectés par un VHC de génotype 1a, des variants dans la NS3 ont été observés chez 50 patients, des variants dans la NS5A chez 46 patients, des variants dans la NS5B chez 37 patients, et des variants émergeant pendant le traitement ont été observés pour les 3 classes de médicaments chez 30 patients. Chez les 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b, des variants émergeant pendant le traitement ont été observés au niveau de la NS3 pour 4 patients, de la NS5A pour 2 patients, et au niveau de la NS3 et la NS5A pour 1 patient. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1b n'a présenté de variants émergeant pendant le traitement pour l'ensemble des 3 classes de médicaments.

Tableau 5 : Substitutions d'acides aminés émergeant pendant le traitement dans l'analyse groupée de schémas de traitement par Viekirax et dasabuvir, avec ou sans RBV, au cours d'études cliniques de phases 2b et 3 (N = 2510)

Cible	Substitution d'acides aminés émergente[a]	Génotype 1a N = 67[b] % (n)	Génotype 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I[c]	6 (4)	-
	Y56H[c]	9 (6)	42,9 (3)[d]
	I132V[c]	6 (4)	-
	R155K	13,4 (9)	-
	D168A	6 (4)	-
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3)[d]
	D168Y	7,5 (5)	-
	V36A[c], V36M[c], F43L[c], D168H, E357K[c]	< 5 %	-
NS5A	M28T	20,9 (14)	-
	M28V[e]	9 (6)	-
	Q30R[e]	40,3 (27)	-
	Y93H	-	28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	-
NS5B	A553T	6,1 (4)	-
	S556G	33,3 (22)	-
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	-

a) Observé chez au moins 2 patients du même sous-type.

b) N = 66 pour la cible NS5B.

c) Des substitutions ont été observées en combinaison à d'autres substitutions émergentes en position R155 ou D168 de NS3.

d) Observé en association chez des patients infectés par un VHC de génotype 1b.

e) Observé en association chez 6 % (4/67) des patients.

Remarque : Les variants suivants ont été sélectionnés à partir de culture cellulaire mais n'ont pas émergé pendant le traitement : variants de la NS3 A156T pour le génotype 1a, et R155Q et D168H pour le génotype 1b ; variants de la NS5A Y93C/H pour le génotype 1a, et L31F/V ou Y93H associé à L28M, L31F/V ou P58S pour le génotype 1b ; et variants de la NS5B Y448H pour le génotype 1a, et M414T et Y448H pour le génotype 1b.

Persistance de substitutions associées à la résistance :

La persistance de substitutions d'acides aminés de la NS3, NS5A, et NS5B associées à la résistance au paritaprévir, à l'ombitasvir, et au dasabuvir, respectivement a été évaluée lors d'études cliniques de phase 2b menées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1a. Les variants émergeant pendant le traitement par paritaprévir V36A/M, R155K ou D168V ont été observés au niveau de la NS3 chez 47 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par ombitasvir M28T, M28V ou Q30R dans la NS5A ont été observés chez 32 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N de la NS5B ont été observés chez 34 patients. Les variants V36A/M et R155K dans la NS3 et les variants M414T et S556G dans la NS5B pouvaient toujours être détectés à la semaine 48 post-traitement, alors que le variant D168V dans la NS3 et tous les autres variants dans la NS5B n'étaient pas observés à la semaine 48 post-traitement. Tous les variants émergeant pendant le traitement dans la NS5A restaient détectables à la semaine 48 post-traitement. En raison de taux élevés de RVS pour le génotype 1b, les tendances relatives à la persistance de variants émergeant pendant le traitement n'ont pu être définies pour ce génotype.

L'absence de détection de virus comportant une substitution associée à la résistance n'exclut pas que le virus résistant soit présent à des niveaux cliniquement significatifs. On ignore l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de virus comportant des substitutions associées à la résistance à Viekirax et dasabuvir sur un traitement ultérieur.

Résistance croisée :

On s'attend à une résistance croisée au niveau des inhibiteurs de NS5A, des inhibiteurs de la protéase NS3-4A, et des inhibiteurs non nucléosidiques de NS5B (résistance de classe). L'impact d'un traitement antérieur par ombitasvir, paritaprévir ou dasabuvir sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de NS5A, inhibiteurs de la protéase NS3-4A, ou inhibiteurs de NS5B n'a pas été étudié.

Efficacité et sécurité cliniques :

Études cliniques menées chez des patients infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C :

L'efficacité et la sécurité de Viekirax associé au dasabuvir avec et sans ribavirine ont été évaluées lors de huit études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose (Child-Pugh A), menées chez plus de 2360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Le tableau 6 en présente la synthèse.

Tableau 6 : Études de phase 3, multicentriques internationales menées avec Viekirax et dasabuvir avec ou sans ribavirine (RBV)

Étude	Nombre de patients traités	Génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude
Naïfs de traitement, sans cirrhose			
SAPPHIRE-I	631	G1	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV
			Bras B : Placebo
PEARL-III	419	G1b	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV
			Bras B : Viekirax et dasabuvir
PEARL-IV	305	G1a	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV
			Bras B : Viekirax et dasabuvir
GARNET (en ouvert)	166	G1b	Viekirax et dasabuvir (8 semaines)
Prétraités par peginterféron + ribavirine, sans cirrhose			
SAPPHIRE-II	394	G1	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV
			Bras B : Placebo
PEARL-II (en ouvert)	179	G1b	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV
			Bras B : Viekirax et dasabuvir
Naïfs de traitement et prétraités par peginterféron + ribavirine, avec cirrhose compensée			
TURQUOISE-II (en ouvert)	380	G1	Bras A : Viekirax et dasabuvir + RBV (12 semaines)
			Bras B : Viekirax et dasabuvir + RBV (24 semaines)
TURQUOISE-III (en ouvert)	60	G1b	Viekirax et dasabuvir (12 semaines)

Pour les huit études, la dose de Viekirax était de 25 mg/150 mg/100 mg une fois par jour et celle de dasabuvir était de 250 mg deux fois par jour. Pour les patients ayant reçu la ribavirine, la dose de ribavirine était de 1000 mg par jour pour les patients pesant moins de 75 kg ou de 1200 mg par jour pour les patients pesant 75 kg ou plus.

La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal de jugement pour déterminer le niveau de guérison du VHC dans les études de phase 3 et était définie par le caractère non quantifiable ou indétectable de l'ARN-VHC 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). La durée du traitement était fixée pour chaque étude et ne tenait pas compte des niveaux d'ARN-VHC des patients (pas d'algorithme guidé par la réponse). Les taux plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurés au cours des études cliniques par le test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), à utiliser avec le High Pure System (excepté l'étude GARNET pour laquelle le test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0 a été utilisé). Le test High Pure System avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par ml et le test AmpliPrep avait une LIQ de 15 UI par ml.

Études cliniques chez les adultes naïfs de traitement :

SAPPHIRE-I - génotype 1, naïfs de traitement, sans cirrhose :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 631) était de 52 ans (intervalle : 18 à 70) ; 54,5 % étaient des hommes ; 5,4 % étaient noirs ; 15,2 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 79,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 15,4 % étaient atteints d'une fibrose portale (F2) et 8,7 % d'une fibrose en pont (F3) ; 67,7 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 32,3 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

Tableau 7 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement lors de l'étude SAPPHIRE I

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	456/473	96,4	94,7 à 98,1
Génotype 1a du VHC	308/322	95,7	93,4 à 97,9
Génotype 1b du VHC	148/151	98,0	95,8 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV pendant le traitement[a]	1/473	0,2	
Rechute	7/463	1,5	
Autre[b]	9/473	1,9	

a) Confirmation d'un ARN-VHC ⩾ 25 UI/ml après avoir été < 25 UI/ml au cours du traitement, la confirmation d'une augmentation de 1 $\log_{10}$ UI/ml de l'ARN-VHC par rapport au nadir, ou la persistance d'un ARN-VHC ⩾ 25 UI/ml après au moins 6 semaines de traitement.

b) Le terme « autre » comprend les arrêts de traitement précoces qui ne sont pas dus à un échec virologique et les valeurs manquantes pour l'ARN-VHC dans la fenêtre de RVS12.

Aucun patient infecté par le génotype 1b du VHC n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement et un patient infecté par le génotype 1b du VHC a présenté une rechute.

PEARL-III - génotype 1b, naïfs de traitement, sans cirrhose :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée avec ribavirine *versus* sans ribavirine.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 419) était de 50 ans (intervalle : 19 à 70), 45,8 % étaient des hommes ; 4,8 % étaient noirs ; 9,3 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 73,3 % présentaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 20,3 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 10,0 % d'une fibrose en pont (F3).

Tableau 8 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b naïfs de traitement au cours de l'étude PEARL-III

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC 95 %	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	209/210	99,5	98,6 à 100,0	209/209	100	98,2 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/210	0,5		0/209	0	
Rechute	0/210	0		0/209	0	
Autre	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV - génotype 1a, naïfs de traitement, sans cirrhose :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée avec ribavirine *versus* sans ribavirine.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 305) était de 54 ans (intervalle : 19 à 70), 65,2 % étaient des hommes ; 11,8 % étaient noirs ; 20,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 86,6 % présentaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 18,4 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 17,7 % de fibrose en pont (F3).

Tableau 9 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a naïfs de traitement au cours de l'étude PEARL-IV

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC 95 %	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	97/100	97,0	93,7 à 100,0	185/205	90,2	86,2 à 94,3
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/100	1,0		6/205	2,9	
Rechute	1/98	1,0		10/194	5,2	
Autre	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET - génotype 1b, naïfs de traitement, sans cirrhose :

Méthodologie : en ouvert, simple bras, multicentrique internationale.

Traitement : Viekirax et dasabuvir pendant 8 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 166) était de 53 ans (intervalle : 22 à 82) ; 56,6 % étaient des femmes, 3,0 % étaient asiatiques ; 0,6 % étaient noirs ; 14,5 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m^2 ; 68,5 % avaient un génotype IL28B non CC ; 7,2 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 6 000 000 UI par ml ; 9,0 % avaient une fibrose

avancée (F3) et 98,2 % étaient infectés par un VHC de génotype 1b (les 3 autres patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 1d, ou 6).

Tableau 10 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs de traitement et non cirrhotiques

	Viekirax et dasabuvir pour 8 semaines n/N (%)
RVS_{12}	160/163 (98,2)
95 % IC[(a)]	96,1 à 100,0
- F0 - F1	138/139 (99,3)[(b)]
- F2	9/9 (100)
- F3	13/15 (86,7)[(c)]

a) Calculé en utilisant l'approximation normale de la distribution binominale.

b) 1 patient a arrêté le traitement en raison d'une non-compliance au traitement.

c) Rechute chez 2/15 patients (confirmée par un taux d'ARN-VHC ⩾ 15 UI/ml après traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients avec un taux d'ARN-VHC < 15 UI/ml lors de la dernière observation avec au moins 51 jours de traitement).

Études cliniques menées chez des adultes précédemment traités par peginterféron + ribavirine :

SAPPHIRE-II - génotype 1, patients précédemment traités par pegIFN + RBV, sans cirrhose :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 394) était de 54 ans (intervalle : 19 à 71) ; 49,0 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 21,8 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, et 29,2 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 57,6 % étaient des hommes ; 8,1 % étaient noirs ; 20,6 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 87,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI par ml ; 17,8 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 14,5 % de fibrose en pont (F3) ; 58,4 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 41,4 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

Tableau 11 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 précédemment traités par peginterféron + ribavirine, lors de l'étude SAPPHIRE-II

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir avec RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	286/297	96,3	94,1 à 98,4
Génotype 1a du VHC	166/173	96,0	93,0 à 98,9
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0 à 99,8
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	36/36	100	100,0 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4 à 100,0
Génotype 1b du VHC	119/123	96,7	93,6 à 99,9
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3 à 100,0
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	28/28	100	100,0 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV pendant le traitement	0/297	0	
Rechute	7/293	2,4	
Autre	4/297	1,3	

Aucun patient infecté par le génotype 1b du VHC n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement et 2 patients infectés par le génotype 1b du VHC ont rechuté.

PEARL-II - génotype 1b, précédemment traités par pegIFN + RBV, sans cirrhose :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 179) était de 57 ans (intervalle : 26 à 70) ; 35,2 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 28,5 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, et 36,3 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 54,2 % étaient des hommes ; 3,9 % étaient noirs ; 12,8 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 87,7 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI par ml ; 17,9 % étaient atteints de fibrose portale (F2) et 14,0 % de fibrose en pont (F3).

Tableau 12 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b précédemment traités par peginterféron + ribavirine, au cours de l'étude PEARL-II

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC 95 %	n/N	%	IC 95 %
RVS12 globale	86/88	97,7	94,6 à 100,0	91/91	100	95,9 à 100,0
Précédemment répondeur nul au PegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6 à 100,0	32/32	100	89,3 à 100,0
Précédemment répondeur partiel au PegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3 à 100,0	26/26	100	87,1 à 100,0
Précédemment rechuteur au PegIFN/RBV	32/32	100	89,3 à 100,0	33/33	100	89,6 à 100,0
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	0/88	0		0/91	0	
Rechute	0/88	0		0/91	0	
Autre	2/88	2,3		0/91	0	

Étude clinique chez les patients avec cirrhose compensée :

TURQUOISE-II - naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec cirrhose compensée :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 ou 24 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 380) était de 58 ans (intervalle : 21 à 71) ; 42,1 % étaient naïfs de traitement, 36,1 % étaient précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV ; 8,2 % étaient précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV, 13,7 % avaient auparavant rechuté avec PegIFN/RBV ; 70,3 % étaient des hommes ; 3,2 % étaient noirs ; 14,7 % présentaient des numérations plaquettaires inférieures à 90 x 10^9/l ; 49,7 % avaient un taux d'albumine inférieur à 40 g/l ; 86,1 % avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 24,7 % avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire ; 68,7 % étaient infectés par le génotype 1a du VHC ; 31,3 % étaient infectés par le génotype 1b du VHC.

Tableau 13 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 atteints de cirrhose compensée qui étaient naïfs de traitement ou précédemment traités par PegIFN/RBV

Résultat du traitement	Viekirax et dasabuvir avec RBV					
	12 semaines			24 semaines		
	n/N	%	IC[(a)]	n/N	%	IC[(a)]
RVS12 globale	191/208	91,8	87,6 à 96,1	166/172	96,5	93,4 à 99,6
Génotype 1a du VHC	124/140	88,6	83,3 à 93,8	115/121	95,0	91,2 à 98,9
Naïfs de traitement	59/64	92,2		53/56	94,6	
Précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Précédemment rechuteurs au PegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
Génotype 1b du VHC	67/68	98,5	95,7 à 100	51/51	100	93,0 à 100
Naïfs de traitement	22/22	100		18/18	100	
Précédemment répondeurs nuls au PegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Précédemment répondeurs partiels au PegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Précédemment rechuteurs au PegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	1/208	0,5		3/172	1,7	
Rechute	12/203	5,9		1/164	0,6	
Autre	4/208	1,9		2/172	1,21	

a) Des intervalles de confiance à 97,5 % sont utilisés pour les critères principaux d'efficacité (taux global de RVS12) ; des intervalles de confiance à 95 % sont utilisés pour les autres critères d'efficacité (taux de RVS12 chez les patients infectés par les génotypes 1a et 1b du VHC).

Les taux de rechute chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1a en fonction des constantes biologiques à l'inclusion sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : TURQUOISE-II : Taux de rechute en fonction des constantes biologiques à l'inclusion chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et ayant une cirrhose compensée

	Bras Viekirax et dasabuvir avec RBV 12 semaines	Bras Viekirax et dasabuvir avec RBV 24 semaines
Nombre de répondeurs à la fin du traitement	135	113
AFP* < 20 ng/ml, plaquettes ⩾ 90 x 10^9/l, ET albumine ⩾ 35 g/l avant le traitement		
Oui (à tous les paramètres cités ci-dessus)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Non (à tous les paramètres cités ci-dessus)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)

* AFP = Alfa-fœtoprotéine sérique.

Chez les patients avec les trois constantes biologiques favorables à l'inclusion (AFP < 20 ng/ml, plaquettes ⩾ 90 x 10^9/l, ET albumine ⩾ 35 g/l), les taux de rechute étaient similaires qu'ils soient traités pendant 12 ou 24 semaines.

TURQUOISE-III : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec cirrhose compensée :

Méthodologie : multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement : Viekirax et dasabuvir sans ribavirine pendant 12 semaines.

60 patients ont été randomisés et traités, et 60/60 (100 %) ont atteint la RVS12. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15. Principales données démographiques dans TURQUOISE-III

Caractéristiques	N = 60
Age, médiane (intervalle) années	60,5 (26 - 78)
Sexe masculin, n (%)	37 (61)
Traitement VHC antérieurs : - naïf, n (%) - PegIFN + RBV, n (%)	 27 (45) 33 (55)
Albumine à l'inclusion, médiane g/l - < 35, n (%) - ⩾ 35, n (%)	40,0 10 (17) 50 (83)
Taux plaquettaire à l'inclusion, médiane (x 10^9/l) - < 90, n (%) - ⩾ 90, n (%)	132,0 13 (22) 47 (78)

Analyses groupées des études cliniques :

Durabilité de la réponse :

Un total de 660 patients des études cliniques de phases 2 et 3 ont obtenu des résultats en termes d'ARN-VHC aux deux échéances RVS12 et RVS24. Parmi ces patients, la valeur prédictive positive de la RVS12 sur la RVS24 était de 99,8 %.

Analyse groupée de l'efficacité :

Lors des études cliniques de phase 3, 1075 patients (dont 181 atteints de cirrhose compensée) infectés par un VHC de génotype 1 ont reçu le schéma recommandé (cf Posologie/Mode d'administration). Le tableau 16 présente les taux de RVS pour ces patients.

Au total, 97 % des patients ayant reçu le schéma recommandé ont obtenu une RVS (parmi eux, 181 patients avec cirrhose compensée ont atteint 97 % de RVS), alors que 0,5 % d'entre eux ont présenté un échappement virologique et 1,2 % une rechute post-traitement.

Tableau 16 : Taux de RVS12 pour les schémas posologiques recommandés par population de patients

	Génotype 1b du VHC Viekirax et dasabuvir		Génotype 1a du VHC Viekirax et dasabuvir avec RBV	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée	Sans cirrhose	Avec cirrhose compensée
Durée de traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines	24 semaines
Naïfs de traitement	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Précédemment traités par PegIFN + RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Précédemment rechuteurs	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Précédemment répondeurs partiels	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Précédemment répondeurs nuls	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Autres échecs au PegIFN/RBV	0	100 % (18/18)*	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

* Les autres types d'échecs à PegIFN/RBV incluent les non-réponses moins bien documentées, rechute/échappement ou autre échec à PegIFN/RBV.

Viekirax sans ribavirine et sans dasabuvir a également été évalué chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b dans les études de phase 2 : M13-393 (PEARL-I) et M12-536. PEARL-I a été conduite aux États-Unis et en Europe, M12-536 au Japon. Les patients prétraités étudiés étaient principalement des patients précédemment répondeurs nuls à PegIFN/RBV. Dans PEARL-I, les doses d'ombitasvir, de paritaprévir, de ritonavir étaient de 25 mg, 150 mg, 100 mg une fois par jour, tandis que la dose de paritaprévir était de 100 mg ou 150 mg dans l'étude M12-536. La durée de traitement était de 12 semaines chez les patients naïfs de traitement, 12 à 24 semaines chez les patients prétraités et de 24 semaines chez les patients cirrhotiques. Au total, 107 des 113 patients non cirrhotiques et 147 des 155 patients cirrhotiques ont atteint la RVS12 après 12 à 24 semaines de traitement.

Viekirax avec ribavirine et sans dasabuvir a été évalué pendant 12 semaines chez des patients naïfs et prétraités non cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1 dans l'étude de phase 2, M11-652 (AVIATOR). Les doses de paritaprévir étaient de 100 mg et de 200 mg et celle d'ombitasvir de 25 mg. La dose de ribavirine dépendait du poids (1000 mg à 1200 mg par jour). Au total, 72 des 79 patients naïfs de traitement (45 des 52 génotypes 1a et 27 des 27 génotypes 1b) et 40 des 45 patients prétraités (21 des 26 génotypes 1a et 19 des 19 génotypes 1b) ont atteint la RVS12 après 12 semaines de traitement.

Impact de l'ajustement posologique de la ribavirine sur la probabilité de RVS :

Dans les études cliniques de phase 3, 91,5 % des patients n'ont pas eu besoin d'ajustements de dose de ribavirine au cours du traitement. Pour les 8,5 % de patients chez lesquels la dose de ribavirine a été ajustée au cours du traitement, le taux de RVS (98,5 %) était comparable à celui des patients ayant conservé leur dose initiale de ribavirine pendant tout le traitement.

TURQUOISE-I : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec une co-infection au VIH, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 ou 24 semaines.

Se reporter à la rubrique Posologie/Mode d'administration pour les recommandations posologiques chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1. Les patients recevaient un traitement antirétroviral (ARV) stable incluant l'atazanavir boosté par le ritonavir ou le raltégravir, administrés en association avec un traitement de base par ténofovir plus emtricitabine ou lamivudine.

L'âge médian des patients traités (N = 63) était de 51 ans (intervalle : 31 à 69) ; 24 % des patients étaient noirs ; 19 % avaient une cirrhose compensée ; 67 % étaient naïfs de traitement anti-VHC ; 33 % étaient en échec à un précédent traitement par PegIFN/RBV ; 89 % présentaient une infection par un VHC de génotype 1a.

Tableau 17 : RVS12 chez les patients co-infectés par le VIH-1 dans l'étude TURQUOISE-I

Critère d'évaluation	Viekirax et dasabuvir avec RBV	
	Bras A 12 semaines N = 31	Bras B 24 semaines N = 32
RVS12, n/N (%) [IC 95 %]	29/31 (93,5) [79,3 à 98,2]	29/32 (90,6) [75,8 à 96,8]
Résultat chez les patients sans RVS12		
EV pendant le traitement	0	1
Rechute post-traitement	1	2[(a)]
Autre	1	0

EV = échec virologique.

a) Selon les analyses des échantillons prélevés lors de l'inclusion et au moment de l'échec virologique, ces échecs virologiques semblent être dus à une réinfection.

Dans l'étude TURQUOISE-I, les taux de RVS12 chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 ont concordé avec ceux observés dans les études de phase 3 chez les patients mono-infectés par le VHC. 7 des 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b et 51 des 56 patients infectés par un VHC de génotype 1a ont atteint une RVS12. Dans chaque bras, 5 des 6 patients ayant une cirrhose compensée ont atteint une RVS12.

CORAL-I : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV, au moins 12 mois après transplantation hépatique :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec une dose de ribavirine choisie par l'investigateur pendant 24 semaines. La dose de ribavirine était à la discrétion de l'investigateur ; la plupart des patients ayant reçu 600 à 800 mg par jour à l'instauration du traitement et également à la fin du traitement.

Dans l'étude ont été inclus 34 patients (29 infectés par un VHC de génotype 1a et 5 par un VHC de génotype 1b) qui n'avaient pas reçu de traitement de l'hépatite C après la transplantation et qui avaient un score de fibrose METAVIR F2 ou moins. 33 des 34 patients (97,1 %) ont

atteint une RVS12 (96,6 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 100 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b). Un patient infecté par un VHC de génotype 1a a rechuté après le traitement.

Étude clinique chez des patients recevant un traitement de substitution aux opioïdes :

Dans une étude de phase 2 multicentrique, en ouvert, en un seul bras, 38 patients infectés par un VHC de génotype 1, sans cirrhose, naïfs de traitement ou prétraités par PegIFN/RBV qui étaient sous doses stables de méthadone (N = 19) ou de buprénorphine +/− naloxone (N = 19) ont reçu Viekirax et le dasabuvir avec la ribavirine pendant 12 semaines. L'âge médian des patients était de 51 ans (intervalle : 26 à 64) ; 65,8 % étaient des hommes et 5,3 % étaient noirs. La plupart des patients (86,8 %) avait un taux initial d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml et la plupart (84,2 %) étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 15,8 % avaient une fibrose portale (F2) et 5,3 % une fibrose en pont (F3) et 94,7 % étaient naïfs de traitement anti-VHC.

Au total, 37 des 38 patients (97,4 %) ont atteint une RVS12. Aucun patient n'a présenté d'échec virologique pendant le traitement ou de rechute.

RUBY-I : patients naïfs de traitement ou préalablement traités par pegIFN + RBV avec ou sans cirrhose et ayant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal :

Méthodologie : multicentrique, en ouvert.

Traitement : Viekirax et dasabuvir avec ou sans RBV pendant 12 ou 24 semaines.

Les termes insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale de stade terminal incluaient les maladies rénales chroniques de stade 4 définies par un DFG < 30-15 ml/min/1,73 m^2 ou les maladies rénales chroniques de stade 5 définies par un DFG < 15 ml/min/1,73 m^2 ou nécessitant une hémodialyse. L'âge médian des patients traités (N = 68) était de 58 ans (intervalle : 32 à 77 ans) ; 83,3 % étaient des hommes ; 58,8 % étaient noirs ; 73,5 % des patients étaient infectés par une VHC de génotype 1a ; 75,0 % avaient un génotype IL28B non CC ; 75,0 % avaient une insuffisance rénale chronique de stade 5 et 69,1 % étaient sous hémodialyse.

Soixante-quatre des 68 (94,1 %) patients ont obtenu une RVS12. Un patient a rechuté à la semaine 4 post-traitement, 2 patients ont arrêté prématurément le traitement et les données de RVS12 sont manquantes pour 1 patient.

Voir également la rubrique Effets indésirables pour les données relatives à la sécurité d'emploi dans RUBY-I.

Dans une autre étude de phase 3b menée en ouvert évaluant 12 semaines de traitement par Viekirax avec ou sans dasabuvir et sans RBV chez des patients non cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1a et 4 et ayant une insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5 (Ruby II), le taux de RVS12 était de 94,4 % (17/18), avec aucun patient en échec virologique ou en rechute.

Études cliniques chez des patients infectés par le génotype 4 de l'hépatite C chronique :

PEARL-I - génotype 4, naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV sans cirrhose :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement :

- naïfs de traitement : Viekirax avec ou sans dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.
- précédemment traités par pegIFN + RBV : Viekirax avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients (N = 135) était de 51 ans (intervalle : 19 à 70) ; 63,7 % étaient naïfs de traitement, 17,0 % étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 6,7 % étaient répondeurs partiels à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 12,6 % étaient rechuteurs après le traitement par PegIFN/RBV ; 65,2 % étaient des hommes ; 8,9 % étaient noirs ; 69,6 % présentaient des taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 6,7 % étaient atteints de fibrose en pont (F3).

Tableau 18 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 4, naïfs de traitement ou précédemment traités par PegIFN/RBV dans l'étude PEARL-I

Résultat du traitement	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir* pendant 12 semaines					
	Naïfs de traitement Avec RBV		Naïfs de traitement Sans RBV		Prétraités par PegIFN + RBV Avec RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
RVS12 globale	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Résultat pour les patients sans RVS12						
EV pendant le traitement	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Rechute	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Autre	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

EV = échec virologique.

* Comprimés d'ombitasvir, comprimés de paritaprévir et gélules de ritonavir administrés séparément.

AGATE-I : naïfs de traitement ou précédemment traités par pegIFN + RBV avec cirrhose compensée :

Méthodologie : randomisée, multicentrique internationale, en ouvert.

Traitement : Viekirax avec une dose de ribavirine déterminée en fonction du poids du patient pendant 12 ou 16 semaines.

L'âge médian des patients était de 56 ans (intervalle : 32 à 81) ; 50 % étaient naïfs de traitement, 28 % étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 10 % étaient répondeurs partiels à un précédent traitement par PegIFN/RBV, 13 % étaient rechuteurs après le traitement par PegIFN/RBV ; 70 % étaient des hommes ; 17 % étaient noirs ; 73 % présentaient des taux d'ARN-VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/ml ; 17 % avaient un taux plaquettaire inférieur à 90 x 10^9/L ; et 4 % avaient un taux d'albumine inférieur à 3,5 mg/dL.

Tableau 19 : RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 avec cirrhose compensée

	Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir avec RBV	
	12 semaines	16 semaines
RVS12 % (n/N)	97 % (57/59)	98 % (60/61)
Résultat pour les patients sans RVS12		
EV pendant le traitement	2 (1/59)	0 (0/61)
Rechute	0 (0/57)	0 (0/59)
Autre	2 (1/59)	2 (1/61)

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Viekirax dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association de Viekirax et dasabuvir ont été évaluées chez des patients adultes sains et des patients atteints d'hépatite C chronique. Le tableau 20 présente les Cmax et ASC moyennes de multiples doses de Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg pris une fois par jour avec dasabuvir 250 mg pris deux fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains.

Tableau 20 : Moyenne géométrique de Cmax, ASC pour de multiples doses de Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg une fois par jour avec dasabuvir 250 mg pris deux fois par jour avec de la nourriture chez des volontaires sains

	Cmax (ng/ml) (% CV)	ASC (ng x h/ml) (% CV)
Ombitasvir	127 (31)	1420 (36)
Paritaprévir	1470 (87)	6990 (96)
Ritonavir	1600 (40)	9470 (41)

Absorption :

Ombitasvir, paritaprévir et ritonavir ont été absorbés après une administration orale avec une Tmax moyenne d'environ 4 à 5 heures. Alors que l'exposition à l'ombitasvir a augmenté proportionnellement à la dose, l'augmentation des expositions au paritaprévir et au ritonavir était plus que proportionnelle à la dose. L'accumulation est très faible pour l'ombitasvir et elle est d'environ 1,5 à 2 fois supérieure pour le ritonavir et le paritaprévir. L'état d'équilibre de l'association est atteint après environ 12 jours d'administration.

La biodisponibilité absolue de l'ombitasvir et du paritaprévir était approximativement de 50 % lorsqu'ils étaient administrés sous forme de Viekirax avec de la nourriture.

Effet du paritaprévir/ritonavir sur l'ombitasvir et le dasabuvir :

En présence de paritaprévir/ritonavir, l'exposition au dasabuvir a diminué d'environ 50 % à 60 % tandis que l'exposition à l'ombitasvir a augmenté de 31 % à 47 %.

Effet de l'ombitasvir sur le paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir :

En présence d'ombitasvir, l'exposition au paritaprévir a été un peu modifiée (variation de 5 % à 27 %), tandis que l'exposition au dasabuvir a augmenté d'environ 30 %.

Effet du dasabuvir sur le paritaprévir/ritonavir et l'ombitasvir :

En présence de dasabuvir, l'exposition au paritaprévir a augmenté de 50 % à 65 % tandis que l'exposition à l'ombitasvir n'a pas été modifiée.

Effets de l'alimentation :

Ombitasvir, paritaprévir et ritonavir doivent être administrés avec de la nourriture. Dans toutes les études cliniques portant sur l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, l'administration avait lieu avec de la nourriture. La prise alimentaire a augmenté les expositions (ASC) de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir jusqu'à 82 %, 211 % et 49 %, respectivement et par rapport à l'état à jeun. L'augmentation de l'exposition était semblable quel que soit le type de repas (exemple : à forte teneur en lipides *versus* teneur modérée) ou l'apport calorique (environ 600 kcal *versus* environ 1000 kcal). En vue de maximiser l'absorption, Viekirax doit être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en lipides ou en calories.

Distribution :

L'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir se lient très fortement aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas significativement modifiée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Les rapports des concentrations sanguines et plasmatiques chez les hommes allaient de 0,6 à 0,8, indiquant que l'ombitasvir et le paritaprévir étaient préférentiellement distribués dans le compartiment plasmatique du sang total. La liaison de l'ombitasvir aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 99,9 %. La liaison du paritaprévir aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 97 - 98,6 %. La liaison du ritonavir aux protéines plasmatiques humaines était supérieure à 99 %. Des données *in vitro* indiquent que le paritaprévir est un substrat des transporteurs hépatocytaires d'influx, OATP1B1 et OATP1B3 chez l'homme.

Biotransformation :

Ombitasvir :

L'ombitasvir est métabolisé par une hydrolyse des amides suivie d'un métabolisme oxydatif. Suite à l'administration d'une dose unique de 25 mg de ^{14}C-ombitasvir, la molécule mère inchangée était responsable de 8,9 % de la radioactivité totale dans le plasma humain ; 13 métabolites au total ont été identifiés dans le plasma humain. Ces métabolites ne devraient pas avoir d'activité antivirale ou d'activité pharmacologique autre que celle ciblée.

Paritaprévir :

Le paritaprévir est principalement métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5. Suite à l'administration d'une dose orale unique de 200 mg/100 mg de ^{14}C paritaprévir/ritonavir chez l'homme, la molécule mère était le composant circulant principal, à l'origine d'environ 90 % de la radioactivité du plasma. Au moins 5 métabolites mineurs du paritaprévir ont été identifiés dans la circulation, à l'origine d'environ 10 % de la radioactivité du plasma. Ces métabolites ne devraient pas avoir d'activité antivirale.

Ritonavir :

Le ritonavir est principalement métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6. Presque toute la radioactivité du plasma après administration d'une dose unique de 600 mg d'une solution orale de ^{14}C-ritonavir chez l'homme était attribuée au ritonavir inchangé.

Élimination :

Ombitasvir :

Suite à l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, la demi-vie plasmatique moyenne de l'ombitasvir était d'environ 21 à 25 heures. Après administration d'une dose unique de 25 mg de ^{14}C-ombitasvir, environ 90 % de la radioactivité étaient récupérés dans les fèces et 2 % dans l'urine. La molécule mère sous forme inchangée représentait 88 % de la radioactivité totale récupérée dans les fèces, ce qui indique que l'excrétion biliaire est une voie d'élimination majeure de l'ombitasvir.

Paritaprévir :

Suite à l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, la demi-vie plasmatique moyenne du paritaprévir était d'environ 5,5 heures. Suite à l'administration d'une dose de 200 mg de ^{14}C-paritaprévir avec 100 mg de ritonavir, environ 88 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces, la radioactivité était limitée (8,8 %) dans l'urine. Le paritaprévir est éliminé par deux voies : le métabolisme et l'excrétion biliaire de la molécule initiale.

Ritonavir :

Suite à l'administration d'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, la demi-vie plasmatique moyenne du ritonavir était d'environ 4 heures. Suite à l'administration d'une dose de 600 mg d'une solution orale de ^{14}C-ritonavir, 86,4 % de la radioactivité était retrouvée dans les fèces et 11,3 % de la dose était excrétée dans l'urine.

Données d'interaction in vitro :

L'ombitasvir et le paritaprévir n'inhibent pas le transporteur d'anions organiques (OAT1) *in vivo* et ne devraient pas inhiber les transporteurs de cations organiques (OCT1 et OCT2), le transporteur d'anions organiques (OAT3) ou les transporteurs MATE1 et MATE2K (Multidrug and Toxin Extrusion Proteins) aux concentrations cliniquement pertinentes. Le ritonavir n'inhibe pas OAT1 et il n'est pas attendu qu'il inhibe OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K à des concentrations cliniquement pertinentes.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, une augmentation ou une diminution de 10 ans à partir de 54 ans (âge médian dans les études de phase 3) entraînerait approximativement une variation de 10 % de l'exposition à l'ombitasvir et une variation ⩽ 20 % de l'exposition au paritaprévir. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques chez les patients > 75 ans.

Sexe ou poids :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les patients de sexe féminin auraient une exposition approximative à l'ombitasvir de 55 % supérieure, au paritaprévir de 100 % supérieure et au ritonavir de 15 % supérieure en comparaison aux patients de sexe masculin. Cependant, aucun ajustement posologique lié au sexe n'est nécessaire. Une variation de poids de 10 kg à partir de 76 kg (poids médian dans les études de phase 3) entraînerait une variation < 10 % de l'exposition à l'ombitasvir et pas de variation de l'exposition au paritaprévir. Le poids n'est pas un facteur prédictif significatif de l'exposition au ritonavir.

Race ou ethnie :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population sur les données des études cliniques de phase 3, les patients asiatiques avaient une augmentation de l'exposition à l'ombitasvir de 18 % à 21 % supérieure, et une exposition au paritaprévir de 37 % à 39 % supérieure en comparaison aux patients non asiatiques. L'exposition au ritonavir était comparable chez les sujets asiatiques et non asiatiques.

Insuffisance rénale :

Les variations des expositions à l'ombitasvir, au paritaprévir et au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'indiquent pas de variation cliniquement significative des expositions dans ce groupe de patients. Aucun ajustement posologique de Viekirax avec ou sans dasabuvir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, paritaprévir 150 mg, et ritonavir 100 mg, avec ou sans dasabuvir 400 mg a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : 60 à 89 ml/min), modérée (ClCr : 30 à 59 ml/min) et sévère (ClCr : 15 à 29 ml/min).

- Suite à l'administration de Viekirax et de dasabuvir : L'exposition à l'ombitasvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère était comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale. Les valeurs de Cmax pour le paritaprévir étaient comparables à celle des patients avec une fonction rénale normale, mais les valeurs de l'ASC étaient supérieures de 19 %, 33 % et 45 % chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Les concentrations plasmatiques de ritonavir augmentaient lorsque la fonction rénale était diminuée : les valeurs de Cmax et de l'ASC étaient supérieures de 26 % à 42 %, supérieures de 48 % à 80 % et supérieures de 66 % à 114 % chez les patients atteints respectivement d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.
- Suite à l'administration de Viekirax :
  Suite à l'administration de Viekirax, les variations des expositions à l'ombitasvir, au paritaprévir, et au ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère étaient semblables à celles observées lorsque Viekirax était administré avec le dasabuvir, et ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.

Insuffisance hépatique :

- Suite à l'administration de Viekirax et de dasabuvir :
  La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 200 mg, et de ritonavir 100 mg, avec le dasabuvir 400 mg a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C).
  Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, les valeurs moyennes de la Cmax, et de l'ASC du paritaprévir, du ritonavir et de l'ombitasvir ont diminué de 29 % à 48 %, 34 % à 38 % et jusqu'à 8 %, respectivement, en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale.
  Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, les valeurs moyennes de la Cmax, et de l'ASC de l'ombitasvir et du ritonavir ont diminué de 29 % à 30 %, et de 30 % à 33 %, respectivement, les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC du paritaprévir ont augmenté de 26 % à 62 % en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
  Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les valeurs moyennes de Cmax et de l'ASC du paritaprévir ont augmenté 3,2 à 9,5 fois ; les valeurs moyennes de la Cmax du ritonavir étaient 35 % inférieures et celles de l'ASC étaient 13 % supérieures et les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC de l'ombitasvir ont diminué de 68 % et 54 % respectivement, en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale. Par conséquent, Viekirax ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Suite à l'administration de Viekirax :
  La pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, paritaprévir 200 mg, et ritonavir 100 mg n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C). Les résultats de l'évaluation pharmacocinétique de l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 200 mg, et de ritonavir 100 mg, avec le dasabuvir 400 mg peuvent être extrapolés à l'association d'ombitasvir 25 mg, de paritaprévir 200 mg, et de ritonavir 100 mg.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de Viekirax n'a pas été déterminée chez les patients pédiatriques (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Ombitasvir :

L'ombitasvir et ses principaux métabolites humains inactifs (M29, M36) n'ont pas eu d'effet génotoxique lors d'une série de tests réalisés *in vitro* ou *in vivo*, comprenant des tests de mutation génique sur bactéries, d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains

du sang périphérique et un test *in vivo* du micronoyau chez la souris.

L'ombitasvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude de 6 mois menée chez la souris transgénique, et ce, jusqu'à la posologie la plus élevée testée (150 mg/kg/jour), aboutissant à des expositions ASC environ 26 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée de 25 mg.

De même, l'ombitasvir ne s'est pas révélé carcinogène lors d'une étude à 2 ans réalisée chez le rat, et ce, jusqu'à l'administration de la posologie la plus élevée testée (30 mg/kg/jour), aboutissant à des expositions à l'ombitasvir environ 16 fois supérieures à celles observées chez l'homme recevant une dose de 25 mg.

L'ombitasvir a induit des malformations chez les lapins ayant été exposés à des doses engendrant des ASC 4 fois plus élevées que celles observées à la dose clinique recommandée. Les malformations de faible incidence étaient principalement ophtalmiques (microphtalmie) et dentaires (absence des incisives). Chez la souris, l'incidence des paupières ouvertes était augmentée chez les fœtus des mères traitées par l'ombitasvir ; cependant, le lien de causalité avec le traitement est incertain. Les principaux métabolites humains inactifs de l'ombitasvir n'ont pas eu d'effet tératogène chez la souris à des expositions environ 26 fois plus élevées par rapport à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée. L'ombitasvir n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez la souris.

L'ombitasvir inchangé était le composant prédominant observé dans le lait de rates, sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient. Le produit dérivé de l'ombitasvir ne traversait quasiment pas le placenta des rates gestantes.

Paritaprévir/ritonavir :

Le paritaprévir s'est révélé être génotoxique lors d'un test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains. Le paritaprévir n'a pas eu d'effet génotoxique lors d'un test de mutation sur bactéries, et sur deux tests *in vivo* de génotoxicité (test de micronoyaux sur moelle osseuse de rat et test des comètes sur foie de rat).

Le paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet carcinogène lors d'une étude de 6 mois chez la souris transgénique, et ce, jusqu'à la posologie la plus élevée testée (300 mg/30 mg/kg/jour), donnant lieu à des expositions ASC au paritaprévir environ 38 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose recommandée de 150 mg. De même, le paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet carcinogène lors d'une étude de 2 ans menée chez le rat, et ce, jusqu'à la posologie la plus élevée testée (300 mg/30 mg/kg/jour), donnant lieu à des expositions ASC au paritaprévir environ 8 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose de 150 mg.

Le paritaprévir/ritonavir a induit des malformations (paupières ouvertes) de faible incidence chez la souris exposée à des doses 32 à 8 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée. Le paritaprévir/ritonavir n'a pas eu d'effet sur la viabilité embryofœtale ou sur la fertilité lorsqu'il était évalué chez le rat exposé à des doses 2 à 8 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose clinique recommandée.

Le paritaprévir et le produit de son hydrolyse, M13, étaient les principaux composants observés dans le lait des rates, sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient. Le produit dérivé du paritaprévir ne traversait quasiment pas le placenta chez les rates gestantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

AMM EU /1/14/982/001 ; CIP 3400930007808 (2015, RCP rév 14.09.17).

Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % selon les conditions suivantes :

Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités et la prise en charge de cette spécialité pharmaceutique sont subordonnés au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, et ce uniquement pour les patients :

- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894057505 (comprimé) : 157,333 €.
Titulaire de l'AMM : AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni.

AbbVie
10, rue d'Arcueil. 94528 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 13 00
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits

VIMPAT® formes orales

lacosamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg (rosâtres, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 50 » de l'autre et d'une taille approximative de 10,4 mm x 4,9 mm) : Boîtes de 14 et de 56, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 100 mg (jaune foncé, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 100 » de l'autre et d'une taille approximative de 13,2 mm x 6,1 mm), *150 mg* (saumon, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 150 » de l'autre et d'une taille approximative de 15,1 mm x 7,0 mm) *et 200 mg* (bleu, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 200 » de l'autre et d'une taille approximative de 16,6 mm x 7,8 mm) : Boîtes de 56, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 56 x 1 (cp 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), sous plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Sirop à 10 mg/ml (clair, légèrement visqueux ; incolore à jaune-brun) : Flacon de 200 ml muni d'un gobelet doseur gradué et d'une seringue* pour administration orale avec un adaptateur, boîte unitaire.

Chaque graduation (5 ml) du gobelet doseur correspond à 50 mg de lacosamide (par exemple 2 graduations correspondent à 100 mg).

Une seringue* pour administration orale pleine (10 ml) correspond à 100 mg de lacosamide. Le volume minimum extractible est 1 ml ce qui correspond à 10 mg de lacosamide. A partir de la graduation de 1 ml, chaque graduation correspond à 0,25 ml, c'est-à-dire 2,5 mg de lacosamide.

* Cette seringue est non disponible à la date du 01/01/2018.

COMPOSITION

	p cp
Lacosamide	50 mg
ou	100 mg
ou	150 mg
ou	200 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose (faiblement substituée), silice colloïdale anhydre, crospovidone (polyplasdone XL-10 Grade pharmaceutique), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane E171 ; oxydes de fer rouge et de fer noir E172 (cp 50 mg et 150 mg) ; laque d'aluminium carmin d'indigo E132 (cp 50 mg et 200 mg) ; oxyde de fer jaune E172 (cp 100 mg et 150 mg).

Sirop :	*p ml*
Lacosamide	10 mg

Excipients : glycérol (E 422), carmellose sodique, sorbitol liquide (cristallisant) [E 420], polyéthylène glycol 4000, chlorure de sodium, acide citrique anhydre, acésulfame potassique (E 950), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), arôme fraise (contient propylène glycol, maltol), arôme de masquage (contient propylène glycol, aspartame (E 951), acésulfame potassique (E 950), maltol, eau désionisée), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : chaque ml de Vimpat sirop contient 187 mg de sorbitol (E420), 2,60 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), 0,032 mg d'aspartame (E951) et 1,42 mg de sodium.

Un flacon de 200 ml contient 2000 mg de lacosamide.

DC INDICATIONS

Vimpat est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour (habituellement une le matin et une le soir).

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

Si une dose est oubliée, il convient d'indiquer au patient de prendre immédiatement la dose oubliée et ensuite de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle prévue. Si le patient s'aperçoit de l'oubli dans les 6 heures précédant la prochaine prise, il convient de lui indiquer d'attendre pour prendre la prochaine dose de lacosamide à l'heure habituellement prévue. Les patients ne doivent pas prendre une double dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes :

Le tableau suivant résume la posologie recommandée pour les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et pour les adultes. Le tableau ci-dessous présente des informations supplémentaires.

	Monothérapie	Traitement en association
Dose initiale	100 mg/jour ou 200 mg/jour	100 mg/jour
Dose de charge unique (si applicable)	200 mg	200 mg
Titration (paliers progressifs)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine
Dose maximale recommandée	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 400 mg/jour

Monothérapie :

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

Le traitement peut également être initié à la dose de 100 mg de lacosamide deux fois par jour, en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de réduire le nombre de crises *versus* les effets indésirables potentiels.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour).

Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 400 mg/jour et ayant besoin d'un médicament antiépileptique supplémentaire, la posologie recommandée en association ci-dessous doit être suivie.

Traitement en association :

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Instauration du traitement par lacosamide par une dose de charge :

Le traitement peut aussi être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivie environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). Les ajustements de dose ultérieurs doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme indiqué ci-dessus. Une dose de charge peut être administrée lorsque le médecin souhaite obtenir rapidement, pour un patient, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible augmentation de l'incidence des effets indésirables affectant le système nerveux central (cf Effets indésirables). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée en situation aiguë comme l'état de mal épileptique.

Arrêt du traitement :

Conformément à la pratique clinique actuelle, si le lacosamide doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).

Populations particulières :

Sujet âgé (plus de 65 ans) :

Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Chez les sujets âgés, une diminution de la clairance rénale liée à l'âge associée à une augmentation des niveaux d'ASC doit être prise en compte (cf le paragraphe « Insuffisance rénale », ci-dessous, et Pharmacocinétique). Les données cliniques chez le sujet âgé épileptique sont limitées, en particulier à des doses supérieures à 400 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl_{CR}] > 30 ml/min). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leqslant 30$ ml/min) ou présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution.

Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine. Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leqslant 30$ ml/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée. Chez tous les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité pharmacologique identifiée.

Insuffisance hépatique :

La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Chez les adolescents et adultes pesant 50 kg ou plus, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Compte tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Population pédiatrique :

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus :

La posologie chez les adolescents et chez les enfants pesant 50 kg ou plus est identique à celle chez l'adulte (voir ci-dessus).

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg :

La dose est définie sur la base de la masse corporelle. Il est par conséquent recommandé de débuter le traitement avec le sirop puis de passer aux comprimés si souhaité. Lors de la prescription du sirop, la dose doit être exprimée en volume (ml) plutôt qu'en poids (mg).

Monothérapie :

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 40 kg, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 à moins de 50 kg, une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en monothérapie pour les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 40 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ⩾ 40 kg et < 50 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour

Sirop :

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop par prise selon la dose prescrite et la masse corporelle. Le volume précis de sirop est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de monothérapies **à prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 40 kg**(1)

Poids					
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée
10 kg					
1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg					
1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg					
2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg					
2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg					
3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg					
3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Doses de monothérapies **à prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 40 kg et 50 kg**(1)(2)

Poids				
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) dose maximale recomman-dée
40 kg				
4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg				
4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

(2) Le dosage de l'adolescent de plus de 50 kg est identique à celui de l'adulte.

Traitement en association :

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 20 kg, compte tenu d'une clairance accrue comparée aux adultes, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 à moins de 30 kg une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée et chez les enfants pesant de 30 à moins de 50 kg une dose maximale de 8 mg/kg/jour est recommandée. Cependant, dans les études en ouvert (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique) une dose allant jusqu'à 12 mg/kg/jour a été utilisée chez un nombre restreint de ces enfants.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en traitement en association pour les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 20 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 20 kg et < 30 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 30 kg et < 50 kg	Jusqu'à 8 mg/kg/jour

Sirop :

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop par prise selon la dose prescrite et la masse corporelle. Le volume précis de sirop est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de traitement en association **à prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 20 kg**(1) :

Poids					
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recom-mandée
10 kg					
1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg					
1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Doses de traitement en association **à prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 20 kg et 30 kg**(1) :

Poids				
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) dose maximale recomman-dée
20 kg				
2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg				
2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Doses de traitement en association **à prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 30 kg et 50 kg**(1) :

Poids			
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) dose maximale recommandée
30 kg			
3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg			
3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg			
4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg			
4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Dose de charge :

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Enfants de moins de 4 ans :

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies à ce jour. Il n'y a pas de donnée disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le lacosamide sous forme de comprimé pelliculé ou de sirop est à usage oral.

Comprimé :

Il peut être pris avec ou sans nourriture.

Sirop :

Bien agiter le flacon de Vimpat avant utilisation. Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture. Le lacosamide en sirop est fourni avec un gobelet doseur gradué (pour les patients pesant 50 kg ou plus) et avec une seringue* pour administration orale avec adaptateur (pour les patients pesant moins de 50 kg).

Gobelet doseur (pour adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et pour les adultes) :

Chaque graduation du gobelet doseur (5 ml) correspond à 50 mg de lacosamide.

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

Seringue doseuse pour administration orale (10 ml graduée tous les 0,25 ml) avec adaptateur (pour les enfants et les adolescents à partir de 4 ans pesant moins de 50 kg) :*

Une seringue pour administration orale pleine (10 ml) correspond à 100 mg de lacosamide. Le volume minimum extractible est 1 ml ce qui correspond à 10 mg de lacosamide. A partir de la graduation de 1 ml, chaque graduation correspond à 0,25 ml, c'est-à-dire 2,5 mg de lacosamide.

Les instructions d'utilisation sont indiquées dans la notice patient.

* Cette seringue est non disponible à la date du 01/01/2018.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en Composition.
- Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du 2e ou du 3e degré.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Idées et comportements suicidaires :

Des cas d'idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés *versus* placebo, portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le lacosamide.

Par conséquent, les patients devront être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin si des signes d'idées ou comportements suicidaires apparaissent (cf Effets indésirables).

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques :

Des allongements de l'espace PR liés à la dose ont été observés au cours des études cliniques avec le lacosamide. Le lacosamide doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque, une cardiopathie sévère (ex. : antécédents d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque), chez les patients âgés, ou lorsque le lacosamide est utilisé en association avec des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR.

Chez ces patients, avant une augmentation de dose de lacosamide supérieure à 400 mg/jour et lorsque la titration de lacosamide a atteint l'état d'équilibre, un ECG devra être envisagé.

Des cas de blocs AV du second degré ou supérieur ont été rapportés depuis la commercialisation. Lors des études contrôlées *versus* placebo chez des patients présentant une épilepsie, aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés des symptômes de bloc AV du second degré ou supérieur (par ex. pouls lent ou irrégulier, sensation d'étourdissement et évanouissement) ainsi que des symptômes de fibrillation et de flutter auriculaires (par ex. palpitations, pouls rapide ou irrégulier, essoufflement). Il doit être recommandé aux patients de consulter un médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Sensations vertigineuses :

Le traitement par le lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui peuvent augmenter le risque de survenue de blessure accidentelle ou de chutes. Par conséquent, il faut demander aux patients d'être prudents tant qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets potentiels du médicament (cf Effets indésirables).

Dégradation électro-clinique potentielle en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques :

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques présentant des syndromes épileptiques avec des crises partielles et généralisées coexistantes n'ont pas été déterminées.

Sirop : excipients :

Excipients susceptibles de causer une intolérance :

Vimpat sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), qui peut être responsable de réactions allergiques (éventuellement retardées).

Vimpat sirop contient également du sorbitol (E420). Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Vimpat sirop contient de l'aspartame (E951), source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie.

Teneur en sodium :

Vimpat sirop contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

Le lacosamide doit être administré avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR (carbamazépine, lamotrigine, eslicarbazépine, prégabaline) et chez ceux traités par des antiarythmiques de classe I. Toutefois, les analyses de sous-groupes au cours des essais cliniques n'ont pas identifié d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'espace PR chez les patients en cas d'administration concomitante de carbamazépine ou de lamotrigine.

Données in vitro :

Les données suggèrent généralement que le lacosamide entraîne assez peu d'interactions médicamenteuses. Les études *in vitro* montrent que les enzymes CYP1A2, 2B6, et 2C9 ne sont pas induits et que CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 et 2E1 ne sont pas inhibés par le lacosamide aux concentrations plasmatiques observées dans les essais cliniques. Une étude *in vitro* montre que le lacosamide n'est pas transporté par la glycoprotéine P dans l'intestin. Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl.

Données in vivo :

Le lacosamide n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur des CYP2C19 et 3A4 cliniquement pertinent. Le lacosamide ne modifie pas l'ASC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4, lacosamide 200 mg 2 fois par jour) mais la C_{max} du midazolam a été légèrement augmentée (30 %). Le lacosamide ne modifie pas la pharmacocinétique de l'oméprazole (métabolisé par les CYP2C19 et 3A4, lacosamide 300 mg 2 fois par jour).

L'oméprazole (40 mg une fois par jour), inhibiteur du CYP2C19, n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au lacosamide. Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs modérés du CYP2C19 modifient de façon cliniquement pertinente l'exposition systémique au lacosamide.

La prudence est recommandée en cas de traitement concomitant avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (par ex. fluconazole) et du CYP3A4 (par ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine), qui peuvent provoquer une augmentation de l'exposition systémique au lacosamide. De telles interactions n'ont pas été établies *in vivo* mais sont possibles sur la base des données *in vitro*.

Des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire modérément l'exposition systémique du lacosamide. Par conséquent, la mise en œuvre ou l'interruption d'un traitement par ces inducteurs enzymatiques doit être effectuée avec précaution.

Médicaments antiépileptiques :

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différents groupes d'âge ont montré qu'un traitement concomitant avec d'autres médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 %.

Contraceptifs oraux :

Dans une étude d'interactions, il n'a été observé aucune interaction cliniquement significative entre le lacosamide et les contraceptifs oraux, éthinylœstradiol et lévonorgestrel. Les concentrations de progestérone n'ont pas été affectées lorsque les médicaments ont été co-administrés.

Autres :

Les études d'interactions médicamenteuses ont montré que le lacosamide n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre le lacosamide et la metformine.

La co-administration de warfarine avec le lacosamide n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine.

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique sur l'interaction entre le lacosamide et l'alcool ne soit disponible, un effet pharmacodynamique ne peut être exclu.

Le lacosamide montre une faible liaison aux protéines, inférieure à 15 %. Par conséquent, les interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments par compétition au niveau des sites de liaison aux protéines sont considérées comme peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été notée en cas de polythérapie, cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie.

En outre, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, dans la mesure où l'aggravation de la maladie serait préjudiciable pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au lacosamide :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte. Des études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu.

Le lacosamide ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité manifeste (c'est-à-dire lorsque le bénéfice pour la mère prévaut clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si une femme prévoit une grossesse, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée.

ALLAITEMENT :

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par lacosamide.

FERTILITÉ :

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles ou femelles aux doses produisant une exposition plasmatique (ASC) jusqu'à environ 2 fois celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le lacosamide a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses ou à une vision trouble. Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets du lacosamide sur la capacité à effectuer ce type d'activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

En se basant sur l'analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo, en association, ayant porté sur 1308 patients atteints d'épilepsie partielle, un total de 61,9 % des patients du groupe lacosamide et 35,2 % des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés (≥ 10 %) pendant le traitement par le lacosamide ont été les suivants : sensations vertigineuses, céphalées, nausées et diplopie. Ils ont été généralement d'intensité légère à modérée. Certains d'entre eux ont été dépendants de la dose et ont pu être soulagés en réduisant la posologie. L'incidence et la sévérité des réactions indésirables affectant le système nerveux central (SNC) et le tractus gastro-intestinal ont généralement diminué avec le temps.

Dans toutes ces études contrôlées, le taux d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables a été de 12,2 % pour les patients du groupe lacosamide et de 1,6 % chez les patients du groupe placebo. L'effet indésirable ayant entraîné le plus fréquemment une interruption du traitement a été la survenue de sensations vertigineuses.

L'incidence des effets indésirables affectant le SNC, comme les sensations vertigineuses, pourrait être supérieure après administration d'une dose de charge.

Sur la base de l'analyse des données d'un essai clinique de non-infériorité en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine à libération prolongée (LP), les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (⩾ 10 %) avec le lacosamide ont été des céphalées et des sensations vertigineuses. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 10,6 % pour les patients traités par lacosamide et 15,6 % pour les patients traités par carbamazépine LP.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose(1)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse(1)
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)(1)(2)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, confusion, insomnie(1)
Peu fréquent	Agressivité, agitation(1), humeur euphorique(1), troubles psychotiques(1), tentative de suicide(1), idées suicidaires, hallucination(1)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Fréquent	Troubles de l'équilibre, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles cognitifs, somnolence, tremblements, nystagmus, hypoesthésie, dysarthrie, troubles de l'attention, paresthésie
Peu fréquent	Syncope(2)
Fréquence indéterminée	Convulsions(3)
Affections oculaires	
Très fréquent	Diplopie
Fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire(1)(2), bradycardie(1)(2), fibrillation auriculaire(1)(2), flutter auriculaire(1)(2)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, flatulences, dyspepsie, sécheresse buccale, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique(2), augmentation des enzymes hépatiques (> 2 x LSN [Limite Supérieure de la Normale])(1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, éruptions cutanées(1)
Peu fréquent	Angiœdème(1), urticaire(1)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson(1), nécrolyse épidermique toxique(1)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, asthénie, fatigue, irritabilité, sensation d'ébriété
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Chute, lacérations cutanées, contusion

(1) Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.
(2) Voir ci-dessous « Description d'effets indésirables sélectionnés ».
(3) Rapportées dans les études en ouvert.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

L'utilisation du lacosamide est associée à une augmentation dose-dépendante de l'intervalle PR. Des effets indésirables associés à un allongement de l'espace PR (bloc auriculo-ventriculaire, syncope, bradycardie) peuvent survenir.

Lors des études cliniques en association chez les patients épileptiques, le taux d'incidence des blocs AV du 1er degré rapportés est peu fréquent : respectivement 0,7 % ; 0 % ; 0,5 % et 0 % pour le lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg ou le placebo. Aucun bloc AV du deuxième degré ou plus élevé n'a été observé lors de ces études. Cependant, des cas de blocs AV du deuxième et du troisième degré associés au traitement par le lacosamide ont été rapportés depuis la commercialisation.

Dans l'essai clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, l'amplitude de l'augmentation de l'intervalle PR a été comparable entre le lacosamide et la carbamazépine. Le taux d'incidence des syncopes rapporté dans des essais cliniques poolés en association est peu fréquent et n'a montré aucune différence entre les patients épileptiques traités par le lacosamide (n = 944) (0,1 %) et les patients épileptiques recevant le placebo (n = 364) (0,3 %). Dans l'essai clinique en monothérapie comparant lacosamide à carbamazépine LP, des syncopes ont été rapportées chez 7/444 (1,6 %) patients traités par lacosamide et chez 1/442 (0,2 %) patients traités par carbamazépine LP.

Aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté lors des études cliniques à court terme ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation.

Anomalies biologiques :

Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été observées lors des études contrôlées avec le lacosamide chez les patients adultes présentant des crises partielles et qui prenaient 1 à 3 médicaments antiépileptiques associés. Une augmentation des ALAT ⩾ 3 x LSN est apparue chez 0,7 % (7/935) des patients traités par Vimpat et 0 % (0/356) des patients sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale :

Des réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale (connues également sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]) ont été rapportées chez des patients traités par certains médicaments antiépileptiques. Ces réactions sont d'expression variable mais avec un tableau typique associant fièvre et éruption cutanée, et peuvent impliquer différents organes. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale, le lacosamide doit être arrêté.

Population pédiatrique :

Le profil de tolérance du lacosamide dans les études en ouvert, en association, chez les enfants âgés de 4 à moins de 16 ans a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la population pédiatrique ont été vomissements (17,1 %), sensations vertigineuses (16,7 %), somnolence (12,1 %), céphalées (11,7 %) et convulsions (10,1 %). Des effets indésirables supplémentaires rapportés chez les enfants étaient perte d'appétit (6,6 %), léthargie (4,3 %) et comportement anormal (1,9 %).

Sujet âgé :

Dans l'étude en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, les types d'effets indésirables liés au lacosamide chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) semblent être similaires à ceux observés chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence plus élevée (différence ⩾ 5 %) de chute, diarrhée et tremblement a été rapportée chez les patients âgés par rapport aux patients adultes plus jeunes. L'effet indésirable cardiaque le plus fréquemment rapporté chez les personnes âgées par rapport à la population adulte plus jeune, a été un bloc AV du premier degré. Cela a été rapporté avec le lacosamide chez 4,8 % (3/62) des patients âgés *versus* 1,6 % (6/382) des patients adultes plus jeunes. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables observés avec le lacosamide a été de 21,0 % (13/62) chez les patients âgés *versus* 9,2 % (35/382) chez les patients adultes plus jeunes. Ces différences entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes étaient similaires à celles observées dans le groupe du comparateur actif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes observés après un surdosage accidentel ou intentionnel en lacosamide sont principalement associés au SNC et au système gastro-intestinal.

- La nature des effets indésirables observés chez les patients exposés à des doses supérieures à 400 mg et jusqu'à 800 mg n'est pas cliniquement différente de celle observée chez les patients recevant les doses recommandées de lacosamide.
- Les réactions rapportées après une prise de plus de 800 mg sont sensations vertigineuses, nausées, vomissements, convulsions (crises généralisées tonico-cloniques, état de mal épileptique). Des troubles de la conduction cardiaque, choc et coma ont également été observés. Des issues fatales ont été rapportées chez des patients ayant pris une dose unique de plusieurs grammes de lacosamide.

Traitement :

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par le lacosamide. Le traitement du surdosage par le lacosamide doit comprendre des mesures générales de soutien et, le cas échéant, une hémodialyse (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX18).

Mécanisme d'action :

La substance active, le lacosamide (R-2-acétamido-N-benzyl-3-méthoxypropionamide) est un acide aminé fonctionnalisé.

Le mécanisme d'action précis grâce auquel le lacosamide exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

Des études électrophysiologiques *in vitro* ont montré que le lacosamide favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Effets pharmacodynamiques :

Le lacosamide a induit dans une large variété de modèles animaux une protection contre les crises partielles et les crises généralisées primaires, et a retardé le développement d'une épilepsie par stimulation électrique (kindling).

Dans les essais non cliniques, le lacosamide associé au lévétiracétam, à la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine présente des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs.

Efficacité et sécurité cliniques :

Population adulte :

Monothérapie :

L'efficacité du lacosamide en monothérapie a été établie dans une étude comparative en double aveugle, groupe parallèle, de non-infériorité à la carbamazépine LP chez 886 patients âgés de 16 ans ou plus, présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient présenter des crises partielles non provoquées, avec ou sans généralisation secondaire. Les patients ont été randomisés dans le groupe carbamazépine LP ou lacosamide, sous forme comprimé, dans un rapport de 1:1. La dose, basée sur la dose-réponse, a varié de 400 à 1200 mg/jour pour la carbamazépine LP et de 200 à 600 mg/jour pour le lacosamide. La durée du traitement a été jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse.

Les taux estimés de patients libres de crises à 6 mois ont été de 89,8 % pour les patients traités par lacosamide et 91,1 % pour les patients traités par carbamazépine LP en utilisant la méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier. La différence absolue ajustée entre les traitements était de – 1,3 % (IC 95 % : – 5,5, 2,8). Les estimations de Kaplan-Meier du taux de liberté de crises à 12 mois ont été de 77,8 % pour les patients traités par lacosamide et 82,7 % pour les patients traités par carbamazépine LP.

Les taux de patients libres de crises à 6 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus (62 patients sous lacosamide, 57 patients sous carbamazépine LP) ont été similaires entre les deux groupes de traitement. Les taux étaient également similaires à ceux observés dans la population générale.

Dans la population âgée, la dose d'entretien de lacosamide a été de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %), 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %) et la dose avait été augmentée au-delà de 400 mg/jour chez 1 patient (1,6 %).

Conversion à la monothérapie :

L'efficacité et la tolérance du lacosamide ont été évaluées dans une étude de conversion à la monothérapie, multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée avec un groupe témoin historique. Dans cette étude, 425 patients âgés de 16 à 70 ans, présentant des crises partielles non contrôlées et traitées à doses stables par 1 ou 2 antiépileptiques commercialisés, ont été randomisés pour la conversion au lacosamide en monothérapie (soit 400 mg/jour ou 300 mg/jour dans un rapport de 3:1). Chez les patients traités qui ont terminé la période de titration et débuté la période de sevrage des autres antiépileptiques (284 et 99 respectivement), la monothérapie a été maintenue chez respectivement 71,5 % et 70,7 % des patients, durant 57-105 jours (médiane 71 jours), pour une période d'observation ciblée à 70 jours.

Traitement en association :

L'efficacité du lacosamide comme traitement en association aux doses recommandées (200 mg/jour, 400 mg/jour) a été établie au cours de trois études cliniques multicentriques, randomisées et contrôlées *versus* placebo sur une période d'entretien de 12 semaines.

Lors des essais contrôlés, il a été démontré que la dose de 600 mg/jour de lacosamide était également efficace ; bien que l'efficacité ait été similaire à celle de la dose de 400 mg/jour, les patients étaient moins susceptibles de la tolérer en raison d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et gastro-intestinaux. Par conséquent, la dose de 600 mg/jour n'est pas recommandée. La dose maximale recommandée est de 400 mg/jour.

Ces études, ayant porté sur 1308 patients présentant une épilepsie partielle d'une durée moyenne de 23 ans, ont été conçues pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide administré en association à 1-3 médicaments antiépileptiques chez des patients présentant des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, non contrôlées.

Dans l'ensemble, la proportion de sujets présentant une réduction de 50 % de la fréquence des crises était de 23 %, 34 % et 40 % pour le placebo et le lacosamide aux doses de 200 mg/jour et 400 mg/jour.

La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi d'une dose de charge unique de lacosamide en intraveineuse ont été déterminées au cours d'une étude multicentrique en ouvert, conçue pour évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance d'une instauration rapide du lacosamide en administrant par voie intraveineuse une dose de charge unique (notamment 200 mg) suivie d'une administration orale biquotidienne (équivalent à la dose en intraveineuse), dans le traitement, en association, des crises partielles chez l'adulte de 16 à 60 ans.

Population pédiatrique :

Les crises partielles présentent une expression clinique similaire chez les enfants à partir de 4 ans et chez les adultes. L'efficacité du lacosamide chez les enfants âgés de 4 ans et plus a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue à condition que les adaptations de dose à la population pédiatrique soient établies (cf Posologie/Mode d'administration) et que la tolérance ait été démontrée (cf Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le lacosamide est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale des comprimés de lacosamide est approximativement de 100 %. Après administration orale, la concentration plasmatique du lacosamide sous forme inchangée augmente rapidement et la C_{max} est atteinte environ 0,5 à 4 heures après l'administration. Les comprimés de Vimpat et le sirop sont bioéquivalents. Les aliments n'affectent pas le taux et l'importance de l'absorption.

Distribution :

Le volume de distribution est approximativement égal à 0,6 l/kg. Le lacosamide montre une liaison aux protéines plasmatiques inférieure à 15 %.

Biotransformation :

95 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de lacosamide et sous forme de métabolites. Le métabolisme du lacosamide n'a pas été complètement identifié.

Les principaux composés excrétés dans l'urine sont le lacosamide sous forme inchangée (approximativement 40 % de la dose) et son métabolite O-desméthyl (moins de 30 %).

Une fraction polaire considérée comme étant des dérivés de la sérine représente approximativement 20 % dans l'urine, mais a été détectée seulement en faible quantité (entre 0 et 2 %) dans le plasma de quelques sujets. De faibles quantités (0,5 à 2 %) de métabolites additionnels sont retrouvées dans l'urine.

Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl-lacosamide mais le principal isoenzyme y contribuant n'a pas été confirmé *in vivo*. Aucune différence cliniquement significative de l'exposition au lacosamide n'a été observée en comparant sa pharmacocinétique chez les métaboliseurs importants (MIs ou métaboliseurs rapides ayant un CYP2C19 fonctionnel) et les métaboliseurs faibles (MFs ou métaboliseurs lents manquant de CYP2C19 fonctionnel). De plus, un essai d'interactions avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) n'a pas montré de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de lacosamide indiquant que l'importance de cette voie est mineure.

La concentration plasmatique en O-desméthyl-lacosamide est approximativement de 15 % de la concentration plasmatique de lacosamide. Ce métabolite principal n'a pas d'activité pharmacologique connue.

Élimination :

Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation par excrétion rénale et biotransformation.

Après administration orale et intraveineuse de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la radioactivité administrée est retrouvée dans l'urine, et moins de 0,5 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination du médicament sous forme de lacosamide est approximativement de 13 heures. La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose et constante dans le temps, avec de faibles variations intra et interindividuelles. Après une administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenues au bout de 3 jours. La concentration plasmatique augmente avec un facteur d'accumulation approximativement de 2.

Les concentrations à l'état d'équilibre après une dose de charge unique de 200 mg sont comparables aux concentrations obtenues après administration orale de 100 mg deux fois par jour.

Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients :

Sexe :

Les études cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques du lacosamide.

Insuffisance rénale :

L'aire sous la courbe (ASC) du lacosamide est augmentée d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et de 60 % chez

les insuffisants rénaux sévères et les patients ayant une affection rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse par rapport à des sujets sains, tandis que la C_{max} n'est pas modifiée.

Le lacosamide est efficacement éliminé du plasma par hémodialyse. Après une hémodialyse de quatre heures, l'ASC du lacosamide est réduite d'approximativement 50 %. Par conséquent, une dose supplémentaire est recommandée après une hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration). L'exposition au métabolite O-desméthyl est augmentée de plusieurs fois chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. En l'absence d'hémodialyse chez les patients ayant une affection rénale au stade terminal, les taux sont augmentés et continuent à augmenter pendant l'échantillonnage de 24 heures. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite chez les sujets au stade terminal pourrait augmenter les effets indésirables mais aucune activité pharmacologique de ce métabolite n'a été identifiée.

Insuffisance hépatique :

Les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) ont montré des concentrations plasmatiques de lacosamide supérieures (environ 50 % plus élevées que l'aire sous la courbe normale). Cette exposition plus importante était en partie due à une fonction rénale réduite chez les sujets étudiés. La diminution de la clairance non rénale chez les patients de l'essai était responsable de l'augmentation de 20 % de l'ASC du lacosamide. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé (plus de 65 ans) :

Dans une étude chez des hommes et des femmes âgés, incluant 4 patients de plus 75 ans, l'ASC était augmentée d'environ 30 et 50 % respectivement, comparativement aux hommes jeunes. Ceci est en partie lié à un poids corporel plus faible. La différence normalisée de poids corporel est de 26 et 23 % respectivement. Une augmentation de la variabilité en termes d'exposition a également été observée. La clairance rénale du lacosamide n'était que légèrement diminuée chez le sujet âgé dans cette étude.

Une réduction systématique de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans deux études en ouvert réalisées chez 79 enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 12 mg/kg/jour (indépendamment de la catégorie du poids de l'enfant) en deux prises par jour, avec un maximum de 400 mg/jour chez les enfants pesant 50 kg ou plus.

La clairance plasmatique habituelle a été de 1,08 L/h, 1,40 L/h et 1,92 L/h chez les enfants pesant respectivement 20 kg, 30 kg et 50 kg. A titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,92 L/h chez les patients adultes (70 kg de masse corporelle).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études de toxicité, les concentrations plasmatiques en lacosamide obtenues étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez les patients, ce qui laisse de faibles marges ou pas de marge pour une exposition chez l'homme.

Une étude de tolérance pharmacologique avec administration intraveineuse de lacosamide chez des chiens anesthésiés a montré des augmentations transitoires de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS et des diminutions de la pression sanguine plus probablement dues à une action cardiodépressive. Ces modifications transitoires commençaient dans le même intervalle de concentration que celui des posologies maximales recommandées. Un ralentissement de la conductivité atriale et ventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire et une dissociation auriculo-ventriculaire ont été observés à des doses intraveineuses de 15 mg/kg à 60 mg/kg chez des chiens anesthésiés et des singes Cynomolgus.

Dans les études de toxicité à doses répétées, de légers changements hépatiques réversibles ont été observés chez le rat démarrant à environ 3 fois l'exposition clinique. Ces changements ont inclus une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie des hépatocytes, des augmentations des concentrations sériques en enzymes hépatiques et des augmentations du cholestérol total et des triglycérides. Mis à part l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre modification histopathologique n'a été observée.

Les études de toxicité de la reproduction et du développement chez les rongeurs et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène mais une augmentation du nombre de mort-nés et de décès dans la période du péripartum, une diminution légère des tailles de portée vivante et du poids des petits, à des doses maternelles toxiques chez le rat correspondant à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Étant donné que des niveaux d'exposition plus élevés n'ont pas pu être étudiés chez l'animal en raison d'une toxicité maternelle, il n'y a pas de données suffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryofœtotoxique et tératogène du lacosamide.

Les études chez le rat ont révélé que le lacosamide et/ou ses métabolites franchissaient facilement la barrière placentaire.

Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne sont pas différents qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une diminution de la masse corporelle a été observée à des taux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques transitoires et proportionnels à la dose, touchant le SNC, ont été observés à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique attendue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Sirop :

Durée de conservation : 3 ans.

Ne pas conserver au réfrigérateur.

Après ouverture : 2 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/470/001 ; CIP 3400938829570 (14 cp 50 mg).
EU /1/08/470/002 ; CIP 3400938829631 (56 cp 50 mg).
EU /1/08/470/020 ; CIP 3400922473314 (56 x 1 cp 50 mg).
EU /1/08/470/005 ; CIP 3400938829921 (56 cp 100 mg).
EU /1/08/470/021 ; CIP 3400922473482 (56 x 1 cp 100 mg).
EU /1/08/470/008 ; CIP 3400938830170 (56 cp 150 mg).
EU /1/08/470/022 ; CIP 3400922473543 (56 x 1 cp 150 mg).
EU /1/08/470/011 ; CIP 3400938830460 (56 cp 200 mg).
EU /1/08/470/023 ; CIP 3400922473604 (56 x 1 cp 200 mg).
EU /1/08/470/018 ; CIP 3400922198149 (sirop).

RCP révisés le 14.09.17.

Prix : 11,46 € (14 comprimés à 50 mg).
45,14 € (56 comprimés à 50 mg).
86,80 € (56 comprimés à 100 mg).
128,46 € (56 comprimés à 150 mg).
170,12 € (56 comprimés à 200 mg).
33,23 € (sirop, flacon de 200 ml).

Chez l'adulte et l'adolescent :

- *Dans l'indication en association :*
  Remb Séc soc à 65 %. Collect.
  Modèles hospitaliers : Collect.
- *Dans l'indication en monothérapie :*
  Non remboursable et non agréé Collect à la date du 12.10.2017 (demandes à l'étude).

Chez l'enfant à partir de 4 ans :

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 12.10.2017 (demandes à l'étude).

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

VIMPAT® solution pour perfusion
lacosamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion à 10 mg/ml (transparente, incolore) : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Lacosamide .... 200 mg

Excipients : eau pour préparations injectables, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Excipient à effet notoire : sodium (2,99 mg/ml).

DC INDICATIONS

Vimpat est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par lacosamide peut être initié soit par voie orale, soit par voie intraveineuse. La solution pour perfusion constitue une alternative chez les patients pour lesquels l'administration orale est temporairement impossible. La durée totale du traitement par lacosamide en intraveineuse dépend de l'appréciation du médecin traitant, l'expérience acquise durant les essais cliniques avec deux perfusions de lacosamide par jour va jusqu'à cinq jours. Il est possible de passer directement de la voie orale à la voie intraveineuse ou inversement, sans ajustement posologique. La dose quotidienne totale et l'administration deux fois par jour doivent être maintenues. Les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque, traités en association avec des médicaments allongeant l'espace PR, ou ayant une cardiopathie sévère (ex. : antécédents d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) doivent être suivis attentivement lorsque la dose de lacosamide est supérieure à 400 mg/jour. (Voir Méthode d'administration ci-dessous et Mises en garde/Précautions d'emploi.)

Le lacosamide doit être pris deux fois par jour (habituellement une fois le matin et une fois le soir).

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes :

Le tableau suivant résume la posologie recommandée pour les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et pour les adultes. Le tableau ci-dessous présente des informations supplémentaires.

	Monothérapie	Traitement en association
Dose initiale	100 mg/jour ou 200 mg/jour	100 mg/jour
Dose de charge unique (si applicable)	200 mg	200 mg
Titration (paliers progressifs)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine
Dose maximale recommandée	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 400 mg/jour

Monothérapie :

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

Le traitement peut également être initié à la dose de 100 mg de lacosamide deux fois par jour, en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de réduire le nombre de crises *versus* les effets indésirables potentiels.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour).

Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 400 mg/jour et ayant besoin d'un médicament antiépileptique supplémentaire, la posologie recommandée en association ci-dessous doit être suivie.

Traitement en association :

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Instauration du traitement par lacosamide par une dose de charge :

Le traitement peut aussi être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivie environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). Les ajustements de dose ultérieurs doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme indiqué ci-dessus. Une dose de charge peut être administrée lorsque le médecin souhaite obtenir rapidement, pour un patient, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible augmentation de l'incidence des effets indésirables affectant le système nerveux central (cf Effets indésirables). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée en situation aiguë comme l'état de mal épileptique.

Arrêt du traitement :

Conformément à la pratique clinique actuelle, si le lacosamide doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).

Populations particulières :

Sujet âgé (plus de 65 ans) :

Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Chez les sujets âgés, une diminution de la clairance rénale liée à l'âge associée à une augmentation des niveaux d'ASC doit être prise en compte (voir le paragraphe « Insuffisance rénale » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique). Les données cliniques chez le sujet âgé épileptique sont limitées, en particulier à des doses supérieures à 400 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCR] > 30 ml/min). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leqslant 30$ ml/min) ou présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution.

Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine. Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leqslant 30$ ml/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée. Chez tous les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité pharmacologique identifiée.

Insuffisance hépatique :

La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Chez les adolescents et adultes pesant 50 kg ou plus, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Compte tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Pharmacocinétique).

Le lacosamide ne devrait être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Population pédiatrique :

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus :

La posologie chez les adolescents et chez les enfants pesant 50 kg ou plus est identique à celle chez l'adulte (voir ci-dessus).

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg :

Monothérapie :

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 40 kg, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 à moins de 50 kg, une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en monothérapie pour les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 40 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ⩾ 40 kg et < 50 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour

Les tableaux ci-dessous présentent, par administration, des exemples de volumes de solution pour perfusion en fonction de la dose prescrite et de la masse corporelle. Le volume précis de solution pour perfusion doit être calculé en fonction du poids exact de l'enfant.

Doses en monothérapie **à administrer deux fois par jour** chez les enfants âgés de 4 ans et plus, **pesant moins de 40 kg**(1) :

Poids					
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée
10 kg					
1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg					
1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg					
2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg					
2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)

30 kg					
3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg					
3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

(1) Les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Doses en monothérapie **à administrer deux fois par jour** chez les enfants âgés de 4 ans et plus, **pesant de 40 kg à moins de 50 kg**(1)(2)

Poids				
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) dose maximale recommandée
40 kg				
4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg				
4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

(1) Les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

(2) La posologie chez les adolescents de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Traitement en association :

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 20 kg, compte tenu d'une clairance accrue comparée aux adultes, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 à moins de 30 kg une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée et chez les enfants pesant de 30 à moins de 50 kg une dose maximale de 8 mg/kg/jour est recommandée. Cependant, dans les études en ouvert (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique) une dose allant jusqu'à 12 mg/kg/jour a été utilisée chez un nombre restreint de ces enfants.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en traitement en association pour les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 20 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ⩾ 20 kg et < 30 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ⩾ 30 kg et < 50 kg	Jusqu'à 8 mg/kg/jour

Les tableaux ci-dessous présentent, par administration, des exemples de volumes de solution pour perfusion en fonction de la dose prescrite et de la masse corporelle. Le volume précis de solution pour perfusion doit être calculé en fonction du poids exact de l'enfant.

Doses de traitement en association **à administrer deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 20 kg**(1) :

Poids					
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée
10 kg					
1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg					
1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

(1) Les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Doses de traitement en association **à administrer deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 20 kg et 30 kg**(1) :

Poids				
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) dose maximale recommandée
20 kg				
2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg				
2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

(1) Les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Doses de traitement en association **à administrer deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 30 kg et 50 kg**(1) :

Poids			
0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) dose maximale recommandée
30 kg			
3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg			
3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg			
4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg			
4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

(1) Les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg devraient de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Dose de charge :

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Enfants de moins de 4 ans :

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies à ce jour. Il n'y a pas de donnée disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution pour perfusion doit être administrée sur une période de 15 à 60 minutes deux fois par jour. Une durée de perfusion d'au moins 30 minutes est recommandée pour l'administration d'une dose > 200 mg par perfusion (c'est-à-dire > 400 mg/jour).

Vimpat solution pour perfusion peut être administrée par voie intraveineuse sans dilution ou peut être diluée avec du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), solution pour préparations injectables, du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour préparations injectables, ou du lactate de Ringer, solution pour préparations injectables.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en Composition.
- Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du 2e ou du 3e degré.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Idées et comportements suicidaires :

Des cas d'idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés *versus* placebo, portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le lacosamide.

Par conséquent, les patients devront être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin si des signes d'idées ou comportements suicidaires apparaissent (cf Effets indésirables).

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques :

Des allongements de l'espace PR liés à la dose ont été observés au cours des études cliniques avec le lacosamide. Le lacosamide doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque, une cardiopathie sévère (ex. : antécédents d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque), chez les patients âgés, ou lorsque le lacosamide est utilisé en association avec des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR.

Chez ces patients, avant une augmentation de dose de lacosamide supérieure à 400 mg/jour et lorsque la titration de lacosamide a atteint l'état d'équilibre, un ECG devra être envisagé.

Des cas de blocs AV du second degré ou supérieur ont été rapportés depuis la commercialisation. Lors des études contrôlées *versus* placebo chez des patients présentant une épilepsie, aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés des symptômes de bloc AV du second degré ou supérieur (par ex. pouls lent ou irrégulier, sensation d'étourdissement et évanouissement) ainsi que des symptômes de fibrillation et de flutter auriculaires (par ex. palpitations, pouls rapide ou irrégulier, essoufflement). Il doit être recommandé aux patients de consulter un médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Sensations vertigineuses :

Le traitement par le lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui peuvent augmenter le risque de survenue de blessure accidentelle ou de chutes. Par conséquent, il faut demander aux patients d'être prudents tant qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets potentiels du médicament (cf Effets indésirables).

Sodium :

Ce médicament contient 2,6 mmol (soit 59,8 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Dégradation électro-clinique potentielle en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques :

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques présentant des syndromes épileptiques avec des crises partielles et généralisées coexistantes n'ont pas été déterminées.

DC INTERACTIONS

Le lacosamide doit être administré avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR (carbamazépine, lamotrigine, eslicarbazépine, prégabaline) et chez ceux traités par des antiarythmiques de classe I. Toutefois, les analyses de sous-groupes au cours des essais cliniques n'ont pas identifié d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'espace PR chez les patients en cas d'administration concomitante de carbamazépine ou de lamotrigine.

Données in vitro :

Les données suggèrent généralement que le lacosamide entraîne assez peu d'interactions médicamenteuses. Les études *in vitro* montrent que les enzymes CYP1A2, 2B6, et 2C9 ne sont pas induits et que CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 et 2E1 ne sont pas inhibés par le lacosamide aux concentrations plasmatiques observées dans les essais cliniques. Une étude *in vitro* montre que le lacosamide n'est pas transporté par la glycoprotéine P dans l'intestin. Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl.

Données in vivo :

Le lacosamide n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur des CYP2C19 et 3A4 cliniquement pertinent. Le lacosamide ne modifie pas l'ASC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4, lacosamide 200 mg 2 fois par jour) mais la C_{max} du midazolam a été légèrement augmentée (30 %). Le lacosamide ne modifie pas la pharmacocinétique de l'oméprazole (métabolisé par les CYP2C19 et 3A4, lacosamide 300 mg 2 fois par jour).

L'oméprazole (40 mg une fois par jour), inhibiteur du CYP2C19, n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au lacosamide. Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs modérés du CYP2C19 modifient de façon cliniquement pertinente l'exposition systémique au lacosamide.

La prudence est recommandée en cas de traitement concomitant avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (par ex. fluconazole) et du CYP3A4 (par ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine), qui peuvent provoquer une augmentation de l'exposition systémique au lacosamide. De telles interactions n'ont pas été établies *in vivo* mais sont possibles sur la base des données *in vitro*.

Des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire modérément l'exposition systémique du lacosamide. Par conséquent, la mise en œuvre ou l'interruption d'un traitement par ces inducteurs enzymatiques doit être effectuée avec précaution.

Médicaments antiépileptiques :

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différents groupes d'âge ont montré qu'un traitement concomitant avec d'autres médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 %.

Contraceptifs oraux :

Dans une étude d'interactions, il n'a été observé aucune interaction cliniquement significative entre le lacosamide et les contraceptifs oraux, éthinylœstradiol et lévonorgestrel. Les concentrations de progestérone n'ont pas été affectées lorsque les médicaments ont été co-administrés.

Autres :

Les études d'interactions médicamenteuses ont montré que le lacosamide n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre le lacosamide et la metformine.

La co-administration de warfarine avec le lacosamide n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine.

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique sur l'interaction entre le lacosamide et l'alcool ne soit disponible, un effet pharmacodynamique ne peut être exclu.

Le lacosamide montre une faible liaison aux protéines, inférieure à 15 %. Par conséquent, les interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments par compétition au niveau des sites de liaison aux protéines sont considérées comme peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été notée en cas de polythérapie, cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie. En outre, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, dans la mesure où l'aggravation de la maladie serait préjudiciable pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié au lacosamide :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte. Des études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu.

Le lacosamide ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité manifeste (c'est-à-dire lorsque le bénéfice pour la mère prévaut clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si une femme prévoit une grossesse, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée.

ALLAITEMENT :

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par lacosamide.

FERTILITÉ :

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles ou femelles aux doses produisant une exposition plasmatique (ASC) jusqu'à environ 2 fois celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le lacosamide a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses ou à une vision trouble. Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets du lacosamide sur la capacité à effectuer ce type d'activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

En se basant sur l'analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo, en association, ayant porté sur 1308 patients atteints d'épilepsie partielle, un total de 61,9 % des patients du groupe lacosamide et 35,2 % des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables le plus fréquemment notifiés (⩾ 10 %) pendant le traitement par le lacosamide ont été les suivants : sensations vertigineuses, céphalées, nausées et diplopie. Ils ont été généralement d'intensité légère à modérée. Certains d'entre eux ont été dépendants de la dose et ont pu être soulagés en réduisant la posologie. L'incidence et la sévérité des réactions indésirables affectant le système nerveux central (SNC) et le tractus gastro-intestinal ont généralement diminué avec le temps.

Dans toutes ces études contrôlées, le taux d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables a été de 12,2 % pour les patients du groupe lacosamide et de 1,6 % chez les patients du groupe placebo. L'effet indésirable ayant entraîné le plus fréquemment une interruption du traitement a été la survenue de sensations vertigineuses.

L'incidence des effets indésirables affectant le SNC, comme les sensations vertigineuses, pourrait être supérieure après administration d'une dose de charge.

Sur la base de l'analyse des données d'un essai clinique de non-infériorité en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine à libération prolongée (LP), les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (⩾ 10 %) avec le lacosamide ont été des céphalées et des sensations vertigineuses. Le taux d'arrêt de traite-

ment en raison d'effets indésirables a été de 10,6 % pour les patients traités par lacosamide et 15,6 % pour les patients traités par carbamazépine LP.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose[1]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse[1]
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[1][2]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, confusion, insomnie[1]
Peu fréquent	Agressivité, agitation[1], humeur euphorique[1], troubles psychotiques[1], tentative de suicide[1], idées suicidaires, hallucination[1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Fréquent	Troubles de l'équilibre, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles cognitifs, somnolence, tremblements, nystagmus, hypoesthésie, dysarthrie, troubles de l'attention, paresthésie
Peu fréquent	Syncope[2]
Fréquence indéterminée	Convulsions[3]
Affections oculaires	
Très fréquent	Diplopie
Fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auricu-loventriculaire[1][2], bradycardie[1][2], fibrillation auriculaire[1][2], flutter auriculaire[1][2]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, flatulences, dyspepsie, sécheresse buccale, diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique[2], augmentation des enzymes hépatiques (> 2 x LSN (Limite Supérieure de la Normale))[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, éruptions cutanées[1]
Peu fréquent	Angiœdème[1], urticaire[1]
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[1], nécrolyse épidermique toxique[1]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, asthénie, fatigue, irritabilité, sensation d'ébriété, douleur ou gêne au site d'injection[4], irritation[4]
Peu fréquent	Érythème[4]
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Chute, lacérations cutanées, contusion

(1) Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.
(2) Voir Description d'effets indésirables sélectionnés.
(3) Rapportées dans les études en ouvert.
(4) Effets indésirables locaux associés à l'administration intraveineuse.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

L'utilisation du lacosamide est associée à une augmentation dose-dépendante de l'intervalle PR. Des effets indésirables associés à un allongement de l'espace PR (bloc auriculo-ventriculaire, syncope, bradycardie) peuvent survenir.

Lors des études cliniques en association chez les patients épileptiques, le taux d'incidence des blocs AV du 1er degré rapportés est peu fréquent : respectivement 0,7 % ; 0 % ; 0,5 % et 0 % pour le lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg ou le placebo. Aucun bloc AV du deuxième degré ou plus élevé n'a été observé lors de ces études. Cependant, des cas de blocs AV du deuxième et du troisième degré associés au traitement par le lacosamide ont été rapportés depuis la commercialisation. Dans l'essai clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, l'amplitude de l'augmentation de l'intervalle PR a été comparable entre le lacosamide et la carbamazépine.

Le taux d'incidence des syncopes rapporté dans des essais cliniques poolés en association est peu fréquent et n'a montré aucune différence entre les patients épileptiques traités par le lacosamide (n = 944) (0,1 %) et les patients épileptiques recevant le placebo (n = 364) (0,3 %). Dans l'essai clinique en monothérapie comparant lacosamide à carbamazépine LP, des syncopes ont été rapportées chez 7/444 (1,6 %) patients traités par lacosamide et chez 1/442 (0,2 %) patients traités par carbamazépine LP.

Aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté lors des études cliniques à court terme ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation.

Anomalies biologiques :

Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été observées lors des études contrôlées avec le lacosamide chez les patients adultes présentant des crises partielles et qui prenaient 1 à 3 médicaments antiépileptiques associés. Une augmentation des ALAT ⩾ 3 x LSN est apparue chez 0,7 % (7/935) des patients traités par Vimpat et 0 % (0/356) des patients sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale :

Des réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale (connues également sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]) ont été rapportées chez des patients traités par certains médicaments antiépileptiques. Ces réactions sont d'expression variable mais avec un tableau typique associant fièvre et éruption cutanée, et peuvent impliquer différents organes. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale, le lacosamide doit être arrêté.

Population pédiatrique :

Le profil de tolérance du lacosamide dans les études en ouvert, en association, chez les enfants âgés de 4 à moins de 16 ans a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la population pédiatrique ont été vomissements (17,1 %), sensations vertigineuses (16,7 %), somnolence (12,1 %), céphalées (11,7 %) et convulsions (10,1 %). Des effets indésirables supplémentaires rapportés chez les enfants étaient perte d'appétit (6,6 %), léthargie (4,3 %) et comportement anormal (1,9 %).

Sujet âgé :

Dans l'étude en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, les types d'effets indésirables liés au lacosamide chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) semblent être similaires à ceux observés chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence plus élevée (différence ⩾ 5 %) de chute, diarrhée et tremblement a été rapportée chez les patients âgés par rapport aux patients adultes plus jeunes. L'effet indésirable cardiaque le plus fréquemment rapporté chez les personnes âgées par rapport à la population adulte plus jeune a été un bloc AV du premier degré. Cela a été rapporté avec le lacosamide chez 4,8 % (3/62) des patients âgés *versus* 1,6 % (6/382) des patients adultes plus jeunes. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables observés avec le lacosamide a été de 21,0 % (13/62) chez les patients âgés *versus* 9,2 % (35/382) chez les patients adultes plus jeunes. Ces différences entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes étaient similaires à celles observées dans le groupe du comparateur actif.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes observés après un surdosage accidentel ou intentionnel en lacosamide sont principalement associés au SNC et au système gastro-intestinal.

- La nature des effets indésirables observés chez les patients exposés à des doses supérieures à 400 mg et jusqu'à 800 mg n'est pas cliniquement différente de celle observée chez les patients recevant les doses recommandées de lacosamide.
- Les réactions rapportées après une prise de plus de 800 mg sont sensations vertigineuses, nausées, vomissements, convulsions (crises généralisées tonico-cloniques, état de mal épileptique). Des troubles de la conduction cardiaque, choc et coma ont également été observés. Des issues fatales ont été rapportées chez des patients ayant pris une dose unique de plusieurs grammes de lacosamide.

Traitement :

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par le lacosamide. Le traitement du surdosage par le lacosamide doit comprendre des mesures générales de soutien et, le cas échéant, une hémodialyse (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX18).

Mécanisme d'action :

La substance active, le lacosamide (R-2-acétamido-N-benzyl-3-méthoxypropionamide) est un acide aminé fonctionnalisé.

Le mécanisme d'action précis grâce auquel le lacosamide exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

Des études électrophysiologiques *in vitro* ont montré que le lacosamide favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Effets pharmacodynamiques :

Le lacosamide a induit dans une large variété de modèles animaux une protection contre les crises partielles et les crises généralisées primaires, et a retardé le développement d'une épilepsie par stimulation électrique (kindling).

Dans les essais non cliniques, le lacosamide associé au lévétiracétam, à la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine présente des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs.

Efficacité et sécurité cliniques :

Population adulte :

Monothérapie :

L'efficacité du lacosamide en monothérapie a été établie dans une étude comparative en double aveugle, groupe parallèle, de non-infériorité à la carbamazépine LP chez 886 patients âgés de 16 ans ou plus, présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient présenter des crises partielles non provoquées, avec ou sans généralisation secondaire. Les patients ont été randomisés dans le groupe carbamazépine LP ou lacosamide, sous forme comprimé, dans un rapport de 1:1. La dose, basée sur la dose-réponse, a varié de 400 à 1200 mg/jour pour la carbamazépine LP et de 200 à 600 mg/jour pour le lacosamide. La durée du traitement a été jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse.

Les taux estimés de patients libres de crises à 6 mois ont été de 89,8 % pour les patients traités par lacosamide et de 91,1 % pour les patients traités par carbamazépine LP en utilisant la méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier. La différence absolue ajustée entre les traitements était de – 1,3 % (IC 95 % : – 5,5, 2,8). Les estimations de Kaplan-Meier du taux de liberté de crises à 12 mois ont été de 77,8 % pour les patients traités par lacosamide et 82,7 % pour les patients traités par carbamazépine LP.

Les taux de patients libres de crises à 6 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus (62 patients sous lacosamide, 57 patients sous carbamazépine LP) ont été similaires entre les deux groupes de traitement. Les taux étaient également similaires à ceux observés dans la population générale. Dans la population âgée, la dose d'entretien de lacosamide a été de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %), 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %) et la dose avait été augmentée au-delà de 400 mg/jour chez 1 patient (1,6 %).

Conversion à la monothérapie :

L'efficacité et la tolérance du lacosamide ont été évaluées dans une étude de conversion à la monothérapie, multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée avec un groupe témoin historique. Dans cette étude, 425 patients âgés de 16 à 70 ans, présentant des crises partielles non contrôlées et traitées à doses stables par 1 ou 2 antiépileptiques commercialisés, ont été randomisés pour la conversion au lacosamide en monothérapie (soit 400 mg/jour ou 300 mg/jour dans un rapport de 3:1). Chez les patients traités qui ont terminé la période de titration et débuté la période de sevrage des autres antiépileptiques (284 et 99 respectivement), la monothérapie a été maintenue chez respectivement 71,5 % et 70,7 % des patients, durant 57-105 jours (médiane 71 jours), pour une période d'observation ciblée à 70 jours.

Traitement en association :

L'efficacité du lacosamide comme traitement en association aux doses recommandées (200 mg/jour, 400 mg/jour) a été établie au cours de trois études cliniques multicentriques, randomisées et contrôlées *versus* placebo sur une période d'entretien de 12 semaines.

Lors des essais contrôlés, il a été démontré que la dose de 600 mg/jour de lacosamide était également efficace ; bien que l'efficacité ait été similaire à celle de la dose de 400 mg/jour, les patients étaient moins susceptibles de la tolérer en raison d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et gastro-intestinaux. Par conséquent, la dose de 600 mg/jour n'est pas recommandée. La dose maximale recommandée est de 400 mg/jour.

Ces études, ayant porté sur 1308 patients présentant une épilepsie partielle d'une durée moyenne de 23 ans, ont été conçues pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide administré en association à 1-3 médicaments antiépileptiques chez des patients présentant des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, non contrôlées.

Dans l'ensemble, la proportion de sujets présentant une réduction de 50 % de la fréquence des crises était de 23 %, 34 % et 40 % pour le placebo et le lacosamide aux doses de 200 mg/jour et 400 mg/jour.

La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi d'une dose de charge unique de lacosamide en intraveineuse ont été déterminées au cours d'une étude multicentrique en ouvert, conçue pour évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance d'une instauration rapide du lacosamide en administrant par voie intraveineuse une dose de charge unique (notamment 200 mg) suivie d'une administration orale biquotidienne (équivalent à la dose en intraveineuse), dans le traitement, en association, des crises partielles chez l'adulte de 16 à 60 ans.

Population pédiatrique :

Les crises partielles présentent une expression clinique similaire chez les enfants à partir de 4 ans et chez les adultes. L'efficacité du lacosamide chez les enfants âgés de 4 ans et plus a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue à condition que les adaptations de dose à la population pédiatrique soient établies (cf Posologie/Mode d'administration) et que la tolérance ait été démontrée (cf Effets indésirables).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration intraveineuse, la C_{max} est atteinte à la fin de la perfusion. La concentration plasmatique augmente de façon proportionnelle à la dose après administration orale (100-800 mg) et intraveineuse (50-300 mg).

Distribution :

Le volume de distribution est approximativement égal à 0,6 l/kg. Le lacosamide montre une liaison aux protéines plasmatiques inférieure à 15 %.

Biotransformation :

95 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de lacosamide et sous forme de métabolites. Le métabolisme du lacosamide n'a pas été complètement identifié.

Les principaux composés excrétés dans l'urine sont le lacosamide sous forme inchangée (approximativement 40 % de la dose) et son métabolite O-desméthyl (moins de 30 %).

Une fraction polaire considérée comme étant des dérivés de la sérine représente approximativement 20 % dans l'urine, mais a été détectée seulement en faible quantité (entre 0 et 2 %) dans le plasma de quelques sujets. De faibles quantités (0,5 à 2 %) de métabolites additionnels sont retrouvées dans l'urine.

Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl-lacosamide mais le principal isoenzyme y contribuant n'a pas été confirmé *in vivo*. Aucune différence cliniquement significative de l'exposition au lacosamide n'a été observée en comparant sa pharmacocinétique chez les métaboliseurs importants (MIs ou métaboliseurs rapides ayant un CYP2C19 fonctionnel) et les métaboliseurs faibles (MFs ou métaboliseurs lents manquant de CYP2C19 fonctionnel).

De plus, un essai d'interactions avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) n'a pas montré de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de lacosamide indiquant que l'importance de cette voie est mineure. La concentration plasmatique en O-desméthyl-lacosamide est approximativement de 15 % de la concentration plasmatique de lacosamide. Ce métabolite principal n'a pas d'activité pharmacologique connue.

Élimination :

Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation par excrétion rénale et biotransformation.

Après administration orale et intraveineuse de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la radioactivité administrée est retrouvée dans l'urine, et moins de 0,5 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination du médicament sous forme de lacosamide est approximativement de 13 heures. La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose et constante dans le temps, avec de faibles variations intra et interindividuelles. Après une administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenues au bout de 3 jours. La concentration plasmatique augmente avec un facteur d'accumulation approximativement de 2.

Les concentrations à l'état d'équilibre après une dose de charge unique de 200 mg sont comparables aux concentrations obtenues après administration orale de 100 mg deux fois par jour.

Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients :

Sexe :

Les études cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques du lacosamide.

Insuffisance rénale :

L'aire sous la courbe (ASC) du lacosamide est augmentée d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et de 60 % chez les insuffisants rénaux sévères et les patients ayant une affection rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse par rapport à des sujets sains, tandis que la C_{max} n'est pas modifiée.

Le lacosamide est efficacement éliminé du plasma par hémodialyse. Après une hémodialyse de quatre heures, l'ASC du lacosamide est réduite d'approximativement 50 %. Par conséquent, une dose supplémentaire est recommandée après une hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration). L'exposition au métabolite O-desméthyl est augmentée de plusieurs fois chez les patients insuffisants rénaux modérés et

sévères. En l'absence d'hémodialyse chez les patients ayant une affection rénale au stade terminal, les taux sont augmentés et continuent à augmenter pendant l'échantillonnage de 24 heures. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite chez les sujets au stade terminal pourrait augmenter les effets indésirables, mais aucune activité pharmacologique de ce métabolite n'a été identifiée.

Insuffisance hépatique :

Les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) ont montré des concentrations plasmatiques de lacosamide supérieures (environ 50 % plus élevées que l'aire sous la courbe normale). Cette exposition plus importante était en partie due à une fonction rénale réduite chez les sujets étudiés. La diminution de la clairance non rénale chez les patients de l'essai était responsable de l'augmentation de 20 % de l'ASC du lacosamide. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé (plus de 65 ans) :

Dans une étude chez des hommes et des femmes âgés, incluant 4 patients de plus 75 ans, l'ASC était augmentée d'environ 30 et 50 % respectivement, comparativement aux hommes jeunes. Ceci est en partie lié à un poids corporel plus faible. La différence normalisée de poids corporel est de 26 et 23 % respectivement. Une augmentation de la variabilité en termes d'exposition a également été observée. La clairance rénale du lacosamide n'était que légèrement diminuée chez le sujet âgé dans cette étude.

Une réduction systématique de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans deux études en ouvert réalisées chez 79 enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 12 mg/kg/jour (indépendamment de la catégorie du poids de l'enfant) en deux prises par jour, avec un maximum de 400 mg/jour chez les enfants pesant 50 kg ou plus.

La clairance plasmatique habituelle a été de 1,08 L/h, 1,40 L/h et 1,92 L/h chez les enfants pesant respectivement 20 kg, 30 kg et 50 kg. A titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,92 L/h chez les patients adultes (70 kg de masse corporelle).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors des études de toxicité, les concentrations plasmatiques en lacosamide obtenues étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez les patients, ce qui laisse de faibles marges ou pas de marge pour une exposition chez l'homme.

Une étude de tolérance pharmacologique avec administration intraveineuse de lacosamide chez des chiens anesthésiés a montré des augmentations transitoires de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS et des diminutions de la pression sanguine plus probablement dues à une action cardiodépressive. Ces modifications transitoires commençaient dans le même intervalle de concentration que celui des posologies maximales recommandées. Un ralentissement de la conductivité atriale et ventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire et une dissociation auriculo-ventriculaire ont été observés à des doses intraveineuses de 15 mg/kg à 60 mg/kg chez des chiens anesthésiés et des singes Cynomolgus.

Dans les études de toxicité à doses répétées, de légers changements hépatiques réversibles ont été observés chez le rat démarrant à environ 3 fois l'exposition clinique. Ces changements ont inclus une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie des hépatocytes, des augmentations des concentrations sériques en enzymes hépatiques et des augmentations du cholestérol total et des triglycérides. Mis à part l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre modification histopathologique n'a été observée.

Les études de toxicité de la reproduction et du développement chez les rongeurs et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène mais une augmentation du nombre de mort-nés et de décès dans la période du péripartum, une diminution légère des tailles de portée vivante et du poids des petits, à des doses maternelles toxiques chez le rat correspondant à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Étant donné que des niveaux d'exposition plus élevés n'ont pas pu être étudiés chez l'animal en raison d'une toxicité maternelle, il n'y a pas de données suffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryofœtotoxique et tératogène du lacosamide.

Les études chez le rat ont révélé que le lacosamide et/ou ses métabolites franchissaient facilement la barrière placentaire.

Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne sont pas différents qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une diminution de la masse corporelle a été observée à des taux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques transitoires et proportionnels à la dose, touchant le SNC, ont été observés à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique attendue.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés à la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

La stabilité chimique et physique au cours de l'utilisation a été démontrée pour une durée de 24 heures à une température maximale de 25 °C pour le produit mélangé avec les diluants mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination et conservés dans du verre ou des poches en plastique.

Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation pendant l'utilisation et les conditions précédant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Un produit présentant des particules ou une décoloration ne doit pas être utilisé.

Ce médicament est à usage unique, toute solution non utilisée doit être éliminée.

Vimpat solution pour perfusion est physiquement compatible et chimiquement stable pendant au moins 24 heures lorsqu'il est mélangé avec les diluants suivants, et conservé dans du verre ou des poches en PVC à des températures maximales de 25 °C.

Diluants :

- chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), solution pour préparations injectables ;
- glucose 50 mg/ml (5 %) solution pour préparations injectables ;
- lactate de Ringer, solution pour préparations injectables.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/08/470/016 ; CIP 3400938830989 (RCP rév 14.09.17).

Collect dans l'indication en association, uniquement chez les adultes et les adolescents (16-18 ans).

Non agréé Collect :

- en monothérapie chez les adultes et les adolescents à la date du 12.10.2017 (demande à l'étude),
- en monothérapie et en association chez les enfants à partir de 4 ans à la date du 12.10.2017 (demande à l'étude).

UCB Pharma SA

420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes

Tél : 01 47 29 44 35

UCBCares® (Pharmacovigilance/Information médicale) :

Tél : 01 47 29 45 55

Site web : www.ucb-france.fr

VINCARUTINE voie orale

rutoside, vincamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Neurologie / Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

VIRACEPT voie orale

nelfinavir

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Infectiologie, Parasitologie / Antiviraux (VIH)

VIRAFERONPEG voie parentérale

peginterféron alfa-2b

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Gastro-Entéro-Hépatologie / Hépatites virales chroniques
- Infectiologie, Parasitologie / Antiviraux (sauf VIH)

VIRAMUNE®
comprimé et suspension buvable

névirapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 200 mg (ovale, biconvexe, gravé du code « 54 193 » d'un côté avec une ligne séparatrice* entre « 54 » et « 193 », et du symbole du laboratoire de l'autre ; blanc) : Boîtes de 14 (sous plaquettes thermoformées de 7) et de 60 (sous plaquettes thermoformées de 10).

* La barre de cassure n'est pas destinée à fractionner le comprimé.

Suspension buvable à 50 mg/5 ml (homogène, blanche à blanchâtre) *:* Flacon de 240 ml, avec seringue pour administration orale de 5 ml + adaptateur.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Névirapine (DCI) anhydre	200 mg

Excipients : cellulose microcristalline, lactose (sous forme monohydratée), povidone K 25, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

Excipient à effet notoire : lactose, sous forme monohydratée (318 mg/cp).

Suspension buvable :	*p ml*
Névirapine (DCI) semi-hydratée exprimée en névirapine	10 mg

Excipients : carbomer, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), sorbitol, saccharose, polysorbate 80, hydroxyde de sodium (pour ajustement pH), eau purifiée.

Chaque flacon contient 2,4 g de névirapine (sous forme semi-hydratée) dans 240 ml de suspension buvable Viramune.

Excipients à effet notoire : saccharose (150 mg/ml), sorbitol (162 mg/ml), parahydroxybenzoate de méthyle (1,8 mg/ml) et de propyle (0,24 mg/ml).

DC INDICATIONS

Viramune est indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration).

L'expérience acquise avec Viramune concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le choix d'un traitement à la suite d'un traitement par Viramune doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Viramune doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE :

Comprimé :

Patients âgés de 16 ans et plus :

La posologie recommandée de Viramune est de 1 comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées), puis de 1 comprimé à 200 mg deux fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Population pédiatrique :

Les comprimés de Viramune dosés à 200 mg, selon la posologie décrite ci-dessus, conviennent aux enfants les plus grands, notamment les adolescents, de moins de 16 ans et pesant plus de 50 kg ou dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 m^2 selon la formule de Mosteller. Pour les enfants de ce groupe d'âge pesant moins de 50 kg ou dont la surface corporelle est inférieure à 1,25 m^2, utiliser la suspension buvable dont la posologie peut être ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle.

Enfants âgés de moins de trois ans : Une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour les patients âgés de moins de 3 ans et pour toutes les autres tranches d'âge.

Suspension buvable :

Patient âgé de 16 ans et plus :

La posologie recommandée pour Viramune est de 20 ml (200 mg) de suspension buvable par jour, pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées), puis de 20 ml (200 mg) de suspension buvable deux fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Viramune est également disponible sous forme de comprimés dosés à 200 mg pour les patients âgés de 16 ans et plus, ou pour les enfants les plus âgés, notamment les adolescents, pesant 50 kg ou plus ou dont la SC est supérieure à 1,25 m^2.

Population pédiatrique :

La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 400 mg, quel que soit l'âge du patient. Viramune peut être administré chez les enfants sur la base de la surface corporelle (SC) ou du poids, comme suit :

En fonction de la surface corporelle, selon la formule de Mosteller, la dose recommandée pour les patients pédiatriques de tous âges est de 150 mg/m^2 une fois par jour pendant deux semaines, puis de 150 mg/m^2 deux fois par jour par la suite.

Calcul du volume de Viramune 50 mg/5 ml suspension buvable nécessaire chez l'enfant pour une dose de 150 mg/m^2, en fonction de la surface corporelle :

Intervalle de SC (m^2)	Volume (ml)
0,08-0,25	2,5
0,25-0,42	5
0,42-0,58	7,5
0,58-0,75	10
0,75-0,92	12,5
0,92-1,08	15
1,08-1,25	17,5
1,25+	20

Formule de Mosteller :

SC (m^2) = $\sqrt{\ }$ [taille (cm) x poids (kg)/3600].

En fonction du poids, la dose recommandée pour les patients pédiatriques jusqu'à 8 ans est de 4 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines, puis de 7 mg/kg deux fois par jour par la suite. Pour les patients de 8 ans et plus, la dose recommandée est de 4 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines, puis de 4 mg/kg deux fois par jour par la suite.

Calcul du volume de Viramune 50 mg/5 ml suspension buvable nécessaire chez l'enfant après la période d'initiation de deux semaines :

Intervalle de poids (kg) pour les patients < 8 ans pour une dose de 7 mg/kg	Intervalle de poids (kg) pour les patients $\geqslant$ 8 ans pour une dose de 4 mg/kg	Volume (ml)
1,79-5,36	3,13-9,38	2,5
5,36-8,93	9,38-15,63	5
8,93-12,50	15,63-21,88	7,5
12,50-16,07	21,88-28,12	10
16,07-19,64	28,12-34,37	12,5
19,64-23,21	34,37-40,62	15
23,21-26,79	40,62-46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Au cours du traitement par Viramune suspension buvable, le poids ou la SC des patients âgés de moins de 16 ans doit être contrôlé régulièrement afin de vérifier si une adaptation posologique est nécessaire.

Comprimé et suspension buvable :

Populations particulières :

- Personnes âgées :
  La névirapine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients de plus de 65 ans.
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients insuffisants rénaux, sous dialyse, une dose additionnelle de 200 mg de névirapine après chaque dialyse est recommandée. Les patients avec une Clcr $\geqslant$ 20 ml/min ne nécessitent pas d'adaptation de dose (cf Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique :
  La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, cf Contre-indications). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ne nécessitent pas d'adaptation de dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Recommandations pour la prise en charge thérapeutique :

En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour (ou à la dose de 4 mg/kg une fois par jour, ou 150 mg/m^2/jour chez les patients de moins de 16 ans pour la suspension buvable), la posologie de Viramune ne doit pas être augmentée tant que les troubles cutanés persistent. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie de 200 mg une fois par jour de Viramune ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période, un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

Tout traitement par la névirapine interrompu pendant plus de 7 jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines.

Il existe des manifestations de toxicité du produit nécessitant l'interruption du traitement par Viramune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Viramune peut être pris avec ou sans nourriture.

Si l'oubli d'une dose est constaté dans les 8 heures suivant l'heure de prise qui était prévue, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. Si cet oubli a été constaté plus de 8 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

Comprimé :

Les comprimés doivent être pris avec une boisson et ils ne doivent être ni écrasés ni mâchés.

Suspension buvable :

Il est important de prendre exactement la dose requise de Viramune suspension buvable. L'utilisation de la seringue graduée fournie avec le médicament permet d'administrer correctement la dose recommandée. En cas d'utilisation d'un autre dispositif d'administration (par exemple un verre gradué ou une cuillère), il est important de rincer le verre ou la cuillère afin d'éviter que des résidus de suspension buvable ne restent sur les parois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réadministration aux patients chez qui le traitement a été interrompu définitivement à la suite d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) ou en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale.
- Réadministration à des patients ayant présenté, lors d'un précédent traitement par la névirapine, des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 5 fois la valeur normale, et chez lesquels des anomalies fonction-

nelles hépatiques sont réapparues lors de la réadministration de la névirapine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Coadministration avec les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum), du fait du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction des effets cliniques de la névirapine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Viramune doit être administré en association à au moins deux autres agents antirétroviraux (cf Pharmacodynamie).
Viramune ne doit pas être utilisé comme seul traitement antirétroviral, étant donné qu'un antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale.

Les 18 premières semaines du traitement par la névirapine constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell), et d'hépatite/insuffisance hépatique graves. Le risque de réactions hépatiques ou cutanées est plus grand au cours des 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque de développer une réaction hépatique demeure au-delà de cette période, et la surveillance doit être poursuivie à intervalle régulier. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé (> 250/mm^3 chez les femmes adultes et > 400/mm^3 chez les hommes adultes) lors de l'initiation du traitement par la névirapine sont associés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques si le patient a une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable – c'est-à-dire une concentration ⩾ 50 copies/ml – à l'instauration du traitement par la névirapine. Étant donné que des cas d'hépatotoxicité graves et menaçant le pronostic vital ont été observés lors des essais contrôlés et non contrôlés conduits principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ml, le traitement par la névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes adultes avec un taux de CD4 > 250 cellules/mm^3 ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 > 400 cellules/mm^3 dont la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 est détectable, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.
Dans certains cas, l'atteinte hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement par la névirapine ne doit pas être réintroduit à la suite de réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (cf Contre-indications).
La dose recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période initiale de 14 jours (cf Posologie/Mode d'administration).

Atteintes cutanées :
Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, y compris des cas fatals, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, principalement au cours des 6 premières semaines de traitement. Il s'agit de cas de syndrome de Stevens-Johnson, de cas de syndrome de Lyell et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et des atteintes viscérales. Les patients doivent être étroitement surveillés au cours des 18 premières semaines de traitement. En cas de survenue d'une éruption isolée, son évolution doit être étroitement surveillée. L'administration de la névirapine doit être définitivement interrompue dans tous les cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou d'une éruption accompagnée de symptômes généraux (tels que fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleur musculaire ou articulaire, ou malaise général), y compris en cas de syndrome de Stevens-Johnson, ou de syndrome de Lyell. La névirapine doit être interrompue définitivement chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux et d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
L'administration de Viramune à une dose supérieure à la posologie recommandée est susceptible d'accroître la fréquence et la gravité des effets indésirables cutanés comme les syndromes de Stevens-Johnson et les syndromes de Lyell.
Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de Viramune.
L'administration concomitante de prednisone (40 mg par jour pendant les 14 premiers jours de traitement par Viramune) ne semble pas réduire l'incidence des éruptions cutanées liées au traitement par la névirapine, et pourrait être associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des éruptions cutanées au cours des 6 premières semaines de traitement par la névirapine.
Certains facteurs de risque favorisant la survenue d'atteintes cutanées graves ont été identifiés : non-respect de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg par jour (ou 4 mg/kg/jour pour les patients âgés de moins de 16 ans), et délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation médicale.
Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée que les hommes, qu'elles reçoivent ou non un traitement comprenant la névirapine.
Il est recommandé d'expliquer aux patients qu'une des principales manifestations de toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée et d'éviter tout retard entre les premiers symptômes et la consultation médicale. La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Leur apparition doit donc être étroitement surveillée chez les patients traités au cours de cette période. Les patients doivent également être informés qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée au cours des deux premières semaines de traitement, la posologie de Viramune ne doit pas être augmentée tant que persiste l'éruption cutanée. La posologie de 200 mg une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période, un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.
Les enfants doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier au cours des 18 premières semaines de traitement. Des réactions cutanées survenant chez de jeunes patients pourraient passer inaperçues (suspension buvable).

En cas de survenue d'une éruption cutanée, sévère ou s'accompagnant de signes généraux (par exemple fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleurs musculaires ou articulaires, malaise général), le patient doit interrompre le traitement et consulter immédiatement un médecin. La névirapine ne doit pas être réadministrée dans ce cas.
En cas de survenue d'un rash possiblement associé à la prise de la névirapine, les tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère des taux d'ASAT ou ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale doivent arrêter définitivement le traitement par la névirapine.
En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale), le traitement par la névirapine doit être immédiatement interrompu et ne doit pas être réintroduit (cf Contre-indications).

Atteintes hépatiques :
Des manifestations d'hépatotoxicité sévères, menaçant le pronostic vital, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante. Les 18 premières semaines de traitement sont une période critique qui nécessite une surveillance étroite. Le risque de réaction hépatique est plus important pendant les 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque est toujours présent après cette période et une surveillance doit être maintenue à intervalles réguliers pendant tout le traitement.
Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de névirapine.
Des taux d'ALAT ou d'ASAT élevés supérieurs à 2,5 fois la valeur normale et/ou une co-infection avec les virus de l'hépatite chronique virale B et/ou C au début du traitement antirétroviral sont associés à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques au cours du traitement antirétroviral en général, y compris avec la névirapine.
Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé à l'instauration du traitement par la névirapine chez les patients naïfs sont associés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables hépatiques. Les femmes ont 3 fois plus de risque que les hommes de présenter des réactions hépatiques symptomatiques, souvent associées à un rash (5,8 % vs 2,2 %), et les patients naïfs, de sexe féminin ou masculin, avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et présentant des taux élevés de CD4 lors de l'initiation du traitement par la névirapine, ont également un risque plus élevé de réactions hépatiques symptomatiques avec la névirapine. Au cours d'une étude rétrospective, conduite principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 ⩾ 50 copies/ml, les femmes ayant des taux de CD4 > 250 cellules/mm^3 avaient un risque 12 fois plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques symptomatiques en comparaison aux femmes ayant des taux de CD4 < 250 cellules/mm^3 (11 % vs 0,9 %). Une augmentation du risque était observée chez les hommes avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et des taux de CD4 > 400 cellules/mm^3 par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm^3 (6,3 % vs 1,2 %). Ce risque accru de toxicité basé sur des valeurs seuils du taux de CD4 n'a pas été observé chez les patients avec une charge virale du VIH-1 indétectable (c'est-à-dire une concentration < 50 copies/ml).
Les patients doivent être informés que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations majeures de la toxicité de la névirapine, et qu'elles exigent une surveillance étroite au cours des 18 premières semaines de traitement. Ils doivent être informés de la nécessité d'arrêter la névirapine en cas de survenue de symptômes évocateurs d'une hépatite et de consulter immédiatement un médecin, qui effectuera des tests de la fonction hépatique.

Surveillance hépatique :
Un bilan biochimique incluant les paramètres fonctionnels hépatiques doit être effectué avant le début du traitement par la névirapine et à intervalles réguliers au cours du traitement.
Des anomalies fonctionnelles hépatiques ont été constatées chez des patients traités par la névirapine, dans certains cas, au cours des premières semaines de traitement.
Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques ont été fréquemment décrites, elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine. Une élévation asymptomatique des gamma-GT ne nécessite pas l'arrêt du traitement par la névirapine.
Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, lors du 3^e mois, puis régulièrement. La fonction hépatique doit être contrôlée en cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d'une hépatite et/ou d'une réaction d'hypersensibilité.
En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT à des valeurs supérieures ou égales à 2,5 fois la valeur normale avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être contrôlée plus fréquemment lors de visites de suivi régulières. La névirapine ne doit pas être administrée en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale (cf Contre-indications).

Les médecins et les patients doivent être vigilants en ce qui concerne les signes précoces ou les symptômes d'hépatite (anorexie, nausées, ictère, bilirubinurie, selles décolorées, hépatomégalie ou douleur hépatique à la palpation). Les patients doivent être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide en cas de survenue de ces symptômes.
En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 5 fois la normale pendant le traitement, la névirapine doit être immédiatement arrêtée. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, de rash, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une réadministration de la névirapine peut être envisagée, au cas par cas, à la dose initiale de 200 mg par jour pendant 14 jours, puis en augmentant cette dose à 400 mg par jour. Dans ce cas, une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, le traitement par la névirapine doit être définitivement arrêté.
En cas de survenue de manifestations cliniques d'hépatite, caractérisées par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère et des anomalies biologiques (anomalie modérée à sévère des paramètres biologiques hépatiques à l'exception des gamma-GT), la névirapine doit être définitivement arrêtée. Viramune ne doit pas être réadministré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

Maladie hépatique :
La tolérance et l'efficacité de Viramune n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Viramune est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, cf Contre-indications). Les résultats pharmacocinétiques suggèrent la prudence lors de l'administration de la névirapine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (Child-Pugh classe B). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Autres mises en garde :
Prophylaxie postexposition : des cas d'hépatotoxicité grave, y compris une insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation, ont été rapportés chez des individus non infectés par le VIH ayant reçu des doses répétées de Viramune à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation de Viramune à titre de prophylaxie post-exposition et particulièrement en termes de durée de traitement n'a été réalisée ; en conséquence, cette utilisation est fortement déconseillée.
La névirapine associée à d'autres traitements antirétroviraux n'étant pas un traitement curatif des patients infectés par le VIH-1, des pathologies dues à la progression de l'infection ne sont pas exclues sous traitement, y compris des infections opportunistes.
Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Il faut déconseiller aux patientes traitées par Viramune la prise de toute méthode hormonale autre que l'acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. L'association à une méthode de contraception mécanique est donc recommandée (par exemple préservatif masculin). Cette méthode de contraception permet de plus de réduire le risque de transmission du VIH. Si un traitement postménopausique à base d'hormones est utilisé, son efficacité thérapeutique doit être surveillée en cas de traitement concomitant par névirapine.
Poids corporel et paramètres métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.
Au cours d'études cliniques, Viramune a été associé à une augmentation du HDL-cholestérol et à une amélioration globale du rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol. Cependant, en l'absence d'études spécifiques, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. De plus, il n'a pas été démontré que Viramune entraîne des troubles de la glycémie.
Ostéonécrose : l'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.
Syndrome de restauration immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à Pneumocystis jirovecii. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.
Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée. Par ailleurs, l'association de Viramune avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : efavirenz, kétoconazole, délavirdine, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), bocéprévir, fosamprénavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) : cf Interactions.
Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine, ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque augmenté de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.

Comprimé :
Lactose : Viramune comprimé contient 636 mg de lactose par dose journalière maximale recommandée. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, comme la galactosémie, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Suspension buvable :
Hypersensibilité :
Saccharose : Viramune suspension buvable contient 150 mg de saccharose par ml. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.
Sorbitol : Viramune suspension buvable contient 162 mg

de sorbitol par ml. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.
Parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle : Viramune suspension buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle (cf Composition) qui peuvent causer des réactions allergiques (parfois retardées).

DC INTERACTIONS

La névirapine est un inducteur des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6.
Le phénomène d'induction métabolique est maximal deux à quatre semaines après l'initiation du traitement. En cas de coadministration, la névirapine peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments substrats des systèmes enzymatiques CYP3A et CYP2B6. Il est recommandé de contrôler l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450, associés à la névirapine.
L'absorption de la névirapine n'est pas modifiée par la prise de nourriture, les traitements antiacides, ou les médicaments contenant un tampon alcalin.
Les données d'interaction présentées correspondent aux valeurs des moyennes géométriques avec un intervalle de confiance de 90 % (90 % IC) quand ces données sont disponibles.
ND = non déterminé ; ↑ = augmenté, ↓ = diminué ; ↔ = pas d'effet.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction
ANTI-INFECTIEUX	
Antirétroviraux	
INTIs	
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine Cmin ND Didanosine Cmax ↔ 0,98 (0,79-1,21)
Recommandations concernant la coadministration : la didanosine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Emtricitabine	L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes humaines du cytochrome P450.
Recommandations concernant la coadministration : Viramune et l'emtricitabine peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Abacavir	Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450.
Recommandations concernant la coadministration : Viramune et l'abacavir peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Lamivudine 150 mg deux fois par jour	La clairance apparente et le volume de distribution de la lamivudine n'ont pas été modifiés suggérant que la névirapine n'a aucun effet inducteur sur la clairance de la lamivudine.
Recommandations concernant la coadministration : la lamivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Stavudine 30/40 mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine Cmin ND Stavudine Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03) Névirapine : les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.
Recommandations concernant la coadministration : la stavudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Ténofovir 300 mg une fois par jour	Les concentrations plasmatiques de ténofovir ne sont pas modifiées lors de coadministration avec de la névirapine. Les concentrations plasmatiques de névirapine n'ont pas été modifiées par la coadministration de ténofovir.
Recommandations concernant la coadministration : le ténofovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Zidovudine 100-200 mg trois fois par jour	Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine Cmin ND Zidovudine Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04) Névirapine : ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la zidovudine.
Recommandations concernant la coadministration : la zidovudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine et particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine, ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque augmenté de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.	
INNTIs	
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Efavirenz ASC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz Cmin ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz Cmax ↓ 0,88 (0,77-1,01)
Recommandations concernant la coadministration : l'association efavirenz et Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) à cause d'une toxicité accrue et de l'absence de bénéfice en termes d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul (pour les résultats de l'étude 2NN, cf Pharmacodynamie).	
Delavirdine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Étravirine	L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une perte de l'efficacité thérapeutique de l'étravirine.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Rilpivirine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
IPs	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	Atazanavir/r 300/100 mg : Atazanavir/r ASC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r Cmax ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanavir/r 400/100 mg : Atazanavir/r ASC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r Cmax ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparé à 300/100 mg sans névirapine) Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Névirapine Cmin ↑ 1,32 (1,22-1,43) Névirapine Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)
Recommandations concernant la coadministration : l'association atazanavir/ritonavir et Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Darunavir ASC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)
Recommandations concernant la coadministration : le darunavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Fosamprénavir 1400 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprénavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de fosamprénavir et de Viramune n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Fosamprénavir/ ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprénavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprénavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Névirapine Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Névirapine Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)
Recommandations concernant la coadministration : le fosamprénavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	Chez des patients adultes : Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)
Recommandations concernant la coadministration : une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg (4 capsules molles) ou 500/125 mg (5 comprimés à 100/25 mg chacun) deux fois par jour, au cours d'un repas, est recommandée en cas d'association à Viramune. Aucun ajustement posologique de Viramune n'est nécessaire lors d'une coadministration avec du lopinavir.	
Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m² deux fois par jour	Chez l'enfant : Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)
Recommandations concernant la coadministration : chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m² deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est coadministré avec Viramune, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.	
Ritonavir 600 mg deux fois par jour	Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07) Névirapine : la coadministration de ritonavir ne produit pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : le ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles avec le saquinavir capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : le saquinavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Aucune étude spécifique d'interaction n'a été conduite. Les données limitées issues d'une étude de phase IIa chez des patients infectés par le VIH ont montré une diminution de 20 % de la Cmin de tipranavir non cliniquement significative.
Recommandations concernant la coadministration : le tipranavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Inhibiteurs d'entrée	
Enfuvirtide	En raison du métabolisme de l'enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et la névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : l'enfuvirtide et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) (comparé à des valeurs historiques) Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées ; aucun effet n'est attendu
Recommandations concernant la coadministration : le maraviroc et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Inhibiteurs d'intégrase	
Elvitégravir/ cobicistat	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les autres voies métaboliques. Par conséquent, leur coadministration entraînerait probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de Viramune.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec l'elvitégravir en association au cobicistat n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. Aucune interaction n'est attendue entre le raltégravir et la névirapine, en raison du métabolisme du raltégravir.
Recommandations concernant la coadministration : le raltégravir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Antibiotiques	
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Métabolite 14-OH clarithromycine : ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Névirapine ASC ↑ 1,26 Névirapine Cmin ↑ 1,28 Névirapine Cmax ↑ 1,24 (comparé à des valeurs historiques)
Recommandations concernant la coadministration : l'exposition à la clarithromycine a été diminuée de façon significative, l'exposition au métabolite 14-OH a été augmentée. Le métabolite actif ayant une activité réduite contre le complexe Mycobacterium avium intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.	
Rifabutine 150 ou 300 mg une fois par jour	Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine : ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9 %) par rapport à des données de référence, sans signification clinique, a été rapportée.
Recommandations concernant la coadministration : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de Viramune n'a été observé. La rifabutine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interpatient, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine, et peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine. Par conséquent, une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante.	
Rifampicine 600 mg une fois par jour	Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine Cmin ND Rifampicine Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22) Névirapine ASC ↓ 0,42 Névirapine Cmin ↓ 0,32 Névirapine Cmax ↓ 0,50 (comparé à des valeurs historiques)
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de rifampicine et de Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients co-infectés par la tuberculose et sous traitement par Viramune.	
Antifongiques	
Fluconazole 200 mg une fois par jour	Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Névirapine : ↑ 100 % par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.
Recommandations concernant la coadministration : la prescription concomitante de ces deux médicaments doit s'accompagner de la plus grande prudence et les patients doivent être surveillés étroitement du fait du risque d'augmentation de l'exposition à Viramune.	
Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole Cmin ↓ 0,13 Itraconazole Cmax ↓ 0,62 Névirapine : il n'y a pas eu de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante.	
Kétoconazole 400 mg une fois par jour	Kétoconazole ASC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Kétoconazole Cmin ND Kétoconazole Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Névirapine : concentrations plasmatiques ↑ 1,15-1,28 % (comparé à des valeurs historiques)
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de kétoconazole et de Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
ANTIVIRAUX UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES HÉPATITES B ET C CHRONIQUES	
Adéfovir	Les résultats des études in vitro ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (cf Pharmacodynamie). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. L'adéfovir n'a pas d'influence sur les isoformes communs du cytochrome P450 connus pour être impliqués dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et est excrété par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : l'adéfovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Bocéprévir	Le bocéprévir est en partie métabolisé par les systèmes enzymatiques CYP3A4/5. La coadministration du bocéprévir avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des systèmes enzymatiques CYP3A4/5 peut en augmenter ou en diminuer l'exposition. Les concentrations plasmatiques résiduelles du bocéprévir ont été diminuées lors de l'administration concomitante d'un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine. Les conséquences cliniques de cette diminution des concentrations résiduelles de bocéprévir n'ont pas été directement étudiées.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec le bocéprévir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Entécavir	L'entécavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de l'entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : l'entécavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Interférons (interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n'ont pas d'effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : les interférons et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Ribavirine	Les résultats des études in vitro ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (cf Pharmacodynamie). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : la ribavirine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Télaprévir	Le télaprévir est métabolisé dans le foie par les systèmes enzymatiques CYP3A et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). D'autres enzymes peuvent être impliquées dans son métabolisme. L'administration concomitante du télaprévir avec des médicaments inducteurs du CYP3A et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations plasmatiques du télaprévir. Aucune étude d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et la névirapine n'a été réalisée. Cependant, des études d'interaction réalisées entre le télaprévir et un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine ont démontré une diminution des concentrations des deux médicaments. Les résultats des études d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et l'efavirenz ont montré qu'il fallait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du télaprévir avec des inducteurs du cytochrome P450.

Recommandations concernant la coadministration : une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante du télaprévir avec la névirapine. En cas d'administration concomitante avec Viramune, une adaptation posologique du télaprévir peut s'avérer nécessaire.	
Telbivudine	La telbivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de la telbivudine, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : la telbivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
ANTI-ACIDES	
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. Névirapine Cmin ↑ 1,07
Recommandations concernant la coadministration : la cimétidine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
ANTITHROMBOTIQUES	
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) est complexe, avec un risque aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.
Recommandations concernant la coadministration : une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.	
CONTRACEPTIFS	
Acétate de dépo-médroxy-progestérone (DMPA) 150 mg tous les 3 mois	DMPA ASC ↔ DMPA Cmin ↔ DMPA Cmax ↔ Névirapine ASC ↑ 1,20 Névirapine Cmax ↑ 1,20
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de Viramune n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par le DMPA. Le DMPA et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Éthinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE ASC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE Cmin ND EE Cmax ↔ 0,94 (0,79-1,12)
Noréthindrone (NET) 1,0 mg une fois par jour	NET ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET Cmin ND NET Cmax ↓ 0,84 (0,73-0,97)
Recommandations concernant la coadministration : les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par Viramune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que le DMPA en association avec Viramune n'ont pas été établies en ce qui concerne le sécurité et l'efficacité.	
ANALGÉSIQUES/OPIOÏDES	
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone Cmin ND Méthadone Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)
Recommandations concernant la coadministration : les patients sous méthadone initiant un traitement par Viramune doivent être surveillés pour un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.	
PRODUITS A BASE DE PLANTES	
Hypericum perforatum (millepertuis)	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport.
Recommandations concernant la coadministration : les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à Viramune (cf Contre-indications). Si un patient est déjà traité par du millepertuis, il faut vérifier les concentrations sériques de névirapine et si possible la charge virale et arrêter le millepertuis. Suite à l'arrêt du millepertuis, les concentrations de névirapine peuvent augmenter. Une adaptation posologique de Viramune peut être nécessaire. L'effet inducteur peut se prolonger pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du millepertuis.	

Autres informations :

Métabolites de la névirapine : des études menées sur microsomes hépatiques humains indiquent que la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine n'est pas affectée par la présence des produits suivants : dapsone, rifabutine, rifampicine et triméthoprime-sulfaméthoxazole. En revanche, le kétoconazole et l'érythromycine ont significativement inhibé la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux comme unique moyen de contraception car la névirapine risque de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

GROSSESSE :

Les données disponibles actuellement concernant les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité fœto/néonatale ou entraînant des malformations. Aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible à ce jour. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors des études de toxicité sur la reproduction menées chez la rate et la lapine gestantes (cf Sécurité préclinique). Aucune étude contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte. La prudence est recommandée en cas de prescription de la névirapine chez la femme enceinte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'hépatotoxicité étant plus fréquente chez la femme avec un taux de CD4 > 250 cellules/mm^3 et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable (⩾ 50 copies/ml), ces éléments doivent être pris en considération lors de la décision thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour affirmer que l'absence de risque accru de toxicité observé chez les femmes préalablement traitées, avec une charge virale indétectable (charge virale plasmatique de VIH-1 < 50 copies/ml) et un taux de CD4 > 250 cellules/mm^3, qui débutent un traitement par la névirapine s'applique également aux femmes enceintes. Toutes les études randomisées sur ce sujet ont spécifiquement exclu les femmes enceintes et les femmes enceintes étaient sous-représentées dans les études de cohorte ainsi que dans les méta-analyses.

ALLAITEMENT :

La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission postnatale du virus, et d'interrompre l'allaitement en cas d'instauration d'un traitement par la névirapine.

FÉCONDITÉ :

Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fécondité chez le rat.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tel qu'une fatigue, au cours du traitement par Viramune. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Si les patients se sentent fatigués, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire une voiture ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Au cours des études cliniques, les effets indésirables le plus souvent décrits et imputés à Viramune ont été des cas d'éruption cutanée, de réactions allergiques, d'hépatites, de tests de la fonction hépatique anormaux, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de douleurs abdominales, d'asthénie, de fièvre, de céphalées, et de myalgies.

> L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de Viramune montre que les effets indésirables les plus graves sont les cas de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique et les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale). Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste résumée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants, pouvant être associés à l'administration de Viramune, ont été rapportés : l'estimation de leur fréquence de survenue est basée sur l'analyse groupée des données des études cliniques concernant les effets indésirables considérés comme associés au traitement par Viramune.

Les fréquences de survenue sont définies par la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : granulocytopénie.
- Peu fréquent : anémie.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angiœdème, urticaire).
- Peu fréquent : réaction anaphylactique.
- Rare : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hépatite (incluant des cas d'hépatotoxicité sévères et menaçant le pronostic vital) (1,9 %).
- Peu fréquent : ictère.
- Rare : hépatite fulminante (pouvant être fatale).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : rash (12,5 %).
- Peu fréquent : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal) (0,2 %), angiœdème, urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : arthralgies, myalgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : pyrexie, fatigue.

Investigations :
- Fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie).
- Peu fréquent : diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle.

Description de certains effets indésirables :

Dans l'étude 1100.1090 au cours de laquelle la majorité de ces effets indésirables (n = 28) a été rapportée, l'incidence des cas de granulocytopénies a été plus importante chez les patients sous placebo (3,3 %) que chez les patients sous névirapine (2,5 %).

La réaction anaphylactique a été identifiée au cours de la surveillance après commercialisation mais n'a pas été observée au cours des études cliniques contrôlées, randomisées. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine dans les études cliniques randomisées contrôlées (n = 2718).

La diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle ont été observées au cours des études cliniques lors de la coadministration de ténofovir/emtricitabine.

Paramètres métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration de la névirapine en association à d'autres agents antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique et thrombocytopénie. Ces effets indésirables sont fréquemment observés avec d'autres agents antirétroviraux et peuvent survenir lorsque la névirapine est administrée en association avec ces agents. Il est cependant peu probable que ces effets indésirables soient liés au traitement par la névirapine. Rarement, des syndromes d'insuffisance hépatorénale ont été rapportés.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Peau et tissu sous-cutané :

Les manifestations les plus fréquentes de la toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Les troubles de ce type ont été imputés à Viramune chez 12,5 % des patients ayant reçu Viramune en association à d'autres antirétroviraux lors des études contrôlées.

Les éruptions cutanées sont habituellement d'intensité légère à modérée et à type d'éruptions érythémateuses maculopapuleuses, s'accompagnant ou non de prurit, et localisées au tronc, à la face et aux membres. Des cas d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, angiœdème et urticaire) ont été rapportées. Les éruptions cutanées surviennent seules ou dans un contexte de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, caractérisées par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles que hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale.

Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell. Des cas fatals de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ont été rapportés. La majorité des éruptions sévères est survenue au cours des 6 premières semaines de traitement, nécessitant parfois une hospitalisation (une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans un cas) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Foie et voies biliaires :

Les anomalies biologiques observées le plus fréquemment sont des augmentations des paramètres fonctionnels hépatiques (ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines). Les élévations asymptomatiques des gamma-GT sont les événements les plus fréquents. Des cas d'ictères ont été rapportés. Des cas d'hépatite (hépatotoxicité sévère menaçant le pronostic vital, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante) sont survenus chez des patients traités par la névirapine.

Le meilleur élément de pronostic pour la survenue des effets indésirables hépatiques graves était l'élévation des paramètres fonctionnels hépatiques par rapport aux valeurs basales. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Au cours d'une étude clinique chez 361 enfants dont la majorité recevait un traitement associant ZDV et/ou ddI, les effets indésirables liés à l'administration de la névirapine et rapportés le plus fréquemment ont été comparables aux effets indésirables observés chez les adultes. Des cas de granulocytopénie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique en ouvert (ACTG 180), les cas de granulocytopénie considérés comme liés au traitement ont été observés chez 5/37 patients (13,5 %). Dans l'étude ACTG 245 menée en double aveugle contrôlée versus placebo, la fréquence des cas de granulocytopénie graves considérés comme liés au traitement était de 5/305 (1,6 %). Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de transition Stevens-Johnson/Lyell ont été rapportés dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu de la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à Viramune ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Ils se sont manifestés par des œdèmes, des érythèmes noueux, une asthénie, de la fièvre, des céphalées, des insomnies, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, élévation des transaminases et une perte de poids. Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement par la névirapine.

Population pédiatrique :

Un cas de surdosage accidentel massif chez un nouveau-né a été rapporté. La dose ingérée était égale à 40 fois la dose recommandée de 2 mg/kg/jour. Une légère neutropénie isolée et une hyperlactatémie ont été observées, qui ont disparu spontanément en une semaine sans aucune complication clinique. Un an plus tard, le développement de l'enfant restait normal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (code ATC : J05AG01).

Mécanisme d'action :

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. La névirapine est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1, mais n'a aucun effet inhibiteur biologiquement significatif sur la transcriptase inverse du VIH-2 ou sur les ADN-polymérases alpha, bêta, gamma ou delta des eucaryotes.

Activité antivirale in vitro :

La valeur médiane de la concentration inhibitrice à 50 % (CE_{50}) de la névirapine a été de 63 nM contre un ensemble d'isolats du VIH-1 du groupe M, de sous-types A, B, C, D, F, G et H, et de formes recombinantes circulantes (circulating recombinant forms, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG et CRF12_BF se répliquant dans des cellules humaines embryonnaires de rein 293. Dans un ensemble de 2923 isolats cliniques du VIH-1 principalement de sous-type B, la valeur moyenne de la CE_{50} a été de 90 nM. Des valeurs similaires de la CE_{50} sont obtenues lorsque l'activité antivirale de la névirapine est mesurée dans des cellules mononucléées du sang périphérique, des macrophages dérivés de monocytes ou une lignée cellulaire lymphoblastoïde. La névirapine n'a aucune activité antivirale en culture cellulaire contre des isolats de VIH-1 de groupe O ou des isolats du VIH-2.

La névirapine en association avec l'efavirenz a montré une forte activité antagoniste contre le VIH-1 in vitro (cf Interactions) et a montré des effets additifs à antagonistes avec l'inhibiteur de protéase ritonavir ou avec l'inhibiteur de fusion enfuvirtide. La névirapine, en association avec les inhibiteurs de protéase amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir et tipranavir, et avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine, a montré une activité contre le VIH-1 additive à synergique. L'activité in vitro anti-VIH-1 de la névirapine a été antagonisée par l'adéfovir, médicament contre le virus de l'hépatite B, et par la ribavirine, médicament contre le virus de l'hépatite C.

Résistances :

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite (de 100 à 250 fois) à la névirapine émergent dans des cultures cellulaires. L'analyse génotypique a montré l'existence des mutations Y181C et/ou V106A sur le gène de la transcriptase inverse du VIH-1 en fonction de la souche virale et de la lignée cellulaire utilisées. Le délai d'apparition d'une résistance à la névirapine dans les cultures cellulaires n'a pas été modifié lorsque la

névirapine a été utilisée en association avec plusieurs autres INNTI.

L'analyse génotypique des isolats provenant de patients naïfs de traitement antirétroviral présentant un échec virologique (n = 71) recevant la névirapine une fois par jour (n = 25) ou deux fois par jour (n = 46) en association avec la lamivudine et la stavudine pendant 48 semaines a montré que les isolats provenant respectivement de 8 patients sur 25 et de 23 patients sur 46 contenaient au moins l'une des substitutions associées à une résistance aux INNTI suivantes : Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

Résistances croisées :

L'émergence rapide de souches du VIH présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée in vitro. Une résistance croisée avec la delavirdine et l'efavirenz est attendue en cas d'échec virologique avec la névirapine. En fonction des résultats des tests de résistance, un traitement contenant l'étravirine pourrait être utilisé par la suite. Une résistance croisée entre la névirapine et les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'intégrase ou les inhibiteurs d'entrée est improbable dans la mesure où les cibles enzymatiques impliquées sont différentes. De même, le risque d'une résistance croisée entre la névirapine et les INTI est faible dans la mesure où les molécules ont des sites de liaison différents sur la transcriptase inverse.

Résultats cliniques :

Viramune a été évalué pour le traitement des patients naïfs et pour celui des patients préalablement traités par des antirétroviraux.

Études menées chez des patients naïfs de traitement :

Étude 2NN :

L'étude sur l'administration de deux INNTI (2NN), randomisée, en ouvert, multicentrique et prospective, a comparé deux INNTI, la névirapine et l'efavirenz, administrés individuellement et simultanément.

1216 patients naïfs de traitement antirétroviral présentant une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 > 5000 copies/ml à l'inclusion ont reçu les traitements suivants : Viramune 400 mg une fois par jour, Viramune 200 mg deux fois par jour, efavirenz 600 mg une fois par jour ou Viramune (400 mg) et efavirenz (800 mg) une fois par jour, plus stavudine et lamivudine pendant 48 semaines.

Le critère principal, l'échec thérapeutique, a été défini comme une diminution inférieure à 1 log10 de la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 au cours des 12 premières semaines, ou deux mesures consécutives de plus de 50 copies/ml à partir de la semaine 24, ou une progression de la maladie.

L'âge médian a été de 34 ans et environ 64 % des patients étaient des hommes, la numération médiane des lymphocytes CD4 a été de 170 et 190 cellules par mm^3 dans les groupes Viramune deux fois par jour et efavirenz, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les caractéristiques démographiques à l'inclusion entre les groupes de traitement.

La comparaison principale d'efficacité prédéterminée a été effectuée entre le traitement par Viramune deux fois par jour et le traitement par efavirenz.

Les traitements par névirapine deux fois par jour et par efavirenz n'étaient pas significativement différents (p = 0,091) en termes d'efficacité, mesurée par l'échec thérapeutique ou les éléments de l'échec thérapeutique, dont l'échec virologique.

L'utilisation simultanée de névirapine (400 mg) et d'efavirenz (800 mg) a été associée à la plus forte fréquence d'événements indésirables cliniques et au plus fort taux d'échec thérapeutique (53,1 %). L'association de névirapine et d'efavirenz n'ayant pas montré d'efficacité additionnelle et ayant entraîné plus d'événements indésirables que chacun des traitements utilisé séparément, cette association n'est pas recommandée.

20 % des patients ayant reçu la névirapine deux fois par jour et 18 % des patients ayant reçu l'efavirenz ont eu au moins un événement indésirable clinique de grade 3 ou 4. Une hépatite clinique, rapportée en tant qu'événement indésirable clinique, est survenue chez 10 patients (2,6 %) recevant la névirapine deux fois par jour et 2 patients (0,5 %) recevant l'efavirenz. La proportion de patients avec au moins une toxicité hépatique biologique de grade 3 ou 4 a été de 8,3 % pour la névirapine deux fois par jour et de 4,5 % pour l'efavirenz. Parmi les patients avec une toxicité hépatique biologique de grade 3 ou 4, la proportion de ceux co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C a été de 6,7 % et de 20 % dans le groupe névirapine deux fois par jour, et de 5,6 % et 11,1 % dans le groupe efavirenz.

Suivi à 3 ans de l'étude 2NN :

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective comparant l'efficacité antivirale à 3 ans de Viramune et de l'efavirenz en association à la stavudine et la lamivudine chez les patients ayant participé à l'étude 2NN, de la semaine 49 à la semaine 144. Les patients ayant participé à l'étude 2NN, qui faisaient encore l'objet d'un suivi actif à la semaine 48 lorsque l'étude s'est interrompue, et qui étaient encore traités dans le centre de l'étude, ont été sollicités pour participer à cette étude. Le critère principal de l'étude (pourcentage de patients ayant présenté des échecs thérapeutiques) et les critères secondaires de l'étude, ainsi que le schéma thérapeutique principal, ont été similaires à ceux de l'étude originale 2NN.

Une réponse durable à Viramune pendant au moins 3 ans a pu être documentée par cette étude et l'équivalence avec une marge de 10 % a été démontrée entre Viramune 200 mg deux fois par jour et efavirenz en ce qui concerne l'échec thérapeutique. Le critère principal (p = 0,92) et les critères secondaires n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre l'efavirenz et Viramune 200 mg deux fois par jour.

Études menées chez des patients prétraités :

Étude NEFA :

L'étude NEFA, randomisée, prospective et contrôlée, a évalué différentes options thérapeutiques chez des patients présentant une charge virale indétectable, dont le schéma thérapeutique comprenant des inhibiteurs de la protéase (IP) était remplacé par Viramune, efavirenz ou abacavir. 460 adultes, dont les charges virales plasmatiques d'ARN du VIH-1 étaient inférieures à 200 c/ml au moins au cours des 6 derniers mois, et traités par 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et au moins 1 IP, ont été randomisés pour remplacer l'inhibiteur de la protéase par Viramune (155 patients), efavirenz (156) ou abacavir (149).

Le critère principal de l'étude a été le décès, la progression vers un syndrome d'immunodéficience acquise, ou une augmentation des charges virales d'ARN du VIH-1 au-delà de 200 copies par millilitre.

A 12 mois, les estimations de Kaplan-Meier de la probabilité de satisfaire le critère ont été de 10 % dans le groupe Viramune, 6 % dans le groupe efavirenz et 13 % dans le groupe abacavir (p = 0,10 selon une analyse en intention de traiter).

L'incidence globale des événements indésirables a été significativement plus faible (61 patients, ou 41 %) dans le groupe abacavir que dans le groupe névirapine (83 patients, ou 54 %) ou dans le groupe efavirenz (89 patients, ou 57 %). Significativement moins de patients dans le groupe abacavir (9 patients, ou 6 %) que dans le groupe névirapine (26 patients ou 17 %) ou efavirenz (27 patients ou 17 %) ont arrêté le traitement antirétroviral assigné à cause d'événements indésirables.

Transmission maternofœtale :

De nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation de Viramune dans la transmission périnatale, notamment HIVNET 012. Cette étude a démontré une réduction significative de la transmission du VIH en utilisant une dose unique de névirapine (13,1 % (n = 310) dans le groupe Viramune, contre 25,1 % (n = 308) dans le groupe zidovudine avec un schéma d'utilisation ultracourt (p = 0,00063)). La monothérapie par Viramune a été associée à l'apparition d'une résistance aux INNTI. L'administration d'une dose unique de névirapine chez la mère ou l'enfant peut entraîner une diminution de l'efficacité d'un traitement anti-VIH incluant la névirapine si ce traitement est ensuite initié dans les 6 mois ou moins chez ces patients. L'association d'autres antirétroviraux avec la dose unique de névirapine diminue le risque d'émergence d'une résistance à la névirapine. Lorsque d'autres médicaments antirétroviraux sont accessibles, le traitement par dose unique de Viramune doit être associé à d'autres médicaments antirétroviraux efficaces (comme indiqué dans les recommandations internationales validées).

La pertinence clinique de ces données pour les populations européennes n'a pas été établie. En outre, dans le cas où Viramune est utilisé en dose unique pour prévenir la transmission verticale de l'infection par le VIH-1, un risque d'hépatotoxicité chez la mère et chez l'enfant ne peut pas être exclu.

Population pédiatrique :

Les résultats d'une analyse à 48 semaines de l'étude BI 1100.1368 conduite en Afrique du Sud ont confirmé que les doses de névirapine de 4/7 mg/kg et de 150 mg/m^2 étaient bien tolérées et efficaces pour le traitement de la population pédiatrique naïve de traitement antirétroviral. Une amélioration marquée du taux de CD4 était observée au bout de 48 semaines pour les deux groupes de dose. De plus, les deux doses de traitement ont été efficaces sur la réduction de la charge virale. Au cours de cette étude sur 48 semaines, aucun élément inattendu de tolérance n'a été observé dans les deux groupes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Viramune comprimé et suspension buvable ont fait preuve d'une biodisponibilité comparable et se sont montrés bioéquivalents jusqu'à la dose de 200 mg.

Absorption :

La névirapine est facilement absorbée après administration orale (> 90 %) chez des volontaires sains et des adultes infectés par le VIH-1. La biodisponibilité absolue du comprimé à 50 mg a été de 93 % ± 9 (moyenne ± écart-type) et celle de la suspension buvable de 91 % ± 8 après l'administration d'une dose unique chez 12 adultes sains. La concentration plasmatique de la névirapine a atteint sa valeur maximale (2 µg/ml ± 0,4 ; 7,5 µM) quatre heures après la prise d'une dose unique de 200 mg. Lors d'administrations réitérées, les concentrations plasmatiques de la névirapine paraissent augmenter de façon linéaire avec des doses de 200 à 400 mg par jour. D'après des données de la littérature portant sur 20 patients infectés par le VIH, les concentrations Cmax et Cmin à l'état d'équilibre étaient respectivement de 5,74 µg/ml (5,00-7,44) et de 3,73 µg/ml (3,20-5,08), et l'ASC (aire sous la courbe) de 109,0 h x µg/ml (96,0-143,5) chez des patients prenant 200 mg de névirapine deux fois par jour. D'autres données publiées supportent ces conclusions. L'efficacité à long terme du traitement semble vraisemblablement liée à des concentrations minimales de névirapine supérieures à 3,5 µg/ml chez les patients.

Distribution :

La névirapine est lipophile et est essentiellement sous forme non ionisée aux pH physiologiques. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution (Vdss) de la névirapine a été de 1,21 l/kg ± 0,09, ce qui suggère que la névirapine est largement distribuée chez l'homme. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Le taux de liaison de la névirapine aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % quand sa concentration plasmatique est de 1 à 10 µg/ml. La concentration de la névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain (n = 6) a été égale à 45 % (± 5 %) de la concentration plasmatique, soit un rapport voisin de la fraction non liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination :

Des études in vivo chez l'homme et in vitro sur microsomes hépatiques humains indiquent que la névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome P_{450}, donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Les études in vitro sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P_{450}, mais que d'autres iso-enzymes peuvent jouer un rôle accessoire. Une étude du métabolisme et de l'excrétion a été menée chez huit volontaires sains de sexe masculin après un traitement par la névirapine à raison de 200 mg deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre, suivis d'une dose unique de 50 mg de ^{14}C-névirapine. Après récupération de 91,4 % ± 10,5 de la dose radioactive administrée, il est apparu que l'excrétion était principalement urinaire (81,3 % ± 11,1 contre 10,1 % ± 1,5 pour la voie fécale). Plus de 80 % de la radioactivité urinaire correspond à des glycuroconjugués des métabolites hydroxylés. On peut en conclure que le métabolisme par le cytochrome P_{450}, la glycuroconjugaison et l'excrétion urinaire de métabolites glycuroconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez l'homme. Seule une faible fraction (< 5 %) de la radioactivité urinaire (représentant moins de 3 % de la dose totale) correspond à la molécule mère intacte, ce qui démontre que l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'excrétion de la névirapine inchangée.

Des données montrent que la névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P_{450}. La pharmacocinétique de l'auto-induction se caractérise par une augmentation voisine de 1,5 à 2 fois de la clairance apparente de la névirapine entre la première prise orale et deux à quatre semaines de traitement par 200 à 400 mg par jour. Cette auto-induction résulte également en une diminution correspondante de la demi-vie plasmatique terminale de la névirapine, qui passe d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après administration réitérée de 200 à 400 mg par jour.

Populations particulières :

Atteinte de la fonction rénale :

Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine ont été comparées chez 23 patients présentant soit une insuffisance rénale légère (50 ⩽ Clcr < 80 ml/min) ou modérée (30 ⩽ Clcr < 50 ml/min), soit une atteinte rénale sévère (Clcr < 30 ml/min), soit une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse et chez 8 patients présentant une fonction rénale normale (Clcr > 80 ml/min). L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la névirapine. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite de 43,5 % après une période d'exposition d'une semaine. Une accumulation des métabolites hydroxy de la névirapine dans le plasma a également été observée. Les résultats suggèrent qu'une dose additionnelle de 200 mg de Viramune après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Par ailleurs, chez les patients ayant une clairance à la créatinine ⩾ 20 ml/min, une adaptation posologique de la névirapine n'est pas nécessaire.

Atteinte de la fonction hépatique :

Une étude à l'état d'équilibre a été conduite chez 46 patients ayant une fibrose hépatique, reflet de l'insuffisance hépatique, à un stade :

- léger (n = 17 ; score Ishak 1-2),
- modéré (n = 20 ; score Ishak 3-4),
- ou sévère (n = 9 ; score Ishak 5-6, Child-Pugh classe A chez 8 patients ; le score Child-Pugh n'a pas été évalué chez un patient).

Les patients de l'étude recevaient un traitement antirétroviral comprenant Viramune 200 mg deux fois par jour pendant au moins 6 semaines avant les prélèvements pharmacocinétiques, et présentaient une durée médiane de traitement de 3,4 années. Dans cette étude, le profil pharmacocinétique en doses multiples de la névirapine et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifié.

Cependant, environ 15 % de ces patients ayant une fibrose hépatique ont présenté des concentrations résiduelles de névirapine supérieures à 9000 ng/ml (2 fois la concentration résiduelle moyenne habituelle). Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

Au cours d'une étude pharmacocinétique avec une dose unique de névirapine de 200 mg, chez des patients VIH-négatifs présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classe A : n = 6 ; Child-Pugh classe B : n = 4), une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient Child-Pugh B présentant une ascite, suggérant que les patients avec une aggravation de la fonction hépatique et une ascite peuvent présenter un risque d'accumulation de la névirapine dans la circulation systémique. La névirapine en doses multiples induisant son propre métabolisme, cette étude en dose unique peut ne pas refléter l'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique en doses multiples (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sexe et personnes âgées :

Dans l'étude multinationale 2NN, une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 1077 patients, incluant 391 femmes. Les femmes ont présenté une diminution de la clairance de la névirapine de 13,8 % par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative. Dans la mesure où ni le poids corporel ni l'indice de masse corporelle (IMC) n'ont d'influence sur la clairance de la névirapine, l'influence du sexe ne peut être expliquée par le volume corporel. Les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine chez les patients infectés par le VIH-1 ne semblent pas être modifiés par l'âge (entre 19 et 68 ans) ou la race (noirs, hispaniques, caucasiens). La névirapine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients de plus de 65 ans.

Population pédiatrique :

Les données concernant la pharmacocinétique de la névirapine sont issues de deux sources principales : une étude sur 48 semaines chez l'enfant conduite en Afrique du Sud (BI 1100.1368) incluant 123 patients naïfs HIV-1 positifs, âgés de 3 mois à 16 ans ; et une analyse consolidée de 5 protocoles du Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), comprenant 495 patients âgés de 14 jours à 19 ans.

Des données pharmacocinétiques provenant de 33 patients (entre 0,77 et 13,7 ans), ayant été prélevés de la totalité des échantillons, ont démontré que la clairance de la névirapine augmentait avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Des doses de névirapine de 150 mg/m^2 deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m^2 une fois par jour) ont conduit à une moyenne géométrique ou une concentration plasmatique résiduelle moyenne entre 4 et 6 µg/ml (comme attendu d'après les données chez l'adulte). De plus, la concentration plasmatique résiduelle de névirapine observée était comparable entre les deux méthodes.

L'analyse consolidée issue des protocoles 245, 356, 366, 377 et 403 du Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a permis l'évaluation des patients pédiatriques de moins de 3 mois (n = 17) inclus dans ces essais PACTG. Les concentrations plasmatiques de névirapine observées étaient dans l'intervalle de celles observées chez l'adulte et chez le reste de la population pédiatrique, mais comportaient plus de variabilité entre les patients, en particulier au cours du deuxième mois de la vie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques, basées sur les études classiques (de sécurité, pharmacologie, toxicité à doses réitérées, génotoxicité), n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'espèce humaine autres que ceux observés dans les essais cliniques. Les études de carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suspension buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Suspension buvable :

Instructions pour l'administration :

Le volume nécessaire doit être prélevé à l'aide de la seringue graduée et de l'adaptateur fourni, en suivant les indications décrites aux points 1 à 5 ci-dessous. Le volume maximal pouvant être prélevé en une seule fois est de 5 ml. Les étapes 3 à 5 doivent être répétées pour prélever des volumes supérieurs à 5 ml.

1. Agiter légèrement le flacon.
2. Fixer l'adaptateur sur le flacon ouvert (maintenir l'adaptateur appuyé contre l'ouverture du flacon, puis visser).
3. Insérer la seringue dans l'adaptateur.
4. Retourner le flacon.
5. Prélever le volume nécessaire.

Le flacon peut être fermé hermétiquement grâce au

couvercle de l'adaptateur. La suspension buvable de Viramune doit être utilisée dans les 6 mois suivant la première ouverture du flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/97/055/004 ; CIP 3400939412986 (2009, RCP rév 14.01.16) 14 cp.
EU /1/97/055/001 ; CIP 3400934611445 (1998, RCP rév 14.01.16) 60 cp.
EU /1/97/055/002 ; CIP 3400935210241 (1999, RCP rév 14.01.16) susp buv.

Prix : 30,77 € (14 comprimés).
120,48 € (60 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Suspension buvable : Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400891964769 (comprimé) : 1,936 €.
UCD 3400892033839 (flacon susp buv) : 57,96 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim-am-Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

VIRAMUNE ® LP

névirapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 100 mg* (rond, biconvexe, d'environ 9 mm de diamètre, portant la mention « V01 » gravée sur une face et le symbole du laboratoire sur l'autre ; jaune) : Flacon de 90, boîte unitaire.

Comprimé à libération prolongée à 400 mg* (ovale, biconvexe, d'environ 9,3 mm x 19,1 mm, portant la mention « V04 » gravée sur une face et le symbole du laboratoire sur l'autre ; jaune) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.

* Le comprimé à libération prolongée ne doit pas être coupé.

COMPOSITION *p cp*

Névirapine (DCI) anhydre .... 100 mg
ou 400 mg

Excipients (communs) : lactose* (sous forme monohydratée), hypromellose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium.

Teneur en lactose (sous forme monohydratée) : 100 mg par cp à 100 mg ; 400 mg par cp à 400 mg.

* Excipient à effet notoire.

DC INDICATIONS

Viramune est indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des :

- Comprimé LP à 100 mg : adolescents et enfants âgés de 3 ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration).
- Comprimé LP à 400 mg : adultes, adolescents et enfants âgés de 3 ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1 (cf Posologie/Mode d'administration).

Les comprimés à libération prolongée ne sont pas adaptés à la période d'initiation de 14 jours chez les patients débutant un traitement par la névirapine.

Les autres formulations de névirapine, telles que les comprimés à libération immédiate ou la suspension buvable, doivent être utilisées (cf Posologie/Mode d'administration).

L'expérience acquise avec Viramune concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le choix d'un traitement à la suite d'un traitement par Viramune doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Viramune doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Viramune doit être associé à au moins deux antirétroviraux supplémentaires. Pour les traitements administrés de façon concomitante, il est nécessaire de suivre les doses recommandées par les fabricants.

Si l'oubli d'une dose est constaté dans les 12 heures suivant l'heure de prise qui était prévue, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. Si cet oubli a été constaté plus de 12 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

POSOLOGIE :

Population pédiatrique :

Enfant âgé de 3 ans et plus, et adolescent :

Comprimé LP à 100 mg :

Les comprimés à libération prolongée de Viramune peuvent être administrés en fonction du poids ou de la surface corporelle du patient (SC).

- La période d'initiation du traitement doit être effectuée avec Viramune comprimé à libération immédiate à 200 mg ou Viramune suspension buvable à 50 mg/5 ml (les 14 premiers jours) :
  Tous les patients pédiatriques doivent commencer le traitement à la dose de 150 mg/m² (calculée en utilisant la formule de Mosteller) ou 4 mg/kg de poids corporel, administrée une fois par jour pendant les 14 premiers jours. Cette période d'initiation du traitement doit être respectée, car il a été observé qu'elle réduisait la fréquence des éruptions cutanées. La période d'initiation du traitement n'est pas nécessaire si le patient reçoit déjà un traitement chronique de Viramune comprimé à libération immédiate à 200 mg ou Viramune suspension buvable, deux fois par jour.
- Traitement d'entretien une fois par jour par Viramune comprimé à libération prolongée (après la période d'initiation) :
  Les doses orales recommandées pour les patients pédiatriques sur la base de leur surface corporelle sont décrites dans le tableau ci-dessous.
  Doses pédiatriques recommandées en fonction de la surface corporelle après la période d'initiation

SC (m²)	Dose de Viramune cp LP (mg)
0,58-0,83	200 (2 x 100 mg ou 4 x 50 mg)
0,84-1,16	300 (3 x 100 mg ou 6 x 50 mg)
⩾ 1,17	400 (1 x 400 mg)

Formule de Mosteller :
SC (m²) = $\sqrt{\text{[taille (cm) x poids (kg)/3600]}}$.

Les doses orales recommandées pour les patients pédiatriques sur la base de leur poids sont décrites dans le tableau ci-dessous. La dose pédiatrique recommandée en fonction du poids corporel dépend de l'âge du patient, les doses recommandées étant différentes pour les enfants âgés de 3 ans à < 8 ans et pour ceux âgés de 8 ans ou plus.

Intervalle de poids (kg) pour les patients < 8 ans	Intervalle de poids (kg) pour les patients ⩾ 8 ans	Dose de Viramune cp LP (mg)
12,5-17,8	17,9-31,2	200 (2 x 100 mg ou 4 x 50 mg)
17,9-24,9	31,3-43,7	300 (3 x 100 mg ou 6 x 50 mg)
25 et plus	43,8 et plus	400 (1 x 400 mg)

Le poids ou la surface corporelle de tous les patients pédiatriques doit être vérifié fréquemment afin de déterminer si une adaptation posologique est nécessaire.

Comprimé LP à 400 mg :

Conformément aux doses pédiatriques recommandées, Viramune 400 mg comprimé à libération prolongée peut également être administré chez les enfants, selon le schéma de prise de l'adulte, si ceux-ci :

- sont ⩾ 8 ans et pèsent 43,8 kg ou plus ;
- sont < 8 ans et pèsent 25 kg ou plus ;
- ont une surface corporelle de 1,17 m² ou plus, selon la formule de Mosteller.

Des comprimés à libération prolongée dosés à 50 mg et à 100 mg pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus sont également disponibles pour une administration une fois par jour après la période d'initiation. De plus, une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour toutes les tranches d'âge pour une administration en deux fois par jour (cf Résumés des caractéristiques du produit respectifs).

Enfant âgé de moins de 3 ans :

La sécurité et l'efficacité de Viramune comprimé à libération prolongée n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour les patients âgés de moins de 3 ans et pour toutes les autres tranches d'âge (cf Résumé des caractéristiques du produit).

Adulte :

Comprimé LP à 400 mg :

La posologie recommandée de Viramune pour les patients initiant un traitement par la névirapine est d'un comprimé à libération immédiate à 200 mg une fois par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées) puis d'un comprimé à libération prolongée à 400 mg une fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Patient actuellement sous Viramune à libération immédiate deux fois par jour :

Les patients qui prennent déjà Viramune à libération immédiate deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux peuvent le remplacer par Viramune 400 mg comprimé à libération prolongée une fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux, sans période d'initiation de traitement avec Viramune à libération immédiate.

Recommandations pour la prise en charge thérapeutique :

Pour tous les patients, la dose totale quotidienne à n'importe quel moment du traitement ne doit pas dépasser 400 mg. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre Viramune tous les jours conformément à la prescription.

- Viramune LP 100 mg :
  En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période d'initiation de 14 jours, les patients ne doivent pas débuter le traitement avec Viramune comprimé à libération prolongée tant que les éruptions cutanées persistent. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie d'initiation du traitement de Viramune à libération immédiate une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période, un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.
- Viramune LP 400 mg :
  En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période d'initiation de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour, les patients ne doivent pas débuter le traitement avec Viramune comprimé à libération prolongée tant que les éruptions cutanées persistent. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La posologie d'initiation du traitement de 200 mg une fois par jour de Viramune à libération immédiate ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période, un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

Tout traitement par névirapine interrompu pendant plus de 7 jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines par Viramune à libération immédiate.

Il existe des manifestations de toxicité du produit nécessitant l'interruption du traitement par Viramune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations particulières :

Personnes âgées :

La névirapine n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Chez les patients adultes insuffisants rénaux, sous dialyse, une dose additionnelle de 200 mg de névirapine à libération immédiate après chaque dialyse est recommandée. Les patients avec une Clcr ⩾ 20 ml/min ne nécessitent pas d'adaptation de dose (cf Pharmacocinétique). Chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux et sous dialyse, il est recommandé qu'après chaque dialyse les patients reçoivent une dose supplémentaire de Viramune suspension buvable ou comprimé à libération immédiate équivalente à 50 % de la dose quotidienne recommandée de Viramune suspension buvable ou comprimé à libération immédiate, ce qui permettra de compenser les effets de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Viramune comprimé à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

Insuffisance hépatique :

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, cf Contre-indications). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ne nécessitent pas d'adaptation de dose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Viramune comprimé à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés à libération prolongée doivent être administrés avec une boisson et ne doivent pas être coupés ou mâchés.

Viramune peut être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Réadministration aux patients chez qui le traitement a été interrompu définitivement à la suite d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) ou en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale.
- Réadministration aux patients ayant présenté, lors d'un précédent traitement par la névirapine, des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 5 fois la valeur normale, et chez lesquels des anomalies fonctionnelles hépatiques sont réapparues lors de la réadministration de la névirapine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Coadministration avec les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), du fait du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction des effets cliniques de la névirapine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Viramune doit être administré en association à au moins deux autres agents antirétroviraux (cf Pharmacodynamie). Viramune ne doit pas être utilisé comme seul traitement antirétroviral, étant donné qu'un antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale.

Les 18 premières semaines du traitement par la névirapine constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et de syndrome de Lyell), et d'hépatite/insuffisance hépatique graves. Le risque de réactions hépatiques ou cutanées est plus grand au cours des 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque de développer une réaction hépatique demeure au-delà de cette période, et la surveillance doit être poursuivie à intervalle régulier. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé (> 250/mm³ chez les femmes adultes et > 400/mm³ chez les hommes adultes) lors de l'initiation du traitement par la névirapine sont associés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques si le patient a une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable – c'est-à-dire une concentration ⩾ 50 copies/ml – à l'instauration du traitement par la névirapine. Étant donné que des cas d'hépatotoxicité graves et menaçant le pronostic vital ont été observés lors des essais contrôlés et non contrôlés conduits principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ml, le traitement par la névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes adultes avec un taux de CD4 > 250 cellules/mm³ ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 > 400 cellules/mm³ dont la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 est détectable, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.

Dans certains cas, l'atteinte hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement par la névirapine ne doit pas être réintroduit à la suite de réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (cf Contre-indications).

La dose recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période d'initiation de 14 jours (cf Posologie/Mode d'administration).

Atteintes cutanées :

Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, y compris des cas fatals, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, principalement au cours des 6 premières semaines de traitement. Il s'agit de cas de syndrome de Stevens-Johnson, de cas de syndrome de Lyell et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et des atteintes viscérales. Les patients doivent être étroitement surveillés au cours des 18 premières semaines de traitement. En cas de survenue d'une éruption cutanée isolée, son évolution doit être étroitement surveillée. L'administration de la névirapine doit être définitivement interrompue dans tous les cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou d'une éruption accompagnée de symptômes généraux (tels que fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleur musculaire ou articulaire, ou malaise général), y compris en cas de syndrome de Stevens-Johnson, ou de syndrome de Lyell. La névirapine doit être interrompue définitivement chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux et d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

L'administration de Viramune à une dose supérieure à la posologie recommandée est susceptible d'accroître la fréquence et la gravité des effets indésirables cutanés comme les syndromes de Stevens-Johnson et les syndromes de Lyell.

Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de Viramune.

L'administration concomitante de prednisone (40 mg par jour pendant les 14 premiers jours de traitement par Viramune à libération immédiate) ne semble pas réduire l'incidence des éruptions cutanées liées au traitement par la névirapine, et pourrait être associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des éruptions cutanées au cours des 6 premières semaines de traitement par la névirapine.

Certains facteurs de risque favorisant la survenue d'atteintes cutanées graves ont été identifiés : non-respect de la période d'initiation de 14 jours et délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation médicale. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée que les hommes, qu'elles reçoivent ou non un traitement comprenant la névirapine.

Il est recommandé d'expliquer aux patients qu'une des principales manifestations de toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée et d'éviter tout retard entre les premiers symptômes et la consultation médicale. La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Leur apparition doit donc être étroitement surveillée chez les patients traités au cours de cette période.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas commencer le traitement par Viramune comprimé à libération prolongée tant qu'une éruption cutanée survenue au cours de la période d'initiation de 14 jours de traitement par Viramune à libération immédiate n'est pas résolue. La posologie de Viramune à libération immédiate une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà

d'une durée de 28 jours ; après cette période, un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

> En cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou s'accompagnant de signes généraux (par exemple fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleurs musculaires ou articulaires, malaise général), le patient doit interrompre le traitement et consulter immédiatement un médecin. La névirapine ne doit pas être réadministrée dans ce cas.
> En cas de survenue d'un rash possiblement associé à la prise de la névirapine, les tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère des taux d'ASAT ou ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale doivent arrêter définitivement le traitement par la névirapine.
> En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale), le traitement par la névirapine doit être immédiatement interrompu et ne doit pas être réintroduit (cf Contre-indications).

Atteintes hépatiques :
Des manifestations d'hépatotoxicité sévères, menaçant le pronostic vital, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante. Les 18 premières semaines de traitement sont une période critique qui nécessite une surveillance étroite. Le risque de réaction hépatique est plus important pendant les 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque est toujours présent après cette période et une surveillance doit être maintenue à intervalles réguliers pendant tout le traitement.
Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de névirapine.
Des taux d'ALAT ou d'ASAT élevés supérieurs à 2,5 fois la valeur normale et/ou une co-infection avec les virus de l'hépatite chronique virale B et/ou C au début du traitement antirétroviral sont associés à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques au cours du traitement antirétroviral en général, y compris avec la névirapine.
Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé à l'instauration du traitement par la névirapine chez les patients naïfs sont associés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables hépatiques. Dans une analyse rétrospective d'études cliniques poolées portant sur Viramune comprimé à libération immédiate, les femmes avaient 3 fois plus de risque que les hommes de présenter des réactions hépatiques symptomatiques, souvent associées à un rash (5,8 % vs 2,2 %), et les patients naïfs, de sexe féminin ou masculin, avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et présentant des taux élevés de CD4 lors de l'initiation du traitement par la névirapine, avaient également un risque plus élevé de réactions hépatiques symptomatiques avec la névirapine. Principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 ⩾ 50 copies/ml, les femmes ayant des taux de CD4 > 250 cellules/mm^3 avaient un risque 12 fois plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques symptomatiques en comparaison aux femmes ayant des taux de CD4 < 250 cellules/mm^3 (11 % vs 0,9 %). Une augmentation du risque était observée chez les hommes avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et des taux de CD4 > 400 cellules/mm^3 par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm^3 (6,3 % vs 1,2 %). Ce risque accru de toxicité basé sur des valeurs seuils du taux de CD4 n'a pas été observé chez les patients avec une charge virale du VIH-1 indétectable (c'est-à-dire une concentration < 50 copies/ml).
Les patients doivent être informés que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations majeures de la toxicité de la névirapine, et qu'elles exigent une surveillance étroite au cours des 18 premières semaines de traitement. Ils doivent être informés de la nécessité d'arrêter la névirapine en cas de survenue de symptômes évocateurs d'une hépatite et de consulter immédiatement un médecin, qui effectuera des tests de la fonction hépatique.
Surveillance hépatique :
Un bilan biochimique incluant les paramètres fonctionnels hépatiques doit être effectué avant le début du traitement par la névirapine et à intervalles réguliers au cours du traitement.
Des anomalies fonctionnelles hépatiques ont été constatées chez des patients traités par la névirapine, dans certains cas, au cours des premières semaines de traitement.
Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques ont été fréquemment décrites, elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine. Une élévation asymptomatique des gamma-GT ne nécessite pas l'arrêt du traitement.
Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, lors du 3^e mois, puis régulièrement. La fonction hépatique doit être contrôlée en cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d'une hépatite et/ou d'une réaction d'hypersensibilité.
Chez les patients recevant déjà Viramune à libération immédiate deux fois par jour et qui le remplacent par Viramune à libération prolongée une fois par jour, il n'est pas nécessaire de modifier la surveillance prévue.
En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT à des valeurs supérieures ou égales à 2,5 fois la valeur normale avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être contrôlée plus fréquemment lors de visites de suivi régulières. La névirapine ne doit pas être administrée en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale (cf Contre-indications).

> Les médecins et les patients doivent être vigilants en ce qui concerne les signes précoces ou les symptômes d'hépatite (anorexie, nausées, ictère, bilirubinurie, selles décolorées, hépatomégalie ou douleur hépatique à la palpation). Les patients doivent être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide en cas de survenue de ces symptômes.
> En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 5 fois la normale pendant le traitement, la névirapine doit être immédiatement arrêtée. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, de rash, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une réadministration de la névirapine peut être envisagée, au cas par cas, à la dose initiale de Viramune à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours suivie de Viramune comprimés à libération prolongée une fois par jour. Dans ce cas, une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, la névirapine doit être définitivement arrêtée.
> En cas de survenue de manifestations cliniques d'hépatite, caractérisées par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère et des anomalies biologiques (anomalie modérée à sévère des paramètres biologiques hépatiques à l'exception des gamma-GT), la névirapine doit être définitivement arrêtée. Viramune ne doit pas être réadministré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

Maladie hépatique :
La tolérance et l'efficacité de Viramune n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Viramune est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, cf Contre-indications). Les résultats pharmacocinétiques suggèrent la prudence lors de l'administration de la névirapine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (Child-Pugh classe B). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.
Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.
Autres mises en garde :
Prophylaxie post-exposition : des cas d'hépatotoxicité grave, y compris une insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation, ont été rapportés chez des individus non infectés par le VIH ayant reçu des doses répétées de Viramune à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation de Viramune à titre de prophylaxie post-exposition et particulièrement en termes de durée de traitement n'a été réalisée ; en conséquence, cette utilisation est fortement déconseillée.
La névirapine associée à d'autres traitements antirétroviraux n'étant pas un traitement curatif des patients infectés par le VIH-1, des pathologies dues à la progression de l'infection ne sont pas exclues sous traitement, y compris des infections opportunistes.
Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.
Il faut déconseiller aux patientes traitées par Viramune la prise de toute méthode hormonale autre que l'acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. L'association à une méthode de contraception mécanique est donc recommandée (par exemple préservatif masculin). Cette méthode de contraception permet de plus de réduire le risque de transmission du VIH. Si un traitement postménopausique à base d'hormones est utilisé, son efficacité thérapeutique doit être surveillée en cas de traitement concomitant par la névirapine.
Poids corporel et paramètres métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.
Au cours d'études cliniques, Viramune a été associé à une augmentation du HDL-cholestérol et à une amélioration globale du rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol. Cependant, en l'absence d'études spécifiques, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. De plus, il n'a pas été démontré que Viramune entraîne des troubles de la glycémie.
Ostéonécrose : l'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.
Syndrome de restauration immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à Pneumocystis jirovecii. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.
Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée. Par ailleurs, l'association de Viramune avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : efavirenz, kétoconazole, delavirdine, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), bocéprévir, fosamprénavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) [cf Interactions].
Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque augmenté de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.
Aucune donnée n'est disponible sur l'interchangeabilité des comprimés à libération prolongée de Viramune dosés à 100 mg ou 50 mg et les comprimés à libération prolongée dosés à 400 mg ; par conséquent, les comprimés à libération prolongée dosés à 50 mg ou 100 mg ne doivent pas être administrés chez l'adulte.
Lactose : Viramune comprimé à libération prolongée contient 400 mg de lactose par dose journalière maximale recommandée. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, comme la galactosémie, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Certains patients ont signalé la présence de résidus dans leurs selles pouvant ressembler à des comprimés intacts. D'après les données disponibles à ce jour, il n'a pas été démontré que cela ait une incidence sur la réponse thérapeutique. Si les patients rapportent un tel événement, ils doivent être rassurés sur l'absence d'impact sur la réponse thérapeutique.

DC INTERACTIONS

Les données suivantes ont été obtenues avec Viramune comprimé à libération immédiate, mais il est attendu qu'elles s'appliquent à toutes les formes pharmaceutiques.
La névirapine est un inducteur des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6.
Le phénomène d'induction métabolique est maximal deux à quatre semaines après l'initiation du traitement.
En cas de coadministration, la névirapine peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments substrats des systèmes enzymatiques CYP3A et CYP2B6. Il est recommandé de contrôler l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450, associés à la névirapine.
L'absorption de la névirapine n'est pas modifiée par la prise de nourriture, les traitements antiacides, ou les médicaments contenant un tampon alcalin.
Les données d'interaction présentées correspondent aux valeurs des moyennes géométriques avec un intervalle de confiance de 90 % (90 % IC) quand ces données sont disponibles.
ND = non déterminé ; ↑ = augmenté, ↓ = diminué ; ↔ = pas d'effet.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction
ANTI-INFECTIEUX	
Antirétroviraux	
INTIs	
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine Cmin ND Didanosine Cmax ↔ 0,98 (0,79-1,21)
Recommandations concernant la coadministration : la didanosine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Emtricitabine	L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes humaines du cytochrome P450.
Recommandations concernant la coadministration : Viramune et l'emtricitabine peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Abacavir	Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450.
Recommandations concernant la coadministration : Viramune et l'abacavir peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Lamivudine 150 mg deux fois par jour	La clairance apparente et le volume de distribution de la lamivudine n'ont pas été modifiés suggérant que la névirapine n'a aucun effet inducteur sur la clairance de la lamivudine.
Recommandations concernant la coadministration : la lamivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Stavudine 30/40 mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine Cmin ND Stavudine Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03) Névirapine : les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.
Recommandations concernant la coadministration : la stavudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Ténofovir 300 mg une fois par jour	Les concentrations plasmatiques de ténofovir ne sont pas modifiées lors de coadministration avec de la névirapine. Les concentrations plasmatiques de névirapine n'ont pas été modifiées par la coadministration de Ténofovir.
Recommandations concernant la coadministration : le ténofovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Zidovudine 100-200 mg trois fois par jour	Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine Cmin ND Zidovudine Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04) Névirapine : ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la zidovudine.
Recommandations concernant la coadministration : la zidovudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, et particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque augmenté de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.	
INNTIs	
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Efavirenz ASC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz Cmin ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz Cmax ↓ 0,88 (0,77-1,01)
Recommandations concernant la coadministration : l'association efavirenz et Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) à cause d'une toxicité accrue et de l'absence de bénéfice en termes d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul (pour les résultats de l'étude 2NN, cf Pharmacocinétique).	
Delavirdine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Étravirine	L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une perte de l'efficacité thérapeutique de l'étravirine.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Rilpivirine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	

IPs	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	Atazanavir/r 300/100 mg : Atazanavir/r ASC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r Cmax ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanavir/r 400/100 mg : Atazanavir/r ASC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r Cmax ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparé à 300/100 mg sans névirapine) Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Névirapine Cmin ↑ 1,32 (1,22-1,43) Névirapine Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)
Recommandations concernant la coadministration : l'association atazanavir/ritonavir et Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Darunavir ASC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)
Recommandations concernant la coadministration : le darunavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Fosamprénavir 1400 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprénavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de fosamprénavir et de Viramune n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Fosamprénavir/ ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprénavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprénavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Névirapine Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Névirapine Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)
Recommandations concernant la coadministration : le fosamprénavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	Chez des patients adultes : Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)
Recommandations concernant la coadministration : une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg (4 capsules molles) ou 500/125 mg (5 comprimés à 100/25 mg chacun) deux fois par jour, au cours d'un repas, est recommandée en cas d'association à Viramune. Aucun ajustement posologique de Viramune n'est nécessaire lors d'une coadministration avec du lopinavir.	
Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m^2 deux fois par jour	Chez l'enfant : Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)
Recommandations concernant la coadministration : chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m^2 deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est coadministré avec Viramune, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.	
Ritonavir 600 mg deux fois par jour	Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07) Névirapine : la coadministration de ritonavir ne produit pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : le ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles avec le saquinavir capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : le saquinavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Aucune étude spécifique d'interaction n'a été conduite. Les données limitées issues d'une étude de phase II a chez des patients infectés par le VIH ont montré une diminution de 20 % de la Cmin de tipranavir non cliniquement significative.
Recommandations concernant la coadministration : le tipranavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Inhibiteurs d'entrée	
Enfuvirtide	En raison du métabolisme de l'enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et la névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : l'enfuvirtide et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) (comparé à des valeurs historiques) Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées ; aucun effet n'est attendu.
Recommandations concernant la coadministration : le maraviroc et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Inhibiteurs d'intégrase	
Elvitégravir/cobicistat	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les autres voies métaboliques. Par conséquent, leur coadministration entraînerait probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de Viramune.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec l'elvitégravir en association au cobicistat n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. Aucune interaction n'est attendue entre le raltégravir et la névirapine, en raison du métabolisme du raltégravir.
Recommandations concernant la coadministration : le raltégravir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Antibiotiques	
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Métabolite 14-OH clarithromycine : ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Névirapine ASC ↑ 1,26 Névirapine Cmin ↑ 1,28 Névirapine Cmax ↑ 1,24 (comparé à des valeurs historiques)
Recommandations concernant la coadministration : l'exposition à la clarithromycine a été diminuée de façon significative, l'exposition au métabolite 14-OH a été augmentée. Le métabolite actif ayant une activité réduite contre le complexe *Mycobacterium avium* intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.	
Rifabutine 150 ou 300 mg une fois par jour	Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine : ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9 %) par rapport à des données de référence, sans signification clinique, a été rapportée.
Recommandations concernant la coadministration : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de Viramune n'a été observé. La rifabutine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interpatient, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine, et peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine. Par conséquent, une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante.	
Rifampicine 600 mg une fois par jour	Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine Cmin ND Rifampicine Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22) Névirapine ASC ↓ 0,42 Névirapine Cmin ↓ 0,32 Névirapine Cmax ↓ 0,50 (comparé à des valeurs historiques)
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de rifampicine et de Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients co-infectés par la tuberculose et sous traitement par Viramune.	
Antifongiques	
Fluconazole 200 mg une fois par jour	Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Névirapine : ↑ 100% par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.
Recommandations concernant la coadministration : la prescription concomitante de ces deux médicaments doit s'accompagner de la plus grande prudence et les patients doivent être surveillés étroitement du fait du risque d'augmentation de l'exposition à Viramune.	
Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole Cmin ↓ 0,13 Itraconazole Cmax ↓ 0,62 Névirapine : il n'y a pas eu de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.
Recommandations concernant la coadministration : une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante.	
Kétoconazole 400 mg une fois par jour	Kétoconazole ASC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Kétoconazole Cmin ND Kétoconazole Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Névirapine : concentrations plasmatiques ↑ 1,15-1,28 (comparé à des valeurs historiques)
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de kétoconazole et de Viramune n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
ANTIVIRAUX UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES HÉPATITES B ET C CHRONIQUES	
Adéfovir	Les résultats des études *in vitro* ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (cf Pharmacodynamie). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. L'adéfovir n'a pas d'influence sur les isoformes communs du cytochrome P450 connus pour être impliqués dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et est excrété par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : l'adéfovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Bocéprévir	Le bocéprévir est en partie métabolisé par les systèmes enzymatiques CYP3A4/5. La coadministration du bocéprévir avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des systèmes enzymatiques CYP3A4/5 peut en augmenter ou en diminuer l'exposition. Les concentrations plasmatiques résiduelles du bocéprévir ont été diminuées lors de l'administration concomitante d'un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine. Les conséquences cliniques de cette diminution des concentrations résiduelles de bocéprévir n'ont pas été directement étudiées.
Recommandations concernant la coadministration : l'administration concomitante de Viramune avec le bocéprévir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Entécavir	L'entécavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de l'entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : l'entécavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Interférons (Interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n'ont pas d'effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : les interférons et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Ribavirine	Les résultats des études *in vitro* ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (cf Pharmacodynamie). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : la ribavirine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Télaprévir	Le télaprévir est métabolisé dans le foie par les systèmes enzymatiques CYP3A et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). D'autres enzymes peuvent être impliquées dans son métabolisme. L'administration concomitante du télaprévir avec des médicaments inducteurs du CYP3A et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations plasmatiques du télaprévir. Aucune étude d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et la névirapine n'a été réalisée. Cependant, des études d'interaction réalisées entre le télaprévir et un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine ont démontré une diminution des concentrations des deux médicaments. Les résultats des études d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et l'efavirenz ont montré qu'il fallait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du télaprévir avec des inducteurs du cytochrome P450.
Recommandations concernant la coadministration : une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante du télaprévir avec la névirapine. En cas d'administration concomitante avec Viramune, une adaptation posologique du télaprévir peut s'avérer nécessaire.	
Telbivudine	La telbivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de la telbivudine, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Recommandations concernant la coadministration : La telbivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
ANTI-ACIDES	
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. Névirapine Cmin ↑ 1,07
Recommandations concernant la coadministration : la cimétidine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
ANTITHROMBOTIQUES	
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) est complexe, avec un risque aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante
Recommandations concernant la coadministration : une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.	
CONTRACEPTIFS	
Acétate de dépo-médroxy-progestérone (DMPA) 150 mg tous les 3 mois	DMPA ASC ↔ DMPA Cmin ↔ DMPA Cmax ↔ Névirapine ASC ↑ 1,20 Névirapine Cmax ↑ 1,20
Recommandations concernant la coadministration : la coadministration de Viramune n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par le DMPA. Le DMPA et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.	
Éthinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE ASC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE Cmin ND EE Cmax ↔ 0,94 (0,79-1,12)
Noréthindrone (NET) 1,0 mg une fois par jour	NET ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET Cmin ND NET Cmax ↓ 0,84 (0,73-0,97)
Recommandations concernant la coadministration : les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par Viramune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que le DMPA en association avec Viramune n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.	
ANALGÉSIQUES/OPIOÏDES	
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone Cmin ND Méthadone Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)
Recommandations concernant la coadministration : les patients sous méthadone initiant un traitement par Viramune doivent être surveillés pour un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.	
PRODUITS A BASE DE PLANTES	
Hypericum perforatum (millepertuis)	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport
Recommandations concernant la coadministration : les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à Viramune (cf Contre-indications). Si un patient est déjà traité par du millepertuis, il faut vérifier les concentrations sériques de névirapine et si possible la charge virale et arrêter le millepertuis. Suite à l'arrêt du millepertuis, les concentrations de névirapine peuvent augmenter. Une adaptation posologique de Viramune peut être nécessaire. L'effet inducteur peut se prolonger pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du millepertuis.	

Autres informations :

Métabolites de la névirapine : des études menées sur microsomes hépatiques humains indiquent que la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine n'est pas affectée par la présence des produits suivants : dapsone, rifabutine, rifampicine et triméthoprime-sulfaméthoxazole. En revanche, le kétoconazole et l'érythromycine ont significativement inhibé la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS/CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux comme unique moyen de contraception car la névirapine risque de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

GROSSESSE :

Les données disponibles actuellement concernant les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité fœto/néonatale ou entraînant des malformations. Aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible à ce jour. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors des études de toxicité sur la reproduction menées chez la rate et la lapine gestantes (cf Sécurité préclinique). Aucune étude contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte. La prudence est recommandée en cas de prescription de la névirapine chez la femme enceinte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'hépatotoxicité étant plus fréquente chez la femme avec un taux de CD4 > 250 cellules/mm^3 et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable

(⩾ 50 copies/ml), ces éléments doivent être pris en considération lors de la décision thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour affirmer que l'absence de risque accru de toxicité observé chez les femmes préalablement traitées, avec une charge virale indétectable (charge virale plasmatique de VIH-1 < 50 copies/ml) et un taux de CD4 > 250 cellules/mm^3, qui débutent un traitement par la névirapine s'applique également aux femmes enceintes. Toutes les études randomisées sur ce sujet ont spécifiquement exclu les femmes enceintes et les femmes enceintes étaient sous-représentées dans les études de cohorte ainsi que dans les méta-analyses.

ALLAITEMENT :

La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission postnatale du virus, et d'interrompre l'allaitement en cas d'instauration d'un traitement par la névirapine.

FERTILITÉ :

Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fécondité chez le rat.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tel qu'une fatigue, au cours du traitement par la névirapine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Si les patients se sentent fatigués, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire une voiture ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours du traitement par Viramune à libération prolongée chez des patients naïfs de traitement (y compris pendant la période d'initiation du traitement avec la formulation à libération immédiate) au cours de l'étude clinique 1100.1486 (VERxVE) ont été : éruption cutanée, nausées, anomalies des tests de la fonction hépatique, céphalées, fatigue, hépatite, douleurs abdominales, diarrhée et pyrexie. Aucun nouvel effet indésirable n'est apparu avec Viramune comprimé à libération prolongée par rapport à ceux ayant déjà été identifiés avec Viramune comprimé à libération immédiate et suspension buvable.

> L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de la névirapine montre que les effets indésirables les plus graves sont les cas de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique et les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale). Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste résumée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants, pouvant être associés à l'administration de Viramune comprimé à libération prolongée, ont été rapportés. Les fréquences indiquées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des effets indésirables observés dans les groupes traités par Viramune à libération immédiate (période d'initiation, liste 1) et Viramune à libération prolongée (phase randomisée/période d'entretien, liste 2) de l'étude clinique 1100.1486 menée chez 1068 patients exposés à Viramune avec ténofovir-emtricitabine en traitement associé.

Les fréquences de survenue sont définies par la classification suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Liste 1 : Période d'initiation avec Viramune à libération immédiate :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : granulocytopénie.
- Rare : anémie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angiœdème, urticaire), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, réaction anaphylactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, nausées, diarrhées.
- Peu fréquent : vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : ictère, hépatite fulminante (pouvant être fatale).
- Rare : hépatite, incluant des cas d'hépatotoxicité sévère et menaçant le pronostic vital (0,09 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée (6,7 %).
- Peu fréquent : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal [0,2 %]), angiœdème, urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue, pyrexie.

Investigations :
- Peu fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie), diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle.

Liste 2 : Période d'entretien avec Viramune à libération prolongée :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : anémie, granulocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angiœdème, urticaire), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, réaction anaphylactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : hépatite, incluant des cas d'hépatotoxicité sévère et menaçant le pronostic vital (1,6 %).
- Peu fréquent : ictère, hépatite fulminante (pouvant être fatale).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruption cutanée (5,7 %).
- Peu fréquent : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal [0,6 %]), angiœdème, urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : pyrexie.

Investigations :
- Fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie), diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle.

Description de certains effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans d'autres études sur la névirapine ou lors de la surveillance après commercialisation, mais n'ont pas été observés au cours de l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486.

Puisque la granulocytopénie, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, la réaction anaphylactique, l'ictère, l'hépatite fulminante (pouvant être fatale), l'urticaire, la diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle survenus pendant la période d'initiation avec Viramune à libération immédiate n'ont pas été observés dans l'étude 1100.1486, la catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine à libération immédiate au cours de la période d'initiation dans l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486 (n = 1068).

De même, puisque l'anémie, la granulocytopénie, la réaction anaphylactique, l'ictère, le syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal), l'angiœdème, la diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle survenus pendant la période d'entretien avec Viramune à libération prolongée n'ont pas été observés dans l'étude 1100.1486, la catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine à libération prolongée au cours de la phase d'entretien dans l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486 (n = 505).

Paramètres métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration de la névirapine en association à d'autres agents antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique et thrombocytopénie. Ces effets indésirables sont fréquemment observés avec d'autres agents antirétroviraux et peuvent survenir lorsque la névirapine est administrée en association avec ces agents. Il est cependant peu probable que ces effets soient liés au traitement par la névirapine. Rarement, des syndromes d'insuffisance hépatorénale ont été rapportés.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Peau et tissu sous-cutané :

Les manifestations les plus fréquentes de la toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Les éruptions cutanées sont habituellement d'intensité légère à modérée et à type d'éruptions érythémateuses maculopapuleuses s'accompagnant ou non de prurit et localisées au tronc, à la face et aux membres. Des cas d'hypersensibilité (incluant des cas de réaction anaphylactique, angiœdème et urticaire) ont été rapportés. Les éruptions cutanées surviennent seules ou dans un contexte de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, caractérisées par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale.

Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell. Des cas fatals de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ont été rapportés. La majorité des éruptions sévères est survenue au cours des 6 premières semaines de traitement nécessitant parfois une hospitalisation (une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans un cas) ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Au cours de l'étude 1100.1486 (VERxVE), les patients naïfs de traitements antirétroviraux ont reçu une dose initiale de Viramune 200 mg à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours (n = 1068), puis ont été randomisés pour recevoir soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. Les données de tolérance sont basées sur l'ensemble des visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé les 144 semaines de l'essai. Cela inclut également les données de tolérance correspondant aux visites des patients dans la phase d'extension en ouvert après la 144^e semaine (phase dans laquelle les patients de chacun des groupes de traitement qui avaient terminé la période en aveugle de 144 semaines pouvaient entrer). Des éruptions cutanées sévères ou menaçant le pronostic vital considérées comme reliées au traitement par la névirapine sont survenues chez 1,1 % des patients au cours de la période d'initiation du traitement par Viramune à libération immédiate. Des éruptions cutanées sévères sont survenues chez respectivement 1,4 % et 0,2 % des patients dans les groupes traités par Viramune à libération immédiate et Viramune à libération prolongée au cours de la phase randomisée. Aucun événement indésirable cutané menaçant le pronostic vital (grade 4) considéré comme étant relié à Viramune n'a été rapporté au cours de la phase randomisée de l'étude. Six cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés au cours de l'étude ; tous sauf un sont survenus au cours des 30 premiers jours de traitement par la névirapine.

Au cours de l'étude 1100.1526 (TRANxITION), les patients traités par Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour pendant au moins 18 semaines ont été randomisés soit pour recevoir Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour (n = 295), soit pour conserver leur traitement par Viramune à libération immédiate (n = 148). Dans cette étude, aucune éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été observée dans les différents groupes de traitement.

Foie et voies biliaires :

Les anomalies biologiques observées le plus fréquemment sont des augmentations des paramètres fonctionnels hépatiques (ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines). Les élévations asymptomatiques des gamma-GT sont les événements les plus fréquents. Des cas d'ictères ont été rapportés. Des cas d'hépatite (hépatotoxicité sévère menaçant le pronostic vital, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante) sont survenus chez des patients traités par la névirapine. Le meilleur élément de pronostic pour la survenue des effets indésirables hépatiques graves était l'élévation des paramètres fonctionnels hépatiques par rapport aux valeurs basales. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans l'étude 1100.1486 (VERxVE), des patients naïfs de traitement ont reçu une dose initiale de Viramune 200 mg à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours, puis ont été randomisés pour recevoir soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. Les patients inclus dans l'étude avaient des taux de CD4 < 250 cellules/mm^3 pour les femmes et < 400 cellules/mm^3 pour les hommes. Les données sur les symptômes potentiels d'événements hépatiques ont été recueillies de manière prospective au cours de cette étude. Les données de tolérance comprennent celles de toutes les visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait achevé l'étude à 144 semaines. L'incidence des événements hépatiques symptomatiques au cours de la période d'initiation du traitement par Viramune à libération immédiate a été de 0,5 %. Après la période d'initiation, l'incidence des événements hépatiques symptomatiques a été de 2,4 % dans le groupe Viramune à libération immédiate et de 1,6 % dans le groupe Viramune à libération prolongée. D'une manière générale, l'incidence des événements hépatiques symptomatiques a été comparable entre les hommes et les femmes participant à l'étude VERxVE.

Dans l'étude 1100.1526 (TRANxITION), aucun événement hépatique clinique de grade 3 ou 4 n'a été observé dans les différents groupes de traitement.

Population pédiatrique :

Au cours d'une étude clinique chez 361 enfants avec Viramune comprimé à libération immédiate et suspension buvable, dont la majorité recevait un traitement associant ZDV et/ou ddI, les effets indésirables liés à l'administration de la névirapine et rapportés le plus fréquemment ont été comparables aux effets indésirables observés chez les adultes. Des cas de granulocytopénie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique en ouvert (ACTG 180), les cas de granulocytopénie considérés comme liés au traitement ont été observés chez 5/37 patients (13,5 %). Dans l'étude ACTG 245, menée en double aveugle contrôlée *versus* placebo, la fréquence des cas de granulocytopénie graves considérés comme liés au traitement était de 5/305 (1,6 %). Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de transition de Stevens-Johnson/Lyell ont été rapportés dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu à la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à Viramune à libération immédiate ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Ils se sont manifestés par des œdèmes, des érythèmes noueux, une asthénie, de la fièvre, des céphalées, des insomnies, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, une élévation des transaminases et une perte de poids. Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement par névirapine.

Population pédiatrique :

Un cas de surdosage accidentel massif chez un nouveau-né a été rapporté. La dose ingérée était égale à 40 fois la dose recommandée de 2 mg/kg/jour. Une légère neutropénie isolée et une hyperlactatémie ont été observées, qui ont disparu spontanément en une semaine sans aucune complication clinique. Un an plus tard, le développement de l'enfant restait normal.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (code ATC : J05AG01).

Mécanisme d'action :

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. La névirapine est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1, mais n'a aucun effet inhibiteur biologiquement significatif sur la transcriptase inverse du VIH-2 ou sur les ADN-polymérases alpha, bêta, gamma ou delta des eucaryotes.

Activité antivirale in vitro :

La valeur médiane de la concentration inhibitrice à 50 % (CE_{50}) de la névirapine a été de 63 nM contre un ensemble d'isolats du VIH-1 du groupe M, de sous-types A, B, C, D, F, G et H, et de formes recombinantes circulantes (circulating recombinant forms, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG et CRF12_BF se répliquant dans des cellules humaines embryonnaires de rein 293. Dans un ensemble de 2923 isolats cliniques du VIH-1 principalement de sous-type B, la valeur moyenne de la CE_{50} a été de 90 nM. Des valeurs similaires de la CE_{50} sont obtenues lorsque l'activité antivirale de la névirapine est mesurée dans des cellules mononucléées du sang périphérique, des macrophages dérivés de monocytes ou une lignée cellulaire lymphoblastoïde. La névirapine n'a aucune activité antivirale en culture cellulaire contre des isolats de VIH-1 de groupe O ou des isolats du VIH-2.

La névirapine en association avec l'efavirenz a montré une forte activité antagoniste contre le VIH-1 *in vitro* (cf Interactions) et a montré des effets additifs à antagonistes avec l'inhibiteur de protéase ritonavir ou avec l'inhibiteur de fusion enfuvirtide. La névirapine, en association avec les inhibiteurs de protéase amprénavir,

atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir et tipranavir, et avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine, a montré une activité contre le VIH-1 additive à synergique. L'activité *in vitro* anti-VIH-1 de la névirapine a été antagonisée par l'adéfovir, médicament contre le virus de l'hépatite B, et par la ribavirine, médicament contre le virus de l'hépatite C.

Résistances :

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite (de 100 à 250 fois) à la névirapine émergent dans des cultures cellulaires. L'analyse génotypique a montré l'existence des mutations Y181C et/ou V106A sur le gène de la transcriptase inverse du VIH-1 en fonction de la souche virale et de la lignée cellulaire utilisées. Le délai d'apparition d'une résistance à la névirapine dans les cultures cellulaires n'a pas été modifié lorsque la névirapine a été utilisée en association avec plusieurs autres INNTI.

L'analyse génotypique des isolats provenant de patients naïfs de traitement antirétroviral présentant un échec virologique (n = 71) recevant la névirapine une fois par jour (n = 25) ou deux fois par jour (n = 46) en association avec la lamivudine et la stavudine pendant 48 semaines a montré que les isolats provenant respectivement de 8 patients sur 25 et de 23 patients sur 46 contenaient au moins l'une des substitutions associées à une résistance aux INNTI suivantes : Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

Une analyse génotypique a été effectuée sur des isolats provenant de 86 patients naïfs de traitements antirétroviraux ayant interrompu l'étude VERxVE (1100.1486) après avoir présenté un échec virologique (rebond, réponse partielle), ou à la suite d'un événement indésirable, ou ayant présenté une augmentation transitoire de la charge virale au cours de l'étude. L'analyse de ces échantillons de patients traités par Viramune à libération immédiate deux fois par jour ou Viramune à libération prolongée une fois par jour, en association avec le ténofovir et l'emtricitabine, a montré que les isolats provenant de 50 patients contenaient des mutations de résistance attendues avec un schéma thérapeutique à base de névirapine. Parmi ces 50 patients, 28 ont développé une résistance à l'efavirenz et 39 ont développé une résistance à l'étravirine (la mutation de résistance apparaissant le plus fréquemment étant Y181C). Aucune différence n'a été observée sur la base de la formulation administrée (libération immédiate deux fois par jour ou libération prolongée une fois par jour). Les mutations observées lors de l'échec ont été celles attendues avec un schéma posologique à base de névirapine. Deux nouvelles substitutions sur des codons précédemment associés à une résistance à la névirapine ont été observées : un patient avec la mutation Y181I dans le groupe Viramune à libération prolongée et un patient avec la mutation Y188N dans le groupe Viramune à libération immédiate ; la résistance à la névirapine a été confirmée par le phénotype.

Résistances croisées :

L'émergence rapide de souches du VIH présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée *in vitro*. Une résistance croisée avec la delavirdine et l'efavirenz est attendue an cas d'échec virologique avec la névirapine. En fonction des résultats des tests de résistance, un traitement contenant l'étravirine pourrait être utilisé par la suite. Une résistance croisée entre la névirapine et les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'intégrase ou les inhibiteurs d'entrée est improbable dans la mesure où les cibles enzymatiques impliquées sont différentes. De même, le risque d'une résistance croisée entre la névirapine et les INTI est faible dans la mesure où les molécules ont des sites de liaison différents sur la transcriptase inverse.

Résultats cliniques :

Viramune a été évalué pour le traitement des patients naïfs et pour celui des patients préalablement traités par des antirétroviraux.

Études cliniques avec les comprimés à libération prolongée :

L'efficacité clinique de Viramune à libération prolongée est basée sur les données à 48 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, double placebo de phase 3 (VERxVE - étude 1100.1486) menée chez des patients naïfs de traitement, et sur les données à 24 semaines d'une étude ouverte, randomisée, effectuée chez des patients ayant remplacé Viramune comprimé à libération immédiate administré deux fois par jour par Viramune comprimé à libération prolongée administré une fois par jour (TRANxITION - étude 1100.1526).

Patients naïfs de traitement :

L'étude VERxVE (étude 1100.1486) est une étude de phase 3 dans laquelle des patients naïfs de traitement ont reçu Viramune 200 mg à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours, puis ont été randomisés pour recevoir soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine en traitement de fond. La randomisation a été stratifiée selon le taux d'ARN du VIH-1 à la sélection (⩽ 100 000 copies/ml et > 100 000 copies/ml). Un certain nombre de caractéristiques démographiques et pathologiques initiales sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales dans l'étude 1100.1486

	Viramune à libération immédiate n = 508*	Viramune à libération prolongée n = 505
Sexe :		
- Homme	85 %	85 %
- Femme	15 %	15 %
Race :		
- Blanche	74 %	77 %
- Noire	22 %	19 %
- Asiatique	3 %	3 %
- Autre**	1 %	2 %
Région :		
- Amérique du Nord	30 %	28 %
- Europe	50 %	51 %
- Amérique latine	10 %	12 %
- Afrique	11 %	10 %
Concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH-1 (log_{10} copies/ml) :		
- Moyenne (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ⩽ 100 000	66 %	67 %
- > 100 000	34 %	33 %
Taux initial des CD4 (cellules/mm^3) :		
- Moyenne (SD)	228 (86)	230 (81)
Sous-type de VIH-1 :		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

* Dont 2 patients ayant été randomisés mais n'ayant jamais reçu les médicaments à l'étude.

** Dont Indiens d'Amérique/natifs d'Alaska et Hawaïens/autochtones des îles Pacifique.

Le tableau 2 décrit les résultats à la semaine 48 de l'étude VERxVE (1100.1486). Ces résultats comprennent ceux de l'ensemble des patients randomisés après la période d'initiation du traitement de 14 jours avec Viramune à libération immédiate et ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle.

Tableau 2 : Résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486*

	Viramune à libération immédiate n = 506	Viramune à libération prolongée n = 505
Répondeur virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)	75,9 %	81,0 %
Échec virologique	5,9 %	3,2 %
- Absence de suppression jusqu'à la semaine 48	2,6 %	1,0 %
- Rebond	3,4 %	2,2 %
Arrêt du traitement avant la semaine 48	18,2 %	15,8 %
- Décès	0,6 %	0,2 %
- Événements indésirables	8,3 %	6,3 %
- Autre**	9,3 %	9,4 %

* Dont les patients ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle après la randomisation. Les patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation ont été exclus.

** Dont les cas suivants : perdu de vue, retrait du consentement, non-observance, absence d'efficacité, grossesse et autre.

A la semaine 48, le changement moyen par rapport aux valeurs initiales du taux des lymphocytes CD4 a été respectivement de 184 cellules/mm^3 et de 197 cellules/mm^3 pour les groupes traités respectivement par Viramune à libération immédiate et Viramune à libération prolongée.

Le tableau 3 décrit les résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486 (après la randomisation) en fonction de la charge virale initiale.

Tableau 3 : Résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486 par rapport à la charge virale initiale*

	Nombre de répondeurs/nombre total (%)		Différence en % (IC à 95 %)
	Viramune à libération immédiate	Viramune à libération prolongée	
Strate de la charge virale initiale du VIH-1 (copies/ml)			
- ⩽ 100 000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7 ; 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (– 6,6 ; 11,1)
Total	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (– 0,1 ; 10,0**)

* Dont les patients ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle après la randomisation. Les patients ayant arrêté le traitement au cours de la phase d'initiation ont été exclus.

** Sur la base de tests statistiques de Cochrane avec une correction de continuité pour le calcul de la variance.

Le pourcentage global de répondeurs au traitement observés au cours de l'étude 1100.1486 (y compris la période d'initiation), quelle que soit la formulation, a été de 793/1068 = 74,3 %. Le dénominateur 1068 comprend 55 patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation et deux patients randomisés n'ayant jamais été traités avec la dose randomisée. Le numérateur 793 est le nombre de patients ayant répondu au traitement à 48 semaines (384 avec la formulation à libération immédiate et 409 avec la formulation à libération prolongée).

Lipides, changement par rapport aux valeurs initiales :

Les changements par rapport aux valeurs initiales des concentrations de lipides à jeun sont présentés dans les tableaux 4.

Tableaux 4 : Résumés des valeurs des lipides à l'initiation (sélection) et à la semaine 48 de l'étude 1100.1486

	Viramune à libération immédiate		
	Valeur initiale (moyenne) n = 503	Semaine 48 (moyenne) n = 407	Pourcentage de changement* n = 406
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+ 9
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+ 32
Cholestérol total (mg/dl)	163,8	186,5	+ 13
Cholestérol total/HDL	4,4	3,8	– 14
Triglycérides (mg/dl)	131,2	124,5	– 9

	Viramune à libération prolongée		
	Valeur initiale (moyenne) n = 505	Semaine 48 (moyenne) n = 419	Pourcentage de changement* n = 419
LDL (mg/dl)	98,3	109,5	+ 7
HDL (mg/dl)	39,0	50,0	+ 27
Cholestérol total (mg/dl)	163,2	183,8	+ 11
Cholestérol total/HDL	4,4	3,9	– 12
Triglycérides (mg/dl)	132,8	127,5	– 7

* Le pourcentage de changement est la médiane des changements intrapatients par rapport aux valeurs initiales pour les patients disposant de valeurs initiales et à 48 semaines, mais il ne constitue pas une simple différence entre les valeurs initiales et les valeurs moyennes à la semaine 48.

Patients remplaçant Viramune à libération immédiate par Viramune à libération prolongée :

L'étude TRANxITION (étude 1100.1526) est une étude de phase 3 ayant évalué la tolérance et l'activité antivirale chez des patients remplaçant Viramune à libération immédiate par Viramune à libération prolongée. Dans cette étude ouverte, 443 patients déjà traités par une thérapie antivirale contenant Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour et dont la concentration d'ARN du VIH-1 était < 50 copies/ml ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour, soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour. Environ la moitié des patients recevaient en traitement de fond ténofovir + emtricitabine, les autres recevaient sulfate d'abacavir + lamivudine ou zidovudine + lamivudine. Environ la moitié des patients avaient été exposés pendant au moins trois ans à Viramune à libération immédiate avant de commencer l'étude 1100.1526.

24 semaines après la randomisation dans l'étude TRANxITION, respectivement 92,6 % et 93,6 % des patients traités par Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour ou Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour ont continué à présenter une concentration d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml.

Population pédiatrique :

Les résultats d'une analyse à 48 semaines de l'étude BI 1100.1368 conduite en Afrique du Sud ont confirmé que les doses de névirapine de 4/7 mg/kg et de 150 mg/m^2 étaient bien tolérées et efficaces pour le traitement de la population pédiatrique naïve de traitement antirétroviral. Une amélioration marquée du taux de CD4 était observée au bout de 48 semaines pour les deux groupes de dose. De plus, les deux doses de traitement ont été efficaces sur la réduction de la charge virale. Au cours de cette étude sur 48 semaines, aucun élément inattendu de tolérance n'a été observé dans les deux groupes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Aucune donnée n'est disponible sur l'interchangeabilité des comprimés à 400 mg à libération prolongée et à 100 mg à libération prolongée.

Absorption :

La pharmacocinétique de la névirapine a été étudiée au cours d'une étude à dose unique (étude 1100.1485) de Viramune à libération prolongée menée chez 17 volontaires sains. La biodisponibilité relative de la névirapine administrée sous forme d'un comprimé de Viramune 400 mg à libération prolongée par rapport à deux comprimés de Viramune 200 mg à libération immédiate a été approximativement de 75 %. La concentration plasmatique maximale moyenne de la névirapine a été de 2060 ng/ml mesurée en moyenne 24,5 heures après l'administration des comprimés de Viramune 400 mg à libération prolongée.

La pharmacocinétique de Viramune à libération prolongée a également été étudiée au cours d'une étude pharmacocinétique à doses multiples (étude 1100.1489) chez 24 patients infectés par le VIH-1 et remplaçant un traitement chronique par Viramune à libération immédiate par Viramune à libération prolongée. L'$ASC_{0-24,ss}$ et la $Cmin_{,ss}$ de la névirapine mesurées après 19 jours d'administration à jeun de comprimés de Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour ont atteint respectivement environ 80 % et 90 % de l'$ASC_{0-24,ss}$ et de la $Cmin_{,ss}$ mesurées lorsque les patients étaient traités par les comprimés de Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour. La moyenne géométrique de la $Cmin_{,ss}$ de la névirapine a été de 2770 ng/ml.

Lorsque Viramune à libération prolongée a été administré simultanément à un repas riche en graisses, l'$ASC_{0-24,ss}$ et la $Cmin_{,ss}$ de la névirapine ont atteint respectivement environ 94 % et 98 % de l'$ASC_{0-24,ss}$ et de la Cmin,ss mesurées lorsque les patients étaient traités par les comprimés de Viramune à libération immédiate. La différence observée au niveau de la pharmacocinétique de la névirapine lorsque les comprimés de Viramune à libération prolongée ont été administrés en dehors ou pendant les repas n'a pas été considérée comme cliniquement significative. Les comprimés de Viramune à libération prolongée peuvent par conséquent être administrés avec ou sans nourriture.

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans leurs selles pouvant ressembler à des comprimés intacts. D'après les données disponibles à ce jour, il n'a pas été démontré que cela ait une incidence sur la réponse thérapeutique. Si les patients rapportent un tel événement, ils doivent être rassurés sur l'absence d'impact sur la réponse thérapeutique.

Distribution :

La névirapine est lipophile et est essentiellement sous forme non ionisée aux pH physiologiques. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution (Vdss) de la névirapine a été de 1,21 l/kg ± 0,09, ce qui suggère que la névirapine est largement distribuée chez l'homme. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Le taux de liaison de la névirapine aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % quand sa concentration plasmatique est de 1 à 10 µg/ml. La concentration de la névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain (n = 6) a été égale à 45 % (± 5 %) de la concentration plasmatique, soit un rapport voisin de la fraction non liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination :

Des études *in vivo* chez l'homme et *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que la névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome P_{450}, donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P_{450}, mais que d'autres iso-enzymes peuvent jouer un rôle accessoire. Une étude du métabolisme et de l'excrétion a été menée chez huit volontaires sains de sexe masculin après un traitement par la névirapine à raison de 200 mg deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre, suivis d'une dose unique de 50 mg de ^{14}C-névirapine. Après récupération de 91,4 % ± 10,5 de la dose radioactive administrée, il est apparu que l'excrétion était principalement urinaire (81,3 % ± 11,1 contre 10,1 % ± 1,5 pour la voie fécale). Plus de 80 % de la radioactivité urinaire correspond à des glycuroconjugués des métabolites hydroxylés. On peut en conclure que le métabolisme par le cytochrome P_{450}, la glycuroconjugaison et l'excrétion urinaire de métabolites glycuroconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez l'homme. Seule une faible fraction (< 5 %) de la radioactivité urinaire (représentant moins de 3 % de la dose totale) correspond à la molécule mère intacte, ce qui démontre que l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'excrétion de la névirapine inchangée.

Des données montrent que la névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P_{450}. La pharmacocinétique de l'auto-induction se caractérise par une augmentation voisine de 1,5 à 2 fois de la clairance apparente de la névirapine entre la première prise orale et deux à quatre semaines de traitement par 200 à 400 mg par jour. Cette auto-induction résulte également en une diminution correspondante de la demi-vie plasmatique terminale de la névirapine, qui passe d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après administration réitérée de 200 à 400 mg par jour.

Populations particulières :

Atteinte de la fonction rénale :

Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine à libération immédiate ont été comparées chez 23 patients présentant soit une insuffisance rénale légère (50 ⩽ Clcr < 80 ml/min) ou modérée (30 ⩽ Clcr < 50 ml/min), soit une atteinte rénale sévère (Clcr < 30 ml/min), soit une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse et chez 8 patients

présentant une fonction rénale normale (Clcr > 80 ml/min). L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la névirapine. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite de 43,5 % après une période d'exposition d'une semaine. Une accumulation des métabolites hydroxy de la névirapine dans le plasma a également été observée. Les résultats suggèrent qu'une dose additionnelle chez l'adulte de 200 mg de névirapine à libération immédiate après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Par ailleurs, chez les patients ayant une clairance à la créatinine ⩾ 20 ml/min, une adaptation posologique de la névirapine n'est pas nécessaire. Chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et sous dialyse, il est recommandé d'administrer après chaque dialyse une dose supplémentaire de Viramune suspension buvable ou comprimé à libération immédiate correspondant à 50 % de la dose quotidienne recommandée de Viramune suspension buvable ou comprimé à libération immédiate, ce qui permettra de compenser les effets de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Viramune comprimé à libération prolongée n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

Atteinte de la fonction hépatique :

Une étude à l'état d'équilibre a été conduite chez 46 patients ayant une fibrose hépatique, reflet de l'insuffisance hépatique, à un stade :

- léger (n = 17 ; score Ishak 1-2),
- modéré (n = 20 ; score Ishak 3-4),
- ou sévère (n = 9 ; score Ishak 5-6, Child-Pugh classe A chez 8 patients ; le score Child-Pugh n'a pas été évalué chez un patient).

Les patients de l'étude recevaient un traitement antirétroviral comprenant Viramune 200 mg comprimé à libération immédiate deux fois par jour pendant au moins 6 semaines avant les prélèvements pharmacocinétiques, et présentaient une durée médiane de traitement de 3,4 années. Dans cette étude, le profil pharmacocinétique en doses multiples de la névirapine et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifié.

Cependant, environ 15 % de ces patients ayant une fibrose hépatique ont présenté des concentrations résiduelles de névirapine supérieures à 9000 ng/ml (2 fois la concentration résiduelle moyenne habituelle). Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

Au cours d'une étude pharmacocinétique avec une dose unique de 200 mg de Viramune comprimé à libération immédiate, chez des patients VIH-négatifs présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classe A : n = 6 ; Child-Pugh classe B : n = 4), une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient Child-Pugh B présentant une ascite, suggérant que les patients avec une aggravation de la fonction hépatique et une ascite peuvent présenter un risque d'accumulation de la névirapine dans la circulation systémique. La névirapine en doses multiples induisant son propre métabolisme, cette étude en dose unique peut ne pas refléter l'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique en doses multiples (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Viramune comprimé à libération prolongée n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

Sexe :

Dans l'étude multinationale 2NN menée avec Viramune à libération immédiate, une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 1077 patients, incluant 391 femmes. Les femmes ont présenté une diminution de la clairance de la névirapine de 13,8 % par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative. Dans la mesure où ni le poids corporel ni l'indice de masse corporelle (IMC) n'ont d'influence sur la clairance de la névirapine, l'influence du sexe ne peut être expliquée par le volume corporel.

Les effets du sexe des patients (masculin/féminin) sur la pharmacocinétique de Viramune à libération prolongée ont été étudiés au cours de l'étude 1100.1486. Les patients de sexe féminin ont tendance à présenter des concentrations résiduelles plus élevées (environ 20 à 30 %) à la fois dans les groupes traités par Viramune à libération prolongée et à libération immédiate.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique de la névirapine chez les adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas varier avec l'âge (de 18 à 68 ans). La névirapine n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients de plus de 65 ans. Les patients noirs (n = 80 par groupe) de l'étude 1100.1486 ont montré des concentrations résiduelles environ 30 % supérieures à celles des patients caucasiens (250 à 325 patients par groupe) à la fois dans les bras traités par Viramune à libération immédiate et à libération prolongée au cours de 48 semaines de traitement à la dose de 400 mg/jour.

Population pédiatrique :

Les données concernant la pharmacocinétique de la névirapine sont issues de deux sources principales : une étude sur 48 semaines chez l'enfant conduite en Afrique du Sud (BI 1100.1368) incluant 123 patients naïfs HIV-1 positifs, âgés de 3 mois à 16 ans ; et une analyse consolidée de 5 protocoles du Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), comprenant 495 patients âgés de 14 jours à 19 ans.

Des données pharmacocinétiques provenant de 33 patients (entre 0,77 et 13,7 ans), ayant été prélevés de la totalité des échantillons, ont démontré que la clairance de la névirapine augmentait avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Des doses de névirapine de 150 mg/m^2 deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m^2 une fois par jour) ont conduit à une moyenne géométrique ou une concentration plasmatique résiduelle moyenne entre 4 et 6 µg/ml (comme attendu d'après les données chez l'adulte). De plus, la concentration plasmatique résiduelle de névirapine observée était comparable entre les deux méthodes.

L'analyse consolidée issue des protocoles 245, 356, 366, 377 et 403 du Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a permis l'évaluation des patients pédiatriques de moins de 3 mois (n = 17) inclus dans ces essais PACTG. Les concentrations plasmatiques de névirapine observées étaient dans l'intervalle de celles observées chez l'adulte et chez le reste de la population pédiatrique, mais comportaient plus de variabilité entre les patients, en particulier au cours du deuxième mois de la vie.

La pharmacocinétique de Viramune à libération prolongée a été évaluée au cours de l'étude 1100.1518. Quatre-vingt-cinq patients (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ont reçu une posologie de Viramune à libération immédiate ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle pendant un minimum de 18 semaines, puis leur traitement a été remplacé par Viramune comprimé à libération prolongée (2 x 100 mg, 3 x 100 mg ou 1 x 400 mg une fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux pendant 10 jours. Les rapports des moyennes géométriques observés entre Viramune à libération prolongée et Viramune à libération immédiate ont été d'environ 90 % pour la $Cmin_{,ss}$ et l'ASC_{ss} avec des intervalles de confiance à 90 % compris entre 80 et 125 % ; le rapport pour la $Cmax_{,ss}$ a été inférieur et conforme avec une forme pharmaceutique à libération prolongée administrée une fois par jour. Les moyennes géométriques des concentrations plasmatiques résiduelles prédose à l'état d'équilibre de Viramune à libération prolongée ont été respectivement de 3880 ng/ml, 3310 ng/ml et 5350 ng/ml dans les tranches d'âge de 3 ans à < 6 ans, de 6 ans à < 12 ans et de 12 ans à < 18 ans. D'une manière générale, l'exposition chez les enfants a été similaire à celle observée chez les adultes traités par Viramune à libération prolongée dans l'étude 1100.1486.

Dans les études de biodisponibilité de doses uniques en groupes parallèles (études 1100.1517 et 1100.1531), les comprimés de Viramune à libération prolongée dosés à 50 et 100 mg ont présenté les caractéristiques d'une formulation à libération prolongée, c'est-à-dire une absorption prolongée et des concentrations maximales moins élevées, similaires aux résultats obtenus lorsqu'un comprimé à libération prolongée dosé à 400 mg a été comparé au comprimé de Viramune à libération immédiate de 200 mg. La division de la dose totale de 200 mg en quatre doses de 50 mg plutôt qu'en deux doses de 100 mg a entraîné une absorption globale plus élevée de 7 à 11 %, mais avec des taux de libération du médicament comparables. La différence observée au niveau de la pharmacocinétique entre les comprimés de Viramune à libération prolongée dosés à 50 mg et 100 mg n'est pas cliniquement significative, et le comprimé à libération prolongée dosé à 50 mg peut être utilisé comme alternative à un comprimé de 100 mg de taille légèrement supérieure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques, basées sur les études classiques (de sécurité, pharmacologie, toxicité à doses réitérées, génotoxicité), n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'espèce humaine autres que ceux observés dans les essais cliniques. Les études de carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ces produits ne nécessitent pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture (flacon de Viramune LP à 100 mg) : Le médicament doit être utilisé dans les 2 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/97/055/006 ; CIP 3400921898750 (2011, RCP rév 14.01.16) 100 mg.
EU /1/97/055/008 ; CIP 3400921898989 (2011, RCP rév 14.01.16) 400 mg.

Prix : 106,98 € (30 comprimés à 400 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Comprimé à 100 mg : Collect

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893756355 (comprimé 100 mg) : 1,561 €.
UCD 3400893756416 (comprimé 400 mg) : 3,872 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim-am-Rhein, Allemagne.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf. 75644 Paris cdx 13
Info médic et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet. 51100 Reims
Info médic : Tél : 03 26 50 45 33
Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71

VIREAD ® 245 mg comprimés
ténofovir disoproxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 245 mg (en forme d'amande, de couleur bleu clair, de 16,8 mm x 10,3 mm de dimensions, portant sur une face « GILEAD » et « 4331 » et sur l'autre face, « 300 ») : Flacons de 30, avec une fermeture de sécurité enfant et un déshydratant de gel de silice.

COMPOSITION *p cp*

Ténofovir (DCI) disoproxil fumarate
exprimé en ténofovir disoproxil .... 245 mg

Excipients : Noyau : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E572), cellulose microcristalline (E460), amidon prégélatinisé. *Pelliculage :* triacétate de glycérol (E1518), hypromellose (E464), laque aluminique d'indigotine (E132), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (164 mg/cp).

DC INDICATIONS

Infection par le VIH-1 :

Viread 245 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par Viread en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles Viread était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml).

Viread 245 mg comprimés pelliculés est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans.

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux, le choix d'un traitement par Viread doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients.

Infection par le virus de l'hépatite B :

Viread 245 mg comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologique prouvées (cf Pharmacodynamie).
- un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- une maladie hépatique décompensée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Viread 245 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

La dose recommandée de Viread pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

- ***Hépatite B chronique :***
  La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :
  - Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativation AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
  - Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Viread est également disponible sous forme de granulés à 33 mg/g pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez l'adulte dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Population pédiatrique :

- ***VIH-1 :***
  Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant ⩾ 35 kg, la dose recommandée de Viread est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
  Viread est également disponible sous forme de granulés pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans, et sous forme de comprimés plus faiblement dosés pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 6 à < 12 ans (cf Pharmacodynamie). Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Viread 33 mg/g granulés et de Viread 123 mg, 163 mg et 204 mg comprimés pelliculés.
  La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
- ***Hépatite B chronique :***
  Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant ⩾ 35 kg, la dose recommandée de Viread est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). La durée optimale de traitement n'est pas connue à l'heure actuelle.
  La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à < 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Viread est également disponible sous forme de granulés à 33 mg/g pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Dose oubliée :

Si un patient oublie de prendre une dose de Viread et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Viread dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Viread et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Viread, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise de Viread, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

Chez l'adulte :

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'administrer Viread 33 mg/g granulés afin de réduire la dose quotidienne de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Viread 33 mg/g granulés.

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) :

Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) :

Pour les patients dans l'incapacité de prendre la formu-

lation de fumarate de ténofovir disoproxil sous forme de granulés, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés pelliculés à 245 mg. Il est possible d'administrer 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) toutes les 48 heures selon une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets séronégatifs pour le VIH et non infectés par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse :

Pour les patients dans l'incapacité de prendre la formulation de fumarate de ténofovir disoproxil sous forme de granulés et sans aucune alternative de traitement disponible, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés pelliculés à 245 mg comme suit :

- Insuffisance rénale sévère : 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) peuvent être administrés toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine).
- Patients sous hémodialyse : 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) peuvent être administrés tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse*.

Ces adaptations de l'intervalle entre les doses n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. Les simulations indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations de Viread 245 mg comprimés pelliculés n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

* Généralement, une administration hebdomadaire sur la base de 3 séances d'hémodialyse par semaine d'environ 4 heures chacune, ou après 12 heures d'hémodialyse cumulées.

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Population pédiatrique :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Si Viread est arrêté chez des patients atteints d'hépatite B chronique avec ou sans co-infection par le VIH, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés de Viread doivent être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Une formulation de fumarate de ténofovir disoproxil sous forme de granulés est disponible pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés. Cependant, Viread 245 mg comprimés pelliculés peut exceptionnellement être administré après avoir délité le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Informations générales :

Un test de dépistage des anticorps anti-VIH doit être proposé à tous les patients infectés par le VHB avant de débuter le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil (voir plus bas : *Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B*).

VIH-1 :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Hépatite B chronique :

Les patients devront être informés qu'il n'a pas été prouvé que le fumarate de ténofovir disoproxil prévienne le risque de transmission du VHB par contacts sexuels ou contamination par le sang. Des précautions adaptées doivent continuer à être prises.

Co-administration d'autres médicaments :

- Viread ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
- Viread ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
- La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques :

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce chez les patients infectés par le VIH lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.

Effets rénaux et osseux dans la population adulte :

Effets rénaux :

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (cf Effets indésirables).

Surveillance rénale :

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Prise en charge de la fonction rénale :

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min chez tout patient adulte recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (cf Effets indésirables : Tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée chez les patients adultes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (tels les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Viread est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (cf Interactions). Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale, impliquant les protéines de transport *human organic anion transporter* (hOAT) 1 et 3 ou la MRP 4 (ex : le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ces protéines de transport rénal pourraient être responsables de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport hOAT 1 et 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (cf Interactions).

Insuffisance rénale :

La tolérance rénale du fumarate de ténofovir disoproxil n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

Patients adultes présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse :

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Par conséquent, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les patients nécessitant une hémodialyse, l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, l'intervalle entre les administrations doit être adapté et la fonction rénale étroitement surveillée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Effets osseux :

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral infectés par le VIH, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement.

A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables).

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Effets rénaux et osseux dans la population pédiatrique :

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets rénaux :

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352 (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Surveillance rénale :

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation du traitement et doit être surveillée au cours du traitement comme chez l'adulte (voir plus haut).

Prise en charge de la fonction rénale :

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (cf Effets indésirables : Tubulopathie proximale). La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale :

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir plus haut).

Insuffisance rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement.

Effets osseux :

Viread peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (cf Pharmacodynamie).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Maladie hépatique :

Les données concernant la tolérance et l'efficacité chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique sont très limitées.

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VHB présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Ces patients sont exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux ou hépatiques. Par conséquent, les paramètres rénaux et hépatobiliaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population de patients.

Exacerbations de l'hépatite :

- *Exacerbations de la maladie au cours du traitement :* Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'ALAT. Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients (cf Effets indésirables). Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement.
- *Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement :* Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont également été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B. Les exacerbations post-traitement sont habituellement associées à une élévation d'ADN du VHB et semblent le plus souvent spontanément résolutives. Des cas d'exacerbations sévères, parfois fatales, ont cependant été rapportés. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'hépatite B. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Les exacerbations de la maladie hépatique sont particulièrement graves et peuvent même s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

Co-infection par l'hépatite C ou D :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité du ténofovir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B :

En raison du risque d'apparition d'une résistance du VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil doit être utilisé exclusivement dans le cadre d'un traitement par association appropriée d'antirétroviraux chez les patients co-infectés par le VIH/VHB. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. Cependant, il est à noter que les élévations d'ALAT peuvent faire partie du processus de clairance du VHB lors du traitement par ténofovir (voir plus haut : *Exacerbations de l'hépatite*).

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :

Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir ou de sofosbuvir/velpatasvir avec le fumarate de ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé (p. ex., atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir et le fumarate de ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux

de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero* :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées :

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Excipient à effet notoire :

Viread 245 mg comprimés pelliculés contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Des interactions entre le ténofovir et les médicaments métabolisés par le CYP450 ne sont pas attendues, compte tenu des résultats des études *in vitro* ainsi que des données disponibles concernant le mode d'élimination du ténofovir.

Utilisation concomitante non recommandée :

Viread ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.

Viread ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine :

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale :

Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

Autres interactions :

Les interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour).

Tableau 1 : Interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}
Anti-infectieux :	
Antirétroviraux :	
Inhibiteurs de protéase :	
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./ 300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
INTIs :	
Didanosine	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Adéfovir dipivoxil	ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Entécavir	ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec entécavir.	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↑ 96 % C_{max} : ↑ 68 % C_{min} : ↑ 118 % Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63 % Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 47 % C_{min} : ↑ 47 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↓ 27 % C_{max} : ↓ 37 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 48 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 50 % C_{max} : ↑ 64 % C_{min} : ↑ 59 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↓ 34 % C_{max} : ↓ 34 % C_{min} : ↓ 34 % Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98 % C_{max} : ↑ 79 % C_{min} : ↑ 163 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 65 % C_{max} : ↑ 61 % C_{min} : ↑ 115 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % Velpatasvir : ASC : ↑ 142 % C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 301 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 39 % Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 29 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 39 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 28 % C_{max} : ↓ 38 % GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 24 % C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 39 % C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 52 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 29 % C_{max} : ↓ 41 % GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 30 % C_{min} : ↑ 63 % Lopinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 42 % C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Raltégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 21 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 46 % C_{min} : ↑ 70 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 38 % GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↓ 53 % C_{max} : ↓ 47 % C_{min} : ↓ 57 % Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 81 % C_{max} : ↑ 77 % C_{min} : ↑ 121 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations de traitement contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 44 % C_{min} : ↑ 84 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19 % GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23 % Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25 % C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	

(1) Données obtenues après co-administration avec lédipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

(2) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études menées avec d'autres médicaments :
Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec emtricitabine, lamivudine, indinavir, éfavirenz, nelfinavir, saquinavir (potentialisé par ritonavir), méthadone, ribavirine, rifampicine, tacrolimus ou l'association contraceptive hormonale norgestimate/éthinylestradiol.
Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au fumarate de ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). La prescription de fumarate de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.
Allaitement :
Il a été montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Viread ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH et le VHB d'allaiter leur enfant de manière à éviter la transmission du VIH et du VHB au nouveau-né.
Fertilité :
On dispose de données cliniques limitées relatives à l'effet du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients devront être informés que des vertiges ont été observés au cours du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :
VIH-1 et hépatite B :
De rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Viread (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
VIH-1 :
Des effets indésirables associés au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux sont attendus chez environ un tiers des patients traités. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés. Environ 1 % des patients adultes traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. La co-administration de Viread avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'effets indésirables (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Hépatite B :
Des effets indésirables, le plus souvent légers, associés au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil sont attendus chez environ un quart des patients traités. Lors des études cliniques chez les patients infectés par le VHB, l'effet indésirable survenu le plus fréquemment sous fumarate de ténofovir disoproxil a été la nausée (5,4 %).
Une exacerbation aiguë de l'hépatite a été rapportée chez des patients sous traitement ainsi que chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
L'évaluation de la sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil est basée sur les données de tolérance issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 2.
Études cliniques sur le VIH-1 :
L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VIH-1 est basée sur l'expérience acquise au cours de deux études, l'une réalisée chez 653 patients prétraités, recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 443) *versus* placebo (n = 210), et l'autre, étude comparative contrôlée en double aveugle, réalisée chez 600 patients naïfs recevant un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n = 299) ou la stavudine (n = 301) en association avec la lamivudine et l'éfavirenz pendant 144 semaines.
Études cliniques sur l'hépatite B :
L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VHB est principalement basée sur l'expérience acquise au cours de deux études comparatives contrôlées en double aveugle réalisées chez 641 patients adultes atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée recevant pendant 48 semaines un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) par jour (n = 426) ou par adéfovir dipivoxil 10 mg par jour (n = 215). Les effets indésirables observés lors de la poursuite du traitement pendant 384 semaines étaient en conformité avec le profil de sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil. Après une baisse initiale d'environ −4,9 ml/min (selon l'équation de Cockroft-Gault) ou −3,9 ml/min/1,73 m^2 (selon l'équation *modification of diet in renal disease* [MDRD]) au bout des 4 premières semaines de traitement, la baisse annuelle de la fonction rénale rapportée chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil après l'initiation du traitement a été de −1,41 ml/min par an (selon l'équation de Cockroft-Gault) et de −0,74 ml/min/1,73 m^2 par an (selon l'équation MDRD).
Patients présentant une maladie hépatique décompensée :
Le profil de sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée en double aveugle (GS-US-174-0108) au cours de laquelle les patients adultes ont reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'entécavir (n = 22) pendant 48 semaines.
Dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil, 7 % des patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable ; chez 9 % des patients, une augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl a été observé au cours des 48 premières semaines de traitement ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes sous traitement combiné contenant du ténofovir et le groupe sous entécavir. Après 168 semaines, 16 % (7/45) des patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 4 % (2/45) des patients du groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 14 % (3/22) des patients du groupe entécavir ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. 13 % (6/45) des patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 13 % (6/45) des patients du groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 9 % (2/22) des patients du groupe entécavir ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl.
A la semaine 168, dans cette population de patients présentant une maladie hépatique décompensée, le taux de mortalité était de 13 % (6/45) dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 11 % (5/45) dans le groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 14 % (3/22) dans le groupe entécavir. Le taux de carcinome hépatocellulaire était de 18 % (8/45) dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 7 % (3/45) dans le groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 9 % (2/22) dans le groupe entécavir.
Les patients présentant un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) élevé à l'initiation du traitement sont exposés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients atteints d'une hépatite B chronique résistante à la lamivudine :
Aucun nouvel effet indésirable lié au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifié lors d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) au cours de laquelle 280 patients résistants à la lamivudine ont reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 141) ou par l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 139) pendant 240 semaines.
Les effets indésirables susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence par classe/organe :
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, ;< 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1 000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Fumarate de ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypophosphatémie[(1)]
Peu fréquent	Hypokaliémie[(1)]
Rare	Acidose lactique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Rare	Stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Rare	Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse[(1)], faiblesse musculaire[(1)]
Rare	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[(1)(2)], myopathie[(1)]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)
Rare	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[(2)], diabète insipide néphrogénique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Fatigue

(1) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

(2) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers :

VIH-1 et hépatite B :

Insuffisance rénale :

Viread pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

VIH-1 :

Interactions avec la didanosine :

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hépatite B :

Exacerbations de l'hépatite en cours de traitement :

Lors des études chez les patients naïfs de traitement par un nucléoside, des élévations d'ALAT sous traitement > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial ont été notées chez 2,6 % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil. Les élévations d'ALAT sont apparues avec un délai médian de survenue de 8 semaines, se sont résolues lors de la poursuite du traitement et, dans la majorité des cas, ont été associées à une réduction ⩾ 2 log_{10} copies/ml de la charge virale précédant l'élévation d'ALAT ou coïncidant avec elle. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et biologiques d'exacerbations de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement anti-VHB (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

VIH-1 :

L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (cf Pharmacodynamie, Pharmacodynamie). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (cf Effets indésirables : Tableau récapitulatif des effets indésirables et Pharmacodynamie).

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 312 semaines) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de la filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 mL/min/1,73 m^2. Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé qui s'est améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil.

Hépatite B chronique :

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients adolescents qui ont reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux qui ont été observés dans les études cliniques menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (cf Effets indésirables : Tableau récapitulatif des effets indésirables, et Pharmacodynamie).

Des baisses de DMO ont été observées chez les adolescents infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Autre(s) population(s) particulière(s) :

Personnes âgées :

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale et traités par Viread (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique) et un traitement adapté de soutien standard devra être mis en œuvre.

Prise en charge :

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF07.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le fumarate de ténofovir disoproxil est le sel (acide fumarique) de la prodrogue ténofovir disoproxil. Le ténofovir disoproxil est absorbé et converti en ténofovir, la substance active, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide). Le ténofovir est ensuite transformé en un métabolite actif, le ténofovir diphosphate, un strict terminateur de chaîne, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive. Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase du VHB par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation dans l'ADN au niveau de la terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérases cellulaires α, β et γ. Le ténofovir s'est également avéré sans effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial ou sur la production d'acide lactique lors des tests *in vitro*, pour des concentrations allant jusqu'à 300 µmol/l.

Données relatives au VIH :

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VIH :

La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50 % (CE_{50}) des souches sauvages de laboratoire du VIH-1_{IIIB} est comprise entre 1 et 6 µmol/l dans les lignées cellulaires lymphoïdes et s'élève à 1,1 µmol/l vis-à-vis des isolats primaires du VIH-1 de sous-type B dans les CMSP. Le ténofovir est également actif vis-à-vis des VIH-1 des sous-types A, C, D, E, F, G et O, vis-à-vis du VIH_{BaL} dans les monocytes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité *in vitro* vis-à-vis du VIH-2, avec une CE_{50} de 4,9 µmol/l dans les cellules MT-4.

Résistance :

Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées *in vitro* et chez certains patients (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients pré-traités par des antirétroviraux et porteurs de souches présentant la mutation K65R (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité au ténofovir.

Des études cliniques menées chez des patients prétraités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) vis-à-vis des souches de VIH-1 présentant une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats indiquent que les patients dont le VIH exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse ont présenté une réponse réduite au traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate).

Efficacité et sécurité cliniques :

Les effets du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités et naïfs de traitement ont été démontrés au cours d'études cliniques d'une durée respective de 48 et 144 semaines.

Dans l'étude GS-99-907, 550 patients adultes prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) pendant 24 semaines. A l'initiation du traitement, le taux de CD4 moyen était de 427 cellules/mm^3, la charge virale moyenne de 3,4 log_{10} copies/ml (78 % des patients avaient une charge virale < 5 000 copies/ml) et la durée moyenne du traitement antirétroviral antérieur de 5,4 ans. L'analyse génotypique d'isolats de VIH obtenus à l'initiation du traitement chez 253 patients a révélé que 94 % des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 58 % présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéases et 48 % des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale par rapport à la charge virale à l'initiation du traitement ($DAVG_{24}$) était respectivement de −0,03 log_{10} copies/ml et −0,61 log_{10} copies/ml dans le groupe placebo et dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (p < 0,0001). On a constaté une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) en termes de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 ($DAVG_{24}$) par rapport à l'initiation du traitement, du taux de CD4 (+13 cellules/mm^3 dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) contre −11 cellules/mm^3 dans le groupe placebo, p = 0,0008). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil fumarate a été durable sur une période de 48 semaines (la $DAVG_{48}$ a été de −0,57 log_{10} copies/ml, la proportion de patients avec un ARN du VIH-1 inférieur à 400 ou 50 copies/ml était respectivement de 41 % et 18 %). Huit, soit 2 % des patients traités par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903, conduite sur 144 semaines, en double aveugle, et contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) *versus* la stavudine chacun en association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le nombre initial moyen de CD4 était de 279 cellules/mm^3, le taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,91 log_{10} copies/ml, 19 % des patients avaient une infection par le VIH-1 symptomatique et 18 % présentaient un SIDA. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4. Quarante-trois pour cent des patients avaient une charge virale initiale > 100 000 copies/ml et 39 % avaient des nombres de CD4 < 200 cellules/ml.

L'analyse en intention de traiter (pour laquelle les données manquantes et changements de traitement antirétroviral (ART) étaient comptés comme des échecs) a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml à 48 semaines de traitement était respectivement de 80 % et 76 %, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 84 % et 80 % dans le bras stavudine. A 144 semaines, la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml était respectivement de 71 % et 68 % dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 64 % et 63 % dans le bras stavudine.

La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 à 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales a été comparable dans les deux groupes de traitement (−3,09 et −3,09 log_{10} copies/ml ; +169 et 167 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Ces variations moyennes par rapport aux valeurs initiales sont restées similaires à 144 semaines dans les 2 groupes de traitement (−3,07 et −3,03 log_{10} copies/ml ; +263 et +283 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été observée, quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4.

La mutation K65R est survenue chez un pourcentage légèrement supérieur de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,7 % contre 0,7 %). La résistance à l'éfavirenz ou à la lamivudine a dans tous les cas soit précédé le développement de la mutation K65R, soit été concomitante au développement de cette mutation. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate), 7 pendant les 48 premières semaines de l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines. Une mutation du génome viral K70E a été rapportée chez un patient inclus dans le bras ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate). Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Données relatives au VHB :

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VHB :

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir vis-à-vis du VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. Les valeurs de la CE_{50} du ténofovir ont été comprises entre 0,14 et 1,5 µmol/l, avec des valeurs de la CC_{50} (concentration amenant une cytotoxicité de 50 %) > 100 µmol/l.

Résistance :

Aucune mutation du VHB associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Lors des tests sur cellules, des souches de VHB exprimant les mutations rtV173L, rtL180M et rtM204I/V associées à une résistance à la lamivudine et la telbivudine ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,7 à 3,4 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V et rtM250V associées à une résistance à l'entécavir ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,6 à 6,9 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rtA181V et rtN236T associées à une résistance à l'adéfovir ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois celle du virus de type sauvage. Les virus porteurs de la mutation rtA181T sont restés sensibles au ténofovir avec des valeurs de la CE_{50} correspondant à 1,5 fois celle du virus de type sauvage.

Efficacité et sécurité cliniques :

La démonstration du bénéfice apporté par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cas de maladies compensée et décompensée se base sur les réponses virologiques, biochimiques et sérologiques observées chez les adultes présentant une hépatite B chronique AgHBe positif ou AgHBe négatif. Les patients traités incluaient des patients naïfs de traitement, des patients prétraités par la lamivudine, des patients prétraités par l'adéfovir dipivoxil et des patients qui présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le bénéfice apporté a aussi été démontré sur la base des réponses histologiques chez des patients atteints d'une maladie hépatique compensée.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée à 48 semaines (études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103) :

Les résultats sur 48 semaines de deux études randomisées de phase 3 en double aveugle comparant le fumarate de ténofovir disoproxil et l'adéfovir dipivoxil chez des patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous. L'étude GS-US-174-0103 a été menée chez 266 patients AgHBe positifs (randomisés et traités). L'étude GS-US-174-0102 a été menée chez 375 patients AgHBe négatifs et Ac anti-HBe positifs (randomisés et traités).

Lors de ces deux études, le fumarate de ténofovir disoproxil s'est avéré significativement supérieur à l'adéfovir dipivoxil s'agissant du critère principal d'efficacité, la réponse complète (définie comme un taux d'ADN de VHB < 400 copies/ml et une amélioration du

score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell). Le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a également été associé à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml par comparaison avec le traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg. Les deux traitements ont donné des résultats similaires en termes de réponse histologique (définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) à la semaine 48 (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Lors de l'étude GS-US-174-0103, une proportion significativement plus grande de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, par rapport aux patients du groupe adéfovir dipivoxil, a présenté un taux d'ALAT normalisé et a obtenu une négativation de l'AgHBs à la semaine 48 (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 48

	Étude 174-0102 (AgHBe négatifs)		Étude 174-0103 (AgHBe positifs)	
Paramètre	T d[(1)] 245 mg n = 250	A d[(2)] 10 mg n = 125	T d[(1)] 245 mg n = 176	A d[(2)] 10 mg n = 90
Réponse complète (%)[(a)]	71 *	49	67 *	12
Histologie Réponse histologique (%)[(b)]	72	69	74	68
Réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial[(c)] (log_{10} copies/ml)	– 4,7 *	– 4,0	– 6,4 *	– 3,7
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	93 *	63	76 *	13
ALAT (%) ALAT normalisée[(d)]	76	77	68 *	54
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séroconversion HBe	n/a	n/a	22/21	18/18
- Négativation AgHBs/séroconversion HBs	0/0	0/0	3 */1	0/0

(1) Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate).

(2) Adéfovir dipivoxil.

* Valeur de p *versus* adéfovir dipivoxil < 0,05.

a) Réponse complète définie comme un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

b) Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

c) La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial reflète uniquement la différence entre le taux initial d'ADN du VHB et la limite de détection (LDD) du test.

d) La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

n/a = non applicable.

L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml [< 29 UI/ml] ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas Taqman pour le VHB), par comparaison avec l'adéfovir dipivoxil (étude GS-US-174-0102 ; 91 %, 56 % et étude GS-US-174-0103 ; 69 %, 9 %, respectivement).

La réponse au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil a été comparable chez les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) et les patients naïfs de traitement par un nucléoside (n = 375) ainsi que chez les patients présentant initialement un taux d'ALAT normal (n = 21) et anormal (n = 405) lorsque les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 ont été combinées. Sur les 51 patients prétraités par un nucléoside, 49 avaient reçu précédemment de la lamivudine. 73 % des patients prétraités par un nucléoside et 69 % des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réponse complète au traitement ; 90 % des patients prétraités par un nucléoside et 88 % des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Tous les patients dont le taux d'ALAT était normal initialement et 88 % des patients dont le taux d'ALAT était initialement anormal ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml.

Expérience au-delà de 48 semaines dans le cadre des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 :

Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, on a proposé aux patients qui avaient été traités en double aveugle pendant 48 semaines (soit par ténofovir disoproxil 245 mg, sous forme de fumarate, soit par adéfovir dipivoxil 10 mg) de poursuivre l'étude, sans aucune interruption de traitement, en recevant en ouvert du fumarate de ténofovir disoproxil. Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, respectivement 77 % et 61 % des patients ont continué l'étude jusqu'à la semaine 384. La suppression virale et les réponses biochimiques et sérologiques ont été maintenues à 96, 144, 192, 240, 288 et 384 semaines chez les patients traités par fumarate de ténofovir disoproxil (voir les Tableaux 4 et 5 ci-dessous).

Tableau 4 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe négatifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Étude 174-0102 (AgHBe négatifs)						
*Ténofovir disoproxil * 245 mg n = 250*						
Paramètre[(a)]	Semaine					
	96[(b)]	144[(e)]	192[(g)]	240[(i)]	288[(l)]	384[(o)]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74
ALAT (%) ALAT normalisée[(d)]	72	73	67	70	68	64
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séro-conversion HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
- Négativation AgHBs/séro-conversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1[(n)]
*Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil * 245 mg n = 125*						
Paramètre[(a)]	Semaine					
	96[(c)]	144[(f)]	192[(h)]	240[(j)]	288[(m)]	384[(p)]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) ALAT normalisée[(d)]	68	70	77	76	74	69
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séro-conversion HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
- Négativation AgHBs/séro-conversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0[(k)]	1/1[(n)]	1/1[(n)]

* Sous forme de fumarate.

a) Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384e semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

b) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

c) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

d) La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

e) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

f) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

g) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

h) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

i) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

j) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

k) Un patient de ce groupe a été identifié AgHBs négatif pour la première fois à la visite de la semaine 240 et était toujours présent dans l'étude à la fin de la prise en compte des données. La négativation de l'AgHBs chez ce sujet a toutefois été confirmée de façon définitive à la visite suivante.

l) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

m) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

n) Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'emtricitabine au traitement ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil (KM-TDF).

o) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

p) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

n/a : non applicable.

Tableau 5 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Étude 174-0103 (AgHBe positifs)						
*Ténofovir disoproxil * 245 mg n = 176*						
Paramètre[(a)]	Semaine					
	96[(b)]	144[(e)]	192[(h)]	240[(j)]	288[(m)]	384[(o)]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	76	72	68	64	61	56
ALAT (%) ALAT normalisée[(d)]	60	55	56	46	47	47
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séro-conversion HBe	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20
- Négativation AgHBs/séro-conversion HBs	5/4	8/6[(g)]	11/8[(g)]	11/8[(l)]	12/8[(l)]	15/12[(l)]
*Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil * 245 mg n = 90*						
Paramètre[(a)]	Semaine					
	96[(c)]	144[(f)]	192[(i)]	240[(k)]	288[(n)]	384[(p)]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) ALAT normalisée[(d)]	65	61	59	56	57	56
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séro-conversion HBe	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
- Négativation AgHBs/séro-conversion HBs	6/5	8/7[(g)]	8/7[(g)]	10/10[(l)]	11/10[(l)]	13/11[(l)]

* Sous forme de fumarate.

a) Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384e semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

b) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

c) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

d) La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

e) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

f) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

g) Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier incluant les données collectées après l'ajout de l'emtricitabine au traitement ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil (KM-ITT).

h) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

i) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

j) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

k) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

l) Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'emtricitabine au traitement ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil (KM-TDF).

m) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

n) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

o) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

p) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

n/a : non applicable.

Les données de la biopsie du foie à l'inclusion dans l'étude et à la semaine 240 étaient disponibles pour 331 des 489 patients qui étaient encore présents dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 à la semaine 240 (voir le Tableau 6 ci-dessous). Quatre-vingt-quinze pour cent (225/237) des patients initialement sans cirrhose et 99 % (93/94) des patients initialement avec cirrhose présentaient soit une absence d'évolution soit une amélioration de leur fibrose (score de fibrose d'Ishak). Sur les 94 patients initialement avec cirrhose (score de fibrose d'Ishak : entre 5 et 6), 26 % (24) n'ont présenté aucun changement du score de fibrose d'Ishak et 72 % (68) ont présenté une régression de la cirrhose à la semaine 240 avec une réduction d'au moins 2 points du score de fibrose d'Ishak.

Tableau 6 : Réponse histologique (%) chez les patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 240 par rapport à l'inclusion dans l'étude

	Étude 174-0102 (AgHBe négatifs)	
	Ténofovir disoproxil 245 mg * n = 250[(c)]	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg * n = 125[(d)]
Réponse histologique[(a)(b)] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]

	Étude 174-0103 (AgHBe positifs)	
	Ténofovir disoproxil 245 mg * n = 176[(c)]	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg * n = 90[(d)]
Réponse histologique[(a)(b)] (%)	90 [63/70]	92 [36/39]

* Sous forme de fumarate.

a) La population prise en compte pour l'analyse histologique comprenait uniquement les patients pour lesquels les données de biopsie du foie étaient disponibles (données manquantes = exclusion) à la semaine 240. Les réponses après ajout d'emtricitabine était exclues (17 sujets au total sur les deux études).

b) Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

c) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

d) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

Expérience acquise chez les patients avec co-infection par le VIH ayant été traités antérieurement par la lamivudine :

Lors d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle sur 48 semaines du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et par l'hépatite B chronique avec traitement antérieur par la lamivudine (étude ACTG 5127), les taux sériques moyens initiaux d'ADN du VHB chez les patients randomisés dans le groupe ténofovir ont été de 9,45 log_{10} copies/ml (n = 27). Chez les patients pour lesquels des données étaient disponibles à 48 semaines (n = 18), le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été associé à une réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par rapport au taux initial de 5,74 log_{10} copies/ml. En outre, 61 % des patients présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 48.

Expérience acquise chez les patients montrant une réplication virale persistante (étude GS-US-174-0106) :

L'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ou du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) associé à 200 mg d'emtricitabine ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (étude GS-US-174-0106) chez des patients adultes AgHBe positifs et AgHBe négatifs ayant connu une virémie persistante (taux d'ADN du VHB ⩾ 1 000 copies/ml) sous traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg pendant plus de 24 semaines.

A l'initiation de l'étude, 57 % des patients randomisés dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, *versus* 60 % des patients randomisés dans le groupe traité par l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, avaient déjà été traités par la lamivudine. Globalement, à la semaine 24, 66 % (35/53) des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml (< 69 UI/ml), *versus* 69 % (36/52) des patients traités par l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,672). Par ailleurs, 55 % (29/53) des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml [< 29 UI/ml] ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas TaqMan pour le VHB), *versus* 60 % (31/52) des patients traités par l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,504). Les comparaisons entre les groupes de traitement au-delà de la semaine 24 sont difficiles à interpréter car les investigateurs avaient la possibilité d'intensifier le traitement en passant à un traitement ouvert par l'association emtricitabine et ténofovir disoproxil. Des études à long terme évaluant le rapport bénéfice/risque de la bithérapie associant l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une mono-infection par le VHB sont en cours.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée à 48 semaines (étude GS-US-174-0108) :

L'étude GS-US-174-0108 est une étude randomisée et contrôlée en double aveugle évaluant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45),

de l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45), et de l'entécavir (n = 22), chez des patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, les patients présentaient un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) moyen de 7,2, un taux moyen d'ADN du VHB de 5,8 $\log_{10}$ copies/ml et un taux sérique d'ALAT de 61 U/l à l'initiation de l'étude. Quarante-deux pour cent (19/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine pendant au moins 6 mois, 20 % (9/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par l'adéfovir dipivoxil et 9 des 45 patients (20 %) présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le critère principal de jugement était un critère composite de tolérance associant l'arrêt du traitement du fait d'un effet indésirable et l'augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl. Parmi les patients dont le score CPT était ⩽ 9, 74 % (29/39) des patients du groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94 % (33/35) des patients du groupe traité par l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil ont atteint un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml après 48 semaines de traitement.

Globalement, les données issues de cette étude sont trop limitées pour tirer des conclusions définitives sur la comparaison de l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil *versus* fumarate de ténofovir disoproxil (voir Tableau 7 ci-dessous).

Tableau 7 : Paramètres de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients décompensés à la semaine 48

	Étude 174-0108		
Paramètre	Ténofovir disoproxil 245 mg* n = 45	Emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil 245 mg* n = 45	Entécavir (0,5 mg ou 1 mg) n = 22
Arrêt permanent du médicament de l'étude à cause de l'apparition d'un effet indésirable durant le traitement n (%)[a]	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl par rapport à l'initiation de l'étude ou taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl n (%)[b]	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
ADN du VHB n (%) < 400 copies/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) ALAT normal	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Baisse ⩾ 2 points du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Évolution moyenne du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude	– 0,8	– 0,9	– 1,3
Évolution moyenne du score MELD par rapport à l'initiation de l'étude	– 1,8	– 2,3	– 2,6

* Sous forme de fumarate.

a) Valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir *versus* le groupe entécavir = 0,622.

b) Valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir *versus* le groupe entécavir = 1,000.

Expérience au-delà de 48 semaines dans l'étude GS-US-174-0108 :

Selon une analyse définissant les patients en échec thérapeutique comme les patients n'ayant pas terminé leur traitement ou ayant changé de traitement, 50 % (21/42) des patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil, 76 % (28/37) des patients recevant l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil et 52 % (11/21) des patients recevant l'entécavir ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 168.

Expérience acquise à 240 semaines chez les patients porteurs d'un VHB résistant à la lamivudine (étude GS-US-174-0121) :

L'efficacité et la tolérance de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) conduite chez des patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs (n = 280) présentant une maladie hépatique compensée, une virémie (taux d'ADN du VHB ⩾ 1 000 UI/ml), et une résistance à la lamivudine mise en évidence par analyse génotypique (rtM204I/V ± rtL180M). Seuls cinq patients présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir à l'initiation de l'étude. Cent quarante-et-un et 139 patients adultes ont été randomisés respectivement dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil. Les caractéristiques démographiques à l'initiation de l'étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement : à l'initiation de l'étude, 52,5 % des patients étaient AgHBe négatifs, 47,5 % étaient AgHBe positifs, le taux moyen d'ADN du VHB était de 6,5 $\log_{10}$ copies/ml et le taux d'ALAT moyen était de 79 U/l.

Après 240 semaines de traitement, 117 patients sur 141 (83 %) randomisés dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 51 patients sur 79 (65 %) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Après 240 semaines de traitement par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil, 115 patients sur 139 (83 %) ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 59 patients sur 83 (71 %) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Parmi les patients AgHBe positifs randomisés dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil, 16 patients sur 65 (25 %) ont présenté une perte de l'AgHBe et 8 patients sur 65 (12 %) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Chez les patients AgHBe positifs randomisés dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil, 13 patients sur 68 (19 %) ont présenté une perte de l'AgHBe et 7 patients sur 68 (10 %) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Deux patients randomisés dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AgHBs au cours des 240 semaines, mais pas de séroconversion anti-HBs. Cinq patients randomisés dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AgHBs et 2 de ces 5 patients ont présenté une séroconversion anti-HBs.

Résistance clinique :

Chez 426 patients AgHBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 250) et AgHBe positifs (GS-US-174-0103, n = 176) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivi d'un traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) et 384 (n = 2) sous fumarate de ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Chez 215 patients AgHBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 125) et AgHBe positifs (GS-US-174-0103, n = 90) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivi d'un traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) et 384 (n = 2) sous fumarate de ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Dans l'étude GS-US-174-0108, 45 patients (dont 9 patients présentant des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 168 semaines. Des données génotypiques obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 6/8 patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats. Une analyse génotypique a été réalisée chez 5 patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil après la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été détectée chez ces patients.

Dans l'étude GS-US-174-0121, 141 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 240 semaines. Au total, 4 patients ont présenté un épisode virémique (taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml) lors de leur dernière évaluation sous fumarate de ténofovir disoproxil. Des données de séquençage obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 2 de ces 4 patients. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans une étude pédiatrique (GS-US-174-0115), 52 patients (dont 6 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en aveugle pendant une période allant jusqu'à 72 semaines, puis un relais par le fumarate de ténofovir disoproxil en ouvert a été effectué chez 51/52 patients (groupe TDF-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 (n = 6), à la semaine 72 (n = 5), à la semaine 96 (n = 4), à la semaine 144 (n = 2) et à la semaine 192 (n = 3). Cinquante-quatre patients (dont 2 présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu le placebo en aveugle pendant 72 semaines, puis 52/54 patients ont reçu le fumarate de ténofovir disoproxil (groupe PLB-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 96 (n = 17), à la semaine 144 (n = 7) et à la semaine 192 (n = 8). Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Population pédiatrique :

VIH-1 :

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (cf Pharmacocinétique).

Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de −1,004 et −0,809 au niveau du rachis lombaire et de −0,866 et −0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double aveugle) étaient de −0,215 et −0,165 au niveau du rachis lombaire et de −0,254 et −0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4 %). Parmi les 28 patients recevant un traitement par fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de −0,341 au niveau du rachis lombaire et de −0,458 pour l'ensemble du corps.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du fumarate de ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. A la semaine 48, 83 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 92 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le fumarate de ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.

Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de −1,034 et −0,498 au niveau du rachis lombaire et de −0,471 et −0,386 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de −0,184 et −0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. A la semaine 48, un patient traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de −0,012 au niveau du rachis lombaire et de −0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 104 semaines).

Hépatite B chronique :

Dans l'étude GS-US-174-0115, 106 patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs âgés de 12 à < 18 ans présentant une infection chronique par le VHB [ADN du VHB ⩾ 10^5 copies/ml, élévation des taux sériques d'ALAT (⩾ 2 x LSN) ou antécédents d'élévation des taux sériques d'ALAT au cours des 24 derniers mois] ont reçu pendant 72 semaines soit du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (n = 52) soit un placebo (n = 54). Les patients devaient être naïfs de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, mais pouvaient avoir reçu des traitements à base d'interféron (plus de 6 mois avant la sélection dans l'étude) ou tout autre traitement nucléosidique/nucléotidique oral anti-VHB ne contenant pas du fumarate de ténofovir disoproxil (plus de 16 semaines avant la sélection dans l'étude). A la semaine 72, 88 % (46/52) des patients du groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et 0 % (0/54) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quatorze pour cent (26/35) des patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normalisé à la semaine 72, contre 31 % (13/42) des patients du groupe placebo. La réponse au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil était comparable chez les patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide (n = 20) et chez les patients prétraités par un nucléos(t)ide (n = 32), y compris les patients résistants à la lamivudine (n = 6). Quatre-vingt-quinze pour cent des patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide, 84 % des patients prétraités par un nucléos(t)ide et 83 % des patients résistants à la lamivudine ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 72. Trente-et-un des 32 patients prétraités par un nucléos(t)ide avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine. A la semaine 72, 96 % (27/28) des patients en phase immunitaire active (ADN du VHB ⩾ 10^5 copies/ml, ALAT sérique > 1,5 x LSN) dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et 0 % (0/32) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quinze pour cent (21/28) des patients en phase immunitaire active dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 72, contre 34 % (11/32) des patients du groupe placebo.

Après 72 semaines de traitement randomisé en aveugle, chaque patient pouvait recevoir un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en ouvert jusqu'à la semaine 192. Après la semaine 72, la suppression virologique était maintenue chez les patients ayant reçu le fumarate de ténofovir disoproxil pendant la période en double aveugle puis en ouvert (groupe TDF-TDF) : 86,5 % (45/52) des patients du groupe TDF-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. Parmi les patients ayant reçu le placebo durant la période en double aveugle, la proportion de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml a augmenté brusquement après le relais par le TDF en ouvert (groupe PLB-TDF) : 74,1 % (40/54) des patients du groupe PLB-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALAT à la semaine 192 dans le groupe TDF-TDF était de 75,8 % (25/33) parmi ceux qui étaient AgHBe positifs à l'inclusion et de 100,0 % (2 patients sur 2) parmi ceux qui étaient AgHBe négatifs à l'inclusion. Après 192 semaines, le pourcentage de patients présentant une séroconversion HBe était comparable dans les groupes TDF-TDF et PLB-TDF (37,5 % et 41,7 %, respectivement).

Les données relatives à la densité minérale osseuse (DMO) issues de l'étude GS-US-174-0115 sont résumées dans le Tableau 8 :

Tableau 8 : Mesure de la densité minérale osseuse à l'inclusion, à la semaine 72 et à la semaine 192

Inclusion		Semaine 72		Semaine 192	
TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire[a]					
−0,42 (0,762)	−0,26 (0,806)	−0,49 (0,852)	−0,23 (0,893)	−0,37 (0,946)	−0,44 (0,920)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO moyen au niveau du rachis lombaire[a]					
n/a	n/a	−0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	−0,10 (0,543)
Score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps[a]					
−0,19 (1,110)	−0,23 (0,859)	−0,36 (1,077)	−0,12 (0,916)	−0,38 (0,934)	−0,42 (0,942)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps[a]					
n/a	n/a	−0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	−0,16 (0,521)	−0,19 (0,504)
Diminution d'au moins 6 % de la DMO au niveau rachis lombaire[b]					
n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patients)	3,7 % (2 patients)
Diminution d'au moins 6 % de la DMO pour l'ensemble du corps[b]					
n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Augmentation moyenne en % de la DMO au niveau du rachis lombaire					
n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %

Augmentation moyenne en % de la DMO pour l'ensemble du corps					
n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = non applicable.

a) Scores Z de DMO non corrigés en fonction de la taille et du poids.

b) Critère principal de jugement de tolérance à 72 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Viread dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'infection par le VIH-1 et d'hépatite B chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble rapidement transformé, *in vivo*, en ténofovir et en formaldéhyde.

Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir monophosphate et en ténofovir diphosphate, la substance active.

Absorption :

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max}, de l'ASC et de la C_{min}, du ténofovir, obtenues chez des patients infectés par le VIH après administration de doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil, étaient respectivement égales à 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng.h/ml et 64,4 (39,4 %) ng/ml. Les concentrations sériques maximales de ténofovir sont observées dans l'heure de l'administration chez les sujets à jeun et dans les deux heures si le médicament est pris avec de la nourriture. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25 %. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40 % et de la C_{max} d'environ 14 %. Après la première prise de fumarate de ténofovir disoproxil chez un patient avec un repas, la C_{max} sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml. Cependant, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est estimé à environ 800 ml/kg. Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil, le ténofovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les reins, le foie et l'intestin (études précliniques). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation :

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas entraîné *in vitro* d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 µmol/l, le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes du CYP450, à l'exception de la CYP1A1/2, pour laquelle une réduction peu importante (6 %), mais statistiquement significative, du métabolisme du substrat de la CYP1A1/2 a été observée. Sur la base de ces données, l'apparition d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450, reste peu probable.

Élimination :

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Les études ont établi que la voie d'élimination par sécrétion tubulaire active du ténofovir correspondait à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs hOAT *(human organic anion transporters)* 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par le biais de la protéine multirésistante aux médicaments MRP 4 *(multidrug resistant protein 4)*.

Linéarité/non-linéarité :

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil testée sur l'intervalle de doses compris entre 75 et 600 mg et n'étaient pas affectées par une administration répétée, quelle que soit la dose testée.

Age :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des personnes âgées (plus de 65 ans).

Sexe :

Les données limitées sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe.

Origine ethnique :

La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique :

VIH-1 :

La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 patients adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) dont le poids corporel était ⩾ 35 kg. Les C_{max} et ASC_{tau} moyennes (± ET) étaient respectivement de 0,38 ± 0,13 µg/ml et 3,39 ± 1,22 µg.h/ml. L'exposition au ténofovir chez les patients adolescents recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) une fois par jour.

Hépatite B chronique :

A l'état d'équilibre, l'exposition au ténofovir chez les patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) infectés par le VHB recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) une fois par jour.

Aucune étude pharmacocinétique avec les comprimés de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) n'a été réalisée chez des enfants âgés de moins de 12 ans ou souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil, à 40 patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng.h/ml chez les patients ayant une ClCr > 80 ml/min, à 3 064 (30 %) ng.h/ml, 6 009 (42 %) ng.h/ml et 15 985 (45 %) ng.h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance légère, modérée et sévère. Les recommandations posologiques pour les patients insuffisants rénaux, avec l'augmentation de l'intervalle d'administration, peuvent entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des niveaux de C_{min} plus bas que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques ne sont pas connues.

Chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir ont augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 48 heures, atteignant une C_{max} moyenne de 1 032 ng/ml et une $ASC_{0-48\ h}$ moyenne de 42 857 ng.h/ml.

Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques n'est disponible (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ du ténofovir étaient de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng.h/ml chez les sujets normaux comparées avec respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ng.h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng.h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire :

Dans les cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) non prolifératives, la demi-vie du ténofovir diphosphate est d'environ 50 heures, alors qu'elle est de 10 heures dans les CMSP stimulées par la phytohémagglutinine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients pédiatriques ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.

Des études de cancérogenèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

La substance active, le fumarate de ténofovir disoproxil, et les principaux produits de sa transformation sont persistants dans l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/01/200/001 ; CIP 3400935850010 (RCP rév 21.04.17).

Prix : 295,02 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400892362472 : 8,336 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences

65, quai Georges-Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :

0 800 45 04 60 Service & appel gratuits

ou Tél : 01 46 09 41 00

VIREAD ® 123 mg, 163 mg et 204 mg comprimés

ténofovir disoproxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 123 mg (en forme de triangle, de couleur blanche, de 8,5 mm de diamètre, portant sur une face « GSI » et sur l'autre face « 150 »), *à 163 mg* (rond, de couleur blanche, de 10,7 mm de diamètre, portant sur une face « GSI » et sur l'autre face « 200 »), *à 204 mg* (en forme de capsule, de couleur blanche, de 15,4 mm x 7,3 mm de dimensions, portant sur une face « GSI » et sur l'autre face « 250 ») *:* Flacons de 30, avec fermeture de sécurité enfants, et un déshydratant de gel de silice.

COMPOSITION

	p cp
Ténofovir (DCI) disoproxil fumarate exprimé en ténofovir disoproxil	123 mg
ou	163 mg
ou	204 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E572), cellulose microcristalline (E460), amidon prégélatinisé. *Pelliculage :* triacétate de glycérol (E1518), hypromellose (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (82 mg/cp à 123 mg ; 109 mg/cp à 163 mg ; 137 mg/cp à 204 mg).

DC INDICATIONS

Viread comprimés pelliculés à 123 mg, 163 mg et 204 mg sont indiqués, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant :

- de 17 kg à moins de 22 kg (Viread 123 mg),
- de 22 kg à moins de 28 kg (Viread 163 mg),
- et de 28 kg à moins de 35 kg (Viread 204 mg),

présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux, le choix d'un traitement par Viread doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH

POSOLOGIE :

La dose recommandée pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à < 12 ans, pouvant avaler des comprimés pelliculés et pesant :

- 17 kg à < 22 kg : est de 1 comprimé de 123 mg ;
- 22 kg à < 28 kg : est de 1 comprimé de 163 mg ;
- 28 kg à < 35 kg : est de 1 comprimé de 204 mg.

A prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Viread est également disponible sous forme de granulés à 33 mg/g pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans pesant moins de 17 kg ou ne pouvant pas avaler des comprimés pelliculés. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Viread 33 mg/g granulés.

Dose oubliée :

Si un patient oublie de prendre une dose de Viread et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Viread dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Viread et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Viread, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise de Viread, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Si Viread, comprimés pelliculés, est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à < 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Viread, comprimés pelliculés, doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Informations générales :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Co-administration d'autres médicaments :

- Viread ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
- Viread ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
- La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didano-

sine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques :

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce chez les patients infectés par le VIH lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.

Effets rénaux et osseux dans la population adulte :

Effets rénaux :

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

La tolérance rénale du ténofovir n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

Effets osseux :

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral infectés par le VIH, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables).

Effets rénaux et osseux dans la population pédiatrique :

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets rénaux :

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à moins de 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352 (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Surveillance rénale :

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) chez tous les patients avant l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil et également de la surveiller après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Prise en charge de la fonction rénale :

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (cf Effets indésirables : Tubulopathie proximale). La suspicion ou la détection d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (tels les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Viread est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (cf Interactions). Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale, impliquant les protéines de transport *human organic anion transporter* (hOAT) 1 et 3 ou la MRP 4 (ex : le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ces protéines de transport rénal pourraient être responsables de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport hOAT 1 et 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (cf Interactions).

Insuffisance rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement.

Effets osseux :

Viread peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (cf Pharmacodynamie).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C :

Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique recevant un traitement antirétroviral présentent un risque plus important de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles concernant le traitement anti-VIH pour une prise en charge optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

En cas de traitement antiviral concomitant contre l'hépatite B ou C, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments concernés.

L'arrêt du traitement par Viread chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui arrêtent Viread doivent être étroitement surveillés tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :

Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir ou de sofosbuvir/velpatasvir avec le fumarate de ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé (p. ex., atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir et le fumarate de ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Maladie hépatique :

Le ténofovir et le fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes hépatiques. Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients adultes non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique. Aucune modification significative de la pharmacocinétique n'a été observée chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH.

Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero* :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii.* Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Excipient à effet notoire :

Viread, comprimés pelliculés, contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Des interactions entre le ténofovir et les médicaments métabolisés par le CYP450 ne sont pas attendues, compte tenu des résultats des études *in vitro* ainsi que des données disponibles concernant le mode d'élimination du ténofovir.

Utilisation concomitante non recommandée :

Viread ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.

Viread ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine :

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale :

Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

Autres interactions :

Les interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour).

Tableau 1 : Interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}
Anti-infectieux :	
Antirétroviraux :	
Inhibiteurs de protéase :	
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./ 300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
INTIs :	
Didanosine	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	

Adéfovir dipivoxil	ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↑ 96 % C_{max} : ↑ 68 % C_{min} : ↑ 118 % Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63 % Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 47 % C_{min} : ↑ 47 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↓ 27 % C_{max} : ↓ 37 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 48 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 50 % C_{max} : ↑ 64 % C_{min} : ↑ 59 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↓ 34 % C_{max} : ↓ 34 % C_{min} : ↓ 34 % Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98 % C_{max} : ↑ 79 % C_{min} : ↑ 163 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 65 % C_{max} : ↑ 61 % C_{min} : ↑ 115 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % Velpatasvir : ASC : ↑ 142 % C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 301 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 39 % Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 29 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 39 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 28 % C_{max} : ↓ 38 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 24 % C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 39 % C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 52 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 29 % C_{max} : ↓ 41 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 30 % C_{min} : ↑ 63 % Lopinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 42 % C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Raltégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 21 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 46 % C_{min} : ↑ 70 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 38 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↓ 53 % C_{max} : ↓ 47 % C_{min} : ↓ 57 % Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 81 % C_{max} : ↑ 77 % C_{min} : ↑ 121 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations de traitement contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 44 % C_{min} : ↑ 84 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23 % Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25 % C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	

(1) Données obtenues après co-administration avec lédipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.
(2) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études menées avec d'autres médicaments :
Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec emtricitabine, lamivudine, indinavir, éfavirenz, nelfinavir, saquinavir (potentialisé par ritonavir), méthadone, ribavirine, rifampicine, tacrolimus ou l'association contraceptive hormonale norgestimate/éthinylestradiol.
Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au fumarate de ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). La prescription de fumarate de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement :
Il a été montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les

effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Viread ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant de manière à éviter la transmission du VIH au nouveau-né.
Fertilité :
On dispose de données cliniques limitées relatives à l'effet du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
Cependant, les patients devront être informés que des vertiges ont été observés au cours du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité d'emploi :
De rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Viread (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des effets indésirables associés au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux sont attendus chez environ un tiers des patients traités. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés. Environ 1 % des patients adultes traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.
La co-administration de Viread avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'effets indésirables (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'arrêt de Viread chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
L'évaluation de la sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil est basée sur les données de tolérance issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 2.
L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VIH-1 est basée sur l'expérience acquise au cours de deux études, l'une réalisée chez 653 patients adultes prétraités, recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 443) *versus* placebo (n = 210), et l'autre, étude comparative contrôlée en double aveugle, réalisée chez 600 patients adultes naïfs recevant un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n = 299) ou la stavudine (n = 301) en association avec la lamivudine et l'éfavirenz pendant 144 semaines.
Les effets indésirables susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence par classe/organe. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1 000).
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Fumarate de ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypophosphatémie(1)
Peu fréquent	Hypokaliémie(1)
Rare	Acidose lactique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Flatulences
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Rare	Stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Rare	Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse(1), faiblesse musculaire(1)
Rare	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)(1)(2), myopathie(1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)
Rare	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)(2), diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie

(1) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.
(2) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers :
Insuffisance rénale :
Viread pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables : *Résumé du profil de sécurité d'emploi).* La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Interactions avec la didanosine :
La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.
Paramètres métaboliques :
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Syndrome de restauration immunitaire :
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Ostéonécrose :
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (cf Effets indésirables : *Tableau récapitulatif des effets indésirables* et Pharmacodynamie).
Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 312 semaines) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de la filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 mL/min/1,73 m^2. Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé qui s'est améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil.
Autre(s) population(s) particulière(s) :
Patients présentant une insuffisance rénale :
L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :
Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB, des signes cliniques et biologiques d'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique) et un traitement adapté de soutien standard devra être mis en œuvre.
Prise en charge :
Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF07.
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Le fumarate de ténofovir disoproxil est le sel (acide fumarique) de la prodrogue ténofovir disoproxil. Le ténofovir disoproxil est absorbé et converti en ténofovir, la substance active, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide). Le ténofovir est ensuite transformé en un métabolite actif, le ténofovir diphosphate, un strict terminateur de chaîne, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive. Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase du VHB par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation dans l'ADN au niveau de la terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérases cellulaires α, β et γ. Le ténofovir s'est également avéré sans effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial ou sur la production d'acide lactique lors des tests *in vitro,* pour des concentrations allant jusqu'à 300 µmol/l.
Données relatives au VIH :
Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VIH :
La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50 % (CE_{50}) des souches sauvages de laboratoire du VIH-1_{IIIB} est comprise entre 1 et 6 µmol/l dans les lignées cellulaires lymphoïdes et s'élève à 1,1 µmol/l vis-à-vis des isolats primaires du VIH-1 de sous-type B dans les CMSP. Le ténofovir est également actif vis-à-vis des VIH-1 des sous-types A, C, D, E, F, G et O, vis-à-vis du VIH_{BaL} dans les monocytes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité *in vitro* vis-à-vis du VIH-2, avec une CE_{50} de 4,9 µmol/l dans les cellules MT-4.
Résistance :
Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées *in vitro* et chez certains patients (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients pré-traités par des antirétroviraux et porteurs de souches présentant la mutation K65R (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité au ténofovir.
Des études cliniques menées chez des patients prétraités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) vis-à-vis des souches de VIH-1 présentant une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats indiquent que les patients dont le VIH exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse ont présenté une réponse réduite au traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate).
Efficacité et sécurité cliniques :
Les effets du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités et naïfs de traitement ont été démontrés au cours d'études cliniques d'une durée respective de 48 et 144 semaines.
Dans l'étude GS-99-907, 550 patients adultes prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) pendant 24 semaines. A l'initiation du traitement, le taux de CD4 moyen était de 427 cellules/mm^3, la charge virale moyenne de 3,4 log_{10} copies/ml (78 % des patients avaient une charge virale < 5000 copies/ml) et la durée moyenne du traitement antirétroviral antérieur de 5,4 ans. L'analyse génotypique d'isolats de VIH obtenus à l'initiation du traitement chez 253 patients a révélé que 94 % des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 58 % présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéases et 48 % des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale par rapport à la charge virale à l'initiation du traitement ($DAVG_{24}$) était respectivement de −0,03 log_{10} copies/ml et −0,61 log_{10} copies/ml dans le groupe placebo et dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (p < 0,0001). On a constaté une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) en terme de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 ($DAVG_{24}$) par rapport à l'initiation du traitement, du taux de CD4 (+13 cellules/mm^3 dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) contre −11 cellules/mm^3 dans le groupe placebo, p = 0,0008). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil fumarate a été durable sur une période de 48 semaines (la $DAVG_{48}$ a été de −0,57 log_{10} copies/ml, la proportion de patients avec un ARN du VIH-1 inférieur à 400 ou 50 copies/ml était respectivement de 41 % et 18 %). Huit, soit 2 % des patients traités par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.
L'étude GS-99-903, conduite sur 144 semaines, en double aveugle, et contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) *versus* la stavudine chacun en association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le nombre initial moyen de CD4 était de 279 cellules/mm^3, le taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,91 log_{10} copies/ml, 19 % des patients avaient une infection par le VIH-1 symptomatique et 18 % présentaient un SIDA. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4. Quarante-trois pour cent des patients avaient une charge virale initiale > 100 000 copies/ml et 39 % avaient des nombres de CD4 < 200 cellules/ml.
L'analyse en intention de traiter (pour laquelle les données manquantes et changements de traitement antirétroviral (ART) étaient comptés comme des échecs) a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml à 48 semaines de traitement était respectivement de 80 % et 76 %, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 84 % et 80 % dans le bras stavudine. A 144 semaines, la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml était respectivement de 71 % et 68 % dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 64 % et 63 % dans le bras stavudine.
La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 à 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales a été comparable dans les deux groupes de traitement (−3,09 et −3,09 log_{10} copies/ml ; +169 et 167 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Ces variations moyennes par rapport aux valeurs initiales sont restées similaires à 144 semaines dans les 2 groupes de traitement (−3,07 et −3,03 log_{10} copies/ml ; +263 et +283 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été observée, quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4.
La mutation K65R est survenue chez un pourcentage légèrement supérieur de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,7 % contre 0,7 %). La résistance à l'éfavirenz ou à la lamivudine a dans tous les cas soit précédé le développement de la mutation K65R, soit été concomitante au développement de cette mutation. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate), 7 pendant les 48 premières semaines de

l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines. Une mutation du génome viral K70E a été rapportée chez un patient inclus dans le bras ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate). Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Données relatives au VHB :

L'activité antivirale du fumarate de ténofovir disoproxil vis-à-vis du virus de l'hépatite B (VHB) a été démontrée *in vitro* et en clinique chez l'adulte et l'adolescent.

Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Viread 245 mg comprimés pelliculés et Viread 33 mg/g granulés.

Population pédiatrique :

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (cf Pharmacocinétique). Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de −1,004 et −0,809 au niveau du rachis lombaire et de −0,866 et −0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de −0,215 et −0,165 au niveau du rachis lombaire et de −0,254 et −0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4 %). Parmi les 28 patients recevant un traitement par fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de −0,341 au niveau du rachis lombaire et de −0,458 pour l'ensemble du corps.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du fumarate de ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. À la semaine 48, 83 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 92 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le fumarate de ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.

Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de −1,034 et −0,498 au niveau du rachis lombaire et de −0,471 et −0,386 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de −0,184 et −0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. À la semaine 48, un patient traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de −0,012 au niveau du rachis lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement du fait d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 104 semaines).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Viread dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'infection par le VIH-1 et d'hépatite B chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble rapidement transformé, *in vivo*, en ténofovir et en formaldéhyde.

Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir monophosphate et en ténofovir diphosphate, la substance active.

Absorption :

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max}, de l'ASC et de la C_{min} du ténofovir, obtenues chez des patients infectés par le VIH après administration de doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil, étaient respectivement égales à 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng.h/ml et 64,4 (39,4 %) ng/ml. Les concentrations sériques maximales de ténofovir sont observées dans l'heure de l'administration chez les sujets à jeun et dans les deux heures si le médicament est pris avec de la nourriture. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25 %. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40 % et de la C_{max} d'environ 14 %. Après la première prise de fumarate de ténofovir disoproxil chez un patient avec un repas, la C_{max} sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml. Cependant, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est estimé à environ 800 ml/kg. Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil, le ténofovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les reins, le foie et l'intestin (études précliniques). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation :

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas entraîné *in vitro* d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 µmol/l, le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes du CYP450, à l'exception de la CYP1A1/2, pour laquelle une réduction peu importante (6 %), mais statistiquement significative, du métabolisme du substrat de la CYP1A1/2 a été observée. Sur la base de ces données, l'apparition d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450 reste peu probable.

Élimination :

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Les études ont établi que la voie d'élimination par sécrétion tubulaire active du ténofovir correspondait à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs hOAT (*human organic anion transporters*) 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par le biais de la protéine multirésistante aux médicaments MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*).

Linéarité/non-linéarité :

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil testée sur l'intervalle de doses compris entre 75 et 600 mg et n'étaient pas affectées par une administration répétée, quelle que soit la dose testée.

Sexe :

Les données limitées sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe.

Origine ethnique :

La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 patients adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) dont le poids corporel était ⩾ 35 kg et chez 23 enfants infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans (voir Tableau 3 ci-dessous).

L'exposition au ténofovir chez ces patients pédiatriques recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) ou 6,5 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)/kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 245 mg, par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) une fois par jour.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ET) du ténofovir par groupes d'âges chez les patients pédiatriques

Dose et formulation	*Comprimés pelliculés, 245 mg* 12 à < 18 ans (n = 8)	*Granulés, 6,5 mg/kg* 2 à < 12 ans (n = 23)
C_{max} (µg/ml)	0,38 ± 0,13	0,24 ± 0,13
ASC_{tau} (µg.h/ml)	3,39 ± 1,22	2,59 ± 1,06

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des enfants âgés de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil, à 40 patients adultes non infectés par le VIH avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng.h/ml chez les patients ayant une ClCr > 80 ml/min, à 3 064 (30 %) ng.h/ml, 6 009 (42 %) ng.h/ml et 15 985 (45 %) ng.h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance légère, modérée et sévère.

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients adultes non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques n'est disponible (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients adultes non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ du ténofovir étaient de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng.h/ml chez les sujets normaux, comparées avec respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ng.h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng.h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire :

Dans les cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) non prolifératives, la demi-vie du ténofovir diphosphate est d'environ 50 heures, alors qu'elle est de 10 heures dans les CMSP stimulées par la phytohémagglutinine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients pédiatriques ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.

Des études de cancérogenèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

La substance active, le fumarate de ténofovir disoproxil, et les principaux produits de sa transformation sont persistants dans l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/01/200/004 ; CIP 3400926788872 (RCP rév 21.04.17) cp 123 mg.
EU /1/01/200/006 ; CIP 3400926788933 (RCP rév 21.04.17) cp 163 mg.
EU /1/01/200/008 ; CIP 3400926789015 (RCP rév 21.04.17) cp 204 mg.

Prix : 151,12 € (30 comprimés à 123 mg).
198,71 € (30 comprimés à 163 mg).
237,52 € (30 comprimés à 204 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893935446 (comprimé à 123 mg) : 4,185 €.
UCD 3400893935507 (comprimé à 163 mg) : 5,546 €.
UCD 3400893935675 (comprimé à 204 mg) : 6,670 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

VIREAD® 33 mg/g granulés

ténofovir disoproxil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés enrobés à 33 mg/g (blancs, au goût masqué) : Flacon de 60 g, avec une fermeture de sécurité enfant et une cuillère-mesure.

COMPOSITION *p c mes**

Ténofovir (DCI) disoproxil fumarate
exprimé en ténofovir disoproxil .... 33 mg

* Chaque cuillère-mesure correspond à un gramme de granulés.

Excipients : éthylcellulose (E462), hydroxypropylcellulose (E463), mannitol (E421), dioxyde de silicium (E551).

Excipient à effet notoire : mannitol (622 mg/g de granulés).

DC INDICATIONS

Infection par le VIH-1 :

Viread 33 mg/g granulés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à moins de 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée) présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

Viread 33 mg/g granulés est également indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par Viread en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles Viread était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml).

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux le choix d'un traitement par Viread doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients.

Infection par le virus de l'hépatite B :

Viread 33 mg/g granulés est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique

dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée présentant :
- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (cf Pharmacodynamie).
- un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- une maladie hépatique décompensée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Viread 33 mg/g granulés est également indiqué dans le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée :
- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

POSOLOGIE :

VIH-1 (patients pédiatriques âgés de 2 à < 12 ans) :

La dose recommandée est de 6,5 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) par kilogramme de poids corporel, à prendre une fois par jour avec de la nourriture. Voir le Tableau 1.

On dispose de données cliniques limitées sur l'administration orale de granulés à une dose de 6,5 mg/kg. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité doivent être étroitement surveillées.

Tableau 1 : Posologie chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 12 ans

Poids corporel (kg)	Nombre de cuillères-mesure de granulés à prendre une fois par jour	Dose totale (mg) de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)
10 à < 12	2	65
12 à < 14	2,5	82
14 à < 17	3	98
17 à < 19	3,5	114
19 à < 22	4	131
22 à < 24	4,5	147
24 à < 27	5	163
27 à < 29	5,5	180
29 à < 32	6	196
32 à < 34	6,5	212
34 à < 35	7	229
⩾ 35	7,5	245

Viread est également disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 123 mg, 163 mg et 204 mg pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 6 à < 12 ans, pesant ⩾ 17 kg et < 35 kg et en mesure de prendre des médicaments sous forme solide. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

VIH-1 et hépatite B chronique (adultes et adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant ⩾ 35 kg) :

Chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant ⩾ 35 kg, la dose recommandée de Viread pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg, soit 7,5 cuillères-mesure de granulés, à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Viread est également disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 245 mg pour le traitement de l'infection par le VIH-1 et de l'hépatite B chronique chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans à < 18 ans pesant ⩾ 35 kg.

Hépatite B chronique :

La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :
- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativation AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Dose oubliée :

Si un patient oublie de prendre une dose de Viread et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Viread dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Viread et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Viread, il doit prendre une autre dose. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise de Viread, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

Chez l'adulte :

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'adapter la dose en utilisant les granulés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 33 mg/g chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.
- Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) :
  Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), soit 7,5 cuillères-mesure de granulés, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

Il est recommandé d'adapter la dose quotidienne de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) présentée en granulés à 33 mg/g chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) selon une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets séronégatifs pour le VIH et non infectés par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. Ces données pharmacocinétiques modélisées n'ont pas été confirmées par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) :
  Il est recommandé d'administrer 132 mg (4 cuillères-mesure) de granulés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 33 mg/g une fois par jour.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse :
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 29 ml/min : Il est recommandé d'administrer 65 mg (2 cuillères-mesure) de granulés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 33 mg/g une fois par jour.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 19 ml/min : Il est recommandé d'administrer 33 mg (1 cuillère-mesure) de granulés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 33 mg/g une fois par jour.
  Patients sous hémodialyse : 16,5 mg (0,5 cuillère-mesure) de granulés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 33 mg/g peuvent être administrés après la fin de chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

Ces adaptations de la posologie n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Patients pédiatriques :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Si Viread est arrêté chez des patients atteints d'hépatite B chronique avec ou sans co-infection par le VIH, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à < 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Viread granulés doit être mesuré à l'aide de la cuillère-mesure fournie. Une cuillère-mesure pleine correspond à 1 g de granulés et contient 33 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate). Viread granulés doit être mélangé dans un récipient avec des aliments mous n'ayant pas besoin d'être mastiqués, par exemple du yaourt, de la compote de pomme ou des petits pots pour bébés. Mélangez avec une cuillère à soupe (15 ml) d'aliments mous par cuillère-mesure pleine de granulés. La totalité du mélange doit être ingérée immédiatement. Viread granulés ne doit pas être mélangé avec des liquides.

Viread doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Informations générales :

Un test de dépistage des anticorps anti-VIH doit être proposé à tous les patients infectés par le VHB avant de débuter le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil (voir plus bas : *Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B*).

VIH-1 :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Hépatite B chronique :

Les patients devront être informés qu'il n'a pas été prouvé que le fumarate de ténofovir disoproxil prévienne le risque de transmission du VHB par contacts sexuels ou contamination par le sang. Des précautions adaptées doivent continuer à être prises.

Co-administration d'autres médicaments :
- Viread ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
- Viread ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
- La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques :

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce chez les patients infectés par le VIH lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.

Effets rénaux et osseux dans la population adulte :

Effets rénaux :

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (cf Effets indésirables).

Surveillance rénale :

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Prise en charge de la fonction rénale :

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min chez tout patient adulte recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (cf Effets indésirables : Tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée chez les patients adultes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (tels les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Viread est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (cf Interactions). Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale, impliquant les protéines de transport *human organic anion transporter* (hOAT) 1 et 3 ou la MRP 4 (ex : le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ces protéines de transport rénal pourraient être responsables de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport hOAT 1 et 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (cf Interactions).

Insuffisance rénale :

La tolérance rénale du fumarate de ténofovir disoproxil n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

Patients adultes présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse :

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Par conséquent, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la dose quotidienne doit être adaptée et la fonction rénale étroitement surveillée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Effets osseux :

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral infectés par le VIH, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables).

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Effets rénaux et osseux dans la population pédiatrique :

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfices/risques du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets rénaux :

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352 (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Surveillance rénale :

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation du traitement et doit être surveillée au cours du traitement comme chez l'adulte (voir plus haut).

Prise en charge de la fonction rénale :

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (cf Effets indésirables : Tubulopathie proximale). La suspicion ou la détection d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. La suspicion ou la détection d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue. L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale :

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir plus haut).

Insuffisance rénale :

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement.

Effets osseux :

Viread peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (cf Pharmacodynamie).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Maladie hépatique :

Les données concernant la tolérance et l'efficacité chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique sont très limitées.

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VHB présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Ces patients sont exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux ou hépatiques. Par conséquent, les paramètres rénaux et hépatobiliaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population de patients.

Exacerbations de l'hépatite :

Exacerbations de la maladie au cours du traitement : Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'ALAT. Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients (cf Effets indésirables). Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement.

Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement : Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont également été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B. Les exacerbations post-traitement sont habituellement associées à une élévation d'ADN du VHB et semblent le plus souvent spontanément résolutives. Des cas d'exacerbations sévères, parfois fatales, ont cependant été rapportés. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'hépatite B. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Les exacerbations de la maladie hépatique sont particulièrement graves et peuvent même s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

Co-infection par l'hépatite C ou D :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité du ténofovir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B :

En raison du risque d'apparition d'une résistance du VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil doit être utilisé exclusivement dans le cadre d'un traitement par association appropriée d'antirétroviraux chez les patients co-infectés par le VIH/VHB. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. Cependant, il est à noter que les élévations d'ALAT peuvent faire partie du processus de clairance du VHB lors du traitement par ténofovir (voir plus haut : *Exacerbations de l'hépatite*).

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :

Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir ou de sofosbuvir/velpatasvir avec le fumarate de ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé (p. ex., atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir et le fumarate de ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées :

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Excipient à effet notoire :

Viread granulés contient du mannitol qui peut présenter un léger effet laxatif.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Des interactions entre le ténofovir et les médicaments métabolisés par le CYP450 ne sont pas attendues, compte tenu des résultats des études *in vitro* ainsi que des données disponibles concernant le mode d'élimination du ténofovir.

Utilisation concomitante non recommandée :

Viread ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.

Viread ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine :

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Tableau 2).

Médicaments éliminés par voie rénale :

Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

Autres interactions :

Les interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 2 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour).

Tableau 2 : Interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}
Anti-infectieux :	
Antirétroviraux :	
Inhibiteurs de protéase :	
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./ 300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
INTIs :	
Didanosine	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Adéfovir dipivoxil	ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Entécavir	ASC : ↔ C_{max} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec entécavir.	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[(1)]	Lédipasvir : ASC : ↑ 96 % C_{max} : ↑ 68 % C_{min} : ↑ 118 % Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[(2)] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63 % Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 47 % C_{min} : ↑ 47 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	

Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↓ 27 % C_{max} : ↓ 37 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 48 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 50 % C_{max} : ↑ 64 % C_{min} : ↑ 59 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↓ 34 % C_{max} : ↓ 34 % C_{min} : ↓ 34 % Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98 % C_{max} : ↑ 79 % C_{min} : ↑ 163 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 65 % C_{max} : ↑ 61 % C_{min} : ↑ 115 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % Velpatasvir : ASC : ↑ 142 % C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 301 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 39 % Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 29 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 39 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 28 % C_{max} : ↓ 38 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 24 % C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 39 % C_{max} : ↑ 55 % C_{min} : ↑ 52 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 29 % C_{max} : ↓ 41 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 30 % C_{min} : ↑ 63 % Lopinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 42 % C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Raltégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 21 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 46 % C_{min} : ↑ 70 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 38 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↓ 53 % C_{max} : ↓ 47 % C_{min} : ↓ 57 % Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 81 % C_{max} : ↑ 77 % C_{min} : ↑ 121 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations de traitement contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 44 % C_{min} : ↑ 84 %
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19 % GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23 % Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25 % C_{min} : ↔
Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.	

(1) Données obtenues après co-administration avec lédipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

(2) Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études menées avec d'autres médicaments :

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec emtricitabine, lamivudine, indinavir, éfavirenz, nelfinavir, saquinavir (potentialisé par ritonavir), méthadone, ribavirine, rifampicine, tacrolimus ou l'association contraceptive hormonale norgestimate/éthinylestradiol.

Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au fumarate de ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). La prescription de fumarate de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement :

Il a été montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Viread ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH et le VHB d'allaiter leur enfant de manière à éviter la transmission du VIH et du VHB au nouveau-né.

Fertilité :

On dispose de données cliniques limitées relatives à l'effet du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients devront être informés que des vertiges ont été observés au cours du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

VIH-1 et hépatite B :

De rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la

survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Viread (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

VIH-1 :

Des effets indésirables associés au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux sont attendus chez environ un tiers des patients traités. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés. Environ 1 % des patients adultes traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. La co-administration de Viread avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'effets indésirables (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hépatite B :

Des effets indésirables, le plus souvent légers, associés au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil sont attendus chez environ un quart des patients traités. Lors des études cliniques chez les patients infectés par le VHB, l'effet indésirable survenu le plus fréquemment sous fumarate de ténofovir disoproxil a été la nausée (5,4 %).

Une exacerbation aiguë de l'hépatite a été rapportée chez des patients sous traitement ainsi que chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

L'évaluation de la sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil est basée sur les données de tolérance issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 3.

Études cliniques sur le VIH-1 :

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VIH-1 est basée sur l'expérience acquise au cours de deux études, l'une réalisée chez 653 patients adultes prétraités, recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 443) *versus* placebo (n = 210), et l'autre, étude comparative contrôlée en double aveugle, réalisée chez 600 patients adultes naïfs recevant un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n = 299) ou la stavudine (n = 301) en association avec la lamivudine et l'éfavirenz pendant 144 semaines.

Études cliniques sur l'hépatite B :

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VHB est principalement basée sur l'expérience acquise au cours de deux études comparatives contrôlées en double aveugle réalisées chez 641 patients adultes atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée recevant pendant 48 semaines un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) par jour (n = 426) ou par adéfovir dipivoxil 10 mg par jour (n = 215). Les effets indésirables observés lors de la poursuite du traitement pendant 384 semaines étaient en conformité avec le profil de sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil. Après une baisse initiale d'environ -4,9 ml/min (selon l'équation de Cockroft-Gault) ou -3,9 ml/min/1,73 m^2 (selon l'équation *modification of diet in renal disease* [MDRD]) au bout des 4 premières semaines de traitement, la baisse annuelle de la fonction rénale rapportée chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil après l'initiation du traitement a été de -1,41 ml/min par an (selon l'équation de Cockroft-Gault) et de -0,74 ml/min/1,73 m^2 par an (selon l'équation MDRD).

Patients présentant une maladie hépatique décompensée :

Le profil de sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée en double aveugle (GS-US-174-0108) au cours de laquelle les patients adultes ont reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'entécavir (n = 22) pendant 48 semaines.

Dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil, 7 % des patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable ; chez 9 % des patients, une augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl a été observé au cours des 48 premières semaines de traitement ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes sous traitement combiné contenant du ténofovir et le groupe sous entécavir. Après 168 semaines, 16 % (7/45) des patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 4 % (2/45) des patients du groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 14 % (3/22) des patients du groupe entécavir ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. 13 % (6/45) des patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 13 % (6/45) des patients du groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 9 % (2/22) des patients du groupe entécavir ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl.

A la semaine 168, dans cette population de patients présentant une maladie hépatique décompensée, le taux de mortalité était de 13 % (6/45) dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 11 % (5/45) dans le groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 14 % (3/22) dans le groupe entécavir. Le taux de carcinome hépatocellulaire était de 18 % (8/45) dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 7 % (3/45) dans le groupe emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil et 9 % (2/22) dans le groupe entécavir.

Les patients présentant un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) élevé à l'initiation du traitement sont exposés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients atteints d'une hépatite B chronique résistante à la lamivudine :

Aucun nouvel effet indésirable lié au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifié lors d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) au cours de laquelle 280 patients résistants à la lamivudine ont reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 141) ou par l'association emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (n = 139) pendant 240 semaines.

Les effets indésirables susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence par classe/organe :

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 1/100) ou rares (⩾ 1/10 000, < 1/1 000).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Fumarate de ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypophosphatémie[1]
Peu fréquent	Hypokaliémie[1]
Rare	Acidose lactique
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges
Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Rare	Stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Rare	Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse[1], faiblesse musculaire[1]
Rare	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[1][2], myopathie[1]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)
Rare	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[2], diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Fatigue

(1) Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

(2) Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers :

VIH-1 et hépatite B :

Insuffisance rénale :

Viread pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et *Résumé du profil de sécurité d'emploi*). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

VIH-1 :

Interactions avec la didanosine :

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf Interactions). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hépatite B :

Exacerbations de l'hépatite en cours de traitement :

Lors des études chez les patients naïfs de traitement par un nucléoside, des élévations d'ALAT sous traitement > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial ont été notées chez 2,6 % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil. Les élévations d'ALAT sont apparues avec un délai médian de survenue de 8 semaines, se sont résolues lors de la poursuite du traitement et, dans la majorité des cas, ont été associées à une réduction ⩾ 2 log_{10} copies/ml de la charge virale précédant l'élévation d'ALAT ou coïncidant avec elle. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et biologiques d'exacerbations de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement anti-VHB (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

VIH-1 :

L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (cf *Tableau récapitulatif des effets indésirables* et Pharmacodynamie).

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 312 semaines) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de la filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 mL/min/1,73 m^2. Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé qui s'est améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil.

Hépatite B chronique :

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients adolescents qui ont reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux qui ont été observés dans les études cliniques menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (cf *Tableau récapitulatif des effets indésirables* et Pharmacodynamie).

Des baisses de DMO ont été observées chez les adolescents infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Autre(s) population(s) particulière(s) :

Personnes âgées :

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale et traités par Viread (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/ Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (cf Effets indésirables, Sécurité préclinique) et un traitement adapté de soutien standard devra être mis en œuvre.

Prise en charge :

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF07.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Le fumarate de ténofovir disoproxil est le sel (acide fumarique) de la prodrogue ténofovir disoproxil. Le ténofovir disoproxil est absorbé et converti en ténofovir, la substance active, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide). Le ténofovir est ensuite transformé en un métabolite actif, le ténofovir diphosphate, un strict terminateur de chaîne, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive. Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase du VHB par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation dans l'ADN au niveau de la terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérases cellulaires α, β et γ. Le ténofovir s'est également avéré sans effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial ou sur la production d'acide lactique lors des tests *in vitro*, pour des concentrations allant jusqu'à 300 µmol/l.

Données relatives au VIH :

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VIH :

La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50 % (CE_{50}) des souches sauvages de laboratoire du VIH-1_{IIIB} est comprise entre 1 et 6 µmol/l dans les lignées cellulaires lymphoïdes et s'élève à 1,1 µmol/l vis-à-vis des isolats primaires du VIH-1 de sous-type B dans les CMSP. Le ténofovir est également actif vis-à-vis des VIH-1 des sous-types A, C, D, E, F, G et O, vis-à-vis du VIH_{BaL} dans les monocytes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité *in vitro* vis-à-vis du VIH-2, avec une CE_{50} de 4,9 µmol/l dans les cellules MT-4.

Résistance :

Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées *in vitro* et chez certains patients (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients pré-traités par des antirétroviraux et porteurs de souches présentant la mutation K65R (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant

par une diminution de faible niveau de la sensibilité au ténofovir.

Des études cliniques menées chez des patients prétraités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) vis-à-vis des souches de VIH-1 présentant une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats indiquent que les patients dont le VIH exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse ont présenté une réponse réduite au traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate).

Efficacité et sécurité cliniques :

Les effets du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités et naïfs de traitement ont été démontrés au cours d'études cliniques d'une durée respective de 48 et 144 semaines. Dans l'étude GS-99-907, 550 patients adultes prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) pendant 24 semaines. A l'initiation du traitement, le taux de CD4 moyen était de 427 cellules/mm^3, la charge virale moyenne de 3,4 $\log_{10}$ copies/ml (78 % des patients avaient une charge virale < 5 000 copies/ml) et la durée moyenne du traitement antirétroviral antérieur de 5,4 ans. L'analyse génotypique d'isolats de VIH obtenus à l'initiation du traitement chez 253 patients a révélé que 94 % des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 58 % présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéases et 48 % des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale par rapport à la charge virale à l'initiation du traitement ($DAVG_{24}$) était respectivement de -0,03 $\log_{10}$ copies/ml et -0,61 $\log_{10}$ copies/ml dans le groupe placebo et dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (p < 0,0001). On a constaté une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) en termes de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 ($DAVG_{24}$) par rapport à l'initiation du traitement, du taux de CD4 (+13 cellules/mm^3 dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) contre -11 cellules/mm^3 dans le groupe placebo, p = 0,0008). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil fumarate a été durable sur une période de 48 semaines (la $DAVG_{48}$ a été de -0,57 $\log_{10}$ copies/ml, la proportion de patients avec un ARN du VIH-1 inférieur à 400 ou 50 copies/ml était respectivement de 41 % et 18 %). Huit, soit 2 % des patients traités par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903, conduite sur 144 semaines, en double aveugle, et contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) *versus* la stavudine chacun en association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le nombre initial moyen de CD4 était de 279 cellules/mm^3, le taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,91 $\log_{10}$ copies/ml, 19 % des patients avaient une infection par le VIH-1 symptomatique et 18 % présentaient un SIDA. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4. Quarante-trois pour cent des patients avaient une charge virale initiale > 100 000 copies/ml et 39 % avaient des nombres de CD4 < 200 cellules/ml.

L'analyse en intention de traiter (pour laquelle les données manquantes et changements de traitement antirétroviral (ART) étaient comptés comme des échecs) a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml à 48 semaines de traitement était respectivement de 80 % et 76 %, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 84 % et 80 % dans le bras stavudine. A 144 semaines, la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml était respectivement de 71 % et 68 % dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 64 % et 63 % dans le bras stavudine.

La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 à 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales a été comparable dans les deux groupes de traitement (-3,09 et -3,09 $\log_{10}$ copies/ml ; +169 et 167 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Ces variations moyennes par rapport aux valeurs initiales sont restées similaires à 144 semaines dans les 2 groupes de traitement (-3,07 et -3,03 $\log_{10}$ copies/ml ; +263 et +283 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été observée, quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4.

La mutation K65R est survenue chez un pourcentage légèrement supérieur de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,7 % contre 0,7 %). La résistance à l'éfavirenz ou à la lamivudine a dans tous les cas soit précédé le développement de la mutation K65R, soit été concomitante au développement de cette mutation. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate), 7 pendant les 48 premières semaines de l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines. Une mutation du génome viral K70E a été rapportée chez un patient inclus dans le bras ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate). Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Données relatives au VHB :

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VHB :

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir vis-à-vis du VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. Les valeurs de la CE_{50} du ténofovir ont été comprises entre 0,14 et 1,5 µmol/l, avec des valeurs de la CC_{50} (concentration amenant une cytotoxicité de 50 %) > 100 µmol/l.

Résistance :

Aucune mutation du VHB associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Lors des tests sur cellules, des souches de VHB exprimant les mutations rtV173L, rtL180M et rtM204I/V associées à une résistance à la lamivudine et la telbivudine ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,7 à 3,4 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V et rtM250V associées à une résistance à l'entécavir ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,6 à 6,9 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rtA181V et rtN236T associées à une résistance à l'adéfovir ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois celle du virus de type sauvage. Les virus porteurs de la mutation rtA181T sont restés sensibles au ténofovir avec des valeurs de la CE_{50} correspondant à 1,5 fois celle du virus de type sauvage.

Efficacité et sécurité cliniques :

La démonstration du bénéfice apporté par le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cas de maladies compensée et décompensée se base sur les réponses virologiques, biochimiques et sérologiques observées chez les adultes présentant une hépatite B chronique AgHBe positif ou AgHBe négatif. Les patients traités incluaient des patients naïfs de traitement, des patients prétraités par la lamivudine, des patients prétraités par l'adéfovir dipivoxil et des patients qui présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le bénéfice apporté a aussi été démontré sur la base des réponses histologiques chez des patients atteints d'une maladie hépatique compensée.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée à 48 semaines (études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103) :

Les résultats sur 48 semaines de deux études randomisées de phase 3 en double aveugle comparant le fumarate de ténofovir disoproxil et l'adéfovir dipivoxil chez des patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous. L'étude GS-US-174-0103 a été menée chez 266 patients AgHBe positifs (randomisés et traités). L'étude GS-US-174-0102 a été menée chez 375 patients AgHBe négatifs et Ac anti-HBe positifs (randomisés et traités).

Lors de ces deux études, le fumarate de ténofovir disoproxil s'est avéré significativement supérieur à l'adéfovir dipivoxil s'agissant du critère principal d'efficacité, la réponse complète (définie comme un taux d'ADN de VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell). Le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a également été associé à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml par comparaison avec le traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg. Les deux traitements ont donné des résultats similaires en termes de réponse histologique (définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) à la semaine 48 (voir le Tableau 4 ci-dessous). Lors de l'étude GS-US-174-0103, une proportion significativement plus grande de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, par rapport aux patients du groupe adéfovir dipivoxil, a présenté un taux d'ALAT normalisé et a obtenu une négativation de l'AgHBs à la semaine 48 (voir le Tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 48

	Etude 174-0102 (AgHBe négatifs)		Etude 174-0103 (AgHBe positifs)	
Paramètre	Td[1] 245 mg n = 250	A d[2] 10 mg n = 125	Td[1] 245 mg n = 176	A d[2] 10 mg n = 90
Réponse complète (%)[a]	71 *	49	67 *	12
Histologie Réponse histologique (%)[b]	72	69	74	68
Réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial[c] ($\log_{10}$ copies/ml)	− 4,7 *	− 4,0	− 6,4 *	− 3,7
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	93 *	63	76 *	13
ALAT (%) ALAT normalisée[d]	76	77	68 *	54
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séroconversion HBe	n/a	n/a	22/21	18/18
- Négativation AgHBs/séroconversion HBs	0/0	0/0	3 */1	0/0

n/a = non applicable.

(1) Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate).

(2) Adéfovir dipivoxil.

* Valeur de p *versus* adéfovir dipivoxil < 0,05.

a) Réponse complète définie comme un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

b) Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

c) La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial reflète uniquement la différence entre le taux initial d'ADN du VHB et la limite de détection (LDD) du test.

d) La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml [< 29 UI/ml] ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas Taqman pour le VHB), par comparaison avec l'adéfovir dipivoxil (étude GS-US-174-0102 ; 91 %, 56 % et étude GS-US-174-0103 ; 69 %, 9 %, respectivement).

La réponse au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil a été comparable chez les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) et les patients naïfs de traitement par un nucléoside (n = 375) ainsi que chez les patients présentant initialement un taux d'ALAT normal (n = 21) et anormal (n = 405) lorsque les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 ont été combinées. Sur les 51 patients prétraités par un nucléoside, 49 avaient reçu précédemment de la lamivudine. 73 % des patients prétraités par un nucléoside et 69 % des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réponse complète au traitement ; 90 % des patients prétraités par un nucléoside et 88 % des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Tous les patients dont le taux d'ALAT était normal initialement et 88 % des patients dont le taux d'ALAT était initialement anormal ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml.

Expérience au-delà de 48 semaines dans le cadre des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 :

Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, on a proposé aux patients qui avaient été traités en double aveugle pendant 48 semaines (soit par ténofovir disoproxil 245 mg, sous forme de fumarate, soit par adéfovir dipivoxil 10 mg) de poursuivre l'étude, sans aucune interruption de traitement, en recevant en ouvert du fumarate de ténofovir disoproxil. Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, respectivement 77 % et 61 % des patients ont continué l'étude jusqu'à la semaine 384. La suppression virale et les réponses biochimiques et sérologiques ont été maintenues à 96, 144, 192, 240, 288 et 384 semaines chez les patients traités par fumarate de ténofovir disoproxil (voir les Tableaux 5 et 6 ci-dessous).

Tableau 5 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe négatifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Etude 174-0102 (AgHBe négatifs)						
*Ténofovir disoproxil * 245 mg n = 250*						
Paramètre[a]	Semaine					
	96[b]	144[e]	192[g]	240[i]	288[l]	384[o]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74
ALAT (%) ALAT normalisée[d]	72	73	67	70	68	64
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séroconversion HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
- Négativation AgHBs/séroconversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1[n]
*Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil * 245 mg n = 125*						
Paramètre[a]	Semaine					
	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]	288[m]	384[p]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) ALAT normalisée[d]	68	70	77	76	74	69
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séroconversion HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
- Négativation AgHBs/séroconversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0[k]	1/1[n]	1/1[n]

n/a : non applicable.

* Sous forme de fumarate.

a) Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384^{e} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

b) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

c) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

d) La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

e) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

f) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

g) 48 semaines de traitement en double-aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

h) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

i) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

j) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

k) Un patient de ce groupe a été identifié AgHBs négatif pour la première fois à la visite de la semaine 240 et était toujours présent dans l'étude à la fin de la prise en compte des données. La négativation de l'AgHBs chez ce sujet a toutefois été confirmée de façon définitive à la visite suivante.

l) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

m) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

n) Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'emtricitabine au traitement ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil (KM-TDF).

o) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

p) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

Tableau 6 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Etude 174-0103 (AgHBe positifs)						
*Ténofovir disoproxil * 245 mg n = 176*						
Paramètre[a]	Semaine					
	96[b]	144[e]	192[h]	240[j]	288[m]	384[o]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	76	72	68	64	61	56
ALAT (%) ALAT normalisée[d]	60	55	56	46	47	47
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séroconversion HBe	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20
- Négativation AgHBs/séroconversion HBs	5/4	8/6[g]	11/8[g]	11/8[l]	12/8[l]	15/12[l]

*Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil * 245 mg n = 90*						
Paramètre[(a)]	Semaine					
	96[(c)]	144[(f)]	192[(i)]	240[(k)]	288[(n)]	384[(p)]
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) ALAT normalisée[(d)]	65	61	59	56	57	56
Sérologie (%) - Négativation AgHBe/séro-conversion HBe	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
- Négativation AgHBs/séro-conversion HBs	6/5	8/7[(g)]	8/7[(g)]	10/10[(l)]	11/10[(l)]	13/11[(l)]

n/a : non applicable.

* Sous forme de fumarate.

a) Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384^{e} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

b) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

c) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

d) La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

e) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

f) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

g) Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier incluant les données collectées après l'ajout de l'emtricitabine au traitement ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil (KM-ITT).

h) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

i) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

j) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

k) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

l) Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'emtricitabine au traitement ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil (KM-TDF).

m) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

n) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

o) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

p) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

Les données de la biopsie du foie à l'inclusion dans l'étude et à la semaine 240 étaient disponibles pour 331 des 489 patients qui étaient encore présents dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 à la semaine 240 (voir le Tableau 7 ci-dessous). Quatre-vingt-quinze pour cent (225/237) des patients initialement sans cirrhose et 99 % (93/94) des patients initialement avec cirrhose présentaient soit une absence d'évolution soit une amélioration de leur fibrose (score de fibrose d'Ishak). Sur les 94 patients initialement avec cirrhose (score de fibrose d'Ishak : entre 5 et 6), 26 % (24) n'ont présenté aucun changement du score de fibrose d'Ishak et 72 % (68) ont présenté une régression de la cirrhose à la semaine 240 avec une réduction d'au moins 2 points du score de fibrose d'Ishak.

Tableau 7 : Réponse histologique (%) chez les patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 240 par rapport à l'inclusion dans l'étude

	Etude 174-0102 (AgHBe négatifs)		Etude 174-0103 (AgHBe positifs)	
	Ténofovir disoproxil 245 mg * n = 250[(c)]	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg * n = 125[(d)]	Ténofovir disoproxil 245 mg * n = 176[(c)]	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg * n = 90[(d)]
Réponse histologique[(a)(b)] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

* Sous forme de fumarate.

a) La population prise en compte pour l'analyse histologique comprenait uniquement les patients pour lesquels les données de biopsie du foie étaient disponibles (données manquantes = exclusion) à la semaine 240. Les réponses après ajout d'emtricitabine était exclues (17 sujets au total sur les deux études).

b) Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

c) 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

d) 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil.

Expérience acquise chez les patients avec co-infection par le VIH ayant été traités antérieurement par la lamivudine :

Lors d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle sur 48 semaines du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et par l'hépatite B chronique avec traitement antérieur par la lamivudine (étude ACTG 5127), les taux sériques moyens initiaux d'ADN du VHB chez les patients randomisés dans le groupe ténofovir ont été de 9,45 $\log_{10}$ copies/ml (n = 27). Chez les patients pour lesquels des données étaient disponibles à 48 semaines (n = 18), le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été associé à une réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par rapport au taux initial de 5,74 $\log_{10}$ copies/ml. En outre, 61 % des patients présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 48.

Expérience acquise chez les patients montrant une réplication virale persistante (étude GS-US-174-0106) :

L'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ou du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) associé à 200 mg d'emtricitabine ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (étude GS-US-174-0106) chez des patients adultes AgHBe positifs et AgHBe négatifs ayant connu une virémie persistante (taux d'ADN du VHB ⩾ 1 000 copies/ml) sous traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg pendant plus de 24 semaines. A l'initiation de l'étude, 57 % des patients randomisés dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, *versus* 60 % des patients randomisés dans le groupe traité par l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, avaient déjà été traités par la lamivudine. Globalement, à la semaine 24, 66 % (35/53) des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml (< 69 UI/ml), *versus* 69 % (36/52) des patients traités par l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,672). Par ailleurs, 55 % (29/53) des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml [< 29 UI/ml] ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas TaqMan pour le VHB), *versus* 60 % (31/52) des patients traités par l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,504). Les comparaisons entre les groupes de traitement au-delà de la semaine 24 sont difficiles à interpréter car les investigateurs avaient la possibilité d'intensifier le traitement en passant à un traitement ouvert par l'association emtricitabine et ténofovir disoproxil. Des études à long terme évaluant le rapport bénéfice/risque de la bithérapie associant l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une mono-infection par le VHB sont en cours.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée à 48 semaines (étude GS-US-174-0108) :

L'étude GS-US-174-0108 est une étude randomisée et contrôlée en double aveugle évaluant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45), de l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45), et de l'entécavir (n = 22), chez des patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, les patients présentaient un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) moyen de 7,2, un taux moyen d'ADN du VHB de 5,8 $\log_{10}$ copies/ml et un taux sérique d'ALAT de 61 U/l à l'initiation de l'étude. Quarante-deux pour cent (19/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine pendant au moins 6 mois, 20 % (9/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par l'adéfovir dipivoxil et 9 des 45 patients (20 %) présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le critère principal de jugement était un critère composite de tolérance associant l'arrêt du traitement du fait d'un effet indésirable et l'augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl. Parmi les patients dont le score CPT était ⩽ 9, 74 % (29/39) des patients du groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94 % (33/35) des patients du groupe traité par l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil ont atteint un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml après 48 semaines de traitement.

Globalement, les données issues de cette étude sont trop limitées pour tirer des conclusions définitives sur la comparaison de l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil *versus* fumarate de ténofovir disoproxil, (voir Tableau 8 ci-dessous).

Tableau 8 : Paramètres de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients décompensés à la semaine 48

Étude 174-0108			
Paramètre	Ténofovir disoproxil 245 mg * n = 45	Emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil 245 mg * n = 45	Entécavir (0,5 mg ou 1 mg) n = 22
Arrêt permanent du médicament de l'étude à cause de l'apparition d'un effet indésirable durant le traitement n (%)[(a)]	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Augmentation confirmée de la créatinine sérique ⩾ 0,5 mg/dl par rapport à l'initiation de l'étude ou taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl n (%)[(b)]	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
ADN du VHB n (%) < 400 copies/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) ALAT normal	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Baisse ⩾ 2 points du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Evolution moyenne du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude	– 0,8	– 0,9	– 1,3
Evolution moyenne du score MELD par rapport à l'initiation de l'étude	– 1,8	– 2,3	– 2,6

* Sous forme de fumarate.

a) Valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir *versus* le groupe entécavir = 0,622.

b) Valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir *versus* le groupe entécavir = 1,000.

Expérience au-delà de 48 semaines dans l'étude GS-US-174-0108 :

Selon une analyse définissant les patients en échec thérapeutique comme les patients n'ayant pas terminé leur traitement ou ayant changé de traitement, 50 % (21/42) des patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil, 76 % (28/37) des patients recevant l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil et 52 % (11/21) des patients recevant l'entécavir ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 168.

Expérience acquise à 240 semaines chez les patients porteurs d'un VHB résistant à la lamivudine (étude GS-US-174-0121) :

L'efficacité et la tolérance de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) conduite chez des patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs (n = 280) présentant une maladie hépatique compensée, une virémie (taux d'ADN du VHB ⩾ 1 000 UI/ml), et une résistance à la lamivudine mise en évidence par analyse génotypique (rtM204I/V +/- rtL180M). Seuls cinq patients présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir à l'initiation de l'étude. Cent quarante-et-un et 139 patients adultes ont été randomisés respectivement dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil. Les caractéristiques démographiques à l'initiation de l'étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement : à l'initiation de l'étude, 52,5 % des patients étaient AgHBe négatifs, 47,5 % étaient AgHBe positifs, le taux moyen d'ADN du VHB était de 6,5 $\log_{10}$ copies/ml et le taux d'ALAT moyen était de 79 U/l.

Après 240 semaines de traitement, 117 patients sur 141 (83 %) randomisés dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 51 patients sur 79 (65 %) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Après 240 semaines de traitement par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil, 115 patients sur 139 (83 %) ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 59 patients sur 83 (71 %) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Parmi les patients AgHBe positifs randomisés dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil, 16 patients sur 65 (25 %) ont présenté une perte de l'AgHBe et 8 patients sur 65 (12 %) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Chez les patients AgHBe positifs randomisés dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil, 13 patients sur 68 (19 %) ont présenté une perte de l'AgHBe et 7 patients sur 68 (10 %) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Deux patients randomisés dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AgHBs au cours des 240 semaines, mais pas de séroconversion anti-HBs. Cinq patients randomisés dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le fumarate de ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AgHBs et 2 de ces 5 patients ont présenté une séroconversion anti-HBs.

Résistance clinique :

Chez 426 patients AgHBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 250) et AgHBe positifs (GS-US-174-0103, n = 176) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir disoproxil suivi d'un traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) et 384 (n = 2) sous fumarate de ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Chez 215 patients AgHBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 125) et AgHBe positifs (GS-US-174-0103, n = 90) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivi d'un traitement en ouvert par fumarate de ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) et 384 (n = 2) sous fumarate de ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Dans l'étude GS-US-174-0108, 45 patients (dont 9 patients présentant des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 168 semaines. Des données génotypiques obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 6/8 patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats. Une analyse génotypique a été réalisée chez 5 patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil après la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été détectée chez ces patients.

Dans l'étude GS-US-174-0121, 141 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 240 semaines. Au total, 4 patients ont présenté un épisode virémique (taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml) lors de leur dernière évaluation sous fumarate de ténofovir disoproxil. Des données de séquençage obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 2 de ces 4 patients. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans une étude pédiatrique (GS-US-174-0115), 52 patients (dont 6 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en aveugle pendant une période allant jusqu'à 72 semaines, puis un relais par le fumarate de ténofovir disoproxil en ouvert a été effectué chez 51/52 patients (groupe TDF-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 (n = 6), à la semaine 72 (n = 5), à la semaine 96 (n = 4), à la semaine 144 (n = 2) et à la semaine 192 (n = 3). Cinquante-quatre patients (dont 2 présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu le placebo en aveugle pendant 72 semaines, puis 52/54 patients ont reçu le fumarate de ténofovir disoproxil (groupe PLB-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 96 (n = 17), à la semaine 144 (n = 7) et à la semaine 192 (n = 8). Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Population pédiatrique :

VIH-1 :

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (cf Pharmacocinétique).
Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,004 et -0,809 au niveau du rachis lombaire et de -0,866 et -0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double aveugle) étaient de -0,215 et -0,165 au niveau du rachis lombaire et de -0,254 et -0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4 %). Parmi les 28 patients recevant un traitement par fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps.
Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du fumarate de ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. A la semaine 48, 83 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 92 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le fumarate de ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91 % des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.
Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,034 et -0,498 au niveau du rachis lombaire et de -0,471 et -0,386 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de -0,184 et -0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes fumarate de ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. A la semaine 48, un patient traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de -0,012 au niveau du rachis lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.
Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 104 semaines).

Hépatite B chronique :

Dans l'étude GS-US-174-0115, 106 patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs âgés de 12 à < 18 ans présentant une infection chronique par le VHB [ADN du VHB ⩾ 10^5 copies/ml, élévation des taux sériques d'ALAT (⩾ 2 x LSN) ou antécédents d'élévation des taux sériques d'ALAT au cours des 24 derniers mois] ont reçu pendant 72 semaines soit du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (n = 52) soit un placebo (n = 54). Les patients devaient être naïfs de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, mais pouvaient avoir reçu des traitements à base d'interféron (plus de 6 mois avant la sélection dans l'étude) ou tout autre traitement nucléosidique/nucléotidique oral anti-VHB ne contenant pas du fumarate de ténofovir disoproxil (plus de 16 semaines avant la sélection dans l'étude). A la semaine 72, 88 % (46/52) des patients du groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et 0 % (0/54) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quatorze pour cent (26/35) des patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normalisé à la semaine 72, contre 31 % (13/42) des patients du groupe placebo. La réponse au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil était comparable chez les patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide (n = 20) et chez les patients prétraités par un nucléos(t)ide (n = 32), y compris les patients résistants à la lamivudine (n = 6). Quatre-vingt-quinze pour cent des patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide, 84 % des patients prétraités par un nucléos(t)ide et 83 % des patients résistants à la lamivudine ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 72. Trente-et-un des 32 patients prétraités par un nucléos(t)ide avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine. A la semaine 72, 96 % (27/28) des patients en phase immunitaire active (ADN du VHB ⩾ 10^5 copies/ml, ALAT sérique > 1,5 x LSN) dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil et 0 % (0/32) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quinze pour cent (21/28) des patients en phase immunitaire active dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 72, contre 34 % (11/32) des patients du groupe placebo.
Après 72 semaines de traitement randomisé en aveugle, chaque patient pouvait recevoir un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en ouvert jusqu'à la semaine 192. Après la semaine 72, la suppression virologique était maintenue chez les patients ayant reçu le fumarate de ténofovir disoproxil pendant la période en double aveugle puis en ouvert (groupe TDF-TDF) : 86,5 % (45/52) des patients du groupe TDF-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. Parmi les patients ayant reçu le placebo durant la période en double aveugle, la proportion de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml a augmenté brusquement après le relais par le TDF en ouvert (groupe PLB-TDF) : 74,1 % (40/54) des patients du groupe PLB-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALAT à la semaine 192 dans le groupe TDF-TDF était de 75,8 % (25/33) parmi ceux qui étaient AgHBe positifs à l'inclusion et de 100,0 % (2 patients sur 2) parmi ceux qui étaient AgHBe négatifs à l'inclusion. Après 192 semaines, le pourcentage de patients présentant une séroconversion HBe était comparable dans les groupes TDF-TDF et PLB-TDF (37,5 % et 41,7 %, respectivement).
Les données relatives à la densité minérale osseuse (DMO) issues de l'étude GS-US-174-0115 sont résumées dans le Tableau 9 :

Tableau 9 : Mesure de la densité minérale osseuse à l'inclusion, à la semaine 72 et à la semaine 192

Inclusion		Semaine 72		Semaine 192	
TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire[(a)]					
-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO moyen au niveau du rachis lombaire[(a)]					
n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps[(a)]					
-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps[(a)]					
n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Diminution d'au moins 6 % de la DMO au niveau rachis lombaire[(b)]					
n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patients)	3,7 % (2 patients)
Diminution d'au moins 6 % de la DMO pour l'ensemble du corps[(b)]					
n/a	n/a	0%	0%	0%	1,9 % (1 patient)
Augmentation moyenne en % de la DMO au niveau du rachis lombaire					
n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Augmentation moyenne en % de la DMO pour l'ensemble du corps					
n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = non applicable.

a) Scores Z de DMO non corrigés en fonction de la taille et du poids.

b) Critère principal de jugement de tolérance à 72 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Viread dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'infection par le VIH-1 et d'hépatite B chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble rapidement transformé, *in vivo*, en ténofovir et en formaldéhyde.
Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir monophosphate et en ténofovir diphosphate, la substance active.

Absorption :

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max}, de l'ASC et de la C_{min}, du ténofovir, obtenues chez des patients infectés par le VIH après administration de doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil, étaient respectivement égales à 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng.h/ml et 64,4 (39,4 %) ng/ml. Les concentrations sériques maximales de ténofovir sont observées dans l'heure de l'administration chez les sujets à jeun et dans les deux heures si le médicament est pris avec de la nourriture. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25 %. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40 % et de la C_{max} d'environ 14 %. Après la première prise de fumarate de ténofovir disoproxil chez un patient avec un repas, la C_{max} sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml. Cependant, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est estimé à environ 800 ml/kg. Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil, le ténofovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les reins, le foie et l'intestin (études précliniques). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation :

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas entraîné *in vitro* d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 µmol/l, le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes du CYP450, à l'exception de la CYP1A1/2, pour laquelle une réduction peu importante (6 %), mais statistiquement significative, du métabolisme du substrat de la CYP1A1/2 a été observée. Sur la base de ces données, l'apparition d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450, reste peu probable.

Élimination :

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.
Les études ont établi que la voie d'élimination par sécrétion tubulaire active du ténofovir correspondait à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs hOAT *(human organic anion transporters)* 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par le biais de la protéine multirésistante aux médicaments MRP 4 *(multidrug resistant protein 4)*.

Linéarité/non-linéarité :

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil testée sur l'intervalle de doses compris entre 75 et 600 mg et n'étaient pas affectées par une administration répétée, quelle que soit la dose testée.

Age :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des personnes âgées (plus de 65 ans).

Sexe :

Les données limitées sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe.

Origine ethnique :

La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique :

VIH-1 :

La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 patients adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) dont le poids corporel était ⩾ 35 kg et chez 23 enfants infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans (voir Tableau 10 ci-dessous). L'exposition au ténofovir chez ces patients pédiatriques recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) ou 6,5 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)/kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 245 mg, par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) une fois par jour.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ET) du ténofovir par groupes d'âges chez les patients pédiatriques

Dose et formulation	*Comprimés pelliculés, 245 mg* 12 à < 18 ans (n = 8)	*Granulés, 6,5 mg/kg* 2 à < 12 ans (n = 23)
C_{max} (µg/ml)	0,38 ± 0,13	0,24 ± 0,13
ASC_{tau} (µg.h/ml)	3,39 ± 1,22	2,59 ± 1,06

Hépatite B chronique :

A l'état d'équilibre, l'exposition au ténofovir chez les patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) infectés par le VHB recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg (sous forme de fumarate) une fois par jour.
Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des enfants âgés de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil, à 40 patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) chez l'adulte (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng.h/ml chez les patients ayant une ClCr > 80 ml/min, à 3 064 (30 %) ng.h/ml, 6 009 (42 %) ng.h/ml et 15 985 (45 %) ng.h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance légère, modérée et sévère.
Les recommandations en matière de dose et d'intervalle d'administration pour les sujets adultes présentant différents degré d'insuffisance rénale ont été déterminées à partir d'une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets adultes non infectés par le VIH et le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).
Il est recommandé d'utiliser des doses de 132 mg, 65 mg et 33 mg de granulés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) une fois par jour chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine (ClCr) calculée est comprise entre 30 et 49 ml/min, entre 20 et 29 ml/min et entre 10 et 19 ml/min, respectivement. Même s'il n'est pas attendu que ces doses reproduisent le profil pharmacocinétique exact du ténofovir chez les patients ayant une fonction rénale normale qui reçoivent des comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 245 mg, on estime qu'elles présentent le meilleur rapport bénéfice/risque pour les patients présentant une insuffisance rénale.
Chez les sujets au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, une dose de 16,5 mg de ténofovir disoproxil après la fin de l'hémodialyse devrait limiter l'accumulation systémique de ténofovir à des expositions à peu près 2 fois supérieures à celles observées chez les patients ayant une fonction rénale normale qui reçoivent des comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 245 mg. Cette recommandation posologique compense la nécessité de limiter l'accumulation du médicament tout en essayant de maintenir des concentrations de ténofovir suffisantes pendant l'intervalle d'administration et similaires aux concentrations minimales observées chez les patients ayant une fonction rénale normale qui reçoivent des comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) à 245 mg.
La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.
La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques n'est disponible (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients adultes non infectés par

le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ du ténofovir étaient de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng.h/ml chez les sujets normaux comparées avec respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ng.h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng.h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire :
Dans les cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) non prolifératives, la demi-vie du ténofovir diphosphate est d'environ 50 heures, alors qu'elle est de 10 heures dans les CMSP stimulées par la phytohémagglutinine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients pédiatriques ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.
Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.
Des études de cancérogenèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.
Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.
La substance active, le fumarate de ténofovir disoproxil, et les principaux produits de sa transformation sont persistants dans l'environnement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/01/200/003 ; CIP 3400926789183 (RCP rév 21.04.17) granulés 33 mg/g.
Prix : 82,70 € (60 g de granulés à 33 mg/g).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400893935736 (granulés) : 67,370 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

VIRGAN ®
ganciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gel ophtalmique à 1,5 mg/g (opalescent, incolore) : Tube de 5 g, avec canule.

COMPOSITION *p tube*
Ganciclovir (DCI) .... 7,5 mg
Excipients : carbomère (carbopol 974 P), sorbitol, hydroxyde de sodium (ajustement du pH), chlorure de benzalkonium (75 µg/g de gel), eau purifiée.
1 g de gel contient 1,5 mg de ganciclovir.

DC INDICATIONS
Traitement des kératites aiguës superficielles dues au virus *Herpes simplex* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
1 goutte 5 fois par jour jusqu'à la complète réépithélialisation cornéenne, puis 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours.
Habituellement, la durée du traitement ne dépasse pas 21 jours.
Utilisation chez l'enfant :
En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant de moins de 18 ans n'est pas recommandée.
MODE D'ADMINISTRATION :
En instillation dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au ganciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) de la rétine.
L'efficacité dans les autres kératoconjonctivites virales n'a pas été démontrée.
Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les sujets immunodéprimés.
Le chlorure de benzalkonium peut causer des irritations oculaires. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples.
Retirer les lentilles avant instillation et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le chlorure de benzalkonium est connu pour jaunir les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle. Virgan doit être le dernier produit instillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Les données d'utilisation de Virgan au cours de la grossesse et l'allaitement sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité d'emploi.
Des effets tératogènes et sur la fertilité ont été observés au cours des études animales après administration orale ou intraveineuse de ganciclovir. De plus, le ganciclovir a montré un potentiel génotoxique avec une faible marge de sécurité (cf Sécurité préclinique).
En conséquence, l'utilisation au cours de la grossesse et l'allaitement est donc déconseillée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives.
Du fait de la génotoxicité observée au cours des études animales, il est recommandé aux hommes traités par Virgan d'utiliser une mesure contraceptive locale (comme un préservatif) pendant la durée du traitement et les trois mois qui suivent son arrêt.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Le patient doit éviter de conduire ou de manipuler des machines en cas de troubles visuels à l'instillation.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de quatre essais cliniques réalisés avec Virgan (trois essais de phase IIB et un essai de phase III).
Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections oculaires :
- Très fréquentes : sensations de brûlures, de picotements de durée brève, irritation oculaire, vision trouble.
- Fréquentes : kératites ponctuées superficielles, hyperémie conjonctivale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux, antiviraux (code ATC : S01AD09).
Le ganciclovir, 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl) guanine ou DHPG, est un nucléoside qui inhibe *in vitro* la réplication des virus humains du groupe *Herpes (Herpes simplex* type 1 et 2, cytomégalovirus) et des adénovirus sérotypes : 1, 2, 4, 6, 8, 10, 19, 22, 28.
Le ganciclovir est transformé dans les cellules infectées en ganciclovir-triphosphate, forme active du ganciclovir. Cette phosphorylation s'effectue préférentiellement dans les cellules infectées, les concentrations de ganciclovir-triphosphate étant 10 fois moins élevées dans les cellules non infectées.
Le ganciclovir-triphosphate exerce son activité antivirale en inhibant la synthèse de l'ADN viral par deux mécanismes : inhibition compétitive des ADN-polymérases virales et incorporation directe dans l'ADN viral, ce qui a pour effet d'arrêter son élongation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Chez l'homme, après instillations oculaires quotidiennes répétées 5 fois par jour pendant 11 à 15 jours lors du traitement de kératites herpétiques superficielles, les taux plasmatiques déterminés à l'aide d'une méthode analytique sensible (limite de quantification : 0,005 µg/ml) sont très faibles : 0,013 µg/ml en moyenne (0 à 0,037).
Les études de pharmacocinétique oculaire chez le lapin ont montré une pénétration rapide et importante du ganciclovir dans la cornée et le segment antérieur de l'œil induisant des concentrations supérieures aux doses médianes efficaces (DE_{50}) pendant plusieurs heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Potentiel cancérigène, mutagène :
Des effets carcinogènes ont été observés chez l'animal uniquement après une exposition systémique prolongée (20 mg/kg par voie orale) représentant 50 fois l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan.
Le ganciclovir s'est révélé positif uniquement dans trois des cinq différents types de tests de génotoxicité. Des résultats positifs ont été obtenus dans l'étude la plus sensible (lymphome de souris) à une dose 7500 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan, et dans le test du micronucleus chez la souris à la dose de 50 mg/kg/iv correspondant à 15 000 fois les concentrations plasmatiques observées au cours du traitement oculaire par Virgan.
Reproduction, fertilité :
Les études par administrations intraveineuses et orales de ganciclovir chez l'animal ont montré un dysfonctionnement testiculaire et ovarien ayant affecté la fertilité.
Les effets observés sur le système de reproduction mâle après une exposition systémique chez le chien et la souris représentent respectivement 12 et 19 fois l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan.
Une altération des performances de reproduction chez la souris mâle a été retrouvée à une exposition systémique 60 fois supérieure à celle observée chez des patients traités par Virgan. De même, une altération des performances de la reproduction chez la souris femelle a été notée à une exposition systémique 3000 fois supérieure à celle observée chez des patients traités par Virgan.
Les effets tératogènes ont été observés chez le lapin après une exposition systémique 100 fois supérieure à celle observée chez des patients traités par Virgan.
Toxicité oculaire :
L'administration oculaire de Virgan pendant 28 jours chez le lapin à raison de 5 instillations par jour n'a pas entraîné d'effet toxique local ou systémique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Avant ouverture : 3 ans.
- Après ouverture : 4 semaines.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933951283 (1995, RCP rév 16.02.16).
Prix : 11,85 € (tube de 5 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

VIRLIX ®
cétirizine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé sécable à 10 mg (rond, avec une barre de sécabilité, gravé « CTZ10 », blanc ; le comprimé peut être divisé en doses égales) : Boîte de 15, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Cétirizine dichlorhydrate .... 10 mg
Excipients : amidon de maïs, lactose, povidone, stéarate de magnésium, talc, Opadry Y-1-7000 (méthocel E premium, dioxyde de titane, macrogol 400).
Excipient à effet notoire : un comprimé pelliculé contient 65,30 mg de lactose monohydraté.

DC INDICATIONS
Les comprimés pelliculés de dichlorhydrate de cétirizine 10 mg sont indiqués chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus :
- dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles ;
- dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes : 10 mg une fois par jour (un comprimé).
Populations particulières :
Sujets âgés : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez le sujet âgé dont la fonction rénale est normale.
Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère : les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque en cas d'insuffisance rénale.
Compte tenu de l'élimination essentiellement rénale de la cétirizine (cf Pharmacocinétique), et s'il ne peut être utilisé de traitement alternatif, l'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale. La posologie doit être ajustée comme indiqué dans le tableau ci-après. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min. La Clcr (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante :

$$Clcr = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

(x 0,85 pour les femmes).
Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	Clcr (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	⩾ 80	10 mg 1 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 mg 1 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 mg 1 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 mg 1 fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale en stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée.
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale : un ajustement de la dose est recommandé (voir rubrique « Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère » ci-dessus).
Population pédiatrique :
La forme comprimé ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 6 ans dans la mesure où elle ne permet pas les ajustements posologiques nécessaires.
Enfant de 6 à 12 ans : 5 mg deux fois par jour (un demi-comprimé deux fois par jour).
Adolescents de plus de 12 ans : 10 mg une fois par jour (un comprimé).
Chez les enfants présentant une insuffisance rénale, la posologie sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale, de l'âge, et du poids corporel du patient.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés avec une boisson.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.
- Patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence avec la prise d'alcool (pour des concentrations sanguines d'alcool allant jusqu'à 0,5 g/l). Cependant, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.
Des précautions doivent être prises chez les patients avec des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par ex. lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) étant donné que la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.
La cétirizine doit être administrée avec prudence chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.
La réponse aux tests allergiques cutanés est inhibée par les antihistaminiques et une période de 3 jours sans traitement est nécessaire avant de les réaliser.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Un prurit et/ou une urticaire peuvent se déclarer lors de l'arrêt de la cétirizine, même si les symptômes n'étaient pas présents avant le début du traitement. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et nécessiter la reprise du traitement. Les symptômes devraient disparaître lors de la reprise du traitement.
Population pédiatrique :
L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette formulation

ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de cétirizine.

DC INTERACTIONS

Compte tenu des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et du profil de tolérance de la cétirizine, aucune interaction n'est attendue avec cet antihistaminique. A ce jour, aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été rapportée lors des études d'interactions médicamenteuses réalisées, notamment avec la pseudoéphédrine ou la théophylline (400 mg/jour).

Le taux d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que la vitesse d'absorption soit réduite.

La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) peut entraîner une altération de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles, bien que la cétirizine ne potentialise pas les effets de l'alcool (à une concentration sanguine de 0,5 g/l).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données prospectives recueillies concernant l'issue des grossesses exposées à la cétirizine ne suggèrent pas un potentiel toxique maternel ou embryo-fœtal supérieur à celui de la population générale.

Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement post-natal.

La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

La cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain à des concentrations de l'ordre de 25 % à 90 % de celles mesurées dans le plasma, selon le moment du prélèvement par rapport à l'administration. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la prescription de cétirizine chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Les données relatives à la fertilité humaine sont limitées mais aucun risque n'a été identifié.

Les données chez l'animal ne montrent pas de problème de sécurité pour la reproduction humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des mesures objectives de la capacité à conduire, du délai d'endormissement et des performances sur lignes d'assemblage n'ont pas démontré d'effets cliniquement pertinents à la dose recommandée de 10 mg. Cependant, les patients ressentant une somnolence ne devraient pas conduire de véhicules, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines. Ils ne devraient pas dépasser la dose recommandée et devraient tenir compte de leur réponse au médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques :

Synthèse :

Des effets indésirables sans gravité sur le système nerveux central, incluant somnolence, fatigue, sensations vertigineuses et céphalées ont été observés au cours des essais cliniques réalisés avec la cétirizine à la dose recommandée. Dans quelques cas, un effet paradoxal de stimulation du système nerveux central a été observé.

Malgré un effet antagoniste sélectif des récepteurs H1 périphériques et une relativement faible activité anticholinergique, des cas isolés de difficulté mictionnelle, de problèmes d'accommodation et de sécheresse buccale ont été rapportés.

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques associée à une augmentation de la bilirubine ont été rapportés. Les anomalies ont régressé dans la plupart des cas avec l'arrêt du traitement par le dichlorhydrate de cétirizine.

Liste des effets indésirables :

Plus de 3200 sujets exposés à la cétirizine ont été inclus dans les essais cliniques contrôlés en double aveugle comparant la cétirizine à la posologie recommandée de 10 mg par jour, au placebo ou à d'autres antihistaminiques, pour lesquels des données quantifiées de tolérance sont disponibles.

Les effets indésirables rapportés sous cétirizine 10 mg pour l'ensemble de cette population, au cours des essais contrôlés versus placebo, avec une incidence de 1,0 % ou plus, ont été les suivants :

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	1,63 %	0,95 %
Affection du système nerveux		
Sensations vertigineuses	1,10 %	0,98 %
Céphalées	7,42 %	8,07 %
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	0,98 %	1,08 %
Sécheresse buccale	2,09 %	0,82 %
Nausées	1,07 %	1,14 %
Affections psychiatriques		
Somnolence	9,63 %	5,00 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pharyngite	1,29 %	1,34 %

La somnolence était statistiquement plus fréquente que sous placebo, mais d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. Des tests objectifs, validés par d'autres études, ont montré, chez le jeune volontaire sain, que les activités quotidiennes habituelles ne sont pas affectées à la dose journalière recommandée.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables rapportés avec une incidence de 1 % ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans inclus dans les essais cliniques contrôlés versus placebo sont les suivants :

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	1,0 %	0,6 %
Affections psychiatriques		
Somnolence	1,8 %	1,4 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Rhinite	1,4 %	1,1 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	1,0 %	0,3 %

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :

En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit. Les effets indésirables sont décrits selon la convention MedDRA des classes de systèmes d'organes et par une estimation de leur fréquence depuis la commercialisation.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
- Très rare : choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : agitation.
- Rare : agressivité, confusion, dépression, hallucination, insomnie.
- Très rare : tic.
- Fréquence indéterminée : idées suicidaires, cauchemars.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : paresthésie.
- Rare : convulsions.
- Très rare : dysgueusie, syncope, tremblements, dystonie, dyskinésie.
- Fréquence indéterminée : amnésie, troubles de la mémoire.

Affections oculaires :
- Très rare : troubles de l'accommodation, vision floue, crises oculogyres.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : vertige.

Affections cardiaques :
- Rare : tachycardie.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : diarrhée.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : anomalie du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et de la bilirubine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, éruption cutanée.
- Rare : urticaire.
- Très rare : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe.
- Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquence indéterminée : arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très rare : dysurie, énurésie.
- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : asthénie, malaise.
- Rare : œdème.
- Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage, y compris prurit et démangeaisons.

Investigations :
- Rare : prise de poids.

Description de certains effets indésirables :

Des cas de prurit (démangeaisons intenses) et/ou d'urticaire ont été rapportés après l'arrêt du traitement par cétirizine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le système nerveux central (SNC) ou des effets suggérant une action anticholinergique.

Les effets indésirables rapportés après la prise d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblements et rétention urinaire.

Conduite à tenir :

Il n'existe pas d'antidote connu spécifique à la cétirizine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou des mesures de soutien sont recommandées. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion récente. La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, dérivés de la pipérazine, code ATC : R06AE07.

Mécanisme d'action :

La cétirizine, métabolite de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques. Des études in vitro de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H1.

Effets pharmacodynamiques :

En association aux effets anti-H1, il a été démontré que la cétirizine présente une activité anti-allergique : administrée à la dose de 10 mg une ou deux fois par jour, elle inhibe la phase retardée de recrutement des éosinophiles au niveau de la peau et du tissu conjonctif des sujets atopiques soumis à des tests de provocation allergénique.

Efficacité et sécurité clinique :

Les études menées chez le volontaire sain ont montré que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions érythémato-papuleuses induites par des concentrations très élevées d'histamine au niveau de la peau. Cependant la corrélation de l'efficacité avec ces observations n'est pas établie.

Dans une étude contrôlée versus placebo menée pendant six semaines chez 186 patients présentant une rhinite allergique et un asthme léger à modéré, la cétirizine 10 mg une fois par jour a amélioré les symptômes de la rhinite sans effet sur les fonctions pulmonaires. Cette étude met en évidence la sécurité d'emploi de la cétirizine chez les patients allergiques ayant un asthme léger à modéré.

Dans une étude contrôlée versus placebo, la cétirizine administrée à la dose quotidienne élevée de 60 mg pendant 7 jours n'a pas entraîné d'allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT.

A la posologie recommandée, une amélioration de la qualité de vie a été démontrée chez des patients traités par cétirizine ayant une rhinite allergique perannuelle et saisonnière.

Population pédiatrique :

Dans une étude de 35 jours menée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans, il n'a pas été observé de diminution de l'effet antihistaminique (inhibition de l'érythème et des papules) de la cétirizine. A l'arrêt du traitement par la cétirizine après administration de doses répétées, la réactivité de la peau à l'histamine est rétablie en 3 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le pic des concentrations plasmatiques mesuré à l'état d'équilibre est d'environ 300 ng/ml, et est atteint en 1,0 ± 0,5 h. La distribution des valeurs mesurées des paramètres pharmacocinétiques, tels que le pic plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC), est unimodale. La biodisponibilité de la cétirizine n'est pas modifiée par la prise alimentaire, bien que la vitesse d'absorption soit diminuée. La biodisponibilité de la cétirizine est équivalente lorsque la cétirizine est administrée sous forme de solution, gélule ou comprimé.

Distribution :

Le volume apparent de distribution est de 0,50 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de 93 ± 0,3 %. La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Biotransformation :

La cétirizine ne subit pas d'effet important de premier passage hépatique.

Élimination :

La demi-vie plasmatique terminale de la cétirizine est d'environ 10 heures et aucune accumulation de cétirizine n'est observée après administration de doses journalières de 10 mg pendant 10 jours. Environ les deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

La cinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 60 mg.

Populations particulières :

- *Insuffisance rénale :*
  La pharmacocinétique de la molécule était similaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée, la demi-vie était augmentée d'un facteur de 3 et la clairance était diminuée de 70 % par rapport aux volontaires sains.
  Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min), la demi-vie était augmentée d'un facteur de 3 et la clairance était diminuée de 70 % par rapport aux sujets sains après administration d'une dose orale unique de 10 mg de cétirizine. La cétirizine n'était que très faiblement éliminée par hémodialyse. Un ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
- *Insuffisance hépatique :*
  Chez les patients atteints de maladies chroniques du foie (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique ou biliaire) recevant une dose unique de 10 ou 20 mg de cétirizine, la demi-vie était augmentée de 50 % avec une diminution de 40 % de la clairance comparativement aux sujets sains.
  L'ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique seulement en cas d'insuffisance rénale associée.
- *Sujets âgés :*
  Après administration orale d'une dose unique de 10 mg de cétirizine chez 16 sujets âgés, la demi-vie a augmenté d'environ 50 % et la clairance a diminué de 40 % en comparaison aux sujets plus jeunes. La diminution de la clairance de la cétirizine retrouvée chez ces sujets volontaires âgés semble liée à l'altération de leur fonction rénale.
- *Population pédiatrique :*
  La demi-vie de la cétirizine est d'environ 6 heures chez les enfants de 6 à 12 ans et de 5 heures chez les enfants de 2 à 6 ans. Chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 24 mois, celle-ci est réduite à 3,1 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933023454 (1987, RCP rév 02.10.17).

Prix : 2,36 € (15 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

VIROPHTA ®

trifluridine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Lyophilisat et solvant pour collyre : Flacon de lyophilisat + flacon de solvant de 5 ml.

COMPOSITION

Lyophilisat :	*p flacon*
Trifluridine (DCI)	0,05 g

Solvant : EDTA disodique, chlorure de sodium, hydroxyéthylcellulose, acide chlorhydrique, eau purifiée.

Conservateur : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement des atteintes oculaires herpétiques du segment antérieur et de la conjonctive :
- kératite superficielle non dendritique ;
- kératite dendritique ;
- kératite géographique.

Traitement, en association ou non avec les corticoïdes locaux des :
- kératite disciforme ;
- kérato-uvéite.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé d'utiliser le collyre Virophta toutes les 2 heures pendant la poussée (avec un maximum de 9 instillations par jour), et ce, jusqu'à complète réépithélialisation cornéenne.

Le collyre Virophta est ensuite préconisé à raison de 5 administrations par jour pendant 7 jours.

La durée de traitement ne dépasse pas en principe 21 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la trifluridine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Toute utilisation prolongée au-delà de 21 jours justifie

une surveillance ophtalmologique appropriée, en particulier chez les sujets âgés.
Virophta n'a pas été étudié chez la femme enceinte.
Au cours du traitement, le port des lentilles de contact est déconseillé en raison du risque d'adsorption sur la lentille de certains composants du collyre.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de troubles de la vision liés à l'instillation du collyre. Dans ce cas, il convient, pendant toute la durée des troubles, d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Sensation de brûlure.
- Au cours de traitements prolongés, il a été observé des cas de kératites ponctuées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans des tests in vitro, la trifluridine a montré un effet cytotoxique et un effet mutagène. L'administration oculaire chez l'animal pendant une semaine à raison de 12 instillations par jour n'a pas entraîné d'effet toxique local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après reconstitution : A utiliser dans les 15 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400932669684 (1983, RCP rév 26.02.16).
Prix : 12,71 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

VISANNE ®

diénogest

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2 mg (rond, à faces plates, à bords biseautés, d'un diamètre de 7 mm, avec la lettre « B » gravée sur l'une des faces ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 84 et de 168, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p cp*
Diénogest (DCI)	2 mg

Excipients : crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon de pomme de terre, povidone K25, talc.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (62,8 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement de l'endométriose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La posologie de Visanne est de 1 comprimé par jour, sans interruption, à prendre de préférence à heure fixe chaque jour, avec une boisson si nécessaire. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.
Les comprimés doivent être pris en continu, indépendamment des saignements vaginaux. Lorsqu'une boîte est terminée, la suivante doit être entamée directement, sans interruption.
Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Visanne au-delà de 15 mois chez des patientes présentant une endométriose.
Le traitement peut être instauré n'importe quel jour du cycle menstruel.
Tout traitement contraceptif hormonal doit être interrompu avant l'instauration du traitement par Visanne. Si une contraception est nécessaire, des méthodes contraceptives non hormonales (par exemple une méthode barrière comme le préservatif) doivent être utilisées.
En cas d'oubli :
L'oubli de comprimés, les vomissements et/ou les diarrhées (survenant dans les 3 à 4 heures après la prise du comprimé) peuvent réduire l'efficacité de Visanne. Si un ou plusieurs comprimés ont été oubliés, la patiente doit prendre un seul comprimé dès qu'elle s'en aperçoit puis poursuivre le traitement le jour suivant à l'heure habituelle. De même, tout comprimé non absorbé en raison de vomissements ou d'une diarrhée doit être remplacé par un autre comprimé.
Informations complémentaires concernant les populations particulières :
- Population pédiatrique :
  Visanne n'est pas indiqué chez l'enfant avant la puberté.
  La sécurité et l'efficacité de Visanne ont été étudiées dans un essai clinique non contrôlé pendant 12 mois chez 111 adolescentes (de 12 à < 18 ans) présentant une endométriose cliniquement suspectée ou confirmée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Population gériatrique :
  Visanne n'a pas d'indication en gériatrie.
- Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :
  Visanne est contre-indiqué chez les patientes ayant ou ayant eu une affection hépatique sévère (cf Contre-indications).
- Patientes atteintes d'insuffisance rénale :
  Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser Visanne si une femme présente l'une des pathologies décrites ci-dessous. Cette liste est issue en partie de l'information disponible sur les autres préparations à base de progestatif seul.
En cas de survenue de l'une de ces pathologies lors de l'utilisation de Visanne, interrompre immédiatement le traitement :
- Thromboembolie veineuse en cours.
- Affection artérielle et cardiovasculaire, actuelle ou antérieure (par exemple, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC], cardiopathie ischémique).
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire.
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées.
- Saignement vaginal d'origine inconnue.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Visanne étant une préparation exclusivement progestative, on peut présumer que les mises en garde et précautions d'emploi des autres préparations exclusivement progestatives sont également valables lors de l'utilisation de Visanne, bien que toutes les mises en garde et précautions suivantes ne soient pas basées sur des observations effectuées lors des études cliniques portant sur Visanne.
Si l'une des affections/l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent ou s'aggrave, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant de commencer ou de poursuivre le traitement par Visanne.
Saignements utérins graves :
L'utilisation de Visanne peut aggraver les saignements utérins, par exemple chez les femmes atteintes d'adénomyose utérine ou de fibromyome utérin. Les saignements, lorsqu'ils sont abondants et ininterrompus, peuvent entraîner une anémie (parfois sévère). En cas d'anémie, l'arrêt du traitement par Visanne doit être envisagé.
Perturbations du cycle menstruel :
La plupart des patientes traitées par Visanne connaissent des perturbations de leur cycle menstruel (cf Effets indésirables).
Troubles circulatoires :
Les études épidémiologiques n'ont mis en évidence que peu d'éléments corroborant une association entre les préparations exclusivement progestatives et l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou de thromboembolie cérébrale. Le risque d'accident cardiovasculaire et cérébral semble plutôt lié à l'âge, à l'hypertension et au tabagisme. Chez les femmes hypertendues, les préparations exclusivement progestatives peuvent augmenter légèrement le risque d'AVC.
Certaines études indiquent une légère augmentation, mais non statistiquement significative, du risque de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) associée à l'utilisation des préparations exclusivement progestatives.
Les facteurs de risque généralement reconnus de la thromboembolie veineuse (TEV) sont notamment les antécédents personnels ou familiaux (TEV chez la fratrie ou chez un parent à un âge relativement précoce), l'âge, l'obésité, une immobilisation prolongée, les interventions chirurgicales lourdes ou les traumatismes majeurs.
En cas d'immobilisation prolongée, il est conseillé de suspendre l'utilisation de Visanne (au moins 4 semaines à l'avance en cas d'opération programmée) et de ne reprendre le traitement que 2 semaines après la récupération complète de la mobilité.
L'augmentation du risque thromboembolique lors du post-partum doit être prise en compte.
Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes ou en cas de suspicion d'un accident thrombotique artériel ou veineux.
Tumeurs :
Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, principalement des estroprogestatifs. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt des contraceptifs oraux combinés (COC). Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le risque de cancer du sein chez les utilisatrices de préparations exclusivement progestatives pourrait être d'amplitude similaire à celui associé aux pilules estroprogestatives. Cependant, dans le cas des préparations exclusivement progestatives, les données portent sur une population d'utilisatrices beaucoup plus réduite et sont donc moins concluantes que celles concernant les COC. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. L'augmentation du risque observée peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, par les effets biologiques de ces pilules ou par l'association des deux. Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, les cancers du sein ont tendance à être diagnostiqués à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de pilule contraceptive.
Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de substances hormonales telles que celle contenue dans Visanne. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. L'éventualité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale, sont observés chez une utilisatrice de Visanne.
Ostéoporose :
Modifications de la densité minérale osseuse (DMO) :
L'utilisation de Visanne chez les adolescentes (de 12 à < 18 ans) sur une période de traitement de 12 mois a été associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire (L2-L4). La variation relative moyenne de la DMO entre la valeur de base à l'initiation du traitement et la fin du traitement était de 1,2 %, avec des variations comprises entre − 6 % et 5 % (IC 95 % : − 1,70 % et − 0,78 %, n = 103). Dans un sous-groupe présentant une diminution de la DMO, une mesure répétée 6 mois après la fin du traitement a montré une tendance au rétablissement (variation moyenne par rapport à la valeur de base à l'initiation du traitement : − 2,3 % à la fin du traitement et − 0,6 % 6 mois après la fin du traitement avec des variations comprises entre − 9 % et 6 % (IC 95 % : − 1,20 % et 0,06 % (n = 60). Une diminution de la DMO est particulièrement préoccupante pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, s'agissant d'une période critique de la croissance osseuse. On ignore si une diminution de la DMO dans cette population réduit le pic de masse osseuse et augmente le risque de fracture dans la vie future (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).
Chez les patientes présentant un risque accru d'ostéoporose, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant d'instaurer le traitement par Visanne car celui-ci entraîne une diminution modérée des taux d'estrogènes endogènes (cf Pharmacodynamie).
Un apport adéquat en calcium et en vitamine D, issu de l'alimentation ou de compléments alimentaires, est important pour la santé des os chez les femmes de tous âges.
Autres pathologies :
Les patientes ayant des antécédents de dépression doivent être étroitement surveillées et le traitement doit être interrompu en cas de réapparition d'une dépression grave.
Le diénogest ne semble généralement pas avoir d'incidence sur la pression artérielle des femmes normotendues. Cependant, si une hypertension durable et cliniquement significative survient lors de l'utilisation de Visanne, il est conseillé d'interrompre le traitement par Visanne et de traiter l'hypertension.
L'arrêt du traitement par Visanne est également requis en cas de réapparition d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit survenu initialement lors de la grossesse ou de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels.
Le diénogest peut avoir un léger effet sur l'insulinorésistance périphérique et la tolérance au glucose. Les femmes diabétiques, en particulier celles ayant des antécédents de diabète gestationnel, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par Visanne.
L'apparition occasionnelle de chloasma est possible, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes présentant une tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets pendant la prise de Visanne.
Le risque de grossesse extra-utérine est plus important chez les utilisatrices de préparations exclusivement progestatives que chez les utilisatrices de pilules estroprogestatives. Par conséquent, en cas d'antécédents de grossesse extra-utérine ou de dysfonctionnement des trompes, la décision d'utiliser Visanne ne doit être prise qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
Des follicules ovariens persistants (souvent appelés kystes ovariens fonctionnels) peuvent apparaître pendant l'utilisation de Visanne. Ces follicules sont le plus souvent asymptomatiques, mais certains peuvent être accompagnés de douleurs pelviennes.
Lactose :
Chaque comprimé de Visanne contient 62,8 mg de lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Remarque : les résumés des caractéristiques du produit des médicaments coadministrés doivent être consultés afin d'identifier les interactions potentielles.
Effets des autres médicaments sur Visanne :
Les progestatifs, dont le diénogest, sont métabolisés principalement par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) localisé dans la muqueuse intestinale ainsi que dans le foie. Les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 peuvent donc altérer le métabolisme des progestatifs.
L'augmentation de la clairance des hormones sexuelles due à l'induction enzymatique peut réduire l'effet thérapeutique de Visanne et entraîner des effets indésirables, comme des perturbations du profil des saignements utérins.
La réduction de la clairance des hormones sexuelles due à l'inhibition enzymatique peut augmenter l'exposition au diénogest et entraîner des effets indésirables.
Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple :
Phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine et, éventuellement, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis *(Hypericum perforatum).*
Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée au bout de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se prolonger pendant 4 semaines environ.
Les effets de la rifampicine, un inducteur du CYP3A4, ont été étudiés chez des femmes ménopausées saines. L'administration concomitante de rifampicine a engendré des réductions significatives des concentrations à l'état d'équilibre et de l'exposition systémique au diénogest et à l'estradiol. Les expositions systémiques au diénogest et à l'estradiol à l'état d'équilibre, telles que mesurées par l'$ASC_{(0-24\ h)}$, ont été réduites respectivement de 83 % et 44 %.
Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :
Lorsqu'elles sont coadministrées avec les hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du progestatif. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.
Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :
Le diénogest est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4.
La pertinence clinique d'interactions potentielles avec des inhibiteurs enzymatiques n'est pas connue.
L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du diénogest.
L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'$ASC_{(0-24h)}$ d'un facteur 2,9 à l'état d'équilibre pour le diénogest. L'administration concomitante d'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'$ASC_{(0-24h)}$ d'un facteur 1,6 à l'état d'équilibre pour le diénogest.
Effets de Visanne sur les autres médicaments :
Sur la base des études d'inhibition *in vitro*, une interaction cliniquement pertinente du diénogest avec le métabolisme cytochrome P450-dépendant des autres médicaments est improbable.
Interactions avec les aliments :
L'absorption d'un repas standard à forte teneur lipidique n'a pas modifié la biodisponibilité de Visanne.
EXAMENS BIOLOGIQUES :
L'utilisation de progestatifs peut influencer les résultats de certains examens biologiques, notamment les paramètres biochimiques d'évaluation de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale, les concentrations plasmatiques des protéines [de transport] (par exemple, la corticosteroid-binding globulin [CBG] et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques), les paramètres du

métabolisme glucidique et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du diénogest chez la femme enceinte sont limitées.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité directe ou indirecte sur les fonctions de la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Visanne ne doit pas être administré chez la femme enceinte car il n'est pas nécessaire de traiter l'endométriose pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Visanne n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

On ne sait pas si le diénogest est excrété dans le lait maternel. Les données chez l'animal ont montré une excrétion du diénogest dans le lait maternel de la rate.

La décision d'interrompre l'allaitement ou de s'abstenir du traitement par Visanne doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la patiente.

FERTILITÉ :

D'après les données disponibles, l'ovulation est inhibée chez la majorité des patientes pendant le traitement par Visanne. Visanne n'est toutefois pas un contraceptif.

Si une contraception est nécessaire, une méthode non hormonale devra être utilisée (cf Posologie/Mode d'administration).

D'après les données disponibles, le cycle menstruel revient à la normale dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement par Visanne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de produits contenant du diénogest.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La présentation des effets indésirables est basée sur le dictionnaire MedDRA.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et conditions associés.

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois de traitement par Visanne et s'atténuent lors de la poursuite du traitement. Des perturbations du cycle menstruel telles que des spottings, des saignements irréguliers ou des aménorrhées peuvent être observées. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de Visanne.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous traitement par Visanne sont les céphalées (9,0 %), les gênes mammaires (5,4 %), les humeurs dépressives (5,1 %) et l'acné (5,1 %).

En outre, la majorité des patientes traitées par Visanne ont connu des perturbations de leur cycle menstruel. Les profils de saignements ont été évalués de façon systématique en utilisant les carnets-patientes et ont été analysés sur la base de périodes de référence de 90 jours (méthode de l'OMS). Au cours des 90 premiers jours de traitement par Visanne, les profils de saignements suivants ont été observés (n = 290 ; 100 %) : aménorrhée (1,7 %), saignements peu fréquents (27,2 %), saignements fréquents (13,4 %), saignements irréguliers (35,2 %), menstruations prolongées (38,3 %), menstruations normales, c'est-à-dire aucune des catégories précédentes (19,7 %). Au cours de la quatrième période de référence, les profils de saignements suivants ont été observés (n = 149 ; 100 %) : aménorrhée (28,2 %), saignements peu fréquents (24,2 %), saignements fréquents (2,7 %), saignements irréguliers (21,5 %), menstruations prolongées (4,0 %), menstruations normales, c'est-à-dire aucune des catégories précédentes (22,8 %). Les perturbations du cycle menstruel n'ont été qu'occasionnellement rapportées comme événements indésirables par les patientes (voir le tableau des effets indésirables).

Le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables (EI) signalés sous Visanne selon la classification système-organe MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100). Les fréquences indiquées sont basées sur les données groupées de 4 essais cliniques portant sur un total de 332 patientes (100 %).

Tableau 1 : Effets indésirables, essais cliniques de phase III, n = 332

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Perte de poids, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Humeur dépressive, troubles du sommeil, nervosité, perte de la libido, altération de l'humeur
Peu fréquent	Anxiété, dépression, changements d'humeur
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, migraine
Peu fréquent	Déséquilibre du système nerveux autonome, troubles de l'attention
Affections oculaires	
Peu fréquent	Sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Troubles non spécifiques du système circulatoire, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, flatulences, distension abdominale, vomissements
Peu fréquent	Diarrhée, constipation, gêne abdominale, inflammation gastro-intestinale, gingivite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, alopécie
Peu fréquent	Peau sèche, hyperhidrose, prurit, hirsutisme, onychoclasie, pellicules, dermatite, croissance anormale des poils/cheveux, réaction de photosensibilité, troubles de la pigmentation
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs dorsales
Peu fréquent	Douleurs osseuses, spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, lourdeurs dans les extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Infection urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Gêne mammaire, kyste ovarien, bouffées de chaleur, saignements utérins/vaginaux incluant spottings
Peu fréquent	Candidose vaginale, sécheresse vulvovaginale, pertes génitales, douleurs pelviennes, vulvovaginite atrophique, masse mammaire, maladie fibrokystique du sein, induration mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles asthéniques, irritabilité
Peu fréquent	Œdème

Diminution de la densité minérale osseuse :

Dans un essai clinique non contrôlé chez 111 adolescentes (de 12 à < 18 ans) traitées par Visanne, une mesure de la DMO a été effectuée chez 103 d'entre elles. Environ 72 % des participantes de l'étude ont présenté une diminution de la DMO du rachis lombaire (L2-L4) après 12 mois de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les études de toxicité aiguë réalisées avec le diénogest n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables aigus en cas d'absorption accidentelle d'un multiple de la dose thérapeutique quotidienne. Il n'existe aucun antidote spécifique. Absorbé quotidiennement à la dose de 20 à 30 mg (10 à 15 fois la dose contenue dans Visanne) pendant 24 semaines, le diénogest a été très bien toléré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatif (code ATC : G03DB08).

Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une activité anti-androgénique correspondant à environ un tiers de l'activité de l'acétate de cyprotérone. Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone présent dans l'utérus humain avec 10 % seulement de l'affinité relative de la progestérone. Malgré sa faible affinité pour le récepteur de la progestérone, le diénogest exerce un puissant effet progestatif *in vivo*. Le diénogest ne présente aucune activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative *in vivo*.

Mécanisme d'action :

Le diénogest agit sur l'endométriose en réduisant la production endogène d'estradiol et en inhibant ainsi les effets trophiques de l'estradiol sur l'endomètre tant eutopique qu'ectopique. Administré en continu, le diénogest génère un environnement endocrinien hypo-estrogénique et hyperprogestogénique, entraînant une décidualisation initiale du tissu de l'endomètre, suivie d'une atrophie des lésions liées à l'endométriose.

Données sur l'efficacité :

La supériorité de Visanne par rapport au placebo a été démontrée lors d'une étude réalisée sur 3 mois et portant sur 198 patientes présentant une endométriose. Les douleurs pelviennes associées à l'endométriose ont été mesurées à l'aide d'une échelle visuelle analogique (0-100 mm). Après 3 mois de traitement par Visanne, une différence statistiquement significative par rapport au placebo (Δ = 12,3 mm ; IC à 95 % : 6,4-18,1 ; p < 0,0001) et une diminution cliniquement significative de la douleur par rapport au niveau initial (réduction moyenne = 27,4 mm ± 22,9) ont été démontrées.

Après 3 mois de traitement, une réduction de 50 % ou plus des douleurs pelviennes associées à l'endométriose, sans augmentation notable des antalgiques pris en concomitance, a été obtenue chez 37,3 % des patientes sous Visanne (placebo : 19,8 %) ; une réduction de 75 % ou plus des douleurs pelviennes associées à l'endométriose, sans augmentation notable des antalgiques pris en concomitance, a été obtenue chez 18,6 % des patientes sous Visanne (placebo : 7,3 %).

La phase de prolongation en ouvert de cette étude contrôlée contre placebo a mis en évidence une amélioration continue des douleurs pelviennes associées à l'endométriose sur une durée de traitement allant jusqu'à 15 mois.

Les résultats de l'étude contrôlée contre placebo ont été confirmés par ceux obtenus à l'issue d'une étude contrôlée de 6 mois contre un agoniste de la GnRH ayant porté sur 252 patientes présentant une endométriose.

Trois études, portant sur un total de 252 patientes ayant reçu une dose quotidienne de 2 mg de diénogest, ont montré une réduction substantielle des lésions liées à l'endométriose au bout de 6 mois de traitement.

Lors d'une petite étude (n = 8 par bras posologique), il a été montré qu'une dose quotidienne de 1 mg de diénogest engendrait un état anovulatoire au bout de 1 mois de traitement. L'efficacité contraceptive de Visanne n'a pas été évaluée dans de plus vastes études.

Données sur la sécurité :

Les taux d'estrogènes endogènes sont modérément diminués pendant le traitement par Visanne.

Aucune donnée à long terme concernant la densité minérale osseuse (DMO) et les risques de fractures chez les utilisatrices de Visanne n'est disponible à ce jour. La DMO a été évaluée chez 21 patientes adultes avant le traitement et au bout de 6 mois de traitement par Visanne et aucune réduction de la DMO moyenne n'a été constatée. Chez 29 patientes traitées par l'acétate de leuproréline, une réduction moyenne de 4,04 % ± 4,84 a été notée au bout de la même durée (Δ entre les groupes = 4,29 % ; IC à 95 % : 1,93-6,66 ; p < 0,0003).

Aucune modification significative des valeurs moyennes des paramètres biologiques standard (notamment les paramètres hématologiques et biochimiques sanguins, les enzymes hépatiques, les lipides et l'HbA1C) n'a été observée lors du traitement par Visanne pendant une durée allant jusqu'à 15 mois (n = 168).

Sécurité chez les adolescentes :

La sécurité de Visanne en termes de DMO a été étudiée dans un essai clinique non contrôlé pendant 12 mois chez 111 adolescentes (de 12 à < 18 ans) présentant une endométriose cliniquement suspectée ou confirmée. La variation relative moyenne de la DMO du rachis lombaire (L2-L4) par rapport à la valeur de base à l'initiation du traitement était de − 1,2 % chez les 103 patientes chez qui une mesure de la DMO a été effectuée. Dans un sous-groupe de patientes présentant une diminution de la DMO, une mesure de suivi de la DMO a été effectuée 6 mois après l'arrêt du traitement et a montré une augmentation de la DMO jusqu'à − 0,6 %.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Administré par voie orale, le diénogest est absorbé rapidement et presque totalement. Les pics de concentration sérique de 47 ng/ml sont atteints 1,5 heure environ après une ingestion unique. La biodisponibilité de la substance est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.

Distribution :

Le diénogest se lie à l'albumine sérique mais ne se lie pas à la SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles) ou à la CBG (globuline fixant les corticostéroïdes). Le diénogest est présent sous forme de stéroïde libre à hauteur de 10 % de la concentration sérique totale et 90 % est lié de façon non spécifique à l'albumine.

Le volume de distribution apparent (V_d/F) du diénogest est de 40 l.

Biotransformation :

Le diénogest est complètement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes, avec formation de métabolites essentiellement inactifs d'un point de vue endocrinologique. D'après les études *in vitro* et *in vivo*, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du diénogest. Les métabolites sont excrétés très rapidement, si bien que le diénogest est majoritairement présent sous sa forme inchangée dans le plasma.

La clairance métabolique sérique (Cl/F) est de 64 ml/min.

Élimination :

Les concentrations sériques du diénogest diminuent en deux phases. La phase d'élimination finale est caractérisée par une demi-vie d'environ 9 à 10 heures. Le diénogest est excrété sous forme de métabolites selon un ratio urinaire/fécal de 3:1 environ après administration orale de 0,1 mg/kg. La demi-vie d'excrétion urinaire des métabolites est de 14 heures. Après administration orale, environ 86 % de la dose administrée est éliminée dans les 6 jours, la majeure partie étant excrétée dans les premières 24 heures, principalement dans l'urine.

Conditions à l'état d'équilibre :

Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest ne sont pas influencées par les taux de SHBG. Suite à une ingestion quotidienne, les concentrations sériques du diénogest augmentent d'un facteur 1,24 environ et atteignent les conditions d'équilibre au bout de 4 jours de traitement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest suite à l'administration répétée de Visanne peuvent être anticipées sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques d'une simple dose.

Propriétés pharmacocinétiques chez les populations particulières :

L'utilisation de Visanne n'a pas été spécifiquement étudiée chez les insuffisants rénaux.

L'utilisation de Visanne n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. Il convient cependant de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormonodépendants.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934711312 (2010, RCP rév 14.12.15) 28 cp.
3400957676636 (2010, RCP rév 14.12.15) 84 cp.
3400957676865 (2010, RCP rév 14.12.15) 168 cp.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

VISCERALGINE voie orale

tiémonium méthylsulfate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Antalgiques, Antipyrétiques, Antispasmodiques / Antispasmodiques

VISIPAQUE® 270 et 320 mg I/mL

iodixanol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable :

Flacon (verre) de 20 mL, flacon (PP) de 50 mL, bouteilles de 100 mL, 150 mL (Visipaque 320) et 200 mL, boîtes unitaires.

Bouteilles de 100 mL et 150 mL, + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + raccord + cathéter, boîtes unitaires.

Bouteilles de 100 mL et 150 mL, + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + raccord + cathéter, boîtes unitaires.

Modèles hospitaliers : Flacons (verre) de 20 mL, flacon (PP) de 50 mL, bouteilles de 100 mL et 200 mL, boîtes de 10 (Visipaque 270 et 320).

COMPOSITION *p 1 mL*

Visipaque 270 :

Iodixanol (DCI) .... 550 mg
(soit en iode : 270 mg/mL)

Visipaque 320 :

Iodixanol (DCI) .... 652 mg
(soit en iode : 320 mg/mL)

Excipients (communs) : trométamol, chlorure de sodium, chlorure de calcium, calcium édétate de sodium, acide chlorhydrique, eau ppi.

Osmolalité à 37 °C : 290 mOsm/kg H_2O.

Viscosité à 20 °C : 11,3 mPa.s (Visipaque 270) ; 25,4 mPa.s (Visipaque 320).

Viscosité à 37 °C : 5,8 mPa.s (Visipaque 270) ; 11,4 mPa.s (Visipaque 320).

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Visipaque 270 :
- Angiographie cardiaque.
- Artériographie périphérique, cérébrale ou abdominale.
- Urographie.
- Phlébographie.
- Tomodensitométrie.
- Myélographie lombaire, thoracique et cervicale.
- Arthrographie.
- Hystérosalpingographie.
- Examens du tractus gastro-intestinal.

Visipaque 320 :
- Angiographie cardiaque.
- Artériographie périphérique ou cérébrale.
- Urographie.
- Tomodensitométrie.
- Myélographie lombaire, thoracique et cervicale.
- Examens du tractus gastro-intestinal.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose peut varier selon le type d'examen et la technique utilisée et selon le poids, le débit cardiaque et l'état général du patient.

Le produit peut être utilisé en administration intra-artérielle, intraveineuse, intrathécale et intracavitaire (sauf Visipaque 320), ou par voie orale ou rectale.

La posologie moyenne recommandée est :

Indication/examen	Concentration	Volume
Administration intra-artérielle		
Artériographie :		
- cérébrale sélective	270/320 mg I/mL	5 à 10 mL/inj
- aortographie	270/320 mg I/mL	40 à 60 mL/inj
- périphérique	270/320 mg I/mL	30 à 60 mL/inj
- viscérale sélective (i.a. numérisée)	270 mg I/mL	10 à 40 mL/inj
Angiocardiographie :		
Adulte :		
- inj dans le ventricule gauche ou la racine de l'aorte	320 mg I/mL	30 à 60 mL/inj
- coronarographie sélective	320 mg I/mL	4 à 8 mL/inj
Enfant :	270/320 mg I/mL	Dépend de l'âge, du poids et de la pathologie (la dose maximale recommandée est de 10 mL/kg)
Administration intraveineuse		
Urographie :		
Adulte :	270/320 mg I/mL	40/80 mL[(1)]
Enfant < 7 kg :	270/320 mg I/mL	2 à 4 mL/kg
Enfant > 7 kg :	270/320 mg I/mL	2 à 3 mL/kg La dose dépend de l'âge, du poids et de la pathologie (max. 50 mL)
Phlébographie :	270/320 mg I/mL	50 à 150 mL/ jambe
Tomodensitométrie :		
Adulte :		
- tomodensitométrie cérébrale	270/320 mg I/mL	50 à 150 mL
- tomodensitométrie corps entier	270/320 mg I/mL	75 à 150 mL
Enfant :		
- tomodensitométrie cérébrale et corps entier	270/320 mg I/mL	2 à 3 mL/kg jusqu'à 50 mL (dans de rares cas jusqu'à 150 mL)
Administration intrathécale		
Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire)	270 mg I/mL	10 à 12 mL[(2)]
	320 mg I/mL	10 mL[(2)]
Myélographie cervicale (injection lombaire ou cervicale)	270 mg I/mL	10 à 12 mL[(2)]
	320 mg I/mL	10 mL[(2)]
Administration intracavitaire		
Arthrographie	270 mg I/mL	1 à 15 mL
Hystérosalpingographie	270 mg I/mL	5 à 10 mL La dose recommandée peut être dépassée en cas par ex. de reflux dans la cavité utérine (une dose allant jusqu'à 40 mL a été étudiée)
Examens du tractus gastro-intestinal		
Administration par voie orale :		
Adulte :		
- Transit œsogastroduodénal	320 mg I/mL	80 à 200 mL ont été étudiés
- Œsophage	320 mg I/mL	10 à 200 mL ont été étudiés
- Estomac	320 mg I/mL	20 à 200 mL ont été étudiés
Enfant :	270/320 mg I/mL	5 mL/kg de poids corporel 10 à 240 mL ont été étudiés
Administration rectale :		
Enfant :	270/320 mg I/mL	30 à 400 mL ont été étudiés

(1) Des posologies supérieures peuvent être utilisées pour l'urographie à dose élevée.

(2) Une dose totale de 3,2 g d'iode ne doit pas être dépassée, afin de minimiser l'apparition d'éventuels effets indésirables.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection du produit de contraste iodé (Visipaque).
- Insuffisance cardiaque décompensée en injection systémique (ne concerne que les produits ioniques de haute osmolalité).
- Thyréotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

a) L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.

b) L'administration *per os* ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces.
Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.

c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :
- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
- les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :

Mises en garde spéciales :

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :
- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste Visipaque (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même PCI, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (cf ci-après Précautions d'emploi : Dysthyroïdie) :
- Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.
- En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Précautions d'emploi :

Intolérance au PCI :

Avant examen :
- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.
  Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un PCI). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel. Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :
  - une surveillance médicale ;
  - le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après examen :
- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les mêmes que pour les autres produits de contraste iodés même si une étude a estimé, chez des diabétiques avec insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine voisine de 50 mL/min), que le risque de développer une néphropathie induite après injection intra-artérielle est moindre avec l'iodixanol (cf Pharmacodynamie). Ces mesures sont :
- Identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux, artériosclérose avancée.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques.
- Réduire la dose de produit de contraste iodé autant que possible.
- Respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces deniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un PCI.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés.

Maladies cardiovasculaires sévères :

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, et de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du PCI.

Troubles du système nerveux central :

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :
- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, et une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice) ;
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur.

Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable :

Spécialités administrables par voie intra-utérine :

Contre-indications :

Grossesse dans l'hystérosalpingographie.

Précautions d'emploi :

Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Spécialités injectables par voie intrathécale :

Précautions d'emploi :

L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale.

Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures, pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.

Spécialités administrables per os ou par voie intrarectale :

Contre-indications :

En cas de suspicion de fistule œso-bronchique ou de risque de fausse route, les produits de contraste monomères ioniques hyper-osmolaires sont contre-indiqués en raison du risque de survenue d'un œdème intra-alvéolaire.

Mises en garde :

Si la muqueuse digestive est normale, la diffusion systémique du produit de contraste iodé est en principe trop faible pour provoquer des effets systémiques dose dépendants. Il n'en est pas de même si la paroi digestive est lésée, et en cas de perforation, le risque d'effets indésirables est alors le même que celui d'une administration par voie générale.

Une faible diffusion systémique n'exclut pas la possibilité de survenue de réactions allergiques. Ces réactions sont imprévisibles, mais plus fréquentes chez les patients qui ont présenté une sensibilité particulière lors d'un examen antérieur à l'aide d'un produit iodé.

Les explorations thyroïdiennes étant perturbées par les produits iodés, il convient de les réaliser avant l'exploration radiologique.

Précautions d'emploi :

L'apparition d'une diarrhée peut entraîner une déshydratation, notamment chez l'enfant et surtout le nourrisson. Il convient de veiller à la rééquilibration hydroélectrolytique chez le sujet déshydraté.

Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) :

En cas de pancréatite aiguë, sauf lorsqu'il y a une indication de sphinctérotomie.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Metformine chez le diabétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale).
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.
  Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de PCI et disposer des moyens de réanimation.

- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.
- Autres médicaments : les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste.

Autres formes d'interactions :

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

EMBRYOTOXICITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

FŒTOTOXICITÉ :

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée. La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés.

MUTAGÉNICITÉ ET FERTILITÉ :

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post-natal.

ALLAITEMENT :

Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé à la mère ne nécessite pas l'interruption d'allaitement

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquence des effets indésirables : très fréquents (⩾ 10 %), fréquents (⩾ 1 %, < 10 %), peu fréquents (⩾ 0,1 %, < 1 %), rares (⩾ 0,01 %, < 0,1 %) et très rares (< 0,01 %).

Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent un ou plusieurs des effets suivants :

- *Cutanéo-muqueux (peu fréquents) :*
  - immédiates : prurit, érythème, rougeur, urticaire localisée ou étendue, œdème de Quincke ;
  - retardées : eczéma, exanthème maculo-papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell.
- *Respiratoires (rares) :* crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, arrêt respiratoire.
- *Cardiovasculaires (très rares) :* hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque.
- *Cardiovasculaires (fréquence inconnue) :* arrêt cardio-respiratoire.
- *Autres manifestations (peu fréquents) :* nausées, vomissements, douleurs abdominales.

Autres effets indésirables :

- *Cardiovasculaires (rares) :*
  - Malaise vagal, troubles du rythme (incluant bradycardie, tachycardie), angor, infarctus du myocarde, plus fréquent en cas d'injection intracoronaire.
  - Collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus.
- *Neurosensoriels (peu fréquents) :*
  - Administration systémique : sensation de chaleur, céphalées.
  - Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral : encéphalopathie induite par les produits de contraste comprenant agitation, état confusionnel, hallucinations, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires), troubles auditifs, tremblements, paresthésies, parésie/paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence, coma et d'autres symptômes neurologiques.
  - Voie intrathécale : syndrome méningé, probablement dû à une diminution de la pression lombaire, résultant de la fuite de liquide céphalorachidien au point de ponction (un retrait excessif du LCR doit être évité afin de minimiser la diminution de pression) ; douleurs radiculaires.
- *Neurosensoriels (très rares) :* amnésie transitoire, accident vasculaire cérébral.
- *Psychiatriques (très rares) :* anxiété.
- *Digestifs (peu fréquents) :*
  - Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût.
  - Douleurs abdominales et diarrhée surtout liées à l'administration par voie orificielle digestive haute ou basse.
  - Augmentation de l'amylasémie, due à la pression d'injection, et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE.
- *Digestifs (fréquence inconnue) :* pancréatite aiguë, pancréatite aggravée, hyperplasie des glandes salivaires.
- *Musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs (très rares) :* douleurs au dos, spasmes musculaires.
- *Respiratoires (très rares) :* œdème du poumon.
- *Rénaux (très rares)* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est rare.
- *Thyroïdiens (très rares)* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- *Effets locaux (rares) :*
  - Douleur et œdème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En administration intra-artérielle, la sensation douloureuse au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées.
  - Thrombophlébite.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (code ATC : V08AB09 ; V : divers).

Ce médicament est un produit de contraste radiologique hexa-iodé, non ionique dimère, soluble dans l'eau.

Ce médicament a une osmolalité égale à celle du sang total. Il est isotonique par rapport aux liquides biologiques normaux grâce à la présence d'électrolytes.

Au cours d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, 129 patients présentant un diabète de type I ou II et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine voisine de 50 mL/min) ont été analysés. Les résultats de cette étude comparant Visipaque à un produit non ionique monomère (iohexol) ont montré que le risque de développer une néphropathie induite par le produit de contraste administré par voie artérielle est statistiquement significativement inférieur avec Visipaque :

- Au cours des 3 jours suivant l'injection, l'augmentation de la créatininémie a été de 11,2 µmol/l sous Visipaque vs 48,2 µmol/l avec le produit non ionique de basse osmolalité (p = 0,001).
- 3 % des patients ont présenté une augmentation de la créatinémie ⩾ 44,2 µmol/l sous Visipaque (vs 26 % avec le produit non ionique de basse osmolalité,p = 0,002).
- Aucun des patients sous Visipaque n'a présenté d'augmentation de la créatininémie ⩾ 88,4 µmol/l (vs 15 % avec le produit non ionique de basse osmolalité).

Deux essais multicentriques prospectifs, randomisés, en double aveugle, ont inclus respectivement 815 et 1411 patients à risque élevé ou non de complications thrombotiques (angor instable, infarctus aigu, ischémie post-infarctus). Les résultats de ces études comparant Visipaque à un produit ionique de basse osmolarité ne montrent pas de différence significative sur le nombre de patients ayant eu des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiaque, infarctus non fatal avec ou sans onde Q, accident vasculaire cérébral, accident artériel thromboembolique, occlusion coronaire aiguë, pontage coronaire non programmé, nouveau cathétérisme ou nouvelle angioplastie en urgence).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'iodixanol se distribue rapidement dans l'organisme, avec une demi-vie de distribution moyenne d'environ 21 minutes. Le volume apparent de distribution est du même ordre que celui du liquide extracellulaire (0,26 l/kg de poids corporel), ce qui indique que l'iodixanol se distribue exclusivement dans le compartiment extracellulaire.

Aucun métabolite n'a été décelé. La fixation aux protéines est inférieure à 2 %.

La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. L'iodixanol est principalement excrété par voie rénale.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce produit ne doit pas être mélangé directement à d'autres produits ; il convient d'utiliser une seringue distincte.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de la lumière et des rayons ionisants.

En conditionnement de 50 mL, 100 mL, 150 mL et 200 mL (flacons polypropylène), ce médicament peut être conservé pendant 1 mois à 37 °C.

En conditionnement de 20 mL (flacon verre), ce médicament peut être conservé pendant 1 mois à 37 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comme tous les produits à usage parentéral, l'iodixanol doit être contrôlé visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur et contrôler l'intégrité du conditionnement avant l'emploi. Ce produit doit être transféré dans la seringue juste avant l'emploi. Les flacons sont à usage unique et toute quantité résiduelle doit être rejetée. Ce produit peut être réchauffé à la température corporelle avant l'administration.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Visipaque 270 :

AMM 3400933846336 (1995, RCP rév 21.04.17) 1 fl verre 20 mL.
3400955891505 (1995, RCP rév 21.04.17) 10 fl verre 20 mL.
3400935202895 (2004, RCP rév 21.04.17) 1 fl PP 50 mL.
3400935203328 (2004, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 100 mL.
3400926677312 (2012, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 100 mL + ser Nemoto.
3400926677602 (2012, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 150 mL + ser Medrad Stellant.
3400935203908 (2004, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 200 mL.
3400935202956 (2004, RCP rév 21.04.17) 10 fl PP 50 mL.
3400935203496 (2004, RCP rév 21.04.17) 10 bouteilles 100 mL.
3400935204097 (2004, RCP rév 21.04.17) 10 bouteilles 200 mL.

Visipaque 320 :

AMM 3400933846855 (1995, RCP rév 21.04.17) 1 fl verre 20 mL.
3400955892045 (1995, RCP rév 21.04.17) 10 fl verre 20 mL.
3400935200884 (2002, RCP rév 21.04.17) 1 fl PP 50 mL.
3400935201256 (2002, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 100 mL.
3400926677770 (2012, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 100 mL + ser Nemoto.
3400926677831 (2012, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 100 mL + ser Medrad Stellant.
3400935201485 (2002, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 150 mL.
3400926678081 (2012, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 150 mL + ser Nemoto.
3400926678142 (2012, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 150 mL + ser Medrad Stellant.
3400935201836 (2002, RCP rév 21.04.17) 1 bouteille 200 mL.
3400935200945 (2002, RCP rév 21.04.17) 10 fl PP 50 mL.
3400935201317 (2002, RCP rév 21.04.17) 10 bouteilles 100 mL.
3400935202086 (2002, RCP rév 03.07.15) 10 bouteilles 200 mL.

Prix :

Visipaque 270 :
7,09 € (1 flacon verre 20 mL).
18,38 € (1 flacon 50 mL).
33,64 € (1 bouteille 100 mL).
33,64 € (1 bouteille 100 mL + ser Nemoto).
48,73 € (1 bouteille 150 mL + ser Medrad Stellant).
63,81 € (1 bouteille 200 mL).
Visipaque 320 :
8,49 € (1 flacon verre 20 mL).
21,89 € (1 flacon 50 mL).
39,23 € (1 bouteille 100 mL).
39,23 € (1 bouteille 100 mL + ser Nemoto).
39,23 € (1 bouteille 100 mL + ser Medrad Stellant).
57,10 € (1 bouteille 150 mL).
57,10 € (1 bouteille 150 mL + ser Nemoto).
57,10 € (1 bouteille 150 mL + ser Medrad Stellant).
74,98 € (1 bouteille 200 mL).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire et exploitant de l'AMM :

GE HEALTHCARE SAS
22-24, av de l'Europe
78140 Velizy-Villacoublay
Tél : 01 34 49 54 54

VISKALDIX voie orale

clopamide, pindolol

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Cardiologie, Angéiologie / Antihypertenseurs

VISTIDE voie parentérale

cidofovir

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Infectiologie, Parasitologie / Antiviraux (sauf VIH)

VISUDYNE ®

vertéporfine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion à 15 mg (vert foncé à noire) : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Vertéporfine (DCI) .... 15 mg

Excipients : lactose monohydraté, phosphatidylglycérol d'œuf, dimyristoyl-phosphatidylcholine, palmitate d'ascorbyle, butylhydroxytoluène E 321.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 2 mg de vertéporfine ; 7,5 ml de solution reconstituée contiennent 15 mg de vertéporfine.

DC INDICATIONS

Visudyne est indiqué dans le traitement :

- des adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible ;

  ou
- des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Visudyne ne doit être administré que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte.

POSOLOGIE :

Adultes dont les sujets âgés (⩾ 65 ans) :

La photothérapie dynamique (PDT) par Visudyne comprend deux étapes :

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de Visudyne, pendant 10 minutes, à la dose de 6 mg/m^2 de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion (cf Modalités manipulation/élimination).

La seconde étape consiste à activer Visudyne par la lumière 15 minutes après le début de la perfusion cf Mode d'administration.

Les patients doivent être réévalués tous les 3 mois. En cas de récidive de la diffusion des néovaisseaux choroïdiens, le traitement par Visudyne peut être administré jusqu'à quatre fois par an.

Traitement du second œil par Visudyne :

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant le traitement concomitant du second œil. Cependant, si le traitement du second œil s'avère nécessaire, il convient d'appliquer la lumière sur le second œil immédiatement après l'application de lumière sur le premier œil, sans dépasser 20 minutes après le début de la perfusion.

Insuffisant hépatique :

Le traitement par Visudyne doit être envisagé avec précaution chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique modérée ou d'une obstruction des voies biliaires. Il n'y a pas d'expérience disponible chez ces patients. La vertéporfine étant excrétée d'abord par voie biliaire (hépatique), une augmentation de l'exposition à la vertéporfine est possible. L'exposition à la vertéporfine n'est pas significativement augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique : Biotransformation et Élimination) et aucun ajustement de dose n'est requis.

Visudyne est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères (cf Contre-indications).

Insuffisant rénal :

Visudyne n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, les caractéristiques pharmacologiques n'indiquent pas de nécessité d'ajuster la dose (cf Pharmacocinétique : Biotransformation et Élimination).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Visudyne dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Visudyne n'est pas indiqué dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Ce médicament est destiné uniquement à la perfusion intraveineuse.

Pour l'activation de Visudyne par la lumière, une lumière rouge non thermique (d'une longueur d'onde de 689 nm ± 3) est délivrée par un laser diode à l'aide d'une fibre optique, d'une lampe à fente, et d'une lentille de contact appropriée. A l'intensité lumineuse recommandée de 600 mW/cm^2, 83 secondes sont nécessaires pour délivrer la dose lumineuse requise de 50 joules/cm^2.

La plus grande dimension linéaire de la lésion néovas-

culaire choroïdienne est estimée sur l'angiographie à la fluorescéine et la photographie du fond d'œil. Il est recommandé d'utiliser un appareil photo avec un agrandissement de 2,4 - 2,6. Il convient de recouvrir, à l'aide du spot, toute la néovascularisation, même masquée par du sang. Afin d'assurer le traitement d'une lésion mal délimitée, une marge de 500 µm sera ajoutée autour de la lésion visible. Le bord nasal de la zone de traitement doit être distant d'au moins 200 µm du bord papillaire. La taille maximale du spot utilisé au cours de la première séance de traitement était de 6400 µm au cours des études cliniques. Pour le traitement des lésions plus larges que le diamètre maximal du spot, appliquer le spot du laser sur la plus grande partie possible de la lésion néovasculaire.

Il est important de suivre les recommandations ci-dessus pour obtenir un résultat optimal.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Porphyrie.
- Insuffisance hépatique grave (cf Posologie/Mode d'administration : Insuffisant hépatique).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Photosensibilisation et exposition à la lumière

Les patients traités par Visudyne restent photosensibles pendant 48 heures après la perfusion. Pendant cette période, les patients doivent éviter d'exposer la partie de leur peau non protégée, les yeux ou les autres zones corporelles à un ensoleillement direct ou à une lumière intérieure forte, comme celle des salons de bronzage, des lampes halogènes de forte intensité ou des lampes scialytiques puissantes des blocs opératoires ou des cabinets de chirurgie dentaire. Une exposition prolongée à la lumière émise par des appareils médicaux électroluminescents tels que les sphygmo-oxymètres doit également être évitée pendant 48 heures après l'administration de Visudyne. Au cas où les patients doivent sortir dans la journée pendant les premières 48 heures suivant le traitement, ils doivent protéger leur peau et leurs yeux en portant des vêtements protecteurs et des lunettes de soleil haute protection. Les écrans solaires UV ne sont pas efficaces contre les réactions de photosensibilisation.

La lumière intérieure ambiante est sans danger. Les patients ne doivent pas rester dans l'obscurité, et doivent être encouragés à s'exposer à la lumière ambiante de façon à accélérer l'élimination du médicament accumulé dans la peau, par un processus dit « photobleaching ».

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires :

En l'absence d'étude appropriée, Visudyne doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires. La vertéporfine étant excrétée d'abord par voie biliaire (hépatique), une augmentation de l'exposition à la vertéporfine est possible.

Risque de diminution importante de la vision :

Dans le cas d'une perte de vision importante (équivalente à 4 lignes ou plus) dans la semaine qui suit le traitement, les patients ne doivent pas subir de nouveau traitement, du moins tant que la vision n'est pas revenue à l'état initial et que le rapport bénéfice/risque d'un nouveau traitement n'a pas été réévalué par le médecin traitant.

Extravasation de la solution pour perfusion :

L'extravasation de Visudyne peut provoquer de vives douleurs, une inflammation, un œdème, la formation de vésicules ou un changement de coloration au site d'injection, en particulier si la zone affectée est exposée à la lumière. Le soulagement de ces douleurs peut nécessiter un traitement analgésique. En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Protéger complètement la surface atteinte de la lumière directe vive jusqu'à disparition de l'œdème et du changement de coloration, et appliquer des compresses froides au niveau du site d'injection. Afin d'éviter toute extravasation, une voie intraveineuse à écoulement libre doit être posée avant le début de la perfusion, et contrôlée par monitoring. La veine la plus large du bras, de préférence la veine antécubitale, doit être utilisée pour la perfusion, en évitant si possible les petites veines du dos de la main.

Réactions d'hypersensibilité :

Des douleurs thoraciques, des réactions vasovagales et des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion de Visudyne ont été rapportées. Les réactions vasovagales et d'hypersensibilité sont associées à des signes généraux tels que syncope, sueurs, sensations vertigineuses, rash, dyspnée, bouffées vasomotrices ou modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être graves et peuvent potentiellement entraîner des convulsions. Les patients doivent être sous surveillance médicale étroite pendant la perfusion de Visudyne.

Anesthésie :

On ne dispose d'aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Visudyne chez des patients anesthésiés. Une étude chez des porcs anesthésiés ou sous traitement sédatif a montré qu'une dose de Visudyne significativement supérieure à celle recommandée chez l'homme, administrée en bolus, a provoqué d'importants effets hémodynamiques pouvant aller jusqu'au décès, probablement en raison d'une activation du complément. Une prémédication par la diphénhydramine permet de diminuer ces effets, ce qui tendrait à prouver que l'histamine pourrait avoir un rôle dans leur apparition. Ces effets n'ont pas été observés chez le porc conscient sans sédation ou chez toute autre espèce, y compris chez l'homme. La vertéporfine, utilisée à une concentration 5 fois supérieure aux concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients, induit, *in vitro*, une activation faible du complément. Bien qu'il n'ait pas été observé d'activation du complément cliniquement significative chez les patients inclus dans les essais cliniques, des réactions anaphylactiques ont été rapportées depuis la commercialisation de Visudyne. Les patients doivent être sous surveillance médicale étroite pendant la perfusion de Visudyne et l'utilisation de Visudyne sous anesthésie générale ne pourra être envisagée qu'avec prudence.

Autre :

Visudyne contient de petites quantités d'hydroxytoluène butylé (E 321), qui peut être irritant pour les yeux, la peau et les muqueuses. Par conséquent, il faudra rincer abondamment à l'eau en cas de contact direct.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Autres agents photosensibilisants :

Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonylurées, médicaments hypoglycémiants, diurétiques thiazidiques et griséofulvine) puisse augmenter le risque de réaction de photosensibilisation. La prudence est de rigueur lorsque Visudyne est utilisé de façon simultanée avec d'autres médicaments photosensibilisants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Photosensibilisation et exposition à la lumière).

Agents augmentant l'absorption de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire :

Des agents tels que les inhibiteurs calciques, la polymixine B et la radiothérapie sont connus pour altérer l'endothélium vasculaire. Sur la base de données théoriques et malgré le manque de preuve clinique, ces agents pourraient provoquer une augmentation de l'absorption tissulaire de la vertéporfine lors d'une administration concomitante.

Capteurs de radicaux libres :

Bien qu'il n'existe pas de preuve clinique, les données théoriques suggèrent que les antioxydants (par exemple le bêtacarotène) ou les médicaments qui piègent les radicaux libres (par exemple le diméthylsulfoxide [DMSO], le formiate, le mannitol ou l'alcool) sont susceptibles de piéger les espèces réactives de l'oxygène générées par la vertéporfine, provoquant une diminution de l'activité de la vertéporfine.

Médicaments qui antagonisent l'occlusion des vaisseaux sanguins :

L'occlusion des vaisseaux sanguins constituant le mécanisme d'action principal de la vertéporfine, il est en théorie possible que des agents comme les vasodilatateurs et ceux diminuant la coagulation et l'agrégation plaquettaire (par exemple les inhibiteurs du thromboxane A2) puissent antagoniser l'action de la vertéporfine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la vertéporfine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes chez une espèce (rat) : cf Sécurité préclinique. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Visudyne ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue (uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru par le fœtus).

ALLAITEMENT :

La vertéporfine et son métabolite diacide sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel humain. En conséquence, Visudyne ne doit pas être administré aux femmes allaitantes, ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant les 48 heures suivant l'administration.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine pour la vertéporfine. Dans les études non cliniques, ni altération de la fertilité, ni génotoxicité n'ont été observées (cf Sécurité préclinique). Les conséquences au niveau clinique ne sont pas connues. Les patientes en âge de procréer doivent être informées du manque de données de fertilité et Visudyne ne doit être administré qu'après considération des risques et bénéfices individuels.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Après un traitement par Visudyne, les patients peuvent développer des troubles visuels tels qu'une vision anormale, une diminution de l'acuité visuelle, ou une altération du champ visuel susceptible de gêner la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser des machines tant que les symptômes persistent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et de nature transitoire. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de myopie forte sont similaires à ceux rapportés chez les patients atteints de DMLA.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Visudyne (vertéporfine pour perfusion) sont des réactions au site d'injection (incluant douleur, œdèmes, inflammation, extravasation, rash, hémorragie, modification de la coloration cutanée) et des déficiences visuelles (incluant vision trouble, vision brouillée, photopsie, diminution de l'acuité visuelle, altérations du champ visuel telles que scotomes et tâches noires).

Les effets indésirables, présentés ci-dessous sont considérés comme potentiellement imputables au traitement par Visudyne. Les effets indésirables sont listés par classe organe et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Syncope, maux de tête, étourdissements(1)
Peu fréquent	Hyperesthésie
Fréquence indéterminée	Réactions vasovagales(1)
Affections oculaires	
Fréquent	Perte sévère de l'acuité visuelle(2) ; déficiences visuelles telles que diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, vision brouillée ou photopsie ; altérations du champ visuel telles que scotomes, halos gris ou noirs et tâches noires
Peu fréquent	Décollement rétinien, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré, œdème rétinien
Rare	Ischémie rétinienne (non-perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens)
Fréquence indéterminée	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde(3)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée(1)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions de photosensibilisation(4)
Peu fréquent	Rash, urticaire, prurit(1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection, extravasation au site d'injection, asthénie
Peu fréquent	Hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie, douleur
Rare	Malaise(1)
Fréquence indéterminée	Formation de vésicules au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Douleur thoracique liée à la perfusion(5), douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires(5) (6)

(1) Des réactions vasovagales et des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion de Visudyne ont été rapportées. Les signes généraux peuvent inclure céphalées, malaise, syncope, hyperhidrose, sensations vertigineuses, rash, urticaire, prurit, dyspnée, bouffées vasomotrices, et modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être graves et peuvent potentiellement entraîner des convulsions.

(2) Une réduction sévère de l'acuité visuelle, équivalent à 4 lignes de l'échelle ETDRS ou plus, apparaissant dans un délai de 7 jours suivant le traitement, a été rapportée chez 2,1 % des patients traités par la vertéporfine au cours des études cliniques de phase III contrôlées versus placebo et chez moins de 1 % des patients traités par la vertéporfine au cours des études cliniques non contrôlées. Cet effet est survenu surtout chez des patients présentant une DMLA avec lésions NVC occultes (4,9 %) ou minoritairement visibles, et n'a pas été rapporté chez les patients du groupe placebo. Une récupération partielle de la vision a été observée chez certains patients.

(3) Des infarctus du myocarde, survenant parfois dans les 48 heures suivant la perfusion, ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.

(4) Les réactions de photosensibilisation (chez 2,2 % des patients et dans moins de 1 % des traitements par Visudyne) sont apparues sous la forme de coups de soleil consécutifs à une exposition à la lumière, généralement dans les 24 heures suivant le traitement par Visudyne. De telles réactions peuvent être évitées en se conformant aux instructions relatives à la protection contre la photosensibilisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(5) Des douleurs lombaires et thoraciques liées à la perfusion, pouvant irradier au niveau d'autres régions, notamment mais pas uniquement, au niveau du bassin, de la ceinture scapulaire ou de la cage thoracique.

(6) L'incidence plus élevée des douleurs lombaires apparaissant au cours de la perfusion chez les patients traités par Visudyne n'a pas été associée à une hémolyse ou à une réaction allergique ; ces douleurs ont disparu à l'arrêt de la perfusion dans la plupart des cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage du médicament et/ou de lumière appliquée à l'œil traité peut provoquer une non perfusion non sélective des vaisseaux rétiniens normaux, avec possibilité de perte de vision sévère.

Les patients exposés à un surdosage du médicament peuvent présenter une photosensibilité cutanée prolongée. Dans ce cas, le patient doit porter des lunettes de soleil sombres et éviter l'exposition directe au soleil ainsi qu'à une lumière intérieure forte pendant une période proportionnelle au surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologie, Médicaments contre la néovascularisation (code ATC : S01LA01).

La vertéporfine est le dérivé mono-acide d'une benzoporphyrine (BPD-MA), constitué d'un mélange 1:1 des régio-isomères BPD-MA_C et BPD-MA_D possédant une activité équivalente. La vertéporfine est un médicament activé par la lumière (agent photosensibilisant).

La dose de vertéporfine cliniquement recommandée n'est pas en elle-même cytotoxique. Elle engendre des agents cytotoxiques uniquement après son activation par la lumière en présence d'oxygène. Lorsque l'énergie absorbée par la porphyrine est transférée à l'oxygène, un singulet d'oxygène transitoire et hautement réactif est généré. Le singulet d'oxygène entraîne des lésions au niveau des structures biologiques, conduisant à une occlusion vasculaire locale, à des lésions cellulaires et, dans certaines conditions, à la mort cellulaire.

La sélectivité de la PDT avec la vertéporfine est basée, outre l'exposition lumineuse localisée, sur le captage sélectif et rapide ainsi que sur la rétention de la vertéporfine par les cellules à prolifération rapide, et en particulier l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge avec néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires à prédominance visible :

Visudyne a été étudié au cours de deux études randomisées multicentriques, en double aveugle, avec contrôle placebo (BPD OCR 002 A et B ou « Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy » [TAP]). Au total, 609 patients ont été inclus (402 Visudyne, 207 placebo).

L'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme de la photothérapie dynamique avec la vertéporfine pour limiter la baisse de l'acuité visuelle chez les patients ayant des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires au cours d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs, défini comme étant la proportion de patients perdant, au 12e mois, moins de 15 lettres (équivalent à 3 lignes) d'acuité visuelle (mesurée par échelle ETDRS) par rapport à la vision de départ.

Les critères d'inclusion pour le traitement étaient les suivants : patients de plus de 50 ans, présence de NVC secondaire à une DMLA, présence de néovaisseaux choroïdiens visibles (définie comme une zone bien limitée à l'angiographie en fluorescence), NVC rétrofovéolaires (impliquant le centre géométrique de la zone fovéolaire avasculaire), surface de NVC visible plus NVC occultes ⩾ 50 % de la surface totale de la lésion, dimension linéaire maximale de la lésion totale ⩽ 9 zones de disque maculaire à la photocoagulation (étude MPS), et acuité visuelle corrigée entre 34 et 73 lettres (c'est-à-dire environ 20/40 et 20/200) pour l'œil à traiter. La présence de NVC occultes (fluorescence mal délimitée à l'angiographie) était autorisée.

Les résultats indiquent que, à 12 mois, Visudyne était statistiquement supérieur au placebo en termes de taux de patients répondant au traitement. Les études ont montré une différence de 15 % entre les groupes de traitement (61 % de répondeurs chez les patients traités par Visudyne contre 46 % chez les patients sous placebo, p < 0,001, analyse ITT). Cette différence de 15 % s'est maintenue à 24 mois (53 % de répondeurs chez

les patients traités par Visudyne contre 38 % chez les patients sous placebo, p < 0,001).
Le sous-groupe de patients présentant une NVC à prédominance visible (N = 243 ; Visudyne 159, placebo 84) était davantage susceptible de retirer un plus grand bénéfice du traitement. Après 12 mois, une différence de 28 % était observée entre les 2 groupes (67 % de répondeurs chez les patients traités par Visudyne contre 39 % pour les patients sous placebo, p < 0,001) ; le bénéfice persistait à 24 mois (59 % vs 31 %, p < 0,001).
Phase d'extension de l'étude TAP :
Chez les patients suivis au-delà de 24 mois et traités par Visudyne au cours d'une phase d'extension non contrôlée en ouvert si nécessaire, les données d'extension à long terme suggèrent que les résultats sur la vision observés à 24 mois peuvent être maintenus jusqu'à 60 mois.
Au cours de l'étude TAP, pour tous types de lésions confondus, le nombre moyen de traitements par an a été de 3,5 pour la 1re année suivant le diagnostic, de 2,4 pour la 2e année au cours de la phase randomisée contrôlée contre placebo, et de 1,3 pour la 3e année, 0,4 pour la 4e année et 0,1 pour la 5e année au cours de la phase d'extension en ouvert.
Aucun problème supplémentaire de tolérance n'a été identifié.
Dégénérescence maculaire liée à l'âge avec néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles :
Le bénéfice du produit n'a pas été démontré de manière constante dans la population atteinte de DMLA présentant des NVC rétrofovéolaires occultes montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.
Deux études multicentriques, randomisées, contrôlées, en double insu, versus placebo (BPD OCR 003 AMD ou « Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD » [VIP-AMD] et BPD OCR 013 ou « Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization » [VIO]), avec un suivi des patients pendant 24 mois ont été conduites chez des patients atteints de DMLA et présentant des NVC rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles.
L'étude VIO a inclus des patients présentant des NVC rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles dont les scores d'acuité visuelle allaient de 73-34 lettres (20/40-20/200) ainsi que des patients présentant des lésions > 4 surfaces papillaires et une acuité visuelle initiale < 65 lettres (< 20/50). 364 patients (244 sous vertéporfine, 120 sous placebo) ont été inclus dans cette étude. Le critère d'efficacité principal était le même que dans l'étude TAP (voir ci-dessus), avec un critère d'évaluation supplémentaire à 24 mois. Un autre critère d'efficacité était également défini : la proportion de patients ayant perdu, aux 12e et 24e mois, moins de 30 lettres (équivalent à 6 lignes) d'acuité visuelle par rapport à la vision de départ. L'étude n'a pas mis en évidence de résultats statistiquement significatifs sur le critère d'efficacité principal au 12e mois (taux de répondeurs 15 lettres : 62,7 % versus 55,0 %, p = 0,150 ; taux de répondeurs 30 lettres : 84,0 % versus 83,3 %, p = 0,868) ou au 24e mois (taux de répondeurs 15 lettres : 53,3 % versus 47,5 %, p = 0,300 ; taux de répondeurs 30 lettres : 77,5 % versus 75,0 %, p = 0,602). Un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu Visudyne, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, a présenté des évènements indésirables (88,1 % versus 81,7 %), incluant des évènements suspectés d'être liés au traitement (23,0 % versus 7,5 %), des évènements conduisant à un arrêt de traitement (11,9 % versus 3,3 %) et des évènements d'évolution fatale (n = 10 [4,1 %] versus n = 1 [0,8 %]). Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.
L'étude VIP-AMD a inclus des patients présentant des NVC rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles dont les scores d'acuité visuelle étaient > 50 lettres (20/100). Cette étude a également inclus des patients présentant des NVC visibles dont les scores d'acuité visuelle étaient > 70 lettres (20/40). 339 patients (225 sous vertéporfine, 114 sous placebo) ont été inclus dans cette étude. Le critère d'efficacité était le même que dans les études TAP et VIO (voir ci-dessus). Au 12e mois, l'étude n'a pas montré de résultats statistiquement significatifs sur le critère principal d'efficacité (taux de répondeurs de 49,3 % versus 45,6 %, p = 0,517). Au 24e mois, une différence statistiquement significative de 12,9 % en faveur de Visudyne a été observée par rapport au placebo (46,2 % versus 33,3 %, p = 0,023). Un sous-groupe de patients ayant des néovaisseaux occultes sans néovaisseaux visibles (n = 258), a montré une différence statistiquement significative de 13,7 % en faveur de Visudyne par rapport au placebo (45,2 % versus 31,5 %, p = 0,032). Un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu Visudyne, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, a présenté des événements indésirables (89,3 % versus 82,5 %), incluant des évènements suspectés d'être liés au traitement (42,7 % versus 18,4 %), des évènements conduisant à un arrêt de traitement (6,2 % versus 0,9 %). Un pourcentage plus faible de patients traités par Visudyne a présenté des évènements d'évolution fatale (n = 4 [1,8 %] versus n = 3 [2,6 %]). Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.
Myopie forte :
Une étude multicentrique, randomisée, en double insu, versus placebo (étude BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) a été conduite chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire secondaire à une myopie forte. Au total, 120 patients ont été inclus dans l'étude (81 patients dans le groupe Visudyne, 39 patients dans le groupe placebo). Les modalités de traitement (posologie et nombre de traitements) ont été identiques à celles des études conduites chez les patients présentant une DMLA.
Au 12e mois, il y a eu un bénéfice pour Visudyne, sur le critère principal d'efficacité (pourcentage de patients perdant moins de 3 lignes d'acuité visuelle), de 86 % pour Visudyne contre 67 % pour le placebo, p = 0,011. Le pourcentage de patients perdant moins de 1,5 ligne était de 72 % pour Visudyne et de 44 % pour le placebo (p = 0,003).
Au 24e mois, 79 % des patients sous Visudyne contre 72 % des patients sous placebo ont perdu moins de 3 lignes d'acuité visuelle (p = 0,38). Le pourcentage de patients perdant moins de 1,5 ligne était de 64 % pour Visudyne et de 49 % pour le placebo (p = 0,106).
Ceci indique que le bénéfice clinique peut diminuer au cours du temps.
Phase d'extension de l'étude VIP-PM :
Chez les patients suivis au-delà de 24 mois et traités par Visudyne au cours d'une phase d'extension non contrôlée en ouvert si nécessaire, les données d'extension à long terme suggèrent que les résultats sur la vision observés à 24 mois peuvent être maintenus jusqu'à 60 mois.
Au cours de l'étude VIP-PM dans l'indication myopie forte, le nombre moyen de traitements par an a été de 3,5 pour la 1re année suivant le diagnostic, de 1,8 pour la 2e année au cours de la phase randomisée contrôlée contre placebo, et de 0,4 pour la 3e année, 0,2 pour la 4e année et 0,1 pour la 5e année au cours de la phase d'extension en ouvert.
Aucun problème supplémentaire de tolérance n'a été identifié.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les deux régio-isomères de la vertéporfine présentent des propriétés pharmacocinétiques de distribution et d'élimination similaires, par conséquent, d'un point de vue pharmacocinétique, les deux isomères sont considérés comme de la vertéporfine.
Distribution :
Chez les patients traités par une perfusion de Visudyne de 6 et de 12 mg/m^2 pendant 10 minutes, les Cmax sont respectivement de 1,5 et de 3,5 µg/ml. Un volume de distribution d'environ 0,60 l/kg au point d'équilibre et une clairance d'environ 101 ml/h/kg ont été observés après une perfusion de 10 minutes dans un intervalle de doses de 3-14 mg/m^2. Pour chaque dose de vertéporfine administrée, les variations interindividuelles observées des Cmax (immédiatement après la fin de la perfusion) et de la concentration au moment de l'exposition à la lumière ont été au maximum d'un facteur 2. Dans le sang humain, 90 % de la vertéporfine sont liés au plasma et 10 % sont liés aux cellules sanguines, dont un très faible pourcentage est lié aux membranes. Dans le plasma, 90 % de la vertéporfine sont liés aux lipoprotéines et environ 6 % à l'albumine.
Biotransformation :
Le groupe ester de la vertéporfine est hydrolysé par des estérases plasmatiques et hépatiques, ce qui entraîne la formation de dérivé diacide de la benzoporphyrine (BPD-DA). Le BDP-DA est également un photosensibilisant, mais l'exposition systémique au BPD-DA est faible. Elle ne représente que 5 à 10 % de l'exposition à la vertéporfine, ce qui laisse supposer que la majeure partie de la substance active est éliminée inchangée. Les études *in vitro* n'ont pas montré l'existence d'un métabolisme oxydatif médié par le cytochrome P_{450}.
Élimination :
Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination plasmatique de la vertéporfine sont approximativement de 5 à 6 heures.
L'excrétion combinée de vertéporfine et de BPD-DA, dans l'urine humaine, était inférieure à 1 %, ce qui suggère une excrétion biliaire.
Linéarité/non-linéarité :
L'ampleur de l'exposition et la concentration plasmatique maximale sont proportionnelles à la dose lorsque celle-ci est comprise entre 6 et 20 mg/m^2.
Populations particulières :
- Sujets âgés (âgés de 65 ans ou plus) :
  Bien que les valeurs plasmatiques moyennes de la Cmax et de l'AUC chez les personnes âgées recevant de la vertéporfine soient plus élevées que chez les volontaires sains ou patients jeunes, ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.
- Insuffisance hépatique :
  Dans une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (définis comme ayant deux tests de la fonction hépatique anormaux lors de l'inclusion), l'AUC et la Cmax n'étaient pas significativement différentes par rapport au groupe contrôle. En revanche, la demi-vie était significativement plus élevée d'environ 20 %.
- Insuffisance rénale :
  Aucune étude sur la pharmacocinétique de la vertéporfine chez des patients insuffisants rénaux n'a été conduite. L'excrétion rénale de la vertéporfine et de ses métabolites est minime (< 1 % de la dose de vertéporfine) et par conséquent, des changements cliniquement significatifs de l'exposition à la vertéporfine chez les patients insuffisants rénaux sont peu probables.
- Groupes ethniques/races :
  Il a été rapporté que la pharmacocinétique de la vertéporfine est similaire chez les hommes sains caucasiens et chez les japonais après une dose de 6 mg/m^2 administrée en perfusion de 10 minutes.
- Effets du genre :
  A la dose prévue, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement affectés par le sexe.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité à dose unique et répétée :
En raison de l'effet pharmacologique de la PDT avec la vertéporfine, la toxicité aiguë de la vertéporfine dépendante de la lumière était caractérisée par des altérations dose-dépendantes localisées des tissus profonds. La toxicité observée après l'administration de plusieurs doses de vertéporfine en l'absence de lumière a été principalement associée à des effets sur le système hématopoïétique. L'étendue et la sévérité de ces effets ont été constantes au cours de toutes les études et étaient dépendantes de la dose de médicament et de la durée d'administration.
Toxicité ophtalmique :
Les niveaux de toxicité oculaire, chez des lapins et des singes sains, particulièrement au niveau de la rétine/choroïde étaient corrélés aux doses du médicament, à la dose de lumière et à la durée de l'exposition lumineuse. Une étude de toxicité rétinienne menée sur le chien sain, traité avec de la vertéporfine intraveineuse et dont l'œil a été exposé à la lumière ambiante, n'a montré aucune toxicité oculaire associée au traitement.
Toxicité de la reproduction :
Chez des rates gravides, des doses intraveineuses de vertéporfine de 10 mg/kg/jour (soit approximativement 40 fois l'exposition humaine à 6 mg/m^2 basée sur l'AUC_{inf} chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la fréquence des anophtalmies/microphtalmies, et des doses de 25 mg/kg/jour (soit approximativement 125 fois l'exposition humaine à 6 mg/m^2 basée sur l'AUC_{inf} chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la fréquence des côtes ondulées et des anophtalmies/microphtalmies. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapines à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit approximativement 20 fois l'exposition humaine à 6 mg/m^2 basée sur la surface corporelle).
Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé chez les rats suite à l'administration intraveineuse de vertéporfine à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit approximativement 60 et 40 fois l'exposition humaine à 6 mg/m^2 basée sur l'AUC_{inf} chez les rats mâles et femelles, respectivement).
Carcinogénicité :
Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de la vertéporfine.
Mutagénicité :
La batterie habituelle des tests de génotoxicité a montré que la vertéporfine n'a pas de potentiel génotoxique en l'absence ou en présence de lumière. Cependant, la thérapie photodynamique (PDT) entraîne la formation de dérivés réactifs de l'oxygène et a été rapportée comme provoquant des dommages sur l'ADN et notamment des cassures de brins d'ADN, des sites alcali-labiles, des dégradations de l'ADN, des liaisons croisées ADN-protéine pouvant conduire à des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs (SCE) et des mutations. La manière dont se traduit le potentiel d'altération de l'ADN avec les agents PDT chez l'Homme n'est pas connue.

DP INCOMPATIBILITÉS

Visudyne précipite en solution de chlorure de sodium. Ne pas utiliser de solutions de chlorure de sodium ou d'autres solutions injectables.
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en Modalités manipulation/Élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation dans le conditionnement initial : 4 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Durée de conservation après reconstitution et dilution : La stabilité physicochimique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 4 heures, à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstituer Visudyne dans 7,0 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir 7,5 ml d'une solution à 2,0 mg/ml. La solution reconstituée de Visudyne est une solution opaque, vert foncé. Un examen visuel de l'absence de particules et de décoloration de la solution reconstituée de Visudyne est recommandé avant l'administration. Diluer la quantité appropriée de solution de Visudyne dans une solution pour perfusion de dextrose 50 mg/ml (5 %) pour obtenir la dose de 6 mg/m^2 de surface corporelle dans un volume final de 30 ml (cf Posologie/Mode d'administration). Ne pas utiliser de chlorure de sodium pour la reconstitution et la dilution (cf Incompatibilités). Il est recommandé d'utiliser un filtre standard pour voie veineuse à membrane hydrophile (membrane de polyéthersulfone par exemple) d'une porosité minimale de 1,2 µm.
Le flacon et tout reste de solution reconstituée non utilisée doivent être éliminés après usage.
En cas de renversement de la solution, essuyer avec un chiffon humide. Éviter tout contact avec la peau et les yeux. Il est conseillé d'utiliser des gants en latex ainsi que des lunettes protectrices. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
AMM EU 1/00/140/001 ; CIP 3400935530769 (RCP rév 17.12.15).
Prix : 1206,84 € (1 flacon).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

VITABACT ®
picloxydine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre :
Flacon de 10 ml.
Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 10 et de 100.

COMPOSITION	*p flacon*	*p unidose*
Picloxydine (DCI) chlorhydrate	5 mg	0,2 mg

(soit en picloxydine : 4,34 mg/flacon et 0,173 mg/unidose)
Excipients (communs) : polysorbate 80, glucose anhydre, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement antiseptique des infections superficielles de l'œil et de ses annexes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Infections de l'œil : 1 goutte dans l'œil malade, 2 à 6 fois par jour.
Récipient unidose : jeter l'unidose après utilisation. Utiliser une nouvelle unidose lors de chaque instillation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'allergie à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement usuel ne dépassera pas 10 jours. Au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.
Récipient unidose : ce collyre présenté en unidose ne contient pas de conservateur. Il doit être utilisé dès ouverture et jeté après utilisation.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions d'intolérance locale (irritation ou sensibilisation).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

La picloxydine est un antiseptique bactériostatique à spectre large.

DP INCOMPATIBILITÉS

Savons, surfactants anioniques.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Flacon :
Durée de conservation : 2 ans.
Après ouverture : 1 mois.
Unidose :
Durée de conservation : 18 mois.
Après ouverture : L'unidose ne doit pas être conservée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932279807 (1962/93, RCP rév 30.11.15) flacon.
3400933714871 (1994, RCP rév 30.11.15) 10 unidoses.
3400933714932 (1994, RCP rév 30.11.15) 100 unidoses.
Prix : 1,25 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 30 %. Collect (flacon).
10 unidoses : Non remb Séc soc.
100 unidoses : Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

VITALIPIDE ® Adultes

FORMES/PRÉSENTATIONS

Émulsion injectable pour perfusion : Ampoules de 10 ml, boîte de 10.

COMPOSITION	*p ampoule*
Rétinol (DCI) palmitate stabilisé* quantité correspondant à rétinol	0,99 mg
(soit en vitamine A : 3300 UI)	
Ergocalciférol (DCI)	0,005 mg
(soit en vitamine D_2 : 200 UI)	
DL-α-tocophérol	9,10 mg
(soit en vitamine E : 10 UI)	
Phytoménadione (DCI) ou vitamine K_1	0,15 mg

Excipients : huile de soja purifiée (huile fixée, raffinée, obtenue à partir de graines de soja « glycine soja »), phospholipides d'œuf purifiés (principalement composés de phosphatidylcholine et de phosphatidyléthanolamine extraits par solvant à froid de jaune d'œuf de poule), glycérol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : huile de soja purifiée (1 g par ampoule).
* Composition : palmitate de rétinol (titre en rétinol : 1,765 M UI/g), butylhydroxyanisol et butylhydroxytoluène (titre : < 9 µg/g).

DC INDICATIONS

Utilisé en nutrition parentérale pour couvrir les besoins quotidiens en vitamines liposolubles (A, D_2, E, K_1), chez l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Enfant âgé de plus de 11 ans et adulte :
1 ampoule de 10 ml par jour.
Les vitamines liposolubles sont à diluer dans Intralipide 10 % ou 20 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et après agitation du mélange, l'émulsion sera perfusée dans les conditions usuelles.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux protéines d'œuf, de soja ou d'arachide, aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Vitalipide Adultes ne doit jamais être utilisé non dilué et ne jamais être injecté directement dans une veine.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Vitalipide Adultes, émulsion à diluer pour perfusion, ne contient aucune vitamine hydrosoluble, indispensable en cas de nutrition parentérale exclusive.
Ce médicament contient de l'huile de soja pouvant entraîner de rares réactions allergiques. Des réactions d'allergies croisées ont été observées entre le soja et l'arachide.
Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamines liposolubles en cas d'association de plusieurs traitements contenant ces vitamines.
La compatibilité avec Intralipide 10 % et 20 % a été vérifiée : l'administration avec d'autres solutés lipidiques ne pourra se faire que sous réserve d'avoir vérifié préalablement la compatibilité et la stabilité dans le cas de chaque mélange utilisé.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

La présence d'oligoéléments dans la poche peut entraîner une dégradation bien que minime de la vitamine A.
La vitamine A peut être dégradée par la lumière (UV).
La vitamine K_1 antagonise les effets des anticoagulants de type coumarinique.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
Affections du système immunitaire : Vitalipide Adultes contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique). Cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage en vitamines liposolubles peut conduire à l'apparition d'un syndrome de toxicité.
- Chez l'enfant, des cas d'ostéopathies ont pu être décrits suite à un surdosage en vitamine A lors d'une nutrition parentérale de longue durée.
- Hypercalcémie en cas de surdosage en vitamine D.

A titre indicatif :
Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D ou de ses métabolites :
- Premiers symptômes évocateurs : anorexie, soif intense, nausées, vomissements.
- Signes cliniques : céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance, nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, déshydratation, hypertension artérielle, lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires, insuffisance rénale.
- Signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Le traitement de l'hypercalcémie est un traitement d'extrême urgence.
Conduite à tenir :
Cesser l'administration de ce médicament, stopper les apports calciques, augmenter la diurèse, augmenter les apports hydrosodés.
Signes cliniques résultant de l'administration de doses excessives de vitamine A :
- Surdosage aigu (doses supérieures à 150 000 UI) :
  - Premiers symptômes évocateurs : nausées, vomissements, maux de tête, troubles hépatiques.
  - Signes cliniques : troubles digestifs, céphalées, hypertension intracrânienne (se manifestant chez le nourrisson par le bombement de la fontanelle), œdème papillaire, troubles psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.
- Surdosage chronique (risque d'intoxication chronique lors d'un apport prolongé de vitamine A à des doses supraphysiologiques chez un sujet non carencé) : hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.

Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine E ou de ses métabolites :
Un surdosage en vitamine E est exceptionnel, compte tenu de la très faible toxicité de cette vitamine.
Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine K ou de ses métabolites :
Un surdosage en vitamine K peut exposer à des troubles de la coagulation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Additifs pour solution intraveineuse/vitamines (code ATC : B05BXC ; B : sang, organes hématopoïétiques).
Émulsion injectable de vitamines liposolubles (A, D_2, E, K_1).
Vitalipide Adultes apporte à l'organisme un ensemble équilibré de vitamines liposolubles, correspondant aux besoins quotidiens au cours de la nutrition parentérale.
Les propriétés pharmacodynamiques de Vitalipide Adultes sont celles de chacune des 4 vitamines liposolubles entrant dans sa composition. Les propriétés principales sont les suivantes :
- Vitamine A (rétinol) :
  Rôle dans les processus de croissance et de différenciation cellulaires, et dans les mécanismes physiologiques de la vision.
- Vitamine D_2 (ergocalciférol) :
  Rôle essentiel en régulant le mécanisme du calcium et du phosphore, en agissant sur l'intestin dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, sur les reins en augmentant la réabsorption rénale du calcium et du phosphore et sur le squelette dont elle favorise la minéralisation.
- Vitamine E (alpha-tocophérol) :
  Action connue comme agent antioxydant. Elle protège les tissus contre les dommages de l'oxydation en neutralisant les radicaux libres.
  Intervient au niveau de la synthèse de l'hème et dans l'immunité.
- Vitamine K_1 (phytoménadione) :
  Facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation (prothrombine, proconvertine, facteur antihémophilique B, facteur de Stuart, protéines C et S). Si l'alimentation est équilibrée et le tube digestif fonctionnel, l'apport supplémentaire de vitamine K_1 est inutile.
  En cas de carence (troubles de l'absorption ou de l'utilisation), le taux de ces facteurs diminue et un risque hémorragique devient possible. L'effet de la vitamine K_1 n'est pas immédiat, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de Vitalipide Adultes sont celles de chacune des 4 vitamines entrant dans sa composition. Les propriétés sont similaires à celles des vitamines liposolubles de la nutrition orale :
- Vitamine A (rétinol) :
  Stockage hépatique important (à 90 %) sous forme de rétinyl-esters principalement ; taux sériques normaux compris entre 80-300 UI/ml ; liée à une protéine (retinol binding plasmatic protein) éliminée principalement par voie biliaire et aussi par voie urinaire.
- Vitamine D_2 (ergocalciférol) :
  La vitamine D est principalement stockée dans les muscles, les tissus adipeux, le foie, les reins. Transformation dans le foie par une enzyme non inductible en métabolite hydroxyle, le 25-OH-cholécalciférol, peu actif, puis transformation par le rein par hydroxylation en 1,25-OH-cholécalciférol, métabolite pharmacologiquement actif.
  La vitamine D est liée à sa protéine porteuse (l'alpha-globuline plasmatique). Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
  L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie biliaire (95 %) et également par voie urinaire.
- Vitamine E (alpha-tocophérol) :
  La principale forme circulante est l'alpha-tocophérol lié à la fraction bêta des lipoprotéines. Elle est stockée principalement au niveau du foie avec un tropisme pour le tissu adipeux, l'hypophyse, les surrénales, l'utérus, le testicule. Détruite au niveau des muscles au cours de l'effort. L'élimination se fait par voies biliaire et rénale.
- Vitamine K_1 (phytoménadione) :
  La vitamine K_1 possède un tropisme hépatique, cutané et musculaire. Son métabolite actif est le 2-3 époxyde vitamine K_1 qui est retransformé en vitamine K_1. L'élimination se fait par voie biliaire et urinaire sous forme conjuguée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.
Après ouverture/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.
A conserver à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Vérifier l'intégrité de l'ampoule.
- Opérer dans des conditions aseptiques.
- Ne pas conserver un médicament partiellement utilisé.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936584969 (1989, RCP rév 16.11.15).
Prix : 25,14 € (10 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

VITAMINE A FAURE ®
rétinol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 150 000 UI % : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION	*p flacon*
Concentrat de vitamine A synthétique hydrodispersible exprimé en rétinol (DCI)	15 000 UI

Excipients : huile de ricin polyoxyéthylénée 35 (Crémophor EL), glycérol, hydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, édétate de sodium, chlorure de benzalkonium, eau purifiée.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

- Xérosis conjonctival et cornéen.
- Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.
1 à 2 gouttes de collyre, 3 à 6 fois par jour.
Instiller 1 à 2 gouttes de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil ou des yeux malade(s) en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
Reboucher le flacon après utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.
Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
En cas d'aggravation des symptômes, la conduite à tenir doit être réévaluée.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.
Éviter le contact avec les lentilles de contact souples.
Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'efficacité d'un collyre peut être perturbée par l'instillation simultanée d'un autre collyre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre en solution. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de réaction allergique locale à l'un des composants du collyre.
- Les effets suivants ont été rapportés : irritation oculaire (sensation de brûlure, grain de sable, démangeaison, picotement ou sensation de corps étranger).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage éventuel pourra entraîner une aggravation des effets indésirables. En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament à usage ophtalmique, à visée cicatrisante (S : organes sensoriels).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rétinol s'est révélé tératogène chez l'animal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Avant ouverture : A conserver au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière.
Après 1re ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400933861872 (1961/97, RCP rév 16.04.14).
Prix : 1,34 € (flacon de 10 ml).
Remb Séc soc à 30 %.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

VITAMINE A NEPALM ®
rétinol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) à 100 000 UI/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION	*p ampoule*
Rétinol (DCI) palmitate ou vitamine A	100 000 UI

Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (Cremophor RH 40), acide chlorhydrique, benzoate de sodium, alpha-tocophérol, eau ppi.
Excipients à effet notoire : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (Cremophor RH 40), benzoate de sodium.

DC INDICATIONS

- Carence en vitamine A, lorsque la voie orale n'est pas possible.
- Malabsorption digestive de la vitamine A : mucoviscidose, cholestase hépatique, insuffisance pancréatique, autres malabsorptions.
- Apport en vitamine A au cours de la nutrition entérale élémentaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire profonde.
Adulte : 100 000 UI par mois.
Enfant : 50 000 UI par mois ou 100 000 UI tous les 2 mois en cas de cholestase hépatique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Occlusion intestinale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas administrer le produit par voie sous-cutanée (cf Effets indésirables), ou par sonde œsophagienne.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères.
En raison de la présence de benzoate de sodium, ce médicament peut accroître le risque d'ictère chez le nouveau-né.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Cyclines, en cas d'apport de 10 000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.
- Rétinoïdes : risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La vitamine A est tératogène chez l'animal sur plusieurs espèces.

Dans l'espèce humaine, des cas de malformations ont été rapportés avec de fortes doses (25 000 UI/jour). Toutefois, à ce jour, l'absence d'étude épidémiologique fiable et le faible effectif des notifications isolées empêchent de conclure définitivement sur la réalité de ce risque malformatif.

Par ailleurs, l'hypovitaminose A chez la femme enceinte est à l'origine de malformations chez l'enfant.

En conséquence, la vitamine A ne sera administrée au cours de la grossesse qu'en cas de carence avérée.

ALLAITEMENT :

A dose élevée, il existe un risque de surdosage chez le nouveau-né. En conséquence, en cas de traitement par la vitamine A, l'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La solution injectable de vitamine A renferme de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée comme solubilisant. Celle-ci peut entraîner des chutes brutales de tension et des réactions à type anaphylactoïde. Afin de réduire le plus possible ces risques, administrer le produit exclusivement en injection intramusculaire profonde.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Intoxication aiguë : plus de 100 000 UI chez l'enfant et 1 000 000 UI chez l'adulte.

Les manifestations cliniques sont digestives et neurologiques :

- nausées, vomissements, diarrhée ;
- céphalées, vertiges, troubles visuels, incoordination ;
- à très fortes doses : malaise, anorexie, desquamation cutanéo-muqueuse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine A (code ATC : A11CA01 ; A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité de la vitamine A après injection intramusculaire est de l'ordre de 50-70 %. La vitamine A est stockée principalement dans le foie (90 %). L'élimination de la vitamine A est fécale et urinaire (sous forme de dérivés).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935653178 (1997, RCP rév 06.05.14).

Prix : 25,77 € (6 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Exploitant : LEXPHAR, Zac des Playes, 837 bis, allée de Paris. 83500 La Seyne-sur-Mer. Tél : 04 94 10 73 17.

NEPALM SARL

837 bis, Allée de Paris. ZAC des Playes
83500 La-Seyne-sur-Mer
Tél : 04 94 10 72 78. Fax : 04 94 10 73 57

VITAMINES B1-B6 BAYER ®

thiamine, pyridoxine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Étuis de 20 et de 40.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION	*p cp*
Thiamine (DCI) chlorhydrate ou vitamine B_1	250 mg
Pyridoxine (DCI) chlorhydrate ou vitamine B_6	35 mg

Excipients : mannitol, povidone K90, talc, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose 2910/6 cP, dispersion aqueuse d'éthylcellulose à 30 % (éthylcellulose, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, alcool cétylique), macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171).

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte.

Voie orale.

1 à 4 comprimés par jour, à répartir dans la journée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés sont à avaler, sans les croquer, avec un verre d'eau.

La durée du traitement sera limitée à 4 semaines.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec la lévodopa (cf Interactions).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale ou hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il ne faut pas dépasser la dose ni la durée de traitement recommandées.

En cas d'association avec d'autres médicaments contenant de la pyridoxine, tenir compte des doses totales administrées.

Une consommation abusive de pyridoxine peut être responsable d'une neuropathie sensorielle qui survient lors de l'utilisation à fortes doses de pyridoxine (> 200 mg/j) pendant une longue période (plusieurs mois, voire années). Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Lévodopa : la pyridoxine augmente le métabolisme de la lévodopa, réduisant son activité antiparkinsonienne. Cependant, cette interaction ne se produit pas lorsque la lévodopa est utilisée de façon concomitante avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (carbidopa). Éviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

Autres interactions :

Vitamine B_1 (thiamine) :

Le 5-fluorouracile inhibe l'activité de la thiamine (vitamine B_1).

Vitamine B_6 (pyridoxine) :

Plusieurs médicaments interfèrent avec la pyridoxine (vitamine B_6) et pourraient conduire à une diminution des taux de pyridoxine, parmi ceux-ci : l'isoniazide ; la D-pénicillamine ; les contraceptifs oraux ; l'alcool.

La pyridoxine (vitamine B_6) peut diminuer l'efficacité des médicaments suivants : altrétamine ; phénobarbital ; phénytoïne.

L'administration concomitante d'amiodarone et de pyridoxine peut exacerber la photosensibilité induite par l'amiodarone.

Interaction avec les examens paracliniques :

Vitamine B_1 :

La thiamine peut induire des faux positifs dans le test de détermination de l'urobilinogène utilisant le réactif d'Ehrlich.

A forte dose, la thiamine peut interférer dans la détermination des concentrations sériques de théophylline par méthode spectrophotométrique.

Vitamine B_6 :

La pyridoxine peut induire des faux positifs dans le test de détermination de l'urobilinogène utilisant le réactif d'Ehrlich.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La présence de vitamine B_1 conditionne la conduite à tenir avec ce médicament en cas de grossesse.

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

En l'absence de données, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

A ce jour, il n'existe pas de preuve suggérant un effet délétère de ce médicament sur la reproduction.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vitamine B1-B6 Bayer, comprimé pelliculé, n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables listés sont basés sur des déclarations spontanées. Ces effets étant rapportés de façon volontaire, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence.

Affection du système immunitaire :

Réactions allergiques, réactions anaphylactiques et choc anaphylactique.

Réactions d'hypersensibilité avec manifestations cliniques et de laboratoire dont syndrome asthmatique, réactions légères à modérées affectant la peau et/ou les voies respiratoires, le tractus gastro-intestinal et/ou le système cardiovasculaire. Les symptômes peuvent inclure rash, urticaire, angiœdèmes, démangeaisons et détresse cardio-respiratoire. Des réactions graves, incluant un choc anaphylactique, ont été rapportées.

En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté et il faut consulter un professionnel de santé.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Réaction de photosensibilité, éruption, érythème cutané, prurit, urticaire et dermatite bulleuse.

Affections gastro-intestinales :

Diarrhées, dyspepsie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, nausées, vomissements.

Liés à la vitamine B_6 :

Affection du rein et des voies urinaires :

Une odeur désagréable des urines peut être observée.

Affections du système nerveux :

Neuropathie périphérique et polyneuropathie, paresthésie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de preuve que ce médicament peut conduire à un surdosage lorsqu'il est utilisé selon les recommandations.

Les symptômes de surdosage comprennent nausées, céphalées, neuropathie sensorielle et/ou périphérique, syndrome neuropathique, paresthésie, somnolence, augmentation des ASAT et diminution des concentrations en acide folique.

Les effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine B_1 en association à la vitamine B_6, code ATC : A11DB.

Apport de chlorhydrate de thiamine (vitamine B_1) et de chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6) par voie orale. Les substances actives de ce médicament sont d'une importance vitale pour la production d'énergie par les cellules et dans le métabolisme des protéines et des acides nucléiques.

Vitamine B_1 :

Le pyrophosphate de thiamine (TPP), la forme coenzymatique de la vitamine B_1, est impliqué dans deux principales réactions métaboliques : la décarboxylation des acides α-cétoniques (par exemple pyruvate, α-cétoglutarate et céto-acides à chaîne ramifiée) et la transcétolisation (par exemple entre hexose et pentoses phosphate). Par conséquent, le principal rôle physiologique de la vitamine B_1 est en tant que coenzyme dans le métabolisme des glucides, où le TPP est nécessaire pour plusieurs étapes de la dégradation du glucose pour fournir de l'énergie.

Outre son rôle métabolique comme coenzyme, la vitamine B_1 joue un rôle dans la fonction des neurotransmetteurs et dans la conduction nerveuse.

A fortes doses, la vitamine B_1 supprime la transmission des stimuli nerveux et peut donc avoir un effet analgésique, en particulier en association avec les vitamines B_6 et B_{12}.

Les premiers stades de la carence en vitamine B_1 peuvent être accompagnés par des symptômes non spécifiques qui peuvent être négligés ou facilement mal interprétés. Les signes cliniques de la carence comprennent l'anorexie ; la perte de poids ; les troubles mentaux tels que apathie, altération de la mémoire à court terme, confusion et irritabilité ; une faiblesse musculaire ; et des effets cardiovasculaires tels qu'une hypertrophie cardiaque.

Les situations fréquemment accompagnées d'une carence en vitamine B_1 marginale et nécessitant une supplémentation incluent une consommation excessive d'alcool, des apports en glucides élevés et un effort physique important.

Insuffisance cardiaque, faiblesse musculaire, neuropathie périphérique et centrale sont les conséquences fonctionnelles d'une carence sévère en vitamine B_1. Les manifestations cliniques du Béri-Béri (carence sévère en vitamine B_1) varient avec l'âge. Les adultes peuvent présenter les formes sèches (paralytiques ou neurologiques), humides (cardiaques), ou cérébrales (syndrome de Wernicke- Korsakoff) de Béri-Béri. Ces situations doivent être rapidement traitées avec de la vitamine B_1. Une carence sévère en vitamine B_1 dans les pays industrialisés est possiblement liée à une consommation d'alcool importante avec une alimentation limitée. Dans ces cas, des complications rénales et cardiovasculaires peuvent menacer le pronostic vital.

Vitamine B_6 :

La vitamine B_6 est un coenzyme pour plus de 100 enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés et des protéines, incluant les transaminases, décarboxylases, racémases et déshydratases.

Elle est un coenzyme pour la δ-aminolévulinate synthase qui catalyse la première étape de biosynthèse de l'hème, et pour la cystathionine β-synthase et la cystathioninase, les enzymes impliquées dans la voie de transsulfuration de l'homocystéine en cystéine. La plupart de la vitamine B_6 de l'organisme se trouve liée à la phosphorylase dans les muscles.

Un taux élevé de renouvellement des acides aminés est essentiel pour le fonctionnement efficace du système nerveux central ; un apport adéquat en vitamine B_6 est donc nécessaire. Elle joue un rôle important dans la synthèse des amines biogéniques et des neurotransmetteurs dans le cerveau. La conversion de l'acide glutamique en GABA (un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central) nécessite la vitamine B_6 en tant que coenzyme. La vitamine B_6 est également nécessaire pour la conversion de la tyrosine en dopamine et noradrénaline, du tryptophane en 5-hydroxytryptamine et de l'histidine en histamine.

Les symptômes cliniques classiques de la carence en vitamine B_6 comprennent :

- lésions cutanées et des muqueuses, par exemple dermatite séborrhéique, glossite et érosions buccale ;
- névrite périphérique avec dégénérescence nerveuse conduisant à des troubles sensoriels, polyneuropathies ;
- convulsions cérébrales avec anomalies à l'électroencéphalogramme ;
- anémie hypochrome microcytaire, altération de la croissance et de la maturation des lymphocytes, production d'anticorps et activation des lymphocytes T ;
- dépression et confusion ;
- altération de la fonction plaquettaire et des mécanismes de la coagulation.

La carence en vitamine B_6 est également observée car de nombreux médicaments sont des antagonistes de la pyridoxine. Parmi eux :

- isoniazide, un antituberculeux ;
- D-pénicillamine, un agent de chélation du cuivre ;
- contraceptifs oraux ;
- alcool.

Les autres causes d'une carence en vitamine B_6 sont des pathologies telles que l'asthme, le diabète, les troubles rénaux, les pathologies cardiaques et le cancer du sein. Certaines affections sont traitées par des doses plus élevées de vitamine B_6 (syndrome prémenstruel, syndrome du canal carpien, dépressions, et neuropathie diabétique). La vitamine B_6 à des doses comprises entre 30-100 mg/jour est généralement prescrite en première intention dans le traitement des nausées et vomissements au cours de la grossesse. La vitamine B_6 en des doses adéquates protège également les patients contre les effets secondaires de la radiothérapie.

En résumé :

La vitamine B_1 est essentielle dans le métabolisme des glucides et joue un rôle important dans la décarboxylation des acides α-cétoniques. Outre son rôle métabolique en tant que coenzyme, la vitamine B_1 joue un rôle dans la fonction des neurotransmetteurs et la conduction nerveuse.

La vitamine B_6 (pyridoxine et composés apparentés) fonctionne comme une coenzyme dans le métabolisme des acides aminés, du glycogène, des lipides, et dans la synthèse de l'hème et des acides nucléiques.

Les symptômes classiques de la carence en vitamine B_6 sont les lésions cutanées et des muqueuses (par exemple dermatite séborrhéique), l'anémie microcytaire, les convulsions cérébrales et la dépression et la confusion.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il n'y a pas d'étude spécifique sur ce médicament mais les propriétés pharmacocinétiques de chaque substance active prise individuellement ont été largement documentées.

Vitamine B_1 (ou thiamine ou aneurine) :

Absorption :

La thiamine est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle. Elle diffuse dans tous les tissus. Elle n'est pas stockée même en cas d'excès d'apport. Il existe deux mécanismes, l'un médié par un transporteur à faible concentrations physiologiques (< 2 µM), l'autre par diffusion passive à des concentrations plus élevées. L'absorption est généralement forte, mais l'absorption intestinale chez l'homme limite la vitesse.

Les besoins en vitamine B_1 sont directement corrélés aux apports glucidiques : 0,5 mg pour 1000 calories. Une alimentation riche en calories, en particulier riche en glucides, augmente en conséquence les besoins en thiamine.

Distribution :

La quantité moyenne de vitamine B_1 chez l'adulte est de 30 mg. En général, le cœur a la plus haute concentration (0,28 à 0,79 mg pour 100 g), suivi par les reins (0,24 à 0,58), le foie (0,20 à 0,76) et le cerveau (0,14 à 0,44). Dans la moelle épinière et le cerveau, le taux de vitamine B_1 est environ le double de celui des nerfs périphériques. Le taux de vitamine B_1 dans le sang total varie entre 5 et 12 µg par 100 ml, 90 % se situant dans les globules rouges et les leucocytes. Les leucocytes ont une concentration 10 fois supérieure à la concentration dans les globules rouges.

La vitamine B_1 a un taux de renouvellement relativement élevé dans le corps humain et n'est stockée en grandes quantités pour une période de temps donnée dans aucun tissu. Par conséquent, un apport en continu est nécessaire. Un apport insuffisant sur des périodes relativement courtes peut conduire à des signes biochimiques de carence, suivis par des signes cliniques. Lorsque la prise est d'environ 60 µg par 100 g de poids corporel (soit 42 mg par 70 kg) et que le taux de vitamine B_1 dans le corps atteint 2 µg/g (soit 140 mg par 70 kg), un plateau est atteint dans la plupart des tissus.

Le transport de la vitamine B_1 à travers la barrière

hémato-encéphalique implique également deux mécanismes différents. Le mécanisme saturable de la barrière hémato-encéphalique diffère cependant du mécanisme dépendant de l'énergie décrit dans l'intestin, et du système de transport actif décrit dans les cellules du cortex cérébral, qui peuvent dépendre des phosphatases liées à la membrane.
La distribution immunohistochimique de la TTP suggère qu'elle joue un rôle dans la conduction nerveuse.
Biotransformation :
La thiamine par voie orale (ou parentérale) est rapidement métabolisée en diphosphate et dans une moindre mesure en esters triphosphate dans les tissus. Toute la vitamine B_1 en excès par rapport aux besoins dans les tissus et à la capacité de liaison et de stockage est rapidement excrétée dans les urines. Chez le rat, il a été montré qu'un apport de 10 µg par 100 mg de poids corporel (soit 7 mg par 70 kg) de thiamine par voie parentérale est adéquat pour la croissance mais entraîne un taux plus bas que la normale dans les tissus. La stimulation nerveuse provoque la libération de thiamine ou du monophosphate avec une diminution concomitante des tri- et diphosphates.
Élimination :
La vitamine B_1 est éliminée dans les urines. Chez l'homme, il y a une légère augmentation de l'élimination urinaire de la vitamine B_1 lorsque des doses orales supérieures à 2,5 mg sont administrées. La demi-vie de la vitamine B_1 dans l'organisme est de 10 à 20 jours. En plus de la vitamine B_1 libre et d'une petite quantité de diphosphate de thiamine, de thiochrome, et de disulfure de thiamine, environ 20 ou plus métabolites de la vitamine B_1 ont été retrouvés dans les urines de rats et chez l'homme, mais seulement 6 ont été réellement identifiés. La proportion relative de métabolites de la vitamine B_1 éliminés augmente avec la diminution de l'apport en vitamine B_1.
Vitamine B_6 :
Absorption :
Les différentes formes alimentaires de vitamine B_6 sont absorbées par les cellules de la muqueuse intestinale par la diffusion passive liée à la phosphorylation principalement dans le jéjunum et l'iléon (intestin) ; la capacité est donc grande.
Distribution :
Les formes de vitamine B_6 sont métabolisées dans le foie, les érythrocytes et d'autres tissus en phosphate de pyridoxal (PLP) et phosphate de pyridoxamine (PMP). Ces composés sont distribués dans les tissus animaux, mais aucun n'est stocké. Un grand pourcentage de la vitamine B_6 de l'organisme est retrouvé dans la phosphorylase, l'enzyme qui transforme le glycogène en glucose 1-phosphate. Environ la moitié de la vitamine B_6 retrouvée dans l'organisme est représentée par la phosphorylase du muscle squelettique. Le PLP est présent dans le plasma en tant que complexe PLP-albumine et dans les érythrocytes en association avec l'hémoglobine. La concentration en PLP dans les érythrocytes est jusqu'à quatre à cinq fois supérieure à celle dans le plasma.
Biotransformation :
Le PLP et le PMP servent principalement de coenzymes dans les réactions de transamination ; le PLP agit principalement comme cofacteur pour un nombre très élevé d'enzymes impliquées dans la synthèse ou le catabolisme des acides aminés. Le PLP participe également à la décarboxylation et la racémisation d'acides aminés A, dans d'autres transformations métaboliques des acides aminés, et dans le métabolisme des lipides et des acides nucléiques. En outre, il est le coenzyme essentiel pour la glycogène phosphorylase. Le phosphate de pyridoxal est également nécessaire à la synthèse de l'acide δ-aminolévulinique, un précurseur de l'hème.
Élimination :
Normalement, le principal produit d'élimination est l'acide 4-pyridoxique, représentant environ la moitié des composés de vitamine B_6 dans les urines. A des doses plus élevées de vitamine B_6, la proportion des autres formes de vitamine B_6 augmente. A des doses très élevées de pyridoxine, une grande partie de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La vitamine B_6 est probablement également éliminée en proportion limitée dans fèces, bien que la mesure soit difficile en raison de la synthèse microbienne de vitamine B_6 dans l'intestin.
En résumé :
La vitamine B_1 est bien absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal par un transporteur et la diffusion passive à des concentrations plus élevées. La vitamine B_1 est largement distribuée dans les tissus de l'organisme. La vitamine B_1 a une demi-vie plasmatique de 24 heures et n'est pas stockée de façon abondante dans le corps. Un apport excessif de thiamine par ingestion est éliminé dans les urines soit sous forme libre, soit sous forme de métabolite.
La vitamine B_6 est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal. La vitamine B_6 est largement distribuée dans tous les tissus de l'organisme. Une fois absorbée la vitamine B_6 est convertie sous sa forme de coenzyme actif, le 5-phosphate de pyridoxal. Le muscle est le principal site de stockage du 5-phosphate de pyridoxal. Le principal produit d'élimination de la vitamine B_6 est l'acide 4-pyridoxique, représentant environ la moitié des composés de vitamine B_6 dans les urines.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Il n'y a pas d'études spécifiques avec ce médicament mais les données de sécurité précliniques de chaque substance active prise individuellement ont été largement documentées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936909854 (1960/97, RCP rév 29.05.17) 20 cp.
3400936909915 (1960/97, RCP rév 29.05.17) 40 cp.
3400956639526 (1960/97, RCP rév 29.05.17) 100 cp.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Bayer HealthCare SAS, 220, avenue de la Recherche, 59120 Loos.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

VITAMINE B_{12} CHAUVIN ®
cyanocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre en solution à 0,2 mg/0,4 ml : Récipients unidoses de 0,4 ml sous sachet, boîte de 10.

COMPOSITION *p unidose*
Cyanocobalamine (DCI) .... 0,2 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS
Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie ophtalmique.
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil et les paupières.
POSOLOGIE :
Instiller 1 goutte de collyre 3 à 4 fois par jour, en fonction des troubles oculaires, dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière vers le bas.
Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.
MODE D'ADMINISTRATION :
Jeter l'unidose après utilisation, ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ne pas injecter, ne pas avaler.
En raison de la coloration du collyre à la vitamine B_{12}, le port de lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.

DC INTERACTIONS
L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée d'un autre collyre.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Possibilité de réactions allergiques comme pour tous les autres collyres.
Une gêne passagère (picotements, brûlures oculaires) peut être ressentie après instillation du collyre.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA).
Collyre visée cicatrisante.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture du récipient unidose :
Le produit doit être utilisé immédiatement.
Jeter le récipient unidose après utilisation.
Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400936730182 (2004, RCP rév 13.12.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

VITAMINE B_{12} DELAGRANGE ®
cyanocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable (IM) et buvable à 1000 µg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p ampoule*
Cyanocobalamine (DCI) .... 1 mg
Excipients : acide chlorhydrique dilué, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sodium.

DC INDICATIONS
Par voie injectable intramusculaire :
Déficits prouvés en vitamine B_{12} dus à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund.
Par voie orale :
Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B_{12} chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Déficits en vitamine B_{12} dus à un défaut d'absorption (voie injectable intramusculaire) :
- Traitement d'attaque : 1 mg (une ampoule) par jour ou trois fois par semaine en IM, soit 10 mg (10 ampoules) au total.
- Traitement d'entretien : 1 mg (une ampoule) en IM par mois.

Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B_{12} chez les végétaliens stricts (voie orale) :
- Traitement d'attaque : 1 ampoule par jour pendant 15 jours à 1 mois.
- Traitement d'entretien : 1 ampoule tous les 10 jours.

Verser le contenu de l'ampoule dans un verre d'eau.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie injectable intramusculaire.
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédents d'allergie aux cobalamines (vitamine B_{12} et substances apparentées).
- Tumeur maligne : en raison de l'action de la vitamine B_{12} sur la croissance des tissus à taux de multiplication cellulaire élevé, le risque de poussée évolutive doit être pris en compte.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
- Antisécrétoires antihistaminiques H2 : risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B_{12}.
- Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B_{12}.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation en cas de carence chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Réactions allergiques : prurit, urticaire, eczéma, érythème, œdème pouvant être sévère : choc anaphylactique, nécrose cutanée ou œdème de Quincke.
- Risque d'acné.
- Possibilité de douleur au point d'injection.
- Coloration rouge des urines (correspondant à l'élimination urinaire de la vitamine B_{12}).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il n'existe pas d'hypervitaminose B_{12}.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antianémique, vitamine B_{12} (Code ATC : B03BA01).
Cyanocobalamine : facteur hématopoïétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La vitamine B_{12} est absorbée au niveau de l'iléon terminal par deux mécanismes : un mécanisme passif lorsque les quantités sont importantes, et un mécanisme actif qui permet l'absorption des doses physiologiques et pour lequel la présence du facteur intrinsèque est indispensable.
Le pic sérique est atteint une heure après l'injection intramusculaire.
L'excrétion se fait principalement par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400931710509 (1955/96, RCP rév 15.03.17).
Prix : 1,80 € (6 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

VITAMINE B_{12} GERDA ®
comprimé
cyanocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 250 µg (rose) : Flacon de 24.

COMPOSITION *p cp*
Cyanocobalamine (DCI) .... 250 µg
Excipients : glucose monohydraté, saccharose, cyclamate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium.
Excipients à effet notoire : glucose, lactose, saccharose.

DC INDICATIONS
Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B_{12} chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique).
Traitement d'attaque (restauration des réserves hépatiques) ***:*** 1 comprimé par jour pendant 15 jours à 1 mois.
Traitement d'entretien (suffisant pour couvrir les besoins quotidiens) ***:*** 1 comprimé tous les dix jours.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Enfants de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.
- Antécédents d'allergie aux cobalamines (vitamine B_{12} et substances apparentées).
- Tumeur maligne : en raison de l'action de la vitamine B_{12} sur la croissance des tissus à taux de multiplication cellulaire élevé, le risque de poussée évolutive doit être pris en compte.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ce médicament contient du glucose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie rare).
- Ce médicament contient du lactose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
A prendre en compte :
Antisécrétoires antihistaminiques H2, antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B_{12}.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Compte tenu des données disponibles, l'utilisation en cas de carence chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Réactions allergiques : prurit ; urticaire ; eczéma ; érythème ; œdème pouvant être sévère : choc anaphylactique, œdème de Quincke.
- Risque d'acné.
- Coloration rouge des urines (correspondant à l'élimination urinaire de la vitamine B_{12}).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique - vitamine B12, code ATC : B03BA01.
Cyanocobalamine : facteur hématopoïétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon terminal par deux mécanismes : un mécanisme passif lorsque les quantités sont importantes, et un mécanisme actif qui permet l'absorption des doses physiologiques et pour lequel la présence du facteur intrinsèque est indispensable.
L'excrétion est biliaire à faible dose et urinaire à forte dose.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude chez l'animal n'a été conduite avec Vitamine B12 Gerda 250 µg, comprimé sécable.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931136446 (1956/97, RCP rév 03.07.17).
Non remb Séc soc.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

VITAMINE B12 GERDA ®
solution injectable et buvable
cyanocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IM) et buvable à 1000 µg/4 ml : Ampoules de 4 ml, boîte de 6.

COMPOSITION *p ampoule*

Cyanocobalamine .... 1000 µg
Excipients : acide chlorhydrique concentré, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Voie injectable intramusculaire :
Déficits prouvés en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund.
Voie orale :
Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie injectable intramusculaire :
Dans les déficits en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption :
- Traitement d'attaque : 1 mg (une ampoule) par jour ou trois fois par semaine en IM, soit 10 mg (10 ampoules) au total.
- Traitement d'entretien : 1 mg (une ampoule) en IM par mois.

Voie orale :
Dans l'anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts :
Verser le contenu de l'ampoule dans un verre d'eau.
- Traitement d'attaque : 1 ampoule par jour pendant 15 jours à 1 mois.
- Traitement d'entretien : 1 ampoule tous les 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voies injectable IM et orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'allergie aux cobalamines (vitamine B12 et substances apparentées).
- Tumeur maligne : en raison de l'action de la vitamine B12 sur la croissance des tissus à taux de multiplication cellulaire élevé, le risque de poussée évolutive doit être pris en compte.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance hématologique et neurologique régulière doit être menée tout au long du traitement.
La kaliémie doit être attentivement surveillée durant les deux premiers jours de traitement par la vitamine B12 chez les sujets présentant une anémie mégaloblastique : une hypokaliémie peut survenir en raison de l'augmentation des besoins érythrocytaires en potassium.
En l'absence de réponse thérapeutique lors de l'administration de vitamine B12 au cours d'anémies mégaloblastiques, le diagnostic d'un déficit du métabolisme de l'acide folique doit être considéré. Des doses journalières supérieures à 10 µg peuvent conduire à une réponse hématologique chez les sujets présentant un déficit en acide folique. Aussi, une administration sans distinction préalable du déficit risque de fausser le diagnostic précis.

DC INTERACTIONS

Associations à prendre en compte :
+ Antisécrétoires antihistaminiques H2 :
Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.
+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons :
Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation en cas de carence chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions allergiques : prurit, urticaire, eczéma, érythème, œdème pouvant être sévère : choc anaphylactique, nécrose cutanée ou œdème de Quincke.
- Risque d'acné.
- Possibilité de douleur au point d'injection.
- Coloration rouge des urines (correspondant à l'élimination urinaire de la vitamine B12).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique - vitamine B12, code ATC : B03BA01.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon terminal par deux mécanismes :
- un mécanisme passif lorsque les quantités sont importantes et,
- un mécanisme actif qui permet l'absorption des doses physiologiques et pour lequel la présence du facteur intrinsèque est indispensable.

Le pic sérique est atteint une heure après l'injection intramusculaire.
L'excrétion se fait principalement par la bile.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.
Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931136385 (1955/96, RCP rév 04.05.17).
Prix : 1,80 € (6 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger. 75016 Paris
Info médic : Tél : 01 80 48 73 70

VITAMINE B12 HORUS PHARMA ®
cyanocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,5 ‰ (limpide ; rose) : Flacon de 5 ml.
Collyre en solution à 0,2 mg/0,4 ml (limpide ; rose) : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 20.

COMPOSITION

Collyre à 0,5 ‰ : *p flacon*
Cyanocobalamine (DCI) ou vitamine B12 .. 2,5 mg
Excipients : chlorure de sodium, bromure de benzododécinium, édétate de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), eau purifiée.

Collyre à 0,2 mg/0,4 ml : *p unidose*
Cyanocobalamine (DCI) ou vitamine B12 .. 0,2 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie locale. En instillation oculaire.
Se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation.
Tourner le capuchon pour ouvrir le flacon ou l'unidose. Instiller dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil malade, en regardant vers le haut, et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.
Éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières.
Posologie : Instiller 1 goutte de collyre dans l'œil ou les yeux à traiter, 3 à 4 fois par jour, en fonction des troubles oculaires.
Récipient unidose :
Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.
Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.
Population pédiatrique :
Aucune donnée n'est disponible.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.
Pour éviter toute contamination, ne pas mettre l'embout du flacon ou de l'unidose en contact avec l'œil ou toute autre surface.
En raison de la coloration du collyre Vitamine B12 Horus Pharma, le port des lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre chaque instillation.
Flacon :
Reboucher le flacon après utilisation.

DC INTERACTIONS

L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée d'un autre collyre.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Pour Vitamine B12 Horus Pharma, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte ou qui allaite.
En conséquence, l'utilisation de Vitamine B12 Horus Pharma se fera avec prudence chez la femme enceinte ou allaitante.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La vision peut être brouillée pendant quelques minutes après l'instillation. Dans ce cas, il doit être recommandé au patient de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision normale soit rétablie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes et listés ci-dessous comme : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Les effets indésirables suivants ont été rapportés après utilisation de Vitamine B12 Horus Pharma avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
Affections du système immunitaire :
Possibilité de réactions allergiques, comme pour tous les autres collyres.
Affections oculaires :
Une gêne passagère (picotements, brûlures oculaires) peut être ressentie après instillation du collyre.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques (code ATC : S01XA).
Collyre à visée cicatrisante.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il n'existe pas d'étude pharmacocinétique contrôlée chez l'animal ou chez l'Homme.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Flacon : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Récipient unidose : pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture :
Flacon : à utiliser dans les 30 jours.
Récipient unidose : le produit doit être utilisé immédiatement. Jeter le récipient unidose après utilisation. Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931134374 (1961/97, RCP rév 11.10.13) flacon.
3400936729872 (2004, RCP rév 21.10.16) unidose.
Non remb Séc soc.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

VITAMINE B12 THÉA ®
cyanocobalamine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre à 0,05 % (0,2 mg/0,4 ml) : Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 20.

COMPOSITION *p unidose*

Cyanocobalamine (DCI) .... 0,2 mg
Excipients : chlorure de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.
Ne pas injecter, ne pas avaler.

POSOLOGIE :
La posologie est de 1 goutte dans l'œil ou les yeux à traiter, 3 à 4 fois par jour en fonction des troubles oculaires.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le patient doit être informé :
- de se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation,
- de ne pas mettre l'embout du récipient unidose en contact avec l'œil, les paupières ou toute autre surface, afin d'éviter toute contamination,
- d'instiller le collyre dans le cul-de-sac conjonctival en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas,
- de jeter l'unidose après l'utilisation et de ne pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la coloration du collyre à la vitamine B12, le port de lentilles de contact est déconseillé pendant toute la durée du traitement.
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation du collyre.
Dans ce cas, il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de réactions allergiques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicament à usage ophtalmique/à visée cicatrisante (code ATC : S01XA ; S : organe sensoriel).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Une utilisation immédiate est recommandée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture et jeté ensuite.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934855061 (1998, RCP rév 30.11.15).
Non remb Séc soc.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

VITAMINE C UPSA ® 1000 mg effervescente
acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé effervescent (orange) : Boîte de 2 tubes de 10.

COMPOSITION *p cp*
Acide ascorbique .... 1000 mg
Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, saccharose, saccharine sodique, macrogol 6000, benzoate de sodium, arôme orange, jaune orangé S.
Excipients à effet notoire : un comprimé contient du jaune orangé S (E110), du saccharose et 283 mg de sodium.

DC INDICATIONS
États de fatigue passagers.
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
1 comprimé effervescent par jour. Il est préférable de ne pas dépasser 1 g/jour.
En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.
Mode d'administration :
Voie orale.
Dissoudre le comprimé dans un demi-verre d'eau.
Durée du traitement :
Le traitement sera limité à 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lithiases rénales oxalo-calciques (calculs des voies urinaires) pour des doses supérieures à 1 g/jour.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cas de persistance des troubles au-delà de 1 mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En raison d'un effet légèrement stimulant, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 283 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
La vitamine C doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer, prédisposés à la formation de lithiases urinaires ou rénales et chez les sujets déficients en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase.

DC INTERACTIONS
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
Déféroxamine (avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV) : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'a pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine C.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Vitamine C UPSA effervescente 1000 mg, comprimé effervescent n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.
Des cas d'éturdissements, d'urticaire, de rashs et de chromaturie ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamine C, non associée. Code ATC : A11GA01 (A : appareil digestif et métabolisme).
Mécanisme d'action :
La vitamine C est une vitamine hydrosoluble.
La vitamine C intervient également dans diverses réactions d'oxydo-réduction cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932429103 (1981, RCP rév 31.07.17).
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

VITAMINE C UPSA ® 500 mg comprimé à croquer
acide ascorbique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à croquer arôme orange : Boîte de 2 tubes de 15.
Comprimé à croquer arôme fruit exotique : Boîte de 2 tubes de 15, avec déshydratant (gel de silice).

COMPOSITION *p cp*
Acide ascorbique (DCI) .... 250 mg
Ascorbate de sodium (DCI) .... 285 mg
(soit en acide ascorbique : 250 mg/cp)
Excipients (communs) : mannitol, phosphate sodique de riboflavine, aspartam, talc, stéarate de magnésium ; arôme orange ou fruit de la Passion (comprimé à croquer fruit exotique).
Excipient à effet notoire : aspartam (E951).

DC INDICATIONS
États de fatigue passagers.
Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
1 à 2 comprimés à croquer par jour.
Il est préférable de ne pas dépasser 1 g/jour.
En raison de la présence de vitamine C, éviter la prise en fin de journée.
Mode d'administration :
Voie orale.
Durée du traitement :
Le traitement sera limité à 1 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Lithiases rénales oxalo-calciques (calculs des voies urinaires) pour des doses supérieures à 1 g/jour.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
En cas de persistance des troubles au-delà de 1 mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En raison d'un effet légèrement stimulant, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.
La vitamine C doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles du métabolisme du fer, prédisposés à la formation de lithiases urinaires ou rénales et chez les sujets déficients en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase.

DC INTERACTIONS
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose-oxydase).
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
+ Déféroxamine :
Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).
En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine C.
En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Ces présentations n'ont aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.
Des cas d'étourdissements, d'urticaire, de rashs et de chromaturie ont été rapportés.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de : troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées, douleurs abdominales), troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques).
A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigette à la glucose oxydase).
A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamine C, non associée ; code ATC : A11GA01 (A : appareil digestif et métabolisme).
Mécanisme d'action :
La vitamine C est une vitamine hydrosoluble.
La vitamine C intervient également dans diverses réactions d'oxydo-réduction cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
L'absorption digestive de la vitamine C est bonne.
En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932927180 (1987, RCP rév 19.07.17) orange.
3400935668486 (2001, RCP rév 19.07.17) fruit exotique.
Non remb Séc soc : prix libre.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

VITAMINE E NEPALM ®
alpha-tocophérol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 100 mg/2 ml (IM) : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.
Modèle hospitalier : Boîte de 12.

COMPOSITION *p ampoule*
Alpha-tocophérol acétate .... 100 mg
Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 35 (Cremophor EL), glycérol, phénol, eau ppi.

DC INDICATIONS
- Carence en vitamine E, lorsque la voie orale n'est pas possible.
- Malabsorption digestive de la vitamine E : mucoviscidose, cholestase hépatique, insuffisance pancréatique, autres malabsorptions.
- Apport en injection intramusculaire de vitamine E au cours de la nutrition entérale élémentaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie injectable.
Adulte : 100 mg par mois en IM profonde.
Enfant : 5 à 10 mg/kg tous les 15 jours en IM ou en IV, en association à des émulsions lipidiques en perfusion.
Ne pas administrer le produit par voie sous-cutanée (cf Effets indésirables) ou par sonde œsophagienne.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En raison de la présence d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Cremophor), risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
Antivitamine K : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par vitamine E et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une fœtotoxicité à type de retard de croissance intra-utérin.
En clinique, les quelques cas de grossesses exposées ne semblent pas évoquer un effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine E. A ce jour, rien ne permet d'affirmer qu'un déficit ou une surcharge en vitamine E pendant la grossesse puisse avoir un retentissement maternel ou fœtal.
Vitamine E Nepalm 100 mg/2 ml solution injectable peut être prescrit pendant la grossesse et l'allaitement, si nécessaire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La solution injectable Vitamine E Nepalm 100 mg/2 ml renferme de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Cremophor) comme solubilisant. Celle-ci peut entraîner des chutes brutales de tension et des réactions à type anaphylactoïde. Afin de réduire le plus possible ces risques, administrer le produit exclusivement en injection intramusculaire profonde.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Un surdosage en vitamine E pourra entrainer des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales...).

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations vitaminiques (A : appareil digestif et métabolisme).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Dans le sang, la vitamine E se retrouve presque totalement liée aux bêtalipoprotéines. Elle est distribuée dans tous les tissus ; elle passe difficilement la barrière placentaire (1/5). Des métabolites de structure quinonique (très semblables à la coenzyme Q) ont été retrouvés dans les tissus.
70 % de la dose sont éliminés par voie hépatique, le reste étant transformé principalement en glycuronide et excrété par voie rénale.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935653468 (1997, RCP rév 13.01.12) 6 amp.
3400957311513 (2008, RCP rév 13.01.12) 12 amp.
Prix : 5,66 € (6 ampoules).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

NEPALM SARL
837 bis, Allée de Paris. ZAC des Playes
83500 La-Seyne-sur-Mer
Tél : 04 94 10 72 78. Fax : 04 94 10 73 57

VITAMINE K_1 ROCHE
phytoménadione

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml nourrisson : Ampoules de 0,2 ml + 5 pipettes graduées en mg (1 mg et 2 mg), boîte de 5.
Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Solution buv et inj à 2 mg/0,2 ml nourrisson :	*p ampoule*
Phytoménadione (DCI)	2 mg

Solution buv et inj à 10 mg/1 ml :	*p ampoule*
Phytoménadione (DCI)	10 mg

Excipients (communs) : acide glycocholique, lécithine de soja, acide chlorhydrique à 25 %, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : lécithine de soja.

DC INDICATIONS
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
Traitement et prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né.
Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
Traitement et prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K.
Carence d'apport :
- antibiothérapie à large spectre prolongée (destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de la vitamine K) ;
- alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K ;
- prévention des hypoprothrombinémies des nouveau-nés dont les mères sont traitées pendant la grossesse par des inducteurs enzymatiques (certains antiépileptiques ou certains antituberculeux).

Carence de résorption digestive (en effet, la vitamine K_1 nécessite, pour être absorbée au niveau de l'intestin grêle, la présence de sels biliaires et de suc pancréatique) :
- obstructions, fistules biliaires ;
- atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant ;
- syndrome de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, dysenterie).

Hypoprothrombinémies :
- induites par les anticoagulants oraux (antivitamines K) ;
- induites lors d'une intoxication par les raticides ;
- autres hypoprothrombinémies d'origine médicamenteuse, lorsqu'il est établi qu'elles résultent d'une interférence avec le métabolisme de la vitamine K_1 (par exemple : céphalosporines contenant un radical MMT).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
Voie orale ou injectable (IV ou IM) suivant les indications.
Prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né :
Nouveau-nés en bonne santé de 36 semaines de gestation et plus :
- Soit 1 mg administré par injection intramusculaire à la naissance ou peu après.
- Soit :
  - 2 mg *per os* à la naissance ou peu après,
  - puis une deuxième dose de 2 mg *per os* administrée entre le 4ᵉ et le 7ᵉ jour,
  - puis une dose supplémentaire de 2 mg *per os* administrée 1 mois après la naissance.

Pour les nouveau-nés allaités exclusivement au lait artificiel, la troisième dose orale peut être omise.
Chez les enfants en allaitement maternel exclusif, il a été conseillé des doses orales supplémentaires, mais les données de tolérance et d'efficacité pour ces doses supplémentaires sont limitées (cf Pharmacodynamie).
Nouveau-nés prématurés de moins de 36 semaines de gestation pesant 2,5 kg ou plus, nouveau-nés à terme mais à risque (prématurité, asphyxie à la naissance, ictère rétentionnel, incapacité à avaler, utilisation d'anticoagulants ou d'antiépileptiques chez les mères) :
1 mg par voie IM ou IV à la naissance ou peu après.
La quantité et la fréquence des doses ultérieures sont déterminées en fonction des paramètres de la coagulation.
Nouveau-nés prématurés de moins de 36 semaines de gestation pesant moins de 2,5 kg :
0,4 mg/kg (équivalent à 0,04 mL/kg) administrée par voie IM ou IV à la naissance ou peu après. Cette dose parentérale ne doit pas être dépassée.
La quantité et la fréquence des doses ultérieures sont déterminées en fonction des paramètres de la coagulation.
Il a été montré que la prophylaxie par voie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestasique sous-jacente et une malabsorption (cf Pharmacodynamie).
Avertissement : une attention est nécessaire en calculant et en mesurant la dose en fonction du poids du nouveau-né (des erreurs de posologie de l'ordre de 10 fois la dose sont fréquentes).
Informations sur les doses dans la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né prématuré

Poids du nouveau-né	Dose de vitamine K à la naissance	Volume injectable
1 kg	0,4 mg	0,04 mL
1,5 kg	0,6 mg	0,06 mL
2 kg	0,8 mg	0,08 mL
2,5 kg	1 mg	0,1 mL
Plus de 2,5 kg	1 mg	0,1 mL

Traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né :
Dose initiale de 1 mg par voie IM ou IV lente.
La quantité et la fréquence des doses ultérieures sont déterminées en fonction des paramètres de la coagulation.
Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
La posologie et le rythme d'administration de la vitamine K_1 varient en fonction de l'âge, des indications, de la voie d'administration et des résultats des contrôles biologiques (INR).
- Atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant : 10 mg par voie IM toutes les 2 semaines.
- Prévention des hémorragies par hypoprothrombinémie chez les enfants de mères traitées par des inducteurs enzymatiques (certains antiépileptiques ou certains antituberculeux) : 10 à 20 mg/j *per os* administrés à la mère pendant les 15 jours précédant l'accouchement. Cette prévention ne dispense pas de la prophylaxie néonatale chez ces nouveau-nés à haut risque hémorragique.
- Intoxication par les raticides : prise en charge avec conseil spécialisé. Les produits ayant une très forte affinité pour les lipides sont libérés progressivement pendant longtemps. Normalisation du TP par CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) et administration de 50 mg *per os* de vitamine K_1 avec une surveillance rigoureuse du TP toutes les 6 heures. Répéter les doses si besoin.
- Prévention et traitement des hémorragies par hypoprothrombinémie d'origine médicamenteuse : 10 à 20 mg *per os.*
- En cas de surdosage aux antivitamines K : éviter les doses fortes qui pourraient rendre le malade trop longtemps réfractaire au traitement anticoagulant.
- En cas de surdosage aux antivitamines K asymptomatique ou avec hémorragie non grave :
  - avec INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) et 6 ⩽ INR réel < 10, la posologie usuelle est de 1 à 2 mg de vitamine K_1 par voie orale ; la posologie sera augmentée à 5 mg si INR réel ⩾ 10, tout en suspendant le traitement par antivitamine K ;
  - avec INR cible ⩾ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5, ou 3 - 4,5) et 6 ⩽ INR réel < 10, suspendre une prise d'antivitamine K. Un avis spécialisé (exemple : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K_1 par voie orale ; un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé si INR réel ⩾ 10.

  En cas de persistance d'un INR suprathérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.
- En cas de surdosage aux antivitamines K avec hémorragie grave : suspendre le traitement par antivitamine K. Administrer 10 mg de vitamine K_1 par voie orale ou IV lente (perfusion lente continue d'une heure), en association à un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques), quel que soit l'INR de départ.

  L'administration de vitamine K_1 peut être répétée toutes les 12 heures.
  La voie IV lente doit être préférée à la voie IM, sauf en cas de contre-indication à la voie IV.
  Introduite au niveau de la tubulure, la vitamine K_1 peut être administrée avec des perfusions de chlorure de sodium 0,9 % ou de glucose 5 %.

DC CONTRE-INDICATIONS
Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas d'antécédents d'allergie à la vitamine K ou à l'un des autres composants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Solutions buvables et injectables à 2 mg/0,2 ml et à 10 mg/1 ml :
Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, de très rares cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés lors de l'administration de phytoménadione. Il est donc important de prendre en compte, pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement.
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
- Chez le nouveau-né à risque hémorragique majoré (prématuré, pathologie néonatale, ictère important, traitement par inducteur enzymatique de la mère...), l'apport doit se faire par voie IM ou IV lente. S'il y a nécessité de répéter les doses, en particulier chez le prématuré, la voie d'administration sera reconsidérée pour chaque dose en fonction de l'état clinique du nouveau-né.
- Chez les nouveau-nés ou les nourrissons ayant une pathologie digestive ou hépatique, une malabsorption digestive, et dans toutes les situations autres où l'absorption de la vitamine K_1 peut être insuffisante ou son métabolisme accéléré (notamment en cas de traitement par inducteurs enzymatiques), la posologie devra être adaptée, ou il sera préférable d'utiliser la voie IM ou IV lente.
- Pour les nouveau-nés non alimentables ou régurgitants, il est préférable d'utiliser la voie injectable.

Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
- Dans les hypoprothrombinémies sévères avec risque hémorragique majeur, le délai d'action de la vitamine K_1 conduit à lui associer d'emblée l'administration de facteurs de la coagulation ou de plasma frais.
- Ne pas utiliser une ampoule dont le contenu serait devenu trouble ou présenterait deux phases de séparation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
L'administration orale impose une surveillance particulière de l'absence de régurgitation au moment ou dans les heures suivant la prise, ainsi que l'assurance d'une bonne compliance. En cas de régurgitation, une dose supplémentaire doit être administrée.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
La vitamine K_1 antagonise les effets des anticoagulants de type coumariniques.
Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
Une résistance temporaire aux antivitamines K peut s'observer, notamment lorsqu'on a utilisé de fortes doses de vitamine K_1. Dans ce cas, il peut être nécessaire, lorsqu'on reprend le traitement anticoagulant, de le prescrire à une posologie plus élevée que la posologie initiale, voire d'utiliser un anticoagulant agissant par un autre mécanisme (héparine).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml : Cette forme pharmaceutique est réservée au nourrisson.
Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
Il n'existe pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine K_1 lorsqu'elle est administrée pendant les 8 premiers mois de la grossesse.
L'utilisation de la vitamine K_1 pendant la grossesse n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.
Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.
En conséquence, l'utilisation de la vitamine K_1 pendant les 8 premiers mois de la grossesse ne se fera qu'en cas de carence avérée.
Pendant le dernier mois de la grossesse, l'utilisation de la vitamine K_1 ne doit être envisagée que si nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
De par son mécanisme d'action, la vitamine K_1 n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Solutions buvables et injectables à 2 mg/0,2 ml et à 10 mg/1 ml ; toutes les voies :
En raison de la présence de lécithine de soja, risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
- Par voie intramusculaire : risque d'hématome ou de trouble hémorragique ; exceptionnellement, épaississement de la peau au point d'injection.
- Par voie intraveineuse : possibilité de réaction allergique.

Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
- Voie IM : risque d'hématome en cas de syndrome hémorragique lié en particulier aux antivitamines K. Exceptionnellement, une réaction à type de sclérodermie localisée a été signalée.
- Voie IV : risque faible de réaction anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il n'existe pas de syndrome clinique connu attribuable à un surdosage en vitamine K_1.
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
Les événements indésirables suivants ont été rapportés lors de surdosage en vitamine K_1 chez des nouveau-nés et des nourrissons : ictère, hyperbilirubinémie, augmentation des transaminases et des gamma-GT, douleur abdominale, constipation, selles molles, malaise, agitation et éruption cutanée.
La relation de causalité avec le surdosage en vitamine K_1 n'a pu être établie de façon formelle. La plupart de ces événements indésirables étaient considérés comme non graves et se sont résolus spontanément.
En cas de suspicion de surdosage accompagné d'effet indésirable, le traitement doit être arrêté de façon définitive. Un traitement symptomatique peut être instauré si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, vitamine K et autres hémostatiques (code ATC : B02BA01 : sang, organes hématopoïétiques).
La vitamine K_1 est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation (prothrombine, proconvertine, facteur antihémophilique B, facteur de Stuart, protéines C et S).
Si l'alimentation est équilibrée et le tube digestif fonctionnel, l'apport supplémentaire de vitamine K_1 est inutile. En cas de carence (trouble de l'absorption ou de l'utilisation), le taux de ces facteurs diminue et un risque hémorragique devient possible.
L'effet de la vitamine K_1 n'est pas immédiat, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse.
Population pédiatrique :
Une étude contrôlée randomisée prospective a inclus 44 nourrissons (âgés de 1 à 26 semaines) atteints d'hyperbilirubinémie conjuguée (17 patients atteints d'hépatite néonatale idiopathique, 13 patients atteints d'atrésie des voies biliaires, 3 patients atteints de cholestase en nutrition parentérale totale, 2 patients atteints de syndrome d'Alagille, 2 patients atteints de déficit en alpha-1-antitrypsine, 2 patients atteints de syndrome de bile épaisse, et 5 patients qui ont présenté divers diagnostics (fructosémie, galactosémie, kyste cholédocien, entérocolites nécrosantes, hépatite à cytomégalovirus)). Chez ces nourrissons atteints de maladie cholestatique du foie, la pharmacocinétique et l'efficacité de la vitamine K_1, solution micellaire mixte, par voie orale et par voie intraveineuse, en prophylaxie, ont été comparées.
Les principaux critères d'évaluation étaient la concentration sérique en vitamine K_1 et en prothrombine sous-carboxylée (PIVKA-II), avant et jusqu'à 4 jours après administration d'une dose unique de 1 mg par voie intraveineuse ou 2 mg par voie orale de vitamine K_1, solution micellaire mixte. Une comparaison des concentrations de vitamine K_1, 24 heures après l'administration par voie orale a également été faite avec celles de 14 nouveau-nés sains ayant reçu la même dose.
Résultats :
A l'admission, 18 nourrissons (41 %) avaient présenté des concentrations sériques élevées en PIVKA-II et 8 (18 %) ont présenté des concentrations basses en vitamine K_1, signe d'un déficit en vitamine K subclinique.
Initialement, les concentrations sériques médianes en vitamine K_1 étaient similaires dans les groupes ayant reçu de la vitamine K_1 par voie orale et ceux ayant reçu de la vitamine K_1 par voie intraveineuse (0,92 vs 1,15 ng/mL), et ont augmenté au bout de 6 heures, à 139 ng/mL chez les patients traités par voie intraveineuse, mais seulement à 1,4 ng/mL chez ceux traités par voie orale. Dans ce dernier groupe, la concentration sérique en vitamine K_1 mesurée est basse (médiane 0,95 ng/mL, intervalle de confiance large < 0,15-111 ng/mL) par rapport aux niveaux, beaucoup plus élevés, observés chez les nourrissons sains ayant reçu la même dose par voie orale (médiane 77, intervalle de confiance 11-263 ng/mL), suggérant une absorption diminuée et irrégulière chez les nourrissons cholestatiques. La sévérité de la malabsorption était telle que seuls 4 nourrissons sur 24 (17 %) ont atteint une concentration sérique en vitamine K_1 supérieure à 10 ng/mL.
Les données d'une étude rétrospective indiquent qu'une prophylaxie orale hebdomadaire s'est montrée efficace dans la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né. Au total, 507 850 nouveau-nés vivants sont nés durant la période de l'étude, de novembre 1992 à juin 2000. Parmi ces nourrissons, respectivement 78 % et 22 % ont reçu un traitement prophylactique par voie orale et intramusculaire, c'est-à-dire environ 396 000 nouveau-nés ont reçu un traitement prophylactique par voie orale à la naissance. Un traitement prophylactique hebdomadaire par voie orale était recommandé pour tous les nourrissons jusqu'à la fin de leur allaitement maternel exclusif : à la naissance, 2 mg de phytoménadione, suivis de 1 mg hebdomadaire étaient administrés par voie orale par les parents jusqu'aux 3 mois de l'enfant. Aucun cas de maladie hémorragique du nouveau-né n'a été rapporté : l'incidence était de 0-0,9/100 000 (IC 95 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml :
La formulation se présente sous la forme d'une solution composée de micelles mixtes (combinaison entre l'acide glycocholique et la lécithine). Ce système permet la solubilisation de la vitamine K_1.
La vitamine K_1 liposoluble est absorbée très rapidement par le tube digestif (presque aussi rapidement par voie orale que par voie parentérale) en présence de sels biliaires, puis stockée dans le foie. Les réserves de l'organisme couvrent les besoins pendant environ 8 jours.
La vitamine K_1 ne traverse pas facilement la barrière placentaire et son élimination dans le lait maternel est faible.
La demi-vie d'élimination plasmatique de la vitamine K_1 est d'environ 70 h.
L'élimination se fait par voies biliaire et urinaire sous forme conjuguée.

Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
Après injection IV de 1 mg de vitamine K1 tritiée, la décroissance des taux sanguins se fait suivant une courbe biexponentielle. Le premier segment a une demi-vie de 20 à 26 minutes et le second, de 104 à 165 minutes.
Environ 20 % de la radioactivité est éliminée dans les urines et 36 % dans les fèces en l'espace de 3 jours, sous forme essentiellement de métabolites glycurono-conjugués.
La vitamine K1 a un métabolite actif, le 2-3 époxyde vitamine K1, qui est retransformé en vitamine K1.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.
Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml :
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml par voie orale :
L'administration orale de la solution Vitamine K1 Roche 2 mg/0,2 ml nourrisson s'effectue à l'aide de la pipette graduée se trouvant dans l'emballage. Les graduations en mg (1 mg et 2 mg), inscrites sur le corps de la pipette, permettent de mesurer la quantité de vitamine K1 à administrer.
Procéder de la façon suivante :
- casser le col de l'ampoule, puis introduire la pipette de manière à ce qu'elle plonge dans la solution ;
- afin d'éviter la formation de bulles, aspirer un faible volume de solution en tirant le piston et rejeter le contenu de la pipette dans l'ampoule ;
- replonger la pipette dans la solution et tirer à nouveau le piston jusqu'à ce que sa position corresponde à la dose à délivrer : collerette blanche du piston sur la graduation 1 mg, ou piston en butée pour 2 mg ;
- vider le contenu de la pipette directement dans la bouche.

Solution buvable et injectable à 10 mg/1 ml par voie orale :
L'administration orale de la solution Vitamine K1 Roche 10 mg/1 ml peut être effectuée à l'aide d'une seringue comme suit :
Prélever de l'ampoule le volume requis à l'aide d'une seringue munie de son aiguille ; ôter l'aiguille de la seringue et injecter le contenu de cette dernière directement dans la bouche ; se rincer ensuite la bouche.
Pour les posologies faibles, les ampoules de Vitamine K1 Roche 2 mg/0,2 ml nourrisson solution buvable et injectable peuvent être utilisées.

Solutions buvables et injectables à 2 mg/0,2 ml et à 10 mg/1 ml par voie parentérale :
La solution Vitamine K1 Roche ne doit pas être ni diluée, ni mélangée à d'autres médications parentérales, mais peut être injectée dans la partie inférieure d'un dispositif pour perfusion.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934864636 (1999, RCP rév 03.07.17) 5 amp 2 mg/0,2 ml + 5 pipettes.
3400930038055 (1986, RCP rév 03.07.17) 5 amp 10 mg/1 ml.
Prix : 4,61 € (5 ampoules 2 mg/0,2 ml + 5 pipettes).
5,23 € (5 ampoules 10 mg/1 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

VIVAGLOBIN voie parentérale
immunoglobulines humaines

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Infectiologie, Parasitologie / Vaccins, immunothérapie

VIVELLEDOT®
estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique (rectangulaire, aux angles arrondis, constitué d'une couche adhésive contenant l'estradiol comprise entre une feuille transparente polymérique de protection d'un côté et une membrane protectrice de l'autre) *à 25 µg/24 h (2,5 cm²), 37,5 µg/24 h (3,75 cm²), 50 µg/24 h (5 cm²), 75 µg/24 h (7,5 cm²) et 100 µg/24 h (10 cm²) :* Boîtes de 8, sous sachets individuels.

COMPOSITION

Dispositif à 25 µg/24 h : *p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en estradiol .... 0,39 mg
Dispositif à 37,5 µg/24 h : *p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en estradiol .... 0,585 mg
Dispositif à 50 µg/24 h : *p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en estradiol .... 0,78 mg
Dispositif à 75 µg/24 h : *p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en estradiol .... 1,17 mg
Dispositif à 100 µg/24 h : *p dispositif*
Estradiol (DCI) hémihydraté
exprimé en estradiol .... 1,56 mg
Excipients (communs) : *Matrice adhésive :* adhésif acrylique, adhésif siliconé, alcool oléique, dipropylène glycol et povidone (E 1201). *Support protecteur :* copolymère d'éthylène vinylacétate, polyéthylène, copolymère de chlorure de vinylidène/chlorure de vinyle, polyéthylène, film de copolymère d'éthylène/vinylacétate coextrudé, dioxyde de silicium/dioxyde de titane. *Membrane libératrice :* film polyester recouvert d'un fluoropolymère.

DC INDICATIONS

Vivelledot 25, 37,5, 50, 75 et 100 µg/24 h :
Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
L'expérience de ce traitement chez les femmes de plus de 65 ans est limitée.
Vivelledot 50, 75 et 100 µg/24 h :
Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
L'expérience de ce traitement chez les femmes de plus de 65 ans est limitée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Le dispositif transdermique est appliqué deux fois par semaine, c'est-à-dire tous les trois à quatre jours.
Symptômes de carence estrogénique :
Vivelledot, dispositif transdermique est disponible sous cinq dosages différents : 25, 37,5, 50, 75 et 100. Pour débuter et poursuivre un traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels. En cas de persistance des symptômes de carence estrogénique au bout de trois mois de traitement, la dose peut être augmentée. En cas d'apparition de symptômes de surdosage (tel qu'une sensation de tension des seins par exemple), la dose doit être diminuée.
Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées :
Vivelledot dispositif transdermique est disponible dans 3 dosages : 50, 75 et 100. Le traitement doit débuter avec Vivelledot 50 µg/24 h dispositif transdermique. Les adaptations peuvent être faites en utilisant Vivelledot 50, 75 et 100 µg/24 h dispositif transdermique.
Instructions générales :
Vivelledot est administré selon un schéma thérapeutique continu (sans aucune période d'arrêt du traitement appliqué deux fois par semaine).
Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif ayant obtenu une indication en association à un estrogène doit être ajouté selon un schéma thérapeutique continu séquentiel : l'estrogène est administré de façon continue, le progestatif est ajouté de manière séquentielle pendant au moins 12 à 14 jours par cycle de 28 jours.
Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'utiliser un progestatif, sauf en cas d'antécédents d'endométriose.
Chez les femmes ne recevant pas de traitement hormonal substitutif ou chez celles recevant un traitement hormonal substitutif combiné continu, le traitement peut débuter immédiatement.
Chez les patientes recevant un traitement hormonal substitutif séquentiel, le traitement doit débuter le jour suivant la fin du traitement précédent.

MODE D'ADMINISTRATION :
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
La face adhésive de Vivelledot doit être appliquée sur une zone propre et sèche de l'abdomen. **Vivelledot ne doit en aucun cas être appliqué sur les seins**.
Vivelledot doit être remplacé deux fois par semaine. Le site d'application doit changer, avec un intervalle d'au moins une semaine entre deux applications au même endroit. La zone cutanée choisie ne doit pas être huilée, irritée ou lésée. La région de la taille devra être évitée car les vêtements serrés peuvent déplacer le dispositif.
Le dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement après avoir ouvert le sachet et détaché la feuille de protection. Le dispositif doit être appliqué en appuyant fermement avec la paume de la main pendant environ 10 secondes, en assurant un contact correct, en particulier au niveau des bords du dispositif.
Dans l'éventualité où le dispositif transdermique se détacherait, le même dispositif transdermique peut être collé à nouveau. Si cela est nécessaire, un autre dispositif transdermique peut être utilisé. Dans tous les cas, le rythme prévu d'administration sera maintenu.
Le dispositif transdermique peut être conservé pendant le bain.
Si la patiente a oublié d'appliquer un patch, elle devra en appliquer un nouveau dès que possible. Le patch suivant sera appliqué selon le schéma thérapeutique initial. L'interruption du traitement peut favoriser la survenue de « spotting » et de saignements irréguliers.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes estrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.
Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.
Les dosages à 25 µg/24 h et à 37,5 µg/24 h ne sont pas indiqués pour le traitement de l'ostéoporose.
Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait être plus favorable que chez les femmes plus âgées.
Examen clinique et surveillance :
Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi.
Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.
Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.
Conditions nécessitant une surveillance :
Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée.
Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Vivelledot, en particulier :
- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- facteurs de risque thromboemboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogénodépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement :
Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :
- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre :
Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Le risque de cancer de l'endomètre est de 2 à 12 fois supérieur comparé aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (cf Effets indésirables).
Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estroprogestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associé aux estrogènes seuls comme THS.
La sécurité endométriale de Vivelledot 75 et 100 µg/24 h dispositifs transdermiques par voie transcutanée associés à un progestatif n'a pas été étudiée.
Des métrorragies et des « spottings » peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.
La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou prémaligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.
Cancer du sein :
L'ensemble des données disponibles suggère une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée du THS.
Traitement par une association estroprogestative :
Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, qui devient évidente après environ 3 ans (cf Effets indésirables).
Traitement par des estrogènes seuls :
L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont surtout mis en évidence une légère augmentation des diagnostics de cancer du sein qui est sensiblement plus faible que chez les femmes utilisant un traitement par une association estroprogestative (cf Effets indésirables).
L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).
Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.
Cancer de l'ovaire :
Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.
D'autres études, y compris l'étude WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (cf Effets indésirables).
Accidents thromboemboliques veineux :
Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (cf Effets indésirables).
Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité sévère (> IMC 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.
Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine III, en protéine S ou protéine C, ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué.
La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose

tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

Maladie coronarienne :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.

Traitement par une association estro-progestative :

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estro-progestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estro-progestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

Traitement par des estrogènes seuls :

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux :

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'estroprogestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (cf Effets indésirables).

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères :

Des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes nécessitant une prise en charge médicale d'urgence survenant à n'importe quel moment d'un traitement par estradiol, ont été rapportés après commercialisation.

Angio-œdème :

Les estrogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème, en particulier chez les femmes souffrant d'œdème de Quincke héréditaire.

Les patientes ayant développé un angio-œdème après un traitement par estradiol ne devront plus être traitées par Vivelledot.

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
  De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid-binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA [radioimmunoassay]) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid-binding globulin) et la SHBG (sex hormone-binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données indiquent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.
- Une sensibilisation de contact peut apparaître lors de toute application locale. Bien que cela soit extrêmement rare, les patientes qui développent une sensibilisation de contact à l'un des composants doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut apparaître lors de l'exposition continue au dispositif transdermique.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (ex : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (ex : rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs).

L'estradiol est principalement métabolisé par le CYP3A4, aussi l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole ou l'érythromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'estradiol.

L'administration transcutanée évite l'effet de premier passage hépatique, par conséquent le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs) administrés par cette voie peut être moins affecté par les inducteurs enzymatiques que par voie orale.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

Certains examens biologiques peuvent être influencés par le traitement estrogénique, comme les examens de tolérance glucidique ou de la fonction thyroïdienne.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Vivelledot n'est pas indiqué au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Vivelledot, dispositif transdermique, impose l'arrêt immédiat du traitement.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

ALLAITEMENT :

Vivelledot n'est pas indiqué au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vivelledot n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est un érythème léger au site d'application du dispositif transdermique (16,6 %). L'érythème s'observe après le retrait du dispositif transdermique par desquamation de la peau au niveau du site d'application. Un prurit et un rash, de faible intensité, autour du site d'application ont également été rapportés.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont également été associés aux traitements par Vivelledot ou par des estrogènes en général lors des essais cliniques et après la mise sur le marché.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Fréquence indéterminée* : cancer du sein.

Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
- Très rare : urticaire, réaction anaphylactique.
- Fréquence indéterminée* : réaction anaphylactoïde.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très rare : tolérance aux hydrates de carbone diminuée.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression, nervosité, labilité émotionnelle.
- Rare : trouble de la libido.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : insomnie.
- Peu fréquent : migraine, vertiges.
- Rare : paresthésies.
- Très rare : chorée.

Affections oculaires :
- Très rare : intolérance aux lentilles de contact.

Affections vasculaires :
- Peu fréquent : hypertension artérielle.
- Rare : embolie veineuse.
- Fréquence indéterminée* : embolie.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, distension abdominale.
- Peu fréquent : vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : cholélithiase.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : réactions au site d'application**, érythème.
- Fréquent : acné, rash, sécheresse de la peau, prurit.
- Peu fréquent : décoloration de la peau.
- Rare : alopécie.
- Très rare : nécrose cutanée, hirsutisme.
- Fréquence indéterminée* : angiœdème, dermatite de contact, chloasma.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Fréquent : douleur du dos.
- Rare : myasthénie.
- Fréquence indéterminée* : douleurs dans les extrémités.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très fréquent : douleur et tension mammaire, dysménorrhées, troubles menstruels.
- Fréquent : gonflement de la poitrine, ménorragies, écoulement génital, saignements vaginaux irréguliers, spasmes utérins, infection vaginale, hyperplasie de l'endomètre.
- Rare : léiomyome utérin, kystes de la trompe de Fallope, polypes cervicaux.
- Fréquence indéterminée* : maladie fibrokystique du sein.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : douleur, asthénie, œdème périphérique, fluctuation du poids.

Investigations :
- Peu fréquent : augmentation des transaminases.
- Fréquence indéterminée* : examens anormaux de la fonction hépatique.

* Rapporté après la mise sur le marché.

** Réactions au site d'application incluant saignements localisés, ecchymoses, brûlures, inconfort, sécheresse, eczéma, œdème, érythème, inflammation, irritation, douleur, papules, paresthésie, prurit, éruption cutanée, décoloration de la peau, pigmentation de la peau, gonflement, urticaire et vésicules.

Risque de cancer du sein :

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

Étude Million Women Study - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Nb de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans(1)	Risque relatif(2)	Nb de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0,3)
Association estroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

(1) Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.

(2) Risque relatif global : le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre dans l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nb de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	– 4 (– 6-0)(1)
Association estroprogestative (CEE + MPA)(2)			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+ 4 (0-9)

(1) Étude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

(2) Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, on n'a pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Cancer de l'endomètre :

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée du traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 [0,8-1,2]).

Cancer ovarien :

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thrombo-embolique veineux :

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

Études WHI - Risque additionnel d'accident thrombo-embolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nb de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (– 3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Étude chez les femmes hystérectomisées.

Risque de maladie coronarienne :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatifs au-delà de 60 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études WHI combinées - Risque additionnel d'AVC* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95%)	Nb de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :
- Pathologie de la vésicule biliaire.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de l'âge de 65 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En raison du mode d'application de Vivelledot, un surdosage aigu est peu probable.

Les symptômes les plus fréquents lors d'un surdosage au cours d'une utilisation clinique sont une tension mammaire et/ou des saignements vaginaux. Dans de tels cas, il faut envisager de diminuer la dose. Le retrait du dispositif transdermique permet une disparition rapide des effets d'un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Estrogènes (code ATC : G03CA03).

Le principe actif de Vivelledot, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique :

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

Prévention de l'ostéoporose (pour Vivelledot 50, 75 et 100 µg/24 h) :

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Une carence estrogénique à la ménopause est associée à une augmentation du remodelage osseux et une

diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection apparaît être efficace aussi longtemps que le traitement est utilisé. Après interruption du THS, la perte osseuse revient à un taux similaire à celui d'une patiente non traitée.
L'étude WHI et les méta-analyses ont montré que l'utilisation actuelle des estrogènes, seuls ou en association avec un progestatif (donné principalement à des femmes en bonne santé) réduit le risque de fracture vertébrale, de hanche et des autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut aussi prévenir les fractures chez les femmes ayant une faible densité osseuse et/ou une ostéoporose établie, mais la preuve en est limitée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Une dose plus faible d'estradiol est nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques par voie transdermique par rapport à la voie orale. Par contre, les taux plasmatiques d'estrone et de ses conjugués sont plus faibles avec la voie transdermique.
Dans des études menées chez des femmes ménopausées, les taux sériques d'estradiol ont été mesurés après l'application de Vivelledot de 25, 37,5, 50 et 100 µg/24 h dispositifs transdermiques. Les pics sériques d'estradiol moyens obtenus (Cmax) ont été approximativement de 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml et 95-105 pg/ml respectivement. Une proportionnalité des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol en fonction des doses administrées par voie transdermique a été établie.
Après administration répétée du dispositif de Vivelledot 50 µg /24 h les valeurs des Cmax et Cmin à l'état d'équilibre sont de 57 et 28 pg/ml, respectivement pour l'estradiol et de 42 et 31 pg/ml respectivement pour l'estrone.
Distribution :
L'estradiol est lié à plus de 50 % aux protéines plasmatiques telles que la protéine de transport des hormones sexuelles et l'albumine. Seuls 2 % sont libres et biologiquement actifs.
Biotransformation :
L'estradiol appliqué par voie transdermique est métabolisé de la même façon que l'hormone endogène. L'estradiol est principalement métabolisé dans le foie et ses principaux métabolites sont l'estrone, puis plus tard l'estriol, l'épiestriol et le catéchol et leurs conjugués (glucuronides, sulfates). Les isoformes du cytochrome P450 CYP1A2 et CYP3A4 catalysent l'hydroxylation de l'estradiol en estriol. L'estriol est glucuroconjugué par l'UGT1A1 et l'UGT2B7 chez l'être humain. Les métabolites de l'estradiol subissent un cycle entérohépatique.
Élimination :
Les sulfates et les esters glucuronides ainsi qu'une faible proportion d'estradiol et de plusieurs autres métabolites sont éliminés dans les urines. Seule une petite quantité est éliminée dans les fèces. La demi-vie de l'estradiol étant courte (environ 1 heure), les concentrations sériques d'estradiol et d'estrone reviennent à leurs valeurs initiales dans les 24 heures qui suivent le retrait du dispositif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil toxicologique de l'estradiol est connu. L'administration continue à long terme d'estrogènes naturels et synthétiques chez certaines espèces animales augmente la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, du col utérin, du vagin, des testicules et du foie ainsi que la fréquence des tumeurs lymphoïdes et hypophysaires.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les dispositifs transdermiques doivent être pliés en deux avec le côté adhésif vers l'intérieur, et jetés en toute sécurité et hors de la portée et de la vue des enfants. Tous les dispositifs transdermiques utilisés ou non utilisés doivent être éliminés conformément aux exigences locales ou retournés à la pharmacie, de préférence dans l'emballage d'origine.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400936557475 (2004, RCP rév 26.01.17) 25 µg.
3400935858054 (2002, RCP rév 26.01.17) 37,5 µg.
3400935858344 (2002, RCP rév 26.01.17) 50 µg.
3400935858634 (2002, RCP rév 26.01.17) 75 µg.
3400935859006 (2002, RCP rév 26.01.17) 100 µg.
Prix : 6,25 € (disp à 25, 37,5, 50, 75, 100 µg/24 h, bte de 8).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

VOGALÈNE ®
métopimazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Vogalène Lyoc :
Lyophilisat oral à 7,5 mg : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Vogalène :
Gélule à 15 mg (opaque ; blanche) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Solution buvable à 0,1 % : Flacon de 150 ml + seringue pour administration orale graduée en kg de poids de l'enfant (de 2 à 15 kg).
Solution injectable à 10 mg/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.
Suppositoire sécable à 5 mg : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Lyophilisat oral :	*p lyophilisat*
Métopimazine (DCI) micronisée	7,5 mg

Excipients : gomme xanthane (Rhodigel 23), aspartam, docusate de sodium, dextran 70, mannitol.

Gélule :	*p gélule*
Métopimazine (DCI)	15 mg

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de blé, acide alginique, stéarate de magnésium, silice colloïdale, talc. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane.

Solution buvable :	*p grad de 1 kg (0,33 ml)*	*p c à c*
Métopimazine (DCI)	0,33 mg	5 mg

Excipients : acide ascorbique, citrate de sodium, métabisulfite de sodium (E 223), saccharine sodique, saccharose, glycérol, éthanol à 96 %, solution alcoolique d'orange à 70°, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.
Teneur en alcool : 0,016 g par graduation de 1 kg ou 0,245 g par cuillère à café.
Teneur en saccharose : 0,064 g par graduation de 1 kg ou 0,96 g par cuillère à café.
Teneur en sodium : 0,143 mg par graduation de 1 kg ou 2,15 mg par cuillère à café.

Solution injectable :	*p ampoule*
Métopimazine (DCI)	10 mg

Excipients : acide ascorbique, citrate de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré (qsp pH 4,9), eau pour préparations injectables.

Suppositoire :	*p suppositoire*
Métopimazine (DCI)	5 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides.

DC INDICATIONS

Toutes formes :
Traitement symptomatique des nausées et vomissements.
Solution injectable :
Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Toutes formes :
La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.
Lyophilisat oral :
La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de renouveler l'administration jusqu'à 4 fois par jour.
Cesser le traitement dès la disparition des symptômes.
Adultes et enfants de plus de 12 ans :
La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg/jour, soit une dose journalière de 2 à 4 lyophilisats oraux au maximum, répartis en 2 à 4 prises par jour c'est-à-dire 1 lyophilisat oral par prise, jusqu'à 4 fois par jour.
Enfants de 6 à 12 ans :
La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg/jour, soit une dose journalière de 1 à 2 lyophilisats oraux au maximum répartis en 1 à 2 prises par jour c'est-à-dire 1 lyophilisat oral par prise, jusqu'à 2 fois par jour.
Enfants de moins de 6 ans :
La forme lyophilisat oral n'est pas adaptée, utiliser la forme solution buvable.
Gélule :
La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de renouveler l'administration jusqu'à 2 fois par jour.
Cesser le traitement dès la disparition des symptômes.
Adultes et enfants de plus de 12 ans :
La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg par jour, soit une dose journalière de 1 à 2 gélules au maximum, répartie en 1 à 2 prises par jour c'est-à-dire 15 mg par prise, jusqu'à 2 fois par jour.
Enfants de 6 à 12 ans :
La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg/jour, soit une dose journalière d'1 gélule par jour au maximum.
Pour une posologie inférieure à 15 mg par prise, la forme gélule n'est pas adaptée. Il est recommandé d'utiliser soit la forme suppositoire sécable, dosée à 5 mg, soit la forme lyophilisat oral dosée à 7,5 mg, soit la forme solution buvable.
Enfants de moins de 6 ans :
La forme gélule n'est pas adaptée en raison d'un risque de fausse route. Utiliser la forme suppositoire sécable, dosée à 5 mg ou la forme solution buvable.
Solution buvable :
Une cuillère à café contient 5 mg de métopimazine : la seringue délivre une dose de 0,33 mg de métopimazine par graduation, chaque graduation correspondant à 1 kg de poids corporel.
La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de renouveler l'administration, jusqu'à trois fois par jour.
Cesser le traitement dès la disparition des symptômes.
Adulte et adolescent (plus de 12 ans) :
La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg/jour à répartir en 3 prises, soit 1 à 2 cuillères à café par prise, jusqu'à 3 fois par jour (3 à 6 cuillerées à café par jour maximum).
Nourrissons et enfants :
- Enfant de plus de 15 kg :
  La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg/jour à répartir en 3 prises, soit ½ à 1 cuillère à café par prise, jusqu'à 3 fois par jour (1 ½ à 3 cuillerées à café par jour maximum).
- Enfant jusqu'à 15 kg :
  Utiliser exclusivement la seringue pour administration orale fournie avec le flacon : 1 graduation correspond à 0,33 mg de métopimazine.
  La dose maximale recommandée est de 1 mg par kg de poids et par jour à répartir en 3 prises, soit une graduation de la seringue par kg de poids de l'enfant et par prise, jusqu'à 3 fois par jour.

Solution injectable :
Adulte et enfants de plus de 12 ans :
Traitement symptomatique des nausées et vomissements :
La dose maximale recommandée est de 10 à 20 mg/jour, soit une dose journalière de 1 à 2 ampoules maximum. Cette dose, administrée par voie IM, sera répartie en 1 à 2 prises par jour, c'est-à-dire 10 mg par prise jusqu'à 2 fois par jour.
Chimiothérapie émétisante :
La posologie sera ajustée selon le caractère plus ou moins émétisant de la chimiothérapie anticancéreuse.
La dose maximale recommandée est de 30 à 50 mg/jour, soit une dose de 3 à 5 ampoules maximum par jour.
La première administration se fait de préférence avant l'administration du traitement anticancéreux.
La dose totale par jour peut être répartie en plusieurs injections ou perfusions.
Suppositoire :
Chaque suppositoire contient 5 mg de métopimazine.
La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles digestifs. Il est possible de renouveler l'administration jusqu'à trois fois par jour.
Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes.
Adultes et enfants de plus de 12 ans :
La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg par jour, soit 3 à 6 suppositoires maximum par jour. Cette dose est à répartir en 3 prises par jour, soit 1 à 2 suppositoires par prise.
Enfants de 6 à 12 ans :
La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg par jour, soit 1,5 à 3 suppositoires maximum par jour. Cette dose est à répartir en 3 prises par jour, soit ½ à 1 suppositoire par prise.
Enfants de moins de 6 ans :
La dose maximale recommandée est de 1 mg/kg/jour, soit ½ suppositoire par prise pour un poids de 2,5 kg. Cette dose est à répartir en 3 prises par jour.
La forme suppositoire n'est pas recommandée pour les enfants de poids inférieur à 7,5 kg, dans ce cas la forme solution buvable en flacon peut être utilisée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Lyophilisat oral :
Ce médicament s'administre par voie orale.
La prise se fera de préférence 15 minutes avant les repas avec un intervalle minimal de 4 à 6 heures entre 2 administrations.
La prise du lyophilisat oral s'effectue :
- Soit après dépôt sur la langue où sa désagrégation est quasi-immédiate : Ne pas croquer.
- Soit après dissolution dans un demi-verre d'eau, où sa dispersion est instantanée.

Pour les enfants de moins de 6 ans, pour plus de précisions, se référer à la posologie et au mode d'administration de la forme buvable.
Gélule :
La prise se fera de préférence 15 minutes avant les repas avec un intervalle minimal de 4 à 6 heures entre 2 administrations.
Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. Ne pas ouvrir la gélule.
Solution buvable :
La prise se fera de préférence 15 minutes avant les repas avec un intervalle minimal de 4 à 6 heures entre 2 administrations.
Ce médicament s'administre par voie orale sous 2 formes selon le poids.
- *Chez l'enfant jusqu'à 15 kg,* le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale graduée en kg de poids. La seringue délivre une dose de 0,33 mg par graduation. La dose par prise se lit donc directement sur les graduations de la seringue en kg de poids de l'enfant.
  La dose à administrer pour 1 prise est ainsi obtenue en aspirant la solution, en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids du nourrisson ou de l'enfant.
  Introduire légèrement la seringue pour administration orale sur le côté de la bouche et **pousser lentement** le produit à administrer.
- *Chez l'enfant de plus de 15 kg,* l'adulte et l'adolescent, le médicament s'administre au moyen d'une cuillère à café.

Solution injectable :
L'administration se fait en général par voie IM.
La voie IV est envisageable sous réserve de respecter les précautions d'emploi. Dans ce cas, pratiquer une injection lente et diminuer les doses chez les sujets âgés ou chez les sujets porteurs d'anomalies cardio-vasculaires.
L'administration peut aussi se faire par perfusion.
Voir aussi les précautions d'emploi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Suppositoire :
Voie rectale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Risque de glaucome à angle fermé.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- En association avec tous les dopaminergiques ou la lévodopa (cf Interactions).
- **Lyophilisat oral :** phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.
- ***Gélule :***
  Hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).
  Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
Solution buvable :
- Ce produit contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.
- Ce médicament contient 0,016 g d'alcool par graduation de 1 kg ou 0,245 g d'alcool par cuillère à café. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La prise de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
Prudence :
- chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité : risque d'effets sédatifs, d'hypotension ;
- en cas d'insuffisances rénale et/ou hépatique : risque de surdosage éventuel.

La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions).
Gélule :
Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.
Solution buvable :
Ce médicament contient 0,064 g de saccharose par graduation de 1 kg ou 0,96 g de saccharose par cuillère à café : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Ce médicament contient 0,143 mg de sodium par graduation de 1 kg ou 2,15 mg de sodium par cuillère à café : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
Solution injectable :
En cas d'injection IV, possibilité d'hypotension nécessitant une réduction de la posologie, une injection lente, le sujet étant en décubitus.
La voie IV est déconseillée chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité (risque d'effets sédatifs, d'hypotension) et chez les sujets porteurs d'anomalies cardiovasculaires.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Contre-indiquées :
- Dopaminergiques (tous) : antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique antiémétique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre

dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques. Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou charbon à distance du neuroleptique (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).
- Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres (baclofène, pizotifène, thalidomide) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Bêtabloquants (sauf esmolol et sotalol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Médicaments atropiniques : il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc. Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse et l'allaitement, en l'absence de données cliniques exploitables.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des patients est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Selon les conventions en vigueur, les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence, par classe système/organe selon MedDRA, en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe système/organe selon MedDRA	
Affections du système immunitaire	
Rare	Manifestations aiguës d'hypersensibilité : urticaire, gêne respiratoire ou laryngée voire œdème de Quincke
Affections du système nerveux	
Rare	Sédation ou somnolence
Très rare	Symptômes extrapyramidaux : dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus *, possibilité de dyskinésies tardives comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées
Affections vasculaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	
Rare	En particulier avec la forme injectable : hypotension orthostatique
Fréquence indéterminée	Avec la forme injectable : malaise, perte de connaissance
Affections gastro-intestinales	
Rare	Sécheresse de la bouche
Très rare	Constipation
Affections oculaires	
Très rare	Troubles de l'accommodation
Affections rénales et urinaires	
Très rare	Rétention urinaire
Affections endocriniennes	
Rare	Hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Rashs ou éruptions cutanées
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Impuissance, frigidité

* Les symptômes extrapyramidaux ont été généralement rapportés en début de traitement et ont été réversibles à l'arrêt du traitement. Un traitement symptomatique peut être administré (benzodiazépine chez l'enfant et benzodiazépine et/ou antiparkinsonien anticholinergique chez l'adulte).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A dose massive (5 fois la dose thérapeutique), la métopimazine entraîne une dépression du système nerveux central (somnolence, coma vigil), une hypotonie ou une hypotension artérielle.

Aucun décès n'a été rapporté.

En cas d'intoxication aiguë, un traitement symptomatique des troubles observés pourra être administré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux (Code ATC : A04AD05 ; A : Appareil digestif et métabolisme).

Antiémétique appartenant à la classe des phénothiazines, la métopimazine se caractérise par une activité antidopaminergique élective (activité anti-apomorphine) en raison de son passage très limité de la barrière hématoencéphalique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en 30 minutes. La valeur de ce pic, comme la biodisponibilité globale, est proportionnelle à la quantité ingérée.

Après absorption, la métopimazine est rapidement métabolisée en acide de métopimazine, qui possède lui-même une activité antiémétique.

Elimination :

La demi-vie d'élimination du produit est de l'ordre de 4 h 30.

Biotransformation :

30 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines de 24 heures, essentiellement sous forme de métabolite acide.

Passages placentaire et dans le lait maternel non précisés.

Passage très limité de la barrière hématoencéphalique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Lyophilisat :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Gélule :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précaution particulière de conservation.

Solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Solution injectable :

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

Conserver les ampoules à l'abri de la lumière.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

Suppositoire :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Suppositoire : pour couper le suppositoire sécable en deux, laisser le suppositoire sécable dans son alvéole thermoformée et la séparer du reste de la plaquette. Imprimer une petite pression au centre du suppositoire sécable le long de la barre de sécabilité. Le suppositoire sécable est coupé en deux. Ouvrir l'alvéole et prélever le demi-suppositoire.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933316259 (1990, RCP rév 31.10.16) lyoph.
3400932054411 (1977, RCP rév 31.10.16) gél.
3400931714811 (1974/92, RCP rév 31.10.16) sol buv.
3400931149453 (1973/92, RCP rév 19.12.16) 10 amp inj.
3400936497931 (1966/92 , RCP rév 31.10.16) suppos.

Prix : 2,63 € (16 lyophilisats).
3,72 € (20 gélules).
2,35 € (flacon de 150 ml).
1,33 € (10 suppositoires).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Prix : 3,17 € (10 ampoules injectables).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 La Défense cdx
Standard/Pharmacovigilance/Info médic :
Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

Les principes et modalités de prescription et de délivrance des médicaments figurent en début d'ouvrage (section grise)

VOLIBRIS
ambrisentan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 5 mg (carré, convexe, gravé « GS » sur un côté et « K2C » sur l'autre côté ; rose pâle) *et à 10 mg* (ovale, convexe, gravé « GS » sur un côté et « KE3 » sur l'autre côté ; rose foncé) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Ambrisentan (DCI)	5 mg
ou	10 mg

Excipients (communs) : *Noyau du comprimé :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), macrogol/PEG 3350, lécithine de soja (E322), laque aluminique rouge Allura AC (E129).

Excipients à effet notoire : lactose, sous forme monohydratée (environ 95 mg/cp à 5 mg et 90 mg/cp à 10 mg) ; lécithine de soja E322 (environ 0,25 mg/cp à 5 mg ou à 10 mg) ; laque aluminique rouge Allura AC E129 (environ 0,11 mg/cp à 5 mg et 0,45 mg/cp à 10 mg).

DC INDICATIONS

Volibris est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS) (cf Pharmacodynamie). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

POSOLOGIE :

Ambrisentan en monothérapie :

Volibris doit être débuté par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour et peut être augmenté à 10 mg par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Ambrisentan en association avec le tadalafil :

Utilisée en association avec le tadalafil, la dose préconisée de Volibris est de 10 mg une fois par jour.

Dans l'étude AMBITION, les patients recevaient 5 mg par jour d'ambrisentan durant les 8 premières semaines et la dose quotidienne était ensuite augmentée à 10 mg en fonction de la tolérance (cf Pharmacodynamie). Associé au tadalafil à la dose de 20 mg, le traitement par ambrisentan était débuté à la dose de 5 mg. En fonction de la tolérance, la dose de tadalafil était ensuite augmentée à 40 mg après 4 semaines et celle de l'ambrisentan était augmentée à 10 mg après 8 semaines. Plus de 90 % des patients ont suivi ce schéma posologique. Les doses pouvaient aussi être baissées en fonction de la tolérance.

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de l'ambrisentan n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'HTAP.

En cas de coadministration avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour et le patient devra faire l'objet d'une étroite surveillance (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Populations particulières :

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (cf Pharmacocinétique).

Patients insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique). Les données d'utilisation de l'ambrisentan étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement doit être initié avec précaution dans cette population et une attention particulière doit être portée en cas d'augmentation de la dose à 10 mg d'ambrisentan.

Patients insuffisants hépatiques :

L'ambrisentan n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose). Comme les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la glucuronoconjugaison et l'oxydation avec élimination par voie biliaire, l'insuffisance hépatique pourrait augmenter l'exposition systémique (Cmax et ASC) en ambrisentan. Par conséquent, un traitement par ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (plus de 3 fois la limite normale supérieure [> 3 x LNS] ; cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de l'ambrisentan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Il est recommandé d'avaler le comprimé entier sans le croquer, au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de ne pas couper, écraser ou mâcher le comprimé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception fiable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose) (cf Posologie/Mode d'administration).
- Taux initial des aminotransférases hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou alanine aminotransférase [ALAT]) > 3 x LNS (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Fibrose pulmonaire idiopathique avec ou sans hypertension pulmonaire associée (cf Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le rapport bénéfice/risque de l'ambrisentan n'a pas été établi chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle I (classification OMS).

L'efficacité de l'ambrisentan en monothérapie n'a pas été établie chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV (classification OMS). En cas de détérioration de l'état clinique, un traitement recommandé pour le stade sévère de la maladie (ex : époprosténol) doit être envisagé.

Fonction hépatique :

Des anomalies de la fonction hépatique ont été associées à l'HTAP. Des cas compatibles avec une hépatite auto-immune, incluant une possible exacerbation d'hépatite auto-immune sous-jacente, des cas d'atteinte hépatique et d'élévations des enzymes hépatiques potentiellement liés au traitement ont été observés avec l'ambrisentan (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Les aminotransférases hépatiques sériques (ALAT et ASAT) doivent par conséquent être dosées avant l'initiation du traitement par ambrisentan et le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont les taux sériques d'ASAT et/ou ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite normale supérieure (3 x LNS) : cf Contre-indications.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et un suivi mensuel des taux d'ALAT et ASAT est recommandé. Si un patient présente une augmentation cliniquement significative, prolongée et inexpliquée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT, ou si cette augmentation s'accompagne de signes ou de symptômes d'atteinte hépatique (ex : ictère), la prise d'ambrisentan doit être interrompue.

Chez les patients ne présentant pas de symptôme clinique d'atteinte hépatique ou d'ictère, la réintroduction de l'ambrisentan après normalisation des taux sériques d'enzymes hépatiques peut être envisagée. L'avis d'un médecin spécialiste hépatologue est recommandé.

Taux d'hémoglobine :

Des diminutions du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été associées aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan. Dans la majorité des cas, la diminution a été observée au cours des 4 premières semaines de traitement et le taux d'hémoglobine s'est ensuite généralement stabilisé. Au cours de l'étude d'extension en ouvert des études cliniques pivotales de phase III, les diminutions moyennes des taux d'hémoglobine observées sur le long terme par rapport aux taux à l'inclusion (de 0,9 jusqu'à 1,2 g/dl) ont persisté jusqu'à 4 ans de traitement par ambrisentan. Depuis la mise sur le marché, des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont été rapportés (cf Effets indésirables).

L'instauration du traitement par ambrisentan n'est pas recommandée chez des patients présentant une anémie cliniquement significative. Un contrôle des taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite est recommandé pendant la prise d'ambrisentan, par exemple 1 mois et 3 mois après le début du traitement et ensuite périodiquement selon la pratique clinique. Si une diminution cliniquement significative de l'hémoglobine ou de l'hématocrite est observée, alors que d'autres causes ont été exclues, une diminution de la dose ou une interruption du traitement devra être envisagée. L'incidence des anémies était plus élevée lorsque l'ambrisentan était associé avec du tadalafil (15 % de la fréquence des évènements indésirables), comparativement au traitement en monothérapie par ambrisentan ou tadalafil (7 % et 11 % respectivement).

Rétention hydrique :

Des œdèmes périphériques ont été observés avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan. La plupart des cas d'œdèmes périphériques rapportés au cours des études cliniques avec l'ambrisentan ont été d'intensité légère à modérée, cependant ils peuvent être plus fréquents et d'intensité plus importante chez les patients d'âge ⩾ 65 ans. Les œdèmes périphériques ont été plus fréquemment rapportés avec la dose de 10 mg d'ambrisentan dans les études cliniques à court terme (cf Effets indésirables).

Des cas de rétention hydrique survenant dans les semaines suivant la mise en route d'un traitement par l'ambrisentan ont été rapportés depuis sa commercialisation. Certains cas ont nécessité un traitement diurétique ou une hospitalisation pour traitement de la surcharge hydrique ou d'une décompensation cardiaque. En cas de rétention hydrique préexistante, le traitement par ambrisentan ne sera initié qu'après traitement approprié de la surcharge hydrique.

Si une rétention hydrique, avec ou sans prise de poids associée, apparaît au cours du traitement par ambrisentan, les investigations appropriées devront être menées afin de distinguer si elle est liée à la prise d'ambrisentan ou à une décompensation cardiaque sous-jacente, et décider en conséquence de la nécessité d'un traitement spécifique ou de l'arrêt du traitement par ambrisentan. L'incidence des œdèmes périphériques était plus élevée lorsque l'ambrisentan était associé avec le tadalafil (45 % de la fréquence des

évènements indésirables), comparativement aux traitements en monothérapie par ambrisentan ou tadalafil (38 % et 28 % respectivement). Les œdèmes périphériques sont survenus en majorité au cours du premier mois de traitement.

Femmes en âge de procréer :

Chez la femme en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avant la mise en route du traitement et doit ensuite être évitée par une méthode de contraception fiable. En cas de doute sur le choix du mode de contraception adapté à la patiente, la consultation d'un médecin spécialiste gynécologue doit être envisagée. Des tests de grossesse mensuels sont recommandés pendant le traitement par ambrisentan (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Maladie veino-occlusive pulmonaire :

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés avec des médicaments vasodilatateurs, tels que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), lorsqu'ils sont utilisés chez des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, si des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire développent un œdème pulmonaire aigu sous traitement par ambrisentan, la possibilité d'une maladie pulmonaire veino-occlusive devra être évoquée.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments :

Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débutent un traitement par rifampicine (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Excipients :

Chaque comprimé contient du lactose. Ce médicament doit donc être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Les comprimés de Volibris contiennent des agents colorants azoïques dont la laque aluminique rouge Allura AC (E129), ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

Les comprimés de Volibris contiennent de la lécithine de soja. L'ambrisentan ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité au soja (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Dans des études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, l'ambrisentan n'a provoqué ni inhibition ni induction des enzymes impliquées dans les phases I ou II du métabolisme des médicaments aux concentrations utilisées en thérapeutique, ce qui suggère un faible potentiel d'interactions sur le profil pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces voies.

L'induction potentielle de l'activité du CYP3A4 par l'ambrisentan a été étudiée chez des volontaires sains ; les résultats suggèrent une absence d'effet inducteur de l'ambrisentan sur l'isoenzyme CYP3A4.

Ciclosporine A :

A l'état d'équilibre, la coadministration d'ambrisentan et de ciclosporine A a doublé l'exposition à l'ambrisentan chez des volontaires sains. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition par la ciclosporine A des transporteurs et des enzymes métaboliques impliqués dans la pharmacocinétique de l'ambrisentan. Par conséquent, en cas de coadministration avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration). L'administration de doses multiples d'ambrisentan n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la ciclosporine A et aucun ajustement posologique de la ciclosporine A n'est justifié.

Rifampicine :

L'administration concomitante de rifampicine (qui est un inhibiteur du transporteur polypeptide des anions organiques [OATP], un puissant inducteur des cytochromes CYP3A et 2C19, et un inducteur de la glycoprotéine P (P-gp) et des uridine-diphospho-glucuronosyltransférases [UGT]), a été associée à une augmentation transitoire (environ 2 fois) de l'exposition à l'ambrisentan suite à l'initiation du traitement chez des volontaires sains. Toutefois, à J8, l'administration à l'état d'équilibre de la rifampicine n'a pas entraîné d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'ambrisentan. Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débutent un traitement par rifampicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Inhibiteurs de la phosphodiestérase :

L'administration concomitante d'ambrisentan et d'un inhibiteur de la phosphodiestérase, que ce soit le sildénafil ou le tadalafil (tous deux substrats du CYP3A4) chez des volontaires sains, n'a pas entraîné de modifications significatives de la pharmacocinétique de l'inhibiteur de la phosphodiestérase ni de celle de l'ambrisentan (cf Pharmacocinétique).

Autres traitements ciblés de l'HTAP :

L'efficacité et la sécurité de l'ambrisentan lors de l'administration concomitante avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (ex. prostanoïdes et stimulateurs de la guanylate cyclase soluble) n'ont pas été spécifiquement étudiées dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'HTAP (cf Pharmacodynamie). Au vu des données disponibles concernant la métabolisation, il n'est pas attendu d'interaction médicamenteuse avec les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble ou les prostanoïdes (cf Pharmacocinétique). Cependant aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ces médicaments. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.

Contraceptifs oraux :

Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, l'administration à l'état d'équilibre pharmacocinétique de 10 mg d'ambrisentan une fois par jour n'a pas entraîné de modifications significatives de la pharmacocinétique d'une dose unique d'un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et la noréthindrone (cf Pharmacocinétique). Selon cette étude pharmacocinétique, l'ambrisentan ne devrait pas avoir d'effet significatif sur l'exposition aux estrogènes ou à la progestérone des contraceptifs oraux.

Warfarine :

L'ambrisentan n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre et sur l'activité anticoagulante de la warfarine chez le volontaire sain (cf Pharmacocinétique). Par ailleurs, la warfarine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ambrisentan. De plus, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, il n'a pas été observé de retentissement sur la dose hebdomadaire utilisée des anticoagulants de type warfarine nécessaire, sur le temps de prothrombine (TP) et sur le rapport normalisé international (INR).

Kétoconazole :

L'administration de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) à l'état d'équilibre pharmacocinétique n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'ambrisentan (cf Pharmacocinétique).

Effet de l'ambrisentan sur les transporteurs de xénobiotiques :

In vitro, l'ambrisentan n'a eu aucun effet inhibiteur sur les transporteurs humains à des concentrations cliniquement significatives, incluant la glycoprotéine P (P-gp), la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), la MRP2 (Multi-drug Resistance Protein isoform-2), la BSEP (Bile Salt Export Pump), les OATPB1 et OATPB3 (Organic Anion Transporting Polypeptides) et le NTCP (Sodium-dependent Taurocholate Co-transporting Polypeptide).

L'ambrisentan est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Des études *in vitro* effectuées sur des hépatocytes de rat ont également montré que l'ambrisentan n'était pas un inducteur des protéines P-gp, BSEP ou MRP2.

L'administration répétée de l'ambrisentan chez des volontaires sains n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la digoxine administrée en dose unique, substrat de la P-gp (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par ambrisentan ne doit être initié qu'après obtention d'un test de grossesse négatif et à condition qu'une méthode de contraception fiable soit utilisée. Des tests mensuels de grossesse sont recommandés au cours du traitement par ambrisentan.

GROSSESSE :

L'ambrisentan est contre-indiqué durant la grossesse (cf Contre-indications). Les études réalisées chez l'animal ont montré que l'ambrisentan était tératogène. Il n'y a pas de données chez l'homme.

Les femmes traitées par ambrisentan doivent être informées du risque pour le fœtus et un traitement alternatif devra être initié en cas de grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Il n'existe pas de données sur le passage de l'ambrisentan dans le lait maternel humain. L'excrétion de l'ambrisentan dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement est par conséquent contre-indiqué pendant le traitement par ambrisentan (cf Contre-indications).

FERTILITÉ MASCULINE :

Le développement d'une atrophie tubulaire testiculaire lié à l'administration chronique des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) a été observé chez les animaux mâles, y compris avec l'ambrisentan (cf Sécurité préclinique). Bien qu'il n'ait pas été clairement mis en évidence d'effet délétère sur le nombre de spermatozoïdes lors d'une administration au long cours de l'ambrisentan dans l'étude ARIES-E, l'administration chronique d'ambrisentan a été associée à des modifications des marqueurs de la spermatogenèse. Une diminution de la concentration plasmatique de l'inhibine B et une augmentation de la concentration plasmatique de la FSH ont été observées. L'effet de l'ambrisentan sur la fertilité chez l'homme n'est pas connu mais l'éventualité d'une altération de la spermatogenèse ne peut être exclue. L'administration chronique d'ambrisentan n'a pas été associée à une modification de la testostérone plasmatique dans les études cliniques.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'ambrisentan a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables de l'ambrisentan (tels que hypotension, sensations vertigineuses, asthénie, fatigue) doivent être pris en considération lorsqu'il s'agit d'évaluer l'aptitude du patient à effectuer des tâches nécessitant son discernement, ainsi que ses facultés motrices ou cognitives (cf Effets indésirables). Les patients doivent être conscients de l'effet que l'ambrisentan peut avoir sur leurs facultés avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La tolérance de l'ambrisentan a été étudiée chez plus de 1200 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en monothérapie ou en association lors d'essais cliniques (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo de 12 semaines sont répertoriés ci-dessous par classes organes et par fréquence de survenue.

Les informations provenant des études à long terme non contrôlées contre placebo (ARIES-E et AMBITION en association avec le tadalafil) figurent également ci-dessous. Il n'a pas été identifié de nouvel effet indésirable avec le traitement à long terme ou avec l'ambrisentan en association avec le tadalafil. Le profil de tolérance observé dans les études non contrôlées sur une durée plus longue (en moyenne 79 semaines) est similaire à celui observé dans les études à court terme. Les effets indésirables recueillis depuis la mise sur le marché sont également présentés.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec l'ambrisentan ont été : œdème périphérique, rétention hydrique et céphalées (incluant céphalée sinusale et migraine). L'utilisation de la dose la plus forte (10 mg) a été associée à une incidence plus élevée de ces effets indésirables, et une tendance à une majoration de la sévérité des œdèmes périphériques a été observée chez les sujets ⩾ 65 ans dans les études cliniques à court terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste tabulée des effets indésirables :

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour les effets indésirables dose-dépendants, les fréquences de survenue correspondent à la dose la plus élevée d'ambrisentan. Les fréquences ne tiennent pas compte d'autres facteurs incluant des variations de durée d'étude, les pathologies associées et les caractéristiques des patients à l'inclusion. Les fréquences de survenue des effets indésirables reposent sur l'expérience des essais cliniques et peuvent ne pas refléter les fréquences des effets indésirables survenant dans la pratique clinique. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

	Ambrisentan (ARIES-C et depuis la commercialisation)	Ambrisentan (AMBITION et ARIES-E)	Association avec tadalafil (AMBITION)
Troubles hématologiques et du système lymphatique			
Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite)	Fréquent[1]	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du système immunitaire			
Réactions d'hypersensibilité (ex : angiœdème, éruption cutanée, prurit)	Fréquence indéterminée	Fréquent	Fréquent
Troubles du système nerveux			
Céphalées (y compris céphalées sinusales, migraine)	Très fréquent[2]	Très fréquent	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent[3]	Très fréquent	Très fréquent
Affections oculaires			
Vision floue, troubles visuels	Fréquence indéterminée[4]	Fréquent	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Acouphènes	NR	NR	Fréquent
Perte soudaine de l'audition	NR	NR	Fréquence indéterminée
Troubles cardiaques			
Insuffisance cardiaque	Fréquent[5]	Fréquent	Fréquent
Palpitations	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles vasculaires			
Hypotension	Fréquent[3]	Fréquent	Fréquent
Bouffées vasomotrices	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Syncope	Fréquence indéterminée[3]	Fréquent	Fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Épistaxis	Fréquent[3]	Fréquent	Fréquent
Dyspnée	Fréquent[3][6]	Très fréquent	Très fréquent
Congestion des voies respiratoires hautes (ex : nez, sinus), sinusite, rhinopharyngite, rhinite	Fréquent[7]		
Rhinopharyngite		Très fréquent	Très fréquent
Sinusite, rhinite		Fréquent	Fréquent
Congestion nasale		Très fréquent	Très fréquent
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées, vomissements, diarrhée	Fréquent[3]		
Nausées		Très fréquent	Très fréquent
Vomissements		Fréquent	Très fréquent
Diarrhée		Très fréquent	Très fréquent
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Troubles hépatobiliaires			
Atteinte hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquence indéterminée[3][8]	NR	NR
Hépatite auto-immune (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Fréquence indéterminée[3][8]	NR	NR
Élévation des transaminases hépatiques	Fréquent[3]	NR	NR
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	NR	Fréquent[9]	Très fréquent[9]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème périphérique, rétention hydrique	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleur/gêne thoracique	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Asthénie	Fréquent[3]	Fréquent	Fréquent
Fatigue	Fréquent[3]	Très fréquent	Très fréquent

NR : Non rapporté.

(1) Voir paragraphe « Description de certains effets indésirables ».

(2) La fréquence des céphalées apparaît plus élevée avec 10 mg d'ambrisentan.

(3) Données issues de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché et fréquences de survenue estimées à partir des fréquences observées dans les essais cliniques contrôlés comparativement au placebo.

(4) Données issues de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché.

(5) La plupart des cas d'insuffisance cardiaque rapportés étaient associés à une rétention hydrique. Données issues de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché et fréquences de survenue estimées par une modélisation statistique à partir des données issues des essais cliniques contrôlés comparativement au placebo.

(6) Des cas d'aggravation de dyspnée d'étiologie indéterminée ont été rapportés peu de temps après le début du traitement par ambrisentan.

(7) L'incidence des congestions nasales s'est révélée dose-dépendante pendant le traitement par ambrisentan.

(8) Des cas d'hépatite auto-immune, incluant des cas d'exacerbation d'hépatite auto-immune, et d'atteinte hépatique ont été rapportés au cours du traitement par ambrisentan.

(9) Éruption cutanée incluant des éruptions érythémateuses, des éruptions généralisées, des éruptions papuleuses et des éruptions prurigineuses.

Description de certains effets indésirables :

Diminution de l'hémoglobine :

Depuis la mise sur le marché, des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La fréquence de diminution de l'hémoglobine (anémie) apparaît plus élevée avec 10 mg d'ambrisentan. Durant les 12 semaines d'études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo, les taux moyens d'hémoglobine ont diminué chez les patients des groupes ambrisentan et ces diminutions ont été détectées dès la quatrième semaine (diminution de 0,83 g/dl). Les variations par rapport à la valeur à l'inclusion ont semblé se stabiliser au cours des huit semaines suivantes. Au total, 17 patients (6,5 %) des groupes traités par ambrisentan ont présenté une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 15 % par rapport à l'inclusion et le taux était inférieur à la limite inférieure de la normale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de données rapportées chez des patients atteints d'HTAP traités avec plus de 10 mg par jour d'ambrisentan. Chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 50 et 100 mg (5 à 10 fois la dose maximale recommandée) a été associée à des céphalées, des bouffées vasomotrices, des sensations vertigineuses, des nausées et des congestions nasales. Du fait de son mécanisme d'action, un surdosage par

ambrisentan peut potentiellement entraîner une hypotension (cf Sécurité préclinique). L'hypotension induite peut être sévère et nécessiter un traitement de réanimation. Aucun antidote n'est disponible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs, autres antihypertenseurs (code ATC : C02KX02).

Mécanisme d'action :

L'ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline (ET_A), actif par voie orale appartenant à la catégorie des acides propioniques. L'endothéline joue un rôle important dans la physiopathologie de l'HTAP.

- L'ambrisentan est un antagoniste ET_A puissant (Ki 0,016 nM) et hautement sélectif (environ 4000 fois plus sélectif pour ET_A par rapport à ET_B).
- L'ambrisentan bloque les récepteurs de sous-type ET_A, principalement localisés sur les cellules des muscles lisses vasculaires et sur les cardiomyocytes, ce qui empêche l'activation des médiateurs de l'endothéline, messagers secondaires dans le processus de vasoconstriction et de prolifération des cellules musculaires lisses.
- La sélectivité d'ambrisentan pour le récepteur ET_A plus que pour le récepteur ET_B permet de respecter la production médiée par le récepteur ET_B de vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote et de prostacycline.

Efficacité et sécurité cliniques :

Deux essais pivot de phase III, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo ont été réalisés (ARIES-1 et 2). L'essai ARIES-1, incluant 201 patients, a comparé ambrisentan 5 mg et ambrisentan 10 mg au placebo. L'essai ARIES-2, incluant 192 patients, a comparé ambrisentan 2,5 mg et ambrisentan 5 mg au placebo. Dans ces deux études, l'ambrisentan a été ajouté au traitement préexistant, qui pouvait inclure une association de digoxine, d'anticoagulants, de diurétiques, d'oxygène et de vasodilatateurs (inhibiteurs des canaux calciques et inhibiteurs ACE). Les patients inclus présentaient une HTAP idiopathique ou une HTAP associée à une collagénose systémique. La majorité des patients était en classe fonctionnelle II (38,4 %) ou III (55,0 %) selon la classification OMS. Les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose ou taux d'aminotransférases cliniquement significatif) et les patients utilisant d'autres thérapies de l'HTAP (par exemple prostanoïdes) ont été exclus. Les paramètres hémodynamiques n'ont pas été évalués durant ces études.

Le critère principal défini pour ces études de phase III était l'amélioration de la capacité à l'exercice mesurée par le changement par rapport à la valeur à l'inclusion des résultats au test de marche de 6 minutes à 12 semaines. Dans les deux études, le traitement par ambrisentan a entraîné une amélioration significative du test de marche à 6 minutes pour chacune des doses d'ambrisentan étudiées.

Dans les études ARIES-1 et ARIES-2, l'amélioration de la distance moyenne parcourue durant le test de marche pendant 6 minutes à la semaine 12 était, après ajustement de l'effet placebo, respectivement de 30,6 m (IC 95 % : 2,9 à 58,3 ; p = 0,008) et de 59,4 m (IC 95 % : 29,6 à 89,3 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 5 mg. Pour l'étude ARIES-1, l'amélioration de la distance moyenne parcourue durant le test de marche à 6 minutes à la semaine 12 était de 51,4 m (IC 95 % : 26,6 à 76,2 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 10 mg.

Une analyse combinée des études de phase III (ARIES-C), conduite selon des modalités préspécifiées dans le protocole, a retrouvé une amélioration sur la moyenne des différences observées par rapport au placebo des tests de marche à 6 minutes après 12 semaines de traitement : 44,6 m (IC 95 % : 24,3 à 64,9 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 5 mg et de 52,5 m (IC 95 % : 28,8 à 76,2 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 10 mg.

Dans l'étude ARIES-2 (groupe recevant des doses combinées), l'ambrisentan a significativement retardé l'aggravation clinique de l'HTAP par rapport au placebo (p < 0,001), le *hazard ratio* a démontré une réduction de 80 % (IC 95 % : 47 % à 92 %). Cette évaluation englobait : le décès, la transplantation, l'hospitalisation pour HTAP, la septostomie auriculaire, l'ajout d'autres agents thérapeutiques pour le traitement de l'HTAP. Une amélioration statistiquement significative dans le domaine concernant les fonctions physiques évaluée par le questionnaire d'échelle de qualité de vie SF-36 Health Survey a été observée pour le groupe recevant les doses combinées d'ambrisentan (3,41 ± 6,96) par rapport au placebo (– 0,20 ± 8,14, p = 0,005). Le traitement par ambrisentan a amélioré de façon statistiquement significative la dyspnée évaluée par l'Index de Dyspnée de Borg (IDB) à la semaine 12 après ajustement de l'effet placebo de – 1,1 (IC 95 % – 1,8 à – 0,4, p = 0,019 ; groupe recevant la dose combinée).

Données à long terme :

Les patients inclus dans les études ARIES-1 et 2 étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension à long terme en ouvert ARIES-E (n = 383). L'exposition moyenne calculée sur l'ensemble des données des 2 études était d'environ 145 semaines ± 80, et l'exposition maximale d'environ 295 semaines. Les critères d'évaluation principaux de cette étude étaient l'incidence et la sévérité des effets indésirables associés à une administration au long cours de l'ambrisentan, incluant les anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique. La tolérance observée à long terme dans cette étude était globalement superposable à celle observée dans les études contrôlées comparativement au placebo de 12 semaines.

Le taux de survie des patients sous ambrisentan (tous groupes de doses d'ambrisentan combinés) à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 93 %, 85 % et 79 %.

Dans une étude conduite en ouvert (AMB 222), l'ambrisentan a été administré chez 36 patients afin d'évaluer l'incidence de l'augmentation des taux sériques d'aminotransférases chez les patients qui avaient précédemment arrêté d'autres traitements avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline en raison d'anomalies des taux d'aminotransférases. Pendant une durée moyenne de 53 semaines de traitement par ambrisentan, aucun des patients inclus n'a présenté un taux d'ALAT sérique confirmé > 3 x LNS nécessitant un arrêt définitif du traitement. 50 % des patients étaient passés de 5 mg à 10 mg d'ambrisentan pendant cette période.

L'incidence cumulée des anomalies des taux d'aminotransférases sériques > 3 x LNS dans l'ensemble des études cliniques de phases II et III (y compris les extensions d'essais) a été de 17 sur 483 patients sur une durée d'exposition moyenne de 79,5 semaines. Soit un taux d'événements de 2,3 pour 100 patients-années exposés à l'ambrisentan. Au cours de l'étude d'extension à long terme en ouvert ARIES-E, le risque à 2 ans de développer des élévations des aminotransférases sériques > 3 x LNS chez les patients traités par ambrisentan était de 3,9 %.

Autres informations cliniques :

Dans l'étude de phase II (AMB 220), une amélioration des paramètres hémodynamiques a été observée après 12 semaines de traitement chez les patients (n = 29) présentant une HTAP. Le traitement par ambrisentan a entraîné une augmentation de l'index cardiaque moyen, une diminution de la pression artérielle pulmonaire moyenne et une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire moyenne.

Une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique a été rapportée sous traitement par ambrisentan. Dans des études cliniques contrôlées comparativement au placebo d'une durée de 12 semaines, la réduction moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique entre les valeurs à l'inclusion et celles observées à la fin du traitement ont été respectivement, de 3 mm Hg et 4,2 mm Hg. Au cours de l'étude d'extension en ouvert ARIES-E, les diminutions moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique ont persisté jusqu'à 4 ans de traitement par ambrisentan.

Aucun effet cliniquement significatif relatif à la pharmacocinétique de l'ambrisentan ou du sildénafil n'a été observé pendant une étude d'interaction médicamenteuse effectuée chez des volontaires sains, et l'association a été bien tolérée. Dans les études ARIES-E et AMB 222, 22 patients (5,7 %) et 17 patients (47 %) respectivement ont reçu un traitement concomitant d'ambrisentan et de sildénafil. Aucun problème d'intolérance supplémentaire n'a été détecté chez ces patients.

Efficacité clinique en association avec le tadalafil :

Une étude clinique de phase 3 conduite en fonction de la survenue d'événements, multicentrique en double aveugle utilisant un comparateur actif a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'association thérapeutique en première intention d'ambrisentan et de tadalafil (bithérapie) comparativement à un traitement en monothérapie par l'ambrisentan ou le tadalafil chez 500 patients naïfs de traitement pour l'HTAP, randomisés selon le ratio 2:1:1 (AMB112565/AMBITION). Aucun des patients n'avait reçu de placebo seul. L'analyse principale reposait sur la comparaison des données en bithérapie avec celles regroupées des deux en monothérapies. Des comparaisons entre le groupe en bithérapie et chacun des deux groupes en monothérapie ont également été effectuées. Les patients ayant une anémie, une rétention hydrique ou des maladies rares de la rétine cliniquement significatives selon le jugement de l'investigateur, étaient exclus de l'étude. Les patients ayant des valeurs d'ALAT et d'ASAT > 2 x LNS à l'inclusion ont également été exclus.

A l'inclusion, 96 % des patients étaient naïfs de tout traitement spécifique de l'HTAP et le délai médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était de 22 jours. Les patients débutaient leur traitement avec 5 mg d'ambrisentan et 20 mg de tadalafil puis les doses étaient augmentées à 40 mg de tadalafil à la 4^e^ semaine et à 10 mg d'ambrisentan à la 8^e^ semaine sauf en cas d'intolérance. La durée médiane de traitement en double aveugle pour la bithérapie était supérieure à 1,5 an.

Le critère principal était le délai de survenue du premier échec clinique défini par :

- la survenue du décès ou
- une hospitalisation pour aggravation de l'HTAP,
- une progression de la maladie,
- une réponse clinique à long terme jugée non satisfaisante.

La moyenne d'âge des patients était de 54 ans (DS 15 ; 18 - 75 ans). A l'inclusion, les patients étaient en classe fonctionnelle II (31 %) et III (69 %) (classification de l'OMS). Par ordre de fréquence, l'étiologie de l'HTAP dans la population de l'étude était : HTAP idiopathique ou familiale (56 %), HTAP associée à une connectivite (37 %), HTAP associée à la prise de médicaments ou une exposition à des toxiques (3 %), HTAP associée à une malformation cardiaque congénitale opérée (2 %) et HTAP associée à une infection par le VIH (2 %).

Les patients en classe fonctionnelle II et III (classification de l'OMS) avaient une distance moyenne de marche de 6 minutes de 353 mètres à l'inclusion.

Résultats sur le critère principal combiné :

Le traitement par bithérapie a réduit le risque de 50 % (hazard ratio [HR] : 0,502 [IC 95 % 0,384 ; 0,724], p = 0,0002) du critère composite de survenue du premier échec clinique jusqu'à la dernière visite d'évaluation par rapport aux monothérapies groupées (figure 1 et tableau 1 ci-dessous). L'effet du traitement observé était principalement en relation avec à une réduction de 63 % des hospitalisations dans le groupe traité par la bithérapie. Cet effet a été observé précocement et s'est maintenu dans le temps. L'efficacité de la bithérapie sur le critère principal a été retrouvée lors de la comparaison avec chacune des monothérapies et dans les sous-groupes d'âge, d'origine ethnique, de région géographique, d'étiologie (HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à une connectivite). L'effet était significatif pour les patients en classe fonctionnelle II et pour les patients en classe fonctionnelle III.

Figure 1

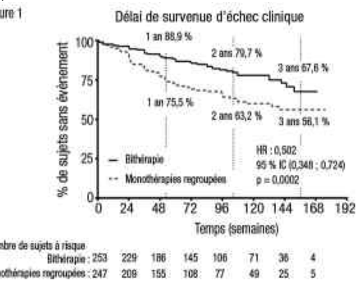

Tableau 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N = 253)	Monothérapies regroupées (N = 247)	Ambrisentan en monothérapie (N = 126)	Tadalafil en monothérapie (N = 121)
Délai de survenue du premier échec clinique (adjudiqué)				
Échec clinique, no (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34 %)	34 (28 %)
Hazard ratio (95 % IC)		0,502 (0,348 ; 0,724)	0,477 (0,314 ; 0,723)	0,528 (0,338 ; 0,827)
P-value, test du log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Évènements du critère principal composite (délai de survenue du premier échec clinique) (adjudiqué)				
Décès (toutes causes confondues)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Hospitalisation pour aggravation de l'HTAP	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Progression de la maladie	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Réponse clinique insatisfaisante à long terme	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Délai de survenue de la première hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (adjudiqué)				
Première hospitalisation, no. (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard ratio (95 % IC)		0,372	0,323	0,442
P-value, test du log-rank		0,0002	< 0,0001	0,0124

Critères secondaires :

Tableau 2

Critères secondaires (changement entre la valeur initiale et la semaine 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monothérapies regroupées	Différence [Intervalle de Confiance]	P-value
NT-pro BNP (% de réduction)	– 67,2	– 50,4	Différence en % : – 33,8 ; [95 % IC : – 44,8 ; – 20,7]	p < 0,0001
% de sujets ayant une réponse clinique satisfaisante à la semaine 24	39	29	Odds ratio 1,56 ; [95 % IC : 1,05 ; 2,32]	p = 0,026
Distance de marche à 6 min M6 (mètres, changement médian)	49,0	23,8	22,75 [95 % IC : 12,00 ; 33,50]	p < 0,0001

Fibrose pulmonaire idiopathique :

Une étude a été conduite chez 492 patients (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, parmi lesquels 11 % présentaient une hypertension pulmonaire associée (groupe 3 de la classification OMS) ; cette étude a été prématurément arrêtée lorsqu'il a été mis en évidence que l'objectif sur le critère de jugement principal d'efficacité ne pourrait pas être atteint (étude ARTEMIS-IPF). 90 patients traités par ambrisentan (27 %) ont présenté des événements correspondant à une progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (incluant des hospitalisations pour aggravations respiratoires) ou un décès, comparativement à 28 patients (17 %) dans le groupe placebo. L'ambrisentan est par conséquent contre-indiqué chez les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique avec ou sans hypertension pulmonaire associée (cf Contre-indications).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'ambrisentan est rapidement absorbé chez l'homme. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de l'ambrisentan sont obtenues généralement en 1,5 h environ après la prise, à jeun ou non. La Cmax et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose, dans l'intervalle posologique administré. L'état d'équilibre est généralement obtenu après 4 jours de doses répétées.

Une étude de l'influence de l'alimentation portant sur l'administration d'ambrisentan chez des volontaires sains à jeun et après un repas riche en graisses a indiqué que la Cmax était diminuée de 12 % tandis que l'ASC demeurait identique. Cette diminution du pic de concentration n'est pas cliniquement significative et, par conséquent, l'ambrisentan peut être pris avec ou sans repas.

Distribution :

L'ambrisentan est fortement lié aux protéines plasmatiques. *In vitro,* l'ambrisentan était lié en moyenne à 98,8 % aux protéines plasmatiques indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 0,2 à 20 µg/ml. L'ambrisentan est lié principalement à l'albumine (96,5 %) et, dans une moindre mesure, à la glycoprotéine acide $alpha_1$.

L'ambrisentan est faiblement distribué dans les érythrocytes, avec un rapport moyen sang/plasma de 0,57 chez l'homme et de 0,61 chez la femme.

Biotransformation :

L'ambrisentan n'est pas un ARE du groupe des sulfonamides (groupe des acides propioniques).

L'ambrisentan est glucuronoconjugué par plusieurs isoenzymes UGT (UGT1A9S, UGT2B7S et UGT1A3S) sous forme de glucuronoconjugué d'ambrisentan (13 %). L'ambrisentan subit également un métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A4, et dans une moindre mesure par le CYP3A5 et le CYP2C19 pour former le 4-hydroxyméthyl ambrisentan (21 %), ensuite glucuronoconjugué en glucuronoconjugué de 4-hydroxyméthyl ambrisentan (5 %). L'affinité de liaison du 4-hydroxyméthyl ambrisentan au récepteur de l'endothéline humaine est 65 fois moindre que celle de l'ambrisentan. Par conséquent, aux concentrations observées dans le plasma (environ 4 % par rapport à l'ambrisentan parent), le 4-hydroxyméthyl ambrisentan ne devrait pas contribuer à l'activité pharmacologique de l'ambrisentan.

Des données *in vitro* indiquent que l'ambrisentan à une concentration de 300 µM, entraîne moins de 50 % d'inhibition des isoenzymes UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (jusqu'à 30 %) ou des isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (jusqu'à 25 %). *In vitro,* l'ambrisentan n'a pas d'effet inhibiteur sur les transporteurs humains à des concentrations cliniquement significatives, y compris P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et NTCP. En outre, les modèles *in vitro* sur hépatocytes de rats n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de l'ambrisentan sur l'expression des protéines MRP2, P-gp ou BSEP. L'analyse globale des données *in vitro* suggère que l'ambrisentan à des concentrations cliniquement significatives (Cmax plasmatique jusqu'à 3,2 µM) ne devrait pas avoir d'effet sur UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou les isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ou les protéines de transport BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 ou NTCP.

Les effets de l'ambrisentan administré à l'état d'équilibre (10 mg, une fois par jour) sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une seule dose de warfarine (25 mg), mesurés par le taux de prothrombine (TP) et le rapport normalisé international (INR), ont été étudiés chez 20 volontaires sains. L'ambrisentan n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la warfarine. De même, la coadministration avec la warfarine n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de l'ambrisentan (cf Interactions).

L'effet de l'administration de sildénafil pendant 7 jours (20 mg, trois fois par jour) sur la pharmacocinétique d'une seule dose d'ambrisentan, et les effets de l'administration d'ambrisentan pendant 7 jours (10 mg, une fois par jour) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de sildénafil ont été étudiés chez 19 volontaires sains. A l'exception d'une augmentation de 13 % de la Cmax de sildénafil après coadministration avec l'ambrisentan, il n'y a eu aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques du sildénafil, du N-desméthyl-sildénafil et de l'ambrisentan. Cette faible augmentation de la Cmax du sildénafil n'est pas considérée comme cliniquement significative (cf Interactions).

Les effets de l'ambrisentan, administré aux doses permettant d'atteindre l'état d'équilibre pharmacocinétique

(10 mg, une fois par jour), sur les propriétés pharmacocinétiques d'une seule dose de tadalafil et les effets de l'administration aux doses permettant d'obtenir l'état d'équilibre pharmacocinétique de tadalafil (40 mg, une fois par jour), sur les propriétés pharmacocinétiques d'une seule dose d'ambrisentan, ont été étudiés chez 23 volontaires sains. L'ambrisentan n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tadalafil. De même, l'administration concomitante de tadalafil n'a pas eu d'effets sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ambrisentan (cf Interactions).

Les effets des doses répétées de kétoconazole (400 mg, une fois par jour) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de 10 mg d'ambrisentan ont été étudiés chez 16 volontaires sains. Les expositions systémiques de l'ambrisentan mesurées par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques l'$ASC_{(0\text{-}inf)}$ et la Cmax ont été légèrement augmentées respectivement de 35 % et de 20 %. Cette modification de l'exposition systémique ne devrait pas avoir de retentissement cliniquement significatif et par conséquent, l'ambrisentan peut être administré de façon concomitante avec le kétoconazole.

Les effets de doses répétées de ciclosporine A (100 - 150 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'ambrisentan (5 mg une fois par jour), et les effets de doses répétées d'ambrisentan (5 mg une fois par jour) sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la ciclosporine A (100 - 150 mg deux fois par jour) ont été étudiés chez des volontaires sains. La Cmax et l'$ASC_{(0-\tau)}$ de l'ambrisentan ont augmenté (respectivement de 48 % et de 121 %) en présence de doses multiples de ciclosporine A. Sur la base de ces modifications, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour en cas de coadministration avec la ciclosporine A (cf Posologie/Mode d'administration). Toutefois, l'administration de doses multiples d'ambrisentan n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la ciclosporine A et aucun ajustement posologique de la ciclosporine A n'est justifié.

Les effets de l'administration en dose unique ou en doses répétées de rifampicine (600 mg une fois par jour) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ambrisentan (10 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre ont été étudiés chez des volontaires sains. Après l'initiation du traitement par rifampicine, une augmentation transitoire de l'$ASC_{(0-\tau)}$ (121 % et 116 % après l'administration de la première et de la seconde dose de rifampicine) a été observée, probablement due à une inhibition de l'OATP par la rifampicine. Toutefois, il n'a pas été observé de modification cliniquement significative de l'exposition systémique de l'ambrisentan au 8e jour suivant l'administration de rifampicine en doses répétées. Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débutent un traitement par rifampicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Les effets de doses répétées d'ambrisentan (10 mg) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de digoxine ont été étudiés chez 15 volontaires sains. L'administration de doses répétées d'ambrisentan augmente légèrement l'$ASC_{0\text{-}last}$ et les concentrations résiduelles de la digoxine et la Cmax de la digoxine est augmentée de 29 %. L'augmentation de l'exposition à la digoxine en présence de doses multiples d'ambrisentan n'a pas été considérée cliniquement significative, et aucun ajustement de dose de la digoxine n'est nécessaire (cf Interactions).

Les effets de l'administration de l'ambrisentan pendant 12 jours (10 mg, une fois par jour) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique d'un contraceptif oral associant de l'éthinylestradiol (35 µg) et de la noréthindrone (1 mg) ont été étudiés chez des femmes volontaires saines. La Cmax et l'$ASC_{(0\text{-}inf)}$ ont été légèrement diminuées pour l'éthinylestradiol (respectivement de 8 % et 4 %) et légèrement augmentées pour la noréthindrone (respectivement de 13 % et 14 %). Ces modifications d'expositions systémiques de l'éthinylestradiol ou de la noréthindrone sont considérées comme faibles et ne devraient pas avoir de retentissement cliniquement significatif (cf Interactions).

Élimination :

L'ambrisentan et ses métabolites sont éliminés principalement dans la bile après le métabolisme hépatique et/ou extrahépatique. Environ 22 % de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine après administration orale, dont 3,3 % d'ambrisentan inchangé. La demi-vie d'élimination plasmatique chez l'homme est comprise entre 13,6 et 16,5 heures.

Populations spécifiques :

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur des volontaires sains et des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, les propriétés pharmacocinétiques de l'ambrisentan n'ont pas été significativement influencées par le sexe ou l'âge (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

L'élimination rénale ou la clairance rénale (excrétion) de l'ambrisentan ne sont pas significatifs. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine était une covariable affectant la pharmacocinétique de l'ambrisentan de façon statistiquement significative. L'intensité de la diminution de la clairance est modeste (20 à 40 %) chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée et cette diminution est par conséquent peu susceptible d'avoir une pertinence clinique quelconque. Toutefois, la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la glucuronoconjugaison et l'oxydation, avec élimination dans la bile ; par conséquent, l'insuffisance hépatique devrait augmenter l'exposition systémique (Cmax et ASC) de l'ambrisentan. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale de l'ambrisentan diminuait en fonction de l'augmentation de la bilirubine. Toutefois, l'effet de la bilirubine apparaît mineur : pour une élévation du taux de bilirubine de 4,5 mg/dl (par rapport à la valeur normale de 0,6 mg/dl) la clairance de l'ambrisentan serait environ 30 % moindre. La pharmacocinétique de l'ambrisentan n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique avec ou sans cirrhose. Par conséquent, un traitement par ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (plus de 3 fois la limite normale supérieure (> 3 x LNS) ; cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

En raison de l'effet pharmacologique de classe, une forte dose unique d'ambrisentan (correspondant à un surdosage), pourrait réduire la pression artérielle et provoquer une hypotension et des symptômes liés à la vasodilatation.

L'ambrisentan n'a pas montré un effet inhibiteur du transport des acides biliaires ou une hépatotoxicité.

Chez le rongeur, lors de l'administration chronique d'ambrisentan à des niveaux d'exposition inférieurs aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme, une inflammation et des modifications de l'épithélium de la cavité nasale ont été observées. Et, dans une moindre mesure, chez le chien des réponses inflammatoires légères ont été observées lors de l'administration chronique d'ambrisentan à des doses élevées répétées correspondant à une exposition 20 fois plus importante que celle observée chez les patients.

Une hyperplasie osseuse des cornets ethmoïdaux a été observée dans la cavité nasale de rats traités par l'ambrisentan, à des niveaux d'exposition 3 fois supérieurs à l'ASC en clinique humaine. L'hyperplasie de l'os nasal n'a pas été observée avec ambrisentan chez les souris ou les chiens. Chez le rat, une hyperplasie osseuse des cornets ethmoïdaux est reconnue, comme une conséquence de l'inflammation nasale, compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres composés.

Utilisé en concentrations élevées sur des cellules de mammifères *in vitro*, l'ambrisentan s'est révélé clastogène. Les tests sur bactéries n'ont pas retrouvé d'effet mutagène et il n'a pas été observé de génotoxicité chez les rongeurs dans deux études menées *in vivo*.

Aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence dans des études par voie orale de 2 ans menées chez le rat et la souris. Une légère augmentation de l'incidence des fibroadénomes mammaires, tumeurs bénignes, a été observée chez le rat mâle, uniquement à la dose la plus élevée. L'exposition systémique avec ambrisentan chez le rat mâle à cette dose, mesurée par l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, était 6 fois celle obtenue à la dose clinique de 10 mg/jour.

Une atrophie tubulaire testiculaire, occasionnellement associée à une aspermie, a été observée dans des études de toxicité et de fertilité effectuées avec des doses orales répétées proches des doses utilisées en thérapeutique (sans marge de sécurité) sur des souris et des rats mâles. Les modifications au niveau testiculaire n'ont pas entièrement régressé au cours du suivi mené après arrêt du traitement. Cependant, aucune modification n'a été observée au cours des études chez les chiens, jusqu'à la 39e semaine à une exposition de 35 fois la dose utilisée chez l'homme sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, aucun effet de l'ambrisentan sur la mobilité des spermatozoïdes n'a été mis en évidence, quelle que soit la dose testée (jusqu'à 300 mg/kg/jour). Une légère réduction (< 10 %) du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux a été observée à la dose de 300 mg/kg/jour, mais pas à celle de 100 mg/kg/jour (> 9 fois l'imprégnation clinique obtenue à une dose de 10 mg/jour). L'effet de l'ambrisentan sur la fertilité masculine humaine n'est pas connu.

L'ambrisentan s'est révélé tératogène chez le rat et le lapin. Des anomalies de la mâchoire inférieure, de la langue et/ou du palais ont été observées à toutes les doses testées. De plus, l'étude chez le rat a montré une augmentation de l'incidence des défauts du septum interventriculaire et des troncs vasculaires, des anomalies de la thyroïde et du thymus, une ossification du basi-sphénoïde et la survenue de cas de positions de l'artère ombilicale du côté gauche de la vessie au lieu du côté droit. La tératogénicité est associée à la classe des antagonistes des récepteurs aux endothélines.

L'administration d'ambrisentan à des rats femelles à partir de la fin de la gestation et pendant la lactation a provoqué des anomalies du comportement maternel, une réduction de la survie des portées et de la capacité reproductive de la descendance (avec l'observation de petits testicules à l'autopsie) lors d'une exposition de 3 fois l'ASC de la dose maximale tolérée chez l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/08/451/002 ; 3400938657814 (RCP rév 14.12.15) 30 cp à 5 mg.
EU /1/08/451/004 ; 3400938658064 (RCP rév 14.12.15) 30 cp à 10 mg.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9316041 (comprimé à 5 mg) : 58,140 €.
UCD 9316035 (comprimé à 10 mg) : 58,140 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans son indication initiale : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III pour améliorer la capacité à l'effort ».

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

VOLTARÈNE comprimé gastro-résistant et suppositoire ®
diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastro-résistant à 25 mg (jaune) *et à 50 mg* (beige) : Boîtes de 30, sous plaquettes de 10.
Suppositoire à 100 mg : Boîtes de 10.

COMPOSITION

Comprimé gastro-résistant :	*p cp*
Diclofénac sodique	25 mg
ou	50 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique. *Enrobage : couches inférieure et supérieure :* hypromellose, huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor RH40), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)(cp 50 mg), talc, dioxyde de titane (E171). *Enrobage gastro-résistant :* copolymère de l'acide méthacrylique (Eudragit LD30), macrogol 8000, émulsion anti-mousse SE 2 au silicone (eau : 75 à 79 pour cent, diméticone : 17 à 22 pour cent, dioxyde de silicium : 1 à 2 pour cent), talc.

Excipients à effet notoire : huile de ricin polyoxyéthylénée, lactose.

Suppositoire :	*p suppos*
Diclofénac sodique	100 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Comprimés et suppositoire :

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, et rhumatisme psoriasique ;
  - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites),
  - arthrites microcristallines,
  - arthroses,
  - lombalgies, radiculalgies sévères.

Comprimés :

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans : traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique.
- Chez l'enfant à partir de 6 ans (cp à 25 mg) ou à partir de 35 kg (soit environ 12 ans) (cp à 50 mg), l'indication est limitée aux rhumatismes inflammatoires infantiles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D'une manière générale, la dose doit être adaptée individuellement.

Population cible :

Adulte :

Comprimés :

- Rhumatologie :
  - Traitement des poussées aiguës : 150 mg pendant 7 jours maximum, soit 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.
  - Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 75 à 100 mg par jour, soit 3 à 4 comprimés à 25 mg ou 2 comprimés à 50 mg par jour, en 2 ou 3 prises.
- Dysménorrhée essentielle : 100 mg par jour en 2 prises, soit 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg matin et soir.

Suppositoire :

- Traitement d'attaque : 150 mg par jour en 2 prises, soit 1 suppositoire à 100 mg, à compléter avec une forme orale.
- Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 1 suppositoire à 100 mg par jour, le soir au coucher.

La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Comprimés à 25 mg (à partir de 6 ans), comprimés à 50 mg (de 35 à 50 kg, soit de 12 à 15 ans) :

- rhumatismes inflammatoires : 2 à 3 mg/kg par jour, à répartir en 2 ou 3 prises, soit à titre indicatif :
  - jusqu'à 25 kg (soit environ 8 ans) : 1 comprimé à 25 mg, 2 fois par jour, soit 50 mg par jour ;
  - de 25 à 30 kg (soit environ de 8 à 10 ans) : 1 comprimé à 25 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour ;
  - de 30 à 35 kg (soit environ de 10 à 12 ans) : 1 comprimé à 25 mg 3 fois par jour à 2 comprimés à 25 mg 2 fois par jour, soit 75 à 100 mg par jour ;
  - de 35 à 50 kg (soit environ de 12 à 15 ans) : 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 100 à 150 mg par jour.

La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Suppositoire :

En raison de son dosage, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

Population gériatrique (patients âgés de 65 ans ou plus) :

Aucun ajustement posologique de la dose initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Insuffisance rénale :

Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire sont contre-indiqués chez les patients insuffisants rénaux (cf Contre-indications).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Par conséquent, aucune recommandation spécifique en termes d'ajustement posologique ne peut être donnée. La prudence est recommandée lorsque Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire est administré à des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire sont contre-indiqués chez les patients insuffisants hépatiques (cf Contre-indications).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Par conséquent, aucune recommandation spécifique en termes d'ajustement posologique ne peut être donnée. La prudence est recommandée lorsque Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire est administré à des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimés :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler entiers, sans les croquer ni les mâcher, avec un verre d'eau, de préférence avant le repas.

Suppositoire :

Voie rectale.

Le suppositoire doit être inséré dans le rectum. Il est recommandé d'administrer le suppositoire après passage des selles.

Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.

DURÉE D'ADMINISTRATION :

Suppositoire :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajoutée aux risques par voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie (tels que urticaire, rhinite aiguë) ou d'asthme déclenché par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles que d'autres AINS ou l'acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hémorragie ou perforation gastro-intestinale.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).

- Ulcère gastro-duodénal ou intestinal en évolution.
- Insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Comprimé à 25 mg :* Enfant de moins de 6 ans (en raison du caractère inadapté de la forme pharmaceutique de ce médicament).
- *Comprimé à 50 mg :* Enfant de moins de 35 kg (en raison du dosage inadapté de ce médicament).
- *Suppositoire :*
  - Antécédents récents de rectites ou de rectorragies (contre-indication liée à la voie d'administration).
  - Enfants de moins de 15 ans (en raison du dosage inadapté de ce médicament).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Asthme préexistant :

Chez les patients présentant un asthme, une rhinite allergique saisonnière, un œdème de la muqueuse nasale (polypose nasale), une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une infection chronique des voies respiratoires (notamment lorsqu'elle est liée à des symptômes de type rhinite allergique), les réactions aux AINS telles que exacerbation de l'asthme (intolérance aux antalgiques/asthme déclenché par la prise d'antalgiques), œdème de Quincke ou urticaire sont plus fréquentes que chez les autres patients. Des précautions particulières sont par conséquent recommandées chez ces patients (traitement d'urgence disponible). Cela s'applique également aux patients qui sont allergiques à d'autres substances, par exemple sous forme de réactions cutanées, de prurit ou d'urticaire.

Population gériatrique :

La prudence est recommandée chez les sujets âgés puisqu'ils présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration). Il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace chez les patients âgés fragiles ou de faible poids corporel.

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Les conséquences sont généralement plus graves chez le sujet âgé.

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez des patients traités par Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant, ou Voltarène 100 mg, suppositoire, le traitement doit être interrompu.

Comme avec tous les AINS, incluant le diclofénac, une surveillance médicale étroite est indispensable et des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou de Voltarène 100 mg, suppositoire chez des patients avec des symptômes évocateurs d'affections gastro-intestinales (GI) ou avec un antécédent évocateur d'ulcération, d'hémorragie ou de perforation gastrique ou intestinale (cf Effets indésirables).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel. Pour réduire le risque de toxicité GI chez ces patients, le traitement doit être débuté et maintenu à la dose minimale efficace. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie systémique, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire, le traitement doit être arrêté.

Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (NYHA $\leq$ 1), des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Effets hématologiques :

Au cours d'un traitement prolongé par Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire, comme avec les autres AINS, il est recommandé de contrôler la formule sanguine.

Comme les autres AINS, Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire peuvent inhiber de manière temporaire l'agrégation plaquettaire. Les patients avec des troubles de l'hémostase doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS, dont Voltarène (cf Effets indésirables). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également se produire dans de rares cas avec le diclofénac, en l'absence d'exposition antérieure à cette substance.

Effets rénaux :

Insuffisance rénale fonctionnelle et rétention hydrosodée :

Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

Des cas de rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'hypertension artérielle ou de majoration d'hypertension artérielle, d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en relation avec un traitement par les AINS, incluant le diclofénac. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'hypertension artérielle et/ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Contre-indications).

Une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée, notamment en début de traitement ou après une augmentation de la posologie, chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- traitement en association avec IEC, sartans, diurétiques et d'autres médicaments pouvant avoir un impact sur la fonction rénale (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit l'origine, par exemple avant ou après une chirurgie importante (cf Contre-indications),
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée,
- antécédents d'hypertension artérielle.

L'arrêt du traitement est habituellement suivi d'un retour à l'état de santé initial avant traitement.

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

Effets hépatiques :

Une surveillance médicale étroite est nécessaire en cas de prescription de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou de Voltarène 100 mg, suppositoire chez des patients ayant une atteinte de la fonction hépatique, car leur état pourrait s'aggraver.

Comme avec la plupart des AINS, incluant le diclofénac, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Au cours de traitement prolongé par Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire, une surveillance régulière de la fonction hépatique est conseillée par mesure de précaution.

Interrompre le traitement par Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).

Une hépatite peut également se développer sans signes avant-coureurs lors d'un traitement par diclofénac.

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire chez des patients souffrant de porphyrie hépatique, car le traitement pourrait déclencher une crise.

Interactions avec les autres AINS :

L'utilisation concomitante de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire avec d'autres AINS administrés par voie systémique, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée en raison d'effets indésirables.

Signes d'infections masqués :

Comme les autres AINS, Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire peuvent masquer les signes et symptômes d'infection en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Précautions d'emploi :

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

Comprimés :

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

Anticoagulants et agents antiplaquettaires :

Il est recommandé d'être prudent car l'administration concomitante pourrait augmenter le risque hémorragique. Bien qu'il ressorte des études cliniques que le diclofénac n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, des cas témoignant d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Les patients recevant ce type de traitement doivent être étroitement suivis.

L'administration simultanée de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ($\geq$ 1 g par prise et/ou $\geq$ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal, notamment des risques ulcérogène et hémorragique digestifs (synergie additive) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires, ayant pour conséquence une augmentation de la concentration plasmatique de méthotrexate). Il est recommandé de prendre des précautions lorsque des AINS, incluant le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants (autres que les anticoagulants oraux, les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, les héparines non fractionnées) et anti-agrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Bien qu'aucune investigation n'ait démontré une influence du diclofénac sur l'action des anticoagulants, des cas isolés d'augmentation du risque hémorragique chez des patients traités par une association concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite est recommandée.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Le diclofénac, comme les autres AINS, agissant sur les prostaglandines au niveau rénal, peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine. Il doit être prescrit à des doses inférieures à celles utilisées chez les patients non traités par la ciclosporine. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, comme avec d'autres AINS, possibilité de réduction de l'effet des médicaments antihypertenseurs comme les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez les patients traités par une association de diclofénac avec des médicaments antihypertenseurs, notamment chez les sujets âgés. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association, particulièrement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, du fait de l'augmentation du risque de néphrotoxicité.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires, ayant pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Il est recommandé de prendre des précautions lorsque des AINS, incluant le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate, car cela peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthotrexate et sa toxicité.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil fumarate : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir. Surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) :

majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Antidiabétiques : les études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré en même temps que des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Des cas isolés d'effets hypoglycémiques ou hyperglycémiques nécessitant des modifications de la posologie des antidiabétiques au cours du traitement par le diclofénac ont toutefois été signalés. C'est pourquoi, par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller la glycémie au cours du traitement concomitant.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Digoxine : en cas d'utilisation concomitante, le diclofénac peut entraîner une augmentation de la digoxinémie. Il est recommandé de surveiller la digoxinémie.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et autres corticoïdes : augmentation du risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal notamment des risques d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (synergie additive) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémiants (dont le triméthoprime) : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Surveillance régulière de la kaliémie.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Phénytoïne : lorsque la phénytoïne est administrée en même temps que le diclofénac, il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de phénytoïne en raison d'une augmentation attendue de l'exposition à la phénytoïne.
- Puissants inhibiteurs du cytochrome CYP2C9 : la prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de diclofénac avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (comme le voriconazole). En raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac, ceci peut en effet conduire à une augmentation significative du pic de concentration sérique du diclofénac et donc de son exposition.
- Quinolones : des cas isolés de convulsions qui pourraient avoir été provoquées par l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS ont été signalés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Il n'existe pas de recommandation particulière concernant les femmes en âge de procréer.

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %.

Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale.

De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Sauf nécessité absolue, Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus).

Si Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 5 mois révolus, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus :
  - à une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - à un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydroamnios ;
- la mère et le nouveau-né en fin de grossesse :
  - à un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
  - à une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire sont contre-indiqués au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition.

La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passent dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Comme pour les autres AINS, l'utilisation de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou de Voltarène 100 mg, suppositoire peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez les femmes qui souhaitent avoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens de fertilité, l'interruption de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou de Voltarène 100 mg, suppositoire doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire n'ont aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Toutefois, les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables ci-dessous sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombopénie avec ou sans purpura, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et aplasique), agranulocytose, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique (y compris hypotension et choc)
Très rare	Œdème de Quincke (y compris œdème de la face)
Indéterminée	Purpura allergique
Affections psychiatriques	
Très rare	Désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements
Rare	Somnolence
Très rare	Paresthésies, altération de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral
Indéterminée	Asthénie
Affections oculaires	
Très rare	Altération de la vision, vision trouble, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Très rare	Bourdonnements d'oreilles, altération de l'ouïe
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, douleurs thoraciques
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension artérielle, vascularite
Indéterminée	Œdème, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Asthme (y compris dyspnée)
Très rare	Pneumopathie
Indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, anorexie
Peu fréquent	Crampes abdominales, douleur épigastrique, éructations
Rare	Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, diarrhée hémorragique, melaena, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie ou perforation), ulcère gastro-duodénal, perforation ou hémorragie digestive(1)
Très rare	Affections abdominales basses telles que colite hémorragique, exacerbation de colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn, constipation, stomatite (y compris stomatite ulcéreuse), glossite, affection œsophagienne, sténose intestinale en diaphragme, pancréatite *Suppositoire :* hémorroïdes
Indéterminée	Colite ischémique
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Rare	Hépatite avec ou sans ictère, altération de la fonction hépatique
Très rare	Hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Rare	Urticaire
Très rare	Dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite exfoliative, alopécie, réaction de photosensibilisation, purpura, purpura rhumatoïde (ou purpura de Henoch-Schönlein), prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	*Suppositoire :* Irritation au site d'application
Rare	*Suppositoire :* Rectites
Indéterminée	*Suppositoire :* Irritation locale, anites
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez des patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hématurie, protéinurie, atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés
Indéterminée	Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

(1) Les perforations et hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Il n'existe pas de tableau clinique caractéristique résultant du surdosage en diclofénac. Le surdosage peut entraîner des symptômes tels que :
- céphalées, acouphènes, étourdissements, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ;
- convulsions surtout chez l'enfant en bas âge ;
- douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématémèse, diarrhée, ulcère gastro-duodénal, hémorragie gastro-intestinale ;
- troubles de la fonction hépatique ;
- oligurie.

En cas d'intoxication importante, une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique sont possibles.

Conduite à tenir :
- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- *Comprimés :* évacuation rapide du produit ingéré.

La prise en charge de l'intoxication aiguë par des AINS, incluant le diclofénac, repose essentiellement sur des mesures et un traitement symptomatique en cas de complications telles que hypotension artérielle, insuffisance rénale, convulsions, affection gastro-intestinale ou dépression respiratoire.

En cas de convulsions, le diazépam ou le phénobarbital peuvent être utilisés.

Les mesures spéciales telles que la diurèse forcée, la dialyse ou la transfusion de culots globulaires ne sont probablement d'aucune utilité pour éliminer les AINS, incluant le diclofénac, en raison de leur forte liaison aux protéines et de leur important métabolisme.

Comprimés :

L'administration de charbon actif peut être envisagée après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique et une vidange gastrique (par exemple, vomissements, lavage gastrique) après l'ingestion d'une dose potentiellement mortelle.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens, code ATC : M01AB05.

Mécanisme d'action :

Voltarène comprimé enrobé gastro-résistant et Voltarène 100 mg, suppositoire contiennent du diclofénac sodique, un composé non stéroïdien doté de propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Son mécanisme d'action s'appuie essentiellement sur l'inhibition, expérimentalement prouvée, de la biosynthèse des prostaglandines, substances jouant un rôle majeur dans la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

In vitro, à des concentrations équivalentes à celles atteintes chez l'homme, le diclofénac sodique n'inhibe pas la biosynthèse des protéoglycanes dans le cartilage.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du diclofénac se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué de signes et symptômes tels que douleurs au repos et à la mobilisation, raideur matinale, gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Dans les états inflammatoires post-traumatiques et post-opératoires, Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant ou Voltarène 100 mg, suppositoire soulage rapidement les douleurs spontanées et à la mobilisation et réduit l'œdème d'origine inflammatoire ainsi que l'œdème d'origine traumatique.

L'effet analgésique de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant et de Voltarène 100 mg, suppositoire a été démontré lors d'essais cliniques sur les douleurs modérées à sévères non rhumatismales.

Comprimés :

Des études cliniques ont aussi démontré une action de Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant sur les douleurs et la diminution de l'importance des saignements dans la dysménorrhée primaire.

L'expérience clinique du diclofénac chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile rhumatoïde (AJR) ou arthrite juvénile idiopathique (AJI) est limitée. Un essai clinique d'une durée de 2 semaines mené en groupes parallèles, en double aveugle et randomisé a été réalisé chez des enfants atteints d'AJR/AJI âgés de 3 à 15 ans. Au cours de cet essai, l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'une dose de diclofénac de 2 à 3 mg/kg de poids corporel ont été comparées à celles de l'acide acétylsalicylique (AAS, dose quotidienne de 50 à 100 mg/kg de poids corporel) et d'un placebo (15 patients/groupe). Globalement, une amélioration a été observée chez 11/15 patients traités par le diclofénac, 6/12 patients traités par l'aspirine et 4/15 patients traités par le placebo, la différence étant statistiquement significative ($p < 0,05$). Le nombre de jointures molles a diminué chez les patients traités avec le diclofénac et l'aspirine mais a augmenté chez les patients du groupe placebo. Dans une seconde étude clinique, d'une durée de 6 semaines menée en groupes parallèles, en double aveugle et randomisée, l'efficacité du diclofénac (dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, n = 22) était comparable, chez des enfants atteints d'AJR/AJI âgés de 4 à 15 ans, à celle de l'indométhacine (dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, n = 23).

Suppositoire :

Voltarène 100 mg suppositoire exerce également des effets bénéfiques sur les crises de migraine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Comprimés :

Le diclofénac sous forme de comprimé gastro-résistant est complètement absorbé après son passage au niveau de l'estomac. Bien que l'absorption soit rapide, le début de celle-ci peut être retardé par l'enveloppe gastro-résistante du comprimé.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et se situent autour de 1,5 microgrammes/mL pour un comprimé à 50 mg. La quantité absorbée est proportionnelle (de manière linéaire) à la dose administrée.

L'absorption d'un comprimé dans l'estomac est plus lente lorsqu'il est administré au cours ou après un repas que lorsqu'il est administré avant un repas. Cependant, la quantité de diclofénac absorbée demeure la même dans ces 2 cas.

Chez les enfants recevant des doses équivalentes (en mg/kg de poids corporel) les concentrations plasmatiques atteintes sont semblables à celles obtenues chez l'adulte.

Suppositoire :

Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé par voie rectale. La biodisponibilité par voie rectale est de l'ordre de 50 %.

La vitesse d'absorption du diclofénac par voie rectale est plus rapide que par voie orale mais le taux d'absorption est plus faible.

Après administration d'un suppositoire à 50 mg, le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 heure et se situe vers 2 mg/l, mais les concentrations plasmatiques maximales par unité de dose représentent environ deux tiers de celles atteintes après administration des comprimés gastro-résistants.

La quantité absorbée est proportionnelle (de manière linéaire) à la dose administrée.

Comprimés et suppositoire :

Lors du premier passage hépatique (effet de premier passage), 50 % de la dose de diclofénac sont métabolisés.

L'aire sous la courbe (AUC) qui suit l'administration par voie orale ou rectale correspond à environ la moitié de celle obtenue après l'administration d'une dose équivalente par voie intraveineuse ou intramusculaire.

L'administration de doses répétées ne modifie pas les données de pharmacocinétique. Aucune accumulation du produit n'est attendue si les délais d'attente entre les différentes prises sont respectés.

Distribution :

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), majoritairement à l'albumine (99,4 %). Le calcul du volume de distribution apparent donne des valeurs se situant entre 0,12 et 0,17 L/kg.

Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Les concentrations de substance active dans le liquide synovial sont plus élevées que les concentrations plasmatiques déjà deux heures après le pic plasmatique ; elles le restent pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 h.

Une faible concentration de diclofénac (100 ng/mL) a été détectée une fois dans le lait maternel d'une femme en période d'allaitement. La dose ingérée par l'enfant nourri avec ce lait maternel a été estimée à une dose équivalente à 0,03 mg/kg/jour.

Biotransformation :

Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule inchangée mais surtout par hydroxylation et par méthoxylation simples et multiples entraînant la formation de différents métabolites phénoliques (3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac) qui sont éliminés pour la plupart sous forme glycuroconjuguée. Deux de ces métabolites phénoliques sont pharmacologiquement actifs mais à un degré nettement moindre que le diclofénac.

Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé est d'environ 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ± 56 mL/minute (valeur moyenne ± écart-type). Quatre des métabolites, dont les deux biologiquement actifs, ont également une demi-vie plasmatique brève de 1 à 3 heures. Un autre métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac, a en revanche une demi-vie nettement plus longue mais il est pratiquement inactif.

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale.

Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée dans les urines sous forme de conjugué glucuronide de la molécule native et de métabolites, dont la plupart sont convertis en conjugués glucuronides.

Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Le reste est éliminé sous forme de métabolites, par voie biliaire dans les fèces.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg.

Populations spécifiques :

Aucune relation significative n'a été observée entre l'âge des patients et l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion du médicament.

Chez les insuffisants rénaux, la cinétique de dose unique ne permet pas de conclure à une accumulation de la substance active inchangée quand on applique le schéma posologique habituel. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la concentration plasmatique théorique des métabolites à l'état stationnaire est approximativement 4 fois supérieure à celle qu'on enregistre chez les sujets sains. Cependant, les métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire.

En présence d'une altération de la fonction hépatique (hépatite chronique, cirrhose non décompensée), la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients dont le foie est intact.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

L'administration d'AINS (dont le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez le lapin, la nidation et le développement du placenta chez le rat, et a conduit à la fermeture prématurée du canal artériel chez la rate gestante. A des doses toxiques de diclofénac pour la mère, il a été observé des dystocies, des gestations prolongées, des diminutions de la survie fœtale et des retards de développement intra-utérin chez le rat. Les faibles effets du diclofénac sur les paramètres de la reproduction, sur la naissance ainsi que sur la constriction du canal artériel *in utero* sont des conséquences pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés :

Durée de conservation : 3 ans.

Voltarène 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant :

A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de l'humidité.

Voltarène 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant :

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

Suppositoire :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933814458 (1975/97, RCP rév 10.08.17) cp 25 mg.
3400932351176 (1980, RCP rév 10.08.17) cp 50 mg.
3400932214341 (1978, RCP rév 10.08.17) suppos 100 mg.

Mis sur le marché en 1976 (cp 25 mg), 1979 (suppos 100 mg), 1980 (cp 50 mg).

Prix : 1,47 € (30 comprimés à 25 mg).
2,73 € (30 comprimés à 50 mg).
2,17 € (10 suppositoires à 100 mg).

Comprimés à 25 mg : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 1,47 €. Collect.

Comprimés à 50 mg : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Suppositoire à 100 mg : Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

VOLTARÈNE LP ® comprimé

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à libération prolongée à 100 mg (rond, biconvexe, à bords biseautés, avec un côté gravé « CGC » et l'autre « CG » ; rose) : Boîte de 15, sous plaquette.

Comprimé enrobé à libération prolongée à 75 mg (rose pâle) : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Diclofénac sodique	75 mg
ou	100 mg

Excipients : saccharose, alcool cétylique, silice colloïdale anhydre, polyvidone, stéarate de magnésium, hypromellose, polysorbate 80, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), talc, polyoxyéthylène glycol (cp LP à 100 mg).

Excipient à effet notoire : saccharose.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

Comprimés LP à 75 mg et LP à 100 mg :

- Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques pour lesquelles, lors de l'utilisation des formes dosées à 25 mg et à 50 mg, la posologie de 75 ou 100 mg par jour s'est révélée adéquate.

Comprimé LP à 75 mg :

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D'une manière générale, la dose doit être adaptée individuellement.

Population cible :

Adulte et enfant à partir de 15 ans :

Comprimés LP à 75 mg et LP à 100 mg :

- Traitement d'entretien : 1 comprimé LP à 75 mg ou 1 comprimé LP à 100 mg par jour.
  Quand les symptômes sont plus prononcés durant la nuit, il est conseillé de prendre le comprimé le soir.
  La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Comprimé LP à 75 mg :

- Traitement des poussées aiguës : 1 comprimé LP à 75 mg matin et soir pendant 7 jours maximum.
  La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Populations particulières :

Population pédiatrique (enfant et adolescent de moins de 15 ans) :

En raison de son dosage, Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée ne convient pas chez l'enfant et l'adolescent.

Population gériatrique (patients âgés de 65 ans ou plus) :

Aucun ajustement posologique de la dose initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux (cf Contre-indications).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Par conséquent, aucune recommandation spécifique en termes d'ajustement posologique ne peut être donnée. La prudence est recommandée lorsque Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est administré à des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques (cf Contre-indications).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Par conséquent, aucune recommandation spécifique en termes d'ajustement posologique ne peut être donnée. La prudence est recommandée lorsque Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est administré à des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler entiers, sans les croquer ni les mâcher, avec un verre d'eau, de préférence pendant le repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Antécédent d'allergie (tels que urticaire, rhinite aiguë) ou d'asthme déclenché par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche, telles que d'autres AINS ou l'acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hémorragie ou perforation gastro-intestinale.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Ulcère gastro-duodénal ou intestinal en évolution.
- Insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Enfant de moins de 15 ans (en raison du dosage inadapté de ce médicament).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie/Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Asthme préexistant :

Chez les patients présentant un asthme, une rhinite allergique saisonnière, un œdème de la muqueuse nasale (polypose nasale), une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une infection chronique des voies respiratoires (notamment lorsqu'elle est liée à des symptômes de type rhinite allergique), les réactions aux AINS telles que exacerbation de l'asthme (intolérance aux antalgiques/asthme déclenché par la prise d'antalgiques), œdème de Quincke ou urticaire sont plus fréquentes que chez les autres patients. Des précautions particulières sont par conséquent recommandées chez ces patients (traitement d'urgence disponible). Cela s'applique également aux patients qui sont allergiques à d'autres substances, par exemple sous forme de réactions cutanées, de prurit ou d'urticaire.

Population gériatrique :

La prudence est recommandée chez les sujets âgés puisqu'ils présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie/Mode d'administration). Il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace chez les patients âgés fragiles ou de faible poids corporel.

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Les conséquences sont généralement plus graves chez le sujet âgé.

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez des patients traités par Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, le traitement doit être interrompu.

Comme avec tous les AINS, incluant le diclofénac, une surveillance médicale étroite est indispensable et des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée chez des patients avec des symptômes évocateurs d'affections gastro-intestinales (GI) ou avec un antécédent évocateur d'ulcération, d'hémorragie ou de perforation gastrique ou intestinale (cf Effets indésirables).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel. Pour réduire le risque de toxicité GI chez ces patients, le traitement doit être débuté et maintenu à la dose minimale efficace. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie systémique, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, le traitement doit être arrêté.

Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (NYHA ⩽ 1), des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Effets hématologiques :

Au cours d'un traitement prolongé par Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, comme avec les autres AINS, il est recommandé de contrôler la formule sanguine.

Comme les autres AINS, Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée peut inhiber de manière temporaire l'agrégation plaquettaire. Les patients avec des troubles de l'hémostase doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Réactions cutanées :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS, dont Voltarène LP (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus

importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également se produire dans de rares cas avec le diclofénac, en l'absence d'exposition antérieure à cette substance.

Effets rénaux :

Insuffisance rénale fonctionnelle et rétention hydrosodée :

Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.
Des cas de rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'hypertension artérielle ou de majoration d'hypertension artérielle, d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en relation avec un traitement par les AINS, incluant le diclofénac. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Contre-indications).
Une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée, notamment en début de traitement ou après une augmentation de la posologie, chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :
- sujets âgés,
- traitement en association avec IEC, sartans, diurétiques et d'autres médicaments pouvant avoir un impact sur la fonction rénale (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit l'origine, par exemple avant ou après une chirurgie importante (cf Contre-indications),
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée,
- antécédents d'hypertension artérielle.

L'arrêt du traitement est habituellement suivi d'un retour à l'état de santé initial avant traitement.

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.
La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

Effets hépatiques :

Une surveillance médicale étroite est nécessaire en cas de prescription de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée chez des patients ayant une atteinte de la fonction hépatique, car leur état pourrait s'aggraver.
Comme avec la plupart des AINS, incluant le diclofénac, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Au cours de traitement prolongé par Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, une surveillance régulière de la fonction hépatique est conseillée par mesure de précaution.
Interrompre le traitement par Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).
Une hépatite peut également se développer sans signes avant-coureurs lors d'un traitement par diclofénac.
La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée chez des patients souffrant de porphyrie hépatique, car le traitement pourrait déclencher une crise.

Interactions avec les autres AINS :

L'utilisation concomitante de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée avec d'autres AINS administrés par voie systémique, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée en raison d'effets indésirables.

Signes d'infections masqués :

Comme les autres AINS, Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée peut masquer les signes et symptômes d'infection en raison de ses propriétés pharmacodynamiques.

Précautions d'emploi :

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.
Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

DC INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

Anticoagulants et agents antiplaquettaires :

Il est recommandé d'être prudent car l'administration concomitante pourrait augmenter le risque hémorragique. Bien qu'il ressorte des études cliniques que le diclofénac n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, des cas témoignant d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Les patients recevant ce type de traitement doivent être étroitement suivis.
L'administration simultanée de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées :

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (⩾ 1 g par prise et/ou ⩾ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (⩾ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal, notamment des risques ulcérogène et hémorragique digestifs (synergie additive) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires, ayant pour conséquence une augmentation de la concentration plasmatique de méthotrexate). Il est recommandé de prendre des précautions lorsque des AINS, incluant le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants (autres que les anticoagulants oraux, les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, les héparines non fractionnées) et anti-agrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Bien qu'aucune investigation n'ait démontré une influence du diclofénac sur l'action des anticoagulants, des cas isolés d'augmentation du risque hémorragique chez des patients traités par une association concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite est recommandée.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Le diclofénac, comme les autres AINS, agissant sur les prostaglandines au niveau rénal, peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine. Il doit être prescrit à des doses inférieures à celles utilisées chez les patients non traités par la ciclosporine. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, comme avec d'autres AINS, possibilité de réduction de l'effet des médicaments antihypertenseurs comme les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez les patients traités par une association de diclofénac avec des médicaments antihypertenseurs, notamment chez les sujets âgés. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association, particulièrement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, du fait de l'augmentation du risque de néphrotoxicité.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires, ayant pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Il est recommandé de prendre des précautions lorsque des AINS, incluant le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate, car cela peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthotrexate et sa toxicité.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ténofovir disoproxil fumarate : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir. Surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Antidiabétiques : les études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré en même temps que des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Des cas isolés d'effets hypoglycémiques ou hyperglycémiques nécessitant des modifications de la posologie des antidiabétiques au cours du traitement par le diclofénac ont toutefois été signalés. C'est pourquoi, par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller la glycémie au cours du traitement concomitant.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Digoxine : en cas d'utilisation concomitante, le diclofénac peut entraîner une augmentation de la digoxinémie. Il est recommandé de surveiller la digoxinémie.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et autres corticoïdes : augmentation du risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal notamment des risques d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (synergie additive) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémiants (dont le triméthoprime) : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Surveillance régulière de la kaliémie.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Phénytoïne : lorsque la phénytoïne est administrée en même temps que le diclofénac, il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de phénytoïne en raison d'une augmentation attendue de l'exposition à la phénytoïne.
- Puissants inhibiteurs du cytochrome CYP2C9 : la prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de diclofénac avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (comme le voriconazole). En raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac, ceci peut en effet conduire à une augmentation significative du pic de concentration sérique du diclofénac et donc de son exposition.
- Quinolones : des cas isolés de convulsions qui pourraient avoir été provoquées par l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS ont été signalés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Il n'existe pas de recommandation particulière concernant les femmes en âge de procréer.

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %.
Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.
Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale.
De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.
Sauf nécessité absolue, Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 5 mois révolus, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus :
  - à une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - à un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydroamnios ;
- la mère et le nouveau-né en fin de grossesse :
  - à un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
  - à une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).
Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition.
La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

ALLAITEMENT :

Les AINS passent dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Comme pour les autres AINS, l'utilisation de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez les femmes qui souhaitent avoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens de fertilité, l'interruption de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée doit être envisagée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Toutefois, les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables ci-dessous sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre

décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000 et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombopénie avec ou sans purpura, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et aplasique), agranulocytose, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique (y compris hypotension et choc)
Très rare	Œdème de Quincke (y compris œdème de la face)
Indéterminée	Purpura allergique
Affections psychiatriques	
Très rare	Désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements
Rare	Somnolence
Très rare	Paresthésies, altération de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral
Indéterminée	Asthénie
Affections oculaires	
Très rare	Altération de la vision, vision trouble, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Très rare	Bourdonnements d'oreilles, altération de l'ouïe
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, douleurs thoraciques
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension artérielle, vascularite
Indéterminée	Œdème, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Asthme (y compris dyspnée)
Très rare	Pneumopathie
Indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, anorexie
Peu fréquent	Crampes abdominales, douleur épigastrique, éructations
Rare	Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, diarrhée hémorragique, melaena, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie ou perforation), ulcère gastro-duodénal, perforation ou hémorragie digestive(1)
Très rare	Affections abdominales basses telles que colite hémorragique, exacerbation de colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn, pancréatite, constipation, stomatite (y compris stomatite ulcéreuse), glossite, affection œsophagienne, sténose intestinale en diaphragme, pancréatite
Indéterminée	Colite ischémique
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Rare	Hépatite avec ou sans ictère, altération de la fonction hépatique
Très rare	Hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Rare	Urticaire
Très rare	Dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite exfoliative, alopécie, réaction de photosensibilisation, purpura, purpura rhumatoïde (ou purpura de Henoch-Schönlein), prurit
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez des patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hématurie, protéinurie, atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés
Indéterminée	Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)

(1) Les perforations et hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Il n'existe pas de tableau clinique caractéristique résultant du surdosage en diclofénac. Le surdosage peut entraîner des symptômes tels que :
- céphalées, acouphènes, étourdissements, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ;
- convulsions, surtout chez l'enfant en bas âge ;
- douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématémèse, diarrhée, ulcère gastro-duodénal, hémorragie gastro-intestinale ;
- troubles de la fonction hépatique ;
- oligurie.

En cas d'intoxication importante, une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique sont possibles.

Conduite à tenir :
- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.

La prise en charge de l'intoxication aiguë par des AINS, incluant le diclofénac, repose essentiellement sur des mesures et un traitement symptomatique en cas de complications telles que hypotension artérielle, insuffisance rénale, convulsions, affection gastro-intestinale ou dépression respiratoire.
En cas de convulsions, le diazépam ou le phénobarbital peuvent être utilisés.
Les mesures spéciales telles que la diurèse forcée, la dialyse ou la transfusion de culots globulaires ne sont probablement d'aucune utilité pour éliminer les AINS, incluant le diclofénac, en raison de leur forte liaison aux protéines et de leur important métabolisme.
L'administration de charbon actif peut être envisagée après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique et une vidange gastrique (par exemple, vomissements, lavage gastrique) après l'ingestion d'une dose potentiellement mortelle.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens, code ATC : M01AB05.

Mécanisme d'action :
Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée contient du diclofénac sodique, un composé non stéroïdien doté de propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Son mécanisme d'action s'appuie essentiellement sur l'inhibition, expérimentalement prouvée, de la biosynthèse des prostaglandines, substances jouant un rôle majeur dans la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.
In vitro, à des concentrations équivalentes à celles atteintes chez l'homme, le diclofénac sodique n'inhibe pas la biosynthèse des protéoglycanes dans le cartilage.

Effets pharmacodynamiques :
Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du diclofénac se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué de signes et symptômes tels que douleurs au repos et à la mobilisation, raideur matinale, gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.
Dans les états inflammatoires post-traumatiques et post-opératoires, Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée soulage rapidement les douleurs spontanées et à la mobilisation et réduit l'œdème d'origine inflammatoire ainsi que l'œdème d'origine traumatique.
Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée est particulièrement adapté aux patients pour lesquels une dose quotidienne de 100 mg ou de 75 mg est appropriée face au tableau clinique. La possibilité de prescrire un médicament en une dose quotidienne simplifie considérablement le traitement à long terme et permet d'éviter la survenue potentielle d'erreurs de dosage.
Voltarène LP 75 mg, comprimé enrobé à libération prolongée, permet également d'administrer la dose maximale de 150 mg/jour, en deux prises distinctes réparties dans la journée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
A en juger par les concentrations urinaires de diclofénac inchangé et de ses métabolites, la même quantité de diclofénac est libérée et absorbée après administration de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, et Voltarène, comprimé enrobé gastro-résistant. Néanmoins, la biodisponibilité du diclofénac après administration de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, est en moyenne égale à 82 % de la biodisponibilité observée avec la même dose de Voltarène, comprimés enrobé gastro-résistants (probablement en raison du taux de libération dépendant du métabolisme de premier passage). En raison d'une libération plus lente de la substance active, les pics de concentrations obtenus après administration de Voltarène LP, comprimés enrobés à libération prolongée, sont atteints moins rapidement qu'après l'administration de Voltarène, comprimés enrobés gastro-résistants.
Les concentrations plasmatiques moyennes maximales de 0,5 microgrammes/mL ou 0,4 microgrammes/mL (1,6 ou 1,25 micromoles/L) sont atteintes environ 4 heures après l'administration d'un comprimé LP à 100 ou à 75 mg.
L'alimentation n'a pas d'influence cliniquement prouvée sur l'absorption et la biodisponibilité de Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée.
D'un autre côté, des concentrations plasmatiques moyennes de 13 nanogrammes/mL (40 nanomoles/L) peuvent être atteintes en 24 heures (16 heures) après administration de Voltarène LP comprimés enrobés à libération prolongée 100 mg ou 75 mg. La quantité absorbée est proportionnelle (relation linéaire) à la dose administrée.
Lors du premier passage hépatique (effet de premier passage), 50 % de la dose de diclofénac sont métabolisés.
L'aire sous la courbe (AUC) qui suit l'administration par voie orale ou rectale est égale à environ la moitié de celle obtenue après l'administration d'une dose équivalente par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'administration de doses répétées ne modifie pas les données de pharmacocinétique. Aucune accumulation du produit n'est attendue si les délais d'attente entre les différentes prises sont respectés. Les concentrations basses habituellement observées lors d'un traitement avec Voltarène LP, comprimé enrobé à libération prolongée, 100 mg une fois/jour ou 75 mg 2 fois/jour se situent autour de 22 nanogrammes/mL ou 25 nanogrammes/mL (70 nanomoles/L ou 80 nanomoles/L).

Distribution :
Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), majoritairement à l'albumine (99,4 %).
Le calcul du volume de distribution apparent donne des valeurs se situant entre 0,12 et 0,17 L/kg.
Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Les concentrations de substance active dans le liquide synovial sont plus élevées que les concentrations plasmatiques déjà deux heures après le pic plasmatique ; elles le restent pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 h.
Une faible concentration de diclofénac (100 ng/mL) a été détectée une fois dans le lait maternel d'une femme en période d'allaitement. La dose ingérée par l'enfant nourri avec ce lait maternel a été estimée à une dose équivalente à 0,03 mg/kg/jour.

Biotransformation :
Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule inchangée mais surtout par hydroxylation et par méthoxylation simples et multiples entraînant la formation de différents métabolites phénoliques (3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac) qui sont éliminés pour la plupart sous forme glycuroconjuguée. Deux de ces métabolites phénoliques sont pharmacologiquement actifs mais à un degré nettement moindre que le diclofénac.

Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé est d'environ 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ± 56 mL/minute (valeur moyenne ± écart-type). Quatre des métabolites, dont les deux biologiquement actifs, ont également une demi-vie plasmatique brève de 1 à 3 heures. Un autre métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac, a en revanche une demi-vie nettement plus longue mais il est pratiquement inactif.
L'excrétion est à la fois urinaire et fécale.
Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée dans les urines sous forme de conjugué glucuronide de la molécule native et de métabolites, dont la plupart sont convertis en conjugués glucuronides.
Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Le reste est éliminé sous forme de métabolites, par voie biliaire dans les fèces.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :
La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg.

Populations spécifiques :
Aucune relation significative n'a été observée entre l'âge des patients et l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion du médicament.
Chez les insuffisants rénaux, la cinétique de dose unique ne permet pas de conclure à une accumulation de la substance active inchangée quand on applique le schéma posologique habituel. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la concentration plasmatique théorique des métabolites à l'état stationnaire est approximativement 4 fois supérieure à celle qu'on enregistre chez les sujets sains. Cependant, les métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire.
En présence d'une altération de la fonction hépatique (hépatite chronique, cirrhose non décompensée), la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients dont le foie est intact.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.
L'administration d'AINS (dont le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez le lapin, la nidation et le développement du placenta chez le rat, et a conduit à la fermeture prématurée du canal artériel chez la rate gestante. A des doses toxiques de diclofénac pour la mère, il a été observé des dystocies, des gestations prolongées, des diminutions de la survie fœtale et des retards de développement intra-utérin chez le rat. Les faibles effets du diclofénac sur les paramètres de la reproduction, sur la naissance ainsi que sur la constriction du canal artériel *in utero* sont des conséquences pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé LP à 100 mg :
Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé LP à 75 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400932460496 (1981, RCP rév 10.08.17) cp LP 100 mg.
3400933592042 (1993, RCP rév 10.08.17) cp LP 75 mg.
Mis sur le marché en 1983 (LP 100 mg) et 1995 (LP 75 mg).
Prix : 4,64 € (15 comprimés à LP 100 mg).
7,49 € (30 comprimés à LP 75 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

VOLTARENE voie parentérale

diclofénac sodique

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
- Anti-inflammatoires / Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Rhumatologie / Anti-inflammatoires non stéroïdiens

VOLTARÈNE EMULGEL ® 1 %

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 1 % pour application locale :
Tube de 50 g.
Flacon pressurisé de 100 ml.

COMPOSITION *p 100 g*

Diclofénac (DCI) sodique .... 1 g
(sous forme de diclofénac de diéthylamine : 1,16 g/100 g)
Excipients (communs) : diéthylamine, carbomère 974 P, cétomacrogol 1000, ester d'acides caprylique et caprique avec alcool gras de C12 à C18, alcool isopropylique, paraffine liquide, parfum crème 45 (huiles essentielles de lavandin, de bois de rose du Brésil et de lavande, alcool benzylique, acétate de terpényle, géraniol, benzoate de benzyle), propylène glycol, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : Propylène glycol, benzoate de benzyle.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte (à partir de 15 ans) :
- Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion ;
- Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire ;
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

La posologie dépend de l'indication. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion :

1 application locale, 2 à 3 fois par jour, pour une durée maximale de 4 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.

Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 7 jours.

La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).

Douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire :

En traitement d'appoint : 1 application locale, 3 à 4 fois par jour, pour une durée maximale de 7 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.

Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 14 jours.

La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).

Poussées douloureuses de l'arthrose :

Uniquement après au moins un avis médical.

1 application locale, 3 à 4 fois par jour, pour une durée de 7 jours. Le traitement peut être poursuivi, si besoin, pendant une durée maximale de 14 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.

La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ).

Populations particulières :

Population pédiatrique :

Ce médicament est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 15 ans (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation (sauf en cas de poussée d'arthrose digitale, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- A partir du début du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allergie au diclofénac ou aux substances d'activité proche, telles qu'autres AINS, aspirine.
- Allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux.

L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

En raison de la présence de benzoate de benzyle, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le port de gants par le masseur kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac *per os* sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par extrapolation avec les autres voies d'administration.

GROSSESSE :

La concentration systémique de diclofénac est plus faible après administration topique comparée aux formes orales. Grâce à l'expérience des traitements avec des AINS par absorption systémique, les recommandations sont les suivantes :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le diclofénac ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus).

Si le diclofénac est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire).
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le diclofénac est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Le diclofénac, comme tous les AINS, passe dans le lait maternel en faibles quantités. Cependant, à des doses thérapeutiques de Voltarène Emulgel 1 %, gel et gel en flacon pressurisé, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu. En raison d'un manque d'études contrôlées chez les femmes allaitantes, le médicament ne doit être utilisé pendant l'allaitement uniquement après avis d'un professionnel de santé. En conséquence, Voltarène Emulgel 1 %, gel et gel en flacon pressurisé, ne doivent pas être appliqués sur les seins chez les mères qui allaitent, ni sur une surface de peau importante, ou pendant une durée prolongée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissant, selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions d'hypersensibilité (incluant l'urticaire), œdème angioneurotique (œdème de Quincke).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Très rare : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : dermatite (incluant les dermatites de contact), éruptions, érythèmes, eczéma, prurit.
- Rare : dermatose bulleuse.
- Très rare : éruption pustuleuse, réactions de photosensibilité, purpura et ulcérations locales.

Autres effets systémiques des AINS :

Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés, surtout lorsque l'ingestion est récente.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique (code ATC : M02AA15).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.

Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.

Absorption :

La quantité de diclofénac absorbée à travers la peau est proportionnelle à la surface traitée et dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation cutanée.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique. Une occlusion de 10 heures conduit à une multiplication par trois de la quantité de diclofénac absorbée.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après administration réitérée.

Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Distribution :

Les concentrations de diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après administration locale du gel sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales sont environ 100 fois inférieures à celles mesurées après l'administration orale de la même quantité de diclofénac. 99,7 % du diclofénac sont liés à des protéines sériques, essentiellement l'albumine (99,4 %).

Le diclofénac s'accumule dans la peau, qui agit comme un réservoir à partir duquel le médicament est libéré de manière durable dans les tissus sous-jacents. De là, le diclofénac est distribué et persiste préférentiellement dans les tissus enflammés profonds, comme l'articulation, où on le trouve à des concentrations pouvant atteindre 20 fois celle mesurée dans le plasma.

Biotransformation :

La biotransformation du diclofénac fait intervenir en partie une glucurono-conjugaison de la molécule intacte, mais essentiellement une hydroxylation unique et multiple de plusieurs métabolites phénoliques, dont la majorité est convertie en conjugués glucuronides. Deux des métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une moindre mesure comparé au diclofénac.

Élimination :

La clairance systémique totale du diclofénac depuis le plasma est de 263 ± 56 ml/min. Les demi-vies plasmatiques terminales sont de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, y compris les deux métabolites actifs, présentent également des demi-vies plasmatiques courtes comprises entre 1 et 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac, possède une demi-vie supérieure mais il est pratiquement inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans l'urine.

Caractéristiques chez les patients :

Aucune accumulation de diclofénac et de ses métabolites n'est attendue chez les patients présentant une altération rénale. Chez les patients souffrant d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients sans atteinte hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

Des études ont démontré que le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel est bien toléré. Il n'a pas été observé de potentiel phototoxique chez la souris et le cobaye avec le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel et ce dernier n'occasionne pas de sensibilisation cutanée lors des tests chez le cobaye.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Tube :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : 6 mois.

Flacon pressurisé :

Récipient sous pression :

- A protéger contre les rayons solaires et à ne pas exposer à une température supérieure à 30 °C.
- Ne pas percer ou brûler, même après usage.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400932886975 (1987, RCP rév 21.08.17) tube.
3400935895134 (1987, RCP rév 21.08.17) fl pressurisé.

Mis sur le marché en 1988 (tube) et en 2003 (flacon).

Prix : 1,82 € (tube de 50 g).
2,81 € (flacon pressurisé de 100 ml).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

VOLTARÈNOPHTA ®

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,1 % : Récipients unidoses de 0,3 ml, boîtes de 20 et de 100.

COMPOSITION

	p unidose
Diclofénac (DCI) sel de sodium	0,3 mg

Excipients : huile de ricin polyoxyéthylénée (CREMOPHOR EL) [15,0 mg/0,3 ml], trométamol, acide borique, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte.
- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.
- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :

Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte et prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil :

- pré-opératoire : jusqu'à 5 fois 1 goutte dans les 3 heures précédant l'intervention ;
- post-opératoire : 3 fois 1 goutte dès la fin de l'intervention, puis 3 à 5 fois 1 goutte par jour, aussi longtemps que nécessaire.

Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires :

- pré-opératoire : 2 gouttes dans l'heure précédant l'opération ;
- post-opératoire : 2 gouttes dans l'heure suivant l'opération, puis 4 gouttes dans les 24 heures suivant l'opération.

Chez l'enfant :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

Instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.

Le contenu de l'unidose reste stérile jusqu'à la première ouverture. L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et le contenu inutilisé des unidoses ne doit pas être conservé.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre au moins 15 minutes entre les deux instillations.

Après instillation du collyre, le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymonasale ou par la fermeture des paupières pendant 5 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité locale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas :

- D'hypersensibilité au diclofénac ou à l'un des excipients.
- D'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des substances inhibant la synthèse de prostaglandines.

Ce médicament est contre-indiqué à partir du 6e mois de la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- L'administration de ce collyre peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- En cas de réactions d'hypersensibilité à type de démangeaisons et de rougeurs ou de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou, le traitement doit être interrompu.
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères (par exemple : eczéma).
- En cas de risque infectieux ou en présence d'infection, un traitement approprié doit être prescrit.
- Lors du traitement par Voltarènophta collyre en récipient unidose, le port des lentilles de contact est déconseillé.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, pour éviter la dilution des principes actifs, espacer de 15 minutes les instillations.
- Ne pas toucher l'œil avec l'embout de l'unidose.
- L'unidose doit être jetée immédiatement après usage et ne doit pas être conservée en vue d'une réutilisation lors des administrations suivantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'association d'un AINS topique avec un corticoïde topique pourrait augmenter le risque de développer des complications cornéennes. Par conséquent des précautions doivent être prises.

L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée d'un autre collyre (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3e trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :
- le fœtus à :
  - une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) ;
  - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligo-hydramnios.
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à :
  - un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS est à éviter, par mesure de précaution, pendant les 5 premiers mois de la grossesse et contre-indiquée à partir du 6e mois.

ALLAITEMENT :

Les AINS passant dans le lait maternel, il est déconseillé de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Possibilité de vision trouble liée à l'instillation du collyre. Dans ce cas, il convient d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à l'arrêt des symptômes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables identifiés après commercialisation sont listés ci-dessous. La catégorie de fréquence correspondante à ces effets indésirables n'est pas connue et ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Affections oculaires :
- Très fréquent : douleur oculaire.
- Fréquence inconnue :
  Sensation transitoire, légère à modérée d'irritation oculaire, prurit de l'œil, hyperémie oculaire et vision trouble transitoire immédiatement après instillation.
  Des kératites ponctuées ou d'autres troubles cornéens ont été observés : amincissements, œdème, ulcères cornéens, anomalies de l'épithélium cornéen qui pourraient devenir menaçants pour la vue, ont été rapportés, notamment chez les patients à risque tels que ceux utilisant des corticostéroïdes ou ceux présentant une maladie concomitante telle qu'arthrite rhumatoïde ou des infections.

La plupart des patients avaient été traités pendant une période de temps prolongée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence inconnue :
  Dyspnée et asthme exacerbé.
  Réactions allergiques telles que : hyperémie conjonctivale, conjonctivite allergique, œdème palpébral, urticaire, rash, eczéma de contact, érythème, prurit, toux et rhinite, photosensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas eu de cas de surdosage avec Voltarènophta. Cependant, une ingestion orale involontaire entraîne un risque d'effet indésirable minimal étant donné qu'une unidose de 0,3 ml contient seulement 0,3 mg de diclofénac sodique correspondant à 0,2 % de la dose maximale journalière recommandée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage local (code ATC : S01BC03 ; S : organes sensoriels).

Le diclofénac de sodium est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez le lapin, les pics de concentration maximum en diclofénac marqué apparaissent, tant au niveau de la conjonctive que de la cornée, 30 minutes après instillation ; l'élimination est rapide et pratiquement complète après 6 heures.

Chez l'homme, la pénétration du diclofénac dans la chambre antérieure a été démontrée.

Après administration oculaire, les taux plasmatiques de diclofénac ne sont pas mesurables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité après administration unique et répétée, de mutagenèse et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque toxique particulier.

En ce qui concerne les études de reproduction chez le rat, des doses toxiques pour la mère ont été associées à des dystocies, des gestations prolongées, une diminution de la survie fœtale et un retard du développement utérin.

Aucun effet n'a été observé dans les études de tolérance locale avec les différentes formulations de Voltarènophta.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture : Ne pas conserver l'unidose.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pour une bonne utilisation du collyre, certaines précautions doivent être prises :
- se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation ;
- éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières ;
- instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas ;
- jeter l'unidose immédiatement après usage et ne pas la conserver après ouverture en vue d'une utilisation ultérieure.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933868628 (1995, RCP rév 02.05.17) 20 unidoses 0,3 ml.
3400933868796 (1995, RCP rév 02.05.17) 100 unidoses 0,3 ml.

Non remb Séc soc. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

VOLTARENOPHTABAK ®
diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 1 mg/ml (liquide légèrement jaune et opalescent) *:* Flacon de 10 ml avec stilligoutte, équipé d'un filtre antimicrobien et d'un média, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Diclofénac (DCI) sodique	10 mg

Excipients : ricinoléate de macrogolglycérol, trométamol, acide borique, eau ppi.

Teneur en ricinoléate de macrogolglycérol : 50 mg/ml.

DC INDICATIONS
- Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte.
- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil (cf Pharmacodynamie).
- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte :
- Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte :
  - pré-opératoire : jusqu'à 5 fois 1 goutte dans les 3 heures précédant l'intervention.
- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil :
  - pré-opératoire : jusqu'à 5 fois 1 goutte dans les 3 heures précédant l'intervention ;
  - post-opératoire : 3 fois 1 goutte dès la fin de l'intervention, puis 3 à 5 fois 1 goutte par jour. Une durée de traitement supérieure à 4 semaines n'est pas recommandée.
- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires :
  - pré-opératoire : 2 gouttes dans l'heure précédant l'opération ;
  - post-opératoire : 2 gouttes dans l'heure suivant l'opération, puis 4 gouttes dans les 24 heures suivant l'opération.

Chez l'enfant :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée.

Chez la personne âgée :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie ophtalmique.

Le patient doit être informé :
- de se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation ;
- d'éviter le contact avec l'œil ou les paupières ;
- de reboucher le flacon après utilisation.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, pour éviter la dilution des principes actifs, espacer de 15 minutes les instillations.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au diclofénac sodique ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'allergie, d'urticaire, de rhinite aiguë ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac sodique ou de substances d'activité proche telles que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). (Cf Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les réactions de sensibilité croisée.)

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.

Voltarenophtabak peut, comme les autres AINS, provoquer dans de rares cas des réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques, même sans exposition préalable au médicament.

Des réactions de sensibilité croisée avec l'acide acétylsalicylique et les autres AINS sont possibles (cf Contre-indications).

En cas de réactions d'hypersensibilité à type de démangeaisons et de rougeurs ou de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou, le traitement doit être interrompu.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

Une infection oculaire aiguë peut être masquée par l'utilisation topique d'agents anti-inflammatoires. Un AINS n'a pas de propriété antimicrobienne. Son utilisation avec un/des anti-infectieux au cours d'une infection oculaire doit être faite avec prudence.

Les AINS, dont le diclofénac par voie locale, retardent la réépithalisation cornéenne même s'ils sont utilisés pendant une courte période. Les conséquences de ce retard de cicatrisation cornéenne sur la qualité de la cornée et sur le risque d'infections ne sont pas claires. Les corticostéroïdes topiques sont aussi connus pour ralentir ou retarder la cicatrisation. L'association d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut majorer les risques de retard de cicatrisation.

Un AINS peut provoquer une augmentation de la tendance au saignement des tissus oculaires lors d'une intervention chirurgicale : il est recommandé d'utiliser ce collyre avec précaution chez les patients ayant une tendance connue au saignement ou qui reçoivent d'autres traitements pouvant prolonger le temps de saignement.

Lorsque les patients sont traités à fortes doses et pendant une période prolongée, l'utilisation d'AINS par voie locale peut provoquer des kératites. Chez certains patients sensibles, l'usage continu peut entraîner une rupture de la barrière épithéliale, un amincissement cornéen, des infiltrats cornéens, une érosion cornéenne, une ulcération cornéenne et une perforation cornéenne. Ces événements peuvent mettre en jeu le pronostic visuel.

Voltarenophtabak contient du ricinoléate de macrogolglycérol (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'études bien menées chez les femmes enceintes avec du diclofénac en collyre. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (cf Sécurité préclinique). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter négativement la grossesse, et/ou le développement de l'embryon/du fœtus, et/ou le développement postnatal.

Bien qu'une très faible exposition systémique soit attendue après instillation du diclofénac collyre, Voltarenophtabak ne devra être seulement utilisé pendant la grossesse que si nécessaire. La dose la plus faible ainsi que la durée de traitement la plus courte possible devront être utilisées.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement maternel, aucun effet n'est attendu chez l'enfant, l'exposition systémique de la mère étant limitée. Voltarenophtabak peut être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation de Voltarenophtabak, collyre en solution. Dans ce cas, il doit être conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines dangereuses jusqu'au retour de la vision normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Infections et infestations :
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : rhinites.

Affections du système immunitaire :
- Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) : hypersensibilité.

Affections oculaires :
- Peu fréquent (⩾ 1/1000, 1/100) : sensations de brûlure oculaire à l'instillation, troubles visuels à l'instillation.
- Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) : kératite ponctuée, amincissement de la cornée, ulcères cornéens.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hyperhémie conjonctivale, conjonctivite allergique, œdème des paupières

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) : dyspnée, asthme aggravé.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : toux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) : prurit, érythème, réactions de photosensibilité.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : urticaire, éruption cutanée, eczéma de contact.

Des amincissements de cornée ou des ulcères cornéens ont été rapportés dans de rares cas, notamment chez les patients à risque tels que ceux utilisant des corticostéroïdes ou ceux présentant une arthrite rhumatoïde concomitante. La plupart des patients avaient été traités pendant une période de temps prolongée.

Des données postmarketing suggèrent que, chez des patients ayant des complications oculaires chirurgicales, des défects cornéens épithéliaux, un diabète, une maladie de la surface oculaire (par exemple un syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde, des chirurgies oculaires à répétition pendant une courte période peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables cornéens.

En raison de la présence de ricinoléate de macrogolglycérol, risque d'eczéma de contact.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage local (code ATC : S01BC03).

Le diclofénac sodique est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase. Il a des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

Ce collyre en solution ne contient pas de conservateur. Il est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 micron) afin de protéger le collyre en solution contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.

L'efficacité et la sécurité du diclofénac collyre dans la chirurgie filtrante du glaucome reposent sur un nombre limité de données.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez le lapin, les pics de concentration maximale en diclofénac marqué apparaissent, tant au niveau de la conjonctive que de la cornée, 30 minutes après instillation ; l'élimination est rapide et pratiquement complète après 6 heures.

Chez l'homme, la pénétration du diclofénac dans la chambre antérieure a été démontrée.

Après administration oculaire, les taux plasmatiques de diclofénac ne sont pas mesurables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pendant les études de toxicité à dose répétée, le principal effet indésirable du diclofénac porte sur le tractus gastro-intestinal avec l'apparition d'ulcérations, selon les espèces, à des doses orales de plus de 0,5 à 2,0 mg/kg (soit environ 300 à 1200 fois l'exposition journalière topique par voie ophtalmique chez l'homme).

Des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré une embryofœtotoxicité, un temps de gestation prolongé et une dystocie. Des morts fœtales et des retards de croissance ont été observés à des doses maternelles toxiques.

Le diclofénac n'a pas montré de potentiel mutagène ou carcinogène.

Aucun effet n'a été observé après l'instillation répétée de diclofénac 1 mg/ml dans l'œil de lapin jusqu'à 3 mois.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

Avant ouverture : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

Après première ouverture : 8 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400936682245 (2005, RCP rév 09.01.13).

Prix : 4,81 € (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

VOLTARENPLAST ®
diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Emplâtre médicamenteux à 1 %* (10 cm x 14 cm) : Sachet, boîte de 5.

* Avec une couche uniforme de pâte blanche à brun clair étalée sur un support non tissé et un film protecteur détachable.

COMPOSITION	*p emplâtre*
Diclofénac (DCI) sodique	140 mg

Excipients : glycérol, propylèneglycol (E1520), adipate de di-isopropyle, sorbitol liquide cristallisable (E420), carmellose sodique, polyacrylate de sodium, copolymère basique de méthacrylate de butyle, édétate disodique, sulfite de sodium anhydre (E221), butylhydroxytoluène (E321), sulfate d'aluminium et de potassium codesséchés, silice colloïdale anhydre, kaolin léger, éther laurique de macrogol, lévomenthol, acide tartrique, eau purifiée. *Support non tissé :* polyester. *Film protecteur :* polypropylène.

Excipients à effet notoire : butylhydroxytoluène (E321) (2,8 mg/emplâtre), propylèneglycol (E1520) (1,4 g/emplâtre).

DC INDICATIONS

Traitement local de courte durée en cas de traumatismes bénins douloureux : foulures, entorses ou contusions.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte, appliquer un emplâtre sur la région douloureuse 2 fois par jour (matin et soir). La dose maximale totale pouvant être utilisée est de deux emplâtres par jour, même s'il y a plus d'un traumatisme

à traiter. Ne pas traiter plus d'une région douloureuse à la fois.
Voltarenplast 1 %, emplâtre médicamenteux doit être utilisé pour une durée la plus courte possible en fonction de l'indication.
Enfants et adolescents de moins de 16 ans :
Cet emplâtre médicamenteux n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans car les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont insuffisantes (cf Contre-indications).
Patients âgés :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés qui sont plus sujets aux effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique :
Pour l'utilisation de Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

MODE D'APPLICATION :
Pour application cutanée uniquement.
Le produit doit être appliqué uniquement sur une peau intacte et saine et ne doit pas être appliqué lors du bain ou de la douche.
Couper l'enveloppe contenant l'emplâtre médicamenteux, comme indiqué. Retirer un emplâtre médicamenteux, enlever le film plastique utilisé pour protéger la surface adhésive et appliquer sur la zone douloureuse. Si nécessaire, l'emplâtre peut être maintenu en place par un filet élastique. Refermer soigneusement l'enveloppe avec la fermeture coulissante. Ne jamais découper l'emplâtre.

DURÉE D'UTILISATION :
Sur la base de données limitées disponibles, un traitement de courte durée est recommandé.
Le bénéfice thérapeutique d'une utilisation d'une durée de plus de 7 jours n'a pas été démontré.
Si aucune amélioration n'a été constatée suite à la durée de traitement recommandée, un médecin doit être consulté (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes :
Si une utilisation du produit de plus de 7 jours est nécessaire pour soulager la douleur, ou si les symptômes s'aggravent, les parents des adolescents/patients sont invités à consulter un médecin.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients listés dans la rubrique Composition (par exemple propylèneglycol, butylhydroxytoluène).
- Hypersensibilité à tout autre médicament analgésique utilisé en rhumatologie [anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris acide acétylsalicylique].
- Antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë provoquées par l'acide acétylsalicylique ou un autre AINS.
- Ulcère peptique évolutif.
- Application sur une peau endommagée, quelle que soit la lésion : dermatite exsudative, plaies ouvertes, brûlures, infections cutanées ou eczéma.
- Pendant le dernier trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Enfant et adolescent de moins de 16 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La survenue d'effets indésirables systémiques suite à l'application de Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux n'est pas exclue s'il est utilisé sur une zone cutanée étendue et sur une longue période (voir le RCP des formes systémiques du diclofénac). Sans amélioration après 3 jours de traitement ou si les symptômes s'aggravent, un médecin doit être consulté.
Ne pas mettre Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux en contact ou appliqué sur les yeux ou les muqueuses. Il doit être appliqué sur une peau intacte, saine et ne doit pas être appliqué sur une plaie ou sur une blessure ouverte.
Ne pas utiliser l'emplâtre sous pansement occlusif.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes.
Ne pas administrer de manière concomitante tout médicament contenant du diclofénac ou d'autres AINS, par voie systémique ou topique.
Les bronchospasmes peuvent être provoqués chez les patients présentant ou ayant présenté un asthme ou des allergies.
L'apparition d'une éruption cutanée après application de Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux impose l'arrêt immédiat du traitement.
Afin de réduire tout risque de photosensibilité, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition de la zone traitée aux rayonnements solaires (soleil ou cabines UV) pendant environ une journée après le retrait de l'emplâtre. Bien que la survenue d'effets indésirables d'ordre systémique soit rare, Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, cardiaque ou hépatique ou chez les patients présentant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de maladie inflammatoire intestinale ou de saignements digestifs. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients âgés qui sont davantage sujets aux effets indésirables.
Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux contient du propylèneglycol et du butylhydroxytoluène. Le propylèneglycol peut provoquer une irritation cutanée et le butylhydroxytoluène des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.
L'utilisation du diclofénac peut altérer la fécondité et n'est pas recommandée aux femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes pouvant avoir des difficultés à concevoir un enfant ou chez celles qui sont en cours d'investigation pour rechercher une cause d'infertilité, l'arrêt du diclofénac peut être envisagé (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal de Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac per os sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FÉCONDITÉ :
L'utilisation du diclofénac peut altérer la fécondité et n'est pas recommandée aux femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes pouvant avoir des difficultés à concevoir un enfant ou chez celles qui sont en cours d'investigation pour rechercher une cause d'infertilité, l'arrêt du diclofénac devrait être envisagé.

GROSSESSE :
Il n'existe pas suffisamment de données cliniques pour l'utilisation du diclofénac par voie cutanée pendant la grossesse. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction après administration par voie générale (cf Sécurité préclinique).
La concentration systémique de diclofénac est plus faible après une application topique qu'après une administration orale. Avec l'expérience des traitements par AINS à absorption systémique, les recommandations sont les suivantes :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque semble augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le diclofénac ne doit donc pas être prescrit au cours des premier et deuxième trimestres. Si le diclofénac est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
La dose maximale utilisable est de deux emplâtres par jour (cf Posologie/Mode d'administration).
Pendant le 3[e] trimestre de la grossesse, l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines expose le fœtus aux risques suivants :
- toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) ;
- perturbation de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios.

En fin de grossesse, les risques pour la mère et le nouveau-né sont les suivants :
- risque d'allongement du temps de saignement, effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à très faible dose ;
- inhibition des contractions utérines, aboutissant à un retard ou à un allongement du travail obstétrical.

L'usage du diclofénac est donc contre-indiqué pendant le 3[e] trimestre de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel.
Cependant, à des doses thérapeutiques de Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux, aucun effet sur le nourrisson n'est attendu. En raison d'un manque d'études contrôlées chez les femmes allaitantes, le produit ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'après conseil du professionnel de santé. Dans ces circonstances, Voltarenplast 1 % emplâtre médicamenteux ne doit pas être appliqué sur les seins des mères allaitantes, ni ailleurs sur des zones étendues de la peau ou pour une période prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet de Voltarenplast 1 %, emplâtre médicamenteux sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'est attendu ou seul un effet négligeable.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Infection et infestations :
- Très rare : éruption pustuleuse.

Troubles du système immunitaire :
- Peu fréquent : érythèmes généralisés, réaction d'hypersensibilité (incluant l'urticaire), œdème de Quincke, réaction de type anaphylactique.

Troubles du système respiratoire, thoracique et médiastinal :
- Très rare : crise d'asthme.

Troubles du système cutané ou sous-cutané :
- Fréquent : réactions cutanées locales telles que rougeur de la peau, eczéma, érythème, dermatite (incluant dermatite de contact et allergique), gonflement de la peau, prurit et sensations de brûlure.
- Rare : dermatite bulleuse, sécheresse cutanée.
- Très rare : eczéma grave, éruption avec des ulcérations, réactions de photosensibilité (les patients doivent être mis en garde contre une exposition excessive aux rayons du soleil afin de réduire l'incidence de la photosensibilité).
- Fréquence indéterminée : hématome sur le site d'application.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : réactions au site d'application.

L'absorption systémique du diclofénac après application topique est très faible et les niveaux plasmatiques de diclofénac sont également très faibles comparés aux taux plasmatiques de principe actif observés après l'utilisation de formes orales. La probabilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique (tels que troubles gastro-intestinaux ou rénaux, bronchospasme) est très faible comparée à la fréquence de tels effets associés au diclofénac par voie orale. Cependant, lorsque le diclofénac est appliqué sur une surface de peau étendue et pendant une période prolongée, la possibilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique ne peut être exclue.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.
S'il survient des effets indésirables d'ordre systémique graves après une utilisation incorrecte ou lors d'un surdosage accidentel (par exemple chez l'enfant), se référer aux mesures habituelles en cas d'intoxication par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique (code ATC : M02AA15).
Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien aux propriétés analgésiques, qui inhibe efficacement la synthèse des prostaglandines sur des modèles standard d'inflammation chez l'animal. Chez l'homme, le diclofénac diminue la douleur, l'œdème et la fièvre associée à une inflammation. Par ailleurs, le diclofénac provoque une inhibition réversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Lors de l'application cutanée, le diclofénac est lentement et incomplètement absorbé. A l'état d'équilibre, les taux plasmatiques de diclofénac reflètent une absorption continue du diclofénac à partir de l'emplâtre, que celui-ci soit appliqué le matin ou le soir. Lors d'une utilisation par voie topique, le diclofénac pourrait être stocké au niveau du derme à partir duquel il est lentement libéré dans le compartiment central.
L'efficacité thérapeutique observée est essentiellement imputable aux concentrations tissulaires thérapeutiques du principe actif au niveau du site d'application. La pénétration jusqu'au site d'action dépend de l'étendue et de la nature de la lésion ainsi que des sites d'application et d'action.
Au niveau du pic plasmatique, les concentrations moyennes sont d'environ 3 ng/ml. Le taux de liaison du diclofénac aux protéines plasmatiques est élevé (99 %). Le métabolisme et l'élimination sont comparables après application cutanée et administration orale. Après un métabolisme hépatique rapide (hydroxylation et liaison à l'acide glucuronique), les deux tiers du principe actif sont éliminés par voie rénale et un tiers par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en dehors de ceux déjà mentionnés dans d'autres rubriques. Dans les études animales, la toxicité chronique du diclofénac après administration systémique s'est essentiellement manifestée par des lésions et ulcères gastro-intestinaux. Une étude de toxicité menée pendant 2 ans chez le rat a montré une augmentation dose-dépendante de la fréquence des occlusions thrombotiques des vaisseaux cardiaques sous traitement par le diclofénac.
Dans les études menées chez l'animal à propos de la toxicité sur la reproduction, l'administration systémique de diclofénac a inhibé l'ovulation chez la lapine et perturbé l'implantation et le développement embryonnaire initial chez la rate. Le diclofénac a allongé la durée de la gestation et de la mise-bas. Le potentiel embryotoxique du diclofénac a été étudié dans trois espèces animales (rat, souris, lapin). Des morts fœtales et un retard de croissance ont été observés aux doses toxiques pour la mère. En l'état actuel des connaissances, le diclofénac est considéré comme non tératogène. Les doses inférieures aux doses toxiques pour la mère n'avaient pas d'influence sur le développement des petits.
Les études classiques de tolérance locale ne montrent aucun risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri du dessèchement et de la lumière.
Conserver le sachet soigneusement fermé pour éviter le dessèchement.
Après première ouverture d'un sachet : 4 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après l'utilisation, plier l'emplâtre en deux, avec la face adhésive vers l'intérieur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400939422343 (2009, RCP rév 21.08.17).
Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

VOLTARENSPE ® 1 % gel
diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel : Tube (laminé aluminium) de 100 g, boîte unitaire.

COMPOSITION *p 100 g*

Diclofénac (DCI) sodique .... 1 g
(sous forme de diclofénac de diéthylamine : 1,16 g/100 g)
Excipients : diéthylamine, carbomère 974 P, cétomacrogol 1000, ester d'acides caprylique et caprique avec alcool gras de C12 à C18, alcool isopropylique, paraffine liquide, parfum crème 45 (huile essentielle de lavandin, huile essentielle de bois de rose du Brésil, huile essentielle de lavande, alcool benzylique, acétate de terpényle, géraniol, benzoate de benzyle), propylèneglycol, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol, benzoate de benzyle.

DC INDICATIONS

Chez l'adulte (à partir de 15 ans) :
- Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion.
- Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire.
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
La posologie dépend de l'indication. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion :
1 application locale, 2 à 3 fois par jour, pour une durée maximale de 4 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.
Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 7 jours.
La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).
Douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire :
En traitement d'appoint : 1 application locale, 3 à 4 fois par jour, pour une durée maximale de 7 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté. Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 14 jours.
La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).
Poussées douloureuses de l'arthrose :
Uniquement après au moins un avis médical.
1 application locale, 3 à 4 fois par jour, pour une durée de 7 jours. Le traitement peut être poursuivi, si besoin, pendant une durée maximale de 14 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.
La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ).
Populations particulières :
Population pédiatrique :
Voltarenspe 1 % gel est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 15 ans (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie locale.
Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation (sauf en cas de poussée d'arthrose digitale, voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- A partir du début du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allergie au diclofénac ou aux substances d'activité proche, telles qu'autres AINS, aspirine.
- Allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.
Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.
En raison de la présence de benzoate de benzyle, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Le port de gants par le masseur-kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac *per os* sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par extrapolation avec les autres voies d'administration.

GROSSESSE :

La concentration systémique de diclofénac est plus faible après administration topique comparée aux formes orales. Grâce à l'expérience des traitements avec des AINS par absorption systémique, les recommandations sont les suivantes :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et postimplantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le diclofénac ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si le diclofénac est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le diclofénac est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Le diclofénac comme tous les AINS passe dans le lait maternel en faibles quantités. Cependant, aux doses thérapeutiques de Voltarenspe 1 % gel, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu. En raison d'un manque d'études contrôlées chez les femmes allaitantes, le médicament doit être utilisé pendant l'allaitement uniquement après avis d'un professionnel de santé. Dans ces circonstances, Voltarenspe 1 % gel ne doit pas être appliqué sur les seins chez les mères qui allaitent, ni sur une surface de peau importante, ou pendant une durée prolongée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissant, selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité (incluant l'urticaire), œdème angioneurotique (œdème de Quincke).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : dermatite (incluant les dermatites de contact), éruptions, érythèmes, eczéma, prurit.
- Rare : dermatose bulleuse.
- Très rare : éruption pustuleuse, réactions de photosensibilité, purpura et ulcérations locales.

Autres effets systémiques des AINS :
Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.
En cas d'ingestion accidentelle, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés, surtout lorsque l'ingestion est récente.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique (code ATC : M02AA15).
Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.
Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.
Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo chez 238 patients atteints de gonarthrose, on observe entre J1 et J14 une amélioration moyenne de la douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA 100 mm) de 14 mm dans le groupe Diclofénac gel, contre 10 mm dans le groupe placebo. Cette différence est statistiquement significative (p = 0,02).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.

Absorption :
La quantité de diclofénac absorbée à travers la peau est proportionnelle à la surface traitée et dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation cutanée. Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique. Une occlusion de 10 heures conduit à une multiplication par trois de la quantité de diclofénac absorbée.
Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après administration réitérée. Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Distribution :
Les concentrations de diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après administration locale du gel sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales sont environ 100 fois inférieures à celles mesurées après l'administration orale de la même quantité de diclofénac. 99,7 % du diclofénac sont liés à des protéines sériques, essentiellement l'albumine (99,4 %).
Le diclofénac s'accumule dans la peau, qui agit comme un réservoir à partir duquel le médicament est libéré de manière durable dans les tissus sous-jacents. De là, le diclofénac est distribué et persiste préférentiellement dans les tissus enflammés profonds, comme l'articulation, où on le trouve à des concentrations pouvant atteindre 20 fois celle mesurée dans le plasma.

Biotransformation :
La biotransformation du diclofénac fait intervenir en partie une glucurono-conjugaison de la molécule intacte, mais essentiellement une hydroxylation unique et multiple de plusieurs métabolites phénoliques, dont la majorité est convertie en conjugués glucuronides. Deux des métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une moindre mesure comparé au diclofénac.

Élimination :
La clairance systémique totale du diclofénac depuis le plasma est de 263 ± 56 ml/min. Les demi-vies plasmatiques terminales sont de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, y compris les deux métabolites actifs, présentent également des demi-vies plasmatiques courtes comprises entre 1 et 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac, possède une demi-vie supérieure mais il est pratiquement inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans l'urine.

Caractéristiques chez les patients :
Aucune accumulation de diclofénac et de ses métabolites n'est attendue chez les patients présentant une altération rénale. Chez les patients souffrant d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients sans atteinte hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.
Des études ont démontré que le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel est bien toléré. Il n'a pas été observé de potentiel phototoxique chez la souris et le cobaye avec le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel et ce dernier n'occasionne pas de sensibilisation cutanée lors des tests chez le cobaye.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Durée de conservation après ouverture : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400937230124 (1996, RCP rév 21.08.17).
Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

VOLTARENACTIGO 1 % gel

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 1 % :
Tubes de 60 g et de 100 g.
Flacon pressurisé de 50 ml (soit 48,7 g de gel).

COMPOSITION *p 100 g*

Diclofénac sodique .... 1 g
(sous forme de diclofénac de diéthylamine : 1,16 g)
Excipients : diéthylamine, carbomère 974P, cétomacrogol 1000, ester d'acides caprylique et caprique avec alcool gras de C12 à C18, alcool isopropylique, paraffine liquide, parfum crème 45*, propylèneglycol, eau purifiée.
* *Composition du parfum crème 45 :* huile essentielle de lavandin, huile essentielle de bois de rose du Brésil, huile essentielle de lavande, alcool benzylique, acétate de terpényle, géraniol, benzoate de benzyle.
Excipients à effet notoire : propylèneglycol, benzoate de benzyle.

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué, chez l'adulte (à partir de 15 ans), comme traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
1 application locale, 2 à 3 fois par jour, pour une durée maximale de 4 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.
Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 7 jours.
La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).

Populations particulières :
Population pédiatrique :
Ce médicament est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 15 ans (cf Contre-indications).
Sujets âgés :
Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont davantage sujettes aux effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale.
Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.
Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :
- A partir du début du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allergie au diclofénac ou substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux ; appliquer uniquement sur la région douloureuse.
L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.
Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.
En raison de la présence de benzoate de benzyle, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ce médicament ne doit pas être utilisé sous pansement occlusif.

DC INTERACTIONS

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac *per os* sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Par extrapolation avec les autres voies d'administration.

GROSSESSE :

La concentration systémique de diclofénac est plus faible après administration topique comparée aux formes orales. Grâce à l'expérience des traitements avec des AINS par absorption systémique, les recommandations sont les suivantes :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le diclofénac ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus).
Si le diclofénac est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.
Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :
- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le diclofénac est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Le diclofénac, comme tous les AINS, passe dans le lait maternel en faibles quantités. Cependant, à des doses thérapeutiques de Voltarenactigo 1 % gel, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu. En raison d'un manque d'études contrôlées chez les femmes allaitantes, le médicament ne doit être utilisé pendant l'allaitement uniquement après avis d'un professionnel de santé. En conséquence, Voltarenactigo 1 % gel ne doit pas être appliqué sur les seins chez les mères qui allaitent, ni sur une surface de peau importante, ou pendant une durée prolongée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissant, selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : réactions d'hypersensibilité (incluant l'urticaire), œdème angioneurotique (œdème de Quincke).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Très rare : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : dermatites (incluant les dermatites de contact), éruptions, érythèmes, eczéma, prurit.

- Rare : dermatose bulleuse.
- Très rare : éruption pustuleuse, réactions de photosensibilité, purpura et ulcérations locales.

Autres effets systémiques des AINS :

Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés, surtout lorsque l'ingestion est récente.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique (code ATC : M02AA15).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.

Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.

Absorption :

La quantité de diclofénac absorbée à travers la peau est proportionnelle à la surface traitée et dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation cutanée.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique. Une occlusion de 10 heures conduit à une multiplication par trois de la quantité de diclofénac absorbée.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après administration réitérée. Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Distribution :

Les concentrations de diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après administration locale du gel sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales sont environ 100 fois inférieures à celles mesurées après l'administration orale de la même quantité de diclofénac. 99,7 % du diclofénac sont liés à des protéines sériques, essentiellement l'albumine (99,4 %).

Le diclofénac s'accumule dans la peau, qui agit comme un réservoir à partir duquel le médicament est libéré de manière durable dans les tissus sous-jacents. De là, le diclofénac est distribué et persiste préférentiellement dans les tissus enflammés profonds, comme l'articulation, où on le trouve à des concentrations pouvant atteindre 20 fois celle mesurée dans le plasma.

Biotransformation :

La biotransformation du diclofénac fait intervenir en partie une glucurono-conjugaison de la molécule intacte, mais essentiellement une hydroxylation unique et multiple de plusieurs métabolites phénoliques, dont la majorité est convertie en conjugués glucuronides. Deux des métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une moindre mesure comparé au diclofénac.

Élimination :

La clairance systémique totale du diclofénac depuis le plasma est de 263 ± 56 ml/min. Les demi-vies plasmatiques terminales sont de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, y compris les deux métabolites actifs, présentent également des demi-vies plasmatiques courtes comprises entre 1 et 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac, possède une demi-vie supérieure mais il est pratiquement inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans l'urine.

Caractéristiques chez les patients :

Aucune accumulation de diclofénac et de ses métabolites n'est attendue chez les patients présentant une altération rénale. Chez les patients souffrant d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients sans atteinte hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

Des études ont démontré que le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel est bien toléré. Il n'a pas été observé de potentiel phototoxique chez la souris et le cobaye avec le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel et ce dernier n'occasionne pas de sensibilisation cutanée lors des tests chez le cobaye.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Tube :

Durée de conservation : 3 ans.

Tube de 60 g : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Tube de 100 g : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture : 6 mois.

Flacon pressurisé :

Durée de conservation : 3 ans.

Récipient sous pression :

- A protéger contre les rayons solaires et à ne pas exposer à une température supérieure à 30 °C.
- Ne pas percer ou brûler, même après usage.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936354081 (1996, RCP rév 21.08.17) tube 60 g.
3400928007797 (1996, RCP rév 21.08.17) tube 100 g.
3400935931474 (1996, RCP rév 21.08.17) fl pressurisé.

Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

VOLTARENACTIGO 2 % INTENSE gel

diclofénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 2 % : Tube de 30 g.

COMPOSITION

	p 100 g
Diclofénac sodique	2 g

(sous forme de diclofénac de diéthylamine : 2,32 g)

Excipients : butylhydroxytoluène, carbomères, ester d'acides caprylique et caprique avec alcool gras de C12 à C18, diéthylamine, alcool isopropylique, paraffine liquide, éther cétostéarylique de macrogol, alcool oléique, propylène glycol, parfum eucalyptus, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : propylèneglycol (50 mg/g de gel), butylhydroxytoluène (0,2 mg/g de gel).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué comme traitement local de courte durée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans, en cas de traumatisme bénin, entorse (foulure), contusion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

1 application, 2 fois par jour (le matin et le soir).

Durée de traitement :

La durée de traitement est limitée à 4 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie locale - Réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

Usage externe.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- A partir du début du 6e mois de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allergie au diclofénac ou substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Allergie à l'un des excipients.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La survenue d'effets indésirables systémiques ne peut être exclue lors d'une utilisation prolongée de Voltarenactigo 2 % Intense, gel sur une large surface cutanée. Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux. Appliquer uniquement sur la région douloureuse.

L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.

Afin de réduire tout risque de photosensibilisation, les patients doivent être informés d'éviter toute exposition aux rayonnements solaires (soleil ou cabines UV).

Les bronchospasmes peuvent être provoqués chez les patients présentant un asthme bronchique, une maladie allergique ou une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un autre AINS ou ayant des antécédents de ces pathologies. Le gel doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant ou non un asthme chronique, chez lesquels les crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinites aiguës sont provoquées par l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf Contre-indications). Afin de minimiser la survenue d'effets indésirables, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace pour contrôler les symptômes pendant la période la plus courte possible.

Ce médicament ne doit pas être utilisé sous pansement occlusif.

Voltarenactigo 2 % Intense, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, d'insuffisance rénale ou hépatique, de diathèse hémorragique ou d'inflammation intestinale, car des cas isolés ont été rapportés avec du diclofénac topique.

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées. Il contient également de l'hydroxytoluène butylé (E320) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité chez l'enfant, le diclofénac, administré sous forme de gel, est réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

Le port de gants par le masseur kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

Sans amélioration après 4 jours de traitement ou si les symptômes s'aggravent, un médecin doit être consulté.

DC INTERACTIONS

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac *per os* sont peu probables.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

(Par extrapolation avec les autres voies d'administration.)

GROSSESSE :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 %, à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, le diclofénac ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus). Si le diclofénac est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, le diclofénac est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

ALLAITEMENT :

Le diclofénac, comme tous les AINS, passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite. Si la situation impose son utilisation, le diclofénac gel ne doit pas être appliqué sur les seins chez les mères qui allaitent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De rares cas de réactions allergiques au site d'application peuvent survenir.

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence avec les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Infections :

- Très rare : éruption pustuleuse.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions d'hypersensibilité (notamment l'urticaire), angio-œdème (œdème de Quincke).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Très rare : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : dermatites (incluant les dermatites de contact), éruptions, érythèmes, eczéma, prurit.
- Rare : dermatose bulleuse.
- Très rare : purpura, ulcérations locales, photosensibilité.

Autres effets systémiques des AINS :

Ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés, surtout lorsque l'ingestion est récente.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique (code ATC : M02AA15).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.

Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le passage transdermique du principe actif est proportionnel à la surface traitée, à la quantité de gel appliquée et au degré d'hydratation cutanée.

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.

Après administration réitérée, le passage systémique du gel de diclofénac dosé à 2,32 % (2 applications par jour) est équivalent à celui du gel dosé à 1,16 % (4 applications par jour), pour une application cutanée sur une surface d'environ 400 cm^2. La biodisponibilité relative du gel de diclofénac 2,32 % (ratio ASC) par rapport à celle de la forme orale est de 4,5 % au jour 7 (pour une dose de diclofénac sodique équivalente).

Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 20 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

Des études ont démontré que le diclofénac de diéthylamine 2,32 g/100 g sous forme de gel est bien toléré. Il n'a pas été observé de potentiel phototoxique avec le diclofénac de diéthylamine 2,32 g/100 g sous forme de gel et ce dernier n'occasionne pas de sensibilisation cutanée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture : 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400927407581 (2013, RCP rév 21.08.17).

Non remb Séc soc.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

VOTRIENT ®
pazopanib

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 200 mg (en forme de gélule avec « GS JT » gravé sur l'un des côtés ; rose) : Flacon de 30, avec fermeture de sécurité enfant.
Comprimé pelliculé à 400 mg (en forme de gélule avec « GS UHL » gravé sur l'un des côtés ; blanc) : Flacons de 30 et de 60, avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*
Pazopanib (DCI) chlorhydrate
exprimé en pazopanib .... 200 mg
ou 400 mg
Excipients (communs) : *Noyau :* stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique (type A). *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80, dioxyde de titane E 171 ; oxyde de fer rouge E 172 (cp 200 mg).

DC INDICATIONS
Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC) :
Votrient est indiqué chez l'adulte en traitement de 1re ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.
Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS) :
Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant.
L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Le traitement par Votrient doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux.

POSOLOGIE :
Adultes :
La dose de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC ou du STS est de 800 mg une fois par jour.
Modifications de dose :
La dose devra être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg.
Population pédiatrique :
Le pazopanib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'un risque potentiel sur la croissance et la maturation des organes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Sécurité préclinique).
La sécurité et l'efficacité du pazopanib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas encore été établies (cf Pharmacodynamie).
Sujets âgés :
Les données concernant l'utilisation du pazopanib chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Dans les études avec le pazopanib dans le RCC, globalement aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la sécurité du pazopanib entre les sujets de plus de 65 ans et les plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différence de réponses entre les patients âgés et les plus jeunes, cependant une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés ne peut être exclue.
Insuffisance rénale :
Il est peu probable qu'une insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du pazopanib au vu de la faible excrétion rénale du pazopanib et de ses métabolites (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min étant donné qu'aucune donnée n'est disponible avec le pazopanib dans cette population de patients.
Insuffisance hépatique :
Les recommandations posologiques pour les patients ayant une insuffisance hépatique ont été établies à partir d'études de pharmacocinétique réalisées avec le pazopanib chez des patients présentant des degrés variables de dysfonction hépatique (cf Pharmacocinétique). Tous les patients doivent avoir des tests de la fonction hépatique, avant l'instauration puis pendant le traitement par pazopanib, afin de déterminer la présence d'une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'administration du pazopanib aux patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être envisagée avec prudence et impose un suivi attentif de la tolérance au traitement. 800 mg de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (définies, soit par un taux normal de bilirubine associé à une augmentation, quel qu'en soit le degré, du taux d'alanine aminotransférase [ALAT], soit par une augmentation du taux de bilirubine [bilirubine directe > 35 %] jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN], indépendamment du taux d'ALAT). Une dose réduite de pazopanib à 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (définie par une augmentation du taux de bilirubine > 1,5 à 3 x LSN, indépendamment du taux d'ALAT) [cf Pharmacocinétique].
Le pazopanib est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT).
Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour la surveillance hépatique et les modifications de la dose chez les patients ayant une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse.

MODE D'ADMINISTRATION :
Le pazopanib doit être pris sans nourriture, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (cf Pharmacocinétique). Les comprimés pelliculés de Votrient doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Effets hépatiques :
Des cas d'insuffisance hépatique (incluant des décès) ont été rapportés au cours de l'utilisation du pazopanib. L'administration du pazopanib aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée doit être envisagée avec prudence et étroitement surveillée. 800 mg de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (soit une bilirubine normale et une élévation du taux d'ALAT, quel qu'en soit le degré, ou une augmentation de la bilirubine jusqu'à 1,5 x LSN indépendamment du taux d'ALAT). Une dose réduite de pazopanib à 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (augmentation de la bilirubine > 1,5 à 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT) [cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique]. Le pazopanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT) [cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique]. Chez ces patients, après administration d'une dose de 200 mg, l'exposition au pazopanib est nettement réduite, bien que cette exposition soit très variable, avec des valeurs considérées comme insuffisantes pour obtenir un effet clinique pertinent.
Dans les études cliniques avec le pazopanib, des augmentations des transaminases sériques (ALAT, aspartate aminotransférase [ASAT]) et de la bilirubine ont été observées (cf Effets indésirables). Dans la majorité des cas, des augmentations isolées des ALAT et des ASAT ont été rapportées, sans élévation concomitante des phosphatases alcalines ou de la bilirubine. Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent être plus à risque de présenter une augmentation légère (> 3 x LSN) à sévère (> 8 x LSN) des ALAT. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont également un risque accru d'élévations des ALAT associées au pazopanib. La fonction hépatique doit être surveillée chez tous les sujets recevant du pazopanib, quels que soient le génotype ou l'âge (cf Pharmacodynamie).
Les tests hépatiques sériques doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement par pazopanib puis aux semaines 3, 5, 7 et 9. Par la suite, ces contrôles devront être effectués au 3e et au 4e mois du traitement, et en fonction de l'état clinique du patient. Il conviendra de maintenir une surveillance périodique après le 4e mois.
Voir le tableau 1 pour les recommandations d'adaptation posologique chez les patients dont les valeurs initiales de la bilirubine totale sont ⩽ 1,5 x LSN ; ASAT et ALAT ⩽ 2 x LSN :
Tableau 1 : Modifications des doses en cas d'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse

Résultats des tests de la fonction hépatique	*Modification de dose*
Élévation des transaminases comprise entre 3 et 8 x LSN	Poursuite du traitement par pazopanib avec contrôles hedbomadaires de la fonction hépatique jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales
Élévation des transaminases > 8 x LSN	Arrêt du traitement par pazopanib jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales. Dans le cas où le bénéfice potentiel de la reprise du traitement par pazopanib est estimé supérieur au risque d'hépatotoxicité, le pazopanib peut être réintroduit à une dose réduite de 400 mg par jour, avec instauration de tests hépatiques sériques sur une base hebdomadaire, pendant 8 semaines. Si, après avoir réintroduit le pazopanib, une élévation des transaminases > 3 x LSN est de nouveau constatée, le traitement par pazopanib doit être définitivement arrêté
Élévation des transaminases > 3 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 x LSN	Arrêt définitif du pazopanib. Surveillance des patients jusqu'au retour à des valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales. Le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) légère peut survenir chez des patients atteints du syndrome de Gilbert. Les patients ne présentant qu'une hyperbilirubinémie indirecte légère, avec un syndrome de Gilbert connu ou suspecté, et chez lesquels une élévation des ALAT > 3 x LSN est observée doivent être pris en charge conformément aux recommandations établies pour les élévations des ALAT isolées

L'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine augmente le risque d'élévation des ALAT (cf Interactions) et doit être faite avec prudence et faire l'objet d'une surveillance étroite.
Hypertension artérielle :
Des événements liés à l'hypertension artérielle, incluant des épisodes symptomatiques nouvellement diagnostiqués de pression artérielle élevée (crises hypertensives), sont survenus dans les essais cliniques avec le pazopanib. La pression artérielle devra être bien contrôlée préalablement à l'initiation du traitement par pazopanib. L'hypertension artérielle doit être surveillée rapidement après que le traitement a été initié (au plus tard une semaine après le début du traitement par pazopanib), puis fréquemment ensuite afin de s'assurer du contrôle de la pression artérielle. Des valeurs élevées de pression artérielle (pression artérielle systolique ⩾ 150 ou pression artérielle diastolique ⩾ 100 mmHg) ont été rapportées en début de traitement (approximativement 40 % des cas sont survenus avant le 9e jour de traitement et approximativement 90 % des cas sont survenus dans les 18 premières semaines).
La pression artérielle doit être surveillée et rapidement prise en charge à la fois par un traitement antihypertenseur et par une modification de la dose de pazopanib (interruption et réinitiation du traitement à une dose réduite selon l'évaluation clinique) [cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables]. Le traitement par pazopanib doit être arrêté en cas de crise hypertensive avérée ou d'hypertension sévère et persistante malgré un traitement antihypertenseur et la réduction des doses de pazopanib.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)/Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) :
Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible ont été rapportés avec pazopanib. Ils peuvent se présenter avec des maux de tête, une hypertension, des convulsions, une léthargie, une confusion mentale, une perte de la vision et autres anomalies visuelles et neurologiques. Ces cas de PRES/RPLS peuvent entraîner le décès. Le traitement par pazopanib doit être définitivement arrêté chez les patients ayant développé un PRES/RPLS.
Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles :
Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec pazopanib (cf Effets indésirables). Les patients devront être surveillés afin de détecter des symptômes pulmonaires pouvant indiquer une atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles et le traitement par pazopanib devra être arrêté chez les patients développant ces pathologies.
Dysfonctionnement cardiaque/Insuffisance cardiaque :
Les risques et bénéfices du pazopanib doivent être pris en considération avant d'initier le traitement chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement cardiaque. La sécurité et la pharmacocinétique du pazopanib n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère et chez ceux dont la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) se situe en dessous de la normale.
Des cas de dysfonctionnement cardiaque tels qu'une insuffisance cardiaque congestive et une diminution de la FEVG ont été observés dans les essais cliniques réalisés avec le pazopanib (cf Effets indésirables). Dans une étude randomisée comparant le pazopanib et le sunitinib chez des patients ayant un cancer du rein avancé (étude VEG108844), la FEVG a été mesurée à l'inclusion et au cours du traitement. Des cas de dysfonctionnement myocardique ont été rapportés chez 13 % (47/362) des patients du bras pazopanib et chez 11 % (42/369) des patients du bras sunitinib. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez 0,5 % des patients de chaque bras de traitement. Une insuffisance cardiaque congestive a été rapportée chez 3 des 240 patients (1 %) dans l'étude STS de phase III VEG110727. Des diminutions de la FEVG ont été détectées chez 11 % (15/140) des sujets contrôlés à l'inclusion puis au cours du traitement dans le bras pazopanib versus 3 % (1/39) dans le bras placebo.
- Facteurs de risque : dans l'étude de phase III dans l'indication du STS, 13 des 15 patients du bras pazopanib ont présenté une hypertension artérielle associée, ce qui a pu aggraver le dysfonctionnement cardiaque chez des patients à risque en augmentant la postcharge cardiaque. 99 % des patients (243/246) inclus dans l'étude STS de phase III, dont les 15 patients susmentionnés, avaient reçu une anthracycline. Un traitement préalable par anthracycline peut être un facteur de risque de dysfonctionnement cardiaque.
- Évolution : une évolution favorable (plus ou moins 5 % des valeurs initiales) a été rapportée chez 4 des 15 patients et une normalisation partielle (dans l'intervalle des valeurs normales mais > 5 % en dessous de leurs valeurs initiales) chez 5 patients. L'évolution n'a pas été favorable chez 1 patient et des données de suivi n'étaient pas disponibles pour les 5 autres.
- Prise en charge : une interruption du traitement par pazopanib et/ou une diminution de la dose de pazopanib doivent être associées au traitement de l'hypertension (si une hypertension artérielle est présente, se référer aux mises en garde ci-dessus) chez les patients dont la FEVG est significativement diminuée, si le tableau clinique le justifie.
  Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes cliniques d'une insuffisance cardiaque congestive. Un contrôle de la FEVG à l'initiation du traitement, puis périodiquement, est recommandé chez les patients à risque de dysfonctionnement cardiaque.

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes :
Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements correspondant à un allongement de l'intervalle QT et des torsade de pointes sont survenus (cf Effets indésirables). Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des anti-arythmiques ou d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT et chez les patients ayant une maladie cardiaque pré-existante significative. Sous pazopanib, la surveillance par des électrocardiogrammes avant traitement et régulièrement, et le maintien des électrolytes (par exemple, calcium, magnésium, potassium) dans les valeurs normales sont recommandés.
Événements thrombotiques artériels :
Dans les études cliniques avec le pazopanib, infarctus du myocarde, accident ischémique et accident ischémique transitoire ont été observés (cf Effets indésirables). Des évènements d'issue fatale ont été observés. Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'évènements thrombotiques ou ayant eu des antécédents d'évènements thrombotiques. Le pazopanib n'a pas été étudié chez les patients ayant eu un événement thrombotique dans les 6 mois précédant son instauration. La décision de traiter devra être prise sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel du patient.
Microangiopathie thrombotique :
Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le pazopanib en monothérapie, en association avec le bévacizumab, ainsi qu'en association avec le topotécan (cf Effets indésirables). Les patients présentant une microangiopathie thrombotique doivent définitivement arrêter le traitement par pazopanib. Une réversibilité des effets de MAT a été observée après arrêt du traitement. Le pazopanib n'est pas indiqué en association avec d'autres médicaments.
Événements thromboemboliques veineux :
Dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib, des événements thromboemboliques veineux tels que thrombose veineuse et embolie pulmonaire d'évolution fatale ont été observés. Bien que rapportés dans les études RCC comme STS, leur incidence était plus élevée dans la population STS (5 %) que dans la population RCC (2 %).
Événements hémorragiques :
Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements hémorragiques ont été rapportés (cf Effets indésirables). Des évènements hémorragiques d'issue fatale se sont produits. Le pazopanib n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie, d'hémorragie cérébrale, ou d'hémorragie gastro-intestinale (GI) cliniquement significative survenus dans les 6 derniers mois. Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant des risques significatifs d'hémorragie.
Perforations et fistules gastro-intestinales :
Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements correspondant à une perforation ou une fistule gastro-intestinales sont survenus (cf Effets indésirables). Des évènements de perforations d'issue fatale se sont produits. Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients à risque de perforation ou de fistule gastro-intestinales.
Cicatrisation des plaies :
Aucune étude spécifique concernant l'effet du pazopanib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. Étant donné que les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) peuvent altérer la cicatrisation des plaies, le traitement par pazopanib devra être arrêté au moins 7 jours avant une intervention chirurgicale planifiée. La décision de reprendre le traitement par pazopanib après une intervention chirurgicale devra reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies. Le traitement par pazopanib devra être arrêté en cas de désunion des sutures de la plaie.
Hypothyroïdie :
Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements correspondant à une hypothyroïdie sont survenus (cf Effets indésirables). Des dosages biologiques de la fonction thyroïdienne sont recommandés préalablement au traitement par pazopanib et les patients atteints d'hypothyroïdie devront être traités conformément à la pratique médicale standard. Les signes et

symptômes d'une dysfonction thyroïdienne devront être étroitement surveillés chez tous les patients traités par le pazopanib. Une surveillance biologique de la fonction thyroïdienne devra être réalisée périodiquement et toute anomalie sera prise en charge conformément à la pratique médicale standard.

Protéinurie :

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des cas de protéinurie ont été rapportés. Il est recommandé de réaliser une analyse urinaire avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement, et de surveiller l'aggravation d'une protéinurie.

Le traitement par pazopanib devra être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique.

Pneumothorax :

Dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib chez des patients présentant un sarcome des tissus mous avancé, des cas de pneumothorax ont été observés (cf Effets indésirables). Les patients traités par pazopanib doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'un pneumothorax.

Population pédiatrique :

Le mécanisme d'action du pazopanib pouvant sévèrement affecter la croissance et la maturation des organes au cours du développement postnatal précoce chez le rongeur (cf Sécurité préclinique), le pazopanib ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 2 ans.

Infections :

Des cas d'infections graves (avec ou sans neutropénie), parfois d'issue fatale, ont été rapportés.

Association à d'autres traitements anticancéreux systémiques :

Des essais cliniques réalisés avec le pazopanib en association au pemetrexed (cancer du poumon non à petites cellules : CPNPC) et au lapatinib (cancer du col de l'utérus) ont été prématurément arrêtés en relation avec une augmentation de la toxicité et/ou de la mortalité. Une dose bien tolérée et efficace n'a pas été établie pour ces associations de traitements.

Grossesse :

Les études précliniques chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Si le pazopanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement par pazopanib, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par pazopanib (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Interactions :

- L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'imprégnation en pazopanib (cf Interactions). L'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur minimal ou nul du CYP3A4, de la P-gp ou de la BCRP devra être envisagée.
- L'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'imprégnation en pazopanib (cf Interactions).
- Des cas d'hyperglycémie ont été observés au cours d'un traitement concomitant par kétoconazole.
- L'administration concomitante de pazopanib avec des substrats de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1) [par exemple, irinotécan] doit être envisagée avec précaution étant donné que le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1 (cf Interactions).
- Le jus de pamplemousse devra être évité pendant le traitement par pazopanib (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Effets des autres médicaments sur le pazopanib :

Les études *in vitro* suggèrent que le métabolisme oxydatif du pazopanib dans les microsomes hépatiques humains est médié principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures des CYP1A2 et CYP2C8. Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent altérer le métabolisme du pazopanib.

Inhibiteurs CYP3A4, P-gp, BCRP :

Le pazopanib est un substrat pour CYP3A4, P-gp et BCRP.

L'administration concomitante du pazopanib (400 mg une fois par jour) avec le kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, pendant 5 jours consécutifs, a entraîné une augmentation de l'$ASC_{(0-24)}$ et de la Cmax moyennes du pazopanib de respectivement 66 % et 45 %, par rapport à l'administration du pazopanib seul (400 mg une fois par jour pendant 7 jours). La comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la Cmax (moyennes comprises entre 27,5 et 58,1 µg/ml) et de l'$ASC_{(0-24)}$ (moyennes comprises entre 48,7 et 1040 µg x h/ml) du pazopanib après administration de 800 mg de pazopanib seul et après administration de 400 mg de pazopanib plus 400 mg de kétoconazole (Cmax moyenne de 59,2 µg/ml, $ASC_{(0-24)}$ moyenne de 1300 µg x h/ml) a indiqué que, en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, une réduction de la dose de pazopanib à 400 mg une fois par jour entraînerait, chez la majorité des patients, une exposition systémique similaire à celle observée après administration de 800 mg de pazopanib seul, une fois par jour. L'exposition systémique peut toutefois chez certains patients s'avérer plus importante que celle observée après administration de 800 mg de pazopanib seul.

L'administration concomitante du pazopanib avec d'autres inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole) peut augmenter les concentrations de pazopanib. Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut également augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib.

L'administration de 1500 mg de lapatinib (substrat et faible inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp et puissant inhibiteur de la BCRP) avec 800 mg de pazopanib a entraîné une augmentation approximative de 50 à 60 % de l'$ASC_{(0-24)}$ et de la Cmax moyenne du pazopanib par rapport à l'administration de 800 mg de pazopanib seul. L'inhibition de la P-gp et/ou de la BCRP par le lapatinib a probablement contribué à l'augmentation de l'imprégnation en pazopanib.

L'administration concomitante du pazopanib et d'un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP, tel que le lapatinib, entraînera une augmentation des concentrations plasmatiques de pazopanib. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP peut également altérer l'imprégnation et la distribution du pazopanib, incluant la distribution dans le système nerveux central (SNC).

L'utilisation concomitante du pazopanib avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans le cas où l'association à un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne pourrait être remplacée par aucune autre alternative médicalement acceptable, la dose du pazopanib devra être réduite à 400 mg une fois par jour tout au long de l'administration concomitante. Dans de tels cas, les effets indésirables devront être étroitement surveillés et des diminutions supplémentaires de la posologie peuvent être envisagées si d'éventuels effets indésirables liés au médicament sont observés.

L'association aux inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP devra être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur minimal ou nul, de la P-gp ou de la BCRP est recommandée.

Inducteurs CYP3A4, P-gp, BCRP :

Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de pazopanib. L'administration concomitante de pazopanib et d'inducteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP peuvent altérer l'imprégnation et la distribution du pazopanib, incluant la distribution dans le SNC. L'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et ne présentant pas ou peu d'effet inducteur d'enzyme ou de transporteur est recommandé.

Effets du pazopanib sur les autres médicaments :

Les études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont montré que le pazopanib inhibait les enzymes CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 2E1. L'induction potentielle du CYP3A4 humain a été démontrée lors d'études *in vitro* du récepteur PXR humain (récepteur nucléaire X des prégnanes). Les études de pharmacologie clinique, utilisant 800 mg de pazopanib une fois par jour, ont montré que le pazopanib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la caféine (substrat de test du CYP1A2), de la warfarine (substrat de test du CYP2C9), ou de l'oméprazole (substrat de test du CYP2C19) chez les patients atteints de cancer. L'administration de pazopanib a entraîné une augmentation de 30 % environ de l'ASC moyenne et de la Cmax du midazolam (substrat de test du CYP3A4) et une augmentation de 33 à 64 % du rapport des concentrations urinaires du dextrométhorphane/dextrophan après administration par voie orale de dextrométhorphane (substrat de test du CYP2D6). L'administration concomitante de 800 mg de pazopanib une fois par jour et de 80 mg/m^2 de paclitaxel (substrat du CYP3A4 et du CYP2C8) une fois par semaine a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC et de la Cmax du paclitaxel, respectivement de 25 et 31 %.

Sur la base des valeurs de l'IC_{50} *in vitro* et de la Cmax plasmatique *in vivo*, il a été mis en évidence que les métabolites GSK1268992 et GSK1268997 du pazopanib peuvent contribuer à l'effet inhibiteur net du pazopanib vis-à-vis de la BCRP. De plus, l'inhibition de la BCRP et de la P-gp par le pazopanib dans le tractus gastro-intestinal ne peut être exclue. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration du pazopanib de façon concomitante avec des substrats oraux de la BCRP et de la P-gp.

In vitro, le pazopanib inhibait le polypeptide de transport d'anion organique humain (OATP1B1). Il ne peut être exclu que le pazopanib affectera la pharmacocinétique des substrats de l'OATP1B1 (par exemple, statines ; cf ci-dessous : Effet de l'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine).

In vitro, le pazopanib est un inhibiteur de l'enzyme uridine diphosphoglucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1). Le métabolite actif de l'irinotécan, SN-38, est un substrat de l'OATP1B1 et de l'UGT1A1. La coadministration de 400 mg de pazopanib une fois par jour avec le cétuximab (250 mg/m^2) et l'irinotécan (150 mg/m^2) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique au SN-38 d'environ 20 %. L'impact du pazopanib sur la biodisponibilité du SN-38 peut être majoré chez les patients présentant le polymorphisme UGT1A1*28 comparé aux sujets porteurs de l'allèle de type sauvage. Toutefois, le génotype UGT1A1 n'est pas systématiquement prédictif de la biodisponibilité du SN-38. L'administration du pazopanib en association avec les substrats de l'UGT1A1 doit faire l'objet d'une attention particulière.

Effet de l'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine :

L'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine augmente l'incidence de l'élévation des ALAT. Les résultats d'une méta-analyse utilisant des données poolées d'études cliniques réalisées avec le pazopanib montrent que des taux d'ALAT > 3 x LSN ont été rapportés chez 126/895 (14 %) des patients ne recevant pas de statines, comparé à 11/41 (27 %) des patients cotraités par simvastatine (p = 0,038). Si un patient recevant un traitement concomitant par simvastatine développe une élévation du taux d'ALAT, se référer aux recommandations du RCP pour la posologie du pazopanib et interrompre le traitement par simvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). De plus, l'utilisation concomitante du pazopanib et d'autres statines doit être faite avec prudence, les données disponibles n'étant pas suffisantes pour évaluer leur impact sur les taux d'ALAT. Il ne peut pas être exclu que le pazopanib modifie la pharmacocinétique d'autres statines (par exemple, atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).

Effet de la nourriture sur le pazopanib :

L'administration de pazopanib avec un repas riche ou pauvre en matières grasses a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax d'un facteur 2 environ. Par conséquent, le pazopanib devra être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Médicaments augmentant le pH gastrique :

L'administration concomitante de pazopanib et d'ésoméprazole diminue la biodisponibilité du pazopanib d'approximativement 40 % (ASC et Cmax) et la coadministration de pazopanib avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique doit être évitée. Dans le cas où l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de pompe à protons (IPP) s'avère médicalement nécessaire, il est recommandé que la dose de pazopanib soit prise une fois par jour le soir, sans nourriture, au même moment que l'IPP. Dans le cas où l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur H2 s'avère médicalement nécessaire, le pazopanib doit être pris sans nourriture, au moins 2 heures avant ou au moins 10 heures après l'administration de l'antagoniste du récepteur H2. Le pazopanib doit être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'administration d'antiacides d'action rapide. Les recommandations sur les modalités de coadministration des IPP et des antagonistes du récepteur H2 sont basées sur des considérations physiologiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du pazopanib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu.

Le pazopanib ne devra pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la patiente ne nécessite un traitement par pazopanib. Si le pazopanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement par pazopanib, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception pendant le traitement et au moins deux semaines après l'arrêt du traitement et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par pazopanib.

Les patients masculins (y compris ceux ayant eu une vasectomie) doivent utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par pazopanib et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de pazopanib pour éviter toute exposition potentielle au médicament à leurs partenaires enceintes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer.

ALLAITEMENT :

L'innocuité du pazopanib pendant l'allaitement n'a pas été établi. Aucune donnée sur le passage du pazopanib dans le lait maternel n'est disponible. Il n'existe pas de donnée chez l'animal sur l'excrétion du pazopanib dans le lait animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par pazopanib.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal ont montré que la fécondité mâle et femelle peut être affectée par un traitement par pazopanib (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De par sa pharmacologie, il est peu probable que le pazopanib ait un effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du pazopanib doivent être pris en considération lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à effectuer des tâches exigeant des compétences motrices ou cognitives, ou des facultés de discernement. Les patients doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines s'ils ont des vertiges, se sentent fatigués ou faibles.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'évaluation globale de la sécurité et de la tolérance du pazopanib (total : n = 1149) chez les patients ayant un RCC se base sur les données poolées de l'essai pivot (VEG105192, n = 290), de l'essai d'extension (VEG107769, n = 71), de l'étude support de phase II (VEG102616, n = 225) et de l'étude de non infériorité de phase III, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles (VEG108844, n = 557) : cf Pharmacodynamie.

Les données poolées de l'essai pivot dans le STS (VEG110727, n = 369) et de l'essai support de phase II (VEG20002, n = 142) ont été analysées dans le cadre de l'évaluation globale de sécurité et de tolérance du pazopanib (total de la population de tolérance n = 382) chez les sujets ayant un STS (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables graves les plus importants identifiés dans les essais RCC ou STS et rapportés chez < 1 % des patients traités étaient : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et infarctus cérébral, troubles de la fonction cardiaque, perforation et fistule gastro-intestinales, allongement de l'intervalle QT et hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales et cérébrales. D'autres effets indésirables graves importants identifiés dans les essais STS ont inclus des événements thromboemboliques veineux, un dysfonctionnement du ventricule gauche et des cas de pneumothorax.

Les événements d'issue fatale considérés comme possiblement liés au pazopanib, incluaient hémorragie gastro-intestinale, hémorragie pulmonaire/hémoptysie, fonction hépatique anormale, perforation intestinale et accident vasculaire cérébral ischémique.

Dans les essais RCC et STS, les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 10 % des patients) et de tout grade ont notamment été : diarrhée, modification de la couleur des cheveux, hypopigmentation cutanée, rash exfoliatif, hypertension artérielle, nausées, céphalées, fatigue, anorexie, vomissement, dysgueusie, stomatite, perte de poids, douleur, élévation de l'alanine aminotransférase et élévation de l'aspartate aminotransférase.

Les effets indésirables liés au traitement, tous grades confondus, qui ont été rapportés chez les patients atteints de RCC et de STS, ou depuis la mise sur le marché, sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (classification MedDRA). La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des catégories ont été définies sur la base des fréquences absolues issues des données des essais cliniques. Les données de sécurité d'emploi et de tolérance postcommercialisation, issues de tous les essais cliniques réalisés avec le pazopanib et des déclarations de cas provenant de la notification spontanée, ont également été évaluées. Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement rapportés dans les essais dans le RCC (n = 1149) ou depuis la mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes Fréquence (tous grades) : - Effets indésirables	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations			
Peu fréquent :			
- Infections (avec ou sans neutropénie) *	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
- Infection gingivale	1 (< 1 %)	0	0
- Péritonite infectieuse	1 (< 1 %)	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			
Peu fréquent :			
- Douleur tumorale	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Fréquent :			
- Thrombocytopénie	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
- Neutropénie	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
- Leucopénie	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Peu fréquent :			
- Polyglobulie	6 (0,03 %)	1	0
Rare :			
- Microangiopathie thrombotique (incluant purpura thrombocytopénique thrombotique et syndrome urémique hémolytique) *	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes			
Fréquent :			
- Hypothyroïdisme	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent :			
- Diminution de l'appétit[(e)]	317 (28 %)	14 (1 %)	0
Fréquent :			
- Hypophosphatémie	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0

- Déshydratation	16 (< 1 %)	5 (< 1 %)	0
Peu fréquent :			
- Hypomagnésémie	10 (< 1 %)	0	0
Affections psychiatriques			
Fréquent :			
- Insomnie	30 (3 %)	0	0
Affections du système nerveux			
Très fréquent :			
- Dysgueusie[c]	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
- Maux de tête	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
Fréquent :			
- Sensation vertigineuse	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Léthargie	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
- Paresthésie	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
- Neuropathie périphérique sensitive	17 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Hypoesthésie	8 (< 1 %)	0	0
- Accident ischémique transitoire	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
- Somnolence	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Accident vasculaire cérébral	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Accident vasculaire cérébral ischémique	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Rare :			
- Encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible *	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections oculaires			
Fréquent :			
- Vision trouble	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Peu fréquent :			
- Décollement de la rétine *	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Déchirure rétinienne *	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Décoloration des cils	4 (< 1 %)	0	0
Affections cardiaques			
Peu fréquent :			
- Bradycardie	6 (< 1 %)	0	0
- Infarctus du myocarde	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
- Dysfonction cardiaque[f]	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Ischémie myocardique	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections vasculaires			
Très fréquent :			
- Hypertension	473 (41 %)	115 (< 10 %)	1 (< 1 %)
Fréquent :			
- Bouffées de chaleur	16 (1 %)	0	0
- Événements thromboemboliques veineux[g]	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
- Bouffées vasomotrices	12 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Crise hypertensive	6 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie	1 (< 1 %)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent :			
- Épistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
- Dysphonie	48 (4 %)	0	0
- Dyspnée	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Hémoptysie	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Peu fréquent :			
- Rhinorrhée	8 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie pulmonaire	2 (< 1 %)	0	0
- Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
Rare :			
- Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles *	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent :			
- Diarrhée	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
- Nausées	386 (34 %)	14 (1 %)	0
- Vomissements	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
- Douleur abdominale[a]	139 (12 %)	15 (1 %)	0
Fréquent :			
- Stomatite	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
- Dyspepsie	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
- Flatulences	43 (4 %)	0	0
- Distension abdominale	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
- Ulcération buccale	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
- Sécheresse buccale	27 (2 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Pancréatite	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
- Hémorragie rectale	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
- Selles sanglantes	6 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie gastro-intestinale	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
- Méléna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Selles fréquentes	3 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie anale	2 (< 1 %)	0	0
- Perforation colique	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Hémorragie buccale	2 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie du tractus digestif supérieur	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Fistule entérocutanée	1 (< 1 %)	0	0
- Hématémèse	1 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie hémorroïdaire	1 (< 1 %)	0	0
- Perforation iléale	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
- Hémorragie œsophagienne	1 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie rétropéritonéale	1 (< 1 %)	0	0
Affections hépatobiliaires			
Fréquent :			
- Hyperbilirubinémie	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Fonction hépatique anormale	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
- Hépatotoxicité	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Peu fréquent :			
- Ictère	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
- Insuffisance hépatique	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent :			
- Modification de la couleur des cheveux	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
- Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)	206 (18 %)	39 (3 %)	0
- Alopécie	130 (11 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
Fréquent :			
- Hypopigmentation de la peau	52 (5 %)	0	0
- Sécheresse cutanée	50 (4 %)	0	0
- Prurit	29 (3 %)	0	0
- Érythème	25 (2 %)	0	0
- Dépigmentation de la peau	20 (2 %)	0	0
- Hyperhidrose	17 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Affections des ongles	11 (< 1 %)	0	0
- Exfoliation cutanée	10 (< 1 %)	0	0
- Réaction de photosensibilité	7 (< 1 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash érythémateux	6 (< 1 %)	0	0
- Affections cutanées	5 (< 1 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash maculaire	4 (< 1 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash prurigineux	3 (< 1 %)	0	0
- Rash/éruption cutanée vésiculaire	3 (< 1 %)	0	0
- Prurit généralisé	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Éruption cutanée/rash généralisé	2 (< 1 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash papulaire	2 (< 1 %)	0	0
- Érythème plantaire	1 (< 1 %)	0	0
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Fréquent :			
- Arthralgie	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
- Myalgie	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
- Spasmes musculaires	25 (2 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Douleur musculosquelettique	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections du rein et des voies urinaires			
Très fréquent :			
- Protéinurie	135 (12 %)	32 (3 %)	0
Peu fréquent :			
- Hémorragie du tractus urinaire	1 (< 1 %)	0	0
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu fréquent :			
- Ménorragie	3 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie vaginale	3 (< 1 %)	0	0
- Métrorragie	1 (< 1 %)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent :			
- Fatigue	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
Fréquent :			
- Inflammation des muqueuses	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
- Asthénie	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
- Œdème[b]	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
- Douleur thoracique	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
Peu fréquent :			
- Frissons	4 (< 1 %)	0	0
- Lésions des muqueuses	1 (< 1 %)	0	0
Investigations			
Très fréquent :			
- Élévation de l'alanine aminotransférase	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
- Élévation de l'aspartate aminotransférase	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
Fréquent :			
- Perte de poids	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
- Élévation de la bilirubinémie	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Élévation de la créatininémie	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
- Élévation de la lipase	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
- Diminution du nombre de globules blancs[d]	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
- Élévation de l'hormone thyréotrope	36 (3 %)	0	0
- Élévation de l'amylase	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
- Élévation de la gamma-glutamyltransférase	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
- Augmentation de la pression artérielle	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
- Élévation de l'urée sanguine	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
- Dosages anormaux de la fonction hépatique	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Peu fréquent :			
- Élévation des enzymes hépatiques	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
- Diminution de la glycémie	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
- Allongement de l'intervalle QT	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
- Élévation des transaminases	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Dosage anormal de la fonction thyroïdienne	3 (< 1 %)	0	0
- Augmentation de la pression artérielle diastolique	2 (< 1 %)	0	0
- Augmentation de la pression artérielle systolique	1 (< 1 %)	0	0

* Effets indésirables associés au traitement, rapportés depuis la mise sur le marché (déclarations de cas provenant de la notification spontanée et événements indésirables graves observés dans tous les essais cliniques réalisés avec le pazopanib).

Les termes suivants ont été regroupés :

a) Douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

b) Œdème, œdème périphérique, œdème oculaire, œdème localisé et œdème de la face.

c) Dysgueusie, agueusie et hypogueusie.

d) Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de neutrophiles et diminution du nombre de leucocytes.

e) Diminution de l'appétit et anorexie.

f) Dysfonction cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque et cardiomyopathie restrictive.

g) Événements thromboemboliques veineux, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose.

La neutropénie, la thrombocytopénie et l'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) ont été observées plus fréquemment chez les patients originaires de l'est de l'Asie.

Tableau 3 : Effets indésirables liés au traitement rapportés dans les essais STS (n = 382)

Classe de systèmes d'organes Fréquence (tous grades) : - Effets indésirables	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations			
Fréquent :			
- Infections gingivales	4 (1 %)	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et de nature indéterminée (incluant kystes et polypes)			
Très fréquent :			
- Douleur tumorale	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent :			
- Leucopénie	106 (44 %)	3 (1 %)	0
- Thrombocytopénie	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
- Neutropénie	79 (33 %)	10 (4 %)	0
Peu fréquent :			
- Microangiopathie thrombotique (incluant un purpura thrombotique thrombocytopénique et un syndrome hémolytique urémique)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections endocriniennes			
Fréquent :			
- Hypothyroïdisme	18 (5 %)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent :			
- Diminution de l'appétit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
- Hypoalbuminémie[f]	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
Fréquent :			
- Déshydratation	4 (1 %)	2 (1 %)	0
Peu fréquent :			
- Hypomagnésémie	1 (< 1 %)	0	0
Affections psychiatriques			
Fréquent :			
- Insomnie	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections du système nerveux			
Très fréquent :			
- Dysgueusie	79 (21 %)	0	0
- Céphalées	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
Fréquent :			
- Neuropathie périphérique sensitive	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
- Sensation vertigineuse	15 (4 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Somnolence	3 (< 1 %)	0	0
- Paresthésie	1 (< 1 %)	0	0
- Infarctus cérébral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections oculaires			
Fréquent :			
- Vision trouble	15 (4 %)	0	0
Affections cardiaques			
Fréquent :			
- Dysfonctionnement cardiaque[g]	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Dysfonctionnement du ventricule gauche	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
- Bradycardie	4 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Infarctus du myocarde	1 (< 1 %)	0	0
Affections vasculaires			
Très fréquent :			
- Hypertension	152 (40 %)	26 (7 %)	0
Fréquent :			
- Événements thromboemboliques veineux[d]	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
- Bouffées de chaleur	12 (3 %)	0	0
- Bouffées vasomotrices	4 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Hémorragie	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent :			
- Épistaxis	22 (6 %)	0	0
- Dysphonie	20 (5 %)	0	0
- Dyspnée	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
- Toux	12 (3 %)	0	0
- Pneumothorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Hoquets	4 (1 %)	0	0
- Hémorragie pulmonaire	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Peu fréquent :			
- Douleur oropharyngée	3 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie bronchique	2 (< 1 %)	0	0
- Rhinorrhée	1 (< 1 %)	0	0
- Hémoptysie	1 (< 1 %)	0	0
Rare :			
- Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles *	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent :			
- Diarrhée	174 (46 %)	17 (4 %)	0
- Nausées	167 (44 %)	8 (2 %)	0
- Vomissements	96 (25 %)	7 (2 %)	0
- Douleur abdominale[a]	55 (14 %)	4 (1 %)	0
- Stomatite	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
Fréquent :			
- Distension abdominale	16 (4 %)	2 (1 %)	0
- Sécheresse buccale	14 (4 %)	0	0
- Dyspepsie	12 (3 %)	0	0
- Hémorragie buccale	5 (1 %)	0	0
- Flatulences	5 (1 %)	0	0
- Hémorragie anale	4 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Hémorragie gastro-intestinale	2 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie rectale	2 (< 1 %)	0	0
- Fistule entérocutanée	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Hémorragie gastrique	1 (< 1 %)	0	0
- Méléna	2 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie œsophagienne	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
- Péritonite	1 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie rétropéritonéale	1 (< 1 %)	0	0
- Hémorragie de l'appareil digestif supérieur	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Perforation colique	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections hépatobiliaires			
Peu fréquent :			
- Fonction hépatique anormale	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent :			
- Modification de la couleur des cheveux	93 (24 %)	0	0
- Hypopigmentation cutanée	80 (21 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash exfoliatif	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
Fréquent :			
- Alopécie	30 (8 %)	0	0
- Affections cutanées[c]	26 (7 %)	4 (1 %)	0
- Sécheresse cutanée	21 (5 %)	0	0
- Hyperhidrose	18 (5 %)	0	0
- Affections des ongles	13 (3 %)	0	0
- Prurit	11 (3 %)	0	0
- Érythème	4 (1 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Ulcération cutanée	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
- Éruption cutanée/rash	1 (< 1 %)	0	0
- Éruption cutanée/rash papulaire	1 (< 1 %)	0	0
- Réaction de photosensibilité	1 (< 1 %)	0	0
- Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)	2 (< 1 %)	0	0
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Fréquent :			
- Douleur musculosquelettique	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
- Myalgie	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
- Spasmes musculaires	8 (2 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Arthralgie	2 (< 1 %)	0	0
Affections du rein et des voies urinaires			
Peu fréquent :			
- Protéinurie	2 (< 1 %)	0	0
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu fréquent :			
- Hémorragie vaginale	3 (< 1 %)	0	0
- Ménorragie	1 (< 1 %)	0	0

Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent :			
- Fatigue	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
Fréquent :			
- Œdème[(b)]	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
- Douleur thoracique	12 (3 %)	4 (1 %)	0
- Frissons	10 (3 %)	0	0
Peu fréquent :			
- Inflammation des muqueuses[(e)]	1 (< 1 %)	0	0
- Asthénie	1 (< 1 %)	0	0
Investigations[(h)]			
Très fréquent :			
- Perte de poids	86 (23 %)	5 (1 %)	0
Fréquent :			
- Anomalies détectées lors de l'examen des yeux, du nez et de la gorge[(e)]	29 (8 %)	4 (1 %)	0
- Élévation de l'alanine aminotransférase	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
- Taux anormal de cholestérol sanguin	6 (2 %)	0	0
- Élévation de l'aspartate aminotransférase	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
- Élévation de la gamma-glutamyltransférase	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
Peu fréquent :			
- Augmentation de la bilirubine sérique	2 (< 1 %)	0	0
- Aspartate aminotransférase	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
- Alanine aminotransférase	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
- Diminution du nombre de plaquettes	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
- Allongement de l'intervalle QT	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

* Effets indésirables associés au traitement, rapportés depuis la mise sur le marché (déclarations de cas provenant de la notification spontanée et effets indésirables graves observés dans tous les essais cliniques réalisés avec le pazopanib).

Les termes suivants ont été regroupés :

a) Douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur gastro-intestinale.

b) Œdème, œdème périphérique, œdème des paupières.

c) La majorité de ces cas ont consisté en une érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied).

d) Événements thromboemboliques, incluant thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et autres événements thromboemboliques veineux.

e) La majorité de ces cas décrivent une mucite.

f) Fréquence basée sur les tableaux des valeurs de laboratoire issus de l'étude VEG110727 (N = 240). La fréquence à laquelle ces effets indésirables ont été rapportés par les investigateurs est moins élevée que celle indiquée dans les tableaux des valeurs de laboratoire.

g) Événements liés à un dysfonctionnement cardiaque incluant dysfonctionnement du ventricule gauche, insuffisance cardiaque et cardiomyopathie restrictive.

h) Fréquence basée sur les effets indésirables rapportés par les investigateurs. Les anomalies biologiques ont été rapportées en tant qu'effets indésirables par les investigateurs à une fréquence moins élevée que celle indiquée dans les tableaux des valeurs biologiques.

La neutropénie, la thrombocytopénie et l'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) ont été observées plus fréquemment chez les patients originaires de l'est de l'Asie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses de pazopanib allant jusqu'à 2000 mg ont été évaluées dans les études cliniques. Une fatigue de grade 3 (toxicité dose limitante) et une hypertension de grade 3 ont été toutes deux observées chez 1 patient sur 3, aux doses respectives de 2000 mg et 1000 mg par jour.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage par pazopanib, le traitement devra être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase (code ATC : L01XE11).

Mécanisme d'action :

Le pazopanib est un inhibiteur de protéine tyrosine-kinase puissant, administré par voie orale, visant plusieurs cibles : des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2, et VEGFR-3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR-α et PDGFR-β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT) avec des valeurs de CI_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 et 74 nM, respectivement. Au cours des expérimentations précliniques, le pazopanib a inhibé, de façon dose-dépendante, l'autophosphorylation induite par la liaison avec leurs ligands, des récepteurs du VEGFR-2, du c-KIT et du PDGFR-β dans les cellules. *In vivo*, le pazopanib a inhibé la phosphorylation du VEGFR-2 induite par le VEGF dans les poumons de souris, l'angiogenèse de plusieurs modèles animaux et la croissance de multiples greffes tumorales humaines chez la souris.

Pharmacogénomique :

Dans une méta-analyse de pharmacogénétique sur les données issues de 31 études cliniques au cours desquelles le pazopanib était administré soit en monothérapie soit en association avec d'autres agents, une élévation des ALAT > 5 x LSN (NCI CTC grade 3) est survenue chez 19 % des porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et chez 10 % des non-porteurs. Dans cet ensemble de données, 133/2235 des patients (6 %) étaient porteurs de l'allèle HLA-B*5701 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Études cliniques :

Cancer du rein avancé (RCC) :

La sécurité et l'efficacité du pazopanib dans le cancer du rein a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo. Les patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique (N = 435) ont été randomisés pour recevoir 800 mg de pazopanib une fois par jour ou du placebo. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer et de comparer la survie sans progression (PFS) dans les 2 bras de traitements et le critère d'efficacité secondaire majeur était la survie globale (OS). Les autres objectifs étaient d'évaluer le taux de réponse globale et la durée de la réponse.

Au total sur les 435 patients de l'étude, 233 patients n'avaient préalablement reçu aucun traitement et 202 étaient des patients de 2[e] ligne ayant préalablement reçu un traitement à base d'interleukine-2 ou d'interféron α. L'indice de performance (ECOG) était similaire entre les groupes pazopanib et placebo (ECOG 0 : 42 % vs 41 %, ECOG 1 : 58 % vs 59 %). La majorité des patients avait des facteurs pronostiques de Motzer/MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) soit favorables (39 %), soit intermédiaires (54 %). Tous les patients avaient un cancer du rein de type histologique à cellules claires ou à prédominance de cellules claires. Près de la moitié des patients avaient 3 organes ou plus atteints et la plupart des patients avaient, à l'inclusion, des métastases pulmonaires (74 %) et/ou ganglionnaires (54 %).

Le nombre de patients non préalablement traités et prétraités par des cytokines était équivalent dans chaque bras de traitement (53 % et 47 % dans le bras pazopanib, 54 % et 46 % dans le bras placebo). Dans le sous-groupe des patients prétraités par des cytokines, la majorité (75 %) avait reçu un traitement à base d'interféron.

Un pourcentage similaire de patients, dans chaque bras de traitement, a subi préalablement une néphrectomie (89 % et 88 % dans les bras pazopanib et placebo, respectivement) et/ou a reçu préalablement une radiothérapie (22 % et 15 % dans les bras pazopanib et placebo, respectivement).

L'analyse principale du critère d'évaluation primaire d'efficacité (PFS) était basée sur l'évaluation de la maladie par une revue radiologique indépendante dans la totalité de la population de l'étude (patients non prétraités et prétraités par des cytokines).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité globale dans le RCC par une évaluation indépendante (VEG105192)

Critères d'évaluation/ Population de l'étude	Pazopanib	Placebo	HR (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatéral)
PFS :				
- Population en ITT global *	N = 290	N = 145		
- Médiane (mois)	9,2	4,2	0,46 (0,34 - 0,62)	< 1 x 10[-7]
Taux de réponse	N = 290	N = 145		
% (IC à 95 %)	30 (25,1 - 35,6)	3 (0,5 - 6,4)	-	< 1 x 10[-3]

HR = Hazard Ratio ; ITT = intention de traiter ; PFS = survie sans progression.

* Populations de patients non préalablement traités et prétraités par des cytokines.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon une évaluation indépendante dans la population globale (populations de patients non préalablement traités et prétraités par des cytokines) [VEG105192]

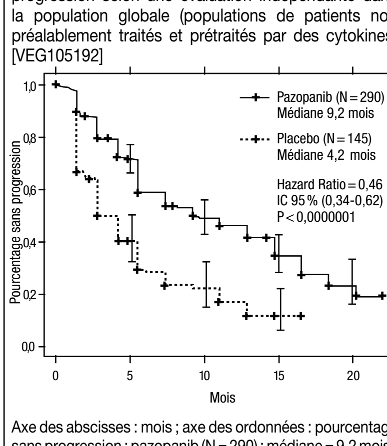

Axe des abscisses : mois ; axe des ordonnées : pourcentage sans progression ; pazopanib (N = 290) : médiane = 9,2 mois ; placebo (N = 145) : médiane = 4,2 mois ; Hazard Ratio = 0,46 ; IC à 95 % (0,34 - 0,62) ; p < 0,0000001.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon une évaluation indépendante dans la population de patients non préalablement traités (VEG105192)

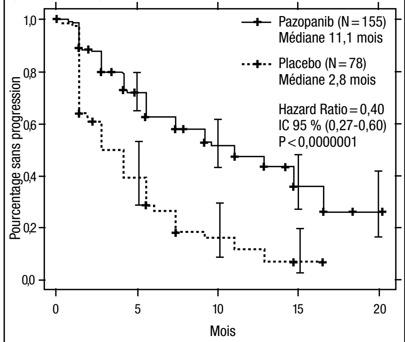

Axe des abscisses : mois ; axe des ordonnées : pourcentage sans progression ; pazopanib (N = 155) : médiane = 11,1 mois ; placebo (N = 78) : médiane = 2,8 mois ; Hazard Ratio = 0,40 ; IC à 95 % (0,27 - 0,60) ; p < 0,0000001.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon une évaluation indépendante dans la population de patients prétraités par des cytokines (VEG105192)

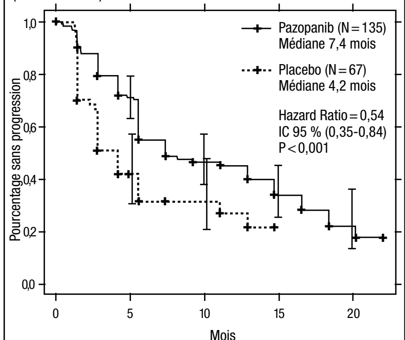

Axe des abscisses : mois ; axe des ordonnées : pourcentage sans progression ; pazopanib (N = 135) : médiane = 7,4 mois ; placebo (N = 67) : médiane = 4,2 mois ; Hazard Ratio = 0,54 ; IC à 95 % (0,35 - 0,84) ; p < 0,001.

Pour les patients ayant répondu au traitement, le temps de réponse (médiane) était de 11,9 semaines et la durée de réponse (médiane) était de 58,7 semaines selon l'évaluation indépendante (VEG105192).

La médiane de survie globale lors de l'analyse finale de survie prévue par le protocole était de 22,9 mois et 20,5 mois (HR = 0,91 [IC 95 % : 0,71, 1,16 ; p = 0,224]) pour les patients randomisés respectivement dans les bras pazopanib et placebo. Les résultats de survie globale peuvent potentiellement être biaisés étant donné que 54 % des patients du bras placebo ont également reçu du pazopanib dans le cadre de l'extension de cette étude suite à la progression de leur maladie. 66 % des patients sous placebo ont reçu un traitement post-étude comparativement à 30 % des patients sous pazopanib. Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement concernant la qualité de vie globale évaluée par les échelles EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ-5D.

Dans une étude de phase II de 225 patients présentant un cancer du rein à cellules claires récidivant localement ou métastatique, le taux de réponse objective était de 35 % et la durée de réponse (médiane) était de 68 semaines, selon une évaluation indépendante. La PFS (médiane) était de 11,9 mois.

La sécurité, l'efficacité et la qualité de vie du pazopanib versus sunitinib ont été évaluées au cours d'une étude de non-infériorité de phase III, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles (VEG108844).

Dans l'étude VEG108844, les patients (N = 1110) atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique et n'ayant pas reçu au préalable de traitement par voie systémique, étaient randomisés afin de recevoir soit du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour en continu soit du sunitinib 50 mg une fois par jour selon des cycles de traitement de 6 semaines avec 4 semaines de traitement suivies par 2 semaines sans traitement.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de comparer la PFS entre les patients traités par pazopanib et ceux traités par sunitinib. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les bras de traitement. Les caractéristiques de la maladie déterminées lors du diagnostic initial et à la sélection étaient équilibrées entre les bras de traitement, la majorité des patients ayant un cancer à cellules claires et à un stade IV.

L'étude VEG108844 a atteint son objectif principal sur la PFS et a démontré la non-infériorité du pazopanib par rapport au sunitinib, car la borne supérieure de l'IC de 95 % pour le Hazard Ratio était inférieure à la borne de non-infériorité de 1,25 spécifiée dans le protocole. Les résultats d'efficacité globale sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité globale (VEG108844)

Critères d'évaluation	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (IC 95 %)
PFS globale			
Médiane (mois) (IC 95 %)	8,4 (8,3 ; 10,9)	9,5 (8,3 ; 11,0)	1,047 (0,898 ; 1,220)
Survie globale			
Médiane (mois) (IC 95 %)	28,3 (26,0 ; 35,5)	29,1 (25,4 ; 33,1)	0,915[(a)] (0,786 ; 1,065)

HR = Hazard Ratio ; PFS = Survie sans progression.

a) Valeur du p bilatéral = 0,245).

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans la population globale selon une évaluation indépendante (VEG108844)

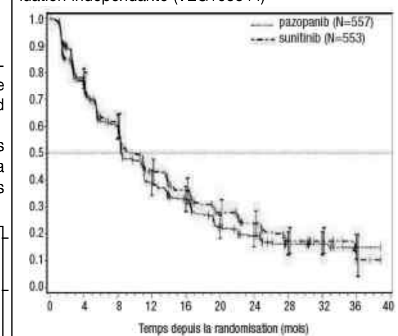

Des analyses de PFS en sous-groupes ont été réalisées sur 20 facteurs pronostiques et démographiques. Les intervalles de confiance à 95 % pour l'ensemble des sous-groupes incluent un hazard ratio de 1. L'estimation du hazard ratio excédait 1,25 dans les trois plus petits de ces 20 sous-groupes, c'est-à-dire, chez les sujets n'ayant pas eu de néphrectomie préalable (n = 186, HR = 1,403, IC à 95 % [0,955, 2, 061]), ayant des LDH à la baseline > 1,5 x LSN (n = 68, HR = 1,72, IC à 95 % [0,943, 3,139]), et chez ceux du groupe pronostic MSKCC défavorable (n = 119, HR = 1,472, IC à 95 % [0,937, 2,313]).

Sarcome des tissus mous (STS) :

L'efficacité et la sécurité du pazopanib dans le STS ont été évaluées dans un essai pivot de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo (VEG110727). Un total de 369 patients ayant un STS avancé étaient randomisés pour recevoir du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour ou du placebo.

Il est important de noter que seuls les patients présentant des sous-types histologiques spécifiques de STS ont été autorisés à participer à l'étude ; par conséquent, la sécurité et l'efficacité du pazopanib ne peuvent être considérées comme établies que pour ces sous-groupes et le traitement par pazopanib doit se limiter à ces seuls sous-types de STS.

- Les types de tumeur suivants étaient éligibles :
  Les tumeurs fibroblastiques (fibrosarcome de l'adulte, myxofibrosarcome, fibrosarcome épithélioïde sclérosant, tumeurs malignes fibreuses solitaires), les tumeurs dites fibrohistiocytaires (histiocytome fibreux malin pléomorphe [MFH], MFH à cellules géantes, MFH inflammatoire), les léiomyosarcomes, les tumeurs glomiques malignes, les tumeurs des muscles squelettiques (rhabdomyosarcome pléomorphique et alvéolaire), les tumeurs vasculaires (hémangio-endothéliome épithélioïde, angiosarcome), les tumeurs de différenciation incertaine (synoviales, épithélioïdes, alvéolaires des parties molles, à cellules claires, à petites cellules rondes desmoplastiques, rhabdoïdes extrarénales, mésenchymome malin, PEComes, sarcome intimal), les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques, les sarcomes des tissus mous indifférenciés sans autre précision (NOS) et les autres types de sarcome (non listés comme étant inéligibles).
- Les types de tumeurs suivants étaient non éligibles :
  Les liposarcomes (tous les sous-types), tous les rhabdomyosarcomes qui n'étaient ni alvéolaires ni pléomorphiques, les chondrosarcomes, les ostéosarcomes, les tumeurs d'Ewing/tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET), les GISTs, les dermatofibrosarcomes protuberans, les sarcomes myofibroblastiques inflammatoires, le mésothéliome malin et les tumeurs mésodermiques mixtes de l'utérus.
  Il est important de souligner que les patients ayant un liposarcome ont été exclus de l'étude pivot de phase III car dans l'étude préliminaire de phase II (VEG20002), l'activité observée avec le pazopanib dans le liposarcome (PFS à la semaine 12) n'a pas atteint le taux prérequis pour poursuivre les évaluations cliniques.
- Les autres critères principaux d'éligibilité de l'étude VEG110727 étaient :
  Un STS de haut grade de malignité ou de grade intermédiaire prouvé histologiquement et une progression de la maladie dans les 6 mois suivant un traitement pour maladie métastatique ou une rechute dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant.

Quatre-vingt dix-huit pour cent (98 %) des sujets avaient préalablement reçu de la doxorubicine, 70 % de l'ifos-

famide et 65 % des sujets avaient reçu au moins trois agents de chimiothérapie avant d'entrer dans l'étude. Les patients étaient stratifiés selon l'indice de performance OMS (PS OMS ; 0 ou 1) à la baseline ainsi que selon le nombre de lignes de traitements systémiques antérieurs reçus pour la maladie avancée (0 ou 1 vs 2+). Dans chaque groupe de traitement, un pourcentage légèrement supérieur de sujets avaient reçu au moins 2 lignes de traitements systémiques antérieurs pour leur maladie avancée (respectivement 58 % et 55 % dans les bras placebo et pazopanib) comparativement aux sujets ayant reçu 0 ou 1 ligne de traitements systémiques antérieurs (respectivement 42 % et 45 % dans les bras placebo et pazopanib). La durée médiane de suivi des sujets (définie de la date de randomisation à la date du dernier contact ou décès) était similaire dans les deux bras de traitement (9,36 mois pour le bras placebo [variant de 0,69 à 23,0 mois] et 10,04 mois dans le bras pazopanib [variant de 0,2 à 24,3 mois]).

L'objectif principal de cet essai était la survie sans progression (PFS évaluée par une revue radiologique indépendante) ; les objectifs secondaires incluaient la survie globale (Overall Survival - OS), le taux de réponse globale et la durée de la réponse.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité globale dans le STS selon une évaluation indépendante (VEG110727)

Critères d'évaluation/population de l'étude	Pazopanib	Placebo	HR (IC à 95 %)	Valeur de p (bilatéral)
PFS				
Population globale en ITT Médiane (semaines)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Léiomyosarcomes Médiane (semaines)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synovialosarcomes Médiane (semaines)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
« Autres STS » Médiane (semaines)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Population globale en ITT Médiane (mois)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Léiomyosarcomes * Médiane (mois)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Synovialosarcomes * Médiane (mois)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
« Autres STS » * Médiane (mois)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Taux de réponse (CR + PR)				
% (IC 95 %)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Durée de la réponse Médiane (semaines ; IC 95 %)	38,9 (16,7, 40,0)			

HR = Hazard Ratio ; ITT = intention de traiter ; PFS = survie sans progression ; CR = réponse complète ; PR = réponse partielle ; OS = survie globale.

* La survie globale pour les sous-groupes histologiques respectifs de STS (léiomyosarcome, synovialosarcome et « autres » STS) doit être interprétée avec prudence en raison du faible nombre de sujets et des intervalles de confiance larges.

Une amélioration similaire de la PFS basée sur l'évaluation des investigateurs a été observée dans les bras pazopanib et placebo (dans la population globale en ITT, HR : 0,39 ; IC 95 % [0,30 ; 0,52] ; p < 0,001).

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans le STS évaluée d'après une revue indépendante pour la population globale (VEG110727)

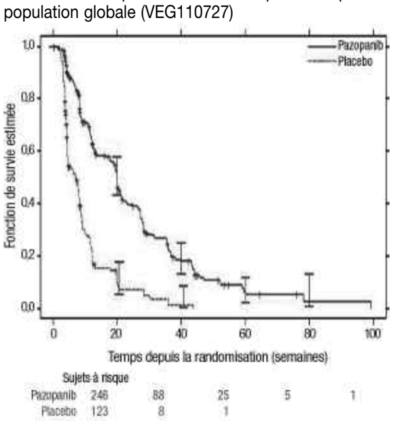

L'analyse finale de la survie globale (OS) effectuée à 76 % (280/369) des événements n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (HR : 0,87 ; IC 95 % [0,67 ; 1,12] ; p = 0,256).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votrient dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du rein et du carcinome pelvien rénal (à l'exception de : néphroblastome, néphroblastomatose, sarcome à cellules claires, néphrome mésoblastique, carcinome médullaire rénal et tumeur rhabdoïde du rein) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votrient dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs de la famille des rhabdomyosarcomes, des sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcome et des sarcomes d'Ewing (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Suite à une administration par voie orale d'une dose unique de pazopanib de 800 mg à des patients ayant des tumeurs solides, la concentration plasmatique maximale (Cmax), obtenue après une médiane de 3,5 heures (intervalle de 1,0 à 11,9 heures) était approximativement de 19 µg/ml ± 13 et l'$ASC_{(0-\infty)}$ était approximativement de 650 µg x h/ml ± 500. Des administrations journalières entraînent une augmentation de l'$ASC_{(0-24)}$ d'un facteur 1,23 à 4.

Il n'y a pas eu d'augmentation importante de l'ASC ou de la Cmax pour des doses de pazopanib supérieures à 800 mg.

L'imprégnation systémique en pazopanib est augmentée lors d'une administration avec de la nourriture. L'administration de pazopanib au cours d'un repas riche ou pauvre en matières grasses a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax d'un facteur 2 environ. Par conséquent, le pazopanib doit être administré au moins 2 heures après ou 1 heure avant un repas (cf Posologie/Mode d'administration).

L'administration de comprimé écrasé dosé à 400 mg de pazopanib a augmenté l'$ASC_{(0-72)}$ de 46 %, la Cmax d'un facteur 2 environ et a diminué le Tmax d'approximativement 2 heures par rapport à l'administration d'un comprimé entier. Ces résultats montrent que la biodisponibilité et la vitesse d'absorption orale du pazopanib sont augmentées après l'administration d'un comprimé écrasé par rapport à l'administration d'un comprimé entier (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

La liaison du pazopanib aux protéines plasmatiques humaines *in vivo* était de plus de 99 % quelle que soit la concentration comprise dans un intervalle de 10 à 100 µg/ml. Les études *in vitro* suggèrent que le pazopanib est un substrat pour la P-glycoprotéine (P-gp) et la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Biotransformation :

Les résultats d'études *in vitro* ont montré que le métabolisme du pazopanib est médié principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2C8. Les quatre principaux métabolites du pazopanib représentent seulement 6 % de l'imprégnation plasmatique. L'un de ces métabolites inhibe la prolifération des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine stimulées par le VEGF avec une puissance similaire à celle du pazopanib. Les autres sont 10 à 20 fois moins actifs. Par conséquent, l'activité du pazopanib est principalement dépendante de l'imprégnation en pazopanib parent.

Élimination :

Le pazopanib est éliminé lentement avec une demi-vie moyenne de 30,9 heures après administration de la dose recommandée de 800 mg. L'élimination se fait principalement par les fèces avec une élimination rénale comptant pour moins de 4 % de la dose administrée.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Les résultats montrent que moins de 4 % de la dose de pazopanib administrée par voie orale est excrétée dans l'urine sous forme de pazopanib et de métabolites. Les résultats issus d'un modèle de pharmacocinétique de population (données provenant de sujets ayant, à l'inclusion, des valeurs de clairance de la créatinine entre 30,8 et 150 ml/min) ont montré qu'il est peu probable qu'une insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du pazopanib. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Étant donné qu'aucune donnée n'est disponible avec le pazopanib chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, il est conseillé d'être prudent avec cette population de patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique : :

- Insuffisance hépatique légère :
  Chez les patients présentant de légères anomalies des paramètres hépatiques (définies, soit par un taux normal de bilirubine associé à une augmentation, quel qu'en soit le degré, du taux d'alanine aminotransférase [ALAT], soit par une augmentation du taux de bilirubine jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN], indépendamment du taux d'ALAT), les valeurs médianes de Cmax et d'$ASC_{(0-24)}$ à l'équilibre après administration de 800 mg de pazopanib une fois par jour sont similaires aux valeurs médianes observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale (cf tableau 7). 800 mg de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance hépatique modérée :
  La dose maximale tolérée de pazopanib (DMT) chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (définie par une augmentation de la bilirubine > 1,5 à 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT) était de 200 mg une fois par jour. Les valeurs médianes, à l'état d'équilibre, de la Cmax et de l'$ASC_{(0-24)}$ après administration de 200 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée étaient respectivement égales à approximativement 44 % et 39 % des valeurs médianes correspondantes obtenues après administration de 800 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une fonction hépatique normale (cf tableau 7).
  Au vu des données de sécurité et de tolérance, la posologie du pazopanib devra être réduite à 200 mg une fois par jour chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (cf Posologie/Mode d'administration).
- Insuffisance hépatique sévère :
  Les valeurs médianes, à l'état d'équilibre, de la Cmax et de l'$ASC_{(0-24)}$ après administration de 200 mg de pazopanib une fois par jour chez patients ayant une insuffisance hépatique sévère étaient approximativement 18 % et 15 % des valeurs médianes correspondantes obtenues après administration de 800 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une fonction hépatique normale. Sur la base d'une exposition diminuée et d'une réserve hépatique limitée, le pazopanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT) [cf Posologie/Mode d'administration].

Tableau 7 : Médiane des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre mesurés chez des sujets insuffisants hépatiques

Groupe	Dose à l'étude	Cmax (µg/ml)	$ASC_{(0-24)}$ (µg x h/ml)	Dose recommandée
Fonction hépatique normale	800 mg 1 fois/jour	52,0 (17,1 - 85,7)	888,2 (345,5 - 1482)	800 mg 1 fois/jour
IH * légère	800 mg 1 fois/jour	33,5 (11,3 - 104,2)	774,2 (214,7 - 2034,4)	800 mg 1 fois/jour
IH * modérée	200 mg 1 fois/jour	22,2 (4,2 - 32,9)	256,8 (65,7 - 487,7)	200 mg 1 fois/jour
IH * sévère	200 mg 1 fois/jour	9,4 (2,4 - 24,3)	130,6 (46,9 - 473,2)	Déconseillé

* Insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique du pazopanib a été évalué chez des souris, des rats, des lapins et des singes. Dans les études à doses répétées chez les rongeurs, il a été identifié que les effets sur plusieurs types de tissus (os, dent, lit de l'ongle, organes reproducteurs, tissus hématologiques, rein et pancréas) semblent liés à la pharmacologie de l'inhibition du VEGFR et/ou à la perturbation des signaux du VEGF avec des effets plus importants survenant à des taux d'imprégnation plasmatique en dessous des niveaux observés en clinique. Les autres effets observés incluent une perte de poids, des diarrhées et/ou des morbidités soit secondaires à des effets gastro-intestinaux locaux dus à une forte imprégnation du médicament au niveau de la muqueuse locale (singes), soit à des effets pharmacologiques (rongeurs). Sur la base de l'ASC, des lésions hépatiques prolifératives (foyers éosinophiliques et adénomes) ont été mises en évidence chez les souris femelles, lors d'imprégnation 2,5 fois plus importante que l'imprégnation chez l'homme.

Dans les études de toxicité chez le jeune animal, quand les rats en période de présevrage recevaient du pazopanib du 9^e au 14^e jour après la naissance, des décès ainsi qu'une croissance/maturation anormale des organes au niveau du rein, du poumon, du foie, et du cœur, ont été observés, avec des doses d'environ 0,1 fois les doses cliniques (doses basées sur l'ASC et utilisées chez l'homme adulte). Quand les rats en période de post-sevrage recevaient du pazopanib du 21^e au 62^e jour après la naissance, des anomalies toxicologiques similaires à celles observées chez les rats adultes et à des doses comparables ont été observées. Chez l'homme, il y a un risque accru d'effets sur les os et les dents dans la population pédiatrique par rapport à l'adulte, étant donné que ces effets, y compris l'inhibition de la croissance (membres plus courts), os fragilisés et remodelage des dents, ont été constatés chez le jeune rat à des doses ⩾ 10 mg/kg/jour (équivalentes à environ 0,1 - 0,2 fois les doses cliniques, basées sur l'ASC et utilisées chez l'homme adulte) [cf Mises en garde/Précautions d'emploi].

Effets sur la reproduction, la fécondité et le développement du fœtus :

Il a été montré que le pazopanib est embryotoxique et tératogène lorsqu'il est administré chez des rats et des lapins à des imprégnations de plus de 300 fois inférieures à l'imprégnation dans l'espèce humaine (sur la base de l'ASC). Les effets incluent une réduction de la fertilité chez la femelle, une augmentation des risques de perte de l'embryon avant et après implantation, des résorptions précoces, une létalité embryonnaire, une diminution du poids des fœtus et des malformations cardiovasculaires. Une diminution de la formation du corps jaune, une augmentation des kystes et une atrophie des ovaires ont également été observées chez les rongeurs. Dans une étude sur la fertilité chez le rat mâle, aucun effet n'a été mis en évidence sur l'accouplement et la fertilité, cependant une diminution du poids des testicules et de l'épididyme ont été observés avec des réductions des taux de production de sperme, de la motilité des spermatozoïdes et des concentrations de sperme dans les testicules et l'épididyme observés à des imprégnations plasmatiques 0,3 fois supérieures à l'imprégnation dans l'espèce humaine (sur la base de l'ASC).

Génotoxicité :

Aucune altération génétique n'a été mise en évidence avec le pazopanib lors des essais de génotoxicité (test d'Ames, test d'aberration chromosomique sur lymphocytes périphériques humains et test du micronucleus *in vivo* chez le rat). Un intermédiaire de fabrication synthétique du pazopanib, qui est également présent dans la substance active finale en faibles quantités, n'était pas mutagénique lors du test d'Ames mais a montré un potentiel génotoxique au cours du test de lymphome de souris et du test du micronucleus chez la souris *in vivo*.

Carcinogénicité :

Au cours des études de carcinogénicité menées sur deux ans avec le pazopanib, il a été constaté une augmentation du nombre d'adénomes hépatiques chez les souris et des adénocarcinomes duodénaux chez les rats. Sur la base de la pathogenèse spécifique aux rongeurs et du mécanisme de ces évènements, ils ne sont pas considérés comme représentant une augmentation du risque carcinogène chez les patients prenant du pazopanib.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/10/628/001 ; CIP 3400949131341 (RCP rév 10.11.16) 30 cp 200 mg.
EU /1/10/628/003 ; CIP 3400949131570 (RCP rév 10.11.16) 30 cp 400 mg.
EU /1/10/628/004 ; CIP 3400949131631 (RCP rév 10.11.16) 60 cp 400 mg.

Prix : 749,29 € (30 comprimés à 200 mg).
1460,57 € (30 comprimés à 400 mg).
2813,99 € (60 comprimés à 400 mg).

Remb Séc soc à 100 % dans les indications suivantes :

- traitement de 1^re ligne du cancer du rein avancé ;
- traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant.

Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

VOTUBIA ® comprimé

évérolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 2,5 mg (ovale ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « LCL » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre), *à 5 mg* (ovale ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « 5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) *et à 10 mg* (ovale ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « UHE » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) *:* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Comprimé :		*p cp*
Évérolimus (DCI)		2,5 mg
	ou	5 mg
	ou	10 mg

Excipients (communs) : butylhydroxytoluène (E321), stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone type A, lactose anhydre.

Excipient à effet notoire : lactose (74 mg/cp à 2,5 mg ; 149 mg/cp à 5 mg ; 297 mg/cp à 10 mg).

DC INDICATIONS

Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) :

Votubia est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes.

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) :

Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie :

Angiomyolipome rénal associé à une STB :

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu.

SEGA associé à une STB :

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (cf Interactions).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients présentant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

La posologie pour chaque patient doit être déterminée par augmentation progressive de la dose par paliers de 2,5 mg jusqu'à obtenir la concentration résiduelle cible pour une réponse clinique optimale. L'efficacité, la sécurité, les traitements concomitants et la concentration résiduelle actuelle doivent être pris en compte lors de la détermination de la dose. La détermination de la dose pour chaque patient peut être basée sur une proportion simple :

Nouvelle dose d'évérolimus = dose actuelle x (concentration cible/concentration actuelle)

Par exemple, la posologie actuelle d'un patient selon sa surface corporelle (SC) est de 2,5 mg avec une concentration à l'équilibre de 4 ng/ml. Pour obtenir une concentration cible supérieure à la limite inférieure de C_{min} de 5 ng/ml, par exemple 8 ng/ml, la nouvelle dose d'évérolimus devrait être de 5 mg (une augmentation de 2,5 mg par rapport à la dose quotidienne actuelle). Dans le cas où la dose modifiée n'est pas un multiple de 2,5 mg, celle-ci doit être arrondie à la dose supérieure disponible.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (cf « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance. Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables :

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.

Le Tableau 1 résume les recommandations d'adaptation de la dose en cas d'effets indésirables spécifiques (cf également Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet indésirable	
Sévérité(1)	**Adaptation de la posologie de Votubia**
Pneumopathie non infectieuse	
Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade ⩽ 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Stomatite	
Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à la même dose. En cas de récidive de la stomatite à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	
Grade 2	Si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à la même dose. En cas de récidive de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Événements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	
Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Thrombopénie	
Grade 2 (< 75, ⩾ 50 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1 (⩾ 75 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à la même dose.
Grade 3 & 4 (< 50 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1 (⩾ 75 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Neutropénie	
Grade 2 (⩾ 1 x 10^9/l)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3 (< 1, ⩾ 0,5 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 2 (⩾ 1 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à la même dose.
Grade 4 (< 0,5 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 2 (⩾ 1 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Neutropénie fébrile	
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 2 (⩾ 1,25 x 10^9/l) et absence de fièvre. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 4	Arrêter Votubia.

(1) Grades évalués selon l'échelle de classification clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 de l'Institut National du Cancer (NCI).

Suivi thérapeutique :

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est **obligatoire** chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées au moins 1 semaine après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (cf « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique). Les concentrations résiduelles doivent être déterminées 2 à 4 semaines après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant inducteur du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) sachant que le temps de dégradation naturel des enzymes induites doit être pris en compte.

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est une **option** à considérer chez les patients traités pour un angiomyolipome rénal associé à une STB (cf Pharmacodynamie) après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (cf « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique).

La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

Populations particulières :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 7,5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : la dose recommandée est de 5 mg par jour.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Votubia est seulement recommandé si le bénéfice souhaité dépasse le risque. Dans ce cas, une dose de 2,5 mg par jour ne doit pas être dépassée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Des adaptations posologiques devront être faites en cas de modification du statut hépatique du patient (classe de Child-Pugh) au cours du traitement.

Patients présentant un SEGA associé à une STB :

Patients < 18 ans :

Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique.

Patients ⩾ 18 ans :

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche).
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 50 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche).
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Votubia est recommandé uniquement lorsque le bénéfice potentiel dépasse le risque. Dans ce cas, la dose ne doit pas dépasser 25 % de la dose calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche).

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées au moins 1 semaine après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB en l'absence de SEGA n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration :

Votubia doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante (cf Pharmacocinétique). Les comprimés de Votubia doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients atteints d'une STB ayant un SEGA et qui sont incapables d'avaler des comprimés, le ou les comprimé(s) de Votubia peuvent être dissous complètement dans un verre contenant environ 30 ml d'eau en agitant doucement jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soit(soient) totalement désintégré(s) (approximativement 7 minutes), immédiatement avant la prise du médicament. Après avoir bu la suspension, tout résidu doit être dissous dans le même volume d'eau et avalé (cf Pharmacocinétique, Pharmacocinétique).

Changement de forme pharmaceutique :

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser systématiquement la même forme pharmaceutique en fonction de l'indication traitée.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée au moins 1 semaine plus tard (cf « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pneumopathie non infectieuse :

La pneumopathie non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (cf Effets indésirables). Certains cas ont été sévères et en de rares occasions, une issue fatale a été observée. Le diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être envisagé chez les patients présentant des signes et symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues par les investigations appropriées. Les infections opportunistes telles que la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) devraient être exclues dans le cadre du diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse (cf « Infections » ci-dessous). Il convient de recommander aux patients de signaler sans attendre tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave.

Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse sans symptôme ou accompagnées de symptômes mineurs, le traitement par Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.

Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.

Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) doit être envisagée.

Infections :

L'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives et il peut prédisposer les patients aux infections bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires, comprenant les infections par des agents pathogènes

opportunistes (cf Effets indésirables). Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose, candidose ou pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par l'évérolimus. Certaines de ces infections ont été sévères (conduisant par exemple à une septicémie [incluant le choc septique], une insuffisance respiratoire ou hépatique) et parfois d'issue fatale chez des patients adultes et enfants (cf Effets indésirables). Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, il convient d'être vigilant aux signes et symptômes d'infection : si une infection est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais et l'arrêt temporaire ou définitif de Votubia doit être envisagé.
Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est fait, le traitement par Votubia doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un traitement antifongique approprié.
Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient évérolimus. La PPJ/PPC peut être associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une prophylaxie des PPJ/PPC doit être envisagée lorsque l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs est nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité se manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, douleur thoracique et œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires et de la langue avec ou sans altération de la respiration) ont été observées avec l'évérolimus (cf Contre-indications).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :
Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans altération de la respiration) (cf Interactions).

Stomatite :
La stomatite, incluant ulcérations buccales et mucite, est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La stomatite apparaît le plus souvent au cours des 8 premières semaines de traitement. Une étude en simple bras chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein traitées par Afinitor (évérolimus) et exémestane a montré qu'une solution orale de corticoïdes sans alcool, administrée en bain de bouche pendant les 8 premières semaines de traitement, peut diminuer l'incidence et la gravité des stomatites (cf Pharmacodynamie). La prise en charge des stomatites peut ainsi inclure l'utilisation prophylactique (chez les adultes) et/ou thérapeutique de traitements topiques, comme une solution orale de corticoïdes sans alcool utilisée en bain de bouche. Cependant les produits à base d'alcool, d'eau oxygénée, d'iode ou de dérivés du thym doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. La surveillance et le traitement des infections fongiques sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant été traités par des médicaments à base de stéroïdes. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (cf Interactions).

Hémorragie :
Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB. La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale :
Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La fonction rénale des patients doit être surveillée particulièrement lorsque les patients présentent des facteurs de risques associés qui pourraient davantage altérer leur fonction rénale.

Analyses biologiques et surveillance :
Fonction rénale :
Des augmentations de la créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.
Glycémie :
Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia est co-administré avec des médicaments pouvant induire une hyperglycémie. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant l'instauration du traitement par Votubia.
Lipémie :
Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia et de manière régulière par la suite, et de les prendre en charge avec un traitement approprié.
Paramètres hématologiques :
Des diminutions de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes ont été observées chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Interactions :
L'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (PgP, pompe à efflux de nombreux médicaments), doit être évitée (cf Interactions). Si l'administration concomitante avec un inhibiteur ou un inducteur ***modéré*** du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut être évitée, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (cf Interactions).
Le traitement concomitant avec des inhibiteurs ***puissants*** du CYP3A4 entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique de l'évérolimus (cf Interactions). Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour permettre une recommandation des doses dans cette situation. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs ***puissants*** n'est pas recommandé.
La prudence est requise lorsque Votubia est pris en association avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Votubia est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine, dérivés de l'ergot de seigle ou carbamazépine), le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables associés aux substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et décrits dans le RCP (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :
L'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :
- ⩾ **18 ans** et atteints d'une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) sauf si le bénéfice potentiel dépasse le risque (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA** et d'une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Vaccinations :
L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (cf Interactions). Pour les enfants présentant un SEGA qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales.

Complications de la cicatrisation des plaies :
Une altération de la cicatrisation des plaies est un effet de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.

Lactose :
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP). Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.
Les interactions connues et théoriques avec des inhibiteurs et des inducteurs sélectifs du CYP3A4 et de la PgP sont décrites dans le Tableau 2 ci-dessous.

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus :
Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus en diminuant le métabolisme ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus :
Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus en augmentant le métabolisme de l'évérolimus ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

Tableau 2 : Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction - Modifications des ASC/C_{max} de l'évérolimus. Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)
Inhibiteurs *puissants* de CYP3A4/PgP	
Kétoconazole	ASC ↑ 15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C_{max} ↑ 4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée. Une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.
Télithromycine, clarithromycine	
Néfazodone	
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir	
Recommandations pour l'administration concomitante : L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants de CYP3A4 ou de la PgP est déconseillée.	
Inhibiteurs *modérés* de CYP3A4/PgP	
Érythromycine	ASC ↑ 4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C_{max} ↑ 2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)
Imatinib	ASC ↑ 3,7 fois. C_{max} ↑ 2,2 fois
Vérapamil	ASC ↑ 3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C_{max} ↑ 2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)
Ciclosporine orale	ASC ↑ 2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C_{max} ↑ 1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.
Diltiazem	
Dronédarone	
Amprénavir, fosamprénavir	
Recommandations pour l'administration concomitante : Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. - *Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :* Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg ou 2,5 mg par jour peut être envisagée. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'ajustement de dose. En raison de la variabilité entre les sujets, les ajustements de dose recommandés ne peuvent être optimaux pour tous les individus, une surveillance étroite des effets indésirables est donc recommandée. Si l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (cf également Suivi thérapeutique dans la rubrique Posologie/Mode d'administration). - *Pour les patients présentant un SEGA associé à une STB :* Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée au moins 1 semaine plus tard (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets).
Recommandations pour l'administration concomitante : L'association doit être évitée.	
Inducteurs *puissants et modérés* de CYP3A4	
Rifampicine	ASC ↓ 63 % (intervalle 0-80 %) C_{max} ↓ 58 % (intervalle 10-70 %)
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Antiépileptiques (par ex carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)	
Efavirenz, névirapine	
Recommandations pour l'administration concomitante : Éviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4. - *Pour les patients présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB :* Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose de Votubia de 10 mg/jour jusqu'à 20 mg/jour en utilisant une augmentation par palier de 5 mg ou moins est appliquée le 4[e] et le 8[e] jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose de Votubia est établie pour ajuster l'ASC à l'intervalle de valeurs observées sans inducteur. Toutefois il n'existe aucune donnée clinique disponible avec cet ajustement de dose. Lorsque le traitement par l'inducteur puissant est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique) avant de reprendre la dose de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante (cf également Suivi thérapeutique dans la rubrique Posologie/Mode d'administration). - *Pour les patients présentant un SEGA associé à une STB :* En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. Si la concentration est inférieure à 5 ng/ml, la dose quotidienne peut être augmentée de 2,5 mg toutes les 2 semaines, en contrôlant la concentration résiduelle et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. L'ajout d'un autre inducteur puissant de CYP3A4 concomitant peut ne pas nécessiter d'adaptation posologique supplémentaire. Évaluer le niveau résiduel d'évérolimus 2 semaines après l'initiation de l'inducteur additionnel. Ajuster la dose progressivement par paliers de 2,5 mg si nécessaire pour maintenir la concentration résiduelle cible. L'arrêt d'un des inducteurs puissants du CYP3A4 peut ne pas nécessiter d'ajustement posologique supplémentaire. Évaluer le niveau résiduel d'évérolimus 2 semaines après l'arrêt d'un des inducteurs puissants du CYP3A4. Si les traitements par tous les inducteurs puissants sont arrêtés, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique), avant de reprendre la dose de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée 2 à 4 semaines plus tard sachant que le temps de dégradation naturel des enzymes induites doit être pris en compte (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.
Recommandations pour l'administration concomitante : Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par l'évérolimus.	

Produits dont la concentration plasmatique peut être altérée par l'évérolimus :
Au vu des résultats des études *in vitro* et des concentrations systémiques obtenues avec des doses par voie orale de 10 mg, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interaction chez des sujets sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, avec l'évérolimus entraînait une augmentation de 25 % de la C_{max} du midazolam et une augmentation de 30 % de l'$ASC_{(0-inf)}$ du midazolam. Cet effet est susceptible d'être dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. L'évérolimus peut donc modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés en association par voie orale. Toutefois, un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans EXIST-3 (Étude CRAD001M2304), l'évérolimus a entraîné une augmentation d'environ 10 % des concentrations résiduelles (pré dose) des antiépileptiques carbamazépine, clobazam et du métabolite du clobazam N-desméthylclobazam. L'augmentation des concentrations résiduelles (pré dose) de ces antiépileptiques peut ne pas être cliniquement significative mais des adaptations posologiques peuvent être envisagées pour les antiépileptiques ayant une marge thérapeutique étroite, par exemple la carbamazépine. L'évérolimus n'a eu aucun impact sur les concentrations résiduelles (pré dose) des antiépileptiques qui sont des substrats du CYP3A4 (clonazépam, diazépam, felbamate et zonisamide).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :
Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Vaccinations :
La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins antiamarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré par voie orale, injectable ou implantable, contraceptifs à base de progestérone, hystérectomie, ligature des trompes, abstinence complète, méthode de contraception barrière, dispositif intra-utérin [DIU], et/ou stérilisation de la femme/de l'homme) pendant le traitement par l'évérolimus et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Il n'y a pas lieu d'interdire aux patients masculins de procréer.

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'évérolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal (rat) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant une toxicité embryonnaire et fœtale (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'évérolimus n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement :

On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient facilement dans le lait (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, les femmes traitées par l'évérolimus ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose.

Fertilité :

La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (cf également Sécurité préclinique pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait diminuer la fertilité masculine et féminine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Trois études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, incluant des périodes de traitement en double aveugle et en ouvert et une étude de phase II non randomisée, en ouvert, à un bras ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia (n = 612, incluant 409 patients âgés de moins de 18 ans ; durée médiane d'exposition de 27,4 mois [intervalle 0,5 à 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304) : il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, comparant un traitement par évérolimus en combinaison d'exposition faible et élevée (concentration résiduelle basse [CRB] comprise entre 3 et 7 ng/ml [n = 117] et concentration résiduelle haute [CRH] comprise entre 9 et 15 ng/ml [n = 130]) *versus* placebo (n = 119), chez des patients atteints de STB et de crises épileptiques partielles pharmacorésistantes recevant 1 à 3 antiépileptiques. La durée médiane de la période en double aveugle était de 18 semaines. La durée médiane d'exposition cumulée à Votubia (361 patients ayant pris au moins une dose d'évérolimus) était de 20,8 mois (intervalle 0,5 à 37,9).
- EXIST-2 (CRAD001M2302) : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n = 79) *versus* placebo (n = 39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n = 113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n = 5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. La durée médiane d'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) était de 46,9 mois (intervalle 0,5 à 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301) : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n = 78) *versus* placebo (n = 39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. La durée médiane d'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) était de 47,1 mois (intervalle 1,9 à 58,3).
- CRAD001C2485 : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n = 28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2).

Les évènements indésirables considérés comme reliés au traitement par Votubia (effets indésirables), fondés sur une revue ainsi qu'une évaluation médicale de tous les événements indésirables rapportés au cours des études sus-mentionnées, sont décrits ci-dessous.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 1/10) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, la rhinopharyngite, la fièvre, les diarrhées, l'infection des voies respiratoires supérieures, les vomissements, la toux, les céphalées, les rash, l'aménorrhée, l'acné, les cycles menstruels irréguliers, la pneumonie, la sinusite, l'infection des voies urinaires, la pharyngite, la diminution de l'appétit, la fatigue et l'hypercholestérolémie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) ont été la pneumonie, la stomatite, l'aménorrhée, la neutropénie, la fièvre, les cycles menstruels irréguliers, la cellulite et l'hypophosphatémie. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0 et 4.03.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie[(a)], sinusite, infection des voies urinaires, pharyngite
Fréquent	Otite moyenne, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite
Peu fréquent	Zona, sepsis, bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypercholestérolémie
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, agressivité, irritabilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Fréquent	Épistaxis, pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite[(b)], diarrhée, vomissements
Fréquent	Constipation, nausées, douleur abdominale, flatulence, douleur de la cavité buccale, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash[(c)], acné
Fréquent	Sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, prurit, alopécie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée[(d)], cycle menstruel irrégulier[(d)]
Fréquent	Ménorragie, kyste ovarien, hémorragie vaginale
Peu fréquent	Cycle menstruel retardé[(d)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, fatigue
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante

a) Inclut pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC).

b) Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, ulcération aphteuse ; (fréquent) ulcération de la langue, ulcération des lèvres et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite.

c) Inclut (très fréquent) rash ; (fréquent) rash érythémateux et (peu fréquent) rash généralisé, érythème, rash maculo-papulaire, rash maculaire.

d) Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans pendant le traitement issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des évènements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation d'évérolimus, des angiœdèmes ont été rapportés avec et sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans.

Dans l'étude pivot de phase III chez des patients atteints de STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes, 299 des 366 patients avaient moins de 18 ans. Dans l'ensemble, le type, la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées avec une fréquence et une sévérité plus élevées chez les enfants de moins de 6 ans. Un total de 46 patients sur 137 (34 %) âgés de moins de 6 ans ont présenté des infections de grade 3/4, contre 49 des 272 patients (18 %) âgés de 6 à 18 ans et 24 des 203 patients (12 %) âgés de 18 ans ou plus. Deux cas de décès dus à une infection ont été rapportés sur les 409 patients âgés de moins de 18 ans traités par évérolimus.

Personnes âgées :

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 37 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (20 % *versus* 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas rapportés de surdosage chez l'homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 70 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m^2/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10.

Mécanisme d'action :

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* - cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'inhibition du mTORC1 dont la voie de signalisation interfère avec la traduction et la synthèse de protéines par réduction de l'activité de la protéine kinase ribosomale S6 (S6K1) et avec la protéine 4EBP-1 se liant au facteur d'élongation 4 (*eucaryotic elongation factor*) qui régule les protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogenèse et la glycolyse. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes* 1 et 2 (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps.

Efficacité et sécurité clinique :

Angiomyolipome rénal associé à une STB :

EXIST-2 (étude CRAD001M2302), une étude de phase III, contrôlée, randomisée a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Votubia chez des patients atteints d'une STB plus un angiomyolipome rénal. La présence d'au moins un angiomyolipome ≥ 3 cm dans son diamètre le plus long à la TDM/IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse de l'angiomyolipome sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques lors de la randomisation (oui/non). Les principaux critères secondaires ont inclus le temps avant progression de l'angiomyolipome et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 118 patients ont été randomisés, 79 pour recevoir Votubia 10 mg par jour et 39 le placebo. L'âge médian était de 31 ans (intervalle : 18 à 61 ans ; 46,6 % étaient < 30 ans lors de l'inclusion dans l'étude), 33,9 % étaient de sexe masculin et 89,0 % étaient caucasiens. Parmi les patients inclus dans l'étude, 83,1 % présentaient des angiomyolipomes ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % présentaient des angiomyolipomes bilatéraux et 39,0 % avaient bénéficié précédemment d'une embolisation rénale/néphrectomie ; 96,6 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 44,1 % des SEGA cibles (au moins 1 SEGA ≥ 1 cm dans son diamètre le plus long).

Les résultats ont montré que l'objectif principal lié à la meilleure réponse globale de l'angiomyolipome a été atteint avec un taux de meilleure réponse globale de 41,8 % (IC à 95 % : 30,8, 53,4) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo ($p < 0{,}0001$) (Tableau 4).

Au cours de l'étude, les patients qui étaient traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression de l'angiomyolipome et dès que l'efficacité de l'évérolimus était démontrée supérieure au placebo. Lors de l'analyse finale (4 ans après la randomisation du dernier patient), la durée médiane de l'exposition à l'évérolimus était de 204,1 semaines (intervalle 2 à 278). Le taux de meilleure réponse globale de l'angiomyolipome a atteint jusqu'à 58,0 % (IC à 95 % : 48,3, 67,3), avec un taux de stabilisation de la maladie de 30,4 % (Tableau 4).

Parmi les patients traités par évérolimus pendant l'étude, aucun cas de néphrectomie due à un angiomyolipome et seulement un cas d'embolisation rénale a été observé.

Tableau 4 : EXIST-2 - Réponse de l'angiomyolipome

	Analyse primaire[(3)]			Analyse finale[(4)]
	Votubia n = 79	**Placebo n = 39**	**Valeur de *p***	**Votubia n = 112**
Analyse principale				
Taux de réponse de l'angiomyolipome[(1) (2)] - %	41,8	0	< 0,0001	58,0
IC à 95 %	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3

Meilleure réponse globale de l'angiomyolipome - %				
Réponse	41,8	0		58,0
Stabilisation de la maladie	40,5	79,5		30,4
Progression	1,3	5,1		0,9
Non évaluable	16,5	15,4		10,7

(1) Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante.

(2) Les réponses de l'angiomyolipome ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ⩾ 50 % de la somme des volumes des angiomyolipomes par rapport à la somme initiale plus absence d'un nouvel angiomyolipome ⩾ 1,0 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'augmentation du volume du rein > 20 % par rapport au volume le plus bas plus absence de saignement lié à l'angiomyolipome de grade ⩾ 2.

(3) Analyse primaire pendant la période de double aveugle.

(4) L'analyse finale inclut les patients dans le bras placebo et qui sont passés dans le bras évérolimus ; la durée médiane d'exposition à évérolimus était de 204,1 semaines.

Des effets cohérents du traitement sur le taux de réponse de l'angiomyolipome ont été observés dans tous les sous-groupes évalués (utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques *versus* non-utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques, sexe, âge et origine ethnique) lors de l'analyse primaire de l'efficacité.

Dans l'analyse finale, la diminution du volume de l'angiomyolipome a été améliorée par un traitement à plus long terme par Votubia. Aux semaines 12, 96 et 192, des réductions de volume ⩾ 30 % ont été observées respectivement chez 75,0 %, 80,6 % et 85,2 % des patients traités. Également, aux mêmes échéances, des réductions de volume ⩾ 50 % ont été observées respectivement chez 44,2 %, 63,3 % et 68,9 % des patients traités.

Le temps médian avant progression de l'angiomyolipome a été de 11,4 mois dans le bras placebo et il n'a pas été atteint dans le bras évérolimus (HR 0,08 ; IC à 95 % : 0,02, 0,37 ; p < 0,0001). Des progressions ont été observées chez 3,8 % des patients dans le bras évérolimus *versus* 20,5 % dans le bras placebo. Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 98,4 % dans le bras évérolimus et de 83,4 % dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le temps médian avant progression de l'angiomyolipome n'avait pas été atteint. Des progressions d'angiomyolipome ont été observées chez 14,3 % des patients. Les taux estimés sans progression d'angiomyolipome à 24 mois et 48 mois étaient respectivement de 91,6 % et 83,1 %.

Lors de l'analyse primaire, il a été observé des taux de réponse des lésions cutanés de 26,0 % (IC à 95 % : 16,6, 37,2) dans le bras Votubia et de 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,5) dans le bras placebo (p = 0,0002). Lors de l'analyse finale, les taux de réponse des lésions cutanés avaient augmenté jusqu'à 68,2 % (IC à 95 % : 58,5, 76,9), avec un patient rapportant une réponse clinique complète confirmée des lésions cutanées et aucun patient ne présentant de progression de la maladie comme étant leur meilleure réponse.

Selon une analyse exploratoire des patients atteints d'une STB avec angiomyolipome et atteints également de SEGA, le taux de réponse des SEGA (proportion de patients ayant une réduction des volumes des lésions cibles ⩾ 50 % par rapport au volume initial en l'absence de progression) était de 10,3 % dans le bras évérolimus lors de l'analyse primaire (*versus* pas de réponse rapportée chez les 13 patients randomisés dans le bras placebo qui présentaient initialement une lésion SEGA) et a atteint jusqu'à 48,0 % lors de l'analyse finale.

Des analyses de sous-groupes post-hoc de EXIST-2 (étude CRAD001MIC02) effectuées lors de l'analyse primaire ont démontré que le taux de réponse de l'angiomyolipome était réduit sous le seuil des 5 ng/ml (Tableau 5).

Tableau 5 : EXIST-2 - Taux de réponse de l'angiomyolipome selon la C_{min}/temps moyen, à l'analyse primaire

C_{min}/temps moyen	Nombre de patients	Taux de réponse	Intervalle de confiance 95 %
⩽ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Différence (1)		−0,224	−0,475, 0,027

(1) La différence est « ⩽ 5 ng/ml » minus « > 5 ng/ml ».

SEGA associé à une STB :

Étude de phase III chez des patients atteints de SEGA : EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA ⩾ 1,0 cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ⩾ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome ⩾ 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA (p < 0,0001). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 6). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 6 : EXIST-1 - Réponse des SEGA

	Analyse principale (3)			Analyse finale (4)
	Votubia n = 78	Placebo n = 39	Valeur de p	Votubia n = 111
Taux de réponse des SEGA (1) (2) - %	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	24,2 - 46,2	0,0 - 9,0		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA - %				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

(1) Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante.

(2) Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ⩾ 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA ⩾ 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

(3) Analyse principale pour la période en double aveugle.

(4) L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques *versus* non-utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : réduction du volume ⩾ 50 % chez 29,7 % (22/74) des patients et ⩾ 30 % chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions ⩾ 50 % et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions ⩾ 30 % des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n = 111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, p = 0,0002). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras Votubia et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées (p = 0,0004), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Étude de phase II chez des patients atteints de SEGA : Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6ème mois de traitement par rapport au début de l'étude (p < 0,001 [cf Tableau 7]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 7 : Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm^3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n = 28	Mois 6 n = 27	Mois 12 n = 26	Mois 24 n = 24	Mois 36 n = 23	Mois 48 n = 24	Mois 60 n = 23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49-14,23	0,31-7,98	0,29-8,18	0,20-4,63	0,22-6,52	0,18-4,19	0,21-4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06-6,25	0,02-6,05	−0,55-9,60	0,15-7,71	0,00-10,96	−0,74-9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
⩾ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
⩾ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- La variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local (p < 0,001), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ⩾ 30 % et ⩾ 50 %.
- La variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante (p < 0,001) ou l'évaluation de l'investigateur local (p < 0,001).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Autres études :

La stomatite est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par Votubia (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Dans une étude post-autorisation en simple bras chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé (N = 92), un traitement local avec une solution orale de dexaméthasone 0,5 mg/5 ml sans alcool a été administré en bain de bouche (4 fois par jour pendant les 8 premières semaines de traitement) à partir de l'initiation du traitement par Afinitor (évérolimus, 10 mg/jour) plus exémestane (25 mg/jour) pour réduire l'incidence et la gravité des stomatites. L'incidence des stomatites de Grade ⩾ 2 après 8 semaines de traitement était de 2,4 % (n = 2/85 patients évaluables) ce qui était inférieur à l'incidence historiquement rapportée. L'incidence des stomatites de Grade 1 était de 18,8 % (n = 16/85) et aucun cas de stomatite de Grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Le profil de sécurité global était cohérent avec celui qui avait été établi pour évérolimus en oncologie et dans la STB, à l'exception d'une légère augmentation de la fréquence des candidoses buccales rapportées chez 2,2 % (n = 2/92) des patients.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les crises épileptiques pharmacorésistantes associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez les patients ayant des tumeurs solides avancées, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes après une durée médiane d'une heure après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 10 mg à jeun ou avec un repas léger sans matières grasses. La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. L'évérolimus est un substrat et un inhibiteur modéré de la PgP.

Effet des aliments :

Chez les volontaires sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin de la C_{max} est diminué de 54 % lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses. Avec un repas léger, l'ASC est diminuée de 32 % et la C_{max} est diminuée de 42 %.

Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence :

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Distribution :

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5 000 ng/ml). Environ 20 % de la concentration de l'évérolimus dans le sang total est retrouvée dans le compartiment plasmatique chez les patients cancéreux recevant Votubia 10 mg par jour. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant.
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique.

– Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière.
– La co-administration de l'inhibiteur PgP, la ciclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du PgP au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

Biotransformation :
L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la PgP. Après administration orale, l'évérolimus est le composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

Élimination :
La valeur moyenne de la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides recevant 10 mg par jour était de 24,5 l/h. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était approximativement de 30 heures.
Il n'y a pas été mené d'études spécifiques d'excrétion chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué en association avec la ciclosporine, 80 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 5 % ont été excrétés dans les urines. La molécule mère n'a pas été détectée dans les urines ou dans les fèces.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre :
Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'$ASC_{0-\tau}$ a été dose-proportionnelle dans l'intervalle de dose quotidienne de 5 mg à 10 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines. La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. Le t_{max} est atteint 1 à 2 heures après l'administration. Il a été observé une corrélation significative entre l'$ASC_{0-\tau}$ et la concentration résiduelle pré-dose à l'état d'équilibre.

Populations particulières :
Insuffisance hépatique :
La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes présentant une insuffisance hépatique comparés à des sujets ayant une fonction hépatique normale.
Dans la première étude, l'ASC moyenne de l'évérolimus chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) était deux fois plus importante que celle retrouvée chez les 8 sujets présentant une fonction hépatique normale.
Dans la seconde étude réalisée chez 34 sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'exposition (c.a.d ASC_{0-inf}) de 1,6 fois, 3,3 fois et 3,6 fois a été observée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique respectivement légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux sujets normaux.
Les simulations de pharmacocinétiques en dose multiples viennent à l'appui des recommandations de doses chez les sujets présentant une insuffisance hépatique déterminée selon leur statut Child-Pugh.
A partir des résultats de ces deux études, une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale :
Dans une analyse de pharmacocinétique de population chez 170 patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25-178 ml/mn) n'a été observé sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus. Une insuffisance rénale post-transplantation (clairance de la créatinine comprise entre 11 ml/mn et 107 ml/mn) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'évérolimus chez des patients transplantés.
Population pédiatrique :
Chez les patients atteints de SEGA, la C_{min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m² à 14,4 mg/m².
Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{min} normalisées à la dose en mg/m² chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n = 13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations de dose).
La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.
Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients atteints de SEGA âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m²) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m² était nécessaire pour atteindre une C_{min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est donc recommandée chez les patients atteints de SEGA âgés de 1 an à moins de 3 ans (cf Posologie/Mode d'administration).
Patients âgés :
Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, aucun effet significatif de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale de l'évérolimus n'a été observé.
Groupe ethnique :
La clairance orale (Cl/F) est similaire chez les patients cancéreux japonais et caucasiens ayant une fonction hépatique comparable. Selon une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (Cl/F) est supérieure de 20 % en moyenne chez les patients transplantés de race noire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité non clinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le cochon nain, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épididymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, les poumons (prolifération des macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris ; le pancréas (dégranulation et apparition de vacuoles dans les cellules exocrines chez les singes et cochons nains, dégénération des cellules des ilôts de Langerhans chez les singes), et les yeux (opacités des fibres antérieures du cristallin) chez les rats seulement. Des modifications rénales mineures ont été observées chez le rat (exacerbation liée à l'âge de la lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, augmentations de l'hydronéphrose) et la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé chez le singe et le cochon nain.
L'évérolimus a semblé exacerber spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection du plasma et du cœur par le virus Coxsackie chez le singe, infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces effets ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.
Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus et la motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, ce qui a entraîné une diminution de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles.
Au cours des études portant sur la fonction de reproduction réalisées chez l'animal, la fertilité des femelles n'a pas été affectée. Cependant, chez le rat femelle, les doses orales d'évérolimus ⩾ 0,1 mg/kg (environ 4 % de l'$ASC_{0-24\,h}$ des patients recevant 10 mg par jour) ont entraîné une augmentation des pertes pré-implantatoires.
L'évérolimus a traversé la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryo/fœtotoxicité se manifestant par une mortalité et une réduction du poids fœtal à un niveau d'exposition systémique inférieur au niveau thérapeutique. L'incidence de modifications et de malformations du squelette (fente sternale par exemple) a été augmentée aux doses de 0,3 mg/kg et 0,9 mg/kg. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.
Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclu une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.
Les études de génotoxicité évaluant les critères pertinents n'ont pas mis en évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a pas indiqué de potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/11/710/002 ; CIP 3400921947588 (RCP rév 16.10.17) cp à 2,5 mg.
EU /1/11/710/004 ; CIP 3400921947649 (RCP rév 16.10.17) cp à 5 mg.
EU /1/11/710/006 ; CIP 3400921947700 (RCP rév 16.10.17) cp à 10 mg.
Prix : 1479,57 € (30 comprimés à 2,5 mg).
2849,83 € (30 comprimés à 5 mg).
4014,79 € (30 comprimés à 10 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

VOTUBIA® comprimé dispersible

évérolimus

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé dispersible à 2 mg (rond, plat ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « D2 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre)*, à 3 mg* (rond, plat ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « D3 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) *et à 5 mg* (rond, plat ; à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention « D5 » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre ; blanc à légèrement jaunâtre) *:* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées en aluminium/polyamide/aluminium/PVC.

COMPOSITION

	p cp dispers
Évérolimus (DCI)	2 mg
ou	3 mg
ou	5 mg

Excipients (communs) : butylhydroxytoluène (E321), stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone type A, mannitol, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre.

Excipient à effet notoire : lactose (1,96 mg/cp dispers à 2 mg ; 2,94 mg/cp dispers à 3 mg ; 4,90 mg/cp dispers à 5 mg).

DC INDICATIONS

Crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville :
Votubia est indiqué comme traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).
Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) :
Votubia est indiqué chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.
L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie :
Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (cf Interactions).
La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

Dose initiale et concentrations résiduelles cibles dans le traitement du SEGA associée à une STB :
La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients ayant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.
Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (cf « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique).
Dose initiale et concentrations résiduelles cibles dans le traitement de la STB ayant des crises épileptiques pharmacorésistantes :
La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients ayant des crises épileptiques est présentée dans le Tableau 1. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

Tableau 1 : Dose initiale de Votubia chez les patients atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes

Age	Dose initiale sans co-administration d'inducteur du CYP3A4/PgP	Dose initiale avec co-administration d'inducteur du CYP3A4/PgP
< 6 ans	6 mg/m²	9 mg/m²
⩾ 6 ans	5 mg/m²	8 mg/m²

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant des crises épileptiques sont les mêmes que pour la population adulte, à l'exception des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (cf « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique).
Surveillance de la dose :
Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang doivent être évaluées au moins 1 semaine après le début du traitement. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration résiduelle plus élevée dans l'intervalle cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.
Détermination de la dose :
La posologie pour chaque patient doit être déterminée par augmentation progressive de la dose par paliers de 1 à 4 mg jusqu'à obtenir la concentration résiduelle cible pour une réponse clinique optimale. L'efficacité, la sécurité, les traitements concomitants et la concentration résiduelle actuelle doivent être pris en compte lors de la détermination de la dose. La détermination de la dose pour chaque patient peut être basée sur une proportion simple :

Nouvelle dose d'évérolimus = dose actuelle x (concentration cible/concentration actuelle)

Par exemple, la posologie actuelle d'un patient selon sa surface corporelle (SC) est de 4 mg avec une concentration à l'équilibre de 4 ng/ml. Pour obtenir une concentration cible supérieure à la limite inférieure de C_{min} de 5 ng/ml, par exemple 8 ng/ml, la nouvelle dose d'évérolimus devrait être de 8 mg (une augmentation de 4 mg par rapport à la dose quotidienne actuelle).
Surveillance sur le long terme :
Chez les patients atteints d'une STB associée à un SEGA, le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.
Chez les patients atteints d'une STB associée à un SEGA et ceux atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes, une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.
Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables :
La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères et/ou intolérables peut nécessiter une réduction de la dose et/ou l'interruption temporaire du traitement par Votubia. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire pour les effets indésirables de Grade 1. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose recommandée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Pour des réductions de dose en dessous du plus petit dosage disponible, une prise un jour sur deux doit être envisagée.
Le Tableau 2 résume les recommandations d'adaptation de la dose en cas d'effets indésirables spécifiques (cf également rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 2 : Recommandations pour l'adaptation de la posologie de Votubia

Effet indésirable	
Sévérité(1)	**Adaptation de la posologie de Votubia**
Pneumopathie non infectieuse	
Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
Grade 3	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un Grade ⩽ 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Stomatite	
Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à la même dose. En cas de récidive de la stomatite à un Grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	
Grade 2	Si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à la même dose. En cas de récidive de la toxicité à un Grade 2, interrompre Votubia jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1. Envisager la reprise de Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Événements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	
Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 4	Arrêter Votubia.
Thrombopénie	
Grade 2 (< 75, ⩾ 50 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1 (⩾ 75 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à la même dose.
Grade 3 & 4 (< 50 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 1 (⩾ 75 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Neutropénie	
Grade 2 (⩾ 1 x 10^9/l)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3 (< 1, ⩾ 0,5 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 2 (⩾ 1 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à la même dose.
Grade 4 (< 0,5 x 10^9/l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 2 (⩾ 1 x 10^9/l). Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Neutropénie fébrile	
Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ⩽ 2 (⩾ 1,25 x 10^9/l) et absence de fièvre. Ré-introduire Votubia à une dose approximativement 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée.
Grade 4	Arrêter Votubia.

(1) Grades évalués selon l'échelle de classification clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 de l'Institut national du cancer (NCI).

Suivi thérapeutique :
Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validée est **obligatoire**. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées au moins 1 semaine après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (cf « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique Pharmacocinétique). Les concentrations résiduelles doivent être déterminées 2 à 4 semaines après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant inducteur du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions) sachant que le temps de dégradation naturel des enzymes induites doit être pris en compte. La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

Populations particulières :
Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Patients < 18 ans :
Votubia n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA ou des crises épileptiques pharmacorésistantes et une insuffisance hépatique.
Patients ⩾ 18 ans :
- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : 75 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la surface corporelle (SC) (arrondie au dosage le plus proche).
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : 50 % de la dose initiale recommandée calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche).
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : Votubia est recommandé uniquement lorsque le bénéfice potentiel dépasse le risque. Dans ce cas, la dose ne doit pas dépasser 25 % de la dose calculée d'après la SC (arrondie au dosage le plus proche).

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être évaluées au moins 1 semaine après tout changement de la fonction hépatique (Child-Pugh).

Population pédiatrique :
La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins d'1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de Votubia chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de Votubia sur la croissance ni sur le développement pubertaire.

Mode d'administration :
Votubia doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante (cf Pharmacocinétique).
Les comprimés dispersibles de Votubia doivent être pris sous forme de suspension uniquement et ils ne doivent être ni avalés entiers, ni mâchés ni écrasés. La suspension peut être préparée soit dans une seringue pour administration orale soit dans un petit verre. Il faut veiller à ce que la dose entière soit bien ingérée.
La suspension doit être administrée immédiatement après préparation. Si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes qui suivent sa préparation, la suspension doit être jetée et une nouvelle suspension doit être préparée (cf Modalités de conservation). Seule l'eau doit être utilisée comme véhicule.
Pour plus de détails concernant la manipulation, cf Modalités manipulation/élimination.
Changement de forme pharmaceutique :
Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. Les comprimés de Votubia et les comprimés dispersibles de Votubia ne doivent **pas** être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser systématiquement la même forme pharmaceutique en fonction de l'indication traitée.
Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée au moins 1 semaine plus tard (cf « Suivi thérapeutique » ci-dessus).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pneumopathie non infectieuse :
La pneumopathie non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été décrites très fréquemment chez les patients recevant l'évérolimus pour un cancer du rein avancé (cf Effets indésirables). Certains cas ont été sévères et en de rares occasions, une issue fatale a été observée. Le diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être envisagé chez les patients présentant des signes et symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues par les investigations appropriées. Les infections opportunistes telles que la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) devraient être exclues dans le cadre du diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse (cf « Infections » ci-dessous). Il convient de recommander aux patients de signaler sans attendre tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave.
Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse sans symptôme ou accompagnées de symptômes mineurs, le traitement par Votubia peut être poursuivi sans modification de la posologie. En présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure.
Chez les patients présentant des symptômes sévères de pneumopathie non infectieuse, le traitement par Votubia doit être arrêté et l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à la résolution des symptômes cliniques. Le traitement par Votubia peut être réintroduit à une dose quotidienne inférieure d'environ 50 % à la dose antérieure en fonction des circonstances cliniques individuelles.
Chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse, une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) doit être envisagée.

Infections :
L'évérolimus possède des propriétés immunosuppressives et il peut prédisposer les patients aux infections bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires, comprenant les infections par des agents pathogènes opportunistes (cf Effets indésirables). Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose, candidose ou pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) et les infections virales notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par l'évérolimus. Certaines de ces infections ont été sévères (conduisant par exemple à une septicémie [incluant le choc septique], une insuffisance respiratoire ou hépatique) et parfois d'issue fatale chez des patients adultes et enfants (cf Effets indésirables).
Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec Votubia. Les infections préexistantes doivent être traitées de manière appropriée et la guérison complète doit être obtenue avant l'instauration d'un traitement par Votubia. Au cours d'un traitement par Votubia, il convient d'être vigilant aux signes et symptômes d'infection : si une infection est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais et l'arrêt temporaire ou définitif de Votubia doit être envisagé.
Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est fait, le traitement par Votubia doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un traitement antifongique approprié.
Des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient évérolimus.
La PPJ/PPC peut être associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une prophylaxie des PPJ/PPC doit être envisagée lorsque l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs est nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité se manifestant par des symptômes comprenant de façon non exhaustive, anaphylaxie, dyspnée, bouffées vasomotrices, douleur thoracique et œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires et de la langue avec ou sans altération de la respiration) ont été observées avec l'évérolimus (cf Contre-indications).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :
Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans altération de la respiration) (cf Interactions).

Stomatite :
La stomatite, incluant ulcérations buccales et mucite, est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La stomatite apparaît le plus souvent au cours des 8 premières semaines de traitement. Une étude en simple bras chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein traitées par Afinitor (évérolimus) et exémestane a montré qu'une solution orale de corticoïdes sans alcool, administrée en bain de bouche pendant les 8 premières semaines de traitement, peut diminuer l'incidence et la gravité des stomatites (cf Pharmacodynamie). La prise en charge des stomatites peut ainsi inclure l'utilisation prophylactique (chez les adultes) et/ou thérapeutique de traitements topiques, comme une solution orale de corticoïdes sans alcool utilisée en bain de bouche. Cependant les produits à base d'alcool, d'eau oxygénée, d'iode ou de dérivés de thym doivent être évités car ils peuvent exacerber l'affection. La surveillance et le traitement des infections fongiques sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant été traités par des médicaments à base de stéroïdes. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés, sauf si une infection fongique a été diagnostiquée (cf Interactions).

Hémorragie :
Des cas graves d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par évérolimus en oncologie dont certains ayant entraîné la mort. Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.
La prudence est recommandée chez des patients prenant Votubia, tout particulièrement lors d'une utilisation concomitante avec des substances actives connues pour modifier les fonctions plaquettaires et/ou qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections hémorragiques. Les professionnels de santé et les patients doivent prêter attention aux signes et symptômes de saignement tout au long du traitement, et particulièrement en cas de facteurs de risques hémorragiques associés.

Insuffisance rénale :
Des cas d'insuffisance rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) dont certains avec une issue fatale, ont été observés chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La fonction rénale des patients doit être surveillée particulièrement lorsque les patients présentent des facteurs de risques associés qui pourraient davantage altérer leur fonction rénale.

Analyses biologiques et surveillance :
Fonction rénale :
Des augmentations de la créatinémie, généralement légères, et des protéinuries ont été rapportées chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatinémie avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.
Glycémie :
Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Votubia et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente est recommandée quand Votubia est co-administré avec des médicaments pouvant induire une hyperglycémie. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant l'instauration du traitement par Votubia.
Lipémie :
Des cas de dyslipidémie (incluant des cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie) ont été rapportés chez des patients traités par Votubia. Il est également recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie avant le début du traitement par Votubia et de manière régulière par la suite, et de les prendre en charge avec un traitement approprié.
Paramètres hématologiques :
Des diminutions de l'hémoglobine, des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes ont été observées chez des patients traités par Votubia (cf Effets indésirables). La numération formule sanguine doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par Votubia et régulièrement ensuite.

Interactions :
L'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (PgP, pompe à efflux de nombreux médicaments), doit être évitée (cf Interactions). Si l'administration conco-

mitante avec un inhibiteur ou un inducteur ***modéré*** du CYP3A4 et/ou de la PgP ne peut être évitée, des ajustements de dose de Votubia peuvent être nécessaires (cf Interactions).
Le traitement concomitant avec des inhibiteurs ***puissants*** du CYP3A4 entraîne, de façon considérable, une augmentation de la concentration plasmatique de l'évérolimus (cf Interactions). Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour permettre une recommandation des doses dans cette situation. Par conséquent, le traitement concomitant par Votubia avec des inhibiteurs ***puissants*** n'est pas recommandé.
La prudence est requise lorsque Votubia est pris en association avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Si Votubia est administré en association à des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (par exemple : pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine, dérivés de l'ergot de seigle ou carbamazépine), le patient doit être surveillé à la recherche des effets indésirables associés aux substrats du CYP3A4 administrés par voie orale et décrits dans le RCP (cf Interactions).
Insuffisance hépatique :
L'utilisation de Votubia n'est pas recommandée chez les patients :
- ⩾ **18 ans atteints d'un SEGA ou de crises épileptiques pharmacorésistantes** et d'une insuffisance hépatique sévère concomitante (classe C de Child-Pugh) sauf si le bénéfice potentiel dépasse le risque (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- **< 18 ans atteints d'un SEGA ou de crises épileptiques pharmacorésistantes** et d'une insuffisance hépatique concomitante (classes A, B et C de Child-Pugh) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Vaccinations :
L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (cf Interactions). Pour les enfants qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales.
Complications de la cicatrisation des plaies :
Une altération de la cicatrisation des plaies est un effet de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris Votubia. La prudence est donc requise lors de l'utilisation de Votubia dans la phase péri-opératoire.
Lactose :
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP). Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.
Les interactions connues et théoriques avec des inhibiteurs et des inducteurs sélectifs du CYP3A4 et de la PgP sont décrites dans le Tableau 3 ci-dessous.
Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus :
Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus en diminuant le métabolisme ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.
Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus :
Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus en augmentant le métabolisme de l'évérolimus ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

Tableau 3 : Effets des autres substances actives sur l'évérolimus

Substances actives par interaction	Interaction - Modifications des ASC/C_{max} de l'évérolimus. Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)
Inhibiteurs *puissants* de CYP3A4/PgP	
Kétoconazole	ASC ↑ 15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) C_{max} ↑ 4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée. Une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.
Télithromycine, clarithromycine	
Néfazodone	
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir	
Recommandations pour l'administration concomitante : L'administration concomitante de Votubia avec des inhibiteurs puissants de CYP3A4 ou de la PgP est déconseillée.	
Inhibiteurs *modérés* de CYP3A4/PgP	
Érythromycine	ASC ↑ 4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) C_{max} ↑ 2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)
Imatinib	ASC ↑ 3,7 fois. C_{max} ↑ 2,2 fois
Vérapamil	ASC ↑ 3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) C_{max} ↑ 2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)
Ciclosporine orale	ASC ↑ 2,7 fois (intervalle 1,5-4,7) C_{max} ↑ 1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.
Diltiazem	
Dronédarone	
Amprénavir, fosamprénavir	
Recommandations pour l'administration concomitante : Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, réduire la dose quotidienne d'environ 50 %. Une autre réduction de la dose peut s'avérer nécessaire pour gérer les effets indésirables (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les concentrations résiduelles d'évérolimus doivent être déterminées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP. Si le traitement par l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée au moins 1 semaine plus tard (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Jus de pamplemousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue (variation élevée des effets).
Recommandations pour l'administration concomitante : L'association doit être évitée.	
Inducteurs puissants et modérés de CYP3A4	
Rifampicine	AUC ↓ 63 % (intervalle 0-80 %) C_{max} ↓ 58 % (intervalle 10-70 %)
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.
Antiépileptiques (par ex carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)	
Efavirenz, névirapine	
Recommandations pour l'administration concomitante : Éviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4. En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 chez les patients atteints de SEGA, une augmentation de la dose de Votubia peut être nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants. La posologie doit être adaptée pour atteindre une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml comme décrit ci-dessous. Pour les patients épileptiques recevant des inducteurs puissants du CYP3A4, (par exemple les antiépileptiques inducteurs enzymatiques carbamazépine, phénobarbital et phénitoïne) concomitants avec l'évérolimus au début du traitement, une augmentation de la dose initiale est nécessaire pour atteindre des concentrations résiduelles de 5 à 15 ng/ml (cf Tableau 1). Pour les patients ne recevant pas d'inducteurs puissants concomitants avec l'évérolimus au début du traitement, la co-administration peut nécessiter une dose plus élevée de Votubia. Si les concentrations sont inférieures à 5 ng/ml, la dose quotidienne peut être augmentée progressivement par paliers de 1 à 4 mg, en vérifiant le niveau résiduel et en évaluant la tolérance avant d'augmenter la dose. L'ajout d'un autre inducteur puissant de CYP3A4 concomitant peut ne pas nécessiter d'adaptation posologique supplémentaire. Évaluer le niveau résiduel d'évérolimus 2 semaines après l'initiation de l'inducteur additionnel. Ajuster la dose progressivement par paliers de 1 à 4 mg si nécessaire pour maintenir la concentration résiduelle cible. L'arrêt d'un des inducteurs puissants du CYP3A4 peut ne pas nécessiter d'ajustement posologique supplémentaire. Évaluer le niveau résiduel d'évérolimus 2 semaines après l'arrêt d'un des inducteurs puissants du CYP3A4. Si les traitements par tous les inducteurs puissants sont arrêtés, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique), avant de reprendre la dose de Votubia utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante. La concentration résiduelle d'évérolimus doit être déterminée 2 à 4 semaines plus tard sachant que le temps de dégradation naturel des enzymes induites doit être pris en compte (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.
Recommandations pour l'administration concomitante : Les préparations contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées pendant un traitement par l'évérolimus.	

Produits dont la concentration plasmatique peut être altérée par l'évérolimus :
Au vu des résultats des études *in vitro* et des concentrations systémiques obtenues avec des doses par voie orale de 10 mg, l'inhibition de la PgP, du CYP3A4 et du CYP2D6 est peu vraisemblable. Toutefois, l'inhibition du CYP3A4 et de la PgP dans l'intestin ne peut être exclue. Une étude d'interaction chez des sujets sains a montré que l'administration concomitante d'une dose orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, avec l'évérolimus entraînait une augmentation de 25 % de la C_{max} du midazolam et une augmentation de 30 % de l'$AUC_{(0-inf)}$ du midazolam. Cet effet est susceptible d'être dû à l'inhibition du CYP3A4 intestinal par l'évérolimus. L'évérolimus peut donc modifier la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 administrés en association par voie orale. Toutefois, un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux substrats du CYP3A4 administrés par voie systémique n'est pas attendu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans EXIST-3 (Étude CRAD001M2304), l'évérolimus a entraîné une augmentation d'environ 10 % des concentrations résiduelles (pré dose) des antiépileptiques carbamazépine, clobazam et du métabolite du clobazam N-desméthylclobazam. L'augmentation des concentrations résiduelles (pré dose) de ces antiépileptiques peut ne pas être cliniquement significative mais des adaptations posologiques peuvent être envisagées pour les antiépileptiques ayant une marge thérapeutique étroite, par exemple la carbamazépine. L'évérolimus n'a eu aucun impact sur les concentrations résiduelles (pré dose) des antiépileptiques qui sont des substrats du CYP3A4 (clonazépam, diazépam, felbamate et zonisamide).
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :
Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Régime cétogène concomitant :
L'effet d'un régime cétogène peut être médié par l'inhibition de mTOR. En l'absence de données cliniques, le risque d'effets cumulatifs des événements indésirables ne peut être exclu lorsque l'évérolimus est administré de façon concomitante à un régime cétogène.
Vaccinations :
La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée. Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Votubia peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia. Exemples de vaccins vivants : vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélitique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins antiamarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administré par voie orale, injectable ou implantable, contraceptifs à base de progestérone, hystérectomie, ligature des trompes, abstinence complète, méthode de contraception barrière, dispositif intra-utérin [DIU], et/ou stérilisation de la femme/de l'homme) pendant le traitement par l'évérolimus et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.
Il n'y a pas lieu d'interdire aux patients masculins de procréer.
Grossesse :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'évérolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal (rat) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant une toxicité embryonnaire et fœtale (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'évérolimus n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.
Allaitement :
On ne sait pas si l'évérolimus est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, les études animales ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient facilement dans le lait (cf Sécurité préclinique). Par conséquent, les femmes traitées par l'évérolimus ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose.
Fertilité :
La possibilité que l'évérolimus provoque une stérilité chez les patients hommes et femmes est inconnue, néanmoins on a observé une aménorrhée secondaire et un déséquilibre du rapport hormones lutéinisantes (LH)/hormones folliculo-stimulantes (FSH) chez les patientes femmes (cf également Sécurité préclinique pour les observations précliniques sur les systèmes de reproduction mâle et femelle). D'après les observations précliniques, le traitement par l'évérolimus pourrait diminuer la fertilité masculine et féminine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients devront être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils présentent une fatigue au cours d'un traitement par Votubia.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Trois études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, incluant des périodes de traitement en double aveugle et en ouvert et une étude de phase II non randomisée, en ouvert, à un bras ont permis d'établir le profil de tolérance de Votubia (n = 612, incluant 409 patients âgés de moins de 18 ans ; durée médiane d'exposition de 27,4 mois [intervalle 0,5 à 83,2]).
- EXIST-3 (CRAD001M2304) : il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, comparant un traitement par évérolimus en combinaison d'exposition faible et élevée (concentration résiduelle basse [CRB] comprise entre 3 et 7 ng/ml [n = 117] et concentration résiduelle haute [CRH] comprise entre 9 et 15 ng/ml [n = 130]) *versus* placebo (n = 119), chez des patients atteints de STB et de crises épileptiques partielles pharmacorésistantes recevant 1 à 3 antiépileptiques. La durée médiane de la période en double aveugle était de 18 semaines. La durée médiane d'exposition cumulée à Votubia (361 patients ayant pris au moins une dose d'évérolimus) était de 20,8 mois (intervalle 0,5 à 37,9).
- EXIST-2 (CRAD001M2302) : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n = 79) *versus* placebo (n = 39) chez des patients atteints soit de STB plus angiomyolipome rénal (n = 113) soit de lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique plus angiomyolipome rénal (n = 5). La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 48,1 semaines (intervalle 2 à 115) chez les patients ayant reçu Votubia et de 45,0 semaines (intervalle 9 à 115) chez ceux ayant reçu le placebo. La durée médiane d'exposition cumulée à Votubia (112 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) était de 46,9 mois (intervalle 0,5 à 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301) : il s'agissait d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de l'évérolimus (n = 78) *versus* placebo (n = 39) chez des patients atteints de STB ayant un SEGA, tous âges confondus. La durée médiane du traitement à l'étude en aveugle était de 52,2 semaines (intervalle 24 à 89) chez les patients ayant reçu Votubia et de 46,6 semaines (intervalle 14 à 88) chez ceux ayant reçu le placebo. La durée médiane d'exposition cumulée à Votubia (111 patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus) était de 47,1 mois (intervalle 1,9 à 58,3).
- CRAD001C2485 : il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, en ouverte, à un bras d'administration d'évérolimus chez des patients atteints de SEGA (n = 28). La durée médiane d'exposition a été de 67,8 mois (intervalle 4,7 à 83,2).

Les évènements indésirables considérés comme reliés au traitement par Votubia (effets indésirables), fondés sur une revue ainsi qu'une évaluation médicale de tous les événements indésirables rapportés au cours des études sus-mentionnées, sont décrits ci-dessous.
Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ⩾ 1/10) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, la rhinopharyngite, la fièvre, les diarrhées, l'infection des voies respiratoires supérieures, les vomissements, la toux, les céphalées, les rash, l'aménorrhée, l'acné, les cycles menstruels irréguliers, la pneumonie, la sinusite, l'infection des voies urinaires, la pharyngite, la diminution de l'appétit, la fatigue et l'hypercholestérolémie.
Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence ⩾ 1 %) ont été la pneumonie, la stomatite, l'aménorrhée, la neutropénie, la fièvre, les cycles menstruels irréguliers, la cellulite et l'hypophosphatémie. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0 et 4.03.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Le Tableau 4 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouverts, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés dans les études de la STB

Infections et infestations	
Très fréquent	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie[a], sinusite, infection des voies urinaires, pharyngite
Fréquent	Otite moyenne, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite
Peu fréquent	Zona, sepsis, bronchite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphopénie

Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypercholestérolémie
Fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, agressivité, irritabilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Dysgueusie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Fréquent	Épistaxis, pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite[(b)], diarrhée, vomissements
Fréquent	Constipation, nausées, douleur abdominale, flatulence, douleur de la cavité buccale, gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash[(c)], acné
Fréquent	Sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, prurit, alopécie
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Aménorrhée[(d)], cycle menstruel irrégulier[(d)]
Fréquent	Ménorragie, kyste ovarien, hémorragie vaginale
Peu fréquent	Cycle menstruel retardé[(d)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, fatigue
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids
Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante

a) Inclut pneumonie à *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PPJ, PPC).

b) Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, ulcération aphteuse ; (fréquent) ulcération de la langue, ulcération des lèvres et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite.

c) Inclut (très fréquent) rash ; (fréquent) rash érythémateux et (peu fréquent) rash généralisé, érythème, rash maculo-papulaire, rash maculaire.

d) Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans pendant le traitement issu des données regroupées.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des évènements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas de pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC), dont certains avec une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

Lors des études cliniques et dans les cas notifiés après commercialisation d'évérolimus, des angiœdèmes ont été rapportés avec et sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Dans l'étude pivot de phase II, 22 des 28 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans et dans l'étude pivot de phase III, 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans.

Dans l'étude pivot de phase III chez des patients atteints de STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes, 299 des 366 patients avaient moins de 18 ans. Dans l'ensemble, le type, la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées avec une fréquence et une sévérité plus élevées chez les enfants de moins de 6 ans. Un total de 46 patients sur 137 (34 %) âgés de moins de 6 ans ont présenté des infections de grade 3/4, contre 49 des 272 patients (18 %) âgés de 6 à 18 ans et 24 des 203 patients (12 %) âgés de 18 ans ou plus. Deux cas de décès dus à une infection ont été rapportés sur les 409 patients âgés de moins de 18 ans traités par évérolimus.

Personnes âgées :

Lors de la mutualisation des données de tolérance en oncologie, 37 % des patients traités par l'évérolimus avaient plus de 65 ans. Le nombre de patients suivis en oncologie souffrant d'un effet indésirable menant à l'arrêt de l'évérolimus était supérieur chez les patients de plus de 65 ans (20 % *versus* 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt étaient les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), la fatigue, les dyspnées et les stomatites.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas rapportés de surdosage chez l'homme sont très limités. Des doses uniques allant jusqu'à 70 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable chez l'adulte.

Il est essentiel de déterminer les concentrations sanguines d'évérolimus en cas de surdosage suspecté. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré dans tous les cas de surdosage. L'évérolimus n'est pas considéré comme dialysable à un quelconque degré (moins de 10 % ont été éliminés en 6 heures d'hémodialyse).

Population pédiatrique :

Un nombre limité de patients pédiatriques a été traité par des doses supérieures à 10 mg/m^2/jour. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été rapporté chez ces patients.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasique, autres agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE10.

Mécanisme d'action :

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* - cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'inhibition du mTORC1 dont la voie de signalisation interfère avec la traduction et la synthèse de protéines par réduction de l'activité de la protéine kinase ribosomale S6 (S6K1) et avec la protéine 4EBP-1 se liant au facteur d'élongation 4 (*eucaryotic elongation factor*) qui régule les protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogenèse et la glycolyse. L'évérolimus peut réduire les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Chez les patients présentant une STB, le traitement par l'évérolimus augmente les taux de VEGF-A et diminue les taux de VEGF-D. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

Les gènes suppresseurs de tumeurs *tuberin-sclerosis complexes* 1 et 2 (TSC1, TSC2) sont deux régulateurs majeurs de la signalisation mTORC1. La perte de TSC1 ou de TSC2 entraîne un taux élevé de rheb-GTP, une GTPase de la superfamille Ras, qui interagit avec le complexe mTORC1 pour l'activer. L'activation de mTORC1 induit une cascade de signalisation des kinases en aval, incluant l'activation des kinases S6. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations d'inactivation sur le gène TSC1 ou TSC2 entraînent la formation d'hamartomes dans tout le corps. En plus des modifications pathologiques dans le tissu cérébral (telles que les tubérosités corticales) pouvant être à l'origine des crises épileptiques, la voie mTOR est également impliquée dans la pathogenèse de l'épilepsie dans la STB. mTOR régule la synthèse protéique et de multiples fonctions cellulaires en aval qui peuvent influencer l'excitabilité neuronale et l'épileptogenèse. La suractivation de mTOR provoque une dysplasie neuronale, une axonogenèse et une formation de dendrites aberrantes, des courants synaptiques excitateurs augmentés, une myélinisation réduite et une rupture de la structure laminaire corticale entraînant des anomalies dans le développement et la fonction neuronale. Les études précliniques sur des modèles de dérégulation de mTOR dans le cerveau ont démontré que le traitement avec un inhibiteur de mTOR tel que l'évérolimus pouvait prolonger la survie, limiter les crises épileptiques, prévenir le développement de nouvelles crises épileptiques et prévenir les décès prématurés. En résumé, l'évérolimus est hautement actif dans ce modèle neuronal de STB, avec un bénéfice apparemment attribuable aux effets sur l'inhibition de mTORC1. Cependant, le mécanisme d'action exact de la réduction des crises épileptiques associées à la STB n'est pas complètement élucidé.

Efficacité et sécurité cliniques :

Étude de phase III chez des patients atteints de STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes :

EXIST-3 (étude CRAD001M2304), une étude de phase III randomisée, en double aveugle, multicentrique, à trois bras, en groupes parallèles de Votubia en association *versus* placebo a été menée chez des patients atteints de STB avec crises épileptiques partielles pharmacorésistantes. Dans cette étude, les crises épileptiques partielles étaient définies comme toute crise épileptique qu'elle soit sensorielle confirmée par électroencéphalogramme (EEG) ou motrice pour laquelle un début généralisé n'avait pas été démontré par un EEG précédant. Les patients étaient traités avec une dose concomitante et stable de 1 à 3 antiépileptiques avant l'inclusion dans l'étude. L'étude était constituée de trois phases : une phase d'observation de référence de 8 semaines ; une phase de traitement principal contrôlée par placebo, en double aveugle, de 18 semaines (composée de périodes de titration et d'entretien) et une phase d'extension d'au moins 48 semaines pendant laquelle tous les patients avaient reçu du Votubia.

L'étude a testé indépendamment deux différents critères principaux d'évaluation : 1) taux de réponse défini comme une réduction de la fréquence des crises épileptiques partielles d'au moins 50 % par rapport à la fréquence de référence pendant la période d'entretien de la phase principale ; et 2) réduction en pourcentage de la fréquence des crises épileptiques partielles par rapport à la fréquence de référence pendant la période d'entretien de la phase principale.

Les critères secondaires incluaient l'absence de crises épileptiques, la proportion de patients avec une réduction de la fréquence des crises > 25 % par rapport à la fréquence de référence, la distribution de la réduction de la fréquence des crises épileptiques par rapport à la fréquence de référence (⩽ --25 %, > --25 %) jusqu'à < 25 %, ⩾ 25 % jusqu'à < 50 % ; ⩾ 50 % jusqu'à < 75 % ; ⩾ 75 % jusqu'à < 100 % ; 100 %), l'évaluation à long terme de la fréquence des crises épileptiques et la qualité de vie globale.

Au total, 366 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1,09:1 dans le bras Votubia (n = 117) avec une concentration résiduelle basse (CRB) (3 à 7 ng/ml), le bras Votubia (n = 130) avec une concentration résiduelle haute (CRH) (9 à 15 ng/ml) ou le bras placebo (n = 119). L'âge médian pour la population totale était de 10,1 ans (intervalle : 2,2 à 56,3 ; 28,4 % < 6 ans, 30,9 % 6 à < 12 ans, 22,4 % 12 à < 18 ans et 18,2 % > 18 ans). La durée médiane du traitement était de 18 semaines pour l'ensemble des trois bras dans la phase principale et de 90 semaines (21 mois) en tenant compte de la phase principale et de la phase d'extension.

A l'initiation, 19,4 % des patients avaient des crises épileptiques focales sans perte de connaissance (sensorielles préalablement confirmées par EEG ou motrices), 45,1 % avaient des crises épileptiques focales avec altération de la conscience (à prédominance non motrice), 69,1 % avaient des crises épileptiques motrices focales (c-à-d crises épileptiques motrices focales avec altération de la conscience et/ou crises épileptiques secondaires généralisées) et 1,6 % avaient des crises épileptiques généralisées (préalablement confirmées par EEG). La médiane de la fréquence des crises à l'initiation parmi les bras de traitement était de 35, 38 et 42 crises en 28 jours pour les groupes Votubia CRB, Votubia CRH et placebo, respectivement. La majorité des patients (67 %) étaient en échec pour au moins 5 antiépileptiques avant l'étude et 41,0 % et 47,8 % des patients prenaient 2 et ⩾ 3 antiépileptiques pendant l'étude. Les données de référence indiquaient un retard mental léger à modéré chez les patients âgés de 6 à 18 ans (scores de 60 à 70 aux échelles : Adaptative Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills et Socialization Domain).

Les résultats d'efficacité pour le critère principal sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : EXIST-3 - Taux de réponse de la fréquence des crises épileptiques (critère principal)

Statistiques	Votubia		Placebo
	Cible CRB de 3-7 ng/ml N = 117	Cible CRH de 9-15 ng/ml N = 130	N = 119
Répondeurs - n (%)	**33 (28,2)**	**52 (40,0)**	**18 (15,1)**
- Taux de réponse IC à 95 %[(a)]	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
Odds ratio (*versus* placebo)[(b)]	**2,21**	**3,93**	
- IC à 95 %	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
- Valeur de p (*versus* placebo)[(c)]	0,008	< 0,001	
- Statistiquement significatif selon la procédure de Bonferroni-Holm[(d)]	Oui	Oui	
Non-répondeurs - n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

a) IC à 95 % exact obtenu en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

b) Odds ratio et son IC à 95 % obtenus en utilisant une régression logistique stratifiée par sous-groupe d'âge. Odds ratio > 1 en faveur du bras évérolimus.

c) Valeurs de p calculées d'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par sous-groupe d'âge.

d) Taux d'erreur par le biais familial de 2,5 % unilatéral.

Des résultats cohérents ont été observés dans l'analyse du pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises épileptiques par rapport à la fréquence de référence (autre critère principal d'évaluation) : 29,3 % (IC à 95 % : 18,8, 41,9) dans le bras Votubia CRB, 39,6 % (IC à 95 % 35,0, 48,7) dans le bras Votubia CRH et 14,9 % (IC à 95 % : 0,1, 21,7) dans le bras placebo. Les valeurs de p pour la supériorité *versus* placebo étaient de 0,003 (CRB) et < 0,001 (CRH)

Le taux d'absence de crises épileptiques (proportion de patients sans crises épileptiques pendant la période d'entretien de la phase principale) était de 5,1 % (IC à 95 % : 1,9, 10,8) et de 3,8 % (IC à 95 % : 1,3, 8,7) dans les bras Votubia CRB et CRH, respectivement, *versus* 0,8 % (IC à 95 % : 0,0, 4,6) des patients dans le bras placebo.

Des proportions plus élevées de répondeurs au traitement ont été mis en évidence pour toutes les catégories de réponses dans les bras Votubia CRB et CRH par rapport au placebo (Figure 1). De plus, environ deux fois plus de patients dans le bras placebo présentaient des exacerbations des crises épileptiques par rapport aux bras Votubia CRB et CRH.

Figure 1 : EXIST-3 - Distribution de la réduction de la fréquence des crises épileptiques par rapport à la référence

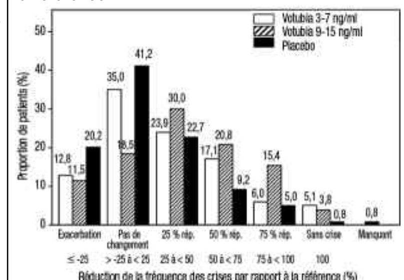

Un effet homogène et régulier de l'évérolimus a été observé parmi tous les sous-groupes évalués pour le critère principal d'efficacité par : catégories d'âge (Tableau 6), sexe, race et origine ethnique, types de crises épileptiques, fréquence des crises à l'initiation, nombre et nom des antiépileptiques concomitants et caractéristiques de la STB (angiomyolipome, SEGA, statut de la tubérosité corticale). L'effet de l'évérolimus sur les spasmes infantiles/épileptiques ou sur les crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut n'a pas été étudié et n'est pas établi pour les crises épileptiques généralisées et pour les sujets n'ayant pas de tubérosités corticales.

Tableau 6 : EXIST-3 - Taux de réponse de la fréquence des crises par âge

Catégorie d'âge	Votubia		Placebo
	Cible CRB de 3-7 ng/ml N = 117	Cible CRH de 9-15 ng/ml N = 130	N = 119
< 6 ans	**n=33**	**n=37**	**n=34**
- Taux de réponse	30,3	59,5	17,6
(IC à 95 %)[(a)]	(15,6, 48,7)	(42,1, 75,2)	(6,8, 34,5)
6 à < 12 ans	**n=37**	**n=39**	**n=37**
- Taux de réponse	29,7	28,2	10,8
(IC à 95 %)[(a)]	(15,9, 47,0)	(15,0, 44,9)	(3,0, 25,4)
12 à < 18 ans	**n=26**	**n=31**	
- Taux de réponse	**23,1**	**32,3**	**16,0**
(IC à 95 %)[(a)]	**(9,0, 43,6)**	**(16,7, 51,4)**	**(4,5, 36,1)**
⩾ 18 ans[(b)]	**n=21**	**n=23**	**n=23**
- Taux de réponse	28,6	39,1	17,4
(IC à 95 %)[(a)]	(11,3, 52,2)	(19,7, 61,5)	(5,0, 38,8)

a) IC à 95 % obtenu en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

b) Pas de données d'efficacité disponibles chez les patients âgés.

A la fin de la phase principale, la qualité de vie globale chez les patients âgés de 2 à < 11 ans (mesurée par la variation moyenne du score global de Quality Of Life [score total] in Childhood Epilepsy Questionnaire [QOLCE] par rapport à la référence) était maintenue dans chaque bras de traitement Votubia ainsi que dans le bras placebo.

La diminution de la fréquence des crises épileptiques a été maintenue pendant une période d'évaluation d'environ 2 ans. D'après une analyse de sensibilité considérant les patients ayant arrêté prématurément le traitement par évérolimus comme non répondeurs, des taux de réponse de 38,8 % (IC à 95 % : 33,7, 44,1) et de

41,0 % (IC à 95 % : 34,6, 47,7) ont été observés respectivement aux semaines 54 et 102.

Étude de phase III chez des patients atteints de SEGA : EXIST-1 (étude CRAD001M2301), étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de Votubia *versus* placebo, a été menée chez des patients atteints de SEGA, tous âges confondus. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir soit Votubia soit le placebo correspondant. La présence d'au moins une lésion SEGA ⩾ 1,0 cm dans son diamètre le plus long à l'IRM (sur la base d'une évaluation radiologique locale) était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude. De plus, une confirmation radiologique de la progression des SEGA, la présence d'une nouvelle lésion SEGA ⩾ 1 cm dans son diamètre le plus long ou l'apparition ou l'aggravation d'une hydrocéphalie étaient obligatoires pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée indépendante. L'analyse a été stratifiée en fonction de l'utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques lors de la randomisation (oui/non).

Les principaux critères secondaires, par ordre hiérarchique d'évaluation, ont inclus la modification absolue de la fréquence totale des événements convulsifs à l'EEG sur 24 heures entre l'inclusion et la semaine 24, le temps avant progression des SEGA et le taux de réponse des lésions cutanées.

Au total, 117 patients ont été randomisés, 78 pour recevoir Votubia et 39 le placebo. Les deux bras de traitement étaient globalement bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales ainsi que les traitements antérieurs anti-SEGA. Dans la population totale, 57,3 % des patients étaient de sexe masculin et 93,2 % étaient caucasiens. L'âge médian de la population totale était de 9,5 ans (intervalle d'âge dans le bras Votubia : 1,0 à 23,9 ans ; intervalle d'âge dans le bras placebo : 0,8 à 26,6 ans), 69,2 % des patients étaient âgés de 3 à < 18 ans et 17,1 % étaient âgés < 3 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 79,5 % présentaient des SEGA bilatéraux, 42,7 % avaient au moins 2 SEGA cibles, 25,6 % un retard de croissance, 9,4 % des signes d'atteinte parenchymateuse profonde, 6,8 % présentaient des signes radiologiques d'hydrocéphalie et 6,8 % avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA ; 94,0 % des patients présentaient des lésions cutanées lors de l'inclusion dans l'étude et 37,6 % des lésions cibles d'angiomyolipomes rénaux (au moins 1 angiomyolipome ⩾ 1 cm dans son diamètre le plus long).

La durée médiane du traitement de l'étude en aveugle a été de 9,6 mois (intervalle : 5,5 à 18,1 mois) pour les patients recevant Votubia et de 8,3 mois (intervalle : 3,2 à 18,3 mois) pour les patients recevant le placebo.

Les résultats ont montré que Votubia était supérieur au placebo sur le critère principal de meilleure réponse globale des SEGA (p < 0,0001). Les taux de réponse ont été de 34,6 % (IC à 95 % : 24,2, 46,2) dans le bras Votubia *versus* 0 % (IC à 95 % : 0,0, 9,0) dans le bras placebo (Tableau 7). De plus, les 8 patients du bras Votubia avec des signes radiologiques d'hydrocéphalie lors de l'inclusion dans l'étude ont présenté une diminution du volume des ventricules.

Après qu'on ait montré que le traitement par évérolimus était supérieur au traitement par placebo, les patients traités initialement avec le placebo ont eu la possibilité de passer dans le bras évérolimus en cas de progression des SEGA. Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose d'évérolimus ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement ou l'achèvement de l'étude. Lors de l'analyse finale, la durée médiane d'exposition de l'ensemble de ces patients a été de 204,9 semaines (intervalle : 8,1 à 253,7). Lors de l'analyse finale, le taux de meilleure réponse globale des SEGA a augmenté jusqu'à 57,7 % (IC à 95 % : 47,9, 67,0).

Aucune intervention chirurgicale pour les SEGA n'a été nécessaire au cours de l'étude.

Tableau 7 : EXIST-1 - Réponse des SEGA

	Analyse principale(3)			Analyse finale(4)
	Votubia n = 78	Placebo n = 39	Valeur de p	Votubia n = 111
Taux de réponse des SEGA(1)(2) - %	34,6	0	< 0,0001	57,7
IC à 95 %	24,2 - 46,2	0,0 - 9,0		47,9 - 67,0
Meilleure réponse globale des SEGA - %				
Réponse	34,6	0		57,7
Stabilisation de la maladie	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Non évaluable	2,6	0		2,7

(1) Selon l'analyse radiologique centralisée indépendante.

(2) Les réponses des SEGA ont été confirmées par une imagerie de contrôle. La réponse a été définie comme : réduction ⩾ 50 % de la somme des volumes des SEGA par rapport à la somme initiale ainsi qu'une absence d'aggravation irréfutable de lésions SEGA non cibles et une absence d'un nouveau SEGA ⩾ 1 cm dans son diamètre le plus long plus pas d'apparition ou d'aggravation d'une hydrocéphalie.

(3) Analyse principale pour la période en double aveugle.

(4) L'analyse finale inclut les patients du bras placebo qui sont passés dans l'autre bras ; durée médiane de l'exposition à l'évérolimus de 204,9 semaines.

Les effets observés du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes évalués (utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques *versus* non-utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques, sexe et âge) lors de l'analyse principale.

Durant la phase en double-aveugle, la diminution du volume des SEGA a été nette au cours des 12 premières semaines de traitement par Votubia : réduction du volume ⩾ 50 % chez 29,7 % (22/74) des patients et ⩾ 30 % chez 73,0 % (54/74) des patients. Des réductions de volume ont été maintenues à la semaine 24, 41,9 % (31/74) des patients avaient des réductions ⩾ 50 % et 78,4 % (58/74) des patients avaient des réductions ⩾ 30 % des volumes des SEGA.

Dans la population de l'étude traitée par évérolimus (n = 111), incluant les patients venus du bras placebo, la réponse tumorale apparue dès 12 semaines de traitement par évérolimus s'est maintenue aux évaluations ultérieures. La proportion de patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 50 % a été obtenue était de 45,9 % (45/98) et 62,1 % (41/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus. De même, la proportion des patients chez lesquels une réduction de volume des SEGA d'au moins 30 % a été obtenue était de 71,4 % (70/98) et de 77,3 % (51/66) aux semaines 96 et 192 après le début du traitement par évérolimus.

L'analyse du premier critère secondaire principal, la modification de la fréquence des crises convulsives, n'a pas permis de tirer de conclusion ; ainsi, malgré le fait que des résultats positifs ont été observés pour les deux critères secondaires suivants (temps avant progression des SEGA et taux de réponse des lésions cutanées), ces résultats n'ont pas pu être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs.

Le temps médian avant progression des SEGA sur la base d'une analyse radiologique centralisée n'a été atteint dans aucun des bras de traitement. Des progressions ont été observées uniquement dans le bras placebo (15,4 %, p = 0,0002). Les taux sans progression estimés à 6 mois ont été de 100,0 % dans le bras Votubia et de 85,7 % dans le bras placebo. Le suivi à long terme des patients randomisés dans le bras évérolimus et des patients randomisés dans le bras placebo passés ensuite dans le bras évérolimus a montré que les réponses étaient durables.

Lors de l'analyse principale, Votubia a montré des améliorations cliniquement pertinentes de la réponse des lésions cutanées (p = 0,0004), avec des taux de réponse de 41,7 % (IC à 95 % : 30,2, 53,9) dans le bras Votubia et de 10,5 % (IC à 95 % : 2,9, 24,8) dans le bras placebo. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse des lésions cutanées a augmenté jusqu'à 58,1 % (IC à 95 % : 48,1 - 67,7).

Étude de phase II chez des patients atteints de SEGA : Une étude de phase II prospective en ouvert, simple bras (étude CRAD001C2485), a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients atteints d'un SEGA. Une confirmation radiologique de la progression de l'astrocytome était obligatoire pour l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la variation du volume tumoral pendant la phase de traitement principale de 6 mois, évaluée par une analyse radiologique centralisée indépendante. Après la phase de traitement principale, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension, au cours de laquelle le volume de l'astrocytome a été évalué tous les 6 mois.

Au total, 28 patients ont reçu le traitement par Votubia ; l'âge médian était de 11 ans (intervalle 3 à 34 ans), 61 % étaient de sexe masculin et 86 % caucasiens. Treize patients (46 %) présentaient un SEGA secondaire plus petit, dont 12 dans le ventricule controlatéral.

Le volume du SEGA primaire était réduit au 6ème mois de traitement par rapport au début de l'étude (p < 0,001 [cf Tableau 8]). Aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, une aggravation de l'hydrocéphale ou une augmentation de la pression intracrânienne et aucun n'a nécessité une résection chirurgicale ou un autre traitement du SEGA.

Tableau 8 : Modification du volume du SEGA primaire dans le temps

Volume du SEGA (cm^3)	Analyse centralisée indépendante						
	Début de l'étude n = 28	Mois 6 n = 27	Mois 12 n = 26	Mois 24 n = 24	Mois 36 n = 23	Mois 48 n = 24	Mois 60 n = 23
Volume de la tumeur primaire							
Moyenne (écart type)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Médiane	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Intervalle	0,49-14,23	0,31-7,98	0,29-8,18	0,20-4,63	0,22-6,52	0,18-4,19	0,21-4,39
Réduction par rapport à la valeur initiale							
Moyenne (écart type)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Médiane		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Intervalle		0,06-6,25	0,02-6,05	– 0,55-9,60	0,15-7,71	0,00-10,96	– 0,74-9,84
Réduction en pourcentage par rapport à la valeur initiale, n (%)							
⩾ 50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
⩾ 30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
> 0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Pas de modification		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Augmentation		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustesse et la concordance de l'analyse principale ont été corroborées par :

- La variation du volume du SEGA primaire selon l'évaluation de l'investigateur local (p < 0,001), 75,0 % et 39,3 % des patients présentant respectivement des réductions ⩾ 30 % et ⩾ 50 %.
- La variation du volume tumoral total selon l'analyse centralisée indépendante (p < 0,001) ou l'évaluation de l'investigateur local (p < 0,001).

Un patient répondait aux critères prédéfinis de succès du traitement (réduction > 75 % du volume tumoral) et le traitement à l'étude a été temporairement arrêté ; cependant, une nouvelle croissance du SEGA a été observée lors de l'évaluation suivante à 4,5 mois et le traitement a été réinstauré.

Le suivi à long terme jusqu'à une durée médiane de 67,8 mois (intervalle : 4,7 à 83,2 mois) a montré une efficacité prolongée.

Autres études :

La stomatite est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par Votubia (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Dans une étude post-autorisation en simple bras chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé (N = 92), un traitement local avec une solution orale de dexaméthasone 0,5 mg/5 ml sans alcool a été administré en bain de bouche (4 fois par jour pendant les 8 premières semaines de traitement) à partir de l'initiation du traitement par Afinitor (évérolimus, 10 mg/jour) plus exémestane (25 mg/jour) pour réduire l'incidence et la gravité des stomatites. L'incidence des stomatites de Grade ⩾ 2 après 8 semaines de traitement était de 2,4 % (n = 2/85 patients évaluables) ce qui était inférieur à l'incidence historiquement rapportée. L'incidence des stomatites de Grade 1 était de 18,8 % (n = 16/85) et aucun cas de stomatite de Grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Le profil de sécurité global était cohérent avec celui qui avait été établi pour évérolimus en oncologie et dans la STB, à l'exception d'une légère augmentation de la fréquence des candidoses buccales rapportées chez 2,2 % (n = 2/92) des patients.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'angiomyolipome (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votubia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les crises épileptiques pharmacorésistantes associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez les patients ayant des tumeurs solides avancées, les concentrations maximales d'évérolimus sont atteintes après une durée médiane d'une heure après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 10 mg à jeun ou avec un repas léger sans matières grasses. La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. L'évérolimus est un substrat et un inhibiteur modéré de la PgP.

Effet des aliments :

Chez les volontaires sains, l'exposition systémique à Votubia 10 mg comprimés (mesurée par l'ASC) est diminuée de 22 % et le pic sanguin de la C_{max} est diminué de 54 % lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses. Avec un repas léger, l'ASC est diminuée de 32 % et la C_{max} est diminuée de 42 %. Chez les volontaires sains traités par une dose unique de 9 mg (3 x 3 mg) de Votubia comprimés dispersibles en suspension, un repas riche en graisses diminue l'ASC de 11,7 % et le pic sanguin de la C_{max} de 59,8 %. Un repas pauvre en graisse diminue l'ASC de 29,5 % et la C_{max} de 50,2 %.

Les aliments n'ont toutefois pas eu d'effet sur la concentration en fonction du temps au cours de la phase post-absorption 24 heures après l'administration de l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques.

Biodisponibilité relative/bioéquivalence :

Dans une étude de biodisponibilité relative, l'ASC_{0-inf} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg administrés sous forme de comprimés intacts et la C_{max} de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg en suspension a représenté 72 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Dans une étude de bioéquivalence, l'ASC_{0-inf} du comprimé dispersible à 5 mg administré sous forme de suspension dans l'eau a été équivalente à celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts et la C_{max} du comprimé dispersible à 5 mg en suspension a représenté 64 % de celle de 5 comprimés d'évérolimus à 1 mg intacts.

Distribution :

Le rapport sang-plasma de l'évérolimus est dépendant de la concentration (de 17 % à 73 % sur l'intervalle de 5 à 5 000 ng/ml). Environ 20 % de la concentration de l'évérolimus dans le sang total est retrouvée dans le compartiment plasmatique chez les patients cancéreux recevant Votubia 10 mg par jour. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 74 % chez les sujets sains et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution Vd était de 191 l dans le compartiment central apparent et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

Les études non cliniques chez le rat indiquent :

- Une assimilation rapide de l'évérolimus dans le cerveau suivi d'un lent flux sortant.
- Les métabolites radioactifs de l'évérolimus [3H] ne passent pas de manière significative la barrière hémato-encéphalique.
- Une pénétration dose-dépendante de la barrière par l'évérolimus, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de saturation des pompes à efflux sortant présentes dans les cellules capillaires endothéliales de la barrière.
- La co-administration de l'inhibiteur PgP, la cyclosporine, renforce l'exposition à l'évérolimus dans le cortex cérébral, ce qui est cohérent avec l'inhibition du PgP au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Il n'existe pas de donnée clinique sur la distribution de l'évérolimus dans le cerveau humain. Les données non cliniques chez le rat ont démontré une distribution dans le cerveau suite à l'administration par les voies intraveineuse et orale.

Biotransformation :

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la PgP. Après administration orale, l'évérolimus est le composé principal circulant dans le sang chez l'homme. Six métabolites principaux de l'évérolimus ont été identifiés dans le sang chez l'homme, incluant trois métabolites monohydroxylés, deux produits à cycle ouvert formés par hydrolyse et un conjugué phosphatidylcholine de l'évérolimus. Ces métabolites ont également été identifiés chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicité et ils ont présenté une activité 100 fois plus faible environ que celle de l'évérolimus lui-même. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme responsable de la majorité de l'activité pharmacologique globale.

Élimination :

La valeur moyenne de la clairance orale (CL/F) de l'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides recevant 10 mg par jour était de 24,5 l/h. La valeur moyenne de la demi-vie d'élimination était approximativement de 30 heures.

Il n'a pas été mené d'études spécifiques d'excrétion chez les patients cancéreux, mais des données sont disponibles chez les patients transplantés. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué en association avec la ciclosporine, 80 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 5 % ont été excrétés dans les urines. La molécule mère n'a pas été détectée dans les urines ou dans les fèces.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre :

Après l'administration d'évérolimus chez des patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, l'$ASC_{0-\tau}$ a été dose-proportionnelle dans l'intervalle de dose quotidienne de 5 mg à 10 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines. La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. Le t_{max} est atteint 1 à 2 heures après l'administration. Il a été observé une corrélation significative entre l'$ASC_{0-\tau}$ et la concentration résiduelle pré-dose à l'état d'équilibre.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de Votubia ont été évaluées dans deux études avec administration de Votubia comprimés en dose unique par voie orale chez 8 et 34 sujets adultes présentant une insuffisance hépatique comparés à des sujets ayant une fonction hépatique normale.

Dans la première étude, l'ASC moyenne de l'évérolimus chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) était deux fois plus importante que celle retrouvée chez les 8 sujets présentant une fonction hépatique normale.

Dans la seconde étude réalisée chez 34 sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'exposition (c.a.d ASC_{0-inf}) de 1,6 fois, 3,3 fois et 3,6 fois a été observée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique respectivement légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux sujets normaux.

Les simulations de pharmacocinétiques en dose multiples viennent à l'appui des recommandations de doses chez les sujets présentant une insuffisance hépatique déterminée selon leur statut Child-Pugh.

A partir des résultats de ces deux études, une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Dans une analyse de pharmacocinétique de population

chez 170 patients ayant des tumeurs solides à un stade avancé, aucun effet significatif de la clairance de la créatinine (25-178 ml/mn) n'a été observé sur la clairance orale (Cl/F) de l'évérolimus. Une insuffisance rénale post-transplantation (clairance de la créatinine comprise entre 11 ml/mn et 107 ml/mn) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'évérolimus chez des patients transplantés.

Population pédiatrique :

Chez les patients atteints de SEGA, la C_{min} de l'évérolimus a été approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose allant de 1,35 mg/m^2 à 14,4 mg/m^2.

Chez les patients atteints de SEGA, la moyenne géométrique des valeurs moyennes de la C_{min} normalisées à la dose en mg/m^2 chez les patients âgés < 10 ans et les patients âgés de 10 à 18 ans a été plus faible de respectivement 54 % et 40 % à celle observée chez les adultes (> 18 ans), suggérant que la clairance de l'évérolimus a été plus élevée chez les patients plus jeunes. Des données limitées chez les patients âgés de moins de 3 ans (n = 13) indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m^2) que chez les adultes. Par conséquent, il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les patients de moins de 3 ans (cf Posologie/Mode d'administration pour les recommandations de dose).

La pharmacocinétique d'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients de moins d'1 an. Cependant, il est rapporté que l'activité du CYP3A4, qui est réduite à la naissance, augmente pendant la première année de vie, ce qui peut affecter la clairance dans cette population de patients.

Une analyse pharmacocinétique de population incluant 111 patients atteints de SEGA âgés de 1,0 à 27,4 ans (dont 18 patients âgés de 1 an à moins de 3 ans ayant une SC de 0,42 à 0,74 m^2) a montré que la clairance normalisée rapportée à la SC était en général plus élevée chez les patients plus jeunes. Les simulations à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population ont montré qu'une dose initiale de 7 mg/m^2 était nécessaire pour atteindre une C_{min} dans l'intervalle de 5 à 15 ng/ml chez les patients de moins de 3 ans. Une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m^2, est donc recommandée chez les patients atteints de SEGA âgés de 1 an à moins de 3 ans (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes traités par Votubia comprimés dispersibles, une tendance vers des C_{min} inférieures normalisées à la dose (en mg/m^2) a été observée chez les patients plus jeunes. La C_{min} médiane normalisée à la dose en mg/m^2 était inférieure pour les groupes d'âge plus jeunes, indiquant que la clairance de l'évérolimus (normalisée à la surface corporelle) était plus élevée chez les patients plus jeunes.

Patients âgés :

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, aucun effet significatif de l'âge (27 à 85 ans) sur la clairance orale de l'évérolimus n'a été observé.

Groupe ethnique :

La clairance orale (Cl/F) est similaire chez les patients cancéreux japonais et caucasiens ayant une fonction hépatique comparable. Selon une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale (Cl/F) est supérieure de 20 % en moyenne chez les patients transplantés de race noire.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamie :

Chez les patients atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes, une analyse de régression logistique conditionnelle basée sur la phase principale de l'étude CRAD001M2304 pour estimer la probabilité de réponse des crises épileptiques *versus* le temps normalisé (TN)-C_{min} stratifiée par sous-groupe d'âge, a indiqué qu'une augmentation de 2 fois la TN-C_{min} était associée à une augmentation de 2,172 fois (IC à 95 % : 1,339 ; 3,524) de la probabilité d'une réponse des crises épileptiques au delà de l'intervalle de TN-C_{min} observé de 0,97 ng/ml à 16,40 ng/ml. La fréquence des crises épileptiques à l'initiation était un facteur significatif dans la réponse des crises épileptiques (avec un odds ratio de 0,978 [IC à 95 % : 0,959, 0,998]). Ce résultat était cohérent avec les résultats d'un modèle de régression linéaire prédisant le log de la fréquence absolue des crises épileptiques pendant la période d'entretien de la phase principale, qui indiquaient que pour une augmentation de 2 fois la TN-C_{min} il y avait une réduction statistiquement significative de 28 % (IC à 95 % : 12 %, 42 %) de la fréquence absolue des crises épileptiques. La fréquence des crises à la référence et la TN-C_{min} étaient toutes deux des facteurs significatifs (α = 0,05) pour prédire la fréquence absolue des crises épileptiques dans le modèle de régression linéaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité non clinique de l'évérolimus a été évalué chez la souris, le rat, le cochon nain, le singe et le lapin. Les principaux organes cibles ont été les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épididymes et atrophie utérine) chez plusieurs espèces, les poumons (prolifération des macrophages alvéolaires) chez le rat et la souris ; le pancréas (dégranulation et apparition de vacuoles dans les cellules exocrines chez les singes et cochons nains, dégénération des cellules des ilôts de Langerhans chez les singes), et les yeux (opacités des fibres antérieures du cristallin) chez les rats seulement. Des modifications rénales mineures ont été observées chez le rat (exacerbation liée à l'âge de la lipofuscine dans l'épithélium tubulaire, augmentations de l'hydronéphrose) et la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé chez le singe et le cochon nain.

L'évérolimus a semblé exacerber spontanément des pathologies préexistantes (myocardite chronique chez le rat, infection du plasma et du cœur par le virus Coxsackie chez le singe, infestation coccidienne du tractus gastro-intestinal chez le cochon nain, lésions cutanées chez la souris et le singe). Ces effets ont été généralement observés à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique, à l'exception des effets observés chez le rat, qui se sont produits à des niveaux inférieurs à l'exposition thérapeutique en raison d'une distribution tissulaire élevée.

Au cours d'une étude de fertilité chez le rat mâle, la morphologie testiculaire a été affectée à des doses de 0,5 mg/kg et plus et la motilité et le nombre de spermatozoïdes et le taux plasmatique de testostérone ont été diminués à la dose de 5 mg/kg, correspondant aux niveaux d'exposition thérapeutique, ce qui a entraîné une diminution de la fertilité des mâles. Ces altérations ont été réversibles.

Au cours des études portant sur la fonction de reproduction réalisées chez l'animal, la fertilité des femelles n'a pas été affectée. Cependant, chez le rat femelle, les doses orales d'évérolimus ⩾ 0,1 mg/kg (environ 4 % de l'$ASC_{0-24\ h}$ des patients recevant 10 mg par jour) ont entraîné une augmentation des pertes pré-implantatoires.

L'évérolimus a traversé la barrière placentaire et s'est avéré toxique pour le fœtus. Chez le rat, l'évérolimus a provoqué une embryo/fœtotoxicité se manifestant par une mortalité et une réduction du poids fœtal à un niveau d'exposition systémique inférieur au niveau thérapeutique. L'incidence de modifications et de malformations du squelette (fente sternale par exemple) a été augmentée aux doses de 0,3 mg/kg et 0,9 mg/kg. Chez le lapin, l'embryotoxicité s'est manifestée par une augmentation des résorptions tardives.

Dans les études de toxicologie chez le jeune rat, la toxicité systémique a inclu une diminution du gain pondéral, de la consommation alimentaire et un retard de l'atteinte de certains repères développementaux, avec une récupération totale ou partielle après l'arrêt du traitement. A l'exception possible d'une anomalie du cristallin spécifique au rat (à laquelle les jeunes animaux ont semblé être plus prédisposés), il semble qu'il n'y a pas de différence significative de la sensibilité des animaux jeunes aux effets indésirables de l'évérolimus par rapport aux animaux adultes. Une étude de toxicologie chez le jeune singe n'a pas mis en évidence de toxicité pertinente.

Les études de génotoxicité évaluant les critères pertinents n'ont pas mis en évidence d'activité clastogène ou mutagène. L'administration d'évérolimus pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a pas indiqué de potentiel oncogène chez la souris et le rat jusqu'aux doses les plus élevées, correspondant respectivement à 4,3 et 0,2 fois l'exposition clinique estimée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

La stabilité de la suspension prête à l'emploi a été démontrée pendant 60 minutes. La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation. Si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes qui suivent sa préparation, la suspension doit être jetée et une nouvelle suspension doit être préparée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions d'utilisation et manipulation :

Administration avec une seringue pour administration orale :

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans une seringue pour administration orale de 10 ml graduée tous les 1 ml. Au total, le contenu de la seringue ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, une seringue supplémentaire doit être préparée. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la seringue. La seringue remplie doit être mise dans un récipient (embout vers le haut) pendant 3 minutes, jusqu'à ce que les comprimés dispersibles de Votubia soient en suspension. La seringue doit être délicatement retournée 5 fois immédiatement avant l'administration. Après administration de la suspension préparée, environ 5 ml d'eau et 4 ml d'air doivent être introduits dans la même seringue et le contenu doit être agité pour mettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier de la seringue doit être administré.

Administration avec un petit verre :

La dose prescrite de comprimés dispersibles de Votubia doit être mise dans un petit verre (taille maximale : 100 ml) contenant environ 25 ml d'eau. Au total, le contenu du verre ne doit pas dépasser 10 mg de Votubia comprimé dispersible. Si des doses plus importantes sont nécessaires, un verre supplémentaire doit être préparé. Les comprimés dispersibles ne doivent pas être cassés ou écrasés. Il faut attendre 3 minutes pour la mise en suspension. Le contenu doit être délicatement agité avec une cuillère immédiatement avant de boire. Après administration de la suspension préparée, 25 ml d'eau doivent être ajoutés et mélangés avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier du verre doit être administré.

Des instructions d'utilisation complètes et illustrées sont fournies à la fin de la notice, « Instructions d'utilisation ».

Information importante pour les aidants :

L'importance de l'absorption de l'évérolimus par exposition topique n'est pas connue. Les manipulateurs doivent donc éviter tout contact avec la suspension. Les mains doivent être lavées soigneusement avant et après la préparation de la suspension.

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/11/710/010 ; CIP 3400927643514 (2013, RCP rév 16.10.17) cp dispers à 2 mg.
EU /1/11/710/012 ; CIP 3400927643682 (2013, RCP rév 16.10.17) cp dispers à 3 mg.
EU /1/11/710/014 ; CIP 3400927643743 (2013, RCP rév 16.10.17) cp dispers à 5 mg.

Prix : 1191,25 € (30 comprimés dispersibles à 2 mg).
1761,85 € (30 comprimés dispersibles à 3 mg).
2849,83 € (30 comprimés dispersibles à 5 mg).

Remb Séc soc à 100 % et Collect dans l'indication « astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA ».

Non remb Séc soc et non agréé collect à la date du 30.10.17 dans l'indication « traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville » (demandes à l'étude).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

VPRIV®

vélaglucérase alfa

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 400 unités (blanche à blanc cassé) : Flacon de 20 mL, muni d'un bouchon en caoutchouc, boîte de 1.

COMPOSITION *p flacon*

Vélaglucérase alfa* .... 400 unités**

Excipients : saccharose, citrate de sodium dihydraté (E331), acide citrique monohydraté (E330), polysorbate 20.

Excipient à effet notoire : sodium (12,15 mg/flacon).

* Produite dans une lignée de fibroblastes humains HT-1080 par la technique de l'ADN recombinant.

** Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire à la conversion d'une micromole de p-nitrophényl β-D-glucopyranoside en p-nitrophénol par minute à 37 °C.

DC INDICATIONS

Vpriv est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Vpriv doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Des ajustements posologiques sont possibles et devront être décidés au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques atteints et de leur évolution. Les études cliniques ont évalué des doses comprises entre 15 et 60 unités/kg administrées une semaine sur deux. Les doses supérieures à 60 unités/kg n'ont pas été étudiées.

Les patients recevant déjà une enzymothérapie substitutive par imiglucérase pour une maladie de Gaucher de type 1 peuvent être traités par Vpriv en utilisant la même dose et la même fréquence.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cf Pharmacocinétique.

Sujets âgés (⩾ 65 ans) :

La posologie chez les patients âgés peut être la même que chez les autres patients adultes (15 à 60 unités/kg). Cf Pharmacodynamie.

Population pédiatrique :

Vingt des 94 patients (21 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient des enfants/adolescents âgés de 4 à 17 ans. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires tant chez l'adulte que chez l'enfant/adolescent. Cf Pharmacodynamie pour plus d'informations.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse exclusivement.

A administrer au cours d'une perfusion IV de 60 minutes, avec usage d'un filtre de 0,22 µm.

L'administration à domicile supervisée par un professionnel de santé ne peut être envisagée que chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions et ayant bien toléré leurs perfusions. Le matériel médical approprié, avec la présence de personnel ayant reçu une formation appropriée aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions aiguës, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Réaction allergique sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des symptômes compatibles avec une anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients au cours des études cliniques et après la commercialisation. Dans la majorité des cas, les réactions d'hypersensibilité surviennent généralement dans les 12 heures suivant la perfusion. Les symptômes d'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés sont : nausées, rash, dyspnée, dorsalgies, gêne thoracique (y compris oppression thoracique), urticaire, arthralgies et céphalées.

Réactions liées à la perfusion :

Une réaction liée à la perfusion est définie comme tout effet indésirable survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de vélaglucérase alfa. Les réactions liées à la perfusion (RLP) étaient les réactions indésirables les plus fréquemment observées chez les patients traités dans les études cliniques. Une RLP se manifeste souvent sous forme de réaction d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité les plus fréquemment observés sont : nausées, rash, dyspnée, dorsalgies, gêne thoracique (y compris oppression thoracique), urticaire, arthralgies et céphalées. Des symptômes compatibles avec une anaphylaxie ont été rapportés chez des patients traités dans les études cliniques et après la commercialisation. Outre les symptômes associés à des réactions d'hypersensibilité, les RLP peuvent se manifester par une fatigue, des sensations vertigineuses, de la fièvre, une augmentation de la pression artérielle ou un prurit. Chez les patients naïfs de traitement, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été observées au cours des 6 premiers mois de traitement.

Prévention et prise en charge des réactions liées à la perfusion, incluant les réactions d'hypersensibilité :

La prise en charge des réactions liées à la perfusion doit être fonction de la sévérité de la réaction et peut inclure : une réduction du débit de perfusion, un traitement médicamenteux tel que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou l'interruption puis la reprise de la perfusion avec une durée de perfusion plus longue.

Du fait du risque de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, le matériel médical approprié, avec la présence de personnel ayant reçu une formation adéquate aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions aiguës, en milieu hospitalier ou à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré. Chez les patients traités à domicile qui développent une réaction anaphylactique, il doit être envisagé de poursuivre le traitement en milieu hospitalier.

Le traitement devra être envisagé avec précaution chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à la vélaglucérase alfa ou à un autre type d'enzymothérapie substitutive.

Un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes est susceptible d'empêcher l'apparition de réactions ultérieures dans ces situations où un traitement symptomatique était requis.

Immunogénicité :

Il est possible que les anticorps jouent un rôle dans les réactions observées chez les patients traités par vélaglucérase alfa. Afin d'évaluer davantage cette corrélation, en cas de réaction liée à la perfusion sévère ou d'absence d'effet ou de perte d'effet chez un patient, il convient de rechercher la présence d'anticorps et d'informer la société des résultats obtenus.

Au cours des études cliniques, un des 94 patients (1 %) a développé des anticorps IgG anti-vélaglucérase alfa. Un dosage *in vitro* des anticorps chez ce patient a montré qu'il s'agissait d'anticorps neutralisants. Aucune réaction à la perfusion n'a été rapportée chez ce patient. Aucun des patients n'a développé d'anticorps IgE anti-vélaglucérase alfa.

Sodium :

Ce médicament contient 12,15 mg de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport en sodium.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMME EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

En cas de grossesse chez une patiente ayant une maladie de Gaucher, une période d'exacerbation de l'activité de la maladie pendant la grossesse et la puerpéralité est possible. Il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement chez les patientes atteintes de la maladie de Gaucher envisageant une grossesse.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la vélaglucérase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Une surveillance étroite de la grossesse et des manifestations cliniques de la maladie de Gaucher est nécessaire pour une adaptation thérapeutique individuelle. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. On ne sait pas si la vélaglucérase alfa est excrétée dans le lait maternel. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme allaitante.

FERTILITÉ :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Vpriv n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les données décrites ci-dessous reflètent une exposition au produit chez 94 patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 ayant reçu de la vélaglucérase alfa à des posologies comprises entre 15 et 60 unités/kg une semaine sur deux au cours de 5 études cliniques. Cinquante-quatre d'entre eux étaient naïfs d'enzymothérapie substitutive et 40 patients sont passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par Vpriv. Les patients étaient âgés de 4 à 71 ans (au moment de leur premier cycle de traitement par Vpriv) et incluaient 46 hommes et 48 femmes.

Les réactions indésirables les plus graves observées chez les participants à ces études étaient des réactions d'hypersensibilité.

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions liées à la perfusion. Les symptômes les plus fréquents associés à ce type de réactions étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/température augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour plus d'informations). La seule réaction indésirable ayant entraîné l'interruption du traitement était une réaction à la perfusion.

Liste des effets indésirables :

Le Tableau 1 recense les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chaque effet est présenté par classe de systèmes d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA, selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent (⩾ 1/10) et fréquent (⩾ 1/100, < 1/10). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés après la commercialisation en dehors d'études cliniques interventionnelles sont mentionnés en italique.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés sous Vpriv chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Les termes en italique représentent les effets indésirables notifiés après la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (y compris dermatite allergique et réactions anaphylactoïdes/*anaphylactiques*
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	*Dyspnée*
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales/douleurs abdominales hautes
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, urticaire, *prurit*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgies, dorsalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réaction liée à la perfusion, asthénie/fatigue, fièvre/température augmentée
Fréquent	*Gêne thoracique*
Investigations	
Fréquent	Temps de céphaline activée allongé, développement d'anticorps neutralisants

Population pédiatrique :

Les études cliniques incluant des enfants et des adolescents âgés de 4 à 17 ans ont montré un profil de sécurité de Vpriv similaire à celui de l'adulte.

Population âgée (⩾ 65 ans) :

Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 65 ans et plus, le profil de sécurité de Vpriv a été similaire à celui observé chez les autres patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée concernant un cas de surdosage par vélaglucérase alfa. La dose maximale de vélaglucérase alfa testée au cours des études cliniques était de 60 unités/kg. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme-enzymes, code ATC : A16AB10.

La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive caractérisée par des mutations du gène GBA responsables d'un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Ce déficit enzymatique entraîne des dépôts de glucocérébroside dans les macrophages principalement et engendre la formation de cellules spumeuses appelées « cellules de Gaucher ». Dans cette maladie de surcharge lysosomale, les caractéristiques cliniques traduisent la distribution des cellules de Gaucher au niveau hépatique, splénique, médullaire, osseux et pulmonaire. L'accumulation de glucocérébroside dans le foie et la rate entraîne une hépatosplénomégalie. L'atteinte osseuse entraîne des anomalies et des malformations du squelette, ainsi que des crises douloureuses osseuses. Les dépôts médullaires et la séquestration splénique sont responsables d'une anémie et d'une thrombopénie cliniquement significatives.

La substance active de Vpriv, la vélaglucérase alfa, est produite par activation génique dans une lignée de cellules humaines. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. Ce monomère d'environ 63 kDa est constitué de 497 acides aminés et présente une séquence d'acides aminés identique à l'enzyme produite naturellement (la glucocérébrosidase). On compte cinq sites de N-glycosylation potentiels, quatre d'entre eux étant occupés. La vélaglucérase alfa est fabriquée de telle sorte à contenir en priorité des glycanes hautement mannosylés afin de faciliter l'internalisation de l'enzyme par les cellules phagocytaires cibles via le récepteur au mannose.

La vélaglucérase alfa compense ou remplace la bêta-glucocérébrosidase (l'enzyme responsable de l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide dans le lysosome) réduisant ainsi la quantité de glucocérébroside accumulé et corrigeant la physiopathologie de la maladie de Gaucher. La vélaglucérase alfa augmente le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire et réduit les volumes hépatique et splénique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Dans les études 025EXT et 034, les patients ont eu la possibilité de recevoir leur traitement à domicile. Dans l'étude 025EXT, 7 patients sur les 10 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours des 60 mois de traitement. Dans l'étude 034, 25 patients sur les 40 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours de ce protocole de 12 mois.

Efficacité et sécurité cliniques :

Études portant sur des patients naïfs de traitement :

L'étude 025 était une étude en ouvert de 9 mois portant sur 12 adultes (⩾ 18 ans) naïfs de traitement enzymatique substitutif (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude). La vélaglucérase alfa a tout d'abord été administrée selon un schéma d'escalade de doses aux trois premiers patients (15, 30, 60 unités/kg), puis les neuf patients restants ont débuté le traitement par une dose de 60 unités/kg.

Des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées en termes de taux d'hémoglobine et de numération plaquettaire dès 3 mois de traitement, ainsi qu'en termes de volumes hépatique et splénique à 6 et 9 mois de traitement par la vélaglucérase alfa.

Dix patients ayant terminé l'étude 025 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (025EXT), parmi lesquels 8 l'ont suivie dans son intégralité. Après au moins 12 mois de traitement par vélaglucérase alfa en continu, on a pu procéder à une réduction progressive de la posologie (de 60 à 30 unités/kg) chez l'ensemble des patients lorsqu'au moins deux des quatre objectifs thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive de « l'Année 1 » pour la maladie de Gaucher de type 1 étaient atteints. Les patients ont reçu des doses comprises entre 30 et 60 unités/kg (dose médiane : 35 unités/kg) une semaine sur deux sur une période allant jusqu'à 84 mois (7 ans). Une activité clinique soutenue a été observée tout au long du traitement (à savoir, amélioration du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire et diminution des volumes hépatique et splénique).

Après 57 mois, chez 8 patients sur 8 le score BMB (*Bone Marrow Burden*) pour le rachis lombaire, évalué par IR, était, diminué d'au moins 2 points. Une amélioration, par rapport aux Z-scores initiaux, des valeurs moyennes de densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire et du col du fémur a été observée au 24e mois (0,4 ; IC à 95 % [0,1 ; 0,7]) et au 33e mois (0,4 ; IC à 95 % [0,2 ; 0,6], respectivement. Après sept années de traitement, l'augmentation moyenne des Z-scores par rapport aux résultats initiaux était de 0,7 (IC à 95 % [0,4 ; 1,0]) pour le rachis lombaire et de 0,5 (IC à 95 % [0,2 ; 0,7]) pour le col du fémur. Selon la classification OMS, aucun des patients n'a atteint un stade de densité osseuse plus sévère que celui des évaluations initiales.

L'étude 032 était une étude d'efficacité de 12 mois, randomisée, en parallèle, en double aveugle, portant sur 25 patients âgés d'au moins 2 ans et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive depuis au moins 30 mois avant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Après randomisation, les patients ont reçu la vélaglucérase alfa à une dose soit de 45 unités/kg (N = 13), soit de 60 unités/kg (N = 12) une semaine sur deux.

La dose de vélaglucérase alfa à 60 unités/kg par voie intraveineuse une semaine sur deux a montré des améliorations cliniques significatives par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine (+2,4 g/dL) et de la numération plaquettaire (+50,9 x 10^9/L). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,46 à 1,22 fois la normale (réduction moyenne de 17 %) et de 14,0 à 5,75 fois la normale (réduction moyenne de 50 %), respectivement. Des améliorations significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées dans le groupe sous 45 unités/kg en termes de taux d'hémoglobine (+2,4 g/dL) et de numération plaquettaire (+40,9 x 10^9/L). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,40 à 1,24 fois la normale (réduction moyenne de 6 %) et de 14,5 à 9,50 fois la normale (réduction moyenne de 40 %), respectivement.

L'étude 039 était une étude de non-infériorité de 9 mois, randomisée, en double aveugle, avec traitement de référence (imiglucérase) portant sur 34 patients âgés de 2 ans minimum et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Les patients ont reçu soit 60 unités/kg de vélaglucérase alfa (N = 17), soit 60 unités/kg d'imiglucérase (N = 17) une semaine sur deux.

L'augmentation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine était de 1,624 g/dL (±0,223 écart type) après 9 mois de traitement par vélaglucérase alfa. Cette augmentation du taux d'hémoglobine s'est révélée cliniquement et statistiquement non inférieure à l'imiglucérase (différence moyenne entre les traitements [vélaglucérase alfa-imiglucérase] entre les valeurs initiales et les valeurs à 9 mois) : 0,135 g/dL). Aucune différence statistiquement significative entre la vélaglucérase alfa et l'imiglucérase n'a été observée en termes d'évolution de la numération plaquettaire, des volumes hépatique et splénique après 9 mois de traitement par vélaglucérase alfa, et d'obtention de la première réponse de l'hémoglobine (à savoir, augmentation de 1 g/dL par rapport aux valeurs initiales).

Étude portant sur des patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par Vpriv :

L'étude 034 était une étude de sécurité de 12 mois en ouvert portant sur 40 patients âgés de 2 ans minimum ayant reçu un traitement par imiglucérase à des doses s'échelonnant de 15 à 60 unités/kg pendant au minimum 30 mois consécutifs. Les patients devaient avoir reçu l'imiglucérase selon un schéma posologique stable pendant au moins 6 mois avant leur inclusion à l'étude. Le traitement par la vélaglucérase alfa a été administré de manière identique au traitement par imiglucérase tant en termes de nombre d'unités, que de posologie. Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire ont été évalués en fonction de leur évolution par rapport aux valeurs initiales, lesquelles correspondaient aux valeurs obtenues à la fin de leur traitement par imiglucérase.

Chez les patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire se sont maintenus aux niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement.

L'étude 058 était une étude de sécurité clinique en ouvert menée chez 211 patients, dont 205 patients traités antérieurement par imiglucérase, 6 patients naïfs de traitement et 57 patients âgés de 65 ans ou plus (56 patients sur 57 étant passés du traitement par imiglucérase au traitement par vélaglucérase alfa). Les patients ayant été traités préalablement par imiglucérase ont reçu des perfusions de vélaglucérase alfa toutes les deux semaines à raison du même nombre d'unités que l'imiglucérase, dans un intervalle de 15 à 60 unités/kg. Les patients qui recevaient antérieurement une dose < 15 unités/kg ont reçu une dose de 15 unités/kg de vélaglucérase alfa.

Les patients traités antérieurement par imiglucérase ont reçu un nombre médian de 8 perfusions de vélaglucérase alfa, avec une durée médiane de traitement de 15,1 semaines. Le profil de sécurité chez ces patients a été similaire à celui observé dans les autres études cliniques. Seul 1 patient sur les 163 patients analysés a développé des anticorps anti-vélaglucérase alfa pendant l'étude.

Chez les patients traités antérieurement par imiglucérase, les taux moyens d'hémoglobine et de plaquettes se sont maintenus pendant toute l'étude et sont restés dans les valeurs normales.

Étude d'extension 044 :

Au total, 95 patients ayant participé aux études 032, 034 et 039 (73 adultes et 22 sujets pédiatriques) ont poursuivi leur traitement par vélaglucérase alfa dans une étude d'extension en ouvert. Parmi eux, 57 patients étaient naïfs de tout traitement. Tous ont reçu une enzymothérapie substitutive d'au moins 2 ans avec un suivi moyen de 4,5 ans (min. 2,3 ans - max. 5,8 ans). Dans cette étude, le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, les volumes hépatique et splénique des patients naïfs de traitement ont été évalués après 24 mois de traitement (résultats présentés dans le Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats à 24 mois - Évolution par rapport aux valeurs initiales - Étude 044 Population en ITT

Paramètres cliniques	Groupe vélaglucérase alfa global (N = 39)	Patients traités par imiglucérase pendant 9 mois, puis par vélaglucérase alfa pendant 15 mois (N = 16)	Patients traités par imiglucérase au long cours puis par vélaglucérase alfa (N = 38)
Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)			
Taux d'hémoglobine (g/dL)	2,75 (2,28 ; 3,22)	2,00 (1,25 ; 2,75)	-0,05 (-0,34 ; 0,25)
Numération plaquettaire (x 10^9/L)	87,85 (72,69 ; 103,00)	160,94 (117,22 ; 204,66)	9,03 (-2,60 ; 20,66)
Volume hépatique exprimé en % de la masse corporelle*	-1,21 (-1,50 ; -0,91)	-1,69 (-2,16 ; -1,21)	-0,03 (-0,10 ; 0,05)
Volume splénique exprimé en % de la masse corporelle*(1)	-2,66 (-3,50 ; -1,82)	-3,63 (-7,25 ; -0,02)	-0,11 (-0,19 ; -0,03)

(1) N'inclut pas les patients splénectomisés ; N = 30, 6 et 34 pour les 3 groupes mentionnés ci-dessus.

* Les volumes hépatique et splénique sont exprimés en pourcentage de la masse corporelle. Notons qu'une rate normale est définie comme ayant un volume de 0,2 % de la masse corporelle et un foie normal comme ayant un volume de 2,5 % de la masse corporelle.

Remarque : une imputation des données manquantes intermittentes a été réalisée.

Dans cette étude, la DMO a été évaluée par absorptiométrie biphotonique du rachis lombaire et du col du fémur. Parmi les 31 patients adultes naïfs de traitement ayant reçu un traitement par vélaglucérase alfa, le Z-score initial moyen était de -1,820 (IC à 95 % [-2,21 ; -1,43]) pour le rachis lombaire avec une augmentation de 0,62 (IC à 95 % [0,39 ; 0,84]) par rapport aux valeurs initiales après 24 mois de traitement par vélaglucérase alfa. Des résultats similaires ont été observés chez les patients naïfs de traitement ayant reçu un traitement par imiglucérase de 9 mois suivi d'un traitement par vélaglucérase alfa de 15 mois. Chez les patients passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa, la DMO du rachis lombaire était maintenue à 24 mois. En revanche, aucune différence significative sur la DMO du col du fémur n'a été observée.

Dans la population pédiatrique (patients âgés de 4 à 17 ans), une augmentation du Z-score de la stature moyenne au cours des 60 mois de traitement a été observée sur l'ensemble de la population naïve de traitement, ce qui suggère un effet bénéfique du traitement par la vélaglucérase alfa sur la croissance staturale. Des effets similaires ont été décrits au cours des 48 mois de suivi chez les sujets pédiatriques ayant reçu un traitement de 9 mois par imiglucérase suivi d'un traitement par vélaglucérase alfa. Les sujets pédiatriques passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa dans le cadre de l'étude 034 avaient des Z-scores initiaux de la stature moyenne supérieurs, lesquels sont restés stables sur le temps.

Ces effets sur le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, le volume des organes, la densité minérale osseuse et la stature se sont maintenus jusqu'au terme de l'étude.

Population pédiatrique :

L'usage du produit chez cette population spécifique âgée de 4 à 17 ans est soutenu par des résultats issus d'études contrôlées chez des adultes et des enfants/adolescents [20 des 94 patients (21 %)]. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques. Les études permettaient l'inclusion de patients âgés de 2 ans et plus et les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi du produit sont supposés similaires jusqu'à l'âge de 2 ans. Toutefois, aucune donnée concernant des enfants âgés de moins de 4 ans n'est disponible à ce jour. Les effets sur la stature ont été évalués au cours de l'étude 044 (cf Pharmacodynamie, *Étude d'extension 044*).

L'étude de phase I/II HGT-GCB-068 est un essai exploratoire mené afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du traitement enzymatique substitutif par vélaglucérase alfa chez des enfants et adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type 3, naïfs de traitement. Il s'agissait d'une étude multicentrique en ouvert au cours de laquelle la vélaglucérase alfa à la dose de 60 U/kg a été administrée en perfusion intraveineuse une semaine sur deux (q2s) pendant 12 mois chez 6 patients (âgés de 2 à 17 ans lors de l'inclusion) ayant un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher de type 3.

Dans cette étude exploratoire de faible taille, les résultats concernant l'efficacité sur les manifestations non neurologiques et le profil de sécurité de la vélaglucérase alfa par voie intraveineuse, chez des patients présentant une maladie de Gaucher de type 3, étaient cohérents avec ceux observés chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans cette étude, à l'exception d'un patient, il n'a pas été observé d'améliorations significatives des manifestations neurologiques de la maladie de Gaucher de type 3.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vpriv dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la maladie de Gaucher de type 2.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Il n'a pas été observé de différences pharmacocinétiques apparentes entre les sexes chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans les études pharmacocinétiques, aucun sujet n'a été positif pour les anticorps anti-vélaglucérase alfa les jours de l'évaluation pharmacocinétique. Par conséquent, il n'a pas été possible d'évaluer l'effet de la réponse en anticorps sur le profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa.

Absorption :

Les taux sériques de vélaglucérase alfa ont augmenté rapidement pendant les 20 premières minutes de la perfusion de 60 minutes avant de se stabiliser. La C_{max} était généralement atteinte après 40 à 60 minutes de perfusion. Une fois la perfusion terminée, les taux sériques de vélaglucérase alfa chutaient rapidement selon un mode monophasique ou biphasique avec un $t_{1/2}$ moyen compris entre 5 et 12 minutes à des doses de 15, 30, 45 et 60 unités/kg.

Distribution :

La vélaglucérase alfa a présenté un profil pharmacocinétique quasi linéaire (c'est-à-dire d'ordre 1) et une C_{max} et une ASC augmentant presque proportionnellement à la dose, comprise entre 15 et 60 unités/kg. Le volume de distribution à l'état stable était d'environ 10 % de la masse corporelle. La clairance sérique élevée de la vélaglucérase alfa (moyenne comprise entre 6,7 et 7,6 mL/min/kg) est cohérente avec la capture rapide de la vélaglucérase alfa par les macrophages via les récepteurs au mannose.

Élimination :

L'amplitude des clairances de la vélaglucérase alfa chez les patients pédiatriques (N = 7, âgés de 4 à 17 ans) était contenue dans l'amplitude de valeurs de clairance des patients adultes (N = 15, âgés de 19 à 62 ans).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant reconstitution :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution pour perfusion reconstituée et diluée :

La stabilité physico-chimique du produit après reconstitution et dilution a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Vpriv nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à une perfusion intraveineuse.

Vpriv est à usage unique et est administré via un filtre de 0,22 µm.

Les conditions d'asepsie doivent être impérativement maintenues.

Préparer Vpriv de la façon suivante :

1. Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Le nombre de flacons nécessaires est sorti du réfrigérateur. Chaque flacon de 400 unités est reconstitué avec 4,3 mL d'eau pour préparations injectables.
3. Une fois le produit reconstitué, il convient de mélanger doucement le contenu des flacons. Ne pas agiter. Chaque flacon contient un volume extractible de 4,0 mL (100 unités/mL).
4. Avant toute dilution ultérieure, la solution contenue dans les flacons doit être inspectée visuellement. La solution doit être transparente ou légèrement opalescente et incolore ; elle ne doit pas être utilisée en cas de coloration anormale ou si des particules sont présentes.
5. Le volume de médicament calculé est prélevé à partir du nombre de flacons requis et le volume total nécessaire est dilué dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % (9 mg/mL). Il convient de mélanger doucement la solution obtenue. La solution ne doit pas être secouée. La perfusion doit débuter dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Les 3 premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.

AMM EU /1/10/646/002 ; CIP 3400957818876 (2010, RCP rév 14.10.16).

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893550359 (flacon de 20 ml) : 1339,065 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

Exploitant :

SHIRE FRANCE

112, avenue Kléber. 75116 Paris

Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50

Information médicale : medinfoEMEA@shire.com

Site web : www.shire.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

VYNDAQEL ®

tafamidis

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 20 mg (opaque, de forme oblongue [environ 21 mm], avec l'inscription « VYN 20 » imprimé en rouge ; jaune) : Étui portefeuille de 30, sous plaquettes de 15.

COMPOSITION *p capsule*

Tafamidis (DCI) méglumine .... 20 mg

(soit en tafamidis : 12,2 mg/capsule)

Excipients : Enveloppe de la capsule : gélatine (E441), glycérine (E422), oxyde de fer jaune (E172), sorbitane, sorbitol (E420), mannitol (E421), dioxyde de titane (E171), eau purifiée. *Contenu de la capsule :* macrogol 400 (E1521), monooléate de sorbitane (E494), polysorbate 80 (E433). *Encre d'impression (opacode violet) :* alcool éthylique, alcool isopropylique, eau purifiée, macrogol 400 (E1521), acétophtalate de polyvinyle, propylène glycol (E1520), carmin (E120), bleu brillant FCF (E133), hydroxyde d'ammonium (E527) 28 %.

Excipient à effet notoire : sorbitol (E420) : pas plus de 44 mg/caps.

DC INDICATIONS

Vyndaqel est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 20 mg de tafamidis méglumine, administré par voie orale en une prise journalière.

Si des vomissements se produisent après l'administration du médicament et que la capsule de Vyndaqel est retrouvée intacte, une nouvelle dose de Vyndaqel doit alors, si possible, être administrée. Si aucune capsule n'est retrouvée, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire et la prise du médicament doit se faire normalement le lendemain.

Populations particulières :

Sujet âgé :

Les données chez les patients âgés sont très limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (⩾ 65 ans).

Insuffisance rénale ou hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Le tafamidis méglumine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. La prudence est donc recommandée chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

L'utilisation du tafamidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper, et prise avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par tafamidis méglumine et doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant 1 mois après l'arrêt du traitement par tafamidis méglumine (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Le tafamidis méglumine doit être ajouté à la prise en charge thérapeutique standard des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale (TTR-FAP). Les médecins doivent surveiller leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation hépatique. Comme il n'existe pas de données disponibles en ce qui concerne l'emploi de tafamidis méglumine après transplantation hépatique, tafamidis méglumine doit être interrompu chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique.

Vyndaqel contient du sorbitol (E420). Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, le tafamidis méglumine n'a pas induit ou inhibé l'isoenzyme du cytochrome P450 de type CYP3A4.

Les données *in vitro* montrent également que le tafamidis méglumine n'inhibe pas significativement les isoenzymes du cytochrome P450 de type CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

D'après les études *in vitro* menées sur le tafamidis méglumine, il est peu probable qu'à des concentrations cliniquement significatives, le tafamidis méglumine entraîne des interactions médicamenteuses avec les substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT), les transporteurs P-gp ou les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP1B1 et 1B3).

In vitro, le tafamidis méglumine inhibe toutefois le transporteur d'efflux BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) avec une CI_{50} = 1,16 µM et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ce transporteur (par exemple méthotrexate, rosuvastatine, imatinib). De la même manière, le tafamidis méglumine inhibe les transporteurs OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques) avec, respectivement, une CI_{50} = 2,9 µM et une CI_{50} = 2,36 µM, et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ces transporteurs (par exemple anti-inflammatoires non stéroïdiens, bumétanide, furosémide, lamivudine, méthotrexate, oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'autres médicaments sur le tafamidis méglumine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par tafamidis méglumine et pendant un mois après l'arrêt du traitement, du fait de la longue demi-vie du médicament.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du tafamidis méglumine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Le tafamidis méglumine n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

Les données disponibles de pharmacodynamie et de toxicologie montrent que le tafamidis est excrété dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le tafamidis méglumine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune diminution de la fertilité n'a été observée dans les études précliniques (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Sur la base des profils pharmacodynamique et pharmacocinétique, on estime que le tafamidis méglumine n'a aucune influence ou une influence négligeable sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les données cliniques globales reflètent l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis méglumine une fois par jour, pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) (dictionnaire MedDRA) et par catégorie de fréquence selon la convention standard : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100). Ils sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque groupe de fréquence. Les effets indésirables observés lors du programme de recherche clinique sont mentionnés dans le tableau ci-dessous et reflètent les taux auxquels ils sont survenus lors de l'étude de phase III menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (Fx-005).

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies urinaires, infection vaginale
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Diarrhées, douleurs abdominales hautes

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Lors des études cliniques chez des volontaires sains, la dose maximale de tafamidis administrée a été de 480 mg en une prise unique et de 60 mg une fois par jour pendant deux semaines. Les évènements indésirables liés au traitement qui ont été rapportés étaient légers à modérés et comprenaient : maux de tête, somnolence, myalgie, insomnie, orgelet, réaction de photosensibilité et présyncope.

Prise en charge :

En cas de surdosage, des mesures de soutien spécifiques doivent être instaurées si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autre médicament du système nerveux (code ATC : N07XX08).

Mécanisme d'action :

Le tafamidis méglumine est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine.

Effets pharmacodynamiques :

La polyneuropathie amyloïde à TTR est une neuropathie dégénérative axonale à multiples facettes caractérisée par des dysfonctionnements du système nerveux sensitif, moteur et autonome. La dissociation du tétramère de transthyrétine (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de la polyneuropathie amyloïde à TTR aussi connue comme polyneuropathie amyloïde familiale à TTR (TTR-FAP). Les monomères subissent une dénaturation partielle entraînant la production d'intermédiaires monomériques amyloïdogéniques. Ces intermédiaires s'assemblent de façon anormale en oligomères solubles, profilaments, filaments et fibrilles amyloïdes. Le tafamidis se lie de façon non spécifique aux deux sites de fixation de la thyroxine présents sur la forme native tétramérique de la TTR, empêchant sa dissociation en monomères. Le rationnel de l'utilisation de tafamidis pour ralentir la progression de la maladie, repose sur l'inhibition de la dissociation des tétramères de TTR.

Efficacité et sécurité clinique :

L'étude pivot de tafamidis méglumine était une étude d'une durée de 18 mois, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo évaluant la tolérance et l'efficacité d'une prise quotidienne unique

de 20 mg de tafamidis méglumine chez 128 patients ayant une polyneuropathie amyloïde à TTR au stade 1 de la maladie (ne nécessitant pas d'assistance pour marcher), avec mutation V30M de la TTR. Les critères principaux d'évaluation étaient le score de déficience neuropathique des membres inférieurs (NIS-LL), et la qualité de vie évaluée par le test de Norfolk Qualité de vie - Neuropathie diabétique (QOL-DN). Les autres critères d'évaluation comprenaient des scores composites évaluant la fonction des grosses fibres nerveuses (conduction nerveuse, seuil vibratoire et variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde) et des petites fibres nerveuses (sensibilité thermoalgique et variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde) et l'état nutritionnel grâce à l'indice de masse corporelle corrigé (IMCm - IMC multiplié par l'albumine sérique en g/l). Quatre-vingt-six des 91 patients ayant terminé la période de traitement de 18 mois ont ensuite été inclus dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle ils ont tous reçu une fois par jour 20 mg de tafamidis méglumine pendant 12 mois supplémentaires.

Après 18 mois de traitement, le nombre de patients répondeurs au score NIS-LL (variation du score de moins de 2 points) a été plus élevé dans le groupe tafamidis méglumine que dans le groupe placebo.

Les résultats des analyses prédéfinies sur les principaux critères d'évaluation sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Vyndaqel *versus* Placebo : NIS-LL et TQOL à 18 Mois (Étude Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Analyse de la population ITT prédéfinie	N = 61	N = 64
Répondeurs au score NIS-LL (% patients)	29,5 %	45,3 %
- Différence (Vyndaqel moins Placebo) - IC 95 % de la différence (valeur p)	15,8% - 0,9 %, 32,5% (0,068)	
Modification du score TQOL par rapport à l'inclusion Moyennes (ES)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
- Différence des moyennes (ES) - IC 95 % de la différence (valeur p)	- 5,2 (3,31) - 11,8, 1,3 (0,116)	
Analyse prédéfinie de l'efficacité : population évaluable	N = 42	N = 45
Répondeurs au score NIS-LL (% patients)	38,1 %	60,0 %
- Différence (Vyndaqel moins Placebo) - IC 95 % de la différence (valeur p)	21,9 % 1,4 %, 42,4 % (0,041)	
Modification du score TQOL par rapport à l'inclusion Moyennes (ES)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
- Différence des moyennes (ES) - IC 95 % de la différence (valeur p)	- 8,8 (4,32) - 17,4, - 0,2 (0,045)	
Pour l'analyse prédéfinie ITT des répondeurs NIS-LL, les patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de 18 mois du fait d'une transplantation hépatique ont été considérés comme non répondeurs. L'analyse prédéfinie d'efficacité sur la population évaluable a utilisé les données des patients ayant terminé les 18 mois en conformité avec le protocole.		

Les critères d'évaluation secondaires ont démontré que le traitement par tafamidis méglumine entraînait une détérioration moins importante de la fonction neurologique et une amélioration du statut nutritionnel (IMCm) comparativement au placebo tel que présenté dans le tableau ci-après :

Variation des critères d'évaluation secondaires de l'inclusion à 18 mois Moyenne (erreur standard) (population en intention de traiter) (Étude Fx-005)				
	Placebo (N = 61)	Vyndaqel (N = 64)	Valeur p	Changement en % Vyndaqel par rapport au placebo
Variation du score NIS-LL par rapport à l'inclusion Moyenne (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	– 52 %
Variation des grosses fibres par rapport à l'inclusion Moyenne (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	– 53 %
Variation des petites fibres par rapport à l'inclusion Moyenne (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	– 81 %
Variation de l'IMCm par rapport à l'inclusion Moyenne (SE)	– 33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NA
IMCm (indice de masse corporelle modifié) est le produit de l'indice de masse corporelle (IMC) multiplié par l'albumine sérique. NA = Non applicable. Sur la base d'une analyse de variance à mesures répétées selon le modèle suivant : la variation par rapport aux valeurs initiales était la variable dépendante, la matrice de covariance non structurée, le traitement, le mois et le traitement par mois étaient les effets fixes, et le sujet était l'effet aléatoire.				

Dans l'étude d'extension en ouvert, le pourcentage de changement du score NIS-LL pendant les 12 mois de traitement était similaire à celui observé chez les patients randomisés et traités par tafamidis pendant la période précédente de 18 mois en double aveugle.

Bien que les données soient limitées (une étude ouverte chez 21 patients), si l'on prend en compte le mécanisme d'action du tafamidis et les résultats sur la stabilisation de la TTR, il est attendu que le tafamidis méglumine apporte un bénéfice chez les patients présentant une polyneuropathie amyloïde à TTR de stade 1 due à une mutation autre que V30M.

Les effets du tafamidis sur l'évolution de l'atteinte cardiaque n'ont pas encore été parfaitement caractérisés.

L'administration d'une dose orale, unique, suprathérapeutique de 400 mg de tafamidis en solution à des volontaires sains n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QTc.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études avec le tafamidis méglumine dans toutes les sous-classes de population pédiatrique atteinte de polyneuropathie amyloïde familiale (cf Posologie/Mode d'administration l'information sur l'utilisation pédiatrique).

Ce médicament a été autorisé sous « conditions exceptionnelles ».

Cela signifie que suite à la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir une information complète sur ce médicament.

Chaque année l'Agence Européenne évaluera toute nouvelle information disponible et le RCP de ce produit sera mis à jour si nécessaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration par voie orale d'une capsule molle, la concentration maximale plasmatique (Cmax) est atteinte au terme d'une durée médiane (tmax) de 2 heures après une prise à jeun. La vitesse d'absorption est diminuée par l'administration concomitante de nourriture, mais pas la quantité absorbée. Ces résultats confirment la possibilité d'administrer le tafamidis avec ou sans nourriture.

Distribution :

Le tafamidis est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,9 %). Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 25,7 litres.

Biotransformation et élimination :

Il n'y a aucune preuve d'une excrétion biliaire du tafamidis chez l'homme. Les données précliniques suggèrent que le tafamidis est métabolisé par glucuronidation et excrété dans la bile. Cette voie de biotransformation est plausible chez l'homme, car environ 59 % de la dose totale administrée se retrouve dans les fèces et environ 22 % dans les urines. Après administration quotidienne d'une dose de 20 mg de tafamidis méglumine pendant 14 jours à des sujets sains, la demi-vie moyenne à l'état d'équilibre a été de 59 heures et la clairance totale moyenne de 0,42 l/h.

Linéarité de la dose :

Les résultats de l'administration quotidienne d'une dose de 15, 30 ou 60 mg de tafamidis méglumine pendant 14 jours ont montré une augmentation dose dépendante du Cmax et de l'AUC entre les doses 15 mg et 30 mg et une augmentation non proportionnelle entre 30 et 60 mg, indiquant la saturation du procédé d'absorption au-delà de 30 mg. Les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables après l'administration unique et l'administration répétée d'une dose de 20 mg, indiquant l'absence d'induction ou d'inhibition du métabolisme du tafamidis.

Les résultats de l'administration de 20 mg de tafamidis méglumine une fois par jour pendant 14 jours ont montré que l'état d'équilibre était atteint au 14^{e} jour. La Cmax (ss) et la Cmin (ss) étaient de 2,7 et 1,6 µg/ml respectivement.

Populations particulières :

- Insuffisance hépatique :
  Du fait d'une fraction non liée de tafamidis plus importante, les données de pharmacocinétique montrent une diminution de l'exposition systémique (environ 40 %) et une augmentation de la clairance totale (0,52 l/h *versus* 0,31 l/h) du tafamidis chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9 inclus) comparativement aux sujets sains. Étant donné que les patients avec une insuffisance hépatique modérée ont des taux plus faibles de TTR que les sujets sains, l'ajustement du dosage n'est pas nécessaire car la stœchiométrie du tafamidis avec la protéine cible TTR reste suffisante pour stabiliser le tétramère de TTR.
  L'exposition au tafamidis chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas connue.
- Insuffisance rénale :
  Le tafamidis n'a pas été spécifiquement évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale, mais l'adaptation de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Sujet âgé :
  Sur la base des résultats de la pharmacocinétique de population, les sujets âgés de plus de 60 ans ont une clairance à l'état d'équilibre en moyenne inférieure de 19 % à celle des sujets de moins de 60 ans. Cependant, cette différence de clairance ne serait pas cliniquement significative et ne devrait pas résulter en des niveaux d'états d'équilibre différents comparés à ceux de sujets plus jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité en doses répétées, le foie apparaît comme l'organe-cible dans les différentes espèces testées. Les effets hépatiques sont observés à des expositions supérieures (> 3) à l'exposition humaine et se sont généralement avérés réversibles.

Le tafamidis n'a pas causé d'effets indésirables sur la fertilité, les performances de reproduction ou le comportement d'accouplement chez le rat, quelle que soit la dose administrée.

Les études de toxicité pour le développement embryo-fœtal réalisées chez des lapins ont montré une légère augmentation des malformations et variations du squelette, des avortements chez quelques femelles et une diminution du poids fœtal, à un ratio ASC_{0-24} de 3,2 sur la base de l'ASC chez l'homme à l'état d'équilibre.

Au cours de l'étude de développement péri et postnatal avec le tafamidis, une diminution de la survie et du poids des ratons a été notée après traitement maternel pendant la gestation et la lactation à des doses de 15 et 30 mg/kg. Une diminution du poids des fœtus mâles a été associée à un retard de la maturation sexuelle (séparation préputiale) et à une altération des performances dans le test du labyrinthe aquatique concernant l'apprentissage et la mémoire. La NOAEL pour la viabilité et la croissance dans la génération F1 après traitement maternel par le tafamidis pendant la gestation et la lactation a été de 5 mg/kg (dose équivalente humaine (HED) = 0,8 mg/kg), soit une dose environ 4,6 fois supérieure à la dose clinique prévue pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

AMM EU /1/11/717/001 ; CIP 3400921824599(RCP rév 22.07.16).

Prix : 4379,80 € (30 capsules molles).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Exploitant :

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

VYTORIN voie orale

ézétimibe, simvastatine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Cardiologie, Angéiologie / Prévention cardiovasculaire
- Métabolisme, Diabète, Nutrition / Hypolipémiants

WXY

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

WAKIX ®

pitolisant

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 4,5 mg (rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face) *ou à 18 mg* (rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face) : Flacons de 30, avec bouchon inviolable à fermeture de sécurité enfant + dessicant (gel de silice), boîtes unitaires.

COMPOSITION *p cp*

Pitolisant .... 4,45 mg
ou 17,8 mg

(soit en pitolisant chlorhydrate : 5 mg/cp à 4,5 mg ou 20 mg/cp à 18 mg)

Excipients (communs) : *Noyau des comprimés* : cellulose microcristalline, crospovidone type A, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc.

DC INDICATIONS

Wakix est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie (cf aussi Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles du sommeil.

Posologie :

Wakix doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour :

- 1ère semaine : Une posologie initiale de 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour.
- 2ème semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.
- 3ème semaine : la posologie peut être augmentée à 36 mg (2 comprimés à 18 mg) par jour.

A tout moment, la dose peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit déjeuner et avant midi.

Maintien de l'efficacité :

Les données d'efficacité à long terme étant limitées (cf Pharmacodynamie), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin.

Populations particulières :

Patients âgés :

Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, des adaptations de la dose peuvent être nécessaires en fonction du statut de la fonction rénale et hépatique de ces patients.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 18 mg.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), deux semaines après l'instauration du traitement, la dose quotidienne peut être augmentée sans excéder une dose maximale de 18 mg (cf Pharmacocinétique).

Pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (cf Contre-indications).

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du pitolisant chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections psychiatriques :

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une dépression sévère avec un risque d'idées suicidaires.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), et la posologie doit être adaptée conformément à la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Affections gastro-intestinales :

Des cas de troubles gastriques ont été rapportés avec le pitolisant, par conséquent, il doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles gastriques liés à l'hyperacidité (cf Effets indésirables) ou en cas de co-administration avec des médicaments irritants gastriques tels que les corticostéroïdes ou AINS.

Troubles de la nutrition :

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'obésité sévère ou d'anorexie sévère (cf Effets indésirables). En cas de changement de poids significatif, le traitement doit être réévalué par le médecin.

Troubles cardiaques :

Dans deux études spécifiques, des doses de pitolisant supra-thérapeutiques (3 à 6 fois la dose thérapeutique, c'est-à-dire de 108 mg à 216 mg) ont produit une prolongation légère à modérée de l'intervalle QTc (10-13 ms). Dans les essais cliniques, aucun signal particulier de sécurité cardiaque n'a été identifié aux doses thérapeutiques de pitolisant. Néanmoins, les patients souffrant de maladie cardiaque, traités avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou pouvant augmenter le risque de troubles de la repolarisation, ou traités avec des médicaments augmentant de manière significative la C_{max} et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant (cf Interactions) ou les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être étroitement surveillés (cf Interactions).

Épilepsie :

Des convulsions ont été rapportées à des doses élevées dans des modèles animaux (cf Sécurité préclinique). Dans les essais cliniques, un cas d'aggravation d'épilepsie a été rapporté chez un patient épileptique. Il convient d'être prudent chez les patients souffrant d'épilepsie sévère.

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la patiente utilise des contraceptifs hormonaux (cf Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Interaction avec d'autres médicaments :

L'association du pitolisant avec les substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée (cf Interactions).

Effet rebond :

Aucun effet rebond n'a été observé au cours des études cliniques. Cependant, l'arrêt du traitement doit être surveillé.

DC INTERACTIONS

Antidépresseurs :

Les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (par exemple imipramine, clomipramine ou mirtazapine) peuvent modifier l'efficacité du pitolisant car ils possèdent des propriétés antagonistes du récepteur de l'histamine H1 et peuvent annuler l'effet de l'histamine endogène libérée dans le cerveau sous l'effet du traitement par le pitolisant.

Antihistaminiques :

Les antihistaminiques (antagonistes du récepteur H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique (par exemple maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine et mépyramine) peuvent altérer l'efficacité du pitolisant.

Médicaments allongeant l'intervalle QT ou connus pour augmenter le risque de troubles de la repolarisation :

L'association avec le pitolisant doit être faite sous une surveillance étroite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :

Médicaments affectant le métabolisme du pitolisant :

– Inducteurs d'enzyme :

L'administration concomitante de doses répétées de rifampicine diminue de manière significative la C_{max} moyenne et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant d'environ 39 % et 50 %, respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante de pitolisant avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) doit être faite avec prudence. Le millepertuis (Hypericum perforatum) ayant un effet inducteur puissant du CYP3A4, il convient d'être prudent lorsqu'il est associé au pitolisant. Une surveillance clinique doit être mise en place lorsque les deux substances actives sont associées avec éventuellement un ajustement de la posologie pendant l'association et une semaine après le traitement par l'inducteur.

– Inhibiteurs du cytochrome CYP2D6 :

La co-administration du pitolisant avec la paroxétine augmente de manière significative la C_{max} moyenne et l'ASC_{0-72h} du pitolisant d'environ 47 % et 105 %, respectivement. Compte tenu du doublement de l'exposition au pitolisant, son administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple paroxétine, fluoxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) doit être faite avec prudence. Un ajustement de la posologie pendant l'association pourra éventuellement être envisagé.

Médicaments dont le métabolisme peut être affecté par le pitolisant :

– Substrats des CYP3A4 et CYP2B6 :

Selon les données *in vitro*, le pitolisant et ses principaux métabolites peuvent induire les cytochromes CYP3A4 et CYP2B6 aux concentrations thérapeutiques, et par extrapolation les CYP2C, UGTs et glycoprotéines P. Aucune donnée clinique sur l'ampleur de cette interaction n'est disponible. Par conséquent, l'association du pitolisant avec des médicaments substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, immunosuppresseurs, docétaxel, inhibiteurs de kinases, cisapride, pimozide, halofantrine) doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est de rigueur lors de l'association avec d'autres substrats du CYP3A4, du CYP2B6 (par exemple éfavirenz, bupropion), CYP2C (par exemple répaglinide, phénytoïne, warfarine), glycoprotéines P (par exemple dabigatran, digoxine) et UGT (par exemple morphine, paracétamol, irinotécan) et une surveillance clinique de leur efficacité sera mise en place.

L'association du pitolisant avec les contraceptifs oraux devra être évitée et une autre méthode de contraception fiable sera utilisée.

– Substrats de l'OCT1 :

Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50 % envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à 1,33 µM, la concentration inhibitrice CI_{50} extrapolée du pitolisant est de 0,795 µM.

Même si la pertinence clinique de cet effet n'est pas démontrée, la prudence est recommandée lorsque le pitolisant est administré avec un substrat de l'OCT1 (par exemple, metformine (biguanides) (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la patiente utilise des contraceptifs hormonaux (cf Interactions).

Grossesse :

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation du pitolisant chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, y compris une tératogénicité. Chez le rat, le pitolisant et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire (cf Sécurité préclinique).

Le pitolisant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques pour le fœtus.

Allaitement :

Une étude animale a montré que le pitolisant et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement avec le pitolisant (cf Contre-indications).

Fertilité :

Une étude sur des animaux a montré des effets sur les paramètres du sperme, sans impact significatif sur la reproduction chez les mâles et une diminution du pourcentage de fœtus vivants chez les femelles traitées (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le pitolisant a une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Les patients présentant une somnolence anormale recevant du pitolisant doivent être avertis que leur niveau de veille peut ne pas redevenir normal. Chez les patients présentant une somnolence excessive, y compris les patients prenant du pitolisant, il convient de réévaluer périodiquement le niveau de somnolence et le cas échéant, de recommander aux patients d'éviter de conduire ou d'effectuer d'autres activités potentiellement dangereuses.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le pitolisant sont les suivants : insomnie (8,4 %), céphalées (7,7 %), nausées (4,8 %), anxiété (2,1 %), irritabilité (1,8 %), sensations vertigineuses (1,4 %), dépression (1,3 %), tremblements (1,2 %), troubles du sommeil (1,1 %), fatigue (1,1 %), vomissements (1,0 %), vertiges (1,0 %) dyspepsie (1,0 %), augmentation du poids (0,9 %), douleur abdominale haute (0,9 %). Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le pitolisant sont une diminution anormale du poids (0,09 %) et un avortement spontané (0,09 %).

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques conduits avec le pitolisant sur plus de 1 094 patients dans la narcolepsie et autres indications. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Transpiration	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Augmentation de l'appétit Rétention d'eau	Anorexie Hyperphagie Troubles de l'appétit
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Irritabilité Dépression Troubles du sommeil	Agitation Hallucinations Hallucinations visuelles, auditives Labilité émotionnelle Rêves anormaux Dyssomnie Insomnie de maintien Insomnie initiale Insomnie terminale Nervosité Tension Apathie Cauchemar Impatience Crise d'angoisse Diminution de la libido Augmentation de la libido	Comportement anormal État confusionnel Humeur dépressive Excitabilité Pensées obsessionnelles Dysphorie Hallucinations hypnopompiques Symptôme dépressif Hallucinations hypnagogiques Déficience mentale
Affections du système nerveux	Céphalées Vertiges Tremblements	Dyskinésie Trouble de l'équilibre Cataplexie Troubles de l'attention Dystonie Phénomène on/off Hypersomnie Migraine Hyperactivité psychomotrice Syndrome des jambes sans repos Somnolence Épilepsie Bradykinésie Paresthésie	Perte de conscience Céphalée de tension Troubles de la mémoire Mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires		Diminution de l'acuité visuelle Blépharospasme	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Acouphènes	
Affections cardiaques		Extrasystoles Bradycardie	
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Dyspepsie	Bouche sèche Douleur abdominale Diarrhée Gêne abdominale Douleur abdominale haute Constipation Reflux gastro-œsophagien Gastrite Douleurs gastro-intestinales Hyperacidité Paresthésie orale Douleurs stomacales	Distension abdominale Dysphagie Flatulence Odynophagie Entérocolite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Prurit Éruption Hyperhidrose	Eruption cutanée toxique Photosensibilité

Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Dorsalgies Rigidité musculaire Faiblesse musculaire Douleurs musculo-squelettiques Myalgies Douleurs aux extrémités	Douleur dans le cou Douleur thoracique musculo-squelettique
Affections rénales et urinaires		Pollakiurie	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Avortement spontané
Affections des organes de reproduction et du sein		Métrorragies	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Douleur dans la poitrine Sensation anormale Malaise Œdème Œdème périphérique	Douleur Sueurs nocturnes Sensation d'oppression
Investigations		Augmentation du poids corporel Diminution du poids corporel Augmentation des enzymes hépatiques Prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme Augmentation de la fréquence cardiaque Augmentation des gamma GT	Augmentation de la créatine phosphokinase Anomalie de l'état général Troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme Inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme

Description de certains effets indésirables :

Céphalée et insomnie :

Au cours des études cliniques, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (7,7 % et 8,4 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Si les symptômes persistent, une diminution de la dose quotidienne ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Troubles gastriques :

Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes d'un surdosage en Wakix peuvent comporter des céphalées, une insomnie, une irritabilité, des nausées et des douleurs abdominales.

Prise en charge :

En cas de surdosage, il est recommandé d'hospitaliser le patient et de surveiller ses fonctions vitales. Aucun antidote spécifique n'a été identifié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N7XX11.

Mécanisme d'action :

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse puissant, actif par voie orale du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, un système d'éveil majeur dont les projections s'étendent sur l'ensemble du cerveau. Le pitolisant module également divers systèmes de neurotransmetteurs, augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau, sans toutefois augmenter la libération de dopamine dans le complexe striatal dont le noyau accumbens.

Effets pharmacodynamiques :

Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, les mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille (par exemple Test de Maintien d'Eveil (TME) et tâche d'attention soutenue (SART)) ont montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

Efficacité et sécurité clinique :

La narcolepsie (avec ou sans cataplexie) est une maladie chronique. L'efficacité du pitolisant jusqu'à 36 mg par jour dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été démontrée dans 2 études principales, multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo et en groupes parallèles (Harmony I et Harmony CTP). Harmony Ibis, étude avec un schéma similaire, a été conduite à une dose allant jusqu'à 18 mg par jour. A ce jour, les données d'efficacité à long terme de Wakix dans cette indication sont limitées.

La première étude pivot (Harmony I), randomisée, en double aveugle, versus placebo et modafinil (400 mg/jour), en groupes parallèles avec adaptation flexible de la dose, a été menée chez 94 patients (31 traités par pitolisant, 30 par placebo et 33 par modafinil). Le traitement a été instauré à 9 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 18 mg ou 36 mg une fois par jour par intervalles d'une semaine. La dose de 36 mg une fois par jour a été atteinte chez la plupart des patients (60 %). Le critère principal était l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale), qui mesure la somnolence diurne excessive. Les résultats ont été significativement supérieurs dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo (différence moyenne : −3,33 ; IC95 % [−5,83 à −0,83] ; p < 0,05) mais n'étaient pas significativement différents de ceux observés dans le groupe traité par le modafinil (différence moyenne : 0,12 ; IC95 % [−2,5 à 2,7]). L'effet de maintien de l'état d'éveil a été établi avec des taux similaires pour les deux médicaments actifs (Figure 1).

Figure 1 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) de l'inclusion dans l'étude à la visite 7 (jour 56) lors de l'étude Harmony I

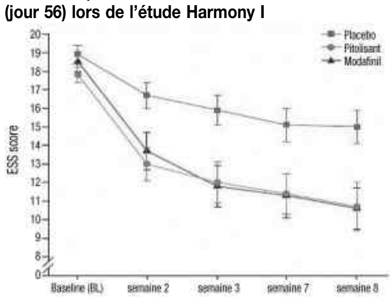

Ces résultats ont été confirmés par deux tests de laboratoire de maintien de l'éveil et de l'attention (Test de maintien de l'éveil (MWT : Maintenance of Wakefulness Test) (p = 0,044)) et Tâche de maintien de l'attention à une réponse (SART : Sustained Attention to Response Task) (p = 0,053, presque mais non significatif)).

La fréquence des attaques de cataplexie chez les patients présentant ce symptôme a été diminuée de manière significative (p = 0,034) avec le pitolisant (−62 %) par rapport au placebo. Le taux journalier de cataplexies a varié entre le début et l'évaluation finale de 1,23 (écart-type = 1,77) à 0,45 (écart-type = 1,38) dans le groupe pitolisant et de 0,92 (écart-type = 0,87) à 1,45 (écart-type = 2,23) dans le groupe placebo (p = 0,034).

La deuxième étude pivot (Harmony Ibis) a inclus 165 patients (67 traités par pitolisant, 33 par placebo et 65 par modafinil). Le schéma de l'étude était similaire à celui de l'étude Harmony I, exceptée la dose maximale de pitolisant, atteinte par 75 % des patients, qui était de 18 mg une fois par jour au lieu de 36 mg pour l'étude Harmony I. Suite à un déséquilibre important, modifiant la comparaison des résultats avec ou sans ré-allocation des sites, l'approche la plus conservative a montré une diminution non significative du score ESS avec le pitolisant par rapport au placebo (placebo - pitolisant = −1.94 avec p = 0,065). Les résultats des taux de cataplexie à 18 mg une fois par jour ne sont pas cohérents avec ceux de la première étude pivot (36 mg une fois par jour).

L'amélioration des deux tests objectifs d'éveil et d'attention, MWT et SART, avec le pitolisant était significative par rapport au placebo (p = 0,009 et p = 0,002, respectivement) et non significative par rapport au modafinil (p = 0,713 et p = 0,294, respectivement).

Harmony CTP, une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, pitolisant versus placebo, a été conçue pour établir l'efficacité du pitolisant chez les patients narcoleptiques avec une haute fréquence de cataplexies. Le critère principal d'efficacité était le changement du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine entre les 2 semaines d'inclusion et les 4 semaines de la période de traitement stable à la fin de l'étude. 105 patients narcoleptiques avec une fréquence initiale élevée de cataplexies hebdomadaires ont été inclus (54 patients traités avec pitolisant et 51 avec placebo). Le traitement a été instauré à la dose de 4,5 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 9 mg, 18 mg ou 36 mg une fois par jour, par palier d'une semaine. La plupart des patients (65 %) ont atteint la dose de 36 mg une fois par jour.

D'après le critère principal d'efficacité, taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie, les résultats avec pitolisant étaient significativement supérieurs à ceux du groupe placebo (p < 0,0001), avec une diminution progressive de 64 % entre le début et la fin du traitement (Figure 2). A l'inclusion, la moyenne géométrique des taux hebdomadaires des épisodes de cataplexie était de 7,31 (médiane = 6,5 [4,5 ; 12]) et 9,15 (médiane = 8,5 [5,5 ; 15.5]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement. Au cours de la période stable (jusqu'à la fin du traitement), la moyenne géométrique a diminué de 6,79 (médiane = 6 [3 ; 15]) et 3,28 (médiane = 3 [1.3 ; 6]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement, chez les patients ayant eu au moins un épisode de cataplexie. Le taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie observé dans le groupe pitolisant était environ la moitié de celui observé dans le groupe placebo : l'effet de taille du pitolisant par rapport au placebo est résumé par le rapport rR (Pt/Pb), rR = 0,512 ; IC95 % [0,435 à 0,603] ; p < 0,0001. La taille de l'effet du pitolisant par rapport au placebo basé sur un modèle de taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie ajusté sur les valeurs initiales (BOCF : baseline observation carried forward) et le centre (effet fixe) était de 0,581 ; IC95 % [0,493 à 0,686] ; p < 0,0001.

Figure 2 : Modification du taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie (moyenne géométrique) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP

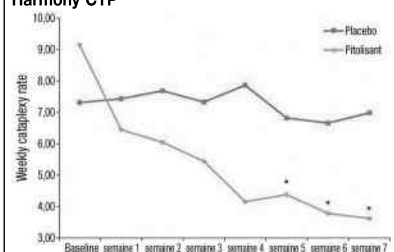

* p < 0.0001 vs placebo

L'effet du pitolisant sur la somnolence diurne excessive a également été évalué dans cette population en utilisant le score ESS. Dans le groupe pitolisant, l'ESS a diminué de façon significative entre le début et la fin du traitement par rapport au placebo avec une variation moyenne observée de −1,9 ± 4,3 et −5,4 ± 4,3 (moyenne ± écart-type) pour le placebo et le pitolisant respectivement (p < 0,0001) (Figure 3). Cet effet sur la somnolence diurne excessive a été confirmé par les résultats du test de maintien de l'éveil (MWT). La moyenne géométrique des ratios ($MWT_{Final}/MWT_{Baseline}$) était de 1,8 (IC95 % 1,19-2,71, p = 0,005). La valeur du MWT dans le groupe pitolisant était 80 % plus élevée que dans le groupe placebo.

Figure 3 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) (moyenne ± SEM) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP

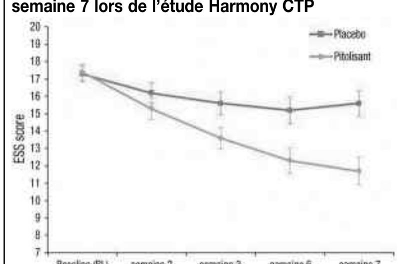

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Wakix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'exposition au pitolisant a été évaluée chez des volontaires sains lors d'études menées chez plus de 200 sujets qui ont reçu des doses de pitolisant par administration unique allant jusqu'à 216 mg et pendant des durées allant jusqu'à 28 jours.

Absorption :

Le pitolisant est rapidement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint sa valeur maximale environ trois heures après l'administration.

Distribution :

Le pitolisant est fortement lié aux protéines sériques (> 90 %) et montre une distribution pratiquement égale entre les globules rouges et le plasma.

Biotransformation :

Le métabolisme du pitolisant chez l'homme n'est pas complètement caractérisé. Les données disponibles montrent que les principaux métabolites non conjugués sont des dérivés hydroxylés dans plusieurs positions. L'acide 5-aminovalérique est le principal métabolite inactif, présent dans l'urine et le sérum. Il se forme sous l'action des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6. Plusieurs métabolites conjugués ont été identifiés, les principaux (inactifs) étant un conjugué de glycine du métabolite acide de pitolisant O-déalkylé insaturé et un glucuronide d'un métabolite cétone du pitolisant monohydroxy insaturé.

Sur des microsomes hépatiques, le pitolisant n'a pas significativement inhibé l'activité des cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 et CYP3A4 et des isoformes des uridine diphospho-glucuronosyl transférases UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 jusqu'à la concentration de 13,3 µM, qui est considérablement plus élevée que celle atteinte avec une dose thérapeutique. Le pitolisant inhibe le CYP2D6 avec une puissance modérée (CI_{50} = 2,6 µM).

Le pitolisant induit les cytochromes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 *in vitro*. Des interactions cliniquement pertinentes sont possibles avec les substrats des CYP3A4 et CYP2B6, et par extrapolation les substrats des UGT, CYP2C et glycoprotéine P (cf Interactions).

Des études *in vitro* montrent que le pitolisant n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-gp (glycoprotéine P) humaine et de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein). Le pitolisant n'est pas un substrat des OATP1B1 et OATP1B3. Le pitolisant n'est pas un inhibiteur important des OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, ou MATE2K à la concentration testée. Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50 % envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à 1,33 µM, la concentration inhibitrice CI_{50} extrapolée du pitolisant est de 0,795 µM (cf Interactions).

Élimination :

La demi-vie plasmatique du pitolisant est de 10 à 12 heures. Lors d'administrations répétées, l'état d'équilibre est atteint entre cinq et six jours, avec un doublement de la concentration sérique. La variabilité inter-individuelle est relativement élevée, certains volontaires ont montré un profil d'exposition largement supérieur à la moyenne, sans problème de tolérance.

L'élimination est principalement urinaire (environ 63 %) sous la forme d'un métabolite inactif non conjugué (BP2.951) et d'un métabolite conjugué de glycine. 25 % de la dose sont excrétés dans l'air expiré et une petite fraction (< 3 %) est retrouvée dans les fèces, où la quantité de pitolisant ou de BP2.951 est négligeable.

Linéarité/non-linéarité :

Lorsque la dose de pitolisant est doublée de 27 à 54 mg, l'$ASC_{0-\infty}$ augmente d'un facteur d'environ 2,3.

Populations particulières :

Patients âgés :

Les paramètres pharmacocinétiques du pitolisant ne sont pas modifiés entre des patients âgés de 68 à 80 ans et des patients plus jeunes (18 à 45 ans). Une légère variation de la cinétique sans pertinence clinique a été observée au-delà de 80 ans. Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. En conséquence, la posologie devra être ajustée en fonction du statut de la fonction rénale et hépatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Chez des patients insuffisants rénaux (stade 2 à 4 selon la classification internationale des maladies rénales chroniques, soit une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 89 ml/min), il a été observé une augmentation d'un facteur de 2,5 de la C_{max} et l'ASC sans aucun impact sur la demi-vie (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et des volontaires sains. La C_{max} et l'ASC ont augmenté d'un facteur d'environ 2,4 et la demi-vie a doublé chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (cf Posologie/Mode d'administration). La pharmacocinétique du pitolisant après administration répétée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas encore été évaluée.

Origine ethnique :

L'effet de l'origine ethnique sur le métabolisme du pitolisant n'a pas été évalué.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au bout d'un mois chez la souris, six mois chez le rat et neuf mois chez le singe, la dose sans effet adverse observé (NOAEL) a été de respectivement 75, 30 et 12 mg/kg/jour p.o, procurant des marges de sécurité de respectivement 9, 1 et 0,4 comparativement à l'exposition au médicament à la dose thérapeutique chez l'homme. Chez le rat, des épisodes de convulsions transitoires réversibles sont survenus à T_{max} et pourraient être imputables à un métabolite abondant chez cette espèce mais non chez l'homme. Chez le singe et aux plus fortes doses, des signes cliniques transitoires liés au système nerveux central, dont des vomissements, des tremblements et des convulsions ont été rapportés. Aux plus fortes doses, aucune modification histopathologique n'a été rapportée chez le singe, et les rats ont présenté des modifications histopathologiques limitées dans certains organes (foie, duodénum, thymus, glandes surrénales et poumons).

Le pitolisant ne présente aucun effet génotoxique ni cancérogène.

Un effet tératogène du pitolisant a été observé à des doses toxiques maternelles (marge de sécurité pour la tératogenèse < 1 chez le rat et le lapin). A fortes doses, le pitolisant a entraîné des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une diminution de la motilité, sans effet significatif sur les indices de fertilité chez les rats mâles ; le pitolisant a également entraîné une diminution du pourcentage d'embryons vivants et une augmentation des pertes post-implantatoires chez les

rats femelles (marge de sécurité de 1). Le pitolisant a entraîné un retard de développement post-natal (marge de sécurité de 1).
Le pitolisant et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire chez l'animal.
Les études de toxicité juvénile chez le rat ont indiqué que l'administration de fortes doses de pitolisant avait induit une mortalité liée à la dose et des épisodes de convulsions qui pourraient être attribuables à un métabolite abondant chez le rat mais non chez l'homme.
Le pitolisant bloque le canal hERG avec une CI_{50} dépassant les concentrations thérapeutiques et induit un faible allongement du QTc chez le chien.
Des études précliniques réalisées chez la souris, le singe et le rat ont évalué la dépendance et le potentiel addictogène. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée des études de tolérance, dépendance et d'auto-administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé :
30 mois.
Wakix 18 mg comprimé pelliculé :
36 mois.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/15/1068/001 ; CIP 3400930043288 (2016, RCP rév 09.02.17) (cp 4,5 mg).
EU /1/15/1068/002 ; CIP 3400930043295 (2016, RCP rév 17.10.16) (cp 18 mg).
Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Agréé aux collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte. Demande d'admission à l'étude.

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau. 75002 Paris
Tél : 01 47 03 66 33
Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04
E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com
Site web : www.bioprojet.com

WELLVONE suspension buvable
atovaquone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Suspension buvable à 750 mg/5 ml (jaune vif) : 226 ml en flacon de 240 ml, avec cuillère-mesure (5 ml) et bouchon de sécurité.

COMPOSITION	*p c mes**
Atovaquone (DCI)	750 mg

* Chaque ml de suspension contient 150 mg d'atovaquone.
Excipients : alcool benzylique, gomme xanthane, poloxamère 188, saccharine sodique, arôme tutti frutti (Firmenich 51.880/A) [huile essentielle d'orange douce, huile essentielle d'orange concentrée, propylèneglycol, alcool benzylique, vanilline, aldéhyde acétique, acétate d'amyle, butyrate d'éthyle], eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement de la phase aiguë de la pneumonie à *Pneumocystis* (PCP, causée par *Pneumocystis jiroveci*, anciennement appelé *P. carinii*) dans les formes peu à modérément sévères (différence alvéolo-capillaire en oxygène [P(A-a)O_2] ⩽ 45 mm Hg [6 kPa] et pression partielle artérielle en oxygène [PaO_2] ⩾ 60 mm Hg [8 kPa]) chez les patients intolérants au traitement par le cotrimoxazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'importance de prendre la totalité de la dose de Wellvone **avec une prise alimentaire** sera soulignée auprès des patients. La présence d'aliments, en particulier riches en graisses, augmente la biodisponibilité de Wellvone d'un facteur 2 à 3.

POSOLOGIE :

Adulte :
Pneumonie à *Pneumocystis* : la posologie recommandée est de 750 mg 2 fois par jour (1 x 5 ml, matin et soir) pendant 21 jours, administrés avec une prise alimentaire.
Des doses plus élevées pourraient être plus efficaces chez certains patients (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique : L'efficacité de Wellvone n'a pas été étudiée chez l'enfant.
Sujet âgé : Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de Wellvone chez le sujet âgé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisance rénale ou hépatique : L'utilisation de Wellvone n'a pas été étudiée de façon spécifique chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques (cf Pharmacocinétique). S'il s'avère nécessaire de traiter de tels patients avec Wellvone, la prudence est recommandée et l'administration devra être étroitement surveillée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Wellvone suspension buvable est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'atovaquone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'existence de diarrhée lors de la mise en route du traitement a été associée à des concentrations plasmatiques d'atovaquone significativement diminuées, et a été corrélée avec une fréquence plus élevée d'échecs thérapeutiques et un plus faible taux de survie. En cas de diarrhée, et chez les patients ayant des difficultés à prendre Wellvone avec une prise alimentaire, d'autres traitements devront être envisagés.
Les patients recevant un traitement concomitant avec une tétracycline doivent être étroitement surveillés (cf Interactions).
L'administration concomitante d'atovaquone avec l'éfavirenz ou avec les inhibiteurs de la protéase boostés doit être évitée lorsque cela est possible (cf Interactions).
L'administration concomitante d'atovaquone et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (cf Interactions).
L'utilisation concomitante avec le métoclopramide n'est pas recommandée. Un autre traitement antiémétique doit être administré (cf Interactions).
L'atovaquone peut augmenter les concentrations d'étoposide et de ses métabolites (cf Interactions).
L'efficacité de Wellvone n'a pas été étudiée de façon systématique :

1. en cas d'échec des autres traitements de la PCP, y compris du cotrimoxazole ;
2. pour le traitement des épisodes sévères de PCP (P[A-a]O_2 > 45 mm Hg [6 kPa]) ;
3. comme traitement prophylactique de la PCP ou ;
4. versus un traitement de la PCP par la pentamidine administrée par voie intraveineuse.

Il n'existe pas de données disponibles concernant les sujets immunodéprimés non séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), atteints de PCP.
Aucune évaluation clinique du traitement par Wellvone n'a été effectuée chez le sujet âgé. L'administration de l'atovaquone chez le sujet âgé devra donc être attentivement surveillée.
Lors d'une atteinte pulmonaire, les étiologies autres que la PCP devront être soigneusement recherchées, afin d'utiliser les traitements appropriés, Wellvone n'étant pas un traitement efficace des pathologies associées d'origine bactérienne, virale, fongique ou mycobactérienne.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'expérience de l'utilisation de Wellvone étant limitée, des précautions devront être prises lors de son association avec d'autres médicaments.
L'administration concomitante de la rifampicine ou avec la rifabutine n'est pas recommandée car elle s'avère entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone d'environ 50 % et 34 % respectivement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lors de l'association avec le métoclopramide, une diminution significative (environ 50 %) des concentrations plasmatiques de l'atovaquone a été observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un autre traitement antiémétique doit être administré.
Lors de l'association avec l'efavirenz ou les inhibiteurs de la protéase boostés, une diminution des concentrations d'atovaquone pouvant aller jusqu'à 75 % a été observée. Cette association doit être évitée lorsque cela est possible (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le traitement concomitant avec une tétracycline a été associé à une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone.
Chez des enfants (n = 9) atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, la coadministration d'atovaquone à des doses de 45 mg/kg/jour pour le traitement prophylactique de la PCP a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) d'étoposide et de son métabolite, le catéchol d'étoposide, d'une médiane de 8,6 % et 28,4 % (comparé à la coadministration respective d'étoposide et de sulfaméthoxazoletriméthoprime). Les patients recevant un traitement concomitant avec de l'étoposide doivent faire l'objet d'une attention particulière (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Lors des études cliniques réalisées avec Wellvone, de légères diminutions des concentrations plasmatiques de l'atovaquone (en moyenne inférieures à 3 µg/ml) ont été observées lors de l'association avec le paracétamol, les benzodiazépines, l'aciclovir, les opiacés, les céphalosporines, les antidiarrhéiques et les laxatifs. La cause des variations des concentrations plasmatiques de l'atovaquone observées lors de l'association avec ces médicaments est inconnue.
Des essais ont évalué l'interaction de Wellvone comprimé avec :

- La zidovudine : la zidovudine ne semble pas modifier la pharmacocinétique de l'atovaquone. Toutefois, des données de pharmacocinétique ont montré que l'atovaquone semble diminuer la vitesse de transformation de la zidovudine en son métabolite glucuronoconjugué (l'ASC à l'équilibre de la zidovudine est augmentée de 33 %, et le pic plasmatique de la concentration en glucuronoconjugué est diminué de 19 %). Il semble cependant peu probable que l'association pendant 3 semaines de Wellvone à la phase aiguë d'une PCP, à 500 ou 600 mg/jour de zidovudine, puisse conduire à une augmentation de la fréquence des effets indésirables imputables à de plus fortes concentrations plasmatiques de zidovudine.
- La didanosine (ddl) : la ddl ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone comme démontré dans une étude d'interaction médicamenteuse en administrations répétées. Cependant, après coadministration de la didanosine et de l'atovaquone, une diminution de 24 % de l'ASC a été observée pour la ddl, sans que ceci ne semble avoir de répercussions significatives sur le plan clinique.

Cependant, les modes d'interaction(s) étant inconnus, les effets de l'administration de l'atovaquone sur la zidovudine et sur la didanosine pourraient être plus importants avec Wellvone suspension. Des concentrations plus élevées en atovaquone pouvant être obtenues avec la forme suspension, cela pourrait entraîner des modifications plus importantes de la surface sous la courbe (ASC) de la zidovudine ou de la didanosine que celles observées dans les études d'interactions réalisées avec la forme comprimé. Chez les patients recevant de l'atovaquone et de la zidovudine, une surveillance régulière des effets indésirables liés à la zidovudine est recommandée.
L'administration concomitante de Wellvone et de l'indinavir a entraîné une diminution significative de la Cmin de l'indinavir (diminution de 23 % ; IC 90 % : 8-35 %) et de l'ASC (diminution de 9 % ; IC 90 % : 1-18 %). En cas d'association de ces deux médicaments, une attention particulière devra être portée sur le risque potentiel d'inefficacité du traitement par l'indinavir.
Dans les essais cliniques réalisés avec l'atovaquone, il n'a pas été montré de modification des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'atovaquone lors de l'association avec le fluconazole, le clotrimazole, le kétoconazole, les antiacides, les corticoïdes systémiques, les AINS, les antiémétiques (à l'exception du métoclopramide) et les antihistaminiques H_2.
L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques, aussi des précautions devront être prises lors de l'administration de Wellvone en association avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines et ayant un index thérapeutique étroit.
In vivo, l'atovaquone ne modifie pas la pharmacocinétique, le métabolisme ni le taux de liaison aux protéines plasmatiques de la phénytoïne.
In vitro, aucune interaction due à la liaison aux protéines plasmatiques n'a été observée entre l'atovaquone et la quinine, la phénytoïne, la warfarine, le sulfaméthoxazole, l'indométacine ou le diazépam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas d'information sur les effets de l'administration de l'atovaquone au cours de la grossesse. En conséquence, l'atovaquone ne devra pas être utilisée au cours de la grossesse, sauf si le bénéfice du traitement pour la mère paraît être supérieur aux risques potentiels encourus par le fœtus.
Les données disponibles chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque potentiel encouru sur la reproduction.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée concernant le passage de l'atovaquone dans le lait maternel n'est disponible. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a évalué l'effet de Wellvone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais, de par la pharmacologie de ce médicament, aucun effet sur de telles activités n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques évaluant Wellvone, les patients inclus ont souvent développé des effets indésirables compatibles avec l'évolution de leur infection par le VIH à un stade avancé ou avec leurs traitements concomitants. Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés comme pouvant être imputables au traitement par l'atovaquone, selon les fréquences suivantes.
La convention suivante est utilisée pour les fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : anémie, neutropénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : hyponatrémie.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : insomnie.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : diarrhée, vomissements.

Affections hépatobiliaires :
- Fréquent : élévation de l'activité des enzymes hépatiques.

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réactions d'hypersensibilité incluant angiœdème, bronchospasme et sensation de constriction pharyngée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : éruption cutanée, prurit.
- Fréquent : urticaire.
- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fièvre.

Investigations :
- Peu fréquent : amylasémie augmentée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience est insuffisante pour prévoir les conséquences d'un éventuel surdosage en atovaquone, ou pour suggérer un traitement spécifique. Toutefois, dans les cas de surdosage rapportés, les effets correspondaient aux effets indésirables connus du médicament. En cas de surdosage, une surveillance médicale du patient sera mise en place et un traitement symptomatique standard sera entrepris.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiparasitaire antiprotozoaire (code ATC : P01AX06).
Mécanisme d'action :
L'atovaquone est un inhibiteur spécifique et puissant de la chaîne de transport des électrons des mitochondries eucaryotes chez certains parasites protozoaires et chez le champignon Pneumocystis jiroveci.
Son site d'action semble être le complexe cytochrome bc_1 (complexe III). L'effet métabolique final de ce type d'action semble être une inhibition de la synthèse d'acide nucléique et de l'ATP.
Microbiologie :
L'atovaquone a une puissante activité contre Pneumocystis sp, à la fois *in vitro* et sur des modèles animaux (CI_{50} : 0,5 - 8 µg/ml).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
L'atovaquone est une molécule très lipophile avec une faible solubilité aqueuse. Elle est liée à 99,9 % aux protéines plasmatiques. Sa biodisponibilité tend à diminuer avec des doses uniques supérieures à 750 mg et montre une variabilité interindividuelle importante.
La biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone, en suspension buvable, administrée avec une prise alimentaire chez des hommes adultes séropositifs pour le VIH, est de 47 % (versus 23 % pour Wellvone comprimé). Après administration intraveineuse, le volume de distribution et la clairance sont de 0,62 l/kg ± 0,19 et de 0,15 ml/min/kg ± 0,09, respectivement.
Lorsque l'atovaquone est administrée avec une prise alimentaire, sa biodisponibilité est fortement augmentée.
Chez les volontaires sains, un petit déjeuner standard (23 g d'apport lipidique, 610 kcal) augmente d'un facteur 2 à 3 la biodisponibilité après une prise unique de 750 mg (ASC multipliée par 2,5 et Cmax par 3,4).
Les valeurs des ASC, pour la suspension buvable, sont respectivement de 324,3 µg/ml x h ± 115,0 et de 800,6 µg/ml x h ± 319,8 chez des volontaires à jeun et avec une prise alimentaire.
Dans un essai de pharmacocinétique et de tolérance chez des patients atteints de PCP, les résultats suivants ont été obtenus :

Posologie	750 mg x 2/j	1000 mg x 2/j
Nombre de patients	18	9
Concentration (C) moyenne à l'état d'équilibre (extrêmes)	22 µg/ml (6 à 41 µg/ml)	25,7 µg/ml (15 à 36 µg/ml)
% de patients avec C moyenne à l'état d'équilibre > 15 µg/ml	67 %	100 %

Au cours d'un essai de pharmacocinétique et de tolérance portant sur un nombre limité de patients volontaires infectés par le VIH et présentant des critères de sévérité comparables à ceux des patients atteints de PCP, l'administration de posologies plus élevées d'atovaquone (750 mg trois fois par jour [n = 8] et 1500 mg deux fois par jour [n = 8]) a entraîné une concentration moyenne similaire pour chacune des deux posologies : 24,8 µg/ml (7-40) et 23,4 µg/ml (7-35) respectivement. De plus, pour les deux posologies, une concentration moyenne à l'état d'équilibre strictement supérieure à 15 µg/ml a été atteinte chez 87,5 % des patients.
A l'état d'équilibre, les concentrations moyennes supérieures à 15 µg/ml sont prédictives d'un taux élevé de réponse au traitement (> 90 %).
Biotransformation/Élimination :
Chez les volontaires sains et les patients atteints de sida, la demi-vie de l'atovaquone est de 2 à 3 jours.
Chez les volontaires sains, l'atovaquone ne semble pas être métabolisée et son excrétion urinaire est négligeable. Elle est majoritairement éliminée sous forme inchangée dans les selles (> 90 %).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Carcinogenèse :
Les études de carcinogenèse chez la souris ont montré une augmentation de l'incidence d'adénomes et de

carcinomes hépatocellulaires sans détermination de la dose sans effet de ce type.
Ceci n'a pas été observé chez le rat, et les tests de mutagénicité étaient négatifs.
Ces observations semblent être liées à la susceptibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et n'ont pas été considérées comme pertinentes en situation clinique.
Toxicologie de la reproduction : Les études chez le lapin à des doses comprises entre 600 et 1200 mg/kg semblent indiquer l'existence d'effets toxiques chez l'embryon et la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Après ouverture : La suspension buvable doit être utilisée dans les 21 jours qui suivent la date de première ouverture du flacon.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ne pas diluer.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
AMM 3400936572782 (1996, RCP rév 11.06.15).
Mis sur le marché en 1997.
Prix : 358,10 € (flacon de 240 ml de suspension buvable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

WILFACTIN ®
facteur Willebrand

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre et solvant pour solution injectable IV à 100 UI/ml : Flacon de 5 g de poudre + flacon de 5 ml de solvant, flacon de 10 g de poudre + flacon de 10 ml de solvant ou flacon de 20 g de poudre + flacon de 20 ml de solvant, avec système de transfert (dispositif Mix2Vial), boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon**
Facteur Willebrand humain	500 UI**
ou	1000 UI**
ou	2000 UI**

Excipients : albumine humaine, chlorhydrate d'arginine, glycine, citrate de sodium, chlorure de calcium.
Solvant : eau ppi.
Teneur en sodium : 0,15 mmol (3,4 mg)/flacon 500 UI ; 0,3 mmol (6,9 mg)/flacon 1000 UI ; 0,6 mmol (13,8 mg)/flacon 2000 UI.
Avant l'ajout d'albumine, l'activité spécifique de Wilfactin est égale ou supérieure à 50 UI VWF:RCo/mg de protéines.
Le taux résiduel de facteur VIII de coagulation humain contenu dans Wilfactin est habituellement inférieur ou égal à 10 UI/100 UI VWF:RCo. L'activité en facteur VIII a été déterminée selon la méthode chromogénique de la Pharmacopée européenne.
* Après reconstitution avec 5 ml, 10 ml ou 20 ml d'eau ppi.
** L'activité (UI) du facteur Willebrand est déterminée par la méthode de dosage du cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (VWF:RCo) par rapport à l'étalon international de facteur Willebrand concentré (OMS).

DC INDICATIONS

Wilfactin est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies, et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.
Wilfactin ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement substitutif de la maladie de Willebrand doit être pris en charge ou surveillé par un spécialiste de l'hémostase.

POSOLOGIE :

Généralement, l'administration d'une UI/kg de facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/ml (2 %).
Des taux de VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %) doivent être atteints.
L'hémostase est généralement assurée lorsque le facteur VIII coagulant (FVIII:C) atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %). L'injection de facteur Willebrand seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui n'atteint son maximum que dans un délai de 6 à 12 heures. Elle ne peut pas corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Par conséquent, si le taux initial en FVIII:C du patient se situe au-dessous du seuil critique, dans toutes les situations où une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, telles que le traitement d'une hémorragie, un traumatisme sévère ou une intervention chirurgicale en urgence, il est nécessaire de coadministrer un facteur VIII associé au facteur Willebrand, afin de parvenir à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase.
Cependant, si une élévation immédiate du taux de FVIII:C n'est pas nécessaire, notamment en cas d'intervention chirurgicale programmée, ou si le taux de base de FVIII:C est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas recourir à la coadministration de FVIII lors de la première injection de facteur Willebrand.
Première injection :
Injection d'une dose de 40 à 80 UI/kg de Wilfactin pour le traitement des hémorragies ou d'un traumatisme associée à la quantité nécessaire de facteur VIII, calculé selon le taux plasmatique de base de FVIII:C afin d'atteindre un taux approprié de FVIII:C, immédiatement avant l'intervention ou le plus tôt possible après la survenue de l'épisode hémorragique ou du traumatisme sévère. En cas de chirurgie, la première injection doit être administrée 1 heure avant l'intervention.
Une dose initiale de 80 UI/kg de Wilfactin peut être indiquée, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie de Willebrand, pour lesquels des doses supérieures peuvent être nécessaires, afin de maintenir des taux suffisants.
En cas d'intervention programmée, un délai de 12 à 24 heures est recommandé entre la première injection de Wilfactin et l'acte chirurgical qui sera précédé d'une seconde injection préopératoire de Wilfactin 1 heure avant l'intervention. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de coadministrer du facteur VIII, dans la mesure où le taux de FVIII:C a atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %) avant l'intervention. Toutefois, ce taux doit être vérifié chez chaque patient.
Injections suivantes :
Le traitement doit être poursuivi, si nécessaire, par Wilfactin seul, à la dose de 40 à 80 UI/kg par jour, en une ou deux injections, pendant un à plusieurs jours. La dose et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées au type de chirurgie, à l'état clinique et biologique du patient (VWF:RCo et FVIII:C) et au type et à la gravité de l'accident hémorragique.
Le traitement à domicile peut être initié sur décision du praticien, notamment en cas de saignements mineurs à modérés.
Prophylaxie :
Wilfactin peut être administré en prophylaxie à long terme à une posologie adaptée à chaque individu. Des posologies allant de 40 à 60 UI/kg de Wilfactin, administrées 2 ou 3 fois par semaine, permettent de diminuer le nombre d'épisodes hémorragiques.
L'utilisation de Wilfactin chez les enfants de moins de 6 ans et chez les patients naïfs au facteur Willebrand n'est pas documentée dans les études cliniques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Wilfactin est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités décrites dans le paragraphe Modalités manipulation/Élimination.
Wilfactin doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/min.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Lors d'épisodes hémorragiques chez des patients, il est recommandé de coadministrer du FVIII avec un facteur Willebrand à faible taux en FVIII en phase initiale du traitement.
- Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, ce médicament peut entraîner la survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler l'apparition des symptômes. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité telles que prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, dyspnée, hypotension artérielle et réaction anaphylactique. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement doit être interrompu immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
- Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.
  Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.
  Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez la femme enceinte (infection du fœtus) et chez les personnes atteintes de déficit immunitaire ou avec une augmentation d'érythropoïèse (ex : anémies hémolytiques).
  Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du facteur Willebrand dérivé du plasma humain est recommandée.
- Il y a un risque de complications thromboemboliques, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus. Dans ce cas, ces patients à risque doivent être surveillés par la recherche des signes précoces de thrombose. Une prévention des complications thromboemboliques veineuses doit être instaurée, selon les recommandations en vigueur.
- Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand. Si le taux plasmatique attendu de VWF:RCo n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée à une dose appropriée, des analyses biologiques appropriées doivent être pratiquées afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur Willebrand. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteur, le traitement par facteur Willebrand peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins spécialisés dans les troubles de l'hémostase.
- Ce médicament contient du sodium (cf Composition). Au-delà de 3300 UI injectées (quantité de sodium supérieure à 1 mmol), la teneur en sodium est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction médicamenteuse avec Wilfactin n'est connue à ce jour.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité de Wilfactin au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri et postnatal.
Par conséquent, Wilfactin ne peut être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (œdème de Quincke, brûlures ou picotements au point d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, prurit, hypotension artérielle, somnolence, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements ou dyspnée) n'ont pas été fréquemment observées avec des préparations de facteur Willebrand et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire état de choc).
- De rares cas d'hyperthermie ont été observés.
- L'apparition d'un inhibiteur du facteur Willebrand, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie, est très rare. Si de tels inhibiteurs se développent, leur présence se manifeste par une réponse clinique insuffisante. La présence d'anticorps anti-facteur Willebrand peut être étroitement corrélée à des réactions anaphylactiques. Par conséquent, la recherche d'inhibiteurs doit être effectuée chez tout patient présentant une réaction anaphylactique. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie.
- Lors d'études cliniques avec Wilfactin, conduites chez 62 patients dont 23 de type 3, aucun inhibiteur n'a été détecté après administration.
- Il y a un risque de complications thromboemboliques, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus.
- Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun surdosage avec Wilfactin n'a été rapporté.
Des événements thromboemboliques peuvent apparaître en cas de surdosage important.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques : facteur Willebrand (code ATC : B02BD10).
Wilfactin agit comme le facteur Willebrand endogène.
L'apport de facteur Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les malades atteints d'un déficit en facteur Willebrand (maladie de Willebrand). Son effet est double :
- Il rétablit l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion (le facteur Willebrand ayant la propriété de se lier à la fois au sous-endothélium vasculaire et à la membrane plaquettaire), ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement fréquemment observé du temps de saignement. Cet effet apparaît immédiatement et est connu pour être en grande partie fonction du degré de polymérisation du principe actif.
- Il a une action retardée dans les déficits associés en facteur VIII. Après administration intraveineuse, il se fixe au facteur VIII endogène (produit normalement par le patient) et le stabilise en évitant que ce dernier ne soit rapidement dégradé. Par conséquent, l'administration de facteur Willebrand pur (préparation de facteur Willebrand à faible taux de FVIII) normalise le taux de FVIII:C comme effet résultant de la 1re injection. Cet effet est durable et persiste lors des injections ultérieures. L'administration de préparations avec du facteur Willebrand contenant du FVIII restaure le taux de FVIII:C immédiatement après la 1re injection.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude de pharmacocinétique avec Wilfactin, réalisée chez 8 patients atteints de la maladie de Willebrand de type 3, a montré que pour VWF:RCo :
- Le pic plasmatique est observé entre 30 minutes et 1 heure après l'injection.
- La récupération moyenne est de 2,1 UI/dl/UI/kg injectée.
- La demi-vie se situe entre 8 et 14 heures, avec une moyenne de 12 heures.

L'augmentation du taux de FVIII:C est progressive et la normalisation nécessite un délai variable de 6 à 12 heures. L'élévation du taux de FVIII:C est en moyenne de 6 % (UI/dl) par heure. Ainsi, même chez ces patients dont le taux initial de FVIII:C est inférieur à 5 % (UI/dl), un taux de FVIII:C d'environ 40 % (UI/dl) est atteint dès la 6e heure et se maintient durant environ 24 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le facteur Willebrand est un constituant normal du plasma humain et il se comporte comme le facteur Willebrand endogène.
Les données précliniques obtenues chez l'animal ne laissent supposer aucun risque toxique de Wilfactin autre que celui de l'immunogénicité liée aux protéines humaines administrées à l'animal.
Les études de toxicité par administration réitérée ne sont pas réalisables, en raison de l'induction d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues des modèles animaux.
Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de Wilfactin.

DP INCOMPATIBILITÉS

Wilfactin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de Factane (facteur VIII de coagulation dérivé du plasma).
Seuls les dispositifs d'injection/perfusion en polypropylène peuvent être utilisés car l'adsorption du facteur Willebrand humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
Après reconstitution :
D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après reconstitution. Toutefois, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution :
- Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher l'extrémité bleue du Mix2Vial sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre par la partie transparente du dispositif. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La poudre est généralement dissoute instantanément et doit être complètement dissoute en moins de 10 minutes. Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement avant administration.
La solution obtenue est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou faiblement jaunâtre. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant des dépôts.
Administration :
- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial.
- Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser

le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection. Injecter lentement par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit maximal de 4 ml/min.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400958510106 (2003, RCP rév 19.06.13) flacon 500 UI.
3400956451388 (2003, RCP rév 19.06.13) flacon 1000 UI.
3400958510274 (2003, RCP rév 19.06.13) flacon 2000 UI.

Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9394621 (flacon 500 UI) : 508,250 €.
UCD 9255463 (flacon 1000 UI) : 1016,500 €.
UCD 9394615 (flacon 2000 UI) : 2033,000 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la GHS.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

WILSTART ®

facteur Willebrand, facteur VIII

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudres et solvants pour solution injectable IV : Flacon de poudre 1 + flacon de solvant de 10 ml et flacon de poudre 2 + flacon de solvant de 5 ml, avec 2 systèmes de transfert Mix2Vial, boîte unitaire.

COMPOSITION

Poudre 1 :	*p flacon**
Facteur Willebrand humain	1000 UI**

Excipients : albumine humaine, chlorhydrate d'arginine, glycine, citrate de sodium, chlorure de calcium.

Solvant : eau ppi.

* De solution reconstituée.

** L'activité (UI) est déterminée par la méthode de dosage du cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (VWF:RCo) par rapport à l'étalon international de facteur Willebrand concentré.

Avant l'ajout d'albumine, l'activité spécifique est égale ou supérieure à 50 UI VWF:RCo/mg de protéines.

Le taux résiduel de facteur VIII humain coagulant contenu dans le facteur Willebrand est habituellement inférieur ou égal à 10 UI/100 UI VWF:RCo.

Teneur en sodium : 0,3 mmol (6,9 mg)/flacon 1000 UI du composant 1.

Poudre 2 :	*p flacon**
Facteur VIII de coagulation humain	500 UI

Excipients : saccharose, mannitol, glycine, chlorhydrate de lysine, chlorure de calcium.

Solvant : eau ppi.

* De solution reconstituée.

L'activité spécifique du facteur VIII de coagulation humain est supérieure à 100 UI/mg de protéines.

Le taux résiduel de l'antigène du facteur Willebrand contenu dans le facteur VIII est d'environ 20 UI/ml.

DC INDICATIONS

Wilstart est spécifiquement indiqué dans la phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.

Wilstart ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement substitutif de la maladie de Willebrand sans et, a fortiori, avec inhibiteur du facteur Willebrand, doit être pris en charge et surveillé par un spécialiste de l'hémostase.

POSOLOGIE :

Une UI/kg de facteur Willebrand et une UI/kg de facteur VIII augmentent le taux plasmatique de VWF:RCo et de FVIII:C d'environ 0,02 UI/ml (2 %).

Des taux de VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %) doivent être atteints.

L'hémostase est généralement assurée lorsque le facteur VIII coagulant (FVIII:C) atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %).

Le traitement à domicile peut être initié en accord avec le praticien.

Wilstart doit être administré immédiatement avant l'intervention ou le plus tôt possible après la survenue de l'épisode hémorragique ou du traumatisme sévère. Les doses à administrer sont en général de 40 à 80 UI/kg de facteur Willebrand et de 20 à 40 UI/kg de facteur VIII et doivent être adaptées selon l'état clinique et le suivi biologique du patient.

Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par une préparation de facteur Willebrand avec un faible taux en FVIII.

MODE D'ADMINISTRATION :

Wilstart se présente sous forme de 2 poudres dans 2 flacons contenant respectivement du facteur Willebrand et du facteur VIII, à reconstituer chacun extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités décrites dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Wilstart doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/minute.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, ce médicament peut entraîner la survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler l'apparition des symptômes. Les patients doivent être informés des signes précoces tels que prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, dyspnée, hypotension artérielle et réaction anaphylactique. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement doit être interrompu immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

En raison du risque potentiel de complications thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cliniques ou biologiques connus, une surveillance biologique doit être instaurée avec la recherche des marqueurs précoces de thrombose. Une prévention des complications thromboemboliques veineuses doit être instaurée, selon les recommandations en usage.

Le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement avec un facteur Willebrand contenant du facteur VIII peut entraîner une augmentation excessive du FVIII circulant. Chez ces patients recevant ce type de traitement, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombotiques.

Pour cette raison l'utilisation de Wilstart est limitée à la phase initiale du traitement. Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par une préparation de facteur Willebrand avec un faible taux en FVIII.

Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand. Si le taux plasmatique attendu de VWF:RCo n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par utilisation d'une dose appropriée, des analyses biologiques doivent être pratiquées afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur Willebrand. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteur, le traitement par facteur Willebrand peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins spécialisés dans les troubles de l'hémostase.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire. Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement des facteurs de coagulation est recommandée.

Ce médicament contient du sodium (cf Composition). Au-delà de 3300 UI injectées (quantité de sodium supérieure à 1 mmol), à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune interaction médicamenteuse avec Wilstart n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange préalable avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'innocuité de Wilstart au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri et postnatal.

Par conséquent, Wilstart ne peut être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Bien que la tolérance à Wilstart soit bonne, des réactions allergiques ou anaphylactiques peuvent éventuellement survenir.
- Des réactions telles que œdème de Quincke, brûlures ou picotements au point d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, prurit, hypotension artérielle, somnolence, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements ou dyspnée, n'ont pas été fréquemment observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire état de choc).
- De rares cas d'hyperthermie ont été observés.
- L'apparition d'un inhibiteur du facteur Willebrand, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie, est très rare. Les patients traités avec du facteur Willebrand doivent cependant être soigneusement surveillés sur le plan clinique et biologique, en ce qui concerne le développement de ces inhibiteurs.
- Si de tels inhibiteurs se développent, leur présence se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Ces anticorps peuvent apparaître simultanément à des réactions anaphylactiques. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un spécialiste de l'hémostase.
- Par conséquent, la recherche d'inhibiteurs doit être effectuée chez les patients présentant une réaction anaphylactique.
- Après correction du déficit en facteur Willebrand, en raison du risque potentiel de complication thromboembolique lors de situations à risque, une surveillance des premiers signes d'apparition de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée et une prévention des complications thromboemboliques devront être instaurées selon les recommandations en vigueur.
- Chez les patients recevant un facteur Willebrand contenant du FVIII, des taux plasmatiques de FVIII:C maintenus trop élevés de façon prolongée peuvent potentialiser le risque de complications thrombotiques. Cependant, l'utilisation de Wilstart est limitée à la phase initiale du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec Wilstart n'a été rapporté. Cependant, le risque de thrombose ne peut être exclu en cas de surdosage important, en particulier avec les facteurs Willebrand contenant du FVIII et dont le rapport FVIII:C/VWF:RCo est élevé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques ; facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation en association (code ATC : B02BD06).

Le facteur VIII et le facteur Willebrand sont des composants normaux du plasma humain et ils agissent comme le facteur VIII et le facteur Willebrand endogènes. Ces deux protéines possèdent des propriétés biochimiques, immunologiques et physiologiques distinctes et sont sous un contrôle génétique différent.

Dans le plasma, le facteur VIII est associé de façon non covalente au facteur Willebrand sous forme du complexe circulant facteur VIII/facteur Willebrand. Une fois activé, le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IXa afin d'activer le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot.

Le facteur Willebrand a une double action :
- Ayant la propriété de se lier au sous-endothélium vasculaire et à la membrane plaquettaire, il permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement fréquemment observé du temps de saignement. Cet effet est en grande partie fonction du degré de multimérisation.
- Il se fixe au facteur VIII endogène et le stabilise en évitant que ce dernier ne soit rapidement dégradé. L'apport du facteur Willebrand, chez le patient atteint de la maladie de Willebrand permet de normaliser le taux de facteur VIII endogène dans un délai de 6 heures après l'injection. Cet effet est durable et persiste lors des injections ultérieures.

L'apport de Wilstart permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les malades atteints d'une maladie de Willebrand. Il permet de corriger simultanément et immédiatement l'hémostase primaire et l'hypocoagulabilité liée au faible taux circulant de facteur VIII.

Lors de la deuxième injection et des suivantes, l'apport complémentaire de facteur VIII exogène n'est plus nécessaire du fait de la stabilisation du facteur VIII endogène. Il convient alors d'utiliser du facteur Willebrand seul.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Une étude de pharmacocinétique avec Wilfactin (facteur Willebrand humain), réalisée chez huit patients atteints de la maladie de Willebrand de type 3, a montré que :
- le pic plasmatique du VWF:RCo est observé entre 30 minutes et 1 heure après l'injection.
- sa récupération moyenne est de 2,1 UI/dl/UI/kg injectée.
- sa demi-vie se situe entre 8 et 14 heures, avec une moyenne de 12 heures.

Une étude effectuée avec Factane (facteur VIII de coagulation humain) chez 12 patients atteints d'hémophilie A montre que :
- la récupération du FVIII:C est de 2,6 UI/dl/UI/kg ± 0,7 ;
- la demi-vie est en moyenne de 12,1 heures ± 4,7.

Il n'a pas été effectué d'étude de pharmacocinétique avec Factane chez les patients atteints de la maladie de Willebrand.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Wilstart n'induit pas de phénomène toxique par administration unique chez la souris, lors de l'injection intraveineuse d'une dose de 1250 UI/kg de facteur Willebrand et de 625 UI/kg de facteur VIII.

Les données non cliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de Wilstart.

DP INCOMPATIBILITÉS

Wilstart ne doit pas être mélangé avec d'autres produits et(ou) médicaments.

Seuls les dispositifs d'injection/perfusion homologués peuvent être utilisés, car l'adsorption des protéines dérivées du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C) dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Pendant la durée de conservation, ce médicament peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25 °C pendant 6 mois maximum sans être remis au réfrigérateur pendant cette période. S'il n'est pas utilisé au bout de ces 6 mois, il doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité des deux solutions après mélange a été démontrée pendant 3 heures à + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reconstitution des solutions :

Chaque boîte de Wilstart contient :
- Le composant 1 constitué de la poudre 1000 UI de facteur Willebrand et de son solvant : 10 ml d'eau pour préparations injectables (flacons n° 1).
- Le composant 2 constitué de la poudre 500 UI de facteur VIII et de son solvant : 5 ml d'eau pour préparations injectables (flacons n° 2).

Composant 1 contenant le facteur Willebrand :
- Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Amener les deux flacons n° 1 (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher l'extrémité bleue du Mix2Vial sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre par la partie transparente du dispositif. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstituée d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes.

Composant 2 contenant le facteur VIII :

Procéder de la même façon en utilisant les deux flacons n° 2.

Les solutions obtenues sont incolores ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Administration :

L'administration de Wilstart s'effectue après mélange des deux solutions (n° 1 et n° 2) dans une seringue d'au moins 15 ml en procédant comme suit :
- Tenir le flacon de produit reconstitué n° 1 verticalement (bouchon vers le bas), en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), la dévisser et la revisser sur le dispositif Mix2Vial du flacon de produit reconstitué n° 2.

- Tenir le flacon de produit reconstitué n° 2 verticalement (bouchon vers le bas), et aspirer lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial du flacon de produit reconstitué n° 2 et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement la solution reconstituée par voie intraveineuse, sans dépasser un débit de 4 ml/minute.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM 3400956451678 (2003, RCP rév 21.02.11).

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400892554860 (flacon) : 1116,000 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XAGRID®
anagrélide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 0,5 mg (portant l'inscription « S 063 » ; opaque ; blanche) : Flacon de 100, avec fermeture de sécurité.

COMPOSITION *p gélule*

Anagrélide chlorhydrate
exprimé en anagrélide .... 0,5 mg

Excipients : Contenu de la gélule : povidone (E1201), lactose anhydre, lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), crospovidone, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171). *Encre d'impression :* shellac, solution d'ammonium à forte concentration, hydroxyde de potassium (E525), oxyde de fer noir (E172).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 53,7 mg/gélule ; lactose anhydre : 65,8 mg/gélule.

DC INDICATIONS

Xagrid est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE), présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel.

Patient à risque :
Un patient à risque de thrombocytémie essentielle est défini par **un ou plusieurs** des critères suivants :
- > 60 ans d'âge ou
- Numération plaquettaire > 1000 x 10^9/l ou
- antécédents thrombo-hémorragiques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Xagrid doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des thrombocytémies essentielles.

POSOLOGIE :

La posologie initiale d'anagrélide recommandée est de 1 mg/jour, à administrer par voie orale en deux doses séparées (0,5 mg/dose).

Cette posologie initiale doit être maintenue pendant au moins une semaine. Après une semaine, la posologie peut être adaptée au cas par cas, afin de parvenir à la plus faible dose efficace réduisant et/ou maintenant un nombre de plaquettes inférieur à 600 x 10^9/l et au mieux entre 150 x 10^9/l et 400 x 10^9/l. L'augmentation de la dose ne doit pas dépasser 0,5 mg/jour sur toute période d'une semaine et la dose unique maximale recommandée ne doit pas excéder 2,5 mg (cf Surdosage). Durant la phase de développement clinique, des doses de 10 mg/jour ont été utilisées.

Les effets du traitement par anagrélide doivent être surveillés de manière régulière (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si la posologie initiale est > 1 mg/jour, la numération plaquettaire doit être réalisée tous les 2 jours pendant la première semaine de traitement, puis au moins une fois par semaine jusqu'à ce qu'une posologie stable d'entretien soit atteinte. Une diminution du nombre de plaquettes est généralement observée dans les 14 à 21 jours suivant le début du traitement et, chez la plupart des patients, une réponse thérapeutique adéquate sera observée et maintenue à une dose de 1 à 3 mg/jour (pour plus d'informations sur les effets cliniques, cf Pharmacodynamie).

Personnes âgées :
Les différences pharmacocinétiques observées entre des patients âgés et jeunes atteints de thrombocytémie essentielle (cf Pharmacocinétique) ne justifient pas de modifier la posologie initiale ou d'utiliser un schéma de titration différent pour atteindre une posologie d'anagrélide optimisée pour chaque patient.

Lors de la phase de développement clinique, environ 50 % des patients traités par anagrélide étaient âgés de plus de 60 ans et aucune modification posologique spécifique à leur âge n'a été nécessaire chez ces patients. Néanmoins, comme attendu, les patients de cette catégorie d'âge ont présenté une incidence d'effets indésirables graves deux fois supérieure (principalement cardiaques).

Insuffisance rénale :
Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant de débuter le traitement (cf Contre-indications).

Insuffisance hépatique :
Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. Toutefois, le métabolisme hépatique représente la principale voie d'élimination de l'anagrélide ; par conséquent, il peut être attendu que la fonction hépatique influence ce processus. C'est pourquoi il est recommandé que les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ne soient pas traités par anagrélide. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère doivent être évalués avant de débuter le traitement (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'anagrélide chez les enfants n'ont pas été établies. L'expérience chez les enfants et adolescents est très limitée ; l'anagrélide doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients. En l'absence de recommandations pédiatriques spécifiques, les critères OMS pour le diagnostic de la TE chez l'adulte sont considérés comme pertinents pour la population pédiatrique. Les recommandations pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle doivent être suivies attentivement et le diagnostic réévalué à intervalles réguliers en cas d'incertitude, en tentant d'établir un diagnostic différentiel entre thrombocytose héréditaire ou secondaire, ce qui peut impliquer une analyse génétique et une biopsie de moelle osseuse.

En général, un traitement cytoréducteur est envisagé chez les patients pédiatriques à risque élevé.

Le traitement par l'anagrélide ne doit être instauré que lorsque le patient présente des signes de progression de la maladie ou une thrombose. Si le traitement est instauré, les bénéfices et les risques du traitement par l'anagrélide doivent être surveillés régulièrement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement.

Les taux de plaquettes cibles doivent être déterminés au cas par cas par le médecin traitant.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients pédiatriques qui ne présentent pas de réponse satisfaisante au traitement après environ 3 mois.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Ne pas écraser les gélules ou dissoudre le contenu dans du liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'anagrélide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique :
Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère doivent être évalués avant d'entamer le traitement. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant un taux élevé de transaminases (> 5 fois la limite supérieure de la normale) (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Insuffisance rénale :
Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant d'entamer le traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Surveillance :
Le traitement par anagrélide nécessite une surveillance clinique étroite du patient, laquelle comprendra la numération formule sanguine (hémoglobine, globules blancs et plaquettes), des examens d'évaluation de la fonction hépatique (ALAT et ASAT), de la fonction rénale (urée et créatinine sérique) et du ionogramme sanguin (potassium, magnésium et calcium).

Plaquettes :
En cas d'arrêt du traitement par l'anagrélide, une augmentation du nombre des plaquettes intervient dans un délai de 4 jours et leur nombre revient au taux observé avant le traitement en 10 à 14 jours, avec un rebond possible au-dessus des valeurs initiales. Par conséquent, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment.

Cardiovasculaire :
Des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, cardiomyopathie, cardiomégalie et insuffisance cardiaque congestive, ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation d'anagrélide chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, tels que le syndrome du QT long congénital, des antécédents connus de syndrome du QT long acquis, la prise concomitante d'un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QTc et une hypokaliémie.

La prudence s'impose également chez les patients susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques maximales (Cmax) plus élevées d'anagrélide ou de son métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, par exemple en cas d'insuffisance hépatique ou d'administration avec des inhibiteurs du CYP1A2 (cf Interactions). Il convient de surveiller étroitement l'effet d'anagrélide sur l'intervalle QTc.

Avant l'instauration du traitement par l'anagrélide, il est recommandé de réaliser chez tous les patients un examen cardiovasculaire préalable, comprenant notamment une échocardiographie et un ECG. Chez tous les patients, il conviendra de surveiller régulièrement pendant le traitement (par exemple, par ECG ou échocardiographie) l'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires susceptibles de nécessiter des examens cardiovasculaires approfondis. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'anagrélide et surveillées régulièrement pendant le traitement.

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiestérase III et, en raison de ses effets inotropes et chronotropes positifs, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit leur âge. De plus, des effets indésirables cardiovasculaires graves sont également survenus chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires à l'initiation du traitement étaient normaux.

L'anagrélide ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu du traitement est supérieur aux risques encourus.

Hypertension pulmonaire :
Des cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par l'anagrélide. Les patients doivent être évalués pour détecter des signes et symptômes de maladie cardio-pulmonaire sous-jacente avant l'instauration du traitement par l'anagrélide et pendant le traitement.

Population pédiatrique :
Des données très limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'anagrélide dans la population pédiatrique ; l'anagrélide doit donc être employé avec précaution chez cette catégorie de patients (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Comme chez les patients adultes, une numération formule sanguine et une évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale doivent être réalisées avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement. La maladie peut progresser en myélofibrose ou leucémie aiguë myéloïde. Bien que la fréquence de cette progression ne soit pas connue, l'évolution de la maladie est plus longue chez les enfants et ceux-ci peuvent donc avoir un risque accru de transformation maligne par rapport aux adultes. Chez les enfants, une surveillance doit être effectuée régulièrement pour détecter une progression de la maladie, conformément aux pratiques cliniques habituelles telles qu'examen clinique, évaluation des marqueurs pertinents de la maladie et biopsie de moelle osseuse.

Toutes les anomalies doivent être évaluées sans attendre et des mesures appropriées doivent être prises, qui peuvent également inclure une réduction de la dose, l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Interactions cliniquement pertinentes :
L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiestérase III (PDE III). L'utilisation concomitante d'anagrélide avec d'autres inhibiteurs de la PDE III, tels que milrinone, amrinone, énoximone, olprinone et cilostazol, n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique a été associée à des événements hémorragiques importants (cf Interactions).

Excipients :
Xagrid contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Des études pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques limitées portant sur les interactions possibles entre l'anagrélide et d'autres médicaments ont été menées.

Effets d'autres substances actives sur l'anagrélide :
- Les études d'interactions *in vivo* chez l'homme ont démontré que la digoxine et la warfarine n'affectent pas les propriétés pharmacocinétiques de l'anagrélide.

Inhibiteurs du CYP1A2 :
- L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2. Il a été vérifié que le CYP1A2 est inhibé par plusieurs médicaments, dont fluvoxamine et énoxacine, et ces médicaments pourraient en théorie avoir un effet négatif sur la clairance de l'anagrélide.

Inducteurs du CYP1A2 :
- Les inducteurs du CYP1A2 (tels que l'oméprazole) pourraient diminuer l'exposition à l'anagrélide en augmentant la formation de son principal métabolite actif. Les conséquences sur le profil d'efficacité et de sécurité de l'anagrélide ne sont pas établies. Par conséquent, une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inducteurs du CYP1A2. La dose d'anagrélide peut être adaptée si nécessaire.

Effets de l'anagrélide sur d'autres substances actives :
- L'anagrélide présente une activité inhibitrice limitée vis-à-vis du CYP1A2 et pourrait par conséquent posséder un potentiel théorique d'interaction avec d'autres médicaments administrés conjointement et partageant ce mécanisme de clairance (ex. : théophylline).
- L'anagrélide est un inhibiteur de la PDE III. Les effets de médicaments aux propriétés similaires, tels que les inotropes milrinone, énoximone, amrinone, olprinone et cilostazol, sont susceptibles d'être exacerbés par l'anagrélide.
- Les études d'interaction *in vivo* chez l'homme ont démontré que l'anagrélide n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine ou de la warfarine.
- Aux doses recommandées dans le traitement de la thrombocytémie essentielle, l'anagrélide peut renforcer les effets d'autres médicaments inhibant ou modifiant la fonction plaquettaire (ex. : acide acétylsalicylique).
- Une étude d'interactions cliniques menée chez des volontaires sains a montré que la co-administration de doses répétées d'anagrélide 1 mg et d'acide acétylsalicylique 75 mg une fois par jour peut majorer les effets antiplaquettaires de chaque substance active par rapport à l'administration d'acide acétylsalicylique seul. Chez certains patients atteints de thrombocytémie essentielle et recevant un traitement concomitant par l'acide acétylsalicylique et l'anagrélide, des hémorragies importantes se sont produites. Par conséquent, les risques potentiels de l'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique doivent être évalués avant d'entamer le traitement, en particulier chez les patients ayant un profil de risque hémorragique élevé.
- L'anagrélide est susceptible d'occasionner des troubles intestinaux chez certains patients et de compromettre l'absorption des contraceptifs hormonaux par voie orale.

Interactions alimentaires :
- La prise de nourriture retarde l'absorption de l'anagrélide mais n'altère pas de manière significative l'exposition systémique.
- Les effets de la prise de nourriture sur la biodisponibilité ne sont pas considérés cliniquement pertinents pour l'utilisation de l'anagrélide.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'anagrélide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Par conséquent, Xagrid n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Si l'anagrélide est employé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant l'utilisation de ce médicament, celle-ci doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'anagrélide/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'anagrélide/des métabolites dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'anagrélide.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'anagrélide sur la fertilité humaine. Chez le rat mâle, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité ou les performances de reproduction avec l'anagrélide. Chez la rate, l'anagrélide a induit des anomalies de l'implantation aux doses supérieures aux doses thérapeutiques (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Durant la phase de développement clinique, des vertiges ont été fréquemment rapportés. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou utiliser des machines pendant le traitement par l'anagrélide si des vertiges apparaissent.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La tolérance de l'anagrélide a été examinée dans le cadre de 4 études cliniques en ouvert. Dans 3 de ces études, la tolérance a été évaluée sur 942 patients ayant reçu de l'anagrélide à une dose moyenne d'environ 2 mg/jour. Dans ces études, 22 patients ont reçu de l'anagrélide pendant une période allant jusqu'à 4 ans.

Dans l'étude plus récente, la tolérance a été évaluée sur 3660 patients ayant reçu de l'anagrélide à une dose

moyenne d'environ 2 mg/jour. Dans cette étude, 34 patients ont reçu de l'anagrélide pendant une période allant jusqu'à 5 ans.

Les réactions indésirables associées à l'anagrélide les plus fréquentes ont été les maux de tête, rencontrés chez environ 14 % des patients, les palpitations, chez environ 9 %, la rétention aqueuse et les nausées, chez environ 6 %, et les diarrhées chez 5 %. Ces réactions médicamenteuses indésirables sont attendues, compte tenu de la pharmacologie de l'anagrélide (inhibition de la PDE III). L'adaptation progressive de la posologie peut aider à diminuer ces effets (cf Posologie/Mode d'administration).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les données concernant les effets indésirables issues des études cliniques, des études de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché et des notifications spontanées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Pancytopénie, thrombocytopénie, hémorragie, ecchymose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention aqueuse
Peu fréquent	Œdème, perte de poids
Rare	Prise de poids
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Dépression, amnésie, confusion, insomnie, paresthésie, hypoesthésie, nervosité, bouche sèche
Rare	Migraine, dysarthrie, somnolence, anomalies de coordination
Affections oculaires	
Rare	Diplopie, vision anormale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie, palpitations
Peu fréquent	Tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, arythmie, hypertension, syncope
Rare	Infarctus du myocarde, cardiomyopathie, cardiomégalie, épanchement péricardique, angor, hypotension orthostatique, vasodilatation
Fréquence indéterminée	Torsade de pointes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Hypertension pulmonaire, pneumonie, épanchement pleural, dyspnée, épistaxis
Rare	Infiltrats pulmonaires
Fréquence indéterminée	Pneumonie interstitielle incluant pneumopathie et alvéolite allergique
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleur abdominale, nausées, flatulences
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, anorexie, dyspepsie, constipation, trouble gastro-intestinal
Rare	Colite, gastrite, saignement gingival
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Alopécie, prurit, décoloration de la peau
Rare	Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Impuissance
Rare	Insuffisance rénale, nycturie
Fréquence indéterminée	Néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Douleur thoracique, fièvre, frissons, malaise, faiblesse
Rare	Syndrome pseudo-grippal, douleur, asthénie
Investigations	
Rare	Augmentation de la créatininémie

Population pédiatrique :

Quarante-huit patients âgés de 6 à 17 ans (19 enfants et 29 adolescents) ont reçu l'anagrélide pendant une durée allant jusqu'à 6,5 ans au cours d'études cliniques ou dans le cadre d'un registre de la maladie (cf Pharmacodynamie).

La majorité des événements indésirables observés étaient des événements répertoriés dans le RCP. Cependant, les données de sécurité sont limitées et ne permettent pas d'effectuer une comparaison significative entre les patients adultes et pédiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des rapports de cas de surdosage intentionnel d'anagrélide ont été reçus après la mise sur le marché.

Les symptômes signalés incluaient une tachycardie sinusale et des vomissements. Les symptômes ont disparu avec un traitement conservateur.

Il a été démontré que l'administration d'anagrélide, à des doses supérieures à celles recommandées, entraîne des baisses de la pression sanguine avec survenue occasionnelle d'une hypotension. Une dose unique de 5 mg d'anagrélide peut entraîner une baisse de la pression sanguine généralement accompagnée de vertiges.

Aucun antidote spécifique de l'anagrélide n'a été identifié. En cas de surdosage, une surveillance clinique étroite du patient est nécessaire ; ceci comprend la surveillance du nombre de plaquettes en raison du risque de thrombocytopénie. La dose doit être diminuée ou l'administration interrompue, selon le cas, jusqu'au retour du nombre de plaquettes dans les limites de la normale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX35).

Mécanisme d'action :

Le mécanisme précis par lequel l'anagrélide réduit le nombre de plaquettes dans le sang n'est pas connu. Dans les études sur culture cellulaire, l'anagrélide a supprimé l'expression des facteurs de transcription incluant GATA-1 et FOG-1 nécessaires à la mégacaryocytopoïèse, avec pour résultat une diminution de la production de plaquettes.

Les études *in vitro* de la mégacaryocytopoïèse chez l'homme ont établi que l'action inhibitrice de l'anagrélide sur la formation des plaquettes chez l'homme s'opère par retardement de la maturation des mégacaryocytes et par réduction de leur taille et de leur ploïdie. Des actions *in vivo* similaires ont été observées sur des échantillons de biopsie de moelle osseuse de patients traités.

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiestérase III.

Efficacité et sécurité cliniques :

La tolérance et l'efficacité de l'anagrélide en tant qu'agent de réduction du nombre de plaquettes ont été évaluées dans quatre essais cliniques en ouvert et non contrôlés (études 700-012, 700-014, 700-999 et 13970-301) portant sur plus de 4000 patients atteints de néoplasies myéloprolifératives (NMP). Chez les patients porteurs atteints de thrombocytémie essentielle, une réponse complète a été définie comme une baisse de la numération plaquettaire jusqu'à une valeur ⩽ 600 x 10^9/l ou une réduction ⩾ 50 % par rapport à la valeur initiale avec maintien de la réduction pendant au moins 4 semaines. Dans les études 700-012, 700-014, 700-999, ainsi que dans l'étude 13970-301, le délai de réponse complète a varié de 4 à 12 semaines. Le bénéfice clinique en termes de symptômes thrombo-hémorragiques n'a pas été démontré de façon convaincante.

Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc :

L'effet de deux paliers de dose d'anagrélide (doses uniques de respectivement 0,5 mg et 2,5 mg) sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et comparateur actif, menée chez des hommes et femmes volontaires sains.

Une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a été observée au cours des 12 premières heures, l'augmentation maximale survenant à peu près au moment des pics de concentration. La variation maximale de la fréquence cardiaque moyenne a été observée 2 heures post-dose et était de + 7,8 battements par minute (bpm) avec la dose de 0,5 mg et de + 29,1 bpm avec la dose de 2,5 mg.

Un allongement transitoire de l'intervalle QTc moyen a été observé avec les deux doses pendant les périodes d'augmentation de la fréquence cardiaque ; la variation maximale de l'intervalle QTcF (correction de Fridericia) moyen a été de + 5,0 ms à 2 heures post-dose pour la dose de 0,5 mg et de + 10,0 ms à 1 heure post-dose pour la dose de 2,5 mg.

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique en ouvert menée chez 8 enfants et 10 adolescents (incluant des patients naïfs de traitement par l'anagrélide ou qui avaient reçu l'anagrélide pendant une durée allant jusqu'à 5 ans avant l'étude), la numération plaquettaire médiane a diminué à un niveau de maîtrise du taux de plaquettes après 12 semaines de traitement. La dose quotidienne moyenne avait tendance à être plus élevée chez les adolescents.

Dans une étude de registre pédiatrique, le traitement par l'anagrélide a induit une diminution du taux de plaquettes médian par rapport à la valeur au moment du diagnostic, qui a été maintenue pendant une durée allant jusqu'à 18 mois chez 14 patients pédiatriques (4 enfants, 10 adolescents) présentant une thrombocytémie essentielle. Dans des études en ouvert antérieures, des diminutions du taux de plaquettes médian ont été observées chez 7 enfants et 9 adolescents traités pendant une durée allant de 3 mois à 6,5 ans.

La dose quotidienne totale moyenne d'anagrélide était très variable dans toutes les études menées chez des patients pédiatriques atteints de TE, mais globalement, les données semblent indiquer que chez les adolescents, la posologie initiale et d'entretien pourrait être la même que chez les adultes, et qu'une dose initiale plus faible de 0,5 mg/jour serait plus appropriée chez les enfants âgés de plus de 6 ans (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables et Pharmacocinétique). Chez tous les patients pédiatriques, la dose quotidienne doit être adaptée avec précaution au cas par cas pour chaque patient.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Suite à l'administration par voie orale d'anagrélide chez l'homme, au moins 70 % sont absorbés par les voies gastro-intestinales. Chez les patients à jeun, les concentrations plasmatiques maximales interviennent environ 1 heure après l'administration. Des données pharmacocinétiques obtenues chez des sujets sains ont établi que les aliments diminuent d'environ 14 % la Cmax de l'anagrélide, mais augmentent l'ASC (Aire Sous la Courbe) de 20 %. Les aliments diminuent également la Cmax du métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, d'environ 29 %, mais n'ont pas eu d'effet sur l'ASC.

Biotransformation :

L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2 pour former le 3-hydroxy-anagrélide, qui est à son tour métabolisé par le CYP1A2 en métabolite inactif, la 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline.

Élimination :

La demi-vie plasmatique de l'anagrélide est courte, environ 1,3 heure, et comme attendu étant donné sa demi-vie, aucune accumulation d'anagrélide n'a été mise en évidence dans le plasma. Moins de 1 % est récupéré dans les urines sous forme d'anagrélide inchangé. En moyenne, la quantité de 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline retrouvée dans les urines représente environ 18 à 35 % de la dose administrée.

En outre, ces résultats ne montrent aucune auto-induction de la clairance de l'anagrélide.

Linéarité :

Une proportionnalité à la dose a été observée pour des doses allant de 0,5 mg à 2 mg.

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 7 à 14 ans) atteints de thrombocytémie essentielle recevant l'anagrélide à jeun indiquent que l'exposition normalisée en fonction de la dose, la Cmax et l'ASC de l'anagrélide avaient tendance à être plus élevées chez les enfants et adolescents que chez les adultes. L'exposition au métabolite actif normalisée en fonction de la dose tendait également à être plus élevée.

Personnes âgées :

Les données pharmacocinétiques de patients âgés à jeun (âgés de 65 à 75 ans) atteints de thrombocytémie essentielle comparées aux paramètres pharmacocinétiques à jeun de patients adultes (âgés de 22 à 50 ans) indiquent que la Cmax et l'ASC de l'anagrélide sont plus élevées de respectivement 36 % et 61 % chez les sujets âgés, mais que la Cmax et l'ASC du métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, sont moins élevées de respectivement 42 % et 37 %. Ces différences sont probablement dues au métabolisme présystémique plus faible de l'anagrélide en 3-hydroxy-anagrélide chez les sujets âgés.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité à dose répétée :

Après administrations orales répétées d'anagrélide chez le chien, une hémorragie sous-endocardique et une nécrose myocardique focale ont été observées aux doses ⩾ 1 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles, les mâles étant plus sensibles. La dose sans effet observé (NOEL) chez le chien mâle (0,3 mg/kg/jour) correspond à 0,1, 0,1 et 1,6 fois l'ASC chez l'homme de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 respectivement à la dose de 2 mg/jour.

Toxicologie de la reproduction :

Fertilité :

Chez le rat mâle, l'anagrélide administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (> 1000 fois la dose de 2 mg/jour sur la base de la surface corporelle) n'a pas eu d'effet sur la fertilité et les performances de reproduction. Chez la rate, des augmentations des pertes pré- et post-implantatoires et une diminution du nombre moyen d'embryons vivants ont été observées à la dose de 30 mg/kg/jour. La NOEL (10 mg/kg/jour) pour cet effet était respectivement 143, 12 et 11 fois supérieure à l'ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH2426 et RL603 chez l'homme après administration d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide.

Études du développement embryonnaire et fœtal :

Les doses d'anagrélide toxiques pour la mère chez le rat et le lapin ont été associées à une augmentation de la résorption embryonnaire et de la mortalité fœtale.

Dans une étude du développement pré- et postnatal chez la rate, l'anagrélide administré par voie orale à des doses ⩾ 10 mg/kg a induit une augmentation non délétère de la durée de la gestation. A la NOEL (3 mg/kg/jour), les ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 étaient 14, 2 et 2 fois supérieures à l'ASC chez l'homme après administration orale d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide.

L'anagrélide aux doses ⩾ 60 mg/kg a prolongé la mise bas chez les mères et augmenté la mortalité des fœtus. A la NOEL (30 mg/kg/jour), les ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 étaient respectivement 425, 31 et 13 fois supérieures à l'ASC chez l'homme après administration d'une dose orale de 2 mg/jour d'anagrélide.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Les études du potentiel génotoxique de l'anagrélide n'ont identifié aucun effet mutagène ou clastogène.

Dans une étude de cancérogénicité conduite sur deux ans chez le rat, des observations non néoplasiques et néoplasiques associées ou attribuées à un effet pharmacologique exagéré ont été faites. Parmi celles-ci, une incidence accrue de phéochromocytomes surrénaux a été observée, en comparaison aux animaux témoins, chez les mâles ayant reçu toutes les doses (⩾ 3 mg/kg/jour) et chez les femelles recevant 10 mg/kg/jour et plus. La dose la plus faible chez les mâles (3 mg/kg/jour) équivaut à 37 fois l'exposition ASC systémique (ASC) chez l'homme après une dose de 1 mg administrée deux fois par jour. Des adénocarcinomes utérins, d'étiologie épigénétique, pourraient être liés à une induction enzymatique de la famille CYP1. Ils ont été observés chez les femelles recevant 30 mg/kg/jour, ce qui équivaut à 572 fois l'exposition systémique (ASC) chez l'homme après une dose de 1 mg deux fois par jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/04/295/001 ; CIP 3400936517905 (RCP rév 16.06.17).

Prix : 415,12 € (100 gélules).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, 1 Kingdom Street, London, W2 6BD, Royaume-Uni.

SHIRE FRANCE
112, avenue Kléber. 75116 Paris
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

XALACOM ®

latanoprost, timolol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml (limpide et incolore) *:* 2,5 ml en flacon compte-gouttes de 5 ml en polyéthylène, avec bouchon à vis et bouchon de sécurité en polyéthylène, boîtes de 1 et de 3.

COMPOSITION *p ml*

Latanoprost (DCI) .... 50 microgrammes
Timolol (DCI) .... 5,00 mg
(sous forme de maléate : 6,80 mg/ml)

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre, solution d'acide chlorhydrique (pour ajuster à pH 6,0), solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster à pH 6,0), eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium, 200 microgrammes/ml, utilisé comme conservateur.

DC INDICATIONS

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes (y compris le sujet âgé) :

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour.

En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement par l'instillation suivante. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

Population pédiatrique :

Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Il en résulte une réduction des effets indésirables systémiques et une augmentation de l'activité locale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Xalacom est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Des pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Une bradycardie sinusale, une maladie du sinus coronarien, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pace-maker, une insuffisance cardiaque confirmée, un choc cardiogénique.
- Une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du médicament mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets systémiques :

Comme tout agent ophtalmique appliqué localement, Xalacom a un passage systémique. Du fait de la présence de timolol, composant bêta-adrénergique, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire.

La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Troubles cardiaques :

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque), et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement par d'autres médicaments doit être considéré. Chez ces patients une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

Après administration de timolol, des effets cardiaques et rarement, des décès en association avec des insuffisances cardiaques ont été rapportés.

Troubles vasculaires :

Les patients souffrant de troubles sévères de la circulation périphérique (c'est-à-dire la forme sévère de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires :

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. Xalacom doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète :

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies cornéennes :

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêta-bloquants :

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques n'est pas recommandée (cf Interactions).

Réactions anaphylactiques :

Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à différents allergènes, peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées dans le traitement des réactions anaphylactiques.

Décollement choroïdien :

Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (exemple : timolol, acétazolamide).

Anesthésie chirurgicale :

Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Traitement concomitant :

Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (cf Interactions).

Autres analogues de prostaglandines :

L'utilisation concomitante de deux ou plusieurs prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou des dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée (cf Interactions).

Modifications de la pigmentation de l'iris :

Le latanoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Cette pigmentation a également été observée (avec contrôle photographique) chez 16 à 20 % des patients traités pendant un an par Xalacom ; en particulier chez les patients ayant l'iris de plusieurs couleurs : vert-marron, jaune-marron ou bleu/gris-marron. Elle est due à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris. Généralement, dans les yeux concernés, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, l'iris pouvant devenir partiellement ou totalement, plus brun. Les études cliniques montrent qu'après deux ans de traitement, ces modifications de couleur n'ont été que rarement observées chez des patients ayant des yeux de couleur uniforme, bleus, gris, verts ou marron. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme, ni modification pathologique.

Après arrêt du traitement, aucune progression ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée, mais la modification de couleur peut être définitive.

Ni les naevi ni les éphélides de l'iris n'ont été affectés par le traitement.

Aucune accumulation de pigments dans le trabeculum ou en d'autres points de la chambre antérieure n'a été observée. Cependant les patients devront être examinés régulièrement, et, en fonction du contexte clinique du patient, le traitement pourra être interrompu en cas d'augmentation de la pigmentation irienne.

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut entraîner une hétérochromie définitive.

Modifications des paupières et des cils :

Une coloration plus foncée de la peau palpébrale, qui peut être réversible, a été rapportée en association avec l'utilisation de latanoprost.

Le latanoprost peut modifier progressivement les cils et le duvet palpébral de l'œil traité ; ces modifications incluent une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils ou de poils, et une orientation inadéquate des cils. Les modifications des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Glaucome :

Il n'y a actuellement aucune expérience documentée portant sur l'efficacité du latanoprost dans le glaucome inflammatoire, néovasculaire ou dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert du pseudophaque et dans le glaucome pigmentaire. Le latanoprost a peu ou pas d'effet sur la pupille. Cependant il n'y a pas actuellement d'expérience documentée dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Par conséquent, en l'absence de données complémentaires, il est recommandé d'utiliser Xalacom avec précautions dans ces situations.

Kératite herpétique :

Le latanoprost doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique et son utilisation doit être évitée en cas de kératite à herpès simplex active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée aux analogues des prostaglandines.

Œdème maculaire :

Des cas d'œdème maculaire, notamment d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés au cours du traitement par le latanoprost. Il s'agissait principalement de patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou de patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. De ce fait, Xalacom doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

Conservateur :

Xalacom contient du chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer des kératopathies ponctuées superficielles et/ou kératopathies ulcératives toxiques ainsi qu'une irritation oculaire. Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de Xalacom chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne.

Lentilles de contact :

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé et est connu pour teinter les lentilles de contact souples.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de Xalacom et peuvent être remises en place 15 minutes après (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec Xalacom.

Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée.

Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie générale.

Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol.

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être potentialisés quand Xalacom est administré aux patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale, et l'utilisation de deux ou plus de deux agents bêta-bloquants locaux n'est pas recommandée.

Une mydriase a été occasionnellement rapportée lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants.

Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Ils peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Latanoprost :

Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Timolol :

Il n'y a aucune donnée adéquate sur l'utilisation de timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, cf Posologie/Mode d'administration.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais démontrent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si Xalacom est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né devrait être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.

Par conséquent, Xalacom ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse (cf Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique cf Posologie/Mode d'administration.

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, Xalacom ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Ni le latanoprost ni le timolol n'a révélé avoir un impact sur la fertilité masculine ou féminine dans les études animales.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Une instillation de collyre peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Tant que ceux-ci ne sont pas résolus, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots Xalacom, 16 à 20 % des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne, qui peut être permanente. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33 % des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature systémique, incluant bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques.

Comme d'autres médicaments ophtalmiques utilisés par voie locale, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique est inférieure par rapport à une administration systémique. Les effets indésirables attendus incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

Les effets indésirables liés au traitement et observés dans les essais cliniques avec Xalacom sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables observées au cours d'essais portant sur Xalacom

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperpigmentation de l'iris
Fréquent	Douleur oculaire, irritation oculaire (notamment picotements, sensation de brûlure, démangeaison, sensation de corps étrangers)
Peu fréquent	Atteinte cornéenne, conjonctivite, blépharite, hyperhémie oculaire, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée, prurit

D'autres effets indésirables liés à l'utilisation de l'un des deux composants de Xalacom ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques, de notifications spontanées ou issus de la littérature.

Pour le latanoprost :

Tableau 2 répertoriant les effets indésirables : latanoprost

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**
Infections et infestations	Kératite herpétique
Affections du système nerveux	Étourdissement
Affections oculaires	Modifications des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils) ; kératite ponctuée, œdème périorbitaire, iritis ; uvéite ; œdème maculaire, y compris un œdème cystoïde maculaire ; sécheresse oculaire ; kératite ; œdème cornéen ; ulcération cornéenne ; trichiasis ; kyste irien ; photophobie ; modifications périorbitaires et palpébrales suite au creusement du sillon de la paupière ; œdème palpébral ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire* ; coloration plus foncée de la peau palpébrale
Affections cardiaques	Angor ; angor instable ; palpitations

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme ; aggravation de l'asthme ; dyspnée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie ; arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs thoraciques
* Potentiellement imputable au conservateur, chlorure de benzalkonium.	

Pour le timolol :

Tableau 3 répertoriant les effets indésirables : maléate de timolol (instillation oculaire)

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques notamment réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Perte de mémoire, insomnie, dépression, cauchemars
Affections du système nerveux	Accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, étourdissement, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, céphalées, syncope
Affections oculaires	Décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), érosion cornéenne, kératite, diplopie, baisse de la sensibilité cornéenne, signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple : brûlure, picotement, démangeaison, larmoiement et rougeur), sécheresse oculaire, ptose, blépharite, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, douleur thoracique, arythmie, bradycardie, œdème, palpitations
Affections vasculaires	Refroidissement des extrémités, hypotension, phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante), toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, bouche sèche, dysgueusie, dyspepsie, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané, rash psoriasiforme, exacerbation du psoriasis, alopécie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Trouble sexuel, baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue

Des cas de calcification de la cornée ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez des patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage de Xalacom.

Les symptômes d'un surdosage de timolol par voie systémique sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et arrêt cardiaque. Si de tels symptômes apparaissaient, le traitement devrait être symptomatique. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

En cas de surdosage de latanoprost, en dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun autre effet indésirable oculaire ou systémique n'a été rapporté.

En cas d'ingestion accidentelle de latanoprost, les informations suivantes peuvent être utiles : traitement par lavage gastrique si nécessaire et traitement symptomatique.

Le latanoprost est largement métabolisé lors du premier passage hépatique. Une perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez le volontaire sain n'a entraîné aucun symptôme, par contre, une dose de 5,5 - 10 microgrammes/kg a entraîné des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Ces effets étaient légers et modérés et ont disparu sans traitement, dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquant ophtalmique, timolol, en association (code ATC : S01ED51).

Mécanisme d'action :

Xalacom associe deux composants : le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire élevée (PIO) par différents mécanismes d'action. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul.

Le latanoprost, analogue de la prostaglandine F2-alpha, est un agoniste sélectif des récepteurs FP des prostanoïdes qui diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Le principal mécanisme d'action est l'augmentation de l'écoulement par la voie uvéo-sclérale. De plus, une augmentation de la facilité d'écoulement (diminution de la résistance à l'écoulement par la voie trabéculaire) a été notée chez l'homme. Le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production de l'humeur aqueuse, sur la barrière hémato-aqueuse ou sur la circulation sanguine intraoculaire. Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une chirurgie extracapsulaire du cristallin, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétiniens n'a été mise en évidence par angiographie à la fluorescéine. Un traitement à court terme par le latanoprost n'a pas induit de fuite de la fluorescéine dans le segment postérieur de l'œil de patients pseudophaques.

Le timolol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non sélectif), n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque significatif, ni effet dépresseur cardiaque direct, ni effet de stabilisant de membrane. Le timolol abaisse la pression intraoculaire en diminuant la formation de l'humeur aqueuse dans l'épithélium ciliaire. Le mécanisme d'action précis n'est pas clairement établi mais l'inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique engendrée par la stimulation bêta-adrénergique endogène est probable. Il n'a pas été prouvé que le timolol affecte de façon significative la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol est resté sans effet sur le flux sanguin oculaire local après un traitement chronique.

Effets pharmacodynamiques :

Effets cliniques :

Dans les études de recherche de doses, Xalacom a entraîné une diminution significativement plus importante de la pression intraoculaire moyenne diurne comparé au latanoprost et au timolol administré une fois par jour en monothérapie.

Dans deux études cliniques contrôlées, en double insu et d'une durée de six mois, l'effet de Xalacom sur la pression intraoculaire a été comparé à celui d'une monothérapie de latanoprost et de timolol, chez les patients ayant une pression intraoculaire d'au moins 25 mm Hg. Après une période de 2 à 4 semaines de traitement par timolol (entraînant une diminution moyenne de la pression intraoculaire de 5 mm Hg par rapport à l'inclusion), des baisses supplémentaires de la pression intraoculaire moyenne diurne de 3,1 ; 2,0 et 0,6 mm Hg, ont été respectivement observées après 6 mois de traitement par Xalacom, latanoprost et timolol (deux fois par jour). L'effet s'est maintenu pendant la phase ouverte d'extension à 6 mois de ces études.

Les données existantes suggèrent qu'une administration le soir pourrait être plus efficace pour baisser la PIO qu'une administration le matin. Toutefois, pour décider d'une administration le matin ou le soir, il convient de prendre suffisamment en considération le mode de vie des patients et leur possibilité d'adhésion au traitement.

On doit garder à l'esprit qu'en cas d'efficacité insuffisante avec l'association fixe, les résultats d'études montrent que l'utilisation de l'association concomitante de timolol deux fois par jour et de latanoprost 1 fois par jour peut être encore efficace.

L'effet de Xalacom débute dans l'heure qui suit l'administration, et un effet maximal est observé au bout de 6 à 8 heures. Lors d'administrations répétées, la diminution de la pression intraoculaire se maintient jusqu'à 24 heures après l'instillation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Latanoprost :

Le latanoprost est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse par les estérases de la cornée en acide de latanoprost.

La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée.

Les études cliniques chez l'homme montrent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse, approximativement de 15 - 30 ng/ml, est atteinte environ 2 heures après une administration locale de latanoprost seul. Après une administration locale chez le singe, le latanoprost est distribué principalement dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières.

L'acide de latanoprost a une clairance plasmatique de 0,40 l/h/kg et un faible volume de distribution de 0,16 l/kg, résultant en une demi-vie plasmatique courte de 17 minutes.

Après une administration oculaire, la biodisponibilité systémique de l'acide de latanoprost est de 45 %. L'acide de latanoprost a une fixation aux protéines plasmatiques de 87 %.

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Les études animales ont montré une activité faible, voire nulle, des principaux métabolites, le 1, 2-dinor et le 1, 2, 3 ,4-tétranor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

Timolol :

La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après une administration locale du collyre. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique et la concentration plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10 - 20 minutes après administration locale quotidienne d'une goutte dans chaque œil (300 microgrammes/jour). La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Il est largement métabolisé dans le foie. Les métabolites sont excrétés dans l'urine en même temps que du timolol inchangé.

Xalacom :

Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée malgré une concentration en acide de latanoprost dans l'humeur aqueuse 1 - 4 heures après administration de Xalacom, deux fois supérieure à celle observée en monothérapie.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque composant est bien établi. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été observé chez le lapin traité par voie locale avec l'association fixe ou lors de l'administration simultanée de collyres de latanoprost et de timolol. Des études de pharmacologie, de génotoxicité et de carcinogénicité menées avec chacun des composants n'ont révélé aucun effet toxique chez l'homme. Le latanoprost ne diminue pas la cicatrisation cornéenne chez le lapin, alors que ce processus est inhibé chez le lapin et chez le singe traités plus d'une fois par jour par timolol.

Pour le latanoprost, aucun effet sur la fertilité chez le rat mâle et femelle n'a été observé. Aucun pouvoir tératogène n'a été détecté chez le rat et le lapin. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez le rat après administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 250 microgrammes/kg/jour. Toutefois, le latanoprost induit une toxicité embryo-fœtale, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements ainsi qu'une diminution du poids fœtal chez le lapin à des doses intraveineuses supérieures ou égales à 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose thérapeutique). Le timolol n'entraîne pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé chez la souris, le rat et le lapin.

DP INCOMPATIBILITÉS

Les études *in vitro* ont montré une précipitation en cas de mélange d'un collyre contenant du thiomersal avec du Xalatan. Si de tels médicaments sont utilisés simultanément avec Xalacom, les gouttes doivent être administrées avec un intervalle d'au moins cinq minutes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après ouverture du flacon : Se conserve 4 semaines, à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le bouchon de sécurité doit être retiré avant utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935760258 (2001, RCP rév 22.06.17) 1 flacon.
3400935760319 (2001, RCP rév 22.06.17) 3 flacons.

Mis sur le marché en 1997 (1 flacon) et 2009 (3 flacons).

Prix : 7,18 € (boîte de 1 flacon).
21,39 € (boîte de 3 flacons).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 7,18 € (boîte de 1 flacon), 21,39 € (boîte de 3 flacons). Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

XALATAN®

latanoprost

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 50 microgrammes/ml (incolore, limpide) : 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE) de 5 ml (environ 80 gouttes), avec bouchon à vis et anneau de sécurité ou bouchon à vis et capuchon protecteur, boîtes de 1 et de 3 flacon(s).

COMPOSITION *p goutte*

Latanoprost (DCI) .... 1,5 µg

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, phosphate monosodique monohydraté (E339a), phosphate disodique anhydre (E339b), eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium 0,02 % m/V (conservateur).

DC INDICATIONS

- Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertonie intraoculaire.
- Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes (y compris le sujet âgé) :

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour.

L'effet optimal est obtenu quand Xalatan est administré le soir.

La posologie de Xalatan ne doit pas dépasser 1 instillation par jour. En effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la pression intraoculaire.

En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement, par l'instillation suivante.

Comme pour tout collyre, afin de réduire une possible absorption systémique, une pression du sac lacrymal (occlusion ponctuelle) au niveau du canthus interne, pendant une minute, est recommandée immédiatement après chaque instillation.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les instillations de chacun des collyres doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

Population pédiatrique :

Xalatan collyre en solution peut être utilisé chez les enfants à la même posologie que chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines). Les données dans la tranche d'âge < 1 an (4 patients) sont limitées (cf Pharmacodynamie).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au latanoprost ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Xalatan est susceptible de modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification permanente de la couleur de l'œil. Le traitement d'un seul œil peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive.

Ce changement de couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron ou vert-marron.

Dans les essais cliniques avec le latanoprost, le début de ce changement de couleur des yeux survient en général dans les 8 premiers mois du traitement, rarement lors de la deuxième ou troisième année, et n'a pas été observé après la quatrième année de traitement. Le taux de progression de la pigmentation irienne diminue avec le temps et est stable au bout de cinq ans. Les effets de l'augmentation pigmentaire au-delà de 5 ans n'ont pas été évalués. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur cinq ans, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris (cf Effets indésirables). La modification de la couleur de l'iris est discrète dans la majorité des cas et souvent, n'est pas observée cliniquement. Chez les patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, l'incidence a été de 7 à 85 %, l'incidence la plus élevée ayant été observée chez les patients ayant l'iris de couleur jaune-marron. Chez les patients ayant des yeux bleus de couleur uniforme, aucun changement de couleur n'a été observé et chez les patients ayant des yeux de couleur uniforme gris, verts ou marron, ces changements de couleur ont été rarement observés.

La modification de la couleur de l'iris est due à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris et non à une augmentation du nombre de mélanocytes.

Généralement, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie dans les yeux concernés, et l'iris peut devenir, totalement ou partiellement, brun plus foncé. Aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme ni modification pathologique dans les essais cliniques jusqu'à ce jour.

Ni les nævi, ni les éphélides de l'iris n'ont été affectés par le traitement. Aucune accumulation de pigment dans le *trabeculum* ou en d'autres points de la chambre antérieure n'a été observée lors des essais cliniques.
Sur la base de 5 années d'expérience clinique, l'augmentation de la pigmentation irienne n'a entraîné aucune séquelle clinique néfaste et Xalatan peut être poursuivi en cas de pigmentation irienne. Cependant, les patients devront être suivis régulièrement et si le contexte clinique l'impose, le traitement par Xalatan pourra être arrêté.
L'expérience de Xalatan est limitée dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire. L'utilisation de Xalatan n'a pas été étudiée chez les patients présentant un glaucome inflammatoire, néovasculaire ou une affection inflammatoire oculaire.
Xalatan a peu ou pas d'effet sur la pupille mais il n'a pas été expérimenté dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Il est donc recommandé d'utiliser Xalatan avec précautions, dans ces conditions, tant que les connaissances ne sont pas plus approfondies.
Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation de Xalatan pendant la période péri-opératoire d'une chirurgie de la cataracte. Xalatan doit être utilisé avec précautions chez ces patients.
Xalatan doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique. Xalatan doit être évité en cas de kératite à *Herpes simplex* active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente associée aux analogues des prostaglandines.
Des cas d'œdèmes maculaires ont été rapportés (cf Effets indésirables) principalement chez des patients aphaques, chez des patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'un implant en chambre antérieure ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde (tels que les rétinopathies diabétiques et les occlusions veineuses rétiniennes).
Xalatan doit être utilisé avec précautions chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'implant en chambre antérieure ainsi que chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.
Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'iritis/uvéites, Xalatan devra être utilisé avec précaution.
L'expérience de Xalatan chez les patients asthmatiques est limitée, toutefois des cas d'aggravation d'asthme et/ou de dyspnée ont été rapportés après commercialisation. Xalatan doit être utilisé avec précaution chez les patients asthmatiques jusqu'à ce que l'expérience soit suffisante (cf également Effets indésirables).
Une modification de la coloration de la peau périorbitaire a été observée, la majorité des cas reportés concernant des patients japonais. A ce jour, l'expérience montre que cette modification de la coloration de la peau périorbitaire n'est pas définitive et même, que dans certains cas, elle est réversible alors que le traitement par Xalatan est poursuivi.
Le latanoprost peut progressivement modifier les cils et le duvet palpébral de l'œil traité et de ses contours. Ces changements incluent des cils ou un duvet plus longs, plus épais, plus foncés, en nombre plus important et une pousse mal orientée des cils. Les changements au niveau des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.
Xalatan contient du chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer des kératopathies ponctuées superficielles et/ou kératopathies ulcératives toxiques. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de Xalatan chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. Le chlorure de benzalkonium pouvant être absorbé par les lentilles de contact, ces dernières doivent être retirées avant instillation de Xalatan et peuvent être remises en place 15 minutes après l'instillation (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :
Les données d'efficacité et de sécurité dans la tranche d'âge < 1 an (4 patients) sont très limitées (cf Pharmacodynamie). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).
Chez les enfants âgés de 0 à < 3 ans souffrant de glaucome congénital primaire (PCG), la chirurgie (c'est-à-dire la trabéculotomie/goniotomie) reste le traitement de 1re intention.
La sécurité d'emploi à long terme n'a pas encore été établie chez les enfants.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucun résultat conclusif d'interaction de Xalatan avec d'autres médicaments n'est disponible à ce jour.
Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée.

Population pédiatrique :
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FERTILITÉ :
Aucun effet du latanoprost sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé lors des études chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données de sécurité concernant l'utilisation de cette spécialité pendant la grossesse. Elle possède des effets pharmacologiques potentiellement dangereux sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né. Par conséquent, Xalatan ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel et par conséquent, Xalatan ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent, ou bien l'allaitement doit être interrompu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme avec tout collyre, l'instillation du produit dans l'œil peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
La majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire.
Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33 % des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose.

Liste des effets indésirables :
Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquents (⩾ 1/10), fréquents (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100), rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Rare	Kératite herpétique *(1)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées *, étourdissement *
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperpigmentation de l'iris ; hyperhémie conjonctivale légère à modérée ; irritation oculaire (sensation de brûlure, sensation de grain de sable, démangeaison, picotement et sensation de corps étranger) ; modifications des cils et du duvet palpébral de la paupière (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils)
Fréquent	Kératites ponctuées, le plus souvent asymptomatiques ; blépharite ; douleur oculaire, photophobie ; conjonctivite *
Peu fréquent	Œdème palpébral ; sécheresse oculaire ; kératite * ; vision trouble ; œdème maculaire incluant un œdème maculaire cystoïde * ; uvéite *
Rare	Iritis * ; œdème cornéen * ; érosions cornéennes ; œdème péri-orbitaire ; trichiasis * ; distichiasis ; kyste irien(1) ; réactions cutanées localisées sur les paupières ; coloration plus foncée des paupières ; pseudo pemphigus de la conjonctive oculaire *(1)
Très rare	Modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un creusement du sillon palpébral
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Angine de poitrine ; palpitations *
Très rare	Angine de poitrine instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme * ; dyspnée *
Rare	Aggravation de l'asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash
Rare	Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie * ; arthralgie *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques *

* Effets indésirables identifiés après la commercialisation.
(1) Fréquence de l'effet indésirable estimée en utilisant « La règle de 3 ».

Population pédiatrique :
Dans 2 essais cliniques à court terme (⩽ 12 semaines) incluant 93 (25 et 68) patients pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité à court terme dans les différents sous-groupes pédiatriques restaient comparables (cf Pharmacodynamie). Les effets indésirables observés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte sont : rhinopharyngite et fièvre.
Des cas de calcification de la cornée ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez des patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun effet indésirable oculaire n'est connu pour être dû à un surdosage en Xalatan.
En cas d'ingestion accidentelle de Xalatan, les informations suivantes peuvent être utiles : un flacon contient 125 microgrammes de latanoprost. Plus de 90 % du principe actif est métabolisé lors du premier passage hépatique. L'injection intraveineuse de latanoprost chez les volontaires sains à la dose de 3 microgrammes/kg n'a entraîné l'apparition d'aucun symptôme, mais une dose comprise entre 5,5 et 10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Chez le singe, le latanoprost a été injecté par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 microgrammes/kg, sans effet notable sur le système cardiovasculaire.
L'administration intraveineuse de latanoprost chez le singe a été associée à une bronchoconstriction transitoire. Aucune bronchoconstriction n'a toutefois été observée chez des patients présentant un asthme modéré après l'instillation du latanoprost, à une dose égale à sept fois la dose thérapeutique recommandée pour Xalatan.
En cas de surdosage de Xalatan, le traitement devra être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiglaucomateux et myotiques, analogues des prostaglandines (code ATC : S01EE01).
Le principe actif, le latanoprost, analogue de la prostaglandine F2-α, est un agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaisse la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute environ trois à quatre heures après l'administration de Xalatan, et l'effet maximum est observé au bout de huit à douze heures. La réduction de la pression est maintenue pendant au moins 24 heures.
Des études conduites chez les animaux et chez l'homme indiquent que le latanoprost agit principalement en augmentant l'écoulement par la voie uvéosclérale, même s'il a été rapporté chez l'homme une augmentation de la facilité d'écoulement par les voies usuelles (diminution de la résistance).
Des études pivots ont montré l'efficacité de Xalatan en monothérapie. De plus, des études cliniques évaluant l'utilisation de Xalatan en association ont été conduites. Elles comprennent des études montrant que le latanoprost est efficace en association avec les bêta-bloquants (timolol).
Des études à court terme (1 ou 2 semaines) suggèrent un effet additif du latanoprost administré en association avec des collyres sympathomimétiques (dipivéphrine), des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale (acétazolamide), et un effet au moins partiellement additif avec des collyres parasympathomimétiques (pilocarpine).
Des essais cliniques ont montré que le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production d'humeur aqueuse. En outre, aucune action sur la barrière hémato-aqueuse n'a été observée.
Chez le singe, l'effet du latanoprost sur la circulation sanguine intraoculaire est nul ou négligeable après administration à la dose thérapeutique. Néanmoins, une hyperhémie conjonctivale ou épisclérale légère à modérée peut être observée lors d'un traitement local.
Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une extraction du cristallin extracapsulaire, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétiniens n'a été mise en évidence par l'angiographie à la fluorescéine.
Un traitement à court terme par le latanoprost n'a pas induit de fuite de la fluorescéine dans le segment postérieur des yeux humains pseudophaques.
Administré aux doses thérapeutiques, le latanoprost n'a été associé à aucun effet pharmacologique significatif sur l'appareil cardio-vasculaire ou respiratoire.

Population pédiatrique :
L'efficacité du latanoprost chez des patients de ⩽ 18 ans a été démontrée dans une étude clinique en double aveugle d'une durée de 12 semaines comparant le latanoprost au timolol chez 107 patients diagnostiqués avec une hypertension oculaire et un glaucome pédiatrique. Les nouveau-nés devaient avoir un âge gestationnel d'au moins 36 semaines. Les patients étaient randomisés soit avec du latanoprost 50 microgrammes/ml une fois par jour, soit avec du timolol 0,5 % (ou optionnellement du timolol 0,25 % pour les patients âgés de moins de 3 ans) deux fois par jour. Le critère primaire d'efficacité était la réduction moyenne de la pression intraoculaire initiale après 12 semaines de traitement. La réduction moyenne de la pression intraoculaire était similaire dans les 2 groupes traités (latanoprost et timolol). Dans toutes les tranches d'âge étudiées (0 à < 3 ans, 3 à < 12 ans puis entre 12 et 18 ans), la réduction moyenne de la pression intraoculaire après 12 semaines de traitement dans le groupe latanoprost restait comparable à celle du groupe timolol. Toutefois, les données d'efficacité dans le groupe latanoprost pour la tranche d'âge 0 à < 3 ans n'ont été recueillies que pour 13 patients et aucune efficacité pertinente n'a été observée chez les 4 patients dont l'âge était < 1 an dans l'étude clinique pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).
De même, la réduction de pression intraoculaire parmi les sujets du sous-groupe souffrant de glaucome congénital/infantile (PCG) était similaire dans les 2 groupes traités (latanoprost et timolol). Des résultats comparables ont été observés dans l'autre sous-groupe (Non-PCG, exemple : glaucome juvénile à angle ouvert, glaucome aphaque).
L'effet du traitement sur la pression intraoculaire a été observé après la première semaine de traitement et s'est poursuivi durant les 12 semaines de l'étude, comme chez l'adulte.

Tableau : Réduction de la pression intraoculaire (mmHg) après 12 semaines en fonction du groupe de traitement actif et du diagnostic au début du traitement

	Latanoprost N = 53		Timolol N = 54	
Moyenne à l'inclusion (SE) *	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement ** (SE)	−7,18 (0,81)		−5,72 (0,81)	
p-value vs timolol	0,2056			
	PCG N = 28	Non-PCG N = 25	PCG N = 26	Non-PCG N = 28
Moyenne à l'inclusion (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement ** (SE)	−5,90 (0,98)	−8,66 (1,25)	−5,34 (1,02)	−6,02 (1,18)
p-value vs timolol	0,6957	0,1317		

* SE : écart à la moyenne.
** Moyenne ajustée basée sur le modèle d'analyse de covariance (ANCOVA).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le latanoprost (PM 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse en acide de latanoprost.
La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée.
Les études conduites chez l'homme ont montré que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ deux heures après administration locale. Après application locale chez le singe, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. Seule une quantité infime atteint le segment postérieur.
L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Sa demi-vie plasmatique chez l'homme est de 17 minutes.
Les études animales ont montré une activité biologique faible, voire nulle, des métabolites de l'acide de latanoprost, le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tétranor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

Population pédiatrique :
Une étude de pharmacocinétique en ouvert sur les concentrations plasmatiques d'acide de latanoprost a été menée chez 22 adultes et 25 patients pédiatriques (de la naissance à l'âge de < 18 ans) souffrant d'hypertension oculaire et de glaucome. Toutes les tranches d'âge ont été traitées avec du latanoprost 50 microgrammes/ml, une goutte par jour dans chaque œil pendant au minimum 2 semaines. L'exposition systémique à l'acide de latanoprost était environ 2 fois plus importante chez les enfants âgés de 3 à < 12 ans et 6 fois plus importante chez les enfants âgés de moins de 3 ans que chez les adultes, mais une large marge de sécurité pour la survenue d'effets indésirables systémiques était maintenue (cf Surdosage). La durée moyenne d'atteinte du pic de concentration plasmatique était de 5 minutes après l'administration de la dose dans toutes les tranches d'âge.
La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique était courte (< 20 minutes) et du même ordre chez les patients

enfants et adultes, n'entraînant pas d'accumulation d'acide de latanoprost dans la circulation systémique à l'état d'équilibre.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité oculaire et systémique du latanoprost a été étudiée chez plusieurs espèces animales. Le latanoprost est généralement bien toléré, avec un coefficient de sécurité d'au moins 1000 entre la dose thérapeutique administrée et la toxicité systémique. De fortes doses de latanoprost, équivalentes à environ 100 fois la dose thérapeutique/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse à des singes non anesthésiés, ont provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire des animaux. Celle-ci est probablement due à une bronchoconstriction de courte durée. Les études animales n'ont pas révélé d'action sensibilisante du latanoprost.

Aucun effet toxique n'a été détecté dans l'œil à des doses allant jusqu'à 100 microgrammes/œil/jour chez le lapin ou le singe (la dose thérapeutique est environ 1,5 microgramme/œil/jour). Chez le singe toutefois, il a été montré que le latanoprost induisait une augmentation de la pigmentation de l'iris.

Le mécanisme conduisant à une augmentation de la pigmentation semble être une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes de l'iris, sans prolifération des mélanocytes. La modification de la couleur de l'iris peut être permanente.

Lors des études de toxicité oculaire chronique, le latanoprost administré à la dose de 6 microgrammes/œil/jour a été associé à une augmentation de la fente palpébrale. Cette action est réversible et se produit pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Elle n'a pas été observée chez l'homme.

Les tests de mutation réverse sur des bactéries, les tests de mutation génique sur le lymphome de souris, ainsi que le test du micronoyau chez la souris, se sont révélés négatifs avec le latanoprost. Des aberrations chromosomiques ont été observées *in vitro* sur des lymphocytes humains. Des effets similaires ont été notés avec une prostaglandine naturelle, la prostaglandine F2-α, ce qui indique un effet de classe.

D'autres études de mutagenèse, concernant la synthèse non programmée d'ADN *in vitro/in vivo* chez le rat, ont été négatives et montrent que le latanoprost n'a pas d'action mutagène.

Les études de carcinogenèse chez la souris et le rat ont également été négatives.

Aucun effet du latanoprost sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé lors des études chez l'animal. Dans l'étude d'embryotoxicité chez le rat, aucun effet embryotoxique n'a été montré après administration intraveineuse de latanoprost (aux doses de 5, 50 et 250 microgrammes/kg/jour). Toutefois, le latanoprost a induit un effet embryolétal chez le lapin à des doses égales ou supérieures à 5 microgrammes/kg/jour.

La dose de 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose thérapeutique) a entraîné une toxicité embryofœtale significative, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements, ainsi que par une diminution du poids fœtal.

Aucun pouvoir tératogène n'a été détecté.

DP INCOMPATIBILITÉS

Des études réalisées *in vitro* ont montré une précipitation en cas de mélange de Xalatan avec un collyre contenant du thiomersal. Lorsque le patient doit utiliser un collyre de ce type, les deux instillations doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant la première ouverture : 2 ans.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture du flacon : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à utiliser dans un délai de 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934384066 (1997, RCP rév 21.12.16) boîte de 1 flacon.
3400934384127 (1997, RCP rév 21.12.16) boîte de 3 flacons.

Mis sur le marché en 1997 (boîte de 1 flacon) et en 2009 (boîte de 3 flacons).

Prix : 5,66 € (boîte de 1 flacon).
17,05 € (boîte de 3 flacons).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,66 € (boîte de 1 flacon) ; 17,05 € (boîte de 3 flacons).
Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XALKORI ®
crizotinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg (blanc opaque et rose opaque, imprimée « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 200 » sur le corps) *ou à 250 mg* (rose opaque, imprimée « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 250 » sur le corps) : Boîtes de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION	*p gélule*
Crizotinib (DCI)	200 mg
ou	250 mg

Excipients (communs) : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172). *Encre d'impression :* gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E 172).

DC INDICATIONS

Xalkori est indiqué en monothérapie :

- En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Xalkori doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Test ALK et ROS1 :

Une recherche du statut ALK ou ROS1 par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par Xalkori (cf Pharmacodynamie pour une information sur les tests utilisés dans les essais cliniques).

Le diagnostic de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif doit être confirmé avant l'instauration du traitement par crizotinib. La recherche doit être réalisée par un laboratoire ayant fait la preuve de ses compétences dans l'utilisation de ces technologies spécifiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :

La posologie recommandée de Xalkori est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour) en continu.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée.

Ajustement de la posologie :

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. Chez 1722 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et traités par crizotinib lors d'études cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment ($\geqslant$ 3 %) associés à une interruption du traitement ont été une neutropénie, une augmentation des transaminases, des vomissements et nausées. Les effets indésirables le plus fréquemment ($\geqslant$ 3 %) associés à une diminution de la posologie ont été une augmentation des transaminases et une neutropénie. Lorsqu'une diminution de dose est nécessaire, la dose de Xalkori doit être réduite à 200 mg par voie orale, deux fois par jour. Si une nouvelle diminution de dose est nécessaire, alors la dose doit être réduite à 250 mg en prise unique par jour par voie orale, en fonction de la tolérance individuelle. Les recommandations d'ajustement de la posologie en cas de toxicité hématologique et non hématologique sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Ajustement de la posologie de Xalkori - Toxicités hématologiques[a)(b)]

Grade CTCAE[c)]	Traitement par Xalkori
Grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 2, puis reprendre à la même posologie
Grade 4	Interrompre jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 2, puis reprendre à la posologie de 200 mg deux fois par jour[d)]

a) Sauf lymphopénie (à moins qu'elle ne soit associée à des événements cliniques tels que des infections opportunistes).
b) Pour les patients développant une neutropénie et une leucopénie, cf également Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
c) National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.
d) En cas de réapparition, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 2, puis le traitement doit être repris à la posologie de 250 mg une fois par jour. Xalkori doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle réapparition de grade 4.

Tableau 2 : Ajustement de la posologie de Xalkori - Toxicités non hématologiques

Grade CTCAE[a)]	Traitement par Xalkori
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de grade 3 ou 4 avec bilirubine totale de grade $\leqslant$ 1	Interrompre jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 1 ou à la valeur initiale, puis reprendre à la posologie de 250 mg une fois par jour et augmenter à 200 mg deux fois par jour si le traitement est bien toléré d'un point de vue clinique[b)]
Augmentation des ALAT ou ASAT de grade 2, 3 ou 4 avec augmentation concomitante de la bilirubine totale de grade 2, 3 ou 4 (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement
Pneumopathie interstitielle (PID) de tout grade	Interrompre en cas de suspicion de PID et arrêter définitivement si une PID liée au traitement est diagnostiquée[c)]
Allongement de l'intervalle QTc de grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 1, contrôler et si nécessaire corriger les taux d'électrolytes, puis reprendre à la posologie de 200 mg deux fois par jour[b)]
Allongement de l'intervalle QTc de grade 4	Arrêter définitivement
Bradycardie de grade 2 ou 3[c)(d)] : symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	Interrompre jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 1 ou à une fréquence cardiaque $\geqslant$ 60 bpm. Évaluer les médicaments concomitants pouvant entraîner une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs. Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie précédente jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 1 ou à une fréquence cardiaque $\geqslant$ 60 bpm. Si aucun de ces médicaments concomitants n'est identifié, ou si ces médicaments ne sont pas arrêtés ou que leur posologie n'est pas modifiée, reprendre à une posologie inférieure jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 1 ou à une fréquence cardiaque $\geqslant$ 60 bpm.
Bradycardie de grade 4[c)(d)(e)] : conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Arrêter définitivement si aucun de ces médicaments concomitants n'est identifié. Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie de 250 mg une fois par jour jusqu'à résolution à un grade $\leqslant$ 1 ou à une fréquence cardiaque $\geqslant$ 60 bpm, et surveiller fréquemment.
Atteinte oculaire de grade 4 (perte de la vision)	Arrêter le traitement pendant l'évaluation de la perte de vision sévère.

a) National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.
b) Xalkori doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle apparition de grade $\geqslant$ 3. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
c) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.
d) Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).
e) Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

Insuffisance hépatique :

Crizotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les études cliniques menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT ou d'ALAT > 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN), ou si ces anomalies étaient dues au cancer sous-jacent, > 5,0 x LSN ou avec des valeurs de bilirubine totale > 1,5 x LSN. Le traitement par crizotinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Crizotinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (60 $\leqslant$ clairance de la créatinine [Cl_{cr}] < 90 ml/min) ou modérée (30 $\leqslant$ Cl_{cr} < 60 ml/min), puisque l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucune modification cliniquement significative de l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre chez ces patients. Les concentrations plasmatiques du crizotinib peuvent être augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min). La posologie initiale du crizotinib doit être ajustée à 250 mg par voie orale une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse. La posologie peut être augmentée à 200 mg deux fois par jour en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles après au moins 4 semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Patients âgés :

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est requis (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du crizotinib chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ou ouvertes. Elles peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités car ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib ; le millepertuis doit être évité car il peut diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib (cf Interactions).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au crizotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Recherche du statut ALK et ROS1 :

Il est important de choisir une méthode robuste et validée pour la recherche du statut ALK ou ROS1 du patient afin d'éviter un résultat faux négatif ou faux positif.

Hépatotoxicité :

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse (y compris des cas d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités par crizotinib lors d'essais cliniques (cf Effets indésirables). Crizotinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (notamment les patients présentant une bilirubine totale > 3 × LSN, quels que soient leurs taux d'ALAT/ASAT) (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables). Un bilan de la fonction hépatique, incluant ALAT, ASAT et bilirubine totale, doit être réalisé une fois par semaine au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3 ou 4. Pour les patients qui développent une augmentation des transaminases, cf Posologie/Mode d'administration.

Pneumopathie interstitielle :

Des pneumopathies interstitielles sévères, menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale peuvent survenir chez les patients traités par crizotinib. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de PID. Le traitement par crizotinib doit être interrompu si une PID est suspectée. Une PID induite par le traitement doit être envisagée lors du diagnostic différentiel chez les patients présentant une pathologie similaire à une PID, telle que : pneumopathie, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), alvéolite, infiltration pulmonaire, pneumonie, œdème pulmonaire, bronchopneumopathie chronique obstructive, épanchement pleural, pneumopathie d'aspiration, bronchite, bronchiolite oblitérante et bronchectasie. D'autres causes potentielles de PID doivent être éliminées, et le crizotinib doit être définitivement arrêté chez les patients diagnostiqués avec une PID liée au traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Allongement de l'intervalle QT :

Des allongements de l'intervalle QTc ont été observés chez les patients traités par crizotinib dans les études cliniques (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique), pouvant conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (par exemple torsade de pointes) ou de mort subite. Les bénéfices et les risques potentiels du crizotinib doivent être pris en compte avant de commencer le traitement chez les patients qui présentent une bradycardie préexistante ainsi que des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ainsi que chez les patients présentant des maladies cardiaques préexistantes et/ou des perturbations électrolytiques. Le crizotinib doit être administré avec prudence chez ces patients et une surveillance périodique des électrocardiogrammes (ECG), des électrolytes et de la fonction rénale est nécessaire. Lors de l'administration de crizotinib, un ECG et un dosage des électrolytes (par exemple calcium, magnésium, potassium) doivent être réalisés dans un délai le plus court possible avant la première administration, et une surveillance périodique avec des ECG et dosages des électrolytes est recommandée, tout particulièrement en

début de traitement en cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou de fonction rénale altérée. Si nécessaire, les taux d'électrolytes doivent être corrigés. Si un allongement supérieur ou égal à 60 msec par rapport à la valeur initiale est observé mais que l'intervalle QTc reste inférieur à 500 msec, le traitement par crizotinib doit être interrompu et l'avis d'un cardiologue doit être sollicité. Si un allongement de l'intervalle QTc supérieur ou égal à 500 msec est observé, l'avis d'un cardiologue doit être immédiatement sollicité. Pour les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc, cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique.

Bradycardie :

Des cas de bradycardie, toutes étiologies confondues, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 13 % des patients traités par crizotinib. Une bradycardie symptomatique (par exemple syncope, étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients recevant du crizotinib. L'effet total du crizotinib sur le ralentissement de la fréquence cardiaque peut s'observer plusieurs semaines après le début du traitement. L'association de crizotinib et d'autres agents bradycardisants (par exemple bêtabloquants, antagonistes calciques non dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, clonidine, digoxine) doit être évitée dans la mesure du possible en raison du risque accru de bradycardie symptomatique. La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique. Pour la prise en charge des patients développant une bradycardie symptomatique, cf Posologie/Mode d'administration (Ajustement de la posologie), Effets indésirables.

Insuffisance cardiaque :

Au cours des essais cliniques avec crizotinib et lors de la surveillance après commercialisation, des effets indésirables d'insuffisance cardiaque sévères menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés (cf Effets indésirables).

L'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, œdème, rapide prise de poids due à une rétention d'eau) chez les patients recevant du crizotinib et présentant ou non des affections cardiaques préexistantes doit être surveillée. Des mesures adaptées telles qu'une interruption du traitement, une diminution des doses ou un arrêt du traitement, selon le cas, doivent être envisagées, si de tels symptômes sont observés.

Neutropénie et leucopénie :

Lors des études cliniques conduites avec le crizotinib, chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés (12 %). Des cas de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été fréquemment rapportés (3 %) (cf Effets indésirables). Moins de 0,5 % des patients ont développé une neutropénie fébrile au cours des études cliniques avec le crizotinib. Une numération de la formule sanguine, incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée, en répétant les tests plus fréquemment en cas d'anomalies de grade 3 ou 4, ou si de la fièvre ou une infection surviennent (cf Posologie/Mode d'administration).

Perforation gastro-intestinale :

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib, des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés. Après la mise sur le marché, des cas fatals de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'utilisation du crizotinib (cf Effets indésirables).

Le crizotinib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de perforation gastro-intestinale (par exemple antécédents de diverticulite, métastases au niveau du tractus gastro-intestinal, utilisation concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale).

Le traitement par crizotinib doit être interrompu en cas de survenue d'une perforation gastro-intestinale. Les patients doivent être avertis des premiers signes de perforation gastro-intestinale et il doit leur être conseillé de consulter rapidement en cas d'apparition de tels signes.

Effets rénaux :

Une augmentation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine ont été observées chez des patients traités par crizotinib lors d'essais cliniques. Des insuffisances rénales et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées chez des patients traités par crizotinib au cours d'essais cliniques et après commercialisation. Des cas d'évolution fatale, des cas nécessitant une hémodialyse et des cas d'hyperkaliémie de grade 4 ont également été observés. Une surveillance de la fonction rénale, avant le début du traitement par crizotinib et pendant celui-ci, est recommandée. Une attention particulière doit être portée aux patients qui présentent des facteurs de risque ou un antécédent d'insuffisance rénale (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Si les patients présentent une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, la posologie du crizotinib doit être ajustée (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Effets visuels :

Au cours des études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1722), une altération du champ visuel de grade 4 avec perte de la vision a été rapportée chez 4 patients (0,2 %). Une atrophie optique et une atteinte du nerf optique ont été rapportées comme des causes possibles d'une perte de la vision.

Le traitement par crizotinib doit être arrêté chez les patients en cas d'apparition d'une perte de la vision sévère (meilleure acuité visuelle corrigée inférieure à 6/60 dans un œil ou dans les deux yeux) (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'apparition d'une perte de la vision sévère, il convient de procéder à un examen ophtalmologique comportant : meilleure acuité visuelle corrigée, fonds d'œil, champs visuels, tomographie par cohérence optique (TCO) et d'autres examens si indiqué. Les informations disponibles sont insuffisantes pour déterminer le risque de reprise du traitement par crizotinib chez les patients qui ont développé une perte de la vision sévère. La décision de reprendre le traitement par crizotinib doit prendre en compte le bénéfice potentiel pour le patient.

Un examen ophtalmologique est recommandé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (cf Effets indésirables).

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée (cf Interactions).

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée (cf Interactions). L'association de crizotinib et d'autres agents bradycardisants, de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou d'antiarythmiques doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi Allongement de l'intervalle QT, Bradycardie et rubrique Interactions).

Histologie autre qu'adénocarcinome :

Les données disponibles sont limitées chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome, y compris un carcinome épidermoïde (CE) (cf Pharmacodynamie).

DC INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques :

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib :

L'administration concomitante de crizotinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 150 mg de crizotinib en présence de kétoconazole (200 mg deux fois par jour), inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné des augmentations de l'exposition systémique au crizotinib, avec des valeurs de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de zéro à l'infini (AUC_{inf}) et de la concentration plasmatique maximale observée (C_{max}) respectivement environ 3,2 fois et 1,4 fois celles observées lorsque le crizotinib était administré seul.

Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (certains inhibiteurs de protéase comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, et certains antifongiques azolés comme l'itraconazole, le kétoconazole, et le voriconazole, certains macrolides comme la clarithromycine, la télithromycine et la troléandomycine) doit être évitée. Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du crizotinib et doivent être évités (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). De plus, l'effet des inhibiteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib :

L'administration concomitante de doses répétées de crizotinib (250 mg 2 fois par jour) et de doses répétées de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné des diminutions respectives de 84 % et 79 % à l'état d'équilibre de l'AUC_{tau} et de la C_{max} du crizotinib comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que mais non limité à, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, et le millepertuis, doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'effet d'un inducteur modéré y compris mais non limité à l'efavirenz ou à la rifabutine n'est pas clairement établi, en conséquence, leur administration concomitante en présence de crizotinib doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Administration concomitante de médicaments augmentant le pH gastrique :

La solubilité aqueuse du crizotinib est dépendante du pH, un pH faible (acide) augmentant la solubilité. L'administration d'une dose unique de 250 mg de crizotinib après un traitement par ésoméprazole à la dose de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours a entraîné une diminution d'environ 10 % de l'exposition totale au crizotinib (AUC_{inf}) et aucune modification de l'exposition maximale (C_{max}) ; l'exposition totale n'a pas été modifiée à un degré cliniquement significatif. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de crizotinib et d'agents entraînant une augmentation du pH gastrique (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 et les antiacides).

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le crizotinib :

Après l'administration pendant 28 jours de crizotinib à la dose de 250 mg deux fois par jour chez des patients atteints de cancer, l'AUC du midazolam par voie orale était 3,7 fois celle observée lorsque le midazolam était administré seul, suggérant que le crizotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de crizotinib et de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite, tels que mais non limité à, l'alfentanil, le cisapride, la ciclosporine, les dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus doit être évitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si l'association est nécessaire, un suivi clinique étroit doit être réalisé.

Des études *in vitro* ont montré que le crizotinib est un inhibiteur du CYP2B6. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont métabolisés par le CYP2B6 (par exemple bupropion, éfavirenz).

Des études *in vitro* sur hépatocytes humains ont montré que le crizotinib pouvait être un inducteur des enzymes régulées par le récepteur pregnane X (PXR) et par le récepteur constitutif de l'androstane (constitutive androstane receptor ou CAR) (par exemple CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Cependant, aucune induction *in vivo* n'a été observée quand le crizotinib était administré de façon concomitante avec le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de crizotinib et de médicaments majoritairement métabolisés par ces enzymes. Il est à noter que l'efficacité de contraceptifs oraux administrés de façon concomitante peut être réduite.

Les études *in vitro* ont indiqué que le crizotinib est un inhibiteur faible de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 et de l'UGT2B7. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont métabolisés principalement par l'UGT1A1 (par exemple raltégravir, irinotécan) ou l'UGT2B7 (morphine, naloxone).

Sur la base d'une étude *in vitro*, il est attendu que le crizotinib soit un inhibiteur de la glycoprotéine-P (P-gp) intestinale. Par conséquent, l'administration de crizotinib avec des médicaments substrats de la P-gp (par exemple digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) pourrait augmenter leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique rapprochée est recommandée lors de l'administration de crizotinib avec ces médicaments.

Le crizotinib est un inhibiteur de l'OCT1 et de l'OCT2 *in vitro*. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de l'OCT1 ou de l'OCT2 (par exemple metformine, procaïnamide).

Interactions pharmacodynamiques :

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé avec le crizotinib dans les études cliniques. Par conséquent, l'utilisation concomitante de crizotinib avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments pouvant induire des torsades de pointes (par exemple classe IA [quinidine, disopyramide] ou classe III [par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide], méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques, etc) doit être envisagée avec précaution. Une surveillance de l'intervalle QT devra être réalisée en cas d'association de tels médicaments (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une bradycardie a été rapportée au cours des études cliniques ; par conséquent, le crizotinib doit être utilisé avec précaution en raison du risque de bradycardie excessive en cas d'association avec d'autres agents bradycardisants (par exemple antagonistes calciques non dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, bêtabloquants, clonidine, guanfacine, digoxine, méfloquine, anticholinestérases, pilocarpine) (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse au cours de leur traitement par Xalkori.

Une méthode de contraception adéquate doit être utilisée au cours du traitement, et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement (cf Interactions).

GROSSESSE :

Xalkori peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Il n'existe pas de données chez la femme enceinte traitée par le crizotinib. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la mère ne justifie le traitement.

Les femmes enceintes ou tombant enceinte au cours du traitement par le crizotinib, ou les patients traités partenaires d'une femme enceinte, doivent être informés des risques potentiels pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le crizotinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel pour le nourrisson, les mères doivent être averties qu'elles ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par Xalkori (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Sur la base des données précliniques, la fécondité masculine et féminine pourrait être affectée par un traitement par Xalkori (cf Sécurité préclinique). Les hommes et les femmes devraient prendre des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La prudence est de rigueur pour les patients qui conduisent ou utilisent des machines car les patients peuvent présenter une bradycardie symptomatique (par exemple syncope, étourdissements, hypotension), des troubles de la vision ou de la fatigue avec Xalkori (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Xalkori de 1669 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé ayant participé à 2 études de phase 3 randomisées (études 1007 et 1014) et à 2 études à bras unique (études 1001 et 1005) et de 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé ayant participé à l'étude à bras unique (Etude 1001) pour un total de 1722 patients (cf Pharmacodynamie). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu. Dans l'étude 1014, la durée médiane du traitement était de 47 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 171) ; elle était de 23 semaines chez les patients qui sont passés du bras chimiothérapie au bras crizotinib (N = 109). Dans l'étude 1007, la durée médiane du traitement était de 48 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 172). Dans les études 1001 (N = 154) et 1005 (N = 1063), chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif, la durée médiane du traitement était de 57 et 45 semaines respectivement. Dans l'étude 1001 (N = 53), chez les patients atteints de CPNPC ROS1-positif, la durée médiane du traitement était de 101 semaines.

Les effets indésirables les plus graves observés chez 1722 patients présentant un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé étaient : hépatotoxicité, PID, neutropénie et allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquemment observés (⩾ 25 %) chez les patients présentant un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif étaient : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, augmentation des transaminases, fatigue, diminution de l'appétit, étourdissement et neuropathie.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés chez 1722 patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé ayant reçu du crizotinib lors de 2 études de phase 3 randomisées (1007 et 1014) et de 2 études cliniques à bras unique (1001 et 1005) (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables le plus fréquemment (⩾ 3 %, quelle qu'en soit la cause) associés à une interruption du traitement étaient : neutropénie (11 %), augmentation des transaminases (7 %), vomissements (5 %) et nausées (4 %). Les effets indésirables le plus fréquemment (⩾ 3 %, quelle qu'en soit la cause) associés à une diminution de la posologie étaient : augmentation des transaminases (4 %) et neutropénie (3 %). Des événements indésirables (toutes causes confondues) ont été responsables d'un arrêt définitif du traitement chez 302 patients (18 %), les plus fréquents (⩾ 1 %) étant pneumopathie interstitielle (1 %) et augmentation des transaminases (1 %).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 3 par classe de système d'organes et par catégories de fréquence définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 jusqu'à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 jusqu'à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 jusqu'à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (N = 1772)

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie[a] (22 %) Anémie[b] (15 %) Leucopénie[c] (15 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit (30 %)
Fréquent	Hypophosphatémie (6 %)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie[d] (25 %) Dysgueusie (21 %)
Affections oculaires	
Très fréquent	Trouble de la vision[e] (63 %)

Affections cardiaques	
Très fréquent	Étourdissement[f] (26 %) Bradycardie[g] (13 %)
Fréquent	Insuffisance cardiaque[h] (1 %) Allongement de l'intervalle QT (ECG) (4 %) Syncope (3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pneumopathie interstitielle[i] (3 %)
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements (51 %) Diarrhée (54 %) Nausées (57 %) Constipation (43 %) Douleur abdominale[j] (21 %)
Fréquent	Œsophagite[k] (2 %) Dyspepsie (8 %)
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale[l] (< 1 %)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation des transaminases[m] (32 %)
Fréquent	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique (7 %)
Peu fréquent	Insuffisance hépatique (< 1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash (13 %)
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Kyste rénal[n] (3 %) Augmentation de la créatininémie[o] (8 %)
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë (< 1 %) Insuffisance rénale (< 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Œdème[p] (47 %) Fatigue (30 %)
Investigations	
Fréquent	Diminution de la testostéronémie[q] (2 %)

Les termes pour les événements qui représentent le même concept médical ou la même condition médicale ont été regroupés et rapportés comme un effet indésirable unique dans le Tableau 3. Les termes réellement rapportés au cours de l'étude jusqu'à la date d'analyse et contribuant à l'effet indésirable correspondant sont indiqués entre parenthèses ci-dessous.

a) Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, diminution des neutrophiles).

b) Anémie (anémie, hémoglobine diminuée, anémie hypochrome).

c) Leucopénie (leucopénie, globules blancs diminués).

d) Neuropathie (sensation de brûlure, dysesthésie, fourmillements, troubles de la démarche, hyperesthésie, hypoesthésie, hypotonie, dysfonction motrice, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, névralgie, névrite, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorimoteur périphérique, neuropathie périphérique sensitive, paralysie du nerf sciatique, polyneuropathie, trouble sensoriel, sensation de brûlure cutanée).

e) Trouble de la vision (diplopie, halo, photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, détérioration de la vision, persistance visuelle, corps flottants du vitré).

f) Étourdissement (trouble de l'équilibre, étourdissement, sensation vertigineuse posturale, présyncope).

g) Bradycardie (bradycardie, fréquence cardiaque diminuée, bradycardie sinusale).

h) Insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, diminution de la fraction d'éjection, insuffisance ventriculaire gauche, œdème pulmonaire). Sur l'ensemble des études cliniques (n = 1722), une insuffisance cardiaque tous grades confondus est survenue chez 19 (1,1 %) patients traités par le crizotinib, de grade 3 ou 4 chez 8 (0,5 %) patients et 3 (0,2 %) patients ont eu une évolution fatale.

i) Pneumopathie interstitielle (syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite, pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie).

j) Douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale, douleur affectant la partie inférieure de l'abdomen, douleur affectant la partie supérieure de l'abdomen, sensibilité abdominale).

k) Œsophagite (œsophagite, ulcère de l'œsophage).

l) Perforation gastro-intestinale (perforation gastro-intestinale, perforation intestinale, perforation du gros intestin).

m) Augmentation des transaminases (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, test de la fonction hépatique anormal, augmentation des transaminases).

n) Kyste rénal (abcès rénal, kyste rénal, hémorragie d'un kyste rénal, infection de kyste rénal).

o) Augmentation de la créatininémie (augmentation de la créatininémie, diminution de la clairance de la créatinine rénale).

p) Œdème (œdème de la face, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire).

q) Diminution de la testostéronémie (diminution de la testostéronémie, hypogonadisme, hypogonadisme secondaire).

Description des effets indésirables sélectionnés :

Hépatotoxicité :

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés chez 0,1 % des 1722 patients traités par crizotinib lors des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT et/ou d'ASAT $\geqslant 3 \times$ LSN et de bilirubine totale $\geqslant 2 \times$ LSN sans augmentation significative de la phosphatase alcaline ($\leqslant 2 \times$ LSN) ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par crizotinib. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été observées chez 187 patients (11 %) et 95 patients (6 %), respectivement. Pour 17 patients (1 %), une augmentation du taux de transaminases a nécessité un arrêt définitif du traitement, ce qui suggère que les adaptations de la posologie telles que définies au tableau 2 (cf Posologie/Mode d'administration) permettent de gérer ces événements.

Dans l'étude 1014 de phase 3 randomisée, des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été observées chez 15 % et 8 % des patients traités par crizotinib, contre 2 % et 1 % des patients traités par chimiothérapie, respectivement. Dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée, des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été observées chez 18 % et 9 % des patients traités par crizotinib et chez 5 % et < 1 % des patients traités par chimiothérapie, respectivement.

Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. Au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif ou ROS1-positif et traités par crizotinib, le délai médian de survenue d'une élévation du taux des transaminases de grade 1 ou 2 était de 23 jours et de 43 jours pour les élévations de grade 3 ou 4.

Ces augmentations du taux des transaminases de grade 3 et 4 étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Lors d'études portant sur le crizotinib chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1722), les augmentations du taux des transaminases ont conduit à des réductions de posologie chez 76 patients (4 %) et à un arrêt définitif du traitement chez 17 patients (1 %).

Crizotinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). L'apparition d'une hépatotoxicité doit être surveillée, et les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations présentées aux rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :

Les événements gastro-intestinaux de toutes causes les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (57 %), des diarrhées (54%), des vomissements (51 %) et de la constipation (43 %). La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée. Le délai médian de survenue des nausées et des vomissements était de 3 jours et leur fréquence diminuait après 3 semaines de traitement. Le traitement symptomatique doit inclure l'administration de médicaments antiémétiques. Le délai médian d'apparition des diarrhées et des constipations était de 13 et 17 jours respectivement. Le traitement symptomatique des diarrhées et constipations doit inclure l'administration de traitements de référence antidiarrhéiques et laxatifs, respectivement.

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib, des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés. Après la mise sur le marché, des cas fatals de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'utilisation du crizotinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Allongement de l'intervalle QT :

Au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé, une valeur de l'intervalle QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) $\geqslant$ 500 msec a été observée chez 34 patients (2,1 %) sur les 1619 ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG lors d'au moins une visite de suivi, et une augmentation maximum de l'intervalle QTcF $\geqslant$ 60 msec par rapport à la valeur initiale a été observée chez 79 patients (5,0 %) sur les 1585 ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG à l'inclusion et lors d'au moins une visite de suivi. Des allongements de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 quelle qu'en soit la cause ont été observés sur l'électrocardiogramme chez 27 patients (1,6 %) parmi les 1722 traités au cours des essais cliniques (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique).

Dans une sous-étude à bras unique portant sur les ECG (cf Pharmacocinétique), dans laquelle des mesures ECG étaient réalisées manuellement en aveugle, on a observé une augmentation de l'intervalle QTcF $\geqslant$ 30 à < 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21 %) et une augmentation de l'intervalle QTcF $\geqslant$ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2 %). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF $\geqslant$ 480 msec. L'analyse de tendance centralisée a indiqué que la variation moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF par rapport à l'entrée dans l'étude était de 12,3 msec (IC 95 % 5,1 - 19,5 msec, moyenne des moindres carrés [MC] de l'analyse de la variance [ANOVA]) et se produisait 6 heures après la dose le Jour 1 du Cycle 2. Toutes les limites supérieures de l'IC à 90 % pour la variation moyenne des MC de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient < 20 msec à tous les temps de mesure du Jour 1 du Cycle 2.

Un allongement de l'intervalle QT peut provoquer des arythmies et constitue un facteur de risque de mort subite. Un allongement de l'intervalle QT peut se manifester cliniquement par une bradycardie, des étourdissements et une syncope. Des perturbations électrolytiques, une déshydratation et une bradycardie peuvent augmenter davantage le risque d'allongement de l'intervalle QTc, et de ce fait, une surveillance périodique de l'ECG et des taux des électrolytes est recommandée chez les patients présentant une toxicité gastro-intestinale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bradycardie :

Des bradycardies, toutes causes confondues, ont été rapportées chez 219 patients (13 %) parmi les 1722 traités par crizotinib au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CBNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif. La majorité des événements étaient d'intensité légère. Au total, 259 patients (16 %), parmi les 1666 patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation des signes vitaux lors d'une des visites de suivi, avaient un pouls < 50 bpm.

L'utilisation de médicaments concomitants entraînant une bradycardie doit être évaluée avec attention. Les patients développant une bradycardie symptomatique doivent être pris en charge conformément aux recommandations présentées dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi, Ajustement de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Pneumopathie interstitielle :

Des pneumopathies interstitielles (PID) sévères, menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale peuvent survenir chez les patients traités par crizotinib. Au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif (N = 1722), 50 patients (3 %) recevant le crizotinib ont présenté une PID toutes causes confondues, tous grades confondus, parmi lesquels 18 patients (1 %) ont présenté une PID de grade 3 ou 4, et 8 patients (< 1 %) sont décédés. Après évaluation par un Comité de Revue indépendant (CRI) des patients présentant un CPNPC ALK-positif (N = 1669), 20 patients (1,2 %) ont présenté une PID, et 10 d'entre eux (< 1 %) sont décédés. Ces cas sont généralement survenus dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs de PID doivent faire l'objet d'une surveillance. D'autres causes potentielles de PID doivent être éliminées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets visuels :

Au cours des études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé (N = 1722), une altération du champ visuel de grade 4 avec perte de la vision a été rapportée chez 4 patients (0,2 %). Une atrophie optique et une atteinte du nerf optique ont été rapportées comme des causes possibles d'une perte de la vision (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des troubles de la vision, toutes causes et tous grades confondus, le plus fréquemment une détérioration de la vision, une photopsie, une vision floue et des corps flottants du vitré ont été observés chez 1084 patients (63 %) parmi les 1722 traités par crizotinib. Chez les 1084 patients ayant rencontré des troubles de la vision, les événements étaient d'intensité légère pour 95 % d'entre eux. La survenue d'un trouble de la vision a nécessité une interruption temporaire du traitement pour 7 patients (0,4 %) et une réduction de la posologie pour 2 (0,1 %). Aucun arrêt définitif du traitement n'a été associé à un trouble de la vision chez les 1722 patients traités par crizotinib.

D'après les réponses obtenues au questionnaire d'évaluation des symptômes visuels (Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK), l'incidence des troubles visuels était plus élevée chez les patients traités par crizotinib que chez les patients traités par chimiothérapie dans les études 1007 et 1014. Les troubles de la vision sont généralement apparus dans la première semaine du traitement. La majorité des patients du bras crizotinib des études de phase 3 randomisée 1007 et 1014 (> 50 %) ont indiqué dans le questionnaire VSAQ-ALK avoir ressenti des troubles visuels à une fréquence de 4 à 7 jours chaque semaine, d'une durée maximum de 1 minute et ayant eu un impact léger voire nul (scores de 0 à 3 sur une échelle de 10) sur leurs activités quotidiennes.

Une sous-étude ophtalmologique incluant des évaluations ophtalmologiques spécifiques à des moments précis a été menée sur 54 patients atteints d'un CPNPC qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Trente-huit patients sur 54 (70,4 %) ont présenté un événement indésirable, toutes causes confondues, apparu sous traitement, répertorié dans la classe de systèmes d'organes Affections oculaires ; parmi eux, 30 patients ont subi un examen ophtalmologique. Sur ces 30 patients, une anomalie ophtalmologique de tout type a été signalée chez 14 patients (36,8 %) et aucune observation ophtalmologique n'a été constatée chez 16 patients (42,1 %). Les observations les plus fréquentes ont été constatées lors d'une biomicroscopie par lampe à fente (21,1 %), d'un examen du fond de l'œil (15,8 %) et d'un examen d'acuité visuelle (13,2 %). Des anomalies ophtalmologiques préexistantes ainsi que des pathologies concomitantes qui pourraient avoir contribué aux observations oculaires ont été constatées chez de nombreux patients ; et aucun lien de causalité au crizotinib n'a donc pu être déterminé. Il n'y a eu aucune observation reliée à la numération des cellules aqueuses et l'évaluation de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. Aucun trouble de la vision associé au crizotinib n'a semblé être lié aux modifications de la meilleure acuité visuelle corrigée, du corps vitré, de la rétine ou du nerf optique.

Le traitement par crizotinib doit être arrêté chez les patients en cas d'apparition d'une perte de la vision de grade 4 et un examen ophtalmologique doit être réalisé. Un examen ophtalmologique est recommandé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets sur le système nerveux :

Des neuropathies, toutes causes confondues, telles que décrites dans le tableau 3, sont survenues chez 435 patients (25 %) parmi les 1722 traités par crizotinib. Des dysgueusies, essentiellement de grade 1, ont également été très fréquemment rapportées dans ces études.

Kystes rénaux :

Des kystes rénaux complexes, toutes causes confondues, ont été observés chez 52 patients (3 %) parmi les 1722 traités par crizotinib. Un envahissement local au-delà du rein a été observé chez certains patients. Une surveillance périodique avec examen radiologique et analyse d'urine doit être envisagée en cas d'apparition de kystes rénaux.

Neutropénie et leucopénie :

Au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé (N = 1722), des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 212 patients (12 %) traités par crizotinib. Le délai médian de survenue des neutropénies, tous grades confondus, était de 89 jours. Les neutropénies ont conduit à une réduction de posologie ou à un arrêt définitif du traitement chez 3 % et < 1 % des patients, respectivement. Moins de 0,5 % des patients ont développé une neutropénie fébrile lors des études cliniques menées avec le crizotinib.

Au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé (N = 1722), des leucopénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 48 patients (3 %) traités par crizotinib. Le délai médian de survenue des leucopénies, tous grades confondus, était de 85 jours.

Les leucopénies ont conduit à une réduction de dose chez < 0,5 % des patients, et aucun patient n'a nécessité d'arrêt définitif du traitement par crizotinib en raison d'une leucopénie.

Dans des études cliniques portant sur le crizotinib chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence de 4 % et de 13 % respectivement.

Une numération de la formule sanguine, incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée, en répétant les tests plus fréquemment en cas d'anomalies de grade 3 ou 4, ou si de la fièvre ou une infection surviennent. Pour les patients qui développent des anomalies biologiques hématologiques, cf Posologie/Mode d'administration.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement du surdosage par ce médicament consiste en des mesures générales de traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote au surdosage par Xalkori.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases ; code ATC : L01XE16.

Mécanisme d'action :

Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (c'est-à-dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS-1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK, du ROS1 et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et les phénotypes dépendants des kinases dans des modèles cellulaires. Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (dont le type 4 de protéine associée au microtubule d'échinoderme [EML4]-ALK et la nucléophosmine [NPM]-ALK), des variants de fusion ROS1 ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. Le crizotinib a montré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, chez des souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des variants de fusion ALK. L'efficacité antitumorale du

crizotinib a été dépendante de la dose et a montré une corrélation avec l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*. Crizotinib a également démontré une activité antitumorale marquée lors d'études de xénogreffes de souris au cours desquelles des tumeurs ont été générées à l'aide d'un panel de lignées cellulaires NIH-3T3 traitées pour exprimer les fusions ROS1 clés identifiées dans les tumeurs humaines. L'efficacité antitumorale du crizotinib était dépendante de la dose et il a été démontré une corrélation avec l'inhibition de la phosphorylation de ROS1 *in vivo*.

Études cliniques :

CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité - étude 1014 de phase 3 randomisée :

L'efficacité et la sécurité du crizotinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique, n'ayant pas reçu de traitement systémique préalable pour la maladie avancée, ont été démontrées dans l'étude globale, randomisée et en ouvert 1014.

La population FAS (Full Analysis Set) comprenait 343 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé identifié par hybridation *in situ* en fluorescence (Fluorescence *In Situ* Hybridization, FISH) avant la randomisation : 172 patients ont été randomisés dans le bras crizotinib et 171 dans le bras chimiothérapie (pémétrexed + carboplatine ou cisplatine ; jusqu'à 6 cycles de traitement). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population globale de l'étude étaient les suivantes : 62 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 53 ans, 95 % des patients présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude, 51 % des patients étaient blancs et 46 % étaient asiatiques, 4 % étaient des fumeurs actifs, 32 % étaient d'anciens fumeurs et 64 % n'avaient jamais fumé. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques de la population globale de l'étude, 98 % des patients présentaient des métastases, 92 % des tumeurs étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes et 27 % des patients présentaient des métastases cérébrales.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement par crizotinib après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), à la discrétion de l'investigateur s'ils présentaient toujours des bénéfices cliniques. Soixante-cinq patients (73 %) parmi les 89 traités par crizotinib et 11 patients (8,3 %) parmi les 132 traités par chimiothérapie ont continué le traitement pendant au moins 3 semaines après la progression objective de leur maladie. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient recevoir le crizotinib en cas de progression de la maladie, définie selon les critères RECIST et confirmée par un comité indépendant de revue radiologique (Independent Radiology Review, IRR). Cent vingt patients (70 %) du bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur par crizotinib.

Le crizotinib a significativement prolongé la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS), objectif principal de l'étude, par rapport à la chimiothérapie d'après les évaluations de l'IRR. Le bénéfice apporté par le crizotinib en termes de PFS était homogène dans les sous-groupes de caractéristiques initiales telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut tabagique, le délai depuis le diagnostic, l'indice de performance ECOG et la présence de métastases cérébrales. Les données d'efficacité de l'étude 1014 de phase 3 randomisée sont résumées dans le tableau 4, et les courbes de Kaplan-Meier de la PFS et de la survie globale (overall survival, OS) sont affichées dans les figures 1 et 2, respectivement. Les données de survie globale (OS) n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la PFS.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude 1014 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité

Critère de réponse	Crizotinib N = 172	Chimiothérapie N = 171
Survie sans progression (d'après l'IRR) :		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
PFS médiane en mois (IC à 95 %)	10,9 (8,3 ; 13,9)	7,0[(a)] (6,8 ; 8,2)
- RR (IC à 95 %)[(b)]	0,45 (0,35 ; 0,60)	
- Valeur de p[(c)]	< 0,0001	
Survie globale[(d)] :		
Nombre de décès, n (%)	44 (26 %)	46 (27 %)
OS médiane en mois (IC à 95 %)	NA	NA
- RR (IC à 95 %)[(b)]	0,82 (0,54 ; 1,26)	
- Valeur de p[(c)]	0,1804	
Probabilité de survie à 12 mois[(d)], % (IC à 95 %)	83,5 (76,7 ; 88,5)	78,6 (71,3 ; 84,2)
Probabilité de survie à 18 mois[(d)], % (IC à 95 %)	68,6 (59,5 ; 76,1)	67,3 (58,1 ; 74,9)
Taux de réponse objective (d'après l'IRR) :		
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	74 % (67 ; 81)	45 %[(e)] (37 ; 53)
- Valeur de p[(f)]	< 0,0001	
Durée de réponse :		
Mois[(g)] (IC à 95 %)	11,3 (8,1 ; 13,8)	5,3 (4,1 ; 5,8)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif ; IRR : comité indépendant de revue radiologique ; N/n : nombre de patients ; NA : non atteint ; PFS : survie sans progression ; OS : survie globale.

a) La durée médiane de la PFS était de 6,9 mois (IC à 95 % : 6,6 ; 8,3) avec pémétrexed/cisplatine (RR = 0,49 ; valeur de p < 0,0001 pour le crizotinib en comparaison avec pémétrexed/cisplatine) et de 7,0 mois (IC à 95 % : 5,9 ; 8,3) avec pémétrexed/carboplatine (RR = 0,45 ; valeur de p < 0,0001 pour le crizotinib en comparaison avec pémétrexed/carboplatine).

b) D'après l'analyse stratifiée à risques proportionnels de Cox.

c) D'après le test de log-rank stratifié (unilatéral).

d) L'analyse de l'OS n'a pas été ajustée pour les effets confondants potentiels du passage dans le bras crizotinib.

e) L'ORR était de 47 % (IC à 95 % : 37 ; 58) pour pémétrexed/cisplatine (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec crizotinib) et de 44 % (IC à 95 % : 32 ; 55) pour pémétrexed/carboplatine (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib).

f) D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).

g) Estimé selon la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (d'après l'IRR) par bras de traitement dans l'étude 1014 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité

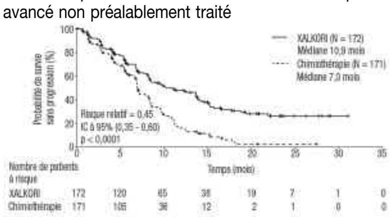

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement dans l'étude 1014 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité

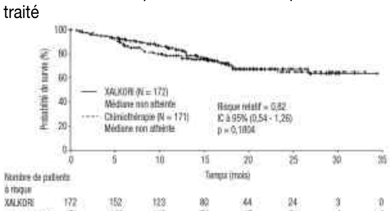

Chez les patients présentant des métastases cérébrales préalablement traitées à l'entrée dans l'étude, le temps jusqu'à progression des métastases intracrâniennes (Intracranial Time to Progression, IC-TTP) médian était de 15,7 mois dans le bras crizotinib (N = 39) et de 12,5 mois dans le bras chimiothérapie (N = 40) (RR = 0,45 [IC à 95 % : 0,19 ; 1,07] ; valeur de p unilatérale = 0,0315). Chez les patients sans métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude, l'IC-TTP médian n'a été atteint ni dans le bras crizotinib (N = 132) ni dans le bras chimiothérapie (N = 131) (RR = 0,69 [IC à 95 % : 0,33 ; 1,45] ; valeur de p unilatérale = 0,1617).

Les symptômes et la qualité de vie globale rapportés par les patients ont été évalués à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30 et de son module sur le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Au total, 166 patients du bras crizotinib et 163 patients du bras chimiothérapie ont rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 et LC13 à l'inclusion, puis à au moins une autre visite de suivi. Une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie globale a été observée dans le bras crizotinib par rapport au bras chimiothérapie (variation globale par rapport aux scores à l'entrée dans l'étude de 13,8 ; valeur de p < 0,0001).

Le temps jusqu'à détérioration (Time to Deterioration, TTD) a été préalablement spécifié comme la première survenue d'une augmentation de ⩾ 10 points, par rapport à l'entrée dans l'étude, des scores des symptômes de douleur thoracique, de toux ou de dyspnée tels qu'évalués par le questionnaire EORTC QLQ-LC13. Le crizotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes en prolongeant de façon significative le TTD en comparaison avec la chimiothérapie (délai moyen de 2,1 mois contre 0,5 mois ; RR : 0,59 ; IC à 95 % : 0,45 ; 0,77 ; valeur de p bilatérale du log-rank ajusté selon la méthode de Hochberg = 0,0005).

CPNPC ALK-positif avancé préalablement traité - étude 1007 de phase 3 randomisée :

L'efficacité et la sécurité du crizotinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique, ayant reçu un traitement systémique préalable pour la maladie avancée, ont été démontrées dans l'étude globale, randomisée et en ouvert 1007.

La population FAS comprenait 347 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé identifié par la technique FISH avant la randomisation. Cent soixante-treize (173) patients ont été randomisés dans le bras crizotinib et 174 dans le bras chimiothérapie (pémétrexed ou docétaxel). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population globale de l'étude étaient les suivantes : 56 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 50 ans, 39 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'entrée dans l'étude et 52 % un indice de 1, 52 % des patients étaient blancs et 45 % étaient asiatiques, 4 % étaient des fumeurs actifs, 33 % étaient d'anciens fumeurs et 63 % n'avaient jamais fumé, 93 % des patients présentaient des métastases et 93 % des tumeurs étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement qui leur avait été attribué après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST, à la discrétion de l'investigateur s'ils semblaient tirer des bénéfices cliniques du traitement. Cinquante-huit des 84 patients (69 %) traités par crizotinib et 17 des 119 patients (14 %) traités par chimiothérapie ont poursuivi le traitement pendant au moins 3 semaines après la progression objective de leur maladie. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient recevoir le crizotinib au moment de la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST et confirmée par l'IRR.

D'après les évaluations de l'IRR, le crizotinib a prolongé la PFS, objectif principal de l'étude, de façon significative, en comparaison avec la chimiothérapie. Le bénéfice apporté par le crizotinib en termes de PFS était homogène dans les sous-groupes de caractéristiques initiales, telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut tabagique, le délai depuis le diagnostic, l'indice de performance ECOG, la présence de métastases cérébrales et l'administration antérieure d'un ITK de l'EGFR.

Les données d'efficacité de l'étude 1007 sont résumées dans le tableau 5, et les courbes de Kaplan-Meier de la PFS et de l'OS sont présentées aux figures 3 et 4, respectivement.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude 1007 de phase 3 randomisée chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif préalablement traité (population FAS) *

Critère de réponse	Crizotinib N = 173	Chimiothérapie N = 174
Survie sans progression (d'après l'IRR) :		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Type d'événement, n (%)		
- Progression de la maladie	84 (49 %)	119 (68 %)
- Décès sans progression objective	16 (9 %)	8 (5 %)
PFS médiane en mois (IC à 95 %)	7,7 (6,0 ; 8,8)	3,0[(a)] (2,6 ; 4,3)
- RR (IC à 95 %)[(b)]	0,49 (0,37 ; 0,64)	
- Valeur de p[(c)]	< 0,0001	
Survie globale[(d)] :		
Nombre de décès, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
OS médiane en mois (IC à 95 %)	21,7 (18,9 ; 30,5)	21,9 (16,8 ; 26,0)
- RR (IC à 95 %)[(b)]	0,85 (0,66 ; 1,10)	
- Valeur de p[(c)]	0,1145	
Probabilité de survie à 6 mois[(e)], % (IC à 95 %)	86,6 (80,5 ; 90,9)	83,8 (77,4 ; 88,5)
Probabilité de survie à 1 an[(e)], % (IC à 95 %)	70,4 (62,9 ; 76,7)	66,7 (59,1 ; 73,2)
Taux de réponse objective (d'après l'IRR) :		
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	65 % (58 ; 72)	20 %[(f)] (14 ; 26)
- Valeur de p[(g)]	< 0,0001	
Durée de réponse :		
Médiane[(e)], mois (IC à 95 %)	7,4 (6,1 ; 9,7)	5,6 (3,4 ; 8,3)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif ; IRR : comité indépendant de revue radiologique ; N/n : nombre de patients ; PFS : survie sans progression ; OS : survie globale.

* La PFS, le taux de réponse objective et la durée de réponse sont définis d'après la date d'analyse du 30 mars 2012 ; l'OS est définie d'après la date d'analyse du 31 août 2015.

a) La durée médiane de la PFS était de 4,2 mois (IC à 95 % : 2,8 ; 5,7) avec le pémétrexed (RR = 0,59 ; valeur de p = 0,0004 pour le crizotinib en comparaison avec le pémétrexed) et de 2,6 mois (IC à 95 % : 1,6 ; 4,0) avec le docétaxel (RR = 0,30 ; valeur de p < 0,0001 pour le crizotinib en comparaison avec le docétaxel).

b) D'après l'analyse stratifiée à risques proportionnels de Cox.

c) D'après le test de log-rank stratifié (unilatéral).

d) Actualisée d'après l'analyse de l'OS finale. L'analyse de l'OS finale n'a pas été ajustée pour les effets confondants potentiels du passage dans le bras crizotinib (154 [89 %] patients ont reçu un traitement ultérieur par crizotinib).

e) Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

f) L'ORR était de 29 % (IC à 95 % : 21,39) avec le pémétrexed (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib) et de 7 % (IC à 95 % : 2,16) avec le docétaxel (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib).

g) D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).

Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (d'après l'IRR) par bras de traitement dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif préalablement traité

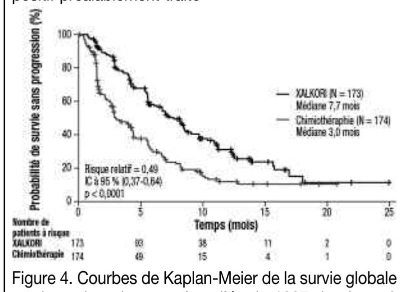

Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif préalablement traité

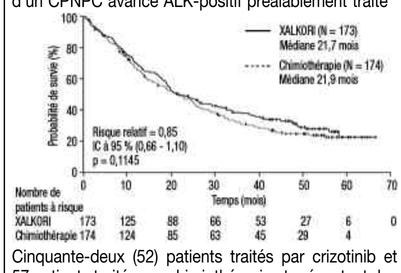

Cinquante-deux (52) patients traités par crizotinib et 57 patients traités par chimiothérapie et présentant des métastases cérébrales asymptomatiques préalablement traitées ou non ont été inclus dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée. Le taux de contrôle de la maladie intracrânienne (Intracranial Disease Control Rate, IC-DCR) à 12 semaines était de 65 % et de 46 % pour les patients traités par crizotinib et par chimiothérapie, respectivement.

Les symptômes et la qualité de vie globale rapportés par les patients ont été évalués à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et de son module pour le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13) à l'inclusion (Jour 1 du Cycle 1) et le Jour 1 de chaque cycle de traitement suivant. Au total, 162 patients du bras crizotinib et 151 patients du bras chimiothérapie ont rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 et LC-13 à l'inclusion puis à au moins 1 autre visite.

Le crizotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes en prolongeant de façon significative le temps jusqu'à détérioration (délai médian de 4,5 mois contre 1,4 mois) des symptômes de douleur thoracique, de dyspnée ou de toux rapportés par les patients, par rapport à la chimiothérapie (RR : 0,50 ; IC à 95 % : 0,37 ; 0,66 ; valeur de p bilatérale du log-rank ajusté selon la méthode de Hochberg < 0,0001).

Les améliorations par rapport à l'entrée dans l'étude ont été significativement supérieures avec le crizotinib, en comparaison avec la chimiothérapie, en ce qui concerne l'alopécie (Cycles 2 à 15 ; valeur de p < 0,05), la toux (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001), la dyspnée (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001), l'hémoptysie (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05), les douleurs au bras ou à l'épaule (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001), les douleurs thoraciques (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001) et les douleurs dans d'autres régions du corps (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05). La détérioration, par rapport à l'entrée dans l'étude, des neuropathies périphériques (Cycles 6 à 20 ; valeur de p < 0,05), des dysphagies (Cycles 5 à 11 ; valeur de p < 0,05) et des lésions buccales (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05) a été significativement plus faible avec le crizotinib en comparaison avec la chimiothérapie.

D'une manière générale, le crizotinib a permis d'améliorer la qualité de vie globale, et les améliorations observées par rapport à l'entrée dans l'étude ont été significativement plus importantes dans le bras crizotinib par rapport au bras chimiothérapie (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05).

Études à un seul bras menées sur des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé :

L'utilisation du crizotinib en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé a été évaluée dans deux études internationales, à un seul bras (études 1001 et 1005). Parmi les patients inclus dans ces études, les patients décrits ci-dessous avaient reçu un traitement systémique antérieur pour un cancer localement avancé ou métastatique. Dans ces deux études, le critère principal d'efficacité était le taux de réponse objective (ORR) selon les critères RECIST.

Au total, 149 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé étaient inclus dans l'étude 1001 au moment de l'analyse de la PFS et de l'ORR, dont 125 qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. Les données démographiques et pathologiques étaient les suivantes : 50 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 51 ans, 32 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'entrée dans l'étude et 55 % un indice de 1,61 % des patients étaient blancs et 30 % étaient asiatiques, moins de 1 % des patients étaient des fumeurs actifs, 27 % étaient d'anciens fumeurs et 72 % n'avaient jamais fumé, 94 % des cancers étaient métastatiques et 98 % étaient classifiés

histologiquement comme adénocarcinomes. La durée médiane du traitement était de 42 semaines.

Au total, 934 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé avaient reçu du crizotinib dans l'étude 1005 au moment de l'analyse de la PFS et de l'ORR. Les données démographiques et pathologiques étaient les suivantes : 57 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 53 ans, 82 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0/1 à l'entrée dans l'étude et 18 % un indice de 2/3, 52 % des patients étaient blancs et 44 % étaient asiatiques, 4 % des patients étaient des fumeurs actifs, 30 % étaient d'anciens fumeurs et 66 % n'avaient jamais fumé, 92 % des cancers étaient métastatiques et 94 % étaient classifiés histologiquement comme adénocarcinomes. La durée médiane du traitement pour ces patients était de 23 semaines. Les patients pouvaient poursuivre le traitement après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST, à la discrétion de l'investigateur. Soixante-dix-sept des 106 patients (73 %) ont continué le traitement par crizotinib pendant au moins 3 semaines après la progression objective de leur maladie.

Les résultats d'efficacité des études 1001 et 1005 sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité des études 1001 et 1005 dans le CPNPC avancé ALK-positif

Critère d'efficacité	Étude 1001	Étude 1005
	N = 125[a]	N = 765[a]
Taux de réponse objective (ORR)[b] [% (IC à 95 %)]	60 (51 ; 69)	48 (44 ; 51)
Délai de réponse tumorale (TTR) [médiane (limites)] en semaines	7,9 (2,1 ; 39,6)	6,1 (3 ; 49)
Durée de réponse (DR)[c] [médiane (IC à 95 %)] en semaines	48,1 (35,7 ; 64,1)	47,3 (36 ; 54)
Survie sans progression[c] (PFS) [médiane (IC à 95 %)] en mois	9,2 (7,3 ; 12,7)	7,8 (6,9 ; 9,5)[d]
	N = 154[e]	N = 905[e]
Nombre de décès, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Survie globale[c] [médiane (IC à 95 %)] mois	28,9 (21,1 ; 40,1)	21,5 (19,3 ; 23,6)

Abréviation : IC : intervalle de confiance ; N/n : nombre de patients.

a) Lors des dates d'analyse : 1er juin 2011 (étude 1001) et 15 février 2012 (étude 1005).

b) La réponse n'a pas pu être évaluée chez trois patients de l'étude 1001 et chez 42 patients de l'étude 1005.

c) Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

d) Les données de PFS de l'étude 1005 portent sur 807 patients de la population de l'analyse de sécurité diagnostiqués au moyen de la technique FISH (date d'analyse : 15 février 2012).

e) Lors de la date d'analyse : 30 novembre 2013.

CPNPC ROS1-positif avancé :

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC ROS1-positif avancé a été évaluée dans une étude multicentrique, internationale, à bras unique, l'étude 1001. Au total, 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé avaient été inclus dans l'étude à la date d'analyse, parmi lesquels 46 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé précédemment traité et un nombre limité de patients (N = 7) n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Le critère principal d'efficacité était l'ORR selon les critères RECIST. Les critères secondaires étaient : TTR, DR, PFS et OS. Les patients recevaient 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour.

Les données démographiques étaient les suivantes : 57 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 55 ans ; 98 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude et 2 % un indice de 2. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patients étaient blancs et 40 % étaient asiatiques ; 25 % des patients étaient d'anciens fumeurs et 75 % n'avaient jamais fumé. Les caractéristiques de la pathologie étaient les suivantes : 91 % des patients présentaient un cancer à un stade métastatique, 96 % un adénocarcinome et 13 % n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour un cancer métastatique.

Dans l'étude 1001, les patients devaient présenter un CPNPC ROS1-positif avancé avant d'être inclus dans l'essai clinique. Pour la plupart de patients, le statut ROS1-positif a été identifié par FISH. La durée médiane du traitement était de 101 semaines. Il a été observé 5 réponses complètes et 32 réponses partielles pour un ORR de 70 % (IC à 95 % : 56 %, 82 %). La DR médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 15,2 mois, Non atteint (NR)). Cinquante et un pour cent des réponses tumorales objectives ont été obtenues au cours des 8 premières semaines de traitement. La PFS médiane à la date de l'analyse était de 19,3 mois (IC à 95 % : 14,8, NR). Les données relatives à la survie globale n'étaient pas exploitables à la date de l'analyse.

Les données d'efficacité des patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif avancé dans l'étude 1001 sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude 1001 dans le CPNPC avancé ROS1-positif

Critère d'efficacité	Etude 1001 N = 53[a]
Taux de réponse objective (ORR) [% (IC à 95 %)]	70 (56, 82)
Délai de réponse tumorale (TTR) [médiane (limites)] en semaines	8 (4, 32)
Durée de réponse (DR)[b] [médiane (IC à 95 %)] en semaines	NR (15,2, NR)
Survie sans progression (PFS)[b] [médiane (IC à 95 %)] en mois	19,3 (14,8, NR)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; N/n : nombre de patients ; NR : non atteint.

a) Lors de la date d'analyse : 30 novembre 2014.

b) Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

Histologie autre qu'adénocarcinome :

Les études 1014 et 1007 de phase 3 randomisées ont respectivement inclus 21 patients non préalablement traités et 12 patients préalablement traités pour un CPNPC ALK-positif avancé dont l'histologie n'était pas un adénocarcinome. Les sous-groupes de ces études étaient de trop petite taille pour permettre de tirer des conclusions fiables. Il convient de noter qu'aucun patient atteint de CE n'a été randomisé dans le bras crizotinib de l'étude 1007 et qu'aucun patient atteint de CE n'a été inclus dans l'étude 1014 en raison de l'utilisation d'un traitement par pémétrexed comme comparateur.

Les informations disponibles proviennent de 45 patients préalablement traités pour un CPNPC dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome (dont 22 patients atteints de CE) évaluables pour la réponse dans l'étude 1005. Des réponses partielles ont été observées chez 20 patients parmi les 45 atteints de CPNPC de type non-adénocarcinome avec un ORR de 44 % et chez 9 patients parmi les 22 atteints de CPNPC de type épidermoïde avec un ORR de 41 %, qui étaient tous deux inférieurs à l'ORR rapporté au cours de l'étude 1005 (54 %) pour tous les patients.

Réadministration de crizotinib :

Aucune donnée de sécurité et d'efficacité n'est disponible concernant la réadministration de crizotinib chez des patients préalablement traités par crizotinib.

Patients âgés :

Parmi les 171 patients atteints de CPNPC ALK-positif traités par crizotinib, dans le cadre de l'étude 1014 de phase 3 randomisée, 22 (13 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 26 (24 %) parmi les 109 patients ALK-positifs qui ont reçu crizotinib après avoir progressé dans le bras chimiothérapie. Parmi les 172 patients ALK-positifs traités par crizotinib dans le cadre de l'étude 1007 de phase 3 randomisée, 27 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans le cadre des études simple bras, 1001 (N = 154) et 1005 (N = 1063) conduites chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif, 22 (14 %) et 173 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, respectivement. Chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif, la fréquence des effets indésirables a été généralement similaire chez les patients de < 65 ans et chez les patients de ⩾ 65 ans, à l'exception de l'œdème et de la constipation, qui ont été rapportés plus fréquemment (⩾ 15 % de différence) dans l'étude 1014 chez les patients traités par crizotinib âgés de ⩾ 65 ans. Aucun patient inclus dans le bras crizotinib des études 1007 et 1014 de phase 3 randomisées et inclus dans l'étude 1005 à bras unique n'était âgé de > 85 ans. Un patient ALK-positif sur 154 était âgé de > 85 ans dans l'étude 1001 à bras unique (cf également Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Parmi les 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif de l'étude 1001 à bras unique, 15 (28 %) étaient âgés de 65 et plus. Il n'y avait aucun patient ROS1-positif âgé de > 85 ans dans l'étude 1001.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xalkori dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CPNPC (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration orale d'une dose unique à jeun, le temps médian d'absorption du crizotinib pour atteindre le pic de concentration est de 4 à 6 heures. Avec une administration deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint sous 15 jours. La biodisponibilité absolue du crizotinib est de 43 % après l'administration d'une dose unique orale de 250 mg.

La consommation d'un repas riche en graisses a réduit l'AUC_{inf} et la C_{max} du crizotinib d'environ 14 % chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique de 250 mg. Le crizotinib peut être pris pendant ou en dehors des repas (cf Posologie/Mode d'administration).

Distribution :

Le volume de distribution moyen géométrique (Vss) du crizotinib était de 1772 L après administration intraveineuse d'une dose de 50 mg, ce qui indique une large distribution tissulaire à partir du plasma.

La liaison du crizotinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 91 % et est indépendante de la concentration de médicament. Des études *in vitro* semblent indiquer que le crizotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Biotransformation :

Des études *in vitro* ont montré que les CYP3A4/5 étaient les enzymes principalement impliquées dans la clairance métabolique du crizotinib. Chez l'homme, les principales voies métaboliques sont l'oxydation de l'anneau de pipéridine en crizotinib lactame et son O-désalkylation, suivies de la conjugaison de phase 2 des métabolites désalkylés.

Des études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le crizotinib est un inhibiteur des CYP2B6 et CYP3A dépendant du temps (cf Interactions). Des études *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou du CYP2D6.

Des études *in vitro* ont montré que le crizotinib est un inhibiteur faible de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 (cf Interactions). Cependant, des études *in vitro* ont indiqué qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats de l'UGT1A4, UGT1A6 ou UGT1A9.

Des études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont indiqué qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à une induction médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2.

Élimination :

Après l'administration de doses uniques de crizotinib chez l'homme, la demi-vie plasmatique terminale apparente du crizotinib était de 42 heures.

Après l'administration à des sujets sains d'une dose unique de 250 mg de crizotinib radiomarqué, 63 % et 22 % de la dose administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans les urines. Le crizotinib sous forme inchangée représentait environ 53 % et 2,3 % de la dose administrée retrouvée respectivement dans les fèces et dans les urines.

Administration concomitante avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs :

In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de la P-gp (cf Interactions).

In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de l'OCT1 et de l'OCT2. Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de l'OCT1 ou de l'OCT2 (cf Interactions).

In vitro, à des concentrations cliniquement significatives, le crizotinib n'a pas inhibé les protéines de transport hépatiques humaines, les polypeptides de transport des anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 qui participent à la capture du médicament au niveau hépatique, ni les protéines de transport rénales, les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3 qui participent à la capture du médicament au niveau rénal. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib de la capture hépatique ou rénale des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

Effet sur d'autres protéines de transport :

In vitro, le crizotinib n'est pas un inhibiteur de la BSEP à des concentrations cliniquement significatives.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Le crizotinib étant largement métabolisé par le foie, une insuffisance hépatique est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib. Cependant, le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Les études ayant été menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT et d'ALAT > 2,5 x LSN ou, si elle était due à la tumeur sous-jacente, > 5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN (cf Posologie/Mode d'administration).

L'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données issues de ces études a indiqué que les valeurs de bilirubine totale ou d'ASAT relevées à l'inclusion n'avaient pas impacté de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du crizotinib.

Insuffisance rénale :

Les études 1001 et 1005 à bras unique ont inclus des patients présentant une insuffisance rénale légère (60 ⩽ Cl_{cr} < 90 ml/min) ou modérée (30 ⩽ Cl_{cr} < 60 ml/min). L'effet de la fonction rénale, mesurée par la Cl_{cr} à l'inclusion, sur les concentrations minimales de crizotinib observées à l'état d'équilibre (C_{minss}) a été évalué.

Dans l'étude 1001, les moyennes géométriques ajustées de la C_{minss} plasmatique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 35) ou modérée (N = 8) étaient supérieures de 5,1 % et de 11 % respectivement à celles relevées chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Dans l'étude 1005, les moyennes géométriques ajustées de la C_{minss} du crizotinib dans les groupes présentant une insuffisance rénale légère (N = 191) ou modérée (N = 65) étaient supérieures de 9,1 % et de 15 % respectivement à celles relevées chez les patients ayant une fonction rénale normale. En outre, l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007 a indiqué que la Cl_{cr} n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du crizotinib. Du fait de la faible augmentation de l'exposition au crizotinib (5-15 %), aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Après administration d'une dose unique de 250 mg chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, l'AUC et la C_{max} du crizotinib ont été augmentées de 79 % et 34 %, respectivement, en comparaison à celles des sujets présentant une fonction rénale normale. Un ajustement de la posologie du crizotinib est recommandé lors de l'administration du crizotinib chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Age :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib (voir cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Poids et sexe :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, le poids et le sexe n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Origine ethnique :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population menée sur les données des études 1001, 1005 et 1007, l'AUC prévue à l'état d'équilibre (IC à 95 %) des patients asiatiques (N = 523) était 23 % à 37 % supérieure à celle des patients non asiatiques (N = 691).

Au cours des études conduites chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé (N = 1669), les effets indésirables suivants étaient rapportés avec une différence absolue de ⩾ 10 % chez les patients asiatiques (N = 753) par rapport aux patients non asiatiques (N = 916) : augmentation du taux des transaminases, diminution de l'appétit, neutropénie et leucopénie. Aucun effet indésirable n'a été rapporté avec une différence absolue de ⩾ 15 %.

Patients âgés :

Les données sont limitées dans ce sous-groupe de patients (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études 1001,1005 et 1007, l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Électrophysiologie cardiaque :

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du crizotinib a été évalué chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif qui ont reçu 250 mg de crizotinib deux fois par jour. Des ECG réalisés en série de trois répétitions ont été obtenus après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet du crizotinib sur les intervalles QT. Chez 34 des 1619 patients (2,1 %) ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG lors d'au moins une visite de suivi, le QTcF était ⩾ 500 msec et 79 des 1585 patients (5,0 %) ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG à l'inclusion et lors d'au moins une visite de suivi présentaient une augmentation du QTcF ⩾ 60 msec par rapport à la valeur initiale, d'après la lecture automatisée de l'ECG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une sous-étude portant sur les ECG, dans laquelle des mesures ECG étaient réalisées manuellement en aveugle, a été menée chez 52 patients présentant un CPNPC ALK-positif et recevant 250 mg de crizotinib deux fois par jour. On a observé une augmentation de l'intervalle QTcF ⩾ 30 à < 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21 %) et une augmentation de l'intervalle QTcF ⩾ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2 %). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF ⩾ 480 msec. L'analyse de tendance centralisée a indiqué que toutes les limites supérieures de l'IC à 90 % pour la variation moyenne des MC de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient < 20 msec à tous les temps de mesure du Jour 1 du Cycle 2. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique semble indiquer une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et le QTc. De plus, il est apparu que le ralentissement de la fréquence cardiaque était associé à l'augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; la diminution moyenne maximale étant de 17,8 battements par minute (bpm) après 8 heures au Jour 1 du Cycle 2.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours d'études de toxicité de doses répétées chez le rat et le chien allant jusqu'à 3 mois, les effets principaux sur les organes cibles ont concerné le système gastro-intestinal (vomissements, modifications fécales, congestion), hématopoïétique (hypocellularité de la moelle osseuse), cardiovasculaire (inhibiteur calcique de type mixte, diminution de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine, augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, allongement des intervalles QRS et PR et diminution de la contractilité du myocarde) ou reproducteur (dégénérescence des spermatocytes pachytènes testiculaires,

nécrose monocellulaire des follicules ovariens). Les doses sans effet nocif observé (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) pour ces observations ont été soit sous-thérapeutiques soit jusqu'à 2,6 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC. D'autres observations ont révélé un effet sur le foie (augmentation des transaminases hépatiques) et sur la fonction rétinienne, et un risque de phospholipidose dans plusieurs organes, sans toxicités corrélatives.
Le crizotinib n'a pas été mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Le crizotinib a été aneugène dans un test *in vitro* sur micronoyau sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains. De petites augmentations des aberrations chromosomiques structurelles ont été observées dans les lymphocytes humains à des concentrations cytotoxiques. La NOAEL pour l'aneugénicité a été environ 1,8 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le crizotinib.
Aucune étude spécifique n'a été conduite avec le crizotinib chez l'animal pour évaluer son effet sur la fertilité ; cependant, on estime que le crizotinib peut affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez l'homme au vu des résultats obtenus lors des études de toxicité de doses répétées chez le rat. Les résultats observés sur l'appareil reproducteur mâle ont inclus une dégénérescence des spermatocytes pachytènes testiculaires chez les rats ayant reçu ⩾ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ 1,1 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC). Les résultats observés sur l'appareil reproducteur femelle ont inclus une nécrose monocellulaire des follicules ovariens chez une rate ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant 3 jours.
Le crizotinib ne s'est pas avéré tératogène chez les rates ni chez les lapines gravides. La perte post-implantation a été plus élevée à des doses ⩾ 50 mg/kg/jour (environ 0,4 fois l'AUC à la dose recommandée chez l'homme) chez le rat, et une diminution du poids corporel fœtal a été considérée comme un effet secondaire chez le rat et le lapin à 200 et 60 mg/kg/jour respectivement (environ 1,2 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC).
Une diminution de la formation osseuse dans les os longs en croissance a été observée chez des rats juvéniles à la dose de 150 mg/kg/jour après une administration quotidienne pendant 28 jours (environ 3,3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC).
D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez les animaux juvéniles.
Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* ont démontré que le crizotinib pourrait avoir un potentiel phototoxique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/12/793/001 ; CIP 3400926762568 (2012, RCP rév 06.07.17) 200 mg.
EU /1/12/793/003 ; CIP 3400926762797 (2012, RCP rév 06.07.17) 250 mg.
Prix : 5162,40 € (60 gélules à 200 mg).
5162,40 € (60 gélules à 250 mg).
Remb Séc soc à 100 % et Collect dans l'indication « traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé ».
Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 03.10.2017 dans l'indication « en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé », demande d'admission à l'étude.
Cette spécialité a fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation dans l'indication « Traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique ». Pris en charge dans cette indication dans l'attente d'une décision sur l'agrément Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

XAMIOL ®

calcipotriol, bétaméthasone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 50 µg/0,5 mg/g (presque transparent ; incolore à très légèrement blanchâtre) : Flacon de 60 g.

COMPOSITION *p gramme*

Calcipotriol (DCI) monohydrate
exprimé en calcipotriol .... 50 µg
Bétaméthasone (DCI) dipropionate
exprimé en bétaméthasone .... 0,5 mg
Excipients : paraffine liquide, éther stéarylique de polyoxypropylène, huile de ricin hydrogénée, butylhydroxytoluène (E321), tout-rac-alpha-tocophérol.
Excipient à effet notoire : butylhydroxytoluène (E321) (160 microgrammes/g).

DC INDICATIONS

Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Xamiol gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. S'il est nécessaire de continuer ou de reprendre le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.
Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par Xamiol gel. Habituellement, une quantité entre 1 g et 4 g par jour est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café).
Populations spéciales :
Insuffisances rénale et hépatique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Xamiol gel chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.
Population pédiatrique :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Xamiol gel chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le flacon doit être agité avant l'utilisation et Xamiol gel appliqué sur les lésions. Xamiol gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Se laver les mains après l'utilisation. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de se laver les cheveux immédiatement après l'application de Xamiol gel. Xamiol gel doit rester sur le cuir chevelu pendant la nuit ou pendant la journée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Xamiol gel est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique, exfoliant et pustuleux.
En raison de la présence de calcipotriol, Xamiol gel est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En raison de la présence de corticoïdes, Xamiol gel est contre-indiqué dans les cas suivants : infections de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), fongiques ou bactériennes, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, dermatite péri-orale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux cutané, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets sur le système endocrinien :
Xamiol gel contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes doit être évitée. Les effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïdes, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou l'effet sur le contrôle métabolique du diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison du passage dans la circulation générale. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (cf Effets indésirables).
Dans une étude sur des patients avec un psoriasis étendu à la fois du cuir chevelu et du corps, utilisant en association des doses élevées de Xamiol gel (application sur le cuir chevelu) et des doses élevées de Daivobet pommade (application sur le corps), 5 patients sur 32 ont présenté une diminution limite de leur cortisolémie en réponse à une stimulation de l'hormone corticotrope (ACTH) après 4 semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).
Effets sur le métabolisme calcique :
En raison de la présence de calcipotriol, une hypercalcémie peut survenir si la dose journalière maximale (15 g) est dépassée. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minimal quand les recommandations relatives au calcipotriol sont suivies.
Le traitement de plus de 30 % de la surface corporelle doit être évité (cf Posologie/Mode d'administration).
Effets indésirables locaux :
Xamiol gel contient un corticoïde du groupe fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur le cuir chevelu doit être évitée.
La peau du visage et de la région génitale sont très sensibles aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé dans ces zones. Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones.
Infections cutanées concomitantes :
Lorsque les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par un traitement antimicrobien. Cependant, si une aggravation de l'infection est observée, le traitement par corticoïdes doit être interrompu (cf Contre-indications).
Arrêt du traitement :
Le traitement d'un psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque de survenue de psoriasis pustuleux généralisé ou d'effet rebond à l'arrêt. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.
Traitement au long cours :
Lors d'un traitement au long cours, le risque d'effets indésirables locaux et systémiques des corticoïdes est augmenté. Le traitement doit être interrompu en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïde au long cours (cf Effets indésirables).
Utilisation non évaluée :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Xamiol gel dans le psoriasis en gouttes.
Traitement concomitant et exposition aux UV :
Daivobet pommade pour des lésions de psoriasis du corps a été utilisé en association avec Xamiol gel pour des lésions de psoriasis du cuir chevelu, mais l'expérience est limitée quant à l'association de Xamiol avec d'autres produits anti-psoriasiques topiques appliqués sur les mêmes zones, avec d'autres produits anti-psoriasiques administrés par voie systémique ou avec la photothérapie.
Lors d'un traitement par Xamiol gel, il est recommandé au médecin de conseiller aux patients de limiter ou d'éviter de s'exposer de manière excessive à la lumière naturelle ou artificielle. Le calcipotriol appliqué par voie topique doit être associé aux UV seulement si le médecin et le patient considèrent que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (cf Sécurité préclinique).
Effets indésirables liés aux excipients :
Xamiol gel contient un excipient, le butylhydroxytoluène (E321) qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été menée avec Xamiol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Xamiol gel chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (moins de 300 grossesses menées à terme) n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, Xamiol gel ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.
ALLAITEMENT :
La bétaméthasone passe dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson semble peu probable aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données disponibles sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription de Xamiol gel chez la femme qui allaite.
FERTILITÉ :
Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Xamiol gel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse regroupée des données issues d'études cliniques incluant des études de tolérance post-commercialisation et des notifications spontanées.
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est le prurit.
Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Très fréquent (⩾ 1/10).
Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10).
Peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100).
Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000).
Très rare (< 1/10 000).
Non connu (ne peut pas être évalué avec les données disponibles).

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection cutanée(1), folliculite
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Exacerbation du psoriasis, dermatite, érythème, éruption cutanée(2), acné, sensation de brûlure de la peau, irritation cutanée, sècheresse cutanée
Rare	Vergetures, exfoliation de la peau
Non connu	Modification de la couleur des cheveux(3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur au site d'application(4)
Rare	Effet rebond

(1) Les infections cutanées rapportées incluent les infections cutanées d'origine bactérienne, fongique et virale.
(2) Différents types d'éruptions cutanées ont été rapportés tels que des éruptions érythémateuses et des éruptions pustuleuses.
(3) Une modification transitoire de la coloration des cheveux blancs ou gris en une couleur jaunâtre, au niveau du site d'application du cuir chevelu, a été rapportée.
(4) Les brûlures au site d'application sont incluses dans les douleurs au site d'application.

Les effets indésirables suivants considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone sont respectivement :
Calcipotriol :
Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse cutanée, érythème, éruption, dermatite, eczéma, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face.
Des effets systémiques après application topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Bétaméthasone (sous forme dipropionate) :
Des réactions locales peuvent se produire après l'utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite périorale, eczéma de contact, dépigmentation et colloid milium.
Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.
Des réactions systémiques après application topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte, cependant, elles peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, un impact sur le contrôle métabolique d'un diabète sucré et une augmentation de pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement prolongé. Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de grandes surfaces et lors d'un traitement au long cours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Lors d'un traitement de 8 semaines chez 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un psoriasis du cuir chevelu et traités par Xamiol gel, aucun nouvel événement indésirable et aucun nouvel effet indésirable n'a été observé. La taille de l'étude ne permet cependant pas de conclusions fermes quant au profil de tolérance de Xamiol gel chez les adolescents comparé aux adultes (cf Pharmacodynamie).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.
L'utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topi-

ques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une insuffisance surrénalienne secondaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué.
En cas de toxicité chronique, le traitement par les corticoïdes doit être interrompu progressivement.
Un cas de mésusage a été rapporté chez un patient traité pour un psoriasis érythrodermique étendu par 240 g de Daivobet pommade par semaine (correspondant à une dose quotidienne d'environ 34 g) pendant 5 mois (dose maximale recommandée 15 g par jour) ; au cours du traitement le patient a développé un syndrome de Cushing puis un psoriasis pustuleux après un arrêt brutal du traitement.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-psoriasiques. Autres anti-psoriasiques pour usage topique, Calcipotriol, associations, Code ATC : D05AX52.

Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données *in vitro* suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis.
Comme les autres corticoïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives, cependant, sans action curative démontrée. Un traitement sous occlusion pourra augmenter l'effet en raison d'une pénétration plus importante dans la couche cornée. L'incidence des effets indésirables sera donc augmentée. De manière générale, le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement connu.
La réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée en mesurant la cortisolémie chez des patients ayant à la fois un psoriasis étendu sur le cuir chevelu et sur le corps et utilisant jusqu'à 106 g par semaine de Xamiol gel associé à Daivobet pommade. Une diminution limite du taux de cortisol, 30 minutes après l'administration d'ACTH, a été observée chez 5 patients sur 32 (15,6 %) après 4 semaines de traitement et chez 2 patients sur 11 (18,2 %) qui ont prolongé le traitement jusqu'à 8 semaines. Dans tous les cas, la cortisolémie était à un niveau normal 60 minutes après l'administration d'ACTH. Aucune modification du métabolisme calcique n'a été observée chez ces patients. En ce qui concerne le freinage hypothalamo-hypophysaire, cette étude met en évidence qu'à doses très élevées Xamiol gel et pommade peuvent avoir un faible effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
L'efficacité de l'utilisation une fois par jour de Xamiol gel a été évaluée dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, de 8 semaines incluant un total de plus de 2 900 patients avec un psoriasis du cuir chevelu d'une sévérité au moins légère selon l'Investigator's Global Assessment of disease severity (IGA). Les comparateurs étaient le dipropionate de bétaméthasone dans le véhicule du gel, le calcipotriol dans le véhicule du gel et (dans une des études) le véhicule du gel seul, tous utilisés une fois par jour. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8) ont montré que Xamiol gel était significativement plus efficace que les comparateurs. Les résultats sur la rapidité d'action basés sur des données semblables pour la semaine 2 ont aussi montré que Xamiol gel était significativement plus efficace que les comparateurs.

	% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie	
	semaine 2	semaine 8
Xamiol gel (n = 1108)	53,2 %	69,8 %
Dipropionate de bétaméthasone (n = 1118)	42,8 % *	62,5 % *
Calcipotriol (n = 558)	17,2 % *	40,1 % *
Véhicule du gel (n = 136)	11,8 % *	22,8 % *

* Statistiquement moins efficace que Xamiol gel ($p < 0,001$).
Une autre étude clinique randomisée, en simple insu, incluant 312 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée selon l'IGA, a étudié l'utilisation de Xamiol gel une fois par jour par comparaison avec celle de Daivonex solution pour cuir chevelu deux fois par jour pendant 8 semaines. Des résultats pour le critère principal (absence de la maladie ou très légère présence de la maladie selon l'IGA à la semaine 8) ont montré que Xamiol gel était statistiquement plus efficace que Daivonex solution pour cuir chevelu.

	% de patients avec absence de la maladie ou très légère présence de la maladie
	semaine 8
Xamiol gel (n = 207)	68,6 %
Daivonex solution pour cuir chevelu (n = 105)	31,4 % *

* Statistiquement moins efficace que Xamiol gel ($p < 0,001$).
Une étude clinique à long terme randomisée, en double aveugle, incluant 873 patients avec un psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée à l'inclusion (selon l'IGA), a étudié l'utilisation de Xamiol gel en comparaison avec celle du calcipotriol dans le véhicule du gel. Les deux traitements ont été appliqués une fois par jour, de manière intermittente selon les besoins, jusqu'à 52 semaines. Des effets indésirables possiblement liés à l'utilisation à long terme de corticoïdes sur le cuir chevelu, ont été identifiés en aveugle par un panel indépendant de dermatologues. Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de patients ayant de tels effets indésirables entre les groupes traités (2,6 % dans le groupe Xamiol gel et 3,0 % dans le groupe de calcipotriol ; p = 0,73). Aucun cas d'atrophie cutanée n'a été rapporté.

Population pédiatrique :

Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans deux études ouvertes non contrôlées de 8 semaines incluant un total de 109 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un psoriasis du cuir chevelu qui ont utilisé jusqu'à 69 g par semaine de Xamiol gel. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente de la calciurie n'a été rapporté. La réponse surrénalienne à l'administration d'ACTH a été mesurée chez 30 patients ; un patient a montré une légère diminution de sa cortisolémie à l'administration d'ACTH après 4 semaines de traitement, sans manifestation clinique et réversible.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'exposition systémique au calcipotriol et au dipropionate de bétaméthasone due à l'application topique de Xamiol gel est comparable à celle de Daivobet pommade chez les rats et les cochons nains. Des études cliniques avec une pommade marquée ont montré que l'absorption systémique du calcipotriol et de la bétaméthasone de Daivobet sous forme de pommade est inférieure à 1 % de la dose (2,5 g) lors de l'application sur peau saine (625 cm^2) pendant 12 heures. L'application sur des plaques de psoriasis et sous pansements occlusifs peut augmenter l'absorption de corticoïdes topiques. L'absorption par la peau lésée est d'approximativement 24 %.
Après une exposition systémique, les deux principes actifs - calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone - sont rapidement et largement métabolisés. La liaison aux protéines est approximativement de 64 %. La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration intraveineuse est de 5-6 heures. En raison de la formation d'un réservoir dans la peau, l'élimination après application cutanée est de l'ordre de quelques jours. La bétaméthasone est métabolisée principalement par le foie, mais aussi par les reins en glucuronides et esters de sulfate. L'excrétion du calcipotriol se fait via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution dans les tissus du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient, respectivement, le taux le plus élevé de radioactivité.
Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient sous la limite inférieure de quantification dans tous les échantillons sanguins des 34 patients traités pendant 4 ou 8 semaines à la fois par Xamiol gel et Daivobet pommade pour un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu. Un métabolite du calcipotriol et un métabolite de dipropionate de bétaméthasone étaient quantifiables chez certains des patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale au long cours de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. Par ailleurs, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture a été observée. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'homme n'est pas connue.
Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas montré de risques particuliers du calcipotriol applicables à l'homme.
Des études de photo(co)carcinogénicité chez la souris suggèrent que le calcipotriol pourrait augmenter l'effet inducteur de tumeurs cutanées des radiations UV.
Une étude de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et une étude de carcinogénicité par voie orale chez le rat n'ont pas montré de risques particuliers du dipropionate de bétaméthasone applicables à l'homme. Aucune étude de photocarcinogénicité n'a été réalisée avec le dipropionate de bétaméthasone.
Dans des études de tolérance locale chez le lapin, Xamiol gel a causé une irritation légère à modérée de la peau et une irritation légère et transitoire de l'œil.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après première ouverture : 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400938969719 (2008, RCP rév 03.04.17).
Prix : 42,32 € (flacon de 60 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : LEO Pharma A/S, 55, Industriparken, 2750 Ballerup, Danemark.

LEO Pharma
2, rue René-Caudron. 78960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00

XANAX®
alprazolam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 0,25 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé sécable à 0,50 mg : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé sécable à 1 mg : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Alprazolam (DCI) .... 0,25 mg
ou 0,50 mg
ou 1 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, mélange de docusate de sodium (85 %) et de benzoate de sodium (15 %), amidon de maïs, stéarate de magnésium, laque aluminique d'érythrosine (cp 0,50 mg et 1 mg), laque aluminique d'indigotine (cp 1 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Le dosage à 1 mg est réservé au traitement de deuxième intention, après échec des dosages inférieurs.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Le dosage à 0,25 mg est plus particulièrement adapté au sujet âgé, à l'insuffisant rénal ou hépatique.
Le dosage à 1 mg est réservé aux états anxieux nécessitant une posologie de 2,5 à 3 mg par jour pendant une durée très limitée.

POSOLOGIE :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 4 mg/jour ne sera pas dépassée.
- Comprimés à 0,25 mg et à 0,50 mg :
  En général, chez l'adulte, le traitement sera débuté à la posologie de 0,75 mg à 1 mg par jour, réparti en 3 prises de la manière suivante : 0,25 mg le matin et à midi, et 0,25 mg à 0,50 mg le soir.
- Comprimé à 1 mg :
  Chez l'adulte, le traitement pourra être débuté, par exemple, avec le schéma posologique suivant :
  le premier jour : 0,50 mg à 1 mg le soir au coucher,
  le deuxième jour : 0,50 mg matin, midi et soir.

La posologie sera ensuite adaptée individuellement en fonction de la réponse thérapeutique.
La posologie moyenne se situe entre 1 et 2 mg par jour.
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple. Xanax 0,50 mg : le dosage à 0,25 mg est plus particulièrement adapté dans ces cas. Xanax 1 mg : utiliser un dosage plus faible (comprimé à 0,25 mg ou à 0,50 mg).
La sécurité d'emploi et efficacité de l'alprazolam n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans. Son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

DURÉE :

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Tolérance pharmacologique :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.
Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.
En cas de dépendance physique, un arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent être les suivants : insomnie, céphalées, myalgie, anxiété importante, tension nerveuse, impatiences, confusion, irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et fourmillements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations, crises épileptiques. Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
L'association de plusieurs benzodiazépines, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, risque d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Les risques de phénomène de sevrage étant plus grands lorsque l'arrêt du médicament est brutal, il est recommandé de réduire graduellement la dose quotidienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Durée et modalités d'arrêt progressif du traitement).
Des cas d'abus ont également été rapportés.

Rebond d'anxiété :

Ce syndrome transitoire, dont les symptômes avaient initialement motivé le traitement par les benzodiazépines, peut se manifester de façon exacerbée à l'arrêt du traitement.
Ce syndrome peut être accompagné d'autres réactions y compris changements d'humeur, anxiété et troubles du sommeil et impatiences.
Le risque de phénomène de rebond étant plus grand lorsque l'arrêt du traitement est brutal, il est recommandé de réduire graduellement la dose quotidienne (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : « Durée et modalités d'arrêt progressif du traitement »).

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Réactions psychiatriques et paradoxales :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.
Peuvent être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, colères, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité, agressivité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité ;
- impatiences.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Ces troubles du comportement peuvent survenir davantage chez les enfants et les patients âgés.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Il est recommandé d'utiliser la plus faible dose efficace chez le sujet âgé et/ou chez le sujet affaibli afin d'éviter la survenue d'une ataxie ou d'une sédation trop importante (cf Posologie/Mode d'administration).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression car ils entraînent ou majorent le risque suicidaire. Ainsi, l'alprazolam doit être utilisé avec précaution et sa prescription doit être encadrée chez les patients présentant des signes et symptômes de trouble dépressif ou des tendances suicidaires.

Durée et modalités d'arrêt progressif du traitement (cf Posologie/Mode d'administration) :

Le traitement doit être aussi bref que possible.

En début de traitement, il peut être utile d'informer le patient que la durée de traitement sera limitée.

Les modalités d'arrêt progressif du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

En cas d'utilisation prolongée de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important de mettre en garde contre le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action, des symptômes de sevrage pouvant survenir.

Sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'alprazolam n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans. Son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

A prendre en compte :

- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; des neuroleptiques ; des barbituriques ; des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate) ; des hypnotiques ; des antidépresseurs sédatifs ; des antihistaminiques H1 sédatifs ; des antihypertenseurs centraux ; du baclofène et du thalidomide.
  Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Buprénorphine : avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution, risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.
  Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrites. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de l'alprazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription d'alprazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par alprazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

ALLAITEMENT :

L'alprazolam est excrété dans le lait maternel à faible concentration. Toutefois, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence, d'amnésie ou d'altération de la concentration ou des fonctions musculaires.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés au traitement par l'alprazolam chez les patients participant aux études cliniques contrôlées et ceux survenus après la commercialisation sont les suivants :

Les effets indésirables sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA par système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Hyperprolactinémie *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Dépression
Fréquent	État confusionnel, modification de la libido, anxiété, insomnie, nervosité
Peu fréquent	Hallucination *, colère *, agitation *
Fréquence indéterminée	Agression *, comportement hostile *, pensée anormale *
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sédation, somnolence, ataxie, perte de mémoire, dysarthrie, sensations vertigineuses, céphalées
Fréquent	Trouble de l'équilibre, trouble de la coordination, troubles de la concentration, tremblement
Peu fréquent	Amnésie antérograde
Fréquence indéterminée	Déséquilibre du système nerveux autonome *, dystonie *, manifestations végétatives
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation
Fréquent	Nausée
Peu fréquent	Vomissements
Fréquence indéterminée	Troubles gastro-intestinaux *
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite *, fonction hépatique anormale *, ictère *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Dermatite *
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke *, réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence *
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire *
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonction sexuelle *
Peu fréquent	Irrégularité menstruelle *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, irritabilité
Fréquence indéterminée	Œdème périphérique *
Investigations	
Fréquent	Perte de poids, prise de poids
Fréquence indéterminée	Augmentation de la pression intraoculaire *

* Effet indésirable identifié après la commercialisation.

L'utilisation, même à doses thérapeutiques, peut favoriser la survenue d'une dépendance physique avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement. Une dépendance psychique peut survenir.

Des cas d'abus avec les benzodiazépines ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

Il est important de garder à l'esprit qu'une polymédication peut être responsable d'un surdosage.

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques, code ATC : N05BA12. (N : système nerveux central).

L'alprazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA, également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La résorption de l'alprazolam est rapide : le T_{max} est compris entre 0,5 et 2 heures.

La biodisponibilité est de l'ordre de 90 %.

Distribution :

Le volume de distribution varie de 0,5 à 1 l/kg.

La liaison aux protéines est proche de 70 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'alprazolam est comprise entre 10 et 20 heures.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 3 jours environ. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique, ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Biotransformation et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable d'alprazolam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Le métabolite principal de l'alprazolam est l'hydroxy-alprazolam, à demi-vie équivalente mais avec une activité deux fois moindre que celle de la molécule mère. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Populations à risque :

Sujet âgé :

Diminution du métabolisme hépatique et de la clairance totale ; augmentation des concentrations à l'équilibre et des demi-vies (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant rénal :

Augmentation de la fraction libre de l'alprazolam et donc de son volume de distribution (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisant hépatique :

Diminution de la clairance totale ; augmentation de la demi-vie (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'alprazolam n'était pas mutagène dans le test d'Ames et n'a pas produit d'aberrations chromosomiques dans le test du micronoyau in vivo chez le rat.

Les études de cancérogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène après administration orale d'alprazolam pendant 2 ans chez la souris et le rat jusqu'aux doses maximales respectives de 10 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour (soit respectivement 5 et 28 fois la dose journalière maximale recommandée de 10 mg/jour). Dans les deux espèces, une diminution dose-dépendante de la survie des animaux était rapportée. Chez le rat, une tendance à l'augmentation dose-dépendante de l'incidence des cataractes (femelles) et de l'hypervascularisation de la cornée (mâles) était observée ; ces lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

Une posologie de 5 mg/kg/jour d'alprazolam (soit 5 fois la dose journalière maximale recommandée) n'a pas affecté la fertilité chez les rats. Chez le rat et le lapin, la mortalité embryo-fœtale et/ou la fréquence des anomalies squelettiques étaient augmentées à partir de respectivement 10 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour (soit respectivement 9 et 4 fois la dose journalière maximale recommandée).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

Comprimé à 1 mg : Réservé à l'usage hospitalier.

AMM 3400932644490 (1982, RCP rév 15.03.17) 30 cp 0,25 mg.
3400955421832 (1982, RCP rév 15.03.17) 100 cp 0,25 mg.
3400932644551 (1982, RCP rév 15.03.17) 30 cp 0,50 mg.
3400955422082 (1982, RCP rév 15.03.17) 100 cp 0,50 mg.
3400955422143 (1982, RCP rév 15.03.17) 100 cp 1 mg.

Mis sur le marché en 1984 (cp 0,25 mg et 0,50 mg) ; 1998 (cp 1 mg).

Prix : 1,29 € (30 comprimés à 0,25 mg).
1,75 € (30 comprimés à 0,50 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

XANTHIUM LP voie orale

théophylline monohydrate

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

- Pneumologie / Asthme et bronchopneumopathies chroniques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XARELTO ® 15 mg et 20 mg
rivaroxaban

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 15 mg (rond, biconvexe, diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm, marqué de la croix Bayer sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle ; rouge) : Boîtes de 14, de 28 et de 42, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 20 mg (rond, biconvexe, diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm, marqué de la croix Bayer sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle ; brun-rouge) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 100 x 1, sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*
Rivaroxaban (DCI) .... 15 mg
ou 20 mg
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).
Excipient à effet notoire : lactose, sous forme monohydratée (24,13 mg/cp à 15 mg ; 21,76 mg/cp à 20 mg).

DC INDICATIONS
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ⩾ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Prévention des AVC et des embolies systémiques :
La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.
Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.
Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :
La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP (voir tableau ci-dessous).

	Posologie	Dose quotidienne maximale
Jours 1-21	2 prises par jour de 15 mg	30 mg
Jour 22 et suivants	1 seule prise par jour de 20 mg	20 mg

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation* pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible.
* Ce kit n'est pas commercialisé à la date du 21.09.17.
La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.
En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés à 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.
En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé à 20 mg par jour (jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.
Relais des antivitamine K (AVK) par Xarelto :
Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le rapport international normalisé (INR) est ⩽ 3,0.
Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ⩽ 2,5.
Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (cf Interactions).
Relais de Xarelto par les antivitamine K (AVK) :
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ⩾ 2,0. Lors des 2 premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (cf Interactions, Pharmacocinétique).
Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto :
Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par exemple) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par exemple).
Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux :
La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes :
- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (cf Pharmacocinétique).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh classe B ou C (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
Personnes âgées :
Aucun ajustement posologique (cf Pharmacocinétique).
Poids :
Aucun ajustement posologique (cf Pharmacocinétique).
Sexe :
Aucun ajustement posologique (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.
Patients bénéficiant d'une cardioversion :
Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.
Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent :
Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés doivent être pris au cours des repas (cf Pharmacocinétique).
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés à 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.
Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés à 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran étexilate, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (cf Posologie/Mode d'administration) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (cf Interactions).
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh classe B ou C (cf Pharmacocinétique).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.
Risque hémorragique :
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.
Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple, épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée.
Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (cf Effets indésirables).
Toute chute inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.
Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de contrôle biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être augmentées de manière significative (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (cf Interactions).
Interaction avec d'autres médicaments :
L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par exemple). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (cf Interactions).
Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les antiagrégants plaquettaires. Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (cf Interactions).
Autres facteurs de risque hémorragique :
Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants :
- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple maladie inflammatoire chronique des intestins, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien) ;
- rétinopathie vasculaire ;
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

Patients porteurs de valves artificielles :
La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc de confirmer que Xarelto 20 mg (15 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère) permet une anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.
Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent :
Les données cliniques disponibles sont issues d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. Les données d'efficacité dans cette population sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'AVC/AIT.
Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :
Xarelto n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.
Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire :
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et

symptômes d'atteinte neurologique (par exemple, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg et 20 mg dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c'est-à-dire, chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (cf Pharmacocinétique). Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales :

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'appréciation clinique du médecin.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (cf Pharmacocinétique).

Personnes âgées :

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (cf Pharmacocinétique).

Réactions cutanées :

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson/Nécrolyse Épidermique Toxique, ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (cf Effets indésirables). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par exemple : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

Informations concernant les excipients :

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la Cmax de rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban ; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax de rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP 3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP 3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP 3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la Cmax moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. Pour les patients insuffisants rénaux, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

Anticoagulants :

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

AINS/antiagrégants plaquettaires :

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des antiagrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Warfarine :

Le passage de la warfarine, un antivitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Neoplastin) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le 4e jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la Cmin du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

Inducteurs du CYP3A4 :

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis *(Hypericum perforatum)*, par exemple) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP 3A4 doivent être évités à moins que les patients bénéficient d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

Autres traitements concomitants :

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP 3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP 3A4.

Effets sur les analyses de laboratoire :

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par exemple) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (cf Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

ALLAITEMENT :

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

FERTILITÉ :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32 625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne maximale et durée maximale du traitement dans les études de phase III

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne maximale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6097	10 mg	39 jours
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	4556	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg	21 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, coadministré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (≥ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des événements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients, et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patients-années, et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patients-années. Parmi les patients traités en prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patients-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années.

Tableau résumant les effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans les études de phase III

Classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)
Peu fréquent	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[a]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique, dermatite allergique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope
Affections oculaires	
Fréquent	Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hématomes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis, hémoptysie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[a], diarrhée, vomissements[a]
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalie de la fonction hépatique
Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée
Peu fréquent	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur des extrémités[a]
Peu fréquent	Hémarthrose
Rare	Hémorragie musculaire
Fréquence indéterminée	Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[b]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[a]
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre[(a)], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)
Peu fréquent	Sensation d'inconfort (dont malaise)
Rare	Œdème localisé[(a)]
Investigations	
Fréquent	Élévation des transaminases
Peu fréquent	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[(a)], élévation de la LDH[(a)], de la lipase[(a)], de l'amylase[(a)], des γ-GT[(a)]
Rare	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Hémorragie postopératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[(a)]
Rare	Pseudoanévrisme vasculaire[(c)]

a) Effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).

b) Effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives.

c) Effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée).

Description de certains effets indésirables :

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie posthémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (cf Surdosage : Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple, épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque hémorragique). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque, tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

Observations post-commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

- Affections du système immunitaire : angiœdème et œdème allergique. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 1/100).
- Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire). Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares (⩾ 1/10 000, < 1 000).
- Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 100).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse Épidermique Toxique. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares (< 1/10 000).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements :

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (cf Pharmacocinétique). La prise en charge devra être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par exemple), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique devra être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (cf Pharmacodynamie).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs directs du facteur Xa (code ATC : B01AF01).

Mécanisme d'action :

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

Effets pharmacodynamiques :

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Neoplastin est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR (rapport international normalisé) est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récidives, les percentiles 5/95 du TQ (Neoplastin) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c-à-d au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Neoplastin) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à.-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n = 22) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Neoplastin) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (cf Surdosage).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (cf Pharmacocinétique).

Efficacité et sécurité cliniques :

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire :

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit Xarelto à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30-49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.

34,9 % des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4 % par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.

Xarelto a été non inférieur à la warfarine concernant la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un événement du critère principal d'efficacité, AVC ou embolie systémique, est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71 % par an) et chez 241 patients sous warfarine (2,16 % par an ; HR : 0,79 ; IC à 95 % : 0,66-0,96 ; p < 0,001 pour la non-infériorité). Parmi tous les patients randomisés et analysés en intention de traiter, un événement du critère principal d'efficacité est survenu chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12 % par an) et chez 306 patients sous warfarine (2,42 % par an ; HR : 0,88 ; IC à 95% : 0,74-1,03 ; p < 0,001 pour la non-infériorité ; p = 0,117 pour la supériorité). Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité, testés par ordre hiérarchique au cours de l'analyse de la population en ITT sont décrits dans le tableau 3.

Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55 % du temps en moyenne (médiane 58 % ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0-3,0), en quartiles de taille égale (p d'interaction = 0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban *versus* warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 à 1,12).

Les taux d'incidence des événements constituant le critère principal de tolérance du médicament (événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir le tableau 4).

Tableau 3 : Données d'efficacité de l'étude de phase III ROCKET AF

Population de l'étude	Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT atteinte de fibrillation atriale non valvulaire		
Posologie	Xarelto[(a)]	Warfarine[(b)]	Hazard Ratio (IC à 95 %) Valeur de p, test de supériorité
	Fréquence des événements (pour 100 patients-années)		
AVC et embolies systémiques hors SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
AVC	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Infarctus du myocarde	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

a) 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée).

b) Ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0).

Tableau 4 : Données de tolérance de l'étude de phase III ROCKET AF

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire *		
Posologie	Xarelto[(a)]	Warfarine[(b)]	Hazard Ratio (IC à 95 %) Valeur de p
	Fréquence des événements (pour 100 patients-années)		
Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Décès par hémorragie **	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique **	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée).

b) Ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0).

* Population d'évaluation de la tolérance, sous traitement.

** Significatif.

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 785 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, les scores CHADS2 et HAS-BLED moyens étaient tous les deux de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement.

L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années.

Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

Patients bénéficiant d'une cardioversion :

Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1-5 jours de prétraitement) ou conven-

tionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout AVC, accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, IDM et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0 %) dans le groupe AVK (n = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % : 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6 %) et 4 patients (0,8 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 988) et le groupe AVK (n = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % : 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent :

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.

Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.

Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95 % 0,47-0,76 ; p < 0,001 et HR 0,63 ; IC à 95 % 0,50-0,80 ; p < 0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

Traitement des TVP, des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récidives. Plus de 9400 patients ont été évalués dans le cadre de trois études cliniques contrôlées, randomisées, de phase III (Einstein DVT, Einstein PE et Einstein Extension) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée de traitement globale combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Lors de l'étude Einstein DVT, 3449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'embolie pulmonaire aiguë, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était constitué d'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un antivitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique (⩾ 2,0). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un antivitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans l'ensemble des études de phase III. Le critère principal d'efficacité était la récidive symptomatique d'ETEV (événements thromboemboliques veineux), critère composite réunissant les récidives de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récidives de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès et la mortalité toutes causes confondues.

Lors de l'étude Einstein DVT (voir le tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité (p < 0,0001 [test de non-infériorité] ; hazard ratio : 0,680 [0,443-1,042] ; p = 0,076 [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un hazard ratio de 0,67 (IC à 95 % : 0,47-0,95, valeur nominale de p = 0,027). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0-3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction = 0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban *versus* warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35-1,35).

Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Tableau 5 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT

Population de l'étude	3449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto[a] 3, 6 ou 12 mois N = 1731	Énoxaparine/ AVK[b] 3, 6 ou 12 mois N = 1718
Récidive d'ETEV* symptomatique	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour.

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul.

* p < 0,0001 (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0) ; hazard ratio : 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (supériorité).

Lors de l'étude Einstein PE (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité (p = 0,0026 [test de non-infériorité] ; hazard ratio : 1,123 [0,749-1,684]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un hazard ratio de 0,849 (IC à 95 % : 0,633-1,139, valeur nominale de p = 0,275). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57 %, 62 % et 65 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0-3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction = 0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban *versus* warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277-1,484).

Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été légèrement plus faibles dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3 % [249/2412]) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4 % [274/2405]). Les taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) ont été plus faibles dans le groupe rivaroxaban (1,1 % [26/2412]) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2 % [52/2405]) avec un hazard ratio de 0,493 (IC à 95 % : 0,308-0,789).

Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein PE

Population de l'étude	4832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto[a] 3, 6 ou 12 mois N = 2419	Énoxaparine/ AVK[b] 3, 6 ou 12 mois N = 2413
Récidive d'ETEV* symptomatique	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1 %)	20 (0,8 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1 %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour.

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul.

* p < 0,0026 (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0) ; hazard ratio : 1,123 (0,749-1,684).

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE

Population de l'étude	8281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto[a] 3, 6 ou 12 mois N = 4150	Énoxaparine/ AVK[b] 3, 6 ou 12 mois N = 4131
Récidive d'ETEV* symptomatique	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1 %)	38 (0,9 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour.

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul.

* p < 0,0001 (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 1,75) ; hazard ratio : 0,886 (0,661-1,186).

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un hazard ratio de 0,771 (IC à 95 % : 0,614-0,967) ; valeur nominale de p = 0,0244.

Dans l'étude Einstein Extension (voir le tableau 8), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension

Population de l'étude	1197 patients, poursuite du traitement et prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Xarelto[a] 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETEV* symptomatique	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour.

* p < 0,0001 (supériorité), hazard ratio : 0,185 (0,087-0,393).

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récidives d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récidives d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 % respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les hazard ratios ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récidives d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95 % : 0,40-1,50), 0,91 (IC à 95 % : 0,54-1,54) et 0,51 (IC à 95 % : 0,24-1,07) respectivement.

Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (Cmax) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé à 2,5 mg et le comprimé à 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la Cmax du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés à 20 mg de Xarelto ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39 % de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (cf Posologie/Mode d'administration).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Xarelto 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.

La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV %) comprise entre 30 % et 40 %.

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la Cmax a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon

ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée. La biodisponibilité (ASC et Cmax) d'un comprimé entier à 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible du rivaroxaban et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution :
Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'Homme est élevé, environ 92 % à 95 %, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré: le $V_{éq}$ est d'environ 50 litres.

Biotransformation et élimination :
Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le 1/3 restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP 3A4, le CYP 2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* : protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Populations particulières :
Sexe :
Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.
Personnes âgées :
Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Poids :
Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Différences interethniques :
Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises en ce qui concerne les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh classe B ou C (cf Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4, 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5, 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3, 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable. L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données pharmacocinétiques chez les patients :
Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90 %) 2 à 4 heures et environ 24 heures après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle de dose) était respectivement de 215 µg/l (22-535) et 32 µg/l (6-239).

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique :
Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle Emax. En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observé à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.
Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par exemple). Une toxicité embryofœtale (fausse-couche postimplantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/08/472/011 ; CIP 3400921922516 (2011, RCP rév 22.08.17) 14 cp 15 mg.
EU /1/08/472/012 ; CIP 3400921922684 (2011, RCP rév 22.08.17) 28 cp 15 mg.
EU /1/08/472/013 ; CIP 3400921922745 (2011, RCP rév 22.08.17) 42 cp 15 mg.
EU /1/08/472/016 ; CIP 3400958141676 (2011, RCP rév 22.08.17) 100 cp 15 mg.
EU /1/08/472/018 ; CIP 3400921923056 (2011, RCP rév 22.08.17) 28 cp 20 mg.
EU /1/08/472/021 ; CIP 3400958141966 (2011, RCP rév 22.08.17) 100 cp 20 mg.
Prix : 36,41 € (14 comprimés à 15 mg).
69,33 € (28 comprimés à 15 mg).
102,26 € (42 comprimés à 15 mg).
69,33 € (28 comprimés à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.
Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XARELTO ® 10 mg
rivaroxaban

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (rond, biconvexe, diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm ; marqué de la croix Bayer sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle ; rouge clair) : Boîtes de 5, de 10 et de 30, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100 x 1, sous plaquettes thermoformées, pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Rivaroxaban (DCI) .... 10 mg
Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).
Excipient à effet notoire : lactose (26,51 mg/cp) sous forme monohydratée, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.
La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

Relais des antivitamine K (AVK) par Xarelto :
Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (cf Interactions).

Relais de Xarelto par les antivitamine K (AVK) :
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ⩾ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto :
Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par exemple) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament en cas d'administration parentérale continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par exemple).

Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux :
La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence.
L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :
L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Personnes âgées :
Aucun ajustement posologique (cf Pharmacocinétique).

Poids :
Aucun ajustement posologique (cf Pharmacocinétique).

Sexe :
Aucun ajustement posologique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (cf Interactions, Pharmacocinétique).
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale.
Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran étexilate, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (cf Posologie/Mode d'administration) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (cf Interactions).
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (cf Pharmacocinétique).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque hémorragique :
Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (cf Effets indésirables). La surveillance peut se faire sous forme d'examens cliniques réguliers, d'une surveillance soigneuse du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.
Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques

du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (cf Interactions).

Interaction avec d'autres traitements :

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par exemple). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (cf Interactions).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les anti-agrégants plaquettaires. Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (cf Interactions).

Autres facteurs de risque hémorragique :

Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple maladie inflammatoire chronique des intestins, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien) ;
- rétinopathie vasculaire ;
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche :

L'efficacité et la tolérance du rivaroxaban n'ont pas été évaluées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche dans le cadre d'études cliniques interventionnelles.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire :

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation post-opératoire de cathéters péridurαux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par exemple engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (cf Pharmacocinétique).

Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales autres qu'une chirurgie programmée de prothèse de la hanche ou du genou :

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 10 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer sur l'appréciation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (cf Pharmacocinétique).

Personnes âgées :

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (cf Pharmacocinétique).

Réactions cutanées :

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson/Nécrolyse Épidermique Toxique, ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (cf Effets indésirables). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

Informations concernant les excipients :

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la Cmax, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban ; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies de dégradation du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la Cmax moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente (pour les patients insuffisants rénaux, cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit être évitée.

Anticoagulants :

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

AINS/antiagrégants plaquettaires :

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène (500 mg). La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des antiagrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Warfarine :

Le passage de la warfarine, un antivitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Neoplastin) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le 4^{e} jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la Cmin du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

Inducteurs du CYP3A4 :

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [*Hypericum perforatum*], par exemple) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

Autres traitements concomitants :

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP3A4), de digoxine (substrat de la P-gp) ou d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments n'a été observée (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets sur les analyses de laboratoire :

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par exemple) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (cf Pharmacodynamie).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque potentiel de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

ALLAITEMENT :

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non-prise de Xarelto.

FERTILITÉ :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32 625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne maximale et durée maximale du traitement dans les études de phase III

Indication (Nombre de patients *)	Dose quotidienne maximale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (N = 6097)	10 mg	39 jours
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë (N = 3997)	10 mg	39 jours
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives (N = 4556)	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg	21 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (N = 7750)	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (N = 10 225)	5 mg ou 10 mg respectivement, coadministré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (⩾ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des évènements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années.

Tableau résumant les effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes et d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III

Classification MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie (dont résultats d'analyse de laboratoire correspondant)
Peu fréquent	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[a]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction allergique, dermatite allergique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope
Affections oculaires	
Fréquent	Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hématomes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis, hémoptysie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[a], diarrhée, vomissements[a]
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalie de la fonction hépatique
Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée
Peu fréquent	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur des extrémités[a]
Peu fréquent	Hémarthrose
Rare	Hémorragie musculaire
Fréquence indéterminée	Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[b]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[a]
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre[a], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)
Peu fréquent	Sensation d'inconfort (dont malaise)
Rare	Œdème localisé[a]
Investigations	
Fréquent	Élévation des transaminases
Peu fréquent	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[a], élévation de la LDH[a], de la lipase[a], de l'amylase[a], des γ-GT[a]
Rare	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Hémorragie postopératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[a]
Rare	Pseudoanévrisme vasculaire[c]

a) Effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

b) Effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives.

c) Effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée).

Description de certains effets indésirables :

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie posthémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (cf Surdosage : Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Risque hémorragique). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés.

Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalée ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalés sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

Observations post-commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

- Affections du système immunitaire : angiœdème et œdème allergique. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 1/100).
- Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire). Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares (⩾ 1/10 000, < 1/1 000).
- Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (⩾ 1/1 000, < 1/100).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse Épidermique Toxique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares (< 1/10 000).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements :

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (cf Pharmacocinétique). La prise en charge devra être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par exemple), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique devra être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (cf Pharmacodynamie).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs directs du facteur Xa (code ATC : B01AF01).

Mécanisme d'action :

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

Effets pharmacodynamiques :

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Neoplastin est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes, car l'INR (rapport international normalisé) est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TQ (Neoplastin) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c-à-d au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 13 et 25 s (les valeurs de référence avant l'intervention étant comprises entre 12 et 15 s).

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n = 22) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Neoplastin) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (cf Surdosage).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban en routine. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurés à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (cf Pharmacocinétique).

Efficacité et sécurité cliniques :

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour montrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des ETEV, c-à-d des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et des embolies pulmonaires (EP), chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9500 patients (7050 arthroplasties totales de la hanche et 2531 arthroplasties totales du genou) ont été évalués lors des essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, du programme RECORD.

Le traitement par le rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne, débuté au plus tôt 6 heures après l'intervention, a été comparé au traitement par l'énoxaparine 40 mg en une prise quotidienne débuté 12 heures avant l'intervention.

Lors des trois études de phase III (voir tableau 3), le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence des ETEV totaux (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie, EP non fatales et décès) et des ETEV majeurs (TVP proximales, EP non fatales et décès liés aux ETEV), lesquelles constituaient les critères d'évaluation primaire et secondaire principaux prédéfinis de l'efficacité. Par ailleurs, lors de ces trois études, la fréquence des ETEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales, décès liés aux ETEV) a été inférieure chez les patients traités par le rivaroxaban par rapport à celle observée chez les patients traités par énoxaparine.

L'incidence d'événements hémorragiques majeurs, critère principal d'évaluation de la tolérance, a été comparable chez les patients, qu'ils soient traités par le rivaroxaban 10 mg ou par l'énoxaparine 40 mg.

Tableau 3 : Données d'efficacité et de sécurité issues des études cliniques de phase III

	RECORD 1		
Population de l'étude	4541 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche		
Posologie et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg 1 fois/j 35 jours ± 4	Énoxaparine 40 mg 1 fois/j 35 jours ± 4	*p*
ETEV globaux	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001
ETEV majeurs	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001
ETEV symptomatiques	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)	
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)	

	RECORD 2		
Population de l'étude	2509 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche		
Posologie et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg 1 fois/j 35 jours ± 4	Énoxaparine 40 mg 1 fois/j 12 jours ± 2	*p*
ETEV globaux	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001
ETEV majeurs	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001
ETEV symptomatiques	3 (0,4 %)	15 (1,7 %)	
Événements hémorragiques majeurs	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	

	RECORD 3		
Population de l'étude	2531 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale du genou		
Posologie et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg 1 fois/j 12 jours ± 2	Énoxaparine 40 mg 1 fois/j 12 jours ± 2	*p*
ETEV globaux	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
ETEV majeurs	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
ETEV symptomatiques	8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Événements hémorragiques majeurs	7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

L'analyse poolée des résultats des essais de phase III confirme les données obtenues au cours des différentes études en termes de réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques avec le rivaroxaban 10 mg par rapport à l'énoxaparine 40 mg, en une prise quotidienne.

En plus du programme de phase III RECORD, une étude de cohorte ouverte, non interventionnelle, post-autorisation (XAMOS) a été conduite chez 17 413 patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres traitements médicamenteux thromboprophylactiques (traitement conventionnel) dans les conditions réelles d'utilisation. Des ETEV symptomatiques sont survenus chez 57 (0,6 %) patients dans le groupe rivaroxaban (n = 8778) et chez 88 (1,0 %) patients dans le groupe traitement conventionnel (n = 8635 ; HR 0,63 ; IC à 95 % : 0,43-0,91) ; population d'analyse de la sécurité). Des événements hémorragiques majeurs sont survenus respectivement chez 35 patients (0,4 %) et 29 patients (0,3 %) dans le groupe rivaroxaban et traitement conventionnel respectivement (HR 1,10 ; IC à 95 % : 0,67-1,80). Ainsi, les résultats de cette étude non interventionnelle sont cohérents avec ceux des études pivots randomisées.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (Cmax) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 10 mg et le comprimé de 2,5 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la Cmax du rivaroxaban pris à une dose de 10 mg et de 2,5 mg. Les comprimés de 2,5 mg et de 10 mg de rivaroxaban

peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont approximativement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. A des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution et, de ce fait, la biodisponibilité du rivaroxaban, ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué à jeun qu'après une prise alimentaire. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV %) comprise entre 30 % et 40 %, à l'exception du jour de l'intervention et du jour suivant où la variabilité est plus élevée (70 %).
L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la Cmax a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et Cmax) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible du rivaroxaban, proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution :

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92 à 95 %, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le $V_{éq}$ est d'environ 50 litres.

Biotransformation et élimination :

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Populations particulières :

Sexe :
Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.
Personnes âgées :
Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Poids :
Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Différences interethniques :
Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises en ce qui concerne les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (stade A de Child-Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade B de Child-Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (cf Contre-indications).
Insuffisance rénale :
Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4, 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5, 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié respectivement par 1,3, 2,2 et 2,4). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Données pharmacocinétiques chez les patients :

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) à la dose de 10 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90 %) 2 à 4 heures et environ 24 heures après la dose (représentant approximativement les concentrations maximale et minimale durant l'intervalle entre les doses) a été respectivement de 101 µg/l (7-273) et 14 µg/l (4-51).

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle Emax. En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les patients sains. Chez les patients, le facteur Xa et le TQ de référence sont influencés par l'intervention chirurgicale et montrent une différence dans la pente concentration-TQ entre le jour suivant l'opération et l'état d'équilibre.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.
Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par exemple). Une toxicité embryofœtale (fausse couche postimplantatoire, retard/progression de l'ossification, taches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/08/472/005 ; CIP 3400938838107 (RCP rév 22.08.17) 5 cp.
EU /1/08/472/006 ; CIP 3400938838275 (RCP rév 22.08.17) 10 cp.
EU /1/08/472/007 ; CIP 3400938838336 (RCP rév 22.08.17) 30 cp.
EU /1/08/472/008 ; CIP 3400957362898 (RCP rév 22.08.17) 100 cp.
Prix : 13,00 € (5 comprimés).
26,49 € (10 comprimés).
74,04 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.
Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

XATRAL ® 2,5 mg
alfuzosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Chlorhydrate d'alfuzosine .... 2,5 mg
Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
Adultes :
La posologie recommandée est de 1 comprimé de Xatral 2,5 mg 3 fois par jour.
Sujets âgés ou hypertendus traités :
A titre de précaution systématique, il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé de Xatral 2,5 mg matin et soir puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient sans dépasser 4 comprimés de Xatral 2,5 mg par jour.
Insuffisants hépatiques :
Il est recommandé de débuter le traitement par un comprimé de Xatral 2,5 mg par jour puis d'augmenter la posologie selon la réponse individuelle du patient sans dépasser un comprimé de Xatral 2,5 mg 2 fois par jour.
Population pédiatrique :
L'efficacité de l'alfuzosine n'a pas été démontrée chez les enfants âgés de 2 à 16 ans (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, l'alfuzosine ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'alfuzosine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypotension orthostatique.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des médicaments antihypertenseurs ou des dérivés nitrés.
La prise de ce médicament est déconseillée avec les antihypertenseurs alphabloquants (cf Interactions).
Chez certains sujets, une hypotension orthostatique peut apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament, éventuellement accompagnée de symptômes (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs).
Dans ce cas, le patient devra être maintenu en position allongée jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu.
Ces phénomènes sont habituellement transitoires, surviennent au début du traitement et n'empêchent pas, en général, la poursuite du traitement.
Une diminution marquée de la pression artérielle a été rapportée, lors de la surveillance après mise sur le marché, chez des patients ayant des facteurs de risque préexistants (tels que maladie cardiaque sous-jacente et/ou traitement concomitant avec des médicaments antihypertenseurs).
Il existe un risque d'accidents ischémiques cérébraux, notamment chez les patients âgés présentant des troubles circulatoires cérébraux préexistants symptomatiques (tels qu'une arythmie cardiaque, une fibrillation auriculaire, des antécédents d'accident ischémique transitoire) ou asymptomatiques en raison de la survenue d'une hypotension après administration d'alfuzosine (cf Effets indésirables).
Le malade devra être informé de la possibilité de survenue de ces incidents.
La prudence est recommandée, notamment chez les sujets âgés. En effet, le risque de survenue d'hypotension et de symptômes associés peut être plus élevé chez les patients âgés.
Comme avec tous les alpha-1 bloquants, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë.
Les patients ayant un allongement congénital de l'intervalle QTc, un antécédent d'allongement de l'intervalle QTc ou qui sont traités par des médicaments augmentant l'intervalle QTc doivent être surveillés avant et pendant le traitement.
De rares cas de priapisme (érection douloureuse prolongée non liée à une activité sexuelle) ont été rapportés chez des patients traités par alfuzosine ainsi qu'avec les autres alpha-1 bloquants. Une prise en charge rapide (parfois chirurgicale) des patients est indispensable. En effet, le priapisme peut conduire à une impuissance définitive s'il n'est pas correctement traité.
Le Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres alpha-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Étant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments alpha-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention, même si le risque de survenue de SIFP avec l'alfuzosine est faible.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi :

La prudence est recommandée quand l'alfuzosine est administrée à des patients qui ont eu une hypotension prononcée en réponse à l'administration d'un autre alpha-1 bloquant.
Chez les patients coronariens, l'alfuzosine ne sera pas prescrite isolément. Le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire sera poursuivi. En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par l'alfuzosine sera interrompu.
Utilisation avec les inhibiteurs de la PDE-5 : l'administration concomitante de Xatral 2,5 mg avec un inhibiteur de la phosphodiestérase-5 (par exemple sildénafil, tadalafil et vardénafil) peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (cf Interactions). Afin de diminuer le risque de survenue d'une hypotension orthostatique, les patients doivent être stabilisés sous traitement alphabloquant avant l'initiation d'un traitement par un inhibiteur de la phosphodiestérase-5. De plus, il est recommandé de démarrer le traitement par inhibiteur de la phosphodiestérase-5 à la dose la plus faible possible.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

Association déconseillées :

- Antihypertenseurs alphabloquants (doxazosine, prazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter les doses progressivement si besoin.

Associations à prendre en compte :

- Antihypertenseurs, sauf alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

L'innocuité de l'alfuzosine au cours de la grossesse et le passage de l'alfuzosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'effet de l'alfuzosine sur la capacité à conduire des véhicules. Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines en raison des risques d'hypotension orthostatique, sensations vertigineuses, asthénie, troubles visuels, surtout en début de traitement par l'alfuzosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition en utilisant la règle suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système/organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Très rare	Angine de poitrine chez les patients ayant des antécédents de troubles coronariens
Non déterminé	Fibrillation auriculaire
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision anormale
Non déterminé	Syndrome de l'iris flasque peropératoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, malaise
Peu fréquent	Œdèmes, douleurs thoraciques
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale
Non déterminé	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Non déterminé	Atteinte hépatocellulaire, cholestase hépatique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, vertiges, étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Syncope, somnolence
Non déterminé	Accidents ischémiques cérébraux chez les patients présentant des troubles cérébrovasculaires sous-jacents
Affections des organes de reproduction et du sein	
Non déterminé	Priapisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Congestion nasale
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Éruptions cutanées, prurit
Très rare	Urticaire, angio-œdème
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Flush
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Non déterminé	Neutropénie, thrombopénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le malade sera hospitalisé et maintenu en position allongée. Un traitement classique de l'hypotension sera institué. En cas d'hypotension importante, un vasoconstricteur agissant directement sur les fibres musculaires des vaisseaux peut être utilisé. Du fait de sa fixation protéique élevée, l'alfuzosine est difficilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Alphabloquants (code ATC : G04CA01 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
L'alfuzosine est un dérivé de la quinazoline, actif par voie orale. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs alpha-1-adrénergiques post-synaptiques. Les études de pharmacologie réalisées *in vitro* ont confirmé la sélectivité de l'alfuzosine pour les récepteurs alpha-1-adrénergiques situés au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre.
Les alphabloquants, par une action directe sur le muscle lisse du tissu prostatique, diminuent l'obstruction infra-vésicale. Les études *in vivo* chez l'animal ont montré que l'alfuzosine diminuait la pression urétrale et donc la résistance au flux urinaire lors de la miction. Une étude chez le rat vigile montre un effet sur la pression urétrale d'amplitude supérieure à l'effet sur la pression artérielle.
Lors d'études contrôlées contre placebo chez des patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate, l'alfuzosine :
- a augmenté de façon significative le flux urinaire d'une moyenne de 30 % chez des patients ayant un débit $\leqslant$ 15 ml/s. Cette amélioration est observée dès la première prise ;
- a diminué de façon significative la pression du détrusor et augmenté le volume provoquant la sensation du besoin d'uriner ;
- a réduit significativement le volume urinaire résiduel.

Ces effets conduisent à une amélioration des symptômes urinaires irritatifs et obstructifs. Ils n'entraînent pas d'effet délétère sur les fonctions sexuelles.
Population pédiatrique :
L'alfuzosine ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration).
L'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas été démontrée dans 2 études menées chez 197 patients âgés de 2 à 16 ans avec une pression de fuite élevée au niveau du détrusor (PDF $\geqslant$ 40 cm H_2O) d'origine neurologique. Les patients ont été traités avec 0,1 mg/kg/j ou 0,2 mg/kg/j de chlorhydrate d'alfuzosine en utilisant des formulations pédiatriques adaptées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'alfuzosine a une biodisponibilité moyenne de 64 %. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ 1,5 heure après l'administration (avec des limites comprises entre 0,5 et 6 heures). Les caractéristiques pharmacocinétiques sont linéaires dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Le profil pharmaceutique est caractérisé par de fortes variations interindividuelles.
L'élimination de l'alfuzosine est caractérisée, chez le volontaire sain, par une demi-vie d'environ 4,8 heures.
La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %. L'alfuzosine subit une importante métabolisation par le foie avec excrétion dans les urines de seulement 11 % du composé inchangé. La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fèces (75 à 90 %). Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié par la prise concomitante de nourriture.
Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, l'absorption de l'alfuzosine est plus rapide et les concentrations maximales plus élevées. La biodisponibilité peut être augmentée et on observe chez certains patients une réduction du volume de distribution. La demi-vie d'élimination reste inchangée.
Chez les insuffisants hépatiques sévères, la demi-vie d'élimination est prolongée. La biodisponibilité est augmentée comparativement au volontaire sain.
Chez les insuffisants rénaux, nécessitant ou non une dialyse, le volume de distribution et la clairance de l'alfuzosine augmentent du fait d'une élévation de la fraction libre. L'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min.
En cas d'insuffisance cardiaque chronique, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alfuzosine ne sont pas modifiées.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400933016012 (1987, RCP rév 02.10.17).
Prix : 8,72 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

XATRAL® LP 10 mg
alfuzosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée : Boîte de 30, sous plaquettes.

COMPOSITION *p cp*

Chlorhydrate d'alfuzosine .... 10 mg
Excipients : hypromellose, huile de ricin hydrogénée, éthylcellulose, oxyde de fer jaune, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, mannitol, povidone, cellulose microcristalline.

DC INDICATIONS

- Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
- Traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Voie orale.
La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour, à prendre immédiatement après le repas du soir.
Traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate :
La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg par jour, à prendre après le repas, à partir du premier jour de cathétérisme urétral.
Le traitement est administré pendant 3 à 4 jours dont 2 à 3 jours lors de la mise sous cathéter et 1 jour après le retrait de celui-ci.
Population pédiatrique :
L'efficacité de l'alfuzosine n'a pas été démontrée chez les enfants âgés de 2 à 16 ans (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, l'alfuzosine ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité à l'alfuzosine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypotension orthostatique.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des médicaments antihypertenseurs ou des dérivés nitrés.
La prise de ce médicament est déconseillée avec les antihypertenseurs alphabloquants (cf Interactions).
Chez certains sujets, une hypotension orthostatique peut apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament, éventuellement accompagnée de symptômes (sensations vertigineuses, fatigue, sueurs). Dans ce cas, le patient devra être maintenu en position allongée jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu.
Ces phénomènes sont habituellement transitoires, surviennent au début du traitement et n'empêchent pas, en général, la poursuite du traitement.
Une diminution marquée de la pression artérielle a été rapportée, lors de la surveillance après mise sur le marché, chez des patients ayant des facteurs de risque préexistants (tels que maladie cardiaque sous-jacente et/ou traitement concomitant avec des médicaments antihypertenseurs).
Il existe un risque d'accidents ischémiques cérébraux, notamment chez les patients âgés présentant des troubles circulatoires cérébraux préexistants symptomatiques (tels qu'une arythmie cardiaque, une fibrillation auriculaire, des antécédents d'accident ischémique transitoire) ou asymptomatiques en raison de la survenue d'une hypotension après administration d'alfuzosine (cf Effets indésirables).
Le malade devra être informé de la possibilité de survenue de ces incidents.
La prudence est recommandée, notamment chez les sujets âgés. En effet, le risque de survenue d'hypotension et de symptômes associés peut être plus élevé chez les patients âgés.
Comme avec tous les alpha-1 bloquants, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë.
Les patients ayant un allongement congénital de l'intervalle QTc, un antécédent d'allongement de l'intervalle QTc ou qui sont traités par des médicaments augmentant l'intervalle QTc doivent être surveillés avant et pendant le traitement.
De rares cas de priapisme (érection douloureuse prolongée non liée à une activité sexuelle) ont été rapportés chez des patients traités par alfuzosine ainsi qu'avec les autres alpha-1 bloquants. Une prise en charge rapide (parfois chirurgicale) des patients est indispensable. En effet, le priapisme peut conduire à une impuissance définitive s'il n'est pas correctement traité.
Le Syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres alpha-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Étant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments alpha-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention, même si le risque de survenue de SIFP avec l'alfuzosine est faible.
Compte tenu de l'absence de données de sécurité chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), Xatral LP 10 mg comprimé à libération prolongée ne doit pas être administré à ces patients.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
Précautions d'emploi :
La prudence est recommandée quand l'alfuzosine est administrée à des patients qui ont eu une hypotension prononcée en réponse à l'administration d'un autre alpha-1 bloquant.
Chez les patients coronariens, l'alfuzosine ne sera pas prescrite isolément. Le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire sera poursuivi. En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par l'alfuzosine sera interrompu.
Utilisation avec les inhibiteurs de la PDE-5 : l'administration concomitante de Xatral LP 10 mg avec un inhibiteur de la phosphodiestérase-5 (par exemple sildénafil, tadalafil et vardénafil) peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (cf Interactions). Afin de diminuer le risque de survenue d'une hypotension orthostatique, les patients doivent être stabilisés sous traitement alphabloquant avant l'initiation d'un traitement par un inhibiteur de la phosphodiestérase-5. De plus, il est recommandé de démarrer le traitement par inhibiteur de la phosphodiestérase-5 à la dose la plus faible possible.
Les patients devront être prévenus que les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être croqués, mâchés, écrasés ou broyés en poudre. Ces actions peuvent conduire à une libération et à une absorption inappropriée du médicament et en conséquence à des effets indésirables pouvant être précoces.

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole) : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

Associations déconseillées :
- Antihypertenseurs alphabloquants (doxazosine, prazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil) : risque d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Débuter le traitement aux posologies minimales recommandées et adapter les doses progressivement si besoin.

Associations à prendre en compte :
- Antihypertenseurs, sauf alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Médicaments abaissant la pression artérielle : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.
L'innocuité de l'alfuzosine au cours de la grossesse et le passage de l'alfuzosine dans le lait maternel ne sont pas connus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'effet de l'alfuzosine sur la capacité à conduire des véhicules. Une prudence particulière devra être observée par les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines en raison des risques d'hypotension orthostatique, sensations vertigineuses, asthénie, troubles visuels, surtout en début de traitement par l'alfuzosine.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition en utilisant la règle suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système/organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Très rare	Angine de poitrine chez les patients ayant des antécédents de troubles coronariens
Non déterminé	Fibrillation auriculaire
Affections oculaires	
Non déterminé	Syndrome de l'iris flasque peropératoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, malaise
Peu fréquent	Œdèmes, douleurs thoraciques
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Diarrhée, sécheresse buccale
Non déterminé	Vomissements
Affections hépato-biliaires	
Non déterminé	Atteinte hépatocellulaire, cholestase hépatique

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, étourdissements, céphalées
Peu fréquent	Syncope, vertiges, somnolence
Non déterminé	Accidents ischémiques cérébraux chez les patients présentant des troubles cérébrovasculaires sous-jacents
Affections des organes de reproduction et du sein	
Non déterminé	Priapisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Congestion nasale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruptions cutanées, prurit
Très rare	Urticaire, angio-œdème
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), flush
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Non déterminé	Neutropénie, thrombopénie

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage, le malade sera hospitalisé et maintenu en position allongée. Un traitement classique de l'hypotension sera institué. En cas d'hypotension importante, un vasoconstricteur agissant directement sur les fibres musculaires des vaisseaux peut être utilisé. Du fait de sa fixation protéique élevée, l'alfuzosine est difficilement dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Alphabloquants, (code ATC : G04CA01 ; G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).
L'alfuzosine est un dérivé de la quinazoline, actif par voie orale. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs alpha-1-adrénergiques post-synaptiques. Les études de pharmacologie réalisées in vitro ont confirmé la sélectivité de l'alfuzosine pour les récepteurs alpha-1-adrénergiques situés au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre.
Les alphabloquants, par une action directe sur le muscle lisse du tissu prostatique, diminuent l'obstruction infravésicale. Les études in vivo chez l'animal ont montré que l'alfuzosine diminuait la pression urétrale et donc la résistance au flux urinaire lors de la miction. Une étude chez le rat vigile montre un effet sur la pression urétrale d'amplitude supérieure à l'effet sur la pression artérielle.
Lors d'études contrôlées contre placebo chez des patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate, l'alfuzosine :
- a augmenté de façon significative le flux urinaire d'une moyenne de 30 % chez des patients ayant un débit ⩽ 15 ml/s. Cette amélioration est observée dès la première prise ;
- a diminué de façon significative la pression du détrusor et augmenté le volume provoquant la sensation du besoin d'uriner ;
- a réduit significativement le volume urinaire résiduel.

Ces effets conduisent à une amélioration des symptômes urinaires irritatifs et obstructifs. Ils n'entraînent pas d'effet délétère sur les fonctions sexuelles.
Par ailleurs, le débit maximal urinaire reste significativement augmenté 24 heures après la prise.
Dans l'étude ALFAUR, l'effet de l'alfuzosine sur la reprise mictionnelle a été évalué chez 357 hommes âgés de plus de 50 ans, présentant un premier épisode douloureux de rétention aiguë d'urine (RAU) lié à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) avec un résidu mictionnel compris entre 500 et 1500 ml lors de la mise sous cathéter et durant la première heure suivant celle-ci. Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle, en deux groupes parallèles, comparant 10 mg/jour d'alfuzosine LP à un placebo, l'évaluation de la reprise mictionnelle a été réalisée 24 heures après le retrait du cathéter, le matin, après au moins deux jours de traitement par l'alfuzosine.
Le traitement avec l'alfuzosine a permis d'augmenter significativement (p = 0,012) le taux de reprise mictionnelle, après retrait du cathéter, chez des patients ayant eu un premier épisode de RAU, soit 146 reprises mictionnelles (61,9 %) dans le groupe alfuzosine contre 58 (47,9 %) dans le groupe placebo.
Population pédiatrique :
L'alfuzosine ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration).
L'efficacité du chlorhydrate d'alfuzosine n'a pas été démontrée dans 2 études menées chez 197 patients âgés de 2 à 16 ans avec une pression de fuite élevée au niveau du détrusor (PDF ⩾ 40 cm H_2O) d'origine neurologique. Les patients ont été traités avec 0,1 mg/kg/j ou 0,2 mg/kg/j de chlorhydrate d'alfuzosine en utilisant des formulations pédiatriques adaptées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Alfuzosine :
La fixation du chlorhydrate d'alfuzosine aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.
L'alfuzosine subit une importante métabolisation par le foie avec excrétion dans les urines de seulement 11 % du composé inchangé.
La plupart des métabolites (qui sont inactifs) sont excrétés dans les fèces (75 à 90 %).
Le profil pharmacocinétique de l'alfuzosine n'est pas modifié en cas d'insuffisance cardiaque chronique.
Formulation à libération prolongée :
La valeur moyenne de la biodisponibilité relative est de 104,4 % après administration de la dose de 10 mg, par rapport à celle de la formulation à libération immédiate à la posologie de 7,5 mg (2,5 mg 3 fois par jour), chez le volontaire sain d'âge moyen. La concentration plasmatique maximale est atteinte 9 heures après l'administration contre 1 heure pour la formulation immédiate.
La demi-vie apparente d'élimination est de 9,1 heures.
Des études ont montré que la biodisponibilité est augmentée quand le produit est administré après un repas (cf Posologie/Mode d'administration).
Les paramètres pharmacocinétiques (Cmax et SSC) ne sont pas augmentés chez le patient âgé, comparativement au volontaire sain d'âge moyen.
Les valeurs moyennes de Cmax et de SSC sont modérément augmentées chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min), sans modification de la demi-vie d'élimination, comparativement au patient ayant une fonction rénale normale.
L'ajustement posologique n'est donc pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min.

PP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

PP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400935110664 (1999, RCP rév 02.10.17).
Prix : 13,52 € (30 comprimés).
Remb Séc soc à 30 % dans l'indication « Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate ». Collect.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

XELEVIA®
sitagliptine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 100 mg (rond, portant l'inscription « 277 » sur une face ; beige) *et à 50 mg* (rond, portant l'inscription « 112 » sur une face ; beige clair) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées opaques.

COMPOSITION *p cp*

Sitagliptine (DCI) phosphate monohydraté exprimée en sitagliptine	100 mg
ou	50 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E 460), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E 341), croscarmellose sodique (E 468), stéarate de magnésium (E 470b), fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage :* poly (alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS
Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Xelevia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :
- En monothérapie : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En bithérapie orale, en association à :
  - la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
  - un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ;
  - un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) [thiazolidinedione], lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- En trithérapie orale, en association à :
  - un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
  - un agoniste des récepteurs PPARγ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPARγ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- Xelevia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La posologie est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. En cas d'utilisation en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPARγ, la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPARγ doit être maintenue, et Xelevia administré de façon concomitante.
CTJ : 1,09 €.
Quand Xelevia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'oubli d'une dose de Xelevia, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ⩾ 50 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr ⩾ 30 mL/min et < 50 mL/min), la posologie de Xelevia est de 50 mg une fois par jour.
CTJ : 0,85 €.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Xelevia est de 25 mg une fois par jour. Le traitement peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.
Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Xelevia et périodiquement par la suite.
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Xelevia n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence (cf Pharmacocinétique).
Dans la mesure où la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, aucune influence sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'est attendue en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de la sitagliptine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Xelevia peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Générales :
Xelevia ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.
Pancréatite aiguë :
L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Xelevia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Xelevia ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.
Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiants :
Au cours des essais cliniques réalisés avec Xelevia soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance rénale :
La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.
Réactions d'hypersensibilité :
Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Xelevia doit être arrêté. Les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être initié.
Pemphigoïde bulleuse :
Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Xelevia doit être arrêté.

DC INTERACTIONS
Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine :
Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives, en cas d''association avec d'autres médicaments, est faible.
- Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.
- Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo.*
- Metformine : chez les patients diabétiques de type 2, l'administration concomitante en doses multiples de 1 000 mg deux fois par jour de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine.
- Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la Cmax de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments :
- Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la Cmax plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.
- Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine

n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo.*

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Xelevia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré que la sitagliptine est retrouvée dans le lait maternel. Xelevia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Xelevia n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Xelevia est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 %-13,8 %) et à l'insuline (9,6 %) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques avec la sitagliptine en monothérapie *versus* placebo et depuis la commercialisation

Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques *(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie (1)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle *
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation
Fréquence indéterminée	Vomissements *, pancréatite aiguë *(1)(2), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale *(1)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Prurit *
Fréquence indéterminée	Angio-œdème *(1), éruption cutanée *(1), urticaire *(1), vascularite cutanée *(1), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson *(1), pemphigoïde bulleuse *
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Arthralgie *, myalgies *, douleur dorsale *, arthropathie *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale *, insuffisance rénale aiguë *

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

(1) Voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

(2) Voir Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés :

En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de causalité à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de coadministration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de coadministration avec metformine), la flatulence (fréquent, en cas de coadministration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de coadministration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (rare, en cas de coadministration avec metformine), et la bouche sèche (rare, en cas de coadministration avec l'insuline [avec ou sans metformine]).

Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS :

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des évènements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniques dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

La sitagliptine est peu dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 [DPP-4] (code ATC : A10BH01).

Mécanisme d'action :

Xelevia appartient à une classe d'hypoglycémiants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA1c) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémiants, qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique :

En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, administrée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie (voir Tableau 2).

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine en monothérapie. Le traitement par 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, en monothérapie, a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo dans deux études de 18 semaines et 24 semaines. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment*-β), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée. Chez les patients traités par sitagliptine, l'incidence des hypoglycémies observée était similaire à celle observée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids corporel initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans deux études de 24 semaines réalisées avec la sitagliptine en ajout soit à la metformine dans l'une, soit à la pioglitazone dans l'autre, l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, a permis d'améliorer significativement les paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans ces études, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine, soit au glimépiride seul, soit à l'association glimépiride/metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine par rapport à ceux sous placebo.

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à une dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Tableau 2 : Taux d'HbA1c dans les études *versus* placebo en monothérapie et en association (population de tous les patients traités - analyse en intention de traiter)

Étude	Taux d'HbA1c initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%) *	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) * (IC 95 %)
Études en monothérapie			
100 mg de sitagliptine 1 fois/jour(1) (N = 193)	8,0	– 0,5	– 0,6 ** (– 0,8 ; – 0,4)
100 mg de sitagliptine 1 fois/jour(2) (N = 229)	8,0	– 0,6	– 0,8 ** (– 1,0 ; – 0,6)
Études en association			
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par la metformine(2) (N = 453)	8,0	– 0,7	– 0,7 ** (– 0,8 ; – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par la pioglitazone(2) (N = 163)	8,1	– 0,9	– 0,7 ** (– 0,9 ; – 0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par le glimépiride(2) (N = 102)	8,4	– 0,3	– 0,6 ** (– 0,8 ; – 0,3)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association glimépiride / metformine(2) (N = 115)	8,3	– 0,6	– 0,9 ** (– 1,1 ; – 0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine(3) (N = 152)	8,8	– 1,2	– 0,7 ** (– 1,0 ; – 0,5)
Traitement initial (2 fois/jour)(2) : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	– 1,4	– 1,6 ** (– 1,8 ; – 1,3)
Traitement initial (2 fois/jour)(2) : 50 mg de sitagliptine + 1000 mg de metformine (N = 178)	8,8	– 1,9	– 2,1 ** (– 2,3 ; – 1,8)
Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois par jour à un traitement en cours par insuline (avec ou sans metformine)(2) (N = 305)	8,7	– 0,6(a)	– 0,6 ** (a) (– 0,7 ; – 0,4)

* Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

** $p < 0,001$ comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

(1) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 18.

(2) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 24.

(3) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 26.

a) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de l'utilisation de metformine à la Visite 1 (oui/non), du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale. L'analyse par strate (utilisation de metformine et type d'insuline) n'a pas montré de différence significative ($p > 0,10$).

Une étude de 24 semaines contrôlée *versus* comparateur actif (metformine) a été réalisée pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 100 mg de sitagliptine une fois par jour (N = 528) à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant avec régime alimentaire et exercice physique et qui n'étaient pas sous traitement contre l'hyperglycémie (depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était approximativement de 1 900 mg par jour. La diminution du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % a été de − 0,43 % pour la sitagliptine et − 0,57 % pour la metformine (analyse-per-protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme imputables au traitement a été de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et 12,6 % chez ceux traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de traitement (1,3 % pour la sitagliptine et 1,9 % pour la metformine). Le poids corporel a diminué dans les 2 groupes par rapport au poids corporel initial (− 0,6 kg pour la sitagliptine et − 1,9 kg pour la metformine).

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA1c était similaire pour la sitagliptine et le glipizide. La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ⩽ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (− 1,5 kg *versus* + 1,1 kg). Dans cette étude, le rapport pro-insuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Le taux initial d'HbA1c était de 8,74 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. A la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA1c chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) était − 1,31 % comparée à − 0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence de − 0,45 % [IC à 95 % : − 0,60 à − 0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 25,2 % chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) et de 36,8 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine). La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,4 vs 19,1 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Une étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans cette étude, 423 patients ayant une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé < 50 mL/min) ont été inclus. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales était de − 0,76 % pour la sitagliptine et − 0,64 % pour le glipizide (analyse-per-protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (17,0 %). Il y avait également une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la modification du poids corporel par rapport au poids corporel initial (− 0,6 kg pour la sitagliptine ; + 1,2 kg pour le glipizide).

Une autre étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients ayant une insuffisance rénale terminale et suivant une dialyse. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales était de − 0,72 % pour la sitagliptine et − 0,87 % pour le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (6,3 % pour la sitagliptine ; 10,8 % pour le glipizide).

Dans une autre étude réalisée chez 91 patients présentant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 mL/min), la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement par la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les diminutions moyennes des taux d'HbA1c (− 0,59 % pour la sitagliptine ; − 0,18 % pour le placebo) et de la glycémie à jeun (− 25,5 mg/dl pour la sitagliptine ; − 3,0 mg/dl pour le placebo) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (cf Pharmacocinétique).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA1c compris entre ⩾ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ⩾ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2 004 patients âgés de ⩾ 75 ans et 3 324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (− 0,32 ; − 0,27) ; p < 0,001.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principal ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (tableau 3).

Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur de p[2]
N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années[1]	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années[1]		
Analyse dans la population en intention de traiter					
Nombre de patients					
7 332		7 339			
Critère composite principal					
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable					
839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 - 1,08)	< 0,001
Critère composite secondaire					
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal					
745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)	< 0,001
Autres critères secondaires					
Décès d'origine cardiovasculaire					
380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)					
300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)					
178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable					
116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Décès toutes causes					
547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque[3]					
228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

(1) Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé ainsi : 100 × (nombre total de patients avec ⩾ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).

(2) Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs *p* correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le *Hazard Ratio* est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs *p* correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

(3) L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec Xelevia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (Tmax médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de 8,52 µM x h, la Cmax de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Xelevia peut être administré au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la Cmax et de la C_{24h} n'a pas été établie (la Cmax a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution :

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation :

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée ; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]-sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination :

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]-sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La $t_{1/2}$ apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières :

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

Insuffisance rénale :

Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale définie, sur la base de la clairance de la créatinine, comme légère (50 à < 80 mL/min), modérée (30 à < 50 mL/min) ou sévère (< 30 mL/min) ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Xelevia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique de Xelevia n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ⩽ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

Population pédiatrique :

Aucune étude n'a été réalisée avec Xelevia chez des enfants.

Autres groupes de patients :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une

légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/07/382/014 ; CIP 3400937933087 (RCP rév 09.06.17) 100 mg.
EU /1/07/382/008 ; CIP 3400937932837 (RCP rév 09.06.17) 50 mg.

Prix : 30,48 € (28 comprimés à 100 mg).
23,69 € (28 comprimés à 50 mg).

Comprimé à 100 mg :

Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes : Pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 :

- En bithérapie orale, en association à :
  - La metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
  - Un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En trithérapie orale : en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- En addition à l'insuline et à la metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.

Comprimé à 50 mg :

Remb Séc soc à 30 % dans les indications suivantes : Pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques adultes de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ⩾ 30 ml/min et < 50 ml/min) :

- En monothérapie : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En bithérapie orale, uniquement en association :
  - A un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
  - A l'insuline (sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Laboratoires PIERRE FABRE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18

XELODA™
capécitabine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (biconvexe, oblong avec inscription « 500 » sur une face et « Xeloda » sur l'autre ; couleur pêche) : Boîte de 120, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé pelliculé à 150 mg (biconvexe, oblong avec inscription « 150 » sur une face et « Xeloda » sur l'autre ; couleur pêche clair) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées de 10.

COMPOSITION *p cp*

Capécitabine (DCI) .... 500 mg
ou 150 mg

Excipients (communs) : lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose (3 mPa.s), cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc.

Excipient à effet notoire : lactose anhydre (52 mg/cp à 500 mg ; 15,6 mg/cp à 150 mg).

DC INDICATIONS

Xeloda est indiqué :

- en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection (cf Pharmacodynamie).
- dans le traitement du cancer colorectal métastatique (cf Pharmacodynamie).
- en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine (cf Pharmacodynamie).
- en association avec le docétaxel (cf Pharmacodynamie) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.
- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Xeloda doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des anticancéreux. Une surveillance attentive est recommandée pour tous les patients pendant le premier cycle de traitement. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour le calcul des doses standard et réduites de Xeloda en fonction de la surface corporelle, pour des doses initiales de 1250 mg/m² et 1000 mg/m², se reporter respectivement aux tableaux 1 et 2.

POSOLOGIE :

Posologie recommandée (cf Pharmacodynamie) :

Monothérapie :

- Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer du sein : En monothérapie, la posologie initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du côlon en situation adjuvante, du cancer colorectal métastatique ou du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de 1250 mg/m² deux fois par jour (matin et soir ; soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m²) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée totale de 6 mois.

Association de traitement :

- Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique : En association de traitement, la dose initiale recommandée de capécitabine doit être réduite à 800-1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, ou à 625 mg/m² deux fois par jour en administration continue (cf Pharmacodynamie). En cas d'association avec l'irinotécan, la dose initiale recommandée est de 800 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, associée à l'irinotécan à 200 mg/m² le Jour 1, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. L'ajout du bévacizumab n'a pas d'effet sur la dose initiale de capécitabine. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine/cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine (conformément au RCP du cisplatine). Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine/oxaliplatine, une prémédication par un antiémétique est recommandée conformément au RCP de l'oxaliplatine. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée de 6 mois.
- Cancer du sein :
  En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de capécitabine est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m² de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine/docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel (conformément au RCP du docétaxel).

Calcul de la dose de Xeloda :

Tableau 1 : Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1250 mg/m²

Dose 1250 mg/m² (2 fois par jour)					
	Dose pleine (100 %) 1250 mg/m²	Nb cp à 150 mg et/ou à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)		Réduction de dose (75 %) 950 mg/m²	Réduction de dose (50 %) 625 mg/m²
Surface corporelle (m²)	Dose par administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	
⩽ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	3	1300	800
1,39-1,52	1800	2	3	1450	950
1,53-1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	1	5	2000	1300
⩾ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tableau 2 : Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1000 mg/m²

Dose 1000 mg/m² (2 fois par jour)					
	Dose pleine (100 %) 1000 mg/m²	Nb cp à 150 mg et/ou à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)		Réduction de dose (75 %) 750 mg/m²	Réduction de dose (50 %) 500 mg/m²
Surface corporelle (m²)	Dose par administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	
⩽ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27-1,38	1300	2	2	1000	600
1,39-1,52	1450	3	2	1100	750
1,53-1,66	1600	4	2	1200	800
1,67-1,78	1750	5	2	1300	800
1,79-1,92	1800	2	3	1400	900
1,93-2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07-2,18	2150	1	4	1600	1050
⩾ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustements posologiques en cours de traitement :

Généralités :

La toxicité due à l'administration de capécitabine peut être contrôlée par un traitement symptomatique et/ou par une modification de la posologie (interruption du traitement ou réduction de la dose). Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être augmentée ultérieurement. Pour les toxicités considérées par le médecin traitant comme ne pouvant probablement pas devenir graves ou menacer le pronostic vital, par exemple l'alopécie, l'altération du goût, les modifications unguéales, le traitement peut être poursuivi à la même dose, sans diminution ni interruption. Les patients sous traitement par la capécitabine devront être informés de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas de survenue d'une toxicité modérée ou sévère. Les doses de capécitabine non prises en raison de la toxicité ne sont pas remplacées. Les modifications posologiques recommandées en cas de toxicité figurent dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Schéma d'adaptation de dose de capécitabine (cycle de 3 semaines ou traitement continu)

Toxicité Grades *	Modification de la dose au cours d'un cycle de traitement	Ajustement posologique pour le cycle suivant/dose (% de la posologie initiale)
Grade 1	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
Grade 2		
1re apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	100 %
2e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
3e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
4e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
Grade 3		
1re apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
2e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
3e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
Grade 4		
1re apparition	Arrêter le traitement définitivement ou si le médecin juge qu'il est souhaitable dans l'intérêt du patient de continuer, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
2e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet

* Conformément aux critères de toxicité du NCIC CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group ; version 1) ou aux critères du CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) pour les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du programme d'évaluation des traitements anticancéreux de l'US National Cancer Institute (version 4.0). Pour le syndrome main-pied et l'hyperbilirubinémie, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Hématologie :

Les patients présentant une neutropénie < 1,5 x 10⁹/l et/ou une thrombocytopénie < 100 x 10⁹/l à l'initiation du traitement ne doivent pas être traités par la capécitabine. Si des analyses biologiques, non programmées, effectuées au cours d'un cycle de traitement, révèlent une neutropénie inférieure à 1,0 x 10⁹/l ou que le taux de plaquettes chute à une valeur inférieure à 75 x 10⁹/l, le traitement par la capécitabine doit être interrompu.

Modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association pendant des cycles de 3 semaines :

Les modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association pendant des cycles de 3 semaines, devront être réalisées conformément aux recommandations données dans le tableau 3 ci-dessus pour la capécitabine, et conformément au Résumé des caractéristiques du (des) médicament(s) associé(s).

Au début d'un cycle, s'il est indiqué de reporter un traitement, qu'il s'agisse de la capécitabine ou du (des) médicament(s) associé(s), alors l'administration de tous les médicaments devra être retardée jusqu'à ce que les conditions pour débuter tous les traitements soient remplies.

Pendant un cycle de traitement, pour les toxicités considérées par le médecin traitant comme non liées à la capécitabine, la capécitabine devra être poursuivie et la posologie du médicament associé devra être ajustée conformément au résumé des caractéristiques des produits.

Si le ou les médicaments associés doivent être arrêtés définitivement, le traitement par la capécitabine peut être repris lorsque les conditions à la reprise du traitement par la capécitabine sont remplies.

Cette recommandation s'applique à toutes les indications et à toutes les populations particulières.

Modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en continu et en association :

Les modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association, devront être réalisées conformément aux recommandations données dans le tableau 3 ci-dessus pour la capécitabine et conformément au résumé des caractéristiques du (des) médicament(s) associé(s).

Ajustements de posologie pour des populations particulières :

- Insuffisance hépatique : les données d'efficacité et de tolérance disponibles concernant les patients présentant une insuffisance hépatique ne sont pas suffisantes pour permettre de donner des recommandations d'ajustements posologiques. Il n'existe pas de données disponibles sur l'insuffisance hépatique consécutive à une cirrhose ou une hépatite.
- Insuffisance rénale : la capécitabine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine avant traitement inférieure à 30 ml/min [Cockcroft et Gault]). Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 30 et 50 ml/min) est augmentée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75 % pour une dose initiale de 1250 mg/m². Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, aucune réduction de posologie n'est recommandée pour une dose initiale de 1000 mg/m². Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 51 et 80 ml/min), aucun ajustement posologique n'est recommandé. Une surveillance attentive et une rapide interruption du traitement sont conseillées lorsqu'un patient développe un effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 pendant le traitement et après ajustement de la posologie comme indiqué dans le tableau 3 ci-dessus. Si la clairance de la créatinine calculée diminue pendant le traitement à une valeur inférieure à 30 ml/min, le traitement par Xeloda doit être interrompu. Ces recommandations d'adaptation de posologie pour l'insuffisance rénale concernent à la fois la monothérapie et l'association (voir aussi le paragraphe « sujet âgé » ci-dessous).
- Chez le sujet âgé : en monothérapie par la capécitabine, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de 60 ans ou plus comparés aux patients plus jeunes. Lorsque la capécitabine a été associée à d'autres médicaments, les patients âgés (⩾ 65 ans) ont présenté davantage d'effets indésirables de grade 3 et 4, y compris ceux pouvant mener à un arrêt du traitement, comparativement aux patients plus jeunes. Une surveillance attentive des patients âgés de 60 ans ou plus est recommandée.
  En association avec le docétaxel : une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez des patients âgés de 60 ans ou plus (cf Pharmacodynamie). Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, une réduction de la première dose de capécitabine à 75 % (950 mg/m² deux fois par jour) est recommandée. Si aucune

toxicité n'est observée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, avec une posologie initiale réduite de capécitabine en association au docétaxel, la posologie de la capécitabine peut être prudemment augmentée jusqu'à 1250 mg/m^2 deux fois par jour.
- Population pédiatrique : il n'y a pas d'utilisation pertinente de la capécitabine dans la population pédiatrique dans les indications du cancer du côlon, du cancer colorectal, du cancer gastrique et du cancer du sein.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés de Xeloda doivent être avalés avec de l'eau dans les 30 minutes qui suivent les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine.
- Hypersensibilité à la capécitabine, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou au fluoro-uracile.
- Chez les patients présentant une absence complète connue d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Pendant la grossesse et l'allaitement.
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère.
- Chez les insuffisants hépatiques sévères.
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Traitement par la sorivudine ou ses analogues chimiquement apparentés, tels que la brivudine (cf Interactions).

Si une contre-indication existe pour l'un des médicaments associés, quel qu'il soit, alors ce médicament ne doit pas être utilisé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toxicités dose-limitantes :
Les toxicités dose-limitantes comprennent notamment : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, stomatites et syndrome main-pied (réaction cutanée main-pied, érythrodysesthésie palmoplantaire). La plupart des effets secondaires sont réversibles et n'entraînent pas l'arrêt définitif du traitement bien que l'on soit amené à suspendre le traitement ou à réduire les doses.

Diarrhées :
Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydroélectrolytique par voie parentérale est nécessaire. Un traitement antidiarrhéique standard (ex : lopéramide) peut être utilisé. Les diarrhées de grade 2 selon la NCIC-CTC sont définies comme une augmentation des selles jusqu'à 4 à 6 par jour ou des selles nocturnes ; les diarrhées de grade 3 comme une augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 par jour ou une diarrhée profuse et une malabsorption. Les diarrhées de grade 4 correspondent à une augmentation des selles jusqu'à 10 ou plus par jour ou des diarrhées très sanglantes ou la nécessité d'un apport parentéral. Une diminution de la dose sera envisagée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Déshydratation :
Les déshydratations doivent être prévenues ou corrigées le plus tôt possible. Les patients présentant une anorexie, une asthénie, des nausées, des vomissements ou des diarrhées peuvent rapidement se déshydrater. Les déshydratations peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée ou lorsque la capécitabine est associée à des médicaments connus comme étant néphrotoxiques. Une insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation peut être potentiellement fatale. Si une déshydratation de grade 2 (ou plus) survient, le traitement par la capécitabine doit être immédiatement interrompu et la déshydratation corrigée. Le traitement ne pourra être repris que lorsque le patient sera réhydraté et que toutes les causes aggravantes seront corrigées ou contrôlées. Les modifications de doses appliquées doivent correspondre aux événements indésirables à l'origine de la déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).

Syndrome main-pied :
Le syndrome main-pied est également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit. Le syndrome main-pied de grade 1 se définit par : engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort qui n'empêchent pas les activités normales du patient.
Le syndrome main-pied de grade 2 se définit par la présence d'un érythème douloureux et d'un œdème des mains et/ou des pieds, et/ou un inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes. Le syndrome main-pied de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes. Un syndrome main-pied persistant ou sévère (de grade 2 ou plus) peut éventuellement entraîner la perte d'empreintes digitales ce qui pourrait avoir une incidence sur l'identification du patient. Si un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 survient, l'administration de la capécitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque la capécitabine et le cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du syndrome main-pied n'est pas recommandée, car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine. Le dexpanthénol a montré une certaine efficacité dans la prophylaxie du syndrome main-pied chez les patients traités par Xeloda.

Cardiotoxicité :
Des manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par les fluoropyrimidines, à type d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, de troubles du rythme, de choc cardiogénique, de mort subite et d'anomalies électrocardiographiques (telles que de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de coronaropathies. Des cas d'arythmie cardiaque (tels que fibrillation ventriculaire, torsade de pointe et bradycardie), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par la capécitabine. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine (cf Effets indésirables).

Hypo ou hypercalcémie :
Une hypo ou une hypercalcémie a été rapportée au cours du traitement par la capécitabine. La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypo ou une hypercalcémie préexistante (cf Effets indésirables).

Atteinte du système nerveux central ou périphérique :
La prudence doit être observée en cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique : métastases cérébrales ou neuropathie par exemple (cf Effets indésirables).

Diabète sucré ou troubles électrolytiques :
La prudence doit être de rigueur chez les patients atteints de diabète sucré ou présentant des troubles électrolytiques, car ceux-ci peuvent être aggravés lors du traitement par la capécitabine.

Anticoagulant coumarinique :
Dans une étude d'interaction avec administration d'une dose unique de warfarine, il y a eu une augmentation significative de l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de S-warfarine (+ 57 %). Ces résultats suggèrent une interaction, probablement due à une inhibition de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine. Les paramètres de la coagulation (INR ou TP) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants coumariniques doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :
En l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les insuffisants hépatiques, la capécitabine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, qu'il y ait présence ou non de métastases hépatiques. L'administration de la capécitabine doit être interrompue, lorsque sont observées des élévations de la bilirubine liées au traitement de 3 fois supérieures aux valeurs normales, ou des élévations des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT) liées au traitement de 2,5 fois supérieures aux valeurs normales. Le traitement par la capécitabine en monothérapie peut être repris lorsque le taux de bilirubine est ⩽ 3 fois la normale, ou le taux de transaminases hépatiques ⩽ 2,5 fois la normale.

Insuffisance rénale :
Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min), est augmentée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) :
Rarement et de manière inattendue, des toxicités sévères (par exemple stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité) associées au 5-FU ont été attribuées à un déficit d'activité de la DPD.
Les patients présentant une activité faible ou une absence d'activité de la DPD, une enzyme impliquée dans la dégradation en fluoro-uracile, sont exposés à des risques accrus d'effets indésirables sévères, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par le fluoro-uracile. Bien qu'un déficit en DPD ne peut pas être précisément défini, il est connu que les patients présentant certaines mutations homozygotes ou certaines mutations hétérozygotes du locus du gène DPYD, pouvant être responsables de l'absence complète ou quasi complète d'activité enzymatique de la DPD (tel que déterminé par test en laboratoire), sont exposés à un risque maximal de toxicité engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale, et ne doivent pas être traités par Xeloda (cf Contre-indications). Aucune posologie ne s'est avérée sans danger chez les patients présentant une absence complète d'activité de la DPD.
Les patients présentant un déficit partiel en DPD (tels que ceux présentant une mutation hétérozygote du gène DPYD) et pour lesquels les bénéfices de Xeloda sont considérés comme supérieurs aux risques (en prenant en compte l'intérêt d'un autre schéma thérapeutique, non basé sur les fluoropyrimidines) doivent être traités avec d'extrêmes précautions, en effectuant des contrôles fréquents et en ajustant la posologie en fonction de la toxicité. Il n'y a pas de donnée suffisante pour recommander une posologie spécifique chez les patients présentant une activité partielle de la DPD tel que mesuré par un test spécifique.
Chez les patients présentant un déficit non connu en DPD et traités par la capécitabine, des toxicités mettant en jeu le pronostic vital peuvent apparaître sous la forme d'un surdosage aigu (cf Surdosage). En cas de survenue d'une toxicité aiguë de grade 2 - 4, le traitement doit être interrompu immédiatement. Un arrêt définitif doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique de la survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées.

Complications oculaires :
Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter l'apparition de complications oculaires telles que kératites ou affections cornéennes, en particulier si ils ont des antécédents d'affections oculaires. Le traitement des affections oculaires doit être initié en fonction des signes cliniques.

Réactions cutanées sévères :
Xeloda peut provoquer des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. En cas de survenue d'une réaction cutanée sévère pendant le traitement, Xeloda doit être arrêté définitivement.

Lactose :
Ce médicament contenant du lactose anhydre comme excipient, il ne doit pas être administré aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose.

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
- Substrats du cytochrome P-450 2C9 : excepté avec la warfarine, aucune étude formelle d'interaction entre la capécitabine et d'autres substrats du CYP2C9 n'a été menée. Des précautions doivent être prises lorsque la capécitabine est administrée de manière concomitante avec des substrats 2C9 (par exemple la phénytoïne). Cf également l'interaction avec les anticoagulants coumariniques ci-dessous, et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Anticoagulants coumariniques : des altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements ont été rapportés chez des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone. Les effets sont survenus dans les jours, voire les mois, suivant le début du traitement par la capécitabine et, dans quelques cas, dans le mois suivant l'arrêt du traitement. Dans une étude clinique d'interaction pharmacocinétique, après une dose unique de 20 mg de warfarine, un traitement par la capécitabine a augmenté l'ASC de S-warfarine de 57 % avec une augmentation de 91 % de la valeur de l'International Normalized Ratio (INR). Du fait que le métabolisme de la R-warfarine n'a pas été affecté, ces résultats indiquent que la capécitabine diminue la régulation de l'isoenzyme 2C9, mais n'a pas d'effet sur les isoenzymes 1A2 et 3A4. Les paramètres de la coagulation (TP ou INR) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence.
- Phénytoïne : une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne entraînant des symptômes d'intoxication à la phénytoïne a été rapportée, dans des cas isolés, lors de l'administration concomitante de capécitabine et de phénytoïne. Un contrôle régulier des patients prenant de façon concomitante de la phénytoïne avec de la capécitabine doit être effectué, afin de surveiller l'augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne.
- Acide folinique/acide folique : une étude de l'association capécitabine-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie de la capécitabine, dont la toxicité peut être augmentée par l'acide folinique : la dose maximale tolérée (DMT) de capécitabine seule, en traitement intermittent, est de 3000 mg/m^2 par jour, alors qu'elle n'est que de 2000 mg/m^2 par jour lorsqu'il est associé à l'acide folinique (30 mg deux fois par jour par voie orale). L'augmentation de la toxicité doit être prise en considération lors du passage d'un traitement avec 5-FU/LV à un traitement avec la capécitabine. Cela doit également être pris en considération lors d'une supplémentation en acide folique en cas de carence en folate en raison de la similitude entre l'acide folinique et de l'acide folique.
- Sorivudine et apparentés : une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la sorivudine. Cette interaction, qui peut entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique, est potentiellement fatale. En conséquence, la capécitabine ne doit pas être administrée en même temps que la sorivudine ou apparentés, tels que la brivudine (cf Contre-indications). Un minimum de 4 semaines doit être observé entre la fin du traitement par la sorivudine ou apparentés, tels que la brivudine, et le début du traitement par la capécitabine.
- Antiacides : l'effet d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été étudié. Les concentrations plasmatiques de la capécitabine et de l'un de ses métabolites (5'-DFCR) ont légèrement augmenté ; aucun effet n'a été constaté sur les 3 métabolites majeurs (5'-DFUR, 5-FU et FBAL).
- Allopurinol : des interactions entre le 5-FU et l'allopurinol ont été observées, avec une diminution possible de l'efficacité du 5-FU. L'administration concomitante de l'allopurinol avec la capécitabine doit être évitée.
- Interféron alpha : associé à l'interféron alpha-2a (3 M UI/m^2 par jour), la DMT de la capécitabine était de 2000 mg/m^2 par jour, alors qu'elle était de 3000 mg/m^2 par jour lorsque la capécitabine était utilisée seule.
- Radiothérapie : la DMT de la capécitabine administrée en monothérapie, avec un schéma intermittent, est de 3000 mg/m^{2}par jour, alors qu'en association à la radiothérapie pour le cancer rectal la DMT de la capécitabine est de 2000 mg/m^{2}par jour administré soit en schéma continu, soit quotidiennement du lundi au vendredi pendant une cure de radiothérapie de 6 semaines.
- Oxaliplatine : aucune différence cliniquement significative d'exposition à la capécitabine ou à ses métabolites, au platine libre ou au platine total n'a été observée lorsque la capécitabine a été administrée en association à l'oxaliplatine avec ou sans bévacizumab.
- Bévacizumab : il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif du bévacizumab sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine ou de ses métabolites, en présence d'oxaliplatine.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :
Dans tous les essais cliniques, les patients devaient prendre la capécitabine dans les 30 minutes suivant un repas. Les données actuelles de tolérance et d'efficacité étant fondées sur une telle administration, il est recommandé de prendre la capécitabine selon ce schéma. La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION CHEZ L'HOMME ET LA FEMME :
Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par la capécitabine. En cas de grossesse survenue au cours d'un traitement par la capécitabine, les risques potentiels pour le fœtus doivent être expliqués. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

GROSSESSE :
Il n'existe pas d'étude chez la femme enceinte avec la capécitabine ; toutefois on peut supposer que la capécitabine administrée chez la femme enceinte pourrait entraîner des effets délétères chez le fœtus. Lors d'études de la toxicité au cours de la reproduction chez l'animal, l'administration de la capécitabine a provoqué une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes. Ces effets observés sont attendus pour les dérivés de la fluoropyrimidine. La capécitabine est contre-indiquée au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :
Le passage de la capécitabine dans le lait maternel n'est pas connu. Des quantités importantes de capécitabine et de ses métabolites ont été retrouvées dans le lait de souris allaitantes. L'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par la capécitabine.

FÉCONDITÉ :
Il n'existe pas de donnée concernant l'impact de Xeloda sur la fécondité. Les études pivotales de Xeloda ont inclus des femmes en âge de procréer et des hommes sous réserve qu'ils aient accepté d'utiliser une méthode de contraception afin d'éviter toute grossesse pendant la durée de l'étude et pendant une durée appropriée après la fin de l'étude.
Des effets sur la fécondité ont été observés dans les études menées chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La capécitabine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La capécitabine peut provoquer des sensations de vertige, de fatigue et des nausées.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Le profil de tolérance global de la capécitabine est issu de données recueillies chez plus de 3000 patients, traités par la capécitabine en monothérapie, ou par la capécitabine en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les profils de tolérance de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du côlon en adjuvant sont comparables. Pour les détails relatifs aux principales études, incluant le schéma et les principaux résultats d'efficacité : cf Pharmacodynamie.
Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés et/ou cliniquement pertinents étaient : affections gastro-intestinales (particulièrement diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatites), syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), fatigue, asthénie, anorexie, cardiotoxicité, augmentation des troubles rénaux chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée, et thrombose/embolie.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables, dont le lien de causalité avec l'administration de capécitabine a été considéré par les

investigateurs comme possible, probable ou douteux, sont listés dans le tableau 4 lorsque la capécitabine est administrée en monothérapie et dans le tableau 5 lorsque la capécitabine est administrée en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les libellés suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La capécitabine en monothérapie :

Le tableau 4 liste les effets indésirables, associés à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie, d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance des trois principales études cliniques incluant plus de 1900 patients (études M66001, SO14695 et SO14796). Les effets indésirables sont classés dans le groupe de fréquence approprié selon l'incidence globale provenant de l'analyse de l'ensemble des données.

Tableau 4 : Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie : Très fréquent : ⩾ 1/10 (tous grades) ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 (tous grades) ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 à < 1/100 (sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 et très rare : < 1/10 000 (expérience post-commercialisation).

Système organe-classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses
Peu fréquent	Sepsis, infection des voies urinaires, cellulite, amygdalite, pharyngite, candidose buccale, grippe, gastroentérite, infection fongique, infection, abcès dentaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent	Lipome
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, anémie
Peu fréquent	Neutropénie fébrile, pancytopénie, granulopénie, thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique, augmentation de l'International Normalized Ratio (INR)/Temps de prothrombine prolongé
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Déshydratation, perte de poids
Peu fréquent	Diabète, hypokaliémie, trouble de l'appétit, malnutrition, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, dépression
Peu fréquent	État confusionnel, attaque de panique, humeur dépressive, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, léthargie, vertiges, paresthésie, dysgueusie
Peu fréquent	Aphasie, troubles de la mémoire, ataxie, syncope, trouble de l'équilibre, trouble sensoriel, neuropathie périphérique
Très rare	Leucoencéphalopathie toxique
Affections oculaires	
Fréquent	Larmoiement, conjonctivite, irritation oculaire
Peu fréquent	Diminution de l'acuité visuelle, diplopie
Rare	Sténose du canal lacrymal, affections cornéennes, kératite, kératite ponctuée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, douleur de l'oreille
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Angor instable, angine de poitrine, ischémie myocardique/infarctus, fibrillation auriculaire, arythmie, tachycardie, tachycardie sinusale, palpitations
Rare	Fibrillation ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, bradycardie, vasospasme
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite
Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde, hypertension, pétéchies, hypotension, bouffées de chaleur, refroidissement des extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, rhinorrhée
Peu fréquent	Embolie pulmonaire, pneumothorax, hémoptysie, asthme, dyspnée d'effort
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, douleurs abdominales
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche
Peu fréquent	Occlusion intestinale, ascite, entérite, gastrite, dysphagie, douleur abdominale basse, œsophagite, inconfort abdominal, reflux gastro-œsophagien, colite, sang dans les selles
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie, anomalies biologiques hépatiques
Peu fréquent	Jaunisse
Rare	Insuffisance hépatique, cholestase hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire**
Fréquent	Éruption, alopécie, érythème, sécheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale
Peu fréquent	Ampoule, ulcère cutané, éruption, urticaire, réaction de photosensibilité, érythème palmaire, œdème facial, purpura, syndrome radio-induit
Rare	Lupus érythémateux cutané
Très rare	Réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens- Johnson et nécrolyse épidermique toxique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur des extrémités, douleur dorsale, arthralgies
Peu fréquent	Œdème des articulations, douleur osseuse, douleur faciale, raideur musculosquelettique, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hydronéphrose, incontinence urinaire, hématurie, nycturie, augmentation de la créatininémie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, asthénie
Fréquent	Épisode fébrile, œdème périphérique, malaise, douleur thoracique
Peu fréquent	Œdème, frissons, syndrome pseudogrippal, tremblements, augmentation de la température corporelle

** D'après l'expérience post-commercialisation, un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire persistant ou sévère peut éventuellement entraîner la perte d'empreintes digitales (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La capécitabine en association :

Le tableau 5 liste les effets indésirables liés à l'utilisation de la capécitabine associée à différentes chimiothérapies dans différentes indications, d'après les données de tolérance chez plus de 3000 patients. Les effets indésirables sont classés par groupe de fréquence (très fréquent ou fréquent) selon l'incidence la plus élevée retrouvée dans chacune des principales études cliniques et ont été classés seulement s'il s'agit d'autres effets indésirables que ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou dans un groupe de fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie (voir tableau 4). Les effets indésirables peu fréquents observés lors de l'association de la capécitabine à un autre traitement sont comparables à ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou à ceux du médicament associé utilisé en monothérapie (conformément aux données publiées et/ou aux résumés des caractéristiques des produits respectifs).

Certains de ces effets indésirables correspondent à ceux fréquemment observés avec un médicament associé (par exemple : neuropathie sensitive périphérique avec le docétaxel ou l'oxaliplatine, hypertension avec le bévacizumab) ; toutefois, une exacerbation lors du traitement par la capécitabine ne peut être exclue.

Tableau 5 : Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association de traitement, autres que ceux déjà observés avec la capécitabine en monothérapie ou à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie :

Très fréquent : ⩾ 1/10 (tous grades) ; fréquent : ⩾ 1/100 à < 1/10 (tous grades) ; rare : ⩾ 1/10 000 à < 1/1000 et très rare : < 1/10 000 (expérience post-commercialisation).

Système organe-classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Zona, infection urinaire, candidose buccale, infection des voies respiratoires supérieures, rhinites, grippe, infection*, herpès buccal
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie*, leucopénie*, anémie*, fièvre neutropénique*, thrombopénie
Fréquent	Aplasie médullaire, neutropénie fébrile*
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Trouble du sommeil, anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Paresthésie, dysesthésie, neuropathies périphériques, neuropathies sensorielles périphériques, dysgueusie, céphalées
Fréquent	Neurotoxicité, tremblements, névralgies, réaction d'hypersensibilité, hypoesthésie
Affections oculaires	
Très fréquent	Larmoiements
Fréquent	Troubles visuels, sécheresse oculaire, douleur oculaire, diminution de l'acuité visuelle, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphène, hypoacousie
Affections cardiaques	
Fréquent	Fibrillation auriculaire, ischémie cardiaque/infarctus
Affections vasculaires	
Très fréquent	Œdème des membres inférieurs, hypertension, embolie* et thromboses
Fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension, poussée hypertensive, bouffées de chaleur, phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Angine, dysesthésie pharyngée
Fréquent	Hoquet, douleur pharyngolaryngée, dysphonie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation, dyspepsie
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale haute, ulcération buccale, gastrite, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, douleur buccale, dysphagie, rectorragie, douleur abdominale basse, dysesthésie buccale, paresthésie buccale, hypoesthésie buccale, inconfort abdominal
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, troubles unguéaux
Fréquent	Hyperhidrose, éruption érythémateuse, urticaire, sueurs nocturnes
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgie, arthralgie, douleur des extrémités
Fréquent	Douleur de la mâchoire, spasmes musculaires, trismus, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie, protéinurie, diminution de la clairance rénale de la créatinine, dysurie
Rare	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, faiblesse, léthargie*, intolérance à la fièvre
Fréquent	Inflammation des muqueuses, douleur des membres, douleur, frissons, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, fièvre*, réaction liée à la perfusion, réaction liée à l'injection, douleur au site de perfusion, douleur au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Contusion

* Pour chacun des termes, le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de tous grades. Pour les termes marqués avec *, le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de grade 3-4. Les effets indésirables sont classés suivant la fréquence la plus élevée observée dans les principales études cliniques.

Description de certains effets indésirables :

Syndrome main-pied (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Lors de l'administration de 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 53 à 60 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée dans des études cliniques incluant la capécitabine en monothérapie (y compris les études dans le cancer du côlon adjuvant, dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer du sein) et une fréquence de 63 % a été observée dans le groupe capécitabine/docétaxel dans le traitement de cancer du sein métastatique. Lors de l'administration de 1000 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 22 à 30 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée avec la capécitabine en association de traitement.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités soit par la capécitabine en monothérapie, soit par la capécitabine en association avec différentes chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) a montré qu'un syndrome main-pied (tous grades) est survenu chez 2066 patients (43 %) avec une durée moyenne de survenue de 239 jours (IC 95 % 201, 288) après le début du traitement par la capécitabine. Dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), diminution de la dose cumulative de capécitabine (0,1*kg), augmentation de l'intensité de la dose relative durant les six premières semaines, augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans), sexe féminin, et un bon score ECOG à l'état initial (0 *versus* ⩾ 1).

Diarrhées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

La capécitabine peut induire la survenue de diarrhées, observées chez plus de 50 % des patients traités.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés à une augmentation du risque de développer des diarrhées de manière statistiquement significative : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) et sexe féminin. Les facteurs suivants étaient associés de manière significative à une diminution du risque de survenue de diarrhée : augmentation de la dose cumulative de capécitabine (0,1*kg) et augmentation de l'intensité de la dose relative durant les 6 premières semaines.

Cardiotoxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

En plus des effets indésirables décrits dans les tableaux 4 et 5, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence de moins de 0,1 % avec la capécitabine en monothérapie d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance issues de 7 études cliniques incluant 949 patients (2 études cliniques de phase III et 5 de phase II dans le cancer colorectal métastatique et le cancer du sein métastatique) : cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, mort subite et extrasystoles ventriculaires.

Encéphalopathie :

En plus des effets indésirables décrits dans les tableaux 4 et 5, et d'après les données de tolérance de l'analyse de l'ensemble des 7 études cliniques, citée ci-dessus, l'encéphalopathie a également été associée à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie avec une incidence de moins de 0,1 %.

Populations particulières :

Patients âgés (cf Posologie/Mode d'administration) :

Une analyse des données de tolérance chez des patients âgés de 60 ans ou plus traités par la capécitabine en monothérapie et une analyse des patients traités par l'association capécitabine/docétaxel ont montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 ainsi que des effets indésirables graves liés au traitement, par rapport aux patients de moins de 60 ans. Les patients de 60 ans ou plus traités par l'association capécitabine/docétaxel ont également eu plus d'arrêts prématurés de traitements dus à des effets indésirables, par rapport aux patients âgés de moins de 60 ans.

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, l'augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) était associée de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

Sexe :

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, le sexe féminin était

associé de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

Insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique) :

Une analyse de la tolérance chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie (cancer colorectal) présentant une insuffisance rénale avant traitement a montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (respectivement 36 % chez les patients sans insuffisance rénale n = 268, *versus* 41 % chez les patients avec une insuffisance rénale légère n = 257 et 54 % lorsque l'insuffisance rénale était modérée n = 59) : cf Pharmacocinétique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, il a été observé un taux plus élevé de réduction de la dose (44 %) *versus* 33 % chez les patients sans insuffisance rénale et 32 % chez les patients avec insuffisance rénale légère, ainsi qu'une augmentation des arrêts de traitement précoces (21 % d'arrêts de traitement pendant les deux premiers cycles) *versus* 5 % chez les patients sans insuffisance rénale et 8 % chez les patients avec insuffisance rénale légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations du surdosage aigu sont les suivantes : nausées, vomissements, diarrhées, mucite, irritation et hémorragie gastro-intestinales et dépression médullaire osseuse. Le traitement médical du surdosage doit associer les mesures thérapeutiques et d'assistance habituellement prises pour corriger les troubles cliniques et prévenir leurs éventuelles complications.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : cytostatique (antimétabolite) ; code ATC : L01BC06.

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluoro-uracile (5-FU). L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques (cf Pharmacocinétique). L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine-phosphorylase (ThyPase) est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains, habituellement à des taux moindres. Dans des modèles de xénogreffe de cancer humain, la capécitabine a fait preuve d'un effet synergique en association avec le docétaxel, effet qui serait lié à la régulation positive de la thymidine-phosphorylase par le docétaxel. Il semble que le métabolisme du 5-FU bloque dans la voie anabolique la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique, ce qui perturbe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'incorporation du 5-FU entraîne également une inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines. Comme l'ADN et l'ARN sont indispensables à la division et à la croissance cellulaires, il est possible que le 5-FU agisse en générant une carence en thymidine qui provoque des déséquilibres de croissance et la mort cellulaire. Les effets de la carence en ADN et en ARN sont plus intenses au niveau des cellules qui prolifèrent plus rapidement et qui métabolisent plus vite le 5-FU.

Cancer du côlon et cancer colorectal :

La capécitabine en monothérapie en adjuvant dans le cancer du côlon :

Les données d'une étude clinique de phase III (étude X-ACT ; M66001), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. 1987 patients ont été randomisés dans cette étude pour être traités soit par la capécitabine (1250 mg/m^2 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement, ce cycle de 3 semaines était administré pendant 24 semaines) soit par 5-FU et leucovorine (LV) (protocole Mayo Clinic : 20 mg/m^2 de leucovorine IV suivi de 425 mg/m^2 de 5-FU en bolus intraveineux, les jours 1 à 5, tous les 28 jours pendant 24 semaines). La capécitabine était au moins équivalente à 5-FU/LV par voie IV pour la survie sans maladie de la population per protocole (hazard ratio 0,92 ; IC 95 % : 0,80-1,06). Sur l'ensemble de la population randomisée, les tests statistiques comparant la capécitabine vs 5-FU/LV en termes de survie sans maladie et de survie globale ont montré respectivement des hazard ratios de 0,88 (IC 95 % : 0,77-1,01 ; p = 0,068) et 0,86 (IC 95 % : 0,74-1,01 ; p = 0,060). Le suivi médian à la date de l'analyse était de 6,9 ans. La supériorité de la capécitabine vs 5-FU bolus/LV a été démontrée dans une analyse multivariée de Cox planifiée. Les facteurs spécifiés dans le plan d'analyse statistique et inclus dans le modèle ont été : l'âge, le délai entre la chirurgie et la randomisation, le sexe, le taux de CEA (antigène carcino-embryonnaire) à l'inclusion, les ganglions lymphatiques à l'inclusion et le pays. Sur l'ensemble de la population randomisée, la capécitabine s'est montrée supérieure au 5-FU/LV tant en termes de survie sans maladie (hazard ratio 0,849 ; IC 95 % 0,739-0,976 ; p = 0,0212) qu'en termes de survie globale (hazard ratio 0,828 ; IC 95 % 0,705-0,971 ; p = 0,0203).

Association de traitement en adjuvant dans le cancer du côlon :

Les données d'une étude clinique de phase III (étude NO16968), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C) sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en association avec l'oxaliplatine (Xelox) en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. Dans cette étude, 944 patients ont été randomisés et traités par des cycles toutes les 3 semaines de la capécitabine pendant 24 semaines (1000 mg/m^2 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période de 1 semaine sans traitement) en association avec l'oxaliplatine (130 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de plus de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) ; 942 patients ont été randomisés et traités par des bolus de 5-FU et leucovorine. Dans l'analyse principale de la survie sans maladie dans la population en intention de traiter, Xelox a été montré comme significativement supérieur à 5-FU/LV (HR = 0,80, IC 95 % : 0,69 - 0,93 ; p = 0,0045). Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 71 % pour Xelox *versus* 67 % pour 5-FU/LV. L'analyse de la survie sans rechute, critère d'évaluation secondaire, supporte ces résultats avec un HR de 0,78 (IC 95 % ; 0,67 - 0,92 ; p = 0,0024) pour Xelox *vs* 5-FU/LV. Xelox a montré une tendance à une survie globale supérieure avec un HR de 0,87 (IC 95 % ; 0,72 - 1,05 ; p = 0,1486) qui se traduit par une diminution de 13 % du risque de décès. Le taux de survie globale à 5 ans était de 78 % pour Xelox *versus* 74 % pour 5-FU/LV. Les données d'efficacité sont basées sur une durée d'observation médiane de 59 mois pour la survie globale et de 57 mois pour la survie sans maladie. Dans la population en intention de traiter, le taux de sorties d'étude dû aux événements indésirables était plus important dans le bras en association de traitements Xelox (21 %) que dans le bras en monothérapie 5-FU/LV (9 %).

La capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique :

Les résultats de deux études cliniques de phase III (SO14695 ; SO14796) de protocole identique, multicentriques, randomisées et contrôlées supportent l'utilisation de la capécitabine en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par la capécitabine (1250 mg/m^2 deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une semaine sans traitement, le tout étant considéré comme un cycle de 3 semaines). 604 patients ont été randomisés pour le traitement par le 5-FU et la leucovorine (régime Mayo : 20 mg/m^2 de leucovorine en intraveineux suivis de 425 mg/m^2 de 5-FU par bolus intraveineux ; les jours 1 à 5, tous les 28 jours). Les taux de réponse objective globale dans toute la population randomisée (évaluation de l'investigateur) étaient de 25,7 % (capécitabine) *versus* 16,7 % (régime Mayo) ; p < 0,0002. Le temps de progression médian était de 140 jours (capécitabine) *versus* 144 jours (régime Mayo). La survie médiane était de 392 jours (capécitabine) *versus* 391 jours (régime Mayo). Actuellement, il n'y a pas de données disponibles comparant la capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal avec des associations en première ligne.

Traitement associé en première ligne du cancer colorectal métastatique :

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16966) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine seul ou associé au bévacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'étude comportait deux parties : une partie initiale de 2 groupes, dans laquelle 634 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement, incluant Xelox ou Folfox-4, puis une partie factorielle 2 x 2 dans laquelle 1401 patients ont été randomisés en quatre groupes de traitement : Xelox plus placebo, Folfox-4 plus placebo, Xelox plus bévacizumab, et Folfox-4 plus bévacizumab. Voir tableau 6 pour les traitements.

Tableau 6 : Traitements de l'étude NO16966 (CCRm)

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
Folfox-4 ou Folfox-4 + bévacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m^2 intraveineux 2 h	Oxaliplatine le jour 1, tous les 14 jours
	Leucovorine	200 mg/m^2 intraveineux 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, tous les 14 jours
	5-fluoro-uracile	400 mg/m^2 bolus intraveineux, suivi de 600 mg/m^2 intraveineux 22 h	5-fluoro-uracile intraveineux bolus/perfusion, les jours 1 et 2, tous les 14 jours
	Placebo ou bévacizumab	5 mg/kg intraveineux 30-90 min	Jour 1, avant Folfox-4, tous les 14 jours
Xelox ou Xelox + bévacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m^2 intraveineux 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 3 semaines
	Capécitabine	1000 mg/m^2 per os deux fois par jour	Capécitabine per os deux fois par jour pendant 14 jours (suivi de 7 jours sans traitement)
	Placebo ou bévacizumab	7,5 mg/kg intraveineux 30-90 min	Jour 1, avant Xelox, et toutes les 3 semaines
5-fluoro-uracile : injection intraveineuse en bolus immédiatement après la leucovorine			

De manière globale, la non-infériorité des bras contenant Xelox comparés aux bras contenant Folfox-4 a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population des patients éligibles et dans la population en intention de traiter (voir tableau 7). Ces résultats indiquent que Xelox est équivalent à Folfox-4 en termes de survie globale (voir tableau 7). La comparaison de Xelox plus bévacizumab à Folfox-4 plus bévacizumab était une analyse exploratoire prédéfinie. Dans cette comparaison de sous-groupes de traitement, Xelox plus bévacizumab a été similaire à Folfox-4 plus bévacizumab en termes de survie sans progression (risque relatif 1,01 [IC 97,5 % : 0,84 ; 1,22]). Le suivi médian au moment de l'analyse principale de la population en intention de traiter était de 1,5 ans ; les données issues des analyses réalisées après une année supplémentaire de suivi sont également présentées dans le tableau 7. Cependant, les résultats de la PFS et de la survie globale n'ont pas été confirmés lors de l'analyse de la PFS « sous-traitement » : le risque relatif de Xelox *versus* Folfox-4 était de 1,24 avec un intervalle de confiance IC à 97,5 % : 1,07 à 1,44. Bien que les analyses de sensibilité montrent que les différences de schéma d'administration des traitements ainsi que le temps d'évaluation de la tumeur impactent l'analyse de la PFS « sous-traitement », aucune autre explication n'a pu être apportée.

Tableau 7 : Principaux résultats concernant l'efficacité selon l'analyse de non-infériorité de l'étude NO16966

Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC 97,5 %)
	Xelox / Xelox+P / Xelox+BV (EPP* : N = 967 ; ITT** : N = 1017)	Folfox-4 / Folfox-4+P / Folfox-4+BV (EPP* : N = 937 ; ITT** : N = 1017)	
Analyse principale - Paramètre : Survie sans progression			
PPE	241	259	1,05 (0,94 ; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93 ; 1,16)
Analyse principale - Paramètre : Survie globale			
PPE	577	549	0,97 (0,84 ; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83 ; 1,12)
Suivi additionnel d'un an - Paramètre : Survie sans progression			
PPE	242	259	1,02 (0,92 ; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91 ; 1,12)
Suivi additionnel d'un an - Paramètre : Survie globale			
PPE	600	594	1,00 (0,88 ; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88 ; 1,12)

* PPE : population des patients éligibles.

** ITT : population en intention de traiter.

L'effet de l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1000 mg/m^2 pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique a été évalué dans une étude de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n = 410), soit une association de traitement (n = 410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1250 mg/m^2 deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par l'irinotécan (350 mg/m^2 au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1000 mg/m^2 deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m^2 au jour 1). Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1000 mg/m^2 deux fois par jour pendant 14 jours) associée à l'irinotécan (250 mg/m^2 au jour 1) [Xeliri] et de seconde ligne par capécitabine (1000 mg/m^2 deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m^2 au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à intervalles de trois semaines. En traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95 % 5,1-6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95 % 7,0-8,3 mois ; p = 0,0002) pour Xeliri. Toutefois, cela était associé à une augmentation de l'incidence de toxicité gastro-intestinale et de neutropénie pendant le traitement de première ligne avec Xeliri (respectivement, 26 % pour Xeliri et 11 % pour la capécitabine en première ligne).

Xeliri a été comparé avec 5-FU + irinotécan (Folfiri) dans trois études randomisées chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les régimes Xeliri se composaient de la capécitabine à 1000 mg/m^2 deux fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de trois semaines et l'irinotécan à 250 mg/m^2 au jour 1. Dans la plus large étude (BICC - C), les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert soit Folfiri (n = 144), le 5-FU en bolus (mIFL) [n = 145] ou Xeliri (n = 141) et en outre randomisés pour recevoir en double aveugle le célécoxib ou un placebo. La médiane de PFS était de 7,6 mois pour Folfiri, 5,9 mois pour mIFL (p = 0,004 pour la comparaison avec Folfiri), et de 5,8 mois pour Xeliri (p = 0,015). La médiane de survie globale était de 23,1 mois pour Folfiri, 17,6 mois pour mIFL (p = 0,09) et 18,9 mois pour Xeliri (p = 0,27). Une augmentation de la toxicité gastro-intestinale a été observée chez les patients traités avec Xeliri par rapport à ceux traités par Folfiri (respectivement, 48 % de diarrhées pour Xeliri et 14 % pour Folfiri).

Dans l'étude EORTC, les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert soit Folfiri (n = 41) soit Xeliri (n = 44) et en outre randomisés pour recevoir en double aveugle le célécoxib ou un placebo. Les médianes de PFS et de survie globale (OS) étaient plus courtes pour Xeliri *versus* Folfiri (PFS de 5,9 *versus* 9,6 mois et OS de 14,8 *versus* 19,9 mois) ; en outre, un taux excessif de diarrhées a été rapporté chez les patients recevant le traitement Xeliri (41 % pour Xeliri, 5,1 % pour Folfiri).

Dans l'étude publiée par Skof et al, les patients ont été randomisés pour recevoir soit Folfiri soit Xeliri. Le taux de réponse globale était de 49 % dans le bras Xeliri et 48 % dans le bras Folfiri (p = 0,76). A la fin du traitement, 37 % des patients du bras Xeliri et 26 % des patients du bras Folfiri ne montraient aucun signe de la maladie (p = 0,56). La toxicité était similaire entre les traitements à l'exception de la neutropénie, rapportée plus fréquemment chez les patients traités par Folfiri.

Montgnani et al ont utilisé les résultats des trois études ci-dessus pour effectuer une analyse globale des études randomisées comparant les régimes Folfiri et Xeliri dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Une réduction significative du risque de progression a été associée à Folfiri (HR = 0,76; IC95 % : 0,62 à 0,95, p < 0,01), un résultat en partie dû à une mauvaise tolérance aux régimes Xeliri utilisés.

Les données d'une étude clinique randomisée (Souglakos et al, 2012), comparant Folfiri + bévacizumab avec Xeliri + bévacizumab n'a pas montré de différence significative de PFS ou d'OS entre les traitements. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit Folfiri plus bévacizumab (bras A, n = 167) soit Xeliri plus bévacizumab (bras B, n = 166). Dans le bras B, le régime Xeliri se composait de la capécitabine à 1000 mg/m^2 deux fois par jour pendant 14 jours et l'irinotécan à 250 mg/m^2 au jour 1. Respectivement pour Folfiri-bev et Xeliri-bev, la médiane de survie sans progression (PFS) était de 10,0 mois et 8,9 mois, p = 0,64 ; la survie globale était de 25,7 mois et 27,5 mois, p = 0,55 et le taux de réponse était de 45,5 % et 39,8 %, p = 0,32. Une incidence significativement plus élevée de diarrhées, de neutropénie fébrile et de réaction cutanée main-pied a été rapportée chez les patients traités par Xeliri + bévacizumab par rapport aux patients traités par Folfiri + bévacizumab avec une augmentation significative de traitements retardés, de réductions de doses et d'arrêts de traitement.

Les données d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m^2 pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bévacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 120 patients ont été randomisés pour recevoir un régime Xeliri modifié se composant de la capécitabine (800 mg/m^2 deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), de l'irinotécan (200 mg/m^2 en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) et le bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) ; 127 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement composé de la capécitabine (1000 mg/m^2 deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), l'oxaliplatine (130 mg/m^2 en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et le bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines). Le tableau ci-dessous présente les réponses aux traitements après une durée moyenne de suivi de la population de l'étude de 26,2 mois.

Tableau 8 : Principaux résultats concernant l'efficacité de l'étude AIO KRK

	Xelox + bévacizumab (ITT : N = 127)	Xeliri + bévacizumab modifié (ITT : N = 120)	Hazard ratio IC 95% Valeur de P
Survie sans progression après 6 mois			
ITT IC 95 %	76 % 69-84 %	84 % 77-90 %	- -
Médiane de survie sans progression			
ITT IC 95 %	10,4 mois 9,0-12,0	12,1 mois 10,8-13,2	0,93 0,82-1,07 p = 0,30
Médiane de survie globale			
ITT IC 95 %	24,4 mois 19,3-30,7	25,5 mois 21,0-31,0	0,90 0,68-1,19 p = 0,45

Traitement associé en deuxième ligne du cancer colorectal métastatique :

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16967) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant reçu en première ligne de l'irinotécan en association à un traitement à base de fluoropyrimidine ont été randomisés pour recevoir Xelox ou Folfox-4. Pour plus de précisions sur le schéma posologique des traitements par Xelox et Folfox-4 (sans addition de placebo ou bévacizumab), se reporter au tableau 6. La non-infériorité de Xelox *versus* Folfox-4 a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population per protocole et dans la population en intention de traiter (voir tableau 9). Les résultats indiquent que Xelox est équivalent à Folfox-4 en termes de survie globale (voir tableau 9). Le suivi médian au moment de l'analyse principale de la population en intention de traiter était de 2,1 ans ; les données issues des analyses réalisées après six mois supplémentaires de suivi sont également présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Principaux résultats concernant l'efficacité selon l'analyse de non-infériorité de l'étude NO16967

Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC 95 %)
	Xelox (PPP* : N = 251 ; ITT** : N = 313)	Folfox-4 (PPP* : N = ; 252 ; ITT** : N = 314)	
Analyse principale - Paramètre : Survie sans progression			
PPP	154	168	1,03 (0,87 ; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83 ; 1,14)
Analyse principale - Paramètre : Survie globale			
PPP	388	401	1,07 (0,88 ; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87 ; 1,23)
Suivi additionnel de six mois - Paramètre : Survie sans progression			
PPP	154	166	1,04 (0,87 ; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83 ; 1,14)
Suivi additionnel de six mois - Paramètre : Survie globale			
PPP	393	402	1,05 (0,88 ; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86 ; 1,21)

* PPP : population per protocole.

** ITT : population en intention de traiter.

Cancer gastrique avancé :

Les données d'une étude de phase III (ML17032), multicentrique, randomisée, contrôlée supportent l'emploi de la capécitabine en première ligne pour le traitement du cancer gastrique avancé. Dans cet essai, 160 patients ont été randomisés pour recevoir de la capécitabine (1000 mg/m^2 deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 7 jours) et cisplatine (80 mg/m^2 en perfusion de 2 heures toutes les 3 semaines). 156 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par 5-FU (800 mg/m^2 par jour en perfusion continue les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines) et cisplatine (80 mg/m^2 en perfusion de 2 heures le jour 1, toutes les 3 semaines). Lors de l'analyse per protocole, la survie sans progression de la capécitabine associée au cisplatine était non inférieure à celle du 5-FU associé au cisplatine (HR = 0,81 ; IC 95 % : 0,63-1,04). La médiane de survie sans progression était de 5,6 mois (capécitabine + cisplatine) *versus* 5,0 mois (5-FU + cisplatine). Le hazard ratio de la survie globale était similaire au hazard ratio de la survie sans progression (HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,64-1,13). La durée médiane de survie était de 10,5 mois (capécitabine + cisplatine) *versus* 9,3 mois (5-FU + cisplatine).

Les données d'une étude randomisée, multicentrique de phase III comparant la capécitabine au 5-FU et l'oxaliplatine au cisplatine, chez des patients ayant un cancer gastrique avancé, viennent étayer l'utilisation de la capécitabine en traitement de première ligne du cancer gastrique avancé (étude Real-2).

Dans cette étude, 1002 patients ont été randomisés selon un plan factoriel en 2 x 2 à l'un des 4 groupes suivants :

- ECF : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et 5-FU (200 mg/m^2 par jour, en perfusion continue via une voie centrale).
- ECX : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et capécitabine (625 mg/m^2 deux fois par jour en continu).
- EOF : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et 5-FU (200 mg/m^2 une fois par jour en perfusion continue via une voie centrale).
- EOX : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et capécitabine (625 mg/m^2 deux fois par jour en continu).

Les analyses principales d'efficacité, dans la population per protocole, ont démontré la non-infériorité de la survie globale pour les régimes contenant la capécitabine par rapport à ceux contenant du 5-FU (HR = 0,86 ; IC 95% : 0,8 à 0,99) et pour les régimes contenant l'oxaliplatine par rapport à ceux contenant du cisplatine (HR = 0,92, IC 95% : 0,80 à 1,1). La médiane de survie globale était de 10,9 mois avec les chimiothérapies à base de capécitabine et de 9,6 mois avec les chimiothérapies à base de 5-FU. La médiane de survie globale était de 10,0 mois avec les chimiothérapies à base de cisplatine et de 10,4 mois avec les chimiothérapies à base d'oxaliplatine.

La capécitabine a également été utilisée en association à l'oxaliplatine pour le traitement du cancer gastrique avancé. Les études menées avec la capécitabine en monothérapie montrent que la capécitabine est active dans le cancer gastrique avancé.

Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique avancé (méta-analyse) :

Une méta-analyse sur six études cliniques (études SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) supporte le remplacement par la capécitabine du 5-FU en monothérapie comme en association dans le traitement des cancers digestifs. Cette analyse de l'ensemble des données a porté sur 3097 patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et 3074 patients traités par des protocoles à base de 5-FU. La durée médiane de la survie globale était de 703 jours (IC 95 % : 671 ; 745) chez les patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et de 683 jours (IC 95 % : 646 ; 715) chez ceux traités par des protocoles contenant le 5-FU. Le rapport de risque pour la survie globale était de 0,94 (IC 95 % : 0,89 ; 1,00, p = 0,0489), ce qui démontre que les protocoles contenant de la capécitabine sont non inférieurs à ceux contenant le 5-FU.

Cancer du sein :

La capécitabine en association avec le docétaxel dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique :

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III, supportent l'emploi de la capécitabine en association avec le docétaxel pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir de la capécitabine (1250 mg/m^2 deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine) et 75 mg/m^2 de docétaxel en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 3 semaines. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m^2 en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec association capécitabine/docétaxel (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (capécitabine + docétaxel) *versus* 352 jours (docétaxel seul). Les taux de réponses objectives globales dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) étaient de 41,6 % (capécitabine + docétaxel) *versus* 29,7 % (docétaxel seul) ; p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans le bras avec l'association capécitabine/docétaxel (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (capécitabine + docétaxel) *versus* 128 jours (docétaxel seul).

La capécitabine en monothérapie après échec aux taxanes, chimiothérapie à base d'anthracyclines ou pour lesquels des anthracyclines ne sont pas indiquées :

Les données de deux études multicentriques de phase II supportent l'emploi de la capécitabine en monothérapie pour le traitement des patients chez lesquels une chimiothérapie par taxane et anthracycline a échoué ou un traitement par anthracycline n'est pas indiqué. Dans ces études, 236 patients au total ont été traités par la capécitabine (1250 mg/m^2 deux fois par jour pendant 2 semaines suivis d'une semaine sans traitement). Les taux de réponses objectives globales (évaluation par l'investigateur) étaient de 20 % (1er essai) et 25 % (second essai). Le temps médian jusqu'à progression était respectivement de 93 et 98 jours. La survie médiane était de 384 et 373 jours.

Toutes indications :

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine en monothérapie ou en association à différentes chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) ont montré que les patients sous capécitabine qui ont développé un syndrome main-pied ont eu une survie globale plus longue comparée aux patients qui n'ont pas développé de syndrome main-pied : temps de survie globale médian 1100 jours (IC 95 % 1007 ; 1200) *vs* 691 jours (IC 95 % 638 ; 754) avec un risque relatif de 0,61 (IC 95 % 0,56 ; 0,66).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de mener des études avec Xeloda dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications de l'adénocarcinome du côlon et du rectum, de l'adénocarcinome gastrique et du carcinome du sein (Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine ont été évalués dans l'intervalle posologique compris entre 502 et 3514 mg/m^2 par jour. Les paramètres de la capécitabine, des 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) et 5'-désoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) mesurés aux jours 1 et 14 étaient identiques. Au jour 14, l'ASC du 5-FU était augmentée de 30 à 35 %. La diminution de l'exposition systémique au 5-FU n'est pas proportionnelle à la diminution de la dose de capécitabine, elle est plus importante en raison de la pharmacocinétique non linéaire du métabolite actif.

Absorption :

Après administration orale, la capécitabine est rapidement et largement absorbée, puis transformée de façon importante en ses métabolites : 5'-DFCR et 5'-DFUR. L'administration avec des aliments diminue le taux d'absorption de la capécitabine, mais n'a que peu d'effet sur l'ASC du 5'-DFUR et l'ASC du métabolite ultérieur, le 5-FU. Au jour 14, à la dose de 1250 mg/m^2, le produit étant administré après un repas, les pics de concentration plasmatique (Cmax en µg/ml) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 4,67 ; 3,05 ; 12,1 ; 0,95 et 5,46. Le délai d'obtention des pics de concentration plasmatique (Tmax en heures) était respectivement de 1,50 ; 2 ; 2 ; 2 et 3,34. Les valeurs de l'$ASC_{0-\infty}$ en µg x h/ml étaient respectivement de 7,75 ; 7,24 ; 24,6 ; 2,03 et 36,3.

Distribution :

Les études in vitro avec du plasma humain ont montré que la capécitabine, les 5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU sont liés aux protéines, principalement à l'albumine, respectivement à 54 %, 10 %, 62 % et 10 %.

Biotransformation :

La capécitabine est d'abord métabolisée par la carboxylestérase hépatique en 5'-DFCR qui est ensuite converti en 5'-DFUR par la cytidine-désaminase, principalement localisée dans le foie et les tissus tumoraux. L'activation catalytique du 5'-DFUR se déroule ensuite sous l'action de la thymidine-phosphorylase (ThyPase). Les enzymes impliquées dans l'activation catalytique se trouvent dans les tissus tumoraux, mais aussi dans les tissus sains, bien qu'habituellement à des taux moindres. La biotransformation enzymatique séquentielle de la capécitabine en 5-FU conduit à des concentrations plus élevées dans les cellules tumorales. Dans le cas des tumeurs colorectales, la formation du 5-FU apparaît localisée en grande partie dans le stroma des cellules tumorales. Après l'administration orale de capécitabine à des patients présentant un cancer colorectal, le ratio de la concentration du 5-FU dans les tumeurs colorectales par rapport à la concentration dans les tissus voisins était de 3,2 (valeurs extrêmes : 0,9 à 8,0). Le ratio tumeur/plasma de la concentration du 5-FU était de 21,4 (valeurs extrêmes : 3,9 à 59,9 ; n = 8), alors que le ratio tissus sains/plasma était de 8,9 (valeurs extrêmes : 3,0 à 25,8 ; n = 8). L'activité thymidine-phosphorylase mesurée était 4 fois plus élevée dans la tumeur colorectale primitive que dans le tissu sain voisin. Selon les études immunohistochimiques, la thymidine-phosphorylase apparaît localisée en grande partie dans le stroma des cellules tumorales.

Le 5-FU est ensuite catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine-déshydrogénase (DPD) en dihydro-5-fluorouracile (FUH_2) beaucoup moins toxique. La dihydropyrimidinase clive le noyau pyrimidine pour donner l'acide 5-fluoro-uréidopropionique (FUPA). Finalement la β-uréidopropionase clive le FUPA en α-fluoro-β-alanine (FBAL) qui est éliminé dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine-déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitante. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Élimination :

Les demi-vies d'élimination ($t_{1/2}$ en heures) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 0,85 ; 1,11 ; 0,66 ; 0,76 et 3,23. La capécitabine et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans les urines ; 95,5 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. L'excrétion fécale est minimale (2,6 %). Le métabolite principal éliminé dans les urines est le FBAL qui représente 57 % de la dose administrée. Environ 3 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Traitement associé :

Des études de phase I, évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel et réciproquement, n'ont démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel (Cmax et ASC) ni d'effet du docétaxel ou du paclitaxel sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR.

Pharmacocinétique chez des populations particulières :

Une analyse de la pharmacocinétique de population a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de la capécitabine à la posologie de 1250 mg/m^2 deux fois par jour. Sexe, présence ou absence de métastases hépatiques avant traitement, score de Karnofsky, bilirubine totale, sérum-albumine, ASAT ou ALAT, n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, du 5-FU et du FBAL.

Patients présentant une insuffisance hépatique due à des métastases hépatiques :

D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique chez des patients cancéreux présentant une insuffisance hépatique légère à modérée à la suite de métastases hépatiques, la biodisponibilité de la capécitabine et l'exposition au 5-FU peuvent être augmentées, en comparaison aux patients dont la fonction hépatique est normale. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une insuffisance rénale :

D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique chez des patients cancéreux présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance de la créatinine n'a aucune influence évidente sur la pharmacocinétique du produit intact et du 5-FU. La clairance de la créatinine a une influence sur l'exposition systémique au 5'-DFUR (35 % d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance de la créatinine diminue de 50 %) et du FBAL (114 % d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance de la créatinine diminue de 50 %). Le FBAL est un métabolite sans activité antiproliférative.

Patients âgés :

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique d'une population avec une large fourchette d'âges (27 à 86 ans) et incluant 234 patients âgés de 65 ans au moins (46 %), l'âge n'a eu aucune influence sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR et du 5-FU. L'ASC du FBAL a augmenté avec l'âge (une augmentation de 20 % de l'âge entraîne une augmentation de 15 % de l'ASC du FBAL). Cette augmentation est probablement due à une modification de la fonction rénale.

Facteurs ethniques :

Suite à l'administration orale de 825 mg/m^2 de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours, les patients japonais (n = 18) ont eu une diminution de la Cmax d'environ 36 % et une diminution de l'AUC de 24 % de la capécitabine par rapport aux patients caucasiens (n = 22). Les patients japonais ont également eu une diminution de la Cmax d'environ 25 % et une diminution de l'AUC de 34 % pour le FBAL par rapport aux patients caucasiens. La pertinence clinique de ces différences est inconnue. Aucune différence significative dans l'exposition aux autres métabolites (5'- DFCR, 5'-DFUR et 5-FU) n'est intervenue.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les essais de toxicité par administration réitérée, l'administration quotidienne de la capécitabine par voie orale à des singes cynomolgus et à des souris a eu des effets toxiques sur les systèmes digestif, lymphoïde et hématopoïétique, ce qui est classique avec les fluoropyrimidines. Ces effets toxiques étaient réversibles. Une toxicité cutanée, caractérisée par des modifications dégénératives/régressives, a été observée avec la capécitabine. La capécitabine n'a pas eu d'effet toxique au niveau hépatique et sur le système nerveux central. Une toxicité cardiovasculaire (exemple : un allongement de l'intervalle PR et QT) a été observée chez le singe cynomolgus, après administration intraveineuse (100 mg/kg). Cette toxicité n'a pas été observée après administration orale (1379 mg/m^{2}par jour) de doses répétées.

Aucun potentiel carcinogène de la capécitabine n'a été mis en évidence lors de l'étude de cancérogenèse conduite sur 2 ans chez la souris.

Au cours des études standard de fertilité, une altération de la fertilité a été observée chez des souris femelles recevant de la capécitabine. Cet effet était toutefois réversible après une période sans traitement. De plus, au cours d'une étude sur 13 semaines, des modifications atrophiques et dégénératives des organes de reproduction des souris mâles sont apparues. Ces effets étaient toutefois réversibles après une période sans traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Dans les études d'embryotoxicité et de tératogenèse chez la souris, l'augmentation de la résorption fœtale et de la tératogénicité qui ont été observées étaient dose-dépendantes. Des avortements et une mortalité embryonnaire ont été observés chez des singes à des doses élevées, mais sans signe de tératogénicité.

In vitro, la capécitabine n'était pas mutagène pour les bactéries (test de Ames), ni pour les cellules de mammifères (test de mutation génique sur cellules de hamster chinois V79/HPRT). Toutefois, comme d'autres analogues nucléosidiques (par exemple le 5-FU), la capécitabine a été clastogène dans les lymphocytes humains (*in vitro*) et il a été observé une tendance positive pour les tests des micronoyaux effectués sur moelle osseuse de souris (*in vivo*).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/00/163/002 ; CIP 3400936574625 (RCP rév 10.07.17) 500 mg.
EU /1/00/163/001 ; CIP 3400936574564 (RCP rév 10.07.17) 150 mg.

Prix : 151,98 € (120 comprimés à 500 mg).
25,08 € (60 comprimés à 150 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

XENAZINE ®
tétrabénazine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 25 mg (jaune pâle) : Flacon de 112, avec fermeture de sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Tétrabénazine (DCI) .... 25 mg

Excipients : amidon de maïs, lactose, talc, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E 172).

DC INDICATIONS

- Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.
- Hémiballisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose de tétrabénazine devrait être augmentée progressivement afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient. Il est recommandé de réaliser une titration avec un intervalle hebdomadaire.

La dose initiale recommandée est de 12,5 mg par jour la 1re semaine puis de 25 mg par jour la 2e semaine (12,5 mg deux fois par jour). Le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient.

Adultes :

- Maladie de Huntington :
  La posologie moyenne utilisée est de 25 mg (1 comprimé) 2 à 3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour.
- Hémiballisme :
  La posologie moyenne est de 25 mg (1 comprimé) 3 fois par jour, soit 75 mg par jour.

Dans les deux cas, la dose peut être augmentée, en fonction du seuil de tolérance, jusqu'à la dose maximale recommandée de 200 mg.

Personnes âgées :

Commencer le traitement par 12,5 mg (½ comprimé) 2 à 3 fois par jour. Augmenter la dose progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à 25 mg (1 comprimé) 2 à 3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour.

Insuffisants rénaux :

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population.

Enfants :

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population.

MODE D'ADMINISTRATION :

Administration orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la tétrabénazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients en crise suicidaire.
- La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de dépression non traitée ou mal contrôlée.
- L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par tétrabénazine.
- La tétrabénazine ne doit pas être administrée pendant les deux semaines suivant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance hépatique.
- La tétrabénazine est contre-indiquée en association avec la réserpine (cf Interactions).
- La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie de Parkinson et de syndrome hypokinétique - hypertonique (Parkinsonisme).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La dose de tétrabénazine doit être titrée pour déterminer la dose la plus appropriée à chaque patient.

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que les métabolites α-HTBZ et β-HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats pour le cytochrome CYP2D6. En conséquence, le dosage pourrait être influencé par le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient et par les médicaments concomitants qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (cf Interactions).

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant l'instauration du traitement, à la fin de la titration et au cours du traitement en fonction des données cliniques (ex. patients présentant des facteurs de risque cardiaques, prise de médicaments arythmogènes).

Lors de la première prescription, la thérapie à la tétrabénazine doit être titrée progressivement sur plusieurs semaines pour permettre d'identifier la dose qui permet à la fois de réduire la chorée et d'être bien tolérée. Si les effets indésirables ne s'arrêtent pas ou ne diminuent pas, il devra être envisagé l'arrêt de la tétrabénazine.

Une fois qu'une dose stable aura été déterminée, le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient et de ses traitements médicamenteux concomitants (cf Interactions).

Dépression/Suicidalité :

La tétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant le médicament. Il convient d'être particulièrement prudent lorsque l'on traite des patients ayant un antécédent de dépression, de tentatives de suicides ou d'idées suicidaires (cf Contre-indications).

Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier la survenue de tels effets indésirables.

Les patients ainsi que le personnel soignant doivent être informés de ces risques. Toute suspicion doit être immédiatement communiquée au médecin.

La dépression et les idées suicidaires peuvent être maîtrisées par une diminution de la dose de tétrabénazine et/ou l'instauration d'un traitement antidépresseur. Si la dépression ou les idées suicidaires sont profondes ou persistent, l'arrêt du traitement par la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement antidépresseur doivent être envisagés.

Les IMAO ne doivent pas être utilisés pendant les 2 premières semaines suivant la dernière prise de tétrabénazine afin d'éviter une interaction médicamenteuse potentiellement grave (cf Contre-indications, Interactions).

Colère et agressivité :

Un risque potentiel de colère et de comportement agressif peut survenir ou s'aggraver chez les patients prenant de la tétrabénazine et ayant un antécédent de dépression ou d'autres troubles psychiatriques.

Parkinsonisme :

La tétrabénazine peut induire un Parkinsonisme et exacerber les symptômes préexistants de la maladie de Parkinson. La dose de tétrabénazine doit être adaptée selon les besoins cliniques afin de minimiser cet effet secondaire.

Dyskinésie tardive :

La tétrabénazine est un dépléteur monoaminergique central pouvant entraîner des symptômes extrapyramidaux et théoriquement causer une dyskinésie tardive chez l'Homme.

Syndrome malin des neuroleptiques :

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés chez des patients traités par tétrabénazine. Le syndrome malin des neuroleptiques survient le plus souvent au début du traitement ou en réponse à des changements de dose, ou après un traitement prolongé. Les principaux symptômes de ce syndrome sont une hyperthermie, une rigidité musculaire, des altérations de l'état mental et une dysfonction autonome (fluctuations de la pression sanguine, tachycardie, transpiration et dysrythmies cardiaques). Peuvent s'ajouter des signes tels que concentrations élevées de créatinine phosphokinase, myoglobinurie, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë. En cas de suspicion de syndrome malin des neuroleptiques, la tétrabénazine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.

Un arrêt brutal du traitement peut induire un syndrome malin des neuroleptiques. Donc, lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive des doses est recommandée.

Si le patient nécessite à nouveau un traitement par tétrabénazine après avoir récupéré d'un syndrome malin des neuroleptiques, l'éventuelle réintroduction de la tétrabénazine doit être considérée avec précaution. Le patient devra être surveillé très étroitement, car des cas de récurrence de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés.

Intervalle QTc :

La tétrabénazine a entraîné un léger allongement (environ 8 msec) de l'intervalle QT corrigé. La tétrabénazine doit être utilisée avec précaution avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et chez les patients présentant des syndromes du QTc long congénital et des antécédents d'arythmie cardiaque (cf Interactions).

Maladie cardiaque :

L'effet de la tétrabénazine n'a pas été évalué chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable.

Akathisie, nervosité et agitation :

Les patients traités par la tétrabénazine doivent être surveillés pour vérifier la présence d'une akathisie ainsi que des signes et symptômes de nervosité et d'agitation, indicateurs possibles du développement d'une akathisie. Si un patient développe une akathisie, la posologie de tétrabénazine devra être réduite. L'arrêt du traitement peut être nécessaire chez certains patients.

Sédation et somnolence :

La sédation est l'effet indésirable dose-limitant le plus fréquent de la tétrabénazine. Les patients doivent être mis en garde en cas de pratique d'activités nécessitant une vigilance accrue, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dangereuses, tant qu'ils ne seront pas traités par une dose d'entretien de tétrabénazine et qu'ils ne sauront pas de quelle manière le médicament les affecte.

Hypotension orthostatique :

La tétrabénazine peut induire une hypotension orthostatique aux doses thérapeutiques. Cela doit être pris en compte chez les patients qui peuvent être sujets à l'hypotension et à ses effets. Une surveillance des signes vitaux lors du passage en position debout doit être envisagée chez les patients sujets à l'hypotension.

Hyperprolactinémie :

La tétrabénazine entraîne une augmentation des concentrations sériques de prolactine chez l'Homme. Après l'administration de 25 mg à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales de prolactine ont augmenté de 4 à 5 fois. Les expériences en culture tissulaire indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont prolactino-dépendants *in vitro*, un facteur potentiellement important si un traitement par la tétrabénazine est envisagé chez un patient avec un diagnostic antérieur de cancer du sein. Si l'aménorrhée, la galactorrhée, la gynécomastie et l'impuissance peuvent être provoquées par des concentrations sériques élevées, la signification clinique de concentrations sériques élevées de prolactine n'est pas connue pour la plupart des patients.

L'augmentation chronique des concentrations sériques de prolactine (bien qu'elle n'ait pas été évaluée dans le cadre du programme de développement de la tétrabénazine) a été associée à de faibles taux d'œstrogènes et un risque accru d'ostéoporose. En cas de suspicion clinique d'hyperprolactinémie symptomatique, des examens biologiques appropriés doivent être effectués et l'arrêt de la tétrabénazine doit être envisagé.

Liaison aux tissus contenant de la mélanine :

La tétrabénazine ou ses métabolites se lient aux tissus contenant de la mélanine et pourraient donc avec le temps s'accumuler dans ces tissus. En conséquence, la tétrabénazine pourrait induire une toxicité dans ces tissus après une utilisation prolongée. La pertinence clinique de la liaison de la tétrabénazine aux tissus contenant de la mélanine n'est pas connue.

Même s'il n'y a pas de recommandations spécifiques pour une surveillance ophtalmologique régulière, les prescripteurs doivent être informés de la possibilité d'effets oculaires après une exposition à long terme.

Examens biologiques :

Aucune variation cliniquement significative des paramètres biologiques n'a été rapportée au cours des essais cliniques de la tétrabénazine. Dans les essais cliniques contrôlés, la tétrabénazine a entraîné une légère augmentation moyenne des taux d'ALAT et d'ASAT *versus* placebo.

Insuffisance rénale :

En l'absence de données chez les patients insuffisants rénaux, l'utilisation de trétrabénazine est déconseillée dans cette population.

Lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée *in vivo*. Les enzymes métabolisantes de la tétrabénazine sont en partie inconnues. Les études *in vitro* indiquent que la tétrabénazine peut être un inhibiteur du CYP2D6 et qu'elle pourrait donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2D6, tels que le métoprolol, l'amitriptyline, l'imipramine, l'halopéridol et la rispéridone.

Patients traités par des inhibiteurs des CYP2D6 :

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que les métabolites de la tétrabénazine (α-DTBZ et β-DTBZ) sont des substrats du CYP2D6. Il conviendra d'être prudent en cas d'association avec un inhibiteur du CYP2D6 (tel que la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine, la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline) au traitement d'un patient recevant déjà une dose stable de tétrabénazine et d'envisager une réduction de la dose de tétrabénazine. L'effet d'inhibiteurs modérés ou faibles du CYP2D6 tels que la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline n'a pas été évalué.

Les études *in vitro* n'ont pas montré d'interactions cliniquement significatives entre la tétrabénazine et d'autres inhibiteurs du cytochrome P450 (autres que les inhibiteurs du CYP2D6).

Contre-indiquées :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : risque de crises hypertensives. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore théoriquement possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO (cf Contre-indications).
- Réserpine : l'utilisation concomitante de réserpine est contre-indiquée (cf Contre-indications). La réserpine se lie de manière irréversible à la protéine VMAT 2 et la durée de son effet est de plusieurs jours. Étant donné que les effets de la réserpine peuvent être prolongés, un délai entre l'arrêt de la réserpine et le début de la tétrabénazine doit être respecté afin d'éviter un surdosage et une déplétion majeure en sérotonine et en noradrénaline dans le système nerveux central.

Déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration de l'effet sédatif de l'alcool. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool afin d'éviter un surdosage et une déplétion majeure en sérotonine et en noradrénaline dans le système nerveux central.
- Neuroleptiques : les effets indésirables associés à la tétrabénazine, tels que l'allongement de l'intervalle QTc, le syndrome malin des neuroleptiques et les troubles extrapyramidaux, peuvent être amplifiés par l'utilisation concomitante d'antagonistes de la dopamine. Il existe un potentiel de déplétion significative en dopamine en cas d'administration concomitante de tétrabénazine et de neuroleptiques (par exemple : halopéridol, chlorpromazine, métoclopramide) et les patients doivent être étroitement suivis pour détecter la survenue de parkinsonisme.
- Médicaments dopaminergiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.
- Lévodopa : antagonisme réciproque entre la lévodopa et la tétrabénazine.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antihypertenseurs et bêtabloquants : l'utilisation concomitante de tétrabénazine avec des antihypertenseurs et des bêtabloquants peut augmenter le risque d'hypotension orthostatique.
- Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc : la tétrabénazine doit être utilisée avec prudence avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, comme les antipsychotiques (par exemple : chlorpromazine), les antibiotiques (par exemple : moxifloxacine) et les antiarythmiques de classe IA et III (par exemple : quinidine, amiodarone, sotalol).

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple : le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Digoxine : la digoxine est un substrat de la glycoprotéine P. Une étude conduite chez des volontaires sains a montré que la tétrabénazine (25 mg deux fois par jour pendant 3 jours) n'affecte pas la biodisponibilité de la digoxine, suggérant qu'à cette dose, la tétrabénazine n'affecte pas la glycoprotéine P dans le tube digestif. Les études *in vitro* ne suggèrent pas non plus que la tétrabénazine ou ses métabolites seraient des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune donnée adéquate n'est disponible concernant l'utilisation de la tétrabénazine chez la femme enceinte. Les études embryo-fœtales et périnatales réalisées chez le rat et le lapin, suggèrent que la tétrabénazine n'a pas d'effet toxique sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez la femme enceinte est inconnu. En l'absence de données, la tétrabénazine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception.

L'effet de la tétrabénazine sur le travail et l'accouchement n'est pas connu.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la tétrabénazine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ne peut exclure tout risque pour l'enfant allaité. La tétrabénazine est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les études de la tétrabénazine chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la gestation ou la survie *in utero*. La durée du cycle des femelles a augmenté et un retard de fécondité a été observé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention des patients, en particulier des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets secondaires incluent somnolence, dépression (dans certains cas associée à des idées et à un comportement suicidaires) et parkinsonisme.

D'autres effets indésirables potentiels sont énumérés ci-dessous. Les effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

L'incidence des effets secondaires est fournie lorsqu'elle est connue ; toutefois, pour certains effets, on ne peut estimer avec précision l'incidence à partir des données disponibles.

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (< 1/10 mais ⩾ 1/100), peu fréquent (< 1/100 mais ⩾ 1/1000), rare (< 1/1000 mais ⩾ 1/10 000), très rare (< 1/10 000), inconnu.

Système/organe	Réactions
Infections et infestations	
- Très rare	Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Très rare	Leucopénie
Affections psychiatriques	
- Très fréquent - Fréquent - Très rare - Inconnu	Dépression * Agitation, anxiété, insomnie, confusion Agressivité *, colère *, idées suicidaires * Désorientation, nervosité, agitation, troubles du sommeil
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
- Très rare	Diminution de l'appétit, déshydratation
Affections du système nerveux	
- Très fréquent - Très rare - Inconnu	Somnolence *, parkinsonisme * (problèmes d'équilibre), tremblements, salivation excessive Syndrome malin des neuroleptiques * Ataxie, akathisie *, dystonie, pertes de mémoire, étourdissements

Affections oculaires	
- Très rare	Crise oculogyre, photophobie
Affections cardiaques	
- Inconnu	Bradycardie
Affections vasculaires	
- Inconnu	Hypotension orthostatique*, crise hypertensive
Affections gastro-intestinales	
- Inconnu	Problèmes de déglutition, nausées, vomissements, douleur épigastrique, diarrhées, constipation, sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Très rare	Rash, prurit, urticaire
- Inconnu	Hyperhidrose
Affections des organes de reproduction et du sein	
- Inconnu	Cycle menstruel irrégulier
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Inconnu	Fatigue, faiblesse, hypothermie
Investigations	
- Très rare	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
- Très rare	Chute

* Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes associés au surdosage de la tétrabénazine incluent : dystonie, crise oculogyre, nausées, vomissements, diarrhée, sudation, hypotension, confusion, hallucinations, hypothermie, et sédation, rougeur et tremblements.
Traitement :
En cas de surdosage, le traitement par tétrabénazine doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être instauré.
Des mesures générales de support et une prise en charge symptomatique sont recommandées. Le rythme cardiaque et les signes vitaux doivent être surveillés. Lors de la prise en charge du surdosage, la possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit toujours être prise en compte. Le médecin doit envisager de contacter un centre antipoison concernant le traitement de tout surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments en relation avec le système nerveux (code ATC : N07XX06).
Mécanisme d'action :
La tétrabénazine est un dérivé synthétique de la benzylquinolizine qui entraîne une déplétion en dopamine et en autres monoamines au niveau du système nerveux central.
La tétrabénazine se différencie de la réserpine par son action spécifique sur le système nerveux central et par une activité périphérique très inférieure et une durée d'action plus courte.
Des études *in vitro* ont montré que la tétrabénazine est un inhibiteur sélectif du transport des monoamines dans les vésicules neuronales présynaptiques, par liaison réversible et de courte durée avec la protéine VMAT (Vesicular MonoAmine Transporters). La tétrabénazine a une affinité beaucoup plus importante pour VMAT 2, qui est principalement localisée dans le système nerveux central, à l'inverse de VMAT 1. Des études ont montré que la dihydrotétrabénazine, principal métabolite de la tétrabénazine, possède une affinité similaire et une sélectivité plus importante pour la protéine VMAT 2. Il est probable qu'elle joue le rôle de principal agent thérapeutique. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique et agit préférentiellement au niveau du striatum. Au niveau présynaptique, la tétrabénazine bloque de façon réversible le transporteur des monoamines présent sur les vésicules synaptiques entraînant une déplétion en dopamine et autres monoamines. Cet effet explique la réduction des mouvements anormaux hyperkinétiques.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La tétrabénazine est rapidement et largement absorbée après ingestion orale. D'après une étude clinique sur 25 patients, son absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture.
Après administration de doses uniques allant de 12,5 à 50 mg de tétrabénazine, la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe ont augmenté proportionnellement avec la dose, indiquant une cinétique linéaire.
La tétrabénazine présente une biodisponibilité faible car elle est rapidement métabolisée par le premier passage hépatique. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %.
Les métabolites de la tétrabénazine sont formés au niveau hépatique. Neuf métabolites sont retrouvés dans les urines dont quatre sous forme conjuguée à l'acide glucuronique. Le principal métabolite de la tétrabénazine, la dihydrotétrabénazine, est formé par réduction. L'insuffisance hépatique réduit de façon importante le premier passage métabolique de la tétrabénazine, résultant en une exposition plus importante comparativement aux sujets sains.
Aucune accumulation significative n'a été observée après une administration quotidienne. La demi-vie d'élimination de la dihydrotétrabénazine est approximativement de 5 heures.
L'élimination de la tétrabénazine se fait majoritairement sous forme métabolisée dans les urines (moins de 2 % de tétrabénazine est excrété sous forme inchangée).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées par voie orale, la tétrabénazine est généralement bien tolérée pour toutes les espèces animales testées. La plupart des effets observés sont liés aux paramètres pharmacologiques du médicament et montrent une déplétion de la monoamine au niveau central. Leurs manifestations sont typiquement une hypoactivité, une léthargie, les yeux plissés ou les yeux fermés. Elles durent jusqu'à plusieurs heures après l'administration et chez certaines espèces à des doses élevées interfèrent avec la prise alimentaire normale qui par conséquent diminue ou supprime un gain de poids corporel. Chez toutes les espèces animales testées, la sédation dose dépendante est limitée par la dose administrée et est l'effet indésirable principal après l'administration orale de tétrabénazine.
La batterie standard d'études de génotoxicité a été réalisée avec la tétrabénazine, et aucun effet mutagène n'a été constaté dans le test de mutation bactérienne inverse. Pour le test d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères (cellules CHO), il a été observé que la tétrabénazine est cytotoxique et clastogène à des niveaux toxiques. La réponse positive a été observée seulement en présence de fraction S9 de tétrabénazine à des concentrations qui étaient toxiques pour les cellules. Toutefois, dans l'essai *in vivo* du micronoyau érythrocytaire (rats), la tétrabénazine n'a pas été clastogène à la dose maximale tolérée (100 mg/kg/jour).
Concernant les épreuves de toxicité sur le développement, il n'y avait aucune preuve de mortalité intra-utérine, de retard de croissance ou de tératogénicité chez le rat et le lapin. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, des décès néonataux ont été observés.
Toutefois, des soins maternels insuffisants ont été observés chez les femelles et sont liés au motif de décès de leurs petits. Les effets constatés dans cette étude sont donc imputables à des soins maternels inadéquats au niveau ou juste après la naissance plutôt qu'à un effet direct sur un paramètre du développement ou de la reproduction.
Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur la tétrabénazine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Reboucher correctement le flacon après chaque utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400936931916 (2005, RCP rév 01.12.16).
Prix : 191,38 € (112 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique). Collect.

EUSA Pharma (France) SAS
1-3, place Giovanni-da-Verrazzano
69009 Lyon
Tél : 09 70 73 35 55
E-mail : medicalinformation-fr@eusapharma.com

XENETIX ® 350, 300, 250

(350 mg, 300 mg, 250 mg d'iode/ml)
iobitridol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Xenetix 350 :
Solution injectable :
Flacons monodoses (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 20 ml, 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, boîtes unitaires.
Flacon monodose (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 60 ml + seringue (à base de PP) + cathéter et prolongateur (à base de PVC), boîte unitaire.
Flacons monodoses (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 100 ml et 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant : seringue (à base de polyéthylène téréphthalate) + prolongateur (à base de PVC) + cathéter (à base de polyuréthane) sécurisé 20G, boîte unitaire.
Poches monodoses (PP) de 100 ml et 150 ml, boîtes unitaires.
Poches monodoses (PP) de 100 ml et 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur FlowSens (prolongateur [à base de PVC] + cathéter [à base de polyuréthane] sécurisé 20G), boîtes unitaires.
Poche monodose (PP) de 150 ml avec nécessaire d'administration pour injecteur Medex SBI (prolongateur + cathéter [à base de polyuréthane] sécurisé 20G), boîte unitaire.
Poches monodoses (PP) de 100 ml et 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (seringue [à base de polyéthylène téréphthalate] + prolongateur [à base de PVC] + cathéter [à base de polyuréthane] sécurisé 20G), boîte unitaire.
Modèles hospitaliers :
Boîte de 25 flacons de 50 ml.
Boîte de 1 flacon de 60 ml.
Boîte de 10 flacons de 100 ml.
Poches de 100 ml, 150 ml et 200 ml, boîtes de 10.
Xenetix 300 :
Solution injectable :
Flacons monodoses (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 20 ml, 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, boîtes unitaires.
Flacons monodoses (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 60 ml + seringue (à base de PP) + cathéter et prolongateur (à base de PVC), boîte unitaire.
Flacons monodoses (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 100 ml, et 150 ml avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant : seringue (à base de polyéthylène téréphthalate) + cathéter et prolongateur (à base de PVC), boîte unitaire.
Poches monodoses (PP) de 100 ml et 150 ml, boîtes unitaires.
Poches monodoses (PP) de 100 ml et 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur FlowSens (prolongateur [à base de PVC] + cathéter [à base de polyuréthane] sécurisé 20G), boîtes unitaires.
Poche monodose (PP) de 150 ml avec nécessaire d'administration pour injecteur Medex SBI (prolongateur + cathéter [à base de polyuréthane] sécurisé 20G), boîte unitaire.
Poches monodoses (PP) de 100 ml et 150 ml, avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (seringue [à base de polyéthylène téréphthalate] + prolongateur [à base de PVC] + cathéter [à base de polyuréthane] sécurisé 20G), monodose, boîte unitaire.
Modèles hospitaliers :
Boîte de 25 flacons de 50 ml.
Boîte de 1 flacon de 60 ml.
Boîte de 10 flacons de 100 ml.
Poches de 100 ml, 150 ml et 200 ml, boîtes de 10.
Xenetix 250 :
Solution injectable : Flacon (verre, avec bouchon en élastomère [chlorobutyle]) de 100 ml, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 10 flacons de 100 ml.

COMPOSITION

Xenetix 350 :	p 100 ml
Iobitridol (DCI)	76,78 g
(soit en iode : 35 g/100 ml)	

Xenetix 300 :	p 100 ml
Iobitridol (DCI)	65,81 g
(soit en iode : 30 g/100 ml)	

Xenetix 250 :	p 100 ml
Iobitridol (DCI)	54,84 g
(soit en iode : 25 g/100 ml)	

Excipients (communs) : calcium édétate de sodium, chlorhydrate de trométamol, trométamol, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium, eau ppi.

Excipient exerçant un effet connu : sodium : jusqu'à 3,5 mg pour 100 ml (< 1 mmol/100 ml).
Xenetix 350 :
- Viscosité à 20 °C : 21 mPa.s.
- Viscosité à 37 °C : 10 mPa.s.
- Osmolalité : 915 mOsm/kg H_2O.
- Teneur en iode/ml : 350 mg.

Xenetix 300 :
- Viscosité à 20 °C : 11 mPa.s.
- Viscosité à 37 °C : 6 mPa.s.
- Osmolalité : 695 mOsm/kg H_2O.
- Teneur en iode/ml : 300 mg.

Xenetix 250 :
- Viscosité à 20 °C : 6 mPa.s.
- Viscosité à 37 °C : 4 mPa.s.
- Osmolalité : 585 mOsm/kg H_2O.
- Teneur en iode/ml : 250 mg.

DC INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
Xenetix 350 :
- Urographie intraveineuse.
- Tomodensitométrie.
- Angiographie numérisée par voie intraveineuse.
- Artériographie.
- Angiocardiographie.

Xenetix 300 :
- Urographie intraveineuse.
- Tomodensitométrie.
- Angiographie numérisée par voie intraveineuse.
- Artériographie.
- Angiocardiographie.
- Cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde.
- Arthrographie.
- Hystérosalpingographie.

Xenetix 250 :
- Phlébographie.
- Tomodensitométrie.
- Angiographie numérisée par voie intra-artérielle.
- Cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Les doses doivent être adaptées à l'examen et aux territoires à opacifier ainsi qu'au poids et à la fonction rénale du sujet, notamment chez l'enfant.
Xenetix 350 :
Posologie moyenne recommandée :

Indications	Dose moyenne ml/kg	Volume total (mini-maxi) ml
Urographie intraveineuse	1,0	50-100
Tomodensitométrie : - crâne - corps entier	 1,0 1,8	 40-100 90-180
Angiographie numérisée par voie intraveineuse	2,1	95-250
Artériographie : - périphérique - membres inférieurs - abdominale	 2,2 1,8 3,6	 105-205 80-190 155-330
Angiocardiographie : - adultes - enfants	 1,9 4,6	 65-270 10-130

Xenetix 300 :
Posologie moyenne recommandée pour les voies intravasculaires :

Indications	Dose moyenne ml/kg	Volume total (mini-maxi) ml
Urographie en injection : - intraveineuse rapide - intraveineuse lente	 1,2 1,6	 50-100 100
Tomodensitométrie : - crâne - corps entier	 1,4 1,9	 20-100 20-150
Angiographie numérisée par voie intraveineuse	1,7	40-270
Artériographie : - cérébrale - membres inférieurs	 1,8 2,8	 42-210 85-300
Angiocardiographie	1,1	70-125
Cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde	0,7	<50

Posologie moyenne recommandée pour les voies intra-utérine et intra-articulaire :

Indications	Volume moyen (ml)	Remarques
Arthrographie	5 à 20	Volume à adapter à l'articulation
Hystérosalpingographie	5 à 20	A adapter selon le volume utérin

Xenetix 250 :
Posologie moyenne recommandée :

Indications	Dose moyenne ml/kg	Volume total (mini-maxi) ml
Phlébographie	2,6	150-220
Tomodensitométrie du thorax	2,0	95-170
Angiographie numérisée par voie intra-artérielle	3,1	75-360
Cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde	0,7	<50

MODE D'ADMINISTRATION :
Xenetix 350 :
Xenetix est utilisé en voie intravasculaire et en utilisation monodose pour les présentations 20, 50, 60, 75, 100, 150 et 200 ml.
Xenetix 300 :
Xenetix est utilisé en voie intravasculaire, intra-utérine ou intra-articulaire et en utilisation monodose pour les présentations 20, 50, 60, 75, 100, 150 et 200 ml.
Xenetix 250 :
Xenetix est utilisé en voie intravasculaire et en utilisation monodose pour les présentations 50, 100 et 200 ml.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au iobitridol ou à l'un des excipients.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf Effets indésirables) à l'injection de Xenetix.
- Thyréotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse (Xenetix 250 et 300).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

- L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
- Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :

- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales,
- les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés :

Mises en garde :

En l'absence d'études spécifiques, la myélographie n'est pas une indication de Xenetix.

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- Toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.
- Action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.
- Allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste Xenetix (anaphylaxie).
- Réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre, produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi Dysthyroïdie) :

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Autres mises en garde :

L'extravasation est une complication peu fréquente (0,04 % à 0,9 %) de l'injection intraveineuse de produits de contraste. Plus fréquentes avec les produits à forte osmolarité, la plupart des lésions sont mineures, mais des lésions graves, à type d'ulcération cutanée, de nécrose tissulaire ou de syndrome compartimental, peuvent être associées à n'importe quel produit de contraste iodé. Les facteurs de risque et/ou de sévérité sont liés au patient (état vasculaire médiocre ou fragile) et à la technique (utilisation d'une seringue électrique, volume important). Il convient d'identifier ces facteurs, d'optimiser le site d'injection et la technique en conséquence et d'effectuer une surveillance avant, pendant et après l'injection de Xenetix.

Précautions d'emploi :

Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :

Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H_1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- une surveillance médicale ;
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) : cf Effets indésirables.

Insuffisance rénale :

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Les mesures préventives sont les suivantes :

- Identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux.
- Hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.
- Éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide).
- Respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- Prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie.
  Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale.
  Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée.
  En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Il convient d'être prudent en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de diabète, ou chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Un état d'hydratation correct doit être assuré chez tous les patients avant et après l'administration de produits de contraste et, en particulier, chez les insuffisants rénaux et les diabétiques, chez qui il est important de maintenir l'hydratation pour diminuer la dégradation de la fonction rénale.

Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie :

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Affections cardiovasculaires (cf Effets indésirables) :

Chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire (par exemple d'insuffisance cardiaque débutante ou établie, de maladie coronarienne, d'hypertension artérielle pulmonaire, de valvulopathie ou de troubles du rythme cardiaque, le risque de réaction cardiovasculaire est augmenté après l'administration d'un produit de contraste iodé. L'injection intravasculaire du produit de contraste iodé peut entraîner un œdème du poumon chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque patente ou latente, tandis que l'administration en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie cardiaque peut provoquer des troubles hémodynamiques importants. La fréquence et le degré de gravité semblent liés à la sévérité des troubles cardiaques. En cas d'hypertension artérielle sévère et chronique, le risque de lésion rénale secondaire à l'administration du produit de contraste et aussi au cathétérisme lui-même peut être aggravé. Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque est indispensable chez ces patients.

Troubles du système nerveux central :

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice) ;
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

Excipients :

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 100 ml, c'est-à-dire pratiquement « sans sodium ».

Mises en garde et précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable (Xenetix 250 et 300) :

Xenetix 300 : spécialité administrable par voie intra-utérine :

Contre-indication : Grossesse dans l'hystérosalpingographie.

Précautions d'emploi : Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Xenetix 250 et 300 : pancréatite aiguë en cas de pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Metformine chez le diabétique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Insuffisance rénale).
- Radiopharmaceutiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.
- Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels ; le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.
- Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.
- Interleukine 2 : il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Embryotoxicité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Fœtotoxicité :

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

Mutagénicité et fertilité :

Le produit n'est pas mutagène dans les conditions de test utilisées.

Aucune donnée sur la fonction de reproduction n'est disponible.

ALLAITEMENT :

Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques menés chez 905 patients, 11 % d'entre eux ont présenté un effet indésirable lié à l'administration de Xenetix (en dehors de la sensation de chaleur), les plus fréquents étant la douleur, la douleur au site d'injection, la dysgueusie et les nausées.

Les réactions indésirables à l'utilisation de Xenetix sont généralement d'intensité légère à modérée et de durée transitoire.

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées au cours de l'administration de Xenetix depuis sa commercialisation sont une sensation de chaleur, une douleur et un œdème au site d'injection.

Les réactions d'hypersensibilité sont habituellement immédiates (pendant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardées (d'une heure à plusieurs jours après l'injection) et se manifestent alors par des effets indésirables cutanés.

Les réactions immédiates comportent un ou plusieurs effets successifs ou concomitants, généralement à type de réaction cutanée, de troubles respiratoires et/ou cardiovasculaires qui peuvent être annonciateurs d'un choc et être mortels dans de rares cas.

De très rares cas de troubles sévères du rythme cardiaque, y compris de fibrillation ventriculaire, ont été décrits chez des patients atteints de cardiopathies et en dehors du cadre d'une réaction d'hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les réactions indésirables sont présentées dans le tableau ci-dessous par CSO (classe de système d'organes) et par fréquence, en utilisant les conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences indiquées sont extraites des données d'une étude observationnelle portant sur 352 255 patients.

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Très rare	Choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Très rare	Troubles thyroïdiens
Affections du système nerveux	
Rare	Présyncope (réaction vasovagale), tremblements*, paresthésies*
Très rare	Coma*, convulsions*, confusion mentale*, troubles visuels*, amnésie*, photophobie*, cécité transitoire*, somnolence*, agitation*, céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertige
Très rare	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	
Rare	Tachycardie
Très rare	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde (plus fréquent après une injection intracoronarienne), troubles du rythme, fibrillation ventriculaire, angor
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes, artériospasme coronaire
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension artérielle
Très rare	Collapsus circulatoire
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dyspnée, toux, gorge serrée, éternuements
Très rare	Arrêt respiratoire, œdème pulmonaire, bronchospasme, laryngospasme, œdème laryngé
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Rare	Vomissements
Très rare	Douleurs abdominales
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Rare	Œdème angioneurotique, urticaire (localisé ou étendu), érythème, prurit
Très rare	Pustulose exanthémateuse généralisée aiguë, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, eczéma, exanthème maculopapuleux (il s'agit dans tous les cas de réactions d'hypersensibilité retardée)

Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Insuffisance rénale aiguë, anurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Sensation de chaleur
Rare	Œdème de la face, malaise, frissons, douleur au site d'injection
Très rare	Nécrose au site d'injection après extravasation, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection après extravasation
Investigations	
Très rare	Augmentation de la créatininémie

* Examens pendant lesquels la concentration du produit de contraste iodé dans le sang artériel est élevée.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste iodés hydrosolubles :

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Paralysie, parésie, hallucinations, troubles du langage
Affections gastro-intestinales	Pancréatite aiguë (après ERP), douleurs abdominales, diarrhée, tuméfaction parotidienne, hypersécrétion salivaire, dysgueusie
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème polymorphe
Affections vasculaires	Thrombophlébite
Investigations	Anomalies électro-encéphalographiques, augmentation des amylases sériques

Un collapsus cardiovasculaire de gravité variable peut se produire immédiatement, sans signes annonciateurs, et compliquer les manifestations cardiovasculaires mentionnées dans le tableau ci-dessus.

Les douleurs abdominales et la diarrhée, non rapportées avec Xenetix, sont essentiellement liées à l'administration par voie orale ou rectale.

Une douleur locale et un œdème peuvent apparaître au site d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté ; ils sont de nature bénigne et transitoire.

Au cours de l'administration intra-artérielle, la sensation de douleur au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté.

Effets indésirables associés à des examens spécifiques (Xenetix 300) :

- Arthrographie : Des arthralgies ont été fréquemment rapportées au cours des essais cliniques (4 %).
- Hystérosalpingographie : Des douleurs pelviennes ont été fréquemment rapportées au cours des essais cliniques (3 %).

Population pédiatrique :

Les effets indésirables de Xenetix chez les enfants devraient être de la même nature que ceux observés chez les adultes. Leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé (code ATC : V08AB11).

Xenetix est un produit de contraste uroangiographique, hydrosoluble, non ionique, d'osmolalité 915 mOsm/kg H_2O (Xenetix 350), 695 mOsm/kg H_2O (Xenetix 300) et 585 mOsm/kg H_2O (Xenetix 250).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie vasculaire, le iobitridol se distribue dans le compartiment intravasculaire et l'espace interstitiel. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination est de 1,8 heure, le volume de distribution de 200 ml/kg et la clairance totale de 93 ml/min en moyenne. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable (< 2 %). Il est éliminé principalement par voie rénale (filtration glomérulaire sans réabsorption, ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée. L'effet de diurèse osmotique induit par Xenetix est en rapport avec l'osmolalité et le volume injecté.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination se produit de façon prépondérante par voie biliaire. La substance est dialysable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au plan toxicologique, les résultats montrent par voie intraveineuse l'absence d'effets ou leur apparition dans des conditions très éloignées des conditions prévues en clinique humaine (posologie, répétition des doses). En administration unique à fortes doses (9 à 18 g d'iode/kg), Xenetix provoque des signes transitoires d'hypothermie, de dépression respiratoire et des lésions histologiques de survenue dose-dépendante dans les organes cibles (foie, rein) de type vacuolisation hépatocytaire, vacuolisation et ectasie tubulaires. En administration réitérée pendant 28 jours chez le chien à dose élevée (2,8 g d'iode/kg), on observe une dégénérescence granulovacuolaire réversible à l'arrêt du traitement.

Un effet irritant local peut être observé en cas d'extravasation.

Les résultats des études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Flacon : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.

Poche : A conserver dans son emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Xenetix 350 :

AMM 3400933771072 (1994) fl 20 ml.
3400933771133 (1994) fl 50 ml.
3400956015436 (1997) 25 fl 50 ml.
3400933791063 (1994) fl 60 ml.
3400933771362 (1994) fl 100 ml.
3400956015665 (1997) 10 fl 100 ml.
3400936915428 (2005) poche 100 ml.
3400957081690 (2005) 10 poches 100 ml.
3400933771423 (1994) fl 150 ml.
3400936915657 (2005) poche 150 ml.
3400957081751 (2005) 10 poches 150 ml.
3400933771591 (1994) fl 200 ml.
3400957081812 (2005) 10 poches 200 ml.
3400933771881 (1994) fl 60 ml + nécessaire.
3400930107478 (1994) fl 100 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400930107485 (1994) fl 150 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400927966705 (2014) poche 100 ml + nécessaire FlowSens.
3400927966873 (2014) poche 150 ml + nécessaire FlowSens.
3400930107492 (2014) poche 100 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400930107508 (2014) poche 150 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400927372421 (2014, RCP rév 18.02.15) poche 150 ml + nécessaire Medex SBI.

RCP révisés le 18.09.2017.

Xenetix 300 :

AMM 3400933776794 (1994) fl 20 ml.
3400933776855 (1994) fl 50 ml.
3400956015726 (1997) 25 fl 50 ml.
3400933776916 (1994) fl 60 ml.
3400933777166 (1994) fl 100 ml.
3400956015894 (1997) 10 fl 100 ml.
3400936914476 (2005) poche 100 ml.
3400957082062 (2005) 10 poches 100 ml.
3400933777227 (1994) fl 150 ml.
3400936914766 (2005) poche 150 ml.
3400957082123 (2005) 10 poches 150 ml.
3400933770532 (1994) fl 200 ml.
3400957082291 (2005) 10 poches 200 ml.
3400933770990 (1994) fl 60 ml + nécessaire.
3400930107423 (1994) fl 100 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400930107447 (1994) fl 150 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400927960321 (2014) poche 100 ml + nécessaire FlowSens.
3400927960499 (2014) poche 150 ml + nécessaire FlowSens.
3400930107454 (2014) poche 100 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400930107461 (2014) poche 150 ml + nécessaire Medrad Stellant.
3400927371769 (2014, RCP rév 18.09.17) poche 150 ml + nécessaire Medex SBI.

RCP révisés le 18.09.2017.

Xenetix 250 :

AMM 3400933776275 (1994) fl 100 ml.
3400956016037 (1997) 10 fl 100 ml.

RCP révisés le 18.09.2017.

Prix :

Xenetix 350 :

9,33 € (flacon 20 ml).
24,06 € (flacon 50 ml).
29,46 € (flacon 60 ml + nécessaire).
45,21 € (flacon 100 ml)
66,08 € (flacon 150 ml).
81,68 € (flacon 200 ml).
42,58 € (poche 100 ml)
62,14 € (poche 150 ml).
62,14 € (poche 150 ml + nécessaire Medex SBI).
42,58 € (poche 100 ml + nécessaire FlowSens)
62,14 € (poche 150 ml + nécessaire FlowSens).

Xenetix 300 :

8,07 € (flacon 20 ml).
20,92 € (flacon 50 ml).
26,33 € (flacon 60 ml + nécessaire).
40,00 € (flacon 100 ml).
58,27 € (flacon 150 ml).
70,51 € (flacon 200 ml).
36,99 € (poche 100 ml)
53,75 € (poche 150 ml).
53,75 € (poche 150 ml + nécessaire Medex SBI).
36,99 € (poche 100 ml + nécessaire FlowSens)
53,75 € (poche 150 ml + nécessaire FlowSens).

Xenetix 250 :

33,91 € (flacon 100 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

Xenetix 350 et 300 avec nécessaire Medrad Stellant : Non remboursables et non agréés Collect. à la date du 06.11.17 (demandes à l'étude).

GUERBET FRANCE
22, av des Nations. 93420 Villepinte
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 99

XENICAL ®
orlistat

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 120 mg (turquoise ; avec l'inscription « Xenical 120 ») : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Orlistat (DCI) .... 120 mg

Excipients : cellulose microcristalline (E460), carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone (E1201), laurylsulfate de sodium, talc. *Tunique de la gélule :* gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), encre pour impression alimentaire (oxyde de fer noir, solution ammoniacale concentrée, hydroxyde de potassium, gomme laque, propylène glycol).

DC INDICATIONS

Xenical est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur ou égal à 30 kg/m^2) ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m^2) associé à des facteurs de risques.

Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adultes :

La posologie recommandée pour l'orlistat est de 1 gélule à 120 mg, prise avec de l'eau, immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat doit être supprimée.

Le patient doit suivre un régime modérément hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30 % de l'apport calorique sous forme de graisses. Il est recommandé que le régime soit riche en fruits et légumes. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti sur les trois repas principaux.

Des posologies supérieures à 120 mg 3 fois par jour n'apportent pas de bénéfice supplémentaire.

L'orlistat entraîne une augmentation de la quantité de graisse dans les selles 24 à 48 heures après la prise. A l'arrêt du traitement, le contenu des selles en graisses revient habituellement aux valeurs initiales en 48 à 72 heures.

Population spéciale :

Les effets de l'orlistat n'ont pas été étudiés chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, chez les enfants et les sujets âgés.

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Xenical chez les enfants.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Syndrome de malabsorption chronique.
- Cholestase.
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La perte de poids sous orlistat, observée au cours des études cliniques, était inférieure chez les patients présentant un diabète de type 2 à celle observée chez les patients non diabétiques. Les traitements médicaux antidiabétiques peuvent nécessiter une surveillance étroite lors de l'association à l'orlistat.
- L'association à la ciclosporine est déconseillée (cf Interactions).
- Il est conseillé aux patients de suivre les recommandations diététiques qui leur sont données (cf Posologie/Mode d'administration).
- La possibilité de voir apparaître des effets indésirables gastro-intestinaux (cf Effets indésirables) peut augmenter si l'orlistat est pris avec un régime riche en graisses (par exemple : dans le cas d'un régime de 2000 kcal/j, > 30 % de calories d'origine lipidique équivalent à > 67 g de graisses). L'apport quotidien en graisses doit être réparti sur les trois principaux repas. Si l'orlistat est pris avec un repas très riche en graisses, la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux peut augmenter.
- Des cas d'hémorragie rectale ont été rapportés avec Xenical. Les prescripteurs doivent faire des examens complémentaires approfondis en cas de symptômes sévères et/ou persistants.
- Afin de prévenir l'échec possible de la contraception orale, qui pourrait survenir en cas de diarrhées sévères, l'utilisation d'une méthode de contraception complémentaire est recommandée (cf Interactions).
- Les paramètres de la coagulation doivent être surveillés chez les patients sous traitement concomitant par des anticoagulants (cf Interactions, Effets indésirables).
- L'utilisation de l'orlistat peut être associée à une hyperoxalurie et à une néphropathie à l'oxalate conduisant parfois à une insuffisance rénale. Le risque est accru chez les patients présentant une maladie rénale chronique sous jacente et/ou une déplétion du volume plasmatique (cf Effets indésirables).
- De rares hypothyroïdies et/ou diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine (cf Interactions).
- Patients prenant des antiépileptiques : l'orlistat peut déséquilibrer le traitement anticonvulsivant en diminuant l'absorption des médicaments antiépileptiques, conduisant à des convulsions (cf Interactions).
- Antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH : l'orlistat est susceptible de réduire l'absorption des médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH et peut ainsi affecter négativement leur efficacité dans le traitement du VIH (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Ciclosporine : une diminution des taux plasmatiques de ciclosporine a été observée dans une étude d'interaction médicamenteuse et également rapportée dans plusieurs cas lorsque l'orlistat est administré en association à la ciclosporine. Cela peut conduire à une diminution de l'efficacité immunosuppressive. En conséquence, l'association est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients traités par ciclosporine, une surveillance plus fréquente doit être réalisée à la fois après l'addition de l'orlistat et jusqu'à l'arrêt de celui-ci. Le taux plasmatique de ciclosporine doit être surveillé jusqu'à stabilisation.
- Acarbose : en l'absence d'études d'interactions pharmacocinétiques, l'administration simultanée d'orlistat avec l'acarbose doit être évitée.
- Anticoagulants oraux : lorsque la warfarine ou d'autres anticoagulants sont associés à l'orlistat, un contrôle de l'INR (International Normalised Ratio) doit être réalisé : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Vitamines liposolubles : le traitement par l'orlistat peut potentiellement diminuer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Au cours des essais cliniques, chez la plupart des patients traités par l'orlistat jusqu'à 4 ans, les concentrations plasmatiques des vitamines A, D, E et K et du bêtacarotène sont restées dans les limites de la normale. Afin d'obtenir un équilibre nutritionnel adéquat, une alimentation riche en fruits et en légumes doit être conseillée aux patients qui suivent un régime. Une supplémentation multivitaminique peut être envisagée. Si une supplémentation multivitaminique est recommandée, elle doit être prise au moins 2 heures après l'administration d'orlistat ou au moment du coucher.
- Amiodarone : une légère diminution de la concentration plasmatique d'amiodarone a été observée chez un nombre limité de volontaires sains après l'administration d'une dose unique d'amiodarone en association avec l'orlistat. Chez les patients traités par l'amiodarone, la pertinence clinique de cet effet n'est pas connue mais peut devenir cliniquement significative dans certains cas. Chez les patients traités par l'amiodarone en association avec l'orlistat, il est conseillé de renforcer la surveillance clinique et électrocardiographique (ECG).
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités à la fois par l'orlistat et des antiépileptiques (ex : valproate, lamotrigine), pour lesquelles une relation potentielle de causalité avec une interaction médicamenteuse ne peut être exclue. De ce fait, ces patients doivent être surveillés quant à une possible modification de la fréquence et/ou de la sévérité des convulsions.
- De rares hypothyroïdies et/ou diminutions du contrôle d'une hypothyroïdie peuvent survenir. Le mécanisme, bien que non clairement établi, pourrait faire intervenir une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Il a été observé des cas de diminution de l'efficacité des antirétroviraux indiqués dans le traitement de l'infection par le VIH, des antidépresseurs, des antipsychotiques (incluant le lithium) et des benzodiazépines, concomitante à l'instauration d'un traitement par orlistat chez des patients préalablement bien stabilisés. Par conséquent, le traitement par orlistat doit être débuté seulement après avoir évalué attentivement l'impact possible chez ces patients.

Absence d'interaction :

- Aucune interaction avec l'amitriptyline, l'atorvastatine, les biguanides, la digoxine, les fibrates, la fluoxétine, le losartan, la phénytoïne, la phentermine, la pravastatine, la nifédipine par dispositif de délivrance gastro-intestinal, la nifédipine retard, la sibutramine ou l'alcool n'a été observée. L'absence d'interaction a été démontrée au cours d'études d'interaction spécifiques.
- L'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat a été démontrée lors d'études d'interaction médicamenteuse spécifiques. Toutefois, l'orlis-

tat pourrait réduire indirectement la biodisponibilité des contraceptifs oraux et conduire à des grossesses non souhaitées dans certains cas. Une méthode de contraception complémentaire est recommandée en cas de diarrhées sévères (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'orlistat chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

Xenical devrait être prescrit avec prudence chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait maternel n'étant pas connu, l'orlistat est contre-indiqué en période d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Xenical n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables de l'orlistat sont essentiellement d'ordre gastro-intestinal. L'incidence des effets indésirables diminue lors de l'utilisation prolongée d'orlistat. Les événements indésirables sont classés ci-après par système classe organe et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) qui inclut les cas isolés.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des événements indésirables (première année de traitement) survenus avec une fréquence > 2 % et une incidence ⩾ 1 % par rapport au groupe placebo, au cours des études cliniques d'une durée de 1 et 2 ans

Système classe organe	Événement/effet indésirable
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Infection respiratoire haute
Fréquent	Infection respiratoire basse
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Douleur/gêne abdominale, trace de graisse au niveau anal, gaz avec suintement, selles impérieuses, selles grasses/huileuses, flatulence, selles liquides, émissions de graisse, selles abondantes
Fréquent	Douleur/gêne rectale, selles molles, incontinence fécale, ballonnement abdominal *, problème dentaire, problème gingival
Troubles des reins et des voies urinaires	
Fréquent	Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie *
Infections et infestations	
Très fréquent	Grippe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Troubles des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Règles irrégulières
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Anxiété

* Seuls événements indésirables survenus avec une fréquence > 2 % et une incidence ⩾ 1 % par rapport au groupe placebo chez les patients obèses diabétiques de type 2.

Dans une étude clinique d'une durée de 4 ans, le profil général des événements indésirables était similaire à celui rapporté dans les études d'une durée de 1 et 2 ans.

L'incidence des événements gastro-intestinaux rapportés durant la première année a diminué d'année en année au cours des 4 ans.

Tableau des effets indésirables rapportés spontanément depuis la commercialisation, dont la fréquence n'est par conséquent pas connue

Système classe organe	Effet indésirable
Investigations	Augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines hépatiques. Diminution du taux de prothrombine, augmentation de l'INR et déséquilibre du traitement anticoagulant se manifestant par une variation des paramètres de l'hémostase, ont été rapportés chez les patients traités par des anticoagulants en association avec l'orlistat (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie rectale, diverticulites, pancréatites
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions bulleuses
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité (ex : prurit, rash cutané, urticaire, angio-œdème, bronchospasme et réaction anaphylactique)
Troubles hépatobiliaires	Cholélithiase, hépatites potentiellement graves. Des cas d'évolution fatale ou des cas nécessitant une transplantation hépatique ont été rapportés.
Affections du rein et des voies urinaires	Néphropathie à l'oxalate pouvant conduire à une insuffisance rénale

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun événement indésirable significatif n'a été mis en évidence chez des sujets de poids normal et des sujets obèses exposés à des doses uniques de 800 mg d'orlistat et des doses multiples allant jusqu'à 400 mg trois fois par jour pendant 15 jours. De plus, des doses de 240 mg trois fois par jour ont été administrées à des patients obèses pendant 6 mois. Dans la majorité des cas de surdosage avec l'orlistat notifiés depuis la commercialisation, il n'a été rapporté soit aucun événement indésirable, soit des événements indésirables similaires à ceux observés à la posologie recommandée.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pendant 24 heures. D'après les études réalisées chez l'animal et chez l'homme, tout effet systémique attribuable aux propriétés d'inhibition des lipases de l'orlistat devrait être rapidement réversible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent anti-obésité d'action périphérique (code ATC : A08AB01).

L'orlistat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables.

Dans les études à 2 ans et dans l'étude à 4 ans, un régime hypocalorique était associé au traitement, à la fois dans les groupes orlistat et placebo.

Les résultats combinés de 5 études menées sur 2 ans avec l'orlistat et un régime hypocalorique ont montré que 37 % des patients traités par orlistat et 19 % des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Parmi ces patients, à un an, 49 % des patients traités par orlistat et 40 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ⩾ 10 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Inversement, parmi les patients n'ayant pas présenté une perte de poids de 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion après 12 semaines de traitement, seulement 5 % des patients traités par orlistat et 2 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ⩾ 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Globalement, après 1 an de traitement, 20 % des patients traités par orlistat 120 mg ont perdu au moins 10 % de leur poids contre 8 % des patients sous placebo. La différence moyenne de perte de poids entre le groupe traité et le groupe placebo était de 3,2 kg.

Les résultats de l'étude à 4 ans Xendos ont montré que 60 % des patients traités par orlistat et 35 % des patients sous placebo ont présenté après 12 semaines de traitement une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Parmi ces patients, à un an, 62 % des patients traités par orlistat et 52 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ⩾ 10 % par rapport à leur poids à l'inclusion. Inversement, parmi les patients n'ayant pas présenté une perte de poids de 5 % par rapport à leur poids à l'inclusion après 12 semaines de traitement, seulement 5 % des patients traités par orlistat et 4 % des patients sous placebo ont présenté une perte de poids ⩾ 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Après 1 an de traitement, 41 % des patients traités par orlistat contre 21 % des patients sous placebo ont perdu ⩾ 10 % de leur poids avec une différence moyenne de 4,4 kg entre les deux groupes. Après 4 ans de traitement, 21 % des patients traités par orlistat contre 10 % des patients sous placebo ont perdu ⩾ 10 % de leur poids, avec une différence moyenne de 2,7 kg.

Par rapport aux cinq études menées sur 2 ans, dans l'étude Xendos, un plus grand nombre de patients traités par orlistat ou par placebo ont présenté une perte de poids d'au moins 5 % à 12 semaines ou de 10 % à un an par rapport à leur poids à l'inclusion. Cette différence s'explique par le fait que les cinq études menées sur 2 ans incluent la période de régime seul de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont perdu en moyenne 2,6 kg avant de débuter le traitement.

Les résultats de l'étude à 4 ans ont également suggéré que la perte de poids obtenue avec l'orlistat avait retardé le développement du diabète de type 2 au cours de l'étude (incidence cumulée des cas de diabète : 3,4 % dans le groupe orlistat contre 5,4 % dans le groupe placebo). La grande majorité des cas de diabète provenait du sous-groupe de patients présentant une intolérance au glucose à l'inclusion, ce qui représentait 21 % des patients randomisés. Le bénéfice clinique à long terme de ces résultats n'est pas connu.

Chez les patients obèses diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un traitement antidiabétique, les données de quatre études cliniques d'une durée de 1 an ont montré que le pourcentage de patients répondeurs (perte de poids ⩾ 10 %) était de 11,3 % avec l'orlistat comparé à 4,5 % avec le placebo. Chez les patients traités par orlistat, la différence moyenne de perte de poids par rapport au placebo était de 1,83 kg à 3,06 kg et la réduction moyenne de l'HbA1c par rapport au placebo était de 0,18 % à 0,55 %. Il n'a pas été démontré que l'effet sur l'HbA1c était indépendant de la perte de poids.

Dans une étude multicentrique (USA, Canada), en groupes parallèles, en double aveugle, *versus* placebo, 539 adolescents obèses ont été randomisés pour recevoir, soit 120 mg d'orlistat (n = 357) soit un placebo (n = 182), 3 fois par jour pendant 52 semaines, en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. Les deux groupes de patients ont reçu une supplémentation en vitamines. Le critère principal d'évaluation était la variation de l'IMC entre la date d'inclusion et la fin de l'étude.

Les résultats étaient significativement supérieurs dans le groupe orlistat (différence d'IMC de 0,86 kg/m^2 en faveur de l'orlistat). 9,5 % des patients traités par orlistat contre 3,3 % des patients sous placebo ont perdu ⩾ 10 % de leur poids à 1 an avec une différence moyenne de 2,6 kg entre les deux groupes. La différence était principalement liée au résultat obtenu dans le groupe de patients ayant perdu ⩾ 5 % de leur poids après 12 semaines de traitement par orlistat, qui représentait 19 % de la population initiale. Les événements indésirables étaient globalement similaires à ceux observés chez les adultes. Cependant, une augmentation inexpliquée de l'incidence des fractures osseuses (6 % contre 2,8 % respectivement dans les groupes orlistat et placebo) a été observée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Des études réalisées chez des volontaires sains et obèses ont montré que l'absorption de l'orlistat est très faible. Huit heures après l'administration orale d'orlistat, les concentrations plasmatiques d'orlistat sous forme inchangée ne sont pas mesurables (< 5 ng/ml).

En général, aux doses thérapeutiques, la détection plasmatique d'orlistat sous forme inchangée est sporadique et les concentrations extrêmement faibles (< 10 ng/ml ou 0,02 µmol), sans signe d'accumulation, ce qui est compatible avec une absorption très faible.

Distribution :

Le volume de distribution n'a pas été mesuré, le médicament étant très peu absorbé et n'ayant pas de pharmacocinétique systémique définie. *In vitro,* le pourcentage de fixation de l'orlistat aux protéines plasmatiques (les lipoprotéines et l'albumine sont les principales protéines de liaison) est supérieur à 99 %. La distribution de l'orlistat dans les érythrocytes est négligeable.

Métabolisme :

D'après les études effectuées chez l'animal, il semble que le métabolisme de l'orlistat ait lieu principalement dans la paroi gastro-intestinale. D'après une étude chez des patients obèses, pour la très faible fraction de la dose absorbée au niveau systémique, les deux métabolites principaux, M1 (hydrolysation du cycle lactone à 4 atomes) et M3 (M1 avec clivage de la fraction N-formyl de la leucine) représentent au total environ 42 % de la concentration plasmatique totale.

M1 et M3 ont un cycle bêta-lactone ouvert et une activité d'inhibition des lipases extrêmement faible (respectivement 1000 à 2500 fois inférieures à celle de l'orlistat). Compte tenu de cette faible activité inhibitrice et des faibles concentrations plasmatiques aux doses thérapeutiques (en moyenne 26 ng/ml et 108 ng/ml, respectivement), ces métabolites sont considérés comme dépourvus d'effet pharmacologique.

Élimination :

Les études réalisées chez des sujets de poids normal et obèses ont montré que la principale voie d'élimination du produit non absorbé se fait par voie fécale. Environ 97 % de la dose administrée sont excrétés dans les selles, dont 83 % sous forme inchangée.

L'excrétion rénale totale de l'orlistat et de ses métabolites est inférieure à 2 % de la dose administrée. L'élimination totale (fécale et urinaire) se fait en 3 à 5 jours. L'élimination de l'orlistat semble similaire chez les volontaires sains et obèses. L'orlistat et ses métabolites M1 et M3 sont excrétés par voie biliaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de reproduction réalisées chez l'animal. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, aucune malformation n'est attendue chez l'homme. En général, les principes actifs responsables de malformation chez l'homme se sont révélés être tératogènes chez l'animal, dans des essais appropriés réalisés dans deux espèces animales.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/98/071/003 ; CIP 3400934780967 (RCP rév 02.05.17).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne.

CHEPLAPHARM France

105, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret

Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18

Site web : www.cheplapharm.com

XENID voie cutanée

diclofénac épolamine

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :

• Rhumatologie / Traitements par voie percutanée

XEROQUEL ® LP

quétiapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 50 mg (gravé « XR 50 » sur une face ; couleur pêche) : Boîtes de 10 et de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Comprimé à libération prolongée à 300 mg (gravé « XR 300 » sur une face ; jaune clair) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Comprimé à libération prolongée à 400 mg (gravé « XR 400 » sur une face ; blanc) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION *p cp*

Quétiapine (DCI) fumarate
exprimé en quétiapine .... 50 mg
ou 300 mg
ou 400 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, citrate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose 2208. *Enrobage :* hypromellose 2910, macrogol 400, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer jaune E 172, oxyde de fer rouge E 172 (cp à 50 mg et à 400 mg).

Excipient à effet notoire : teneur en lactose (anhydre) : 119 mg/cp 50 mg, 47 mg/cp 300 mg, et 15 mg/cp 400 mg.

DC INDICATIONS

- Traitement de la schizophrénie.
- Traitement des troubles bipolaires :
  - traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires ;
  - traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires ;
  - prévention des récidives des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.
- Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (cf Pharmacodynamie). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de Xeroquel LP (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que le patient reçoit une information claire sur la posologie adaptée à son état.

Xeroquel LP doit être administré en une seule prise quotidienne, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés.

POSOLOGIE :

Adultes :

Traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires :

Xeroquel LP doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie quotidienne de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie quotidienne recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques.

La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/jour, en fonction de la

réponse clinique et de la tolérance du patient. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires :

Xeroquel LP doit être pris au moment du coucher. La dose quotidienne totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de : 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3), et 300 mg (jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour. Dans les essais cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée en cas de problème de tolérance individuelle.

Prévention des récidives dans les troubles bipolaires :

Pour la prévention des récidives des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients ayant répondu à Xeroquel LP dans le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par Xeroquel LP à la même dose administrée au moment du coucher. Xeroquel LP peut être ajusté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg par jour. Il est important d'utiliser la dose minimale efficace dans le traitement de maintien.

Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du trouble dépressif majeur (TDM) :

Xeroquel LP doit être administré avant le moment du coucher. La posologie quotidienne de départ est de 50 mg aux jours 1 et 2, et de 150 mg aux jours 3 et 4. Un effet antidépresseur a été constaté à des doses de 150 et 300 mg/jour au cours d'essais à court terme en traitement adjuvant (avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine ; cf Pharmacodynamie) et à la dose de 50 mg/jour lors d'essais à court terme en monothérapie. Le risque d'effets indésirables augmente avec la dose. Le prescripteur doit donc s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée pour le traitement, en commençant à la posologie de 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour reposera sur une évaluation individuelle du patient.

Passage de la quétiapine, comprimés à libération immédiate, à Xeroquel LP :

Les patients, actuellement traités par des prises séparées de quétiapine, comprimés à libération immédiate peuvent, en vue de simplifier la prise, passer à Xeroquel LP, en prenant une dose quotidienne totale identique en une prise par jour. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

Personnes âgées :

Comme il est de règle avec les autres antipsychotiques et antidépresseurs, Xeroquel LP doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. La vitesse d'ajustement de la dose de Xeroquel LP peut être plus lente et la dose thérapeutique quotidienne plus faible que celle utilisée chez des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est diminuée de 30 à 50 % par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera de 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.

Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble dépressif majeur (TDM), la posologie initiale sera de 50 mg/jour pour les trois premiers jours, augmentée à 100 mg/jour au jour 4 et 150 mg/jour au jour 8.

La dose minimale efficace devra être utilisée, en commençant avec 50 mg/jour. Si, à titre individuel, une augmentation de la dose à 300 mg/jour est cliniquement justifiée, elle ne pourra se faire avant le 22e jour de traitement.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires.

Population pédiatrique :

Xeroquel LP n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées *versus* placebo sont présentées dans les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. Xeroquel LP doit dès lors être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'instauration du traitement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.
- Une administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone est contre-indiquée (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme Xeroquel LP a plusieurs indications, le profil de sécurité devra être considéré en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue.

L'efficacité et la sécurité à long terme d'une utilisation en traitement adjuvant chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées ; cependant, l'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées chez des patients adultes en monothérapie (cf Pharmacodynamie).

Population pédiatrique :

La quétiapine n'est pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec la quétiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (cf Effets indésirables), certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir des implications cliniques différentes chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité), et un effet indésirable qui n'avait pas été vu antérieurement dans les études chez l'adulte a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des modifications des tests des fonctions thyroïdiennes ont également été observées chez les enfants et les adolescents.

De plus, les implications sur la sécurité à long terme du traitement par la quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiées au-delà de 26 semaines. Les implications à long terme sur le développement cognitif et comportemental ne sont pas connues.

Lors d'études cliniques contrôlées *versus* placebo chez des enfants et des adolescents, la quétiapine était associée à une augmentation de fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez des patients traités pour schizophrénie, manie bipolaire et dépression bipolaire (cf Effets indésirables).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début du rétablissement. De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brutal du traitement par la quétiapine, en raison des facteurs de risque connus pour la maladie traitée.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent également être appliquées lors du traitement des patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou qui présentent un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques, contrôlés *versus* placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, ou de pensées suicidaires et de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Lors d'études à court terme contrôlées *versus* placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observée chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités par la quétiapine par comparaison avec ceux sous placebo (3,0 % *versus* 0 %, respectivement). Lors d'études cliniques chez des patients avec un TDM, la fréquence des événements liés au suicide chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) était de 2,1 % (3/144) pour la quétiapine et de 1,3 % (1/75) pour le placebo.

Risque métabolique :

Étant donné le risque d'aggravation du profil métabolique, incluant des changements sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides, observé au cours des études cliniques, les paramètres métaboliques des patients devront être évalués à l'initiation du traitement et régulièrement contrôlés au cours du traitement. Une aggravation de ces paramètres devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (cf aussi Effets indésirables).

Symptômes extrapyramidaux :

Lors d'études cliniques contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes, la quétiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans le trouble dépressif majeur (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou inquiétante et la nécessité de bouger souvent liée à une incapacité à rester tranquillement assis ou debout. Ce tableau survient principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nuisible chez les patients qui développent ces symptômes.

Dyskinésie tardive :

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par quétiapine devra être envisagé. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

Somnolence et sensations vertigineuses :

Le traitement par la quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels qu'une sédation (cf Effets indésirables). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients qui présentent une somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un suivi rapproché pendant au moins 2 semaines à partir du début de la somnolence ou jusqu'à amélioration des symptômes ; l'arrêt du traitement peut parfois s'avérer nécessaire.

Hypotension orthostatique :

Le traitement par la quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses associées (cf Effets indésirables) qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut augmenter la survenue de blessures accidentelles (chute), particulièrement dans la population âgée. Dès lors, les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles du médicament.

La quétiapine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. Il convient d'envisager une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive si une hypotension orthostatique survient, particulièrement chez les patients présentant une affection cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnées du sommeil :

Le syndrome d'apnées du sommeil a été rapporté chez des patients recevant de la quétiapine. Chez les patients recevant de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central et qui ont des antécédents ou sont à risque de survenue d'apnées du sommeil, tels que les personnes en surpoids/obèses ou les hommes, la quétiapine doit être utilisée avec précaution.

Convulsions :

Dans des études cliniques contrôlées, aucune différence de fréquence des convulsions n'a été observée chez les patients sous quétiapine ou placebo. Aucune donnée n'est disponible sur l'incidence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (cf Effets indésirables).

Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement par antipsychotiques, y compris la quétiapine (cf Effets indésirables). Les manifestations cliniques comprennent une hyperthermie, une altération de la conscience, une rigidité musculaire, une dysautonomie et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par la quétiapine doit être arrêté et un traitement médical approprié instauré.

Neutropénie sévère et agranulocytose :

Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9$/L) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère est survenue dans les deux mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la dose. Des cas fatals ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs sanguins et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, certains cas ont été rapportés chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque préexistants. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles est $< 1,0 \times 10^9$/L. Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que le nombre dépasse $1,5 \times 10^9$/L) : cf Pharmacodynamie.

La survenue d'une neutropénie doit être surveillée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en l'absence de facteur(s) de risque connu(s), et doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée.

Les patients doivent être informés de rapporter immédiatement l'apparition de signes/symptômes compatibles avec une agranulocytose ou une infection (p.ex. fièvre, faiblesse, léthargie, ou gorge douloureuse) à tout moment du traitement par Xeroquel LP. Une numération leucocytaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) devront être réalisées chez ces patients, particulièrement en l'absence de facteurs prédisposants.

Effets anticholinergiques (muscariniques) :

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, a une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ceci contribue à la survenue d'effets indésirables reflétant les effets anticholinergiques lorsque la quétiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsque la quétiapine est utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en cas de surdosage. La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un diagnostic actuel ou des antécédents de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate cliniquement significative, d'obstruction intestinale ou des troubles associés, d'augmentation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle fermé. (Cf Interactions, Effets indésirables, Surdosage, Pharmacodynamie).

Interactions :

Cf aussi rubrique Interactions.

L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme la carbamazépine ou la phénytoïne, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que tout changement du traitement par inducteur soit graduel et qu'il soit remplacé si nécessaire par un médicament non inducteur (par exemple le valproate sodique).

Poids :

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par la quétiapine. Celle-ci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée conformément aux recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Hyperglycémie :

Une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associée à une céto-acidose ou un coma ont été rarement rapportées, dont quelques cas fatals (cf Effets indésirables). Dans certains cas, une augmentation antérieure du poids corporel a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée conformément aux recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques.

Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent être contrôlés régulièrement afin de dépister toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Lipides :

Des augmentations des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total, et des diminutions du cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (cf Effets indésirables). Ces changements lipidiques devront être pris en charge de manière cliniquement appropriée.

Allongement du QT :

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (cf Effets indésirables) et lors de surdosages (cf Surdosage). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également recommandée lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (cf Interactions).

Cardiomyopathies et myocardites :

Des cardiomyopathies et des myocardites ont été rapportées lors des essais cliniques et après commer-

cialisation ; cependant, un lien de causalité avec la quétiapine n'a pas été établi.
Le traitement par quétiapine devra être réévalué chez les patients pour lesquels une cardiomyopathie ou une myocardite est suspectée.

Sevrage :
Après un arrêt brutal de la quétiapine, des symptômes aigus de sevrage ont été rapportés tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (cf Effets indésirables).

Patients âgés atteints de psychose liée à une démence :
La quétiapine n'est pas approuvée dans le traitement des patients atteints de psychose liée à une démence.
Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés *versus* placebo sur des populations atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
Une méta-analyse a signalé que les patients âgés atteints de psychose liée à une démence ont un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Dans deux études contrôlées *versus* placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n = 710, âge moyen : 83 ans, extrêmes : 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traités par la quétiapine a été de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés pour des raisons diverses qui étaient prévisibles dans cette population.

Dysphagie :
Une dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (cf Effets indésirables). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie d'inhalation.

Constipation et obstruction intestinale :
La constipation est un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (cf Effets indésirables). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez les patients à plus haut risque d'obstruction intestinale, incluant ceux prenant de façon concomitante plusieurs médicaments diminuant la motilité intestinale et/ou ceux ne rapportant pas les symptômes de la constipation. Les patients présentant une obstruction intestinale/un iléus devront bénéficier d'une surveillance étroite et être pris en charge en urgence.

Thromboembolies veineuses :
Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par quétiapine, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Pancréatites :
Des cas de pancréatites ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient pas été retrouvés dans tous les cas, plusieurs patients présentaient des facteurs connus de prédisposition à des pancréatites tels qu'un taux de triglycérides élevés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), des calculs biliaires et une consommation d'alcool.

Information supplémentaire :
Les données sur l'association de la quétiapine avec le divalproate ou le lithium dans le traitement aigu des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées ; un traitement concomitant a cependant été bien toléré (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie). Les données ont révélé un effet additif à la 3e semaine.

Lactose :
Les comprimés de Xeroquel LP contiennent du lactose.
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose - galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Mésusage et abus :
Des cas de mésusage et d'abus ont été rapportés. Une prudence est nécessaire lors de la prescription de quétiapine chez des patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments.

DC INTERACTIONS

En raison des effets principaux de la quétiapine sur le système nerveux central, la quétiapine sera utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.
Une prudence doit être observée chez les patients recevant d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine, médié par le cytochrome P450. Dans une étude d'interaction chez des volontaires sains, une administration concomitante de quétiapine (à la dose de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a provoqué une augmentation de 5 à 8 fois de l'ASC de la quétiapine. Par conséquent, l'administration concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par la quétiapine.
Lors d'une étude à doses multiples chez des patients, afin d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine, administrée avant et pendant un traitement par la carbamazépine (un inducteur d'enzymes hépatiques connu), la prise concomitante de carbamazépine augmentait la clairance de la quétiapine de façon significative. Cette augmentation de la clairance réduisait l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'aire sous la courbe [ASC]) jusqu'à, en moyenne, 13 % de l'exposition correspondant à une administration de quétiapine seule ; néanmoins, chez certains patients un effet plus fort a été observé. Cette interaction peut aboutir à des concentrations plasmatiques plus basses, pouvant affecter l'efficacité du traitement par quétiapine.
L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) provoque une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, l'instauration d'un traitement par quétiapine ne sera possible que si le prescripteur estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur des enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et qu'il soit remplacé si nécessaire par un médicament non inducteur (p.ex. le valproate sodique) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifiée par l'administration concomitante des antidépresseurs que sont l'imipramine (un inhibiteur connu du CYP2D6) ou la fluoxétine (un inhibiteur connu du CYP3A4 et du CYP2D6).
L'administration concomitante des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la quétiapine. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine a augmenté la clairance de la quétiapine de 70 % environ.
La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de cimétidine.
La pharmacocinétique du lithium n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de la quétiapine.
Lors d'une étude de 6 semaines, randomisée, conduite avec du lithium en association avec Xeroquel LP *versus* un placebo en association avec Xeroquel LP chez des patients adultes atteints de manie aiguë, des effets extrapyramidaux (en particulier tremblements), une somnolence et une prise de poids ont été observés avec une plus grande fréquence dans le groupe lithium que dans le groupe placebo (cf Pharmacodynamie).
Les profils pharmacocinétiques du valproate sodique et de la quétiapine ne subissent pas de modification cliniquement significative en cas d'administration concomitante. Une étude rétrospective chez des enfants et des adolescents traités par du valproate, de la quétiapine ou les deux associés, a montré une incidence plus élevée de leucopénie et de neutropénie dans le groupe recevant l'association par rapport à ceux traités par monothérapie.
Aucune étude formelle d'interaction avec les médicaments cardiovasculaires couramment prescrits n'a été réalisée.
La prudence est recommandée lorsque la quétiapine est utilisée simultanément avec des médicaments susceptibles de perturber la balance en électrolytes ou d'allonger l'intervalle QT.
Des cas de résultats faux positifs ont été rapportés lors de dosages par méthode immunosérologique de la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez les patients ayant pris de la quétiapine. Il est recommandé de confirmer les résultats de tests de screening immunologiques douteux par une technique chromatographique appropriée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Premier trimestre :
Le nombre modéré de données publiées sur l'exposition durant la grossesse (c'est-à-dire entre 300 et 1000 grossesses), incluant des rapports individuels et quelques études observationnelles ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformation due au traitement. Cependant, d'après toutes les données disponibles, aucune conclusion ne peut être établie. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Dès lors, l'administration de quétiapine durant la grossesse ne devra être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus.

Troisième trimestre :
Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la quétiapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

ALLAITEMENT :
D'après des données très limitées issues de rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel, l'excrétion de la quétiapine à des doses thérapeutiques ne semble pas constante. En raison du manque de données robustes, la décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par Xeroquel LP doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Chez l'Homme, les effets de la quétiapine sur la fertilité n'ont pas été établis. Des effets liés à une augmentation des taux de prolactine ont été observés chez le rat, bien qu'ils ne soient pas directement transposables à l'Homme (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

En raison de ses effets principaux sur le système nerveux central, la quétiapine est susceptible d'interférer dans les activités nécessitant de la vigilance. Par conséquent, il est déconseillé aux patients de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine tant que leur sensibilité individuelle à ce risque n'est pas connue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus couramment rapportés avec la quétiapine (⩾ 10 %) sont : somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, céphalées, symptômes de sevrage (à l'arrêt du traitement), augmentation des concentrations sériques de triglycérides, augmentation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution du taux d'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.
Les fréquences des effets indésirables associés à un traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau (cf tableau 1, ci-dessous), selon le format recommandé par le « Conseil pour les organisations internationales des sciences médicales » (groupe de travail CIOMS III, 1995).
Tableau 1 : Effets indésirables associés à un traitement par la quétiapine :
Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 , < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	
Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Hémoglobine diminuée[22]
Fréquent	Leucopénie[1] [28], neutrophiles diminués, éosinophiles augmentés[27]
Peu fréquent	Thrombocytopénie, anémie, plaquettes diminuées[13], neutropénie[1]
Rare	Agranulocytose[26]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)
Très rare	Réaction anaphylactique[5]
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hyperprolactinémie[15], diminution de la T4 totale[24], diminution de la T4 libre[24], diminution de la T3 totale[24], augmentation de la TSH[24]
Peu fréquent	Diminution de la T3 libre[24], hypothyroïdie[21]
Très rare	Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Élévation des taux sériques de triglycérides[10] [30], élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL)[11] [30], diminution du cholestérol HDL[17] [30], prise de poids[8] [30]
Fréquent	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques[6] [30]
Peu fréquent	Hyponatrémie[19], diabète[1] [5], exarcerbation d'un diabète préexistant
Rare	Syndrome métabolique[29]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire[20]
Rare	Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensations vertigineuses[4] [16], somnolence[2] [16], céphalées, symptômes extrapyramidaux[1] [21]
Fréquent	Dysarthrie
Peu fréquent	Convulsions[1], syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive[1] [5], syncope[4] [16]
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie[4], palpitations[23]
Peu fréquent	Allongement du QT[1] [12] [18], bradycardie[32]
Affections oculaires	
Fréquent	Vision voilée
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique[4] [16]
Rare	Tromboembolies veineuses[1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée[23]
Peu fréquent	Rhinite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Bouche sèche
Fréquent	Constipation, dyspepsie, vomissements[25]
Peu fréquent	Dysphagie[7]
Rare	Pancréatite[1], obstruction intestinale/iléus
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT)[3], élévation des taux de gamma-GT[3]
Peu fréquent	Élévation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT)[3]
Rare	Jaunisse[5], hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Angiœdème[5], syndrome de Stevens-Johnson[5]
Indéterminé	Nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :	
Indéterminé	Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né[31]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle
Rare	Priapisme, galactorrhée, gonflement mammaire, trouble menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Symptômes de sevrage (arrêt du traitement)[1] [9]
Fréquent	Légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, fièvre
Rare	Syndrome malin des neuroleptiques[1], hypothermie
Investigations	
Rare	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine[14]

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(2) Une somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec la poursuite du traitement par quétiapine.
(3) Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale à 3 x ULN à un moment quelconque) des transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des gamma-GT ont été observées chez quelques patients traités par la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par la quétiapine.
(4) Comme avec d'autres antipsychotiques à action α1-adréno-bloquante, la quétiapine peut fréquemment provoquer une hypotension orthostatique associée à des sensations vertigineuses, une tachycardie et, chez certains patients, des syncopes, surtout pendant la période d'adaptation posologique initiale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
(5) Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables a été fait sur la seule base des données postcommercialisation de la forme comprimé à libération immédiate de quétiapine.
(6) Des glycémies à jeun ⩾ 126 mg/dL (⩾ 7,0 mmol/L) ou des glycémies non à jeun ⩾ 200 mg/dL (⩾ 11,1 mmol/L), au moins une fois.
(7) Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine *versus* placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la dépression bipolaire.
(8) Basé sur une augmentation de plus de 7 % du poids corporel par rapport à la valeur de base. Survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez les adultes.
(9) Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo et en monothérapie, qui évaluaient les symptômes d'arrêt de traitement : insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, sensations vertigineuses, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement.

(10) Triglycérides ⩾ 200 mg/dL (⩾ 2,258 mmol/L) chez les patients ⩾ 18 ans, ou ⩾ 150 mg/dL (⩾ 1,694 mmol/L) chez les patients < 18 ans, au moins une fois.

(11) Cholestérol ⩾ 240 mg/dL (⩾ 6,2064 mmol/L) chez les patients ⩾ 18 ans, ou ⩾ 200 mg/dL (⩾ 5,172 mmol/L) chez les patients < 18 ans, au moins une fois. Une augmentation du cholestérol LDL ⩾ 30 mg/dL (⩾ 0,769 mmol/L) a été très fréquemment observée. Le changement moyen chez les patients qui ont présenté cette augmentation était de 41,7 mg/dL (⩾ 1,07 mmol/L).

(12) Cf texte ci-dessous.

(13) Plaquettes ⩽ 100 x 10^9/L au moins une fois.

(14) D'après la notification d'effets indésirables au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.

(15) Concentrations de prolactine (patients > 18 ans) : > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) chez les hommes ; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) chez les femmes, à un moment quelconque.

(16) Peut conduire à des chutes.

(17) Cholestérol HDL : < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) chez les hommes ; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) chez les femmes, à un moment quelconque.

(18) Incidence des patients ayant présenté un passage de leur QTc de < 450 msec à ⩾ 450 msec avec une augmentation ⩾ 30 msec. Lors d'études contrôlées *versus* placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont présenté une modification de leur QT à une valeur cliniquement significative est similaire pour la quétiapine et le placebo.

(19) Modification de > 132 mmol/L à ⩽ 132 mmol/L, au moins une fois.

(20) Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

(21) Cf Pharmacodynamie.

(22) Une diminution du taux d'hémoglobine jusqu'à des valeurs ⩽ 13 g/dL (8,07 mmol/L) chez les hommes, ⩽ 12 g/dL (7,45 mmol/L) chez les femmes est survenue au moins une fois chez 11 % des patients traités par quétiapine dans tous les essais cliniques, y compris ceux avec une extension en ouvert. Chez ces patients, la diminution maximale moyenne en hémoglobine à un moment quelconque était de − 1,50 g/dL.

(23) Ces cas survenaient souvent dans un contexte de tachycardie, vertiges, hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

(24) D'après des modifications (observées à un moment quelconque dans tous les essais cliniques) de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important. Les modifications en T4 et T3 totales ou libres sont définies comme < 0,8 x la limite inférieure de la normale (pmol/L) et celles en TSH comme > 5 mUI/L à un moment quelconque.

(25) D'après une augmentation du taux de vomissement chez les personnes âgées (⩾ 65 ans).

(26) D'après des modifications du nombre de neutrophiles allant de ⩾ 1,5 x 10^9/L en valeur de base à < 0,5 x 10^9/L à un moment quelconque durant le traitement et d'après le nombre de patients ayant présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/L) et une infection lors de l'ensemble des essais cliniques avec la quétiapine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(27) D'après des modifications de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après la valeur initiale dans tous les essais cliniques. Les modifications en éosinophiles sont définies comme > 1 x 10^9 cellules/L à un moment quelconque.

(28) D'après des modifications de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après la valeur initiale dans tous les essais cliniques. Les modifications en globules blancs sont définies comme ⩽ 3 x 10^9 cellules/L à un moment quelconque.

(29) D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine.

(30) Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les essais cliniques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

(31) Cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

(32) Peut survenir lors ou dans une période proche de l'initiation du traitement et être associée à une hypotension et/ou à une syncope.

Fréquence calculée d'après les événements indésirables de bradycardie et les événements reliés issus de l'ensemble des essais cliniques avec la quétiapine.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexpliquée, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés après l'utilisation de neuroleptiques, et ces effets sont considérés comme des effets de classe.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables décrits précédemment chez les adultes sont à considérer chez les enfants et les adolescents.

Le tableau suivant résume les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients enfants et adolescents (de 10 à 17 ans) que dans la population adulte, ou les effets indésirables qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte.

Tableau 2 : Effets indésirables associés à un traitement par la quétiapine survenant à une fréquence plus élevée chez les enfants et adolescents que dans la population adulte, ou qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte :

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 , < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Classes de systèmes d'organes	
Effets indésirables	Fréquence
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Augmentation de la prolactine(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Symptômes extrapyramidaux(3) (4)
Fréquent	Syncope
Affections vasculaires	
Très fréquent	Augmentation de la pression sanguine(2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Irritabilité(3)

(1) Concentration de prolactine (patients < 18 ans) : > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) chez les sujets de sexe masculin ; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1 % des patients ont eu une augmentation de la concentration de prolactine > 100 µg/L.

(2) D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institute of Health [NIH]) ou des augmentations > 20 mmHg pour la pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études à court terme (3 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo chez des enfants et des adolescents.

(3) La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais il pourrait y avoir différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.

(4) Cf Pharmacodynamie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En général, les signes et symptômes rapportés étaient ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, comme une somnolence et une sédation, une tachycardie et une hypotension et des effets anticholinergiques.

Le surdosage peut induire un allongement du QT, des convulsions, un état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, une dépression respiratoire, une rétention urinaire, une confusion mentale, un délire et/ou une agitation, un coma et un décès.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Hypotension orthostatique).

Prise en charge du surdosage :

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la quétiapine. En cas de symptômes sévères, la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments doit être envisagée ; des soins intensifs sont recommandés, y compris assurer et maintenir la perméabilité des voies aériennes, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, ainsi que contrôler et maintenir le système cardiovasculaire.

D'après les données de la littérature, les patients présentant un délire, une agitation et un syndrome anticholinergique évident peuvent être traités avec 1 à 2 mg de physostigmine (sous surveillance ECG continue). Ce traitement n'est pas recommandé en tant que traitement de référence, en raison de l'effet négatif potentiel de la physostigmine sur la conduction cardiaque. La physostigmine peut être utilisée en l'absence d'anomalies de l'ECG. La physostigmine ne doit pas être utilisée en cas de dysrythmie, de bloc cardiaque de tout degré, ou d'élargissement du complexe QRS.

Bien qu'une prévention de l'absorption lors d'un surdosage n'ait pas été évaluée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas de surdosage important et doit si possible être pratiqué dans l'heure qui suit la prise. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

En cas de surdosage par la quétiapine, l'hypotension réfractaire doit être traitée par des mesures appropriées telles que fluides intraveineux et/ou agents sympathomimétiques. L'adrénaline et la dopamine devront être évitées car une stimulation bêta peut aggraver une hypotension induite par un blocage des récepteurs alpha par la quétiapine.

Une surveillance médicale étroite sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotiques ; diazépines, oxazépines et thiazépines (code ATC : N05AH04).

Mécanisme d'action :

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif chez l'Homme, la norquétiapine, se lient à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs.

La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5-HT2) et ceux de la dopamine D1 et D2. On considère que c'est ce double antagonisme des récepteurs, avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5-HT2 par rapport aux récepteurs D2, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de la quétiapine à engendrer des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison aux antipsychotiques typiques.

La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité négligeable pour les récepteurs des benzodiazépines, mais une affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et α1 adrénergiques, une affinité modérée pour les récepteurs α2 adrénergiques. Et la quétiapine a également une affinité faible à nulle pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à importante pour plusieurs récepteurs muscariniques, qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du transporteur de noradrénaline (NAT) et l'action agoniste partielle de la norquétiapine sur les sites 5-HT1A pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de Xeroquel comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques :

La quétiapine est active dans les tests portant sur l'activité antipsychotique, tels l'évitement conditionné (« conditioned avoidance »). Il ressort des mesures comportementales ou électrophysiologiques que la quétiapine inhibe également l'action des agonistes dopaminergiques et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, paramètre neurochimique du blocage des récepteurs D2.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine se distingue des antipsychotiques typiques et possède un profil atypique. Après administration chronique, la quétiapine n'induit pas d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2. La quétiapine n'engendre qu'une légère catalepsie aux doses qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D2. La quétiapine a montré après administration chronique une sélectivité à l'égard du système limbique en induisant un blocage de la dépolarisation des neurones - contenant de la dopamine - mésolimbiques mais non nigrostriataux. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine a un risque minimum d'incidence de dystonie chez les singes Cébus sensibilisés ou non à l'halopéridol (cf Effets indésirables).

Efficacité clinique :

Schizophrénie :

L'efficacité de Xeroquel LP dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans le cadre d'une étude contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 6 semaines, chez des patients répondant aux critères de la schizophrénie du DSM-IV ; elle a également été démontrée dans le cadre d'une étude *versus* produit actif, du passage de la quétiapine, comprimé à libération immédiate à Xeroquel LP chez des patients schizophrènes cliniquement stables, dans un contexte extrahospitalier. Le critère d'évaluation principal dans l'étude contrôlée *versus* placebo était la modification du score PANSS total entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale. L'administration de Xeroquel LP à raison de 400 mg/jour, de 600 mg/jour et de 800 mg/jour induisait une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques, par rapport au placebo. L'effet des doses à 600 mg et à 800 mg était plus important que celui de la dose à 400 mg.

Dans l'étude de passage, avec contrôle actif, d'une durée de 6 semaines, le principal critère d'évaluation était le nombre de patients avec un manque d'efficacité (patients qui arrêtaient le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou dont le score PANSS total augmentait d'au moins 20 % entre la randomisation et une visite). Chez les patients stables sous 400 mg à 800 mg de quétiapine, comprimé à libération immédiate, l'efficacité se maintenait lorsque les patients passaient sous une dose quotidienne équivalente de Xeroquel LP en 1 prise par jour.

Dans une étude à long terme chez des patients schizophrènes stables prenant Xeroquel LP pendant 16 semaines, Xeroquel LP prévenait plus efficacement que le placebo l'apparition des rechutes. Les estimations du risque de rechutes après 6 mois de traitement étaient de 14,3 % dans le groupe sous Xeroquel LP, par rapport à 68,2 % sous placebo. La dose moyenne était de 669 mg. Aucun autre problème de tolérance lié au traitement par Xeroquel LP n'a été observé pendant 9 mois (durée médiane : 7 mois). Il faut noter que le nombre de cas d'effets indésirables extrapyramidaux et de prises de poids n'avait pas augmenté en cas d'utilisation de Xeroquel LP pendant une période plus longue.

Troubles bipolaires :

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine, comprimé à libération immédiate a montré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines dans les 2 essais en monothérapie.

L'efficacité de Xeroquel LP a été démontrée ultérieurement de façon significative par rapport au placebo dans une étude additionnelle de 3 semaines. Xeroquel LP a été dosé dans un intervalle de 400 à 800 mg par jour et la dose moyenne était d'approximativement 600 mg par jour. Les données relatives à l'usage de la quétiapine, comprimé à libération immédiate en association avec le divalproate ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus modérés à sévères à 3 et 6 semaines sont limitées, ce traitement concomitant a cependant été bien toléré. Les données ont montré un effet additif à la 3e semaine. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6e semaine.

Lors d'une étude clinique, chez des patients présentant des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires I ou II, Xeroquel LP à 300 mg par jour a montré une efficacité supérieure par rapport au placebo dans la réduction du score total MADRS.

Lors de 4 études cliniques additionnelles d'une durée de 8 semaines avec la quétiapine dans le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, la prise de la quétiapine, comprimé à libération immédiate 300 mg et 600 mg était significativement supérieure au placebo chez les patients traités sur les critères principaux d'efficacité : amélioration moyenne du score MADRS et taux de réponse défini d'au moins 50 % d'amélioration du score total MADRS par rapport à la ligne de base. Aucune différence n'a été observée dans l'amplitude de l'effet entre les patients recevant 300 mg de quétiapine, comprimé à libération immédiate et ceux recevant une dose de 600 mg.

Dans la phase de continuation de 2 de ces études, il a été démontré qu'un traitement à long terme chez des patients répondeurs à 300 mg ou à 600 mg de quétiapine, comprimé à libération immédiate, était efficace comparé au traitement avec placebo sur les symptômes dépressifs mais pas sur les symptômes maniaques.

Lors de 2 études portant sur la prévention de la récurrence et évaluant la quétiapine en association avec des thymorégulateurs, chez des patients présentant un épisode maniaque, dépressif ou mixte, l'association avec la quétiapine était supérieure aux thymorégulateurs en monothérapie en augmentant le délai avant survenue de récidive des épisodes thymiques (maniaques, mixtes ou dépressifs). La quétiapine était administrée 2 fois par jour entre 400 et 800 mg par jour et en traitement concomitant avec le lithium ou le valproate.

Lors d'une étude de 6 semaines, randomisée, conduite avec du lithium en association avec Xeroquel LP *versus* un placebo en association avec Xeroquel LP chez des patients adultes atteints de manie aiguë, la différence d'amélioration moyenne du score YMRS entre le groupe lithium et le groupe placebo était de 2,8 points, et la différence en pourcentage du taux de répondeurs (défini comme une amélioration de 50 % du score YMRS par rapport au score initial) était de 11 % (79 % dans le groupe lithium *vs* 68 % dans le groupe placebo).

Lors d'une étude à long terme (jusqu'à 2 ans de traitement) évaluant la prévention de la récurrence chez des patients présentant un épisode maniaque, dépressif ou mixte, la quétiapine était supérieure au placebo sur l'augmentation du délai de survenue de récidive des épisodes thymiques (maniaques, mixtes ou dépressifs), chez des patients présentant un trouble bipolaire I. Le nombre de patients avec un épisode thymique était de, respectivement, 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo, et 95 (26,1 %) dans le groupe traité par du lithium. Si l'on compare un traitement continu avec la quétiapine à un passage au lithium chez les patients qui répondent à la quétiapine, les résultats indiquent qu'un passage à un traitement par le lithium ne semble pas être associé à une augmentation du délai de survenue d'une récidive d'épisode thymique.

Épisodes dépressifs majeurs dans le TDM :

Deux études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients qui avaient présenté une réponse insuffisante à au moins un antidépresseur. Xeroquel LP aux doses de 150 mg et 300 mg/jour, administré en traitement adjuvant d'un traitement antidépresseur en cours (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine), a montré une efficacité supérieure à l'antidépresseur seul dans la réduction des symptômes dépressifs, d'après la mesure de l'amélioration du score total MADRS (variation moyenne de 2 à 3,3 points comparativement au placebo).

L'efficacité et la sécurité à long terme chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées dans l'utilisation en traitement adjuvant ; cependant, elles l'ont été dans l'utilisation en monothérapie chez des patients adultes (voir ci-après).

Les études suivantes ont été conduites avec Xeroquel LP en monothérapie ; toutefois, Xeroquel LP est indiqué uniquement en traitement adjuvant :

- Dans trois des quatre études en monothérapie à court terme (jusqu'à 8 semaines), conduites chez des patients présentant un trouble dépressif majeur unipolaire, Xeroquel LP aux posologies de 50 mg/j, 150 mg/j et 300 mg/j a montré une efficacité supérieure au placebo sur la diminution des symptômes dépressifs, d'après l'amélioration du score total sur l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression

Rating Scale) [variation moyenne de 2 à 4 points comparativement au placebo].

- Dans une étude de prévention des rechutes, des patients présentant des épisodes dépressifs stabilisés sous Xeroquel LP en monothérapie administré en ouvert pendant au moins 12 semaines ont été randomisés de façon à recevoir soit Xeroquel LP une fois par jour, soit un placebo, sur une durée allant jusqu'à 52 semaines. La dose moyenne de Xeroquel LP pendant la phase randomisée était de 177 mg/jour. L'incidence des rechutes était de 14,2 % chez les patients traités par Xeroquel LP et de 34,4 % chez les patients sous placebo.
- Dans une étude à court terme (9 semaines) chez des patients âgés (66 à 89 ans) sans démence, présentant un trouble dépressif majeur, l'administration à dose variable de Xeroquel LP, dans une fourchette de 50 à 300 mg/jour, a réduit plus efficacement les symptômes dépressifs que le placebo, ce qui s'est traduit par une amélioration du score total MADRS (variation moyenne de -7,54 comparativement au placebo). Dans cette étude, les patients randomisés sous Xeroquel LP recevaient 50 mg/jour les jours 1 à 3 ; la dose pouvait être augmentée à 100 mg/jour au jour 4, à 150 mg/jour au jour 8 et jusqu'à un maximum de 300 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose moyenne de Xeroquel LP était de 160 mg/jour. Mis à part l'incidence des symptômes extrapyramidaux (cf Effets indésirables et Sécurité clinique ci-dessous), la tolérance de Xeroquel LP en prise quotidienne unique chez des patients âgés était comparable à celle observée chez les adultes (de 18 à 65 ans). Le pourcentage de patients randomisés âgés de plus 75 ans était de 19 %.

Sécurité clinique :

Lors d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo dans la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était similaire au placebo (schizophrénie : 7,8 % pour la quétiapine et 8,0 % pour le placebo ; manie bipolaire : 11,2 % pour la quétiapine et 11,4 % pour le placebo). Des taux plus élevés de symptômes extrapyramidaux ont été observés chez des patients traités par la quétiapine par comparaison aux patients sous placebo lors d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur le TDM et la dépression bipolaire. Lors d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur la dépression bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine comparée à 3,8 % pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur le trouble dépressif majeur, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour Xeroquel LP comparée à 3,2 % pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur le trouble dépressif majeur chez les patients âgés, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % pour Xeroquel LP et de 2,3 % pour le placebo. Dans la dépression bipolaire et le TDM, la fréquence des effets indésirables individuels (tels que akathisie, troubles extrapyramidaux, tremblement, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions involontaires des muscles, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédait pas 4 % dans chacun des groupes traités.

Lors d'études à court terme, à doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), contrôlées *versus* placebo (portant sur 3 à 8 semaines), la prise de poids moyenne chez les patients traités par la quétiapine était de 0,8 kg pour la dose de 50 mg par jour à 1,4 kg pour la dose de 600 mg par jour (avec une prise plus faible pour la dose de 800 mg par jour), comparé à 0,2 kg chez les patients sous placebo. Le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids ⩾ 7 % allait de 5,3 % pour la dose de 50 mg par jour à 15,5 % pour la dose de 400 mg par jour (avec une prise plus faible aux doses de 600 et 800 mg par jour), comparé à 3,7 % pour les patients sous placebo.

Une étude randomisée, conduite sur 6 semaines avec du lithium en association avec Xeroquel LP *versus* un placebo en association avec Xeroquel LP chez des patients adultes atteints de manie aiguë, a montré que l'association de Xeroquel LP avec du lithium engendre plus d'effets indésirables (63 % *versus* 48 % lorsque Xeroquel LP est associé à un placebo). Les résultats de tolérance ont montré une incidence plus élevée de symptômes extrapyramidaux rapportés chez 16,8 % des patients dans le groupe lithium et 6,6 % dans le groupe placebo, la majorité consistant en des tremblements, rapportés chez 15,6 % des patients dans le groupe lithium et 4,9 % dans le groupe placebo.

L'incidence de la somnolence était plus élevée dans le groupe où Xeroquel LP était associé à du lithium (12,7 %) que dans le groupe où Xeroquel LP était associé au placebo (5,5 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe lithium (8 %) avait une prise de poids ⩾ 7 % à la fin du traitement en comparaison aux patients dans le groupe placebo (4,7 %).

Des essais à plus long terme portant sur la prévention des rechutes comportaient une période en ouvert (de 4 à 36 semaines) pendant laquelle les patients étaient traités par la quétiapine, suivie par une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients recevaient soit de la quétiapine soit du placebo.

Pour les patients randomisés avec la quétiapine, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,56 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne était de 3,22 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte. Pour les patients randomisés avec le placebo, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,39 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne était de 0,89 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte.

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez des patients âgés atteints de psychose liée à une démence, l'incidence des effets cérébrovasculaires pour 100 années-patients n'était pas supérieure chez les patients traités par la quétiapine, par rapport aux patients sous placebo.

Dans toutes les études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo avec administration en monothérapie à des patients ayant un nombre de neutrophiles de base ⩾ 1,5 x 10^9/L, l'incidence d'au moins un événement dans lequel le nombre de neutrophiles était modifié à une valeur < 1,5 x 10^9/L était de 1,9 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 1,5 % chez les patients sous placebo. L'incidence de modifications jusqu'à des valeurs > 0,5 - < 1,0 x 10^9/L était la même (0,2 %) chez les patients traités par quétiapine comme chez les patients sous placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées *versus* placebo, ouvertes, comparateur actif), chez les patients ayant un nombre de neutrophiles de base ⩾ 1,5 x 10^9/L, l'incidence d'au moins un événement dans lequel la modification du nombre de neutrophiles descendait à une valeur < 1,5 x 10^9/L était de 2,9 % chez les patients traités par la quétiapine. Elle était de 0,21 % pour une valeur < 0,5 x 10^9/L.

Le traitement par la quétiapine a été associé à des diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. L'incidence des modifications de la TSH étaient de 3,2 % pour la quétiapine contre 2,7 % pour le placebo. L'incidence des modifications réciproques en T3 ou T4 et TSH avec impact potentiellement significatif sur le plan clinique dans ces essais était rare, et les modifications des taux d'hormones thyroïdiennes observées ne s'accompagnaient pas de symptômes cliniques d'hypothyroïdie.

La réduction de la T4 totale et de la T4 libre était maximale dans les 6 premières semaines de traitement par la quétiapine, sans réduction supplémentaire en cas de traitement prolongé. Dans environ deux tiers de la totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a permis le retour à la normale de la T4 totale et libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataracte/opacités du cristallin :

Dans une étude clinique évaluant le potentiel de la quétiapine, comprimé à libération immédiate (200 - 800 mg/jour) à entraîner des cataractes comparé à celui de la rispéridone (2 - 8 mg/jour) chez des patients schizophrènes ou présentant des troubles schizo-affectifs, le pourcentage de patients avec une augmentation du degré de l'opacité du cristallin n'était pas plus important sous quétiapine (4 %) que sous rispéridone (10 %) chez les patients traités pendant au moins 21 mois.

Population pédiatrique :

Efficacité clinique :

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine, comprimé à libération immédiate ont été étudiées dans une étude contrôlée *versus* placebo d'une durée de 3 semaines pour le traitement de la manie (n = 284 patients originaires des États-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Approximativement 45 % de la population de patients avait un diagnostic additionnel d'ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder). De plus, une étude contrôlée *versus* placebo d'une durée de 6 semaines dans le traitement de la schizophrénie (n = 222 patients âgés de 13 à 17 ans) a été réalisée. Dans ces 2 études, les patients qui présentent une perte de réponse à la quétiapine, comprimé à libération immédiate ont été exclus. Le traitement par la quétiapine, comprimé à libération immédiate a été initié à 50 mg le premier jour et au 2[e] jour, augmenté à une dose de 100 mg/jour ; par la suite, la dose a été titrée à une dose cible (manie 400-600 mg/jour ; schizophrénie 400-800 mg/jour) en utilisant des paliers de 100 mg/jour, en répartissant la dose totale en 2 ou 3 prises quotidiennes.

Lors d'une étude dans la manie, la différence moyenne de score sur l'échelle YMRS par rapport à la valeur initiale (actif après déduction du placebo) était de – 5,21 pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 400 mg/jour et – 6,56 pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 600 mg/jour. Les taux de patients répondeurs (amélioration YMRS ⩾ 50 %) étaient de 64 % pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 400 mg/jour, 58 % pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 600 mg/jour et 37 % pour le bras placebo.

Lors d'une étude dans la schizophrénie, la différence moyenne de score sur l'échelle PANSS par rapport à la valeur initiale (actif après déduction du placebo) était de – 8,16 pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 400 mg/jour et – 9,29 pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 800 mg/jour.

Concernant la proportion de patients atteignant la réponse, définie comme une réduction ⩾ 30 % par rapport à la valeur initiale du score total PANSS, la quétiapine n'a pas montré d'efficacité supérieure par rapport au placebo ni à une faible dose (400 mg/jour) ni à hautes doses (800 mg/jour). Dans la manie et la schizophrénie, des plus hautes doses résultaient en des taux de réponse numériquement plus faibles.

Lors d'une troisième étude contrôlée avec Xeroquel LP *versus* placebo à court terme en monothérapie chez des enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant une dépression bipolaire, l'efficacité n'a pas été démontrée.

Aucune donnée n'est disponible sur le maintien de l'effet ni sur la prévention des récidives dans ce groupe de patients.

Sécurité clinique :

Lors d'études pédiatriques à court terme menées avec la quétiapine et décrites ci-dessus, les taux de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif *vs* placebo étaient respectivement de 12,9 % *vs* 5,3 % dans l'étude schizophrénie, 3,6 % *vs* 1,1 % dans l'étude manie bipolaire, et de 1,1 % *vs* 0 % dans l'étude dépression bipolaire. Les taux de prise de poids ⩾ 7 % par rapport au poids initial dans le bras actif *vs* placebo étaient de 17 % *vs* 2,5 % dans les études schizophrénie et manie bipolaire, et de 13,7 % *vs* 6,8 % dans l'étude dépression bipolaire. Les taux d'événements de type suicidaire dans le bras actif *vs* placebo étaient de 1,4 % *vs* 1,3 % dans l'étude schizophrénie, de 1 % *vs* 0 % dans l'étude manie bipolaire, et de 1,1 % *vs* 0 % dans l'étude dépression bipolaire. Lors d'une phase de suivi post-traitement de l'étude dépression bipolaire, deux événements supplémentaires de type suicidaire ont été rapportés chez deux patients, l'un de ces patients étant traité par la quétiapine au moment de l'événement.

Sécurité à long terme :

L'extension en ouvert des études en phase aiguë sur une période de 26 semaines (n = 380 patients), avec des doses flexibles de quétiapine, comprimé à libération immédiate de 400-800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, et une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Concernant la prise de poids, en ajustant sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la déviation standard par rapport à la ligne de base de l'indice de masse corporelle (BMI) a été utilisée comme critère de changement cliniquement significatif ; 18,3 % des patients traités par la quétiapine pendant au moins 26 semaines ont atteint ce critère.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée. Xeroquel LP occasionne des pics plasmatiques de quétiapine et de norquétiapine environ 6 h après l'administration (Tmax). Les concentrations molaires maximums à l'équilibre de son métabolite actif, la norquétiapine, s'élèvent à 35 % de celles observées pour la quétiapine.

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la norquétiapine est linéaire et proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 800 mg en une prise quotidienne. Lorsque l'on compare Xeroquel LP, administré 1 fois par jour, à une même dose quotidienne de fumarate de quétiapine, comprimé à libération immédiate, administré 2 fois par jour, l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est équivalente mais la concentration plasmatique maximum (Cmax) est inférieure de 13 % à l'état d'équilibre. Lorsque l'on compare Xeroquel LP à la quétiapine, comprimé à libération immédiate, l'ASC du métabolite norquétiapine est inférieure de 18 %.

Dans une étude sur les effets de la consommation d'aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, il a été constaté qu'un repas riche en graisses induit une augmentation statistiquement significative d'environ 50 % de la Cmax et d'environ 20 % de l'ASC de Xeroquel LP. Un effet éventuellement plus important d'un repas riche en graisses sur la formulation ne peut être exclu.

Comparativement, un repas léger n'a aucun effet significatif sur la Cmax ou sur l'ASC de la quétiapine. Il est donc recommandé de prendre Xeroquel LP une fois par jour, en dehors des repas.

Distribution :

La quétiapine se lie pour environ 83 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, et moins de 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces après administration de quétiapine radiomarquée.

Des études *in vitro* ont établi que le CYP3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, médié par le cytochrome P450. La norquétiapine est principalement formée et éliminée via le CYP3A4.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris le métabolite norquétiapine) se sont avérés de faibles inhibiteurs des activités 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome humain P450 *in vitro*. L'inhibition *in vitro* du CYP n'a été observée qu'à des concentrations d'environ 5 à 50 fois supérieures à celles observées chez l'Homme aux doses comprises dans l'intervalle entre 300 et 800 mg/jour. Sur la base de ces résultats *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de la quétiapine avec d'autres médicaments se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament, réglé par le cytochrome P450. Il ressort d'études animales que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Toutefois, une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques n'a pas montré d'augmentation de l'activité du cytochrome P450 après administration de quétiapine.

Élimination :

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. Environ 73 % d'un médicament radiomarqué est excrété dans les urines et 21 % dans les fèces, dont moins de 5 % de la radioactivité totale provient du médicament sous forme inchangée. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'Homme, la norquétiapine, excrétée dans les urines est inférieure à 5 %.

Populations particulières :

- Sexe : les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine ne diffèrent pas selon le sexe.
- Personnes âgées : la clairance moyenne de la quétiapine chez les sujets âgés est approximativement 30 à 50 % inférieure à celle observée chez des adultes de 18 à 65 ans.
- Troubles de la fonction rénale : la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est réduite d'environ 25 % chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m^2), mais les valeurs individuelles de clairance se situent dans les limites observées chez les sujets normaux.
- Troubles de la fonction hépatique : la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine diminue d'environ 25 % chez les personnes atteintes de troubles hépatiques connus (cirrhose alcoolique stable). Puisque la quétiapine est largement métabolisée par le foie, on doit s'attendre à des taux plasmatiques plus élevés chez les sujets atteints de troubles hépatiques. Une adaptation de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

Des données pharmacocinétiques ont été échantillonnées chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents, qui étaient sous traitement à l'équilibre avec 400 mg de quétiapine 2 fois par jour. A l'équilibre, les niveaux plasmatiques normalisés par rapport à la dose du composant parent, la quétiapine, chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) étaient en général similaires aux adultes, bien que la Cmax chez les enfants était au niveau de la partie supérieure de l'échelle observée chez les adultes. L'ASC et la Cmax pour le métabolite actif, la norquétiapine, étaient plus grands, respectivement d'approximativement 62 % et 49 % chez les enfants (10-12 ans) et respectivement de 28 % et 14 % chez les adolescents (13-17 ans), par comparaison avec les adultes.

Aucune donnée n'est disponible pour Xeroquel LP chez les enfants et les adolescents.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Différentes études *in vitro* et *in vivo* n'ont démontré aucune génotoxicité. Des animaux de laboratoire, lors d'une exposition à un niveau cliniquement significatif ont montré les anomalies suivantes, qui n'ont à ce jour pas encore été confirmées lors des études cliniques prolongées : chez le rat, une pigmentation de la thyroïde ; chez le singe Cynomolgus, une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une diminution des valeurs plasmatiques T3, une diminution de la concentration d'hémoglobine ainsi que du nombre de globules rouges et blancs et chez le chien, une opacité cornéenne ainsi qu'une cataracte. (Pour cataracte et opacité cornéenne, cf Pharmacodynamie.)

Dans une étude de toxicité embryofœtale menée chez le lapin, l'incidence des courbures du carpe/tarse chez le fœtus était augmentée. Cet effet est survenu en présence de signes maternels évidents tels qu'une diminution de la prise de poids. Ces effets ont été observés à des taux d'exposition maternelle similaires ou légèrement supérieurs aux taux d'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de ces données chez l'Homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, une légère diminution de la fertilité des mâles et des pseudogestations, des périodes prolongées de dioestrus, un allongement de l'intervalle précoïtal et une diminution du taux de grossesse ont été observés. Ces effets sont liés à l'augmentation des taux de prolactine et ne sont pas directement transposables à l'Homme en raison des différences du contrôle hormonal de la reproduction entre les espèces.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM :

3400949739523 (2010,RCP rév 07.12.16) 10 cp LP 50 mg.
3400949739691 (2010,RCP rév 07.12.16) 30 cp LP 50 mg.
3400957876319 (2010,RCP rév 07.12.16) 100 cp LP 50 mg.
3400949740291 (2010,RCP rév 08.12.16) 30 cp LP 300 mg.
3400949740352 (2010,RCP rév 08.12.16) 60 cp LP 300 mg.
3400957876609 (2010,RCP rév 08.12.16) 100 cp LP 300 mg.
3400949740413 (2010,RCP rév 07.12.16) 30 cp LP 400 mg.
3400949740581 (2010,RCP rév 07.12.16) 60 cp LP 400 mg.
3400957876777 (2010,RCP rév 07.12.16) 100 cp LP 400 mg.

Prix : 7,06 € (10 cp LP 50 mg).
22,18 € (30 cp LP 50 mg).
50,05 € (30 cp LP 300 mg).
96,62 € (60 cp LP 300 mg).
72,63 € (30 cp LP 400 mg).
141,77 € (60 cp LP 400 mg).
Remb Séc soc à 65 % dans les indications « Traitement de la schizophrénie », « Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires » et « Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires ».
Non remb Séc soc dans les indications « Prévention des récidives » et « Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients présentant un trouble dépressif majeur ».
Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XGEVA ®
dénosumab

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable SC à 120 mg (limpide, pouvant contenir des traces de particules protéiques translucides à blanches ; incolore à légèrement jaune) : Flacon à usage unique de 1,7 mL, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p mL*	*p flacon*
Dénosumab*	70 mg	120 mg

Excipients : Acide acétique glacial**, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)**, sorbitol (E420), polysorbate 20, eau pour préparations injectables.
Excipient à effet notoire : sorbitol [E420] (78 mg/flacon).
* Le dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaires de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant.
** Le tampon acétate est formé par mélange d'acide acétique et d'hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS
Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.
Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Xgeva doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé.

POSOLOGIE :
Une supplémentation quotidienne apportant au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les patients traités par Xgeva devront recevoir la notice et la carte d'information au patient.
Prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses :
La posologie recommandée est de 120 mg, administrée une fois toutes les quatre semaines, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.
Tumeur osseuse à cellules géantes :
La posologie recommandée est de 120 mg de Xgeva toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras, avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du premier mois de traitement.
Au cours d'un essai de phase II, les patients qui ont subi une résection complète de la tumeur osseuse à cellules géantes ont reçu le traitement pendant 6 mois supplémentaires après la chirurgie, conformément au protocole.
Les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes doivent être examinés à intervalles réguliers pour déterminer si le traitement leur est toujours bénéfique. Chez les patients dont la maladie est contrôlée par Xgeva, l'effet de l'interruption ou de l'arrêt du traitement n'a pas été évalué, cependant des données limitées chez ces patients n'indiquent pas de rechute de la maladie à l'arrêt du traitement.
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations relatives à la surveillance de la calcémie, Effets indésirables, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
La sécurité et l'efficacité du dénosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
Patients âgés (âge ⩾ 65 ans) :
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Xgeva n'ont pas été établies dans la population pédiatrique (âge < 18 ans), excepté chez les adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes.
Xgeva n'est pas recommandé chez l'enfant (âge < 18 ans), excepté chez les adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Traitement des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère : la posologie est la même que chez l'adulte.
Chez l'animal, l'inhibition de RANK/RANK-ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire. Ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de l'inhibition de RANKL (cf Sécurité préclinique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Injection sous-cutanée.
Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypocalcémie sévère non traitée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Supplémentation en calcium et vitamine D :
Une supplémentation en calcium et en vitamine D est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie (cf Posologie/Mode d'administration).
Hypocalcémie :
Avant l'instauration du traitement par Xgeva, toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée.
Une hypocalcémie peut survenir à tout moment pendant le traitement par Xgeva. La surveillance de la calcémie doit être effectuée (i) avant la première injection de Xgeva, (ii) deux semaines après la première injection, (iii) si des symptômes d'hypocalcémie surviennent (cf Effets indésirables pour les symptômes). Une surveillance supplémentaire de la calcémie doit être envisagée pendant le traitement chez les patients ayant des facteurs de risque d'hypocalcémie, ou selon l'état clinique du patient.
Les patients doivent être informés sur la nécessité de signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie. Une supplémentation additionnelle en calcium et une surveillance supplémentaire peuvent être nécessaires si une hypocalcémie survient au cours d'un traitement par Xgeva.
Des cas d'hypocalcémie symptomatique sévère (incluant des cas d'issue fatale) ont été rapportés après la commercialisation de Xgeva (cf Effets indésirables), la plupart des cas se sont produits dans les premières semaines du traitement, mais ils peuvent survenir plus tard.
Insuffisance rénale :
Les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés présentent un risque accru d'hypocalcémie. Le risque de développer une hypocalcémie et une élévation conjointe de l'hormone parathyroïdienne augmentent avec le degré d'insuffisance rénale. Une surveillance régulière du taux de calcium est particulièrement importante chez ces patients.
Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :
Une ONM a fréquemment été rapportée chez les patients traités par Xgeva (cf Effets indésirables).
L'instauration d'un traitement/d'une nouvelle phase de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche. Un examen dentaire avec des soins préventifs et une évaluation individuelle du bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par le dénosumab.
Lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez le patient, les facteurs de risque suivants doivent être considérés :
- Puissance de la thérapie inhibitrice de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque le composé est puissant), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement antirésorptif osseux.
- Cancer, présence de comorbidités (par exemple anémie, coagulopathies, infections), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapies, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène buccodentaire, affection parodontale, prothèse dentaire mal ajustée, affection dentaire préexistante, intervention dentaire invasive (par exemple extraction dentaire).

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, ulcères non cicatrisés ou écoulement au cours du traitement par le dénosumab. Pendant le traitement, les interventions dentaires invasives ne doivent être effectuées qu'après un examen approfondi et doivent être évitées à proximité d'une administration d'une dose de Xgeva.
La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en collaboration étroite entre le médecin traitant et le dentiste ou le chirurgien-dentiste ayant une expertise dans l'ONM. Lorsque cela est possible, une interruption temporaire du traitement par Xgeva doit être envisagée jusqu'à guérison complète de l'ONM et à la réduction des facteurs de risque.
Ostéonécrose du conduit auditif externe :
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec le dénosumab. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant du dénosumab qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.
Fractures atypiques du fémur :
Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients traités par le dénosumab (cf Effets indésirables). Les fractures fémorales atypiques sont des fractures des régions sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur pouvant survenir suite à un traumatisme minime ou même sans traumatisme. Ces fractures sont caractérisées par des aspects radiologiques spécifiques. Des fractures fémorales atypiques ont aussi été observées chez des patients présentant certaines comorbidités (par exemple carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatasie) et chez des patients traités par certains médicaments (par exemple des bisphosphonates, des glucocorticoïdes, des inhibiteurs de la pompe à protons). Ces événements sont également survenus sans traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Les fractures similaires observées lors de traitement par les bisphosphonates sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par le dénosumab ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. L'arrêt du traitement par Xgeva chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient. Pendant le traitement par le dénosumab, les patients doivent être informés que toute douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée. Les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique incomplète.
Patients dont le squelette est en croissance :
Xgeva n'est pas recommandé chez les patients dont le squelette est en croissance (cf Posologie/Mode d'administration). Des hypercalcémies cliniquement significatives ont été rapportées, quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement, chez les patients traités par Xgeva dont le squelette est en croissance.
Autres :
Les patients recevant Xgeva ne doivent pas être traités simultanément avec d'autres médicaments contenant du dénosumab (indiqués dans l'ostéoporose).
Les patients traités par Xgeva ne doivent pas être traités simultanément avec des bisphosphonates.
Des tumeurs osseuses à cellules géantes malignes ou la progression vers un état métastatique sont un événement peu fréquent et un risque connu chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes. Les signes radiologiques de malignité, une nouvelle radiotransparence ou ostéolyse doivent être surveillés chez ces patients. Les données cliniques disponibles ne suggèrent pas de risque accru de malignité chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes traités par Xgeva.
Mise en garde concernant les excipients :
Ce médicament contient du sorbitol. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 120 mg, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Lors des essais cliniques, Xgeva a été administré en association avec un traitement anticancéreux standard et chez des patients précédemment traités par bisphosphonates. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dénosumab (N-télopeptide urinaire corrigé par la créatinine, uNTx/Cr) n'ont pas été altérés par une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie concomitantes, ni par une précédente exposition à un bisphosphonate intraveineux.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du dénosumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Xgeva n'est pas recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception. Il doit être conseillé aux femmes de ne pas débuter une grossesse pendant le traitement par Xgeva et durant au moins 5 mois après le traitement. Les effets de Xgeva sont plus susceptibles d'apparaître au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse car les anticorps monoclonaux circulent à travers le placenta de façon linéaire comparativement à l'avancée de la grossesse, avec la plus grande quantité transférée au cours du troisième trimestre.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le dénosumab est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les études réalisées chez des souris knockout suggèrent que l'absence de RANKL au cours de la gestation peut perturber la maturation de glandes mammaires, entraînant une altération de l'allaitement post-partum (cf Sécurité préclinique). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec Xgeva en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du dénosumab sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Xgeva n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Résumé du profil de sécurité :
Le profil général de sécurité de Xgeva est cohérent dans toutes les indications approuvées.
Une hypocalcémie a été fréquemment rapportée suite à l'administration de Xgeva, le plus souvent au cours des deux premières semaines suivant l'injection. L'hypocalcémie peut être sévère et symptomatique (cf Effets indésirables - Description d'effets indésirables sélectionnés). Les diminutions du calcium sérique étaient généralement gérées de manière appropriée par une supplémentation en calcium et en vitamine D. Les effets indésirables les plus fréquents associés à Xgeva sont les douleurs musculosquelettiques. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables : Description d'effets indésirables sélectionnés) ont été fréquemment observés chez les patients traités par Xgeva.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables basée sur les taux d'incidence au cours de 3 études cliniques de phase III, de deux études de phase II et de l'expérience après commercialisation (cf tableau 1) : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez des patients présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse ou une tumeur osseuse à cellules géantes

Classe MedDRA de système d'organe	
Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité médicamenteuse[1], réaction anaphylactique[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie[1][2], hypophosphatémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Extraction dentaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique[1]
Fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire[1]
Rare	Fractures fémorales atypiques[1]
Fréquence indéterminée	Ostéonécrose du conduit auditif externe[3][4]

(1) Voir ci-dessous Description d'effets indésirables sélectionnés.
(2) Voir Autres populations particulières.
(3) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(4) Effet de classe.

Description d'effets indésirables sélectionnés :
Hypocalcémie :
Lors de trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une pathologie maligne avec atteinte osseuse, une hypocalcémie a été rapportée chez 9,6 % des patients traités par Xgeva et chez 5,0 % des patients traités par l'acide zolédronique.
Une diminution de grade 3 de la calcémie a été observée chez 2,5 % des patients traités par Xgeva et chez 1,2 % des patients traités par acide zolédronique. Une diminution de grade 4 de la calcémie a été observée chez

0,6 % des patients traités par Xgeva et chez 0,2 % des patients traités par acide zolédronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans deux essais cliniques de phase II avec un bras unique menés chez des patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, une hypocalcémie a été reportée chez 5,7 % des patients. Aucun des événements indésirables n'a été considéré comme grave.

Des cas d'hypocalcémie symptomatique sévère (incluant des cas d'issue fatale) ont été rapportés après la commercialisation de Xgeva, la majorité des cas survenant durant les premières semaines d'initiation de la thérapie. Les exemples de manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère ont inclus allongement de l'intervalle du QT, tétanie, convulsions et altération de l'état mental (y compris coma) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les symptômes d'hypocalcémie survenus au cours des études cliniques incluaient des paresthésies ou raideurs musculaires, contractions, spasmes et crampes musculaires.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :

Au cours des essais cliniques, l'incidence des ONM a été plus élevée lors des durées d'exposition plus longues ; des ONM ont également été diagnostiquées après l'arrêt du traitement par Xgeva avec une majorité de cas se déclarant dans les 5 mois après la dernière dose. Les patients ayant des antécédents d'ONM ou d'ostéomyélite de la mâchoire, un problème dentaire ou à la mâchoire nécessitant une intervention chirurgicale, une chirurgie bucco-dentaire non cicatrisée ou toute intervention dentaire invasive planifiée ont été exclus des essais cliniques.

Au cours des trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une affection maligne avec atteinte osseuse, une ONM a été confirmée dans les premières phases de traitement chez 1,8 % des patients traités par Xgeva (exposition médiane de 12,0 mois ; extrêmes : 0,1-40,5 mois) et chez 1,3 % des patients traités par acide zolédronique. Les caractéristiques cliniques de ces cas étaient comparables entre les groupes de traitement. La plupart des patients ayant présenté une ONM confirmée avaient des antécédents d'extraction dentaire, de mauvaise hygiène buccale et/ou d'utilisation d'un appareil dentaire (81 % dans les deux groupes de traitement). La plupart des patients recevaient ou avaient reçu une chimiothérapie.

Les essais chez les patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate comprenaient une phase d'extension de traitement par Xgeva (exposition médiane globale de 14,9 mois ; extrêmes : 0,1-67,2 mois). Une ONM a été confirmée chez 6,9 % des patients atteints d'un cancer du sein et d'un cancer de la prostate pendant la phase d'extension du traitement.

L'incidence ajustée patient-année des ONM confirmées était de 1,1 % pendant la première année de traitement, de 3,7 % pendant la seconde année et de 4,6 % par an par la suite. Le temps médian d'apparition d'ONM était de 20,6 mois (extrêmes : 4-53 mois).

Dans les deux essais cliniques de phase II avec un bras unique menés chez des patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, une ONM est survenue chez 2,3 % (12 sur 523) des patients traités par Xgeva (médiane d'exposition globale : 20,3 mois ; extrêmes : 0-83,4 mois). L'incidence d'ONM ajustée en patients-année était de 0,2 % la première année de traitement, et de 1,7 % la seconde année. Le temps médian d'apparition d'ONM était de 19,4 mois (extrêmes : 11-40 mois). Sur la base de la durée d'exposition, il n'y a pas de données suffisantes chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes pour évaluer le risque d'ONM au-delà de deux ans.

Dans une étude de phase III menée chez des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique (population de patients dans laquelle Xgeva n'est pas indiqué), avec une durée d'exposition au traitement plus longue allant jusqu'à 7 ans, l'incidence ajustée patient-année des ONM confirmées était de 1,1 % pendant la première année de traitement, de 3,0 % pendant la seconde année et de 7,1 % par an par la suite.

Réactions d'hypersensibilité liées au médicament :

Après la mise sur le marché, des réactions d'hypersensibilité, incluant de rares cas de réactions anaphylactiques, ont été rapportées chez des patients recevant Xgeva.

Fractures atypiques du fémur :

Dans le programme d'études cliniques, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par le dénosumab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Douleur musculosquelettique :

Des douleurs musculosquelettiques, y compris des cas sévères, ont été signalées chez des patients traités par Xgeva après la commercialisation. Dans les essais cliniques, les douleurs musculosquelettiques étaient très fréquentes dans le groupe dénosumab et dans le groupe acide zolédronique. Les douleurs musculosquelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes.

Population pédiatrique :

Xgeva a été étudié au cours d'un essai clinique mené en ouvert incluant 18 adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes. Sur la base de ces données limitées, le profil des événements indésirables semble comparable à celui observé chez les adultes.

Autres populations particulières :

Insuffisance rénale :

Dans une étude clinique menée chez des patients n'étant pas atteints de cancer avancé, insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés, le risque de développer une hypocalcémie était plus élevé en l'absence de supplémentation en calcium. Le risque de développer une hypocalcémie pendant le traitement par Xgeva augmente avec le degré d'insuffisance rénale. Au cours d'un essai clinique mené chez des patients ne présentant pas de cancer avancé, 19 % des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et 63 % des patients dialysés ont développé une hypocalcémie malgré une supplémentation en calcium. L'incidence globale de l'hypocalcémie cliniquement significative était de 9 %.

Une augmentation de l'hormone parathyroïdienne a également été observée chez les patients insuffisants rénaux sévères ou dialysés, traités par Xgeva. La surveillance de la calcémie et un apport adapté de calcium et de vitamine D sont particulièrement importants chez les patients insuffisants rénaux (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Xgeva a été administré lors d'études cliniques à des doses allant jusqu'à 180 mg toutes les quatre semaines et 120 mg par semaine pendant trois semaines.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments du traitement des maladies osseuses ; autres médicaments affectant la structure et la minéralisation de l'os (code ATC : M05BX04).

Mécanisme d'action :

RANKL est une protéine transmembranaire ou soluble essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, le seul type de cellules responsables de la résorption osseuse. Une augmentation de l'activité des ostéoclastes, stimulée par RANKL, est un médiateur majeur de la destruction osseuse dans les atteintes osseuses métastatiques et le myélome multiple. Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui cible RANKL et s'y lie avec une affinité et une spécificité élevées, s'opposant ainsi à l'interaction RANK/ RANKL et réduisant le nombre et la fonction des ostéoclastes, diminuant de ce fait la résorption et la destruction osseuses induites par un cancer.

Les tumeurs osseuses à cellules géantes sont caractérisées par des cellules stromales néoplasiques exprimant RANK ligand et des cellules géantes de type ostéoclastique exprimant RANK. Chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, le dénosumab se lie au RANK ligand, et réduit ou élimine de façon significative les cellules géantes de type ostéoclastique. Par conséquent, l'ostéolyse diminue et le stroma de la tumeur proliférative est remplacé par de l'os non prolifératif, différencié, à tissu dense.

Effets pharmacodynamiques :

Au cours d'études de phase II menées chez des patients atteints de pathologie maligne avancée avec atteinte osseuse, l'administration sous-cutanée (SC) de Xgeva toutes les quatre semaines ou toutes les 12 semaines a induit une réduction rapide de marqueurs de la résorption osseuse (uNTx/Cr, CTx sérique) avec une réduction médiane d'environ 80 % pour la uNTx/Cr au bout d'une semaine indépendamment d'un traitement préalable par bisphosphonates ou du taux initial uNTx/Cr. Au cours des études de phase III, une réduction médiane d'environ 80 % de l'uNTx/Cr a été maintenue après trois mois de traitement chez 2075 patients atteints de cancer avancé traités par Xgeva et n'ayant pas préalablement reçu un traitement par bisphosphonate intraveineux.

Immunogénicité :

Aucun anticorps neutralisant dirigé contre le dénosumab n'a été détecté au cours des études cliniques. En utilisant une méthode de dosage immunologique de grande sensibilité, moins de 1 % des patients traités par le dénosumab pendant une durée maximale de 3 ans ont été testés positifs pour des anticorps non neutralisants sans mise en évidence de modification du profil pharmacocinétique, de la toxicité ou de la réponse clinique.

Efficacité clinique et sécurité chez des patients présentant une tumeur solide avancée avec métastases osseuses :

Trois études contrôlées, en double aveugle et randomisées ont comparé l'efficacité et la sécurité de 120 mg de Xgeva par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines à celles de 4 mg d'acide zolédronique (dose adaptée en cas d'altération de la fonction rénale) par voie intraveineuse toutes les quatre semaines chez des patients présentant une pathologie maligne avancée avec atteinte osseuse et non encore traités par un bisphosphonate intraveineux : patients adultes atteints de cancer du sein (étude 1), d'autres tumeurs solides ou de myélome multiple (étude 2) et de cancer de la prostate résistant à la castration (étude 3). Parmi ces études contrôlées, la sécurité a été évaluée chez 5931 patients. Les patients ayant des antécédents d'ONM ou d'ostéomyélite de la mâchoire, une affection dentaire ou de la mâchoire nécessitant une chirurgie buccale, une chirurgie bucco-dentaire non cicatrisée ou une intervention dentaire invasive prévue ont été exclus des essais cliniques. Les critères principaux et secondaires ont porté sur la survenue d'une ou plusieurs complications osseuses (SRE : *skeletal related events*). Dans les études démontrant la supériorité de Xgeva sur l'acide zolédronique, une phase préspécifiée de 2 ans d'extension de traitement avec Xgeva en ouvert a été proposée aux patients.

Xgeva a réduit le risque de développer des complications osseuses uniques ou multiples (premières complications osseuses et suivantes) chez des patients atteints de tumeur solide avec atteinte osseuse (cf tableau 2).

Tableau 2 : Efficacité clinique chez des patients présentant une pathologie maligne avancée avec atteinte osseuse

	Étude 1 Cancer du sein		Étude 2 Autres tumeurs solides * ou myélome multiple		Étude 3 Cancer de la prostate		Étude combinée Cancer avancé	
	Xgeva	Acide zolédronique	Xgeva	Acide zolédronique	Xgeva	Acide zolédronique	Xgeva	Acide zolédronique
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Première complication osseuse (SRE)								
Délai médian (mois)	NA	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Différence des délais médians (mois)	ND		4,2		3,5		8,2	
RR (IC 95%) /RRR (%)	0,82 (0,71-0,95) /18		0,84 (0,71-0,98) /16		0,82 (0,71-0,95) /18		0,83 (0,76-0,90) /17	
Valeur de p pour les tests de non infériorité/ supériorité	< 0,0001[(a)] /0,0101[(a)]		0,0007[(a)] /0,0619[(a)]		0,0002[(a)] /0,0085[(a)]		< 0,0001 /< 0,0001	
% de patients	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Premier SRE et suivants **								
Nb moyen /patient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
RR (IC 95%) /RRR (%)	0,77 (0,66-0,89) /23		0,90 (0,77-1,04) /10		0,82 (0,71-0,94) /18		0,82 (0,75-0,89) /18	
Valeur de p pour le test de supériorité	0,0012[(a)]		0,1447[(a)]		0,0085[(a)]		< 0,0001	
TME par an	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Premier SRE ou HCM								
Délai médian (mois)	NA	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
RR (IC 95%) /RRR (%)	0,82 (0,70-0,95) /18		0,83 (0,71-0,97) /17		0,83 (0,72-0,96) /17		0,83 (0,76-0,90) /17	
Valeur de p pour le test de supériorité	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Première radiothérapie osseuse								
Délai médian (mois)	NA	NA	NA	NA	NA	28,6	NA	33,2
RR (IC 95%) /RRR (%)	0,74 (0,59-0,94) /26		0,78 (0,63-0,97) /22		0,78 (0,66-0,94) /22		0,77 (0,69-0,87) /23	
Valeur de p pour le test de supériorité	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NA : non atteint ; ND : non disponible ; HCM : hypercalcémie maligne ; TME : Taux de morbidité d'événement osseux ; RR : Risque relatif ; RRR : risque relatif réduit.

* Inclus CPNPC, cancer du rein, cancer colorectal, cancer du poumon à petites cellules, cancer de la vessie, cancer de la tête et du cou, cancer GI/génito-urinaire et autres à l'exclusion des cancers du sein et de la prostate.

** Tient compte de tous les événements osseux au cours du temps ; seuls les événements survenus ⩾ 21 jours après l'événement précédent sont pris en compte.

a) Les valeurs de p corrigées sont présentées pour les études 1, 2 et 3 (critères premier SRE et premier SRE et suivants).

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue du premier SRE au cours des études

ZA – Acide zolédronique 4 mg toutes les 4 semaines
Dmab – dénosumab 120 mg toutes les 4 semaines

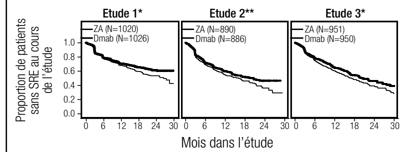

N = Nombre de patients randomisés
* = supériorité statistiquement significative
** = non-infériorité statistiquement significative

Progression de la maladie et survie globale :

La progression de la maladie a été comparable entre les groupes Xgeva et acide zolédronique au cours de chacune des trois études et dans l'analyse préspécifiée des trois études combinées.

Dans chacune des trois études, la survie globale a été comparable entre les patients présentant une pathologie maligne avec atteinte osseuse traités par Xgeva ou par l'acide zolédronique : patientes atteintes de cancer du sein (risque relatif et IC 95% : 0,95 [0,81-1,11]), patients atteints de cancer de la prostate (risque relatif et IC 95 % : 1,03 [0,91-1,17]) et patients atteints d'autres tumeurs solides ou de myélome multiple (risque relatif et IC 95 % : 0,95 [0,83-1,08]). Une analyse post hoc de l'étude 2 (patients atteints d'autres tumeurs solides ou de myélome multiple) a évalué la survie globale des patients présentant les trois types tumoraux utilisés pour la stratification (cancer du poumon non à petites cellules, myélome multiple, autre). La survie globale a été plus longue avec Xgeva chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (risque relatif [IC 95 %] : 0,79 [0,65-0,95] ; n = 702), plus longue avec l'acide zolédronique chez ceux atteints de myélome multiple (risque relatif [IC 95 %] : 2,26 [1,13-4,50] ; n = 180), et comparable avec Xgeva et l'acide zolédronique chez les patients présentant un autre type tumoral (risque relatif [IC 95 %] : 1,08 (0,90-1,30) ; n = 894). Cette étude n'a pas pris en compte les facteurs pronostiques et les traitements antinéoplasiques. Une analyse combinée préspécifiée des études 1, 2 et 3 a indiqué que la survie globale avait été similaire entre les groupes Xgeva et acide zolédronique (risque relatif et IC 95 % : 0,99 [0,91-1,07]).

Effet sur la douleur :

Le délai d'amélioration de la douleur (soit une diminution ⩾ 2 points du score BPI-SF de douleur augmentée par rapport à l'entrée dans l'étude) a été comparable entre les groupes dénosumab et acide zolédronique de chaque étude et dans l'analyse intégrée. Dans une analyse post hoc des données combinées, le délai médian d'aggravation de la douleur (score de douleur augmentée > 4 points) chez les patients ayant une douleur légère ou aucune douleur à l'entrée dans l'étude, a été plus long avec Xgeva qu'avec l'acide zolédronique (198 jours contre 143) [p = 0,0002].

Efficacité clinique et sécurité chez les adultes et les adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes :

La sécurité et l'efficacité de Xgeva ont été étudiées lors de deux études en ouvert de phase II, avec un bras unique (études 4 et 5), menées chez 529 patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou pour lesquelles la résection chirurgicale pouvait être associée à une morbidité sévère.

Dans l'étude 4, 37 patients adultes atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes non résécable ou récurrente, confirmée par histologie, ont été inclus. Le critère de réponse incluait l'élimination des cellules géantes objectivée par l'histopathologie ou l'absence de progression par radiographie.

Parmi les 35 patients inclus dans les analyses d'efficacité, 85,7 % (IC 95 % : 69,7 ; 95,2) ont présenté une réponse au traitement par Xgeva. Les 20 patients (100 %) avec évaluation histologique ont répondu au traitement. Sur les 15 patients restant, 10 (67 %) d'entre eux évalués radiographiquement n'ont montré aucune progression des lésions cibles.

Dans l'étude 5, 507 adultes ou adolescents à maturité osseuse atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes avec des critères mesurables de l'activité de la maladie ont été inclus.

Dans la cohorte 1 (patients atteints de maladie chirurgicalement incurable), le temps médian de progression de la maladie n'a pas été atteint, 21 des 258 patients traités ont présenté une progression de la maladie. Dans la cohorte 2 (patients atteints de maladie chirurgicalement curable dont la chirurgie planifiée était associée à une morbidité sévère), 209 des 228 patients évaluables traités par Xgeva n'ont pas subi d'intervention chirurgicale à 6 mois. Parmi les 225 patients pour lesquels une chirurgie de tumeurs osseuses à cellules géantes était planifiée (à l'exception des métastases pulmonaires), 109 n'ont pas été opérés et 84 ont subi une intervention de plus faible morbidité que celle initialement prévue. Le délai médian jusqu'à la chirurgie était de 261 jours.

Une étude rétrospective indépendante des données d'imagerie radiographique a été effectuée lors de l'inclusion des 305 patients dans les études 4 et 5. Cent quatre-vingt-dix patients avaient au moins un point de réponse évaluable et ont été inclus dans l'analyse (tableau 3). Dans l'ensemble, des réponses tumorales objectives ont été obtenues avec Xgeva chez 71,6 %

(IC 95 % : 64,6 ; 77,9) des patients (tableau 3), évalués par l'une des modalités, avec la majorité des réponses définies par une réduction de l'activité de fluorodésoxyglucose évaluée par TEP ou par augmentation de la densité mesurée par CT/HU. Seulement 25,1 % des patients ont eu une réponse selon RECIST. Le temps médian de réponse était de 3,1 mois (IC 95 % : 2,89 ; 3,65). La durée médiane de réponse n'a pas pu être estimée (une progression de la maladie a été observée chez quatre patients suite à une réponse objective). Parmi les 190 patients évaluables pour la réponse tumorale objective, 55 ont subi une chirurgie de tumeurs osseuses à cellules géantes, dont 40 avec résection complète.

Tableau 3 : Réponse objective au traitement chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes

	Nombre de patients évaluables pour la réponse	Nombre de patients avec une réponse objective	Proportion (%) (IC 95 %)(1)
Basé sur la meilleure réponse	190	136	71,6 (64,6 ; 77,9)
RECIST 1,1(2)	187	47	25,1 (19,1 ; 32,0)
EORTC(3)	26	25	96,2 (80,4 ; 99,9)
Densité/Taille(4)	176	134	76,1 (69,1 ; 82,2)

(1) IC = Intervalle de confiance.

(2) RECIST 1,1 : critère modifié d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides pour évaluer le poids tumoral basé sur la tomodensitométrie (TDM)/imagerie par résonance magnétique (IRM).

(3) EORTC : critère modifié de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer pour évaluer la réponse métabolique à l'aide de la tomographie par émission de positons de fluorodésoxyglucose (TEP-FDG).

(4) Densité/Taille : critère Choi inversé modifié pour évaluer la taille et la densité de la tumeur en utilisant des unités Hounsfield basées sur TDM/IRM.

Effet sur la douleur :

Sur les 282 patients des cohortes 1 et 2 de l'étude 5 combinées, une réduction cliniquement significative de la douleur la plus sévère (c'est-à-dire une diminution de ⩾ 2 points par rapport au niveau initial) a été rapportée chez 31,4 % des patients à risque (c'est-à-dire ceux qui avaient un score de douleur initial le plus sévère ⩾ 2 points) après une semaine de traitement, et ⩾ 50 % à la semaine 5. Ces améliorations de la douleur ont été maintenues lors de toutes les évaluations suivantes. L'utilisation initiale d'analgésiques en prétraitement dans la cohorte 1 et dans la cohorte 2 a été évaluée sur une échelle de sept points ; 74,8 % des patients n'ont rapporté aucune utilisation ou une utilisation modérée d'analgésiques (c'est-à-dire un score d'analgésiques ⩽ 2) et 25,2 % des patients ont utilisé des opioïdes forts (c'est-à-dire un score d'analgésiques allant de 3 à 7).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a dispensé de l'obligation de soumettre les résultats des études Xgeva dans toutes les sous-populations pédiatriques dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de métastases osseuses et des sous-populations pédiatriques âgées de moins de 12 ans dans le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes (cf Posologie/Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Lors de l'étude 5, Xgeva a été évalué dans une sous-population de 18 patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes qui avaient atteint leur maturité squelettique, définie par au moins un os long mature (par exemple, la plaque de croissance apophysaire de l'humérus fermée) et un poids corporel ⩾ 45 kg. Une réponse objective a été observée pour quatre des six patients adolescents évaluables dans une analyse intermédiaire de l'étude 5. Une évaluation de l'investigateur a rapporté que les 18 patients adolescents ont présenté une stabilisation de la maladie ou une meilleure réponse (réponse complète chez 2 patients, réponse partielle chez 8 patients, et maladie stabilisée chez 8 patients). L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats définitifs de cette étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après l'administration sous-cutanée, la biodisponibilité a été de 62 %.

Biotransformation :

Le dénosumab est composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, comme l'immunoglobuline native, et ne devrait pas être éliminé par métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination :

Chez les patients atteints d'un cancer avancé, ayant reçu des doses multiples de 120 mg toutes les quatre semaines, une accumulation multipliant les concentrations sériques du dénosumab par un facteur de 2 environ a été observée et l'état d'équilibre a été obtenu à six mois, traduisant une pharmacocinétique indépendante du temps. Chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes ayant reçu 120 mg toutes les 4 semaines avec une dose supplémentaire aux jours 8 et 15, l'état d'équilibre a été atteint au cours du premier mois de traitement. Entre la semaine 9 et la semaine 49, les concentrations résiduelles médianes variaient de moins de 9 %. La demi-vie moyenne a été de 28 jours (extrêmes : 14-55 jours) chez les patients ayant arrêté le traitement par 120 mg de dénosumab toutes les quatre semaines.

Une analyse de la pharmacocinétique n'a révélé aucune modification cliniquement significative de l'exposition systémique au dénosumab à l'état d'équilibre en fonction de l'âge (18 à 87 ans), de l'origine ethnique (africaine, hispanique, asiatique et caucasienne), du sexe ou du type de tumeur solide. Un poids corporel plus élevé a été associé à une exposition systémique plus faible et inversement. Cette tendance n'est toutefois pas considérée comme cliniquement pertinente puisque les effets pharmacodynamiques, basés sur les marqueurs du remodelage osseux, ont été cohérents sur un large éventail de poids corporel.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique du dénosumab a été non linéaire par rapport à la dose sur une large gamme de doses, mais l'exposition a augmenté de façon quasi dose-dépendante à partir de 60 mg (ou 1 mg/kg). La non-linéarité est probablement due à la saturation de la voie d'élimination à faibles concentrations.

Insuffisance rénale :

Lors d'études avec le dénosumab (60 mg, n = 55 et 120 mg, n = 32) chez des patients ne présentant pas d'affection maligne avancée mais divers degrés d'altération de la fonction rénale, dont des patients sous dialyse, le degré d'insuffisance rénale n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du dénosumab ; l'ajustement posologique chez les patients insuffisants rénaux n'est pas requis. Une surveillance de la fonction rénale n'est pas nécessaire au cours du traitement par Xgeva.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez des patients insuffisants hépatiques. En règle générale, les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par des mécanismes de métabolisme hépatique. La présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du dénosumab.

Sujet âgé :

Aucune différence globale portant sur la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre des patients âgés et plus jeunes. Des études cliniques contrôlées menées avec Xgeva chez des patients âgés de plus de 65 ans présentant une pathologie maligne avancée avec atteinte osseuse ont indiqué une efficacité et une sécurité comparables à celles observées chez des patients plus jeunes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique :

Le profil pharmacocinétique n'a pas été évalué chez l'enfant.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'activité biologique du dénosumab chez l'animal étant spécifique aux primates non humains, l'évaluation de souris knockout obtenues par génie génétique ou l'administration d'autres inhibiteurs biologiques de la voie RANK/RANKL, par exemple OPG-Fc et RANK-Fc, ont été utilisés afin d'évaluer les propriétés pharmacodynamiques du dénosumab dans des modèles de rongeurs.

L'OPG-Fc a réduit des lésions ostéolytiques, ostéoblastiques et ostéolytiques/ostéoblastiques, a retardé la formation de métastases osseuses *de novo* et a réduit la croissance de tumeurs osseuses dans des modèles murins de métastases osseuses de cancers du sein humains positifs ou négatifs pour les récepteurs aux estrogènes, de cancer de la prostate ou de cancer du poumon non à petites cellules. L'association de l'OPG-Fc à un traitement hormonal (tamoxifène) ou à une chimiothérapie (docétaxel) dans ces modèles, a inhibé de façon additive la croissance de tumeurs osseuses secondaires à un cancer du sein, et de la prostate ou du poumon respectivement. Le RANK-Fc a réduit la prolifération hormono-induite dans l'épithélium mammaire et retardé la formation de tumeurs dans un modèle d'induction de tumeurs mammaires chez la souris.

Aucun test standard du potentiel génotoxique du dénosumab n'a été réalisé, ces tests n'étant pas pertinents pour cette molécule. Toutefois, compte tenu de sa nature, il est peu probable que le dénosumab présente un quelconque potentiel génotoxique.

Le potentiel carcinogène du dénosumab n'a pas été évalué dans le cadre d'études à long terme chez l'animal.

Dans des études de toxicité à doses unique ou répétées conduites chez des singes cynomolgus, des doses de dénosumab entraînant une exposition systémique de 2,7 à 15 fois plus élevée que celle induite par la dose humaine recommandée n'ont eu aucun impact sur la physiologie cardiovasculaire, la fertilité des mâles ou des femelles et n'ont entraîné aucune toxicité spécifique sur les organes cibles.

Dans une étude menée chez le singe cynomolgus exposé au dénosumab pendant une période correspondant au premier trimestre de la grossesse, des expositions systémiques au dénosumab jusqu'à 9 fois plus élevées que l'exposition à la dose humaine recommandée n'ont pas entraîné de toxicité maternelle, ni d'effet délétère pour le fœtus pendant une période correspondant au premier trimestre bien que les ganglions lymphatiques des fœtus n'aient pas été examinés.

Dans une autre étude menée chez le singe cynomolgus exposé pendant la gestation au dénosumab, à des expositions systémiques 12 fois supérieures à celle de la dose humaine, ont été observés : une augmentation de mort-nés et de la mortalité postnatale, une croissance osseuse anormale aboutissant à une diminution de la résistance osseuse, une diminution de l'hématopoïèse, un alignement anormal des dents, une absence de ganglions lymphatiques périphériques et une diminution de la croissance néonatale. La dose sans effet indésirable sur la reproduction n'a pu être établie. Six mois après la naissance, les modifications osseuses étaient réversibles et aucun effet sur la poussée dentaire n'a été observé. Toutefois, les effets sur les ganglions lymphatiques et l'alignement anormal des dents ont persisté, et chez un animal, une minéralisation faible à modérée a été observée dans de nombreux tissus (la relation avec le traitement est incertaine). Aucune souffrance maternelle avant le travail n'a été observée et les effets indésirables maternels pendant le travail ont été peu fréquents. Le développement des glandes mammaires était normal.

Dans les études précliniques évaluant la qualité de l'os, conduites chez des singes traités au long cours par le dénosumab, la diminution du remodelage osseux a été associée à une amélioration de la résistance osseuse et à une histologie osseuse normale.

Chez des souris mâles génétiquement modifiées pour exprimer hu-RANKL (souris knockin) et sujettes à une fracture transcorticale, le dénosumab a retardé la résorption du cartilage et le remodelage du cal fracturaire en comparaison au contrôle, mais la résistance biomécanique n'a pas été altérée.

Dans des études précliniques, une absence de lactation due à l'inhibition de la maturation de la glande mammaire (développement lobulo-alvéolaire au cours de la gestation) et l'altération de la formation des ganglions lymphatiques ont été observées chez des souris knockout n'exprimant pas RANK ou RANKL. Des souris knockout de RANK/RANKL en période néonatale ont présenté une diminution du poids corporel, une réduction de la croissance osseuse, une altération des cartilages de croissance et une absence de poussée dentaire. Une réduction de la croissance osseuse ainsi qu'une altération des cartilages de croissance et de la poussée dentaire ont été également observées lors d'études menées chez des rats ayant reçu un inhibiteur de RANKL en période néonatale ; ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de ce traitement. De jeunes primates traités par des doses de dénosumab de 2,7 et 15 fois (10 et 50 mg/kg) celles correspondant à l'exposition clinique ont présenté une anomalie des cartilages de croissance. Le traitement par le dénosumab peut donc altérer la croissance osseuse chez les enfants avec des cartilages de croissance non soudés et peut inhiber la poussée dentaire.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois sorti du réfrigérateur, Xgeva peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 30 jours dans l'emballage d'origine. Il doit être utilisé dans la limite de cette période de 30 jours.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

- Avant administration, la solution Xgeva doit être inspectée visuellement. La solution peut contenir des traces de particules protéiques transparentes à blanches. Ne pas injecter la solution si elle est trouble ou présente un changement de coloration.
- Ne pas agiter.
- Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser le flacon atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant l'injection et injecter lentement.
- Tout le contenu du flacon doit être injecté.
- Une aiguille de 27 gauge est recommandée pour l'administration de dénosumab.
- Le flacon ne doit pas être ponctionné une seconde fois.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en rhumatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

AMM EU /1/11/703/001 ; CIP 3400921725384 (RCP rév 18.09.17).

Prix : 280,25 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe BV, Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas.

AMGEN SAS
18-20, quai du Point-du-Jour
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 09 69 36 33 63

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XOFIGO ® 1100 kBq/mL
dichlorure de radium 223

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution isotonique injectable (limpide et incolore) *:* Flacon de 6 mL, boîte unitaire.

Le flacon est conservé dans un pot en plomb.

COMPOSITION *p flacon*

Dichlorure de radium 223* .... 6,6 MBq**

Excipients : eau pour préparations injectables, citrate de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique dilué.

Excipient à effet notoire : sodium (0,194 mmol/mL, soit 4,5 mg/mL).

Chaque mL de la solution contient 1100 kBq de dichlorure de radium (Ra-223) correspondant à 0,58 ng de radium-223 à la date de référence. Le radium est présent dans la solution sous forme d'ions libres.

Le radium-223 est un émetteur alpha d'une période de 11,4 jours. L'activité spécifique du radium-223 est de 1,9 MBq/ng.

La désintégration en six étapes du radium-223 en plomb-207 fait intervenir des produits de filiation de courte durée de vie et s'accompagne d'un certain nombre d'émissions alpha, bêta et gamma avec différents niveaux d'énergie et différentes probabilités d'émission. La proportion d'énergie émise par le radium-223 et ses descendants sous forme de particules alpha est de 95,3 % (gamme d'énergie de 5,0-7,5 MeV). La fraction émise sous forme de particules bêta est de 3,6 % (énergie moyenne de 0,445 MeV et 0,492 MeV), et la fraction émise sous forme de rayonnement gamma est de 1,1 % (gamme d'énergie de 0,01-1,27 MeV).

Le pH est compris entre 6,0 et 8,0.

Figure 1 : Chaîne de désintégration du radium-223 avec périodes physiques et mode de désintégration

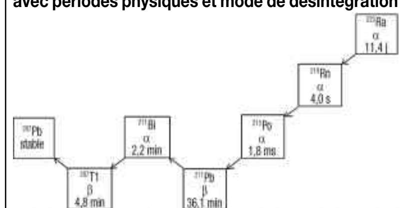

* Ou dichlorure de radium (Ra-223).

** A la date de référence.

DC INDICATIONS

Xofigo est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Xofigo doit être administré uniquement par du personnel habilité à manipuler des radiopharmaceutiques dans des services cliniques agréés (cf Modalités manipulation/élimination), et après une évaluation du patient par un médecin expérimenté.

POSOLOGIE :

La posologie de Xofigo correspond à une activité de 55 kBq par kg de masse corporelle. Les injections sont répétées à intervalle de 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées au-delà de 6 injections.

Pour plus de précisions sur le calcul du volume à administrer, cf Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques.

Sujets âgés :

L'étude de phase III n'a révélé aucune différence globale sur la sécurité ou l'efficacité entre les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans la mesure où le radium-223 n'est ni métabolisé par le foie ni éliminé par voie biliaire, l'insuffisance hépatique ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium-223. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Au cours de l'étude clinique de phase III, aucune différence pertinente n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 50 à 80 mL/min) et ceux présentant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50 mL/min) sont limitées. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale.

Cependant, dans la mesure où l'excrétion urinaire est minime et où l'élimination se fait principalement par voie fécale, l'insuffisance rénale ne devrait pas altérer la

pharmacocinétique du dichlorure de radium 223. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Xofigo chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de ce médicament en pédiatrie dans l'indication du cancer de la prostate.

MODE D'ADMINISTRATION :

Xofigo doit être administré par injection intraveineuse lente (sur une durée allant généralement jusqu'à 1 minute).

La voie d'accès intraveineuse ou le cathéter doit être purgé et rincé à l'aide d'une solution isotonique injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'injection de Xofigo.

Pour plus d'instructions concernant l'utilisation du médicament, cf Modalités manipulation/élimination, Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a pas de contre-indications connues à l'utilisation de Xofigo.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myélosuppression :

Des cas de myélosuppression, en particulier des cas de thrombopénie, neutropénie, leucopénie et pancytopénie, ont été rapportés chez des patients traités par Xofigo (cf Effets indésirables).

Par conséquent, un bilan hématologique des patients doit être réalisé initialement et avant chaque dose de Xofigo. Avant la première administration, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geqslant$ 1,5 x 10^9/L, la numération plaquettaire $\geqslant$ 100 x 10^9/L et le taux d'hémoglobine $\geqslant$ 10,0 g/dL. Avant les administrations suivantes, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geqslant$ 1,0 x 10^9/L et la numération plaquettaire $\geqslant$ 50 x 10^9/L. Si ces valeurs ne reviennent pas à un niveau acceptable dans les 6 semaines suivant la dernière administration de Xofigo en dépit de soins standards, le traitement par Xofigo ne devra être poursuivi qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Les patients présentant une déplétion de leur réserve médullaire, par exemple consécutive à une chimiothérapie cytotoxique et/ou une radiothérapie externe (RTE), ou les patients présentant un cancer de la prostate avec infiltration osseuse diffuse (extension de la maladie de grade 4 ; diffusion massive « superscan »), devront être traités avec précautions. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables hématologiques tels que des neutropénies et des thrombopénies a été observée chez ces patients lors de l'étude de phase III (cf Effets indésirables).

L'efficacité et la sécurité d'une chimiothérapie cytotoxique administrée après un traitement par Xofigo n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et indiquent que les patients recevant une chimiothérapie après Xofigo avaient un profil hématologique similaire à celui des patients recevant une chimiothérapie après le placebo (cf aussi rubrique Pharmacodynamie).

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique :

La sécurité et l'efficacité de Xofigo chez les patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique n'ont pas été étudiées. En raison de l'élimination de Xofigo par voie fécale, les rayonnements pourraient aggraver une maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë. Xofigo doit être administré uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë.

Compression médullaire :

Chez les patients présentant un risque immédiat de compression médullaire ou une compression confirmée non traitée, un traitement adapté, conformément aux recommandations cliniques, doit être mené à terme avant de débuter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

Fractures osseuses :

Chez les patients présentant des fractures osseuses, les fractures doivent faire l'objet d'une stabilisation orthopédique avant de débuter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

Ostéonécrose de la mâchoire :

Une augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ne peut pas être exclue chez les patients traités par des bisphosphonates et Xofigo. Lors de l'étude de phase III, des cas d'ONM ont été rapportés chez 0,67 % des patients (4/600) du groupe Xofigo et chez 0,33 % des patients (1/301) du groupe placebo. Cependant, tous les patients ayant une ONM avaient également été exposés préalablement ou de façon concomitante à un traitement par bisphosphonates (par exemple acide zolédronique) et à une chimiothérapie préalable (par exemple docétaxel).

Tumeurs malignes secondaires :

L'administration de Xofigo contribue à l'exposition globale cumulée du patient aux radiations ionisantes sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. En particulier, le risque d'ostéosarcome, de syndrome myélodysplasique et de leucémies pourrait être accru. Aucun cas de cancer induit par Xofigo n'a été rapporté dans les essais cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Toxicité gastro-intestinale :

Xofigo augmente l'incidence des diarrhées, nausées et vomissements (cf Effets indésirables) pouvant entraîner une déshydratation. L'apport hydrique par voie orale et l'état d'hydratation des patients doivent être surveillés attentivement. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas de diarrhées, nausées, vomissements sévères ou persistants.

Les patients présentant des signes ou symptômes de déshydratation ou d'hypovolémie doivent être traités rapidement.

Excipient à effet notoire :

En fonction du volume administré, ce médicament peut apporter jusqu'à 2,35 mmol (54 mg) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

DC INTERACTIONS

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée.

Des interactions avec le calcium et le phosphate ne pouvant être exclues, il doit être envisagé de suspendre une supplémentation à base de ces traitements et/ou la prise de Vitamine D quelques jours avant le début du traitement par Xofigo.

L'administration concomitante d'une chimiothérapie et de Xofigo peut produire des effets additifs en ce qui concerne la myélosuppression (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'administration concomitante d'une chimiothérapie et de Xofigo n'ont pas été établies.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

CONTRACEPTION CHEZ L'HOMME :

Aucune étude chez l'animal des effets de Xofigo sur la reproduction n'a été réalisée.

En raison des effets potentiels sur la spermatogenèse associés aux rayonnements, il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement par Xofigo.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Xofigo n'est pas indiqué chez la femme. Xofigo ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont ou pourraient être enceintes ou en cours d'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Xofigo sur la fertilité chez l'être humain.

D'après les études menées chez l'animal, il existe un risque potentiel d'effets indésirables sur la fertilité dus aux rayonnements issus de Xofigo (cf Sécurité préclinique). Les patients doivent se faire conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant le traitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet de Xofigo sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été mis en évidence et aucun effet de ce type n'est attendu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité global de Xofigo s'appuie sur les données collectées chez les 600 patients traités par Xofigo dans l'étude de phase III.

La diarrhée, les nausées, les vomissements et la thrombopénie ont été les effets indésirables observés le **plus fréquemment** ($\geqslant$ 10 %) chez les patients traités par Xofigo.

Les effets indésirables les **plus graves** ont été la thrombopénie et la neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables observés avec Xofigo sont présentés dans le tableau ci-dessous (cf tableau 1). Ils sont regroupés par classe de systèmes d'organes. La terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées. Les effets indésirables issus des essais cliniques sont classés par ordre de fréquence. Les fréquences de survenue sont définies comme suit : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Xofigo

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie, Pancytopénie, Leucopénie	Lymphopénie
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Vomissements, Nausées		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	

Description de certains effets indésirables :

Thrombopénie et neutropénie :

Une thrombopénie (tous grades confondus) est survenue chez 11,5 % des patients traités par Xofigo et 5,6 % des patients ayant reçu le placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,3 % des patients traités par Xofigo et 2 % des patients ayant reçu le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Globalement, la fréquence des thrombopénies de grade 3 et 4 a été plus faible chez les patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par docétaxel (2,8 % chez les patients traités par Xofigo contre 0,8 % chez les patients sous placebo) par rapport aux patients ayant reçu un traitement antérieur par docétaxel (8,9 % chez les patients traités par Xofigo contre 2,9 % chez les patients sous placebo). Chez les patients au stade d'extension de la maladie de grade 4 (diffusion massive « superscan »), une thrombopénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 19,6 % des patients traités par Xofigo et chez 6,7 % des patients recevant le placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 5,9 % des patients traités avec Xofigo et chez 6,7 % des patients recevant le placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une neutropénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 5 % des patients traités par Xofigo et 1 % des patients ayant reçu le placebo. Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 2,2 % des patients traités par Xofigo et 0,7 % des patients ayant reçu le placebo. Globalement, la fréquence des neutropénies de grades 3 et 4 a été plus faible chez les patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par docétaxel (0,8 % chez les patients traités par Xofigo *versus* 0,8 % chez les patients sous placebo) par rapport aux patients ayant reçu un traitement antérieur par docétaxel (3,2 % chez les patients traités par Xofigo *versus* 0,6 % chez les patients sous placebo).

Au cours d'un essai de phase I, les nadirs de la numération des polynucléaires neutrophiles et de la numération plaquettaire ont été atteints 2 à 3 semaines après l'administration intraveineuse d'une dose unique de Xofigo.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection de grade 1 et 2, telles qu'un érythème, des douleurs et un gonflement, ont été rapportées chez 1,2 % des patients traités par Xofigo et 0 % des patients ayant reçu le placebo.

Tumeurs malignes secondaires :

Xofigo contribue à l'exposition globale cumulée du patient aux radiations ionisantes sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. En particulier, le risque d'ostéosarcome, de syndrome myélodysplasique et de leucémies pourrait être accru. Aucun cas de cancer induit par Xofigo n'a été rapporté dans les essais cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage accidentel de Xofigo n'a été rapporté au cours des études cliniques.

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage accidentel, des mesures générales de prise en charge seront mises en place, incluant la surveillance de la toxicité potentielle hématologique et gastro-intestinale.

Des doses uniques de Xofigo correspondant à une activité allant jusqu'à 276 kBq par kg de masse corporelle ont été administrées et évaluées dans un essai clinique de phase I et aucune toxicité dose-limitante n'a été observée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique (code ATC : V10XX03).

Mécanisme d'action :

Xofigo est un radiopharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha.

Sa fraction active, le radium-223 (sous forme de dichlorure de radium 223), se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os, et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses, en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse. Le transfert d'énergie linéaire des émetteurs alpha (80 keV/µm) étant élevé, il engendre une fréquence élevée de cassures double brin de l'ADN dans les cellules tumorales adjacentes, entraînant un effet cytotoxique puissant. Des effets additionnels sur le microenvironnement tumoral, y compris sur les ostéoblastes et les ostéoclastes, contribuent également à l'efficacité *in vivo*. La portée des particules alpha issues du radium-223 est inférieure à 100 µm (inférieure au diamètre de 10 cellules), ce qui minimise les dommages des tissus sains environnants.

Effets pharmacodynamiques :

Par comparaison avec le placebo, une différence significative en faveur de Xofigo a été observée pour l'ensemble des cinq marqueurs biologiques sériques du remodelage osseux évalués dans une étude randomisée de phase II (marqueurs de la formation osseuse : phosphatases alcalines osseuses, phosphatases alcalines totales et propeptide N-terminal du collagène du type I [PINP] ; marqueurs de la résorption osseuse : télopeptide C-terminal réticulant du collagène de type I/télopeptide sérique C-terminal réticulé du collagène de type I [S-CTX-I] et télopeptide C-terminal réticulé du collagène de type I [ICTP]).

Électrophysiologie cardiaque/allongement du QT :

Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé après l'administration intra-veineuse de Xofigo, par rapport au placebo dans un sous-groupe de 29 patients inclus dans l'étude clinique de phase III (ALSYMPCA).

Efficacité et sécurité cliniques :

La sécurité et l'efficacité clinique de Xofigo administré de façon répétée ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double insu, randomisée (ALSYMPCA ; EudraCT 2007-006195-1), menée chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques. Les patients présentant des métastases viscérales et une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm ont été exclus.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les principaux critères secondaires comprenaient le délai de survenue d'événements symptomatiques osseux (ESO), le temps jusqu'à la progression des phosphatases alcalines (PAL) totales, le temps jusqu'à la progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA), la réponse par rapport aux PAL totales et la normalisation des PAL totales.

A la date de clôture de l'analyse intermédiaire prévue (analyse confirmatoire), 809 patients au total avaient été randomisés (selon le ratio 2:1) en vue de recevoir soit Xofigo à 55 kBq/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines sur 6 cycles (n = 541) associé au traitement standard optimal, soit le placebo correspondant associé au traitement standard optimal (n = 268). Le traitement standard optimal comprenait par exemple de la radiothérapie externe localisée, des bisphosphonates, des corticoïdes, des anti-androgènes, des œstrogènes, de l'estramustine ou du kétoconazole.

Une analyse descriptive actualisée de la sécurité et de la survie globale a été réalisée chez les 921 patients randomisés avant la phase de cross-over (c-à-d, proposant aux patients qui étaient sous placebo de recevoir Xofigo).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie (population de l'analyse intermédiaire) étaient similaires entre les groupes Xofigo et placebo ; les données du groupe Xofigo sont présentées ci-dessous :

- L'âge moyen des patients était de 70 ans (intervalle de 49 à 90 ans).
- 87 % des patients recrutés présentaient un indice de performance ECOG de 0-1.
- 41 % recevaient des bisphosphonates.
- 42 % des patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur par docétaxel car ils avaient été jugés inéligibles à ce traitement ou avaient refusé de le recevoir.
- 46 % des patients ne présentaient aucune douleur ou des douleurs de niveau 1 selon la classification de l'OMS (asymptomatique ou légèrement symptomatique) et 54 % présentaient des douleurs de niveau 2-3 selon la classification de l'OMS.
- 16 % des patients présentaient < 6 métastases osseuses, 44 % des patients présentaient entre 6 et 20 métastases osseuses, 40 % des patients présentaient plus de 20 métastases osseuses ou un aspect de superscan.

Pendant la période de traitement, 83 % des patients ont reçu des agonistes de la LH-RH (*luteinising hormone-releasing hormone*) et 21 % des patients ont reçu un traitement concomitant par anti-androgènes.

Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont montré que la survie globale était significativement plus longue chez les patients traités par Xofigo associé au traitement standard optimal par rapport aux patients traités par le placebo associé au traitement standard optimal (cf tableau 2 et figure 2). Un taux plus élevé de décès non liés au cancer de la prostate a été observé dans le groupe placebo (26/451, 4,8 % dans le bras Xofigo par rapport à 23/268, 8,6 % dans le bras placebo).

Tableau 2 : Données de survie issues de l'étude de phase III ALSYMPCA

	Xofigo	Placebo
Analyse intermédiaire	n = 541	n = 268
Nombre (%) de décès	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Durée médiane de survie globale en mois (IC à 95 %)	14,0 (12,1-15,8)	11,2 (9,0-13,2)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,695 (0,552-0,875)	
Valeur de *p*[a] (test bilatéral)	0,00185	
Analyse actualisée	n = 614	n = 307
Nombre (%) de décès	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Durée médiane de survie globale en mois (IC à 95 %)	14,9 (13,9-16,1)	11,3 (10,4-12,8)
Hazard ratio[b] (IC à 95 %)	0,695 (0,581-0,832)	

IC = intervalle de confiance.

a) L'étude de phase 3 ALSYMPCA a été arrêtée pour raison d'efficacité après l'analyse intermédiaire. L'analyse actua-

lisée étant présentée uniquement à des fins descriptives, la valeur de *p* n'est pas fournie.

b) Un hazard ratio (Xofigo par rapport au placebo) < 1 est en faveur de Xofigo.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse actualisée)

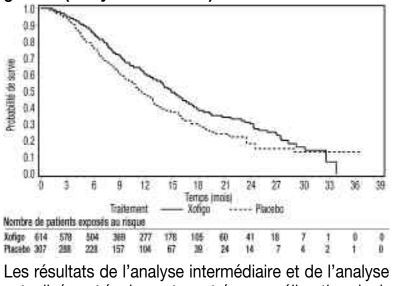

Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont également montré une amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation secondaires dans le groupe Xofigo par rapport au groupe placebo (cf tableau 3). Les données sur le délai de survenue concernant la progression des phosphatases alcalines (PAL) ont été confortées par un avantage statistiquement significatif en ce qui concerne la normalisation et la réponse des taux de PAL à la douzième semaine.

Tableau 3 : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité dans l'étude de phase III ALSYMPCA (analyse intermédiaire)

	Taux d'incidence		Analyse du délai de survenue de l'événement (IC à 95 %)			
	[nb. (%) de patients]		[médiane en mois]		Hazard ratio < 1 en faveur de Xofigo	Valeur de p
	Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Xofigo n = 541	Placebo n = 268		
Événements symptomatiques osseux (ESO)						
Critère ESO composite[a]	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2-19,6)	8,4 (7,2-NE)[b]	0,610 (0,461-0,807)	0,00046
Critères ESO						
Radiothérapie externe pour soulager la douleur	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9-NE)	10,8 (7,9-NE)	0,649 (0,483-0,871)	0,00375
Compression médullaire	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223-0,877)	0,01647
Intervention chirurgicale	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267-2,398)	0,69041
Fractures osseuses	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236-0,856)	0,01255
Progression du taux des PAL totales[c]						
	79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5-4,1)	0,162 (0,120-0,220)	< 0,00001
Progression du taux de PSA[d]						
	288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5-3,7)	3,4 (3,3-3,5)	0,671 (0,546-0,826)	0,00015

PAL = phosphatases alcalines ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; PSA = antigène prostatique spécifique ; ESO = événement symptomatique osseux.

a) Défini par la survenue de l'un des événements suivants : radiothérapie externe pour soulager la douleur, ou fracture pathologique, ou compression médullaire, ou intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur.

b) Non évaluable en raison du nombre insuffisant d'événements au-delà de la médiane.

c) Définie par une augmentation ⩾ 25 % par rapport au niveau initial/nadir.

d) Définie par une augmentation ⩾ 25 % et une augmentation de la valeur absolue de ⩾ 2 ng/mL par rapport au niveau initial/nadir.

Analyse de la survie dans les sous-groupes :

L'analyse de la survie dans les sous-groupes a montré un bénéfice cohérent en termes de survie avec Xofigo, indépendamment du taux de phosphatases alcalines (PAL) totales, de l'utilisation de bisphosphonates au début de l'étude et de l'utilisation antérieure de docétaxel.

Qualité de vie :

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude de phase III ALSYMPCA à l'aide de questionnaires spécifiques : le questionnaire EQ-5D (questionnaire générique) et le questionnaire FACT-P (questionnaire spécifique au cancer de la prostate). Une dégradation de la qualité de vie a été observée dans les deux groupes. Par comparaison avec le placebo, cette dégradation, telle que mesurée par le score d'utilité EQ-5D (– 0,040 contre – 0,109 ; p = 0,001), et le score de l'échelle visuelle analogique EQ-5D (– 2,661 contre – 5,860 ; p = 0,018) et le score total FACT-P (– 3,880 contre – 7,651 ; p = 0,006) a été plus lente dans le groupe traité par Xofigo pendant la période sous traitement. Néanmoins, la différence observée n'a pas atteint le seuil considéré comme médicalement pertinent tel que décrit dans la littérature. Il y a peu de preuves pour penser que le délai dans la dégradation de la qualité de vie se prolonge au-delà de la période de traitement.

Soulagement de la douleur :

Les résultats de l'étude de phase III ALSYMPCA, sur le délai avant recours à la radiothérapie externe (RTE) pour soulager la douleur et le nombre plus réduit de patients rapportant des douleurs osseuses parmi les événements indésirables dans le groupe Xofigo, indiquent un effet positif sur les douleurs osseuses.

Traitement ultérieur par des agents cytotoxiques :

Au cours de l'étude ALSYMPCA avec randomisation 2:1, 93 patients (15,5 %) du groupe Xofigo et 54 patients (17,9 %) du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie cytotoxique à des délais variables après la fin de leur traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs des bilans hématologiques.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xofigo dans l'indication du carcinome de la prostate dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (à l'exclusion du rhabdomyosarcome) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Introduction générale :

Les données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été obtenues sur la base de 3 études de phase I. Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 25 patients avec des activités comprises entre 51 et 276 kBq/kg. Des données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été recueillies chez 6 patients ayant reçu une activité de 110 kBq/kg à deux reprises à 6 semaines d'intervalle et chez 10 patients ayant reçu une activité de 55, 110 ou 221 kBq/kg.

Absorption :

Xofigo est administré par injection intraveineuse et sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution et captation dans les organes :

Après injection intraveineuse, le radium-223 est rapidement éliminé du sang et incorporé principalement dans l'os et les métastases osseuses ou excrété dans l'intestin. Quinze minutes après l'injection, environ 20 % de l'activité injectée demeure dans le sang. Après 4 heures, environ 4 % de l'activité injectée est retrouvée dans le sang, diminuant jusqu'à moins de 1 %, 24 heures après l'injection. Le volume de distribution est supérieur au volume sanguin, indiquant une distribution dans des compartiments périphériques.

Une activité est observée dans l'os et dans l'intestin 10 minutes après l'injection. Quatre heures après l'injection, la moyenne du pourcentage de l'activité présente dans l'os et l'intestin est d'environ 61 % et 49 % respectivement.

Aucune accumulation significative n'a été observée dans les autres organes, tels que le cœur, le foie, les reins, la vessie et la rate, 4 heures après l'injection.

Biotransformation :

Le radium-223 est un isotope qui se désintègre et n'est pas métabolisé.

Élimination :

L'excrétion par voie fécale est la principale voie d'élimination hors de l'organisme. Environ 5 % du produit est excrété dans les urines et aucune excrétion hépatobiliaire n'a été mise en évidence.

Les mesures sur le corps entier 7 jours après l'injection (après correction liée à la désintégration) indiquent que 76 % (valeur médiane) de l'activité administrée a été excrétée hors de l'organisme. La vitesse d'élimination du dichlorure de radium 223 hors du tractus gastro-intestinal est influencée par la forte variabilité des vitesses de transit intestinal au sein de la population, avec une évacuation des selles comprise dans un intervalle allant d'une fois par jour à une fois par semaine.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique du dichlorure de radium 223 est linéaire dans l'intervalle d'activité évalué (51 à 276 kBq/kg).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité systémique :

Les principales observations des études de toxicologie à dose unique et en administrations répétées chez le rat ont été une réduction du gain de masse corporelle, des modifications hématologiques, une réduction du taux sérique des phosphatases alcalines et des modifications en microscopie de la moelle osseuse (déplétion des cellules hématopoïétiques, fibrose), de la rate (hématopoïèse extra-médullaire secondaire) et de l'os (déplétion des ostéocytes, ostéoblastes, ostéoclastes, lésions fibro-osseuses, rupture/désorganisation du cartilage de croissance ou physe). Ces observations ont été reliées à une altération de l'hématopoïèse induite par les rayonnements et à une réduction de l'ostéogenèse ; elles ont été décrites dès l'administration de l'activité la plus faible qui était de 22 kBq par kg de masse corporelle (soit 0,4 fois l'activité clinique recommandée).

Chez le chien, des altérations hématologiques ont été observées dès l'activité la plus faible de 55 kBq/kg, qui correspond à l'activité recommandée en clinique. Une myélotoxicité dose-limitante a été observée chez le chien après administration d'une dose unique de 497 kBq de dichlorure de radium 223 par kg de masse corporelle (9 fois l'activité recommandée en clinique).

Après administrations répétées de l'activité recommandée en clinique, soit 55 kBq par kg de masse corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois, deux chiens ont présenté des fractures du bassin non déplacées. Étant donné la présence d'une ostéolyse de degré variable au niveau de l'os trabéculaire à d'autres endroits du squelette des animaux traités, on ne peut exclure la survenue d'une fracture spontanée dans le contexte d'une ostéolyse. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Un décollement de la rétine a été observé chez le chien après injection unique d'activités de 166 et 497 kBq par kg de masse corporelle (3 et 9 fois la dose recommandée en clinique), mais pas après administrations répétées de l'activité recommandée en clinique de 55 kBq par kg de masse corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois. Le mécanisme exact d'induction du décollement de la rétine n'est pas connu, mais des données de la littérature suggèrent que le radium est spécifiquement absorbé par le *tapetum lucidum* de l'œil canin. L'être humain étant dépourvu de *tapetum lucidum*, la pertinence clinique de ces observations est incertaine. Aucun cas de décollement de la rétine n'a été rapporté dans les essais cliniques.

Aucune modification histologique n'a été observée au niveau des organes impliqués dans l'excrétion du dichlorure de radium 223.

L'apparition d'ostéosarcomes, effet connu des radionucléides à tropisme osseux, a été observée à des doses cliniquement pertinentes chez le rat 7 à 12 mois après le début du traitement. Les ostéosarcomes n'ont pas été observés dans les études chez le chien. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été rapporté dans les études cliniques effectuées avec Xofigo. Le risque d'apparition d'un ostéosarcome chez les patients exposés au radium-223 n'est pas connu à ce jour. Les études de toxicologie à long terme (12 à 15 mois) effectuées chez le rat ont également rapporté la présence d'altérations néoplasiques, autres que l'ostéosarcome (cf Effets indésirables).

Toxicité sur l'embryon/les fonctions de la reproduction :

Aucune étude n'a été réalisée concernant la toxicité sur les fonctions de la reproduction et le développement. De façon générale, les radionucléides induisent des effets sur la reproduction et le développement.

Un nombre minime de spermatocytes anormaux a été observé dans quelques tubes séminifères des testicules de rats après une administration unique de ⩾ 2270 kBq/kg de masse corporelle de dichlorure de radium 223 (⩾ 41 fois l'activité recommandée en clinique). Les testicules semblaient fonctionner normalement par ailleurs et les épididymes ont présenté un nombre normal de spermatocytes. Des polypes utérins (stroma endométrial) ont été observés chez des rates après administrations unique ou répétées de ⩾ 359 kBq/kg de masse corporelle de dichlorure de radium 223 (⩾ 6,5 fois l'activité recommandée en clinique).

Le radium-223 étant distribué essentiellement dans l'os, le risque potentiel d'effets indésirables affectant les gonades masculines des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration est très faible, mais ne peut être exclu (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Génotoxicité/cancérogénicité :

Aucune étude n'a été réalisée concernant le potentiel mutagène et cancérogène de Xofigo. De façon générale, les radionucléides sont considérés comme génotoxiques et cancérogènes.

Pharmacologie de sécurité :

Aucun effet significatif n'a été observé au niveau des organes vitaux, c.-à-d. du système cardiovasculaire (chien), de l'appareil respiratoire ou du système nerveux central (rat), après administration de doses uniques d'activité allant de 497 à 1100 kBq par kg de masse corporelle (9 [chien] à 20 [rat] fois l'activité recommandée en clinique).

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 28 jours.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Xofigo doit être conservé conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Mises en garde générales :

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés, utilisés et administrés uniquement par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des autorités officielles compétentes.

Xofigo doit être manipulé de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions d'asepsie appropriées doivent être respectées.

Radioprotection :

Le rayonnement gamma associé à la désintégration du radium-223 et de ses produits de filiation permet de mesurer la radioactivité de Xofigo et de détecter les contaminations à l'aide des instruments standards.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les selles, les vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales. Les équipements, tels que le linge de lit, qui entrent en contact avec de tels fluides corporels doivent être manipulés avec précaution. Bien que le radium-223 soit principalement un émetteur alpha, des rayonnements gamma et bêta sont associés à la désintégration du radium-223 et des isotopes radioactifs constitués par ses produits de filiation. L'exposition aux rayonnements externes associée à la manipulation des doses destinées au patient est considérablement plus faible qu'avec les autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique dans la mesure où la radioactivité administrée sera habituellement inférieure à 8 MBq. Cependant dans le respect du principe ALARA (pour « As Low As Reasonably Achievable », c.-à-d. aussi bas que raisonnablement possible) afin de limiter au maximum l'exposition aux rayonnements, il est recommandé de passer le moins de temps possible dans les zones d'irradiation, de se tenir à la plus grande distance possible des sources de rayonnement et d'utiliser une protection adéquate.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. Tout matériel utilisé dans le cadre de la préparation ou de l'administration de Xofigo doit être traité comme un déchet radioactif.

DOSIMÉTRIE

La dose de rayonnement absorbée a été calculée d'après les données de biodistribution clinique. Les doses absorbées ont été calculées à l'aide du logiciel OLINDA/EXM (pour « **O**rgan **L**evel **IN**ternal **D**ose **A**ssessment/**EX**ponential **M**odeling »), lequel utilise l'algorithme MIRD (Medical Internal Radiation Dose), largement utilisé pour les radionucléides émetteurs bêta et gamma établis. Pour le radium-223, qui est principalement un émetteur alpha, des hypothèses supplémentaires ont été élaborées pour l'intestin, la moelle osseuse et l'os/les cellules ostéogènes, afin d'obtenir les meilleurs calculs possibles de la dose absorbée pour Xofigo, en tenant compte de sa biodistribution observée et de ses caractéristiques spécifiques (cf tableau 4).

Tableau 4 : Dose absorbée par unité d'activité administrée et par nature du rayonnement

Organe cible	Émission alpha[1] (Gy/MBq)	Émission bêta (Gy/MBq)	Émission gamma (Gy/MBq)	Dose totale (Gy/MBq)	Coefficient de variation (%)
Surrénales	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cerveau	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Seins	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Paroi de la vésicule biliaire	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Paroi du côlon distal	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Paroi de l'intestin grêle	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Paroi de l'estomac	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Paroi du côlon proximal	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Paroi du cœur	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Reins	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Foie	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Poumons	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	--[2]
Muscle	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovaires	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pancréas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Moelle osseuse	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Cellules ostéogènes	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Peau	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Rate	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testicules	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Thymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Thyroïde	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Paroi de la vessie	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Utérus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Corps entier	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

(1) Aucune captation du radium-223 n'ayant été observée dans la plupart des tissus mous, la contribution de l'émission alpha à la dose totale pour l'organe a été fixée à zéro pour ces organes.

(2) Les données sur la dose absorbée par les poumons sont issues d'un modèle de calcul utilisant des données poolées dans le sang de l'activité en fonction du temps, de tous les sujets.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables hématologiques observés dans les études cliniques menées avec Xofigo sont bien inférieures à celles qui auraient été attendues au vu des calculs de doses absorbées dans la moelle osseuse. Ceci pourrait être lié à la distribution spatiale des rayonnements de particules alpha, entraînant une non-uniformité spatiale de l'irradiation reçue par la moelle osseuse.

INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. Xofigo est une solution limpide et incolore et ne doit pas être utilisé en cas de changement de coloration, de présence de particules ou de défectuosité du récipient.

Xofigo est une solution prête à l'emploi et ne doit pas être dilué ou mélangé à aucune autre solution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

Le volume à administrer chez un patient donné doit être calculé sur la base des éléments suivants :
- Masse corporelle du patient (kg).
- Activité (55 kBq/kg de masse corporelle).
- Activité volumique du produit (1100 kBq/mL) à la date de référence. La date de référence est indiquée sur l'étiquetage du flacon et du pot en plomb.
- Facteur de correction (dit facteur « DK ») pour corriger le calcul en tenant compte de la désintégration physique du radium-223. Un tableau récapitulatif des facteurs DK est fourni avec chaque flacon dans le cadre de la brochure d'information (avant la notice).

La quantité de radioactivité présente dans le volume de produit devant être administré au patient doit être confirmée par une mesure à l'aide d'un activimètre correctement étalonné.

Le volume total à administrer chez un patient est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Volume à administrer (mL)} = \frac{\text{Masse corporelle (kg) x activité (55 kBq/kg de masse corporelle)}}{\text{Facteur DK x 1100 kBq/mL}}$$

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/13/873/001 ; CIP 3400958576270 (2013, RCP rév 14.08.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

XOLAAM ®

hydroxydes d'aluminium et de magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à sucer ou à croquer : Boîte de 40 sous plaquettes.

Suspension buvable : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Hydroxyde d'aluminium gel exprimé en hydroxyde d'aluminium	400 mg
Hydroxyde de magnésium gel exprimé en hydroxyde de magnésium	400 mg

Excipients : mannitol, sorbitol, saccharine sodique, saccharose pulvérisé amylacé, arôme menthe (huile essentielle de menthe, huile essentielle déterpénée de menthe, menthol, cinéole 1-8, menthone et acétate de menthyle sur support de maltodextrine et de gomme arabique), stéarate de magnésium, saccharose pour compression directe.

Excipients à effet notoire : sorbitol (E420), saccharose.

Suspension buvable :	*p c à s*
Hydroxyde d'aluminium gel exprimé en hydroxyde d'aluminium	525 mg
Hydroxyde de magnésium gel exprimé en hydroxyde de magnésium	600 mg

Excipients : acide chlorhydrique concentré, acide citrique monohydraté, huile essentielle de menthe poivrée, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbitol à 70 %, saccharine sodique, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : sorbitol (E420), parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

DC INDICATIONS

Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans dans les brûlures d'estomac et remontées acides.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans. La durée du traitement ne devra pas dépasser 10 jours sans avis médical.

Comprimé :

1 à 2 comprimés à sucer ou à croquer au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides.

Nombre maximales de prises par jour : 6 prises.

Ne pas dépasser 12 comprimés par jour.

Suspension buvable :

1 cuillère à soupe au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides sans dépasser 6 cuillères à soupe par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance rénale sévère, en raison de la présence de magnésium.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :
- perte de poids,
- difficultés à avaler ou gêne abdominale persistante,
- troubles de la digestion apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment,
- insuffisance rénale.

L'hydroxyde d'aluminium peut provoquer une constipation. Il peut également déclencher ou aggraver une obstruction intestinale chez les personnes à risques (en insuffisance rénale ou âgées). Un surdosage en sels de magnésium peut être à l'origine d'un ralentissement du péristaltisme intestinal.

Comprimé :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Suspension buvable :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- L'absorption intestinale d'hydroxyde d'aluminium est faible dans les conditions normales d'utilisation (cf Pharmacocinétique). Une utilisation prolongée et/ou à doses excessives ainsi qu'une utilisation aux doses recommandées dans un contexte de régime pauvre en phosphore peut entraîner une déplétion phosphorée associée à une augmentation de la résorption osseuse et une hypercalciurie pouvant être à l'origine d'une ostéomalacie. L'hydroxyde d'aluminium se lie au phosphate au niveau du tractus gastro-intestinal pour former des complexes insolubles réduisant ainsi l'absorption du phosphore. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes à risque de déplétion phosphorée ou en cas de traitement prolongé. Un avis médical est alors recommandé.
- Chez les insuffisants rénaux et les dialysés chroniques, tenir compte de la teneur en sels d'aluminium et de magnésium pouvant être augmentées dans le plasma. Une exposition prolongée à des fortes doses peut entraîner un risque d'encéphalopathie, de démence, d'anémie microcytaire ou d'aggravation de l'ostéomalacie induite par la dialyse.
- L'hydroxyde d'aluminium peut être dangereux chez les patients hémodialysés atteints de porphyrie.
- Chez les insuffisants rénaux, l'association avec les citrates peut entraîner une augmentation du taux plasmatique d'aluminium (cf Interactions).
- En cas de persistance des troubles au-delà de 10 jours de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée.
- L'utilisation prolongée d'antiacides chez les insuffisants rénaux doit être évitée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale.

Nécessitant des précautions d'emploi :

On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément.

Par mesure de précaution, il convient de prendre les antiacides à distance des autres médicaments.

Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures si possible avec :
- Acide acétylsalicylique.
- Antisécrétoires antihistaminiques H2.
- Aténolol.
- Biphosphonates.
- Catiorésine sulfosodique : réduction de la capacité de la résine à fixer le potassium, avec risque d'alcalose métabolique chez l'insuffisant rénal et d'obstruction intestinale.
- Cefpodoxime.
- Citrates : risque de facilitation du passage systémique de l'aluminium, notamment en cas de fonction rénale altérée.
- Chloroquine.
- Cyclines.
- Digitaliques.
- Elvitégravir : diminution de près de la moitié des concentrations d'elvitégravir en cas d'absorption simultanée.
- Éthambutol.
- Féxofénadine.
- Fer (sels).
- Fluor.
- Fluoroquinolones.
- Glucocorticoïdes sauf l'hydrocortisone en traitement substitutif (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone).
- Hormones thyroïdiennes.
- Indométacine.
- Isoniazide.
- Kétoconazole (diminution de l'absorption digestive du kétoconazole par élévation du pH gastrique).
- Lanzoprazole.
- Lincosamides.
- Métoprolol.
- Neuroleptiques phénothiaziniques.
- Pénicillamine.
- Phosphore (apports).
- Propanolol.
- Rosuvastatine.
- Sulpiride.
- Ulipristal : risque de diminution de l'effet de l'ulipristal par diminution de son absorption.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Tenir compte de la présence d'ions aluminium ou magnésium susceptibles de retentir sur le transit :
- les sels d'hydroxyde de magnésium peuvent provoquer une diarrhée ;
- les sels d'aluminium sont à l'origine d'une constipation qui peut s'ajouter à celle, classique, de la grossesse.

Éviter les prises prolongées et à fortes doses de ce médicament.

ALLAITEMENT :

Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'est disponible. Néanmoins, du fait du passage systémique limité des hydroxydes d'aluminium et de magnésium, l'allaitement peut être poursuivi lors de ce traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organe. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Fréquence inconnue : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, érythème, urticaire et réaction/choc anaphylactique.

Affections métaboliques et nutritionnelles :
- Fréquence inconnue :
  - Hypermagnésémie : des cas d'hypermagnésémie ont été rapportés dont la fréquence est inconnue. Ces cas ont été principalement rapportés chez le patient en insuffisance rénale, l'hypermagnésémie peut être dans ce cadre due à une accumulation du magnésium par diminution de son excrétion rénale.
  - Hyperaluminémie : des cas d'hyperaluminémie ont été rapportés dont la fréquence est inconnue. Ces cas ont été principalement rapportés chez le patient en insuffisance rénale, et/ou âgé. Ce risque est augmenté par la prise orale concomitante d'acide citrique, citrate de sodium ou citrate de calcium.
  - Hypophosphatémie : en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses, ou même lors d'une utilisation normale chez des patients suivant un régime pauvre en phosphore peut provoquer une augmentation de la résorption osseuse, une fuite urinaire de calcium et un risque d'ostéomalacie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Fréquence inconnue : troubles du transit (diarrhée ou constipation) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en magnésium par voie orale n'entraîne pas, en général, de réactions toxiques en cas de fonctionnement normal du rein. L'intoxication par le magnésium, peut toutefois, se développer en cas d'insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets toxiques dépendent du taux sanguin en magnésium et les signes sont les suivants :
- diminution de la tension artérielle ;
- nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale ;
- somnolence, diminution des réflexes, fatigabilité musculaire, paralysie neuromusculaire ;
- bradycardie, anomalies de l'ECG ;
- hypoventilation ;
- dans les cas les plus sévères, une paralysie respiratoire, un coma, une insuffisance rénale ou un arrêt cardiaque peuvent survenir ;
- syndrome anurique.

Ce médicament utilisé à fortes doses peut déclencher ou aggraver une obstruction intestinale et un iléus chez des patients à risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'aluminium et le magnésium sont éliminés par voie urinaire.

Le traitement d'un surdosage aigu consiste en une réhydratation et une diurèse forcée.

Traitement du surdosage en magnésium : Les effets de l'hypermagnésémie peuvent être antagonisés par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-acide, code ATC : A02AD01 : appareil digestif et métabolisme.

Protecteur de la muqueuse œsogastroduodénale.

Transparent aux rayons X.

Étude in vitro d'une dose unitaire selon la méthode Vatier :

Capacité totale antiacide (titration à pH 1) :
- 44,9 mmol d'ions H^+ (comprimé) ;
- 44,9 mmol d'ions H^+ (suspension buvable).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les hydroxydes de magnésium et d'aluminium sont considérés comme des antiacides locaux, non systémiques dont l'absorption est négligeable dans les conditions normales d'utilisation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur.

Suspension buvable :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température supérieure à 4 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934136139 (1996, RCP rév 24.07.17) cp.
3400934218194 (1996, RCP rév 25.04.17) susp buv.

Prix : 1,72 € (40 comprimés).
1,26 € (flacon de 250 ml).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

RANBAXY PHARMACIE GÉNÉRIQUES
Groupe Sun Pharma
11-15, quai de Dion-Bouton. 92800 Puteaux
Tél : 01 41 44 44 50. Fax : 01 41 44 44 90

XOLAIR ®

omalizumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle) *à 75 mg :* Seringue préremplie de 0,5 ml + 1 aiguille, boîte unitaire.

Solution injectable SC (claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle) *à 150 mg :* Seringue préremplie de 1 ml + 1 aiguille, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p seringue de 0,5 ml*	*de 1 ml*
Omalizumab * (DCI)	75 mg	150 mg

Excipients : chlorhydrate de L-arginine, chlorhydrate de L-histidine, L-histidine, polysorbate 20, eau ppi.

* Anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères).

DC INDICATIONS

Xolair 75 mg et 150 mg :

Asthme allergique :

Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).

Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (cf Posologie/Mode d'administration).
- Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) :
  Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

- Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) :
  Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Xolair 150 mg :

Urticaire chronique spontanée :

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère ou, pour Xolair 150 mg, de l'urticaire chronique spontanée.

POSOLOGIE :

Asthme allergique :

La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant l'administration de la première dose par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration.

Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement (cf Pharmacodynamie). Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement.

Voir le tableau 1 pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans).

Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair.

La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les 2 semaines.

Tableau 1 : Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de seringues, nombre d'injections et volume total à injecter

Dose (mg)	Nb de seringues		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tableaux 2 : Administration toutes les 4 semaines. Doses de Xolair (mg par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

	Poids corporel (kg)				
Taux initial d'IgE (UI/ml)	⩾ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60
⩾ 30-100	75	75	75	150	150
> 100-200	150	150	150	300	300
> 200-300	150	150	225	300	300
> 300-400	225	225	300	450	450
> 400-500	225	300	450	450	600
> 500-600	300	300	450	600	600
> 600-700	300	Cf tableau 3(1)	450	600	Cf tableau 3(1)
> 700-800	Cf tableau 3(1)				
> 800-900	Cf tableau 3(1)				
> 900-1000	Cf tableau 3(1)				
> 1000-1100	Cf tableau 3(1)				

	Poids corporel (kg)				
Taux initial d'IgE (UI/ml)	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
⩾ 30-100	150	150	150	300	300
> 100-200	300	300	300	450	600
> 200-300	450	450	450	600	Cf tableau 3(1)
> 300-400	450	600	600	Cf tableau 3(1)	
> 400-500	600	Cf tableau 3(1)			
> 500-600	Cf tableau 3(1)				
> 600-700	Cf tableau 3(1)				
> 700-800	Cf tableau 3(1)				
> 800-900	Cf tableau 3(1)				
> 900-1000	Cf tableau 3(1)				
> 1000-1100	Cf tableau 3(1)				

(1) Administration toutes les 2 semaines.

Tableaux 3 : Administration toutes les 2 semaines. Doses de Xolair (mg par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

	Poids corporel (kg)				
Taux initial d'IgE (UI/ml)	⩾ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60
⩾ 30-100	Cf tableau 2(1)				
> 100-200	Cf tableau 2(1)				
> 200-300	Cf tableau 2(1)				
> 300-400	Cf tableau 2(1)				
> 400-500	Cf tableau 2(1)				
> 500-600	Cf tableau 2(1)				
> 600-700	Cf tableau 2(1)	225	Cf tableau 2(1)		375
> 700-800	225	225	300	375	450
> 800-900	225	225	300	375	450
> 900-1000	225	300	375	450	525
> 1000-1100	225	300	375	450	600
> 1100-1200	300	300	450	525	600
> 1200-1300	300	375	450	525	Ne pas administrer(2)
> 1300-1500	300	375	525	600	Ne pas administrer(2)

	Poids corporel (kg)				
Taux initial d'IgE (UI/ml)	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
⩾ 30-100	Cf tableau 2(1)				
> 100-200	Cf tableau 2(1)				
> 200-300	Cf tableau 2(1)				375
> 300-400	Cf tableau 2(1)			450	525
> 400-500	Cf tableau 2(1)	375	375	525	600
> 500-600	375	450	450	600	Ne pas administrer(2)
> 600-700	450	450	525	Ne pas administrer(2)	
> 700-800	450	525	600	Ne pas administrer(2)	
> 800-900	525	600	Ne pas administrer(2)		
> 900-1000	600	Ne pas administrer(2)			
> 1000-1500	Ne pas administrer(2)				

(1) Administration toutes les 4 semaines.

(2) Données non disponibles pour établir une recommandation de posologie.

Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :

Xolair est destiné à un traitement à long terme. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair.

Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme (cf Pharmacodynamie : Évaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin).

L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.

En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (cf tableaux 2 et 3).

Urticaire chronique spontanée :

Xolair 150 mg :

La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 6 mois dans cette indication est limitée.

Populations particulières :

- Sujet âgé (65 ans et plus) :
  Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.
- Insuffisance rénale ou hépatique :
  La pharmacocinétique de l'omalizumab n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Population pédiatrique :
  Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
  Xolair 150 mg : dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

MODE D'ADMINISTRATION :

Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité, elles pourront être réalisées dans la cuisse.

Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement (cf Modalités manipulation/élimination et rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Xolair n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave.

Xolair n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou pour la prévention des réactions anaphylactiques, y compris celles provoquées par une allergie alimentaire, une dermatite atopique, ou une rhinite allergique. Xolair n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections.

Le traitement par Xolair n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou à complexes immuns ni chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (cf Posologie/Mode d'administration). Il conviendra d'être prudent en cas d'administration de Xolair chez ce type de patients.

L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée, après l'initiation du traitement par Xolair, n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale.

Troubles du système immunitaire :

Réactions allergiques de type I :

Des réactions allergiques locales ou systémiques de type I, avec possibilité de réaction anaphylactique et de chocs anaphylactiques, peuvent apparaître au cours d'un traitement par omalizumab, y compris après une longue période de traitement. La plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection de Xolair ou les injections suivantes mais certaines de ces réactions sont apparues au-delà de 2 heures et même au-delà de 24 heures après l'injection. Par conséquent, les injections de Xolair devront toujours être réalisées en s'assurant de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques. Les patients doivent être informés que de telles réactions peuvent survenir et de la nécessité, dans ce cas, de consulter un médecin en urgence. Des antécédents d'anaphylaxie non liée à l'omalizumab peuvent être un facteur de risque de réaction anaphylactique/réaction anaphylactoïde suite à une administration de Xolair.

Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques (cf Effets indésirables). La signification clinique des anticorps dirigés contre Xolair n'est pas totalement élucidée.

Maladie sérique :

Une maladie sérique et des réactions de type maladie sérique, qui sont des réactions allergiques retardées de type III, ont été observées chez des patients traités par des anticorps monoclonaux humanisés dont fait partie l'omalizumab. Le mécanisme physiopathologique suggéré comprend la formation et le dépôt de complexes immuns en raison de l'apparition d'anticorps dirigés contre l'omalizumab. La survenue a généralement lieu 1 à 5 jours après l'administration de la première injection ou des injections suivantes, également après une longue durée de traitement. Les symptômes suggérant une maladie sérique comprennent une arthrite/arthralgie, un rash (urticaire ou autres formes), une fièvre et une lymphadénopathie. Les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent être utiles pour prévenir ou traiter ce trouble, et il doit être conseillé aux patients de signaler tout symptôme suspect.

Syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyperéosinophilique :

Rarement, des patients atteints d'asthme sévère peuvent présenter un syndrome hyperéosinophilique systémique ou une vascularite d'hypersensibilité granulomateuse à éosinophile (syndrome de Churg-Strauss), nécessitant dans les deux cas une corticothérapie par voie systémique.

Dans de rares cas, les patients recevant des traitements antiasthmatiques, dont fait partie l'omalizumab, peuvent présenter ou développer une hyperéosinophilie systémique et une vascularite. Ces événements sont généralement associés à une diminution du traitement par corticoïdes oraux en cours.

L'apparition chez ces patients d'une hyperéosinophilie marquée, d'un rash lié à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathies seront des signes d'alerte pour le médecin.

Une interruption de l'omalizumab doit être envisagée dans tous les cas graves de troubles du système immunitaire tels que décrits ci-dessus.

Infestations parasitaires (helminthiases) :

Les IgE pourraient être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par les helminthes. Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo chez des patients allergiques a montré une légère augmentation du taux d'infestation dans le groupe traité par omalizumab, sans que soit mis en évidence de modifications de l'évolution, de la sévérité, ni de la réponse au traitement. Le taux d'infestation par les helminthes au cours du programme clinique, qui n'a pas été conçu pour détecter ce type de risque, a été inférieur à 1 pour 1000 patients. Néanmoins, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Si les patients ne répondent pas au traitement antihelminthique recommandé, l'arrêt de Xolair devra être envisagé.

Hypersensibilité au latex :

Le capuchon amovible de l'aiguille de cette seringue préremplie contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel. A ce jour, il n'a pas été détecté de trace de latex de caoutchouc naturel dans le capuchon amovible de l'aiguille. Toutefois, l'utilisation de la solution injectable de Xolair dans une seringue préremplie n'a pas été étudiée chez des sujets allergiques au latex et par conséquent le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ne peut pas être totalement exclu.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par des helminthes, Xolair peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infestations à helminthes ou à d'autres parasites (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes à efflux et les mécanismes liés à la fixation protéique n'interviennent pas dans l'élimination de l'omalizumab ; le risque d'interactions médicamenteuses est donc faible. Aucune étude d'interaction avec des médicaments ou des vaccins n'a été effectuée avec Xolair. Il n'est pas attendu de risque d'interactions pharmacologiques avec les médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'asthme ou, pour Xolair 150 mg, de l'urticaire chronique spontanée.

Asthme allergique :

Lors des études cliniques, Xolair a été fréquemment utilisé en association avec des corticoïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes inhalés à courte durée d'action et à longue durée d'action, des antileucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de Xolair en cas d'administration de ces médicaments antiasthmatiques d'utilisation courante. On dispose de données limitées sur l'utilisation de Xolair en association avec une immunothérapie spécifique (désensibilisation). Dans une étude clinique au cours de laquelle Xolair a été administré de façon concomitante avec une immunothérapie spécifique, la sécurité et l'efficacité de Xolair en association avec cette immunothérapie n'ont pas été différentes de celles de Xolair administré seul.

Urticaire chronique spontanée :

Lors des études cliniques conduites dans l'urticaire chronique spontanée, Xolair a été utilisé en association avec des antihistaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration avec ces médicaments par rapport à son profil de tolérance connu dans l'asthme allergique. De plus, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré d'effet significatif des antihistaminiques anti-H2 et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sur la pharmacocinétique de l'omalizumab (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Les études cliniques dans l'urticaire chronique spontanée n'ont inclus que quelques patients âgés de 12 à 17 ans prenant Xolair en association avec des anti-

histaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Aucune étude n'a été conduite chez l'enfant de moins de 12 ans.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'omalizumab traverse la barrière placentaire et le risque délétère potentiel pour le fœtus n'est pas connu. L'omalizumab a été associé à des diminutions âge-dépendantes des plaquettes sanguines chez les primates non humains, avec une sensibilité relative accrue chez les animaux jeunes (cf Sécurité préclinique). Xolair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'omalizumab est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez les primates non humains ont mis en évidence l'excrétion de l'omalizumab dans le lait (cf Sécurité préclinique). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'omalizumab ne doit pas être administré au cours de la période d'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données concernant le retentissement de l'omalizumab sur la fécondité humaine. Dans les études de la fécondité réalisées chez les primates non humains, incluant une observation après accouplement, il n'a pas été observé d'altération de la fécondité chez les mâles ou les femelles chez qui l'omalizumab a été administré en doses répétées jusqu'à 75 mg/kg. En outre, il n'a pas été observé d'effet génotoxique dans les études spécifiques de génotoxicité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Xolair n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Asthme allergique :

Résumé du profil de sécurité :

Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au site d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème, un prurit au site d'injection. Dans les études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 4 décrit, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 ; < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables dans l'asthme allergique

Infections et infestations	
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Infestation parasitaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab
Fréquence indéterminée	Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête*
Peu fréquent	Syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme allergique, toux
Rare	Œdème du larynx
Fréquence indéterminée	Vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple : syndrome de Churg-Strauss)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales hautes**
Peu fréquent	Signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit
Rare	Angiœdème
Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rare	Lupus érythémateux disséminé (LED)
Fréquence indéterminée	Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre**
Fréquent	Réactions au site d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit
Peu fréquent	Syndrome pseudogrippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue

* Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans.
** Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans.

Urticaire chronique spontanée :

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrées toutes les 4 semaines chez 975 patients présentant une urticaire chronique spontanée, dont 242 recevaient un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg.

Liste tabulée des effets indésirables :

Un tableau (tableau 5 ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple : les essais cliniques dans l'asthme ont inclus des enfants âgés de 6 à 12 ans]).

Le tableau 5 ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez ⩾ 1 % des patients quel que soit le groupe de traitement et ⩾ 2 % pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo [après avis médical]) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase III regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines.

Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab

Études avec l'omalizumab 1, 2 et 3 regroupées			
12 semaines	Placebo N = 242	300 mg N = 412	Catégorie de fréquence
Infections et infestations			
Sinusite	5 (2,1 %)	20 (4,9 %)	Fréquent
Affections du système nerveux			
Maux de tête	7 (2,9 %)	25 (6,1 %)	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques			
Arthralgie	1 (0,4 %)	12 (2,9 %)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection*	2 (0,8 %)	11 (2,7 %)	Fréquent

Études avec l'omalizumab 1 et 3 regroupées			
24 semaines	Placebo N = 163	300 mg N = 333	Catégorie de fréquence
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (3,1 %)	19 (5,7 %)	Fréquent

* Bien que l'on n'observe pas une différence de 2 % par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude.

Description d'effets indésirables sélectionnés ayant un intérêt particulier se rapportant aux indications asthme allergique et urticaire chronique spontanée :

Aucune donnée significative nécessitant une modification des rubriques ci-dessous n'a été rapportée lors des essais cliniques dans l'urticaire chronique spontanée.

Affections du système immunitaire :

Pour plus d'informations, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Anaphylaxie :

Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %.

Événements thromboemboliques artériels :

Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite « événements thromboemboliques artériels » comprenait : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaire associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95 %, 0,91-1,91). Dans une analyse séparée d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1000 patients-année a été de 2,69 (5/1856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95 %, 0,24-5,71).

Plaquettes :

Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains (cf Sécurité préclinique), même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation.

Infestations parasitaires :

Chez des patients allergiques exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Lupus érythémateux disséminé :

Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de Xolair n'est pas établie. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 4000 mg ont été administrées à des patients sans manifestation de toxicité dose limitante. La dose cumulée la plus élevée administrée à des patients a été de 44 000 mg sur une période de 20 semaines et cette dose n'a entraîné aucun effet indésirable aigu.

Si un surdosage est suspecté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme anormal. Un traitement médical approprié sera instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques utilisés dans les maladies respiratoires obstructives (code ATC : R03DX05).

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin.

Asthme allergique :

Mécanisme d'action :

L'omalizumab se fixe aux IgE et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE) sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles.

Effets pharmacodynamiques :

La libération d'histamine *in vitro* à partir de basophiles isolés chez des sujets traités par Xolair a été réduite d'environ 90 % après stimulation par un allergène par rapport aux valeurs préthérapeutiques.

Lors des études cliniques chez des patients présentant un asthme allergique, une diminution dose-dépendante des taux d'IgE sériques circulantes a été observée dans un délai de 1 heure après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus au même niveau entre les doses. Un an après l'arrêt du traitement par Xolair, les taux d'IgE étaient revenus aux niveaux préthérapeutiques, sans effet rebond après le sevrage du médicament.

Urticaire chronique spontanée :

Mécanisme d'action :

L'omalizumab se fixe aux IgE, entraînant une diminution des taux d'IgE libres. Il en résulte un rétrocontrôle au niveau des récepteurs des IgE (FcεRI) cellulaires induisant leur diminution. Le lien de causalité avec l'amélioration des symptômes de l'urticaire chronique spontanée n'a pas été entièrement élucidé.

Effets pharmacodynamiques :

Lors des études cliniques chez les patients présentant une urticaire chronique spontanée, l'effet maximal sur la réduction des IgE libres a été observé 3 jours après la première dose sous-cutanée. Après des doses répétées une fois toutes les 4 semaines, les taux d'IgE libres sériques mesurés avant l'administration de la dose sont restés stables entre la 12e et la 24e semaine de traitement. Après l'arrêt de Xolair, les taux d'IgE libres ont augmenté jusqu'aux taux de prétraitement sur la période de suivi de 16 semaines sans traitement.

Efficacité et sécurité clinique dans l'asthme allergique :

Adultes et adolescents à partir de 12 ans :

L'efficacité et la tolérance de Xolair ont été démontrées dans une étude de 28 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 1) conduite chez 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS 40-80 % des valeurs prédites) et dont les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses plus un bêta-2-agoniste à longue durée d'action. Les patients éligibles avaient présenté de multiples exacerbations de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie systémique ou avaient été hospitalisés ou s'étaient présentés dans un service d'urgences en raison d'une exacerbation sévère de l'asthme au cours de l'année précédente malgré un traitement continu par corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta-2-agoniste à longue durée d'action. Xolair ou un placebo a été administré par voie sous-cutanée en addition à un traitement par > 1 000 µg de dipropionate de béclométasone (ou équivalent) plus un bêta-2-agoniste à longue durée d'action. Les traitements de fond par corticoïde oral, théophylline et antileucotriènes étaient autorisés (respectivement, 22 %, 27 % et 35 % des patients).

La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'omalizumab a réduit la fréquence des exacerbations de l'asthme de 19 % (p = 0,153). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative (p < 0,05) en faveur de Xolair a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60 % de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et, l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Dans une analyse de sous-groupe, la probabilité de tirer un bénéfice cliniquement significatif du traitement par Xolair a été plus élevée chez les patients avec des taux préthérapeutiques d'IgE totales ⩾ 76 UI/ml. Chez les patients de l'étude 1, Xolair a réduit de 40 % (p = 0,002) la fréquence des exacerbations de l'asthme. Par ailleurs, les patients de la population avec des IgE totales ⩾ 76 UI/ml de l'ensemble du programme de Xolair dans l'asthme sévère ont été plus nombreux à présenter des réponses cliniquement significatives. Le tableau 6 présente les résultats obtenus dans la population de l'étude 1.

Tableau 6 : Résultats de l'étude 1

	Ensemble de la population de l'étude 1	
	Xolair N = 209	Placebo N = 210
Exacerbations de l'asthme		
- Taux par période de 28 semaines	0,74	0,92
- % de réduction, valeur de p pour le rapport des taux	19,4 %, p = 0,153	
Exacerbations sévères de l'asthme		
- Taux par période de 28 semaines	0,24	0,48
- % de réduction, valeur de p pour le rapport des taux	50,1 %, p = 0,002	

Visites d'urgence		
- Taux par période de 28 semaines	0,24	0,43
- % de réduction, valeur de p pour le rapport des taux	43,9 %, p = 0,038	
Évaluation globale du médecin		
- % de répondeurs[(1)]	60,5 %	42,8 %
- Valeur de p[(2)]	< 0,001	
Amélioration à l'AQL		
- % de patients ⩾ 0,5 d'amélioration	60,8 %	47,8 %
- Valeur de p	0,008	

(1) Amélioration marquée ou contrôle complet.
(2) Valeur de p pour la distribution globale de l'évaluation.

L'étude 2 a évalué l'efficacité et la tolérance de Xolair dans une population de 312 patients atteints d'asthme allergique sévère présentant des caractéristiques proches de celles de la population de l'étude 1. Le traitement par Xolair dans cette étude en ouvert a entraîné une réduction de 61 % de la fréquence des exacerbations de l'asthme, réduction cliniquement significative par rapport au traitement anti-asthmatique en cours administré seul.
Quatre autres larges études secondaires contrôlées contre placebo d'une durée de 28 à 52 semaines conduites chez 1722 adultes et adolescents (études 3, 4 ,5 ,6) ont évalué l'efficacité et la tolérance de Xolair chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. La plupart des patients étaient insuffisamment contrôlés mais ils recevaient un traitement anti-asthmatique concomitant plus léger que les patients des études 1 ou 2. Les études 3-5 ont utilisé les exacerbations comme critère principal d'évaluation, tandis que l'étude 6 a principalement évalué l'épargne des corticoïdes inhalés.
Dans les études 3, 4 et 5, les patients traités par Xolair ont présenté une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme respectivement de 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p < 0,001) et 57,6 % (p < 0,001) par rapport au placebo.
Dans l'étude 6, un nombre significativement supérieur de patients atteints d'asthme allergique sévère traités par Xolair ont pu réduire leur dose de fluticasone à ⩽ 500 µg/jour sans détérioration du contrôle de l'asthme (60,3 %) par rapport aux patients du groupe placebo (45,8 %, p < 0,05).
Les scores de qualité de vie ont été mesurés à l'aide du questionnaire de qualité de vie lié à l'asthme de Juniper. Pour les 6 études, une amélioration statistiquement significative des scores de qualité de vie par rapport au score initial a été enregistrée pour les patients traités par Xolair par rapport au groupe placebo ou contrôle.
Évaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin : Dans 5 des études mentionnées ci-dessus, l'évaluation globale du traitement a été réalisée par le médecin en intégrant plusieurs éléments de mesure du contrôle de l'asthme. Le médecin a pris en compte le DEP (débit expiratoire de pointe), les symptômes diurnes et nocturnes, le recours à un traitement de secours, la spirométrie et les exacerbations. Dans les 5 études, un nombre significativement supérieur de patients traités par Xolair, par rapport aux patients sous placebo, ont été évalués comme ayant obtenu soit une amélioration marquée soit un contrôle complet de leur asthme.

Enfants de 6 ans à moins de 12 ans :
Les principales données étayant la sécurité d'emploi et l'efficacité de Xolair chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont issues d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (étude 7).
L'étude 7 était une étude contrôlée contre placebo qui a inclus un sous-groupe spécifique de patients tels que définis dans la présente indication (N = 235), qui étaient traités par des corticoïdes inhalés à forte dose (⩾ 500 µg d'équivalent fluticasone/jour) plus un bêta-agoniste à longue durée d'action.
Une exacerbation cliniquement significative était définie comme une aggravation des symptômes asthmatiques selon le jugement clinique de l'investigateur, nécessitant le doublement de la dose initiale de corticoïde inhalé pendant au moins trois jours et/ou la prise d'une cure courte de corticoïdes systémiques (oraux ou intraveineux) pendant au moins trois jours.
Dans le sous-groupe spécifique de patients traités par des corticoïdes inhalés à forte dose, l'incidence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives a été de façon statistiquement significative plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo. A la semaine 24, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 34 % (rapport des taux 0,662 ; p = 0,047) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab. Dans la seconde période de traitement en double aveugle de 28 semaines, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 63 % (rapport des taux 0,37 ; p < 0,001) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab.
Pendant la période de traitement en double aveugle de 52 semaines (incluant la phase de corticothérapie à dose fixe de 24 semaines et la phase d'adaptation des corticoïdes de 28 semaines), la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution relative de 50 % (rapport des taux 0,504 ; p < 0,001) des exacerbations chez les patients traités par l'omalizumab.
La consommation de bêta-agonistes pour le traitement des symptômes aigus (traitement de secours) était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement de 52 semaines, bien que la différence entre les groupes de traitement n'ait pas été statistiquement significative. Pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement à la fin de la période de traitement en double aveugle de 52 semaines dans le sous-groupe de patients sévères recevant des corticoïdes inhalés à forte dose et des bêta-agonistes à longue durée d'action, le pourcentage de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « excellente » a été plus élevé et les pourcentages de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « modérée » ou « faible » plus faibles dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo ; la différence entre les groupes a été statistiquement significative (p < 0,001), cependant il n'y a pas eu de différence dans les évaluations subjectives de la qualité de vie des patients entre les groupes omalizumab et placebo.

Efficacité et sécurité clinique dans l'urticaire chronique spontanée :
La tolérance et l'efficacité de Xolair ont été démontrées lors de deux études de phase III randomisées, contrôlées *versus* placebo (études 1 et 2) conduites chez des patients présentant une urticaire chronique spontanée qui restaient symptomatiques malgré un traitement par antihistaminiques anti-H1 à la dose autorisée. Une troisième étude (étude 3) a étudié principalement la tolérance de Xolair chez des patients présentant une urticaire chronique spontanée qui restaient symptomatiques malgré un traitement par des antihistaminiques anti-H1 administrés jusqu'à quatre fois la dose autorisée et des antihistaminiques anti-H2 et/ou traitement par des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Les trois études incluaient 975 patients âgés de 12 à 75 ans (moyenne d'âge : 42,3 ans ; 39 patients entre 12 et 17 ans, 54 patients ⩾ 65 ans ; 259 hommes et 716 femmes). Tous les patients devaient présenter des symptômes insuffisamment contrôlés, évalués par un score d'activité de l'urticaire hebdomadaire (UAS7, classé de 0 à 42) ⩾ 16, et un score de sévérité du prurit hebdomadaire (qui est un composant de l'UAS7, classé de 0 à 21) ⩾ 8 pendant les 7 jours précédant la randomisation, malgré l'utilisation d'un antihistaminique pendant au moins 2 semaines auparavant.
Lors des études 1 et 2, les patients avaient respectivement un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen entre 13,7 et 14,5 lors de l'inclusion et un score UAS7 moyen de 29,5 et 31,7. Les patients de l'étude 3 portant sur la tolérance avaient un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen de 13,8 et un score UAS7 moyen de 31,2 lors de l'inclusion. Sur les trois études, les patients ont signalé avoir reçu en moyenne 4 à 6 médicaments (incluant les antihistaminiques anti-H1) pour traiter les symptômes de l'urticaire chronique spontanée avant l'inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu Xolair aux doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant respectivement 24 et 12 semaines lors des études 1 et 2 ; et 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 24 semaines lors de l'étude 3. Toutes les études comprenaient une période de suivi de 16 semaines sans traitement.
Le critère primaire était la variation du score de sévérité du prurit hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 12. L'omalizumab à la dose de 300 mg a diminué le score de sévérité du prurit hebdomadaire de 8,55 à 9,77 (p < 0,0001) par rapport à une diminution de 3,63 à 5,14 pour le placebo (voir le tableau 7). Des résultats statistiquement significatifs ont par ailleurs été observés avec des taux de répondeurs ayant un UAS7 ⩽ 6 (à la semaine 12) qui étaient supérieurs pour les groupes de traitement 300 mg, allant de 52 à 66 % (p < 0,0001) par rapport à 11 à 19 % pour les groupes placebo. La réponse complète (UAS7 = 0) a été atteinte par 34 à 44 % (p < 0,0001) des patients traités avec la dose de 300 mg par rapport à 5 à 9 % des patients pour les groupes placebo. Les patients des groupes de traitement 300 mg ont atteint la plus importante proportion moyenne de jours sans angiœdèmes de la semaine 4 à la semaine 12 (91,0 à 96,1 % ; p < 0,001) par rapport aux groupes placebo (88,1 à 89,2 %). La variation moyenne du DLQI global entre l'inclusion et la semaine 12 pour les groupes de traitement à 300 mg était supérieure (p < 0,001) à celle dans le groupe placebo, montrant une amélioration comprise entre 9,7 et 10,3 points comparée à celle comprise entre 5,1 et 6,1 points pour les groupes placebo correspondants.
Tableau 7 : Variation du score de sévérité du prurit hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 12, études 1, 2 et 3 (population mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Étude 1		
- N	80	81
- Moyenne (Écart-Type)	− 3,63 (5,22)	− 9,40 (5,73)
- Différence de la LS moyenne *vs* placebo[(1)]	-	− 5,80
- IC 95 % de la différence	-	− 7,49, − 4,10
- P-value *vs* placebo[(2)]	-	< 0,0001
Étude 2		
- N	79	79
- Moyenne (Écart-Type)	− 5,14 (5,58)	− 9,77 (5,95)
- Différence de la LS moyenne *vs* placebo[(1)]	-	− 4,81
- IC 95 % de la différence	-	− 6,49, − 3,13
- P-value *vs* placebo[(2)]	-	< 0,0001
Étude 3		
- N	83	252
- Moyenne (Écart-Type)	− 4,01 (5,87)	− 8,55 (6,01)
- Différence de la LS moyenne *vs* placebo[(1)]	-	− 4,52
- IC 95 % de la différence	-	− 5,97, − 3,08
- P-value *vs* placebo[(2)]	-	< 0,0001

* Population en intention de traiter modifiée (mITT) : inclut tous les patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude.
La valeur observée à l'inclusion reportée prospectivement a été utilisée pour attribuer les valeurs manquantes (BOCF).
(1) La LS moyenne a été estimée en utilisant le modèle ANCOVA. Les groupes étaient classés sur le score de sévérité du prurit hebdomadaire à l'inclusion (< 13 *vs* ⩾ 13) et le poids à l'inclusion (< 80 kg *vs* ⩾ 80 kg).
(2) La p-value est dérivée du t-test ANCOVA.

La figure 1 ci-dessous montre le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps lors de l'étude 1. Les scores de sévérité du prurit hebdomadaires moyens diminuent avec un effet maximal autour de la semaine 12 qui est maintenu jusqu'à la semaine 24 de traitement. Les résultats étaient comparables lors de l'étude 3.
Lors des trois études, le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen a augmenté graduellement pendant la période de suivi de 16 semaines sans traitement, en cohérence avec la réapparition des symptômes. Les valeurs moyennes à la fin de la période de suivi étaient similaires au groupe placebo, mais inférieures aux valeurs moyennes respectives lors de l'inclusion.
Figure 2 : Score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps, étude 1 (population mITT) :

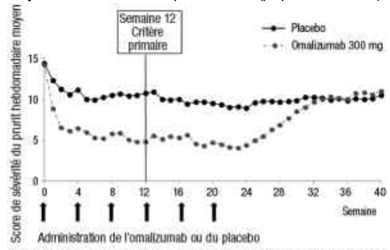

Efficacité après 24 semaines de traitement :
L'ensemble des résultats d'efficacité observés à la semaine 24 de traitement étaient comparables à ceux observés à la semaine 12.
Avec la dose 300 mg, lors des études 1 et 3, la diminution moyenne par rapport à l'inclusion du score de sévérité du prurit hebdomadaire était respectivement de 9,8 et 8,6, la proportion de patients présentant un UAS7 ⩽ 6 était de 61,7 % et 55,6 %, et la proportion de patients présentant une réponse complète (UAS7 = 0) était de 48,1 % et 42,5 % (p < 0,0001 dans tous les cas en comparaison au placebo).
L'expérience clinique concernant le retraitement des patients avec l'omalizumab est limitée.
Les données chez les adolescents (12 à 17 ans) inclus dans les essais cliniques représentent un total de 39 patients, parmi lesquels 11 ont reçu la dose de 300 mg. Les résultats pour la dose de 300 mg sont disponibles pour 9 patients à la semaine 12 et pour 6 patients à la semaine 24 ; la réponse au traitement par l'omalizumab a été comparable à celle observée dans la population adulte. La variation moyenne du score de sévérité du prurit hebdomadaire montre une diminution de 8,25 entre l'inclusion et la semaine 12 et une diminution de 8,95 entre l'inclusion et la semaine 24. Les taux de répondeurs sont de 33 % à la semaine 12 et 67 % à la semaine 24 pour un UAS7 = 0, et de 56 % à la semaine 12 et 67 % à la semaine 24 pour un UAS7 ⩽ 6.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'omalizumab a été étudiée chez des patients adultes et adolescents atteints d'asthme allergique ainsi que chez des patients adultes et adolescents atteints d'urticaire chronique spontanée. Les caractéristiques pharmacocinétiques générales sont similaires dans ces populations.
Absorption :
Après administration sous-cutanée, l'omalizumab est absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 62 %. Après l'administration d'une dose sous-cutanée unique chez des patients asthmatiques adultes ou adolescents ou présentant une urticaire chronique spontanée, l'omalizumab a été absorbé lentement, les concentrations sériques maximales étant atteintes en 6 à 8 jours en moyenne. Chez les patients asthmatiques, après administration de doses répétées d'omalizumab, les aires sous la courbe de la concentration sérique entre J0 et J14 à l'état d'équilibre ont été jusqu'à 6 fois supérieures à celles observées après l'administration de la première dose.
La pharmacocinétique de l'omalizumab est linéaire aux doses supérieures à 0,5 mg/kg. Après administration de doses à 75 mg, 150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints d'urticaire chronique spontanée, les concentrations sériques minimales d'omalizumab ont augmenté proportionnellement à la dose administrée.
Les profils des concentrations sériques d'omalizumab en fonction du temps sont apparus superposables lors de l'administration de Xolair avec la présentation sous forme lyophilisée et Xolair avec la présentation sous forme solution injectable.
Distribution :
In vitro, l'omalizumab forme des complexes de taille limitée avec les IgE. Il n'a pas été observé, *in vitro* ou *in vivo*, de complexes précipitants ni la formation de complexes de poids moléculaire supérieur à 1 million de daltons. La pharmacocinétique de population montre que la distribution de l'omalizumab est similaire chez les patients présentant un asthme allergique et les patients atteints d'urticaire chronique spontanée. Le volume apparent de distribution observé chez les patients asthmatiques après l'administration sous-cutanée a été de 78 ml/kg ± 32 de poids corporel.
Élimination :
L'élimination de l'omalizumab fait intervenir des processus d'élimination des IgG ainsi qu'une élimination par une fixation spécifique et la formation de complexes avec les IgE. L'élimination hépatique des IgG fait intervenir une dégradation par le système réticulo-endothélial et les cellules endothéliales. Les IgG sont également éliminées sous forme inchangée dans la bile. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab a été en moyenne de 26 jours, avec une élimination apparente de 2,4 ml/kg/jour ± 1,1 en moyenne. A un poids corporel double correspond une élimination apparente double. Chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée, les simulations pharmacocinétiques de population ont montré que la demi-vie d'élimination de l'omalizumab sérique à l'état d'équilibre était en moyenne de 24 jours et la clairance apparente à l'état d'équilibre pour un patient pesant 80 kg était de 3,0 ml/kg/jour.
Caractéristiques dans différentes populations de patients :
- Patients asthmatiques :
  La pharmacocinétique de population de l'omalizumab a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les analyses de ces données limitées suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients asthmatiques en fonction de l'âge (6-76 ans), de la race/origine ethnique, du sexe ou de l'indice de masse corporelle (cf Posologie/Mode d'administration).
- Patients présentant une urticaire chronique spontanée :
  Les effets des caractéristiques démographiques et des autres facteurs sur l'exposition à l'omalizumab ont été évalués par une pharmacocinétique de population. Par ailleurs, les effets des covariables ont été évalués en analysant la relation entre les concentrations d'omalizumab et les réponses cliniques. Ces analyses suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée en fonction de l'âge (12-75 ans), de la race/origine ethnique, du sexe, du poids corporel, de l'indice de masse corporelle, du taux d'IgE de départ, des anticorps anti-FcεRI ou de l'administration concomitante d'antihistaminiques anti-H2 ou d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.
- Insuffisance rénale et hépatique :
  On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques atteints d'asthme allergique ou d'urticaire chronique spontanée (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La sécurité de l'omalizumab a été étudiée chez le singe Cynomolgus, chez lequel l'omalizumab se fixe aux IgE avec une affinité similaire à celle observée chez l'homme. Des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez certains singes après administration sous-cutanée ou intraveineuse réitérée. Il n'a toutefois pas été observé de toxicité apparente telle qu'une maladie à complexes immuns ou une cytotoxicité dépendante du complément. Il n'a pas été mis en évidence de réponse anaphylactique par dégranulation des mastocytes chez le singe Cynomolgus.
L'administration chronique d'omalizumab à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg (soit au moins 14 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg conformément à la table de détermination de la dose recommandée) a été bien tolérée chez les primates non humains (animaux adultes et juvéniles), à l'exception d'une diminution dose-dépendante et âge-dépendante des plaquettes, avec une sensibilité accrue chez les animaux jeunes. La concentration sérique nécessaire pour atteindre une diminution de 50 % du nombre de plaquettes par rapport au nombre initial chez le singe Cynomolgus adulte a été environ 4 à 20 fois plus élevée que la concentration sérique maximale prévue en pratique clinique. Par ailleurs, une hémorragie aiguë et une

inflammation ont été observées au site d'injection chez le singe Cynomolgus.
Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été conduite avec l'omalizumab.
Dans les études de reproduction conduites chez le singe Cynomolgus, des doses sous-cutanées allant jusqu'à 75 mg/kg par semaine (soit au moins 8 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg sur une période de 4 semaines) n'ont pas provoqué de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité en cas d'administration pendant toute la durée de l'organogenèse et il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur la croissance fœtale ou néonatale en cas d'administration en fin de gestation, pendant la mise bas et pendant l'allaitement.
L'omalizumab passe dans le lait maternel chez le singe Cynomolgus. Les taux d'omalizumab retrouvés dans le lait ont représenté 0,15 % de la concentration sérique maternelle.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 15 mois.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
La durée de conservation tient compte d'éventuels écarts de température. Le produit peut être gardé pendant un total de 4 heures à 25 °C. Si nécessaire, le produit peut être remis au réfrigérateur pour une utilisation à une date ultérieure, mais ceci ne doit pas être fait plus d'une fois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tant que l'injection n'est pas terminée, éviter tout contact avec les clips d'activation du dispositif pour éviter que la gaine protectrice de l'aiguille vienne recouvrir prématurément l'aiguille.
Utilisation de la seringue :
1. Retirer soigneusement le capuchon de l'aiguille de la seringue en tenant l'aiguille pointée vers le haut et jeter le capuchon. Ne pas toucher le bout exposé de l'aiguille. Puis, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce que la bulle d'air monte vers le haut de la seringue. Pousser doucement le piston vers le haut afin de faire s'évacuer la bulle d'air par l'orifice de la seringue tout en veillant à ne pas expulser de solution.
2. Pincer doucement la peau au site d'injection et insérer l'aiguille.
3. En tenant la seringue par la collerette, appuyer doucement sur le piston jusqu'à la fin de sa course. En cas d'écoulement de la solution au site d'injection, insérer davantage l'aiguille.
4. En continuant d'appuyer complètement sur le piston, retirer avec précaution l'aiguille du site d'injection sans hésiter.
5. Libérer lentement le piston et laisser la gaine protectrice de l'aiguille recouvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Instructions pour l'élimination :
Jeter immédiatement la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Xolair 75 mg : Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.
Xolair 150 mg : Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en dermatologie ou en médecine interne.
AMM EU /1/05/319/005 ; CIP 3400939212265 (2009, RCP rév 09.09.16) 1 ser 0,5 ml.
EU /1/05/319/008 ; CIP 3400939212494 (2009, RCP rév 09.09.16) 1 ser 1 ml.
Prix : 184,49 € (1 seringue de 0,5 ml).
361,67 € (1 seringue de 1 ml).
Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited. Frimley Business Park. Camberley GU16 7SR. Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XTANDI ® capsule molle
enzalutamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 40 mg (oblongue (environ 20 mm x 9 mm), avec la mention « ENZ » imprimée à l'encre noire sur une face ; blanche à blanc cassé) : Boîte de 112, soit 4 plaquettes thermoformées de 28 sous pochette individuelle.

COMPOSITION *p capsule*

Enzalutamide (DCI) .... 40 mg
Excipients : macrogol 8 glycérides caprylocapriques, butylhydroxyanisole (E320), butylhydroxytoluène (E321). *Enveloppe de la capsule :* gélatine, solution de sorbitol sorbitan, glycérol, dioxyde de titane (E171), eau purifiée. *Encre de marquage :* oxyde de fer noir (E172), acétophtalate de polyvinyle.
Excipient à effet notoire : sorbitol (52,4 mg/caps).

DC INDICATIONS

Xtandi est indiqué dans :
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique, et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (cf Pharmacodynamie),
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre capsules de 40 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.
La castration médicale par un analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.
Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.
En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant 1 semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 :
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (cf Interactions).
Population âgée :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie du médicament a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes.

MODE D'ADMINISTRATION :
Xtandi est à utiliser par voie orale. Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de convulsions :
La prudence est recommandée lorsque Xtandi est administré à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, lésion cérébrale sous-jacente, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales primitives ou métastases cérébrales, ou alcoolisme. En outre, le risque de convulsions peut être accru en cas d'administration concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène. La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible :
De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (cf Effets indésirables). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé.
Utilisation concomitante d'autres médicaments :
L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique Interactions). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (cf Interactions) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.
L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (cf Interactions).
Insuffisance rénale :
La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients.
Insuffisance hépatique sévère :
Un allongement de la demi-vie du médicament a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (cf Interactions).
Antécédents récents de maladies cardiovasculaires :
Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques.
Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT :
Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (cf Interactions), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi.
Chimiothérapie concomitante :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (cf Interactions) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue.
Excipients :
Xtandi contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.
Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un œdème de la langue, un œdème labial et un œdème pharyngé (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'enzalutamide :
Inhibiteurs du CYP2C8 :
Le CYP2C8 joue un rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Après administration par voie orale de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP2C8, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée d'environ 326 % tandis que sa Cmax a été diminuée de 18 %. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif a été augmentée de 77 % tandis que la Cmax a été diminuée de 19 %. Les inhibiteurs puissants du CYP2C8 (ex : gemfibrozil) doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne (cf Posologie/Mode d'administration).
Inhibiteurs du CYP3A4 :
Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration par voie orale d'itraconazole (200 mg en une prise quotidienne), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée de 41 %, tandis que sa Cmax est restée inchangée. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif a été augmentée de 27 % tandis que la Cmax est également restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.
Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 :
Après administration par voie orale de rifampicine (600 mg en une prise quotidienne), un inducteur modéré du CYP2C8 et inducteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide et de son métabolite actif a diminué de 37 % tandis que la Cmax est restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4.
Effet potentiel de l'enzalutamide sur l'exposition d'autres médicaments :
Induction enzymatique :
L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreux enzymes et transporteurs ; par conséquent, il faut s'attendre à des interactions avec des médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés. La diminution des concentrations plasmatiques peut être importante et annuler ou réduire l'effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs. Les enzymes sur lesquelles l'enzalutamide est susceptible d'avoir un effet inducteur incluent : le CYP3A dans le foie et l'intestin, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 et l'uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférase (UGTs - enzyme de conjugaison des glucuronides). L'enzalutamide pourrait également avoir un effet inducteur sur la protéine de transport P-gp, de même que sur d'autres transporteurs tels que la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP), et le polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1).
Des études *in vivo* ont montré que l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante d'enzalutamide (160 mg en une prise quotidienne) et de doses orales uniques de substrats des CYP cibles chez des patients atteints d'un cancer de la prostate a induit une diminution de 86 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), de 56 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) et de 70 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). Il est possible que l'enzalutamide ait également un effet inducteur sur l'UGT1A1. Dans une étude clinique réalisée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, Xtandi (160 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (75 mg/m^2 en perfusion toutes les 3 semaines). L'ASC du docétaxel a diminué de 12 % [Rapport des moyennes géométriques (RMG) = 0,882 (IC à 90 % : 0,767 ; 1,02)] tandis que la Cmax a baissé de 4 % [RMG = 0,963 (IC à 90 % : 0,834 ; 1,11)].
Il faut s'attendre à des interactions avec certains médicaments éliminés par métabolisme ou par transport actif. Il convient de ne pas utiliser ces médicaments ou de les utiliser avec prudence lorsque leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et que leur posologie est difficilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. Certains éléments laissent penser que le risque d'atteinte hépatique après administration de paracétamol est plus élevé en cas d'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques.
Les groupes de médicaments susceptibles d'être concernés incluent, entre autres (liste non limitative) :
- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol) ;
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline) ;
- des agents anticancéreux (ex : cabazitaxel) ;
- des anticoagulants (ex : acénocoumarol, warfarine) ;
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque) ;
- des antipsychotiques (ex : halopéridol) ;
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol) ;
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil) ;
- des glycosides cardiaques (ex : digoxine) ;
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone) ;

- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir) ;
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem) ;
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine) ;
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine).

Il est possible que le potentiel d'induction enzymatique maximal de l'enzalutamide ne soit atteint qu'après 1 mois de traitement environ, lorsque les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes, bien que des effets inducteurs soient susceptibles d'apparaître plus tôt. Chez les patients prenant des médicaments substrats du CYP2B6, CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1, il faut évaluer la possible diminution des effets pharmacologiques (ou l'augmentation des effets en cas de formation de métabolites actifs) pendant le premier mois de traitement par enzalutamide, et adapter la posologie si nécessaire. La demi-vie de l'enzalutamide étant longue (5,8 jours, cf Pharmacocinétique), il est possible que les effets sur les enzymes persistent pendant 1 mois ou plus après l'arrêt du traitement. Il pourrait s'avérer nécessaire de diminuer graduellement la dose du médicament concomitant à la fin du traitement par enzalutamide.

Substrats du CYP2C8 et du CYP1A2 :

L'enzalutamide (à la dose de 160 mg en une prise quotidienne) n'a pas provoqué de modification cliniquement significative de l'ASC ni de la Cmax de la caféine (substrat du CYP1A2) ou de la pioglitazone (substrat du CYP2C8). L'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 20 %, tandis que la Cmax a diminué de 18 %. L'ASC et la Cmax de la caféine ont respectivement diminué de 11 % et 4 %. Aucune adaptation posologique n'est indiquée en cas d'administration concomitante de Xtandi et d'un substrat du CYP2C8 ou du CYP1A2.

Substrats de la P-gp :

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide pourrait être un inhibiteur de la P-gp, un transporteur d'efflux. L'effet de l'enzalutamide sur les substrats de la P-gp n'a pas été étudié *in vivo* ; cependant, en clinique, l'enzalutamide pourrait être un inducteur de la P-gp par activation du récepteur nucléaire orphelin PXR (*Pregnane X Receptor*). Les médicaments substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (exemple : colchicine, étexilate de dabigatran, digoxine) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avec Xtandi, et peuvent nécessiter une adaptation posologique pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau optimal.

Substrats de la BCRP, de la MRP2, de l'OAT3 et de l'OCT1 :

Compte tenu des données *in vitro*, l'inhibition de la BCRP et de la MRP2 (dans l'intestin), ainsi que du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et du transporteur de cations organiques 1 (OCT1) (au niveau systémique) ne peut être exclue. L'induction de ces transporteurs est également possible en théorie, et l'effet global est actuellement inconnu.

Médicaments allongeant l'intervalle QT :

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Xtandi avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effet de la nourriture sur l'exposition à l'enzalutamide :

La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'enzalutamide. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Xtandi chez la femme enceinte, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou entraîne un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse (cf Sécurité préclinique).

CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :

La présence de l'enzalutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est nécessaire pendant le traitement et durant les 3 mois suivant la fin du traitement par enzalutamide en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et durant les 3 mois suivant la fin du traitement. Des études menées chez l'animal ont fait état d'une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE :

L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. L'enzalutamide est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. On ne sait pas si l'enzalutamide est retrouvé dans le lait maternel humain. L'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait de rate (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Les études menées chez l'animal ont montré que l'enzalutamide affectait le système reproducteur des rats et des chiens mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'enzalutamide pourrait avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des événements psychiatriques et neurologiques (notamment des convulsions) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs prédisposants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être informés sur le risque de conduire ou d'utiliser des machines. Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, les céphalées et l'hypertension. Les autres effets indésirables importants comprennent les chutes, les fractures non pathologiques, les troubles cognitifs et la neutropénie.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide.

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie
Fréquence indéterminée*	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée*	Œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Troubles généraux	
Très fréquent	Asthénie, fatigue
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Hallucinations visuelles
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos
Peu fréquent	Troubles cognitifs, convulsions
Fréquence indéterminée*	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée*	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Gynécomastie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée*	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sécheresse cutanée, prurit
Fréquence indéterminée*	Rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Fractures**
Fréquence indéterminée*	Myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Chutes

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation.

** Inclut toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques.

Description d'une sélection d'effets indésirables :

Convulsions :

Dans les études cliniques comparatives, 10 (0,5 %) des 2 051 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient (< 0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Au cours de l'étude AFFIRM, sept (0,9 %) des 800 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide après chimiothérapie ont présenté des convulsions ; aucune convulsion n'a été observée chez les patients ayant reçu le placebo. Plusieurs de ces patients présentaient des facteurs de risque potentiels susceptibles d'avoir augmenté le risque de convulsions de façon indépendante. Au cours de l'étude PREVAIL, un (0,1 %) des 871 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide, et un patient (0,1 %) recevant le placebo, ont présenté des convulsions. Dans l'étude clinique comparative avec le bicalutamide, 3 patients (0,8 %) sur les 380 patients naïfs de chimiothérapie traités par enzalutamide et 1 patient (0,3 %) sur les 387 ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions.

Dans un essai simple bras évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6 % avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2 %) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois.

Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu, mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote à l'enzalutamide. En cas de surdosage, l'administration d'enzalutamide doit être arrêtée et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place en tenant compte de la demi-vie de 5,8 jours. Après un surdosage, les patients peuvent être exposés à un risque accru de convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiandrogène, antihormones et apparentés, code ATC : L02BB04.

Mécanisme d'action :

Le cancer de la prostate est un cancer sensible aux androgènes. Il répond à l'inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Malgré des taux sériques d'androgènes bas voire indétectables, la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes continue de favoriser la progression de la maladie. Pour stimuler la croissance des cellules tumorales, le récepteur aux androgènes doit pénétrer dans le noyau et se fixer à l'ADN. L'enzalutamide est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes. L'enzalutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés, et inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux antiandrogènes. Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et peut induire leur apoptose et la régression tumorale. Des études précliniques ont montré que l'enzalutamide n'a pas d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.

Effets pharmacodynamiques :

Dans une étude clinique de phase III (AFFIRM) menée chez des patients après échec de la chimiothérapie à base de docétaxel, une diminution d'au moins 50 % du taux de PSA par rapport à la valeur initiale a été observée chez 54 % des patients recevant l'enzalutamide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo.

Dans une autre étude clinique de phase III (PREVAIL) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu le placebo : 78,0 % contre 3,5 % (différence = 74,5 %, *p* < 0,0001).

Dans une étude clinique de phase II (TERRAIN) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu du bicalutamide : 82,1 % contre 20,9 % (différence = 61,2 %, *p* < 0,0001).

Dans une étude à un seul bras (9785-CL-0410) menée chez des patients préalablement traités pendant au moins 24 semaines par de l'abiratérone (plus prednisone), 22,4 % présentaient une diminution de ⩾ 50 % du taux de PSA par rapport à l'état initial. Concernant les antécédents de chimiothérapie, la proportion de patients avec une diminution de ⩾ 50 % du taux de PSA a été respectivement de 22,1 % et 23,2 % pour le groupe de patients sans antécédent de chimiothérapie et pour le groupe de patients avec un antécédent de chimiothérapie.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité de l'enzalutamide a été établie au cours de deux études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en progression après échec d'un traitement par suppression androgénique [analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) ou après orchidectomie bilatérale]. L'étude PREVAIL a été menée chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, tandis que l'étude AFFIRM a été menée chez des patients traités antérieurement par docétaxel. Tous les patients ont continué leur traitement par analogue de la LHRH ou avaient subi antérieurement une orchidectomie bilatérale. Dans le groupe du traitement actif, Xtandi a été administré par voie orale à une dose de 160 mg par jour. Dans les deux études cliniques, les patients du groupe témoin ont reçu un placebo. La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent).

Les modifications du taux sérique de PSA pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans ces deux études, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt du traitement de l'étude soient remplis pour chaque étude comme spécifié ci-après.

Étude MDV3100-03 (PREVAIL) (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure) :

Un total de 1717 patients asymptomatiques ou peu symptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit enzalutamide, à une dose de 160 mg administrée par voie orale une fois par jour (N = 872), soit un placebo, pris une fois par jour par voie orale (N = 845). Les patients atteints de métastases viscérales, les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA 1 ou 2), et les patients prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène pouvaient être inclus. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions et les patients souffrant de douleurs modérées ou sévères dues au cancer de la prostate étaient exclus. Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (progression radiologique, événement osseux, ou progression clinique) et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un médicament expérimental, ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable justifiant l'arrêt du traitement.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 71 ans (valeurs extrêmes : 42 à 93 ans), 77 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 10 % d'origine ethnique asiatique, 2 % d'origine ethnique noire, et 11 % d'autres groupes ethniques. Le score ECOG était de 0 chez soixante-huit pour cent (68 %) des patients et de 1 chez 32 % des patients. Le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était de 0-1 (asymptomatique) chez 67 % des patients et de 2-3 (peu symptomatique) chez 32 % des patients (douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, sur une échelle de 0 à 10). Environ 45 % des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'entrée dans l'étude, et 12 % des patients présentaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS). En plus de ces co-critères principaux, le bénéfice était également évalué par le délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, la meilleure réponse globale au niveau des tissus mous, le délai de survenue du premier événement osseux, la réponse du PSA (⩾ 50 % de baisse par rapport à l'état initial), le délai de progression du PSA, et le délai de détérioration de la qualité de vie d'après le questionnaire FACT-P.

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et/ou par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) modifiés (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la rPFS était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale telle que prédéfinie au protocole après constat de 540 décès, le traitement par enzalutamide a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo avec une réduction de 29,4 % du risque de décès (HR = 0,706 ; IC 95 % = [0,596 ; 0,837] ; p < 0,0001). Une mise à jour de l'analyse de la survie a été menée après constat de 784 décès. Les résultats de

cette analyse sont en adéquation avec ceux de l'analyse intermédiaire (tableau 2, figure 1). En date de la mise à jour de l'analyse, 52 % des patients traités par enzalutamide et 81 % des patients sous placebo avaient reçu des traitements ultérieurs pour le CPRC métastatique susceptibles de prolonger la survie globale.

Tableau 2 : Survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analyse intermédiaire prédéfinie		
Nombre de décès (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	32,4 (30,1 ; NA)	30,2 (28,0 ; NA)
Valeur de p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,71 (0,60 ; 0,84)	
Analyse actualisée de la survie		
Nombre de décès (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	35,3 (32,2 ; NA)	31,3 (28,8 ; 34,2)
Valeur de p[a]	0,0002	
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,77 (0,67 ; 0,88)	

a) La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank non stratifié.

b) Le *hazard ratio* est dérivé d'un modèle à risques proportionnels non stratifié. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

NA = Non Atteint.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale basées sur une analyse de survie actualisée dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

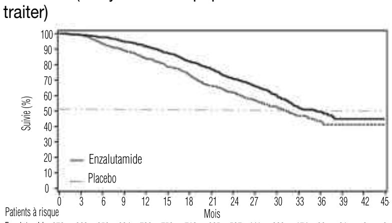

Figure 2 : Mise à jour de l'analyse de survie globale par sous-groupe : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 % dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

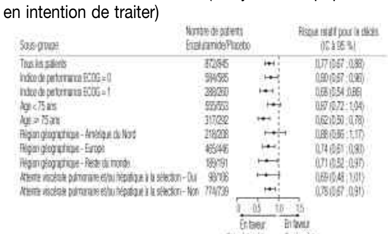

Lors de l'analyse rPFS prédéfinie, une amélioration statistiquement significative a été démontrée entre les groupes de traitement avec une réduction de 81,4 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,186 ; (IC 95 % = 0,149 ; 0,231) ; p < 0,0001]. Cent dix-huit (14 %) des patients traités par enzalutamide et 321 (40 %) des patients sous placebo ont présenté un événement. La rPFS médiane n'a pas été atteinte (IC 95 % = 13,8 ; non atteint) dans le groupe traité par enzalutamide et était de 3,9 mois (IC 95 % = 3,7 ; 5,4) dans le groupe sous placebo (figure 3). Un bénéfice homogène en termes de rPFS est observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (par ex : âge, score ECOG initial, taux initiaux de PSA et LDH, score sur l'échelle de Gleason au diagnostic et atteinte viscérale à la sélection). Une analyse de suivi de la rPFS prévue au protocole et basée sur l'évaluation de la progression radiologique par les investigateurs démontre une amélioration statistiquement significative entre les groupes de traitement avec une réduction de 69,3 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,307 ; (IC 95 % = 0,267 ; 0,353) ; p < 0,0001]. La rPFS médiane était de 19,7 mois dans le groupe sous enzalutamide et de 5,4 mois dans le groupe sous placebo.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression radiologique dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

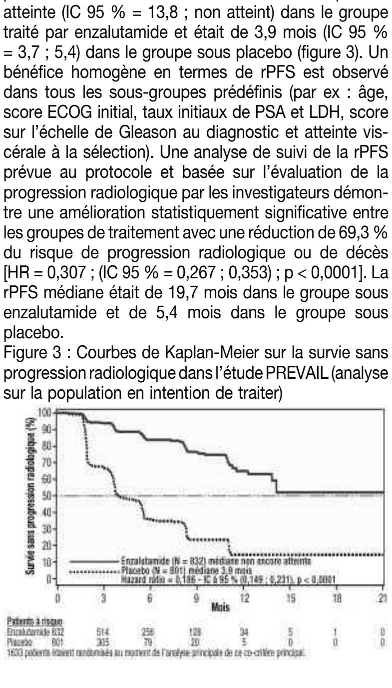

Outre les co-critères principaux d'efficacité, des améliorations statistiquement significatives ont également été démontrées pour les critères suivants, déterminés de manière prospective.

La durée médiane jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique était de 28,0 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 10,8 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,350 ; IC 95 % = [0,303 ; 0,403] ; p < 0,0001).

La proportion de patients traités par enzalutamide avec une maladie radiologiquement mesurable à l'état initial et qui présentaient une réponse objective au niveau des tissus mous était de 58,8 % (IC 95 % = 53,8 ; 63,7) *versus* 5,0 % (IC 95 % = 3,0 ; 7,7) pour les patients sous placebo. La différence absolue en termes de réponse objective au niveau des tissus mous était de 53,9 % entre les bras enzalutamide et placebo (IC 95 % = 48,5 % ; 59,1 % ; p < 0,0001). Des réponses complètes étaient rapportées chez 19,7 % des patients traités par enzalutamide *versus* 1,0 % des patients sous placebo, et des réponses partielles étaient rapportées chez 39,1 % des patients traités par enzalutamide *versus* 3,9 % des patients sous placebo.

L'enzalutamide a induit une réduction significative de 28 % du risque de survenue du premier événement osseux [HR = 0,718 (IC 95 % = 0,610 ; 0,844) ; p < 0,0001]. Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire, ou une modification du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse. L'analyse incluait 587 événements osseux, parmi lesquels 389 (66,3 %) radiothérapies osseuses, 79 (13,5 %) compressions médullaires, 70 (11,9 %) fractures osseuses pathologiques, 45 (7,6 %) modifications du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse, et 22 (3,7 %) chirurgies osseuses.

Les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (défini comme une réduction de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients ayant reçu le placebo (78,0 % contre 3,5 % ; différence = 74,5 % ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'à la progression du PSA selon les critères PCWG2 était de 11,2 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 2,8 mois pour les patients ayant reçu le placebo [HR = 0,169 ; (IC 95 % = 0,147 ; 0,195) ; p < 0,0001].

Le traitement par enzalutamide a réduit le risque de dégradation du score FACT-P de 37,5 % par rapport au placebo (p < 0,001). Le délai médian jusqu'à la dégradation du score FACT-P était de 11,3 mois dans le groupe enzalutamide et de 5,6 mois dans le groupe placebo.

Étude 9785-CL-0222 (TERRAIN) (patients naïfs de chimiothérapie) :

L'étude TERRAIN incluait 375 patients sans antécédents de traitement par chimiothérapie et par antiandrogène qui ont été randomisés pour recevoir soit de l'enzalutamide à la dose de 160 mg une fois par jour (N = 184) soit du bicalutamide à la dose de 50 mg une fois par jour (N = 191). La PFS médiane était de 15,7 mois chez les patients sous enzalutamide versus 5,8 mois chez les patients sous bicalutamide [HR = 0,44 (95 % CI : 0,34 ; 0,57) ; p < 0,0001].

La notion de progression était définie comme une preuve objective de progression radiologique de la maladie par examen centralisé indépendant, la survenue d'un événement osseux, l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement qui survient. Un bénéfice homogène de la PFS a été observé dans tous les sous-groupes de patients pré-établis.

Étude CRPC2 (AFFIRM) (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure) :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'enzalutamide ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant reçu du docétaxel et traités par un analogue de la LHRH ou ayant subi une orchidectomie. Au total, 1199 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 800), soit le placebo en une prise quotidienne (N = 399). La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent). Le protocole prévoyait que les patients des deux bras continuent le traitement jusqu'à la progression de la maladie (définie comme une progression radiologique confirmée ou la survenue d'un événement osseux) et l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique systémique, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à la sortie d'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial présentées ci-dessous étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (valeurs extrêmes : 41 à 92 ans), 93 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 4 % d'origine ethnique noire, 1 % d'origine ethnique asiatique et 2 % d'autres groupes ethniques. L'indice de performance ECOG était de 0 ou 1 chez 91,5 % des patients et de 2 chez 8,5 % des patients. Chez 28 % des patients, le score du questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était supérieur ou égal à 4 (moyenne de la douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, calculée pendant 7 jours avant la randomisation). La plupart des patients (91 %) étaient atteints de métastases osseuses, et 23 % d'entre eux présentaient des métastases viscérales pulmonaires et/ou hépatiques. A l'entrée dans l'étude, 41 % des patients randomisés présentaient une progression du PSA uniquement, alors que 59 % présentaient une progression radiologique. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients prenaient des bisphosphonates à l'état initial.

Les critères d'exclusion de l'étude AFFIRM comprenaient les affections prédisposant aux convulsions (cf Effets indésirables) et les médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, ainsi que les maladies cardiovasculaires cliniquement significatives telles qu'une hypertension non contrôlée, des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la New York Heart Association (sauf si la fraction d'éjection était supérieure ou égale à 45 %), une arythmie ventriculaire cliniquement significative ou un bloc atrio-ventriculaire (sans pacemaker permanent).

Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire prédéfinie après 520 décès. Cette analyse a montré que la survie globale était supérieure chez les patients recevant l'enzalutamide par rapport aux patients sous placebo, de façon statistiquement significative (tableau 3 et figures 4 et 5).

Tableau 3 : Survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Décès (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,4 (17,3 ; NA)	13,6 (11,3 ; 15,8)
p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,631 (0,529 ; 0,752)	

NA : Non atteint.

a) La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG (0-1 *vs* 2) et le score de douleur moyen (< 4 *vs* ⩾ 4).

b) Le *hazard ratio* est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

Figure 4 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

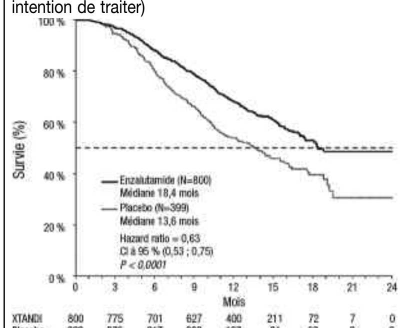

Figure 5 : Survie globale par sous-groupe dans l'étude AFFIRM : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %

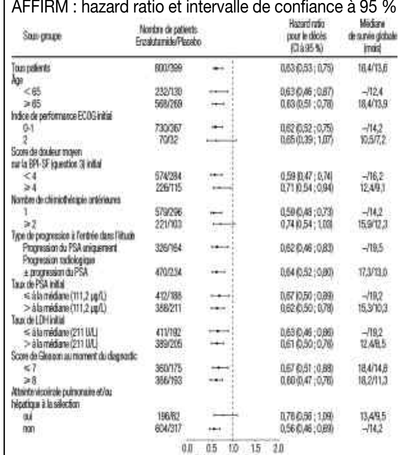

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; BPI-SF : version abrégée du questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) ; PSA : antigène prostatique spécifique.

Outre l'amélioration observée en matière de survie globale, les critères secondaires clés (progression du PSA, survie sans progression radiologique et délai d'apparition du premier événement osseux) étaient en faveur de l'enzalutamide, et étaient statistiquement significatifs après ajustement pour analyses multiples.

Après évaluation de la progression radiologique par l'investigateur au moyen des critères RECIST v.1.1 pour les tissus mous et en fonction de l'apparition d'au moins deux lésions osseuses sur la scintigraphie osseuse, la survie sans progression radiologique était de 8,3 mois pour les patients ayant reçu l'enzalutamide *versus* 2,9 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,404 ; IC à 95 % : [0,350 ; 0,466] ; p < 0,0001). L'analyse comprenait 216 décès sans progression documentée et 645 événements de progression documentée parmi lesquels 303 (47 %) étaient dus à une progression des lésions des tissus mous, 268 (42 %) à une progression des lésions osseuses et 74 (11 %) aux deux.

La diminution confirmée des taux de PSA de 50 % et de 90 % était de 54,0 % et 24,8 % respectivement pour les patients traités par enzalutamide et de 1,5 % et 0,9 % respectivement pour les patients ayant reçu le placebo (p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la progression du PSA était de 8,3 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 3,0 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,248 ; IC à 95 % : [0,204 ; 0,303] ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'au premier événement osseux était de 16,7 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 13,3 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,688 ; IC à 95 % = [0,566 ; 0,835] ; p < 0,0001). Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire ou la modification du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse. L'analyse comprenait 448 événements osseux, parmi lesquels 277 (62 %) radiothérapies osseuses, 95 (21 %) compressions médullaires, 47 (10 %) fractures osseuses pathologiques, 36 (8 %) modifications du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse et 7 (2 %) chirurgies osseuses.

Étude 9785-CL-0410 (enzalutamide post-abiratérone chez des patients atteints d'un CPRC métastatique) :

Il s'agissait d'une étude à un seul bras chez 214 patients atteints d'un CPRC métastatique en progression traités par l'enzalutamide (160 mg une fois par jour) après au moins 24 semaines de traitement par l'acétate d'abiratérone plus prednisone. La médiane de rPFS (survie sans progression radiologique, critère principal d'évaluation de l'étude) a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 6,1 ; 8,3). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. La réponse du PSA (définie comme une diminution de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial) a été de 22,4 % (IC à 95 % : 17,0 ; 28,6).

Pour les 145 patients préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 7,9 mois (IC à 95 % : 5,5 ; 10,8). La réponse du PSA a été de 23,2 % (IC à 95 % : 13,9 ; 34,9).

Pour les 69 patients non préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 5,7 ; 8,3). La réponse du PSA a été de 22,1 % (IC à 95 % : 15,6 ; 29,7).

Bien qu'il y ait une réponse limitée au traitement par enzalutamide après abiratérone chez certains patients, la raison de cette observation n'est actuellement pas connue. La méthodologie de l'étude n'a permis d'identifier ni les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement séquentiel par enzalutamide et abiratérone, ni l'ordre optimal de leur administration.

Personnes âgées :

Parmi les 1671 patients des essais de phase III ayant reçu enzalutamide, 1261 (75 %) avaient 65 ans et plus, et 516 (31 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'enzalutamide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer de la prostate (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'enzalutamide est peu soluble dans l'eau. Dans ce médicament, la solubilité de l'enzalutamide est augmentée par l'utilisation de macrogolglycérides caprylocapriques comme émulsifiants/agents tensioactifs. Au cours des études précliniques, l'enzalutamide a été mieux absorbé lorsqu'il était dissous dans des macrogolglycérides caprylocapriques.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et chez des volontaires sains de sexe masculin. La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) de l'enzalutamide chez les patients après une dose unique par voie orale est de 5,8 jours (valeurs extrêmes : 2,8 à 10,2 jours) et l'état d'équilibre est atteint au bout d'un mois environ. En prise orale quotidienne, l'enzalutamide s'accumule selon un facteur de 8,3 environ par rapport à une dose unique. Les fluctuations des concentrations plasmatiques au cours de la journée sont faibles (indice de fluctuation de 1,25). La clairance de l'enzalutamide se fait principalement par métabolisme hépatique et produit un métabolite actif qui est aussi actif que l'enzalutamide et circule environ à la même concentration plasmatique.

Absorption :

La concentration plasmatique maximale (Cmax) de l'enzalutamide est observée 1 à 2 heures après l'administration au patient. Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, l'absorption de l'enzalutamide administré par voie orale est estimée à 84,2 % au minimum. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. A l'état d'équilibre, les Cmax

moyennes de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont respectivement de 16,6 µg/mL (coefficient de variation [CV] : 23 %) et de 12,7 µg/mL (CV : 30 %).
La nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur le degré d'absorption. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

Distribution :
Chez les patients, le volume de distribution apparent moyen (VAD) de l'enzalutamide après administration orale d'une dose unique est de 110 L (CV : 29 %). Le volume de distribution de l'enzalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Les études menées chez les rongeurs indiquent que l'enzalutamide et son métabolite actif peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique.
L'enzalutamide est lié à hauteur de 97 % à 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Son métabolite actif est lié à 95 % aux protéines plasmatiques. *In vitro*, il n'y a pas eu de déplacement de la liaison protéique avec l'enzalutamide en présence d'autres médicaments à forte liaison protéique (warfarine, ibuprofène et acide salicylique) et réciproquement.

Biotransformation :
L'enzalutamide est largement métabolisé. On retrouve deux métabolites majeurs dans le plasma humain : le N-desméthyl enzalutamide (actif) et un dérivé de l'acide carboxylique (inactif). L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5 (cf Interactions) qui sont tous deux impliqués dans la formation du métabolite actif. *In vitro*, le N-desméthyl enzalutamide est métabolisé en acide carboxylique par la carboxylestérase 1, qui joue également un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide en acide carboxylique. Le N-desméthyl enzalutamide n'était pas métabolisé par les CYP *in vitro*.
Dans les conditions d'une utilisation clinique, l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4, un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19 et n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le CYP2C8 (cf Interactions).

Élimination :
La clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'enzalutamide chez les patients se situe entre 0,520 et 0,564 L/h.
Après administration orale d'enzalutamide marqué au ^{14}C, 84,6 % de la radioactivité est retrouvée dans les 77 jours suivant l'administration : à 71,0 % dans les urines (principalement sous la forme du métabolite inactif, avec quelques traces d'enzalutamide et du métabolite actif) et à 13,6 % dans les fèces (0,39 % de la dose administrée sous forme inchangée).
Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide n'est pas un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ni de l'OCT1, et que le N-desméthyl enzalutamide n'est pas un substrat des P-gp et BCRP.
Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide et ses métabolites majeurs n'ont pas d'action inhibitrice sur les transporteurs suivants à des concentrations cliniquement significatives : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 et OAT1.

Linéarité :
Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 40 et 160 mg. A l'état d'équilibre, les valeurs de Cmin de l'enzalutamide et de son métabolite actif chez chaque patient sont restées constantes pendant plus d'un an de traitement chronique, ce qui prouve la linéarité de la pharmacocinétique dans le temps, une fois l'état d'équilibre atteint.

Insuffisance rénale :
Aucune étude n'a été réalisée avec l'enzalutamide chez des insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était supérieur à 177 µmol/L (2 mg/dL) ont été exclus des études cliniques. Au vu d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine calculée (ClCr) est supérieure ou égale à 30 mL/min (estimée au moyen de la formule de Cockcroft et Gault). L'enzalutamide n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'une maladie rénale de stade terminal, et la prudence est recommandée lorsque ces patients sont traités. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative lors d'une hémodialyse intermittente ou d'une dialyse péritonéale continue en ambulatoire.

Insuffisance hépatique :
L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet prononcé sur l'exposition totale à l'enzalutamide ou à son métabolite actif. La demi-vie du médicament a toutefois été doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin (10,4 jours *versus* 4,7 jours), en liaison peut-être avec une augmentation de la distribution tissulaire.
La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère (N = 6), modérée (N = 8) ou sévère (N = 8) (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh) et chez 22 sujets témoins appariés, présentant une fonction hépatique normale. Après administration orale d'une dose unique de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC et la Cmax de l'enzalutamide ont été augmentées de 5 % et de 24 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC a été augmentée de 29 % et la Cmax diminuée de 11 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'ASC a été augmentée de 5 % et la Cmax diminuée de 41 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin. Concernant la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, l'ASC et la Cmax ont été augmentées de 14 % et 19 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance légère, l'ASC a été augmentée de 14 % et la Cmax diminuée de 17 % chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et l'ASC a été augmentée de 34 % et la Cmax diminuée de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin.

Origine ethnique :
La majorité des patients inclus dans les études cliniques (> 84 %) étaient de type caucasien. Sur la base de données pharmacocinétiques issues d'une étude menée chez des patients japonais atteints d'un cancer de la prostate, il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition au traitement entre Japonais et Caucasiens. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer les différences potentielles dans la pharmacocinétique de l'enzalutamide chez les personnes d'autres origines ethniques.

Population âgée :
Aucun effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a été observé lors de l'analyse de pharmacocinétique de population.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le traitement par enzalutamide de souris gravides a entraîné une augmentation de l'incidence de morts embryo-fœtales et des modifications externes et osseuses. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec l'enzalutamide. Cependant, lors des études menées chez le rat (4 et 26 semaines) et le chien (4, 13 et 39 semaines), des cas d'atrophie, d'aspermie/hypospermie et d'hypertrophie/hyperplasie du système reproducteur ont été observés, ce qui concorde avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide. Lors des études menées chez la souris (4 semaines), chez le rat (4 et 26 semaines) et chez le chien (4, 13 et 39 semaines), les modifications des organes reproducteurs associées à la prise d'enzalutamide ont été des diminutions de la masse des organes avec atrophie de la prostate et des épididymes. Une hypertrophie et/ou une hyperplasie des cellules de Leydig ont été observées chez la souris (4 semaines) et chez le chien (39 semaines). D'autres modifications ont également été observées au niveau des tissus reproducteurs, notamment une hypertrophie/hyperplasie de la glande pituitaire, une atrophie des vésicules séminales chez les rats, une hypospermie ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères chez les chiens. Des différences liées au sexe ont été observées au niveau des glandes mammaires chez le rat (atrophie chez les mâles et hyperplasie lobulaire chez les femelles). Pour chaque espèce, les modifications des organes reproducteurs concordaient avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide et ont été réversibles ou partiellement résolues après une période de récupération de huit semaines. Aucune autre modification clinique ou histopathologique d'autres systèmes d'organes, y compris du foie, n'a été rapportée dans ces deux espèces.
Les études sur des rates gravides ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés aux fœtus. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au 14C chez des rates à 14 jours de gestation à la dose de 30 mg/kg (~1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le fœtus était atteinte 4 heures après l'administration et était inférieure à celle présente dans le plasma maternel avec un ratio tissu/plasma de 0,27. La radioactivité dans le fœtus diminuait à 0,08 fois la concentration maximale 72 heures après l'administration.
Les études sur des rates allaitantes ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au 14C à des rates allaitantes à la dose de 30 mg/kg (~1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le lait était atteinte 4 heures après l'administration et était 3,54 fois supérieure à celle présente dans le plasma maternel. Les résultats de l'étude ont également montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés dans les tissus du raton via le lait et sont ensuite éliminés.
L'enzalutamide n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames) et n'a pas montré d'activité clastogène lors du test cytogénétique *in vitro* sur les cellules de lymphome de souris ni du test de micronoyaux de souris *in vivo*. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'enzalutamide. L'enzalutamide n'était pas phototoxique lors des études *in vitro*.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/13/846/001 ; CIP 3400927432484 (RCP rév 21.09.17).
Prix : 2960,10 € (112 capsules molles).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.
Représentant local :

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : 0 800 00 86 19 Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XTANDI ® comprimé
enzalutamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 40 mg (jaune, rond, comportant la mention « E40 » gravée) : Boîte de 112, soit 4 plaquettes de 28 sous pochette individuelle.

COMPOSITION

	p cp
Enzalutamide	40 mg

Excipients : succinate d'acétate d'hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage du comprimé :* hypromellose, talc, macrogol (8000), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

DC INDICATIONS

Xtandi est indiqué dans :
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (cf Pharmacodynamie),
- le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.
La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.
Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.
En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 :
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (cf Interactions).

Patients âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes.

MODE D'ADMINISTRATION :
Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de convulsions :
La prudence est recommandée lorsque Xtandi est administré à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, lésion cérébrale sous-jacente, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales primitives ou métastases cérébrales, ou alcoolisme. En outre, le risque de convulsions peut être accru en cas d'administration concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène. La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible :
De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (cf Effets indésirables). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé.

Utilisation concomitante d'autres médicaments :
L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique Interactions). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (cf Interactions) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.
L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (cf Interactions).

Insuffisance rénale :
La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique sévère :
Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (cf Interactions).

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires :
Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques.

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT :
Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (cf Interactions), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi.

Chimiothérapie concomitante :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (cf Interactions) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue.

Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un œdème de la langue, un œdème labial et un œdème pharyngé (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'enzalutamide :
Inhibiteurs du CYP2C8 :
Le CYP2C8 joue un rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Après administration par voie orale de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP2C8, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée d'environ 326 % tandis que sa C_{max} a été diminuée de 18 %. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif a été augmentée de 77 % tandis que la C_{max} a été diminuée de 19 %. Les inhibiteurs puissants (ex : gemfibrozil) du CYP2C8 doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne (cf Posologie/Mode d'administration).
Inhibiteurs du CYP3A4 :
Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration par voie orale d'itraconazole (200 mg en une prise quotidienne), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée de 41 %, tandis que sa C_{max} est restée inchangée. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 27 % tandis que la C_{max} est également restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.
Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 :
Après administration par voie orale de rifampicine (600 mg en une prise quotidienne), un inducteur modéré du CYP2C8 et inducteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide et de son métabolite actif a diminué de 37 % tandis que la C_{max} est restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4.
Effet potentiel de l'enzalutamide sur l'exposition d'autres médicaments :
Induction enzymatique :
L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreux enzymes et transporteurs ; par conséquent, il faut s'attendre à des interactions avec des médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés. La diminution des concentrations plasmatiques peut être importante et annuler ou réduire l'effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs. Les enzymes sur lesquelles l'enzalutamide est susceptible d'avoir un effet inducteur incluent : le CYP3A dans le foie et l'intestin, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 et l'uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférase (UGTs - enzyme de conjugaison des glucuronides). L'enzalutamide pourrait également avoir un effet inducteur sur la protéine de transport P-gp, de même que sur d'autres transporteurs tels que la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP), et le polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1).
Des études *in vivo* ont montré que l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante d'enzalutamide (160 mg en une prise quotidienne) et de doses orales uniques de substrats des CYP cibles chez des patients atteints d'un cancer de la prostate a induit une diminution de 86 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), de 56 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) et de 70 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). Il est possible que l'enzalutamide ait également un effet inducteur sur l'UGT1A1. Dans une étude clinique réalisée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, Xtandi (160 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (75 mg/m^2 en perfusion toutes les 3 semaines). L'ASC du docétaxel a diminué de 12 % [Rapport des moyennes géométriques (RMG) = 0,882 (IC à 90 % : 0,767 ; 1,02)] tandis que la C_{max} a baissé de 4 % [RMG = 0,963 (IC à 90 % : 0,834 ; 1,11)].
Il faut s'attendre à des interactions avec certains médicaments éliminés par métabolisme ou par transport actif. Il convient de ne pas utiliser ces médicaments ou de les utiliser avec prudence lorsque leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et que leur posologie est difficilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. Certains éléments laissent penser que le risque d'atteinte hépatique après administration de paracétamol est plus élevé en cas d'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques.
Les groupes de médicaments susceptibles d'être concernés incluent, entre autres (liste non limitative) :
- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol) ;
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline) ;
- des agents anti-cancéreux (ex : cabazitaxel) ;
- des anticoagulants (ex : acénocoumarol, warfarine) ;
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque) ;
- des antipsychotiques (ex : halopéridol) ;
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol) ;
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil) ;
- des glycosides cardiaques (ex : digoxine) ;
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone) ;
- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir) ;
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem) ;
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine) ;
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine).

Il est possible que le potentiel d'induction enzymatique maximal de l'enzalutamide ne soit atteint qu'après un mois de traitement environ, lorsque les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes, bien que des effets inducteurs soient susceptibles d'apparaître plus tôt. Chez les patients prenant des médicaments substrats du CYP2B6, du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1, il faut évaluer la possible diminution des effets pharmacologiques (ou l'augmentation des effets en cas de formation de métabolites actifs) pendant le premier mois de traitement par enzalutamide, et adapter la posologie si nécessaire. La demi-vie de l'enzalutamide étant longue (5,8 jours, cf Pharmacocinétique), il est possible que les effets sur les enzymes persistent pendant un mois ou plus après l'arrêt du traitement. Il pourrait s'avérer nécessaire de diminuer graduellement la dose du médicament concomitant à la fin du traitement par enzalutamide.
Substrats du CYP2C8 et du CYP1A2 :
L'enzalutamide (à la dose de 160 mg en une prise quotidienne) n'a pas provoqué de modification cliniquement significative de l'ASC ni de la C_{max} de la caféine (substrat du CYP1A2) ou de la pioglitazone (substrat du CYP2C8). L'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 20 %, tandis que la C_{max} a diminué de 18 %. L'ASC et la C_{max} de la caféine ont respectivement diminué de 11 % et 4 %. Aucune adaptation posologique n'est indiquée en cas d'administration concomitante de Xtandi et d'un substrat du CYP2C8 ou du CYP1A2.
Substrats de la P-gp :
Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide pourrait être un inhibiteur de la P-gp, un transporteur d'efflux. L'effet de l'enzalutamide sur les substrats de la P-gp n'a pas été étudié *in vivo* ; cependant, en clinique, l'enzalutamide pourrait être un inducteur de la P-gp par activation du récepteur nucléaire orphelin PXR (*Pregnane X receptor*). Les médicaments substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (ex : colchicine, étexilate de dabigatran, digoxine) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avec Xtandi, et peuvent nécessiter une adaptation posologique pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau optimal.
Substrats de la BCRP, de la MRP2, de l'OAT3 et de l'OCT1 :
Compte tenu des données *in vitro*, l'inhibition de la BCRP et de la MRP2 (dans l'intestin), ainsi que du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et du transporteur de cations organiques 1 (OCT1) (au niveau systémique) ne peut être exclue. L'induction de ces transporteurs est également possible en théorie, et l'effet global est actuellement inconnu.
Médicaments allongeant l'intervalle QT :
Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Xtandi avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Effet de la nourriture sur l'exposition à l'enzalutamide :
La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'enzalutamide. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :
Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Xtandi chez la femme enceinte, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou entraîner un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse (cf Sécurité préclinique).
CONTRACEPTION CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES :
La présence de l'enzalutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement par enzalutamide en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement. Des études menées chez l'animal ont fait état d'une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
GROSSESSE :
L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. L'enzalutamide est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).
ALLAITEMENT :
L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. On ne sait pas si l'enzalutamide est retrouvé dans le lait maternel humain. L'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait de rate (cf Sécurité préclinique).
FERTILITÉ :
Les études menées chez l'animal ont montré que l'enzalutamide affectait le système reproducteur des rats et des chiens mâles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'enzalutamide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des événements psychiatriques et neurologiques (notamment des convulsions) ont été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs prédisposants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) doivent être informés sur le risque de conduire ou d'utiliser des machines. Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, les céphalées et l'hypertension. Les autres effets indésirables importants comprennent les chutes, les fractures non pathologiques, les troubles cognitifs et la neutropénie.
Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide.
De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.
Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie
Fréquence indéterminée*	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée*	Œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété
Peu fréquent	Hallucinations visuelles
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos
Peu fréquent	Troubles cognitifs, convulsions
Fréquence indéterminée*	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée*	Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée*	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Sécheresse cutanée, prurit
Fréquence indéterminée*	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Fractures**
Fréquence indéterminée*	Myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie/fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Chutes

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation.
** Inclut toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques.

Description d'une sélection d'effets indésirables :
Convulsions :
Dans les études cliniques comparatives, 10 (0,5 %) des 2 051 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient (< 0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Au cours de l'étude AFFIRM, sept (0,9 %) des 800 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide après chimiothérapie ont présenté des convulsions ; aucune convulsion n'a été observée chez les patients ayant reçu le placebo. Plusieurs de ces patients présentaient des facteurs de risque potentiels susceptibles d'avoir augmenté le risque de convulsions de façon indépendante. Au cours de l'étude PREVAIL, un (0,1 %) des 871 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide, et un patient (0,1 %) recevant le placebo ont présenté des convulsions. Dans l'étude clinique comparative avec le bicalutamide, 3 patients (0,8 %) sur les 380 patients naïfs de chimiothérapie traités par enzalutamide et 1 patient (0,3 %) sur les 387 ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions.
Dans un essai simple bras évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6 % avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2 %) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois.
Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu, mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote à l'enzalutamide. En cas de surdosage, l'administration d'enzalutamide doit être arrêtée et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place en tenant compte de la demi-vie de 5,8 jours. Après un surdosage, les patients peuvent être exposés à un risque accru de convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiandrogène, antihormones et apparentés, Code ATC : L02BB04.
Mécanisme d'action :
Le cancer de la prostate est un cancer sensible aux androgènes. Il répond à l'inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Malgré des taux sériques d'androgènes bas voire indétectables, la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes continue de favoriser la progression de la maladie. Pour stimuler la croissance des cellules tumorales, le récepteur aux androgènes doit pénétrer dans le noyau et se fixer à l'ADN. L'enzalutamide est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes. L'enzalutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés, et inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes. Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et peut induire leur apoptose et la régression tumorale. Des études précliniques ont montré que l'enzalutamide n'a pas d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.
Effets pharmacodynamiques :
Dans une étude clinique de phase III (AFFIRM) menée chez des patients après échec de la chimiothérapie à base de docétaxel, une diminution d'au moins 50 % du taux de PSA par rapport à la valeur initiale a été

observée chez 54 % des patients recevant l'enzalutamide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo. Dans une autre étude clinique de phase III (PREVAIL) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu le placebo : 78,0 % contre 3,5 % (différence = 74,5 %, *p* < 0,0001).

Dans une étude clinique de phase II (TERRAIN) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu du bicalutamide : 82,1 % contre 20,9 % (différence = 61,2 %, *p* < 0,0001).

Dans une étude à un seul bras (9785-CL-0410) menée chez des patients préalablement traités pendant au moins 24 semaines par de l'abiratérone (plus prednisone), 22,4 % présentaient une diminution de ⩾ 50 % du taux de PSA par rapport à l'état initial. Concernant les antécédents de chimiothérapie, la proportion de patients avec une diminution de ⩾ 50 % du taux de PSA a été respectivement de 22,1 % et 23,2 % pour le groupe de patients sans antécédent de chimiothérapie et pour le groupe de patients avec un antécédent de chimiothérapie.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité de l'enzalutamide a été établie au cours de deux études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en progression après échec d'un traitement par suppression androgénique [analogue de la LHRH ou après orchidectomie bilatérale]. L'étude PREVAIL a été menée chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, tandis que l'étude AFFIRM a été menée chez des patients traités antérieurement par docétaxel. Tous les patients ont continué leur traitement par analogue de la LHRH ou avaient subi antérieurement une orchidectomie bilatérale. Dans le groupe du traitement actif, Xtandi a été administré par voie orale à une dose de 160 mg par jour. Dans les deux études cliniques, les patients du groupe témoin ont reçu un placebo. La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent).

Les modifications du taux sérique de PSA pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans ces deux études, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt du traitement de l'étude soient remplis pour chaque étude comme spécifié ci-après.

Étude MDV3100-03 (PREVAIL) (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure) :

Un total de 1 717 patients asymptomatiques ou peu symptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit enzalutamide, à une dose de 160 mg administrée par voie orale une fois par jour (N = 872), soit un placebo, pris une fois par jour par voie orale (N = 845). Les patients atteints de métastases viscérales, les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA 1 ou 2), et les patients prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène pouvaient être inclus. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions et les patients souffrant de douleurs modérées ou sévères dues au cancer de la prostate étaient exclus. Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (progression radiologique, événement osseux, ou progression clinique) et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un médicament expérimental, ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable justifiant l'arrêt du traitement.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 71 ans (valeurs extrêmes : 42 à 93 ans), 77 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 10 % d'origine ethnique asiatique, 2 % d'origine ethnique noire, et 11 % d'autres groupes ethniques. Le score ECOG était de 0 chez soixante-huit pour cent (68 %) des patients et de 1 chez 32 % des patients. Le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était de 0-1 (asymptomatique) chez 67 % des patients et de 2-3 (peu symptomatique) chez 32 % des patients (douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, sur une échelle de 0 à 10). Environ 45 % des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'entrée dans l'étude, et 12 % des patients présentaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS). En plus de ces co-critères principaux, le bénéfice était également évalué par le délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, la meilleure réponse globale au niveau des tissus mous, le délai de survenue du premier événement osseux, la réponse du PSA (⩾ 50 % de baisse par rapport à l'état initial), le délai de progression du PSA, et le délai de détérioration de la qualité de vie d'après le questionnaire FACT-P.

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et/ou par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) modifiés (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la rPFS était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale telle que prédéfinie au protocole après constat de 540 décès, le traitement par enzalutamide a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo avec une réduction de 29,4 % du risque de décès (Hazard Ratio (HR) = 0,706 ; IC 95 % = [0,596 ; 0,837] ; p < 0,0001). Une mise à jour de l'analyse de la survie a été menée après constat de 784 décès. Les résultats de cette analyse sont en adéquation avec ceux de l'analyse intermédiaire (Tableau 2, Figure 1). En date de la mise à jour de l'analyse, 52 % des patients traités par enzalutamide et 81 % des patients sous placebo avaient reçu des traitements ultérieurs pour le CPRC métastatique susceptibles de prolonger la survie globale.

Tableau 2 : survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analyse intermédiaire prédéfinie		
Nombre de décès (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	32,4 (30,1 ; NA)	30,2 (28,0 ; NA)
Valeur de p[(a)]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %)[(b)]	0,71 (0,60 ; 0,84)	
Analyse actualisée de la survie		
Nombre de décès (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	35,3 (32,2 ; NA)	31,3 (28,8 ; 34,2)
Valeur de p[(a)]	0,0002	
Hazard ratio (IC à 95 %)[(b)]	0,77 (0,67 ; 0,88)	

a) La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank non stratifié.

b) Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels non stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

NA, non atteint.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale basées sur une analyse de survie actualisée dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

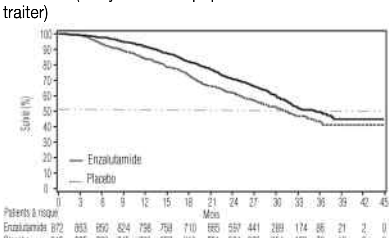

Figure 2 : Mise à jour de l'analyse de survie globale par sous-groupe : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 % dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

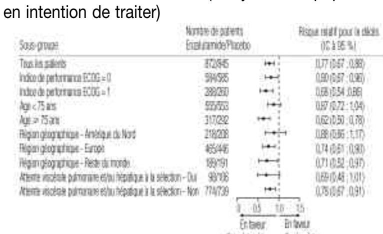

Lors de l'analyse rPFS prédéfinie, une amélioration statistiquement significative a été démontrée entre les groupes de traitement avec une réduction de 81,4 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,186 ; (IC 95 % = 0,149 ; 0,231) ; p < 0,0001]. Cent dix-huit (14 %) des patients traités par enzalutamide et 321 (40 %) des patients sous placebo ont présenté un événement. La rPFS médiane n'a pas été atteinte (IC95 % = 13,8 ; non atteint) dans le groupe traité par enzalutamide et était de 3,9 mois (IC 95 % = 3,7 ; 5,4) dans le groupe sous placebo (figure 3). Un bénéfice homogène en termes de rPFS est observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (par ex, âge, score ECOG initial, taux initiaux de PSA et LDH, score sur l'échelle de Gleason au diagnostic et atteinte viscérale à la sélection). Une analyse de suivi de la rPFS prévue au protocole et basée sur l'évaluation de la progression radiologique par les investigateurs démontre une amélioration statistiquement significative entre les groupes de traitement avec une réduction de 69,3 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,307 ; (IC 95 % = 0,267 ; 0,353) ; p < 0,0001]. La rPFS médiane était de 19,7 mois dans le groupe sous enzalutamide et de 5,4 mois dans le groupe sous placebo.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression radiologique dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

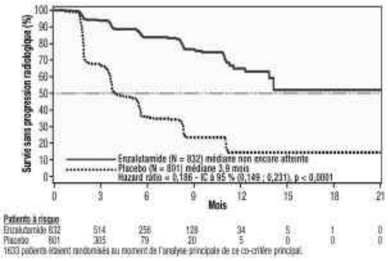

Outre les co-critères principaux d'efficacité, des améliorations statistiquement significatives ont également été démontrées pour les critères suivants, déterminés de manière prospective.

La durée médiane jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique était de 28,0 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 10,8 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,350 ; IC 95 % = [0,303 ; 0,403] ; p < 0,0001).

La proportion de patients traités par enzalutamide avec une maladie radiologiquement mesurable à l'état initial et qui présentaient une réponse objective au niveau des tissus mous était de 58,8 % (IC 95 % = 53,8 ; 63,7) versus 5,0 % (IC 95 % = 3,0 ; 7,7) pour les patients sous placebo. La différence absolue en termes de réponse objective au niveau des tissus mous était de 53,9 % entre les bras enzalutamide et placebo (IC 95 % = 48,5 % ; 59,1 %, p < 0,0001). Des réponses complètes étaient rapportées chez 19,7 % des patients traités par enzalutamide versus 1,0 % des patients sous placebo, et des réponses partielles étaient rapportées chez 39,1 % des patients traités par enzalutamide versus 3,9 % des patients sous placebo.

L'enzalutamide a induit une réduction significative de 28 % du risque de survenue du premier événement osseux [HR = 0,718 (IC 95 % = 0,610 ; 0,844) ; p < 0,0001]. Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire, ou une modification du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse. L'analyse incluait 587 événements osseux, parmi lesquels 389 (66,3 %) radiothérapies osseuses, 79 (13,5 %) compressions médullaires, 70 (11,9 %) fractures osseuses pathologiques, 45 (7,6 %) modifications du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse, et 22 (3,7 %) chirurgies osseuses.

Les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (défini comme une réduction de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients ayant reçu le placebo (78,0 % contre 3,5 % ; différence = 74,5 % ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'à la progression du PSA selon les critères PCWG2 était de 11,2 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 2,8 mois pour les patients ayant reçu le placebo [HR = 0,169 ; (IC 95 % = 0,147 ; 0,195) ; p < 0,0001].

Le traitement par enzalutamide a réduit le risque de dégradation du score FACT-P de 37,5 % par rapport au placebo (p < 0,001). Le délai médian jusqu'à la dégradation du score FACT-P était de 11,3 mois dans le groupe enzalutamide et de 5,6 mois dans le groupe placebo.

Étude 9785-CL-0222 (TERRAIN) (patients naïfs de chimiothérapie) :

L'étude TERRAIN incluait 375 patients sans antécédents de traitement par chimiothérapie et par anti-androgène qui ont été randomisés pour recevoir soit de l'enzalutamide à la dose de 160 mg une fois par jour (N = 184) soit du bicalutamide à la dose de 50 mg une fois par jour (N = 191). La PFS médiane était de 15,7 mois chez les patients sous enzalutamide versus 5,8 mois chez les patients sous bicalutamide [HR = 0,44 (95 % CI : 0,34 ; 0,57) ; p < 0,0001].

La notion de progression était définie comme une preuve objective de progression radiologique de la maladie par examen centralisé indépendant, la survenue d'un événement osseux, l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement qui survient. Un bénéfice homogène de la PFS a été observé dans tous les sous-groupes de patients pré-établis.

Étude CRPC2 (AFFIRM) (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure) :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'enzalutamide ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients atteints d'un CPRC métastatique ayant reçu du docétaxel et traités par un analogue de la LHRH ou ayant subi une orchidectomie. Au total, 1 199 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 800), soit le placebo en une prise quotidienne (N = 399). La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent). Le protocole prévoyait que les patients des deux bras continuent le traitement jusqu'à la progression de la maladie (définie comme une progression radiologique confirmée ou la survenue d'un événement osseux) et l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique systémique, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à la sortie d'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial présentées ci-dessous étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (valeurs extrêmes : 41 à 92 ans), 93 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 4 % d'origine ethnique noire, 1 % d'origine ethnique asiatique et 2 % d'autres groupes ethniques. L'indice de performance ECOG était de 0 ou 1 chez 91,5 % des patients et de 2 chez 8,5 % des patients. Chez 28 % des patients, le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était supérieur ou égal à 4 (moyenne de la douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, calculée pendant 7 jours avant la randomisation). La plupart des patients (91 %) étaient atteints de métastases osseuses, et 23 % d'entre eux présentaient des métastases viscérales pulmonaires et/ou hépatiques. A l'entrée dans l'étude, 41 % des patients randomisés présentaient une progression du PSA uniquement, alors que 59 % présentaient une progression radiologique. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients prenaient des bisphosphonates à l'état initial.

Les critères d'exclusion de l'étude AFFIRM comprenaient les affections prédisposant aux convulsions (cf Effets indésirables) et les médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, ainsi que les maladies cardiovasculaires cliniquement significatives telles qu'une hypertension non contrôlée, des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la New York Heart Association (sauf si la fraction d'éjection était supérieure ou égale à 45 %), une arythmie ventriculaire cliniquement significative ou un bloc atrio-ventriculaire (sans pacemaker permanent).

Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire prédéfinie après 520 décès. Cette analyse a montré que la survie globale était supérieure chez les patients recevant l'enzalutamide par rapport aux patients sous placebo, de façon statistiquement significative (Tableau 3 et Figures 4 et 5).

Tableau 3 : Survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Décès (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,4 (17,3 ; NA)	13,6 (11,3 ; 15,8)
p[(a)]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %)[(b)]	0,631 (0,529 ; 0,752)	

a) La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG (0-1 *vs* 2) et le score de douleur moyen (< 4 *vs* ⩾ 4).

b) Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

NA, non atteint.

Figure 4 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

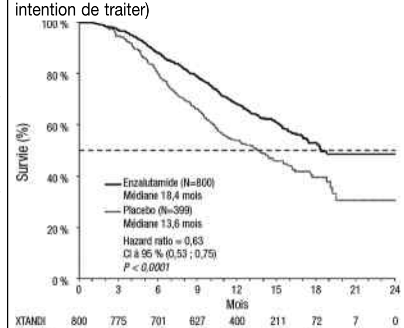

Figure 5 : Survie globale par sous-groupe dans l'étude AFFIRM : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %

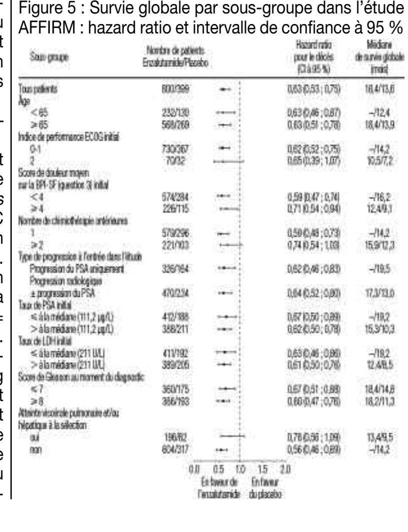

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; BPI-SF : version abrégée du questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) ; PSA : antigène prostatique spécifique.

Outre l'amélioration observée en matière de survie globale, les critères secondaires clés (progression du PSA, survie sans progression radiologique et délai d'apparition du premier événement osseux) étaient en faveur de l'enzalutamide, et étaient statistiquement significatifs après ajustement pour analyses multiples.

Après évaluation de la progression radiologique par l'investigateur au moyen des critères RECIST v.1.1 pour les tissus mous et en fonction de l'apparition d'au moins deux lésions osseuses sur la scintigraphie osseuse, la survie sans progression radiologique était de 8,3 mois pour les patients ayant reçu l'enzalutamide *versus* 2,9 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,404 ; IC à 95 % : [0,350 ; 0,466] ; p < 0,0001). L'analyse comprenait 216 décès sans progression documentée et 645 événements de progression documentée parmi lesquels 303 (47 %) étaient dus à une progression des lésions des tissus mous, 268 (42 %) à une progression des lésions osseuses et 74 (11 %) aux deux.

La diminution confirmée des taux de PSA de 50 % et de 90 % était de 54,0 % et 24,8 % respectivement pour les patients traités par enzalutamide et de 1,5 % et 0,9 % respectivement pour les patients ayant reçu le placebo (p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la progression du PSA était de 8,3 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 3,0 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,248 ; IC à 95 % : [0,204 ; 0,303] ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'au premier événement osseux était de 16,7 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 13,3 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,688 ; IC à 95 % = [0,566 ; 0,835] ; p < 0,0001). Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire ou la modification du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse. L'analyse comprenait 448 événements osseux, parmi lesquels 277 (62 %) radiothérapies osseuses, 95 (21 %) compressions médullaires, 47 (10 %) fractures osseuses pathologiques, 36 (8 %) modifications du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse et 7 (2 %) chirurgies osseuses.

Étude 9785-CL-0410 (enzalutamide post-abiratérone chez des patients atteints d'un CPRC métastatique) :

Il s'agissait d'une étude à un seul bras chez 214 patients atteints d'un CPRC métastatique en progression traités par l'enzalutamide (160 mg une fois par jour) après au moins 24 semaines de traitement par l'acétate d'abiratérone plus prednisone. La médiane de rPFS (survie sans progression radiologique, critère principal d'évaluation de l'étude) a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 6,1 ; 8,3). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. La réponse du PSA (définie comme une diminution de ⩾ 50 % par rapport à l'état initial) a été de 22,4 % (IC à 95 % : 17,0 ; 28,6).

Pour les 145 patients préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 7,9 mois (IC à 95 % : 5,5 ; 10,8). La réponse du PSA a été de 23,2 % (IC à 95 % : 13,9 ; 34,9).

Pour les 69 patients non préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 5,7 ; 8,3). La réponse du PSA a été de 22,1 % (IC à 95 % : 15,6 ; 29,7).

Bien qu'il y ait une réponse limitée au traitement par enzalutamide après abiratérone chez certains patients, la raison de cette observation n'est actuellement pas connue. La méthodologie de l'étude n'a permis d'identifier ni les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement séquentiel par enzalutamide et abiratérone, ni l'ordre optimal de leur administration.

Patients âgés :

Parmi les 1 671 patients des essais de phase III ayant reçu enzalutamide, 1 261 (75 %) avaient 65 ans et plus, et 516 (31 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'enzalutamide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer de la prostate (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'enzalutamide est peu soluble dans l'eau. La solubilité de l'enzalutamide est augmentée par l'utilisation de macrogolglycérides caprylocapriques comme émulsifiants/agents tensioactifs. Au cours des études précliniques, l'enzalutamide a été mieux absorbé lorsqu'il était dissout dans des macrogolglycérides caprylocapriques.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et chez des volontaires sains de sexe masculin. La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) de l'enzalutamide chez les patients après une dose unique par voie orale est de 5,8 jours (valeurs extrêmes : 2,8 à 10,2 jours) et l'état d'équilibre est atteint au bout d'un mois environ. En prise orale quotidienne, l'enzalutamide s'accumule selon un facteur de 8,3 environ par rapport à une dose unique. Les fluctuations des concentrations plasmatiques au cours de la journée sont faibles (indice de fluctuation de 1,25). La clairance de l'enzalutamide se fait principalement par métabolisme hépatique et produit un métabolite actif qui est aussi actif que l'enzalutamide et circule environ à la même concentration plasmatique.

Absorption :

L'absorption orale des comprimés d'enzalutamide a été évaluée chez des volontaires sains de sexe masculin après l'administration d'une dose unique de 160 mg de Xtandi - comprimé pelliculé, et une modélisation et simulation pharmacocinétiques ont été utilisées en vue d'obtenir une prévision du profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre. En fonction de ces prévisions et des autres données à l'appui, le temps médian nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'enzalutamide est de 2 heures (valeurs extrêmes : 0,5 à 6 heures), et les profils pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont semblables pour la forme comprimé et la forme capsule molle de Xtandi. Suite à l'administration orale de la forme capsule (Xtandi 160 mg une fois par jour) chez les patients présentant un CPRC métastatique, les C_{max} plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont respectivement de 16,6 µg/mL (CV : 23 %) et de 12,7 µg/mL (CV : 30 %).

Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, l'absorption de l'enzalutamide administré par voie orale est estimée à 84,2 % au minimum. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP.

La nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur le degré d'absorption. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

Distribution :

Chez les patients, le volume de distribution apparent moyen (VAD) de l'enzalutamide après administration orale d'une dose unique est de 110 L (CV : 29 %). Le volume de distribution de l'enzalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Les études menées chez les rongeurs indiquent que l'enzalutamide et son métabolite actif peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique.

L'enzalutamide est lié à hauteur de 97 % à 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Son métabolite actif est lié à 95 % aux protéines plasmatiques. *In vitro*, il n'y a pas eu de déplacement de la liaison protéique avec l'enzalutamide en présence d'autres médicaments à forte liaison protéique (warfarine, ibuprofène et acide salicylique) et réciproquement.

Biotransformation :

L'enzalutamide est largement métabolisé. On retrouve deux métabolites majeurs dans le plasma humain : le N-desméthyl enzalutamide (actif) et un dérivé de l'acide carboxylique (inactif). L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5 (cf Interactions) qui sont tous deux impliqués dans la formation du métabolite actif. *In vitro*, le N-desméthyl enzalutamide est métabolisé en acide carboxylique par la carboxylestérase 1, qui joue également un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide en acide carboxylique. Le N-desméthyl enzalutamide n'était pas métabolisé par les CYP *in vitro*.

Dans les conditions d'une utilisation clinique, l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4, un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19 et n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le CYP2C8 (cf Interactions).

Élimination :

La clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'enzalutamide chez les patients se situe entre 0,520 et 0,564 L/h.

Après administration orale d'enzalutamide marqué au ^{14}C, 84,6 % de la radioactivité est retrouvée dans les 77 jours suivant l'administration : à 71,0 % dans les urines (principalement sous la forme du métabolite inactif, avec quelques traces d'enzalutamide et du métabolite actif) et à 13,6 % dans les fèces (0,39 % de la dose administrée sous forme inchangée).

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide n'est pas un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ni de l'OCT1, et que le N-desméthyl enzalutamide n'est pas un substrat des P-gp et BCRP.

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide et ses métabolites majeurs n'ont pas d'action inhibitrice sur les transporteurs suivants à des concentrations cliniquement significatives : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 et OAT1.

Linéarité :

Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 40 et 160 mg. A l'état d'équilibre, les valeurs de C_{min} de l'enzalutamide et de son métabolite actif chez chaque patient sont restées constantes pendant plus d'un an de traitement chronique, ce qui prouve la linéarité de la pharmacocinétique dans le temps, une fois l'état d'équilibre atteint.

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été réalisée avec l'enzalutamide chez des insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était supérieur à 177 µmol/L (2 mg/dL) ont été exclus des études cliniques. Au vu d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine calculée (ClCr) est supérieure ou égale à 30 mL/min (estimée au moyen de la formule de Cockcroft et Gault). L'enzalutamide n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'une maladie rénale de stade terminal, et la prudence est recommandée lorsque ces patients sont traités. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative lors d'une hémodialyse intermittente ou d'une dialyse péritonéale continue en ambulatoire.

Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet prononcé sur l'exposition totale à l'enzalutamide ou à son métabolite actif. La demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin (10,4 jours *versus* 4,7 jours), en liaison peut-être avec une augmentation de la distribution tissulaire.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère (N = 6), modérée (N = 8) ou sévère (N = 8) (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh) et chez 22 sujets témoins appariés, présentant une fonction hépatique normale. Après administration orale d'une dose unique de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC et la C_{max} de l'enzalutamide ont été augmentées de 5 % et de 24 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC a été augmentée de 29 % et la C_{max} diminuée de 11 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'ASC a été augmentée de 5 % et la C_{max} diminuée de 41 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin. Concernant la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, l'ASC et la C_{max} ont été augmentées de 14 % et 19 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance légère, l'ASC a été augmentée de 14 % et la C_{max} diminuée de 17 % chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et l'ASC a été augmentée de 34 % et la C_{max} diminuée de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin.

Origine ethnique :

La majorité des patients inclus dans les études cliniques (> 84 %) étaient de type caucasien. Sur la base de données pharmacocinétiques issues d'une étude menée chez des patients japonais atteints d'un cancer de la prostate, il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition au traitement entre Japonais et Caucasiens. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer les différences potentielles dans la pharmacocinétique de l'enzalutamide chez les personnes d'autres origines ethniques.

Patients âgés :

Aucun effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a été observé lors de l'analyse de pharmacocinétique de population âgée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le traitement par enzalutamide de souris gravides a entraîné une augmentation de l'incidence de morts embryo-fœtales et des modifications externes et osseuses. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec l'enzalutamide. Cependant, lors des études menées chez le rat (4 et 26 semaines) et le chien (4, 13 et 39 semaines), des cas d'atrophie, d'aspermie/hypospermie et d'hypertrophie/hyperplasie du système reproducteur ont été observés, ce qui concorde avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide. Lors des études menées chez la souris (4 semaines), chez le rat (4 et 26 semaines) et chez le chien (4, 13 et 39 semaines), les modifications des organes reproducteurs associées à la prise d'enzalutamide ont été des diminutions de la masse des organes avec atrophie de la prostate et des épididymes. Une hypertrophie et/ou une hyperplasie des cellules de Leydig ont été observées chez la souris (4 semaines) et chez le chien (39 semaines). D'autres modifications ont également été observées au niveau des tissus reproducteurs, notamment une hypertrophie/hyperplasie de la glande pituitaire, une atrophie des vésicules séminales chez les rats, une hypospermie ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères chez les chiens. Des différences liées au sexe ont été observées au niveau des glandes mammaires chez le rat (atrophie chez les mâles et hyperplasie lobulaire chez les femelles). Pour chaque espèce, les modifications des organes reproducteurs concordaient avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide et ont été réversibles ou partiellement résolues après une période de récupération de huit semaines. Aucune autre modification clinique ou histopathologique d'autres systèmes d'organes, y compris du foie, n'a été rapportée dans ces deux espèces.

Les études sur des rates gravides ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés aux fœtus. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au 14C chez des rates à 14 jours de gestation à la dose de 30 mg/kg (~1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le fœtus était atteinte 4 heures après l'administration et était inférieure à celle présente dans le plasma maternel avec un ratio tissu/plasma de 0,27. La radioactivité dans le fœtus diminuait à 0,08 fois la concentration maximale 72 heures après l'administration.

Les études sur des rates allaitantes ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au 14C à des rates allaitantes à la dose de 30 mg/kg (~1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le lait était atteinte 4 heures après l'administration et était 3,54 fois supérieure à celle présente dans le plasma maternel. Les résultats de l'étude ont également montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés dans les tissus du raton via le lait et sont ensuite éliminés.

L'enzalutamide n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames) et n'a pas montré d'activité clastogène lors du test cytogénétique *in vitro* sur les cellules de lymphome de souris ni du test de micronoyaux de souris *in vivo*. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'enzalutamide. L'enzalutamide n'était pas phototoxique lors des études *in vitro*.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/13/846/002 ; CIP 3400930117644 (2017, RCP rév 21.09.17).

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 27.10.17 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

Représentant local :

ASTELLAS PHARMA
26, quai Charles-Pasqua. CS 90067
92309 Levallois-Perret cdx
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

XULTOPHY ®

insuline dégludec, liraglutide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (SC) à 100 unités/ml + 3,6 mg/ml (isotonique, incolore, limpide) : Cartouche en stylo prérempli multidose jetable de 3 ml, boîte de 5.

COMPOSITION *p ml*

Insuline dégludec * (DCI)	100 unités
Liraglutide * (DCI)	3,6 mg

Excipients : glycérol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau ppi.

Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide.

Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.

* Produits dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Xultophy est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie pour les données disponibles sur les différentes associations).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour.

L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli

peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires.

En ajout aux antidiabétiques oraux :

La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide).

Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 :

Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) (cf Pharmacodynamie). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

En remplacement de l'insuline basale :

Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

Populations particulières :

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ⩾ 75 ans est limitée.

Insuffisance rénale :

L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'expérience clinique du traitement par Xultophy chez les patients présentant une insuffisance hépatique est actuellement trop limitée pour recommander une utilisation chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Pour les instructions plus détaillées concernant l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Xultophy ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

Hypoglycémie :

Une hypoglycémie peut survenir si la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. En association à un sulfamide hypoglycémiant, le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré (par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée) peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels de l'hypoglycémie (cf Effets indésirables) peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. L'effet prolongé de Xultophy peut retarder la récupération après une hypoglycémie.

Hyperglycémie :

Une posologie inadaptée et/ou un arrêt du traitement antidiabétique peuvent entraîner une hyperglycémie et potentiellement un coma hyperosmolaire. En cas d'arrêt de Xultophy, il faudra s'assurer que les instructions concernant l'instauration d'un autre traitement antidiabétique sont suivies. De plus, les maladies concomitantes, en particulier les infections, peuvent entraîner une hyperglycémie et, de ce fait, augmenter les besoins en traitement antidiabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine.

L'administration d'une insuline d'action rapide doit être envisagée dans les situations d'hyperglycémie sévère. Non traités, les épisodes hyperglycémiques peuvent éventuellement conduire à un coma hyperosmolaire ou à une acidocétose diabétique, potentiellement létaux.

Association de la pioglitazone et des insulines :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Xultophy est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

Affection oculaire :

Une intensification de l'insulinothérapie, qui est un composant de Xultophy, avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Formation d'anticorps :

L'administration de Xultophy peut induire la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline dégludec et/ou le liraglutide. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps peut nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie. Très peu de patients ont développé des anticorps dirigés spécifiquement contre l'insuline dégludec, des anticorps croisés dirigés contre l'insuline humaine ou des anticorps dirigés contre le liraglutide après un traitement par Xultophy. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité de Xultophy.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1, notamment le liraglutide qui est un composant de Xultophy, a été associée au risque de développer une pancréatite aiguë. Peu de cas de pancréatite aiguë ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, Xultophy devra être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Xultophy ne devra pas être réadministré. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Événements indésirables thyroïdiens :

Des effets indésirables thyroïdiens, comprenant une augmentation de la calcitoninémie, un goitre et un néoplasme thyroïdien, ont été rapportés dans les essais cliniques portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide qui est un composant de Xultophy, en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Xultophy doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Maladie inflammatoire de l'intestin et gastroparésie diabétique :

Il n'existe aucune expérience avec Xultophy chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin ou une gastroparésie diabétique. Xultophy n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Déshydratation :

Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans des essais cliniques portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide qui est un composant de Xultophy. Les patients traités par Xultophy doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Prévention des erreurs médicamenteuses :

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette du stylo avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Xultophy et les autres antidiabétiques injectables.

Populations non étudiées :

Le passage de doses d'insuline basale < 20 unités et > 50 unités à Xultophy n'a pas été étudié.

Xultophy n'a pas été étudié en association avec des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), des glinides ou une insuline prandiale.

L'expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II NYHA (New York heart association) est limitée, Xultophy doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA, Xultophy n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Excipients :

Xultophy contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; le médicament est donc essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions pharmacodynamiques :

Aucune étude d'interaction avec Xultophy n'a été réalisée.

Un certain nombre de substances affectent le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en Xultophy : antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en Xultophy : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormones de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en Xultophy.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de Xultophy.

Interactions pharmacocinétiques :

Les données *in vitro* suggèrent un faible potentiel d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques au niveau du CYP et de la liaison aux protéines tant pour le liraglutide que pour l'insuline dégludec.

Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interaction n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif.

- Warfarine et autres dérivés de la coumarine : aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par Xultophy chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR (rapport normalisé international).
- Paracétamol : le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale au paracétamol après administration d'une dose unique de 1000 mg. La Cmax du paracétamol a diminué de 31 % et le tmax médian a été retardé jusqu'à 15 min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas de prise concomitante de paracétamol.
- Atorvastatine : le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine de façon cliniquement significative après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire en cas d'administration avec du liraglutide. Avec le liraglutide, la Cmax de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le tmax médian a été retardé, passant de 1 h à 3 h.
- Griséofulvine : le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à la griséofulvine après administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La Cmax de la griséofulvine a augmenté de 37 % alors que le tmax médian n'a pas changé. Aucun ajustement de la dose de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.
- Digoxine : après administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, l'ASC de la digoxine a été réduite de 16 % et la Cmax a diminué de 31 %. Le tmax médian de la digoxine (temps pour atteindre la concentration maximale de digoxine) a été retardé, passant de 1 h à 1,5 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose de la digoxine n'est nécessaire.
- Lisinopril : après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril avec du liraglutide, l'ASC du lisinopril a été réduite de 15 % et la Cmax a diminué de 27 %. Avec le liraglutide, le tmax médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 h à 8 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose du lisinopril n'est nécessaire.
- Contraceptifs oraux : après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la Cmax de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 % et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le tmax a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est donc pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy, de l'insuline dégludec ou du liraglutide chez la femme enceinte. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par Xultophy devra être interrompu.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes. Les études effectuées chez l'animal avec le liraglutide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, cf Sécurité préclinique. Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu.

ALLAITEMENT :

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy pendant l'allaitement. On ne sait pas si l'insuline dégludec ou le liraglutide sont excrétés dans le lait maternel. En raison du manque d'expérience, Xultophy ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement. Chez les rats, l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait ; la concentration dans le lait était plus faible que dans le plasma. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques avec le liraglutide réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Il n'y a pas d'expérience clinique sur la fertilité avec Xultophy.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité. Hormis une légère diminution du nombre d'embryons vivants, les études avec le liraglutide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1900 patients traités par Xultophy.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux (cf « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables associés à Xultophy sont mentionnés dans la liste ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes et la fréquence. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3

Classes de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effet indésirable du médicament
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Urticaire, hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypoglycémie
Fréquent	Diminution de l'appétit
Peu fréquent	Déshydratation
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale
Peu fréquent	Éructations, flatulences
Fréquence indéterminée	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, lipodystrophie acquise
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Fréquence indéterminée	Œdèmes périphériques
Investigations	
Fréquent	Lipase augmentée, amylase augmentée
Peu fréquent	Fréquence cardiaque augmentée

Description de certains effets indésirables :

Hypoglycémie :

L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. Pour les fréquences de l'hypoglycémie, veuillez vous reporter à la rubrique Pharmacodynamie.

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Effets indésirables gastro-intestinaux :

Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy.

Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement.

Lipodystrophie :

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions.

Fréquence cardiaque augmentée :

Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Les effets cliniques à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque n'ont pas été établis.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données disponibles concernant le surdosage en Xultophy sont limitées.

Une hypoglycémie peut se produire lorsque la dose de Xultophy dépasse les besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres aliments sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'autotraiter, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, longue durée d'action (code ATC : A10AE56).

Mécanisme d'action :

Xultophy est une association médicamenteuse constituée d'insuline dégludec et de liraglutide, dont les mécanismes d'action sont complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique.

L'insuline dégludec est une insuline basale qui forme des multi-hexamères solubles après injection sous-cutanée, ce qui entraîne un dépôt à partir duquel l'insuline dégludec est lentement absorbée en continu dans la circulation, avec pour résultat un effet hypoglycémiant stable et plat de l'insuline dégludec, avec une faible variabilité de l'action de l'insuline d'un jour à l'autre.

L'insuline dégludec se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine et a donc les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine.

L'effet hypoglycémiant de l'insuline dégludec est dû à sa liaison aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain, qui se lie et active le récepteur du GLP-1 (GLP-1R). Après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité enzymatique accrue vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de l'endopeptidase neutre (NEP, neutral endopeptidase), ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique. L'action du liraglutide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1 et améliore le contrôle glycémique en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion excessive de glucagon de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, le liraglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon. Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique. Le liraglutide réduit le poids et la masse grasse par des mécanismes diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de la prise alimentaire, mais son mécanisme d'action exact n'est pas entièrement connu. Lors des études effectuées chez l'animal, l'administration périphérique de liraglutide a entraîné une assimilation dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de l'appétit. Le liraglutide, par l'activation spécifique du GLP-1R, a ainsi augmenté la satiété et diminué les principaux signaux de la faim, ce qui a entraîné une perte de poids.

Effets pharmacodynamiques :

Xultophy a un profil pharmacodynamique stable, avec une durée d'action reflétant l'association des profils d'action individuels de l'insuline dégludec et du liraglutide, ce qui permet l'administration de Xultophy une fois par jour à n'importe quel moment, avec ou sans repas. Xultophy améliore le contrôle glycémique grâce au maintien d'une glycémie à jeun et d'une glycémie postprandiale basses, après tous les repas.

La diminution de la glycémie postprandiale a été confirmée dans une sous-étude avec un test réalisé 4 heures après un repas standard chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone. Xultophy a diminué les écarts de la glycémie postprandiale (moyenne sur 4 heures), et ce de manière significativement plus importante que l'insuline dégludec. Les résultats étaient similaires pour Xultophy et pour le liraglutide.

Efficacité et sécurité clinique :

En ajout aux antidiabétiques oraux :

En ajout à la metformine seule ou associée à de la pioglitazone :

L'efficacité et la sécurité de Xultophy ont été étudiées par rapport à l'insuline dégludec et au liraglutide, tous administrés une fois par jour, dans un essai randomisé, contrôlé, mené en ouvert, « treat-to-target », d'une durée de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2, avec une extension d'une durée de 26 semaines. La dose initiale de Xultophy et de l'insuline dégludec était respectivement de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide) et de 10 unités, et une titration de la dose a eu lieu deux fois par semaine conformément au tableau 2 ci-dessous.

Les patients dans le bras liraglutide ont suivi un schéma fixe d'augmentation de la dose avec une dose initiale de 0,6 mg, suivie d'une augmentation de la dose de 0,6 mg par semaine jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien de 1,8 mg. La dose maximale de Xultophy était de 50 doses unitaires, tandis qu'il n'y avait pas de dose maximale pour le bras insuline dégludec.

Tableau 2 : Titration de Xultophy et de l'insuline basale

Glycémie avant le petit déjeuner*		Ajustement de la dose	
mmol/l	mg/dl	Xultophy (doses unitaires)	Insuline basale (unités)
< 4,0	< 72	−2	−2
4,0-5,0	72-90	0	0
> 5,0	> 90	+2	+2

* Glycémie mesurée par le patient.

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la figure 1 et les tableaux 3.

60,4 % des patients traités avec Xultophy ont atteint la cible d'HbA1c < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée après 26 semaines de traitement. La proportion était significativement plus importante que celle observée avec l'insuline dégludec (40,9 %, *odds ratio* à 2,28, p < 0,0001) et était similaire à celle observée avec le liraglutide (57,7 %, *odds ratio* à 1,13, p = 0,3184).

Les taux d'hypoglycémie confirmée étaient plus faibles avec Xultophy qu'avec l'insuline dégludec, indépendamment du contrôle glycémique, voir figure 1.

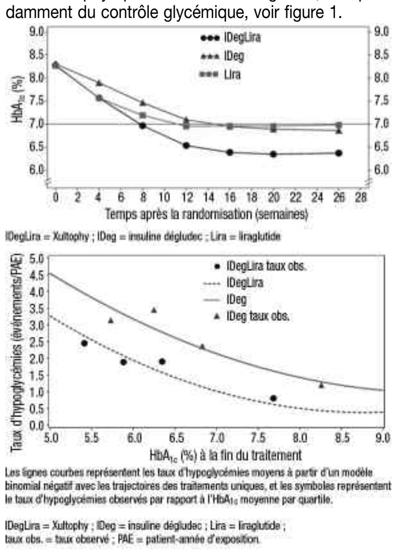

Figure 1 : HbA_{1c} moyenne (%) en fonction des semaines de traitement (1er schéma) et taux d'hypoglycémies confirmées par patient-année d'exposition en fonction de l'HbA_{1c} moyenne (%) (2e schéma) chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone

Le taux d'hypoglycémies sévères, définies comme des épisodes nécessitant l'assistance d'une autre personne, par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (2 patients sur 825) avec Xultophy, de 0,01 (2 patients sur 412) avec l'insuline dégludec et de 0,00 (aucun des 412 patients) avec le liraglutide. Le taux d'événements d'hypoglycémie nocturne était similaire avec le traitement par Xultophy et avec le traitement par insuline dégludec.

De manière générale, les patients traités avec Xultophy ont présenté moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que ceux traités avec le liraglutide. Cela peut être dû à l'augmentation plus lente de la dose de liraglutide pendant l'initiation du traitement par Xultophy par rapport au liraglutide utilisé seul.

Données à long terme (52 semaines) de patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone :

L'efficacité et la sécurité de Xultophy se sont maintenues durant 52 semaines de traitement. La diminution de l'HbA_{1c} entre le début de l'étude et à l'issue des 52 semaines était de 1,84 % avec Xultophy, la différence liée au traitement étant estimée à − 0,65 % par rapport au liraglutide (p < 0,0001) et à − 0,46 % par rapport à l'insuline dégludec (p < 0,0001). Le poids a diminué de 0,4 kg, avec une différence liée au traitement étant estimée à − 2,80 kg (p < 0,0001) entre Xultophy et l'insuline dégludec. Le taux d'hypoglycémies confirmées est resté stable à 1,8 événement par patient-année d'exposition, une réduction significative du risque global d'hypoglycémies confirmées étant maintenue, par rapport à l'insuline dégludec.

En ajout à un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine :

L'efficacité et la sécurité de Xultophy en ajout à un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine, ont été étudiées dans un essai randomisé, contrôlé *versus* placebo, mené en double aveugle, « treat-to-target », d'une durée de 26 semaines, chez 435 patients diabétiques de type 2, parmi lesquels 289 ont été traités avec Xultophy. La dose initiale de Xultophy était de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide), et une titration de la dose a eu lieu deux fois par semaine. La titration était réalisée conformément au tableau 2, mais avec une cible de titration de 4 à 6 mmol/l.

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la figure 2 et les tableaux 3.

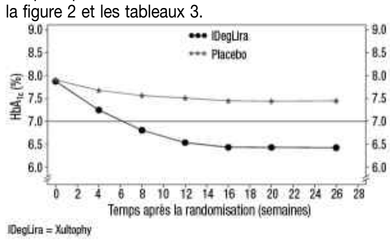

Figure 2 : HbA_{1c} moyenne (%) en fonction des semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,02 (2 patients sur 288) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 146) avec le placebo.

Tableaux 3 : Résultats d'essais d'une durée de 26 semaines avec Xultophy chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone (1er tableau), ou sous un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine (2e tableau)

Traitement antérieur par metformine ± pioglitazone			
	Xultophy	Insuline dégludec	Liraglutide
n	833	413	414
HbA_{1c} (%)			
Début → Fin de l'essai	8,3 → 6,4	8,3 → 6,9	8,3 → 7,0
Changement moyen	−1,91	−1,44	−1,28
Différence estimée		−0,47(a)(b) [−0,58 ; −0,36]	−0,64(a)(b) [−0,75 ; −0,53]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 %			
Tous les patients	80,6	65,1	60,4
Odds ratio estimé		2,38(b) [1,78 ; 3,18]	3,26(b) [2,45 ; 4,33]
Patients (%) atteignant $HbA_{1c} \leqslant$ 6,5 %			
Tous les patients	69,7	47,5	41,1
Odds ratio estimé		2,82(b) [2,17 ; 3,67]	3,98(b) [3,05 ; 5,18]
*Taux d'hypoglycémies confirmées * par patient-année d'exposition*			
Taux (pourcentage de patients)	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %)	0,22 (6,8 %)
Taux estimé		0,68(a)(c) [0,53 ; 0,87]	7,61(b) [5,17 ; 11,21]
Poids (kg)			
Début → Fin de l'essai	87,2 → 86,7	87,4 → 89,0	87,4 → 84,4
Changement moyen	−0,5	1,6	−3,0
Différence estimée		−2,22(a)(b) [−2,64 ; −1,80]	2,44(b) [2,02 ; 2,86]
Glycémie à jeun (mmol/l)			
Début → Fin de l'essai	9,2 → 5,6	9,4 → 5,8	9,0 → 7,3
Changement moyen	−3,62	−3,61	−1,75
Différence estimée		−0,17 [−0,41 ; 0,07]	−1,76(b) [−2,0 ; −1,53]
Dose à la fin de l'essai			
Insuline dégludec (unités)	38	53	–
Liraglutide (mg)	1,4	–	1,8
Différence estimée, dose d'insuline dégludec		−14,90(a)(b) [−17,14 ; −12,66]	

Traitement antérieur par sulfamide hypoglycémiant ± metformine		
	Xultophy	Placebo
n	289	146
HbA_{1c} (%)		
Début → Fin de l'essai	7,9 → 6,4	7,9 → 7,4
Changement moyen	−1,45	−0,46
Différence estimée		−1,02(a)(b) [−1,18 ; −0,87]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 %		
Tous les patients	79,2	28,8
Odds ratio estimé		11,95(b) [7,22 ; 19,77]
Patients (%) atteignant $HbA_{1c} \leqslant$ 6,5 %		
Tous les patients	64,0	12,3
Odds ratio estimé		16,36(b) [9,05 ; 29,56]
*Taux d'hypoglycémies confirmées * par patient-année d'exposition*		
Taux (pourcentage de patients)	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %)
Taux estimé		3,74(b) [2,28 ; 6,13]
Poids (kg)		
Début → Fin de l'essai	87,2 → 87,7	89,3 → 88,3
Changement moyen	0,5	−1,0
Différence estimée		1,48(b) [0,90 ; 2,06]
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Début → Fin de l'essai	9,1 → 6,5	9,1 → 8,8
Changement moyen	−2,60	−0,31
Différence estimée		−2,30(b) [−2,72 ; −1,89]
Dose à la fin de l'essai		
Insuline dégludec (unités)	28	–
Liraglutide (mg)	1,0	–
Différence estimée, dose d'insuline dégludec		–

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([...]).

* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance

d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes).

a) Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur.

b) p < 0,0001.

c) p < 0,05.

En remplacement d'un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 :

L'efficacité et la sécurité de Xultophy (administré une fois par jour) ont été étudiées par rapport à un traitement inchangé par agoniste des récepteurs du GLP-1 (administré conformément à l'AMM) dans un essai randomisé, mené en ouvert « treat-to-target » d'une durée de 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agoniste des récepteurs du GLP-1 et metformine seuls (74,2 %), ou en association à de la pioglitazone (2,5 %), à des sulfamides hypoglycémiants (21,2 %) ou aux deux (2,1 %).

La dose initiale de Xultophy était de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) et une titration de la dose a eu lieu deux fois par semaine conformément au tableau 2. Les patients dans le bras de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 ont continué leur traitement antérieur à l'essai par agoniste des récepteurs du GLP-1.

Les principaux résultats de l'essai sont listés dans le tableau 4 et la figure 3.

Tableau 4 : Résultats d'un essai de 26 semaines avec Xultophy chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agonistes des récepteurs du GLP-1

Traitement antérieur par agoniste des récepteurs du GLP-1		
	Xultophy	Agoniste des récepteurs du GLP-1
n	292	146
HbA_{1c} (%)		
Début → Fin de l'essai	7,8 → 6,4	7,7 → 7,4
Changement moyen	−1,3	−0,3
Différence estimée		−0,94[(a)(b)] [−1,11 ; −0,78]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 %		
Tous les patients	75,3	35,6
Odds ratio estimé		6,84[(b)] [4,28 ; 10,94]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} ⩽ 6,5 %		
Tous les patients	63,0	22,6
Odds ratio estimé		7,53[(b)] [4,58 ; 12,38]
*Taux d'hypoglycémies confirmées * par patient-année d'exposition*		
Taux (pourcentage de patients)	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %)
Taux estimé		25,36[(b)] [10,63 ; 60,51]
Poids (kg)		
Début → Fin de l'essai	95,6 → 97,5	95,5 → 94,7
Changement moyen	2,0	−0,8
Différence estimée		2,89[(b)] [2,17 ; 3,62]
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Début → Fin de l'essai	9,0 → 6,0	9,4 → 8,8
Changement moyen	−2,98	−0,60
Différence estimée		−2,64[(b)] [−3,03 ; −2,25]
Dose à la fin de l'essai		
Insuline dégludec (unités)	43	La dose de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 n'a pas été modifiée par rapport au début de l'essai
Liraglutide (mg)	1,6	
Différence estimée, dose d'insuline dégludec		

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([...]).

* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes).

a) Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur.

b) p < 0,001.

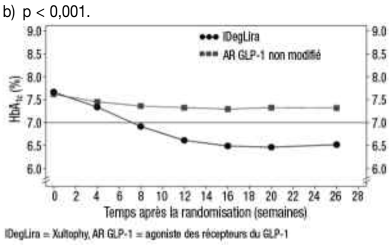

Figure 3 : HbA_{1c} moyenne (%) par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agonistes des récepteurs du GLP-1

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (1 patient sur 291) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 199) avec les agonistes des récepteurs du GLP-1.

En remplacement du traitement par insuline basale :

L'efficacité et la sécurité de Xultophy ont été étudiées par rapport à l'insuline glargine, administrés tous deux une fois par jour, dans un essai randomisé, mené en ouvert, « treat-to-target », d'une durée de 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline glargine (20 à 50 unités) et metformine. La dose initiale de Xultophy était de 16 doses unitaires et la dose initiale de l'insuline glargine était égale à la dose quotidienne antérieure à l'essai. Une titration de la dose dans chaque bras a eu lieu deux fois par semaine conformément au tableau 2. La dose maximale autorisée était de 50 doses unitaires pour Xultophy tandis qu'il n'y avait pas de dose maximale pour l'insuline glargine.

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans les tableaux 5 et la figure 4.

54,3 % des patients traités avec Xultophy ont atteint la cible d'HbA_{1c} < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée par rapport à 29,4 % des patients traités avec l'insuline glargine (*odds ratio* à 3,24, p < 0,001).

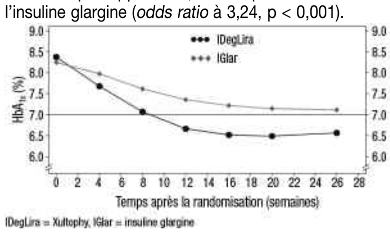

Figure 4 : HbA_{1c} moyenne (%) par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline glargine

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,00 (0 patient sur 278) avec Xultophy et de 0,01 (1 patient sur 279) avec l'insuline glargine. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était significativement plus bas avec Xultophy par rapport à l'insuline glargine (taux lié au traitement estimé à 0,17, p < 0,001).

L'efficacité et la sécurité de Xultophy ont été étudiées par rapport à l'insuline dégludec, administrés tous deux une fois par jour, dans un essai randomisé, mené en double aveugle, « treat-to-target », d'une durée de 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale (20 à 40 unités) et metformine seule ou associée à un sulfamide hypoglycémiant ou des glinides. L'insuline basale et le sulfamide hypoglycémiant ou les glinides ont été arrêtés au moment de la randomisation.

La dose initiale de Xultophy et de l'insuline dégludec était respectivement de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) et de 16 unités, et une titration de la dose a eu lieu deux fois par semaine conformément au tableau 2. La dose maximale autorisée était de 50 doses unitaires pour Xultophy et de 50 unités pour l'insuline dégludec.

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans les tableaux 5 et la figure 5.

48,7 % des patients ont atteint la cible d'HbA_{1c} < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée, ce qui est un pourcentage significativement plus important que celui observé avec l'insuline dégludec (15,6 %, *odds ratio* à 5,57, p < 0,0001).

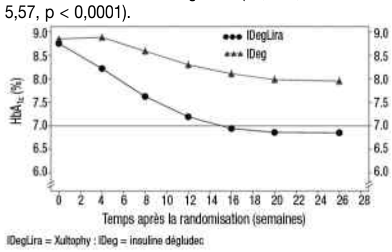

Figure 5 : HbA_{1c} (%) moyenne par semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (1 patient sur 199) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 199) avec l'insuline dégludec. Le taux d'événements d'hypoglycémie nocturne était similaire entre le traitement par Xultophy et le traitement par insuline dégludec.

Tableaux 5 : Résultats de deux essais d'une durée de 26 semaines avec Xultophy chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline glargine (1[er] tableau) ou sous insuline basale (2[e] tableau)

Traitement antérieur par insuline glargine		
	Xultophy	Insuline glargine, sans limitation des doses
n	278	279
HbA_{1c} (%)		
Début → Fin de l'essai	8,4 → 6,6	8,2 → 7,1
Changement moyen	−1,81	−1,13
Différence estimée		−0,59[(a)(b)] [−0,74 ; −0,45]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 %		
Tous les patients	71,6	47,0
Odds ratio estimé		3,45[(b)] [2,36 ; 5,05]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} ⩽ 6,5 %		
Tous les patients	55,4	30,8
Odds ratio estimé		3,29[(b)] [2,27 ; 4,75]
*Taux d'hypoglycémies confirmées * par patient-année d'exposition*		
Taux (pourcentage de patients)	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %)
Taux estimé		0,43[(a)(b)] [0,30 ; 0,61]
Poids (kg)		
Début → Fin de l'essai	88,3 → 86,9	87,3 → 89,1
Changement moyen	−1,4	1,8
Différence estimée		−3,20[(a)(b)] [−3,77 ; −2,64]
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Début → Fin de l'essai	8,9 → 6,1	8,9 → 6,1
Changement moyen	−2,83	−2,77
Différence estimée		−0,01 [−0,35 ; 0,33]
Dose à la fin de l'essai		
Insuline (unités)	41	66[(d)]
Liraglutide (mg)	1,5	−
Différence estimée, dose d'insuline basale		−25,47[(b)] [−28,90 ; −22,05]

Traitement antérieur par insuline basale (NPH, insuline détémir, insuline glargine)		
	Xultophy	Insuline dégludec, 50 unités au maximum autorisées
n	199	199
HbA_{1c} (%)		
Début → Fin de l'essai	8,7 → 6,9	8,8 → 8,0
Changement moyen	−1,90	−0,89
Différence estimée		−1,05[(a)(b)] [−1,25 ; −0,84]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 %		
Tous les patients	60,3	23,1
Odds ratio estimé		5,44[(b)] [3,42 ; 8,66]
Patients (%) atteignant HbA_{1c} ⩽ 6,5 %		
Tous les patients	45,2	13,1
Odds ratio estimé		5,66[(b)] [3,37 ; 9,51]
*Taux d'hypoglycémies confirmées * par patient-année d'exposition*		
Taux (pourcentage de patients)	1,53 (24,1 %)	2,63 (24,6 %)
Taux estimé		0,66 [0,39 ; 1,13]
Poids (kg)		
Début → Fin de l'essai	95,4 → 92,7	93,5 → 93,5
Changement moyen	−2,7	0,0
Différence estimée		−2,51[(b)] [−3,21 ; −1,82]
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Début → Fin de l'essai	9,7 → 6,2	9,6 → 7,0
Changement moyen	−3,46	−2,58
Différence estimée		−0,73[(c)] [−1,19 ; −0,27]
Dose à la fin de l'essai		
Insuline (unités)	45	45
Liraglutide (mg)	1,7	−
Différence estimée, dose d'insuline basale		−0,02 [−1,88 ; 1,84]

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([...]).

* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes).

a) Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur.

b) p < 0,0001.

c) p < 0,05.

d) La dose moyenne d'insuline glargine antérieure à l'essai était de 32 unités.

Autres données cliniques :

Sécrétion de l'insuline/fonction bêtacellulaire :

Xultophy améliore la fonction bêtacellulaire, par rapport à l'insuline dégludec, telle que mesurée selon l'évaluation du modèle d'homéostasie de la fonction bêtacellulaire (HOMA-B). Une amélioration de la sécrétion d'insuline, en réponse à un test réalisé après un repas standard, a été démontrée par rapport à l'insuline dégludec chez 260 patients diabétiques de type 2 après 52 semaines de traitement. Il n'y a pas de données disponibles au-delà de 52 semaines de traitement.

Pression artérielle :

Chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone, Xultophy a diminué la pression artérielle systolique moyenne de 1,8 mmHg, par rapport à une diminution de 0,7 mmHg avec l'insuline dégludec et de 2,7 mmHg avec le liraglutide. Chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à la metformine, la diminution était de 3,5 mmHg avec Xultophy et de 3,2 mmHg avec le placebo. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans les deux essais chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale, la pression artérielle systolique a diminué de 5,4 mmHg avec Xultophy et de 1,7 mmHg avec l'insuline dégludec, avec une différence liée au traitement statistiquement significative estimée à − 3,71 mmHg (p = 0,0028). La pression artérielle systolique a diminué de 3,7 mmHg avec Xultophy *versus* 0,2 mmHg avec l'insuline glargine, avec une différence liée au traitement statistiquement significative estimée à − 3,57 mmHg (p < 0,001).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xultophy dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec le traitement du diabète de type 2 (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Globalement, les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec et du liraglutide n'ont pas été affectées de manière cliniquement pertinente lors de leur administration conjointe sous forme de Xultophy, par rapport aux injections indépendantes d'insuline dégludec et de liraglutide.

Les éléments suivants reflètent les propriétés pharmacocinétiques de Xultophy, à moins qu'une indication ne stipule que les données présentées ne soient valables que pour l'administration d'insuline dégludec seule ou de liraglutide seul.

Absorption :

L'exposition totale à l'insuline dégludec était équivalente après administration de Xultophy et après administration d'insuline dégludec seule, tandis que la Cmax était plus élevée de 12 %. L'exposition totale au liraglutide était équivalente après administration de Xultophy et après administration de liraglutide seul, tandis que la Cmax était plus basse de 23 %. Les différences sont considérées comme n'étant pas pertinentes sur le plan clinique car Xultophy a été initié et titré en fonction des cibles de glycémie des patients individuels.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition à l'insuline dégludec et au liraglutide augmente de manière proportionnelle avec la dose de Xultophy dans la totalité de l'intervalle de doses.

Le profil pharmacocinétique de Xultophy est cohérent avec une administration une fois par jour, et la concentration à l'équilibre de l'insuline dégludec et du liraglutide est atteinte après 2 à 3 jours d'administration quotidienne.

Distribution :

L'insuline dégludec et le liraglutide se lient largement aux protéines plasmatiques (respectivement > 99 % et > 98 %).

Biotransformation :

Insuline dégludec :

La dégradation de l'insuline dégludec est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

Liraglutide :

Durant les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [^{3}H]-liraglutide radiomarqué à des patients sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés (⩽ 9 % et ⩽ 5 % de la radioactivité plasmatique totale). Le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

Élimination :

La demi-vie de l'insuline dégludec est d'environ 25 heures, et celle du liraglutide, d'environ 13 heures.

Populations particulières :

Patients âgés :

L'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients adultes jusqu'à 83 ans traités avec Xultophy.

Sexe :

Le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

Origine ethnique :

L'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des personnes d'ethnie blanche, noire, indienne, asiatique et hispanique.

Insuffisance rénale :

Insuline dégludec :

Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance rénale.

Liraglutide :

L'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition au liraglutide a diminué de 33 %, 14 %,

27 % et 28 % chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr} de 50 à 80 ml/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 ml/min), sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) et en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.
De même, dans un essai clinique de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 59 ml/min), l'exposition au liraglutide était diminuée de 26 % en comparaison aux résultats observés dans un essai clinique chez des patients diabétiques de type 2 présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique :

Insuline dégludec :
Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance hépatique.

Liraglutide :
La pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des patients présentant un degré variable d'insuffisance hépatique dans un essai en dose unique. L'exposition au liraglutide a diminué de 13 à 23 % chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux patients sains. L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh > 9).

Population pédiatrique :
Aucune étude portant sur Xultophy n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Pour soutenir le programme de développement clinique, le programme de développement non clinique de l'association d'insuline dégludec et de liraglutide a comporté des études combinées pivots de toxicité d'une durée allant jusqu'à 90 jours chez une seule espèce pertinente (rats Wistar). La tolérance locale a été évaluée chez les lapins et chez les cochons.
Les données non cliniques de sécurité issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.
Les réactions tissulaires locales dans les deux études chez les lapins et les cochons étaient des réactions inflammatoires, respectivement limitées et légères.
Aucune étude portant sur l'association d'insuline dégludec et de liraglutide n'a été menée pour évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'atteinte de la fertilité.
Les données suivantes se basent sur des études portant sur l'insuline dégludec et sur le liraglutide individuellement.

Insuline dégludec :
Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.
Le rapport du pouvoir mitogène sur le potentiel métabolique de l'insuline dégludec est semblable à celui de l'insuline humaine.

Liraglutide :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur deux ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats décrits chez les rongeurs sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié.
Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de liraglutide en milieu de gestation a entraîné une perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin. Chez les rats exposés au liraglutide, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

DP INCOMPATIBILITÉS

Certaines substances mélangées à Xultophy peuvent entraîner une dégradation des substances actives.
Xultophy ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Avant ouverture :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo prérempli, à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture :
A conserver à une température maximale de 30 °C ou à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo prérempli, à l'abri de la lumière.
Après la première ouverture, le produit peut être conservé pendant 21 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. Le produit doit être jeté 21 jours après sa première ouverture.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G.
Le stylo prérempli est réservé à l'utilisation par un seul patient.
Xultophy ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.
Xultophy ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.
Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/14/947/003 ; CIP 3400930018514 (2014, RCP rév 09.01.17).
Prix : 192,40 € (5 stylos préremplis).
Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans la seule indication « Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé ».
Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.
Représentant local :

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

XYLOCAÏNE ® 2 %
lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel urétral : Seringue préremplie de 10 g, en barquette stérile, boîte unitaire.
Modèle hospitalier : Boîte de 10.

COMPOSITION *p seringue*

Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre .... 200 mg
(sous forme monohydratée : 2,132 g/100 g de gel)
Excipients : hypromellose, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau ppi.

DC INDICATIONS

Anesthésie locale de contact avant exploration en urologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La quantité maximale disponible est de 10 g.
Comme pour toute anesthésie urétrale, il est recommandé d'utiliser Xylocaïne 2 % gel dès la première manœuvre, afin d'éviter un passage sanguin trop important de l'anesthésique à travers une muqueuse éraillée par des tentatives infructueuses.
Après désinfection soigneuse du méat urinaire avec un antiseptique doux, introduire doucement l'extrémité de la seringue dans le méat jusqu'à étanchéité, après avoir suivi les instructions concernant la manipulation de la seringue (cf Modalités manipulation/élimination).
- Chez l'homme :
  Injecter lentement le contenu de la seringue, sans forcer, par simple pression sur le piston.
  Mettre en place une pince à verge pendant 3 minutes au niveau du sillon balanopréputial.
  L'anesthésie est complète au bout de 5 à 10 minutes.
- Chez la femme : Injecter lentement quelques grammes de gel dans l'urètre par simple pression sur le piston de la seringue.
- Chez l'enfant : La quantité de gel administrée sera adaptée au poids de l'enfant et à la croissance du canal urétral. La posologie est de 2 à 4 mg/kg de chlorhydrate de lidocaïne, soit une dose de gel de 0,1 à 0,2 g/kg de poids.

Coût de traitement pour une seringue pré-remplie : 2,77€

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients.
- Patients atteints de porphyries récurrentes.
- Épilepsie non contrôlée par le traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter.
Être prudent en cas de muqueuse urétrale traumatisée ou inflammatoire au niveau de laquelle la résorption de la lidocaïne risque d'être plus rapide et plus importante. Dans ce cas, une diminution des doses utilisées est recommandée.
Lors d'association de la lidocaïne avec d'autres médicaments ayant des propriétés antiarythmiques, une surveillance du patient est nécessaire (cf Interactions).
La lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une porphyrie en rémission, ainsi que chez les patients porteurs asymptomatiques des gènes mutants responsables des porphyries.
L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Amiodarone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par l'amiodarone et après son arrêt.
- Cimétidine, avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/jour : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement des concentrations plasmatiques de la lidocaïne ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locale.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut entraîner des effets indésirables altérant la vigilance et les capacités physiques nécessaires à l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machines. Il est recommandé de s'abstenir de conduire dans les heures suivant l'utilisation de ce produit. Un avis médical est nécessaire à l'évaluation de l'aptitude du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions aux anesthésiques locaux à liaison amide sont rares. La survenue d'un effet indésirable doit faire suspecter un surdosage. Des réactions toxiques neurologiques ou cardiovasculaires témoignant d'une concentration anormalement élevée d'anesthésique dans le sang peuvent apparaître dues à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique ou en cas de susceptibilité particulière.
- Affections cardiaques : tachycardie, troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire), trouble de la conduction (bloc auriculoventriculaire) ou dépression cardiovasculaire pouvant aboutir à un collapsus ou un arrêt cardiaque.
- Affections vasculaires : hypertension ou hypotension.
- Affections du système nerveux : bâillements, céphalées, tremblements, convulsions généralisées (surdosage).
- Affections psychiatriques : nervosité, agitation, anxiété, logorrhée.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.
- Affections oculaires : nystagmus.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : contractions musculaires involontaires.
- Affections de la peau et des muqueuses : rash, prurit.
- Affections du système immunitaire : urticaire, œdème, bronchospasme, choc anaphylactique.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : tachypnée puis dyspnée.
- Affections gastro-intestinales : nausées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un patient présentant des signes de toxicité systémique consiste à traiter les convulsions et à assurer une ventilation adéquate avec de l'oxygène, si nécessaire par ventilation (respiration) assistée ou contrôlée. Chez l'adulte, lorsque des convulsions apparaissent, elles doivent être rapidement traitées par injection intraveineuse de thiopental (2 à 4 mg/kg) ou de benzodiazépines à action courte (diazépam 0,1 mg/kg ou midazolam 0,05 mg/kg). La succinylcholine intraveineuse (50 à 100 mg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire, à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé.
Après arrêt des convulsions et lorsqu'une ventilation pulmonaire adaptée est assurée, aucun autre traitement n'est habituellement nécessaire. Cependant, en cas d'hypotension ou de bradycardie, 5 à 10 mg d'éphédrine seront injectés par voie intraveineuse et répétés si nécessaire au bout de 2 à 3 minutes.

PP PHARMACODYNAMIE

Anesthésiques locaux (code ATC : N01BB02 ; N : système nerveux central).
La lidocaïne fait partie du groupe des anesthésiques à liaison amide.
Le pKa de la lidocaïne est de 7,7. C'est une base faible. Elle est liée aux protéines (essentiellement les alpha 1-glycoprotéines) à environ 65 %.
La lidocaïne est un anesthésique à fonction amide qui interrompt localement la propagation de l'influx nerveux le long de la fibre nerveuse au lieu de l'application. Elle agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants en se fixant sur des récepteurs situés près du pôle intracellullaire du canal. Elle possède, de ce fait, des propriétés sur la conduction cardiaque.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La lidocaïne, mise au contact de la muqueuse urétrale, exerce un effet anesthésique local. Le gel est non coloré et ne gêne pas les examens endoscopiques.
La lidocaïne est partiellement résorbée par la muqueuse urétrale. Cette fraction résorbée correspond à des concentrations sanguines faibles (de l'ordre de 1 µg/ml).
La fraction résorbée de lidocaïne est ensuite métabolisée au niveau hépatique par le système monooxygénasique dépendant du cytochrome P_{450} et les métabolites sont éliminés par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études chez l'animal ont montré que la toxicité liée à l'administration de lidocaïne à fortes doses se traduit par des effets sur le système nerveux central et le système cardiovasculaire.
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet indésirable lié au produit.
Les résultats de mutagenèse ne montrent pas de potentiel mutagène significatif in vitro et in vivo.
Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec la lidocaïne, en raison du mode d'administration et de la durée de traitement de ce médicament.
Le métabolite de la lidocaïne, 2,6-xylidine, a montré, dans certains tests, une faible action génotoxique. Dans des études de toxicité chronique, le métabolite a montré un potentiel carcinogène. Les analyses du risque comparant l'exposition maximale lors de l'utilisation intermittente chez l'homme avec l'exposition utilisée dans les études précliniques montrent une marge de sécurité importante lors de l'utilisation clinique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La seringue préremplie est à usage unique. Après la première utilisation, tout le produit non utilisé doit être jeté.
- Retirer la seringue préremplie de la barquette stérile pour vérifier son intégrité.
- Assembler les deux parties de la seringue en vissant le piston sur le joint à l'extrémité du corps de la seringue.
- Retirer l'embout de la seringue en effectuant une rotation de la partie supérieure dans le sens indiqué par la flèche.
- Inspecter la seringue pour s'assurer qu'il n'y a aucun fragment de plastique dans le gel. Vérifier que l'embout de scellage a bien été totalement retiré.
- Tenir la seringue verticalement et faire descendre tout le gel dans la partie inférieure en tapotant au niveau de l'extrémité, puis purger l'air avant d'effectuer l'injection du gel.
- Injecter lentement le gel.
- Clamper si nécessaire afin d'éviter l'écoulement du produit.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400936344617 (1994, RCP rév 16.01.17) 1 ser.
3400956532445 (1994, RCP rév 16.01.17) 10 ser.
Prix : 2,77 € (1 seringue).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

XYLOCAÏNE ® 5 % à la naphazoline
lidocaïne, naphazoline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution pour application muqueuse : Flacon de 24 ml.
Modèle hospitalier : Boîte de 10 flacons.

COMPOSITION *p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre .... 1,2 g
(sous forme monohydratée : 1,3 g/flacon)
Naphazoline (DCI) nitrate .... 4,8 mg
Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), bleu patenté V (E 131), hydroxyde de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS
Xylocaïne 5 % à la naphazoline, solution pour application muqueuse, est indiqué chez les adultes et les enfants âges de 6 ans et plus dans les indications suivantes :
- Anesthésie locale de contact avant explorations instrumentales en ORL, stomatologie et avant bronchoscopie.
- Anesthésie locale dentaire de surface lors :
  - d'anesthésie d'infiltration,
  - de taille et pose de couronnes et pilier de bridge,
  - de détartrage juxta-gingival et sous-gingival.
- Abolition du réflexe nauséeux lors d'une prise d'empreintes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Chez l'adulte, la dose maximale à ne pas dépasser est de 200 mg de chlorhydrate de lidocaïne ou 0,8 mg de naphazoline, soit 4 ml de solution.
Par voie gingivale pour anesthésie dentaire :
L'application de la solution doit s'effectuer sur une muqueuse préalablement séchée.
La solution est appliquée pendant 30 secondes au niveau de la muqueuse au moyen d'une boulette de coton imprégnée de 1 à 2 gouttes de solution, juste avant l'intervention.
Ne pas dépasser 20 gouttes par séance.
Pour anesthésie avant exploration instrumentale :
La solution s'applique par tamponnement au moyen d'un coton imprégné.
Chez l'enfant de plus de 6 ans, la posologie varie de 2 à 4 mg/kg (0,04 ml à 0,08 ml/kg), sans dépasser 200 mg (4 ml) de chlorhydrate de lidocaïne.
Coût du traitement pour un flacon : 5,89 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de convulsions liés à la concentration élevée en lidocaïne de ce médicament.
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux à liaison amide (tels que la lidocaïne) ou à l'un des composants, dont le parahydroxybenzoate de méthyle contenu dans l'excipient.
- Porphyrie.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Ne pas injecter.
- Ne pas avaler : après application de l'anesthésique sur la muqueuse buccale, veiller à ce que le patient élimine dans le crachoir l'excès de produit pour ne pas l'avaler.
- Après une anesthésie buccopharyngolaryngée, éviter toute alimentation solide ou liquide pendant 2 heures après l'anesthésie en raison du risque de fausse-route du bol alimentaire ou de morsure de la langue ou des joues.
- Tenir compte d'un risque de résorption plus rapide et plus importante de la lidocaïne en cas de lésion muqueuse.
- Éviter de faire l'anesthésie dans une zone infectée ou inflammatoire.
- Tenir compte de la présence de naphazoline, vasoconstricteur sympathomimétique.
- Lors d'association de la lidocaïne avec d'autres médicaments ayant des propriétés antiarythmiques, une surveillance du patient est nécessaire (cf Interactions).
- L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la lidocaïne et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Xylocaïne doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux, comme par exemple certains antiarythmiques, en raison du risque de majoration des effets toxiques. Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire. Bien que des études spécifiques d'interactions n'aient pas été effectuées entre la lidocaïne et les antiarythmiques de classe III, l'utilisation concomitante de ces deux produits doit être réalisée avec précaution.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locale des muqueuses buccopharyngées et (ou) des voies aériennes supérieures par une utilisation ponctuelle du médicament.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Ce médicament peut entraîner des effets indésirables altérant la vigilance et les capacités physiques nécessaires à l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machine. Il est recommandé de s'abstenir de conduire dans les heures suivant l'utilisation de ce produit. Un avis médical est nécessaire à l'évaluation de l'aptitude du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Liés à la présence de lidocaïne :
Les réactions allergiques aux anesthésiques locaux à liaison amide sont rares. Ces réactions peuvent être également dues à l'un des excipients. Elles peuvent être cutanées (rash, prurit, urticaire) ou plus sévères (œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension) et aller jusqu'au choc anaphylactique.
Des réactions toxiques neurologiques ou cardiovasculaires témoignant d'une concentration anormalement élevée d'anesthésique dans le sang peuvent apparaître, dues à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique ou en cas de susceptibilité particulière (cf Surdosage).
Liés à la présence de naphazoline :
En raison de la présence de naphazoline, vasoconstricteur sympathomimétique, des effets indésirables systémiques peuvent survenir, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses ou chez les patients prédisposés (hypertension artérielle, antécédents cardiaques).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet de surdosage n'a été rapporté. Des réactions toxiques témoignant de concentrations sanguines trop élevées peuvent apparaître.
Symptômes :
- Système nerveux central : nervosité, agitation, bâillements, tremblements, contractions musculaires involontaires, appréhension, nystagmus, logorrhée, céphalées, nausées, bourdonnements d'oreille.
  Ces signes, lorsqu'ils apparaissent, appellent des mesures correctives rapides visant à prévenir une aggravation éventuelle avec notamment la survenue de convulsions.
- Système respiratoire : tachypnée, puis bradypnée pouvant conduire à l'apnée.
- Système cardiovasculaire : diminution de la force contractile du myocarde, baisse du débit cardiaque et chute de la tension artérielle.

Les effets potentiels dus à la présence de naphazoline sont : hypertension puis hypotension, bradycardie et arythmie, dépression respiratoire et excitation ou dépression du système nerveux central.
Traitement :
- Le traitement de la toxicité aiguë devra être instauré dès qu'apparaissent des contractions musculaires involontaires.
- Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments adaptés et du matériel de réanimation. Le traitement a pour objectif de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de maintenir l'hémodynamique.
- De l'oxygène doit être administré et une ventilation assistée mise en route si nécessaire. Un anticonvulsivant devra être administré par voie intraveineuse si les convulsions ne s'arrêtent pas spontanément. L'injection intraveineuse de 2 à 4 mg/kg de thiopental interrompra rapidement les convulsions. On peut également utiliser 0,1 mg/kg de diazépam ou 0,05 mg/kg de midazolam par voie intraveineuse. La succinylcholine intraveineuse (50 à 100 mg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé.
- S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypotension artérielle, bradycardie), 5 à 10 mg d'éphédrine seront injectés par voie intraveineuse et répétés si nécessaire au bout de 2 à 3 minutes.
- Des doses adaptées seront administrées aux enfants de plus de 6 ans (cf Contre-indications) en tenant compte de leur âge et de leur poids.

PP PHARMACODYNAMIE
Anesthésique local (code ATC : N01BB02 ; N : système nerveux central).
La lidocaïne est un anesthésique à fonction amide qui interrompt localement la propagation de l'influx nerveux le long de la fibre nerveuse au lieu de l'application. Elle agit en bloquant les canaux sodiques voltage dépendant en se fixant sur des récepteurs situés près du pôle intracellulaire du canal. Elle possède de ce fait des propriétés sur la conduction cardiaque.
La naphazoline est un vasoconstricteur par effet sympathomimétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après application gingivale, la résorption systémique de la lidocaïne est très faible.
La lidocaïne n'est pas détectable dans la circulation sanguine.
Toutefois, en cas d'application sur muqueuse lésée, la résorption est plus importante.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données issues des études de toxicité après administration unique ou répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme, à l'exception de ceux qu'on peut attendre suite à l'action pharmacodynamique de la lidocaïne à forte dose (exemple : signes de neurotoxicité et de cardiotoxicité).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400931152705 (1998, RCP rév 16.01.17) 1 fl.
3400955164357 (1998, RCP rév 16.01.17) 10 fl.
Prix : 5,89 € (1 flacon).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

XYLOCAÏNE ® sans conservateur
lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution injectable à 5 mg/ml, à 10 mg/ml et à 20 mg/ml : Flacons de 20 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION
Solution injectable à 5 mg/ml : *p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre ...... 100 mg
(sous forme monohydratée : 106,6 mg/flacon)

Solution injectable à 10 mg/ml : *p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre ...... 200 mg
(sous forme monohydratée : 213,2 mg/flacon)

Solution injectable à 20 mg/ml : *p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre ...... 400 mg
(sous forme monohydratée : 426,4 mg/flacon)

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau ppi.

Teneur en sodium : 3,1 mg/ml (5 mg/ml) ; 2,4 mg/ml (10 mg/ml et 20 mg/ml).

DC INDICATIONS
Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie régionale :
- Xylocaïne sans conservateur à 5 mg/ml et à 10 mg/ml : chez les adultes et les enfants de plus de 1 an.
- Xylocaïne sans conservateur à 20 mg/ml : chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
En dehors de l'anesthésie locale par infiltration, la lidocaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.
La forme et la concentration utilisées varient en fonction de l'indication et de l'objectif à atteindre, de l'âge et de l'état pathologique du patient. Le niveau d'anesthésie obtenu est habituellement fonction de la dose totale administrée. La dose à injecter dépend de la technique d'anesthésie pour laquelle le produit est utilisé.
Les patients âgés ou fragilisés peuvent être plus sensibles aux posologies standards, avec une augmentation du risque et de la sévérité des réactions toxiques sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Néanmoins, il n'est pas recommandé de diminuer la dose de lidocaïne car cela pourrait entraîner une anesthésie insuffisante.
Adulte et enfant de plus de 12 ans :
Solutions à 5 mg/ml, 10 mg/ml et 20 mg/ml :
- En anesthésie locale par infiltration :
  La dose maximale ne doit pas dépasser 200 mg. Pour des doses plus élevées, il est recommandé de recourir aux formes adrénalinées.
- En anesthésie régionale (caudale, péridurale, plexique, tronculaire) :
  La dose maximale ne doit pas dépasser 400 mg. Pour des doses supérieures, il est recommandé de recourir aux formes adrénalinées.
  Les formes les plus concentrées augmentent l'intensité du bloc moteur.
  En obstétrique, pour l'anesthésie péridurale, il est recommandé de diminuer les doses de moitié.

Pour l'analgésie obstétricale, une solution de concentration inférieure ou égale à 10 mg/ml devra être utilisée ; en revanche, dans le cadre de l'anesthésie pour césarienne, une concentration supérieure à 10 mg/ml devra être utilisée.
- Pour les infiltrations péri et intra-articulaires, et les infiltrations sympathiques :
  La dose maximale ne doit pas dépasser 200 mg.

Solution à 5 mg/ml :
- En anesthésie régionale intraveineuse :
  Ne pas utiliser de concentrations supérieures à 5 mg/ml et ne pas dépasser la dose totale de 200 mg.
  Pour les injections intraveineuses, les formes adrénalinées sont strictement contre-indiquées.

Les doses recommandées de lidocaïne chez l'adulte sont indiquées dans le tableau 1.
Tableau 1 : Posologies recommandées chez l'adulte

Technique	Chlorhydrate de lidocaïne		
	Concentration (mg/ml)	Vol (ml)	Dose totale (mg)
Anesthésie par infiltration :			
	5	1-40	5-200
	10	0,5-20	5-200
	20	0,25-10	5-200
Anesthésie par blocs nerveux périphériques, par exemple :			
Bloc intercostal - par segment	10	3-5 (max 40)	30-50 (max 400 pour tous les segments)
	20	1,5-2,5 (max 20)	30-50 (max 400 pour tous les segments)
Anesthésie paracervicale - de chaque côté	10	10	100
	20	5	100
Anesthésie paravertébrale	10	20	200 au total
	20	10	200 au total
Bloc cervical	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
Bloc lombaire	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
Anesthésie/analgésie péridurale, par exemple :			
Bloc péridural :			
Anesthésie chirurgicale	10	20-40*	200-400
	20	10-20	200-400
Obstétrique :			
Anesthésie pour césarienne	20	10-20	200-400
Analgésie obstétricale	10	20	200
Bloc caudal :			
	10	20-40*	200-400
	20	10-20	200-400
Anesthésie régionale intraveineuse (Xylocaïne 5 mg/ml sans conservateur, solution injectable) :			
	5	1-40	5-200

* Volume non recommandé en injection péridurale (augmentation de la pression intracrânienne pour des volumes supérieurs à 30 ml).

Enfant de 1 à 12 ans :
Solutions à 5 mg/ml et à 10 mg/ml :
Pour éviter toute toxicité systémique, la concentration efficace la plus faible et la dose efficace la plus faible doivent toujours être utilisées.
- En infiltration locale et en anesthésie régionale (péridurale, caudale, plexique, tronculaire) :
  La dose maximale recommandée se situe entre 2 et 7 mg/kg, selon la technique utilisée.

Solution à 5 mg/ml :
- En anesthésie régionale intraveineuse :
  L'anesthésie régionale intraveineuse est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.
  Ne pas utiliser de concentration supérieure à 5 mg/ml.
  La dose maximale recommandée est de 2,5 mg/kg.

Coût du traitement pour un flacon (20 ml) : 1,41 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients.
- Patients atteints de porphyries récurrentes.
- Administration par voie intraveineuse aux concentrations supérieures à 5 mg/ml.
- Administration par voie intraveineuse chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Comme d'autres anesthésiques locorégionaux, la lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant des affections suivantes : épilepsie, hypovo-

lémie, bloc auriculoventriculaire ou troubles de la conduction, bradycardie ou insuffisance respiratoire.
De même, la lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une porphyrie en rémission ainsi que chez les patients porteurs asymptomatiques des gènes mutants responsables des porphyries.
La lidocaïne est métabolisée par le foie et doit être administrée avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. La demi-vie plasmatique de la lidocaïne peut être prolongée en cas de diminution du débit sanguin hépatique lors d'une insuffisance cardiaque et circulatoire.
Les métabolites de la lidocaïne peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.
Un matériel complet de réanimation doit toujours être disponible lors de l'administration d'anesthésiques locaux.
Tenir compte, chez les personnes suivant un régime hyposodé strict, de la teneur en sodium de ce médicament (cf Composition).
Des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en postopératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquait l'articulation de l'épaule. Le mécanisme exact de cette atteinte reste encore inconnu mais est probablement multifactoriel.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par l'amiodarone et après son arrêt.
- Cimétidine : avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Fluvoxamine : augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne avec possibilités d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après arrêt de l'association. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : avec la lidocaïne utilisée par voie IV (solution à 5 mg/ml) : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.

A prendre en compte :

- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ne pas utiliser dans un bloc paracervical en anesthésie obstétricale, en raison d'un risque d'hypertonie utérine avec retentissement néonatal (hypoxie).
La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locorégionale avec la lidocaïne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Selon la dose administrée, les anesthésiques locorégionaux peuvent avoir un effet très modéré sur les fonctions mentales et peuvent altérer temporairement la mobilité et la coordination des mouvements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables dus à la lidocaïne doivent être différenciés des effets physiologiques dus au bloc lui-même (hypotension, bradycardie) ainsi que des effets directs (lésion neurologique) ou indirects (abcès péridural) dus à l'introduction de l'aiguille.
La survenue d'un effet indésirable doit faire suspecter un surdosage. Les réactions toxiques, témoins d'un surdosage en anesthésique local, peuvent apparaître dans deux conditions : soit immédiatement par un surdosage relatif dû à un passage intraveineux accidentel, soit plus tardivement par un surdosage vrai dû à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique. Ces réactions toxiques sont de deux ordres, cardiovasculaires et neurologiques.
Les réactions cardiovasculaires sont de type dépresseur, et peuvent être caractérisées par une hypotension, une dépression myocardique, une bradycardie, voire un arrêt cardiaque.
Les réactions du système nerveux central (SNC) sont de type excitateur et/ou dépresseur. Les premiers symptômes de toxicité sont des sensations d'étourdissement, un engourdissement des lèvres et de la langue, des bourdonnements d'oreille, un dysfonctionnement de l'audition et une dysarthrie. D'autres symptômes subjectifs du SNC comportent une désorientation et des sensations de somnolence. Les signes objectifs de toxicité du SNC sont généralement excitateurs et comprennent frissons, contractions musculaires et tremblements impliquant au départ les muscles du visage et les parties distales des extrémités. Finalement, des convulsions généralisées de type « grand mal » apparaissent. Si une dose très importante est administrée, les premiers signes d'excitation du SNC (activité épileptoïde) sont rapidement suivis d'une dépression généralisée du SNC (dépression respiratoire puis arrêt respiratoire).
Les réactions allergiques sont extrêmement rares. Elles peuvent être caractérisées par des lésions cutanées, de l'urticaire, un œdème ou des réactions anaphylactoïdes. La détection de la sensibilité par un test de la peau reste non prédictive.
La fréquence relative des signalements de ces effets indésirables est la suivante : commun (> 1/100 à < 1/10) ; rare (> 1/10 000 à < 1/1000).
Système circulatoire :

- Commun : hypotension, bradycardie (essentiellement lors d'une anesthésie péridurale).
- Rare : dépression myocardique ou arrêt cardiaque (provoqué par un surdosage absolu ou relatif).

Système nerveux central :

- Rare : perte de conscience ou convulsions généralisées (surdosage).

Système général :

- Rare : réactions allergiques et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un patient présentant des signes de toxicité systémique consiste à traiter les convulsions et assurer une ventilation adéquate avec de l'oxygène, si nécessaire par ventilation (respiration) assistée ou contrôlée. Chez l'adulte, lorsque des convulsions apparaissent, elles doivent être rapidement traitées par injection intraveineuse de thiopental (2 à 4 mg/kg) ou benzodiazépines à action courte (diazépam 0,1 mg/kg ou midazolam 0,05 mg/kg). La succinylcholine intraveineuse (50 à 100 mg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé.
Après arrêt des convulsions et lorsqu'une ventilation pulmonaire adaptée est assurée, aucun autre traitement n'est habituellement nécessaire. Cependant, en cas d'hypotension, un vasopresseur doit être administré par voie intraveineuse.

PP PHARMACODYNAMIE

Anesthésiques locaux (code ATC : N01BB02 ; N : système nerveux central).
La lidocaïne provoque une perte réversible des sensations en empêchant ou en diminuant la conduction des signaux nerveux sensoriels à proximité de leur site d'action, le premier site d'action étant la membrane cellulaire. La lidocaïne bloque la conduction en réduisant ou en empêchant l'augmentation importante et transitoire de la perméabilité au sodium des membranes excitables, perméabilité normalement produite par une légère dépolarisation des membranes. Cette action est due à son interaction directe avec les canaux sodiques potentiel-dépendants, le principal mécanisme d'action impliquant probablement une interaction avec un ou plusieurs sites de liaison plus spécifiques à l'intérieur du canal sodique.
En général, les petites fibres nerveuses, en particulier les fibres non myélinisées, sont plus facilement bloquées par un anesthésique local parce que la longueur critique au-delà de laquelle un signal peut se transmettre est plus courte que dans les grandes fibres. Pour la même raison, la récupération est plus rapide dans les petites fibres. La lidocaïne a une durée d'activité intermédiaire, de 60 à 120 minutes après infiltration locale et anesthésie par blocage nerveux.
En plus de leur activité anesthésique locale, la lidocaïne et les substances analogues peuvent agir sur le fonctionnement de certains organes dans lesquels il y a une conduction ou une transmission de signaux nerveux (tels que système nerveux central ou système cardiovasculaire).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :
La lidocaïne est facilement absorbée à partir des sites d'injection, dont le muscle, et à partir du tractus gastro-intestinal, des muqueuses et de la peau lésée ; elle est faiblement absorbée à travers une peau intacte. Après une dose intraveineuse, les concentrations plasmatiques baissent rapidement avec une demi-vie initiale inférieure à 30 minutes et une demi-vie d'élimination de 1 à 2 heures.
La fixation de la lidocaïne aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66 %. La lidocaïne traverse le placenta et la barrière hématoencéphalique et est excrétée dans le lait maternel.
La lidocaïne traverse le placenta par diffusion et atteint le fœtus en quelques minutes. Le rapport de concentration sérique fœtal/maternel est d'environ 0,5-0,7 après administration péridurale. Après infiltration périnéale ou anesthésie paracervicale, des concentrations plus élevées ont été mesurées dans la veine ombilicale.
Métabolisme et excrétion :
La lidocaïne est éliminée principalement par métabolisation au niveau hépatique. Celle-ci consiste essentiellement en une désalkylation mettant en jeu le cytochrome P450.
Les principaux métabolites formés sont le MEGX (monoéthyl-glycine-xylidine) et le GX (glycine-xylidine). Ces métabolites ont également une activité anesthésique locale. La formation de ces métabolites est médiée spécifiquement par deux isoenzymes du cytochrome P450, le CYP1A2 et CYP3A4.
Chez l'homme, environ 75 % de xylidine sont excrétés dans les urines sous forme de 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline.
Seulement 3 % de la lidocaïne inchangée est retrouvée dans les urines.
Après anesthésie péridurale chez la mère, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne chez le nouveau-né est d'environ 3 heures ; après infiltration périnéale ou anesthésie paracervicale, la lidocaïne est détectable dans les urines du nouveau-né pendant au moins 48 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité aiguë ont été réalisées chez différentes espèces animales. Les signes de toxicité étaient des symptômes de toxicité du SNC comportant des crises convulsives conduisant au décès. Chez l'homme, les premiers signes toxiques (symptômes cardiovasculaires et neurologiques, crises convulsives) ont été observés avec des concentrations plasmatiques comprises entre 5 µg/ml et 10 µg/ml.
Des études *in vitro* ont montré que l'utilisation de doses élevées, presque toxiques, du métabolite 2,6-xylidine présent chez le rat et éventuellement chez l'homme peut provoquer des effets mutagènes. Le test d'Ames réalisé avec la lidocaïne a donné des résultats négatifs.
Dans une étude de carcinogénicité à long terme, réalisée chez le rat, avec exposition transplacentaire et traitement postnatal pendant deux ans à doses très élevées de 2,6-xylidine, des tumeurs malignes et bénignes, notamment dans la cavité nasale, ont été mises en évidence. Ces résultats pourraient avoir une signification en clinique. Par conséquent, la lidocaïne ne doit pas être utilisée à dose élevée de façon prolongée.
Des études de toxicité des fonctions de reproduction réalisées chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. La seule observation a été une réduction du poids fœtal ; des effets comportementaux ont été rapportés dans la progéniture des rates ayant reçu pendant la gestation une dose voisine de la dose maximale recommandée chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution ne contient pas de conservateur et est destinée à l'usage unique.
Tout produit non utilisé doit être jeté.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934215063 (1995, RCP rév 16.01.17) 1 fl 5 mg/ml.
3400934223976 (1995, RCP rév 16.01.17) 1 fl 10 mg/ml.
3400934224058 (1995, RCP rév 16.01.17) 1 fl 20 mg/ml.
Prix : 1,41 € (1 flacon de 20 ml 5 mg/ml).
1,41 € (1 flacon de 20 ml 10 mg/ml).
1,41 € (1 flacon de 20 ml 20 mg/ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

XYLOCAÏNE ® ADRÉNALINE

lidocaïne, adrénaline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable de xylocaïne 10 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.
Solution injectable de xylocaïne 20 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION

Xylocaïne 10 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml : *p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre .... 200 mg
(sous forme monohydratée : 213,2 mg/flacon)
Adrénaline .... 100 µg
(sous forme de tartrate : 182 µg/flacon)

Xylocaïne 20 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml : *p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre .... 400 mg
(sous forme monohydratée : 426,4 mg/flacon)
Adrénaline .... 100 µg
(sous forme de tartrate : 182 µg/flacon)

Excipients (communs) : chlorure de sodium, métabisulfite de sodium (E223), acide chlorhydrique, eau ppi.

Teneur en sodium : 50 mg/flacon.

DC INDICATIONS

Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie régionale :

- Xylocaïne 10 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml : chez les adultes et les enfants de plus de 1 an.
- Xylocaïne 20 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml : chez les adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

En dehors de l'anesthésie locale par infiltration, la lidocaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.
La forme et la concentration utilisées varient en fonction de l'indication et de l'objectif à atteindre, de l'âge et de l'état pathologique du patient. Le niveau d'anesthésie obtenu est habituellement fonction de la dose totale administrée. La dose à injecter dépend de la technique d'anesthésie pour laquelle le médicament est utilisé.
La lidocaïne ne doit pas être utilisée en administration intra-articulaire continue postopératoire.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :
Les formes les plus concentrées augmentent l'intensité du bloc moteur.
En obstétrique :
Pour l'analgésie obstétricale, une solution de concentration inférieure ou égale à 10 mg/ml devra être utilisée.
Pour l'anesthésie pour césarienne, une concentration supérieure à 10 mg/ml devra être utilisée.
Les doses recommandées de lidocaïne chez l'adulte sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologies recommandées chez l'adulte

Technique	Chlorhydrate de lidocaïne		
	Concentration (mg/ml)	Vol (ml)	Dose totale (mg) recommandée *
Anesthésie par infiltration :			
	10	0,5-20	5-200
	20	0,25-10	5-200
Anesthésie par blocs nerveux périphériques, par exemple :			
Bloc intercostal - par segment	10	3-5 (max 40)	30-50 (max 400 pour tous les segments)
	20	1,5-2,5 (max 20)	30-50 (max 400 pour tous les segments)
Anesthésie paracervicale - de chaque côté	10	10	100
	20	5	100
Anesthésie paravertébrale	10	20	200 au total
	20	10	200 au total
Bloc cervical	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
Bloc lombaire	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
Anesthésie/analgésie péridurale, par exemple :			
Bloc péridural :			
Anesthésie chirurgicale	10	20-40 ***	200-400
	20	10-20	200-400
Obstétrique :			
Anesthésie pour césarienne	20	10-20	200-400
Analgésie obstétricale **	10	20	200
Bloc caudal :			
	10	20-40 ***	200-400
	20	10-20	200-400

* La dose maximale ne doit pas dépasser 500 mg.
** En obstétrique, pour l'anesthésie péridurale, la dose maximale ne doit pas dépasser 250 mg.

*** Volume non recommandé en injection péridurale (augmentation de la pression intracrânienne pour des volumes supérieurs à 30 ml).

Chez l'enfant de 1 à 12 ans :

Pour éviter toute toxicité systémique, la concentration efficace la plus faible et la dose efficace la plus faible doivent toujours être utilisées.

Ne pas dépasser la concentration de 1/400 000 en adrénaline. Il est donc nécessaire de diluer la forme adrénalinée.

Infiltration locale et anesthésie régionale (péridurale, caudale, plexique, tronculaire) : la dose maximale recommandée se situe de 3 à 10 mg/kg, selon la technique utilisée.

Sujet âgé ou fragilisé :

Les patients âgés ou fragilisés peuvent être plus sensibles aux posologies standards, avec une augmentation du risque et de la sévérité des réactions toxiques sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire nécessitant une surveillance clinique particulière. Néanmoins, il n'est pas recommandé de diminuer la dose de lidocaïne, car cela pourrait entraîner une anesthésie insuffisante.

Coût du traitement pour un flacon (20 ml) : 2,37 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients (sulfites).
- Patients atteints de porphyries récurrentes.
- Administration par voie intraveineuse.

Les formes adrénalinées ont de plus comme contre-indications :

- Voie intravasculaire.
- Insuffisance coronarienne.
- Troubles du rythme ventriculaire.
- Hypertension artérielle sévère.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Hyperthyroïdie.
- Anesthésie par infiltration locale au niveau des extrémités (doigt, verge).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Les techniques d'anesthésie locorégionale ne sont pas recommandées chez les patients sous anticoagulants.

Comme d'autres anesthésiques locorégionaux, la lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant des affections suivantes : épilepsie, hypovolémie, bloc auriculoventriculaire ou troubles de la conduction, bradycardie ou insuffisance respiratoire.

De même, la lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une porphyrie en rémission ainsi que chez les patients porteurs asymptomatiques des gènes mutants responsables des porphyries.

Ne pas dépasser une concentration de 1/400 000 en adrénaline chez le nourrisson et le jeune enfant. Il est donc nécessaire de diluer la forme adrénalinée.

La lidocaïne est métabolisée par le foie et doit être administrée avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. La demi-vie plasmatique de la lidocaïne peut être prolongée en cas de diminution du débit sanguin hépatique lors d'une insuffisance cardiaque et circulatoire.

Les métabolites de la lidocaïne peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en postopératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquait l'articulation de l'épaule. Le mécanisme exact de cette atteinte reste encore inconnu mais est probablement multifactoriel.

Un matériel complet de réanimation doit toujours être disponible lors de l'administration d'anesthésiques locaux.

Ce médicament contient 2,5 mg de sodium par ml : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.

L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par l'amiodarone et après son arrêt.
- Cimétidine, avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/jour : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.
- Fluvoxamine : augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne avec possibilités d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après arrêt de l'association. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.

A prendre en compte :

- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

Dues à la présence d'adrénaline :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.
- Antidépresseurs imipraminiques : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.
- IMAO irréversibles : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.
- Médicament mixtes adrénergiques-sérotoninergiques : troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Ne pas utiliser dans un bloc paracervical en anesthésie obstétricale, en raison d'un risque d'hypertonie utérine avec retentissement néonatal (hypoxie).

La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locorégionale avec la lidocaïne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Selon la dose administrée, les anesthésiques locorégionaux peuvent avoir un effet très modéré sur les fonctions mentales et peuvent altérer temporairement la mobilité et la coordination des mouvements.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables dus à la lidocaïne doivent être différenciés des effets physiologiques dus au bloc lui-même (hypotension, bradycardie), ainsi que des effets directs (lésion neurologique) ou indirects (abcès péridural) dus à l'introduction de l'aiguille.

La survenue d'un effet indésirable doit faire suspecter un surdosage. Les réactions toxiques, témoins d'un surdosage en anesthésique local, peuvent apparaître dans deux conditions : soit immédiatement par un surdosage relatif dû à un passage intraveineux accidentel, soit plus tardivement par un surdosage vrai dû à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique.

- Affections cardiaques : bradycardie (essentiellement lors d'une anesthésie péridurale), plus rarement dépression myocardique ou arrêt cardiaque.
- Affections vasculaires : hypotension.
- Affections du système nerveux : sensation vertigineuse, paresthésies linguales et labiales, tremblements, somnolence, désorientation, perte de conscience ou convulsions généralisées (surdosage), dysarthrie.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, troubles de l'audition.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : frissons, contractions musculaires involontaires (visage et les parties distales des extrémités).
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire puis arrêt respiratoire.
- Affections du système immunitaire : urticaire, œdème, bronchospasme voire choc anaphylactique (présence de métabisulfite de sodium).

Les réactions allergiques sont extrêmement rares. Elles peuvent être caractérisées par des lésions cutanées, de l'urticaire, un œdème ou des réactions anaphylactoïdes. La détection de la sensibilité par un test de la peau reste non prédictive.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un patient présentant des signes de toxicité systémique consiste à traiter les convulsions et à assurer une ventilation adéquate avec de l'oxygène, si nécessaire par ventilation (respiration) assistée ou contrôlée. Chez l'adulte, lorsque des convulsions apparaissent, elles doivent être rapidement traitées par injection intraveineuse de thiopental (2 à 4 mg/kg) ou benzodiazépines à action courte (diazépam 0,1 mg/kg ou midazolam 0,05 mg/kg).

La succinylcholine intraveineuse (50 à 100 mg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire, à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé.

Après arrêt des convulsions et lorsqu'une ventilation pulmonaire adaptée est assurée, aucun autre traitement n'est habituellement nécessaire. Cependant, en cas d'hypotension, de bradycardie, un vasopresseur (agent chronotrope ou inotrope) doit être administré par voie intraveineuse.

PP PHARMACODYNAMIE

Anesthésiques locaux ; N : système nerveux central (code ATC : N01BB02).

La lidocaïne provoque une perte réversible des sensations en empêchant ou en diminuant la conduction des signaux nerveux sensoriels à proximité de leur site d'action ; le premier site d'action étant la membrane cellulaire. La lidocaïne bloque la conduction en réduisant ou en empêchant l'augmentation importante et transitoire de la perméabilité au sodium des membranes excitables, perméabilité normalement produite par une légère dépolarisation des membranes. Cette action est due à son interaction directe avec les canaux sodiques potentiel-dépendants, le principal mécanisme d'action impliquant probablement une interaction avec un ou plusieurs sites de liaison plus spécifiques à l'intérieur du canal sodique.

En général, les petites fibres nerveuses, en particulier les fibres non myélinisées, sont plus facilement bloquées par un anesthésique local parce que la longueur critique au-delà de laquelle un signal peut se transmettre est plus courte que dans les grandes fibres. Pour la même raison, la récupération est plus rapide dans les petites fibres. La lidocaïne a une durée d'activité intermédiaire, de 60 à 120 minutes après infiltration locale et anesthésie par blocage nerveux.

En plus de leur activité anesthésique locale, la lidocaïne et les substances analogues peuvent agir sur le fonctionnement de certains organes dans lesquels il y a une conduction ou une transmission de signaux nerveux (tels que système nerveux central ou système cardiovasculaire).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution :

La lidocaïne est facilement absorbée à partir des sites d'injection, dont le muscle, et à partir du tractus gastro-intestinal, des muqueuses et de la peau lésée ; elle est faiblement absorbée à travers une peau intacte.

Après une dose intraveineuse, les concentrations plasmatiques baissent rapidement, avec une demi-vie initiale inférieure à 30 minutes et une demi-vie d'élimination de une à deux heures.

La fixation de la lidocaïne aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66 %. La lidocaïne traverse le placenta et la barrière hémato-encéphalique et est excrétée dans le lait maternel.

La lidocaïne traverse le placenta par diffusion et atteint le fœtus en quelques minutes. Le rapport de concentration sérique fœtal/maternel est d'environ 0,5-0,7 après administration péridurale. Après infiltration périnéale ou anesthésie paracervicale, des concentrations plus élevées ont été mesurées dans la veine ombilicale.

Métabolisme et excrétion :

La lidocaïne est largement métabolisée par le foie. Le métabolisme de la lidocaïne est lié au système du cytochrome P450, principalement les CYP1A2 et CYP3A4. Chez l'homme, il se produit une désalkylation en monoéthyl-glycine-xylidine (MEGX) et glycine-xylidine et ces métabolites ont une activité anesthésique locale. Chez l'homme, environ 75 % de xylidine sont excrétés dans les urines sous forme de 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline. Seulement 3 % de la lidocaïne inchangée est retrouvée dans les urines.

Après anesthésie péridurale chez la mère, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne chez le nouveau-né est d'environ 3 heures ; après infiltration périnéale ou anesthésie paracervicale, la lidocaïne est détectable dans les urines du nouveau-né pendant au moins 48 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité aiguë ont été réalisées chez différentes espèces animales. Les signes de toxicité étaient des symptômes de toxicité du SNC comportant des crises convulsives conduisant au décès. Chez l'homme, les premiers signes toxiques (symptômes cardiovasculaires et neurologiques, crises convulsives) ont été observés avec des concentrations plasmatiques comprises entre 5 µg/ml et 10 µg/ml.

Des études in vitro ont montré que l'utilisation de doses élevées, presque toxiques, du métabolite 2,6-xylidine présent chez le rat et éventuellement chez l'homme peut provoquer des effets mutagènes. Le test d'Ames réalisé avec la lidocaïne a donné des résultats négatifs.

Dans une étude de carcinogénicité à long terme, réalisée chez le rat, avec exposition transplacentaire et traitement postnatal pendant deux ans à doses très élevées de 2,6-xylidine, des tumeurs malignes et bénignes, notamment dans la cavité nasale, ont été mises en évidence. Ces résultats pourraient avoir une signification en clinique. Par conséquent, la lidocaïne ne doit pas être utilisée à dose élevée de façon prolongée.

Des études de toxicité des fonctions de reproduction réalisées chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. La seule observation a été une réduction du poids fœtal ; des effets comportementaux ont été rapportés dans la progéniture des rates ayant reçu pendant la gestation une dose voisine de la dose maximale recommandée chez l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur). Toutefois, le produit peut être conservé lors du transport dans un délai n'excédant pas 5 jours, sans précautions particulières de conservation.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931152125 (1949/95, RCP rév 16.01.17)
1 fl 10 mg/ml adrénaliné.
3400931152415 (1949/95, RCP rév 16.01.17)
1 fl 20 mg/ml adrénaliné.

Prix : 2,37 € (1 fl 10 mg/ml adrénaliné).
2,37 € (1 fl 20 mg/ml adrénaliné).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

XYLOCAÏNE ® 5 % NÉBULISEUR

lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation buccale : Boîte de 1 flacon pulvérisateur de 20 g, muni d'une pompe doseuse avec tube plongeur + 8 canules courtes.

COMPOSITION *p flacon*

Lidocaïne (DCI) .... 1 g
(sous forme de chlorhydrate monohydraté : 1,233 g/fl)

Excipients : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), saccharine sodique, macrogol 400, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Chaque pulvérisation délivre 9 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

DC INDICATIONS

Xylocaïne 5 % Nébuliseur, solution pour pulvérisation buccale, est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans dans les indications suivantes :

Anesthésie locale des muqueuses buccopharyngées et (ou) des voies aériennes supérieures par pulvérisation :

- avant intubation,
- avant petits actes chirurgicaux en ORL,
- avant examens endoscopiques en ORL, pneumologie, gastro-entérologie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Avant toute utilisation du nébuliseur, amorcer la pompe en donnant 3 à 4 coups de piston.

Utilisation chez l'adulte :

- La dose utile pour réaliser une anesthésie buccopharyngolaryngée varie de 10 à 25 pulvérisations selon le type d'intervention et l'importance de l'anesthésie souhaitée, les doses les plus élevées étant celles utilisées avant les examens endoscopiques trachéobronchiques.
- 10 à 25 pulvérisations correspondent à des doses de 90 à 225 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Utilisation chez l'enfant de plus de 12 ans :

L'enfant de plus de 12 ans, pesant moins de 25 kg, devra recevoir des doses proportionnelles à son poids et à son état physiologique.

Utilisation chez l'enfant (de plus de 6 ans) :

La posologie varie de 2 à 4 mg par kg de poids, sans dépasser 200 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux à liaison amide, ou à l'un des excipients.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de convulsions liés à la concentration élevée en lidocaïne de ce médicament.
- Porphyries.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas injecter.
- Après une anesthésie buccopharyngolaryngée, éviter toute alimentation solide ou liquide pendant deux

heures après l'anesthésie en raison du risque de fausse-route du bol alimentaire.
- Tenir compte d'un risque de résorption plus rapide et plus importante de la lidocaïne en cas de lésion de la muqueuse.
- Éviter de faire l'anesthésie dans une zone infectée ou enflammée.
- Ne pas dépasser, pour une anesthésie chez l'adulte, 25 pulvérisations, afin d'éviter une résorption massive du produit.
- L'absorption par les muqueuses est variable mais particulièrement importante dans l'arbre bronchique. En conséquence, des pulvérisations trop nombreuses et/ou rapprochées peuvent aboutir à des concentrations plasmatiques rapidement augmentées ou excessives entraînant un risque accru de toxicité neurologique ou cardiaque (cf Surdosage).
  Une attention particulière est nécessaire chez des patients pouvant présenter une susceptibilité plus grande en raison de pathologies associées ou des circonstances de l'anesthésie :
  - épilepsie,
  - insuffisance cardiaque,
  - insuffisance hépatique sévère,
  - acidose et hypercapnie,
  - gestes nécessitant une anesthésie générale conjointe ou l'utilisation de plusieurs formes galéniques de lidocaïne.
- Lors d'association de la lidocaïne avec d'autres médicaments ayant des propriétés antiarythmiques, une surveillance du patient est nécessaire (cf Interactions).
- L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la lidocaïne et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Xylocaïne nébuliseur doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux, comme par exemple certains antiarythmiques, en raison du risque de majoration des effets toxiques. Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire.

Bien que des études spécifiques d'interactions n'aient pas été effectuées entre la lidocaïne et les antiarythmiques de classe III, l'utilisation concomitante de ces deux produits doit être réalisée avec précaution.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locale des muqueuses buccopharyngées et (ou) des voies aériennes supérieures par pulvérisation avec la lidocaïne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut entraîner des effets indésirables altérant la vigilance et les capacités physiques nécessaires à l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machine. Il est recommandé de s'abstenir de conduire dans les heures suivant l'utilisation de ce produit. Un avis médical est nécessaire à l'évaluation de l'aptitude du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions allergiques aux anesthésiques locaux à liaison amide sont rares. Ces réactions peuvent être également dues à l'un des excipients. Elles peuvent être cutanées (rash, prurit, urticaire) ou plus sévères (œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension) et aller jusqu'au choc anaphylactique.

Une irritation locale au niveau du site d'application a été décrite. Après application au niveau de la muqueuse laryngée et avant intubation endotrachéale, des symptômes réversibles tels que maux de gorge, enrouements et extinctions de voix ont été rapportés. L'utilisation de Xylocaïne nébuliseur entraîne une anesthésie de surface lors des explorations endotrachéales mais ne prévient pas l'irritation induite par l'intubation.

Des réactions toxiques neurologiques ou cardiovasculaires témoignant d'une concentration anormalement élevée d'anesthésique dans le sang peuvent apparaître, dues à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique ou en cas de susceptibilité particulière (cf Surdosage).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des réactions toxiques témoignant de concentrations sanguines trop élevées peuvent apparaître. Les signes prévisibles de toxicité sont de nature semblable à ceux observés après l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies.

Description des symptômes :
- Système nerveux central : nervosité, agitation, bâillements, tremblements, contractions musculaires involontaires, appréhension, nystagmus, logorrhée, céphalées, nausées, bourdonnements d'oreille. Ces signes, lorsqu'ils apparaissent, appellent des mesures correctives rapides visant à prévenir une aggravation éventuelle avec notamment la survenue de convulsions.
- Système respiratoire : tachypnée puis bradypnée, pouvant conduire à l'apnée.
- Système cardiovasculaire : diminution de la force contractile du myocarde, baisse du débit cardiaque et chute de la tension artérielle.

Traitement :

Des symptômes de toxicité systémique peuvent survenir, les signes prévisibles de toxicité seraient de nature semblable à ceux observés après l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies. La toxicité des anesthésiques se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et dépression cardiovasculaire.

Les symptômes neurologiques sévères (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et l'administration d'anticonvulsivants.

Si un arrêt circulatoire survient, une réanimation cardiorespiratoire doit être instituée immédiatement. L'oxygénation, la ventilation et l'assistance circulatoire ainsi qu'un traitement de l'acidose sont indispensables.

PP PHARMACODYNAMIE

Anesthésique local (code ATC : N01BB02 ; N : système nerveux central).

La lidocaïne est un anesthésique à fonction amide qui interrompt localement la propagation de l'influx nerveux le long de la fibre nerveuse au lieu de l'application. Elle agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants en se fixant sur des récepteurs situés près du pôle intracellulaire du canal. Elle possède de ce fait des propriétés sur la conduction cardiaque.

La forme nébuliseur est adaptée à une utilisation sur les muqueuses et entraîne une anesthésie de surface efficace, qui se prolonge pendant approximativement 10 à 15 minutes. L'anesthésie se produit généralement en 1 à 3 minutes en fonction de la surface d'application.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La lidocaïne, après pulvérisation au niveau des muqueuses buccale, pharyngée, laryngée ou bronchique, exerce une action anesthésique locale.

La lidocaïne est soit partiellement déglutie et inactivée au niveau digestif, soit partiellement résorbée par les muqueuses. Cette dernière fraction résorbée correspond à de faibles quantités de lidocaïne puisque les taux sanguins - qui sont les plus élevés 10 à 20 minutes après la fin des pulvérisations - sont très faibles et sont pratiquement toujours inférieurs à 1 µg/ml.

La fraction résorbée de lidocaïne est ensuite métabolisée au niveau hépatique par le système mono-oxygénasique dépendant du cytochrome P_{450} et les métabolites sont éliminés par voie urinaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données issues des études de toxicité après administration unique ou répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme, à l'exception de ceux qu'on peut attendre suite à l'action pharmacodynamique de la lidocaïne à forte dose (exemple : signes de neurotoxicité et de cardiotoxicité).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant toute pulvérisation anesthésique, amorcer la pompe en donnant 3 à 4 coups de piston.

Les canules sont à usage unique et ne doivent pas être réutilisées.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932299386 (1979, RCP rév 16.01.17) 1 flacon + 8 canules courtes.

Non remb Séc soc. Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

XYLOCAÏNE® VISQUEUSE 2 %

lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel oral à 2 % : Tube de 100 g.

COMPOSITION	*p 100 g*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre	2 g

(sous forme monohydrate : 2,14 g/100 g)

Excipients : carmellose sodique, cyclamate de sodium, eau purifiée. *Arômes :* concentrés naturels de fraise des bois et framboise. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217).

DC INDICATIONS

Xylocaïne visqueuse 2 %, gel oral, est indiqué chez les adultes dans les indications suivantes :
- Traitement symptomatique de la douleur buccale ou œsogastrique.
- Anesthésie locale de contact avant explorations instrumentales stomatologiques, laryngoscopiques, fibroscopie œsophagienne ou gastrique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Voie orale.

Douleur buccale ou œsogastrique :

1 cuillère à dessert (soit 10 ml ou 200 mg) ou 1 cuillère à soupe (soit 15 ml ou 300 mg) au moment des douleurs, sans dépasser 3 prises par jour.

Dans le cas de douleurs œsogastriques, avaler rapidement un verre d'eau après absorption de Xylocaïne Visqueuse afin d'éviter l'anesthésie des muqueuses buccales et de la glotte.

Explorations instrumentales :

1 cuillère à dessert (soit 10 ml ou 200 mg) ou 1 cuillère à soupe (soit 15 ml ou 300 mg). Répartir avec la langue le produit dans la cavité buccale et avaler lentement sans absorber d'eau. Attendre 2 heures avant toute ingestion.

Coût de traitement pour un tube : 1,87€

DC CONTRE-INDICATIONS
- Chez l'enfant.
- En cas de :
  - Antécédents d'allergie à l'un des constituants, notamment aux anesthésiques locaux (lidocaïne) et aux parabens (parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle).
  - Porphyrie.
  - Épilepsie non contrôlée par un traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Après une anesthésie buccopharyngolaryngée, éviter toute alimentation solide ou liquide pendant 2 heures après l'anesthésie, en raison du risque de fausse-route du bol alimentaire ou de morsure grave de la langue et des joues.
- Tenir compte d'un risque de résorption plus rapide et plus importante de la lidocaïne en cas de lésion muqueuse.
- Éviter de faire l'anesthésie dans une zone infectée ou enflammée.
- L'absorption par les muqueuses est variable, elle augmente avec le temps de contact et la dose administrée.
  En conséquence, des administrations de plus d'une cuillerée à soupe (300 mg), ne respectant pas le mode d'administration (cf Posologie/Mode d'administration) ou trop rapprochées, peuvent aboutir à des concentrations plasmatiques rapidement augmentées ou excessives entraînant un risque accru de toxicité neurologique ou cardiaque (cf Surdosage).
  Une attention particulière est nécessaire chez des patients pouvant présenter une susceptibilité plus grande en raison de pathologies associées ou des circonstances de l'anesthésie :
  - Épilepsie.
  - Insuffisance cardiaque.
  - Insuffisance hépatique sévère.
  - Acidose et hypercapnie.
  - Gestes nécessitant une anesthésie générale conjointe ou l'utilisation de plusieurs formes galéniques de lidocaïne.
- Lors d'association de la lidocaïne avec d'autres médicaments ayant des propriétés antiarythmiques, une surveillance du patient est nécessaire (cf Interactions).
- L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la lidocaïne et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

DC INTERACTIONS

Xylocaïne doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux, comme par exemple certains antiarythmiques, en raison du risque de majoration des effets toxiques.

Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire.

Bien que des études spécifiques d'interactions n'aient pas été effectuées entre la lidocaïne et les antiarythmiques de classe III, l'utilisation concomitante de ces deux produits doit être réalisée avec précaution.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locale des muqueuses buccopharyngées avec la lidocaïne.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut entraîner des effets indésirables altérant la vigilance et les capacités physiques nécessaires à l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machine. Il est recommandé de s'abstenir de conduire dans les heures suivant l'utilisation de ce produit. Un avis médical est nécessaire à l'évaluation de l'aptitude du patient.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions allergiques aux anesthésiques locaux à liaison amide sont rares. Ces réactions peuvent être également dues à l'un des excipients (parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle). Elles peuvent être cutanées (rash, prurit, urticaire) ou plus sévères (œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension), et aller jusqu'au choc anaphylactique.

Des réactions toxiques neurologiques ou cardiovasculaires témoignant d'une concentration anormalement élevée d'anesthésique dans le sang peuvent apparaître, dues à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique ou en cas de susceptibilité particulière (cf Surdosage).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet de surdosage n'a été rapporté.

Des réactions toxiques témoignant de concentrations sanguines trop élevées peuvent apparaître :

Description des symptômes :
- Système nerveux central : nervosité, agitation, bâillements, tremblements, contractions musculaires involontaires, appréhension, nystagmus, logorrhée, céphalées, nausées, bourdonnements d'oreille.
  Ces signes, lorsqu'ils apparaissent, appellent des mesures correctives rapides visant à prévenir une aggravation éventuelle avec notamment la survenue de convulsions.
- Système respiratoire : tachypnée puis bradypnée, pouvant conduire à l'apnée.
- Système cardiovasculaire : diminution de la force contractile du myocarde, baisse du débit cardiaque et chute de la tension artérielle.

Traitement :

Le traitement de la toxicité aiguë devra être instauré dès qu'apparaissent des contractions musculaires involontaires.

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments adaptés et du matériel de réanimation.

Le traitement a pour objectif de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de maintenir l'hémodynamique.

De l'oxygène doit être administré et une ventilation assistée mise en route si nécessaire. Un anticonvulsivant devra être administré par voie intraveineuse si les convulsions ne s'arrêtent pas spontanément. L'injection intraveineuse de 2 à 4 mg/kg de thiopental interrompra rapidement les convulsions. On peut également utiliser 0,1 mg/kg de diazépam ou 0,05 mg/kg de midazolam par voie intraveineuse. La succinylcholine intraveineuse (50 à 100 mg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé.

S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypotension artérielle, bradycardie), 5 à 10 mg d'éphédrine seront injectés par voie intraveineuse et répétés si nécessaire au bout de 2 à 3 minutes.

PP PHARMACODYNAMIE

Anesthésique local (code ATC : N01BB02 ; N : système nerveux central).

La lidocaïne est un anesthésique à fonction amide qui interrompt localement la propagation de l'influx nerveux le long de la fibre nerveuse au lieu de l'application. Elle agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants en se fixant sur des récepteurs situés près du pôle intracellulaire du canal. Elle possède de ce fait des propriétés sur la conduction cardiaque.

Xylocaïne Visqueuse entraîne une anesthésie de surface qui se prolonge pendant approximativement 20 à 30 minutes. L'anesthésie se produit généralement en 5 minutes.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La lidocaïne est facilement absorbée dans le tube digestif et au niveau des muqueuses. La lidocaïne subit un effet de premier passage hépatique et la biodispo-

nibilité après administration orale est de l'ordre de 35 %.
L'élimination de la lidocaïne et de ses métabolites se fait par voie urinaire.
La lidocaïne franchit facilement le placenta et est excrétée dans le lait.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données issues des études de toxicité après administration unique ou répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme, à l'exception de ceux qu'on peut attendre suite à l'action pharmacodynamique de la lidocaïne à forte dose (exemple : signes de neurotoxicité et de cardiotoxicité).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400931153764 (1965/96, RCP rév 16.01.17).
Prix : 1,87 € (1 tube de 100 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

XYLOCARD ® 20 mg/ml INTRAVEINEUX solution injectable XYLOCARD ® 50 mg/ml solution injectable pour perfusion

lidocaïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable IV à 20 mg/ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 10.
Solution injectable pour perfusion à 50 mg/ml : Flacons de 20 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

Solution injectable IV à 20 mg/ml :	*p ampoule*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate monohydratée exprimée en chlorhydrate de lidocaïne anhydre	100 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium, eau ppi.

Solution injectable pour perfusion à 50 mg/ml :	*p flacon*
Lidocaïne (DCI) chlorhydrate anhydre	1 g

Excipients : hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Solution injectable IV à 20 mg/ml :
Injection intraveineuse directe utilisable en urgence avec une dose de charge de 1 à 1,5 mg/kg de lidocaïne en bolus, soit environ 100 mg (5 ml de Xylocard intraveineux) pour un adulte de poids moyen, après diagnostic (électrocardiographique ou électrocardioscopique) de l'arythmie ventriculaire.
Cette présentation permet d'obtenir en moins de 30 secondes des taux plasmatiques efficaces en lidocaïne.
L'enregistrement doit être maintenu pendant le bolus et après afin de décider de l'opportunité d'un relais par perfusion.
Solution injectable pour perfusion à 50 mg/ml :
Xylocard 50 mg/ml pour perfusion doit être impérativement dilué dans une solution isotonique avant utilisation en perfusion veineuse.
Le relais de l'intraveineuse directe est pris immédiatement par une perfusion à débit constant à la dose de 1,5 à 4 mg/min sous contrôle électrocardiographique ou électroscopique de l'arythmie ventriculaire.
Si l'arythmie réapparaît en cours de perfusion (en général vers la 30e minute), une injection intraveineuse directe supplémentaire de 25 à 50 mg (soit 1,25 à 2,5 ml) de Xylocard 20 mg/ml intraveineux est alors conseillée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux du groupe à liaison amide.
- Porphyrie aiguë.
- Troubles de la conduction auriculoventriculaire nécessitant un entraînement électrosystolique permanent non encore réalisé.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.
- Un surdosage peut provoquer des réactions toxiques (cf Effets indésirables, Surdosage).
- Solution injectable pour perfusion à 50 mg/ml :
  Cette solution pour perfusion ne doit jamais être utilisée en injection IV directe.
  Elle doit impérativement être diluée dans une solution isotonique avant utilisation en perfusion veineuse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'insuffisance hépatique, diminuer de moitié les doses préconisées.
- En raison de leur faible capacité enzymatique, les nouveau-nés sont exposés à un risque accru de méthémoglobinémie.
  La méthémoglobinémie peut se manifester cliniquement par une cyanose et peut nécessiter un traitement par le bleu de méthylène.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments antiarythmiques :
De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaque.
L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol...) est contre-indiquée.
L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.
L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Fluvoxamine : augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne avec possibilités d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après l'arrêt de l'association. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.
- Amiodarone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.
- Cimétidine ⩾ 800 mg/jour : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne ; surveillance clinique, ECG et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement et après l'arrêt de la cimétidine.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Adapter la posologie de la lidocaïne ; surveillance clinique, ECG et éventuellement des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêtabloquant et après son arrêt.

A prendre en compte :
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la lidocaïne. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de la lidocaïne ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, mais peut être prescrite au moment de l'accouchement si besoin.
ALLAITEMENT : L'allaitement est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Ce produit peut modifier les capacités de réaction pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La survenue d'un effet indésirable doit faire suspecter un surdosage.
Les signes de toxicité peuvent être :
- Troubles du système nerveux central : nervosité, agitation, bâillements, tremblements, appréhension, nystagmus, logorrhée, céphalées, nausées, bourdonnements d'oreille. Ces signes d'appel nécessitent une surveillance attentive pour prévenir une éventuelle aggravation : convulsions puis dépression du SNC.
- Troubles respiratoires : tachypnée puis apnée.
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, bradycardie, dépression cardiovasculaire avec hypotension artérielle pouvant aboutir à un collapsus, troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire). Ces manifestations peuvent aboutir à un arrêt cardiaque.
- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité immédiate, incluant le choc anaphylactique, ou retardée (cf Contre-indications).
- Troubles du système sanguin et lymphatique : très rarement, méthémoglobinémie pouvant être observée quel que soit l'âge mais plus particulièrement à craindre en période néonatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les concentrations veineuses auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique sont de 5,6 µg/ml.
Les signes de toxicité cardiaque sont observés pour des concentrations quatre fois plus élevées (20 µg/ml).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les manifestations toxiques neurologiques sont traitées par l'injection d'un barbiturique de courte durée d'action ou d'une benzodiazépine, l'oxygénation, la ventilation assistée.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiarythmique de classe I b (C01BB01 : système cardiovasculaire).
La lidocaïne fait partie du groupe des anesthésiques à liaison amide.
Le pKa de la lidocaïne est de 7,7. C'est une base faible. Elle est liée aux protéines (essentiellement les α-1-glycoprotéines) à environ 65 %.
La lidocaïne possède des propriétés antiarythmiques. Elle appartient au groupe des stabilisants de membrane, classe I b. La lidocaïne agit préférentiellement à l'étage ventriculaire, les effets sont particulièrement marqués sur les fibres de Purkinje. La lidocaïne diminue l'excitabilité ventriculaire et déprime les foyers d'automatisme ventriculaire.
Aux taux thérapeutiques, la lidocaïne permet de contrôler rapidement les arythmies ventriculaires, sans chute importante de la pression artérielle et sans réduction de la contractilité du myocarde. Elle n'altère pas la conduction auriculoventriculaire et n'altère qu'exceptionnellement la conduction intraventriculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Les concentrations plasmatiques efficaces et de sécurité de la lidocaïne se situent entre 1,4 et 6 µg/ml ; une injection IV directe rapide permet d'atteindre quasi instantanément un taux thérapeutique qui se maintient pendant 20 à 30 minutes ; l'association d'une injection IV directe de 100 mg de lidocaïne aussitôt suivie d'une perfusion de débit continu de 2 mg/min permet d'obtenir de façon immédiate et de maintenir un taux sanguin efficace aussi longtemps que nécessaire.
- La distribution à partir du sang se fait dans tous les tissus, surtout ceux richement vascularisés (cœur, poumon, cerveau, foie, rate) puis dans les tissus adipeux et musculaire.
- Métabolisme et élimination :
  La métabolisation de la lidocaïne est essentiellement hépatique : dégradation enzymatique par le système mono-oxygénasique dépendant du cytochrome P_{450} ; 70 % de la lidocaïne injectée sont métabolisés en un seul passage pour former les métabolites actifs qui sont la mono-éthyl-glycine-xylidine (MEGX) et la glycine-xylidine (GX). Deux isoenzymes, CYP1A2 et CYP3A4, sont impliquées dans ce métabolisme. CYP1A2 est l'isoenzyme principalement impliquée lorsque la lidocaïne est utilisée aux concentrations cliniques usuelles.
  Il n'y a pas de modification significative de la pharmacocinétique des métabolites MGEX et GX chez les patients atteints de cirrhose décompensée (niveau C Child-Pugh). En cas de cirrhose, CYP1A2 est l'isoforme la plus généralement diminuée et sa contribution au métabolisme de la lidocaïne est donc moindre que chez les patients à fonction hépatique normale.
  Les métabolites sont éliminés dans les urines, sauf une petite partie qui subit un cycle entérohépatique.
  Le passage transplacentaire se fait par simple diffusion. Le rapport taux fœtal/taux maternel est de 0,52 à 0,69.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable IV à 20 mg/ml : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
Solution injectable pour perfusion 50 mg/ml : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans les rubriques Modalités Manipulation/Élimination et Posologie/Mode d'administration.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Après ouverture (solution injectable IV à 20 mg/ml) *ou après dilution* (solution injectable pour perfusion à 50 mg/ml) : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution injectable IV à 20 mg/ml :
- Tenir fermement d'une main le corps de l'ampoule inclinée point bleu vers le haut.
- Mettre le pouce de l'autre main au-dessus du point bleu. Casser le col.

Solution injectable pour perfusion à 50 mg/ml :
Ce médicament doit impérativement être dilué dans une solution isotonique avant utilisation en perfusion veineuse.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la Santé publique.
AMM 3400937497091 (1986, RCP rév 16.01.17) sol inj IV 20 mg/ml.
3400955094128 (1986, RCP rév 16.01.17) sol inj p perf 50 mg/ml.
Collect.

ASPEN FRANCE
100, route de Versailles
78160 Marly-Le-Roi
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01
E-mail : pharma@aspenpharma.eu

XYREM ®

oxybate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 500 mg/mL (claire à légèrement opalescente) : Flacon de 240 mL contenant 180 mL de solution, avec un adaptateur + 1 seringue graduée de 0,25 g en 0,25 g + 2 godets doseurs de 90 mL et 2 bouchons sécurité enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p mL*
Oxybate de sodium	500 mg

Excipients : eau purifiée, acide malique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).
Teneur en sodium : 0,82 g pour une dose de 4,5 g/jour ; 1,6 g pour une dose de 9 g/jour.

DC INDICATIONS

Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra être initié et suivi par un médecin spécialiste des troubles du sommeil.
POSOLOGIE :
La dose initiale recommandée est de 4,5 g/jour d'oxybate de sodium à fractionner en deux prises de 2,25 g/dose. La posologie doit être individualisée en fonction de l'efficacité et de la tolérance (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) jusqu'à une posologie maximale de 9 g/jour à fractionner en deux prises identiques de 4,5 g/dose ; la posologie doit être adaptée par paliers de 1,5 g par jour (soit 0,75 g/dose). Un minimum de 1 à 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de dose. La posologie de 9 g/jour ne doit pas être dépassée en raison de la possible survenue de symptômes sévères à des doses de 18 g/jour ou plus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des doses uniques de 4,5 g ne doivent pas être administrées sauf si le patient a atteint cette dose après une période d'adaptation posologique.
Si l'oxybate de sodium et le valproate sont utilisés de façon concomitante (cf Interactions), une diminution de 20 % de la dose d'oxybate de sodium est recommandée. La dose initiale recommandée pour l'oxybate de sodium, quand il est utilisé concomitamment avec le valproate, est de 3,6 g par nuit, administrée par voie orale en 2 doses égales d'approximativement 1,8 g. Si l'utilisation concomitante est justifiée, la réponse du patient et la tolérance doivent être suivies et la dose adaptée en conséquence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Arrêt de Xyrem :
Les effets à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium n'ont pas été évalués de façon systématique lors d'essais cliniques contrôlés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Si le patient arrête de prendre le médicament pendant plus de 14 jours consécutifs, le traitement doit être réinitialisé à la posologie la plus faible.
Populations particulières :
Patients âgés :
L'apparition de troubles des fonctions motrices ou cognitives doit être recherchée chez les sujets âgés traités par l'oxybate de sodium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisants hépatiques :
La posologie initiale doit être réduite de moitié chez tous les patients insuffisants hépatiques et les effets de chaque augmentation posologique devront être surveillés avec attention (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisants rénaux :
Tous les patients insuffisants rénaux devront suivre des recommandations diététiques afin de réduire leur consommation de sodium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Xyrem doit être absorbé par voie orale au moment du coucher puis de nouveau 2,5 à 4 heures plus tard. Il est recommandé de préparer simultanément les deux doses de Xyrem au moment du coucher. Une seringue graduée ainsi que deux godets doseurs de 90 mL et deux bouchons de sécurité enfant sont fournis avec Xyrem.

Chaque dose mesurée de Xyrem doit être versée dans un godet doseur et diluée dans 60 mL d'eau avant absorption.

L'alimentation réduisant significativement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium, les patients doivent prendre leur repas au minimum plusieurs (2-3) heures avant la première prise de Xyrem. Les patients doivent toujours observer le même délai entre la prise du traitement et le repas. Les doses doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation ou être jetées.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique Composition.
- Patients présentant une dépression majeure.
- Patients ayant une insuffisance en semi-aldéhyde succinique déshydrogénase.
- Patients traités par des opiacés ou des barbituriques.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Xyrem peut provoquer une dépression respiratoire.

Dépression respiratoire et du système nerveux central (SNC) :

L'oxybate de sodium peut provoquer une dépression respiratoire. Un épisode apnéique et une dépression respiratoire ont été observés chez un volontaire sain à jeun après une prise unique de 4,5 g (le double de la dose initiale recommandée). Les patients doivent être interrogés sur les signes associés à une dépression du système nerveux central ou de l'appareil respiratoire. Une attention particulière devra être portée aux patients ayant une atteinte respiratoire sous-jacente. En raison d'un risque plus élevé d'apnée du sommeil, les patients traités par l'oxybate de sodium ayant un IMC ⩾ 40 kg/m^2 doivent être étroitement surveillés.

Au cours des essais cliniques, environ 80 % des patients traités par l'oxybate de sodium ont continué à prendre un stimulant du SNC. L'effet sur la respiration pendant la nuit n'est cependant pas connu. Avant d'augmenter la dose d'oxybate de sodium (cf Posologie/Mode d'administration), les prescripteurs doivent être avertis que des apnées du sommeil surviennent chez 50 % des patients narcoleptiques.

- Benzodiazépines : compte tenu de la possibilité d'augmentation du risque de dépression respiratoire, l'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'oxybate de sodium doit être évitée.
- Alcool et dépresseur du SNC : l'utilisation concomitante d'alcool ou de tout médicament dépresseur du SNC et d'oxybate de sodium peut entraîner une potentialisation des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium, ainsi qu'une augmentation du risque de dépression respiratoire. Par conséquent, les patients devront être mis en garde contre la prise d'alcool avec l'oxybate de sodium.
- Inhibiteurs de la gamma-hydroxybutyrate (GHB) déshydrogénase : des précautions sont requises pour les patients traités de façon concomitante par valproate ou par d'autres inhibiteurs de la GHB déshydrogénase car des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été observées quand l'oxybate de sodium est coadministré avec le valproate (cf Interactions). Si l'utilisation concomitante est justifiée, un ajustement de la posologie doit être envisagé (cf Posologie/Mode d'administration). De plus, la réponse du patient et la tolérance devront être suivies avec attention et la posologie devra être adaptée en conséquence.
- Topiramate : coma et augmentation de la concentration plasmatique de GHB ont été observés après coadministration d'oxybate de sodium et de topiramate. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre l'utilisation du topiramate avec l'oxybate de sodium (cf Interactions).

Risque d'abus et de dépendance :

L'oxybate de sodium, qui est le sel de sodium du gamma hydroxybutyrate (GHB), est un dépresseur du système nerveux central (SNC) présentant un risque d'abus bien connu. Avant traitement, les médecins devront rechercher chez les patients des antécédents ou une prédisposition à l'abus médicamenteux. Les patients devront être régulièrement surveillés et, en cas de suspicion d'abus, le traitement par l'oxybate de sodium devra être arrêté.

Des cas de dépendance après utilisation illicite de GHB à doses répétées et fréquentes (18 à 250 g/jour) supérieures aux doses thérapeutiques, ont été rapportés. Bien que l'apparition d'une dépendance chez les patients traités par l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques n'ait pas été clairement démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

Porphyrie :

Il a été démontré un effet porphyrogénique de l'oxybate de sodium chez l'animal ou dans des modèles *in vitro ;* par conséquent, son utilisation est considérée comme dangereuse chez les patients ayant une porphyrie.

Effets neuropsychiatriques :

Les patients traités par l'oxybate de sodium peuvent présenter une confusion. Dans ce cas, ces patients devront être évalués de façon approfondie et une surveillance appropriée sera effectuée individuellement. D'autres manifestations neuropsychiatriques telles qu'anxiété, psychose, paranoïa, hallucinations et agitation peuvent survenir. La survenue de troubles de la pensée et/ou d'anomalies du comportement lors d'un traitement par l'oxybate de sodium nécessite une évaluation minutieuse et immédiate.

La survenue d'une dépression lors d'un traitement par l'oxybate de sodium nécessite une évaluation minutieuse et immédiate. Chez les patients ayant des antécédents dépressif et/ou suicidaire, il faudra surveiller particulièrement, et avec attention, l'apparition de symptômes dépressifs au cours du traitement par l'oxybate de sodium. L'utilisation de Xyrem est contre-indiquée en cas de dépression majeure (cf Contre-indications).

En cas d'incontinence urinaire ou fécale chez un patient traité par l'oxybate de sodium, le prescripteur devra poursuivre les investigations afin d'éliminer des étiologies sous-jacentes.

Des cas de somnambulisme ont été rapportés au cours des essais cliniques avec l'oxybate de sodium. Il n'est pas possible de déterminer si tous les épisodes ou seulement certains d'entre eux correspondent à un somnambulisme vrai (parasomnie survenant pendant le sommeil non paradoxal) ou à un autre trouble médical spécifique. Le risque de blessure ou d'automutilation doit être pris en compte chez tout patient somnambule. C'est pourquoi les épisodes de somnambulisme doivent être minutieusement évalués et des actions appropriées envisagées.

Apport en sodium :

Les patients prenant de l'oxybate de sodium recevront un apport journalier supplémentaire en sodium compris entre 0,82 g (pour une dose de 4,5 g/jour de Xyrem) et 1,6 g (pour une dose de 9 g/jour de Xyrem). Des recommandations diététiques pour réduire l'apport sodé doivent être données aux patients ayant une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ou une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :

Les données cliniques chez le sujet âgé sont très limitées. Par conséquent, les patients âgés doivent être suivis avec attention en cas de déficience des fonctions motrices et/ou cognitives lors d'un traitement par l'oxybate de sodium.

Patients épileptiques :

Des crises convulsives ont été observées chez des patients traités par l'oxybate de sodium. Chez les patients épileptiques, la sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium n'ont pas été établies ; son utilisation n'est donc pas recommandée.

Effet rebond et syndrome de sevrage :

Les effets à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium n'ont pas été évalués systématiquement au cours des essais cliniques contrôlés. Chez certains patients, la cataplexie peut réapparaître à une fréquence plus élevée à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium ; cependant, cela peut être dû à la variabilité normale de la maladie. Bien que l'expérience acquise lors des études cliniques avec l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques chez des patients atteints de narcolepsie/cataplexie n'ait pas mis clairement en évidence de syndrome de sevrage, dans de rares cas, des événements tels qu'insomnie, céphalées, anxiété, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du GHB.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'association de l'alcool et de l'oxybate de sodium peut provoquer une potentialisation des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium. Les patients devront être mis en garde contre l'utilisation de boissons alcoolisées avec l'oxybate de sodium.

L'oxybate de sodium ne doit pas être utilisé en association avec des hypnotiques sédatifs ou avec d'autres dépresseurs du SNC.

- Hypnotiques sédatifs : les études d'interactions médicamenteuses chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et lorazépam (dose unique de 2 mg) et tartrate de zolpidem (dose unique de 5 mg) n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques. Une augmentation de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante d'oxybate de sodium (2,25 g) et de lorazépam (2 mg). L'interaction pharmacodynamique avec le zolpidem n'a pas été évaluée. Lors de l'association de doses plus élevées d'oxybate de sodium, jusqu'à 9 g/jour, et de doses plus élevées d'hypnotiques (dans l'intervalle de doses recommandé), des interactions pharmacodynamiques avec symptômes de dépression du système nerveux central et/ou de dépression respiratoire ne peuvent être exclues (cf Contre-indications).
- Tramadol : une étude d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et tramadol (dose unique de 100 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique. Lors de l'association de doses plus élevées d'oxybate de sodium, jusqu'à 9 g, et de doses plus élevées d'opiacés (dans l'intervalle de doses recommandé), des interactions pharmacodynamiques avec symptômes de dépression du système nerveux central et/ou de dépression respiratoire ne peuvent être exclues (cf Contre-indications).
- Antidépresseurs : les études d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et antidépresseurs, chlorhydrate de protriptyline (dose unique de 10 mg) et duloxétine (60 mg à l'état d'équilibre), n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique. Il n'a pas été observé d'effet additionnel sur la somnolence lors de la comparaison de doses uniques d'oxybate de sodium seul (2,25 g), et de doses d'oxybate de sodium (2,25 g) en association avec la duloxétine (60 mg à l'état d'équilibre). Les antidépresseurs ont été utilisés dans le traitement de la cataplexie. Un possible effet additif des antidépresseurs et de l'oxybate de sodium ne peut pas être exclu. La fréquence des effets indésirables a été augmentée lors de la coadministration d'oxybate de sodium et d'antidépresseurs tricycliques.
- Modafinil : une étude d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et modafinil (dose unique de 200 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique. L'oxybate de sodium a été administré de façon concomitante avec des médicaments stimulants du SNC chez environ 80 % des patients au cours des études cliniques dans la narcolepsie. L'effet sur la respiration pendant la nuit n'est cependant pas connu.
- Oméprazole : la coadministration d'oméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la dose d'oxybate de sodium lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons.
- Ibuprofène : des études d'interaction chez le volontaire sain ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'oxybate de sodium et l'ibuprofène.
- Diclofénac : des études d'interaction chez le volontaire sain ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'oxybate de sodium et le diclofénac. La coadministration d'oxybate de sodium et de diclofénac chez le volontaire sain a réduit les troubles de l'attention dus à l'administration de Xyrem seul, selon les résultats des tests psychométriques.
- Inhibiteurs de la GHB déshydrogénase : l'oxybate de sodium étant métabolisé par la GHB déshydrogénase, il existe un risque potentiel d'interaction avec les médicaments stimulant ou inhibant cette enzyme (ex : valproate, phénytoïne ou éthosuximide) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  La coadministration d'oxybate de sodium (6 g par jour) et de valproate (1250 mg par jour) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à l'oxybate de sodium d'environ 25 % et n'a pas entraîné de modification de la Cmax. Aucun effet sur la pharmacocinétique du valproate n'a été observé. Les effets pharmacodynamiques en résultant, y compris l'augmentation des troubles cognitifs et de la somnolence, ont été supérieurs lors de la coadministration par rapport à ceux observés lors de l'administration de chaque médicament seul. Si l'administration concomitante est justifiée, la réponse du patient et la tolérance devront être suivies et la posologie adaptée si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
- Topiramate : de possibles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ne peuvent être exclues lors de l'utilisation concomitante d'oxybate de sodium et de topiramate, car un coma et une augmentation de la concentration plasmatique de GHB ont été signalés chez des patients utilisant de l'oxybate de sodium et du topiramate de façon concomitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Des études *in vitro* réalisées sur microsomes hépatiques humains poolés montrent que l'oxybate de sodium n'inhibe pas significativement l'activité des isoenzymes humaines (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais un effet embryolétal a été observé au cours des études chez le rat et le lapin (cf Sécurité préclinique).

Des données provenant d'un nombre limité de femmes enceintes exposées durant le premier trimestre de la grossesse indiquent la possibilité d'un risque accru d'avortement spontané. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles.

Les données limitées chez les femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ni de toxicité fœtale/néonatale de l'oxybate de sodium.

L'oxybate de sodium n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'excrétion dans le lait de l'oxybate de sodium et/ou de ses métabolites n'est pas connue. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par l'oxybate de sodium.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets de l'oxybate de sodium sur la fertilité. Les études chez les rats mâles et femelles à des doses de GHB allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'oxybate de sodium a un retentissement majeur sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Pendant au minimum 6 heures après la prise d'oxybate de sodium, les patients ne doivent pas entreprendre d'activités nécessitant vigilance ou coordination motrice, telles que l'utilisation de machines ou la conduite automobile.

Quand les patients commencent à prendre de l'oxybate de sodium et jusqu'à ce qu'ils sachent si le médicament a encore des effets le jour suivant, ils devront être très prudents lors de la conduite d'un véhicule, la manipulation d'une machine lourde ou la réalisation d'une tâche pouvant être dangereuse ou nécessitant une vigilance complète.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont sensations vertigineuses, nausées et céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients. Les effets indésirables les plus graves sont tentative de suicide, psychose, dépression respiratoire et convulsion.

La sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement des symptômes de la narcolepsie ont été établies au cours de quatre études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo en groupes parallèles chez des patients narcoleptiques ayant une cataplexie sauf pour une étude où la cataplexie n'était pas un critère d'inclusion. Deux études de phase 3 et une étude de phase 2, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo en groupes parallèles ont été réalisées pour évaluer l'oxybate de sodium dans l'indication fibromyalgie. En outre, des études croisées d'interaction médicamenteuse avec de l'ibuprofène, du diclofénac et du valproate, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, randomisées, ont été réalisées chez des sujets sains et sont résumées dans la rubrique Interactions.

En plus des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable la fréquence de leur incidence dans la population traitée.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA.

Estimation de la fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :
- Fréquent : rhinopharyngite, sinusite.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit.
- Fréquence indéterminée : déshydratation.

Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression, cataplexie, anxiété, rêves anormaux, état confusionnel, désorientation, cauchemars, somnambulisme, troubles du sommeil, insomnie, insomnie de milieu de nuit, nervosité.
- Peu fréquent : tentative de suicide, psychose, paranoïa, hallucinations, troubles de la pensée, agitation, insomnie d'endormissement.
- Fréquence indéterminée : idées suicidaires, humeur euphorique, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, attaque de panique, manie/trouble bipolaire, idée délirante, bruxisme.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : sensations vertigineuses, céphalées.
- Fréquent : paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation, dysgueusie.
- Peu fréquent : myoclonies, amnésie, syndrome des jambes sans repos.
- Fréquence indéterminée : convulsions, perte de connaissance.

Affections oculaires :
- Fréquent : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertige.
- Fréquence indéterminée : acouphènes.

Affections cardiaques :
- Fréquent : palpitations.

Affections vasculaires :
- Fréquent : hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée, ronflement, congestion nasale.
- Fréquence indéterminée : dépression respiratoire, apnée du sommeil.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées (la fréquence des nausées est plus importante chez la femme que chez l'homme).
- Fréquent : vomissements, diarrhée, douleur abdominale haute.
- Peu fréquent : incontinence fécale.
- Fréquence indéterminée : sécheresse de la bouche.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : hyperhidrose, rash.
- Fréquence indéterminée : urticaire, angiœdème.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquent : arthralgies, spasmes musculaires, douleur dorsale.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquent : énurésie nocturne, incontinence urinaire.
- Fréquence indéterminée : pollakiurie/impériosité mictionnelle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : asthénie, fatigue, sensation d'ébriété, œdème périphérique.

Investigations :
- Fréquent : augmentation de la pression artérielle, perte de poids.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Fréquent : chute.

Description de certains effets indésirables :
Chez certains patients, les accès de cataplexie peuvent réapparaître à une fréquence plus élevée à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium ; cependant, cela peut être dû à la variabilité normale de la maladie. Bien que l'expérience acquise lors des études cliniques avec l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques chez des patients narcoleptiques/cataplexiques n'ait pas mis clairement en évidence de syndrome de sevrage, dans de rares cas, des effets indésirables tels qu'insomnie, céphalées, anxiété, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du GHB.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les données sur les signes et les symptômes associés à un surdosage avec l'oxybate de sodium sont limitées. La plupart des données proviennent de l'utilisation illicite du GHB. L'oxybate de sodium est le sel sodique du GHB. Les manifestations associées au syndrome de sevrage ont été observées en dehors des doses thérapeutiques.
Symptômes :
Les patients ont présenté des degrés divers d'altération de la conscience pouvant fluctuer rapidement entre un état confusionnel agité, agressif avec ataxie et un coma. Des vomissements (même avec une conscience altérée), des sueurs, des céphalées et une altération des capacités psychomotrices peuvent être observés. Une vision trouble a été rapportée. Un coma profond a été observé à fortes doses. Des myoclonies et des crises tonicocloniques ont été rapportées. Des cas d'altération du rythme et de l'amplitude de la respiration et de dépression respiratoire mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant intubation et ventilation, ont été rapportés. Respiration de Cheyne-Stokes et apnée ont été observées.
Bradycardie et hypothermie peuvent accompagner une perte de conscience ainsi qu'une hypotonie musculaire sans perte des réflexes ostéotendineux. La bradycardie a bien répondu à une administration intraveineuse d'atropine.
Prise en charge :
Un lavage gastrique peut être envisagé si l'ingestion d'autres produits est suspectée. En raison de la possibilité de vomissements en présence d'une altération de la conscience, la mise en position de sécurité (en décubitus latéral gauche) et une protection des voies aériennes par intubation peuvent être justifiées. Malgré la possibilité d'absence de réflexe pharyngé chez les patients en coma profond, les patients inconscients peuvent devenir agressifs au moment de l'intubation, une séquence d'induction rapide (sans l'usage de sédatifs) doit être envisagée.
Aucune régression des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium ne peut être attendue avec l'administration de flumazénil. Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de naloxone dans le traitement d'un surdosage avec le GHB. L'utilisation de l'hémodialyse ou de toute autre forme d'épuration extracorporelle n'a pas été étudiée en cas de surdosage par l'oxybate de sodium. Cependant, en raison du métabolisme rapide de l'oxybate de sodium, ces mesures ne sont pas justifiées.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux (code ATC : N07XX04).
L'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central qui réduit la somnolence diurne excessive et la cataplexie chez les patients narcoleptiques et modifie l'architecture du sommeil en réduisant le sommeil de nuit fragmenté. Le mécanisme d'action précis de l'oxybate de sodium n'est pas connu ; cependant, l'oxybate de sodium agirait en favorisant le sommeil à ondes lentes (delta) et en consolidant la durée du sommeil nocturne. L'oxybate de sodium administré avant le sommeil nocturne augmente la durée du sommeil des stades 3 et 4 ainsi que la latence du sommeil tandis qu'il réduit la fréquence des épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal (SOREMPs). D'autres mécanismes restant à élucider pourraient également être impliqués. Selon les données des essais cliniques, plus de 80 % des patients ont maintenu l'utilisation d'un stimulant en association.
L'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement des symptômes de la narcolepsie a été établie au cours de quatre études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo en groupes parallèles (études 1, 2, 3 et 4) chez des patients narcoleptiques ayant une cataplexie sauf pour l'essai 2 où la cataplexie n'était pas un critère d'inclusion. L'association d'un stimulant était autorisée dans toutes les études (sauf pour la phase de traitement actif de l'essai 2) ; les antidépresseurs étaient supprimés avant le traitement actif dans tous les essais à l'exception de l'essai 2. Dans chaque étude, la dose quotidienne était divisée en 2 doses égales. Chaque nuit, la première dose était prise au moment du coucher et la deuxième dose 2,5 à 4 heures plus tard.

Tableau 1 : Résumé des études cliniques réalisées avec l'oxybate de sodium pour le traitement de la narcolepsie

Étude	Efficacité primaire	N	Efficacité secondaire	Durée	Traitement actif et dose (g/j)
Étude 1	EDS (ESS) ; CGIc	246	MWT/architecture du sommeil/cataplexie/sommes/FOSQ	8 sem	Xyrem : 4,5-9
Étude 2	EDS (MWT)	231	Architecture du sommeil/ESS/GCIc/sommes	8 sem	Xyrem : 6-9 Modafinil : 0,2-0,6
Étude 3	cataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/sommes	4 sem	Xyrem : 3-9
Étude 4	cataplexie	55	aucun	4 sem	Xyrem : 3-9

EDS : somnolence diurne excessive ; ESS : échelle de sommeil d'Epworth ; MWT : maintien du test de veille-sommeil ; sommes : nombre de sommes inattendus pendant la journée ; CGIc : impression clinique globale de changement ; FOSQ : résultats fonctionnels du questionnaire de sommeil.
L'essai 1 a inclus 246 patients narcoleptiques avec une période d'une semaine de titration. Les mesures primaires de l'efficacité étaient des modifications de la somnolence diurne excessive mesurées par l'échelle de sommeil d'Epworth (ESS) et la modification de la sévérité globale des symptômes de narcolepsie du patient évaluée par l'investigateur utilisant l'impression clinique globale de changement (CGIc).

Tableau 2 : Résumé de l'ESS dans l'essai 1

Échelle de sommeil Epworth (ESS de 0 à 24)				
Groupe de dose (g/d[n])	Valeur de référence	End-point	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Changement par rapport à la valeur de référence comparativement au placebo (p-valeur)
Placebo (60)	17,3	16,7	− 0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	− 1,0	0,199
6 (63)	17,9	15,3	− 2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	− 2,0	< 0,001

Tableau 3 : Résumé de la CGIc de l'essai 1

Impression clinique globale de changement (CGIc)		
Groupe de dose (g/d[n])	Répondeurs* N (%)	Changement par rapport à la valeur de référence comparativement au placebo (p-valeur)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	< 0,001
9 (55)	30 (54,4)	< 0,001

* Les données de la CGIc ont été analysées en définissant les répondeurs comme étant les patients très améliorés ou bien améliorés.

L'essai 2 a comparé les effets de l'administration orale de l'oxybate de sodium, du modafinil et de l'association oxybate de sodium + modafinil au placebo dans le traitement de la somnolence diurne de la narcolepsie. Durant les 8 semaines de double aveugle, les patients prenaient du modafinil à une dose déterminée ou l'équivalent placebo. La dose d'oxybate de sodium ou de placebo était de 6 g/jour pendant les 4 premières semaines et était augmentée à 9 g/jour pendant les 4 semaines restantes. Le critère primaire d'efficacité était la somnolence diurne excessive mesurée par une réponse objective au maintien du test de veille-sommeil (MWT).

Tableau 4 : Résumé du MWT de l'essai 2

Essai 2				
Groupe de dose	Valeur de référence	End-point	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Endpoint comparé au placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	− 2,7	-
Oxybate de sodium (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	− 0,6	0,004
Oxybate de sodium + modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

L'essai 3 a inclus 136 patients narcoleptiques présentant une cataplexie modérée à sévère (médiane 21 attaques de cataplexie par semaine) à la valeur de référence. Le critère d'efficacité primaire dans cet essai était la fréquence des attaques de cataplexie.

Tableau 5 : Résumé des résultats de l'essai 3

Dose	Nb de sujets	Attaques de cataplexie		
		Valeur de référence	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Changement par rapport à la valeur de référence comparé au placebo (p-valeur)
Essai 3		Valeur médiane des attaques/semaine		
Placebo	33	20,5	− 4	-
3,0 g/jour	33	20,0	− 7	0,5235
6,0 g/jour	31	23	− 10	0,0529
9,0 g/jour	33	23,5	− 16	0,0008

L'essai 4 a inclus 55 patients narcoleptiques qui ont pris de l'oxybate de sodium en ouvert pendant 7 à 44 mois. Les patients étaient randomisés pour poursuivre le traitement par l'oxybate de sodium à dose stable ou par du placebo. L'essai 4 était destiné à évaluer spécifiquement l'efficacité en continu de l'oxybate de sodium après une longue utilisation. Le critère primaire d'efficacité dans cet essai était la fréquence des attaques de cataplexie.

Tableau 6 : Résumé des résultats de l'essai 4

Groupe	Nb de sujets	Attaques de cataplexie		
		Valeur de référence	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Changement par rapport à la valeur de référence comparé au placebo (p-valeur)
Essai 4		Valeur médiane des attaques/2 semaines		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Oxybate de sodium	26	1,9	0	< 0,001

Dans l'essai 4, la réponse était similaire en nombre pour les patients traités aux doses de 6 à 9 g/jour, mais aucun effet n'a été mis en évidence chez les patients traités à des doses inférieures à 6 g/jour.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide et presque complète après administration orale ; elle est retardée et diminuée par un repas riche en graisses. L'oxybate de sodium est éliminé principalement par métabolisme avec une demi-vie de 0,5 à 1 heure. La pharmacocinétique n'est pas linéaire ; l'aire sous la courbe (AUC) est multipliée par 3,8 lorsque la dose est doublée de 4,5 g à 9 g. La pharmacocinétique n'est pas modifiée lors de prises répétées.
Absorption :
L'oxybate de sodium est absorbé rapidement après administration orale avec une biodisponibilité absolue d'environ 88 %. Les pics moyens de concentrations plasmatiques (1^{er} et 2^{e} pics) ont été respectivement de 78 et 142 µg/mL après administration d'une dose quotidienne de 9 g répartie en deux prises équivalentes à 4 heures d'intervalle. Dans 8 études pharmacocinétiques, le temps moyen d'atteinte du pic plasmatique (Tmax) a varié de 0,5 à 2 heures. Après administration orale, les taux plasmatiques en oxybate de sodium augmentent plus que proportionnellement avec la dose. Des doses uniques supérieures à 4,5 g n'ont pas été étudiées. L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en graisses entraîne un retard d'absorption (augmentation du Tmax moyen de 0,75 h à 2 h) ainsi qu'une réduction du pic plasmatique (Cmax) de 58 % en moyenne et de l'exposition systémique (AUC) de 37 %.
Distribution :
L'oxybate de sodium est un composé hydrophile avec un volume apparent de distribution moyen de 190-384 mL/kg. Pour des concentrations en oxybate de sodium allant de 3 à 300 µg/mL, moins de 1 % est lié aux protéines plasmatiques.
Biotransformation :
Les études chez l'animal montrent que le métabolisme est la principale voie d'élimination de l'oxybate de sodium ; avec production de dioxyde de carbone et d'eau par le cycle de l'acide tricarboxylique (Krebs) et secondairement par β-oxydation. La voie principale fait intervenir une enzyme cytosolique liée au $NADP^+$, la GHB déshydrogénase catalysant la transformation de l'oxybate de sodium en semi-aldéhyde succinique qui est métabolisé ensuite en acide succinique par la déshydrogénase semi-aldéhyde succinique. L'acide succinique entre dans le cycle de Krebs où il est métabolisé en dioxyde de carbone et en eau. Une seconde enzyme oxydoréductase mitochondriale, une transhydrogénase, catalyse également la transformation de l'oxybate de sodium en semi-aldéhyde succinique en présence d'α-cétoglutarate. Une autre voie fait intervenir une β-oxydation et le 3,4-dihydroxybutyrate pour conduire à la formation d'acétyl-CoA ; l'acétyl-CoA entre dans le cycle de l'acide citrique pour conduire à la formation de gaz carbonique et d'eau. Aucun métabolite actif n'a été identifié.
Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains poolés ont montré que l'oxybate de sodium n'inhibe pas de façon significative l'activité des isoenzymes humaines CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A jusqu'à une concentration de 3 mM (378 µg/mL). Ces taux sont bien supérieurs aux taux atteints avec des doses thérapeutiques.
Élimination :
L'élimination de l'oxybate de sodium se fait presque entièrement par biotransformation en dioxyde de carbone, éliminé ensuite par expiration. En moyenne, moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine 6 à 8 heures après administration. L'excrétion fécale est négligeable.
Patients âgés :
La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium étudiée chez un nombre limité de patients âgés de plus de 65 ans n'a pas été différente de celle observée chez des patients âgés de moins de 65 ans.
Population pédiatrique :
La pharmacocinétique de Xyrem chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.
Insuffisance rénale :
Le rein n'intervenant pas de façon significative dans l'excrétion de l'oxybate de sodium, aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une atteinte rénale ; aucun effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'est attendu.
Insuffisance hépatique :
L'oxybate de sodium subit un métabolisme présystémique significatif (premier passage hépatique).
Après administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg, l'AUC est multipliée par deux chez le patient cirrhotique, la clairance orale apparente passe de 9,1 chez le volontaire sain à 4,5 mL/min/kg chez le patients de classe A (sans ascite) et à 4,1 mL/min/kg chez le patient de classe C (avec ascite). La demi-vie d'élimination est significativement augmentée chez les patients de classe A et de classe C comparativement aux sujets témoins ($t_{1/2}$ moyenne de 59 et 32 *versus* 22 minutes). Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, la dose initiale d'oxybate de sodium sera réduite de moitié et les réponses aux augmentations de dose seront suivies avec attention (cf Posologie/Mode d'administration).
Ethnie :
Les effets du métabolisme de l'oxybate de sodium dans les différents groupes ethniques n'ont pas été évalués.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration répétée d'oxybate de sodium chez le rat (90 jours et 26 semaines) et chez le chien (52 semaines) n'a pas mis en évidence de modifications significatives des paramètres biochimiques et d'altérations micro et macroscopiques. Les signes cliniques attribuables au traitement ont été principalement une sédation, une diminution de la consommation alimentaire, ainsi que des modifications secondaires du poids corporel, augmentation du poids corporel et du poids des organes. L'exposition des rats et des chiens à la NOEL était plus faible (~ 50 %) que chez l'homme. L'oxybate de sodium n'a été ni mutagène ni clastogène lors des études *in vitro* et *in vivo.*
La gamma-butyrolactone, un des précurseurs du GHB testé chez le rat à des doses équivalentes à celles attendues chez l'homme (1,21-1,64 fois) a été considérée (classification NTP) comme non carcinogène chez le rat et possiblement carcinogène chez la souris, en raison d'une légère augmentation du nombre des phéochromocytomes, difficilement interprétable du fait d'une mortalité importante dans le groupe exposé aux fortes doses. Dans une étude de carcinogénicité chez le rat, aucune tumeur attribuée à l'oxybate de sodium n'a été mise en évidence.
Le GHB n'a pas eu d'effet sur l'accouplement, la fertilité et sur le spermogramme ; il n'a pas provoqué de toxicité embryofœtale chez des rates exposées à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour de GHB (1,64 fois l'exposition humaine calculée chez des rates non gestantes).
La mortalité périnatale a été augmentée et le poids moyen des petits exposés à la plus forte dose durant la lactation a été diminué. La relation entre ces effets sur le développement et une toxicité chez la mère n'a pas pu être établie. Chez le lapin, une légère fœtotoxicité a été observée.
Des études ont montré que le GHB induit une sensation qui ressemble à celle produite par l'alcool, la morphine et certains médicaments GABA-mimétiques. Les études d'auto-administration chez le rat, la souris et le singe ont donné des résultats contradictoires, alors que la tolérance au GHB ainsi que la tolérance croisée à l'alcool et au baclofène ont été clairement établies chez les rongeurs.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
Après 1^{re} ouverture : 40 jours.
Après dilution dans les godets doseurs, la préparation doit être utilisée dans les 24 heures.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 28 jours.
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.
Renouvellement non restreint.
AMM EU /1/05/312/001 ; CIP 3400937023528 (RCP rév 04.08.16).
Collect.
Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.
Titulaire de l'AMM : UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Royaume-Uni.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

XYZALL ®
lévocétirizine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 5 mg (blanc à blanc cassé, ovale, gravé « Y » sur une face) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Dichlorhydrate de lévocétirizine .... 5 mg
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry ® Y-1-7000 (composé d'hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (63,50 mg/cp).

DC INDICATIONS
Xyzall, 5 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Adultes et adolescents à partir de 12 ans :
La dose recommandée est 5 mg par jour (1 comprimé pelliculé).
Sujets âgés :
Un ajustement de la dose est recommandé chez le sujet âgé s'il présente une insuffisance rénale modérée à sévère (voir « Insuffisance rénale » ci-dessous).
Insuffisance rénale :
L'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale. La posologie doit être ajustée comme indiqué dans le tableau ci-après. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) du patient en ml/min. La Cl_{cr} (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante :

$$Clcr = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

Le résultat doit être multiplié par 0,85 pour les femmes.
Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	⩾ 80	1 cp 1 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	1 cp 1 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	1 cp tous les 2 jours
Insuffisance rénale sévère	< 30	1 cp tous les 3 jours
Insuffisance rénale en stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, la dose sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale du patient et de son poids. Il n'y a pas de données spécifiques chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir « Insuffisance rénale » ci-dessus).
Population pédiatrique :
Enfants de 6 à 12 ans :
La dose recommandée est 5 mg par jour (un comprimé pelliculé).
La forme comprimé pelliculé ne permet pas l'adaptation posologique pour les enfants de 2 à 6 ans. Il est recommandé d'utiliser une forme de lévocétirizine adaptée à l'usage pédiatrique.
Mode d'administration :
Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale, avalés entiers avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.
Durée du traitement :
La rhinite allergique intermittente (définie par la présence de symptômes moins de 4 jours par semaine ou moins de 4 semaines par an) sera traitée en fonction de la pathologie et de son historique. Le traitement peut être arrêté une fois les symptômes disparus et repris à la réapparition des symptômes. En cas de rhinite allergique persistante (définie par la survenue de symptômes plus de 4 fois par semaine ou plus de 4 semaines par an), un traitement continu peut être proposé au patient pendant la période d'exposition allergénique.
L'expérience clinique repose sur l'utilisation de lévocétirizine pendant une période de traitement d'au moins 6 mois. Avec la cétirizine (forme racémique), il existe une expérience clinique allant jusqu'à un an de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active, à la cétirizine, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La prudence est recommandée en cas d'ingestion concomitante d'alcool (cf Interactions).
Des précautions doivent être prises chez les patients avec des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par ex. lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) étant donné que la lévocétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.
Les réponses aux tests allergiques cutanés sont inhibées par les antihistaminiques et une période de wash-out (3 jours) est nécessaire avant de les exécuter.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Des cas de prurit peuvent apparaître après l'arrêt de la lévocétirizine même si ces symptômes ne sont pas présents avant le début du traitement. Les symptômes peuvent disparaître spontanément. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et peuvent nécessiter une reprise du traitement. Les symptômes doivent disparaître lors de la reprise du traitement.
Population pédiatrique :
L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette forme ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de lévocétirizine.
Des précautions doivent être prises chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions étant donné que la lévocétirizine peut provoquer une aggravation des crises.

DC INTERACTIONS
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la lévocétirizine (en particulier, pas d'étude avec les inducteurs du CYP3A4) ; les études réalisées avec la cétirizine (forme racémique) n'ont révélé aucune interaction cliniquement pertinente (avec l'antipyrine, l'azithromycine, la cimétidine, le diazépam, l'érythromycine, le glipizide, le kétoconazole et la pseudoéphédrine). Il a été observé une légère diminution de la clairance de la cétirizine (16 %) avec la théophylline en prises répétées (400 mg par jour en une prise), tandis que la biodisponibilité de la théophylline n'est pas modifiée par une administration concomitante de cétirizine.
Lors d'une étude à doses multiples de ritonavir (600 mg deux fois par jour) et de cétirizine (10 mg par jour), l'étendue de l'exposition à la cétirizine a augmenté d'environ 40 % alors que la biodisponibilité du ritonavir a été légèrement altérée (– 11 %) suite à l'administration concomitante de cétirizine.
Le taux d'absorption de la lévocétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que sa vitesse d'absorption soit réduite.
La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) avec la cétirizine ou la lévocétirizine peut entraîner une altération accrue de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
Grossesse :
Aucune ou très peu de données sont disponibles sur l'utilisation de lévocétirizine au cours de la grossesse (moins de 300 cas de grossesse). Cependant, pour la cétirizine (forme racémique de la lévocétirizine), les données disponibles sont nombreuses (plus de 1 000 cas de grossesse) et n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou de toxicité fœto-néonatale.
Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).
L'utilisation de lévocétirizine peut être envisagée au cours de la grossesse, si nécessaire.
Allaitement :
Il est démontré que la cétirizine (forme racémique de la lévocétirizine) est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, il est probable que la lévocétirizine le soit également. Des effets indésirables associés à la lévocétirizine sont susceptibles de survenir chez les nourrissons allaités. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la prescription de lévocétirizine chez la femme qui allaite.
Fertilité :
Aucune donnée clinique n'est disponible pour la lévocétirizine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des études cliniques comparatives réalisées avec la lévocétirizine à la posologie recommandée n'ont pas mis en évidence d'altération de la vigilance, du temps de réaction ou de la capacité à conduire.
Cependant certains patients peuvent ressentir somnolence, fatigue et asthénie au cours du traitement par la lévocétirizine. Par conséquent, les patients ayant l'intention de conduire un véhicule, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines devraient tenir compte de leur réponse au médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Essais cliniques :
Adultes et adolescents à partir de 12 ans :
Au cours d'études cliniques menées chez des femmes et des hommes âgés de 12 à 71 ans, 15,1 % des patients du groupe lévocétirizine 5 mg et 11,3 % des patients du groupe placebo ont présenté au moins un effet indésirable. 91,6 % de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.
Dans les essais cliniques, le taux de sortie d'essai en raison d'évènements indésirables a été de 1,0 % (9/935 patients) dans le groupe lévocétirizine 5 mg et de 1,8 % (14/771) dans le groupe placebo.
Au cours des essais cliniques, la lévocétirizine a été administrée à 935 sujets, à la posologie recommandée de 5 mg par jour.
Au cours de ces essais, les effets indésirables rapportés sous lévocétirizine 5 mg ou placebo, avec une incidence de 1 % ou plus (fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10), ont été les suivants :

Termes conventionnels (WHO-ART)	Placebo (n = 771)	Lévocétirizine 5 mg (n = 935)
Céphalées	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolence	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Sécheresse buccale	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Fatigue	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

D'autres effets indésirables tels qu'asthénie et douleur abdominale ont été observés peu fréquemment (peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100).
Des effets à type de sédation tels que somnolence, fatigue et asthénie ont été observés dans l'ensemble plus fréquemment sous lévocétirizine 5 mg (8,1 %) que sous placebo (3,1 %).
Population pédiatrique :
Lors de deux études contrôlées *versus* placebo chez des enfants âgés de 6 à 11 mois et de 1 an à moins de 6 ans, 159 patients ont été respectivement exposés à la lévocétirizine à raison de 1,25 mg par jour pendant 2 semaines et de 1,25 mg deux fois par jour. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo :

Classes de systèmes d'organes et termes conventionnels	Placebo (n = 83)	Lévocétirizine (n = 159)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	0	3 (1,9 %)
Vomissements	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Constipation	0	2 (1,3 %)
Affections du système nerveux		
Somnolence	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
Affections psychiatriques		
Troubles du sommeil	0	2 (1,3 %)

Des études en double aveugle contrôlées *versus* placebo ont été menées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, au cours desquelles 243 enfants ont été exposés à 5 mg de lévocétirizine par jour pendant des périodes variables allant de moins d'une semaine à 13 semaines. Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des fréquences de 1 % ou plus sous lévocétirizine ou placebo :

Termes conventionnels	Placebo (n = 240)	Lévocétirizine 5 mg (n = 243)
Céphalées	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
Somnolence	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :
Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence.
Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
Fréquence indéterminée : hypersensibilité, y compris anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Fréquence indéterminée : augmentation de l'appétit.
Affections psychiatriques :
Fréquence indéterminée : agressivité, agitation, hallucination, dépression, insomnie, idées suicidaires.
Affections du système nerveux :
Fréquence indéterminée : convulsions, paresthésie, sensations vertigineuses, syncope, tremblements, dysgueusie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe :
Fréquence indéterminée : vertige.
Affections oculaires :
Fréquence indéterminée : troubles visuels, vision trouble.
Affections cardiaques :
Fréquence indéterminée : palpitations, tachycardie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Fréquence indéterminée : dyspnée.
Affections gastro-intestinales :
Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée.
Affections hépatobiliaires :
Fréquence indéterminée : hépatite.
Affections du rein et des voies urinaires :
Fréquence indéterminée : dysurie, rétention urinaire.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe, prurit, éruption cutanée, urticaire.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Fréquence indéterminée : myalgie, arthralgie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquence indéterminée : œdème.
Investigations :
Fréquence indéterminée : prise de poids, anomalies du bilan hépatique.
Description de certains effets indésirables :
Des cas de prurit ont été rapportés après l'arrêt du traitement par lévocétirizine.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptômes :
Les symptômes de surdosage peuvent inclure, chez l'adulte, une somnolence. Chez l'enfant, un état d'agitation et d'impatience peuvent initialement se produire suivi d'une somnolence.
Conduite à tenir :
Il n'existe pas d'antidote connu spécifique à la lévocétirizine.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou des mesures de soutien sont recommandés. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion récente.
La lévocétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, dérivés de la pipérazine ; code ATC : R06AE09.
Mécanisme d'action :
La lévocétirizine, le R-énantiomère de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs périphériques H_1.
Des études de liaison aux récepteurs ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H_1 (Ki = 3,2 nmol/l). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine (Ki = 6,3 nmol/l). La demi-vie de dissociation de la lévocétirizine des récepteurs H_1 est de 115 ± 38 min.
Il a été démontré que le taux d'occupation des récepteurs après administration unique de lévocétirizine est de 90 % après 4 h et de 57 % après 24 h.
Les études de pharmacodynamie menées chez le volontaire sain ont montré une activité comparable entre la cétirizine et la lévocétirizine administrée à demi-dose, tant au niveau de la peau que du nez.
Effets pharmacodynamiques :
Les propriétés pharmacodynamiques de la lévocétirizine ont été étudiées dans des essais randomisés contrôlés.
Une étude a comparé les effets de la lévocétirizine 5 mg, de la desloratadine 5 mg et d'un placebo, sur la réaction érythémato-papuleuse induite à l'histamine. Le traitement par lévocétirizine a significativement réduit la formation de papules et d'érythème avec une intensité maximale dans les 12 premières heures et maintenue pendant 24 h ($p < 0,001$) comparativement à la desloratadine et au placebo.
Dans une étude contrôlée contre placebo en chambre d'exposition pollinique, le délai d'action sur les symptômes a été de 1 heure après administration de 5 mg de lévocétirizine.
Les études menées *in vitro* (chambre de Boyden et technique sur culture cellulaire) montrent que la lévocétirizine inhibe la migration transendothéliale eotaxin-induite des éosinophiles à travers des cellules dermiques et bronchiques. Au cours d'une étude de pharmacodynamie expérimentale *versus* placebo menée *in vivo* chez 14 patients adultes (technique de chambre cutanée) trois effets inhibiteurs principaux de la lévocétirizine 5 mg ont été mis en évidence dans les 6 premières heures de la réaction induite par une

exposition aux pollens : inhibition de la libération de VCAM-1, modulation de la perméabilité vasculaire et diminution du recrutement en éosinophiles.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité de la lévocétirizine ont été démontrées au cours de plusieurs études cliniques en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients adultes présentant une rhinite allergique saisonnière, perannuelle, ou persistante. La lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes de la rhinite allergique, y compris l'obstruction nasale dans certaines études.

Une étude clinique réalisée sur 6 mois chez 551 patients adultes (dont 276 patients traités par lévocétirizine) présentant une rhinite allergique persistante (symptômes présents 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives) et sensibilisés aux acariens et aux pollens de graminées a démontré que la lévocétirizine 5 mg était significativement plus efficace sur les plans clinique et statistique que le placebo sur l'amélioration du score symptomatique total de la rhinite allergique sur toute la durée de l'étude, sans tachyphylaxie. Pendant toute la durée de l'étude, la lévocétirizine a significativement amélioré la qualité de vie des patients.

Dans une étude clinique contrôlée contre placebo réalisée chez 166 patients présentant une urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par placebo et 81 patients ont reçu 5 mg de lévocétirizine une fois par jour pendant 6 semaines. Le traitement par lévocétirizine a significativement diminué la sévérité du prurit au cours de la première semaine et pendant toute la durée du traitement comparativement au placebo. La lévocétirizine a également permis une amélioration supérieure de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée à l'aide de l'échelle *Dermatology Life Quality Index* par rapport au placebo.

L'urticaire idiopathique chronique a été étudiée comme modèle des manifestations urticariennes. La libération d'histamine étant le facteur à l'origine des manifestations urticariennes, l'efficacité de la lévocétirizine dans le traitement symptomatique de l'urticaire idiopathique chronique peut être extrapolée aux autres formes d'urticaire.

Les ECG n'ont pas montré d'effets pertinents de la lévocétirizine sur l'intervalle QT.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité en pédiatrie de la lévocétirizine comprimé ont été étudiées au cours de deux études cliniques contrôlées contre placebo chez des enfants de 6 à 12 ans présentant une rhinite allergique soit saisonnière soit perannuelle. Dans les deux études, le traitement par lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes et la qualité de vie liée à l'état de santé.

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, la sécurité clinique a été établie sur la base de plusieurs études thérapeutiques à court ou à long terme :

- un essai clinique au cours duquel 29 enfants âgés de 2 à 6 ans et souffrant de rhinite allergique ont été traités par lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 4 semaines ;
- un essai clinique au cours duquel 114 enfants âgés de 1 à 5 ans et souffrant de rhinite allergique ou d'urticaire idiopathique chronique ont été traités par lévocétirizine 1,25 mg deux fois par jour pendant 2 semaines ;
- un essai clinique au cours duquel 45 enfants âgés de 6 à 11 mois et souffrant de rhinite allergique ou d'urticaire idiopathique chronique ont été traités par lévocétirizine 1,25 mg une fois par jour pendant 2 semaines ;
- un essai clinique à long terme (18 mois) portant sur 255 sujets atopiques traités par lévocétirizine, âgés de 12 à 24 mois au moment de l'inclusion.

Le profil de sécurité était similaire à celui qui a été observé dans les études à court terme menées chez des enfants âgés de 1 à 5 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire et indépendante du temps et de la dose avec une faible variabilité interindividuelle. Les profils pharmacocinétiques de l'énantiomère et de la cétirizine sont identiques. Aucune conversion chirale n'intervient au cours des processus d'absorption et d'élimination.

Absorption :

La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après administration orale. Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours. Les concentrations plasmatiques maximales sont de 270 ng/ml et 308 ng/ml après administration, respectivement, d'une dose unique de 5 mg et de doses répétées de 5 mg par jour. Le taux d'absorption est indépendant de la dose et n'est pas modifié par la prise alimentaire, cependant, le pic de concentration est diminué et retardé.

Distribution :

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant la diffusion tissulaire ou le passage de la barrière hémato-encéphalique de la lévocétirizine. Chez le rat et le chien, les plus fortes concentrations tissulaires ont été retrouvées au niveau du foie et des reins, les plus faibles au niveau du système nerveux central.

Chez l'homme, la fraction de lévocétirizine liée aux protéines plasmatiques est de 90 %. La distribution de la lévocétirizine est restreinte, puisque son volume de distribution est de 0,4 l/kg.

Biotransformation :

Chez l'homme, la fraction de lévocétirizine métabolisée est inférieure à 14 % de la dose absorbée, par conséquent, les différences résultant d'un polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques sont considérées comme négligeables. Les voies métaboliques comprennent l'oxydation aromatique, la N- et O-désalkylation et la conjugaison taurine. Les voies de désalkylation impliquent en premier lieu le CYP 3A4, l'oxydation aromatique implique des isoformes multiples et/ou non identifiées des CYP. La lévocétirizine n'a pas d'effet sur l'activité des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 à des concentrations nettement supérieures aux concentrations maximales atteintes après l'administration orale d'une dose de 5 mg.

En raison de sa faible métabolisation et de l'absence de potentiel inhibiteur du métabolisme, l'interaction de la lévocétirizine avec d'autres substances, ou vice-versa, est peu probable.

Élimination :

Chez l'adulte, la demi-vie plasmatique est de 7,9 ± 1,9 heures. La demi-vie est réduite chez les jeunes enfants.

La clairance corporelle totale apparente moyenne chez l'adulte est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'élimination de la lévocétirizine et de ses métabolites est urinaire, représentant en moyenne 85,4 % de la dose absorbée. L'élimination par voie fécale ne représente que 12,9 % de la dose. La lévocétirizine est excrétée à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

La clairance corporelle apparente de la lévocétirizine est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est par conséquent recommandé d'ajuster la fréquence d'administration de la lévocétirizine en fonction de la clairance de la créatinine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Chez les patients anuriques atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80 % par rapport à celle d'un sujet normal. La quantité de lévocétirizine éliminée au cours d'une séance classique d'hémodialyse de 4 heures est inférieure à 10 %.

Population pédiatrique :

Les données d'une étude pédiatrique de pharmacocinétique avec administration orale d'une dose unique de 5 mg de lévocétirizine chez 14 enfants âgés de 6 à 11 ans et d'un poids corporel compris entre 20 et 40 kg montrent que la C_{max} et les valeurs d'AUC sont environ 2 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain adulte lors d'une comparaison entre études. La C_{max} moyenne était de 450 ng/ml, au bout d'un temps moyen de 1,2 heure, la clairance corporelle totale ajustée en fonction du poids était 30 % plus importante et la demi-vie d'élimination était 24 % plus courte au sein de cette population pédiatrique que chez les adultes.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez l'enfant de moins de 6 ans. Une analyse pharmacocinétique rétrospective de population a été menée chez 323 sujets (181 enfants de 1 à 5 ans, 18 enfants de 6 à 11 ans, et 124 adultes de 18 à 55 ans) ayant reçu des doses uniques ou multiples de lévocétirizine de 1,25 mg à 30 mg. Les données résultant de cette analyse ont indiqué qu'une administration de 1,25 mg une fois par jour à des enfants âgés de 6 mois à 5 ans devrait donner des concentrations plasmatiques similaires à celles des adultes qui reçoivent 5 mg une fois par jour.

Sujets âgés :

Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez les sujets âgés. Suite à l'administration orale répétée de 30 mg de lévocétirizine une fois par jour pendant 6 jours à 9 sujets âgés (entre 65 et 74 ans), la clairance corporelle totale était environ 33 % moins importante que celle observée chez des jeunes adultes. La biodisponibilité de la cétirizine racémique s'est avérée dépendre plutôt de la fonction rénale que de l'âge. Cette observation serait également applicable à la lévocétirizine, dans la mesure où la lévocétirizine et la cétirizine sont toutes deux majoritairement excrétées dans l'urine. La dose de lévocétirizine devrait dès lors être ajustée conformément à la fonction rénale chez les patients âgés.

Sexe :

Les résultats pharmacocinétiques de 77 patients (40 hommes, 37 femmes) ont été évalués pour déterminer un effet potentiel lié au sexe. La demi-vie était légèrement plus courte chez les femmes (7,08 ± 1,72 h) que chez les hommes (8,62 ± 1,84 h) ; toutefois, la clairance orale ajustée en fonction du poids chez les femmes (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) semble être comparable à celle des hommes (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). Les mêmes doses quotidiennes et les mêmes fréquences d'administration s'appliquent aux hommes et aux femmes dont la fonction rénale est normale.

Origine ethnique :

L'effet de l'origine ethnique sur la lévocétirizine n'a pas été étudiée. La lévocétirizine étant principalement excrétée par les reins, et aucune différence d'origine ethnique notoire n'existant eu égard à la clairance de la créatinine, les caractéristiques pharmacocinétiques de la lévocétirizine ne sont pas censées être différentes d'une origine ethnique à l'autre. Aucune différence liée à l'origine ethnique n'a été observée dans la cinétique de la cétirizine racémique.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de la lévocétirizine chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. Les patients atteints de maladies hépatiques chroniques (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) ayant reçu 10 ou 20 mg de cétirizine (forme racémique) en dose unique ont présenté une augmentation de la demi-vie de 50 % ainsi qu'une diminution de la clairance de 40 % par rapport à des sujets sains.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

L'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé avec les concentrations plasmatiques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935850249 (2002, RCP rév 13.09.17) 14 cp.
3400935850539 (2002, RCP rév 13.09.17) 28 cp.

Prix : 2,21 € (14 comprimés).
4,59 € (28 comprimés).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

YAZ ®

éthinylestradiol, drospirénone

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 0,02 mg/3 mg (rond, à faces convexes ; gravé « DS » dans un hexagone régulier sur l'une des faces ; rose pâle) + *comprimé pelliculé placebo* (rond, à faces convexes ; gravé « DP » dans un hexagone régulier sur l'une des faces ; blanc) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 28 (24 comprimés rose pâle + 4 comprimés blancs).

COMPOSITION	*p cp rose*
Éthinylestradiol betadex clathrate exprimé en éthinylestradiol	0,02 mg
Drospirénone	3 mg

Excipients :

Comprimé actif pelliculé (rose pâle) :
Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Comprimé placebo pelliculé (blanc) :
Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage :* hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171).

Les comprimés blancs ne contiennent pas de substances actives.

Excipient à effet notoire : lactose (46 mg/cp rose pâle ; 22 mg/cp blanc).

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Yaz doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Yaz en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

POSOLOGIE :

Mode d'utilisation de Yaz :

Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près à la même heure, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs.

Commencer la plaquette suivante le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement 2 ou 3 jours après avoir commencé à prendre les comprimés placebos (situés sur la dernière rangée) et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Modalités d'instauration du traitement par Yaz :

- *Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :*
  La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.
- *Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné/COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :*
  Prendre le 1er comprimé de Yaz de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la précédente COC, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de la précédente COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Yaz de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- *Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :*
  Chez une femme, le relais peut se faire : à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule, le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable. Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de Yaz.
- *Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :*
  Il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.
- *Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :*
  Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception que 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre.
  Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du COC ou d'attendre le retour des règles.
- En cas d'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli des 4 comprimés blancs de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de la période sous placebo.

Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'**oubli de comprimés actifs**.

Un retard de **moins de 24 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 24 heures**, l'efficacité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. La durée recommandée de prise des comprimés placebos est de 4 jours, la prise des comprimés actifs ne devant jamais être interrompue plus de 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :

- Jour 1 à 7 :
  Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants.
  Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la rangée des comprimés placebos.
- Jour 8 à 14 :
  Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
  Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.
- Jour 15 à 24 :
  Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 4 jours de comprimés placebos.
  Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :
  - Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé,

aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est alors possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
- Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.
  - Schéma 1 :
    Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants sont ensuite pris à l'heure habituelle, jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les 4 comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement.
    Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spottings » ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.
  - Schéma 2 :
    On peut alternativement conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre des comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) pendant 4 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera ensuite la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre des comprimés, l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises :
- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 24 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (cf Posologie/Mode d'administration « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le ou les comprimé(s) supplémentaire(s) sur une autre plaquette.

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de Yaz sans prendre les comprimés placebos de la plaquette en cours.

Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire.

Yaz peut ensuite être repris normalement après la prise des comprimés placebos.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebos du nombre de jours nécessaires.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :
- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (par exemple thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

L'utilisation concomitante de Yaz et de médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir est contre-indiquée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Yaz doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Yaz doit être discutée entre le médecin et la patiente.

En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anticoagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Troubles circulatoires :

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Yaz, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Yaz, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime(1) que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6(2) chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

(1) Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

(2) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

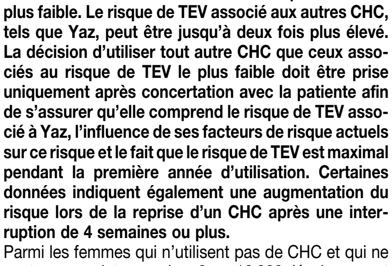

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Yaz est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : L'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Yaz n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Yaz est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux combinés (COC) pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une

relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale combinée, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.
Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.
L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies :

Yaz contient un progestatif qui est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (cf également Interactions).
Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.
Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée mais rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la COC n'est justifiée que dans ces rares cas.
La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une COC doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.
La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs oraux combinés, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.
Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angio-œdème.
La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux combinés jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.
La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les COC.
Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception orale combinée faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception orale combinée.
Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux combinés.
Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux combinés doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.
Chaque comprimé rose pâle de ce médicament contient 46 mg de lactose et chaque comprimé blanc en contient 22 mg. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou en cas de régime dépourvu de lactose.

Augmentations des ALAT :

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) (cf Contre-indications, Interactions).

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Yaz, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Yaz comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (sida) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux durant la prise de comprimé actif (cf Posologie/Mode d'administration) ou de prise concomitante de certains traitements (cf Interactions).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux combinés, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.
Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.
Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir durant la prise des comprimés placebos. Si la contraception orale combinée a été suivie telle que décrite dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale combinée n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception orale combinée.

DC INTERACTIONS

NB : le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.

Effets d'autres médicaments sur Yaz :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales pouvant aboutir à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, ce qui peut provoquer des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir :

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme :

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de contraception mécanique ou une autre méthode de contraception, en complément du COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après l'arrêt. Si le traitement concomitant se prolonge au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du COC, les comprimés placebos doivent être jetés et la plaquette suivante doit être commencée immédiatement.

Traitement à long terme :

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.
Les interactions suivantes ont été retrouvées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (efficacité des COC diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, les médicaments contre le VIH : le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz, et également potentiellement : le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Co-administrées avec les COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.
Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contre le VIH/VHC doit être consulté afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.
Dans une étude à doses multiples avec une association drospirénone (3 mg/jour)/éthinylestradiol (0,02 mg/jour), la co-administration de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, pendant 10 jours a multiplié l'$ASC_{(0-24h)}$ de la drospirénone par 2,7 et de l'éthinylestradiol par 1,4.
Il a été montré que des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

Effets de Yaz sur d'autres médicaments :

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex : ciclosporine) ou diminuées (ex : lamotrigine).
Sur la base d'études d'interaction *in vivo* réalisées chez des femmes volontaires avec des substrats tels que l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam, une interaction cliniquement significative entre la drospirénone à des doses de 3 mg et le métabolisme des médicaments faisant intervenir le cytochrome P450 est peu probable.
Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (ex : théophylline) ou modérée (ex : tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques :

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Ainsi, les utilisatrices de Yaz doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Yaz peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.
Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de Yaz en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé (cf également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Autres formes d'interactions :

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticosteroid-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. En raison de sa légère activité antiminéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Yaz n'est pas indiqué pendant la grossesse.
En cas de découverte d'une grossesse sous Yaz, son utilisation devra être immédiatement interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral combiné avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un contraceptif oral combiné a été pris par erreur au cours de la grossesse.
Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (cf Sécurité préclinique). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé dans l'espèce humaine.
Les données disponibles concernant l'utilisation de Yaz au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de Yaz sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Yaz (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Les contraceptifs oraux combinés pouvant influer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

FERTILITÉ :

Yaz est indiqué dans la prévention de la grossesse. Pour plus d'informations concernant le retour à la fertilité, cf Pharmacodynamie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Consulter également la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Yaz :
Sur la base des essais cliniques, le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Effets indésirables associés à l'utilisation de Yaz en tant que contraceptif oral ou dans le traitement de l'acné modérée selon la terminologie et la classification système-organe MedDRA :

Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classification système-organe (MedDRA version 9.1)	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations :	
Rare	Candidose
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Rare	Anémie, thrombocytémie
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réaction allergique
Fréquence inconnue	Hypersensibilité
Affections endocriniennes :	
Rare	Troubles endocriniens
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Rare	Augmentation de l'appétit, anorexie, hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques :	
Fréquent	Labilité émotionnelle
Peu fréquent	Dépression, nervosité, somnolence
Rare	Anorgasmie, insomnie
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie
Rare	Vertige, tremblements
Affections oculaires :	
Rare	Conjonctivite, sécheresse oculaire, troubles oculaires
Affections cardiaques :	
Rare	Tachycardie
Affections vasculaires :	
Peu fréquent	Migraine, varices, hypertension
Rare	Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA), phlébite, troubles vasculaires, épistaxis, syncope
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, flatulence, gastrite, diarrhée
Rare	Distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, réplétion gastro-intestinale, hernie hiatale, candidose buccale, constipation, sécheresse buccale

Affections hépatobiliaires :	
Rare	Douleur biliaire, cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Peu fréquent	Acné, prurit, éruption cutanée
Rare	Chloasma, eczéma, alopécie, dermatite acnéiforme, sécheresse de la peau, érythème noueux, hypertrichose, troubles cutanés, vergetures, dermatite de contact, dermatite photosensible, nodule cutané
Fréquence inconnue	Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Peu fréquent	Douleur dorsale, douleur dans les membres, crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquent	Douleur mammaire, métrorragie*, aménorrhée
Peu fréquent	Candidose vaginale, douleur pelvienne, augmentation du volume mammaire, sein fibrokystique, hémorragie utérine/vaginale*, pertes génitales, bouffées de chaleur, vaginite, troubles menstruels, dysménorrhée, hypoménorrhée, ménorragie, sécheresse vaginale, frottis cervical douteux, diminution de la libido
Rare	Dyspareunie, vulvovaginite, saignement postcoïtal, hémorragie de privation, kyste mammaire, hyperplasie mammaire, néoplasie mammaire, polype cervical, atrophie de l'endomètre, kyste ovarien, augmentation de volume de l'utérus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Peu fréquent	Asthénie, sudation excessive, œdèmes (œdème généralisé, œdèmes périphériques, œdème facial)
Rare	Malaise
Investigations :	
Peu fréquent	Prise de poids
Rare	Perte de poids

* Les saignements irréguliers disparaissent généralement avec la poursuite du traitement.

Description de certains effets indésirables particuliers : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux combinés sont également décrits à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi :

- accidents thrombo-emboliques veineux ;
- accidents thrombo-emboliques artériels ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les contraceptifs oraux combinés n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la contraception orale combinée jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angio-œdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un contraceptif oral combiné reste inconnue. Pour plus d'information, se reporter aux rubriques Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

Interactions :

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (cf Interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Yaz. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes, associations fixes (code ATC : G03AA12).

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,41 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,85).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,80 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 1,30).

L'effet contraceptif de Yaz repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Dans une étude d'inhibition de l'ovulation réalisée sur 3 cycles comparant la prise de l'association drospirénone 3 mg/éthinylestradiol 0,020 mg sur 24 jours et sur 21 jours, le schéma sur 24 jours était associé à une meilleure inhibition du développement folliculaire. Après des erreurs de prise volontairement introduites au cours du troisième cycle de traitement, il a été observé une reprise de l'activité ovarienne dont des ovulations, survenant chez une plus grande proportion de femmes ayant suivi le schéma sur 21 jours comparé au schéma de prise sur 24 jours. Durant le cycle suivant l'arrêt du traitement, l'activité ovarienne est revenue à un niveau comparable à celui observé avant le traitement chez 91,8 % des femmes qui ont suivi le schéma de prise sur 24 jours.

Yaz est un contraceptif oral combiné associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité antiminéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité antiminéralocorticoïde de Yaz entraîne un effet antiminéralocorticoïde modéré.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Yaz chez des femmes ayant une acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, comparé au placebo, Yaz a montré une réduction plus marquée, statistiquement significative, de 15,6 % (49,3 % contre 33,7 %) du nombre de lésions inflammatoires, 18,5 % (40,6 % contre 22,1 %) de lésions non inflammatoires et 16,5 % (44,6 % contre 28,1 %) du nombre total de lésions. De plus, le pourcentage de femmes ayant présenté un score « exempt » ou « pratiquement exempt » selon l'échelle globale d'évaluation par l'investigateur ISGA (Investigator's Static Global Assessment) était plus élevé, 11,8 % (18,6 % contre 6,8 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Drospirénone :

Absorption :

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution :

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), ni à la CBG (Corticosteroid Binding Globulin). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation :

Après administration orale, la drospirénone est largement métabolisée. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone formé par réduction puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoformes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Élimination :

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

Conditions à l'état d'équilibre :

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/ml) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières :

Effet sur l'insuffisance rénale :

A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr : 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale.

Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale.

Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.

Effet sur l'insuffisance hépatique :

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles présentant une fonction hépatique normale. Cette diminution ne s'est pas traduite par une différence apparente en terme de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

Groupes ethniques :

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Éthinylestradiol :

Absorption :

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Après administration orale unique, le pic de concentration sérique de 33 pg/ml est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant d'une conjugaison présystémique et d'un premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets étudiés alors qu'aucun changement n'est observé chez les autres.

Distribution :

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en 2 phases : la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5 %) ; il induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*). Le volume apparent de distribution est d'environ 5 l/kg.

Biotransformation :

L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage intestinal et hépatique significatif. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2.

Élimination :

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale/biliaire de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre :

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction les effets embryo et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans Yaz, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe. Des études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone ont le potentiel de présenter un risque pour l'environnement aquatique (cf Modalités manipulation/élimination).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (cf Sécurité préclinique). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400938840407 (2008, RCP rév 27.09.17) 1 plaq.
3400938840575 (2008, RCP rév 27.09.17) 3 plaq.

Non remb Séc soc.

BAYER HEALTHCARE SAS
Parc Eurasanté
220, av de la Recherche. 59373 Loos cdx
Standard : Tél : 03 28 16 34 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° vert) : 08 00 87 54 54
Site web : www.bayer.fr

YDRALBUM ®

albumine humaine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à 200 g/l (20 %) pour perfusion (claire, légèrement visqueuse ; presque incolore, jaune, ambre ou verte) : Flacons de 50 ml et de 100 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p fl de *50 ml*	*100 ml*
Albumine humaine	10 g	20 g

Excipients : caprylate de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau ppi.

Ydralbum contient 200 g/l (20 %) de protéines totales dont au moins 95 % est de l'albumine humaine.

La solution est hyperoncotique.

Teneur en sodium : 100 mmol/l (2,3 g/l).

DC INDICATIONS

Restauration et maintien du volume de sang circulant lorsqu'une hypovolémie a été établie et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée.

Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde de synthèse dépendra de l'état clinique de chaque patient, en se basant sur les recommandations officielles.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La concentration de la préparation d'albumine, la posologie et le débit de perfusion doivent être adaptés à chaque cas particulier.

POSOLOGIE :

La dose nécessaire dépend de la taille et du poids du patient, de la sévérité du traumatisme ou de l'affection et de la persistance des pertes liquidiennes et protéiques. Il convient de mesurer l'adéquation du volume circulant et non les taux plasmatiques d'albumine pour déterminer la dose nécessaire.

Si de l'albumine humaine doit être administrée, les paramètres hémodynamiques doivent être régulièrement contrôlés, et peuvent inclure :

- pression artérielle et pouls,
- pression veineuse centrale,
- pression artérielle pulmonaire d'occlusion,
- diurèse,
- électrolytes,
- hématocrite/hémoglobine.

Ce produit convient à une utilisation chez les prématurés et les patients dialysés.

MODE D'ADMINISTRATION :

La solution Ydralbum 200 g/l peut être administrée directement par voie intraveineuse, ou être également diluée dans une solution isotonique (par exemple glucose 5 % ou chlorure de sodium 0,9 %).

Le débit de perfusion doit être adapté à chaque cas particulier et aux indications.

Dans les échanges plasmatiques, le débit de perfusion doit être ajusté au taux d'épuration.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux préparations d'albumine ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de suspicion d'une réaction de type allergique ou anaphylactique, l'administration doit être immédiatement interrompue. En cas d'état de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être instauré.

L'albumine doit être utilisée avec précaution dans des situations où une hypervolémie et ses conséquences ou une hémodilution pourraient présenter un risque particulier pour le patient. Ces situations sont par exemple :

- insuffisance cardiaque décompensée,
- hypertension artérielle,
- varices œsophagiennes,
- œdème pulmonaire,
- diathèse hémorragique,
- anémie sévère,
- anurie rénale et postrénale.

L'effet colloïdo-osmotique des solutions d'albumine humaine à 200 g/l est environ quatre fois celui du plasma sanguin. Par conséquent, lorsqu'une solution concentrée d'albumine est administrée, il faut veiller à assurer une hydratation adéquate du patient. Les patients doivent être surveillés attentivement pour éviter une surcharge circulatoire et une hyperhydratation.

Les solutions d'albumine humaine à 200 g/l sont relativement faibles en électrolytes comparées aux solutions d'albumine humaine à 40 g/l. Lorsque de l'albumine est administrée, le bilan électrolytique du patient doit être

surveillé (cf Posologie/Mode d'administration) et les mesures appropriées doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.
Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour préparation injectable, car cela peut entraîner une hémolyse chez les receveurs.
S'il faut compenser des pertes liquidiennes relativement importantes, des contrôles des paramètres de coagulation et d'hématocrite sont nécessaires. Prendre des précautions pour assurer une substitution adéquate des autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).
Une hypervolémie peut se produire si la posologie et le débit de perfusion ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient. Il faut interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la tension artérielle, d'une augmentation de la tension veineuse et d'un œdème pulmonaire.
Ce médicament contient 100 mmol/l de sodium (2,3 g/l). Cela doit être pris en compte pour les patients soumis à un apport contrôlé de sodium.
Les mesures standard de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques de l'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents et autres agents pathogènes.
Aucun cas de contamination virale par l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune interaction spécifique de l'albumine humaine avec d'autres médicaments n'est connue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Chez la femme enceinte, la sécurité de la solution Ydralbum n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Cependant, l'expérience clinique avec l'albumine suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né.
Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Ydralbum.
Les études expérimentales chez l'animal sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir la sécurité concernant la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la gestation et le développement périnatal et postnatal. Toutefois, l'albumine est un constituant normal du sang humain.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

De légères réactions telles que bouffées vasomotrices, urticaire, fièvre et nausées surviennent dans de rares cas. Ces réactions disparaissent vite normalement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Dans de très rares cas, des réactions sévères telles qu'un état de choc peuvent apparaître. Dans ces cas, la perfusion doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.
Pour informations sur les risques liés aux agents transmissibles, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Une hypervolémie peut se produire si la posologie et le débit de perfusion sont trop élevés. Il faut interrompre immédiatement la perfusion et surveiller attentivement les paramètres hémodynamiques du patient dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, d'une augmentation de la pression veineuse centrale et d'un œdème pulmonaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : substituts de plasma et fractions protéiques plasmatiques (code ATC : B05AA01).
L'albumine humaine représente quantitativement plus de la moitié des protéines totales du plasma et représente environ 10 % de l'activité de la synthèse des protéines du foie.
Données physicochimiques : l'albumine humaine 200 g/l est hyperoncotique par rapport au plasma normal.
La contribution à la pression oncotique du sang et à la fonction de transporteur sont les fonctions physiologiques essentielles de l'albumine. L'albumine stabilise le volume de sang circulant et assure un rôle de transporteur d'hormones, d'enzymes, de médicaments et de toxines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans des conditions normales, la teneur physiologique en albumine est de 4-5 g/kg de poids corporel, dont 40-45 % se trouvent dans l'espace intravasculaire et 55-60 % dans l'espace extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité des capillaires qui altère la cinétique de l'albumine et une distribution anormale peuvent survenir dans certaines conditions telles que brûlures sévères ou choc septique.
Dans des conditions normales, la demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. Un mécanisme de rétrocontrôle permet habituellement de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation. L'élimination est essentiellement intracellulaire et est assurée par les protéases lysosomiales.
Chez les sujets sains, moins de 10 % de l'albumine perfusée quitte le compartiment intravasculaire pendant les 2 premières heures qui suivent la perfusion. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un sujet à l'autre. Chez certains patients, l'augmentation du volume peut persister pendant quelques heures. Cependant, chez les patients en état critique, on peut constater une fuite de l'albumine hors de l'espace vasculaire en quantités importantes et à un taux imprévisible.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'albumine humaine est un constituant normal du plasma humain et agit comme l'albumine physiologique.
Chez l'animal, les études de toxicité par administration unique sont peu pertinentes et ne permettent ni d'estimer les doses toxiques ou létales ni d'établir une relation dose-effet. Les études de toxicité par administration répétée ne peuvent être pratiquées en raison du développement d'anticorps contre les protéines hétérologues dans les modèles animaux.
A ce jour, aucun cas de toxicité embryofœtale, de pouvoir oncogénique ou de pouvoir mutagène n'a été associé à l'albumine humaine.
Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit dans les modèles animaux.

PP INCOMPATIBILITÉS

La solution Ydralbum 200 g/l ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments (à l'exception des solutions mentionnées à la rubrique Modalités manipulation/élimination), avec du sang total ou des concentrés de globules rouges.

PP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Après première ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La préparation peut être administrée directement par voie intraveineuse ou être également diluée dans une solution isotonique (par exemple glucose 5 % ou chlorure de sodium 0,9 %).
Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour préparations injectables car cela peut entraîner une hémolyse chez les receveurs.
Lorsque des volumes importants sont administrés, le produit doit être amené à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des dépôts. Cela peut indiquer que la protéine est instable ou que la solution a été contaminée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est autorisée. L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.
AMM 3400957562113 (2009, RCP rév 17.06.11) 50 ml.
3400957562281 (2009, RCP rév 17.06.11) 100 ml.
Collect.

LFB BIOMEDICAMENTS
3, av des Tropiques, ZA de Courtabœuf
91940 Les Ulis
Info médicopharma et pharmacovigilance :
Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92
Site web : www.groupe-lfb.com

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

YELLOX ®
bromfénac

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,9 mg/ml (limpide ; jaune) : Flacon compte-gouttes de 5 ml.

COMPOSITION *p flacon*

Bromfénac (DCI) sodique sesquihydraté
exprimé en bromfénac .... 4,5 mg
Excipients : acide borique, borax, sulfite de sodium anhydre (E 221), tyloxapol, povidone (K 30), chlorure de benzalkonium, édétate disodique, eau pour injections, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).
Une goutte contient environ 33 µg de bromfénac.
Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium : 50 µg/ml.
pH : 8,1 à 8,5 ; osmolalité : 270 à 330 mOsmol/kg.

DC INDICATIONS

Yellox est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'inflammation oculaire postopératoire après extraction de la cataracte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Utilisation chez l'adulte et le sujet âgé :
La posologie est une (1) goutte de Yellox dans l'œil ou les yeux malade(s) deux fois par jour. Le traitement commence le lendemain de la chirurgie de la cataracte et se poursuit pendant les 2 premières semaines postopératoires.
La durée du traitement ne doit pas dépasser 2 semaines, période au-delà de laquelle les données de sécurité sont inexistantes.
Troubles hépatiques et rénaux :
Aucune étude sur l'utilisation de Yellox n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du bromfénac chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie ophtalmique.
Si plusieurs médicaments ophtalmologiques à usage topique sont utilisés, chacun d'eux doit être instillé à au moins 5 minutes d'intervalle.
Pour éviter une contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, veiller à ne pas toucher les paupières, les zones avoisinantes ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au bromfénac, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tous autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Yellox est contre-indiqué chez les patients pour lesquels l'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments inhibiteurs de la prostaglandine synthétase ont déclenché des crises d'asthme, de l'urticaire ou une rhinite aiguë.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme les corticostéroïdes topiques, tous les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS et de stéroïdes topiques peut potentialiser les problèmes de cicatrisation.
Sensibilité croisée : Il existe un risque de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés d'acide phénylacétique et à d'autres AINS. Pour cette raison, le traitement de patients qui ont des antécédents de sensibilité à ces médicaments doit être évité (cf Contre-indications).
Sujets prédisposés : Chez les patients prédisposés, l'utilisation continue d'AINS topiques, dont le bromfénac, peut conduire à une dégénérescence épithéliale, un amincissement cornéen ainsi qu'une érosion, une ulcération ou une perforation cornéenne. Ces événements peuvent engager le pronostic visuel. Les patients présentant une dégénérescence épithéliale de la cornée doivent interrompre immédiatement l'utilisation d'AINS topiques ; l'état de leur cornée doit être étroitement surveillé. Par conséquent, chez les patients à risque, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ophtalmiques et d'AINS peut mener à un risque accru d'effets indésirables cornéens.
Expérience postcommercialisation :
L'expérience postcommercialisation des AINS topiques suggère que les patients ayant subi des interventions ophtalmologiques compliquées ou présentant une dénervation cornéenne, une dégénérescence épithéliale cornéenne, un diabète sucré et des maladies de la surface oculaire, notamment un syndrome sec oculaire, une polyarthrite rhumatoïde ou des chirurgies ophtalmologiques répétées sur une courte période peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables cornéens susceptible d'engager le pronostic visuel. Les AINS à usage topique doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.
Il a été rapporté que les AINS ophtalmiques pouvaient provoquer une augmentation du saignement des tissus oculaires (incluant des hyphémas) à l'occasion d'une intervention ophtalmologique. Yellox doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une prédisposition connue aux saignements ou qui prennent d'autres médicaments pouvant prolonger le temps de saignement.
Dans de rares cas, lors de l'arrêt du Yellox, un effet rebond de la réponse inflammatoire peut se produire, par exemple sous la forme d'un œdème maculaire, dû à la chirurgie de la cataracte.
Infection oculaire : Une infection oculaire aiguë peut être masquée par l'utilisation d'anti-inflammatoires topiques.
Utilisation de lentilles de contact : Le port de lentilles de contact n'est généralement pas recommandé pendant la période postopératoire d'une chirurgie de la cataracte. Pour cette raison, il faut avertir les patients de ne pas porter de lentilles de contact pendant le traitement par Yellox.
Excipients :
Étant donné que Yellox contient du chlorure de benzalkonium, une étroite surveillance est requise lors d'une utilisation fréquente ou prolongée.
Le chlorure de benzalkonium a pour effet bien connu de colorer les lentilles de contact souples. Tout contact avec ce type de lentilles doit être évité.
Des irritations oculaires, des kératopathies ponctuées et/ou des kératopathies ulcératives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium.
Yellox contient du sulfite de sodium, une substance qui peut causer des réactions allergiques dont des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme, qui chez les patients prédisposés sont susceptibles d'engager le pronostic vital mais peuvent aussi être moins graves.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Aucune interaction avec un collyre antibiotique utilisé conjointement à une chirurgie n'a été signalée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation du bromfénac chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. Étant donné que l'exposition systémique chez la femme non enceinte est négligeable après un traitement par Yellox, le risque pendant la grossesse peut être considéré comme faible.
Cependant, en raison des effets connus des médicaments inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines sur le système cardiovasculaire fœtal (obturation du canal artériel), l'utilisation de Yellox pendant le troisième trimestre de la grossesse doit être évité. L'utilisation de Yellox n'est généralement pas recommandée pendant la grossesse à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque potentiel.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le bromfénac ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Des études conduites chez l'animal ont montré une excrétion du bromfénac dans le lait de rates après des doses orales très élevées (cf Sécurité préclinique). Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite au bromfénac est négligeable. Yellox peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucun effet du bromfénac sur la fertilité n'a été observé lors d'études conduites chez l'animal. De plus, l'exposition systémique au bromfénac est négligeable ; pour cette raison, aucun test de grossesse ou aucune méthode de contraception n'est nécessaire.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Yellox a une influence mineure sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Un trouble de la vision passager peut survenir lors de l'instillation. Si un trouble de la vision survient lors de l'instillation, les patients doivent être informés de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines avant que la vision soit redevenue nette.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Selon les données cliniques disponibles un total de 3,4 % de patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables. Les effets les plus fréquents ou les plus importants dans l'ensemble des études étaient : une sensation oculaire anormale (0,5 %), une érosion cornéenne (légère ou modérée) [0,4 %], un prurit oculaire (0,4 %), une douleur oculaire (0,3 %) et une rougeur oculaire (0,3 %). Les effets indésirables cornéens ont uniquement été observés dans la population japonaise. Les effets indésirables ont rarement conduit à un retrait et un total de 8 patients (0,8 %) ont arrêté prématurément le traitement dans une étude en raison d'un effet indésirable. Sur ces patients, 3 (0,3 %) présentaient une légère érosion cornéenne, 2 (0,2 %) un œdème de la paupière et chacun des 3 restants (0,1 %) une sensation oculaire anormale, un œdème cornéen ou un prurit oculaire.
Tableau des effets indésirables :
Les réactions indésirables suivantes ont été évaluées comme liées au traitement et sont classées selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), ou très rare (< 1/10 000).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées dans un ordre décroissant de gravité.

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Classe de systèmes d'organes MedDRA/Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Peu fréquent	Acuité visuelle réduite, rétinopathie hémorragique, dégénérescence de l'épithélium cornéen*, érosion cornéenne (légère ou modérée), atteinte de l'épithélium cornéen, œdème cornéen, exsudats rétiniens, douleur oculaire, saignement de la paupière, vision trouble, photophobie, œdème de la paupière, écoulement oculaire, prurit oculaire, irritation oculaire, rougeur oculaire, hyperhémie conjonctivale, sensation oculaire anormale, gêne oculaire
Rare	Perforation cornéenne**, ulcère cornéen**, érosion cornéenne grave**, scléromalacie**, infiltrats cornéens**, affection cornéenne**, cicatrice cornéenne**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis, toux, écoulement des sinus nasaux
Rare	Asthme**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Gonflement du visage

* Observé à une dose de 4 instillations par jour.

** Cas graves issus de la pharmacovigilance et portant sur plus de 20 millions de patients.

Les patients présentant un signe probant de dégénérescence épithéliale cornéenne doivent être informés d'interrompre immédiatement l'utilisation de Yellox et leur santé cornéenne doit être surveillée étroitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun résultat anormal ou effet secondaire d'intérêt clinique n'a été observé lors de l'administration de deux gouttes de solution à 2 mg/ml quatre fois par jour sur une période pouvant aller jusqu'à 28 jours. Une administration accidentelle de plus d'une goutte ne devrait pas provoquer une augmentation de l'exposition topique ; en effet le volume en excès serait évacué en dehors de l'œil en raison d'une capacité limitée du sac conjonctival. Il n'y a quasiment pas de risque d'effet secondaire suite à une ingestion orale accidentelle. L'ingestion du contenu d'un flacon de 5 ml correspond à une dose orale de moins de 5 mg de bromfénac, ce qui est 30 fois plus faible que la dose journalière de la formulation orale à base de bromfénac, utilisée précédemment.

Si Yellox est ingéré accidentellement, il faut boire un liquide afin de diluer le médicament.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologie, anti-inflammatoires non stéroïdiens (code ATC : S01BC11).

Mécanisme d'action :

Le bromfénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dont on attribue l'activité anti-inflammatoire à sa capacité de bloquer la synthèse des prostaglandines en inhibant essentiellement la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La cyclo-oxygénase-1 (COX-1) n'est que faiblement inhibée.

In vitro, le bromfénac a inhibé la synthèse des prostaglandines dans le corps ciliaire et l'iris de lapin. Les valeurs CI 50 étaient plus faibles pour le bromfénac (1,1 µm) que pour l'indométacine (4,2 µm) et le pranoprofène (11,9 µm).

Le bromfénac à des concentrations de 0,02 %, 0,05 %, 0,1 % et 0,2 % a inhibé presque tous les signes d'inflammation oculaire dans un modèle expérimental d'uvéite chez le lapin.

Efficacité clinique :

Deux études de phase II multicentriques, randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles ont été réalisées au Japon, et deux études de phase III, multicentriques, randomisées (2:1), en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlées contre placebo, ont été menées aux États-Unis pour évaluer la sécurité et l'efficacité clinique de Yellox instillé deux fois par jour pour le traitement d'une inflammation postopératoire chez des patients subissant une chirurgie de la cataracte. Au cours de ces deux études, la substance étudiée a été administrée environ 24 heures après la chirurgie de la cataracte et son administration a été poursuivie pendant 14 jours au maximum. L'effet du traitement a été évalué jusqu'à 29 jours.

Dans le groupe recevant Yellox, une proportion significativement plus élevée de patients, soit 64,0 % *vs* 43,3 % dans le groupe placebo (p < 0,0001), a présenté une résolution complète de l'inflammation oculaire au jour 15 de l'étude. Le nombre de cellules de la chambre antérieure et de Tyndall protéique (« flare ») pendant les 2 premières semaines suivant la chirurgie était significativement diminué (85,1 % de patients présentant un score de Tyndall protéique ⩽ 1, contre 52 % dans le groupe placebo). La différence de vitesse de résolution de l'inflammation était objectivée dès le troisième jour. Une importante étude bien contrôlée réalisée au Japon a montré que Yellox était aussi efficace que la solution ophtalmique au pranoprofène.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Yellox dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une inflammation oculaire postopératoire (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Le bromfénac pénètre efficacement dans la cornée des patients atteints de cataracte : une dose unique a conduit à des concentrations maximales moyennes de l'humeur aqueuse de seulement 79 ng/ml ± 68, 150 à 180 minutes après l'instillation. Ces concentrations se sont maintenues pendant 12 heures dans l'humeur aqueuse avec des niveaux mesurables pendant 24 heures au maximum dans la plupart des tissus oculaires, dont la rétine. Après une instillation deux fois par jour du collyre, les concentrations plasmatiques n'étaient pas quantifiables.

Distribution :

Le bromfénac se lie fortement aux protéines plasmatiques. Une proportion de 99,8 % s'est liée *in vitro* aux protéines du plasma humain.

Aucune liaison biologiquement pertinente avec la mélanine n'a été observée *in vitro*.

Des études utilisant du bromfénac radiomarqué chez le lapin ont démontré qu'après administration topique, les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans la cornée, suivie par la conjonctive et l'humeur aqueuse. Seules de faibles concentrations ont été observées dans le cristallin et le vitré.

Biotransformation :

Des études *in vitro* montrent que le bromfénac est principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9, qui est absent tant dans l'iris et le corps ciliaire que dans la rétine et la choroïde, le niveau de cette enzyme dans la cornée étant inférieur à 1 % comparativement au niveau hépatique correspondant. Chez un patient traité par voie orale, le composé parent non modifié est le principal constituant plasmatique. Plusieurs métabolites conjugués et non conjugués ont été identifiés, l'amide cyclique étant le métabolite urinaire majeur.

Élimination :

Après instillation oculaire, la demi-vie du bromfénac dans l'humeur aqueuse est de 1,4 heure, ce qui indique une clairance rapide.

Après une administration orale de ^{14}C-bromfénac à des volontaires en bonne santé, il a été observé que l'excrétion urinaire était la voie majeure des excrétions radiomarquées et représentant environ 82 % de la dose administrée, contre approximativement 13 % pour l'excrétion fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité, et de cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, 0,9 mg/kg/jour à des doses orales 900 fois supérieures à la dose ophtalmique recommandée ont entraîné chez des rates une létalité embryonnaire-fœtale, une augmentation de la mortalité néonatale et un ralentissement du développement postnatal. L'administration orale de 7,5 mg/kg/jour (soit une dose 7500 fois supérieure à la dose ophtalmique recommandée) a été associée à une augmentation de la perte postimplantation chez des lapines gravides (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Des études conduites chez les animaux ont montré une excrétion du bromfénac dans le lait maternel lorsque le produit est administré par voie orale à des doses de 2,35 mg/kg, qui sont 2350 fois supérieures à la dose ophtalmique recommandée. Cependant, après une instillation oculaire, les niveaux plasmatiques n'étaient pas détectables (cf Pharmacocinétique).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Après ouverture : 4 semaines.

A conserver au-dessous de 25 °C.

Les patients doivent être informés de la nécessité de garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/11/692/001 ; CIP 3400921604696 (2011, RCP rév 11.01.16).

Prix : 3,56 € (flacon de 5 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

YERVOY ®
ipilimumab

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 5 mg/ml (stérile, peut contenir quelques particules ; claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle) (IV) : Flacons de 10 ml et de 40 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Ipilimumab* (DCI) .... 5 mg

Excipients : tris hydrochlorure (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol hydrochloride), chlorure de sodium, mannitol (E 421), acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique), polysorbate 80, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium (2,30 mg/ml soit 0,1 mmol/ml).

pH de 7,0 ; osmolarité de 260-300 mOsm/kg.

* Anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4 (IgG1κ) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

Yervoy est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

POSOLOGIE :

Le traitement d'induction de Yervoy se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

Les fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par Yervoy et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par Yervoy (cf tableaux 1A, 1B et la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Arrêt définitif du traitement ou suspension de doses :

La prise en charge d'effets indésirables immunologiques peut nécessiter la suspension d'une dose ou l'arrêt définitif du traitement par Yervoy et l'instauration d'une corticothérapie systémique à hautes doses. Dans certains cas, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur est à envisager (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La diminution des doses n'est pas recommandée.

Les recommandations d'arrêt définitif du traitement ou de suspension de doses sont décrites dans les tableaux 1A et 1B. Les recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Tableau 1A : Quand arrêter définitivement Yervoy

Arrêter définitivement Yervoy chez les patients présentant les effets indésirables suivants. La prise en charge de ces effets indésirables peut également nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes à forte dose si leur origine immunologique est avérée ou supposée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations de prise en charge détaillées).	
Effets indésirables sévères ou menaçant le pronostic vital	Grade selon le NCI CTCAE v4[(a)]
Gastro-intestinal : Symptômes sévères (douleur abdominale, diarrhée sévère ou changement significatif du nombre de selles émises, sang dans les selles, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale)	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4
Hépatique : Élévation très importante des ASAT, des ALAT ou de la bilirubine totale, ou symptômes d'hépatotoxicité	Élévation des ASAT, des ALAT ou de la bilirubine totale de grade 3 ou 4
Cutané : Rash menaçant le pronostic vital (y compris syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique), ou prurit sévère étendu gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale	Rash de grade 4 ou prurit de grade 3
Neurologique : Apparition ou aggravation de neuropathie sévère sensitive ou motrice	Neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 ou 4
Autres systèmes d'organes[(b)] *:* Par exemple : néphrite, pneumopathie inflammatoire, pancréatite, myocardite non infectieuse	- Réactions d'origine immunologique de grade ⩾ 3[(c)] - Affection oculaire d'origine immunologique de grade ⩾ 2 ne répondant **pas** à un traitement immunosuppresseur topique

a) Les effets indésirables sont gradés selon la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

b) Tout autre effet indésirable d'origine immunologique avérée ou supposée doit être gradé selon le CTCAE. La décision d'arrêter le traitement par Yervoy doit être basée sur la gravité de l'effet.

c) Les patients présentant une endocrinopathie sévère (grade 3 ou 4) contrôlée par un traitement hormonal substitutif peuvent poursuivre leur traitement.

Tableau 1B : Quand suspendre les doses de Yervoy

Suspendre les doses de Yervoy[(a)] chez les patients présentant les effets indésirables d'origine immunologique suivants. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations de prise en charge détaillées.	
Effets indésirables légers à modérés	Action
Gastro-intestinal : Diarrhée ou colite modérée non contrôlée par le traitement médical ou persistante (5-7 jours) ou récurrente.	1. Suspendre les doses jusqu'à la résolution de l'effet indésirable à un grade 1 ou à grade 0 (ou retour à l'état initial). 2. En cas de résolution de l'effet indésirable, reprendre le traitement.[(d)] 3. En cas de non-résolution, poursuivre la suspension des doses jusqu'à résolution puis reprendre le traitement.[(d)] 4. Arrêter Yervoy si pas de résolution à un grade 1 ou à un grade 0 ou si pas de retour à l'état initial.
Hépatique : Élévation des ASAT, ALAT ou de bilirubine totale de grade 2	
Cutané : Rash cutané modéré à sévère (grade 3)[(b)] ou prurit étendu/intense quelque soit son origine	
Endocrinien : Effets indésirables sévères au niveau des glandes endocriniennes, telles que hypophysite et thyroïdite non suffisamment contrôlées par un traitement hormonal substitutif ou un traitement immunosuppresseur à hautes doses.	
Neurologique : Neuropathie motrice modérée (grade 2)[(b)] inexpliquée, faiblesse musculaire ou neuropathie sensitive (durant plus de 4 jours)	
Autres effets indésirables modérés[(c)]	

a) La diminution des doses de Yervoy n'est pas recommandée.

b) Les effets indésirables sont gradés selon la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)

c) Tout autre effet indésirable de système d'organe considéré comme d'origine immunologique doit être classé selon le CTCAE. La décision de suspendre les doses doit être basée sur la gravité de l'effet.

d) Jusqu'à administration de la totalité des 4 doses ou jusqu'à 16 semaines à compter de la première dose, quelque soit l'événement survenant le premier.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Yervoy chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Yervoy ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées :

Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (⩾ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par Yervoy. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale :

La sécurité et l'efficacité de Yervoy chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées. D'après les résultats pharmacocinétiques dans la population étudiée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité de Yervoy chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. Sur la base des données de pharmacocinétique de population, aucun ajustement de dose spécifique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (cf Pharmacocinétique). Yervoy doit être administré avec prudence chez les patients dont les taux de transaminases sont ⩾ 5 x LSN ou les taux de bilirubine sont > 3 x LSN à l'état de base (cf Pharmacodynamie).

MODE D'ADMINISTRATION :

Yervoy est pour usage intraveineux.

Le temps de perfusion recommandé est de 90 minutes. Yervoy peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) à des concentrations de 1 mg/ml à 4 mg/ml et conservé dans des flacons en verre ou des poches en PVC ou sans PVC.

Yervoy ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni en bolus IV.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets indésirables d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, nerveux, endocriniens ou d'autres systèmes d'organes. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration d'ipilimumab a également été rapportée. La diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes, élévation des tests hépatiques, rash et endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à l'ipilimumab, sauf si une autre étiologie a été identifiée. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour minimiser les complications menaçant le pronostic vital.

Une corticothérapie systémique à forte dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec l'ipilimumab sont décrites ci-dessous.

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à des effets indésirables gastro-intestinaux graves d'origine immunologique. Des cas de perforation gastro-intestinale fatale ont été rapportés lors des essais cliniques (cf Effets indésirables).

Chez les patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours d'une étude clinique de phase 3 sur le mélanome (non résécable ou métastatique) avancé (étude MDX010-20, cf Pharmacodynamie), le délai moyen d'apparition des effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux sévères ou fatals (grade 3-5) était de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution (définie par une amélioration vers un grade 1 ou inférieur ou vers un retour à l'état de départ) est survenue dans la plupart des cas (90 %) avec un délai moyen de 4 semaines (de 0,6 à 22 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'une colite ou d'une perforation gastro-intestinale d'origine immunologique. Les signes cliniques peuvent inclure une diarrhée, une augmentation de la fréquence de la motilité intestinale, une douleur abdominale, ou une hématochézie avec ou sans fièvre. Toute diarrhée ou colite survenant après le début du traitement par ipilimumab doit être évaluée sans délai pour exclure une étiologie infectieuse ou autre. Dans les essais cliniques, les colites d'origine immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles.

Les recommandations de prise en charge d'une diarrhée ou colite sont établies en fonction de la gravité des symptômes (selon la classification du NCI-CTCAE v4).

Les patients présentant une diarrhée légère à modérée (grade 1 ou 2 – augmentation du nombre des selles jusqu'à 6 par jour) ou une suspicion de colite légère à modérée (par exemple, douleur abdominale ou sang dans les selles), peuvent poursuivre le traitement par ipilimumab. Un traitement symptomatique (par exemple, lopéramide, réhydratation) et une surveillance étroite sont conseillés. Si des symptômes légers à modérés récidivent ou persistent pendant 5 à 7 jours, les doses prévues d'ipilimumab doivent être suspendues et un traitement par corticostéroïdes (par exemple, prednisone 1 mg/kg par voie orale une fois par jour ou équivalent) doit être initié. En cas de résolution vers un grade 0 - 1 ou retour à l'état initial, le traitement par ipilimumab peut être repris (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des diarrhées ou colites sévères (grade 3 ou 4 ; cf Posologie/Mode d'administration) et l'administration de fortes doses systémiques de corticostéroïdes en IV doit être initiée immédiatement (la méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour a été utilisée lors des essais cliniques). Une fois la diarrhée ou les autres symptômes contrôlés, l'initiation de la diminution de la corticothérapie doit être fondée sur un jugement clinique. Au cours des essais cliniques, une diminution rapide de la corticothérapie (sur des périodes < 1 mois) a abouti à la récidive des diarrhées ou des colites chez quelques patients. Des signes de perforation gastro-intestinale ou de péritonite doivent être recherchés.

L'expérience issue des essais cliniques sur la prise en charge des diarrhées ou colites réfractaires aux corticostéroïdes est limitée. Cependant, l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes peut être envisagé. Au cours des essais cliniques, une dose unique d'infliximab 5 mg/kg était ajoutée sauf contre-indication. L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis (voir le résumé des caractéristiques du produit de l'infliximab).

Hépatotoxicités d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à de graves hépatotoxicités d'origine immunologique incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale rapportés lors des essais cliniques (cf Effets indésirables).

Chez les patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai d'apparition d'une hépatotoxicité modérée à sévère ou fatale (grade 2-5) était de 3 à 9 semaines après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, le délai de résolution était de 0,7 à 2 semaines.

Les taux de transaminases et de bilirubine doivent être évalués avant chaque administration de l'ipilimumab car des changements précoces des paramètres biologiques peuvent être les prémices d'une hépatite d'origine immunologique (cf Posologie/Mode d'administration).

Des élévations des tests hépatiques peuvent apparaître en l'absence de symptômes cliniques. L'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) ou de la bilirubine totale doit être évaluée de façon à exclure d'autres causes d'atteinte hépatique, dont infection, progression tumorale ou médication concomitante et surveillée jusqu'à résolution. Les biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatotoxicité d'origine immunologique ont montré des signes d'inflammation aiguë (neutrophiles, lymphocytes et macrophages).

Chez les patients présentant une élévation des transaminases ou de la bilirubine totale de grade 2, la dose programmée doit être suspendue et la fonction hépatique doit être surveillée jusqu'à résolution. Après amélioration, le traitement par ipilimumab peut être repris (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients présentant des élévations des transaminases ou de la bilirubine totale de grade 3 ou 4, le traitement doit être définitivement arrêté (cf Posologie/Mode d'administration) et l'administration systémique de corticostéroïdes à haute dose en IV (par exemple, méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour ou équivalent) doit être initiée immédiatement. Chez ces patients, la fonction hépatique doit être surveillée jusqu'à normalisation. Après résolution des symptômes et amélioration durable ou retour à l'état initial des paramètres de la fonction hépatique, l'initiation de la diminution des corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois. Une élévation des tests hépatiques durant cette période peut être contrôlée par une hausse des doses de corticostéroïdes et un ralentissement du rythme de réduction des doses.

Chez les patients présentant une hausse significative des tests hépatiques réfractaire aux corticostéroïdes, l'ajout d'un agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes peut être envisagé. Au cours des essais cliniques, le mycophénolate mofétil était utilisé chez les patients ne répondant pas au traitement par corticostéroïdes, ou chez les patients qui présentaient une élévation des tests hépatiques pendant la phase de diminution des doses de corticostéroïdes ne répondant pas à la hausse des doses de corticostéroïdes (voir le résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à de graves effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique. Des cas de nécrolyse épidermique toxique (dont des cas d'issue fatale) et des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été rapportés dans les essais cliniques et lors du suivi post-commercialisation (cf Effets indésirables).

Le DRESS se manifeste par une éruption cutanée avec éosinophilie, associée à une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : fièvre, lymphadénopathie, œdème du visage et atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire). Le DRESS peut se caractériser par une longue période de latence (deux à huit semaines) entre l'exposition au médicament et la survenue de la maladie.

La prudence est requise lors de l'utilisation de Yervoy chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital au cours d'un traitement antérieur par un anticancéreux stimulateur de l'immunité.

Les rashs et prurits induits par l'ipilimumab étaient d'une manière prédominante légers ou modérés (grade 1 ou 2) et répondaient à un traitement symptomatique. Chez les patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai moyen d'apparition d'un effet indésirable cutané modéré à sévère ou fatal (grade 2-5) était de 3 semaines (0,9 à 16 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution est survenue dans la plupart des cas (87 %), avec un délai moyen de 5 semaines (de 0,6 à 29 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Les rashs et prurits induits par l'ipilimumab doivent être pris en charge en fonction de leur gravité. Les patients présentant un effet indésirable cutané léger à modéré (grade 1 ou 2) peuvent poursuivre le traitement par ipilimumab avec un traitement symptomatique (par exemple, des antihistaminiques). En cas de rashs ou prurit légers à modérés qui persistent pendant 1 à 2 semaines et ne s'améliorent pas avec un traitement par dermocorticoïdes, un traitement par corticostéroïdes *per os* doit être initié (par exemple, prednisone 1 mg/kg une fois par jour ou équivalent).

Chez les patients présentant un effet indésirable cutané sévère (grade 3), la dose prévue d'ipilimumab doit être suspendue. Si les symptômes initiaux régressent vers un grade 1 ou se résolvent, le traitement par ipilimumab peut être repris (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant un rash très sévère (grade 4) ou un prurit sévère (grade 3) [cf Posologie/Mode d'administration], et un traitement systémique par corticostéroïdes IV à hautes doses (par exemple, méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit immédiatement être initié. Une fois le rash ou le prurit contrôlé, l'initiation de la diminution des corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois.

Effets indésirables neurologiques d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à des effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté lors des essais cliniques. Des symptômes de type myasthénique ont également été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients peuvent présenter une faiblesse musculaire ou une neuropathie sensitive.

Les neuropathies motrices inexpliquées, faiblesses musculaires, ou neuropathies sensitives durant plus de 4 jours doivent être explorées, et une origine non inflammatoire, telle que progression de la maladie, infections, syndromes métaboliques et médication concomitante, doit être exclue. Chez les patients présentant une neuropathie modérée (grade 2) [motrice avec ou sans sensibilité] vraisemblablement liée à l'ipilimumab, la dose prévue doit être suspendue. Si les symptômes neurologiques régressent vers l'état initial, le patient peut reprendre le traitement par ipilimumab (cf Posologie/Mode d'administration).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une neuropathie sensitive sévère (grade 3 ou 4) suspectée d'être liée à l'ipilimumab (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients doivent être traités selon les recommandations en vigueur pour la prise en charge de la neuropathie sensitive, et l'administration de corticostéroïdes IV (par exemple, méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit être initiée immédiatement.

Les signes d'une neuropathie motrice évolutive doivent être considérés comme étant d'origine immunologique et pris en charge en conséquence.

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une neuropathie motrice sévère (grade 3 ou 4) quelle qu'en soit la cause (cf Posologie/Mode d'administration).

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Le traitement par ipilimumab peut provoquer une inflammation du système endocrinien, pouvant se manifester par une hypophysite, un hypopituitarisme, une insuffisance surrénalienne et une hypothyroïdie (cf Effets indésirables), et les patients peuvent présenter des symptômes non spécifiques pouvant faire penser à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une pathologie sous-jacente. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des maux de tête et une fatigue. Les symptômes peuvent aussi inclure une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles électrolytiques, et une hypotension. L'insuffisance surrénale aiguë, comme cause des symptômes du patient, doit être exclue. L'expérience clinique des endocrinopathies associées à l'ipilimumab est limitée.

Chez les patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai d'apparition d'une endocrinopathie d'origine immunologique modérée à très sévère (grade 2-4) était de 7 à près de 20 semaines après le début du traitement. Les endocrinopathies d'origine immunologique observées au cours des essais cliniques étaient généralement contrôlées par un traitement immunosuppresseur et un traitement hormonal substitutif.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë tels que déshydratation sévère, hypotension, ou choc, l'administration immédiate de corticostéroïdes IV à activité minéralocorticoïde est recommandée et une infection ou un sepsis doit être recherché chez le patient. En cas de signes d'insuffisance surrénale, sans crise aiguë, des examens complémentaires doivent être envisagés comprenant notamment une évaluation biologique et de l'imagerie. Une évaluation de la fonction endocrinienne *via* les résultats des tests biologiques doit être effectuée avant d'initier un traitement par corticostéroïdes. Si l'imagerie pituitaire ou si les tests biologiques de la fonction endocrinienne sont anormaux, la dose programmée d'ipilimumab doit être suspendue et un court traitement par corticostéroïdes à hautes doses (par exemple, dexaméthasone 4 mg toutes les 6 heures ou équivalent) est recommandé pour traiter l'inflammation de la glande affectée (cf Posologie/Mode d'administration). L'action du traitement par corticostéroïdes sur le dysfonctionnement de la glande est actuellement inconnue. Un traitement hormonal substitutif approprié doit également être initié. Un traitement hormonal substitutif au long cours peut s'avérer nécessaire.

Une fois les symptômes ou les anomalies biologiques contrôlés et que l'amélioration de l'état général du patient est patent, le traitement par ipilimumab peut être repris et l'initiation de la diminution des doses de corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois.

Autres effets indésirables d'origine immunologique :

Les effets indésirables suivants, dont l'origine immunologique est suspectée, ont été rapportés chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20 : uvéite, éosinophilie, élévation du taux de lipase et glomérulonéphrite. De plus, des cas d'iritis, d'anémie hémolytique, d'élévation des taux d'amylase, de défaillance multiviscérale et de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg + vaccin peptidique gp100, dans l'étude MDX010-20. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été rapportés post-commercialisation (cf Effets indésirables).

Si ces effets sont sévères (grade 3 ou 4), ils peuvent nécessiter un traitement immédiat par corticostéroïdes systémiques à hautes doses et l'arrêt du traitement par ipilimumab (cf Posologie/Mode d'administration). Pour les uvéites, iritis ou épisclérites liées à un traitement par ipilimumab, un traitement par corticostéroïdes en collyre doit être prescrit.

Populations spéciales :

Les patients atteints de mélanome oculaire, de mélanome primitif du SNC et de métastases cérébrales actives n'ont pas été inclus dans l'étude clinique pivotale (cf Pharmacodynamie).

Réactions liées à la perfusion :

Des cas isolés de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés au cours des essais cliniques. Dans ce cas, la perfusion d'ipilimumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être instauré. Les patients présentant des réactions liées à la perfusion, légères à modérées peuvent recevoir de l'ipilimumab sous surveillance étroite. Une prémédication par antipyrétique et antihistaminique peut être envisagée.

Patients atteints de maladie auto-immune :

Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune (mis à part les patients atteints de vitiligo et de déficiences endocriniennes correctement contrôlées tel qu'une hypothyroïdie), y compris ceux devant recevoir un traitement immunosuppresseur par voie systémique pour traiter une maladie auto-immune préexistante ou suite à une greffe d'organe n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques. L'ipilimumab est un potentialisateur des cellules T qui stimule la réponse immunitaire (cf Pharmacodynamie) et peut interférer avec la thérapie immunosuppressive, entraînant une exacerbation de la pathologie sous-jacente ou une augmentation du risque de rejet de greffe. L'ipilimumab doit être évité chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune active sévère, pour laquelle une activation immunologique supplémentaire pourrait potentiellement et de façon imminente menacer le pronostic vital. Chez les autres patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, l'ipilimumab doit être utilisé avec précaution après avoir minutieusement évalué le rapport bénéfice-risque individuel potentiel.

Patients sous régime hyposodé contrôlé :

Chaque ml de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sodium. A prendre en compte lors du traitement des patients suivant un régime hyposodé contrôlé.

Administration concomitante avec du vémurafénib :

Dans une étude de phase I, des augmentations asymptomatiques de grade 3 des transaminases (ALAT/ASAT > 5 x LSN) et de la bilirubine (bilirubine totale > 3 x LSN) ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'ipilimumab (3 mg/kg) et de vémurafénib (960 mg deux fois par jour ou 720 mg deux fois par jour). Sur base de ces données préliminaires, l'administration concomitante d'ipilimumab et de vémurafénib n'est pas recommandée.

Administration séquentielle avec le vémurafénib :

Dans une étude de Phase 2, chez les patients présentant un mélanome métastatique avec une mutation BRAF, il a été observé une incidence plus élevée des effets indésirables cutanés de grade 3 et plus après l'administration séquentielle de vémurafénib suivi par 10 mg/kg d'ipilimumab, comparativement à un traitement par ipilimumab seul. La prudence s'impose lorsque l'ipilimumab est administré après une administration antérieure de vémurafénib.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain qui n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYPs) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments. Une étude d'interaction médicamenteuse menée avec l'ipilimumab administré seul et en association avec une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel/carboplatine) a été conduite pour évaluer l'interaction avec les isoenzymes CYP (particulièrement CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 et CYP3A4) chez des patients atteints d'un mélanome avancé naïfs de traitement. Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre ipilimumab

et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite, le 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

Autres formes d'interaction :

- Corticostéroïdes : Avant l'instauration d'un traitement par ipilimumab, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de l'ipilimumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration d'un traitement par ipilimumab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques après l'instauration d'un traitement par ipilimumab ne paraît pas altérer l'efficacité de l'ipilimumab.
- Anticoagulants : L'utilisation d'anticoagulants est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. L'augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale par l'utilisation d'anticoagulants est établie. Étant donné que l'hémorragie gastro-intestinale est un effet indésirable de l'ipilimumab (cf Effets indésirables), les patients nécessitant un traitement anticoagulant concomitant doivent être surveillés étroitement.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Yervoy chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'IgG1 humaine traverse la barrière placentaire. Le risque potentiel du traitement pour le fœtus en cours de développement n'est pas connu. Yervoy ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque potentiel.

ALLAITEMENT :

De très faibles concentrations d'ipilimumab ont été retrouvées dans le lait maternel chez des singes Cynomolgus traités pendant la grossesse. On ignore si l'ipilimumab est excrété dans le lait humain. La sécrétion des l'IgGs dans le lait humain est généralement limitée et les IgGs ont une faible biodisponibilité par voie orale. Une exposition systémique importante du nourrisson n'est pas attendue et aucun effet de l'allaitement sur le nouveau-né/nourrisson n'est anticipé. Cependant, étant donné le risque potentiel d'effet indésirable pour l'enfant allaité, il faudra décider soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter le traitement par Yervoy, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de l'ipilimumab sur la fertilité. Par conséquent, l'effet de l'ipilimumab sur la fertilité masculine ou féminine n'est pas connu.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Yervoy a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Du fait des effets indésirables possibles tels que la fatigue (cf Effets indésirables), les patients doivent être avisés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines tant qu'ils ne sont pas certains que l'ipilimumab n'altère pas leur vigilance.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'ipilimumab a été administré chez environ 10 000 patients dans le cadre d'un programme clinique évaluant son utilisation à différentes doses et sur différents types de tumeur. Sauf précision contraire, les données ci-dessous reflètent l'exposition à l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans les essais cliniques sur le mélanome. Au cours de l'étude clinique de phase 3 MDX010-20 (cf Pharmacodynamie), les patients ont reçu une moyenne de 4 doses (1-4).

L'ipilimumab est le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive. La plupart, dont des effets sévères, se sont résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de l'ipilimumab (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (⩾ 10 % des patients), chez les patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, étaient les suivants : diarrhée, rash, prurit, fatigue, nausée, vomissement, diminution de l'appétit et douleur abdominale. La plupart était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2).

L'ipilimumab a été arrêté suite à des effets indésirables chez 10 % des patients.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés chez les patients présentant un mélanome avancé qui étaient traités par l'ipilimumab 3 mg/kg au cours des essais cliniques (n = 767) sont présentés dans le tableau 2.

Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. Les taux d'effets indésirables d'origine immunologique chez les patients HLA-A2*0201 positifs qui ont reçu de l'ipilimumab au cours de l'étude MDX010-20 étaient similaires à ceux observés dans l'ensemble du programme clinique.

Le profil de tolérance d'ipilimumab à 3 mg/kg chez des patients naïfs de chimiothérapie poolé au travers des études cliniques de phase 2 et 3 (N = 75 ; traités) et chez des patients naïfs de traitement dans deux études observationnelles rétrospectives (N = 273 et N = 157), était similaire à celui observé chez les patients atteints d'un mélanome avancé ayant déjà reçu un traitement.

Tableau 2 : Effets indésirables observés chez les patients présentant un mélanome avancé, traités par l'ipilimumab 3 mg/kg (n = 767)[a]

Infections et infestations	
Peu fréquent	Sepsis[b], choc septique[b], infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Douleur tumorale
Peu fréquent	Syndrome paranéoplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, lymphopénie
Peu fréquent	Anémie hémolytique[b], thrombocytopénie, éosinophilie, neutropénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypopituitarisme (y compris hypophysite)[c], hypothyroïdie[c]
Peu fréquent	Insuffisance surrénale[c], insuffisance corticosurrénalienne secondaire[d], hyperthyroïdie[c], hypogonadisme
Rare	Thyroïdite auto-immune,[d], thyroïdite[d]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hypokaliémie
Peu fréquent	Hyponatrémie, alkalose, hypophosphatémie, syndrome de lyse tumorale, hypocalcémie[d]
Affections psychiatriques	
Fréquent	État confusionnel
Peu fréquent	Modifications de l'état mental, dépression, baisse de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie
Peu fréquent	Syndrome de Guillain-Barré[b,c], méningite (aseptique), neuropathie centrale auto-immune (encéphalite)[d], syncope, neuropathie crânienne, œdème cérébral, neuropathie périphérique, ataxie, tremblement, myoclonies, dysarthrie
Rare	Myasthénie grave[d]
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble, douleur oculaire
Peu fréquent	Uvéite[c], hémorragie vitreuse, iritis[c], œdème oculaire[d], blépharite,[d], diminution de l'acuité visuelle, sensation de corps étrangers dans les yeux, conjonctivite
Rare	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada[e]
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, flush, bouffées de chaleur
Peu fréquent	Vascularite, angiopathie[b], ischémie périphérique, hypotension orthostatique
Rare	Artérite temporale[d]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux
Peu fréquent	Insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë[b], infiltration pulmonaire, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, rhinite allergique
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée[c], vomissement, nausée
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, colite[b,c], constipation, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, inflammation des muqueuses[d]
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale[b,c], perforation du gros intestin[b,c], perforation intestinale[b,c], péritonite[b], gastroentérite, diverticulite, pancréatite, entérocolite, ulcère gastrique, ulcère du gros intestin, œsophagite, iléus[d]
Rare	Proctite[d]
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique
Peu fréquent	Insuffisance hépatique[b,c], hépatite, hépatomégalie, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash[c], prurit[c]
Fréquent	Dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, eczéma[d], alopécie, sueurs nocturnes, peau sèche
Peu fréquent	Nécrolyse épidermique toxique[b,c], vascularite leucocytoclasique, exfoliation de la peau, changement de la couleur des cheveux[d]
Rare	Érythème polymorphe[d], psoriasis[d], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)[d]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires
Peu fréquent	Pseudopolyarthrite rhizomélique, myosite[d], arthrite, faiblesse musculaire[d]
Rare	Polymyosite[d]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale[b], glomérulonéphrite[c], néphrite auto-immune[d], acidose tubulaire rénale, hématurie[d]
Rare	Protéinurie[d]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, réaction au site d'injection, fièvre
Fréquent	Frissons, asthénie, œdème, douleur, état grippal[d]
Peu fréquent	Défaillance multiviscérale[b,c], syndrome de réponse inflammatoire systémique[d], réaction liée à la perfusion
Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux d'ALAT[c], augmentation du taux d'ASAT[c], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[d], augmentation de la bilirubinémie, diminution du poids
Peu fréquent	Augmentation des gamma-glutamyltransférases[d], augmentation de la créatininémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution du taux sanguin de cortisol, diminution du taux sanguin de corticotrophine, augmentation du taux de lipase[c], augmentation du taux sanguin d'amylase[c], anticorps antinucléaires positifs[d], diminution du taux sanguin de testostérone
Rare	Diminution du taux sanguin de TSH[d], diminution de la thyroxine[d], prolactine sanguine anormale[d]

a) Les fréquences sont basées sur les données poolées de 9 essais cliniques évaluant l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans le traitement du mélanome.

b) Dont des issues fatales.

c) Des informations supplémentaires sur ces effets indésirables inflammatoires potentiels sont fournies dans la section « Description de certains effets indésirables » et dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Les données présentées dans ces rubriques reflètent principalement l'expérience issue de l'étude de phase 3 MDX010-20.

d) Des données en dehors des 9 essais cliniques achevés dans le mélanome ont été incluses pour la détermination des fréquences.

e) Événement rapporté post-commercialisation (voir aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des effets indésirables supplémentaires, non listés dans le tableau 2, ont été rapportés chez des patients qui ont reçu d'autres doses (soit < ou > 3 mg/kg) d'ipilimumab au cours des essais cliniques sur le mélanome. Ces effets supplémentaires sont survenus à une fréquence < 1% sauf indication contraire : méningisme, myocardite, épanchement péricardique, cardiomyopathie, hépatite auto-immune, érythème noueux, pancréatite auto-immune, hyperpituitarisme, hypoparathyroïdisme, péritonite infectieuse, épisclérite, sclérite, syndrome de Raynaud, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, syndrome de libération de cytokines, sarcoïdose, diminution du taux sanguin de gonadotrophine, leucopénie, polyglobulie, lymphocytose, myosite oculaire, et hypoacousie neurosensitive.

Description de certains effets indésirables sélectionnés :

Sauf précision contraire, les données concernant les effets indésirables suivants proviennent de patients qui ont reçu soit de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie (n = 131) ou de l'ipilimumab 3 mg/kg en association au gp100 (n = 380) lors d'une étude de phase 3 sur le mélanome (non résécable ou métastatique) avancé (MDX010-20, cf Pharmacodynamie). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites au niveau de la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à des effets immunologiques gastro-intestinaux graves, incluant des cas de perforation gastro-intestinale fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en association au gp100.

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, des diarrhées et colites, quelle que soit leur gravité, ont été rapportées chez respectivement 27 % et 8 % des patients. La fréquence des diarrhées sévères (grade 3 ou 4) et des colites sévères (grade 3 ou 4) était chacune de 5 %. Le délai moyen d'apparition des effets gastro-intestinaux sévères ou fatals d'origine immunologique (grade 3-5) était de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution (définie par une amélioration vers un grade 1 ou inférieur ou vers un retour à l'état initial) est survenue dans la plupart des cas (90 %), avec un délai médian de 4 semaines (de 0,6 à 22 semaines) entre l'apparition et la résolution. Au cours des essais cliniques, les colites d'origine immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles.

Hépatotoxicités d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à de graves hépatotoxicités d'origine immunologique, incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie.

Des élévations des ASAT et ALAT, quelle que soit leur gravité, ont été rapportées chez respectivement 1 % et 2 % des patients. Il n'y a pas eu de cas sévères (grade 3 ou 4) d'élévation d'ASAT ou ALAT. Le délai d'apparition d'hépatotoxicité modérée à sévère ou fatale (grade 2 à 5) d'origine immunologique était de 3 à 9 semaines après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, le délai de résolution était de 0,7 à 2 semaines. Au cours des essais cliniques, les biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatotoxicité d'origine immunologique ont montré des signes d'inflammation aiguë (neutrophiles, lymphocytes et macrophages).

Les hépatotoxicités d'origine immunitaire ont été plus fréquentes chez les patients recevant ipilimumab à des doses plus élevées que les doses recommandées en association avec dacarbazine, que chez les patients recevant ipilimumab à 3 mg/kg en monothérapie.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à de graves effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique, incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu de l'ipilimumab en association au gp100 (cf Pharmacodynamie). Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) a été rarement rapporté avec l'ipilimumab dans les essais cliniques et lors du suivi post-commercialisation.

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, les rashs et prurits, quelle que soit leur gravité, ont été chacun rapportés chez 26 % des patients. Les rashs et prurits induits par l'ipilimumab étaient d'une manière prédominante légers (grade 1) ou modérés (grade 2) et répondaient à un traitement symptomatique. Le délai moyen d'apparition d'un effet indésirable cutané modéré à sévère ou fatal (grade 2 à 5) était de 3 semaines (0,9 à 16 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution est survenue dans la plupart des cas (87 %), avec un délai moyen de 5 semaines (de 0,6 à 29 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Effets indésirables neurologiques d'origine immunologique :

L'ipilimumab est associé à des effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté chez < 1 % des patients qui ont reçu de l'ipilimumab 3 mg/kg en association au gp100. Des symptômes de type myasthénie ont été rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu des doses d'ipilimumab plus élevées au cours des essais cliniques.

Endocrinopathies d'origine immunologique :

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, un hypopituitarisme, quelle que soit sa gravité, a été rapporté chez 4 % des patients. Une insuffisance surrénale, un hyperthyroïdisme et un hypothyroïdisme, quelle que soit leur gravité, ont été rapportés, chacun chez 2 % des patients. Un hypopituitarisme sévère (grade 3 ou 4) a été rapporté chez 3 % des patients. Il n'y a pas eu de cas sévère ou très sévère (grade 3 ou 4) d'insuffisance surrénale, d'hyperthyroïdisme ou d'hypothyroïdisme. Le délai d'apparition d'une endocrinopathie d'origine immunologique modérée à très sévère (grade 2 à 4) était de 7 à près de 20 semaines après le début du traitement. Les endocrinopathies d'origine immunologique observées au cours des essais cliniques étaient généralement contrôlées par un traitement hormonal substitutif.

Autres effets indésirables d'origine immunologique :

Les effets indésirables suivants, dont l'origine immunologique est suspectée, ont été rapportés chez < 2 % des patients traités par l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie : uvéite, éosinophilie, élévation du taux de lipase et glomérulonéphrite. De plus, des cas d'iritis, d'anémie hémolytique, d'élévation des taux d'amylase, de défaillance multiviscérale et de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez les patients traités par l'ipili-

mumab 3 mg/kg en association au vaccin peptidique gp100.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

La dose maximale tolérée d'ipilimumab n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent.
En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux (code ATC : L01XC11).
Mécanisme d'action :
L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T. L'ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale. L'ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intratumoral cellules T effectrices/cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales.
Effets pharmacodynamiques :
Chez les patients atteints de mélanome ayant reçu de l'ipilimumab, le taux moyen de lymphocytes dans le sang circulant a augmenté au cours de la période d'induction. Au cours des études de phase 2, cette augmentation était dose-dépendante. Au cours de l'étude MDX010-20 (cf ci-après : Essais cliniques), l'administration d'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg associé ou non au gp100 a permis une augmentation du taux de lymphocytes dans le sang circulant au cours de la période d'induction, tandis qu'aucun changement significatif de ce taux n'a été observé dans le groupe de patients contrôle ne recevant que le vaccin peptidique expérimental gp100 seul.
Dans le sang périphérique des patients atteints de mélanome, une augmentation moyenne du pourcentage de cellules T activées HLA-DR+ CD4+ et CD8+ a été observée après traitement par ipilimumab, ce qui est en accord avec son mécanisme d'action. Une hausse moyenne du pourcentage de cellules T à mémoire centrale (CCR7+ CD45RA-) CD4+ et CD8+ T et une augmentation moyenne plus faible, mais significative, du pourcentage de cellules T à mémoire effectrice (CCR7- CD45RA-) CD8+ ont également été observées après traitement par ipilimumab.
Immunogénicité :
Moins de 2 % des patients atteints de mélanome avancé ayant reçu de l'ipilimumab au cours des essais cliniques de phase 2 et 3 ont développé des anticorps anti-ipilimumab. Aucun n'a présenté d'hypersensibilité liée à la perfusion (pendant ou après), ni de réactions anaphylactiques. Aucun anticorps neutralisant anti-ipilimumab n'a été détecté. D'une façon générale, aucune association apparente entre le développement d'anticorps et les effets indésirables n'a été observée.
Essais cliniques :
Le bénéfice en survie globale (SG) de l'ipilimumab à la dose recommandée de 3 mg/kg chez les patients atteints de mélanome (non résécable ou métastatique) avancé ayant reçu un traitement antérieur a été démontré dans une étude de phase 3 (MDX010-20). Les patients atteints d'un mélanome oculaire, d'un mélanome primitif du SNC, de métastases cérébrales actives non traitées par radiothérapie, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et de l'hépatite C n'ont pas été inclus dans l'étude clinique pivotale. Les patients présentant un statut de performance ECOG > 1 et un mélanome muqueux ont été exclus des essais cliniques. Ont également été exclus les patients sans métastase hépatique présentant un taux initial d'ASAT > 2,5 x LSN, les patients avec métastases hépatiques présentant un taux initial d'ASAT > 5 x LSN et les patients présentant un taux initial de bilirubine totale ⩾ 3 x LSN.
Pour les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, voir aussi rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
MDX010-20 :
Étude de phase 3, en double aveugle ayant inclus des patients atteints de mélanome (non résécable ou métastatique) avancé ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements parmi les suivants : IL-2, dacarbazine, témozolomide, fotémustine, ou carboplatine. Les patients étaient randomisés (3:1:1) pour recevoir respectivement de l'ipilimumab 3 mg/kg en association avec un vaccin peptidique expérimental (gp100), de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, ou le gp100 seul. Tous les patients de cette étude étaient de type HLA-A*0201 ; ce type HLA permettant la présentation immunologique du gp100. Les patients ont été inclus quel que soit leur statut mutationnel BRAF initial. Les patients ont reçu 4 doses d'ipilimumab au rythme d'une injection toutes les 3 semaines sauf intolérance (traitement d'induction). Les patients ayant présenté une augmentation apparente de la masse tumorale avant la fin de la période d'induction ont été maintenus sous traitement sauf intolérance et s'ils présentaient un état général satisfaisant. La réponse tumorale à l'ipilimumab a été évaluée approximativement à la semaine 12, après la fin du traitement d'induction.
Un traitement supplémentaire par ipilimumab (retraitement) était possible chez les patients dont la maladie progressait après avoir montré une réponse clinique initiale (partielle ou complète) ou après une stabilisation de la maladie (telle que définie par les critères modifiés de l'OMS) pendant plus de 3 mois à partir de la première évaluation de la réponse tumorale.
Le critère principal était la SG dans le bras ipilimumab + gp100 vs le bras gp100 seul. Les principaux critères secondaires étaient la SG dans le bras ipilimumab + gp100 vs ipilimumab en monothérapie et dans le bras ipilimumab en monothérapie vs le bras gp100 seul.
Au total, 676 patients ont été randomisés : 137 dans le bras ipilimumab en monothérapie, 403 dans le bras ipilimumab + gp100, et 136 dans le bras gp100 seul. La majorité des patients a reçu l'ensemble des 4 doses pendant l'induction. 32 patients ont reçu un retraitement : 8 dans le bras ipilimumab en monothérapie, 23 dans le bras ipilimumab + gp100 et 1 dans le bras gp100 seul. La durée de suivi allait jusqu'à 55 mois. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 57 ans. La majeure partie (71-73 %) des patients présentait une maladie de grade M1c et 37-40 % des patients avaient un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé à l'inclusion. 77 patients avaient des antécédents de métastases cérébrales traitées.
Les bras de traitement contenant de l'ipilimumab ont démontré un avantage statistiquement significatif en termes de SG par rapport au bras gp100. Le hazard ratio (HR) issu de la comparaison des SG entre les bras ipilimumab en monothérapie et le bras gp100 seul était de 0,66 (IC 95 % : 0,51-0,87 ; p = 0,0026).
Dans les analyses en sous-groupes, la SG observée était homogène parmi la plupart des sous-groupes de patients (grade M [métastases], traitement préalable par interleukine-2, taux initial de LDH, âge, sexe, type et nombre de traitements antérieurs). Cependant les données supportant un bénéfice en SG d'ipilimumab chez les femmes de plus de 50 ans étaient limitées. L'efficacité de l'ipilimumab pour les femmes de plus de 50 ans est par conséquent incertaine. Étant donné que l'analyse en sous-groupe inclut seulement un faible nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.
La survie globale (SG) médiane et les taux estimés à 1 an et 2 ans sont présentés dans le tableau 3.
Tableau 3 : Survie globale au cours de l'étude MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100[a] n = 136
Survie Médiane en mois (IC 95 %)	10 mois (8,0 ; 13,8)	6 mois (5,5 ; 8,7)
Survie globale à 1 an % (IC 95 %)	46 % (37,0 ; 54,1)	25 % (18,1 ; 32,9)
Survie globale à 2 ans % (IC 95 %)	24 % (16,0 ; 31,5)	14 % (8,0 ; 20,0)

a) Le vaccin peptidique gp100 est un traitement de contrôle expérimental.

Dans le bras ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, la SG médiane était respectivement de 22 mois et de 8 mois pour les patients ayant présenté une maladie stable ou une progression. Au moment de cette analyse, la survie médiane n'était pas atteinte pour les patients en réponse complète ou partielle.
Chez les patients ayant nécessité un retraitement, la meilleure réponse objective (BORR) était de 38 % (3 patients sur 8) dans le bras ipilimumab en monothérapie, et 0 % dans le bras gp100 seul. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) [défini par la somme des réponses complètes, partielles et de stabilisations de la maladie] était de 75 % (6 patients sur 8) et 0 %, respectivement. Étant donné le faible nombre de patients dans ces analyses, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'efficacité du retraitement par ipilimumab.
Le développement ou la persistance de l'effet clinique consécutif au traitement par ipilimumab était similaire avec ou sans l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique.
Autres études :
La SG de l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie chez des patients naïfs de chimiothérapie poolée au travers d'études cliniques de phase 2 et 3 (N = 78 ; randomisée) et chez les patients naïfs de traitement dans deux études observationnelles rétrospectives (N = 273 et N = 157) était globalement homogène. Dans les deux études observationnelles, 12,1 % et 33,1 % des patients présentaient des métastases cérébrales au moment du diagnostic de mélanome avancé. Dans ces études, les taux de survie estimés à 1 an étaient de 59,2 % (IC 95 % : 53,0 - 64,8) et de 46,7 % (IC 95 % : 38,1 - 54,9). Les taux de survie estimés à 1 an, 2 ans et 3 ans chez les patients naïfs de chimiothérapie (N = 78), poolés au travers des études cliniques de phase 2 et 3 étaient de 54,1 % (IC 95 % : [42,5 - 65,6], de 31,6 % (IC 95 % : [20,7 - 42,9]) et de 23,7 % (IC 95 % : [14,3 - 34,4]), respectivement.
Le bénéfice sur la survie à long terme du traitement par ipilimumab (à 3 mg/kg) est démontré par une analyse poolée des données de SG des essais cliniques chez les patients atteints d'un mélanome avancé prétraités et naïfs de traitement (N = 965). La courbe de Kaplan-Meier de la SG révèle un plateau commençant vers 3 ans (taux de SG = 21 % [CI 95 % : 17 - 24]) qui se prolonge jusqu'à 10 ans chez certains patients (voir Figure 1).
Figure 1 : Survie Globale sous ipilimumab à 3 mg/kg dans les analyses poolées

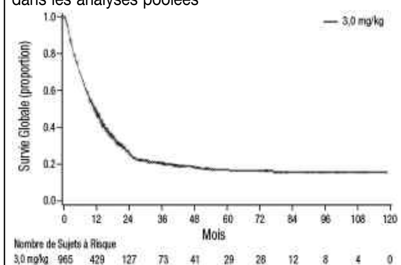

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Yervoy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du mélanome (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ipilimumab a été étudiée chez 785 patients atteints de mélanome avancé ayant reçu 4 doses d'induction allant de 0,3 à 10 mg/kg administrées une fois toutes les 3 semaines. Les Cmax, Cmin et ASC de l'ipilimumab étaient proportionnelles à la dose, dans la fourchette de doses étudiée. Après dosages répétés de l'ipilimumab administré toutes les 3 semaines, la clairance est restée constante, et une accumulation systémique minime a été observée comme en témoigne un indice d'accumulation de 1,5 fois ou moins. L'état d'équilibre d'ipilimumab a été atteint après la troisième injection. Dans une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de moyenne (pourcentage du coefficient de variation) suivants d'ipilimumab ont été observés : demi-vie de 15,4 jours (34,4 %) ; clairance systémique de 16,8 ml/h (38,1 %) ; et volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,47 l (10,1 %). La moyenne (pourcentage du coefficient de variation) de Cmin d'ipilimumab à l'état d'équilibre pour un traitement d'induction à 3 mg/kg était de 19,4 µg/ml (76,6 %).
La clairance de l'ipilimumab était augmentée lorsque le poids et le taux de LDH à l'inclusion étaient plus élevés. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire selon les taux de LDH et le poids après administration en mg/kg. La clairance n'a pas été modifiée par l'âge (entre 23 et 88 ans), le sexe, l'utilisation concomitante de budésonide ou de dacarbazine, l'état général, le statut HLA-A2*0201, l'insuffisance hépatique légère, l'insuffisance rénale, l'immunogénicité et les traitements anticancéreux antérieurs. Les effets liés à la race n'ont pas été étudiés car les données provenant de groupes ethniques non caucasiens étaient insuffisantes. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de l'ipilimumab dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Dans une analyse dose réponse chez 497 patients atteints d'un mélanome avancé, la SG s'est montrée indépendante des traitements anticancéreux systémiques antérieurs et augmentée avec des concentrations plasmatiques d'ipilimumab Cminss plus élevées.
Insuffisance rénale :
Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance rénale préexistante légère et modérée n'a pas influencé la clairance de l'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance rénale sévère préexistante sont limitées ; la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut être déterminée.
Insuffisance hépatique :
Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance hépatique préexistante légère n'a pas influencé la clairance de l'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance hépatique modérée préexistante sont limitées ; la nécessité d'un ajustement de dose ne peut être déterminée. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère préexistante n'a été identifié dans les études cliniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études d'administration IV répétée chez le singe, l'ipilimumab était généralement bien toléré. Des effets indésirables d'origine immunologique étaient peu fréquemment observés (environ 3 %) et comprenaient colites (dont un seul cas s'est avéré fatal), dermatites, et réactions liées à la perfusion (possiblement dues à la libération massive de cytokines consécutive à une vitesse de perfusion trop rapide). Une diminution de la masse de la thyroïde et des testicules a été observée au cours d'une étude sans être accompagnée d'observations histopathologiques ; la pertinence clinique de ce constat n'est pas connue.
Les effets de l'ipilimumab sur le développement pré et postnatal ont été étudiés dans une étude réalisée chez des singes Cynomolgus. Les singes gravides recevaient de l'ipilimumab toutes les 3 semaines du début de l'organogenèse durant le premier trimestre jusqu'à la délivrance, à des niveaux d'exposition (ASC) similaires ou supérieurs à ceux associés à la dose recommandée de 3 mg/kg d'ipilimumab. Aucun effet indésirable lié au traitement sur la reproduction n'a été détecté pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. A partir du troisième trimestre, les 2 groupes ipilimumab ont présenté des incidences plus élevées d'avortement, de mortalité néonatale, d'accouchement prématuré (avec hypotrophie correspondante) et de mortalité infantile par rapport aux animaux contrôles ; ces résultats étaient dose-dépendants. De plus, 2 nouveau-nés exposés in utero à l'ipilimumab ont présenté des anomalies du développement externe ou des anomalies viscérales au niveau du système génito-urinaire. L'un, de sexe féminin, a présenté une agénésie rénale unilatérale du rein gauche et de l'uretère, et l'autre, de sexe masculin, présentait une imperforation de l'urètre avec une obstruction urinaire associée et un œdème scrotal sous-cutané. La relation entre ces malformations et le traitement n'est pas claire.
Des études pour évaluer le potentiel mutagène et carcinogène de l'ipilimumab n'ont pas été menées. Des études de fertilité n'ont pas été menées.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Après ouverture :
D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être perfusé ou dilué puis perfusé immédiatement. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée ou non (entre 1 et 4 mg/ml) a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et entre 2 °C et 8 °C. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion (diluée ou non) peut être conservée au réfrigérateur jusqu'à 24 heures (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.
Calculer la dose :
La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer de Yervoy peut être nécessaire pour obtenir la dose totale pour le patient.
- Chaque flacon de 10 ml de solution à diluer de Yervoy donne 50 mg d'ipilimumab ; chaque flacon de 40 ml de solution à diluer de Yervoy donne 200 mg d'ipilimumab.
- Dose totale d'ipilimumab en mg = poids du patient en kg x la dose prescrite en mg/kg.
- Volume de solution à diluer de Yervoy pour préparer la dose (ml) = dose totale en mg divisée par 5 (la concentration de la solution à diluer de Yervoy est de 5 mg/ml).

Préparer la perfusion :
S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion. La perfusion doit être préparée sous hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standards de manipulation des produits administrés en intraveineux.
Yervoy peut être utilisé par administration intraveineuse :
- soit sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ;
- soit après une dilution jusqu'à 5 fois le volume initial de solution à diluer (jusqu'à 4 parties de diluant pour 1 partie de solution concentrée). La concentration finale sera comprise entre 1 et 4 mg/ml. Pour diluer la solution à diluer de Yervoy, vous pouvez utiliser :
  - soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %),
  - soit une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %).

Étape 1 :
- Laisser la quantité nécessaire de flacons de Yervoy à température ambiante pendant approximativement 5 minutes.
- Inspecter la solution à diluer de Yervoy pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de Yervoy est claire à légèrement opalescente, inco-

lore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules. Ne pas utiliser si une quantité anormale de particules et si des signes de changement de coloration sont présents.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de Yervoy en utilisant une seringue stérile appropriée.

Étape 2 :
- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée ou une poche pour perfusion intraveineuse (PVC ou non-PVC) sous vide.
- Le cas échéant, diluer la solution concentrée avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %). Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle.

Administration :

La perfusion de Yervoy ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV. Administrer la perfusion de Yervoy en intraveineux sur une période de 90 minutes.

La solution de Yervoy ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

Utiliser un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

La perfusion de Yervoy est compatible avec :
- les sets de perfusion en PVC ;
- les filtres en ligne de polyéthersulfone (0,2 µm à 1,2 µm) et de nylon (0,2 µm).

A la fin de la perfusion, rincer la ligne avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/11/698/001 ; CIP 3400958087707 (RCP rév 01.09.17) fl 10 ml.
EU /1/11/698/002 ; CIP 3400958087875 (RCP rév 01.09.17) fl 40 ml.

Collect sous condition que l'initiation du traitement soit subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène B-RAF.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9374050 (flacon de 10 ml) : 2870,000 €.
UCD 9374067 (flacon de 40 ml) : 11480,000 €.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Titulaire de l'AMM : Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Royaume-Uni.

Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

YOCORAL ®
yohimbine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 5 mg (blanc) *:* Boîtes de 50 et de 100, sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

COMPOSITION	*p cp*
Yohimbine chlorhydrate	5 mg

Excipients : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, povidone K 25, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint de l'insuffisance érectile.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

3 à 4 comprimés par jour en 3 prises.

La posologie sera adaptée en fonction des résultats individuels, sans dépasser 4 comprimés par jour (soit 20 mg/j).

Un délai de 2 à 3 semaines peut être nécessaire pour voir apparaître les premiers effets du traitement.

Les comprimés sont à prendre avec un verre d'eau, de préférence à distance des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisances hépatique et rénale sévères.
- Hypersensibilité à la yohimbine ou à l'un des constituants du comprimé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Dans les insuffisances érectiles sévères, il n'est pas recommandé d'utiliser la yohimbine.
- L'effet de l'association de la yohimbine à d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance érectile n'est pas connu.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Antihypertenseurs centraux : inhibition possible de l'activité antihypertensive par antagonisme au niveau des récepteurs.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Yocoral n'a pas d'indication chez la femme.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très rarement et pour des posologies élevées peuvent apparaître :
- nervosité, irritabilité, insomnie, tremblements, vertiges, céphalées ;
- nausées, vomissements, diarrhée ;
- tachycardie.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les cas de surdosage sont très rares et s'observent après absorption de doses massives (10 fois la dose thérapeutique).

Une dose extrêmement élevée (1,8 g) peut entraîner des symptômes toxiques avec nausées, douleurs épigastriques, vomissements, diarrhée, fourmillements, frissons, bouffées vasomotrices, tachycardie, hypotension, précordialgies, réduction du flux urinaire. Cette intoxication doit être traitée par le rétablissement de l'équilibre volémique et par l'administration d'adrénergiques par voie parentérale.

PP PHARMACODYNAMIE

Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (G04BE04 : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935373090 (2000, RCP rév 06.05.14) 50 cp.
3400935373151 (2000, RCP rév 06.05.14) 100 cp.

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Bahnhofstrasse 1A, 17498 Mesekenhagen, Allemagne.

Exploitant :

SERB
40, avenue George-V. 75008 Paris
Tél : 01 73 03 20 00
Site web : www.serb-labo.com

YSOMEGA ®
triglycérides d'acides oméga-3

FORMES/PRÉSENTATIONS

Capsule molle à 1 g : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p capsule*
Triglycérides d'acides oméga-3	1 g

Excipients : Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez des patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Réservé à l'adulte.
1 capsule 3 fois par jour au moment des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
- Risque hémorragique :
  - L'augmentation modérée du temps de saignement doit conduire à surveiller les malades traités par anticoagulants et à adapter la posologie de ces derniers en cas de besoin (cf Interactions).
  - La prescription de ce médicament ne dispense pas de la surveillance habituelle chez ce type de malade. Chez les patients présentant un risque hémorragique particulier (traumatisme sévère, intervention chirurgicale...), tenir compte de l'augmentation du temps de saignement.
- En l'absence de données, l'utilisation chez l'enfant est déconseillée.
- Ce médicament n'est pas indiqué dans les hypertriglycéridémies exogènes (hyperchylomicronémies de type I).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Anticoagulants oraux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'y a pas de données de tératogenèse disponibles chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique d'Ysomega 1 g lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation d'Ysomega 1 g est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des nausées et des éructations ont été rarement observées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants (C10AX06 : autres hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants).

Triglycérides d'acides oméga-3, obtenus à partir d'une huile de poisson et contenant au minimum 60 % d'acides gras oméga-3 répartis en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA).

Les essais cliniques ont démontré que l'apport en acides gras polyinsaturés sous la forme de triglycérides d'acides oméga-3 en prise quotidienne réduisait significativement les concentrations plasmatiques des triglycérides.

Lorsque l'on observe une réduction associée du taux de cholestérol plasmatique, il existe une augmentation parallèle de HDL-cholestérol.

L'effet hypolipidémiant se maintient lors des traitements prolongés (2 ans ou plus) et est réversible en une ou quatre semaines, à l'arrêt du traitement.

Le mode d'action de l'effet hypotriglycéridémiant n'est pas complètement élucidé. L'inhibition de la synthèse des VLDL est une hypothèse vraisemblable.

Il n'existe pas de preuve formelle que l'abaissement des triglycérides réduise le risque coronarien.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'EPA et le DHA suivent le sort métabolique des acides gras. Ces deux acides gras polyinsaturés sont résorbés principalement dans la partie supérieure de l'intestin grêle. Après résorption, le pourcentage des acides gras de la série oméga-3 augmente dans les triglycérides plasmatiques et les acides gras libres, aux dépens des acides gras de la série des oméga-6.

EPA et DHA sont distribués dans l'organisme. Cependant, une faible proportion de C20:5 oméga-3 (EPA) est retrouvée dans le cœur, la rétine, au contraire du DHA qui a une affinité particulière pour la rétine, le cerveau et les lipides cardiaques. De même, chez l'animal, la proportion d'EPA dans les lipides des plaquettes augmente avec l'apport d'acides gras polyinsaturés sous la forme de triglycérides d'acides oméga-3.

L'EPA a en commun avec l'acide arachidonique d'être précurseur de séries de prostaglandines. Mais contrairement à l'acide arachidonique, l'EPA inhibe l'agrégation plaquettaire in vitro et in vivo.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936846029 (2005, RCP rév 29.04.16) 30 caps.
3400936846197 (2005, RCP rév 29.04.16) 60 caps.

Non remb Séc soc.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Département NATURACTIVE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)
Site web : www.naturactive.fr

Z

ZADITEN ® formes orales

kétotifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 2 mg (beige) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Gélule à 1 mg (blanche) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.
Solution buvable à 1 mg/5 ml : Flacon de 150 ml, avec bouchon de sécurité enfant et mesurette graduée.

COMPOSITION

Comprimé LP :	*p cp*
Kétotifène (DCI)	2 mg

(sous forme de fumarate : 2,75 mg/cp)
Excipients : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, éthylcellulose, povidone, amidon de maïs, palmitostéarate de glycérol, lactose, macrogol 6000, talc, hypromellose, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

Gélule :	*p gélule*
Kétotifène (DCI)	1 mg

(sous forme de fumarate : 1,38 mg/gélule)
Excipients : mannitol, amidon de maïs, stéarate de magnésium, acide silicique colloïdal. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, oxyde de titane.

Solution buvable :	*p mesurette*
Kétotifène (DCI)	1 mg

(sous forme de fumarate : 1,38 mg/mesurette)
Excipients : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, acide citrique anhydre, hydrogénophosphate de sodium anhydre, alcool, saccharose, solution de sorbitol à 70 %, arôme fraise, eau purifiée.
Une mesurette = 5 ml.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

La forme comprimé et la forme gélule ne sont pas adaptées à l'enfant de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse-route. Chez l'enfant de 4 à 6 ans, la solution buvable est préférable.
Gélule et solution buvable : En raison des risques de somnolence en début de traitement, une période d'adaptation de quelques jours à demi-dose administrée uniquement le soir peut être préconisée.
Comprimé LP :
Adulte et enfant de plus de 6 ans :
1 comprimé de Zaditen LP 2 mg par jour, de préférence le soir, au moment des repas.
Gélule :
Adulte et enfant de plus de 6 ans :
1 gélule matin et soir.
Solution buvable :
Adulte et enfant de plus de 4 ans (plus de 12 kg) :
1 mesurette de solution (5 ml = 1 mg de kétotifène) matin et soir.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au kétotifène ou à l'un des constituants de la spécialité.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :
La survenue d'une surinfection bronchique ou ORL nécessite l'administration complémentaire de thérapeutiques anti-infectieuses spécifiques.
De très rares cas de convulsions ont été rapportés, notamment chez l'enfant, lors de traitement par kétotifène.
La prise de ce médicament est déconseillée en association avec de l'alcool ou des médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions).
En raison de la présence de lactose (cf Composition), le comprimé n'est pas recommandé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
En raison de la présence de saccharose et de sorbitol (cf Composition), la solution buvable n'est pas recommandée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'utilisation du kétotifène n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 4 ans.
L'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite des véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :
- Médicaments atropiniques : il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc. Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.
- Médicaments sédatifs : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du kétotifène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le kétotifène pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le traitement est déconseillé durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il convient d'attirer l'attention, notamment des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables se manifestent les premiers jours de traitement et disparaissent habituellement malgré la poursuite de celui-ci.
Sont rapportés principalement : un effet sédatif avec somnolence diurne, une sécheresse buccale, des sensations vertigineuses (exceptionnelles), des troubles digestifs non spécifiques (nausées avec ou sans vomissements, troubles de l'appétit, gastralgies, constipation).
Une prise de poids a été parfois constatée.
Il peut être observé, en particulier chez l'enfant, excitation, irritabilité, insomnies et nervosité.
Très rares cas d'hépatites.
Rares cas de gynécomastie sans que soit clairement établi le mécanisme physiopathologique en cause.
Très rares cas de convulsions, notamment chez l'enfant, lors de traitement par kétotifène.
Cas isolés de réactions cutanées graves de type érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les signes d'intoxication par surdosage massif accidentel (jusqu'à 120 mg) observés sont les suivants : somnolence, confusion, ralentissement ou accélération de la fréquence cardiaque et (ou) respiratoire, excitations et convulsions. Le traitement est purement symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions circulatoires et respiratoires.
Conduite à tenir : Si le produit a été absorbé récemment, un lavage gastrique peut être utile, ainsi que l'administration de charbon activé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).
Le kétotifène possède des propriétés antiallergiques. Ce n'est pas un bronchodilatateur.
Le kétotifène exerce une action inhibitrice prolongée sur les réactions histaminiques (blocage des récepteurs H_1).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Comprimé LP :
Absorption :
Comparativement à la forme gélule à libération immédiate, l'absorption de Zaditen comprimé à libération prolongée est retardée. La concentration plasmatique maximale est atteinte 4 à 8 heures après administration. Le profil plasmatique montre un écrêtement du pic et une moindre fluctuation des concentrations durant le nycthémère. A l'état d'équilibre, les concentrations minimales sont identiques à celles observées avec Zaditen gélule à la dose de 1 mg 2 fois par jour.
Les caractéristiques pharmacocinétiques du comprimé à libération prolongée sont donc adaptées à une administration quotidienne unique. Comparativement aux gélules de Zaditen à libération immédiate, la biodisponibilité relative est d'environ 95 %. En raison d'un important effet de premier passage, la biodisponibilité par voie orale est d'environ 60 %.
La prise alimentaire retarde légèrement l'absorption ; toutefois, la quantité absorbée reste inchangée.
Distribution :
- La liaison aux protéines et éléments figurés du sang est d'environ 70 %.
- Le volume de distribution est d'environ 2,7 l/kg.
- L'élimination est biphasique. La demi-vie initiale est d'environ 3 h. La demi-vie terminale est d'environ 20 h.

La cinétique plasmatique du kétotifène reste linéaire dans un intervalle de dose de 2 à 6 mg.
Métabolisme :
Le kétotifène subit un important métabolisme hépatique. Trois voies principales de biotransformation sont identifiées :
- N-glucuroconjugaison sur le noyau pipéridyl ;
- réduction du groupement C = O en position 10 ;
- N-déméthylation.

Excrétion :
Elle s'effectue essentiellement par voie urinaire. Un taux de 60 % de la dose administrée est retrouvé dans ce milieu. Un très faible pourcentage (~ 0,8 %) est éliminé sous forme inchangée, la majorité étant éliminée sous forme glucuroconjuguée.
Gélule et solution buvable :
Absorption :
L'absorption du produit est bonne et rapide. La concentration plasmatique en produit inchangé est faible, inférieure en général à 1 mg/ml après administration de 2 mg de produit.
Distribution :
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 75 % avec une faible constante d'affinité.
Métabolisme :
Le métabolisme du kétotifène est intense. Les principales voies de biotransformation sont :
- N-glucuroconjugaison sur le noyau pipéridyl ;
- réduction du groupement C = O en position 10 ;
- N-déméthylation.

Les métabolites sous forme libre et glucuroconjuguée sont retrouvés dans le plasma et l'urine.
Après administration de produit marqué, la décroissance de la radioactivité dans le plasma s'effectue en deux phases, dont la plus lente montre un temps de demi-vie de 20 h.
Excrétion :
L'excrétion s'effectue essentiellement par voie urinaire. Un taux de 60 % de la dose administrée est retrouvé dans ce milieu. Un très faible pourcentage (0,8 %) est éliminé sous forme inchangée.
Des pourcentages nettement plus importants (22-27 %) sont éliminés sous forme de dérivé N-glucuroconjugué et dérivé OH-N glucuroconjugué. A doses itératives, l'état d'équilibre est atteint tant pour le produit inchangé que pour les métabolites, environ 3 jours après le début du traitement. Aucun phénomène anormal d'accumulation ou d'induction enzymatique n'a pu être observé à long terme.
La forme solution buvable est bioéquivalente à la forme gélule.
Chez le nourrisson et le jeune enfant, de 6 mois à 3 ans, il a été mis en évidence des taux plasmatiques doubles de ceux observés chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte.
Au-delà de 3 ans, les taux plasmatiques ont été retrouvés identiques à ceux de l'adulte à la même posologie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
- Comprimé LP : 3 ans.
- Gélule : 5 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution buvable : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400933692148 (1993, RCP rév 09.04.14) cp LP.
3400932303502 (1979, RCP rév 09.04.14) gél.
3400932448951 (1981, RCP rév 09.04.14) sol buv.
Prix : 9,79 € (30 comprimés).
8,53 € (60 gélules).
4,33 € (flacon de 150 ml).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

ZADITEN voie ophtalmique

kétotifène

n'est plus commercialisé
à la date d'impression du Vidal 2018

Voir Classement pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune) :
• Ophtalmologie / Antiallergiques locaux

ZALDIAR ®

tramadol, paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 37,5 mg/325 mg (jaune pâle) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 60.

COMPOSITION	*p cp*
Tramadol (DCI) chlorhydrate	37,5 mg
Paracétamol (DCI)	325 mg

Excipients : Noyau : cellulose en poudre, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), amidon de maïs, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E 172), propylèneglycol, talc.
Teneur en lactose : 1,784 mg/cp (sous forme monohydratée : 1,878 mg/cp).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.
L'utilisation de Zaldiar doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'adolescent (à partir de 12 ans).
L'utilisation de Zaldiar doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (cf Pharmacodynamie).
La dose devra être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.
La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de Zaldiar. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol).
Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.
Zaldiar ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Si la nature ou la sévérité de la maladie impose un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques si possible) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.
Enfant :
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Zaldiar n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.
Sujet âgé :
La posologie habituelle peut être utilisée bien qu'une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination du tramadol ait été observée chez des sujets sains de plus de 75 ans après administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, un intervalle minimum de 6 heures entre deux prises est recommandé en raison de la présence de tramadol.
Insuffisant rénal :
En raison de la présence de tramadol, l'usage de Zaldiar n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min), l'intervalle entre les prises doit être de 12 heures. Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, une administration postdialyse n'est généralement pas nécessaire pour maintenir l'analgésie.
Insuffisant hépatique :
Zaldiar ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). En cas d'insuffisance hépatique modérée, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Les comprimés pelliculés doivent être avalés tels quels, avec une quantité suffisante de liquide. Ils ne doivent pas être fractionnés, ni mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au tramadol, au paracétamol ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.
- Patients qui sont traités simultanément par les IMAO ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la dose maximale de 8 comprimés de Zaldiar ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du tramadol sans avis du médecin.
- Zaldiar n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Zaldiar ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Les risques associés à un surdosage en paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de discuter soigneusement d'un allongement de l'intervalle posologique.
- Zaldiar n'est pas recommandé en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. En effet, bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Des convulsions ont été rapportées, principalement chez des patients prédisposés, traités par du tramadol et/ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par Zaldiar qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.
- L'administration concomitante de morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (cf Interactions).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.
- Zaldiar doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.
- Un surdosage en paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.
- Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).
- Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire peropératoire. Dans l'attente de nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.
- Zaldiar contient du lactose. Les patients ne devront pas prendre ce médicament en cas d'antécédents héréditaires tels qu'une galactosémie, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- IMAO sélectifs A, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).
- IMAO sélectifs B : manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma).

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant la mise en route d'un traitement par tramadol.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques : risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

A prendre en compte :

- Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ayant un lien chronologique avec la prise de doses thérapeutiques de tramadol ont été rapportés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (IRSSs) et les triptans. Les signes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : confusion, agitation, fièvre, sueur, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée.
- Autres dérivés morphiniques (y compris médicaments antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant médicaments antitussifs et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, médicaments antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène : ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de co-administration de Zaldiar avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- D'autres médicaments connus pour inhiber le CYP 3A4, tels que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite actif O-déméthylé. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.
- Médicaments diminuant le seuil épileptogène, tels que bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques : l'utilisation concomitante du tramadol avec ces médicaments peut accroître le risque de convulsions. La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone et le taux d'absorption diminué par la colestyramine.
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou postopératoire de l'antiémétique antagoniste des récepteurs 5HT3 (ondansétron) a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour douleurs postopératoires.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Zaldiar étant une association fixe de principes actifs à base de tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol :

Les résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du paracétamol utilisé aux doses recommandées.

Données concernant le tramadol :

Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi du tramadol chez la femme enceinte.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Zaldiar étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. A ce jour, les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

Données concernant le tramadol :

Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en faibles quantités dans le lait maternel. Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose administrée à la mère pourrait être ingéré par le nouveau-né. Le tramadol ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertige, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association tramadol-paracétamol sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Troubles du système cardiovasculaire :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie.

Troubles du système nerveux central et périphérique :

- Très fréquent (⩾ 1/10) : sensations vertigineuses, somnolence.
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : céphalées, tremblements.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes.
- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : ataxie, convulsions, syncope.

Troubles psychiatriques :

- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie.
- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : dépendance médicamenteuse.

Surveillance post-commercialisation :

- Très rare (< 1/10 000) : abus.

Troubles visuels :

- Rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : vision floue.

Troubles du système respiratoire :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquent (⩾ 1/10) : nausées.
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : dysphagie, melaena.

Troubles du système hépatobiliaire :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : augmentation des transaminases hépatiques.

Troubles cutanés et annexes :

- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : sueurs, prurit.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : réactions cutanées (par exemple : éruption cutanée, urticaire).

Troubles du système urinaire :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Corps entier :

- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : frissons, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hypoglycémie.

Bien que non observée au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol seuls ne peut être exclue :

Tramadol :

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier une augmentation du temps de prothrombine.
- Rarement (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rarement (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) : modification de l'appétit, faiblesse musculaire et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple capacité décisionnelle, troubles comportementaux, troubles de la perception).
- L'aggravation d'un asthme a été rapportée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres symptômes du SNC.

Paracétamol :

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois une hypersensibilité incluant un rash cutané peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol pourrait entraîner une hypoprothrombinémie en cas de coadministration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Zaldiar est une association fixe de principes actifs. En cas de surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

Symptômes liés au surdosage en tramadol :

En principe lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol :

L'intoxication est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des 24 premières heures, les symptômes d'un surdosage en paracétamol se manifestent par : pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme glucidique et une acidose métabolique peuvent survenir. Lors de cas de surdosage massif, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut apparaître, même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7,5 à 10 g ou plus de paracétamol. Un excès de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser les tests hépatiques.
- Les tests hépatiques doivent être effectués au départ (du surdosage) et répétés toutes les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Pratiquer une vidange gastrique en faisant vomir le patient (patient conscient), par irritation ou par lavage gastrique.
- Le maintien des fonctions vitales, en particulier le maintien de la liberté des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire, doit être mis en place ; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire ; les convulsions doivent être traitées par du diazépam.
- Le tramadol est très faiblement éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par Zaldiar par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié à une détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes ou chez un enfant ayant ingéré une dose ⩾ 150 mg/kg de paracétamol dans les 4 heures précédentes. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin d'évaluer le risque de survenue d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine IV (NAC), qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre.

Indépendamment de la quantité de paracétamol rapportée avoir été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant l'intoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes : tramadol en association (code ATC : N02AX52).

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité plus

élevée pour les récepteurs µ. En outre, les autres mécanismes contribuant aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses antalgiques de tramadol ne présentent pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus modifiée.

Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués.

La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action précis des propriétés antalgiques du paracétamol reste à établir ; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

Zaldiar est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le prescripteur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [−] et [+] du tramadol et de son métabolite M1 sont détectées dans la circulation sanguine. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration orale unique d'un comprimé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(−)-tramadol] et 4,2 µg/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(−)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{½}$ sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(−)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de Zaldiar, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque principe actif n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration de chacun des principes actifs utilisés seuls.

Absorption :

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 %. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.

Après administration de Zaldiar, l'absorption orale de paracétamol est rapide et presque complète et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de Zaldiar avec les aliments n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol ; ainsi, Zaldiar peut être administré indépendamment des repas.

Distribution :

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire (Vd x β = 203 l ± 40). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale. Environ 30 % de la dose est excrété dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est excrété sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP 2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP 3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P_{450} en un métabolite actif (la N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins.

La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de dérivés glucuro et sulfoconjugués. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée sur l'association fixe (tramadol et paracétamol) pour évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou son éventuel effet sur la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale avec l'association tramadol-paracétamol.

L'association tramadol-paracétamol s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à dose maternotoxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une maternotoxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.

Les résultats des tests classiques de mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'homme.

Les résultats des tests de carcinogénicité ne suggèrent pas de risque potentiel du tramadol chez l'homme.

Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le tramadol administré par voie orale jusqu'à des doses de 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle.

Des études complémentaires n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique significatif du paracétamol à doses thérapeutiques (c'est-à-dire non toxiques).

Chez le rat et la souris, des études à long terme n'ont pas mis en évidence de risque cancérigène significatif aux doses non hépatotoxiques du paracétamol.

A ce jour, les études animales et l'expérience chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935856913 (2002, RCP rév 21.10.15) 20 cp pellic.
3400956360338 (2002, RCP rév 21.10.15) 60 cp pellic.

Prix : 2,95 € (20 comprimés pelliculés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

ZALERG ®
kétotifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,25 mg/ml (solution claire, incolore à légèrement marron-jaune) : Flacon multidose de 5 ml (au minimum 150 gouttes), sans conservateur, avec stilligoutte équipé d'un filtre antimicrobien et d'un média.

Collyre en solution à 0,25 mg/ml (solution claire, incolore à légèrement colorée en jaune) : Récipients unidoses transparents de 0,4 ml, sous plaquettes thermoformées de 5 ou dans un sachet, boîte de 30.

COMPOSITION

Collyre (flacon multidose) :	*p ml*
Kétotifène	0,25 mg

(sous forme d'hydrogénofumarate de kétotifène : 0,345 mg/ml)

Excipients : glycérol, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

Collyre (récipient unidose) :	*p unidose*
Kétotifène	0,1 mg

(sous forme de fumarate de kétotifène : 0,138 mg)

Excipients : glycérol (E 422), hydroxyde de sodium (E 524), eau pour préparations injectables.

Chaque goutte contient 9,5 µg de fumarate de kétotifène.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes, personnes âgées et enfants (à partir de 3 ans) : 1 goutte de Zalerg collyre dans le cul-de-sac conjonctival, 2 fois par jour.

La sécurité et l'efficacité de Zalerg collyre n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

MODE D'ADMINISTRATION :

Flacon multidose :

Il doit être recommandé au patient :
- d'éliminer les 5 premières gouttes avant la première utilisation. En dehors de cette première utilisation, il n'est plus nécessaire d'éliminer les 5 premières gouttes ;
- de se laver soigneusement les mains avant l'instillation ;
- afin d'éviter toute contamination, de ne pas toucher l'œil, les paupières ou toute autre surface avec l'embout du flacon.

Récipient unidose :

Le contenu du récipient unidose est suffisant pour le traitement des deux yeux.

Le collyre est stérile jusqu'à la première ouverture du récipient unidose. Afin d'éviter tout risque de contamination, il convient de ne pas toucher quelque surface que ce soit avec l'embout du flacon.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active (kétotifène) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC INTERACTIONS

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, les collyres doivent être instillés à au moins 5 minutes d'intervalle.

L'utilisation du kétotifène par voie orale peut potentialiser les effets des dépresseurs du système nerveux central, des antihistaminiques et de l'alcool. Bien que cela n'ait pas été observé avec du kétotifène en collyre, la possibilité de telles interactions ne peut être exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

On ne dispose pas de données cliniques pertinentes concernant l'exposition des femmes enceintes au kétotifène en collyre. Des études effectuées chez l'animal utilisant des doses maternotoxiques par voie orale ont montré une augmentation de la mortalité pré- et postnatale, mais pas d'effet tératogène. Les taux systémiques observés après instillation oculaire sont très largement inférieurs à ceux observés après administration orale. Néanmoins, la prudence sera de rigueur lorsqu'on prescrira ce médicament aux femmes enceintes.

ALLAITEMENT :

Bien que les études chez l'animal après administration orale montrent un passage dans le lait maternel, il est peu probable que l'administration topique chez l'être humain produise des quantités détectables dans le lait maternel. Zalerg collyre peut être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets du fumarate de kétotifène sur la fertilité chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant un trouble de la vision ou des signes de somnolence doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou de manier des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées.

Affections oculaires :
- Fréquent : irritation oculaire, douleur oculaire, kératite ponctuée, érosion ponctuée de l'épithélium cornéen.
- Peu fréquent : vision trouble (durant l'instillation), sécheresse oculaire, irritation des paupières, conjonctivite, photophobie, hémorragie conjonctivale.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : sécheresse buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée, eczéma, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : somnolence.

Effets indésirables issus des données obtenues après la mise sur le marché (fréquence non déterminée) :

Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise sur le marché :

Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions allergiques locales (principalement dermatite de contact, gonflement des yeux, irritation et œdème de la paupière), réactions allergiques systémiques incluant gonflement/œdème du visage (parfois associées à une dermatite de contact) et exacerbation d'états allergiques préexistants tels que l'asthme et l'eczéma.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

L'absorption orale du contenu d'un flacon de 5 ml équivaut à 1,25 mg de kétotifène, ce qui correspond à 60 % de la posologie orale quotidienne recommandée pour un enfant de 3 ans.

L'absorption orale du contenu d'une unidose équivaut à 0,1 mg de kétotifène, ce qui correspond à 5 % de la posologie orale quotidienne recommandée pour un enfant de 3 ans.

Les résultats cliniques n'ont pas mis en évidence de signe ou symptôme grave après absorption de doses allant jusqu'à 20 mg de kétotifène par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres antiallergiques (code ATC : S01GX08).

Le kétotifène est un antagoniste des récepteurs H_1 à l'histamine. Les études réalisées in vivo chez l'animal et les études réalisées in vitro suggèrent des mécanismes d'action additionnels tels que la stabilisation de la membrane mastocytaire et l'inhibition de l'infiltration, de l'activation et de la dégranulation des éosinophiles.

Zalerg en flacon multidose est un collyre sans conservateur. Ce collyre est présenté dans un flacon multidose (système Abak ®) équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 µm) afin de protéger le collyre contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 18 volontaires sains traités avec du kétotifène en collyre, les taux plasmatiques de kétotifène après instillation oculaire de doses répétées pendant 14 jours, étaient, dans la plupart des cas, au-dessous de la limite quantifiable (20 pg/ml).

Après administration orale, le kétotifène est éliminé de manière biphasique, avec une demi-vie initiale de distribution de 3 à 5 heures et une demi-vie d'élimination de 21 heures. Environ 1 % de la substance est éliminé sous forme inchangée dans l'urine en 48 heures, et 60 à 70 % sous forme de métabolites. Le métabolite principal est le glucuronide-N-kétotifène, pratiquement inactif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme lié à l'utilisation du collyre Zalerg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Collyre en flacon multidose :

Durée de conservation : 2 ans.

Après ouverture : 3 mois.

Collyre en récipient unidose :

Durée de conservation sous plaquette thermoformée/sachet fermé : 2 ans.

Après ouverture :
- de la plaquette thermoformée/du sachet : 28 jours ;
- de la plaquette thermoformée/du sachet, mais dans le carton d'origine : 3 mois ;
- du récipient unidose : le contenu de l'unidose doit être utilisé immédiatement.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Collyre en flacon multidose : Pas d'exigences particulières.

Collyre en récipient unidose : Les récipients unidoses doivent être jetés après utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400949250318 (2010, RCP rév 03.08.17) 1 flacon multidose.
3400935607744 (2001, RCP rév 29.04.15) 30 unidoses.

Prix : 5,09 € (1 flacon multidose).
3,33 € (30 unidoses).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

ZALERGONIUM ®
kétotifène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Collyre en solution à 0,25 mg/ml (clair, incolore à légèrement coloré en jaune) : Flacon compte-gouttes de 5 ml, avec bague de sécurité, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon*
Kétotifène (DCI)	1,25 mg

(sous forme de fumarate : 1,725 mg)

Excipients : glycérol (E 422), hydroxyde de sodium (E 524), eau ppi. *Conservateur :* chlorure de benzalkonium.

Chaque goutte contient 8,5 µg de fumarate de kétotifène.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,1 mg/ml).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Adulte, personne âgée et enfant à partir de 3 ans :
Une goutte de Zalergonium collyre dans le cul-de-sac conjonctival, 2 fois par jour.
Le collyre est stérile jusqu'à la première ouverture du flacon. Afin d'éviter tout risque de contamination, il convient de ne pas toucher quelque surface que ce soit avec l'embout du flacon.
La sécurité et l'efficacité de Zalergonium collyre n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants du collyre mentionné à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Zalergonium collyre contient du chlorure de benzalkonium comme conservateur, susceptible d'être adsorbé sur les lentilles de contact souples ; par conséquent, le collyre Zalergonium ne doit pas être instillé pendant le port des lentilles de contact.
Les lentilles doivent être retirées avant d'instiller les gouttes de collyre et il convient d'attendre 15 minutes après l'instillation, avant de les remettre.
Tous les collyres contenant du chlorure de benzalkonium peuvent modifier la couleur des lentilles de contact souples.
Le chlorure de benzalkonium peut entraîner une irritation oculaire.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
En cas de traitement concomitant par un autre collyre, les collyres doivent être instillés à au moins 5 minutes d'intervalle.
L'utilisation du kétotifène par voie orale peut potentialiser les effets des dépresseurs du système nerveux central, des antihistaminiques et de l'alcool. Bien que cela n'ait pas été observé avec Zalergonium collyre, la possibilité de telles interactions ne peut être exclue.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
On ne dispose pas de données cliniques pertinentes concernant l'exposition des femmes enceintes au kétotifène en collyre. Des études effectuées chez l'animal utilisant des doses maternotoxiques par voie orale ont montré une augmentation de la mortalité pré et postnatale, mais pas d'effet tératogène. Les taux systémiques observés après instillation oculaire sont très largement inférieurs à ceux observés après administration orale. Néanmoins, la prudence sera de rigueur lorsque l'on prescrira ce médicament aux femmes enceintes.
ALLAITEMENT :
Bien que les études chez l'animal, après administration orale, montrent un passage dans le lait maternel, il est peu probable que l'administration topique chez l'être humain produise des quantités détectables dans le lait maternel. Zalergonium collyre peut être utilisé pendant l'allaitement.
FERTILITÉ :
Aucune donnée concernant l'impact du fumarate de kétotifène sur la fertilité n'est disponible chez l'Homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients présentant un trouble de la vision ou des signes de somnolence doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou de manier des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : céphalées.

Affections oculaires :
- Fréquent : irritation oculaire, douleur oculaire, kératite ponctuée, érosion ponctuée de l'épithélium cornéen.
- Peu fréquent : vision trouble (durant l'instillation), sécheresse oculaire, irritation des paupières, conjonctivite, photophobie, hémorragie conjonctivale.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : sécheresse buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption cutanée, eczéma, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : somnolence.

Effets indésirables issus des données obtenues après la mise sur le marché (fréquence non déterminée) :
Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise sur le marché : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions allergiques locales (principalement dermatite de contact, gonflement des yeux, irritation et œdème de la paupière), réactions allergiques systémiques incluant gonflement/œdème du visage (parfois associées à une dermatite de contact) et exacerbation d'états allergiques préexistants tels que l'asthme et l'eczéma.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
L'absorption orale du contenu d'un flacon de 5 ml équivaut à 1,25 mg de kétotifène, ce qui correspond à 60 % de la posologie orale quotidienne recommandée pour un enfant de 3 ans.
Les résultats cliniques n'ont pas mis en évidence de signe ou symptôme grave après absorption de doses allant jusqu'à 20 mg de kétotifène par voie orale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres antiallergiques (code ATC : S01GX08).
Le kétotifène est un antagoniste des récepteurs H_1 à l'histamine. Les études réalisées in vivo chez l'animal et les études réalisées in vitro suggèrent des mécanismes d'action additionnels telles la stabilisation de la membrane mastocytaire et l'inhibition de l'infiltration, de l'activation et de la dégranulation des éosinophiles.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 18 volontaires sains traités avec Zalergonium collyre, les taux plasmatiques de kétotifène après instillation oculaire de doses répétées pendant 14 jours étaient, dans la plupart des cas, au-dessous de la limite quantifiable (20 pg/ml). Après administration orale, le kétotifène est éliminé de manière biphasique, avec une demi-vie initiale de distribution de 3 à 5 heures et une demi-vie d'élimination de 21 heures. Environ 1 % de la substance est éliminé sous forme inchangée dans l'urine en 48 heures, et 60 à 70 % sous forme de métabolites. Le métabolite principal est le glucuronide-N-kétotifène, pratiquement inactif.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme lié à l'utilisation du collyre Zalergonium.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Après ouverture du flacon : 4 semaines.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400935607454 (2001, RCP rév 29.04.15).
Non remb Séc soc.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

ZALTRAP ®
aflibercept

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion (stérile, limpide, incolore à jaune pâle) : Flacons de 4 ml ou de 8 ml, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p ml*

Aflibercept* .... 25 mg
Excipients : saccharose, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 20, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg d'aflibercept.
Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 200 mg d'aflibercept.
* Aflibercept est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression mammifère de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) K1.

DC INDICATIONS

Zaltrap en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Zaltrap doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.
POSOLOGIE :
La dose recommandée de Zaltrap est de 4 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse d'1 heure, suivie du schéma posologique de FOLFIRI. Ceci est considéré comme étant un cycle de traitement.
Le schéma posologique de FOLFIRI à utiliser est irinotécan 180 mg/m² administré par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes et acide folinique (composé racémique dl) 400 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse pendant 2 heures le jour 1 au même moment, à l'aide d'une tubulure avec branchement en Y, suivis par du 5-fluorouracile (5-FU) 400 mg/m² administré en bolus intraveineux, suivi par du 5-FU 2400 mg/m² administré par perfusion intraveineuse continue pendant 46 heures.
Le cycle de traitement est répété toutes les 2 semaines.
Le traitement par Zaltrap devra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable.
Modification de la posologie :
Zaltrap doit être interrompu en cas de (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Hémorragie grave.
- Perforation gastro-intestinale (GI).
- Formation d'une fistule.
- Hypertension non contrôlée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur ou survenue d'une crise hypertensive ou d'une encéphalopathie hypertensive.
- Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection.
- Événements thromboemboliques artériels (ETA).
- Événements thromboemboliques veineux de grade 4 (incluant l'embolie pulmonaire).
- Syndrome néphrotique ou microangiopathie thrombotique (MAT).
- Réactions d'hypersensibilité graves (incluant bronchospasme, dyspnée, angiœdème et anaphylaxie) (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Plaie dont la cicatrisation est compromise et nécessitant une intervention médicale.
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (également connu sous le nom de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLEPR)).

Zaltrap doit être suspendu temporairement pendant au moins 4 semaines avant toute intervention chirurgicale prévue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Report du traitement par Zaltrap/FOLFIRI ou modification de la dose	
Neutropénie ou thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables)	L'administration de Zaltrap/FOLFIRI doit être retardée jusqu'à obtention d'une numération des neutrophiles ⩾ 1,5 x 10^9/l ou une numération plaquettaire ⩾ 75 x 10^9/l.
Neutropénie fébrile ou septicémie neutropénique	La dose d'irinotécan doit être réduite de 15 à 20 % dans les cycles suivants. En cas de récidive, les doses de 5-FU en bolus et perfusion doivent être également réduites de 20 % dans les cycles suivants. En cas de récidive après les diminutions des doses d'irinotécan et de 5-FU, on peut envisager de réduire la dose de Zaltrap à 2 mg/kg. L'utilisation du facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) peut être envisagée.
Réactions d'hypersensibilité légères à modérées à Zaltrap (incluant bouffées vasomotrices, rash, urticaire et prurit) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	La perfusion doit être suspendue temporairement jusqu'à la résolution de la réaction. Un traitement avec des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être utilisé si cliniquement indiqué. Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants.
Réactions d'hypersensibilité graves, incluant bronchospasme, dyspnée, angiœdème et anaphylaxie (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi)	Zaltrap/FOLFIRI devrait être interrompu et un traitement médical approprié devrait être administré.
Report du traitement par Zaltrap et modification de la dose	
Hypertension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Le traitement par Zaltrap devrait être suspendu temporairement jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée. En cas d'hypertension récidivante médicalement significative ou sévère, malgré un traitement adapté, Zaltrap devra être suspendu jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée, et la dose devra être réduite à 2 mg/kg pour les cycles suivants.
Protéinurie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)	Le traitement par Zaltrap doit être suspendu en cas de protéinurie ⩾ 2 g/24 h et repris lorsque la protéinurie revient à < 2 g/24 h. En cas de récidive, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 g/24 h, et la dose est alors réduite à 2 mg/kg.

Modification de la posologie de FOLFIRI dans le cadre d'une utilisation en association avec Zaltrap	
Stomatite grave et syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	La dose de 5-FU administrée en bolus doit être réduite et la dose de perfusion doit être réduite de 20 %.
Diarrhée grave	La dose d'irinotécan devra être réduite de 15 à 20 %. En cas de récidive de la diarrhée grave dans les cycles suivants, les doses de 5-FU en bolus et par perfusion devront être également réduites de 20 %. Si la diarrhée grave persiste avec les deux diminutions de doses, le traitement par FOLFIRI devra être interrompu. Un traitement par médicaments antidiarrhéiques et la réhydratation peuvent être utilisés si nécessaire.

Pour les toxicités supplémentaires liées à l'irinotécan, au 5-FU ou à l'acide folinique, se reporter aux résumés des caractéristiques des produits respectifs en vigueur.
Populations particulières :
Patients âgés :
Dans l'étude pivot sur le CCRM, 28,2 % des patients étaient dans la tranche d'âge de ⩾ 65 à < 75 ans, et 5,4 % des patients étaient âgés ⩾ 75 ans. Aucun ajustement de la posologie de Zaltrap n'est requis chez les personnes âgées.
Insuffisance hépatique :
Aucune étude formelle avec Zaltrap n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique). Les données cliniques suggèrent qu'aucun changement dans la posologie de l'aflibercept n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe aucune donnée portant sur l'administration d'aflibercept chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
Insuffisance rénale :
Aucune étude formelle avec Zaltrap n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique). Les données cliniques suggèrent qu'aucun changement dans la posologie initiale d'aflibercept n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Il existe des données très limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ; par conséquent, ces patients doivent être traités avec prudence.
Population pédiatrique :
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Zaltrap dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer colorectal métastatique.
MODE D'ADMINISTRATION :
Zaltrap doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse pendant 1 heure. En raison de l'hyperosmolalité (1000 mOsmol/kg) de la solution à diluer de Zaltrap, le soluté Zaltrap non dilué ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou bolus. Zaltrap ne doit pas être administré par injection intravitréenne (cf Contre-indications et Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion est seulement à usage unique (dose unique).
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :
Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, et pour les sets de perfusion nécessaires à l'administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à aflibercept ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Utilisation ophtalmique/intravitréenne en raison des propriétés hyperosmotiques de Zaltrap (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Pour les contre-indications liées aux composants de FOLFIRI (irinotécan, 5-FU et acide folinique), se reporter aux résumés des caractéristiques des produits respectifs en vigueur.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hémorragie :
Un risque accru d'hémorragie, notamment des événements hémorragiques graves et parfois fatals, a été rapporté chez des patients traités avec aflibercept (cf Effets indésirables).
Les patients doivent être surveillés de manière à déceler les signes et symptômes de saignement GI et autre saignement grave. Aflibercept ne devra pas être administré aux patients présentant une grave hémorragie (cf Posologie/Mode d'administration).
Une thrombocytopénie a été rapportée chez des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI. La surveillance de la numération formule sanguine (NFS) et de la numération plaquettaire est recommandée au départ, avant le début de chaque cycle d'aflibercept, et si nécessaire sur le plan clinique. L'administration de Zaltrap/FOLFIRI devra être retardée jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit ⩾ 75 x 10^9/l (cf Posologie/Mode d'administration).
Perforation gastro-intestinale :
La perforation GI, y compris la perforation GI fatale, a été rapportée chez des patients traités avec aflibercept (cf Effets indésirables).
Les patients devront être surveillés de manière à déceler

les signes et symptômes de perforation GI. Le traitement par aflibercept doit être interrompu chez les patients présentant une perforation GI (cf Posologie/Mode d'administration).

Formation de fistule :

La formation de fistule avec atteinte de sites GI et non GI s'est produite chez des patients traités avec aflibercept (cf Effets indésirables).

Le traitement par aflibercept devra être interrompu chez les patients qui développent une fistule (cf Posologie/Mode d'administration).

Hypertension :

Un risque accru d'hypertension de grades 3 à 4 (incluant l'hypertension et un cas d'hypertension essentielle) a été observé chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI (cf Effets indésirables).

L'hypertension préexistante doit être contrôlée de manière adéquate avant le début du traitement par aflibercept. Si l'hypertension ne peut pas être contrôlée de manière adéquate, le traitement avec aflibercept ne devra pas être initié. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle toutes les deux semaines, notamment avant chaque administration ou lorsque cliniquement indiqué au cours du traitement par aflibercept. En cas d'hypertension au cours du traitement par aflibercept, la tension artérielle devra être contrôlée avec un traitement antihypertenseur approprié et devra être surveillée régulièrement. En cas d'hypertension récidivante médicalement significative ou sévère, malgré un traitement adapté, aflibercept devra être suspendu jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée, et la dose devra être réduite à 2 mg/kg pour les cycles suivants. Aflibercept devra être arrêté de manière permanente si l'hypertension ne peut pas être contrôlée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur approprié ou par une dose réduite d'aflibercept ou si une crise hypertensive ou une encéphalopathie hypertensive se produisent (cf Posologie/Mode d'administration).

L'hypertension peut exacerber une maladie cardiovasculaire sous-jacente. La prudence est de rigueur lors du traitement avec Zaltrap chez des patients ayant des antécédents cliniques de maladie cardiovasculaire significative, telle qu'une pathologie coronarienne ou une insuffisance cardiaque congestive. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA ne devront pas être traités avec Zaltrap.

Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection :

Des cas d'insuffisance cardiaque et de diminution de la fraction d'éjection ont été rapportés chez les patients traités par Zaltrap.

Des évaluations de la fonction ventriculaire gauche doivent être envisagées avant le traitement et de manière périodique pendant le traitement par Zaltrap. Une surveillance est recommandée de manière à déceler les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque et de diminution de la fraction d'éjection. Le traitement par Zaltrap doit être interrompu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une diminution de la fraction d'éjection.

Événements thrombotiques et emboliques :

- Événements thromboemboliques artériels (ETA) :
  Des ETA (dont accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, angor, thrombus intracardiaque, infarctus du myocarde, embolie artérielle et colite ischémique) ont été observés chez des patients traités avec aflibercept (cf Effets indésirables).
  Le traitement par aflibercept devra être interrompu chez les patients présentant un ETA (cf Posologie/Mode d'administration).
- Événements thromboemboliques veineux (ETV) :
  Des ETV, notamment thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (peu fréquemment d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec aflibercept (cf Effets indésirables).
  Zaltrap devra être interrompu chez les patients présentant des événements thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital (grade 4), incluant l'embolie pulmonaire (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients souffrant de TVP de grade 3 doivent être traités avec un anticoagulant selon la situation clinique, et le traitement par aflibercept devra être poursuivi. En cas de récidive malgré un traitement anticoagulant approprié, le traitement par aflibercept devra être interrompu. Les patients souffrant d'événements thromboemboliques de grade ⩽ 3 doivent être étroitement surveillés.

Protéinurie :

Des cas de protéinurie grave, de syndrome néphrotique et de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été observés chez des patients traités avec l'aflibercept (cf Effets indésirables).

Avant chaque administration d'aflibercept, la protéinurie doit être recherchée à l'aide de bandelettes urinaires réactives et/ou du rapport des protéines urinaires sur la créatinine urinaire de manière à déceler l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie. Les patients chez lesquels la bandelette réactive indique une protéinurie ⩾ 2+, le rapport des protéines urinaires sur la créatinine urinaire est > 1 ou le rapport protéine/créatinine est > 100 mg/mmol, devront faire l'objet d'un recueil des urines sur 24 heures.

L'administration d'aflibercept doit être interrompue lorsque la protéinurie est ⩾ 2 grammes par 24 heures et reprise lorsque la protéinurie est < 2 grammes par 24 heures. En cas de récidive, l'administration devra être interrompue jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 grammes par 24 heures, et devra alors être reprise à la posologie réduite de 2 mg/kg. Le traitement par aflibercept devra être arrêté chez les patients développant un syndrome néphrotique ou une microangiopathie thrombotique (cf Posologie/Mode d'administration).

Neutropénie et complications liées à une neutropénie :

Une incidence plus élevée de complications liées à une neutropénie (neutropénie fébrile et infection neutropénique) a été observée chez des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI (cf Effets indésirables).

Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine (NFS) avec différentiel à l'instauration du traitement et avant le début de chaque cycle d'aflibercept. L'administration de Zaltrap/FOLFIRI devra être retardée jusqu'à ce que la numération de neutrophiles soit ⩾ 1,5 x 10^9/l (cf Posologie/Mode d'administration). L'usage thérapeutique de G-CSF à la première apparition d'une neutropénie de grade ⩾ 3 et en prophylaxie secondaire peut être envisagé chez les patients qui pourraient présenter un risque accru de complications neutropéniques.

Diarrhée et déshydratation :

Une incidence plus élevée de diarrhée grave a été observée chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI (cf Effets indésirables).

La posologie de FOLFIRI devra être modifiée (cf Posologie/Mode d'administration), et un traitement antidiarrhéique devra être instauré, de même qu'une réhydratation si nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité :

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées chez des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI (cf Effets indésirables).

En cas de réaction d'hypersensibilité grave (incluant bronchospasme, dyspnée, angiœdème et anaphylaxie), l'aflibercept devra être interrompu, et des mesures médicales appropriées (symptomatiques) devront être instaurées (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de réaction d'hypersensibilité légère à modérée à Zaltrap (incluant bouffées vasomotrices, rash, urticaire et prurit), aflibercept devra être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'effet secondaire. Un traitement par des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être instauré si indiqué au plan clinique. Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants (cf Posologie/Mode d'administration). La prudence est de rigueur lorsque le traitement sera à nouveau administré à des patients ayant antérieurement présenté des réactions d'hypersensibilité, car des réactions d'hypersensibilité récurrentes ont été observées chez certains patients malgré la prophylaxie, incluant des corticostéroïdes.

Mauvaise cicatrisation des plaies :

Aflibercept a altéré la cicatrisation des plaies dans des modèles animaux (cf Sécurité préclinique).

La possibilité d'une altération de la cicatrisation des plaies (déhiscence de la plaie, fuite anastomotique) a été rapportée avec aflibercept (cf Effets indésirables).

Aflibercept devra être interrompu pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée.

Il est recommandé de ne pas instaurer aflibercept avant au moins 4 semaines après une intervention chirurgicale majeure et pas avant que la plaie chirurgicale n'ait complètement cicatrisé. Pour une intervention chirurgicale mineure, telle que la pose d'une voie d'abord veineux centrale, une biopsie, une extraction dentaire, aflibercept devra être débuté/repris dès que la plaie chirurgicale sera complètement cicatrisée. En cas de mauvaise cicatrisation des plaies nécessitant une intervention médicale, aflibercept devra être interrompu (cf Posologie/Mode d'administration).

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par Zaltrap, dont plusieurs avaient reçu un traitement concomitant à base de bisphosphonates intraveineux, pour lesquels l'ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié. Ce risque doit être pris en considération lorsque Zaltrap et les bisphosphonates intraveineux sont administrés de façon concomitante ou séquentielle.

Les interventions dentaires invasives constituent également un facteur de risque identifié à l'ostéonécrose de la mâchoire. Un examen buccodentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être recommandés avant d'instaurer un traitement par Zaltrap. Chez les patients traités par Zaltrap et qui ont précédemment reçu ou qui reçoivent des bisphosphonates intraveineux, les interventions dentaires invasives doivent si possible être évitées (cf Effets indésirables).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :

Aucun SEPR n'a été rapporté dans l'étude pivot de phase III sur des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Dans d'autres études, des cas de SEPR ont été rapportés chez des patients traités avec aflibercept en monothérapie et en association avec d'autres chimiothérapies (cf Effets indésirables).

Les signes d'appel du SEPR peuvent être une altération de l'état mental, des crises d'épilepsie, des nausées, des vomissements, des maux de tête ou des troubles visuels. Le diagnostic de SEPR est confirmé par IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale.

Aflibercept devra être arrêté chez les patients qui développent un SEPR (cf Posologie/Mode d'administration).

Patients âgés :

Les patients âgés de 65 ans et plus ont un risque accru de diarrhée, d'étourdissements, d'asthénie, de perte de poids et de déshydratation. Une surveillance étroite est recommandée de manière à déceler et traiter rapidement les signes et symptômes de diarrhée et de déshydratation et pour réduire au minimum le risque potentiel (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

Il existe des données très limitées pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave traités avec aflibercept. Aucun ajustement de la posologie n'est requis pour aflibercept (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables et Pharmacocinétique).

Statut de performance et comorbidités :

Les patients qui présentent un indice de performance ECOG ⩾ 2 ou qui ont des comorbidités significatives peuvent avoir un risque accru de mauvais résultats cliniques et doivent être étroitement surveillés de manière à déceler une détérioration clinique précoce.

Utilisation intravitréenne hors AMM :

Zaltrap est une solution hyperosmotique qui n'est pas formulée pour être compatible avec l'environnement intraoculaire. Zaltrap ne doit pas être administré par injection intravitréenne (cf Contre-indications).

DC INTERACTIONS

Les données de pharmacocinétique de population et les comparaisons entre les études n'ont pas révélé d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre aflibercept et FOLFIRI.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION POUR LES HOMMES ET LES FEMMES :

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Zaltrap, et elles devront être informées du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer et les hommes fertiles devront utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose du traitement.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). L'angiogenèse étant cruciale pour le développement fœtal, l'inhibition de l'angiogenèse suite à l'administration de Zaltrap peut entraîner des effets indésirables sur la grossesse. Zaltrap ne devra être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. En cas de grossesse pendant le traitement par Zaltrap, la patiente devra être informée du danger potentiel pour le fœtus.

ALLAITEMENT :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de Zaltrap sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité.

On ne sait pas si aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. La décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Zaltrap en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

La fertilité masculine et féminine est susceptible d'être compromise durant le traitement avec aflibercept d'après les résultats des études menées sur des singes (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zaltrap n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients ressentent des symptômes qui affectent leur vision ou leur concentration, ou leur capacité à réagir, il faut leur conseiller de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

La tolérance de Zaltrap en association avec FOLFIRI a été évaluée chez 1216 patients ayant reçu un traitement préalable pour un cancer colorectal métastatique, parmi lesquels 611 étaient traités avec Zaltrap 4 mg/kg/FOLFIRI toutes les deux semaines (un cycle) et 605 étaient traités avec l'association placebo/FOLFIRI dans une étude de phase III. Les patients ont reçu un nombre médian de 9 cycles de Zaltrap/FOLFIRI.

Les effets indésirables (tous grades, incidence ⩾ 20 %) le plus fréquemment rapportés à une incidence supérieure d'au moins 2 % avec l'association Zaltrap/FOLFIRI comparativement à l'association placebo/FOLFIRI étaient, par ordre de fréquence décroissante : leucopénie, diarrhée, neutropénie, protéinurie, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), stomatite, fatigue, thrombocytopénie, augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), hypertension, perte de poids, diminution de l'appétit, épistaxis, douleur abdominale, dysphonie, augmentation du taux de créatinine sérique et maux de tête (voir tableau 1).

Les effets indésirables de grades 3 à 4 le plus fréquemment rapportés (incidence ⩾ 5 %) à une incidence supérieure d'au moins 2 % pour Zaltrap/FOLFIRI comparativement au placebo/FOLFIRI étaient, par ordre de fréquence décroissante : neutropénie, diarrhée, hypertension, leucopénie, stomatite, fatigue, protéinurie et asthénie (voir tableau 1).

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt permanent du traitement chez ⩾ 1 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI étaient des troubles vasculaires (3,8 %), incluant hypertension (2,3 %), infections (3,4 %), asthénie/fatigue (1,6 %, 2,1 %), diarrhée (2,3 %), déshydratation (1 %), stomatite (1,1 %), neutropénie (1,1 %), protéinurie (1,5 %) et embolie pulmonaire (1,1 %).

Tableau résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables et les anomalies biologiques rapportés chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement aux patients traités avec placebo/FOLFIRI sont indiqués dans le tableau 1 selon les conventions du MedDRA par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence. Les effets indésirables du tableau 1 sont définis comme étant tout événement indésirable clinique ou anomalie biologique ayant une incidence ⩾ 2 % (tous grades), dans le groupe de traitement par aflibercept en comparaison au groupe de traitement placebo dans l'étude CCRM, incluant ceux qui n'ont pas atteint ce seuil mais qui étaient consistants avec des effets de classe anti-VEGF et qui étaient observés dans toutes les études avec aflibercept. L'intensité des effets indésirables se base sur le grade défini dans la version 3.0 du NCI CTC (grade ⩾ 3 = G ⩾ 3). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI dans l'étude sur le cancer colorectal métastatique (CCRM)

Classe de systèmes d'organes/Effet indésirable		
Catégorie de fréquence	Tous grades	Grades ⩾ 3
Infections et infestations		
Très fréquent	Infection(1)	Infection(1)
Fréquent	Infection neutropénique/septicémie(1), infection des voies urinaires, rhinopharyngite	Infection neutropénique/septicémie(1)
Peu fréquent		Infection du tractus urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Leucopénie(2), neutropénie(1)(2), thrombocytopénie(2)	Leucopénie(2), neutropénie(2)
Fréquent	Neutropénie fébrile	Neutropénie fébrile, thrombocytopénie(2)
Affections du système immunitaire		
Fréquent	Hypersensibilité(1)	
Peu fréquent		Hypersensibilité(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Diminution de l'appétit, perte de poids	
Fréquent	Déshydratation(1)	Déshydratation(1), diminution de l'appétit, perte de poids
Affections cardiaques		
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque	
Rare	Diminution de la fraction d'éjection	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Maux de tête	
Fréquent		Maux de tête
Peu fréquent	SEPR(1)(4)	SEPR(1)(4)
Affections vasculaires		
Très fréquent	Hypertension(1), hémorragie(1)	Hypertension
Fréquent	Événements thromboemboliques artériels(1), événements thromboemboliques veineux(1)	Événements thromboemboliques artériels(1), événements thromboemboliques veineux(1), hémorragie(1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Dyspnée, épistaxis, dysphonie	
Fréquent	Douleur oropharyngée, rhinorrhée	
Peu fréquent		Dyspnée, épistaxis, dysphonie, douleur oropharyngée

Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée[(1)], stomatite, douleur abdominale, douleur abdominale haute	Diarrhée [(1)], stomatite
Fréquent	Hémorragie rectale, fistule[(1)], stomatite aphteuse, hémorroïdes, proctalgie, douleur dentaire	Douleur abdominale, douleur abdominale haute
Peu fréquent	Perforation GI[(1)]	Perforation GI[(1)], hémorragie rectale, fistule[(1)], stomatite aphteuse, proctalgie
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent	Augmentation des ASAT[(2)], augmentation des ALAT[(2)]	
Fréquent		Augmentation des ASAT[(2)], augmentation des ALAT[(2)]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	
Fréquent	Hyperpigmentation cutanée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire
Peu fréquent	Retard à la cicatrisation de plaies[(1)]	Retard à la cicatrisation de plaies[(1)]
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Peu fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire	
Affections du rein et des voies urinaires		
Très fréquent	Protéinurie [(1)(3)], augmentation du taux de créatinine sérique	
Fréquent		Protéinurie[(1)(3)]
Peu fréquent	Syndrome néphrotique[(1)], microangiopathie thrombotique[(1)]	Syndrome néphrotique[(1)], microangiopathie thrombotique[(1)]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue	Fatigue

Remarque : les effets indésirables sont rapportés en utilisant la version MedDRA 13.1 de MedDRA, et le grade est attribué à l'aide de la version 3.0 du NCI CTC.

(1) Voir « Description des effets indésirables sélectionnés » dans cette rubrique.

(2) Selon les valeurs de laboratoire (pourcentages effectués sur les patients pour lesquels des évaluations de laboratoire sont disponibles).

(3) Compilation des données cliniques et de laboratoire.

(4) Non rapportés dans l'étude dans le CCRM ; toutefois, un SEPR a été rapporté chez des patients traités par aflibercept en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies autres que FOLFIRI dans d'autres études.

Dans l'étude pivot dans le CCRM, anémie, nausée, vomissements, constipation, alopécie, augmentation du taux de phosphatases alcalines et hyperbilirubinémie ont été observés chez ⩾ 20 % des patients. Ces événements étaient comparables entre les groupes, et la différence entre les groupes ne dépassait pas une incidence ⩾ 2 % pour Zaltrap/FOLFIRI.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Hémorragie :

Les patients traités avec Zaltrap ont un risque accru d'hémorragie, incluant des événements hémorragiques graves et parfois fatals. Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, des épisodes de saignement/hémorragie (tous grades confondus) ont été rapportés chez 37,8 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 19,0 % des patients traités par placebo/FOLFIRI. La forme de saignement le plus fréquemment rapportée était l'épistaxis mineur (grades 1 à 2) survenant chez 27,7 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI. Les hémorragies de grades 3 à 4, comprenant hémorragie GI, hématurie et hémorragie post-interventionnelle, ont été rapportées chez 2,9 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI en comparaison à 1,7 % des patients ayant reçu placebo/FOLFIRI. Dans d'autres études, des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, dont des événements d'issue fatale, se sont produites chez des patients recevant Zaltrap (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Perforation gastro-intestinale :

Des cas de perforation GI, dont des cas de perforation GI fatale, ont été rapportés chez les patients traités avec Zaltrap. Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, une perforation GI (tous grades confondus) a été rapportée chez 3 des 611 patients (0,5 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 3 des 605 patients (0,5 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Des perforations GI de grades 3 à 4 se sont produites chez les 3 patients (0,5 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 2 patients (0,3 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Pour les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (population avec un cancer colorectal, pancréatique et pulmonaire), l'incidence de perforation GI (tous grades confondus) était de 0,8 % pour les patients traités avec Zaltrap et de 0,3 % pour les patients traités avec placebo. Des perforations GI de grades 3 à 4 se sont produites chez 0,8 % des patients traités avec Zaltrap et chez 0,2 % des patients traités avec du placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Formation de fistule :

La formation de fistule avec atteinte de sites GI et non GI s'est produite chez des patients traités avec Zaltrap. Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, des cas de fistule (site anal, entéro-vésical, entéro-cutané, colo-vaginal, intestinal) ont été rapportés chez 9 des 611 patients (1,5 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 3 des 605 patients (0,5 %) traités par placebo/FOLFIRI. Des événements de formation de fistule GI de grade 3 se sont produits chez 2 patients traités avec Zaltrap (0,3 %) et chez 1 patient traité avec du placebo (0,2 %). Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence des fistules (tous grades) était de 1,1 % chez les patients traités par Zaltrap et de 0,2 % chez des patients traités par placebo. Les fistules de grades 3-4 sont survenues chez 0,2 % des patients traités par Zaltrap et 0,1 % des patients traités par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hypertension :

Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, des cas d'hypertension (tous grades confondus) ont été rapportés chez 41,2 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 10,7 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Un risque accru d'hypertension de grade 3 ou 4 (incluant de l'hypertension et un cas d'hypertension essentielle) a été observé chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI. Une hypertension artérielle de grade 3 (nécessitant un ajustement du traitement antihypertenseur existant ou un traitement avec plus d'un médicament) a été rapportée chez 1,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI et chez 19,1 % des patients traités avec Zaltrap/FOLFIRI. Une hypertension artérielle de grade 4 (crise hypertensive) a été rapportée chez 1 patient (0,2 %) traité avec Zaltrap/FOLFIRI. Parmi les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI ayant développé une hypertension de grades 3 à 4, l'hypertension a commencé durant les deux premiers cycles de traitement chez 54 % d'entre eux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Événements thrombotiques et emboliques :

- *Événements thromboemboliques artériels :*
  Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des ETA (incluant accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, angor, thrombus intracardiaque, infarctus du myocarde, embolie artérielle et colite ischémique) ont été rapportés chez 2,6 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 1,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Des événements de grades 3 à 4 se sont produits chez 11 patients (1,8 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 3 patients (0,5 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence des ETA (tous grades) était de 2,3 % chez les patients traités par Zaltrap et 1,7 % chez des patients traités par placebo. Des ETA de grades 3-4 sont survenus chez 1,7 % des patients traités par Zaltrap et 1,0 % des patients traités par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- *Événements thromboemboliques veineux (ETV) :*
  Les ETV incluent thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des ETV de tous grades ont été rapportés chez 9,3 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 7,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Des événements de grades 3 à 4 se sont produits chez 7,9 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 6,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une embolie pulmonaire est survenue chez 4,6 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 3,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (populations avec un cancer colorectal, pancréatique et pulmonaire), l'incidence des ETV (tous grades confondus) était de 7,1 % pour les patients traités avec Zaltrap et de 7,1 % pour les patients traités avec placebo.

Protéinurie :

Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, une protéinurie (compilée d'après les données cliniques et les données de laboratoire) a été rapportée chez 62,2 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 40,7 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une protéinurie de grades 3 à 4 s'est produite chez 7,9 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 1,2 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Un syndrome néphrotique s'est produit chez 2 patients (0,5 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à aucun des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Un patient traité par Zaltrap/FOLFIRI a présenté une protéinurie et une hypertension, diagnostiquées comme une microangiopathie thrombotique (MAT). Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence du syndrome néphrotique était de 0,5 % chez les patients traités par Zaltrap et 0,1 % chez des patients traités par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Neutropénie et complications neutropéniques :

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, une neutropénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 67,8 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 56,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une neutropénie de grades 3 à 4 a été observée chez 36,7 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 29,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. La complication neutropénique de grades 3 à 4 la plus fréquente était la survenue d'une neutropénie fébrile chez 4,3 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 1,7 % des patients traités par placebo/FOLFIRI. Des infections neutropéniques/une septicémie de grades 3 à 4 se sont produites chez 1,5 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 1,2 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections :

Des infections se sont produites à une fréquence plus élevée chez les patients ayant reçu Zaltrap/FOLFIRI (46,2 %, tous grades confondus ; 12,3 % de grades 3 à 4) que chez les patients ayant reçu placebo/FOLFIRI (32,7 %, tous grades confondus ; 6,9 % de grades 3 à 4), incluant infection des voies urinaires, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, infection au niveau du site du cathéter et infection dentaire.

Diarrhée et déshydratation :

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, une diarrhée (tous grades confondus) a été observée chez 69,2 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 56,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une déshydratation (tous grades confondus) a été observée chez 9,0 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 3,0 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une diarrhée de grades 3 à 4 a été rapportée chez 19,3 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 7,8 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une déshydratation de grades 3 à 4 a été rapportée chez 4,3 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à 1,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Réactions d'hypersensibilité :

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées chez 0,3 % des patients traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 0,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Mauvaise cicatrisation des plaies :

Le traitement avec Zaltrap est associé à un risque d'altération de la cicatrisation des plaies (déhiscence de la plaie, fuite anastomotique). Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, une altération de la cicatrisation des plaies a été rapportée chez 3 patients (0,5 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez 5 patients (0,8 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Une altération de la cicatrisation des plaies de grade 3 a été rapportée chez 2 patients (0,3 %) traités par Zaltrap/FOLFIRI et chez aucun des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence des mauvaises cicatrisations des plaies (tous grades) était de 0,5 % chez les patients traités par Zaltrap et 0,4 % chez des patients traités par placebo. Des mauvaises cicatrisations des plaies de grades 3-4 sont survenues chez 0,2 % des patients traités par Zaltrap et chez aucun patient traité par placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :

Aucun SEPR n'a été rapporté dans l'étude pivot de phase III chez des patients atteints d'un CCRM. Dans d'autres études, des cas de SEPR ont été rapportés chez des patients traités avec Zaltrap en monothérapie (0,5 %) et en association avec d'autres chimiothérapies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

D'autres effets indésirables et anomalies biologiques ont été rapportés avec une différence ⩾ 5 % (tous grades confondus) chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement à placebo/FOLFIRI :

Les effets indésirables et anomalies biologiques suivants ont été rapportés avec une différence ⩾ 5 % (tous grades confondus) chez les patients traités par Zaltrap/FOLFIRI comparativement au placebo/FOLFIRI (par ordre de fréquence décroissante) : leucopénie (78,3 % contre 72,4 % tous grades confondus ; 15,6 % contre 12,2 % de grades 3 à 4), augmentation des ASAT (57,5 % contre 50,2 % tous grades confondus ; 3,1 % contre 1,7 % de grades 3 à 4), stomatite (50,1 % contre 32,9 % tous grades confondus ; 12,8 % contre 4,6 % de grades 3 à 4), fatigue (47,8 % contre 39,0 % tous grades confondus ; 12,6 % contre 7,8 % de grades 3 à 4), thrombocytopénie (47,4 % contre 33,8 % tous grades confondus ; 3,3 % contre 1,7 % de grades 3 à 4), augmentation des ALAT (47,3 % contre 37,1 % tous grades confondus ; 2,7 % contre 2,2 % de grades 3 à 4), diminution de l'appétit (31,9 % contre 23,8 % tous grades confondus ; 3,4 % contre 1,8 % de grades 3 à 4), perte de poids (31,9 % contre 14,4 % tous grades confondus ; 2,6 % contre 0,8 % de grades 3 à 4), dysphonie (25,4 % contre 3,3 % tous grades confondus ; 0,5 % contre 0 de grades 3 à 4), maux de tête (22,3 % contre 8,8 % tous grades confondus ; 1,6 % contre 0,3 % de grades 3 à 4), asthénie (18,3 % contre 13,2 % tous grades confondus ; 5,1 % contre 3,0 % de grades 3 à 4), syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (11,0 % contre 4,3 % tous grades confondus ; 2,8 % contre 0,5 % de grades 3 à 4), et hyperpigmentation cutanée (8,2 % contre 2,8 % tous grades confondus ; 0 contre 0 de grades 3 à 4).

Population pédiatrique :

La sécurité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Autres populations particulières :

Patients âgés :

Parmi les 611 patients traités par Zaltrap/FOLFIRI dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, 172 (28,2 %) dans la tranche d'âge de ⩾ 65 ans et < 75 ans, et 33 (5,4 %) étaient âgés ⩾ 75 ans. Les patients âgés (âgés ⩾ 65 ans) peuvent être plus susceptibles de présenter des effets indésirables. L'incidence de diarrhée, étourdissements, asthénie, diminution du poids et déshydratation a augmenté de ⩾ 5 % chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés de manière à déceler l'apparition de diarrhée et d'une déshydratation potentielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo, les effets indésirables observés chez les patients recevant Zaltrap et présentant initialement une insuffisance rénale légère (N = 352), étaient comparables à ceux observés chez les patients sans insuffisance rénale (N = 642). Un nombre limité de patients souffrant d'insuffisance rénale modérée/grave à l'inclusion (N = 49) a été traité par Zaltrap. Chez ces patients, les événements non rénaux ont été généralement comparables entre les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients sans insuffisance rénale, à l'exception d'une incidence plus élevée de plus de 10 % de déshydratation (tous grades confondus) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Immunogénicité :

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité avec Zaltrap.

Dans l'ensemble, pour toutes les études cliniques en oncologie, une incidence similaire de réponses de faible titre d'anticorps anti-médicament (ADA) (après le début) dans le dosage des ADA a été observée chez les patients traités avec placebo et chez les patients traités avec Zaltrap (respectivement 3,3 % et 3,8 %). Aucune réponse de titre élevé d'anticorps contre l'aflibercept n'a été détectée chez aucun patient. Dix-sept (17) patients traités avec Zaltrap (1,6 %) et deux (2) patients traités avec placebo (0,2 %) ont également présenté des dosages des anticorps neutralisants positifs. Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des réponses positives au dosage des ADA ont été observées à des taux plus élevés chez les patients traités avec placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4 %)] que chez ceux traités par Zaltrap/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)]. Les résultats positifs au dosage des anticorps neutralisants dans l'étude pivot sur le CCRM étaient également plus élevés chez les patients traités avec placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38 %)] que chez ceux traités par Zaltrap/FOLFIRI [1/521 (0,19 %)]. Il n'y a pas eu d'impact observé sur le profil pharmacocinétique d'aflibercept chez les patients qui présentaient des résultats positifs aux dosages d'immunogénicité.

Compte tenu des résultats similaires des dosages des ADA chez les patients traités avec placebo et chez ceux traités avec Zaltrap, l'incidence réelle de l'immunogénicité avec Zaltrap selon ces dosages est probablement surestimée.

Les données d'immunogénicité sont hautement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du dosage. De plus, l'incidence observée de positivité aux anticorps dans un dosage peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la manipulation de l'échantillon, l'heure du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison entre l'incidence d'anticorps anti-Zaltrap et l'incidence d'anticorps dirigés contre les autres produits peut être trompeuse.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de données sur la sécurité d'aflibercept administré à des doses supérieures à 7 mg/kg toutes les 2 semaines ou à 9 mg/kg toutes les 3 semaines. Les effets indésirables le plus fréquemment observés à ces doses (7 mg/kg toutes les 2 semaines et 9 mg/kg toutes les 3 semaines) étaient similaires à ceux observés à la dose thérapeutique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Zaltrap. Les cas de surdosage doivent être pris en charge avec des mesures de soins symptomatiques appropriées, en particulier en ce qui concerne la surveillance et le traitement de l'hypertension et de la protéinurie. Le patient doit rester sous étroit contrôle médical pour pouvoir prendre en charge tout effet indésirable (cf Effets indésirables).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX44).

Mécanisme d'action :

Les facteurs de croissance endothéliaux vasculaires A et B (VEGF-A, VEGF-B), et le facteur de croissance placentaire (PlGF) font partie de la famille VEGF des facteurs angiogéniques qui peuvent agir comme facteurs mitogéniques, chimiotactiques et de perméabilité vasculaire pour les cellules endothéliales. VEGF-A agit par le biais de deux récepteurs des tyrosines kinases, VEGFR-1 et VEGFR-2, présents à la surface des cellules endothéliales. PlGF et VEGF-B se lient uniquement au VEGFR-1, également présent à la surface des leucocytes. Une activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. PlGF est également impliqué dans la néovascularisation pathologique et dans le recrutement de cellules inflammatoires dans les tumeurs.

Aflibercept, également connu sous le nom de VEGF TRAP dans la littérature scientifique, est une protéine de fusion recombinante constituée de fragments se liant au VEGF, issus des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF humains 1 et 2, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. Aflibercept est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression mammifère de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) K1. Aflibercept est une glycoprotéine dimérique, le poids moléculaire de la protéine étant de 97 kilodaltons (kDa), et comporte une glycosylation, qui constitue 15 % supplémentaire de la masse moléculaire totale, résultant en un poids moléculaire de 115 kDa.

Aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, avec une plus haute affinité que ses récepteurs natifs, ainsi qu'aux ligands apparentés PlGF et VEGF-B. En agissant comme piège à ligand, aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et, de ce fait, bloque la signalisation médiée par le récepteur.

Aflibercept bloque l'activation des récepteurs du VEGF et la prolifération des cellules endothéliales, inhibant ainsi la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments.

Aflibercept se lie au VEGF-A humain (constante de dissociation à l'équilibre K_D de 0,5 pM pour VEGF-A_{165} et de 0,36 pM pour VEGF-A_{121}), au PlGF humain (K_D de 39 pM pour PlGF2), et au VEGF-B humain (K_D de 1,92 pM) pour former un complexe stable, inerte, qui n'a aucune activité biologique décelable.

Effets pharmacodynamiques :

L'administration d'aflibercept à des souris porteuses de tumeurs xénogreffées ou allogreffées a inhibé la croissance de divers types de cancers.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité de Zaltrap ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui avaient été précédemment traités par un traitement à base d'oxaliplatine avec ou sans traitement antérieur avec du bévacizumab. Au total, 1226 patients ont été randomisés (1/1) pour recevoir Zaltrap (N = 612 ; 4 mg/kg en perfusion intraveineuse continue d'1 heure le jour 1) ou du placebo (N = 614), en association avec du 5-fluorouracile plus irinotécan [FOLFIRI : irinotécan 180 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 90 minutes et acide folinique (composé racémique dl) 400 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 2 heures au même moment le jour 1 en utilisant une tubulure avec branchement en Y, suivi d'un bolus intraveineux de 5-FU 400 mg/m^2, suivi par du 5-FU 2400 mg/m^2 en perfusion continue pendant 46 heures]. Les cycles de traitement dans les deux bras ont été répétés toutes les 2 semaines. Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. L'attribution du traitement était stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 *versus* 1 *versus* 2) et en fonction d'un traitement antérieur avec du bévacizumab (oui ou non).

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les bras de traitement (âge, race, indice de performance ECOG et traitement antérieur ou non avec du bévacizumab). Au total, 1226 patients ont été randomisés dans l'étude, l'âge médian était de 61 ans, 58,6 % étaient de sexe masculin, et, à l'inclusion, 97,8 % présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 2,2 % présentaient un indice de performance (PS) ECOG de 2. Parmi les 1226 patients randomisés, 89,4 % et 90,2 % des patients traités respectivement avec placebo/FOLFIRI et avec Zaltrap/FOLFIRI avaient préalablement reçu une chimiothérapie d'association à base d'oxaliplatine dans le cadre de leur maladie métastatique/avancée. Approximativement 10 % des patients (10,4 % et 9,8 % des patients traités respectivement avec placebo/FOLFIRI et avec Zaltrap/FOLFIRI) avaient préalablement reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine, et leur maladie avait progressé au cours de la chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de celle-ci. Les schémas thérapeutiques à base d'oxaliplatine étaient administrés en association avec du bévacizumab chez 373 patients (30,4 %).

Les résultats d'efficacité globale pour Zaltrap/FOLFIRI par rapport à placebo/FOLFIRI sont résumés dans la figure 1 et le tableau 2.

Figure 1 : Survie globale (mois) - Courbes de Kaplan-Meier par groupe de traitement - population ITT

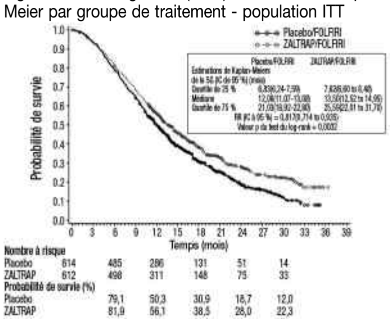

Tableau 2 : Principaux critères d'évaluation de l'efficacité[(a)] - population ITT

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	Zaltrap/FOLFIRI (N = 612)
Survie globale (OS)		
Nombre d'événements de décès, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Survie globale médiane (95 % IC) (mois)	12,06 (11,07 à 13,08)	13,50 (12,52 à 14,95)
- Hazard ratio stratifié (95 % IC)	0,817 (0,714 à 0,935)	
- Valeur p du test log-rank stratifié	0,0032	
Survie sans progression de la maladie (PFS)[(b)]		
Nombre d'événements, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Médiane de la survie sans progression (PFS) (95 % IC) (mois)	4,67 (4,21 à 5,36)	6,90 (6,51 à 7,20)
- Hazard ratio stratifié (95 % IC)	0,758 (0,661 à 0,869)	
- Valeur p du test log-rank stratifié	0,00007	
Taux de réponse globale (ORR, complète + partielle) (95 % IC) (%)[(c)]	11,1 (8,5 à 13,8)	19,8 (16,4 à 23,2)
- Valeur p du test de Cochran Mantel-Haenszel stratifié	0,0001	

a) Stratifié selon l'indice de performance ECOG (0 *versus* 1 *versus* 2) et traitement antérieur avec du bévacizumab (oui ou non).

b) PFS (selon l'évaluation de la tumeur par le Comité d'Évaluation Indépendant) : le seuil de signification est établi à 0,0001.

c) Taux de réponse objective globale par le Comité d'Évaluation Indépendant.

Des analyses de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS) en fonction des facteurs de stratification ont été réalisées. Il a été observé un effet numériquement inférieur sur la OS du traitement par Zaltrap/FOLFIRI chez les patients ayant déjà reçu du bévacizumab en comparaison aux patients n'ayant pas reçu antérieurement de bévacizumab, sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif). Les résultats en fonction de l'exposition préalable au bévacizumab sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : OS et PFS selon l'exposition préalable au bévacizumab[(a)] - population en ITT

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	Zaltrap/FOLFIRI (N = 612)
Survie globale (OS)		
Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab, n (%)	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
OS médiane (95 % IC) (mois)	11,7 (9,96 à 13,77)	12,5 (10,78 à 15,47)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,862 (0,676 à 1,100)	
Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab, n (%)	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
OS médiane (95 % IC) (mois)	12,4 (11,17 à 13,54)	13,9 (12,72 à 15,64)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,788 (0,671 à 0,925)	
Survie sans progression (PFS)		
Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab, n (%)	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
PFS médiane (95 % IC) (mois)	3,9 (3,02 à 4,30)	6,7 (5,75 à 8,21)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,661 (0,512 à 0,852)	
Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab, n (%)	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
PFS médiane (95 % IC) (mois)	5,4 (4,53 à 5,68)	6,9 (6,37 à 7,20)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,797 (0,679 à 0,936)	

a) Comme déterminé par IVRS.

Des analyses de l'OS et de la PFS selon le PS ECOG ont été également réalisées. Le hazard ratio (95 % IC) de la survie globale était de 0,77 (0,64 à 0,93) pour l'indice de performance ECOG 0, et de 0,87 (0,71 à 1,06) pour l'indice de performance ECOG 1.

Le hazard ratio (95 % IC) de la survie sans progression était de 0,76 (0,63 à 0,91) pour l'indice de performance ECOG 0 et de 0,75 (0,61 à 0,92) pour l'indice de performance ECOG 1.

Des analyses rétrospectives excluant les patients dont la maladie a progressé au cours ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant selon le traitement antérieur avec du bévacizumab ou non sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Analyses rétrospectives excluant les patients adjuvant[(a)(b)]

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	Zaltrap/FOLFIRI (N = 552)
Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab excluant un traitement adjuvant uniquement, n (%)	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Survie globale (OS) médiane (95 % IC) (mois)	11,7 (9,66 à 13,27)	13,8 (11,01 à 15,87)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,812 (0,634 à 1,042)	
PFS médiane (95 % IC) (mois)	3,9 (3,02 à 4,30)	6,7 (5,72 à 8,21)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,645 (0,498 à 0,835)	
Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab, excluant un traitement adjuvant uniquement, n (%)	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Survie globale médiane (95 % IC) (mois)	12,4 (11,17 à 13,54)	13,7 (12,71 à 16,03)
- Rapport de risque (95 % IC)	0,766 (0,645 à 0,908)	
PFS médiane (95 % IC) (mois)	5,3 (4,50 à 5,55)	6,9 (6,24 à 7,20)
- Hazard ratio (95 % IC)	0,777 (0,655 à 0,921)	

a) Comme déterminé par IVRS.

b) Après exclusion des patients dont la maladie avait progressé au cours ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant, le HR (95 % IC) de la survie globale (OS) dans la population en ITT est de 0,78 [OS médiane (95 % IC) 11,9 mois (10,88 à 13,01) avec placebo/FOLFIRI et 13,8 mois (12,68 à 15,44) avec Zaltrap/FOLFIRI]

Les autres analyses en sous-groupes pour la survie globale et la survie sans progression en fonction de l'âge (< 65 ans ; ⩾ 65 ans), le sexe, la présence de métastases hépatiques uniquement, les antécédents d'hypertension artérielle et le nombre d'organes atteints, ont montré un effet du traitement en faveur de Zaltrap/FOLFIRI par rapport au placebo/FOLFIRI.

Dans l'analyse en sous-groupes de la survie globale, un bénéfice cohérent avec celui observé dans la population globale a été observé chez les patients < 65 ans et ⩾ 65 ans qui avaient reçu Zaltrap/FOLFIRI.

Des analyses exploratoires sur les biomarqueurs ont été réalisées dans l'étude VELOUR, incluant des analyses du statut mutationnel RAS chez 482 des 1226 patients (aflibercept n = 240 ; placebo n = 242). Chez les patients présentant des tumeurs de type RAS sauvage, le HR (IC à 95 %) était de 0,7 (0,5-1,0) pour la survie globale (OS), avec une OS médiane de 16,0 mois chez les patients traités par aflibercept et 11,7 mois chez les patients recevant du placebo. Les données correspondantes chez les patients présentant des tumeurs de type RAS muté ont montré un HR de 0,9 (0,7-1,2) pour la OS, avec une médiane de 12,6 et 11,2 mois dans les groupes aflibercept et placebo, respectivement. Ces données sont exploratoires et le test statistique d'interaction n'était pas significatif (manque de preuve pour établir l'hétérogénéité de l'effet du traitement entre les sous-groupes RAS sauvage et RAS muté).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de mener des études portant sur Zaltrap dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de l'adénocarcinome du côlon et du rectum (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques décrites ci-dessous sont, pour une grande partie, issues de l'analyse des données de la pharmacocinétique de population provenant de 1507 patients présentant divers types de cancers avancés.

Absorption :

Dans les modèles tumoraux précliniques, les doses biologiquement actives d'aflibercept étaient corrélées avec les doses nécessaires pour obtenir des concentrations circulantes d'aflibercept libre supérieures à celles de l'aflibercept lié au VEGF. Les concentrations circulantes d'aflibercept lié au VEGF augmentent avec la dose d'aflibercept jusqu'à ce que la plupart des VEGF disponibles soient liés. D'autres augmentations de la dose d'aflibercept ont entraîné des augmentations de la concentration d'aflibercept libre circulant, mais seulement de petites augmentations de la concentration d'aflibercept lié au VEGF.

Chez les patients, Zaltrap est administré à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines, dose à laquelle il y a un excès d'aflibercept libre circulant par rapport à l'aflibercept lié au VEGF.

Avec le schéma posologique recommandé de 4 mg/kg toutes les deux semaines, la concentration d'aflibercept libre était proche des concentrations à l'état d'équilibre au moment du deuxième cycle de traitement, avec quasiment aucune accumulation (rapport d'accumulation de 1,2 à l'état d'équilibre comparativement à la première administration).

Distribution :

Le volume de distribution d'aflibercept libre à l'état d'équilibre est d'environ 8 litres.

Biotransformation :

Aucune étude de métabolisme n'a été menée avec aflibercept étant donné qu'il s'agit d'une protéine. Il est prévu qu'aflibercept se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination :

L'aflibercept libre est principalement éliminé en se liant au VEGF endogène pour former un complexe stable inactif. Tout comme les autres grosses protéines, l'aflibercept, tant libre que lié, devrait également être éliminé, mais plus lentement, par d'autres mécanismes biologiques, comme le catabolisme protéolytique.

À des doses supérieures à 2 mg/kg, la clairance de l'aflibercept libre est d'environ 1,0 l/jour, avec une demi-vie terminale de 6 jours.

Les protéines à haut poids moléculaire ne sont pas éliminées par voie rénale ; l'élimination rénale d'aflibercept devrait donc être minime.

Linéarité/non-linéarité :

Conformément au métabolisme cible-dépendant de ce médicament, l'aflibercept libre montre une clairance plus rapide (non linéaire) à des doses inférieures à 2 mg/kg, probablement en raison de la haute affinité de liaison de l'aflibercept au VEGF endogène. La clairance linéaire observée avec une posologie de 2 à 9 mg/kg est probablement due aux mécanismes biologiques non saturables de l'élimination, tel que le catabolisme des protéines.

Autres populations particulières :

Patients âgés :

Il n'y a eu aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'aflibercept libre.

Race :

Aucun effet de la race n'a été identifié dans l'analyse de la population.

Sexe :

Le sexe était la covariable la plus significative pour expliquer la variabilité inter-individuelle de la clairance et du volume de l'aflibercept libre, avec une clairance 15,5 % plus élevée et un volume de distribution 20,6 % plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Ces différences n'affectent pas l'exposition du fait de l'expression de la posologie en fonction du poids, et aucune modification de la posologie en fonction du sexe n'est requise.

Poids :

Le poids a eu un effet sur la clairance de l'aflibercept et sur son volume de distribution, donnant lieu à une augmentation de 29 % de l'exposition à aflibercept chez les patients pesant ⩾ 100 kg.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique portant sur Zaltrap n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans une analyse de la pharmacocinétique de population avec des données provenant de 1507 patients présentant divers types de cancers avancés et recevant Zaltrap avec ou sans chimiothérapie, 63 patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1,0 x - 1,5 x LSN et tout taux d'ASAT) et 5 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 x - 3 x LSN et tout taux d'ASAT) ont été traités avec Zaltrap. Chez ces patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée, il n'y a pas eu d'effet sur la clairance d'aflibercept. Il n'existe pas de données disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN et tout taux d'ASAT).

Insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique portant sur Zaltrap n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une analyse de pharmacocinétique a été menée sur 1507 patients présentant divers types de cancers avancés et recevant Zaltrap avec ou sans chimiothérapie. Cette population comprenait : 549 patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{CR} entre 50 et 80 ml/min), 96 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} entre 30 et 50 ml/min), et 5 patients présentant une insuffisance rénale sévère (CL_{CR} < 30 ml/min). Cette analyse pharmacocinétique n'a révélé aucune différence cliniquement significative dans la clairance ou l'exposition systémique (ASC) de l'aflibercept libre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et légère à la dose de 4 mg/kg de Zaltrap comparativement à la population générale étudiée. Aucune conclusion ne peut être tirée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère en raison du nombre limité de données disponibles. Chez les quelques patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, l'exposition au médicament était la même que celle observée chez les patients dont la fonction rénale était normale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicologie animale et pharmacologie :

L'administration d'aflibercept par voie intraveineuse hebdomadaire/toutes les deux semaines à des singes Cynomolgus pendant une durée maximale de 6 mois a donné lieu à des changements au niveau de l'os (effets sur la plaque de croissance et sur le squelette axial et appendiculaire), de la cavité nasale, des reins, des ovaires et des glandes surrénales. La plupart des effets d'aflibercept ont été notés à partir de la dose la plus faible testée, correspondant à des expositions plasmatiques proches de celles des patients à la dose thérapeutique. La plupart des effets induits par aflibercept étaient réversibles au bout d'une période de 5 mois sans traitement par aflibercept, à l'exception des résultats au niveau du squelette et de la cavité nasale. La plupart des résultats ont été considérés comme étant liés à l'activité pharmacologique d'aflibercept.

L'administration d'aflibercept a entraîné un retard de la cicatrisation des plaies chez les lapins. Dans des modèles de plaies excisionnelles et incisionnelles de pleine épaisseur, l'administration d'aflibercept a diminué la réponse fibreuse, la néovascularisation, l'hyperplasie épidermique/la réépithélialisation et la résistance à la

traction. Aflibercept a augmenté la tension artérielle chez des rongeurs normotendus.

Carcinogenèse et mutagenèse :
Aucune étude n'a été menée pour évaluer la carcinogénicité ou la mutagénicité d'aflibercept.

Altération de la fécondité :
Aucune étude spécifique portant sur l'aflibercept n'a été menée chez les animaux pour évaluer l'effet sur la fécondité. Toutefois, les résultats d'une étude sur la toxicité d'une dose répétée suggèrent qu'il est possible qu'aflibercept altère la fonction de la reproduction et la fécondité. Chez les singes Cynomolgus femelles sexuellement matures, une inhibition de la fonction ovarienne et du développement folliculaire a été mise en évidence. Ces animaux ont également perdu leurs cycles menstruels normaux. Chez les singes Cynomolgus mâles sexuellement matures, une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une augmentation de l'incidence des anomalies morphologiques des spermatozoïdes ont été observées. Il n'y avait pas de marge d'exposition des patients en relation avec ces effets. Ces effets étaient entièrement réversibles dans les 8 à 18 semaines suivant la dernière injection.

Toxicologie de la reproduction et du développement :
Il a été démontré qu'aflibercept était embryotoxique et tératogène lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à des lapines gravides tous les 3 jours durant la période d'organogenèse (jours de gestation 6 à 18) à des doses d'environ 1 à 15 fois la dose humaine de 4 mg/kg toutes les 2 semaines. Les effets observés comprenaient des diminutions du poids maternel, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une incidence accrue de malformations externes, viscérales et du squelette du fœtus.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation du flacon non ouvert : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution dans la poche de perfusion :
La stabilité physicochimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 8 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Zaltrap est une solution à diluer stérile, sans conservateur et non pyrogène, et la solution pour perfusion doit donc être préparée par un professionnel de santé utilisant des procédures de manipulation sécurisée et une technique aseptique.
Il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation de Zaltrap, en tenant compte de l'utilisation de dispositifs d'isolement, d'un équipement de protection personnelle (par ex. gants) et des procédures de préparation.

Préparation de la solution pour perfusion :
- Inspecter visuellement le flacon de Zaltrap avant l'utilisation. La solution à diluer doit être limpide et sans particules.
- Selon la dose requise pour le patient, prélever du flacon le volume nécessaire de solution à diluer de Zaltrap. Il est possible qu'il soit nécessaire d'utiliser plus d'un flacon pour la préparation de la solution pour perfusion.
- Le diluer pour obtenir le volume d'administration requis avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour perfusion. La concentration de la solution finale de Zaltrap pour perfusion intraveineuse doit rester dans la plage de 0,6 mg/ml à 8 mg/ml d'aflibercept.
- Des poches de perfusion en PVC contenant du DEHP ou des poches de perfusion en polyoléfine doivent être utilisées.
- La solution diluée doit être inspectée visuellement pour déceler la présence de particules de matière ou une décoloration avant l'administration. Si l'on observe une décoloration ou la présence de particules de matière, la solution reconstituée doit être jetée.
- Zaltrap est un flacon à usage unique. Ne pas ponctionner le flacon à nouveau après la ponction initiale. Toute solution à diluer non utilisée doit être jetée.

Administration de la solution pour perfusion :
Les solutions diluées de Zaltrap devront être administrées à l'aide de sets de perfusion comportant un filtre en polyéthersulfone de 0,2 micron.
Les sets de perfusion doivent être constitués de l'un des matériaux suivants :
- chlorure de polyvinyle (PVC) contenant du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP),
- PVC sans DEHP contenant du trioctyl-trimellitate (TOTM),
- polypropylène,
- PVC revêtu intérieurement de polyéthylène.
- polyuréthane.

Les filtres en polyfluorure de vinylidène (PVDF) ou en nylon ne doivent pas être utilisés.

Élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU 1/12/814/001 ; CIP 3400958418563 (2013, RCP rév 20.07.17) 100 mg/4 ml.
EU 1/12/814/003 ; CIP 3400958418792 (2013, RCP rév 20.07.17) 200 mg/8 ml.
Collect.
Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

ZALVISO®
sufentanil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sublingual à 15 µg (cylindrique, plat, de 3 mm de diamètre, orange) *en cartouches de 40 emballées dans un sachet avec absorbeur d'oxygène :* Boîte de 800 (20 cartouches de 40).

COMPOSITION *p cp*

Sufentanil (DCI) citrate
exprimé en sufentanil .... 15 µg
Excipients : Mannitol (E 421), hydrogénophosphate de calcium anhydre, hypromellose, croscarmellose sodique, acide stéarique, stéarate de magnésium, laque aluminique de jaune orangé FCF (E 110).
Excipient à effet notoire : laque aluminique de jaune orangé FCF (E 110) (0,074 mg/cp).

DC INDICATIONS

Zalviso est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Zalviso doit uniquement être administré en milieu hospitalier. Zalviso doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge par traitement opioïde, en particulier la gestion des effets indésirables des opioïdes tels que la dépression respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE :
Les comprimés sublinguaux de Zalviso doivent être autoadministrés par le patient en réponse à la douleur à l'aide du dispositif d'administration. Le dispositif d'administration de Zalviso est conçu pour délivrer un seul comprimé sublingual de 15 microgrammes de sufentanil, à la demande du patient, avec un intervalle minimum de 20 minutes entre les doses (intervalle de verrouillage) et pendant une période maximale de 72 heures, correspondant à la durée de traitement recommandée la plus longue. Cf Mode d'administration.

Patients âgés :
Aucune étude spécifique n'a été menée sur l'utilisation de comprimés sublinguaux de sufentanil chez les patients âgés. Dans les études cliniques, environ 30 % des patients inclus étaient âgés de 65 à 75 ans. La tolérance et l'efficacité chez les patients âgés étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique ou rénale :
Aucune étude spécifique n'a été menée sur l'utilisation de comprimés sublinguaux de sufentanil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Il existe peu de données sur l'utilisation du sufentanil chez ces patients. Zalviso doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ou une insuffisance rénale sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :
La tolérance et l'efficacité de Zalviso chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :
Pour administration par voie sublinguale uniquement.
Les comprimés sublinguaux de Zalviso doivent être autoadministrés à l'aide du système d'administration Zalviso, qui doit uniquement être activé par le patient en réponse à la douleur (cf Modalités manipulation/élimination).
Le comprimé sublingual délivré doit se dissoudre sous la langue, et ne doit pas être écrasé, mâché ou avalé. Il est recommandé aux patients de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant chaque administration de Zalviso.
La quantité maximale de sufentanil pouvant être délivrée par le dispositif d'administration Zalviso en une heure est de 45 microgrammes (3 doses).
En cas d'utilisation répétée maximale par le patient, une cartouche durera 13 heures et 20 minutes. Des cartouches supplémentaires de Zalviso peuvent être utilisées si nécessaire.
Pour les instructions d'assemblage et de manipulation du dispositif d'administration Zalviso avant utilisation, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Dépression respiratoire significative.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dépression respiratoire :
Le sufentanil peut entraîner une dépression respiratoire dont le degré/la sévérité est dose-dépendant. Les effets respiratoires du sufentanil doivent être évalués en surveillant les paramètres cliniques, par exemple la fréquence respiratoire, le niveau de sédation et la saturation en oxygène. Les patients présentant une altération de la fonction respiratoire ou une réserve respiratoire réduite sont exposés à un risque plus élevé. La dépression respiratoire induite par le sufentanil peut être traitée par des antagonistes des opioïdes. L'administration répétée de l'antagoniste peut être nécessaire, car la durée de la dépression respiratoire peut être supérieure à la durée de l'effet de l'antagoniste (cf Surdosage).

Pression intracrânienne :
Le sufentanil doit être utilisé avec prudence chez les patients risquant d'être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de la rétention du CO_2, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne ou une altération de la conscience. Le sufentanil peut masquer l'évolution clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien. Le sufentanil doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale.

Effets cardiovasculaires :
Le sufentanil peut provoquer une bradycardie. En conséquence, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie.
Le sufentanil peut provoquer une hypotension, en particulier chez les patients hypovolémiques. Des mesures adéquates doivent être prises pour maintenir une pression artérielle stable.

Insuffisance hépatique ou rénale :
Le sufentanil est principalement métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine et les fèces. La durée d'action peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisances hépatique et rénale sévères. Peu de données existent sur l'utilisation de Zalviso chez ces patients. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'insuffisance rénale sévère doivent être surveillés attentivement afin de détecter les symptômes d'un surdosage de sufentanil (cf Surdosage).

Risque d'abus et d'accoutumance :
Le sufentanil présente un risque d'abus. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription ou de l'administration de sufentanil en présence d'un patient ayant un risque accru de mésusage, d'abus ou d'usage détourné.
Les patients sous traitement opioïde chronique ou présentant une accoutumance aux opioïdes peuvent avoir besoin de doses analgésiques supérieures à celles que le dispositif d'administration Zalviso peut délivrer.

Effets gastro-intestinaux :
Le sufentanil, en tant qu'agoniste du récepteur opioïde µ, peut ralentir la motilité gastro-intestinale. Par conséquent, Zalviso doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque d'iléus.
Le sufentanil, en tant qu'agoniste du récepteur opioïde µ, peut entraîner des spasmes du sphincter d'Oddi. Par conséquent, Zalviso doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une affection des voies biliaires, y compris en cas de pancréatite aiguë.

Autres :
Avant toute utilisation, le professionnel de santé doit s'assurer que les patients ont été correctement formés à l'utilisation du dispositif d'administration Zalviso de façon à pouvoir s'autoadministrer selon leur besoin les comprimés pour soulager leurs douleurs postopératoires. Seuls les patients capables de comprendre et de suivre les instructions d'utilisation du dispositif d'administration doivent utiliser Zalviso. Le professionnel de santé doit prendre en compte la capacité (par exemple visuelle ou cognitive) du patient à utiliser le dispositif correctement.

Excipients :
Les comprimés sublinguaux de Zalviso contiennent le colorant azoïque laque aluminique de jaune orangé FCF (E 110) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interaction avec l'enzyme du cytochrome P450-3A4 :
Le sufentanil est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome humain P450. Le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, peut augmenter de façon significative l'exposition systémique au sufentanil sublingual (augmentation de 19 % du taux plasmatique maximal [C_{max}], augmentation de 77 % de l'exposition globale au principe actif [AUC]) et prolonger de 41 % le délai nécessaire pour atteindre la concentration maximale. Des effets similaires avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (itraconazole, ritonavir, par ex) ne peuvent être exclus. Toute modification du ratio efficacité/tolérance consécutive à l'augmentation de l'exposition serait compensée en pratique par une modification de la fréquence des prises (cf Posologie/Mode d'administration).

Dépresseurs du système nerveux central (SNC) :
L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC, y compris de barbituriques, benzodiazépines, neuroleptiques ou autres opioïdes, de gaz halogénés ou d'autres dépresseurs du SNC non sélectifs (par ex, l'alcool) peut aggraver la dépression respiratoire.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) :
Il est généralement recommandé d'arrêter les inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant le traitement par Zalviso, car une potentialisation importante et imprévisible des analgésiques opioïdes par les inhibiteurs de la MAO a été signalée.

Autres :
L'interaction avec d'autres produits administrés par voie sublinguale ou avec des produits destinés à être libérés dans la bouche ou à avoir un effet au niveau de la cavité buccale n'a pas été évaluée. L'administration simultanée doit donc être évitée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation du sufentanil pendant la grossesse chez la femme sont insuffisantes pour évaluer des effets potentiellement délétères. Rien n'indique à ce jour que l'utilisation du sufentanil au cours de la grossesse augmente le risque d'anomalies congénitales.
Le sufentanil traverse la barrière placentaire.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Zalviso n'est pas recommandé au cours de la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :
Le sufentanil est excrété dans le lait maternel quand il est administré par voie intraveineuse ; la prudence est donc requise quand Zalviso est administré à des femmes qui allaitent. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'administration de sufentanil en raison du risque d'effets opioïdes ou de toxicité chez le nouveau-né/nourrisson allaité (cf Surdosage).

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données concernant les effets du sufentanil sur la fertilité féminine ou masculine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le sufentanil a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ne pas conduire ou de ne pas utiliser des machines s'ils ressentent une somnolence, des étourdissements ou des troubles visuels pendant ou après le traitement par Zalviso. Les patients ne peuvent conduire des véhicules et utiliser des machines que si un délai suffisant s'est écoulé depuis la dernière administration de Zalviso.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
L'effet indésirable le plus grave lié au sufentanil est la dépression respiratoire, pouvant aboutir à une apnée et à un arrêt respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
D'après les données de sécurité combinées tirées de ces études cliniques, les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence ⩾ 1/10).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables identifiés soit lors des études cliniques, soit après la commercialisation d'autres médicaments contenant du sufentanil sont résumés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ⩾ 1/10 ; fréquent ⩾ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent ⩾ 1/1000 et < 1/100 ; rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence inconnue, ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classification MedDRA par classe d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité *
Fréquence inconnue	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	
Fréquent	État confusionnel
Peu fréquent	Apathie *, nervosité *
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée, sédation
Peu fréquent	Somnolence, paresthésie, ataxie *, dystonie *, hyperréflexie *
Fréquence inconnue	Convulsions, coma
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Fréquence inconnue	Myosis
Affections cardiaques	
Fréquent	Fréquence cardiaque augmentée
Peu fréquent	Fréquence cardiaque diminuée *
Affections vasculaires	
Fréquent	Pression artérielle augmentée, pression artérielle diminuée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dépression respiratoire
Peu fréquent	Apnée
Fréquence inconnue	Arrêt respiratoire

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissement
Fréquent	Constipation, dyspepsie
Peu fréquent	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Peu fréquent	Hyperhidrose, rash, sécheresse cutanée *
Fréquence inconnue	Érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Spasmes musculaires involontaires, contractions fasciculaires *
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Peu fréquent	Frissons, asthénie
Fréquence inconnue	Syndrome de sevrage

* Cf « Description des effets indésirables sélectionnés ».

Description des effets indésirables sélectionnés :

Après l'utilisation prolongée d'autres substances agissant sur le récepteur opioïde μ, des symptômes de sevrage ont été observés après un arrêt brutal du traitement.

Certains effets indésirables n'ont pas été observés au cours des essais cliniques menés avec Zalviso. Leur fréquence a été établie à partir des données provenant de l'administration de sufentanil par voie intraveineuse. Fréquents : contractions fasciculaires ; peu fréquents : hypersensibilité, apathie, nervosité, ataxie, dystonie, hyperréflexie, fréquence cardiaque diminuée et sécheresse cutanée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Un surdosage de sufentanil se manifeste par une exacerbation de ses effets pharmacologiques. Selon la sensibilité individuelle, le tableau clinique est déterminé par l'intensité de la dépression respiratoire. Cela peut aller de l'hypoventilation à l'arrêt respiratoire. D'autres symptômes possibles sont une perte de connaissance, un coma, un choc cardiovasculaire et une rigidité musculaire.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

La prise en charge du surdosage doit se concentrer sur le traitement des symptômes d'un agoniste du récepteur opioïde μ, incluant l'administration d'oxygène. L'attention doit être portée en premier lieu sur l'obstruction des voies respiratoires et la nécessité d'une ventilation assistée ou contrôlée. Un antagoniste des opioïdes (par ex naloxone) devrait être administré en cas de dépression respiratoire. Cela n'exclut pas d'autres mesures directes. Il est nécessaire de tenir compte de la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes, car elle est plus courte que celle du sufentanil. Le cas échéant, l'antagoniste des opioïdes peut être administré de manière répétée ou en perfusion.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques opiacés, code ATC : N01AH03.

Mécanisme d'action :

Le sufentanil est un opioïde de synthèse puissant qui se fixe aux récepteurs opioïdes μ de façon hautement sélective. Le sufentanil a une action agoniste complète sur les récepteurs opioïdes μ. Le sufentanil n'induit pas de libération d'histamine. Tous les effets du sufentanil peuvent être immédiatement et complètement bloqués par l'administration d'un antagoniste spécifique tel que la naloxone.

Effets pharmacodynamiques principaux :

Analgésie :

L'analgésie induite par le sufentanil serait associée à l'activation des récepteurs opioïdes μ principalement dans le SNC modulant les mécanismes impliqués dans la perception et dans la réponse à la douleur. Chez l'Homme, la puissance est 7 à 10 fois plus élevée que le fentanyl et 500 à 1000 fois plus élevée que la morphine (par voie orale). La forte lipophilie du sufentanil permet de l'administrer par voie sublinguale et d'obtenir une survenue rapide de l'effet analgésique.

Effets pharmacodynamiques secondaires :

Dépression respiratoire :

Le sufentanil peut provoquer une dépression respiratoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et également supprimer le réflexe de toux.

Autres effets sur le SNC :

Des doses élevées de sufentanil administrées par voie intraveineuse provoquent une rigidité musculaire, résultant probablement d'un effet sur la substance noire et le corps strié. Une activité hypnotique peut être mise en évidence par des altérations de l'EEG.

Effets gastro-intestinaux :

Les concentrations plasmatiques analgésiques du sufentanil peuvent provoquer des nausées et des vomissements en stimulant la zone gâchette des chimiorécepteurs.

Les effets gastro-intestinaux du sufentanil comprennent une baisse de la motricité propulsive, une réduction des sécrétions et une augmentation du tonus musculaire (y compris des spasmes) des sphincters du tractus gastro-intestinal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets cardiovasculaires :

De faibles doses de sufentanil administrées par voie intraveineuse, probablement en lien avec une activité de nature vagale (cholinergique), entraînent une légère bradycardie et une légère diminution de la résistance vasculaire systémique sans abaisser la pression artérielle de façon significative (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La stabilité cardiovasculaire est aussi le résultat d'effets minimes sur la précharge cardiaque, le débit cardiaque et la consommation myocardique d'oxygène. Aucun effet direct du sufentanil sur la fonction myocardique n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques :

Analgésie :

L'efficacité de Zalviso dans le cadre d'une analgésie contrôlée par les patients a été démontrée dans 3 études cliniques de phase III dans les douleurs aiguës nociceptives et viscérales postopératoires (douleurs postchirurgicales après chirurgie abdominale ou orthopédique majeure) : 2 essais ont été menés en double aveugle contre placebo (Zalviso n = 430 patients ; placebo n = 161 patients) et 1 essai a été mené en ouvert contre comparateur actif (Zalviso n = 177 patients ; morphine n = 180 patients).

Les patients étaient traités par Zalviso à une posologie de 15 microgrammes de sufentanil par voie sublinguale selon les besoins, avec un intervalle minimum de verrouillage de 20 minutes entre les prises sur une période de 72 heures.

La supériorité par rapport au placebo a été démontrée dans les essais de phase III contre placebo sur le critère principal, soit la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur, pondérée en fonction du temps sur 48 heures (SPID48) par rapport à l'inclusion (p ⩽ 0,001), et sur les critères secondaires du score SPID pondéré en fonction du temps (p ⩽ 0,004), du soulagement total de la douleur (TOTPAR ; p ⩽ 0,004), et de l'évaluation globale par les patients (p ⩽ 0,007) sur 24, 48 et 72 heures. Après 48 heures, plus de la moitié des patients du groupe Zalviso rapportaient une réduction significative de la douleur dans ces études (taux de répondeurs à 30 %) (60 % pour la douleur viscérale, 54,9 % pour la douleur nociceptive).

Un pourcentage significativement plus élevé de patients (78,5 %) a évalué la méthode de contrôle de la douleur avec Zalviso comme « bonne » ou « excellente » par rapport à la méthode d'analgésie par morphine intraveineuse contrôlée par le patient (PCA IV) (65,5 %) (critère principal à 48 heures ; p = 0,007). Dans les 3 études de phase III, les patients ont rapporté un soulagement cliniquement significatif de la douleur au cours de la première heure de traitement par Zalviso (différence d'intensité de la douleur par rapport à la valeur initiale et réponse totale de la douleur > 1 sur l'échelle d'évaluation numérique). Zalviso a également été considéré comme plus facile à utiliser par les professionnels de santé (p = 0,017).

Dans l'étude contre comparateur actif, la durée moyenne entre les doses de Zalviso était approximativement deux fois plus longue par rapport à la morphine IV en PCA (approximativement 80 minutes contre environ 45 minutes) au cours des 48 premières heures. Les patients traités par Zalviso pendant 48 à 72 heures au cours des trois études contrôlées ont utilisé un nombre très variable des 216 comprimés disponibles : la moyenne était de 49 comprimés par patient (écart de 8 à 153 comprimés) avec une majorité de patients (69,7 %) utilisant de 24 à 72 comprimés.

Dépression respiratoire :

Les doses analgésiques de Zalviso ont entraîné des effets dépresseurs respiratoires chez certains patients au cours des études cliniques. Dans l'étude de phase III contre comparateur actif, l'ampleur de la baisse de la saturation en oxygène a été comparable dans les groupes Zalviso et morphine IV en PCA. Toutefois, un pourcentage moins important (différence statistiquement significative) de patients a présenté des épisodes de désaturation en oxygène après l'administration de comprimés sublinguaux Zalviso (19,8 %) à l'aide du dispositif d'administration comparé au groupe morphine IV en PCA (30,0 %). Les études cliniques ont montré que le sufentanil administré par voie intraveineuse provoque moins de dépression respiratoire comparé à des doses équianalgésiques de fentanyl.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les propriétés pharmacocinétiques du sufentanil après administration sublinguale peuvent être décrites comme un modèle à trois compartiments avec absorption de premier ordre. Cette voie d'administration permet d'atteindre une biodisponibilité absolue plus élevée en évitant le métabolisme intestinal et l'effet de l'enzyme 3A4 lors du premier passage hépatique.

La biodisponibilité absolue moyenne après administration sublinguale unique de Zalviso était de 59 % comparé à une perfusion intraveineuse d'une minute par 15 microgrammes de sufentanil. En comparaison, la biodisponibilité de 9 % après une prise orale (déglutie) est considérablement inférieure. La biodisponibilité a diminué à 37,6 % dans les études cliniques après administrations répétées.

L'étude d'administration par voie buccale a montré que la biodisponibilité était augmentée à 78 % quand les comprimés étaient placés devant les incisives inférieures. Les concentrations maximales (C_{max}) de sufentanil sont atteintes approximativement 50 minutes après une dose unique ; cette durée est raccourcie à environ 20 minutes après des doses répétées. Lorsque Zalviso a été administré toutes les 20 minutes, les concentrations plasmatiques de l'état d'équilibre étaient atteintes après 13 doses.

Distribution :

Le volume de distribution central après une administration intraveineuse de sufentanil est d'environ 14 litres et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 350 litres.

Biotransformation :

La biotransformation a lieu principalement dans le foie et l'intestin grêle. Chez l'homme, le sufentanil est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (cf Interactions). Le sufentanil est rapidement métabolisé en différents métabolites inactifs, les principales voies d'élimination étant la N-désalkylation et la O-désalkylation oxydatives.

Élimination :

La clairance plasmatique totale après une administration unique par voie intraveineuse est d'environ 917 l/min.

Près de 80 % de la dose de sufentanil administrée par voie intraveineuse est excrétée en l'espace de 24 heures. Seulement 2 % de la dose est excrétée sous forme inchangée. La clairance n'est pas modifiée par l'origine ethnique, le sexe, les fonctions rénales ou hépatiques, ou les substrats concomitants du CYP3A4.

Les concentrations plasmatiques cliniquement significatives sont largement déterminées par le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique en sufentanil passe de la C_{max} à 50 % de la C_{max} après arrêt des doses (demi-vie contextuelle ou CST½) plutôt que par la demi-vie d'élimination terminale. Après une dose unique, la CST½ médiane était de 2,2 heures, pour atteindre une valeur médiane de 2,5 heures après doses multiples : l'administration par voie sublinguale prolonge donc considérablement la durée d'action associée à l'administration de sufentanil par voie intraveineuse (CST½ de 0,14 heure). Des valeurs similaires de CST½ ont été observées après des administrations aussi bien uniques que répétées, démontrant qu'il existe une durée d'action prévisible et constante après plusieurs administrations du comprimé sublingual.

Après administration unique d'un comprimé sublingual de 15 microgrammes de sufentanil, des demi-vies d'élimination terminale moyennes de l'ordre de 6 à 10 heures ont été observées. Après administrations multiples, une demi-vie d'élimination terminale moyenne plus longue pouvant atteindre 18 heures a été déterminée, en raison de concentrations plasmatiques de sufentanil plus élevées après des doses répétées et de la possibilité de quantifier ces concentrations sur une plus longue période.

Populations spécifiques :

Insuffisance rénale :

Une analyse pharmacocinétique de population des concentrations plasmatiques de sufentanil mesurées après l'utilisation de Zalviso chez des patients et des volontaires sains (n = 700), incluant 75 patients atteints d'insuffisance rénale modérée et 7 patients atteints d'insuffisance rénale sévère, n'a pas identifié la fonction rénale comme une covariable significative de la clairance. Cependant, compte tenu du nombre limité de patients atteints d'insuffisance rénale sévère dans l'étude, Zalviso doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population concernant Zalviso chez des patients et des volontaires sains (n = 700), ayant inclus 13 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et 6 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la fonction hépatique n'a pas été identifiée comme étant une covariable significative de la clairance. Compte tenu du nombre limité de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, un effet potentiel du dysfonctionnement hépatique sur la clairance pourrait ne pas avoir été détecté. En conséquence, Zalviso doit être utilisé avec prudence chez ces patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique concernant l'utilisation de Zalviso chez des patients pédiatriques.

Une quantité limitée de données pharmacocinétiques est disponible chez l'enfant après administration de sufentanil par voie intraveineuse.

Patients âgés :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec Zalviso chez les patients âgés. Les données pharmacocinétiques sur l'administration de sufentanil par voie intraveineuse n'ont pas mis en évidence de différences liées à l'âge. Dans les essais de phase III *versus* placebo, environ 20 % des patients inclus étaient des patients âgés (⩾ 75 ans) et environ 30 % des patients inclus étaient âgés de 65 à 75 ans. L'analyse pharmacocinétique de population a montré un effet de l'âge se traduisant par une baisse de 27 % de la clairance chez les personnes âgées (plus de 65 ans). Cette baisse liée à l'âge était inférieure à la variabilité interindividuelle de 30-40 % observée lors de l'exposition au sufentanil. Cet effet n'est donc pas considéré comme cliniquement pertinent, en particulier parce que Zalviso est utilisé uniquement en fonction des besoins.

Pharmacocinétique de population :

Lorsque les patients titraient eux-mêmes Zalviso pour obtenir l'effet analgésique, les concentrations plasmatiques en sufentanil atteignaient en moyenne 60-100 pg/ml sur deux jours d'utilisation, sans effet lié à l'âge, à l'indice de masse corporelle (IMC), ou à une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

Patients ayant un IMC > 30 kg/m² :

L'analyse pharmacocinétique de population utilisant l'IMC comme covariable a montré que les patients ayant un IMC > 30 kg/m² ont eu besoin d'administrations plus fréquentes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité après administrations répétées :

Il a été démontré que le sufentanil induit des effets de type opioïde chez différents animaux de laboratoire (chien, rat, cobaye, hamster) à des doses supérieures à celles induisant l'analgésie et dans deux études après administrations répétées de comprimés sublinguaux de sufentanil administrés par voie buccale chez des hamsters dorés syriens.

Toxicité sur la reproduction :

Le sufentanil n'a pas entraîné d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Le sufentanil a entraîné une létalité embryonnaire chez le rat et le lapin ayant reçu pendant 10 à 30 jours de gestation des doses équivalentes à 2,5 fois la dose humaine en administration intraveineuse. L'effet embryolétal chez l'animal a été considéré comme secondaire à la toxicité observée chez les mères.

Aucun effet délétère n'a été observé au cours d'une autre étude chez le rat ayant reçu 20 fois la dose humaine maximale pendant la période d'organogenèse. Les effets précliniques n'ont été observés qu'après administration de doses significativement supérieures à la dose humaine maximale et sont par conséquent peu pertinents en pratique clinique.

Mutagénicité :

Le test d'Ames n'a révélé aucune activité mutagène pour le sufentanil. Lors du test du micronoyau chez le rat femelle, des doses intraveineuses uniques de sufentanil allant jusqu'à 80 µg/kg (environ 2,5 fois la dose intraveineuse maximale chez l'Homme) n'ont entraîné aucune mutation chromosomique structurelle.

Cancérogénicité :

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le sufentanil.

Tolérance locale :

Deux études de tolérance locale ont été menées dans la poche de la joue de hamster avec les comprimés sublinguaux de sufentanil. Ces études ont permis de conclure que les comprimés sublinguaux Zalviso n'ont pas ou peu d'effet irritant local.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La cartouche doit être utilisée exclusivement avec le dispositif d'administration Zalviso, constitué d'un appareil de contrôle et d'un distributeur pour assurer la bonne utilisation de ce système. Une fois extraite de son sachet, la cartouche doit être placée immédiatement dans le dispositif d'administration Zalviso.

Le dispositif doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant du dispositif. Les instructions d'assemblage du dispositif d'administration Zalviso doivent être suivies avec soin par le professionnel de santé. Le dispositif d'administration Zalviso ne doit pas être utilisé si un des composants est visiblement endommagé.

Le dispositif d'administration Zalviso entièrement chargé fonctionnera jusqu'à 72 heures sans recharge.

Après l'arrêt du traitement, le professionnel de santé doit retirer la cartouche du dispositif et toutes les cartouches inutilisées et/ou incomplètement utilisées doivent être éliminées par le professionnel de santé conformément aux lois et obligations locales concernant les stupéfiants. Tout autre déchet doit être éliminé conformément aux pratiques de l'établissement et à la réglementation locale en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS

Réservé à l'usage hospitalier. Prescription limitée à 3 jours.

AMM EU /1/15/1042/003 ; CIP 3400955014782 (2015, RCP rév 06.04.17).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Allemagne.

Laboratoires GRÜNENTHAL

Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan

CS 90001. 92024 Nanterre cdx

Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

ZANEA®

clindamycine, trétinoïne

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 10 mg/0,25 mg par g (jaune, translucide) *:* Tube de 30 g, boîte de 1.

COMPOSITION

p 1 g

Clindamycine (DCI) phosphate exprimée en clindamycine	10 mg (1 %)
Trétinoïne (DCI)	0,25 mg (0,025 %)

Excipients : eau purifiée, glycérol, carbomères, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), polysorbate 80, édétate disodique, acide citrique anhydre, butylhydroxytoluène (E321), trométamol.

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) [1,5 mg/g (0,15 %)], parahydroxybenzoate de propyle (E216) [0,3 mg/g (0,03 %)], butylhydroxytoluène (E321) [0,2 mg/g (0,02 %)].

DC INDICATIONS

Zanea est indiqué dans le traitement topique de l'acné vulgaire en présence de comédons, de papules et de pustules chez des patients de 12 ans ou plus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et le traitement de l'acné.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

Une fois par jour, le soir, laver le visage entier à l'aide d'un savon doux, puis sécher. Prélever une quantité de gel de la valeur d'un petit pois au bout d'un doigt, appliquer de petites quantités de gel sur le menton, les joues, le nez et le front, puis étaler doucement sur tout le visage.

Zanea ne doit pas être utilisé sur une période de plus de 12 semaines de façon continue sans que la situation soit réévaluée. Il convient de noter qu'une amélioration thérapeutique peut ne pas apparaître avant plusieurs semaines de traitement.

En cas d'oubli d'une dose de Zanea, l'application se fera le lendemain à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas appliquer une double dose pour compenser la dose oubliée.

Enfant de moins de 12 ans :

Zanea n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, car la sécurité et l'efficacité de Zanea n'ont pas été établies pour cette classe d'âge.

Sujet âgé (> 65 ans) :

La sécurité et l'efficacité de Zanea chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique et rénale :

Compte tenu de la faible exposition systémique à la clindamycine et à la trétinoïne après administration topique de Zanea, une insuffisance rénale ou hépatique modérée ne devrait pas conduire à une augmentation de l'exposition systémique ayant des conséquences cliniques. Toutefois, les concentrations sériques de clindamycine et de trétinoïne chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées après administration topique. Dans les cas sévères, les décisions doivent être prises au cas par cas.

MODE D'ADMINISTRATION :

Zanea est exclusivement réservé à un usage externe (dermatologique). Ne pas appliquer sur les yeux, les paupières, les lèvres et les narines. Le patient doit se laver les mains après application.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité aux substances actives : clindamycine et/ou trétinoïne, ou à l'un des excipients, ou à la lincomycine (voir aussi Composition).
- Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ou antécédents de colite associée aux antibiotiques.
- Antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau.
- Antécédents d'eczéma aigu, de rosacée ou de dermatite péri-orale.
- Formes d'acné pustuleuse ou nodulo-kystique profonde (acné conglobata ou acné *fulminans*).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Zanea n'est pas destiné à une utilisation par voie orale, ophtalmique, intranasale ou intravaginale.

Zanea n'est pas recommandé dans le traitement de l'acné vulgaire de sévérité mineure.

Zanea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, particulièrement pendant le 1er trimestre, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de moyens contraceptifs (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Ne pas appliquer sur la bouche, les yeux et les muqueuses et sur la peau lésée ou eczémateuse. Toute application sur des zones de peau sensible doit se faire avec prudence. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau.

Des cas de colites associées aux antibiotiques (ou colites associées à *Clostridium difficile* ou CACD) ont été rapportés après l'utilisation de certains autres produits topiques à base de clindamycine. Ce type de pathologie ne devrait pas survenir avec Zanea car les concentrations plasmatiques et l'absorption percutanée de la clindamycine sont cliniquement négligeables.

En cas de diarrhée prolongée ou importante, ou si le patient se plaint de douleurs intestinales, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par Zanea car ces symptômes peuvent être ceux d'une colite associée aux antibiotiques. Des méthodes diagnostiques adaptées, comme la recherche de *Clostridium difficile* et de sa toxine et, si nécessaire, une coloscopie, doivent être réalisée et un traitement approprié contre la colite doit être envisagé.

L'utilisation d'une quantité supérieure à celle recommandée ou une application trop fréquente peuvent provoquer rougeur, picotement et inconfort. En cas d'irritation sévère, en particulier en début de traitement, il conviendra de conseiller au patient d'arrêter temporairement les applications ou d'en réduire la fréquence.

Zanea doit être prescrit avec précaution aux patients à terrain atopique.

Zanea ne doit pas être appliqué en même temps que d'autres préparations topiques (cosmétiques inclus) en raison d'une incompatibilité et d'une interaction possibles avec la trétinoïne. Une attention particulière est nécessaire en cas d'utilisation d'agents kératolytiques tels que le soufre, l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle ou le résorcinol, et d'abrasifs chimiques. Si le patient a été traité par des préparations contenant ces substances, les effets des agents exfoliants doivent avoir disparu avant le début du traitement par Zanea.

Certains nettoyants médicamenteux et certaines solutions de gommage peuvent avoir un effet fortement desséchant. Ils ne doivent pas être utilisés par les patients suivant un traitement topique par la trétinoïne.

Les savons, abrasifs ou non, les cosmétiques, ainsi que les produits contenant des épices ou du citron doivent être utilisés avec précaution.

En raison d'une sensibilité accrue au rayonnement UV, une photosensibilité peut survenir pendant le traitement avec le gel Zanea. Toute exposition à la lumière du soleil doit donc être minimisée et des écrans solaires appropriés dotés d'un indice SPF (indice de protection solaire) d'au moins 30, ainsi qu'une protection vestimentaire adaptée (par exemple : chapeau) doivent être utilisés.

L'utilisation de lampes ou de cabines UV doit être évitée pendant le traitement et les patients ayant un coup de soleil ne doivent pas utiliser Zanea avant disparition du coup de soleil.

Les patients susceptibles de s'exposer largement au soleil pour des raisons professionnelles et les patients présentant une sensibilité préexistante au soleil doivent être particulièrement prudents. En cas de coup de soleil, arrêter le traitement par Zanea jusqu'à résolution de l'érythème et de la desquamation sévères.

Une folliculite à Gram négatif a été occasionnellement rapportée lors du traitement par des produits topiques contenant 1 % de clindamycine. Dans ce cas, le traitement par Zanea doit être interrompu et un autre traitement doit être instauré.

L'utilisation à long terme de clindamycine peut induire une résistance et/ou une croissance excessive de bactéries ou champignons cutanés non sensibles à la clindamycine, bien que cela soit rare.

Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques, comme la lincomycine ou l'érythromycine, peut survenir (cf Interactions).

L'utilisation simultanée d'antibiotiques oraux et topiques doit être évitée, en particulier lorsque les molécules sont différentes sur le plan chimique.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du butylhydroxytoluène (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

- Les médicaments topiques, savons et nettoyants médicamenteux ayant un fort effet desséchant, et les produits avec des concentrations élevées d'alcool ou de substances astringentes doivent être utilisés avec précaution simultanément à Zanea. Le traitement concomitant par des corticostéroïdes doit être évité.
- Lors d'études *in vitro*, un antagonisme a été démontré entre l'érythromycine et la clindamycine, une synergie a été démontrée avec le métronidazole, des effets antagonistes et synergiques ont été observés avec les aminoglycosides et une action antagoniste a été décrite avec les agents inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants.
- Anti-vitamines K : allongement des tests de coagulation (PT/INR) et/ou saignements ont été rapportés chez des patients traités par la clindamycine en association avec un antagoniste de la vitamine K (par exemple warfarine, acénocoumarol et fluindione). Par conséquent, les tests de coagulation doivent être surveillés fréquemment chez les patients traités par des anti-vitamines K.
- La trétinoïne induit une augmentation de la perméabilité des autres agents médicamenteux appliqués par voie topique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Zanea ne doit être prescrit aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et un mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Aucune donnée adéquate n'est disponible sur l'utilisation de Zanea chez la femme enceinte. Zanea n'a pas eu d'effet toxique sur la reproduction après administration par voie topique chez le lapin (cf Sécurité préclinique).

Clindamycine :

Un nombre limité de grossesses exposées à la clindamycine au cours du 1er trimestre n'indique aucun effet indésirable de la clindamycine sur la grossesse ni pour le fœtus ni pour le nouveau-né. La clindamycine n'était pas tératogène au cours d'études de reproduction chez le rat et la souris menées par voies orale et sous-cutanée (cf Sécurité préclinique).

Trétinoïne :

La trétinoïne est un tératogène connu pour l'Homme en cas d'administration systémique ; toutefois les données disponibles après administration topique chez la femme enceinte sont limitées. Des doses de trétinoïne administrées par voie orale sont tératogènes chez l'animal et une embryotoxicité a été mise en évidence lors d'études après administration par voie dermique (cf Sécurité préclinique). **Zanea ne doit pas être utilisé ni pendant la grossesse, particulièrement pendant le 1er trimestre, ni chez la femme susceptible de concevoir.**

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si, après utilisation de Zanea, la trétinoïne et la clindamycine sont excrétées dans le lait maternel. Il a été signalé que l'administration orale et parentérale de clindamycine entraîne la présence de clindamycine dans le lait maternel. Il est connu que les rétinoïdes administrés par voie orale et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, Zanea ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

FERTILITÉ :

Aucune donnée concernant la fertilité n'est disponible pour Zanea.

Clindamycine :

Des études de reproduction menées chez le rat et la souris après administration par voies sous-cutanée et orale de clindamycine n'ont pas mis en évidence d'impact sur la fertilité.

Trétinoïne :

La trétinoïne administrée par voie systémique affecte gravement la fertilité. Les données disponibles concernant la fertilité après administration topique chez l'Homme sont limitées.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Le traitement par Zanea ne devrait pas avoir d'effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés par classe d'organe et par fréquence (nombre de patients attendus pour cette réaction) selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences rapportées au cours des essais cliniques sont les suivantes :

Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.

Affections endocriniennes :
- Rare : hypothyroïdie.

Affections du système nerveux :
- Rare : céphalée.

Affections oculaires :
- Rare : irritation des yeux.

Affections gastro-intestinales :
- Rare : gastro-entérite, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : acné, sécheresse cutanée, érythème, séborrhée, réaction de photosensibilité (coup de soleil), prurit, éruption, éruption exfoliative, exfoliation cutanée.
- Rare : dermatite, herpès, éruption maculaire, saignement cutané, sensation de brûlure sur la peau, dépigmentation de la peau, irritation cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : réactions au site d'application : brûlure, dermatite, sécheresse, érythème.
- Rare : réactions au site d'application : irritation, gonflement, érosion, prurit, desquamation, sensation de chaleur, douleur.

Population pédiatrique :

La proportion d'adolescents (12 à 17 ans) ayant signalé un effet indésirable médicamenteux correspond à celle de la population générale. L'incidence d'une sécheresse cutanée, dans la population des sujets adolescents (12 à 17 ans) dans les essais cliniques, a été légèrement supérieure à celle observée dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le gel Zanea est exclusivement à usage topique. En cas d'application excessive du gel Zanea, une rougeur, une desquamation ou un inconfort marqués peuvent survenir. En cas d'application excessive accidentelle ou suite à une utilisation abusive, laver doucement le visage avec du savon doux et de l'eau tiède. Interrompre le traitement par Zanea pendant plusieurs jours, avant la reprise du traitement.

En cas de surdosage, le phosphate de clindamycine contenu dans Zanea après administration topique peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets systémiques. Des effets secondaires gastro-intestinaux, notamment douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée, peuvent survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En cas d'ingestion accidentelle, le traitement devra être symptomatique. Les effets indésirables attendus sont ceux observés avec la clindamycine (douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée) et la trétinoïne (y compris tératogénicité chez les femmes en âge de procréer). Dans ces cas, arrêter l'utilisation du gel Zanea et pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : préparations anti-acnéiques à usage topique ; clindamycine en association (code ATC : D10AF51).

Zanea associe deux substances actives qui agissent suivant deux modes d'action différents (voir ci-dessous).

Clindamycine :

La clindamycine est un dérivé semi-synthétique de la molécule mère lincomycine, qui est produite par *Streptomyces lincolnensis* et est principalement bactériostatique. La clindamycine se lie aux sous-unités ribosomiques 50S des bactéries sensibles et empêche l'allongement des chaînes peptidiques en interférant sur le transfert de la partie peptidyle, ce qui inhibe la synthèse protéique bactérienne. Bien que le phosphate de clindamycine soit inactif *in vitro*, l'hydrolyse rapide *in vivo* convertit ce composé en clindamycine bactériologiquement active.

Il a été démontré que la clindamycine a une activité *in vitro* contre *Propionibacterium acnes*, un des facteurs physiopathologiques qui influencent le développement de l'acné vulgaire. La clindamycine a aussi un effet anti-inflammatoire sur les lésions de l'acné vulgaire.

La concentration critique de la clindamycine au test de sensibilité est de 4 mg/ml pour *P. acnes*, représentant des anaérobies à Gram positif (concentrations critiques de sensibilité recommandées par l'EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Trétinoïne :

La trétinoïne topique a des effets comédolytiques et anti-inflammatoires. La trétinoïne réduit la cohésion des cellules épithéliales folliculaires, ce qui réduit la formation de microcomédons. De plus, la trétinoïne stimule l'activité mitotique et augmente le renouvellement des cellules épithéliales folliculaires, ce qui entraîne l'extrusion des comédons. Son activité comédolytique est liée à une normalisation de la desquamation de l'épithélium folliculaire. La trétinoïne a un effet anti-inflammatoire par inhibition des récepteurs toll-like (TLR).

Clindamycine + trétinoïne :

Un traitement associant clindamycine et trétinoïne, comme le gel Zanea, non seulement combine les effets individuels des deux agents actifs mais encore complète leurs actions. Il a aussi été mis en évidence dans la littérature que, lorsque les deux substances sont appliquées ensemble, la trétinoïne augmente la pénétration de la clindamycine. Ainsi, cette association cible plusieurs facteurs pathogènes : la kératinisation folliculaire anormale, la prolifération de *P. acnes*, l'inflammation et la production excessive de sébum.

Efficacité clinique de Zanea :

Trois études cliniques randomisées en double aveugle ont été réalisées, incluant au total 4550 patients souffrant d'acné vulgaire avec lésions inflammatoires et non inflammatoires. Parmi ces patients, 1853 ont été traités avec le gel Zanea, 846 avec de la trétinoïne, 1428 avec du phosphate de clindamycine et 423 avec le véhicule du gel Zanea.

Ont été inclus des patients présentant 20 à 50 lésions inflammatoires d'acné sur le visage (papules et pustules), 20 à 100 lésions non inflammatoires d'acné sur le visage (comédons ouverts et fermés), deux nodules ou moins (définis comme une lésion inflammatoire de 5 mm de diamètre ou plus) et sans kystes. Les lésions ont été comptées à l'état initial puis aux semaines 2, 4, 8 et 12.

Les critères principaux de l'efficacité, pour les études 7001.G2HP-06-02 et 7001.G2HP-07-02 ont été :

1. la différence moyenne en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires entre l'état initial et la semaine 12 ;
2. la différence moyenne en pourcentage du nombre de lésions non inflammatoires entre l'état initial et la semaine 12 ;
3. la différence moyenne en pourcentage du nombre total de lésions entre l'état initial et la semaine 12 et ;
4. le pourcentage de sujets n'ayant plus ou pratiquement plus de lésions à la semaine 12 selon un score global de sévérité calculé par l'évaluateur (EGSS, *Evaluator's Global Severity Score*).

L'association a été jugée supérieure aux monothérapies lorsque deux des trois critères « nombre de lésions » et l'EGSS étaient significatifs.

Le traitement a été appliqué une fois par jour pendant 12 semaines. À la semaine 12, les patients ont été évalués et les lésions ont été comptées.

Les études 7001.G2HP-06-02 et 7001.G2HP-07-02 ont comparé Zanea aux deux traitements en monothérapie (gel de phosphate de clindamycine à 1,2 % et gel de trétinoïne à 0,025 %) et au véhicule en utilisant un

schéma de traitement en double aveugle. La troisième étude clinique (MP1501-02) a été réalisée pour comparer Zanea à la clindamycine seule.

La distribution de la différence en pourcentage du nombre de lésions était biaisée. Les tableaux qui suivent présentent donc la différence médiane en pourcentage.

Différence médiane en pourcentage (diminution) du nombre de lésions à la semaine 12

Types de lésion	Traitements	Études			Méta-analyse
		G2HP-06-02 (n=1252)	G2HP-07-02 (n=1288)	MP1501-02 (n=2010)	Toutes les études(1) (n=4550)
Inflammatoire	Zanea	52.6	61.3	70.0	65.2
	Clindamycine	46.4 *	52.1 *	64.5 *	60.0 *
	Trétinoïne	42.9 *	50.0 *	n.a.	46.4 *
	Véhicule	25.0 *	38.9 *	n.a.	32.3 *
Non inflammatoire	Zanea	43.8	42.3	57.6	51.6
	Clindamycine	27.5 *	32.2	48.2 *	43.5 *
	Trétinoïne	36.2 *	40.0	n.a.	37.3 *
	Véhicule	23.0 *	24.2 *	n.a.	23.9 *
Total	Zanea	46.3	48.4	62.0	54.5
	Clindamycine	33.9 *	40.9 *	53.1 *	48.1 *
	Trétinoïne	39.6 *	39.7 *	n.a.	39.6 *
	Véhicule	22.2 *	25.0 *	n.a.	22.8 *

Valeurs de p, ANAVAR

(1) pour la comparaison par paire vs. trétinoïne et véhicule, les données des études 7001-G2HP-06-02 et 7001-G2HP-07-02 ont été prises en compte.

* p ⩽ 0,05

Score global de sévérité à la semaine 12 présenté sous forme de valeurs dichotomisées(1)

	Zanea	Clindamycine	Trétinoïne	Véhicule
ITT(a) sans lésions ou presque *				
Succès	85 (20 %)	32 (15 %)	62 (15 %)	18 (9 %)
Échec	335 (80 %)	176 (85 %)	355 (85 %)	189 (91 %)
Total	420	208	417	207
Valeur de p		0.147	0.037	< 0.001
ITT(a) sans lésions ou presque **				
Succès	95 (22 %)	38 (17 %)	60 (14 %)	16 (7 %)
Échec	330 (78 %)	180 (83 %)	369 (86 %)	200 (93 %)
Total	425	218	429	216
Valeur de p		0.122	0.001	< 0.001
ITT(a) sans lésions ou presque ou au moins amélioration de 2 degrés ***				
Succès	381 (38 %)	318 (32 %)		
Échec	627 (62 %)	684 (68 %)		
Total	1008	1002		
Valeur de p		0.002		

(1) Valeurs manquantes imputées comme échecs

a) Population ITT en intention-de-traiter

* Étude 7001-G2HP-06-02

** Étude 7001-G2HP-07-02

*** Étude MP-1501-02

Population pédiatrique :

La différence du nombre de lésions en pourcentage à la semaine 12 pour les adolescents de 12 à 17 ans, dans chacun des essais et la méta-analyse de ces essais, est fournie ci-dessous.

Différence médiane en pourcentage (diminution) du nombre de lésions à la semaine 12 (Adolescents)

Types de lésion	Traitements	Études			Méta-analyse
		G2HP-06-02 (n=800)	G2HP-07-02 (n=795)	MP1501-02 (n=1320)	Toutes les études(1) (n=2915)
Inflammatoire	Zanea	50.0	56.2	66.7	62.5
	Clindamycine	40.4	46.7	64.0 *	58.3 *
	Trétinoïne	38.5 *	47.3 *	n.a.	40.7 *
	Véhicule	16.7 *	25.4 *	n.a.	21.4 *
Non inflammatoire	Zanea	43.4	40.2	55.6	50.0
	Clindamycine	23.4 *	26.5 *	48.7 *	42.2 *
	Trétinoïne	30.2 *	36.9	n.a.	32.8 *
	Véhicule	13.5 *	13.7 *	n.a.	13.5 *
Total	Zanea	42.0	44.8	59.4	52.5
	Clindamycine	31.3 *	34.2 *	53.0 *	46.4 *
	Trétinoïne	31.9 *	38.1 *	n.a.	35.6 *
	Véhicule	14.6 *	14.6 *	n.a.	14.6 *

Valeurs de p, ANAVAR

(1) Pour la comparaison par paire vs. trétinoïnes et véhicule, les données des études 7001-G2HP-06-02 et 7001-G2HP-07-02 ont été prises en compte.

* p ⩽ 0,05.

Bien que les études n'aient pas été dotées d'une puissance suffisante pour les analyses de sous-groupes et bien que les résultats ne soient pas aussi cohérents que pour la différence du nombre de lésions, elles apportent des preuves de la supériorité de l'association.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Dans une étude ouverte, évaluant plusieurs doses, incluant 12 sujets souffrant d'acné modérée à sévère, l'absorption percutanée de trétinoïne après 14 applications quotidiennes consécutives d'environ 4 g de Zanea a été minime. Les concentrations plasmatiques de trétinoïne ont été inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ ; 1 ng/ml) chez 50 % à 92 % des sujets à tous les points de mesure après administration et proches de la LIQ chez les autres sujets, avec des valeurs comprises entre 1,0 et 1,6 ng/ml. Les concentrations plasmatiques des principaux métabolites de la trétinoïne, l'acide 13-cis-rétinoïque et l'acide 4-oxo-13-cis-rétinoïque, ont été comprises entre 1,0 et 1,4 ng/ml et entre 1,6 et 6,5 ng/ml respectivement. Les concentrations plasmatiques de clindamycine n'ont généralement pas dépassé 3,5 ng/ml, à l'exception d'un sujet chez lequel la concentration plasmatique a atteint 13,1 ng/ml.

Trétinoïne :

La trétinoïne est présente dans le corps comme métabolite du rétinol et elle possède partiellement l'activité « Facteur de Croissance » de la vitamine A. Des études cliniques représentatives bien contrôlées ont conclu que la trétinoïne appliquée topiquement n'augmente pas les concentrations plasmatiques de l'acide rétinoïque all-trans (trétinoïne). Après une seule application topique de trétinoïne radiomarquée, la concentration sanguine d'acide rétinoïque est restée inchangée pendant 2 à 48 heures. Ni l'administration d'une dose unique ni un traitement à long terme par des formulations de trétinoïne topique n'altèrent les taux systémiques de rétinoïde, qui demeurent dans l'intervalle des niveaux endogènes naturels de l'organisme.

Clindamycine :

Dans la peau, le phosphate de clindamycine est converti par les phosphatases en une forme plus puissante de clindamycine. Ainsi, la conversion en clindamycine est un déterminant majeur de l'activité antimicrobienne dans les couches de la peau après application topique de phosphate de clindamycine.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études précliniques de Zanea, de la clindamycine et de la trétinoïne présentées ci-dessous montrent la sécurité de Zanea.

Zanea :

Une étude de toxicité par voie dermique à doses répétées sur 13 semaines, réalisée sur des mini-porcs, n'a pas révélé d'effet toxique hormis une irritation locale mineure (érythème). Le gel Zanea n'a pas de potentiel irritant cutané primaire ou oculaire dans deux études de tolérance locale chez le lapin. Il n'a pas été montré de pouvoir sensibilisant par allergie de contact chez le cobaye.

Aucun effet sur la reproduction n'a été observé dans une étude de toxicité de développement par voie dermique chez le lapin.

Clindamycine :

La clindamycine administrée par voie systémique n'affecte pas la fertilité, les capacités d'accouplement, le développement embryonnaire ni le développement post-natal. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène de la clindamycine. La clindamycine ne s'est pas avérée carcinogène chez la souris au cours d'une étude par voie dermique de 2 ans menée avec du phosphate de clindamycine à 1,2 % ainsi que dans une étude orale de 2 ans menée chez le rat.

Trétinoïne :

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène de la trétinoïne. La trétinoïne ne s'est pas avérée carcinogène chez la souris au cours d'une étude par voie dermique de 2 ans réalisée avec de la trétinoïne à 0,1 % (concentration plus élevée que dans Zanea). Le potentiel carcinogène par voie systémique n'a pas été étudié. La trétinoïne, administrée par voie orale est tératogène chez le rat, la souris, le hamster, le lapin, le singe et l'Homme. La trétinoïne affecte gravement la fertilité et le développement péri et post-natal. Chez l'animal, la trétinoïne en application locale n'a pas été tératogène après administration à des doses plusieurs fois supérieures aux doses journalières recommandées chez l'Homme ajustées en fonction de la surface corporelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 ºC.

Ne pas congeler.

Conserver le tube soigneusement fermé.

Après première ouverture du tube, le médicament doit être conservé maximum 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400927738128 (2014, RCP rév 20.07.17).

Non Remb Séc soc.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ZARONTIN ® sirop

éthosuximide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Sirop à 250 mg/5 ml : Flacon de 200 ml, avec ou sans bouchon sécurité enfant, et avec godet-doseur gradué à 2,5 ml, 5 ml, 10 ml et 15 ml.

COMPOSITION *p 5 ml*

Éthosuximide (DCI) .... 250 mg

Excipients : citrate de sodium dihydraté, benzoate de sodium, saccharine sodique, saccharose, glycérol, arôme artificiel de framboise (jus de fraise et jus de framboise concentrés, vanilline, acétate de benzyle, alpha-ionone, acétates d'amyle et d'éthyle, phénylglycinate d'éthyle, butyrate d'amyle, acide acétique, acétate d'isobutyle, acide propionique, carbonate de méthylheptine, anthranilate d'éthyle, propylène glycol, glucose), acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : glucose, saccharose (3 g/c à c [5 ml]), sodium (6 mg/c à c [5 ml]).

DC INDICATIONS

Adulte et enfant :

Traitement, en monothérapie ou en association à un autre antiépileptique, des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utiliser le godet-doseur (le godet-doseur est gradué à 2,5 ml, 5 ml, 10 ml et 15 ml).

Il est recommandé de débuter par 10 ml de sirop à partir de 6 ans.

En fonction de la réponse, la posologie sera augmentée très progressivement de 5 ml de sirop tous les 4 à 7 jours jusqu'au contrôle complet des crises.

La posologie chez l'enfant entre 3 et 6 ans est de 5 ml de sirop par jour.

- Chez l'adulte, la posologie efficace se situe à 20 mg/kg/jour, soit 30 ml de sirop (1,5 g). La posologie maximale est de 2 g par jour (40 ml de sirop).
- Chez l'enfant, la posologie efficace varie entre 20 et 30 mg/kg/jour, et la posologie maximale est de 1 g par jour. Si une posologie plus importante était nécessaire, elle nécessiterait une surveillance médicale stricte et l'étude des taux plasmatiques.

L'étude des taux plasmatiques doit être effectuée en cas de mauvais contrôle des crises ou d'apparition d'une toxicité ; elle peut l'être également, à titre de surveillance, tous les 6 mois.

MODE D'ADMINISTRATION :

La dose journalière doit être répartie en 2 prises à absorber aux repas du matin et du soir ; quand le contrôle des crises est obtenu, une seule prise quotidienne est possible, étant donné la longue demi-vie de l'éthosuximide.

Rincer soigneusement le godet-doseur après administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité aux suximides ou à l'un des composants du produit.
- En association avec le millepertuis.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

- La tolérance et l'efficacité de l'éthosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 3 ans.
- Toute augmentation ou diminution de la posologie de l'éthosuximide doit être effectuée de façon progressive. Tout arrêt brutal est susceptible d'entraîner un état de mal épileptique.
- L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce, indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne l'éthosuximide, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.
- Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Zarontin. Les patients doivent par conséquent être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou comportements suicidaires.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'absences associées à une autre forme d'épilepsie (crises généralisées ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique.
- Des dyscrasies sanguines ayant été rapportées, une surveillance hématologique régulière doit être exercée.
- En cas d'affection rénale ou hépatique, l'éthosuximide doit être utilisé avec prudence puisque des altérations des fonctions rénales et hépatiques ont été rapportées ; des bilans urinaires et des tests hépatiques devront être pratiqués régulièrement.
- La possibilité de survenue d'un lupus érythémateux disséminé doit être prise en compte.
- Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées avec l'éthosuximide. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital. Les symptômes surviennent généralement dans un délai de quelques jours à 28 jours. Dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs, le patient doit être évalué immédiatement. L'éthosuximide doit être arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.
- Des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés. Il s'agit de l'association d'une réaction cutanée (telle qu'un rash ou dermatite exfoliative), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et d'une ou plusieurs complications systémiques (telles qu'une hépatite, néphrite, pneumonie, myocardite et péricardite). Ces syndromes peuvent menacer le pronostic vital. Dès l'apparition des premiers symptômes, le patient doit être évalué immédiatement. L'éthosuximide doit être arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 3 g de saccharose par 5 ml de sirop dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 6 mg de sodium par 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide. Surveillance clinique et dosage plasmatique d'éthosuximide et adaptation éventuelle de sa posologie.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 % environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

Risques liés à l'éthosuximide :

Les données animales ont mis en évidence un effet tératogène (malformations squelettiques). Dans l'espèce humaine, les données cliniques sont insuffisantes.

Compte tenu de ces données :

Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

L'utilisation d'éthosuximide est déconseillée au cours de la grossesse. Toutefois, il convient de ne pas interrompre le traitement brutalement. Si l'interruption du traitement compromet l'équilibre de la patiente, sa poursuite est envisageable avec une surveillance échographique orientée sur le squelette.

ALLAITEMENT : L'éthosuximide passe dans le lait maternel et expose le nouveau-né à des doses importantes susceptibles d'entraîner des effets indésirables (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement maternel est donc déconseillé.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence, vertiges, léthargie, fatigue, ataxie, attachés à l'emploi d'éthosuximide.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquences : fréquents (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (⩾ 1/1000 et < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

MedDRA System Organ Class	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Agranulocytose*, anémie aplasique*, éosinophilie*, leucopénie*, pancytopénie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit**
Peu fréquent	Amaigrissement**
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression*, idées suicidaires*, troubles psychotiques*, troubles du sommeil*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, ataxie, somnolence, vertiges
Peu fréquent	Léthargie, hyperactivité*
Indéterminée	Exacerbation possible de l'épilepsie à crise généralisée ou partielle associées aux absences
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Hoquet
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs épigastriques**, douleurs abdominales**, nausées**, vomissements**
Peu fréquent	Hypertrophie gingivale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash érythémateux, urticaire
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome DRESS (Drug Rash, Eosinophilia and Systemic Symptoms)*, syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Lupus érythémateux disséminé*
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Fonction hépatique anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, irritabilité*

* Fréquences estimées pour les effets indésirables observés après la commercialisation, non observés dans les essais cliniques (basées sur la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 %).

** Ces effets indésirables peuvent s'observer en début du traitement. Ces manifestations cèdent habituellement rapidement ou après diminution posologique et ne réapparaissent pas ultérieurement.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas d'intoxication aiguë n'ayant été rapporté chez l'homme, la dose létale minima est estimée à 5 g. Symptômes : somnolence, nausées, vomissements, vertiges, incoordination, irritabilité, nervosité, céphalées, anorexie, diarrhée, confusion, troubles psychologiques ou psychiatriques.

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote spécifique ; il faut pratiquer un lavage gastrique et instituer un traitement symptomatique et adjuvant en tenant compte de la très longue demi-vie de l'éthosuximide.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiépileptique (N : système nerveux central).

L'éthosuximide est un antiépileptique spécifique des absences ; il supprime l'activité paroxystique pointes-ondes à 3 cycles par seconde, associée aux pertes de conscience, caractéristiques des crises d'absences.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration par voie orale, l'éthosuximide est rapidement et presque complètement absorbé. Des pics plasmatiques de 38 µg/ml en moyenne sont observés 3 à 7 heures après administration d'une dose unique de 500 mg chez l'enfant. Chez l'adulte, l'état d'équilibre est atteint en 7 jours environ. Les taux plasmatiques résiduels se situent à 34 µg/ml en moyenne, pour une prise quotidienne de 500 mg. Les taux sanguins thérapeutiques de l'éthosuximide varient entre 40 et 100 µg/ml.

Distribution :

Le volume de distribution de l'éthosuximide est d'environ 0,7 l/kg. Il est comparable à celui du compartiment liquidien de l'organisme.

L'éthosuximide ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Il diffuse dans tous les tissus et traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta. Il est retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien, la salive, les larmes et le lait maternel à des concentrations comparables à celles du plasma.

Métabolisme :

L'éthosuximide est fortement métabolisé essentiellement par voie oxydative en au moins 3 métabolites. Seuls 20 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines. Le métabolite principal retrouvé dans les urines et représentant 60 % de la dose totale est le 2-(1-hydroxyethyl)-2-methyl suximide. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 60 heures chez l'adulte et d'environ 30 heures chez l'enfant, en raison d'une plus forte clairance métabolique.

Excrétion :

L'excrétion de l'éthosuximide est essentiellement rénale sous forme inchangée (20 %) et sous forme de métabolites libres et conjugués.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'éthosuximide est incompatible avec les acides forts et les bases fortes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932507955 (1988, RCP rév 01.03.17).

Prix : 6,45 € (flacon de 200 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ESSENTIAL PHARMA LTD

7 Egham Business Village. Crabtree Road
Egham. Surrey.TW20 8RB. UK
E-mail : info@essentialpharmaceuticals.com
Site web : www.essentialpharma.co.uk

ZARZIO ®
filgrastim

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable ou pour perfusion à 30 MU/0,5 ml et à 48 MU/0,5 ml (limpide, incolore à légèrement jaunâtre) : Seringues préremplies* de 0,5 ml avec système de sécurité, boîtes de 1 et de 5.

* Le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue préremplie contient un dérivé du caoutchouc naturel. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

COMPOSITION *p seringue*

Filgrastim* (DCI) .... 30 MU (300 µg)
ou 48 MU (480 µg)

Excipients (communs) : acide de glutamine, sorbitol (E420), polysorbate 80, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sorbitol (50 mg/ml).

Chaque ml de solution contient 60 MU (600 µg) de filgrastim (Zarzio 30 MU/0,5 ml) ou 96 MU (960 µg) de filgrastim (Zarzio 48 MU/0,5 ml).

* Facteur méthionylé recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes (G-CSF), produit dans *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant.

DC INDICATIONS

- Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) et réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.
  L'innocuité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.
- Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.
- L'administration à long terme de filgrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) ⩽ 0,5 x 10^9/l et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.
- Traitement des neutropénies persistantes (PNN ⩽ 1,0 x 10^9/l) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options de prise en charge de la neutropénie sont inadéquates.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSF et de l'hématologie, et disposant des équipements diagnostiques nécessaires.

Les procédures de mobilisation et de cytaphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'oncohématologie disposant de l'expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches.

Après chimiothérapie cytotoxique :

Posologie :

La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour). La première injection de filgrastim doit être effectuée au minimum 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Lors des essais cliniques randomisés, la dose utilisée était de 230 µg/m²/jour (soit 4 à 8,4 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée.

L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et la leucémie lymphoïde, la durée nécessaire de traitement par filgrastim pour satisfaire ces critères peut aller jusqu'à 14 jours. Après un traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée 1 ou 2 jour(s) après le début du traitement par filgrastim.

Cependant, pour obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par filgrastim jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Mode d'administration :

Le filgrastim peut être administré quotidiennement par injection sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse, dilué dans une solution de glucose à 5 %, sur une durée de 30 minutes (cf Modalités manipulation/élimination). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. D'après les résultats d'une étude en dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée des effets du filgrastim. La significativité clinique de ces données après administrations multiples n'est pas clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas.

Après chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse :

Posologie :

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour). La première dose de filgrastim devra être administrée au minimum 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au minimum 24 heures après la transfusion de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre des neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles, comme suit :

Nombre de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10^9/l pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour)
Puis, si PNN > 1,0 x 10^9/l pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par filgrastim
Pendant cette période, si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10^9/l, la dose de filgrastim devra être réaugmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus	

PNN = polynucléaires neutrophiles.

Mode d'administration :

Le filgrastim peut être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes ou 24 heures ou par perfusion sous-cutanée continue de 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 5 % (cf Modalités manipulation/élimination).

Pour la mobilisation des CSP chez les patients traités par thérapie myélosuppressive ou myéloablative suivie d'une autogreffe de CSP :

Posologie :

La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation des CSP, utilisé seul, est de 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) pendant 5 à 7 jours consécutifs. Période de cytaphérèse : 1 ou 2 cytaphérèse(s) aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytaphérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytaphérèse.

Pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour) à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytaphérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de PNN est compris entre 0,5 x 10^9/l et 5,0 x 10^9/l. Une seule cytaphérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytaphérèses supplémentaires.

Mode d'administration :

Filgrastim pour la mobilisation des CSP, utilisé seul :

Le filgrastim peut être administré par perfusion continue sous-cutanée de 24 heures ou par injection sous-cutanée. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 5 % (cf Modalités manipulation/élimination).

Filgrastim pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Pour la mobilisation des CSP chez des donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices :

Posologie :

Pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains, le filgrastim doit être administré à la dose de 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) pendant 4 à 5 jours consécutifs. Les cytaphérèses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10^6 cellules CD34⁺/kg de poids corporel du receveur.

Mode d'administration :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS) :

Posologie :

Neutropénie congénitale :

La dose initiale recommandée est de 1,2 MU/kg/jour (12 µg/kg/jour) en dose unique ou en doses fractionnées.

Neutropénie idiopathique ou cyclique :

La dose initiale recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour) en dose unique ou en doses fractionnées.

Ajustement des doses :

Le filgrastim doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir le nombre des neutrophiles au-dessus de 1,5 x 10^9/l. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace nécessaire pour maintenir le taux de neutrophiles doit être recherchée. L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat.

Après 1 ou 2 semaine(s) de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée au cas par cas toutes les 1 à 2 semaine(s) pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre 1,5 x 10^9/l et 10 x 10^9/l. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97 % des patients répondeurs présentaient une réponse complète à des doses ⩽ 24 µg/kg/jour. La sécurité à long terme du filgrastim à des doses > 24 µg/kg/jour chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) n'a pas été établie.

Mode d'administration :

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le VIH :

Posologie :

Pour la correction de la neutropénie :

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MU/kg/jour (1 µg/kg/jour) ; elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU/kg/jour (4 µg/kg/jour) pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > 2,0 x 10^9/l). Lors des essais cliniques, plus de 90 % des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours.

Chez un nombre restreint de patients (< 10 %), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) pour corriger la neutropénie.

Pour le maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles :

Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace pour maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles normal doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, 30 MU/jour (300 µg/jour). Selon la réponse du patient, un ajustement posologique supplémentaire pourra être nécessaire pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à 2,0 x 10^9/l. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MU/jour (300 µg/jour), administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > 2,0 x 10^9/l, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > 2,0 x 10^9/l.

Mode d'administration :

Correction de la neutropénie ou maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Personnes âgées :

Les essais cliniques du filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés. Cependant, aucune étude spécifique n'ayant été réalisée dans cette population de patients, aucune recommandation concernant la posologie ne peut, en conséquence, être faite.

Insuffisance rénale :

Les études du filgrastim chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces conditions.

Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la neutropénie chronique sévère (NCS) :

Soixante-cinq pour cent des patients étudiés dans le

programme essai sur la NCS étaient âgés de moins de 18 ans. L'efficacité du traitement est apparue clairement pour ce groupe d'âge qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les patients pédiatriques traités pour une NCS.
Les données issues des études cliniques effectuées en pédiatrie indiquent que l'innocuité et l'efficacité du filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques.
Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages établis (voir ci-dessous).
Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère et développant une leucémie ou présentant des signes d'évolution leucémique.
Des cas d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, survenus lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs, ont été rapportés chez des patients traités par le filgrastim.
L'administration de Zarzio doit être définitivement arrêtée chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Zarzio chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.
Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité.
Les taux de production d'anticorps antifilgrastim sont généralement faibles. Des anticorps liants peuvent être présents, comme avec tous les médicaments biologiques ; cependant, jusqu'à présent ils ne sont pas associés à une activité neutralisante.

Après une chimiothérapie cytotoxique :

Croissance de cellules malignes :
Le G-CSF peut favoriser la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro.*
L'innocuité et l'efficacité de l'administration du filgrastim chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. L'utilisation de filgrastim n'est pas indiquée dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM).
Les données de tolérance et d'efficacité disponibles étant limitées, le filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire.
L'innocuité et l'efficacité de filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable (t[8;21], t[15;17] et inv[16]).
Précautions particulières chez les patients atteints de cancer :
Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été observés de manière peu fréquente à la suite de l'administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été fatals. Les personnes recevant du filgrastim qui signalent une douleur au niveau de l'hypochondre gauche et/ou au sommet de l'épaule doivent faire l'objet d'examens supplémentaires à la recherche d'une splénomégalie ou d'une rupture splénique.
Leucocytose :
Une leucocytose supérieure ou égale à 100×10^9/l a été observée chez moins de 5 % des sujets recevant du filgrastim à des doses supérieures à 0,3 MU/kg/jour (3 µg/kg/jour). Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse 50×10^9/l après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement.
Néanmoins, en cas d'administration de filgrastim en vue d'une mobilisation des CSP, le filgrastim doit être arrêté ou le dosage diminué si le taux de leucocytes dépasse 70×10^9/l.
Risques associés à la chimiothérapie intensive :
Une prudence particulière est requise lors du traitement de patients par chimiothérapie à doses élevées car les effets bénéfiques sur l'évolution tumorale n'ont pas été démontrés et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus, en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée).
Le traitement par le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombocytopénie ni sur l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration possible de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire dose complète du schéma prescrit), les risques de thrombocytopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'agents de chimiothérapie, seuls ou associés, connus pour être thrombopéniants.
Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit l'ampleur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative.
Autres précautions spéciales :
Les effets du filgrastim chez les patients présentant une diminution significative des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients présentant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple, chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ou chez les patients présentant une infiltration médullaire de la tumeur).
Des troubles vasculaires, notamment des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques, ont été rapportés de façon occasionnelle chez des patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une transplantation.
Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH), avec dans certains cas une issue fatale, ont été observés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires à la scintigraphie osseuse. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Mobilisation des CSP :

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de mobilisation recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez une même population de patients. Le degré de variation des taux de cellules $CD34^+$ entre les patients et entre les dosages des laboratoires rend difficile la comparaison directe entre les différentes études. Il est donc difficile de recommander la méthode de mobilisation idéale. Le choix de la méthode doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.
Exposition préalable à des agents cytotoxiques :
Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie intensive très myélosuppressive peuvent ne pas présenter une mobilisation des CSP suffisante pour obtenir le rendement recommandé ($\geqslant$ 2,0 x 10^6 cellules $CD34^+$/kg) ou l'accélération de la normalisation du taux des plaquettes.
Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de melphalan, de carboplatine ou de BCNU, associée à celle du filgrastim, s'est montrée efficace pour la mobilisation des cellules souches. Si une greffe de CSP est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être portée au nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de la chimiothérapie à haute dose chez ces patients. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés.
Estimation des rendements en cellules souches :
Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules $CD34^+$ par cytométrie de flux varient suivant la méthodologie utilisée. Les recommandations quantitatives basées sur les études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence.
L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de $CD34^+$ réinjectés et la rapidité de la récupération plaquettaire après la chimiothérapie à haute dose.
La recommandation d'un rendement minimum de cellules $CD34^+$ $\geqslant$ 2,0 x 10^6/kg est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en $CD34^+$ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.
Donneurs sains envisageant une mobilisation de cellules souches progénitrices :
La mobilisation des CSP n'apporte aucun bénéfice direct aux donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.
La mobilisation des CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches. Une attention particulière doit être apportée aux valeurs hématologiques et aux maladies infectieuses.
L'innocuité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.
Une thrombocytopénie a été observée très fréquemment chez les patients recevant du filgrastim. La numération plaquettaire doit donc être étroitement surveillée. Une thrombocytopénie transitoire (numération plaquettaire < 100×10^9/l), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytaphérèses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire < 50×10^9/l ont été attribués à la procédure de cytaphérèse.
Si plus d'une cytaphérèse est nécessaire, une attention particulière doit être portée aux donneurs dont la numération plaquettaire est < 100×10^9/l avant la cytaphérèse ; en général, celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est < 75×10^9/l.
La cytaphérèse ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou présentant des anomalies connues de l'hémostase.
L'administration de filgrastim doit être arrêtée ou le dosage diminué si le nombre de leucocytes dépasse 70×10^9/l.
Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.
Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements est inconnue. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytaphérèse pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme.
Après l'administration de G-CSF chez les donneurs sains (et chez les patients), des cas fréquents mais généralement asymptomatiques d'une augmentation du volume de la rate, ainsi que des cas peu fréquents de rupture splénique, ont été observés. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale. Par conséquent, une surveillance clinique du volume de la rate doit être instituée (par exemple, examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.
Chez les donneurs sains, une dyspnée a été fréquemment rapportée et d'autres événements indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltrations pulmonaires et hypoxie) ont été rapportés de façon peu fréquente. En cas d'événement indésirable pulmonaire suspecté ou confirmé, l'arrêt du traitement par le filgrastim doit être envisagé et des soins médicaux appropriés doivent être prodigués.
Receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim :
Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru et chronique de réaction du greffon contre l'hôte, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Neutropénie chronique sévère (NCS) :

Numération sanguine :
Une thrombocytopénie a été observée fréquemment chez les patients recevant du filgrastim. La numération des plaquettes doit être surveillée de près, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Un arrêt intermittent du traitement ou une réduction de la dose de filgrastim doivent être envisagés chez les patients qui développent une thrombocytopénie (c'est-à-dire un niveau de plaquettes régulièrement < 100 000/mm^3).
D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment une anémie ou des augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes. Une surveillance étroite de la numération sanguine est donc requise.
Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique :
Avant d'établir un diagnostic de neutropénie chronique sévère, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'anémie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement.
De rares cas (environ 3 %) de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies ont été observés lors d'essais cliniques chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère traités par le filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans les cas de neutropénie congénitale. Cependant, les SMD et leucémies sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale a développé des anomalies, dont la monosomie 7, au cours des évaluations de routine. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de neutropénie chronique sévère favorise l'apparition d'anomalies cytogénétiques, d'un SMD ou d'une transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an).
Autres précautions particulières :
Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales, doivent être écartées.
Des cas de splénomégalie ont été observés de manière très fréquente et des cas de rupture splénique ont été observés de manière fréquente à la suite de l'administration de filgrastim. Les personnes recevant du filgrastim qui signalent une douleur au niveau de l'hypochondre gauche et/ou au sommet de l'épaule doivent faire l'objet d'examens supplémentaires à la recherche d'une splénomégalie ou d'une rupture splénique.
La splénomégalie est un effet direct du traitement par le filgrastim. Chez trente et un pour cent (31 %) des patients étudiés, une splénomégalie palpable a été notée. Des augmentations de volume, mesurées par radiographie, sont apparues de façon précoce lors du traitement par le filgrastim et ont évolué vers un plateau. La réduction de la dose a permis un ralentissement ou un arrêt de l'évolution de la splénomégalie et chez 3 % des patients, une splénectomie a été nécessaire. La palpation abdominale est une méthode suffisante pour rechercher une augmentation anormale du volume splénique et doit être pratiquée régulièrement.
Les hématuries ont été fréquentes et des protéinuries sont survenues chez quelques patients. Des analyses d'urines doivent être effectuées régulièrement afin de les déceler.
L'innocuité et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

Infection par le VIH :

Des cas de splénomégalie ont été observés de manière fréquente à la suite de l'administration de filgrastim. Les personnes recevant du filgrastim qui signalent une douleur au niveau de l'hypochondre gauche et/ou au sommet de l'épaule doivent donc faire l'objet d'examens supplémentaires à la recherche d'une splénomégalie ou d'une rupture splénique.
Numération sanguine :
La numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller le taux de PNN quotidiennement au cours des 2 à 3 premiers jours du traitement par le filgrastim. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MU/jour (300 µg/jour) de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du taux des PNN. Afin de déterminer le nadir du taux de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration du filgrastim.
Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs :
Le filgrastim ne prévient pas la thrombocytopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de ces médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombocytopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus).
Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes :
Les infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou les affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de filgrastim pour le traitement de la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

Trait drépanocytaire et anémie falciforme :

Des crises drépanocytaires, parfois fatales, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des patients porteurs sains du trait dépranocytaire ou atteints d'anémie falciforme. Les médecins doivent être très prudents lorsqu'ils prescrivent du filgrastim à des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Autres précautions particulières :

Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des pneumopathies interstitielles diffuses. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie.
L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire, peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS). Dans de telles circonstances, le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.
Il est souhaitable d'assurer une surveillance de la densité osseuse chez les patients ayant un terrain ostéoporotique et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.
Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté suite à l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémoconcentration. Les patients développant des symptô-

mes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (cf Effets indésirables).
Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients recevant du filgrastim ou du pegfilgrastim. Généralement, ces cas de glomérulonéphrite se sont résolus après réduction de la dose ou arrêt du filgrastim ou du pegfilgrastim. Une surveillance au moyen d'analyses d'urine est recommandée.
Personnes sensibles au latex :
Le capuchon protecteur amovible de l'aiguille de cette seringue préremplie contient un dérivé du caoutchouc naturel. Jusqu'à ce jour, le caoutchouc naturel n'a pas été détecté dans le capuchon protecteur de l'aiguille. Néanmoins, l'utilisation de Zarzio solution injectable en seringue préremplie chez les personnes sensibles au latex n'a pas été étudiée ; il existe donc un risque potentiel de réactions d'hypersensibilité qui ne peut être totalement exclu.
Excipients :
Zarzio contient du sorbitol (E420). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSFs), le nom commercial du produit administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
L'innocuité et l'efficacité de l'administration de filgrastim et d'une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique n'ont pas été formellement établies. L'utilisation du filgrastim n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.
Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques.
Le lithium favorisant le relargage des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de filgrastim. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Une augmentation du nombre d'avortements spontanés a été observée chez le lapin à des doses plusieurs fois supérieures à l'exposition clinique et en présence de toxicité maternelle (cf Sécurité préclinique). Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire du filgrastim chez des femmes enceintes. Zarzio n'est pas recommandé pendant la grossesse.
ALLAITEMENT :
Il n'existe pas de données sur l'excrétion du filgrastim et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zarzio en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
FERTILITÉ :
Le filgrastim n'a pas affecté les performances de reproduction ni la fertilité chez les rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Au cours des essais cliniques chez les patients atteints de cancer, l'effet indésirable le plus fréquent a été des douleurs musculosquelettiques qui ont été légères ou modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients.
Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGVH) ont également été rapportés (voir ci-dessous).
Chez les donneurs sains traités par filgrastim en vue d'une mobilisation de CSP, l'effet indésirable rapporté le plus fréquemment a été une douleur musculosquelettique. Une hyperleucocytose a été rapportée chez des donneurs et une thrombocytopénie a également été rapportée chez des donneurs suite au traitement par le filgrastim et à la cytaphérèse. Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont également été rapportés. Certains cas de rupture splénique ont été fatals.
Chez les patients atteints de NCS, les effets indésirables les plus fréquents imputables au filgrastim ont été les douleurs osseuses, les douleurs musculosquelettiques en général et la splénomégalie. Des syndromes myélodysplasiques (SMD) ou des leucémies se sont développés chez des patients atteints de neutropénie congénitale et traités par le filgrastim (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement symptomatique standard n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté (⩾ 1/1000 à < 1/100) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et chez des donneurs sains en vue d'une mobilisation des CSP après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; voir ci-dessous et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Au cours des études cliniques chez des patients infectés par le VIH, les seuls effets indésirables qui ont été régulièrement considérés comme liés à l'administration du filgrastim ont été les douleurs musculosquelettiques, les douleurs osseuses et les myalgies.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les données des tableaux ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou ayant fait l'objet d'une notification spontanée. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité, au sein de chaque groupe de fréquence. Les données concernant les patients atteints de cancer, les donneurs sains en vue d'une mobilisation des CSP, les patients atteints de NCS et les patients infectés par le VIH sont présentées séparément afin de rendre compte des profils différents des effets indésirables dans chaque population de patients.
Tableau 1 - Patients atteints de cancer :
(Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare : < 1/10 000.)

Classification système-organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Rupture splénique[a], splénomégalie[a)(e], crise drépanocytaire[a]
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité au médicament[a]
Peu fréquent	Réaction du greffon contre l'hôte[b]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Élévation de l'uricémie, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, diminution de l'appétit[a]
Peu fréquent	Pseudogoutte[a]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées[a]
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Syndrome veino-occlusif[d], modifications des volumes hydriques, syndrome de fuite capillaire[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Douleur oropharyngée[a], toux[a], dyspnée
Fréquent	Hémoptysie[e]
Peu fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë[a], insuffisance respiratoire[a], œdème pulmonaire[a], pneumonie interstitielle[a], infiltrations pulmonaires[a], hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées[a], vomissements[a], constipation[a], nausées[a]
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation de la gamma-glutamyl-transférase, élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée[a], alopécie[a]
Peu fréquent	Syndrome de Sweet, vascularite cutanée[a]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique[c]
Peu fréquent	Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysurie
Peu fréquent	Anomalie urinaire, glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie[a], fatigue[a], inflammation des muqueuses[a], douleur[a]
Fréquent	Douleur thoracique[a]

a) Voir ci-dessous.
b) Des cas de RGVH et des issues fatales ont été rapportés chez des patients suite à une greffe allogénique de moelle osseuse (voir ci-dessous).
c) Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des douleurs dans les extrémités, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs thoraciques musculosquelettiques, des douleurs dans le cou.
d) Des cas ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation chez des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse ou traités en vue de la mobilisation des CSP.
e) Des cas ont été rapportés dans le cadre d'essais cliniques.

Tableau 2 - Mobilisation des CSP chez les donneurs sains :
(Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare : < 1/10 000.)

Classification système-organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Thrombopénie[a], leucocytose[a]
Fréquent	Splénomégalie[a]
Peu fréquent	Rupture splénique[a], crise drépanocytaire[a]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase
Peu fréquent	Hyperuricémie (élévation de l'uricémie)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Syndrome de fuite capillaire[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire, hémoptysie, infiltrations pulmonaires, hypoxie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines
Peu fréquent	Élévation de l'aspartate aminotransférase
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique[b]
Peu fréquent	Aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Glomérulonéphrite

a) Voir ci-dessous.
b) Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des douleurs dans les extrémités, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs thoraciques musculosquelettiques, des douleurs dans le cou.

Tableau 3 - Patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS) :
(Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare : < 1/10 000.)

Classification système-organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Splénomégalie[a], anémie
Fréquent	Rupture splénique[a], thrombocytopénie[a]
Peu fréquent	Crise drépanocytaire[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperuricémie, diminution de la glycémie, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Hépatomégalie, élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée
Fréquent	Vascularite cutanée, alopécie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique[b], arthralgie
Fréquent	Ostéoporose
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie, glomérulonéphrite
Peu fréquent	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réaction au site d'injection

a) Voir ci-dessous.
b) Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des douleurs dans les extrémités, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs thoraciques musculosquelettiques, des douleurs dans le cou.

Tableau 4 - Patients infectés par le VIH :
(Très fréquent : ⩾ 1/10 ; fréquent : ⩾ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ⩾ 1/1000, < 1/100 ; rare : ⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare : < 1/10 000.)

Classification système-organe MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Splénomégalie[a]
Peu fréquent	Crise drépanocytaire[a]
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique[b]
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Glomérulonéphrite

a) Voir ci-dessous.
b) Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des douleurs dans les extrémités, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs thoraciques musculosquelettiques, des douleurs dans le cou.

Description de certains effets indésirables particuliers :
Des cas de RGVH et des issues fatales ont été rapportés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été rapportés après commercialisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Les cas rapportés concernaient généralement des patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé, de sepsis, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Patients atteints de cancer :
Dans les essais cliniques randomisés, contrôlés contre placebo, le filgrastim n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie cytotoxique. Au cours de ces essais cliniques, les effets indésirables ont été décrits à une fréquence égale entre les patients traités par filgrastim/chimiothérapie et ceux traités par placebo/chimiothérapie incluant les nausées et vomissements, l'alopécie, la diarrhée, la fatigue, l'anorexie (diminution de l'appétit), l'inflammation des muqueuses, les céphalées, la toux, les éruptions cutanées, les douleurs thoraciques, l'asthénie, les douleurs pharyngolaryngées (douleurs oropharyngées) et la constipation.
Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de vascularite cutanée ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant du filgrastim n'est pas connu. La survenue de ces cas a été estimée peu fréquente d'après les données des essais cliniques.
Des cas de syndromes de Sweet (dermatose aiguë fébrile) ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation. Leur survenue a été estimée peu fréquente d'après les données des essais cliniques.
Dans le cadre des études cliniques et au cours de la surveillance après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires, incluant des pneumopathies interstitielles, des œdèmes pulmonaires et des infiltrations pulmonaires, ont été rapportés ; dans certains cas, ces effets ont évolué vers une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant avoir une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été observés de manière peu fréquente à la suite de l'administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été fatals (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, dyspnée et hypotension, survenues lors du traitement initial ou d'un traitement ultérieur, ont été rapportées dans le cadre des études cliniques et de la pharmacovigilance. Globalement, ces réactions ont été signalées plus fréquemment à la suite d'une administration par voie intraveineuse. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui suggère un lien de causalité. L'administration de filgrastim doit être définitivement arrêtée chez les patients connaissant une réaction allergique grave.
Au cours de la surveillance après commercialisation, des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Leur survenue a été estimée peu fréquente d'après les données des essais cliniques.
Des cas de pseudogoutte ont été rapportés chez des patients atteints de cancer traités par le filgrastim. Leur survenue est estimée peu fréquente d'après les données des essais cliniques.
Donneurs sains en vue de la mobilisation des CSP :
Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas peu fréquents de rupture splénique ont été rapportés chez des donneurs sains et des patients à la suite de l'administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été fatals (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une exacerbation des symptômes arthritiques a été observée de façon peu fréquente.
Une hyperleucocytose (leucocytes > 50 x 10^9/l) a été rapportée chez 41 % des donneurs et une thrombocytopénie transitoire (plaquettes < 100 x 10^9/l) a été rapportée chez 35 % des donneurs à la suite de l'administration du filgrastim et de la cytaphérèse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients atteints de NCS :
Les effets indésirables rapportés incluent la splénomégalie, pouvant être évolutive dans une minorité de cas, la rupture splénique et la thrombocytopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les effets indésirables potentiellement liés au traitement par le filgrastim et survenant habituellement chez < 2 % des patients atteints de NCS ont été les réactions au site d'injection, les céphalées, l'hépatomégalie, l'arthralgie, l'alopécie, l'ostéoporose et les éruptions cutanées.
Lors du traitement au long cours, une vascularite cutanée a été rapportée chez 2 % des patients atteints de NCS.
Chez les patients infectés par le VIH :
Une splénomégalie considérée comme imputable au traitement par le filgrastim a été rapportée chez < 3 % des patients. Dans tous les cas, celle-ci était légère ou modérée lors de l'examen clinique et d'évolution favorable ; aucun patient n'a présenté d'hypersplénisme ou subi de splénectomie. La splénomégalie étant fréquemment observée chez les patients infectés par le VIH et, à des degrés divers, chez la plupart des patients atteints du SIDA, le lien de causalité avec le traitement par le filgrastim n'est pas clairement établi (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Population pédiatrique :
Les données des études cliniques chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique, ce qui suggère que la pharmacocinétique du filgrastim ne présente pas de différences en fonction de l'âge. Le seul effet indésirable régulièrement rapporté a été les douleurs musculosquelettiques, ce qui ne diffère pas de l'expérience acquise chez la population adulte.
Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer davantage l'utilisation du filgrastim chez les sujets pédiatriques.
Autres populations particulières :
Utilisation en gériatrie :
Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes (> 18 ans) recevant une chimiothérapie cytotoxique et l'expérience clinique n'a révélé aucune différence de réponse au traitement entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer l'utilisation du filgrastim chez les sujets gériatriques dans les autres indications approuvées du filgrastim.
Patients pédiatriques atteints de NCS :
Des cas de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ont été rapportés chez des patients pédiatriques atteints de neutropénie chronique sévère ayant reçu un traitement chronique par le filgrastim. Leur survenue est estimée « fréquente » d'après les données des essais cliniques.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage du filgrastim n'ont pas été établis. L'interruption du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50 % des neutrophiles circulants en l'espace de 1 à 2 jour(s), et un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteur de croissance leucocytaire (code ATC : L03AA02).
Zarzio est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.
Le G-CSF est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Zarzio, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes en 24 heures. Chez certains patients atteints de neutropénie chronique sévère, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales. Certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées, comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50 % en 1 à 2 jour(s) et se normalise dans un délai de 1 à 7 jour(s).
L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement la durée des neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation après une chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après une chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces contextes. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle.
L'administration du filgrastim soit utilisé seul, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytaphérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée. L'injection de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire.
Chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim, la reconstitution hématologique est significativement plus rapide que chez les patients recevant une greffe de moelle osseuse allogénique, avec un délai significativement plus court de récupération plaquettaire non soutenue par transfusion plaquettaire.
Une étude rétrospective européenne évaluant l'utilisation de G-CSF à la suite d'une greffe de moelle osseuse allogénique chez des patients atteints de leucémie aiguë a indiqué un risque accru de RGCH, de mortalité associée au traitement (MAT), ainsi que de mortalité, lorsque le G-CSF était administré. Une étude internationale rétrospective distincte chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde et de leucémie chronique myéloïde n'a montré aucun effet sur le risque de RGCH, MAT et mortalité. Une méta-analyse d'études portant sur des allogreffes, incluant les résultats de 9 études prospectives randomisées, 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoins, n'a détecté aucun effet sur le risque de RGCH aiguë, de RGCH chronique ou de mortalité précoce associée au traitement.

Risque Relatif (IC à 95 %) de RGCH et de MAT à la suite d'un traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse

Publication Période de l'étude [n]	RGCH de grade aigu II-IV	RGCH chronique	MAT
Méta-analyse (2003) 1986-2001[a] [1198]	1,08 (0,87-1,33)	1,02 (0,82-1,26)	0,70 (0,38-1,31)
Étude européenne rétrospective (2004) 1992-2002[b] [1789]	1,33 (1,08-1,64)	1,29 (1,02-1,61)	1,73 (1,30-2,32)
Étude internationale rétrospective (2006) 1995-2000[b] [2110]	1,11 (0,86-1,42)	1,10 (0,86-1,39)	1,26 (0,95-1,67)

a) L'analyse comprend des études impliquant des greffes de moelle osseuse au cours de cette période ; dans certaines études, du GM-CSF a été utilisé.
b) L'analyse comprend des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse au cours de cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de CSP :
Chez les donneurs sains, la dose de 1 MU/kg/jour (10 µg/kg/jour) administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité supérieure ou égale à 4 x 10^6 cellules CD34$^+$/kg de poids corporel du receveur après deux cytaphérèses.
L'utilisation du filgrastim chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie chronique sévère (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences.
L'utilisation du filgrastim chez les patients infectés par le VIH maintient un taux normal de polynucléaires neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale du VIH n'a été mise en évidence.
Comme les autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés de stimulation des cellules endothéliales humaines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des études croisées randomisées, en double aveugle, à dose unique ou multiple, menées chez 204 volontaires sains ont montré que le profil pharmacocinétique de Zarzio est comparable à celui du produit de référence après administration par voie sous-cutanée ou intraveineuse.
Absorption :
L'administration sous-cutanée d'une dose unique de 0,5 MU/kg (5 µg/kg) a conduit à une concentration sérique maximale (Cmax) après une tmax de 4,5 ± 0,9 heures (moyenne ± écart-type).
Distribution :
Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg. Suite à l'administration sous-cutanée des doses recommandées, la concentration sérique s'est maintenue au-dessus de 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim, que le produit soit administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Élimination :
La demi-vie d'élimination sérique médiane ($t_{1/2}$) du filgrastim après administration sous-cutanée de doses uniques a été comprise entre 2,7 heures (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) et 5,7 heures (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) et a atteint 8,5 à 14 heures respectivement après 7 jours de traitement.
Après administration de filgrastim en perfusion continue pendant une durée allant jusqu'à 28 jours, chez des patients en phase de récupération suite à une greffe de moelle osseuse autologue, aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé et les demi-vies d'élimination ont été comparables.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le filgrastim a été étudié lors d'études de toxicité à dose répétée allant jusqu'à un an ; elles ont révélé des changements attribuables aux actions pharmacologiques attendues, incluant augmentation des leucocytes, hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, granulopoïèse extramédullaire et splénomégalie. Ces modifications étaient réversibles après l'arrêt du traitement.
Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration par voie intraveineuse (80 µg/kg/jour) de filgrastim à des lapins pendant la période d'organogenèse a été toxique pour la mère, augmente les avortements spontanés, les pertes post-implantatoires et diminue la taille moyenne d'une portée vivante ainsi que le poids fœtal.
Sur la base des données rapportées pour un produit similaire au filgrastim de référence, des résultats comparables ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales ont été observés à une dose de 100 µg/kg/jour, une dose toxique pour la mère qui correspondait à une exposition systémique d'environ 50 à 90 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique de 5 µg/kg/jour. La dose à laquelle ont été observés des effets indésirables de toxicité embryofœtale dans cette étude était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspondait à une exposition systémique d'environ 3 à 5 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique.
Chez les rates enceintes, aucune toxicité pour le fœtus, ni pour la mère n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture des rats ayant reçu du filgrastim lors des périodes périnatales et d'allaitement a montré un retard de différenciation externe et un retard de croissance (⩾ 20 µg/kg/jour) ainsi qu'une légère diminution du taux de survie (100 µg/kg/jour).
Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles avec le filgrastim.

DP INCOMPATIBILITÉS

Zarzio ne doit pas être dilué dans une solution saline.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique, sauf s'il est dilué dans une solution de glucose 50 mg/ml (5 %), cf Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 36 mois.
À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pendant sa durée de vie et pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir le produit du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 72 heures. A l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.
Après dilution :
La stabilité physicochimique de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules des solutions limpides sans particules doivent être utilisées.
Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité du filgrastim.
Zarzio ne contient aucun conservateur. Du fait du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies de Zarzio sont exclusivement à usage unique.
La partie intérieure du capuchon protecteur de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex). Les personnes sensibles au latex doivent donc faire particulièrement attention avec Zarzio (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dilution préalable à l'administration (optionnelle) :
Si nécessaire, Zarzio peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %).
Une dilution à une concentration finale < 0,2 MU/ml (2 µg/ml) n'est jamais recommandée.
Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations < 1,5 MU/ml (15 µg/ml), il faut ajouter de l'albumine humaine sérique (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/ml.
Exemple : dans un volume final de 20 ml, toutes les doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être administrées avec 0,2 ml d'albumine humaine sérique à 200 mg/ml (20 %) Ph. Eur.
Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %), le filgrastim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, y compris le polyvinylchloride, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.
Utilisation de la seringue préremplie munie d'un protège-aiguille de sécurité :
Le protège-aiguille de sécurité couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure par l'aiguille. Cela n'affecte pas le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le protège-aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.
Élimination :
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle.
AMM EU /1/08/495/001 ; CIP 3400939354415 (2009, RCP rév 25.02.16) 1 x 30 MU.
EU /1/08/495/003 ; CIP 3400939354644 (2009, RCP rév 25.02.16) 5 x 30 MU.
EU /1/08/495/005 ; CIP 3400939354873 (2009, RCP rév 25.02.16) 1 x 48 MU.
EU /1/08/495/007 ; CIP 3400939355016 (2009, RCP rév 25.02.16) 5 x 48 MU.
Prix : 84,44 € (1 seringue de solution à 30 MU).
403,34 € (5 seringues de solution à 30 MU).
133,08 € (1 seringue de solution à 48 MU).
634,36 € (5 seringues de solution à 48 MU).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Autriche.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Info medic, pharmacovigilance et service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr

ZAVEDOS ® gélule

idarubicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 5 mg (orange), *à 10 mg* (blanc et orange) *et à 25 mg* (blanche) : Flacons unitaires.

COMPOSITION

	p gélule
Idarubicine (DCI) chlorhydrate	5 mg
ou	10 mg
ou	25 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, palmito-stéarate de glycérol. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer rouge (gél à 5 mg et à 10 mg). Encre noire.

DC INDICATIONS

Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :
- chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées ;
- risques liés à une aplasie prolongée, estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Deux schémas posologiques sont proposés :
Schéma hebdomadaire :
- Traitements d'induction et de consolidation : la dose recommandée est de 20 mg/m^2 par semaine, pendant 4 semaines.
- Traitement de rattrapage : chez les patients non répondeurs, la dose pourra être augmentée à 40 mg/m^2 par semaine, pendant 4 semaines.

Schéma quotidien :
La dose recommandée est de 30 mg/m^2 par jour, pendant 3 jours consécutifs, en monochimiothérapie ou entre 15 et 30 mg/m^2 par jour, pendant 3 jours consécutifs, en association avec d'autres cytostatiques.
Ces schémas posologiques doivent être considérés en tenant compte de l'état hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés.
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose doit être réduite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
MODE D'ADMINISTRATION :
Afin d'éviter tout contact avec la peau, la prise des gélules s'effectue directement à partir du flacon. Elles doivent être avalées entières avec un peu d'eau ; en aucun cas, elles ne doivent être ouvertes, sucées, mâchées, ni même mordues.
Les gélules peuvent être prises au cours d'un repas léger.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité connue à l'idarubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, et/ou à d'autres anthracyclines ou anthracènediones.
- Infections non contrôlées.
- Insuffisance rénale grave.
- Insuffisance hépatique grave.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (cf Interactions).
- Sujets présentant une cardiomyopathie.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Infarctus du myocarde récent de moins de 6 mois.
- Arythmie sévère.
- Myélosuppression persistante.
- Traitements antérieurs par l'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones aux doses maximales cumulatives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :

L'administration de Zavedos doit se faire sous stricte surveillance médicale.

Les patients ne doivent plus présenter les effets indésirables d'une thérapie cytotoxique antérieure (tels que stomatites, neutropénie, thrombocytopénies, et infections généralisées) avant de commencer le traitement avec Zavedos.

En raison de données cliniques insuffisantes, il n'est pas recommandé d'utiliser Zavedos gélule pour le traitement des transformations aiguës de syndromes myélodysplasiques et syndromes myéloprolifératifs.

Fonction cardiaque :

Un risque de cardiotoxicité est associé au traitement par les anthracyclines. Elle peut se manifester de façon immédiate ou retardée.
- Cardiotoxicité immédiate : elle se manifeste principalement par une tachycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, des anomalies de l'électrocardiogramme (modifications de l'onde T, troubles de conduction auriculoventriculaire, bloc de branche).

Ces effets ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement graves sur le plan clinique et ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement.
- Cardiotoxicité retardée : elle peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les deux à trois mois qui suivent la fin de celui-ci et plus rarement plusieurs mois, voire plusieurs années, après la fin du traitement.

Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente un risque de toxicité cumulative limitant la posologie maximale de ce médicament.

La dose limite cumulative d'idarubicine n'a pas été définie mais à la dose de 93 mg/m², aucune modification de la fonction cardiaque n'a été rapportée. Cependant, une cardiomyopathie liée à l'idarubicine a été rapportée chez 5 % des patients ayant reçu une dose cumulative intraveineuse de 150 à 290 mg/m². Les données disponibles concernant des patients traités par l'idarubicine par voie orale jusqu'à une dose de 400 mg/m² suggèrent une faible probabilité de cardiotoxicité.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement et tout au long de celui-ci afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère :
- Avant le traitement : évaluation clinique, ECG avec soit scintigraphie ventriculaire soit échocardiographie, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue : affection cardiovasculaire symptomatique ou asymptomatique, radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque.
- Au cours du traitement : par un suivi régulier de la FEVG (évaluée par la scintigraphie ventriculaire (MUGA) et/ou une échocardiographie (ECHO)) avec arrêt immédiat de Zavedos dès les premiers signes d'altération fonctionnelle.

Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracycline. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à Zavedos peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.

Chez les nourrissons et les enfants, il apparaît une plus grande susceptibilité aux anthracyclines et à leur toxicité cardiaque. Une évaluation périodique à long terme de la fonction cardiaque (sur plusieurs années) doit être réalisée.

Il est probable que la toxicité de Zavedos et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive. Les anthracyclines, y compris l'idarubicine, ne devront pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple le trastuzumab) à moins de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient.

Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux ayant une longue demi-vie comme le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie du trastuzumab étant approximativement de 28 à 38 jours, ce produit peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines, les patients doivent alors bénéficier d'une surveillance étroite de la fonction cardiaque.

Toxicité hématologique :

Comme les autres cytotoxiques, Zavedos peut provoquer une myélosuppression. La principale manifestation de toxicité hématologique de Zavedos est une leucopénie et/ou une neutropénie dose-dépendante et réversible ; cette myélosuppression est aussi la toxicité dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10e et le 14e jour de traitement ; généralement, les valeurs des leucocytes/neutrophiles se normalisent vers le 21e jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi survenir.

Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère incluent fièvre, infection, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès.

Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de Zavedos par voie orale n'est pas recommandée chez les patients ayant eu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Leucémies secondaires :

Des leucémies secondaires, avec ou sans phase préleucémique, ont été rapportées chez les patients traités par anthracyclines, dont Zavedos. Les leucémies secondaires sont plus fréquentes lorsque le produit est administré en combinaison avec des agents antinéoplasiques altérant l'ADN, lorsque les patients ont été prétraités avec un médicament cytotoxique ou quand les doses d'anthracyclines ont été augmentées par palier. Ces leucémies secondaires peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans.

Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux dont Zavedos (cf Effets indésirables) peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par Zavedos doit faire l'objet d'une surveillance hématologique.

Toxicité gastro-intestinale :

Zavedos est un produit émétisant. Une mucite (généralement une stomatite, moins souvent une œsophagite) apparaît généralement en début de traitement. En cas de gravité, elle peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse. La plupart des patients guérissent vers la 3e semaine de traitement.

Des événements gastro-intestinaux sévères (tels que perforations ou saignements) ont été occasionnellement observés chez des patients traités par Zavedos par voie orale et présentant une leucémie aiguë ou une autre pathologie ou traitement antérieur connus pour entraîner des complications gastro-intestinales.

Chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active avec un risque accru de saignement et/ou de perforation, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice risque de l'administration orale de Zavedos.

Fonction hépatique et/ou rénale :

Les insuffisances hépatiques et/ou rénales peuvent affecter le métabolisme de l'idarubicine, les fonctions hépatiques et rénales (taux de bilirubine sérique et de créatinine sérique) doivent donc être évaluées avant et pendant le traitement. Dans un certain nombre d'études cliniques de phase III, le traitement par Zavedos était contre-indiqué lorsque les taux de bilirubine et/ou de créatinine sériques dépassaient 2,0 mg/dL.

En l'absence de données de pharmacocinétique, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale même modérée, l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée.

Syndrome de lyse tumorale :

Zavedos peut induire une hyperuricémie du fait d'une augmentation du catabolisme des purines qui survient lors de la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) après administration du traitement. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, calcium, phosphates, et créatinine doivent être évalués régulièrement en cours de traitement. L'hydratation, une alcalinisation des urines très prudente et un traitement prophylactique par allopurinol ou par un autre agent hypo-uricémiant pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections :

L'association avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée, elle peut conduire à une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (cf Contre-indications, Interactions). Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant leur efficacité peut être diminuée.

Avant d'entreprendre le traitement antileucémique, il est nécessaire de contrôler toute infection systémique par les mesures appropriées.

Reproduction :

Il est conseillé aux hommes traités par idarubicine de conserver leur sperme avant de débuter le traitement en raison d'une possible infertilité et/ou d'effets génotoxiques du sperme causés par l'idarubicine.

Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir d'enfant pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine.

Les femmes en âge de procréer et les hommes traités doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Autres :

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, incluant des embolies pulmonaires, ont été rapportés lors de l'utilisation de Zavedos.

Ce médicament est déconseillé en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Zavedos, en association avec d'autres chimiothérapies, peut conduire à une toxicité additive et notamment concernant les effets médullaires/hématologiques et les effets gastro-intestinaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de Zavedos dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques, de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par exemple anticalciques) requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.

Les modifications de la fonction hépatique ou rénale induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une myélosuppression additive peut apparaître quand une radiothérapie est réalisée de manière concomitante, ou 2 à 3 semaines avant le traitement par Zavedos.

Communes à tous les cytotoxiques :

Contre-indiquées (cf Contre-indications) :
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Spécifiques à l'idarubicine :
- L'absorption de l'idarubicine ne semble pas être diminuée par l'alimentation.
- Les antiacides diminuent l'absorption digestive de Zavedos : par conséquent, l'association concomitante est à proscrire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'idarubicine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré que l'idarubicine est embryotoxique et tératogène chez le rat mais pas chez le lapin (cf Sécurité préclinique).

Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine et doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Si l'idarubicine est utilisée pendant la grossesse, ou si une patiente découvre sa grossesse durant le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débuter le traitement.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'idarubicine dans le lait maternel n'est pas connu. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté durant le traitement par idarubicine.

FERTILITÉ :

L'idarubicine peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes et/ou une infertilité. Pour ces raisons, les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débuter le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants listés par ordre de fréquence ont été rapportés durant l'administration de Zavedos (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Infections et infestations :
- Très fréquent : infection.
- Peu fréquent : sepsis/septicémies.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :
- Peu fréquent : leucémies secondaires (leucémies myéloïdes aiguës, et syndrome myélodysplasique).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : anémies, leucopénies, neutropénies, neutropénie fébrile, pancytopénies, thrombocytopénies.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : anorexie.
- Peu fréquent : hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale), déshydratation.
- Fréquence indéterminée : hyperphosphorémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphaturie (syndrome de lyse tumorale).

Affections cardiaques :
- Très fréquent : tachycardie sinusale, tachyarythmies, bradycardie, diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Peu fréquent : anomalies de l'ECG (dont modifications non spécifiques du segment ST), infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.
- Très rare : bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, myocardite, péricardite.

Affections vasculaires :
- Fréquent : phlébite, thrombose veineuse profonde, hémorragies.
- Peu fréquent : choc.
- Très rare : bouffées de chaleur, embolie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées, mucite/stomatite, douleurs abdominales ou sensations de brûlures.
- Fréquent : hémorragies du tractus gastro-intestinal.
- Peu fréquent : œsophagites et colites (incluant des entérocolites sévères/entérocolites neutropéniques avec perforation).
- Très rare : érosions/ulcérations.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : alopécie.
- Fréquent : rash, prurit, réactions cutanées réactivées dans la zone irradiée.
- Peu fréquent : urticaire, hyperpigmentation cutanée et unguéale.
- Très rare : érythème acral.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fièvre.

Investigations :
- Très fréquent : diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG (anomalie de l'onde T).
- Fréquent : élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Affection du système nerveux :
- Rare : hémorragie cérébrale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage comporte un risque de toxicité myocardique aiguë et différée, et un risque de majoration de la myélodépression et des autres effets indésirables.

L'administration de très fortes doses d'idarubicine risque de provoquer une toxicité myocardique aiguë dans les 24 heures et une myélodépression sévère pendant les 7 à 14 jours suivants.

Le traitement repose sur le maintien des fonctions vitales dans des unités de soins spéciales, sur des mesures comme des transfusions sanguines et des soins infirmiers palliatifs.

Des cas d'insuffisance cardiaque différée ont été observés plusieurs mois après le surdosage en anthracyclines.

Il convient donc de surveiller soigneusement le patient et, si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent, d'instaurer un traitement adéquat.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et apparentés (code ATC : L01DB06 ; L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines.

L'idarubicine interagit avec l'ADN en s'intercalant entre

2 bases adjacentes, interagit avec la topo-isomérase II et a un effet inhibiteur sur la synthèse des acides nucléiques.
L'idarubicine est plus active que la daunorubicine et est active sur les leucémies murines et les lymphomes, aussi bien par voie intraveineuse que *per os*.
Les études réalisées *in vitro* sur des cellules humaines ou murines présentant une résistance aux anthracyclines ont montré une résistance croisée, moindre avec l'idarubicine qu'avec la doxorubicine et la daunorubicine.
Les études de cardiotoxicité chez l'animal ont montré que l'idarubicine a un index thérapeutique supérieur à celui de la doxorubicine et de la daunorubicine.
Chez le rat, à doses égales, l'idarubicinol est moins cardiotoxique que l'idarubicine.
La modification apportée en position 4 du noyau de l'anthracycline confère à l'idarubicine une forte lipophilie ; de ce fait, l'idarubicine présente une meilleure pénétration intracellulaire que la doxorubicine ou la daunorubicine.
Le principal métabolite, l'idarubicinol, a montré une activité antitumorale *in vivo* et *in vitro*, sur des modèles expérimentaux.
Sur le plan clinique, il existe un taux de rémission complète inférieur à 10 % à 4 semaines, à la dose recommandée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration orale chez des patients présentant des fonctions rénales ou hépatiques normales, l'idarubicine est rapidement absorbée avec une concentration plasmatique maximale atteinte 2 à 4 heures après l'administration.
L'idarubicine est éliminée de la circulation systémique avec une large demi-vie d'élimination entre 10 et 35 heures et est largement métabolisée en un métabolite actif, l'idarubicinol, dont la demi-vie d'élimination est plus lente, entre 33 et 60 heures. Chez les sujets de plus de 60 ans, l'élimination de l'idarubicinol est diminuée.
Administré par voie orale, le médicament est principalement éliminé par voie biliaire, surtout sous forme d'idarubicinol. L'élimination urinaire représente 1 à 2 % de la dose sous forme inchangée et jusqu'à 4,6 % sous forme d'idarubicinol.
La biodisponibilité absolue de l'idarubicine présente une variabilité importante et est comprise entre 18 % et 39 % (les valeurs extrêmes observées étant 3 % et 77 %), celle de l'idarubicinol est plus élevée, de 29 à 58 % (valeurs extrêmes : 12-153 %).
Quand la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, la clairance corporelle totale de l'idarubicine baisse. Une adaptation posologique est par conséquent nécessaire en fonction de l'âge et des paramètres biologiques rénaux.
Le médicament a été dosé dans les cellules sanguines et médullaires nucléées de patients leucémiques. Ces études montrent que la pénétration intracellulaire d'idarubicine est rapide et presque parallèle à la présence du produit dans le plasma. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol dans les cellules nucléées du sang et de la moelle sont plus de 200 fois supérieures aux valeurs plasmatiques après administration par voie orale.
Les vitesses d'élimination de l'idarubicine et de l'idarubicinol dans le plasma et les cellules sont pratiquement comparables.

Populations à risque :

Insuffisance hépatique et rénale :
La pharmacocinétique de l'idarubicine chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale n'a pas été complètement étudiée. Il est probable que chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère, le métabolisme de l'idarubicine peut être altéré et conduire à une augmentation des concentrations systémiques d'idarubicine. Le métabolisme de l'idarubicine peut être affecté par une insuffisance rénale. C'est pourquoi l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et l'idarubicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (cf Contre-indications).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les organes cibles de l'idarubicine par voie orale sont qualitativement similaires à ceux observés avec l'idarubicine par voie intraveineuse et les autres anthracyclines : systèmes hématolymphopoïétique et immunitaire, tractus gastro-intestinal, cœur, foie, reins et les testicules.
Le foie et les reins sont généralement plus altérés par voie intraveineuse que par voie orale, alors que le tractus gastro-intestinal et les testicules le sont de façon identique.
L'idarubicine, comme les autres anthracyclines, doit être considérée comme étant mutagène, tératogène et potentiellement carcinogène.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Avant la prise orale de Zavedos, s'assurer que les gélules sont intactes.
Afin d'éviter tout contact avec la peau, la prise de gélules s'effectue directement à partir du flacon. Elles doivent être avalées entières, avec un peu d'eau ; en aucun cas, elles ne doivent être ouvertes, sucées, mâchées, ni même mordues.
En cas de contact avec la peau, il convient de traiter immédiatement par lavage abondant à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium.
En cas de contact avec les yeux, des soins médicaux spécifiques doivent être apportés.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM 3400936574915 (1998, RCP rév 11.01.16) gél 5 mg.
3400936575165 (1998, RCP rév 11.01.16) gél 10 mg.
3400936574854 (1998, RCP rév 11.01.16) gél 25 mg.
Prix : 31,23 € (gélule à 5 mg).
54,50 € (gélule à 10 mg).
136,31 € (gélule à 25 mg).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZAVEDOS® solution pour perfusion
idarubicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution pour perfusion IV à 5 mg/5 ml : Flacon de 5 ml, boîte unitaire.
Solution pour perfusion IV à 10 mg/10 ml : Flacon de 10 ml, boîte unitaire.
Solution pour perfusion IV à 20 mg/20 ml : Flacon de 20 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p flacon* de 5 ml	de 10 ml	de 20 ml
Idarubicine chlorhydrate	5 mg	10 mg	20 mg

Excipients (communs) : glycérol, acide chlorhydrique (qs pH 3-4), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

- Leucémies aiguës myéloblastiques.
- L'idarubicine en association avec la cytarabine est indiquée dans le traitement de 1re ligne d'induction de la rémission chez des enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM).
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- ***Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) :***
  Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m² par jour en IV pendant 3 jours consécutifs, ou 8 mg/m² par jour en IV pendant 5 jours consécutifs.
  Régimes en association :
  Chez les enfants atteints de LAM, l'intervalle de dose recommandé pour l'idarubicine en association avec la cytarabine est de 10 à 12 mg/m² de surface corporelle et par jour pendant 3 jours en injection intraveineuse lente.
  Remarque : ces recommandations sont générales. Pour la posologie exacte, reportez-vous aux protocoles individuels.
- ***Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :***
  Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m² par jour en IV pendant 3 jours consécutifs ; chez l'enfant, la dose recommandée est de 10 mg/m² par jour en IV pendant 3 jours consécutifs.
- ***Dose cumulative :***
  Une dose cumulative de 93 mg/m² apparaît rarement cardiotoxique chez l'adulte. Le petit enfant peut être plus susceptible à la cardiotoxicité cumulative.

Ces schémas posologiques doivent être considérés en tenant compte de l'état hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse stricte ; la solution doit être administrée lentement en 5 à 10 minutes via une tubulure d'une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %.
Une injection en bolus n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut également se produire en présence d'un retour veineux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Attention :
Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse.
Toute extravasation risquerait de produire une nécrose de tissus environnants.
Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

Modalités de manipulation :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment de blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation de cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, et/ou à d'autres anthracyclines ou anthracènediones.
- Sa prescription doit être évitée chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique.
- Insuffisance rénale grave.
- Insuffisance hépatique grave.
- Infections non contrôlées.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (cf Interactions).
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Infarctus du myocarde récent de moins de 6 mois.
- Cardiomyopathie sévère.
- Arythmie sévère.
- Myélosuppression persistante.
- Traitements antérieurs par l'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones aux doses maximales cumulatives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :
Zavedos sous forme injectable s'administre par voie intraveineuse stricte.
Zavedos doit être administré sous la surveillance d'un médecin compétent et habitué aux thérapies cytotoxiques.
Les patients ne doivent plus présenter les effets indésirables d'une thérapie cytotoxique antérieure (tels que stomatites, neutropénie, thrombocytopénies et infections généralisées) avant de commencer le traitement avec Zavedos.

Fonction cardiaque :
Un risque de cardiotoxicité est associé au traitement par les anthracyclines. Elle peut se manifester de façon immédiate ou retardée.
- Cardiotoxicité immédiate : elle se manifeste principalement par une tachycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, des anomalies de l'électrocardiogramme (modifications de l'onde T, troubles de conduction auriculoventriculaire, bloc de branche).

Ces effets ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement graves sur le plan clinique et ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement.
- Cardiotoxicité retardée : elle peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les deux à trois mois qui suivent la fin de celui-ci et plus rarement plusieurs mois voire plusieurs années après la fin du traitement.

Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente un risque de toxicité cumulative limitant la posologie maximale de ce médicament.
La dose limite cumulative d'idarubicine n'a pas été définie mais à la dose de 93 mg/m², aucune modification de la fonction cardiaque n'a été rapportée. Cependant, une cardiomyopathie liée à l'idarubicine a été rapportée chez 5 % des patients ayant reçu une dose cumulative intraveineuse de 150 à 290 mg/m². Les données disponibles concernant des patients traités par l'idarubicine par voie orale jusqu'à une dose de 400 mg/m² suggèrent une faible probabilité de cardiotoxicité.
La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement et tout au long de celui-ci afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère.
- Avant le traitement : évaluation clinique, ECG avec soit scintigraphie ventriculaire, soit échocardiographie, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue : affection cardiovasculaire symptomatique ou asymptomatique, radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque.
- Au cours du traitement : par un suivi régulier de la FEVG (évaluée par la scintigraphie ventriculaire (MUGA) et/ou une échocardiographie (ECHO)) avec arrêt immédiat de Zavedos dès les premiers signes d'altération fonctionnelle.

Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracycline. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.
Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à Zavedos peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.
- Effets retardés : les nourrissons et les enfants semblent présenter une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines et leur fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance régulière à long terme.

Il est probable que la toxicité de Zavedos et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive.
Les anthracyclines, y compris l'idarubicine, ne devront pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple le trastuzumab) à moins de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient (cf Interactions).
Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux ayant une longue demi-vie comme le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab étant approximativement de 28 à 38 jours, ce produit peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines, les patients doivent alors bénéficier d'une surveillance étroite de la fonction cardiaque.

Toxicité hématologique :
Comme les autres cytotoxiques, Zavedos peut provoquer une myélosuppression. La principale manifestation de toxicité hématologique de Zavedos est une leucopénie et/ou une neutropénie dose-dépendante et réversible ; cette myélosuppression est aussi la toxicité dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10e et le 14e jour de traitement ; généralement, les valeurs des leucocytes/neutrophiles se normalisent vers le 21e jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi survenir.
Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère incluent fièvre, infection, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès.
Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement.
En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de Zavedos par voie orale n'est pas recommandée chez les patients ayant eu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Leucémies secondaires :
Des leucémies secondaires, avec ou sans phase préleucémique, ont été rapportées chez les patients traités par anthracyclines, dont Zavedos. Les leucémies secondaires sont plus fréquentes lorsque le produit est administré en combinaison avec des agents antinéoplasiques altérant l'ADN, lorsque les patients ont été prétraités avec un médicament cytotoxique ou quand les doses d'anthracyclines ont été augmentées par palier. Ces leucémies secondaires peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans.
Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux, dont Zavedos (cf Effets indésirables), peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par Zavedos doit faire l'objet d'une surveillance hématologique.

Toxicité gastro-intestinale :
Zavedos est un produit émétisant. Une mucite (généralement une stomatite, moins souvent une œsophagite) apparaît généralement en début de traitement. En cas de gravité, elle peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse. La plupart des patients guérissent vers la 3e semaine de traitement.
Des événements gastro-intestinaux sévères (tels que perforations ou saignements) ont été occasionnellement observés chez des patients traités par Zavedos par voie orale et présentant une leucémie aiguë ou une autre pathologie ou traitement antérieur connus pour entraîner des complications gastro-intestinales.
Chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active avec un risque accru de saignement et/ou de perforation, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice risque de l'administration orale de Zavedos.

Fonction hépatique et/ou rénale :
Les insuffisances hépatiques et/ou rénales peuvent affecter le métabolisme de l'idarubicine, les fonctions hépatiques et rénales (taux de bilirubine sérique et de créatinine sérique) doivent donc être évaluées avant et pendant le traitement. Dans un certain nombre d'études cliniques de phase III, le traitement par Zavedos était

contre-indiqué lorsque les taux de bilirubine et/ou de créatinine sériques dépassaient 2,0 mg/dL.
En l'absence de données de pharmacocinétique, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale même modérée, l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée.

Effets au site d'injection :
Des scléroses peuvent apparaître au sein des petits vaisseaux ou à la suite d'injections répétées dans la même veine. Le respect des recommandations d'administration peut réduire le risque de phlébite ou de thrombophlébite au site d'injection (cf Posologie/Mode d'administration).

Extravasation :
Une extravasation de Zavedos durant l'injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, inflammation sévère du tissu sous-cutané) et une nécrose. L'apparition de ces signes durant l'injection intraveineuse de Zavedos doit conduire à l'arrêt immédiat de l'administration.
En cas d'extravasation, le dexrazoxane peut être utilisé en prévention ou pour réduire les dommages tissulaires.

Syndrome de lyse tumorale :
Zavedos peut induire une hyperuricémie du fait d'une augmentation du catabolisme des purines qui survient lors de la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) après administration du traitement. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, calcium, phosphates et créatinine doivent être évalués régulièrement en cours de traitement. L'hydratation, une alcalinisation des urines très prudente et un traitement prophylactique par allopurinol ou par un autre agent hypo-uricémiant pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections :
L'association avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée, elle peut conduire à une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (cf Contre-indications, Interactions). Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant leur efficacité peut être diminuée.
Avant d'entreprendre le traitement antileucémique, il est nécessaire de contrôler toute infection systémique par les mesures appropriées.

Reproduction :
Il est conseillé aux hommes traités par idarubicine de conserver leur sperme avant de débuter le traitement en raison d'une possible infertilité et/ou d'effets génotoxiques du sperme causés par l'idarubicine.
Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir d'enfant pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.
Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine.
Les femmes en âge de procréer et les hommes traités doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Autres :
Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, incluant des embolies pulmonaires, ont été rapportés lors de l'utilisation de Zavedos.
Ce médicament est déconseillé en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (cf Interactions).
Les patients doivent être avertis que ce médicament peut être à l'origine d'une coloration rouge des urines 1 à 2 jours après son administration.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Zavedos, en association avec d'autres chimiothérapies, peut conduire à une toxicité additive et notamment concernant les effets médullaires/hématologiques et les effets gastro-intestinaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de Zavedos dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques, de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par ex anticalciques), requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.
Les modifications de la fonction hépatique ou rénale induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Une myélosuppression additive peut apparaître quand une radiothérapie est réalisée de manière concomitante, ou 2 à 3 semaines avant le traitement par Zavedos.

Communes à tous les cytotoxiques :
Contre-indiquées (cf Contre-indications) :
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :
- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'idarubicine chez la femme enceinte.
Les études chez l'animal ont montré que l'idarubicine est embryotoxique et tératogène chez le rat mais pas chez le lapin (cf Sécurité préclinique).
Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine et doivent utiliser une méthode efficace de contraception.
Si l'idarubicine est utilisée pendant la grossesse, ou si une patiente découvre sa grossesse durant le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.
Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débuter le traitement.

ALLAITEMENT :
Le passage de l'idarubicine dans le lait maternel n'est pas connu. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté durant le traitement par idarubicine.

FERTILITÉ :
L'idarubicine peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes et/ou une infertilité. Pour ces raisons, les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débuter le traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets de Zavedos sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été systématiquement évalués.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par Zavedos avec les fréquences suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1 000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :
- Très fréquent : infection.
- Peu fréquent : sepsis/septicémies.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :
- Peu fréquent : leucémies secondaires (leucémies myéloïdes aiguës et syndrome myélodysplasique).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : anémies, leucopénies, neutropénies, neutropénie fébrile, pancytopénies, thrombocytopénies.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : anorexie.
- Peu fréquent : hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale), déshydratation.
- Fréquence indéterminée : hyperphosphorémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphaturie (syndrome de lyse tumorale).

Affections cardiaques :
- Très fréquent : tachycardie sinusale, tachyarythmies, bradycardie, diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Fréquent : cardiomyopathie.
- Peu fréquent : anomalies de l'ECG (dont modifications non spécifiques du segment ST), infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.
- Très rare : bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, myocardite, péricardite.

Affections vasculaires :
- Fréquent : phlébite, thrombose veineuse profonde, hémorragies.
- Peu fréquent : choc.
- Très rare : bouffées de chaleur, embolie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées, mucite/stomatite, douleurs abdominales ou sensations de brûlures.
- Fréquent : hémorragies du tractus gastro-intestinal, coliques.
- Peu fréquent : œsophagites et colites (incluant des entérocolites sévères/entérocolites neutropéniques avec perforation).
- Très rare : érosions/ulcérations.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Toxicité locale (fréquence indéterminée) :
  - En cas d'extravasation : douleur locale, lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, inflammation sévère du tissu sous-cutané).
  - En cas de réaction au point d'injection : scléroses au sein des petits vaisseaux.
- Très fréquent : alopécie.
- Fréquent : rash, prurit, réactions cutanées réactivées dans la zone irradiée.
- Peu fréquent : urticaire, hyperpigmentation cutanée et unguéale, cellulite pouvant être sévère, nécrose tissulaire.
- Très rare : érythème acral.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fièvre, céphalée, frisson.

Investigations :
- Très fréquent : diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG (anomalie de l'onde T).
- Fréquent : élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Affection du système nerveux :
- Rare : hémorragie cérébrale.

Système hématopoïétique :
Une myélosuppression marquée est l'effet indésirable le plus sévère du traitement par Zavedos. Celle-ci est toutefois nécessaire à l'éradication des cellules leucémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cardiotoxicité :
Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité cumulative dose-limitante (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Description de certains effets indésirables :
Gastro-intestinaux :
Stomatite et, dans certains cas graves, ulcération de la muqueuse, déshydratation due à des vomissements et diarrhées sévères ; risque de perforation du côlon.
Autres effets indésirables : hyperuricémie :
Une prévention des symptômes de l'hyperuricémie, par hydratation, alcalinisation des urines et prophylaxie par allopurinol, peut minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.
Les effets indésirables sont similaires chez les adultes et les enfants, à l'exception d'une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage comporte un risque de toxicité myocardique aiguë et différée et un risque de majoration de la myélodépression et des autres effets indésirables.
L'administration de très fortes doses d'idarubicine risque de provoquer une toxicité myocardique aiguë dans les 24 heures et une myélodépression sévère pendant les 7 à 14 jours suivants.
Le traitement repose sur le maintien des fonctions vitales dans des unités de soins spéciales, sur des mesures comme des transfusions sanguines et des soins infirmiers palliatifs.
Des cas d'insuffisance cardiaque différée ont été observés plusieurs mois après le surdosage en anthracyclines.
Il convient donc de surveiller soigneusement le patient et, si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent, d'instaurer un traitement adéquat.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et apparentés (code ATC : L01DB06 ; L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs).
Antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines.
L'idarubicine interagit avec l'ADN en s'intercalant entre 2 bases adjacentes, interagit avec la topo-isomérase II, et a un effet inhibiteur sur la synthèse des acides nucléiques.
La modification apportée sur la position 4 du noyau de l'anthracycline confère à l'idarubicine une forte lipophilie ; de ce fait, l'idarubicine présente une meilleure pénétration intracellulaire que la doxorubicine ou la daunorubicine.
Le principal métabolite, l'idarubicinol, a montré une activité antitumorale, *in vivo* et *in vitro*, sur des modèles expérimentaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration IV chez des patients présentant des fonctions rénales ou hépatiques normales, la demi-vie d'élimination de l'idarubicine se situe entre 11 et 25 heures.
97 % et 94 % respectivement d'idarubicine et d'idarubicinol, métabolite actif, sont liés aux protéines plasmatiques.
Le médicament a été dosé dans les cellules sanguines et médullaires nucléées de patients leucémiques. Ces études montrent que les concentrations cellulaires d'idarubicine atteignent leur maximum quelques minutes après l'injection. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol dans les cellules nucléées du sang et de la moelle sont plus de 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.
La valeur extrêmement élevée de la clairance plasmatique totale (0,7 à 0,9 l/min), bien supérieure au débit hépatique prévu, traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus et suggère l'existence d'un métabolisme extra-hépatique important.
L'idarubicine est en grande partie transformée en un métabolite actif, l'idarubicinol, dont la demi-vie d'élimination est plus lente, entre 41 et 69 heures.
La vitesse d'élimination de Zavedos est à peu près comparable dans le plasma et les cellules, sa demi-vie terminale est d'environ 15 heures.
L'idarubicine, métabolisée en majeure partie sous forme d'idarubicinol, est éliminée par voie biliaire et rénale.

Populations à risque :
Insuffisance hépatique et rénale :
La pharmacocinétique de l'idarubicine chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale n'a pas été complètement étudiée. Il est probable que chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère, le métabolisme de l'idarubicine peut être altéré et conduire à une augmentation des concentrations systémiques d'idarubicine. Le métabolisme de l'idarubicine peut être affecté par une insuffisance rénale. C'est pourquoi l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et l'idarubicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :
Les mesures pharmacocinétiques effectuées chez 7 patients pédiatriques recevant de l'idarubicine par voie intraveineuse à des doses comprises entre 15 et 40 mg/m^2 pendant 3 jours ont montré que la demi-vie médiane de l'idarubicine était de 8,5 heures (écart : 3,6-26,4 heures). Le métabolite actif, l'idarubicinol, s'est accumulé pendant les 3 jours de traitement, avec une demi-vie médiane de 43,7 heures (écart : 27,8-131 heures). Dans une autre étude, les mesures pharmacocinétiques effectuées chez 15 patients pédiatriques recevant de l'idarubicine par voie orale à des doses comprises entre 30 et 50 mg/m^2 pendant 3 jours ont montré que le pic de concentration plasmatique d'idarubicine était de 10,6 ng/ml (écart : 2,7-16,7 ng/ml à la dose de 40 mg/m^2). La demi-vie terminale médiane de l'idarubicine était de 9,2 heures (écart : 6,4-25,5 heures). Une accumulation significative d'idarubicinol a été observée sur la période de traitement de 3 jours. La demi-vie terminale de l'idarubicine observée après administration par voie intraveineuse était comparable à celle observée après administration par voie orale chez les patients pédiatriques.
Chez l'adulte, après administration par voie orale de 10 à 60 mg/m^2 d'idarubicine, l'idarubicine était rapidement absorbée avec des pics de concentrations plasmatiques de 4 à 12,65 ng/ml atteints de 1 à 4 heures après l'administration. La demi-vie terminale était de 12,7 $\pm$ 6 heures (moyenne $\pm$ ET). Après administration d'idarubicine par voie intraveineuse chez des adultes, la demi-vie terminale était de 13,9 $\pm$ 5,9 heures et comparable à celle observée après administration par voie orale.
La C_{max} de l'idarubicine étant comparable chez les enfants et les adultes après administration par voie orale, la cinétique de l'absorption ne semble pas différente entre ces deux populations.
Après administration aussi bien par voie orale que par voie intraveineuse, les valeurs de la demi-vie d'élimination de l'idarubicine diffèrent chez les enfants et chez les adultes.
Les valeurs de clairance corporelle totale de l'idarubicine comprises entre 30 et 107,9 l/h/m^2 observées chez les adultes sont supérieures aux valeurs comprises entre 18 et 33 l/h/m^2 observées dans la population pédiatrique. Bien que le volume de distribution de l'idarubicine soit très grand tant chez l'adulte que chez l'enfant, ce qui suggère que la majeure partie du médicament se lie aux tissus, la demi-vie d'élimination plus courte et la clairance corporelle totale plus faible ne s'expliquent pas totalement par un volume de distribution apparent plus faible chez l'enfant que chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les tests *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence des effets mutagènes de l'idarubicine.
L'idarubicine est embryotoxique, tératogène chez le rat et toxique pour les organes reproducteurs.
L'idarubicine, comme les autres anthracyclines et agents cytotoxiques, est carcinogène chez le rat.

DP INCOMPATIBILITÉS

- L'association avec l'héparine entraîne une précipitation du produit.
- Un contact prolongé avec une solution de pH alcalin entraîne une dégradation de l'idarubicine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Du fait de la nature toxique de Zavedos, les recommandations suivantes doivent être suivies :
- Le personnel médical doit être entraîné à l'administration de ce type de médicament.
- Toute femme enceinte doit être exclue de la manipulation de ce médicament.

- En cas de fuite ou de renversement du produit, la surface doit être traitée puis laissée en contact avec l'hypochlorite de sodium dilué (1 % de chlore libre) puis rincée avec de l'eau.
- En cas de contact accidentel de la solution avec la peau ou les yeux, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou à l'eau savonneuse ou avec une solution de bicarbonate de sodium, et consulter un médecin.
- Tous les objets utilisés pour l'administration et le nettoyage (y compris les gants) ainsi que les flacons entamés doivent être placés dans des sacs spéciaux destinés à l'incinération.

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400956286546 (1998, RCP rév 22.06.17) flacon 5 mg/5 ml.
3400956286607 (1998, RCP rév 29.06.17) flacon 10 mg/10 ml.
3400956286775 (1998, RCP rév 22.06.17) flacon 20 mg/20 ml.

Collect.

Dans l'indication « En association avec la cytarabine dans le traitement de 1re ligne d'induction de la rémission chez les enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) » : non agréé Collect à la date du 06.09.17.

Inscrit sur la liste de rétrocession, avec prise en charge à 100 %.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZAVEDOS ®
poudre pour solution pour perfusion
idarubicine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre à 5 mg et à 10 mg pour solution pour perfusion (IV) : Flacon de poudre, boîtes unitaires.

COMPOSITION	*p flacon*
Idarubicine (DCI) chlorhydrate	5 mg
ou	10 mg

Excipient (commun) : lactose.

DC INDICATIONS

- Leucémies aiguës myéloblastiques.
- L'idarubicine, en association avec la cytarabine, est indiquée dans le traitement de 1re ligne d'induction de la rémission chez des enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM).
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) :
  Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m^2 par jour en IV pendant 3 jours consécutifs, ou 8 mg/m^2 par jour en IV pendant 5 jours consécutifs.
  Régimes en association :
  Chez les enfants atteints de LAM, l'intervalle de dose recommandé pour l'idarubicine en association avec la cytarabine est de 10 à 12 mg/m^2 de surface corporelle et par jour pendant 3 jours en injection intraveineuse lente.
  Remarque : ces recommandations sont générales. Pour la posologie exacte, reportez-vous aux protocoles individuels.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :
  Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m^2 par jour en IV pendant 3 jours consécutifs ; chez l'enfant, la dose recommandée est de 10 mg/m^2 par jour en IV pendant 3 jours consécutifs.
- Dose cumulative :
  Une dose cumulative de 93 mg/m^2 apparaît rarement cardiotoxique chez l'adulte. Le petit enfant peut être plus susceptible à la cardiotoxicité cumulative.

Ces schémas posologiques doivent être considérés en tenant compte de l'état hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Reconstitution du produit :

Dissoudre le contenu du flacon de 5 mg dans 5 ml d'eau pour préparations injectables ou le contenu du flacon de 10 mg dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Administration :

Voie intraveineuse stricte ; la solution reconstituée doit être injectée dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, **en 5 à 10 minutes.** Une injection directe n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut également se produire même en présence d'un retour veineux. En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

> *Attention :*
> Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse.
> Toute extravasation risquerait de produire une nécrose de tissus environnants.
> Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

Modalités de manipulation :

> La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local.
> Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment de blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.
> Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation de cytotoxiques.
> Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98, n° 98/188, du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'idarubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, et/ou à d'autres anthracyclines ou anthracènediones.
- Sa prescription doit être évitée chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique.
- Insuffisance rénale grave.
- Insuffisance hépatique grave.
- Infections non contrôlées.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (cf Interactions).
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Infarctus du myocarde récent de moins de 6 mois.
- Arythmie sévère.
- Myélosuppression persistante.
- Traitements antérieurs par l'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones aux doses maximales cumulatives (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Général :

Zavedos sous forme injectable s'administre par voie intraveineuse stricte.

Zavedos doit être administré sous la surveillance d'un médecin compétent et habitué aux thérapies cytotoxiques.

Les patients ne doivent plus présenter les effets indésirables d'une thérapie cytotoxique antérieure (tels que stomatites, neutropénie, thrombocytopénies, et infections généralisées) avant de commencer le traitement avec Zavedos.

Fonction cardiaque :

Un risque de cardiotoxicité est associé au traitement par les anthracyclines. Elle peut se manifester de façon immédiate ou retardée.

- Cardiotoxicité immédiate : elle se manifeste principalement par une tachycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, des anomalies de l'électrocardiogramme (modifications de l'onde T, troubles de conduction auriculoventriculaire, bloc de branche).

Ces effets ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement graves sur le plan clinique et ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement.

- Cardiotoxicité retardée : elle peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les deux à trois mois qui suivent la fin de celui-ci et plus rarement plusieurs mois, voire plusieurs années, après la fin du traitement.

Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente un risque de toxicité cumulative limitant la posologie maximale de ce médicament.

La dose limite cumulative d'idarubicine n'a pas été définie mais à la dose de 93 mg/m^2, aucune modification de la fonction cardiaque n'a été rapportée. Cependant, une cardiomyopathie liée à l'idarubicine a été rapportée chez 5 % des patients ayant reçu une dose cumulative intraveineuse de 150 à 290 mg/m^2. Les données disponibles concernant des patients traités par l'idarubicine par voie orale jusqu'à une dose de 400 mg/m^2 suggèrent une faible probabilité de cardiotoxicité.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement et tout au long de celui-ci afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère :

- Avant le traitement : évaluation clinique, ECG avec soit scintigraphie ventriculaire soit échocardiographie, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue : affection cardiovasculaire symptomatique ou asymptomatique, radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque.
- Au cours du traitement : par un suivi régulier de la FEVG (évaluée par la scintigraphie ventriculaire [MUGA] et /ou une échocardiographie [ECHO]) avec arrêt immédiat de Zavedos dès les premiers signes d'altération fonctionnelle.

Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracycline. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à Zavedos peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.

- Effets retardés : les nourrissons et les enfants semblent présenter une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines et leur fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance régulière à long terme.

Il est probable que la toxicité de Zavedos et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive.

Les anthracyclines, y compris l'idarubicine, ne devront pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple le trastuzumab) à moins de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient.

Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux ayant une longue demi-vie comme le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie du trastuzumab étant approximativement de 28 à 38 jours, ce produit peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines, les patients doivent alors bénéficier d'une surveillance étroite de la fonction cardiaque.

Toxicité hématologique :

Comme les autres cytotoxiques, Zavedos peut provoquer une myélosuppression. La principale manifestation de toxicité hématologique de Zavedos est une leucopénie et/ou une neutropénie dose-dépendante et réversible ; cette myélosuppression est aussi la toxicité dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10e et le 14e jour de traitement ; généralement, les valeurs des leucocytes/neutrophiles se normalisent vers le 21e jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi survenir.

Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère incluent fièvre, infection, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès.

Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de Zavedos par voie orale n'est pas recommandée chez les patients ayant eu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Leucémies secondaires :

Des leucémies secondaires, avec ou sans phase préleucémique, ont été rapportées chez les patients traités par anthracyclines, dont Zavedos. Les leucémies secondaires sont plus fréquentes lorsque le produit est administré en combinaison avec des agents antinéoplasiques altérant l'ADN, lorsque les patients ont été prétraités avec un médicament cytotoxique ou quand les doses d'anthracyclines ont été augmentées par palier. Ces leucémies secondaires peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans.

Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux dont Zavedos (cf Effets indésirables) peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par Zavedos doit faire l'objet d'une surveillance hématologique.

Toxicité gastro-intestinale :

Zavedos est un produit émétisant. Une mucite (généralement une stomatite, moins souvent une œsophagite) apparaît généralement en début de traitement. En cas de gravité, elle peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse. La plupart des patients guérissent vers la 3e semaine de traitement.

Des événements gastro-intestinaux sévères (tels que perforations ou saignements) ont été occasionnellement observés chez des patients traités par Zavedos par voie orale et présentant une leucémie aiguë ou une autre pathologie ou traitement antérieur connus pour entraîner des complications gastro-intestinales.

Chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active avec un risque accru de saignement et/ou de perforation, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice risque de l'administration orale de Zavedos.

Fonction hépatique et/ou rénale :

Les insuffisances hépatiques et/ou rénales peuvent affecter le métabolisme de l'idarubicine, les fonctions hépatiques et rénales (taux de bilirubine sérique et de créatinine sérique) doivent donc être évaluées avant et pendant le traitement. Dans un certain nombre d'études cliniques de phase III, le traitement par Zavedos était contre-indiqué lorsque les taux de bilirubine et/ou de créatinine sériques dépassaient 2,0 mg/dL.

En l'absence de données de pharmacocinétique, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale même modérée, l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée.

Effets au site d'injection :

Des scléroses peuvent apparaître au sein des petits vaisseaux ou à la suite d'injections répétées dans la même veine. Le respect des recommandations d'administration peut réduire le risque de phlébite ou de thrombophlébite au site d'injection (cf Posologie/Mode d'administration).

Extravasation :

Une extravasation de Zavedos durant l'injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, inflammation sévère du tissu sous-cutané), et une nécrose. L'apparition de ces signes durant l'injection intraveineuse de Zavedos doit conduire à l'arrêt immédiat de l'administration.

Syndrome de lyse tumorale :

Zavedos peut induire une hyperuricémie du fait d'une augmentation du catabolisme des purines qui survient lors de la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) après administration du traitement. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, calcium, phosphates, et créatinine doivent être évalués régulièrement en cours de traitement. L'hydratation, une alcalinisation des urines très prudente et un traitement prophylactique par allopurinol ou par un autre agent hypo-uricémiant pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections :

L'association avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée, elle peut conduire à une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (cf Contre-indications, Interactions). Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant leur efficacité peut être diminuée.

Avant d'entreprendre le traitement antileucémique, il est nécessaire de contrôler toute infection systémique par les mesures appropriées.

Reproduction :

Il est conseillé aux hommes traités par idarubicine de conserver leur sperme avant de débuter le traitement en raison d'une possible infertilité et/ou d'effets génotoxiques du sperme causés par l'idarubicine.

Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir d'enfant pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine.

Les femmes en âge de procréer et les hommes traités doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Autres :

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, incluant des embolies pulmonaires, ont été rapportés lors de l'utilisation de Zavedos.

Ce médicament est déconseillé en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Zavedos, en association avec d'autres chimiothérapies, peut conduire à une toxicité additive et notamment concernant les effets médullaires/hématologiques et les effets gastro-intestinaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de Zavedos dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques, de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par exemple anticalciques) requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.

Les modifications de la fonction hépatique ou rénale induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Une myélosuppression additive peut apparaître quand une radiothérapie est réalisée de manière concomitante, ou 2 à 3 semaines avant le traitement par Zavedos.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Déconseillées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

A prendre en compte :

- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'idarubicine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré que l'idarubicine est embryotoxique et tératogène chez le rat mais pas chez le lapin (cf Sécurité préclinique).

Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine et doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

Si l'idarubicine est utilisée pendant la grossesse, ou si une patiente découvre sa grossesse durant le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débuter le traitement.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'idarubicine dans le lait maternel n'est pas connu. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté durant le traitement par idarubicine.

FERTILITÉ :

L'idarubicine peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes et/ou une infertilité. Pour ces raisons, les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débuter le traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants listés par ordre de fréquence ont été rapportés durant l'administration de Zavedos (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Infections et infestations :
- Très fréquent : infection.
- Peu fréquent : sepsis/septicémies.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :
- Peu fréquent : leucémies secondaires (leucémies myéloïdes aiguës, et syndrome myélodysplasique).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très fréquent : anémies, leucopénies, neutropénies, neutropénie fébrile, pancytopénies, thrombocytopénies.

Affections du système immunitaire :
- Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : anorexie.
- Peu fréquent : hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale), déshydratation.
- Fréquence indéterminée : hyperphosphorémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphaturie (syndrome de lyse tumorale).

Affections cardiaques :
- Très fréquent : tachycardie sinusale, tachyarythmies, bradycardie, diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Peu fréquent : anomalies de l'ECG (dont modifications non spécifiques du segment ST), infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.
- Très rare : bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, myocardite, péricardite.

Affections vasculaires :
- Fréquent : phlébite, thrombose veineuse profonde, hémorragies.
- Peu fréquent : choc.
- Très rare : bouffées de chaleur, embolie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées, vomissement et diarrhées, mucite/stomatite, douleurs abdominales ou sensations de brûlures.
- Fréquent : hémorragies du tractus gastro-intestinal.
- Peu fréquent : œsophagites et colites (incluant des entérocolites sévères/entérocolites neutropéniques avec perforation).
- Très rare : érosions/ulcérations.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Toxicité locale (fréquence indéterminée) :
  - En cas d'extravasation : douleur locale, lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, inflammation sévère du tissu sous-cutané).
  - En cas de réaction au point d'injection : scléroses au sein des petits vaisseaux.
- Très fréquent : alopécie.
- Fréquent : rash, prurit, réactions cutanées réactivées dans la zone irradiée.
- Peu fréquent : urticaire, hyperpigmentation cutanée et unguéale.
- Très rare : érythème acral.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très fréquent : coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : fièvre.

Investigations :
- Très fréquent : diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG (anomalie de l'onde T).
- Fréquent : élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Affection du système nerveux :
- Rare : hémorragie cérébrale.

Les effets indésirables sont similaires chez les adultes et les enfants, à l'exception d'une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage comporte un risque de toxicité myocardique aiguë et différée et un risque de majoration de la myélodépression et des autres effets indésirables.

L'administration de très fortes doses d'idarubicine risque de provoquer une toxicité myocardique aiguë dans les 24 heures et une myélodépression sévère pendant les 7 à 14 jours suivants.

Le traitement repose sur le maintien des fonctions vitales dans des unités de soins spéciales, sur des mesures comme des transfusions sanguines et des soins infirmiers palliatifs.

Des cas d'insuffisance cardiaque différée ont été observés plusieurs mois après le surdosage en anthracyclines.

Il convient donc de surveiller soigneusement le patient et, si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent, d'instaurer un traitement adéquat.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et apparentés (code ATC : L01DB06 ; L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines.

L'idarubicine interagit avec l'ADN en s'intercalant entre 2 bases adjacentes, interagit avec la topo-isomérase II, et a un effet inhibiteur sur la synthèse des acides nucléiques.

La modification apportée sur la position 4 du noyau de l'anthracycline confère à l'idarubicine une forte lipophilie ; de ce fait, l'idarubicine présente une meilleure pénétration intracellulaire que la doxorubicine ou la daunorubicine.

Le principal métabolite, l'idarubicinol, a montré une activité antitumorale, *in vivo* et *in vitro*, sur des modèles expérimentaux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration IV chez des patients présentant des fonctions rénales ou hépatiques normales, la demi-vie d'élimination de l'idarubicine se situe entre 11 et 25 heures.

97 % et 94 % respectivement d'idarubicine et d'idarubicinol, métabolite actif, sont liés aux protéines plasmatiques pour une concentration de 10 ng/ml.

Le médicament a été dosé dans les cellules sanguines et médullaires nucléées de patients leucémiques. Ces études montrent que les concentrations cellulaires d'idarubicine atteignent leur maximum quelques minutes après l'injection. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol dans les cellules nucléées du sang et de la moelle sont plus de 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

La valeur extrêmement élevée de la clairance plasmatique totale (0,7 à 0,9 l/min), bien supérieure au débit hépatique prévu, traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus et suggère l'existence d'un métabolisme extra-hépatique important.

L'idarubicine est en grande partie transformée en un métabolite actif, l'idarubicinol, dont la demi-vie d'élimination est plus lente, entre 41 et 69 heures.

La vitesse d'élimination de Zavedos est à peu près comparable dans le plasma et les cellules, sa demi-vie terminale est d'environ 15 heures.

L'idarubicine, métabolisée en majeure partie sous forme d'idarubicinol, est éliminée par voie biliaire et rénale.

Populations à risque :

Insuffisance hépatique et rénale :

La pharmacocinétique de l'idarubicine chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale n'a pas été complètement étudiée. Il est probable que chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère, le métabolisme de l'idarubicine peut être altéré et conduire à une augmentation des concentrations systémiques d'idarubicine. Le métabolisme de l'idarubicine peut être affecté par une insuffisance rénale. C'est pourquoi l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) et l'idarubicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (cf Contre-indications).

Population pédiatrique :

Les mesures pharmacocinétiques effectuées chez 7 patients pédiatriques recevant de l'idarubicine par voie intraveineuse à des doses comprises entre 15 et 40 mg/m^2 pendant 3 jours ont montré que la demi-vie médiane de l'idarubicine était de 8,5 heures (écart : 3,6-26,4 heures). Le métabolite actif, l'idarubicinol, s'est accumulé pendant les 3 jours de traitement, avec une demi-vie médiane de 43,7 heures (écart : 27,8-131 heures). Dans une autre étude, les mesures pharmacocinétiques effectuées chez 15 patients pédiatriques recevant de l'idarubicine par voie orale à des doses comprises entre 30 et 50 mg/m^2 pendant 3 jours ont montré que le pic de concentration plasmatique d'idarubicine était de 10,6 ng/ml (écart : 2,7-16,7 ng/ml à la dose de 40 mg/m^2). La demi-vie terminale médiane de l'idarubicine était de 9,2 heures (écart : 6,4-25,5 heures). Une accumulation significative d'idarubicinol a été observée sur la période de traitement de 3 jours. La demi-vie terminale de l'idarubicine observée après administration par voie intraveineuse était comparable à celle observée après administration par voie orale chez les patients pédiatriques.

Chez l'adulte, après administration par voie orale de 10 à 60 mg/m^2 d'idarubicine, l'idarubicine était rapidement absorbée, avec des pics de concentrations plasmatiques de 4 à 12,65 ng/ml atteints de 1 à 4 heures après l'administration. La demi-vie terminale était de 12,7 $\pm$ 6 heures (moyenne $\pm$ ET). Après administration d'idarubicine par voie intraveineuse chez des adultes, la demi-vie terminale était de 13,9 $\pm$ 5,9 heures et comparable à celle observée après administration par voie orale.

La Cmax de l'idarubicine étant comparable chez les enfants et les adultes après administration par voie orale, la cinétique de l'absorption ne semble pas différente entre ces deux populations.

Après administration aussi bien par voie orale que par voie intraveineuse, les valeurs de la demi-vie d'élimination de l'idarubicine diffèrent chez les enfants et chez les adultes.

Les valeurs de clairance corporelle totale de l'idarubicine comprises entre 30 et 107,9 l/h/m^2 observées chez les adultes sont supérieures aux valeurs comprises entre 18 et 33 l/h/m^2 observées dans la population pédiatrique. Bien que le volume de distribution de l'idarubicine soit très grand tant chez l'adulte que chez l'enfant, ce qui suggère que la majeure partie du médicament se lie aux tissus, la demi-vie d'élimination plus courte et la clairance corporelle totale plus faible ne s'expliquent pas totalement par un volume de distribution apparent plus faible chez l'enfant que chez l'adulte.

DP INCOMPATIBILITÉS

L'association avec l'héparine entraîne une précipitation du produit.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C.

Après reconstitution, la solution est stable 48 heures à température comprise entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur) ou 24 heures à une température ne dépassant pas +25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Du fait de la nature toxique de Zavedos, les recommandations suivantes doivent être suivies :
- Le personnel médical doit être entraîné à l'administration de ce type de médicament.
- Toute femme enceinte doit être exclue de la manipulation de ce médicament.
- En cas de fuite ou de renversement du produit, la surface doit être traitée puis laissée en contact avec l'hypochlorite de sodium dilué (1 % de chlore libre) puis rincée avec de l'eau.
- En cas de contact accidentel de la solution avec la peau ou les yeux, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou à l'eau savonneuse ou avec une solution de bicarbonate de sodium, et consulter un médecin.
- Tous les objets utilisés pour l'administration et le nettoyage (y compris les gants) ainsi que les flacons entamés doivent être placés dans des sacs spéciaux destinés à l'incinération.

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf Posologie/Mode d'administration).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM 3400955748465 (1991, RCP rév 11.01.16) fl 5 mg.
3400955748236 (1991, RCP rév 11.01.16) fl 10 mg.

Mis sur le marché en 1992.

Collect.

Dans l'indication « En association avec la cytarabine dans le traitement de 1[re] ligne d'induction de la rémission chez les enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) » : non agréé Collect à la date du 10.02.16.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ZAVICEFTA ®

ceftazidime, avibactam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (IV) à 2 g/0,5 g (blanche à jaune) *:* Flacons de 20 ml, boîte de 10.

COMPOSITION *p flacon*

Ceftazidime pentahydratée exprimée en ceftazidime	2 g
Avibactam sodique exprimé en avibactam ...	0,5 g

Excipient : carbonate de sodium (anhydre).

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 167,3 mg de ceftazidime et 41,8 mg d'avibactam (cf Modalités manipulation/élimination).

Excipient à effet notoire : sodium (6,44 mmol soit environ 148 mg/flacon).

DC INDICATIONS

Zavicefta est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :
- Infections intra-abdominales compliquées (IIAc).
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites.
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Zavicefta est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé que Zavicefta soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Posologie :

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée $\geqslant$ 51 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Tableau 1 : Posologie recommandée en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée $\geqslant$ 51 ml/min(1)

Type d'infection	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIA compliquées(2)(3)	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-14 jours
IVU compliquées, dont pyélonéphrites(3)	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-10 jours(4)
Pneumonies nosocomiales, dont PAVM(3)	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7-14 jours
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées(2)(3)	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	Guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient(5)

(1) ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

(2) A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

(3) A utiliser en association avec un antibiotique actif sur

les pathogènes Gram-positif s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

(4) La durée totale mentionnée peut inclure Zavicefta administré par voie intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié.

(5) L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta pendant plus de 14 jours est très limitée.

Populations particulières :

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr estimée entre ⩾ 51 et ⩽ 80 ml/min) (cf Pharmacocinétique).

Le Tableau 2 indique les adaptations posologiques recommandées chez les patients présentant une ClCr estimée ⩽ 50 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Tableau 2 : Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ⩽ 50 ml/min(1)

ClCr estimée (ml/min)	Schéma posologique(2)	Fréquence	Durée de la perfusion
31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures
16-30	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	2 heures
6-15	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 24 heures	2 heures
IRT incluant l'hémodialyse(3)	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 48 heures	2 heures

(1) ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

(2) Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique.

(3) La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (cf Surdosage, Pharmacocinétique). Les jours d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Zavicefta chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Zavicefta est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes dans un volume de perfusion de 100 ml.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité à tout antibiotique de la classe des céphalosporines.
- Hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des β-lactamines (par exemple, pénicillines, monobactames ou carbapénèmes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir (cf Contre-indications, Effets indésirables). En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par Zavicefta doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Avant l'instauration du traitement, il devra être établi si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre antibiotique de la famille des β-lactamines. Des précautions doivent être prises si la ceftazidime/avibactam est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non sévère aux pénicillines, aux monobactames ou aux carbapénèmes.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile* :

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* a été rapportée avec la ceftazidime/avibactam et sa sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Zavicefta (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement par Zavicefta et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Insuffisance rénale :

La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite en fonction du degré d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration). Des séquelles neurologiques, incluant des tremblements, myoclonies, état de mal épileptique non convulsif, convulsions, encéphalopathie et coma, ont été occasionnellement rapportées avec la ceftazidime dans des cas où la posologie n'a pas été réduite chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance de la créatinine estimée est conseillée. Chez certains patients, particulièrement au début du traitement de leur infection, la clairance de la créatinine estimée à partir de la créatininémie peut changer rapidement.

Néphrotoxicité :

Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale.

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique :

Une positivation du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) s'observe avec l'utilisation de la ceftazidime/avibactam qui peut interférer avec le test de compatibilité sanguine et/ou provoquer une anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments (cf Effets indésirables). Si la séroconversion du TDA chez des patients recevant Zavicefta a été très fréquente dans les études cliniques (les valeurs moyennes estimées des séroconversions au cours des études de phase 3 variaient de 3,2 à 20,8 % chez les patients qui avaient un test de Coombs négatif à l'inclusion et au moins à un test de suivi), aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant eu un résultat positif au TDA sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par Zavicefta ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zavicefta.

Limites des données cliniques :

Les études cliniques d'efficacité et de sécurité de Zavicefta ont été conduites dans les IIAc, les IVUc et les PN (y compris les PAVM).

Infections intra-abdominales compliquées :

Dans deux études menées chez des patients ayant une IIAc, le diagnostic le plus fréquent (environ 42 %) était une perforation de l'appendice ou un abcès péri-appendiculaire. Environ 87 % des patients avaient un score APACHE II ⩽ 10 et 4,0 % avaient une bactériémie à l'inclusion. Des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) des patients ayant reçu du méropénème.

Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de Zavicefta que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe.

Infections des voies urinaires compliquées :

Dans deux études menées chez des patients ayant une IVUc, 381/1091 (34,9 %) des patients ont été inclus avec une IVUc sans pyélonéphrite alors que 710 (65,1 %) ont été inclus avec une pyélonéphrite aiguë (population mMITT). Un total de 81 patients avec IVUc (7,4 %) avait une bactériémie à l'inclusion.

Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique :

Dans une seule étude menée chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale, 280/808 (34,7 %) avaient une PAVM et 40/808 (5,0 %) avaient une bactériémie à l'inclusion.

Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées :

L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées, est basée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam (cf Pharmacodynamie).

Spectre d'activité de la ceftazidime/avibactam :

La ceftazidime a peu ou aucune activité contre la majorité des bactéries à Gram positif et des anaérobies (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie). D'autres antibiotiques devront être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

L'avibactam est un inhibiteur de nombreuses enzymes qui inactivent la ceftazidime, dont les β-lactamases de classe Ambler A et C. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β-lactamases) et n'est pas capable d'inhiber beaucoup d'enzymes de classe D (cf Pharmacodynamie).

Organismes non sensibles :

L'utilisation prolongée peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles (par exemple entérocoques, champignons), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées.

Interactions avec les tests de laboratoire :

La ceftazidime peut interférer avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict, de Fehling, Clinitest) utilisées pour la détection de la glycosurie conduisant à des faux positifs. La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie.

Régime contrôlé en sodium :

Chaque flacon contient au total 6,44 mmol de sodium (environ 148 mg). Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de Zavicefta à des patients qui suivent un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

In vitro, l'avibactam est un substrat des transporteurs OAT1 et OAT3 ce qui peut contribuer à la captation active de l'avibactam dans le compartiment sanguin et, de ce fait, affecter son excrétion. Le probénécide (un puissant inhibiteur des transporteurs OAT) inhibe cette captation de 56 % à 70 % *in vitro* et de ce fait pourrait modifier l'élimination de l'avibactam. Aucune étude clinique d'interaction de l'avibactam et du probénécide n'ayant été conduite, l'administration concomitante d'avibactam et de probénécide est déconseillée.

L'avibactam n'a pas montré d'inhibition significative des enzymes du cytochrome P450 *in vitro*. L'avibactam et la ceftazidime n'ont montré aucune induction du cytochrome P450 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes. L'avibactam et la ceftazidime n'inhibent pas les principaux transporteurs rénaux ou hépatiques aux concentrations cliniquement pertinentes, le potentiel d'interaction via ces mécanismes est de ce fait estimé faible.

Les données cliniques ont montré qu'il n'y pas d'interaction entre la ceftazidime et l'avibactam, ni entre la ceftazidime/avibactam et le métronidazole.

Autres types d'interaction :

Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le chloramphénicol est un antagoniste *in vitro* de la ceftazidime et d'autres céphalosporines. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue, mais compte tenu de la possibilité d'antagonisme *in vivo*, cette association médicamenteuse doit être évitée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal avec la ceftazidime n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Les études effectuées chez l'animal avec l'avibactam ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction sans signe d'effets tératogènes (cf Sécurité préclinique).

La ceftazidime/avibactam doit être uniquement utilisée pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur aux risques.

Allaitement :

La ceftazidime est excrétée dans le lait maternel en faibles quantités. On ne sait pas si l'avibactam est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la ceftazidime/avibactam en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité :

Les effets de la ceftazidime/avibactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Aucune donnée n'est disponible à partir des études effectuées chez l'animal avec la ceftazidime. Les études effectuées chez l'animal avec l'avibactam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables peuvent survenir (par exemple étourdissements) et influer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après administration de Zavicefta (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Dans sept études cliniques de phase II et de phase III, 2024 patients adultes ont été traités par Zavicefta. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez ⩾ 5 % des patients traités par Zavicefta ont été un test direct de Coombs positif, des nausées et des diarrhées. Les nausées et les diarrhées ont été généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta. Les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et de la Classe de Systèmes d'Organes. Les catégories de fréquence prennent en compte les effets indésirables et/ou les anomalies biologiques potentiellement cliniquement significatives, et sont définies conformément aux conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de Systèmes d'Organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose (dont candidose vulvovaginale et candidose orale)
Peu fréquent	Colite à *Clostridium difficile*, colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Test direct de Coombs positif
Fréquent	Éosinophilie, thrombocytose, thrombopénie
Peu fréquent	Neutropénie, leucopénie, lymphocytose
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Paresthésies
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements
Peu fréquent	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des lactactes déshydrogénases
Fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption maculo-papuleuse, urticaire, prurit
Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angiœdème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie, insuffisance rénale aiguë
Très rare	Néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Thrombose au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Le surdosage en ceftazidime/avibactam peut entraîner des séquelles neurologiques incluant encéphalopathie, convulsions et coma, liées à la composante ceftazidime. Les taux sériques de ceftazidime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, 55 % de la dose d'avibactam ont été éliminés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, ceftazidime, associations, Code ATC : J01DD52.

Mécanisme d'action :

La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie suite à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'avibactam est un inhibiteur de β-lactamases non-β-lactamine qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable à l'hydrolyse. Il inhibe les β-lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les β-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β-lactamases) et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D.

Résistance :

Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter la ceftazidime/avibactam sont notamment les PLP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules et des enzymes β-lactamases réfractaires à l'inhibition par l'avibactam et capables d'hydrolyser la ceftazidime.

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques :

Aucune synergie ou antagonisme n'a été démontré dans les études d'interaction *in vitro* avec la ceftazidime/avibactam et le métronidazole, la tobramycine, la lévofloxacine, la vancomycine, le linézolide, la colistine et la tigécycline.

Concentrations critiques :

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftazidime/avibactam établies

par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Organismes	Sensibles	Résistants
Enterobacteriaceae	⩽ 8 mg/l	> 8 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	⩽ 8 mg/l	> 8 mg/l

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique :
Pour la ceftazidime, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la ceftazidime/avibactam vis-à-vis d'une bactérie pathogène spécifique entre deux administrations (% fT > CMI de la ceftazidime/avibactam) est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne de la ceftazidime. Pour l'avibactam, le paramètre PK-PD est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre de l'avibactam se situe au-dessus d'une valeur seuil entre deux administrations (% $fT > C_T$).

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques :
L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes suivantes, celles-ci étant *in vitro* sensibles à la ceftazidime/avibactam.

Infections intra-abdominales compliquées :
Bactéries à Gram négatif :
- *Citrobacter freundii*,
- *Enterobacter cloacae*,
- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella oxytoca*,
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Infections des voies urinaires compliquées :
Bactéries à Gram négatif :
- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Proteus mirabilis*,
- *Enterobacter cloacae*,
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Pneumonies nosocomiales dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique :
Bactéries à Gram négatif :
- *Enterobacter cloacae*,
- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Proteus mirabilis*,
- *Serratia marcescens*,
- *Pseudomonas aeruginosa*.

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles à la ceftazidime/avibactam en l'absence de mécanisme de résistance acquis.
Bactéries à Gram négatif :
- *Citrobacter koseri*,
- *Enterobacter aerogenes*,
- *Morganella morganii*,
- *Proteus vulgaris*,
- *Providencia rettgeri*.

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à la ceftazidime/avibactam.
- *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méticilline),
- Bactéries anaérobies,
- *Enterococcus* spp.,
- *Stenotrophomonas maltophilia*,
- *Acinetobacter* spp.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zavicefta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections intra-abdominales, des infections des voies urinaires, des pneumonies et des infections bactériennes à Gram négatif (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
La liaison de la ceftazidime et de l'avibactam aux protéines humaines est respectivement de 10 % et 8 % environ. Les volumes de distribution de la ceftazidime et de l'avibactam à l'état d'équilibre ont été respectivement de 22 l et 18 l environ, chez des adultes sains après l'administration de doses répétées de 2000 mg/500 mg de ceftazidime/avibactam perfusées sur une période de 2 heures toutes les 8 heures. La ceftazidime et l'avibactam pénètrent tous les deux dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) bronchique humain dans une proportion similaire, avec des concentrations égales à 30 % environ de celles du plasma. Les profils de concentrations en fonction du temps sont similaires pour le LRE et le plasma.
La pénétration de la barrière hémato-encéphalique intacte par la ceftazidime est faible. Des concentrations de ceftazidime de 4 à 20 mg/l, voire supérieures sont atteintes dans le LCR en cas d'inflammation des méninges. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique par l'avibactam n'a pas été étudiée en clinique ; toutefois, chez des lapins avec des méninges inflammées, les expositions du LCR à la ceftazidime et à l'avibactam ont représenté respectivement 43 % et 38 % des ASC plasmatiques. La ceftazidime franchit facilement le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation :
La ceftazidime n'est pas métabolisée. Aucun métabolisme de l'avibactam n'a été observé dans des préparations hépatiques humaines (microsomes et hépatocytes). L'avibactam inchangé a été le principal composant lié au médicament retrouvé dans le plasma humain et dans les urines après l'administration de [^{14}C]-avibactam.

Élimination :
La demi-vie terminale (t½) de la ceftazidime et de l'avibactam est d'environ 2 h après administration intraveineuse. La ceftazidime est excrétée dans les urines sous forme inchangée par filtration glomérulaire ; environ 80 à 90 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 24 h. L'avibactam est excrété dans les urines sous forme inchangée, avec une clairance rénale d'environ 158 ml/min, suggérant une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. Environ 97 % de la dose d'avibactam sont retrouvés dans les urines, 95 % dans les 12 h. Moins de 1 % de la ceftazidime est excrété par voie biliaire et moins de 0,25 % de l'avibactam est excrété dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité :
La pharmacocinétique de la ceftazidime et de l'avibactam sont approximativement linéaires sur l'intervalle de doses étudié (50 mg à 2000 mg) après une administration unique par voie intraveineuse. Aucune accumulation notable de ceftazidime ou d'avibactam n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 2000 mg/500 mg de ceftazidime/avibactam administrées toutes les 8 heures pendant un maximum de 11 jours chez des adultes sains présentant une fonction rénale normale.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :
L'élimination de la ceftazidime et de l'avibactam est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Les augmentations moyennes de l'ASC de l'avibactam sont respectivement de 3,8 fois et 7 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :
La présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients ayant reçu 2 g de ce médicament par voie intraveineuse toutes les 8 heures pendant 5 jours, à condition que la fonction rénale n'ait pas été altérée. La pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie. La pharmacocinétique de l'avibactam n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Dans la mesure où la ceftazidime et l'avibactam ne semblent pas faire l'objet d'un métabolisme hépatique significatif, la clairance systémique de l'une ou l'autre des substances actives ne devrait pas être significativement affectée par une insuffisance hépatique.

Patients âgés (⩾ 65 ans) :
Une clairance réduite de la ceftazidime a été observée chez les patients âgés, laquelle était principalement due à la diminution de la clairance rénale de la ceftazidime liée à l'âge. La demi-vie d'élimination moyenne de la ceftazidime allait de 3,5 à 4 heures après administration d'un bolus intraveineux d'une dose de 2 g toutes les 12 heures chez des patients âgés de 80 ans ou plus.
Après l'administration d'une dose unique de 500 mg d'avibactam sous forme de perfusion IV de 30 minutes, les patients âgés ont présenté une demi-vie d'élimination terminale de l'avibactam plus lente, qui pourrait être attribuée à la diminution de la clairance rénale liée à l'âge.

Sexe et groupe ethnique :
La pharmacocinétique de la ceftazidime/avibactam n'est pas significativement modifiée par le sexe ni le groupe ethnique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Ceftazidime :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec la ceftazidime.

Avibactam :
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec l'avibactam.

Toxicité sur la reproduction :
Chez des lapines en gestation ayant reçu l'avibactam à des doses de 300 et 1000 mg/kg/jour, il y a eu une diminution proportionnelle à la dose du poids moyen des fœtus et un retard d'ossification, potentiellement liés à une toxicité maternelle. Les niveaux d'exposition plasmatique à la NOAEL maternelle et fœtale (100 mg/kg/jour) indiquent des marges de sécurité modérées à faibles.
Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur le développement embryo-fœtal ou la fertilité. Après l'administration d'avibactam pendant toute la gestation et la lactation chez des rates, il n'y a eu aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement des petits ; il y a toutefois eu une augmentation de l'incidence de dilatation du bassinet du rein et des uretères chez moins de 10 % des rats nouveau-nés à des expositions maternelles supérieures ou égales à environ 1,5 fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation poudre sèche : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
Le flacon reconstitué doit être utilisé immédiatement.
Après dilution :
La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant une période maximale de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivie d'une période maximale de 12 heures suivantes à une température maximale ne dépassant pas 25 °C.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation et après reconstitution et dilution, sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si sa reconstitution et sa dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et la solution concentrée obtenue doit alors être immédiatement diluée avant utilisation. La solution reconstituée est une solution jaune pâle exempte de particule.
Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.

1. Introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables.
2. Retirer l'aiguille et bien secouer le flacon pour obtenir une solution limpide.
3. Ne pas insérer d'aiguille d'évacuation des gaz jusqu'à complète dissolution du produit. Insérer une aiguille de libération des gaz dans le bouchon du flacon pour évacuer la pression interne.
4. Transférer immédiatement l'intégralité (environ 12,0 ml) de la solution reconstituée dans une poche pour perfusion. Des doses réduites peuvent être obtenues par le transfert d'un volume approprié de la solution reconstituée dans une poche pour perfusion, sur la base d'une teneur en ceftazidime et en avibactam de respectivement 167,3 mg/ml et 41,8 mg/ml. Une dose de 1000 mg/250 mg ou de 750 mg/187,5 mg est obtenue avec des aliquotes respectivement de 6,0 ml et 4,5 ml.

Remarque : afin de préserver le caractère stérile du produit, il est important que l'aiguille d'évacuation des gaz ne soit pas insérée dans le bouchon du flacon avant dissolution du produit.
La poudre de ceftazidime/avibactam doit être reconstituée avec 10 ml d'eau pour préparations injectables stérile. Après reconstitution, le flacon doit être agité pour dissoudre la poudre. Une poche pour perfusion peut contenir l'une des solutions suivantes : solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml et de glucose à 25 mg/ml (chlorure de sodium à 0,45 % et glucose à 2,5 %) ou solution de Ringer lactate. Une poche pour perfusion de 100 ml peut être utilisée pour préparer la perfusion, basée sur les volumes nécessaires pour le patient. L'intervalle total de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 30 minutes.
Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/16/1109/001 ; CIP 3400930063064 (2016, RCP rév 19.07.17).
Collect.
Titulaire de l'AMM : Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Services Group Ringaskiddy, County Cork, Irlande.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par le picto ▼ en haut de monographie

ZEBINIX®
eslicarbazépine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 800 mg (blanc, d'une longueur de 19 mm, de forme oblongue, portant la mention « ESL 800 » gravée sur une face et une barre de cassure* sur l'autre face) : Boîte de 30, sous plaquettes.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Eslicarbazépine (DCI) acétate .... 800 mg
Excipients : povidone K 29/32, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Zebinix est indiqué :
- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée ;
- en association chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :
Zebinix peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (cf Pharmacodynamie).

Populations particulières :
Sujets âgés (de plus de 65 ans) :
Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.
Insuffisance rénale :
Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (Clcr) de la manière suivante :
- Clcr > 60 ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- Clcr 30-60 ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
- Clcr < 30 ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.
La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.
Population pédiatrique :
- Enfants de plus de 6 ans :
  La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1 200 mg (cf Pharmacodynamie).
- Enfants pesant 60 kg ou plus :
  Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Changement de préparations :
En l'absence de données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient doit être réalisé avec prudence.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (par exemple carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Idées suicidaires :

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

Troubles du système nerveux :

Le traitement par acétate d'eslicarbazépine a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (par exemple sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Autres mises en garde spéciales et précautions :

Si le traitement de Zebinix doit être suspendu, cela doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

Réaction cutanée :

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,2 % de la population totale traitée par Zebinix au cours d'études cliniques chez le patient épileptique. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre le traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Allèle HLA-B*1502 chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques :

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.

La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par acétate d'eslicarbazépine.

La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10 % chez les populations chinoises Han et thaïlandaises.

Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre substance active chimiquement apparentée.

Chez les patients ayant ces origines ethniques pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est positive, l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, > 15 % aux Philippines et en Malaisie), la recherche de l'allèle HLA B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

Allèle HLA-A*3101 chez les descendants européens et populations japonaises :

Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais, la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la carbamazépine, tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ou les moins sévères pustulose exanthémateuse aiguë généralisée et éruption maculopapuleuse généralisée.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise.

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5,0 % dans la population générale à 26,0 % chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5,0 % à 3,8 %.

Il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA-A*3101 avant de débuter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si des patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Hyponatrémie :

Une hyponatrémie a été rapportée chez 1,5 % des patients traités par Zebinix. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (par exemple diurétiques, desmopressine, carbamazépine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par acétate d'eslicarbazépine devra être interrompu.

Intervalle PR :

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (par exemple taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Insuffisance rénale :

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Chez les patients présentant une Clcr < 30 ml/min, l'utilisation de Zebinix n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Insuffisance hépatique :

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, l'acétate d'eslicarbazépine sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro,* on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo,* l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (par exemple simvastatine). Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine. *In vivo,* l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme des médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation de Zebinix avant ou associé à d'autres médicaments nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Zebinix. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19 (par exemple phénytoïne).

Interactions avec d'autres antiépileptiques :

Carbamazépine :

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie, coordination anormale et sensation vertigineuse. Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne :

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'acétate d'eslicarbazépine et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine :

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité interindividuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate :

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam :

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Oxcarbazépine :

L'utilisation concomitante de l'acétate d'eslicarbazépine et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Autres médicaments :

Contraceptifs oraux :

L'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylœstradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Simvastatine :

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Rosuvastatine :

Une diminution moyenne de 36-39 % de l'exposition systémique a été observée chez le sujet sain lors de l'administration concomitante avec de l'acétate d'eslicarbazépine à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Le mécanisme de cette diminution est inconnu, mais peut être dû à un effet sur l'activité du transporteur pour la rosuvastatine seule ou en combinaison avec une induction de son métabolisme. Étant donné que la relation entre l'exposition et l'activité du médicament n'est pas élucidée, la surveillance de la réponse au traitement (e.g. taux de cholestérol) est recommandée.

Warfarine :

L'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité interindividuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine :

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

RISQUES LIÉS À L'ÉPILEPSIE ET AUX ANTIÉPILEPTIQUES EN GÉNÉRAL :

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations le plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Un traitement à base de plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à une monothérapie. Il est par conséquent important de favoriser la monothérapie autant que possible. Les femmes en âge de procréer ou envisageant une grossesse devront recevoir les conseils avisés d'un spécialiste. La nécessité d'un traitement antiépileptique devra être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. L'arrêt brutal du traitement par antiépileptiques devra être évité, étant donné la possibilité de récidives de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères à la fois pour la mère et pour l'enfant.

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER/CONTRACEPTION :

Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf « Fécondité »). En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de Zebinix et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

SURVEILLANCE ET PRÉVENTION :

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé, et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

CHEZ LE NOUVEAU-NÉ :

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K_1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si l'acétate d'eslicarbazépine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par acétate d'eslicarbazépine.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal ont montré des troubles de la fertilité après un traitement par acétate d'eslicarbazépine (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zebinix a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modérée et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez < 3 % des sujets de chaque groupe.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables associés à l'acétate d'eslicarbazépine et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets adverses sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables consécutifs au traitement, associés à Zebinix et issus d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Fréquence indéterminée	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hyponatrémie, appétit diminué
Peu fréquent	Déséquilibre électrolytique, déshydratation, hypochlorémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Trouble psychotique, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence
Fréquent	Céphalée, perturbation de l'attention, tremblement, ataxie, trouble de l'équilibre
Peu fréquent	Troubles de la coordination, troubles de la mémoire, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, syndrome cérébelleux, convulsion, neuropathie périphérique, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, sensation de brûlure, paresthésie, migraine
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie, vision trouble
Peu fréquent	Déficience visuelle, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Peu fréquent	Hypoacousie, acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, bradycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension (y compris crise d'hypertension), hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis, douleur à la poitrine
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissement, diarrhée
Peu fréquent	Constipation, dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, gingivite, méléna, douleur dentaire
Fréquence indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble de la peau, prurit, dermatite allergique
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie, trouble du métabolisme osseux, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Infection des voies urinaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, troubles de la marche, asthénie
Peu fréquent	Malaise, frissons, œdèmes périphériques
Investigations	
Peu fréquent	Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle augmentée, natrémie diminuée, diminution du chlorure dans le sang, augmentation de l'ostéocalcine, hématocrite diminué, hémoglobine diminuée, augmentation des transaminases
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Toxicité médicamenteuse, chute, brûlure thermique

Description des effets indésirables sélectionnés :

Affections oculaires et du système nerveux :

Chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés : diplopie (11,4 % des sujets avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,4 % des sujets sans traitement concomitant de carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant de carbamazépine, 2,7 % sans traitement concomitant de carbamazépine) et étourdissements (30,0 % avec traitement concomitant de carbamazépine, 11,5 % sans traitement concomitant de carbamazépine) ; cf Interactions.

Intervalle PR :

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (par exemple bloc AV, syncope, bradycardie) est possible.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique :

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées sévères (par exemple syndrome de Stevens-Johnson), un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave, n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par acétate d'eslicarbazépine n'est donc pas exclue.

Une diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures ont été rapportées chez les patients sous traitement prolongé avec des antiépileptiques structurellement proches comme carbamazépine et oxcarbazépine. Le mécanisme par lequel le métabolisme osseux est affecté n'a pas été identifié.

Population pédiatrique :

Dans des études contrôlées versus placebo incluant des patients âgés de 2 à 18 ans souffrant de crises partielles (238 patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 189 par placebo), 35,7 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 19 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (5,0 %), la somnolence (8,0 %) et les vomissements (4,6 %).

Le profil des effets indésirables de l'acétate d'eslicarbazépine est généralement similaire dans tous les groupes d'âge. Dans le groupe des 6 à 11 ans, les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de deux patients traités par acétate d'eslicarbazépine étaient la diplopie (9,5 %), la somnolence (7,4 %), les sensations vertigineuses (6,3 %), les convulsions (6,3 %) et les nausées (3,2 %) ; dans le groupe des 12 à 18 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (7,4 %), les vomissements (4,2 %), la diplopie (3,2 %) et la fatigue (3,2 %). La sécurité d'emploi de Zebinix chez l'enfant âgé de 6 ans et moins n'a pas été établie à ce jour.

Le profil de sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine était généralement similaire entre les adultes et les patients pédiatriques, sauf en ce qui concerne l'agitation (fréquent : 1,3 %) et la douleur abdominale (fréquent : 2,1 %) qui étaient plus communes chez les enfants que chez les adultes. Les sensations vertigineuses, la somnolence, les vertiges, l'asthénie, les troubles de la marche, les tremblements, l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la vision trouble, les diarrhées et le rash étaient moins communs chez les enfants que chez les adultes. L'hyponatrémie a été rapportée uniquement dans la population adulte. La dermatite allergique (peu fréquent : 0,8 %) a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des altérations du système nerveux central, comme l'apparition de vertiges, de troubles de la marche et d'une hémiparésie, ont été observées lors de surdosages accidentels d'acétate d'eslicarbazépine. Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (cf Pharmacocinétique).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés des carboxamides (code ATC : N03AF04).

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et de ce fait les décharges neuronales répétées.

Effet pharmacodynamique :

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif, l'eslicarbazépine.

Efficacité clinique :

Population adulte :

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en traitement adjuvant a été démontrée au cours de quatre études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1703 patients randomisés adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études, l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg (dans les études 301 et 302 uniquement), 800 mg et 1200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction ⩾ 50 % (1581 analysés) de la fréquence des crises dans les études de phase III était de 19,3 % pour le placebo, de 20,8 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 30,5 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 35,3 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1200 mg une fois par jour.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie a été démontrée dans une étude contrôlée contre un comparateur (carbamazépine à libération contrôlée), menée en double aveugle et incluant 815 patients adultes randomisés ayant un diagnostic récent d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 800 mg, 1200 mg et 1600 mg administrées une fois par jour. Les doses du comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée) ont été de 200 mg, 400 mg et 600 mg, deux fois par jour. Tous les sujets ont été randomisés à la dose la plus faible ; la dose supérieure suivante leur a été attribuée uniquement en cas de crise épileptique. Parmi 815 patients randomisés, 401 patients ont été traités par acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (271 patients [67,6 %] ont été maintenus à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] à la dose de 1200 mg et 60 patients [15,0 %] ont été traités à 1600 mg). Dans l'analyse d'efficacité primaire dans laquelle les abandons ont été considérés comme une absence de réponse, 71,1 % des sujets ont été classés comme n'ayant aucune crise épileptique dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 75,6 % dans le groupe libération contrôlée de carbamazépine pendant la période d'évaluation de 26 semaines (différence moyenne de risque − 4,28 %, intervalle de confiance à 95 % : [− 10,30 ; 1,74]). L'effet thérapeutique observé durant la période d'évaluation de 26 semaines s'est maintenu pendant 1 an de traitement chez 64,7 % des sujets du groupe acétate d'eslicarbazépine et chez 70,3 % des sujets du groupe carbamazépine à libération contrôlée classés comme n'ayant aucune crise épileptique (différence moyenne de risque − 5,46 %, intervalle de confiance à 95 % : [− 11,88 ; 0,97]). Dans l'analyse de l'échec thérapeutique (risque de crise épileptique) basée sur l'analyse du délai de survenue d'un événement (analyse de Kaplan-Meier et régression de Cox), l'estimateur de Kaplan-Meier du risque de crise épileptique à la fin de la période d'évaluation a été de 0,06 pour la carbamazépine et 0,12 pour l'acétate d'eslicarbazépine avec une augmentation supplémentaire du risque après un an à 0,11 pour la carbamazépine et 0,19 pour l'acétate d'eslicarbazépine (p = 0,0002).

A un an, la probabilité d'arrêt du médicament en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité a été de 0,26 pour l'acétate d'eslicarbazépine et de 0,21 pour la libération contrôlée de carbamazépine.

L'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans le cadre de conversion à la monothérapie a été évaluée dans 2 études contrôlées, randomisées et menées en double aveugle chez 365 patients adultes souffrant d'épilepsie partielle. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé aux doses de 1200 mg et 1600 mg administrées une fois par jour. Les taux d'absence de crises épileptiques durant toute la période de 10 semaines de monothérapie ont été de 7,6 % (1600 mg) et de 8,3 % (1200 mg) dans une étude, et de 10,0 % (1600 mg) et 7,4 % (1200 mg) dans une autre étude.

Sujets âgés :

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez les sujets âgés ont été évaluées lors d'une étude non contrôlée, d'une durée de 26 semaines, sur 72 personnes (âgées de ⩾ 65 ans). Les résultats montrent que l'incidence des effets indésirables dans cette population (65,3 %) est similaire à celle de la population générale analysée lors des études double aveugle sur l'épilepsie (66,8 %). Les effets indésirables individuels les plus fréquents ont été sensations vertigineuses (12,5 % des patients), somnolence (9,7 %), fatigue, convulsion et hyponatrémie (8,3 %, chacun), nasopharyngite (6,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (5,6 %). Un total de 50 sur 72 individus qui ont commencé l'étude ont terminé le traitement de 26 semaines, ce qui correspond à un taux de maintien de 69,4 % (cf Posologie/Mode d'administration pour plus d'information sur l'utilisation chez les sujets âgés). Les données disponibles chez la population âgée en monothérapie sont limitées. Seuls quelques sujets (N = 27) âgés de plus de 65 ans ont été traités par acétate d'eslicarbazépine dans une étude sur la monothérapie.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine en association pour le traitement des crises partielles chez l'enfant ont été évaluées lors d'une étude de phase II menée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans (N = 123) et d'une étude de phase III menée chez des enfants âgés de 2 à 18 ans (N = 304). Ces deux études étaient en double aveugle et contrôlées contre placebo avec une période d'entretien de respectivement 8 semaines (étude 208) et 12 semaines (étude 305). L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses de 20 et 30 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 1 200 mg/jour. La dose cible était de 30 mg/kg/jour dans l'étude 208 et de 20 mg/kg/jour dans l'étude 305. Les doses pouvaient être ajustées en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

Dans l'étude de phase II, l'évaluation de l'efficacité était un critère secondaire. La réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises entre l'inclusion et la période d'entretien était significativement plus élevée avec l'acétate d'eslicarbazépine (− 34,8 %) comparé au placebo (− 13,8 %). 42 patients (50,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 10 patients (25,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ⩾ 50 %), ce qui représente une différence significative (p = 0,009).

Dans l'étude de phase III, la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises avec l'acétate d'eslicarbazépine (− 18,1 % par rapport à la valeur initiale) était différente du placebo (− 8,6 % par rapport à la valeur initiale), mais non statistiquement significative (p = 0,2490). 41 patients (30,6 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 40 patients (31,0 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (réduction de la fréquence standardisée des crises ⩾ 50 %), ce qui représente une différence non significative (p = 0,9017). Des analyses *post-hoc* de sous-groupes pour l'étude de phase III ont été conduites par tranches d'âge et chez des patients de plus de 6 ans, ainsi que par dose. Chez les enfants de plus de 6 ans, 36 patients (35,0 %) dans le groupe acétate d'eslicarbazépine contre 29 patients (30,2 %) dans le groupe placebo étaient répondeurs (p = 0,4759) et la réduction moyenne (méthode des moindres carrés) de la fréquence standardisée des crises était plus élevée dans le groupe acétate d'eslicarbazépine par rapport au groupe placebo (− 24,4 % contre − 10,5 %) ; cependant, la différence de 13,9 % n'était pas statistiquement significative (p = 0,1040). Au total, 39 % des patients de l'étude 305 ont bénéficié d'un ajustement à la dose maximale possible (30 mg/kg/jour). Parmi eux, en excluant les patients âgés de 6 ans et moins, 14 patients (48,3 %) du groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 patients (30,6 %) du groupe placebo étaient répondeurs (p = 0,1514). Malgré la solidité limitée de ces analyses *post-hoc* de sous-groupes, les données suggèrent une augmentation de la taille de l'effet dépendant de l'âge et de la dose.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zebinix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'épilepsie partielle (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré *per os* restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

Distribution :

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Biotransformation :

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur, l'eslicarbazépine, par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20 à 24 heures. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10 à 20 heures et de 13 à 20 heures, respectivement. Les métabolites plasma-

tiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19 (comme indiqué dans la rubrique Interactions).

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère induction de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination :

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1 200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (de plus de 65 ans) :

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. A cet âge, l'activité intrinsèque du processus d'élimination n'est pas encore arrivée à maturité.

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Posologie/Mode d'administration).

La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe :

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne différait pas en fonction du sexe.

Population pédiatrique :

De manière similaire à ce qui se produit chez l'adulte, l'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré *per os* restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La C_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose (t_{max}). Il a été démontré que le poids corporel a un effet sur le volume de distribution et la clairance. De plus, un impact de l'âge, indépendamment du poids, sur la clairance de l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas pu être exclu, en particulier dans la tranche des plus jeunes (2 - 6 ans).

Enfants âgés de 6 ans et moins :

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que dans le sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 6 ans, des doses de 27,5 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour sont nécessaires pour atteindre des expositions qui sont équivalentes aux doses thérapeutiques de 20 et 30 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

Enfants âgés de plus de 6 ans :

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent une exposition comparable à l'eslicarbazépine entre 20 et 30 mg/kg/jour chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes prenant respectivement 800 et 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogenèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Études chez le jeune animal :

Dans des études à doses répétées chez le jeune chien, le profil de toxicité était comparable à celui observé chez l'animal adulte. Dans l'étude de 10 mois, des baisses de la teneur minérale osseuse, de la zone osseuse et/ou de la densité minérale osseuse dans les vertèbres lombaires et/ou le fémur ont été observées chez les animaux femelles traités à haute dose, à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux d'exposition clinique à l'eslicarbazépine chez l'enfant.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des troubles de la fertilité ont été observés chez la rate ; des baisses du nombre d'implantations et d'embryons vivants constatées lors de l'étude de fertilité chez la souris peuvent également indiquer des effets sur la fertilité des femelles, cependant, les comptages de corps lutéaux n'ont pas été évalués. L'acétate d'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. Un retard du développement sexuel de la génération F1 a été observé dans des études péri-postnatales chez la souris et le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/09/514/017 ; CIP 3400939734996 (RCP rév 28.04.17).

Prix : 91,68 € (30 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect dans l'indication « En association chez les adultes dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ». Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 12.06.2017 dans les indications « En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée » et « En association chez les adolescents et les enfants de plus de 6 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ».

Titulaire de l'AMM : Bial, Portela et C[a], SA, Av da Siderurgia Nacional 4745-457 S, Mamede do Coronado, Portugal.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

ZECLAR ® comprimé
clarithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (jaune) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 500 mg (jaune) : Boîtes de 10 et de 14, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Clarithromycine	250 mg
ou	500 mg

Excipients :

Cp à 250 mg : Noyau : croscarmellose sodique, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), silice colloïdale hydratée, povidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* hypromellose, propylèneglycol, oléate de sorbitan, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), vanilline, acide sorbique.

Cp à 500 mg : Noyau : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de silice, povidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* hypromellose, hydroxypropylcellulose, propylèneglycol, oléate de sorbitan, dioxyde de titane, acide sorbique, vanilline, laque aluminique de jaune de quinoléine.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte, aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

Comprimés à 250 mg et à 500 mg :

- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
  - sans facteurs de risques,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

  En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- Traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comprimé à 250 mg :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfections des bronchites aiguës (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- Infections stomatologiques.

Comprimé à 500 mg :

- En association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte ayant des fonctions rénale et hépatique normales :

Comprimés à 250 mg et à 500 mg :

- Infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+) :
  - 2000 mg/j chez le sujet de plus de 50 kg.
  - 1500 mg/j chez le sujet d'un poids égal ou inférieur à 50 kg, en deux prises par jour.

Comprimé à 250 mg :

- Angines : 500 mg/j, en deux prises par jour.
  La durée du traitement des angines est de 5 jours.
- Infections stomatologiques : 500 mg/j, en deux prises par jour.
- Infections cutanées bénignes : 500 mg/j en deux prises par jour.
- Infections bronchiques : 500 mg à 1000 mg/j selon la sévérité, en deux prises par jour.
- Sinusites aiguës et pneumopathies : 1000 mg/j, en deux prises par jour.

Comprimé à 500 mg :

- Sinusites aiguës, exacerbations de bronchites chroniques, pneumopathies communautaires : 1000 mg/j, en deux prises par jour.
- Éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale :

  Sont recommandés les schémas posologiques suivants :
  - clarithromycine 500 mg matin et soir, associée à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et oméprazole 20 mg matin et soir, pendant 7 jours,

    ou
  - clarithromycine 500 mg matin et soir, associée à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours.

  L'amoxicilline peut être remplacée par le métronidazole ou le tinidazole à la posologie de 500 mg matin et soir.

  La trithérapie sera suivie :
  - pour le traitement débuté par l'oméprazole : par 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif, ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif ;
  - pour le traitement débuté par le lansoprazole : par 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal évolutif, ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

  L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

Chez l'insuffisant rénal :

Pour des valeurs de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, il peut être recommandé de réduire la posologie de moitié (de 250 à 500 mg/j selon le type d'infection), avec une seule administration quotidienne.

Dans l'infection à *Mycobacterium avium*, il est recommandé d'utiliser une posologie de 1000 mg/j.

Chez l'insuffisant hépatique :

En dehors du traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+) pour lequel il est nécessaire de réduire la posologie à 1000 mg/j, l'emploi de la clarithromycine n'est pas recommandé. Dans les autres cas, et si l'emploi de la clarithromycine est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), il ne semble pas utile de modifier les posologies.

Chez le sujet âgé :

Lorsque la fonction rénale est nettement diminuée, il peut être prudent de réduire la posologie.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec :
  - la colchicine ;
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, incluant par exemple la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide : risque d'ergotisme ;
  - le pimozide, la mizolastine : risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes ;
  - la simvastatine, en raison du risque majoré de myopathie, incluant la rhabdomyolyse ;
  - le lomitapide, l'alfuzosine, la dapoxétine, l'avanafil, l'ivabradine, l'éplérénone, la dronédarone, la quétiapine, le ticagrélor, le cisapride, l'astémizole, la terfénadine, la ranolazine.

  (Cf Interactions.)
- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Hypokaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, entraînant un risque de développer de l'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés avec un traitement par macrolides, notamment la clarithromycine (cf Effets indésirables). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (notamment torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- Patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative.
- Patients avec des troubles électrolytiques tels qu'une hypomagnésémie. La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une hypokaliémie (cf Contre-indications).
- Patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire (cf Contre-indications).

Colite pseudo-membraneuse :

Des cas de colites pseudomembraneuses ont été observés avec presque tous les agents antibactériens dont les macrolides, y compris la clarithromycine. Le traitement par antibiotique altère la flore normale du côlon, pouvant conduire à une prolifération de *Clostridium difficile.* La sévérité de ces diarrhées associée à *Clostridium difficile* peut être modérée jusqu'à engager le pronostic vital. Par conséquent, il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement par la clarithromycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés quelle que soit l'indication. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Réaction d'hypersensibilité :

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'une réaction anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.

Résistance bactérienne :

Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.

Comme pour d'autres antibiotiques, une utilisation à long terme peut entraîner une augmentation du nombre de bactéries et de champignons résistants. Si une surinfection apparaît, un traitement approprié doit être envisagé.

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+), et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée :

- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif du fait de l'absence d'étude en prophylaxie.

Comprimé à 500 mg : l'utilisation d'antibiotique dans une infection à *H. pylori* peut provoquer la sélection de micro-organismes résistants, y compris avec la clarithromycine.

Associations médicamenteuses :

- Colchicine :
  Des cas d'intoxication par la colchicine parfois mortels ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, notamment chez des sujets âgés, ou chez des patients insuffisants rénaux. Par conséquent, l'administration concomitante de la clarithromycine et la colchicine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP3A4 et risque de rhabdomyolyse :
  Des cas graves de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de manière concomitante de la clarithromycine et des statines. La clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.
  La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec la clarithromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par clarithromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par clarithromycine.
  L'association de la clarithromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.
  L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.
- Anticoagulants oraux :
  Il existe un risque d'hémorragie grave et d'augmentations significatives du rapport normalisé international (INR) et du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine (cf Interactions). L'INR et le taux de prothrombine doivent être surveillés fréquemment lors du traitement concomitant par clarithromycine et anticoagulants oraux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Fonction hépatique :

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Cependant, une surveillance régulière des tests hépatiques est recommandée si l'administration de l'antibiotique est jugée nécessaire.

Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (cf Effets indésirables). Il se peut que certains des patients concernés aient eu une maladie hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de maladie hépatique, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, l'allongement de la demi-vie et l'augmentation des surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques n'impliquent théoriquement pas de surveillance particulière, compte tenu de la durée courte du traitement (cf Pharmacocinétique : Élimination).

Insuffisance rénale :

Il conviendra d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute). Dans ce cas, l'allongement de la demi-vie impose une réduction de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Inducteurs du CYP3A :

Les médicaments inducteurs du CYP3A (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de la clarithromycine. Ceci peut entraîner des concentrations de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc conduire à une efficacité réduite de ce médicament. De plus, il peut être nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques des inducteurs du CYP3A4, qui peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant à l'inhibiteur du CYP3A4 administré).

L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et en une diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine, avec un risque accru d'uvéite.

Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine :

Les inducteurs puissants du système de métabolisme cytochrome P450 tels que l'efavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine, et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques de la clarithromycine pendant qu'ils augmentent les concentrations de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine (14-OH-clarithromycine), un métabolite qui est aussi actif microbiologiquement. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine sont différentes, l'effet thérapeutique attendu pourrait être altéré en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

La clarithromycine doit être administrée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent le cytochrome CYP3A4 (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Certains médicaments, notamment la clarithromycine, possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450 3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé. Il y a aussi un risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques à chaque substrat du CYP3A4, souvent avec des conséquences sévères.

Les molécules suivantes ou classes de molécules sont connues ou sont suspectées d'être métabolisées par le même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazole, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (tels que warfarine), antipsychotiques atypiques (tels que quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les molécules agissant selon des mécanismes similaires avec d'autres isoenzymes du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications.)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Avanafil : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 avec risque d'hypotension.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dronédarone : augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.
- Éplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).
- Lomitapide : augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.
- Ranolazine : augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ticagrélor : augmentation importante des concentrations de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

Associations déconseillées :

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.)

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Bosutinib : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinases par diminution de son métabolisme.
- Bédaquiline : augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur. Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
- Éribuline : augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par la clarithromycine.
- Fésotérodine : augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
- Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.
- Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Midazolam per os : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.
- Oxycodone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Quinidine : au cours de la surveillance post-commercialisation, des torsades de pointes ont été rapportées lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine. Un enregistrement ECG doit être réalisé lors de la coadministration de clarithromycine et de quinidine afin de surveiller un allongement de l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de quinidine doivent être mesurées lors d'un traitement par clarithromycine.
- Régorafénib : augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Riociguat : augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Rivaroxaban : augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.
- Siméprévir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Antagonistes des canaux calciques : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Atazanavir : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
  Une diminution de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % en utilisant une formulation de clarithromycine appropriée.
  - Des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être administrées en association avec des inhibiteurs de protéases.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Bortézomib : risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib, par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Cabazitaxel : risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont nécessaires.
- Daclatasvir : augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de coadministration avec cet inhibiteur.
- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt. Des patients ont eu des signes cliniques compatibles avec la toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales.
- Docétaxel : risque de majoration de la toxicité du docétaxel par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Fentanyl : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Ivacaftor : augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.
- Maraviroc : augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec cet inhibiteur.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Midazolam IV : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.
- Quinine : risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Sufentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par la clarithromycine.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Hypotension, bradyarythmie et acidose lactique ont été observées chez des patients prenant de façon concomitante de la clarithromycine et du vérapamil. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : augmentation des concen-

trations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale. La réduction des posologies du sildénafil, tadalafil et vardénafil doit être considérée quand ces médicaments sont administrés en association avec la clarithromycine.

- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Répaglinide : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Ritonavir seul et en association avec des inhibiteurs de protéases : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et de son métabolite actif par diminution de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
  Une diminution de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 %.
  - Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées en association avec le ritonavir.

  Des ajustements posologiques similaires doivent être considérés chez les patients ayant une fonction rénale réduite quand le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéases dont l'atazanavir et le saquinavir.
- Glibenclamide, glimépiride : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés par le CYP3A par diminution de leur métabolisme. Surveillance clinique.
- Sulfamides hypoglycémiants : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Efavirenz : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Itraconazole : la clarithromycine et l'itraconazole sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, conduisant à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients prenant concomitamment de la clarithromycine et de l'itraconazole doivent être surveillés étroitement pour tout signe ou symptôme d'un effet pharmacologique prolongé ou augmenté.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Névirapine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Phénytoïne : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
  Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'apparaissaient pas comme étant métabolisés par le CYP3A (tel que la phénytoïne). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Phénobarbital : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifampicine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifapentine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Saquinavir : la clarithromycine et le saquinavir sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il y a des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles de gélatine, 1200 mg 3 fois par jour) à 12 volontaires sains a entraîné une aire sous la courbe (AUC) à l'état d'équilibre et des valeurs de Cmax pour le saquinavir qui étaient 177 % et 187 % plus importantes que celles observées quand le saquinavir est pris seul. L'aire sous la courbe (AUC) de la clarithromycine et les valeurs de la Cmax étaient approximativement 40 % plus importantes que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire quand les deux médicaments sont administrés concomitamment pendant une période limitée aux posologies et avec les formulations étudiées. Les observations provenant des études d'interactions médicamenteuses utilisant une formulation sous forme de capsule molle de gélatine peuvent ne pas être représentatives des effets observés quand le saquinavir est administré avec des gélules de gélatine. Les observations provenant des études d'interaction réalisées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec un traitement par saquinavir et ritonavir. Quand le saquinavir est coadministré avec le ritonavir, les effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine doivent être considérés.
- Valproate : il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'étaient pas supposés être métabolisés par le CYP3A (tel que le valproate). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments quand ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Zidovudine : l'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut résulter en une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine apparaissant interférer avec l'absorption simultanée de zidovudine par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en échelonnant les doses de clarithromycine et de zidovudine en laissant un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH et prenant de la clarithromycine sous forme de suspension buvable avec la zidovudine ou la didanosine. Cette interaction est peu probable quand la clarithromycine est administrée par injection intraveineuse.

Associations à prendre en compte :

- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Étravirine : dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*, risque de diminution de l'efficacité de la clarithromycine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'étravirine.
- Fluconazole : les concentrations plasmatiques de clarithromycine peuvent être augmentées lors de l'administration concomitante de fluconazole. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Linézolide : risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption.
- Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études menées chez le rongeur souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires). Les données cliniques sont limitées et n'indiquent aucun effet malformatif ni fœtotoxique. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.

ALLAITEMENT :

La clarithromycine passe dans le lait maternel humain en faible quantité. L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine, toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A. Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la clarithromycine chez l'adulte comme chez l'enfant sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et les dysgueusies. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu des antibiotiques de la famille des macrolides (voir partie B de la rubrique Effets indésirables).

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des essais cliniques entre les patients avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

B. Tableau résumé des effets indésirables :

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la mise sur le marché des différentes formes pharmaceutiques de clarithromycine en comprimés à libération immédiate, en granulés pour suspension buvable, en poudre pour solution injectable, et en comprimés à libération modifiée.

Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement imputables à la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (effets indésirables rapportés après la mise sur le marché avec une fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité lorsque celle-ci a pu être évaluée.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Cellulite[(1)], candidose, gastro-entérite[(2)], infection[(3)], infection vaginale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie[(4)], thrombocytémie[(3)], éosinophilie[(4)]
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire[(5)]	
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde[(1)], hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, nervosité[(3)]
Fréquence indéterminée	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndrome maniaque
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie, céphalées, troubles du goût
Peu fréquent	Perte de conscience[(1)], dyskinésie[(1)], étourdissements, somnolence[(6)], tremblement
Fréquence indéterminée	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, altération de l'audition, acouphènes
Fréquence indéterminée	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont été rapportés à des posologies supérieures ou égales à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arrêt cardiaque[(1)], fibrillation auriculaire[(1)], allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme[(5)], extrasystoles[(1)], palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes[(5)], tachycardie ventriculaire[(5)], fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasodilatation[(1)]
Fréquence indéterminée	Hémorragie[(6)]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme[(1)], épistaxis[(2)], embolie pulmonaire[(1)]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée[(5)], vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Œsophagite[(1)], reflux gastro-œsophagien[(2)], gastrite, proctalgie[(2)], stomatite, glossite, distension abdominale[(4)], constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration des dents
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques
Peu fréquent	Cholestase[(4)], hépatite[(4)], augmentation des ALAT, ASAT, GGT[(4)]
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique[(5)], ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, hyperhidrose
Peu fréquent	Dermatite bulleuse[(1)], prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse[(3)]
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[(5)], syndrome de Lyell[(5)], syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), acné
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires[(3)], raideur musculosquelettique[(1)], myalgie[(2)]
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[(2)(6)], myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie[(1)], augmentation de l'urémie[(1)]
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Phlébite au site d'injection[(1)]
Fréquent	Douleur au site d'injection[(1)], inflammation au site d'injection[(1)]
Peu fréquent	Malaise[(4)], pyrexie[(3)], asthénie, douleurs thoraciques[(4)], frissons[(4)], fatigue[(4)]
Investigations	
Peu fréquent	Anomalie du rapport albumine/globuline[(1)], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[(4)], augmentation de la lacticodéshydrogénase sanguine[(4)]
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR[(6)], augmentation du taux de prothrombine[(6)], coloration anormale de l'urine

(1) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en poudre pour solution injectable.

(2) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée.

(3) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable.
(4) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération immédiate.
(5) Voir partie A.
(6) Voir partie C.

C. Description de certains effets indésirables :

La phlébite, la douleur et l'inflammation des vaisseaux au niveau du site d'injection sont spécifiques à la formulation intraveineuse de clarithromycine.

Dans certains des cas rapportés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été coadministrée avec des médicaments connus pour être impliqués dans des rhabdomyolyses, tels que des statines, des fibrates, la colchicine ou l'allopurinol (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

De rares cas de présence de comprimés pelliculés à libération modifiée de clarithromycine dans les selles ont été rapportés le plus souvent chez des patients avec des problèmes gastro-intestinaux anatomiques (dont iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels associés à un raccourcissement du temps de transit GI. Dans plusieurs cas, les résidus de comprimés ont été retrouvés dans le contexte d'une diarrhée. Chez les patients retrouvant des résidus de comprimés dans les selles sans aucune amélioration de leur état, il est recommandé de passer à une autre formulation de clarithromycine (p.ex. suspension) ou à un autre antibiotique.

Populations particulières : effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir partie D).

D. Autres populations particulières :

Patients immunodéprimés :

Chez les patients atteints du sida et autres patients immunodéprimés traités aux posologies maximales recommandées de clarithromycine sur des périodes de temps prolongées pour des infections mycobactériennes, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables possiblement associés à la clarithromycine des signes sous-jacents de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de pathologies concomitantes.

Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1000 mg et de 2000 mg de clarithromycine ont été les suivants : nausée, vomissement, trouble du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption, flatulence, céphalée, constipation, troubles de l'audition, augmentations de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). D'autres effets indésirables ont été rapportés, mais moins fréquemment : dyspnée, insomnie et sécheresse de la bouche. Les incidences ont été comparables chez les patients traités par 1000 mg et par 2000 mg, mais elles ont généralement été 3 à 4 fois plus élevées chez les patients ayant reçu des doses quotidiennes totales de 4000 mg de clarithromycine.

Chez les patients immunodéprimés, les évaluations des valeurs biologiques ont été faites en analysant les valeurs situées très en dehors des valeurs normales (c'est-à-dire au-delà des limites extrêmement élevées ou extrêmement faibles) pour l'examen concerné. Sur la base de ces critères, environ 2 à 3 % des patients ayant reçu 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour ont présenté des taux très anormalement élevés de SGOT et de SGPT et des taux sanguins anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Des pourcentages plus faibles de patients de ces deux groupes posologiques ont également présenté des taux élevés d'urémie. Des incidences légèrement plus élevées de valeurs anormales ont été observées pour tous les paramètres, à l'exception du taux de globules blancs, chez les patients ayant reçu 4000 mg par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir en cas de surdosage : élimination rapide du médicament non absorbé, notamment lavage gastrique, et traitement symptomatique.

Des cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut entraîner la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec un antécédent de trouble bipolaire a ingéré 8 g de clarithromycine et présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie. Comme pour d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des macrolides (code ATC : J01FA09).

La clarithromycine est un antibiotique antibactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C14).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (2011-01-05 [v 1.3])			
Staphylococcus	S ⩽ 1 mg/l	et	R > 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	S ⩽ 1 mg/l	et	R > 32 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l

La clarithromycine est utilisée pour éradiquer *Helicobacter pylori* ; la CMI est ⩽ 0,25 µg/ml, elle a été établie par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50-70 %), *Lactobacillus, Rhodococcus equi, Staphylococcus méti-S, Staphylococcus méti-R** (70-80 %), *Streptococcus* B, *Streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Helicobacter pylori* (10-20 %), *Legionella, Moraxella, Neisseria.*
- Anaérobies : *Actinomyces*, bactéroïdes (30-60 %), *Eubacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus* (30-40 %), *Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Coxiella, Leptospires*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *Haemophilus influenzae***, *Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pseudomonas.*
- Anaérobies : *Fusobacterium, Leptotrichia.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

La clarithromycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

** *Haemophilus influenzae* : l'activité de la 14-OH-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés *in vitro* ont suggéré une activité additive de la 14-OH-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae.*

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 60e minute. Après prise unique de 250 mg, le pic sérique se situe vers 1,7 heure pour la clarithromycine et 2,2 heures pour son métabolite 14-hydroxylé. La biodisponibilité absolue est de 55 %. L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution :

Les concentrations sériques* de la molécule mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique**), chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées, sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	Cmax clarithromycine*	Cmax 14-OH-clarithromycine*	Cmax activité biologique**
250 mg 2 fois/j	0,9 µg/ml	0,6 µg/ml	1,5 µg/ml
500 mg 2 fois/j	2,4 µg/ml	0,66 µg/ml	2,8 µg/ml

* Dosage par méthode HPLC.

** Dosage par méthode microbiologique.

En administration répétée, à la 12e heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 µg/ml après 250 mg et 0,7 µg/ml après 500 mg. A la dose de 250 mg, la demi-vie d'élimination de la clarithromycine est de 3,8 heures et celle de la 14-hydroxyclarithromycine, de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4e jour.

Liaison aux protéines :

Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 % et celui du métabolite actif est de 57 à 48 %, en fonction des concentrations plasmatiques.

Diffusion tissulaire :

Le volume de distribution est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 µg/ml dans les amygdales et environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.

La clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 et de 63 %.

Données spécifiques au comprimé à 250 mg :

La clarithromycine et son métabolite actif se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire. Les concentrations en clarithromycine ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux, 2 heures après administration de 250 mg de clarithromycine 2 fois par jour pendant 3 jours. Les résultats obtenus, exprimés en µg/ml ou µg/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive saine	Gencive inflammatoire	Os alvéolaire
Clarithromycine	1,68 ± 0,4	2,22 ± 0,93	2,9 ± 0,91	3,65 ± 1,1	2 ± 0,37

Biotransformation :

La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses et une diminution de la fraction de 14-OH-clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la 14-OH-clarithromycine sont d'environ 2/3 de celles de la molécule mère après 250 mg x 2, et d'environ 27 % après 500 mg x 2 ; cf Distribution).

Élimination :

La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein :

- Chez l'homme, après une dose unique de 250 mg *per os*, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine.
- L'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites.
- L'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée, avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH-clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine et multipliée par 4 pour la 14-OH-clarithromycine, avec un risque d'accumulation important.

En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH-clarithromycine est diminuée, ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.

Chez le sujet âgé (> 65 ans), il existe une augmentation des Cmax et des concentrations résiduelles liée à un allongement de la demi-vie de la clarithromycine (> 7,7 h) et surtout du métabolite 14-hydroxylé (14 h). Les surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques de clarithromycine sont le double de celles observées chez le sujet adulte jeune.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Comprimé à 500 mg : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933403119 (1991, RCP rév 12.05.17) 10 cp 250 mg.
3400933801380 (1994, RCP rév 09.05.17) 10 cp 500 mg.
3400933828066 (1997, RCP rév 09.05.17) 14 cp 500 mg.

Prix : 5,67 € (10 comprimés à 250 mg).
11,39 € (10 comprimés à 500 mg).
16,14 € (14 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %.

Non remb Séc soc dans les indications :

- Surinfections de bronchites aiguës.
- Sinusites aiguës.

Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

ZECLAR ® granulés pour suspension buvable

clarithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Granulés pour suspension buvable à 25 mg/ml (blancs) : Flacon de 100 ml (332 doses-graduation), avec seringue pour administration orale graduée en kg.

Granulés pour suspension buvable à 50 mg/ml (blancs) : Flacon de 60 ml (400 doses-graduation), avec seringue pour administration orale graduée en kg.

COMPOSITION *p grad 1 kg*

Clarithromycine .... 7,5 mg

Excipients (communs) : carbomère, povidone K 90, phtalate d'hypromellose, huile de ricin, silice colloïdale anhydre, saccharose, gomme xanthane, arôme cocktail de fruits, sorbate de potassium, acide citrique anhydre, dioxyde de titane (E171), maltodextrine.

1 graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à 0,3 ml (Zeclar 25 mg/ml) ou à 0,15 ml (Zeclar 50 mg/ml).

Excipients à effet notoire : saccharose (0,165 g/graduation de 1 kg pour Zeclar 25 mg/ml ; 0,073 g/graduation de 1 kg pour Zeclar 50 mg/ml), huile de ricin.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'enfant, aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfections des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de 3 ans (cf Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité) :
  - sans facteurs de risques,
  - sans signes de gravité clinique,
  - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie recommandée est de 15 mg/kg par jour, à répartir en 2 prises, jusqu'à un maximum de 500 mg 2 fois par jour, pour les infections non mycobactériennes.

La durée habituelle de traitement est de 5 à 10 jours, en fonction de l'infection traitée et de sa sévérité.

La durée du traitement des angines est de 5 jours.

Population particulière :

Population pédiatrique :

Les essais cliniques utilisant la suspension pédiatrique de clarithromycine ont été conduits chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la suspension pédiatrique de clarithromycine (granulés pour suspension buvable).

Insuffisant rénal :

Chez l'insuffisant rénal avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m^2, la posologie de clarithromycine doit être réduite de moitié. Le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 14 jours chez ces patients.

MODE D'ADMINISTRATION :

Il est préférable de prendre la suspension reconstituée au cours des repas. Elle peut être prise avec du lait.

Pour la préparation de la suspension buvable, agiter le flacon afin d'aérer la poudre puis ajouter de l'eau lentement jusqu'au trait. Agiter le flacon énergiquement jusqu'à dissolution du granulé. Le niveau de liquide baisse, ajouter de l'eau jusqu'au trait et agiter à nouveau. Mettre en place le bouchon adaptateur et refermer le flacon.

Avant chaque prise, agiter la suspension buvable.

L'administration se fait avec une seringue pour administration orale qui s'introduit dans le bouchon adaptateur.

La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le corps de la seringue pour administration orale en kg.

Elle se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise.

Deux prises par jour sont nécessaires.

Par exemple :

Pour Zeclar 25 mg/ml : la graduation 8 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 8 kg, et ce, 2 fois par jour.

Pour Zeclar 50 mg/ml : la graduation 32 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 32 kg, et ce, 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

- Association avec :
  - la colchicine ;
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, incluant par exemple la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide : risque d'ergotisme ;
  - le pimozide, la mizolastine : risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes ;
  - la simvastatine, en raison du risque majoré de myopathie, incluant la rhabdomyolyse ;
  - le lomitapide, l'alfuzosine, la dapoxétine, l'avanafil, l'ivabradine, l'éplérénone, la dronédarone, la quétiapine, le ticagrélor, le cisapride, l'astémizole, la terfénadine, la ranolazine.

  (Cf Interactions.)
- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Hypokaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)cf Interactions.

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, entraînant un risque de développer de l'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés avec un traitement par macrolides, notamment la clarithromycine (cf Effets indésirables). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (notamment torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- Patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative.
- Patients avec des troubles électrolytiques tels qu'une hypomagnésémie. La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une hypokaliémie (cf Contre-indications).
- Patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire (cf Contre-indications).

Colite pseudo-membraneuse :

Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été observés avec presque tous les agents antibactériens dont les macrolides, y compris la clarithromycine. Le traitement par antibiotique altère la flore normale du côlon, pouvant conduire à une prolifération de *Clostridium difficile*. La sévérité de ces diarrhées associée à *Clostridium difficile* peut être modérée jusqu'à engager le pronostic vital. Par conséquent, il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement par la clarithromycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés quelle que soit l'indication. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Réaction d'hypersensibilité :

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'une réaction anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.

Résistance bactérienne :

Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.

Comme pour d'autres antibiotiques, une utilisation à long terme peut entraîner une augmentation du nombre de bactéries et de champignons résistants. Si une surinfection apparaît, un traitement approprié doit être envisagé.

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+), et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée :

- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif du fait de l'absence d'étude en prophylaxie.

Associations médicamenteuses :

- Colchicine :

  Des cas d'intoxication par la colchicine parfois mortels ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, notamment chez des sujets âgés, ou chez des patients insuffisants rénaux. Par conséquent, l'administration concomitante de la clarithromycine et la colchicine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP3A4 et risque de rhabdomyolyse :

  Des cas graves de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de manière concomitante de la clarithromycine et des statines. La clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.

  La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec la clarithromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par clarithromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par clarithromycine.

  L'association de la clarithromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.

  L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.
- Anticoagulants oraux :

  Il existe un risque d'hémorragie grave et d'augmentations significatives du rapport normalisé international (INR) et du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine (cf Interactions). L'INR et le taux de prothrombine doivent être surveillés fréquemment lors du traitement concomitant par clarithromycine et anticoagulants oraux.

Excipients :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Fonction hépatique :

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Cependant, une surveillance régulière des tests hépatiques est recommandée si l'administration de l'antibiotique est jugée nécessaire.

Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (cf Effets indésirables). Il se peut que certains des patients concernés aient eu une maladie hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de maladie hépatique, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, l'allongement de la demi-vie et l'augmentation des surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques n'impliquent théoriquement pas de surveillance particulière, compte tenu de la durée courte du traitement (cf Pharmacocinétique : Élimination).

Insuffisance rénale :

Il conviendra d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute). Dans ce cas, l'allongement de la demi-vie impose une réduction de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Inducteurs du CYP3A :

Les médicaments inducteurs du CYP3A (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de la clarithromycine. Ceci peut entraîner des concentrations de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc conduire à une efficacité réduite de ce médicament. De plus, il peut être nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques des inducteurs du CYP3A4, qui peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant à l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et en une diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine, avec un risque accru d'uvéite.

Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine :

Les inducteurs puissants du système de métabolisme cytochrome P450 tels que l'efavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine, et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques de la clarithromycine pendant qu'ils augmentent les concentrations de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine (14-OH-clarithromycine), un métabolite qui est aussi actif microbiologiquement. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine sont différentes, l'effet thérapeutique attendu pourrait être altéré en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

La clarithromycine doit être administrée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent le cytochrome CYP3A4 (cf Interactions).

Excipients :

Une graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à une dose contenant 0,165 g (Zeclar 25 mg/ml) et 0,073 g (Zeclar 50 mg/ml) de saccharose : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

DC INTERACTIONS

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Certains médicaments, notamment la clarithromycine, possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé. Il y a aussi un risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques à chaque substrat du CYP3A4, souvent avec des conséquences sévères.

Les molécules suivantes ou classes de molécules sont connues ou sont suspectées d'être métabolisées par le même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazole, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (tel que warfarine), antipsychotiques atypiques (tel que quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les molécules agissant selon des mécanismes similaires avec d'autres isoenzymes du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Associations contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Avanafil : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 avec risque d'hypotension.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dronédarone : augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.
- Éplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ses effets indésirables notamment l'hyperkaliémie.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).
- Lomitapide : augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.
- Ranolazine : augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ticagrélor : augmentation importante des concentrations de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

Associations déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Bosutinib : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinases par diminution de son métabolisme.
- Bédaquiline : augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur. Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
- Éribuline : augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par la clarithromycine.
- Fésotérodine : augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

  Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
- Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.
- Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

  Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Midazolam *per os* : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.
- Oxycodone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Quinidine : au cours de la surveillance post-commercialisation, des torsades de pointes ont été rapportées lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine. Un enregistrement ECG doit être réalisé lors de la co-administration de clarithromycine et de quinidine afin de surveiller un allongement de l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de quinidine doivent être mesurées lors d'un traitement par clarithromycine.
- Régorafénib : augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Riociguat : augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Rivaroxaban : augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.
- Siméprévir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Antagonistes des canaux calciques : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé.

  Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

  Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Atazanavir : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif.

  Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

  Une diminution de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % en utilisant une formulation de clarithromycine appropriée.
  - Des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être administrées en association avec des inhibiteurs de protéases.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyo-

lyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Bortézomib : risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib, par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Cabazitaxel : risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
  Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont nécessaires.
- Daclatasvir : augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur.
- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.
  Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt. Des patients ont eu des signes cliniques compatibles avec la toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales.
- Docétaxel : risque de majoration de la toxicité du docétaxel par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Fentanyl : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Ivacaftor : augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.
- Maraviroc : augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Midazolam IV : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.
- Quinine : risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage.
  Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Sufentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par la clarithromycine.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Hypotension, bradyarythmie et acidose lactique ont été observées chez des patients prenant de façon concomitante de la clarithromycine et du vérapamil.
  Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale. La réduction des posologies du sildénafil, tadalafil et vardénafil doit être considérée quand ces médicaments sont administrés en association avec la clarithromycine.
- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif.
  Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Répaglinide : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Ritonavir seul et en association avec des inhibiteurs de protéases : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et de son métabolite actif par diminution de son métabolisme hépatique par le ritonavir.
  Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
  Une diminution de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
  - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 %.
  - Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées en association avec le ritonavir.

  Des ajustements posologiques similaires doivent être considérés chez les patients ayant une fonction rénale réduite quand le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéases dont l'atazanavir et le saquinavir.
- Glibenclamide, glimépiride : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés par le CYP3A par diminution de leur métabolisme. Surveillance clinique.
- Sulfamides hypoglycémiants : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Efavirenz : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Itraconazole : la clarithromycine et l'itraconazole sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, conduisant à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients prenant concomitamment de la clarithromycine et de l'itraconazole doivent être surveillés étroitement pour tout signe ou symptôme d'un effet pharmacologique prolongé ou augmenté.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Névirapine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Phénytoïne : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
  Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'apparaissaient pas comme étant métabolisés par le CYP3A (tel que la phénytoïne). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Phénobarbital : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifampicine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifapentine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Saquinavir : la clarithromycine et le saquinavir sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il y a des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles de gélatine, 1200 mg 3 fois par jour) à 12 volontaires sains a entraîné une aire sous la courbe (AUC) à l'état d'équilibre et des valeurs de Cmax pour le saquinavir qui étaient 177 % et 187 % plus importantes que celles observées quand le saquinavir est pris seul. L'aire sous la courbe (AUC) de la clarithromycine et les valeurs du Cmax étaient approximativement 40 % plus importantes que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire quand les deux médicaments sont administrés concomitamment pendant une période limitée aux posologies et avec les formulations étudiées. Les observations provenant des études d'interactions médicamenteuses utilisant une formulation sous forme de capsule molle de gélatine peuvent ne pas être représentatives des effets observés quand le saquinavir est administré avec des gélules de gélatine. Les observations provenant des études d'interaction réalisées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec un traitement par saquinavir et ritonavir. Quand le saquinavir est co-administré avec le ritonavir, les effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine doivent être considérés.
- Valproate : il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'étaient pas supposés être métabolisés par le CYP3A (tel que le valproate). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments quand ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Zidovudine : l'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut résulter en une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine apparaissant interférer avec l'absorption simultanée de zidovudine par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en échelonnant les doses de clarithromycine et de zidovudine en laissant un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH et prenant de la clarithromycine sous forme de suspension buvable avec la zidovudine ou la didanosine. Cette interaction est peu probable quand la clarithromycine est administrée par injection intraveineuse.

Associations à prendre en compte :

- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Étravirine : dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*, risque de diminution de l'efficacité de la clarithromycine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'étravirine.
- Fluconazole : les concentrations plasmatiques de clarithromycine peuvent être augmentées lors de l'administration concomitante de fluconazole. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Linézolide : risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption.
- Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études menées chez le rongeur souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires). Les données cliniques sont limitées et n'indiquent aucun effet malformatif ni fœtotoxique. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.

ALLAITEMENT :

La clarithromycine passe dans le lait maternel humain en faible quantité. L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine, toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A. Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la clarithromycine chez l'adulte comme chez l'enfant sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et les dysgueusies. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu des antibiotiques de la famille des macrolides (voir partie B de la rubrique Effets indésirables).

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des essais cliniques entre les patients avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

B. Tableau résumé des effets indésirables :

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la mise sur le marché des différentes formes pharmaceutiques de clarithromycine en comprimés à libération immédiate, en granulés pour suspension buvable, en poudre pour solution injectable, et en comprimés à libération modifiée.

Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement imputables à la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (effets indésirables rapportés après la mise sur le marché avec une fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité lorsque celle-ci a pu être évaluée.

Classe de système d'organes	
Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Cellulite(1), candidose, gastro-entérite(2), infection(3), infection vaginale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie(4), thrombocytémie(3), éosinophilie(4)
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, thrombopénie

Affections du système immunitaire[5]	
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde[1], hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, nervosité[3]
Fréquence indéterminée	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndrome maniaque
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie, céphalées, troubles du goût
Peu fréquent	Perte de conscience[1], dyskinésie[1], étourdissements, somnolence[6], tremblement
Fréquence indéterminée	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, altération de l'audition, acouphènes
Fréquence indéterminée	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont été rapportés à des posologies supérieures ou égales à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arrêt cardiaque[1], fibrillation auriculaire[1], allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme[5], extrasystoles[1], palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes[5], tachycardie ventriculaire[5], fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasodilatation[1]
Fréquence indéterminée	Hémorragie[6]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme[1], épistaxis[2], embolie pulmonaire[1]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée[5], vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Œsophagite[1], reflux gastro-œsophagien[2], gastrite, proctalgie[2], stomatite, glossite, distension abdominale[4], constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration des dents
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques
Peu fréquent	Cholestase[4], hépatite[4], augmentation des ALAT, ASAT, GGT[4]
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique[5], ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, hyperhidrose
Peu fréquent	Dermatite bulleuse[1], prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse[3]
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson[5], syndrome de Lyell[5], syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), acné
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires[3], raideur musculosquelettique[1], myalgie[2]
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse[2][6], myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie[1], augmentation de l'urémie[1]
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Phlébite au site d'injection[1]
Fréquent	Douleur au site d'injection[1], inflammation au site d'injection[1]
Peu fréquent	Malaise[4], pyrexie[3], asthénie, douleurs thoraciques[4], frissons[4], fatigue[4]
Investigations	
Peu fréquent	Anomalie du rapport albumine/globuline[1], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[4], augmentation de la lacticodéshydrogénase sanguine[4]
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR[6], augmentation du taux de prothrombine[6], coloration anormale de l'urine

(1) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en poudre pour solution injectable.
(2) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée.
(3) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable.
(4) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération immédiate.
(5) Voir partie A.
(6) Voir partie C.

C. Description de certains effets indésirables :
La phlébite, la douleur et l'inflammation des vaisseaux au niveau du site d'injection sont spécifiques à la formulation intraveineuse de clarithromycine.
Dans certains des cas rapportés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été co-administrée avec des médicaments connus pour être impliqués dans des rhabdomyolyses, tels que des statines, des fibrates, la colchicine ou l'allopurinol (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
De rares cas de présence de comprimés pelliculés à libération modifiée de clarithromycine dans les selles ont été rapportés le plus souvent chez des patients avec des problèmes gastro-intestinaux anatomiques (dont iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels associés à un raccourcissement du temps de transit GI. Dans plusieurs cas, les résidus de comprimés ont été retrouvés dans le contexte d'une diarrhée. Chez les patients retrouvant des résidus de comprimés dans les selles sans aucune amélioration de leur état, il est recommandé de passer à une autre formulation de clarithromycine (p.ex. suspension) ou à un autre antibiotique.
Populations particulières : effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir partie D).

D. Autres populations particulières :
Patients immunodéprimés :
Chez les patients atteints du sida et autres patients immunodéprimés traités aux posologies maximales recommandées de clarithromycine sur des périodes de temps prolongées pour des infections mycobactériennes, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables possiblement associés à la clarithromycine des signes sous-jacents de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de pathologies concomitantes.
Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1000 mg et de 2000 mg de clarithromycine ont été les suivants : nausée, vomissement, trouble du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption, flatulence, céphalée, constipation, troubles de l'audition, augmentations de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). D'autres effets indésirables ont été rapportés, mais moins fréquemment : dyspnée, insomnie et sécheresse de la bouche. Les incidences ont été comparables chez les patients traités par 1000 mg et par 2000 mg, mais elles ont généralement été 3 à 4 fois plus élevées chez les patients ayant reçu des doses quotidiennes totales de 4000 mg de clarithromycine.
Chez les patients immunodéprimés, les évaluations des valeurs biologiques ont été faites en analysant les valeurs situées très en dehors des valeurs normales (c'est-à-dire au-delà des limites extrêmement élevées ou extrêmement faibles) pour l'examen concerné. Sur la base de ces critères, environ 2 à 3 % des patients ayant reçu 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour ont présenté des taux très anormalement élevés de SGOT et de SGPT et des taux sanguins anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Des pourcentages plus faibles de patients de ces deux groupes posologiques ont également présenté des taux élevés d'urémie. Des incidences légèrement plus élevées de valeurs anormales ont été observées pour tous les paramètres, à l'exception du taux de globules blancs, chez les patients ayant reçu 4000 mg par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir en cas de surdosage : élimination rapide du médicament non absorbé, notamment lavage gastrique, et traitement symptomatique.
Des cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut entraîner la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec un antécédent de trouble bipolaire a ingéré 8 g de clarithromycine et présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie. Comme pour d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des macrolides (code ATC : J01FA09).
La clarithromycine est un antibiotique antibactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C14).
Spectre d'activité antibactérienne :
Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (2011-01-05 (v 1.3))			
Staphylococcus	S ⩽ 1 mg/l	et	R > 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	S ⩽ 1 mg/l	et	R > 32 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l

La clarithromycine est utilisée pour éradiquer *Helicobacter pylori* ; la CMI est ⩽ 0,25 µg/ml, elle a été établie par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Lactobacillus*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus méti-S*, *Staphylococcus méti-R* * (70 - 80 %), *Streptococcus* B, *Streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Helicobacter pylori* (10 - 20 %), *Legionella*, *Moraxella*, *Neisseria*.
- Anaérobies : *Actinomyces*, *Bacteroides* (30 - 60 %), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* (30 - 40 %), *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Leptospires*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : *Haemophilus influenzae***, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pseudomonas*.
- Anaérobies : *Fusobacterium*, *Leptotrichia*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

La clarithromycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.
* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
** *Haemophilus influenzae* : l'activité de la 14-hydroxy-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés *in vitro* ont suggéré une activité additive de la 14-hydroxy-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
La forme suspension de la clarithromycine a une biodisponibilité identique ou légèrement supérieure à celle des comprimés.
Chez l'enfant, l'état d'équilibre est obtenu après la 9e dose de la même suspension ; les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants :

	Cmax	SSC	Tmax	T½
Clarithromycine	4,60 µg/ml	15,7 µg.h/ml	2,8 heures	2,2
14-OH-clarithromycine	1,64 µg/ml	6,69 µg.h/ml	2,7 heures	4,3

Distribution :
Les concentrations sériques* de la molécule mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique**) chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées, sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	Cmax clarithromycine*	Cmax 14-OH-clarithromycine*	Cmax activité biologique**
250 mg 2 fois/j	0,9 µg/ml	0,6 µg/ml	1,5 µg/ml
500 mg 2 fois/j	2,4 µg/ml	0,66 µg/ml	2,8 µg/ml

* dosage par méthode HPLC.
** dosage par méthode microbiologique.
En administration répétée, à la 12e heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 µg/ml après 250 mg et 0,7 µg/ml après 500 mg. A la dose de 250 mg, la demi-vie d'élimination de la clarithromycine est de 3,8 heures et celle de la 14-OH-clarithromycine de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4e jour.
Liaison aux protéines :
Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 % et celui du métabolite actif est de 57 à 48 % en fonction des concentrations plasmatiques.
Diffusion tissulaire :
Le volume de distribution chez l'adulte est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, de 1,11 µg/ml dans les amygdales et d'environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.
Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent en partie l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.
La clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 % et de 63 %.
Biotransformation :
La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses, et une diminution de la fraction de 14-OH-clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la 14-OH-clarithromycine sont d'environ ⅔ de celles de la molécule mère après 250 mg x 2, et d'environ 27 % après 500 mg x 2 ; voir « Distribution »).
Élimination :
La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein :
- chez l'homme, après une dose unique de 250 mg per os, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines, dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine ;
- l'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites ;
- l'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée, avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH-clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/minute, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine et multipliée par 4 pour la 14-OH-clarithromycine, avec un risque d'accumulation important.
En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH-clarithromycine est diminuée et ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes sont réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Avant reconstitution :
Pas de précautions particulières de conservation.
Après reconstitution :
La suspension doit être utilisée dans les 14 jours.
Ne pas mettre au réfrigérateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934565519 (1997, RCP rév 19.05.17) 25 mg/ml.
3400934785351 (1998, RCP rév 19.05.17) 50 mg/ml.
Prix : 5,45 € (flacon de 100 ml, 25 mg/ml).
6,24 € (flacon de 60 ml, 50 mg/ml).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 5,45 € (fl de 100 ml, 25 mg/ml), 6,24 € (fl de 60 ml, 50 mg/ml).
Non remb Séc soc dans l'indication « Surinfections des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans ».
Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

ZECLAR ® poudre pour solution pour perfusion

clarithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion à 0,5 g : Flacon, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*

Clarithromycine .... 500 mg
Excipients : acide lactobionique, hydroxyde de sodium.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- infections à mycobactéries atypiques chez les patients atteints de sida, quand la voie orale est impossible.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chez l'adulte ayant une fonction rénale normale :

La posologie usuelle est de 500 mg deux fois par jour à 12 heures d'intervalle.

Chez l'insuffisant rénal :

Chez les patients insuffisants rénaux ayant une clairance inférieure à 30 ml/minute, la dose administrée doit être diminuée de moitié.

MODE D'ADMINISTRATION :

Après double dilution (cf Modalités manipulation/élimination), la perfusion doit être administrée en 60 minutes. La clarithromycine ne doit pas être administrée en bolus ou par voie intramusculaire.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Association avec :
  - la colchicine ;
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, incluant par exemple la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide : risque d'ergotisme ;
  - le pimozide, la mizolastine : risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes ;
  - la simvastatine, en raison du risque majoré de myopathie, incluant la rhabdomyolyse ;
  - le lomitapide, l'alfuzosine, la dapoxétine, l'avanafil, l'ivabradine, l'éplérénone, la dronédarone, la quétiapine, le ticagrélor, le cisapride, l'astémizole, la terfénadine, la ranolazine.

  (Cf Interactions.)
- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Hypokaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, entraînant un risque de développer de l'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, a été observé avec un traitement par macrolides, notamment la clarithromycine (cf Effets indésirables). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (notamment torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- Patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative.
- Patients avec des troubles électrolytiques tels qu'une hypomagnésémie. La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une hypokaliémie (cf Contre-indications).
- Patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (cf Interactions).
- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine est contre-indiquée (cf Contre-indications).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire (cf Contre-indications).

Colite pseudomembraneuse :

Des cas de colites pseudomembraneuses ont été observés avec presque tous les agents antibactériens dont les macrolides, y compris la clarithromycine. Le traitement par antibiotique altère la flore normale du côlon pouvant conduire à une prolifération de *Clostridium difficile*. La sévérité de ces diarrhées associée à *Clostridium difficile* peut être modérée jusqu'à engager le pronostic vital. Par conséquent, il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement par la clarithromycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés quelle que soit l'indication. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Réaction d'hypersensibilité :

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'une réaction anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.

Résistance bactérienne :

Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.

Comme pour d'autres antibiotiques, une utilisation à long terme peut entraîner une augmentation du nombre de bactéries et de champignons résistants. Si une surinfection apparaît, un traitement approprié doit être envisagé.

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+), et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée :

- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif du fait de l'absence d'étude en prophylaxie.

Associations médicamenteuses :

- Colchicine :

  Des cas d'intoxication par la colchicine parfois mortels ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, notamment chez des sujets âgés, ou chez des patients insuffisants rénaux. Par conséquent, l'administration concomitante de la clarithromycine et la colchicine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions).
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP3A4 et risque de rhabdomyolyse :

  Des cas graves de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de manière concomitante de la clarithromycine et des statines. La clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.

  La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec la clarithromycine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par clarithromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par clarithromycine.

  L'association de la clarithromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.

  L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.
- Anticoagulants oraux :

  Il existe un risque d'hémorragie grave et d'augmentations significatives du rapport normalisé international (INR) et du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine (cf Interactions). L'INR et le taux de prothrombine doivent être surveillés fréquemment lors du traitement concomitant par clarithromycine et anticoagulants oraux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Fonction hépatique :

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Cependant, une surveillance régulière des tests hépatiques est recommandée si l'administration de l'antibiotique est jugée nécessaire.

Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (cf Effets indésirables). Il se peut que certains des patients concernés aient eu une maladie hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de maladie hépatique, tels que anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, l'allongement de la demi-vie et l'augmentation des surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques n'impliquent théoriquement pas de surveillance particulière, compte tenu de la durée courte du traitement (cf Pharmacocinétique : Élimination).

Insuffisance rénale :

Il conviendra d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute). Dans ce cas, l'allongement de la demi-vie impose une réduction de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration).

Inducteurs du CYP3A :

Les médicaments inducteurs du CYP3A (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de la clarithromycine. Ceci peut entraîner des concentrations de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc conduire à une efficacité réduite de ce médicament. De plus, il peut être nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques des inducteurs du CYP3A4, qui peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant à l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et en une diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine, avec un risque accru d'uvéite.

Éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine :

Les inducteurs puissants du système de métabolisme cytochrome P450 tels que l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine, et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques de la clarithromycine pendant qu'ils augmentent les concentrations de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine (14-OH-clarithromycin), un métabolite qui est aussi actif microbiologiquement. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine sont différentes, l'effet thérapeutique attendu pourrait être altéré en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

La clarithromycine doit être administrée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent le cytochrome CYP3A4 (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Certains médicaments, notamment la clarithromycine, possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé. Il y a aussi un risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques à chaque substrat du CYP3A4, souvent avec des conséquences sévères.

Les molécules suivantes ou classes de molécules sont connues ou sont suspectées d'être métabolisées par la même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazole, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (tels que warfarine), antipsychotiques atypiques (tels que quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les molécules agissant selon des mécanismes similaires avec d'autres isoenzymes du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Associations contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Avanafil : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 avec risque d'hypotension.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dapoxétine : risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.
- Dronédarone : augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.
- Éplérénone : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ses effets indésirables notamment l'hyperkaliémie.
- Ivabradine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).
- Lomitapide : augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Quétiapine : augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.
- Ranolazine : augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Ticagrélor : augmentation importante des concentrations de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

Associations déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Bosutinib : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinases par diminution de son métabolisme.
- Bédaquiline : augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur. Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
- Éribuline : augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par la clarithromycine.
- Fésotérodine : augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
- Fidaxomicine : augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
- Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.
- Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Midazolam *per os* : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.
- Oxycodone : augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Quinidine : au cours de la surveillance post-commercialisation, des torsades de pointes ont été rapportées lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine. Un enregistrement ECG doit être réalisé lors de la coadministration de clarithromycine et de quinidine afin de surveiller un allongement de l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de quinidine doivent être mesurées lors d'un traitement par clarithromycine.
- Régorafénib : augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Riociguat : augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Rivaroxaban : augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.
- Siméprévir : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.
- Tamsulosine : risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Alfentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé

en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Antagonistes des canaux calciques : majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Atazanavir : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
 Une diminution de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
 - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
 - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % en utilisant une formulation de clarithromycine appropriée.
 - Des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être administrées en association avec des inhibiteurs de protéases.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Bortézomib : risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Cabazitaxel : risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont nécessaires.
- Daclatasvir : augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de coadministration avec cet inhibiteur.
- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt. Des patients ont eu des signes cliniques compatibles avec la toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales.
- Docétaxel : risque de majoration de la toxicité du docétaxel par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
- Fentanyl : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Ivacaftor : augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg un jour sur deux.
- Maraviroc : augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec cet inhibiteur.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Midazolam IV : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.
- Quinine : risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Sufentanil : augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par la clarithromycine.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Hypotension, bradyarythmie et acidose lactique ont été observées chez des patients prenant de façon concomitante de la clarithromycine et du vérapamil. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques : risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Éventuellement, utiliser un autre antibiotique.
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale. La réduction des posologies du sildénafil, tadalafil et vardénafil doit être considérée quand ces médicaments sont administrés en association avec la clarithromycine.
- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Répaglinide : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Ritonavir seul et en association avec des inhibiteurs de protéases : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et de son métabolite actif par diminution de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
 Une diminution de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :
 - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
 - Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 %.
 - Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées en association avec le ritonavir.
 Des ajustements posologiques similaires doivent être considérés chez les patients ayant une fonction rénale réduite quand le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéases dont l'atazanavir et le saquinavir.
- Glibenclamide, glimépiride : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases : risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés par le CYP3A par diminution de leur métabolisme. Surveillance clinique.
- Sulfamides hypoglycémiants : risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.
- Éfavirenz : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Itraconazole : la clarithromycine et l'itraconazole sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, conduisant à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients prenant concomitamment de la clarithromycine et de l'itraconazole doivent être surveillés étroitement pour tout signe ou symptôme d'un effet pharmacologique prolongé ou augmenté.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Névirapine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Phénytoïne : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
 Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'apparaissaient pas comme étant métabolisés par le CYP3A (tels que la phénytoïne). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Phénobarbital : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifampicine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Rifapentine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.
- Saquinavir : la clarithromycine et le saquinavir sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il y a des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles de gélatine, 1200 mg 3 fois par jour) à 12 volontaires sains a entraîné une aire sous la courbe (AUC) à l'état d'équilibre et des valeurs de la Cmax pour le saquinavir qui étaient 177 % et 187 % plus importantes que celles observées quand le saquinavir est pris seul. L'aire sous la courbe (AUC) de la clarithromycine et les valeurs de la Cmax étaient approximativement 40 % plus importantes que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire quand les deux médicaments sont administrés concomitamment pendant une période limitée aux posologies et avec les formulations étudiées. Les observations provenant des études d'interactions médicamenteuses utilisant une formulation sous forme de capsule molle de gélatine peuvent ne pas être représentatives des effets observés quand le saquinavir est administré avec des gélules de gélatine. Les observations provenant des études d'interaction réalisées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec un traitement par saquinavir et ritonavir. Quand le saquinavir est coadministré avec le ritonavir, les effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine doivent être considérés.
- Valproate : il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'étaient pas supposés être métabolisés par le CYP3A (tels que le valproate). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments quand ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.
- Zidovudine : l'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut résulter en une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine apparaissant interférer avec l'absorption simultanée de zidovudine par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en échelonnant les doses de clarithromycine et de zidovudine en laissant un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH et prenant de la clarithromycine sous forme de suspension buvable avec la zidovudine ou la didanosine. Cette interaction est peu probable quand la clarithromycine est administrée par injection intraveineuse.

Associations à prendre en compte :
- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Étravirine : dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*, risque de diminution de l'efficacité de la clarithromycine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'étravirine.
- Fluconazole : les concentrations plasmatiques de clarithromycine peuvent être augmentées lors de l'administration concomitante de fluconazole. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Linézolide : risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption.
- Substrats à risque du CYP3A4 : majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.
- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les études menées chez le rongeur souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires). Les données cliniques sont limitées et n'indiquent aucun effet malformatif ni fœtotoxique. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.

ALLAITEMENT :
La clarithromycine passe dans le lait maternel humain en faible quantité. L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine, toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

A. Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la clarithromycine chez l'adulte comme chez l'enfant sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et les dysgueusies. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu des antibiotiques de la famille des macrolides (voir partie B de la rubrique Effets indésirables).
Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des essais cliniques entre les patients avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

B. Tableau résumé des effets indésirables :

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la mise sur le marché des différentes formes pharmaceutiques de clarithromycine en comprimés à libération immédiate, en granulés pour suspension buvable, en poudre pour solution injectable, et en comprimés à libération modifiée.

Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement imputables à la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et fréquence indéterminée (effets indésirables rapportés après la mise sur le marché avec une fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité lorsque celle-ci a pu être évaluée.

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Cellulite(1), candidose, gastro-entérite(2), infection(3), infection vaginale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie(4), thrombocytémie(3), éosinophilie(4)
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire(5)	
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde(1), hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Peu fréquent	Anxiété, nervosité(3)
Fréquence indéterminée	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndrome maniaque
Affections du système nerveux	
Fréquent	Dysgueusie, céphalées, troubles du goût
Peu fréquent	Perte de conscience(1), dyskinésie(1), étourdissements, somnolence(6), tremblement
Fréquence indéterminée	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, altération de l'audition, acouphènes
Fréquence indéterminée	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont été rapportés à des posologies supérieures ou égales à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arrêt cardiaque(1), fibrillation auriculaire(1), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme(5), extrasystoles(1), palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes(5), tachycardie ventriculaire(5), fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Vasodilatation(1)
Fréquence indéterminée	Hémorragie(6)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Asthme(1), épistaxis(2), embolie pulmonaire(1)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée(5), vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent	Œsophagite(1), reflux gastro-œsophagien(2), gastrite, proctalgie(2), stomatite, glossite, distension abdominale(4), constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration des dents
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques
Peu fréquent	Cholestase(4), hépatite(4), augmentation des ALAT, ASAT, GGT(4)
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique(5), ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption, hyperhidrose
Peu fréquent	Dermatite bulleuse(1), prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse(3)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson(5), syndrome de Lyell(5), syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), acné
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Spasmes musculaires(3), raideur musculosquelettique(1), myalgie(2)
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse(2)(6), myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie(1), augmentation de l'urémie(1)
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Phlébite au site d'injection(1)
Fréquent	Douleur au site d'injection(1), inflammation au site d'injection(1)
Peu fréquent	Malaise(4), pyrexie(3), asthénie, douleurs thoraciques(4), frissons(4), fatigue(4)
Investigations	
Peu fréquent	Anomalie du rapport albumine/globuline(1), augmentation des phosphatases alcalines sanguines(4), augmentation de la lacticodéshydrogénase sanguine(4)
Fréquence indéterminée	Augmentation de l'INR(6), augmentation du taux de prothrombine(6), coloration anormale de l'urine

(1) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en poudre pour solution injectable.

(2) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée.

(3) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable.

(4) Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération immédiate.

(5) Voir partie A.

(6) Voir partie C.

C. Description de certains effets indésirables :

La phlébite, la douleur et l'inflammation des vaisseaux au niveau du site d'injection sont spécifiques à la formulation intraveineuse de clarithromycine.

Dans certains des cas rapportés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été coadministrée avec des médicaments connus pour être impliqués dans des rhabdomyolyses, tels que des statines, des fibrates, la colchicine ou l'allopurinol (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

De rares cas de présence de comprimés pelliculés à libération modifiée de clarithromycine dans les selles ont été rapportés le plus souvent chez des patients avec des problèmes gastro-intestinaux anatomiques (dont iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels associés à un raccourcissement du temps de transit GI. Dans plusieurs cas, les résidus de comprimés ont été retrouvés dans le contexte d'une diarrhée. Chez les patients retrouvant des résidus de comprimés dans les selles sans aucune amélioration de leur état, il est recommandé de passer à une autre formulation de clarithromycine (p.ex. suspension) ou à un autre antibiotique.

Populations particulières : effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir partie D).

D. Autres populations particulières :

Patients immunodéprimés :

Chez les patients atteints du sida et autres patients immunodéprimés traités aux posologies maximales recommandées de clarithromycine sur des périodes de temps prolongées pour des infections mycobactériennes, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables possiblement associés à la clarithromycine des signes sous-jacents de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de pathologies concomitantes.

Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1000 mg et de 2000 mg de clarithromycine ont été les suivants : nausée, vomissement, trouble du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption, flatulence, céphalée, constipation, troubles de l'audition, augmentations de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). D'autres effets indésirables ont été rapportés, mais moins fréquemment : dyspnée, insomnie et sécheresse de la bouche. Les incidences ont été comparables chez les patients traités par 1000 mg et par 2000 mg, mais elles ont généralement été 3 à 4 fois plus élevées chez les patients ayant reçu des doses quotidiennes totales de 4000 mg de clarithromycine.

Chez les patients immunodéprimés, les évaluations des valeurs biologiques ont été faites en analysant les valeurs situées très en dehors des valeurs normales (c'est-à-dire au-delà des limites extrêmement élevées ou extrêmement faibles) pour l'examen concerné. Sur la base de ces critères, environ 2 à 3 % des patients ayant reçu 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour ont présenté des taux très anormalement élevés de SGOT et de SGPT et des taux sanguins anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Des pourcentages plus faibles de patients de ces deux groupes posologiques ont également présenté des taux élevés d'urémie. Des incidences légèrement plus élevées de valeurs anormales ont été observées pour tous les paramètres, à l'exception du taux de globules blancs, chez les patients ayant reçu 4000 mg par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir en cas de surdosage : élimination rapide du médicament non absorbé, notamment lavage gastrique, et traitement symptomatique.

Des cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut entraîner la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec un antécédent de trouble bipolaire a ingéré huit grammes de clarithromycine et présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie. Comme pour d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, l'administration de Zeclar par voie intraveineuse doit être interrompue et toutes les mesures d'accompagnement doivent être mises en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des macrolides, code ATC : J01FA09.

La clarithromycine est un antibiotique antibactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C14).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (2011.01.05 (v1.3))			
Staphylococcus	S ⩽ 1 mg/l	et	R > 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	S ⩽ 1 mg/l	et	R > 32 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ⩽ 0,25 mg/l	et	R > 0,5 mg/l

La clarithromycine est utilisée pour éradiquer *Helicobacter pylori* ; la CMI est ⩽ 0,25 µg/ml, elle a été établie par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50-70 %), *Lactobacillus*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus* méti-S, *Staphylococcus* méti-R* (70-80 %), *Streptococcus* B, *Streptococcus* non groupable (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Helicobacter pylori* (10-20 %), *Legionella*, *Moraxella*, *Neisseria*.
- Anaérobies : *Actinomyces*, *Bacteroides* (30-60 %), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* (30-40 %), *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Leptospires*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Espèces modérément sensibles (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *Haemophilus influenzae***, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobies à Gram – : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pseudomonas*.
- Anaérobies : *Fusobacterium*, *Leptotrichia*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

La clarithromycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

** *Haemophilus influenzae* : l'activité de la 14-hydroxy-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés *in vitro* ont suggéré une activité additive de la 14-hydroxy-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae*.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Voie IV :

Lors des études avec la clarithromycine IV chez le volontaire sain, des doses de 75, 125, 250 et 500 mg dans 100 ml ont été perfusées pendant 30 minutes et des doses de 500, 750 et 1000 mg dans 250 ml pendant 60 minutes. Le pic de concentration moyenne (Cmax) est de 1,23 µg/ml avec 75 mg et de 9,40 µg/ml avec 1000 mg. La Cmax de la 14-hydroxy clarithromycine est de 0,21 µg/ml avec 125 mg et de 1,06 µg/ml avec 1000 mg. Les quantités de ce métabolite sont indétectables en dessous de la dose de 75 mg.

La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est dose-dépendante. Elle est comprise entre 2,1 heures après 75 mg et 4,5 heures après 1000 mg. La moyenne estimée de la demi-vie plasmatique du métabolite 14-hydroxylé présente une légère augmentation dose-dépendante aux fortes doses et varie entre 5,3 heures pour 250 mg et 9,3 heures pour 1000 mg.

La demi-vie plasmatique moyenne estimée après 30 minutes de perfusion à la dose de 125 mg est de 7,2 heures. L'AUC moyenne présente une augmentation dose-dépendante non linéaire pour la clarithromycine de 2,29 µg x h/ml après 75 mg à 53,26 µg x h/ml après 1000 mg.

L'AUC moyenne pour la 14-hydroxy clarithromycine varie de 2,10 µg x h/ml après 125 mg à 14,76 µg x h/ml après 1000 mg.

Dans une étude clinique multidoses de 7 jours, les sujets ont reçu 125 et 250 mg de clarithromycine IV dans un volume de 100 ml perfusé en 30 minutes ou 500 à 750 mg dans un volume de 250 ml pendant 60 minutes. L'administration était réalisée toutes les 12 heures. Dans cette étude, les Cmax augmentent de 2,1 µg/ml pour 125 mg à 3,2, 5,5, 8,6 µg/ml pour respectivement 250, 500 et 750 mg.

La demi-vie d'élimination augmente progressivement de 2,8 heures après perfusion de 125 mg à 6,3 heures pour 500 mg. Pour 750 mg, elle est de 4,8 heures.

La Cmax à l'état d'équilibre pour le métabolite 14-hydroxylé augmente de 0,33 µg/ml pour 125 mg à 0,55, 1,02 et 1,37 µg/ml respectivement pour des doses de 250, 500 et 750 mg.

Les demi-vies d'élimination pour le métabolite sont 4,8, 5,4, 7,9 et 5,4 heures pour respectivement 125, 250, 500 et 750 mg. Aucune relation avec la dose n'a été montrée.

Distribution :

Liaison aux protéines :

Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 %, et celui du métabolite actif est de 57 à 48 %, en fonction des concentrations plasmatiques.

Diffusion tissulaire :

Le volume de distribution est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 µg/ml dans les amygdales et environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.

La clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 % et de 63 %.

Biotransformation :

La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses, et une diminution de la fraction de 14-OH-clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la 14-OH-clarithromycine sont d'environ 2/3 de celles de la molécule mère après 250 mg x 2, et d'environ 27 % après 500 mg x 2 ; cf Distribution).

Élimination :

La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein :

- chez l'homme, après une dose unique de 250 mg *per os*, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines, dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine ;
- l'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites ;

– l'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée, avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH-clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/minute, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine et multipliée par 4 pour la 14-OH-clarithromycine, avec un risque d'accumulation important.

En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH-clarithromycine est diminuée et ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes sont réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.

Chez le sujet âgé (> 65 ans), il existe une augmentation des Cmax et des concentrations résiduelles liée à un allongement de la demi-vie de la clarithromycine (> 7,7 h) et surtout du métabolite 14-hydroxylé (14 h). Les surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques de clarithromycine sont doubles de celles observées chez le sujet adulte jeune.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence de données, il est recommandé d'administrer la clarithromycine IV seule.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à l'abri de la lumière.

Après reconstitution :

La solution initiale après reconstitution (500 mg dans 10 ml d'eau ppi) peut être conservée 24 heures entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur).

Après dilution :

La solution finale après dilution (500 mg dans 250 ml) peut être conservée 24 heures entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur) ou 6 heures à une température inférieure à 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Préparer la solution initiale de la clarithromycine en ajoutant 10 ml d'eau pour préparations injectables au contenu du flacon de clarithromycine 500 mg.

La solution finale est obtenue en diluant la solution initiale (500 mg dans 10 ml d'eau pour préparations injectables) dans 250 ml des solutés suivants : soluté salé isotonique, soluté glucosé à 5 %, soluté de Ringer lactate.

La solution finale est à administrer en 60 minutes (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935584359 (1998, RCP rév 29.06.17).

Collect.

MYLAN MEDICAL SAS

40-44, rue Washington. 75008 Paris

Tél : 01 56 64 10 70

ZEFFIX

lamivudine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (oblong ; biconvexe ; gravé « GXCG5 » sur une face ; caramel) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Solution buvable à 5 mg/ml (limpide ; incolore à jaune pâle) : Flacon de 240 ml avec fermeture de sécurité enfant + dispositif d'administration de 10 ml gradué en ml et adaptateur.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*

Lamivudine (DCI) .... 100 mg

Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80, oxydes de fer synthétique jaune et rouge.

Solution buvable : *p dose (20 ml)*

Lamivudine (DCI) .... 100 mg

Excipients : saccharose (20 % m/v), parahydroxybenzoates de méthyle (E218) et de propyle (E216), acide citrique anhydre, propylèneglycol, citrate de sodium, eau purifiée. *Arômes* (artificiels) : fraise, banane.

Excipients à effet notoire :

Saccharose : 4 g/20 ml.

Parahydroxybenzoate de méthyle : 1,5 mg/ml.

Parahydroxybenzoate de propyle : 0,18 mg/ml.

DC INDICATIONS

Zeffix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- Une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. La mise sous traitement par lamivudine doit être envisagée seulement lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique plus élevée n'est disponible ou approprié (cf Pharmacodynamie).
- Une maladie hépatique décompensée, en association à un deuxième antiviral exempt de résistance croisée à la lamivudine (cf Posologie/Mode d'administration).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Le traitement par Zeffix doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Adulte :

La posologie recommandée de Zeffix est de 100 mg une fois par jour.

CTJ : 3,18 (cp) à 3,40 € (sol buv).

Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée, la lamivudine doit systématiquement être utilisée en association à un deuxième antiviral, exempt de résistance croisée à la lamivudine, afin de réduire le risque de résistance et d'obtenir rapidement l'inhibition du virus.

Durée du traitement :

La durée optimale de traitement n'est pas connue.

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe positifs, sans cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6-12 mois après confirmation de la séroconversion Ag HBe (détection des Ac anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et indétectabilité de l'ADN du VHB) afin de limiter le risque de rechute virologique, ou jusqu'à la séroconversion Ag HBs ou en cas de perte d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les taux d'ALAT et d'ADN du VHB devront être régulièrement contrôlés après l'arrêt du traitement afin de détecter une éventuelle rechute virologique tardive.
- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs (« pré-core » mutants), sans cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion Ag HBs, ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de procéder à une réévaluation régulière afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste la meilleure option pour le patient.
- Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée ou une cirrhose et les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé (cf Pharmacodynamie).

Si le traitement par lamivudine est interrompu, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de dépister d'éventuels signes de rechute de l'hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Résistance clinique :

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique, soit Ag HBe positifs, soit Ag HBe négatifs, le développement de mutant YMDD (tyrosine-méthionine-aspartate-aspartate) peut entraîner une diminution de la réponse thérapeutique à la lamivudine se traduisant par une augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT comparativement à ceux mesurés précédemment durant le traitement. Afin de réduire le risque de résistance chez les patients traités par lamivudine en monothérapie, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur, lorsque leurs taux d'ADN du VHB sont toujours détectables à, ou au-delà de 24 semaines de traitement (cf Pharmacodynamie).
- Chez les patients co-infectés par le VIH et recevant déjà ou envisageant de recevoir un traitement par lamivudine ou l'association lamivudine-zidovudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH doit être maintenue (en général 150 mg deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux).

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Les concentrations sériques (ASC) de la lamivudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison d'une diminution de la clairance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie doit donc être réduite. Si des doses inférieures à 100 mg sont nécessaires, la solution buvable devra être utilisée (cf tableau 1 ci-dessous) :

Tableau 1 : Posologie de Zeffix chez les patients ayant une diminution de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale (solution buvable)*	Dose d'entretien (en une prise journalière)
30 ⩽ Cl < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 ⩽ Cl < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 ⩽ Cl < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
Cl < 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix solution buvable contient de la lamivudine à la concentration de 5 mg/ml.

Les données recueillies chez des patients traités par hémodialyse intermittente (séances de dialyse de durée inférieure ou égale à 4 heures, 2 ou 3 fois par semaine) montrent que l'adaptation initiale de la posologie de la lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine ne nécessite pas d'autres ajustements posologiques au cours de la dialyse.

Insuffisance hépatique :

Les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance hépatique, y compris ceux au stade terminal en attente d'une transplantation hépatique, montrent que la présence d'une atteinte hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Ainsi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

Personnes âgées :

Chez les patients âgés, une diminution de la fonction rénale liée à l'âge n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition à la lamivudine, excepté chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique :

L'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de Zeffix n'ont pas été établis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie, mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Zeffix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Exacerbations de l'hépatite :

- Exacerbations de l'hépatite au cours du traitement : Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se caractérisent par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients, alors que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations des taux sériques d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation des concentrations sériques de bilirubine ou de signes révélateurs d'une décompensation hépatique.

  Des sous-populations virales du VHB, présentant une diminution de la sensibilité à la lamivudine (mutant YMDD), ont été identifiées lors de traitements prolongés. Chez certains patients, le développement du mutant YMDD peut entraîner une exacerbation de l'hépatite, principalement mise en évidence par une élévation des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB (cf Posologie/Mode d'administration). Chez les patients avec mutant YMDD, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur (cf Pharmacodynamie).
- Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement : des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B, généralement détectées par des élévations des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB. Dans les études contrôlées de phase III sans traitement actif pendant la phase de suivi, l'incidence des élévations des taux d'ALAT (plus de 3 fois le taux à l'inclusion) après l'arrêt du traitement s'est révélée supérieure dans le bras lamivudine (21 %) par rapport au bras placebo (8 %). Toutefois, une élévation des taux sériques d'ALAT, associée à une augmentation des taux de bilirubine, a été observée chez un faible pourcentage de patients et s'est révélée similaire dans les deux bras de traitement (voir le tableau 3 de la rubrique Pharmacodynamie). Chez les patients traités par lamivudine, la majorité des élévations des taux d'ALAT post-traitement se sont produites entre 8 et 12 semaines après l'arrêt du traitement. La plupart de ces événements se sont résolus spontanément bien que quelques cas d'issue fatale aient été observés. Les patients pour lesquels le traitement par Zeffix est arrêté doivent faire l'objet d'une surveillance clinique régulière, ainsi que d'un suivi des marqueurs sériques de la fonction hépatique (taux d'ALAT et de bilirubine) pendant au moins 4 mois, puis en fonction de l'évolution des signes cliniques.
- Exacerbation de l'hépatite chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée : le risque de réplication virale est plus grand chez les patients transplantés et chez les patients atteints de cirrhose décompensée. En raison de l'altération de la fonction hépatique chez ces patients, une réactivation de l'hépatite à l'arrêt du traitement ou une perte d'efficacité pendant le traitement par la lamivudine peut conduire à une décompensation sévère, voire fatale. Pendant le traitement, ces patients doivent faire l'objet (au moins 1 fois par mois) d'un suivi des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions rénale et hépatique, et de la réponse antivirale. En cas d'arrêt du traitement (quelle qu'en soit la raison), ces patients doivent faire l'objet d'un même suivi pendant une période d'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Le suivi des paramètres biologiques sanguins doit inclure au minimum : ALAT, bilirubine, albumine, urée, créatinine ainsi que le statut virologique du patient : antigène - anticorps VHB et concentrations sériques en ADN du VHB, si possible. Les patients ayant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après traitement doivent être surveillés plus fréquemment et autant que nécessaire.

En cas de réactivation de l'hépatite après arrêt du traitement, les données disponibles ne sont pas encore suffisantes pour permettre d'apprécier l'intérêt d'une reprise du traitement par la lamivudine.

Dysfonctionnement mitochondrial :

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des affections hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du métabolisme (hyperlipasémie). Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Les troubles neurologiques peuvent être transitoires ou permanents. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur.

Population pédiatrique :

La lamivudine a été administrée à des enfants âgés de 2 ans et plus et à des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée. Les données actuelles étant limitées, l'administration de lamivudine ne peut toutefois pas être recommandée chez ce groupe de patients (cf Pharmacodynamie).

Hépatite Delta ou hépatite C :

L'efficacité de la lamivudine chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite Delta (D) ou de l'hépatite C n'a pas été établie et la prudence est recommandée.

Traitements immunosuppresseurs :

De même, les données actuelles sont limitées quant à l'utilisation de la lamivudine chez les patients Ag HBe négatifs (« pré-core » mutants) et chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, y compris une chimiothérapie anticancéreuse. La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Surveillance :

Au cours du traitement par Zeffix, les patients doivent être régulièrement suivis. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être évalués tous les 3 mois, et chez les patients Ag HBe positifs, les taux d'Ag HBe doivent être évalués tous les 6 mois.

Co-infection par le VIH :

Chez les patients co-infectés par le VIH et actuellement traités ou susceptibles d'être traités par la lamivudine ou par l'association lamivudine-zidovudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH (habituellement 150 mg 2 fois par jour en association à d'autres antirétroviraux) doit être maintenue. Chez les patients co-infectés par le VIH et ne nécessitant pas de traitement antirétroviral, il existe un risque de mutation du VIH lors de l'utilisation de la lamivudine seule pour le traitement de l'hépatite B chronique.

Transmission de l'hépatite B :

Il n'existe pas d'information disponible sur la transmission maternofœtale du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes recevant un traitement par la lamivudine. Il convient donc de suivre les schémas thérapeutiques classiquement recommandés pour immuniser les nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le traitement par la lamivudine réduise le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

Interactions avec d'autres médicaments :

Zeffix ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine (cf Interactions).

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf Interactions).

Solution buvable :

Intolérance à certains excipients :

Les patients ayant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en saccharase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients diabétiques doivent être informés que chaque dose de solution buvable (100 mg = 20 ml) contient 4 g de saccharose.

La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle. Ces substances peuvent causer des réactions allergiques chez certains patients. Il se peut que cette réaction soit retardée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La probabilité d'interactions métaboliques est faible en raison du métabolisme réduit, d'une faible liaison aux protéines plasmatiques et de l'élimination essentiellement rénale sous forme inchangée de la lamivudine.

La lamivudine est essentiellement éliminée au niveau rénal par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique organique. Les interactions potentielles avec des médicaments coadministrés doivent donc être envisagées, notamment s'il s'agit de produits dont la principale voie d'élimination est une sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (exemple : triméthoprime). D'autres médicaments (exemple : ranitidine ou cimétidine) éliminés

partiellement par ce mécanisme n'ont pas montré d'interaction avec la lamivudine.

Il ne devrait pas exister d'interactions cliniquement significatives entre la lamivudine et les produits éliminés en forte proportion par sécrétion anionique organique active ou par filtration glomérulaire.

L'administration concomitante de triméthoprime et de sulfaméthoxazole (à la dose de 160 mg et 800 mg) entraîne une augmentation d'environ 40 % de l'exposition à la lamivudine. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ni sur celle du sulfaméthoxazole. Si ces deux traitements sont prescrits de manière concomitante, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale.

Une augmentation modérée de la Cmax (28 %) de la zidovudine a été observée lors de la coadministration de lamivudine. Cependant, l'imprégnation totale (ASC) à la zidovudine n'est pas modifiée de façon significative. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (cf Pharmacocinétique).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la lamivudine et l'interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont coadministrés. Aucun signe d'interaction cliniquement significative n'a été décelé chez des patients traités simultanément par la lamivudine et des médicaments immunosuppresseurs d'usage courant (exemple : ciclosporine A). Néanmoins, aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée.

Emtricitabine : Zeffix ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres analogues de la cytidine, telle que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités. Par ailleurs, Zeffix ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Cladribine : *in vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

De nombreuses données chez la femme enceinte (plus de 1000 issues de grossesses exposées) n'indiquent pas de toxicité malformative. Zeffix peut être utilisé pendant la grossesse si le traitement est justifié d'un point de vue clinique.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente en cours de traitement par lamivudine, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt du traitement devra être prise en considération.

ALLAITEMENT :

Sur la base des données issues de plus de 200 paires mère-enfant traitées pour leur infection par le VIH, les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaitant de mères traitées pour leur infection par le VIH sont très faibles (moins de 4 % des concentrations sériques chez la mère) et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. La quantité totale de lamivudine ingérée par un nourrisson allaité est très faible et par conséquent susceptible d'entraîner une imprégnation produisant un effet antiviral suboptimal. L'infection de la mère par le virus de l'hépatite B ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement à condition que le nouveau-né bénéficie à la naissance de mesures efficaces de prévention contre l'infection par le VHB ; par ailleurs, aucun lien entre une faible concentration de lamivudine présente dans le lait maternel et la survenue de réactions indésirables chez le nourrisson allaité n'a été mis en évidence. L'allaitement peut donc être envisagé chez les mères traitées par la lamivudine dans le cadre de leur infection par le VHB, tout en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère. Dans le cas d'une transmission du VHB de la mère à l'enfant malgré une prophylaxie adéquate, l'arrêt de l'allaitement devra être envisagé en vue de réduire le risque d'apparition de mutants résistants à la lamivudine chez l'enfant.

FERTILITÉ :

Les études sur la reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles (cf Sécurité préclinique).

DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIAL :

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients doivent être informés que des cas de malaise et de fatigue ont été rapportés pendant le traitement par lamivudine. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de la lamivudine doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques (à l'exception d'une élévation des ALAT et des CPK, cf ci-dessous) a été similaire chez les patients sous placebo et ceux traités par la lamivudine. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : malaise et fatigue, infections des voies respiratoires, gêne au niveau de la gorge et des amygdales, céphalées, douleur ou gêne abdominale, nausées, vomissements et diarrhée.

Tableau des effets indésirables :

Les réactions indésirables sont listées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. La fréquence est précisée seulement pour les réactions considérées comme au moins possiblement liées à la lamivudine. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à ⩽ 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'attribution des catégories de fréquence aux effets indésirables est principalement basée sur l'expérience acquise au cours des essais cliniques, incluant 1171 patients atteints d'hépatite B chronique et ayant reçu 100 mg de lamivudine.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence non connue	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Acidose lactique
Affections du système immunitaire	
Rare	Angiœdème
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des ALAT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Des exacerbations de l'hépatite, mises en évidence principalement par des élévations des taux sériques d'ALAT, ont été rapportées pendant le traitement et après l'arrêt de la lamivudine. La plupart de ces effets ont disparu spontanément, cependant, quelques décès ont été très rarement observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Élévations des CPK, troubles musculaires incluant myalgies et crampes*
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyses

* Dans les essais de phase III, la fréquence de ces effets indésirables observée dans le groupe lamivudine n'était pas supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

Les données disponibles chez les enfants âgés de 2 à 17 ans sont limitées ; aucun nouveau signal de sécurité d'emploi n'a été identifié par rapport à la population adulte.

Autres populations spécifiques :

Des cas de pancréatite et de neuropathie périphérique (ou paresthésies) ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH. L'incidence de ces troubles chez les patients traités pour une hépatite B chronique était similaire dans les groupes lamivudine et placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'animal, l'administration unique de très fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité d'organe spécifique. Chez l'homme, peu de données sont disponibles sur les conséquences de l'ingestion de doses massives de lamivudine. Dans les cas de surdosage rapportés, aucun décès n'a été observé et l'évolution a été favorable sans qu'aucun signe ou symptôme spécifique n'ait été identifié.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est néanmoins nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (code ATC : J05AF05).

La lamivudine est un agent antiviral très actif contre le virus de l'hépatite B dans toutes les lignées cellulaires testées et chez des animaux infectés expérimentalement.

Dans les cellules infectées ou saines, la lamivudine est transformée en un métabolite triphosphate (TP), qui constitue la forme active de la molécule mère. *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du dérivé triphosphate au sein des hépatocytes varie entre 17 et 19 heures. La lamivudine triphosphate se comporte comme substrat de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'incorporation de lamivudine-TP dans le génome du VHB bloque la formation de l'ADN et sa réplication ultérieure.

La lamivudine-TP n'interfère pas avec le métabolisme cellulaire normal des désoxynucléotides et n'inhibe que faiblement les polymérases alpha et bêta de l'ADN des cellules de mammifères. En outre, la lamivudine-TP agit peu sur le contenu en ADN des cellules de mammifères. Lors de tests visant à évaluer les effets potentiels de la lamivudine sur la structure, le contenu en ADN et la fonction des mitochondries, la lamivudine n'a pas induit de signes toxiques notables. La lamivudine a un très faible potentiel de réduction du contenu en ADN mitochondrial. Elle n'est pas incorporée de façon permanente dans l'ADN des mitochondries et n'agit pas comme un antagoniste de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial.

Expérience clinique :

Expérience chez des patients Ag HBe positifs ayant une hépatite B chronique compensée :

Au cours d'études contrôlées, un traitement d'une année par la lamivudine a :

- supprimé de manière significative la réplication de l'ADN du VHB (34 à 57 % des patients avaient un taux inférieur aux limites de détection ; Méthode d'hybridation Abbott Genostics ; limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml) ;
- normalisé le taux des ALAT (40 à 72 % des patients) ;
- induit une séroconversion de l'Ag HBe (disparition de l'Ag HBe et détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'ADN du VHB [déterminé par des méthodes standards] ; 16 à 18 % des patients) ;
- amélioré l'histologie (38 à 52 % des patients ont eu une diminution de 2 points ou plus de leur score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell [HAI]) ;
- réduit la progression de la fibrose (3 à 17 % des patients) et celle de la cirrhose.

La poursuite du traitement pendant 2 années supplémentaires chez des patients n'ayant pas développé de séroconversion Ag HBe a permis de continuer à améliorer la fibrose septale, comme démontré dans des études contrôlées après 1 an de traitement initial. Les patients 41/82 (50 %) avec mutant YMDD et les patients 40/56 (71 %) sans mutant YMDD ont eu une amélioration de l'inflammation hépatique. Les patients 19/30 (63 %) sans mutant YMDD et les patients 22/44 (50 %) avec mutant ont eu une amélioration de la fibrose septale. 5 % (3/56) des patients sans mutant YMDD et 13 % (11/82) des patients avec mutant YMDD ont montré une aggravation de leur inflammation hépatique par rapport à la période avant traitement. L'évolution vers la cirrhose s'est produite chez 4/68 (6 %) des patients avec mutant YMDD et chez aucun patient sans mutant YMDD.

Dans une étude avec prolongation du traitement réalisée chez des patients asiatiques (NUCB3018), le taux de séroconversion Ag HBe et la normalisation du taux d'ALAT au terme de la 5[e] année de traitement étaient respectivement de 48 % (26/58) et 47 % (15/32). Chez les patients avec un taux élevé d'ALAT, la séroconversion Ag HBe était augmentée ; 77 % (20/26) des patients ayant un taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN ont eu une séroconversion. Au terme des 5 années, tous les patients avaient un taux d'ADN du VHB indétectable ou en dessous de celui avant traitement.

Les résultats complémentaires issus de cette étude, présentés en fonction de la présence ou non de la mutation YMDD, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à 5 ans en fonction du statut YMDD (étude asiatique : NUCB3018)

Présence ou non du mutant YMDD	Patients, % (nombre)	
	Présence YMDD[(1)]	Absence YMDD[(1)]
Séroconversion Ag HBe :		
Ensemble des patients	38 (15/40)	72 (13/18)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion ⩽ 1 x LSN[(2)]	9 (1/11)	33 (2/6)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
Taux d'ADN du VHB indétectable :		
A l'inclusion[(3)]	5 (2/40)	6 (1/18)
A la semaine 260[(4)] :		
- Négatif	8 (2/25)	0
- Positif et < l'inclusion	92 (23/25)	100 (4/4)
- Positif et > l'inclusion	0	0
Retour à la normale du taux d'ALAT :		
A l'inclusion :		
- Normal	28 (11/40)	33 (6/18)
- > la normale	73 (29/40)	67 (12/18)
A la semaine 260 :		
- Normal	46 (13/28)	50 (2/4)
- > la normale et < l'inclusion	21 (6/28)	0
- > la normale et > l'inclusion	32 (9/28)	50 (2/4)

(1) Sont considérés comme patients avec mutant YMDD ceux avec plus de 5 % de mutant YMDD, quelle que soit la date du contrôle annuel au cours des 5 années de traitement ; sont comptabilisés comme non mutant YMDD les patients avec plus de 95 % de VHB du type sauvage, à tous les contrôles annuels, durant les 5 années de traitement.

(2) Limite supérieure de la normale.

(3) Méthode d'hybridation Abbott Genostics (limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml).

(4) Méthode Chiron Quantiplex (limite inférieure de détection 0,7 Meq/ml).

Des données comparatives d'histologie étaient également disponibles en fonction de la présence ou non du mutant YMDD, mais elles étaient limitées à 3 ans. Parmi les patients avec mutant YMDD, 18/39 (46 %) ont présenté une amélioration de l'activité nécro-inflammatoire et 9/39 (23 %) une aggravation. Chez les patients sans mutant, 20/27 (74 %) ont présenté une amélioration et 2/27 (7 %) une aggravation de l'activité nécro-inflammatoire.

Après séroconversion Ag HBe, la réponse sérologique et la rémission clinique sont généralement durables après arrêt du traitement par la lamivudine. Toutefois, une rechute peut survenir après une séroconversion. Dans une étude de suivi à long terme de patients ayant préalablement présenté une séroconversion et arrêté leur traitement par lamivudine, une rechute virologique tardive est survenue chez 39 % des patients. Par conséquent, après séroconversion Ag HBe, les patients doivent être périodiquement suivis afin de s'assurer que les réponses sérologique et clinique soient bien maintenues. Chez les patients pour lesquels la réponse sérologique n'est pas durablement maintenue, la reprise du traitement par lamivudine ou par un autre agent antiviral devra être envisagée afin de contrôler de nouveau l'infection à VHB.

Après 1 an de traitement, chez des patients suivis pendant 16 semaines après l'arrêt du traitement, les élévations des taux d'ALAT mesurées à l'arrêt du traitement se sont révélées plus fréquentes dans le groupe lamivudine que dans le groupe placebo. Le tableau 3 présente une comparaison après traitement des élévations des taux d'ALAT, de la 52[e] à la 68[e] semaine, entre les patients ayant arrêté leur traitement par lamivudine à la 52[e] semaine et ceux, au sein des mêmes études, ayant reçu un placebo pendant toute la durée du traitement. Le pourcentage de patients avec une élévation des taux d'ALAT après traitement, associée à une augmentation des taux de bilirubine, était faible et similaire chez les patients des groupes lamivudine et placebo.

Tableau 3 : Élévation des taux d'ALAT après arrêt du traitement dans 2 études contre placebo chez des adultes

Valeurs anormales	Nombre de patients avec élévation du taux d'ALAT/ nombre de patients suivis[(1)]	
	Lamivudine	Placebo
ALAT ⩾ 2 x la valeur à l'inclusion	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT ⩾ 3 x la valeur à l'inclusion[(2)]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT ⩾ 2 x la valeur à l'inclusion et > 500 UI/l en valeur absolue du taux d'ALAT	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT ⩾ 2 x la valeur à l'inclusion et taux de bilirubine > 2 x LSN[(3)] et taux de bilirubine ⩾ 2 x la valeur à l'inclusion	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

(1) Chaque patient peut figurer dans une ou plusieurs catégories.

(2) Comparable à une toxicité de grade 3 d'après les critères modifiés de l'OMS.

(3) Limite supérieure de la normale.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs :

Les données initiales montrent que l'efficacité de la lamivudine, après 1 an de traitement, est similaire chez des patients Ag HBe négatifs et Ag HBe positifs, avec :

- 71 % des patients ayant un taux d'ADN du VHB en dessous de la limite de détection ;
- 67 % des patients ayant une normalisation des ALAT ;
- 38 % des patients présentant une amélioration du score de Knodell.

A l'arrêt du traitement par la lamivudine, la majorité des patients (70 %) ont eu de nouveau une réplication virale. Les données sont issues d'une étude prolongée chez des patients Ag HBe négatifs (NUCAB3017) traités par la lamivudine. Après 2 années de traitement dans cette étude, les taux d'ALAT sont revenus à la normale et les taux d'ADN du VHB indétectables chez respectivement 30/69 (43 %) et 32/68 (47 %) des patients et une amélioration du score nécro-inflammatoire a pu être observée chez 18/49 (37 %) des patients. Chez les patients sans mutant YMDD, 14/22 (64 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 1/22 (5 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Chez les patients avec mutant, 4/26 (15 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 8/26 (31 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Aucun patient n'a développé de cirrhose, quel que soit le groupe.

Fréquence de l'émergence du mutant YMDD du VHB et impact sur la réponse au traitement :

La lamivudine en monothérapie a entraîné la sélection du mutant YMDD chez approximativement 24 % des patients après 1 an de traitement, pouvant aller jusqu'à 69 % après 5 ans de traitement. Le développement du mutant YMDD est associé à une diminution de la réponse au traitement chez certains patients, comme mis en évidence par l'augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT, comparativement aux taux précédents

sous traitement, par la progression de signes et symptômes de l'hépatite et/ou l'aggravation des résultats nécro-inflammatoires. Étant donné le risque de mutant YMDD du VHB, le maintien d'une monothérapie par lamivudine n'est pas approprié chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB sont détectables à, ou au-delà de 24 semaines de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Dans une étude en double aveugle chez les patients atteints d'hépatite B chronique compensée avec mutant YMDD (NUC20904), présentant une diminution de la réponse virologique et biochimique à la lamivudine (n = 95), l'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement en cours (100 mg de lamivudine), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 log_{10} copies/ml, comparativement à une augmentation médiane de 0,3 log_{10} copies/ml chez les patients recevant la lamivudine en monothérapie. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale chez 31 % (14/45) des patients traités par l'association *vs* 6 % (3/47) des patients recevant uniquement la lamivudine. La suppression virale a été maintenue (étude de suivi NUC20917) au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) chez les patients traités par l'association, avec une amélioration persistante de la réponse virologique et biochimique.

Dans une étude rétrospective visant à déterminer les facteurs associés au rebond virologique, 159 patients asiatiques, Ag HBe positifs et traités par lamivudine, ont été suivis sur une période médiane de presque 30 mois. Le risque de développer une mutation YMDD était de 60 % chez les patients dont les taux d'ADN du VHB étaient supérieurs à 200 copies/ml après 6 mois (24 semaines) de traitement par lamivudine, comparé à 8 % pour les patients avec un taux d'ADN du VHB inférieur à 200 copies/ml. Au taux limite de 1000 copies/ml, le risque de développer une mutation YMDD était de 63 % *versus* 13 % (études NUCB3009 et NUCB3018).

Expérience chez les patients atteints d'hépatite décompensée :

La réalisation d'études contrôlées *versus* placebo n'a pas été jugée appropriée chez les patients ayant une atteinte hépatique décompensée. Dans les études non contrôlées où la lamivudine a été administrée, avant et pendant une transplantation, une suppression de l'ADN du VHB et une normalisation du taux d'ALAT ont été démontrées. La poursuite du traitement par la lamivudine après la transplantation a permis une diminution de la réinfection du greffon par le VHB, une augmentation de la perte de l'Ag HBs, et un taux de survie à 1 an de 76 à 100 %.

En raison de l'immunosuppression associée, le taux d'émergence du mutant YMDD après 52 semaines de traitement a été, comme attendu, plus important (36 à 64 %) chez les patients transplantés hépatiques que chez les patients immunocompétents avec hépatite B chronique (14 à 32 %).

Quarante patients (Ag HBe négatif ou positif) avec soit une maladie hépatique décompensée, soit un virus à VHB récurrent suite à une transplantation hépatique, et un mutant YMDD, ont aussi été inclus dans un bras en ouvert de l'étude NUC20904. L'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement par la lamivudine (100 mg), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 log_{10} copies/ml. Une amélioration de la fonction hépatique a également été observée après 1 année de traitement. Ce niveau de suppression virale a été maintenu (étude de suivi NUC20917) chez les patients traités par l'association au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) et la plupart des patients ont présenté une amélioration des marqueurs de la fonction hépatique et ont continué à retirer un bénéfice clinique.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique avec fibrose avancée et cirrhose :

Dans une étude contrôlée par placebo chez 651 patients avec une hépatite B chronique cliniquement compensée et avec une fibrose ou une cirrhose histologiquement confirmée, le traitement par la lamivudine (durée médiane : 32 mois) a significativement diminué le taux global de progression de la maladie (34/436, 7,8 % pour la lamivudine *vs* 38/215, 17,7 % pour le placebo, p = 0,001) ; ceci a été mis en évidence par une réduction significative de la proportion de patients avec augmentation du score de Child-Pugh (15/436, 3,4 % *vs* 19/215, 8,8 %, p = 0,023) et des patients ayant développé un carcinome hépatocellulaire (17/436, 3,9 % *vs* 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Le taux de progression globale de la pathologie dans le groupe lamivudine était plus élevé pour les patients dont l'ADN virale du mutant YMDD était détectable (23/209, 11 %) comparé aux patients sans mutant YMDD. Cependant, la progression de la maladie chez les patients YMDD dans le groupe lamivudine était inférieure à celle du groupe placebo (respectivement 23/209, 11 % *vs* 38/214, 18 %). Au cours de cette étude, une séroconversion Ag HBe a été confirmée chez 47 % (118/252) des patients traités par lamivudine et 93 % (320/345) des patients traités par lamivudine avaient un ADN du VHB indétectable (VERSANT [version 1], méthode bDNA, limite inférieure de détection < 0,7 MEq/ml).

Expérience chez les enfants et les adolescents :

La lamivudine a été administrée à des enfants et des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée au cours d'une étude contrôlée *versus* placebo portant sur 286 patients âgés de 2 à 17 ans. Les enfants inclus dans cette étude présentaient pour la plupart une hépatite B minime. Les enfants âgés de 2 à 11 ans ont reçu une dose de 3 mg/kg en une prise par jour (sans dépasser 100 mg par jour) et les adolescents de 12 ans et plus, une dose de 100 mg en une prise par jour. Cette posologie nécessite encore d'être validée. Les taux de séroconversion Ag HBe (détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB) ne se sont pas révélés significativement différents entre le placebo et la lamivudine dans cette population (taux respectifs à 1 an : 13 % (12/95) dans le groupe placebo *vs* 22 % (42/191) dans le groupe lamivudine ; p = 0,057). L'incidence de la mutation YMDD était similaire à celle observée chez les adultes, et allait de 19 % à 52 semaines et jusqu'à 45 % chez les patients recevant de la lamivudine pendant 24 mois sans interruption.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lamivudine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale se situe normalement entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, le temps moyen (Tmax) d'obtention de la concentration sérique maximale (Cmax) est d'environ 1 heure. A la dose thérapeutique (100 mg une fois par jour), la valeur de la Cmax est de l'ordre de 1,1 à 1,5 µg/ml et celle de la concentration résiduelle de 0,015 à 0,02 µg/ml.

L'administration de la lamivudine au cours d'un repas entraîne un allongement de la valeur du Tmax et une diminution de la valeur de la Cmax (jusqu'à 47 %). Cependant, la quantité de lamivudine absorbée (ASC) demeure inchangée, de sorte que la lamivudine peut être administrée indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution est de 1,3 l/kg. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques et sa liaison aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine, est faible.

Un petit nombre d'observations indique que la lamivudine pénètre dans le système nerveux central et passe dans le liquide céphalorachidien (LCR). Le rapport moyen entre les concentrations de lamivudine observées dans le LCR et le sérum 2 à 4 heures après la prise orale du médicament était d'environ 0,12.

Biotransformation :

La lamivudine est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Élimination :

La clairance systémique moyenne de la lamivudine est approximativement de 0,3 l/h/kg. Sa demi-vie d'élimination observée varie entre 5 et 7 heures. La majeure partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans les urines, après filtration glomérulaire et sécrétion active (système de transport cationique organique). La clairance rénale représente environ 70 % de l'élimination de la lamivudine.

Populations spécifiques :

- Chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'élimination de la lamivudine est altérée. Il est donc nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
- Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, la pharmacocinétique de la lamivudine est inchangée. Chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, les données sont limitées ; chez ces patients, une altération de la fonction hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine, sauf si l'atteinte hépatique est associée à une atteinte rénale.
- Chez les patients âgés, le profil pharmacocinétique de la lamivudine suggère que la diminution de la fonction rénale associée à l'âge n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition à la lamivudine, sauf si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicologie animale, l'administration de fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité majeure d'organe. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur certains marqueurs des fonctions hépatique et rénale ont été observés, avec une diminution occasionnelle du poids du foie. Les seuls effets cliniquement pertinents étaient une diminution du nombre de globules rouges et une neutropénie. Cependant, ces troubles biologiques ont rarement été observés au cours des essais cliniques.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec de nombreux autres analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans un test de cytogénicité *in vitro* ainsi que dans le test du lymphome de souris. La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques environ 60 à 70 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'homme. L'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine n'ayant pas été confirmée par les tests *in vivo*, la lamivudine ne devrait pas entraîner de risque génotoxique chez les patients sous traitement.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le traitement par la lamivudine n'a pas eu d'effet tératogène ni d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. La lamivudine induit une létalité embryonnaire précoce chez la lapine gravide exposée à des concentrations de lamivudine comparables à celles obtenues chez l'être humain. Ceci n'a pas été observé chez le rat femelle, même après une exposition systémique très élevée.

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris avec la lamivudine n'ont pas montré de potentiel carcinogène pertinent pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la première ouverture du flacon : 1 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastroentérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

AMM EU /1/99/114/001 ; CIP 3400935196712 (RCP rév 24.06.16) cp.
EU /1/99/114/003 ; CIP 3400935196941 (RCP rév 24.06.16) sol buv.

Mis sur le marché en 1999.

Prix : 88,09 € (28 comprimés).
39,75 € (flacon de 240 ml, solution buvable).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9212525 (comprimé) : 2,569 €.

UCD 9212531 (flacon de solution buvable) : 30,840 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

Titulaire de l'AMM : Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZELBORAF®

vemurafenib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 240 mg (ovale, biconvexe, d'environ 19 mm avec inscription « VEM » sur une face ; blanc rosâtre à blanc orangé) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées de 8 prédécoupées pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION *p cp*

Vemurafenib .... 240 mg
(sous forme de coprécipité de vemurafenib et d'acétyl succinate d'hypromellose)

Excipients : Noyau : croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hyprolose. *Pelliculage :* alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge (E 172).

DC INDICATIONS

Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par le vemurafenib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

POSOLOGIE :

La dose recommandée de vemurafenib est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg). Le vemurafenib peut être pris avec ou sans nourriture ; toutefois la prise à jeun des deux doses quotidiennes de manière constante doit être évitée (cf Pharmacocinétique).

Durée du traitement :

Le traitement par le vemurafenib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (cf tableaux 1 et 2 ci-dessous).

Omission d'une dose :

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à deux prises par jour. Les deux doses ne doivent pas être prises simultanément.

Vomissement :

En cas de vomissement suite à l'administration du vemurafenib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et le traitement doit être poursuivi de manière habituelle.

Adaptations posologiques :

La prise en charge des effets indésirables ou d'un allongement de l'intervalle QTc peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire et/ou un arrêt du traitement (cf tableaux 1 et 2). Il est déconseillé d'effectuer des adaptations posologiques conduisant à la prise de moins de 480 mg deux fois par jour.

En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), il est recommandé de poursuivre le traitement sans modification de la dose du vemurafenib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Tableau 1 : Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables

Grade (CTC-AE) *	Modification de posologie recommandée
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Maintien de la dose de vemurafenib à 960 mg deux fois par jour.
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
1re apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 720 mg deux fois par jour (ou à 480 mg deux fois par jour si la dose a déjà été réduite).
2e apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après interruption du traitement	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
3e apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après une seconde réduction de dose	Arrêt définitif.
Grade 4	
1re apparition d'un effet indésirable de grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement par le vemurafenib jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
2e apparition d'un effet indésirable de grade 4 ou persistance d'un effet indésirable de grade 4 après une première réduction de dose	Arrêt définitif.

* Intensité des événements indésirables cliniques cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTC-AE) v4.0.

Un allongement de l'intervalle QT exposition-dépendante a été observé lors d'une étude de phase II, non contrôlée, menée en ouvert chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ayant été préalablement traités. La prise en charge d'un allongement de l'intervalle QT peut nécessiter des mesures de surveillance spécifiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 2 : Schéma d'adaptation posologique en fonction de l'allongement de l'intervalle QT

Valeur du QTc	Modification de posologie recommandée
QTc > 500 msec avant traitement	Traitement déconseillé
Le QTc est à la fois > 500 msec et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 msec	Arrêt définitif.
1re apparition d'un QTc > 500 msec pendant le traitement et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est < 60 msec	Interruption temporaire du traitement jusqu'à ce que le QTc repasse en dessous de 500 msec. Se reporter aux mesures de surveillance spécifiques à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Reprise du traitement à 720 mg deux fois par jour (ou à 480 mg deux fois par jour si la dose a déjà été réduite).
2e apparition d'un QTc > 500 msec pendant le traitement et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est < 60 msec	Interruption temporaire du traitement jusqu'à ce que le QTc repasse en dessous de 500 msec. Se reporter aux mesures de surveillance spécifiques à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
3e apparition d'un QTc > 500 msec pendant le traitement et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est < 60 msec	Arrêt définitif.

Populations particulières :

Population âgée :

Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux :

Des données limitées sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, un risque d'augmentation de l'exposition ne peut être exclu. Les patients ayant une insuffisance rénale sévère doivent être surveillés étroitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisants hépatiques :

Des données limitées sont disponibles chez les patients insuffisants hépatiques. Le vemurafenib étant éliminé par le foie, les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère peuvent avoir une exposition augmentée et doivent être surveillés étroitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du vemurafenib n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, toutefois aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Patients non caucasiens :

La sécurité et l'efficacité du vemurafenib n'ont pas été établies chez des patients non caucasiens. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils ne doivent pas être croqués ou écrasés.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. L'efficacité et la sécurité du vemurafenib chez les patients ayant des tumeurs porteuses de mutations BRAF V600 rares autres que V600E et V600K n'ont pas été établies de façon indiscutable (cf Pharmacodynamie). Le vemurafenib ne doit pas être utilisé chez des patients atteints d'un mélanome ayant un statut BRAF sauvage.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions graves d'hypersensibilité, dont des cas d'anaphylaxie, ont été rapportées en association au vemurafenib (cf Contre-indications, Effets indésirables). Les réactions sévères d'hypersensibilité peuvent comprendre un syndrome de Stevens-Johnson, une éruption cutanée généralisée, un érythème ou une hypotension. Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction sévère d'hypersensibilité.

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées sévères ont été rapportées chez les patients recevant du vemurafenib, dont des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique dans l'essai clinique pivot. Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée avec le vemurafenib depuis sa commercialisation (cf Effets indésirables). Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction cutanée sévère.

Potentialisation de la toxicité radio-induite :

Des cas de phénomène de rappel et de radiosensibilisation ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par le vemurafenib. La plupart des cas étaient de nature cutanée, toutefois certains cas impliquant les organes viscéraux ont été d'évolution fatale (cf Interactions, Effets indésirables).

Le vemurafenib doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante ou séquentielle avec une radiothérapie.

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de l'intervalle QT exposition-dépendante a été observé lors d'une étude de phase II, non contrôlée, menée en ouvert chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ayant été préalablement traités (cf Effets indésirables). Un allongement de l'intervalle QT peut accroître le risque de troubles du rythme ventriculaire, dont celui de torsades de pointe. Le traitement par le vemurafenib doit être évité chez les patients présentant des anomalies de l'ionogramme n'ayant pu être corrigées (dont celles du magnésium), un syndrome du QT long ou qui prennent un médicament connu comme prolongeant l'intervalle QT.

L'électrocardiogramme (ECG) et l'ionogramme (dont le magnésium) doivent être effectués chez tous les patients avant le traitement par le vemurafenib, après un mois de traitement et après toute modification de posologie. Une surveillance supplémentaire est recommandée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, mensuellement durant les 3 premiers mois du traitement puis tous les 3 mois ou plus fréquemment selon indication clinique. L'instauration d'un traitement par le vemurafenib doit être évitée chez les patients présentant un QTc > 500 msec. Au cours du traitement, si l'intervalle QTc dépasse 500 msec, le traitement par le vemurafenib doit être temporairement interrompu. Les anomalies de l'ionogramme (dont celles du magnésium) doivent être corrigées et les facteurs de risque cardiaques d'allongement de l'intervalle QT (par exemple insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie) doivent être contrôlés. Le traitement peut être réinstauré quand l'intervalle QTc repasse en dessous de 500 msec, et à une plus faible dose, comme décrit dans le tableau 2. L'arrêt définitif du traitement par le vemurafenib est recommandé si le QTc est à la fois > 500 msec et que la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 msec.

Réactions oculaires :

Des réactions oculaires graves, dont uvéite, iritis et occlusion de la veine rétinienne, ont été rapportées. Les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de détecter l'apparition de réactions oculaires.

Carcinome épidermoïde cutané (CEC) :

Des cas de CEC (incluant ceux classés comme appartenant au sous-type kératoacanthome ou kératoacanthome mixte) ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib (cf Effets indésirables).

Une évaluation dermatologique est recommandée chez tous les patients avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Toute lésion cutanée suspecte doit être retirée, adressée pour examen anatomopathologique et traitée selon les pratiques locales. Les patients présentant un carcinome épidermoïde cutané doivent être examinés tous les mois au cours du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement du CEC. En cas de survenue d'un CEC, il est recommandé de poursuivre le traitement par vemurafenib sans adaptation posologique. La surveillance doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du vemurafenib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin la survenue de toute modification cutanée.

Carcinome épidermoïde non cutané :

Des cas de carcinome épidermoïde non cutané ont été rapportés dans les essais cliniques chez les patients ayant reçu du vemurafenib. Un examen de la tête et du cou comprenant au moins une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques doit être réalisé chez chaque patient avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois pendant celui-ci. De plus, un examen tomodensitométrique (TDM) thoracique doit être réalisé chez chaque patient avant l'instauration du traitement puis tous les 6 mois pendant celui-ci.

Un examen anal et un examen pelvien (pour les femmes) sont recommandés avant le traitement et à la fin du traitement, ou selon indication clinique.

La surveillance visant à détecter l'apparition d'un carcinome épidermoïde non cutané doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du vemurafenib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les anomalies observées doivent être prises en charge selon la pratique clinique.

Nouveau mélanome primitif :

Des nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques. Les cas ont été pris en charge par exérèse et les patients ont poursuivi leur traitement sans adaptation posologique. Une surveillance visant à détecter l'apparition de lésions cutanées doit être effectuée comme indiqué ci-dessus pour le carcinome épidermoïde cutané.

Autres affections malignes :

Compte tenu de son mécanisme d'action, le vemurafenib peut entraîner une progression de cancers associés à des mutations RAS (cf Effets indésirables). Chez les patients présentant ou ayant présenté un cancer associé à des mutations RAS, les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués avant d'administrer le vemurafenib.

Pancréatite :

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib. Une douleur abdominale inexpliquée doit rapidement faire l'objet d'investigations (dont la mesure des concentrations sanguines en amylase et lipase). Après un épisode de pancréatite, les patients doivent être surveillés étroitement lors de la réinstauration du traitement par le vemurafenib.

Atteintes hépatiques :

Des atteintes hépatiques, parmi lesquelles des cas sévères, ont été rapportées avec le vemurafenib (cf Effets indésirables). Le taux des enzymes hépatiques (transaminases et phosphatases alcalines) et la bilirubinémie doivent être mesurés avant l'instauration du traitement puis vérifiés une fois par mois pendant celui-ci, ou selon indication clinique. Les anomalies de ces paramètres doivent être prises en charge par une réduction de dose, l'interruption du traitement ou l'arrêt de celui-ci (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Atteintes rénales :

Des atteintes rénales, allant d'une élévation de la créatinine sérique à une néphrite interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë, ont été rapportées avec le vemurafenib. La créatininémie doit être mesurée avant le début du traitement et surveillée pendant le traitement en fonction de l'état clinique (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise pour les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère causée par des métastases hépatiques sans hyperbilirubinémie peuvent être surveillés selon les recommandations générales. Des données très limitées sont disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'exposition des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère peut être augmentée (cf Pharmacocinétique). En conséquence, une surveillance étroite doit être assurée en particulier après les 2 premières semaines de traitement car une accumulation peut apparaître sur une période de temps prolongée (plusieurs semaines). De plus, une surveillance mensuelle de l'ECG est recommandée pendant les 3 premiers mois.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données limitées sont disponibles chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Pharmacocinétique). Le vemurafenib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et les patients doivent être surveillés étroitement.

Photosensibilité :

Des cas de photosensibilité d'intensité légère à sévère ont été rapportés chez des patients recevant le vemurafenib lors des études cliniques (cf Effets indésirables). Tous les patients doivent être avertis de la nécessité d'éviter l'exposition au soleil lors du traitement par le vemurafenib. Lors du traitement, il faut conseiller aux patients de porter des vêtements couvrants et d'appliquer un écran solaire à large spectre anti-ultraviolet A(UVA)/ultraviolet B (UVB) et un baume pour les lèvres (indice de protection solaire SPF ⩾ 30) lorsqu'ils sont à l'extérieur afin de se protéger contre les érythèmes solaires.

Une modification de la dose est recommandée en cas de réaction de photosensibilité de grade 2 (intolérable) ou plus (cf Posologie/Mode d'administration).

Maladie de Dupuytren et maladie de Ledderhose :

Des cas de maladie de Dupuytren et de maladie de Ledderhose ont été rapportés avec vemurafenib. La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée, mais des cas sévères et invalidants de maladie de Dupuytren ont également été rapportés (cf Effets indésirables).

Ces événements doivent être pris en charge par une réduction de dose, l'interruption ou l'arrêt du traitement (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets du vemurafenib sur les autres médicaments :

Le vemurafenib peut augmenter l'exposition plasmatique des médicaments principalement métabolisés par le CYP1A2 et diminuer l'exposition plasmatique des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, dont des contraceptifs oraux. Des adaptations posologiques des médicaments principalement métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP3A4 doivent être envisagées en fonction de leur fenêtre thérapeutique avant une administration concomitante avec le vemurafenib (cf Interactions, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de l'INR (International Normalized Ratio) doit être envisagée lorsque le vemurafenib est utilisé de manière concomitante à la warfarine.

Le vemurafenib peut augmenter l'exposition plasmatique des médicaments qui sont des substrats de la P-gp. La prudence est de rigueur, une réduction de la posologie et/ou une surveillance additionnelle du niveau de concentration des médicaments substrats de la P-gp à fenêtre thérapeutique étroite (exemple : digoxine, dabigatran étexilate, aliskirène) peuvent être envisagées si ces médicaments sont utilisés concomitamment au vemurafenib (cf Interactions).

Effets des autres médicaments sur le vemurafenib :

La pharmacocinétique du vemurafenib pourrait être affectée par des médicaments qui inhibent ou ont une influence sur la P-gp (par exemple vérapamil, clarithromycine, ciclosporine, ritonavir, quinidine, dronédarone, amiodarone, itraconazole, ranolazine) : cf Interactions.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la P-gp, de la glucuronidation et du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis [hypéricine]) doit être évitée tant que possible (cf Interactions). Un traitement alternatif avec un potentiel d'induction moins important doit être envisagé afin de maintenir l'efficacité du vemurafenib.

Administration concomitante avec l'ipilimumab :

Dans un essai de phase I, des élévations de grade 3 asymptomatiques des transaminases (ALAT/ASAT > 5 x LSN) et de la bilirubine (bilirubine totale > 3 x LSN) ont été rapportées lors d'une administration concomitante d'ipilimumab (3 mg/kg) et de vemurafenib (960 mg deux fois par jour ou 720 mg deux fois par jour). Sur la base de ces données préliminaires, l'administration concomitante d'ipilimumab et de vemurafenib doit être évitée.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Effets du vemurafenib sur les substrats du CYP :

Le vemurafenib est un inhibiteur modéré du CYP1A2. La C_{max} et l'AUC_{infini} d'une dose unique de 2 mg de tizanidine (un substrat sensible du CYP1A2) ont été augmentées d'environ 2,2 fois (ratio des moyennes géométriques : variant de 0,7 à 4,9 fois) et 4,7 fois (ratio des moyennes géométriques : variant de 0,9 à 16 fois) respectivement par des doses répétées de 960 mg deux fois par jour de vemurafenib. Dans une autre étude clinique, lors de la coadministration d'une dose unique de caféine après des administrations répétées de vemurafenib pendant 15 jours, une augmentation moyenne de 2,6 fois (au maximum jusqu'à 10 fois) de l'exposition plasmatique à la caféine a été observée après le traitement par vemurafenib.

Le vemurafenib peut par conséquent augmenter l'exposition plasmatique aux substances principalement métabolisées par le CYP1A2 (ex : agomélatine, alosétron, duloxétine, mélatonine, ramelteon, tacrine, tizanidine, théophylline) et des adaptations posologiques peuvent être envisagées si cliniquement indiquées.

Une induction du CYP3A4 a été observée dans une étude clinique lors de la coadministration d'une dose unique de midazolam après des administrations répétées de vemurafenib pendant 15 jours. Cette induction a entraîné une diminution moyenne de 39 % (au maximum jusqu'à 80 %) de l'exposition plasmatique au midazolam après le traitement par le vemurafenib. Le vemurafenib peut diminuer l'exposition plasmatique aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4. Sur cette base, l'efficacité des pilules contraceptives métabolisées par le CYP3A4 utilisées de manière concomitante au vemurafenib peut être diminuée. Des adaptations posologiques pour les substrats du CYP3A4 avec une fenêtre thérapeutique étroite peuvent être envisagées si cliniquement indiquées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Une légère induction du CYP2B6 par le vemurafenib a été observée *in vitro* à des concentrations de vemurafenib de 10 µM. On ne sait pas à ce jour si le vemurafenib, au taux plasmatique de 100 µM observé chez des patients à l'état d'équilibre (environ 50 µg/ml), peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2B6 administrés de manière concomitante, comme le bupropion.

Une augmentation de l'exposition à la warfarine (de 18 % en moyenne) a été observée chez certains patients lors de la coadministration d'une dose unique de warfarine après des administrations répétées de vemurafenib pendant 15 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante du vemurafenib avec de la warfarine (CYP2C9) chez les patients atteints de mélanome.

In vitro, le vemurafenib s'est révélé être un inhibiteur du CYP2C8. La pertinence *in vivo* de cette observation n'est pas connue ; toutefois un risque d'effet cliniquement pertinent sur les substrats du CYP2C8 administrés de manière concomitante ne peut être exclu.

Le vemurafenib ayant une longue demi-vie, l'effet inhibiteur complet du vemurafenib sur un médicament administré de manière concomitante pourrait n'être observé qu'après 8 jours de traitement par le vemurafenib.

Après l'arrêt du traitement par le vemurafenib, une période de wash out de 8 jours peut être nécessaire afin d'éviter une interaction avec un traitement suivant.

Radiothérapie :

Une potentialisation de la toxicité de la radiothérapie a été rapportée chez les patients recevant du vemurafenib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Dans la majorité des cas, les patients ont reçu une radiothérapie à une dose supérieure ou égale à 2 Gy/jour (régimes hypofractionnés).

Interaction du vemurafenib avec les systèmes de transport des médicaments :

Des études *in vitro* ont montré que le vemurafenib est un inhibiteur des pompes d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Une étude clinique d'interaction médicamenteuse a démontré que des doses multiples de vemurafenib administrées par voie orale (960 mg deux fois par jour) ont augmenté l'exposition à une dose unique de digoxine, substrat de la P-gp, administrée par voie orale, d'environ 1,8 fois et 1,5 fois, respectivement pour l'$AUC_{terminale}$ et la C_{max} de la digoxine.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de vemurafenib en association avec des substrats de la P-gp (exemple : aliskirène, ambrisentan, colchicine, dabigatran étexilate, digoxine, évérolimus, fexofénadine, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, sirolimus, sitagliptine, talinolol, topotécan) et une réduction de posologie du médicament associé peut être envisagée si cliniquement indiquée.

Une surveillance additionnelle du niveau de concentration des médicaments substrats de la P-gp à fenêtre thérapeutique étroite (ex : digoxine, dabigatran étexilate, aliskirène) est à considérer (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets de vemurafenib sur les médicaments substrats de la BCRP ne sont pas connus. Il n'est pas exclu que le vemurafenib puisse augmenter le niveau d'exposition des médicaments transportés par la BCRP (par exemple méthotrexate, mitoxantrone, rosuvastatine).

De nombreux médicaments anticancéreux sont des substrats de la BCRP ; aussi, il existe un risque théorique d'interaction avec le vemurafenib.

L'effet possible du vemurafenib sur d'autres transporteurs est actuellement inconnu.

Effets des médicaments concomitants sur le vemurafenib :

Des études *in vitro* suggèrent qu'un métabolisme par le CYP3A4 et une glycuronidation sont responsables du faible taux du métabolisme du vemurafenib. L'excrétion biliaire apparaît également comme une autre voie importante d'élimination. Il n'y a pas de donnée clinique disponible concernant l'effet d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou l'activité de la protéine de transport sur l'exposition au vemurafenib. Le vemurafenib doit être utilisé avec prudence en association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la glucuronidation et/ou des protéines de transport (par exemple, ritonavir, saquina-

vir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, néfazodone, atazanavir).
Dans une étude clinique, l'administration concomitante d'une dose unique de 960 mg de vemurafenib avec de la rifampicine a diminué de façon significative l'exposition plasmatique de vemurafenib d'environ 40 % ; il en a résulté un rapport de moyenne géométrique d'$AUC_{terminale}$ (avec/sans rifampicine) de 0,61 (IC 90 % : 0,48 - 0,78).
L'administration concomitante de puissants inducteurs de la P-gp, de la glucuronidation et/ou du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis [hypéricine]) pourrait conduire à une sous-exposition au vemurafenib et doit être évitée.
Des études *in vitro* ont démontré que le vemurafenib est un substrat des pompes d'efflux P-gp et BCRP. L'effet des inducteurs et des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP sur l'exposition au vemurafenib est inconnu. Il ne peut être exclu que la pharmacocinétique du vemurafenib puisse être affectée par des médicaments qui influencent la P-gp (par exemple vérapamil, ciclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole) ou la BCRP (par exemple ciclosporine, géfitinib).
On ne sait pas à ce jour si le vemurafenib est un substrat d'autres protéines de transport.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER - CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.
Le vemurafenib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (cf Interactions).
GROSSESSE :
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du vemurafenib chez la femme enceinte. Aucun signe de potentiel tératogène n'a été observé chez des embryons/fœtus de rat avec le vemurafenib (cf Sécurité préclinique). Dans les études menées chez l'animal, il a été montré que le vemurafenib traversait le placenta. Le vemurafenib ne doit pas être administré à une femme enceinte sauf si le bénéfice éventuel pour la mère ne l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus.
ALLAITEMENT :
On ne sait pas si le vemurafenib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement avec le vemurafenib doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.
FÉCONDITÉ :
Aucune étude spécifique avec le vemurafenib n'a été menée pour évaluer l'effet sur la fécondité chez l'animal. Cependant, lors des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, aucun effet histopathologique n'a été remarqué sur les organes reproducteurs (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Le vemurafenib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis qu'une fatigue potentielle ou des problèmes oculaires pourraient être une raison d'éviter de conduire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (> 30 %) avec le vemurafenib ont été les suivants : arthralgies, fatigue, éruption cutanée, réaction de photosensibilité, nausées, alopécie et prurit. Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été très fréquemment rapportés et le plus souvent traités par exérèse locale.
Potentialisation de la toxicité radio-induite :
Un phénomène de rappel et une radiosensibilisation ont été observés depuis la commercialisation. La fréquence de cet effet indésirable n'est toutefois pas connue car les informations relatives à la radiothérapie, y compris la dose administrée, ne sont pas recueillies systématiquement dans les déclarations spontanées d'effets indésirables.
Résumé tabulé des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un mélanome sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA, fréquence et grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique sont basés sur les résultats de 468 patients issus d'une étude de phase III, randomisée, menée en ouvert chez des patients adultes présentant un mélanome non résécable ou au stade IV porteur d'une mutation BRAF V600, ainsi que d'une étude de phase II menée sur un seul groupe de patients présentant un mélanome au stade IV porteur d'une mutation BRAF V600 après échec d'au moins un traitement systémique préalable (cf Pharmacodynamie). En complément, des effets indésirables issus des rapports de sécurité de tous les essais cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation sont également rapportés. Tous les termes mentionnés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé lors des essais cliniques de phase II et de phase III. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante et ont été rapportés au moyen des critères communs de toxicité NCI-CTCAE v4.0 (Common Toxicity Criteria) pour l'évaluation de la toxicité.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par le vemurafenib au cours de l'étude de phase II ou de l'étude de phase III et événements issus des rapports de sécurité de tous les essais(1) et de l'expérience depuis la commercialisation(2)

Système organe-classe	
Fréquence	Effets indésirables
Infection et infestations	
Fréquent	Folliculite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Très fréquent	CEC(d), kératose séborrhéique, papillome cutané
Fréquent	Carcinome basocellulaire, nouveau mélanome primitif(3)
Peu fréquent	Carcinome épidermoïde non cutané(1)(3)
Rare	Leucémie myélomonocytaire chronique(2)(4), adénocarcinome pancréatique(5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées, dysgueusie
Fréquent	Paralysie du nerf facial, vertiges
Peu fréquent	Neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Fréquent	Uvéite
Peu fréquent	Occlusion de la veine rétinienne
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, constipation
Peu fréquent	Pancréatite(2)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Atteintes hépatiques(1)(2)(g)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Réaction de photosensibilité, kératose actinique, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, prurit, hyperkératose, érythème, alopécie, sécheresse cutanée, érythème solaire
Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, panniculite (y compris érythème noueux), kératose pilaire
Peu fréquent	Nécrolyse épidermique toxique(e), syndrome de Stevens-Johnson(f)
Rare	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques(1)(2)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculo-squelettique, dorsalgie
Fréquent	Arthrite, maladie de Dupuytren(1)(2)
Peu fréquent	Maladie de Ledderhose(1)(2)
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle aiguë(1)(2)(h), nécrose tubulaire aiguë(1)(2)(h)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, pyrexie, œdème périphérique, asthénie
Investigations	
Très fréquent	Élévation des GGT(c)
Fréquent	Élévation des ALAT(c), élévation des phosphatases alcalines(c), élévation de la bilirubine(c), perte de poids, allongement de l'intervalle QT, élévation de la créatinine sérique(1)(2)(h)
Peu fréquent	Élévation des ASAT(c)

(1) Événements issus des rapports de sécurité de tous les essais cliniques.
(2) Événements issus de l'expérience depuis la commercialisation.
(3) Une relation causale entre le médicament et l'événement indésirable peut être raisonnablement possible.
(4) Progression de leucémie myélomonocytaire chronique préexistante avec mutations NRAS.
(5) Progression d'un adénocarcinome pancréatique préexistant avec mutations KRAS.
c) Cf ci-dessous : Élévation du taux d'enzymes hépatiques.
d) Cf ci-dessous : Carcinome épidermoïde cutané.
e) Cf ci-dessous : Réactions d'hypersensibilité.
f) Cf ci-dessous : Réactions cutanées sévères.
g) Cf ci-dessous : Atteintes hépatiques.
h) Cf ci-dessous : Atteintes rénales aiguës.

Description des effets indésirables sélectionnés :
Élévation du taux d'enzymes hépatiques :
Les anomalies du taux d'enzymes hépatiques rapportées lors de l'étude clinique de phase III sont exprimées ci-dessous selon la proportion de patients ayant présenté une modification de grade 3 ou 4 par rapport à la valeur initiale :
- Très fréquent : GGT.
- Fréquent : ALAT, phosphatases alcalines, bilirubine.
- Peu fréquent : ASAT.

Aucune élévation de grade 4 des ALAT, des phosphatases alcalines ou de la bilirubine n'a été observée.
Atteintes hépatiques :
Sur la base de critères de détermination des atteintes hépatiques induites par un médicament élaborés par un groupe de travail international comprenant des experts cliniciens et scientifiques, les atteintes hépatiques ont été définies comme l'une des anomalies des explorations fonctionnelles suivantes :
- ALAT ⩾ 5 x LSN ;
- phosphatases alcalines ⩾ 2 x LSN (en l'absence d'autres causes d'élévation des phosphatases alcalines) ;
- ALAT ⩾ 3 x LSN avec une élévation simultanée de la concentration de la bilirubine > 2 x LSN.

Carcinome épidermoïde cutané (CEC) :
Des cas de CEC ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib. L'incidence des CEC chez les patients traités par le vemurafenib sur l'ensemble des études a été d'environ 20 %. La majorité des lésions retirées et examinées par un laboratoire centralisé indépendant d'anatomopathologie a été classée comme CE de sous-type kératoacanthome ou présentant des caractéristiques de kératoacanthome mixte (52 %). La plupart des lésions classées comme « autres » (43 %) étaient des lésions cutanées bénignes (par exemple verrue banale, kératose actinique, kératose bénigne, kyste/kyste bénin). Les CEC sont habituellement apparus en début de traitement avec un délai médian de première apparition de 7 à 8 semaines. Parmi les patients chez lesquels un CEC est apparu, environ 33 % ont présenté plus d'une apparition avec un délai médian de 6 semaines entre les apparitions. Les cas de CEC ont été le plus souvent pris en charge par une simple exérèse, et les patients ont généralement continué le traitement sans modification de la dose (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
Carcinome épidermoïde non cutané :
Des cas de carcinome épidermoïde non cutané ont été rapportés chez des patients ayant reçu du vemurafenib dans le cadre des essais cliniques. Une surveillance visant à détecter l'apparition de carcinome épidermoïde non cutané doit être réalisée comme décrit à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Nouveau mélanome primitif :
Des nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques. Ces cas ont été pris en charge par exérèse et les patients ont poursuivis leur traitement sans adaptation posologique. Une surveillance visant à détecter l'apparition de lésions cutanées doit être effectuée comme indiqué à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
Potentialisation de la toxicité radio-induite :
Les cas rapportés comprennent phénomène de rappel, lésion cutanée radique, pneumopathie radique, œsophagite radique, proctite radique, hépatite radique, cystite radique et radionécrose.
Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions graves d'hypersensibilité, dont des cas d'anaphylaxie, ont été rapportées lors d'un traitement par le vemurafenib. Les réactions sévères d'hypersensibilité peuvent comprendre un syndrome de Stevens-Johnson, une éruption cutanée généralisée, un érythème ou une hypotension. Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez tout patient présentant une réaction sévère d'hypersensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Réactions cutanées sévères :
Des réactions cutanées sévères ont été rapportées chez les patients recevant du vemurafenib, dont des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique dans l'essai clinique pivot. Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez tout patient présentant une réaction cutanée sévère.
Allongement de l'intervalle QT :
Une analyse des données ECG centralisées issues d'une sous-étude de phase II non contrôlée, en ouvert, sur l'intervalle QT menée chez 132 patients traités par 960 mg de vemurafenib deux fois par jour (NP22657) a montré un allongement de l'intervalle QTc exposition-dépendante. L'effet moyen sur l'intervalle QTc est demeuré stable entre 12-15 msec au-delà du premier mois de traitement ; le plus important allongement moyen de QTc (15,1 msec ; limite supérieure de l'IC à 95 % : 17,7 msec) a été observée au cours des 6 premiers mois (n = 90 patients). 2 patients (1,5 %) ont présenté des valeurs absolues de QTc > 500 msec (grade 3 CTC) en cours de traitement, et seul un patient (0,8 %) a présenté une modification de QTc > 60 msec par rapport à la valeur initiale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Atteintes rénales aiguës :
Des cas de toxicité rénale ont été rapportés avec le vemurafenib allant d'élévations de la créatinine sérique à une néphrite interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë, certains observés dans un contexte de déshydratation. Les élévations de la créatinine sérique étaient généralement d'intensité légère (> 1 à 1,5 x LSN) à modérée (> 1,5 à 3 x LSN) et étaient de nature réversible (cf tableau 4).

Tableau 4 : Changements de la créatinine par rapport à la valeur basale dans l'essai de phase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Changement de grade ⩾ 1 par rapport à la valeur basale jusqu'à tous grades	27,9	6,1
Changement de grade ⩾ 1 par rapport à la valeur basale jusqu'à un grade 3 ou plus	1,2	1,1
- jusqu'à un grade 3	0,3	0,4
- jusqu'à un grade 4	0,9	0,8

Tableau 5 : Cas d'atteintes rénales aiguës dans l'essai de phase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Cas d'atteintes rénales aiguës *	10,0	1,4
Cas d'atteintes rénales aiguës associés à des événements de déshydratation	5,5	1,0
Adaptation posologique suite à une atteinte rénale aiguë	2,1	0

Tous les pourcentages sont exprimés en nombre de cas sur l'ensemble des patients exposés à chaque médicament.
* Y compris atteinte rénale aiguë, insuffisance rénale et anomalies du bilan biologique évoquant une atteinte rénale aiguë.

Populations particulières :
Population âgée :
Dans l'étude de phase III, 94 (28 %) des 336 patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique traités par le vemurafenib étaient âgés de ⩾ 65 ans. La probabilité de survenue d'effets indésirables, dont CEC, diminution de l'appétit et troubles cardiaques, peut être plus élevée chez les patients âgés (⩾ 65 ans).
Sexe :
Durant les essais cliniques menés avec le vemurafenib, les effets indésirables de grade 3 plus fréquemment rapportés chez les femmes que chez les hommes étaient éruption cutanée, arthralgie et photosensibilité.
Population pédiatrique :
La sécurité du vemurafenib n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents. Dans un essai clinique mené chez 6 patients adolescents, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en vemurafenib. Les patients présentant des effets indésirables doivent recevoir un traitement symptomatique approprié. Aucun cas de surdosage n'a été observé avec le vemurafenib au cours des essais cliniques. En cas de suspicion de surdosage, l'administration du vemurafenib doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE15).
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :
Le vemurafenib est un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF. Des mutations du gène BRAF induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance.
Des données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré que le vemurafenib pouvait inhiber de manière puissante la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (cf tableau 6).

Tableau 6 : Activité inhibitrice de protéine kinase du vemurafenib sur les différentes protéines kinases BRAF

Protéine Kinase	Fréquence estimée dans les mélanomes porteurs de mutations V600 *	Concentration inhibitrice 50 (nM) (CI 50)
BRAF V600E	87,3 %	10
BRAF V600K	7,9 %	7
BRAF V600R	1 %	9
BRAF V600D	<0,2 %	7

BRAF V600G	< 0,1 %	8
BRAF V600M	< 0,1 %	7
BRAF V600A	< 0,1 %	14
BRAF type sauvage	N/A	39

* Estimée à partir de 16 403 mélanomes porteurs de mutations sur le codon 600 de BRAF répertoriées dans la base de données publique Cosmic, version 71 (novembre 2014).

Cet effet inhibiteur a été confirmé par les tests de phosphorylation de ERK et d'anti-prolifération cellulaire sur des lignées cellulaires de mélanome exprimant des mutations BRAF V600. Dans les tests d'anti-prolifération cellulaire, la concentration inhibitrice 50 (CI 50) sur les lignées cellulaires mutées V600 (lignées cellulaires mutées V600E, V600R, V600D et V600K) variait de 0,016 à 1,131 µM alors que les CI 50 sur les lignées cellulaires BRAF de type sauvage étaient de respectivement 12,06 µM et 14,32 µM.

Détermination du statut mutationnel BRAF :

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. Dans les essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles ont été identifiés au moyen d'une détermination par réaction en chaîne par polymérase en temps réel (test de mutation BRAF V600 Cobas 4800). Ce test dispose du marquage CE et est utilisé afin de déterminer le statut mutationnel BRAF à partir d'ADN isolé de tissus tumoraux fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine (FFPE). Il a été conçu pour détecter la mutation prédominante BRAF V600E avec une haute sensibilité (moins de 5 % de séquence V600E dans un environnement de séquence sauvage à partir d'ADN issu d'échantillons FFPE). Les études précliniques et cliniques dans lesquelles des séquençages rétrospectifs ont été réalisés ont montré que le test détectait également les mutations BRAF V600D et V600K moins fréquentes, avec une sensibilité plus faible. Parmi les échantillons disponibles à partir des essais précliniques et cliniques (n = 920) et pour lesquels une mutation a été détectée par le test Cobas et analysés secondairement par séquençage, aucun échantillon n'a été identifié comme étant de type sauvage d'après un séquençage Sanger et un séquençage 454.

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité du vemurafenib a été évaluée chez 336 patients lors d'un essai clinique de phase III (NO25026) et chez 278 patients lors de deux essais cliniques de phase II (NP22657 et MO25743). Tous les patients devaient être atteints d'un mélanome avancé et porteur d'une mutation BRAF V600 détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800.

Résultats de l'étude de phase III (NO25026) chez des patients non préalablement traités :

Une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, menée en ouvert valide l'utilisation du vemurafenib chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et non préalablement traités. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par vemurafenib (960 mg deux fois par jour) ou par dacarbazine (1000 mg/m² au jour 1 toutes les 3 semaines).

Au total, 675 patients ont été randomisés pour recevoir le vemurafenib (n = 337) ou la dacarbazine (n = 338). Les patients randomisés étaient en majorité de sexe masculin (56 %) et caucasiens (99 %), leur âge médian était de 54 ans (24 % étaient âgés de 65 ans ou plus), tous présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et la majorité présentait une maladie au stade M1c (65 %). L'évaluation de l'efficacité dans cette étude repose sur deux cocritères principaux, la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).

Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie avec un cut-off des données le 30 décembre 2010, des améliorations significatives des cocritères principaux, OS (p < 0,0001) et PFS (p < 0,0001) [test log rank non stratifié], ont été observées. Suite aux recommandations du comité de surveillance des données de tolérance (Data Safety Monitoring Board, DSMB), ces résultats ont été rendus disponibles en janvier 2011 et l'étude a été modifiée afin de permettre aux patients traités par la dacarbazine de recevoir le vemurafenib (cross-over). Des analyses de survie additionnelles ont été menées par la suite comme indiqué dans le tableau 7.

Tableau 7 : Survie globale chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation V600 non préalablement traités en fonction de la date de cut-off des données (n = 338 dacarbazine ; n = 337 vemurafenib)

Date de cut-off des données - Traitement	Nombre de décès (%)	Hazard Ratio (IC 95 %)	Nombre de patients ayant bénéficié du cross-over (%)
30 décembre 2010			
- Dacarbazine	75 (22)	0,37 (0,26-0,55)	0 (non applicable)
- Vemurafenib	43 (13)		
31 mars 2011			
- Dacarbazine	122 (36)	0,44 (0,33-0,59) *	50 (15 %)
- Vemurafenib	78 (23)		
3 octobre 2011			
- Dacarbazine	175 (52)	0,62 (0,49-0,77) *	81 (24 %)
- Vemurafenib	159 (47)		
1er février 2012			
- Dacarbazine	200 (59)	0,70 (0,57-0,87) *	83 (25 %)
- Vemurafenib	199 (59)		
20 décembre 2012			
- Dacarbazine	236 (70)	0,78 (0,64-0,94) *	84 (25 %)
- Vemurafenib	242 (72)		

* Résultats censurés au moment du cross-over.

Résultats non censurés au moment du cross-over : 31 mars 2011 (HR [IC 95 %] = 0,47 [0,35-0,62]) ; 3 octobre 2011 (HR [IC 95 %] = 0,67 [0,54 - 0,84]) ; 1er février 2012 (HR [IC 95 %] = 0,76 [0,63 - 0,93]) ; 20 décembre 2012 (HR [IC 95 %] = 0,79 [0,66 - 0,95]).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale - Patients non préalablement traités (à la date de cut-off des données du 20 décembre 2012)

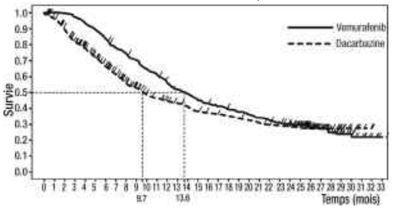

Mois	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
n à risque												
Dacarbazine	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91
Vemurafenib	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203
Mois	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
n à risque												
Dacarbazine	82	79	76	68	65	63	60	58	56	51	48	46
Vemurafenib	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98
Mois	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33		
n à risque												
Dacarbazine	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0		
Vemurafenib	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1		

Le tableau 8 montre l'effet du traitement en fonction de tous les critères de stratification prédéfinis, considérés comme des facteurs pronostics.

Tableau 8 : Survie globale chez des patients atteints de mélanome porteurs d'une mutation V600 en fonction du niveau de LDH, du stade de la tumeur et du score ECOG (analyse post hoc à la date de cut-off des données du 20 décembre 2012, résultats censurés au moment du cross-over)

Critère de stratification	N	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95 %
LDH normal	391	0,88	0,67-1,16
LDH > LSN	284	0,57	0,44-0,76
Stade IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73-1,52
Stade MIC	441	0,64	0,51-0,81
ECOG PS = 0	459	0,86	0,67-1,10
ECOG PS = 1	216	0,58	0,42-0,9

LDH : lactate déshydrogénase ; ECOG PS : Eastern Oncology Group Performance Status.

Le tableau 9 montre le taux de réponse globale et la survie sans progression chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités.

Tableau 9 : Taux de réponse globale et survie sans progression chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités

	Vemurafenib	Dacarbazine	Valeur de p[a]
Cut-off des données du 30 décembre 2010[b]			
Taux de réponse globale (IC 95 %)	48,4 % (41,6 %-55,2 %)	5,5 % (2,8 %-9,3 %)	< 0,0001
Survie sans progression Hazard Ratio (IC 95 %)	0,26 (0,20-0,33)		< 0,0001
Nombre d'événements (%)	104 (38 %)	182 (66 %)	
Médiane de PFS (mois) (IC 95 %)	5,32 (4,86-6,57)	1,61 (1,58-1,74)	
Cut-off des données du 1er février 2012[c]			
Survie sans progression Hazard Ratio (IC 95 %)	0,38 (0,32-0,46)		< 0,0001
Nombre d'événements (%)	277 (82 %)	273 (81 %)	
Médiane de PFS (mois) (IC 95 %)	6,87 (6,14-6,97)	1,64 (1,58-2,07)	

a) Test log-rank non stratifié pour la PFS et test du Chi² pour le taux de réponse globale.

b) A la date du 30 décembre 2010, au total, 549 patients étaient évaluables pour la PFS et 439 patients étaient évaluables pour le taux de réponse globale.

c) A la date du 1er février 2012, au total, 675 patients étaient évaluables lors de l'actualisation de l'analyse post-hoc de PFS.

Au total, 57 patients sur 673 dont la tumeur a été analysée par séquençage de manière rétrospective ont été rapportés comme atteints d'un mélanome porteur de la mutation V600K dans l'étude NO25026. Bien que limitées par un faible nombre de patients, les analyses d'efficacité parmi ces patients atteints d'une tumeur porteuse de la mutation V600K suggéraient un bénéfice du traitement par le vemurafenib similaire en termes d'OS, PFS et taux de meilleur réponse globale confirmée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients dont le mélanome est porteur de mutations V600 rares autres que V600E et V600K.

Résultats de l'étude de phase II (NP22657) chez des patients en échec après au moins un traitement préalable :

Une étude de phase II, multinationale, multicentrique a été menée dans un seul groupe de 132 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800 et ayant reçu au moins un traitement préalable. L'âge médian de ces patients était de 52 ans et 19 % d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. Ces patients étaient majoritairement de sexe masculin (61 %), caucasiens (99 %) et présentaient une maladie au stade M1c (61 %). 49 % des patients étaient en échec après au moins deux traitements préalables.

Avec un suivi médian de 12,9 mois (range : 0,6 à 20,1), le critère d'évaluation principal, le taux de meilleur réponse globale confirmée (réponse complète + réponse partielle) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) était de 53 % (IC 95 % : 44 %-62 %). La médiane de survie globale était de 15,9 mois (IC 95 % : 11,6 à 18,3). Le taux de survie à 6 mois était de 77 % (IC 95 % : 70 %-85 %) et à 12 mois à 58 % (IC 95 % : 49 %-67 %). Parmi les 132 patients inclus dans l'étude NP22657, 9 patients étaient porteurs d'une mutation V600K d'après un séquençage Sanger fait de manière rétrospective. Parmi ces patients, 3 ont eu une réponse partielle, 3 ont eu une maladie stable, 2 ont progressé et 1 n'était pas évaluable.

Résultats de l'étude de phase II (MO25743) chez des patients présentant des métastases cérébrales :

Une étude multicentrique à un bras unique traité par vemurafenib (n = 146) a été menée chez des patients adultes ayant un mélanome métastatique histologiquement confirmé porteur d'une mutation BRAF V600 (détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800) avec métastases cérébrales. L'étude comprenait deux cohortes recrutées simultanément :

- La cohorte 1 avec des patients non préalablement traités (n = 90) : les patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leurs métastases cérébrales. Un traitement systémique préalable pour le mélanome métastatique était autorisé, excepté les inhibiteurs de BRAF et de MEK.
- La cohorte 2 avec des patients préalablement traités (n = 56) : les patients avaient été précédemment traités pour leurs métastases cérébrales et avaient progressé suite à ce traitement. Pour les patients traités par radiothérapie stéréotaxique (SRT) ou par chirurgie, une nouvelle lésion cérébrale évaluable selon les critères RECIST devait s'être développée après cette thérapie préalable.

Un total de 146 patients ont été recrutés. La majorité des patients étaient des hommes (61,6 %) et de race caucasienne (92,5 %), et l'âge médian était de 54 ans (variant de 26 à 83 ans), répartis de façon similaire entre les deux cohortes. Le nombre médian de lésions cérébrales cibles à l'état initial était de 2 (variant de 1 à 5), dans les deux cohortes.

L'objectif principal d'efficacité de l'étude était le meilleur taux de réponse globale sur les lésions cérébrales des patients atteints de mélanome métastatique avec métastases cérébrales non préalablement traitées, évalué par un comité de revue indépendant (CRI).

Les objectifs secondaires comprenaient une évaluation de l'efficacité du vemurafenib par le meilleur taux de réponse globale sur les lésions cérébrales des patients précédemment traités, la durée de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) chez les patients atteints d'un mélanome avec métastases cérébrales (cf tableau 10).

Tableau 10 : Efficacité du vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales

	Cohorte 1 Non préalablement traités n = 90	Cohorte 2 Préalablement traités n = 56	Total n = 146
Meilleur taux de réponse globale[a] sur les lésions cérébrales			
Répondeurs n (%) (IC 95 %)[b]	16 (17,8 %) (10,5 - 27,3)	10 (17,9 %) (8,9 - 30,4)	26 (17,8 %) (12,0 - 25,0)
Durée de réponse[c] sur les lésions cérébrales (n)			
n Médiane (mois) (IC 95 %)[d]	(n = 16) 4,6 (2,9 - 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8 - 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7 - 6,6)
Meilleur taux de réponse globale[a] sur les lésions extracrâniennes			
n (%)	26 (32,9 %)	9 (22,5 %)	35 (29,4 %)
PFS - globale			
Médiane (mois)[e] (IC 95 %)[d]	3,7 (3,6 - 3,7)	3,7 (3,6 - 5,5)	3,7 (3,6 - 3,7)
PFS - des lésions cérébrales uniquement			
Médiane (mois)[e] (IC 95 %)[d]	3,7 (3,6 - 4,0)	4,0 (3,6 - 5,5)	3,7 (3,6 - 4,2)
OS			
Médiane (mois) (IC 95 %)[d]	8,9 (6,1 - 11,5)	9,6 (6,4 - 13,9)	9,6 (6,9 - 11,5)

a) Meilleur taux de réponse globale confirmée évalué par le comité de revue indépendant, nombre de répondeurs n (%).

b) Intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % de Clopper-Pearson.

c) Durée de réponse évaluée par le comité de revue indépendant.

d) Estimation de Kaplan-Meier.

e) Évaluée par l'investigateur.

Population pédiatrique :

Résultats de l'étude de phase I (NO25390) chez des patients pédiatriques :

Une étude de phase I d'escalade des doses a été réalisée afin d'évaluer l'utilisation de vemurafenib chez six patients adolescents atteints de mélanome de stade IIIC ou IV porteur d'une mutation BRAF V600. Tous les patients traités avaient au moins 15 ans et pesaient au moins 45 kg. Trois patients ont été traités par vemurafenib à la dose de 720 mg deux fois par jour et trois patients ont été traités par vemurafenib à la dose de 960 mg deux fois par jour. La dose maximale tolérée n'a pas pu être déterminée. Bien que des régressions tumorales transitoires aient été observées, le meilleur taux de réponse globale (BORR) était de 0 % (IC 95 % : 0 % - 46 %) sur la base de réponses confirmées. L'étude a été arrêtée en raison du faible recrutement. Pour plus d'information sur l'utilisation pédiatrique, cf Posologie/Mode d'administration.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le vemurafenib est une substance de classe IV (faible solubilité et perméabilité), selon les critères du Système de Classification Biopharmaceutique. Les paramètres pharmacocinétiques du vemurafenib ont été déterminés au moyen d'une analyse non compartimentale lors d'une étude de phase I (20 patients après 15 jours de traitement à 960 mg deux fois par jour) et d'une étude de phase III (204 patients à l'état d'équilibre au jour 22) ainsi que d'une analyse de pharmacocinétique de population portant sur les données regroupées provenant de 458 patients. Parmi ces patients, 457 étaient caucasiens.

Absorption :

La biodisponibilité absolue du vemurafenib 240 mg comprimés n'est pas connue.

Le vemurafenib est absorbé avec un T_{max} médian d'environ 4 heures à la suite de l'administration d'une dose unique de 960 mg (4 comprimés à 240 mg). Le vemurafenib présente une variabilité interindividuelle élevée. Dans l'étude de phase II, l'AUC_{0-8h} et la C_{max} au jour 1 étaient de 22,1 µg x h/ml ± 12,7 et 4,1 µg/ml ± 2,3. Une accumulation apparaît dès l'administration de plusieurs doses de vemurafenib en deux prises par jour. Dans l'analyse non compartimentale, après administration de 960 mg de vemurafenib deux fois par jour, le rapport jour 15/jour 1 varie de 15 à 17 fois pour l'AUC, et de 13 à 14 fois pour la C_{max}, se traduisant respectivement par une AUC_{0-8h} de 380,2 µg x h/ml ± 143,6 et une C_{max} de 56,7 µg/ml ± 21,8 aux conditions de l'état d'équilibre.

L'alimentation (un repas riche en graisses) augmente la biodisponibilité relative d'une dose unique de 960 mg de vemurafenib. Les rapports de la moyenne géométrique entre les états alimenté et à jeun étaient respectivement de 2,5 fois pour la C_{max} et de 4,6 à 5,1 fois pour l'AUC. Lors d'une prise unique de vemurafenib avec des aliments, le T_{max} médian a été décalé de la 4e à la 7,5e heure.

L'effet des aliments sur l'exposition au vemurafenib à l'état d'équilibre est actuellement inconnu. La prise à jeun de vemurafenib de manière constante peut conduire à un état d'équilibre significativement plus bas par rapport à la prise de vemurafenib de manière constante au cours ou peu de temps après un repas. La prise occasionnelle de vemurafenib à jeun ne devrait avoir qu'une influence limitée sur l'exposition à l'état d'équilibre compte tenu de l'accumulation importante de vemurafenib à l'état d'équilibre. Les données de tolérance et d'efficacité des études pivotales ont été collectées à partir de patients ayant pris du vemurafenib avec ou sans aliment.

La variabilité de l'exposition peut aussi être causée par des différences de contenu du liquide gastro-intestinal, de volume, de pH, de motilité et de temps de transition et de composition de la bile.

À l'état d'équilibre, l'exposition plasmatique moyenne au vemurafenib est stable durant l'intervalle de 24 heures, comme indiqué par un rapport moyen de 1,13 entre les concentrations plasmatiques avant la prise et 2 à 4 heures après celle-ci.

À la suite d'une administration orale, la constante de vitesse d'absorption pour la population des patients atteints de mélanome métastatique a été estimée à 0,19 h^{-1} (avec une variabilité interindividuelle de 101 %).

Distribution :

Le volume apparent de distribution de population du vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome métastatique est estimé à 91 litres (avec une variabilité interindividuelle de 64,8 %). Le vemurafenib est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* (> 99 %).

Biotransformation :

Les proportions relatives du vemurafenib et de ses métabolites ont été caractérisées lors d'une étude d'équilibre de masse chez l'homme avec une dose unique de vemurafenib radiomarqué au ^{14}C par voie orale. Le CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de vemurafenib *in vitro*. Des métabolites issus de la conjugaison (glucuronidation et glycosylation) ont également été identifiés chez l'homme. Cependant, le composé parent était le composé prédominant (95 %) dans le plasma. Bien que le métabolisme ne semble pas engendrer une quantité pertinente de métabolites dans le plasma, l'importance d'un métabolisme par excrétion ne peut être exclue.

Élimination :

La clairance apparente de population du vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome métastatique est estimée à 29,3 l/jour (avec une variabilité interindividuelle de 31,9 %). La demi-vie d'élimination de population estimée à partir de l'analyse de pharmacocinétique de population de vemurafenib est de 51,6 heures (les estimations de l'étendue de la demi-vie individuelle déterminée en utilisant les 5e et 95e percentiles sont de 29,8 à 119,5 heures).

Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme avec administration du vemurafenib par voie orale, en moyenne 95 % de la dose a été retrouvée en 18 jours. La majorité (94 %) a été retrouvée dans les selles, et < 1 % dans les urines. Cependant, la biodisponibilité absolue n'étant pas connue, l'importance de l'excrétion hépatique et rénale pour la clairance du vemurafenib parent est incertaine. Le vemurafenib est un substrat et un inhibiteur de la P-gp *in vitro*.

Populations particulières :

Population âgée :

Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas exercé un effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du vemurafenib.

Sexe :

L'analyse de pharmacocinétique de population a indiqué que la clairance apparente (CL/F) était plus élevée de 17 % et le volume apparent de distribution (V/F) était plus élevé de 48 % chez les hommes que chez les femmes. On ne sait pas s'il s'agit d'un effet lié au sexe ou à la taille corporelle. Cependant, les différences d'exposition ne sont pas suffisamment importantes pour imposer une adaptation posologique selon la taille corporelle ou le sexe.

Insuffisants rénaux :

Dans l'analyse de pharmacocinétique de population issue des données des essais cliniques menés chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, une insuffisance rénale légère et modérée n'a pas eu d'influence sur la clairance apparente du vemurafenib (clairance de la créatinine > 40 ml/min). Il n'existe aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :

Sur la base des données précliniques et de l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, la majeure partie du vemurafenib est éliminée par le foie. Dans l'analyse de pharmacocinétique de population issue des données des essais cliniques menés chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, des élévations des ASAT et ALAT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale n'a pas eu d'influence sur la clairance apparente du vemurafenib. Les données sont insuffisantes pour déterminer l'effet d'une insuffisance hépatique métabolique ou excrétrice sur la pharmacocinétique du vemurafenib (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Les données pharmacocinétiques limitées de six patients adolescents âgés de 15 à 17 ans atteints de mélanome de stade IIIC ou IV porteur d'une mutation BRAF V600 suggèrent que les caractéristiques pharmacocinétiques du vemurafenib chez les adolescents sont généralement semblables à celles des adultes. Pour plus d'information sur l'utilisation pédiatrique, cf Posologie/Mode d'administration.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de sécurité préclinique du vemurafenib a été évalué chez le rat, le chien et le lapin.

Des études toxicologiques après administration répétées ont identifié le foie et la moelle osseuse comme les organes cibles chez le chien. Des effets toxiques hépatiques réversibles (nécrose et dégénérescence hépatocellulaires) ont été notés à des expositions inférieures à l'exposition clinique prévue (sur la base de la comparaison des AUC) lors de l'étude de 13 semaines chez le chien. Une nécrose focale de la moelle osseuse a été observée chez un chien lors d'une étude prématurément arrêtée d'un traitement de 39 semaines à raison de deux administrations par jour à des expositions similaires à l'exposition clinique prévue (sur la base de la comparaison des AUC). Dans une étude *in vitro* sur la cytotoxicité de la moelle osseuse, une légère cytotoxicité a été observée dans des populations de cellules lymphohématopoïétiques de rat, de chien et humaines à des concentrations cliniquement pertinentes.

Une phototoxicité du vemurafenib a été mise en évidence, *in vitro*, sur des cultures de fibroblastes murins après une exposition aux rayons UVA, mais n'a pas été retrouvée *in vivo* lors d'une étude chez le rat à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (à des niveaux d'exposition en dessous de l'exposition clinique humaine prévue sur la base de l'AUC).

Aucune étude spécifique du vemurafenib n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer l'effet sur la fécondité. Cependant, lors d'études de la toxicité après administration répétées, aucune modification histopathologique n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez le rat et chez le chien à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (à des niveaux d'exposition en dessous de l'exposition clinique humaine prévue sur la base de l'AUC).

Aucune tératogénicité n'a été observée dans les études de développement embryofœtal chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 250 mg/kg/jour et 450 mg/kg/jour (menant à des niveaux d'exposition en dessous de l'exposition clinique humaine prévue sur la base de l'AUC). Toutefois, dans les études de développement embryofœtal, les niveaux d'exposition étaient en dessous de l'exposition clinique sur la base de la comparaison des AUC. Il est par conséquent difficile de définir dans quelle mesure ces résultats peuvent être extrapolés à l'homme. En conséquence, un effet du vemurafenib sur le fœtus ne peut être exclu. Aucune étude n'a été réalisée sur le développement pré et postnatal.

Aucun signe de génotoxicité n'a été identifié lors de tests *in vitro* (mutations bactériennes [test d'Ames], aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains) ni lors du test des micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat menés avec le vemurafenib.

Aucune étude du potentiel cancérigène du vemurafenib n'a été menée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU 1/12/751/001 ; CIP 3400922087566 (2012, RCP rév 18.05.17).

Prix : 1658,14 € (56 comprimés).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Royaume-Uni.

Exploitant :

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

ZELITREX
valaciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (biconvexe et allongé, doté d'un noyau blanc à blanc cassé, portant la mention « GX CF1 » gravée sur une face ; blanc) : Boîtes de 10, de 42 et de 112, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Valaciclovir (DCI) chlorhydrate
exprimé en valaciclovir .... 500 mg

Excipients : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone K 90, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80, cire de carnauba.

DC INDICATIONS

Infections à virus varicelle-zona (VZV) :

- Traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Infections à virus Herpes simplex (HSV) :

- Traitement et prévention des infections cutanées et muqueuses à HSV, incluant :
  - Traitement du premier épisode d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
  - Traitement des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
  - Prévention des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
- Traitement et prévention des infections récurrentes oculaires à HSV chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le HSV, dont l'immunodépression était due au VIH (cf Pharmacodynamie).

Infections à cytomégalovirus (CMV) :

Prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Infections à virus varicelle-zona (VZV) – zona et zona ophtalmique :

Une fois le diagnostic de zona établi, les patients doivent être informés de la nécessité de débuter le traitement le plus tôt possible. Aucune donnée n'est disponible concernant un traitement instauré plus de 72 heures après l'apparition des manifestations cutanées.

Adulte immunocompétent :

Chez le patient immunocompétent, la posologie est de 1000 mg 3 fois par jour pendant 7 jours (soit une dose journalière totale de 3000 mg). Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

CTJ : 6,45 € (boîte de 42 comprimés).

Adulte immunodéprimé :

Chez le patient immunodéprimé, la posologie est de 1000 mg 3 fois par jour (soit une dose journalière totale de 3000 mg) pendant au moins 7 jours et pendant 2 jours suivant la formation des croûtes. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Chez le patient immunodéprimé, un traitement antiviral est recommandé dans la semaine suivant l'apparition de vésicules, ou alors à n'importe quel moment avant formation complète des croûtes.

CTJ : 6,45 € (boîte de 42 comprimés).

Traitement des infections à virus Herpes simplex (HSV) chez l'adulte et l'adolescent (⩾ 12 ans) :

Adulte et adolescent (⩾ 12 ans) immunocompétents :

La posologie est de 500 mg 2 fois par jour (soit une dose journalière totale de 1000 mg). Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Dans le cas des épisodes récurrents, la durée du traitement sera de 3 à 5 jours. Dans le cas des premiers épisodes, lesquels peuvent être parfois plus sévères, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à 10 jours. Le patient doit débuter le traitement aussitôt que possible. De préférence, le traitement des épisodes récurrents doit débuter durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premiers signes ou symptômes. Lorsqu'il est pris dès les premiers signes et symptômes d'une infection récurrente à HSV, Zelitrex peut empêcher la formation de lésions.

CTJ : 2,35 € (boîte de 10 comprimés).

Herpès labial :

Le valaciclovir administré à la dose de 2000 mg 2 fois par jour pendant 1 jour constitue un traitement efficace de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent. La seconde dose doit être prise environ 12 heures (mais jamais moins de 6 heures) après la première dose. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Le recours à ce schéma posologique impose une durée de traitement n'excédant pas 1 jour dans la mesure où il a été démontré que la prolongation du traitement au-delà de cette période n'apporte aucun bénéfice clinique supplémentaire. Le traitement doit être instauré dès la survenue du tout premier symptôme de bouton de fièvre (par exemple : picotement, démangeaison ou sensation de brûlure).

CTJ : 9,40 € (boîte de 10 comprimés).

Adulte immunodéprimé :

La posologie recommandée dans le cadre du traitement des infections à HSV chez les adultes immunodéprimés est de 1000 mg 2 fois par jour pendant au moins 5 jours, après évaluation de la sévérité de l'état clinique et du statut immunologique du patient. Dans le cas des premiers épisodes, lesquels peuvent être parfois plus sévères, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à 10 jours. Le patient doit débuter le traitement aussitôt que possible. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après). Pour un bénéfice clinique maximal, le traitement doit être instauré dans les 48 heures. Il est recommandé de surveiller étroitement l'évolution des lésions.

CTJ : 4,70 € (boîte de 10 comprimés).

Prévention des infections récurrentes à virus Herpes simplex (HSV) chez l'adulte et l'adolescent (⩾ 12 ans) :

Adulte et adolescent (⩾ 12 ans) immunocompétents :

La posologie est de 500 mg 1 fois par jour. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après). Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation 6 à 12 mois après son initiation.

CTJ : 1,18 € (boîte de 10 comprimés).

Adulte immunodéprimé :

La posologie est de 500 mg 2 fois par jour. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après). Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation 6 à 12 mois après son initiation.

CTJ : 2,35 € (boîte de 10 comprimés).

Prophylaxie des infections et maladies à Cytomégalovirus (CMV) chez l'adulte et l'adolescent (⩾ 12 ans) :

Zelitrex doit être administré à la dose de 2000 mg 4 fois par jour et ce traitement doit être instauré dès que possible après la transplantation. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

La durée du traitement sera généralement de 90 jours, mais sera susceptible d'être prolongée chez les patients à haut risque.

CTJ : 16,93 € (boîte de 112 comprimés).

Populations particulières :

Enfants :

L'efficacité de Zelitrex chez l'enfant de moins de 12 ans n'a pas été évaluée.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, la possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (cf « Insuffisance rénale » ci-après). Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.

Insuffisance rénale :

La prudence s'impose lors de l'administration de Zelitrex chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu. Chez ces patients, la posologie de Zelitrex doit être diminuée comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. Chez les patients sous hémodialyse intermittente, la dose de Zelitrex doit être administrée une fois la séance de dialyse terminée. La clairance de la créatinine doit être fréquemment contrôlée, en particulier lors des périodes de modification rapide de la fonction rénale, par exemple immédiatement après transplantation rénale ou prise du greffon. La posologie de Zelitrex devra être ajustée en conséquence.

Tableau 1 : Adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal

Indication thérapeutique	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie de valaciclovir *
Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)		
Traitement du zona chez l'adulte immunocompétent ou immunodéprimé	⩾ 50	1000 mg 3 fois/jour
	30 à 49	1000 mg 2 fois/jour
	10 à 29	1000 mg 1 fois/jour
	< 10	500 mg 1 fois/jour
Infections à Virus Herpes Simplex (HSV)		
Traitement des infections à HSV :		
- Adultes et adolescents immunocompétents	⩾ 30	500 mg 2 fois/jour
	< 30	500 mg 1 fois/jour
- Adulte immunodéprimé	⩾ 30	1000 mg 2 fois/jour
	< 30	1000 mg 1 fois/jour
Traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (schéma posologique sur 1 jour)	⩾ 50	2000 mg 2 fois/jour, sur une seule journée
	30 à 49	1000 mg 2 fois/jour, sur une seule journée
	10 à 29	500 mg 2 fois/jour, sur une seule journée
	< 10	500 mg en une seule prise
Prévention des infections à HSV :		
- Adultes et adolescents immunocompétents	⩾ 30	500 mg 1 fois/jour
	< 30	250 mg 1 fois/jour
- Adulte immunodéprimé	⩾ 30	500 mg 2 fois/jour
	< 30	500 mg 1 fois/jour
Infections à Cytomégalovirus (CMV)		
Prophylaxie des infections à CMV chez l'adulte et l'adolescent transplantés	⩾ 75	2000 mg 4 fois/jour
	50 à < 75	1500 mg 4 fois/jour
	25 à < 50	1500 mg 3 fois/jour
	10 à < 25	1500 mg 2 fois/jour
	< 10 ou sous dialyse	1500 mg 1 fois/jour

* Chez les patients sous hémodialyse intermittente, le traitement doit être pris les jours de dialyse après la séance.

Insuffisance hépatique :

Les études ayant évalué le valaciclovir administré à la dose de 1000 mg chez des patients adultes montrent qu'aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une cirrhose légère ou modérée (fonctions de synthèse hépatique normale). Les données pharmacocinétiques obtenues chez des patients adultes présentant une cirrhose avancée (altération des fonctions de synthèse hépatique et signes de shunt porto-systémique) n'indiquent pas la nécessité d'un ajustement posologique ; cependant, les données cliniques restent limitées. Pour des informations concernant l'administration de doses plus élevées (4000 mg ou plus par jour), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

État d'hydratation :

Chez les patients à risque de déshydratation, en particulier le sujet âgé, des précautions doivent être prises pour assurer un apport hydrique suffisant.

Utilisation chez l'insuffisant rénal et chez le sujet âgé :

L'aciclovir étant éliminé par voie rénale, la dose de valaciclovir devra être diminuée chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie/Mode d'administration). Les patients âgés sont susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée ; par conséquent, la nécessité d'une réduction de la dose doit être envisagée dans cette population de patients. Les patients âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de survenue d'effets indésirables d'ordre neurologique et doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe évocateur de ces effets. Dans les cas rapportés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

Administration de doses plus élevées de valaciclovir chez l'insuffisant hépatique et le transplanté hépatique :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de doses plus élevées de valaciclovir (4000 mg ou plus par jour) chez les patients atteints d'une maladie hépatique. Aucune étude spécifique sur l'utilisation du valaciclovir n'ayant été menée chez les transplantés hépatiques, la prudence s'impose en cas d'administration de doses quotidiennes supérieures à 4000 mg chez ces patients.

Utilisation dans le traitement du zona :

La réponse clinique doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier chez les patients immunodéprimés. Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Chez les patients présentant une forme compliquée de zona, c'est-à-dire avec atteinte viscérale, zona disséminé, neuropathies motrices, encéphalites et complications cérébrovasculaires, un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être administré.

De plus, chez les patients immunodéprimés présentant un zona ophtalmique ou chez les patients à risque élevé de dissémination de la maladie et d'atteinte viscérale, un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être administré.

Transmission de l'herpès génital :

Il faut recommander aux patients, même s'ils sont déjà sous traitement antiviral, de ne pas avoir de rapports sexuels en cas de symptômes. Pendant le traitement antiviral préventif, bien que la fréquence de l'excrétion virale soit significativement réduite, le risque de transmission reste toujours possible. Par conséquent, il est recommandé aux patients, en plus du traitement par valaciclovir, d'avoir des relations sexuelles protégées.

Utilisation dans les infections oculaires à HSV :

La réponse clinique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez ces patients. Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Utilisation dans les infections à CMV :

Les données sur l'efficacité du valaciclovir issues de patients transplantés (~ 200) à risque élevé de maladie à CMV (par exemple, donneurs CMV positif/receveur CMV négatif ou utilisation d'un traitement d'induction par globuline antithymocyte) indiquent que valaciclovir ne doit être utilisé chez ces patients que si l'utilisation du valganciclovir ou du ganciclovir est exclue pour des raisons de sécurité.

Les doses élevées de valaciclovir nécessaires dans la prophylaxie du CMV peuvent entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables, incluant des anomalies neurologiques, comparativement à des doses plus faibles administrées dans d'autres indications (cf Effets indésirables).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles modifications de la fonction rénale et d'ajuster les doses en conséquence (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'administration concomitante de valaciclovir et de médicaments néphrotoxiques doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale. Cela s'applique pour l'administration concomitante avec les aminosides, les organoplatines, les produits de contraste iodés, le méthotrexate, la pentamidine, le foscarnet, la ciclosporine et le tacrolimus.

L'aciclovir est éliminé principalement sous forme inchangée dans les urines, par sécrétion tubulaire rénale active. Après administration de 1000 mg de valaciclovir, la cimétidine et le probénécide, via l'inhibition de la sécrétion rénale active de l'aciclovir, diminuent la clairance rénale de l'aciclovir et augmentent l'ASC de l'aciclovir d'environ 25 % et 45 %, respectivement. L'administration concomitante de cimétidine et de probénécide en association avec le valaciclovir induit une augmentation de l'ASC de l'aciclovir de l'ordre de 65 %. La coadministration d'autres médicaments (dont le ténofovir) ayant une action compétitive ou inhibitrice sur la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations d'aciclovir de par ce mécanisme. De même, l'administration de valaciclovir peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en association.

Chez les patients exposés à des doses plus élevées d'aciclovir, à partir du valaciclovir (comme par exemple aux doses utilisées dans le traitement du zona ou dans la prophylaxie des infections à CMV), la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de traitements inhibant la sécrétion tubulaire rénale active.

Une augmentation des ASC plasmatiques d'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un agent immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés, a été mise en évidence lorsque ces deux médicaments sont coadministrés. Aucune modification des concentrations maximales ou des ASC n'a été observée lors d'une coadministration de valaciclovir et de mycophénolate mofétil chez des volontaires sains. L'expérience clinique concernant cette association reste limitée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Un nombre limité de données sur l'utilisation de valaciclovir et un nombre modéré sur l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse sont disponibles à partir des registres de grossesse (ayant documenté les issues de grossesse chez des femmes exposées au valaciclovir et à l'aciclovir oral ou intraveineux (métabolite actif du valaciclovir) ; 111 et 1246 issues de grossesse (29 et 756 cas exposés pendant le premier trimestre de grossesse, respectivement) et les données post-commercialisation n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né). Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité du valaciclovir sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le valaciclovir ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.

ALLAITEMENT :

L'aciclovir, qui constitue le principal métabolite du valaciclovir, est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de valaciclovir, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu puisque la dose ingérée par ce dernier représente moins de 2 % de la dose thérapeutique d'aciclovir intraveineux utilisée dans le traitement de l'herpès néonatal (cf Pharmacocinétique). Le valaciclovir doit être utilisé avec précaution lors de l'allaitement et uniquement si nécessaire.

FERTILITÉ :

Le valaciclovir n'a pas affecté la fertilité chez des rats traités par voie orale. A des doses élevées d'aciclovir par voie parentérale, une atrophie testiculaire et une aspermatogenèse ont été observées chez les rats et les chiens. Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été réalisée, mais chez 20 patients après 6 mois de traitement quotidien par 400 à 1000 mg d'aciclovir, aucune modification n'a été observée, au niveau de la numération, de la mobilité ou encore de la morphologie des spermatozoïdes.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets du valaciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il convient de tenir compte de l'état clinique du patient et du profil d'effets indésirables de Zelitrex lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire et à utiliser des machines. Cependant, la pharmacologie de la substance active ne permet pas de prédire l'existence d'effets délétères sur ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients traités par le valaciclovir dans les études cliniques étaient les céphalées et les nausées. Des effets indésirables plus graves, tels qu'un purpura thrombopénique thrombotique/syndrome hémolytique urémique, une insuffisance rénale aiguë et des troubles neurologiques, sont présentés plus en détail dans d'autres rubriques de ce document.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par classe de système d'organe et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées pour classer ces effets indésirables sont les suivantes : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

La catégorie de fréquence associée à chaque effet indésirable a été établie d'après les données issues des essais cliniques, lorsque l'existence d'une association avec valaciclovir était démontrée.

Les données de sécurité d'emploi issues des études cliniques sont basées sur 5855 patients exposés au valaciclovir dans de multiples indications (traitement du zona, traitement/prévention de l'herpès génital et traitement de l'herpès labial).

Données issues des essais cliniques :

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées.

Données depuis la commercialisation :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : leucopénie, thrombopénie.

Les cas de leucopénie ont été rapportés principalement chez des patients immunodéprimés.

Affections du système immunitaire :
- Rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques et affections du système nerveux :
- Fréquent : sensations de vertiges.
- Peu fréquent : confusion, hallucinations, altération de la conscience, tremblements, agitation.
- Rare : ataxie, dysarthrie, convulsions, encéphalopathie, coma, symptômes psychotiques, délire.

Les troubles neurologiques, parfois sévères, peuvent être liés à une encéphalopathie et comprennent une confusion mentale, une agitation, des convulsions, des hallucinations et un coma. Ces événements sont généralement réversibles et observés habituellement chez des patients présentant une insuffisance rénale ou d'autres facteurs prédisposants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Chez les patients ayant une transplantation d'organe, traités à des doses élevées de valaciclovir (8000 mg par jour) dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV, des réactions neurologiques ont été observées plus fréquemment que chez les patients recevant des doses plus faibles, utilisées dans d'autres indications.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : vomissements, diarrhées.
- Peu fréquent : inconfort abdominal.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : augmentations réversibles des résultats des tests du bilan hépatique (par exemple : bilirubine et enzymes hépatiques).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : éruptions cutanées incluant photosensibilité, prurit.
- Peu fréquent : urticaire.
- Rare : angiœdème.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : douleur rénale, hématurie (souvent associée à d'autres événements rénaux).
- Rare : altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë (notamment chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, recevant des doses supérieures aux doses recommandées).

La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale.

La survenue de précipitation intratubulaire de cristaux d'aciclovir dans le rein a également été rapportée. Un apport hydrique adéquat doit être assuré tout au long du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Informations supplémentaires pour des populations particulières :

Des cas d'insuffisance rénale, d'anémie hémolytique microangiopathique et de thrombopénie (parfois observés en association) ont été rapportés chez des adultes sévèrement immunodéprimés, en particulier chez ceux qui présentaient une maladie VIH à un stade avancé, traités à des doses élevées de valaciclovir (8000 mg par jour) pendant une période de temps prolongée dans des essais cliniques. Ces événements ont également été observés chez des patients non traités par le valaciclovir et présentant les mêmes pathologies sous-jacentes et concomitantes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Une insuffisance rénale aiguë ainsi que des symptômes neurologiques, parmi lesquels une confusion, des hallucinations, une agitation, une altération de la conscience et un coma, ont été rapportés chez les patients avec un surdosage en valaciclovir. Des nausées et des vomissements peuvent également survenir. La prudence est de rigueur afin d'éviter tout surdosage accidentel. De nombreux cas rapportés concernaient des patients insuffisants rénaux et des patients âgés recevant des surdosages répétés, en raison de l'absence d'adaptation posologique appropriée.

Traitement :

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter tout signe de toxicité.

L'hémodialyse accroît de façon significative l'élimination de l'aciclovir de la circulation sanguine et pourra, de ce fait, être envisagée comme option de prise en charge en cas de surdosage symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiviral à usage systémique.

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus (code ATC : J05AB11).

Mécanisme d'action :

Le valaciclovir, qui est un antiviral, est l'ester L-valine de l'aciclovir. L'aciclovir est un analogue nucléosidique purinique (guanine).

Chez l'homme, le valaciclovir est rapidement et presque entièrement métabolisé en aciclovir et en valine, vraisemblablement par l'enzyme appelée l'hydrolase valaciclovir.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès-virus, avec une activité in vitro sur les virus Herpes simplex (HSV) de type 1 et de type 2, virus varicelle-zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV) et herpès-virus humain de type 6 (HHV-6).

L'aciclovir, une fois phosphorylé en aciclovir triphosphate actif, inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation de l'aciclovir est assurée par une enzyme virale spécifique. Pour les virus HSV, VZV et EBV, il s'agit d'une thymidine kinase (TK) virale qui n'est présente que dans les cellules infectées par le virus. Pour le CMV, cette sélectivité est conservée, tout au moins partiellement, puisque la phosphorylation est assurée par une activité phosphotransférase dépendante du gène viral UL97. L'activation de l'aciclovir par une enzyme spécifique du virus explique en grande partie sa sélectivité.

La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse de l'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Effets pharmacodynamiques :

La résistance à l'aciclovir est due à un phénotype déficient en thymidine kinase, donnant lieu à un virus défavorisé chez l'hôte naturel. Une sensibilité diminuée à l'aciclovir liée à de légères modifications soit de la thymidine kinase virale, soit de l'ADN polymérase virale, a été décrite. La virulence de ces mutants est similaire à celle du virus sauvage.

La surveillance d'un grand nombre d'isolats cliniques d'HSV et de VZV issus de patients recevant aciclovir en traitement ou en prophylaxie a montré que l'existence de virus à sensibilité diminuée à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent, et occasionnelle chez les patients sévèrement immunodéprimés, comme par exemple les patients avec transplantation d'organe, les patients sous chimiothérapie anticancéreuse et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Études cliniques :

Infection par le virus varicelle-zona :

Zelitrex accélère la disparition de la douleur : il réduit la proportion de patients souffrant de douleurs associées au zona ainsi que la durée de ces douleurs, dont la névralgie aiguë, et également chez les patients de plus de 50 ans, la névralgie postzostérienne. Zelitrex réduit le risque de complications oculaires du zona ophtalmique.

Le traitement intraveineux est généralement considéré comme le traitement standard du zona chez le sujet immunodéprimé ; cependant, des données limitées indiquent un bénéfice clinique du valaciclovir dans le traitement de l'infection par le VZV (zona) chez certains types de patients immunodéprimés, parmi lesquels les patients atteints d'un cancer d'organe solide, d'une infection par le VIH, de maladies auto-immunes, de lymphome, de leucémie, et les patients ayant reçu une greffe de cellules souches.

Infection par le virus Herpes simplex :

Le valaciclovir dans le traitement des infections oculaires à HSV doit être prescrit conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Des études avec le valaciclovir dans le traitement et la prévention de l'herpès génital ont été réalisées chez des patients co-infectés VIH/HSV avec un taux médian de CD4 > 100 cellules/mm^3. Le valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour était plus efficace qu'à la dose de 1000 mg 1 fois par jour dans la prévention des récurrences symptomatiques. L'efficacité du valaciclovir à la dose de 1000 mg 2 fois par jour dans le traitement des récurrences était comparable, du point de vue de la durée de l'épisode d'herpès, à celle de l'aciclovir oral à la dose de 200 mg 5 fois par jour. Le valaciclovir n'a pas été évalué chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère.

L'efficacité du valaciclovir a été documentée dans le traitement d'autres infections cutanées à HSV.

Le valaciclovir a montré une efficacité dans le traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre), des mucites induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans la réactivation du HSV après abrasion cutanée du visage et dans l'Herpes gladiatorum. Sur la base des données historiques sur l'aciclovir, le valaciclovir est susceptible d'être aussi efficace que l'aciclovir dans le traitement de l'érythème polymorphe, de l'eczéma herpétiforme et du panaris herpétique.

Il a été prouvé que le valaciclovir diminue le risque de transmission de l'herpès génital chez les adultes immunocompétents lorsqu'il est pris comme traitement préventif et associé à des relations sexuelles protégées. Une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo a été conduite chez 1484 couples adultes hétérosexuels, immunocompétents et sérodiscordants pour l'infection HSV-2.

Les résultats ont montré des diminutions significatives du risque de transmission : 75 % (acquisition de HSV-2 symptomatique), 50 % (séroconversion HSV-2) et 48 % (acquisition globale de HSV-2) pour le valaciclovir comparé au placebo. Parmi les sujets participant à une sous-étude de diffusion virale, le valaciclovir a

réduit significativement la diffusion de 73 % comparé au placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour des informations complémentaires sur la diminution de la transmission).

Infection à Cytomégalovirus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

La prophylaxie du CMV par le valaciclovir chez les patients ayant subi une transplantation d'organe (rein ou cœur) réduit le taux de survenue de rejet aigu de greffe, d'infections opportunistes et d'infections par d'autres herpès-virus (HSV ou VZV). Aucune étude comparative directe versus le valganciclovir n'a été menée afin de définir la stratégie de prise en charge thérapeutique optimale chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que celle de l'aciclovir oral telle que décrite par les données historiques. Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et métabolisé rapidement et presque intégralement en aciclovir et en valine.

Cette conversion est vraisemblablement médiée par une enzyme retrouvée dans le foie humain et appelée l'hydrolase valaciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir de 1000 mg de valaciclovir est de 54 % et n'est pas diminuée par la prise de nourriture.

La pharmacocinétique du valaciclovir n'est pas proportionnelle à la dose. La vitesse et le taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose, donnant lieu à une augmentation inférieure et non proportionnelle à la C_{max} dans l'intervalle des doses thérapeutiques et à une biodisponibilité réduite aux doses supérieures à 500 mg. Le tableau ci-dessous fournit une estimation des valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'aciclovir suite à l'administration de valaciclovir à des doses uniques comprises entre 250 et 2000 mg chez des sujets sains présentant une fonction rénale normale.

Paramètre PK de l'aciclovir		250 mg (N = 15)	500 mg (N = 15)	1000 mg (N = 15)	2000 mg (N = 8)
C_{max}	µg/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	Heures (h)	0,75 (0,75-1,5)	1,0 (0,75-2,5)	2,0 (0,75-3,0)	2,0 (1,5-3,0)
ASC	µg x h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = concentration maximale ; T_{max} = temps auquel la C_{max} est observée.

ASC = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

Les valeurs relatives à la C_{max} et à l'ASC correspondent à la moyenne ± l'écart-type.

Les valeurs relatives au T_{max} correspondent à la médiane et à l'étendue des valeurs.

Les concentrations plasmatiques maximales de valaciclovir non métabolisé ne représentent que 4 % environ de celles de l'aciclovir, sont atteintes dans un délai médian de 30 à 100 minutes suite à l'administration de la dose, et sont égales ou inférieures à la limite de quantification dans un délai de 3 heures suivant l'administration. Les profils pharmacocinétiques du valaciclovir et de l'aciclovir sont similaires après administration d'une dose unique ou de doses répétées. L'existence d'un zona, d'une infection à Herpes simplex ou d'une infection par le VIH n'induit pas de modification significative de la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir suite à l'administration de valaciclovir par voie orale en comparaison à celle des adultes sains. Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe et traités par le valaciclovir à la dose de 2000 mg 4 fois par jour, les concentrations maximales d'aciclovir sont similaires ou supérieures à celles observées chez des volontaires sains ayant reçu la même dose. Les estimations des ASC journalières sont sensiblement supérieures.

Distribution :

La liaison du valaciclovir aux protéines plasmatiques est très faible (15 %). La diffusion dans le LCR, évaluée par le ratio des ASC LCR/plasma, n'est pas influencée par l'état de la fonction rénale et est d'environ 25 % pour l'aciclovir et le métabolite 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV), et d'environ 2,5 % pour le métabolite 9(carboxyméthoxy)méthylguanine (CMMG).

Biotransformation :

Après administration par voie orale, le valaciclovir est métabolisé en aciclovir et en L-valine par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique. L'aciclovir est, dans une moindre mesure, métabolisé en 9(carboxyméthoxy)méthylguanine (CMMG) par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase et en 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) par l'aldéhyde oxydase. Environ 88 % de l'exposition plasmatique totale combinée est imputable à l'aciclovir, 11 % au CMMG et 1 % au 8-OH-ACV. Le valaciclovir et l'aciclovir ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

Élimination :

Le valaciclovir est éliminé dans les urines, principalement sous forme d'aciclovir (plus de 80 % de la dose décelable) et du métabolite de l'aciclovir, le CMMG (environ 14 % de la dose décelable). Le métabolite 8-OHACV est détecté seulement en faible quantité dans les urines (< 2 % de la dose décelable). Moins de 1 % de la dose administrée de valaciclovir est détecté sous forme inchangée dans les urines. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir observée après administration d'une dose unique ou de doses répétées de valaciclovir est de 3 heures environ.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

L'élimination de l'aciclovir est corrélée à l'état de la fonction rénale ; l'exposition à l'aciclovir augmentera par conséquent avec l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, la demi-vie moyenne d'élimination de l'aciclovir après administration de valaciclovir est de 14 heures environ, par rapport aux 3 heures environ pour une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration).

L'exposition à l'aciclovir et à ses métabolites, le CMMG et le 8-OH-ACV, dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien (LCR), a été évaluée à l'état d'équilibre suite à l'administration de doses répétées de valaciclovir chez 6 patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine moyenne : 111 ml/min ; intervalle : 91 à 144 ml/min) et traités à la dose de 2000 mg toutes les 6 heures et chez trois patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr moyenne : 26 ml/min ; intervalle : 17 à 31 ml/min) traités à la dose de 1500 mg toutes les 12 heures. Dans le plasma comme dans le LCR, les concentrations d'aciclovir, de CMMG et de 8-OH-ACV étaient en moyenne 2, 4 et 5 à 6 fois plus élevées, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère par rapport à une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique :

Les données pharmacocinétiques indiquent que l'insuffisance hépatique réduit la vitesse de métabolisation du valaciclovir en aciclovir, mais qu'elle ne réduit pas son taux. La demi-vie de l'aciclovir n'est pas modifiée.

Grossesse :

Une étude ayant évalué la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir lors de l'exposition en fin de grossesse indique que la grossesse n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique du valaciclovir.

Passage dans le lait maternel :

Après administration de valaciclovir à la dose de 500 mg par voie orale, des concentrations maximales (C_{max}) d'aciclovir de 0,5 à 2,3 fois supérieures aux concentrations sériques maternelles correspondantes ont été observées dans le lait maternel. La concentration médiane d'aciclovir dans le lait maternel était de 2,24 µg/ml (soit 9,95 µmol/l). L'administration de valaciclovir à la dose de 500 mg deux fois par jour chez la mère exposerait l'enfant allaité à une dose quotidienne d'aciclovir oral de l'ordre de 0,61 mg/kg/jour. La demi-vie d'élimination de l'aciclovir à partir du lait maternel est similaire à celle de l'aciclovir sérique. La présence de valaciclovir non métabolisé, que ce soit dans le sérum maternel, dans le lait maternel ou dans les urines de l'enfant allaité, n'a pas été détectée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration de valaciclovir par voie orale n'a eu aucune incidence sur la fertilité, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

Le valaciclovir n'est tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin. Il est métabolisé presque entièrement en aciclovir. L'administration sous-cutanée d'aciclovir au cours de tests reconnus à l'échelle internationale n'a induit aucun effet tératogène, que ce soit chez le rat ou le lapin. D'autres études menées chez le rat ont mis en évidence des anomalies fœtales et une toxicité maternelle suite à l'administration de doses sous-cutanées ayant généré des concentrations plasmatiques d'aciclovir de l'ordre de 100 µg/ml (soit plus de 10 fois supérieures aux concentrations atteintes suite à l'administration de valaciclovir à la dose unique de 2000 mg chez l'homme en présence d'une fonction rénale normale).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934170836 (1996, RCP rév 08.08.17) 10 cp.
3400933844493 (1995, RCP rév 08.08.17) 42 cp.
3400935224200 (1999, RCP rév 08.08.17) 112 cp.

Mis sur le marché en 1996 (42 cp), 1998 (10 cp) et 2000 (112 cp).

Prix : 10,73 € (10 comprimés).
44,10 € (42 comprimés).
117,52 € (112 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Chez le sujet immunocompétent, certains conditionnements sont remboursés dans certaines indications, notamment :

- infections à virus Herpes simplex : boîte de 10 cp ;
- infections à virus varicelle-zona : boîte de 42 cp ;
- infections à cytomégalovirus : boîte de 112 cp.

Non remboursable à la date du 20.10.17 dans l'indication « Traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée » (demande d'admission à l'étude).

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZENTEL
albendazole

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 400 mg (orange pâle) : Boîte unitaire, sous plaquette thermoformée.

Suspension buvable à 400 mg/10 ml : Flacon de 10 ml.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Albendazole (DCI) .... 400 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, laque aluminique de jaune orangé S, saccharine sodique, stéarate de magnésium. *Arômes :* vanille, fruit de la Passion, orange (les arômes contiennent notamment de la maltodextrine c'est-à-dire du glucose).

Excipients à effet notoire : lactose, agent colorant azoïque.

Suspension buvable : *p flacon*
Albendazole (DCI) .... 400 mg

Excipients : silicate d'aluminium et de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique, glycérol, polysorbate 80, laurate de sorbitane, sorbate de potassium, acide benzoïque, acide sorbique, silicone antifoam 1510, saccharine sodique, eau purifiée. *Arômes :* vanille, orange, fruit de la Passion.

Excipient à effet notoire : acide benzoïque.

DC INDICATIONS

Infections intestinales et cutanées :

- Oxyurose (*Enterobius vermicularis*).
- Ascaridiose (*Ascaris lumbricoïdes*).
- Ankylostomose (*Ankylostoma duodenale, Necator americanus*).
- Trichocéphalose (*Trichuris trichiura*).
- Anguillulose (*Strongyloïdes stercoralis*).
- Taeniasis (*Taenia saginata, Taenia solium*) : le traitement par l'albendazole ne doit être envisagé qu'en cas de parasitoses associées sensibles à l'albendazole.
- Giardioses (*Giardia intestinalis* ou *duodenalis*) de l'enfant.

Infection systémique :

- Trichinellose (*Trichinella spiralis*).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Infections intestinales et cutanées (traitement de courte durée à dose plus faible)	
Oxyurose	
Dose quotidienne	Enfant de 1 à 2 ans(1) : 200 mg, soit 5 ml (½ fl de 10 ml) de susp buv à 4 % Adulte et enfant de + 2 ans : 400 mg, soit 1 fl de 10 ml de susp buv à 4 % ou 1 cp à 400 mg Des mesures d'hygiène rigoureuses devront être imposées et l'entourage devra être également traité.
Durée du traitement	Une prise unique à répéter 7 jours plus tard
CTJ : 1,97 €	
Ascaridiose, ankylostomose, trichocéphalose	
Dose quotidienne	Enfant de 1 à 2 ans(1) : 200 mg, soit 5 ml (½ fl de 10 ml) de susp buv à 4 % Adulte et enfant de + 2 ans : 400 mg, soit 1 fl de 10 ml de susp buv à 4 % ou 1 cp à 400 mg
Durée du traitement	Une prise unique(2)
CTJ : 1,97 €	
Anguillulose, taeniasis (associé à d'autres parasitoses)	
Dose quotidienne	Adulte et enfant de + 2 ans : 400 mg, soit 1 fl de 10 ml de susp buv à 4 % ou 1 cp à 400 mg
Durée du traitement	Une prise quotidienne à répéter 3 jours de suite(2)
CTJ : 3,66 à 3,93 €	
Giardiose	
Dose quotidienne	Enfant de plus de 2 ans : 400 mg, soit 1 fl de 10 ml de susp buv à 4 % ou 1 cp à 400 mg
Durée du traitement	Une prise quotidienne à répéter 5 jours de suite
CTJ : 3,66 à 3,93 €	

Infection systémique (traitement de longue durée à dose plus élevée)	
Trichinellose	
Dose quotidienne	Enfant : 15 mg/kg/jour répartis en 2 prises par jour sans dépasser 800 mg/jour Adulte : 800 mg, soit 1 fl de 10 ml de susp buv à 4 % ou 1 cp à 400 mg, 2 fois par jour
Durée du traitement	Une prise matin et soir pendant 10 à 15 jours en fonction de la sévérité de la symptomatologie et de la précocité de la prise en charge thérapeutique
CTJ : Enfant : 0,14 €/kg (cp) à 0,15 €/kg (susp buv) Adulte : 7,32 à 7,86 €	

(1) La forme comprimé dosée à 400 mg n'est pas adaptée à cette tranche d'âge.

(2) En particulier en cas d'anguillulose, de trichocéphalose, de taeniasis, si l'examen parasitologique des selles réalisé 3 semaines après le traitement est positif, une seconde cure devra être entreprise.

Populations spécifiques :

Sujets âgés :

Les données concernant les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Des rapports indiquent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Toutefois, l'albendazole doit être utilisé avec précaution chez les sujets âgés présentant un dysfonctionnement hépatique.

Insuffisants hépatiques :

L'albendazole est rapidement métabolisé par le foie, le métabolite principal, le sulfoxyde d'albendazole, étant pharmacologiquement actif. Par conséquent, une insuffisance hépatique serait susceptible d'entraîner des effets significatifs sur la pharmacocinétique du sulfoxyde d'albendazole.

Les patients présentant des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (transaminases) avant l'initiation du traitement par l'albendazole doivent être étroitement surveillés. Le traitement devra être arrêté en cas d'augmentation significative des enzymes hépatiques ou en cas de diminution cliniquement significative de la numération formule sanguine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisants rénaux :

Comme l'élimination rénale de l'albendazole et de son métabolite actif principal, le sulfoxyde d'albendazole, est négligeable, il est peu probable que la clairance de ces composés soit modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire ; cependant, les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Ni purge, ni jeûne préalable au traitement ne sont nécessaires.

Dans le traitement de la trichinellose, l'albendazole doit être administré au moment des repas.

Certaines personnes, notamment les jeunes enfants et les personnes âgées, peuvent avoir du mal à avaler les comprimés en entier. Dans ce cas, il est conseillé de mâcher le comprimé avec un peu d'eau, ou de l'écraser. La forme suspension buvable peut également être utilisée.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Symptômes neurologiques :

Un traitement par albendazole peut révéler une neurocysticercose préexistante, en particulier dans les régions de forte infestation par le taenia. Les patients peuvent ressentir des symptômes neurologiques tels que des convulsions, une augmentation de la pression intracrânienne et des signes focaux résultant de la réaction inflammatoire provoquée par la mort du parasite dans le cerveau. Les symptômes peuvent survenir peu de temps après le traitement ; un traitement adapté par des corticoïdes et des anticonvulsivants doit être immédiatement instauré.

Précaution d'emploi lors de l'utilisation d'albendazole dans les infections systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) :

Affections hépatiques :

L'albendazole peut entraîner une augmentation légère à modérée des enzymes hépatiques, qui se normalisent généralement à l'arrêt du traitement. Des cas graves d'hépatite ont également été rapportés lors de traitement d'infections helminthiques systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) (cf Effets indésirables).

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement puis au moins toutes les deux semaines pendant le traitement. L'albendazole devra être arrêté, en cas d'augmentation des enzymes hépatiques (de plus de deux fois la normale). Si la réintroduction de ce traitement est indispensable, ceci devra se faire après normalisation des enzymes hépatiques. De plus, une étroite surveillance devra être réalisée en raison de possibles récidives car un mécanisme allergique ne peut être écarté.

Dépression médullaire :

Des cas de dépressions médullaires ont été rapportés lors de traitement d'infections helminthiques systé-

miques (traitement de longue durée à dose plus élevée) (cf Effets indésirables). Des numérations de formule sanguine doivent être effectuées lors de l'initiation du traitement puis après deux semaines de traitement par albendazole.
Les patients présentant une pathologie hépatique, y compris l'échinococcose hépatique, semblent plus sensibles de développer une dépression médullaire conduisant à une pancytopénie, une aplasie médullaire, une agranulocytose et une leucopénie. Aussi une surveillance renforcée de la formule sanguine est par conséquent recommandée chez les patients présentant une pathologie hépatique. L'albendazole devra être arrêté, en cas de diminution importante du nombre de cellules sanguines (voir rubriques Posologie/Mode d'administration et Effets indésirables).
En traitement de la trichinellose, peu de données sont disponibles avec l'albendazole chez l'enfant de moins de 6 ans.
En traitement de la trichinellose, du fait d'une activité en particulier sur les formes intestinales et les larves en début de migration tissulaire, il est recommandé d'administrer l'albendazole le plus précocement possible au début de l'infestation pour diminuer les symptômes et les complications. Ce traitement reste inactif sur les larves enkystées dans les formes chroniques et lorsqu'il est débuté tardivement.

Excipients à effet notoire :

- *Comprimé* : ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
  Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110 : jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.
- *Suspension buvable* : en raison de la présence d'acide benzoïque, ce médicament peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses ainsi qu'une augmentation de la bilirubinémie liée au déplacement de l'albumine, pouvant entraîner une augmentation du risque de jaunisse chez les nouveau-nés qui peut conduire à un ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ritonavir, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine : diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'albendazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, l'utilisation de ce traitement est déconseillée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, ce d'autant qu'il existe des alternatives thérapeutiques mieux évaluées, en termes d'innocuité, chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

Le passage dans le lait n'est pas connu. L'utilisation est déconseillée durant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des sensations vertigineuses ont été rapportées après l'utilisation de l'albendazole (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables très fréquents à rares a été déterminée en fonction des données issues des essais cliniques. Les fréquences des autres effets indésirables ont été principalement déterminées à partir des données post-marketing et se réfèrent aux fréquences d'observations rapportées plutôt qu'aux fréquences réelles.
Les effets indésirables ci-dessous sont classés par systèmes organes et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000 à < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections intestinales et cutanées (traitement de courte durée à dose plus faible) :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, prurit et urticaire
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses (cf Conduite/Utilisation de machines)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (douleurs épigastriques ou abdominales, nausées, vomissement) et diarrhées
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Élévation des enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson

Infection systémique (traitement de longue durée à dose plus élevée) :

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire, leucopénie, pancytopénie, agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, prurit et urticaire
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses (cf Conduite/Utilisation de machines)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissement)
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation légère à modérée des enzymes hépatiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Hépatite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Alopécie réversible (diminution de l'épaisseur du cheveu, perte modérée des cheveux)
Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance médicale sont recommandés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiparasitaires, antihelminthique (code ATC : P02CA03 ; P : parasitologie).
L'albendazole est un carbamate de benzimidazole. Il agit sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires.
L'albendazole agit sur le cytosquelette des helminthes en inhibant la polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les microtubules, bloquant ainsi l'absorption du glucose par les parasites et provoquant leur mort.
L'albendazole a également une activité sur *Giardia intestinalis* (ou *duodenalis*). Il exerce une action irréversible ciblée sur le disque ventral du trophozoïte par effet sur la polymérisation de la tubuline et de la giardine, entraînant une désorganisation du cytosquelette et des microrubans. La capacité d'adhérence aux entérocytes est diminuée, ce qui entraîne une inhibition de la croissance et de la multiplication du parasite.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et biotransformation :
Après administration orale, la faible proportion d'albendazole absorbée (< 5 %) est métabolisée en albendazole sulfoxyde et sulfone. La concentration plasmatique en sulfoxyde, qui est le métabolite actif circulant prépondérant, atteint son maximum environ deux heures et demie après l'administration.
L'effet pharmacologique systémique de l'albendazole est augmenté si la dose est administrée avec un repas riche en graisses, ce qui améliore l'absorption d'environ cinq fois.
Élimination :
La demi-vie plasmatique du sulfoxyde d'albendazole est de 8 heures 30.
Le sulfoxyde d'albendazole et ses métabolites semblent être éliminés principalement par voie biliaire et, pour une faible proportion, par voie urinaire.
Populations spécifiques :

- Insuffisants rénaux : la pharmacocinétique de l'albendazole chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée.
- Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de l'albendazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence lors des études de cancérogenèse menées chez le rat (20 mg/kg/jour) et chez la souris (400 mg/kg/jour). L'albendazole n'a pas eu d'effet génotoxique dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Suspension buvable :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé : Pas d'exigences particulières.
Suspension buvable : Agiter avant utilisation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400936848269 (2005, RCP rév 15.02.16) cp.
3400932970414 (1987, RCP rév 25.02.16) susp buv.
Prix : 2,64 € (1 comprimé).
2,91 € (suspension buvable).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ZEPATIER®

elbasvir, grazoprévir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/100 mg (ovale, beige, mesurant 21 mm x 10 mm, portant la mention « 770 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face) : Boîte de 2 pochettes contenant chacune 2 plaquettes de 7 comprimés (soit 28 comprimés).

COMPOSITION *p cp*

Elbasvir .... 50 mg
Grazoprévir .... 100 mg

Excipients : Noyau du comprimé : laurilsulfate de sodium, succinate de vitamine E polyéthylène glycol, copovidone, hypromellose, cellulose microcristalline, mannitol, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, chlorure de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), cire de carnauba.
Excipients à effet notoire : lactose sous forme de monohydrate (87,02 mg/cp), sodium (3,04 mmol, soit 69,85 mg/cp).

DC INDICATIONS

Zepatier est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Zepatier doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.
Posologie :
La dose recommandée est de un comprimé une fois par jour.
Les schémas posologiques et durées de traitement recommandés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

Tableau 1 : Traitement par Zepatier recommandé chez les patients présentant une hépatite C chronique, avec ou sans cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement)

Génotype VHC	Traitement et durée
1a	Zepatier pendant 12 semaines Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL et/ou la présence de polymorphismes spécifiques de la NS5A entraînant une réduction d'au moins 5 fois de l'activité de l'elbasvir, la prise de Zepatier devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine[a] afin de minimiser le risque d'échec au traitement (cf Pharmacodynamie).
1b	Zepatier pendant 12 semaines
4	Zepatier pendant 12 semaines Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL, la prise de Zepatier devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine[a] afin de minimiser le risque d'échec au traitement (cf Pharmacodynamie).

a) Dans les études cliniques, la dose de ribavirine a été déterminée en fonction du poids (< 66 kg = 800 mg/jour, de 66 à 80 kg = 1 000 mg/jour, de 81 à 105 kg = 1 200 mg/jour, > 105 kg = 1 400 mg/jour), administrée en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

Pour plus d'information concernant le dosage spécifique de la ribavirine, y compris une modification de dose, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.
Les patients doivent être informés qu'en cas de vomissement survenant dans les 4 heures suivant l'administration, un comprimé supplémentaire peut être administré jusqu'à 8 h avant la prise de la dose suivante. En cas de vomissement plus de 4 heures après l'administration, aucune autre dose n'est nécessaire.
En cas d'oubli d'une dose de Zepatier et si un délai de moins de 16 heures s'est écoulé depuis le moment habituel de prise de Zepatier, le patient doit prendre Zepatier dès que possible, puis prendre la dose suivante de Zepatier au moment habituel. Si un délai de plus de 16 heures s'est écoulé depuis le moment habituel de prise de Zepatier, alors le patient ne doit PAS prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante au moment habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.
Sujets âgés :
Aucun ajustement de la posologie de Zepatier n'est requis chez les patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale et insuffisance rénale terminale (IRT) :
Aucun ajustement de la posologie de Zepatier n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale) (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la posologie de Zepatier n'est requis chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (Child-Pugh A). Zepatier est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).
La sécurité et l'efficacité de Zepatier chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique n'ont pas été établies.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Zepatier chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration :
Voie orale.
Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Co-administration avec des inhibiteurs du polypeptide 1B transportant des anions organiques (OATP1B), tels que la rifampicine, l'atazanavir, le darunavir, le lopinavir, le saquinavir, le tipranavir, le cobicistat ou la ciclosporine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Co-administration avec des inducteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A) ou de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que l'efavirenz, la phénytoïne, la carbamazépine, le bosentan, l'étravirine, le modafinil ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Élévations des ALAT :
Les élévations tardives des taux d'ALAT au cours du traitement sont directement liées à l'exposition plasmatique au grazoprévir. Pendant les études cliniques menées avec Zepatier avec ou sans ribavirine, moins de 1 % des patients ont présenté des élévations d'ALAT partant de valeurs normales jusqu'à des valeurs supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), (cf Effets indésirables). Les élévations tardives des taux d'ALAT sont survenues plus fréquemment chez les femmes (2 % [11/652], les sujets asiatiques (2 % [4/165]) et les sujets âgées de $\geqslant$ 65 ans (2 % [3/187]) (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique). Ces élévations tardives d'ALAT ont généralement eu lieu pendant ou après la 8[e] semaine de traitement.
Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement, à la 8[ème] semaine de traitement, et dès lors que l'état clinique le justifie. Pour les patients recevant 16 semaines de traitement, un bilan hépatique supplémentaire doit être réalisé à la 12[e] semaine de traitement.

- Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter leur médecin sans attendre en cas d'apparition d'une fatigue, d'une faiblesse, d'un manque

d'appétit, de nausées et vomissements, d'un ictère ou de selles décolorées.
- L'arrêt du traitement par Zepatier doit être envisagé en cas de confirmation d'élévation du taux d'ALAT supérieur à 10 fois la LSN.
- Le traitement par Zepatier doit être arrêté si l'élévation des ALAT est accompagnée de signes ou symptômes d'inflammation hépatique ou d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, de la phosphatase alcaline ou de l'International Normalized Ratio (INR).

<u>Activité en fonction du génotype :</u>
L'efficacité de Zepatier dans le traitement de l'infection par le VHC de génotypes 2, 3, 5 et 6 n'a pas été démontrée. Zepatier n'est pas recommandé chez les patients infectés par ces génotypes.

<u>Retraitement :</u>
L'efficacité de Zepatier chez les patients préalablement exposés à Zepatier ou à des médicaments de la même classe thérapeutique que Zepatier (inhibiteurs de la NS5A ou de la NS3/4A autres que le télaprévir, le siméprévir et le bocéprévir) n'a pas été démontrée (cf Pharmacodynamie).

<u>Interactions avec d'autres médicaments :</u>
La co-administration de Zepatier et d'inhibiteurs de l'OATP1B est contre-indiquée car elle peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques du grazoprévir.
La co-administration de Zepatier et d'inducteurs du CYP3A ou de la P-gp est contre-indiquée car elle peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir et entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de Zepatier (cf Contre-indications, Interactions, Pharmacocinétique).
L'utilisation concomitante de Zepatier avec des inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir et la co-administration n'est donc pas recommandée (cf Interactions).

<u>Co-infection par le VHC et le VHB (virus de l'hépatite B) :</u>
Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

<u>Population pédiatrique :</u>
L'utilisation de Zepatier chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

<u>Excipients :</u>
Zepatier contient du lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose (maladies héréditaires rares).
Zepatier contient 3,04 mmol (soit 69,85 mg) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

<u>Effets potentiels d'autres médicaments sur Zepatier :</u>
Le grazoprévir est un substrat des transporteurs OATP1B. La co-administration de Zepatier et de médicaments qui inhibent les transporteurs OATP1B est contre-indiquée car elle peut entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique du grazoprévir (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A et de la P-gp. La co-administration d'inducteurs du CYP3A ou de la P-gp et de Zepatier est contre-indiquée car elle peut diminuer les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir, ce qui peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de Zepatier (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
L'administration concomitante de Zepatier et d'inhibiteurs puissants du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir et n'est pas recommandée (voir tableau 2 et rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante de Zepatier et d'inhibiteurs de la P-gp devrait avoir un effet minimal sur les concentrations plasmatiques de Zepatier.
Il n'est pas exclu que le grazoprévir soit un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

<u>Effets potentiels de Zepatier sur d'autres médicaments :</u>
Chez l'Homme, l'elbasvir et le grazoprévir sont des inhibiteurs du transporteur BCRP au niveau intestinal et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP co-administrés. L'elbasvir n'est pas un inhibiteur du CYP3A *in vitro* et le grazoprévir est un inhibiteur faible du CYP3A chez l'Homme. L'administration concomitante de substrats du CYP3A avec le grazoprévir n'a pas entraîné d'augmentations cliniquement pertinentes des expositions aux substrats du CYP3A. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie des substrats du CYP3A n'est requis en cas d'association avec Zepatier.
L'elbasvir entraîne une inhibition minimale de la P-gp intestinale chez l'Homme et n'entraîne pas d'augmentations cliniquement significatives des concentrations de digoxine (un substrat de la P-gp), avec une augmentation de 11 % de l'ASC plasmatique. D'après les données *in vitro*, le grazoprévir n'est pas un inhibiteur de la P-gp. L'elbasvir et le grazoprévir ne sont pas des inhibiteurs de l'OATP1B chez l'Homme. D'après les données *in vitro*, des interactions cliniquement significatives avec Zepatier en tant qu'inhibiteur d'autres CYP, de UGT1A1, d'estérases (CES1, CES2 et CatA), de OAT1, OAT3 et OCT2 ne sont pas attendues. D'après les données *in vitro*, une potentielle inhibition de la BSEP par le grazoprévir ne peut être exclue. D'après les données *in vitro*, il est peu probable que l'administration de doses multiples d'elbasvir ou de grazoprévir entraîne une induction de la biotransformation des médicaments métabolisés par des isoformes du CYP.

<u>Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K :</u>
Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Zepatier, une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR) est recommandée.

<u>Interactions entre Zepatier et d'autres médicaments :</u>
Le tableau 2 présente une liste des interactions médicamenteuses évaluées ou potentielles. Une flèche vers le haut « ↑ » ou vers le bas « ↓ » représente une variation de l'exposition qui nécessite une surveillance ou un ajustement de la dose de ce médicament, ou que la co-administration est non recommandée ou contre-indiquée. Une flèche horizontale « ↔ » signifie qu'il n'y a pas de modification cliniquement significative de l'exposition.
Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les résultats d'études menées avec Zepatier ou avec l'elbasvir (EBR) et le grazoprévir (GZR) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses susceptibles de survenir avec l'elbasvir ou le grazoprévir. Le tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 2 : Interactions et recommandations posologiques en cas d'association avec d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations du médicament Rapport des moyennes (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C_{max}, la C_{12} ou la C_{24} (mécanisme d'interaction probable)
AGENTS DIMINUANT LA SECRETION D'ACIDE	
Antagonistes des récepteurs H_2	
Famotidine (20 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)/ grazoprévir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,05 (0,92 ; 1,18) C_{max} 1,11 (0,98 ; 1,26) C_{24} 1,03 (0,91 ; 1,17) ↔ Grazoprévir ASC 1,10 (0,95 ; 1,28) C_{max} 0,89 (0,71 ; 1,11) C_{24} 1,12 (0,97 ; 1,30)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Inhibiteurs de la pompe à protons	
Pantoprazole (40 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg dose unique)/ grazoprévir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,05 (0,93 ; 1,18) C_{max} 1,02 (0,92 ; 1,14) C_{24} 1,03 (0,92 ; 1,17) ↔ Grazoprévir ASC 1,12 (0,96 ; 1,30) C_{max} 1,10 (0,89 ; 1,37) C_{24} 1,17 (1,02 ; 1,34)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Antiacides	
Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Elbasvir ↔ Grazoprévir
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
ANTIARYTHMIQUES	
Digoxine (0,25 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ Digoxine ASC 1,11 (1,02 ; 1,22) C_{max} 1,47 (1,25 ; 1,73) (inhibition de la P-gp)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
ANTICOAGULANTS	
Dabigatran étexilate	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Dabigatran (inhibition de la P-gp)
Recommandation concernant la co-administration : Les concentrations de dabigatran peuvent augmenter en cas de co-administration avec l'elbasvir, avec une éventuelle augmentation du risque hémorragique. La surveillance clinique et biologique est recommandée.	
Antagonistes de la vitamine K	Interaction non étudiée.
Recommandation concernant la co-administration : Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs de l'INR avec tous les antagonistes de la vitamine K. Ceci est dû aux changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Zepatier.	
ANTIEPILEPTIQUES	
Carbamazépine Phénytoïne	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Elbasvir ↓ Grazoprévir (induction du CYP3A ou de la P-gp)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
ANTIFONGIQUES	
Kétoconazole	
(400 mg PO une fois par jour)/ elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,80 (1,41 ; 2,29) C_{max} 1,29 (1,00 ; 1,66) C_{24} 1,89 (1,37 ; 2,60)
(400 mg PO une fois par jour)/ grazoprévir (100 mg dose unique)	↑ Grazoprévir ASC 3,02 (2,42 ; 3,76) C_{max} 1,13 (0,77 ; 1,67) (inhibition du CYP3A)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration n'est pas recommandée.	
ANTIMYCOBACTERIENS	
Rifampicine	
(600 mg IV dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,22 (1,06 ; 1,40) C_{max} 1,41 (1,18 ; 1,68) C_{24} 1,31 (1,12 ; 1,53)
(600 mg IV dose unique)/ grazoprévir (200 mg dose unique)	↑ Grazoprévir ASC 10,21 (8,68 ; 12,00) C_{max} 10,94 (8,92 ; 13,43) C_{24} 1,77 (1,40 ; 2,24) (inhibition de l'OATP1B)
(600 mg PO dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,17 (0,98 ; 1,39) C_{max} 1,29 (1,06 ; 1,58) C_{24} 1,21 (1,03 ; 1,43)
(600 mg PO dose unique)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprévir ASC 8,35 (7,38 ; 9,45) C_{max} 6,52 (5,16 ; 8,24) C_{24} 1,31 (1,12 ; 1,53) (inhibition de l'OATP1B)
(600 mg PO une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprévir ASC 0,93 (0,75 ; 1,17) C_{max} 1,16 (0,82 ; 1,65) C_{24} 0,10 (0,07 ; 0,13) (inhibition de l'OATP1B et induction du CYP3A)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
ANTIASTHMATIQUES	
Montélukast (10 mg dose unique)/ grazoprévir (200 mg dose unique)	↔ Montélukast ASC 1,11 (1,01 ; 1,20) C_{max} 0,92 (0,81 ; 1,06) C_{24} 1,39 (1,25 ; 1,56)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
ANTAGONISTE DE L'ENDOTHELINE	
Bosentan	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Elbasvir ↓ Grazoprévir (induction du CYP3A ou de la P-gp)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
ANTIVIRAUX ANTI-VHC	
Sofosbuvir (400 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Sofosbuvir ASC 2,43 (2,12 ; 2,79) C_{max} 2,27 (1,72 ; 2,99) ↔ GS-331007 ASC 1,13 (1,05 ; 1,21) C_{max} 0,87 (0,78 ; 0,96) C_{24} 1,53 (1,43 ; 1,63)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
PRODUITS DE PHYTOTHERAPIE	
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Elbasvir ↓ Grazoprévir (induction du CYP3A ou de laP-gp)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
ANTIVIRAUX ANTI-VHB ET ANTIRETROVIRAUX : INHIBITEURS NUCLEOS(T)IDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	
Ténofovir disoproxil fumarate	
(300 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 0,93 (0,82 ; 1,05) C_{max} 0,88 (0,77 ; 1,00) C_{24} 0,92 (0,18 ; 1,05) ↔ Ténofovir ASC 1,34 (1,23 ; 1,47) C_{max} 1,47 (1,32 ; 1,63) C_{24} 1,29 (1,18 ; 1,41)
(300 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprévir ASC 0,86 (0,55 ; 1,12) C_{max} 0,78 (0,51 ; 1,18) C_{24} 0,89 (0,78 ; 1,01) ↔ Ténofovir ASC 1,18 (1,09 ; 1,28) C_{max} 1,14 (1,04 ; 1,25) C_{24} 1,24 (1,10 ; 1,39)
(300 mg une fois par jour/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (100 mg une fois par jour)	↔ Ténofovir ASC 1,27 (1,20 ; 1,35) C_{max} 1,14 (0,95 ; 1,36) C_{24} 1,23 (1,09 ; 1,40)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Lamivudine Abacavir Entécavir	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↔ Elbasvir ↔ Grazoprévir ↔ Lamivudine ↔ Abacavir ↔ Entécavir
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Emtricitabine (200 mg une fois par jour)	Interaction étudiée avec elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovir/ disoproxil fumarate (association à dose fixe) ↔ Emtricitabine ACS 1,07 (1,03 ; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90 ; 1,02) C_{24} 1,19 (1,13 ; 1,25)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
ANTIRETROVIRAUX : INHIBITEURS DE LA PROTEASE	
Atazanavir/ritonavir	
(300 mg une fois par jour)/ ritonavir (100 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↑ Elbasvir ASC 4,76 (4,07 ; 5,56) C_{max} 4,15 (3,46 ; 4,97) C_{24} 6,45 (5,51 ; 7,54) (combinaison de mécanismes, y compris l'inhibition du CYP3A) ↔ Atazanavir ASC 1,07 (0,98 ; 1,17) C_{max} 1,02 (0,96 ; 1,08) C_{24} 1,15 (1,02 ; 1,29)
(300 mg une fois par jour)/ ritonavir (100 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprévir ASC 10,58 (7,78 ; 14,39) C_{max} 6,24 (4,42 ; 8,81) C_{24} 11,64 (7,96 ; 17,02) (combinaison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Atazanavir ASC 1,43 (1,30 ; 1,57) C_{max} 1,12 (1,01 ; 1,24) C_{24} 1,23 (1,13 ; 2,34)
Darunavir/ritonavir	
(600 mg deux fois par jour)/ ritonavir (100 mg deux fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 1,66 (1,35 ; 2,05) C_{max} 1,67 (1,36 ; 2,05) C_{24} 1,82 (1,39 ; 2,39) ↔ Darunavir ASC 0,95 (0,86 ; 1,06) C_{max} 0,95 (0,85 ; 1,05) C_{12} 0,94 (0,85 ; 1,05)
(600 mg deux fois par jour)/ ritonavir (100 mg deux fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprévir ASC 7,50 (5,92 ; 9,51) C_{max} 5,27 (4,04 ; 6,86) C_{24} 8,05 (6,33 ; 10,24) (combinaison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Darunavir ASC 1,11 (0,99 ; 1,24) C_{max} 1,10 (0,96 ; 1,25) C_{12} 1,00 (0,85 ; 1,18)
Lopinavir/ritonavir	
(400 mg deux fois par jour)/ ritonavir (100 mg deux fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↑ Elbasvir ASC 3,71 (3,05 ; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29 ; 3,58) C_{24} 4,58 (3,72 ; 5,64) (combinaison de mécanismes, y compris l'inhibition du CYP3A) ↔ Lopinavir ASC 1,02 (0,93 ; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92 ; 1,13) C_{12} 1,07 (0,97 ; 1,18)
(400 mg deux fois par jour)/ ritonavir (100 mg deux fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Grazoprévir ASC 12,86 (10,25 ; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65 ; 9,45) C_{24} 21,70 (12,99 ; 36,25) (combinaison de l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Lopinavir ASC 1,03 (0,96 ; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88 ; 1,08) C_{12} 0,97 (0,81 ; 1,15)
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Grazoprévir (combinaison de mécanismes, y compris l'inhibition du CYP3A)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	

ANTIRETROVIRAUX : INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	
Efavirenz	
(600 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↓ Elbasvir ASC 0,46 (0,36 ; 0,59) C_{max} 0,55 (0,41 ; 0,73) C_{24} 0,41 (0,28 ; 0,59) (induction du CYP3A ou de la P-gp) ↔ Efavirenz ASC 0,82 (0,78 ; 0,86) C_{max} 0,74 (0,67 ; 0,82) C_{24} 0,91 (0,87 ; 0,96)
(600 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↓ Grazoprévir ASC 0,17 (0,13 ; 0,24) C_{max} 0,13 (0,09 ; 0,19) C_{24} 0,31 (0,25 ; 0,38) (induction du CYP3A ou de la P-gp) ↔ Efavirenz ASC 1,00 (0,96 ; 1,05) C_{max} 1,03 (0,99 ; 1,08) C_{24} 0,93 (0,88 ; 0,98)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
Etravirine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Elbasvir ↓ Grazoprévir (induction du CYP3A ou de la P-gp)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
Rilpivirine (25 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 1,07 (1,00, 1,15) C_{max} 1,07 (0,99 ; 1,16) C_{24} 1,04 (0,98 ; 1,11) ↔ Grazoprévir ASC 0,98 (0,89 ; 1,07) C_{max} 0,97 (0,83 ; 1,14) C_{24} 1,00 (0,93 ; 1,07) ↔ Rilpivirine ASC 1,13 (1,07 ; 1,20) C_{max} 1,07 (0,97 ; 1,17) C_{24} 1,16 (1,09 ; 1,23)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
ANTIRETROVIRAUX : INHIBITEURS DU TRANSFERT DE BRIN DE L'INTEGRASE	
Dolutégravir (50 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 0,98 (0,93 ; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89 ; 1,05) C_{24} 0,98 (0,93 ; 1,03) ↔ Grazoprévir ASC 0,81 (0,67 ; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44 ; 0,93) C_{24} 0,86 (0,79 ; 0,93) ↔ Dolutégravir ASC 1,16 (1,00 ; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05 ; 1,40) C_{24} 1,14 (0,95 ; 1,36)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Raltégravir	
(400 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 0,81 (0,57 ; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61 ; 1,29) C_{24} 0,80 (0,55 ; 1,16) ↔ Raltégravir ASC 1,02 (0,81 ; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83 ; 1,44) C_{12} 0,99 (0,80 ; 1,22)
(400 mg deux fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprévir ASC 0,89 (0,72 ; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62 ; 1,16) C_{24} 0,90 (0,82 ; 0,99) ↔ Raltégravir ASC 1,43 (0,89 ; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78 ; 2,73) C_{12} 1,47 (1,08 ; 2,00)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
ANTIRETROVIRAUX : AUTRE	
Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (association à dose fixe)	
Elvitégravir (150 mg une fois par jour)/ cobicistat (150 mg une fois par jour)/ emtricitabine (200 mg une fois par jour)/ ténofovir disoproxil fumarate (300 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (100 mg une fois par jour)	↑ Elbasvir ASC 2,18 (2,02 ; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77 ; 2,05) C_{24} 2,38 (2,19 ; 2,60) (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B) ↑ Grazoprévir ASC 5,36 (4,48 ; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70 ; 5,69) C_{24} 2,78 (2,48 ; 3,11) (inhibition du CYP3A et de l'OATP1B) ↔ Elvitégravir ASC 1,10 (1,00 ; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93 ; 1,11) C_{24} 1,31 (1,11 ; 1,55) ↔ Cobicistat ASC 1,49 (1,42 ; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29 ; 1,50) ↔ Emtricitabine ASC 1,07 (1,03 ; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90 ; 1,02) C_{24} 1,19 (1,13 ; 1,25) ↔ Ténofovir ASC 1,18 (1,13 ; 1,24) C_{max} 1,25 (1,14 ; 1,37) C_{24} 1,20 (1,15 ; 1,26)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration avec Zepatier est contre-indiquée.	
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE	
Atorvastatine	
(20 mg dose unique)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Atorvastatine ASC 3,00 (2,42 ; 3,72) C_{max} 5,66 (3,39 ; 9,45) (principalement lié à l'inhibition de la BCRP intestinale) ↔ Grazoprévir ASC 1,26 (0,97 ; 1,64) C_{max} 1,26 (0,83 ; 1,90) C_{24} 1,11 (1,00 ; 1,23)
(10 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Atorvastatine ASC 1,94 (1,63 ; 2,33) C_{max} 4,34 (3,10 ; 6,07) C_{24} 0,21 (0,17 ; 0,26)
Recommandation concernant la co-administration : La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec Zepatier.	
Rosuvastatine	
(10 mg dose unique)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Rosuvastatine ASC 1,59 (1,33 ; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25 ; 5,56) C_{24} 0,80 (0,70 ; 0,91) (inhibition de la BCRP intestinale) ↔ Grazoprévir ASC 1,16 (0,94 ; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77 ; 1,65) C_{24} 0,93 (0,84 ; 1,03)
(10 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↑ Rosuvastatine ASC 2,26 (1,89 ; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29 ; 7,04) C_{24} 0,98 (0,84 ; 1,13) (inhibition de la BCRP intestinale) ↔ Elbasvir ASC 1,09 (0,98 ; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99 ; 1,26) C_{24} 0,96 (0,86 ; 1,08) ↔ Grazoprévir ASC 1,01 (0,79 ; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63 ; 1,50) C_{24} 0,95 (0,87 ; 1,04)
Recommandation concernant la co-administration : La dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour en cas de co-administration avec Zepatier.	
Fluvastatine Lovastatine Simvastatine	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Fluvastatine (principalement lié à l'inhibition de la BCRP intestinale) ↑ Lovastatine (inhibition du CYP3A) ↑ Simvastatine (principalement lié à l'inhibition de la BCRP intestinale et à l'inhibition du CYP3A)
Recommandation concernant la co-administration : La dose de fluvastatine, de lovastatine ou de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas de co-administration avec Zepatier.	
Pitavastatine (1 mg dose unique)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Pitavastatine ASC 1,11 (0,91 ; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07 ; 1,52) ↔ Grazoprévir ASC 0,81 (0,70 ; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57 ; 0,92) C_{24} 0,91 (0,82 ; 1,01)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Pravastatine (40 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Pravastatine ASC 1,33 (1,09 ; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05 ; 1,55) ↔ Elbasvir ASC 0,98 (0,93 ; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89 ; 1,05) C_{24} 0,97 (0,92 ; 1,02) ↔ Grazoprévir ASC 1,24 (1,00 ; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00 ; 2,03) C_{24} 1,07 (0,99 ; 1,16)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine (400 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 1,98 (1,84 ; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84 ; 2,07) C_{24} 2,21 (1,98 ; 2,47) ↑ Grazoprévir ASC 15,21 (12,83 ; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94 ; 22,34) C_{24} 3,39 (2,82 ; 4,09) (due en partie à l'inhibition de l'OATP1B et du CYP3A) ↔ Ciclosporine ASC 0,96 (0,90 ; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85 ; 0,97) C_{12} 1,00 (0,92 ; 1,08)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	
Mycophénolate mofétil (1 000 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 1,07 (1,00 ; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98 ; 1,16) C_{24} 1,05 (0,97 ; 1,14) ↔ Grazoprévir ASC 0,74 (0,60 ; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42 ; 0,82) C_{24} 0,97 (0,89 ; 1,06) ↔ Acide mycophénolique ASC 0,95 (0,87 ; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67 ; 1,07)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Prednisone (40 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 1,17 (1,11 ; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16 ; 1,35) C_{24} 1,04 (0,97 ; 1,12) ↔ Grazoprévir ASC 1,09 (0,95 ; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10 ; 1,62) C_{24} 0,93 (0,87 ; 1,00) ↔ Prednisone ASC 1,08 (1,00 ; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00 ; 1,10) ↔ Prednisolone ASC 1,08 (1,01 ; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99 ; 1,09)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Tacrolimus (2 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Elbasvir ASC 0,97 (0,90 ; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88 ; 1,10) C_{24} 0,92 (0,83 ; 1,02) ↔ Grazoprévir ASC 1,12 (0,97 ; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83 ; 1,37) C_{24} 0,94 (0,87 ; 1,02) ↑ Tacrolimus ASC 1,43 (1,24 ; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52 ; 0,69) C_{12} 1,70 (1,49 ; 1,94) (inhibition du CYP3A)
Recommandation concernant la co-administration : Un suivi régulier des concentrations sanguines en tacrolimus, des modifications de la fonction rénale, des événements indésirables associés au tacrolimus est recommandé dès l'initiation de la co-administration.	
INHIBITEUR DE KINASES	
Sunitinib	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↑ Sunitinib (peut être lié à l'inhibition de la BCRP intestinale)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration de Zepatier avec le sunitinib peut augmenter les concentrations de sunitinib entraînant un risque accru d'évènements indésirables associés au sunitinib. Utiliser avec précaution ; un ajustement posologique du sunitinib peut être nécessaire.	
TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIOIDES	
Buprénorphine/naloxone	
(8 mg/2 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,22 (0,98 ; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87 ; 1,46) C_{24} 1,22 (0,99 ; 1,51) ↔ Buprénorphine ASC 0,98 (0,89 ; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82 ; 1,08) C_{24} 0,98 (0,88 ; 1,09) ↔ Naloxone ASC 0,88 (0,76 ; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66 ; 1,09)
(8-24 mg/2-6 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Grazoprévir ASC 0,80 (0,53 ; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40 ; 1,44) C_{24} 0,69 (0,54 ; 0,88) ↔ Buprénorphine ASC 0,98 (0,81 ; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76 ; 1,07)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
Méthadone	
(20-120 mg une fois par jour)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ R-méthadone ASC 1,03 (0,92 ; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95 ; 1,20) C_{24} 1,10 (0,96 ; 1,26) ↔ S-méthadone ASC 1,09 (0,94 ; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95 ; 1,25) C_{24} 1,20 (0,98 ; 1,47)
(20-150 mg une fois par jour)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ R-méthadone ASC 1,09 (1,02 ; 1,17) C_{max} 1,03 (0,96 ; 1,11) ↔ S-méthadone ASC 1,23 (1,12 ; 1,35) C_{max} 1,15 (1,07 ; 1,25)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
CONTRACEPTIFS ORAUX	
Ethinylestradiol (EE)/ Lévonorgestrel (LNG)	
(EE 0,03 mg/ LNG 0,15 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg une fois par jour)	↔ EE ASC 1,01 (0,97 ; 1,05) C_{max} 1,10 (1,05 ; 1,16) ↔ LNG ASC 1,14 (1,04 ; 1,24) C_{max} 1,02 (0,95 ; 1,08)
(EE 0,03 mg/ LNG 0,15 mg dose unique)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ EE ASC 1,10 (1,05 ; 1,14) C_{max} 1,05 (0,98 ; 1,12) ↔ LNG ASC 1,23 (1,15 ; 1,32) C_{max} 0,93 (0,84 ; 1,03)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
CHELATEURS DU PHOSPHATE	
Acétate de calcium (2 668 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)/ grazoprévir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 0,92 (0,75 ; 1,14) C_{max} 0,86 (0,71 ; 1,04) C_{24} 0,87 (0,70 ; 1,09) ↔ Grazoprévir ASC 0,79 (0,68 ; 0,91) C_{max} 0,57 (0,40 ; 0,83) C_{24} 0,77 (0,61 ; 0,99)
Carbonate de sevelamer (2 400 mg dose unique)/ elbasvir (50 mg dose unique)/ grazoprévir (100 mg dose unique)	↔ Elbasvir ASC 1,13 (0,94 ; 1,37) C_{max} 1,07 (0,88 ; 1,29) C_{24} 1,22 (1,02 ; 1,45) ↔ Grazoprévir ASC 0,82 (0,68 ; 0,99) C_{max} 0,53 (0,37 ; 0,76) C_{24} 0,84 (0,71 ; 0,99)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
SEDATIFS	
Midazolam (2 mg dose unique)/ grazoprévir (200 mg une fois par jour)	↔ Midazolam ASC 1,34 (1,29 ; 1,39) C_{max} 1,15 (1,01 ; 1,31)
Recommandation concernant la co-administration : Aucun ajustement posologique n'est requis.	
AGENTS STIMULANTS	
Modafinil	Interaction non étudiée. *Prévisible :* ↓ Elbasvir ↓ Grazoprévir (induction du CYP3A ou de la P-gp)
Recommandation concernant la co-administration : La co-administration est contre-indiquée.	

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Si Zepatier est administré en association avec la ribavirine, les informations pour la ribavirine concernant la contraception, les tests de grossesse, la grossesse, l'allaitement et la fertilité s'appliquent également à cette association (pour des informations supplémentaires, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament co-administré).

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes :

Lorsque Zepatier est administré en association avec la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant une certaine durée après l'arrêt du traitement.

Grossesse :

Il n'a pas été mené d'études adéquates et bien contrôlées avec Zepatier chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ne permettant pas toujours de prédire les effets chez l'Homme, Zepatier ne doit être utilisé que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si l'elbasvir ou le grazoprévir et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'elbasvir et du grazoprévir dans le lait. Une décision doit être prise soit d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/ne pas débuter un traitement par Zepatier, en prenant en considération le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité :

Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'elbasvir et du grazoprévir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'elbasvir ou du grazoprévir sur la fertilité à des expositions supérieures à l'exposition chez l'Homme à la dose clinique recommandée (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zepatier (administré seul ou en association avec la ribavirine) n'est pas susceptible d'avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des

machines. Les patients doivent être informés que des cas de fatigue ont été rapportés pendant le traitement par Zepatier (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité d'emploi :

La sécurité d'emploi de Zepatier a été évaluée sur la base de 3 études contrôlées versus placebo et de 7 études cliniques de phases II et III non contrôlées menées chez environ 2 000 patients présentant une hépatite C chronique et une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose).

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (plus de 10 %) étaient une fatigue et des céphalées. Moins de 1 % des patients traités par Zepatier avec ou sans ribavirine ont présenté des effets indésirables graves (douleurs abdominales, accident ischémique transitoire et anémie). Moins de 1 % des patients traités par Zepatier avec ou sans ribavirine ont arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables. La fréquence des effets indésirables graves et les arrêts définitifs de traitement en raison d'effets indésirables chez les patients atteints de cirrhose compensée étaient comparables à ceux observés chez les patients non cirrhotiques.

Lorsque l'association elbasvir/grazoprévir a été étudiée avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents sous traitement par elbasvir/grazoprévir en association avec la ribavirine étaient comparables au profil de sécurité connu de la ribavirine.

Résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez les patients prenant Zepatier sans ribavirine pendant 12 semaines. Les effets indésirables ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Zepatier*

Fréquence	Effets indésirables
Classe de systèmes d'organes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, anxiété, dépression
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Étourdissements
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, douleur abdominale haute, douleur abdominale, sécheresse buccale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie, irritabilité

* Sur la base des données groupées des patients traités par Zepatier pendant 12 semaines sans ribavirine.

Description de certains effets indésirables :

Anomalies biologiques :

Les modifications de certains paramètres biologiques sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4. Sélection d'anomalies biologiques survenant au cours du traitement

Paramètres biologiques	Zepatier* N = 834 n (%)
ALAT (UI/L)	
5,1-10,0 x LSN** (Grade 3)	6 (0,7 %)
> 10,0 x LSN (Grade 4)	6 (0,7 %)
Bilirubine totale (mg/dL)	
2,6-5,0 x LSN (Grade 3)	3 (0,4 %)
> 5,0 x LSN (Grade 4)	0

* Sur la base des données groupées des patients traités avec Zepatier pendant 12 semaines sans ribavirine.

** LSN : Limite Supérieure de la Normale selon les tests biologiques.

Élévations tardives des taux sériques des ALAT :

Au cours des études cliniques menées avec Zepatier avec ou sans ribavirine, quelle que soit la durée de traitement, moins de 1 % (13/1 690) des patients ont présenté des élévations des ALAT partant des valeurs normales jusqu'à des valeurs supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), généralement à la 8ème semaine de traitement ou ultérieurement (délai d'apparition moyen : 10 semaines ; intervalle : 6 à 12 semaines). Ces élévations tardives des ALAT étaient généralement asymptomatiques. Dans la majorité des cas, les élévations tardives des ALAT se sont résolues avec la poursuite du traitement par Zepatier ou après la fin de celui-ci (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les élévations tardives des ALAT ont été plus fréquentes chez les patients ayant des concentrations plasmatiques élevées de grazoprévir (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique). La durée de traitement n'a pas eu d'effet sur l'incidence des élévations tardives des ALAT. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévations tardives des ALAT. Moins de 1 % des patients traités par Zepatier avec ou sans ribavirine ont présenté des élévations des ALAT > 2,5 à 5 fois la LSN au cours du traitement ; il n'y a pas eu d'interruption de traitement en raison de ces élévations des ALAT.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Chez l'Homme, les données de surdosage avec Zepatier sont limitées. La dose maximale d'elbasvir était de 200 mg une fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 800 mg. La dose maximale de grazoprévir était de 1 000 mg une fois par jour pendant 10 jours et une dose unique de 1 600 mg. Dans ces études chez des volontaires sains, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient identiques à celles rapportées dans le groupe placebo.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

L'elbasvir ou le grazoprévir ne sont pas éliminés par hémodialyse. Il n'est pas attendu que l'elbasvir et le grazoprévir soient éliminés par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; Antiviral à action directe, code ATC : J05AX68.

Mécanisme d'action :

Zepatier associe deux antiviraux à action directe ayant des mécanismes d'action distincts et des profils de résistance non chevauchants afin de cibler le VHC à de multiples étapes du cycle de vie viral.

L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN viral et l'assemblage du virion.

Le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, qui est nécessaire pour le clivage protéolytique de la polyprotéine codée par le génome du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et est essentielle pour la réplication virale. Dans un dosage biochimique, le grazoprévir a inhibé l'activité protéolytique des enzymes protéases NS3/4A recombinantes des génotypes 1a, 1b, 3 et 4a du VHC, avec des valeurs de CI_{50} allant de 4 à 690 pM.

Activité antivirale :

Les valeurs de CE_{50} de l'elbasvir et du grazoprévir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour les séquences de la NS5A ou de la NS3 à partir de séquences de référence et des isolats cliniques sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Activités de l'elbasvir et du grazoprévir dans des séquences de référence GT1a, GT1b et GT4 et des isolats cliniques dans les cellules contenant des réplicons

	Elbasvir	Grazoprévir
Référence	**CE_{50} nM**	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Isolats cliniques	**CE_{50} médian (intervalle) nM**	
GT1a	0,005 (0,003 - 0,009)[a]	0,8 (0,4 - 5,1)[d]
GT1b	0,009 (0,005 - 0,01)[b]	0,3 (0,2 - 5,9)[e]
GT4	0,0007 (0,0002 - 34)[c]	0,2 (0,11 - 0,33)[a]
Nombre d'isolats testés : a = 5, b = 4, c = 14, d = 10, e = 9		

Résistance :

En cultures cellulaires :

Des réplicons du VHC ayant une sensibilité réduite à l'elbasvir et au grazoprévir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a, 1b et 4.

Pour l'elbasvir, dans les réplicons de génotype 1a du VHC, les substitutions uniques Q30D/E/H/R, L31M/V et Y93C/H/N de la NS5A ont diminué de 6 à 2 000 fois l'activité antivirale de l'elbasvir. Dans les réplicons de génotype 1b, les substitutions uniques L31F et Y93H de la NS5A ont diminué de 17 fois l'activité antivirale de l'elbasvir. Dans les réplicons de génotype 4, les substitutions uniques L30S, M31V et Y93H de la NS5A ont diminué de 3 à 23 fois l'activité antivirale de l'elbasvir. En général, dans les réplicons de génotypes 1a, 1b ou 4 du VHC, les combinaisons de substitutions associées à la résistance à l'elbasvir ont entraîné une diminution supplémentaire de l'activité antivirale de l'elbasvir.

Pour le grazoprévir, dans les réplicons de génotype 1a du VHC, les substitutions uniques D168A/E/G/S/V de la NS3 ont diminué de 2 à 81 fois l'activité antivirale du grazoprévir. Dans les réplicons de génotype 1b, les substitutions uniques F43S, A156S/T/V et D168A/G/V de la NS3 ont diminué de 3 à 375 fois l'activité antivirale du grazoprévir. Dans les réplicons de génotype 4, la substitution unique D168A/V de la NS3 a diminué de 110 à 320 fois l'activité antivirale du grazoprévir. En général, dans les réplicons de génotypes 1a, 1b ou 4 du VHC, les combinaisons de substitutions associées à la résistance au grazoprévir ont entraîné une diminution supplémentaire de l'activité antivirale du grazoprévir.

Dans les études cliniques :

Dans une analyse groupée de patients traités par des schémas comportant elbasvir/grazoprévir ou elbasvir + grazoprévir avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phase II et III, des analyses de résistance ont été effectuées pour 50 patients qui présentaient un échec virologique et pour lesquels des données de séquençage étaient disponibles (6 patients en échec virologique en cours de traitement, 44 en rechute après le traitement).

Le tableau 6 présente par génotype les substitutions apparues sous traitement observées dans les populations virales chez ces patients. Des substitutions émergentes apparues sous traitement ont été détectées dans les cibles des deux médicaments antiviraux chez 23/37 (62 %) patients infectés par le génotype 1a, 1/8 (13 %) patients infectés par le génotype 1b et 2/5 (40 %) patients infectés par le génotype 4.

Tableau 6 : Substitutions d'acides aminés apparues sous traitement dans l'analyse groupée des traitements par Zepatier avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phases II et III

Cible	Substitutions d'acides aminés émergentes	Génotype 1a N = 37 % (n)	Génotype 1b N = 8 % (n)	Génotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	L'une des substitutions suivantes de la NS5A : M/L28A/G/T/S[a], Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	--	--
	Q30R	46 % (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V[b]	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D[c]	5 % (3)	--	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	L'une des substitutions suivantes de la NS3 : V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	--	--
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	--
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	--
	R155I/K	5 % (2)	--	--
	A156T	27 % (10)	13 % (1)	20 % (1)
	A156G/V/M	8 % (3)	--	60 % (3)
	V158A	5 % (2)	--	--
	D168A	35 % (13)	--	20 % (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14 % (5)	--	20 % (1)
	V170I	--	--	20 % (1)

a) Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 28 sont M (génotype 1a) et L (génotype 1b et génotypes 4a et 4d).

b) Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 31 sont L (génotype 1a et génotype 1b) et M (génotypes 4a et 4d).

c) Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 58 sont H (génotype 1a) et P (génotype 1b et génotypes 4a et 4d).

Résistance croisée :

L'elbasvir est actif *in vitro* contre les substitutions de la NS5A de génotype 1a M28V et Q30L, contre les substitutions de génotype 1b L28M/V, R30Q, L31V, Y93C et contre la substitution de génotype 4 M31V, qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la NS5A. En général, les autres substitutions de la NS5A conférant une résistance aux inhibiteurs de la NS5A peuvent également conférer une résistance à l'elbasvir. Les substitutions de la NS5A conférant une résistance à l'elbasvir peuvent diminuer l'activité antivirale d'autres inhibiteurs de la NS5A.

Le grazoprévir est actif *in vitro* contre les substitutions de la NS3 de génotype 1a suivantes qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A : V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Le grazoprévir est actif *in vitro* contre les substitutions de la NS3 de génotype 1b suivantes qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A : V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Certaines substitutions de la NS3 en positions A156 et D168 entraînent une diminution de l'activité antivirale du grazoprévir ainsi que des autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A.

Les substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs de la NS5B n'affectent pas l'activité de l'elbasvir ou du grazoprévir.

Persistance des substitutions associées à la résistance :

La persistance des substitutions d'acides aminés de la NS5A et la NS3 respectivement apparues pendant le traitement par l'elbasvir et le grazoprévir a été évaluée dans les études de phases II et III chez des patients infectés par le génotype 1 dont le virus présentait une substitution, associée à la résistance apparue en cours de traitement, dans la cible du médicament et pour lesquels des données de suivi étaient disponibles jusqu'à au moins 24 semaines après le traitement en utilisant le séquençage de la population (ou Sanger).

Les substitutions associées à la résistance de la NS5A apparues sous traitement étaient généralement plus persistantes que les substitutions associées à la résistance de la NS3. Parmi les patients infectés par le génotype 1a, les substitutions associées à la résistance de la NS5A ont persisté à des seuils détectables à la semaine 12 de suivi chez 95 % (35/37) des patients et chez 100 % (9/9) des patients pour lesquels des données étaient disponibles à la semaine 24 de suivi. Parmi les patients infectés par le génotype 1b, les substitutions associées à la résistance de la NS5A ont persisté à des seuils détectables à la semaine 12 de suivi chez 100 % (7/7) des patients et chez 100 % (3/3) des patients pour lesquels des données étaient disponibles à la semaine 24 de suivi.

Parmi les patients infectés par le génotype 1a, les substitutions associées à la résistance de la NS3 ont persisté à des seuils détectables à la semaine 24 de suivi chez 31 % (4/13) des patients. Parmi les patients infectés par le génotype 1b, les substitutions associées à la résistance de la NS3 ont persisté à des seuils détectables à la semaine 24 de suivi chez 50 % (1/2) des patients.

Du fait du nombre limité de patients infectés par le génotype 4 présentant des substitutions associées à la résistance de la NS5A et la NS3 apparues sous traitement, les tendances en termes de persistance de ces substitutions dans ce génotype n'ont pas pu être établies.

L'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance du virus à des substitutions associées à la résistance à Zepatier est inconnu.

Effet des polymorphismes du VHC lors de l'inclusion sur la réponse au traitement :

Dans les analyses groupées des patients qui atteignaient une RVS12 ou qui présentaient un critère d'échec virologique, la prévalence et l'impact des polymorphismes de la NS5A (y compris M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N) et des polymorphismes de la NS3 (substitutions aux positions 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175) ont été évalués, entraînant respectivement une diminution de plus de 5 fois de l'activité antivirale de l'elbasvir et du grazoprévir *in vitro*. Les différences de réponse au traitement observées par schéma thérapeutique dans des populations particulières de patients en présence ou en absence de polymorphismes de la NS5A ou de la NS3 à l'inclusion sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : RVS chez les patients GT1a, GT1b ou chez les patients prétraités infectés par le GT4 présentant des polymorphismes de la NS5A ou de la NS3 à l'inclusion

	RVS 12 par schéma thérapeutique			
	Zepatier, 12 semaines		**Zepatier + RBV, 16 semaines**	
Population de patients	**Patients sans polymorphismes de la NS5A à l'inclusion[a], % (n/N)**	**Patients avec polymorphismes de la NS5A à l'inclusion[a], % (n/N)**	**Patients sans polymorphismes de la NS5A à l'inclusion[a], % (n/N)**	**Patients avec polymorphismes de la NS5A à l'inclusion,[a] % (n/N)**
GT1a[b]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
GT1b[c]	99 % (259/260)	92 % (36/39)		
	Patients sans polymorphismes de la NS3 à l'inclusion[d], % (n/N)	**Patients avec polymorphismes de la NS3 à l'inclusion[d], % (n/N)**		

GT4 (prétraités)[e]	86 % (25/29)	100 % (7/7)		

a) Polymorphismes de la NS5A (entraînant une réduction > 5 fois de l'activité de l'elbasvir) y compris M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N.
b) Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT1a avec des polymorphismes de la NS5A lors de l'inclusion était de 7 % (55/825).
c) Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT1b avec des polymorphismes de la NS5A lors de l'inclusion était de 14 % (74/540).
d) Les polymorphismes de la NS3 considérés étaient toute substitution d'acides aminés au niveau des positions 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175.
e) Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT4 avec des polymorphismes de la NS3 lors de l'inclusion était de 19 % (7/36).

Efficacité et sécurité clinique :
La sécurité et l'efficacité d'elbasvir/grazoprévir (co-administrés en association à dose fixe ; EBR/GZR) ou d'elbasvir + grazoprévir (co-administrés sous forme d'agents uniques ; EBR + GZR) ont été évaluées dans 8 études cliniques menées chez environ 2 000 patients (voir tableau 8).

Tableau 8 : Études menées avec Zepatier

Étude	Population	Groupes d'étude et durée (nombre de patients traités)
C-EDGE TN (en double aveugle)	GT 1, 4, 6 TN avec ou sans cirrhose	– EBR/GZR[a] pendant 12 semaines (N = 316) – Placebo pendant 12 semaines (N = 105)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Étude contrôlée versus placebo, menée chez des patients qui ont été randomisés selon un rapport 3:1 dans l'un des groupes suivants : EBR/GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivies d'un traitement par EBR/GZR en ouvert pendant 12 semaines (groupe de traitement différé).		
C-EDGE COINFECTION (en ouvert)	GT 1, 4, 6 TN avec ou sans cirrhose Co-infection VHC/VIH-1	– EBR/GZR pendant 12 semaines (N = 218)
C-SURFER (en double aveugle)	GT 1 TN ou TE avec ou sans cirrhose Maladie rénale chronique	– EBR[a] + GZR[a] pendant 12 semaines (N = 122) – Placebo pendant 12 semaines (N = 113)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Étude contrôlée versus placebo, menée chez des patients présentant une maladie rénale chronique de stade 4 (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou de stade 5 (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²), y compris des patients sous hémodialyse. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : EBR + GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivies d'un traitement par EBR/GZR en ouvert pendant 12 semaines (groupe de traitement différé). De plus, 11 patients ont reçu EBR + GZR en ouvert pendant 12 semaines (groupe PK intensive).		
C-WORTHY (en ouvert)	GT 1, 3 TN avec ou sans cirrhose TE, répondeurs nuls avec ou sans cirrhose TN, co-infection VHC/VIH-1 sans cirrhose	– EBR[a] + GZR[a] pendant 8, 12 ou 18 semaines (N = 31, 136 et 63 respectivement) – EBR[a] + GZR[a] + RBV[b] pendant 8, 12 ou 18 semaines (N = 60, 152 et 65 respectivement)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Étude en plusieurs étapes, à plusieurs bras. Les patients infectés par le GT 1b sans cirrhose ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8 semaines. Les patients présentant une infection par le GT 3 sans cirrhose naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir EBR + GZR avec la RBV pendant 12 ou 18 semaines. Les patients présentant une infection par le GT 1 avec ou sans cirrhose (avec ou sans co-infection VHC/VIH-1) ou qui étaient répondeurs nuls au traitement par peg-IFN + RBV ont été randomisés pour recevoir EBR + GZR avec ou sans RBV pendant 8, 12 ou 18 semaines.		
C-SCAPE (en ouvert)	GT 4, 6 TN sans cirrhose	– EBR[a] + GZR[a] pendant 12 semaines (N = 14) – EBR[a] + GZR[a] + RBV[b] pendant 12 semaines (N = 14)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des groupes de traitement.		
C-EDGE TE (en ouvert)	GT 1, 4, 6 TE avec ou sans cirrhose, et avec ou sans co-infection VHC/VIH-1	– EBR/GZR pendant 12 ou 16 semaines (N = 105 et 105 respectivement) – EBR/GZR + RBV[b] pendant 12 ou 16 semaines (N = 104 et 106 respectivement)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1:1 dans l'un des groupes de traitement.		
C-SALVAGE (en ouvert)	GT 1 TE, schéma comportant un inhibiteur de la protéase du VHC[c], avec ou sans cirrhose	– EBR[a] + GZR[a] + RBV[b] pendant 12 semaines (N = 79)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Les patients qui étaient en échec à un précédent traitement par le bocéprévir, le siméprévir ou le télaprévir en association avec peg-IFN + RBV ont reçu EBR + GZR avec RBV pendant 12 semaines.		
C-EDGE COSTAR (en double aveugle)	GT 1, 4, 6 TN avec ou sans cirrhose Traitement par des agonistes opiacés	– EBR/GZR pendant 12 semaines (N = 201) – Placebo pendant 12 semaines (N = 100)
Précisions supplémentaires sur l'étude : Étude contrôlée versus placebo menée chez des patients qui ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans l'un des groupes suivants : EBR/GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement immédiat) ou placebo pendant 12 semaines, suivi par un traitement en ouvert par EBR/GZR pendant 12 semaines (groupe de traitement différé). Les patients n'ont pas interrompu leur traitement ou été exclus de l'étude en cas de dépistage positif de drogue dans les urines.		

GT = génotype.
TN = *Treatment-Naïve* - naïfs de traitement.
TE = *Treatment-Experienced* - préalablement traités (patients en échec à un traitement antérieur par interféron [IFN] or peginterféron alfa [peg-IFN] avec ou sans ribavirine (RBV) ou qui présentaient une intolérance au traitement antérieur).
a) EBR = elbasvir 50 mg ; GZR = grazoprévir 100 mg ; EBR/GZR = co-administrés en association à dose fixe ; EBR + GZR = co-administrés sous forme d'agents uniques distincts.
b) La RBV était administrée à une dose quotidienne totale de 800 mg à 1 400 mg en fonction du poids (cf Posologie/Mode d'administration).
c) En échec à un traitement antérieur par le bocéprévir, le télaprévir ou le siméprévir en association avec peg-IFN + RBV.

La réponse virologique soutenue (RVS) était le critère principal dans toutes les études, et était définie par un taux d'ARN-VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ : 15 ARN-VHC UI/mL excepté dans C-WORTHY et C-SCAPE [25 ARN-VHC UI/mL]) 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12).
Parmi les patients infectés par le génotype 1b/1-autre, l'âge médian était de 55 ans (intervalle : 22 à 82) ; 61 % étaient des hommes ; 60 % étaient blancs ; 20 % étaient noirs ou afro-américains ; 6 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 82 % des patients étaient naïfs de traitement ; 18 % des patients étaient préalablement traités ; l'indice de masse corporelle moyen était de 26 kg/m² ; 64 % avaient un taux d'ARN-VHC supérieur à 800 000 UI/mL lors de l'inclusion ; 22 % étaient cirrhotiques ; 71 % étaient porteurs d'allèles non C/C du gène IL28B (CT ou TT) ; 18 % présentaient une co-infection par le VHC et le VIH-1.
Les résultats thérapeutiques chez les patients infectés par le génotype 1b, traités par elbasvir/grazoprévir pendant 12 semaines, sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : RVS chez les patients[a] infectés par le génotype 1b[b]

Caractéristiques à l'inclusion	RVS
	EBR avec GZR pendant 12 semaines (N = 312)
RVS globale	96 % (301/312)
Résultats chez les patients sans RVS	
Échec virologique sous traitement[c]	0 % (0/312)
Rechute	1 % (4/312)
Autre[d]	2 % (7/312)
RVS en fonction du statut cirrhotique	
Non cirrhotique	95 % (232/243)
Cirrhotique	100 % (69/69)

a) Inclut les patients des études C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY et C-SURFER.
b) Inclut quatre patients présentant les sous-types du génotype 1 autres que 1a ou 1b.
c) Inclut les patients ayant présenté un rebond virologique.
d) « Autre » inclut les patients ayant arrêté en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Parmi les patients infectés par le génotype 1a, l'âge médian était de 54 ans (intervalle : 19 à 76) ; 71 % étaient des hommes ; 71 % étaient blancs ; 22 % étaient noirs ou afro-américains ; 9 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 74 % des patients étaient naïfs de traitement ; 26 % des patients étaient préalablement traités ; l'indice de masse corporelle moyen était de 27 kg/m² ; 75 % avaient un taux d'ARN-VHC supérieur à 800 000 UI/mL lors de l'inclusion ; 23 % étaient cirrhotiques ; 72 % étaient porteurs d'allèles non C/C du gène IL28B (CT ou TT) ; 30 % présentaient une co-infection VHC/VIH-1.
Les résultats thérapeutiques chez les patients infectés par le génotype 1a, traités soit par elbasvir/grazoprévir pendant 12 semaines, soit par elbasvir/grazoprévir avec ribavirine pendant 16 semaines sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : RVS chez les patients[a] infectés par le génotype 1a

Caractéristiques à l'inclusion	RVS	
	EBR avec GZR 12 semaines N = 519	**EBR avec GZR + RBV 16 semaines N = 58**
RVS globale	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Résultats chez les patients sans RVS		
Échec virologique sous traitement[b]	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Rechute	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Autre[c]	2 % (10/519)	5 % (3/58)
RVS en fonction du statut cirrhotique		
Non cirrhotique	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Cirrhotique	94 % (104/111)	100 % (22/22)
RVS en fonction de la présence des polymorphismes de la NS5A associés à une résistance à l'inclusion[d][e]		
Absence	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Présence	53 % (16/30)	100 % (4/4)
RVS en fonction de la charge virale à l'inclusion (ARN-VHC)		
⩽ 800 000 UI/mL	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800 000 UI/mL	91 % (348/381)	94 % (46/49)

a) Inclut les patients des études C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY et C-SURFER.
b) Inclut les patients ayant présenté un rebond virologique.
c) « Autre » inclut les patients ayant arrêté en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.
d) Inclut les patients avec des données de séquençage disponibles à l'inclusion et qui soit obtenaient une RVS12 soit présentaient un critère d'échec virologique.
e) Polymorphismes de la NS5A du GT1a : M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, et Y93C/H/N.

Parmi les patients infectés par le génotype 4, l'âge médian était de 51 ans (intervalle : 28 à 75) ; 66 % étaient des hommes ; 88 % étaient blancs ; 8 % étaient noirs ou afro-américains ; 11 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 77 % des patients étaient naïfs de traitement ; 23 % des patients étaient préalablement traités ; l'indice de masse corporelle moyen était de 25 kg/m² ; 56 % avaient un taux d'ARN-VHC supérieur à 800 000 UI/mL lors de l'inclusion ; 22 % étaient cirrhotiques ; 73 % étaient porteurs d'allèles non C/C du gène IL28B (CT ou TT) ; 40 % présentaient une co-infection VHC/VIH-1.
Les résultats thérapeutiques chez les patients infectés par le génotype 4, traités soit par elbasvir/grazoprévir pendant 12 semaines, soit par elbasvir/grazoprévir avec ribavirine pendant 16 semaines sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : RVS chez les patients[a] infectés par le génotype 4

Caractéristiques à l'inclusion	RVS	
	EBR avec GZR 12 semaines N = 65	**EBR avec GZR + RBV 16 semaines N = 8**
RVS globale	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Résultats chez les patients sans RVS		
Échec virologique sous traitement[b]	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Rechute[c]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Autre[d]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
RVS en fonction du statut cirrhotique		
Non cirrhotique[e]	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Cirrhotique	83 % (10/12)	100 % (4/4)
RVS en fonction de la charge virale à l'inclusion (ARN-VHC)		
⩽ 800 000 UI/mL[d]	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800 000 UI/mL[c]	94 % (34/36)	100 % (5/5)

a) Inclut les patients des études C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTON, C-EDGE TE et C-SCAPE.
b) Inclut les patients ayant présenté un rebond virologique.
c) Les deux patients rechuteurs avaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion > 800 000 UI/mL.
d) Les deux patients qui n'ont pas obtenu de RVS pour des raisons autres que l'échec virologique avaient un taux d'ARN-VHC à l'inclusion ⩽ 800 000 UI/mL.
e) Inclut 1 patient pour lequel le statut cirrhotique était « inconnu » dans l'étude C-SCAPE.

Étude clinique chez des patients présentant une HCC de génotype 1 atteints d'une maladie rénale chronique avancée :
Dans l'étude C-SURFER, une RVS globale a été obtenue chez 94 % (115/122) des patients recevant EBR + GZR pendant 12 semaines.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zepatier dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hépatite C chronique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration d'elbasvir/grazoprévir chez des patients infectés par le VHC, le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) médian est de 3 heures pour l'elbasvir (intervalle : 3 à 6 heures) et de 2 heures pour le grazoprévir (intervalle : 30 minutes à 3 heures). Pour l'elbasvir, la biodisponibilité absolue est estimée à 32 %. Pour le grazoprévir, la biodisponibilité absolue après une dose unique de 200 mg variait entre 15 et 27 % et après des doses multiples de 200 mg, elle variait entre 20 et 40 %.
Par rapport à l'administration à jeun, l'administration d'une dose unique d'elbasvir/grazoprévir avec un repas riche en graisses (900 kcal, 500 kcal d'origine lipidique) chez des volontaires sains a entraîné des diminutions de l'$ASC_{0\text{-}inf}$ et de la C_{max} de l'elbasvir d'environ 11 % et 15 % respectivement et des augmentations de l'$ASC_{0\text{-}inf}$ et de la C_{max} du grazoprévir d'environ 1,5 fois et 2,8 fois respectivement. Ces différences dans l'exposition à l'elbasvir et au grazoprévir ne sont pas cliniquement significatives ; par conséquent, elbasvir/grazoprévir peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Les propriétés pharmacocinétiques de l'elbasvir sont comparables chez les volontaires sains et chez les patients infectés par le VHC. Après administration par voie orale, les expositions au grazoprévir sont environ deux fois plus élevées chez les patients infectés par le VHC que chez les volontaires sains. Sur la base de la modélisation de pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC non cirrhotiques, la moyenne géométrique de l'$ASC_{0\text{-}24}$ et de la C_{max} à l'état d'équilibre de l'elbasvir à la dose de 50 mg étaient respectivement de 2 180 nM.h et 137 nM, et celles du grazoprévir à la dose de 100 mg étaient respectivement de 1 860 nM.h et 220 nM. Après administration une fois par jour d'elbasvir/grazoprévir chez des patients infectés par le VHC, les concentrations à l'état d'équilibre d'elbasvir et de grazoprévir étaient atteintes en 6 jours environ.

Distribution :
L'elbasvir et le grazoprévir sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines (> 99,9 % et 98,8 % respectivement). L'elbasvir et le grazoprévir sont liés à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée significativement chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique.

Élimination :
La moyenne géométrique de la demi-vie terminale apparente (coefficient de variation de la moyenne géométrique en %) est d'environ 24 (24 %) heures pour l'elbasvir 50 mg et d'environ 31 (34 %) heures pour le grazoprévir 100 mg chez les patients infectés par le VHC.

Biotransformation :
L'elbasvir et le grazoprévir sont éliminés en partie par métabolisme oxydatif, induit essentiellement par le CYP3A. Il n'a pas été détecté de métabolites circulants de l'elbasvir ou du grazoprévir dans le plasma humain.

Excrétion :
La voie fécale est la principale voie d'élimination de l'elbasvir et du grazoprévir ; la quasi-totalité de la dose radiomarquée (> 90 %) est récupérée dans les fèces, l'élimination dans les urines représentant moins de 1 % de la dose.

Linéarité/non-linéarité :
Les paramètres pharmacocinétiques de l'elbasvir sont à peu près dose-proportionnels dans l'éventail de doses de 5 à 100 mg une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques du grazoprévir augmentent de façon plus que dose-proportionnelle pour des doses allant de 10 à 800 mg une fois par jour chez les patients infectés par le VHC.

Pharmacocinétique chez les populations particulières :
Insuffisance rénale :
Chez des sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) qui n'étaient pas sous dialyse, les valeurs des ASC de l'elbasvir et du grazoprévir étaient augmentées de respectivement 86 % et 65 % par rapport aux sujets non infectés par le VHC ayant une fonction rénale normale (DFGe > 80 mL/min/1,73 m²). Chez les sujets non infectés par le VHC atteints d'insuffisance rénale sévère sous dialyse, les valeurs des ASC de l'elbasvir et du grazoprévir n'étaient pas modifiées par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations d'elbasvir n'étaient pas quantifiables dans les échantillons de dialysat. Moins de 0,5 % de la dose de grazoprévir a été récupéré dans le dialysat après une séance de dialyse de 4 heures.
Dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients infectés par le VHC, l'ASC de l'elbasvir et du grazoprévir étaient plus élevées respectivement de 25 % et de 10 % chez les patients sous dialyse et respectivement de 46 % et de 40 % chez les patients non dialysés atteints d'insuffisance rénale sévère par rapport à la valeur de l'ASC de l'elbasvir et du grazoprévir chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère.
Insuffisance hépatique :
Chez les sujets non infectés par le VHC présentant une atteinte hépatique légère (Child-Pugh A [CP-A], score de 5 ou 6), l'$ASC_{0\text{-}inf}$ de l'elbasvir a diminué de 40 % et l'$ASC_{0\text{-}24}$ à l'état d'équilibre du grazoprévir a augmenté de 70 % par rapport aux sujets sains appariés.
Chez les sujets non infectés par le VHC présentant une atteinte hépatique modérée (Child-Pugh B [CP-B], score de 7 à 9) et une atteinte hépatique sévère (Child-Pugh C [CP-C], score de 10 à 15), l'ASC de l'elbasvir a diminué respectivement de 28 % et de 12 % tandis que l'$ASC_{0\text{-}24}$ à l'état d'équilibre du grazoprévir est augmentée respec-

tivement de 5 fois et de 12 fois par rapport aux sujets sains appariés (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications).

Les analyses PK de population des patients infectés par le VHC dans les études de phases II et III ont démontré que l'ASC_{0-24} du grazoprévir à l'état d'équilibre a augmenté d'environ 65 % chez les patients infectés par le VHC présentant une cirrhose compensée (toutes avec CP-A) par rapport aux patients infectés par le VHC non cirrhotiques, alors que l'ASC de l'elbasvir à l'état d'équilibre était similaire dans les deux populations (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique d'elbasvir/grazoprévir chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets âgés :

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, les ASC estimées de l'elbasvir et du grazoprévir sont plus élevées de respectivement 16 % et 45 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus par rapport aux sujets de moins de 65 ans. Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes ; par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprévir en fonction de l'âge n'est recommandé (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Sexe :

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, les ASC estimées de l'elbasvir et du grazoprévir sont plus élevées de respectivement 50 % et 30 % chez les femmes par rapport aux hommes. Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes ; par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprévir en fonction du sexe n'est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Poids/IMC :

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, il n'a pas été observé d'effet du poids sur la pharmacocinétique de l'elbasvir. L'ASC estimée du grazoprévir est plus élevée de 15 % chez un sujet pesant 53 kg comparé à un sujet pesant 77 kg. Cette modification n'est pas cliniquement pertinente pour le grazoprévir. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprévir en fonction du poids ou de l'IMC n'est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Race/Origine ethnique :

Dans les analyses de pharmacocinétiques de population, les ASC estimées de l'elbasvir et du grazoprévir sont plus élevées de respectivement 15 % et 50 % chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets blancs. Les estimations de pharmacocinétique de population de l'exposition à l'elbasvir et au grazoprévir étaient comparables entre les sujets blancs et les sujets noirs/afro-américains. Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes ; par conséquent, aucun ajustement de la dose d'elbasvir/grazoprévir en fonction de la race ou du groupe ethnique n'est recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement avec l'elbasvir ou le grazoprévir, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Il n'a pas été réalisé d'étude de cancérogenèse avec l'elbasvir et le grazoprévir.

Développement embryofœtal et post-natal :

Elbasvir :

Elbasvir a été administré à des rats et des lapins sans mettre en évidence d'effets sur le développement embryo-fœtal ni sur le développement post-natal jusqu'aux doses les plus élevées testées (correspondant à des expositions de 9 et 17 fois celle chez l'homme respectivement chez le rat et le lapin). Chez le rat et le lapin, un passage de l'elbasvir à travers la barrière placentaire a été mis en évidence. L'elbasvir a été excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations 4 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles.

Grazoprévir :

Grazoprévir a été administré à des rats et des lapins sans mettre en évidence d'effets sur le développement embryo-fœtal ni sur le développement post-natal jusqu'aux doses les plus élevées testées (correspondant à des expositions de 79 et 39 fois celle chez l'homme respectivement chez le rat et le lapin). Chez le rat et le lapin, un passage du grazoprévir à travers la barrière placentaire a été mis en évidence. Le grazoprévir a été excrété dans le lait de rates allaitantes à des concentrations inférieures à 1 fois les concentrations plasmatiques maternelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité jusqu'à utilisation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

AMM EU /1/16/1119/001 ; CIP 3400930061701 (2016, RCP rév 05.07.17).

Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans l'indication « traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotypes 1 et 4 chez les adultes ».

Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, la prise en charge est subordonnée au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et ce uniquement pour les patients :

- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894180081 (comprimé) : 342,050 €.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ZERBAXA®

ceftolozane, tazobactam

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 1 g/0,5 g (de couleur blanche à jaunâtre) : Flacon de 20 ml. Boîte de 10.

COMPOSITION	*p flacon**
Sulfate de ceftolozane exprimé en ceftolozane (DCI)	1 g
Tazobactam sodique exprimé en tazobactam (DCI)	0,5 g

Excipients : chlorure de sodium, arginine, acide citrique anhydre.

Excipient à effet notoire : sodium (10 mmol soit 230 mg/flacon).**

* Après reconstitution avec 10 ml de solvant, le volume total de solution dans le flacon est de 11,4 ml, contenant 88 mg/ml de ceftolozane et 44 mg/ml de tazobactam.

** Lorsque la poudre est reconstituée avec 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), le flacon contient 11,5 mmol (265 mg) de sodium.

DC INDICATIONS

Zerbaxa est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (cf Pharmacodynamie) :

- infections intra-abdominales compliquées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- pyélonéphrite aiguë ;
- infections urinaires compliquées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine > 50 ml/min est présentée par type d'infection dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min

Type d'infection	Infection intra-abdominale compliquée*	Infection urinaire compliquée, Pyélonéphrite aiguë
Dose	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam
Fréquence d'administration	Toutes les 8 heures	Toutes les 8 heures
Durée de perfusion	1 heure	1 heure
Durée de traitement	4 - 14 jours	7 jours

* Doit être utilisé en association avec le métronidazole si des pathogènes anaérobies sont suspectés.

Populations particulières :

sujet âgé (⩾ 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés en fonction de l'âge seul (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée [ClCr] > 50 ml/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la posologie doit être adaptée comme indiqué dans le tableau 2 (cf Pharmacodynamie, Modalités manipulation/élimination).

Tableau 2 : Dose pour administration intraveineuse du ceftolozane/tazobactam chez les patients ayant une clairance de la créatinine ⩽ 50 ml/min

ClCr estimée (ml/min)*	Schéma posologique recommandé de Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam)**
30 à 50	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
15 à 29	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse	Dose de charge unique de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)

* ClCr estimée selon la formule de Cockcroft-Gault.

** Toutes les doses de Zerbaxa sont administrées par voie intraveineuse en perfusion d'une heure et sont recommandées pour toutes les indications. La durée du traitement doit suivre les recommandations du tableau 1.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du ceftolozane/tazobactam chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Zerbaxa est administré en perfusion intraveineuse.

La durée de perfusion est d'une heure pour 1 g/0,5 g de Zerbaxa.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit :

Voir la rubrique Incompatibilités pour les incompatibilités. Voir la rubrique Modalités manipulation/élimination pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- Hypersensibilité à un agent antibactérien de la classe des céphalosporines ;
- Réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois fatales peuvent survenir (cf Contre-indications, Effets indésirables). Si une réaction allergique sévère se produit pendant le traitement par ceftolozane/tazobactam, le médicament doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines peuvent également être hypersensibles au ceftolozane/tazobactam.

Le ceftolozane/tazobactam est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftolozane, au tazobactam ou aux céphalosporines (cf Contre-indications).

Le ceftolozane/tazobactam est aussi contre indiqué chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes) (cf Contre-indications).

Le ceftolozane/tazobactam doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tout autre type de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines.

Effet sur la fonction rénale :

Une altération de la fonction rénale a été observée chez les patients recevant du ceftolozane/tazobactam.

Insuffisance rénale :

La dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée selon la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration : tableau 2).

Dans les essais cliniques, l'efficacité de ceftolozane/tazobactam était plus faible chez les patients ayant initialement une insuffisance rénale modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale ou légèrement altérée. Les patients initialement atteints d'insuffisance rénale doivent être fréquemment surveillés au cours du traitement pour détecter toutes modifications de la fonction rénale et la dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée si nécessaire.

Limites des données cliniques :

Les patients immunodéprimés et les patients présentant une neutropénie sévère ont été exclus des études cliniques.

Dans un essai, chez les patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées, le diagnostic le plus fréquent était une perforation appendiculaire ou un abcès péri-appendiculaire (420/970 [43,3 %] patients), dont 137/420 (32,6 %) avaient initialement une péritonite diffuse. Environ 82 % de tous les patients dans l'essai avaient un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) < 10 et 2,3 % avaient initialement une bactériémie. Chez les patients cliniquement évaluables (CE), les taux de guérison clinique pour ceftolozane/tazobactam étaient de 95,9 % chez 293 patients âgés de moins de 65 ans et de 87,8 % chez 82 patients âgés de 65 ans ou plus.

Les données d'efficacité clinique chez les patients atteints d'une infection compliquée des voies urinaires basses sont limitées. Dans un essai randomisé et contrôlé contre substance active, 18,2 % (126/693) des patients microbiologiquement évaluables (ME) avaient une infection compliquée des voies urinaires basses, parmi lesquels 60/126 patients ont été traités par ceftolozane/tazobactam. Un de ces 60 patients avait initialement une bactériémie.

Diarrhée associée à Clostridium difficile :

Des colites et des colites pseudomembraneuses associées aux antibiotiques ont été rapportées avec le ceftolozane/tazobactam (cf Effets indésirables). La sévérité de ces types d'infections peut varier d'infections bénignes à des infections engageant le pronostic vital. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftolozane/tazobactam. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par le ceftolozane/tazobactam et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés.

Micro-organismes non sensibles :

L'utilisation de ceftolozane/tazobactam peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection au cours ou après le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Le ceftolozane/tazobactam n'est pas actif contre les bactéries produisant des enzymes bêta-lactamases qui ne sont pas inhibées par tazobactam. Voir la rubrique Pharmacodynamie.

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique :

Le test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif pendant le traitement avec le ceftolozane/tazobactam. L'incidence de la séroconversion du TDA chez des patients recevant ceftolozane/tazobactam était de 0,2 % dans les essais cliniques. Dans les études cliniques, il n'y avait aucun signe d'hémolyse chez les patients qui ont développé un TDA positif sous traitement.

Teneur en sodium :

Le ceftolozane/tazobactam contient 10 mmol (230 mg) de sodium par flacon. Le flacon reconstitué avec 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) contient 11,5 mmol (265 mg) de sodium. Cette information doit être prise en compte lors du traitement de patients suivant un régime contrôlé en sel.

DC INTERACTIONS

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses significatives entre le ceftolozane/tazobactam et les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Les études *in vitro* ont montré que le ceftolozane, le tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam n'inhibaient pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'induisaient pas les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Le ceftolozane et le tazobactam n'ont pas été des substrats de la P-gp ou de la BCRP et le tazobactam n'a pas été un substrat d'OCT2, *in vitro* à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Des données *in vitro* indiquent que le ceftolozane n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de BCRP, d'OATP1B1, d'OATP1B3, d'OCT1, d'OCT2, de MRP, de BSEP, d'OAT1, d'OAT3, de MATE1 ou de MATE2-K à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Des données *in vitro* indiquent que ni le tazobactam ni son métabolite M1 ne sont des inhibiteurs des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou BSEP à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Le tazobactam est un substrat de l'OAT1 et l'OAT3. *In vitro*, le tazobactam a inhibé les transporteurs OAT1 et OAT3 humains, avec des valeurs de CI_{50} de 118 et 147 µg/mL, respectivement. Dans une étude clinique, l'administration concomitante de ceftolozane/tazobactam et de furosémide, un substrat d'OAT1 et d'OAT3, n'a pas augmenté significativement l'exposition plasmatique du furosémide (rapports des moyennes géométriques de 0,83 et 0,87 pour la C_{max} et l'ASC, respectivement). Cependant,

les substances actives qui inhibent OAT1 ou OAT3 (probénécide par exemple) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du tazobactam.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du ceftolozane/tazobactam chez les femmes enceintes. Le tazobactam traverse la barrière placentaire. Le passage placentaire du ceftolozane n'est pas connu.

Les études effectuées chez l'animal avec le tazobactam ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique) sans signe d'effet tératogène. Les études avec ceftolozane chez le rat et la souris n'ont pas montré de signe de toxicité sur les fonctions de reproduction ni de tératogénicité. Le ceftolozane administré à des rates pendant la gestation et l'allaitement a été associé à une diminution du réflexe de sursaut auditif chez les jeunes mâles le 60e jour postnatal (JPN) (cf Sécurité préclinique).

Zerbaxa doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques possibles pour la femme enceinte et le fœtus.

ALLAITEMENT :

L'excrétion dans le lait maternel du ceftolozane et du tazobactam n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir du traitement par Zerbaxa en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FERTILITÉ :

Les effets du ceftolozane et du tazobactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études de fertilité chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité et l'accouplement après l'administration intrapéritonéale de tazobactam ou l'administration intraveineuse de ceftolozane (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zerbaxa peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après administration de Zerbaxa (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Zerbaxa a été évalué dans des études cliniques de phase III contrôlées contre comparateurs menées dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrite), incluant un total de 1015 patients, traités par Zerbaxa (1 g/0,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures, avec adaptation de la posologie selon la fonction rénale le cas échéant) pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents (⩾ 3 % dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été les suivants : nausées, céphalées, constipation, diarrhée, et fièvre et ont été généralement de sévérité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques menées avec Zerbaxa.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) (voir tableau 3).

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques avec ceftolozane/tazobactam (N = 1015)

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose y compris oropharyngée et vulvovaginale, colite à *Clostridium difficile*, infection urinaire fongique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombocytose
Peu fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie
Peu fréquent	Hyperglycémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, vertiges
Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral ischémique
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie, angine de poitrine
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Phlébite, thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausée, diarrhée, constipation, vomissement, douleur abdominale
Peu fréquent	Gastrite, distension abdominale, dyspepsie, flatulences, iléus paralytique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, réactions au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Élévation des transaminases (ALAT et ASAT)
Peu fréquent	Test de Coombs positif, augmentation de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) sérique, augmentation de la phosphatase alcaline sérique

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience de surdosage avec Zerbaxa. La dose unique la plus élevée de Zerbaxa utilisée dans les essais cliniques était de 3 g/1,5 g de ceftolozane/tazobactam administrée à des volontaires sains.

En cas de surdosage, Zerbaxa doit être arrêté et un traitement symptomatique administré. Zerbaxa peut être éliminé par hémodialyse. Environ 66 % du ceftolozane, 56 % du tazobactam et 51 % du métabolite M1 du tazobactam ont été éliminés par dialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes (Code ATC : J01DI54).

Mécanisme d'action :

Le ceftolozane est un antimicrobien de la classe des céphalosporines. Le ceftolozane exerce une activité bactéricide en se liant à d'importantes protéines de liaison aux pénicillines (PLP), entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire.

Le tazobactam est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. C'est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases de Classe A Moléculaire, incluant les enzymes CTX-M, SHV, et TEM. Voir ci-dessous.

Mécanismes de résistance :

Les mécanismes de résistance bactérienne au ceftolozane/tazobactam incluent :

1. Production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le tazobactam (voir ci-dessous) ;
2. Modification des PLPs.

Le tazobactam n'inhibe pas toutes les enzymes de classe A.

De plus, le tazobactam n'inhibe pas les types de bêta-lactamases suivants :

1. Les enzymes AmpC (produites par *Enterobacteriaceae*),
2. Les sérines carbapénémases (par exemple, les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* [KPCs]),
3. Les métallo-bêta-lactamases (par exemple, la New Delhi métallo-bêta-lactamase [NDM]),
4. Les bêta-lactamases de la classe D de Ambler (OXA-carbapénémases).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Pour ceftolozane, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice du ceftolozane pour l'organisme infectieux a été reconnue comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité dans les modèles animaux d'infection.

Pour tazobactam, l'index pharmacodynamique (PD) associé à l'efficacité correspond au pourcentage de l'intervalle de dose durant lequel la concentration plasmatique du tazobactam est supérieure à une valeur seuil (T% > seuil). La concentration seuil requise dépend de l'organisme, de la quantité et du type de β-lactamase produite.

Concentrations critiques :

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

	Concentration Minimales Inhibitrices (mg/l)	
Pathogène	Sensible	Résistant
Enterobacteriaceae	⩽ 1	> 1
P. aeruginosa	⩽ 4	> 4

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques :

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, listées sous chaque indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Zerbaxa :

Infections intra-abdominales compliquées :

Bactéries à Gram négatif :

- *Enterobacter cloacae* ;
- *Escherichia coli* ;
- *Klebsiella oxytoca* ;
- *Klebsiella pneumoniae* ;
- *Proteus mirabilis* ;
- *Pseudomonas aeruginosa.*

Bactéries à Gram positif :

- *Streptococcus anginosus* ;
- *Streptococcus constellatus* ;
- *Streptococcus salivarius.*

Infections urinaires compliquées, y compris pyélonéphrite :

Bactéries à Gram négatif :

- *Escherichia coli* ;
- *Klebsiella pneumoniae* ;
- *Proteus mirabilis.*

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils seraient sensibles à Zerbaxa en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- *Citrobacter freundii* ;
- *Citrobacter koseri* ;
- *Enterobacter aerogenes* ;
- *Morganella morganii* ;
- *Proteus vulgaris* ;
- *Serratia liquefacians* ;
- *Serratia marcescens.*

Les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftolozane/tazobactam :

- *Staphylococcus aureus* ;
- *Enterococcus faecalis* ;
- *Enterococcus faecium.*

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zerbaxa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'infection intra-abdominale compliquée et l'infection urinaire compliquée (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent quasi-proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 250 mg à 3 g de ceftolozane et de 500 mg à 1,5 g de tazobactam. Il n'est pas observé d'accumulation notable du ceftolozane/tazobactam après plusieurs perfusions IV d'une heure de ceftolozane/tazobactam 1 g/0,5 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du ceftolozane est indépendante de la dose.

Distribution :

La liaison du ceftolozane et du tazobactam aux protéines plasmatiques humaines est faible (environ 16 % à 21 % et 30 % respectivement). Chez des hommes adultes sains (n = 51), le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (coefficient de variation CV %) de ceftolozane/tazobactam après une dose unique de 1 g/0,5 g IV était de 13,5 l (21 %) et 18,2 l (25 %) pour le ceftolozane et le tazobactam respectivement, soit similaire au volume du liquide extracellulaire.

Biotransformation :

Le ceftolozane est éliminé dans les urines sous forme inchangée et ne semble donc pas être métabolisé de façon notable. Le cycle bêta-lactame du tazobactam est hydrolysé pour former le métabolite M1 du tazobactam, pharmacologiquement inactif.

Élimination :

Le ceftolozane, tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Après administration par voie IV d'une dose unique de 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam chez des hommes adultes sains, plus de 95 % du ceftolozane étaient excrétés dans les urines sous forme inchangée. Plus de 80 % du tazobactam étaient éliminés sous forme inchangée, la quantité restante étant excrétée sous forme du métabolite M1 du tazobactam. Après administration d'une dose unique de ceftolozane/tazobactam, la clairance rénale du ceftolozane (3,41 - 6,69 l/h) était comparable à la clairance plasmatique (4,10 - 6,73 l/h) ainsi qu'au taux de filtration glomérulaire pour la fraction non liée, ce qui semble indiquer que le ceftolozane est éliminé par le rein via la filtration glomérulaire.

Chez les adultes sains ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination moyenne terminale du ceftolozane et du tazobactam est respectivement d'environ 3 heures et 1 heure.

Linéarité/non-linéarité :

La C_{max} et l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent de façon proportionnelle à la dose administrée. Les concentrations plasmatiques du ceftolozane/tazobactam n'augmentent pas de façon notable après plusieurs perfusions IV à des doses allant jusqu'à 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du ceftolozane est indépendante de la dose.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Le ceftolozane/tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du ceftolozane ont été augmentées jusqu'à 1,26 fois, 2,5 fois et 5 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux sujets sains ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du tazobactam sont respectivement augmentées jusqu'à 1,3 fois, 2 fois et 4 fois environ. Une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir des expositions systémiques comparables à celles obtenues avec une fonction rénale normale (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, environ deux tiers de la dose administrée de ceftolozane/tazobactam sont éliminés par l'hémodialyse. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose recommandée est une dose de charge unique de 500 mg/250 mg de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/50 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. En cas d'hémodialyse, la dose doit être administrée immédiatement après la fin de la dialyse (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :

Dans la mesure où le ceftolozane/tazobactam n'est pas métabolisé par le foie, la clairance systémique du ceftolozane/tazobactam ne devrait pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).

Sujets âgés :

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune tendance cliniquement significative de l'exposition n'a été constatée en fonction de l'âge. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam en fonction de l'âge seul n'est recommandée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Sexe :

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative de l'ASC n'a été observée pour le ceftolozane (116 hommes par rapport à 70 femmes) et pour le tazobactam (80 hommes par rapport à 50 femmes). Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

Groupe ethnique :

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative de l'ASC du ceftolozane/tazobactam n'a été observée chez les sujets caucasiens (n = 156) par rapport à tous les autres groupes ethniques combinés (n = 30). Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du groupe ethnique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse avec le ceftolozane/tazobactam.

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique : le ceftolozane administré à des rates pendant la gestation et l'allaitement a été associé à une diminution du réflexe de sursaut auditif chez les jeunes mâles le 60e jour postnatal (JPN) aux doses maternelles de 300 mg/kg/jour et 1000 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition plasmatique au ceftolozane (ASC) après une administration de 300 mg/kg/jour est à peu près équivalente à celle observée chez l'homme à des doses thérapeutiques.

Une altération du développement péri et postnatal (poids de la portée plus faible, augmentation de la mortalité dès la naissance ou des nouveau-nés) associée à une toxicité maternelle ont été observées après administration intrapéritonéale de tazobactam chez la rate.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois.

A conserver au réfrigérateur (2° C - 8° C).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 4 jours entre 2 et 8° C. Le médicament est photosensible et doit être protégé de la lumière lorsqu'il n'est pas conservé dans le carton d'origine.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant

utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8° C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être suivie pour préparer la solution pour perfusion.

Préparation des doses :

La poudre pour solution à diluer pour perfusion est reconstituée avec 10 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) par flacon ; après reconstitution, le flacon doit être agité doucement pour dissoudre la poudre. Le volume final est d'environ 11,4 ml. La concentration obtenue est d'environ 132 mg/ml (88 mg/ml de ceftolozane et 44 mg/ml de tazobactam).

Attention : la solution reconstituée ne doit pas être injectée directement.

- Pour préparer la dose de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam : prélever tout le contenu (environ 11,4 ml) du flacon de solution reconstituée en utilisant une seringue et le transférer dans une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Les préparations qui suivent se rapportent aux ajustements de dose pour les patients atteints d'insuffisance rénale :

- Pour préparer la dose de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam : prélever 5,7 ml du contenu du flacon de solution reconstituée et les transférer dans une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.
- Pour préparer la dose de 250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam : prélever 2,9 ml du contenu du flacon de solution reconstituée et les transférer dans une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.
- Pour préparer la dose de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam : prélever 1,2 ml du contenu du flacon de solution reconstituée et les transférer dans une poche pour perfusion contenant 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

La solution pour perfusion de Zerbaxa est limpide et incolore à légèrement jaune.

Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à une prescription hospitalière.

AMM 3400930036235 (2015, RCP rév 14.04.16).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp&Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : www.msd-france.com

ZESTORETIC ®

lisinopril, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 20 mg/12,5 mg (rond, gravé « 20 12.5 » sur une face et présentant une barre de sécabilité* sur l'autre face ; blanc) : Étuis de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

COMPOSITION	*p cp*
Lisinopril (DCI) anhydre	20 mg
(sous forme dihydratée 21,8 mg/cp)	
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg

Excipients : mannitol, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

- Fonction rénale normale : la posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne à heure régulière.

  CTJ : 0,21 €.
- Insuffisance rénale :
  - Clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min : la posologie initiale habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne.
  - La baisse physiologique de la fonction rénale due à l'âge doit être prise en compte pour la détermination de la dose initiale.
  - Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.
  - Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou créatininémie supérieure à 250 micromol/l : contre-indication.

  CTJ : 0,11 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au lisinopril, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfamides ;
- Antécédent d'angio-œdème associé à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement) ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ;
- Anurie ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Encéphalopathie hépatique ;
- L'association de Zestoretic à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypotension symptomatique :

Au cours du traitement de l'hypertension artérielle non compliquée, il est rare d'observer une hypotension symptomatique. Néanmoins, une hypotension peut survenir plus fréquemment lorsque le lisinopril est administré chez l'hypertendu présentant une déplétion hydrique (e.g. traitement diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements) ou en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (cf Interactions, Effets indésirables). Un suivi des électrolytes sériques doit être effectué chez de tels patients, à intervalles réguliers.

En cas de risque accru d'hypotension symptomatique, l'initiation du traitement et l'adaptation posologique doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Ces précautions s'appliquent également aux patients présentant une pathologie ischémique cardiaque ou cérébro-vasculaire, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée et recevoir, si nécessaire, une perfusion IV de sérum salé. La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement ; il peut généralement être poursuivi sans difficulté après correction de la volémie et normalisation de la pression artérielle.

En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère (définie par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle). Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une pression artérielle normale ou basse, le lisinopril peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie, ou un arrêt du traitement par le lisinopril peuvent être nécessaires.

Hypotension à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde :

Zestoretic est indiqué exclusivement dans l'hypertension artérielle et ne doit pas être administré à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients risquant de présenter une détérioration hémodynamique sévère supplémentaire après traitement par vasodilatateur ; en cas de survenue d'un infarctus du myocarde accompagné de détérioration hémodynamique sévère, il est prudent d'envisager l'arrêt de Zestoretic.

Sténose valvulaire aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Comme avec les autres IEC, le lisinopril doit être administré avec précaution en cas de sténose de la valve mitrale et en cas d'obstruction du flot ventriculaire gauche telle que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Altération de la fonction rénale :

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être appropriés chez les patients présentant une insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est ⩽ 30 ml/min, ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée ou sévère. En cas d'insuffisance rénale (Cl_{cr} < 80 ml/min), la posologie initiale du lisinopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, puis ajustée en fonction de la réponse au traitement. L'association lisinopril-hydrochlorothiazide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale (ClCr ⩽ 80 ml/min) avant qu'une titration de chacun des principes actifs n'ait démontré la nécessité d'une administration aux doses présentes dans un comprimé.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (définie par une clairance de la créatinine comprise entre 30 ml/min et 80 ml/min), le traitement doit être initié par une posologie initiale réduite de moitié, puis celle-ci sera éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique.

Chez ces malades et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas d'insuffisance cardiaque, une chute tensionnelle accompagnant l'initiation du traitement par IEC peut majorer l'altération de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique traités par IEC, des élévations de l'urémie et de la créatininémie, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrites. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale. En cas d'hypertension réno-vasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Le traitement doit alors être instauré sous surveillance médicale attentive, à posologie faible, avec une augmentation prudente des doses. Les diurétiques pouvant contribuer à la survenue de ces effets, ils doivent donc être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par le lisinopril-hydrochlorothiazide.

Chez certains hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante apparente, des cas d'augmentation de l'urémie et de la créatininémie, habituellement mineurs et transitoires, ont été observés, en particulier lorsque le lisinopril était associé à un diurétique. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du traitement par diurétique et/ou lisinopril doivent être envisagés.

Traitement diurétique préalable :

Le traitement diurétique doit être interrompu 2 à 3 jours avant d'instaurer le traitement par Zestoretic. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être initié avec le lisinopril seul à une dose de 5 mg.

Transplantation rénale :

Zestoretic ne doit pas être utilisé en cas de transplantation rénale puisqu'il n'y a pas d'expérience chez les patients ayant fait récemment l'objet d'une greffe de rein.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés :

Zestoretic n'est pas indiqué chez les patients nécessitant une dialyse pour insuffisance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez les patients hémodialysés avec des membranes de haute perméabilité (ex : AN69) et traités par IEC. Chez ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane ou d'une autre classe d'antihypertenseurs devra être envisagée.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des LDL :

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par IEC au cours de l'aphérèse des LDL utilisant du dextran sulfate. Elles ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Maladie hépatique :

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie, car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique (cf Contre-indications). En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Dans de très rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique ou une hépatite et évolue vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. En cas d'apparition d'ictère ou d'élévation marquée des enzymes hépatiques chez un patient traité par Zestoretic, le traitement doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en œuvre.

Intervention chirurgicale/anesthésie :

Au cours d'interventions chirurgicales majeures ou d'anesthésies utilisant des produits hypotenseurs, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme liée à ce mécanisme, celle-ci peut être prise en charge par correction de la volémie.

Effets métaboliques et endocriniens :

Chez le patient diabétique traité par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1er mois de traitement par IEC (cf Interactions). Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut être nécessaire. L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

Une augmentation des taux de cholestérol et des triglycérides peut être associée à un traitement par diurétique thiazidique.

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique. Toutefois, le lisinopril peut augmenter l'acide urique urinaire et donc atténuer l'hyperuricémie engendrée par l'hydrochlorothiazide.

Equilibre hydroélectrolytique :

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée à intervalles réguliers.

Une hypotension ou d'autres signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés.

Les diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et hypochlorémie, alcalose). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, endormissement, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Une déplétion chlorée est en général légère et ne nécessite pas de traitement.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Natrémie :

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients œdémateux lors de température élevée.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf Effets indésirables, Surdosage).

Kaliémie :

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez des patients traités par IEC, y compris par le lisinopril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie sont : les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, les patients en insuffisance cardiaque congestive, les sujets âgés, les patients traités par diurétiques épargneurs de potassium, potassium, ou prenant des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que ceux traités par d'autres produits médicaments hyperkaliémiants (ex : héparine). Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (cf Interactions).

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les patients présentant un espace QT long à l'ECG sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou médicamenteuse. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Fonction rénale et diurétiques :

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie).

Chez le sujet âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft*, par exemple :

* Cl_{cr} = (140 - âge) x poids/0.814 x créatininémie

avec :

- l'âge exprimé en années,
- le poids en kg
- la créatininémie en micromol/L.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.
Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Hypersensibilité/Angio-œdème :
Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans des cas peu fréquents chez des patients traités par IEC, y compris par le lisinopril. Cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement.
Dans ces cas, le lisinopril doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité et surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Une période prolongée d'observation peut être nécessaire, même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.
De très rares cas de décès liés à un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été observés. L'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies aériennes, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, un traitement d'urgence doit être appliqué, ce traitement pouvant comprendre l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la liberté des voies aériennes. Une surveillance médicale attentive doit être maintenue jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.
Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.
Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (cf Contre-indications).
Des cas de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques, avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). En cas de survenue de réaction de photosensibilisation sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil et aux UVA artificiels.

Désensibilisation :
Les patients traités par IEC au cours d'une désensibilisation (ex : venin d'hyménoptère) présentent des réactions anaphylactoïdes prolongées. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement l'IEC mais elles sont réapparues lors de la ré-administration accidentelle du traitement.

Neutropénie/Agranulocytose :
Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées au cours du traitement par IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement. Le lisinopril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement concomitant par immunosuppresseur, allopurinol ou procainamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive. Si le lisinopril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des leucocytes est recommandée et il convient d'informer le patient de signaler tout signe d'infection.

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :
Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfonamide, seuls quelques cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour sans lien de causalité définitif avec la prise de l'hydrochlorothiazide. Les symptômes qui incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires surviennent en général quelques heures ou quelques semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte définitive de la vision. Le premier traitement consiste à arrêter aussi rapidement que possible l'hydrochlorothiazide. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire demeure non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfonamides.

Origine ethnique :
Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.
Comme avec les autres IEC, l'effet antihypertenseur du lisinopril peut être moins marqué chez les patients de population noire que chez les autres populations de patients ; à cause d'une prévalence accrue de patients à faible activité rénine dans la population noire hypertendue.

Toux :
La survenue de toux a été rapportée lors de l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par son aspect non productif, sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.
La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

Lithium :
Zestoretic est généralement déconseillé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (cf Interactions).

Sportifs :
L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Sujets âgés :
La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). La dose initiale sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Enfant :
L'efficacité et la tolérance de Zestoretic chez l'enfant n'ayant pas été établies, son utilisation chez l'enfant est déconseillée.

Allaitement :
L'administration de Zestoretic est déconseillée chez la femme qui allaite (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Liées au lisinopril et à l'hydrochlorothiazide :

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone :
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Activateurs du plasminogène tissulaire :
L'association avec des activateurs du plasminogène tissulaire peut augmenter le risque d'angio-œdème.

Déconseillées :
- Lithium : augmentation de la lithémie, avec signes de surdosage en lithium pouvant atteindre des valeurs toxiques, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion rénale et urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'acide acétylsalicylique :
  L'administration chronique d'AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) peut diminuer l'effet antihypertenseur d'un IEC. Les AINS et les IEC peuvent exercer un effet additif sur la détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée comme les personnes âgées ou déshydratées.
  AINS : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, sujets traités par diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geqslant$ 1 g par prise et/ou $\geqslant$ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geqslant$ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
  Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

A prendre en compte :
- Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alpha-bloquants (doxazosine, prazosine, urapidil) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

Liées au lisinopril :

Déconseillées :
- Aliskiren : risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. De plus, cette association est contre-indiquée chez le patient diabétique ou insuffisant rénal.
- Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) : sauf en cas d'hypokaliémie : risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
- Potassium (sels de) : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Estramustine : risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants) : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. Ce phénomène semble être plus susceptible de se produire pendant les premières semaines de traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). Renforcer l'autosurveillance glycémique.
- Diurétiques hypokaliémiants :
  Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

  Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Eplerenone : majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.
- Spironolactone : avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

A prendre en compte :
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.
- Gliptines : majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Médicaments hyperkaliémiants :
  Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
  L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie, devenant potentiellement létale. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
  Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.
  Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.
- Sels d'or : avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, vertiges, hypotension, éventuellement collapsus).

Autres interactions :
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.
- Allopurinol : l'administration concomitante d'IEC et d'allopurinol augmente le risque de lésions rénales et peut conduire à un risque accru de leucopénie.
- Agents cytostatiques, immunosuppresseurs, procainamide : l'administration concomitante d'IEC peut entraîner un risque accru de leucopénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :
  Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.
  Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
- Carbamazépine : risque d'hyponatrémie symptomatique. Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.
- Digitaliques : risque d'hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :
  Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
  Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :
  - soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
  - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

  Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par IEC.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (sauf sultopride cf. association déconseillée) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ; certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, thioridazine), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Médicaments hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments, qui peuvent entraîner une hypokaliémie ou une perte de potassium peuvent potentialiser l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide et sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques

hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, des dérivés de l'acide salicylique, du tétracosactide, du carbenoxolone, de la corticotropine (ACTH), des stéroïdes et de l'amphotéricine B (voie IV). Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

A prendre en compte :
- Autres médicaments hyponatrémiants : majoration du risque d'hyponatrémie.
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium. Si un traitement par des suppléments calciques ou de la vitamine D doit être prescrit, la calcémie devra être surveillée et les doses ajustées en conséquence.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

Autres interactions :
- Cholestyramine : risque de retard ou de réduction de l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Par conséquent, les diurétiques sulfonamides doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4-6 heures après la prise de ce traitement.
- Myorelaxants non dépolarisants : risque de potentialisation des effets des myorelaxants non dépolarisants (tubocurarine par exemple) par les diurétiques thiazidiques.
- Suppléments en potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique : l'effet hypokaliémiant des diurétiques thiazidiques est généralement atténué par l'effet hyperkaliémiant du lisinopril. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium ainsi que d'autres médicaments pouvant augmenter la kaliémie (héparine, cotrimoxazole), en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale, peut conduire à une augmentation significative de la kaliémie. Si une utilisation concomitante de l'association lisinopril-hydrochlorothiazide et de l'un de ces médicaments est jugée nécessaire, celle-ci devra se faire avec précaution et une surveillance fréquente de la kaliémie.
- Antidiabétiques : risque d'altération de la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut être nécessaire.
- Diazoxide : risque de potentialisation de l'effet hyperglycémique du diazoxide.
- Autres agents vasopresseurs : risque de diminution de la réponse artérielle à la noradrénaline. Cette diminution n'est toutefois pas suffisante pour altérer l'efficacité des vasopresseurs lors d'une utilisation thérapeutique.
- Médicaments cytotoxiques : les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
- Alcool, barbituriques ou anesthésiques : risque d'aggravation de l'hypotension orthostatique par la prise concomitante d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.
- Amantadine : risque de majoration de survenue d'effets indésirables causés par l'amantadine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Lisinopril :

> L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

Lisinopril :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Zestoretic 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable, au cours de l'allaitement, Zestoretic 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable, est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Zestoretic 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable, durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Zestoretic 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable, est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme d'autres antihypertenseurs, Zestoretic peut avoir un effet, d'intensité légère à modérée, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets apparaissent particulièrement au début du traitement ou lorsque la dose est modifiée, et également lorsqu'il est utilisé en combinaison avec de l'alcool, mais ceux-ci dépendent de la sensibilité de l'individu.

Les patients amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent être attentifs à la survenue possible de vertiges et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la toux, les sensations vertigineuses, l'hypotension, des maux de tête qui peuvent survenir dans 1 à 10 % des patients traités. Dans les études cliniques, les effets indésirables ont habituellement été d'intensité légère et transitoire, et dans la plupart des cas, n'ont pas exigé l'interruption du traitement.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par lisinopril et/ou hydrochlorothiazide selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 10 %), fréquent (⩾ 1 %, < 10 %), peu fréquent (⩾ 0,1, < 1 %), rare (⩾ 0,01, < 0,1 %), très rare (< 0,01 %), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liés à l'association lisinopril/hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Anémie
Très rare	Dépression de la moelle osseuse, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique
Troubles endocriniens	
Rare	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Goutte
Rare	Hyperglycémie, hypokaliémie, hyperuricémie, hyperkaliémie
Affections du système nerveux et affections psychiatriques	
Fréquent	Etourdissements, céphalées, paresthésie
Peu fréquent	Symptômes dépressifs
Rare	Troubles olfactifs
Affections cardiovasculaires	
Fréquent	Troubles orthostatiques (dont hypotension), syncope
Peu fréquent	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Rare	Pancréatite
Très rare	Angio-œdème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique. Très rarement, il a été rapporté chez certains patients une évolution d'une hépatite en insuffisance hépatique. Les patients traités par une association lisinopril-hydrochlorothiazide qui développent une jaunisse ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement et recevoir un suivi médical approprié.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Très rare	Pseudolymphome cutané. Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthrite, présence d'anticorps anti-nucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose, rash, photosensibilisation ou autres manifestations cutanées ont été rapportés
Affections musculo-squelettiques, osseuses et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires
Rare	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, asthénie
Peu fréquent	Gêne thoracique
Investigations	
Fréquent	Elévation de l'urémie, de la créatininémie, des enzymes hépatiques, diminution de l'hémoglobine
Peu fréquent	Diminution de l'hématocrite
Rare	Elévation de la bilirubinémie

Liés au lisinopril :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite
Très rare	Dépression de la moelle osseuse, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hypoglycémie
Affections du système nerveux et affections psychiatriques	
Fréquent	Etourdissements, céphalées, syncope
Peu fréquent	Troubles de l'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil
Rare	Confusion mentale
Fréquence indéterminée	Hallucinations, syndromes dépressifs
Affections cardiovasculaires	
Fréquent	Troubles orthostatiques (dont hypotension)
Peu fréquent	Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud
Fréquence indéterminée	Rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Peu fréquent	Rhinite
Très rare	Bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements
Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs
Rare	Sécheresse buccale
Très rare	Pancréatite, angio-œdème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Elévation de la bilirubinémie, des enzymes hépatiques
Très rare	Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Très rarement, il a été rapporté chez certains patients une évolution d'une hépatite en insuffisance hépatique. Les patients traités par une association lisinopril-hydrochlorothiazide qui développent une jaunisse ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement et recevoir un suivi médical approprié.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Rare	Urticaire, alopécie, psoriasis
Très rare	Diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané. Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthrite, présence d'anticorps anti-nucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, rash, photosensibilisation ou autres manifestations cutanées ont été rapportés
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysfonction rénale
Rare	Urémie, insuffisance rénale aiguë
Très rare	Oligurie/anurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance
Rare	gynécomastie
Troubles endocriniens	
Rare	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, asthénie
Investigations	
Peu fréquent	Elévation de l'urémie, de la créatinémie, hyperkaliémie
Rare	Hyponatrémie

Liés à l'hydrochlorothiazide (fréquence indéterminée) :

Au plan clinique :

Infections et infestations	Sialadénite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, dépression de la moelle osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique et hypomagnésémie), augmentation du cholestérol et des triglycérides, goutte
Affections psychiatriques	Agitation, dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Perte d'appétit, paresthésie, sensation de tête vide
Affections oculaires	Xanthopsie, vision trouble transitoire, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Hypotension orthostatique, arythmie cardiaque
Affections vasculaires	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Détresse respiratoire (notamment pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	Irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Ictère (ictère par cholestase intrahépatique)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction de photosensibilité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rash, lupus érythémateux cutané, urticaire, réaction anaphylactique, nécrolyse épidermique toxique, purpura
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os	Spasme musculaire, faiblesse musculaire, activation/réactivation d'un lupus érythémateux disséminé
Affections rénales et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux	Fièvre, faiblesse

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes liés au surdosage en IEC peuvent inclure : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, sensations vertigineuses, anxiété et toux.
Le traitement recommandé consiste en une perfusion IV de solution saline. En cas d'hypotension, le patient doit être positionné en décubitus dorsal. Si nécessaire, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie IV pourra être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à l'élimination du lisinopril doivent être prises (vomissement, lavage gastrique, administration d'agents absorbants, sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La pose de pacemaker est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des signes vitaux, des électrolytes plasmatiques et de la créatininémie devra être effectué fréquemment.
Les signes de l'intoxication aiguë par hydrochlorothiazide se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).
Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie), augmentation de la diurèse, diminution du niveau de conscience (y compris coma), convulsions, parésie, arythmies cardiaques et insuffisance rénale. Les bradycardies et les réactions vagales étendues doivent être traitées par l'administration d'atropine. Si des digitaliques ont également été administrés, l'hypokaliémie peut accentuer l'arythmie cardiaque.
Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques - code ATC : C09BA03).
Liée au lisinopril :
Mécanisme d'action :
Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.
Il en résulte :
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du lisinopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Caractéristiques de l'activité antihypertensive :
Le lisinopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.
L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1ère heure, est maximale à 6 heures et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.
Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures se situe aux environs de 80 %.
Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.
Les IEC peuvent avoir une activité antihypertensive moins marquée chez les patients hypertendus des populations noires que chez ceux des autres populations. Cette différence disparaît lorsqu'un diurétique est associé.
Liée à l'hydrochlorothiazide :
L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.
Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures.
Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.
Il existe un plateau de l'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.
Liée à l'association :
Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante de lisinopril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administré seul.
L'administration de lisinopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Liée au lisinopril :
Absorption :
Par voie orale, le lisinopril est rapidement absorbé.
La quantité absorbée représente 25 % de la dose administrée, mais il existe une grande variabilité interindividuelle. L'absorption n'est pas influencée par la prise d'aliments.
Distribution :
Le pic de concentrations plasmatiques du lisinopril est atteint entre la 6e et la 8e heure après la prise orale (à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, ce temps est légèrement plus tardif).
Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques (excepté à l'enzyme de conversion).
Après administration répétée de lisinopril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 3 jours en moyenne. La demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12 heures.
Elimination :
Le lisinopril est éliminé dans les urines sous forme inchangée.
Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du lisinopril est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de lisinopril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine ⩽ 70 ml/min.
Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.
Liée à l'hydrochlorothiazide :
Absorption :
La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets entre 60 et 80 %. Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (Tmax) varie entre 1,5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.
Distribution :
La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %.
La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.
Élimination :
La clairance rénale représente 90 % de la clairance totale.
Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95 %.
Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ce médicament est sensible à la lumière, conserver les plaquettes thermoformées dans leur emballage extérieur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937153720 (2005, RCP rév 30.09.16) 30 cp.
3400937153959 (2005, RCP rév 30.09.16) 90 cp.
Prix : 6,39 € (30 comprimés).
18,91 € (90 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ZESTRIL ®
lisinopril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 20 mg (rond ; biconvexe ; non pelliculé ; de 8 mm de diamètre ; avec le dessin d'un cœur et « 20 » sur une face et lisse sur l'autre face ; brun rouge) : Boîte de 28, sous plaquettes.
Comprimé sécable à 5 mg (rond ; biconvexe ; non pelliculé ; de 6 mm de diamètre ; avec le dessin d'un cœur et « 5 » sur une face et une barre de sécabilité* sur l'autre face ; rose) : Boîte de 28, sous plaquettes.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION *p cp*

Lisinopril (DCI) dihydraté
exprimé en lisinopril anhydre .... 20 mg
ou 5 mg
Excipients (communs) : mannitol, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (E 172).

DC INDICATIONS

Hypertension artérielle :
Traitement de l'hypertension artérielle.
Insuffisance cardiaque :
Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
Infarctus du myocarde en phase aiguë :
Traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dans les 24 premières heures.
Complications rénales du diabète :
Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Zestril doit être administré par voie orale en une prise par jour. Comme tout traitement administré en 1 prise quotidienne, il doit être pris à heure régulière. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de Zestril.
La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Hypertension artérielle :
Zestril peut être utilisé seul ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).
Initiation du traitement :
Dans l'hypertension artérielle, la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour.
En cas de stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone (en particulier en cas d'hypertension réno-vasculaire, de déplétion sodée et/ou hydrique, de décompensation cardiaque ou d'hypotension sévère), une chute tensionnelle excessive peut survenir à l'occasion de la première prise. Chez ces patients, il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 2,5 à 5 mg/jour, sous surveillance médicale attentive.
En cas d'insuffisance rénale, la posologie initiale doit être réduite (cf tableau 1 ci-dessous).
CTJ : 0,06 à 0,22 €.
Traitement d'entretien :
La posologie d'entretien habituelle est de 20 mg/jour, en une prise.
En général, si l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint en 2 à 4 semaines à une posologie donnée, celle-ci pourra être augmentée. La posologie maximale utilisée lors des études cliniques contrôlées au long cours a été de 80 mg/jour.
CTJ : 0,21 à 0,84 €.
Patients traités par diurétiques :
Une hypotension symptomatique peut survenir lors de l'initiation du traitement par Zestril, en particulier chez les patients déjà traités par diurétiques. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, car ces patients peuvent présenter une déplétion hydrique et/ou sodée. Si possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'initiation du traitement par Zestril. Si le diurétique ne peut pas être interrompu chez les patients hypertendus, la dose initiale de Zestril sera de 5 mg/jour, sous surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. La posologie sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement diurétique pourra être repris (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale :
La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf tableau 1 ci-dessous).
Tableau 1 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie initiale (mg/jour)
< 10 (y compris patient dialysé)	2,5 *
10 - 30	2,5 - 5
31 - 80	5 - 10

* La dose et/ou la fréquence d'administration doivent être ajustées en fonction de la réponse tensionnelle.
La posologie peut être augmentée jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée, sans dépasser 40 mg/jour.
Utilisation chez les enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans :
La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg, une fois par jour, chez les patients de 20 à 50 kg et de 5 mg, une fois par jour, pour les patients ⩾ 50 kg. La posologie doit être ajustée individuellement jusqu'à un maximum de 20 mg, une fois par jour, pour les patients de 20 à 50 kg et de 40 mg pour les patients ⩾ 50 kg. Les posologies supérieures à 0,61 mg/kg (ou supérieures à 40 mg) n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique (cf Pharmacodynamie).
Chez les enfants ayant une altération de la fonction rénale, il faut envisager une posologie initiale plus faible ou une augmentation de l'intervalle de temps entre les prises.
Insuffisance cardiaque :
En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, Zestril doit être utilisé en association avec un traitement diurétique et, si nécessaire, un digitalique ou un bêta-bloquant. Zestril peut être initié à la dose de 2,5 mg 1 fois par jour, sous surveillance médicale, afin de déterminer l'effet initial sur la pression artérielle.
La posologie de Zestril doit ensuite être augmentée :
- Par paliers de 10 mg maximum.
- A intervalles de 2 semaines minimum.
- Jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient, sans dépasser 35 mg 1 fois par jour.

L'adaptation posologique doit être basée sur la réponse clinique individuelle du patient.
Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, hypovolémie ou traitement diurétique à fortes doses), ces situations devront si possible être corrigées avant de débuter le traitement par Zestril. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sera effectuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Infarctus du myocarde en phase aiguë :
Les traitements standards recommandés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (thrombolytiques, aspirine, bêtabloquants) doivent être administrés selon les recommandations qui leur sont propres. La trinitrine administrée par voie intraveineuse ou transdermique peut être utilisée en association avec Zestril.
Initiation du traitement (au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus) :
Le traitement par Zestril peut être débuté dans les 24 heures suivant la survenue des symptômes. Il ne doit pas être initié en cas de pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg. La posologie est de 5 mg pour la 1re dose, suivie de 5 mg à la 24e heure, 10 mg à la 48e heure, puis 10 mg/jour, en une prise par voie orale.
En cas de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 120 mm Hg en début de traitement ou au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la posologie doit être réduite à 2,5 mg/jour par voie orale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 80 ml/min), la posologie initiale de Zestril sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf tableau 1).
Traitement d'entretien :
La posologie d'entretien est de 10 mg en une prise par jour. En cas d'hypotension (pression artérielle systolique ⩽ 100 mm Hg), une posologie d'entretien de 5 mg/jour, éventuellement réduite temporairement à 2,5 mg/jour, si nécessaire, peut être administrée. En cas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), le traitement par lisinopril doit être arrêté.
Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines, et le patient doit être réévalué à l'issue de cette période. En cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque, le traitement par Zestril doit être poursuivi (cf Posologie/Mode d'administration).
Complications rénales du diabète :
Chez le patient hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante, la posologie est de 10 mg en une prise par jour, éventuellement augmentée à 20 mg/jour, si nécessaire, afin d'atteindre une

pression artérielle diastolique en position assise inférieure à 90 mm Hg.

En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 80 ml/min), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf tableau 1).

Population pédiatrique :

Les données d'efficacité et de sécurité chez les enfants de plus de 6 ans présentant une hypertension sont limitées, mais il n'y a pas de données dans les autres indications (cf Pharmacodynamie). La prise de lisinopril n'est pas recommandée chez les enfants dans une indication autre que l'hypertension.

Le lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les enfants présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m^2) (cf Pharmacocinétique).

Sujets plus âgés :

Les études cliniques n'ont pas montré de modification de l'efficacité ou de la tolérance en fonction de l'âge. Si une diminution de la fonction rénale est constatée chez un patient âgé, les recommandations du tableau 1 doivent être suivies pour déterminer la posologie initiale de Zestril. La posologie doit ensuite être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Transplantation rénale :

Aucune donnée n'étant disponible chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente, l'utilisation de Zestril n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- Antécédent d'angiœdème associé à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association de Zestril à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m^2) : cf Interactions, Pharmacodynamie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypotension symptomatique :

Au cours du traitement de l'hypertension artérielle non compliquée, il est rare d'observer une hypotension symptomatique. Néanmoins, une hypotension peut survenir plus fréquemment lorsque Zestril est administré chez l'hypertendu présentant une déplétion hydrique (par exemple traitement diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements) ou en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (cf Interactions, Effets indésirables). En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère (définie par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle). En cas de risque accru d'hypotension symptomatique, l'initiation du traitement et l'adaptation posologique doivent faire l'objet d'un suivi étroit. Ces précautions s'appliquent également aux patients présentant une pathologie ischémique cardiaque ou cérébro-vasculaire, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée et recevoir, si nécessaire, une perfusion IV de sérum salé. La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement ; il peut généralement être poursuivi sans difficulté après correction de la volémie et normalisation de la pression artérielle.

Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une pression artérielle normale ou basse, Zestril peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie, ou un arrêt du traitement par Zestril peuvent être nécessaires.

Hypotension à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde :

Zestril ne doit pas être administré à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients risquant de présenter une détérioration hémodynamique sévère supplémentaire après traitement par vasodilatateur (pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg ou choc cardiogénique). Au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la posologie doit être diminuée si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 120 mm Hg. La posologie d'entretien doit être réduite à 5 mg/jour, ou même temporairement à 2,5 mg/jour si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg. Si l'hypotension persiste (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), le traitement par Zestril doit être arrêté.

Sténose valvulaire aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Comme avec les autres IEC, Zestril doit être administré avec précaution en cas de sténose de la valve mitrale et en cas d'obstruction du flot ventriculaire gauche telle que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 80 ml/min), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf tableau 1, rubrique Posologie/Mode d'administration), puis ajustée en fonction de la réponse au traitement. Chez ces patients, le suivi médical normal comprend une surveillance périodique du potassium et de la créatinine.

En cas d'insuffisance cardiaque, une chute tensionnelle accompagnant l'initiation du traitement par IEC peut majorer l'altération de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique traités par IEC, des élévations de l'urémie et de la créatininémie, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrites. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale. En cas d'hypertension réno-vasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Le traitement doit alors être instauré sous surveillance médicale attentive, à posologie faible, avec une augmentation prudente des doses. Les diurétiques pouvant contribuer à la survenue de ces effets, ils doivent donc être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par Zestril.

Chez certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante apparente, des cas d'augmentation de l'urémie et de la créatininémie, habituellement mineurs et transitoires, ont été observés, en particulier lorsque Zestril était associé à un diurétique. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de Zestril peuvent être nécessaires.

A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, Zestril ne doit pas être administré en cas de dysfonction rénale (créatininémie supérieure à 177 µmol/l et/ou protéinurie supérieure à 500 mg/24 h). En cas de dysfonction rénale apparaissant au cours du traitement par Zestril (créatininémie supérieure à 265 µmol/l ou doublement de la créatininémie par rapport à la valeur basale avant traitement), l'arrêt de Zestril devra être envisagé.

Hypersensibilité/angio-œdème :

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans de rares cas chez des patients traités par IEC, y compris par Zestril. Cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ces cas, Zestril doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité et surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Une période prolongée d'observation peut être nécessaire, même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

De très rares cas de décès liés à un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été observés. L'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies aériennes, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, un traitement d'urgence doit être appliqué, ce traitement pouvant comprendre l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la liberté des voies aériennes. Une surveillance médicale attentive doit être maintenue jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.

Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (cf Contre-indications).

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés :

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez les patients hémodialysés avec des membranes de haute perméabilité (exemple : AN69) et traités par IEC. Chez ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane ou d'une autre classe d'antihypertenseurs devra être envisagée.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des LDL :

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par IEC au cours de l'aphérèse des LDL utilisant du dextran sulfate. Elles ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Désensibilisation :

Les patients traités par IEC au cours d'une désensibilisation (exemple : venin d'hyménoptère) présentent des réactions anaphylactoïdes prolongées. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement l'IEC mais elles sont réapparues lors de la réadministration accidentelle du traitement.

Insuffisance hépatique :

Dans de très rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique ou une hépatite et évolue vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. En cas d'apparition d'ictère ou d'élévation marquée des enzymes hépatiques chez un patient traité par Zestril, Zestril doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en œuvre.

Neutropénie/agranulocytose :

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées au cours du traitement par IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement. Zestril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement concomitant par immunosuppresseur, allopurinol ou procaïnamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive. Si Zestril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des leucocytes est recommandée et il convient d'informer le patient de signaler tout signe d'infection.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Origine ethnique :

Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients. Comme avec les autres IEC, l'effet antihypertenseur de Zestril peut être moins marqué chez les patients de population noire que chez les autres populations de patients, à cause d'une prévalence accrue de patients à faible activité rénine dans la population noire hypertendue.

Toux :

La survenue de toux a été rapportée lors de l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par son aspect non productif, sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie :

Au cours d'interventions chirurgicales majeures ou d'anesthésies utilisant des produits hypotenseurs, Zestril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme liée à ce mécanisme, celle-ci peut être prise en charge par correction de la volémie.

Hyperkaliémie :

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez des patients traités par IEC, y compris par Zestril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie sont : les insuffisants rénaux, les diabétiques, les patients traités par diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, triamtérène ou amiloride), potassium, ou prenant des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que ceux traités par d'autres produits hyperkaliémiants (par exemple : héparine, association triméthoprime/sulfaméthoxazole également connue sous cotrimoxazole). Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée.

Diabète :

Chez le patient diabétique traité par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1[er] mois de traitement par IEC (cf Interactions).

Lithium :

L'association de Zestril avec le lithium est généralement déconseillée (cf Interactions).

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

L'utilisation du lisinopril n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Agents antihypertenseurs :
  Lorsque Zestril est associé avec d'autres agents antihypertenseurs (par exemple la nitroglycérine et autres nitrates, ou autres vasodilatateurs), une baisse supplémentaire de la pression artérielle peut survenir.
  Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Diurétiques :
  Lorsqu'un diurétique est associé à Zestril, les effets antihypertenseurs sont en général additifs.
  Chez les patients déjà traités par diurétique, en particulier en cas d'instauration récente de ce traitement, une chute excessive de la pression artérielle peut occasionnellement survenir lors de l'introduction de Zestril. Le risque d'hypotension symptomatique peut être limité en arrêtant le diurétique avant de débuter le traitement par Zestril (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique :
  Bien qu'au cours des études cliniques, la kaliémie soit demeurée habituellement dans les limites normales, une hyperkaliémie a été rapportée chez certains patients. La prise de suppléments en potassium, de diurétiques épargneurs du potassium ou de substituts de sel contenant du potassium et d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium sériques peut entraîner une augmentation significative de la kaliémie, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale. Une surveillance appropriée de la kaliémie doit être mise en place. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
  Si Zestril est associé à un diurétique hypokaliémiant, l'hypokaliémie provoquée par le diurétique peut être améliorée.
- Lithium : une élévation de la lithémie et une toxicité réversibles ont été décrites lors de l'association de lithium avec des IEC. La prise concomitante de diurétique thiazidique peut augmenter le risque de toxicité du lithium, déjà majoré par la prise d'IEC. L'association de Zestril avec le lithium n'est pas recommandée. Si elle s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium doit être effectuée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris acide acétylsalicylique ⩾ 3 g/jour : lorsque les IEC sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (par exemple l'acide acétylsalicylique à une posologie anti-inflammatoire, les inhibiteurs de COX-2 et les AINS non sélectifs), une diminution de l'effet antihypertenseur peut survenir.
  L'utilisation concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à une augmentation du risque d'altération de la fonction rénale, incluant une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation des concentrations sériques de potassium, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale déjà altérée. Ces effets sont en général réversibles. Cette association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après initiation du traitement concomitant et périodiquement par la suite.
- Sels d'or : une réaction nitritoïde (symptômes de vasodilatation incluant flush, nausées, vertiges et hypotension qui peuvent être très sévères) suivant une injection de sels d'or (par exemple l'aurothiomalate de sodium) a été rapportée plus fréquemment chez les patients recevant un IEC.
- Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, anesthésiques : la prise concomitante de certains anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec un IEC peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.
- Antidiabétiques : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'un IEC avec un antidiabétique (insuline, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une diminution plus importante de la glycémie avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble apparaître plus fréquemment au cours des premières semaines de traitement par l'association et en cas d'insuffisance rénale.
- Activateurs du plasminogène tissulaire : un traitement en association avec des activateurs du plasminogène tissulaire peut augmenter le risque d'angio-œdème.
- Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants, dérivés nitrés : Zestril peut être associé à l'acide acétylsalicylique (aux doses utilisées en cardiologie), aux thrombolytiques, aux bêtabloquants et/ou aux dérivés nitrés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1[er] trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2[e] et 3[e] trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au

1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure.

Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition aux IEC à partir du 2^{e} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Aucune information n'étant disponible en ce qui concerne l'utilisation de Zestril pendant l'allaitement, Zestril n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec un profil de sécurité établi pendant l'allaitement sont préférables, particulièrement en ce qui concerne les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent prendre en compte la survenue possible de vertiges et de fatigue.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par Zestril ou par d'autres IEC, selon les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Anomalies hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.
- Très rare : dépression médullaire, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très rare : hypoglycémie.

Affections du système nerveux et psychiatriques :

- Fréquent : étourdissements, céphalées.
- Peu fréquent : troubles de l'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil, hallucinations.
- Rare : confusion mentale, troubles de l'odorat.
- Fréquence inconnue : syndromes dépressifs, syncope.

Affections cardiovasculaires :

- Fréquent : troubles orthostatiques (dont hypotension).
- Peu fréquent : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : toux.
- Peu fréquent : rhinite.
- Très rare : bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhée, vomissements.
- Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs.
- Rare : sécheresse buccale.
- Très rare : pancréatite, angio-œdème intestinal, hépatite (cytolytique ou cholestatique), ictère et insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.
- Rare : urticaire, alopécie, psoriasis, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rare : sudation, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané.

Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthrite, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilisation ou autres manifestations cutanées ont été rapportés.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : dysfonction rénale.
- Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë.
- Très rare : oligurie/anurie.

Affections endocriniennes :

- Rare : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections du système reproducteur :

- Peu fréquent : impuissance.
- Rare : gynécomastie.

Troubles généraux :

- Peu fréquent : fatigue, asthénie.

Anomalies biologiques :

- Peu fréquent : élévation de l'urémie, de la créatininémie, des enzymes hépatiques, hyperkaliémie.
- Rare : élévation de la bilirubinémie, hyponatrémie.

Population pédiatrique :

Les données de tolérance suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré dans la population pédiatrique présentant une hypertension, et que le profil de sécurité dans ce groupe d'âge est comparable à celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes liés au surdosage en IEC peuvent comporter : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Le traitement recommandé consiste en une perfusion IV de sérum salé. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position de choc. Si nécessaire, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie IV pourra être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à l'élimination de Zestril doivent être prises (e.g. vomissement, lavage gastrique, administration d'agents absorbants, sulfate de sodium). Zestril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La pose d'un pacemaker est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des signes vitaux, des électrolytes plasmatiques et de la créatininémie devra être effectué fréquemment.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (code ATC : C09AA03).

Mécanisme d'action :

Zestril est un inhibiteur de la peptidyl dipeptidase. Zestril inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine, responsable de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, peptide vasoconstricteur et stimulateur de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte une diminution de la concentration d'angiotensine II, entraînant une réduction de l'activité vasopressive et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Celle-ci peut entraîner une élévation de la kaliémie.

Effets pharmacodynamiques :

L'action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est considérée comme le principal mécanisme responsable de la baisse de la pression artérielle. Cependant, l'activité antihypertensive du lisinopril se manifeste également chez les hypertendus ayant des concentrations basses de rénine. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est similaire à la kininase II, enzyme responsable de la dégradation de la bradykinine. Le rôle éventuel de l'élévation des taux de bradykinine, puissant vasodilatateur, sur l'effet thérapeutique du lisinopril reste à préciser.

Efficacité et sécurité clinique :

L'effet de Zestril sur la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque a été étudié en comparant de fortes doses (32,5 à 35 mg/jour) avec de faibles doses (2,5 mg à 5 mg/jour). Au cours d'une étude portant sur 3 164 patients avec une durée médiane de suivi de 46 mois, les fortes doses de Zestril ont permis, par rapport aux faibles doses, une diminution de 12 % du risque combiné de mortalité toutes causes et hospitalisations toutes causes (p = 0,002) et de 8 % du risque combiné de mortalité toutes causes et hospitalisations pour raisons cardiovasculaires (p = 0,036). Une réduction de la mortalité toutes causes de 8 % (p = 0,128) et de la mortalité cardiovasculaire de 10 % (p = 0,073) ont été observées. Une analyse a posteriori a montré une réduction de 24 % du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (p = 0,002) dans le groupe traité par fortes doses. Le bénéfice au plan symptomatique a été similaire dans les 2 groupes de traitement.

Les profils d'effets indésirables (tant en nature qu'en nombre) observés au cours de cette étude ont été similaires dans les 2 groupes de traitement. Les effets prévisibles liés à l'inhibition de l'enzyme de conversion (tels que l'hypotension ou l'altération de la fonction rénale) ont pu être pris en charge et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La toux a été moins fréquente chez les patients traités par fortes doses de Zestril que chez ceux traités par faibles doses.

L'étude Gissi 3 a comparé, selon un plan factoriel 2 x 2, les effets de Zestril et de la trinitrine, administrés seuls ou en association pendant 6 semaines par rapport à un groupe contrôle, chez 19 394 patients traités dans les 24 heures suivant la survenue d'un infarctus aigu du myocarde.

Zestril a permis une réduction statistiquement significative de la mortalité de 11 % par rapport au groupe contrôle (2p = 0,03). La réduction du risque observée sous trinitrine n'était pas significative, mais l'association de Zestril et de trinitrine a permis une réduction significative de la mortalité de 17 % par rapport au groupe contrôle (2p = 0,02).

Dans les sous-groupes des patients âgés (> 70 ans) et des femmes, prédéfinis comme à haut risque de mortalité, un bénéfice significatif a été observé sur un critère combiné de mortalité et fonction cardiaque. De même, chez l'ensemble des patients comme dans les sous-groupes à haut risque, un bénéfice significatif à 6 mois a été observé sur ce critère après un traitement de 6 semaines par Zestril, associé ou non à la trinitrine indiquant un effet préventif de Zestril. Comme attendu avec tout vasodilatateur, Zestril a été associé à une incidence accrue d'hypotension et de dysfonction rénale, mais sans élévation proportionnelle de la mortalité.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a comparé Zestril à un antagoniste calcique chez 335 hypertendus diabétiques de type II présentant une néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie. Zestril administré à la dose de 10 à 20 mg/jour pendant 12 mois a permis une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 13 mm Hg et 10 mm Hg et une diminution de l'albuminurie de 40 %. Par rapport au groupe traité par antagoniste calcique, une réduction significativement plus importante de l'albuminurie a été observée sous Zestril, alors que la diminution de la pression artérielle a été similaire dans les 2 groupes. Ceci démontre que Zestril, du fait de ses propriétés inhibitrices de l'enzyme de conversion, réduit la microalbuminurie par action directe sur le tissu rénal en plus de son effet antihypertenseur.

Le traitement par lisinopril ne modifie pas le contrôle glycémique, comme en témoigne l'absence d'effet significatif sur le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c).

Agents agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés : Ontarget (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude Ontarget a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA Nephron-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude Altitude (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

Dans une étude clinique réalisée chez 115 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de moins de 50 kg ont reçu soit 0,625 mg, soit 2,5 mg, soit 20 mg de lisinopril une fois par jour, et les patients de 50 kg ou plus ont reçu soit 1,25 mg, soit 5 mg, soit 40 mg de lisinopril une fois par jour. Après 2 semaines de traitement, le lisinopril administré une fois par jour a diminué la pression artérielle de manière dose-dépendante et en présentant une efficacité antihypertensive avérée, à des doses supérieures à 1,25 mg. Cet effet a été confirmé dans une phase de retrait de traitement, au cours de laquelle la pression diastolique a augmenté d'environ 9 mm Hg, plus fréquemment chez les patients prenant le placebo que chez les patients prenant des doses moyennes et fortes de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant du lisinopril a été cohérent dans plusieurs sous-groupes démographiques : âge, stade de Tanner, sexe et l'origine ethnique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion actif par voie orale, ne comportant pas de groupement sulphydryl.

Absorption :

Le pic de concentration plasmatique de lisinopril est atteint dans les 7 heures environ après prise orale (à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, ce temps est légèrement plus tardif). La quantité absorbée (calculée sur la base de l'excrétion urinaire) représente en moyenne 25 % de la dose administrée, avec une variabilité interindividuelle de 6 à 60 % dans la gamme des doses étudiées (5 - 80 mg). La biodisponibilité absolue est réduite d'environ 16 % en cas d'insuffisance cardiaque.

L'absorption n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution :

Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques, excepté à l'enzyme de conversion. Des études chez le rat montrent que le lisinopril traverse peu la barrière hématoencéphalique.

Élimination :

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est totalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Après administration répétée, la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12,6 heures. La clairance du lisinopril chez le sujet sain est d'environ 50 ml/min. La phase de décroissance des concentrations plasmatiques comporte une phase terminale prolongée, qui ne contribue pas à l'accumulation du produit. Elle traduit probablement une saturation de la liaison à l'enzyme de conversion et n'est pas proportionnelle à la dose.

Insuffisance hépatique :

L'altération de la fonction hépatique chez le cirrhotique entraîne une diminution de l'absorption du lisinopril (d'environ 30 %, d'après l'excrétion urinaire) mais une augmentation de l'exposition (d'environ 50 %) par rapport au sujet sain, en raison d'une diminution de la clairance.

Insuffisance rénale :

L'altération de la fonction rénale réduit l'élimination du lisinopril (qui est éliminé par le rein) mais ce phénomène ne devient cliniquement significatif que lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min. En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (Clcr comprise entre 30 et 80 ml/min), l'exposition moyenne augmente de seulement 13 %, alors qu'elle est multipliée par 4,5 en cas d'insuffisance rénale sévère (Clcr comprise entre 5 et 30 ml/min).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse. Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de lisinopril diminuent en moyenne de 60 %, avec une clairance de dialyse comprise entre 40 et 55 ml/min.

Insuffisance cardiaque :

L'exposition au lisinopril est plus élevée chez l'insuffisant cardiaque que chez le sujet sain (augmentation de l'ASC d'environ 125 %), mais sur la base de l'excrétion urinaire, l'absorption est réduite d'environ 16 % par rapport au sujet sain.

Population pédiatrique :

Le profil pharmacocinétique du lisinopril a été étudié chez 29 patients hypertendus âgés de 6 à 16 ans, avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m^{2}. Après administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques en lisinopril est survenu dans les 6 heures, et l'évaluation de l'absorption basée sur les quantités retrouvées dans les urines était d'environ 28 % et similaire à celles observée chez les adultes.

Dans cette étude, les valeurs d'ASC et de Cmax chez les enfants ont été cohérentes avec celles observées précédemment chez l'adulte.

Sujets plus âgés :

Les sujets âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'ASC plus élevées (d'environ 60 %) par rapport aux sujets jeunes.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion provoquent des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, pouvant provoquer une mort fœtale ainsi que des anomalies congénitales, touchant en particulier le crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérin ainsi qu'une persistance du canal artériel ont également été observés. Ces anomalies de développement seraient en partie dues à une action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine fœtal. Elles sont également en partie liées à l'ischémie, conséquence d'une hypotension chez la mère, ainsi qu'à la diminution du flux sanguin placentaire et à la réduction de l'apport d'oxygène et de nutriments au fœtus.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 4 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932999040 (1987, RCP rév 19.10.16) 28 cp 20 mg.
3400932999101 (1987, RCP rév 19.10.16) 28 cp 5 mg.

Prix : 5,93 € (28 comprimés à 20 mg).
3,11 € (28 comprimés à 5 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,11 € (28 comprimés à 5 mg).

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ZIAGEN ®
abacavir

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 300 mg* (biconvexe, oblong ; gravé « GX 623 » sur chaque face ; jaune) : Boîte de 60, sous plaquettes (PVC/ALU/papier) avec sécurité enfant.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Solution buvable à 20 mg/ml (aqueuse ; jaune clair à légèrement opalescente) : Flacon (PEHD) de 240 ml, avec fermeture de sécurité enfant + seringue doseuse pour usage oral (cylindre [PP] et piston [PE]) de 10 ml graduée en ml + adaptateur pour la seringue (PE).

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Abacavir (DCI) sulfate exprimé en abacavir	300 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* triacétine, hypromellose, dioxyde de titane, polysorbate 80, oxyde de fer jaune.

Solution buvable :	*p ml*
Abacavir (DCI) sulfate exprimé en abacavir	20 mg

Excipients : sorbitol à 70 % (E 420), saccharine sodique, citrate de sodium, acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), propylèneglycol (E 1520), maltodextrine, acide lactique, triacétate de glycéryle, arômes naturels et artificiels fraise et banane, eau purifiée, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH.

Excipients à effet notoire :
- Sorbitol (E 420) : 340 mg/ml (ou 5,1 g/15 ml).
- Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) : 1,5 mg/ml (ou 22,5 mg/15 ml).
- Parahydroxybenzoate de propyle (E 216) : 0,18 mg/ml (ou 2,7 mg/15 ml).

DC INDICATIONS

Ziagen est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes, adolescents et enfants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

La démonstration du bénéfice de Ziagen est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités selon un schéma posologique en 2 prises par jour (cf Pharmacodynamie).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Ziagen doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Ziagen peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète.

Ziagen est disponible sous forme de solution buvable pour les enfants âgés de plus de 3 mois et qui pèsent moins de 14 kg ou pour les patients pour lesquels la forme comprimé n'est pas appropriée.

Pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés, une autre alternative est d'écraser les comprimés et de les mélanger à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être ingéré immédiatement (cf Pharmacocinétique).

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) :

La posologie recommandée de Ziagen est de 600 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit sous forme de 300 mg (1 comprimé ou 15 ml de solution buvable) 2 fois par jour, soit sous forme de 600 mg (2 comprimés ou 30 ml de solution buvable) 1 fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Enfants (pesant moins de 25 kg) :

Comprimé :

Il est recommandé d'ajuster la posologie par tranche de poids pour les comprimés de Ziagen.
- Enfants pesant de ⩾ 20 kg à < 25 kg : la posologie recommandée est de 450 mg par jour. Cette dose peut être administrée en 2 prises journalières (150 mg [un demi-comprimé] le matin et 300 mg [un comprimé entier] le soir) ou en 1 prise journalière unique de 450 mg (un comprimé et demi).
- Enfants pesant de 14 kg à < 20 kg : la posologie recommandée est de 300 mg par jour. Cette dose peut être administrée en 2 prises journalières (150 mg [un demi-comprimé] 2 fois par jour) ou en 1 prise journalière unique de 300 mg (un comprimé entier).
- Enfants de moins de 3 mois : l'expérience clinique acquise chez les enfants de moins de 3 mois est limitée et ne permet pas, par conséquent, d'établir de recommandations posologiques spécifiques (cf Pharmacocinétique).

Solution buvable :
- Enfants âgés d'un an et plus : la posologie recommandée est de 8 mg/kg 2 fois par jour, ou de 16 mg/kg 1 seule fois par jour, sans dépasser une dose totale journalière de 600 mg (30 ml).
- Enfants âgés de 3 mois à un an : la posologie recommandée est de 8 mg/kg 2 fois par jour. Dans le cas où une posologie en 2 prises par jour ne serait pas réalisable, la posologie en 1 prise par jour (16 mg/kg/jour) peut être envisagée, bien que les données sur son utilisation dans cette population soient très limitées (cf Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).
- Enfants de moins de 3 mois : l'expérience acquise chez les enfants de moins de 3 mois est limitée (cf Pharmacocinétique).

Changement de schéma posologique :

Les patients passant de 2 prises journalières à 1 seule prise journalière devront prendre la dose journalière unique recommandée (comme décrit ci-dessus), en respectant un intervalle d'environ 12 heures après la dernière des 2 prises journalières, puis continuer à prendre la dose recommandée 1 fois par jour (comme décrit ci-dessus) environ toutes les 24 heures. Les patients revenant à un schéma posologique en 2 prises journalières devront prendre la première des 2 prises journalières environ 24 heures après la dernière prise journalière unique.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique de Ziagen n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Cependant, Ziagen n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune recommandation posologique définitive ne peut être faite chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, aucune donnée clinique n'est disponible ; par conséquent, l'utilisation de l'abacavir n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Si l'abacavir est utilisé chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère, ceux-ci devront alors impérativement faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Personnes âgées :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'abacavir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Voir les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

***Réactions d'hypersensibilité* (voir également Effets indésirables) :**

L'abacavir est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité (cf Effets indésirables) caractérisées par de la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée.

Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent être respectées :
- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.
- Un traitement par Ziagen ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir (exemple : Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Le traitement par Ziagen doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Ziagen après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.
- Après l'arrêt du traitement par Ziagen lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Ziagen ou tout autre médicament contenant de l'abacavir** (exemple : Kivexa, Trizivir, Triumeq) **ne doit jamais être réintroduit.**
- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.
- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants/la solution buvable restante de Ziagen.

Description clinique d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir :

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention : de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.**

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction du traitement par l'abacavir (cf Effets indésirables, « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero :

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Pancréatite :

Des pancréatites ont été rapportées, mais la relation de causalité au traitement par abacavir est incertaine.

Trithérapie comportant trois analogues nucléosidiques :

Chez les patients avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), le choix de la triple association abacavir-lamivudine-zidovudine doit faire l'objet d'une attention particulière (cf Pharmacodynamie).

Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique :

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque l'abacavir était associé au ténofovir disoproxil fumarate et à la lamivudine, selon un schéma posologique en 1 prise par jour.

Atteinte hépatique :

La tolérance et l'efficacité de Ziagen n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Ziagen n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite chronique B ou C :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

Atteinte rénale :

Ziagen ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (cf Pharmacocinétique).

Excipients (solution buvable) :

La solution buvable de Ziagen contient 340 mg/ml de sorbitol. A la posologie recommandée, chaque dose (15 ml) contient environ 5 g de sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Le sorbitol peut avoir un léger effet laxatif. La valeur énergétique du sorbitol est de 2,6 kcal/g.

La solution buvable de Ziagen contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, susceptibles de causer des réactions allergiques (éventuellement à retardement).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose :

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes :

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Ziagen, comme avec les autres traitements antirétroviraux. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Transmission du VIH :

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Infarctus du myocarde :

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Ziagen doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

- Sur la base des études *in vitro* et des principales voies métaboliques connues de l'abacavir, le risque potentiel d'interactions médicamenteuses entre l'abacavir et les médicaments métabolisés par le cytochrome P_{450} est faible. Le cytochrome P_{450} ne joue pas un rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir, et l'abacavir n'est pas un inhibiteur du cytochrome P_{450} 3A4. De même, pour les concentrations d'abacavir cliniquement efficaces, aucune inhibition des enzymes CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6 n'a été observée *in vitro*. Aucun effet inducteur du métabolisme hépatique n'a été observé au cours des études cliniques. Le risque d'interaction avec les antirétroviraux IP et avec les autres médicaments métabolisés par les principaux cytochromes P_{450} est donc faible. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir, la zidovudine et la lamivudine.
- Les inducteurs enzymatiques puissants tels que la rifampicine, le phénobarbital et la phénytoïne peuvent, via leur action sur l'UDP-glucuronyltransférase, légèrement diminuer les concentrations plasmatiques d'abacavir.
- Éthanol : le métabolisme de l'abacavir est modifié par l'administration concomitante d'éthanol avec une augmentation d'environ 41 % de l'ASC de l'abacavir. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'abacavir n'a pas d'effet sur le métabolisme de l'éthanol.
- Méthadone : lors d'une étude pharmacocinétique, la coadministration de 600 mg d'abacavir 2 fois par jour et de méthadone a montré une réduction de 35 % de la Cmax de l'abacavir et un allongement d'une heure du Tmax sans changement de l'ASC. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Dans cette étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la valeur moyenne de la clairance systémique de la méthadone. L'induction des enzymes du métabolisme des médicaments ne peut donc pas être exclue. Les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'abacavir devront être surveillés afin de détecter des symptômes évocateurs d'un état de manque, ce qui indiquerait un sous-dosage en méthadone, un retitrage de la méthadone pouvant ponctuellement s'avérer nécessaire.
- Rétinoïdes : les rétinoïdes sont éliminés par l'alcool-déshydrogénase. Une interaction avec l'abacavir est possible mais n'a pas été étudiée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nouveau-né, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, mais pas chez le lapin (cf Sécurité préclinique). L'abacavir s'est révélé cancinogène dans les modèles animaux (cf Sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces données chez l'homme n'est pas connue. Un passage placentaire de l'abacavir et/ou de ses métabolites a été observé chez l'homme.

Chez la femme enceinte, les données issues de plus de 800 grossesses exposées à l'abacavir pendant le premier trimestre, et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de l'abacavir sur le fœtus ou le nouveau-né. Sur la base de ces données, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Dysfonctionnement mitochondrial : il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :

Chez la rate allaitante, l'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir lors de son administration chez le nouveau-né de moins de 3 mois. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission postnatale du virus.

FERTILITÉ :

Les études réalisées chez l'animal ont montré que l'abacavir n'avait aucun effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de Ziagen sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Pour la plupart des effets indésirables rapportés, l'étude de causalité n'a pas pu déterminer les responsabilités respectives de Ziagen, des nombreux traitements concomitants et de l'infection par le VIH.

La plupart des effets listés ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

La plupart de ces effets indésirables n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. La convention suivante a été utilisée pour leur classification : très fréquent (> 1/10), fréquent (< 1/10 et > 1/100), peu fréquent (< 1/100 et > 1/1000), rare (< 1/1000 et > 1/10 000) et très rare (< 1/10 000).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : anorexie.
- Très rare : acidose lactique.

Affections du système nerveux :
- Fréquent : céphalée.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée.
- Rare : pancréatites.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : rash (sans symptôme systémique).
- Très rare : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fièvre, léthargie, fatigue.

Description de certains effets indésirables :

Hypersensibilité à l'abacavir :

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés **chez au moins 10 %** des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant, certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaises.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- **Éruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).

Affections gastro-intestinales :
- **Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,** ulcérations buccales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- **Dyspnée, toux,** maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Effets divers :
- **Fièvre, léthargie, malaise,** œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.

Affections du système nerveux/Affections psychiatriques :
- **Céphalées,** paresthésie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Lymphopénie.

Affections hépatobiliaires :
- **Perturbations du bilan hépatique,** hépatite, insuffisance hépatique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- **Myalgie,** rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Élévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par abacavir ; très rarement, des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérant l'abacavir).

Paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH, ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Modifications biologiques :

Dans les études cliniques contrôlées, les anomalies biologiques liées au traitement par Ziagen ont été rares, sans différence de l'incidence observée entre les patients traités par Ziagen et le bras témoin.

Population pédiatrique :

1206 patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans) infectés par le VIH ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677), parmi lesquels 669 ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine administrés en 1 ou 2 prises journalières (cf Pharmacodynamie). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été mis en évidence chez les sujets pédiatriques recevant la posologie recommandée, que ce soit en 1 ou 2 prises par jour, par rapport aux patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses uniques d'abacavir ⩽ 1200 mg et des doses quotidiennes ⩽ 1800 mg ont été administrées au cours des essais cliniques. Aucun effet indésirable autre que ceux rapportés aux doses normales n'a été rapporté. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus. En cas de surdosage, une surveillance médicale du patient avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (cf Effets indésirables). L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (code ATC : J05AF06).

Mécanisme d'action :

L'abacavir est un INTI. C'est un puissant inhibiteur sélectif, actif sur le VIH-1 et VIH-2. L'abacavir est métabolisé au niveau intracellulaire en son métabolite actif, le carbovir 5'-triphosphate (TP). Les études réalisées *in vitro* ont démontré que son mécanisme d'action sur le VIH est lié à une inhibition enzymatique, par blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse et interruption du cycle de réplication virale. En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Résistance :

Résistance in vitro :

Des souches VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été sélectionnées *in vitro* et sont associées à des modifications génotypiques spécifiques dans la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). *In vitro*, la résistance du virus à l'abacavir apparaît relativement lentement, nécessitant de multiples mutations pour atteindre une augmentation cliniquement significative de la CE_{50} par rapport à celle observée avec un virus sauvage.

Résistance in vivo (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux) :

Dans des essais cliniques pivots, les isolats provenant de la plupart des patients ayant présenté un échec virologique sous traitement contenant de l'abacavir ont montré par rapport à l'inclusion, soit l'absence de mutations émergentes liées à un INTI (45 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (45 %). La fréquence globale de sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (54 %), alors que la sélection des mutations L74V (5 %), K65R (1 %) et Y115F (1 %) était moins fréquente. L'introduction de la zidovudine dans le traitement antirétroviral a montré une réduction de la fréquence de sélection des mutations L74V et K65R en présence d'abacavir (avec zidovudine : 0/40 ; sans zidovudine : 15/192, 8 %).

Traitement	Abacavir + Combivir[1]	Abacavir + lamivudine + INNTI	Abacavir + lamivudine + IP (ou IP/ritonavir)	Total
Nombre de sujets	282	1094	909	2285
Nombre d'échecs virologiques	43	90	158	291
Nombre de génotypes en cours de traitement	40 (100 %)	51 (100 %)[2]	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs[3]	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

(1) Combivir est une association fixe de lamivudine et de zidovudine.

(2) Inclut trois échecs non virologiques et quatre échecs virologiques non confirmés.

(3) Nombre de sujets avec au moins une mutation associée aux analogues de la thymidine (TAM).

Des TAM peuvent être sélectionnées lorsque les analogues de la thymidine sont associés à l'abacavir. Dans une méta-analyse de six essais cliniques, il a été montré que les TAM n'étaient pas sélectionnées avec des traitements contenant de l'abacavir sans zidovudine (0/127) mais qu'elles étaient sélectionnées au cours de traitements contenant l'abacavir et la zidovudine, analogue de la thymidine (22/86, 26 %).

Résistance in vivo (patients préalablement traités par antirétroviraux) :

Une réduction cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée sur des isolats cliniques de patients ayant une réplication virale non contrôlée. Ces patients étaient préalablement traités et résistants à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Dans une méta-analyse de 5 essais cliniques comprenant 166 sujets pour lesquels l'abacavir était ajouté en intensification de traitement, 123 (74 %) avaient la mutation M184V/I, 50 (30 %) avaient la mutation T215Y/F, 45 (27 %) avaient la mutation M41L, 30 (18 %) avaient la mutation K70R, 25 (15 %) avaient la mutation D67N. La mutation K65R était absente, et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (⩽ 3 %). Une analyse par un modèle de régression logistique sur la valeur prédictive du génotype (ajustée aux valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], du taux de lymphocytes CD4+, et du nombre et de la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une réponse réduite à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à une résistance aux INTI étaient présentes (p = 0,015) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes (p ⩽ 0,012). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associée aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraîne un haut niveau de résistance à l'abacavir.

Mutation sur la transcriptase inverse à l'inclusion	Semaine 4 (N = 166)		
	N	Variation de l'ARNv (log_{10} c/ml) : valeur moyenne	Pourcentage de patients avec ARNv < 400 copies/ml
Aucune	15	-0,96	40 %
M184V isolée	75	-0,74	64 %
Une seule mutation liée aux INTI	82	-0,72	65 %
Deux mutations liées aux INTI	22	-0,82	32 %
Trois mutations liées aux INTI	19	-0,30	5 %
Au moins quatre mutations liées aux INTI	28	-0,07	11 %

Résistance phénotypique et résistance croisée :

La résistance phénotypique à l'abacavir nécessite l'association de la mutation M184V avec au moins une autre mutation sélectionnée par l'abacavir, ou l'association de la mutation M184V avec de multiples TAM. Une résistance phénotypique croisée à d'autres INTI avec les seules mutations M184V ou M184I est limitée. La zidovudine, la didanosine, la stavudine et le ténofovir maintiennent leurs activités antirétrovirales sur ces variants du VIH-1. La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés doivent être suivis pour une utilisation appropriée de l'abacavir.

Les résistances croisées entre l'abacavir et les antirétroviraux d'autres classes, par exemple les IP ou les INNTI, sont peu probables.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

La démonstration du bénéfice de Ziagen est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients adultes, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités selon un schéma posologique en 2 prises par jour, en association à la zidovudine et à la lamivudine.

Administration d'abacavir selon un schéma posologique en 2 prises par jour :

- Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :
  Chez les patients adultes traités par l'abacavir en association à la lamivudine et la zidovudine, la pro-

portion de patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml) était de 70 %, avec une élévation simultanée du nombre de lymphocytes CD4 (analyse en intention de traiter à 48 semaines).

L'association abacavir-lamivudine-zidovudine a été comparée à l'association indinavir-lamivudine-zidovudine chez des patients adultes, au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, double placebo. En raison du taux élevé de sorties d'essai prématurées (42 % des patients à la semaine 48), aucune conclusion définitive n'a pu être établie quant à l'équivalence de ces deux associations de traitements à la semaine 48. Bien qu'un effet antiviral similaire ait été observé entre le schéma d'associations contenant l'abacavir et celui contenant l'indinavir, en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (⩽ 400 copies/ml ; analyse en intention de traiter [ITT] : 47 % *vs* 49 % ; analyse type « per protocole » : 86 % *vs* 94 %, pour les associations contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir), les résultats ont été en faveur de l'association contenant de l'indinavir, particulièrement dans le groupe de patients ayant une charge virale initiale élevée (> 100 000 copies/ml ; ITT : 46 % *vs* 55 % ; analyse type « per protocole » : 84 % *vs* 93 %, pour les traitements contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir).

Essai CNA30024 : 654 patients infectés par le VIH, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, ont été randomisés dans un essai multicentrique contrôlé, en double aveugle afin de recevoir soit de l'abacavir (300 mg, 2 fois par jour), soit de la zidovudine (300 mg, 2 fois par jour), tous deux en association à la lamivudine (150 mg, 2 fois par jour) et à l'efavirenz (600 mg, 1 fois par jour). La durée du traitement en double aveugle a été d'au moins 48 semaines. Dans la population en intention de traiter (ITT), 70 % des patients du groupe abacavir et 69 % des patients du groupe zidovudine ont obtenu, à la 48e semaine, une réponse virologique avec une charge virale (ARN VIH-1) ⩽ 50 copies/ml (point estimé pour la différence entre les traitements : 0,8 [– 6,3 ; 7,9] IC 95 %). Dans l'analyse « per protocole », la différence entre les deux bras de traitement était plus perceptible : 88 % des patients dans le groupe abacavir, par rapport à 95 % des patients dans le groupe zidovudine (point estimé pour la différence entre les traitements : – 6,8 [– 11,8 ; – 1,7] IC 95 %). Toutefois, les deux analyses restaient compatibles avec la conclusion d'une non-infériorité entre les deux bras de traitement.

Essai ACTG5095 : cet essai randomisé (1:1:1), en double-aveugle, contrôlé *versus* placebo, réalisé chez 1147 patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, a comparé 3 schémas thérapeutiques : l'association zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) ; l'association ZDV/3TC/EFV et l'association ZDV/3TC/ABC. Après une période de suivi médiane de 32 semaines, la trithérapie comportant les 3 nucléosides ZDV/3TC/ABC s'est révélée inférieure aux 2 autres bras sur le plan virologique, indépendamment de la charge virale à l'inclusion (< ou > 100 000 copies/ml) : 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC, 16 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV et 13 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV se sont avérés en échec virologique (ARN - VIH > 200 copies/ml). A la semaine 48, la proportion de sujets ayant une charge virale (ARN - VIH) < 50 copies/ml était respectivement de 63 %, 80 % et 86 % dans les bras ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV et ZDV/3TC/ABC/EFV. Le Comité de suivi des données de tolérance de l'étude (DSMB) a dès lors décidé d'arrêter le bras ZDV/3TC/ABC en raison du nombre plus élevé de sujets en échec virologique. Les 2 autres bras ont été poursuivis en maintenant l'aveugle. Après une période de suivi médiane de 144 semaines, 25 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV et 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV se sont avérés en échec virologique. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 bras en ce qui concerne le délai de survenue du premier échec virologique (p = 0,73, log-rank test). Dans cette étude, l'ajout d'ABC à l'association ZDV/3TC/EFV n'a pas amélioré l'efficacité de manière significative.

		ZDV/ 3TC/ABC	ZDV/ 3TC/EFV	ZDV/3TC/ ABC/EFV
Échec virologique (ARN - VIH > 200 copies/ml)	32 semaines	26 %	16 %	13 %
	144 semaines	-	26 %	25 %
Succès virologique (ARN - VIH < 50 copies/ml)	48 semaines	63 %	80 %	86 %

- Adultes prétraités par antirétroviraux :

Chez les patients adultes peu exposés à un traitement antirétroviral, l'ajout de l'abacavir au traitement antirétroviral antérieur a entraîné un bénéfice modeste sur la réduction de la charge virale (baisse médiane : 0,44 log_{10} copies/ml à 16 semaines).

Chez les patients lourdement prétraités par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'efficacité de l'abacavir est très faible. Le bénéfice lié à l'addition de Ziagen dans une nouvelle association de traitement dépendra de la nature et de la durée du traitement antérieur qui a pu être à l'origine de la sélection de souches mutantes du VIH-1 présentant une résistance croisée à l'abacavir.

Administration d'abacavir selon un schéma posologique en 1 prise par jour (600 mg) :

- Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :

Le schéma posologique d'abacavir en 1 prise par jour est supporté par les résultats d'une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle (CNA30021), réalisée sur 48 semaines chez 770 patients adultes, infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC « Centre for Disease Control and Prevention ») étaient randomisés afin de recevoir soit 600 mg d'abacavir 1 fois par jour, soit 300 mg d'abacavir 2 fois par jour, en association avec 600 mg d'efavirenz et 300 mg de lamivudine administrés 1 fois par jour. Une réponse clinique similaire a été observée avec les deux schémas posologiques d'abacavir (point estimé pour la différence entre les traitements : – 1,7 [– 8,4 ; 4,9] IC 95 %). Ces résultats permettent de conclure, avec un intervalle de confiance à 95 %, que la vraie différence ne serait pas supérieure à 8,4 % en faveur du schéma posologique 2 fois par jour. Cette différence potentielle est suffisamment faible pour conclure à la non-infériorité du schéma en 1 prise par jour par rapport au schéma en 2 prises par jour.

Globalement, l'incidence des échecs virologiques (charge virale > 50 copies/ml) a été faible et similaire dans les deux groupes de traitement en 1 prise et en 2 prises par jour (respectivement : 10 % et 8 %). Sur le petit échantillon de patients pour lesquels une analyse génotypique a été réalisée, une tendance en faveur d'un taux plus élevé de mutations associées aux INTI a été observée dans le groupe de traitement en 1 prise par jour *versus* 2 prises par jour. Cependant, les données limitées issues de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion définitive. Les données à long terme (au-delà de 48 semaines) sur l'utilisation de l'abacavir administré en 1 prise journalière restent actuellement limitées.

- Adultes prétraités par antirétroviraux :

Dans l'étude CAL30001, 182 patients prétraités par antirétroviraux, en échec virologique, ont été randomisés et ont reçu un traitement pendant 48 semaines soit par l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg en 1 prise par jour, soit par abacavir 300 mg 2 fois par jour + lamivudine 300 mg 1 fois par jour, dans les deux cas en association au ténofovir et à un IP ou un INNTI. Les résultats indiquent que le groupe association fixe n'était pas inférieur au groupe abacavir 300 mg 2 fois par jour, sur la base de réductions similaires de la charge virale ARN VIH-1 mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB, respectivement – 1,65 log_{10} copies/ml *versus* – 1,83 log_{10} copies/ml [– 0,13 ; 0,38] IC 95 %). Les proportions de patients avec une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml (50 % *versus* 47 %) et < 400 copies/ml (54 % *versus* 57 %) étaient également similaires dans chaque groupe (population en intention de traiter : ITT). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les patients inclus dans cette étude n'étaient que modérément prétraités, avec un déséquilibre entre les deux groupes de traitement pour la charge virale à l'inclusion.

Dans l'étude ESS30008, 260 patients en succès virologique sous un traitement de première intention contenant 300 mg d'abacavir et 150 mg de lamivudine (tous deux administrés 2 fois par jour) associés à un IP ou un INNTI, ont été randomisés afin de poursuivre ce schéma posologique, ou de changer pour l'association fixe abacavir/lamivudine, associé à un IP ou un INNTI, pendant 48 semaines. Les résultats indiquent que, sur la base des pourcentages de patients ayant une charge virale (ARN VIH-1) < 50 copies/ml, le groupe association fixe est associé à une réponse virologique similaire (non-infériorité) à celle observée avec le groupe abacavir + lamivudine (respectivement 90 % et 85 %, [– 2,7 ; 13,5] IC 95 %).

- Informations supplémentaires :

La tolérance et l'efficacité de Ziagen en association avec les différents traitements antirétroviraux disponibles n'ont pas encore été évaluées de façon exhaustive (en particulier en association aux INNTI).

L'abacavir pénètre au niveau du liquide céphalorachidien (LCR) avec réduction de la charge virale à ce niveau (cf Pharmacocinétique). Cependant, aucun effet sur les performances neuropsychologiques n'a été observé lorsque Ziagen a été administré chez des patients atteints d'encéphalopathie liée au VIH.

Population pédiatrique

Une comparaison des schémas posologiques d'administration d'abacavir et de lamivudine en 1 prise *versus* en 2 prises par jour a été effectuée dans une étude clinique multicentrique randomisée, contrôlée, réalisée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. 1206 patients pédiatriques âgés de 3 mois à 17 ans ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677) et ont été traités selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (« Antirétroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children, 2006 »). Après 36 semaines d'administration d'abacavir et de lamivudine en 2 prises journalières, 669 patients éligibles ont été randomisés afin, soit de continuer le traitement en 2 prises par jour, soit de passer au schéma posologique en 1 prise journalière unique, et ce pendant un minimum de 96 semaines. A noter que dans cet essai, aucune donnée clinique chez l'enfant de moins d'un an n'était disponible. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Réponse virologique basée sur un taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml à la semaine 48 et à la semaine 96, observée avec une administration d'abacavir + lamivudine en 1 seule prise par jour *versus* en 2 prises par jour, selon la randomisation de l'étude ARROW (analyse en observé)

	2 prises journalières N (%)	1 prise journalière N (%)
Semaine 0 (après ⩾ 36 semaines de traitement)		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Différence entre les traitements (1 prise par jour - 2 prises par jour)	-4,8 % (IC 95 % : -11,5 % ; +1,9 %), p = 0,16	
Semaine 48		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Différence entre les traitements (1 prise par jour - 2 prises par jour)	-1,6 % (IC 95 % : -8,4 % ; +5,2 %), p = 0,65	
Semaine 96		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Différence entre les traitements (1 prise par jour - 2 prises par jour)	-2,3 % (IC 95 % : -9,3 % ; +4,7 %), p = 0,52	

La non-infériorité du groupe abacavir + lamivudine en une prise journalière unique a été démontrée par rapport au groupe en 2 prises par jour (borne de non-infériorité prédéfinie de -12 %) pour le critère principal d'évaluation : charge virale < 80 c/ml à la semaine 48, ainsi qu'à la semaine 96 (critère d'évaluation secondaire). Pour tous les autres seuils testés (< 200 c/ml, < 400 c/ml, < 1000 c/ml), les résultats étaient dans les limites de cette borne de non-infériorité. Les tests d'hétérogénéité en sous-groupes pour les posologies en 1 ou 2 prises par jour n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sexe, de l'âge ou de la charge virale au moment de la randomisation. Les conclusions supportant la non-infériorité, quelle que soit la méthode d'analyse.

Dans une autre étude visant à comparer les associations d'INTI en ouvert (avec ou sans nelfinavir en aveugle) chez l'enfant, une proportion plus importante de patients traités par abacavir et lamivudine (71 %) ou par abacavir et zidovudine (60 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 ⩽ 400 copies/ml à la semaine 48, comparativement à ceux traités par lamivudine et zidovudine (47 %) [p = 0,09, analyse en intention de traiter]. De même, un taux d'ARN VIH-1 ⩽ 50 copies/ml a été observé à la semaine 48 chez une proportion plus importante d'enfants traités par une association de traitements contenant de l'abacavir (respectivement 53 %, 42 % et 28 %, p = 0,07).

Dans une étude de pharmacocinétique (PENTA 15), 4 patients âgés de moins de 12 mois contrôlés virologiquement sont passés d'une administration en 2 prises journalières à une administration en 1 prise journalière unique d'abacavir et de lamivudine en solution buvable. A la semaine 48, 3 patients avaient une charge virale indétectable et 1 patient avait un taux d'ARN VIH à 900 copies/ml. Aucun problème de tolérance n'a été observé chez ces patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir chez l'adulte est d'environ 83 %. Après administration orale d'abacavir, la valeur moyenne du Tmax est d'environ 1,5 heure pour le comprimé et d'environ 1 heure pour la solution buvable. Aucune différence n'est observée entre les ASC obtenues avec les comprimés ou avec la solution buvable. Aux doses thérapeutiques de 300 mg, 2 fois par jour, les valeurs plasmatiques moyennes de Cmax et de Cmin à l'état d'équilibre de l'abacavir sont respectivement d'environ 3,0 µg/ml (coefficient de variation/CV : 30 %) et 0,01 µg/ml (CV : 99 %). La valeur moyenne de l'aire sous la courbe mesurée sur un intervalle de 12 heures ($ASC_{0\text{-}12h}$) est de 6,02 µg.h/ml (CV : 29 %), équivalent à une ASC journalière d'environ 12,0 µg.h/ml. La valeur de la Cmax mesurée avec la solution buvable est légèrement supérieure à celle obtenue avec le comprimé. Après administration d'une dose de 600 mg d'abacavir (comprimé), la valeur moyenne de la Cmax est d'environ 4,26 µg/ml (CV : 28 %) et la valeur moyenne de l'ASC_{∞} de 11,95 µg.h/ml (CV : 21 %).

Les concentrations plasmatiques de l'abacavir (basées sur l'ASC) ne sont pas modifiées par la prise de nourriture, même si l'absorption est retardée et la Cmax diminuée. Ziagen peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

Comprimé :

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique ni, par conséquent, de modification de l'effet clinique suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution est d'environ 0,8 litre/kg. Ceci indique que l'abacavir pénètre librement dans les tissus.

Les études réalisées chez les patients infectés par le VIH ont montré une bonne pénétration de l'abacavir dans le LCR, avec un ratio des ASC d'abacavir « LCR/plasma » entre 30 et 44 %. Les valeurs observées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI50 de l'abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg 2 fois par jour.

Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Ceci indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

Biotransformation :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuroconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Les métabolites sont excrétés dans les urines.

Élimination :

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. Après administration de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois par jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique, suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

Pharmacocinétique intracellulaire :

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par abacavir (300 mg 2 fois par jour), avec une seule dose d'abacavir 300 mg administrée avant la période de prélèvement de 24 heures, la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures alors que, dans la même étude, la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. Dans une étude en cross-over réalisée chez 27 patients infectés par le VIH, les imprégnations intracellulaires du carbovir-TP étaient plus élevées à la posologie de 600 mg d'abacavir 1 fois par jour (+ 32 % pour l'ASC_{24h} à l'état d'équilibre, + 99 % pour la $Cmax_{24h}$ à l'état d'équilibre et + 18 % pour la $C_{résiduelle}$) comparé à la posologie de 300 mg 2 fois par jour. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de l'abacavir à la posologie de 600 mg, 1 fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'abacavir administré à la posologie de 600 mg 1 fois par jour a été démontrée dans une étude clinique pivot (étude CNA30021, cf Pharmacodynamie : Efficacité clinique et sécurité d'emploi).

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg ; la valeur médiane (intervalle) de l'ASC a été de 24,1 (10,4 à 54,8) µg.h/ml. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne (IC 90 %) augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation définitive de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir. L'abacavir n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale :

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétés sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune réduction posologique n'est donc nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale. Étant donné l'expérience limitée, l'utilisation de Ziagen doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Population pédiatrique :

L'expérience clinique chez l'enfant montre que l'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration de la solution buvable ou des comprimés. A

posologie égale, les deux formulations permettent d'obtenir une exposition plasmatique à l'abacavir identique. Chez les enfants traités par la solution buvable d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir obtenue était du même ordre de grandeur que celle observée chez l'adulte. Chez les enfants traités par les comprimés d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir obtenue était supérieure à celle observée chez les enfants recevant la solution buvable, les doses administrées avec la forme comprimé étant plus élevées en mg/kg.

Chez les enfants de moins de 3 mois, les données de tolérance sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Ziagen. Chez le nouveau-né de moins de 30 jours, les données disponibles sont limitées et montrent qu'une posologie de 2 mg/kg de solution buvable entraîne une ASC similaire ou supérieure à celle obtenue pour une posologie de 8 mg/kg de solution buvable administrée à des enfants plus âgés.

Les données pharmacocinétiques sont issues de 3 études pharmacocinétiques (PENTA 13, PENTA 15 et sous-étude PK de ARROW) portant sur des enfants de moins de 12 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Résumé des $ASC_{(0\text{-}24)}$ plasmatiques de l'abacavir à l'état d'équilibre (µg.h/ml) et comparaison statistique pour les posologies en 1 seule prise par jour *versus* 2 prises par jour à partir des différentes études

Groupe d'âge	Abacavir administré en 1 seule prise par jour à la dose de 16 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	Abacavir administré en 2 prises par jour à la dose de 8 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	Différences entre 1 seule prise par jour et 2 prises par jour Rapport moyen des moindres carrés géométriques (IC 90 %)
Étude ARROW Sous-étude PK, partie 1			
3 à 12 ans (N = 36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 - 17,8)	0,98 (0,89 - 1,08)
PENTA 13			
2 à 12 ans (N = 14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 - 11,9)	1,35 (1,19 - 1,54)
PENTA 15			
3 à 36 mois (N = 18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 - 13,2)	1,07 (0,92 - 1,23)

Dans l'étude PENTA 15, la moyenne géométrique de l'$ASC_{(0\text{-}24)}$ plasmatique de l'abacavir (IC 95 %) des 4 patients âgés de moins de 12 mois qui sont passés de 2 prises par jour à 1 seule prise par jour (cf Pharmacodynamie) était de 15,9 (8,86 ; 28,5) µg.h/ml pour la prise en 1 seule fois par jour et de 12,7 (6,52 ; 24,6) µg.h/ml pour la prise en 2 fois par jour.

Personnes âgées :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas été étudiés chez les patients de plus de 65 ans.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'abacavir ne s'est pas avéré mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, une activité mutagène a été observée *in vitro* dans le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, dans le test du lymphome de souris et *in vivo* dans le test du micronoyau. Ces résultats sont en accord avec les données disponibles pour les autres analogues nucléosidiques. Ces résultats indiquent que l'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu souscutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs est survenue aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur de la glande préputiale, qui est survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique chez la souris et le rat, à la dose sans effet, était équivalente à respectivement 3 et 7 fois celle observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que le potentiel carcinogène chez l'Homme soit inconnu, ces données suggèrent que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque carcinogène.

Au cours des études toxicologiques précliniques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'Homme.

Chez la souris et le rat, une dégénérescence myocardique discrète a été observée après administration d'abacavir sur une période de deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 24 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Lors des études de toxicologie de la reproduction, une toxicité embryofœtale a été observée chez le rat mais non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts intra-utérines précoces et des mort-nés. Au vu de la toxicité embryofœtale observée chez le rat, aucune conclusion ne peut être tirée concernant le potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que l'abacavir n'a pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution buvable :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 2 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé :

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Solution buvable :

Un adaptateur en plastique et une seringue doseuse pour usage oral sont insérés dans la boîte afin de mesurer avec précision la dose prescrite de solution buvable. L'adaptateur doit être fixé sur le goulot du flacon et servir de support à la seringue doseuse. Le volume approprié est prélevé après avoir retourné le flacon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

AMM EU /1/99/112/001 ; CIP 3400936108974 (RCP rév 21.07.16) cp.
EU /1/99/112/002 ; CIP 3400936109056 (RCP rév 21.07.16) sol buv.

Prix : 282,73 € (60 comprimés).
80,00 € (solution buvable).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 9211359 (comprimé) : 3,990 €.

UCD 9212548 (flacon) : 65,070 €.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM : ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni.

Exploitant :

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 69 00
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70
E-mail : infomed@viivhealthcare.com

ZINC OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

ZINC-CUIVRE OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

ZINC-NICKEL-COBALT OLIGOSOL

Voir :

OLIGOSOL

ZINDACLINE ®

clindamycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 1 % (translucide ; blanc) *:* Tube de 30 g.

COMPOSITION	*p tube*
Clindamycine (DCI)	0,3 g

(sous forme de phosphate : 1,188 g/100 g)

Excipients : éthanol à 96 %, acétate de zinc dihydraté, hydroxyde de sodium à 30 % (p/p), hydroxyéthylcellulose, propylèneglycol, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement de l'acné vulgaire légère à modérée.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Préparation à usage cutané.

Adulte et adolescent : Appliquer une fine couche de Zindacline une fois par jour sur les surfaces atteintes. Il convient d'évaluer la réponse au traitement après 6 à 8 semaines et la durée du traitement ne doit pas dépasser 12 semaines.

Enfant : Zindacline n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité au principe actif, la clindamycine, ou à tout excipient du médicament.
- Bien qu'une sensibilisation croisée avec la lincomycine n'ait pas été démontrée, il est recommandé de ne pas utiliser Zindacline chez les patients ayant présenté une sensibilité à la lincomycine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Comme la plupart des antibiotiques, la clindamycine en formes orale et parentérale a été responsable de colites pseudomembraneuses graves. La clindamycine topique a été très rarement associée à des colites pseudomembraneuses. Toutefois, le traitement devra être immédiatement interrompu si une diarrhée apparaît.
- Des études ont montré qu'une ou plusieurs toxines produites par Clostridium difficile sont la cause principale des colites associées aux antibiotiques. La colite se caractérise habituellement par une diarrhée sévère et persistante et par des crampes abdominales. Si une colite d'origine médicamenteuse apparaît, des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées (telles que l'arrêt de Zindacline et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement antibiotique par métronidazole ou vancomycine) devront être prises immédiatement. Les réponses au traitement peuvent n'apparaître qu'après 4 à 6 semaines.
- Malgré le faible risque d'absorption systémique après administration de Zindacline, la possibilité de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux devra être prise en compte quand on envisage de prescrire le traitement à des patients ayant des antécédents de colite secondaire aux antibiotiques, d'entérite, de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn.
- L'utilisation prolongée de la clindamycine peut occasionner des résistances et/ou la prolifération d'espèces bactériennes ou fongiques non sensibles ; cependant, cette éventualité reste rare.
- Une résistance croisée est susceptible de se développer avec d'autres antibiotiques, tels que la lincomycine et l'érythromycine (cf Interactions).
- Éviter tout contact avec les yeux ou les muqueuses nasales et buccales. En cas de contact accidentel avec les yeux ou les muqueuses, rincer abondamment à l'eau froide la région affectée.
- Zindacline gel à 1 % contient du propylèneglycol, et peut occasionner une irritation cutanée.
- Le pouvoir irritant de Zindacline peut être augmenté si le produit est utilisé sous pansement occlusif.

DC INTERACTIONS

Un antagonisme entre l'érythromycine et la clindamycine a été observé in vitro, tandis qu'une synergie a été mise en évidence avec le métronidazole. Des effets à la fois antagonistes et synergiques ont été décrits avec les aminosides.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée clinique n'est disponible quant aux effets de la clindamycine en application cutanée durant la grossesse. Des données relatives à un nombre limité de femmes enceintes ayant reçu la clindamycine par d'autres voies indiquent l'absence d'effets secondaires sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/du nouveau-né. Des études menées chez l'animal n'ont permis d'identifier aucun effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. La prudence s'impose toutefois si ce produit est prescrit à une femme enceinte.

La clindamycine est détectée dans le lait maternel après administration orale ou parentérale. Chez l'homme, on ne sait pas si la clindamycine est excrétée dans le lait maternel après l'utilisation de Zindacline. En règle générale, les patientes ne doivent pas allaiter si elles prennent un médicament puisque beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel.

Avant de le prescrire à une femme enceinte ou allaitante, il convient de peser soigneusement les bénéfices et les risques potentiels de ce produit. Le risque de survenue d'une sensibilisation ou d'une diarrhée chez le nourrisson ne peut être écarté.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Approximativement 10 % des patients peuvent développer un effet indésirable. Ces effets indésirables sont typiques d'une dermite d'irritation. L'incidence de ces effets indésirables risque d'augmenter si le gel est utilisé en quantités excessives. En cas d'irritation, l'utilisation d'un émollient peut se révéler utile.

Les effets indésirables rapportés avec Zindacline au cours des essais cliniques sont les suivants :

- Effets indésirables fréquents (> 1/100, < 1/10) : sécheresse cutanée, érythème, sensation de brûlure de la peau, irritation autour des yeux, exacerbation de l'acné, prurit.
- Effets indésirables peu fréquents (> 1/1000, < 1/100) : douleur cutanée, éruptions cutanées squameuses.

Bien qu'aucun cas de diarrhée sévère ou de colite pseudomembraneuse n'ait été rapporté dans les essais cliniques avec Zindacline, et que seule une faible proportion de clindamycine est absorbée en percutané, des colites pseudomembraneuses ont été très rarement rapportées avec d'autres produits à usage local qui contenaient de la clindamycine. Par conséquent, il existe un risque théorique de colite pseudomembraneuse avec Zindacline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

En raison de la présence de propylèneglycol, risque d'eczéma de contact. De plus, en raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'est attendu dans les conditions normales d'utilisation. Une dermite irritative peut apparaître lorsque des quantités importantes de Zindacline sont appliquées. L'utilisation d'une crème hydratante adaptée peut être bénéfique dans ces cas. Lors des applications suivantes, une fine couche de Zindacline doit être appliquée conformément aux recommandations posologiques (cf Posologie/Mode d'administration).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiacnéique local (anti-infectieux ; code ATC : D10AF01).

Zindacline contient du phosphate de clindamycine, qui est hydrolysé dans la peau en clindamycine, le principe actif. La clindamycine est un antibiotique de la famille des lincosamides qui possède une action principalement bactériostatique à l'encontre des bactéries aérobies Gram + et d'un large spectre de bactéries anaérobies.

Après application cutanée de phosphate de clindamycine, la clindamycine est détectée dans des échantillons de comédons à des teneurs suffisantes pour être active à l'encontre de la plupart des souches de propionibacterium (Propionibacterium acnes). Il y a ainsi une réduction du nombre de Propionibacterium acnes, l'un des facteurs étiologiques de la pathologie, au niveau de la surface de la peau et au sein des follicules.

Comme avec tout autre antibiotique, une utilisation prolongée de la clindamycine en application cutanée peut induire une résistance.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La formulation de Zindacline entraîne une diminution de l'absorption systémique de clindamycine. Une étude in vitro réalisée avec Zindacline sur peau humaine normale a montré que l'absorption in vitro de phosphate de clindamycine radio-marqué de la formulation de Zindacline représente moins de 5 % de la dose appliquée.

Après une application cutanée de Zindacline chez des patients souffrant d'acné, à la dose de 8 g/jour pendant 5 jours, c'est-à-dire à des taux largement supérieurs à la dose clinique maximale prévue, une très faible quantité (médiane inférieure à 2 ng/ml) de clindamycine est détectée dans le plasma.

Le phosphate de clindamycine est métabolisé en clindamycine (la substance active) au niveau de la peau et la clindamycine elle-même est ensuite métabolisée, principalement dans le foie, par N-déméthylation, sulfoxydation et hydrolyse, et excrétée majoritairement dans la bile.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques concernant la clindamycine, basées sur des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de toxicité de la reproduction, n'ont fait ressortir aucun risque particulier pour l'homme.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936156999 (2003, RCP rév 14.08.13).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Crawford Healthcare Ltd.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

ZINFORO ™

ceftaroline fosamil

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 600 mg (blanche-jaune pâle à jaune clair) : Boîte de 10 flacons.

COMPOSITION	*p flacon*
Ceftaroline fosamil (DCI) acétate monohydraté exprimé en ceftaroline fosamil	600 mg

Excipient : arginine.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 30 mg de ceftaroline fosamil.

DC INDICATIONS

Zinforo est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 mois (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM).
- Pneumonies communautaires (PC).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes et adolescents (âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ⩾ 33 kg) présentant une clairance de la créatine (ClCr) > 50 mL/min : voir Tableau 1.

Tableau 1 : Posologie chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ⩾ 33 kg) présentant un ClCr > 50 mL/min

Infection	Dose	Fréquence	Durée de perfusion (minutes)	Durée de traitement (jours)
ICPTM[a]	600 mg	toutes les 12 heures	60	5-14
PC	600 mg	toutes les 12 heures	60	5-7

a) Sur la base des analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, la posologie recommandée pour le traitement des ICPTM dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est 2 ou 4 mg/L est de 600 mg toutes les 8 heures en perfusion de 2 heures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

Enfants âgés de 2 mois à < 12 ans présentant une ClCr > 50 mL/min et adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et présentant une ClCr > 50 mL/min : voir Tableau 2.

Les durées de traitements recommandées sont de 5-14 jours pour les ICPTM et de 5-7 jours pour les PC.

Tableau 2 : Posologie chez les enfants âgés de 2 mois à < 12 ans présentant une ClCr > 50 mL/min et chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg présentant une ClCr > 50 mL/min[a]

Age et poids corporel	Dose	Fréquence	Durée de perfusion (minutes)
⩾ 12 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg	12 mg/kg[b]	toutes les 8 heures	60
⩾ 2 ans à < 12 ans	12 mg/kg[b]	toutes les 8 heures	60
⩾ 2 mois à < 2 ans	8 mg/kg	toutes les 8 heures	60

a) Les recommandations posologiques sont applicables au traitement d'infections dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est ⩽ 1 mg/L.

b) La dose administrée toutes les 8 heures ne doit pas excéder 400 mg.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées présentant des valeurs de clairance de la créatinine > 50 mL/min (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale :

La dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est ⩽ 50 mL/min, comme mentionné dans les tableaux 3 et 4 (cf Pharmacocinétique). Les durées de traitements recommandées sont les mêmes que pour les patients présentant une ClCr > 50 mL/min.

Les posologies recommandées pour les enfants et les adolescents sont basées sur la modélisation pharmacocinétique (PK).

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et chez les enfants âgés de 2 à 12 ans avec une insuffisance rénale terminale (IRT).

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements de posologie chez les enfants âgés de 2 mois à < 2 ans présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT).

Tableau 3 : Posologie chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ⩾ 33 kg) présentant une ClCr ⩽ 50 mL/min

Infection	Clairance de la créatinine[a] (mL/min)	Dose	Fréquence[c]	Durée de perfusion[c] (minutes)
ICPTM et PC	> 30 à ⩽ 50	400 mg	toutes les 12 heures	60
	⩾ 15 à ⩽ 30	300 mg	toutes les 12 heures	60
	IRT, y compris hémodialyse[b]	200 mg	toutes les 12 heures	60

a) Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

b) Les jours d'hémodialyse, Zinforo doit être administré après l'hémodialyse.

c) Sur la base des analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, la posologie recommandée pour le traitement des ICPTM dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est 2 ou 4 mg/L correspond à la dose recommandée dans le tableau avec une administration toutes les 8 heures en perfusion de 2 heures en tenant compte de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

Tableau 4 : Posologie chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans présentant une ClCr ⩽ 50 mL/min et les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg présentant une ClCr ⩽ 50 mL/min

Clairance de la créatinine[a] (mL/min)	Age et poids corporel	Dose[b][c]	Fréquence[b]	Durée de perfusion[b] (minutes)
> 30 à ⩽ 50	⩾ 12 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg	8 mg/kg[d]	Toutes les 8 heures	60
	⩾ 2 ans à < 12 ans	8 mg/kg[d]	Toutes les 8 heures	60
⩾ 15 à ⩽ 30	> 12 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg	6 mg/kg[e]	Toutes les 8 heures	60
	⩾ 2 ans à < 12 ans	6 mg/kg[e]	Toutes les 8 heures	60

a) Calculée sur base de la formule de Schwartz.

b) Les recommandations posologiques sont applicables au traitement d'infections dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est ⩽ 1 mg/L.

c) La dose est basée sur la ClCr. La ClCr doit être étroitement surveillée et la dose doit être ajustée en fonction des changements de la fonction rénale.

d) La dose administrée toutes les 8 heures ne doit pas excéder 300 mg.

e) La dose administrée toutes les 8 heures ne doit pas excéder 200 mg.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Zinforo chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse. Zinforo est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes ou de 120 minutes pour tous les volumes de perfusion (50 mL, 100 mL ou 250 mL), (cf Modalités manipulation/élimination).

Les volumes de perfusion pour les patients pédiatriques varieront selon le poids de l'enfant. La concentration des solutions pour perfusion pendant la préparation et l'administration ne doit pas excéder 12 mg/mL de ceftaroline fosamil.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des céphalosporines.
- Hypersensibilité immédiate et sévère (par exemple : réaction anaphylactique) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple : pénicillines ou carbapénèmes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales sont possibles (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Les patients présentant un antécédent d'hypersensibilité aux céphalosporines, pénicillines ou autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, peuvent aussi être hypersensibles à la ceftaroline fosamil. La ceftaroline doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un antécédent de réactions d'hypersensibilité non graves à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple pénicillines ou carbapénèmes). En cas de réaction allergique sévère au cours d'un traitement par Zinforo, le traitement doit être interrompu et des mesures adaptées mises en place.

Diarrhées associées à Clostridium difficile :

Des colites associées aux antibactériens et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec la ceftaroline fosamil, et leur sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important de considérer ce diagnostic chez des patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftaroline fosamil (cf Effets indésirables). Dans ce cas, l'arrêt du traitement par la ceftaroline fosamil et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* devront être envisagés.

Bactéries non sensibles :

Des surinfections peuvent survenir pendant ou après un traitement par Zinforo.

Patients avec des antécédents de crises convulsives :

Des crises convulsives ont été observées au cours d'études toxicologiques, à des taux équivalents à 7-25 fois les valeurs de C_{max} de ceftaroline chez l'homme (cf Sécurité préclinique). L'expérience issue des études cliniques avec la ceftaroline fosamil chez les patients avec des antécédents de crises convulsives est très limitée. Par conséquent, Zinforo doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique :

Un test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif lors d'un traitement par céphalosporines. L'incidence des séroconversions de TDA chez les patients recevant de la ceftaroline fosamil était de 11,2 % dans les cinq études pivots poolées avec administration toutes les 12 heures (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et de 32,3 % dans une étude chez des patients recevant la ceftaroline fosamil toutes les 8 heures (600 mg administrés sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures) (cf Effets indésirables). Dans les études cliniques, aucune hémolyse n'a été observée chez les patients ayant développé un TDA positif sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par céphalosporines incluant Zinforo ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zinforo.

Limites des données cliniques :

Il n'y a pas de données sur la ceftaroline dans le traitement de la PC dans les groupes de patients suivants : les immunodéprimés, les patients présentant un choc septique/un sepsis sévère, les patients avec une maladie pulmonaire grave sous-jacente, ceux avec un index de sévérité des pneumonies PORT de classe V, et/ou une PC nécessitant une ventilation à l'admission, les PC dues au *S. aureus* résistant à la méticilline ou les patients nécessitant des soins intensifs. La prudence est recommandée lors du traitement de tels patients.

Il n'y a pas de données sur la ceftaroline dans le traitement des ICPTM chez les groupes de patients suivants : les immunodéprimés, les patients présentant un choc septique/un sepsis sévère, des fasciites nécrosantes, des abcès périrectaux et chez les patients avec des brûlures étendues et du 3[e] degré. Il existe une expérience limitée dans le traitement des infections du pied chez le diabétique. La prudence est recommandée lors du traitement de ces patients.

Il existe des données limitées issues d'essais cliniques utilisant la ceftaroline pour traiter des ICPTM dues à *S. aureus* avec une CMI > 1 mg/L. Les posologies recommandées de Zinforo mentionnées dans les tableaux 1 et 3 pour le traitement des ICPTM dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est 2 ou 4 mg/L sont basées sur un modèle de pharmacocinétique-pharmacodynamie et une simulation (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacodynamie). Zinforo ne devrait pas être utilisé pour traiter une ICPTM due à *S. aureus* dont la CMI à la ceftaroline est > 4 mg/mL.

DC INTERACTIONS

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la ceftaroline fosamil.

Le potentiel d'interaction de la ceftaroline ou de la ceftaroline fosamil avec les médicaments métabolisés par les enzymes CYP450 devrait être limité puisqu'elles ne sont ni inhibitrices ni inductrices des enzymes CYP450 *in vitro*. La ceftaroline ou la ceftaroline fosamil ne sont pas métabolisées par les enzymes CYP450 *in vitro*, de ce fait, les inducteurs ou inhibiteurs des enzymes CYP450 coadministrés n'ont probablement pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ceftaroline.

In vitro, la ceftaroline n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs rénaux d'influx (OCT2, OAT1 et OAT3). De ce fait, des interactions de la ceftaroline avec des substances qui sont des inhibiteurs ou des substrats de ces transporteurs (telles que le probénécide) ne sont pas attendues.

Population pédiatrique :

Comme chez les adultes, le potentiel d'interaction est considéré faible dans la population pédiatrique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'y a pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la ceftaroline fosamil chez la femme enceinte. Des études chez l'animal menées chez la rate et la lapine ne montrent pas d'effet délétère en ce qui concerne la toxicité de reproduction pour des expositions similaires aux concentrations thérapeutiques. Suite à une administration au cours de la gestation et de la lactation chez la rate, il n'y a eu aucun effet sur le poids ou la croissance des nouveau-nés bien que des modifications mineures du poids fœtal et des retards au niveau de l'ossification de l'os interpariétal aient été observés quand la ceftaroline fosamil a été administrée au cours de l'organogenèse (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Zinforo pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement antibiotique présentant le profil d'activité antibactérienne de Zinforo.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de la ceftaroline fosamil ou de la ceftaroline dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/s'abstenir du traitement avec Zinforo pendant l'allaitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :

Les effets de la ceftaroline fosamil sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études menées chez l'animal avec la ceftaroline fosamil n'ont pas montré d'effets nocifs sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses peuvent survenir et cela peut avoir un effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3 % des 3242 patients environ traités par Zinforo dans les études cliniques ont été les diarrhées, les céphalées, les nausées et les prurits et ont été généralement d'une intensité légère ou modérée. Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* et des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent également survenir.

Une plus grande incidence d'éruptions cutanées chez les patients asiatiques (voir ci-dessous) et une plus grande incidence des séroconversions de TDA (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ont été observées dans une étude conduite chez des patients adultes présentant une ICPTM menée avec Zinforo 600 mg administré sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des essais cliniques menés avec Zinforo et en post-commercialisation. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies conformément aux conventions suivantes : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Fréquence des réactions indésirables par classe de systèmes d'organes à partir des essais cliniques et de l'expérience en post-commercialisation

Infections et infestations	
Peu fréquent	Colite à *Clostridium difficile* (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, allongement du taux de prothrombine (TP), allongement du temps de céphaline activée (TCA), augmentation de l'INR (International Normalized Ratio)
Rare	Agranulocytose
Fréquence indéterminée	Éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit
Peu fréquent	Anaphylaxie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), hypersensibilité (par exemple : urticaire, gonflement des lèvres et du visage) (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Phlébite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie, réactions au niveau du site de perfusion (érythème, phlébite, douleur)
Investigations	
Très fréquent	Positivité du test de Coombs direct (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Description des effets indésirables sélectionnés :

Éruptions cutanées :

Des éruptions cutanées ont été observées avec une fréquence « fréquente » dans les 2 études poolées de phase III sur la ICPTM avec une administration de Zinforo toutes les 12 heures (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et dans une étude sur la ICPTM avec une administration toutes les 8 heures (600 mg administrés sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures). Cependant, la fréquence des éruptions cutanées dans le sous-groupe de patients asiatiques recevant Zinforo toutes les 8 heures était « très fréquente » (18,5 %).

Population pédiatrique :

L'évaluation de la sécurité chez les enfants est basée sur les données de sécurité provenant de 2 études dans lesquelles 227 patients pédiatriques âgés de 2 mois à 17 ans présentant une ICPTM ou une PC ont reçu Zinforo. Globalement, le profil de sécurité chez ces 227 enfants était similaire à celui observé dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des données limitées chez des patients recevant des doses plus élevées que la posologie recommandée de Zinforo montrent des effets indésirables similaires à ceux observés chez les patients recevant les doses recommandées. Un surdosage relatif peut se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Le traitement d'un surdosage devra suivre les pratiques médicales standard.
La ceftaroline peut être éliminée par hémodialyse ; lors d'une dialyse de 4 heures, approximativement 74 % de la dose administrée a été retrouvée dans le dialysat.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes (code ATC : J01DI02).
Le composé actif suite à l'administration de Zinforo est la ceftaroline.
Mécanisme d'action :
Les études *in vitro* ont montré que la ceftaroline est bactéricide et est capable d'inhiber la synthèse de la paroi bactérienne du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et du *Streptococcus pneumoniae* non sensible à la pénicilline (SPNSP) en raison de son affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) modifiées présentes chez ces bactéries. Par conséquent, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftaroline pour une partie de ces bactéries testées se situent dans la fourchette de sensibilité (voir paragraphe « Résistance » ci-dessous).
Résistance :
La ceftaroline n'est pas active sur les souches d'*Enterobacteriaceae* produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de types TEM, SHV ou CTX-M, des carbapénémases à sérine (telles que les KPC), des métallo-bêta-lactamases de classe B ou des céphalosporinases de classe C (AmpC). Les bactéries qui expriment ces enzymes et qui sont par conséquent résistantes à la ceftaroline apparaissent à des taux très variables selon les pays et selon les établissements de santé des pays. Si la ceftaroline est débutée avant que soient disponibles les résultats des tests de sensibilité, l'information locale sur la prévalence des bactéries productrices de ces enzymes doit alors être prise en compte. La résistance peut aussi être liée à l'imperméabilité bactérienne ou à des mécanismes de pompe à efflux des médicaments. Un ou plusieurs de ces mécanismes peuvent coexister sur un isolat bactérien unique.
Interactions avec d'autres antibiotiques :
Les études *in vitro* n'ont démontré aucun antagonisme lors de l'association de la ceftaroline avec d'autres antibiotiques généralement utilisés (par exemple : amikacine, azithromycine, aztréonam, daptomycine, lévofloxacine, linézolide, méropénème, tigécycline et vancomycine).
Concentrations critiques :
Les concentrations critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Organismes	CMI critiques (mg/L)	
	Sensibles (⩽ S)	Résistants (R >)
Staphylococcus aureus	1[(1)]	> 2[(2)]
Streptococcus pneumoniae	0,25	0,25
Streptococcus des Groupes A, B, C, G	[(3)]	[(3)]
Haemophilus influenzae	0,03	0,03
Enterobacteriaceae	0,5	0,5

(1) Se rapporte à l'administration chez les adultes ou les adolescents (à partir de 12 ans et 33 kg) de la ceftaroline toutes les 12 heures en utilisant des perfusions d'1 heure (cf Posologie/Mode d'administration). Notez qu'il n'y a pas de données issues d'essais cliniques concernant l'utilisation de la ceftaroline pour traiter des PC dues à *S. aureus* avec des CMI de ceftaroline > 1 mg/L.
(2) Se rapporte à l'administration chez les adultes ou les adolescents (à partir de 12 ans et 33 kg) de la ceftaroline toutes les 8 heures en utilisant des perfusions de 2 heures pour traiter des ICPTM (cf Posologie/Mode d'administration). Des *S. aureus* avec des CMI de ceftaroline ⩾ 4 mg/L sont rares. Des analyses PK-PD suggèrent que l'administration chez les adultes ou les adolescents (à partir de 12 ans et 33 kg) de la ceftaroline toutes les 8 heures en utilisant des perfusions de 2 heures peut traiter des ICPTM dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est de 4 mg/L.
(3) Sensibilité déduite de la sensibilité à la benzyl-pénicilline.

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamie :
Comme pour les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la bactérie entre deux administrations (% T > CMI) est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité de la ceftaroline.
Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques :
L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes listées sous chaque indication, celles-ci étant *in vitro* sensibles à la ceftaroline.
Infections compliquées de la peau et des tissus mous :
Bactéries à Gram positif :
- *Staphylococcus aureus* (incluant les souches résistantes à la méticilline).
- *Streptococcus pyogenes.*
- *Streptococcus agalactiae.*
- Groupe des *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus, S. intermedius et S. constellatus).*
- *Streptococcus dysgalactiae.*

Bactéries à Gram négatif :
- *Escherichia coli.*
- *Klebsiella pneumoniae.*
- *Klebsiella oxytoca.*
- *Morganella morganii.*

Pneumonies communautaires :
Aucun cas de PC due à un SARM n'a été inclus dans les études. Les données cliniques disponibles ne peuvent pas étayer l'efficacité de la ceftaroline vis-à-vis de souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.
Bactéries à Gram positif :
- *Streptococcus pneumoniae.*
- *Staphylococcus aureus* (uniquement des souches sensibles à la méticilline).

Bactéries à Gram négatif :
- *Escherichia coli.*
- *Haemophilus influenzae.*
- *Haemophilus para-influenzae.*
- *Klebsiella pneumoniae.*

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries pathogènes considérées pertinentes :
L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes bien que des études *in vitro* suggèrent qu'elles devraient être sensibles à la ceftaroline en l'absence de mécanisme de résistance acquis :
- Bactéries anaérobies.
- Bactéries à Gram positif : *Peptostreptococcus* spp.
- Bactéries à Gram négatif : *Fusobacterium* spp.

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à la ceftaroline :
- *Chlamydophila* spp.
- *Legionella* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa.*

Population pédiatrique :
L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zinforo dans la population pédiatrique allant des enfants nouveau-nés jusqu'à ceux âgés de moins de 2 mois (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de la ceftaroline augmentent quasi proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 50 à 1000 mg. Aucune accumulation notable de ceftaroline n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 600 mg administrées toutes les 8 ou 12 heures chez des adultes sains présentant une ClCr > 50 mL/min.
Distribution :
La ceftaroline a un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible (20 % environ) et ne pénètre pas dans les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la ceftaroline à l'état d'équilibre chez des sujets adultes sains de sexe masculin suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 600 mg de ceftaroline fosamil radiomarquée était de 20,3 L, similaire au volume de liquide extracellulaire.
Biotransformation :
La ceftaroline fosamil (prodrogue) est transformée en ceftaroline active dans le plasma par des phosphatases et les concentrations de la prodrogue sont mesurables dans le plasma principalement pendant la perfusion intraveineuse. L'hydrolyse de l'anneau bêta-lactame de la ceftaroline va former la ceftaroline M-1, métabolite microbiologiquement inactif à anneau ouvert. Le rapport moyen de ceftaroline M-1 plasmatique/ASC de ceftaroline suite à une perfusion unique par voie intraveineuse d'une dose de 600 mg de ceftaroline fosamil chez des sujets sains est d'environ 20 à 30 %.
Sur des échantillons de microsomes hépatiques humains, une faible métabolisation de la ceftaroline a été observée, indiquant ainsi que la ceftaroline n'est pas métabolisée par les enzymes CYP450 hépatiques.
Élimination :
La ceftaroline est principalement éliminée par les reins. La clairance rénale de la ceftaroline est quasiment égale ou légèrement inférieure au taux de filtration glomérulaire des reins ; des études menées *in vitro* sur les transporteurs indiquent que la sécrétion active ne contribue pas à l'élimination rénale de la ceftaroline.
La demi-vie d'élimination moyenne terminale de la ceftaroline chez des adultes sains est de 2,5 heures environ.
Suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 600 mg de ceftaroline fosamil radiomarquée chez des sujets sains de sexe masculin, près de 88 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 6 % dans les selles.
Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Des adaptations posologiques sont nécessaires chez les adultes, les adolescents et les enfants présentant une ClCr ⩽ 50 mL/min (cf Posologie/Mode d'administration).
Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg avec une insuffisance rénale terminale et chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans avec une insuffisance rénale terminale.
Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les enfants âgés de < 2 ans présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale.
Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique de la ceftaroline n'a pas été établie pour les patients présentant une insuffisance hépatique. La ceftaroline ne semble pas faire l'objet d'un métabolisme hépatique significatif ; aussi, la clairance systémique de la ceftaroline ne devrait pas être significativement affectée par une insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la posologie n'est donc recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique.
Personnes âgées :
La pharmacocinétique de la ceftaroline suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 600 mg de ceftaroline fosamil était similaire chez les sujets âgés (⩾ 65 ans) et chez les sujets jeunes (âgés de 18 à 45 ans), sujets sains dans les deux cas. Une augmentation de 33 % de l'$ASC_{0-\infty}$ a été observée dans la population âgée. Cette augmentation était principalement imputable aux modifications de la fonction rénale liées à l'âge. Aucun ajustement posologique de Zinforo n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une clairance de la créatinine supérieure à 50 mL/min.
Population pédiatrique :
Des adaptations posologiques sont nécessaires chez les enfants âgés de 2 mois à < 12 ans et chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg (cf Posologie/Mode d'administration). La sécurité d'emploi et l'efficacité de Zinforo dans la population pédiatrique allant des enfants nouveau-nés jusqu'à ceux âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le rein était le principal organe cible pour la toxicité chez le singe et le rat. Les résultats histopathologiques ont révélé un dépôt de pigments et une inflammation de l'épithélium tubulaire. Les modifications observées au niveau des reins n'étaient pas réversibles, mais leur sévérité a été réduite au bout d'une période de récupération de 4 semaines.
Des convulsions ont été observées à des expositions relativement élevées dans des études en doses uniques et répétées chez le rat et chez le singe (⩾ 7 fois le niveau de C_{max} estimé de ceftaroline pour une dose de 600 mg administrée deux fois par jour).
Parmi les autres observations toxicologiques importantes chez le rat et le singe, des modifications histopathologiques ont été rapportées au niveau de la vessie et de la rate.
Toxicologie génétique :
Un essai d'aberration chromosomique *in vitro* a identifié des propriétés clastogènes de la ceftaroline fosamil et de la ceftaroline, cependant un test d'Ames, un test de mutation sur cellules de lymphome de souris et une mesure de la synthèse non programmée d'ADN n'ont fourni aucune preuve d'activité mutagène. Par ailleurs, des tests de micronoyaux *in vivo* réalisés chez le rat et la souris ont été négatifs. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.
Toxicité de reproduction :
Au total, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou le développement postnatal chez le rat à des expositions allant approximativement jusqu'à 5 fois l'exposition clinique attendue. Chez le rat, il y a eu des modifications mineures du poids fœtal et des retards au niveau de l'ossification de l'os interpariétal quand la ceftaroline était administrée au cours de l'organogenèse à des expositions inférieures à celles utilisées en clinique. Cependant, quand la ceftaroline a été administrée au cours de la gestation et de la lactation, il n'y a eu aucun effet sur la croissance ou le poids des nouveau-nés. L'administration de ceftaroline à des lapines en gestation a entraîné une augmentation de l'incidence des cas d'angulation de l'os hyoïde chez les fœtus, un changement fréquent du squelette chez les fœtus de lapin, à des expositions similaires à celles observées en clinique.
Toxicité juvénile :
Une administration en bolus intraveineux de ceftaroline fosamil chez des rats âgés de 7 à 20 jours était bien tolérée à des expositions plasmatiques approximativement 2 fois plus importantes que celles des patients pédiatriques. Des kystes corticaux rénaux ont été observés dans tous les groupes, y compris le groupe contrôle, au jour postnatal 50. Les kystes ont touché une petite portion du rein et sont survenus en l'absence de changements significatifs de la fonction rénale ou des paramètres urinaires. C'est pourquoi ces événements n'ont pas été considérés comme des effets indésirables.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
Poudre sèche : 3 ans.
Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Après reconstitution :
Le flacon reconstitué doit être dilué immédiatement.
Après dilution :
Une fois la solution intraveineuse préparée avec les diluants listés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination, elle doit être administrée dans les 6 heures suivant sa préparation. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant une période maximale de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C. Une fois hors du compartiment de réfrigération et placé à température ambiante, le produit dilué doit être utilisé dans les 6 heures.
D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si sa reconstitution et sa dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et la solution concentrée obtenue doit alors être immédiatement diluée avant utilisation. La solution reconstituée est une solution jaune pâle exempte de particule.
Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.
La poudre de Zinforo doit être reconstituée avec 20 mL d'eau stérile pour préparations injectables. La solution obtenue doit être agitée avant d'être transférée dans une poche ou un flacon de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %), une solution injectable de chlorure de sodium 4,5 mg/mL et de dextrose 25 mg/mL (0,45 % chlorure de sodium et 2,5 % dextrose) ou du soluté de Ringer lactate. Une poche pour perfusion de 250 mL, 100 mL ou 50 mL peut être utilisée pour préparer la perfusion, basée sur les volumes nécessaires pour le patient. Le temps total entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas excéder 30 minutes.
Les volumes de perfusion pour les patients pédiatriques varieront selon le poids de l'enfant. La concentration de la solution pour perfusion pendant la préparation et l'administration ne doit pas excéder 12 mg/mL de ceftaroline fosamil.
Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/12/785/001 ; CIP 3400926818432 (RCP rév 17.07.17).
Collect.
Chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois : Collect uniquement dans l'indication « Infections compliquées de la peau et des tissus mous ».
Titulaire de l'AMM : Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Services Group, Ringaskiddy, County Cork, Irlande.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZINNAT oral
céfuroxime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 125 mg ou à 250 mg (blanc) : Boîtes de 8, sous plaquette thermoformée.
Granulés pour suspension buvable enfants et nourrissons à 125 mg : Sachets-dose, boîte de 8.
Granulés pour suspension buvable enfants et nourrissons à 125 mg/5 ml : Flacon de 40 ml de suspension buvable reconstituée (soit 66 doses-graduations) ou de 80 ml de suspension buvable reconstituée (soit 133 doses-graduations), avec seringue pour administration orale graduée en kg de poids corporel.

COMPOSITION

Comprimé :	*p cp*
Céfuroxime (DCI)	125 mg
ou	250 mg

(sous forme de céfuroxime axetil : 150,36 mg/cp à 125 mg ; 300,72 mg/cp à 250 mg)
Excipients (communs) : cellulose microcristalline (Avicel PH 102), croscarmellose sodique type A, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, huile végétale hydrogénée. *Pelliculage :* hypromellose, propylèneglycol, Opaspray blanc M-1-7120J (hypromellose 5cP ou 6cP, dioxyde de titane E 171, benzoate de sodium E 211, alcool dénaturé, eau purifiée), parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216).
Teneur en sodium : 2,6 mg/cp à 125 mg, 5,2 mg/cp à 250 mg.

Granulés p susp buv à 125 mg : p 5 ml* ou p sachet

Céfuroxime (DCI) .... 125 mg

(sous forme de céfuroxime axetil : 150 mg/5 ml ou sachet)

* 5 ml de suspension reconstituée.

Excipients (communs) : acide stéarique, saccharose (3,062 g/5 ml ou sachet), arôme tutti frutti (maltodextrine, huile essentielle d'orange, propylèneglycol, alcool benzylique, vanilline, aldéhyde acétique, acétate d'amyle, butyrate d'éthyle, gamma undécalactone, caproate d'allyle), povidone K 30, acésulfame de potassium, aspartam (21 mg/5 ml ou sachet), gomme xanthane.

Flacon : 1 graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à 0,6 ml et contient 15 mg de céfuroxime.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la céfuroxime. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Comprimés à 125 mg et 250 mg, granulés pour suspension buvable en flacon et en sachet : elles sont limitées aux infections mono ou polymicrobiennes dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale (à l'exclusion des localisations méningées).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Comprimés à 125 mg et 250 mg :

Infections de la sphère ORL :

Adulte et enfant :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique.
- Otites moyennes aiguës.

Adulte :

- Sinusites.

Infections respiratoires basses :

Adulte :

- Bronchites aiguës et chroniques.
- Pneumopathies bactériennes.

Enfant :

- Infections respiratoires basses.

Granulés à 125 mg :

Elles sont limitées chez l'enfant et le nourrisson au traitement des infections dues aux germes sensibles et notamment :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique.
- Otites moyennes aiguës.
- Infections respiratoires basses.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Comprimés :

Adulte :

- Infections de la sphère ORL :
  - Angines : 500 mg/jour en 2 prises. La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.
  - Otites : 500 mg/jour en 2 prises.
  - Sinusites : 500 mg/jour en 2 prises. Dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité.

  CTJ : 1,67 à 2,62 €.
- Infections respiratoires basses :
  - Bronchites aiguës et chroniques : 500 mg/jour en 2 prises.

    CTJ : 1,67 à 2,62 €.
  - Pneumopathies bactériennes : 1000 mg/jour.

    CTJ : 3,34 à 5,24 €.

Enfant à partir de 6 ans :

- Dans tous les cas, ne pas dépasser la posologie adulte :
  - Soit en cas d'angines, d'otites, d'infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 500 mg/jour en 2 prises, qui est atteinte pour un enfant à partir de 17 kg.
  - Soit en cas de pneumopathie bactérienne : 1000 mg/jour en 2 prises, qui est atteinte pour un enfant à partir de 34 kg.
- Infections de la sphère ORL, infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne :
  - Enfant à partir de 6 ans avec un poids < 17 kg :
    - Angines : 30 mg/kg/jour en 2 prises. La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.
    - Otites : 30 mg/kg/jour en 2 prises.
    - Infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

    CTJ : 0,10 à 0,16 €/kg.
  - Enfant à partir de 6 ans avec un poids ⩾ 17 kg :
    - Angines : 500 mg/jour en deux prises. La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.
    - Otites : 500 mg/jour en 2 prises.
    - Infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 500 mg/jour en 2 prises.

    CTJ : 1,67 à 2,62 €.
- Pneumopathies bactériennes :
  - Enfant à partir de 6 ans avec un poids < 34 kg : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

    CTJ : 0,10 à 0,16 €/kg.
  - Enfant à partir de 6 ans avec un poids ⩾ 34 kg : 1000 mg/jour en 2 prises.

    CTJ : 3,34 à 5,24 €.

La posologie recommandée est à prendre en 2 prises espacées de 12 heures, environ 15 à 30 minutes après les repas du matin et du soir.

Granulés :

Enfant et nourrisson :

- Dans tous les cas, ne pas dépasser la posologie adulte :
  - Soit en cas d'angines, d'otites, d'infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 500 mg/jour en 2 prises, qui est atteinte pour un enfant à partir de 17 kg.
  - Soit en cas de pneumopathie bactérienne : 1000 mg/jour en 2 prises, qui est atteinte pour un enfant à partir de 34 kg.
- Infections de la sphère ORL, infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne :
  - Enfant et nourrisson avec un poids < 17 kg :
    - Angines : 30 mg/kg/jour en 2 prises. La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.
    - Otites : 30 mg/kg/jour en 2 prises.
    - Infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

    CTJ : 0,16 à 0,19 €/kg.
  - Enfant et nourrisson avec un poids ⩾ 17 kg :
    - Angines : 500 mg/jour en deux prises. La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.
    - Otites : 500 mg/jour en 2 prises.
    - Infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 500 mg/jour en 2 prises.

    CTJ : 2,72 à 3,15 €/kg.
- Pneumopathies bactériennes :
  - Enfant et nourrisson avec un poids < 34 kg : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

    CTJ : 0,16 à 0,19 €/kg.
  - Enfant avec un poids ⩾ 34 kg : 1000 mg/jour en 2 prises.

    CTJ : 5,45 à 6,30 €/kg.

La posologie recommandée est à prendre en 2 prises espacées de 12 heures, environ 15 à 30 minutes après les repas du matin et du soir.

En cas d'insuffisance rénale :

L'élimination de la céfuroxime après prise orale de céfuroxime axetil est comparable à celle observée après administration parentérale de céfuroxime. Il est par conséquent recommandé, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml par minute, de diminuer la dose de moitié en une seule prise orale par jour. Ajouter une dose supplémentaire à chaque fin de dialyse chez les patients dialysés chroniques.

MODE D'ADMINISTRATION :

Comprimés :

Les comprimés doivent être avalés, sans être croqués, avec un verre d'eau.

Granulés en sachet :

Diluer les granulés dans un verre d'eau. La suspension reconstituée doit être absorbée immédiatement.

Granulés en flacon :

Ce médicament s'administre par voie orale au moyen d'une seringue pour administration orale graduée en kilogramme de 0 à 8 kg.

Reconstitution de la suspension :

- Remplir le godet avec de l'eau minérale non gazeuse ou de l'eau bouillie refroidie jusqu'au trait indicateur situé sur le côté du godet.
- Verser dans le flacon l'eau contenue dans le godet.
- Pour obtenir une suspension homogène, agiter vigoureusement le flacon.
- Placer immédiatement la suspension reconstituée entre + 2 °C et + 8 °C.
- Avant la première utilisation de la seringue pour administration orale, laisser reposer la suspension reconstituée pendant au moins 20 minutes entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

Administration avec la seringue pour administration orale :

- Avant chaque utilisation, retourner le flacon 5 à 6 fois sans l'agiter vigoureusement.
- Après chaque utilisation, remettre immédiatement le flacon entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

> La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant ou du nourrisson sur le piston de la seringue pour administration orale. La dose par prise se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi le poids indiqué correspond à la dose pour une prise, sans dépasser un maximum de 17 graduations par prise en cas d'angines, d'otites moyennes aiguës ou d'infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne, et de 34 graduations par prise en cas de pneumopathie bactérienne. Deux prises par jour sont nécessaires.

Pour chaque prise :

- jusqu'à 8 kg : remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant.

En cas d'angines, d'otites moyennes aiguës ou d'infections respiratoires basses (autres qu'une pneumopathie bactérienne) :

- entre 8 kg et 17 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 8 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 15 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 8 kg puis une deuxième fois jusqu'à 7 kg) ;
- au-delà de 17 kg : chaque prise sera identique à celle d'un enfant de 17 kg.

En cas de pneumopathies bactériennes :

- entre 8 kg et 34 kg : remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 8 kg puis un nombre de fois nécessaire jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 30 kg : remplir 3 fois la seringue jusqu'à la graduation 8 kg puis une quatrième fois jusqu'à 6 kg) ;
- au-delà de 34 kg : chaque prise sera identique à celle d'un enfant de 34 kg, mais il est conseillé d'utiliser la forme sachet ou comprimé (enfant à partir de 6 ans pour le comprimé).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'allergie au céfuroxime.
- Antécédents d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines, en l'absence de bilan allergologique approprié.
- Granulés : Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.

En l'absence de bilan allergologique approprié et en raison d'un possible risque de réaction allergique croisée entre certaines pénicillines et céphalosporines, l'utilisation du céfuroxime doit être extrêmement prudente chez les patients qui ont des antécédents d'allergie aux pénicillines ou aux autres bêtalactamines ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.

Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Comprimé : ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Granulés : en raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf Posologie/Mode d'administration).
- La fonction rénale doit être surveillée régulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante, chez les sujets âgés ou en cas d'association à des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou des diurétiques, une atteinte de la fonction rénale ayant été observée avec ces associations.
- Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation du céfuroxime axetil peut causer la prolifération de candida. L'utilisation prolongée peut aussi entraîner la prolifération de germes non sensibles (par exemple, entérocoque et Clostridium difficile), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.
- La survenue exceptionnelle d'une diarrhée grave et persistante pendant ou après l'emploi de l'antibiotique peut être symptomatique d'une colite pseudomembraneuse et impose l'arrêt du traitement. Le diagnostic établi après coloscopie nécessite la mise en route d'une antibiothérapie spécifique.
- Comprimés : Tenir compte de la teneur en sodium chez les personnes suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).
- Granulés : Tenir compte de la teneur en saccharose dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète : cf Composition.

Examens paracliniques :

Une positivité du test de Coombs ayant été observée au cours du traitement par les céphalosporines, une positivation du test de Coombs est donc possible avec la céfuroxime.

Glycosurie : Il peut se produire une réaction faussement positive avec les méthodes de dosage biochimique utilisant des substances réductrices ; en revanche, il n'y a pas d'interférence avec les méthodes enzymatiques type « glucose-oxydase » ou « hexokinase ».

DC INTERACTIONS

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la céfuroxime lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la céfuroxime ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

L'allaitement est possible, cependant, il faut l'interrompre (ou interrompre la prise du médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les classes de fréquences attribuées aux effets indésirables ci-dessous ont été établies sur la base des données des essais cliniques pour classer les effets indésirables de très fréquents à très rares. La fréquence des effets indésirables très rares (< 1/10 000) a été estimée à partir des données obtenues après l'autorisation de mise sur le marché et correspond à un taux de notification plutôt qu'à des fréquences réelles en raison de l'absence de données appropriées pour le calcul de leur fréquence.

Selon les conventions en vigueur, les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations :

- Fréquent : prolifération de candida.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : hyperéosinophilie.
- Peu fréquent : thrombocytopénie, leucopénie et/ou neutropénie (parfois sévères).
- Très rare : anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité incluant :

- Peu fréquent : éruption cutanée.
- Rare : urticaire, prurit.
- Très rare : fièvre, maladie sérique, anaphylaxie.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : sensations vertigineuses.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : troubles gastro-intestinaux incluant diarrhées, nausées, douleurs abdominales.
- Peu fréquent : vomissements.
- Rare : colite pseudomembraneuse.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : élévation transitoire du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) et de la LDH.
- Très rare : hépatite, ictère cholestatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrose toxique épidermique).

Voir aussi les affections du système immunitaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Dialyse en cas de surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotiques antibactériens de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 2[e] génération (code ATC : J01DC02 ; J : anti-infectieux).

Spectre d'activité antibactérienne :

Le spectre antibactérien naturel du céfuroxime axetil correspond à celui de la céfuroxime dont il est la prodrogue. Toutefois, il doit être adapté aux concentrations critiques qui tiennent compte des propriétés pharmacocinétiques du produit.

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 1 mg/l et R > 4 mg/l ; CMI pneumocoque : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l (voie orale à titre provisoire).

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : Corynebacterium diphtheriae, staphylococcus méti-S, streptococcus, Streptococcus pneumoniae (20 - 60 %).
- Aérobies à Gram – : Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli (10 - 20 %), Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, klebsiella (0 - 30 %), Neisseria gonorrhoeae, pasteurella, Propionibacterium acnes.
- Anaérobies : fusobacterium (10 - 20 %), prevotella (30 - 70 %).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : Proteus mirabilis, salmonella, shigella.
- Anaérobies : Clostridium perfringens, peptostreptococcus (30 %).

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-R*.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter, Citrobacter freundii, enterobacter, Morganella morganii, Proteus vulgaris, providencia, pseudomonas sp, serratia.
- Anaérobies : bacteroides, Clostridium difficile.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
- Après administration orale, le céfuroxime axetil, ester 1-acétoxy-éthyl de la céfuroxime, est rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques de la muqueuse intestinale.
- Biodisponibilité du céfuroxime axetil :
  Sous forme de comprimé :
  - elle est, après administration de la forme comprimé chez le sujet à jeun, de 30 à 40 %,
  - elle est augmentée par la prise d'aliments, atteignant 50 à 60 %. Il est donc recommandé que le médicament soit absorbé 15 à 30 minutes après un repas.

  Sous forme de granulés :
  - elle est, après administration de la forme granulé à jeun, inférieure de 20 à 25 % à celle de la forme comprimé,
  - elle n'est pas augmentée par la prise d'aliments pour cette forme.
- Les Cmax suivantes ont été observées après une prise orale d'une dose unique de céfuroxime axetil :
  - 10 mg/kg (granulés) : 3,3 mg/l ± 0,8,
  - 15 mg/kg (granulés) : 2,2 à 7,4 mg/l.

  Elle sont atteintes en moyenne en 1 à 6 heures.
  Chez l'adulte :
  - 250 mg (comprimé) : 4 à 6 mg/l,
  - 500 mg (comprimé) : 7 à 9 mg/l.

  Elles sont atteintes en 2 à 3 heures après la prise du médicament lorsque celui-ci est donné après un repas.
  Chez le sujet âgé :
  - 500 mg (comprimé) : 10,3 mg/l ± 6,1.

  Elle est atteinte en moyenne en 3 heures après une prise à jeun.
- Après injection intramusculaire, l'absorption du produit est rapide et complète : la biodisponibilité de la céfuroxime administrée à la posologie de 500 mg est de 92 %.
- Chez l'adulte, après administration intramusculaire d'une dose unique de 750 mg, la concentration plasmatique moyenne est de 17 mg/l et après injection de 500 mg de 12,3 mg/l ; elle est atteinte en moyenne en 60 minutes.
- Après administration IV d'une dose unique de 750 mg et de 1,5 g, les valeurs extrêmes de Cmax sont respectivement de 53 à 73 mg/l et de 101 à 168 mg/l.
- Après administration de doses répétées, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la céfuroxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.

Distribution :

Diffusion tissulaire :

Le céfuroxime axetil a une bonne diffusion dans les tissus de l'appareil respiratoire et de la sphère ORL, permettant d'obtenir des concentrations supérieures aux CMI des germes habituellement responsables d'infections respiratoires.

La diffusion tissulaire de la céfuroxime a été étudiée chez l'adulte après administration d'une dose de 500 mg de céfuroxime axetil (comprimé pris à jeun) ; les concentrations tissulaires suivantes ont été observées :
- muqueuse bronchique : 2,3 à 8 mg/kg,
- crachats : 2,8 à 3,3 mg/l,
- liquide de recouvrement de l'épithélium pulmonaire (lavage bronchoalvéolaire) : 0,2 à 7,6 mg/kg,
- muqueuse sinusale : 0,2 à 4,4 mg/kg,
- tissu amygdalien : 0,2 à 1,2 mg/kg.

La diffusion tissulaire de la céfuroxime a été étudiée chez l'enfant après administration d'une dose de 250 mg de céfuroxime axetil (comprimé pris à jeun) ; les concentrations suivantes ont été observées dans le liquide auriculaire : 0,16 à 4,85 mg/l.

Une à 4 heures après injection IM d'une dose unique de 500 mg, les concentrations varient de 1,6 à 13,7 mg/l dans le parenchyme pulmonaire ; 0,4 à 5,6 mg/l dans les sécrétions bronchiques. La céfuroxime diffuse également bien dans la peau et le secteur interstitiel ainsi que dans la bile et la vésicule biliaire, le tissu osseux et articulaire, le tissu utérin et prostatique, le tissu rénal, le tissu cardiaque et l'humeur aqueuse.

Elle traverse facilement la barrière fœtoplacentaire. Le passage dans le lait maternel est extrêmement faible.

Elle ne traverse pas la barrière hématoméningée sauf en cas d'inflammation des méninges.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques : le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 33 %.

Le volume apparent de distribution de la céfuroxime est de 25 à 30 l chez le sujet sain.

Élimination :

La céfuroxime n'est pas métabolisée dans l'organisme et la quantité absorbée est éliminée à plus de 85 % par voie rénale sous forme inchangée dans les urines dans les 12 premières heures. L'élimination se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, cette dernière étant ralentie par le probénécide.

Demi-vie d'élimination après administration de céfuroxime axetil :
- Chez le nouveau-né à terme de moins de 1 mois : 3 à 5 fois plus élevée que chez l'adulte, de l'ordre de 4,5 heures chez le nouveau-né à terme de 4 jours.
- Chez l'enfant : est environ de 1,9 heure (granulés) ; chez l'enfant de plus de 1 mois, elle est de l'ordre de 1,1 heure après injection IM de 10 mg/kg.
- Chez l'adulte : est environ de 1,4 heure (comprimé), de 1,3 à 1,6 heure après injection IM (1,6 heure après 750 mg IM) et en moyenne de 1,1 heure après injection IV.
- Chez le sujet âgé : est augmentée, ne justifiant aucune réduction de la posologie tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min.
- En cas d'insuffisance rénale, augmente proportionnellement à la clairance de la créatinine justifiant une réduction de la posologie de moitié dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Comprimés à 125 mg et à 250 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Granulés en sachet : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Granulés en flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après reconstitution : Placer immédiatement la suspension reconstituée entre + 2 °C et + 8 °C. La suspension reconstituée est à conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) et peut être conservée 10 jours maximum.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933121549 (1987, RCP rév 01.07.09) cp 125 mg.
3400933121488 (1987, RCP rév 01.07.09) cp 250 mg.
3400933403867 (1991, RCP rév 15.09.09) 8 sach.
3400933403287 (1991, RCP rév 15.09.09) fl 40 ml.
3400933403577 (1991, RCP rév 15.09.09) fl 80 ml.

Mis sur le marché en 1988 (comprimés), et en 1994 (granulés).

Prix : 4,22 € (8 comprimés à 125 mg).
5,66 € (8 comprimés à 250 mg).
5,28 € (8 sachets).
5,28 € (flacon de 40 ml).
9,87 € (flacon de 80 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,46 € (8 cp 125 mg).

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZINNAT injectable

céfuroxime

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion IV à 1,5 g et pour solution injectable IM, IV à 750 mg et à 250 mg : Flacons unitaires.

Poudre et solvant pour suspension injectable IM à 750 mg : Flacons de poudre + ampoules de solvant de 3 ml, boîte de 2.

COMPOSITION

Poudre p sol p perf IV : *p flacon*
Céfuroxime (DCI) sodique
exprimé en céfuroxime .... 1,5 g

Poudre p sol inj IM, IV : *p flacon*
Céfuroxime (DCI) .... 250 mg | 750 mg
(sous forme sodique : 263 mg [Zinnat 250 mg pdre p sol inj], 789 mg [Zinnat 750 mg pdre p sol inj])

Poudre et solv p susp inj IM : *p 3 ml**
Céfuroxime (DCI) .... 750 mg
(sous forme sodique : 789 mg/3 ml*)

Solvant : chlorhydrate de lidocaïne, eau ppi.

Teneur en sodium : 83 mg/fl à 1,5 g ; 14 mg/fl à 250 mg ; 42 mg/fl à 750 mg (poudre pour sol inj ou poudre et solvant pour susp inj) ;

* De solution reconstituée.

DC INDICATIONS

Zinnat est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et chez l'enfant [Zinnat 750 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM], chez l'adulte et chez l'enfant, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance) [Zinnat 250 mg et 750 mg, poudre pour solution injectable IM, IV ; Zinnat 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion IV] (voir rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie) :
- Pneumonie communautaire acquise.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
- Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite.
- Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies.
- Infections intra-abdominales (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale (y compris œsophagienne), orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique (y compris césarienne).

Dans le traitement et la prévention d'infections avec présence très probable d'organismes anaérobies, la céfuroxime doit être administrée en association à d'autres agents antibactériens appropriés.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

L'ensemble de l'information relative aux posologies des spécialités Zinnat par voie IV ou IM est mentionné dans cette rubrique. Il importe de toujours se référer à l'information pertinente en fonction de la dose et de la voie d'administration utilisés.

POSOLOGIE :

Poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à 750 mg :

Cette spécialité contient dans son solvant de la lidocaïne : **elle ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.**

Tableau 1 : Adultes et enfants ⩾ 40 kg

Indication	Dose à administrer
Pneumonie communautaire acquise et exacerbations aiguës de bronchite chronique	750 mg toutes les 8 heures (en intramusculaire)
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies	
Infections intra-abdominales	
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite	1,5 g toutes les 8 heures (en intramusculaire)
Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale, gynécologique (y compris césarienne) et orthopédique	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, avec ajout possible de deux doses de 750 mg (en intramusculaire) après 8 heures et 16 heures
Prévention des infections en chirurgie cardiovasculaire et chirurgie de l'œsophage	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, suivis de 750 mg (en intramusculaire) toutes les 8 heures pendant 24 heures

CTJ : 9,86 à 19,71 €.

Poudre pour solution pour perfusion IV à 1,5 g et pour solution injectable IM, IV à 250 mg et 750 mg :

Tableau 2 : Adultes et enfants ⩾ 40 kg

Indication	Dose à administrer
Pneumonie communautaire acquise et exacerbations aiguës de bronchite chronique	750 mg toutes les 8 heures (en intraveineux ou intramusculaire)
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies	
Infections intra-abdominales	
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite	1,5 g toutes les 8 heures (en intraveineux ou intramusculaire)
Infections sévères	750 mg toutes les 6 heures (en intraveineux) 1,5 g toutes les 8 heures (en intraveineux)
Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale, gynécologique (y compris césarienne) et orthopédique	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, avec ajout possible de deux doses de 750 mg (en intramusculaire) après 8 heures et 16 heures
Prévention des infections en chirurgie cardiovasculaire et chirurgie de l'œsophage	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, suivis de 750 mg (en intramusculaire) toutes les 8 heures pendant 24 heures

Tableau 3 : Enfants < 40 kg

	Nourrissons et petits enfants > 3 semaines et enfants < 40 kg	Nourrissons (de la naissance à 3 semaines)
Pneumonie communautaire acquise	30 à 100 mg/kg/jour (en intraveineux) en 3 ou 4 prises distinctes ; une dose de 60 mg/kg/jour est appropriée pour la plupart des infections	30 à 100 mg/kg/jour (en intraveineux) en 2 ou 3 prises distinctes (cf Pharmacocinétique)
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite		
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies		
Infections intra-abdominales		

Insuffisance rénale :

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Par conséquent, comme pour tous les antibiotiques, il est recommandé de réduire la posologie de Zinnat chez les patients ayant une insuffisance rénale importante afin de compenser une élimination plus lente.

Tableau 4 : Doses recommandées de Zinnat en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	$T_{1/2}$ (heures)	Dose (mg)
> 20 ml/min/1,73 m²	1,7 – 2,6	Il n'est pas nécessaire de réduire la dose standard (750 mg à 1,5 g trois fois par jour)
10 - 20 ml/min/1,73 m²	4,3 – 6,5	750 mg deux fois par jour
< 10 ml/min/1,73 m²	14,8 – 22,3	750 mg une fois par jour
Patients sous hémodialyse	3,75	Une dose supplémentaire de 750 mg doit être administrée par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire à la fin de chaque dialyse. En plus de l'utilisation parentérale, la céfuroxime sodique peut être incorporée dans le liquide de dialyse péritonéale (habituellement 250 mg par 2 litres de liquide de dialyse)
Patients ayant une insuffisance rénale sous hémodialyse artérioveineuse continue (HAVC) ou hémofiltration à haut débit (HD) en unité de soins intensifs	7,9 – 12,6 (HAVC) 1,6 (HD)	750 mg deux fois par jour. Pour une hémofiltration à faible débit, suivre la posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale

Insuffisance hépatique :

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, aucun effet sur la pharmacocinétique de la céfuroxime n'est attendu.

MODE D'ADMINISTRATION :

Zinnat 750 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM :

Administrer par injection intramusculaire profonde seulement. Les injections intramusculaires doivent être effectuées dans un muscle relativement volumineux et à une dose maximale de 750 mg sur un même site. Pour des doses supérieures à 1,5 g, l'administration doit se faire par voie intraveineuse.

Cette spécialité contient dans son solvant de la lidocaïne : **elle ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse**.

Zinnat 250 mg et 750 mg, poudre pour solution injectable IM, IV ; Zinnat 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion IV :

Administrer par injection intraveineuse sur une durée de 3 à 5 minutes directement dans une veine ou à l'aide d'un goutte-à-goutte ou par perfusion pendant 30 à 60 minutes, ou par injection intramusculaire profonde. Les injections intramusculaires doivent être effectuées dans un muscle relativement volumineux et à une dose maximale de 750 mg sur un même site. Pour des doses supérieures à 1,5 g, l'administration doit se faire par voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la céfuroxime ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients ayant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des céphalosporines.
- Antécédents d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Réactions d'hypersensibilité :

Comme avec tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées. En cas de survenue de réactions sévères d'hypersensibilité, le traitement par céfuroxime doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adaptées doivent être instaurées.

Avant de commencer le traitement, il est nécessaire de vérifier si le patient a des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la céfuroxime, à d'autres antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à des bêta-lactamines. La prudence s'impose en cas d'administration de céfuroxime chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité non sévère à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

Association à des diurétiques puissants ou des aminosides :

Les doses élevées de céphalosporines doivent être administrées avec prudence chez les patients recevant

de façon concomitante des diurétiques puissants tels que le furosémide ou les aminosides. Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés lors de l'utilisation de ces associations. La fonction rénale doit être surveillée chez les sujets âgés, ainsi que chez les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

Prolifération de micro-organismes non sensibles :
L'utilisation de la céfuroxime peut entraîner la prolifération de *Candida*. Une utilisation prolongée peut également entraîner la prolifération d'autres micro-organismes non sensibles (par exemple, entérocoques et *Clostridium difficile*), pouvant nécessiter l'interruption du traitement (cf Effets indésirables).
Des cas de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques, avec une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital, ont été rapportés avec l'utilisation de la céfuroxime. Ce diagnostic doit être envisagé chez des patients présentant des diarrhées pendant ou après un traitement par la céfuroxime (cf Effets indésirables). L'arrêt du traitement par céfuroxime et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme intestinal ne doivent pas être administrés.

Infections intra-abdominales :
En raison de son spectre d'activité, la céfuroxime n'est pas adaptée pour le traitement d'infections dues à des bactéries à Gram négatif non fermentaires (cf Pharmacodynamie).

Interférence avec les tests diagnostiques :
La positivité du test de Coombs observée à la suite de l'utilisation de la céfuroxime peut interférer avec les tests de compatibilité sanguine (cf Effets indésirables).
Une légère interférence avec les méthodes basées sur la réduction du cuivre (test de Benedict, de Fehling, Clinitest) peut être observée. Toutefois, ceci ne devrait pas entraîner de résultat faussement positif, comme cela peut se produire avec d'autres céphalosporines.
Etant donné qu'un résultat faussement négatif peut se produire avec les tests utilisant le ferricyanure, il est recommandé d'utiliser la méthode à la glucose oxydase ou à l'hexokinase pour le dosage du taux sanguin/plasmatique de glucose chez les patients recevant de la céfuroxime sodique.

Utilisation de la lidocaïne (Poudre et solvant pour susp inj IM, à 750 mg) :
La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.
Si le solvant utilisé est une solution de lidocaïne, l'utilisation des solutions de cefuroxime contenant ce solvant doit être uniquement réservée à l'injection intramusculaire. Il conviendra avant utilisation de tenir compte des contre-indications à la lidocaïne, des mises en garde et autres informations importantes mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la lidocaïne.

Informations importantes concernant des excipients :
La poudre pour solution injectable ou pour perfusion de Zinnat contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

La céfuroxime peut entraîner une modification de la flore intestinale, entraînant une diminution de la réabsorption des œstrogènes et donc une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.
La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'utilisation concomitante de probénécide est déconseillée. L'administration concomitante de probénécide prolonge l'excrétion de l'antibiotique et entraîne un pic sérique élevé.

Médicaments potentiellement néphrotoxiques et diurétiques de l'anse :
En raison d'une possible altération de la fonction rénale en cas d'association, les doses élevées de céphalosporines doivent être administrées avec prudence chez les patients traités par des diurétiques puissants (tels que le furosémide) ou des médicaments potentiellement néphrotoxiques (tels que les aminosides).

Autres interactions :
Détermination des taux sanguin/plasmatique de glucose : se référer à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.
L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux peut entraîner une augmentation de l'« International Normalized Ratio » - Rapport international normalisé (INR).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données sur l'utilisation de la céfuroxime chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Zinnat ne doit être prescrit chez la femme enceinte que si le bénéfice est supérieur au risque.
Il a été montré que la céfuroxime traverse le placenta et atteint des niveaux thérapeutiques dans le liquide amniotique et le sang du cordon après administration à la mère d'une dose par voie intramusculaire ou intraveineuse.

ALLAITEMENT :
La céfuroxime est faiblement excrétée dans le lait maternel. La survenue d'effets indésirables aux doses thérapeutiques n'est pas attendue, bien qu'un risque de diarrhée et d'infection fongique des muqueuses ne puisse être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la céfuroxime doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

FERTILITÉ :
Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la céfuroxime sodique sur la fertilité chez l'Homme. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude sur les effets de la céfuroxime sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, sur la base des effets indésirables connus, il est peu probable que la céfuroxime affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie, l'éosinophilie, une élévation transitoire des enzymes hépatiques ou de la bilirubine, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante, bien qu'il n'ait été mis en évidence d'effet délétère sur le foie, et les réactions au site d'injection.
Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations en raison de l'absence de données appropriées pour le calcul de l'incidence de la plupart des effets indésirables. De plus, l'incidence des effets indésirables associés à la céfuroxime sodique peut varier en fonction de l'indication.
Des données issues d'essais cliniques ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables de très fréquents à rares. Les fréquences attribuées à tous les autres effets indésirables (c'est-à-dire ceux survenant à une fréquence < 1/1 000) ont été principalement déterminées sur la base des données recueillies depuis la commercialisation et correspondent à un taux de notification plutôt qu'à une fréquence réelle.
Les effets indésirables liés au traitement, quel que soit leur grade, sont listés ci-dessous par classe de système d'organe, par fréquence et par sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	
Fréquences	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Fréquence indéterminée	Prolifération de *Candida*, prolifération de *Clostridium difficile*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Neutropénie, éosinophilie, diminution de la concentration en hémoglobine
Peu fréquent	Leucopénie, test de Coombs positif
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Fièvre d'origine médicamenteuse, néphrite interstitielle, anaphylaxie, vascularite cutanée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Troubles gastro-intestinaux
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Elévation transitoire des enzymes hépatiques
Peu fréquent	Elévation transitoire de la bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruptions cutanées, urticaire et prurit
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe, nécrose épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson, œdème angioneurotique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Elévations de la créatinine sérique, élévations de l'urée sanguine et diminution de la clairance de la créatinine (voir rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection pouvant inclure douleur et thrombophlébite

Description des effets indésirables sélectionnés :
Les antibiotiques de la classe des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface des membranes des globules rouges et à réagir avec des anticorps dirigés contre le médicament, conduisant alors à un test de Coombs positif (pouvant interférer avec les tests de compatibilité sanguine) et dans de très rares cas, à une anémie hémolytique.
Une élévation transitoire du taux sérique des enzymes hépatiques ou de la bilirubine a été observée et était habituellement réversible.
Une douleur au site d'injection intramusculaire est plus susceptible de se produire à des doses élevées. Toutefois, il est peu probable que cela soit une cause d'arrêt du traitement.
Population pédiatrique :
Le profil de sécurité de la céfuroxime sodique chez l'enfant est conforme à celui de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, incluant une encéphalopathie, des convulsions et un coma.
Les symptômes d'un surdosage peuvent survenir si la posologie n'est pas réduite de manière appropriée chez des patients ayant une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les taux sériques de céfuroxime peuvent être réduits par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour usage systémique, céphalosporines de deuxième génération, code ATC : J01DC02

Mode d'action :
La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne consécutive à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

Mécanisme de résistance :
La résistance bactérienne à la céfuroxime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :
- hydrolyse par des bêta-lactamases, incluant (mais non limité à) des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et par les enzymes AmpC pouvant être induites ou subir une dérépression stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- affinité réduite des protéines de liaison aux pénicillines pour la céfuroxime ;
- imperméabilité de la membrane externe, limitant l'accès de la céfuroxime aux protéines de liaison aux pénicillines dans les bactéries à Gram négatif ;
- pompes d'efflux bactériennes.

Les bactéries ayant une résistance acquise à d'autres céphalosporines injectables sont susceptibles d'être résistantes à la céfuroxime. En fonction du mécanisme de résistance, les bactéries avec une résistance acquise aux pénicillines peuvent présenter une sensibilité réduite ou une résistance à la céfuroxime.

Concentrations critiques de la céfuroxime sodique :
Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'« European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing » (EUCAST) sont les suivantes :

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité (mg/l)	
	Sensible	**Résistant**
Entérobactéries(1)	⩽ 8(2)	> 8
Staphylococcus spp.	Remarque(3)	Remarque(3)
Streptococcus A, B, C et G	Remarque(4)	Remarque(4)
Streptococcus pneumoniae	⩽ 0,5	> 1
Streptococcus (autre)	⩽ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	⩽ 1	> 2
Moraxella catarrhalis	⩽ 4	> 8
Valeurs critiques non reliées à une espèce(1)	⩽ 4(5)	> 8(5)

(1) Les valeurs critiques des céphalosporines pour les entérobactéries permettront de détecter tout mécanisme de résistance associé à un effet important sur le plan clinique (y compris les BLSE et les enzymes AmpC à médiation plasmidique). Certaines souches produisant des bêta-lactamases sont caractérisés comme sensibles ou intermédiaires aux céphalosporines de 3[e] ou 4[e] génération et doivent être rapportées comme telles, c'est-à-dire que la présence ou l'absence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Dans de nombreux cas, la détection et la caractérisation d'une BLSE est recommandée ou obligatoire pour des objectifs de contrôle des infections (épidémiologie, mesures d'hygiènes...).
(2) La valeur critique fait référence à une dose de 1,5 g x 3 et à *E. coli, P. mirabilis* et *Klebsiella* spp. uniquement.
(3) La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la méticilline, excepté pour la ceftazidime, le céfixime et le ceftibutène, pour lesquels il n'existe pas de valeurs critiques et qu'il convient de ne pas utiliser pour des infections à staphylocoques.
(4) La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.
(5) Les valeurs critiques s'appliquent à une dose intraveineuse journalière de 750 mg x 3 et à une dose élevée d'au moins 1,5 g x 3.

Sensibilité microbiologique :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la zone géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales concernant les résistances, en particulier pour le traitement d'infections sévères. L'avis d'un expert peut s'avérer nécessaire lorsque le niveau de prévalence locale de la résistance est connu et que l'intérêt de l'agent dans au moins certains types d'infections, s'avère discutable.
La céfuroxime est habituellement active contre les micro-organismes suivants *in vitro*.

Espèces habituellement sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)*, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae.*
- Aérobies à Gram − : *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis.*

Espèces inconstamment sensibles :
- Aérobies à Gram + : *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mitis* (groupe des viridans).
- Aérobies à Gram − : *Citrobacter* spp. n'incluant pas *C. freundii*, *Enterobacter* spp. n'incluant pas *E. aerogenes* et *E. cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* spp. n'incluant pas *P. penneri* et *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *Salmonella* spp.
- Anaérobies à Gram + : *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.
- Anaérobies à Gram − : *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp.

Espèces naturellement résistantes :
- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium.*
- Aérobies à Gram − : *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia.*
- Anaérobies à Gram + : *Clostridium difficile.*
- Anaérobies à Gram − : *Bacteroides fragilis.*
- Autres : *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp.

* Tous les *S. aureus* résistants à la méticilline sont résistants à la céfuroxime.

In vitro, des effets au moins additifs voire occasionnellement synergiques ont été observés entre les activités de la céfuroxime sodique et les aminosides administrés en association.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après une injection intramusculaire (IM) de céfuroxime à des volontaires sains, les pics moyens de concentrations sériques variaient de 27 à 35 µg/ml pour une dose de 750 mg et de 33 à 40 µg/ml pour une dose de 1 000 mg, et étaient obtenus entre 30 et 60 minutes après administration. Après des doses intraveineuses (IV) de 750 et 1 500 mg, les concentrations sériques étaient approximativement de 50 et 100 µg/ml, respectivement, à 15 minutes.
Après une administration IM et IV, l'ASC et la C_{max} semblent augmenter de façon linéaire avec l'augmentation de doses uniques dans l'intervalle de 250 à 1 000 mg. Il ne semble y avoir aucune accumulation sérique de céfuroxime chez les volontaires sains après une administration intraveineuse répétée de doses de 1 500 mg toutes les 8 heures.

Distribution :
Un taux de liaison aux protéines de 33 à 50 % a été observé, en fonction de la méthodologie utilisée. Le volume de distribution moyen varie entre 9,3 et 15,8 l/1,73 m^2 après une administration IM ou IV de doses allant de 250 à 1 000 mg. Des concentrations de céfuroxime supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour les organismes pathogènes fréquemment en cause peuvent être atteintes dans les amygdales, le tissu sinusal, la muqueuse bronchique, les os, les liquides pleural, articulaire, synovial, interstitiel, la bile, les expectorations/crachats et l'humeur aqueuse. La céfuroxime traverse la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges.

Biotransformation :
La céfuroxime n'est pas métabolisée.

Élimination :
La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La demi-vie sérique après une injection intramusculaire ou intraveineuse est d'environ 70 minutes. La quasi totalité de la céfuroxime (de 85 à 90 %) se retrouve dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures suivant l'administration. La majorité de la céfuroxime est excrétée dans les 6 premières heures. La clairance rénale moyenne varie de 114 à 170 ml/min/1,73 m^2 après une administration IM ou IV de doses allant de 250 à 1 000 mg.

Populations particulières de patients :
Sexe :
Aucune différence au niveau de la pharmacocinétique de la céfuroxime n'a été observée entre les hommes et les femmes après une injection unique en bolus IV de 1 000 mg de céfuroxime sous forme de sel sodique.
Sujets âgés :
Après une administration IM ou IV, l'absorption, la distribution et l'élimination de la céfuroxime chez les sujets âgés sont similaires à celles de patients plus jeunes présentant une fonction rénale équivalente. Les sujets âgés étant plus susceptibles d'avoir une diminution de la fonction rénale, la posologie de céfuroxime doit être choisie avec précaution, et une surveillance de la fonction rénale peut s'avérer utile (cf Posologie/Mode d'administration).

Population pédiatrique :
La demi-vie sérique de la céfuroxime s'est avérée considérablement prolongée chez le nouveau-né, en fonction de l'âge gestationnel. Toutefois, chez le nourrisson (âgé de plus de 3 semaines) et chez l'enfant, la demi-vie sérique de 60 à 90 minutes est similaire à celle observée chez l'adulte.
Insuffisance rénale :
La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Comme avec tous les antibiotiques de ce type, il est recommandé de réduire la posologie de la céfuroxime afin de compenser une élimination plus lente chez les patients ayant une insuffisance importante de la fonction rénale (à savoir Cl_{cr} < 20 ml/minute) (cf Posologie/Mode d'administration). La céfuroxime est éliminée efficacement par hémodialyse et par dialyse péritonéale.
Insuffisance hépatique :
La céfuroxime étant principalement éliminée par les reins, une altération de la fonction hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de la céfuroxime.
Relation Pharmacocinétique (PK) / Pharmacodynamie (PD) :
Dans le cas des céphalosporines, il a été démontré que le principal indice PK/PD en corrélation avec l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de l'intervalle d'administration (% T) où la concentration libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la céfuroxime pour les espèces individuelles ciblées (à savoir, % T > CMI).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée ; toutefois, aucune donnée ne suggère un potentiel carcinogène.
Chez le rat, l'activité des gamma glutamyl transpeptidases dans l'urine est inhibée par diverses céphalosporines, toutefois le niveau de l'inhibition est moins élevé avec la céfuroxime. Ceci peut se révéler important au niveau des interférences avec les examens de laboratoire chez l'Homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'étude d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique Modalités de manipulation : Zinnat 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Poudre et solvant pour suspension injectable IM à 750 mg :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.
Après reconstitution : la suspension reconstituée doit être utilisée immédiatement.
Poudres pour solution injectable IM, IV à 750 mg et à 250 mg, poudre pour solution pour perfusion à 1,5 g :
Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Instructions pour la reconstitution :
Zinnat 750 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM :
Pour l'injection IM, la suspension doit être préparée par adjonction de 3 ml de solvant (solution de lidocaïne à 1 %).
Fraîchement préparée, cette suspension est jaunâtre : des variations dans l'intensité de cette couleur n'indiquent aucun changement dans l'activité du produit.
Voie intramusculaire uniquement.
Zinnat 250 mg et 750 mg, poudre pour solution injectable IM, IV ; Zinnat 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion IV :
Tableau 5 : Volumes à ajouter et concentrations pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires.

Volumes à ajouter et concentrations pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires				
Taille du flacon				
250 mg		750 mg		1,5 g
Voie d'administration				
IM	Bolus IV	IM	Bolus IV	Perfusion IV
Forme				
Suspension	Solution	Suspension	Solution	Solution
Quantité d'eau pour préparations injectables à ajouter (ml)				
1 ml	au moins 2 ml	3 ml	au moins 6 ml	15 ml**
Concentration approximative en céfuroxime (mg/ml)*				
216	116	216	116	94

* Le volume résultant de la solution de céfuroxime dans le milieu de reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement de la substance active, aboutissant aux concentrations indiquées en mg/ml.
** La solution reconstituée doit être ajoutée à 50 ou 100 ml de liquide de perfusion compatible (voir informations sur la compatibilité : Zinnat 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion, ci-dessous.)

Zinnat 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion :
Ce médicament est compatible avec la plupart des solutions couramment utilisées pour les injections.
En particulier :
- solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.
- Solution de glucose à 5 % pour injection.
- Solution mixte de chlorure de sodium à 0,18 % et de glucose à 4 % pour injection.
- Solution de Hartmann (lactate de sodium).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935008909 (1979 rév 16.03.17) 1,5 g.
3400935009159 (1979 rév 16.03.17) 750 mg.
3400935008787 (1979 rév 16.03.17) 250 mg.
3400933842192 (1979 rév 16.03.17) 750 mg IM.
Mis sur le marché en 1980 (1,5 g, 750 mg IM, IV et 250 mg) et 1997 (750 mg IM).
Prix : 5,55 € (2 fl + 2 amp à 750 mg IM).
Remb Séc soc à 65 %.
Collect (sauf 750 mg IM).

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZITHROMAX® 250 mg

azithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (blanc) : Boîte de 6, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Azithromycine (DCI) .... 250 mg
(sous forme de dihydrate : 262,05 mg/cp)
Excipients : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Pelliculage :* Opadry blanc II (Y-30-18037) : lactose, hypromellose, dioxyde de titane (E 171) et triacétine.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.
Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :
- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Infections stomatologiques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Adulte :
- Angines, infections stomatologiques : 500 mg (2 comprimés) par jour pendant 3 jours.
  Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.
- Surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg (2 comprimés) le premier jour, puis 250 mg (1 comprimé) les 4 jours suivants. La durée du traitement sera de 5 jours.
- Sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patient avec insuffisance hépatique moyenne à modérée : même posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas en une prise unique journalière.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Association avec le cisapride (cf Interactions).
- Association avec la colchicine (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prolongation de l'intervalle QT :
Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (cf Effets indésirables). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :
- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.
Hypersensibilité :
Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.
Réactions cutanées :
De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.
Hépatotoxicité :
Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.
Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (cf Effets indésirables). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.
Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.
Diarrhées associées à Clostridium difficile :
Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile.*
C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.
Myasthénie :
Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (cf Effets indésirables).
Surinfection :
Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non sensibles, incluant les champignons, est recommandée.
Dérivés de l'ergot de seigle :
En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (cf Contre-indications, Interactions).
Insuffisance rénale :
En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée. Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.
Liés aux excipients :
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dihydroergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe Ia (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
1er trimestre : Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1er trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.
A partir du 2e trimestre : En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2e trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du 1er trimestre.
ALLAITEMENT :
Absence de données sur le passage dans le lait maternel. L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, une somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-œdème, hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Rare	Agitation
Fréquence indéterminée	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles de l'oreille, vertiges
Fréquence indéterminée	Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, nausées
Peu fréquent	Constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme
Fréquence indéterminée	Pancréatite, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose
Rare	Réaction de photosensibilité
Très rare	Syndrome DRESS * (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie
Fréquence indéterminée	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Métrorragie, trouble testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés
Peu fréquent	Augmentation de l'aspartate-aminotransférase, augmentation de l'alanine-aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des chlorures, augmentation du glucose, augmentation des plaquettes, diminution de l'hématocrite, augmentation des bicarbonates, taux de sodium anormal
Lésions et intoxications	
Peu fréquent	Complication post-procédure

* Effet indésirable rapporté après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage : Lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA10 ; J : anti-infectieux).

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus méti*-S, *staphylococcus méti*-R* (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella,* leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution :

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale), reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI_{90} des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Élimination :

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryofœtal chez la souris et le rat, et sur le développement postnatal chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935177322 (1999, RCP rév 20.03.17).

Prix : 10,77 € (6 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZITHROMAX ® 40 mg/ml ENFANTS poudre pour suspension buvable

azithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre pour suspension buvable enfant : Flacon de poudre, avec fermeture de sécurité enfant, de 29,3 g (1200 mg d'azithromycine dans 30 ml de suspension reconstituée) ou de 35,6 g (1500 mg d'azithromycine dans 37,5 ml de suspension reconstituée) + seringue (12,5 ml) pour administration orale graduée en kg.

COMPOSITION	*p ml**
Azithromycine (DCI)	40 mg

(sous forme dihydratée : 41,92 mg/ml)

Excipients : saccharose, phosphate trisodique anhydre, hydroxypropylcellulose, gomme xanthane. *Arômes :* cerise, crème de vanille (contient notamment du glucose), banane.

Teneur en saccharose : 774,16 mg/ml.

* De suspension reconstituée.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, chez l'enfant à partir de 3 ans.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Enfants :

20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours.

Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise.

Même posologie chez les patients ayant avec insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Le traitement se déroule sur 3 jours avec une seule prise par jour.

La suspension buvable peut être administrée pendant ou en dehors des repas.

Administrer uniquement après reconstitution de la suspension.

Reconstitution de la suspension buvable :

1. Agiter vigoureusement le flacon afin de détacher la poudre du fond.
2. Ouvrir le flacon en exerçant une forte pression sur le bouchon et en le tournant en même temps (bouchon de sécurité).
3. Remplir le godet verseur joint avec de l'eau jusqu'au trait indiqué.
4. Verser le contenu du godet verseur dans le flacon contenant la poudre (1 seule fois).
5. Séparer le bouchon adaptateur de la seringue graduée et bien enfoncer celui-ci dans le flacon.
6. Refermer le flacon avec le bouchon de sécurité.
7. Agiter vigoureusement le flacon plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

Administration du médicament :

1. Agiter la suspension buvable avant chaque prise.
2. Ouvrir le bouchon de sécurité du flacon.
3. Introduire la seringue pour administration orale dans le bouchon adaptateur et retourner l'ensemble flacon + seringue pour administration orale en maintenant l'ensemble en position verticale.
4. Aspirer la dose prescrite par le médecin à l'aide de la seringue pour administration orale. Elle est graduée en kg. Ainsi, le poids indiqué par les graduations correspond à la dose pour une prise.
   - Si l'enfant pèse moins de 25 kg : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/jour).

     Par exemple, la graduation 15 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 15 kg, et la graduation 20 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 20 kg.

- Si l'enfant pèse 25 kg ou plus : dans tous les cas, la posologie journalière est fixe (500 mg/jour), ce qui correspond à la graduation « 25 kg = dose max/jour » sur la seringue.

5. Retirer la seringue pour administration orale du flacon et administrer le médicament à l'enfant.
6. Fermer le flacon en vissant à fond le bouchon de sécurité.
7. Rincer la seringue pour administration orale à l'eau après utilisation, puis la ranger dans la boîte.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :
- Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Association avec le cisapride (cf Interactions).
- Association avec la colchicine (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prolongation de l'intervalle QT :

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (cf Effets indésirables). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :
- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité :

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées :

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité :

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (cf Effets indésirables). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à Clostridium difficile **:**

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile.*

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie :

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (cf Effets indésirables).

Surinfection :

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle :

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (cf Contre-indications, Interactions).

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Liés aux excipients :
- Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 3,87 g de saccharose pour 5 ml de suspension reconstituée, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ml de suspension, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dihydroergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Déconseillées :
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe Ia (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

1^er trimestre : Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1^er trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du 2^e trimestre : En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2^e trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du 1^er trimestre.

ALLAITEMENT :

Absence de données sur le passage dans le lait maternel. L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, une somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-œdème, hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Rare	Agitation
Fréquence indéterminée	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles de l'oreille, vertiges
Fréquence indéterminée	Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, nausées
Peu fréquent	Constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme
Fréquence indéterminée	Pancréatite, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose
Rare	Réaction de photosensibilité
Très rare	Syndrome DRESS * (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie
Fréquence indéterminée	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Métrorragie, trouble testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés
Peu fréquent	Augmentation de l'aspartate-aminotransférase, augmentation de l'alanine-aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des chlorures, augmentation du glucose, augmentation des plaquettes, diminution de l'hématocrite, augmentation des bicarbonates, taux de sodium anormal
Lésions et intoxications	
Peu fréquent	Complication post-procédure

* Effet indésirable rapporté après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage : Lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA10 ; J : anti-infectieux).

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S $\leqslant$ 0,5 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella*, leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution :

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption de la suspension n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale), reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI $_{90}$ des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Élimination :

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryofœtal chez la souris et le rat, et sur le développement postnatal chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Après reconstitution, la suspension se conserve au maximum 5 jours à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Jeter le godet verseur après la reconstitution.

Jeter la seringue et le flacon à la fin du traitement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935656421 (2001, RCP rév 20.03.17) fl 29,3 g.
3400935656599 (2001, RCP rév 20.03.17) fl 35,6 g.

Prix : 12,53 € (flacon de 29,3 g + seringue).
15,78 € (flacon de 35,6 g + seringue).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZITHROMAX® MONODOSE

azithromycine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (blanc) : Boîte de 4, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p cp*

Azithromycine (DCI) .... 250 mg
(sous forme de dihydrate : 262,05 mg/cp)

Excipients : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Pelliculage :* Opadry blanc II (Y-30-18037) : lactose, hypromellose, dioxyde de titane (E 171) et triacétine.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine.

Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : urétrites et cervicites non gonococciques dues à *Chlamydiae trachomatis.*

La capacité d'un traitement par azithromycine d'éradiquer une tréponématose non diagnostiquée n'a pas été évaluée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Adulte : 1 g, soit 4 comprimés, en une prise unique.
- Sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Patient avec insuffisance hépatique moyenne à modérée : même posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Association avec le cisapride (cf Interactions).
- Association avec la colchicine (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prolongation de l'intervalle QT :

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (cf Effets indésirables). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité :

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées :

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité :

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (cf Effets indésirables). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à Clostridium difficile :

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile.*

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie :

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez des patients sous azithromycine (cf Effets indésirables).

Surinfection :

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle :

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (cf Contre-indications, Interactions).

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée. Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Liés aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dihydroergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe Ia (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

PROBLÈMES PARTICULIERS DU DÉSÉQUILIBRE DE L'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

1[er] trimestre : Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1[er] trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données

animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du 2e trimestre : En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2e trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du 1er trimestre.

ALLAITEMENT :

Absence de données sur le passage dans le lait maternel. L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, une somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-œdème, hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Rare	Agitation
Fréquence indéterminée	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Troubles de l'oreille, vertiges
Fréquence indéterminée	Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, nausées
Peu fréquent	Constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme
Fréquence indéterminée	Pancréatite, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose
Rare	Réaction de photosensibilité
Très rare	Syndrome DRESS* (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie
Fréquence indéterminée	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Métrorragie, trouble testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés
Peu fréquent	Augmentation de l'aspartate-aminotransférase, augmentation de l'alanine-aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des chlorures, augmentation du glucose, augmentation des plaquettes, diminution de l'hématocrite, augmentation des bicarbonates, taux de sodium anormal
Lésions et intoxications	
Peu fréquent	Complication post-procédure

* Effet indésirable rapporté après commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage : Lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA10 ; J : anti-infectieux).

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ⩽ 0,5 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus, Corynebacterium diphteriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), *streptococcus* B, *streptococcus* non groupable (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram – : *Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.*
- Anaérobies : *actinomyces, bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus* (30 - 40 %), *porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.*
- Autres : *Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella*, leptospires, *Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.*

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobies à Gram – : *haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.*
- Anaérobies : *Clostridium perfringens.*
- Autres : *Ureaplasma urealyticum.*

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.*
- Aérobies à Gram – : *acinetobacter*, entérobactéries, *pseudomonas.*
- Anaérobies : *fusobacterium.*
- Autres : *Mycoplasma hominis.*

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, distribution :

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale), reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI_{90} des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Élimination :

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryofœtal chez la souris et le rat, et sur le développement postnatal chez le rat.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935177780 (1999, RCP rév 20.03.17).

Prix : 6,71 € (4 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZOCOR ® 20 mg et 40 mg

simvastatine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 20 mg (ovale ; gravé « Zocor 20 » sur une face ; brun) *:* Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.

Comprimé pelliculé à 40 mg (ovale ; biconvexe ; noyau blanc ; gravé « MSD 749 » sur une face et « plein » sur l'autre ; rouge brique) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.

COMPOSITION

	p cp
Simvastatine	20 mg
ou	40 mg

Excipients (communs) : *Noyau du comprimé* : butylhydroxyanisole (E 320), acide ascorbique (E 300), acide citrique monohydraté (E 330), cellulose microcristalline (E 460), amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E 572). *Pelliculage :* hypromellose (E 464), hydroxypropylcellulose (E 463), dioxyde de titane (E 171), talc (E 553b), oxyde de fer rouge (E 172) ; oxyde de fer jaune (E 172) (comprimés à 20 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 141,5 mg/cp 20 mg ; 283 mg/cp 40 mg.

DC INDICATIONS

Hypercholestérolémies :

- Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.
- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipidémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie est de 5 à 80 mg/jour de simvastatine administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Hypercholestérolémies :

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par Zocor. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-Cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie initiale recommandée de Zocor est de 40 mg/jour administrés le soir. Zocor doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipidémiants, par

exemple aphérèse des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.
Chez les patients traités par lomitapide en association avec Zocor, la dose de Zocor ne doit pas dépasser 40 mg par jour (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

Prévention cardiovasculaire :
Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de Zocor est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés :
Zocor est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de Zocor doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.
Chez les patients prenant Zocor en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (cf Contre-indications) ou le fénofibrate, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil du diltiazem ou des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, en association avec Zocor, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 20 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Patients insuffisants rénaux :
Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.
Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Patient âgé :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique :
Chez les enfants et les adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins 1 an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg en une prise par jour, à prendre le soir. Un régime hypocholestérolémiant standard doit être instauré chez les enfants et adolescents avant de commencer le traitement par simvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.
La posologie recommandée varie de 10 à 40 mg/jour ; la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. Les doses doivent être adaptées en tenant compte de l'objectif thérapeutique préconisé dans les recommandations de traitement pédiatrique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
Les ajustements posologiques doivent être effectués à des intervalles de 4 semaines ou plus.
L'expérience de la simvastatine chez les enfants prépubères est limitée.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale. Zocor peut être administré le soir, en une prise unique.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH [par exemple nelfinavir], bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine, ou danazol : cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions.
- Chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide à des doses de Zocor supérieures à 40 mg (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myopathie/rhabdomyolyse :
La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase.
Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 413 patients ont été traités par Zocor. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont participé à des études avec un suivi moyen d'au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,03 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,61 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.
Dans une étude clinique réalisée chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, traités par Zocor 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence des myopathies a été d'environ 1 % chez les patients recevant 80 mg/jour de simvastatine par rapport à 0,02 % chez les patients recevant 20 mg/jour de simvastatine. Environ la moitié de ces atteintes musculaires ont été observées pendant la première année de traitement. L'incidence d'atteinte musculaire observée chaque année suivante a été environ de 0,1 % (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par 80 mg de simvastatine, comparé à ceux traités par d'autres statines dont l'efficacité hypocholestérolémiante sur le LDL-Cholestérol est similaire. Par conséquent, la dose de 80 mg de Zocor ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à haut risque de complications cardiovasculaires et qui n'ont pas atteint les résultats espérés à des doses moins élevées, et pour lesquels le bénéfice escompté dépasse le risque potentiel. Les patients sous simvastatine 80 mg, nécessitant un autre médicament avec lequel il existe une interaction, devront recevoir une dose inférieure de simvastatine ou passer à un traitement par une autre statine ayant un risque moindre d'interaction (voir ci-dessous *Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses*, et les rubriques Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).
Dans une étude clinique durant laquelle les patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ont été traités avec 40 mg/jour de simvastatine (suivi médian 3,9 ans), l'incidence des myopathies était approximativement de 0,05 % chez les patients non chinois (n = 7367) comparé à 0,24 % chez les patients chinois (n = 5468). Étant donné que toute la population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, la prudence doit être de mise en prescrivant de la simvastatine aux patients asiatiques et la dose nécessaire la plus faible devra être utilisée.

Fonction réduite des protéines de transport :
Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP peut augmenter l' exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple avec la ciclosporine) ou survenir chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.
Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1 B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine acide et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (cf Pharmacocinétique). S'il est connu, le génotype correspondant à la présence de l'allèle C devrait être considéré dans l'évaluation du bénéfice/risque du patient avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine et les doses élevées devraient être évitées chez les porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène, une fois le génotype établi, n'exclut pas la survenue d'une myopathie.

Dosage de la créatine phosphokinase :
La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement :
Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine, ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.
Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :
- patients âgés (> 65 ans) ;
- population féminine ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie non contrôlée ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate ;
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement :
La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est < 5 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.
De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine (cf Effets indésirables).
Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine, peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.
Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients dont la posologie a été augmentée à 80 mg de simvastatine (cf Pharmacodynamie). Des analyses régulières des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier les atteintes musculaires infra-cliniques. Cependant, il n'est pas certain que ce type de suivi puisse prévenir les atteintes musculaires.
Le traitement par simvastatine doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH [tels que le nelfinavir], le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone, les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (cf Contre-indications).
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions). Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse, peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'une statine (cf Interactions). Ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lomitapide avec la simvastatine chez les patients présentant une HFHo.
Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement.
L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.
L'utilisation de la simvastatine avec le gemfibrozil est contre-indiquée (cf Contre-indications). A cause du risque accru d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients prenant de la simvastatine avec d'autres fibrates, excepté le fénofibrate (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
En cas de prescription de fénofibrate avec la simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément peut entraîner des atteintes musculaires.
La simvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, ni dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considéré comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (cf Interactions). Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesse, douleur ou fragilité musculaire. Le traitement par statine peut être réintroduit 7 jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la coadministration de simvastatine et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.
L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem doit être évitée (cf Posologie/Mode d'administration, Interactions).
Chez les patients présentant une HFHo, l'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 40 mg/jour avec du lomitapide doit être évitée (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Interactions).
Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur CYP3A4, à des doses thérapeutiques de façon concomitante avec la simvastatine, en particulier les fortes doses de simvastatine, ont un risque accru d'atteinte musculaire. En cas de coadministration de simvastatine et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents multipliant par 2 à 5 l'ASC), un ajustement de la posologie de la simvastatine peut être nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple le diltiazem, une dose maximale de 20 mg de simvastatine est recommandée (cf Posologie/Mode d'administration).
La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprevir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprevir avec la simvastatine n'a pas été étudiée ; cependant, **la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprevir** (cf Interactions).
En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés. Chacun de ces médicaments pris séparément peut entraîner des atteintes musculaires.
Lors d'une étude clinique (suivi médian 3,9 ans) comportant des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire avec des taux de LDL-Cholestérol bien contrôlés par 40 mg/jour de simvastatine avec ou sans 10 mg d'ézétimibe, il n'y a eu aucun bénéfice supplémentaire sur les effets cardiovasculaires en ajoutant de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (> 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'association de la simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine (acide nicotinique) doit être soigneusement évalué par le prescripteur. Les signes et symptômes de douleurs musculaires, de sensibilité ou faiblesse musculaires devront être étroitement surveillés, particulièrement pendant les premiers mois de traitement et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.
De plus, dans cette étude, l'incidence des myopathies était approximativement de 0,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg comparé à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association acide nicotinique à libération modifiée/laropiprant 2000 mg/40 mg. Étant donné que la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, et que l'incidence des myopathies est plus élevée chez les patients chinois comparée aux patients non chinois, la coadministration de simvastatine avec des doses hypolipidémiantes de niacine (acide nicotinique) (⩾ 1 g/jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.
L'acipimox possède une structure proche de celle de l'acide nicotinique. Bien que l'acipimox n'ait pas été étudié, le risque de toxicité musculaire peut être similaire à celui de l'acide nicotinique.

Effets hépatiques :
Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues chez quelques patients adultes recevant de la simvastatine. Lorsque la simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs avant traitement.
Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3

x LSN, le traitement devra être interrompu. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles ; par conséquent, une augmentation des ALAT et des CK peut être le signe d'une atteinte musculaire (voir ci-dessus Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse).

Depuis la mise sur le marché, de rares cas d'insuffisance hépatique, fatals et non fatals, ont été rapportés chez des patients prenant des statines, incluant la simvastatine. Si des lésions hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou une jaunisse surviennent pendant le traitement par Zocor, arrêter rapidement le traitement. Si aucune autre cause n'est trouvée, ne pas recommencer le traitement par Zocor.

La simvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Comme pour d'autres médicaments hypolipidémiants, des élévations modérées (< 3 x LSN) des transaminases sériques ont été signalées lors d'un traitement par la simvastatine. Ces élévations, survenues peu de temps après l'instauration du traitement, ont été souvent transitoires et n'ont pas été accompagnées de symptomatologie clinique. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

Diabète :

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines, et par conséquent il ne doit pas constituer un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, y compris la simvastatine, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive, et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine chez les patients âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été étudiées dans un essai clinique contrôlé chez des garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et chez des filles réglées depuis au moins 1 an.

Les effets indésirables des patients traités par simvastatine ont été généralement similaires à ceux recevant un placebo. **Des doses supérieures à 40 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.**

Dans cette étude contrôlée, aucun effet sur la croissance ou la maturation sexuelle n'a été observé chez les adolescents garçons ou filles, ni aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les filles (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacodynamie). Des méthodes contraceptives adaptées doivent être conseillées aux adolescentes traitées par simvastatine (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la simvastatine n'ont pas été étudiées pour une durée de traitement supérieure à 48 semaines et les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel ou de maturation sexuelle sont inconnus.

La simvastatine n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 10 ans, ni chez les enfants prépubères, ni chez les filles avant l'apparition des premières règles.

Excipient :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions pharmacodynamiques :

Interactions avec des médicaments hypolipidémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls :

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (cf ci-dessous Interactions pharmacocinétiques et les rubriques Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates. En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :

Les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :

Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, tels que : - Itraconazole - Kétoconazole - Posaconazole - Voriconazole - Érythromycine - Clarithromycine - Télithromycine - Inhibiteurs des protéases du VIH (tels que nelfinavir) - Bocéprévir - Télaprévir - Néfazodone - Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indication avec la simvastatine
Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
Acide fusidique	Déconseillé avec la simvastatine
Niacine (acide nicotinique) (⩾ 1 g/jour)	Patients asiatiques : déconseillé avec la simvastatine
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine
Lomitapide	Chez les patients présentant une HFHo, ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine
Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :

- Interactions impliquant les inhibiteurs du CYP3A4 :
  La simvastatine est un substrat du cytochrome P_{450} 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P_{450} 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.
  L'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée, ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Contre-indications). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée). L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil ou diltiazem doit être effectuée avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Fluconazole : de rares cas de rhabdomyolyses ont été rapportés lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fluconazole (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Ciclosporine : le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec la simvastatine ; par conséquent, l'utilisation avec la ciclosporine est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou de la protéine de transport OATP1 B1.
  - Danazol : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec la simvastatine ; par conséquent, l'utilisation avec le danazol est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Gemfibrozil : le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison et/ou de la protéine de transport OATP1 B1(cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.
  - Acide fusidique : le risque de myopathie y compris une rhabdomyolyse peut être augmenté en cas de co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. La co-administration de cette association peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments. Si un traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par la simvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir également Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Amiodarone : l'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.
- Inhibiteurs calciques :
  - Vérapamil : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.
  - Diltiazem : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.
  - Amlodipine : Les patients traités de façon concomitante par de l'amlodipine et de la simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients traités par l'amlodipine et la simvastatine, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour.
  - Lomitapide : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante de lomitapide avec la simvastatine (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, chez les patients présentant une HFHo et traités de façon concomitante avec du lomitapide, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour.
- Autres interactions :
  - Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 : les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, de façon concomitante avec la simvastatine, en particulier les fortes doses de simvastatine, ont un risque accru d'atteinte musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1 B1 : la simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1 B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine de transport OATP1 B1 pourrait conduire à des concentrations plasmatiques augmentées de simvastatine acide et à un risque accru de myopathie (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) : l'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris ceux contenant de l'elbasvir ou du grazoprevir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Niacine (acide nicotinique) : en cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (⩾ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire ont été observés. Dans une étude pharmacocinétique, lorsqu'une dose de 20 mg de simvastatine est associée à une dose unique de 2 g d'acide nicotinique à libération prolongée, il est observé une légère augmentation de l'ASC de la simvastatine, de la simvastatine acide et de la C_{max} de la simvastatine acide plasmatique.
  - Jus de pamplemousse : le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P_{450} 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.
  - Colchicine : des cas d'atteintes musculaires et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients prenant cette association.
  - Rifampicine : la rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par exemple traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) de la simvastatine acide a été diminuée de 93 % avec l'administration concomitante de rifampicine.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P_{450} 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P_{450} 3A4.

Anticoagulants oraux :

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines) : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K. Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Zocor est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à Zocor ou à un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation ⩾ à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant Zocor ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par Zocor peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, Zocor ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par Zocor doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la femme n'est pas enceinte (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant Zocor ne doivent pas allaiter (cf Contre-indications).

FERTIILITÉ :

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zocor n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20 536 patients) et 4S (4444 patients) (cf Pharmacodynamie). Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et de la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (cf Pharmacodynamie) incluant 20 536 patients traités par Zocor 40 mg/jour (n = 10 269) ou recevant un placebo (n = 10 267), les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8 % chez les patients sous Zocor 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires à été < 0,1 % chez les patients traités par Zocor 40 mg/jour. Une élévation des transaminases (> 3 x LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par Zocor 40 mg/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent (> 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : anémie.

Affections psychiatriques :
- Très rare : insomnie.
- Fréquence indéterminée : dépression.

Affections du système nerveux :
- Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.
- Très rare : perte de mémoire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :
- Rare : constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : hépatite/ictère.
- Très rare : insuffisance hépatique fatale ou non fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Rare : rash, prurit, alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : myopathie* (dont myosite), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), myalgies, crampes musculaires.

  * Dans une étude clinique, des cas de myopathies sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de Zocor, par rapport aux patients traités par une dose de 20 mg/jour (1,0 % vs 0,2 %, respectivement) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Fréquence indéterminée : tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM)**.

  ** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par : une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquence indéterminée : dysfonctionnement érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : asthénie.
- Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations :
- Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ-glutamyl transpeptidase) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Effets hépatiques) ; élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK sérique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

  Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont Zocor.

  De rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles mnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines).

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés avec certaines statines :
- troubles du sommeil, dont cauchemars ;
- troubles sexuels ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Population pédiatrique :

Dans une étude à 48 semaines réalisée chez des enfants et des adolescents (garçons au stade II de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins 1 an) âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 175), le profil de sécurité d'emploi et de tolérance du groupe traité par Zocor a généralement été comparable à celui du groupe recevant le placebo. Les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel ou la maturation sexuelle sont inconnus. Les données disponibles actuellement après un an de traitement sont insuffisantes (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

A ce jour, quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; des mesures thérapeutiques générales (symptomatiques et de soutien) doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (code ATC : C10AA01).

Mécanisme d'action :

Après absorption orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

Zocor abaisse les concentrations du LDL-Cholestérol, qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel Zocor fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de VLDL-Cholestérol et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-Cholestérol et une augmentation de son catabolisme.

L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par Zocor. En outre, Zocor augmente modérément le HDL-Cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-Cholestérol et LDL-Cholestérol/HDL-Cholestérol.

Efficacité et sécurité cliniques :

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante :

Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par Zocor ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par Zocor 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6793 patients (33 %) avaient une valeur de LDL-Cholestérol inférieure à 1,16 g/l, 5063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par Zocor 40 mg/jour comparé à un placebo a significativement (p = 0,0003) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) *versus* 6,9 % (707 patients) ; p = 0,0005 soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. Zocor a également réduit de 27 % (p < 0,0001) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). Zocor a réduit de 30 % (p < 0,0001) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % (p = 0,006) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes. Zocor a réduit de 25 % (p < 0,0001) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques (p < 0,0001). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, Zocor a réduit de 21 % (p = 0,0293) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de LDL-Cholestérol inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par Zocor sur la mortalité totale a été évalué chez 4444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par Zocor 20-40 mg/jour (n = 2221) soit par un placebo (n = 2223) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. Zocor a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, Zocor a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, Zocor a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par Zocor 80 mg comparé à un traitement par Zocor 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement ; Zocor 20 mg (n = 1553 ; 25,7 %) vs Zocor 80 mg (n = 1477 ; 24,5 %), RR = 0,94 ; IC à 95 % = 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 mmol/l ± 0,01. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par Zocor 80 mg et de 0,02 % pour les patients traités par Zocor 20 mg. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée :

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20,40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-Cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo : 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-Cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

Population pédiatrique :

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, 175 patients (99 garçons au stade II de la classification de Tanner et 76 filles réglées depuis au moins 1 an), âgés de 10 ans à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ont été randomisés sous simvastatine ou placebo pendant 24 semaines (étude de référence). Les critères d'inclusion dans cette étude étaient un taux basal de LDL-Cholestérol compris entre 160 mg/dl et 400 mg/dl ainsi qu'au moins un parent présentant un taux de LDL-C supérieur à 189 mg/dl. La posologie de simvastatine (une prise quotidienne le soir) était de 10 mg pendant les huit premières semaines, de 20 mg pendant les huit semaines suivantes, et de 40 mg ensuite. Au cours d'une extension de 24 semaines, 144 patients ont poursuivi le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo.

Zocor a significativement réduit les concentrations plasmatiques de LDL-Cholestérol, des TG et de l'ApoB. Les résultats de l'extension à 48 semaines ont été comparables à ceux de l'étude de base.

Après 24 semaines de traitement, le taux moyen du LDL-C a été de 124,9 mg/dl (intervalle de 64,0 à 289,0 mg/dl) dans le groupe Zocor 40 mg, contre 207,8 mg/dl (intervalles de 128,0 à 334,0 mg/dl) dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement par la simvastatine (à posologies croissantes de 10, 20 et 40 mg/jour à intervalles de 8 semaines), Zocor a diminué la concentration moyenne du LDL-Cholestérol de 36,8 % (placebo : augmentation de 1,1 % par rapport à la valeur initiale), la concentration médiane de l'ApoB de 32,4 % (placebo : 0,5 %) et celle des TG de 7,9 % (placebo : 3,2 %) et augmenté la concentration moyenne du HDL-cholestérol de 8,3 % (placebo : 3,6 %). Les bénéfices à long terme de la simvastatine sur les événements cardiovasculaires chez les enfants atteints d'HFHe ne sont pas connus.

La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'efficacité à long terme du traitement par la simvastatine administré dans l'enfance pour diminuer la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée in vivo en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées chez l'adulte. Il n'y a pas de données de pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant et l'adolescent.

Absorption :

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée.

La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Élimination :

La simvastatine est un substrat du CYP 3A4 (cf Contre-indications, Interactions). Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heure. En moyenne, seul 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

La simvastatine acide est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1 B1.

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP.

Populations particulières :

Polymorphisme SLC01 B1 :

les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLC01 B1 présentent une activité OATP1 B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C est présent chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLC01 B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936766891 (1988, RCP rév 28.07.17) 28 cp 20 mg.
3400937762380 (1988, RCP rév 28.07.17) 84 cp 20 mg.
3400936110694 (2001, RCP rév 28.07.17) 28 cp 40 mg.
3400937762502 (2001, RCP rév 28.07.17) 84 cp 40 mg.

Prix : 10,84 € (28 comprimés à 20 mg).
32,01 € (84 comprimés à 20 mg).
10,84 € (28 comprimés à 40 mg).
32,01 € (84 comprimés à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ZOELY®

nomégestrol, estradiol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 2,5 mg/1,5 mg (24 cp actifs, ronds, portant l'inscription « ne » sur les deux faces ; blancs) + *comprimé pelliculé placebo* (4 cp ronds, portant l'inscription « p » sur les deux faces ; jaunes) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 28.

COMPOSITION

Comprimé blanc :	*p cp*
Nomégestrol (DCI) acétate	2,5 mg
Estradiol (DCI) hémihydrate exprimé en estradiol	1,5 mg

* Le comprimé placebo jaune ne contient pas de substance active.

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), crospovidone (E1201), talc (E553b), stéarate de magnésium (E572), silice colloïdale anhydre.

Enrobage du comprimé actif blanc : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b).

Enrobage du comprimé placebo jaune : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (57,71 mg/cp actif blanc ; 61,76 mg/cp placebo jaune).

DC INDICATIONS

Contraception orale.

La décision de prescrire Zoely doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Zoely en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les comprimés doivent être pris quotidiennement pendant 28 jours consécutifs. Chaque boîte comprend d'abord 24 comprimés actifs blancs, suivis de 4 comprimés placebo jaunes. Une nouvelle boîte doit être entamée immédiatement après que la boîte précédente a été terminée, sans faire de pause, et qu'une hémorragie de privation soit présente ou pas. L'hémorragie de privation commence habituellement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé blanc et peut ne pas être terminée avant que la boîte suivante soit entamée. Cf « Contrôle du cycle » dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Bien qu'aucune donnée concernant les patientes en insuffisance rénale ne soit disponible, il est peu probable que cette affection ait une incidence sur l'élimination du nomégestrol acétate et de l'estradiol.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes pouvant être altéré chez les patientes atteintes d'une maladie grave du foie, l'utilisation de Zoely n'est pas indiquée chez ces femmes tant que les valeurs des paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (cf Contre-indications).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.

Comment prendre Zoely :

Les comprimés doivent être pris chaque jour au même moment de la journée, indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une boisson, si nécessaire, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit sélectionner l'autocollant commençant par le jour où elle débute la prise des comprimés et le coller sur la plaquette.

Comment commencer Zoely :

Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) :

La plaquette doit être entamée le 1er jour du cycle naturel (c'est-à-dire le premier jour de ses règles). Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Si un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif) était utilisé précédemment :

La femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le lendemain du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment et, au plus tard, le jour suivant la période normale sans comprimé ou avec comprimé placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif était utilisé, la femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le jour du retrait et, au plus tard, le jour où un nouveau dispositif aurait dû être mis en place.

Si une méthode uniquement progestative (micropilule, implant, injection) ou un dispositif intra-utérin (DIU) à libération hormonale était utilisé précédemment :

La femme peut arrêter la micropilule le jour de son choix et doit commencer à prendre Zoely le lendemain. L'implant ou le DIU peut être retiré n'importe quel jour et Zoely doit être commencé le jour du retrait. Si un contraceptif injectable était utilisé, Zoely doit être commencé le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée. Dans tous ces cas, il doit être conseillé à la femme d'utiliser en complément une méthode contraceptive mécanique jusqu'à ce qu'elle ait pris les comprimés actifs blancs pendant 7 jours sans interruption.

Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :

La femme peut commencer le traitement immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :

Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, elles devront recourir en complément à une méthode contraceptive mécanique jusqu'à la fin des 7 premiers jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs. Cependant, si la patiente a déjà eu des rapports sexuels, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement estroprogestatif ou la femme doit attendre le retour de ses règles.

Concernant l'allaitement, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs blancs :

S'il s'est écoulé **moins de 24 heures** depuis l'oubli d'un comprimé actif, la protection contraceptive n'est pas altérée. La femme doit alors prendre le comprimé dès qu'elle s'en aperçoit et continuer le traitement à l'heure habituelle.

S'il s'est écoulé **plus de 24 heures** depuis l'oubli du comprimé actif, la protection contraceptive peut être altérée. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes :

- 7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.
- Plus le nombre de comprimés actifs blancs oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches des 4 comprimés placebo jaunes, plus le risque de grossesse est important.

Jour 1-7 :

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Jour 8-17 :

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. Si toutefois elle a oublié plus de 1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pendant 7 jours.

Jour 18-24 :

Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo jaunes. Cependant, il est encore possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire dès lors que la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit respecter la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

- 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à épuisement des comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés actifs de la deuxième boîte mais des métrorragies ou « spottings » sont possibles pendant la prise des comprimés.
- 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant maximum 4 jours, y compris le jour de l'oubli du comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Comprimés placebo jaunes oubliés :

La protection contraceptive n'est pas altérée. Les comprimés jaunes situés sur la dernière (4e) rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de jeter les comprimés oubliés afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple : des vomissements ou une diarrhée), l'absorption des substances actives peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires.

Si les vomissements surviennent dans les 3 - 4 heures après la prise d'un comprimé blanc, c'est comme si le comprimé avait été oublié et un autre comprimé doit être pris dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Le comprimé suivant sera alors pris au moment habituel. Si ce délai de 24 heures depuis la dernière prise de comprimé est dépassé, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la la rubrique Posologie/Mode d'administration « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) blanc(s) supplémentaires dans une autre boîte.

Comment décaler ou retarder les règles :

Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Zoely sans prendre les comprimés placebo jaunes de la plaquette en cours. Le prolongement peut être poursuivi aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs blancs de la nouvelle plaquette. La prise normale de Zoely est ensuite recommencée une fois que les comprimés placebo jaunes de la deuxième plaquette ont été pris. Pendant cette phase de prolongation, la femme peut connaître des métrorragies ou des « spottings ».

Pour décaler l'arrivée de ses règles à un autre jour de la semaine, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo jaunes, jusqu'à un maximum de 4 jours. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spottings » pendant la prise de la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées).

DC CONTRE-INDICATIONS

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les CHC contenant du 17β-estradiol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont jugées comme étant applicables à l'utilisation de Zoely. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Zoely, la prise du médicament doit être interrompue immédiatement :

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
  - Thromboembolie veineuse - présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (par exemple thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) [y compris mutation Leiden du facteur V], un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
  - Thromboembolie artérielle - présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (par exemple infarctus du myocarde) ou de prodromes (par exemple angine de poitrine).
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (par exemple accident ischémique transitoire [AIT]).
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents migraineux avec symptômes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque grave tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires ;
    - hypertension artérielle sévère ;
    - dyslipoprotéinémie sévère.
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, si le bilan hépatique n'est pas revenu à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Tumeurs malignes hormonodépendantes (par exemple : des organes génitaux ou des seins) connues ou suspectées.
- Saignements vaginaux d'étiologie inconnue.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Zoely doit être discutée avec la patiente.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, l'opportunité d'interrompre l'utilisation de Zoely doit être discutée entre le médecin et la patiente.

L'ensemble des données présentées ci-après reposent sur les données épidémiologiques obtenues avec les CHC contenant de l'éthinylestradiol. Zoely contient du 17β-estradiol. Dans la mesure où il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques avec les CHC contenant de l'estradiol, on considère que les mises en garde sont applicables à l'utilisation de Zoely.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :

- Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison des femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. On ne connaît pas encore le niveau de risque de TEV de Zoely par rapport à celui des CHC associés au risque le plus faible. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
- Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque sous-jacents qu'elle présente (cf ci-dessous).
- Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.
- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[(1)] développeront une TEV sur une période d'un an.
- On ignore encore à quel niveau se situe le risque de TEV associé aux CHC contenant de l'acétate de nomégestrol en association avec l'estradiol par rapport au risque associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) contenant du lévonorgestrel.
- Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
- La TEV peut être fatale dans 1-2 % des cas.
- De façon extrêmement rare, des cas de thromboses ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

(1) Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 femme-années sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à leur non-utilisation, d'environ 2,3 à 3,6.

Facteurs de risque de TEV :

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque supplémentaires sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (cf le tableau ci-dessous).

Zoely est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à

un risque élevé de thrombose veineuse (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée (y compris les trajets aériens > 4 heures), intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins 4 semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que 2 semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si Zoely n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c'est-à-dire avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Age	En particulier au-delà de 35 ans

- Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression de la thrombose veineuse.
- L'augmentation du risque de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur ; rougeur ou changement de coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (par exemple « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme les signes d'événements plus fréquents et moins sévères (infections respiratoires, par exemple).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore, pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA) :

Les études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (par exemple accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA :

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente lorsque des facteurs de risque sont présents (cf le tableau). Zoely est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (cf Contre-indications). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associé à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (cf Contre-indications).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Age	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes âgées de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie artérielle survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c'est-à-dire avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA :

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse dans le visage, les bras ou les jambes, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un oeil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent être notamment les suivants :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs :

- Un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) a été signalé dans certaines études épidémiologiques ; il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (PVH). Aucune donnée épidémiologique concernant le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de Zoely n'est disponible.
- Lors de l'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est réduit. La validité de cette observation dans le cas des COC contenant du 17β-estradiol reste à confirmer.
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a noté une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant un COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le surplus de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à l'être à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Le schéma d'augmentation du risque observé peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, par les effets biologiques des COC ou par l'association des deux.
- Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, plus rarement encore, des tumeurs malignes du foie ont été signalées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, la possibilité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale sont observés chez une utilisatrice de COC.

Autres pathologies :

- En cas d'hypertriglycéridémie chez la patiente ou dans sa famille, le risque de pancréatite peut être accru lors de l'utilisation de COC.
- Bien que de légères élévations de la pression artérielle aient été signalées chez de nombreuses utilisatrices de COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Un lien de causalité entre l'utilisation d'un COC et l'hypertension clinique n'a pas été établi. Si toutefois une hypertension durable et cliniquement significative apparaît lors de l'utilisation d'un COC, la prudence commandera au médecin de suspendre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension. Si le médecin le juge raisonnable, le COC pourra être pris à nouveau une fois que les antihypertenseurs auront permis de ramener la pression artérielle à un niveau normal.
- L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a pu être observée lors de la grossesse tout comme lors de l'utilisation de COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; hypoacousie par otosclérose.
- Chez les femmes présentant un angiœdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'angiœdème.
- La survenue d'anomalies hépatiques aigus ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. L'arrêt du COC est également requis en cas de récidive d'un ictère cholestatique survenu initialement pendant la grossesse ou une prise antérieure de stéroïdes sexuels.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur l'insulinorésistance périphérique et la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster le traitement des personnes diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Il convient toutefois de surveiller étroitement les patientes diabétiques prenant un COC, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation.
- Des cas d'aggravation de dépression, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter les expositions au soleil et aux ultraviolets pendant la prise de COC.
- Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Zoely, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (cf Contre-indications) et les mises en garde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Zoely par rapport à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées au cas de la patiente concernée.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (Sida) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité des COC peut être réduite, par exemple en cas : d'oubli de comprimés (cf Posologie/Mode d'administration), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés actifs (cf Posologie/Mode d'administration) ou d'utilisation concomitante de médicaments (cf Interactions).

Contrôle du cycle :

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de la régularité des saignements n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Le pourcentage de femmes utilisant Zoely et présentant des saignements intermenstruels à l'issue de cette période d'adaptation est de 15-20 %.

Si l'irrégularité des saignements persiste ou survient après des cycles réguliers, l'éventualité de causes non hormonales doit être envisagée et des examens diagnostiques adéquats sont indiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens pourront comporter un curetage.

La durée des hémorragies de privation chez les femmes utilisant Zoely est de 3-4 jours en moyenne. Les utilisatrices de Zoely peuvent également présenter une absence d'hémorragies de privation sans pour autant être enceintes. Dans des essais cliniques, l'absence d'hémorragies de privation est survenue dans 18 % à 32 % des cycles 1-12. Dans ces cas, l'absence d'hémorragies de privation n'a pas été associée à une survenue plus fréquente de métrorragies ou de « spottings » au cours des cycles suivants. 4,6 % des femmes n'ont pas eu d'hémorragies de privation au cours des trois premiers cycles d'utilisation et la survenue d'absence d'hémorragies de privation au cours des cycles suivants a été fréquente dans ce sous-groupe, allant de 76 % à 87 % des femmes. 28 % des femmes ont présenté une absence d'hémorragies de privation au cours d'au moins l'un des cycles 2, 3 et 4, associée à une survenue plus fréquente d'absence d'hémorragies de privation au cours des cycles suivants, allant de 51 % à 62 %.

Si les hémorragies de privation ne se produisent pas et si Zoely a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique Posologie/Mode d'administration, il est improbable que la femme soit enceinte. Cependant, si Zoely n'a pas été pris comme indiqué ou si deux hémorragies de privation consécutives sont manquantes, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de Zoely.

Population pédiatrique :

On ne sait pas si la quantité d'estradiol présente dans Zoely est suffisante pour maintenir des niveaux appropriés d'estradiol chez les adolescentes, en particulier pour l'acquisition de la masse osseuse (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Influence des autres médicaments sur Zoely :

Les interactions entre les contraceptifs oraux et des médicaments inducteurs d'enzymes peuvent entraîner des métrorragies ou même un échec de la contraception.

Parmi les exemples de substances actives inductrices des enzymes hépatiques et donc susceptibles d'entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles, il convient de citer : la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine ainsi que les médicaments ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis et, dans une moindre mesure, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate et la griséofulvine. Les inhibiteurs de la protéase du VIH ayant un potentiel d'induction (par exemple ritonavir et nelfinavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple névirapine et éfavirenz) peuvent également agir sur le métabolisme hépatique.

En cas de traitement par des inducteurs des enzymes hépatiques, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant la durée de l'administration du médicament concomitant et jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ce traitement. En cas de traitement à long terme par des inducteurs des enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception doit être envisagée.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Zoely, mais deux études utilisant respectivement la rifampicine et le kétoconazole ont été menées avec l'association nomégestrol acétate/estradiol plus fortement dosée (nomégestrol acétate 3,75 mg + estradiol 1,5 mg) chez des femmes ménopausées. La coadministration de rifampicine diminue l'$ASC_{0-\infty}$ du nomégestrol acétate de 95 % et augmente l'$ASC_{0-tlast}$ de l'estradiol de 25 %. La coadministration de kétoconazole (200 mg en dose unique) ne modifie pas le

métabolisme de l'estradiol malgré l'observation d'élévations du pic de concentration (85 %) et de l'$ASC_{0-\infty}$ (115 %) du nomégestrol acétate, non significatives d'un point de vue clinique. Des conclusions semblables devraient être observées chez les femmes en âge de procréer.

Influence de Zoely sur les autres médicaments :
Les contraceptifs oraux peuvent altérer la métabolisation de certains autres médicaments. Il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des interactions avec la lamotrigine.

ANALYSES DE LABORATOIRE :
L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques d'évaluation des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses), par exemple la transcortine et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
L'utilisation de Zoely n'est pas indiquée pendant la grossesse.
Si une grossesse survient sous Zoely, la prise doit être interrompue. La majorité des études épidémiologiques n'a pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales lorsque les mères avaient utilisé des COC contenant de l'éthinylestradiol avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque des COC contenant de l'éthinylestradiol avaient été pris par erreur en début de grossesse.
Les données cliniques sur l'utilisation du produit au cours d'un nombre limité de grossesses n'ont apparemment révélé aucun effet délétère de Zoely sur le fœtus ou le nouveau-né.
Dans des études effectuées sur l'animal, une toxicité pour la reproduction a été observée avec l'association nomégestrol acétate/estradiol (cf Sécurité préclinique).
L'augmentation du risque de TEV pendant la période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise du traitement par Zoely (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT :
Les stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites pourraient être excrétés en petites quantités dans le lait mais rien ne permet d'établir que ceci aurait des effets délétères sur la santé du nourrisson.
Les COC peuvent avoir des effets sur l'allaitement dans la mesure où ils pourraient réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation de COC n'est donc pas recommandée chez la mère allaitante jusqu'au sevrage complet de l'enfant et une méthode de contraception alternative doit être proposée aux femmes qui souhaitent allaiter.

FERTILITÉ :
Zoely est indiqué pour prévenir la grossesse. Pour des informations sur le retour de la fertilité, cf Pharmacodynamie.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zoely n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
Six essais cliniques multicentriques d'une durée allant jusqu'à un an ont été utilisés pour évaluer la sécurité d'emploi de Zoely. Au total, 3434 femmes, âgées de 18 à 50 ans, ont été recrutées et traitées sur un total de 33 828 cycles.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau :
Les effets indésirables possiblement liés à Zoely qui ont été signalés dans les essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance sont énumérés dans le tableau ci-dessous. Tous les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) et rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable (terminologie MedDRA)*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit, rétention hydrique
Rare	Réduction de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Baisse de la libido, dépression/humeur dépressive, troubles de l'humeur
Rare	Augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, migraine
Rare	Accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, troubles de l'attention
Affections oculaires	
Rare	Intolérance aux lentilles de contact/sécheresse oculaire
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
Rare	Thromboembolie veineuse
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Peu fréquent	Distension abdominale
Rare	Sécheresse buccale
Affectations hépatobiliaires	
Rare	Cholélithiase, cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Acné
Peu fréquent	Hyperhidrose, alopécie, prurit, sécheresse cutanée, séborrhée
Rare	Chloasma, hypertrichose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Sensation de lourdeur
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Hémorragies de privation anormales
Fréquent	Métrorragie, ménorragie, douleur mammaire, douleur pelvienne
Peu fréquent	Hypoménorrhée, gonflement des seins, galactorrhée, spasmes utérins, syndrome prémenstruel, tuméfaction mammaire, dyspareunie, sécheresse vulvovaginale
Rare	Odeur vaginale, inconfort vulvovaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Irritabilité, œdème
Rare	Faim
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques

* Le terme MedDRA, le plus approprié pour décrire chaque réaction indésirable, est utilisé. Les troubles synonymiques ou affections liées ne sont pas répertoriés mais doivent être également pris en compte.

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez les utilisatrices de Zoely (fréquence indéterminée).

Description de certains effets indésirables particuliers :
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails dans la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des doses multiples allant jusqu'à 5 fois la dose quotidienne de Zoely et des doses uniques allant jusqu'à 40 fois la dose quotidienne de nomégestrol acétate seul ont été utilisées chez des femmes sans qu'apparaissent de problèmes de sécurité. D'après l'expérience générale de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir sont les nausées, les vomissements et, chez la petite fille, de légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote particulier ; le traitement sera purement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, progestatifs et estrogènes en association fixe (code ATC : G03AA14).

Mécanisme d'action :
Le nomégestrol acétate est un progestatif hautement sélectif issu de l'hormone stéroïde (progestérone) naturellement présente. Le nomégestrol acétate présente une forte affinité pour les récepteurs de la progestérone humaine et exerce une activité antigonadotrope, une activité antiestrogénique médiée par les récepteurs de la progestérone, une activité antiandrogénique modérée, et est dépourvu de toute activité estrogénique, androgénique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde.
L'estrogène contenu dans Zoely est le 17β-estradiol, un estrogène naturel identique au 17β-estradiol endogène humain.
L'effet contraceptif de Zoely s'appuie sur les interactions entre divers facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification des sécrétions cervicales.

Efficacité et sécurité cliniques :
Lors de deux essais cliniques comparatifs, randomisés, ouverts, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du médicament, plus de 3200 femmes ont été traitées par Zoely pendant une durée allant jusqu'à 13 cycles consécutifs et plus de 1000 femmes par une association de drospirénone 3 mg et d'éthinylestradiol 30 µg (schéma 21/7).
Dans le groupe Zoely, l'acné a été rapportée par 15,4 % des femmes (contre 7,9 % dans le groupe témoin), la prise de poids par 8,6 % des femmes (contre 5,7 % dans le groupe témoin) et des hémorragies de privation anormales (principalement absence d'hémorragies de privation) par 10,5 % des femmes (contre 0,5 % dans le groupe témoin).
Dans un essai clinique réalisé avec Zoely au sein de l'Union européenne, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans :

- Échec de la méthode : 0,40 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 1,03).
- Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 0,38 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 0,97).

Dans un essai clinique réalisé avec Zoely aux États-Unis, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans :

- Échec de la méthode : 1,22 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 2,18).
- Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 1,16 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 2,08).

Dans un essai clinique randomisé ouvert, 32 femmes ont été traitées pendant 6 cycles avec Zoely. Un retour de l'ovulation dans les 28 jours suivants la dernière prise de comprimé a été observée chez 79 % des femmes après l'arrêt de Zoely.
L'état histologique de l'endomètre a été examiné dans un sous-groupe de patientes (n = 32) lors d'un essai clinique, après 13 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

Population pédiatrique :
Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques sont présentées dans la rubrique Pharmacocinétique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Nomégestrol acétate :

Absorption :
Le nomégestrol acétate administré par voie orale est rapidement absorbé.
Des concentrations plasmatiques maximales de nomégestrol acétate d'environ 7 ng/mL sont atteintes 2 h après une administration unique. La biodisponibilité absolue du nomégestrol acétate après une administration unique est de 63 %. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur la biodisponibilité du nomégestrol acétate n'a été observé.

Distribution :
Le nomégestrol acétate se lie massivement à l'albumine (97-98 %) mais ne se lie pas à la SHBG (protéine de transport des hormones sexuelles) ou à la CBG (transcortine). Le volume de distribution apparent du nomégestrol acétate à l'équilibre est de 1645 L ± 576.

Biotransformation :
Le nomégestrol acétate est métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, principalement les CYP3A4 et CYP3A5 avec une participation possible des CYP2C19 et CYP2C8, produisant plusieurs métabolites hydroxylés inactifs. Le nomégestrol acétate et ses métabolites hydroxylés subissent une métabolisation de phase 2 massive, formant alors des composés conjugués au glucuronide et au sulfate. La clairance apparente à l'équilibre est de 26 L/h.

Élimination :
La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 46 h (intervalle : 28-83 h) à l'équilibre. La demi-vie d'élimination des métabolites n'a pas été déterminée.
Le nomégestrol acétate est excrété dans les urines et les selles. Environ 80 % de la dose sont excrétés dans les urines et les selles en l'espace de 4 jours. L'excrétion du nomégestrol acétate a été pratiquement totale au bout de 10 jours et les quantités excrétées ont été plus importantes dans les selles que dans les urines.

Linéarité :
Une linéarité des propriétés en fonction de la dose a été observée sur la plage 0,625-5 mg (évaluation effectuée chez des femmes fertiles et postménopausées).

Stabilisation (point d'équilibre) :
Les propriétés pharmacocinétiques du nomégestrol acétate ne sont pas influencées par la SHBG. L'équilibre est atteint au bout de 5 jours. Des concentrations plasmatiques maximales de nomégestrol acétate d'environ 12 ng/mL sont atteintes 1,5 h après l'administration. Les concentrations plasmatiques moyennes à l'équilibre sont de 4 ng/mL.

Interactions médicamenteuses :
In vitro, le nomégestrol acétate n'entraîne aucune induction ou inhibition notable des enzymes du cytochrome P450 et ne produit aucune interaction cliniquement significative avec la protéine de transport P-gp.

Estradiol :

Absorption :
L'estradiol est soumis à un effet de premier passage important après administration orale. La biodisponibilité absolue de la substance est d'environ 1 %. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur la biodisponibilité de l'estradiol n'a été observé.

Distribution :
La distribution de l'estradiol exogène est similaire à celle de l'estradiol endogène. Les estrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement retrouvés en plus forte concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. L'estradiol circule dans le sang lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), tandis que seuls 1-2 % environ sont présents sous forme non liée.

Biotransformation :
L'estradiol oral exogène est massivement métabolisé. Le métabolisme de l'estradiol exogène est similaire à celui de l'estradiol endogène. L'estradiol est rapidement transformé dans les intestins et dans le foie pour former plusieurs métabolites, dont le principal est l'estrone, lesquels sont ensuite conjugués et soumis au cycle entérohépatique. Un équilibre dynamique est instauré entre l'estradiol, l'estrone et l'estrone-sulfate en raison de l'activité de diverses enzymes, notamment les estradiol sulfate-déshydrogénases, les sulfotransférases et les aryl-sulfatases. L'oxydation de l'estrone et de l'estradiol fait intervenir les enzymes du cytochrome P450, principalement le CYP1A2, le CYP1A2 extra-hépatique, le CYP3A4, le CYP3A5, ainsi que le CYP1B1 et le CYP2C9.

Élimination :
L'estradiol est rapidement éliminé de la circulation. En raison de la métabolisation et du cycle entérohépatique, une importante réserve d'estrogènes sous forme de sulfates et de glucuronides est présente. Il en résulte une demi-vie d'élimination de l'estradiol fortement variable corrigée en fonction des valeurs de départ, estimée à 3,6 h ± 1,5 après administration intraveineuse.

Stabilisation (point d'équilibre) :
La concentration sérique maximale de l'estradiol est d'environ 90 pg/mL, elle est atteinte 6 h après administration. La concentration sérique moyenne de l'estradiol est de 50 pg/mL, ce qui correspond au niveau observé lors des phases initiale et finale du cycle menstruel de la femme.

Populations particulières :

Population pédiatrique :
Les propriétés pharmacocinétiques du nomégestrol acétate (objectif principal) après une administration unique de Zoely étaient similaires chez des adolescentes en postménarche et chez des femmes adultes, en bonne santé. Toutefois, après administration orale unique, pour l'estradiol (objectif secondaire), l'exposition était inférieure de 36 % chez les adolescentes par rapport aux sujets adultes. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue.

Effets de l'insuffisance rénale :
Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets des atteintes rénales sur les propriétés pharmacocinétiques de Zoely.

Effets de l'insuffisance hépatique :
Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets des atteintes hépatiques sur les propriétés pharmacocinétiques de Zoely. Cependant, les hormones stéroïdiennes pourraient être mal métabolisées chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique.

Groupes ethniques :
Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques du produit chez les différents groupes ethniques.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de toxicologie en administration répétée avec l'estradiol, le nomégestrol acétate ou l'association des deux ont indiqué des effets estrogéniques et gestagènes prévisibles.
Des études de toxicité pour la reproduction conduites avec l'association des deux ont indiqué une fœtotoxicité cohérente avec l'exposition à l'estradiol.
Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association des deux. Le nomégestrol acétate n'est pas génotoxique.
Il convient cependant de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormonodépendantes.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés de COC (y compris les comprimés de Zoely) non utilisés ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou dans le réseau d'assainissement municipal. Les composants hormonaux actifs présents dans les comprimés peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Les comprimés doivent être rapportés dans une pharmacie ou bien éliminés de façon sécuritaire, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM EU /1/11/690/001 ; CIP 3400941908132 (2011, RCP rév 21.04.16) 1 plaq.
EU /1/11/690/002 ; CIP 3400941908361 (2011, RCP rév 21.04.16) 3 plaq.
Non remb Séc soc.
Titulaire de l'AMM : Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas.

TEVA SANTÉ
100-110, esplanade du Général-de-Gaulle
92931 Paris-La Défense cdx
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00 51 34 11

ZOFENIL®

zofénopril

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (oblong avec une barre de confort ; blanc) *à 15 mg et à 30 mg :* Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Zofénopril (DCI) calcium	15 mg
ou	30 mg

(soit en zofénopril : 14,3 mg/cp 15 mg ; 28,7 mg/cp 30 mg)
Excipients (communs) : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, macrogol 6000.
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (34,7 mg/cp à 15 mg ; 69,4 mg/cp à 30 mg)..

DC INDICATIONS

Hypertension :
Zofenil est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée.
Infarctus du myocarde en phase aiguë :
Zofenil est indiqué dans le traitement instauré au cours des 24 premières heures d'un infarctus du myocarde en phase aiguë, avec ou sans signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, chez les patients hémodynamiquement stables n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Zofenil peut être pris avant, pendant ou après les repas. La posologie doit être ajustée selon la réponse du patient au traitement.
Hypertension :
L'adaptation posologique est fonction de la valeur de la pression artérielle mesurée juste avant l'administration de la dose suivante. L'augmentation de la dose doit se faire par paliers de 4 semaines.
Patients sans déplétion hydrosodée :
Le traitement doit être débuté avec une posologie de 15 mg par jour en 1 prise qui peut être augmentée jusqu'à l'obtention d'un contrôle optimal de la pression artérielle.
La posologie usuelle est de 30 mg par jour.
La dose maximale est de 60 mg par jour en 1 ou 2 prises.
En cas de réponse insuffisante, d'autres agents antihypertenseurs comme les diurétiques peuvent être ajoutés (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).
Patients susceptibles d'avoir une déplétion hydrosodée :
La première administration peut entraîner une hypotension chez les patients à haut risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La mise en route du traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) nécessite une correction des déplétions en sel et/ou en eau, un arrêt du traitement par les diurétiques 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par les IEC et une dose initiale de 15 mg par jour. Si cela n'est pas possible, une dose initiale de 7,5 mg sera administrée.
Les patients présentant un risque aigu d'hypotension sévère doivent être suivis, de préférence à l'hôpital, aussi longtemps que l'effet maximal est attendu après l'administration de la 1re dose et à chaque fois que la posologie de l'IEC et/ou des diurétiques est augmentée.
Cela s'applique aussi aux patients avec angor ou maladie cérébrovasculaire, chez qui une hypotension excessive peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Patients avec insuffisance rénale et dialyse :
Chez les patients hypertendus avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 45 ml/min), la même posologie peut être employée que pour les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 45 ml/min), on administrera la moitié de la dose thérapeutique de Zofenil ; le schéma posologique à raison d'une prise par jour ne nécessite pas de modification.
La dose initiale et le schéma posologique de Zofenil chez les patients hypertendus sous dialyse doit être le quart de la dose administrée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.
De récentes observations cliniques ont montré une incidence élevée de réactions anaphylactoïdes chez les patients recevant des IEC durant une hémodialyse utilisant des membranes de haut flux ou lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Sujets âgés (65 ans et plus) :
Chez les sujets âgés avec une clairance de la créatinine normale, aucun ajustement n'est nécessaire.
Chez les sujets âgés avec une clairance de la créatinine réduite (moins de 45 ml/min), la moitié de la dose quotidienne est recommandée.
La clairance de la créatinine peut être estimée à partir de la créatinine sérique selon la formule suivante :

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)} \times 72}$$

Cette méthode de calcul est valable pour les sujets de sexe masculin. Elle doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
Posologie en cas d'insuffisance hépatique :
Chez les patients hypertendus avec une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose initiale de Zofenil est la moitié de la dose administrée aux patients ayant une fonction hépatique normale.
Chez les patients hypertendus avec une insuffisance hépatique sévère, Zofenil est contre-indiqué.
Population pédiatrique (moins de 18 ans) :
La tolérance et l'efficacité de Zofenil chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée.
Infarctus du myocarde en phase aiguë :
Le traitement par Zofenil devra débuter dans les 24 premières heures après le début des symptômes de l'infarctus du myocarde et être poursuivi pendant 6 semaines.
La posologie devra être la suivante :
1er et 2e jours : 7,5 mg toutes les 12 heures.
3e et 4e jours : 15 mg toutes les 12 heures.
Du 5e jour jusqu'à la fin du traitement : 30 mg toutes les 12 heures.
En cas de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 120 mm Hg au début du traitement ou dans les 3 jours suivant l'infarctus, la posologie journalière ne devra pas être augmentée. En cas de survenue d'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg), le traitement peut être continué avec la posologie précédemment tolérée. En cas de survenue d'une hypotension sévère (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg sur deux mesures consécutives éloignées d'au moins une heure), le traitement devra être interrompu.
Après 6 semaines de traitement, les patients devront être réévalués et le traitement devra être interrompu chez les patients ne présentant pas de signes d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Si ces signes sont présents, le traitement devra être poursuivi à long terme.
Les patients devront aussi recevoir, de façon appropriée, les traitements standards tels que les dérivés nitrés, l'aspirine ou les bêtabloquants.
Posologie chez le sujet âgé :
Zofenil doit être utilisé avec précaution chez les patients de plus de 75 ans.
Posologie chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal ou les patients dialysés :
L'efficacité et la tolérance de Zofenil au cours de l'infarctus du myocarde n'ont pas été établies chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal ou qui sont dialysés. C'est pourquoi Zofenil ne doit pas être utilisé chez ces patients.
Posologie chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique :
L'efficacité et la tolérance de Zofenil au cours de l'infarctus du myocarde n'ont pas été établies chez les patients ayant une insuffisance hépatique. C'est pourquoi Zofenil ne doit pas être utilisé chez ces patients.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au zofénopril ou à tout autre IEC, ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC.
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Femme en période d'activité génitale sans contraception efficace.
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose unilatérale dans le cadre d'un rein unique.
- L'association de Zofenil à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypotension :
Comme les autres IEC, Zofenil peut provoquer une chute importante de la pression artérielle, particulièrement lors de la première administration, même si une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients ayant une hypertension non compliquée.
Cela peut davantage se produire chez les patients ayant une déplétion volumique et électrolytique suite à un traitement diurétique, un régime sans sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou qui présentent une hypertension rénine-dépendante sévère (cf Interactions, Effets indésirables).
Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Cela peut davantage se produire chez ces patients avec des stades plus sévères d'insuffisance cardiaque, se reflétant par l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients à risque élevé d'hypotension symptomatique, le traitement devra démarrer sous surveillance médicale de préférence à l'hôpital avec des doses faibles et une adaptation posologique prudente.
Si possible, le traitement diurétique sera interrompu temporairement quand le traitement par Zofenil est instauré. De telles considérations s'appliquent aussi aux patients avec angine de poitrine ou pathologies cérébrovasculaires chez qui une chute de pression artérielle excessive pourrait générer un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire.
Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée. La compensation volumique par voie intraveineuse avec un soluté isotonique de chlorure de sodium peut être nécessaire. L'apparition d'une hypotension après la dose initiale ne doit pas exclure ultérieurement une adaptation posologique prudente.
Chez certains patients insuffisants cardiaques ayant une pression artérielle normale ou basse, une diminution supplémentaire de la pression artérielle systémique peut se produire avec Zofenil. Cet effet est attendu et ne justifie normalement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par Zofenil peut s'avérer nécessaire.
Hypotension dans l'infarctus aigu du myocarde :
Le traitement par Zofenil ne doit pas être administré chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde s'il y a un risque de détérioration hémodynamique sévère (pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg ou choc cardiogénique) après traitement par vasodilatateur. Le traitement par Zofenil chez les patients présentant un infarctus du myocarde en phase aiguë peut contribuer à une hypotension sévère. En cas d'hypotension persistante (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), Zofenil devra être interrompu. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère suivant un infarctus aigu du myocarde, Zofenil ne doit être administré que si le patient est hémodynamiquement stable.
Infarctus du myocarde chez des patients ayant un dysfonctionnement hépatique :
L'efficacité et la tolérance de Zofenil en cas d'infarctus du myocarde chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique n'a pas été établie. C'est pourquoi Zofenil ne doit pas être utilisé chez ces patients.
Sujets âgés :
Zofenil doit être utilisé avec précaution en cas d'infarctus du myocarde chez les sujets de plus de 75 ans.
Patients avec une hypertension rénovasculaire :
Sous traitement par IEC, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est augmenté chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire et une sténose bilatérale de l'artère rénale préexistante ou une sténose de l'artère sur un rein unique.
Le traitement par diurétiques peut être un facteur favorisant. La perte de la fonction rénale peut se produire avec uniquement des changements modérés de la créatininémie, même chez les patients ayant une sténose unilatérale de l'artère rénale. S'il est considéré comme absolument nécessaire, le traitement avec Zofenil peut débuter à l'hôpital sous surveillance médicale étroite avec des doses faibles et une adaptation posologique prudente.
Le traitement par diurétiques doit être interrompu temporairement lors de l'instauration du traitement par Zofenil et la fonction rénale sera surveillée attentivement durant les premières semaines de traitement.
Patients avec insuffisance rénale :
Zofenil doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale, bien qu'ils requièrent des doses réduites. Une surveillance étroite de la fonction rénale doit être réalisée, si nécessaire, durant le traitement. Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec les IEC, principalement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Chez certains patients sans pathologie rénale sous-jacente apparente, une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine peut survenir, particulièrement quand un diurétique est donné de façon concomitante. Une diminution de la posologie des IEC et/ou un arrêt du traitement par les diurétiques peut être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale durant les premières semaines de traitement.
L'efficacité et la sécurité de Zofenil dans l'infarctus du myocarde chez des patients ayant une insuffisance rénale n'ont pas été établies. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale (créatinine sérique ⩾ 2,1 mg/dl et protéinurie ⩾ 500 mg/jour) associé à un infarctus du myocarde, Zofenil ne doit pas être utilisé.
Patients dialysés :
Les patients dialysés utilisant des membranes de haut flux en polyacrylonitrile (par exemple AN 69) et traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent développer des réactions anaphylactoïdes telles que gonflement facial, rougeur, hypotension et dyspnée dès les premières minutes de l'hémodialyse. Il est recommandé d'utiliser des membranes alternatives ou un traitement antihypertenseur alternatif.
L'efficacité et la sécurité de Zofenil dans l'infarctus du myocarde chez des patients hémodialysés n'ont pas été établies. Ainsi chez ces patients, Zofenil ne doit pas être utilisé.
Patients en aphérèse des LDL :
Les patients traités par IEC lors d'aphérèses des LDL avec du sulfate de dextrane peuvent développer des réactions anaphylactoïdes similaires à celles des patients sous hémodialyse utilisant des membranes de haut flux (voir au-dessus). Il est recommandé d'utiliser chez ces patients un traitement appartenant à une autre classe d'antihypertenseurs.
Réactions anaphylactoïdes lors de la désensibilisation ou après piqûre d'insectes :
Rarement, les patients recevant des IEC lors d'un traitement de désensibilisation (par exemple venin d'hyménoptères) ou après piqûre d'insectes ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles. Chez ces patients, ces réactions ont été évitées en suspendant transitoirement le traitement par IEC mais elles ont réapparu à la suite de la réadministration par inadvertance du médicament. Ainsi, la prudence est recommandée chez les patients traités par IEC et suivant des traitements de désensibilisation.
Transplantation rénale :
Il n'existe pas de données concernant l'administration de Zofenil chez des transplantés rénaux récents.
Hyperaldostéronisme primaire :
Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Ainsi, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.
Angio-œdème :
Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx peut se produire chez les patients traités par les IEC et plus particulièrement au cours des premières semaines de traitement. Cependant, dans de rares cas, un œdème sévère peut se produire après un traitement prolongé par IEC. Le traitement doit être interrompu immédiatement et remplacé par un agent appartenant à une autre classe.
L'angio-œdème mettant en jeu la langue, la glotte ou le larynx peut être fatal. Un traitement d'urgence doit être administré incluant, mais pas nécessairement limité à, une solution d'adrénaline sous-cutanée au 1/1000 (0,3 à 0,5 ml) ou une solution d'adrénaline en intraveineuse lente à 1 mg/ml (qui peut être diluée selon les recommandations) avec une surveillance de l'ECG et de la tension artérielle. Le patient doit être hospitalisé et surveillé pendant au moins 12 à 24 heures et il ne doit pas sortir tant qu'il n'y a pas disparition complète des symptômes.
Même dans les cas où seul un gonflement de la langue se manifeste, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une surveillance car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut s'avérer insuffisant.
Les IEC entraînent un plus fort taux d'angio-œdèmes chez les patients noirs.
Les patients ayant des antécédents d'angio-œdèmes non liés à un traitement par IEC peuvent présenter un risque accru de développer un angio-œdème lors de l'administration d'un IEC (cf Contre-indications).
Toux :
Durant le traitement avec Zofenil, une toux sèche et non productive a été rapportée. Elle disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel de la toux.
Insuffisance hépatique :
Rarement, les IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC et qui développent un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et faire l'objet d'un suivi médical approprié.
Hyperkaliémie :
Une hyperkaliémie peut se produire durant le traitement par les IEC.
Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent ceux atteints d'insuffisance rénale, de diabète sucré ou ceux recevant de manière concomitante des diurétiques épargneurs de potassium, des compléments potassiques ou des sels de potassium ; ou ceux recevant en association d'autres substances actives augmentant la kaliémie (par exemple l'héparine). Si un traitement concomitant par ces produits doit être instauré, ils doivent être utilisés avec une surveillance fréquente de la kaliémie (cf Interactions).
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Chirurgie/Anesthésie :
Les IEC peuvent conduire à une hypotension ou même à un choc hypotensif chez les patients qui subissent une intervention majeure ou durant l'anesthésie, car ils peuvent bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. S'il n'est pas possible de renoncer aux IEC, les volumes intravasculaire et plasmatique doivent être suivis rigoureusement.
Rétrécissement des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique :
Les IEC doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une sténose mitrale et un obstacle à l'éjection du ventricule gauche.
Neutropénie/Agranulocytose :
Des neutropénies/agranulocytoses, thrombocytopénies et anémies ont été rapportées chez les patients recevant

des IEC. Le risque de neutropénie paraît être lié à la posologie et est dépendant du statut clinique du patient. Cela se voit rarement chez les patients ne présentant pas de complication mais pourrait se produire chez les patients insuffisants rénaux, spécialement en cas d'association avec des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé, sclérodermie) ou des traitements immunosuppresseurs, le traitement par allopurinol ou procaïnamide, ou une association de ces facteurs. Certains patients développent des infections graves qui, dans certains cas, ne répondent pas aux traitements antibiotiques intensifs.

Si le zofénopril est utilisé chez ces patients, il est recommandé de réaliser une numération-formule leucocytaire avant le traitement, puis toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois de traitement par zofénopril, et régulièrement par la suite. Durant le traitement, tous les patients doivent recevoir la consigne de signaler tout signe d'infection (par exemple mal de gorge, fièvre) et une numération-formule leucocytaire doit être pratiquée le cas échéant. Le zofénopril et les autres traitements concomitants (cf Interactions) doivent être arrêtés si une neutropénie (neutrophiles < 1000/mm^3) est détectée ou suspectée. Cela est réversible après l'arrêt du traitement par les IEC.

Psoriasis :

Les IEC doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de psoriasis.

Protéinurie :

Une protéinurie peut se produire, particulièrement chez les patients avec une insuffisance rénale ou avec des doses relativement élevées d'IEC. Une estimation de la protéinurie (test bandelette sur la première urine du matin) doit être réalisée chez les patients avec une néphropathie préexistante, avant le traitement, et régulièrement par la suite.

Patients diabétiques :

La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques déjà traités par antidiabétiques oraux ou insuline, durant le premier mois de traitement par un IEC (cf Interactions).

Lithium :

L'association du lithium avec Zofenil est généralement déconseillée (cf Interactions).

Ethnie :

Comme les autres IEC, le zofénopril peut être moins efficace dans la baisse de la pression artérielle chez les sujets noirs. Les IEC entraînent un plus fort taux d'angio-œdèmes chez les patients noirs.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Autres :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Diurétiques hyperkaliémiants ou suppléments potassiques : les IEC atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques épargnant le potassium tels que spironolactone, triamtérène ou amiloride, les suppléments potassiques ou les sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie documentée, ils devront être utilisés avec précaution et contrôle fréquent de la kaliémie et de l'ECG (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskiren : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse) : le traitement par de hautes doses de diurétiques peut conduire à une déplétion volumique et un risque d'hypotension à l'instauration du traitement par zofénopril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotensifs peuvent être réduits à l'arrêt des diurétiques, par l'augmentation de la prise de sel ou par l'initiation du traitement par zofénopril à faible dose.
- Lithium : des hausses réversibles de la concentration sérique et de la toxicité du lithium ont été rapportées durant l'administration concomitante des IEC avec le lithium. L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques peut accroître la toxicité du lithium et potentialiser le risque déjà augmenté par l'administration des IEC. Ainsi, l'association de Zofenil avec le lithium n'est pas recommandée et la lithiémie doit être surveillée étroitement si une association est nécessaire.
- Or : des réactions telles que celles observées avec les dérivés nitrés (symptômes à type de vasodilatation incluant flush, nausées, tremblements et hypotensions, qui peuvent être très sévères) suite à l'injection d'or (par exemple l'aurothiomalate de sodium) ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par IEC.
- Produits anesthésiques : les IEC peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques.
- Stupéfiants/Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Barbituriques : une hypotension orthostatique peut se produire.
- Autres agents antihypertenseurs (tels que βbloquants, αbloquants, antagonistes calciques) : une addition ou une potentialisation des effets hypotensifs peut se produire. Le traitement par la trinitrine et autres dérivés nitrés, ou les autres vasodilatateurs, doit être envisagé avec précaution.
- Cimétidine : peut potentialiser le risque d'hypotension.
- Ciclosporine : risque accru de dysfonctionnement rénal quand les IEC sont utilisés simultanément.
- Allopurinol, procaïnamide, médicaments cytostatiques ou immunosuppresseurs : risque augmenté de réactions d'hypersensibilité quand les IEC sont utilisés simultanément. Des données provenant d'autres IEC montrent un risque accru de leucopénie lors d'utilisation simultanée.
- Antidiabétiques : rarement, les IEC peuvent potentialiser les effets hypoglycémiants de l'insuline et des antidiabétiques oraux tels que les sulfamides hypoglycémiants, chez les sujets diabétiques. Le cas échéant, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie des antidiabétiques quand les IEC sont utilisés simultanément.
- Hémodialyse utilisant des membranes de haute perméabilité : augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes quand les IEC sont utilisés simultanément.
- Médicaments cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procaïnamide : l'administration concomitante d'IEC peut conduire à augmenter le risque de leucopénie.

A prendre en compte :

- AINS (incluant l'aspirine ⩾ 3 g/jour) : l'administration d'AINS peut réduire l'effet antihypertenseur des IEC. De plus, il a été décrit un effet additif sous AINS et IEC sur l'augmentation de la kaliémie alors que la fonction rénale peut être diminuée. Ces effets sont en principe réversibles, et apparaissent particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée. Rarement, une insuffisance rénale sévère peut survenir, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est altérée, tels que les sujets âgés ou déshydratés.
- Antiacides : réduisent la biodisponibilité des IEC.
- Sympathomimétiques : peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC ; un suivi étroit des patients doit être réalisé pour s'assurer que l'effet recherché est obtenu.
- Nourriture : peut réduire la vitesse mais pas l'importance de l'absorption du zofénopril calcium.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES :

Des données cliniques étudiant directement l'interaction du zofénopril avec d'autres médicaments métabolisés par les enzymes CYP ne sont pas disponibles. Cependant, des études de métabolisme *in vitro* avec le zofénopril ont démontré qu'il n'existait pas d'interactions potentielles avec les médicaments métabolisés par les enzymes CYP.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

ALLAITEMENT : En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Zofenil au cours de l'allaitement, Zofenil est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il doit être rappelé aux conducteurs de véhicules et aux utilisateurs de machines qu'occasionnellement une somnolence, des vertiges ou une lassitude peuvent se produire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences des effets indésirables ont été classées par système classe/organe et de la façon suivante : très fréquents (= 1/10) ; fréquents (1/100, < 1/10) ; peu fréquents (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rares (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rares (⩽ 1/10 000).

Affections du système nerveux :
- Fréquent : vertiges, maux de tête.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : toux.

Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : nausées, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : rash.
- Rare : angio-œdème.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : crampes musculaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : asthénie.

Les effets indésirables suivants ont été observés en association avec un traitement par IEC :

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Chez quelques patients une agranulocytose et une pancytopénie peuvent survenir.
- Il a été rapporté des cas d'anémie hémolytique chez les patients qui présentent une déficience en glucose-6- phosphate deshydrogénase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très rare : hypoglycémies.

Affections psychiatriques :
- Rarement : dépression, humeur modifiées, troubles du sommeil, état confusionnel.

Affections du système nerveux :
- Occasionnellement : paresthésie, dysgueusie, trouble de l'équilibre.

Affections oculaires :
- Rarement : vision trouble.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :
- Rarement : acouphènes.

Affections cardiaques :
- Des cas isolés de tachycardie, palpitations, arythmie, angor, infarctus du myocarde ont été rapportés avec les IEC en association avec une hypotension.

Affections vasculaires :
- Une hypotension sévère s'est produite après l'instauration ou l'augmentation du traitement. Cela se produit particulièrement chez des groupes à risques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En association avec l'hypotension, des symptômes comme des vertiges, une sensation de faiblesse, des troubles visuels, rarement avec troubles de la conscience (syncope) peuvent se produire.
- Rarement : un flush peut survenir.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rarement : dyspnée, sinusite, rhinite, glossite, bronchite et bronchospasme ont été rapportés. Les IEC ont été impliqués dans la survenue d'un œdème angioneurotique chez un petit nombre de patients impliquant le visage et les tissus oropharyngés. Dans quelques cas isolés, les œdèmes angioneurotiques impliquant les voies aériennes supérieures ont provoqué une obstruction fatale des voies aériennes.

Affections gastro-intestinales :
- Occasionnellement : douleurs abdominales, diarrhée, constipation et bouche sèche peuvent survenir. Des cas isolés de pancréatite et d'occlusion intestinale (ileus) ont été décrits en association avec les IEC.
- Très rares cas d'angio-œdème de l'intestin grêle.

Affections hépatobiliaires :
- Des cas isolés d'ictère cholestatique, d'hépatite, de pancréatite et d'occlusion intestinale ont été rapportés sous IEC.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Occasionnellement : des réactions allergiques ou d'hypersensibilité peuvent se produire comme prurit, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption de type psoriasique, alopécie. Ces réactions peuvent s'accompagner de fièvre, myalgie, arthralgie, éosinophilie et/ou augmentation du taux d'anticorps anti-nucléaires.
- Rarement : des hyperhydroses peuvent survenir.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Occasionnellement : des myalgies peuvent se produire.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Une insuffisance rénale peut survenir ou s'aggraver. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rarement : des troubles mictionnels peuvent survenir.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Rarement : une dysfonction érectile peut survenir.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très rarement : œdème périphérique et douleur thoracique.

Investigations :
- Augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques, réversible à l'arrêt du traitement, particulièrement en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire.
- Chez certains patients, des diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes et des globules blancs ont été rapportées. Des augmentations des enzymes hépatiques et de la bilirubine sériques ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage sont une hypotension sévère, avec choc, stupeur, bradycardie, perturbation électrolytique et insuffisance rénale.

En cas de surdosage, les patients doivent être gardés sous surveillance, de préférence dans une unité de soins intensifs. Les taux sanguins d'électrolytes et de créatinine doivent être suivis fréquemment. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la sévérité des symptômes. Si l'ingestion est récente, des mesures pour prévenir l'absorption, comme le lavage gastrique, l'administration d'adsorbants et de sulfate de sodium, peuvent être instaurées. Si une hypotension survient, le patient doit être placé en décubitus et une expansion volumique et/ou un traitement avec de l'angiotensine II doit être envisagé. Bradycardie ou réactions vagales importantes doivent être traitées par administration d'atropine. L'utilisation d'un pacemaker peut être envisagée. Les IEC peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse. L'utilisation de membranes polyacrylonitrile à haute perméabilité doit être évitée.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (C09AA15 : système cardiovasculaire).

Les effets bénéfiques de Zofenil dans l'hypertension et à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde paraissent résulter principalement de l'inhibition dans le plasma du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Ki 0,4 nM dans les poumons de lapins pour le sel d'arginine de zofénoprilate) conduit à une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, ce qui entraîne une diminution de l'activité vasopressive et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que cette dernière soit faible, de légères augmentations de la concentration sérique de potassium peuvent se produire, en parallèle avec la perte de sodium et de liquide.

L'arrêt du feed-back négatif de l'angiotensine II sur les sécrétions de rénine conduit à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine.

L'activité plasmatique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est supprimée de 53,4 % et 74,4 % 24 heures après l'administration d'une dose unique de 30 et de 60 mg de zofénopril calcium.

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine conduit à une augmentation de l'activité du système kinine-kallicréine local et circulant, ce qui contribue à une vasodilatation périphérique par activation du système prostaglandine. Il est possible que ce mécanisme soit impliqué dans les effets hypotenseurs du zofénopril calcium et soit responsable de certains effets secondaires.

Chez les patients hypertendus, l'administration de Zofenil conduit à une réduction de la tension artérielle en décubitus et en orthostatisme sans augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque. La résistance vasculaire systémique moyenne a tendance à diminuer après l'administration de Zofenil.

Chez certains patients, l'obtention de la réduction optimale de la pression artérielle peut nécessiter plusieurs semaines de traitement. L'effet antihypertenseur est maintenu pendant le traitement à long terme. Un arrêt brutal du traitement n'a pas été associé à une rapide augmentation de la pression artérielle. Actuellement, il n'existe pas de données de morbidité et de mortalité du zofénopril chez les patients hypertendus.

Bien que l'effet antihypertenseur ait été observé dans toutes les races étudiées, les patients noirs hypertendus (en général population hypertensive avec de faibles taux de rénine) ont une réponse en moyenne plus faible à une monothérapie par les IEC que les autres patients. Cette différence disparaît quand un diurétique est ajouté.

L'effet clinique résultant de l'utilisation précoce de Zofenil dans les suites de l'infarctus du myocarde peut

être lié à plusieurs facteurs comme la réduction des taux plasmatiques d'angiotensine II (limitant ainsi le processus de remaniement ventriculaire qui peut influencer négativement le pronostic vital du patient ayant un infarctus) et l'augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires des substances vasodilatatrices (système prostaglandines-kinine).
Un essai clinique randomisé, contrôlé, zofénopril *versus* placebo a été réalisé chez 1556 patients ayant un infarctus du myocarde de localisation antérieure et n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique. Le traitement était commencé dans les 24 heures et continué pendant 6 semaines. L'incidence du critère principal combiné (insuffisance cardiaque sévère et/ou décès à 6 semaines) était diminuée dans le groupe de patients traités par zofénopril (zofénopril 7,1 %, placebo 10,6 %). A un an, le taux de survie était amélioré dans le groupe zofénopril.
Autres informations :
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Le zofénopril calcium est une prodrogue, la forme active étant le composé sulfhydryle libre, zofénoprilate, résultant d'une hydrolyse thio-ester.
Absorption :
Le zofénopril calcium est rapidement et complètement absorbé par voie orale ; il est transformé en quasi-totalité en zofénoprilate, dont le pic plasmatique est atteint 1,5 heure après l'administration orale de Zofenil. La cinétique après dose unique est linéaire entre 10 et 80 mg de zofénopril calcium et aucune accumulation ne se produit après l'administration de 15 à 60 mg de zofénopril calcium pendant 3 semaines. La présence de nourriture dans le tractus gastroduodénal réduit la vitesse mais pas la quantité absorbée et l'AUC du zofénoprilate est quasiment identique à jeun ou après la prise d'aliments.
Distribution :
Approximativement 88 % de la radioactivité circulante mesurée *ex vivo*, suite à l'administration d'une dose de zofénopril calcium radiomarqué, est liée aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est de 96 litres.
Métabolisme :
Huit métabolites, correspondant à 76 % de la radioactivité urinaire, ont été identifiés dans les urines suite à l'administration d'une dose de zofénopril calcium radiomarqué. Le principal métabolite est le zofénoprilate (22 %), qui est ensuite métabolisé par plusieurs voies incluant la glucuroconjugaison (17 %), la cyclisation et la glucuroconjugaison (13 %), la cystéine conjugaison (9 %) et la S-méthylation du groupement thiol (8 %). La demi-vie du zofénoprilate est de 5,5 heures et sa clairance totale est de 1300 ml/min après administration orale de zofénopril calcium.
Excrétion :
Le zofénoprilate radiomarqué administré par voie intraveineuse est éliminé par les urines (76 %) et les fèces (16 %), alors qu'après une administration orale de zofénopril calcium radiomarqué, on retrouve respectivement 69 % et 26 % de la radioactivité dans les urines et dans les fèces, ce qui indique deux voies d'élimination (foie et rein).
Pharmacocinétique chez le sujet âgé :
Chez le sujet âgé, l'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire quand la fonction rénale est normale.
Pharmacocinétique en cas de dysfonctionnement rénal :
Basé sur la comparaison des paramètres pharmacocinétiques clés du zofénoprilate mesurés après administration orale de zofénopril calcium radiomarqué, les patients ayant une anomalie rénale modérée (45 < clairance de la créatinine < 90 ml/min) éliminent le zofénopril à la même vitesse que les sujets normaux (clairance de la créatinine > 90 ml/min).
Chez les patients ayant une anomalie rénale modérée à sévère (7 à 44 ml/min), la vitesse d'élimination est réduite d'environ 50 %. Cela indique que chez ces patients la dose de départ doit être réduite de moitié.
Chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, la vitesse d'élimination est réduite à 25 % de la vitesse normale. Cela indique que chez ces patients la dose de départ doit être du quart de la dose de départ usuelle.
Pharmacocinétique chez l'insuffisant hépatique :
Chez les patients avec dysfonctionnement hépatique léger à modéré ayant reçu une dose unique de zofénopril calcium radiomarqué, les valeurs des Cmax et Tmax du zofénoprilate étaient similaires à celles des sujets normaux.
Cependant, les valeurs des AUC retrouvées chez les patients cirrhotiques étaient doublées par rapport à celles des sujets normaux, indiquant que la dose initiale de Zofenil chez les patients avec dysfonctionnement hépatique léger à modéré doit être réduite de moitié par rapport aux sujets à fonction hépatique normale.
Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur le zofénopril et le zofénoprilate chez les patients avec dysfonctionnement hépatique sévère ; ainsi, le zofénopril est contre-indiqué chez ce type de patients.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité répétée après administration orale qui ont été conduites chez trois espèces de mammifères, la plupart des effets reliés au traitement étaient ceux habituellement rencontrés pour les IEC. Ces changements incluaient une diminution des paramètres érythrocytaires, une augmentation de l'urée sérique, une diminution de la masse cardiaque et une hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, qui se produisent à des doses plus élevées que les doses maximales recommandées chez l'homme. Dans une étude de toxicité répétée après administration orale chez le chien, une dyscrasie sanguine spécifique liée à une réaction immunologique est apparue à forte dose.
Aucune différence significative dans l'activité des enzymes à cytochrome P_{450} n'a été observée dans l'étude de toxicologie chronique à doses répétées par voie orale chez le singe pendant 1 an.
Dans les études de reproduction, le zofénopril a engendré une diminution dose-dépendante de la vitesse de croissance de la descendance, une néphrotoxicité et une viabilité post-natale réduite pour des doses comprises entre 90 et 270 mg/kg pour la génération F1. Le traitement par le zofénopril durant la grossesse a causé une toxicité fœtale dans la descendance chez le rat et également une embryo et une fœtotoxicité chez le lapin mais seulement pour des doses maternotoxiques.
Les études de génotoxicité ont montré que le zofénopril n'était pas mutagène ni clastogène.
Les études de cancérogenèse conduites chez la souris et le rat n'ont pas révélé de carcinogénicité. Une augmentation de l'incidence de l'atrophie testiculaire s'est produite uniquement dans les études chez la souris, la signification clinique de celle-ci étant inconnue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'instructions particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400937419789 (1999, RCP rév 17.04.15) 30 cp 15 mg.
3400937419840 (1999, RCP rév 17.04.15) 90 cp 15 mg.
3400937419901 (1999, RCP rév 17.04.15) 30 cp 30 mg.
3400937420099 (1999, RCP rév 17.04.15) 90 cp 30 mg.
Prix : 9,62 € (30 comprimés à 15 mg).
28,44 € (90 comprimés à 15 mg).
6,39 € (30 comprimés à 30 mg).
18,91 € (90 comprimés à 30 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

ZOFENILDUO ®

zofénopril calcium, hydrochlorothiazide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 30 mg/12,5 mg (rond, légèrement biconvexe, portant une barre de cassure* sur une des faces ; rouge pâle) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.
* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Zofénopril (DCI) calcique	30 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg

Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry rose 02B24436 (hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol 400, oxyde de fer rouge E 172, macrogol 6000).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (56,20 mg/cp pelliculé).

DC INDICATIONS

Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec le zofénopril seul.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Cas général :
Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé doit être utilisé à raison d'une seule prise par jour au moment ou en dehors des repas.
Il est recommandé, avant de passer à l'association à dose fixe, d'augmenter progressivement les doses des deux composants individuellement (c'est-à-dire le zofénopril et l'hydrochlorothiazide).
Si cela s'avère utile d'un point de vue clinique, il pourra être envisagé de passer directement d'un traitement en monothérapie à l'association fixe.
En cas de difficulté à avaler des comprimés, les comprimés pourront être fractionnés en deux et chaque moitié avalée l'une après l'autre au moment prescrit.
Adultes (de 18 à 65 ans) :
- Patients ne présentant pas de déplétion hydrosodée : la posologie habituelle efficace est de 1 comprimé par jour.
- Patients susceptibles d'avoir une déplétion hydrosodée : l'emploi de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandé.

Sujets âgés (au-dessus de 65 ans) :
Chez le sujet âgé présentant une clairance de la créatinine normale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Chez le sujet âgé présentant une clairance de la créatinine réduite (inférieure à 45 ml/min), l'emploi de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandé.
La clairance de la créatinine peut être calculée à partir des taux de la créatinine sérique à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault :

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{Cr sérique (mg/dl)}}$$

La méthode de calcul indiquée ci-dessus permet de calculer la clairance de la créatinine chez l'homme. Chez la femme, la valeur obtenue doit être multipliée par 0,85.
Population pédiatrique (moins de 18 ans) :
La sécurité et l'efficacité de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents.
En conséquence, son emploi n'est pas recommandé.
Insuffisants rénaux et patients dialysés :
Les patients hypertendus, présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 45 ml/min), pourront être traités avec la même posologie. Le schéma d'administration quotidien en une prise par jour pourra être conservé.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 45 ml/min), son emploi n'est pas recommandé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué (cf Contre-indications).
Chez les patients hypertendus sous dialyse, l'utilisation de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandée.
Insuffisants hépatiques :
Chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, chez lesquels la dose de 30 mg de Zofénopril seul a été atteinte, le même schéma posologique que celui utilisé chez des patients présentant une fonction hépatique normale, peut être utilisé.
Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Hypersensibilité au zofénopril ou à tout autre IEC.
- Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre sulfamide.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à la prise d'un traitement par un IEC.
- Œdème angioneurotique héréditaire/idiopathique.
- Atteinte hépatique sévère.
- Atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose unilatérale de l'artère rénale en cas de rein unique.
- L'association de Zofenilduo à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) ; cf Interactions, Pharmacodynamie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Zofénopril :
Hypotension :
Comme avec les autres IEC et diurétiques, Zofenilduo peut provoquer une chute importante de la pression artérielle, notamment après la première dose, même si la survenue d'une hypotension symptomatique est rare chez les patients atteints d'hypertension non compliquée.
Elle est davantage susceptible de se produire dans les cas suivants : chez des patients ayant présenté une déplétion hydrosodée lors d'un traitement par des diurétiques, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements ou chez des patients ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (cf Interactions, Effets indésirables).
En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère lié à l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, à la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle.
Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, le traitement devra être débuté sous contrôle médical, de préférence en milieu hospitalier, avec des doses plus faibles et l'augmentation progressive de la posologie devra être effectuée prudemment. Le traitement diurétique devra, si possible, être temporairement interrompu lors de l'instauration du traitement par Zofenilduo.
Cette recommandation vaut également pour les patients souffrant d'angine de poitrine ou de pathologies vasculaires cérébrales chez lesquels une chute excessive de la pression artérielle peut déclencher un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Si une hypotension survient, le patient doit être allongé sur le dos. Une correction de la déplétion volémique avec un soluté isotonique de chlorure de sodium par voie intraveineuse peut s'avérer nécessaire. Une hypotension survenant dès l'instauration du traitement (première dose) n'exclut pas une adaptation posologique ultérieure, à doses progressives, effectuée prudemment avec chacun des principes actifs du médicament, une fois que l'incident a été traité.
Hypertension rénovasculaire :
Chez les patients souffrant d'une sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale en cas de rein unique, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lors d'un traitement avec des IEC. Le traitement concomitant avec des diurétiques peut être un facteur aggravant. L'insuffisance rénale peut survenir même si les valeurs de la créatinine sont très peu modifiées et ce, même chez des patients souffrant de sténose unilatérale de l'artère rénale.
Chez ces patients, le traitement devra être instauré sous surveillance médicale étroite, avec des doses faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale.
Insuffisance rénale :
Une surveillance étroite de la fonction rénale au cours du traitement sera effectuée, si elle s'avère nécessaire.
Une insuffisance rénale liée aux IEC a été observée, principalement chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère ou de pathologies rénales sous-jacentes, y compris une sténose de l'artère rénale. Chez quelques patients, chez lesquels aucune pathologie rénale n'était préalablement connue, une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine a été observée, particulièrement lors de l'administration concomitante de diurétiques. Une diminution de la posologie de chacun des principes actifs peut s'avérer nécessaire. Il est recommandé de surveiller attentivement la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement.
Dialyse :
Chez les patients traités par les IEC et qui sont dialysés avec des membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile (par exemple AN 69), des réactions anaphylactoïdes telles que gonflement facial, bouffées vasomotrices, hypotension et dyspnée peuvent survenir quelques minutes après le début de l'hémodialyse. Il est recommandé d'utiliser une autre membrane de dialyse ou un autre hypotenseur.
L'efficacité et la tolérance du zofénopril dans l'infarctus du myocarde chez des patients hémodialysés n'a pas été établie. Par conséquent, le zofénopril ne devra pas être utilisé chez ces patients.
Aphérèse de LDL :
Les patients traités avec des IEC et soumis à une aphérèse de LDL avec du dextran sulfate peuvent réagir en développant des réactions anaphylactoïdes similaires à celles des patients sous hémodialyse utilisant des membranes de haute perméabilité (voir ci-dessus). Chez ces patients, il est recommandé d'utiliser un anti-hypertenseur d'une autre classe.
Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation ou après une piqûre d'insecte :
Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir chez des patients traités avec un IEC lors d'un traitement de désensibilisation (par exemple venin d'hyménoptère) ou après une piqûre d'insecte. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été arrêtés temporairement mais elles sont réapparues en cas de réadministration accidentelle de ces médicaments.
La prudence s'impose donc chez des patients traités par un IEC et soumis à ce type de traitement de désensibilisation.
Transplantation rénale :
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Son utilisation chez les transplantés rénaux n'est donc pas recommandée.

Aldostéronisme primaire :
Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent habituellement pas à un traitement par des antihypertenseurs agissant via le système rénine-angiotensine. L'utilisation de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est donc pas recommandée.
Œdème de Quincke :
Sous traitement avec les IEC, en particulier au cours des premières semaines de traitement, un angio-œdème du visage, des membres, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx peut survenir. Dans de rares cas cependant, des angio-œdèmes sévères peuvent survenir après un traitement à long terme avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le traitement par les IEC doit être immédiatement interrompu et remplacé par un antihypertenseur appartenant à une autre classe pharmacologique.
Un angio-œdème de la langue, de la glotte ou du larynx peut être mortel. Le traitement d'urgence doit au moins comprendre l'administration immédiate par voie sous-cutanée d'une solution d'adrénaline à 1/1000 (0,3 à 0,5 ml) ou l'administration intraveineuse lente d'adrénaline à 1 mg/ml (à diluer selon les instructions) sous surveillance ECG et de la pression artérielle. Le patient doit être hospitalisé et placé en observation pendant au moins 12 à 24 heures et il ne doit pas sortir de l'hôpital avant la disparition complète des symptômes.
Même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, les patients peuvent devoir être placés en observation car le traitement par antihistaminiques et corticoïdes peut ne pas être suffisant. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont responsables d'un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients noirs que chez les autres.
Les patients avec un antécédent d'angio-œdème non lié à un traitement par des IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un traitement par des IEC (cf Contre-indications).
Toux :
Pendant le traitement avec des IEC, une toux sèche non productive peut survenir. Elle disparaît après l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.
Insuffisance hépatique :
Dans de rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et qui évolue jusqu'à la nécrose hépatique fulminante et parfois la mort. Le mécanisme sous-jacent à ce syndrome n'est pas connu. Les patients recevant des IEC et développant un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques devront interrompre ce traitement et être suivis en conséquence.
Hyperkaliémie :
Au cours d'un traitement par les IEC, une hyperkaliémie peut survenir. Cet effet est habituellement atténué par l'effet hypokaliémiant des diurétiques thiazidiques. Les patients atteints d'une insuffisance rénale, d'un diabète sucré ou ceux utilisant simultanément des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments potassiques ou des sels de substitution à base de sels de potassium ou les patients prenant des produits connus pour entraîner une élévation des taux de potassium sérique (par exemple l'héparine) risquent de développer une hyperkaliémie. Si l'utilisation concomitante de ces produits s'avère nécessaire, une surveillance régulière des taux de la kaliémie doit être effectuée (cf Interactions).
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
Chirurgie/Anesthésie :
Au cours d'opérations importantes ou au cours d'une anesthésie, les IEC peuvent entraîner une hypotension voire un choc hypotensif, car ils peuvent bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Si l'arrêt préalable de l'IEC n'est pas possible, les volumes intravasculaires et plasmatiques devront être étroitement surveillés.
Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :
Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et des obstacles sur la voie d'éjection du ventricule gauche. Les IEC doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamiquement significative.
Neutropénie/agranulocytose :
Neutropénies/agranulocytoses, thrombopénies et anémies ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Le risque de développer une neutropénie semble lié à la posologie et dépendant de l'état clinique du patient. Il est rarement observé chez des patients ne présentant pas de complications, mais peut survenir chez des patients souffrant de troubles de la fonction rénale, en particulier lorsque sont associés des troubles vasculaires collagéniques tels que lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, et des traitements par des immunosuppresseurs, l'allopurinol ou le procaïnamide ou en cas d'association de ces facteurs aggravants. Certains de ces patients ont développé des affections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement intensif par des antibiotiques.
Si le zofénopril est utilisé chez ce type de patients, il est conseillé d'effectuer une numération des globules blancs et de la formule leucocytaire avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines au cours des trois premiers mois de traitement avec le zofénopril et périodiquement par la suite. Pendant le traitement, les patients devront être informés de la nécessité de rapporter tout signe d'infection (par exemple maux de gorge, fièvre) et une numération de la formule leucocytaire doit être effectuée. Le zofénopril et les autres médicaments concomitants (cf Interactions) devront être arrêtés en cas de neutropénie suspectée ou avérée (neutrophiles inférieurs à 1000/mm^3). Elle est réversible à l'arrêt de l'IEC.
Psoriasis :
Les IEC doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant de psoriasis.
Protéinurie :
Elle peut survenir en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou lorsque les IEC sont utilisés à des doses relativement élevées. Chez les patients présentant des antécédents d'affection rénale, une évaluation des protéines doit être effectuée (bandelettes réactives sur la première urine du matin) avant le traitement puis périodiquement.
Patients diabétiques :
La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques traités antérieurement avec des antidiabétiques oraux ou par l'insuline au cours du premier mois de traitement avec un IEC (cf Interactions).
Lithium :
L'association du lithium et de Zofenilduo est généralement déconseillée (cf Interactions).
Origine ethnique :
Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le zofénopril peut avoir une moindre action antihypertensive chez les patients noirs que chez les autres.
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont responsables d'un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients noirs que chez les autres.
Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Hydrochlorothiazide :
Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant des affections rénales, les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation de l'urémie. Les effets cumulés de ce principe actif peuvent survenir chez des patients présentant une insuffisance rénale. En cas de survenue d'une insuffisance rénale évolutive, révélée par une augmentation de l'urémie, il conviendra de réévaluer le bien fondé du traitement, en envisageant un arrêt du diurétique.
Insuffisance hépatique :
Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, étant donné que des modifications mineures de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent précipiter le coma hépatique.
Effets métaboliques et endocriniens :
Un traitement avec des diurétiques thiazidiques est susceptible de diminuer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline et des antidiabétiques oraux (cf Interactions). Un diabète sucré latent peut se révéler lors d'un traitement par des diurétiques thiazidiques.
Des augmentations des taux du cholestérol et des triglycérides ont été associées à un traitement avec des diurétiques thiazidiques. Un traitement par des diurétiques thiazidiques peut précipiter une hyperuricémie et/ou une goutte chez certains patients.
Déséquilibre électrolytique :
Comme chez tout patient recevant un traitement par des diurétiques, il convient d'effectuer un dosage des électrolytes sériques à intervalles appropriés.
Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide peuvent entraîner des déséquilibres hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydroélectrolytique sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastrointestinaux à type de nausées ou vomissements.
Bien qu'une hypokaliémie puisse survenir au cours d'un traitement avec des diurétiques thiazidiques, le traitement simultané avec le zofénopril peut diminuer l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, chez les patients présentant une diurèse importante, chez ceux ayant pris par voie orale une quantité insuffisante d'électrolytes et chez les patients traités simultanément par des corticoïdes ou de l'ACTH (cf Interactions).
Une hyponatrémie de dilution peut survenir chez des patients présentant un œdème par temps chaud. La déplétion chlorée est habituellement légère et ne nécessite pas de traitement.
Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une légère élévation transitoire de la calcémie, en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut révéler une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par diurétiques thiazidiques doit être interrompu avant d'effectuer les tests d'exploration de la fonction parathyroïdienne.
Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, pouvant conduire à une hypomagnésémie.
Lupus érythémateux :
Une exacerbation ou activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors d'un traitement avec des diurétiques thiazidiques.
Tests antidopage :
L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament pourrait conduire à des résultats positifs lors de tests antidopage.
Autres :
Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients présentant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.
Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si une réaction de photosensibilité se produit au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.
Association zofénopril/hydrochlorothiazide :
Outre les mises en garde propres à chacun des produits, il conviendra de tenir compte des mises en garde suivantes :
Grossesse :
Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
Insuffisance rénale :
Compte tenu de l'effet du zofénopril et de l'hydrochlorothiazide chez les patients présentant une insuffisance rénale, Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 45 ml/min).
Risque d'hypokaliémie :
L'association d'un IEC et d'un diurétique thiazidique ne permet pas d'exclure la survenue d'une hypokaliémie. Il convient d'effectuer une surveillance régulière de la kaliémie.
Intolérance au galactose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase de Lapp :
Ce produit contient du lactose. Par conséquent, les patients souffrant d'une intolérance héréditaire rare au galactose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Zofénopril :
Déconseillées :
- Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments en potassium : les IEC atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, les suppléments potassiques, ou des substituts du sel contenant du potassium, peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie documentée, ces diurétiques doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie et de l'ECG est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou aliskiren : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) : un traitement antérieur avec des diurétiques à fortes doses peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement avec le zofénopril (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être diminués par l'arrêt du diurétique, par l'augmentation de l'absorption de liquides ou de sels ou en instaurant un traitement à une faible dose de zofénopril.
- Anesthésiques : les IEC peuvent augmenter les effets hypotenseurs de certains anesthésiques.
- Narcotiques, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, barbituriques : une hypotension orthostatique peut survenir.
- Autres agents antihypertenseurs (par exemple : bêtabloquants, alphabloquants, antagonistes calciques) : il peut survenir des effets hypotenseurs ou une potentialisation de leurs effets. Un traitement concomitant avec de la trinitrine ou d'autres dérivés nitrés doit être administré avec prudence.
- Cimétidine : la cimétidine peut augmenter le risque d'effet hypotenseur.
- Ciclosporine : la ciclosporine peut augmenter le risque de dysfonction rénale lors d'un traitement simultané avec des IEC.
- Allopurinol, procaïnamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs : risque accru de réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation simultanée d'IEC. Les données provenant d'autres IEC montrent un risque accru de leucopénie lors d'une utilisation simultanée.
- Antidiabétiques : dans de rares cas, les IEC peuvent potentialiser les effets hypoglycémiants de l'insuline et des antidiabétiques oraux tels que les sulfonylurées chez les diabétiques. Dans ce cas, il peut être nécessaire de diminuer la dose de l'antidiabétique lors du traitement simultané avec les IEC.
- Hémodialyse utilisant des membranes de haute perméabilité : risque accru de réactions anaphylactoïdes en cas d'utilisation simultanée d'IEC.
- Sympathomimétiques : ils peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC ; les patients devront être surveillés attentivement afin de s'assurer que l'effet souhaité a été atteint.
- Anti-acides : ils diminuent la biodisponibilité des IEC.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, qui peuvent être très sévères) suivant une injection de sels d'or (par exemple l'aurothiomalate de sodium) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant un traitement par IEC.

Informations supplémentaires :
- Enzymes du CYP : il n'existe pas de données cliniques directes sur l'interaction du zofénopril avec d'autres principes actifs qui sont métabolisés par les enzymes du CYP. Cependant, des études métaboliques in vitro conduites avec le zofénopril ont montré l'absence d'interactions potentielles avec des principes actifs qui sont métabolisés par les enzymes du CYP.

Hydrochlorothiazide :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Résines de cholestyramine et de colestipol : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques soit de résines de cholestyramine ou de colestipol se fixent à l'hydrochlorothiazide et diminuent son absorption au niveau de tractus gastro-intestinal de respectivement 85 % et 43 %. Les sulfamides diurétiques doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après ces médicaments.
- Corticoïdes, ACTH, amphotéricine B (voie parentérale), carbénoxolone, laxatifs stimulants : il peut survenir une déplétion électrolytique en particulier une hypokaliémie lors de l'administration simultanée avec l'hydrochlorothiazide.
- Sels de calcium : une augmentation de la calcémie en raison d'une diminution de l'excrétion peut survenir lors d'une l'administration simultanée avec des diurétiques thiazidiques.
- Glucosides cardiotoniques : une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par des diurétiques thiazidiques favorisent la survenue d'arythmie cardiaque induite par les digitaliques.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : en raison du risque de survenue d'une hypokaliémie, des précautions s'imposent lors de l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide et de médicaments donnant des torsades de pointes, comme par exemple certains antiarythmiques, certains antipsychotiques et d'autres médicaments connus pour induire des torsades de pointes.
- Amines pressives (par exemple adrénaline) : diminution possible de la réponse aux amines pressives, mais qui n'est pas suffisante pour exclure leur emploi avec l'hydrochlorothiazide.
- Myorelaxants du muscle squelettique, non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : possible augmentation de la réactivité au myorelaxant lors d'une utilisation avec l'hydrochlorothiazide.
- Amantadine : les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque de survenue des effets indésirables causés par l'amantadine.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone, allopurinol) : une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire car l'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique. L'augmentation de la posologie du probénécide ou de la sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Association zofénopril/hydrochlorothiazide :
Outre les interactions liées à chacun des composants

actifs seuls, les précautions suivantes doivent être respectées :

Déconseillées :

- Lithium : l'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut entraîner une augmentation du risque d'intoxication au lithium et augmenter le risque d'intoxication au lithium déjà présent avec les IEC. Par conséquent, la prise simultanée de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé et de lithium n'est pas recommandée ; si une telle association est nécessaire, une surveillance attentive de la lithémie s'impose.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris l'acide acétylsalicylique ⩾ 3 g/jour) : l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner une diminution des effets antihypertenseurs des IEC et des diurétiques. En outre, il a été rapporté que les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie alors que la fonction rénale peut diminuer. Ces effets sont en principe réversibles et surviennent en particulier chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale compromise comme les sujets âgés ou déshydratés.
- Alcool : l'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC et de l'hydrochlorothiazide.
- Triméthoprime : l'administration simultanée d'IEC et de diurétiques thiazidiques avec le triméthoprime augmente les risque d'hypercalcémie.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Zofénopril :

- Prise de nourriture : elle peut diminuer la vitesse d'absorption mais pas l'importance de l'absorption du zofénopril.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Hydrochlorothiazide :

- Paramètres biologiques : en raison de leurs effets sur le métabolisme calcique, les diurétiques thiazidiques peuvent interférer avec les tests d'exploration de la fonction parathyroïdienne.

Association zofénopril/hydrochlorothiazide :

- Biochimie : les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sanguins d'iode lié aux protéines sans apparition de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Zofénopril et HCTZ :

Compte tenu des effets de chacun des composants de cette association sur la grossesse, l'utilisation de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation de Zofenilduo 30 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Zofénopril :

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition à des IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à des IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

ALLAITEMENT :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Zofenilduo au cours de l'allaitement, Zofenilduo est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété en petite quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques à forte dose, en causant une diurèse intense, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Zofenilduo n'est pas recommandée durant l'allaitement. Si Zofenilduo est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues aussi faibles que possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude portant sur la capacité à conduire des véhicules ou d'utiliser des machines n'a été réalisée. Il convient de rappeler aux personnes conduisant des véhicules ou utilisant des machines qu'une somnolence, des vertiges ou de la fatigue peuvent parfois survenir.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'études cliniques contrôlées portant sur 597 patients randomisés pour recevoir le zofénopril plus l'hydrochlorothiazide, aucune réaction indésirable spécifique à cette association n'a été observée. Les réactions indésirables ont été limitées à celles rapportées antérieurement avec le zofénopril calcium seul ou l'hydrochlorothiazide seul. L'incidence des effets indésirables n'a pas montré de corrélation avec le sexe ou l'âge des patients.

Le tableau ci-dessous indique toutes les réactions indésirables rapportées au cours des études cliniques considérées comme ayant un lien de causalité au moins probable ou possible avec l'association zofénopril/hydrochlorothiazide dans un rapport de doses de 30/12,5. Elles sont indiquées par système d'organe et classées par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infections, bronchites, angines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertiges, maux de tête
Peu fréquent	Somnolence, syncope, hypertonie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, hypotension, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, dyspepsie, gastrite, gingivite, sécheresse de la bouche, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Œdème de Quincke, psoriasis, acné, sécheresse cutanée, prurit, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, symptômes pseudogrippaux, œdème périphérique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Dysfonction érectile
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la créatinine, valeurs des paramètres de la fonction hépatique anormales

Informations complémentaires sur chacun des composants :

Les réactions susceptibles de survenir avec chacun des composants donnés en monothérapie au cours d'un traitement avec Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé sont les suivantes :

Zofénopril :

Les effets indésirables les plus fréquents, caractéristiques des IEC, survenus au cours d'études cliniques conduites chez des patients traités avec le zofénopril, ont été les suivants :

Affections du système nerveux :
- Fréquent : vertiges, maux de tête.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
- Fréquent : toux.

Affections gastro-intestinales
- Fréquent : nausées/vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Peu fréquent : éruptions.
- Rare : œdème de Quincke.

Affections musculosquelettiques et systémiques
- Peu fréquent : spasmes musculaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : asthénie.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées lors d'un traitement avec des IEC :

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
  Chez quelques patients, une agranulocytose et une pancytopénie peuvent se produire.
  Il a été fait état d'anémie hémolytique chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Affections endocriniennes :
  Fréquence indéterminée : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
  Très rarement, hypoglycémie.
- Affections psychiatriques :
  Rarement, dépression, troubles de l'humeur, troubles du sommeil, état confusionnel.
- Affections du système nerveux :
  Parfois, paresthésie, dysgueusie, trouble de l'équilibre.
- Affections oculaires :
  Rarement, vision trouble.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe :
  Rarement, acouphènes.
- Affections cardiaques :
  Quelques cas isolés de tachycardie, palpitations, arythmie, angine de poitrine, infarctus du myocarde ont été rapportés lors d'un traitement par des IEC en association avec une hypotension.
- Affections vasculaires :
  Une hypotension sévère a été observée au début du traitement ou en cas d'augmentation de la posologie, en particulier chez certains groupes à risques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En association avec une hypotension, des symptômes tels que vertiges, sensation de faiblesse, troubles de la vue, rarement accompagnés de troubles de la conscience (syncope) peuvent survenir.
  Dans de rares cas, des bouffées vasomotrices ont été observées.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
  Rarement des dyspnées, sinusites, rhinites, glossites, bronchites et bronchospasmes ont été rapportés. Les IEC ont été associés à l'apparition d'œdème de Quincke du visage et des tissus rhinopharyngés chez un petit nombre de patients. Des cas isolés d'œdème de Quincke touchant les voies aériennes supérieures ont entraîné une obstruction mortelle des voies respiratoires.
- Affections gastro-intestinales :
  Des douleurs abdominales, des diarrhées, une constipation et une sécheresse de la bouche peuvent parfois être observées.
  Des cas isolés de pancréatite et d'iléus ont été décrits lors de traitements par IEC.
  Très rarement, œdème de Quincke touchant l'intestin grêle.
- Affections hépatobiliaires :
  Des cas isolés d'ictère cholestatique et d'hépatite ont été décrits lors de traitements par IEC.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Des réactions allergiques et d'hypersensibilité peuvent parfois être observées telles que prurit, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse aiguë, efflorescences de type psoriasis, alopécie. Ces symptômes peuvent être accompagnés de fièvre, myalgies, arthralgies, éosinophilie et/ou d'une augmentation des taux des anticorps antinucléaires (AAN).
  De rares cas d'hyperhidrose ont été rapportés.
- Affections musculosquelettiques et systémiques :
  Des myalgies ont parfois été observées.
- Affections du rein et des voies urinaires :
  Une insuffisance rénale peut survenir ou s'aggraver. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des troubles de la miction sont survenus dans de rares cas.
- Affections des organes de reproduction et du sein :
  Rarement, troubles de l'érection.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  Très rarement, œdème périphérique et douleurs thoraciques.
- Investigations :
  Une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine, réversible à l'arrêt du traitement, peut survenir, en particulier en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire.
  Chez quelques patients, des diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes et des globules blancs ont été rapportées.
  Des augmentations des taux sériques des enzymes hépatiques et de la bilirubine ont également été rapportées.

Hydrochlorothiazide :

Les événements indésirables rapportés au cours d'un traitement avec l'hydrochlorothiazide seul sont les suivants :

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
  Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, insuffisance de la moelle osseuse.
- Affections du système immunitaire :
  Réaction anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
  Anorexie, déshydratation, goutte, diabète, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (y compris hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie.
- Affections psychiatriques :
  Apathie, état confusionnel, dépression, nervosité, agitation, troubles du sommeil.
- Affections du système nerveux :
  Convulsions, diminution du niveau de conscience, coma, céphalées, étourdissements, paresthésie, parésie.
- Affections oculaires :
  Xanthopsie, vision trouble passagère, myopie (aggravée), diminution du larmoiement.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe :
  Vertige.
- Affections cardiaques :
  Arythmie cardiaque, palpitations.
- Affections vasculaires :
  Hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
  Pneumopathie, maladie pulmonaire interstitielle, œdème pulmonaire.
- Affections gastro-intestinales :
  Sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, gêne gastrique, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialadénite, pancréatite.
- Affections hépatobiliaires :
  Ictère cholestatique, cholécystite.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  Prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruptions, réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux, vascularite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique.
- Affections musculosquelettiques et systémiques :
  Spasmes musculaires, myalgies.
- Affections du rein et des voies urinaires :
  Détérioration de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, glycosurie.
- Affections des organes de reproduction et du sein :
  Dysfonction érectile.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  Asthénie, fièvre, fatigue, soif.
- Investigations :
  Modification de l'électrocardiogramme, augmentation du taux sanguin de cholestérol, augmentation du taux sanguin de triglycérides.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage sont les suivants : hypotension sévère, choc, stupeur, bradycardie, troubles électrolytiques et insuffisance rénale.

Le traitement est symptomatique et consiste à maintenir les fonctions vitales. Après surdosage, les patients seront surveillés attentivement, de préférence dans une unité de soins intensifs. Le taux sérique des électrolytes et de la créatinine doit être fréquemment contrôlé. Les mesures thérapeutiques à prendre sont fonction de la nature et de la sévérité des symptômes. S'il s'agit d'une ingestion récente, des mesures visant à empêcher l'absorption, telles qu'un lavage gastrique et l'administration d'adsorbants et de sulfate de sodium seront mises en place. Si une hypotension survient, le patient doit être placé en position de choc et l'emploi judicieux de solutés à effet d'expansion volémique et/ou d'un traitement avec de l'angiotensine II sera envisagé. Les bradycardies ou les réactions vagales sévères doivent être traitées par administration d'atropine. Le recours à un stimulateur cardiaque peut être envisagé. Les IEC peuvent être éliminés de la circulation générale par hémodialyse. L'utilisation de membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile doit être évitée.

Hydrochlorothiazide : Les signes et symptômes sont ceux entraînés par la déplétion hydroélectrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et la déshydratation due à la diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents de surdosage sont les nausées et la somnolence. Dans le cas où un digitalique ou certains anti-arythmiques sont coadministrés, une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les troubles du rythme cardiaque.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et diurétiques (code ATC : C09BA15).

Comprimés associant le zofénopril et l'hydrochlorothiazide.

Zofenilduo 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé est l'association à doses fixes du zofénopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique. Ces deux composants ont des modes d'action complémentaires et ont un effet antihypertenseur additif.

Le zofénopril est un IEC possédant un groupement sulfhydryle capable d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine, enzyme impliquée dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, peptide vasoconstricteur. En inhibant cette enzyme de conversion, il entraîne une diminution de l'activité vasopressive et une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Cette réduction peut entraîner une augmentation des concentrations sériques en potassium avec pertes hydrosodées. La suppression du rétrocontrôle négatif de angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique. Le mécanisme de l'action antihypertensive paraît essentiellement en rapport avec une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'IEC est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine, peptide vasodilatateur puissant qui semble jouer un rôle dans l'effet thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur. Il intervient au niveau du mécanisme de réabsorption des électrolytes dans le tubule contourné distal. L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion ionique du sodium et du chlore en quantités à peu près équivalentes. La natriurèse peut s'accompagner de certaines pertes en potassium et en bicarbonates. La coadministration du zofénopril, vraisemblablement via un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone tend à inverser la perte de potassium associée à l'utilisation des diurétiques. Lors de l'administration d'hydrochlorothiazide, la diurèse commence dans les deux heures de la prise. Son effet diurétique atteint son maximum à la quatrième heure et se prolonge pendant 6 à 12 heures.

Autres informations :

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés : ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables.

Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration simultanée du zofénopril et d'hydrochlorothiazide a peu, voire pas, d'effet sur la biodisponibilité de chacun des deux principes actifs. Il y a bioéquivalence entre le comprimé associant les deux principes actifs et l'administration simultanée des deux principes actifs pris séparément.

Zofénopril :

Le zofénopril est un précurseur (prodrogue), la forme active étant le composé sulfhydrylé libre, le zofénoprilate, résultant d'une hydrolyse du thio-ester.

Absorption :

Le zofénopril est rapidement et complètement absorbé par voie orale et il est quasi-totalement hydrolysé en zofénoprilate. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1,5 heures après l'administration orale de zofénopril. La cinétique après dose unique est linéaire entre 10 et 80 mg de zofénopril et aucune accumulation ne se produit après l'administration de 15 à 60 mg de zofénopril pendant 3 semaines. La présence de nourriture dans le tractus digestif diminue la vitesse mais pas la quantité absorbée et l'AUC du zofénoprilate est quasiment identique à jeun ou après la prise d'aliments.

Distribution :

Environ 88 % de la radioactivité circulante mesurée ex vivo suite à l'administration d'une dose de zofénopril radiomarquée est fixée aux protéines plasmatiques et à l'état d'équilibre, le volume de distribution est d'environ 96 litres.

Biotransformation :

Huit métabolites, correspondant à 76 % de la radioactivité urinaire, ont été identifiés chez l'homme suite à l'administration d'une dose de zofénopril radiomarqué. Le métabolite principal est le zofénoprilate (22 %), qui est métabolisé via différentes voies métaboliques incluant la glucuronoconjugaison (17 %), cyclisation et glucuronoconjugaison (13 %), la conjugaison à la cystéine (9 %) et la S-méthylation du groupement thiol (8 %).

Élimination :

Le zofénoprilate radiomarqué administré par voie intraveineuse est éliminé par les urines (76 %) et les fèces (16 %) alors que suite à l'administration de zofénopril radiomarqué, respectivement 69 % et 26 % de la radioactivité est retrouvée dans les urines et les fèces, indiquant une double voie d'élimination (rein et foie). La demie vie du zofénoprilate est de 5,5 heures et sa clairance totale est de 1300 ml/min suite à l'administration orale de zofénopril.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé :

Chez le sujet âgé, si la fonction rénale est normale, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale :

En comparant les paramètres pharmacocinétiques clés du zofénoprilate mesurés après administration orale de zofénopril radiomarqué, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 45 et < 90 ml/min), la vitesse d'élimination du zofénopril est la même que celle des patients dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine > 90 ml/min).

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (7-44 ml/min), éliminent le zofénopril deux fois plus lentement que les patients dont la fonction rénale est normale (vitesse d'élimination diminuée d'environ 50 %).

Chez les patients au stade terminal de l'insuffisance rénale et sous dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale), la vitesse d'élimination est réduite de 25 % par rapport à la normale.

Pharmacocinétique en cas d'altération de la fonction hépatique :

Les valeurs de la Cmax et de la Tmax chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et ayant reçu des doses uniques de zofénopril radiomarqué, sont comparables à celles observées chez des sujets normaux. L'AUC chez des patients atteints de cirrhose était cependant deux fois plus élevée que chez les sujets normaux. De ce fait, la dose initiale de zofénopril, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée doit être réduite de moitié par rapport à celle de patients ayant une fonction hépatique normale.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques du zofénopril et du zofénoprilate chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le zofénopril est, par conséquent, contre-indiqué chez ces patients.

Hydrochlorothiazide :

Absorption :

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75 %). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes. L'absorption d'hydrochlorothiazide est fonction de la vitesse du transit intestinal ; elle est augmentée lorsque la vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture. L'observation des taux plasmatiques pendant au moins 24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution :

Les diurétiques thiazidiques sont largement distribués dans les liquides de l'organisme et sont fortement fixés aux protéines plasmatiques (92 %), en particulier à l'albumine, les molécules substituées étant les plus fortement fixées. Ceci conduit à une clairance rénale plus faible que celle des molécules précédentes et à une durée d'action plus longue. Il n'a pas été démontré de lien entre les taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide et le niveau de réduction de la pression artérielle.

Élimination :

L'hydrochlorothiazide est essentiellement éliminée par le rein. Il est principalement excrété sous forme inchangée, plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide étant retrouvé sous forme libre dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination allongée. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais pas la barrière hématocérébrale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, à doses réitérées et les études de génotoxicité réalisées avec l'association fixe zofénopril/hydrochlorothiazide n'ont pas démontré de risques particuliers pour un emploi chez l'homme.

La toxicité de la reproduction conduite avec l'association a été étudiée chez le rat et le lapin ; le zofénopril et l'hydrochlorothiazide n'ont pas démontré de potentiel tératogène. Néanmoins, chez les rates et les lapines gravides, l'association a augmenté de manière importante la toxicité maternelle par rapport à celle induite par le zofénopril seul.

Des études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec l'association zofénopril/ hydrochlorothiazide.

Des études de carcinogénicité conduites chez la souris et le rat avec le zofénopril seul n'ont pas démontré de potentiel carcinogène.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse de l'HCTZ n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936690288 (2005, RCP rév 02.07.15) 30 cp.
3400937421270 (2005, RCP rév 02.07.15) 90 cp.

Prix : 16,91 € (30 comprimés).
47,78 € (90 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

ZOLADEX ®

goséréline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Implant SC à 3,6 mg et à 10,8 mg : Seringue préremplie avec système de sécurité (Safesystem ®), boîtes unitaires.

COMPOSITION *p implant*

Goséréline (DCI) acétate exprimé en goséréline	3,6 mg	10,8 mg

Excipient : copolymère lactoglycolique.

DC INDICATIONS

Zoladex 3,6 mg et 10,8 mg :

- Traitement du cancer de la prostate métastasé.
  Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu antérieurement de traitement hormonal.
- Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).

Zoladex 3,6 mg :

- Traitement du cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.
  Remarque : Ce médicament n'est en aucune façon le traitement adjuvant du cancer du sein non métastasé.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Avant l'injection, il convient de s'assurer qu'une partie de l'implant est visible dans la fenêtre de la seringue. Le piston ne doit pas être enlevé lorsque l'aiguille est en place et il est indispensable de le pousser à fond pour injecter l'implant dans le tissu sous-cutané.

Pour une administration correcte, se reporter au schéma du mode d'administration inséré dans la boîte.

Zoladex 3,6 mg :

Cancer du sein et de la prostate : un implant d'acétate de goséréline dosé à 3,6 mg sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure, tous les 28 jours.

Dans l'indication : « Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé », la durée de l'hormonothérapie est fixée à 3 ans.

CTJ : 4,06 €.

Zoladex 10,8 mg :

Réservé à l'homme adulte.

Un implant d'acétate de goséréline dosé à 10,8 mg sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 3 mois.

Dans l'indication : « Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé », la durée de l'hormonothérapie est fixée à 3 ans.

CTJ : 3,67 €.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité d'origine allergique à l'un des composants de l'implant, y compris au principe actif.
- Grossesse et allaitement (Zoladex 3,6 mg) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation de Zoladex n'est pas indiquée chez l'enfant car la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies pour ce groupe de patients.

Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la goséréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent.

Le traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Pour les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, et pour les patients recevant des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (cf Interactions), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque de torsades de pointes avant d'initier Zoladex.

Le traitement par Zoladex peut donner des réactions positives aux tests antidopage.

Chez l'homme (Zoladex 3,6 mg et 10,8 mg) :

L'utilisation de Zoladex chez les hommes présentant un risque particulier d'obstruction de l'uretère ou de compression de la moelle épinière doit être envisagée avec prudence et ces patients doivent être étroitement surveillés pendant le premier mois de traitement.

L'utilisation initiale d'un antiandrogène (par exemple acétate de cyprotérone 300 mg par jour pendant trois jours avant et trois semaines après le début du traitement par Zoladex) doit être envisagée à l'instauration d'un traitement par analogue de la LHRH, car il a été rapporté qu'il prévient les séquelles éventuelles de l'augmentation initiale de la testostérone sérique. En présence d'une compression de la moelle épinière ou d'une insuffisance rénale due à une obstruction de l'uretère, un traitement standard spécifique de ces complications doit être instauré.

L'utilisation d'agonistes de la LHRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Les données préliminaires obtenues chez l'homme indiquent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association avec un agoniste de la LHRH pourrait réduire la perte de densité minérale osseuse.

Une prudence particulière est nécessaire chez les patients présentant des facteurs supplémentaires de risque d'ostéoporose (par exemple consommation excessive chronique d'alcool, tabagisme, traitement au long court par des anticonvulsivants ou des corticoïdes, antécédent familial d'ostéoporose).

Des troubles de l'humeur, y compris dépression, ont été rapportés. Les patients dépressifs et les patients hypertendus doivent être soigneusement surveillés.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant des agonistes de la LHRH. Elle peut se manifester sous la forme d'un diabète ou, chez les patients ayant déjà un diabète sucré, par une perte de la maîtrise de la glycémie. On doit donc envisager de surveiller la glycémie.

Une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde a été observée lors d'une étude épidémiologique chez les patients traités par agonistes de la LHRH dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque apparaît augmenté lors de l'association d'agonistes de la LHRH et d'antiandrogènes.

Des mesures de surveillance ciblées sur les facteurs de risques cardiovasculaires sont nécessaires. Chez les patients présentant ces facteurs de risque et/ou une pathologie cardiovasculaire préexistante, une prise en charge et un traitement des facteurs de risques est nécessaire. Cf Effets indésirables.

Chez la femme (Zoladex 3,6 mg) :

Cancer du sein :

- Diminution de la densité minérale osseuse :
  L'utilisation d'agonistes de la LHRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Après deux ans de traitement pour un cancer du sein précoce, la perte moyenne de densité minérale osseuse a été de 6,2 % et 11,5 % au niveau du col du fémur et de la colonne lombaire respectivement. Il a été montré que cette perte est en partie réversible, au cours du suivi après un an sans traitement, avec une récupération de 3,4 % et 6,4 % comparativement à l'inclusion au niveau du col du fémur et de la colonne lombaire respectivement, bien que cette récupération soit fondée sur des données très limitées.
  Pour la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent qu'une récupération de la perte osseuse survient après l'arrêt du traitement.
  Des données préliminaires suggèrent que l'utilisation de Zoladex en association avec le tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein pourrait réduire la déminéralisation osseuse.
- Hémorragie de privation :
  Au début du traitement par Zoladex, certaines femmes peuvent présenter une hémorragie vaginale de durée et d'intensité variables. Ces hémorragies vaginales surviennent généralement au cours du premier mois suivant le début du traitement. Une telle hémorragie correspond probablement à une hémorragie de privation d'estrogène et devrait s'arrêter spontanément. Si elle persiste, il faudra en rechercher la cause.
- L'utilisation de Zoladex pourrait entraîner une augmentation de la résistance cervicale ; il convient donc d'être prudent lors de la dilatation du col de l'utérus.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales pendant le traitement par Zoladex et jusqu'au rétablissement des règles après l'arrêt du traitement par Zoladex.

- Des troubles de l'humeur, y compris dépression, ont été rapportés. Les patientes dépressives et les patientes hypertendues doivent être soigneusement surveillées.

DC INTERACTIONS

Étant donné que le traitement par suppression androgénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Zoladex avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Zoladex 10,8 mg : Sans objet.

Zoladex 3,6 mg :

GROSSESSE :

Zoladex 3,6 mg ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car l'utilisation intercurrente d'agonistes de la LHRH est associée à un risque théorique d'avortement ou d'anomalie fœtale.

Avant le traitement, les femmes potentiellement fertiles doivent être soigneusement examinées afin d'exclure toute grossesse. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant le traitement jusqu'au rétablissement des règles.

ALLAITEMENT :

Zoladex 3,6 mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Rien n'indique que Zoladex affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les catégories de fréquences suivantes sont basées sur tous les effets indésirables provenant des études cliniques, des études post-commercialisation et des rapports spontanés.

Dans cette section, les effets indésirables sont définis comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau : Réactions indésirables médicamenteuses à Zoladex présentées par classe de système d'organe MedDRA

Classe de système d'organe		
Fréquence	Effet indésirable	
	Hommes (Zoladex 3,6 mg et 10,8 mg)	Femmes (Zoladex 3,6 mg)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
Très rare	Tumeur de l'hypophyse	Tumeur de l'hypophyse
Fréquence indéterminée	NA	Dégénérescence des fibromes utérins
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent	Hypersensibilité au médicament	Hypersensibilité au médicament
Rare	Réaction anaphylactique	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes		
Très rare	Hémorragie hypophysaire	Hémorragie hypophysaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Diminution de la tolérance au glucose[(a)]	NA
Peu fréquent		Hypercalcémie
Affections psychiatriques		
Très fréquent	Diminution de la libido[(b)]	Diminution de la libido[(b)]
Peu fréquent	Altération de l'humeur, dépression (prise à court terme)	Altération de l'humeur, dépression (prise à court terme)
Fréquent	Altération de l'humeur, dépression (prise à long terme)	Altération de l'humeur, dépression (prise à long terme)
Très rare	Trouble psychotique	Trouble psychotique
Affections du système nerveux		
Fréquent	Paresthésies	Paresthésies
	Compression de la moelle épinière	NA
	NA	Céphalées
Affections vasculaires		
Très fréquent	Bouffées vasomotrices[(b)]	Bouffées vasomotrices[(b)]
Fréquent	Variation de la pression artérielle[(c)]	Variation de la pression artérielle[(c)]
Affections cardiaques		
Fréquent	Insuffisance cardiaque[(f)], infarctus du myocarde[(f)]	
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)	Allongement de l'intervalle QT (Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Hyperhidrose[(b)]	Acné[(i)], hyperhidrose[(b)]
Fréquent	Rash[(d)]	Rash[(d)], alopécie[(g)]
Fréquence indéterminée	Alopécie[(h)]	
Affections musculosquelettiques, systémiques et osseuses		
Fréquent	Douleurs osseuses[(e)]	NA
		Arthralgie
Peu fréquent	Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires		
Peu fréquent	Obstruction de l'uretère	NA
Affections des organes de reproduction et du sein		
Très fréquent	Impuissance	NA
	NA	Sécheresse vulvovaginale
	NA	Augmentation du volume mammaire
Fréquent	Gynécomastie	NA
Peu fréquent	Sensibilité mammaire	NA
Rare	NA	Kyste ovarien
Fréquence indéterminée	NA	Hémorragie de privation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent		Réactions au site d'injection
Fréquent	Réactions au site d'injection	Augmentation du volume tumoral, tumeur douloureuse
Investigations		
Fréquent	Perte de densité minérale osseuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation du poids	Perte de densité minérale osseuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), augmentation du poids

a) Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant des agonistes de la LHRH. Elle peut se manifester sous la forme d'un diabète ou, chez les patients ayant déjà un diabète sucré, par une perte de la maîtrise de la glycémie.

b) Effets pharmacologiques qui ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. Les bouffées de chaleur et sueurs peuvent continuer après l'arrêt du traitement par Zoladex.

c) Peuvent se manifester sous forme d'une hypotension ou d'une hypertension et sont parfois observées chez les patients ayant reçu de la goséréline. Ces modifications sont habituellement transitoires, disparaissant pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement par la goséréline. Dans de rares cas, ces modifications ont été suffisamment importantes pour nécessiter une intervention médicale, notamment l'arrêt du traitement par goséréline.

d) Généralement léger, régressant souvent sans nécessiter l'arrêt du traitement.

e) Initialement, les patients atteints de cancer de la prostate pourront ressentir une augmentation temporaire des douleurs osseuses pouvant être prise en charge par un traitement symptomatique.

f) Une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde a été observée lors d'une étude épidémiologique chez les patients traités par agonistes de la LHRH dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque apparaît augmenté lors de l'association d'agonistes de la LHRH et d'antiandrogènes.

g) Une perte des cheveux a été rapportée chez les femmes. Elle est habituellement légère mais peut être sévère dans certains cas.

h) Particulièrement perte des poils au niveau du corps, ce qui est un effet attendu de la baisse des taux d'androgènes.

i) L'apparition d'acné a généralement été observée le mois suivant le début de traitement par goséréline.

Expérience post-commercialisation :

Un petit nombre de cas de modification de la numération formule sanguine, de dysfonction hépatique, d'embolie pulmonaire et de pneumonie interstitielle a été rapporté lors de l'utilisation de Zoladex.

Zoladex 3,6 mg :

En début de traitement, les patientes atteintes de cancer du sein pourraient ressentir une intensification temporaire des signes et des symptômes pouvant être pris en charge par un traitement symptomatique.

Rarement, des patientes atteintes de cancer du sein métastasé ont développé une hypercalcémie lors de l'instauration du traitement. Il convient d'exclure l'hypercalcémie en présence de signes évocateurs (par exemple soif, etc.).

Rarement, certaines femmes entrent en ménopause pendant le traitement par les analogues de la LHRH et leurs règles ne reviennent pas à l'arrêt du traitement. Il n'est pas déterminé s'il s'agit d'un effet du traitement par Zoladex ou d'une conséquence de leurs états gynécologiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdosage est limitée chez l'Homme. Dans des cas où Zoladex a été administré avant la date prévue, ou lorsqu'une dose de goséréline plus importante que la dose prévue a été administrée, aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé. Les tests réalisés chez l'animal suggèrent que, à des doses plus élevées de goséréline, aucun autre effet que les effets thérapeutiques voulus sur les concentrations d'hormones sexuelles et l'appareil reproducteur ne sera visible. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophine (L02AE03 : anticancéreux et immunosuppresseurs).

La goséréline est un décapeptide de synthèse analogue agoniste de la LH-RH naturelle.

L'administration chronique d'acétate de goséréline entraîne, après environ trois semaines (dosage à 3,6 mg), une forte réduction des taux de LH hypophysaire et des taux de testostérone plasmatique au niveau habituellement observé chez les hommes ayant subi une castration chirurgicale. Cette réduction est maintenue pendant toute la durée du traitement.

Zoladex 3,6 mg :

Chez l'homme, à l'instauration du traitement par l'acétate de goséréline, la stimulation initiale de la sécrétion de LH entraîne une élévation transitoire de la testostérone plasmatique. Cependant, en une semaine, la concentration plasmatique de testostérone retombe à son niveau initial.

Chez la femme, une stimulation initiale de la sécrétion de LH, FSH et d'estradiol est également observée. Les concentrations plasmatiques de l'estradiol chutent 21 jours environ après la première injection et restent à un niveau comparable à celui observé chez les femmes ménopausées lorsque le traitement est administré toutes les 4 semaines.

Zoladex 10,8 mg :

Chez l'homme, à l'instauration du traitement par l'acétate de goséréline, la stimulation initiale de la sécrétion de LH entraîne une élévation transitoire de la testostérone plasmatique.

Cependant, trois semaines environ après la première injection, la concentration plasmatique de testostérone retombe au taux de castration et se maintient à ce niveau avec un traitement administré tous les 3 mois. Si, à titre exceptionnel, le renouvellement de l'injection n'avait pas lieu à 3 mois, les études ont montré que les concentrations de testostérone sont maintenues sous le seuil de castration jusqu'à 16 semaines pour 85 % des patients.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Zoladex 3,6 mg :

La goséréline a une demi-vie sérique d'élimination de 7 heures environ chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et de 2 à 4 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale (la LH-RH naturelle a une demi-vie de 13 minutes).

La demi-vie de la goséréline augmente chez les sujets présentant une insuffisance rénale jusqu'à 12 heures environ.

Chez l'insuffisant hépatique, les concentrations maximales et les aires sous courbes sont significativement plus élevées par rapport au sujet sain.

La formulation implant de l'acétate de goséréline libère le principe actif de façon continue, le pic de concentration sérique survenant 2 semaines environ après l'administration.

Il n'est pas observé d'accumulation lorsque l'implant est administré toutes les 4 semaines.

Zoladex 10,8 mg :

Zoladex 10,8 mg peut être administré tous les 3 mois sans que l'on observe d'accumulation significative au plan clinique.

La goséréline a une demi-vie sérique d'élimination de 2 à 4 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

La demi-vie de la goséréline augmente chez les sujets présentant une insuffisance rénale jusqu'à 12 heures environ sans pour autant entraîner d'accumulation chez ces patients.

Chez l'insuffisant hépatique, les concentrations maximales et les aires sous courbes sont significativement plus élevées par rapport au sujet sain.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors de l'administration à long terme, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs hypophysaires bénignes chez le rat mâle, comparable à celle déjà relevée dans cette espèce après castration chirurgicale. Aucun lien n'a été établi avec l'utilisation chez l'homme.

Chez la souris, l'administration à long terme de doses supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme a entraîné une hyperplasie des cellules des îlots de Langerhans et une prolifération bénigne pylorique, phénomène spontané dans cette espèce.

L'éventuelle implication clinique est inconnue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Vérifier l'intégrité de la pochette avant usage.

L'implant de goséréline s'utilise dès l'ouverture de la pochette.

Pour une administration correcte, se reporter au schéma du mode d'administration inséré dans la boîte. La présence du système de sécurité (Safesystem) est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932932672 (1987, RCP rév 23.12.15) 1 implant 3,6 mg.
3400933963811 (1995, RCP rév 23.12.15) 1 implant 10,8 mg.

Mis sur le marché en 1988 (Zoladex 3,6 mg) et en 1996 (Zoladex 10,8 mg).

Prix : 113,79 € (1 implant 3,6 mg en seringue préremplie).
330,36 € (1 implant 10,8 mg en seringue préremplie).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ZOLOFT ®
sertraline

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg (jaune et blanc) *:* Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 25 mg : Boîte de 7, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION	*p gélule*
Sertraline (DCI)	50 mg
ou	25 mg

(sous forme de chlorhydrate : 55,954 mg/gélule à 50 mg ou 27,977 mg/gélule à 25 mg)

Excipients (communs) : lactose anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane (E171) [gél à 25 mg et à 50 mg], jaune orangé S (E110) et jaune de quinoléine (E104) [gél à 50 mg].

Excipients à effet notoire : lactose ; jaune orangé S (E110) [gél à 50 mg].

DC INDICATIONS

La sertraline est indiquée dans le traitement de :
- Épisodes dépressifs majeurs.
- Prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs.
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie.
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans.
- Trouble anxiété sociale.
- État de stress post-traumatique (ESPT).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir.

Les gélules de sertraline doivent être administrées pendant le repas.

Traitement initial :

Dépression et TOC :

Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour.

Trouble panique, ESPT et trouble anxiété sociale :

Le traitement sera débuté à la dose de 25 mg/jour. Après une semaine, la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique a montré qu'il réduisait la fréquence des effets indésirables précoces caractéristiques du trouble panique.

Adaptation posologique :

Dépression, TOC, trouble panique, trouble anxiété sociale et ESPT :

Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, une augmentation de dose est possible. Les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 50 mg à des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Les changements de dose ne doivent pas être effectués plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sertraline qui est de 24 heures.

L'effet thérapeutique peut se manifester dans les 7 jours. Cependant, des périodes plus longues sont généralement nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique, en particulier pour les TOCs.

Entretien :

La dose administrée au cours d'un traitement à long terme doit correspondre à la dose minimale efficace, les adaptations posologiques étant fonction de la réponse thérapeutique individuelle.

Dépression :
Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récidives d'EDM est identique à celle utilisée pendant l'épisode en cours. Les patients dépressifs doivent être traités sur une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour assurer la disparition des symptômes.
Trouble panique et TOC :
Tout traitement continu dans le trouble panique ou les TOC doit être réévalué régulièrement, car la prévention des rechutes n'a pas été démontrée dans ces troubles.
Population pédiatrique :
Enfants et adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif :
- Entre 13 et 17 ans : dose initiale de 50 mg une fois par jour.
- Entre 6 et 12 ans : dose initiale de 25 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par jour après une semaine.

En cas de réponse insuffisante, une augmentation secondaire de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour.
Il faut cependant tenir compte du poids généralement plus faible des enfants par rapport à celui des adultes en cas d'augmentation de dose au-delà de 50 mg. Les modifications de dose ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine.
L'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif majeur de l'enfant.
Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Utilisation chez le sujet âgé :
Chez le sujet âgé, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hyponatrémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :
L'utilisation de sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Les insuffisants hépatiques doivent recevoir des doses plus faibles ou plus espacées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Utilisation en cas d'insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline :
Une interruption brutale doit être évitée. Lors de l'arrêt du traitement par la sertraline, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire les risques de réactions de sevrage (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou lors de l'interruption du traitement, une reprise de la dose précédemment prescrite peut être envisagée. Par la suite, le médecin pourra continuer à diminuer la dose, mais de façon plus progressive.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Un traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. Le traitement par la sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (cf Interactions).
- La prise concomitante d'IMAO irréversible ou de pimozide est contre-indiquée (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :
Le développement de syndromes potentiellement fatals tels que le syndrome sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été rapporté avec les ISRS, dont la sertraline. Le risque de SS ou de SMN avec les ISRS est augmenté en cas d'utilisation simultanée d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, les triptans), de médicaments qui affectent le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO tel que le bleu de méthylène), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes dopaminergiques, et avec les opiacés. Une surveillance de ces patients devra être assurée afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de SS ou SMN (cf Contre-indications).
Relais d'un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antidépresseurs ou médicaments anti-obsessionnels :
L'expérience clinique est limitée concernant le moment optimal de passage d'un ISRS, d'un antidépresseur ou d'un médicament anti-obsessionnel à la sertraline. Des précautions et un avis médical prudent sont nécessaires pour décider du moment du changement, en particulier pour les médicaments à action prolongée comme la fluoxétine.
Autres médicaments sérotoninergiques, comme le tryptophane, la fenfluramine et les agonistes de la 5-HT :
La coadministration de sertraline et d'autres médicaments favorisant les effets de la neurotransmission sérotoninergique, comme le tryptophane, la fenfluramine ou les agonistes de la 5-HT, ou encore un médicament de phytothérapie tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être effectuée avec précaution et même évitée, dans la mesure du possible, à cause du risque d'interaction pharmacodynamique.
Allongement de l'intervalle QTc/torsades de pointes (TdP) :
Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes (TdP) ont été observés lors de l'utilisation de la sertraline après sa commercialisation. Dans la plupart des cas, les patients présentaient d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/de TdP. Par conséquent, la sertraline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc.
Activation de l'hypomanie ou de la manie :
Des symptômes maniaques ou hypomaniaques ont été rapportés chez une faible proportion de patients traités par des médicaments antidépresseurs et anti-obsessionnels commercialisés, notamment la sertraline. La sertraline doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie/hypomanie. Une surveillance attentive par le médecin est nécessaire. La prise de sertraline doit être interrompue chez tout patient entrant dans une phase maniaque.
Schizophrénie :
Les symptômes psychotiques peuvent être aggravés chez les patients schizophrènes.
Convulsions :
Des convulsions peuvent survenir au cours du traitement par sertraline : la sertraline ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une épilepsie instable, et les patients présentant une épilepsie bien contrôlée doivent être attentivement surveillés. La prise de sertraline doit être interrompue chez tout patient développant des convulsions.
Suicide/pensées suicidaires/tentatives de suicide ou aggravation clinique :
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter en tout début de rétablissement.
Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la sertraline est prescrite peuvent être également associés à un risque accru de comportement suicidaire. En outre, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients présentant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.
Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement en début de traitement et lors des changements de dose.
Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et, si ces symptômes survenaient, de prendre immédiatement un avis médical.
Population pédiatrique :
La sertraline est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs âgés de 6 à 17 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, seules des données cliniques limitées sont disponibles concernant les études de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent incluant les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif et comportemental. Quelques cas de retard de croissance et de puberté ont été rapportés après la commercialisation. La pertinence clinique et la causalité ne sont néanmoins pas clairement définies (cf Sécurité préclinique). Le médecin devra exercer une surveillance des patients pédiatriques poursuivant un traitement à long terme pour détecter toute anomalie de croissance et de développement.
Saignements anormaux/hémorragies :
Des saignements anormaux ont été rapportés avec les ISRS se manifestant par des saignements cutanés (ecchymoses et purpura) ainsi que d'autres événements hémorragiques tels qu'hémorragie gastro-intestinale ou gynécologique, pouvant être fatale. La prudence est de mise chez les patients traités par ISRS, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (par exemple anticoagulants, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), ainsi que chez les patients présentant des antécédents de troubles hémorragiques (cf Interactions).
Hyponatrémie :
Une hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par ISRS ou IRSN, notamment la sertraline. Dans de nombreux cas, l'hyponatrémie semble résulter d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Une diminution des concentrations sériques de sodium à moins de 110 mmol/l a été rapportée dans certains cas.
Les sujets âgés peuvent présenter un risque supérieur d'hyponatrémie avec les ISRS et IRSN. De même, les patients traités par des diurétiques ou qui présentent une déplétion volumique d'autre origine présentent un risque aggravé (cf ci-dessous paragraphe « Utilisation chez le sujet âgé »). L'interruption de la sertraline doit être envisagée chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique, et les mesures médicales appropriées doivent être mises en œuvre. Les signes et les symptômes d'hyponatrémie comprennent céphalées, difficultés de concentration, troubles de la mémoire, confusion, faiblesse et instabilité pouvant conduire à des chutes. Les signes et les symptômes associés aux cas plus sévères et/ou aigus incluaient hallucinations, syncope, convulsions, coma, arrêt respiratoire et décès.
Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par la sertraline :
Des symptômes de sevrage sont fréquemment observés à l'interruption du traitement, en particulier si l'arrêt est brutal (cf Effets indésirables). Au cours des études cliniques, chez les patients traités par la sertraline, l'incidence des réactions de sevrage rapportées a été de 23 % chez les patients interrompant la sertraline par rapport à 12 % chez ceux ayant poursuivi le traitement par la sertraline.
Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment de la durée du traitement et de la posologie, ainsi que du taux de réduction posologique. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. D'une manière générale, ces symptômes sont de nature légère à modérée ; cependant, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se produisent généralement au cours des tout premiers jours suivant l'interruption du traitement, mais ont été rapportés très rarement chez des patients ayant oublié une dose par inadvertance. D'une manière générale, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent le plus souvent en deux semaines, mais peuvent être plus prolongés chez certains patients (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement la posologie de la sertraline lors de l'interruption du traitement sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration).
Akathisie/agitation psychomotrice :
L'utilisation de la sertraline a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme gênante ou pénible pour le sujet, et le besoin de bouger souvent, accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients présentant ces manifestations, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.
Insuffisance hépatique :
La sertraline est fortement métabolisée par le foie. Une étude pharmacocinétique à doses multiples effectuée chez des sujets présentant une cirrhose légère et stable a démontré un allongement de la demi-vie d'élimination et une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC et de la Cmax par rapport aux sujets normaux. Aucune différence significative n'a été observée dans la liaison aux protéines plasmatiques entre les deux groupes. L'utilisation de la sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Si la sertraline est administrée à des patients souffrant d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose ou de la fréquence des administrations doit être envisagée. La sertraline ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisance rénale :
La sertraline est fortement métabolisée et l'excrétion du médicament sous forme inchangée dans l'urine est une voie d'élimination mineure. Au cours d'études effectuées chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 – 60 ml/min) ou une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine = 10 – 29 ml/min), les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples (ASC_{0-24} ou Cmax) n'ont pas été significativement différents par rapport aux contrôles. La posologie de la sertraline ne nécessite pas d'adaptation en fonction du degré d'insuffisance rénale.
Utilisation chez le sujet âgé :
Plus de 700 patients âgés (de plus de 65 ans) ont participé aux études cliniques. Le schéma de survenue et l'incidence des effets indésirables chez les sujets âgés ont été similaires à ceux des patients plus jeunes. Les ISRS ou les IRSN, y compris la sertraline, ont cependant été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les sujets âgés, qui peuvent présenter un risque majoré de présenter cet effet indésirable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, paragraphe « Hyponatrémie »).
Diabète :
Chez les patients diabétiques, le traitement par un ISRS peut altérer le contrôle de la glycémie. La dose d'insuline et/ou d'hypoglycémiant oral pourra être adaptée.
Électroconvulsivothérapie (ECT) :
Il n'existe aucune étude clinique établissant les risques et les bénéfices de l'utilisation combinée de l'ECT et de la sertraline.
Pamplemousse (jus et fruit) :
L'administration de la sertraline avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse est déconseillée (cf Interactions).
Interférence avec les tests de dépistage urinaire :
Des cas de faux positifs lors de tests de dépistage urinaire aux benzodiazépines par méthode immunosérologique ont été rapportés chez des patients prenant de la sertraline, du fait du manque de spécificité de ces tests. Les résultats faussement positifs peuvent subsister plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la sertraline. Des tests de confirmation, par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, permettront de distinguer la sertraline des benzodiazépines.
Glaucome à angle fermé :
Les ISRS dont la sertraline peuvent avoir un effet sur la taille de la pupille à l'origine d'une mydriase.
Cet effet mydriatique peut entraîner un rétrécissement de l'angle de l'œil résultant en une pression intraoculaire élevée et en un glaucome à angle fermé, principalement chez les patients prédisposés. Zoloft devra par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou ayant des antécédents de glaucome.
Liées aux excipients :
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Gélule à 50 mg : Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Contre-indiquées :
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase :
  - IMAO irréversibles : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma). Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique et le début.
  - IMAO irréversibles non sélectifs (sélégiline) : La sertraline ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO irréversibles, comme la sélégiline. Le traitement par la sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par la sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible : cf Contre-indications.
  - Inhibiteur réversible sélectif de la MAO (moclobémide) : En raison du risque de syndrome sérotoninergique, la sertraline ne doit pas être administrée en association avec un IMAO réversible et sélectif comme le moclobémide. Après traitement par un inhibiteur réversible de la MAO, la durée de sevrage avant l'instauration du traitement par la sertraline peut être inférieure à 14 jours. Il est recommandé d'interrompre le traitement par la sertraline au moins 7 jours avant d'instaurer un traitement par un IMAO réversible (cf Contre-indications).
  - IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées. L'antibiotique linézolide est un IMAO faible réversible et non sélectif qui ne doit pas être administré aux patients traités par la sertraline (cf Contre-indications). Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez les patients ayant récemment interrompu un traitement par un

IMAO (par exemple le bleu de méthylène) et initié un traitement par la sertraline ou ayant récemment stoppé un traitement par la sertraline avant initiation d'un traitement par un IMAO. Ces réactions ont inclus : des tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, étourdissements et hyperthermie, avec caractéristiques similaires à un syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives et décès.
- Pimozide : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une augmentation des concentrations de pimozide d'environ 35 % a été mise en évidence au cours d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique et faible de pimozide (2 mg). Cette augmentation n'a pas été associée à des changements de l'ECG. Le mécanisme de cette interaction reste inconnu, mais, compte tenu de l'index thérapeutique étroit du pimozide, l'administration concomitante de sertraline et de pimozide est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Déconseillées :
- Dépresseurs du système nerveux central et alcool : L'administration concomitante de sertraline 200 mg une fois par jour ne potentialise pas les effets de l'alcool, de la carbamazépine, de l'halopéridol ou de la phénytoïne sur les performances cognitives et psychomotrices chez des sujets sains ; cependant, l'utilisation concomitante de sertraline et d'alcool est déconseillée.
- Autres médicaments sérotoninergiques : cf Mises en garde/Précautions d'emploi. Cf également le paragraphe « Syndrome sérotoninergique (SS) » (fentanyl et ses analogues, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine).
  La prudence est également conseillée lors de l'utilisation du fentanyl (utilisé en anesthésie générale ou dans le traitement de la douleur chronique), d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris d'autres antidépresseurs sérotoninergiques, les triptans), et avec d'autres opiacés.
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafénib, efavirenz, enzalutamide, eslicarbazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur. Une étude contrôlée par placebo effectuée chez des volontaires sains suggère que l'administration chronique de sertraline 200 mg par jour n'entraîne pas d'inhibition cliniquement importante du métabolisme de la phénytoïne. Néanmoins, étant donné que certains cas d'exposition élevée à la phénytoïne ont été rapportés chez des patients traités par la sertraline, il est recommandé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne soient surveillées au début du traitement par la sertraline et d'adapter la dose de phénytoïne de manière appropriée. En outre, l'administration concomitante de phénytoïne peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de sertraline. Il ne peut être exclu que d'autres inducteurs du CYP3A4 tels que phénobarbital, carbamazépine, millepertuis, rifampicine, puissent entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de la sertraline.
- Pamplemousse (jus et fruit) : Augmentation parfois importante des concentrations de l'antidépresseur chez certains patients, par diminution de son métabolisme intestinal. La prise de trois verres de jus de pamplemousse par jour a augmenté les taux plasmatiques de sertraline d'environ 100 % dans une étude croisée sur huit sujets sains japonais. L'interaction avec les autres inhibiteurs du CYP3A4 n'a pas été établie. Par conséquent, la consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par la sertraline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nécessitant des précautions d'emploi :
- Lithium : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. Dans une étude contrôlée par placebo conduite chez des volontaires normaux, l'administration concomitante de sertraline et de lithium n'a pas altéré de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du lithium, mais a entraîné une augmentation des tremblements par rapport au placebo indiquant une interaction pharmacodynamique possible. En cas d'administration concomitante de sertraline et de lithium, les patients doivent être étroitement surveillés.
- Anticoagulants oraux (dont la warfarine) : Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt. L'administration concomitante de sertraline 200 mg une fois par jour avec la warfarine a entraîné une augmentation faible, mais statistiquement significative du temps de Quick, pouvant, dans de rares cas, entraîner un déséquilibre de la valeur de l'INR. Par conséquent, le temps de Quick doit être étroitement contrôlé au début ou à l'arrêt d'un traitement par la sertraline.
- Triptans : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Quelques rares notifications après commercialisation ont décrit des patients présentant une faiblesse, une hyperréflexie, une incoordination, une confusion, une anxiété et une agitation après l'utilisation de sertraline et de sumatriptan. Des symptômes de syndrome sérotoninergique peuvent aussi apparaître avec d'autres produits de la même classe (triptans). Si un traitement concomitant par la sertraline et les triptans est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres interactions médicamenteuses, digoxine, aténolol, cimétidine : L'administration concomitante de sertraline et de cimétidine a provoqué une diminution marquée de la clairance de la sertraline. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie. La sertraline n'exerce aucun effet sur les propriétés bloquantes bêta-adrénergiques de l'aténolol. Aucune interaction n'a été observée entre la sertraline 200 mg une fois par jour et la digoxine.
- Médicaments affectant la fonction plaquettaire (dont acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens) : Majoration du risque hémorragique. Le risque de saignement peut être augmenté lorsque des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (par exemple AINS, acide acétylsalicylique et ticlopidine) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique sont administrés de manière concomitante avec des ISRS, notamment la sertraline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Antidépresseurs imipraminiques : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables. Surveillance clinique accrue et, si nécessaire, adaptation posologique.
- Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 : La sertraline peut avoir des effets faibles-modérés d'inhibition du CYP2D6.
  L'administration chronique de sertraline 50 mg une fois par jour a entraîné une augmentation modérée (en moyenne de 23 % à 37 %) des concentrations plasmatiques de désipramine à l'état d'équilibre (un marqueur d'activité de l'isoenzyme CYP2D6). Des interactions cliniques significatives peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP2D6 présentant une marge thérapeutique étroite comme les anti-arythmiques de classe 1C tels que la propafénone et la flécaïnide, les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques typiques, en particulier avec les doses les plus élevées de sertraline.
  La sertraline n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 à un niveau cliniquement significatif. Ceci a été confirmé par des études d'interaction *in vivo* avec des substrats du CYP3A4 (cortisol endogène, carbamazépine, terfénadine, alprazolam), avec le diazépam, substrat du CYP2C19, et avec le tolbutamide, le glibenclamide et la phénytoïne, substrats du CYP2C9.
  Des études *in vitro* ont indiqué que la sertraline n'avait que peu ou pas de pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme CYP1A2.
  En se basant sur l'étude d'interaction avec le jus de pamplemousse, il ne peut être exclu que l'administration concomitante de la sertraline avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les inhibiteurs des protéases, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone, puisse entraîner une exposition accrue de la sertraline. Cela concerne également les inhibiteurs modérés du CYP3A4, tels que l'aprépitant, l'érythromycine, le fluconazole, le vérapamil et le diltiazem. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée au cours du traitement par la sertraline.
  Les concentrations plasmatiques de sertraline sont majorées d'environ 50 % chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs rapides (cf Pharmacocinétique). L'interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP2C19, tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole, la fluoxétine, la fluvoxamine, ne peut être exclue.
- Médicaments allongeant l'intervalle QT : Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (par exemple torsades de pointes [TdP]) peut être augmenté en cas d'association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (par exemple certains antipsychotiques et antibiotiques) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
- Millepertuis : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

A prendre en compte :
- Cyproheptadine : Risque de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur.
- IMAO-B : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Tramadol : Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : Risque accru de convulsions.
- Autres médicaments hyponatrémiants : Majoration du risque d'hyponatrémie.
- Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique : Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.
- Orlistat : Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Cependant, les nombreuses données disponibles n'ont pas démontré d'induction de malformations congénitales par la sertraline. Les études animales ont mis en évidence des effets sur la reproduction, probablement dus à la toxicité maternelle liée à l'action pharmacodynamique du produit et/ou à l'effet pharmacodynamique direct du produit sur le fœtus (cf Sécurité préclinique).

Lors de l'utilisation de la sertraline pendant la grossesse, la survenue de symptômes, compatibles avec des réactions de sevrage, a été rapportée chez certains nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par la sertraline. Ce phénomène a également été observé avec d'autres antidépresseurs de type ISRS. L'utilisation de la sertraline n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu du traitement pour la mère l'emporte sur le risque potentiel.

Les nouveau-nés doivent être surveillés en cas d'utilisation de sertraline par la mère à un stade ultérieur de la grossesse, en particulier le troisième trimestre. Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né en cas d'utilisation maternelle de sertraline au cours des stades ultérieurs de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité thermique, troubles de l'alimentation, vomissement, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus aux effets sérotoninergiques ou aux symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, les complications débutent immédiatement ou peu de temps (< 24 heures) après l'accouchement.

Les données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation des ISRS durant la grossesse, plus particulièrement en fin de grossesse, peuvent accroître le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HTAP). Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale 1 ou 2 cas d'hypertension artérielle pulmonaire persistante surviennent pour 1000 grossesses.

ALLAITEMENT :

Les données de la littérature concernant les concentrations de sertraline dans le lait maternel montrent que de faibles quantités de sertraline et de son métabolite, la N-desméthylsertraline, sont excrétées dans le lait. Les nourrissons ont généralement présenté des taux sériques négligeables ou indétectables, à l'exception d'un nourrisson dont les taux sériques étaient égaux à environ 50 % du taux maternel (mais sans effet notable sur la santé de ce nourrisson). A ce jour, aucun effet indésirable sur la santé des nourrissons allaités par des mères utilisant la sertraline n'a été rapporté, mais un risque ne peut être exclu. L'utilisation chez la mère allaitante est déconseillée sauf si, selon l'avis du médecin, les bénéfices l'emportent sur les risques.

FERTILITÉ :

Les données chez l'animal n'ont pas révélé que la sertraline modifiait les paramètres de fécondité (cf Sécurité préclinique).

Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la sertraline n'avait aucun effet sur les performances psychomotrices. Cependant, dans la mesure où les médicaments psychotropes sont susceptibles d'altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses, notamment la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, le patient doit être averti en conséquence.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble anxiété sociale, des dysfonctionnements sexuels (échec à l'éjaculation) chez l'homme sont survenus chez 14 % des sujets sous sertraline contre 0 % des patients recevant le placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et souvent de nature transitoire lorsque le traitement se poursuit.

Le profil des effets indésirables fréquemment observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT et de trouble anxiété sociale, a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression.

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation (fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant sur un total de 2 542 patients sous sertraline et de 2 145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble anxiété sociale.

L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables figurant dans le tableau 1 peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, et ne conduisent généralement pas à l'interruption du traitement.

Tableau 1 : Effets indésirables.

Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation (fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]).

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Pharyngite
Peu fréquent	Infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite
Rare	Diverticulite, gastro-entérite, otite moyenne
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Rare	Néoplasme[1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Lymphadénopathie
Fréquence indéterminée	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactoïde
Fréquence indéterminée	Allergie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hypothyroïdie
Fréquence indéterminée	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit[3]
Rare	Diabète sucré, hypercholestérolémie, hypoglycémie
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie (19 %)
Fréquent	Dépression[3], dépersonnalisation, cauchemars, anxiété[3], agitation[3], nervosité, diminution de la libido[3], bruxisme
Peu fréquent	Hallucinations[3], agressivité[3], humeur euphorique[3], apathie, pensées anormales
Rare	Trouble de conversion, toxicomanie, trouble psychotique[3], paranoïa, idées/comportement suicidaires[5], somnambulisme, éjaculation précoce
Fréquence indéterminée	Rêves morbides
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence (13 %), sensations vertigineuses (11 %), maux de tête (21 %)[3]
Fréquent	Paresthésies[3], hypertonie, tremblements, dysgueusie, trouble de l'attention
Peu fréquent	Convulsions[3], contractions musculaires involontaires[3], coordination anormale, hyperkinésie, amnésie, hypoesthésie[3], troubles du langage, vertiges orthostatiques, syncope, migraine[3]
Rare	Coma[3], choréoathétose, dyskinésie, hyperesthésie, troubles sensoriels
Fréquence indéterminée	Perturbation des mouvements (y compris symptômes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche). Ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques, dans certains cas associés à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et incluant : agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie. Akathisie et agitation psychomotrice (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Spasmes cérébrovasculaires (y compris un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et un syndrome de Call-Fleming)
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels
Peu fréquent	Mydriase[3]
Rare	Glaucome, trouble de la sécrétion lacrymale, scotome, diplopie, photophobie, hyphéma
Fréquence indéterminée	Troubles de la vision, pupilles inégales
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Acouphènes[3]
Peu fréquent	Douleur auriculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations[3]

Peu fréquent	Tachycardie[3]
Rare	Infarctus du myocarde, bradycardie, troubles cardiaques
Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QTc, torsades de pointes
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur[3]
Peu fréquent	Hypertension[3], bouffées vasomotrices
Rare	Ischémie périphérique, hématurie
Fréquence indéterminée	Saignements anormaux (notamment saignement gastro-intestinal)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Bâillement[3]
Peu fréquent	Bronchospasme[3], épistaxis, dyspnée
Rare	Laryngospasme, hyperventilation, hypoventilation, stridor, dysphonie, hoquet
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée (18 %), sécheresse buccale (14 %), nausées (24 %)
Fréquent	Douleur abdominale[3], vomissements[3], constipation[3], dyspepsie, flatulences
Peu fréquent	Œsophagite, dysphagie, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, pathologie de la langue, éructations
Rare	Méléna, rectorragie, stomatite, ulcérations de la langue, pathologie des dents, glossite, ulcérations buccales
Fréquence indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalies de la fonction hépatique
Fréquence indéterminée	Effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée[3], hyperhidrose
Peu fréquent	Œdème périorbital[3], œdème du visage, purpura[3], alopécie[3], sueurs froides, sécheresse de la peau, urticaire[3], prurit
Rare	Dermatite, dermatite bulleuse, éruption folliculaire, texture pileuse anormale, odeur cutanée anormale
Fréquence indéterminée	Rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : par exemple syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Angio-œdème, photosensibilité, réaction cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie
Peu fréquent	Arthrose, faiblesse musculaire, douleur dorsale, contractions musculaires
Rare	Pathologie osseuse, trismus[2]
Fréquence indéterminée	Crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Nycturie, rétention urinaire[3], polyurie, pollakiurie, trouble de la miction, incontinence urinaire[3]
Rare	Oligurie, retard de la miction
Affections des organes de reproduction et du sein[4]	
Très fréquent	Échec de l'éjaculation (14 %)
Fréquent	Trouble de l'érection
Peu fréquent	Hémorragie vaginale, dysfonctionnement sexuel féminin, dysfonctionnement sexuel, irrégularités menstruelles
Rare	Ménorragie, vulvovaginite atrophique, balanoposthite, écoulement génital, priapisme[3], galactorrhée[3]
Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue (10 %)[3]
Fréquent	Douleur thoracique[3], malaise
Peu fréquent	Œdème périphérique, frissons, pyrexie[3], asthénie[3], soif
Rare	Hernie, diminution de la tolérance au médicament, trouble de la marche
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase[3], augmentation de l'aspartate aminotransférase[3], diminution du poids[3], augmentation du poids[3]
Rare	Augmentation du cholestérol sanguin, anomalies du sperme
Fréquence indéterminée	Anomalies des paramètres biologiques, altération de la fonction plaquettaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Blessure
Actes médicaux et chirurgicaux	
Rare	Procédure de vasodilatation

Si des événements indésirables surviennent au cours d'une dépression, d'un TOC, d'un trouble panique, d'un ESPT ou d'un trouble anxiété sociale, le terme organique est reclassé par terme organique des études sur la dépression.

(1) Un cas de néoplasie a été notifié chez un patient traité par la sertraline contre aucun cas dans le bras placebo.

(2) Ces événements indésirables sont également survenus au cours de l'expérience post-commercialisation.

(3) Ces événements indésirables sont uniquement survenus au cours de l'expérience post-commercialisation.

(4) Le dénominateur utilise le nombre de patients globalement pour un sexe : sertraline (1 118 hommes, 1 424 femmes) ; placebo (926 hommes, 1 219 femmes). Pour le TOC, études de 1 à 12 semaines à court terme uniquement.

(5) Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été notifiés au cours d'un traitement par la sertraline ou peu de temps après l'interruption du traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline :

L'interruption de la sertraline (en particulier lorsqu'elle est brutale) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (tels que paresthésies), des troubles du sommeil (tels que insomnie et rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des maux de tête sont parmi les symptômes les plus fréquemment notifiés. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et sont spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est par conséquent recommandé, lorsque le traitement par la sertraline n'est plus nécessaire, de procéder à une interruption progressive par une diminution graduelle de la posologie (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population âgée :

Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent être exposés à un risque plus important de présenter cet événement indésirable (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par la sertraline, le profil général des effets indésirables a généralement été similaire à celui observé dans les études chez l'adulte. Les effets indésirables suivants ont été notifiés au cours des études contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) :

- Très fréquent (⩾ 1/10) : Maux de tête (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %).
- Fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) : Douleur thoracique, manie, pyrexie, vomissements, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, sensations vertigineuses, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, troubles visuels, sécheresse buccale, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulences.
- Peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) : Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, tentative de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, trouble de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpès simplex, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessure, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles menstruels, alopécie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices.
- Fréquence indéterminée : énurésie.

Effets de classe :

Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant les ISRS et les antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque est inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Toxicité :

La sertraline présente une marge de sécurité dépendant de la population de patients et/ou des traitements concomitants. Des décès ont été rapportés en relation avec un surdosage de sertraline, seul ou en association avec d'autres médicaments et/ou de l'alcool. Par conséquent, tout surdosage doit être traité par des mesures médicales agressives.

Symptômes :

Les symptômes d'un surdosage comprennent les effets indésirables médiés par la sérotonine, notamment somnolence, troubles gastro-intestinaux (par exemple nausées et vomissements), tachycardie, tremblements, agitation et sensations vertigineuses. Des cas de coma ont été rapportés moins fréquemment.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc/torsades de pointes ont été observés lors de surdosages de sertraline ; par conséquent, une surveillance par ECG est recommandée dans tous les cas de surdosage par ingestion de sertraline.

Prise en charge :

Il n'existe aucun antidote spécifique à la sertraline. Il est recommandé d'établir et de maintenir la perméabilité des voies respiratoires et, si nécessaire, d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le charbon activé, qui peut être utilisé avec un cathartique, peut être autant, voire plus efficace qu'un lavage, et doit être envisagé dans le traitement du surdosage. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. La surveillance des paramètres cardiaques (par exemple ECG) et des signes vitaux est également recommandée, parallèlement à la mise en place de mesures générales de traitement symptomatique et de soutien. Compte tenu du large volume de distribution de la sertraline, une diurèse forcée, une dialyse, une hémoperfusion ou une exsanguinotransfusion risquent de s'avérer inefficaces.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ; code ATC : N06AB06.

La sertraline est un inhibiteur spécifique et puissant de la capture neuronale de la sérotonine (5-HT) *in vitro*, qui entraîne la potentialisation des effets de la 5-HT chez l'animal. Elle exerce des effets très faibles sur la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine. Aux doses cliniques, la sertraline bloque la capture de la sérotonine dans les plaquettes humaines. Elle est dénuée d'activité stimulante, sédative ou anticholinergique et de cardiotoxicité chez l'animal. Au cours d'études contrôlées chez des volontaires sains, la sertraline n'a entraîné aucune sédation et n'a pas interféré avec les performances psychomotrices. Compte tenu de son inhibition sélective de la capture de la 5-HT, la sertraline n'augmente pas l'activité catécholaminergique. La sertraline n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, adrénergiques, histaminergiques, du GABA ou des benzodiazépines. L'administration chronique de sertraline chez l'animal a été associée à une régulation négative des récepteurs cérébraux de la noradrénaline, comme cela a été observé avec d'autres médicaments antidépresseurs ou anti-obsessionnels cliniquement efficaces.

La sertraline n'a montré aucun risque d'abus. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant porté sur le risque d'abus comparatif de la sertraline, de l'alprazolam et de la d-amphétamine chez l'homme, la sertraline n'a entraîné aucun effet subjectif positif indiquant un risque de dépendance. En revanche, les sujets ayant reçu de l'alprazolam ou de la d-amphétamine ont montré des scores significativement supérieurs *versus* placebo pour les mesures de dépendance aux médicaments, d'euphorie et de risque d'abus. La sertraline n'a entraîné ni la stimulation ni l'anxiété associées à la d-amphétamine, ni la sédation et l'altération psychomotrice associées à l'alprazolam. La sertraline n'exerce aucun effet de renforcement positif chez les singes rhésus entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne, et elle ne se substitue comme stimulus discriminatif ni à la d-amphétamine ni au pentobarbital chez le singe rhésus.

Études cliniques :

Épisode dépressif majeur :

Une étude a été effectuée chez des patients déprimés non hospitalisés ayant montré une réponse thérapeutique au terme d'une phase initiale de traitement en ouvert de 8 semaines par sertraline 50 à 200 mg/jour. Ces patients (n = 295) ont été randomisés dans une seconde phase en double aveugle de 44 semaines, soit sous sertraline 50 à 200 mg/jour, soit sous placebo. Un taux de rechute significativement inférieur a été observé chez les patients traités par la sertraline par rapport à ceux recevant le placebo. La posologie moyenne des patients ayant achevé l'étude a été de 70 mg/jour. Le pourcentage de répondeurs (définis comme les patients qui n'avaient pas rechuté) pour les bras sertraline et placebo ont été respectivement de 83,4 % et 60,8 %.

État de stress post-traumatique (ESPT) :

Les données combinées des 3 études portant sur l'ESPT dans la population générale ont révélé un taux de réponse plus faible chez l'homme que chez la femme. Dans les deux essais positifs concernant la population générale, les taux de répondeurs à la sertraline et au placebo ont été similaires chez l'homme et chez la femme (femmes : 57,2 % contre 34,5 % ; hommes : 53,9 % contre 38,2 %). Le nombre de patients hommes et femmes dans les essais poolés concernant la population générale était de 184 et 430, respectivement ; les résultats obtenus chez les femmes sont donc plus robustes. De plus, les hommes présentaient d'autres variables initiales (plus d'abus de substances toxiques, durée plus importante, source du traumatisme, etc.) corrélées à un effet moindre.

TOC de l'enfant :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la sertraline (50 - 200 mg/jour) ont été évaluées lors du traitement ambulatoire d'enfants (âgés de 6 à 12 ans) et d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) non déprimés, présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Après une semaine d'induction sous placebo en simple insu, les patients furent assignés par tirage au sort à un traitement de douze semaines à dose flexible, soit par sertraline, soit par placebo. Les enfants (âgés de 6 - 12 ans) ont débuté le traitement à la dose de 25 mg. Les patients du groupe traité par sertraline ont présenté une amélioration significativement supérieure à celle des patients du groupe placebo sur l'échelle CY-BOCS (Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale) (p = 0,005), l'échelle NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p = 0,019), et les échelles d'amélioration CGI (p = 0,002). En outre, une tendance vers une amélioration plus importante dans le groupe sertraline que dans le groupe placebo a également été observée sur l'échelle CGI Sévérité (p = 0,089). Sur l'échelle CY-BOCS, les scores initiaux et leur évolution ultérieure ont été pour le groupe placebo de 22,25 ± 6,15 et – 3,4 ± 0,82, respectivement ; pour le groupe sertraline, les scores initiaux et leur évolution ultérieure ont été de 23,36 ± 4,56 et – 6,8 ± 0,87, respectivement. Au cours d'une analyse *post-hoc*, le pourcentage de répondeurs, définis comme les patients présentant une réduction de 25 % ou plus du score à l'échelle CY-BOCS (le paramètre d'efficacité principal) entre les scores initiaux et de fin d'étude, a été de 53 % dans le groupe traité par sertraline, contre 37 % dans le groupe traité par placebo (p = 0,03).

Aucune donnée à long terme de sécurité d'emploi ou d'efficacité n'est disponible pour cette population pédiatrique.

On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 6 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La sertraline présente des propriétés pharmacocinétiques dose-dépendantes entre 50 et 200 mg. Chez l'homme, après une administration orale unique quotidienne de 50 à 200 mg pendant 14 jours, les concentrations plasmatiques maximales de sertraline ont été atteintes entre 4,5 et 8,4 heures après l'administration quotidienne du médicament.

La biodisponibilité des gélules de sertraline étant augmentée en présence d'aliments, il est recommandé d'administrer la sertraline pendant les repas.

Distribution :

Environ 98 % du médicament circulant sont liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La sertraline subit un métabolisme de premier passage hépatique important.

Sur la base de données cliniques et *in vitro*, il peut être conclu que la sertraline est métabolisée par de multiples voies, y compris le CYP3A4, CYP2C19 (cf Interactions) et CYP2B6. La sertraline et son principal métabolite, desméthylsertraline sont également, *in vitro*, substrats de la P-glycoprotéine.

Élimination :

La demi-vie moyenne de la sertraline est d'environ 26 heures (entre 22 et 36 heures). Conformément à la demi-vie d'élimination terminale, il existe une accumulation d'un facteur d'environ 2 jusqu'aux concentrations à l'état d'équilibre, qui sont atteintes après une semaine d'administrations quotidiennes.

La demi-vie de la N-desméthylsertraline est comprise entre 62 et 104 heures. La sertraline et la N-desméthylsertraline sont toutes les deux fortement métabolisées chez l'homme, et les métabolites résultants sont excrétés dans les fèces et dans l'urine en quantités équivalentes. Seule une petite quantité (moins de 0,2 %) de sertraline sous forme inchangée est excrétée dans l'urine.

Propriétés pharmacocinétiques dans des groupes de patients spécifiques :

- Patients pédiatriques atteints de TOC :
  La pharmacocinétique de la sertraline a été étudiée chez 29 patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans, et chez 32 adolescents âgés de 13 à 17 ans. Les patients ont reçu des doses progressivement croissantes sur 32 jours jusqu'à une dose quotidienne de 200 mg, soit avec une dose initiale de 25 mg et des augmentations par paliers, soit avec une dose initiale ou des paliers de 50 mg. Les schémas posologiques à 25 mg et à 50 mg ont été tolérés de la même manière. A l'état d'équilibre pour la dose de 200 mg, les taux plasmatiques de sertraline du groupe âgé de 6 à 12 ans ont été environ 35 % supérieurs à ceux du groupe âgé de 13 à 17 ans, et 21 % supérieurs à ceux du groupe d'adultes de référence. Aucune différence significative de clairance n'a été observée entre les patients des deux sexes. Une faible dose initiale et des paliers de 25 mg sont donc recommandés chez l'enfant, en particulier ceux de faible poids corporel. Les adolescents peuvent recevoir des doses identiques à celles de l'adulte.
- Adolescents et sujets âgés :
  Le profil pharmacocinétique chez l'adolescent et le sujet âgé ne présente pas de différence significative par rapport à celui observé chez l'adulte âgé de 18 à 65 ans.
- Altération de la fonction hépatique :
  Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la demi-vie de la sertraline est allongée et l'ASC est augmentée d'un facteur 3

(cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/ Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale :
  Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, aucune accumulation significative de sertraline n'a été observée.

Pharmacogénomique :
Les concentrations plasmatiques de sertraline ont été environ 50 % plus élevées chez les métaboliseurs lents *versus* métaboliseurs rapides du CYP2C19. La signification clinique n'est pas claire et la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucune tératogénicité ni aucun effet indésirable sur la fertilité masculine. La fœtotoxicité observée a probablement été liée à la toxicité maternelle. La survie et le poids corporel des petits n'ont été diminués qu'au cours des premiers jours suivant la mise bas. Des données ont montré que la mortalité postnatale précoce était due à l'exposition *in utero* après le jour 15 de gestation.
Les retards de développement post-natal observés chez les petits des femelles traitées ont probablement été dus aux effets sur les mères et sont non significatifs quant au risque humain.
Les données animales obtenues chez les espèces de rongeurs et de non-rongeurs ne révèlent pas d'effets sur la fécondité.

Études chez les animaux juvéniles :
Une étude de toxicologie a été conduite chez des rats juvéniles, au cours de laquelle la sertraline a été administrée par voie orale à des rats mâles et femelles entre J21 et J56 post-partum (à des doses de 10, 40 ou 80 mg/kg/jour), suivie d'une phase de récupération sans traitement jusqu'à J196. Des retards dans la maturation sexuelle sont survenus chez les mâles et les femelles à différentes doses (chez le rat mâle, à la dose de 80 mg/kg et chez les femelles à des doses ⩾ 10 mg/kg). Cependant, malgré ces observations, aucun effet sertraline-dépendant sur les paramètres de la reproduction des rats mâles ou femelles n'a été observé. De plus, une déshydratation, une rhinorrhée purulente et une réduction du gain de poids corporel moyen ont été observées entre J21 et J56 post-partum. Tous les effets cités ci-dessus et liés à l'administration de la sertraline ont été réversibles à un moment donné lors de la phase de récupération sans traitement. La pertinence clinique de ces effets observés chez les rats traités par la sertraline n'a pas été établie.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Gélule à 50 mg :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.
Gélule à 25 mg :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400934034251 (1996, RCP rév 23.02.17) 30 gél 50 mg.
3400934034190 (1996, RCP rév 23.02.17) 28 gél 50 mg.
3400956311880 (2000, RCP rév 23.02.17) 30 gél 25 mg.
3400935562067 (2000, RCP rév 23.02.17) 7 gél 25 mg.
Prix : 8,07 € (28 gélules à 50 mg).
1,93 € (7 gélules à 25 mg).
Remb Séc soc à 65 % dans les indications :
- Épisodes dépressifs majeurs.
- Troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte et les enfants âgés de 6 à 17 ans.
- Prévention des récidives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire (gélule à 50 mg).

Zoloft 25 mg : Non remb Séc soc dans les indications : Prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs, Trouble panique avec ou sans agoraphobie, Trouble anxiété sociale et État de stress post-traumatique.
Zoloft 50 mg : Non remb Séc soc dans les indications : Trouble panique avec ou sans agoraphobie, Trouble anxiété sociale et État de stress post-traumatique.
Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

ZOLTUM ®
oméprazole

FORMES/PRÉSENTATIONS
Gélule gastrorésistante à 10 mg (corps rose opaque portant la mention « 10 » et tête rose opaque marquée « A/OS ») contenant des granulés gastrorésistants : Flacons de 28 et de 30.
Gélule gastrorésistante à 20 mg (corps rose opaque portant la mention « 20 » et tête marron rouge opaque marquée « A/OM ») contenant des granulés gastrorésistants : Flacons de 28 et de 30.

COMPOSITION	*p gélule*
Oméprazole (DCI)	10 mg
ou	20 mg

Excipients (communs) : mannitol, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, phosphate disodique dihydraté, hypromellose, acide méthacrylique - copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30 %, macrogol (glycolpolyéthylène 400), stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* oxyde de fer (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, encre (contenant de la laque, de l'ammoniaque, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E172)), silice colloïdale anhydre, paraffine liquide.
Excipient à effet notoire : lactose (4 mg/gél à 10 mg ; 8 mg/gél à 20 mg).

DC INDICATIONS
Adulte :
- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récidives d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récidives d'ulcères gastriques.
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Utilisation pédiatrique :
Enfants à partir d'un an et de poids ⩾ 10 kg :
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

Enfants de plus de 4 ans et adolescents :
- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori.*

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adultes :
Traitement des ulcères duodénaux :
La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodénal évolutif est 20 mg de Zoltum une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg de Zoltum une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.
CTJ : 0,31 à 1,17 €.

Prévention des récidives des ulcères duodénaux :
Pour la prévention des récidives de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *H. pylori* ou lorsque l'éradication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg de Zoltum une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement des ulcères gastriques :
La dose recommandée est 20 mg de Zoltum une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg de Zoltum une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.
CTJ : 0,31 à 1,17 €.

Prévention des récidives des ulcères gastriques :
Pour la prévention de la récidive chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Zoltum une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de Zoltum une fois par jour.
CTJ : 0,31 à 1,17 €.

***Éradication de H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale :**
Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.
- Zoltum 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, chacun 2 fois par jour pendant une semaine, ou :
- Zoltum 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun 2 fois par jour pendant une semaine, ou :
- Zoltum 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg) chacun des deux 3 fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H. pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété.
CTJ : 0,31 à 1,17 €.

Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS :
Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg de Zoltum une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement.
CTJ : 0,31 à 0,59 €.

Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque :
Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute), la dose recommandée est 20 mg de Zoltum une fois par jour.
CTJ : 0,31 à 0,59 €.

Traitement de l'œsophagite par reflux :
La dose recommandée est 20 mg de Zoltum une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement.
Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg de Zoltum une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.
CTJ : 0,31 à 1,17 €.

Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux :
Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg de Zoltum une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg de Zoltum une fois par jour.
CTJ : 0,29 à 1,17 €.

Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique :
La dose recommandée est 20 mg de Zoltum par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement.
Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg de Zoltum par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées.
CTJ : 0,29 à 0,59 €.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :
Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg de Zoltum. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg de Zoltum par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.
CTJ : 0,31 à 3,51 €.

Population pédiatrique :
Chez l'enfant à partir d'un an et de poids ⩾ 10 kg :
Traitement de l'œsophagite par reflux et traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.
Les posologies recommandées sont les suivantes :

Age	Poids	Posologie
⩾ 1 an	10 à 20 kg	10 mg une fois par jour La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire Coût du traitement journalier : 0,29 à 0,59 €.
⩾ 2 ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire Coût du traitement journalier : 0,31 à 1,17 €.

- Œsophagite par reflux : la durée du traitement est de 4 à 8 semaines.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien : la durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées.

Adolescent et enfant de plus de 4 ans :
Traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori.*
Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.
Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.
Les posologies recommandées sont les suivantes :

Poids	Posologie
15-30 kg	Association avec deux antibiotiques : Zoltum 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément 2 fois/jour pendant 1 semaine Coût du traitement journalier : 0,59 €.
31-40 kg	Association avec deux antibiotiques : Zoltum 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément 2 fois/jour pendant 1 semaine Coût du traitement journalier : 0,61 €.
> 40 kg	Association avec deux antibiotiques : Zoltum 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément 2 fois/jour pendant 1 semaine Coût du traitement journalier : 0,61 €.

Populations particulières :
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (cf Pharmacocinétique).
Sujets âgés :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

MODE D'ADMINISTRATION :
Il est recommandé de prendre les gélules de Zoltum le matin, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées.
Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides : Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire.
Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés gastrorésistants ne doivent pas être mâchés.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- En présence de tout symptôme alarmant (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- L'association concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite (ex : surveillance de la charge virale) est recommandée associée à une augmentation de la dose de l'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.
- L'oméprazole, comme tous les médicaments antisécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine), en raison de l'hypo- ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risques de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12}.
- L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (cf Interactions).
- Interférence avec les tests de laboratoire :
  L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure

initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
- Des cas d'hypomagnésémie sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP. Une hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie.
- Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
- Certains enfants atteints d'affections chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme bien que cela ne soit pas recommandé.
- Zoltum contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'une déficience en LAPP lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés (cf Pharmacodynamie).
- Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.
- Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :
  Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Zoltum. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

DC INTERACTIONS

Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique des autres substances actives :

Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH :

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.
- Nelfinavir, atazanavir : les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de coadministration avec l'oméprazole.
  L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.
  L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.
- Digoxine : un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.
- Clopidogrel : les résultats des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne.
  Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Autres substances actives : l'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie. L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

Substances actives métabolisées par le CYP2C19 :

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19, la métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres antivitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.
- Cilostazol : l'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la Cmax et l'ASC pour le cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.
- Phénytoïne : il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne durant les deux premières semaines qui suivent l'initiation d'un traitement par oméprazole. Si un ajustement de dose de phénytoïne est réalisé, une surveillance et des ajustements de doses successifs peuvent être nécessaires jusqu'à la fin du traitement par oméprazole.

Mécanisme inconnu :
- Saquinavir : il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70 % pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.
- Tacrolimus : l'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.
- Méthotrexate : une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut être nécessaire.

Effets des autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole :

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :

Comme l'oméprazole est métabolisé par CYP2C19 et CYP3A4, des substances actives connues pour inhiber CYP2C19 ou CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent conduire à une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation. L'administration concomitante du voriconazole a entraîné plus d'un doublement de l'exposition à l'oméprazole. L'oméprazole à forte dose a été bien toléré, l'ajustement des doses d'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :

Des substances actives connues pour être inductrices du CYP2C19 ou du CYP3A4 ou des deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

ALLAITEMENT :

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

FERTILITÉ :

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Il est peu probable que Zoltum affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (cf Effets indésirables). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyponatrémie
Indéterminée	Hypomagnésémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), hypocalcémie *, hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilité
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Arthralgies, myalgies
Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Malaise, œdème périphérique
Rare	Augmentation de la sudation

* Une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie.

Population pédiatrique :

La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle.

Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC01).

Mécanisme d'action :

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

Effets pharmacodynamiques :

Tous les effets pharmacodynamiques observés peuvent être expliqués par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion acide.

Effet sur la sécrétion acide gastrique :

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodénal, avec une diminution moyenne de 70 % environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

Une prise orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique ⩾ 3 pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients ayant un ulcère duodénal.

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose-dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie lors du traitement par oméprazole.

Effet sur H. pylori :

H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite atro-

phique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique.
L'éradication de *H. pylori* par l'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastroduodénaux.
Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficaces que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées lors d'une hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.
Autres effets liés à l'inhibition acide :
Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles. La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine, y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.
Pendant le traitement par des médicaments anti-sécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.
Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients (à la fois des adultes et des enfants) traités au long cours avec l'oméprazole.
Population pédiatrique :
Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (1 à 16 ans) atteints d'œsophagite sévère par reflux, l'oméprazole à des doses comprises entre 0,7 et 1,4 mg/kg a amélioré le stade de l'œsophagite dans 90 % des cas et a diminué de manière significative les symptômes de reflux. Au cours d'une étude en simple aveugle, des enfants âgés de 0 à 24 mois ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitation a diminué de 50 % après 8 semaines de traitement, quelle que soit la dose.
Éradication de H. pylori chez l'enfant :
Une étude clinique en double aveugle randomisée (étude Héliot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *H. pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les symptômes dyspeptiques. Cette étude n'apporte aucune information concernant les enfants de moins de 4 ans.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
L'oméprazole et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastrorésistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.
Distribution :
Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.
Biotransformation :
L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.
Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20 % de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents à celle des sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.
Élimination :
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80 % de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.
Linéarité/Non-linéarité :
L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose-ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone). Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.
Populations spécifiques :
- Insuffisance hépatique : le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.
- Insuffisance rénale : la pharmacocinétique de l'oméprazole, incluant la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Sujets âgés : le métabolisme de l'oméprazole est légèrement réduit chez le sujet âgé (75-79 ans).
- Population pédiatrique : au cours du traitement à la posologie recommandée chez l'enfant à partir de 1 an, les concentrations plasmatiques ont été similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible en raison de la faible capacité à métaboliser l'oméprazole.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400934098017 (1996, RCP rév 16.08.17) 28 gél 10 mg.
3400934052750 (1996, RCP rév 16.08.17) 30 gél 10 mg.
3400934097126 (1991, RCP rév 16.08.17) 28 gél 20 mg.
3400941859533 (1991, RCP rév 16.08.17) 30 gél 20 mg.
Prix : 8,19 € (28 gélules à 10 mg).
8,81 € (30 gélules à 10 mg).
8,57 € (28 gélules à 20 mg).
9,22 € (30 gélules à 20 mg).
Remb Séc soc à 65 %.
Flacons de 28 gélules à 10 mg et à 20 mg : Collect.
Flacons de 30 gélules à 10 mg et à 20 mg : Non agréé Collect.

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

Les noms des médicaments supprimés depuis moins de 5 ans figurent dans l'index des médicaments par famille pharmacothérapeutique en début d'ouvrage (section jaune)

ZOMETA ®
acide zolédronique

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution (transparente et incolore) *pour perfusion IV à 4 mg/100 ml :* Flacon de 100 ml, boîte unitaire.

COMPOSITION *p flacon*
Acide zolédronique (DCI) .... 4 mg
(sous forme monohydratée : 4,264 mg/flacon)
Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS
- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) chez des patients adultes.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Zometa doit être uniquement prescrit et administré aux patients par des professionnels de santé qui ont l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse. Les patients traités par Zometa doivent recevoir la notice et la carte patient.
POSOLOGIE :
Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :
Adulte et personne âgée :
La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.
Les patients devront aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.
La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.
Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs :
Adulte et personne âgée :
La dose recommandée dans l'hypercalcémie (calcémie corrigée en fonction de l'albumine ⩾ 12,0 mg/dl ou 3,0 mmol/l) est une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique.
Insuffisance rénale :
Hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) :
Le traitement par Zometa des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant également une atteinte rénale sévère devra être envisagé uniquement après l'évaluation des risques et des bénéfices de ce traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie > 400 µmol/l ou > 4,5 mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs avec une créatininémie < 400 µmol/l ou < 4,5 mg/dl (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :
A l'initiation du traitement par Zometa des patients avec un myélome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance à la créatinine (Clcr) devront être évaluées. La Clcr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. Zometa n'est pas recommandé chez des patients présentant une atteinte rénale sévère avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une Clcr < 30 ml/min pour cette population. Dans les études cliniques menées avec Zometa, les patients ayant une créatininémie > 265 µmol/l ou 3,0 mg/dl étaient exclus.
Chez les patients ayant une fonction rénale normale (définie par une Clcr > 60 ml/min), l'acide zolédronique 4 mg/100 ml solution pour perfusion peut être directement administré sans préparation supplémentaire. Chez les patients avec des métastases osseuses présentant une atteinte rénale légère à modérée avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr de 30 à 60 ml/min, des doses réduites de Zometa sont recommandées (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée de Zometa * (en acide zolédronique)
>60	4,0 mg
50-60	3,5 mg *
40-49	3,3 mg *
30-39	3,0 mg *

* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de 0,66 mg x h/l (pour une Clcr = 75 ml/min), l'objectif étant que, chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites de Zometa permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration de Zometa et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée.
Dans les études cliniques, l'altération de la fonction rénale était définie comme suit :
- une augmentation de 0,5 mg/dl ou 44 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base normale (< 1,4 mg/dl ou < 124 µmol/l) ;
- une augmentation de 1,0 mg/dl ou 88 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base anormale (> 1,4 mg/dl ou > 124 µmol/l).

Dans les études cliniques, le traitement par Zometa était repris uniquement lorsque la valeur de la créatininémie était revenue à la valeur de base ± 10 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le traitement par Zometa devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de l'acide zolédronique chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacodynamie mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intraveineuse.
Zometa 4 mg/100 ml solution pour perfusion doit être administré en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.
Chez les patients ayant une fonction rénale normale, fonction définie par une Clcr > 60 ml/min, l'acide zolédronique 4 mg/100 ml solution pour perfusion, ne doit pas être dilué.
Chez les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée, des doses réduites de Zometa sont recommandées (cf Posologie ci-dessus et Mises en garde/Précautions d'emploi).
Pour la préparation des doses réduites pour les patients ayant une Clcr initiale ⩽ 60 ml/min, se référer au tableau 1 ci-dessous. Retirer du flacon le volume de solution de Zometa indiqué et le remplacer par un volume équivalent de solution injectable de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 5 %.
Tableau 1 : Préparation des doses réduites de Zometa 4 mg/100 ml solution pour perfusion

Clairance de la créatine initiale (ml/min)	50-60	40-49	30-39
Retirer du flacon le volume suivant de Zometa, solution pour perfusion (ml)	12,0	18,0	25,0
Le remplacer avec un volume équivalent de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 5 % (ml)	12,0	18,0	25,0
Dose adaptée (mg d'acide zolédronique dans 100 ml)	3,5	3,3	3,0

Zometa 4 mg/100 ml, solution pour perfusion ne doit pas être mélangée avec d'autres solutions pour perfusion et doit être administrée de manière dissociée des autres perfusions via une ligne séparée.
Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de Zometa.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au principe actif, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Allaitement : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Générales :
Les patients devront être évalués avant l'administration de Zometa pour s'assurer qu'ils sont correctement hydratés.
L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.
Les paramètres métaboliques standards associés à l'hypercalcémie, tels que la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie, doivent être surveillés avec attention après initiation du traitement par Zometa. En cas d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie ou d'hypomagnésémie, un traitement de supplémentation de courte durée peut être nécessaire. Les patients ayant une hypercalcémie non traitée présentent généralement une atteinte de la fonction rénale ; il est donc recommandé de surveiller avec précaution la fonction rénale.
La substance active contenue dans Zometa est identique à celle d'Aclasta (acide zolédronique). Les patients traités par Zometa ne doivent pas être traités par Aclasta ni aucun autre bisphosphonate de manière concomitante, étant donné que les effets de ces associations ne sont pas connus.
Insuffisance rénale :
Les patients ayant une TIH et présentant une altération de la fonction rénale devront être évalués de façon appropriée pour apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement avec Zometa.
La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que l'effet du traitement commence à s'observer au bout de 2 à 3 mois.
Zometa a été associé à des cas de dysfonctionnements rénaux. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale comprennent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples de Zometa et d'autres bisphosphonates, aussi bien que d'autres médicaments néphrotoxiques. Bien que le risque soit réduit en administrant

sur 15 minutes la dose de 4 mg d'acide zolédronique, une altération de la fonction rénale peut cependant se produire. Une altération rénale, une progression de l'insuffisance rénale et un cas de dialyse ont été rapportés chez des patients après une dose initiale ou une seule dose de 4 mg d'acide zolédronique. Des augmentations de la créatininémie peuvent aussi s'observer, quoique moins fréquemment, chez quelques patients qui reçoivent Zometa en administration chronique aux doses recommandées pour la prévention des complications osseuses.

Les patients devront avoir un dosage de leur créatininémie avant chaque administration de Zometa. En cas d'initiation de traitement chez des patients ayant des métastases osseuses et une atteinte rénale légère à modérée, des doses plus faibles d'acide zolédronique sont recommandées. En cas d'altération de la fonction rénale au cours du traitement, Zometa devra être interrompu. Zometa devra être repris uniquement lorsque la créatininémie est revenue à la valeur de base $\pm$ 10 %. Le traitement par Zometa devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

En raison de l'effet potentiel de l'acide zolédronique sur la fonction rénale, du manque de données de tolérance clinique chez des patients ayant avant traitement une atteinte rénale sévère (définie dans les études cliniques par une créatininémie $\geqslant$ 400 µmol/l ou $\geqslant$ 4,5 mg/dl chez des patients ayant une TIH et par une créatininémie $\geqslant$ 265 µmol/l ou $\geqslant$ 3,0 mg/dl chez des patients atteints de pathologie maligne avec atteinte osseuse) et compte tenu des données pharmacocinétiques encore limitées chez les patients ayant au départ une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation de Zometa n'est pas recommandée chez des patients ayant une atteinte rénale sévère.

Insuffisance hépatique :

Les données cliniques disponibles sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, aussi aucune recommandation spécifique ne peut être donnée chez cette population de patients.

Ostéonécrose :

Ostéonécrose de la mâchoire :

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été peu fréquemment rapportée dans les essais cliniques et après la commercialisation chez des patients recevant du Zometa.

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche, sauf en cas de situation d'urgence médicale. Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs appropriés et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par les biphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risques suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de développer une ONM :

- Puissance du biphosphonate (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale) et dose cumulée du biphosphonate.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (cf Interactions), radiothérapie de la tête et du cou, corticostéroïdes.
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, soins dentaires invasifs (tels que des extractions dentaires) et prothèses dentaires mal ajustées.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, ou la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par Zometa. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées uniquement après un examen attentif et à distance des administrations d'acide zolédronique. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Ostéonécrose d'autres sites anatomiques :

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

De plus, des cas sporadiques d'ostéonécrose d'autres sites anatomiques ont été rapportés, y compris de la hanche et du fémur, principalement chez les adultes atteints de cancer traités par Zometa.

Douleurs musculosquelettiques :

Après mise sur le marché, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères ou occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par Zometa. Toutefois, de tels cas n'ont été rapportés que peu fréquemment. Le délai d'apparition des symptômes varie d'un jour à plusieurs mois après le début du traitement. Chez la majorité des patients, ces symptômes ont régressé après l'arrêt du traitement. Une réapparition des symptômes a été observée chez certains patients après la reprise du traitement avec Zometa ou avec un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Hypocalcémie :

Une hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités par Zometa. Des arythmies cardiaques et des effets indésirables neurologiques secondaires à des cas d'hypocalcémie sévère (incluant convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut engager le pronostic vital (cf Effets indésirables). La prudence est conseillée lorsque Zometa est administré en même temps que des médicaments connus pour provoquer une hypocalcémie, car ceux-ci peuvent avoir un effet synergique conduisant à une hypocalcémie sévère (cf Interactions). La calcémie doit être mesurée et l'hypocalcémie doit être corrigée avant le début du traitement par Zometa. Les patients doivent recevoir une supplémentation en calcium et en vitamine D adaptée.

DC INTERACTIONS

Au cours des études cliniques, Zometa a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux classiques, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques couramment utilisés sans survenue d'interactions cliniquement significatives. *In vitro*, l'acide zolédronique ne présente pas de liaison notable aux protéines plasmatiques et n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P_{450} humaines (cf Pharmacocinétique), mais aucune étude clinique d'interaction proprement dite n'a été menée.

La prudence est conseillée lorsque les bisphosphonates sont administrés avec des aminosides, la calcitonine ou des diurétiques de l'anse, puisque ces substances peuvent avoir un effet additif, entraînant un taux plus faible de la calcémie sur des périodes plus longues que celles requises (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La prudence est requise lorsque Zometa est administré avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Il faut aussi prêter attention à la survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement.

Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque d'altération de la fonction rénale peut être augmenté lorsque Zometa est utilisé en association avec la thalidomide.

La prudence est recommandée lorsque Zometa est administré avec des médicaments anti-angiogéniques puisqu'une augmentation de l'incidence des ONM a été observée chez des patients traités de façon concomitante par ces médicaments.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction avec l'acide zolédronique (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Zometa ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse.

ALLAITEMENT :

Il n'est pas établi si l'acide zolédronique est excrété dans le lait maternel. Zometa est contre-indiqué chez la femme qui allaite (cf Contre-indications).

FERTILITÉ :

Les potentiels effets délétères de Zometa sur la fécondité des parents et de la génération F1 ont été évalués chez le rat. Il a été observé des effets pharmacologiques majorés considérés comme liés à l'inhibition du métabolisme du calcium osseux par le produit, résultant en une hypocalcémie péri-parturiente, un effet de classe des biphosphonates, une dystocie et un arrêt anticipé de l'étude. Ainsi il n'a pas été possible d'éliminer un effet de l'acide zolédronique sur la fertilité chez l'homme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des effets indésirables tels que vertiges et somnolence, peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, par conséquent, la prudence est requise avec l'utilisation de Zometa et la conduite ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Il a généralement été rapporté une réaction de phase aiguë dans les trois jours suivant l'administration de Zometa avec des symptômes incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement articulaire consécutif ; ces symptômes se résolvent habituellement en quelques jours (cf Description des effets indésirables sélectionnés).

Les risques importants identifiés avec Zometa dans les indications approuvées sont les suivants : atteinte de la fonction rénale, ostéonécrose de la mâchoire, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le tableau 2.

Tableau des effets indésirables :

Les réactions indésirables suivantes, énumérées dans le tableau 2, ont été collectées à partir des études cliniques et des signalements d'effets indésirables après commercialisation, principalement après l'administration chronique du traitement par l'acide zolédronique 4 mg.

Tableau 2 : Les réactions indésirables sont classées par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10) ; fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100) ; rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Œdème de Quincke (angioneurotique)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
Très rare	Convulsions, hypoesthésie et tétanie (secondairement à l'hypocalcémie)
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale
Rare	Uvéite
Très rare	Épisclérite
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire
Rare	Bradycardie, arythmie cardiaque (secondairement à l'hypocalcémie)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux, bronchoconstriction
Rare	Pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, éruptions cutanées (y compris éruptions érythémateuses et maculaires), transpiration accrue
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée
Peu fréquent	Spasmes musculaires, ostéonécroses de la mâchoire
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) et d'autres sites anatomiques, y compris le fémur et la hanche
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteintes rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie
Rare	Syndrome de Fanconi acquis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, syndrome pseudogrippal (y compris fatigue, frissons, malaise et bouffée vasomotrice)
Peu fréquent	Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (y compris douleurs, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, choc anaphylactique, urticaire
Rare	Symptômes de la réaction de phase aiguë : arthrite et gonflement articulaire
Investigations	
Très fréquent	Hypophosphatémie
Fréquent	Augmentation de la créatininémie et de l'uricémie, hypocalcémie
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypokaliémie
Rare	Hyperkaliémie, hypernatrémie

Description des réactions indésirables sélectionnées :

Atteintes de la fonction rénale :

Des altérations de la fonction rénale ont été signalées sous Zometa. Dans une analyse poolée des données de tolérance provenant des études d'enregistrement réalisées chez les patients ayant des tumeurs malignes d'origine osseuse à un stade avancé traités pour la prévention des événements musculosquelettiques, la fréquence des cas d'insuffisance rénale suspectés d'être en rapport avec Zometa (effets indésirables) était la suivante : myélome multiple (3,2 %), cancer de la prostate (3,1 %), cancer du sein (4,3 %), tumeurs du poumon et autres tumeurs solides (3,2 %). Les facteurs pouvant accroître le risque de détérioration de la fonction rénale sont la déshydratation, les atteintes rénales préexistantes, la répétition des cycles de Zometa ou d'autres biphosphonates, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et un temps de perfusion plus court que celui recommandé. L'altération de la fonction rénale, la progression d'une insuffisance rénale et la dialyse ont été rapportées chez des patients après la première dose ou une unique dose de 4 mg d'acide zolédronique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ostéonécrose de la mâchoire :

Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tel que Zometa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Beaucoup de ces patients étaient également traités par chimiothérapie et corticostéroïdes et présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concernait des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires.

Fibrillation auriculaire :

Au cours d'une étude de 3 ans, randomisée et contrôlée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de 5 mg d'acide zolédronique administré une fois par an versus placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 sur 3862) dans le bras acide zolédronique et de 1,9 % (75 sur 3852) dans le bras placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classé comme événements indésirables graves a été de 1,3 % (51 sur 3862) dans le bras acide zolédronique et 0,6 % (22 sur 3852) dans le bras placebo. Le déséquilibre observé dans cette étude n'a pas été observé dans d'autres études avec l'acide zolédronique, y compris celles avec Zometa (acide zolédronique) 4 mg administré toutes les 3-4 semaines chez les patients traités en oncologie. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires dans cette seule étude clinique n'est pas connu.

Réaction de phase aiguë :

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs des extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement articulaire consécutif. Le délai d'apparition de ces symptômes est $\leqslant$ 3 jours après perfusion de Zometa. L'ensemble de ces symptômes peut être présenté comme des symptômes pseudogrippaux ou post-dose.

Fractures atypiques du fémur :

Après la commercialisation, les effets indésirables suivant ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

Effets indésirables liés à l'hypocalcémie :

L'hypocalcémie est un risque important identifié avec Zometa dans ses indications approuvées. La revue des cas d'hypocalcémie issus des essais cliniques et des cas d'hypocalcémie rapportés depuis la mise sur le marché apporte suffisamment de preuves pour établir le lien entre le traitement par Zometa, la survenue d'une hypocalcémie et l'apparition d'une arythmie cardiaque secondaire. De même, il existe des preuves d'une association entre l'hypocalcémie et des effets neurologiques secondaires rapportés dans ces cas, incluant : convulsions, hypoesthésie et tétanie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après

autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'expérience clinique d'un surdosage aigu de Zometa est limitée. L'administration par erreur de doses d'acide zolédronique allant jusqu'à 48 mg a été rapportée. Les patients qui ont reçu des doses supérieures à celles recommandées (cf Posologie/Mode d'administration) doivent être surveillés attentivement étant donné qu'une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques (incluant le calcium, le phosphore et le magnésium) ont été observées. En présence d'une hypocalcémie, des perfusions de gluconate de calcium doivent être administrées en fonction de la nécessité clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de maladies osseuses, bisphosphonates (code ATC : M05BA08).

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates et agit principalement sur l'os. Il inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os découle de leur forte affinité pour l'os minéralisé, mais le mécanisme moléculaire précis, menant à l'inhibition de l'activité ostéoclastique, n'est pas encore élucidé. Dans les études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse sans effet défavorable sur la formation, la minéralisation ou les propriétés mécaniques de l'os.

En plus d'être un puissant inhibiteur de la résorption osseuse, l'acide zolédronique possède également plusieurs propriétés antitumorales qui pourraient contribuer à son efficacité globale dans le traitement de la maladie métastatique osseuse. Les propriétés suivantes ont été démontrées dans des études précliniques :

- *In vivo :* inhibition de la résorption ostéoclastique osseuse qui altère le microenvironnement médullaire, le rendant moins favorable à la croissance des cellules tumorales, activité anti-angiogénique et activité antalgique.
- *In vitro :* inhibition de la prolifération ostéoblastique, activité cytostatique directe et pro-apoptotique sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anticancéreux, activité anti-adhésion/invasion cellulaire.

Résultats des études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

La première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo comparait 4 mg d'acide zolédronique au placebo dans la prévention des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) chez des patients présentant un cancer de la prostate. L'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients présentant au moins une complication osseuse (SRE), a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 5 mois et a réduit l'incidence annuelle de complications osseuses par patient (taux de morbidité osseuse). L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 36 % du risque de développer des SREs dans le groupe acide zolédronique 4 mg en comparaison avec le groupe placebo. Les patients ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique ont rapporté moins d'augmentation de la douleur que ceux ayant reçu le placebo, avec des différences significatives à 3, 9, 21 et 24 mois. Il y a eu moins de patients traités par l'acide zolédronique 4 mg qui ont souffert de fractures pathologiques. Les effets du traitement étaient moins prononcés chez les patients présentant des lésions blastiques. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau 3.

Dans une seconde étude comprenant des tumeurs solides autres que le cancer du sein ou le cancer de la prostate, l'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients avec au moins une SRE, a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 2 mois et a réduit le taux de morbidité osseuse. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 30,7 % du risque de développer des SREs dans le groupe acide zolédronique en comparaison avec le placebo. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité (patients présentant un cancer de la prostate et recevant une hormonothérapie)

	Toute complication osseuse (TIH incluse)		Fractures*		Radiothérapie osseuse	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	38	49	17	25	26	33
Valeur p	0,028		0,052		0,119	
Médiane de survenue de la 1re complication osseuse (jours)	488	321	NA(1)	NA(1)	NA(1)	640
Valeur p	0,009		0,020		0,055	
Taux de morbidité osseuse	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valeur p	0,005		0,023		0,060	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	36		NApp(2)	NApp(2)	NApp(2)	NApp(2)
Valeur p	0,002		NApp(2)		NApp(2)	

* Incluant les fractures vertébrales et non vertébrales.
** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude.
(1) NA = non atteint.
(2) NApp = non applicable.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité (patients présentant des tumeurs solides autres que cancer du sein ou cancer de la prostate)

	Toute complication osseuse (TIH incluse)		Fractures*		Radiothérapie osseuse	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	39	48	16	22	29	34
Valeur p	0,039		0,064		0,173	
Médiane de survenue de la 1re complication osseuse (jours)	236	155	NA(1)	NA(1)	424	307
Valeur p	0,009		0,020		0,079	
Taux de morbidité osseuse	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valeur p	0,012		0,066		0,099	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	30,7		NApp(2)	NApp(2)	NApp(2)	NApp(2)
Valeur p	0,003		NApp(2)		NApp(2)	

* Incluant les fractures vertébrales et non vertébrales.
** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude.
(1) NA = non atteint.
(2) NApp = non applicable.

Dans une troisième étude de phase III, randomisée, en double aveugle, l'acide zolédronique 4 mg a été comparé à 90 mg de pamidronate administrés toutes les 3 à 4 semaines chez des patients ayant un myélome multiple ou un cancer du sein avec au moins une complication osseuse. Les résultats ont démontré que l'acide zolédronique 4 mg avait une efficacité comparable à 90 mg de pamidronate dans la prévention des complications osseuses. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction significative de 16 % du risque de développer des complications osseuses chez les patients traités par l'acide zolédronique 4 mg en comparaison avec ceux traités par le pamidronate. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité (patients présentant un cancer du sein ou un myélome multiple)

	Toute complication osseuse (TIH incluse)		Fractures*		Radiothérapie osseuse	
	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	48	52	37	39	19	24
Valeur p	0,198		0,653		0,037	
Médiane de survenue de la 1re complication osseuse (jours)	376	356	NA(1)	714	NA(1)	NA(1)
Valeur p	0,151		0,672		0,026	
Taux de morbidité osseuse	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valeur p	0,084		0,614		0,015	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	16		NApp(2)	NApp(2)	NApp(2)	NApp(2)
Valeur p	0,030		NApp(2)		NApp(2)	

* Incluant les fractures vertébrales et non vertébrales.
** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude.
(1) NA = non atteint.
(2) NApp = non applicable.

L'acide zolédronique 4 mg a aussi été étudié dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez 228 patients avec métastases osseuses documentées provenant d'un cancer du sein, pour évaluer l'effet de 4 mg d'acide zolédronique sur l'incidence des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs), déterminée comme le rapport du nombre total de SREs (excluant l'hypercalcémie et ajusté en fonction des fractures antérieures) sur le temps d'exposition au risque. Les patients recevaient 4 mg de d'acide zolédronique ou du placebo toutes les 4 semaines pendant une année. La répartition des patients entre le groupe traité par l'acide zolédronique et le groupe placebo était homogène.

L'incidence des SREs (complication/année-patient) était de 0,628 pour l'acide zolédronique et 1,096 pour le placebo. La proportion de patients avec au moins une SRE (excluant l'hypercalcémie) était de 29,8 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique *versus* 49,6 % pour le groupe placebo (p = 0,003). Le temps médian d'apparition de la première SRE n'était pas encore atteint dans le groupe acide zolédronique à la fin de l'étude et était significativement prolongé par comparaison au placebo (p = 0,007). Dans une analyse d'événements multiples, l'acide zolédronique 4 mg a réduit le risque de SREs de 41 % par comparaison au placebo (risque relatif = 0,59 ; p = 0,019).

Dans le groupe acide zolédronique, une amélioration statistiquement significative du score de douleur (utilisation de la « Brief Pain Inventory » [BPI]) a été observée à 4 semaines et à tous les moments ultérieurs de l'étude, en comparaison au placebo (figure 1). Le score de douleur avec l'acide zolédronique était constamment inférieur à celui observé à l'état initial et il était accompagné d'une tendance à la réduction du score d'analgésie.

Figure 1 : Variations moyennes du score de douleur BPI par rapport à l'état initial. Pour la comparaison des traitements (4 mg d'acide zolédronique *versus* placebo), les différences statistiquement significatives sont annotées d'un astérisque (* p < 0,05).

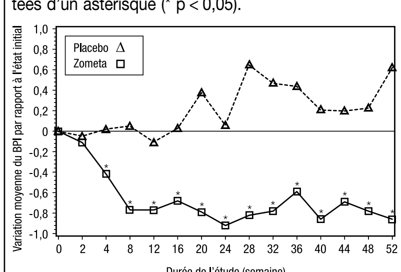

Résultats des études cliniques dans le traitement des hypercalcémies induites par des tumeurs (TIH) :

Les études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) ont démontré que l'effet de l'acide zolédronique est caractérisé par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium. Dans les études phase I de recherche de doses, chez des patients présentant une hypercalcémie légère à modérée secondaire à des tumeurs (TIH), les doses efficaces testées ont été approximativement de 1,2 à 2,5 mg.

Pour évaluer les effets de 4 mg d'acide zolédronique par rapport à 90 mg de pamidronate, les résultats de deux études pivots multicentriques chez des patients ayant une TIH ont été combinés dans une analyse préalablement programmée. Il a été observé une normalisation de la calcémie corrigée plus rapide au 4e jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7e jour avec 4 mg et 8 mg d'acide zolédronique. Les taux de réponse suivants ont été observés :

Tableau 6 : Pourcentage de patients ayant une réponse complète par jour dans les études TIH combinées

	4e jour	7e jour	10e jour
Acide zolédronique 4 mg (N = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
Acide zolédronique 8 mg (N = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
Pamidronate 90 mg (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

* Valeurs p comparées au pamidronate.

Le délai médian de normalisation de la calcémie a été de 4 jours. Le délai médian avant la rechute (réaugmentation de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine ⩾ 2,9 mmol/l) a été de 30 à 40 jours pour les patients traités par l'acide zolédronique *versus* 17 jours pour ceux traités par 90 mg de pamidronate (p = 0,001 pour 4 mg et p = 0,007 pour 8 mg). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'acide zolédronique.

Dans les études cliniques, 69 patients qui ont rechuté ou qui étaient réfractaires au traitement initial (acide zolédronique 4 mg, 8 mg ou pamidronate 90 mg) ont été traités une seconde fois avec 8 mg d'acide zolédronique. Le taux de réponse chez ces patients était environ de 52 %. Puisque ces patients ont été traités de nouveau uniquement par 8 mg d'acide zolédronique, il n'y a pas de données disponibles qui permettent de comparer avec la dose de 4 mg.

Dans les études cliniques réalisées chez des patients avec hypercalcémie induite par des tumeurs, le profil global de tolérance dans les trois groupes de traitement (acide zolédronique 4 mg et 8 mg et pamidronate 90 mg) était similaire en nature et en sévérité.

Population pédiatrique :

Résultats des études cliniques dans le traitement de l'ostéogenèse imparfaite sévère chez les enfants âgés de 1 à 17 ans :

Les effets de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère (types I, III, et IV) ont été comparés avec le pamidronate administré par voie intraveineuse dans une étude internationale, multicentrique, randomisée et en ouvert avec respectivement 74 et 76 patients dans chaque groupe de traitement. La durée du traitement était de 12 mois précédée d'une période de sélection de 4 à 9 semaines pendant laquelle une supplémentation en vitamine D et en calcium a été administrée pendant au moins 2 semaines. Dans le programme clinique, les patients âgés de 1 à 3 ans recevaient 0,025 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,35 mg) tous les 3 mois et les patients âgés de 3 à 17 ans recevaient 0,05 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,83 mg) tous les 3 mois. Une étude d'extension a été menée afin d'examiner la tolérance générale et rénale à long terme de l'acide zolédronique une ou deux fois par an sur une période d'extension de 12 mois de traitement chez les enfants ayant reçu un an de traitement soit par l'acide zolédronique soit par le pamidronate dans l'étude principale.

L'objectif principal de l'étude était le pourcentage de changement de la densité minérale osseuse (DMO) au col fémoral après 12 mois de traitement. Les effets estimés des traitements sur la DMO étaient similaires mais le design de l'essai n'était pas suffisamment robuste pour établir la non infériorité d'efficacité de l'acide zolédronique. En particulier, il n'était pas clairement démontré l'efficacité sur des fractures ou sur la douleur. Des fractures des os longs des extrémités inférieurs ont été rapportés chez approximativement 24 % (fémur) et 14 % (tibia) des patients traités par l'acide zolédronique contre 12 % et 5 % des patients traités par le pamidronate atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, sans tenir compte du type de maladie et de la causalité mais l'incidence moyenne des fractures était comparable chez les patients traités par l'acide zolédronique et chez ceux traités par le pamidronate : 43 % (32/74) contre 41 % (31/76). L'interprétation du risque de fracture est compromis par le fait que les fractures sont des événements indésirables fréquents chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, du fait de la maladie.

Le type d'événements indésirables observés dans cette population était généralement similaire avec ceux précédemment observés chez les adultes ayant un cancer des os avancé (cf Effets indésirables). Les réactions indésirables présentées dans le tableau 7, sont classées par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 : Réactions indésirables observées chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Rhinopharyngite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent Fréquent	Nausées, vomissements Douleurs abdominales
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs des extrémités, arthralgies, douleurs musculosquelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent Fréquent	Fièvre, fatigue Réaction de phase aiguë, douleurs
Investigations	
Très fréquent Fréquent	Hypocalcémie Hypophosphatémie

Les réactions indésirables apparaissant avec des fréquences < 5 % ont été médicalement évaluées et il a été montré que ces cas sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi bien établi de Zometa (cf Effets indésirables).

Chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère, l'acide zolédronique semble être associé à des risques plus prononcés de réaction de phase aiguë, d'hypocalcémie ou de tachycardie inexpliquée, en comparaison au pamidronate, mais cette différence diminue après plusieurs perfusions.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs et dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes de 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ayant des métastases osseuses ont fourni les données pharmacocinétiques suivantes, qui sont dose-indépendantes.

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de l'acide zolédronique ont augmenté rapidement pour atteindre leurs pics à la fin de la perfusion et pour ensuite diminuer rapidement à moins de 10 % du pic après 4 heures et à moins de 1 % du pic après 24 heures, avec une période prolongée ultérieure de concentration très basse, ne dépassant pas 0,1 % du pic avant la seconde perfusion d'acide zolédronique au jour 28.

L'acide zolédronique administré par voie intraveineuse a une élimination triphasique : une disparition rapide biphasique de la circulation sanguine, avec des demi-vies de $t_{½\alpha}$ 0,24 heure et $t_{½\beta}$ 1,87 heure, suivie par une longue phase d'élimination avec une demi-vie d'élimination terminale de $t_{½\gamma}$ 146 heures. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique d'acide zolédronique après administration de doses multiples tous les 28 jours.

L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est excrété sous forme inchangée par voie rénale. Au-delà des 24 premières heures, 39 % ± 16 de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, alors que la quantité restante est principalement liée au tissu osseux. A partir du tissu osseux, il est libéré très lentement dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de 5,04 l/h ± 2,5, est indépendante de la dose et non affectée par le sexe, l'âge, la race et le poids corporel. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30 % de la concentration de l'acide zolédronique en fin de perfusion mais n'a pas modifié l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps.

Comme cela est observé avec les autres bisphosphonates, la variabilité entre les patients des paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique est élevée.

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'acide zolédronique n'est disponible chez les patients ayant une hypercalcémie ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

In vitro, l'acide zolédronique n'inhibe pas les isoenzymes humaines du cytochrome P_{450}, il ne subit pas de biotransformation, et dans les études animales, moins de 3 % de la dose administrée sont retrouvés dans les fèces, suggérant l'absence de rôle significatif de la fonction hépatique dans la pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

La clairance rénale de l'acide zolédronique était corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant 75 % ± 33 de la clairance de la créatinine, qui atteint une moyenne de 84 ml/min ± 29 (extrêmes : 22 et 143 ml/min) chez 64 patients atteints d'un cancer. L'analyse de la population a montré que pour les patients ayant une clairance de la créatinine de 20 ml/min (insuffisance rénale sévère) ou de 50 ml/min (insuffisance rénale modérée), la clairance prédictive correspondante de l'acide zolédronique devrait être respectivement de 37 % ou de 72 % de celle d'un patient ayant une clairance de la créatinine de 84 ml/min. Des données pharmacocinétiques encore limitées sont disponibles uniquement chez des patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Dans une étude réalisée *in vitro*, l'acide zolédronique a montré une affinité faible pour les composants cellulaires du sang humain, avec un rapport moyen entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique de 0,59 dans un intervalle de concentration compris entre 30 ng/ml et 5000 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, avec une fraction libre allant de 60 % à 2 ng/ml d'acide zolédronique à 77 % à 2000 ng/ml d'acide zolédronique.

Populations particulières :

Enfants :

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère suggèrent que la pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez l'enfant âgé de 3 à 17 ans est identique à celle de l'adulte à des taux similaires en mg/kg. L'âge, le poids, le sexe et la clairance de la créatinine semblent ne pas avoir d'effet sur l'exposition à l'acide zolédronique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë :

La dose non létale la plus élevée en administration intraveineuse unique était de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat.

Toxicité subchronique et chronique :

L'acide zolédronique a été bien toléré lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée chez le rat et par voie intraveineuse chez le chien, à des doses inférieures ou égales à 0,02 mg/kg/j pendant 4 semaines. L'administration de 0,001 mg/kg/j par voie sous-cutanée chez le rat et de 0,005 mg/kg une fois tous les 2 à 3 jours par voie intraveineuse chez le chien sur une période allant jusqu'à 52 semaines a été également bien tolérée.

Le résultat le plus fréquent dans les études à doses répétées est une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en cours de croissance à presque toutes les doses, un résultat qui reflète l'activité pharmacologique du produit sur la résorption osseuse.

Les marges de sécurité relatives aux effets rénaux étaient faibles dans les études animales d'administration répétée par voie parentérale et à long terme, mais les doses sans effets adverses observés (NOAEL) à dose unique (1,6 mg/kg) et à doses répétées sur un mois (0,06-0,6 mg/kg/j) n'ont pas montré d'effets rénaux à des doses équivalentes ou excédant la plus forte dose thérapeutique envisagée chez l'homme.

L'administration répétée à plus long terme de doses d'acide zolédronique voisines de la plus forte dose thérapeutique envisageable chez l'homme a produit des effets toxiques sur d'autres organes incluant le tractus gastro-intestinal, le foie, la rate, les poumons, et au niveau du site d'injection IV.

Toxicité sur la reproduction :

L'acide zolédronique est tératogène chez le rat par voie sous-cutanée à des doses ⩾ 0,2 mg/kg. Bien qu'aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'ait été observé chez le lapin, une toxicité maternelle a été mise en évidence. Une dystocie a été observée chez le rat à la plus faible dose testée (0,01 mg/kg de poids corporel).

Mutagenèse et pouvoir carcinogène :

L'acide zolédronique ne s'est pas révélé mutagène au cours des tests de mutagenèse et les études de cancérogenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mis en contact avec des solutions contenant du calcium et il ne doit être mélangé ou administré avec aucun autre produit dans la même ligne de perfusion.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : Flacon non ouvert : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des informations supplémentaires sur la manipulation de Zometa, incluant la préparation des réductions de doses, en utilisant Zometa, flacon prêt à l'emploi, sont fournies en rubrique Posologie/Mode d'administration.

La préparation doit se faire dans des conditions aseptiques. Réservé à un usage unique.

Seule une solution sans particule et sans coloration doit être utilisée.

Il est rappelé aux professionnels de santé que tout produit non utilisé ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU /1/01/176/007 ; CIP 3400921752649 (2011, RCP rév 15.06.17).

Prix : 121,42 € (1 flacon).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 121,42 €. Collect.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : http://www.novartis.fr

ZOMIG ®
ZOMIGORO ®
zolmitriptan

FORMES/PRÉSENTATIONS

Zomig :

Comprimé pelliculé à 2,5 mg (jaune) *:* Boîtes de 6 et de 12, sous plaquette thermoformée, avec pochette.

Zomigoro :

Comprimé orodispersible à 2,5 mg (blanc) : Boîtes de 6 et de 12, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Zomig :	*p cp*
Zolmitriptan (DCI)	2,5 mg

Excipients : lactose anhydre, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* macrogol 8000, Opadry jaune OY-22906 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, oxyde de fer jaune E 172).

Zomigoro :	*p cp*
Zolmitriptan (DCI)	2,5 mg

Excipients : mannitol, cellulose microcristalline, crospovidone, aspartam (E 951), bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, arôme orange-SNO27512.

DC INDICATIONS

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le zolmitriptan ne devra pas être utilisé à visée prophylactique.

Il est recommandé de prendre le comprimé le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée migraineuse. Cependant, le zolmitriptan est aussi efficace lorsqu'il est administré plus tard.

Le zolmitriptan est inefficace lorsqu'il est administré au moment de l'aura. Il est déconseillé de l'administrer au stade de l'aura.

POSOLOGIE :

Adultes :

La dose recommandée pour le traitement de la crise de migraine est de 1 comprimé à 2,5 mg.

CTJ : 1,40 à 1,44 € (cp pellic et cp orodispers).

L'efficacité est significative dans l'heure suivant la prise du comprimé.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Le zolmitriptan pourra être utilisé pour la crise suivante.

Si un patient a été soulagé après la première dose mais que les symptômes de la migraine réapparaissent, un 2e comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 prises.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg par 24 heures.

Comprimé orodispersible :

Le comprimé orodispersible se dissout rapidement dans la bouche et peut être avalé sans eau, permettant une administration précoce.

Le comprimé orodispersible peut être utilisé lorsqu'une boisson n'est pas disponible, ou pour éviter les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner la prise de comprimés avec du liquide.

Toutefois, l'apparition de l'effet pour certains patients peut être retardée en raison de l'absorption plus lente du zolmitriptan sous forme de comprimé orodispersible comparativement au comprimé pelliculé (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

Enfant (de moins de 12 ans) :

L'utilisation de Zomig et de Zomigoro n'est pas recommandée chez les enfants car la sécurité et l'efficacité des comprimés de zolmitriptan n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescent (de 12 à 17 ans) :

L'utilisation de Zomig et de Zomigoro n'est pas recommandée chez les adolescents car l'efficacité de zolmitriptan comprimé n'a pas été démontrée dans un essai clinique contrôlé contre placebo, réalisé chez des patients âgés de 12 à 17 ans.

Sujet âgé (de plus de 65 ans) :

La sécurité et l'efficacité du zolmitriptan chez le sujet de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Insuffisant hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique sévère, la dose maximale à ne pas dépasser par jour sera de 5 mg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans l'insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisant rénal :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament **ne doit jamais être** utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypertension modérée ou sévère et hypertension légère non contrôlée.
- Cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$) ayant été associée à des vasospasmes coronariens, les patients atteints de cardiopathie ischémique ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, Zomig et Zomigoro ne doivent pas être administrés en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal), pathologie artérielle périphérique ou symptômes de pathologie cardiaque ischémique, ou signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Syndrome de Wolff Parkinson White ou troubles du rythme liés à une voie de conduction accessoire, connus.
- Patient avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min.
- Ergotamine ou dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide), sumatriptan, naratriptan et autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1D}$, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline), linézolide : cf Interactions.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (comprimé orodispersible).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le zolmitriptan ne doit être utilisé qu'après un diagnostic certain de migraine.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine, ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves.

Le zolmitriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Des hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes et AVC ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_{1B/1D}$, dont le zolmitriptan.

Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue d'événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC, AIT).

Comme avec les autres agonistes $5\text{-}HT_{1B/1D}$, de très rares cas de vasospasme coronarien, d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique (par exemple tabagisme, utilisation de thérapies de substitution à base de nicotine, hypertension, hyperlipidémie, diabète, hérédité) sans un bilan cardiovasculaire préalable (cf Contre-indications).

Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Après administration, la prise de zolmitriptan, comme celle d'autres agonistes des récepteurs $5\text{-}HT_1$, peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires du produit et des explorations appropriées devront être réalisées.

Comme avec les autres agonistes $5\text{-}HT_{1B/1D}$, des augmentations transitoires de la pression artérielle systémique ont été rapportées chez des patients avec ou sans antécédent d'hypertension. Très rarement, ces élévations de la pression artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives.

Ne pas dépasser la dose recommandée de zolmitriptan.

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée lors de l'utilisation concomitante de triptans et de préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles musculaires) ont été rapportés lors de traitement concomitant par triptan et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si un traitement associant le zolmitriptan et un ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, en cas d'augmentation des doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).

L'utilisation prolongée de tout type de traitement antalgique pour soulager des céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si une telle aggravation apparaît ou est suspectée, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de

céphalée par abus médicamenteux doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.
Comprimé pelliculé : En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectif (iproniazide), IMAO sélectifs A et IMAO sélectifs B (sélégiline) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
- Linézolide (antibactérien) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.
- Vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide) et autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1D} : les données issues de sujets sains suggèrent une absence d'interaction pharmacocinétique ou d'interaction clinique-ment significative entre le zolmitriptan et l'ergotamine. Toutefois, il existe un risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire, et une administration concomitante est contre-indiquée. Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt de l'alcaloïde et la prise du triptan. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise de zolmitriptan avant d'administrer un médicament contenant de l'ergotamine.

A prendre en compte :

- Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire ou de syndrome sérotoninergique.
- Vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (méthylergométrine) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire. L'administration concomitante d'un autre agoniste des récepteurs $5\text{-HT}_{1B/1D}$ doit être évitée dans les 24 heures suivant un traitement par Zomig ou Zomigoro.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.
En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
Dans l'espèce humaine, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du zolmitriptan lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le zolmitriptan pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Chez l'animal, le zolmitriptan est excrété dans le lait.
En l'absence de données spécifiques chez la femme allaitante, l'utilisation de zolmitriptan est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zomig et Zomigoro ont une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sera attirée sur les risques de somnolence ou de vertiges dus à la migraine ou au traitement par le zolmitriptan.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont habituellement transitoires, apparaissent en début de traitement et disparaissent spontanément.
Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geqslant$ 1/10), fréquent ($\geqslant$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geqslant$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geqslant$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Les effets indésirables suivants ont été rapportés après administration de zolmitriptan :

Système classe-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, y compris urticaire, angiœdème, et réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Sensations anormales ou troubles des sensations, étourdissements, céphalées, hyperesthésie, paresthésie, somnolence, sensation de chaleur
Affections cardiaques :	
Fréquent	Palpitations
Peu fréquent	Tachycardie
Très rare	Infarctus du myocarde, angor, vasospasme coronarien
Affections du système vasculaire :	
Peu fréquent	Augmentations légères de la pression artérielle, augmentations transitoires de la pression artérielle systémique
Affections gastro-intestinales :	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausée, vomissement, sécheresse buccale, dysphagie
Très rare	Ischémie ou infarctus (par exemple ischémie intestinale, infarctus intestinal, infarctus splénique) pouvant se présenter sous forme de diarrhée sanglante ou de douleur abdominale
Affections musculosquelettiques et systémiques :	
Fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent	Polyurie, pollakiurie
Très rare	Miction impérieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent	Asthénie, lourdeur, sensation d'oppression, douleur ou pression au niveau de la gorge, du cou, des membres ou de la poitrine

Certains symptômes peuvent faire partie de la crise de migraine.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les volontaires sains recevant des doses orales uniques de 50 mg de zolmitriptan présentent fréquemment une sédation.
La demi-vie d'élimination du zolmitriptan étant de 2,5 à 3 heures (cf Pharmacocinétique), en cas de surdosage, la surveillance des patients devra être poursuivie au moins 15 heures ou tant que les signes ou symptômes persistent.
Il n'existe pas d'antidote spécifique du zolmitriptan. En cas d'intoxication sévère, une surveillance intensive est recommandée, en étant particulièrement attentif à la surveillance et au maintien des fonctions ventilatoire et cardiovasculaire.
L'effet d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur les concentrations sériques du zolmitriptan est inconnu.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_1 (code ATC : N02CC03).
Lors des études précliniques, le zolmitriptan s'est avéré être un agoniste sélectif des récepteurs recombinants humains vasculaires $5\text{-HT}_{1D\alpha}$ et $5\text{-HT}_{1D\beta}$. Le zolmitriptan présente une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Le zolmitriptan ne présente aucune affinité (mesurée par des dosages de radioligands), ni effets pharmacologiques significatifs sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, adrénergiques alpha-1, alpha-2, bêta-1, histaminiques H_1, H_2, muscariniques, dopaminergiques 1 ou 2.
Le système trigéminovasculaire est impliqué dans la physiopathologie de la migraine.
Chez l'animal, le zolmitriptan, grâce à son activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_1, induit une vasoconstriction et une inhibition de la libération du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), du peptide vasoactif intestinal (VIP) et de la substance P. Ces deux effets (vasoconstriction et inhibition de la libération de neuropeptides) sont vraisemblablement à l'origine de l'amélioration des crises de migraine, représentée par une disparition de la douleur et des autres symptômes de la migraine dans l'heure suivant l'administration.
Le zolmitriptan est efficace dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine cataméniale.
Outre ses actions périphériques, le zolmitriptan traverse la barrière hématoméningée et peut accéder ainsi, non seulement aux centres périphériques de la migraine, mais aussi à ceux du tronc cérébral. Il bloque la voie réflexe vasodilatatrice utilisant les fibres orthodromiques du trijumeau et l'innervation parasympathique de la circulation cérébrale, et inhibe ainsi la libération du VIP qui en est le principal neurotransmetteur.
Un essai clinique réalisé chez 696 adolescents migraineux n'a pas montré de supériorité du zolmitriptan en comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, par rapport au placebo. L'efficacité n'a pas été démontrée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale, le zolmitriptan est rapidement absorbé chez l'homme (absorption $\geqslant$ 64 %), avec une biodisponibilité de l'ordre de 40 %.
Après une dose unique comprise entre 2,5 et 50 mg, 75 % de la Cmax sont atteints en moins d'une heure. Les concentrations plasmatiques sont ensuite maintenues pendant 4 à 6 heures.
L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture.
La répétition des prises n'entraîne pas d'accumulation du produit.
Distribution :
Après administration intraveineuse, le volume de distribution est de 2,4 l/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable (25 %).
Biotransformation :
Le zolmitriptan est métabolisé essentiellement au niveau hépatique. Les trois principaux métabolites sont : l'acide indole acétique (principal métabolite urinaire et plasmatique), les analogues N-oxyde et N-desméthyl du zolmitriptan. Ce dernier est le seul métabolite actif, agoniste sérotoninergique 5-HT_{1D}, 2 à 6 fois plus puissant que la molécule mère chez l'animal.
Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ la moitié de celles du zolmitriptan ; il participe vraisemblablement à l'activité thérapeutique du produit.
Élimination :
Plus de 60 % de la dose administrée par voie orale sont retrouvés dans les urines (principalement sous forme d'acide indole acétique) et environ 30 % dans les fèces, sous forme inchangée.
Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale est de 10 ml/min/kg, dont le tiers est représenté par la clairance rénale.
Les demi-vies d'élimination du zolmitriptan et de ses métabolites sont approximativement de 2,5 à 3 heures.
Populations particulières :
La clairance rénale du zolmitriptan et de ses métabolites est réduite (de 7 à 8 fois) chez les patients avec insuffisance rénale modérée à sévère. Cependant, les ASC du zolmitriptan et du métabolite actif sont légèrement supérieures (16 et 35 %, respectivement) et les demi-vies d'élimination sont légèrement augmentées, soit 3 à 3,5 heures. Ces valeurs restent dans les intervalles observés chez le volontaire sain.
Les données restent insuffisantes chez le sujet âgé de plus de 65 ans.
Forme comprimé orodispersible :
La bioéquivalence entre le comprimé orodispersible et le comprimé standard de zolmitriptan a été démontrée en termes d'ASC et de Cmax pour le zolmitriptan et son métabolite actif (183C91) N-déméthylé lors d'une étude de pharmacologie clinique.
Les valeurs de Tmax du métabolite actif N-déméthylé du zolmitriptan sont comparables pour les deux formes : comprimé orodispersible (1 - 6 heures ; médiane 3 heures) et comprimé standard (0,75 - 5 heures ; médiane 3 heures). Le Tmax de zolmitriptan peut être allongé pour le comprimé orodispersible (0,6 - 5 heures ; médiane 3 heures), par rapport au comprimé standard (0,5 - 3 heures ; médiane 1,5 heure). Cependant, les concentrations plasmatiques de zolmitriptan sont comparables pour les deux formes, dans les 45 premières minutes qui suivent l'administration, période essentielle pour l'absorption initiale après l'administration.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Dans le programme d'évaluation de sécurité préclinique, chez le rat à forte dose (400 mg/kg/jour), le zolmitriptan a provoqué une augmentation de la fréquence des adénomes de la thyroïde dont le mécanisme est inconnu.
A 100 mg/kg/jour, une augmentation de la fréquence des tumeurs thyroïdiennes a été notée. A la dose sans effet thyroïdien (25 mg/kg/jour), l'exposition des animaux (ASC) par le zolmitriptan est plus de 80 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose maximale quotidienne recommandée de 10 mg.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimé pelliculé : Pas d'exigences particulières.
Comprimé orodispersible : Contrairement au comprimé standard, sans appuyer sur le blister pour ne pas écraser le comprimé, l'aluminium doit être soulevé comme indiqué sur le blister et le comprimé retiré.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400934453984 (1997, RCP rév 23.02.17) 6 cp pellic.
3400935443090 (2000, RCP rév 23.02.17) 12 cp pellic.
3400935336422 (2000, RCP rév 01.08.13) 6 cp orodispers.
3400935336651 (2000, RCP rév 01.08.13) 12 cp orodispers.
Prix : 8,41 € (6 comprimés pelliculés à 2,5 mg).
17,32 € (12 comprimés pelliculés à 2,5 mg).
8,41 € (6 comprimés orodispersibles à 2,5 mg).
17,32 € (12 comprimés orodispersibles à 2,5 mg).
Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,41 € (6 cp pelliculés), 17,32 € (12 cp pelliculés), 8,41 € (6 cp orodispersibles), 17,32 € (12 cp orodispersibles).
Collect (sauf boîte de 6 comprimés orodispersibles).

AstraZeneca
Tour Carpe Diem. 31, place des Corolles
92400 Courbevoie
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

ZONDAR ®

diacéréine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p gélule*

Diacéréine (DCI) .... 50 mg
Excipients : lactose monohydraté, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine.
Excipient à effet notoire : lactose (240 mg/gélule).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.
Le traitement avec la diacéréine est déconseillé chez les patients atteints de coxarthrose à destruction rapide, car ils sont susceptibles de présenter une réponse plus faible à ce médicament.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans le traitement de l'arthrose.
Voie orale.
Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
La diacéréine est déconseillée chez les patients âgés de plus de 65 ans.
Comme certains patients peuvent présenter des selles molles ou des diarrhées, la dose initiale recommandée est de 50 mg une fois par jour au dîner pendant les 2 à 4 premières semaines de traitement, puis la dose journalière recommandée est de 50 mg deux fois par jour.
Le traitement doit être pris avec des aliments, une gélule au petit-déjeuner et l'autre gélule au dîner. Les gélules doivent être avalées telles quelles, sans les ouvrir, avec un verre d'eau.
Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal modéré, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.
Chez le patient insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les posologies quotidiennes sont à réduire de moitié.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Colopathie organique inflammatoire (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...).
- Syndrome occlusif ou subocclusif.
- Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.
- Hypersensibilité à la rhéine et aux substances d'activité proche.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Épisode actuel et/ou antécédent de maladie hépatique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diarrhée :
La prise de diacéréine entraîne fréquemment des diarrhées (cf Effets indésirables) qui peuvent conduire à une déshydratation et à une hypokaliémie.
En cas de diarrhée, il est recommandé aux patients d'arrêter le traitement avec la diacéréine et de contacter leur médecin afin d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques.
Les patients traités par diurétiques nécessitent des précautions particulières en raison des risques de déshydratation et d'hypokaliémie.
Les patients traités avec des glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doivent également faire l'objet de précautions particulières en cas d'hypokaliémie (cf Interactions).
Éviter la prise concomitante de laxatifs.
Hépatotoxicité :
Des taux élevés d'enzymes hépatiques sériques et des lésions hépatiques aiguës symptomatiques ont été observés avec la diacéréine dans la période post-commercialisation (cf Effets indésirables).
Avant d'initier le traitement avec la diacéréine, le médecin doit interroger le patient sur les comorbidités éventuelles, sur les maladies hépatiques en cours, sur les antécédents hépatiques, et dépister les causes majeures d'atteinte hépatique active. Un diagnostic de maladie hépatique est une contre-indication à l'utilisation de la diacéréine (cf Contre-indications).
Les signes d'atteinte hépatique doivent être surveillés et la diacéréine doit être utilisée avec précaution en cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments entraînant des lésions hépatiques. Il est recommandé aux patients de limiter leur consommation d'alcool pendant le traitement avec la diacéréine.
Le traitement avec la diacéréine doit être arrêté en cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques ou de signes ou symptômes suspectés de lésion hépatique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hépatotoxicité et qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de symptômes évoquant des lésions hépatiques.
Autres mises en gardes :

- Zondar 50 mg, gélule, ne doit pas être administré aux enfants de moins de 15 ans.
- Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium) : diminution de l'absorption digestive de la diacéréine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la diacéréine (plus de 2 heures, si possible).
- Diurétiques et/ou glucosides cardiotoniques : la prise de diacéréine peut entraîner des diarrhées et une hypokaliémie. L'administration concomitante de diurétiques (diurétiques de la branche ascendante de l'anse de Henle et thiazidiques) et/ou glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doit faire l'objet de précautions particulières en raison de l'augmentation du risque d'arythmie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Chez l'animal, une étude expérimentale a montré un retard d'ossification chez le fœtus, dû à un effet maternotoxique à fortes doses.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la diacéréine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il est déconseillé d'administrer ce produit à la femme en période d'allaitement, le passage des dérivés anthraquinoniques dans le lait maternel dans des proportions minimes ayant été mis en évidence dans la littérature.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux :

- Très fréquent (⩾ 1/10) : diarrhée, douleur abdominale.
- Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) : selles fréquentes, flatulence.

En règle générale, ces effets diminuent au cours du traitement. Dans certains cas, la diarrhée est sévère, avec des complications telles qu'une déshydratation et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.

Une pigmentation de la muqueuse rectocolique (mélanose colique) a été rarement observée.

Affections hépatobiliaires :

- Rare (⩾ 1/1000 et < 1/100) : cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques.

Réactions cutanées et sous-cutanées :

- Fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) : prurit, éruptions, eczéma.

Autres :

Une coloration foncée des urines en rapport avec la structure de la molécule et sans valeur pathologique peut être observée.

Données issues de la surveillance post-commercialisation :

Des cas de lésion hépatique aiguë, avec des taux élevés d'enzymes hépatiques ont été rapportés dans la période post-commercialisation avec la diacéréine. La plupart des cas sont apparus au cours des premiers mois de traitement. Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et des symptômes de lésion hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage peut survenir une diarrhée profuse. Un traitement symptomatique sera institué : corriger les troubles hydroélectrolytiques si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiarthrosique (M : muscle et squelette).

La diacéréine est un dérivé anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée.

Elle est anti-inflammatoire à fortes doses, sans effet irritant sur l'estomac.

Son action est lente et apparaît vers le 30e jour de traitement et est significative vers le 45e jour.

L'effet est additif, en association avec les AINS.

In vitro, la diacéréine a montré les propriétés suivantes :

- une inhibition de la phagocytose et de la migration des macrophages,
- une inhibition de la production de l'interleukine 1,
- une réduction de l'activité collagénolytique.

Dans certains modèles, la diacéréine stimule la synthèse des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique.

Une action favorable sur le cartilage a été mise en évidence sur plusieurs modèles animaux.

Une étude multicentrique, randomisée, en double insu (étude Echodiah), visant à évaluer l'effet de la diacéréine sur la progression du pincement articulaire, a été réalisée pendant une durée de 3 ans, chez 507 patients souffrant de coxarthrose. Elle a comparé la prise matin et soir de 50 mg de diacéréine (n = 255) à celle d'un placebo (n = 252).

L'efficacité a été évaluée selon les deux critères principaux suivants :

- pourcentage de patients aggravés radiologiquement (définis par une diminution radiologique de plus de 0,5 mm de l'interligne articulaire) ;
- vitesse annuelle de pincement de l'interligne articulaire (mm/an).

269 patients ont terminé l'étude.

A 3 ans, selon l'analyse en intention de traiter :

- la proportion de patients subissant une progression radiologique de plus de 0,5 mm est significativement moindre dans le groupe diacéréine que dans le groupe placebo (50,7 % *versus* 60,4 %, p = 0,036) ;
- la vitesse annuelle de pincement (0,39 mm/an) n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

La signification clinique de ces résultats en termes de pronostic n'est pas connue.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

- La diacéréine, après absorption orale, subit l'effet de premier passage hépatique et est désacétylée en totalité sous forme de rhéine. Celle-ci est sulfoconjuguée.
  Après absorption d'une dose unique de 50 mg de diacéréine, le pic plasmatique survient en moyenne au bout de 2,5 heures et la Cmax est de l'ordre de 3 mg/l.
  La prise de Zondar 50 mg gélule au cours du repas augmente la biodisponibilité (l'aire sous la courbe augmente de près de 25 %) et l'absorption est retardée.
- Pour des doses comprises entre 50 et 200 mg de Zondar 50 mg gélule en prise unique, tous les paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose.
- La fixation protéique est très élevée (99 %). Il s'agit essentiellement d'une liaison à forte affinité sur l'albumine.
- La demi-vie d'élimination de la rhéine est approximativement de 4,5 heures. La quantité totale excrétée dans les urines est de 30 % environ. La rhéine est éliminée dans les urines à 80 % sous formes sulfo et glucuroconjuguées et à 20 % sous forme inchangée.
- A doses répétées (50 mg x 2 par jour), Zondar 50 mg gélule présente une accumulation faible.
- Chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les aires sous courbe et la demi-vie d'élimination sont doublées et l'élimination urinaire est réduite de moitié.
- Chez les sujets âgés, compte tenu de la bonne tolérance du produit, il n'est pas nécessaire de modifier la dose, malgré l'élimination plus lente.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933553012 (1992, RCP rév 19.01.15).

Non remb Séc soc.

Titulaire de l'AMM : Niverpharm, Buroplus 3 - ZAC de la Clef-Saint-Pierre, 1bis, av Jean-d'Alembert, 78990 Élancourt.

NEGMA

Buroplus 3 - ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1bis, av Jean-d'Alembert. 78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 16
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 23

ZONEGRAN®

zonisamide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 25 mg (avec un logo et « Zonegran 25 » imprimés en noir ; opaque ; corps blanc et tête blanche) *et à 50 mg* (avec un logo et « Zonegran 50 » imprimés en noir ; opaque ; corps blanc et tête grise) : Boîtes de 14, sous plaquettes thermoformées.

Gélule à 100 mg (avec un logo et « Zonegran 100 » imprimés en noir ; opaque ; corps blanc et tête rouge) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION		*p gélule*
Zonisamide (DCI)		25 mg
	ou	50 mg
	ou	100 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline, huile végétale hydrogénée (huile de soja), laurylsulfate de sodium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, dioxyde de titane E 171, gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir E 172, rouge allura AC E 129 (gél à 100 mg), jaune soleil FCF E 110 (gél à 100 mg).

Teneur en rouge allura AC : 0,147 mg/gélule à 100 mg.

Teneur en jaune soleil FCF : 0,002 mg/gélule à 100 mg.

Excipient à effet notoire : huile végétale hydrogénée (huile de soja). Teneur : 0,75 mg/gélule à 25 mg ; 1,5 mg/gélule à 50 mg ; 3 mg/gélule à 100 mg.

DC INDICATIONS

Zonegran est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (cf Pharmacodynamie) ;
- en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Titration et dose d'entretien :

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, particulièrement ceux qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Tableau 1 : Adultes - schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		
Monothérapie			
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6
Épilepsie nouvellement diagnostiquée chez l'adulte	100 mg/jour (1 fois/jour)	200 mg/jour (1 fois/jour)	300 mg/jour (1 fois/jour)
Dose d'entretien habituelle : 300 mg par jour (1 fois/jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalle de 2 semaines jusqu'à une dose maximale de 500 mg.			
Traitement en association			
	Semaine 1	Semaine 2	Semaines 3 à 5
Patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (cf Interactions)	50 mg/jour (dose fractionnée en 2 prises)	100 mg/jour (dose fractionnée en 2 prises)	Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle de 1 semaine
Dose d'entretien habituelle : 300 à 500 mg par jour (1 fois/jour ou en 2 prises).			
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 à 10
Patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4, ou patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	50 mg/jour (dose fractionnée en 2 prises)	100 mg/jour (dose fractionnée en 2 prises)	Augmentation par paliers de 100 mg maximum à intervalle de 2 semaines
Dose d'entretien habituelle : 300 à 500 mg par jour (1 fois/jour ou en 2 prises). Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles.			

Arrêt du traitement par Zonegran :

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lors des études cliniques chez l'adulte, la posologie a été réduite de 100 mg tous les 7 jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques (le cas échéant).

Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières :

Population pédiatrique (à partir de 6 ans) :

Titration et traitement d'entretien :

Zonegran doit être ajouté au traitement en cours chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 2 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, en particulier ceux qui ne reçoivent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur l'encadré de mise en garde pour les patients (dans la notice) relatif à la prévention des coups de chaleur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).

Tableau 2 : Population pédiatrique (à partir de 6 ans) - schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose d'entretien habituelle	
Traitement en association	Semaine 1	Semaines 2 à 8	Patients pesant de 20 à 55 kg *	Patients pesant > 55 kg
Patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (cf Interactions)	1 mg/kg/jour (1 fois/jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d'une semaine	6 à 8 mg/kg/jour (1 fois/jour)	300 à 500 mg/jour (1 fois/jour)
Patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4	Semaines 1 + 2	A partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/jour (1 fois/jour)	300 à 500 mg/jour (1 fois/jour)
	1 mg/kg/jour (1 fois/jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de 2 semaines		

* Remarque : Pour garantir le maintien d'une dose thérapeutique, le poids de l'enfant doit être surveillé et la posologie ajustée en cas de modification du poids jusqu'à 55 kg. Le schéma posologique est de 6 à 8 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 500 mg/jour.

La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n'ont pas encore été établies.

Les données d'études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s'impose donc pour le traitement d'enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg.

Il n'est pas toujours possible d'obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées. Dans ce cas, il est donc recommandé d'arrondir la dose totale de Zonegran à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées (25 mg, 50 mg et 100 mg).

Arrêt du traitement par Zonegran :

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lors des études cliniques chez des patients pédiatriques, la posologie a été réduite d'environ 2 mg/kg tous les 7 jours (conformément au schéma présenté dans le tableau 3).

Tableau 3 : Population pédiatrique (à partir de 6 ans) - schéma de réduction posologique recommandé

Poids	Diminution à intervalle d'une semaine par paliers de :
20-28 kg	25 à 50 mg/jour *
29-41 kg	50 à 75 mg/jour *
42-55 kg	100 mg/jour *
> 55 kg	100 mg/jour *

* Remarque : toutes les doses sont administrées une fois par jour.

Personnes âgées :

Il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez les personnes âgées, et il convient donc d'être prudent lors de l'instauration du traitement chez ces patients. Le profil de sécurité de Zonegran doit également être considéré lors de la prescription de Zonegran (cf Effets indésirables).

Insuffisance rénale :

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale car il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez ces patients et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. Étant donné que le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui présentent une élévation persistante cliniquement significative de la créatinémie. Chez des sujets insuffisants rénaux, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

Insuffisance hépatique :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients présentant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. La prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie.

MODE D'ADMINISTRATION :

Les gélules de Zonegran doivent être administrées par voie orale.

Effet des aliments :

Zonegran peut être pris au cours ou en dehors des repas (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux sulfamides.
- Zonegran contient de l'huile végétale hydrogénée (huile de soja). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éruption cutanée inexpliquée :

> Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement par Zonegran.

L'arrêt de Zonegran doit être envisagé chez les patients qui développent une éruption cutanée inexpliquée. Tous les patients qui développent une éruption cutanée pendant le traitement par Zonegran doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et une prudence particulière est recommandée chez les patients traités en même temps par des médicaments antiépileptiques qui risquent de provoquer des éruptions cutanées.

Crises convulsives à l'arrêt du traitement :

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel de Zonegran chez les patients épileptiques doit se faire de manière progressive pour limiter les risques de crises convulsives à l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'arrêt des médicaments antiépileptiques concomitants une fois les crises contrôlées avec Zonegran administré en association pour pouvoir utiliser Zonegran en monothérapie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'arrêt des autres médicaments antiépileptiques.

Réactions aux sulfamides :

Zonegran est un dérivé du benzisoxazole qui comporte un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves

d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques, et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas.

Des cas d'agranulocytose, de thrombopénie, de leucopénie, d'anémie aplasique, de pancytopénie et de leucocytose ont été signalés. Les données permettant d'évaluer la relation, le cas échéant, entre la dose et la durée du traitement et ces événements sont insuffisantes.

Myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle :

Un syndrome consistant en myopie aiguë associée à un glaucome secondaire par fermeture de l'angle a été rapporté chez des patients adultes et pédiatriques recevant le zonisamide. Les symptômes comprennent l'apparition subite d'une baisse d'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut montrer une myopie, une chambre antérieure peu profonde, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intra-oculaire. Ce syndrome peut être associé à un épanchement supraciliaire entraînant le déplacement vers l'avant du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire par fermeture de l'angle. Les symptômes peuvent survenir dans les quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du traitement. La conduite à tenir inclut l'arrêt du traitement par le zonisamide le plus rapidement possible selon le jugement du médecin traitant et des mesures appropriées pour diminuer la pression intra-oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'hypertonie oculaire, quelque soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves, y compris une perte de vision permanente. La prudence s'impose lors du traitement par le zonisamide chez des patients ayant des antécédents d'affections oculaires.

Idées et comportements suicidaires :

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Zonegran.

Les patients doivent par conséquent être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou comportements suicidaires.

Lithiase rénale :

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colique néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide. Le risque peut également être majoré chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant favoriser la survenue d'une lithiase rénale. L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants.

Acidose métabolique :

Une acidose métabolique hyperchlorémique sans trou anionique (diminution du taux de bicarbonate sérique en dessous des valeurs de référence normales en l'absence d'une alcalose respiratoire chronique) peut survenir lors du traitement par Zonegran. Cette acidose métabolique est causée par la perte rénale de bicarbonate due à l'effet inhibiteur du zonisamide sur l'anhydrase carbonique. Ce déséquilibre électrolytique a été observé lors de l'administration de Zonegran dans les études cliniques contrôlées et après la mise sur le marché. En général, l'acidose métabolique induite par le zonisamide survient en début de traitement, bien qu'elle puisse se développer à tout moment au cours du traitement. Les diminutions du bicarbonate sont généralement légères à modérées (diminution moyenne d'environ 3,5 mEq/l à des doses quotidiennes de 300 mg chez l'adulte) ; dans de rares cas, les patients peuvent présenter des baisses plus sévères. Les pathologies ou traitements qui prédisposent à l'acidose (tels que néphropathie, affections respiratoires sévères, état de mal épileptique, diarrhées, chirurgie, régime cétogène ou médicaments) peuvent avoir des effets additifs à ceux du zonisamide sur la diminution du bicarbonate.

Le risque d'acidose métabolique associé au zonisamide apparaît plus fréquemment et est plus sévère chez les jeunes patients. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées chez les patients sous zonisamide qui présentent des conditions sous-jacentes susceptibles d'augmenter le risque d'acidose, chez les patients qui ont un risque accru de séquelles secondaires à une acidose métabolique et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une acidose métabolique. En cas d'apparition et de persistance d'une acidose métabolique, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou l'arrêt de Zonegran (avec diminution progressive ou réduction à une dose thérapeutique) car une ostéopénie peut se développer. S'il est décidé de poursuivre le traitement par Zonegran chez un patient présentant une acidose persistante, un traitement alcalinisant doit être envisagé.

Zonegran doit être administré avec prudence chez les patients adultes traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate ou l'acétazolamide, car il n'existe pas de données suffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique et Interactions).

Coup de chaleur :

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique pour la mise en garde complète). La prudence doit être exercée chez les patients adultes lorsque Zonegran est prescrit avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).

Pancréatite :

Il est recommandé de surveiller les taux de lipase et d'amylase pancréatiques chez les patients traités par Zonegran qui développent les symptômes et signes cliniques de pancréatite. Si la pancréatite est avérée et en l'absence de toute autre cause manifeste, il est recommandé d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran et d'instaurer un traitement approprié.

Rhabdomyolyse :

Chez les patients sous Zonegran qui présentent des myalgies et/ou une faiblesse musculaire sévères avec ou sans fièvre, il est recommandé de contrôler les marqueurs de l'atteinte musculaire, notamment les taux sériques de créatine kinase et d'aldolase. Si ces taux sont élevés en l'absence d'une autre cause évidente telle que traumatisme ou crises tonico-cloniques, le traitement par Zonegran doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). En cas de traitement par Zonegran, le médecin doit vérifier que sa patiente utilise une méthode contraceptive appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente.

Poids corporel :

Zonegran peut provoquer une perte de poids. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport calorique peuvent être recommandés si le patient perd du poids ou présente une insuffisance pondérale pendant le traitement. En cas de perte de poids importante non souhaitable, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé. Une perte de poids est potentiellement plus grave chez les enfants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).

Population pédiatrique :

Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessus s'appliquent également aux enfants et adolescents. Les mises en garde et précautions d'emploi ci-dessous concernent plus particulièrement les patients pédiatriques.

Hyperthermie et déshydratation :

> Prévention de la chaleur excessive et de la déshydratation chez les enfants :
>
> Zonegran peut diminuer la transpiration et provoquer une chaleur excessive qui, si l'enfant n'est pas traité, peut entraîner des lésions cérébrales et le décès. Le risque est plus élevé chez les enfants, en particulier par temps chaud.
>
> Pendant le traitement par Zonegran, l'enfant :
> - doit se rafraîchir le visage et le corps, en particulier lorsque le temps est chaud ;
> - doit éviter les efforts physiques intenses, en particulier lorsque le temps est chaud ;
> - doit boire beaucoup d'eau fraîche ;
> - ne doit pas prendre les médicaments suivants : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (tels que topiramate et acétazolamide) et agents anticholinergiques (tels que clomipramine, hydroxyzine, diphenhydramine, halopéridol, imipramine et oxybutynine).
>
> **Si l'enfant présente l'un des symptômes suivants, des soins médicaux urgents sont nécessaires :** peau très chaude, avec peu ou pas de transpiration, ou confusion, crampes musculaires, ou fréquence cardiaque ou respiratoire devenant rapide.
> - Placer l'enfant dans un endroit frais, à l'ombre.
> - Rafraîchir la peau de l'enfant avec de l'eau.
> - Faire boire de l'eau fraîche à l'enfant.

Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle ont été décrits, essentiellement chez des patients pédiatriques. Un coup de chaleur nécessitant une hospitalisation a été diagnostiqué chez certains patients. Des cas de coup de chaleur nécessitant une hospitalisation et d'issue fatale ont été rapportés. La plupart des cas de coup de chaleur sont survenus pendant des périodes de temps chaud. Les médecins doivent expliquer aux patients et à leurs proches la gravité éventuelle du coup de chaleur, les situations dans lesquelles il peut survenir et la conduite à tenir en présence de tout signe ou symptôme. Il est nécessaire de recommander aux patients ou à leurs proches de veiller à une bonne hydratation et d'éviter l'exposition à des températures excessives et les efforts physiques intenses en fonction de l'état du patient. Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur les conseils figurant dans la notice relatifs à la prévention de la chaleur excessive et des coups de chaleur chez les enfants. En cas de signes ou symptômes de déshydratation, d'oligohydrose ou d'élévation de la température corporelle, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé. Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments qui prédisposent le patient à des troubles liés à la chaleur, par exemple les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les médicaments ayant une action anticholinergique.

Poids :

Une perte de poids entraînant une dégradation de l'état général et la non-observance du traitement antiépileptique a été associée à une issue fatale (cf Effets indésirables). Zonegran n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant un poids faible (définition selon les catégories d'IMC ajusté en fonction de l'âge de l'OMS) ou une diminution de l'appétit.

L'incidence de diminution du poids est uniforme entre les tranches d'âge (cf Effets indésirables) ; cependant, compte tenu de la gravité potentielle d'une perte de poids chez l'enfant, le poids doit être surveillé dans cette population. Des suppléments nutritionnels ou une augmentation de l'apport alimentaire doivent être envisagés si le gain pondéral du patient n'est pas conforme aux courbes de croissance ; sinon, l'arrêt du traitement par Zonegran doit être envisagé.

Les données des études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence est donc recommandée pour le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus pesant moins de 20 kg. L'effet à long terme d'une perte de poids sur la croissance et le développement chez les patients pédiatriques n'est pas connu.

Acidose métabolique :

Le risque d'acidose métabolique induite par le zonisamide semble être plus fréquent et sévère chez les enfants et adolescents. Une évaluation et une surveillance appropriées du taux de bicarbonate sérique doivent être effectuées dans cette population (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Acidose métabolique pour la mise en garde complète ; cf Effets indésirables pour l'incidence d'hypobicarbonatémie). L'effet à long terme de taux faibles de bicarbonate sur la croissance et le développement n'est pas connu.

Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate et l'acétazolamide (cf Interactions).

Lithiase rénale :

Certains patients pédiatriques ont développé des calculs rénaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Lithiase rénale, pour la mise en garde complète).

Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux et des signes et symptômes associés tels que colique néphrétique, douleur rénale ou douleur lombaire. La lithiase rénale peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Les facteurs de risque de lithiase rénale sont des antécédents de calculs, des antécédents familiaux de lithiase rénale et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire de façon fiable la formation de calculs pendant le traitement par le zonisamide.

L'augmentation de l'apport hydrique et de la diurèse peut contribuer à réduire le risque de formation de calculs, notamment chez les sujets ayant des facteurs prédisposants. Une échographie rénale doit être réalisée à l'appréciation du médecin. Si des calculs rénaux sont détectés, le traitement par Zonegran doit être arrêté.

Anomalies de la fonction hépatique :

Des augmentations des paramètres fonctionnels hépatobiliaires tels que l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), les gamma-glutamyltransférases (GGT) et la bilirubine ont été observées chez des enfants et adolescents, sans profil uniforme dans l'observation de valeurs au-dessus de la limite supérieure de la normale. Néanmoins, en cas de suspicion d'un trouble hépatique, il convient d'effectuer un bilan hépatique et d'envisager l'arrêt du traitement par Zonegran.

Fonctions cognitives :

Les troubles cognitifs chez les patients épileptiques ont été associés à la pathologie sous-jacente et/ou à l'administration d'un traitement antiépileptique. Dans une étude contrôlée du zonisamide *versus* placebo menée chez des enfants et adolescents, le pourcentage de patients présentant des troubles cognitifs était numériquement supérieur dans le groupe zonisamide par rapport au groupe placebo.

Excipients :

Les gélules de Zonegran 100 mg contiennent un colorant jaune appelé jaune soleil FCF (E 110) et un colorant rouge appelé rouge allura AC (E 129), qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Effet de Zonegran sur les isoenzymes du cytochrome P450 :

Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ne montrent pas d'inhibition, ou une inhibition faible (inférieure à 25 %), des isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 à des concentrations de zonisamide environ deux fois supérieures ou plus aux concentrations sériques libres cliniquement efficaces. Par conséquent, il est peu probable que Zonegran affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments par des mécanismes faisant intervenir le cytochrome P450, comme cela a été démontré *in vivo* pour la carbamazépine, la phénytoïne, l'éthinylestradiol et la désipramine.

Risques d'interaction de Zonegran avec d'autres médicaments :

- Médicaments antiépileptiques : chez les patients épileptiques, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas provoqué d'effets pharmacocinétiques cliniquement significatifs sur la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne ou le valproate de sodium.
- Contraceptifs oraux : dans les études cliniques menées sur des sujets sains, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinylestradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné.
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :
  Zonegran doit être utilisé avec précaution chez les patients adultes recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, tels que le topiramate et l'acétazolamide, car les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une interaction pharmacodynamique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Chez les patients pédiatriques, Zonegran ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate et l'acétazolamide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Population pédiatrique).
- Substrats de la P-gp : une étude *in vitro* a montré que le zonisamide est un faible inhibiteur de la P-gp (MDR1) avec une CI_{50} de 267 µmol/l et qu'il peut théoriquement affecter la pharmacocinétique des substances qui sont des substrats de la P-gp. Il est recommandé d'être prudent lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le zonisamide ou d'une modification de la dose de zonisamide chez les patients qui reçoivent également des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (ex. digoxine, quinidine).

Risque d'interactions médicamenteuses sur Zonegran :

Dans des études cliniques, l'administration concomitante de lamotrigine n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique du zonisamide. L'association de Zonegran avec d'autres médicaments qui peuvent induire une lithiase urinaire peut augmenter le risque d'apparition de calculs rénaux ; l'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

Le zonisamide est métabolisé en partie par le CYP3A4 (clivage réducteur) ainsi que par les N-acétyl-transférases et par conjugaison avec l'acide glucuronique ; les substances qui peuvent avoir un effet inducteur ou inhibiteur sur ces enzymes peuvent donc affecter la pharmacocinétique du zonisamide :

- Induction enzymatique : l'exposition au zonisamide est inférieure chez les patients épileptiques qui reçoivent des inducteurs du CYP3A4, par exemple phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital. Il est peu probable que ces effets soient cliniquement significatifs lorsque Zonegran est ajouté au traitement en cours ; cependant, les concentrations de zonisamide peuvent être modifiées en cas d'arrêt, d'ajustement de la posologie ou d'instauration d'un traitement par des antiépileptiques ou d'autres médicaments inducteurs du CYP3A4, et il peut être nécessaire, dans ce cas, d'adapter la posologie de Zonegran. La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et les posologies de Zonegran et des autres substrats du CYP3A4 doivent être adaptées en conséquence.
- Inhibition du CYP3A4 : sur la base des données cliniques, les inhibiteurs connus du CYP3A4, spécifiques et non spécifiques, ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les paramètres d'exposition pharmacocinétique du zonisamide. L'administration à l'état d'équilibre de kétoconazole (400 mg/jour) ou de cimétidine (1200 mg/jour) n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du zonisamide administré en dose unique à des volontaires sains. Par conséquent, il ne devrait pas être nécessaire de modifier les posologies de Zonegran en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs connus du CYP3A4.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zonegran et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Zonegran chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Zonegran ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue selon l'avis du médecin, et uniquement si celui-ci considère que le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus. La nécessité d'un traitement antiépileptique doit être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. Une surveillance étroite est recommandée en cas de traitement par Zonegran.

Un avis spécialisé doit être donné aux femmes qui envisagent une grossesse pour déterminer le traitement optimal pendant leur grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent recevoir l'avis d'un spécialiste en ce qui concerne les effets possibles de Zonegran sur le fœtus et le rapport bénéfice/risque doit être examiné avec la patiente avant l'instauration du traitement. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un médicament antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et une anomalie du tube neural. Un traitement comportant plusieurs médicaments antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales comparativement à une monothérapie.

Le traitement antiépileptique doit toujours être arrêté progressivement pour éviter les crises de rebond, qui peuvent avoir des conséquences graves pour la mère et pour l'enfant.

ALLAITEMENT :

Le zonisamide est excrété dans le lait maternel ; la concentration dans le lait est similaire à celle observée dans le plasma. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zonegran. Compte tenu de la persistance prolongée dans l'organisme, l'allaitement ne doit être repris qu'un mois après l'arrêt du traitement par Zonegran.

FERTILITÉ :

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du zonisamide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des paramètres de fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, dans la mesure où certains patients peuvent éprouver une somnolence ou des difficultés de concentration, notamment au début du traitement ou après une augmentation de la dose, les patients doivent être avertis qu'ils doivent être prudents en cas d'activités qui exigent une grande vigilance, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Lors des études cliniques, Zonegran a été administré à plus de 1200 patients, dont plus de 400 ont reçu le médicament pendant un an au moins. Il existe de plus une grande expérience post-commercialisation du zonisamide au Japon depuis 1989 et aux États-Unis depuis 2000.

A noter que Zonegran est un dérivé du benzisoxazole contenant un groupement sulfamide. Les effets indésirables graves d'origine immunitaire qui sont associés aux médicaments contenant un groupement sulfamide incluent des éruptions cutanées, des réactions allergiques et des troubles hématologiques graves, dont des anémies aplasiques, pouvant être fatales dans de très rares cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études contrôlées de Zonegran administré en association ont été somnolence, vertiges et anorexie. Dans une étude randomisée contrôlée visant à comparer le zonisamide en monothérapie à la carbamazépine à libération prolongée, les effets indésirables les plus fréquents ont été une diminution du taux de bicarbonates, une diminution de l'appétit et une perte de poids. L'incidence de taux sériques de bicarbonate anormalement faibles (diminution à moins de 17 mEq/l et de plus de 5 mEq/l) a été de 3,8 %. L'incidence de diminutions marquées du poids de 20 % ou plus a été de 0,7 %.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables associés à Zonegran qui ont été observés lors des études cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont présentées comme suit : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les études cliniques du traitement en association et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA) Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie, infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Ecchymose
Très rare	Agranulocytose, anémie aplasique, leucocytose, leucopénie, adénopathie, pancytopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Peu fréquent	Hypokaliémie
Très rare	Acidose métabolique, acidose rénale tubulaire
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Agitation, irritabilité, états confusionnels, dépression
Fréquent	Labilité émotionnelle, anxiété, insomnies, troubles psychotiques
Peu fréquent	Colère, agressivité, idées suicidaires, tentative de suicide
Très rare	Hallucinations
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Ataxie, vertiges, troubles de la mémoire, somnolence
Fréquent	Bradyphrénie, troubles de l'attention, nystagmus, paresthésies, troubles d'élocution, tremblement
Peu fréquent	Convulsions
Très rare	Amnésie, coma, crises tonicocloniques, syndrome myasthénique, syndrome malin des neuroleptiques, état de mal épileptique
Affections oculaires	
Très fréquent	Diplopie
Très rare	Glaucome par fermeture de l'angle, douleur oculaire, myopie, vision floue, baisse d'acuité visuelle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Dyspnée, pneumonie de déglutition, troubles respiratoires, pneumopathie d'hypersensibilité
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dyspepsie, nausées
Peu fréquent	Vomissements
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Cholécystite, lithiase biliaire
Très rare	Atteinte hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée, prurit, alopécie
Très rare	Anhidrose, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Lithiase rénale
Peu fréquent	Calculs urinaires
Très rare	Hydronéphrose, insuffisance rénale, anomalies urinaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, syndrome pseudogrippal, fièvre, œdème périphérique
Investigations	
Très fréquent	Diminution des bicarbonates
Fréquent	Perte de poids
Très rare	Élévation de la créatine-kinase (CK), hypercréatininémie, augmentation de l'urée sanguine, anomalies du bilan hépatique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très rare	Coup de chaleur

Des cas isolés de mort subite inexpliquée chez des patients épileptiques (SUDEP : *Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients*) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés dans une étude randomisée contrôlée en monothérapie comparant le zonisamide à la carbamazépine à libération prolongée

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)* Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection des voies urinaires, pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Peu fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agitation, dépression, insomnies, labilité émotionnelle, anxiété
Peu fréquent	États confusionnels, psychose aiguë, agressivité, idées suicidaires, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Ataxie, vertiges, troubles de la mémoire, somnolence, bradyphrénie, troubles de l'attention, paresthésies
Peu fréquent	Nystagmus, troubles d'élocution, tremblement, convulsions
Affections oculaires	
Fréquent	Diplopie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Troubles respiratoires
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Cholécystite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Peu fréquent	Prurit, ecchymose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, fièvre, irritabilité
Investigations	
Très fréquent	Diminution des bicarbonates
Fréquent	Perte de poids, élévation du taux sanguin de créatinine kinase (CK), élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Anomalies de l'analyse d'urine

* MedDRA version 13.1.

Informations complémentaires pour les populations particulières :

Sujets âgés :

Une analyse combinée des données de sécurité chez 95 patients âgés a montré une fréquence de notification d'œdème périphérique et de prurit relativement plus élevée que dans la population adulte.

L'examen des données de pharmacovigilance semble indiquer que les patients âgés de 65 ans et plus signalent une plus grande fréquence des effets suivants par rapport à la population générale : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM).

Population pédiatrique :

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, le profil d'effets indésirables du zonisamide chez les patients âgés de 6 à 17 ans est similaire à celui observé chez les adultes. Sept décès (1,5 % ; 14,6/1000 années-patients) ont été rapportés chez 465 patients inclus dans la base de données de pharmacovigilance pédiatrique (dont 67 patients supplémentaires de la phase d'extension de l'étude clinique contrôlée) : 2 cas d'état de mal épileptique, dont l'un était lié à une perte de poids sévère (10 % en trois mois) chez un patient en sous-poids, ayant entraîné la non-observance du traitement, 1 cas de traumatisme crânien/hématome cérébral et 4 cas de décès chez des patients présentant des déficits neurologiques fonctionnels préexistants dus à différentes causes (2 cas de septicémie et défaillance viscérale secondaires à une pneumonie, 1 cas de SUDEP et 1 traumatisme crânien). Au total, 70,4 % des patients pédiatriques ayant reçu le zonisamide dans l'étude contrôlée ou dans son extension en ouvert ont présenté au moins une valeur du bicarbonate inférieure à 22 mmol/l pendant le traitement. La durée de l'hypobicarbonatémie a également été longue (médiane, 188 jours).

Une analyse combinée des données de sécurité chez 420 patients pédiatriques (183 patients âgés de 6 à 11 ans et 237 patients âgés de 12 à 16 ans, avec une durée d'exposition moyenne d'environ 12 mois) a montré une fréquence de notification de pneumonie, de déshydratation, d'hypohidrose, d'anomalies du bilan hépatique, d'otite moyenne, de pharyngite, de sinusite et infection des voies respiratoires supérieures, de toux, d'épistaxis et rhinite, de douleurs abdominales, de vomissements, d'éruption cutanée et eczéma et de fièvre relativement plus élevée que dans la population adulte (en particulier chez les patients âgés de moins de 12 ans) et, avec une incidence faible, d'amnésie, d'augmentation de la créatinine, d'adénopathie et de thrombopénie. L'incidence de diminution ⩾ 10 % du poids a été de 10,7 % (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Certains cas de perte de poids ont été accompagnés d'un retard de la transition au stade de Tanner suivant et du développement osseux.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Des cas de surdosages accidentels et intentionnels ont été décrits chez des patients adultes et pédiatriques. Dans certains cas, le surdosage a été asymptomatique, notamment en cas de vomissements ou de lavage gastrique précoces. Dans d'autres cas, le surdosage s'est accompagné de symptômes tels que somnolence, nausées, gastrite, nystagmus, myoclonies, coma, bradycardie, diminution de la fonction rénale, hypotension et dépression respiratoire. Une concentration plasmatique très élevée de zonisamide (100,1 µg/ml) a été observée 31 heures environ après qu'un patient a pris des doses excessives de Zonegran et de clonazépam ; le surdosage a provoqué un coma et une dépression respiratoire, mais le patient a repris connaissance cinq jours plus tard, sans séquelles.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques pour les surdosages de Zonegran. En cas de suspicion de surdosage récent, il peut être indiqué de pratiquer un lavage gastrique ou de déclencher des vomissements, en prenant les précautions habituelles pour protéger les voies aériennes. Il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien des fonctions vitales, avec monitorage fréquent des signes vitaux et surveillance étroite du patient. Le zonisamide possède une demi-vie d'élimination longue et ses effets peuvent donc être durables. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée formellement pour le traitement d'un surdosage, l'hémodialyse a fait baisser les concentrations plasmatiques de zonisamide chez un patient présentant une diminution de la fonction rénale, et elle peut être envisagée pour le traitement d'un surdosage en cas d'indication clinique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX15).

Le zonisamide est un dérivé du benzisoxazole. C'est un antiépileptique avec une faible activité anhydrase carbonique in vitro. Sa structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du zonisamide n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Le zonisamide possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.

Effets pharmacodynamiques :

L'effet anticonvulsivant du zonisamide a été évalué sur différents modèles, chez plusieurs espèces présentant des crises induites ou naturelles, et le zonisamide semble agir comme un antiépileptique à large spectre chez ces modèles. Le zonisamide prévient les convulsions lors du test de l'électrochoc maximal et limite l'extension de la crise, notamment la propagation des convulsions du cortex à la structure subcorticale et il supprime l'activité focale épileptogène. Toutefois, contrairement à la phénytoïne et à la carbamazépine, le zonisamide agit essentiellement sur les crises ayant pour origine le cortex.

Efficacité et sécurité cliniques :

Monothérapie dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire :

L'efficacité du zonisamide en monothérapie a été établie lors d'une étude de non-infériorité à la carbamazépine à libération prolongée (LP) en double aveugle, en groupes

parallèles, menée chez 583 patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec ou sans crises généralisées tonico-cloniques secondaires. Les patients randomisés à la carbamazépine ou au zonisamide ont reçu le traitement pendant une durée allant jusqu'à 24 mois en fonction de la réponse. La posologie a été augmentée jusqu'à la dose cible initiale de 600 mg de carbamazépine ou 300 mg de zonisamide. Chez les patients présentant une crise convulsive, la posologie était augmentée à la dose cible suivante, soit 800 mg de carbamazépine ou 400 mg de zonisamide. Si les patients présentaient une nouvelle crise, la posologie était augmentée à la dose cible maximale de 1200 mg de carbamazépine ou 500 mg de zonisamide. Les patients n'ayant pas présenté de crise pendant 26 semaines à un palier de dose cible ont poursuivi le traitement à cette dose pendant 26 semaines de plus.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude 310 en monothérapie

	Zonisamide	Carbamazépine		
	n (Population ITT)			
	281	300	Diff	IC à 95 %
Absence de crise pendant 6 mois				
Population PP *	79,4 %	83,7 %	- 4,5 %	- 12,2 % ; 3,1 %
Population ITT :	69,4 %	74,7 %	- 6,1 %	- 13,6 % ; 1,4 %
- ⩽ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	71,7 %	75,7 %	- 4,0 %	- 11,7 % ; 3,7 %
- > 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	52,9 %	68,9 %	- 15,9 %	- 37,5 % ; 5,6 %
Absence de crise pendant 12 mois				
Population PP	67,6 %	74,7 %	- 7,9 %	- 17,2 % ; 1,5 %
Population ITT :	55,9 %	62,3 %	- 7,7 %	- 16,1 % ; 0,7 %
- ⩽ 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	57,4 %	64,7 %	- 7,2 %	- 15,7 % ; 1,3 %
- > 4 crises pendant la période initiale de 3 mois	44,1 %	48,9 %	- 4,8 %	- 26,9 % ; 17,4 %
Sous-types de crises (absence de crise pendant 6 mois - population PP)				
Toutes crises partielles :	76,4 %	86,0 %	- 9,6 %	- 19,2 % ; 0,0 %
- Partielles simples	72,3 %	75,0 %	- 2,7 %	- 20,0 % ; 14,7 %
- Partielles complexes	76,9 %	93,0 %	- 16,1 %	- 26,3 % ; -5,9 %
Tout type de crises tonicocloniques généralisées :	78,9 %	81,6 %	- 2,8 %	- 11,5 % ; 6,0 %
- Tonicocloniques secondaires	77,4 %	80,0 %	- 2,6 %	- 12,4 % ; 7,1 %
- Tonicocloniques généralisées	85,7 %	92,0 %	- 6,3 %	- 23,1 % ; 10,5 %

PP = population per protocole ; ITT = population en intention de traiter.

* Critère principal.

En association dans le traitement chez l'adulte de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation :

Chez les adultes, l'efficacité de Zonegran a été démontrée lors de quatre études en double aveugle contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, au cours desquelles Zonegran a été administré à raison d'un ou deux fois par jour. Ces études montrent que la réduction médiane de la fréquence des crises partielles est proportionnelle à la dose de Zonegran, avec un effet maintenu à des doses de 300 à 500 mg par jour.

Population pédiatrique :

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation chez les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) :

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 ans et plus), l'efficacité du zonisamide a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, menée chez 207 patients ayant été traités pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines. Une réduction ⩾ 50 % par rapport au début de l'étude de la fréquence des crises pendant la période de traitement à dose stable de 12 semaines a été observée chez 50 % des patients traités par le zonisamide et 31 % de ceux recevant le placebo.

Les effets indésirables spécifiques observés dans les études pédiatriques ont été : diminution de l'appétit et perte de poids, diminution du taux de bicarbonate, augmentation du risque de calculs rénaux et de déshydratation. Tous ces effets, et en particulier la perte de poids, peuvent avoir des conséquences délétères sur la croissance et le développement et entraîner une dégradation de l'état général. Globalement, les données concernant les effets à long terme sur la croissance et le développement sont limitées.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après administration orale, le zonisamide est presque complètement absorbé, les pics sériques ou plasmatiques étant généralement atteints en 2 à 5 heures. Le métabolisme de premier passage est considéré comme négligeable. La biodisponibilité absolue est estimée à près de 100 %. La biodisponibilité orale n'est pas affectée par les aliments, mais le délai d'obtention des concentrations maximales plasmatiques et sériques peut être prolongé.

Les valeurs ASC et C_{max} du zonisamide augmentent de manière pratiquement linéaire après administration d'une dose unique allant de 100 mg à 800 mg ou de doses répétées allant de 100 mg à 400 mg. L'augmentation à l'état d'équilibre a été légèrement supérieure à ce qui était attendu pour la dose utilisée, probablement en raison de la liaison saturable du zonisamide aux érythrocytes. L'état d'équilibre a été atteint en 13 jours. Une accumulation légèrement supérieure à ce qui était attendu est observée après administration d'une dose unique.

Distribution :

Chez l'homme, le zonisamide est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 40 à 50 %, et des études in vitro montrent que cette liaison n'est pas affectée par la présence de différents agents antiépileptiques (à savoir phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et valproate de sodium). Le volume de distribution apparent est d'environ 1,1 à 1,7 l/kg chez l'adulte, ce qui indique que le zonisamide a une large distribution tissulaire. Les rapports érythrocytes/plasma sont voisins de 15 à faibles concentrations et de 3 à des concentrations plus élevées.

Biotransformation :

Le zonisamide est métabolisé essentiellement par un mécanisme de clivage réducteur par le CYP3A4 de l'anneau benzisoxazole de la molécule mère pour former le 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP), ainsi que par N-acétylation. La molécule mère et le SMAP peuvent de plus faire l'objet d'une glucuroconjugaison. Les métabolites, qui n'ont pas pu être détectés dans le plasma, sont dépourvus d'action anticonvulsivante. Le zonisamide ne semble pas induire son propre métabolisme.

Élimination :

Après administration orale, la clairance apparente du zonisamide à l'état d'équilibre est d'environ 0,7 l/h, et la demi-vie d'élimination terminale d'environ 60 heures en l'absence d'inducteurs du CYP3A4. La demi-vie d'élimination est indépendante de la dose, et elle n'est pas affectée par des administrations répétées. La variation des concentrations sériques ou plasmatiques entre deux prises est faible (inférieure à 30 %). L'excrétion des métabolites du zonisamide et du médicament sous forme inchangée se fait principalement par la voie urinaire. La clairance rénale du zonisamide sous forme inchangée est relativement faible (3,5 ml/min environ) ; 15 à 30 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité :

L'exposition au zonisamide augmente au cours du temps jusqu'à ce que l'état d'équilibre soit atteint, en 8 semaines environ. Si l'on compare la même dose, les sujets d'un poids supérieur semblent avoir des concentrations sériques plus basses à l'état d'équilibre mais cet effet est relativement modeste. L'âge (12 ans et plus) et le sexe, après ajustement en fonction du poids, n'ont pas d'effet apparent sur l'exposition au zonisamide chez des patients épileptiques pendant l'administration à l'état d'équilibre. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose des antiépileptiques, y compris des inducteurs du CYP3A4.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

Le zonisamide diminue la fréquence moyenne des crises par période de 28 jours et la diminution est proportionnelle (log-linéaire) à la concentration moyenne du médicament.

Populations particulières :

- Chez des patients présentant une insuffisance rénale, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration).
- Patients présentant une insuffisance hépatique : il n'existe pas d'études suffisantes de la pharmacocinétique du zonisamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique.
- Personnes âgées : aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zonisamide n'a été observée entre des sujets jeunes (21 à 40 ans) et des sujets âgés (65 à 75 ans).
- Population pédiatrique (5-18 ans) : des données limitées indiquent qu'après l'obtention d'un état d'équilibre suivant l'administration de doses de 1 mg/kg, 7 mg/kg ou 12 mg/kg par jour en plusieurs prises, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant et l'adolescent sont comparables à ceux observés chez l'adulte, après ajustement en fonction du poids.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des modifications hépatiques (hépatomégalie, coloration brun foncé, légère augmentation de volume des hépatocytes avec corps lamellaires concentriques dans le cytoplasme et vacuolisation cytoplasmique), associées à une augmentation du métabolisme, ont été observées chez le chien à des niveaux d'exposition comparables à l'utilisation en clinique, mais non dans les études cliniques.

Aucune génotoxicité ni potentiel cancérogène n'ont été observés avec le zonisamide.

Le zonisamide a provoqué des anomalies du développement chez la souris, le rat et le chien, et il a été embryolétal chez le singe lorsqu'il a été administré pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme.

Dans une étude de toxicité orale à doses répétées chez le rat juvénile, à des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les patients pédiatriques recevant la dose maximale recommandée, des diminutions du poids et des modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques et des modifications du comportement ont été observées. Les modifications des paramètres rénaux histopathologiques et cliniques ont été considérées comme étant liées à l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le zonisamide. Les effets à ce palier de dose ont été réversibles pendant la période de récupération. A une dose plus élevée (exposition systémique représentant 2 à 3 fois l'exposition thérapeutique), les effets histopathologiques rénaux ont été plus sévères et n'ont été que partiellement réversibles. La plupart des effets indésirables constatés chez le rat juvénile ont été comparables à ceux observés dans les études de toxicité à doses répétées du zonisamide chez le rat adulte, mais des gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires du rein et une hyperplasie transitionnelle n'ont été observées que dans l'étude chez le rat juvénile. A cette dose élevée, les rats juvéniles ont présenté une diminution des paramètres de croissance, d'apprentissage et de développement. Ces effets ont été considérés comme étant probablement liés à la diminution du poids corporel et aux effets pharmacologiques excessifs du zonisamide à la dose maximale tolérée.

Chez la rate, une diminution du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation a été observée à des niveaux d'exposition équivalents à la dose thérapeutique maximale chez l'homme ; des cycles œstraux irréguliers et une diminution du nombre de fœtus vivants ont été constatés à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU /1/04/307/001 ; CIP 3400936594265 (RCP rév 19.01.17) 25 mg.
EU /1/04/307/010 ; CIP 3400936920330 (RCP rév 19.01.17) 50 mg.
EU /1/04/307/004 ; CIP 3400936594555 (RCP rév 19.01.17) 100 mg.

Prix : 8,57 € (14 gélules à 25 mg).
8,57 € (14 gélules à 50 mg).
35,09 € (56 gélules à 100 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

ZOPHREN ®
ondansétron

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 4 mg ou à 8 mg (jaune) : Boîtes de 2 et de 4, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10.

Lyophilisat oral à 4 mg ou à 8 mg (blanc) : Boîtes de 2 et de 4, sous plaquette thermoformée.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 10.

Sirop à 4 mg/5 ml (incolore à jaune clair) : Flacon de 50 ml, avec cuillère-mesure double de 2,5 ml et 5 ml.

Suppositoire à 16 mg (blanc) : Boîte de 2, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 5.

Solution injectable IV à 2 mg/ml (incolore) : Ampoules de 2 ml et de 4 ml, boîtes unitaires.
Modèles hospitaliers : Boîtes de 5.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Ondansétron (DCI) .... 4 mg
ou 8 mg
(sous forme de chlorhydrate dihydraté : 5 mg/cp à 4 mg ou 10 mg/cp à 8 mg)

Excipients (communs) : lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

Excipient à effet notoire : lactose (81,875 mg/cp à 4 mg ; 163,75 mg/cp à 8 mg).

Lyophilisat oral : *p lyophilisat*
Ondansétron (DCI) .... 4 mg
ou 8 mg

Excipients (communs) : gélatine, mannitol, aspartam, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle sodiques. *Arôme :* fraise (éthanol à 96 %, butyrate d'éthyle, 2-méthylbutyrate d'éthyle, lactate d'éthyle, bêta gamma hexénol, propylèneglycol, alcool benzylique, maltol, éthylmaltol, vanilline).

Excipients à effet notoire : aspartam E 951 (0,625 mg/lyoph à 4 mg ; 1,25 mg/lyoph à 8 mg) ; parahydroxybenzoate de méthyle sodique (0,056 mg/lyoph à 4 mg ; 0,11 mg/lyoph à 8 mg) ; parahydroxybenzoate de propyle sodique (0,0069 mg/lyoph à 4 mg ; 0,014 mg/lyoph à 8 mg) ; éthanol à 96 %.

Sirop : *p 5 ml*
Ondansétron (DCI) .... 4 mg
(sous forme de chlorhydrate : 5 mg/5 ml)

Excipients : acide citrique anhydre, citrate de sodium, benzoate de sodium, sorbitol à 70 % cristallisable, eau purifiée. *Arôme :* fraise (éthanol à 96 %, butyrate d'éthyle, 2-méthylbutyrate d'éthyle, lactate d'éthyle, bêta gamma hexénol, propylèneglycol, alcool benzylique, maltol, éthylmaltol, vanilline).

Excipients à effet notoire : sorbitol (3 g/5 ml), éthanol à 96 %.

2,5 ml de sirop correspondent à 2 mg d'ondansétron.

Suppositoire : *p suppos*
Ondansétron (DCI) .... 16 mg

Excipients : Witepsol S58 : glycérides hémisynthétiques solides, cétomacrogol 1000, ricinoléate de glycérol.

Solution injectable IV à 2 mg/ml :	*p ampoule* de 2 ml	de 4 ml
Ondansétron (DCI) chlorhydrate dihydraté exprimé en ondansétron	4 mg	8 mg

Excipients (communs) : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, chlorure de sodium, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium (3,52 mg/ml).

DC INDICATIONS

Voie orale :

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois (lyophilisat à 4 mg et 8 mg ; sirop à 4 mg/5 ml) ou à partir de 6 ans (comprimé à 4 mg ou à 8 mg)
- Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.

Voie rectale :

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans : prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.

Voie injectable :

- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.
- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant à partir de 6 mois.
- Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois.
- Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant à partir de 1 mois.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voies orale et injectable :

Adultes :

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie :

La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée soit en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé, lyophilisat ou sirop, 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie.

Pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements retardés, la dose est de 8 mg administrée toutes les 12 heures par voie orale sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours.

Dans certaines circonstances (utilisation de substances cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...), une association à une corticothérapie et/ou une dose plus élevée d'ondansétron par voie orale ou injectable pourront être utilisées d'emblée.

Les différents schémas d'administration peuvent être les suivants :

- 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) avant le début du traitement cytotoxique, suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou suivis de 2 injections de 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle,
- ou jusqu'à 16 mg avant le début du traitement cytotoxique. Cette dose peut être suivie par 2 injections supplémentaires de 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle.

Les doses IV supérieures à 8 mg jusqu'à la dose maximale de 16 mg en IV, doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou toute autre solution compatible (voir « Compatibilité avec les liquides de perfusion ») et administrée en perfusion d'au moins 15 minutes.

Les doses IV inférieures ou égales à 8 mg ne nécessitent pas d'être diluées et peuvent être administrées en IV lente sur plus de 30 secondes.

Une dose unique supérieure à 16 mg par voie IV ne doit pas être administrée en raison d'une augmentation dose-dépendante du risque d'allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables et Pharmacodynamie).

Nausées et vomissements postopératoires (solution injectable) :

La dose est de 4 mg administrée en IV lente (d'au moins 30 secondes).

Population pédiatrique :

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la forme comprimé n'étant pas adaptée en raison du risque de fausse-route, les formes lyophilisat (dissoutes dans un verre d'eau) et sirop sont donc recommandées.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 mois et les adolescents (lyophilisats à 4 mg et à 8 mg, sirop, solution injectable) ; chez les enfants à partir 6 ans et les adolescents (comprimé pelliculé à 4 mg ou à 8 mg) :

La dose peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body Surface Area BSA) ou du poids : cf ci-après.

La dose journalière calculée à partir du poids est supérieure à celle calculée à partir de la surface corporelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de Zophren dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par les traitements cytotoxiques. Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de Zophren pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie chez l'enfant.

Zophren injectable doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans tout autre liquide de perfusion compatible, et administré en perfusion intraveineuse pendant au moins 15 minutes.

- Dose calculée à partir de la surface corporelle : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :
  Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m², n'excédant pas 8 mg.
  Un relais par voie orale peut débuter 12 heures plus tard et pourra être poursuivi pendant 5 jours (tableau 1).
  La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs prises) ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.
  Tableau 1 : Dose calculée à partir de la surface corporelle pour les chimiothérapies - Enfants âgés de plus de 6 mois et adolescents

Surface corporelle	Jour 1[(a)(b)]	Jours 2-6[(b)]
< 0,6 m²	5 mg/m² IV puis 2 mg forme sirop après 12 h	2 mg forme sirop toutes les 12 h
⩾ 0,6 m² à ⩽ 1,2 m²	5 mg/m² IV puis 4 mg forme sirop, comprimé[(c)] ou lyophilisat oral après 12 h	4 mg forme sirop, comprimé[(c)] ou lyophilisat oral toutes les 12 h
> 1,2 m²	5 mg/m² ou 8 mg IV puis 8 mg forme sirop, comprimé[(c)] ou lyophilisat oral après 12 h	8 mg forme sirop, comprimé[(c)] ou lyophilisat oral toutes les 12 h

a) La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.
b) La dose totale sur 24 heures ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.
c) La forme comprimé n'est pas adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

- Dose calculée à partir du poids : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :
  Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg, n'excédant pas 8 mg.
  Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront ensuite être administrées à intervalles de 4 heures.
  Un relais par voie orale peut débuter 12 heures plus tard et pourra être poursuivi jusqu'à 5 jours (tableau 2).
  La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs prises) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.
  Tableau 2 : Dose calculée à partir du poids pour les chimiothérapies - Enfants âgés de plus de 6 mois et adolescents

Poids	Jour 1[(a)(b)]	Jours 2-6[(b)]
⩽ 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg IV toutes les 4 h	2 mg forme sirop toutes les 12 h
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg IV toutes les 4 h	4 mg forme sirop, comprimé[(c)] ou lyophilisat oral toutes les 12 h

a) La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.
b) La dose totale sur 24 heures ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.
c) La forme comprimé n'est pas adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Nausées et vomissements postopératoires chez les enfants à partir de 1 mois et les adolescents :

- Aucune étude n'a été conduite sur l'administration des formes orales de Zophren dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements postopératoires. Dans cette indication, la forme injectable est recommandée.
- Solution injectable :
  Pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique de Zophren peut être administrée par injection IV lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie.
  Pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique de Zophren peut être administrée par injection IV lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg.
  Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zophren dans le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les enfants de moins de 2 ans.

Voie rectale :

Adultes et adolescents à partir de 15 ans :

La dose initiale habituelle est de 1 suppositoire à 16 mg administré 1 à 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante.

Dans certaines circonstances (utilisation de substances cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...), une association à une corticothérapie pourra être utilisée d'emblée.

Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est d'un suppositoire par jour sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours. Dans certaines circonstances (cf. supra) une association à une corticothérapie *per os* pourra être prescrite.

Population pédiatrique :

La forme suppositoire n'est pas recommandée chez les enfants et l'adolescent de moins de 15 ans. Le mode d'administration habituel dans cette population est une administration par voie IV, éventuellement suivie d'un relais par voie orale.

Patients âgés :

Formes orales et rectale :

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez les adultes plus jeunes.

Forme injectable :

- *Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie :*
  Toutes les injections intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou toute autre solution compatible (voir « Compatibilité avec les liquides de perfusion ») et administrées en perfusion d'au moins 15 minutes à au moins 4 heures d'intervalle.
  Chez les patients âgés de 65 ans à 74 ans, les posologies recommandées sont les mêmes que celles de l'adulte. La dose initiale administrée en perfusion d'au moins 15 minutes est de 8 à 16 mg. Elle peut être suivie de 2 doses de 8 mg administrées en perfusion d'au moins 15 minutes et administrées à au moins 4 heures d'intervalle.
  Chez les patients de 75 ans et plus, la dose intraveineuse initiale de Zophren ne doit pas dépasser 8 mg administrée en perfusion d'au moins 15 minutes. Elle peut être suivie par deux autres injections intraveineuses de 8 mg en perfusion d'au moins 15 minutes administrées à au moins 4 heures d'intervalle (cf Pharmacocinétique).
- *Nausées et vomissements postopératoires :*
  Les données sur l'utilisation de Zophren chez le sujet âgé sont limitées.

Insuffisants hépatiques :

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg par voie orale ou IV chez ces patients. La forme suppositoire n'est pas adaptée chez ces patients.

Insuffisants rénaux :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.

Patients métaboliseurs lents :

Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome P450 n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.

Lyophilisats à 4 mg et à 8 mg :

Les lyophilisats peuvent être absorbés avec ou sans eau.

Solution injectable :

Compatibilité avec les liquides de perfusion :

En accord avec les bonnes pratiques pharmaceutiques, les solutions de perfusion doivent être préparées extemporanément. Toutefois, il a été prouvé que l'ondansétron injectable est stable 7 jours à température ambiante (au-dessous de 25 °C) sous éclairage fluorescent ou dans un réfrigérateur lorsqu'il est dilué dans les liquides de perfusion suivants :

- chlorure de sodium à 0,9 %,
- soluté glucosé à 5 %,
- soluté de mannitol à 10 %,
- solution de Ringer,
- soluté de chlorure de potassium à 0,3 % + chlorure de sodium à 0,9 %,
- soluté de chlorure de potassium à 0,3 % + soluté glucosé à 5 %.

Des études de compatibilité ont été effectuées, les solutions d'ondansétron sont stables :

- dans les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle,
- dans les nécessaires de perfusion en chlorure de polyvinyle,
- dans les poches de perfusion en polyéthylène,
- dans les flacons en verre de type 1.

Les solutions d'ondansétron dans un soluté de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % administrées dans des seringues en polypropylène sont stables. On peut donc considérer que l'ondansétron injectable, dilué avec les autres liquides de perfusion compatibles, est stable dans des seringues en polypropylène.

Remarque : la préparation doit être faite dans des conditions aseptiques appropriées.

Compatibilité avec d'autres produits :

L'ondansétron peut être administré en perfusion intraveineuse à partir d'une poche de perfusion ou d'une seringue électrique.

Les produits suivants peuvent être administrés simultanément au niveau d'une perfusion en Y pour peu que les concentrations d'ondansétron soient comprises entre 16 µg/ml et 160 µg/ml (c'est-à-dire 8 mg pour 500 ml et 8 mg pour 50 ml respectivement) :

- Cisplatine : à des concentrations n'excédant pas 0,48 mg/ml (c'est-à-dire 240 mg dans 500 ml) administrées sur 1 à 8 heures.
- 5-fluoro-uracile : à des concentrations n'excédant pas 0,8 mg/ml (c'est-à-dire 2,4 g dans 3 litres ou 400 mg dans 500 ml) administrées à un débit d'au moins 20 ml par heure (500 ml par 24 heures). Des concentrations plus élevées de 5-fluoro-uracile peuvent provoquer une précipitation d'ondansétron. Les perfusions de 5-fluoro-uracile peuvent contenir jusqu'à 0,045 % de chlorure de magnésium en addition des autres excipients compatibles.
- Carboplatine : à des concentrations allant de 0,18 mg/ml à 9,9 mg/ml (c'est-à-dire 90 mg dans 500 ml à 990 mg dans 100 ml), administrées sur une période de 10 minutes à une heure.
- Étoposide : à des concentrations allant de 0,14 mg/ml à 0,25 mg/ml (c'est-à-dire 72 mg dans 500 ml à 250 mg dans 1 litre), administrées sur une période de 30 minutes à une heure.
- Cyclophosphamide : à des doses de 100 mg à 1 g diluées avec de l'eau pour préparations injectables, 5 ml pour 100 mg de cyclophosphamide selon les recommandations du fabricant et administrées en bolus IV sur environ 5 minutes.
- Doxorubicine : à des doses de 10 à 100 mg reconstituées avec de l'eau pour préparations injectables, 5 ml pour 10 mg de doxorubicine selon les recommandations du fabricant et administrées en bolus IV sur environ 5 minutes.
- Ceftazidime : à des doses de 250 mg à 2000 mg diluées dans de l'eau pour préparations injectables selon les recommandations du fabricant (c'est-à-dire 2,5 ml pour 250 mg et 10 ml pour 2 g de ceftazidime) et administrées en bolus IV sur environ 5 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

Toutes formes :

- Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients.
- Utilisation concomitante d'apomorphine (cf Interactions).

Comprimé :

- La prise de comprimés est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Lyophilisat oral :

- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

Suppositoire :

- En cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé de ne pas utiliser l'ondansétron sous la forme suppositoire, mais sous les formes IV ou orales (cf Posologie/Mode d'administration).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Un bilan cardiovasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.

Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT_3.

Les événements respiratoires, pouvant constituer des signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité, doivent être traités de façon symptomatique et les cliniciens doivent y porter une attention particulière.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (cf Pharmacodynamie). De plus, des cas de torsades de pointes ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par ondansétron. L'utilisation de l'ondansétron n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients susceptibles de développer ou ayant un allongement de l'intervalle QTc, y compris les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou les patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques.

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansétron.

Des cas de syndrome sérotoninergique (avec troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés après commercialisation suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSNa]). Si l'utilisation d'ondansétron avec des médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifiée, une surveillance appropriée du patient est recommandée.

Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Sirop, suppositoire et solution injectable

Chez des patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, la prévention des nausées et des vomissements par administration d'ondansétron peut masquer un saignement occulte. Pour cette raison, ces patients doivent être surveillés attentivement après l'administration d'ondansétron.

Sirop :

- Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool) inférieures à 100 mg par dose (3 mg pour 5 ml de sirop).

Population pédiatrique :

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents de chimiothérapie hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés par rapport au risque d'anomalie fonctionnelle hépatique.

Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques :

En calculant la dose en mg/kg et lors de l'administration de 3 doses à intervalles de 4 heures, la dose totale journalière sera plus élevée que lors de l'administration d'une dose de 5 mg/m² suivie d'une dose orale. L'efficacité comparative de ces deux schémas thérapeutiques n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. Une comparaison inter-essais indique une efficacité similaire pour les deux options (cf Pharmacodynamie).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, les paramètres pharmacocinétiques de l'ondansétron sont significativement modifiés : réduction de la clairance plasmatique totale, augmentation de la demi-vie plasmatique (cf Posologie/Mode d'administration).

L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, il convient de surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (cf Effets indésirables).

Comprimé :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Lyophilisat :

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool) inférieures à 100 mg par lyophilisat oral.

Sirop :

En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en sorbitol (3 g par cuillère-mesure de 5 ml).

Solution injectable :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 3,52 mg de sodium par ml de solution injectable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'ondansétron doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante avec les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT et/ou des anomalies électrolytiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'utilisation de l'ondansétron avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments cardiotoxiques (par exemple les anthracyclines comme la doxorubicine, la daunorubicine ou le trastuzumab), d'antibiotiques (comme l'érythromycine), de kétoconazole, d'antiarythmiques (tels que l'amiodarone) et de bêtabloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peuvent augmenter le risque d'arythmie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés après commercialisation à la suite de l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques, y compris les ISRS et IRSNa (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Apomorphine : sur la base de cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron est administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée.
- Tramadol : des données issues de petites études indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ondansétron.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de

malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'ondansétron lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ondansétron pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de l'ondansétron dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit est déconseillée.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Selon les résultats des tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas la performance et n'entraîne pas de sédation, et aucun effet n'est attendu compte tenu de la pharmacologie de l'ondansétron. Toutefois, l'attention doit être attirée sur le fait que certains effets indésirables sont susceptibles d'altérer la capacité de conduite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), et très rare (< 1/10 000). Les événements très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées post-commercialisation.

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron.

Affections du système immunitaire :

- Des cas de réactions allergiques immédiates, quelquefois sévères incluant des réactions anaphylactiques, ont été signalés.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes).
- Des cas de vertiges principalement au cours des injections IV rapides ont été signalés.

Affections oculaires :

- Des cas de troubles visuels transitoires (par exemple vision trouble), principalement au cours des injections IV, ont été signalés.
- Cécité transitoire, principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable. La majorité des cas de cécité qui ont été signalés se sont résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu une chimiothérapie comprenant du cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : troubles du rythme, douleurs thoraciques avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie.
- Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes).

Affections vasculaires :

- Fréquent : bouffées de chaleur ou flush.
- Des cas d'hypotension ont été signalés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Des cas de hoquets ont été signalés.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : constipation, pouvant, dans de rares cas, se compliquer d'iléus ou d'occlusion intestinale, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque associés : ralentisseurs du transit, antécédents de chirurgie digestive.
- Des cas de sensation de brûlure anorectale après administration de suppositoire ont été signalés.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : anomalies biologiques hépatiques. Ces événements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été très rarement observées avec l'ondansétron.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration (forme injectable) :

- Fréquent : réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur).
- Rare : veinites.

Population pédiatrique :

Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles. Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique Effets indésirables. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et un épisode vasovagal avec un bloc auriculoventriculaire transitoire du second degré.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Un contrôle de l'ECG est recommandé en cas de surdosage.

Population pédiatrique :

Des cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés dans la population pédiatrique suite à un surdosage accidentel en ondansétron par voie orale (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.

Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction de l'état clinique ou des recommandations des centres anti-poison, lorsqu'elles sont disponibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste de la sérotonine (code ATC : A04AA01 ; A : appareil digestif et métabolisme).

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT_3 à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique.

L'administration d'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.

Études cliniques :

Allongement de l'intervalle QT :

Une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* contrôle positif (moxifloxacine) et *versus* placebo, a évalué l'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc chez 58 adultes sains, de sexe féminin et masculin. Des doses d'ondansétron de 8 mg et de 32 mg, administrées par voie intraveineuse sur 15 minutes, ont été utilisées. A la plus forte dose testée de 32 mg, la différence moyenne maximale du QTcF [limite supérieure de l'IC à 90 %] observée par rapport au placebo était de 19,6 [21,5] ms après ajustement par rapport aux valeurs initiales. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale du QTcF [limite supérieure de l'IC à 90 %] observée par rapport au placebo était de 5,8 [7,8] ms après ajustement par rapport aux valeurs initiales. Dans cette étude, aucune mesure de QTcF supérieure à 480 ms ni d'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 60 ms n'ont été observés. Les mesures électrocardiographiques des intervalles PR ou QRS n'ont pas été modifiées de manière significative au cours de l'étude.

Population pédiatrique :

- Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques :

  L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des épisodes émétiques et des nausées induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006).

  Les jours de chimiothérapie, les patients recevaient soit 5 mg/m^2 d'ondansétron intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral après 8-12 h, ou 0,45 mg/kg d'ondansétron intraveineux + placebo oral après 8-12 h.

  Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Le taux de contrôle complet des épisodes émétiques était au minimum de 49 % (5 mg/m^2 intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral) et 41 % (0,45 mg/kg intraveineux + placebo oral).

  Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

  Un essai randomisé en double aveugle avec contrôle placebo (S3AB4003) chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a démontré un contrôle complet des épisodes émétiques chez :

  - 73 % des patients lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m^2 associé à 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale ;
  - 71 % des patients lorsque l'ondansétron était administré en sirop à une dose de 8 mg + 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie.

  Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 2 jours. Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

  L'efficacité de l'ondansétron chez 75 enfants âgés de 6 à 48 mois a été étudiée dans un essai ouvert, non comparatif, à un seul bras (S3A40320). Tous les enfants ont reçu trois doses d'ondansétron de 0,15 mg/kg par voie IV, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie puis 4 et 8 heures après la première dose. Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 56 % des patients.

  Une autre étude en ouvert, non comparative, à un seul bras (S3A239), a étudié l'efficacité d'une dose d'ondansétron par voie IV de 0,15 mg/kg suivie de deux doses d'ondansétron par voie orale de 4 mg chez les enfants âgés de moins de 12 ans et de 8 mg chez les enfants âgés de plus de 12 ans (nombre total des enfants inclus n = 28). Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 42 % des patients.

- Nausées et vomissements postopératoires :

  L'efficacité de l'ondansétron pris en dose unique dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo chez 670 patients âgés de 1 à 24 mois (âge après conception ⩾ 44 semaines, poids ⩾ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale, et avaient un statut ASA ⩽ III. Une dose unique d'ondansétron de 0,1 mg/kg a été administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. La proportion de sujets ayant eu au moins un épisode émétique pendant les 24 heures d'évaluation (ITT) était supérieure pour les patients ayant reçu le placebo par rapport à ceux ayant reçu de l'ondansétron (28 % *vs* 11 %, p < 0,0001).

  Quatre études menées en double aveugle *versus* placebo ont été effectuées chez 1469 patients masculins et féminins (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés afin de recevoir une dose IV unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques pesant 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) ou le placebo (nombre de patients = 734). Le traitement a l'étude a été administré sur une durée d'au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a été significativement plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et vomissements. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 3.

  Tableau 3 : Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez des patients pédiatriques - Réponse au traitement sur 24 heures

Étude	Critère d'évaluation	Ondansétron (%)	Placebo (%)	Valeur p
S3A380	CR	68	39	⩽ 0,001
S3GT09	CR	61	35	⩽ 0,001
S3A381	CR	53	17	⩽ 0,001
S3GT11	Pas de nausées	64	51	0,004
S3GT11	Pas de vomissements	60	47	0,004

  CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou de sortie d'étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'absorption d'ondansétron est rapide : des concentrations plasmatiques maximales voisines de 30 ng/ml sont atteintes 1,5 heure environ après une dose de 8 mg.

La biodisponibilité absolue est approximativement de 60 %. La biodisponibilité moyenne chez les sujets masculins sains après administration d'un comprimé unique de 8 mg est approximativement de 55 à 60 %. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 140 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 70 à 76 %. L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique. Moins de 5 % de la dose résorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration réitérée.

La demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à 5 heures chez le sujet âgé.

Solution injectable : après administration IV, le pic sérique est atteint en environ 15 minutes. La concentration au pic est de 95,6 ng/ml.

Populations particulières de patients :

- Sexe :

  Des différences liées au sexe ont été montrées dans le devenir de l'ondansétron ; les sujets féminins ont une vitesse et une intensité d'absorption accrues après administration d'une dose orale ainsi qu'une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajusté selon le poids).

- Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) :

  Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) ayant subi une chirurgie, la clairance normalisée par le poids était d'environ 30 % plus lente que chez les patients âgés de 5 à 24 mois (n = 22) mais comparable à celle des patients âgés de 3 à 12 ans. La demi-vie dans la population pédiatrique âgée de 1 à 4 mois était en moyenne de 6,7 heures et de 2,9 heures chez les patients âgés de 5 à 24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences des paramètres pharmacocinétiques dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent être expliquées en partie par le pourcentage supérieur d'eau corporelle totale chez les nouveau-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les principes actifs hydrosolubles tels que l'ondansétron.

  Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans ayant subi une chirurgie programmée avec anesthésie générale, les valeurs absolues pour la clairance et le volume de distribution de l'ondansétron étaient réduites en comparaison des valeurs des patients adultes. Ces deux paramètres augmentaient de manière linéaire avec le poids et, à partir de l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Lorsque la clairance et le volume de distribution étaient normalisés par le poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires entre les différents groupes d'âge. L'utilisation de doses en fonction du poids permet de compenser les modifications liées à l'âge et est efficace pour la normalisation de l'imprégnation systémique chez les patients pédiatriques.

  Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 428 patients (patients souffrant de cancer, patients ayant subi une chirurgie, et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans, après administration intraveineuse d'ondansétron. En se basant sur cette analyse, l'imprégnation systémique en ondansétron (ASC) après administration orale ou intraveineuse chez les enfants et les adolescents était comparable à celle des adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume de distribution était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance était liée au poids mais pas à l'âge, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il y avait une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou tout simplement une variabilité inhérente au faible nombre de patients étudiés dans cette tranche d'âge. Étant donné que les patients âgés de moins de 6 mois recevront seulement une dose unique en cas de nausées et vomissements postopératoires, il est peu probable qu'une clairance diminuée soit cliniquement significative.

- Personnes âgées :

  Des études de phase I menées chez les sujets âgés sains ont montré une légère diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'ondansétron liées à l'âge. Cependant, en raison de la grande variabilité interindividuelle, il a été constaté des chevauchements importants entre les paramètres pharmacocinétiques des sujets âgés de moins de 65 ans et ceux des sujets âgés de 65 ans et plus. De manière générale, aucune différence n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité chez les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus atteints de cancer et inclus dans des essais cliniques portant sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique pour soutenir une posologie différente chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Cependant, en se basant sur des modélisations plus récentes des concentrations plasmatiques et des réponses en fonction de l'exposition à l'ondansétron, un effet plus important sur l'allongement de l'intervalle QTcF est attendu chez les patients ⩾ 75 ans comparativement aux patients de moins de 65 ans. Les informations concernant les posologies de l'ondansétron administré par voie intraveineuse chez les patients âgés de 65 à 74 ans et chez les patients ⩾ 75 ans sont détaillées dans la rubrique Posologie/Mode d'administration.

Suppositoire :

L'absorption est linéaire et débute 15 à 60 minutes après l'administration d'un suppositoire.

La biodisponibilité absolue par voie rectale est en moyenne de 59 % (elle varie de 26 à 93 %).

La concentration maximale est d'environ 20 à 30 ng/ml ; le Tmax est d'environ 6 heures.

Les concentrations plasmatiques diminuent moins vite qu'après administration orale car, par voie rectale, l'absorption de l'ondansétron se produit progressivement.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible : 70-76 %.

L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique. Moins de 5 % de la dose résorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration réitérée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Une étude sur des canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron pouvait potentiellement affecter la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire d'un blocage des canaux potassiques hERG à des concentrations susceptibles d'être atteintes en thérapeutique, par voie parentérale en particulier.

In vivo, un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des chats anesthésiés après administration intraveineuse, mais à des doses plus de cent fois supérieures aux doses pharmacologiquement efficaces. Des effets similaires n'ont pas été observés chez des singes cynomolgus. Des modifications transitoires de l'ECG ont été rapportées en clinique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution injectable :

L'ondansétron injectable est incompatible avec les solutions bicarbonatées.

Il ne doit pas être administré dans la même seringue ou la même perfusion que d'autres médicaments.

Il ne doit être administré qu'avec les liquides de perfusion recommandés.

Il ne doit pas être autoclavé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Lyophilisat oral :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Sirop :
Durée de conservation : 2 ans.
A conserver en position verticale à une température comprise entre 10 °C et 30 °C.
Suppositoire :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Solution injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Lyophilisat oral :
- Ne pas pousser le lyophilisat à l'extérieur de l'alvéole sans en avoir préalablement retiré la pellicule protectrice.
- Retirer le feuillet de protection de la plaquette et pousser doucement le lyophilisat à l'extérieur de l'alvéole.
- Le lyophilisat peut être, soit placé sur le bout de la langue où il se dissoudra en quelques secondes, soit administré après dissolution dans un peu d'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400936163683 (2003) 2 cp 4 mg.
3400936163805 (2003) 4 cp 4 mg.
3400936164055 (2003) 10 cp 4 mg.
3400936164116 (2003) 2 cp 8 mg.
3400936162044 (2003) 4 cp 8 mg.
3400936197343 (2003) 10 cp 8 mg.
3400934394461 (1997) 2 lyoph 4 mg.
3400934394522 (1997) 4 lyoph 4 mg.
3400934394751 (1997) 10 lyoph 4 mg.
3400934394812 (1997) 2 lyoph 8 mg.
3400934394980 (1997) 4 lyoph 8 mg.
3400934395123 (1997) 10 lyoph 8 mg.
3400934165634 (1996) sirop.
3400934388088 (1997) 2 suppos.
3400934388149 (1997) 5 suppos.
3400933539283 (1992) 1 amp 4 mg.
3400955683148 (1990) 5 amp 4 mg.
3400933539344 (1992) 1 amp 8 mg.
3400955683209 (1990) 5 amp 8 mg.
RCP rév 22.11.16.
Mis sur le marché en 1990 (cp et sol inj en amp), 1998 (sirop), 1999 (lyoph) et 2000 (suppos).
Prix : 8,49 € (2 comprimés à 4 mg).
17,47 € (4 comprimés à 4 mg).
7,78 € (2 comprimés à 8 mg).
16,03 € (4 comprimés à 8 mg).
4,73 € (2 lyophilisats à 4 mg).
9,85 € (4 lyophilisats à 4 mg).
7,78 € (2 lyophilisats à 8 mg).
16,03 € (4 lyophilisats à 8 mg).
37,78 € (1 flacon de sirop de 50 ml).
32,37 € (2 suppositoires à 16 mg).
5,67 € (1 ampoule à 4 mg).
11,39 € (1 ampoule à 8 mg).
Médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique).
Remb Séc Soc à 65 %.
Comprimés et lyophilisats à 8 mg :
Remb Séc Soc à 65 % sur la base du TFR : 7,78 € (2 cp à 8 mg), 16,03 € (4 cp à 8 mg), 7,78 € (2 lyoph à 8 mg), 16,03 € (4 lyoph à 8 mg). Collect.
Solution injectable à 2 mg/ml :
Les indications « Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte » et « Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant à partir de 1 mois » se situent dans un cadre strictement hospitalier.
Modèles hospitaliers : Collect.
Titulaire de l'AMM : Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.
Exploitant :

SANDOZ
49, av Georges-Pompidou
92593 Levallois-Perret cdx
Service client :
Tél : 0 800 45 57 99 Service & appel gratuits
Information et communication médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com

ZORAC ®
tazarotène

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 0,1 % et à 0,05 % (incolore à légèrement jaune, d'aspect homogène translucide à trouble) : Tube de 60 g.

COMPOSITION

Gel à 0,1 % :	*p 100 g de gel*
Tazarotène (DCI)	0,1 g
Gel à 0,05 % :	*p 100 g de gel*
Tazarotène (DCI)	0,05 g

Excipients (communs) : alcool benzylique, macrogol 400, hexylène glycol, carbomère 974 P, trométamol, poloxamère 407, polysorbate 40, acide ascorbique, butylhydroxyanisole E 320, butylhydroxytoluène E 321, edétate de sodium, eau purifiée.

Excipients à effet notoire : butylhydroxyanisole (0,05 g/100 g de gels à 0,1 % et à 0,05 %) ; butylhydroxytoluène (0,05 g/100 g de gels à 0,1 % et à 0,05 %).

DC INDICATIONS

Zorac gel est indiqué dans le traitement topique du psoriasis en plaques, léger à modéré, intéressant au maximum 10 % de la surface corporelle.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Zorac gel existe en deux concentrations.
Pour initier le traitement avec Zorac, il est conseillé de commencer avec Zorac 0,05 % afin d'évaluer la réponse cutanée et la tolérance, avant d'utiliser Zorac 0,1 % si nécessaire.
Le traitement par le gel le moins concentré est associé à une incidence moindre d'effets secondaires (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
Le traitement par le gel le plus fortement dosé entraîne une réponse plus rapide et plus significative.
Le choix de la concentration du produit devra dépendre des données cliniques et de l'utilisation de la dose minimale efficace.
Compte tenu de la susceptibilité individuelle de chaque patient quant à l'efficacité et la tolérance du produit, il est recommandé aux patients de consulter leur médecin chaque semaine en début de traitement.
Population pédiatrique :
L'efficacité et la sécurité de Zorac gels n'ont pas encore été établies chez les patients de moins de 18 ans.
MODE D'ADMINISTRATION :
Appliquer le gel en couche mince, une fois par jour, le soir ; ne l'appliquer que sur les zones de peau à traiter, en évitant les zones de peau saine et les plis. Ne pas dépasser 10 % de la surface corporelle (ce qui correspond à peu près à la surface de peau d'un bras).
En cas de sécheresse importante ou d'irritation cutanée, il est recommandé d'utiliser un émollient gras sans ingrédients pharmaceutiquement actifs sur les surfaces cutanées, afin d'améliorer la tolérance du produit. La peau saine entourant les plaques de psoriasis pourra être recouverte, en utilisant par exemple une pâte au zinc, afin de prévenir une irritation éventuelle.
Habituellement, la durée du traitement est de 12 semaines. Des données cliniques concernant particulièrement la tolérance sont disponibles sur une période d'utilisation de 12 mois.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Grossesse ou grossesse envisagée (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- En l'absence de données cliniques, Zorac ne doit pas être utilisé dans le traitement du psoriasis pustuleux et du psoriasis exfoliant ; de même, le gel ne doit pas être appliqué au niveau des plis, sur le visage ou sur le cuir chevelu.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

N'appliquer Zorac que sur les lésions psoriasiques ; en effet, l'application du gel sur des zones cutanées saines, eczémateuses, inflammatoires ou présentant d'autres pathologies, peut entraîner une irritation.
Après application, bien se laver les mains afin d'éviter un contact accidentel avec les yeux.
En cas de traitement d'un foyer psoriasique au niveau des mains, éviter tout contact accidentel avec les yeux et le visage.
En cas d'irritation, interrompre le traitement.
Il n'est pas établi que l'utilisation sur plus de 10 % de la surface corporelle ne comporte aucun risque. Il y a peu de données cliniques portant sur des applications intéressant jusqu'à 20 % de la surface corporelle.
Éviter une exposition excessive aux rayons UV (incluant les rayons solaires, solarium, puvathérapie ou UVB thérapie) pendant le traitement avec Zorac (cf Sécurité préclinique).
Tazarotène doit être administré avec prudence si le patient prend aussi des médicaments connus pour être photosensibilisants (par exemple les diurétiques thiazidiques, les tétracyclines, les fluoroquinolones, les phénothiazines, les sulfonamides) en raison de la possibilité accrue de photosensibilité augmentée.
Il n'existe pas d'études cliniques utilisant Zorac sous occlusion ou en association avec d'autres antipsoriasiques (incluant les shampooings à base de goudron).
Pour minimiser l'interférence avec l'absorption du produit et éviter toute diffusion supplémentaire et toute modification du principe actif, l'usage concomitant d'émollients et de produits cosmétiques est à éviter dans l'heure suivant l'application de Zorac.
Le produit contient du butylhydroxyanisole et du butylhydroxytoluène, ce qui peut induire des réactions cutanées à type de dermatite de contact ou d'irritations des yeux et des muqueuses.

DC INTERACTIONS

L'utilisation concomitante de préparations pharmaceutiques et cosmétiques ayant un effet irritant ou fortement desséchant doit être évitée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Zorac gel est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou envisageant une grossesse (cf Contre-indications).
Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, le traitement devra être arrêté et la patiente informée des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques potentiels et utiliser des mesures de contraception adéquates en cas d'utilisation du gel. La possibilité qu'une femme en âge de procréer soit enceinte au moment de l'instauration du traitement doit être envisagée. Un résultat négatif de test de grossesse ayant une sensibilité d'au moins 50 mUI/ml pour la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) devra avoir été obtenu au cours des 2 semaines précédant le traitement par Zorac gel, qui devra débuter au cours d'un cycle menstruel normal.
Bien qu'aucune malformation n'ait été constatée chez les animaux après application cutanée, des altérations du squelette, qui peuvent être attribuables aux effets systémiques de rétinoïdes, ont été observées chez le fœtus.
Des effets tératogènes ont été observés après administration orale de tazarotène.
ALLAITEMENT :
Malgré l'absence de données chez l'homme sur l'excrétion du tazarotène dans le lait maternel, les données animales indiquent que l'excrétion du tazarotène dans le lait est possible. Pour cette raison, Zorac gel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables résultant de l'expérience clinique est présentée ci-dessous. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Très fréquent : Prurit, sensation de brûlure, érythème et irritation.
- Fréquent : Desquamation, rash non spécifique, dermatite de contact irritative, douleurs cutanées, aggravation du psoriasis, sensation de piqûres, d'inflammation et sécheresse cutanée.

L'incidence des effets secondaires semble être corrélée à la dose et à la durée du traitement.
Le gel plus fortement dosé (à 0,1 %) peut entraîner jusqu'à 5 % de plus de cas d'irritation cutanée sévère que le gel moins fortement dosé (à 0,05 %), en particulier au cours des 4 premières semaines de traitement.
Expérience depuis commercialisation :
Les effets indésirables suivants ont été identifiés en pratique clinique depuis la commercialisation de Zorac gel. Puisque ses effets sont volontairement déclarés d'une taille de population inconnue, il est impossible d'avoir une estimation fiable de leur fréquence ou établir une relation causale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Cloques, décoloration de la peau (y compris l'hyperpigmentation de la peau ou la dépigmentation de la peau).
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'application cutanée excessive de Zorac peut entraîner des rougeurs importantes, une exfoliation ou une gêne localisée.
L'ingestion orale, accidentelle ou volontaire, de Zorac est peu probable. Dans ce cas, les symptômes associés à une hypervitaminose A (céphalées intenses, nausées, vomissements, asthénie, irritabilité et prurit) peuvent se voir. Toutefois, on peut supposer que ces symptômes sont réversibles.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antipsoriasiques topiques (code ATC : D05AX05).
Les deux concentrations de gel ont des effets thérapeutiques prouvés dès la première semaine de traitement. Une bonne réponse clinique a été constatée, après 12 semaines de traitement, pouvant concerner jusqu'à 65 % des patients. L'effet thérapeutique du gel le plus concentré est plus rapide et plus marqué.
Dans différentes études au cours desquelles les patients ont été évalués 12 semaines après l'arrêt du traitement, on a constaté que les patients présentaient encore une amélioration clinique. Toutefois, il n'y avait aucune différence entre les 2 concentrations concernant cet effet de rémanence.
Le tazarotène fait partie de la classe des rétinoïdes acétyléniques ; il s'agit d'une prodrogue qui est convertie en sa forme acide, active et libre (acide tazaroténique) par dissociation de l'ester au niveau de la peau.
L'acide tazaroténique est le seul métabolite connu du tazarotène ayant une activité rétinoïdique.
Comme l'ont montré les études in vitro et in vivo, le métabolite actif régule de manière spécifique l'expression génique et module ainsi la prolifération cellulaire, l'hyperplasie et la différenciation cellulaire dans un grand nombre de tissus.
Le mécanisme d'action exact du tazarotène au niveau du psoriasis est encore inconnu. L'amélioration de l'état des patients présentant un psoriasis est liée à la restauration d'une morphologie normale de la peau, à la réduction des marqueurs de l'inflammation ICAM 1 et HLA-DR, à la diminution des marqueurs de l'hyperplasie épidermique et de la différenciation anormale telle que l'augmentation des transglutaminases des kératinocytes, de l'involucrine et de la kératine-16.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Caractéristiques générales :
Absorption :
Une étude pharmacocinétique prévoyant une application topique unique de gel à 0,1 % de ^{14}C-tazarotène a montré qu'environ 5 % de la dose étaient absorbés lorsque le gel était appliqué sur une peau normale, sous pansement occlusif.
Après une application topique unique de tazarotène gel sur 20 % de la surface corporelle pendant 10 heures chez des volontaires sains, le tazarotène n'était pas détectable dans le plasma. Les taux plasmatiques maximaux du métabolite actif, l'acide tazaroténique, étaient de 0,3 ± 0,2 ng/ml (gel dosé à 0,05 %) et de 0,5 ± 0,3 ng/ml (gel dosé à 0,1 %) au bout de 15 heures environ. L'aire sous la courbe du dosage plasmatique de l'acide tazaroténique était de 40 % plus élevée pour le gel dosé à 0,1 % par rapport au gel dosé à 0,05 %. L'absorption systémique n'est donc pas proportionnelle à la concentration du gel.
L'application topique répétée de gel à 0,1 % pendant 7 jours a entraîné des taux plasmatiques maximaux d'acide tazaroténique de 0,7 ± 0,6 ng/ml après 9 heures.
Biotransformation :
Après application cutanée, le tazarotène subit une hydrolyse estérasique pour aboutir à la formation d'acide libre, d'acide tazaroténique, et un métabolisme oxydatif pour former les dérivés inactifs sulfoxide et sulfone.
Élimination :
Des métabolites secondaires de l'acide tazaroténique (sous forme de sulfoxide et de sulfone, ainsi que d'un dérivé oxydé de l'acide tazaroténique) sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La demi-vie d'élimination de l'acide tazaroténique après administration cutanée de tazarotène est d'environ 18 heures chez le sujet volontaire sain comme chez le patient psoriasique.
Après administration intraveineuse, la demi-vie du tazarotène était d'environ 6 heures et celle de l'acide tazaroténique de 14 heures.
Caractéristiques après utilisation chez les patients :
Après une application topique unique de gel dosé à 0,1 % de ^{14}C-tazarotène sur des lésions psoriasiques (sans occlusion), pendant 10 heures, 4,5 % de la dose sont retrouvés dans le *stratum corneum* et 2,4 % dans les couches de l'épiderme et du derme. Le passage systémique est faible : moins de 1 % de la dose est absorbée. Plus de 75 % de l'élimination totale du médicament est achevée au bout de 72 heures.
Dans une étude réalisée chez 5 patients présentant des lésions psoriasiques sur 8 à 18 % de la surface corporelle, l'application topique de tazarotène gel dosé à 0,1 % pendant 13 jours a entraîné un taux plasmatique moyen d'acide tazaroténique de 12 ± 8 ng/ml.
Dans une autre étude réalisée auprès de 24 patients et prévoyant l'application de tazarotène gel dosé à 0,05 % ou à 0,1 % pendant 3 mois, les concentrations maximales observées étaient respectivement de 0,45 ± 0,78 ng/ml et 0,83 ± 1,22 ng/ml.
Dans une étude clinique d'un an, évaluant des gels à 0,05 % et 0,1 % de tazarotène, une concentration plasmatique de tazarotène inférieure à 1 ng/ml a été observée chez 3 des 112 patients, tandis que le métabolite actif, l'acide tazaroténique, était retrouvé chez 31 patients. Seuls 4 patients présentaient des concentrations plasmatiques d'acide tazaroténique supérieures ou égales à 1 ng/ml (maximum 2,8 ng/ml).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité subaiguë/chronique :
La sécurité de l'application cutanée quotidienne de tazarotène gel a été testée chez la souris, le rat et le cochon nain pendant une période allant jusqu'à un an. L'observation la plus fréquente a été une irritation dermique réversible. Chez le cochon nain, on a observé une guérison incomplète de cette irritation après une période de 8 semaines. Il s'est avéré que le rat était l'espèce la plus sensible au tazarotène, comme c'est le cas avec d'autres rétinoïdes. En effet, chez cet animal, l'application cutanée a induit des réactions sévères et des effets systémiques de type rétinoïdique cliniquement significatifs. Aucun effet secondaire systémique n'a été observé chez les autres espèces.
Après administration orale de 0,025 mg/kg/jour pendant 1 an, aucun effet toxique n'a été observé chez le singe cynomolgus. A des doses plus élevées, on a constaté l'apparition de symptômes typiques de toxicité rétinoïdique.
Fonctions de reproduction :
Il n'est pas établi que l'utilisation pendant la grossesse ne comporte aucun risque. Des effets tératogéniques et embryotoxiques ont été observés chez le rat et le lapin après administration orale. Les études portant sur l'application cutanée pendant le développement fœtal ont mis en évidence des altérations du squelette et une diminution du poids des jeunes animaux à la naissance ainsi qu'à la fin de la période d'allaitement.
Les tests réalisés sur les animaux laissent supposer que le tazarotène ou son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel et passent la barrière placentaire.
L'application topique de tazarotène sur les rats mâles et femelles n'a eu aucune influence sur la capacité de reproduction de ces animaux.
Mutagénicité/carcinogénicité :
Les études sur le tazarotène effectuées in vitro et in vivo n'ont révélé aucun potentiel mutagène.
Les études à long terme chez l'animal, sur les effets de l'administration par voies dermique et orale de la substance, n'ont révélé aucun potentiel carcinogène.

Chez la souris nude exposée aux rayons UV après application topique de tazarotène, une augmentation des effets photocarcinogènes a été observée.

Tolérance locale :

Le tazarotène gel a un potentiel irritant important sur la peau des animaux de toutes les espèces étudiées.

L'instillation de tazarotène gel dans l'œil du lapin a entraîné une irritation avec une importante hyperémie conjonctivale, mais pas de lésions de la cornée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le tazarotène est sensible aux agents oxydants et peut subir une dissociation de l'ester lorsqu'il est en contact avec des bases.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

Après première ouverture du tube : 6 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934465642 (1997, RCP rév 16.12.16) gel à 0,1 %.
3400934465062 (1997, RCP rév 06.12.16) gel à 0,05 %.

Prix : 30,90 € (60 g à 0,1 %).
29,40 € (60 g à 0,05 %).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance :
Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

ZOSTAVAX ®

vaccin zona (vivant atténué)

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (compacte et cristalline, blanche à blanc cassé) *et solvant* (liquide clair, incolore) *pour suspension injectable :* Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant avec 2 aiguilles séparées, boîte unitaire.

COMPOSITION	*p dose (0,65 mL) **
Virus varicelle-zona[1], souche Oka/Merck (vivant, atténué)	⩾ 19 400 UFP[2]

* Après reconstitution.

(1) Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).

(2) UFP = Unités formant plages.

Excipients : Poudre : saccharose, gélatine hydrolysée, chlorure de sodium, phosphate de potassium dihydrogéné, chlorure de potassium, L-glutamate monosodique monohydraté, phosphate de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), urée. *Solvant :* eau pour préparations injectables.

Ce vaccin peut contenir des traces de néomycine : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Zostavax est indiqué pour la prévention du zona et des névralgies postzostériennes (NPZ).

Zostavax est indiqué pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Les sujets doivent recevoir une dose (0,65 mL).

La nécessité d'une dose de rappel n'est pas connue. Cf Effets indésirables, Pharmacodynamie.

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de Zostavax chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Zostavax chez les enfants et adolescents pour la prévention primaire de la varicelle.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le vaccin peut être injecté par voie sous-cutanée (SC) ou par voie intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïdienne (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients ayant une thrombocytopénie sévère ou un trouble de la coagulation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le vaccin ne doit en aucun cas être injecté par voie intravasculaire.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament, cf Modalités manipulation/élimination.

Pour les instructions de reconstitution du médicament avant administration, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux résidus à l'état de traces, comme la néomycine (cf Composition, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Immunodéficience primaire ou acquise due à des maladies comme : les leucémies aiguës et chroniques, les lymphomes, les autres affections de la moelle osseuse ou du système lymphatique, l'immunodéficience due au VIH/sida (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie) ; les déficits de l'immunité cellulaire.
- Traitement immunosuppresseur (y compris les fortes doses de corticoïdes) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) ; cependant, Zostavax n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticoïdes par voie locale ou en inhalation ou des corticoïdes par voie parentérale à faible dose ou chez des patients recevant des corticoïdes en traitement substitutif, comme par exemple pour une insuffisance surrénale (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).
- Tuberculose active non traitée.
- Grossesse. De plus, la grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans les rares cas où une réaction anaphylactique/anaphylactoïde surviendrait après l'administration du vaccin, en raison de possibles réactions d'hypersensibilité dues non seulement à la substance active mais aussi aux excipients et aux résidus (ex : la néomycine) présents à l'état de traces dans le vaccin (cf Composition, Contre-indications, Effets indésirables).

L'allergie à la néomycine se traduit généralement par une dermatite de contact. Cependant, un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication aux vaccins à virus vivants.

Zostavax est un vaccin vivant atténué contre le virus varicelle-zona et son administration peut conduire à une infection disséminée chez les sujets immunodéprimés ou immunodéficients. Les patients qui ont déjà reçu un traitement immunosuppresseur doivent faire l'objet d'une évaluation attentive afin de vérifier la reconstitution de leur système immunitaire avant de leur administrer Zostavax (cf Contre-indications).

La tolérance et l'efficacité de Zostavax n'ont pas été établies chez les adultes infectés par le VIH avec ou sans immunodépression avérée (cf Contre-indications). Cependant, une étude de tolérance et d'immunogénicité de phase II chez des adultes infectés par le VIH présentant une fonction immunitaire conservée (nombre de cellules T CD4+ ⩾ 200 cellules/µL) a été réalisée (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets ayant une thrombocytopénie sévère ou un trouble de la coagulation, en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets suite à une injection par voie intramusculaire.

Zostavax n'est pas indiqué pour le traitement du zona ou des NPZ.

La vaccination doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë ou d'une infection modérée à sévère.

Comme pour tous les vaccins, la vaccination avec Zostavax peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Cf Pharmacodynamie.

Transmission :

Dans les études cliniques faites avec Zostavax, aucun cas de transmission du virus vaccinal n'a été rapporté. Cependant, l'expérience acquise suite à la mise sur le marché des vaccins varicelleux suggère que la transmission du virus vaccinal entre des sujets vaccinés développant une éruption de type varicelle et des sujets contact « réceptifs » (par exemple, de jeunes enfants « réceptifs » au virus varicelle-zona [VZV, *Varicella Zoster Virus*]) peut survenir dans de rares cas. La transmission du virus vaccinal par un individu vacciné contre la varicelle qui ne développe pas d'éruption de type varicelle a aussi été rapportée. Ceci est un risque théorique de la vaccination par Zostavax. Le risque de transmettre le virus vaccinal atténué d'un vacciné à un contact « réceptif » doit être évalué par rapport au risque de développer un zona naturel et de transmettre potentiellement le VZV sauvage à un contact « réceptif ».

DC INTERACTIONS

- Zostavax peut être administré en même temps que le vaccin grippal inactivé en 2 injections distinctes réalisées en des sites différents (cf Pharmacodynamie).
- Zostavax ne peut pas être administré en même temps que le vaccin pneumococcique polyosidique comportant 23 valences car, au cours d'une étude clinique, leur administration concomitante s'est traduite par une diminution de l'immunogénicité de Zostavax (cf Pharmacodynamie). Par conséquent, l'administration des deux vaccins doit être séparée d'au moins 4 semaines.
- Il n'y a pas actuellement de données sur l'administration concomitante avec d'autres vaccins.
- L'administration concomitante de Zostavax avec des traitements antiviraux connus pour être efficaces contre le VZV n'a pas été évaluée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zostavax chez les femmes enceintes. Les études traditionnelles non cliniques sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Cependant, l'infection naturelle par le virus varicelle-zona est connue pour avoir parfois des effets néfastes sur le fœtus. L'administration de Zostavax n'est pas recommandée aux femmes enceintes. Dans tous les cas, la grossesse doit être évitée pendant le mois suivant la vaccination (cf Contre-indications).

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le VZV est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de ne pas administrer Zostavax, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de la vaccination pour la femme.

FÉCONDITÉ :

Zostavax n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, il est attendu que Zostavax n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont été des réactions au site d'injection. Les effets indésirables systémiques les plus fréquents ont été des céphalées et des douleurs des extrémités. La plupart de ces effets indésirables locaux et systémiques ont été signalés comme étant de faible intensité. Les effets indésirables graves liés au vaccin ont été rapportés chez 0,01 % des sujets vaccinés par Zostavax et des sujets ayant reçu le placebo.

Des données provenant d'une étude clinique (n = 368) ont démontré que l'actuelle formulation réfrigérée possède un profil de tolérance comparable à celui de la formulation congelée.

Résumé tabulé des événements indésirables :

Lors des essais cliniques, la tolérance générale de Zostavax a été évaluée chez plus de 57 000 adultes vaccinés avec Zostavax.

Le tableau 1 présente les réactions locales au site d'injection du vaccin et les effets indésirables généraux rapportés avec une fréquence significativement plus élevée dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo dans les 42 jours suivant la vaccination dans l'étude d'efficacité et de tolérance de Zostavax (ZEST : *Zostavax Efficacy and Safety Trial*) et dans le sous-groupe de surveillance des événements indésirables de l'étude de prévention du zona (SPS : *Shingles Prevention Study*).

Les autres effets indésirables, rapportés spontanément par la surveillance postcommercialisation, sont également inclus dans le tableau 1. Comme ces événements sont rapportés de façon volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, les fréquences de ces effets indésirables ont été estimées sur la base des effets indésirables rapportés dans les études SPS et ZEST (indépendamment du lien de causalité attribué par l'investigateur).

Les effets indésirables sont classés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés pendant les études cliniques et après commercialisation

Classe d'organes - Système MedDRA	
Dénominations des effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	
Varicelle, *Herpes zona* (souche vaccinale)	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Lymphadénopathie (cervicale, axillaire)	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques	Rare
Affections du système nerveux	
Céphalées[1]	Fréquent
Affections oculaires	
Rétinite nécrosante (patients sous traitement immunosuppresseur)	Très rare
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgies, myalgies, douleurs des extrémités[1]	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Site d'injection : érythème[1][2], douleur/sensibilité au toucher[1][2], à la pression[1][2], prurit[1][2], gonflement[1][2]	Très fréquent
Site d'injection : induration[1], hématome[1], chaleur[1], éruption cutanée Fièvre	Fréquent
Urticaire au site d'injection	Rare

(1) Expérience issue des études cliniques.

(2) Effets indésirables rapportés dans les 5 jours suivant la vaccination.

Description des effets indésirables rapportés :

Réactions au site d'injection :

Les effets indésirables au site d'injection liés à la vaccination étaient significativement plus fréquents chez les sujets vaccinés par Zostavax que chez les sujets ayant reçu le placebo. Dans l'étude SPS, l'incidence globale des effets indésirables au site d'injection liés au vaccin était de 48 % pour Zostavax et de 17 % pour le placebo chez les sujets de 60 ans et plus.

Dans l'étude ZEST, l'incidence globale des effets indésirables au site d'injection liés au vaccin était de 63,9 % pour Zostavax et de 14,4 % pour le placebo chez les sujets de 50 à 59 ans. La plupart de ces effets indésirables ont été signalés comme étant de faible intensité. Dans d'autres études cliniques évaluant Zostavax chez les sujets de 50 ans ou plus, y compris dans une étude de coadministration avec le vaccin grippal inactivé, un taux plus élevé d'effets indésirables d'intensité légère à modérée au site d'injection a été rapporté chez les sujets âgés de 50 à 59 ans par rapport aux sujets âgés de 60 ans et plus (cf Pharmacodynamie).

Zostavax a été administré soit par voie sous-cutanée (SC) soit par voie intramusculaire (IM) chez des sujets de 50 ans ou plus (cf Pharmacodynamie). Le profil général de tolérance des voies SC et IM était globalement comparable, mais les effets indésirables au site d'injection étaient significativement moins fréquents dans le groupe IM (34 %) comparé au groupe SC (64 %).

Zona/éruptions de type zona et varicelle/éruptions de type varicelle dans les essais cliniques :

Dans les essais cliniques, le nombre de zona/éruption de type zona dans les 42 jours suivant la vaccination était faible dans les deux groupes Zostavax et placebo. La majorité des éruptions cutanées a été classée comme légère à modérée ; aucune complication de ces éruptions n'a été observée dans le cadre clinique. La plupart des éruptions rapportées qui étaient VZV positives par analyse PCR a été associée à la souche sauvage VZV.

Dans les études SPS et ZEST, le nombre de sujets ayant signalé un zona/une éruption de type zona était inférieur à 0,2 % pour les groupes Zostavax et placebo, sans différence significative observée entre les deux groupes. Le nombre de sujets ayant signalé une varicelle/éruption de type varicelle était inférieur à 0,7 % pour les groupes Zostavax et placebo.

La souche Oka/Merck du VZV n'a été détectée dans aucun des échantillons des études SPS ou ZEST. Le VZV a été détecté dans un des échantillons (0,01 %) provenant d'un sujet ayant reçu Zostavax et ayant signalé une varicelle/éruption de type varicelle ; cependant, la souche du virus (souche sauvage ou souche Oka/Merck) n'a pas pu être déterminée. Dans tous les autres essais cliniques, la souche Oka/Merck a été identifiée par analyse PCR à partir des échantillons de lésions de deux sujets seulement qui ont signalé des éruptions de type varicelle (ayant débuté le jour 8 et le jour 17).

Populations particulières :

Adultes ayant un antécédent de zona avant la vaccination :

Zostavax a été administré à des sujets de 50 ans ou plus avec un antécédent de zona avant la vaccination (cf Pharmacodynamie). Le profil de tolérance a été globalement comparable à celui observé au cours du suivi du sous-groupe de surveillance des événements indésirables de la SPS.

Adultes sous traitement d'entretien ou chronique par corticoïdes par voie systémique :

Chez les sujets de 60 ans ou plus recevant un traitement d'entretien ou chronique par corticoïdes par voie systémique à une dose quotidienne équivalente de 5 à 20 mg de prednisone, depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion et poursuivi au moins 6 semaines après la vaccination, le profil de tolérance a été globalement comparable à celui observé au cours du suivi du sous-groupe de surveillance des événements indésirables de l'étude SPS (cf Contre-indications, Pharmacodynamie).

Adultes infectés par le VIH ayant une fonction immunitaire conservée :

Dans une étude clinique, Zostavax a été administré à des adultes infectés par le VIH (âgés de 18 ans et plus, nombre de lymphocytes T CD4+ ⩾ 200 cellules/µL) (cf Pharmacodynamie). Le profil de tolérance a été globalement similaire à celui observé au cours du suivi du sous-groupe de surveillance des événements indésirables de l'étude SPS.

Les événements indésirables ont été suivis jusqu'à 42 jours après la vaccination et les événements indésirables graves pendant toute la période de l'étude (c'est-à-dire 180 jours). Parmi les 295 sujets ayant reçu Zostavax, un cas grave d'éruption maculopapuleuse lié au vaccin a été rapporté le 4e jour suivant la 1re dose de Zostavax (cf Contre-indications).

Adultes séronégatifs VZV :

Sur la base de données limitées provenant de 2 études cliniques ayant inclus des sujets séronégatifs ou faiblement séropositifs vis-à-vis du VZV (âgés de 30 ans et plus) ayant reçu le vaccin zona vivant atténué, les effets indésirables au site d'injection et les effets systémiques ont été généralement similaires à ceux rapportés par d'autres sujets ayant reçu Zostavax au cours des essais cliniques, avec 2 sujets sur 27 ayant rapporté une fièvre. Aucun sujet n'a rapporté d'éruption de type varicelle ou zona. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été rapporté.

Autres études :

Adultes recevant une dose additionnelle/revaccination :

Dans une étude clinique, des adultes de 60 ans et plus ont reçu une seconde dose de Zostavax 42 jours après la première dose (cf Pharmacodynamie). La fréquence des effets indésirables liés au vaccin après la seconde dose de Zostavax a été globalement similaire à celle observée avec la première dose.

Dans une autre étude, Zostavax a été administré en dose de rappel à des sujets de 70 ans et plus sans antécédent de zona qui avaient reçu une première dose environ 10 ans auparavant et en première dose à des sujets de 70 ans ou plus sans antécédent de zona

(cf Pharmacodynamie). La fréquence des effets indésirables liés au vaccin après la dose de rappel de Zostavax était généralement semblable à celle observée avec la première dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'administration d'une dose plus élevée que la dose recommandée de Zostavax a été rarement rapportée et le profil des événements indésirables était comparable à celui observé avec la dose recommandée de Zostavax.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccin viral (code ATC : J07BK02).

Mécanisme d'action :

Toute personne ayant été infectée par le VZV, y compris celle n'ayant pas d'antécédent clinique connu de varicelle, est à risque de développer un zona. Ce risque semble lié à une baisse de l'immunité spécifique contre le VZV. Zostavax a montré qu'il relançait l'immunité spécifique anti-VZV, ce qui semble être le mécanisme par lequel il protège du zona et de ses complications (voir Immunogénicité).

Efficacité clinique :

L'efficacité clinique de protection de Zostavax a été démontrée dans deux grandes études cliniques randomisées contrôlées contre placebo, pour lesquelles les sujets ont reçu Zostavax par voie sous-cutanée (cf tableaux 2 et 3).

Étude d'efficacité et de tolérance de Zostavax (ZEST, Zostavax Efficacy and Safety Trial) chez les sujets de 50 à 59 ans :

L'étude ZEST était un essai contrôlé en double aveugle contre placebo, dans lequel 22 439 sujets ont reçu une dose unique, soit de Zostavax, soit de placebo, et ont été suivis pour la survenue d'un zona pendant une période médiane de 1,3 ans (intervalle de 0 à 2 ans). La détermination finale des cas de zona a été faite par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) [86 %], ou, en l'absence de détection de virus, a été déterminée par le comité d'évaluation clinique [14 %]. Zostavax a significativement réduit l'incidence du zona comparativement au placebo (cf tableau 2).

Tableau 2 : Efficacité de Zostavax sur l'incidence du zona comparativement au placebo dans l'étude ZEST chez les sujets de 50 à 59 ans*

Zostavax	Nombre de sujets	11 211
	Nombre de cas de zona	30
	Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	2,0
Placebo	Nombre de sujets	11 228
	Nombre de cas de zona	99
	Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	6,6
Efficacité du vaccin (IC 95 %)		70 % (54 %-81 %)

* L'analyse a été effectuée sur la population en intention de traiter (ITT) qui comprenait tous les sujets randomisés dans l'étude ZEST.

Étude de prévention du zona (SPS : Shingles Prevention Study) chez les sujets de 60 ans et plus :

L'étude SPS était un essai clinique en double aveugle contrôlé contre placebo qui a inclus 38 546 sujets randomisés qui ont reçu soit une dose de Zostavax, soit une dose de placebo, et ont été suivis pour la survenue d'un zona pendant une période médiane de 3,1 ans (intervalle de 31 jours à 4,9 ans).

Zostavax a diminué de façon significative l'incidence du zona comparativement au placebo (cf tableau 3).

Tableau 3 : Efficacité de Zostavax sur l'incidence du zona comparativement au placebo dans l'étude SPS chez les sujets de 60 ans et plus*

Classe d'âge**	⩾ 60	60-69	⩾ 70	70-79
Zostavax				
Nombre de sujets	19 254	10 370	8884	7621
Nombre de cas de zona	315	122	193	156
Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	5,4	3,9	7,2	6,7
Placebo				
Nombre de sujets	19 247	10 356	8891	7559
Nombre de cas de zona	642	334	308	261
Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	11,1	10,8	11,5	11,4
Efficacité du vaccin (IC 95 %)	51 % (44 %-58 %)	64 % (56 %-71 %)	38 % (25 %-48 %)	41 % (28 %-52 %)

* L'analyse a été effectuée sur la population en intention de traiter (ITT) qui comprenait tous les sujets randomisés dans l'étude, suivis au minimum 30 jours après la vaccination et n'ayant pas développé de cas de zona évaluable dans les 30 premiers jours après la vaccination.

** Les groupes d'âge à la randomisation étaient de 60-69 ans et ⩾ 70 ans.

Dans la SPS, la réduction des cas de zona a été constatée dans presque tous les dermatomes. Des cas de zona ophtalmique sont survenus chez 35 sujets vaccinés par Zostavax contre 69 chez les sujets ayant reçu un placebo. Une altération de la vision est survenue chez 2 vaccinés par Zostavax contre 9 chez les sujets ayant reçu un placebo.

Zostavax a diminué significativement l'incidence des névralgies postzostériennes (NPZ) comparativement au placebo (cf tableau 4). Chez les sujets ayant présenté un zona, Zostavax a diminué le risque de développer des NPZ. Dans le groupe vacciné, le risque de développer des NPZ après un zona était de 9 % (27/135) contre 13 % dans le groupe placebo (80/642). Cette diminution était plus importante pour les sujets de plus de 70 ans, chez qui le risque de développer des NPZ suite à un zona a été réduit à 10 % dans le groupe vacciné contre 19 % dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Efficacité de Zostavax sur l'incidence des NPZ[a] comparativement au placebo dans l'étude SPS chez les sujets de 60 ans et plus[b]

Classe d'âge[c]	⩾ 60	60-69	⩾ 70	70-79
Zostavax				
Nombre de sujets	19 254	10 370	8884	7621
Nombre de cas de zona	27	8	19	12
Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	0,5	0,3	0,7	0,5
Placebo				
Nombre de sujets	19 247	10 356	8891	7559
Nombre de cas de zona	80	23	57	45
Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	1,4	0,7	2,1	2,0
Efficacité du vaccin (IC 95 %)	67 %[d] (48 %-79 %)	66 % (20 %-87 %)	67 % (43 %-81 %)	74 % (49 %-87 %)

a) Les NPZ ont été définies comme une douleur associée au zona ⩾ 3 (sur une échelle de 0-10), persistant ou apparaissant plus de 90 jours après l'apparition de l'éruption en utilisant le *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI).

b) Le tableau est basé sur la population en intention de traiter (ITT) qui comprenait tous les sujets randomisés dans l'étude, suivis au minimum 30 jours après la vaccination et n'ayant pas développé de cas de zona évaluable dans les 30 premiers jours après la vaccination.

c) Les groupes d'âge à la randomisation étaient de 60-69 ans et ⩾ 70 ans.

d) Estimation ajustée sur l'âge en fonction des classes d'âge (60-69 et ⩾ 70 ans) à la randomisation.

Zostavax a réduit significativement le score de sévérité des douleurs associées au zona (SDZ) (cf tableau 5).

Tableau 5 : Réduction des douleurs associées au zona par le SDZ chez les sujets de 60 ans et plus*

Classe d'âge**	⩾ 60	60-69	⩾ 70	70-79
Zostavax				
Nombre de sujets	19 254	10 370	8884	7621
Nombre de cas de zona	315	122	193	156
Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	2,21	1,5	3,47	3,04
Placebo				
Nombre de sujets	19 247	10 356	8891	7559
Nombre de cas de zona	642	334	308	261
Taux d'incidence du zona pour 1000 personnes-années	5,68	4,33	7,78	7,43
Efficacité du vaccin (IC 95 %)	61 % (51 %-69 %)	66 % (52 %-76 %)	55 % (40 %-67 %)	59 % (43 %-71 %)

* Le score des douleurs associées au zona SDZ est un score composite combinant la fréquence, la gravité et la durée des douleurs aiguës et chroniques associées au zona sur une période de suivi de 6 mois.

** Les groupes d'âge à la randomisation étaient de 60-69 ans et ⩾ 70 ans.

Prévention des cas de zona avec douleurs intenses dans la population totale de l'étude SPS :

Zostavax a réduit l'incidence du zona avec douleurs intenses et de longue durée (score de sévérité-durée > 600) de 73 % (IC à 95 % : 46 à 87 %) par rapport au placebo (respectivement, 11 cas contre 40).

Diminution du score de sévérité-durée des douleurs associées au zona chez les sujets vaccinés qui ont présenté un zona :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe vacciné et le groupe placebo, pour les douleurs aiguës (douleur d'une durée de 0 à 30 jours).

Cependant, chez les sujets vaccinés ayant développé des NPZ, Zostavax a réduit de façon significative les douleurs chroniques associées aux NPZ par rapport au placebo. Sur la période allant du 90e jour après l'éruption jusqu'à la fin du suivi, une diminution de 57 % du score de sévérité-durée a été observée (score moyen de 347 pour Zostavax et de 805 pour le placebo, p = 0,016).

Globalement, chez les sujets vaccinés ayant développé un zona, Zostavax a diminué de façon significative les douleurs aiguës et chroniques associées au zona par rapport au placebo. Sur une période de suivi de 6 mois des douleurs aiguës et chroniques, une diminution de 22 % (p = 0,008) du score de sévérité-durée a été observée, ainsi qu'une diminution de 52 % (IC à 95 % : 7 à 74 %) du risque de développer un zona avec des douleurs intenses et de longue durée de 6,2 % à 3,5 % (score de sévérité-durée > 600).

Persistance de la protection par Zostavax :

La persistance de la protection après la vaccination a été évaluée au moyen de la sous-étude de la persistance à court terme (STPS : *Short-Term Persistence Substudy*) et de la sous-étude de persistance à long terme (LTPS : *Long-Term Persistence Substudy*), et soutient le bénéfice continu de Zostavax au cours des périodes de suivi étudiées. La STPS a été initiée pour obtenir des informations complémentaires sur la persistance de l'efficacité du vaccin chez les sujets ayant reçu Zostavax lors de la SPS.

La persistance de l'efficacité de Zostavax a été étudiée 4 à 7 ans après la vaccination dans le cadre de la STPS, qui a inclus 7320 sujets préalablement vaccinés par Zostavax et 6950 sujets ayant préalablement reçu un placebo au cours de la SPS (l'âge moyen lors de l'inclusion était de 73,3 ans) ; et 7 à 10 ans après la vaccination dans le cadre de la sous-étude de persistance à long terme (LTPS), qui a inclus 6867 sujets préalablement vaccinés par Zostavax (l'âge moyen lors de l'inclusion était de 74,5 ans). La médiane de suivi était d'environ 1,2 an (intervalle 1 jour à 2,2 ans) et environ 3,9 ans (intervalle d'1 semaine à 4,75 ans) respectivement dans la STPS et LTPS.

Au cours de la STPS, Zostavax a été proposé aux sujets ayant reçu le placebo, date à laquelle ils ont été considérés comme ayant terminé la STPS. Un contrôle placebo concomitant n'était plus disponible dans la LTPS ; des données provenant du groupe placebo initial ont été utilisées pour estimer l'efficacité du vaccin.

Dans la STPS, il y a eu 84 cas de zona évaluables (8,4/1000 personnes-années) dans le groupe Zostavax et 95 cas évaluables (14,0/1000 personnes-années) dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale estimée au cours de la période de suivi de la STPS a été de 40 % (IC 95 % : 18 % à 56 %) pour l'incidence du zona, de 60 % (IC 95 % : -10 % à 87 %) pour l'incidence des NPZ et de 50 % (IC 95 % : 14 % à 71 %) pour le score de sévérité du zona (score SDZ).

Dans la LTPS, il y avait 263 cas évaluables de zona signalés parmi 261 patients (10,3/1000 personnes-années). L'efficacité vaccinale estimée au cours de la période de suivi de la LTPS a été de 21 % (IC 95 % : 11 % à 30 %) pour l'incidence du zona, de 35 % (IC 95 % : 9 % à 56 %) pour l'incidence des NPZ et de 37 % (IC 95 % : 27 % à 46 %) pour le score SDZ.

Étude d'efficacité en vie réelle à long terme, chez des personnes de 50 ans et plus :

Dans une étude de cohorte observationnelle prospective, de grande échelle, d'efficacité à long terme de Zostavax en vie réelle, en cours aux États-Unis, des personnes âgées de 50 ans ou plus au moment de la vaccination sont suivies pour la survenue de zona et de NPZ à l'aide de critères d'évaluation validés.

Dans une analyse intermédiaire pour la période de 2007 à 2014, sur les 1 355 720 sujets de l'étude, 392 677 ont reçu Zostavax. Un total de 48 889 cas confirmés de zona et 3316 cas confirmés de NPZ (douleur associée au zona > 90 jours) ont été observés. Les résultats ont montré que Zostavax est efficace pour réduire l'incidence du zona et des NPZ chez les personnes vaccinées comparativement au groupe de référence de non-vaccinés.

L'efficacité du vaccin (EV) contre le zona a été évaluée jusqu'à huit ans après la vaccination. L'EV estimée par âge au moment de la vaccination et l'EV moyenne estimée sur les 3 et 5 premières années post-vaccination sont présentées dans le tableau ci-dessous (cf tableau 6).

Tableau 6 : EV[a] de Zostavax contre le zona sur la période de l'étude de 2007 à 2014 et en moyenne sur 3 et 5 ans, par âge au moment de la vaccination

	Age au moment de la vaccination[b]				
	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80 ans et +	Tous les groupes d'âge
	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)
EV sur la période de l'étude[c]					
2007 - 2014	60 % (53, 65)	51 % (48, 53)	46 % (43, 49)	47 % (43, 52)	49 % (48, 51)
EV moyenne[d]					
3 ans post-vaccination	60 % (52, 66)	55 % (52, 57)	50 % (47, 53)	48 % (43, 53)	(e)
5 ans post-vaccination	(e)	49 % (47, 52)	46 % (43, 48)	44 % (38, 49)	(e)

a) L'EV a été estimée pour le premier épisode de zona pendant la période de suivi et a été calculée comme (1-rapport des risques)*100.

b) Modèles Cox ajustés pour le temps calendaire, l'âge, le sexe, le groupe racial/ethnique, l'utilisation de ressource de santé (vaccination contre la grippe, nombre de semaines avec consultation externe par an), comorbidités (score DxCG, score de risque HCUP), statut du déficit immunitaire pendant la période de suivi.

c) L'EV sur la période de l'étude est l'EV calculée sur toute la durée de l'étude (2007 - 2014) au moment de l'analyse intermédiaire.

d) L'EV moyenne a été calculée comme la moyenne pondérée des estimations des EV annuelles sur respectivement 3 et 5 ans où les poids sont proportionnels à la période totale couverte.

e) Données non disponibles.

Abréviations : EV = efficacité du vaccin, IC = intervalle de confiance, DxCG = groupe coût et diagnostic, HCUP = projet de coût et utilisation des ressources de santé.

L'EV contre les NPZ a été évaluée jusqu'à huit ans après la vaccination. L'EV estimée par âge au moment de la vaccination et l'EV moyenne estimée sur les 3 et 5 premières années après la vaccination sont présentées ci-dessous (cf tableau 7).

Tableau 7 : EV[a] de Zostavax contre les névralgies post-zostériennes (NPZ) sur la période de l'étude de 2007 à 2014 et en moyenne sur 3 et 5 ans, par âge au moment de la vaccination

	Age au moment de la vaccination[b]				
	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80 ans et +	Tous les groupes d'âge
	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)	EV % (95 % IC)
EV sur la période de l'étude[c]					
2007 - 2014	63 % (11, 85)	71 % (65, 76)	70 % (63, 75)	62 % (50, 71)	69 % (65, 72)
EV moyenne[d]					
3 ans post-vaccination	98 % (−∞, 100)	74 % (66, 80)	73 % (65, 79)	63 % (49, 73)	(e)
5 ans post-vaccination	(e)	72 % (65, 77)	69 % (62, 75)	61 % (47, 71)	(e)

a) L'EV a été estimée pour le premier épisode de zona pendant la période de suivi et a été calculée comme (1-rapport des risques)*100.

b) Modèles Cox ajustés pour le temps calendaire, l'âge, le sexe, le groupe racial/ethnique, l'utilisation de ressource de santé (vaccination contre la grippe, nombre de semaines avec consultation externe par an), comorbidités (score DxCG, score de risque HCUP), statut du déficit immunitaire pendant la période de suivi.

c) L'EV sur la période de l'étude est l'EV calculée sur toute la durée de l'étude (2007 - 2014) au moment de l'analyse intermédiaire.

d) L'EV moyenne a été calculée comme la moyenne pondérée des estimations des EV annuelles sur 3 et 5 ans, respectivement, où les poids sont proportionnels à la période totale couverte.

e) Données non disponibles.

Abréviations : EV = efficacité du vaccin, IC = intervalle de confiance, DxCG = groupe diagnostic et coût, HCUP = projet de coût et utilisation des ressources de santé.

Immunogénicité de Zostavax :

Étude de prévention du zona (SPS, Shingles Prevention Study) :

Dans l'étude SPS, les réponses immunitaires à la vaccination ont été évaluées dans un sous-groupe (N = 1395). Six semaines après la vaccination, Zostavax a induit des réponses immunitaires spécifiques au VZV significativement plus élevées que celles induites par le placebo.

Étude d'efficacité et de tolérance de Zostavax (ZEST, Zostavax Efficacy and Safety Trial) :

Dans l'étude ZEST, les réponses immunitaires à la vaccination ont été évaluées dans un sous-groupe randomisé correspondant à 10 % (n = 1136 pour Zostavax et n = 1133 pour le placebo) des sujets inclus dans ZEST. Six semaines après la vaccination, Zostavax a induit des réponses immunitaires spécifiques au VZV significativement plus élevées comparativement au placebo.

Lors de l'évaluation réalisée 4 semaines après la vaccination, l'immunogénicité de la formulation réfrigérée actuelle est apparue similaire à l'immunogénicité de la précédente formulation congelée de Zostavax.

Sujets ayant reçu Zostavax par voie SC (sous-cutanée) ou IM (intramusculaire) :

Dans une étude ouverte, randomisée, contrôlée, Zostavax a été administré soit par voie SC, soit par voie IM, à 353 sujets de 50 ans et plus. Les sujets présentant une thrombocytopénie sévère ou tout autre trouble de la coagulation étaient exclus. La réponse immunitaire VZV spécifique à Zostavax était comparable 4 semaines après la vaccination, que la voie d'administration ait été en SC ou IM.

Administration concomitante :
Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle, 762 adultes de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une dose de Zostavax administrée de façon concomitante (n = 382) ou non concomitante (n = 380) avec un vaccin grippal inactivé à virion fragmenté. Quatre semaines après vaccination, la réponse immunitaire VZV spécifique était similaire, que les vaccins soient administrés ou non de façon concomitante.
Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle, 473 adultes de 60 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une dose de Zostavax administrée de façon concomitante (n = 237) ou non concomitante (n = 236) avec un vaccin pneumococcique polyosidique comportant 23 valences. Quatre semaines après vaccination, la réponse immunitaire VZV spécifique suite à une administration concomitante n'était pas similaire à la réponse immunitaire VZV spécifique observée suite à une administration non concomitante. Par conséquent, les 2 vaccins doivent être administrés séparément avec un intervalle d'au minimum 4 semaines.
Sujets ayant un antécédent de zona avant la vaccination :
Dans un essai clinique en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo, Zostavax a été administré à 100 sujets de 50 ans et plus avec un antécédent de zona afin d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance (cf Effets indésirables) de Zostavax. Zostavax a induit une réponse immunitaire spécifique au VZV, 4 semaines après la vaccination, comparativement au placebo. La réponse immunitaire VZV spécifique était généralement similaire entre les sujets de 50 à 59 ans et ceux de 60 ans et plus.
Sujets ayant reçu une dose additionnelle/revaccination :
La nécessité ou le délai d'une dose de rappel par Zostavax n'ont pas encore été déterminés. Dans une étude ouverte, Zostavax a été administré comme : (1) dose de rappel à 201 sujets de 70 ans ou plus sans antécédent de zona qui avaient reçu une première dose environ 10 ans auparavant en tant que participants à l'étude de prévention du zona (SPS), et (2) première dose à 199 sujets de 70 ans ou plus sans antécédent de zona. La réponse immunitaire VZV spécifique au vaccin 6 semaines après la vaccination était comparable entre le groupe recevant la dose de rappel et le groupe recevant la première dose.
Sujets sous traitement d'entretien ou chronique par corticoïdes :
Dans une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, Zostavax a été administré à 206 sujets de 60 ans ou plus recevant un traitement d'entretien ou chronique par corticoïdes à une dose quotidienne équivalente à 5 à 20 mg de prednisone, initié au moins 2 semaines avant l'inclusion et poursuivi au moins 6 semaines après la vaccination afin d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de Zostavax. Comparativement au placebo, Zostavax induit une réponse immunitaire VZV spécifique plus élevée 6 semaines après la vaccination.
Adultes infectés par le VIH avec une fonction immunitaire conservée :
Dans une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, Zostavax a été administré à des adultes infectés par le VIH (18 ans ou plus ; âge médian 49 ans) sous traitement antirétroviral approprié avec une fonction immunitaire conservée (nombre de lymphocytes T CD4+ ⩾ 200 cellules/µL). Bien que Zostavax soit indiqué en une seule dose (cf Posologie/Mode d'administration), un schéma à deux doses a été utilisé. 286 sujets ont reçu deux doses et 9 sujets ont reçu une seule dose. Les réponses immunitaires VZV spécifiques après administration des doses 1 et 2 étaient similaires (cf Contre-indications).
Sujets immunodéficients :
Le vaccin n'a pas été évalué chez les sujets présentant un déficit immunitaire.
L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zostavax dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les études non cliniques conventionnelles de sécurité n'ont pas été effectuées, mais il n'y a pas d'inquiétude au plan préclinique qui puisse être pertinente vis-à-vis de la sécurité clinique au-delà des données déjà fournies dans d'autres rubriques de la monographie.

DP INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 30 minutes si conservé à 20 °C - 25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Éviter les contacts avec les désinfectants car ils peuvent inactiver le virus vaccinal.
Pour reconstituer le vaccin, utiliser le solvant fourni. Après reconstitution, Zostavax est un liquide légèrement trouble à translucide, de blanc cassé à jaune pâle.
Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles, distinctes pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un patient à un autre.
Instructions pour la reconstitution :
Si deux aiguilles sont fournies, des aiguilles séparées doivent être utilisées pour la reconstitution et l'administration du vaccin.
Pour reconstituer le vaccin, injecter la totalité du solvant de la seringue préremplie dans le flacon du vaccin lyophilisé et agiter doucement afin de mélanger complètement.
Prélever la totalité du contenu du vaccin reconstitué en utilisant la même seringue. Injecter le vaccin.
Une ou deux aiguilles séparées peuvent être disponibles dans le conditionnement secondaire de la présentation contenant la seringue préremplie sans aiguille attachée.
L'aiguille doit être enfoncée à l'extrémité de la seringue en tournant d'un quart de tour (90°) pour sécuriser l'attache.
Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, le vaccin doit être jeté.
Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution, afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/06/341/011 ; CIP 3400937593007 (2006, RCP rév 15.06.17).
Prix : 126,96 € (flacon + seringue préremplie + 2 aiguilles).
Remb Séc soc à 30 % et agréé Collect dans la seule indication : « Prévention du zona et des douleurs post-zostériennes des personnes âgées de 65 à 74 ans révolus selon un schéma à une dose.

MSD Vaccins
162, av Jean-Jaurès. 69007 Lyon
Tél Information médicale, pharmacovigilance,
Réclamations qualité, Qualité de l'information
et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

ZOVIRAX 800
aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 800 mg (gravé « GXCX5 », blanc) : Étui de 35, sous plaquettes thermoformées.
Suspension buvable à 800 mg/10 ml : Flacon de 180 ml, avec godet doseur gradué.

COMPOSITION
Comprimé :	*p cp*
Aciclovir (DCI)	800 mg

Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K 30, stéarate de magnésium.

Suspension buvable :	*p 10 ml*
Aciclovir (DCI)	800 mg

Excipients : solution de sorbitol à 70 % non cristallisable, glycérol, cellulose microcristalline et carmellose sodique (Avicel RC 591), arôme orange, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

DC INDICATIONS
Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique, en administration précoce.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Suspension buvable : utiliser le godet doseur (contenu dans la boîte) à la graduation 10 ml, correspondant à 800 mg d'aciclovir.
POSOLOGIE :
5 comprimés ou 5 doses (10 ml de suspension buvable) de 800 mg par jour, répartis dans la journée, pendant 7 jours.
CTJ : 7,67 € (cp) ou 13,66 € (susp buv).
L'aciclovir doit être administré dans les 48 premières heures de l'apparition des symptômes.
En cas d'immunodépression sévère, la forme intraveineuse peut être préférable.
Insuffisant rénal : la posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine et pourra être :

Clcr	Posologie
>50 ml/min	4 comprimés ou 4 doses de 800 mg par jour.
25 à 50 ml/min	Ne pas dépasser 3 comprimés ou 3 doses de 800 mg par jour.
10 à 25 ml/min	Ne pas dépasser 2 comprimés ou 2 doses de 800 mg par jour.
< 10 ml/min	1 comprimé ou 1 dose de 800 mg par jour. En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance.

DC CONTRE-INDICATIONS
Antécédent d'hypersensibilité à l'aciclovir ou à l'un des autres constituants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Il n'existe pas de données sur le traitement du zona chez l'enfant immunocompétent.
- État d'hydratation du patient : un apport hydrique suffisant doit être assuré pour les patients à risque de déshydratation, notamment les personnes âgées.
- Patient insuffisant rénal et sujet âgé : la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Des troubles neurologiques (cf Effets indésirables) sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.

Comprimé :
Ne pas donner la forme comprimé chez l'enfant avant 6 ans en raison du risque de fausse-route.
Suspension buvable :
Ce médicament contient du sorbitol ; son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle, et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Suspension buvable :
Médicaments néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie très élevée.
En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de l'aciclovir ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Aucune étude n'autorise l'administration de l'aciclovir dans l'herpès génital récidivant de la femme enceinte, en particulier en fin de grossesse.
ALLAITEMENT :
En cas d'affection grave nécessitant un traitement maternel par voie générale, l'allaitement est à proscrire. Dans les autres cas, préférer, si possible, le recours à un traitement local pour lequel l'allaitement est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets de l'aciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, l'état clinique du patient et le profil des effets indésirables neuropsychiques de l'aciclovir doivent être pris en compte pour considérer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Quelques éruptions cutanées bénignes régressant à l'arrêt du traitement ont été décrites.
Les manifestations suivantes ont parfois été rapportées :
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.
- Troubles neuropsychiques :
  Céphalées, sensations ébrieuses.
  Des troubles neurologiques parfois sévères et pouvant comporter confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, psychose, somnolence, coma ont été rarement signalés : il s'agit habituellement d'insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou de patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une régression complète est habituelle à l'arrêt du traitement.
  La présence de ces symptômes doit faire rechercher un surdosage (cf Surdosage).
- Troubles hépatiques : des augmentations réversibles de la bilirubine et des enzymes hépatiques sériques ont été rapportées.
- Manifestations d'hypersensibilité et réactions cutanées : éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, œdèmes de Quincke et réactions anaphylactiques.
- Troubles hématologiques : exceptionnels cas de thrombopénie et leucopénie.
- Troubles rénaux : exceptionnellement augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines et insuffisance rénale aiguë, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant rénal en cas de dépassement de la posologie.
- Effets divers : des cas de fatigue ont parfois été rapportés.
- Suspension buvable : en raison de la présence de glycérol et de sorbitol, risques de troubles digestifs et de diarrhées.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Par voie orale, la résorption intestinale est faible. Cependant, il a été décrit chez l'insuffisant rénal, traité par des doses d'aciclovir non adaptées à la fonction rénale, des altérations de la conscience allant de la confusion mentale avec hallucinations au coma. L'évolution a toujours été favorable après arrêt du traitement et hémodialyse éventuelle.
L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 80 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable.
L'aciclovir est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à action directe (code ATC : J05AB01).
L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès virus, avec une activité in vitro sur les virus Herpes simplex (HSV) types 1 et 2, varicelle-zona (VZV).
L'aciclovir, après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate, inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.
Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine-kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus.
La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN-polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.
Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.
L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients, tels que transplantés d'organe ou de moelle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une diminution de la sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.
Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine-kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence. Quelques cas de diminution de sensibilité à l'aciclovir ont été observés suite à une modification soit de la thymidine-kinase, soit de l'ADN-polymérase virale. La virulence de ces virus ne semble pas modifiée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Comprimé : après une prise orale de 800 mg d'aciclovir, environ 10 % de la dose est résorbée.
Suspension buvable : après une prise orale de 200 mg d'aciclovir, environ 20 % de la dose est résorbée.
La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures.
Distribution :
L'aciclovir diffuse dans les tissus, notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique.
Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50 % des concentrations plasmatiques.
L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 %).
Biotransformation : L'aciclovir est peu métabolisé. Le principal métabolite, la 9-(carboxyméthoxyméthyl)guanine, possède de faibles propriétés antivirales.
Élimination : La voie majeure d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont ainsi éliminés sous forme inchangée et les quantités d'aciclovir et de métabolites retrouvées dans les urines de 24 heures sont comprises entre 70 et 99 % de la dose injectée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation du comprimé et de la suspension buvable : 3 ans.
Comprimé : A conserver à température inférieure à 30 °C et à l'abri de l'humidité.
Suspension buvable : Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400933411213 (1992, RCP rév 12.02.04) cp.
3400933593971 (1993, RCP rév 28.02.12) susp buv.
Mis sur le marché en 1995.

Prix : 52,70 € (35 comprimés).
48,14 € (flacon de 180 ml).
Comprimé : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 43,33 €. Collect.
Suspension buvable : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZOVIRAX 200
aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé à 200 mg (gravé « GX CL 3 », blanc) : Étui de 25, sous blister.
Suspension buvable à 200 mg/5 ml : Flacon de 125 ml, avec bouchon de sécurité enfant, + dispositif avec 2 cuillères-mesure* (2,5 ml et 5 ml).
* Compte tenu des posologies recommandées, n'utiliser que le côté de la cuillère-mesure à 5 ml.

COMPOSITION
Comprimé : *p cp*
Aciclovir (DCI) .... 200 mg
Excipients : lactose, cellulose (Avicel PH101), glycolate d'amidon sodique, povidone K 30, stéarate de magnésium.

Suspension buvable : *p c-mes de 5 ml*
Aciclovir (DCI) .... 200 mg
Excipients : sorbitol à 70 % (non cristallisable), Avicel RC 591 (cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique), glycérol, parahydroxybenzoate de propyle, parahydroxybenzoate de méthyle, vanilline, arôme banane, eau purifiée.
Une cuillère-mesure de 5 ml correspond à une dose de 200 mg d'aciclovir.

DC INDICATIONS
Sujet immunodéprimé :
– Prévention des infections à *virus Herpes simplex* (HSV).
Sujet immunocompétent :
Infections cutanées ou muqueuses :
- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (il s'agit en général de primo-infections), en particulier de l'herpès génital et des gingivostomatites herpétiques aiguës.
  En raison de son mode d'action, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récidives qu'auparavant.
- Traitement des récurrences d'herpès génital.
- Prévention des infections à *virus Herpes simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

Infections ophtalmologiques :
- Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV :
  - kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu ;
  - kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an ;
  - en cas de chirurgie de l'œil.
- Traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La forme comprimé est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
La présentation suspension buvable contient un dispositif avec 2 cuillères-mesure (2,5 ml et 5 ml). Compte tenu des posologies recommandées, n'utiliser que le côté de la cuillère-mesure à 5 ml du dispositif d'administration contenu dans la boîte.

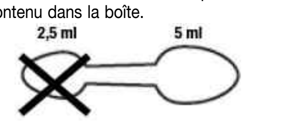

Une cuillère-mesure de 5 ml correspond à une dose de 200 mg d'aciclovir.
Sujet immunodéprimé :
Prévention des infections à *virus Herpes simplex* : 4 comprimés/jour ou 4 doses de 200 mg/jour de suspension buvable, soit 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour, à prendre à intervalles réguliers, tout au long de la phase d'immunodépression pendant laquelle une prophylaxie antiherpétique est souhaitée.
CTJ : 1,84 € (cp) ; 4,24 € (susp buv).
Sujet immunocompétent :
Infections cutanées ou muqueuses :
- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères : 5 comprimés/jour ou 5 doses de 200 mg/jour de suspension buvable, soit 5 cuillères-mesure de 5 ml par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 à 10 jours.
  CTJ : 2,30 € (cp) ; 5,29 € (susp buv).
- Traitement des récurrences d'herpès génital : 5 comprimés/jour ou 5 doses de 200 mg/jour de suspension buvable, soit 5 cuillères-mesure de 5 ml par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 jours. Le traitement doit être commencé le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes.
  CTJ : 2,30 € (cp) ; 5,29 € (susp buv).
- Prévention des infections à *virus Herpes simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an : 4 comprimés/jour répartis en 2 prises ou 800 mg/jour de suspension buvable, soit 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour, en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.
  CTJ : 1,84 € (cp) ; 4,24 € (susp buv).

Infections ophtalmologiques :
- Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV :
  - kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an : 4 comprimés à 200 mg/jour répartis en 2 prises ou 800 mg/jour de suspension buvable, soit 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour, en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie ;
    CTJ : 1,84 € (cp) ; 4,24 € (susp buv).
  - en cas de chirurgie de l'œil : 4 comprimés à 200 mg/jour répartis en 2 prises ou 800 mg/jour de suspension buvable, soit 4 cuillères-mesure de 5 ml par jour, en 2 prises.
    CTJ : 1,84 € (cp) ; 4,24 € (susp buv).
- Traitement des infections oculaires à HSV :
  - Kératites ou kérato-uvéites : 10 comprimés à 200 mg/jour répartis en 5 prises ou 2000 mg/jour de suspension buvable, soit 2 cuillères-mesure de 5 ml, 5 fois par jour.
    CTJ : 4,61 € (cp) ; 10,59 € (susp buv).

Insuffisant rénal :
La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine et pourra être :

Clairance de la créatinine	Posologie
> 50 ml/min	800 mg/jour, soit 4 comprimés ou 4 cuillères-mesure de 5 ml, par jour.
25 à 50 ml/min	Ne pas dépasser 600 mg/jour, soit 3 comprimés ou 3 cuillères-mesure de 5 ml, par jour.
10 à 25 ml/min	Ne pas dépasser 400 mg/jour, soit 2 comprimés ou 2 cuillères-mesure de 5 ml, par jour.
< 10 ml/min	200 mg/jour, soit 1 comprimé ou 1 cuillère-mesure de 5 ml, par jour. En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance.

Pour le traitement des kératites et kérato-uvéites, les posologies proposées dans ce tableau seront doublées.
Enfant :
– Comprimé : chez l'enfant de plus de 6 ans, la posologie est la même que chez l'adulte.
– Suspension buvable : chez l'enfant de plus de 2 ans, la posologie est la même que chez l'adulte.

DC CONTRE-INDICATIONS
Antécédent d'hypersensibilité à l'aciclovir ou à l'un des autres constituants du médicament.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Le diagnostic de la primo-infection herpétique est un diagnostic de probabilité clinique.
Comprimé :
En raison de la présence de lactose, la forme comprimé est contre-indiquée en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
Suspension buvable :
Ce médicament contient du sorbitol ; son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.
Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle, et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- État d'hydratation du patient : un apport hydrique suffisant doit être assuré pour les patients à risque de déshydratation, notamment les personnes âgées.
- Patient insuffisant rénal et sujet âgé : la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Des troubles neurologiques (cf Effets indésirables) sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.
- Ne pas donner le comprimé à l'enfant avant 6 ans en raison du risque de fausse-route.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Médicaments néphrotoxiques :
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie très élevée.
En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'utilisation de l'aciclovir ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Aucune étude n'autorise l'administration de l'aciclovir dans l'herpès génital récidivant de la femme enceinte, en particulier en fin de grossesse.
ALLAITEMENT :
En cas d'affection grave nécessitant un traitement maternel par voie générale, l'allaitement est à proscrire. Dans les autres cas, préférer, si possible, le recours à un traitement local pour lequel l'allaitement est possible.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets de l'aciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, l'état clinique du patient et le profil des effets indésirables neuropsychiques de l'aciclovir doivent être pris en compte pour considérer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Quelques éruptions cutanées bénignes régressant à l'arrêt du traitement ont été décrites.
Les manifestations suivantes ont parfois été rapportées :
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.
- Troubles neuropsychiques : céphalées, sensations ébrieuses. Des troubles neurologiques parfois sévères et pouvant comporter confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, psychose, somnolence, coma ont été rarement signalés : il s'agit habituellement d'insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou de patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Une régression complète est habituelle à l'arrêt du traitement.
  La présence de ces symptômes doit faire rechercher un surdosage (cf Surdosage).
- Troubles hépatiques : des augmentations réversibles de la bilirubine et des enzymes hépatiques sériques ont été rapportées.
- Manifestations d'hypersensibilité et réactions cutanées : éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, œdèmes de Quincke et réactions anaphylactiques.
- Troubles hématologiques : exceptionnels cas de thrombopénie et leucopénie.
- Troubles rénaux : exceptionnellement augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines et insuffisance rénale aiguë, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant rénal en cas de dépassement de la posologie.
- Effets divers : des cas de fatigue ont parfois été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Par voie orale, la résorption intestinale est faible. Cependant, il a été décrit chez l'insuffisant rénal, traité par des doses d'aciclovir non adaptées à la fonction rénale, des altérations de la conscience allant de la confusion mentale avec hallucinations jusqu'au coma. L'évolution a toujours été favorable après l'arrêt du traitement et hémodialyse éventuelle.
Par voie intraveineuse, l'administration d'une dose unique de 80 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable.
L'aciclovir est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe (code ATC : J05AB01).
L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès virus, avec une activité in vitro sur les *virus Herpes simplex* (HSV) types 1 et 2, varicelle-zona (VZV).
L'aciclovir, après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate, inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.
Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine-kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus.
La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN-polymérase virale et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.
Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.
L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients, tels que transplantés d'organe ou de moelle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une diminution de la sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.
Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine-kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence. Quelques cas de diminution de sensibilité à l'aciclovir ont été observés suite à une modification soit de la thymidine-kinase, soit de l'ADN-polymérase virale. La virulence de ces virus ne semble pas modifiée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après une prise orale de 200 mg d'aciclovir, environ 20 % de la dose est résorbée. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures.
Distribution :
L'aciclovir diffuse dans les tissus, notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique.
Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50 % des concentrations plasmatiques.
L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 %).
Biotransformation : L'aciclovir est peu métabolisé. Le principal métabolite, la 9-(carboxyméthoxyméthyl)guanine, possède de faibles propriétés antivirales.
Élimination : La voie majeure d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont ainsi éliminés sous forme inchangée, et les quantités d'aciclovir et de métabolites retrouvées dans les urines de 24 heures sont comprises entre 70 et 99 % de la dose injectée.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Comprimé :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Suspension buvable :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à température ambiante.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932708178 (1984, RCP rév 12.02.04) cp.
3400933411381 (1991, RCP rév 24.06.15) susp buv.
Mis sur le marché en 1985 et 1995.
Prix : 10,50 € (25 comprimés).
25,45 € (flacon de 125 ml).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZOVIRAX IV
aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution injectable IV à 250 mg et à 500 mg : Flacons sans système de transfert.

COMPOSITION
p flacon
Aciclovir (DCI) .... 250 mg
ou 500 mg
Excipient : hydroxyde de sodium (41,25 à 48,75 mg pour la forme à 250 mg ; 82,50 à 97,50 mg pour la forme à 500 mg).
pH 10,7 à 11,7 après reconstitution avec de l'eau ppi.
Teneur en sodium : 28 mg/flacon (pdre 250 mg), 56 mg/flacon (pdre 500 mg).

DC INDICATIONS
Sujet immunodéprimé :
– Infections à virus varicelle-zona (VZV).
– Infection à virus Herpes simplex (HSV).
Sujet immunocompétent :
Infections à VZV :
- Zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions.
- Varicelle chez la femme enceinte, dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement.
- Varicelle du nouveau-né.
- Nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement.
- Formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an.
- Varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.

Infections à HSV :
- Primo-infection génitale herpétique sévère.
- Traitement des gingivostomatites herpétiques aiguës, lorsque la gêne fonctionnelle rend la voie orale impossible.
- Traitement du syndrome de Kaposi-Juliusberg.
- Traitement de la méningo-encéphalite herpétique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Adulte :
- Infections à virus varicelle-zona (VZV) : 10 mg/kg toutes les 8 heures ; 15 mg/kg toutes les 8 heures chez la femme enceinte.
  CTJ : 1,79 à 1,89 €/kg ; chez la femme enceinte : 2,69 à 2,84 €/kg.

- Infections à virus Herpes simplex (HSV), sauf méningo-encéphalite : 5 mg/kg toutes les 8 heures.
  CTJ : 0,90 à 0,95 €/kg.
- Méningo-encéphalite herpétique : 10 mg/kg toutes les 8 heures.
  CTJ : 1,79 à 1,89 €/kg.

Enfant de plus de 3 mois (dans certains cas, il est nécessaire de calculer la posologie en fonction de la surface corporelle) :
- Infection à HSV (sauf méningo-encéphalite) ou VZV : 250 mg/m² toutes les 8 heures (soit environ 10 mg/kg toutes les 8 heures).
  CTJ : 1,79 à 1,89 €/kg.
- Méningo-encéphalite à HSV ou infection à VZV sévère chez l'enfant immunodéprimé : 500 mg/m² toutes les 8 heures (soit environ 20 mg/kg toutes les 8 heures).
  CTJ : 3,59 à 3,78 €/kg.

Nouveau-né : 20 mg/kg toutes les 8 heures.
CTJ : 3,59 à 3,78 €/kg.
Insuffisant rénal :
L'intervalle entre deux administrations et la posologie seront adaptés selon la clairance de la créatinine :

Clcr (ml/min)	Dose unitaire	Fréquence
25 à 50	- 5 mg/kg pour les infections à HSV - 10 mg/kg pour les infections à VZV et la méningo-encéphalite herpétique - 20 mg/kg pour la méningo-encéphalite du nourrisson	2 fois par 24 h
10 à 25	- 5 mg/kg pour les infections à HSV - 10 mg/kg pour les infections à VZV et la méningo-encéphalite herpétique - 20 mg/kg pour la méningo-encéphalite du nourrisson	1 fois par 24 h
0 à 10	- 2,5 mg/kg pour les infections à HSV - 5 mg/kg pour les infections à VZV et la méningo-encéphalite herpétique - 10 mg/kg pour la méningo-encéphalite du nourrisson	1 fois par 24 h. Le jour de l'hémodialyse, la dose doit être administrée après la dialyse

Durée du traitement :
Elle est en général :
- de 8 à 10 jours pour les infections à virus varicelle-zona ;
- de 10 jours pour le traitement de la méningo-encéphalite herpétique ; elle doit être adaptée suivant l'état du malade et de sa réponse au traitement ;
- de 5 à 10 jours pour les autres infections à virus Herpes simplex.

MODE D'ADMINISTRATION :
Voie intraveineuse stricte.
Chaque dose sera injectée par voie intraveineuse (par pompe ou en perfusion) en une heure minimum.

DC CONTRE-INDICATIONS
Antécédent d'hypersensibilité à l'aciclovir ou à l'un des autres constituants de la poudre.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Ce médicament ne constitue pas un traitement, ni une prévention des douleurs post-zostériennes.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- État d'hydratation du patient : un apport hydrique suffisant doit être assuré pour les patients à risque de déshydratation, notamment les personnes âgées.
- Patient insuffisant rénal et sujet âgé : la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine (cf Posologie/Mode d'administration). Des troubles neurologiques (cf Effets indésirables) sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.
- Ce médicament contient du sodium : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict (cf Composition).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie très élevée.
En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
Cependant, en raison des indications, ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin.
ALLAITEMENT :
En cas d'affection grave nécessitant un traitement maternel par voie générale, l'allaitement est à proscrire.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées.
- Troubles rénaux :
  Augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines et, rarement, insuffisance rénale aiguë. Ces troubles sont favorisés par toute situation de surdosage et/ou de déshydratation, ou par l'association avec des médicaments néphrotoxiques. Ces facteurs de risque doivent être recherchés, quel que soit l'âge du patient. Le risque d'insuffisance rénale peut être évité en respectant les posologies, les précautions d'emploi (notamment le maintien d'une hydratation adéquate) et une vitesse d'administration lente (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Troubles neuropsychiques :
  Céphalées, sensations ébrieuses. Des troubles neurologiques parfois sévères et pouvant comporter confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, psychose, somnolence, coma ont été rarement signalés : il s'agit habituellement d'insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou de patients âgés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une régression complète est habituelle à l'arrêt du traitement. La présence de ces symptômes doit faire rechercher un surdosage (cf Surdosage).
- Troubles hépatiques : des augmentations réversibles de la bilirubine et des enzymes hépatiques sériques ont été rapportées.
- Manifestations d'hypersensibilité et réactions cutanées : éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, œdèmes de Quincke et réactions anaphylactiques.
- Troubles hématologiques : exceptionnels cas de thrombopénie et de leucopénie.
- Effets divers : des cas de fatigue ont parfois été rapportés.
- Rares lésions cutanées inflammatoires au lieu de l'injection, pouvant exceptionnellement aller jusqu'à la nécrose, en cas d'extravasation ou de dilution insuffisante de la solution (cf Modalités manipulation/élimination). Ces effets indésirables sont liés au pH alcalin de ce médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Il a été décrit, chez l'insuffisant rénal traité par des doses d'aciclovir non adaptées à la fonction rénale, des altérations de la conscience allant de la confusion mentale avec hallucinations au coma. L'évolution a toujours été favorable après l'arrêt du traitement et hémodialyse éventuelle.
L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 80 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable.
L'aciclovir est dialysable.

PP PHARMACODYNAMIE
Antiviraux à action directe (code ATC : J05AB01).
L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès virus, avec une activité in vitro sur les virus Herpes simplex (HSV) types 1 et 2, varicelle-zona (VZV).
L'aciclovir, après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate, inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.
Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine-kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus.
La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN-polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.
Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.
L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients (tels que transplantés d'organe ou de moelle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), une diminution de sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.
Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine-kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence. Quelques cas de diminution de sensibilité à l'aciclovir ont été observés suite à une modification soit de la thymidine-kinase, soit de l'ADN-polymérase virale. La virulence de ces virus ne semble pas modifiée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
- L'administration IV peut entraîner des concentrations très élevées et néphrotoxiques. L'apport d'aciclovir doit se faire lentement (en une heure minimum).
- La demi-vie plasmatique est de 3 heures.

Distribution :
L'aciclovir diffuse rapidement dans les tissus, notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique.
Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50 % des concentrations plasmatiques.
L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 %).
Biotransformation : L'aciclovir est peu métabolisé. Le principal métabolite, la 9-(carboxyméthoxyméthyl)guanine, possède de faibles propriétés antivirales.
Élimination : La voie majeure d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont ainsi éliminés sous forme inchangée et les quantités d'aciclovir et de métabolites retrouvées dans les urines de 24 h sont comprises entre 70 et 99 % de la dose injectée.

DP INCOMPATIBILITÉS
En raison du risque de cristallisation de ce médicament et en cas de traitement intraveineux associé, il est préférable d'éviter d'injecter plusieurs spécialités en même temps dans une même tubulure ou, a fortiori, de les mélanger dans une même perfusion.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
La stabilité du produit à température ambiante a été vérifiée pour les liquides de perfusion suivants :
- solution de chlorure de sodium (0,45 à 0,9 %) ;
- solution de chlorure de sodium (0,18 %) et de glucose (4 %) ;
- solution de chlorure de sodium (0,45 %) et de glucose (2,5 %) ;
- solution de lactate de sodium (solution de Hartmann).

La reconstitution et la dilution de l'aciclovir doivent avoir lieu juste avant l'injection. Les solutions reconstituées, partiellement utilisées lors d'une administration, ne doivent pas être réemployées lors des injections suivantes. La solution ne sera pas utilisée en cas d'apparition d'un trouble ou d'une cristallisation ; elle ne doit pas être réfrigérée.
Reconstituer le contenu du flacon de 250 mg avec 10 ml d'eau ppi ou une solution de chlorure de sodium isotonique.
Reconstituer le contenu du flacon de 500 mg avec 20 ml d'eau ppi ou une solution de chlorure de sodium isotonique.
Après reconstitution avec de l'eau ppi, le pH de la solution est compris entre 10,7 et 11,7.
La solution une fois reconstituée peut être administrée en IV, en perfusion ou avec une pompe à débit constant, en 1 heure minimum.
Il est recommandé de diluer la solution dans un volume suffisant de liquide de perfusion afin de ne pas dépasser une concentration en aciclovir de 5 mg/ml de liquide de perfusion.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932606870 (1982, RCP rév 29.11.04) 250 mg.
3400933639389 (1993, RCP rév 29.11.04) 500 mg.
Mis sur le marché en 1983 (250 mg) et en 1994 (500 mg).
Prix : 14,74 € (250 mg).
28,88 € (500 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZOVIRAX 5 % crème
aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Crème : Tubes de 2 g et de 10 g.

COMPOSITION *p tube*
Aciclovir (DCI) .... 100 mg
ou 500 mg
Excipients (communs) : propylèneglycol, poloxamère 407, laurylsulfate de sodium, alcool cétostéarylique, vaseline, diméticone 20, paraffine liquide, Arlacel 165 (monostéarate de glycérol + macrogol-100 stéarate), eau purifiée.

DC INDICATIONS
Tube de 2 g :
Elles découlent de l'activité de l'aciclovir sur les virus Herpes simplex de types 1 et 2 :
- herpès génital : traitement de la primo-infection et des récurrences ultérieures éventuelles ;
- herpès labial : dans la plupart des études réalisées lors de récurrences, l'utilisation de Zovirax crème dermique a permis d'accélérer la guérison. Le bénéfice sur d'autres paramètres (arrêt de l'évolution vers l'ulcère, durée de la douleur) n'a pas pu être mis en évidence de manière statistiquement significative dans toutes les études.

Tube de 10 g :
Traitement de la primo-infection génitale à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.
En raison de son mode d'action, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récidives qu'auparavant.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
5 applications par jour.
Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, dès les premiers signes de l'infection.
Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 jours pour l'herpès labial et 5 jours pour l'herpès génital.
La durée de traitement ne doit pas dépasser 10 jours.
Coût/g : 0,82 €.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Antécédents d'hypersensibilité à l'aciclovir ou au propylèneglycol.
- L'application oculaire, intrabuccale ou intravaginale de la crème est contre-indiquée.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie très élevée.
En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir.
Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
En conséquence, l'application d'aciclovir sous forme topique est possible dans le respect des indications.
ALLAITEMENT :
L'allaitement est possible en cas de traitement par l'aciclovir par voie locale.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1000), très rare (< 1/10 000).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : des sensations de picotements ou de brûlures transitoires pouvant suivre l'application de la crème, sécheresse cutanée, prurit.
- Rare : érythème, eczéma de contact après application de la crème.

Des cas d'urticaire et d'œdème de Quincke ont également été observés
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE
Antiviral.
Pour être actif, l'aciclovir doit être phosphorylé en aciclovir triphosphate.
Seules les cellules infectées par le virus herpétique peuvent réaliser cette phosphorylation grâce à une enzyme virale.
L'aciclovir triphosphate inhibe sélectivement l'ADN-polymérase virale. La succession de ces deux étapes sélectives permet d'inhiber la multiplication virale sans interférer avec le métabolisme cellulaire normal.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Le passage de l'aciclovir dans la circulation générale est faible après application cutanée ; les concentrations plasmatiques retrouvées après des applications répétées de crème sont insignifiantes (inférieures à 0,01 micromole).
L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 %).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.
Ne pas réfrigérer.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I (tube de 10 g).
AMM 3400932846016 (1986, RCP rév 19.05.11) 2 g.
3400932846184 (1986, RCP rév 19.05.11) 10 g.
Mis sur le marché en 1987 (tube de 10 g) et en 1988 (tube de 2 g).
Prix : 7,13 € (tube de 10 g).
Remb Séc soc à 15 %. Collect.
Tube de 2 g : Non remb Séc soc.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

ZOVIRAX 3 % pommade ophtalmique
aciclovir

FORMES/PRÉSENTATIONS
Pommade ophtalmique : Tube de 4,5 g.

COMPOSITION *p tube*
Aciclovir (DCI) .... 135 mg
Excipient : vaseline pour usage ophtalmique.

DC INDICATIONS
Kératite herpétique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Voie locale.
Appliquer la pommade dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 5 fois par jour.
Pour cela, baisser la paupière inférieure et appliquer l'équivalent d'un grain de riz, en évitant de toucher l'œil ou la paupière avec l'embout du tube. Puis fermer la paupière.
Le traitement sera poursuivi jusque 3 jours après la cicatrisation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'hypersensibilité à l'aciclovir et à ses dérivés.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie élevée.

En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Du fait du faible passage systémique et du bénéfice local maternel attendu, l'utilisation de Zovirax 3 %, pommade ophtalmique est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

ALLAITEMENT : L'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques effets indésirables, n'ayant pas entraîné l'interruption du traitement, ont été observés :

- douleur transitoire à l'application,
- kératite ponctuée superficielle,
- conjonctivite folliculaire,
- allergie palpébroconjonctivale.

Des cas d'urticaire et d'œdème de Quincke ont également été observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

PP PHARMACODYNAMIE

Antiviral à usage ophtalmique (S : organes sensoriels).

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès virus, avec une activité in vitro sur les virus Herpes simplex (HSV) types 1 et 2, varicelle-zona (VZV).

L'aciclovir, après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate, inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.

Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine-kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus.

La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN-polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.

L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients, tels que transplantés d'organe ou de moelle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une diminution de sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.

Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine-kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence. Quelques cas de diminution de sensibilité à l'aciclovir ont été observés suite à une modification soit de la thymidine-kinase, soit de l'ADN-polymérase virale. La virulence de ces virus ne semble pas modifiée.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'aciclovir est rapidement résorbé au niveau de l'épithélium cornéen ; les concentrations en principe actif dans l'humeur aqueuse sont supérieures aux concentrations virustatiques.

Le niveau de résorption systémique, vraisemblablement faible, n'est pas clairement établi chez l'homme.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A utiliser dans les 30 jours après l'ouverture du tube.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400932539543 (1982 rév 25.11.08).

Mis sur le marché en 1983.

Prix : 7,55 € (tube de 4,5 g).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Site web : www.fr.gsk.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ZOXAN ® LP

doxazosine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à libération prolongée à 4 mg et à 8 mg (rond, biconvexe) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Doxazosine (DCI)	4 mg
ou	8 mg

(sous forme de mésilate : 4,85 mg/cp 4 mg ; 9,7 mg/cp 8 mg)

Excipients (communs) : chlorure de sodium, hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), stéarate de magnésium, acétate de cellulose, macrogol, laque pharmaceutique et oxyde de fer noir (E172).

DC INDICATIONS

Traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Adultes :

Le traitement débutera par un comprimé à 4 mg une fois par jour.

En fonction de la réponse du patient, la posologie peut être augmentée jusqu'à 8 mg une fois par jour.

La posologie maximale recommandée est de 8 mg, en une seule prise par jour.

La doxazosine peut être administrée chez des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, qu'ils soient hypertendus ou normotendus. Chez les patients normotendus, la variation de la pression artérielle est en général minime. La doxazosine en monothérapie permet de traiter efficacement l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'hypertension artérielle. Comme avec tous les médicaments de cette classe, il est prudent d'exercer une surveillance médicale du patient au début du traitement.

En l'absence d'études d'effet-dose avec Zoxan LP, une relation dose-effet (jusqu'à 8 mg) n'a pas, à ce jour, été établie.

Population âgée :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de la doxazosine n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, et comme il n'a pas été montré que la doxazosine aggrave une insuffisance rénale existante, la posologie habituelle peut être utilisée chez ces patients.

Insuffisance hépatique :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Zoxan LP chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Il n'existe pas de recommandation particulière concernant la durée du traitement.

MODE D'ADMINISTRATION :

Zoxan LP peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être avalés entiers sans être croqués, écrasés ou divisés, avec une quantité suffisante de liquide (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Zoxan LP est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypotension ou antécédents d'hypotension orthostatique.
- Antécédents d'occlusion gastro-intestinale ou œsophagienne, ou réduction du diamètre de la lumière du tube digestif, quel qu'en soit le degré.
- Hypertrophie bénigne de la prostate associée à un retentissement sur le haut appareil urinaire, une infection urinaire chronique ou des lithiases de la vessie.

La doxazosine est contre-indiquée en monothérapie chez les patients souffrant d'anurie ou de rétention urinaire, avec ou sans pathologie rénale évolutive associée.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Informations à transmettre aux patients :

Il convient d'informer les patients que les comprimés doivent être avalés entiers, sans les croquer, les diviser ou les écraser.

Le principe actif de Zoxan LP est contenu dans une matrice inerte et non absorbable, conçue pour contrôler sa libération pendant une période prolongée. Après son passage dans le tractus digestif, l'enveloppe vide du comprimé est éliminée. Il y a lieu d'informer les patients de ne pas s'inquiéter s'ils observent parfois dans leurs selles quelque chose qui ressemble à un comprimé.

Un transit intestinal anormalement court (par exemple après résection chirurgicale) peut être responsable d'une absorption incomplète. En raison de la longue demi-vie de la doxazosine, le retentissement clinique de ce phénomène n'est pas connu.

Initiation du traitement :

Du fait des propriétés alpha-bloquantes de la doxazosine, les patients peuvent ressentir une hypotension posturale, caractérisée par des sensations vertigineuses et une faiblesse ou rarement par une perte de conscience (syncope), en particulier en début de traitement. Par conséquent, une pratique médicale prudente comprend une surveillance de la pression artérielle au début du traitement afin de minimiser les effets posturaux éventuels. On devra attirer l'attention du patient afin qu'il évite les situations à risque de traumatismes dus à l'apparition de sensations vertigineuses ou de faiblesse musculaire à l'initiation du traitement par la doxazosine.

Utilisation en cas d'affection cardiaque aiguë :

Comme avec tous les traitements antihypertenseurs ayant un effet vasodilatateur, l'administration de doxazosine se fera avec prudence si le patient souffre d'un des problèmes cardiaques aigus suivants :

- œdème pulmonaire secondaire à une sténose aortique ou mitrale ;
- insuffisance cardiaque à haut débit ;
- insuffisance cardiaque droite due à une embolie pulmonaire ou à un épanchement péricardique ;
- insuffisance ventriculaire gauche avec faible pression de remplissage.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique :

Comme pour tout produit complètement métabolisé par le foie, la doxazosine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant des signes d'altération de la fonction hépatique. En l'absence d'expérience clinique, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Utilisation avec les inhibiteurs de la PDE-5 :

L'administration concomitante de doxazosine avec un inhibiteur de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) (par exemple sildénafil, tadalafil et vardénafil) se fera avec prudence car ces deux médicaments ont des effets vasodilatateurs et peuvent entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients.

Afin de diminuer le risque d'hypotension orthostatique, l'initiation d'un traitement par les inhibiteurs de la PDE-5 n'est recommandée que chez les patients hémodynamiquement stabilisés sous traitement alpha-bloquant. De plus, il est recommandé de démarrer le traitement par inhibiteur de la PDE-5 à la dose la plus faible possible et de respecter un intervalle de 6 heures après la prise de Zoxan LP.

Aucune étude n'a été menée avec la formulation à libération prolongée de doxazosine.

Utilisation chez les patients subissant une chirurgie de la cataracte :

Le syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP, variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients précédemment traités ou en cours de traitement par la tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha-1 et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Étant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, toute administration antérieure ou actuelle de médicaments alpha-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'opération.

Priapisme :

Des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés avec des médicaments alpha-1 bloquants, dont la doxazosine, après leur mise sur le marché. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut conduire à des lésions du tissu pénien et à une impuissance définitive. Par conséquent, le patient doit immédiatement consulter un médecin.

Dépistage du cancer de la prostate :

Le carcinome de la prostate entraîne plusieurs des symptômes associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate et les deux pathologies peuvent coexister. Le diagnostic de carcinome de la prostate devra donc être écarté avant de commencer le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate avec doxazosine.

DC INTERACTIONS

L'administration concomitante de doxazosine avec un inhibiteur de la PDE-5 peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Aucune étude n'a été menée avec la formulation à libération prolongée de doxazosine.

La majeure partie de la doxazosine plasmatique est liée aux protéines (98 %). Les données obtenues *in vitro* sur du plasma humain indiquent que la doxazosine n'a pas d'effet sur la liaison protéique de la digoxine, de la warfarine, de la phénytoïne ou de l'indométacine.

Des études *in vitro* suggèrent que la doxazosine est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de la doxazosine avec un inhibiteur fort du cytochrome CYP 3A4 comme la clarithomycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, ou le voriconazole (cf Pharmacocinétique).

En pratique clinique, la doxazosine a été administrée sans qu'aucune interaction médicamenteuse indésirable n'ait été observée avec les diurétiques thiazidiques, le furosémide, les bêta-bloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques, les hypoglycémiants oraux, les uricosuriques et les anticoagulants. Cependant, il n'existe pas de données provenant d'études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

La doxazosine potentialise l'action hypotensive des autres alpha-bloquants et des autres médicaments antihypertenseurs.

Dans une étude ouverte, randomisée, contrôlée *versus* placebo chez 22 volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'une dose unique de 1 mg de doxazosine le premier jour d'un traitement oral de quatre jours de cimétidine à la posologie de 400 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de 10 % de l'ASC moyenne de doxazosine, sans modification statistiquement significative de la Cmax moyenne et de la demi-vie moyenne de la doxazosine. L'augmentation de 10 % de l'ASC moyenne de la doxazosine avec la cimétidine est comprise dans une variation interindividuelle (27 %) de l'ASC moyenne de la doxazosine avec un placebo.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

L'indication thérapeutique ne concerne pas la femme.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

La capacité à exercer des activités telles que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule motorisé pourrait être diminuée, notamment lors de la mise en route du traitement par Zoxan LP.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences utilisées sont les suivantes : très fréquent ⩾ 1/10, fréquent ⩾ 1/100 et < 1/10, peu fréquent ⩾ 1/1000 et < 1/100, rare ⩾ 1/10 000 et < 1/1000, très rare < 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections de l'appareil respiratoire, infections de l'appareil urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions allergiques médicamenteuses
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Anorexie, goutte, hyperphagie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, dépression, insomnie
	Très rare	Agitation, nervosité
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements, céphalées, somnolence
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral, hypoesthésie, syncope, tremblements
	Très rare	Sensations vertigineuses à l'orthostatisme, paresthésie
Affections oculaires	Très rare	Vision trouble
	Fréquence indéterminée	Syndrome de l'iris flasque per-opératoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations, tachycardie
	Peu fréquent	Angor, infarctus du myocarde
	Très rare	Bradycardie, arythmies
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension, hypotension posturale
	Très rare	Flush
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bronchite, toux, dyspnée, rhinite
	Peu fréquent	Épistaxis
	Très rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, dyspepsie, sécheresse de la bouche, nausées
	Peu fréquent	Constipation, diarrhée, flatulence, vomissements, gastro-entérite
	Rare	Obstruction gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Anomalies du bilan biologique hépatique
	Très rare	Cholestase, hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Rash cutané
	Très rare	Alopécie, purpura, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs dorsales, myalgie
	Peu fréquent	Arthralgie
	Très rare	Crampes musculaires, faiblesse musculaire

Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Cystite, incontinence urinaire
	Peu fréquent	Dysurie, hématurie, pollakiurie
	Très rare	Troubles mictionnels, nycturie, polyurie, augmentation de la diurèse
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Impuissance
	Très rare	Gynécomastie, priapisme
	Fréquence indéterminée	Éjaculation rétrograde
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, douleurs thoraciques, syndrome pseudo-grippal, œdèmes périphériques
	Peu fréquent	Douleurs, œdème facial
	Très rare	Fatigue, sensation de malaise
Investigations	Peu fréquent	Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
En cas de surdosage conduisant à une hypotension, le patient doit être placé en décubitus sans attendre. Dans des cas particuliers, d'autres mesures thérapeutiques pourront être utilisées. La doxazosine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, la dialyse n'est pas indiquée.

PP PHARMACODYNAMIE
Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate/alphabloquants, code ATC : G04CA05.
La doxazosine améliore la dynamique urinaire et les symptômes chez les patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate. Cette action est due à un blocage sélectif des récepteurs alpha-1 au niveau des muscles de la prostate et du col vésical.
Chez les patients hypertendus, le blocage des récepteurs alpha-1 des muscles vasculaires entraîne une vasodilatation périphérique. Ceci entraîne une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances périphériques.
Aucun phénomène d'échappement thérapeutique n'a été observé au long cours avec Zoxan LP.
Des cas isolés d'élévation de l'activité rénine plasmatique et de tachycardie ont été notés durant un traitement prolongé.
La doxazosine exerce des effets favorables sur le bilan lipidique, avec une augmentation modeste du rapport HDL cholestérol/cholestérol total (environ 4 à 13 % des valeurs initiales). La signification clinique de ces résultats reste à établir.
De plus, la doxazosine améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients chez qui cette dernière est altérée.
Il a été montré que le traitement par la doxazosine forme standard a conduit à une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Aucune étude contrôlée *versus* placebo n'a évalué l'effet de la doxazosine forme standard ou forme à libération prolongée sur la morbimortalité cardiovasculaire.
Une analyse intermédiaire de l'étude « Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial » (ALLHAT) a montré que les patients hypertendus ayant au moins un autre facteur de risque majeur de coronaropathie traités par la doxazosine présentaient un risque doublé d'insuffisance cardiaque congestive avec un risque augmenté de 25 % d'événements cardiovasculaires majeurs comparativement aux patients traités par la chlorthalidone. Le bras doxazosine de l'étude ALLHAT a été interrompu en raison de ces résultats. Aucune différence en terme de mortalité n'a été constatée. Ces résultats peuvent être expliqués par diverses causes telles que les différences d'effet sur la pression artérielle systolique et l'arrêt des diurétiques dans le groupe traité par la doxazosine avant le début du traitement. Les résultats n'ont pas encore été évalués en totalité.
Il a été démontré que la doxazosine forme standard est dépourvue d'effets métaboliques indésirables sur les lipides ou le glucose et convient au traitement des patients diabétiques.
Les données issues des études d'efficacité et de tolérance (au total 1317 patients traités par la doxazosine) conduites chez des patients ayant des valeurs initiales de l'I-PSS ⩾ 12 et un débit urinaire maximal < 15 ml/sec indiquent que les patients stabilisés avec la doxazosine forme standard à 1 mg, 2 mg ou 4 mg sont également bien équilibrés avec Zoxan LP.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
Après administration orale aux doses thérapeutiques, Zoxan LP est bien absorbé et atteint progressivement le pic de concentration plasmatique au bout de 8 à 9 heures. La valeur du pic est d'environ un tiers de celle obtenue avec la doxazosine forme standard aux mêmes doses. Les concentrations minimales à 24 heures sont toutefois similaires.
Les caractéristiques pharmacocinétiques de Zoxan LP permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques plus écrêtées qu'avec la forme standard.
Le rapport pic/vallée de Zoxan LP est inférieur à 50 % de celui obtenu avec la doxazosine, forme standard.
La biodisponibilité relative à l'état d'équilibre de la doxazosine, par rapport à la forme standard, est de 54 % pour Zoxan LP à 4 mg et de 59 % pour Zoxan LP à 8 mg.
Les paramètres pharmacocinétiques de Zoxan LP chez le sujet âgé ne sont pas significativement différents de ceux observés chez les patients plus jeunes.
Biotransformation/Élimination :
L'élimination est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale de 22 heures, ce qui autorise une administration quotidienne unique. La doxazosine est largement métabolisée, moins de 5 % étant excrétée sous forme inchangée.
Les études de pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux avec la doxazosine forme standard n'ont montré aucune altération significative comparé aux patients ayant une fonction rénale normale.
On ne dispose que de données limitées chez l'insuffisant hépatique, et sur l'effet des médicaments connus pour influencer le métabolisme hépatique (cimétidine par exemple). Lors d'un essai clinique chez 12 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, l'administration d'une dose unique de doxazosine a été associée à une augmentation de 43 % de l'ASC et à une diminution de 40 % de la clairance orale apparente.
La liaison de la doxazosine aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %.
La doxazosine est métabolisée essentiellement par O-déméthylation et hydroxylation. La doxazosine est largement métabolisée par le foie. Des études *in vitro* suggèrent que le CYP 3A4 est la principale voie d'élimination ; cependant, les voies métaboliques des CYP 2D6 et CYP 2C9 sont aussi impliquées dans l'élimination, mais dans une moindre mesure.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et tolérance gastro-intestinale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400937625616 (1999, RCP rév 26.07.17) cp LP 4 mg.
3400937625784 (1999, RCP rév 26.07.17) cp LP 8 mg.
Prix : 6,03 € (28 comprimés LP à 4 mg).
6,03 € (28 comprimés LP à 8 mg).
Remb Séc soc à 30 %. Collect.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

ZUMALGIC ® 100 mg
tramadol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 10.

COMPOSITION *p cp*
Tramadol (DCI) chlorhydrate .... 100 mg
Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium anhydre, lactose monohydraté, macrogol 6000, carbonate de sodium anhydre, cyclamate de sodium, povidone, aspartam, émulsion siméticone (substance sèche). *Arôme :* orange.
Teneur en sodium : 340 mg/cp.

DC INDICATIONS
Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.
La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.
Ce médicament contenant 100 mg de tramadol est indiqué en premier lieu dans les douleurs intenses. En cas de douleurs moins intenses, il est recommandé de prendre un médicament contenant 50 mg de tramadol.
Douleurs aiguës :
La dose d'attaque est de 100 mg (1 comprimé effervescent) suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (4 comprimés effervescents).
Douleurs chroniques :
La dose d'attaque est de 100 mg (1 comprimé effervescent) suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (4 comprimés effervescents).
Patients âgés :
Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.
Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique :
L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

DC CONTRE-INDICATIONS
Zumalgic est contre-indiqué :
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide, le bleu de méthylène et le moclobémide (cf Interactions) ;
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- chez l'enfant de moins de 15 ans ;
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes ;
- en cas de phénylcétonurie. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :
- pendant la grossesse.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde spéciales :
Zumalgic doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.
Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.
Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie/Mode d'administration). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).
Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.
Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.
L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine sont déconseillés (cf Interactions).
La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Précautions d'emploi :
Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).
Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 340 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.
Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :
Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tetrahydrocannabinol).
L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, sueurs, tremblements, confusion voire coma.
L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.
D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).
Médicaments abaissant le seuil épileptogène :
L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.
Médicaments sédatifs :
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
Associations contre-indiquées (cf Contre-indications) :
- IMAO irréversibles (iproniazide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début de l'autre traitement, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de l'autre traitement et le début de l'IMAO.

Associations déconseillées :
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.
- IMAO sélectifs A y compris linézolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Morphiniques antagonistes partiels : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Antivitamine K : risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :
- Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut

rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- IMAO-B : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Venlafaxine : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Buproprion : augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.
- Ondansétron : diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Zumalgic ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine.

Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT :

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

FERTILITÉ :

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Zumalgic peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquents : ⩾ 1/10, Fréquents : ⩾ 1/100 à < 1/10, Peu fréquents : ⩾ 1/1 000 à < 1/100, Rares : ⩾ 1/10 000 à < 1/1 000, Très rares : < 1/10 000, Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :
- Rares : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Affections psychiatriques :
- Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Zumalgic différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).
  Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.
  Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
  D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :
- Très fréquents : vertiges.
- Fréquents : céphalées, somnolence.
- Rares : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.
  Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).
- Fréquence indéterminée : pertes de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :
- Rare : modification de l'appétit.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :
- Rares : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :
- Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- Rares : bradycardie.

Affections vasculaires :
- Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Rares : dépression respiratoire, dyspnée.
  Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).
  L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquents : nausées.
- Fréquents : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
- Peu fréquents : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Affections hépato-biliaires :
- Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :
- Fréquents : hyperhidrose.
- Peu fréquents : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rares : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales :
- Rares : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration :
- Fréquents : asthénie.

Investigations :
- Rares : augmentation de la pression artérielle.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Traitement :

Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au Zumalgic à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques (code ATC : N02AX02).

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et k avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.

Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.

Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (Cmax) et est atteint après environ 2 h (Tmax).

La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg).

Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain ; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie ; un des métabolites deméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol. Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.

Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.

Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance, se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935236036 (1999, RCP rév 12.09.16).

Prix : 7,65 € (20 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

LABORATOIRE X.O

170, Bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud

Tél : 01 85 74 20 13

ZUTECTRA 500 UI ®
immunoglobuline humaine de l'hépatite B

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable (limpide, jaune pâle ou brun clair) : Seringue pré-remplie de 1 ml, boîte de 5 sous emballage thermoformé.

COMPOSITION *p ml*

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B*	500 UI

Excipients : glycine, eau pour préparations injectables.

Répartition des sous-classes d'IgG :
- IgG1 : 59 %,
- IgG2 : 35 %,
- IgG3 : 3 %,
- IgG4 : 3 %.

La teneur en IgA est au max de 6 000 microgrammes/ml.

* Protéine d'origine humaine 150 mg/ml, dont au moins 96 % sont de l'IgG, avec une teneur en anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) de 500 UI/ml.

DC INDICATIONS

- Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Les résultats de tests effectués au moins 3 mois avant la THO doivent avoir confirmé que les patients sont négatifs pour l'ADN du VHB, et ces patients doivent être négatifs pour l'Ag HBs avant le début du traitement.
- L'utilisation concomitante d'agents virostatiques adéquats doit être envisagée comme prophylaxie standard de la réinfection par le virus de l'hépatite B.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Chez les adultes négatifs pour l'ADN du VHB au moins une semaine après la transplantation hépatique, injections sous-cutanées de Zutectra, chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des taux sériques résiduels d'anti-HBs.

Avant l'instauration du traitement sous-cutané par Zutectra, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés à un niveau adéquat par une immunoglobuline de l'hépatite B administrée par voie intraveineuse jusqu'à atteindre un taux supérieur ou égal à 300 - 500 UI/l afin d'assurer la couverture en anti-HBs adéquate pendant la transition de l'administration intraveineuse à l'administration sous-cutanée. Les taux d'anticorps doivent être maintenus > 100 UI/l chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB et l'Ag HBs.

La dose peut être déterminée de manière individuelle et adaptée à partir d'injections sous-cutanées de 500 UI et jusqu'à 1 000 UI/semaine (dans des cas exceptionnels, jusqu'à 1 500 UI), administrées chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des concentrations sériques d'anti-HBs et selon l'estimation du médecin responsable du traitement. Des taux d'anticorps > 100 UI/l doivent être maintenus.

Les taux sériques d'anticorps anti-HBs des patients doivent être surveillés régulièrement. Les taux sériques d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés au moins toutes les 2 à 4 semaines, selon l'estimation du médecin responsable du traitement, pendant au moins six mois.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation d'immunoglobuline de l'hépatite B chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration :

Voie sous-cutanée exclusivement.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

L'injection du médicament par le patient ou par un soignant dans le cadre d'un traitement à domicile nécessite un apprentissage assuré par un médecin expérimenté dans la formation des patients pour le traitement à domicile. Le patient ou le soignant recevra des instructions sur les techniques d'injection, la manière de remplir le journal de traitement et les mesures à prendre en cas d'événements indésirables graves. Une période de surveillance suffisante avec des taux sériques minimaux stables d'anti-HBs > 100 UI/l, ainsi qu'un schéma posologique fixe sont nécessaires : le schéma de contrôle des taux sériques d'anti-HBs des patients (voir ci-dessus) doit être scrupuleusement respecté. En outre, le patient ou le soignant doit respecter la technique d'injection et le schéma posologique afin d'assurer des taux sériques minimaux d'anti-HBs > 100 UI/l après des périodes prolongées entre les contrôles des taux.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ou aux immunoglobulines humaines.
- Zutectra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il convient de s'assurer que Zutectra n'est pas administré dans un vaisseau sanguin, à cause du risque de choc.

Si le receveur est porteur d'AgHBs, l'administration de ce médicament n'apportera aucun bénéfice.

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité de la prophylaxie post-exposition.

Hypersensibilité :
Les réactions d'hypersensibilité réelle sont rares.
Zutectra contient une petite quantité d'IgA. Les personnes qui présentent un déficit en IgA peuvent potentiellement développer des anticorps anti-IgA et présenter des réactions anaphylactiques après administration de composants sanguins contenant des IgA. Le médecin doit par conséquent soupeser les bénéfices du traitement par Zutectra en regard du risque potentiel de réaction d'hypersensibilité.
Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine contre l'hépatite B peut induire une baisse de la pression artérielle accompagnée d'une réaction anaphylactique, même chez les patients ayant toléré un traitement antérieur par immunoglobuline humaine.
Les complications potentielles peuvent souvent être évitées si l'on s'assure que les patients :
- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en injectant lentement le produit au début ;
- sont étroitement surveillés afin de déceler tout symptôme durant l'injection. En particulier, les patients n'ayant jamais reçu d'immunoglobulines humaines normales (patients naïfs), les patients traités auparavant par un autre produit ou ayant reçu leur injection précédente depuis un long moment, doivent être placés sous surveillance pendant la première injection et pendant la première heure suivant la première injection afin de déceler tout signe potentiel de réaction indésirable. Tous les autres patients doivent être surveillés durant au moins les 20 minutes suivant l'administration.

La suspicion de réactions de type allergique ou anaphylactique impose l'arrêt immédiat de l'injection. En cas de choc, un traitement médical standard du choc doit être instauré.
Interférence avec les tests sérologiques :
Après l'injection d'immunoglobuline, l'élévation transitoire des taux de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut entraîner des résultats faux positifs aux tests sérologiques.
La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires, p. ex. A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques ciblant les anticorps érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).
Agents transmissibles :
Les mesures standard de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humains comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces d'inactivation/d'élimination virale. Cependant, l'éventualité de la transmission d'agents infectieux ne peut être entièrement exclue dans le cas de l'administration de médicaments issus de sang ou de plasma humains. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres types d'agents pathogènes.
Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et contre le virus de l'hépatite A non enveloppé. Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée contre des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19.
Une expérience clinique rassurante tend à confirmer que le virus de l'hépatite A ou le parvovirus B19 ne sont pas transmis avec les immunoglobulines et il semble également que la teneur en anticorps contribue largement à la sécurité virale.
Il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro du lot du médicament lors de chaque administration de Zutectra chez un patient afin de pouvoir relier le patient et le numéro du lot du médicament. Cette recommandation s'applique également à la consignation des informations dans le journal du traitement pendant l'auto-administration du médicament dans le cadre d'un traitement à domicile.

DC INTERACTIONS

Vaccins à base de virus vivants atténués :
L'administration d'immunoglobulines peut interférer avec le développement d'une réponse immunitaire aux vaccins à base de virus vivants atténués, tels que la rubéole, les oreillons, la rougeole et la varicelle, durant une période de 3 mois. Après administration de ce médicament, un délai d'au moins 3 mois doit être respecté avant la vaccination par des vaccins à base de virus vivants atténués.
L'immunoglobuline humaine anti-hépatite B doit être administrée trois à quatre semaines après la vaccination par un vaccin à base de virus vivants atténués ; au cas où l'administration d'immunoglobuline humaine anti-hépatite B serait indispensable dans les trois à quatre semaines qui suivent la vaccination, une revaccination doit être effectuée trois mois après administration de l'immunoglobuline humaine anti-hépatite B.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :
La sécurité d'emploi de ce médicament durant la grossesse chez la femme n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées et le produit ne doit donc être administré qu'avec précaution aux femmes enceintes. L'expérience clinique acquise concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né.
Allaitement :
La sécurité d'emploi de ce médicament durant l'allaitement n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées et le produit ne doit donc être administré qu'avec précaution aux femmes allaitantes.
Fertilité :
Aucune étude n'a été menée concernant la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

L'immunoglobuline de l'hépatite B n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :
La plupart des effets indésirables (EI) sont d'intensité légère à modérée. Dans des cas isolés, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer un choc anaphylactique.
Tableau récapitulatif des effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre de 4 810 administrations sous-cutanées de Zutectra durant quatre essais cliniques terminés et de 1 006 administrations durant une étude de sécurité post-AMM non interventionnelle (étude PASS).
Les EI rapportés dans quatre essais sont récapitulés et classés ci-dessous selon les catégories de classes de systèmes d'organes MedDRA et selon leur fréquence.
La fréquence par injection a été évaluée en utilisant les critères suivants : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 et < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Les effets ont été groupés par classes de systèmes d'organes suivant les rubriques médicales appropriées.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Rare*	Rhinopharyngite
Troubles du système immunitaire	
Rare*	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Troubles cardiaques	
Rare*	Palpitations, inconfort cardiaque
Affections vasculaires	
Rare*	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare*	Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs épigastriques
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	
Rare*	Prurit, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare*	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection
Rare*	Épuisement, fatigue
* Cas isolés signalés.	

Description d'effets indésirables particuliers :
Les réactions au site d'injection comprennent des effets de type douleur, urticaire au site d'injection, hématome et érythème.
Effets indésirables observés avec d'autres préparations d'immunoglobuline humaine :
Les immunoglobulines normales peuvent provoquer occasionnellement des réactions indésirables telles que des frissons, des céphalées, une fièvre, des vomissements, des réactions allergiques, des nausées, une arthralgie, une pression artérielle basse et des douleurs lombaires modérées.
Les immunoglobulines humaines normales peuvent, dans de rares cas, provoquer une chute soudaine de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.
Réactions locales au site d'injection :
Gonflement, endolorissement, rougeur, induration, échauffement local, démangeaisons, contusion et éruption cutanée.
Pour les informations concernant le risque d'infection, cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Les conséquences du surdosage ne sont pas connues.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : immunsérums et immunoglobulines, immunoglobulines spécifiques, Code ATC : J06BB04.
L'immunoglobuline de l'hépatite B contient principalement des immunoglobulines G (IgG) avec une teneur élevée en anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs).
Efficacité et sécurité clinique :
L'essai clinique prospectif, ouvert, à 1 bras a inclus 23 receveurs de greffes du foie qui avaient reçu une prophylaxie par administration intraveineuse d'immunoglobuline de l'hépatite B et qui sont passés ensuite à l'administration sous-cutanée de Zutectra. La dose sous-cutanée hebdomadaire était de 500 UI pour les patients ayant un poids corporel < 75 kg (une augmentation de la dose jusqu'à 1 000 UI était autorisée si celle-ci était nécessaire sur le plan médical afin de maintenir un taux de sécurité > 100 UI) et de 1 000 UI pour les patients ayant un poids corporel ⩾ 75 kg. 2 patients ont reçu une dose supérieure et 2 autres patients ont reçu une dose inférieure à celles recommandées par le schéma posologique basé sur le poids corporel. Des taux sériques minimaux d'anti-HBs de 100 UI/l et plus (critère principal d'efficacité) ont été maintenus chez tous les patients pendant les 18 à 24 semaines de l'essai. La marge de sécurité de > 100 UI/l est le taux généralement admis pour une prévention efficace de la réinfection par le VHB chez les patients transplantés hépatiques à risque. Aucun patient n'a présenté de réinfection par le VHB. L'auto-administration était réalisable pour la plupart des patients.
Les taux moyens sériques d'anti-HBs avant le changement étaient de 393 ± 139 UI/l. Tous les patients ont reçu un médicament antiviral.
En utilisant la méthode de Clopper et Pearson, le taux d'échec obtenu après 18 semaines a été de 0 % pour les patients de la population en intention de traiter (IC à 95 % : 0 - 14,8 %). Un taux d'échec de 0 % a également été constaté pour la phase d'extension facultative (semaine 24) (IC à 95 % : 0 - 20,6 %).
L'essai clinique ouvert, prospectif, à bras unique avait pour objectif d'évaluer la faisabilité de l'auto-administration à domicile (y compris l'observance), l'efficacité et la sécurité de l'administration sous-cutanée de Zutectra au sein d'une population de patients stables au cours d'un traitement à long terme pour la prévention de la réinfection d'un foie transplanté chez 66 patients. Tous les patients inclus dans cette étude devait suivre une période de formation d'au moins 29 jours et l'auto-administration à domicile pouvait débuter au plus tôt au 36e jour. A l'exception de 6 patients qui se sont retirés avant le 36e jour, tous les patients ont réussi à pratiquer l'auto-administration à l'hôpital et à domicile jusqu'au terme de la période de traitement. Aucun patient n'a quitté prématurément l'étude en raison d'un manque de faisabilité de l'auto-administration à domicile. Pendant les 48 semaines de la phase de traitement, des taux sériques constants d'anticorps anti-HBs ⩾ 100 UI/l ont été mesurés chez tous les patients à chaque évaluation, avec des valeurs moyennes de 312,0 ± 103,5 UI/l à la fin de la période de traitement. Au total, 53/66 patients (80,3 %) ont reçu un traitement antiviral et 13 patients ont reçu une monothérapie par Zutectra pendant cette étude. Aucune réinfection par l'hépatite B n'a été signalée et aucun patient n'a été testé positif à l'AgHBs pendant la période de traitement de 48 semaines. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé en lien avec le traitement de l'étude. Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude.
L'objectif de l'étude clinique réalisée en ouvert, prospective, à bras unique, était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Zutectra pour la prévention d'une réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) survenant au moins une semaine après une transplantation hépatique orthotopique chez des patients négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB. Au moment de la transplantation, 21 patients (42,9 %) ont présenté un test positif pour le VHD, les patients positifs pour le VIH ou le VHC étant exclus de l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu des injections sous-cutanées de Zutectra de 500 UI (1 ml) ou 1 000 UI (2 ml) (dans des cas exceptionnels, adaptation de la dose jusqu'à 1 500 UI) chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des taux sériques résiduels d'anti-HBs. La durée du traitement individuel par patient était prévue pour être de maximum 24 semaines après la transplantation. Aucun échec du traitement n'a été relevé pendant les 6 mois de l'étude. Des concentrations sériques d'anticorps HBs supérieures aux taux résiduels minimaux de sécurité (c.-à-d. taux ⩾ 100 UI/l) ont été mesurées chez tous les patients à tous les points temporels, indépendamment du type d'administration (par l'investigateur, le soignant ou en auto-injection), du schéma posologique (500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI) ou des intervalles entre les administrations. Aucun signe clinique de réinfection par le virus de l'hépatite B n'a été observé et aucun patient n'a présenté un test positif pour l'Ag HBs ou l'ADN du VHB au cours de l'étude, ce qui confirme qu'une protection efficace contre la réinfection par le virus de l'hépatite B était conférée par l'administration sous-cutanée de Zutectra dans le cadre du traitement combiné par agents virostatiques contre le VHB, 8 à 18 jours après la transplantation hépatique orthotopique. Un effet indésirable non grave a été signalé et associé au traitement par Zutectra (hématome au site d'injection). Aucun cas fatal n'a été observé pendant l'étude.
L'étude de sécurité post-AMM non interventionnelle (PASS 978) a recruté 61 patients adultes ayant bénéficié, 6 mois auparavant, d'une transplantation de foie due à une insuffisance hépatique induite par l'hépatite B. L'étude avait pour objectif d'évaluer le niveau d'observance chez des patients utilisant Zutectra par voie sous-cutanée en auto-administration à domicile dans le cadre d'une prévention de la réinfection par l'hépatite B. Les patients devaient être traités par Zutectra conformément aux informations et à la posologie indiquées dans le RCP. L'observance a pu être établie sur la base des taux sériques d'anti-HBs mesurés chez 57 patients (sur 61) (93 %) pour lesquels aucune valeur n'a été inférieure à 100 UI/l avec un taux sérique moyen d'anti-HBs mesuré à la dernière visite de 254,3 UI/l. Au total, 42/61 patients (68,9 %) ont reçu un traitement antiviral et 19 patients ont reçu une monothérapie par Zutectra pendant cette étude. Aucun échec thérapeutique, défini sur la base de taux positifs d'ADN du VHB et d'AgHBs, n'a été observé sur l'ensemble de la période d'étude. Aucune réinfection n'a été observée. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :
Zutectra est absorbé lentement dans la circulation du receveur et atteint sa concentration maximum au bout de 2 à 7 jours.
Biotransformation :
Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans le système réticulo-endothélial.
Élimination :
Zutectra a une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les immunoglobulines sont des constituants naturellement présents dans le corps humain. Par conséquent, les études de toxicité réalisées sur des espèces hétérologues ne sont pas pertinentes.
Dans un essai de tolérance locale mené sur des lapins, aucune irritation attribuable à Zutectra n'a été mise en évidence.
Aucun autre essai non-clinique n'a été réalisé.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
Aucune autre préparation ne doit être ajoutée à la solution de Zutectra, car tout changement de la concentration des électrolytes ou du pH pourrait provoquer la précipitation ou la dénaturation des protéines.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
La solution doit être administrée immédiatement après ouverture de la seringue.
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Ce médicament doit être amené à température ambiante (approximativement 23 °C à 27 °C) avant utilisation.
La couleur de la solution peut varier d'incolore à jaune pâle, et jusqu'à brun clair.
Les solutions troubles ou qui présentent des dépôts ne doivent pas être utilisées.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
AMM EU /1/09/600/001 ; CIP 3400957875718 (2009, RCP rév 16.12.15).
Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 9373671 (seringue) : 200,00 €.
Inscrit sur la liste de rétrocession, avec prise en charge à 100 %.
Collect.

BIOTEST France SAS
45-47, rue d'Hauteville. 75010 Paris
Tél : 01 84 17 56 20. Fax : 01 84 17 51 20
Site web : www.biotest.fr

ZYBAN LP
bupropion

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à libération prolongée à 150 mg (biconvexe et rond ; imprimé « GX CH7 » sur l'une des faces ; blanc) : Boîte de 60, sous plaquettes (polyamide-aluminium-PVC/papier-aluminium) de 10, avec film sécurité enfant.

COMPOSITION *p cp*

Bupropion (DCI) chlorhydrate .... 150 mg
Excipients : Noyau : cellulose microcristalline, hypromellose, chlorhydrate de cystéine monohydraté, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba. *Encre d'impression :* oxyde de fer noir (E172), hypromellose.

DC INDICATIONS

Zyban LP est indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

Utilisation chez l'adulte :

Il est recommandé de débuter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac et de décider d'une date précise d'arrêt au cours des deux premières semaines de traitement par Zyban LP (de préférence au cours de la deuxième semaine).

La posologie initiale est de 150 mg par jour pendant les six premiers jours, puis de 300 mg par jour en 2 prises quotidiennes espacées d'au moins 8 heures à partir du 7e jour.

La posologie maximale est de 150 mg par prise et de 300 mg par jour. Elle ne doit en aucun cas être dépassée.

L'insomnie est un effet indésirable très fréquent qui peut être réduit en évitant de prendre Zyban LP à l'heure du coucher (à condition de respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre les prises).

Population pédiatrique :

L'utilisation de Zyban LP chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée, en l'absence de données de tolérance et d'efficacité chez ces patients.

Patients âgés :

Zyban LP doit être utilisé avec prudence chez le patient âgé, en raison d'une possible sensibilité individuelle accrue. La posologie recommandée chez le patient âgé est de 150 mg par jour en une prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patients insuffisants hépatiques :

Zyban LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Compte tenu d'une variabilité plus élevée des paramètres pharmacocinétiques chez ces patients, la posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée est de 150 mg par jour en une prise.

Patients insuffisants rénaux :

Zyban LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg par jour en une prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MODE D'ADMINISTRATION :

Zyban LP doit être utilisé en accord avec les recommandations concernant le sevrage tabagique.

Le prescripteur devra évaluer la motivation du patient à s'arrêter de fumer. Les traitements d'aide au sevrage tabagique ont plus de chances de réussir chez les patients motivés pour s'arrêter de fumer et qui bénéficient d'un soutien de la motivation.

Les comprimés de Zyban LP doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être coupés, écrasés ni mâchés car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables, y compris de convulsions.

Zyban LP peut être pris au cours ou en dehors des repas (cf Interactions, Pharmacocinétique).

La durée du traitement est de 7 à 9 semaines.

Bien que la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement paraisse improbable, une décroissance posologique progressive peut être envisagée.

En l'absence d'efficacité à la septième semaine, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement de Zyban LP.

ARRÊT DU TRAITEMENT :

Bien que la survenue d'un syndrome de sevrage ne soit pas attendue à l'arrêt du traitement, une décroissance posologique progressive peut être envisagée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Zyban LP est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Zyban LP est contre-indiqué chez les patients présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif.
- Zyban LP est contre-indiqué chez les patients présentant une tumeur du système nerveux central (SNC) connue.
- Zyban LP est contre-indiqué chez les patients qui, à un moment quelconque du traitement, entament ou poursuivent un sevrage alcoolique ou un sevrage avec tout autre médicament dont l'interruption entraîne un risque de convulsions (en particulier les benzodiazépines et produits apparentés).
- Zyban LP est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté une boulimie ou une anorexie mentale diagnostiquées.
- L'utilisation de Zyban LP est contre-indiquée chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.
- L'association de Zyban LP aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Un intervalle d'au moins 2 semaines doit être respecté entre l'arrêt des IMAO non sélectifs et le début du traitement par Zyban LP. Pour les IMAO sélectifs, un intervalle de 24 heures est suffisant.
- Zyban LP est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de trouble bipolaire chez lesquels il pourrait entraîner un épisode maniaque durant la phase dépressive de leur maladie.
- Zyban LP ne doit pas être administré aux patients déjà traités par un autre médicament contenant du bupropion, l'incidence des convulsions étant dose-dépendante et pour éviter les surdosages.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Convulsions :

La posologie recommandée de Zyban LP ne doit en aucun cas être dépassée compte tenu du risque dose-dépendant de convulsions. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg par jour de Zyban LP (dose quotidienne maximale recommandée), l'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1000).

Le risque de convulsions, au cours du traitement par Zyban LP, est augmenté chez les patients présentant des facteurs de risque qui abaissent le seuil épileptogène. Zyban LP ne doit pas être administré à ces patients, sauf en cas de nécessité absolue et si le bénéfice attendu du sevrage tabagique l'emporte sur le risque de survenue de convulsions. Chez ces patients, la dose maximale à utiliser durant tout le traitement est de 150 mg par jour.

Les facteurs de risque suivants doivent être recherchés chez tous les patients :

- administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (exemple : antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, stéroïdes administrés par voie systémique, quinolones et antihistaminiques sédatifs). En cas de prescription de médicaments de ce type chez un patient en cours de traitement par Zyban LP, la dose maximale de 150 mg par jour est préconisée pour la durée de traitement restante ;
- abus d'alcool (cf Contre-indications) ;
- antécédent de traumatisme crânien ;
- diabète traité par hypoglycémiants ou par insuline ;
- utilisation de produits psychostimulants ou anorexigènes.

Zyban LP doit être interrompu et ne doit plus être repris chez les patients qui présenteraient des convulsions sous traitement.

Interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

Des interactions pharmacocinétiques peuvent modifier les concentrations plasmatiques du bupropion ou de ses métabolites et favoriser ainsi la survenue d'effets indésirables (exemple : sécheresse de la bouche, insomnie, convulsions). Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de bupropion et de médicaments induisant ou inhibant son métabolisme.

Le bupropion inhibe le métabolisme par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Il convient d'être prudent lorsque des médicaments métabolisés par cette isoenzyme sont administrés de façon concomitante.

Dans la littérature, il a été démontré que les médicaments qui inhibent le CYP2D6 peuvent conduire à des concentrations réduites d'endoxifène, métabolite actif du tamoxifène. Par conséquent, l'utilisation du bupropion qui est un inhibiteur du CYP2D6 doit autant que possible être évitée pendant le traitement avec du tamoxifène (cf Interactions).

Neuropsychiatrie :

Zyban LP agit sur le système nerveux central en inhibant la recapture de la noradrénaline/dopamine. Des réactions neuropsychiatriques ont été rapportées (cf Effets indésirables). En particulier, une symptomatologie psychotique ou maniaque a été observée, principalement chez des patients ayant des antécédents psychiatriques connus.

Une humeur dépressive peut être un symptôme de sevrage en nicotine. Des cas de dépression, rarement associée à des idées et à un comportement suicidaires (y compris tentative de suicide), ont été rapportés chez des patients en cours de sevrage tabagique.

Ces symptômes ont aussi été rapportés lors du traitement par Zyban LP et se produisent généralement en début de traitement.

Dans certains pays, le bupropion est indiqué dans le traitement de la dépression. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées contre placebo avec des médicaments antidépresseurs chez des adultes présentant un épisode dépressif majeur ou d'autres troubles psychiatriques a montré que le risque d'idées et de comportement suicidaires était augmenté avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Le prescripteur devra garder à l'esprit la possibilité de survenue d'une symptomatologie dépressive significative chez les patients qui poursuivent un sevrage tabagique et devra leur donner les conseils appropriés.

Les données chez l'animal suggèrent un risque d'addiction. Cependant, les études sur le potentiel d'abus effectuées chez l'homme et l'expérience clinique étendue montrent que le bupropion présente un faible potentiel d'abus.

Hypersensibilité :

Zyban LP doit être interrompu en cas de réaction d'hypersensibilité pendant le traitement. Le prescripteur devra garder à l'esprit que les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître même après l'arrêt de Zyban LP, et il devra s'assurer que le traitement symptomatique est administré suffisamment longtemps (au moins une semaine).

Les symptômes incluent typiquement éruption cutanée, prurit, urticaire ou douleur thoracique. Cependant des réactions plus sévères peuvent inclure angio-œdème, dyspnée/bronchospasme, choc anaphylactique, érythème polymorphe ou syndrome de Stevens-Johnson. Des arthralgies, des myalgies et une fièvre ont également été rapportées, associées à des éruptions cutanées et à d'autres symptômes évocateurs d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent faire évoquer une maladie sérique (cf Effets indésirables). Chez la plupart des patients, ces symptômes régressent à l'arrêt du bupropion et après instauration d'un traitement antihistaminique ou corticoïde, et disparaissent progressivement.

Hypertension artérielle :

Des cas d'hypertension artérielle, parfois sévère et justifiant d'un traitement spécifique (cf Effets indésirables), ont été rapportés dans la pratique clinique chez des patients recevant du bupropion seul ou associé à un traitement substitutif à la nicotine, que ces patients présentent ou non une hypertension préexistante. La pression artérielle doit être mesurée au début du traitement et faire l'objet d'une surveillance ultérieure, particulièrement chez les patients qui présentent une hypertension artérielle préexistante.

L'arrêt de Zyban LP devra être envisagé en cas d'augmentation cliniquement pertinente de la pression artérielle.

Des données cliniques limitées suggèrent qu'un taux de succès plus élevé de sevrage tabagique pourrait être obtenu grâce à l'association de Zyban LP aux dispositifs transdermiques à la nicotine. Cependant, une proportion plus importante d'hypertension artérielle a été observée avec cette association. Une telle association nécessite cependant des précautions d'emploi. Il est recommandé de faire une surveillance hebdomadaire de la pression artérielle. Si cette association est envisagée, le prescripteur est appelé à consulter l'information destinée aux médecins relative aux dispositifs transdermiques à la nicotine.

Populations spécifiques :

- Patient âgé :

  L'expérience clinique acquise avec le bupropion n'a pas montré de différence en termes de tolérance entre le patient âgé et l'adulte. Cependant, l'éventualité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être exclue ; la posologie recommandée chez ces patients est donc de 150 mg par jour en une prise (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
- Patients insuffisants hépatiques :

  Le bupropion est largement métabolisé au niveau hépatique en métabolites actifs, métabolisés à leur tour. Aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique du bupropion n'a été observée entre les patients présentant une cirrhose hépatique légère à modérée et les volontaires sains, mais les concentrations plasmatiques de bupropion présentaient une plus grande variabilité interindividuelle. Par conséquent, Zyban LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg par jour en une prise.

  Tous les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'effets indésirables (ex. : insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions) qui pourraient révéler des concentrations plasmatiques élevées du produit ou de ses métabolites.
- Patients insuffisants rénaux :

  Le bupropion et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la posologie recommandée est de 150 mg une fois par jour, en raison d'un risque d'accumulation plus importante du bupropion et de ses métabolites actifs (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique). Ces patients nécessitent une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables pouvant être en rapport avec des concentrations plasmatiques élevées du produit ou de ses métabolites.

Interférence avec les tests urinaires :

Ayant une structure chimique semblable à l'amphétamine, le bupropion interfère avec les analyses utilisées dans certains tests de dépistage urinaires rapides, pouvant entraîner de faux positifs, particulièrement aux amphétamines. Un résultat positif doit généralement être confirmé avec une méthode plus spécifique.

Voies d'administration inappropriées :

Zyban LP est réservé à un usage oral uniquement. L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissout a été rapporté et peut entraîner une libération rapide, une absorption accélérée et un surdosage potentiel. Des cas de convulsion et/ou de décès ont été rapportés suite à une administration de bupropion intranasale ou par injection parentérale.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, Zyban LP ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité médicale absolue, c'est-à-dire quand le bénéfice attendu du sevrage tabagique l'emporte sur le risque potentiel accru de convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets du bupropion sur les autres médicaments :

Bien que non métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6.

Chez des volontaires sains connus pour être des métaboliseurs importants de l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante de chlorhydrate de bupropion et de désipramine entraîne une forte augmentation (2 à 5 fois sa valeur) de la C_{max} et de l'AUC de la désipramine. L'inhibition de l'isoenzyme CYP2D6 persiste pendant au moins 7 jours après la dernière prise de chlorhydrate de bupropion.

L'association à des médicaments de faible index thérapeutique et métabolisés principalement par l'isoenzyme CYP2D6 doit être débutée à la posologie la plus faible possible de ces médicaments. De tels médicaments comprennent certains antidépresseurs (exemple : désipramine, imipramine, paroxétine), des antipsychotiques (exemple : rispéridone, thioridazine), des bêtabloquants (exemple : métoprolol) et antiarythmiques de type 1C (exemple : propafénone, flécaïnide).

Si Zyban LP est ajouté au traitement d'un patient recevant déjà un médicament de ce type, une réduction de la posologie de ce produit devra être envisagée. Dans ces situations, le bénéfice attendu du traitement par Zyban LP devra être attentivement évalué au regard des risques potentiels.

Les médicaments nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6 pour être efficaces (par exemple le tamoxifène) peuvent avoir une efficacité réduite lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 tels que le bupropion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien que le citalopram ne soit pas principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6, une étude montre que le bupropion augmente la C_{max} et l'AUC du citalopram de respectivement 30 % et 40 %.

La co-administration de la digoxine avec le bupropion peut diminuer les taux de digoxine. L'AUC 0-24h de la digoxine était diminuée et la clairance rénale était augmentée chez les volontaires sains sur la base d'une comparaison d'une étude croisée. Les cliniciens doivent être informés que les taux de digoxine peuvent augmenter à l'arrêt d'un traitement par bupropion et qu'ainsi le patient doit être étroitement surveillé en raison d'une potentielle toxicité de la digoxine.

Effets des autres médicaments sur le bupropion :

Le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'isoenzyme CYP2B6 du cytochrome P450 (cf Pharmacocinétique). L'association de Zyban LP avec des produits susceptibles d'interférer avec le métabolite du bupropion via l'isoenzyme CYP2B6 (substrats du CYP2B6 : cyclophosphamide, ifosfamide, et inhibiteurs du CYP2B6 : orphénadrine, ticlopidine, clopidogrel) peut entraîner une élévation de la concentration plasmatique du bupropion et une diminution de celle de son métabolite actif l'hydroxybupropion. Les retentissements cliniques de l'inhibition du métabolisme du bupropion via l'isoenzyme CYP2B6 et les modifications consécutives du rapport bupropion/hydroxybupropion ne sont pas actuellement connus.

Le bupropion étant largement métabolisé, l'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (exemple : carbamazépine, phénytoïne, ritonavir, efavirenz) ou inhibiteurs enzymatiques (exemple : valproate) doit se faire avec prudence, car ceux-ci peuvent modifier son efficacité et sa tolérance clinique.

Dans une série d'études chez des volontaires sains, le ritonavir (100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou une association de 100 mg de ritonavir et de 400 mg de lopinavir (Kaletra) deux fois par jour entraînent une diminution dose-dépendante d'environ 20 à 80 % de l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites (cf Pharmacocinétique). De même, 600 mg d'efavirenz une fois par jour pendant deux semaines entraînent une diminution de l'exposition au bupropion d'environ 55 % chez les volontaires sains. Les patients recevant l'un de ces médicaments avec du bupropion peuvent nécessiter des doses de bupropion plus élevées, mais la dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

La nicotine administrée par dispositifs transdermiques n'affecte pas la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites.

AUTRES INTERACTIONS :

Le tabac entraîne une augmentation de l'activité du CYP1A2. Le sevrage tabagique peut entraîner une diminution de la clairance des médicaments métabolisés par cette enzyme. Ceci peut conduire à une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, qui peut être particulièrement importante pour ceux qui sont principalement métabolisés par le CYP1A2 et dont l'index thérapeutique est étroit (exemple : théophylline, tacrine et clozapine). Les conséquences cliniques du sevrage tabagique sur les autres médicaments partiellement métabolisés par le CYP1A2 (exemple : imipramine, olanzapine, clomipramine et fluvoxamine) sont inconnues. De plus, des données limitées indiquent que le tabac peut aussi induire le métabolisme du flécaïnide ou de la pentazocine.

L'administration de Zyban LP chez les patients recevant de la lévodopa ou de l'amantadine de façon concomitante doit être envisagée avec prudence. Des données cliniques limitées suggèrent une majoration de l'incidence des effets indésirables (exemple : nausées, vomissements, et effets neuropsychiatriques, cf Effets indésirables) chez les patients traités parallèlement par le bupropion et la lévodopa ou l'amantadine.

Bien que les données cliniques n'aient pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, de rares cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance diminuée à l'alcool ont été rapportés chez des patients ayant ingéré de l'alcool

durant le traitement. La consommation d'alcool durant le traitement par Zyban LP devra être limitée, voire évitée.
Puisque les inhibiteurs de la monoamine-oxydase A et B (IMAO) inhibent le catabolisme des catécholamines par un mécanisme différent de celui relatif au bupropion, la prise concomitante de Zyban LP et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée (cf Contre-indications) en raison d'un risque accru d'effets indésirables liés à leur coadministration. Un délai d'au moins 14 jours devra être respecté entre l'arrêt des IMAO non sélectifs et l'initiation d'un traitement par Zyban LP. Pour les IMAO sélectifs, un délai de 24 heures suffit.
Des études suggèrent une possible augmentation de l'exposition au bupropion lorsque les comprimés de Zyban LP sont pris avec un repas très riche en graisses (cf Pharmacocinétique).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Des études épidémiologiques effectuées chez les enfants de mères ayant été traitées par bupropion au cours du premier trimestre de la grossesse ont rapporté une association entre l'exposition au produit et l'augmentation du risque de malformations congénitales cardiaques, spécifiquement des communications interventriculaires et des anomalies de la voie d'éjection ventriculaire gauche. Toutefois, ces observations ne sont pas constantes entre les études.
Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).
Zyban LP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes enceintes doivent être encouragées à arrêter de fumer sans utiliser de traitements médicamenteux.

ALLAITEMENT :
Le bupropion et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. La décision de ne pas allaiter ou de ne pas être traité par Zyban LP doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Zyban LP pour la mère.

FERTILITÉ :
Il n'existe pas de données sur l'effet du bupropion sur la fertilité humaine. Une étude chez les rats n'a pas montré d'effet sur la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Comme tout produit agissant sur le système nerveux central, le bupropion peut affecter l'aptitude à réaliser des tâches faisant appel aux capacités de jugement ou aux capacités motrices et cognitives. Des sensations vertigineuses et des étourdissements ont également été rapportés sous Zyban LP. Aussi, la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines ne doit être envisagée qu'avec prudence par les patients, et après s'être assuré que la prise de Zyban LP n'affectait pas leurs performances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La liste ci-dessous apporte des informations sur les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques, classés par système/organe et par incidence. Il est important de noter que le sevrage tabagique est fréquemment associé à des symptômes de sevrage en nicotine (exemple : agitation, insomnie, tremblements, sueurs), dont certains sont également identifiés comme des événements indésirables associés à Zyban LP.
La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquences indéterminées	Anémie, leucopénie et thrombocytopénie
*Affections du système immunitaire **	
Fréquents	Réactions d'hypersensibilité telles qu'urticaire
Rares	Réactions d'hypersensibilité plus sévères incluant œdème de Quincke, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Arthralgies, myalgies et fièvre ont été également rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquents	Anorexie
Rares	Perturbations de la glycémie
Affections psychiatriques	
Très fréquents	Insomnie (cf Posologie/Mode d'administration)
Fréquents	Dépression (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), agitation, anxiété
Peu fréquents	Confusion
Rares	Irritabilité, hostilité, hallucinations, dépersonnalisation, rêves anormaux, notamment cauchemars
Très rares	Délires, idées paranoïdes, nervosité, agressivité
Fréquence indéterminée	Idées suicidaires et comportement suicidaire ***, psychose
Affections du système nerveux	
Fréquents	Tremblements, troubles de la concentration, céphalées, vertiges, troubles du goût
Rares	Crises convulsives (voir ci-dessous) **, dystonie, ataxie, syndrome parkinsonien, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, paresthésies, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquents	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Tachycardie
Rares	Palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquents	Élévation de la pression artérielle (parfois sévère), bouffées vaso-motrices
Rares	Vasodilatation, hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux incluant nausées et vomissements, douleurs abdominales, constipation
Affections hépatobiliaires	
Rares	Élévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite
*Affections de la peau et du tissu sous-cutané **	
Fréquents	Éruption cutanée, prurit, sueurs
Rares	Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportés. Exacerbation d'un psoriasis
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Rares	Contraction musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rares	Pollakiurie et/ou rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fièvre
Peu fréquents	Douleur thoracique, asthénie

* L'hypersensibilité peut se manifester par des réactions cutanées. Cf « Affections du système immunitaire » et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané ».
** L'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1000). Ces crises sont principalement généralisées de type tonicoclonique pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion ou une amnésie post-critiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
*** Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés lors de traitements par le bupropion (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

L'ingestion aiguë de doses supérieures à 10 fois la dose thérapeutique maximale a été rapportée. Outre les événements rapportés comme effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : somnolence et perte de conscience et/ou modifications de l'ECG telles que des troubles de la conduction (incluant un allongement de l'intervalle QRS), des arythmies et une tachycardie. Un allongement de l'intervalle QTc a également été rapporté mais était généralement associé à un allongement de l'intervalle QRS et à une augmentation de la fréquence cardiaque.
Bien que la plupart des patients aient présenté une évolution favorable et sans séquelles, de rares cas de décès ont été rapportés après ingestion de surdoses très élevées de bupropion.
Traitement :
En cas de surdosage, l'hospitalisation est conseillée. Surveiller l'ECG et les constantes vitales.
Assurer une oxygénation et une ventilation adéquate du patient. L'administration de charbon activé est recommandée. Il n'existe aucun antidote spécifique du bupropion. Des mesures complémentaires seront prises en fonction de l'état clinique du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, code ATC : N06AX12.
Mécanisme d'action :
Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son action est minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases. Le mécanisme d'action du bupropion dans l'aide à l'abstinence tabagique n'est pas connu, mais son action serait médiée par des mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminergiques.
Efficacité et sécurité clinique :
La proportion de malformations congénitales cardiaques après exposition maternelle au bupropion pendant le premier trimestre de grossesse, observée de façon prospective dans le registre international de grossesses, était de 9/675 (1,3 %).
Dans une étude rétrospective, aucune augmentation de la proportion de malformations congénitales ou de malformations cardiovasculaires n'a été observée parmi plus d'un millier d'expositions au bupropion au cours du premier trimestre par rapport à l'utilisation d'autres antidépresseurs.
Dans une analyse rétrospective utilisant des données du *National Birth Defects Prevention Study*, une association statistiquement significative a été observée entre la survenue de malformations au niveau de la voie d'éjection ventriculaire gauche chez les nourrissons et la prise de bupropion en début de grossesse déclarée par la mère. Aucune association n'a été observée entre l'utilisation du bupropion chez la mère et un autre type de malformation cardiaque ou l'ensemble des malformations cardiaques combinées.
Une analyse plus approfondie des données de l'étude Slone Epidemiology Birth Defects Center n'a retrouvé aucune augmentation statistiquement significative des malformations au niveau de la voie d'éjection ventriculaire gauche lors d'une exposition maternelle au bupropion. Toutefois, une association statistiquement significative a été observée entre les malformations du septum interventriculaire et l'exposition maternelle au bupropion seul pendant le premier trimestre de grossesse.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après administration orale de 150 mg de chlorhydrate de bupropion sous forme de comprimé à libération prolongée chez des volontaires sains, des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'environ 100 ng/ml sont atteintes après environ 2,5 à 3 heures. Les valeurs de l'AUC et de la C_{max} du bupropion et de ses métabolites actifs, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion, augmentent proportionnellement à la dose pour des doses comprises entre 50 et 200 mg après administration unique et entre 300 et 450 mg/jour en administration chronique.
Les valeurs de la C_{max} et de l'AUC de l'hydroxybupropion sont respectivement environ 3 et 14 fois supérieures à celles du bupropion.
Le thréohydrobupropion présente une C_{max} comparable à celle du bupropion, mais une AUC environ 5 fois supérieure à celle du bupropion. Les pics de concentration plasmatique de l'hydroxybupropion et du thréohydrobupropion sont atteints environ 6 heures après l'administration d'une dose unique de bupropion. Les taux plasmatiques d'érythrohydrobupropion (un isomère du thréohydrobupropion, également actif) ne sont pas quantifiables après administration d'une dose unique de bupropion.
La C_{max} du bupropion, après administration chronique de 150 mg 2 fois par jour, est comparable aux valeurs observées après une dose unique. Pour l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion, les valeurs de la C_{max} sont respectivement 4 et 7 fois plus élevées à l'état d'équilibre qu'après une prise unique. Les concentrations plasmatiques de l'érythrohydrobupropion sont comparables à celles du bupropion à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre du bupropion et de ses métabolites est atteint en 5 à 8 jours. La biodisponibilité absolue du bupropion n'est pas connue ; les données sur l'excrétion urinaire montrent cependant qu'au moins 87 % de la dose de bupropion est absorbée.
Deux études réalisées avec du bupropion 150 mg, comprimé à libération prolongée, chez des volontaires sains suggèrent que l'exposition au bupropion peut être augmentée si les comprimés de Zyban LP sont pris avec des aliments. Ces deux études ont montré une augmentation du pic de concentration plasmatique du bupropion (C_{max}) de 11 % et 35 % et une augmentation de l'exposition totale au bupropion (AUC) de 16 % et 19 %, quand la prise avait lieu après un petit déjeuner très riche en graisses.
Distribution :
Le bupropion est largement distribué avec un volume de distribution apparent d'environ 2000 litres.
Le bupropion, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion sont modérément liés aux protéines plasmatiques (respectivement 84 %, 77 % et 42 %).
Le bupropion et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal montrent que le bupropion et ses métabolites actifs franchissent la barrière hémato-encéphalique et le placenta.
Biotransformation :
Le bupropion est largement métabolisé chez l'homme. Trois métabolites pharmacologiquement actifs ont été identifiés dans le plasma : l'hydroxybupropion et les isomères amino-alcool (thréohydrobupropion et érythrohydrobupropion). Ces métabolites peuvent avoir une importance clinique car leurs concentrations plasmatiques sont aussi élevées, voire plus, que celles du bupropion. Ils sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs (certains d'entre eux n'ont pas été totalement identifiés, mais pourraient comporter des dérivés conjugués) et éliminés dans les urines.
Les études in vitro ont montré que le bupropion était métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'isoenzyme CYP2B6, tandis que les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 sont moins impliquées. En revanche, la formation du thréohydrobupropion s'effectue par réduction du groupement carbonyle et n'implique pas les isoenzymes du cytochrome P_{450} (cf Interactions).
Le potentiel d'inhibition du cytochrome P_{450} par le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion n'a pas été étudié.
Le bupropion et l'hydroxybupropion sont tous deux des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6, avec des valeurs respectives de K_i de 21 et 13,3 µM (cf Interactions).
Après administration orale d'une dose unique de 150 mg de bupropion, aucune différence n'a été observée entre fumeurs et non-fumeurs pour les valeurs de C_{max}, demi-vie, T_{max}, AUC et clairance du bupropion et de ses principaux métabolites.
Des études menées chez l'animal ont montré que le bupropion induisait son propre métabolisme après administration subchronique. Chez l'homme, aucune induction enzymatique du bupropion ou de l'hydroxybupropion n'a été mise en évidence chez les volontaires ou les patients qui recevaient les posologies recommandées de bupropion pendant 10 à 45 jours.
Élimination :
Après administration orale de 200 mg de ^{14}C-bupropion chez l'homme, 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. La fraction de bupropion éliminée sous forme inchangée n'était que de 0,5 %, valeur reflétant l'important métabolisme du bupropion. Dans les urines, les métabolites actifs représentaient moins de 10 % de la dose radioactive administrée.
La clairance apparente moyenne après administration orale de chlorhydrate de bupropion est d'environ 200 l/h et la demi-vie d'élimination moyenne du bupropion est d'environ 20 heures.
La demi-vie d'élimination de l'hydroxybupropion est d'environ 20 heures. Le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion ont des demi-vies d'élimination plus longues (respectivement 37 et 33 heures).
Populations spécifiques :
- Insuffisants rénaux :
  L'élimination du bupropion et de ses principaux métabolites actifs peut être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les quelques données disponibles chez des patients présentant une altération de la fonction rénale terminale ou une insuffisance rénale modérée à sévère indiquent que l'exposition au bupropion et/ou à ses métabolites est augmentée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisants hépatiques :
  La pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites actifs n'est, statistiquement, pas significativement différente entre les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée et les volontaires sains, bien qu'elle présente une plus forte variabilité interindividuelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Chez les patients ayant une cirrhose hépatique sévère, la C_{max} et l'AUC du bupropion sont fortement augmentées (C_{max} augmentée de 70 % environ et AUC multipliée par 3) et une plus grande variabilité est observée comparativement aux volontaires sains. La demi-vie moyenne est également augmentée (d'environ 40 %).
  Pour l'hydroxybupropion, la C_{max} moyenne est plus faible (d'environ 70 %), la valeur moyenne de l'AUC tend à être plus élevée (d'environ 30 %). Le T_{max} médian est retardé (d'environ 20 h) et les demi-vies moyennes sont augmentées (multipliées par 4 environ) par rapport au volontaire sain.
  Pour le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion, la C_{max} moyenne tend à être plus faible (d'environ 30 %), la valeur moyenne de l'AUC tend à être plus élevée (d'environ 50 %), le T_{max} médian est retardé (d'environ 20 h), et la demi-vie moyenne est plus longue (multipliée par 2 environ) par rapport au volontaire sain (cf Contre-indications).
- Patient âgé :
  Les études pharmacocinétiques réalisées chez le patient âgé ont montré des résultats variables.
  Une étude en dose unique a montré que la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites ne différait pas entre le patient âgé et l'adulte jeune. Une autre étude pharmacocinétique en dose unique et en doses répétées a suggéré que l'accumulation du bupropion et de ses métabolites pourrait être plus importante chez le patient âgé. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différence de tolérance entre patients âgés et plus jeunes, mais une plus grande sensibilité des patients âgés ne peut être exclue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat à des expositions similaires à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme (en se

fondant sur les données d'exposition systémique) n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité, la grossesse et le développement du fœtus.
Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les lapins traités avec des doses allant jusqu'à 7 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2 (pas de données systémiques sur l'exposition disponibles) ont seulement révélé une légère augmentation des variations squelettiques (augmentation de l'incidence d'une variation anatomique commune de côte surnuméraire et un retard d'ossification des phalanges). De plus, à des doses toxiques pour la mère, une diminution du poids fœtal des lapins a été rapportée.
Lors des expérimentations animales, l'administration de doses de bupropion très supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme a provoqué, entre autres, les symptômes dose-dépendants suivants : ataxie et convulsions chez le rat, faiblesse généralisée, tremblements et vomissements chez le chien, et augmentation de la mortalité dans les deux espèces. En raison d'une induction enzymatique observée chez l'animal mais pas chez l'homme, ces expositions systémiques chez l'animal étaient comparables à celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée.
Dans les études chez l'animal, des modifications hépatiques ont été observées qui reflètent l'effet d'un inducteur enzymatique hépatique. Aux doses recommandées chez l'homme, le bupropion n'induit pas son propre métabolisme. Ceci suggère que les résultats observés au niveau hépatique chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme.
Les données de génotoxicité indiquent que le bupropion est un agent faiblement mutagène pour les bactéries et non mutagène pour les mammifères. Par conséquent, il n'est pas considéré comme agent génotoxique chez l'homme. Des études chez le rat et la souris ont confirmé l'absence de carcinogénicité dans ces espèces.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière pour l'élimination.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400935751492 (2001, RCP rév 28.09.16).
Non remb Séc soc.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ZYDELIG ®
idelalisib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (de forme ovale, de 9,7 mm par 6,0 mm de dimensions et portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face ; orange) *et à 150 mg* (de forme ovale, de 10,0 mm par 6,8 mm de dimensions et portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 150 » sur l'autre face ; rose) : Flacons de 60 avec fermeture de sécurité enfant, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p cp*

Idelalisib .... 100 mg
ou 150 mg

Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* alcool polyvinylique (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxyde de titane (E171), talc (E553B), jaune orangé S (E110 ; cp à 100 mg), oxyde de fer rouge (E172 ; cp à 150 mg).
Excipient à effet notoire : jaune orangé S E110 (0,1 mg/cp à 100 mg), cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

DC INDICATIONS

Zydelig est indiqué en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :
- ayant reçu au moins un traitement antérieur (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), ou
- comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Zydelig doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

POSOLOGIE :

La dose recommandée de Zydelig est de 150 mg, par voie orale, deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.
Si le patient oublie de prendre une dose de Zydelig et s'en aperçoit dans les 6 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique normal. Si le patient oublie de prendre une dose et s'en aperçoit plus de 6 heures après, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais simplement poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Ajustement posologique :

Transaminases hépatiques élevées :
Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'élévation de grade 3 ou 4 des aminotransférases (alanine aminotransférase [ALAT]/aspartate aminotransférase [ASAT] > 5 x limite supérieure de la normale [LSN]). Une fois les valeurs revenues à un niveau de grade 1 ou inférieur (ALAT/ASAT ⩽ 3 x LSN), le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour.
Si l'événement ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant.
Si l'événement se reproduit, le traitement par Zydelig doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs de grade 1 ou inférieures, après quoi une reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée à la discrétion du médecin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Diarrhée/colite :
Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de diarrhée/colite de grade 3 ou 4. Une fois la diarrhée/colite revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si la diarrhée/colite ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (cf Effets indésirables).
Pneumopathie :
Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de suspicion de pneumopathie. Une fois la pneumopathie résolue et si une remise sous traitement est appropriée, la reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
Éruption :
Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'éruption de grade 3 ou 4. Une fois l'éruption revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si l'éruption ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (cf Effets indésirables).
Neutropénie :
Le traitement par Zydelig doit être suspendu chez les patients dont le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieur à 500/mm^3. Le nombre absolu de PNN doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ⩾ 500/mm^3 ; le traitement pourra alors être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Nombre absolu de PNN entre 1000 et 1500/mm^3	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1000/mm^3	Nombre absolu de PNN < 500/mm^3
Poursuivre le traitement par Zydelig	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ⩾ 500/mm^3, puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour

Populations particulières :

Personnes âgées :
Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (⩾ 65 ans) (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (cf Pharmacocinétique).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Zydelig chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Les données disponibles sont insuffisantes pour donner des recommandations de posologie pour des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de Zydelig dans cette population et une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité de Zydelig chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Zydelig doit être administré par voie orale. Il doit être indiqué aux patients d'avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit être ni mâché, ni écrasé. Le comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections graves :
Le traitement par Zydelig ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale.
Des infections graves et fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et des infections à cytomégalovirus (CMV), ont été rapportées avec l'idelalisib. Par conséquent, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ, et ce tout au long du traitement par idelalisib, puis pendant 2 à 6 mois après l'interruption du traitement. La durée de la prophylaxie post-traitement reposera sur l'évaluation clinique, en tenant compte des facteurs de risque du patient, tels qu'un traitement concomitant par corticostéroïdes et/ou une neutropénie prolongée (cf Effets indésirables).
Les signes et symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire.
Une surveillance clinique et biologique d'une infection à CMV est recommandée chez les patients dont la sérologie à CMV est positive au début du traitement par idelalisib ou chez ceux ayant des signes évocateurs d'antécédents d'infection à CMV. Les patients présentant une virémie à CMV sans signes cliniques d'infection à CMV associés, doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Chez les patients présentant une virémie à CMV et des signes cliniques d'infection à CMV, l'interruption du traitement par idelalisib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'infection. S'il est estimé que les bénéfices de la reprise du traitement par idelalisib sont supérieurs aux risques, un traitement préemptif contre l'infection à CMV doit être envisagé.
Neutropénie :
Des neutropénies de grade 3 ou 4 liées au traitement, dont des neutropénies fébriles, ont été rapportées chez des patients traités par idelalisib. La numération globulaire doit être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par idelalisib, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de PNN est inférieur à 1000/mm^3 (cf Posologie/Mode d'administration).
Élévation des transaminases :
Des élévations de grade 3 et 4 de l'ALAT et de l'ASAT > 5 x LSN) ont été observées au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. Ces données biologiques ont généralement été observées dans les 12 premières semaines du traitement et étaient la plupart du temps asymptomatiques et réversibles à l'arrêt du traitement. Chez la plupart des patients, le traitement a pu être repris à une dose inférieure sans récidive de l'événement (cf Posologie/Mode d'administration). Les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale doivent être contrôlés chez tous les patients toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis selon la situation clinique. Si des élévations de grade 2 ou plus de l'ALAT et/ou de l'ASAT sont observées, les patients doivent faire l'objet d'un contrôle hebdomadaire jusqu'à ce que les valeurs reviennent à un niveau de grade 1 ou inférieur.
Diarrhée/colite :
Des cas de colite sévère liée au médicament se sont produits relativement tardivement (plusieurs mois) après le début du traitement, avec parfois une aggravation rapide, mais se sont résolus en quelques semaines après l'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement symptomatique (p. ex., agents anti-inflammatoires tels que le budésonide à enrobage gastrorésistant). L'expérience est très limitée concernant le traitement des patients présentant des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin.
Pneumopathie :
Des cas de pneumopathie ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. Les patients présentant des événements pulmonaires graves qui ne répondent pas au traitement anti-infectieux classique doivent être évalués à la recherche d'une pneumopathie médicamenteuse. Si une pneumopathie est suspectée, le traitement par l'idelalisib doit être interrompu et le patient doit être traité en conséquence. Le traitement doit être suspendu en cas de pneumopathie symptomatique modérée ou sévère.
Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) :
Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell avec une issue fatale ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes. Si un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell est suspecté, le traitement par l'idelalisib doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité en conséquence.
Inducteurs du CYP3A :
L'exposition à l'idelalisib peut être réduite en cas d'administration concomitante des inducteurs du CYP3A tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou la carbamazépine. Dans la mesure où une réduction des concentrations plasmatiques de l'idelalisib peut entraîner une diminution de l'efficacité, l'administration concomitante de Zydelig et des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A doit être évitée (cf Interactions).
Substrats du CYP3A :
Le métabolite principal de l'idelalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A4. L'idelalisib est donc susceptible d'interagir avec les médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'autre médicament (cf Interactions). Lorsque l'idelalisib est administré concomitamment à d'autres médicaments, il convient de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'autre produit afin de connaître les recommandations relatives à son administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4. Un traitement concomitant par l'idelalisib et des substrats du CYP3A qui peuvent entraîner des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (p. ex., alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, midazolam, triazolam) doit être évité et d'autres médicaments moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés si possible.
Insuffisance hépatique :
Il est recommandé d'effectuer une surveillance renforcée des effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique car une augmentation de l'exposition est attendue chez cette population, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère n'a été inclus au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. La prudence est recommandée lors de l'administration de Zydelig dans cette population.
Hépatite chronique :
L'idelalisib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'hépatite chronique active, y compris l'hépatite virale. La prudence est de rigueur lors de l'administration de Zydelig chez des patients atteints d'hépatite active.
Femmes en âge de procréer :
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant la prise de l'idelalisib et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent recourir en complément à une méthode barrière comme seconde forme de contraception, dans la mesure où l'on ne sait pas actuellement si l'idelalisib peut ou non réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
Excipients (comprimé à 100 mg) :
Zydelig contient un colorant azoïque, le jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'idelalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et par glucuroconjugaison (UGT1A4). Son métabolite principal est le GS-563117, qui n'est pas actif d'un point de vue pharmacologique. L'idelalisib et le GS-563117 sont des substrats de la P-gp et de la BCRP.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'idelalisib :

Inducteurs du CYP3A :
Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 150 mg d'idelalisib et de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A) entraînait une réduction d'environ 75 % de l'ASC$_{inf}$ de l'idelalisib. L'administration concomitante de Zydelig et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis ou la carbamazépine doit être évitée car elle peut entraîner une diminution de l'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp :
Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg d'idelalisib et du kétoconazole à la dose de 400 mg une fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP) entraînait une augmentation de 26 % de la C$_{max}$ et une augmentation de 79 % de l'ASC$_{inf}$ de l'idelalisib. Aucun ajustement posologique initial de l'idelalisib n'est jugé nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée.

Effets de l'idelalisib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Substrats du CYP3A :
Le métabolite principal de l'idelalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A. Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de l'idelalisib et du midazolam (un substrat sensible du CYP3A) entraînait une augmentation d'environ 140 % de la C$_{max}$ et une augmentation d'environ 440 % de l'ASC$_{inf}$ du midazolam

dues à l'inhibition du CYP3A par le GS-563117. L'administration concomitante de l'idelalisib avec des substrats du CYP3A peut augmenter l'exposition systémique à ces médicaments et amplifier ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables. *In vitro*, l'inhibition du CYP3A4 a été irréversible et il est donc attendu que le retour à une activité enzymatique normale prenne plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de l'idelalisib.

Les interactions potentielles entre l'idelalisib et des médicaments administrés concomitamment qui sont des substrats du CYP3A sont présentées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation). Cette liste n'est pas exhaustive et n'est fournie qu'à titre indicatif. De façon générale, il convient de consulter le RCP des autres produits afin de connaître les recommandations relatives à leur coadministration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tableau 1 : Interactions entre l'idelalisib et d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ALPHA-1 ADRÉNERGIQUES	
Alfuzosine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'alfuzosine.	
ANALGÉSIQUES	
Fentanyl, alfentanil, méthadone, buprénorphine/naloxone	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance attentive des effets indésirables (p. ex., dépression respiratoire, sédation) est recommandée.	
ANTIARYTHMIQUES	
Amiodarone, quinidine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'amiodarone ou la quinidine.	
Bépridil, disopyramide, lidocaïne	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique est recommandée.	
AGENTS ANTI-CANCÉREUX	
Inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que le dasatinib et le nilotinib, ainsi que la vincristine et la vinblastine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance attentive de la tolérance de ces agents anticancéreux est recommandée.	
ANTICOAGULANTS	
Warfarine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (INR) pendant l'administration concomitante et après l'arrêt du traitement par l'idelalisib.	
ANTICONVULSIVANTS	
Carbamazépine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Les concentrations de l'anticonvulsivant doivent être surveillées.	
ANTIDÉPRESSEURS	
Trazodone	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Il est recommandé d'ajuster avec soin la dose de l'antidépresseur et de surveiller la réponse à l'antidépresseur.	
ANTIGOUTTEUX	
Colchicine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.	
ANTIHYPERTENSEURS	
Amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine, nicardipine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique de l'effet thérapeutique et des effets indésirables est recommandée.	
ANTI-INFECTIEUX	
Antifongiques	
Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique est recommandée.	
Antimycobactériens	
Rifabutine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance renforcée des effets indésirables associés à la rifabutine, notamment la neutropénie et l'uvéite, est recommandée.	
Inhibiteurs de protéase du VHC	
Bocéprévir, télaprévir	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique est recommandée.	
Antibiotiques macrolides	
Clarithromycine, télithromycine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60-90 mL/min). Une surveillance clinique est recommandée chez les patients dont la ClCr est < 90 mL/min. Chez les patients dont la ClCr est < 60 mL/min, l'utilisation d'autres antibactériens doit être envisagée. Une surveillance clinique est recommandée avec la télithromycine.	
ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES	
Quétiapine, pimozide	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la quétiapine ou au pimozide. D'autres médicaments, tels que l'olanzapine, peuvent être envisagés.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE	
Bosentan	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Le traitement doit se faire avec précaution et la toxicité liée au bosentan doit être étroitement surveillée chez les patients.	
ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE	
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'ergotamine ou la dihydroergotamine.	
AGENTS DE MOTILITÉ GASTRO-INTESTINALE	
Cisapride	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au cisapride.	
GLUCOCORTICOÏDES	
Corticostéroïdes inhalés/administrés par voie nasale : Budésonide, fluticasone	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique est recommandée.	
Budésonide par voie orale	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique est recommandée pour contrôler l'éventuelle amplification des signes/symptômes liés aux effets des corticostéroïdes.	
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE	
Lovastatine, simvastatine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la lovastatine ou la simvastatine.	
Atorvastatine	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance clinique est recommandée et une réduction de la dose initiale d'atorvastatine peut être envisagée. Un passage sous pravastatine, rosuvastatine ou pitavastatine peut également être envisagé.	
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance thérapeutique est recommandée.	
AGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES INHALÉS	
Salmétérol	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'administration simultanée de salmétérol et d'idelalisib n'est pas recommandée. L'administration concomitante pourrait entraîner une augmentation du risque d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment d'allongement de l'intervalle QT, de palpitations et de tachycardie sinusale.	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE	
Pour l'hypertension artérielle pulmonaire	
Sildénafil	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au sildénafil.	
Tadalafil	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'administration concomitante du tadalafil et de l'idelalisib doit se faire avec précaution, en envisageant notamment une réduction de la dose.	
Pour le dysfonctionnement érectile	
Sildénafil, tadalafil	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une prudence particulière est requise et une réduction de la dose peut être envisagée en cas de prescription du sildénafil ou du tadalafil avec l'idelalisib, accompagnée d'une surveillance renforcée des événements indésirables.	
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES	
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au midazolam (oral) ou triazolam.	
Buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem	↑ concentrations sériques
Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib : Une surveillance de la concentration des sédatifs/hypnotiques est recommandée et une réduction de la dose peut être envisagée.	

Substrats du CYP2C8 :

In vitro, l'idelalisib était à la fois inhibiteur et inducteur du CYP2C8, mais on ignore si cela se traduit ou non par un effet *in vivo* sur les substrats du CYP2C8. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Zydelig avec des médicaments substrats du CYP2C8, à marge thérapeutique étroite (paclitaxel).

Substrats des enzymes inductibles (p. ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 et UGT) :

In vitro, l'idelalisib était un inducteur de plusieurs enzymes et le risque d'une diminution de l'exposition aux substrats des enzymes inductibles telles que le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2B6 et l'UGT, et donc d'une réduction de leur efficacité, ne peut être exclu. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Zydelig avec des médicaments substrats de ces enzymes (warfarine, phénytoïne, S-méphénytoïne), à marge thérapeutique étroite.

Substrats de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la P-gp :

L'administration concomitante de doses multiples d'idelalisib à 150 mg deux fois par jour chez des sujets sains a conduit à des niveaux d'exposition à la rosuvastatine (ASC [IC à 90 %] : 87 ; 121) et à la digoxine (ASC [IC à 90 %] : 98 ; 111) comparables, suggérant que l'idelalisib n'inhibe pas de manière cliniquement pertinente la BCRP, l'OATP1B1/1B3 ou la P-gp systémique. Le risque d'inhibition de la P-gp dans le tractus gastro-intestinal, pouvant conduire à une augmentation de l'exposition aux substrats sensibles à la P-gp intestinale tels que le dabigatran étexilate, ne peut être exclu.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

D'après les observations effectuées chez l'animal, l'idelalisib pourrait être nocif pour le fœtus. Les femmes doivent éviter de débuter une grossesse pendant la prise de Zydelig et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception hautement efficace pendant la prise de Zydelig et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. On ne sait pas actuellement si l'idelalisib peut ou non réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent donc recourir en complément à une méthode barrière comme seconde forme de contraception.

GROSSESSE :

Les données sont très limitées sur l'utilisation de l'idelalisib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Zydelig n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

L'excrétion de l'idelalisib et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Zydelig.

FERTILITÉ :

Aucune donnée chez l'homme n'est disponible concernant les effets de l'idelalisib sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal indiquent qu'il existe un risque d'effets délétères de l'idelalisib sur la fertilité et le développement fœtal (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zydelig n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

L'évaluation des effets indésirables s'appuie sur deux études de phase 3 (étude 312-0116 et étude 312-0119) et six études de phase 1 et 2. L'étude 312-0116 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo au cours de laquelle 110 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ont reçu idelalisib + rituximab. Par ailleurs, 86 sujets de cette étude qui avaient été randomisés pour recevoir placebo + rituximab ont ensuite reçu l'idelalisib en monothérapie dans le cadre d'une étude d'extension (étude 312-0117). L'étude 312-0119 était une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, au cours de laquelle 173 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ont reçu idelalisib + ofatumumab. Les études de phase 1 et 2 ont évalué la sécurité d'emploi de l'idelalisib au total chez 535 sujets atteints d'hémopathies malignes, dont 399 ont reçu l'idelalisib (toutes doses confondues) en monothérapie et 136 ont reçu l'idelalisib en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab).

Tableau répertoriant les effets indésirables :

Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés avec l'idelalisib utilisé seul ou en association à des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib

Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ⩾ 3
Infections et infestations		
Infections (dont pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et infection à CMV)*	Très fréquent	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pneumopathie	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent
Affections hépatobiliaires		
Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption**	Très fréquent	Fréquent
Syndrome de Stevens-Johnson/ syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)	Rare	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
Investigations		
Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent

* Inclut les infections opportunistes ainsi que les infections bactériennes et virales, telles que la pneumonie, la bronchite et la septicémie.

** Inclut les termes préférentiels suivants : érythrodermie, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, affection de la peau et éruption desquamative.

Description de certains effets indésirables particuliers :

Infections (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) :

Globalement, dans des essais cliniques menés avec l'idelalisib, des infections, dont des infections de grades 3 et 4, ont été observées à une fréquence plus élevée chez les patients traités dans les bras idelalisib, comparativement aux patients des groupes contrôles. Les infections du système respiratoire et les événements septiques étaient les plus fréquemment rapportés. Dans de nombreux cas, l'agent pathogène n'a pas été identifié. Cependant, des agents pathogènes responsables d'infections conventionnelles et opportunistes, dont la PPJ et l'infection à CMV, ont été identifiés. Presque toutes les infections de type PPJ, y compris celles d'issue fatale, sont survenues en l'absence d'une prophylaxie contre la PPJ. Des cas de PPJ ont été observés après l'arrêt du traitement par idelalisib.

Éruption :

Les cas d'éruption ont été généralement d'intensité légère à modérée et ont entraîné l'interruption du traitement chez environ 1,7 % des sujets. Au cours des études 312-0116/0117 et 312-0119, des cas d'éruption (décrits sous les termes d'érythrodermie, éruption, érup-

tion érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et affection de la peau) se sont produits chez 28,3 % des sujets ayant reçu l'idelalisib + un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) et chez 7,7 % de ceux ayant reçu uniquement un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab). Parmi ces sujets, l'éruption a été de grade 3 chez 4,9 % de ceux ayant reçu l'idelalisib + un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) et chez 1,0 % de ceux ayant reçu uniquement un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) ; aucun sujet n'a présenté un événement indésirable de grade 4. L'éruption s'est généralement résorbée avec un traitement (p. ex., stéroïdes topiques et/ou oraux, diphenhydramine) et après l'arrêt du traitement à l'étude dans les cas sévères (cf Sécurité préclinique, Phototoxicité).

Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (cf Mises en garde/ Précautions d'emploi) :

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes (bendamustine, rituximab, allopurinol et amoxicilline). Les cas de syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell sont apparus dans le mois qui a suivi le début de l'administration de l'association médicamenteuse et ont évolué vers une issue fatale.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés chez le patient (cf Effets indésirables). Le traitement d'un surdosage de Zydelig consiste en une prise en charge générale incluant une surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques (code ATC : L01XX47).

Mécanisme d'action :

L'idelalisib inhibe la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ) qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idelalisib est un inhibiteur sélectif de la fixation de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) sur le domaine catalytique de la PI3Kδ, ce qui entraîne une inhibition de la phosphorylation du phosphatidylinositol, un messager secondaire lipidique essentiel, et empêche la phosphorylation de l'Akt (protéine kinase B).

L'idelalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Grâce à l'inhibition de la signalisation induite par les chimiokines CXCL12 et CXCL13 via respectivement les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5, l'idelalisib inhibe la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral, y compris les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

Les études cliniques n'ont pas identifié de rationnel mécanistique en lien avec le développement d'une résistance au traitement par idelalisib. Aucune investigation complémentaire dans ce domaine n'est planifiée dans le cadre des études actuelles portant sur les hémopathies malignes B.

Effets pharmacodynamiques :

Les effets de l'idelalisib (150 mg et 400 mg) sur l'intervalle QT/QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude croisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg) menée chez 40 sujets sains. A une dose correspondant à 2,7 fois la dose maximale recommandée, l'idelalisib n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT/QTc (c.-à-d. < 10 ms).

Efficacité clinique dans la leucémie lymphoïde chronique :

Idelalisib en association au rituximab :

L'étude 312-0116 était une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 220 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ayant besoin d'un traitement mais chez lesquels la chimiothérapie cytotoxique était considérée comme non appropriée. Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir 8 cycles de rituximab (premier cycle à 375 mg/m² de surface corporelle, cycles suivants à 500 mg/m² de surface corporelle) en association à un placebo oral pris deux fois par jour ou avec l'idelalisib 150 mg pris deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'âge médian était de 71 ans (intervalle : 47 à 92 ans), 78,2 % des sujets étant âgés de plus de 65 ans ; 65,5 % étaient de sexe masculin et 90,0 % étaient caucasiens ; 64,1 % avaient un stade III ou IV selon la classification de Rai et 55,9 % un stade C selon la classification de Binet. Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des sujets : 43,2 % présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation de la protéine suppresseur de tumeur 53 (*TP53*) et 83,6 % une *IGHV* (région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines) non mutée. Le délai médian entre le diagnostic de LLC et la randomisation était de 8,5 ans. Les sujets avaient un score CIRS médian de 8 (*Cumulative Illness Rating Scale*). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Presque tous les sujets (95,9 %) avaient reçu antérieurement des anticorps monoclonaux anti-CD20. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les résultats d'efficacité sont résumés dans les tableaux 3 et 4. La figure 1 représente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP.

En comparaison au traitement par rituximab + placebo, le traitement par idelalisib + rituximab a entraîné des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du bien-être physique, social et fonctionnel, ainsi que des scores aux sous-échelles spécifiques à la leucémie du questionnaire FACT-LEU (*Functional Assessment of Cancer Therapy : Leukaemia*), et des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de l'anxiété, de la dépression et d'activités courantes mesurées par le questionnaire EQ-5D (*EuroQoL-5 Dimensions*).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
SSP		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (12,3 ; NA)	6,5 (4,0 ; 7,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,15 (0,09 ; 0,24)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
TRG*		
n (%) (IC à 95 %)	92 (83,6 %) (75,4 ; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3 ; 23,6)
Odds ratio (IC à 95 %)	27,76 (13,40 ; 57,49)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
Taux de réponse ganglionnaire**		
n/N (%) (IC à 95 %)	102/106 (96,2 %) (90,6 ; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7 ; 13,4)
Odds ratio (IC à 95 %)	225,83 (65,56 ; 777,94)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
SG[(1)]		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	20,8 (14,8 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,34 (0,19 ; 0,60)	
Valeur de *p*	0,0001	

IC : intervalle de confiance ; R : rituximab ; n : nombre de sujets répondeurs ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint. Les analyses de la SSP, du taux de réponse globale (TRG) et du taux de réponse ganglionnaire s'appuyaient sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue.

* Le TRG est défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères de réponse du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) établis en 2013 et selon les critères de Cheson (2012).

** Le taux de réponse ganglionnaire est défini comme la proportion de sujets ayant présenté une diminution ⩾ 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les sujets pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse.

(1) L'analyse de la survie globale (SG) inclut les données provenant des sujets ayant reçu le placebo + R au cours de l'étude 312-0116 et ayant ensuite reçu l'idelalisib dans le cadre d'une étude d'extension, sur la base d'une analyse en intention de traiter.

Tableau 4 : Récapitulatif de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0116

	Idelalisib + R	Placebo + R
Délétion 17p/mutation *TP53*	**N = 46**	**N = 49**
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (12,3 ; NA)	4,0 (3,7 ; 5,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,13 (0,07 ; 0,27)	
TRG (IC à 95 %)	84,8 % (71,1 ; 93,7)	12,2 % (4,6 ; 24,8)
***IGHV* non mutée**	**N = 91**	**N = 93**
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (13,9 ; NA)	5,6 (4,0 ; 7,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,08 ; 0,23)	
TRG (IC à 95 %)	82,4 % (73,0 ; 89,6)	15,1 % (8,5 ; 24,0)
Age ⩾ 65 ans	**N = 89**	**N = 83**
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (12,3 ; NA)	5,7 (4,0 ; 7,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,08 ; 0,25)	
TRG (IC à 95 %)	84,3 % (75,0 ; 91,1)	16,9 % (9,5 ; 26,7)

IC : intervalle de confiance ; R : rituximab ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude 312-0116 (population en intention de traiter)

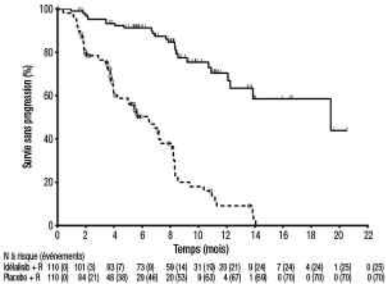

Ligne continue : idelalisib + R (N = 110) ; ligne pointillée : placebo + R (N = 110).

R : rituximab ; N : nombre de sujets par groupe.

L'analyse de la SSP s'appuyait sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue. Pour les sujets du groupe traité par placebo + R, le récapitulatif inclut les données recueillies jusqu'à la première administration de l'idelalisib dans une étude d'extension.

L'étude 101-08/99 a inclus 64 sujets atteints de LLC non préalablement traitée, dont 5 atteints de lymphome lymphocytique (LL). Les sujets ont reçu l'idelalisib 150 mg deux fois par jour et 375 mg/m² de surface corporelle de rituximab par semaine (8 doses au total). Le TRG a été de 96,9 %, dont 12 RC (18,8 %) et 50 RP (78,1 %), incluant 3 RC et 6 RP chez des sujets présentant une délétion 17p et/ou une mutation *TP53* et 2 RC et 34 RP chez des sujets exempts de mutation au niveau de l'*IGHV*. La durée de réponse (DR) médiane n'a pas été atteinte.

Idelalisib en association à l'ofatumumab :

L'étude 312-0119 était une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, menée chez 261 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment, présentant une lymphadénopathie mesurable, ayant besoin d'un traitement et dont la LLC a progressé moins de 24 mois après la fin du dernier traitement. Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir 150 mg d'idelalisib deux fois par jour et 12 perfusions d'ofatumumab pendant 24 semaines ou uniquement 12 perfusions d'ofatumumab pendant 24 semaines. Lors de la première perfusion, l'ofatumumab a été administré à la dose de 300 mg, puis à la dose de 1 000 mg dans le groupe idelalisib + ofatumumab ou à la dose de 2 000 mg dans le groupe ofatumumab uniquement, 1 fois par semaine (7 doses au total), puis toutes les 4 semaines (4 doses au total). L'idelalisib a été pris jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 61 à 74 ans), 64,0 % des sujets étant âgés de plus de 65 ans ; 71,3 % étaient de sexe masculin et 84,3 % étaient caucasiens ; 63,6 % avaient un stade III ou IV selon la classification de Rai et 58,2 % un stade C selon la classification de Binet. Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des sujets : 39,5 % présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation *TP53* et 78,5 % une *IGHV* non mutée. Le délai médian depuis le diagnostic était de 7,7 ans. Les sujets avaient un score CIRS médian de 4. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Le critère d'évaluation principal était la SSP. Les résultats d'efficacité sont résumés dans les tableaux 5 et 6. La figure 2 représente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
SSP		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	16,3 (13,6 ; 17,8)	8,0 (5,7 ; 8,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,27 (0,19 ; 0,39)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
TRG*		
n (%) (IC à 95 %)	131 (75,3 %) (68,2 ; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9 ; 28,1)
Odds ratio (IC à 95 %)	15,94 (7,8 ; 32,58)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
Taux de réponse ganglionnaire**		
n/N (%) (IC à 95 %)	153/164 (93,3 %) (88,3 ; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4 ; 12,2)
Odds ratio (IC à 95 %)	486,96 (97,91 ; 2 424,85)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
SG		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	20,9 (20,9 ; NA)	19,4 (16,9 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,74 (0,44 ; 1,25)	
Valeur de *p*	0,27	

IC : intervalle de confiance ; O : ofatumumab ; n : nombre de sujets répondeurs ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint. Les analyses de la SSP, du taux de réponse globale (TRG) et du taux de réponse ganglionnaire s'appuyaient sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue.

* Le TRG est défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), et ayant conservé leur réponse pendant au moins 8 semaines.

** Le taux de réponse ganglionnaire est défini comme la proportion de sujets ayant présenté une diminution ⩾ 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les sujets pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse.

Tableau 6 : Récapitulatif de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0119

	Idelalisib + O	Ofatumumab
Délétion 17p/mutation *TP53*	**N = 70**	**N = 33**
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	13,7 (11,0 ; 17,8)	5,8 (4,5 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,32 (0,18 ; 0,57)	
TRG (IC à 95 %)	72,9 % (60,9 ; 82,8)	15,2 % (5,1 ; 31,9)
***IGHV* non mutée**	**N = 137**	**N = 68**
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	14,9 (12,4 ; 17,8)	7,3 (5,3 ; 8,1)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,25 (0,17 ; 0,38)	
TRG (IC à 95 %)	74,5 % (66,3 ; 81,5)	13,2 % (6,2 ; 23,6)
Age ⩾ 65 ans	**N = 107**	**N = 60**
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	16,4 (13,4 ; 17,8)	8,0 (5,6 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,30 (0,19 ; 0,47)	
TRG (IC à 95 %)	72,0 % (62,5 ; 80,2)	18,3 % (9,5 ; 30,4)

IC : intervalle de confiance ; O : ofatumumab ; N : nombre de sujets par groupe.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude 312-0119 (population en intention de traiter)

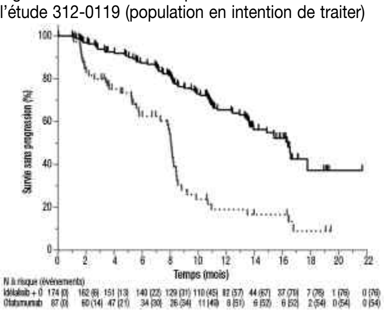

Ligne continue : idelalisib + O (N = 174), ligne pointillée : ofatumumab (N = 87).

O : ofatumumab ; N : nombre de sujets par groupe.

Efficacité clinique dans le lymphome folliculaire :

La sécurité et l'efficacité de l'idelalisib ont été évaluées au cours d'une étude clinique multicentrique à un seul bras (étude 101-09) menée chez 125 sujets atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) à cellules B, dont : LF, n = 72 ; LL, n = 28 ; lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (LLP/MW), n = 10 et lymphome de la zone marginale (LZM), n = 15. Tous les sujets étaient réfractaires au rituximab et 124 des 125 sujets étaient réfractaires à au moins un agent alkylant. Au total, 112 sujets (89,6 %) étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'entrée dans l'étude.

Sur les 125 sujets inclus, 80 (64 %) étaient de sexe masculin ; l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 33 à 87 ans) et 110 (89 %) étaient caucasiens. Les sujets ont reçu 150 mg d'idelalisib par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal était le TRG, défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une RC ou une RP (sur la base des critères de réponse révisés pour le lymphome malin [Cheson]) et, chez les sujets atteints de macroglobulinémie de Waldenström, une réponse mineure (RM) (sur la base de l'évaluation de la réponse pour la macroglobulinémie de Waldenström [Owen]). La DR constituait un critère d'évaluation secondaire et était définie comme le délai entre la première réponse documentée (RC, RP ou RM) et la première progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. Le tableau 7 récapitule les résultats d'efficacité obtenus.

Tableau 7 : Récapitulatif des réponses obtenues chez les sujets atteints de LF traités par l'idelalisib (évaluation du comité indépendant de revue)

Paramètre	Sujets de l'étude n (%)
TRG (lymphome folliculaire) *	39 (54,2)
IC à 95 %	42,0 - 66,0
TRG (ensemble des sujets) *	71 (56,8)
IC à 95 %	47,6 - 65,6
Catégorie de réponse (lymphome folliculaire) *	
RC	6 (8,3)
RP	33 (45,8)

IC : intervalle de confiance ; n : nombre de sujets répondeurs.
* Réponse telle que déterminée par un comité indépendant de revue, où TRG = réponses complètes (RC) + réponses partielles (RP).

La DR médiane pour l'ensemble des sujets a été de 12,5 mois (12,5 mois pour les sujets atteints de LL et non atteinte pour les sujets atteints de LF, de LLP/MW et de LZM). Parmi les 122 sujets dont les ganglions lymphatiques étaient mesurables à la fois au début de l'étude et ultérieurement, 67 sujets (54,9 %) ont obtenu une diminution ⩾ 50 % de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence par rapport au début de l'étude. Parmi les sujets n'ayant pas répondu au traitement, 10 (8,0 %) ont présenté une progression de la maladie comme meilleur résultat et 2 (1,6 %) n'étaient pas évaluables. La SG médiane, lors du suivi à long terme effectué chez l'ensemble des 125 sujets, a été de 20,3 mois.

Population pédiatrique :
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'idelalisib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des tumeurs à cellules B matures (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Après l'administration orale d'une dose unique d'idelalisib, les pics de concentration plasmatique ont été observés 2 à 4 heures après administration avec des aliments et 0,5 à 1,5 heure après administration à jeun. Après administration de 150 mg d'idelalisib deux fois par jour, la Cmax et l'ASC moyennes (intervalle) à l'équilibre ont été respectivement de 1 953 ng/mL (272 ; 3905) et 10 439 ng x h/mL (2349 ; 29 315) pour l'idelalisib et de 4039 ng/mL (669 ; 10 897) et 39 744 ng x h/mL (6002 ; 119 770) pour le GS-563117. L'exposition plasmatique (Cmax et ASC) à l'idelalisib est approximativement dose-proportionnelle aux doses comprises entre 50 mg et 100 mg et moins que dose-proportionnelle au-delà de 100 mg.
Effets des aliments :
En comparaison à une administration à jeun, l'administration d'une formulation de l'idelalisib en gélule avec un repas à forte teneur lipidique n'a entraîné aucune modification de la Cmax et a donné lieu à une augmentation de 36 % de l'ASC_{inf} moyenne. L'idelalisib peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.
Distribution :
Aux concentrations observées dans la pratique clinique, l'idelalisib se lie aux protéines plasmatiques humaines à hauteur de 93 % à 94 %. Le rapport moyen entre les concentrations sanguine/plasmatique est d'environ 0,5. Le volume de distribution apparent de l'idelalisib (moyenne) est d'environ 96 L.
Biotransformation :
L'idelalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et de l'UGT1A4. Le métabolite principal et le seul métabolite circulant, le GS-563117, est inactif vis-à-vis de la PI3Kδ.
Élimination :
La demi-vie d'élimination terminale de l'idelalisib a été de 8,2 heures (intervalle : 1,9 ; 37,2) et la clairance apparente de l'idelalisib a été de 14,9 L/h (intervalle : 5,1 ; 63,8) à la suite de l'administration orale de 150 mg d'idelalisib deux fois par jour. A la suite de l'administration orale d'une dose unique de 150 mg d'idelalisib marqué au ^{14}C, environ 78 % et 15 % ont été excrétés respectivement dans les selles et les urines. L'idelalisib sous forme inchangée a représenté 23 % de la radioactivité totale retrouvée dans les urines sur une période de 48 heures et 12 % de la radioactivité totale retrouvée dans les selles sur une période de 144 heures.
Données d'interactions in vitro :
Les données *in vitro* ont indiqué que l'idelalisib n'est inhibiteur ni des enzymes de métabolisation CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ou UGT1A1, ni des transporteurs que sont l'OAT1, l'OAT3 ou l'OCT2.
Le GS-563117 n'est inhibiteur ni des enzymes de métabolisation CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1, ni des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.
Populations particulières :
- Sexe et origine ethnique :
  Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117.
- Personnes âgées :
  Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que l'âge n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117, y compris chez des sujets âgés (65 ans et plus), comparée à des sujets plus jeunes.
- Insuffisance rénale :
  Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'idelalisib a été réalisée chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr estimée de 15 à 29 mL/min). À la suite de l'administration d'une dose unique de 150 mg, aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117 n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère par comparaison avec les sujets sains.
- Insuffisance hépatique :
  Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'idelalisib a été réalisée chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C). À la suite de l'administration d'une dose unique de 150 mg, l'ASC de l'idelalisib (totale, c.-à-d. lié plus non lié) a été environ 60 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et sévère par comparaison avec les sujets témoins appariés. L'ASC de l'idelalisib (non lié), après prise en compte des différences en matière de liaison aux protéines, a été environ 80 % (1,8 fois) plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et environ 152 % (2,5 fois) plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance sévère par comparaison avec les sujets témoins appariés.
- Population pédiatrique :
  Les propriétés pharmacocinétiques de l'idelalisib chez les sujets pédiatriques n'ont pas été établies (cf Posologie/Mode d'administration).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicologie en administration répétée :
L'idelalisib a induit une déplétion lymphoïde dans la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde associé à l'intestin. En règle générale, les régions dépendantes des lymphocytes B ont été davantage affectées que les régions dépendantes des lymphocytes T. Chez le rat, l'idelalisib est capable d'inhiber la réponse des anticorps dépendante des lymphocytes T. Cependant, l'idelalisib n'a pas inhibé la réponse normale de l'hôte à *Staphylococcus aureus* et n'a pas exacerbé l'effet myélosuppresseur du cyclophosphamide. L'idelalisib n'est pas considéré comme ayant une large activité immunosuppressive.
L'idelalisib a induit des modifications inflammatoires aussi bien chez le rat que chez le chien. Lors des études effectuées chez le rat et le chien sur une durée allant jusqu'à 4 semaines, des cas de nécrose hépatique ont été observés à des niveaux d'exposition respectivement 7 et 5 fois supérieurs à l'exposition chez l'être humain, sur la base de l'ASC. Des élévations des transaminases sériques ont été corrélées à une nécrose hépatique chez le chien, mais n'ont pas été observées chez le rat. Aucune insuffisance hépatique, ni aucune élévation chronique des transaminases n'a été observée chez le rat ou le chien lors des études menées sur 13 semaines et sur des durées plus longues.
Génotoxicité :
L'idelalisib n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames), ne s'est pas montré clastogène lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique humain, et n'a pas eu d'effet génotoxique lors du test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat.
Cancérogénicité :
Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'idelalisib.
Toxicité sur la reproduction et le développement :
Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, une augmentation des pertes post-implantation, des malformations (absence des vertèbres coccygiennes et, dans certains cas, également des vertèbres sacrées), des anomalies du squelette et une réduction du poids corporel fœtal ont été observées. Les malformations ont été observées à des niveaux d'exposition 12 fois supérieurs à l'exposition chez l'être humain, sur la base de l'ASC. Les effets sur le développement embryo-fœtal n'ont pas été étudiés chez une seconde espèce.
Une dégénérescence des tubules séminifères des testicules a été observée lors des études en administration répétée sur 2 à 13 semaines effectuées chez le chien et le rat, mais pas lors des études menées sur 26 semaines et sur des durées plus longues. Lors d'une étude sur la fertilité chez le rat mâle, une réduction du poids des épididymes et des testicules a été observée mais aucun effet indésirable sur l'accouplement ou la fertilité, ni aucune dégénérescence ou perte au niveau de la spermatogenèse n'a été observé. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été constaté chez le rat.
Phototoxicité :
L'évaluation du potentiel phototoxique sur la lignée cellulaire BALB/c 3T3 (fibroblastes d'embryons de souris) n'a pas été concluante pour l'idelalisib en raison de la cytotoxicité observée au cours du test *in vitro*. Le métabolite principal, le GS-563117, peut renforcer la phototoxicité lorsque les cellules sont exposées simultanément à des rayons UVA. Il existe un risque potentiel que l'idelalisib, par l'intermédiaire de son métabolite principal, le GS-563117, puisse provoquer une photosensibilité chez les patients traités.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/14/938/001 ; CIP 3400927959660 (2014, RCP rév 31.07.17) 100 mg.
EU /1/14/938/002 ; CIP 3400927959721 (2014, RCP rév 31.07.17) 150 mg.
Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale. Agréé aux Collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte. Demande d'admission à l'étude. Non pris en charge en association à l'ofatumumab.
Titulaire de l'AMM : Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Royaume-Uni.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Information médicale, Pharmacovigilance et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou Tél : 01 46 09 41 00

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ZYKADIA®
céritinib

FORMES/PRÉSENTATIONS

Gélule à 150 mg (composée d'un corps blanc opaque et d'une coiffe bleue opaque, portant l'inscription « LDK 150MG » imprimée sur la coiffe et « NVR » sur le corps de la gélule) contenant une poudre blanche à presque blanche : Boîte de 150 (3 x 50 ; conditionnement multiple), sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION *p gélule*

Céritinib (DCI) .... 150 mg
Excipients : cellulose microcristalline, L-hydroxypropylcellulose faiblement substituée, glycolate sodique d'amidon (type A), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule :* gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171). *Encre d'impression :* vernis à la gomme laque (blanchie, déparaffinée) 45 %, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol, hydroxyde d'ammonium 28 %.

DC INDICATIONS

- Zykadia en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes.
- Zykadia en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Zykadia doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Test ALK :
Une méthode d'analyse d'ALK spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients ayant un CBNPC ALK-positif (cf Pharmacodynamie).
Le statut ALK-positif du CBNPC doit être confirmé avant l'instauration du traitement par Zykadia. La recherche du statut ALK du CBNPC doit être réalisée par des laboratoires ayant des compétences reconnues dans l'utilisation de ces technologies spécifiques.

POSOLOGIE :
La posologie recommandée de Zykadia est de 750 mg une fois par jour, par voie orale, à la même heure chaque jour.
La dose maximale recommandée est de 750 mg par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé.
En cas d'oubli d'une dose, le patient doit rattraper la dose oubliée sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.
Zykadia doit être arrêté chez les patients ne pouvant tolérer la dose de 300 mg par jour.

Adaptation posologique due à des effets indésirables :
Une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance de chaque patient. Si une réduction de la posologie est nécessaire en raison d'un effet indésirable du médicament (EI), cette diminution doit s'effectuer par paliers de 150 mg par jour. L'identification précoce et la prise en charge rapide des EI par les mesures thérapeutiques standards doivent être envisagées.
Au moins une adaptation posologique a été nécessaire chez environ 62,2 % des patients ayant débuté le traitement à la dose recommandée de 750 mg à cause des effets indésirables, avec un délai médian pour la première diminution de dose d'environ 7 semaines.
Le tableau 1 résume les recommandations de réduction de la posologie, d'interruption ou d'arrêt du traitement par Zykadia pour la prise en charge de certains EI.

Tableau 1. Recommandations d'adaptation posologique de Zykadia et de prise en charge des effets indésirables

Critères	Administration de Zykadia
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) avec un taux de bilirubine totale ⩽ 2 x LSN	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à un retour aux valeurs de référence ou à des valeurs ⩽ 3 x LSN, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.
Élévation du taux d'ASAT ou d'ALAT > 3 x LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale > 2 x LSN (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Pneumopathie liée au traitement quel que soit le grade	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) > 500 ms sur au moins deux électrocardiogrammes (ECG) distincts	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un intervalle QTc ⩽ 480 ms, contrôler et corriger si nécessaire les taux d'électrolytes puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.
Intervalle QTc > 500 ms ou allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence, avec torsades de pointes, ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Bradycardie[a] (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique (grade ⩽ 1) ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 battements par minute (bpm). Évaluer les médicaments concomitants connus pour entraîner une bradycardie, y compris les médicaments antihypertenseurs. Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est réajustée, reprendre le traitement par Zykadia à la dernière dose administrée dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm. Si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié, ou si le traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est pas arrêté ou sa posologie réajustée, reprendre le traitement par Zykadia au palier de dose inférieur dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm.
Bradycardie[a] (conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia si aucun médicament concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié. Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est réajustée, reprendre le traitement par Zykadia à une dose réduite de deux paliers dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, avec des contrôles fréquents[b].
Nausées, vomissements ou diarrhée sévères (grade 3) ou intolérables malgré un traitement antiémétique ou antidiarrhéique optimal	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à l'amélioration des symptômes, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.

Hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dl malgré un traitement antihyperglycémique optimal	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à ce que l'hyperglycémie soit contrôlée de manière adéquate puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur. Si un contrôle adéquat de la glycémie ne peut être obtenu malgré une prise en charge médicale optimale, arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Augmentation de la lipasémie ou de l'amylasémie de grade ⩾ 3	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour de la lipasémie ou de l'amylasémie à un grade ⩽ 1, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.

a) Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).

b) Arrêter définitivement en cas de récidive.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant un traitement par Zykadia doit être évitée (cf Interactions). Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est inévitable, la dose doit être réduite d'approximativement un tiers (cette dose n'a pas été évaluée cliniquement), arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg. La tolérance doit être étroitement surveillée chez ces patients. Afin d'éviter un éventuel sous-dosage, en cas de traitement concomitant au long cours avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et en l'absence d'intolérance à la réduction de dose, la posologie pourra être réaugmentée sous réserve d'un suivi attentif de la tolérance.

A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par céritinib sera repris à la posologie initiale (avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, d'après les données disponibles, l'élimination du céritinib par voie rénale est négligeable. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, en raison de l'absence d'expérience clinique dans cette population de patients (cf Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'après les données disponibles, le céritinib est principalement éliminé par le foie. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'utilisation du céritinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Pharmacocinétique).

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Les données limitées relatives à la sécurité et l'efficacité du céritinib chez les patients âgés de 65 ans et plus, ne semblent pas indiquer qu'une adaptation posologique soit nécessaire dans cette population (cf Pharmacocinétique). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du céritinib chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ADMINISTRATION :

Zykadia est à usage oral. Les gélules doivent être administrées par voie orale, une fois par jour, à la même heure chaque jour. Elles doivent être avalées entières avec de l'eau et ne doivent pas être mâchées ou écrasées. Les gélules doivent être prises à jeun et le patient ne doit pas consommer de nourriture au minimum pendant les deux heures qui précèdent et l'heure qui suit la prise (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hépatotoxicité :

Des cas d'hépatotoxicité sont survenus chez 1,1 % des patients traités par céritinib dans les études cliniques. Des élévations de grade 3 ou 4 du taux d'ALAT ont été observées chez 25 % des patients. La plupart des cas ont pu être contrôlés en interrompant le traitement et/ou en réduisant la posologie. Peu d'événements ont nécessité l'arrêt du traitement.

Un bilan hépatique (comprenant un dosage d'ALAT, d'ASAT et de la bilirubine totale) doit être réalisé avant l'instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois, puis une fois par mois. En cas d'élévation des transaminases, une surveillance plus fréquente des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale doit être mise en place si cliniquement indiqué (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). L'utilisation du céritinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Pneumopathie interstitielle diffuse/Pneumopathie :

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été observés chez des patients traités par céritinib lors des études cliniques. Dans la plupart des cas sévères/cas menaçant le pronostic vital, l'interruption du traitement a conduit à une amélioration ou une résolution des symptômes.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. Les autres causes potentielles de pneumopathie doivent être exclues et le traitement par Zykadia arrêté définitivement en cas de diagnostic de pneumopathie associée au traitement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patients traités par céritinib dans les études cliniques (cf Effets indésirables, Pharmacocinétique), ce qui peut entraîner un risque accru de tachyarythmie ventriculaire (par exemple, torsades de pointes) ou de mort subite.

L'utilisation de Zykadia chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital doit être évitée. Les bénéfices et les risques potentiels liés au céritinib doivent être pris en compte avant de débuter le traitement chez les patients présentant une bradycardie préexistante (fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute [bpm]), les patients ayant des antécédents ou des prédispositions à un allongement de l'intervalle QTc, les patients traités par des antiarythmiques ou par d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et les patients présentant une pathologie cardiaque significative et/ou des troubles électrolytiques préexistants. Une surveillance régulière par ECG et un suivi régulier des électrolytes (du potassium par exemple) sont recommandés chez ces patients. En cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou d'altération de la fonction rénale, corriger le déséquilibre en électrolytes lorsque cela est cliniquement justifié. Le traitement par Zykadia doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms ou une variation de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence et des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie grave. Le traitement par Zykadia doit être interrompu chez les patients ayant développé un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms sur au moins deux ECG distincts, jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un intervalle QTc ⩽ 480 ms, puis repris au palier de dose inférieur (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Bradycardie :

Des cas de bradycardie asymptomatique (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm) ont été observés chez 21 des 925 (2,3 %) patients traités par céritinib dans le cadre des études cliniques.

L'utilisation de Zykadia en association avec d'autres agents connus pour entraîner une bradycardie (par exemple, les bêtabloquants, les antagonistes calciques non dérivés de la dihydropyridine, la clonidine et la digoxine) doit être évitée autant que possible. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées régulièrement. En cas de bradycardie symptomatique ne menaçant pas le pronostic vital, le traitement par Zykadia doit être interrompu jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, l'utilisation de médicaments concomitants doit être évaluée et la posologie de Zykadia réajustée si nécessaire. En cas de bradycardie menaçant le pronostic vital, le traitement par Zykadia doit être arrêté définitivement si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié ; en revanche, en cas d'association avec un traitement connu pour entraîner une bradycardie ou une hypotension, le traitement par Zykadia doit être interrompu jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm. S'il est possible d'ajuster la posologie ou d'arrêter le traitement concomitant, le traitement par Zykadia doit être repris à une dose réduite de deux paliers après le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, avec des contrôles fréquents (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Toxicité gastro-intestinale :

Dans les études cliniques menées avec le céritinib, des cas de diarrhée, nausées et vomissements ont été rapportés très fréquemment ; des événements de diarrhée, nausées et vomissements de grade 3-4 ont été rapportés chez 12,5 % des patients.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge avec des traitements standards, tels que les antidiarrhéiques, les antiémétiques et une hydratation adéquate, si cliniquement indiqué. Si nécessaire, le traitement doit être interrompu ou la posologie réduite (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit poursuivre avec la prochaine dose programmée.

Hyperglycémie :

Des cas d'hyperglycémie (tous grades confondus) ont été rapportés chez moins de 10 % des patients traités par céritinib dans le cadre des études cliniques ; une hyperglycémie de grade 3-4 a été rapportée chez 5,4 % des patients. Le risque d'hyperglycémie était plus élevé chez les patients diabétiques et/ou sous corticothérapie. La glycémie à jeun doit être mesurée avant l'instauration du traitement par Zykadia puis de manière périodique lorsque cela est cliniquement justifié. Un traitement antihyperglycémique doit être instauré ou optimisé si cliniquement indiqué (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Augmentation de la lipasémie et/ou de l'amylasémie :

Des augmentations de la lipasémie et/ou de l'amylasémie ont été observées chez des patients traités par céritinib dans des essais cliniques. Les patients doivent être surveillés et un dosage de la lipasémie et de l'amylasémie doit être réalisé avant le début du traitement par Zykadia puis, par la suite, périodiquement si cela est justifié cliniquement (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables). Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par céritinib (cf Effets indésirables).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de céritinib :

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 450 mg de céritinib et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une multiplication de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du céritinib, respectivement par 2,9 et 1,2, par rapport aux valeurs observées avec le céritinib administré seul. Les simulations suggèrent que l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib à doses réduites après administration concomitante de kétoconazole à 200 mg deux fois par jour pendant 14 jours était similaire à l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib seul. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée (ceci inclut entre autres le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et la néfazodone), la dose de céritinib doit être réduite d'approximativement un tiers, arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg. A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par céritinib sera repris à la posologie initiale (avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A).

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux. Si le céritinib est administré avec des médicaments inhibiteurs de la P-gp, une augmentation de la concentration de céritinib est probable. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, et l'apparition d'EI doit être étroitement surveillée.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de céritinib :

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 750 mg de céritinib et de rifampicine (600 mg par jour pendant 14 jours), un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une diminution de respectivement 70 % et 44 % de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du céritinib, par rapport aux valeurs observées lorsque le céritinib est administré seul. L'administration concomitante de céritinib et d'inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp diminue les concentrations plasmatiques de céritinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée ; ceci inclut entre autres la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs de la P-gp.

In vitro, le céritinib montre une solubilité pH-dépendante et devient faiblement soluble quand ce dernier augmente. Les agents réduisant l'acidité (par exemple : inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2, antiacides) peuvent altérer la solubilité du céritinib et réduire sa biodisponibilité. L'administration concomitante chez des sujets sains à jeun d'une dose unique de 750 mg de céritinib avec un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) à 40 mg par jour pendant 6 jours a diminué l'ASC du céritinib de 76 % et sa C_{max} de 79 %. Aucune étude spécifique permettant d'évaluer l'effet des agents réduisant l'acidité gastrique sur la biodisponibilité du céritinib à l'état d'équilibre n'a été conduite. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons étant donné que l'exposition au céritinib peut être diminuée. Il n'y a aucune donnée sur une utilisation concomitante avec des anti-H2 ou des antiacides. Cependant, le risque d'une diminution de la biodisponibilité du céritinib cliniquement significative est potentiellement plus faible lors de l'utilisation concomitante avec des anti-H2 s'ils sont administrés 10 heures avant ou 2 heures après la prise du céritinib, et avec les antiacides s'ils sont administrés 2 heures avant ou 2 heures après la prise du céritinib.

Agents dont la concentration plasmatique peut être modifiée par céritinib :

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib est un inhibiteur compétitif du métabolisme d'un substrat du CYP3A, le midazolam, et d'un substrat du CYP2C9, le diclofénac. Une inhibition temps-dépendante du CYP3A a également été observée. A l'état d'équilibre, la valeur C_{max} du céritinib à la dose clinique recommandée de 750 mg par jour peut dépasser les valeurs Ki des CYP3A et CYP2C9, ce qui laisse penser que le céritinib, à des concentrations cliniquement significatives, pourrait inhiber la clairance d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire pour les médicaments concomitants principalement métabolisés par le CYP3A et le CYP2C9. L'administration concomitante de céritinib et de substrats du CYP3A connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (astémizole, cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus par exemple) ou de substrats du CYP2C9 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (phénytoïne et warfarine par exemple) doit être évitée.

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib est également un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP2E1 à des concentrations cliniquement significatives. Par conséquent, le céritinib pourrait augmenter la concentration plasmatique des médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par ces enzymes. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de substrats du CYP2A6 et du CYP2E1, et l'apparition d'EI doit être étroitement surveillée.

En dehors des enzymes CYP3A4, un risque d'induction d'autres enzymes régulées par les PXR ne peut être complètement exclu. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite en cas d'administration concomitante.

Substrats des transporteurs :

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib n'est pas un inhibiteur du transporteur d'efflux apical MRP2, des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3 ni des transporteurs rénaux de cations organiques OCT1 et OCT2 à des concentrations cliniquement significatives. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses dues à l'inhibition des substrats de ces transporteurs par le céritinib surviennent. Des données *in vitro* font supposer que le céritinib inhibe la P-gp et la BCRP intestinales aux concentrations cliniquement pertinentes. Par conséquent, le céritinib pourrait avoir la capacité d'augmenter les concentrations plasmatiques des traitements concomitants qui sont transportés par ces protéines. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante de substrats de la BCRP (par exemple la rosuvastatine, le topotécan, la sulfasalazine) et de la P-gp (la digoxine, le dabigatran, la colchicine, la pravastatine) et l'apparition d'effets indésirables doit être étroitement surveillée.

Interactions pharmacodynamiques :

Lors des études cliniques, un allongement de l'intervalle QT a été observé avec le céritinib. Par conséquent, le céritinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des antiarythmiques de classe I (par exemple la quinidine, le procaïnamide, la disopyramide) ou de classe III (par exemple l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide) ou d'autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que l'astémizole, la dompéridone, le dropéridol, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, l'halopéridol, la méthadone, le cisapride et la moxifloxacine. Un suivi de l'intervalle QT est indiqué en association avec ces médicaments (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions avec les aliments et les boissons :

La biodisponibilité du céritinib augmente en présence d'aliments, en fonction de la teneur en graisses du repas (cf Pharmacocinétique). Le céritinib doit être pris à jeun. Les patients ne doivent pas consommer d'aliments au minimum pendant les deux heures qui précèdent et l'heure qui suit la prise.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter la consommation de pamplemousse ou du jus de pamplemousse qui pourraient inhiber le CYP3A dans la paroi intestinale et augmenter la biodisponibilité du céritinib.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par Zykadia et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (cf Interactions).

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du céritinib chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Zykadia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par céritinib.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si le céritinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zykadia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme (cf Sécurité préclinique).

FERTILITÉ :

Le risque potentiel de stérilité pour l'homme et la femme demeure inconnu (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Zykadia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une prudence particulière s'impose lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, car les patients peuvent ressentir de la fatigue ou présenter des troubles visuels au cours du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables décrits ci-dessous reflètent l'exposition à Zykadia chez 925 patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) traités à une dose initiale de 750 mg administrée une fois par jour par voie orale dans sept études cliniques dont deux études de phase 3, randomisées, contre traitement actif (études A2301 et A2303).

La durée médiane d'exposition à Zykadia a été de 44,9 semaines (intervalle : 0,1 à 200,1 semaines).

Les effets indésirables dont l'incidence a été supérieure ou égale à 10 % étaient : diarrhées, nausées, vomissements, fatigue, anomalies du bilan hépatique, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, perte de poids, constipation, augmentation de la créatininémie, rash, anémie et troubles œsophagiens.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 dont l'incidence a été supérieure ou égale à 5 % étaient : anomalies du bilan hépatique, fatigue, vomissements, hyperglycémie, nausées et diarrhées.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau 2 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés avec Zykadia chez des patients traités à la dose initiale de 750 mg (N = 925) au cours de sept études cliniques.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables observés chez les patients traités par Zykadia à la dose de 750 mg

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	Zykadia N = 925 (%)	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	15,2	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	39,5	Très fréquent
Hyperglycémie	9,4	Fréquent
Hypophosphatémie	5,3	Fréquent
Affections oculaires		
Troubles de la vision[(a)]	7,0	Fréquent
Affections cardiaques		
Péricardite[(b)]	5,8	Fréquent
Bradycardie[(c)]	2,3	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pneumopathie[(d)]	2,1	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	82,1	Très fréquent
Nausées	74,7	Très fréquent
Vomissements	63,2	Très fréquent
Douleurs abdominales[(e)]	46,1	Très fréquent
Constipation	24,0	Très fréquent
Troubles œsophagiens[(f)]	14,1	Très fréquent
Pancréatites	0,5	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires		
Tests de fonction hépatique anormaux[(g)]	2,2	Fréquent
Hépatotoxicité[(h)]	1,1	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash[(i)]	19,6	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale[(j)]	1,8	Fréquent
Altération de la fonction rénale[(k)]	1,0	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue[(l)]	48,4	Très fréquent
Investigations		
Anomalies du bilan hépatique[(m)]	60,5	Très fréquent
Perte de poids	27,6	Très fréquent
Augmentation de la créatininémie	22,1	Très fréquent
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	9,7	Fréquent
Lipase augmentée	4,8	Fréquent
Amylase augmentée	7,0	Fréquent

Les termes généraux ci-dessous englobent les cas rapportés suivants :

a) Troubles de la vision (déficience visuelle, vision trouble, photopsie, corps flottants du vitré, baisse de l'acuité visuelle, trouble de l'accommodation, presbytie).

b) Péricardite (épanchement péricardique, péricardite).

c) Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale).

d) Pneumopathie (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie).

e) Douleurs abdominales (douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, gêne épigastrique).

f) Troubles œsophagiens (dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, dysphagie).

g) Tests de fonction hépatique anormaux (fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie).

h) Hépatotoxicité (lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite cholestatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité).

i) Rash (rash, dermatite acnéiforme, rash maculopapulaire).

j) Insuffisance rénale (insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale).

k) Altération de la fonction rénale (azotémie, atteinte de la fonction rénale).

l) Fatigue (fatigue, asthénie).

m) Anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation du taux des transaminases, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, augmentation du taux de phosphatases alcalines sanguines).

Patients âgés (⩾ 65 ans) :

Dans l'ensemble des sept études cliniques, 168 des 925 patients (18,2 %) traités par Zykadia étaient âgés de 65 ans ou plus. Le profil de tolérance observé chez les patients âgés de 65 ans ou plus était similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans (cf Posologie/Mode d'administration). Il n'y a pas de données de sécurité disponible chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Hépatotoxicité :

Des élévations simultanées d'ALAT ou d'ASAT supérieures à 3 x LSN et de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN sans élévation de phosphatases alcalines ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par céritinib dans les études cliniques. 25 % des patients ont présenté des élévations d'ALAT de grade 3 ou 4. Les atteintes hépatiques ont été contrôlées par une interruption du traitement ou une diminution de la posologie chez 40,6 % des patients. Un arrêt définitif a été nécessaire chez 1 % des patients dans les études cliniques avec céritinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). L'utilisation du céritinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Des bilans de la fonction hépatique incluant des dosages d'ALAT, d'ASAT et de la bilirubine totale doivent être réalisés avant le début du traitement par céritinib, toutes les 2 semaines le premier mois, puis mensuellement, avec un suivi plus fréquent lors d'élévations de grade 2, 3, ou 4. Les anomalies des bilans hépatiques doivent être suivies et prises en charge selon les recommandations décrites en rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Effets gastro-intestinaux :

Les nausées, diarrhées et vomissements ont été les effets gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés. Des diarrhées, nausées et vomissements de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 12,5 % des patients. Les effets gastro-intestinaux ont été contrôlés principalement par la prise de traitements concomitants notamment des antiémétiques/antidiarrhéiques (chez 81,0 % des patients) et/ou par une diminution de la posologie ou une interruption du traitement (chez 32,2 % patients). Un arrêt du traitement a été nécessaire chez 0,9 % des patients. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations décrites en rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Allongement de l'intervalle QT :

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certains patients traités par céritinib. Au cours des sept études cliniques, 9,7 % des patients traités par céritinib ont présenté des allongements de l'intervalle QT (de tous grades) incluant des grades 3 ou 4 chez 2,1 % des patients. Ces effets ont nécessité une diminution de la posologie ou une interruption du traitement chez 2,1 % des patients et ont entraîné un arrêt du traitement chez 0,2 %.

Le traitement par céritinib n'est pas recommandé chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions). Une attention particulière est nécessaire lorsque le céritinib est administré à des patients présentant un risque accru de présenter des torsades de pointes durant un traitement avec un médicament allongeant l'intervalle QT.

La survenue d'allongement de l'intervalle QT doit être surveillée et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations décrites en rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Bradycardie :

Au cours des sept études cliniques, des bradycardies et/ou des bradycardies sinusales (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm), (toutes de grade 1) ont été rapportées chez 2,3 % des patients. Ces effets ont nécessité une diminution de la posologie ou une interruption du traitement chez 0,2 % des patients. Aucun de ces effets n'a entraîné d'arrêt du traitement par céritinib. L'utilisation concomitante de médicaments bradycardisants doit être évaluée avec attention. Les patients développant une bradycardie symptomatique doivent être pris en charge selon les recommandations décrites en rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi.

Pneumopathie interstitielle diffuse/Pneumopathie :

Des pneumopathies interstitielles diffuses (PID)/pneumopathies sévères, menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été observées chez des patients traités par céritinib. Au cours des sept études cliniques, des PID/pneumopathies de tous grades ont été rapportées chez 2,1 % des patients traités par céritinib et 1,2 % des patients ont développé des grades 3 ou 4. Ces effets ont conduit à une diminution de posologie ou à une interruption de traitement chez 1,1 % des patients et à l'arrêt du traitement chez 0,9 % des patients. Les patients présentant des symptômes suggérant une PID/pneumopathie doivent être surveillés. Les causes alternatives de PID/pneumopathie doivent être exclues (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Hyperglycémie :

Des hyperglycémies (de tous grades) ont été rapportées chez 9,4 % des patients traités par céritinib au cours des sept études cliniques ; 5,4 % des patients ont présenté des grades 3 ou 4. Une diminution de la posologie ou une interruption du traitement ont été nécessaires chez 1,4 % des patients, et un arrêt du traitement chez 0,1 % des patients. Le risque d'hyperglycémie était plus important chez les patients présentant un diabète sucré et/ou lors d'une utilisation concomitante de corticoïdes. Un suivi de la glycémie à jeun est requis avant le début du traitement par céritinib puis régulièrement si cliniquement indiqué. Un traitement antihyperglycémiant doit être instauré ou optimisé lorsque cela est justifié (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'homme. En cas de surdosage, des mesures générales de traitement symptomatique doivent être mises en place.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs (code ATC : L01XE28).

Mécanisme d'action :

Le céritinib est un inhibiteur oral puissant et hautement sélectif de l'ALK. Le céritinib inhibe l'autophosphorylation d'ALK, la phosphorylation induite par ALK des protéines de signalisation situées en aval et la prolifération des cellules cancéreuses ALK-dépendantes aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

La translocation du gène ALK détermine l'expression de la protéine de fusion et l'altération de la voie de signalisation d'ALK qui en résultent dans le CBNPC. Dans la majorité des cas de CBNPC, EML4 est le partenaire de translocation d'ALK ; ceci engendre une protéine de fusion EML4-ALK, dans laquelle le domaine protéine kinase d'ALK a fusionné avec l'extrémité N-terminale d'EML4. Le céritinib s'est avéré efficace contre l'activité d'EML4-ALK dans une lignée cellulaire de CBNPC (H2228), entraînant une inhibition de la prolifération cellulaire *in vitro* et une régression tumorale dans les xénogreffes dérivées de la lignée cellulaire H2228 chez la souris et le rat.

Efficacité et sécurité cliniques :

Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif non préalablement traités - Étude A2301 de phase 3 randomisée (ASCEND-4) :

L'efficacité et la sécurité de Zykadia pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif), qui n'ont pas préalablement reçu de traitement systémique anti-cancéreux (dont les inhibiteurs d'ALK) à l'exception de traitement néo-adjuvant ou adjuvant, ont été démontrées dans l'étude de phase 3 A2301, randomisée, en ouvert, internationale et multicentrique. Au total, 376 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 (stratification en fonction de l'indice de performance OMS, d'une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante antérieure et la présence ou l'absence de métastases cérébrales au moment de la sélection) pour recevoir soit le céritinib (750 mg par jour, à jeun) soit une chimiothérapie (choix à la discrétion de l'investigateur - pemetrexed [500 mg/m²] plus cisplatine [75 mg/m²] ou carboplatine [AUC 5-6] administré tous les 21 jours).

Les patients qui avaient effectué 4 cycles de chimiothérapie (phase d'induction) sans progression de la maladie avaient par la suite reçu du pemetrexed (500 mg/m²) en monothérapie de maintenance tous les 21 jours. Cent quatre-vingt-neuf (189) patients ont été randomisés dans le bras du céritinib et cent quatre-vingt-sept (187) dans le bras de la chimiothérapie.

L'âge médian était de 54 ans (intervalle : de 22 à 81 ans) ; 78,5 % des patients avaient moins de 65 ans. Un total de 57,4 % des patients étaient des femmes. 53,7 % de la population de l'étude était de type caucasien, 42,0 % asiatique, 1,6 % africain et 2,6 % d'autres origines ethniques. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (96,5 %) et n'avaient soit jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (92,0 %). Le statut de performance Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) était de 0/1/2 pour respectivement 37,0 %/56,4 %/6,4 % des patients, et 32,2 % avaient des métastases cérébrales à l'inclusion. 59,5 % des patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion n'avaient pas eu de radiothérapie cérébrale. Les patients avec des métastases du SNC (système nerveux central) symptomatiques qui étaient neurologiquement instables ou qui nécessitaient une augmentation des doses de stéroïdes au cours des 2 semaines précédant la sélection, ont été exclus de l'étude.

Les patients étaient autorisés à continuer le traitement qui leur avait été attribué dans l'étude en cas de progression, si l'investigateur estimait qu'il y avait un bénéfice clinique continu. Les patients randomisés dans le bras de la chimiothérapie pouvaient passer dans l'autre bras pour recevoir le céritinib en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST confirmée par le Comité de Revue Indépendant à l'Aveugle (CRIA). Cent cinq (105) des 145 patients (72,4 %) qui ont arrêté le traitement dans le bras de la chimiothérapie ont par la suite reçu un inhibiteur d'ALK comme premier traitement antinéoplasique. Parmi ces patients, 81 ont reçu du céritinib.

La durée de suivi médiane était de 19,7 mois (de la randomisation jusqu'à la date de cut-off).

L'étude a atteint son critère principal démontrant une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) évaluée par le CRIA (voir tableau 3 et figure 1). Le bénéfice obtenu en termes de SSP dans le bras du céritinib était similaire lorsqu'elle était évaluée par les investigateurs ainsi que dans les divers sous-groupes définis en fonction de l'âge, du genre, de l'origine ethnique, du statut tabagique, du statut de performance ECOG et du fardeau de la maladie.

Les données de survie globale (SG) n'étaient pas matures avec la survenue de 107 décès représentant approximativement 42,3 % des événements nécessaires pour l'analyse finale de la SG.

Les données d'efficacité de l'étude A2301 sont résumées dans le tableau 3, et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et la SG sont présentées dans les figures 1 et 2, respectivement.

Tableau 3. ASCEND-4 (Étude A2301) - Résultats d'efficacité chez les patients avec un CBNPC avancé ALK-positif non préalablement traités

	Céritinib (N = 189)	Chimiothérapie (N = 187)
Survie sans progression (selon le CRIA)		
Nombre d'évènements, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Médiane, mois[(d)] (IC à 95 %)	16,6 (12,6 ; 27,2)	8,1 (5,8 ; 11,1)
HR (IC à 95 %)[(a)]	0,55 (0,42 ; 0,73)	
Valeur de p[(b)]	< 0,001	
Survie globale[(c)]		
Nombre d'évènements, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Médiane, mois[(d)] (IC à 95 %)	NE (29,3 ; NE)	26,2 (22,8 ; NE)
Taux de SG à 24 mois[(d)] ; % (IC à 95 %)	70,6 (62,2 ; 77,5)	58,2 (47,6 ; 67,5)
HR (IC à 95 %)[(a)]	0,73 (0,50 ; 1,08)	
Valeur de p[(b)]	0,056	
Réponse tumorale (selon le CRIA)		
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	72,5 % (65,5 ; 78,7)	26,7 % (20,5 ; 33,7)
Durée de la réponse (selon le CRIA)		
Nombre de patients répondeurs	137	50
Médiane, mois[(d)] (IC à 95 %)	23,9 (16,6 ; NE)	11,1 (7,8 ; 16,4)
Taux de patients sans évènements à 18 mois[(d)] ; % (IC à 95 %)	59,0 (49,3 ; 67,4)	30,4 (14,1 ; 48,6)

HR = Hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; CRIA = Comité de revue indépendant en aveugle ; NE = non estimable.

a) Sur la base d'une analyse stratifiée d'un modèle de risques proportionnels de Cox.

b) Sur la base d'un test de log-rank stratifié.

c) L'analyse de l'OS n'a pas été ajustée par les effets du cross-over.

d) Estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1. ASCEND-4 (Étude A2301) - Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CRIA

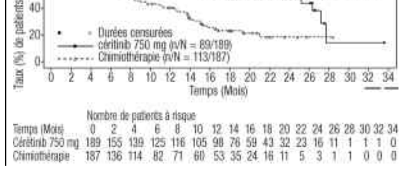

Figure 2. ASCEND-4 (Étude A2301) - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale en fonction du bras de traitement

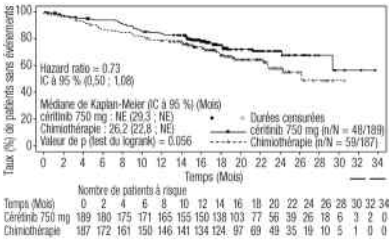

Les questionnaires de qualité de vie notés par les patients (Lung cancer symptom scale [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] et EQ-5D-5L) ont été complétés par au moins 80 % des patients dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie, pour tous les questionnaires et pour la plupart du temps aux moments prévus de l'étude.

Le céritinib a significativement prolongé le temps jusqu'à détérioration des symptômes d'intérêt spécifiques du cancer du poumon prédéfinis c'est-à-dire la toux, la douleur et la dyspnée (critère composite de la LCSS : HR = 0,61, IC à 95 % : 0,41 ; 0,90, temps jusqu'à la détérioration médian NE [IC à 95 % : 20,9 ; NE] dans le bras du céritinib contre 18,4 mois [13,9, NE] dans le bras de la chimiothérapie ; LC13 : HR = 0,48, IC à 95 % : 0,34 ; 0,69, temps jusqu'à la détérioration médian de 23,6 mois [IC à 95 % : 20,7 ; NE] dans le bras du céritinib contre 12,6 mois [IC à 95 % : 8,9 ; 14,9] dans le bras de la chimiothérapie).

Les patients recevant le céritinib ont montré des améliorations significatives par rapport à la chimiothérapie dans les mesures de Qualité de Vie générale et de l'état de santé (LCSS [p < 0,001], QLQ-C30, [p < 0,001] et index EQ-5D-5L [p < 0,001]).

Dans l'étude A2301, la réponse intracrânienne de 44 patients (22 patients dans le bras céritinib et 22 patients dans le bras chimiothérapie) dont les métastases cérébrales étaient mesurables à l'inclusion dans l'étude et évaluées par imagerie au moins une fois après le début de l'étude, a été évaluée par le CRIA de neuroradiologie selon les critères RECIST 1.1 modifié (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales). Le TRO intracrânien (TROI) était plus élevé dans le bras du céritinib (72,7 %, IC à 95 % : 49,8 ; 89,3) en comparaison au bras de la chimiothérapie (27,3 %, IC à 95 % : 10,7 ; 50,2).

La SSP médiane évaluée par le CRIA selon les critères RECIST 1.1 était plus longue dans le bras du céritinib par rapport au bras de la chimiothérapie pour les deux sous-groupes de patients avec métastases cérébrales et sans métastases cérébrales. La SSP médiane chez les patients avec des métastases cérébrales était de 10,7 mois (IC à 95 % : 8,1 ; 16,4) contre 6,7 mois (IC à 95 % : 4,1 ; 10,6) dans le bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR = 0,70 (IC à 95 % : 0,44 ; 1,12). La SSP médiane chez les patients sans métastases cérébrales était de 26,3 mois (IC à 95 % : 15,4 ; 27,7) contre 8,3 mois (IC à 95 % : 6,0 ; 13,7) dans le bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR = 0,48 (IC à 95 % : 0,33 ; 0,69).

Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif préalablement traités - Étude de phase 3, randomisée, A2303 (ASCEND-5) :

L'efficacité et la sécurité de Zykadia dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif ayant préalablement reçu un traitement par crizotinib, ont été démontrées dans l'étude A2303 de phase 3, en ouvert, randomisée, internationale et multicentrique.

Un total de 231 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif ayant préalablement reçu un traitement par crizotinib et par chimiothérapie (une ou deux lignes de traitement incluant un doublet de chimiothérapie base de platine) ont été inclus dans l'analyse. Cent quinze (115) patients ont été randomisés dans le bras de Zykadia et cent seize (116) ont été randomisés dans le bras de la chimiothérapie (recevant soit du pemetrexed soit du docétaxel). Soixante-treize (73) patients avaient reçu du docétaxel et 40 avaient reçu du pemetrexed. Dans le bras du céritinib, 115 patients ont été traités. L'âge médian était de 54,0 ans (intervalle : de 28 à 84 ans) ; 77,1 % des patients avaient moins de 65 ans. Un total de 55,8 % des patients étaient des femmes. 64,5 % de la population de l'étude étaient de type caucasien, 29,4 % asiatique, 0,4 % africain et 2,6 % d'autres origines ethniques. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (97,0 %) et n'avaient soit jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (96,1 %). Le statut de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) était 0/1/2 chez respectivement 46,3 %/47,6 %/6,1 % des patients, et 58,0 % des patients étaient atteints de métastases cérébrales à l'inclusion. Tous les patients avaient été préalablement traités par le crizotinib. Tous les patients, excepté un, avaient également été traités préalablement par une chimiothérapie (y compris un doublet à base de platine) et 11,3 % des patients dans le bras du céritinib et 12,1 % des patients dans le bras de la chimiothérapie avaient été préalablement traités par deux cycles de chimiothérapie pour traiter leur cancer avancé.

Les patients étaient autorisés à continuer le traitement qui leur avait été attribué dans l'étude en cas de progression si l'investigateur estimait qu'il y avait un bénéfice clinique continu. Les patients randomisés dans le bras de la chimiothérapie pouvaient passer dans l'autre bras pour recevoir Zykadia en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST et confirmée par le CRIA.

La durée de suivi médiane était de 16,5 mois (de la randomisation jusqu'à la date du cut-off).

L'étude a atteint son critère principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le CRIA avec une réduction du risque estimée à 51 % dans le bras du céritinib par rapport au bras de la chimiothérapie (voir tableau 4 et figure 3). Le bénéfice obtenu en termes de SSP dans le bras de Zykadia était similaire dans les divers sous-groupes définis en fonction de l'âge, du genre, de l'ethnie, du statut tabagique, du statut de performance ECOG, et de la présence de métastases cérébrales ou de la réponse préalable au crizotinib. Le bénéfice en terme de SSP était par ailleurs confirmé par l'évaluation de l'investigateur local, et par l'analyse du TRO et du TCM. Les données de la SG étaient immatures avec 48 évènements (41,7 %) dans le bras céritinib et 50 évènements (43,1 %) dans le bras de la chimiothérapie, correspondant approximativement à 50 % des évènements nécessaires pour l'analyse finale de la SG. De plus, 81 patients (69,8 %) du bras de la chimiothérapie ont par la suite reçu Zykadia comme premier traitement antinéoplasique après l'arrêt du traitement de l'étude.

Les données d'efficacité de l'étude A2303 sont résumées dans le tableau 4, et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et la SG sont représentées respectivement dans les figures 3 et 4.

Tableau 4. ASCEND-5 (Étude A2303) - Résultats d'efficacité chez les patients présentant un CBNPC métastatique ou avancé ALK-positif préalablement traité

	Céritinib (N = 115)	Chimiothérapie (N = 116)
Durée de survie Médiane (mois) (min-max)	16,5 (2,8-30,9)	
Survie sans progression (selon le CRIA)		
Nombre d'évènements, n (%)	83 (72,2)	89 (76,7)
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,4 (4,1 ; 6,9)	1,6 (1,4 ; 2,8)
HR (IC à 95 %)[(a)]	0,49 (0,36 ; 0,67)	
Valeur de p[(b)]	< 0,001	
Survie globale[(c)]		
Nombre d'évènements, n (%)	48 (41,7)	50 (43,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	18,1 (13,4 ; 23,9)	20,1 (11,9 ; 25,1)
HR (IC à 95 %)[(a)]	1,00 (0,67 ; 1,49)	
Valeur de p[(b)]	0,496	
Réponse tumorale (selon le CRIA)		
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	39,1 % (30,2 ; 48,7)	6,9 % (3,0 ; 13,1)
Durée de réponse		
Nombre de patients répondeurs	45	8
Médiane, mois[(d)] (IC à 95 %)	6,9 (5,4 ; 8,9)	8,3 (3,5 ; NE)
Taux estimé de patients sans évènements à 9 mois[(d)] (IC à 95 %)	31,5 % (16,7 ; 47,3)	45,7 % (6,9 ; 79,5)

HR = Hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; CRIA = Comité de revue indépendant en aveugle ; NE = non estimable.

a) Sur la base d'une analyse stratifiée d'un modèle de risques proportionnels de Cox.

b) Sur la base d'un test de log-rank stratifié.

c) L'analyse de l'OS n'a pas été ajustée par les effets du cross-over.

d) Estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 3. ASCEND-5 (Étude A2303) - Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CRIA

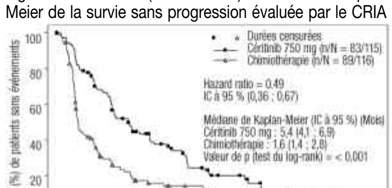

Figure 4. ASCEND-5 (Étude A2303) - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale en fonction du bras de traitement

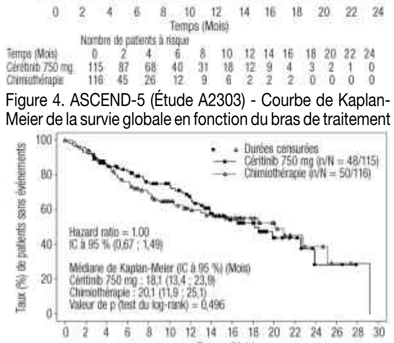

Les questionnaires de qualité de vie notés par les patients ont été collectés en utilisant les échelles EORTC QLQ C30/LC13, LCSS et EQ-5D-5L. Dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie au moins 75 % des patients ont complété les questionnaires LCSS et pour la plupart aux moments prévus de l'étude. Des améliorations significatives ont été rapportées pour la majorité des symptômes spécifiques au cancer du poumon pour Zykadia en comparaison à la chimiothérapie (quatre des six scores de symptômes LCSS et 10 des 12 scores de symptômes QLQ-LC13). Le céritinib a significativement prolongé le temps jusqu'à détérioration des symptômes d'intérêt spécifiques du cancer du poumon c'est-à-dire la toux, la douleur et la dyspnée (critère composite de la LCSS : HR = 0,40, IC à 95 % : 0,25 ; 0,65, temps jusqu'à la détérioration médian de 18,0 mois [IC à 95 % : 13,4 ; NE] dans le bras du céritinib contre 4,4 mois [IC à 95 % : 1,6 ; 8,6] dans le bras de la chimiothérapie ; LC13 : HR = 0,34, IC à 95 % : 0,22 ; 0,52, temps jusqu'à la détérioration médian de 11,1 mois [IC à 95 % : 7,1 ; 14,2] dans bras du céritinib contre 2,1 mois [IC à 95 % : 1,0 ; 5,6] dans le bras de la chimiothérapie). Le questionnaire EQ-5D a montré une amélioration significative de l'état de santé global pour Zykadia en comparaison à la chimiothérapie.

Dans l'étude A2303, la réponse intracrânienne a été évaluée par le CRIA de neuroradiologie selon les critères modifiés RECIST 1.1 (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales) chez 133 patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude (66 patients dans le bras Zykadia et 67 patients dans le bras de la chimiothérapie). Le TRO intracrânien (TROI) était plus élevé dans le bras du céritinib (35,3 %, IC à 95 % : 14,2 : 61,7) en comparaison au bras de la chimiothérapie (5,0 %, IC à 95 % : 0,1 ; 24,9) chez les patients avec une atteinte cérébrale mesurable et pour lesquels la maladie a été évaluée au début de l'étude et au moins une fois après le début de l'étude. La SSP médiane évaluée par le CRIA selon les critères RECIST 1.1 était plus longue dans le bras du céritinib comparé au bras de la chimiothérapie dans les deux sous-groupes de patients avec et sans métastases cérébrales. La SSP médiane chez les patients avec des métastases cérébrales était de 4,4 mois (IC à 95 % : 3,4 ; 6,2) contre 1,5 mois (IC à 95 % : 1,3 ; 1,8) dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR = 0,54 (IC à 95 % : 0,36 ; 0,80). La SSP médiane chez les patients sans métastases cérébrales était de 8,3 mois (IC à 95 % : 4,1 ; 14,0) contre 2,8 mois (IC à 95 % : 1,4 ; 4,1) dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR = 0,41 (IC à 95 % : 0,24 ; 0,69).

Études à simple bras unique X2101 et A2201 :

L'utilisation de Zykadia dans le traitement du CBNPC ALK-positif préalablement traité par un inhibiteur ALK a fait l'objet de deux études de phase 1/2, internationales, multicentriques, en ouvert et à bras unique (étude X2101 et étude A2201).

Dans l'étude X2101 un total de 246 patients atteints d'un CBNPC ALK-positif ont été traités par Zykadia à une dose de 750 mg : 163 d'entre eux avaient préalablement été traités par un inhibiteur ALK et 83 n'avaient jamais reçu d'inhibiteur ALK. Chez les 163 patients présentant un CBNPC ALK positif préalablement traités par un inhibiteur ALK, l'âge médian était de 52 ans (intervalle : 24 - 80 ans) ; 86,5 % des patients avaient moins de 65 ans et les femmes représentaient 54 % des patients. La majorité des patients était de type caucasien (66,3 %) ou asiatique (28,8 %). 93,3 % présentait un adénocarcinome, 96,9 % étaient d'anciens fumeurs ou n'avaient jamais fumé. Tous les patients avaient reçu antérieurement au moins une ligne de traitement avant l'inclusion dans l'étude, et 84,0 % deux lignes ou plus.

L'étude A2201 a concerné 140 patients qui avaient préalablement reçu 1 à 3 lignes de chimiothérapie suivie(s) d'un traitement par crizotinib, et qui avaient progressé sous crizotinib. L'âge médian était de 51 ans (intervalle : 29 - 80 ans) et 87,1 % des patients avaient moins de 65 ans et les femmes représentaient 50,0 %. La majorité des patients était de type caucasien (60,0 %) ou asiatique (37,9 %). 92,1 % des patients présentait un adénocarcinome.

Le tableau 5 résume les principales données d'efficacité des deux études. Les données finales de survie globale (SG) sont présentées pour l'étude A2201. Pour l'étude X2101, les données de SG n'étaient pas encore matures au moment de l'analyse.

Tableau 5. CBNPC ALK-positif avancé - synthèse des données d'efficacité des études X2101 et A2201

	Étude X2101 céritinib 750 mg N = 163	Étude A2201 céritinib 750 mg N = 140
Durée du suivi Médiane (mois) (min-max)	10,2 (0,1-24,1)	14,1 (0,1-35,5)
Taux de réponse objective		
Selon l'investigateur (IC à 95 %) :	56,4 (48,5-64,2)	40,7 (32,5-49,3)
Selon le CRIA (IC à 95 %)	46,0 (38,2-54,0)	35,7 (27,8-44,2)
*Durée de la réponse **		
Selon l'investigateur (mois, IC à 95 %) :	8,3 (6,8-9,7)	10,6 (7,4-14,7)
Selon le CRIA (mois, IC à 95 %) :	8,8 (6,0-13,1)	12,9 (9,3-18,4)
Survie sans progression		
Selon l'investigateur (mois, IC à 95 %) :	6,9 (5,6-8,7)	5,8 (5,4-7,6)
Selon le CRIA (mois, IC à 95 %) :	7,0 (5,7-8,7)	7,4 (5,6-10,9)
Survie globale (mois, IC à 95 %)	16,7 (14,8-NE)	15,6 (13,6-24,2)

NE = non estimable.

Étude X2101 : réponses évaluées selon les critères RECIST 1.0.

Étude A2201 : réponses évaluées selon les critères RECIST 1.1.

* Inclut uniquement les patients ayant présenté une RC ou RP confirmée.

Dans les études X2101 et A2201, 60,1 % et 71,4 % des patients, respectivement, présentaient des métastases cérébrales. Le TRO, la DR et la SSP (selon l'évaluation du CRIA) chez les patients avec des métastases à l'inclusion étaient comparables à ceux rapportés dans l'ensemble de la population de ces études.

Histologie autre qu'un adénocarcinome :

Les informations disponibles sur les patients atteints d'un CBNPC ALK-positif d'histologie autre qu'un adénocarcinome sont limitées.

Patients âgés :

Il y a peu de données d'efficacité chez les patients âgés. Aucune donnée d'efficacité n'est disponible chez les patients de plus de 85 ans.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zykadia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du poumon (à petites cellules et non à petites cellules) (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) de céritinib sont atteints environ 4 à 6 heures après l'administration par voie orale. Le taux d'absorption après administration par voie orale a été estimé à au moins 25 %, d'après le pourcentage de métabolites retrouvés dans les fèces. La biodisponibilité absolue du céritinib n'a pas été déterminée.

L'exposition systémique au céritinib augmente lorsque celui-ci est pris avec des aliments. Les valeurs de l'ASC_{inf} du céritinib ont été supérieures d'environ 58 % et 73 % (et celles de la C_{max} d'environ 43 % et 41 %) lorsque celui-ci a été administré avec un repas pauvre en lipides et un repas riche en graisses, respectivement. Il n'y a pas d'information sur l'effet précis de la nourriture en cas de prise de nourriture 1 heure après l'administration de céritinib.

Après l'administration d'une dose unique de céritinib par voie orale, l'exposition plasmatique au céritinib, représentée par C_{max} et ASC_t, a augmenté proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 50 à 750 mg. En revanche, la concentration pré-dose (C_{min}) après une administration quotidienne répétée semblait augmenter de façon plus que proportionnelle à la dose.

Distribution :

In vitro, la liaison du céritinib aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %, quelle que soit la concentration, pour des concentrations allant de 50 ng/ml à 10 000 ng/ml. Par ailleurs, le céritinib montre une distribution légèrement plus importante dans les érythrocytes que dans le plasma, avec un rapport moyen sang/plasma *in vitro* de 1,35. Les études *in vitro* suggèrent que le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), mais pas de la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ni de la protéine MRP2 (Multi-Resistance Protein 2). *In vitro*, la perméabilité passive apparente du céritinib s'est avérée faible.

Chez le rat, le céritinib traverse la barrière hématoencéphalique intacte avec un rapport d'exposition cerveau/sang (ASC_{inf}) d'environ 15 %. Aucune donnée n'est disponible sur le rapport d'exposition cerveau/sang chez l'homme.

Biotransformation :

Les études *in vitro* ont montré que le CYP3A était la principale enzyme impliquée dans la clairance métabolique du céritinib.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 750 mg de céritinib radioactif, le céritinib était le principal composant circulant dans le plasma humain. Au total, 11 métabolites étaient en circulation dans le plasma à de faibles concentrations, avec une contribution moyenne à l'ASC de la radioactivité $\leqslant$ 2,3 % pour chaque métabolite. Les principales voies de biotransformation identifiées chez les sujets sains étaient la mono-oxygénation, l'O-désalkylation et la N-formylation. Les voies de biotransformation secondaires impliquant les produits primaires de la biotransformation étaient la glucuronidation et la déshydrogénation. L'ajout d'un groupement thiol au céritinib O-désalkylé a également été observé.

Élimination :

Après l'administration de doses uniques de céritinib par voie orale, la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique terminale apparente ($T_{½}$) du céritinib se situait entre 31 et 41 heures sur l'intervalle de doses allant de 400 à 750 mg. Après l'administration quotidienne de céritinib par voie orale, l'état d'équilibre est

atteint en 15 jours environ puis reste stable, avec une moyenne géométrique du rapport d'accumulation de 6,2 après 3 semaines d'administration quotidienne. La moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) du céritinib était plus basse à l'état d'équilibre (33,2 litres/heure) après administration par voie orale d'une dose quotidienne de 750 mg qu'après administration par voie orale d'une dose unique de 750 mg (88,5 litres/heure), ce qui laisse penser que la pharmacocinétique du céritinib n'est pas linéaire dans le temps.
Le céritinib et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces. En moyenne, 68 % d'une dose de céritinib administrée par voie orale se retrouvent dans les fèces sous forme inchangée. Seulement 1,3 % de la dose administrée par voie orale se retrouve dans les urines.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données disponibles indiquent que le céritinib est principalement éliminé par le foie. Par conséquent, une insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de céritinib.
Dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur 140 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ⩽ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et n'importe quel taux d'ASAT) et 832 patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale ⩽ LSN et ASAT ⩽ LSN), l'exposition au céritinib était similaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux présentant une fonction hépatique normale. D'après les résultats de cette analyse pharmacocinétique de population, il n'est pas recommandé d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. La pharmacocinétique du céritinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. L'utilisation du céritinib n'est pas recommandée chez ces patients (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance rénale :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les données disponibles suggèrent que l'élimination du céritinib par les reins est négligeable (1,3 % d'une dose unique administrée par voie orale).
Dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur 345 patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à < 90 ml/min), 82 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CLcr de 30 à < 60 ml/min) et 546 patients présentant une fonction rénale normale (CLcr ⩾ 90 ml/min), l'exposition au céritinib était similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et ceux présentant une fonction rénale normale, ce qui suggère qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min) n'ont pas été inclus dans les études cliniques de Zykadia (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique :

Des analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucune influence cliniquement significative sur l'exposition au céritinib.

Électrophysiologie cardiaque :

Le risque d'allongement de l'intervalle QT dû au céritinib a été évalué dans quatre études cliniques menées avec Zykadia. Des ECG en série ont été réalisés après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du céritinib sur l'intervalle QT. Une analyse centralisée des données d'ECG a mis en évidence l'apparition d'un intervalle QTc > 500 ms chez 12 patients (1,3 %). 58 patients (6,3 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence. Une analyse de tendance centrale des données d'intervalle QTc à des concentrations moyennes à l'état d'équilibre issues de l'étude A2301, a montré que la borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % pour l'allongement de l'intervalle QTc était de 15,3 ms avec 750 mg de Zykadia par rapport à l'inclusion. Une analyse pharmacocinétique suggère que le céritinib entraîne un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de pharmacologie de sécurité indiquent que le céritinib est peu susceptible de perturber les fonctions vitales du système respiratoire et du système nerveux central. Les données *in vitro* montrent que la CI50 pour l'effet inhibiteur du céritinib sur le canal potassique hERG était de 0,4 micromolaire. Une étude de télémétrie *in vivo* réalisée sur 4 singes a mis en évidence un faible allongement de l'intervalle QT chez l'un des animaux après administration de la plus forte dose de céritinib.
Les études d'ECG réalisées chez le singe après 4 ou 13 semaines d'administration de céritinib n'ont pas montré d'allongement de l'intervalle QT ni de tracés ECG anormaux.
Le test du micronoyau réalisé sur des cellules TK6 était positif. Aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité n'a été observé au cours des autres études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* menées avec le céritinib. Par conséquent, aucun risque génotoxique n'est attendu chez l'Homme.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le céritinib.
Les études de reprotoxicité (c'est-à-dire les études portant sur le développement embryo-fœtal) réalisées chez la rate et la lapine gravides n'ont pas mis en évidence d'effet fœtotoxique ou tératogène après administration de céritinib pendant l'organogenèse. Toutefois, l'exposition plasmatique de la mère était inférieure à celle observée à la dose recommandée de 750 mg lors des essais cliniques. Aucune étude non clinique formelle portant sur les effets potentiels du céritinib sur la fertilité n'a été réalisée.
La principale toxicité liée à l'administration de céritinib chez le rat et le singe a été une inflammation des voies biliaires extra-hépatiques accompagnée d'une augmentation du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique. A des doses plus élevées, l'inflammation mixte cellulaire et neutrophilique des voies biliaires extra-hépatiques s'est propagée au pancréas et/ou au duodénum. Une toxicité gastro-intestinale a été observée chez les deux espèces, caractérisée par une perte de poids, une diminution de la prise alimentaire, des vomissements (chez le singe), des diarrhées et, à des doses élevées, par des lésions histopathologiques comprenant une érosion, une inflammation des muqueuses et la présence de macrophages spumeux dans les cryptes et la sous-muqueuse duodénales. Une atteinte hépatique a également été observée chez les deux espèces, à des expositions à peu près équivalentes à l'exposition clinique obtenue à la dose recommandée de 750 mg, avec notamment une élévation minime des transaminases hépatiques chez quelques animaux et une vacuolisation de l'épithélium des voies biliaires intrahépatiques. Des macrophages alvéolaires spumeux (phospholipidose confirmée) ont été observés dans les poumons des rats mais pas des singes, et les ganglions lymphatiques des rats et des singes présentaient des amas de macrophages. Les organes cibles ont montré une récupération partielle à complète.
Des effets sur la thyroïde ont été observés chez le rat (légères augmentations des concentrations de thyréostimuline et de triiodothyronine/thyroxine T3/T4 sans corrélation microscopique) et chez le singe (déplétion de la colloïde chez les mâles dans une étude de 4 semaines et hyperplasie diffuse des cellules folliculaires avec augmentation de la thyréostimuline chez un singe sous haute dose dans une étude de 13 semaines). Dans la mesure où ces effets non cliniques ont été légers, variables et contradictoires, la relation entre le céritinib et les changements survenus dans la glande thyroïde chez les animaux est incertaine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU /1/15/999/001 ; CIP 3400930015698 (2015, RCP rév 26.07.17).
Prix : 4910,77 € (150 comprimés).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 11.08.17 dans l'indication : « en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes ».
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

ZYLORIC ® 100, 200, 300

allopurinol

L'allopurinol peut provoquer des toxidermies graves, incluant des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson et des syndromes de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Elles peuvent se manifester par des éruptions cutanées. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, mais le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement.
Il convient de rappeler aux patients traités par l'allopurinol qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, érosion cutanée), l'allopurinol doit immédiatement être arrêté et qu'un avis médical doit être pris.

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé à 100 mg (gravé Z1 ; blanc), *à 200 mg* (gravé Z2 ; blanc), *à 300 mg* (gravé Z3 ; blanc) : Étuis de 28, sous plaquettes thermoformées.
Modèles hospitaliers : Étuis de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*

Allopurinol (DCI) .... 100 mg
ou 200 mg
ou 300 mg

Excipients (communs) : lactose, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

- Traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène).
- Traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale.
- Traitement des hyperuricuries et hyperuraturies.
- Traitement et prévention de la lithiase urique.
- Prévention des récidives de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidique et calcique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie usuelle doit être déterminée en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée.
Afin de limiter le risque de toxidermie grave, le traitement doit être débuté à une posologie initiale de 100 mg/jour, qui sera progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois jusqu'à atteindre la dose permettant le maintien de l'uricémie en dessous de 420 µmol/l (70 mg/l).
Chez l'adulte, la posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/kg/jour, soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés, ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères.
Chez l'enfant, la posologie usuelle varie de 10 à 20 mg/kg/jour sans dépasser la dose de 400 mg par jour fractionnée en 3 prises.
Insuffisants rénaux : Il est recommandé, avant la prescription, de rechercher une insuffisance rénale, notamment chez le sujet âgé.
La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
80 < Clcr < 100 ml/min	300 mg/j
40 < Clcr < 80 ml/min	200 mg/j
20 < Clcr < 40 ml/min	100 mg/j
Clcr < 20 ml/min	100 mg/1 jour sur 2

La posologie doit être ajustée de façon à maintenir l'uricémie dans la zone souhaitée.
Dialyse : Chez l'insuffisant rénal dialysé, la prescription d'allopurinol est généralement inutile du fait de l'épuration d'acide urique par la dialyse. Dans des cas exceptionnels où ce traitement apparaît cependant nécessaire, l'allopurinol pourra être donné à la fin des séances d'hémodialyse sans dépasser la dose de 200 mg par séance.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, après les repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'allopurinol ou à l'un des excipients.
- Enfant de moins de 6 ans (contre-indication liée à la forme pharmaceutique).
- Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

L'hyperuricémie asymptomatique n'est pas une indication au traitement par allopurinol.

Les réactions cutanées peuvent être graves. Elles peuvent se manifester par des éruptions prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses. Ces réactions surviennent habituellement dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement.
En cas de survenue d'une éruption cutanée grave ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, bulles, érosion cutanée), l'allopurinol doit immédiatement être arrêté et sa reprise est définitivement contre-indiquée ; ceci afin d'éviter la survenue de réactions rares mais graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (cf Effets indésirables).
Le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) est rare et peut être fatal. Ce syndrome associe à divers degrés fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique (de rares cas d'hépatite granulomateuse isolée ont été signalés), atteinte de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il peut survenir à n'importe quel moment du traitement, mais le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement. Il survient notamment chez les sujets pour lesquels une adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine n'a pas été effectuée (sujets âgés et insuffisants rénaux). Il doit être recherché chez tout patient présentant un ou plusieurs des signes cités.
Ce syndrome impose l'arrêt du traitement et contre-indique formellement sa reprise. L'arrêt du traitement est une condition essentielle à une évolution favorable en quelques semaines.
En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ne jamais commencer un traitement par l'allopurinol lors d'une crise aiguë de goutte.
- Chez les patients atteints de goutte, un traitement par AINS à faibles doses quotidiennes ou par la colchicine (0,5 mg à 1 mg par jour, selon l'état de la fonction rénale) doit être systématiquement associé à l'allopurinol durant les 6 premiers mois de traitement, afin d'éviter le déclenchement d'une crise aiguë. Pour certains patients, cette prophylaxie peut être maintenue au-delà, jusqu'à disparition des tophus.
- L'uricémie doit être vérifiée à intervalles réguliers.
- Chez les patients atteints de syndrome de Lesch-Nyhan ou de lymphome, une diurèse abondante sera assurée afin d'éviter la survenue de lithiase xanthique.
- Chez les patients atteints d'hémopathies malignes, il est recommandé de corriger l'hyperuricémie existante avant d'initier le traitement par les cytotoxiques.
- Une attention particulière est recommandée chez les insuffisants rénaux en raison de la fréquence accrue des effets indésirables (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Déconseillées :

- Vidarabine : risque accru de troubles neurologiques (tremblements, confusion), par inhibition partielle du métabolisme de l'antiviral.
- Azathioprine, mercaptopurine (cytostastiques-antimétabolites) : insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave (surdosage par diminution du métabolisme hépatique des antimétabolites). Surveillance hématologique renforcée et adaptation de la posologie des antimétabolites (réduction d'au moins la moitié de la posologie de l'azathioprine).
- Didanosine : augmentation des concentrations plasmatiques de didanosine et de ses effets indésirables.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.
- Chlorpropamide : risque d'hypoglycémie sévère chez l'insuffisant rénal (augmentation parfois importante de la demi-vie du chlorpropamide par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale).
  Renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du chlorpropamide pendant le traitement par l'allopurinol.
- Théophylline (et par extrapolation, aminophylline) : en cas de posologies élevées en allopurinol, augmentation de la concentration plasmatique de théophylline par inhibition de son métabolisme. Surveillance clinique et contrôle de la théophyllinémie jusqu'à 2 ou 3 semaines après la mise en route du traitement par l'allopurinol ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie pendant le traitement par l'allopurinol.

A prendre en compte :

- Pénicillines A : risque accru de réactions cutanées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une espèce et à doses élevées.
Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'allopurinol lorsqu'il est administré en cours de grossesse.
Une élévation de l'acide urique est fréquemment observée au cours des toxémies gravidiques mais ne nécessite pas de traitement spécifique.
En conséquence, l'utilisation de l'allopurinol est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

ALLAITEMENT :

Ce médicament passe en quantité non négligeable dans le lait maternel. Il est donc contre-indiqué en cas d'allaitement.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de la survenue possible de vertiges.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence de ces effets indésirables a été établie à partir des données post-marketing.
Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent : ⩾ 1/10 (⩾ 10 %) ; fréquent : ⩾ 1/100 et < 1/10 (⩾ 1 % et < 10 %) ; peu fréquent : ⩾ 1/1000 et < 1/100 (⩾ 0,1 % et < 1 %) ; rare :

⩾ 1/10 000 et < 1/1000 (⩾ 0,01 % et < 0,1 %) ; très rare : < 1/10 000 (< 0,01 %).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Rare : thrombocytopénie, agranulocytose, leucopénie, anémie, pancytopénie.
- Très rare : aplasie médullaire.

Ces manifestations ont été rapportées en particulier chez des patients ayant une insuffisance rénale.

Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité généralisée.
  Le syndrome d'hypersensibilité généralisée associe à divers degrés, fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il est rare et peut être fatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
  Des chocs anaphylactiques ont été très rarement rapportés, le plus souvent chez les patients ayant déjà développé une réaction allergique lors d'une prise antérieure d'allopurinol.
  L'allopurinol doit immédiatement et définitivement être arrêté.
- Très rare : lymphadénopathies angio-immunoblastiques. Elles semblent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux :
- Très rare : neuropathies périphériques, céphalées.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Très rare : vertiges.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : épigastralgie, nausées, diarrhées, vomissements.
  Ces troubles sont très rarement assez importants pour obliger à interrompre le traitement. Ils peuvent être évités en absorbant le médicament après le repas.
- Très rare : stomatites.

Affections hépatobiliaires :
- Peu fréquent : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, hépatites (incluant nécrose hépatique et hépatite granulomateuse) parfois en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
- Fréquent : éruptions cutanées prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS ou réaction d'hypersensibilisé généralisée. Le DRESS associe à divers degrés fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il est rare et peut être fatal (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Lorsque de telles réactions se produisent, l'allopurinol doit immédiatement et définitivement être arrêté.
  Des études pharmacogénétiques rétrospectives réalisées chez des patients chinois (ethnie « Han »), japonais, thaïlandais et européens ont mis en évidence une association significative entre le portage de l'allèle HLA B*5801 et le risque de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Le portage de cet allèle est de 20 à 30 % dans la population chinoise (ethnie « Han »), africaine et indienne. Chez les personnes d'origine européenne et japonaise, ce portage n'est que de 1 à 2 %.
  Compte tenu de sa faible valeur prédictive positive, la réalisation du test génétique à la recherche de l'allèle HLA B*5801 avant l'instauration d'un traitement par allopurinol ne peut toutefois être recommandé.
- Très rare : érythèmes pigmentés fixes, alopécie.

Affections musculosquelettiques :
- L'administration de l'allopurinol, comme celle de tous les hypo-uricémiants, peut provoquer en début de traitement des accès de goutte, d'où la nécessité d'associer la colchicine ou un AINS à faible dose en début de traitement chez les goutteux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Rare : fièvre. La fièvre a été rapportée en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Symptomatologie : Pour des doses allant jusqu'à 20 g, les symptômes suivants, évoluant favorablement après traitement, ont été notés : nausées, vomissements, diarrhées, vertiges et, dans un cas, lombalgies avec oligurie.
Traitement : Traitement hospitalier en milieu spécialisé. Assurer une diurèse abondante pour augmenter l'élimination de l'allopurinol et de son métabolite. L'allopurinol et l'oxypurinol sont dialysables.

PP PHARMACODYNAMIE
Inhibiteur de la synthèse d'acide urique (code ATC : M04AA01 : muscle et squelette).
L'allopurinol est un uricofreinateur : il empêche la formation d'acide urique. Il inhibe la xanthine-oxydase, qui est une enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique : il diminue l'uricémie et l'uraturie.
L'allopurinol est également un substrat pour la xanthine-oxydase qui le métabolise en oxypurinol, lui-même inhibiteur de cette enzyme. Il est responsable, en grande partie, de l'effet thérapeutique de l'allopurinol.
L'allopurinol est un puissant hypo-uricémiant. Après administration, l'uricémie s'abaisse en 24 à 48 heures. La prise quotidienne d'allopurinol entraîne une chute maximale de l'uricémie au bout de deux semaines environ. En cas d'arrêt du traitement, l'uricémie remonte à sa valeur antérieure au bout de 7 à 10 jours, d'où la nécessité de poursuivre le traitement sans interruption.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après absorption gastro-intestinale rapide mais incomplète, l'allopurinol est métabolisé, en majeure partie, en oxypurinol ; le pourcentage d'allopurinol absorbé qui est oxydé en oxypurinol est fonction inverse du dosage. Les demi-vies plasmatiques de l'allopurinol et de l'oxypurinol sont respectivement d'environ 1 et 20 heures. L'élimination est essentiellement rénale.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 4 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM 3400932598335 (1967/97, RCP rév 24.12.12) 28 cp à 100 mg.
3400931155546 (1967/97, RCP rév 24.12.12) 100 cp à 100 mg.
3400932727278 (1984, RCP rév 24.12.12) 28 cp à 200 mg.
3400956007332 (1996, RCP rév 24.12.12) 100 cp à 200 mg.
3400932229598 (1978, RCP rév 24.12.12) 28 cp à 300 mg.
3400932229710 (1978, RCP rév 24.12.12) 100 cp à 300 mg.
Mis sur le marché respectivement en 1968, 1985 et 1980.
Prix : 1,21 € (28 comprimés à 100 mg).
1,75 € (28 comprimés à 200 mg).
2,14 € (28 comprimés à 300 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

ZYMAD ® 80 000 UI et 200 000 UI solution buvable en ampoules
colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Solution buvable à 80 000 UI et 200 000 UI : 2 ml en ampoules de 5 ml avec pointe autocassable, boîtes unitaires.

COMPOSITION
	p amp
Colécalciférol * (DCI)	80 000 UI
	ou 200 000 UI

Excipients : huile essentielle d'orange douce, huile d'olive raffinée pour préparations injectables, glycérides polyglycolysés insaturés (solution à 80 000 UI), macrogolglycérides oléiques (solution à 200 000 UI).
* Ou vitamine D3.

DC INDICATIONS
Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Solution buvable en ampoule à 80 000 UI :
Adulte et sujet âgé :
Prophylaxie :
1 ampoule tous les 2 à 3 mois.
Traitement :
1-2 ampoules/mois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus, sans dépasser 600 000 UI par an.
Femme enceinte :
1 ampoule en une seule prise au 6e ou 7e mois de la grossesse.
Population pédiatrique :
Prophylaxie :
Sa mise en œuvre est impérative chez tous les nourrissons et les jeunes enfants (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) en raison de :
- l'exposition insuffisante au soleil,
- la faible teneur des aliments en vitamine D.

Il est généralement recommandé d'assurer une supplémentation en vitamine D tout au long de la croissance.
- Prématuré : il est préférable d'administrer des doses quotidiennes en gouttes.
- Nourrissons de 0 à 18 mois :
  - avec lait enrichi en vitamine D : 1 ampoule tous les 3 à 4 mois ;
  - allaité ou sans lait enrichi en vitamine D : 1 ampoule tous les 2 à 3 mois.
- 18 mois à la fin de l'adolescence : 1 ampoule tous les 2 à 3 mois en période hivernale.

En présence de risques particuliers (tels que forte pigmentation cutanée, absence d'exposition au soleil, malabsorption digestive, insuffisance rénale, traitement antiépileptique, obésité...), il peut être justifié de poursuivre la supplémentation toute l'année ou d'augmenter les doses dans certaines situations pathologiques.
Traitement :
2 ampoules, renouvelable 1 fois à 6 mois.
Solution buvable en ampoule à 200 000 UI :
Adulte et sujet âgé :
Prophylaxie :
1 ampoule tous les 6 mois.
Traitement :
1 ampoule renouvelable 1 à 2 fois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus, sans dépasser 600 000 UI par an.
Population pédiatrique :
Prophylaxie :
Sa mise en œuvre est impérative chez tous les nourrissons de 0 à 18 mois pris en période hivernale chez les enfants jusqu'à 5 ans révolus (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) en raison :
- d'une exposition insuffisante au soleil,
- d'une alimentation à faible teneur en vitamine D.

Il est généralement recommandé d'assurer une supplémentation en vitamine D chez les enfants et les adolescents tout au long de la croissance.
- Prématuré : il est préférable d'administrer des doses quotidiennes en gouttes.
- De 0 à 18 mois : allaité ou sans lait enrichi en vitamine D, ou chez l'enfant à peau pigmentée : 1 ampoule tous les 6 mois.
- De 18 mois à la fin de l'adolescence : 1 ampoule au début de l'hiver.

En présence de risques particuliers (tels que forte pigmentation cutanée, absence d'exposition au soleil, malabsorption digestive, insuffisance rénale, traitement antiépileptique, obésité...), il peut être justifié de poursuivre la supplémentation toute l'année ou d'augmenter les doses dans certaines situations pathologiques.
Traitement :
1 ampoule renouvelable 1 fois sur 6 mois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus.
MODE D'ADMINISTRATION :
Voie orale.
Le contenu de l'ampoule peut être pris pur dans une petite cuillère ou mélangé dans un aliment liquide ou semi-liquide.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.
- Hypervitaminose D.
- Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association avec un traitement contenant déjà cette vitamine ou en cas d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D.
- Dans des indications nécessitant des doses fortes et répétées, surveiller la calciurie et la calcémie, et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 106 mg/l (2,65 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 300 mg/24 h chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant.

DC INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par inducteurs. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.
- Rifampicine : diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

A prendre en compte :
- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite à une dose adaptée pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, le dosage à 200 000 UI ne convient pas à la femme enceinte.
Cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables de Zymad sont listés selon la classification MedDRA par classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquence indéterminée : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème.
Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE
Signes cliniques :
Ce sont les signes associés à l'hypercalcémie.
- Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance.
- Nausées, vomissements.
- Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- Hypertension artérielle.
- Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- Insuffisance rénale.

Signes biologiques :
Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, concentration basse en hormone parathyroïdienne et élevée en 25-hydroxyvitamine D.
Conduite à tenir :
Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : Vitamine D et analogues (code ATC : A11CC05).
Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation et régule le remodelage osseux.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.
Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.
Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est le témoin circulant du statut vitaminique et des réserves. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions très largement supérieures à l'exposition maximale préconisée en usage thérapeutique chez l'Homme.
Une étude de génotoxicité sur *Salmonella typhimurium* s'est révélée négative.
Deux études de cancérogenèse chez le rat ont montré une possible relation entre une consommation chronique de fortes doses de vitamine D3 et une augmentation de l'incidence de phéochromocytome.
Des études d'embryotoxicité et de tératogénicité ont montré :
- Une dégénérescence des cellules musculaires lisses chez le porc.
- Une diminution des propriétés élastiques et contractiles de l'aorte chez le rat.
- Une diminution du nombre et du poids moyen des portées ainsi que du temps de gestation chez la souris albinos.

Des études de toxicité à doses répétées chez l'animal ont montré une minéralisation étendue des tissus mous, en particulier des reins, des poumons et du myocarde.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE II
AMM 3400935358134 (2000, RCP rév 20.07.17) amp 80 000 UI.
3400935849649 (2002, RCP rév 20.07.17) amp 200 000 UI.
Prix : 1,25 € (1 ampoule à 80 000 UI).
1,25 € (1 ampoule à 200 000 UI).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ZYMAD ® 10 000 UI/ml solution buvable en gouttes

colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes à 10 000 UI/ml : Flacon de 10 ml muni d'un compte-gouttes (333 gouttes/flacon) et d'un bouchon sécurité-enfant, boîte unitaire.

COMPOSITION *p gte*

Colécalciférol * (DCI) .... 300 UI

Excipients : huile essentielle d'orange douce, huile d'olive raffinée pour préparations injectables, mélange de tocophérols naturels de forme alpha, bêta, gamma et delta (COVI-OX T70).

* Ou vitamine D3.

DC INDICATIONS

Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Le contenu des gouttes en flacon peut être pris pur dans une petite cuillère ou mélangé dans un aliment liquide ou semi-liquide.

Carence vitaminique chez l'enfant :

Prophylaxie :

Sa mise en œuvre est recommandée chez tous les nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie en cas d'exposition insuffisante au soleil (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) en raison de la faible teneur des aliments en vitamine D.

- Prématuré : 4 à 5 gouttes par jour.
- De 0 à 24 mois :
  - avec lait enrichi en vitamine D : 2 à 3 gouttes par jour ;
  - sans lait enrichi en vitamine D : 4 à 5 gouttes par jour ;
  - à peau pigmentée : 8 gouttes par jour.
- Enfant et adolescent :
  - sans pathologie digestive : 2 à 3 gouttes par jour ;
  - avec une pathologie digestive : 2 à 6 gouttes par jour ;
  - recevant des anticonvulsivants : 5 à 6 gouttes par jour.

Traitement :

7 à 13 gouttes par jour pendant 4 à 6 mois ou 14 à 26 gouttes par jour pendant 1 à 2 mois, jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

Carence vitaminique chez la femme enceinte :

Prophylaxie :

3 gouttes par jour à partir du 6^e ou 7^e mois.

Carence vitaminique de l'adulte et du sujet âgé :

Prophylaxie :

2 à 3 gouttes par jour.

Traitement :

7 à 66 gouttes par jour jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent d'hypersensibilité au colécalciférol ou à l'un des constituants du produit.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association avec un traitement contenant déjà cette vitamine ou en cas d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D.

Dans des indications nécessitant des doses fortes et répétées, surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 106 mg/l (2,65 mmol/l), ou si la calciurie dépasse 300 mg/24 h ou par jour chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

A prendre en compte :

- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse et l'allaitement. Cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes cliniques :

- Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance.
- Nausées, vomissements.
- Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- Hypertension artérielle.
- Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- Insuffisance rénale.

Signes biologiques :

Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Conduite à tenir :

Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

PP PHARMACODYNAMIE

Vitamine D et analogues (code ATC : A11CC05 ; A : appareil digestif et métabolisme).

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.

Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture du flacon : A utiliser dans les 3 mois.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400935358363 (2000, RCP rév 20.07.17) 1 flacon.

Prix : 1,91 € (1 flacon à 10 000 UI/ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ZYMADUO 300 UI et 150 UI

fluorure de sodium, colécalciférol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 300 UI et à 150 UI : Flacons compte-gouttes de 12 ml (environ 370 gouttes).

COMPOSITION *p 4 gouttes*

Solution buvable à :	*300 UI*	*150 UI*
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D_3	1200 UI	600 UI
Fluor *	0,25 mg	0,25 mg

* Sous forme de fluorure de sodium : 0,138 mg/goutte de solution buvable à 300 UI et à 150 UI.

Excipients (communs) : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Crémophor RH 40), poloxamère 407 (Lutrol F127), sirop de maltitol, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, arôme orange-caramel (alcool éthylique, limonène, benzaldéhyde, propylèneglycol, alcool benzylique, coumarine, vanilline, éthylvanilline), Covi-Ox T70 (alpha, bêta, gamma et delta tocophérols), eau purifiée, solution tampon phosphate (dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate de sodium anhydre).

DC INDICATIONS

- Zymaduo 300 UI :
  Prévention du rachitisme vitaminoprive et de la carie dentaire chez le nourrisson à risque carieux élevé, dès l'apparition des premières dents (aux environs de 6 à 18 mois) dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement. Cette présentation, contenant 1200 UI de vitamine D dans 4 gouttes, est adaptée :
  - en l'absence d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D,
  - chez les enfants à peau pigmentée en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.
- Zymaduo 150 UI :
  Prévention du rachitisme vitaminoprive et de la carie dentaire chez le nourrisson à risque carieux élevé, de 6 à 18 mois dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement. Cette présentation, contenant 600 UI de vitamine D dans 4 gouttes, est adaptée en cas d'utilisation d'un lait déjà supplémenté en vitamine D.

NB : risque carieux élevé : antécédents de carie (personnels ou des parents ou de la fratrie), ou non-respect des règles d'hygiène alimentaire ou buccodentaire, ou facteurs de risque environnementaux.

Ces médicaments ne doivent pas être pris sans avis médical.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

4 gouttes par jour.

MODE D'ADMINISTRATION :

A prendre pures ou diluées dans un peu d'eau ou de jus de fruit (éviter les boissons lactées) en une seule prise quotidienne.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Ce produit ne doit pas être associé à la prise d'un autre médicament contenant du fluor du fait du risque de surdosage.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tenir compte des autres apports éventuels en vitamine D ou en fluor.

La posologie recommandée est de 0,05 mg de fluor/jour et par kg de poids corporel sans dépasser 1 mg par jour tous apports fluorés confondus. Une fluorose dentaire peut apparaître après ingestion continue de grandes quantités de fluor.

Avant de prescrire ce médicament, il faut :

- s'assurer que le patient ne reçoit pas d'autres sources de fluor : sels fluorés, eau embouteillée, eau du robinet (il est recommandé de s'enquérir à la mairie ou auprès de la DDASS de sa teneur en fluor)... ;
- contrôler régulièrement les dents pour vérifier l'absence de développement d'une fluorose.

Chez le nourrisson, les sources d'apport extérieur en fluor sont potentiellement représentées par les eaux de boisson.

Les eaux qui comportent un taux de fluor supérieur à 0,3 mg/l ne doivent pas être utilisées pour la préparation des biberons, en association à une supplémentation fluorée.

La supplémentation fluorée ne dispense pas d'une bonne hygiène alimentaire (limitation des sucres, tout particulièrement sous forme de grignotages et de boissons sucrées entre les repas, pas d'endormissement avec un biberon contenant autre chose que de l'eau pure), et bucco-dentaire (brossage des dents réalisé par un adulte au moins une fois par jour avec un dentifrice fluoré contenant moins de 500 PP de fluor, consultation régulière chez le chirurgien-dentiste).

Chez les enfants à peau pigmentée, il est préférable d'utiliser la formulation Zymaduo 300 UI délivrant 1200 UI en 4 gouttes.

Dans le cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D, Zymaduo 300 UI n'est pas adapté (à l'exception des enfants à peau pigmentée). Utiliser alors Zymaduo 150 UI.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient du sirop de maltitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé, et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Certains minéraux tels que le calcium, le magnésium, l'aluminium ou le fer peuvent chélater les ions fluor et diminuer leur absorption.

L'ingestion simultanée de produits laitiers ou d'antiacides à base de sels de calcium, de magnésium ou d'aluminium doit être évitée.

A prendre en compte :

- Orlistat : diminution de l'absorption de la vitamine D.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Très rare (< 1/10 000) :

- Réactions cutanées : rash, éruption cutanée parfois prurigineuse, eczéma et urticaire.
- Troubles gastro-intestinaux : régurgitation, nausées, vomissement (principalement en cas de surdosage, cf Surdosage).
- Hypercalcémie (principalement en cas de surdosage, cf Surdosage).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Surdosage aigu :

Le flacon de Zymaduo 300 UI ne contenant que 110 880 UI de vitamine D_3 et le flacon de Zymaduo 150 UI ne contenant que 55 440 UI de vitamine D_3, seules des manifestations liées au fluor (23,11 mg de fluor par flacon) sont à craindre en cas d'ingestion importante accidentelle. Les premiers signes d'un surdosage aigu fluoré sont d'ordre gastro-intestinal : salivation, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

Le traitement immédiat consiste en des vomissements provoqués, un traitement symptomatique (notamment un apport calcique per os tel que du lait) et une surveillance de quelques heures.

Pour des doses massives (supérieures à 5,0 mg/kg de fluor), une hospitalisation dans un centre spécialisé (lavage d'estomac, calcithérapie...) est nécessaire.

Surdosage chronique :

Fluor :

Un surdosage quotidien durant des années est susceptible d'entraîner une fluorose dentaire.

Vitamine D :

- Signes cliniques : céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance ; nausées, vomissements ; polyurie, polydipsie, déshydratation ; hyperpression artérielle ; lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires ; insuffisance rénale.
- Signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres suppléments minéraux, code ATC : A12CD51.

Donné au cours de la minéralisation de la dent, le fluor favorise la formation d'un émail plus résistant à la carie, en augmentant sa résistance mécanique et en réduisant sa dissolution en milieu acide.

De plus, le fluor modifie l'équilibre de la flore bactérienne responsable de la plaque dentaire en diminuant la quantité de bactéries sécrétant des substances attaquant l'émail.

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Fluor :

Le fluorure de sodium est bien absorbé au niveau gastro-intestinal où sa biodisponibilité est de l'ordre de 90 à 100 %. Le pic de concentration est obtenu entre 30 minutes et 1 heure après la prise, et la demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures. Les ions fluorures se concentrent dans les tissus durs de l'organisme : dents et os. Ils sont éliminés par voie urinaire.

Sous forme de gouttes, le fluorure de sodium assure, outre une activité systémique, une activité topique.

Vitamine D :

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.

Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuroconjugués).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigence particulière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934810695 (1998, RCP rév 20.07.17) 300 UI.
3400934780509 (1998, RCP rév 20.07.17) 150 UI.

Prix : 2,50 € (flacon 12 ml de sol buv à 300 UI).
2,50 € (flacon 12 ml de sol buv à 150 UI).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ZYPADHERA ®

olanzapine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Poudre (solide ; jaune) *et solvant* (solution claire incolore à légèrement jaune) *pour suspension injectable à libération prolongée à 210 mg, 300 mg et 405 mg IM :* Flacon de poudre (Zypadhera 210 mg : joint de couleur rouille ; Zypadhera 300 mg : joint de couleur vert olive ; Zypadhera 405 mg : joint de couleur bleue) + flacon de solvant de 3 ml (joint de couleur pourpre) + 1 seringue hypodermique de 3 ml avec 1 aiguille sécurisée préattachée de 19 gauges et de 38 mm, 1 aiguille sécurisée hypodermique de 19 gauges et 38 mm et 2 aiguilles sécurisées hypodermiques de 19 gauges et 50 mm, boîtes unitaires.

COMPOSITION *p flacon*

Olanzapine (DCI) pamoate monohydraté exprimé en olanzapine .... 210 mg
ou 300 mg
ou 405 mg

Excipients :

Poudre : néant.

Solvant : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour injection, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 150 mg d'olanzapine.

DC INDICATIONS

Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Zypadhera 210 mg, 300 mg ou 405 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée ne doit pas être confondu avec olanzapine 10 mg poudre pour solution injectable.

POSOLOGIE :

Les patients doivent initialement être traités par olanzapine orale avant d'administrer Zypadhera pour établir la tolérance et la réponse au traitement.

Se référer au schéma posologique du tableau 1 pour connaître la première dose de Zypadhera pour tous les patients.

Tableau 1 : Schéma recommandé de correspondance des doses entre l'olanzapine orale et Zypadhera

Dose orale cible d'olanzapine	Dose initiale recommandée de Zypadhera	Dose de maintien après 2 mois de traitement par Zypadhera
10 mg/jour	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines	150 mg/2 semaines ou 300 mg/4 semaines
15 mg/jour	300 mg/2 semaines	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines
20 mg/jour	300 mg/2 semaines	300 mg/2 semaines

Adaptation posologique :

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes de rechute au cours du premier et du deuxième mois de traitement. Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut prendre plusieurs jours à quelques semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés durant cette période. Pendant le traitement, la dose peut être ajustée en fonction de l'état clinique du patient. Après réévaluation clinique, la dose peut être ajustée dans une fourchette de 150 mg à 300 mg toutes les 2 semaines ou de 300 à 405 mg toutes les 4 semaines (cf tableau 1).

Supplémentation :

Une supplémentation par olanzapine orale n'était pas autorisée lors des essais cliniques en double aveugle. Si une supplémentation par olanzapine orale est cliniquement indiquée, alors la dose totale combinée d'olanzapine des 2 formulations ne doit pas excéder une dose correspondant à une dose maximum de 20 mg/jour d'olanzapine orale.

Substitution par un autre médicament antipsychotique :

Il n'y a pas de données collectées de façon systématique pour évaluer spécifiquement la substitution de Zypadhera par un autre traitement antipsychotique. La dissolution lente du sel de pamoate d'olanzapine permet une libération lente continue d'olanzapine qui se termine environ 6 à 8 mois après la dernière injection. La surveillance par un clinicien, en particulier pendant les deux premiers mois après l'arrêt de Zypadhera est nécessaire lors de la substitution par un autre traitement antipsychotique et est considérée comme médicalement appropriée.

Populations particulières :

Personnes âgées :

Zypadhera n'a pas été étudié de façon systématique chez les patients âgés (> 65 ans). Zypadhera n'est pas recommandé pour le traitement des patients âgés à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) n'est pas indiquée en routine mais doit être envisagée pour les patients de 65 ans et plus lorsque l'état clinique le nécessite. Il n'est pas recommandé d'initier un traitement par Zypadhera chez les sujets de plus de 75 ans (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Zypadhera ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 150 mg toutes les 4 semaines et ne sera augmentée qu'avec précaution.

Fumeurs :

La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les patients non fumeurs par rapport aux fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (cf Interactions).

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non fumeur) peut justifier une réduction de la dose. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Zypadhera chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Zypadhera doit être administré uniquement par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier (glutéal) par un professionnel de santé entraîné aux techniques d'injection appropriées et dans un lieu où une surveillance post-injection et un accès à des soins médicaux appropriés en cas de surdosage peuvent être assurés.

Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soins par du personnel qualifié approprié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. Juste avant de quitter l'établissement de soins, il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signes ou symptômes de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroites doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique que les signes et symptômes du surdosage ont disparu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La durée de surveillance de 3 heures devra être prolongée en fonction de l'état clinique des patients qui présentent des signes ou des symptômes compatibles avec un surdosage par olanzapine.

Pour les instructions d'utilisation, cf Modalités manipulation/élimination.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des précautions d'emploi doivent être prises pour appliquer une technique d'injection appropriée pour éviter une injection accidentelle intravasculaire ou sous-cutanée (cf Modalités manipulation/élimination).

Utilisation chez les patients agités en phase aiguë ou dans un état psychotique sévère :

Zypadhera ne doit pas être utilisé pour traiter les patients schizophréniques agités en phase aiguë ou dans un état psychotique sévère nécessitant un contrôle immédiat des symptômes.

Syndrome post-injection :

Lors des études cliniques conduites avant la commercialisation, des réactions présentant des signes et symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine ont été rapportées chez des patients à la suite d'une injection de Zypadhera. Ces réactions se sont produites dans moins de 0,1 % des injections et chez environ 2 % des patients. La plupart de ces patients ont développé des symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de delirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion. Dans la plupart des cas, les signes et symptômes liés à cette réaction sont apparus dans l'heure qui a suivi l'injection, et dans tous les cas un rétablissement complet a été rapporté dans les 24-72 heures après l'injection. Ces réactions se sont produites rarement (< 1/1000 injections) entre 1 à 3 heures après injection et très rarement (< 1/10 000 injections) plus de 3 heures après injection. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel et de la nécessité de rester pendant 3 heures dans un établissement de soins après chaque administration de Zypadhera. Depuis l'autorisation de mise sur le marché de Zypadhera, les rapports postcommercialisation concernant le syndrome post-injection sont généralement cohérents avec l'expérience issue des études cliniques.

Après chaque injection, les patients doivent rester sous surveillance pendant au moins 3 heures dans un établissement de soins avec du personnel qualifié approprié afin de détecter les signes et les symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine.

Juste avant de quitter l'établissement de soins, il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signe ou symptôme de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroite doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique la disparition des signes et symptômes du surdosage. La durée de surveillance de 3 heures devra être prolongée en fonction de l'état clinique des patients qui présentent des signes ou des symptômes compatibles avec un surdosage par olanzapine.

Le reste de la journée, après l'injection, il faut conseiller au patient d'être attentif à tout signe ou symptôme d'un surdosage secondaire à un effet indésirable post-injection, afin d'avoir la possibilité d'obtenir de l'aide si besoin. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines (cf Conduite/Utilisation de machines).

Si l'utilisation d'une benzodiazépine parentérale est absolument nécessaire pour la prise en charge des réactions secondaires post-injection, le patient devra être étroitement surveillé afin de détecter une sédation excessive et une dépression cardiorespiratoire (cf Interactions).

Effets indésirables au site d'injection :

L'effet indésirable au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. La majorité de ces réactions était rapportée comme étant « légère » à « modérée ». Si un effet indésirable au site d'injection se produit, des mesures appropriées doivent être prises (cf Effets indésirables).

Démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement :

L'utilisation de l'olanzapine chez les patients présentant une démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement est déconseillée du fait d'une augmentation du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux. Au cours d'essais cliniques contrôlés versus placebo (durée de 6 à 12 semaines), réalisés chez des patients âgés (âge moyen 78 ans) souffrant de démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement, l'incidence des décès dans le groupe olanzapine par voie orale a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe placebo (3,5 % versus 1,5 % respectivement). L'incidence plus élevée de décès n'a pas été corrélée à la dose d'olanzapine (dose moyenne quotidienne de 4,4 mg) ou à la durée de traitement. Dans cette population de patients, un âge supérieur à 65 ans, une dysphagie, une sédation, une malnutrition et une déshydratation, une pathologie pulmonaire (telle qu'une pneumopathie avec ou sans inhalation) ou une utilisation concomitante de benzodiazépines peuvent être des facteurs prédisposant à une augmentation du risque de mortalité. Néanmoins, indépendamment de ces facteurs de risque, l'incidence de mortalité a été supérieure dans le groupe olanzapine par voie orale (comparativement au placebo).

Des réactions vasculaires cérébrales (telles qu'accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires), dont certaines à issue fatale, ont été rapportées dans ces mêmes essais cliniques. Trois fois plus d'événements indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés dans le groupe de patients traités par olanzapine par voie orale comparativement au groupe de patients traités par placebo (1,3 % versus 0,4 % respectivement). Tous les patients traités par olanzapine par voie orale ou par placebo ayant présenté un événement vasculaire cérébral, avaient des facteurs de risque préexistants. Un âge supérieur à 75 ans et une démence de type vasculaire ou mixte ont été identifiés comme des facteurs de risque d'événements indésirables vasculaires cérébraux dans le groupe olanzapine. L'efficacité de l'olanzapine n'a pas été démontrée dans ces essais.

Maladie de Parkinson :

L'administration de l'olanzapine à des patients parkinsoniens atteints de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques) est déconseillée. Au cours d'essais cliniques, une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et de façon plus fréquente qu'avec le placebo (cf Effets indésirables) ; l'olanzapine orale n'était pas plus efficace que le placebo dans le traitement des symptômes psychotiques. Dans ces essais, les patients devaient être stabilisés en début d'étude avec la posologie minimale efficace du traitement antiparkinsonien (agoniste dopaminergique) et poursuivre le même traitement antiparkinsonien, au même dosage, pendant toute l'étude. La posologie initiale de l'olanzapine orale était de 2,5 mg/jour puis pouvait être ajustée par l'investigateur jusqu'à un maximum de 15 mg/jour.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas rapportés comme syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont également été notifiés sous olanzapine orale. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques, y compris l'olanzapine, doivent être arrêtés.

Hyperglycémie et diabète :

Des cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés de manière peu fréquente (cf Effets indésirables). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple mesurer la glycémie au début du traitement par olanzapine, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans. Les patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant Zypadhera, doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients ayant un diabète de type II ou des facteurs de risque de diabète de type II doivent être suivis régulièrement pour surveiller la détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être surveillé régulièrement, par exemple au début du traitement, 4, 8 et 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 3 mois.

Anomalies lipidiques :

Des anomalies lipidiques ont été observées chez des patients traités par l'olanzapine au cours d'essais cliniques versus placebo (cf Effets indésirables). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. Le bilan lipidique des patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant Zypadhera, doit être surveillé régulièrement conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple au début du traitement, 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 5 ans.

Activité anticholinergique :

Bien que l'olanzapine ait montré une activité anticholinergique *in vitro*, l'incidence des effets liés à cette activité a été faible au cours des essais cliniques. Cependant, l'expérience clinique de l'olanzapine étant limitée chez les patients ayant une pathologie associée, la prudence est recommandée lors de sa prescription chez des patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique ou de toute autre pathologie en rapport avec le système cholinergique.

Fonction hépatique :

Des élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ASAT et ALAT) ont été fréquemment observées, notamment en début de traitement. La prudence s'impose chez les patients présentant une élévation des ALAT et/ou des ASAT, chez les patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique avant traitement et chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques et un suivi doit être instauré. Dans les cas où une hépatite a été diagnostiquée (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes), le traitement par olanzapine doit être arrêté.

Neutropénie :

La prudence s'impose chez les patients dont le nombre de leucocytes et/ou de neutrophiles est faible quelle qu'en soit la cause, chez les patients recevant des médicaments connus pour induire des neutropénies, chez les patients ayant des antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, chez les patients atteints de dépression médullaire qu'elle soit en relation avec une pathologie intercurrente, une radiothérapie ou une chimiothérapie, et chez les patients atteints d'hyperéosinophilie ou de syndromes myéloprolifératifs. Des neutropénies ont été fréquemment rapportées lors de l'administration concomitante de l'olanzapine et du valproate (cf Effets indésirables).

Arrêt du traitement :

Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblements, anxiété, nausées ou vomissements ont été rarement rapportés (⩾ 0,01 %, < 0,1 %) lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine administrée par voie orale.

Intervalle QT :

Au cours des essais cliniques avec olanzapine par voie orale, un allongement du QTc cliniquement significatif (QT corrigé selon la formule de Fridericia [QTcF] ⩾ 500 millisecondes [msec] à n'importe quel moment après l'inclusion chez les patients ayant à l'inclusion un QTcF < 500 msec) a été rapporté de manière peu fréquente (0,1 % à 1 %) chez les patients traités par olanzapine, sans différence significative par rapport au placebo quant aux événements cardiaques associés. Au cours des essais cliniques avec l'olanzapine poudre pour solution injectable ou Zypadhera, l'olanzapine n'a pas été associée avec une augmentation persistante du QT absolu ou du QTc. Cependant, la prudence est recommandée lors de la coprescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc notamment chez le sujet âgé ou chez des patients présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésiémie.

Atteintes thromboemboliques :

Des atteintes thromboemboliques veineuses ont été rapportées de manière peu fréquente avec l'olanzapine (⩾ 0,1 %, < 1 %). Il n'a pas été établi de lien de causalité entre la survenue de ces atteintes et le traitement par olanzapine. Cependant, les patients schizophrènes présentant souvent des facteurs de risque thromboembolique veineux, tout facteur de risque potentiel d'atteintes thromboemboliques veineuses (telle l'immobilisation) doit être identifié et des mesures préventives mises en œuvre.

Activité générale sur le système nerveux central :

Compte tenu des principaux effets de l'olanzapine sur le système nerveux central, il faudra être prudent lors de l'association avec d'autres médicaments à action centrale et avec l'alcool. Du fait de son activité antagoniste de la dopamine *in vitro*, l'olanzapine peut antagoniser les effets des agonistes directs et indirects de la dopamine.

Convulsions :

L'olanzapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions ou qui sont placés dans des conditions susceptibles d'abaisser leur seuil convulsif. Des cas de convulsions ont été rapportés de manière peu fréquente chez les patients traités par olanzapine. Dans la plupart de ces cas, il existait soit des antécédents de convulsions soit des facteurs de risque de convulsions.

Dyskinésie tardive :

Dans les études comparatives avec olanzapine de durée inférieure ou égale à un an, la survenue des dyskinésies liées au traitement a été significativement plus faible

dans le groupe olanzapine. Cependant, le risque de survenue de dyskinésie tardive augmentant avec la durée de l'exposition, la réduction posologique voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés dès l'apparition de signes de dyskinésie tardive. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Hypotension orthostatique :

Une hypotension orthostatique a été rarement observée chez les sujets âgés lors des essais cliniques avec l'olanzapine. Il est recommandé de mesurer périodiquement la pression artérielle des patients de plus de 65 ans.

Mort subite d'origine cardiaque :

Depuis la commercialisation de l'olanzapine, des cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez les patients traités avec l'olanzapine. Dans une étude observationnelle rétrospective, le risque de mort subite présumée d'origine cardiaque chez les patients traités avec l'olanzapine a été environ le double du risque existant chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. Dans cette étude, le risque avec l'olanzapine a été comparable au risque avec des antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée.

Population pédiatrique :

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents. Des études réalisées chez des patients âgés de 13 à 17 ans ont montré divers événements indésirables, incluant prise de poids, modification des paramètres métaboliques et élévations des taux sanguins de prolactine (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Utilisation chez les sujets âgés (> 75 ans) :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Zypadhera chez les patients de plus de 75 ans. En raison des modifications biochimiques et physiologiques et de la réduction de la masse musculaire chez ces patients, cette formulation n'est pas recommandée dans ce sous-groupe de patients.

DC INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Les études d'interaction ont été conduites seulement chez l'adulte.

Il faut être prudent avec les patients traités par des médicaments susceptibles d'induire une hypotension ou une sédation.

Interactions potentielles ayant un effet sur l'olanzapine :

L'olanzapine étant métabolisée par le cytochrome CYP1A2, les produits qui stimulent ou inhibent spécifiquement cette isoenzyme peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

- Induction du CYP1A2 : Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme et la carbamazépine, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine. Seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été observée. Il est probable que les conséquences cliniques soient limitées, mais une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
- Inhibition du CYP1A2 : Il a été montré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe significativement le métabolisme de l'olanzapine. La fluvoxamine entraîne une augmentation moyenne de la Cmax de l'olanzapine de 54 % chez les femmes non fumeuses et de 77 % chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était respectivement de 52 % et de 108 %. Une posologie initiale plus faible de l'olanzapine doit être envisagée chez les patients traités par la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2 comme par exemple la ciprofloxacine. Une diminution de la posologie de l'olanzapine doit être envisagée si un traitement par un inhibiteur du CYP1A2 est instauré.

Avec la fluoxétine (inhibiteur du CYP2D6), des doses uniques d'antiacides (aluminium, magnésium) ou la cimétidine, il n'a pas été retrouvé d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Effets potentiels de l'olanzapine sur les autres médicaments :

- L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopaminergiques.
- L'olanzapine n'inhibe pas les principales isoenzymes du CYP450 *in vitro* (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Par conséquent, aucune interaction particulière n'est attendue comme cela a pu être vérifié lors d'études *in vivo* au cours desquelles aucune inhibition du métabolisme des produits actifs suivants n'a été mise en évidence : antidépresseurs tricycliques (représentant principalement la voie du CYP2D6), la warfarine (CYP2C9), la théophylline (CYP1A2), ou le diazépam (CYP3A4 et 2C19).
- Aucune interaction n'a été mise en évidence lors de la prise concomitante de l'olanzapine et du lithium ou du bipéridène.
- Le suivi des taux plasmatiques du valproate n'a pas montré la nécessité d'adapter la posologie du valproate après l'instauration d'un traitement par l'olanzapine.

Activité générale sur le système nerveux central :

- La prudence est recommandée chez les patients qui consomment de l'alcool ou qui sont traités par des médicaments dépresseurs du système nerveux central.
- L'utilisation concomitante de l'olanzapine et de médicaments antiparkinsoniens chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de démence est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Intervalle QTc :

La prudence s'impose si l'olanzapine est administrée de manière concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'olanzapine. Cependant, l'expérience chez la femme étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont l'olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

ALLAITEMENT :

Dans une étude sur l'olanzapine orale chez des femmes volontaires qui allaitaient, l'olanzapine a été retrouvée dans le lait maternel. L'exposition moyenne des nouveau-nés à l'état d'équilibre (en mg/kg) a été estimée à environ 1,8 % de la dose d'olanzapine reçue par la mère (en mg/kg). L'allaitement maternel est donc déconseillé aux patientes en cours de traitement par olanzapine.

FERTILITÉ :

Les effets sur la fertilité ne sont pas connus (voir les informations précliniques mentionnées à la rubrique Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En raison du risque de somnolence et de vertiges, les patients doivent être avertis de ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur. Il faut indiquer aux patients qu'ils ne doivent pas conduire ou utiliser de machines pour le restant de la journée après chaque injection, en raison de la possibilité de survenue d'un syndrome post-injection entraînant des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Effets indésirables observés avec le pamoate d'olanzapine :

Un syndrome post-injection est apparu avec Zypadhera, entraînant des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Les signes cliniques et symptômes incluaient symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de delirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions.

Les autres effets indésirables observés chez les patients traités par Zypadhera étaient similaires à ceux observés avec l'olanzapine orale. Au cours des essais cliniques avec Zypadhera, le seul effet indésirable rapporté plus souvent dans le groupe Zypadhera par rapport au groupe placebo avec une différence statistiquement significative était la sédation (Zypadhera 8,2 %, placebo 2,0 %). Une sédation a été rapportée chez 4,7 % de l'ensemble des patients traités par Zypadhera.

Au cours des essais cliniques avec Zypadhera, l'incidence des effets indésirables au site d'injection était d'environ 8 %. L'effet indésirable au site d'injection le plus fréquemment rapporté était la douleur (5 %) ; d'autres effets indésirables rapportés au site d'injection étaient (par ordre de fréquence décroissante) : nodule, érythème, réactions non spécifiques au site d'injection, irritation, œdème, contusion, hémorragie et anesthésie. Ces événements se sont produits chez environ 0,1 % à 1,1 % des patients.

Lors d'une revue des données de sécurité issues des essais cliniques et de la notification spontanée, les abcès au site d'injection ont été rapportés avec une fréquence rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000).

Effets indésirables observés avec l'olanzapine

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés après administration d'olanzapine.

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (⩾ 1 % des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycéridémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rash, asthénie, fatigue, fièvre, arthralgie, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, uricémie augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée et œdème.

Liste tabulée des effets indésirables :

La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les catégories de fréquence sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Éosinophilie, leucopénie(10), neutropénie(10)
Rare	Thrombopénie(11)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité(11)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Prise de poids(1)
Fréquent	Augmentation de la cholestérolémie(2)(3), augmentation de la glycémie(4), augmentation de la triglycéridémie(2)(5), glucosurie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Survenue ou exacerbation d'un diabète, associée, parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(11)
Rare	Hypothermie(12)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Vertiges, akathisie(6), parkinsonisme(6), dyskinésie(6)
Peu fréquent	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés(11), dystonie (incluant des crises oculogyres)(11), dyskinésie tardive(11), amnésie(9), dysarthrie, syndrome des jambes sans repos
Rare	Syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(12), symptômes à l'arrêt du traitement(7)(12)
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, allongement du QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Tachycardie/fibrillation ventriculaire, mort subite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)(11)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension orthostatique(10)
Peu fréquent	Atteinte thromboembolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis(9)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche
Peu fréquent	Distension abdominale(9)
Rare	Pancréatite(11)
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes)(11)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Réaction de photosensibilité, alopécie
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie(9)
Rare	Rhabdomyolyse(11)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence urinaire, rétention urinaire, retard à la miction(11)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonction érectile chez les hommes, diminution de la libido chez les hommes et les femmes
Peu fréquent	Aménorrhée, tension mammaire, galactorrhée chez les femmes, gynécomastie/tension mammaire chez les hommes
Rare	Priapisme(12)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, œdème, fièvre(10), douleur au point d'injection
Rare	Abcès au point d'injection
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la prolactinémie(8)
Fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée(10), créatine phosphokinase sanguine augmentée(11), gamma-glutamyltransférase augmentée(10), uricémie augmentée(10)
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine totale

(1) Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'indice de masse corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été très fréquente (22,2 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (4,2 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été peu fréquente (0,8 %). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, à 15 % et à 25 % par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4 %, 31,7 % et 12,3 % respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines).

(2) Les augmentations moyennes des taux lipidiques à jeun (cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides) ont été plus élevées chez les patients sans signes de trouble des lipides au début du traitement.

(3) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5,17 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 6,2 mmol/l). Une augmentation des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 5,17 – < 6,2 mmol/l) à des valeurs élevées (⩾ 6,2 mmol/l) a été très fréquente.

(4) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5,56 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 7 mmol/l). Une augmentation des taux de glucose à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 5,56 – < 7 mmol/l) à des valeurs élevées (⩾ 7 mmol/l) a été très fréquente.

(5) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 1,69 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 2,26 mmol/l). Une augmentation des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 1,69 – < 2,26 mmol/l) à des valeurs élevées (⩾ 2,26 mmol/l) a été très fréquente.

(6) Au cours d'essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies dans le groupe olanzapine était numériquement supérieure à celle du groupe placebo (pas de différence statistique significative). Les patients traités par l'olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par l'halopéridol à des posologies comparables. En l'absence d'information précise concernant les antécédents de mouvements anormaux extrapyramidaux de survenue aiguë ou tardive, on ne peut conclure à ce jour que l'olanzapine entraîne moins de dyskinésies tardives et/ou de syndromes extrapyramidaux tardifs.

(7) Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblements, anxiété, nausées et vomissements ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

(8) Dans des études cliniques allant jusqu'à 12 semaines, une prolactinémie dépassant la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 30 % des patients traités avec l'olanzapine et ayant un taux de prolactine normal au début du traitement. Chez la majorité de ces patients, les augmentations étaient généralement légères et sont restées inférieures à deux fois la limite supérieure de la normale.

(9) Effet indésirable identifié à partir de la base de données des essais cliniques intégrant l'olanzapine.

(10) Telles qu'évaluées grâce aux valeurs mesurées à partir de la base de données des essais cliniques intégrant l'olanzapine.

(11) Effet indésirable identifié à partir de la notification spontanée dont la fréquence est déterminée en utilisant la base de données intégrant l'olanzapine.

(12) Effet indésirable identifié à partir de la notification spontanée dont la fréquence est estimée à la limite de l'intervalle de confiance à 95 % en utilisant la base de données intégrant l'olanzapine.

Utilisation prolongée (au moins 48 semaines) :

La proportion de patients ayant présenté des modifications indésirables cliniquement significatives de la prise de poids, du glucose, du cholestérol total/HDL/LDL ou des triglycérides a augmenté au cours du temps. Chez les patients adultes qui ont suivi 9-12 mois de traitement, le taux d'augmentation de la glycémie sanguine moyenne a diminué après 6 mois environ.

Information complémentaire concernant des populations particulières :

Au cours d'essais cliniques chez des patients âgés déments, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'événements indésirables vasculaires cérébraux par rapport au pla-

cebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une démarche anormale et des chutes ont été des événements indésirables très fréquemment rapportés avec olanzapine. Des pneumopathies, une augmentation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et des incontinences urinaires ont été fréquemment observés.

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients parkinsoniens souffrant de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques), une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées, et ce, de façon plus fréquente qu'avec le placebo.

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients présentant un épisode maniaque dans le cadre de troubles bipolaires, lors de la prise concomitante de valproate, la fréquence des neutropénies a été de 4,1 % ; un facteur contributif potentiel pourrait être des taux plasmatiques élevés de valproate. Une augmentation supérieure à 10 % des cas de tremblements, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids a été observée lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate. Des troubles de l'élocution ont également été fréquemment rapportés. Lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate une augmentation supérieure ou égale à 7 % du poids initial est survenue chez 17,4 % des patients pendant la phase aiguë du traitement (jusqu'à 6 semaines). Lors du traitement au long cours par l'olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été rapportée chez 39,9 % des patients.

Population pédiatrique :

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Bien qu'aucune étude clinique comparant les adolescents aux adultes n'ait été réalisée, les données issues des études réalisées chez l'adolescent ont été comparées à celles issues des essais chez l'adulte.

Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés avec une fréquence plus importante chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les patients adultes ou les effets indésirables uniquement observés lors des essais cliniques de courte durée réalisés chez les patients adolescents. Une prise de poids cliniquement significative (⩾ 7 %) surviendrait plus fréquemment chez les adolescents comparés à des patients adultes avec une exposition comparable. L'amplitude de la prise de poids et la proportion des patients adolescents qui ont eu une augmentation du poids cliniquement significative ont été plus importantes lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines) que lors d'une exposition de courte durée.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10).

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Prise de poids[13], augmentation de la triglycéridémie[14], augmentation de l'appétit
Fréquent	Augmentation de la cholestérolémie[15]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévations des aminotransférases (ASAT, ALAT ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la bilirubine totale, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la prolactinémie[16].

(13) Après un traitement de courte durée (durée médiane de 22 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial (kg) a été très fréquente (40,6 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (7,1 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été fréquente (2,5 %). Lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines), 89,4 % des patients ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, 55,3 % ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % et 29,1 % ont eu une augmentation du poids supérieure ou égale à 25 % par rapport à leur poids initial.

(14) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 1,016 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 1,467 mmol/l) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 1,016 - < 1,467 mmol/l) devenant élevée (⩾ 1,467 mmol/l).

(15) Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement (< 4,39 mmol/l) devenant élevée (⩾ 5,17 mmol/l) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 4,39 - < 5,17 mmol/l) devenant élevée (⩾ 5,17 mmol/l) ont été très fréquentes.

(16) Augmentation de la prolactinémie rapportée chez 47,4 % des patients adolescents.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Si des signes et symptômes de surdosage compatibles avec un syndrome post-injection sont observés, des mesures appropriées doivent être prises (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien qu'un surdosage soit moins probable avec un traitement par voie parentérale qu'avec un traitement par voie orale, des informations de référence portant sur un surdosage par olanzapine orale sont indiquées ci-dessous :

Signes et symptômes :

En cas de surdosage, les symptômes très fréquemment observés (incidence > 10 %) sont : tachycardie, agitation/agressivité, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux divers et diminution du niveau de conscience allant de la sédation au coma.

Les autres effets cliniquement significatifs du surdosage sont : délire, convulsions, coma, éventuel syndrome malin des neuroleptiques, insuffisance respiratoire, fausse route, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (moins de 2 % des cas de surdosage) et arrêt cardiorespiratoire. Des évolutions fatales ont été rapportées pour des surdosages aigus à une dose aussi basse que 450 mg mais une évolution favorable a également été rapportée à la suite d'un surdosage par environ 2 g d'olanzapine orale.

Conduite à tenir :

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'olanzapine. Un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales doivent être mis en œuvre selon l'état clinique, y compris un traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et une assistance respiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline, la dopamine ou un autre bêta-sympathomimétique car la stimulation des récepteurs bêta adrénergiques peut aggraver l'hypotension. Un monitoring cardiovasculaire est nécessaire pour déceler d'éventuelles arythmies. Une surveillance médicale étroite et le monitoring doivent être poursuivis jusqu'à la guérison du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines (code ATC : N05AH03).

Effets pharmacodynamiques :

L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimaniaque et thymorégulateur avec un large profil pharmacologique sur un certain nombre de récepteurs. Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs (Ki < 100 nM) tels que les récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6 ; dopaminergiques D_1, D_2, D_3, D_4, D_5 ; muscariniques cholinergiques M_1-M_5 ; α1 adrénergiques et histaminiques H_1. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, dopaminergiques et cholinergiques, ce qui confirme le profil de liaison aux récepteurs. Il a été démontré dans des études *in vitro* que l'olanzapine avait une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2 que pour les récepteurs dopaminergiques D_2, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT_2, par rapport aux modèles D_2. Il a été démontré par des études électrophysiologiques que l'olanzapine réduit de façon sélective la transmission au niveau des neurones dopaminergiques du système mésolimbique (A10) alors que l'effet observé sur le système striatal (A9) impliqué dans l'activité motrice est limité. L'olanzapine réduit la réponse d'évitement conditionné, test qui peut indiquer une activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles responsables d'induction de catalepsie, effet qui peut indiquer la survenue d'effets indésirables moteurs. Contrairement à d'autres agents antipsychotiques, l'olanzapine augmente la réponse à un test d' « anxiolyse ».

Dans une étude de tomographie par émission de positron (PET) chez des patients traités par Zypadhera (300 mg/4 semaines), l'occupation moyenne des récepteurs D_2 était de 60 % ou plus à l'issue d'une période de 6 mois (niveau cohérent avec les données de l'olanzapine orale).

Efficacité clinique :

L'efficacité de Zypadhera dans le traitement et au cours du traitement de maintien de la schizophrénie est cohérente avec l'efficacité établie de la formulation orale d'olanzapine.

Un total de 1469 patients schizophrènes ont été inclus dans 2 études pivotales. La première était une étude contrôlée versus placebo, de 8 semaines, conduite chez des patients adultes (n = 404) qui souffraient de symptômes psychotiques aigus. Les patients étaient randomisés pour recevoir des injections de Zypadhera 405 mg/4 semaines, 300 mg/2 semaines, 210 mg/2 semaines ou placebo/2 semaines. Aucune supplémentation par antipsychotique oral n'était autorisée. Le score PANSS total (Positive and Negative Symptom Scores) a montré une amélioration significative entre les valeurs initiales (score PANSS total moyen initial 101) et les valeurs finales (modification moyenne −22,57, −26,32, −22,49 respectivement) pour chaque dose de Zypadhera (405 mg/4 semaines, 300 mg/2 semaines et 210 mg/2 semaines) comparées au placebo (modification moyenne −8,51). Le changement moyen entre les valeurs initiales et les valeurs finales indiquait qu'au jour 3, les patients des groupes 300 mg/2 semaines et 405 mg/4 semaines ont eu des réductions plus importantes statistiquement significatives du score PANSS total par rapport au placebo (−8,6, −8,2 et −5,2 respectivement). Les 3 groupes de traitement Zypadhera ont montré une amélioration statistiquement significative supérieure au placebo dès la fin de la semaine 1. Ces résultats montrent une efficacité de Zypadhera au cours des 8 semaines de traitement et un effet dès la première semaine après initiation du traitement.

La seconde était une étude au long cours chez des patients cliniquement stables (n = 1065), score PANSS total moyen à l'inclusion 54,33 à 57,75, initialement traités par olanzapine orale pendant 4 à 8 semaines puis dont le traitement a été modifié soit pour de l'olanzapine orale soit pour Zypadhera pendant 24 semaines. Aucune supplémentation par antipsychotique oral n'était autorisée. Les 2 groupes de traitement 150 mg et 300 mg toutes les 2 semaines (doses groupées pour l'analyse) et 405 mg toutes les 4 semaines ont été non inférieurs aux doses combinées de 10, 15 et 20 mg d'olanzapine orale (doses groupées pour l'analyse) sur le taux d'exacerbations des symptômes de schizophrénie (taux d'exacerbation de 10 %, 10 % et 7 % respectivement). L'exacerbation a été mesurée par l'aggravation des items du score PANSS dérivé de l'échelle BPRS Positive ainsi que par les hospitalisations dues à l'aggravation de symptômes psychotiques positifs. Le groupe de traitement combinant 150 mg et 300 mg/2 semaines a été non inférieur au groupe de traitement 405 mg/4 semaines (taux d'exacerbation de 10 % dans chaque groupe) à 24 semaines après la randomisation.

Population pédiatrique :

Zypadhera n'a pas été étudié dans la population pédiatrique. Les données comparatives d'efficacité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des études à court terme avec olanzapine orale dans la schizophrénie (6 semaines) et la manie associée à des troubles bipolaires de type I (3 semaines), impliquant moins de 200 adolescents. L'olanzapine orale a été utilisée à une dose flexible démarrant à 2,5 mg et allant jusqu'à 20 mg par jour. Durant le traitement par olanzapine par voie orale, les adolescents ont pris de manière significative plus de poids comparativement aux adultes. L'ampleur des modifications des taux à jeun de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol LDL et de prolactine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) était plus importante chez les adolescents que chez les adultes. Il n'y a pas de données comparatives sur le traitement de maintien ou sur la sécurité à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Les informations sur la sécurité d'emploi à long terme sont principalement limitées à des données non contrôlées en ouvert.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide. Les cytochromes P450-CYP1A2 et P450-CYP2D6 entraînent la formation du métabolite N-desmethyl et du métabolite 2-hydroxymethyl. Ces deux métabolites ont montré une activité pharmacologique *in vivo* significativement plus faible que l'olanzapine dans les études animales.

L'activité pharmacologique principale est due à la molécule mère, l'olanzapine.

Après une injection unique IM de Zypadhera, la lente dissolution du sel de pamoate d'olanzapine dans le tissu musculaire débute immédiatement et permet une libération lente continue de l'olanzapine pendant plus de 4 semaines. La libération diminue dans un délai de 8 à 12 semaines. Une supplémentation antipsychotique n'est pas requise à l'initiation du traitement par Zypadhera (cf Posologie/Mode d'administration).

La combinaison du profil de libération et de la posologie (injection IM toutes les 2 ou 4 semaines) permet de maintenir la concentration plasmatique d'olanzapine. Les concentrations plasmatiques restent mesurables plusieurs mois après chaque injection de Zypadhera. La demi-vie de l'olanzapine après injection de Zypadhera est de 30 jours alors qu'après administration orale elle est de 30 heures. L'absorption et l'élimination sont complètes environ six à huit mois après la dernière injection.

Distribution :

L'olanzapine orale est rapidement distribuée. Le taux de fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques est d'environ 93 % pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1000 ng/ml. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l'α1-glycoprotéine acide.

Après injections intramusculaires répétées avec 150 à 300 mg de Zypadhera toutes les deux semaines, le 10e au 90e percentile de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'olanzapine étaient entre 4,2 et 73,2 ng/ml. Les concentrations plasmatiques de l'olanzapine observées dans l'intervalle de dose de 150 mg/4 semaines et 300 mg/2 semaines ont montré une augmentation de l'exposition systémique à l'olanzapine avec l'augmentation des doses de Zypadhera. Lors des 3 premiers mois de traitement avec Zypadhera, l'accumulation de l'olanzapine a été observée mais il n'y a pas eu d'accumulation supplémentaire lors d'une utilisation au long cours (12 mois) chez les patients qui ont reçu des injections allant jusqu'à 300 mg/2 semaines.

Élimination :

La clairance plasmatique de l'olanzapine orale est plus faible chez les femmes (18,9 l/h) que chez les hommes (27,3 l/h) et chez les non-fumeurs (18,6 l/h) par rapport aux fumeurs (27,7 l/h). Des différences pharmacocinétiques similaires ont été observées entre les femmes et les hommes et les fumeurs et les non-fumeurs au cours des essais cliniques avec Zypadhera. Toutefois, l'impact du sexe ou du tabagisme sur la clairance de l'olanzapine est faible par rapport à la variabilité globale interindividuelle.

Sujet âgé :

Il n'y a pas eu d'études spécifiques chez le sujet âgé avec Zypadhera. Zypadhera n'est pas recommandé chez les sujets âgés (65 ans et plus) à moins qu'un schéma posologique bien toléré et efficace ait été établi avec l'olanzapine orale. Chez le sujet âgé sain (65 ans et plus) par rapport au sujet jeune, la demi-vie d'élimination moyenne a été prolongée (51,8 h versus 33,8 h) et la clairance a été diminuée (17,5 l/h versus 18,2 l/h). La variabilité pharmacocinétique observée chez le sujet âgé est du même ordre que celle du sujet jeune. Chez 44 patients schizophrènes de plus de 65 ans, des doses de 5 à 20 mg/jour n'ont pas été associées avec des effets indésirables différents.

Insuffisant rénal :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), par rapport aux sujets sains, ni la demi-vie d'élimination moyenne (37,7 h versus 32,4 h), ni la clairance (21,2 l/h versus 25,0 l/h) ne sont significativement différentes. Toutefois, des études du bilan de masse ont montré qu'environ 57 % d'une dose d'olanzapine marquée par un isotope radioactif ont été excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Bien que Zypadhera n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé qu'un schéma posologique bien toléré et efficace ait été établi avec l'olanzapine orale avant d'initier un traitement par Zypadhera (cf Posologie/Mode d'administration).

Fumeurs :

Chez les sujets fumeurs avec une insuffisance hépatique modérée recevant l'olanzapine par voie orale, la demi-vie d'élimination moyenne est prolongée (39,3 h) et la clairance (18,0 l/h) est réduite de la même façon que chez les sujets sains non fumeurs (respectivement 48,8 h et 14,1 l/h). Bien que Zypadhera n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il est recommandé qu'un schéma posologique bien toléré et efficace ait été établi avec l'olanzapine orale avant d'initier un traitement par Zypadhera (cf Posologie/Mode d'administration).

Une étude avec l'olanzapine orale comprenant des sujets caucasiens, japonais et chinois, n'a montré aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques entre les trois populations.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des études de sécurité préclinique ont été réalisées avec le pamoate monohydraté d'olanzapine. Les principaux événements retrouvés au cours de ces études de toxicité à doses répétées (rat, chien), dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, et dans des études de toxicité de la reproduction (rat, lapin) ont été limités à des réactions au site d'injection pour lesquelles aucun NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) n'a pu être déterminé. Aucun nouvel effet toxique résultant d'une exposition systémique à l'olanzapine n'a pu être identifié. Cependant, les concentrations systémiques dans ces études étaient généralement plus faibles que celles auxquelles des effets ont été vus dans les études par voie orale ; par conséquent, l'information sur l'olanzapine orale est indiquée ci-dessous pour référence.

Toxicité aiguë (dose unique) :

Les signes de toxicité après administration orale chez les rongeurs sont caractéristiques des neuroleptiques puissants : hypoactivité, coma, tremblements, convulsions cloniques, hypersalivation et diminution de la prise de poids. Les doses médianes létales étaient d'environ 210 mg/kg (souris) et 175 mg/kg (rats). Les chiens ont toléré des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg sans décéder. Les signes cliniques observés ont été les suivants : sédation, ataxie, tremblements et accélération de la fréquence cardiaque, respiration difficile, myosis et anorexie. Chez le singe, des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg ont entraîné une prostration et, à des doses supérieures, un état de semi-inconscience.

Toxicité à doses répétées :

Dans des études d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez la souris, et jusqu'à 1 an chez le rat et le chien, les effets essentiels ont été une dépression du SNC, des effets anticholinergiques et des troubles hématologiques périphériques. Une tolérance est apparue pour la dépression du SNC. Les paramètres de croissance ont été diminués aux fortes doses. Les effets réversibles liés à l'augmentation de la prolactinémie chez la rate comprenaient une diminution du poids des ovaires et de l'utérus, des modifications morphologiques de l'épithélium vaginal et de la glande mammaire.

Toxicité hématologique :
Des effets hématologiques ont été observés dans chacune des espèces, y compris des diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes circulants chez la souris et une diminution non spécifique des leucocytes circulants chez le rat ; cependant, aucun signe de cytotoxicité médullaire n'a été mis en évidence. Une neutropénie réversible, une thrombopénie périphérique ou une anémie sont survenues chez quelques chiens traités par 8 ou 10 mg/kg/j (l'exposition totale à l'olanzapine [ASC] étant 12 à 15 fois plus élevée que celle d'un homme ayant reçu une dose de 12 mg). Chez des chiens cytopéniques, aucun effet indésirable sur les cellules souches ou prolifératives de la moelle osseuse n'a été observé.
Toxicité de reproduction :
L'olanzapine n'a montré aucun effet tératogène. La sédation a eu un effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles. Les cycles œstraux ont été affectés aux doses de 1,1 mg/kg (soit 3 fois la posologie maximale chez l'homme) et les paramètres de reproduction ont été influencés chez les rats ayant reçu des doses de 3 mg/kg (9 fois la posologie maximale chez l'homme). Dans les portées de rats ayant reçu de l'olanzapine, un retard du développement fœtal et une diminution transitoire du taux d'activité des petits ont été observés.
Mutagénicité :
L'olanzapine n'a montré aucun effet mutagène ni clastogène lors d'une série complète de tests standards, tels que tests de mutation bactérienne et tests *in vitro* et *in vivo* sur mammifères.
Carcinogénicité :
D'après les résultats des études par voie orale chez la souris et le rat, il a été conclu que l'olanzapine n'est pas carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation : 2 ans.
Ne pas réfrigérer ou congeler.
Après reconstitution dans le flacon : 24 heures. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il doit être vigoureusement mélangé pour être remis en suspension. Une fois que la suspension a été transférée du flacon dans la seringue, elle doit être utilisée immédiatement.
La stabilité physico-chimique de la suspension dans le flacon a été démontrée pendant 24 h à 20-25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et la durée de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 h à 20-25 °C.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Pour injection intramusculaire profonde dans le fessier (glutéal) seulement. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Reconstitution :
Étape 1 : Préparation du matériel :
Il est recommandé d'utiliser des gants car Zypadhera peut irriter la peau.
Reconstituer Zypadhera poudre pour suspension injectable à libération prolongée uniquement avec le solvant fourni dans le conditionnement en utilisant les techniques d'asepsie standards pour la reconstitution des produits à usage parentéral.
Étape 2 : Détermination du volume de solvant pour la reconstitution :
Ce tableau indique les quantités nécessaires de solvant pour reconstituer Zypadhera poudre pour suspension injectable à libération prolongée.

Dosage du flacon de Zypadhera (mg)	Volume de solvant à ajouter (ml)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Il est important de noter qu'il y a plus de solvant dans le flacon que nécessaire pour la reconstitution.
Étape 3 : Reconstitution de Zypadhera :
1. Tapoter légèrement le flacon pour « aérer » la poudre.
2. Ouvrir la seringue hypodermique préemballée et l'aiguille avec le dispositif de protection de l'aiguille. Ouvrir la plaquette et enlever le dispositif. Fixer une seringue (si elle n'est pas déjà fixée) à la jonction du dispositif par un simple mouvement de rotation. Fixer fermement l'aiguille sur le dispositif en appuyant tout en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, puis retirer le capuchon protecteur de l'aiguille. Le non-respect de ces instructions peut entraîner des blessures avec l'aiguille.
3. Prélever dans la seringue le volume de solvant prédéterminé (Étape 2).
4. Injecter ce volume de solvant dans le flacon de poudre.
5. Enlever l'air pour équilibrer la pression dans le flacon.
6. Retirer l'aiguille, en tenant le flacon vers le haut pour éviter toute perte de solvant.
7. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille. Remettre à l'aiguille son capuchon protecteur en utilisant la même main que celle qui tient la seringue. Appuyer **doucement** la protection contre une surface plane avec la même main. **Une fois que la protection est enfoncée** (figure 1), **l'aiguille est fermement maintenue dans son capuchon protecteur** (figure 2).
8. Vérifier visuellement que l'aiguille est entièrement engagée dans le capuchon protecteur. Ne retirer le dispositif de la seringue avec l'aiguille fixée que si cela est requis par une procédure médicale spécifique. Enlever en saisissant le centre du dispositif de protection de l'aiguille avec le pouce et l'index, en gardant les doigts libres éloignés de l'extrémité du dispositif contenant la pointe de l'aiguille (figure 3).

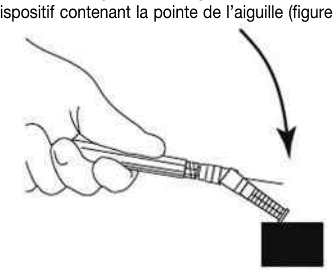
Figure 1

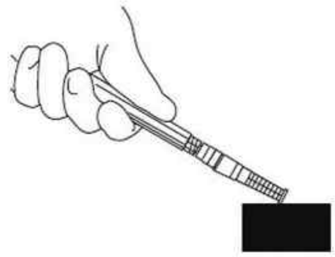
Figure 2

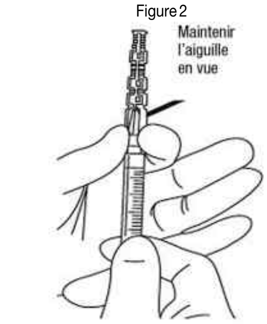

Figure 3

9. Taper le flacon de façon ferme et répétée sur une surface dure jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de poudre visible. Protéger la surface pour atténuer les impacts (voir figure A).

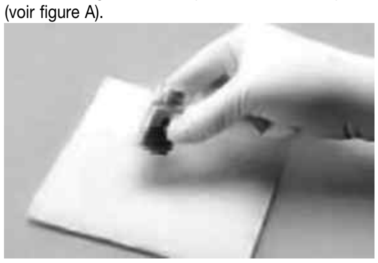
Figure A : Taper le flacon fermement pour mélanger

10. Vérifier visuellement le flacon pour rechercher des grumeaux. La poudre qui n'est pas en suspension apparaît jaune, les grumeaux secs accrochent au flacon. Il peut être nécessaire de taper à nouveau le flacon si des grumeaux persistent (voir figure B).

Pas de suspension : grumeaux visibles

Suspension : pas de grumeaux
Figure B : Vérifier si de la poudre n'est pas en suspension et taper à nouveau si nécessaire.

11. Secouer vigoureusement le flacon jusqu'à ce que la suspension apparaisse homogène et conforme au niveau de la couleur et de la texture. Le produit en suspension devient jaune et opaque (voir figure C).

Figure C : Secouer vigoureusement le flacon

Si de la mousse apparaît, laisser reposer le flacon pour qu'elle disparaisse. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il devra être secoué vigoureusement pour être remis en suspension. Après reconstitution, Zypadhera reste stable jusqu'à 24 h dans le flacon.
Administration :
Étape 1 : Injection de Zypadhera :
Le tableau ci-dessous indique les volumes finaux de suspension de Zypadhera à injecter. La concentration de la suspension est de 150 mg/ml d'olanzapine.

Dose (mg)	Volume final à injecter (ml)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Choisir quelle aiguille doit être utilisée pour administrer l'injection au patient. L'aiguille de 50 mm est recommandée pour les patients obèses :
   - Si l'aiguille de 50 mm doit être utilisée pour l'injection, fixer l'aiguille sécurisée de 38 mm à la seringue pour prélever le volume de suspension nécessaire.
   - Si l'aiguille de 38 mm doit être utilisée pour l'injection, fixer l'aiguille sécurisée de 50 mm à la seringue pour prélever le volume de suspension nécessaire.
2. Prélever lentement le volume désiré. Un excédent de produit restera dans le flacon.
3. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille et retirer l'aiguille de la seringue.
4. Fixer l'aiguille sécurisée de 50 mm ou de 38 mm sélectionnée sur la seringue avant l'injection. Une fois que la suspension a été aspirée du flacon, elle doit être injectée immédiatement.
5. Choisir et préparer un site d'injection dans le muscle fessier (glutéal). **Ne pas injecter en intraveineuse ou en sous-cutané**.
6. Après insertion de l'aiguille, aspirer quelques secondes pour s'assurer qu'il n'y a pas de sang. Si du sang est prélevé dans la seringue, jeter la seringue et la dose préparée et recommencer la procédure de reconstitution et d'administration. L'injection doit être réalisée avec une pression constante et continue. **Ne pas masser le site d'injection.**
7. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille (figures 1 et 2).
8. Jeter les flacons, la seringue, les aiguilles utilisées, l'aiguille supplémentaire et tout solvant inutilisé conformément aux procédures appropriées. Le flacon est à usage unique.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie.
L'administration est réservée aux services d'hospitalisation spécialisés en psychiatrie, ce qui exclut les centres médicopsychologiques et les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel.
AMM EU /1/08/479/001 ; CIP 3400957469160 (RCP rév 23.02.17) pdre 210 mg + solv.
EU /1/08/479/002 ; CIP 3400957469221 (RCP rév 23.02.17) pdre 300 mg + solv.
EU /1/08/479/003 ; CIP 3400957469399 (RCP rév 23.02.17) pdre 405 mg + solv.
Collect.
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

Les informations relatives à la pharmacovigilance figurent en début d'ouvrage (section grise)

ZYPREXA ®
ZYPREXA ® VELOTAB ®
olanzapine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Zyprexa :
Comprimé enrobé à 5 mg (rond ; imprimé « LILLY » et « 4115 » ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé enrobé à 7,5 mg (rond ; imprimé « LILLY » et « 4116 » ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé enrobé à 10 mg (rond ; imprimé « LILLY » et « 4117 » ; blanc) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
Poudre pour solution injectable IM à 10 mg (lyophilisée jaune) : Flacon, boîte unitaire.
Zyprexa Velotab :
Comprimé orodispersible à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg (lyophilisat oral rond ; jaune) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
Zyprexa :

Comprimé :		*p cp*
Olanzapine (DCI)		5 mg
	ou	7,5 mg
	ou	10 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* lactose monohydraté, hyprolose, crospovidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. *Enrobage :* hypromellose, mélange de couleur blanche (hypromellose, dioxyde de titane E 171, macrogol, polysorbate 80), cire de carnauba, encre bleue indélébile (shellac, éthanol anhydre, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, indigotine E 132).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (156 mg/cp 5 mg ; 234 mg/cp 7,5 mg ; 312 mg/cp 10 mg).

Poudre pour solution injectable :	*p flacon (quantité administrable)***
Olanzapine (DCI)	10 mg

Excipients : lactose monohydraté, acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.
Après reconstitution, chaque ml de la solution obtenue contient 5 mg d'olanzapine (cf Modalités manipulation/élimination).
** Le flacon contient, après reconstitution, 11 mg d'olanzapine en solution à 5 mg/ml (1 mg est retenu dans le flacon et la seringue, permettant ainsi l'administration de 10 mg d'olanzapine).

Zyprexa Velotab :		*p cp*
Olanzapine (DCI)		5 mg
	ou	10 mg
	ou	15 mg
	ou	20 mg

Excipients (communs) : gélatine, mannitol (E 421), aspartam (E 951), parahydroxybenzoates de méthyle (E 219) et de propyle (E 217) sodés.
Excipients à effet notoire :
- Aspartam (0,6 mg/cp 5 mg ; 0,8 mg/cp 10 mg ; 1,2 mg/cp 15 mg ; 1,6 mg/cp 20 mg).
- Parahydroxybenzoate de méthyle sodé (0,1125 mg/cp 5 mg ; 0,15 mg/cp 10 mg ; 0,225 mg/cp 15 mg ; 0,3 mg/cp 20 mg).
- Parahydroxybenzoate de propyle sodé (0,0375 mg/cp 5 mg ; 0,05 mg/cp 10 mg ; 0,075 mg/cp 15 mg ; 0,1 mg/cp 20 mg).

DC INDICATIONS
Adultes.
Zyprexa comprimé enrobé et Zyprexa Velotab :
- Traitement de la schizophrénie.
  Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.
- Prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque (cf Pharmacodynamie).

Zyprexa forme injectable :
Zyprexa poudre pour solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par Zyprexa poudre pour solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
La dose maximale journalière d'olanzapine (incluant toutes les formes galéniques d'olanzapine) est de 20 mg.
Zyprexa voie orale :
Adultes :
- Schizophrénie : la dose initiale recommandée d'olanzapine est de 10 mg par jour.
- Épisode maniaque : la dose initiale est de 15 mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10 mg par jour en association (cf Pharmacodynamie).
- Prévention des récidives dans le cadre d'un trouble bipolaire : la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour. Chez les patients traités par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque, pour la prévention des récidives, le traitement sera maintenu à la même dose. Si un nouvel épisode (maniaque, mixte ou dépressif) survient, le traitement par l'olanzapine doit être pour-

suivi (à la posologie optimale). Selon l'expression clinique de l'épisode, un traitement de la symptomatologie thymique sera associé.

Dans toutes les indications, la posologie journalière de l'olanzapine peut être adaptée en fonction de l'état clinique du patient entre 5 et 20 mg par jour. Une augmentation à des doses plus importantes que la dose initiale recommandée n'est conseillée qu'après une réévaluation clinique appropriée et ne doit généralement être envisagée qu'à intervalles de 24 heures minimum.

L'olanzapine peut être administrée pendant ou en dehors des repas, la prise de nourriture n'ayant pas d'incidence sur l'absorption. Il convient de diminuer progressivement les doses lors de l'arrêt de l'olanzapine.

Zyprexa Velotab :

Zyprexa Velotab comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche où il sera rapidement dissous dans la salive, et donc facilement avalé. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou dans toute autre boisson adaptée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) immédiatement avant administration.

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. La posologie et la fréquence d'administration de cette forme sont identiques à celles des comprimés enrobés. L'olanzapine comprimé orodispersible peut être utilisé comme une alternative à la forme comprimé enrobé. Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés de Zyprexa doivent être utilisés.

Populations particulières :

- Personnes âgées :
  Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) n'est pas indiquée de façon systématique mais doit être envisagée chez les patients âgés de 65 ans et plus lorsque des facteurs cliniques le justifient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale et/ou hépatique :
  Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et sera augmentée avec précaution.
- Fumeurs :
  La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (cf Interactions).

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non-fumeur) peut justifier une réduction de la dose initiale. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

(Cf Interactions, Pharmacocinétique).

- Population pédiatrique :
  L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée du fait du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité. Une prise de poids, des anomalies lipidiques et des taux de prolactine ont été rapportées avec une ampleur plus élevée dans les études à court terme chez les patients adolescents comparativement aux études chez les patients adultes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Zyprexa voie injectable :

Adultes :

Utiliser par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Zyprexa poudre pour solution injectable est destiné seulement à une utilisation de courte durée, de 3 jours consécutifs maximum.

La dose initiale recommandée d'olanzapine injectable est de 10 mg, administrée en une seule injection intramusculaire. Une dose plus faible (5 mg ou 7,5 mg) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une seconde injection, 5-10 mg, peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient.

Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'olanzapine par 24 heures. La dose maximale de 20 mg par jour d'olanzapine (incluant toutes les formes galéniques) ne doit pas être dépassée.

Zyprexa poudre pour solution injectable doit être reconstitué selon les recommandations de la rubrique Modalités manipulation/élimination.

Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par olanzapine orale (5 à 20 mg par jour), se reporter à l'information sur Zyprexa voie orale ci-dessus.

Populations particulières :

- Personnes âgées :
  La dose initiale recommandée chez les patients âgés (> 60 ans) est de 2,5-5 mg. En fonction de l'état clinique du patient (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une seconde injection de 2,5-5 mg peut être administrée 2 heures après la première injection. Pas plus de 3 injections ne doivent être administrées par 24 heures et la dose maximale de 20 mg par jour d'olanzapine (incluant toutes les formulations) ne doit pas être dépassée.
- Insuffisance rénale et/ou hépatique :
  Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et sera augmentée avec précaution.
- Fumeurs :
  La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (cf Interactions).

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non-fumeur) peut justifier une réduction de la dose initiale. Les injections supplémentaires, lorsqu'elles sont indiquées, seront faites avec précaution chez ces patients.

(Cf Interactions, Pharmacocinétique).

- Population pédiatrique :
  Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant. Zyprexa poudre pour solution injectable ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent, suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Zyprexa voies orale et injectable :

Démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement :

L'utilisation de l'olanzapine chez les patients présentant une démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement est déconseillée du fait d'une augmentation du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux. Au cours d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo (durée de 6 à 12 semaines), réalisés chez des patients âgés (âge moyen 78 ans) souffrant de démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement, l'incidence des décès dans le groupe olanzapine a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe placebo (3,5 % *versus* 1,5 % respectivement). L'incidence plus élevée de décès n'a pas été corrélée à la dose d'olanzapine (dose moyenne quotidienne de 4,4 mg) ou à la durée de traitement. Dans cette population de patients, un âge supérieur à 65 ans, une dysphagie, une sédation, une malnutrition et une déshydratation, une pathologie pulmonaire (telle qu'une pneumopathie avec ou sans inhalation) ou une utilisation concomitante de benzodiazépines peuvent être des facteurs prédisposant à une augmentation du risque de mortalité. Néanmoins, indépendamment de ces facteurs de risque, l'incidence de mortalité a été supérieure dans le groupe olanzapine (comparativement au placebo).

Des événements indésirables vasculaires cérébraux (tels qu'accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires), dont certains à issue fatale, ont été rapportés dans ces mêmes essais cliniques. Trois fois plus d'événements indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés dans le groupe de patients traités par olanzapine comparativement au groupe de patients traités par placebo (1,3 % *versus* 0,4 % respectivement). Tous les patients traités par olanzapine ou par placebo ayant présenté un événement vasculaire cérébral avaient des facteurs de risque préexistants. Un âge supérieur à 75 ans et une démence de type vasculaire ou mixte ont été identifiés comme des facteurs de risque d'événements indésirables vasculaires cérébraux dans le groupe olanzapine. L'efficacité de l'olanzapine n'a pas été démontrée dans ces essais.

Maladie de Parkinson :

L'administration de l'olanzapine à des patients parkinsoniens atteints de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques) est déconseillée. Au cours d'essais cliniques, une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et de façon plus fréquente qu'avec le placebo (cf Effets indésirables) ; l'olanzapine n'était pas plus efficace que le placebo dans le traitement des symptômes psychotiques. Dans ces essais, les patients devaient être stabilisés en début d'étude avec la posologie minimale efficace du traitement antiparkinsonien (agoniste dopaminergique) et poursuivre le même traitement antiparkinsonien, au même dosage, pendant toute l'étude. La posologie initiale de l'olanzapine était de 2,5 mg/jour puis pouvait être ajustée par l'investigateur jusqu'à un maximum de 15 mg/jour.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas rapportés comme SMN ont également été notifiés sous olanzapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques, y compris l'olanzapine, doivent être arrêtés.

Hyperglycémie et diabète :

Des cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés de manière peu fréquente (cf Effets indésirables). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple mesurer la glycémie au début du traitement par olanzapine, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans. Les patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant Zyprexa et Zyprexa Velotab, doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse), et les patients ayant un diabète de type II ou des facteurs de risque de diabète de type II doivent être suivis régulièrement pour surveiller la détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être surveillé régulièrement, par exemple au début du traitement, 4, 8 et 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 3 mois.

Anomalies lipidiques :

Des anomalies lipidiques ont été observées chez des patients traités par l'olanzapine au cours d'essais cliniques *versus* placebo (cf Effets indésirables). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. Le bilan lipidique des patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant Zyprexa et Zyprexa Velotab, doit être surveillé régulièrement conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple au début du traitement, 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 5 ans.

Activité anticholinergique :

Bien que l'olanzapine ait montré une activité anticholinergique *in vitro*, l'incidence des effets liés à cette activité a été faible au cours des essais cliniques par voie orale. Cependant, l'expérience clinique de l'olanzapine étant limitée chez les patients ayant une pathologie associée, la prudence est recommandée lors de sa prescription chez des patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique ou de toute autre pathologie en rapport avec le système cholinergique.

Fonction hépatique :

Des élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ALAT et ASAT) ont été fréquemment observées, notamment en début de traitement. La prudence s'impose chez les patients présentant une élévation des ALAT et/ou des ASAT, chez les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique prétraitement et chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques et un suivi doit être instauré. Dans les cas où une hépatite a été diagnostiquée (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes), le traitement par l'olanzapine doit être arrêté.

Neutropénie :

La prudence s'impose chez les patients dont le nombre de leucocytes et/ou de neutrophiles est faible quelle qu'en soit la cause, chez les patients recevant des médicaments connus pour induire des neutropénies, chez les patients ayant des antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, chez les patients atteints de dépression médullaire, qu'elle soit en relation avec une pathologie intercurrente, une radiothérapie ou une chimiothérapie et chez les patients atteints d'hyperéosinophilie ou de syndromes myéloprolifératifs. Des neutropénies ont été fréquemment rapportées lors de l'administration concomitante de l'olanzapine et du valproate (cf Effets indésirables).

Arrêt du traitement :

Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblements, anxiété, nausées ou vomissements ont été rarement rapportés (⩾ 0,01 %, < 0,1 %) lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

Intervalle QT :

Au cours des essais cliniques, un allongement du QTc cliniquement significatif (QT corrigé selon la formule de Fridericia [QTcF] ⩾ 500 millisecondes [msec] à n'importe quel moment après l'inclusion chez les patients ayant à l'inclusion un QTcF < 500 msec) a été rapporté de manière peu fréquente (0,1 % à 1 %) chez les patients traités par olanzapine, sans différence significative par rapport au placebo quant aux événements cardiaques associés. Dans les études cliniques réalisées avec Zyprexa poudre pour solution injectable, l'olanzapine n'a pas été associée à un allongement persistant des intervalles QT absolus ou QTc. Cependant, la prudence est recommandée lors de la coprescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, notamment chez le sujet âgé ou chez des patients présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésiémie.

Atteintes thromboemboliques :

Des atteintes thromboemboliques veineuses ont été rapportées de manière peu fréquente avec l'olanzapine (⩾ 0,1 %, < 1 %). Il n'a pas été établi de lien de causalité entre la survenue de ces atteintes et le traitement par olanzapine. Cependant les patients schizophrènes présentant souvent des facteurs de risque thromboembolique veineux, tout facteur de risque potentiel d'atteintes thromboemboliques veineuses (telle l'immobilisation prolongée) doit être identifié et des mesures préventives mises en œuvre.

Activité générale sur le système nerveux central :

Compte tenu des principaux effets de l'olanzapine sur le système nerveux central, il faudra être prudent lors de l'association avec des médicaments à action centrale et avec l'alcool. Du fait de son activité antagoniste de la dopamine *in vitro*, l'olanzapine peut antagoniser les effets des agonistes directs et indirects de la dopamine.

Convulsions :

L'olanzapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions ou qui sont placés dans des conditions susceptibles d'abaisser leur seuil convulsif. Des cas de convulsions ont été rapportés de manière peu fréquente chez les patients traités par olanzapine. Dans la plupart de ces cas, il existait soit des antécédents de convulsions soit des facteurs de risque de convulsions.

Dyskinésie tardive :

Dans les études comparatives avec olanzapine par voie orale, de durée inférieure ou égale à un an, la survenue des dyskinésies liées au traitement a été significativement plus faible dans le groupe olanzapine. Cependant, le risque de survenue de dyskinésie tardive augmentant avec la durée de l'exposition, la réduction posologique, voire l'arrêt du traitement, doivent être envisagés dès l'apparition de signes de dyskinésie tardive. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Hypotension orthostatique :

Une hypotension orthostatique a été rarement observée chez les sujets âgés lors des essais cliniques avec l'olanzapine par voie orale. Il est recommandé de mesurer périodiquement la pression artérielle des patients de plus de 65 ans.

Mort subite d'origine cardiaque :

Depuis la commercialisation de l'olanzapine, des cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez les patients traités avec l'olanzapine. Dans une étude observationnelle rétrospective, le risque de mort subite présumée d'origine cardiaque chez les patients traités avec l'olanzapine a été environ le double du risque existant chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. Dans cette étude, le risque avec l'olanzapine a été comparable au risque avec des antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée.

Zyprexa voie orale :

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant cette période.

Population pédiatrique :

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents. Des études réalisées chez des patients âgés de 13 à 17 ans ont montré divers événements indésirables, incluant prise de poids, modification des paramètres métaboliques et élévations des taux sanguins de prolactine (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Lactose :

Les comprimés enrobés de Zyprexa contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Phénylalanine :

Le comprimé orodispersible de Zyprexa Velotab contient de l'aspartam, qui se métabolise en phénylalanine. Peut être nocif pour les patients présentant une phénylcétonurie.

Mannitol :

Le comprimé orodispersible de Zyprexa Velotab contient du mannitol.

Parahydroxybenzoate de méthyle sodé et parahydroxybenzoate de propyle sodé :

Le comprimé orodispersible de Zyprexa Velotab contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé. Ces conservateurs sont connus pour provoquer de l'urticaire. Généralement, des réactions de type retardé telles que des dermatites de contact peuvent survenir, mais rarement des réactions de type immédiat avec bronchospasme peuvent apparaître.

Zyprexa voie injectable :

L'efficacité de l'olanzapine IM n'a pas été établie chez les patients agités ou présentant des troubles du comportement associés à des états autres que la schizophrénie ou les épisodes maniaques.

La tolérance et l'efficacité de l'olanzapine IM n'ont pas été étudiées chez les patients alcooliques ou toxicomanes (cf Interactions).

Pathologies instables :

L'olanzapine IM ne doit pas être administrée aux patients atteints de pathologies instables, telles qu'infarctus aigu du myocarde, angor instable, hypotension sévère et/ou bradycardie, maladie du sinus, ainsi qu'aux patients ayant subi une chirurgie cardiaque. S'il est impossible de déterminer les antécédents concernant ces patho-

logies instables chez le patient, les risques et bénéfices de l'olanzapine IM doivent être évalués par rapport aux autres traitements alternatifs.

Utilisation simultanée de benzodiazépines et autres produits :

Il est nécessaire d'être particulièrement prudent avec les patients qui ont reçu un traitement par d'autres médicaments ayant des propriétés hémodynamiques similaires à celles de l'olanzapine intramusculaire incluant d'autres antipsychotiques (oraux et/ou IM) et les benzodiazépines (cf Interactions). Des cas d'hypotension, de bradycardie, de dépression respiratoire et de décès ont été très rarement associés (< 0,01 %) au traitement par l'olanzapine IM, notamment chez des patients ayant reçu des benzodiazépines et/ou d'autres antipsychotiques (cf Effets indésirables).

L'injection simultanée d'olanzapine intramusculaire et de benzodiazépine parentérale est déconseillée en raison de la survenue potentielle d'une sédation excessive, d'une dépression cardiorespiratoire et, dans de très rares cas, d'un décès (cf Interactions, Incompatibilités).

Si un traitement par une benzodiazépine parentérale s'avère nécessaire, celui-ci doit être administré au minimum une heure après l'injection d'olanzapine IM. Si le patient a reçu une benzodiazépine parentérale, l'administration d'olanzapine IM ne doit être envisagée qu'après avoir soigneusement évalué son état clinique. Le patient devra être étroitement surveillé afin de dépister une sédation excessive et une dépression cardiorespiratoire.

Hypotension :

Il est extrêmement important que les patients recevant de l'olanzapine intramusculaire fassent l'objet d'une surveillance étroite, afin de vérifier toute apparition d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, de bradyarythmie et/ou d'hypoventilation, notamment dans les 4 premières heures après l'injection. Une surveillance étroite doit être poursuivie après cette période si l'état clinique le nécessite. La pression artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et le niveau de conscience doivent être surveillés régulièrement et un traitement curatif doit être mis en route, si nécessaire. Les patients doivent rester en décubitus, s'ils ont des vertiges ou sont somnolents après une injection, jusqu'à ce que l'examen indique qu'ils ne présentent pas d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, de bradyarythmie et/ou d'hypoventilation.

DC INTERACTIONS

Zyprexa voies orale et injectable :

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Interactions potentielles ayant un effet sur l'olanzapine :

L'olanzapine étant métabolisée par le cytochrome CYP1A2, les produits qui stimulent ou inhibent spécifiquement cette isoenzyme peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Induction du CYP1A2 :

Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme et la carbamazépine, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine. Seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été observée. Il est probable que les conséquences cliniques soient limitées, mais une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).

Inhibition du CYP1A2 :

Il a été montré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe significativement le métabolisme de l'olanzapine. La fluvoxamine entraîne une augmentation moyenne de la C_{max} de l'olanzapine de 54 % chez les femmes non fumeuses et de 77 % chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était respectivement de 52 % et de 108 %. Une posologie initiale plus faible de l'olanzapine doit être envisagée chez les patients traités par la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2 comme, par exemple, la ciprofloxacine. Une diminution de la posologie de l'olanzapine doit être envisagée si un traitement par un inhibiteur du CYP1A2 est instauré.

Diminution de la biodisponibilité :

Le charbon activé diminue la biodisponibilité de l'olanzapine par voie orale de 50 à 60 % et doit être pris au moins 2 heures avant ou après l'administration de l'olanzapine.

Avec la fluoxétine (inhibiteur du CYP2D6), des doses uniques d'anti-acides (aluminium, magnésium) ou la cimétidine, il n'a pas été retrouvé d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Effets potentiels de l'olanzapine sur les autres médicaments :

- L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopaminergiques (cf Incompatibilités pour la forme injectable).
- L'olanzapine n'inhibe pas les principales isoenzymes du CYP450 *in vitro* (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Par conséquent, aucune interaction particulière n'est attendue, comme cela a pu être vérifié lors d'études *in vivo* au cours desquelles aucune inhibition du métabolisme des produits actifs suivants n'a été mise en évidence : antidépresseurs tricycliques (représentant principalement la voie du CYP2D6), la warfarine (CYP2C9), la théophylline (CYP1A2), ou le diazépam (CYP3A4 et 2C19).
- Aucune interaction n'a été mise en évidence lors de la prise concomitante de l'olanzapine et du lithium ou du bipéridène.
- Le suivi des taux plasmatiques du valproate n'a pas montré la nécessité d'adapter la posologie du valproate après l'instauration d'un traitement par l'olanzapine.
- L'utilisation concomitante de l'olanzapine et de médicaments antiparkinsoniens chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de démence est déconseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Intervalle QTc :

La prudence s'impose si l'olanzapine est administrée de manière concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Zyprexa voie orale :

Activité générale sur le système nerveux central :

La prudence est recommandée chez les patients qui consomment de l'alcool ou qui sont traités par des médicaments dépresseurs du système nerveux central.

Zyprexa voie injectable :

L'olanzapine IM n'a pas été étudiée chez les patients alcooliques ou toxicomanes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Il faut être prudent avec les patients qui consomment de l'alcool ou qui sont traités par des médicaments susceptibles d'induire une hypotension, une bradycardie, une dépression respiratoire ou du système nerveux central (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions potentielles après injection intramusculaire :

Dans une étude à dose unique avec olanzapine 5 mg, administré par voie intramusculaire 1 heure avant lorazépam 2 mg intramusculaire (métabolisé par glucuronidation), la pharmacocinétique des deux médicaments était inchangée. Toutefois, la somnolence observée lors de l'association était augmentée par rapport à celle observée avec chacun des médicaments pris séparément. L'injection simultanée d'olanzapine et de benzodiazépine parentérale n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Incompatibilités).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'olanzapine. Cependant, l'expérience chez la femme étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

ALLAITEMENT :

Dans une étude chez des femmes volontaires qui allaitaient, l'olanzapine a été retrouvée dans le lait maternel. L'exposition moyenne des nouveau-nés à l'état d'équilibre (en mg/kg) a été estimée à environ 1,8 % de la dose d'olanzapine reçue par la mère (en mg/kg). L'allaitement maternel est donc déconseillé aux patientes en cours de traitement par olanzapine.

FERTILITÉ :

Les effets sur la fertilité ne sont pas connus (voir les informations précliniques mentionnées à la rubrique Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En raison du risque de somnolence et de vertiges, les patients doivent être avertis de ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés après administration orale et injection intramusculaire à libération prolongée d'olanzapine, mais peuvent également survenir lors de l'administration de Zyprexa poudre pour solution injectable.

Zyprexa voies orale et injectable :

Résumé du profil de sécurité :

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (⩾ 1 % des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycéridémie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), glycosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), rash, asthénie, fatigue, fièvre, arthralgie, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, uricémie augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée et œdème.

Liste tabulée des effets indésirables :

La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les catégories de fréquence sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100), rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Éosinophilie, leucopénie[10], neutropénie[10]
Rare	Thrombopénie[11]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité[11]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Prise de poids[1]
Fréquent	Augmentation de la cholestérolémie[2][3], augmentation de la glycémie[4], augmentation de la triglycéridémie[2][5], glucosurie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Survenue ou exacerbation d'un diabète, associée parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)[11]
Rare	Hypothermie[12]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Vertiges, akathisie[6], parkinsonisme[6], dyskinésie[6]
Peu fréquent	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés[11], dystonie (incluant des crises oculogyres)[11], dyskinésie tardive[11], amnésie[9], dysarthrie, syndrome des jambes sans repos
Rare	Syndrome malin des neuroleptiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)[12], symptômes à l'arrêt du traitement[7][12]
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie, allongement du QTc (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Tachycardie/fibrillation ventriculaire, mort subite (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)[11]
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension orthostatique[10]
Peu fréquent	Atteinte thromboembolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Épistaxis[9]
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche
Peu fréquent	Distension abdominale[9]
Rare	Pancréatite[11]
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Rare	Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes)[11]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Réaction de photosensibilité, alopécie
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie[9]
Rare	Rhabdomyolyse[11]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence urinaire, rétention urinaire, retard à la miction[11]
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Dysfonction érectile chez les hommes, diminution de la libido chez les hommes et les femmes
Peu fréquent	Aménorrhée, tension mammaire, galactorrhée chez les femmes, gynécomastie/tension mammaire chez les hommes
Rare	Priapisme[12]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue, œdème, fièvre[10]
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la prolactinémie[8]
Fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée[10], créatine phosphokinase sanguine augmentée[11], gamma-glutamyltransférase augmentée[10], uricémie augmentée[10]
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine totale

(1) Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'indice de masse corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été très fréquente (22,2 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (4,2 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été peu fréquente (0,8 %). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, à 15 % et à 25 % par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4 %, 31,7 % et 12,3 % respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines).

(2) Les augmentations moyennes des taux lipidiques à jeun (cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides) ont été plus élevées chez les patients sans signes de trouble des lipides au début du traitement.

(3) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5,17 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 6,2 mmol/l). Une augmentation des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 5,17-< 6,2 mmol/l) à des valeurs élevées (⩾ 6,2 mmol/l) a été très fréquente.

(4) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5,56 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 7 mmol/l). Une augmentation des taux de glucose à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 5,56-< 7 mmol/l) à des valeurs élevées (⩾ 7 mmol/l) a été très fréquente.

(5) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 1,69 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 2,26 mmol/l). Une augmentation des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 1,69-< 2,26 mmol/l) à des valeurs élevées (⩾ 2,26 mmol/l) a été très fréquente.

(6) Au cours d'essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies dans le groupe olanzapine était numériquement supérieure à celle du groupe placebo (pas de différence statistique significative). Les patients traités par l'olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par l'halopéridol à des posologies comparables. En l'absence d'information précise concernant les antécédents de mouvements anormaux extrapyramidaux de survenue aiguë ou tardive, on ne peut conclure à ce jour que l'olanzapine entraîne moins de dyskinésies tardives et/ou de syndromes extrapyramidaux tardifs.

(7) Des symptômes aigus tels sueurs, insomnie, tremblements, anxiété, nausées et vomissements ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

(8) Dans des études cliniques allant jusqu'à 12 semaines, une prolactinémie dépassant la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 30 % des patients traités avec l'olanzapine et ayant un taux de prolactine normal au début du traitement. Chez la majorité de ces patients, les augmentations étaient généralement légères et sont restées inférieures à deux fois la limite supérieure de la normale.

(9) Effet indésirable identifié à partir de la base de données des essais cliniques intégrant l'olanzapine.

(10) Telles qu'évaluées grâce aux valeurs mesurées à partir de la base de données des essais cliniques intégrant l'olanzapine.

(11) Effet indésirable identifié à partir de la notification spontanée dont la fréquence est déterminée en utilisant la base de données intégrant olanzapine.

(12) Effet indésirable identifié à partir de la notification spontanée dont la fréquence est estimée à la limite de l'intervalle de confiance à 95 % en utilisant la base de données intégrant olanzapine.

Utilisation prolongée (au moins 48 semaines) :

La proportion de patients ayant présenté des modifications indésirables cliniquement significatives du poids (augmentation), du glucose, du cholestérol total/HDL/LDL ou des triglycérides a augmenté au cours du temps. Chez les patients adultes qui ont suivi 9-12 mois de traitement, le taux d'augmentation de la glycémie sanguine moyenne a diminué après 6 mois environ.

Information complémentaire concernant des populations particulières :

Au cours d'essais cliniques chez des patients âgés déments, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'événements indésirables vasculaires cérébraux par rapport au placebo (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une démarche anormale et des chutes ont été des événe-

ments indésirables très fréquemment rapportés avec l'olanzapine. Des pneumopathies, une augmentation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et des incontinences urinaires ont été fréquemment observés.

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients parkinsoniens souffrant de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques), une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées, et ce, de façon plus fréquente qu'avec le placebo.

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients présentant un épisode maniaque dans le cadre de troubles bipolaires, lors de la prise concomitante de valproate, la fréquence des neutropénies a été de 4,1 % ; un facteur contributif potentiel pourrait être des taux plasmatiques élevés de valproate. Une augmentation supérieure à 10 % des cas de tremblements, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids a été observée lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate. Des troubles de l'élocution ont également été fréquemment rapportés. Lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate, une augmentation supérieure ou égale à 7 % du poids initial est survenue chez 17,4 % des patients pendant la phase aiguë du traitement (jusqu'à 6 semaines). Lors du traitement au long cours par l'olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été rapportée chez 39,9 % des patients.

Zyprexa voie orale :

Population pédiatrique :

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Bien qu'aucune étude clinique comparant les adolescents aux adultes n'ait été réalisée, les données issues des études réalisées chez l'adolescent ont été comparées à celles issues des essais chez l'adulte.

Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés avec une fréquence plus importante chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les patients adultes ou les effets indésirables uniquement observés lors des essais cliniques de courte durée réalisés chez les patients adolescents. Une prise de poids cliniquement significative (⩾ 7 %) surviendrait plus fréquemment chez les adolescents comparés à des patients adultes avec une exposition comparable. L'amplitude de la prise de poids et la proportion des patients adolescents qui ont eu une augmentation du poids cliniquement significative ont été plus importantes lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines) que lors d'une exposition de courte durée.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les catégories de fréquence sont définies ainsi : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100, < 1/10).

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Prise de poids(13), augmentation de la triglycéridémie(14), augmentation de l'appétit
Fréquent	Augmentation de la cholestérolémie(15)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévations des aminotransférases (ASAT, ALAT ; cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la bilirubine totale, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la prolactinémie(16)

(13) Après un traitement de courte durée (durée médiane de 22 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial (kg) a été très fréquente (40,6 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (7,1 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été fréquente (2,5 %). Lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines), 89,4 % des patients ont eu une augmentation du poids supérieure ou égale à 7 %, 55,3 % ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % et 29,1 % ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport à leur poids initial.

(14) Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 1,016 mmol/l) qui sont devenus élevés (⩾ 1,467 mmol/l) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 1,016-< 1,467 mmol/l) devenant élevée (⩾ 1,467 mmol/l).

(15) Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement (< 4,39 mmol/l) devenant élevée (⩾ 5,17 mmol/l) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (⩾ 4,39-< 5,17 mmol/l) devenant élevée (⩾ 5,17 mmol/l) ont été très fréquentes.

(16) Augmentation de la prolactinémie rapportée chez 47,4 % des patients adolescents.

Zyprexa voie injectable :

Résumé du profil de sécurité :

Au cours des essais cliniques, la somnolence a été un effet indésirable fréquemment associé (⩾ 1/100, < 1/10) à l'utilisation de l'olanzapine IM.

Au cours des notifications spontanées recueillies après la commercialisation, des cas de dépression respiratoire, d'hypotension ou de bradycardie et de décès ont été très rarement associés au traitement par l'olanzapine IM, le plus souvent chez des patients ayant reçu des benzodiazépines et/ou d'autres antipsychotiques ou chez des patients traités au-delà des doses journalières recommandées d'olanzapine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Le tableau suivant a été établi à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire réalisés au cours des essais cliniques menés avec Zyprexa poudre pour solution injectable :

Affections cardiaques	
Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Bradycardie avec ou sans hypotension ou syncope, tachycardie
Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100)	Arrêt sinusal
Affections vasculaires	
Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Hypotension orthostatique, hypotension
Affections respiratoires	
Peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100)	Hypoventilation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent (⩾ 1/100, < 1/10)	Gêne au point d'injection

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Signes et symptômes :

En cas de surdosage, les symptômes très fréquemment observés (incidence > 10 %) sont : tachycardie, agitation/agressivité, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux divers et diminution du niveau de conscience allant de la sédation au coma.

Les autres effets cliniquement significatifs du surdosage sont : délire, convulsions, coma, éventuel syndrome malin des neuroleptiques, insuffisance respiratoire, fausse route, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (moins de 2 % des cas de surdosage) et arrêt cardiorespiratoire. Des évolutions fatales ont été rapportées pour des surdosages aigus à une dose aussi basse que 450 mg mais une évolution favorable a également été rapportée à la suite d'un surdosage par environ 2 g d'olanzapine orale.

Conduite à tenir :

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'olanzapine.

- Zyprexa voie orale : il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. La prise en charge standard d'un surdosage peut être utilisée (lavage gastrique, administration de charbon activé). L'administration concomitante de charbon activé réduit la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %.
- Zyprexa voies orale et injectable : un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales doivent être mis en œuvre selon l'état clinique, y compris un traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et une assistance respiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline, la dopamine ou un autre bêta-sympathomimétique car la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques peut aggraver l'hypotension. Un monitoring cardiovasculaire est nécessaire pour déceler d'éventuelles arythmies. Une surveillance médicale étroite et le monitoring doivent être poursuivis jusqu'à la guérison du patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines (code ATC : N05AH03).

Effets pharmacodynamiques :

L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimaniaque et thymorégulateur avec un large profil pharmacologique sur un certain nombre de récepteurs.

Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs (Ki < 100 nM) tels que les récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, dopaminergiques D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, muscariniques cholinergiques M_1-M_5, α_1-adrénergiques et histaminiques H_1. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, dopaminergiques et cholinergiques, ce qui confirme le profil de liaison aux récepteurs. Il a été démontré dans des études *in vitro* que l'olanzapine avait une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2 que pour les récepteurs dopaminergiques D_2, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT_2 par rapport aux modèles D_2. Il a été démontré par des études électrophysiologiques que l'olanzapine réduit de façon sélective la transmission au niveau des neurones dopaminergiques du système mésolimbique (A10) alors que l'effet observé sur le système striatal (A9) impliqué dans l'activité motrice est limité. L'olanzapine réduit la réponse d'évitement conditionné, test qui peut indiquer une activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles responsables d'induction de catalepsie, effet qui peut indiquer la survenue d'effets indésirables moteurs. Contrairement à d'autres agents antipsychotiques, l'olanzapine augmente la réponse à un test d'« anxiolyse ».

Dans une étude de tomographie par émission de positron (PET) chez le volontaire sain utilisant une dose orale unique (10 mg), l'olanzapine a entraîné une occupation des récepteurs 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs D_2. De plus, une étude d'imagerie en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (SPECT) chez des patients schizophrènes a mis en évidence une occupation du système striatal D_2 plus faible chez les patients répondant à l'olanzapine que chez les patients répondant à d'autres antipsychotiques et à la rispéridone, et comparable à celle observée chez des patients répondant à la clozapine.

Efficacité clinique :

Dans les deux études *versus* placebo et dans deux études sur trois réalisées *versus* produits de référence utilisant l'olanzapine par voie orale chez 2900 patients schizophrènes présentant à la fois une symptomatologie positive et négative, l'olanzapine a été associée à une amélioration de la symptomatologie positive et négative statistiquement plus importante que celles observées sous placebo ou sous produits de référence.

Dans un essai international comparatif en double aveugle ayant inclus 1481 patients présentant des troubles schizophréniques ou schizoaffectifs ou apparentés, associés à des symptômes dépressifs d'intensités variables (score initial à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg de 16,6), une analyse prospective, dont un critère secondaire de jugement était l'évolution de la symptomatologie dépressive avant-après traitement, a mis en évidence une amélioration statistiquement plus importante (p = 0,001) dans le groupe de traitement olanzapine orale (– 6,0) que dans le groupe de traitement halopéridol (– 3,1).

Chez les patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre de troubles bipolaires, l'olanzapine orale a montré une efficacité supérieure à celle du placebo et du valproate monosodique sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. L'olanzapine orale a également montré des résultats d'efficacité comparables à l'halopéridol en termes de proportion de patients en rémission des symptômes maniaques et dépressifs à 6 et 12 semaines. Dans une étude chez des patients traités par le lithium ou le valproate depuis au moins 2 semaines, l'introduction de 10 mg d'olanzapine orale (en association avec le lithium ou le valproate) a entraîné, après 6 semaines, une réduction des symptômes maniaques supérieure à celle observée chez les patients traités par le lithium ou le valproate en monothérapie.

Dans le cadre de l'évaluation de la prévention des récidives dans le trouble bipolaire, une étude randomisée *versus* placebo évaluant l'efficacité d'un traitement de 12 mois par olanzapine a été menée chez des patients ayant atteint la rémission d'un épisode maniaque après un traitement par olanzapine. Une différence significative en faveur du groupe olanzapine par rapport au groupe placebo a été observée pour le critère principal d'évaluation de la récidive dans le trouble bipolaire. Pour les critères d'évaluation d'une récidive maniaque et d'une récidive dépressive, une différence significative en faveur du groupe olanzapine par rapport au groupe placebo a également été observée.

Une deuxième étude randomisée évaluant la non-infériorité à 12 mois de l'olanzapine *versus* le lithium dans la prévention des récidives, chez des patients ayant atteint la rémission d'un épisode maniaque, après un traitement associant l'olanzapine avec le lithium, a été menée. L'olanzapine s'est montrée statistiquement non inférieure au lithium sur le taux de récidive, critère principal de l'étude (olanzapine 30,0 %, lithium 38,3 % ; p = 0,055).

Dans une étude comparative à 18 mois chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte stabilisés après un traitement associant l'olanzapine avec un thymorégulateur (lithium ou valproate), le groupe associant l'olanzapine avec un thymorégulateur (lithium ou valproate) ne présentait pas une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe traité par un thymorégulateur (lithium ou valproate) seul dans le délai de survenue d'une récidive syndromique.

Population pédiatrique (Zyprexa voie orale) :

Les données comparatives d'efficacité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des études à court terme dans la schizophrénie (6 semaines) et la manie associée à des troubles bipolaires de type I (3 semaines), impliquant moins de 200 adolescents. L'olanzapine a été utilisée à une dose flexible démarrant à 2,5 mg et allant jusqu'à 20 mg par jour. Durant le traitement par l'olanzapine, les adolescents ont pris de manière significative plus de poids comparativement aux adultes. L'ampleur des modifications des taux à jeun de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol LDL et de prolactine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables) était plus importante chez les adolescents que chez les adultes. Il n'y a pas de données comparatives sur le traitement de maintien ou sur la sécurité à long terme (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). Les informations sur la sécurité d'emploi à long terme sont principalement limitées à des données non contrôlées en ouvert.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Zyprexa voie injectable :

Dans une étude pharmacocinétique chez les volontaires sains, une dose de 5 mg de Zyprexa poudre pour solution injectable a donné une concentration plasmatique maximale (C_{max}) approximativement 5 fois supérieure à celle observée avec la même dose d'olanzapine par voie orale. La C_{max} est obtenue plus rapidement par voie intramusculaire que par voie orale (15 à 45 minutes *versus* 5 à 8 heures). Comme par voie orale, la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) après injection intramusculaire sont directement proportionnelles à la dose administrée. Pour la même dose d'olanzapine administrée par voie intramusculaire et orale, l'ASC, la demi-vie, la clairance et le volume de distribution sont similaires. Les profils métaboliques après administration orale et intramusculaire sont similaires.

Chez les sujets non fumeurs par rapport aux fumeurs (hommes et femmes) recevant l'olanzapine par voie intramusculaire, la demi-vie d'élimination est prolongée (38,6 vs 30,4 h) et la clairance est réduite (18,6 vs 27,7 l/h).

Zyprexa voie orale :

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. Les comprimés orodispersibles d'olanzapine peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés enrobés.

Absorption :

L'olanzapine est bien absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans un délai de 5 à 8 heures. L'absorption n'est pas influencée par la présence d'aliments. La biodisponibilité orale absolue par rapport à l'administration intraveineuse n'a pas été déterminée.

Population pédiatrique :

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) : les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine sont similaires entre les adolescents et les adultes. Dans des études cliniques, la moyenne d'exposition à l'olanzapine était approximativement supérieure de 27 % chez les adolescents. Les différences démographiques entre les adolescents et les adultes concernent un poids corporel moyen inférieur et un nombre moins important de fumeurs chez les adolescents. De tels facteurs pourraient contribuer à l'observation de la moyenne d'exposition plus élevée chez les adolescents.

Zyprexa voie injectable :

Des données complémentaires après administration orale d'olanzapine sont décrites ci-dessous.

Zyprexa voies orale et injectable :

Distribution :

Le taux de fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %, pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1000 ng/ml. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l'α-1-glycoprotéine acide.

Biotransformation :

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide ; il ne franchit pas la barrière hématoencéphalique. Les cytochromes P_{450}-CYP1A2 et P_{450}-CYP2D6 entraînent la formation du métabolite N-desméthyl et du métabolite 2-hydroxyméthyl. Ces deux métabolites ont montré une activité pharmacologique *in vivo* significativement plus faible que l'olanzapine dans les études animales. L'activité pharmacologique principale est due à la molécule mère, l'olanzapine.

Élimination :

Après administration orale, la demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'olanzapine chez le sujet sain varie selon l'âge et le sexe.

Chez le sujet sain âgé (65 ans et plus), par rapport au sujet sain jeune recevant l'olanzapine par voie orale, la demi-vie moyenne d'élimination de l'olanzapine est prolongée (51,8 h *versus* 33,8 h) et la clairance est réduite (17,5 l/h *versus* 18,2 l/h). La variabilité pharmacocinétique chez le sujet âgé est comparable à celle observée chez le sujet jeune. Chez 44 patients schizophrènes et âgés de plus de 65 ans, des doses de 5 à 20 mg par jour n'ont pas été associées à un profil d'effets indésirables particulier.

Chez la femme, par rapport à l'homme recevant l'olanzapine par voie orale, la demi-vie d'élimination moyenne est légèrement prolongée (36,7 h *versus* 32,3 h) et la clairance est réduite (18,9 l/h *versus* 27,3 l/h). Cependant, l'olanzapine (5-20 mg) a montré un profil de sécurité comparable chez la femme (n = 467) et chez l'homme (n = 869).

Insuffisant rénal :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), par rapport aux sujets sains recevant l'olanzapine par voie orale, ni la demi-vie d'élimination moyenne (37,7 h *versus* 32,4 h), ni la clairance (21,2 l/h *versus* 25,0 l/h) ne sont significativement différentes. Toutefois, des études du bilan de masse ont montré qu'environ 57 % d'une dose d'olanzapine marquée par un isotope radioactif ont été excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites.

Fumeur :
Chez les sujets fumeurs avec une insuffisance hépatique modérée recevant l'olanzapine par voie orale, la demi-vie d'élimination moyenne est prolongée (39,3 h) et la clairance (18,0 l/h) est réduite de la même façon que chez les sujets sains (respectivement 48,8 h et 14,1 l/h). Chez les sujets non fumeurs, par rapport aux fumeurs (hommes et femmes) recevant l'olanzapine par voie orale, la demi-vie d'élimination est prolongée (38,6 h *versus* 30,4 h) et la clairance est réduite (18,6 l/h *versus* 27,7 l/h).
La clairance plasmatique de l'olanzapine est plus faible chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, chez les femmes que chez les hommes, et chez les non-fumeurs que chez les fumeurs. Toutefois, l'impact de l'âge, du sexe ou du tabagisme sur la clairance et la demi-vie de l'olanzapine est faible par rapport à la variabilité globale interindividuelle.
Une étude comprenant des sujets caucasiens, japonais et chinois, n'a montré aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques entre les trois populations.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Toxicité aiguë (dose unique) :
Les signes de toxicité après administration orale chez les rongeurs sont caractéristiques des neuroleptiques puissants : hypoactivité, coma, tremblements, convulsions cloniques, hypersalivation et diminution de la prise de poids. Les doses médianes létales étaient d'environ 210 mg/kg (souris) et 175 mg/kg (rats). Les chiens ont toléré des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg sans décéder. Les signes cliniques observés ont été les suivants : sédation, ataxie, tremblements et accélération de la fréquence cardiaque, respiration difficile, myosis et anorexie. Chez le singe, des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg ont entraîné une prostration, et à des doses supérieures, un état de semi-inconscience.
Toxicité à doses répétées :
Dans des études d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez la souris et jusqu'à 1 an chez le rat et le chien, les effets essentiels ont été une dépression du SNC, des effets anticholinergiques et des troubles hématologiques périphériques. Une tolérance est apparue pour la dépression du SNC. Les paramètres de croissance ont été diminués aux fortes doses. Les effets réversibles liés à l'augmentation de la prolactinémie chez la rate comprenaient une diminution du poids des ovaires et de l'utérus, des modifications morphologiques de l'épithélium vaginal et de la glande mammaire.
Toxicité hématologique :
Des effets hématologiques ont été observés dans chacune des espèces, y compris des diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes circulants chez la souris et une diminution non spécifique des leucocytes circulants chez le rat ; cependant, aucun signe de cytotoxicité médullaire n'a été mis en évidence. Une neutropénie réversible, une thrombopénie périphérique ou une anémie sont survenues chez quelques chiens traités par 8 ou 10 mg/kg/j (l'exposition totale à l'olanzapine [ASC] étant 12 à 15 fois plus élevée que celle d'un homme ayant reçu une dose de 12 mg). Chez des chiens cytopéniques, aucun effet indésirable sur les cellules souches ou prolifératives de la moelle osseuse n'a été observé.
Toxicité de la reproduction :
L'olanzapine n'a montré aucun effet tératogène. La sédation a eu un effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles. Les cycles œstraux ont été affectés aux doses de 1,1 mg/kg (soit 3 fois la posologie maximale chez l'homme) et les paramètres de reproduction ont été influencés chez les rats ayant reçu des doses de 3 mg/kg (9 fois la posologie maximale chez l'homme). Dans les portées de rats ayant reçu de l'olanzapine, un retard du développement fœtal et une diminution transitoire du taux d'activité des petits ont été observés.
Mutagénicité :
L'olanzapine n'a montré aucun effet mutagène ni clastogène, lors d'une série complète de tests standards, tels que tests de mutation bactérienne, et tests *in vitro* et *in vivo* sur mammifères.
Carcinogénicité :
D'après les résultats des études par voie orale chez la souris et le rat, il a été conclu que l'olanzapine n'est pas carcinogène.

DP INCOMPATIBILITÉS

Zyprexa forme injectable :
- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités manipulation/élimination.
- L'olanzapine injectable ne doit pas être mélangée dans une même seringue avec le diazépam injectable en raison de l'apparition d'un précipité lorsque ces produits sont mélangés.
- Le lorazépam injectable ne doit pas être utilisé pour reconstituer l'olanzapine injectable car cette association ralentit le temps de reconstitution.
- L'olanzapine injectable ne doit pas être mélangée dans une même seringue avec l'halopéridol injectable en raison d'une diminution du pH qui dégrade l'olanzapine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Zyprexa formes orales :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Zyprexa forme injectable :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Après reconstitution : 1 heure. Ne pas congeler.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Zyprexa formes orales :
Pas d'exigences particulières.
Zyprexa forme injectable :
Reconstituer Zyprexa poudre pour solution injectable uniquement avec de l'eau pour préparation injectable en utilisant les techniques aseptiques standards pour la reconstitution des produits à usage parentéral. N'utiliser aucune autre solution pour la reconstitution (cf Incompatibilités).
1. Prélever 2,1 ml d'eau pour préparation injectable grâce à une seringue stérile. Injecter dans un flacon de Zyprexa.
2. Faire tourner le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous, donnant une solution de couleur jaune. Le flacon contient 11,0 mg d'olanzapine en solution à 5 mg/ml (1 mg d'olanzapine est retenu dans le flacon et la seringue, permettant ainsi l'administration de 10 mg d'olanzapine).
3. Le tableau suivant donne les volumes d'injection pour les différentes doses d'olanzapine :

Dose (mg)	Volume d'injection (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrer la solution par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
5. Jeter la seringue et la solution inutilisée conformément aux procédures appropriées.
6. Utiliser immédiatement la solution dans l'heure qui suit sa reconstitution.

Avant d'être administrés, les produits pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Zyprexa :
AMM EU /1/96/022/004 ; CIP 3400934237706 (28 cp enr 5 mg).
EU /1/96/022/011 ; CIP 3400935537164 (28 cp enr 7,5 mg).
EU /1/96/022/009 ; CIP 3400934238017 (28 cp enr 10 mg).
EU /1/96/022/016 ; CIP 3400935754974 (1 fl de pdre p sol inj).
RCP révisés le 23.02.17.
Zyprexa Velotab :
AMM EU /1/99/125/001 ; CIP 3400935454218 (28 cp orodispers 5 mg).
EU /1/99/125/002 ; CIP 3400935454386 (28 cp orodispers 10 mg).
EU /1/99/125/003 ; CIP 3400935454447 (28 cp orodispers 15 mg).
EU /1/99/125/004 ; CIP 3400935454508 (28 cp orodispers 20 mg).
RCP révisés le 23.02.17.
Prix : 27,09 € (28 comprimés enrobés à 5 mg).
17,90 € (28 comprimés enrobés à 7,5 mg).
27,09 € (28 comprimés orodispersibles à 5 mg).
Comprimés enrobés à 5 mg et à 7,5 mg ; comprimés orodispersibles à 5 mg, boîtes de 28 : Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Comprimés orodispersibles à 15 mg et à 20 mg, boîtes de 28 : Collect.
Comprimés enrobés à 10 mg et comprimés orodispersibles à 10 mg, boîtes de 28 : Non remb Séc soc et non agréé Collect.
Solution injectable : Collect.
Titulaire de l'AMM : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

ZYRTEC® solution buvable

cétirizine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution buvable en gouttes à 10 mg/ml (limpide et incolore avec un goût légèrement sucré et une saveur amère) : Flacon de 15 ml, avec compte-gouttes, fermé par un bouchon de sécurité enfant.

COMPOSITION

	p goutte
Cétirizine (DCI) dichlorhydrate	0,5 mg

Excipients : glycérol, propylèneglycol, saccharine sodique, acétate de sodium, acide acétique glacial, eau purifiée. *Conservateurs :* parahydroxybenzoates de méthyle E218 et de propyle E216.
Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (1,35 mg/ml), parahydroxybenzoate de propyle (0,15 mg/ml).
Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine, une goutte de solution contient 0,5 mg de dichlorhydrate de cétirizine.

DC INDICATIONS

Le dichlorhydrate de cétirizine 10 mg/ml, solution buvable en gouttes est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans :
- dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles ;
- dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
10 mg une fois par jour (20 gouttes).
Populations particulières :
Sujets âgés :
Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez le sujet âgé dont la fonction rénale est normale.
Insuffisance rénale :
Les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque en cas d'insuffisance rénale. Compte tenu de l'élimination essentiellement rénale de la cétirizine (cf Pharmacocinétique), et s'il ne peut être utilisé de traitement alternatif, l'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale. La posologie doit être ajustée comme indiqué dans le tableau ci-après. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) du patient en ml/min. La Cl_{cr} (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante :

$$Clcr = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \ (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	⩾ 80	10 mg une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	10 mg une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	5 mg une fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 mg une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale en stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-dessus).
Population pédiatrique :
Enfants de 2 ans à 6 ans : 2,5 mg deux fois par jour (5 gouttes deux fois par jour).
Enfants de 6 ans à 12 ans : 5 mg deux fois par jour (10 gouttes deux fois par jour).
Adolescents de plus de 12 ans : 10 mg une fois par jour (20 gouttes).
Chez l'enfant présentant une insuffisance rénale, la posologie sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale, de l'âge et du poids corporel du patient.
MODE D'ADMINISTRATION :
Les gouttes doivent être versées dans une cuillère ou diluées dans de l'eau, puis avalées.
Le volume d'eau ajouté pour la dilution devra être adapté à la quantité que le patient, en particulier lors de l'administration à l'enfant, est capable d'avaler. La solution diluée doit être ingérée immédiatement.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.
- Patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence avec la prise d'alcool (pour des concentrations sanguines d'alcool allant jusqu'à 0,5 g/l). Cependant, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.
Des précautions doivent être prises chez les patients avec des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par ex. lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) étant donné que la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.
La cétirizine doit être administrée avec prudence chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.
La réponse aux tests allergiques cutanés est inhibée par les antihistaminiques et une période de 3 jours sans traitement est nécessaire avant de les réaliser.
Les parahydroxybenzoates de propyle et de méthyle sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques (dont le délai d'apparition peut être retardé par rapport à la prise).
Un prurit et/ou une urticaire peuvent se déclarer lors de l'arrêt de la cétirizine, même si les symptômes n'étaient pas présents avant le début du traitement. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et nécessiter la reprise du traitement. Les symptômes devraient disparaître lors de la reprise du traitement.
Population pédiatrique :
L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans.

DC INTERACTIONS

Compte tenu des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et du profil de tolérance de la cétirizine, aucune interaction n'est attendue avec cet antihistaminique. A ce jour, aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été rapportée lors des études d'interactions médicamenteuses réalisées notamment avec la pseudoéphédrine ou la théophylline (400 mg/jour).
Le taux d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que la vitesse d'absorption soit réduite.
La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) peut entraîner une altération de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles, bien que la cétirizine ne potentialise pas les effets de l'alcool (à une concentration sanguine de 0,5 g/l).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :
Les données prospectives recueillies concernant l'issue des grossesses exposées à la cétirizine ne suggèrent pas un potentiel toxique maternel ou embryo-fœtal supérieur à celui de la population générale.
Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal.
La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte.
ALLAITEMENT :
La cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain à des concentrations de l'ordre de 25 % à 90 % de celles mesurées dans le plasma, selon le moment du prélèvement par rapport à l'administration. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la prescription de cétirizine chez la femme qui allaite.
FERTILITÉ :
Les données relatives à la fertilité humaine sont limitées mais aucun risque n'a été identifié.
Les données chez l'animal ne montrent pas de problème de sécurité pour la reproduction humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des mesures objectives de la capacité à conduire, du délai d'endormissement et des performances sur lignes d'assemblage n'ont pas démontré d'effets cliniquement pertinents à la dose recommandée de 10 mg. Cependant, les patients ressentant une somnolence ne devraient pas conduire de véhicules, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines. Ils ne devraient pas dépasser la dose recommandée et devraient tenir compte de leur réponse au médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques :
Synthèse :
Des effets indésirables sans gravité sur le système nerveux central, incluant somnolence, fatigue, sensations vertigineuses et céphalées, ont été observés au cours des essais cliniques réalisés avec la cétirizine à la dose recommandée. Dans quelques cas, un effet paradoxal de stimulation du système nerveux central a été observé.
Malgré un effet antagoniste sélectif des récepteurs H_1 périphériques et une relativement faible activité anticholinergique, des cas isolés de difficulté mictionnelle, de problèmes d'accommodation et de sécheresse buccale ont été rapportés.
Des cas d'anomalies de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques associée à une augmentation de la bilirubine ont été rapportés. Les anomalies ont régressé dans la plupart des cas avec l'arrêt du traitement par le dichlorhydrate de cétirizine.
Liste des effets indésirables :
Plus de 3200 sujets exposés à la cétirizine ont été inclus dans les essais cliniques contrôlés en double aveugle comparant la cétirizine à la posologie recommandée de 10 mg par jour, au placebo ou à d'autres antihistaminiques, pour lesquels des données quantifiées de tolérance sont disponibles.
Les effets indésirables rapportés sous cétirizine 10 mg pour l'ensemble de cette population au cours des essais contrôlés *versus* placebo avec une incidence de 1,0 % ou plus, ont été les suivants :

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
- Fatigue	1,63 %	0,95 %
Affections du système nerveux		
- Sensations vertigineuses	1,10 %	0,98 %
- Céphalées	7,42 %	8,07 %
Affections gastro-intestinales		
- Douleur abdominale	0,98 %	1,08 %
- Sécheresse buccale	2,09 %	0,82 %
- Nausées	1,07 %	1,14 %

Affections psychiatriques		
- Somnolence	9,63 %	5,00 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
- Pharyngite	1,29 %	1,34 %

La somnolence était statistiquement plus fréquente que sous placebo, mais d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. Des tests objectifs, validés par d'autres études, ont montré, chez le jeune volontaire sain, que les activités quotidiennes habituelles ne sont pas affectées à la dose journalière recommandée.

Population pédiatrique :
Les effets indésirables rapportés avec une incidence de 1 % ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans inclus dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo sont les suivants :

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Affections gastro-intestinales		
- Diarrhée	1,0 %	0,6 %
Affections psychiatriques		
- Somnolence	1,8 %	1,4 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
- Rhinite	1,4 %	1,1 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
- Fatigue	1,0 %	0,3 %

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :
En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit.
Les effets indésirables sont décrits selon la convention MedDRA des classes de systèmes d'organes et par une estimation de la fréquence depuis la commercialisation.
Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
- Très rare : choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquence indéterminée : augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : agitation.
- Rare : agressivité, confusion, dépression, hallucination, insomnie.
- Très rare : tics.
- Fréquence indéterminée : idées suicidaires, cauchemars.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : paresthésie.
- Rare : convulsions.
- Très rare : dysgueusie, syncope, tremblements, dystonie, dyskinésie.
- Fréquence indéterminée : amnésie, troubles de la mémoire.

Affections oculaires :
- Très rare : troubles de l'accommodation, vision floue, crises oculogyres.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquence indéterminée : vertige.

Affections cardiaques :
- Rare : tachycardie.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : diarrhée.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : anomalie du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT, et bilirubine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, éruption cutanée.
- Rare : urticaire.
- Très rare : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe.
- Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Fréquence indéterminée : arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très rare : dysurie, énurésie.
- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : asthénie, malaise.
- Rare : œdème.
- Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage, y compris prurit et démangeaisons.

Investigations :
- Rare : prise de poids.

Description de certains effets indésirables :
Des cas de prurit (démangeaisons intenses) et/ou d'urticaire ont été rapportés après l'arrêt du traitement par cétirizine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :
Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le système nerveux central (SNC) ou des effets suggérant une action anticholinergique.
Les effets indésirables rapportés après la prise d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblements et rétention urinaire.

Conduite à tenir :
Il n'existe pas d'antidote connu spécifique à la cétirizine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou des mesures de soutien sont recommandés. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion récente. La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, dérivés de la pipérazine, code ATC : R06AE07.

Mécanisme d'action :
La cétirizine, métabolite humain de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H_1 périphériques. Des études *in vitro* de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H_1.

Effets pharmacodynamiques :
En association aux effets anti-H_1, il a été démontré que la cétirizine présente une activité anti-allergique : administrée à la dose de 10 mg une ou deux fois par jour, elle inhibe la phase retardée de recrutement des éosinophiles au niveau de la peau et du tissu conjonctif des sujets atopiques soumis à des tests de provocation allergénique.

Efficacité et sécurité cliniques :
Les études menées chez le volontaire sain ont montré que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions érythémato-papuleuses induites par des concentrations très élevées d'histamine au niveau de la peau. Cependant la corrélation de l'efficacité avec ces observations n'est pas établie.
Dans une étude contrôlée *versus* placebo menée pendant six semaines chez 186 patients présentant une rhinite allergique et un asthme léger à modéré, la cétirizine 10 mg une fois par jour a amélioré les symptômes de la rhinite sans effet sur les fonctions pulmonaires. Cette étude met en évidence la sécurité d'emploi de la cétirizine chez les patients allergiques ayant un asthme léger à modéré.
Dans une étude contrôlée *versus* placebo, la cétirizine administrée à la dose quotidienne élevée de 60 mg pendant 7 jours n'a pas entraîné d'allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT.
A la posologie recommandée, une amélioration de qualité de vie a été démontrée chez des patients traités par cétirizine ayant une rhinite allergique perannuelle et saisonnière.

Population pédiatrique :
Dans une étude de 35 jours menée chez des enfants de 5 à 12 ans, il n'a pas été observé de diminution de l'effet antihistaminique (inhibition de l'érythème et des papules) de la cétirizine. A l'arrêt du traitement par la cétirizine après administration de doses répétées, la réactivité de la peau à l'histamine est rétablie en 3 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :
Le pic des concentrations plasmatiques mesuré à l'état d'équilibre est d'environ 300 ng/ml et est atteint en 1,0 ± 0,5 h. La distribution des valeurs mesurées des paramètres pharmacocinétiques, tels que le pic plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC), est unimodale. La biodisponibilité de la cétirizine n'est pas modifiée par la prise alimentaire, bien que la vitesse d'absorption soit diminuée. La biodisponibilité de la cétirizine est équivalente lorsque la cétirizine est administrée sous forme de solution, gélule ou comprimé.

Distribution :
Le volume apparent de distribution est de 0,50 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques de la cétirizine est de 93 % ± 0,3. La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Biotransformation :
La cétirizine ne subit pas d'effet important de premier passage hépatique.

Élimination :
La demi-vie plasmatique terminale de la cétirizine est d'environ 10 heures et aucune accumulation de cétirizine n'est observée après administration de doses journalières de 10 mg pendant 10 jours. Environ les deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :
La cinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 60 mg.

Insuffisance rénale :
La pharmacocinétique de la molécule était similaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée, la demi-vie était augmentée d'un facteur de 3 et la clairance était diminuée de 70 % par rapport aux volontaires sains.
Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min), la demi-vie était augmentée d'un facteur de 3 et la clairance était diminuée de 70 % par rapport aux sujets sains après administration d'une dose orale unique de 10 mg de cétirizine. La cétirizine n'était que très faiblement éliminée par hémodialyse. Un ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique :
Chez des patients atteints de maladies chroniques du foie (cirrhose d'origine hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) recevant une dose unique de 10 ou 20 mg de cétirizine, la demi-vie était augmentée de 50 %, avec une diminution de 40 % de la clairance comparativement aux sujets sains.
L'ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique seulement en cas d'insuffisance rénale associée.

Sujets âgés :
Après administration d'une dose unique de 10 mg de cétirizine chez 16 sujets âgés, la demi-vie a augmenté d'environ 50 % et la clairance a diminué de 40 % en comparaison aux sujets plus jeunes. La diminution de la clairance de la cétirizine chez ces sujets volontaires âgés semble liée à l'altération de leur fonction rénale.

Population pédiatrique :
La demi-vie de la cétirizine est d'environ 6 heures chez les enfants de 6 à 12 ans et de 5 heures chez les enfants de 2 à 6 ans. Chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 24 mois, celle-ci est réduite à 3,1 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.
Après ouverture : 3 mois.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400934177002 (1996, RCP rév 29.06.17).
Prix : 2,38 € (flacon de 15 ml).
Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 2,38 €.
Collect.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

ZYRTECSET ®

cétirizine

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 10 mg (blanc, de forme ovale avec une barre de cassure* et deux Y gravés) : Boîte de 7, sous plaquette thermoformée.
* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

p cp

Cétirizine dichlorhydrate .... 10 mg
Excipients : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, opadry-Y-1-7000 (composé de : hydroxypropylméthylcellulose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400).
Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (66,40 mg/cp).

DC INDICATIONS

Les comprimés pelliculés de dichlorhydrate de cétirizine 10 mg sont indiqués chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus :
- Dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles.
- Dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.

Un avis médical est recommandé pour l'urticaire chronique idiopathique.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
10 mg une fois par jour (1 comprimé).

Populations particulières :
Sujets âgés :
Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez le sujet âgé dont la fonction rénale est normale.
Insuffisance rénale :
Les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque en cas d'insuffisance rénale.
Compte tenu de l'élimination essentiellement rénale de la cétirizine (cf Pharmacocinétique), et s'il ne peut être utilisé de traitement alternatif, l'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale. La posologie doit être ajustée comme indiqué dans le tableau ci-après. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (Clcr) du patient en ml/min. La Clcr (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante :

$$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{72 \times \text{créatinine sérique}} \times (0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

Avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatinine sérique en mg/dl.
Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	Clcr (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	⩾ 80	10 mg 1 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 mg 1 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 mg 1 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 mg 1 fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale en stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée.
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessus).
Population pédiatrique :
La forme comprimé ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 6 ans dans la mesure où elle ne permet pas les ajustements posologiques nécessaires.
- Enfants de 6 à 12 ans : 5 mg deux fois par jour (un demi-comprimé deux fois par jour).
- Adolescents de plus de 12 ans: 10 mg une fois par jour (un comprimé).

Chez l'enfant présentant une insuffisance rénale, la posologie sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale, de l'âge et du poids corporel du patient.

MODE D'ADMINISTRATION :
Les comprimés doivent être avalés avec une boisson.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.
- Patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence avec la prise d'alcool (pour des concentrations sanguines d'alcool allant jusqu'à 0,5 g/l). Cependant, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.
Des précautions doivent être prises chez les patients avec des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par ex. lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique) étant donné que la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.
La cétirizine doit être administrée avec prudence chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.
La réponse aux tests allergiques cutanés est inhibée par les antihistaminiques et une période de 3 jours sans traitement est nécessaire avant de les réaliser.
Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
Un prurit et/ou une urticaire peuvent se déclarer lors de l'arrêt de la cétirizine, même si les symptômes n'étaient pas présents avant le début du traitement. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et nécessiter la reprise du traitement. Les symptômes devraient disparaître lors de la reprise du traitement.

Population pédiatrique :
L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette formulation ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de cétirizine.

DC INTERACTIONS

- Compte tenu des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et du profil de tolérance de la cétirizine, aucune interaction n'est attendue avec cet antihistaminique. A ce jour, aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été rapportée lors des études d'interactions médicamenteuses réalisées notamment avec la pseudo-éphédrine ou la théophylline (400 mg/jour).
- Le taux d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que la vitesse d'absorption soit réduite.

- La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) peut entraîner une altération de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles, bien que la cétirizine ne potentialise pas les effets de l'alcool (à une concentration sanguine de 0,5 g/l).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données prospectives recueillies concernant l'issue des grossesses exposées à la cétirizine ne suggèrent pas un potentiel toxique maternel ou embryo-fœtal supérieur à celui de la population générale.

Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement post-natal.

La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte.

ALLAITEMENT :

La cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain à des concentrations de l'ordre de 25 % à 90 % de celles mesurées dans le plasma, selon le moment du prélèvement par rapport à l'administration. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la prescription de cétirizine chez la femme qui allaite.

FERTILITÉ :

Les données relatives à la fertilité humaine sont limitées mais aucun risque n'a été identifié.

Les données chez l'animal ne montrent pas de problème de sécurité pour la reproduction humaine.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Des mesures objectives de la capacité à conduire, du délai d'endormissement et des performances sur lignes d'assemblage n'ont pas démontré d'effets cliniquement pertinents à la dose recommandée de 10 mg.

Cependant, les patients ressentant une somnolence ne devraient pas conduire de véhicules, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines. Ils ne devraient pas dépasser la dose recommandée et devraient tenir compte de leur réponse au médicament.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques :

- Synthèse :

  Des effets indésirables sans gravité sur le système nerveux central, incluant somnolence, fatigue, sensations vertigineuses et céphalées ont été observés au cours des essais cliniques réalisés avec la cétirizine à la dose recommandée. Dans quelques cas, un effet paradoxal de stimulation du système nerveux central a été observé.

  Malgré un effet antagoniste sélectif des récepteurs H_1 périphériques et une relativement faible activité anticholinergique, des cas isolés de difficulté mictionnelle, de problèmes d'accommodation et de sécheresse buccale ont été rapportés.

  Des cas d'anomalies de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques associée à une augmentation de la bilirubine ont été rapportés. Les anomalies ont régressé dans la plupart des cas avec l'arrêt du traitement par le dichlorhydrate de cétirizine.

- Liste des effets indésirables :

  Plus de 3200 sujets exposés à la cétirizine ont été inclus dans les essais cliniques contrôlés en double aveugle comparant la cétirizine à la posologie recommandée de 10 mg par jour, au placebo ou à d'autres antihistaminiques, pour lesquels des données quantifiées de tolérance sont disponibles.

  Les effets indésirables rapportés sous cétirizine 10 mg pour l'ensemble de cette population au cours des essais contrôlés *versus* placebo, avec une incidence de 1,0 % ou plus, ont été les suivants :

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :		
Fatigue	1,63 %	0,95 %
Affections du système nerveux :		
Sensations vertigineuses	1,10 %	0,98 %
Céphalées	7,42 %	8,07 %
Affections gastro-intestinales :		
Douleur abdominale	0,98 %	1,08 %
Sécheresse buccale	2,09 %	0,82 %
Nausées	1,07 %	1,14 %
Affections psychiatriques :		
Somnolence	9,63 %	5,00 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Pharyngite	1,29 %	1,34 %

La somnolence était statistiquement plus fréquente que sous placebo, mais d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. Des tests objectifs, validés par d'autres études, ont montré, chez le jeune volontaire sain, que les activités quotidiennes habituelles ne sont pas affectées à la dose journalière recommandée.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables rapportés avec une incidence de 1 % ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans inclus dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo sont les suivants :

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Affections gastro-intestinales :		
Diarrhée	1,0 %	0,6 %
Affections psychiatriques :		
Somnolence	1,8 %	1,4 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Rhinite	1,4 %	1,1 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :		
Fatigue	1,0 %	0,3 %

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :

En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit.

Les effets indésirables sont décrits selon la convention MedDRA des classes de systèmes d'organes et par une estimation de leur fréquence depuis la commercialisation.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000, < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Très rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :
- Rare : hypersensibilité.
- Très rare : choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Indéterminée : augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :
- Peu fréquent : agitation.
- Rare : agressivité, confusion, dépression, hallucination, insomnie.
- Très rare : tics.
- Indéterminée : idées suicidaires, cauchemars.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : paresthésie.
- Rare : convulsions.
- Très rare : dysgueusie, syncope, tremblements, dystonie, dyskinésie.
- Indéterminée : amnésie, troubles de la mémoire.

Affections oculaires :
- Très rare : troubles de l'accommodation, vision floue, crises oculogyres.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Indéterminée : vertige.

Affections cardiaques :
- Rare : tachycardie.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : diarrhée.

Affections hépatobiliaires :
- Rare : anomalie du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et bilirubine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : prurit, éruption cutanée.
- Rare : urticaire.
- Très rare : œdème angioneurotique, érythème pigmenté fixe.
- Indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
- Indéterminée : arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Très rare : dysurie, énurésie.
- Indéterminée : rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Peu fréquent : asthénie, malaise.
- Rare : œdème.

Investigations :
- Rare : prise de poids.

Description de certains effets indésirables :

Des cas de prurit (démangeaisons intenses) et/ou d'urticaire ont été rapportés après l'arrêt du traitement par cétirizine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le système nerveux central (SNC) ou des effets suggérant une action anticholinergique.

Les effets indésirables rapportés après la prise d'une dose au moins cinq fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblements et rétention urinaire.

Conduite à tenir :

Il n'existe pas d'antidote connu spécifique à la cétirizine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou des mesures de soutien sont recommandés. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion récente. La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, dérivés de la pipérazine, code ATC : R06AE07.

Mécanisme d'action :

La cétirizine, métabolite humain de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H_1 périphériques. Des études *in vitro* de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H_1.

Effets pharmacodynamiques :

En association aux effets anti-H_1, il a été démontré que la cétirizine présente une activité anti-allergique : administrée à la dose de 10 mg une ou deux fois par jour, elle inhibe la phase retardée de recrutement des éosinophiles au niveau de la peau et du tissu conjonctif des sujets atopiques soumis à des tests de provocation allergénique.

Efficacité et sécurité clinique :

Les études menées chez le volontaire sain ont montré que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions érythémato-papuleuses induites par des concentrations très élevées d'histamine au niveau de la peau. Cependant, la corrélation de l'efficacité avec ces observations n'est pas établie.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo menée pendant six semaines chez 186 patients présentant une rhinite allergique et un asthme léger à modéré, la cétirizine 10 mg une fois par jour a amélioré les symptômes de la rhinite sans effet sur les fonctions pulmonaires. Cette étude met en évidence la sécurité d'emploi de la cétirizine chez les patients allergiques ayant un asthme léger à modéré.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, la cétirizine administrée à la dose quotidienne élevée de 60 mg pendant 7 jours n'a pas entraîné d'allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT.

A la posologie recommandée, une amélioration de qualité de vie a été démontrée chez des patients traités par cétirizine ayant une rhinite allergique perannuelle et saisonnière.

Population pédiatrique :

Dans une étude de 35 jours menée chez des enfants de 5 à 12 ans, il n'a pas été observé de diminution de l'effet antihistaminique (inhibition de l'érythème et des papules) de la cétirizine. A l'arrêt du traitement par la cétirizine après administration de doses répétées, la réactivité de la peau à l'histamine est rétablie en 3 jours.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le pic des concentrations plasmatiques mesuré à l'état d'équilibre est d'environ 300 ng/ml et est atteint en 1,0 ± 0,5 h. La distribution des valeurs mesurées des paramètres pharmacocinétiques, tels que le pic plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC), est unimodale. La biodisponibilité de la cétirizine n'est pas modifiée par la prise alimentaire, bien que la vitesse d'absorption soit diminuée.

La biodisponibilité de la cétirizine est équivalente lorsque la cétirizine est administrée sous forme de solution, gélule ou comprimé.

Distribution :

Le volume apparent de distribution est de 0,50 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques de la cétirizine est de 93 ± 0,3 %.

La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Biotransformation :

La cétirizine ne subit pas d'effet important de premier passage hépatique.

Élimination :

La demi-vie plasmatique terminale de la cétirizine est d'environ 10 heures et aucune accumulation de cétirizine n'est observée après administration de doses journalières de 10 mg pendant 10 jours. Environ les deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité :

La cinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 60 mg.

Insuffisance rénale : la pharmacocinétique de la molécule était similaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée, la demi-vie était augmentée d'un facteur de 3 et la clairance était diminuée de 70 % par rapport aux volontaires sains.

Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min), la demi-vie était augmentée d'un facteur de 3 et la clairance était diminuée de 70 % par rapport aux sujets sains après administration d'une dose orale unique de 10 mg de cétirizine. La cétirizine n'était que très faiblement éliminée par hémodialyse. Un ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

Insuffisance hépatique : chez des patients atteints de maladies chroniques du foie (cirrhose d'origine hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) recevant une dose unique de 10 ou 20 mg de cétirizine, la demi-vie était augmentée de 50 % avec une diminution de 40 % de la clairance comparativement aux sujets sains.

L'ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique seulement en cas d'insuffisance rénale associée.

Sujets âgés : après administration orale d'une dose unique de 10 mg de cétirizine chez 16 sujets âgés, la demi-vie a augmenté d'environ 50 % et la clairance a diminué de 40 % en comparaison aux sujets plus jeunes. La diminution de la clairance de la cétirizine chez ces sujets volontaires âgés semble liée à l'altération de leur fonction rénale.

Population pédiatrique : la demi-vie de la cétirizine est d'environ 6 heures chez les enfants de 6 à 12 ans et de 5 heures chez les enfants de 2 à 6 ans. Chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 24 mois, celle-ci est réduite à 3,1 heures.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 5 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400936461680 (1994, RCP rév 29.06.17).
Non remb Séc soc.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes
Tél : 01 47 29 44 35
UCBCares ® (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55
Site web : www.ucb-france.fr

ZYVOXID ®

linézolide

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 600 mg (ovale ; avec « ZYV » gravé sur une face et « 600 » sur l'autre ; blanc) : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée.

Granulés pour suspension buvable à 100 mg/5 ml (aromatisés à l'orange ; blanc-jaune clair) : 66 g de granulés en flacon de 240 ml, avec fermeture de sécurité enfant + cuillère-mesure de 2,5 ml/5 ml, boîte unitaire.

Solution pour perfusion IV à 2 mg/ml (isotonique, limpide ; incolore à jaune) : Poches suremballées (Freeflex) de 300 ml (matériau dépourvu de latex), à usage unique, prêtes à l'emploi, boîte de 10.

COMPOSITION

Comprimé : *p cp*
Linézolide (DCI) .... 600,00 mg

Excipients : Comprimé nu : amidon de maïs (dérivé du maïs), cellulose microcristalline (E460), hyprolose (E463), carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium (E572). *Pelliculage :* Opadry White YS-1-18202-A(e) contenant de : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, cire de carnauba (E903).

Granulés pour suspension buvable : *p 5 ml**
Linézolide (DCI) .... 100,00 mg

* De suspension reconstituée avec 123 ml d'eau.

Excipients : saccharose, mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), carmellose sodique (E466), aspartam (E951), silice colloïdale anhydre (E551), citrate de sodium (E331), gomme xanthane (E415), benzoate de sodium (E211), acide citrique anhydre (E330), chlorure de sodium. *Edulcorants :* fructose, maltodextrine (dérivé du maïs), monoammonium glycyrrhizinate, sorbitol. *Arômes :* orange nor-cap naturel et artificiel, crème d'orange nor-cap naturel et artificiel, menthe poivrée SD F93125 naturel et artificiel, vanille SD naturel et artificiel (tous arômes : acétoïne, acétaldéhyde alpha tocophérol, anisaldéhyde, béta-caryophyllène, acide n-butyrique, butyrolactate de butyle, delta-decalactone, diméthyl benzyl carboacétate, éthanol, butyrate d'éthyle, éthyl maltol, éthyl vanilline, furanéol, terpènes d'huile essentielle de pamplemousse, héliotropine, maltodextrine, amidon alimentaire modifié, succinate de monoéthyle, aldéhyde d'orange, huiles essentielles d'orange FLA CP, d'orange Valencia 2X, d'orange Valencia 5X, d'orange, dérivés carbonylés de jus d'orange, terpènes d'orange, huile essentielle de menthe poivrée,

propylèneglycol, huile essentielle de tangerine, extrait de vanille, vanilline, eau purifiée).
Une dose de 600 mg est fournie par 30 ml de suspension reconstituée (soit 6 cuillères-mesure de 5 ml).
Excipients à effet notoire : saccharose (1052,9 mg/5 ml), mannitol (E421) (500 mg/5 ml), aspartam (E951) (35,0 mg/5 ml), sodium (8,5 mg/5 ml), fructose (12 mg/5 ml), sorbitol (E420) (36 mg/5 ml), éthanol (alcool) (< 100 mg/5 ml).

Solution pour perfusion : *p ml*
Linézolide (DCI) .... 2,00 mg
Excipients : glucose monohydraté, citrate de sodium dihydraté (E331), acide citrique anhydre (E330), acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparations injectables.
1 poche de 300 ml contient 600 mg de linézolide.
Excipients à effet notoire : glucose (45,7 mg/ml, soit 13,7 g par poche), sodium (0,38 mg/ml, soit 114 mg par poche).
pH compris entre 4,4 et 5,2.

DC INDICATIONS

- Pneumonies nosocomiales, pneumonies communautaires : Zyvoxid est indiqué chez les adultes dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram + sensibles. Afin de déterminer si Zyvoxid est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram + (cf Pharmacodynamie).
  Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram –. Un traitement spécifique des germes à Gram – doit être initié de façon concomitante si un germe à Gram – est documenté ou suspecté.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : Zyvoxid est indiqué chez les adultes dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous **uniquement** lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram + sensible.
  Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram –. En cas d'infection bactérienne à Gram + compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram – documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram – doit être initié de façon concomitante.

Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un infectiologue.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :
Zyvoxid solution pour perfusion, comprimé pelliculé ou granulés pour suspension buvable peuvent être utilisés en traitement initial.
Le traitement après avoir débuté par voie IV peut être relayé par voie orale, lorsque cette dernière est cliniquement indiquée. Dans ce cas, aucun ajustement de dose n'est nécessaire, la biodisponibilité orale du linézolide étant voisine de 100 %.
Posologie et durée de traitement recommandées chez l'adulte :
La durée du traitement dépend de l'agent pathogène, du site et de la sévérité de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.
Les recommandations de durée du traitement données ci-dessous sont celles utilisées lors des essais cliniques. Des traitements plus courts pourraient convenir pour certains types d'infections, mais ils n'ont pas encore été évalués dans le cadre d'essais cliniques.
La durée maximale du traitement est de 28 jours. La tolérance et l'efficacité du linézolide n'ont pas été établies pour une durée d'utilisation supérieure à 28 jours (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie recommandée ou la durée de traitement pour les infections avec bactériémie.
Les doses recommandées, identiques pour la solution pour perfusion et les comprimés/granulés pour suspension buvable, sont les suivantes :

Infections	Posologie	Durée du traitement
Pneumonie nosocomiale	600 mg deux fois par jour	10-14 jours consécutifs
Pneumonie communautaire		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous		

Population pédiatrique :
La sécurité et l'efficacité du linézolide chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
Personnes âgées :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
Insuffisance rénale sévère (Cl_{CR} < 30 ml/min) :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide devra être utilisé avec précaution chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.
L'élimination du linézolide après 3 heures d'hémodialyse étant d'environ 30 %, il devra être administré après dialyse chez les patients soumis à ce type de traitement. Les principaux métabolites du linézolide sont en partie éliminés lors de l'hémodialyse, mais leur concentration après dialyse reste néanmoins bien plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée.
En conséquence, le linézolide devra être utilisé avec prudence chez les patients hémodialysés, et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.
On ne dispose pas à ce jour de données concernant l'administration du linézolide chez les patients ayant une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou sous traitements alternatifs pour traiter l'insuffisance rénale (autre que l'hémodialyse).
Insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, les données cliniques sont limitées et il est recommandé d'utiliser le linézolide chez ces patients uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).
MODE D'ADMINISTRATION :
La dose recommandée de linézolide devra être administrée par voie orale ou par voie IV deux fois par jour.
Comprimé et granulés pour suspension buvable :
Voie d'administration : voie orale.
Les comprimés et la suspension buvable peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.
Granulés pour suspension buvable :
Une dose de 600 mg est fournie par 30 ml de suspension reconstituée (soit 6 cuillères-mesure de 5 ml).
Après reconstitution, la suspension apparaît blanche à jaune-orangé.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant l'administration, voir la rubrique Modalités manipulation/élimination.
Solution pour perfusion :
Voie d'administration : voie intraveineuse.
La solution pour perfusion devra être administrée sur une période de 30 à 120 minutes.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au linézolide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Le linézolide ne devra pas être utilisé chez les patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase A ou B (par exemple phénelzine, isocarboxacide, sélégiline, moclobémide) ou ayant reçu l'un de ces produits dans les deux semaines précédentes.
- A moins que les conditions ne permettent d'assurer une surveillance étroite et un suivi de la pression artérielle, le linézolide ne devra pas être administré aux patients souffrant des pathologies citées ci-dessous ou chez lesquels les médicaments mentionnés ci-dessous ont été prescrits de manière concomitante :
  - patients ayant une hypertension non contrôlée, un phéochromocytome, un syndrome carcinoïde, une hyperthyroïdie, une dépression bipolaire, une schizophrénie dysthymique, un état confusionnel aigu ;
  - patients traités par l'un des médicaments suivants : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT1 sérotoninergiques (triptans), sympathomimétiques directs ou indirects (y compris les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine), les vasopresseurs (par exemple l'adrénaline, la noradrénaline), les médicaments dopaminergiques (par exemple la dopamine, la dobutamine), la péthidine ou la buspirone.
- Les données obtenues chez l'animal indiquent que le linézolide et ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel, en conséquence l'allaitement devra donc être interrompu avant et au cours du traitement par linézolide : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myélosuppression :
Des cas de myélosuppression (incluant anémie, leucopénie, pancytopénie et thrombocytopénie) ont été rapportés chez des patients recevant du linézolide. Pour les cas dont l'issue est connue, les paramètres hématologiques affectés sont revenus à leur niveau initial après arrêt du linézolide.
Le risque de survenue de ces effets apparaît lié à la durée de traitement. Les patients âgés traités par le linézolide présentent un risque plus important de développer des dyscrasies que les patients plus jeunes. La thrombocytopénie peut être plus fréquemment observée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, que ceux-ci soient dialysés ou non.
Aussi, une surveillance étroite de la numération sanguine et des plaquettes est recommandée :
- chez les patients ayant des antécédents d'anémie, de granulocytopénie ou de thrombocytopénie ;
- chez ceux traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles de diminuer le taux d'hémoglobine, de perturber la numération sanguine ou d'affecter les lignées sanguines ou la fonction plaquettaire ;
- chez ceux présentant une insuffisance rénale sévère ;
- chez ceux dont le traitement se prolonge au-delà de 10 à 14 jours.

Le linézolide devra être administré chez ces patients uniquement lorsqu'une surveillance étroite du taux d'hémoglobine, de la numération sanguine, et du nombre de plaquettes est possible.
En cas de survenue d'une myélosuppression lors du traitement par le linézolide, le traitement devra être arrêté sauf si sa poursuite est considérée comme absolument nécessaire ; auquel cas une surveillance intensive de la numération sanguine et une prise en charge appropriée devront être mises en place.
De plus, il est recommandé de surveiller **une fois par semaine** la numération sanguine complète (comprenant l'hémoglobinémie, le nombre de plaquettes et le nombre de leucocytes totaux et différenciés) chez les patients traités par linézolide, quelle que soit la numération initiale.
Au cours d'études compassionnelles, l'incidence des anémies graves a été plus élevée chez les patients ayant reçu du linézolide au-delà de la durée maximale recommandée de 28 jours. Une transfusion sanguine a été plus souvent nécessaire chez ces patients. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie ayant nécessité une transfusion sanguine ont également été rapportés, en plus grand nombre chez les patients traités par du linézolide au-delà de 28 jours.
Des cas d'anémie sidéroblastique ont été rapportés après commercialisation. Au moment de l'apparition, la plupart des patients avaient reçu un traitement par linézolide de plus de 28 jours. Dans la majorité des cas, une guérison totale ou partielle est survenue à l'arrêt du traitement, avec ou sans traitement de leur anémie.
Déséquilibre de la mortalité dans une étude clinique avec des patients présentant une septicémie sur cathéter due à des germes à Gram positif :
Un excès de mortalité a été observé dans le bras linézolide, par rapport au bras vancomycine/dicloxacilline/oxacilline, au cours d'une étude en ouvert chez des patients atteints de pathologies graves et présentant une septicémie sur cathéter (78/363 [21,5 %] *vs* 58/363 [16,0 %]). Le facteur principal pouvant expliquer le déséquilibre des taux de mortalité entre les deux bras était le statut de l'infection à Gram + à l'état initial. En effet, les taux de mortalité étaient similaires chez les patients présentant une infection exclusivement à Gram + (odds ratio 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,58-1,59), mais ils étaient significativement plus élevés (p = 0,0162) dans le bras linézolide chez les patients porteurs soit d'un autre pathogène soit sans aucun pathogène identifié à l'état initial (odds ratio 2,48 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,38-4,46). Ce déséquilibre était plus important pendant le traitement et dans les 7 jours suivant l'arrêt. Dans le bras linézolide, un nombre plus élevé de patients a développé des infections à Gram – en cours d'étude et est décédé d'infections à germes Gram – et polymicrobiennes. C'est pourquoi, en cas d'infection bactérienne à Gram + compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram – documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (cf Indications). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram – doit être initié de façon concomitante.
Colites et diarrhées associées à la prise d'antibiotiques :
Des cas de diarrhée secondaire à la prise d'antibiotique ainsi que des colites postantibiothérapie, y compris des cas de colite pseudomembraneuse et de diarrhée associée à *Clostridium difficile,* ont été rapportés en association avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris le linézolide ; la gravité de ces affections pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite d'évolution fatale. Il est donc important d'envisager ce diagnostic pour les patients présentant une diarrhée importante survenant pendant ou après l'utilisation du linézolide. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement en cours par des agents antibactériens, linézolide inclus, doit être arrêté et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être prises immédiatement. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.
Acidose lactique :
Des cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients recevant du linézolide. Une prise en charge médicale immédiate devra être mise en place pour les patients traités par linézolide présentant des signes et symptômes d'acidose lactique, incluant des nausées ou des vomissements récurrents, des douleurs abdominales, un faible taux de bicarbonate ou une hyperventilation.
En cas de survenue d'acidose lactique, les risques encourus en poursuivant le traitement par le linézolide doivent être évalués au regard du bénéfice attendu.
Dysfonctionnement mitochondrial :
Le linézolide inhibe la synthèse protéinique mitochondriale. Des événements indésirables tels qu'une acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique), peuvent apparaître à la suite de cette inhibition. Ces événements sont plus fréquents lorsque le médicament est utilisé plus de 28 jours.
Syndrome sérotoninergique :
Des notifications spontanées de syndrome sérotoninergique associé à la coadministration de linézolide et d'agents sérotoninergiques, incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont été rapportées. La coadministration de linézolide et d'agents sérotoninergiques est donc contre-indiquée (cf Contre-indications), sauf lorsque l'administration simultanée de linézolide et d'agents sérotoninergiques est indispensable. Dans ce cas, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de syndrome sérotoninergique : trouble cognitif, hyperthermie, hyperréflexie et incoordination. En cas d'apparition de ces signes ou symptômes, le médecin doit envisager d'arrêter l'un des deux agents ou les deux ; en cas d'arrêt de l'agent sérotoninergique, des symptômes de sevrage peuvent apparaître.
Neuropathies optique et périphérique :
Des cas de neuropathies périphériques, de neuropathies optiques et de névrites optiques, évoluant parfois vers une perte de la vision, ont été rapportés avec le linézolide ; ces cas ont essentiellement été observés chez des patients traités au-delà de la durée maximale de traitement recommandée de 28 jours.
Tous les patients doivent être informés de la nécessité de signaler tout trouble visuel, tel qu'une modification de l'acuité visuelle, une modification de la vision des couleurs, une vision trouble ou une anomalie du champ visuel. En cas d'apparition de tels symptômes, il est recommandé de procéder rapidement à un examen et de diriger, si nécessaire, le patient vers un ophtalmologiste. Si un patient est traité par Zyvoxid au-delà de la durée de traitement recommandée de 28 jours, sa fonction visuelle doit être régulièrement surveillée.
En cas d'apparition de neuropathie périphérique ou neuropathie optique, les risques encourus en poursuivant le traitement par Zyvoxid doivent être évalués au regard du bénéfice attendu.
Le risque de développer des neuropathies pourrait être plus élevé chez les patients prenant ou ayant récemment pris des médicaments antituberculeux.
Convulsions :
Des cas de convulsion ont été rapportés chez des patients traités par Zyvoxid. Dans la plupart de ces cas, un antécédent de crise d'épilepsie ou des facteurs de risque de crise d'épilepsie ont été rapportés. Les patients doivent être avertis de la nécessité d'informer leur médecin en cas d'antécédent de crise d'épilepsie.
Inhibiteurs de la monoamine oxydase :
Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase (IMAO), mais il n'a aucun effet antidépresseur aux doses auxquelles il est utilisé comme antibiotique. Les données d'interactions médicamenteuses et de tolérance sur le linézolide, lorsqu'il est administré à des patients souffrant de pathologies sous-jacentes et/ou prenant de façon concomitante des médicaments qui peuvent présenter un risque en cas d'inhibition de la monoamine oxydase, sont très limitées. Ainsi, le linézolide n'est pas recommandé dans ces conditions, sauf si une surveillance étroite et un monitoring de ces patients peuvent être assurés (cf Contre-indications, Interactions).
Prise d'aliments riches en tyramine :
Les patients devront être informés de ne pas consommer de grandes quantités d'aliments riches en tyramine (cf Interactions).
Surinfections :
Les effets du linézolide sur la flore normale n'ont pas été évalués dans le cadre d'essais cliniques.
L'utilisation d'antibiotiques peut parfois entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. A titre d'exemple, environ 3 % des patients traités par le linézolide, à la posologie recommandée, ont présenté une candidose liée au traitement durant les essais cliniques. Les mesures nécessaires devront donc être prises si une surinfection devait apparaître.
Populations particulières :
Le linézolide devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'utiliser le linézolide uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).
Effet sur la fertilité :
Le linézolide réduit de façon réversible la fertilité et induit une morphologie anormale du sperme des rats mâles à des niveaux d'expositions similaires à ceux attendus chez l'homme ; les effets possibles du linézolide sur le système de reproduction mâle humain ne sont pas connus (cf Sécurité préclinique).
Essais cliniques :
La tolérance et l'efficacité du linézolide n'ont pas été établies pour une durée d'utilisation supérieure à 28 jours.
Lors des essais cliniques contrôlés, les patients présentant un pied diabétique, des lésions de décubitus

ou ischémiques, des brûlures sévères ou une gangrène n'ont pas été inclus. En conséquence, l'expérience de l'utilisation du linézolide dans le traitement de ces pathologies est limitée.

Excipients :

- Granulés pour suspension buvable :
  La suspension buvable reconstituée contient une source de phénylalanine (aspartam) équivalant à 20 mg/5 ml. En conséquence, cette présentation peut être nocive pour les patients souffrant de phénylcétonurie. Chez ces derniers, Zyvoxid solution pour perfusion ou comprimé pelliculé sont recommandés.
  La suspension contient également du saccharose, du fructose, du sorbitol, du mannitol et du sodium équivalant à 1,7 mg/ml. Par conséquent, elle ne devra pas être administrée à des patients avec des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption glucose-galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
  Compte tenu de sa teneur en mannitol et sorbitol, la suspension buvable peut avoir un léger effet laxatif.
  Ce produit contient 8,5 mg de sodium par dose de 5 ml. La teneur en sodium devra être prise en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
  Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose de 5 ml.
- Solution pour perfusion :
  Chaque ml de solution contient 45,7 mg (13,7 g/300 ml) de glucose. Ceci devra être pris en compte pour les patients diabétiques ou présentant d'autres conditions associant une intolérance au glucose.
  Chaque ml de solution contient également 0,38 mg (114 mg/300 ml) de sodium. Le taux de sodium doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

DC INTERACTIONS

Inhibiteurs de la monoamine oxydase :

Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase (IMAO).

Les données d'interactions médicamenteuses et de tolérance sur le linézolide sont très limitées lorsqu'il est administré à des patients traités de façon concomitante par des médicaments pouvant présenter un risque en cas d'inhibition de la monoamine oxydase. L'utilisation du linézolide n'est donc pas recommandée dans ce cas, sauf si une surveillance étroite et un monitoring des patients sont possibles (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions potentielles conduisant à l'augmentation de la pression artérielle :

Chez les volontaires sains normotendus, le linézolide majore l'augmentation de la pression artérielle provoquée par l'administration de chlorhydrate de pseudo-éphédrine et de chlorhydrate de phénylpropanolamine. L'administration de linézolide en association avec la pseudoéphédrine ou la phénylpropanolamine provoque une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique de 30-40 mm Hg comparée à 11-15 mm Hg avec le linézolide seul, à 14-18 mm Hg avec la pseudo-éphédrine seule ou la phénylpropanolamine seule et à 8-11 mm Hg avec un placebo. Aucune étude similaire n'a été conduite chez des sujets hypertendus. Il est recommandé d'adapter la dose des médicaments ayant une action vasopressive, y compris les agents dopaminergiques, afin d'obtenir l'effet souhaité, lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec le linézolide.

Interactions sérotoninergiques potentielles :

L'interaction potentielle entre le linézolide et le dextrométhorphane a été étudiée chez des volontaires sains. Les sujets ont reçu du dextrométhorphane (deux doses de 20 mg administrées à 4 heures d'intervalle) avec ou sans linézolide. Aucune manifestation de syndrome sérotoninergique (confusion mentale, delirium, agitation, tremblements, rougissement, diaphorèse et hyperthermie) n'a été constatée chez les sujets sains recevant du linézolide et du dextrométhorphane.

Expérience post-marketing :

Un cas de syndrome sérotoninergique a été rapporté lors de l'association concomitante du linézolide avec le dextrométhorphane disparaissant après arrêt des 2 médicaments.

Lors de l'utilisation en clinique du linézolide en association avec des agents sérotoninergiques, incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés. C'est pourquoi la coadministration de ces médicaments est contre-indiquée (cf Contre-indications) ; la prise en charge des patients pour lesquels un traitement associant le linézolide et des agents sérotoninergiques est indispensable et décrite à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

Prise d'aliments riches en tyramine :

Aucune augmentation significative de la pression artérielle n'a été observée chez les sujets recevant à la fois du linézolide et moins de 100 mg de tyramine. Cela indique que seule l'ingestion d'une trop grande quantité d'aliments et de boisson dont la teneur en tyramine est élevée doit être évitée (fromages affinés, extraits de levures, boissons alcoolisées non distillées et soja fermenté tel que la sauce de soja).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 :

Aucune métabolisation du linézolide par le système enzymatique du cytochrome (CYP) P450 n'a été mise en évidence, et les isoformes CYP humains (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ne sont pas inhibés par le linézolide. De même, le linézolide n'entraîne pas d'induction des isoenzymes P450 chez le rat. Aucune interaction induite par le cytochrome CYP450 n'est donc attendue avec le linézolide.

Rifampicine :

L'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique du linézolide a été étudié chez seize volontaires sains de sexe masculin auxquels on a administré 600 mg de linézolide deux fois par jour pendant 2,5 jours avec et sans 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours. La rifampicine a diminué la Cmax et l'ASC du linézolide en moyenne de 21 % [IC 90 % : 15 ; 27] et de 32 % [IC 90 % : 27 ; 37] respectivement. Le mécanisme et la traduction clinique de cette interaction sont inconnus.

Warfarine :

Lors d'une administration concomitante de warfarine à l'état d'équilibre, on a constaté une réduction de 10 % de la valeur moyenne maximale de l'INR ainsi qu'une réduction de 5 % de l'aire sous la courbe de l'INR. Les données obtenues chez les patients qui ont été traités par la warfarine et le linézolide sont insuffisantes pour évaluer, si elle existe, la signification clinique.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

Les données sur l'utilisation du linézolide chez la femme enceinte sont limitées. Les études réalisées chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Il existe un risque potentiel chez l'homme.

Le linézolide ne doit pas être administré lors de la grossesse, sauf si cela est absolument nécessaire, et seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

ALLAITEMENT :

Les données obtenues chez l'animal indiquent que le linézolide et ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel ; en conséquence, l'allaitement devra être interrompu avant et au cours du traitement par linézolide.

FERTILITÉ :

Dans des études animales, le linézolide a entraîné une diminution de la fertilité (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les patients devront être avertis du risque de survenue de vertiges ou de troubles visuels (comme décrits dans les rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables) lors de l'administration du linézolide et il devra leur être conseillé de ne pas conduire de véhicules, ni d'utiliser des machines en cas d'apparition de l'un de ces effets.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables ; leur fréquence a été calculée sur la base des données relevées pour tous les cas observés au cours des études cliniques ayant inclus plus de 2000 patients adultes qui ont reçu un traitement par du linézolide selon la posologie recommandée pendant une durée maximale de 28 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées (8,4 %), des céphalées (6,5 %), des nausées (6,3 %) et des vomissements (4,0 %).

Les effets indésirables imputables au médicament les plus fréquemment rapportés, et qui ont conduit à l'arrêt du traitement étaient : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements. Environ 3 % des patients ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable imputable au traitement.

Les effets indésirables supplémentaires rapportés depuis la mise sur le marché sont inclus dans le tableau avec la fréquence « indéterminée », puisque la fréquence réelle ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés lors du traitement par le linézolide avec les fréquences suivantes : très fréquent (⩾ 1/10) ; fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (⩾ 1/1000 à < 1/100) ; rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	
Infections et infestations	
Fréquent	Candidose, candidose orale, candidose vaginale, infections fongiques
Peu fréquent	Vaginite
Rare	Colite postantibiothérapie incluant la colite pseudomembraneuse[1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie[1][3]
Peu fréquent	Leucopénie[1], neutropénie, thrombocytopénie[1], éosinophilie
Rare	Pancytopénie[1]
Fréquence indéterminée	Myélosuppression[1], anémie sidéroblastique[1]
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Acidose lactique[1]
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, altération du goût (goût métallique), sensation vertigineuse
Peu fréquent	Convulsions[1], hypoesthésie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique[2], neuropathie périphérique[1]
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble[1]
Rare	Anomalies du champ visuel[1]
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique[1], névrite optique[1], perte de la vision[1], modification de l'acuité visuelle[1], modification de la vision des couleurs[1]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmie (tachycardie)
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Accidents ischémiques transitoires, phlébite/thrombophlébite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées, nausées, vomissements, douleur abdominale localisée ou généralisée, constipation, dyspepsie
Peu fréquent	Pancréatite, gastrite, distension abdominale, sécheresse buccale, glossite, selles molles, stomatite, coloration anormale de la langue
Rare	Coloration superficielle des dents
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, augmentation des ASAT, ALAT ou phosphatase alcaline
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine totale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, rash
Peu fréquent	Urticaire, dermatite, diaphorèse
Fréquence indéterminée	Lésions cutanées bulleuses telles que celles décrites comme étant un syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, angio-œdème, alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Augmentation de l'urée
Peu fréquent	Insuffisance rénale, augmentation de la créatinine, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Troubles vulvovaginaux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, douleur locale
Peu fréquent	Frissons, fatigue, douleur au point d'injection, soif accrue
Investigations	
Constantes chimiques :	
Fréquent	- Augmentation de : LDH, créatine-kinase, lipase, amylase ou glycémie à jeun - Diminution de la protéinémie (protéines totales), de l'albuminémie, du sodium ou du calcium total - Augmentation ou diminution du potassium ou des bicarbonates
Peu fréquent	- Augmentation du sodium ou du calcium - Diminution de la glycémie à jeun - Augmentation ou diminution des chlorures
Constantes hématologiques :	
Fréquent	- Augmentation des neutrophiles ou des éosinophiles - Réduction de l'hémoglobine, hématocrite ou du nombre d'hématies - Augmentation ou diminution du nombre des plaquettes ou des leucocytes
Peu fréquent	- Augmentation du nombre des réticulocytes - Diminution des neutrophiles

(1) Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
(2) Cf Contre-indications, Interactions.
(3) Cf paragraphe « Anémie ».

Les effets indésirables suivants ont été considérés comme graves dans des cas rares : douleur abdominale localisée, accidents ischémiques transitoires et hypertension.

Anémie :

Au cours des essais cliniques contrôlés où le linézolide a été administré jusqu'à 28 jours, 2,0 % de cas d'anémie ont été rapportés.

Au cours d'un programme d'usage compassionnel ayant inclus des patients souffrant d'infections menaçant le pronostic vital et présentant des comorbidités sous-jacentes, le pourcentage de patients ayant développé une anémie a été de 2,5 % (33/1326) chez ceux ayant reçu du linézolide sur une période ne dépassant pas 28 jours, et de 12,3 % (53/430) chez ceux traités au-delà.

Parmi ces anémies, le pourcentage de cas d'anémie grave liée au traitement et ayant nécessité une transfusion sanguine a été de 9 % (3/33) chez les patients traités jusqu'à 28 jours et de 15 % (8/53) chez ceux traités au-delà de 28 jours.

Population pédiatrique :

Les données de sécurité issues des essais cliniques portant sur plus de 500 enfants (jusqu'à l'âge de 17 ans) n'indiquent pas que le profil de sécurité du linézolide soit différent entre les enfants et les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, les informations ci-dessous peuvent s'avérer utiles :

- Un traitement symptomatique assurant une diurèse correcte est recommandé. Environ 30 % de la dose de linézolide sont éliminés après 3 heures d'hémodialyse, mais les données sur l'élimination par dialyse péritonéale ou par hémoperfusion font défaut. Les deux métabolites principaux du linézolide sont également éliminés en partie par hémodialyse.
- Chez le rat, les signes de toxicité, observés après administration de doses de linézolide égales à 3000 mg/kg/jour, comprenaient une diminution de l'activité ainsi qu'une ataxie, tandis que chez le chien, après administration de doses de linézolide égales à 2000 mg/kg/jour, des vomissements et des tremblements ont été observés.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens (code ATC : J01XX08).

Propriétés générales :

Le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à une nouvelle classe d'antibactériens : les oxazolidinones. Il est actif *in vitro* sur les bactéries aérobies à Gram + et quelques germes anaérobies. Le linézolide inhibe de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes grâce à un mécanisme d'action unique. Plus précisément, il se fixe sur le ribosome bactérien (partie 23S de la sous-unité 50S) et empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est un élément essentiel du processus de réplication de l'ADN.

L'effet post-antibiotique (EPA) *in vitro* du linézolide utilisé sur *Staphylococcus aureus* a été estimé à environ 2 heures. Mesuré sur des modèles animaux, l'effet post-antibiotique *in vivo* était respectivement de 3,6 et 3,9 heures pour *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*. Dans les études animales, le paramètre pharmacodynamique d'efficacité était la durée pendant laquelle la concentration plasmatique du linézolide était supérieure à la concentration minimale inhibitrice du germe causal.

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par le European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour les staphylocoques et les entérocoques sont : sensible ⩽ 4 mg/l et résistant > 4 mg/l.

Pour les streptocoques (incluant *Streptococcus pneumoniae)*, les concentrations critiques sont : sensible ⩽ 2 mg/l et résistant > 4 mg/l.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont : sensible ⩽ 2 mg/l et résistant > 4 mg/l.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer.

Sensibilité :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères.

Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*, Staphylococcus aureus**, staphylocoques à coagulase négative, *Streptococcus agalactiae*, Streptococcus pneumoniae*, Streptococcus pyogenes**, streptocoques du groupe C, streptocoques du groupe G.
- Anaérobies à Gram + : *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus* sp.

Espèces résistantes :

- *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria sp, Enterobacteriaceae, Pseudomonas* sp.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications approuvées.

Bien que le linézolide montre une certaine activité *in vitro* sur *Legionella, Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae,* les données sont insuffisantes pour démontrer son efficacité clinique.

Résistance :

Résistance croisée :

Le mécanisme d'action du linézolide est différent de celui des autres antibiotiques. Les études réalisées *in vitro* sur des souches cliniques (comprenant les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérocoques résistants à la vancomycine et les streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine) indiquent que le linézolide est généralement actif sur les micro-organismes résistants à une ou plusieurs classes d'antibiotiques.

La résistance au linézolide est associée à des mutations au niveau du 23S rRNA.

Comme documenté pour d'autres antibiotiques utilisés chez des patients atteints d'infections difficiles à traiter et/ou sur des périodes de traitement prolongées, l'émergence de souches de sensibilité diminuée a été observée avec le linézolide. Une résistance au linézolide a été rapportée chez les entérocoques, *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative. Cette diminution de sensibilité au linézolide a généralement été associée à des durées de traitement prolongées et à la présence de matériel prothétique ou d'abcès non drainés. A l'hôpital, en cas de présence de souches résistantes aux antibiotiques, les mesures de contrôle des infections doivent être renforcées.

Informations issues des essais cliniques :

Études menées dans la population pédiatrique :

Au cours d'une étude en ouvert, l'efficacité du linézolide (10 mg/kg toutes les 8 heures) a été comparée à celle de la vancomycine (10-15 mg/kg toutes les 6-24 heures) dans le traitement des infections dues à des agents pathogènes Gram positifs suspectés ou avérés résistants (y compris pneumonie nosocomiale, infections compliquées de la peau et des tissus mous, septicémies sur cathéter, septicémies d'origine inconnue et autres infections), chez des enfants jusqu'à 11 ans. Les taux de guérison clinique dans la population cliniquement évaluable ont été de 89,3 % (134/150) et de 84,5 % (60/71) pour le linézolide et la vancomycine, respectivement (IC à 95 % : – 4,9 ; 14,6).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Zyvoxid contient essentiellement du (s)-linézolide biologiquement actif et métabolisé en métabolites inactifs.

Absorption :

Après administration orale de linézolide, l'absorption est rapide et importante. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 2 heures qui suivent la prise.

La biodisponibilité orale absolue du linézolide (administration orale et intraveineuse lors d'un essai croisé) est complète (environ 100 %).

La prise d'aliments n'affecte pas de manière significative l'absorption du linézolide et l'absorption de la suspension buvable est identique à celle des comprimés pelliculés.

Les concentrations plasmatiques maximales et minimales Cmax et Cmin (moyenne et [écart-type]) obtenues à l'état d'équilibre suite à l'administration intraveineuse de 600 mg de linézolide 2 fois par jour étaient respectivement de 15,1 [2,5] mg/l et 3,68 [2,68] mg/l.

Dans une autre étude, suite à l'administration orale de 600 mg de linézolide 2 fois par jour, les Cmax et Cmin à l'état d'équilibre étaient respectivement de 21,2 [5,8] mg/l et 6,15 [2,94] mg/l. L'état d'équilibre est atteint lors du second jour d'administration.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est compris entre 40 et 50 litres chez l'adulte sain et est approximativement égal au volume d'eau corporelle total. Le taux de liaison du linézolide aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 31 % et est indépendant de la concentration.

Les concentrations de linézolide ont été déterminées dans différents milieux biologiques après administration répétée chez un nombre limité de sujets volontaires. Le rapport de concentration de linézolide dans la salive et la sueur par rapport au plasma était respectivement de 1,2/1,0 et 0,55/1,0. Le rapport de concentration dans le liquide de revêtement épithélial et les cellules alvéolaires des poumons était respectivement de 4,5/1,0 et 0,15/1,0 lorsque les mesures sont effectuées à la Cmax de l'état d'équilibre.

Dans le cadre d'une étude réalisée sur un petit nombre de sujets porteurs d'une dérivation ventriculopéritonéale sans inflammation méningée, le rapport de concentration dans le liquide céphalorachidien par rapport au pic de concentration plasmatique après administration répétée de linézolide était de 0,7/1,0.

Biotransformation :

Le linézolide est essentiellement métabolisé par oxydation du noyau morpholine avec principalement formation de deux métabolites inactifs de l'acide carboxylique, en noyau ouvert : l'acide amino-éthoxyacétique (PNU-142300) et l'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586). L'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586) est prédominant chez l'homme et l'on pense qu'il est formé par un processus non enzymatique. L'acide amino-éthoxyacétique (PNU-142300) apparaît en moindre quantité. D'autres métabolites mineurs et inactifs ont également été identifiés.

Élimination :

Chez les patients dont la fonction rénale est normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est majoritairement excrété dans les urines à l'état d'équilibre sous forme de métabolite PNU-142586 (40 %), de métabolite PNU-142300 (10 %) et sous forme inchangée (30 %). Pratiquement aucune trace de linézolide inchangé n'est retrouvée dans les fèces, tandis qu'environ 6 % et 3 % de la dose sont retrouvés respectivement sous forme des métabolites PNU-142586 et PNU-142300. La demi-vie d'élimination du linézolide est d'environ 5 à 7 heures.

La clairance non rénale représente environ 65 % de la clairance totale du linézolide. La courbe des clairances n'est pas strictement linéaire lors de l'augmentation des doses. Cela semble être dû au fait que les clairances rénales et non rénales sont plus faibles lorsque les concentrations en linézolide augmentent. Cependant, cette différence de clairance est faible et n'a pas d'impact sur la demi-vie apparente d'élimination.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Après administration de doses uniques de 600 mg, l'exposition aux deux principaux métabolites du linézolide était 7 à 8 fois supérieure chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Cependant, il n'y avait pas d'augmentation de l'aire sous la courbe du linézolide.

Bien qu'une partie des principaux métabolites du linézolide soit éliminée par hémodialyse, leur concentration plasmatique, après administration de doses uniques de 600 mg, restait néanmoins considérablement plus élevée après dialyse que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez 24 patients présentant une insuffisance rénale sévère, dont 21 hémodialysés chroniques, les pics de concentration plasmatique des deux principaux métabolites après plusieurs jours de traitement étaient environ 10 fois supérieurs à ceux observés chez les patients dont la fonction rénale était normale. Les pics de concentration plasmatique du linézolide n'étaient pas modifiés.

La signification clinique de ces observations n'a pas été établie car les données de tolérance actuellement disponibles sont limitées (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique du linézolide et de ses métabolites, PNU-142300 et PNU-142586, n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A ou B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du linézolide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas été étudiée. Cependant, le linézolide étant métabolisé par un processus non enzymatique, il est peu probable qu'une insuffisance hépatique affecte son métabolisme de façon significative (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Population pédiatrique (< 18 ans) :

Les données de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans), par conséquent, l'utilisation du linézolide dans cette population n'est pas recommandée (cf Posologie/Mode d'administration). Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir des recommandations posologiques sûres et efficaces. Les études de pharmacocinétique indiquent qu'après administration de doses uniques ou répétées chez des enfants (âgés de 1 semaine à 12 ans), la clairance du linézolide (fonction du poids corporel mesuré en kg) est plus élevée chez les enfants que les adultes, mais elle diminue quand l'âge augmente.

- Chez des enfants âgés de 1 semaine à 12 ans : l'administration quotidienne de 10 mg/kg toutes les 8 heures conduit à des expositions approchant celles obtenues après administration quotidienne de 600 mg deux fois par jour à des adultes.
- Chez les nouveau-nés âgés d'une semaine au maximum, la clairance systémique du linézolide (fonction du poids corporel mesuré en kg) augmente rapidement au cours de la 1re semaine de vie. Par conséquent, chez des nouveau-nés recevant quotidiennement 10 mg/kg toutes les 8 heures, l'exposition systémique sera la plus importante le 1er jour après la naissance. Cependant, il n'est pas attendu d'accumulation excessive en suivant ce régime posologique au cours de la 1re semaine de vie car la clairance augmente rapidement sur cette période.
- Chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans), les paramètres pharmacocinétiques du linézolide sont similaires à ceux observés chez les adultes après administration d'une dose de 600 mg. Par conséquent, l'administration quotidienne de 600 mg toutes les 12 heures chez des adolescents conduit à une exposition similaire à celle observée chez les adultes recevant la même dose.
- Chez les enfants présentant un shunt ventriculopéritoné ayant reçu 10 mg/kg de linézolide toutes les 12 heures ou toutes les 8 heures, les concentrations de linézolide dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) observées après administration unique ou multiple de linézolide ont été variables. Les concentrations thérapeutiques n'ont pas été atteintes ni maintenues de manière constante dans le LCR. C'est pourquoi l'utilisation de linézolide pour le traitement empirique des enfants atteints d'infections du système nerveux central n'est pas recommandée.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique du linézolide n'est pas modifiée de manière significative chez les patients âgés de 65 ans et plus.

La femme :

Le volume de distribution de la femme est légèrement inférieur à celui de l'homme et la clairance moyenne est diminuée d'environ 20 % après ajustement sur le poids corporel. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez la femme, et cela s'explique en partie par la différence de poids corporel. Cependant, étant donné que la demi-vie moyenne du linézolide n'est pas significativement différente entre les deux sexes, les concentrations plasmatiques observées chez la femme ne devraient pas être supérieures à celles connues pour être bien tolérées. Par conséquent, un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le linézolide diminue la fertilité et les paramètres de la fonction de reproduction chez le rat mâle à des expositions approximativement équivalentes à celles chez l'homme. Chez les animaux ayant atteint leur maturité sexuelle, ces effets étaient réversibles. Cependant, ces effets n'étaient pas réversibles chez les animaux jeunes traités par du linézolide durant presque toute la période de leur maturation sexuelle.

Chez le rat adulte mâle, il a été noté une morphologie anormale du sperme au niveau des testicules ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cellules épithéliales dans les épididymes. Le linézolide semble affecter la maturation des spermatozoïdes chez le rat. Une supplémentation en testostérone n'a pas eu d'impact sur les effets du linézolide sur la fertilité. Il n'a pas été observé d'hypertrophie de l'épididyme chez le chien traité pendant 1 mois, bien qu'une modification du poids de la prostate, des testicules et des épididymes était apparente.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez la souris et le rat à des expositions respectivement 4 fois supérieures ou équivalentes à celles chez l'homme.

Les mêmes concentrations de linézolide ont provoqué une toxicité maternelle chez la souris entraînant une augmentation de l'embryolétalité, avec perte de la portée complète, une diminution du poids corporel fœtal et une exacerbation de la prédisposition génétique naturelle aux variations sternales dans la souche de souris sélectionnée. Chez le rat, une faible toxicité maternelle a été constatée à des concentrations inférieures aux concentrations cliniques.

Une toxicité fœtale modérée, se manifestant par une diminution du poids corporel fœtal, une diminution de l'ossification des sternèbres, une réduction de la survie des jeunes rats et des retards modérés de maturation, ont été constatés. Après accouplement, ces mêmes jeunes rats femelles ont présenté une augmentation réversible des pertes avant implantation proportionnelle à la dose administrée et corroborée à une diminution de fertilité. Chez le lapin, une diminution du poids corporel fœtal s'est produite uniquement en présence d'une toxicité maternelle (signes cliniques, diminution de la prise de poids corporel et consommation de nourriture) à des niveaux d'exposition faibles de 0,06 fois celle attendue chez l'homme sur la base des ASC. Cette espèce est connue pour sa sensibilité aux effets des antibiotiques.

Le linézolide et ses métabolites sont éliminés dans le lait des rates allaitantes à des concentrations supérieures à celles mesurées dans le plasma maternel.

Le linézolide a entraîné une myélosuppression réversible chez le rat et chez le chien.

Lors de l'administration orale du linézolide pendant 6 mois chez le rat, une dégénérescence axonale minimale à modérée, non réversible du nerf sciatique a été observée à la dose de 80 mg/kg/jour ; une dégénérescence minimale du nerf sciatique a également été observée à cette dose chez 1 mâle, lors d'une autopsie intermédiaire à 3 mois. Une évaluation morphologique de la voie sensitive a été conduite par perfusion en continu des tissus afin de rechercher une preuve de dégénérescence du nerf optique. Une dégénérescence minimale à modérée du nerf optique a été observée chez 2 rats mâles sur 3 après 6 mois de traitement, mais la relation directe avec le médicament était équivoque en raison de la nature extrême des résultats et de leur distribution asymétrique. La dégénérescence observée du nerf optique était comparable au niveau microscopique avec la dégénérescence unilatérale spontanée du nerf optique rapportée chez les rats vieillissants et pourrait être une exacerbation des modifications habituellement observées.

Les données précliniques basées sur des études conventionnelles de toxicité, après administration répétée, et de génotoxicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, autres que ceux déjà signalés dans les autres paragraphes de ce Résumé des Caractéristiques du Produit. Le traitement étant de courte durée et aucune génotoxicité n'ayant été constatée, aucune étude de carcinogenèse ou d'oncogenèse n'a été conduite.

DP INCOMPATIBILITÉS

Solution pour perfusion :

Aucun additif ne doit être ajouté à la solution. Si le linézolide doit être administré en association avec d'autres médicaments, chacun des médicaments devra être administré selon ses propres modalités d'utilisation.

De même, si un même cathéter intraveineux doit être utilisé pour des perfusions successives de plusieurs médicaments, celui-ci doit être rincé avant et après administration de linézolide, avec une solution pour perfusion compatible (cf Modalités manipulation/élimination).

Zyvoxid 2 mg/ml, solution pour perfusion, est physiquement incompatible avec les composés suivants : amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, iséthionate de pentamidine, lactobionate d'érythromycine, phénytoïne sodique et sulfaméthoxazole/triméthoprime. De plus, elle est chimiquement incompatible avec le ceftriaxone sodique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé pelliculé :

Durée de conservation : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Granulés pour suspension buvable :

Durée de conservation :

- Avant reconstitution : 2 ans.
  Conserver le flacon soigneusement fermé.
- Après reconstitution : la suspension reconstituée peut être conservée pendant maximum 3 semaines. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Solution pour perfusion :

Durée de conservation :

- Avant ouverture : 3 ans.
  A conserver dans l'emballage extérieur (suremballage d'aluminium et boîte en carton) jusqu'au moment de l'utilisation afin de la protéger de la lumière.
- Après ouverture : d'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture prévient tout risque de contamination bactérienne, une utilisation immédiate est recommandée. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de stockage en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Comprimés :

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Granulés pour suspension buvable :

Secouer les granulés et reconstituer en ajoutant 123 ml d'eau en 2 quantités approximativement égales de façon à produire 150 ml de suspension buvable. La suspension doit être agitée vigoureusement entre chaque addition d'eau. Après reconstitution, la suspension apparaît blanche à jaune-orangé.

Avant utilisation, retourner doucement le flacon plusieurs fois. Ne pas agiter.

Solution pour perfusion :

Pour usage unique seulement.

Retirer le suremballage d'aluminium seulement au moment de l'utilisation, puis vérifier l'étanchéité en exerçant une pression sur les poches pendant une minute. En cas de fuites, ne pas utiliser les poches car ces dernières pourraient ne plus être stériles. La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation et seules les solutions limpides, sans particules, devront êtres utilisées. Ne pas utiliser les poches en série.

Toute solution pour perfusion non utilisée doit être éliminée. Pas d'exigences particulières pour l'élimination. Ne pas réutiliser de poches partiellement utilisées.

Zyvoxid 2 mg/ml, solution pour perfusion, est compatible avec les solutions injectables suivantes : solution pour perfusion intraveineuse de glucose à 5 %, solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %, solution injectable de Ringer lactate (ou de Hartmann).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 3400956313952 (2001, RCP rév 31.08.17) cp.
3400956512683 (2001, RCP rév 14.02.17) susp buv.
3400958110740 (2001, RCP rév 13.02.17) sol p perf en poches Freeflex.

Collect.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %.

PFIZER PFE FRANCE
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE ET THERMALISME

INDEX GÉNÉRAL **2**

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

Index des mots-clés **12**

Index des produits par domaine d'utilisation **15**

Monographies des produits par ordre alphabétique **30**

CENTRES DE THERMALISME, CLIMATISME ET HYDROTHÉRAPIE

Index des centres par domaine d'utilisation **361**

Monographies des centres par domaine **362**

Les dispositifs médicaux couvrent un vaste ensemble de produits, allant de la compresse à l'appareil IRM, en passant par les orthèses de contention.
Ils sont classés selon des critères de destination, d'invasivité et d'activité.
Ils sont ainsi répartis en 4 classes (I, IIa, IIb, III).
Ces produits doivent satisfaire à des exigences essentielles (articles R.5211-21 et suivants du code de la Santé publique). Un organisme habilité (dit notifié) atteste de leur conformité et délivre le marquage CE de conformité.
Les produits ayant le statut de dispositif médical sont repérables dans les monographies Vidal par l'apposition du logo CE dans leurs titres. Figurent éventuellement la classe et le numéro de l'organisme notifié lorsque les laboratoires nous ont communiqué ces précisions.
Le tarif LPPR et le prix limite de vente au public (TTC) des produits inscrits à la LPPR sont publiés au Journal officiel.
NDLR : Par convention éditoriale (adaptation à la justification de la colonne), nous avons retenu comme formulation « Prix public » en lieu et place du libellé officiel « prix limite de vente au public ».

INDEX GÉNÉRAL

1

1er CHANGE (URIAGE) ... 341
1er Liniment Oléothermal (URIAGE) ... 341
1er SÉRUM PHYSIOLOGIQUE NATUREL (URIAGE)* ... 341
1er SOIN CROÛTES de LAIT (URIAGE) ... 341
1er Soin Péri-Oral (URIAGE) ... 341
1er SPRAY CU-ZN + (URIAGE) ... 341
1re CRÈME (URIAGE) ... 341
1re EAU (URIAGE) ... 341

7

7MED 380 NSTA (modèle Standard) et 7MED 380 NSHA (modèle Short)* ... 30
7MED 380 TSTA (modèle Standard) et 7MED 380 TSHA (modèle Short)* ... 31
7MED 380 USTA (modèle Standard) et 7MED 380 USHA (modèle Short)* ... 32
7MED ML 375* ... 33

8

8882 ... 34

A

ABCDerm Babysquam (BIODERMA) ... 89
ABCDerm Change intensif (BIODERMA) ... 89
ABCDerm Cold Cream (BIODERMA) ... 89
ABCDerm H2O (BIODERMA) ... 89
ABCDerm Moussant (BIODERMA) ... 89
ABCDerm Péri-oral (BIODERMA) ... 89
ABCDerm Solaire SPF 50+ (BIODERMA) ... 89
ABLE SPACER 2 chambre d'inhalation* ... 34
ACCU-CHEK autopiqueurs et lancettes* ... 34
ACCU-CHEK FASTCLIX autopiqueur* ... 34
ACCU-CHEK FASTCLIX lancettes* ... 34
ACCU-CHEK lecteurs de glycémie et bandelettes* ... 34
ACCU-CHEK MOBILE Cassette* ... 35
ACCU-CHEK MOBILE Lecteur de glycémie* ... 35
ACCU-CHEK MOBILE Lecteur de glycémie « tout-en-un »* ... 35
ACCU-CHEK PERFORMA bandelettes* ... 35
ACCU-CHEK PERFORMA lecteur de glycémie* ... 34
ACCU-CHEK PERFORMA NANO lecteur de glycémie* ... 35
ACCU-CHEK SAFE-T-PRO PLUS* ... 35
ACCU-CHEK SOFTCLIX autopiqueur* ... 34
ACCU-CHEK SOFTCLIX lancettes* ... 34
A-CERUMEN* ... 35
ACM 20 ... 35
ACNEZINC OEMINE ... 35
ACNIRÉGUL ... 35
ACTIMOVE Rhizo Forte* ... 36
ACTIMOVE Tutor Pro* ... 36
ACTIONRELIEVER* ... 36
ACTIPUR 3 en 1 Soin anti-imperfections intensif ... 36
ACTIPUR BB crèmes teintées anti-imperfections ... 36
ACTIPUR Eau micellaire purifiante ... 36
ACTIPUR gamme ... 36
ACTIPUR Gel dermo-nettoyant ... 36
ACTIPUR Mousse dermo-nettoyante ... 36
ACTIPUR Soin anti-imperfections ... 36
ACTIV'FOIE ... 36
ACTIV'JAMBES ... 36
ACTIVOX comprimé à sucer* ... 36
ACTYFERIL ... 37
ACTYFILUS ... 37
ACTYS* ... 37
ACTYS ATH (anti-thrombose)* ... 37
AC 2000 compresseur pneumatique/ NÉBULISEUR MICRONEB III ... 34
ADANT* ... 37
A-DERMA AVOINE RHEALBA ... 38
ADHEBAN PLUS 3M* ... 42
ADIARIL ... 42
ÆQUASYAL spray buccal* ... 42
AFTAMED gamme* ... 42
AINARA gel hydratant vaginal* ... 43
AINAT Douleurs ... 43
AIRCAST CLASSIQUE II chevillère* ... 43
AIX-LES-BAINS ... 362
AIX-LES-BAINS - MARLIOZ ... 362
AKÉRAT 10 (AVÈNE) ... 69
AKÉRAT 30 (AVÈNE) ... 69
AKILDIA ... 43
AKILEÏNE spécialités podologiques ... 43
AKILENJUR ... 44
AKILORTHO ... 44
AKIPIC ESSENCE DE CITRONNELLE ... 45
ALFLOREX ... 45
ALGIFLEX ... 45
ALGISITE M* ... 45
ALGOPEDOL* ... 45
ALGOSTÉRIL* ... 46
ALIBI Pocket pastille à sucer ... 46
ALIBI Spray ... 46
ALLERGYL gamme* ... 46
ALLERGYL Spray nasal décongestionnant* ... 46
ALLERGYL Spray protection rhinite allergique* ... 46
ALLEVARD-LES-BAINS ... 362
ALLEVYN Gentle Border* ... 47
ALLEVYN Gentle Border Lite* ... 47
ALLEVYN Gentle Border Multisite* ... 47
ALLEVYN Heel* ... 47
ALLEVYN Life* ... 48
ALLEVYN Life Heel* ... 48
ALLEVYN Life Sacrum* ... 48
ALLEVYN Non-Adhesive* ... 47
ALODONT CARE Fraîcheur ... 48
ALODONT CARE gamme ... 48
ALODONT CARE Protection gencives ... 48
ALPHA KM Crème de nuit ... 48
ALPHA KM Soin anti-âge jour ... 48
ALPHA LARM ... 49
ALPHARÉGUL FEMME ... 49
ALPHARÉGUL HOMME ... 49
ALPHA KM Contour des yeux ... 49
ALPHA KM gamme ... 48
ALPHA KM Gel-crème jour ... 48
ALPHA KM Soin raffermissant corps ... 48
ALPINE attelle de genou (VELPEAU)* ... 347
ALTHÉRA ... 49
ALVITYL Petit Boost ... 49
ALVITYL Vitalité ... 49
AMÉLIE-LES-BAINS ... 362
AMNÉVILLE-LES-THERMES ... 362
AMOENA prothèses mammaires externes, soutiens-gorge post-chirurgie du sein et de compression ... 50
ANACAPS gamme ... 50
ANACAPS PROGRESSIV situations durables ... 50
ANACAPS REACTIV situations passagères ... 50
ANAPHASE+ shampooing (DUCRAY) ... 130
ANAPHASE+ soin après-shampooing (DUCRAY) ... 130
ANASTASE comprimé ... 50
ANDROLISTICA ... 50
ANGIODROP ... 51
ANTHELIOS AC Fluide SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Gel-potion SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Lait bébé SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 216
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Lait SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 216
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Pocket Enfant SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Spray Aérosol SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 216
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Spray SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 216
ANTHELIOS Gel-crème avec parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS Gel-crème sans parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS Huile SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS KA (LA ROCHE-POSAY) ... 205
ANTHELIOS Pocket Adulte SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS Spray SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS Stick lèvres SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS ULTRA BB Crème teintée SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 213
ANTHELIOS ULTRA Crème avec parfum SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS ULTRA Crème avec parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 213
ANTHELIOS ULTRA Crème sans parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 213
ANTHELIOS Unifiant SPF 50 (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS XL 50+ stick (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS XL Brume invisible SPF 50 (LA ROCHE-POSAY) ... 213
ANTHELIOS XL Brume invisible SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS XL Fluide ultra-léger SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 213
ANTHELIOS XL Fluide Ultra-léger teinté SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS XL Gel peau mouillée ou peau sèche SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 214
ANTHELIOS XL Huile SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS XL Lait velouté SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTHELIOS XL Spray SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) ... 215
ANTI-CHUTE ANP 2+ (ÉCRINAL) ... 136
ANTI-OXYDANT 200 ... 51
ANTI-OXYDANT F4 ... 51
ANTIROUGEURS CALM masque apaisant (AVÈNE) ... 66
ANTIROUGEURS CLEAN (AVÈNE) ... 65
ANTIROUGEURS FORT soin concentré (AVÈNE) ... 66
ANTIROUGEURS JOUR crème (AVÈNE) ... 65
ANTIROUGEURS JOUR émulsion (AVÈNE) ... 65
ANXIOZEN ... 51
APAISAC baume lèvres (BAILLEUL) ... 81
APAISAC crème anti-rougeurs (BAILLEUL) ... 81
APAISAC crème hydratante (BAILLEUL) ... 81
APAISAC dermo-nettoyant (BAILLEUL) ... 81
APAISAC émulsion matifiante (BAILLEUL) ... 81
APAISAC émulsion nettoyante (BAILLEUL) ... 81
APAISAC émulsion purifiante (BAILLEUL) ... 81
APAISAC lait corps (BAILLEUL) ... 81
APAISAC lait nettoyant démaquillant (BAILLEUL) ... 81
APHLOÏNE P ... 51
APISERUM FORT ... 51
AQUACEL EXTRA* ... 51
AQUACEL Foam* ... 52
AQUACEL Ag* ... 51
AQUAREVA BB Crèmes teintées ... 52
AQUAREVA Contour des yeux hydratant ... 52
AQUAREVA Crème légère ... 52
AQUAREVA Crème mains ... 52
AQUAREVA Crème riche ... 52
AQUAREVA Eau micellaire ... 52
AQUAREVA gamme ... 52
AQUAREVA Huile nutritive douche ... 52
AQUAREVA Lait corporel hydratant 24h ... 52
AQUAREVA Masque ... 52
AQUAREVA Soin de nuit ... 52
AQUAREVA Stick lèvres ... 52
AQUATABS ... 52
AQUATABS RÉSERVOIRS ... 52
ARGÉAL shampooing (DUCRAY) ... 129
ARGELÈS-GAZOST ... 363
ARGILÉA ... 52
ARKOGÉLULES GRIFFONIA ... 53
ARKOGÉLULES LEVURE DE RIZ ROUGE ... 53
ARKOLEVURE ... 53
ARKORELAX SOMMEIL ... 53
ARKOTOUX sirop* ... 53
ARKOVITAL ACÉROLA 1000 ... 53
ARKOVITAL PUR'ENERGIE EXPERT ... 54
ARKOVITAL PUR'ENERGIE MULTIVITAMINES ... 54
ARKOVOX Comprimé à sucer arôme miel citron* ... 54
ARKOVOX Spray Gorge* ... 54
ARMOLIPID PLUS ... 55
ARRÊBUM ... 55
ARRÊBUM crème ... 55
ARTHRODONT Bain de bouche ... 55
ARTHRODONT PROTECT Gel dentifrice fluoré ... 55
ARTHROFON ... 55
ARTHRUM VISC 75 MONO INJECTION* ... 56
ARTHRUM H 2 %* ... 55
ARTHRUM HCS* ... 55
ARTIREGUL ... 56
ARTROBIOL PLUS (INELDEA) ... 197
ASTRIAE ... 56
ATODERM huile de douche (BIODERMA) ... 88
ATODERM Intensive Baume (BIODERMA) ... 88
ATODERM Intensive Gel moussant (BIODERMA) ... 88
ATODERM Préventive (BIODERMA) ... 88
ATOMISOR générateurs d'aérosols* ... 56
ATOPICLAIR* ... 57
ATOP ILAST crème émolliente* ... 57
ATOP ILAST gamme dermatite atopique ... 57
ATOP ILAST solution nettoyante* ... 57
ATRAUMAN pansement* ... 57
ATTELLE DE GENOU universelle rotulienne (VELPEAU)* ... 347
AUDI BABY* ... 57
AUDICLEAN Bouchons de cérumen* ... 57
AUDICLEAN Hygiène de l'oreille* ... 57
AUDILYSE* ... 58
AUDISPRAY gamme* ... 58
AUDISTIM ... 58
AULUS-LES-BAINS ... 363
AUTOBRONZANT gelée satinée (AVÈNE) ... 74
AUTOHELIOS Gel-crème autobronzant (LA ROCHE-POSAY) ... 216
AUTOPLASME VAILLANT* ... 58
AVÈNE 20 Crème ... 73
AVÈNE 20 Spray ... 73
AVÈNE 30 CLEANANCE solaire ... 73
AVÈNE 30 Crème ... 73
AVÈNE 30 Spray ... 73
AVÈNE 30 Stick lèvres ... 73
AVÈNE 50+ CLEANANCE solaire ... 71
AVÈNE 50+ Crème ... 70
AVÈNE 50+ Crème minérale ... 72
AVÈNE 50+ Crème minérale zones sensibles ... 72
AVÈNE 50+ Crème sans parfum ... 70

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

AVÈNE 50$^+$ Émulsion ... 71
AVÈNE 50$^+$ Émulsion sans parfum ... 71
AVÈNE 50$^+$ Fluide minéral ... 72
AVÈNE 50$^+$ Lait ... 71
AVÈNE 50$^+$ Lait minéral ... 72
AVÈNE 50$^+$ Réflexe solaire ... 71
AVÈNE 50$^+$ Spray ... 71
AVÈNE 50$^+$ Stick zones sensibles ... 72
AVÈNE Compact minéral 50 teinté ... 72
AVÈNE EAU THERMALE LIGNE POUR PEAUX SENSIBLES ... 58
AVÈNE ENFANT 50$^+$ Lait ... 71
AVÈNE ENFANT 50$^+$ Réflexe Solaire ... 72
AVÈNE ENFANT 50$^+$ Spray ... 71
AVÈNE-LES-BAINS ... 363
AVÈNE SunsiMed* ... 70
AVÈNE 30 Huile solaire ... 73
AX-LES-THERMES ... 363
AZINC ÉNERGIE MAX ... 76
AZINC FORME ET VITALITÉ gélules ... 76

B

BABYBIO CAPREA 1, 2 et 3 ... 76
BABYBIO CROISSANCE ... 77
BABYBIO LUNEA 1 et 2 ... 77
BABYBIO OPTIMA 1 et 2 ... 78
BABYBIO PRIMEA 1 et 2 ... 79
BABY-FLORE ... 79
BABYHALER chambre d'inhalation avec masque* ... 79
BACILAC BIFIDO ... 80
BACTIGYN* ... 80
BACTYNEB* ... 80
BAGNÈRES-DE-BIGORRE ... 363
BAGNOLES-DE-L'ORNE ... 363
BAGNOLS-LES-BAINS ... 363
BAILLEUL dermo-cosmétologie ... 80
BAIN DISSOLVANT MOUSSE (ÉCRINAL) ... 136
BAINS-LES-BAINS ... 364
BALARUC-LES-BAINS ... 364
BANDAGE HERNIAIRE (VELPEAU)* ... 347
BANDEAUX D'OREILLES en néoprène (QUIES) ... 299
BANDELETTES RÉACTIVES ONETOUCH SELECT PLUS* ... 270
BANDE THORACIQUE (VELPEAU)* ... 347
BARBOTAN-LES-THERMES ... 364
BARÈGES-SERS (BARZUN) ... 364
BARIÉDERM CICA-Crème (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM CICA-Gel nettoyant (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM CICA-Lèvres (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM CICA-Spray asséchant réparateur (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM Crème (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM Crème mains (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM Fissures, Crevasses (URIAGE) ... 339
BARIÉDERM Stick Fissures, Crevasses (URIAGE) ... 339
BARIÉSUN Crème, Lait, Spray SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 340
BARIÉSUN Crème, Spray SANS PARFUM SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 340
BARIÉSUN Crèmes Minérales SPF 30 et SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 340
BARIÉSUN Crème Teintée SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 341
BARIÉSUN ENFANTS Lait, Spray SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 340
BARIÉSUN Huiles Sèches SPF 30 et SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 341
BARIÉSUN Stick Invisible SANS PARFUM SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 340
BARIÉSUN Stick Minéral SPF 50$^+$ (URIAGE) ... 340
BARTOLINE Simple gel intime* ... 82
BASE PERFECTRICE HYDRALISSANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 115
BAUME APRÈS-RASAGE (AVÈNE MEN) ... 66
BAUME APRÈS-RASAGE (NOBACTER) ... 252
BAUME APRÈS-SHAMPOOING ANP 2+ (ÉCRINAL) ... 136
BAUME HYDRA-DÉFENSE (AKILEÏNE) ... 44
BAUME KÉRATO LISSANT (AKILEÏNE) ... 44
BAUME MAINS RÉPARATEUR (CODEXIAL) ... 111
BAUME RÉPARATEUR (CODEXIAL) ... 111
BAUME REPOSANT (AKILEÏNE) ... 43
BD MICRO-FINE+ lancettes* ... 82
BD MICRO-FINE+ seringues* ... 82
BD MICRO-FINE ULTRA* ... 82
BD MICROTAINER lancettes* ... 82
BÉBÉ MANDORLE 1er et 2^e âge ... 82
BÉBÉ MANDORLE de 10 mois à 3 ans ... 83
BELIVAIR Toux* ... 83
BEROCCABOOST ... 83
BEROCCAPEPS ... 84
BEROCCASPORT ... 84
BERTHEMONT-LES-BAINS ... 364
BÉTALANE ... 84
BGSTAR bandelettes* ... 84
BGSTAR lecteur de glycémie* ... 84
BIATAIN Adhesive, Adhesive Sacrum, Adhesive Talon, Non-Adhesive, Soft-Hold* ... 85
BIATAIN Alginate pansement et mèche* ... 85
BIATAIN SILICONE Sacrum, Talon et Multisite et BIATAIN SILICONE LITE* ... 85
BIFIBABY ... 86
BIFLEX+ PRATIC* ... 86
BIFLEX U* ... 86
BIOCÉBÉ (NUTERGIA) ... 260
BIODERMA cosmétologie médicale ... 86
BIOENTÉRINE ... 90
BIOGAIA ... 90
BIOLACTYL lyophilisé ... 91
BION 3 DÉFENSE ... 91
BION 3 DÉFENSE Junior ... 91
BION 3 ENERGIE CONTINUE ... 91
BION 3 EQUILIBRE ... 91
BION 3 DÉFENSE* ... 91
BION 3 SENIOR ... 92
BIOPAUSE ... 92
BI-OSTÉO ... 84
BI-OSTÉO Densité ... 84
BIPLATRIX* ... 92
BLÉDILAIT ANTI-RÉGURGITATION 1 et 2 ... 93
BLÉDILAIT CROISSANCE et CROISSANCE + ... 93
BLÉDILAIT JUNIOR ... 94
BLÉDILAIT PREMIUM 1 et 2 ... 94
BLÉDILAIT 1er âge, BLÉDILAIT 2^e âge ... 92
BLENDERM 3M sparadrap* ... 95
BLEPHACLEAN* ... 95
BLEPHAGEL ... 95
BLEPHASOL ... 95
BLOCAGE d'épaule (VELPEAU)* ... 347
BLUE BERRY ... 96
BODY GEL DOUCHE (AVÈNE) ... 69
BODY GOMMAGE (AVÈNE) ... 69
BORÉADE CL crème lavante ... 96
BORÉADE eau micellaire ... 96
BORÉADE gamme ... 96
BORÉADE LP soin anti-imperfections ... 96
BORÉADE M soin séborégulateur ... 96
BORÉADE R soin réparateur ... 96
BORÉADE SL soin lissant ... 96
BORÉADE stick lèvres ... 96
BOSEPHYCA ... 96
BOUILLET enzyme lactase ... 96
BOUILLET sel diététique ... 96
BOULOU (LE) ... 364
BOURBON-L'ARCHAMBAULT ... 365
BOURBON-LANCY ... 364
BOURBONNE-LES-BAINS ... 365
BPREV ... 96
BRIDES-LES-BAINS ... 365
BRYSSICA gamme ... 97
BRYSSIDINE ... 97
BURN FREE* ... 97

C

CACICOL* ... 97
CALIGALOC* ... 97
CALMISCAB ... 98
CALMOSINE Allaitement ... 98
CALMOSINE Digestion Bio ... 98
CALMOSINE Sommeil Bio ... 98
CAMBO-LES-BAINS ... 365
CAMOLID* ... 98
CAPAX* ... 98
CAPRICARE 1er, 2^e et 3^e âge ... 98
CAPSAÏNE Gel ... 99
CAPVERN-LES-BAINS ... 365
CAREPROTECT PEDI* ... 99
CARTIDOL ... 99
CASTASE ... 99
CASTELJALOUX ... 365
CASTÉRA-VERDUZAN ... 365
CATIONORM* ... 100
CAUTERETS ... 365
CAVAILLÈS SOIN TOILETTE INTIME SÉCHERESSE ... 100
CAVILON NSBF 3M* ... 100
CAVILON 3M crème* ... 100
CAYA contraception* ... 100
CAYAGEL* ... 100
CEBELIA ... 100
CEBELIA anti-âge intensif ... 101
CEBELIA baume LCE ... 101
CEBELIA crème confort visage ... 101
CEBELIA crème multi-active mains et ongles ... 101
CEBELIA dépigmentant renforcé ... 100
CEBELIA lait apaisant corps ... 101
CEBELIA lait de toilette ... 101
CEBELIA LCE regard ... 101
CEBELIA savon douceur ... 101
CEBELIA soin extrême ... 101
CEDRALEX ... 101
CEINTURE DE SOUTIEN abdominal (VELPEAU)* ... 347
CEINTURES Z (MÉDICAL Z) ... 229
CELLACAST XTRA* ... 101
CEMEN pour fractures de côtes* ... 101
CÉRAT DE GALIEN MODIFIÉ (CODEXIAL) ... 111
CERAVE Baume hydratant ... 102
CERAVE Crème hydratante visage ... 102
CERAVE Crème lavante hydratante ... 101
CERAVE Crème mains réparatrice ... 102
CERAVE Crème pieds régénérante ... 102
CERAVE GAMME ... 101
CERAVE Gel nettoyant moussant ... 101
CERAVE Lait hydratant ... 102
CERAVE Pain hydratant surgras ... 101
CERVEAU CLAIR ... 102
CERVIX colliers cervicaux (VELPEAU)* ... 102
CHALLES-LES-EAUX ... 366
CHÂTEL-GUYON ... 366
CHAUDES-AIGUES COMPLEXE THERMAL CALEDEN ... 366
CHECKTOP* ... 102
CHEVILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU)* ... 346
CHOCOLAT DARDENNE ... 103
CHOLEREGUL FORT ... 103
CHONDRO-AID ARKOFLEX EXPERT ... 103
CHONDRO-AID ARKOFLEX FORT ... 103
CHONDRODOL* ... 103
CHONDROSTÉO+ ... 103
CHRONOBIANE GAMME ... 104
CHRONOBIANE IMMÉDIAT ... 104
CHRONOBIANE LP ... 104
CHRONOBIANE MÉLATONINE ... 104
CHRONODORM 1 mg comprimé ... 104
CICABIAFINE baume réparateur crevasses ... 104
CICABIAFINE crème corporelle ... 104
CICABIAFINE crème douche ... 104
CICABIAFINE crème mains ... 104
CICABIAFINE gamme ... 104
CICABIAFINE soin multi-réparation ... 105
CICABIO ARNICA+ (BIODERMA) ... 89
CICABIO crème (BIODERMA) ... 89
CICABIO Lotion (BIODERMA) ... 89
CICABIO pommade (BIODERMA) ... 89
CICABIO SPF 50+ (BIODERMA) ... 89
CICABIO SPF 50+ Stick (BIODERMA) ... 89
CICADIANE gamme ... 105
CICADIANE Soin réparateur crème ... 105
CICADIANE Soin réparateur pommade ... 105
CICADIANE Soin réparateur SPF 50+ ... 105
CICALEÏNE baumes mains-pieds ... 105
CICALEÏNE film soin crevasses, fissures* ... 105
CICALEÏNE fissures et crevasses ... 105
CICALFATE crème (AVÈNE) ... 70
CICALFATE Émulsion post-acte (AVÈNE) ... 70
CICALFATE lotion (AVÈNE) ... 70
CICALFATE mains (AVÈNE) ... 70
CICAPLAIE STÉRILE* ... 105
CICAPLAST Baume B5 (LA ROCHE-POSAY) ... 207
CICAPLAST Baume B5 SPF 50 (LA ROCHE-POSAY) ... 207
CICAPLAST Gel (LA ROCHE-POSAY) ... 207
CICAPLAST Lavant B5 (LA ROCHE-POSAY) ... 207
CICAPLAST Lèvres (LA ROCHE-POSAY) ... 207
CICAPLAST Mains (LA ROCHE-POSAY) ... 207
CICATENDON Pack ... 105
CICATRIDINE crème* ... 105
CICATRIDINE ovule vaginal* ... 105
CICATRIDINE suppositoire* ... 106
CICAVIT crème (SVR) ... 323
CICOLEA Crème ... 106
CICOLINE ... 106
CIMIZEN ... 106
CLAIRIAL Crème 10 (SVR) ... 322
CLAIRIAL Crème SPF 50+ (SVR) ... 322
CLAIRIAL PEEL (SVR) ... 322
CLAIRIAL Sérum (SVR) ... 322
CLEANANCE eau micellaire (AVÈNE) ... 64
CLEANANCE gel nettoyant (AVÈNE) ... 64
CLEANANCE HYDRA crème lavante apaisante (AVÈNE) ... 65
CLEANANCE MASK (AVÈNE) ... 64
CLEANANCE MAT émulsion (AVÈNE) ... 64
CLEANANCE MAT lotion (AVÈNE) ... 64
CLEANANCE SPOT soin localisé (AVÈNE) ... 65
CLEANANCE EXPERT (AVÈNE) ... 65
CLEANANCE HYDRA (AVÈNE) ... 65
CLEAN gel douche cheveux et corps (AKILEÏNE) ... 45
CLEDIST ... 106
CLIKSTAR* ... 106
CLIMAROME ... 107
CLIMÉAL ... 107
CLINUTREN AQUA+ ... 107
CLINUTREN DESSERT GOURMAND ... 107
CLINUTREN DESSERT HP/HC ... 107
CLINUTREN ENERGY ... 107
CLINUTREN ENERGY FIBRE ... 107
CLINUTREN FRUIT ... 108
CLINUTREN INSTANT PROTEIN ... 109
CLINUTREN REPAIR ... 109
CLINUTREN SOUP ... 109
CLINUTREN THICKENUP CLEAR ... 110
CLINUTREN G Plus ... 108
CLINUTREN HP/HC ... 108
COAGUCHEK gamme* ... 110
COAGUCHEK INRange kit* ... 110
COAGUCHEK SOFTCLIX Lancet* ... 110
COAGUCHEK XS PT Test PST Bandelettes* ... 110
COALGAN* ... 110
COBAN2 3M* ... 111
CODEXIAL ... 111
CODIFLEX ... 112
COHEBAN 3M* ... 112
COLD CREAM (CODEXIAL) ... 111
COLD CREAM Baume lèvres (AVÈNE) ... 68

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms

* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

COLD CREAM Baume lèvres nutrition intense (AVÈNE) 68
COLD CREAM crème (AVÈNE) ... 67
COLD CREAM crème mains (AVÈNE) ... 68
COLD CREAM FLUIDE (CODEXIAL) ... 111
COLD CREAM gel nettoyant surgras (AVÈNE) ... 67
COLD CREAM lait corporel (AVÈNE) ... 68
COLD CREAM NATUREL (LA ROCHE-POSAY) ... 206
COLD CREAM pain surgras (AVÈNE) ... 67
COLD CREAM Stick lèvres (AVÈNE) ... 68
COLD crème anti-froid et humidité (AKILEÏNE) ... 44
COMFEEL PLUS Transparent, Opaque, Contour, Plaque Mousse* ... 112
CONCENTRÉ ANTI-AGE (COUP D'ÉCLAT) ... 115
CONCEPTIO Endolib ... 113
CONCEPTIO Femme ... 112
CONCEPTIO gamme ... 112
CONCEPTIO Grossesse ... 112
CONCEPTIO Homme ... 112
CONJONCTYL* ... 113
CONTENSEUR MAMMAIRE (MÉDICAL Z) ... 229
CONTOUR NEXT* ... 113
CONTOUR NEXT ONE* ... 113
CONTOUR XT* ... 114
CONTREXÉVILLE ... 366
CO-PLUS avec ou sans latex* ... 114
CORVITEC ... 114
COSMOPOR* ... 114
COUP D'ÉCLAT ... 114
COUVRANCE COMPACT correcteurs de teint (AVÈNE) ... 74
COUVRANCE crayons correcteurs sourcils (AVÈNE) ... 75
COUVRANCE fonds de teint (AVÈNE) ... 74
COUVRANCE mascara (AVÈNE) ... 76
COUVRANCE pinceau correcteur beige (AVÈNE) ... 75
COUVRANCE poudres mosaïques (AVÈNE) ... 75
COUVRANCE stick correcteur corail (AVÈNE) ... 75
COUVRANCE stick correcteur jaune (AVÈNE) ... 75
COUVRANCE stick correcteur vert (AVÈNE) ... 75
COXARTHRUM 2,5 %* ... 115
CRANSAC-LES-THERMES ... 366
CRAYON (ÉCRINAL) ... 136
CRÉALINE AR (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE AR BB Cream (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE DS+ crème (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE DS+ gel nettoyant (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE Fort (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE H2O AR (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE H2O et TS H2O (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE Légère et Riche crèmes (BIODERMA) ... 88
CRÉALINE Tolérance+ (BIODERMA) ... 88
CREASTIM lotion antichute (DUCRAY) ... 130
CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE (AKILEÏNE) ... 44
CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE KIDS (AKILEÏNE) ... 44
CRÈME APAISANTE (SAFORELLE) ... 305
CRÈME A RASER (AVÈNE MEN) ... 66
CRÈME CONFORT + texture riche (COUP D'ÉCLAT) ... 115
CRÈME CONFORT premières rides (COUP D'ÉCLAT) ... 115
CRÈME DE GOMMAGE (AKILEÏNE) ... 44
CRÈME DE GOMMAGE DÉTOXIFIANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 115
CRÈME DE SOIN (A-DERMA soins originels) ... 41
CRÈME LAVANTE Ultra-apaisante couleur (VICHY DERCOS) ... 349
CRÈME MAINS (A-DERMA soins originels) ... 41
CRÈME MULTI-PROTECTRICE (AKILDIA) ... 43
CRÈME NUTRI-OXYGÉNANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 114
CRÈME NUTRI-RÉPARATRICE pieds secs (AKILEÏNE) ... 44
CRÈME NUTRITIVE COMPENSATRICE (AVÈNE) ... 60
CRÈME NUTRITIVE COMPENSATRICE RICHE (AVÈNE) ... 60
CRÈME POUR PEAUX INTOLÉRANTES (AVÈNE) ... 59
CRÈME POUR PEAUX INTOLÉRANTES RICHE (AVÈNE) ... 59
CRÈME RÉCHAUFFANTE PIEDS FROIDS (AKILEÏNE) ... 44
CUBITAN ... 115
CUIVRAMINE ... 115
CURAFIX H* ... 116
CURAPOR* ... 116
CURAPOR pansement adhésif* ... 116
CURAPOR transparent* ... 116
CURCUMÉGA ... 116
CURETTE DERMATOLOGIQUE DOUBLE (MEDISET) ... 230
CUTICELL Classic* ... 116
CUTIMED HYDROCONTROL* ... 116
CUTIMED SORBION* ... 116
CYCLONORME PLUS ... 116
CYCLOSOMNIA ... 116
CYCLOTELIA ... 116
CYS-CONTROL ... 117
CYS-CONTROL Flash ... 117
CYS-CONTROL Fort ... 117
CYSTERA Premium ... 117
CYSTIPHANE BIORGA ... 117
CYSTIPHANE lotion anti-chute (BAILLEUL) ... 80
CYSTIPHANE lotion antipelliculaire (BAILLEUL) ... 80
CYSTIPHANE shampoing anti-chute (BAILLEUL) ... 80
CYSTIPHANE shampoing antipelliculaire intensif DS (BAILLEUL) ... 80
CYSTIPHANE shampoing antipelliculaire normalisant S (BAILLEUL) ... 80
CYSTOP ... 97
CYTELIUM Lotion asséchante apaisante (A-DERMA) ... 39
CYTELIUM Spray asséchant apaisant (A-DERMA) ... 39
CYTOLAC crème de soin spécifique ... 118
CYTOLNAT CENTELLA ... 118
CYTOLSLIM crème amincissante et raffermissante ... 118

D

DAX ... 366
DÉCRAMP comprimé ... 118
DÉCRAMP gel ... 118
DELBIASE comprimé ... 118
DELBIASE crème ... 119
DELICAL BOISSON FRUITÉE ... 119
DELICAL BOISSON HP-HC CONCENTRÉE ... 119
DELICAL BOISSON HP-HC LACTÉE ... 119
DELICAL BOISSON HP-HC SANS SUCRES ... 120
DELICAL CÉRÉALES INSTANT ... 120
DELICAL CRÈME DESSERT HP-HC LA FLORIDINE ... 120
DELICAL CRÈME HP-HC SANS LACTOSE ... 120
DELICAL CRÈME HP-HC SANS SUCRES ... 121
DELICAL EFFIMAX HP-HC BOISSON SANS LACTOSE ... 121
DELICAL MAX 300 LACTÉE ... 121
DELICAL MAX 300 SANS LACTOSE ... 121
DELICAL MAX 300 SANS SUCRES ... 122
DELICAL NUTRA'CAKE* ... 122
DELICAL NUTRA'MIX HP-HC ... 122
DELICAL NUTRA'POTE ... 123
DELICAL POTAGE HP-HC ... 123
DELICAL RENAL INSTANT ... 123
DELTA-CAST ELITE* ... 123
DELTA-CAST gamme ... 123
DELTA-CAST SOFT* ... 123
DELTA DRY* ... 124
DELTA-LITE PLUS* ... 124
DÉMAQUILLANT YEUX (LA ROCHE-POSAY) ... 210
DÉMAQUILLANT YEUX DOUCEUR (AVÈNE) ... 60
DENSÉAL crème (AVÈNE) ... 64
DENSI-SOLUTIONS Shampooing, Baume, Concentré (VICHY DERCOS) ... 349
DENSITIUM BI-SERUM (SVR) ... 323
DÉODORANT ANTI-TRANSPIRANT (NOBACTER) ... 252
DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H Aérosol (LA ROCHE-POSAY) ... 209
DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H Bille (LA ROCHE-POSAY) ... 209
DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H Stick (LA ROCHE-POSAY) ... 210
DÉODORANT-SOIN 24 H APAISANT Crème (LA ROCHE-POSAY) ... 209
DÉPIDERM Crème Mains Anti-Taches SPF 15 (URIAGE) ... 341
DÉPIDERM Fluide Anti-Taches SPF 15 (URIAGE) ... 341
DÉPIDERM Soin Ciblé Anti-Taches (URIAGE) ... 341
DÉPIDERM SPF 50 Soin de jour (URIAGE) ... 341
DÉPIWHITE crème Advanced et masque ... 124
DÉPIWHITE gel contour de l'œil ... 124
DÉPIWHITE.M ... 124
DÉPIWHITE.S SPF 50+ soin photoprotecteur UVB-UVA ... 124
DERM'INTIM pH 5,5 Gel de toilette protecteur (A-DERMA) ... 40
DERM'INTIM pH 8 Gel de toilette apaisant (A-DERMA) ... 40
DERMALIBOUR+ BARRIER Crème protectrice (A-DERMA) ... 39
DERMALIBOUR+ Crème réparatrice assainissante (A-DERMA) ... 39
DERMALIBOUR+ Gel moussant apaisant (A-DERMA) ... 39
DERMALIBOUR+ Stick réparateur assainissant (A-DERMA) ... 39
DERM HYDRALIN ... 124
DERMOFLUIDE fluide de rasage OdorLess ... 124
DERMOFLUIDE fluides de rasage aux huiles essentielles ... 124
DermoPure Eau micellaire (EUCERIN) ... 141
DermoPure Gel Nettoyant (EUCERIN) ... 141
DermoPure Gommage (EUCERIN) ... 142
DermoPure Hydra (EUCERIN) ... 142
DermoPure K10 (EUCERIN) ... 141
DermoPure Mat (EUCERIN) ... 141
DERMO-U.H.T. Crème lavante surgras ... 125
DERMO-U.H.T. gamme ... 124
DERMO-U.H.T. Gel lavant surgras ... 125
DERMO-U.H.T. Huile lavante surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Pain surgras ultra haute tolérance ... 125
DERMO K (AVÈNE MEN) ... 66
DÉTOXIREGUL ... 125
DEUMAVAN* ... 125
DEXYANE baume anti-grattage (DUCRAY) ... 131
DEXYANE crème anti-grattage (DUCRAY) ... 130
DEXYANE gel nettoyant (DUCRAY) ... 131
DEXYANE MeD crème réparatrice (DUCRAY)* ... 130
DIALYPRO ... 125
DICTYOLONE 500 ... 125
DIDA ... 126
DIFRAVISION ... 126
DIGNE-LES-BAINS ... 367
DINNO Autolancettes 26G ... 126
DINNO AUTOPIQUEUR* ... 126
DINNO BANDELETTES* ... 126
DINNO LANCETTES* ... 126
DINNO Lancettes 30G ... 126
DINNO Lancettes 32G ... 126
DINNO PAM 2.0* ... 126
DINNO PREMIER* ... 126
DIOMEGA ... 127
DIOPTEC ... 127
DIPHOTÉRINE* ... 127
DISSOLVANT DOUX (ÉCRINAL) ... 136
DIVONNE-LES-BAINS ... 367
DNA-PKASE Inhibat ... 127
DOCUCALM (QUIES)* ... 299
DOCULYSE (QUIES)* ... 299
DOCUSPRAY (QUIES)* ... 299
DOLORÈS spray ... 127
DOLUPÉRINE ... 127
DONACLIM MÉNOPAUSE ... 127
DONALIS SÉCHERESSE DES MUQUEUSES ... 127
DONJOY REACTION genouillère* ... 127
DOPAZIUM ... 127
DORSAFIT (VELPEAU)* ... 346
DORSALIBRE (VELPEAU)* ... 346
DORSAMIX (VELPEAU)* ... 345
DORZEN ... 128
DOSES-O-SON ... 128
DOTOP (VELPEAU)* ... 345
DOTOP LADY (VELPEAU)* ... 345
D-pigment légère (AVÈNE) ... 64
D-pigment riche (AVÈNE) ... 64
DRAINURYL ... 128
DRESSILK* ... 128
DRILL CALM JUNIOR SIROP* ... 128
DRY MOUTH Gel - GC ... 128
D.S. Émulsion (URIAGE) ... 339
D-STRESS ... 128
D-STRESS BOOSTER ... 128
DUAB ... 129
DUCHARME Crème ... 129
DUCRAY ... 129
DULCOGAS* ... 132
DULCOSOFT* ... 133
DuoDERM Hydrogel* ... 133
DUODERM pansements hydrocolloïdes stériles* ... 133
DUOLYS C.E. ... 134
DUOLYS HYAL ... 134
DUOLYS SÉRUMS ... 134
DUO RÉPARATION ... 134
DUPRAFLEX ... 134
DURAPORE 3M sparadrap* ... 134
DURCISSEUR (ÉCRINAL) ... 136
DUROLANE 3 ml* ... 134
DYNAMICRELIEVER* ... 134
DYNAROME ... 135
DYSBIA ... 135
DYSHIDROSE ... 135
DYSTOLISE ... 135

E

EasyFoam* ... 135
EAU MICELLAIRE DÉMAQUILLANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 114
EAU MICELLAIRE ULTRA Peaux réactives (LA ROCHE-POSAY) ... 210
EAU MICELLAIRE ULTRA Peaux sensibles (LA ROCHE-POSAY) ... 210
EAU THERMALE (AVÈNE) ... 58
EAU THERMALE (URIAGE) ... 338
EAU THERMALE LA ROCHE-POSAY ... 210
EAUX-BONNES ... 367
EAUX-CHAUDES ... 367
ECOPHANE ... 135
ÉCRINAL ... 136
ÉCRINAL POUX ... 136
ECZEBIO ... 136
ECZEBIOPHILUS ... 136
EFFACLAR A.I. (LA ROCHE-POSAY) ... 208
EFFACLAR DUO (+) (LA ROCHE-POSAY) ... 207
EFFACLAR Eau micellaire Ultra (LA ROCHE-POSAY) ... 210
EFFACLAR Gel moussant purifiant (LA ROCHE-POSAY) ... 210
EFFACLAR H Crème lavante (LA ROCHE-POSAY) ... 210
EFFACLAR K (+) (LA ROCHE-POSAY) ... 208
EFFACLAR Lotion astringente micro-exfoliante (LA ROCHE-POSAY) ... 210
EFFACLAR MAT (LA ROCHE-POSAY) ... 208
EFFACLAR DUO (+) Unifiant (LA ROCHE-POSAY) ... 207
EFFACLAR H (LA ROCHE-POSAY) ... 207
EFFASUN ... 136
EFFASUN CRÈME DÉPIGMENTANTE ... 137
EFFASUN SÉRUM DÉPIGMENTANT ... 136
EFFI ONAGRE 600 ... 137
eFlow rapid* ... 137
ELASTICITY + FILLER (EUCERIN) ... 141
ELASTOPLAST ... 137
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques ... 137
ELASTOPLAST bandes cohésives ... 137
ELASTOPLAST RIGID STRAP* ... 137
ELBOWGIB GIBAUD* ... 137
ELGYDIUM Blancheur dentifrice ... 138
ELGYDIUM Brillance et soin ... 138
ELGYDIUM CLINIC Sensileave* ... 138
ELGYDIUM CLINIC Xeroleave* ... 138
ELGYDIUM Dents sensibles gel ... 138
ELGYDIUM Protection caries dentifrice au Fluorinol ... 138
ELGYDIUM Protection caries Junior 7-12 ans ... 139
ELGYDIUM Protection caries Kids 2-6 ans ... 138
ELTEANS ... 139

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

ELTEANS CRÈME ... 139
EludrilCARE ... 139
ELUGEL gel buccal ... 139
ÉLUTION shampooing (DUCRAY) ... 129
ÉLUTION soin après-shampooing (DUCRAY) ... 129
EMBRYOLISSE Filaderme Émulsion ... 139
EMBRYOLISSE Lait-Crème Concentré ... 139
ÉMULSION NETTOYANTE (CODEXIAL) ... 111
ÉMULSION RELIPIDANTE (CODEXIAL) ... 111
ENERGY STRESS ... 139
ENVIROSCAB ... 140
EPI (VELPEAU)* ... 347
episil* ... 140
EPITHELIALE A.H (A-DERMA) ... 39
EPITHELIALE A.H DUO Crème ultra-réparatrice (A-DERMA) ... 39
ERGYBIOL (NUTERGIA) ... 260
ERGY D (NUTERGIA) ... 259
ERGYDESMODIUM (NUTERGIA) ... 260
ERGYEPUR (NUTERGIA) ... 260
ERGYMAG (NUTERGIA) ... 260
ERGYNATAL (NUTERGIA) ... 260
ERGYPHILUS Confort (NUTERGIA) ... 259
ERGYPHILUS Enfants (NUTERGIA) ... 259
ERGYPHILUS Intima (NUTERGIA) ... 260
ERGYPHILUS Plus (NUTERGIA) ... 259
ERGYPROTECT Confort (NUTERGIA) ... 259
ERGYSTRESS Activ (NUTERGIA) ... 259
ERGYSTRESS Seren (NUTERGIA) ... 260
ERGYSTRESS Sommeil (NUTERGIA) ... 259
ERJEAN NaCl ... 140
ERYFOTONA AK Fluid SPF 100+* ... 140
ESOXX ONE* ... 140
ESSENTIAL ANTI-AGE+ (COUP D'ÉCLAT) ... 115
EUCERIN ANTI-ÂGE ... 140
EUCERIN ANTI-ROUGEURS ... 143
EUCERIN AQUAPHOR ... 141
EUCERIN AQUAPORIN ACTIVE ... 143
EUCERIN ATOPICONTROL corps ... 143
EUCERIN ATOPICONTROL huile de bain ... 143
EUCERIN ATOPICONTROL intensive ... 143
EUCERIN ATOPICONTROL visage ... 142
EUCERIN DERMOPURE PEAU GRASSE OU A TENDANCE ACNÉIQUE ... 141
EUCERIN PEAU SÈCHE ... 142
EUCERIN PEAU SENSIBLE ... 143
EUCERIN pH5 HUILE DE DOUCHE ... 143
EUCERIN SUN LEB PROTECT Crème-gel SPF 50 ... 144
EUCERIN SUN OIL CONTROL SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL CC CRÈME SPF 50+ ... 144
EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL SPF 50 ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Brume SPF 50/30 ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Crème SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Fluid SPF 50+ ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS Lotion SPF 50+ ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS Spray SPF 50+ ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Lotion SPF 50+ ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Spray SPF 50+ ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Spray SPF 50/30 ... 144
EUCERIN SUN SENSITIVE RELIEF AFTER SUN ... 144
EUCERIN ULTRASENSIBLE ... 143
EUCERIN URÉE CORPS 10 % ... 142
EUCERIN URÉE CORPS 5 % ... 142
EUCERIN URÉE GEL NETTOYANT ... 142
EUCERIN URÉE MAINS ... 142
EUCERIN URÉE PIEDS ... 142
EUCERIN URÉE SHAMPOOING ... 142
EUCERIN URÉE SOIN CUIR CHEVELU ... 142
EUCERIN URÉE VISAGE ... 142
EUFLEXXA* ... 144
EUGÉNIE-LES-BAINS ... 367
EUPHYTOSENUIT ... 145
EUROMÉDIAL gamme* ... 145
EVACRINE ... 145
ÉVAUX-LES-BAINS ... 367
Even BRIGHTER (EUCERIN) ... 141
EXFOLIAC AC Intégral complément alimentaire ... 146
EXFOLIAC Acnoméga 100 et 200 ... 146
EXFOLIAC Crème réparatrice ... 146
EXFOLIAC Eau micellaire ... 146
EXFOLIAC Fluide solaire matifiant SPF 50+ ... 146
EXFOLIAC gamme ... 145
EXFOLIAC Gel moussant doux ... 145
EXFOLIAC Gel moussant intensif ... 145
EXFOLIAC Global 6 ... 146
EXFOLIAC Gommage purifiant ... 145
EXFOLIAC Lotion asséchante ... 146
EXFOLIAC Masque purifiant ... 146
EXFOLIAC Roll'on ... 146
EXFOLIAC BB Crèmes teintées anti-imperfections ... 146
EXOMEGA CONTROL Bain apaisant (A-DERMA) ... 39
EXOMEGA CONTROL Baume émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient Cosmétique Stérile (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente (A-DERMA) ... 39
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente Cosmétique Stérile (A-DERMA) ... 39
EXOMEGA CONTROL Lait émollient (A-DERMA) ... 39
EXOMEGA CONTROL Lait émollient Cosmétique Stérile (A-DERMA) ... 39
EXOMEGA Gel lavant (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA Gel moussant émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA huile (A-DERMA) ... 38
EXPURYL ... 146
EXTENSA PLUS* ... 146
EXTENSOPLAST* ... 146
EXTRA-DOUX shampooing (DUCRAY) ... 130
EYES EFFECT ... 146

F

FADIAMONE ... 147
FEMANNOSE* ... 147
FEMIBION GROSSESSE ... 147
FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN ... 147
FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN + DHA ... 147
FEMIBION INTIME ... 147
FÉMICALM ... 147
FÉMILYANE baume anti-vergetures (BAILLEUL) ... 82
FÉMILYANE fluide apaisant (BAILLEUL) ... 81
FÉMILYANE gel nettoyant (BAILLEUL) ... 81
FEMINABIANE CBU ... 148
FEMINABIANE CBU Flash ... 148
FEMINABIANE Flore Vaginale* ... 148
FEMINABIANE Gamme ... 148
Feminic U* ... 148
FERMENTS POUR KÉFIR (YALACTA) ... 358
FERMENTS POUR YAOURT (YALACTA) ... 358
FERTIMAX 2 ... 148
FERVEX NEZ BOUCHÉ gamme* ... 148
FERVEX NEZ BOUCHÉ hypertonique adultes* ... 148
FERVEX NEZ BOUCHÉ isotonique adultes et enfants* ... 149
FIBRELINE ... 149
FIBROMYALGINE ... 149
FIBROMYALGINE FORTE ... 149
FLAMIGEL* ... 149
FLEXAROME ... 150
FLEXOFYTOL ... 150
FLEX-TONIC ... 150
FLO+ Chambre d'inhalation antistatique* ... 150
FLORGYNAL TAMPON PROBIOTIQUE* ... 150
FLUIDE APRÈS-RASAGE (AVÈNE MEN) ... 66
FLUIDE DÉMAQUILLANT (AVÈNE) ... 60
FLUIDE MATIFIANT (AVÈNE) ... 60
FOAM Lite CONVATEC* ... 150
FOLIO ... 151
FORCAPIL Hair Activ ... 151
FORMAG ... 151
FORTIMEL Compact ... 153
FORTIMEL DiaCare ... 151
FORTIMEL DiaCare Creme ... 151
FORTIMEL ENERGY ... 152
FORTIMEL ENERGY MULTI FIBRE ... 152
FORTIMEL Extra ... 152
FORTIMEL JUCY ... 152
FORTIMEL Max ... 153
FORTIMEL COMPACT PROTEIN ... 153
FORTIMEL CREME ... 151
FORTIMEL PROTEIN 200 ml ... 153
FREECAST ADJUST orthèse stabilisatrice de cheville (VELPEAU)* ... 346
FREECAST orthèse stabilisatrice de cheville (VELPEAU)* ... 346
FREESTYLE LANCING DEVICE II* ... 153
FREESTYLE LIBRE* ... 153
FREESTYLE OPTIUM ... 154
FREESTYLE OPTIUM β-cétones électrodes ... 155
FREESTYLE OPTIUM électrodes ... 154
FREESTYLE OPTIUM NEO lecteur de glycémie et de cétonémie ... 154
FREESTYLE PAPILLON ... 155
FREESTYLE PAPILLON EASY ... 155
FREESTYLE PAPILLON INSULINX ... 155
FREESTYLE PAPILLON lancettes ... 155
FREESTYLE PAPILLON VISION ... 155
FRESUBIN 2 kcal DRINK* ... 155
FRESUBIN 2 kcal Fibre DRINK* ... 155
FRESUBIN MEGAREAL ... 156
FRESUBIN MEGAREAL FIBRE ... 156
FRESUBIN DB DRINK* ... 156
FRESUBIN DB DRINK* MAX ... 156

G

GABRIEL COUZIAN hygiène intime ... 157
GALACTOGIL lactation ... 157
GALETS DE BAIN (AKILEÏNE) ... 44
GALLIA BÉBÉ EXPERT ACTION-COLIQUES ... 157
GALLIA BÉBÉ EXPERT ANTI-RÉGURGITATIONS 1 et 2 ... 158
GALLIA BÉBÉ EXPERT DIARGAL ... 158
GALLIA BÉBÉ EXPERT FORTéma ... 159
GALLIA BÉBÉ EXPERT GUMILK ... 159
GALLIA BÉBÉ EXPERT HA 1 et 2 ... 159
GALLIA BÉBÉ EXPERT LACTOFIDIA ... 160
GALLIA BÉBÉ EXPERT NUTRIprem ... 160
GALLIA BÉBÉ EXPERT PRÉ-GALLIA ... 161
GALLIA CALISMA 1 et 2 ... 161
GALLIA CALISMA CROISSANCE ... 162
GALLIA CALISMA RELAIS DE L'ALLAITEMENT 1 et 2 ... 163
GALLIAGEST CROISSANCE ... 164
GALLIAGEST PREMIUM 1 et 2 ... 164
GALLIA JUNIOR ... 163
GAMETIX F ... 165
GAMETIX M ... 165
GANODERMAX ... 165
GASTRO GEL ... 165
GASTRO GEL Femme enceinte ... 165
GASTRO GEL gamme ... 165
GEL CILS-SOURCILS (ÉCRINAL) ... 136
GEL DÉO ANTI-TRANSPIRANT (AKILEÏNE) ... 44
GEL DE RASAGE (AVÈNE MEN) ... 66
GEL DE RASAGE (NOBACTER) ... 252
GEL DOUCHE HYDRA-PROTECTEUR (A-DERMA soins originels) ... 41
GEL DOUCHE SURGRAS (A-DERMA soins originels) ... 41
GELÉE GOMMANTE (AVÈNE) ... 60
GEL FRAÎCHEUR VIVE (AKILEÏNE) ... 43
GEL ICE FROID INTENSE (AKILEÏNE) ... 45
GÉLIOFIL Classic* ... 165
GEL LAVANT doux (SAFORELLE BÉBÉ) ... 305
GELODIET EAU GÉLIFIÉE ... 165
GELODIET POUDRE ÉPAISSISSANTE ... 165
GEL RUBÉFIANT (DUCRAY) ... 130
GENOUILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU)* ... 347
GENUACTION* ... 166
GENUCONTROL* ... 166
GENU DYNASTAB* ... 166
GENU genouillère (VELPEAU)* ... 346
GENUIMMO* ... 166
GENU LIGAFLEX* ... 166
GENU LIGAFLEX ROM* ... 166
GENUMEDI genouillère rotulienne ... 166
GENUMEDI PRO genouillère ligamentaire ... 166
GENUTRAIN* ... 166
GESTARELLE G GESTARELLE G3 ... 167
GIBAUD* ... 167
GIBAUD ceintures et bandes ceintures* ... 167
GIBAUD colliers cervicaux* ... 167
GIBAUD genouillères* ... 167
GIBAUD orthèses de genou articulées polycentriques* ... 167
GIBAUD orthèses main et poignet* ... 167
GIBAUD VENACTIF* ... 168
GILET ORTHOPÉDIQUE (VELPEAU)* ... 347
GINGIVAL-PRO-TECH BAUMES gamme ... 168
GINKOR MÉMO ... 168
GLOUP* ... 168
GLUCARTHROZ 750 ... 97
GLUCOFIX iD* ... 168
GLUCOFIX iD kit ... 168
GLUCOFIX iD SENSOR ... 168
GLUCOFIX β-KETONE SENSOR ... 169
GLUCOFIX PREMIUM* ... 169
GLUCOFIX PREMIUM kit ... 169
GLUCOFIX SENSOR ... 169
GLUCOFIX TECH* ... 169
GLUCOFIX TECH kit ... 169
GLUCOFIX TECH SENSOR ... 169
GLUCOJECT DUAL PLUS ... 169
GLUCOJECT LANCETS PLUS ... 169
GLUTAFORM ... 169
GLYCÉROLÉ (CODEXIAL) ... 111
GLYCONTROL ... 169
GLYCOREGUL ... 169
GOMENOL BAUME JAMBES LÉGÈRES ... 169
GOMENOL CRÈME DE MASSAGE CHAUFFANTE ... 170
GOMENOL CRÈME DE MASSAGE SOUPLESSE ... 170
GOMENOL CRÈME PIEDS SECS ... 170
GOMMAGE SURFIN (LA ROCHE-POSAY) ... 210
GONAXINE ... 170
GONAXINE 300 ... 170
GO-ON* ... 170
GOVital CHONDROFLEX ... 171
GRANIONS DE CHROME 200 ... 171
GRANIONS DÉCONTRACTANT MUSCULAIRE ... 171
GRANIONS PROBIO'VIT FLORE ... 171
GRANIONS PROSTATE ... 171
GRANIONS RENFORSTIM ... 172
GRANIONS RESTOR ... 172
GRANIONS SANTÉ ... 171
GRANIONS SOMDOR + ... 172
GRANIONS VEINOMIX ... 172
GRASSOLIND* ... 172
GRÉOUX-LES-BAINS ... 367
GUIGOZ 1 et 2 BIO ... 173
GUIGOZ CROISSANCE BIO ... 174
GUIGOZ CROISSANCE fibres ... 174
GUIGOZ CROISSANCE poudre ... 174
GUIGOZ EVOLIA RELAIS 1 et 2 ... 175
GUIGOZ EXPERT AD ... 176
GUIGOZ EXPERT AR 1 et AR 2 ... 176
GUIGOZ EXPERT HA 1 et 2 ... 177
GUIGOZ EXPERT AC ... 175
GUIGOZ FORMULE ÉPAISSIE 1 et 2 ... 178

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

GUIGOZ PELARGON 1 et 2 178
GUIGOZ 1 et 2 172
GUM ActiVital 179
GUM AftaClear* 179
GUM HaliControl 179
GUM HYDRAL* 180
GUM Original White 180
GUM Paroex 180
GUM SensiVital 180
GUM Gingidex 179
GUM Ortho 180
GYDRELLE Phyto Fort 180
GYNDELTA 180
GYNDELTA PRIM 181
GYNÉFAM ALLAITEMENT 181
GYNÉFAM ORO 181
GYNÉFAM PLUS et GYNÉFAM PLUS XL 181
GYNEFFIK 2.0* 181
GYNELAST 182
GYNELLE 375* 182
GYNOFIT gel vaginal à l'acide lactique* 183
GYNOFIT gel vaginal hydratant* 183
GYNOPHILUS capsule vaginale* 183
GYNOPHILUS gel moussant 183
GYNOPHILUS LP comprimé vaginal* 183
GYNOSEA 183
GYNOSITOL 184
GYN PHY et GYN 8 (URIAGE) 341

H

HAIR VOLUME 184
HAPPYCROSS viscosupplément* 184
HAPPYMINI viscosupplément* 184
HAPPYVISC viscosupplément* 184
HEPASTIM 184
HERICIMAX 184
HEXAFLUORINE* 185
HEXAPORINE 185
HUILE CORPORELLE (AVÈNE) 69
HUILE DE BAIN (AKILDIA) 43
HUMAPEN LUXURA HD* 185
HUMAPEN SAVVIO* 185
HUMATROPEN 6 mg, 12 mg et 24 mg* 185
HUMER gamme* 185
HYALINE* 186
HYALOBARRIER GEL* 186
HYALOBARRIER GEL ENDO* 186
HYALOFEMME* 187
HYALONE* 187
HYALU B5 SÉRUM concentré anti-rides (LA ROCHE-POSAY) 208
HYALU B5 SOIN anti-rides (LA ROCHE-POSAY) 208
HYALUGEL* 187
HYALUGEL 1ères dents* 188
HYALUGEL Ado* 188
HYALURON-FILLER (EUCERIN) 140
HYALURON-FILLER + ELASTICITY (EUCERIN) 141
HYALURON FILLER + VOLUME LIFT (EUCERIN) 141
HYALURON-FILLER EXTRA RICHE (EUCERIN) 141
HYDRACM 188
HYDRALBA 24 h Crèmes hydratantes (A-DERMA) 41
HYDRALBA Crème hydratante SPF 20 (A-DERMA) 41
HYDRALINBalance* 188
HYDRALIN Fillette 189
HYDRALINFLORA* 188
HYDRALIN GYN 189
HYDRALINGYN Crème-gel apaisante 188
HYDRALIN lubrifiant* 189
HYDRALIN Mademoiselle 189
HYDRALIN Quotidien 189
HYDRALIN SÉCHERESSE 189
HYDRALINTEST* 189
HYDRANCE LÉGÈRE émulsion hydratante (AVÈNE) 61
HYDRANCE OPTIMALE LÉGÈRE (AVÈNE) 61
HYDRANCE OPTIMALE RICHE (AVÈNE) 61
HYDRANCE OPTIMALE UV LÉGÈRE (AVÈNE) 61
HYDRANCE OPTIMALE UV RICHE (AVÈNE) 61
HYDRANCE RICHE crème hydratante (AVÈNE) 61
HYDRANCE SÉRUM HYDRATANT (AVÈNE) 61
HYDRANORME (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE Masque (LA ROCHE-POSAY) 205
HYDRAPHASE INTENSE RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE Sérum (LA ROCHE-POSAY) 205
HYDRAPHASE INTENSE UV LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 205
HYDRAPHASE INTENSE UV RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE Yeux (LA ROCHE-POSAY) 205
HYDREANE BB Crème (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE EXTRA RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDROCLEAN ADVANCE* 190
HYDROCLEAN CAVITÉ* 190
HYDROCLEAN MINI* 190
HYDROCLONAZONE 190
HYDROCOLL* 190
HYDROFILM et HYDROFILM PLUS* 191
HYDROFTA 191
HYDROQUIN (EFFASUN) 137
HYDROQUIN fluide (EFFASUN) 137
HYDROTAC pansement (gamme)* 191
HYDROTAC TRANSPARENT* 192
HYDROTAC TRANSPARENT COMFORT* 192
HYLO CONFORT* 192
HYLO CONFORT Plus* 192
HYLOVIS, HYLOVIS MULTI solution oculaire* 192
HYPAFIX* 193
HYPAFIX transparent* 193
Hyperkid 193
HYSÉAC 3-REGUL Soin Global (URIAGE) 339
HYSÉAC 3-REGUL Soin Global Teinté (URIAGE) 339
HYSÉAC A.I. (URIAGE) 340
HYSEAC Fluide Solaire SPF 50+ (URIAGE) 340
HYSÉAC K18 (URIAGE) 340
HYSÉAC MAT' (URIAGE) 340
HYSÉAC R Soin Restructurant (URIAGE) 340
HYSEKE fluide très haute protection SPF 50+ (BAILLEUL) 82

I

IALUGEN ADVANCE brume régénérescence 194
IALUGEN ADVANCE capsules anti-âge 193
IALUGEN ADVANCE CRÈME ANTI-AGE RÉGÉNÉRANTE 194
IALUGEN ADVANCE crème capital jeunesse photoprotect 194
IALUGEN ADVANCE gamme 193
IALUGEN ADVANCE hyalu'o 194
IALUGEN ADVANCE sérum lift éclat 194
IALUGEN ADVANCE soin combleur 193
IALUGEN ADVANCE sublim'eyes & lips 194
IALUGEN Cica Crème réparatrice 194
IALUGEN Cica gamme 194
IALUGEN Cica Patch bouton de fièvre* 194
IALUSET compresse imprégnée stérile et crème* 195
IALUSET PLUS compresse imprégnée stérile et crème* 195
IALUXID gel* 195
ICTYANE baume lèvres (DUCRAY) 131
ICTYANE crème anti-dessèchement (DUCRAY) 131
ICTYANE crème lavante (DUCRAY) 131
ICTYANE crème mains (DUCRAY) 131
ICTYANE eau micellaire (DUCRAY) 131
ICTYANE HD crème émolliente (DUCRAY) 131
ICTYANE lait hydratant corps (DUCRAY) 131
ICTYANE pain surgras (DUCRAY) 131
ICTYANE stick lèvres (DUCRAY) 131
IDEALFLEX elastic* 196
IKÉRIANE crème émolliente kératoréductrice (DUCRAY) 131
IKLEN+ CC Crème 196
IKLEN+ gamme 196
IKLEN+ Sérum 196
ILAST CARE* 196
ILAST gamme dermaceutique 196
ILAST HYDRACLEAN* 196
ILAST LINGETTES* 196
ILLUMINA 196
IMGALT 196
IMMUNOSTIM Défenses de l'organisme 196
IMPACT gamme 197
IMUNIVAIR Défenses de l'organisme 197
INAVA SYSTEM brosse à dents 197
INELDEA Santé naturelle 197
INFATRINI avec AGPI-CL et FOS/GOS 198
INNOVO* 198
INOFOLIC caps 198
INSTILLAGEL Lido* 198
INSTILLAMED* 199
INTRASITE CONFORMABLE* 199
INTRASITE GEL APPLIPAK* 199
INVERSION femme 199
ISIOPAUSE 199
I-SOFT shampooing antipelliculaire 199
ISO UREA Lait corporel (LA ROCHE-POSAY) 206
ISO UREA MD Baume Psoriasis (LA ROCHE-POSAY) 206
ISOXAN ACTIFLASH 199
ISOXAN FAMILLE 200
ISOXAN SPORT gamme 200

J

JAÏLYS APAISANT 200
JAÏLYS gamme 200
JAÏLYS HYDRATANT 201
JAÏLYS NETTOYANT 201
JAÏLYS PROTECTEUR 201
JELLYWASH* 201
JELONET* 201
JOBST ELVAREX gamme* 201
JOBST FARROWWRAP* 201
JOBST RELAX* 201
JONZAC 368
JUNIORSTAR stylo injecteur d'insulines* 201

K

K'DERM 201
KELO-COTE* 202
KELO-COTE gel de silicone* 202
KELO-COTE spray* 202
KELO-COTE UV gel de silicone* 202
KÉLUAL DS shampooing (DUCRAY) 129
KÉLUAL émulsion (DUCRAY) 129
KELUAL DS crème (DUCRAY) 129
KELUAL DS gel moussant (DUCRAY) 129
KE-PRO.88 202
KERACNYL CONTROL crème (DUCRAY) 131
KERACNYL gel moussant (DUCRAY) 131
KERACNYL lotion purifiante (DUCRAY) 132
KERACNYL masque triple action (DUCRAY) 132
KERACNYL matifiant (DUCRAY) 132
KERACNYL PP crème (DUCRAY) 131
KERACNYL REPAIR baume lèvres (DUCRAY) 131
KERACNYL REPAIR crème (DUCRAY) 131
KERACNYL sérum (DUCRAY) 131
KERACNYL stick correcteur teinté (DUCRAY) 132
KERACNYL stop bouton (DUCRAY) 132
KERADROP* 202
KERAPIL 202
KÉRATOSANE 30 (URIAGE) 339
KERIUM DOUX EXTRÊME Shampooing-gel (LA ROCHE-POSAY) 211
KERIUM DS Crème (LA ROCHE-POSAY) 206
KERIUM DS Shampooing-cure (LA ROCHE-POSAY) 211
KERIUM Shampooing-crème Antipelliculaire cheveux secs (LA ROCHE-POSAY) 211
KERIUM Shampooing-gel Antipelliculaire cheveux gras (LA ROCHE-POSAY) 211
KERTYOL P.S.O. crème (DUCRAY) 129
KERTYOL P.S.O. shampooing (DUCRAY) 129
KETOCAL 4/1 202
KETO-DIASTIX 203
KIMAS massage à l'arnica (AKILEÏNE) 44
KINESAFORT 203
KINÉSAMINE 203
KITO-KIT* 203
KOO petits traumatismes (AKILEÏNE) 45
KOTOR 203
KOTOR ARTICULATIONS 203
KOTOR MENO 45 203

L

LACTALINE ferment pour fromage blanc (YALACTA) 358
LACTIBIANE ATB 216
LACTIBIANE ENFANT 216
LACTIBIANE IKI 217
LACTIBIANE RÉFÉRENCE 217
LACTIBIANE TOLÉRANCE 217
LACTIBIANE CND 216
LACTICHOC 217
LACTOLÉRANCE 1DAY 217
LACTOLÉRANCE 4500 217
LAIT ADOUCISSANT (AKILEÏNE) 44
LAIT CORPS HYDRATANT (A-DERMA soins originels) 41
LAIT-CRÈME apaisant (SAFORELLE BÉBÉ) 305
LAIT DÉMAQUILLANT (LA ROCHE-POSAY) 210
LAIT DÉMAQUILLANT DOUCEUR (AVÈNE) 59
LAMALOU-LES-BAINS 368
LA ROCHE-POSAY hygiène et soin 204
LA ROCHE-POSAY maquillage 211
LA ROCHE-POSAY solaires 213
LASTOPRESS* 217
LAXITÉRAL chevillère (VELPEAU)* 346
LAXITÉRAL genouillère (VELPEAU)* 346
LÉCHÈRE-LES-BAINS (LA) 368
LECTEUR DE GLYCÉMIE ONETOUCH SELECT PLUS* 270
LECTOURE 368
LEGGER* 217
LEOX 218
LÉRO BASE 218
LÉRO gamme 218
LÉRO PRÉMUNIL 218
LÉRO RHU 218
LÉRO DNV 218
LES ÉLÉMENTAIRES MAUX DE GORGE adultes et enfants* 218
LES ÉLÉMENTAIRES NEZ TRÈS BOUCHÉ* 219
LEUKOMED gamme* 219
LEUKOPOR* 219
LEUKOSAN STRIP* 219
LEVAMED STRAP chevillère ligamentaire 219
LEVORAG EmulGel* 219
LIFASIN 60 220
LIFINOV 220
LIFTING ÉCLAT (COUP D'ÉCLAT) 114
LIGACAST AIR+* 220
LIGACTION chevillère (VELPEAU)* 346
LIGACTION CITY genouillère articulée (VELPEAU)* 347
LIGACTION genouillère articulée (VELPEAU)* 346
LIGASTRAP GENU* 220
LIGASTRAP MALLEO* 220
LINFOVIR PLUS* 220
LINGETTES INTIMES (SAFORELLE) 305
LINGETTES NETTOYANTES ultra-douces (SAFORELLE BÉBÉ) 306
LINIMENT OLÉO-CALCAIRE (SAFORELLE BÉBÉ) 305
LINIMENT OLÉO-CALCAIRE GILBERT 220

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms

* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

LIPIDREGUL Oméga 3 ... 220
LIPIKAR Baume AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 206
LIPIKAR Gel lavant (LA ROCHE-POSAY) ... 206
LIPIKAR Huile lavante (LA ROCHE-POSAY) ... 211
LIPIKAR Lait (LA ROCHE-POSAY) ... 206
LIPIKAR Pain surgras (LA ROCHE-POSAY) ... 211
LIPIKAR Stick AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 206
LIPIKAR SURGRAS (LA ROCHE-POSAY) ... 211
LIPIKAR Syndet AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 206
LIPIKAR XERAND (LA ROCHE-POSAY) ... 207
LIPO-PANTY (MÉDICAL Z) ... 229
LIQUIBAND OPTIMA * ... 220
LITHIODS ... 221
LITHOS formule retard ... 221
LITHOSOLV ... 221
LoFric sondes urinaires ... 221
LOMBACROSS ACTIVITY * ... 221
LOMBAMUM * ... 221
LOMBASKIN * ... 221
LOMBASTAB * ... 222
LOMBATECH * ... 222
LOMBAX ACTIVITY * ... 222
LOMBAX DORSO * ... 222
LOMBAX HIGH * ... 222
LOMBOSTYLE ACTION * ... 222
LONS-LE-SAUNIER ... 368
LORDOLOC * ... 222
LOTION APAISANTE (LA ROCHE-POSAY) ... 210
LOTION DE TOILETTE (AKILDIA) ... 43
LOTION FORTIFIANTE ANP 2+ (ÉCRINAL) ... 136
LOTION MICELLAIRE (AVÈNE) ... 59
LOTION NETTOYANTE PEAUX INTOLÉRANTES (AVÈNE) ... 59
LOTION TONIQUE DOUCEUR (AVÈNE) ... 60
LOTION TRAITANTE anti-poux (ÉCRINAL) ... 136
LOTION UNIVERSELLE ... 222
LUCHON ... 368
LUMBAMED BASIC ... 222
LUMBAMED STABIL ... 222
LUNACOPINE ... 223
LUXEUIL-LES-BAINS ... 368
LUZ-SAINT-SAUVEUR ... 369

M

MACULA-1 STEP ... 223
MaculA-Z ... 223
Macula-Z Oro ... 223
MAGALITE ... 223
MAG BOOST Gamme ... 224
MAGNEREGUL ... 224
MAGNÉSIUM UPSA Action Continue ... 224
MAGNÉSIUM 300+ ... 224
MAGNÉVIE B6 EXPRESS ... 224
MAGNÉVIE Jour & Nuit ... 224
MAGNÉVIE STRESS RESIST gamme ... 225
MAGZEN ... 225
MALLEOACTION * ... 225
MALLEO DYNASTAB Boa * ... 225
MANOLIS ... 225
MANUACTION * ... 225
MANU CONTROL (VELPEAU) * ... 347
MANUEL ERECTION SYSTEM * ... 226
MANUIMMO Pro * ... 226
MANULOC * ... 226
MANULOC RHIZO * ... 226
MANUMED ... 226
MANUMED T ... 226
MANU PRO (VELPEAU) * ... 347
MANURHIZO Pro * ... 226
MANUS (VELPEAU) * ... 347
MANU XPRO (VELPEAU) * ... 347
MARIMER gamme * ... 227
MARIMER HYGIÈNE NASALE * ... 227
MARIMER NEZ BOUCHÉ-RHUME * ... 227
MARIMER RHINOPHARYNGITE ET SINUSITE AIGUË * ... 227
MARIMER SINUSITE ET RHINITE * ... 227
MARINOL ... 227
MASCARA NOIR FORTIFIANT (ÉCRINAL) ... 136
MASQUE APAISANT HYDRATANT (AVÈNE) ... 60
MASQUE BEAUTÉ DU TEINT (COUP D'ÉCLAT) ... 115
MATIDIANE gamme ... 227
MATIDIANE Gel gommant matifiant ... 227
MATIDIANE Soin de jour anti-brillance ... 227
MATIDIANE Soin de nuit détoxifiant ... 227
matilia ALLAITEMENT ... 227
matilia GROSSESSE ... 228
matilia GROSSESSE Smoothie ... 228
MATRICIUM (BIODERMA) * ... 89
MAXI-FLORE ... 228
MC2 ... 228
MEDICA 315 bande anti-œdème ... 228
MÉDICAL Z * ... 229
MEDI-CAST attelle de cheville ... 229
MEDI ceinture abdominale ... 228
MÉDIGEL-Z (MÉDICAL Z) ... 229
MEDIGYNE * ... 229
MÉDIPATCH GEL Z (MÉDICAL Z) ... 229
MEDIPORE + PAD 3M * ... 229
MEDIPORE 3M sparadrap * ... 229
MEDISET ... 229
mediven 10, 20 et 30 ÉLÉGANCE ... 231
mediven 20 et 30 MASK ... 231
mediven 20 séduction ... 231
mediven ACTIVE 20 et 30 pour homme ... 230
mediven COMPLICE 20 et 30 pour homme ... 230
MEFIX * ... 231
MEGABASE ... 231
MEIBOPATCH * ... 231
MEL'OYA MON SÉRUM ANTI-TACHES ... 232
MÉLANGES d'ACIDES AMINÉS et PRODUITS SPÉCIAUX NUTRICIA Nutrition Clinique ... 232
MELASCREEN DÉPIGMENTANT (DUCRAY) ... 132
MELASCREEN ECLAT (DUCRAY) ... 132
MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT crème nuit (DUCRAY) ... 132
MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT sérum global (DUCRAY) ... 132
MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT soin global mains (DUCRAY) ... 132
MELASCREEN UV SPF 50+ (DUCRAY) ... 132
MELATONIGHT SPRAY (INELDEA) ... 198
MELGISORB Plus * ... 232
MELISSA RÊVE ... 232
MEMOEXPERT ... 232
MEMOPTIC ... 233
MÉMOZAN ... 233
MÉNOCIA 12/12 ... 233
MENOLISTICA ... 233
MEPIFORM * ... 233
MEPILEX BORDER * ... 234
MEPILEX BORDER e.m. * ... 234
MEPILEX BORDER FLEX * ... 234
MEPILEX BORDER SACRUM * ... 234
MEPILEX BORDER TALON * ... 234
MEPILEX BORDER Ag * ... 233
MEPILEX e.m. * ... 234
MEPILEX TALON * ... 234
MEPILEX TRANSFER * ... 234
MEPILEX Ag ... 233
MEPILEX XT * ... 234
MEPITEL Film * ... 235
MEPITEL One * ... 235
MEPORE * ... 235
MERITENE FORCE et TONUS (MERITENE gamme) ... 235
MESOFT * ... 235
MEXTRA Superabsorbant * ... 235
Micro H Lingettes * ... 235
Micro H Monodoses * ... 236
MICROLET de Ascensia lancette ... 236
MICROLET NEXT de Ascensia, autopiqueur ... 236
MICROLET NEXT et MICROLET ... 236
MICRO PEEL Shampooing (VICHY DERCOS) ... 349
MICROPORE 3M sparadrap * ... 236
MICROPORE SILICONE 3M * ... 236
MILACTIF 200 ... 236
MILUMEL PREMIGEST 1er âge ... 236
MINERAL 89 ... 350
MIX-ALPHA 3 ... 237
MODILAC BIO 1/MODILAC EXPERT BIO 1 ... 237
MODILAC BIO 2/ MODILAC EXPERT BIO 2 ... 237
MODILAC BIO CROISSANCE/ MODILAC EXPERT BIO CROISSANCE ... 237
MODILAC CROISSANCE/ MODILAC EXPERT CROISSANCE ... 237
MODILAC DOUCÉA 1/MODILAC EXPERT DOUCÉA 1 ... 237
MODILAC DOUCÉA 2/MODILAC EXPERT DOUCÉA 2 ... 237
MODILAC et MODILAC EXPERT gamme ... 237
MODILAC EXPERT MON 1er DESSERT SANS LAIT ... 239
MODILAC EXPERT RIZ AR 1 ... 238
MODILAC EXPERT RIZ AR 2 ... 238
MODILAC EXPERT RIZ CROISSANCE ... 238
MODILAC EXPERT AR 1 ... 238
MODILAC EXPERT AR 2 ... 238
MODILAC EXPERT RIZ 1 ... 238
MODILAC EXPERT RIZ 2 ... 238
MODILAC EXPERT TRANSIT + ... 238
MODILAC OÉBA 1/MODILAC EXPERT OÉBA 1 ... 237
MODILAC OÉBA 2/MODILAC EXPERT OÉBA 2 ... 237
MODULEN IBD ... 239
MOLITG-LES-BAINS ... 369
MOLUSDERM * ... 239
MOLUTREX * ... 240
MOLVAL ... 240
MOLVAL FORT ... 240
MONA LISA Cu375/375 SL, CuT 380A QL, NT Cu380/380 Mini * ... 240
MONTBRUN-LES-BAINS ... 369
MONT-DORE (LE) ... 369
MONT ROUCOUS eau minérale ... 362
MORSBRONN-LES-BAINS ... 369
MOUSSE A RASER (AVÈNE MEN) ... 66
MOUSSE À RASER (NOBACTER) ... 252
MOUSSE DÉMAQUILLANTE OXYGÉNANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 114
MOUSSE LAVANTE (SAFORELLE) ... 305
MOUSSE NETTOYANTE (AVÈNE) ... 60
MP CONTROL (VELPEAU) * ... 348
MucoClear 3 % * ... 242
MucoClear 6 % * ... 241
MUCOGYNE * ... 242
MUSTELA BÉBÉ Crème change 123 ... 242
MUSTELA DERMO-PÉDIATRIE ... 242
MUSTELA Liniment dermo-protecteur (MUSTELA) ... 243
MYCOBIO ... 243
MYCOGEL ... 243
MYCOLEA+ Crème apaisante ... 243
MYCOLEA+ gamme ... 243
MYCOLEA+ Soin toilette intime ... 243
MYLEUCA solution lavante ... 243
Mylife AUTOLANCE autopiqueur * ... 244
mylife Clickfine * ... 243
mylife Clickfine AutoProtect * ... 243
mylife Clickfine DiamondTip * ... 243
Mylife lancettes * ... 244
mylife Omnipod * ... 243
mylife Penfine Classic * ... 244
mylife Penfine Universal Click * ... 244
mylife PURA bandelettes glycémiques * ... 244
mylife PURA lancettes * ... 244
mylife PURA lecteur de glycémie * ... 244
mylife PURA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes * ... 244
mylife PURA softlance autopiqueur * ... 244
mylife SafetyLancets * ... 244
mylife SOFTCASE * ... 244
Mylife UNIO bandelettes de Test * ... 244
mylife UNIO CARA lecteur de glycémie * ... 244
mylife UNIO CARA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes * ... 244
mylife UNIO lecteur de glycémie * ... 244
mylife UNIO lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes * ... 244
mylife UNIO NEVA lecteur de glycémie * ... 245
mylife UNIO NEVA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes * ... 245
MYSTAR EXTRA lecteur de glycémie * ... 245
MYSTAR PLUS lecteur de glycémie * ... 245
MYSTAR SYLKFEEL stylo autopiqueur et lancettes * ... 245

N

NAT'Os ... 246
NATUROPHTA MACULA ... 246
NAUSÉFLASH ... 246
NAVITAE ... 246
NÉBILIA 1 ... 246
NÉBILIA 2 ... 246
NÉBILIA 3 ... 247
NEOCATE ... 247
NEOCATE ACTIVE ... 247
NEOCATE ADVANCE ... 247
NEOCATE gamme ... 247
NEOCATE SPOON ... 247
NEOGIL ... 247
NEOLISS ... 248
NEOLISS 10 CRÈME ... 248
NEOLISS 15 ÉMULSION ... 248
NEOLISS 20 GEL ... 248
NEOLISS 25 LOTION ... 248
NEOLISS 5 EAU MATIFIANTE ... 248
NEOLISS PEELINGS SUPERFICIELS ... 248
NEOLISS PLUS CORPS ... 248
NEOLISS PLUS VISAGE ... 248
NEOLISS SOLUTION NEUTRALISANTE ... 248
NEOPTIDE FEMMES lotion antichute (DUCRAY) ... 130
NEOPTIDE HOMMES lotion antichute (DUCRAY) ... 130
NÉRIS-LES-BAINS ... 369
NESTLÉ NIDAL 1 et 2 ... 248
NESTLÉ NIDAL CROISSANCE 3 ... 249
NESTLÉ NIDAL PLUS 1 et 2 ... 249
NESTLÉ NIDAL AR ... 248
NEURADAPT ... 250
NEURIPLÈGE ACTIV' Crème chauffante ... 250
NEURIPLÈGE ACTIV' gamme ... 250
NEURIPLÈGE ACTIV' Patch chauffant * ... 250
NEURO 20-50 ... 250
NEURODROP * ... 250
NEUROVITOL stress-mémoire ... 251
NEURO 50+ ... 250
NEW-FILL * ... 251
Nexcare COLDHOT 3M * ... 252
NEYRAC-LES-BAINS ... 369
NICORELAY ... 252
NIEDERBRONN-LES-BAINS ... 370
NOBACTER ... 252
NODÉ DS+ (BIODERMA) ... 87
NODÉ fluide (BIODERMA) ... 87
NODÉ A (BIODERMA) ... 87
NODÉ K concentré (BIODERMA) ... 87
NODÉ K shampooing (BIODERMA) ... 87
NODÉ P shampooing (BIODERMA) ... 87
NOK anti-frottements (AKILEÏNE) ... 44
NORDIPEN * ... 252
NOREGYN ... 252
NORELIFT CHRONO FILLER Crème de jour ... 252

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

NORELIFT CHRONO FILLER Crème de nuit 252
NORELIFT CHRONO FILLER gamme 252
NORELIFT CHRONO FILLER Sérum intensif 252
NORELIFT CHRONO FILLER Soin yeux et lèvres 253
NORESUN gamme 253
NORESUN GRADUAL UV Crème et spray SPF 50+ 253
NORESUN GRADUAL UV Fluide SPF 30 253
NORESUN UV INTEGRAL 253
NORESUN UV PROTECT Crème minérale SPF 50 253
NORESUN UV PROTECT Crème teintée claire SPF 50+ 253
NORMACARDIO 253
NORMAFILUS 253
NORMALITE 1000 GROSSESSE 253
NORMALITE SOMMEIL 253
NORMALITE 1000 253
NOVALAC AC 0-6 mois 254
NOVALAC Allernova AR 255
NOVALAC AminA 0-12 mois 254
NOVALAC AR + 0-6 mois et 6-36 mois 255
NOVALAC AR 0-6 mois 255
NOVALAC AR 2e âge 255
NOVALAC Transit + 0-6 mois 256
NOVALAC Transit + 2e âge 256
NOVALAC AC 2e âge 254
NOVALAC Allernova 254
NOVALIP DUO (LA ROCHE-POSAY) 213
NOVANUIT 256
NOVEANE 3D Contour yeux et lèvres 256
NOVEANE 3D Sérum intensif 256
NOVEANE 3D Soin jour anti-âge 256
NOVEANE 3D Soin nuit anti-âge 256
NOVEANE 3D gamme 256
NOVOFINE* 257
NOVOFINE AUTOCOVER* 257
NOVOFINE REMOVER* 257
NOVOPEN ECHO* 257
NOVOPEN 4* 257
NOVOPHANE crème des ongles 257
NOVOPHANE gélules 257
NOVOPHANE SHAMPOOING ÉNERGISANT 257
NOVOPHANE shampooings 257
NOVOPHANE DS shampooing 257
NOVOPHANE K shampooing 257
NOVOTWIST* 258
NT 380 Standard et NT 380 Short* 258
NUIZZ gamme 259
NUIZZ RONFLEMENT 259
NUIZZ SOMMEIL 259
NurAiD II MLC 901 259
NUTERGIA 259
NUTILIS Powder 261
NUTRAEXPERT LIPO HCA 261
NUTRAEXPERT PROTECT M 261
NUTRICÉRAT masque (DUCRAY) 130
NUTRICÉRAT shampooing (DUCRAY) 130
NUTRICIA HUILE DE TCM 261
NUTRILARM 261
NUTRINI 262
NUTRINIDRINK Multi Fibre 262
NUTRINIDRINK Smoothie 262
NUTRINIMAX 262
NUTRINI PEPTISORB 263
NUTRISON pack 263
NUTRITIC INTENSE pot (LA ROCHE-POSAY) 204
NUTRITIC INTENSE tube (LA ROCHE-POSAY) 204
NUTRITIC Lèvres (LA ROCHE-POSAY) 204
NUTROF TOTAL 263
NUTROS 264
NYLEX bande extensible* 264
NYLEXFIX* 264
NYLEXOGRIP* 264

O

OBASE (CODEXIAL) 111
OBASE FLUIDE (CODEXIAL) 111
OBJECTIF ZEROVERRUE FREEZE* 265
OBJECTIF ZEROVERRUE gamme* 265
OBJECTIF ZEROVERRUE ORIGINAL* 265
OBJECTIF ZEROVERRUE STYLO* 265
OBSTEMIX (VELPEAU)* 346
ODM5 solution ophtalmique* 266
OEMINE ALCOOLATURES H.A.T.M. 266
OEMINE BIOCITRUS 400 et 1200 266
OEMINE COLESTROL 266
OEMINE KRILL NKO 266
OEMINE NUTRITION 266
OEMINE soins cosmétiques et soins capillaires 266
OEMINE VITAMINES, OLIGOÉLÉMENTS, NUTRACEUTIQUE, COMPLÉMENTS FAMILIAUX 266
OFTAMAC+ 266
OLIGOBIANE FeCu 267
OLIGOBS ALLAITEMENT 268
OLIGOBS gamme 267
OLIGOBS GROSSESSE 267
OLIGOBS GROSSESSE Fer 267
OLIGOBS GROSSESSE oméga 3 267
OLIGOBS Procréa.F 267
OLIGOBS Procréa.M 267
OLIGOBS M 268
OLiGOMAX Chrome (NUTERGIA) 260
OLiGOMAX Fer (NUTERGIA) 261
OLiGOMAX Manganèse-Cuivre (NUTERGIA) 259
OLiGOMAX Zinc (NUTERGIA) 260
OLIGOPHYTUM gamme 268
OLIGORHINE* 268
OLIGOSOL Nutrition CHROME 100 µg/2 ml 268
OLIGOSOL Nutrition CHROME 25 µg/2 ml 268
OLIGOSOL Nutrition IODE 100 µg/2 ml 269
OLIOSEPTIL 269
OLIOSEPTIL GÉLULES NEZ-GORGE 269
OLIOSEPTIL SIROP GORGE-LARYNX 269
OLIOSEPTIL SPRAY GORGE-LARYNX* 269
OMÉGACŒUR complément alimentaire 269
OMÉGALINE 269
OMÉGALINE SOLAIRE 269
OMÉGA QUINOL 269
OMNIFIX ELASTIC* 269
ONETOUCH DELICA* 269
ONETOUCH SELECT PLUS 270
ONETOUCH VERIO bandelettes* 270
ONETOUCH VERIO FLEX* 271
ONETOUCH VERIO lecteur de glycémie* 270
ONETOUCH VERIO IQ lecteur de glycémie* 270
ONGLES CHEVEUX (ÉCRINAL) 136
ONYKOLEÏNE soin de l'ongle 271
ONYPSO* 271
ONYSTER* 271
Opsite Post-Op* 271
OPTICLUDE 3M* 272
OPTICLUDE 3M SILICONE* 272
OPTIFIBRE 272
OPTISKIN pansement* 272
OPTIVE* 272
OPTIVE FUSION* 272
OPTONE HYDRA NUIT* 273
OROGYN 273
ORTEL colliers cervicaux* 273
ORTOPAD pansements orthoptiques* 273
OSMODROP* 273
OSMONAGRE 500 273
OSTENIL* 273
OSTENIL mini* 274
OSTENIL PLUS* 274
OSTENIL Tendon* 275
OSTEOCALM 275
OVOCYPLUS 275
OXELIO et OXELIO A CROQUER 275
OXELIO TOPIQUE 275
OXENS* 275
OXYREGUL 276

P

PACIDOL* 276
PAIN DERMATOLOGIQUE (A-DERMA soins originels) 41
PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS (CODEXIAL) 111
PAIN PEAUX INTOLÉRANTES (AVÈNE) 59
PAIN SURGRAS (A-DERMA soins originels) 41
PAIN SURGRAS (SAFORELLE) 305
PANAURETTE* 276
PANSEMENT DÉTERSION Plaies chroniques (MEDISET) 230
PANSEMENT POST-OP Grandes plaies (MEDISET) 230
PANSEMENT POST-OP Moyennes plaies (MEDISET) 230
PANSEMENT POST-OP Petites plaies (MEDISET) 230
PANSEMENT STANDARD Plaies chroniques (MEDISET) 230
PANSORAL Premières dents 276
PANSORAL Repair 276
PANXEOL 277
PAPAÏNE TROUETTE-PERRET 277
PARASIDOSE soin traitant* 277
PARI BOY SX* 277
PARI LC SPRINT SP* 277
PARODIUM 277
PASTILLES ANTI-RONFLEMENT (QUIES)* 299
PATE DERMIQUE (CODEXIAL) 112
PATELLARELIEVER* 277
PEAK FLOW 277
PEDIAKID IMMUNO-FORT 278
PÉDIATRIL COLD CREAM crème (AVÈNE) 67
PÉDIATRIL CRÈME HYDRATANTE (AVÈNE) 67
PÉDIATRIL EAU NETTOYANTE (AVÈNE) 67
PÉDIATRIL GEL croûtes de lait (AVÈNE) 67
PÉDIATRIL GEL lavant corps et cheveux (AVÈNE) 67
PÉDIATRIL MOUSSE LAVANTE (AVÈNE) 67
PEDIMED DM* 278
PEHA-HAFT LATEX FREE* 278
PEPTICATE 279
PEPTI-JUNIOR PICOT 1er, 2e âge et Croissance 278
PERCUTALFA Vergetures 279
PERCUTALGIN' PHYTO 279
PERFUSEUR 3 VOIES (MEDISET) 230
PERMAFLORE 279
PERMÉAEXPERT 279
PETIT DRILL TOUX SÈCHE* 280
PHARMATON CAPSERGY 280
PHARMATON EFFERGY 280
PHARYNDOL spray* 281
PHLEBOGEL 281
PHOTERPÈS SPF 50+/UVA 24 (BIODERMA) 90
PHOTODERM AKN Mat SPF 30 et PHOTODERM AKN spray SPF 30 (BIODERMA) 90
PHOTODERM AR SPF 50+ (BIODERMA) 90
PHOTODERM BRONZ (BIODERMA) 90
PHOTODERM BRONZ Oral (BIODERMA) 90
PHOTODERM KID (BIODERMA) 90
PHOTODERM LASER SPF 50+ (BIODERMA) 90
PHOTODERM LEB SPF 30/UVA 30 (BIODERMA) 90
PHOTODERM MAX SPF 50+ (BIODERMA) 89
PHOTODERM MINERAL SPF 50+ (BIODERMA) 90
PHOTODERM M SPF 50+/UVA 38 (BIODERMA) 90
PHOTODERM SENSITIVE SPF 50+ (BIODERMA) 90
PHOTODERM SKI (BIODERMA) 90
PHOTODERM SPF 30 (BIODERMA) 90
PHYLARM 281
PHYS-AC Eau micellaire (A-DERMA) 38
PHYS-AC Gel moussant (A-DERMA) 38
PHYS-AC GLOBAL soin (A-DERMA) 38
PHYS-AC HYDRA crème (A-DERMA) 38
PHYS-AC Perfect Fluide (A-DERMA) 38
PHYSIODOSE gamme* 281
PHYSIODOSE Mouche Bébé* 282
PHYSIODOSE nez bouché rhume* 282
PHYSIODOSE sérum physiologique* 281
PHYSIOFLOR* 282
PHYSIOFLOR LP 282
PHYSIOGEL AI CRÈME (STIEFEL) 316
PHYSIOGEL BASE LAVANTE (STIEFEL) 316
PHYSIOGEL CRÈME (STIEFEL) 316
PHYSIOGEL DERMO-NETTOYANT (STIEFEL) 316
PHYSIOLAC 3 Croissance 283
PHYSIOLAC AR 1 et 2 283
PHYSIOLAC BIO 1 et 2 284
PHYSIOLAC BIO 3 Croissance 284
PHYSIOLAC BIO AR 1 et 2 284
PHYSIOLAC Épisodes diarrhéiques - Intolérance au lactose 283
PHYSIOLAC Équilibre 1 et 2 283
PHYSIOLAC Formule épaissie 1 et 2 283
PHYSIOLAC gamme 282
PHYSIOLAC HA 0-12 mois 283
PHYSIOLAC Petite boisson douceur - Après repas (GILBERT) 284
PHYSIOLAC Petite boisson douceur - Avant coucher (GILBERT) 284
PHYSIOLAC Précision 1 et 2 282
PHYSIOLAC Précision AR 1 et 2 283
PHYSIOLIFT JOUR Crème (AVÈNE) 62
PHYSIOLIFT JOUR Émulsion (AVÈNE) 62
PHYSIOLIFT NUIT (AVÈNE) 62
PHYSIOLIFT PRÉCISION (AVÈNE) 63
PHYSIOLIFT YEUX (AVÈNE) 63
Physiologica SEPTINASAL* 281
PHYSIOMAG douleurs 284
PHYSIOMER gamme* 284
PHYSIONORM Baby 285
PHYSIONORM Cranberry 285
PHYSIONORM Daily 285
PHYSIONORM Gamme 285
PHYSIONORM Plus 286
PHYSIONORM Resflore 285
PHYSIOSALT 286
PHYSIOSTIM Confort Digestif* 286
PHYSIOSTIM Équilibre Vaginal* 286
PHYSIOSTIM gamme* 286
PHYSIOTULLE* 286
PHYTOCARTILAGE 286
PHYTOCYCLAN 287
PHYTOGEL TONIDRAINANT (AKILEÏNE) 44
PHYTOSPRAY CRYODRAINANT (AKILEÏNE) 44
PHYTOSTANDARD d'ESCHSCHOLTZIA et de VALÉRIANE 287
PHYTOSTANDARD de RHODIOLE et SAFRAN 287
PHYTOXIL* 287
PHYTOXIL Gamme 287
PHYTOXIL Pastilles gorge 288
PHYTOXIL Toux sans sucre* 287
PHYTOZAC 288
PIC GLUCOTEST* 288
PIC GLUCOTEST bandelettes* 288
PIC GLUCOTEST lecteur de glycémie* 288
PICOLITE 288
PICOT ACTION COLIQUES 1er âge et 2e âge 289
PICOT ACTION TRANSIT 1er âge et 2e âge 290
PICOT AR 1er âge et 2e âge 289
PICOT MAGIC MIX 290
PIC SOLUTION aiguilles INSUPEN* 288
PIC SOLUTION autopiqueur DIGITEST* 288
PIC SOLUTION lancettes DIGITEST* 288
PIGMENTCLAR Sérum anti-taches (LA ROCHE-POSAY) 209
PIGMENTCLAR Yeux anti-cernes (LA ROCHE-POSAY) 209
PIGMENTCLAR UV SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) 209
PILBOX gamme de piluliers 290
PIMENT BRÛLEUR CHILI BURN 291
PLOMBIÈRES-LES-BAINS 370

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

POCHE A URINE VIDANGEABLE (MEDISET) ... 230
PODOREX BANDAGE DE NUIT ... 291
PODOREX TALONNETTES ... 291
POLYBACTUM* ... 291
POLYDOL ... 291
POMMADE (CODEXIAL) ... 111
POSTHELIOS HydraGel (LA ROCHE-POSAY) ... 216
POSTHELIOS Soin après-soleil (LA ROCHE-POSAY) ... 216
POSTOPYL+ Soin dermo-réparateur protecteur ... 291
POUDRES ABSORBANTES-ASSÉCHANTES (AKILEÏNE) ... 44
POXCLIN* ... 291
POXKARE* ... 292
PRÉCHACQ-LES-BAINS ... 370
PRECISE 3M agrafeuse cutanée* ... 292
PRÉCYST ... 292
PRÉ GUIGOZ EXPERT ... 292
PRÉ GUIGOZ EXPERT Forti Pré ... 292
PREMENO DUO* ... 293
PRÉSERVATION ... 293
PRESERVISION 3 ... 293
PRESS-LIFT (MÉDICAL Z) ... 229
PRESTE-LES-BAINS (LA) ... 370
PREVENTUS (YALACTA) ... 358
PRÉ MODILAC EXPERT ... 238
PRIMALBA Crème cocon (A-DERMA) ... 40
PRIMALBA Crème pour le change (A-DERMA) ... 40
PRIMALBA Gel lavant 2 en 1 (A-DERMA) ... 40
PRIMALBA Lait de toilette (A-DERMA) ... 40
PROBIOREGUL+ ... 293
PROBIOREGUL KIDS ... 294
PROFORE* ... 294
PROPARGILE ... 294
PRORHINEL EXTRA Eucalyptus* ... 295
PRORHINEL Hygiène du nez à l'*Aloe vera** ... 294
PRORHINEL Mouche-bébé* ... 295
PRORHINEL Spray* ... 295
PROSELEM ... 295
PROSTAL ... 296
PROSTASÉCURA ... 296
PROTECT-AC Fluide matifiant SPF 50+ (A-DERMA) ... 42
PROTECT-AD Crème SPF 50+ (A-DERMA) ... 42
PROTECT A-H Lait réparateur après-soleil (A-DERMA) ... 42
PROTECT Crème SPF 50+ (A-DERMA) ... 41
PROTECT Fluide SPF 50+ (A-DERMA) ... 41
PROTECTIONS AUDITIVES en cire naturelle (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AUDITIVES en mousse (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AUDITIVES music (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AURICULAIRES avion (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AURICULAIRES natation (QUIES) ... 299
PROTECT KIDS Lait enfant SPF 50+ (A-DERMA) ... 42
PROTECT KIDS Spray enfant SPF 50+ (A-DERMA) ... 41
PROTECT Lait SPF 50+ (A-DERMA) ... 41
PROTECT Spray SPF 50+ (A-DERMA) ... 41
PROTIBIS GALETTES HP/HC ... 296
PROTIFAR ... 296
PROTIFAST ... 296
PRURICED Crème et Gel (URIAGE) ... 339
P.S.O. Oemine ... 296
PSORIANE gamme ... 297
PSORIANE GEL nettoyant apaisant ... 297
PSORIANE LAIT apaisant ... 297
PSORIANE SHAMPOOING intensif ... 297
PSORIANE SHAMPOOING quotidien ... 297
PSORIATEC* ... 297
P.S.O. 1000 Oemine ... 296
PUREGON PEN* ... 297
PURESSENTIEL Baume calmant Articulations & Muscles ... 297
PURESSENTIEL gamme ... 297
PURESSENTIEL Patchs chauffants Articulations & Muscles ... 297
PURESSENTIEL Roller Articulations & Muscles* ... 297
PURESSENTIEL Roller Maux de tête ... 297
PURESSENTIEL Sirop gorge ... 298
PURESSENTIEL Spray aérien assainissant ... 298
PURESSENTIEL Spray Gorge ... 298
PURESSENTIEL Spray nasal hypertonique* ... 298
PURESSENTIEL Spray Sommeil & Détente ... 298
PURILON Gel* ... 298
PÜTTERFLEX* ... 299

Q

QUIES ... 299

R

RADIANTE gamme* ... 300
RAPHANUS S. POTIER BIOLOGIQUE ... 300
RAP PHYTO crème ... 300
RAP PHYTO gamme ... 300
RAP PHYTO gel ... 300
RAP PHYTO lingettes ... 300
REALDIET RENAL ... 300
REBELRELIEVER* ... 301
REDERMIC [C] Peaux normales à mixtes (LA ROCHE-POSAY) ... 208
REDERMIC [C] Peaux sèches (LA ROCHE-POSAY) ... 208
REDERMIC [C] UV SPF 25 (LA ROCHE-POSAY) ... 208
REDERMIC [R] YEUX Concentré anti-âge (LA ROCHE-POSAY) ... 208
RÉGÉDERM ... 301
REGMAIN ... 301
RELAXCOL ... 301
RELAX défatigant-récupération (AKILEÏNE) ... 45
RENUTRYL BOOSTER ... 301
RÉPARATEUR APRÈS-SOLEIL gel lacté (AVÈNE) ... 74
REPULPEUR INTENSE (COUP D'ÉCLAT) ... 115
RESISTIM ... 301
RESPECTISSIME Crayon douceur (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Démaquillant yeux waterproof (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Eye Liner noir Intense (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Mascara Extension (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Mascara Multi-dimensions (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Mascara Volume (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Mascara Waterproof (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPECTISSIME Ombre douce (LA ROCHE-POSAY) ... 212
RESPIMER *NetiFlow** ... 301
RESPOSORB SILICONE* ... 302
RESPOSORB SUPER* ... 302
RESPUR filtres respiratoires ... 302
RHEACALM Contour des yeux apaisant (A-DERMA) ... 40
RHEACALM Crèmes apaisantes (A-DERMA) ... 40
RHEACALM Lait micellaire apaisant (A-DERMA) ... 41
RHINOBRONC CONFORT* ... 302
RHINOBRONC VIRAL* ... 303
RHINODORON* ... 303
RHINO HORN hygiène nasale* ... 303
RHIZA PRO (VELPEAU)* ... 347
RHIZARTHRUM* ... 303
RHIZOIMMO* ... 304
RISTABIL ... 304
ROCHEFORT ... 370
ROLIP MANDÉLIC dermo-réparateur lèvres 3 % ... 304
ROSALIAC AR INTENSE (LA ROCHE-POSAY) ... 206
ROSALIAC CC Crème (LA ROCHE-POSAY) ... 206
ROSALIAC UV LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) ... 205
ROSÉLIANE Crème, Crème Riche (URIAGE) ... 340
ROSÉLIANE Crème anti-rougeurs SPF 30 (URIAGE) ... 340
ROSÉLIANE CC Cream (URIAGE) ... 340
ROSIDAL K* ... 304
ROYAT ... 370
RUBODERM gamme ... 304
RUBODERM gel ... 304
RUBODERM lotion ... 304

S

SABAL shampooing (DUCRAY) ... 129
SACOLÈNE ... 305
SAFORELLE ... 305
SAFORELLE BÉBÉ ... 305
SAFORELLE COTON PROTECT gamme ... 306
SAFORELLE COTON PROTECT Protège-slips ... 306
SAFORELLE COTON PROTECT Serviettes ... 306
SAFORELLE COTON PROTECT Tampons ... 306
SAFORELLE CUP PROTECT ... 306
SAFORELLE LUBRIFIANT* ... 305
SAFORELLE MISS ... 305
SAFRALITE ... 306
SAINT-AMAND-LES-EAUX ... 370
SAINT-GERVAIS-LES-BAINS-LE FAYET ... 371
SAINT-HONORÉ-LES-BAINS ... 371
SAINT-LAURENT-LES-BAINS ... 371
SAINT-PAUL-LÈS-DAX ... 371
SALIES-DE-BÉARN ... 371
SALINS-LES-BAINS ... 371
SALITOL 7 %* ... 306
SANO-GASTRIL (YALACTA) ... 358
SANYRÈNE* ... 306
SANZO lotion nettoyante (AKILEÏNE) ... 44
SAPHREN ... 306
SAUBUSSE-LES-BAINS ... 371
SAUGELLA Antiseptique naturel ... 307
SAUGELLA Cotton Touch gamme ... 308
SAUGELLA Crème allaitement anti-crevasses ... 307
SAUGELLA Crème douceur Poligyn ... 307
SAUGELLA Dermoliquide ... 307
SAUGELLA gamme ... 307
SAUGELLA Gel Antiseptique naturel ... 307
SAUGELLA Gel lubrifiant Dermoliquide ... 307
SAUGELLA Girl ... 307
SAUGELLA Homme ... 307
SAUGELLA HydraSerum ... 307
SAUGELLA Intilac rééquilibrant pH ... 308
SAUGELLA Mousse Antiseptique naturel ... 307
SAUGELLA Pain Dermoliquide ... 307
SAUGELLA Poligyn ... 307
SAUGELLA Protège-slips ... 308
SAUGELLA Serviettes ... 308
SAUGELLA Tampons hygiéniques ... 308
SCOTCHCAST 3M* ... 308
SEBIACLEAR ACTIVE (SVR) ... 320
SEBIACLEAR Eau Micellaire (SVR) ... 320
SEBIACLEAR Gel Moussant (SVR) ... 320
SEBIACLEAR HYDRA (SVR) ... 320
SEBIACLEAR MAT+PORES (SVR) ... 320
SEBIACLEAR SPF 50 Crème (SVR) ... 320
SEBIONEX gamme ... 308
SEBIONEX.K ... 308
SEBIONEX TRIO ... 308
SÉBIUM AKN (BIODERMA) ... 87
SÉBIUM Gel moussant (BIODERMA) ... 88
SÉBIUM GLOBAL (BIODERMA) ... 87
SÉBIUM GLOBAL COVER (BIODERMA) ... 87
SÉBIUM H2O (BIODERMA) ... 88
SÉBIUM Hydra (BIODERMA) ... 87
SÉBIUM Mat Control (BIODERMA) ... 88
SÉBIUM Pore Refiner (BIODERMA) ... 88
SÉBIUM Sérum (BIODERMA) ... 87
SEBODIANE DS Sérum LP ... 308
SEBODIANE DS Shampooing antipelliculaire ... 308
SEBODIANE DS gamme ... 308
SEBODIANE DS Micro-émulsion séborégulatrice ... 308
SECURE ATODERM CHT (BIODERMA) ... 87
SECURE ATODERM D-COR (BIODERMA) ... 86
SECURE ATODERM P-DI (BIODERMA) ... 86
SECURE CICABIO K (BIODERMA) ... 86
SECURE NODÉ CHT (BIODERMA) ... 87
SECURE PHOTODERM AB (BIODERMA) ... 86
SECURE SÉBIUM ISO (BIODERMA) ... 87
SECURIL (YALACTA) ... 358
SEDAX gamme ... 308
SEL D ... 308
SELOMEGA 3 ... 97
SELS DE BAIN (AKILEÏNE) ... 43
SENSIDIANE Contour des yeux apaisant ... 309
SENSIDIANE Eau micellaire apaisante ... 309
SENSIDIANE gamme ... 309
SENSIDIANE Lait micellaire apaisant ... 309
SENSIDIANE Palpébral crème ... 309
SENSIDIANE Sérum apaisant ... 309
SENSIDIANE Soins peaux intolérantes ... 309
SENSIDIANE AR CC crème teintée anti-rougeurs ... 309
SENSIDIANE AR Eau micellaire anti-rougeurs ... 309
SENSIDIANE AR Soin anti-rougeurs ... 309
SENSIDIANE AR Soin anti-rougeurs intensif ... 309
SENSIFINE AR crème (SVR) ... 322
SENSIFINE AR crème riche (SVR) ... 322
SENSIFINE AR eau micellaire (SVR) ... 322
SENSIFINE AR SPF 50+ (SVR) ... 322
SENSIFINE Crème (SVR) ... 323
SENSIFINE Démaquillant yeux (SVR) ... 323
SENSIFINE Dermo-nettoyant (SVR) ... 323
SENSIFINE Fluide (SVR) ... 322
SENSIFLUID Lait micellaire et eau micellaire (A-DERMA) ... 40
SENSILUBE* ... 309
SENSINOL huile lavante (DUCRAY) ... 130
SENSINOL lait (DUCRAY) ... 130
SENSINOL sérum (DUCRAY) ... 130
SENSINOL shampooing (DUCRAY) ... 130
SENSIPHASE AR Crème anti-rougeurs SPF 15 (A-DERMA) ... 40
SENSIPHASE AR Gelée micellaire anti-rougeurs (A-DERMA) ... 40
SENSIPHASE AR Masque anti-rougeurs (A-DERMA) ... 40
SÉRÉLYS gel vaginal* ... 309
SÉRÉLYS HOMME ... 310
SÉRÉLYS OSTÉO ... 310
SÉRÉLYS PÉRIMÉNOPAUSE, MÉNOPAUSE ... 309
SÉRÉLYS soin vaginal* ... 309
SÉRÉLYS SPM CONFORT ... 310
SÉRÉNAGE crème jour (AVÈNE) ... 63
SÉRÉNAGE crème nuit (AVÈNE) ... 63
SÉRÉNAGE crème uniformisante (AVÈNE) ... 63
SÉRÉNAGE sérum (AVÈNE) ... 63
SÉRÉNAGE Yeux baume (AVÈNE) ... 63
SÉRÉNITÉ GROSSESSE ... 310
SEROXYL ... 310
SÉROZINC (LA ROCHE-POSAY) ... 208
SÉRUM CONCENTRÉ ANTI-RIDES RAFFERMISSANT (COUP D'ÉCLAT) ... 115
SÉRUM CONTOUR DES YEUX (COUP D'ÉCLAT) ... 115
SÉRUM RÉPARATEUR (ÉCRINAL) ... 136
SET DE SONDAGE URINAIRE (MEDISET) ... 230
Set FREESTYLE OPTIUM NEO lecteur de glycémie ... 154
SET POUR PICC LINE (MEDISET) ... 229
SETS D'HÉPARINISATION (MEDISET) ... 230
SETS DE PANSEMENTS* ... 310
SETS DE POSE (MEDISET) ... 229
SETS DE REMPLISSAGE (MEDISET) ... 229
SHAMPOOING ASSAINISSANT anti-poux (ÉCRINAL) ... 136
SHAMPOOING Énergisant (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOING ET APRÈS-SHAMPOOING Nutri-réparateurs (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOING FORTIFIANT ANP 2+ (ÉCRINAL) ... 136
SHAMPOOING Minéral doux (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOING REDENSIFIANT (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOINGS Anti-pelliculaires (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOING Sébo-correcteur (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOING Ultra-apaisant (VICHY DERCOS) ... 349
SHAMPOOING ULTRA DOUX AUX LIPESTERS DE SOIE (ÉCRINAL) ... 136
SHII-TA-KER HOLISTICA ... 310

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

SIGVARIS ... 311
SIGVARIS AnTistasE ... 311
SILETTUM ... 311
SILIBIOL (INELDEA) ... 197
SILICIO ... 311
SILICIO Chondroïtine et Glucosamine ... 311
SILICIO Concentré ... 311
SILICIO gamme ... 311
SILICIUM.OR ... 311
SILICIUM.OR ARTICULATIONS ... 311
SILICIUM.OR BAUME HYDRATANT RÉGÉNÉRANT ... 311
SILICIUM.OR CIRCULATION ... 311
SILICIUM.OR LOTION RÉGÉNÉRANTE ... 312
SILICIUM Top Coat (LA ROCHE-POSAY) ... 213
SILICIUM Vernis fortifiant protecteur (LA ROCHE-POSAY) ... 213
SILINOVÉA ... 312
SILISTAB ACHILLO* ... 312
SILISTAB GENU* ... 312
SINAPISME RIGOLLOT* ... 312
SINOVIAL 2 ml, SINOVIAL MINI* ... 312
SINOVIAL ONE 2,0 %* ... 313
SKIN CARE CELLUFIT ACTION ... 313
SKIN CARE COLLAGÈNE LISSEUR ... 313
SKIN CARE gamme ... 313
SKIN CARE HÂLE PARFAIT ... 313
SKIN CARE PIGMENT CLAIR ... 313
SMEBIOCTA - LP299V ... 313
SODILEN ... 313
SOFT CAST 3M* ... 314
SOIN APAISANT CONTOUR DES YEUX (AVÈNE) ... 60
SOIN CROISSANCE ET RÉSISTANCE (ÉCRINAL) ... 136
SOIN DÉODORANT RÉGULATEUR (AVÈNE) ... 69
SOIN HYDRATANT ANTI-AGE (AVÈNE MEN) ... 67
SOIN LAVANT doux (SAFORELLE) ... 305
SOIN LAVANT SURGRAS (CODEXIAL) ... 111
SOIN LAVANT Ultra-Hydratant (SAFORELLE) ... 305
SOIN LÈVRES (CODEXIAL) ... 111
SOIN LÈVRES SENSIBLES (AVÈNE) ... 68
SOLEILBIAFINE ... 314
SOLVAROME ... 314
SOMNIKID ... 314
SOMNIL (INELDEA) ... 197
SORBALGON* ... 314
SPARAPLAIE* ... 315
SPEDICARE* ... 315
SPIRIAL Crème (SVR) ... 322
SPIRIAL EXTRÊME Détranspirant Intensif (SVR) ... 322
SPIRIAL Roll'on et SPIRIAL Spray (SVR) ... 322
SPIRIAL VÉGÉTAL (SVR) ... 322
SPM 600 ... 315
SPRAY BUCCAL ANTI-RONFLEMENT (QUIES)* ... 299
SPRAY FRAÎCHEUR VIVE (AKILEÏNE) ... 43
SPRAY NASAL ANTI-RONFLEMENT (QUIES)* ... 299
STABILIUM 200 (YALACTA) ... 358
STABIMED PRO ... 315
START chauffant fort (AKILEÏNE) ... 44
START huile chauffante (AKILEÏNE) ... 44
STELATOPIA baume émollient (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA crème émolliente (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA crème lavante (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA huile de bain (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA shampooing mousse (MUSTELA) ... 242
STELATRIA crème réparatrice assainissante (MUSTELA) ... 242
STÉRIBLEF Lingettes* ... 315
STÉRIBLEF Mousse* ... 315
STERI-STRIP 3M* ... 315
STERITABS-BIBERONS ... 316
STERITABS RÉSERVOIRS ... 316
STICK LÈVRES (A-DERMA soins originels) ... 41
STIEFEL gamme ... 316
STOMARGIL ... 316
STOMEX* ... 316
STOP ONGLES RONGÉS VERNIS (ÉCRINAL) ... 136
STOP URI* ... 316
STRUCTOVIAL* ... 316
STYLET stérile (MEDISET) ... 230
SUBSTIANE [+] (LA ROCHE-POSAY) ... 209
SUBSTIANE [+] EXTRA-RICHE (LA ROCHE-POSAY) ... 209
SUBSTIANE [+] SÉRUM Concentré anti-âge (LA ROCHE-POSAY) ... 208
SUBSTIANE [+] UV (LA ROCHE-POSAY) ... 209
SUBSTIANE [+] Yeux (LA ROCHE-POSAY) ... 209
SUN SECURE APRÈS SOLEIL (SVR) ... 324
SUN SECURE BLUR SPF 50+ (SVR) ... 323
SUN SECURE Brume SPF 50+ (SVR) ... 324
SUN SECURE Crème SPF 50+ (SVR) ... 323
SUN SECURE Écran minéral teinté PNM SPF 50+ (SVR) ... 324
SUN SECURE Écran minéral teinté PS SPF 50+ (SVR) ... 324
SUN SECURE Fluide SPF 50+ (SVR) ... 323
SUN SECURE Lait SPF 50+ (SVR) ... 323
SUPPLÉTINE ... 317
SUPRADYN BOOST ... 317
SUPRADYN INTENSIA ... 317
SUPRADYN MAGNÉSIA ... 318
SUPRADYN RECHARGE 50 + ... 318
SUPRAFLOR gélules ... 318
SUPRASORB A alginate de calcium stérile* ... 318
SUPRASORB gamme* ... 318
SUPRASORB F film de polyuréthane* ... 319
SUPRASORB G gel amorphe (seringue)* ... 319
SUPRASORB G hydrogel stérile (plaque)* ... 319
SUPRASORB H hydrocolloïde stérile* ... 318
SUPRASORB P hydrocellulaire stérile* ... 318
SUPRO anti-transpirant pieds ... 319
SURFORTAN S ... 319
SURGIFIX* ... 319
SUVÉAL ALLAITEMENT ... 319
SUVÉAL ANTIOXYDANT ... 319
SUVÉAL CAPILLAIRE ... 320
SUVÉAL DUO ... 320
SUVÉAL gamme ... 319
SUVÉAL GROSSESSE/GROSSESSE FER ... 320
SUVÉAL INTIME CRANBERRY ... 320
SUVÉAL M (MATURITÉ) ... 320
SUVÉAL SICCA ... 320
SUVEFRESH INTIME ... 320
SUVEGEL APAISANT ... 320
SUVEGEL IONIC ... 320
SVR Laboratoire dermatologique ... 320
SYMBIOSYS CYSTALIA ... 324
SYMBIOSYS DEFENCIA adulte ... 324
SYMBIOSYS DEFENCIA enfant ... 324
SYMBIOSYS DEFENCIA gamme ... 324
SYNVISC* ... 325
SYNVISC-ONE* ... 325
SYSTANE BALANCE* ... 326
SYSTANE Gel Drops* ... 326
SYSTANE ULTRA* ... 326
SYSTANE ULTRA UD* ... 326

T

TAÏDO gamme ... 327
TAÏDO gel intime ... 327
TAÏDO Ménoa ... 327
TANO lotion tannante (AKILEÏNE) ... 44
TARANIS ... 327
TAVMET ... 327
TEGADERM + PAD 3M* ... 328
TEGADERM ALGINATE 3M* ... 327
TEGADERM FOAM 3M* ... 327
TEGADERM FOAM ADHESIVE 3M* ... 328
TEGADERM HYDROCOLLOID THIN 3M* ... 328
TEGADERM HYDROGEL 3M* ... 328
TEGADERM SUPERABSORBER 3M* ... 328
TEGADERM 3M pansement* ... 327
TÉGAROME ... 328
TELOMERYS ... 328
TEMPEROL FORT ... 329
TENSOPLAST* ... 329
TENSOPLUS* ... 329
THALAMAG ... 329
THALAMAG équilibre ... 329
THALAMAG Fer B9 vitalité ... 329
THALAMAG Jour-Nuit ... 329
THÉALOSE* ... 329
THÉRALICA FATIGUE (FA) ... 330
THONON-LES-BAINS ... 372
TIGRE DE CHINE ... 330
TIPS-HALER chambre d'inhalation* ... 330
TOLÉDERM Crème Hydra-Apaisante et Crème Nutri-apaisante (URIAGE) ... 340
TOLÉRANCE EXTRÊME crème (AVÈNE) ... 58
TOLÉRANCE EXTRÊME émulsion (AVÈNE) ... 59
TOLÉRANCE EXTRÊME lait (AVÈNE) ... 59
TOLÉRANCE EXTRÊME masque (AVÈNE) ... 59
TOLÉRIANE (LA ROCHE-POSAY) ... 205
TOLÉRIANE Dermo-nettoyant (LA ROCHE-POSAY) ... 210
TOLÉRIANE Dosette Démaquillant Yeux (LA ROCHE-POSAY) ... 210
TOLÉRIANE Pinceau correcteur (LA ROCHE-POSAY) ... 211
TOLÉRIANE RICHE (LA ROCHE-POSAY) ... 205
TOLÉRIANE TEINT Blush (LA ROCHE-POSAY) ... 212
TOLÉRIANE Teint compact ... 211
TOLÉRIANE TEINT Crème d'eau hydratante (LA ROCHE-POSAY) ... 212
TOLÉRIANE Teint fluide (LA ROCHE-POSAY) ... 211
TOLÉRIANE Teint Minéral compact ... 211
TOLÉRIANE TEINT Mousse matifiante (LA ROCHE-POSAY) ... 212
TOLÉRIANE TEINT Poudre matifiante fixatrice (LA ROCHE-POSAY) ... 212
TOLÉRIANE TEINT Poudre soleil (LA ROCHE-POSAY) ... 212
TOLÉRIANE ULTRA (LA ROCHE-POSAY) ... 205
TOLÉRIANE ULTRA Contour des yeux (LA ROCHE-POSAY) ... 205
TOLÉRIANE ULTRA FLUIDE (LA ROCHE-POSAY) ... 205
TONE ... 330
TONIMAX ... 330
TOPIALYSE Barrière (SVR) ... 321
TOPIALYSE Baume intensif (SVR) ... 321
TOPIALYSE Crème (SVR) ... 321
TOPIALYSE HUILE LAVANTE (SVR) ... 321
TOPIALYSE PALPÉBRAL (SVR) ... 321
TRAITEMENT Anti-chute Femme AMINEXIL Clinical 5 (VICHY DERCOS) ... 349
TRAITEMENT Anti-chute Homme AMINEXIL Clinical 5 (VICHY DERCOS) ... 349
TRAITEMENT NEOGENIC (VICHY DERCOS) ... 349
TRANSALGIC ... 97
TRANSIPHYT ... 330
TRANSITREGUL ... 331
TRANSPORE 3M sparadrap* ... 331
TRIACNÉAL EXPERT (AVÈNE) ... 65
TRICHOBIOL cheveux et ongles ... 331
TRIGOPAX ... 331
TRIOPTEC LARMES - AGE MÛR ... 331
TRIO WHITE S Soin photoprotecteur intensif SPF 50 ... 331
TRIO WHITE XP Contour des yeux anti-taches ... 331
TRIO WHITE XP gamme ... 331
TRIO WHITE XP Sérum anti-taches ... 331
TRIO WHITE XP Soin anti-taches ... 331
TRIO WHITE XP Soin anti-taches SPF 50+ ... 331
TRIO WHITE XP Soin de nuit anti-taches ... 331
TRIO A Soin dépigmentant intensif ... 331
TRIPHIDUS 15 MILLIARDS ... 331
TRIXÉRA NUTRITION Baume (AVÈNE) ... 68
TRIXÉRA NUTRITION Lait (AVÈNE) ... 68
TRIXÉRA NUTRITION Nettoyant (AVÈNE) ... 68
TUBIFAST 2-Way Stretch ... 332
TUBULCUS* ... 332
TULLEGRAS M.S.* ... 332

U

UBIQUIBIOL ... 332
ULTRA-BABY ... 332
ULTRA D-SIUM ... 333
ULTRASELEM ... 333
ULTRA VEGAN D3 ... 333
URELL ... 333
URELL FLASH ... 333
URELL gamme ... 333
URGOCELL Ag* ... 334
URGOCELL Ag BORDER* ... 334
URGOCLEAN* ... 334
URGOCLEAN Ag* ... 335
URGODERM* ... 335
URGO filmogel Aphtes et petites plaies buccales arôme fruité* ... 333
URGO filmogel Boutons ... 333
URGOSTART* ... 336
URGOSTART BORDER (silicone)* ... 336
URGOSTART INTERFACE* ... 337
URGOSTÉRILE* ... 337
URGOTUL* ... 337
URGOTUL ABSORB* ... 337
URGOTUL ABSORB Talon* ... 337
URGOTUL BORDER (silicone)* ... 338
URGOTUL LITE* ... 338
URGOTUL Ag* ... 338
URGOTUL Ag LITE* ... 338
URGOTUL Ag LITE BORDER* ... 338
URGO K2 * ... 333
URGO K2 LATEX FREE* ... 333
URIAGE ... 372
URIAGE gamme ... 338
URSEC ... 341
USSAT-LES-BAINS ... 372
UT 380 Short et UT 380 Standard* ... 341

V

VALS-LES-BAINS ... 372
VAPORISATEUR DÉO ANTI-TRANSPIRANT (AKILEÏNE) ... 44
VARISMA* ... 343
VAROLAST* ... 343
V-CYST ... 343
VEGECARDINE ... 343
VEGEDOL ... 343
VEGETRANSIT ... 343
VEINAMITEX* ... 344
VEINO'GUARD ... 344
VEINOFLUX ... 344
VEINOPRESS A2* ... 344
VEINOPRESS A3 et A4* ... 344
VEINOPRESS B2* ... 345
VEINOPRESS C* ... 345
VELOX* ... 345
VELPEAU bandes de compression* ... 345
VELPEAU ceintures de soutien lombaire* ... 345
VELPEAU petit appareillage cheville et genou* ... 346
VELPEAU petit appareillage colonne lombaire et abdomen* ... 347
VELPEAU petit appareillage épaule* ... 347
VELPEAU petit appareillage poignet et coude* ... 347
VELPEAUPRESS* ... 345
VELPEAU SET détersion pour plaies chroniques* ... 348
VELPEAU SET post-opératoire* ... 348
VELPEAU SETS Sets de pansement* ... 348
VELPEAU SET standard pour plaies chroniques* ... 348
VELPEAUSTRAPP* ... 345
VELPEAU VEINE PLUS sans latex* ... 345
VELPEAU Walker* ... 348
VENOFLEX* ... 348
VENOTRAIN ULCERTEC* ... 348
VERNIS BASE (ÉCRINAL) ... 136
VERNIS SOINS COLORÉS (ÉCRINAL) ... 136
VERTÉLIBRE noire (VELPEAU)* ... 346

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

VERTÉLOMB (VELPEAU)* 346
VÊTEMENTS COMPRESSIFS sur mesure (MÉDICAL Z) 229
VIATOL 348
VICHY 372
VICHY ACTION INTÉGRALE VERGETURE 351
VICHY AQUALIA THERMAL 350
VICHY AQUALIA THERMAL EFFET SPA 350
VICHY AQUALIA THERMAL EXTRASENSITIVE 350
VICHY CELLUDESTOCK Sérum Flash 351
VICHY CELLUDESTOCK Soin amincissant 351
VICHY démaquillant bi-phase yeux sensibles 351
VICHY démaquillant intégral 3 en 1 351
VICHY démaquillant yeux sensibles 351
VICHY déodorant peaux sensibles 352
VICHY déodorant transpiration excessive 351
VICHY déodorant transpiration intense 351
VICHY Déodorant transpiration modérée sans sels d'aluminium 352
VICHY DERCOS soins capillaires 349
VICHY DERMABLEND fond de teint fluide 352
VICHY DERMABLEND Stick correcteur imperfections localisées 352
VICHY DERMABLEND 3D CORRECTION fond de teint resurfaçant actif correcteur 352
VICHY DERMOCOSMÉTIQUE 349
VICHY Eau Thermale minéralisante 349
VICHY GEL FRAIS NETTOYANT 351
VICHY IDEAL BODY Aqua sorbet 351
VICHY IDEAL BODY Baume 351
VICHY IDEAL BODY Lait-sérum 351
VICHY IDÉALIA 349
VICHY IDÉALIA PEELING NUIT 350
VICHY IDÉALIA SÉRUM 350
VICHY IDÉAL SOLEIL 352
VICHY lait baume démaquillant 351
VICHY LIFTACTIV FLEXILIFT Teint Fond de teint anti-rides 352
VICHY LIFTACTIV SUPREME 350
VICHY lotion tonique 351
VICHY LUMINEUSE Crème teintée 352
VICHY MASQUE ARGILE PURIFIANT 351
VICHY MASQUE MINÉRAL DÉSALTÉRANT 350
VICHY mousse nettoyante 351
VICHY NEOVADIOL COMPLEXE SUBSTITUTIF 350
VICHY NORMADERM ANTI-AGE 351
VICHY NORMADERM BB CLEAR 351
VICHY NORMADERM GEL NETTOYANT PURIFIANT 351
VICHY NORMADERM NUIT DETOX 351
VICHY NORMADERM Soin correcteur anti-imperfections hydratation 24h 351
VICHY NUTRILOGIE 350
VICHY SLOW AGE 350
VICHY solution micellaire 351
VICHY TEINT IDÉAL Fond de teint crème 352
VICHY TEINT IDÉAL Fond de teint fluide 352
VINALAC 352
VISCOGIB talonnettes silicone* 352
VISCOHEEL* 352
VISCOX 353
VISENTIEL 353
VISIODORON MALVA* 353
VISIONAIR PLUS chambre d'inhalation* 353
VISIOPREV 353
VISIOPREV DUO 353
VISMED, VISMED MULTI solution oculaire* 353
VIT'ALLIUM CV 354
VITA-CITRAL gamme 354
VITA-CITRAL lèvres 354
VITA-CITRAL soin anti-tache éclaircissant 354
VITA-CITRAL soin hydra-défense 354
VITA-CITRAL soin hydratant velours 354
VITA-CITRAL soin TR+ très réparateur 354
VITACUIVRE 354
VITADROP 354
VITALUX PLUS OMÉGA 354
VitA Nuit* 354
VITICELL* 355
VITICOLOR 356
ViTiX 356
VITIX comprimé 356
VITRECOR 356
VIVALESSENCE 356
VLIWASORB* 356
VLIWASORB gamme 356
VLIWASORB Pro* 356
VORTEX* 357
VOX bandelettes réactives* 357
VOX glycémie 357
VOX lancettes* 357
VOX lecteur de glycémie parlant* 357
VOXLYSOPAÏNE Citron-Eucalyptus* 357
VOXLYSOPAÏNE Fraise-Menthe* 357
VOX stylo autopiqueur* 357

W

WATER-JEL* 358

X

XAILIN NIGHT* 358
XAL sel diététique 358
XÉMOSE Cérat Relipidant (URIAGE) 339
XÉMOSE Crème Relipidante (URIAGE) 338
XÉMOSE Crème Visage (URIAGE) 339
XÉMOSE Lait (URIAGE) 339
XERACALM AD baume (AVÈNE) 69
XERACALM AD crème (AVÈNE) 69
XERACALM AD huile lavante (AVÈNE) 69
XERAMEGA CONFORT Crème nutritive (A-DERMA) 39
XÉRIAL 10 Lait Corps (SVR) 321
XÉRIAL 30 Crème (SVR) 321
XÉRIAL 30 Crème Pieds (SVR) 321
XÉRIAL 40 ONGLES (SVR) 321
XÉRIAL 50 EXTRÊME Crème Pieds (SVR) 321
XÉRIAL PEEL Masque Exfoliant Pieds (SVR) 321
XERODIANE AP+ Baume relipidant 358
XERODIANE AP+ Crème anti-irritations 358
XERODIANE AP+ Crème émolliente 358
XERODIANE AP+ Crème lavante anti-dessèchement 358
XERODIANE AP+ gamme 358
XERODIANE AP+ Huile nettoyante 358
XERODIANE AP+ Surgras liquide doux 358
XPRO attelle de genou articulée (VELPEAU)* 347

Y

YALACTA 358
YDROVIT 358
YOUDRAINE 359
YSTHÉAL contour yeux et lèvres (AVÈNE) 62
YSTHÉAL crème antirides (AVÈNE) 62
YSTHÉAL émulsion antirides (AVÈNE) 62
YSTHÉAL INTENSE Concentré antirides (AVÈNE) 62

Z

ZARED Chocolate 359
Z BRA (MÉDICAL Z) 229
ZELESSE 359
ZELTRIN 359
ZENIAC gamme 359
ZENIAC Gel nettoyant purifiant 359
ZENIAC Lotion dermo-purifiante 359
ZENIAC Roll activ soin anti-imperfections 360
ZENIAC LP Fort Soin kératorégulateur intensif 359
ZENIAC LP Soin kératorégulateur 359
ZENYTUD 360
ZUCCARIN MAX 360
ZUCCARIN MAX EXTRA FORT 360
ZUCCARIN MAX gamme 360

Lorsque les produits appartiennent à une gamme, le titre de celle-ci figure entre parenthèses après leurs noms
* dispositif médical bénéficiant du marquage CE

Index des mots-clés

Les numéros de pages renvoient au classement des produits par domaine d'utilisation (pages suivantes).

A

Accessoires pour pansements (PANSEMENTS) 24
Accessoires pour plâtres et résines
(IMMOBILISATION) 21
(ORTHOPÉDIE) 23, 24
Acidémies propionique et méthylmalonique
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX * 15
Acidurie glutarique de type 1
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Adjuvants du nursing (ESCARRES) 21
Adrénoleucodystrophie/adrénomyéloneuropathie
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
AÉROSOLTHÉRAPIE * 15
Agrafeuse cutanée (SUTURE) 27
Aiguilles pour stylos
(DIABÈTE) 20
(INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE * 15
ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE * 15
Allergie aux protéines du lait de vache (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Amincissants (CORPS) 20
Anomalies du catabolisme de la leucine/acidémie isovalérique
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Antichutes (CHEVEUX) 17
Anti-graisse, anti-sucre
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Anti-parasitaires (DÉSINFECTION) 20
Antipelliculaires/états squameux (CHEVEUX) 17
Antipoux/lentes (CHEVEUX) 17
Anti-radicaux libres
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Antirougeurs/résolutifs (VISAGE) 28
Antirugosités
(CORPS) 20
(VISAGE) 28
Anti-stress/sommeil
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Apport en magnésium
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Apport en petits polymères de glucose
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Apport en vitamines, minéraux et oligoéléments
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Après-rasage (HOMMES) 21
Après-soleil, coups de soleil (SOLAIRES) 26
AROMATHÉRAPIE * 16
Arthrose cervicale (ORTHOPÉDIE) 24
Arthrose du poignet (ORTHOPÉDIE) 24
Articulations (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Atmosphère (DÉSINFECTION) 20
Attelle sans chaussure (PODOLOGIE) 26
Attelles et orthèses de genou (ORTHOPÉDIE) 24
Attelles et orthèses de genou articulées
(ORTHOPÉDIE) 24
Autobronzant (SOLAIRES) 26
Autopiqueurs (DIABÈTE) 20

B

Bains, gommages (JAMBES ET PIEDS) 22
Bains de bouche et solutions dentaires
(BUCCODENTAIRE) 16
Bandages herniaires (ORTHOPÉDIE) 24
Bandeau cache-oreilles (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Bandelettes, électrodes et capteurs pour estimation de la glycémie, logiciels de suivi de la glycémie (DIABÈTE) 20
BANDES * 16
Bandes (PHLÉBOLOGIE) 25
Bandes adhésives (ORTHOPÉDIE) 23, 24
Bandes adhésives/sparadraps (BANDES) 16
Bandes adhésives élastiques de contention
(PHLÉBOLOGIE) 25
Bandes à pansements (PANSEMENTS) 24
Bandes cohésives (PANSEMENTS) 24
Bandes élastiques de contention
(BANDES) 16
(ORTHOPÉDIE) 23, 24
(PHLÉBOLOGIE) 25
Bandes plâtrées
(IMMOBILISATION) 21
(ORTHOPÉDIE) 23, 24
Bandes thoraciques (ORTHOPÉDIE) 24
Barbe (HOMMES) 21
Bas et collants anti-thrombose (PHLÉBOLOGIE) 25
Blanchissants et anti-taches (BUCCODENTAIRE) 17
Blocage de l'épaule (ORTHOPÉDIE) 24
Bouche sèche (BUCCODENTAIRE) 17
Bouchons d'oreille (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Bronzage (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Brosses à dents (DIVERS ACCESSOIRES) 21
BRÛLURES SUPERFICIELLES * 16
BUCCODENTAIRE * 16

C

CATAPLASMES, RÉVULSIFS * 17
Ceintures abdominales (ORTHOPÉDIE) 24
Ceintures lombaires, corsets (ORTHOPÉDIE) 24
Chaussettes, bas et collants de compression
(PHLÉBOLOGIE) 25
CHEVEUX * 17
Cheveux, ongles (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Cheveux gras (CHEVEUX) 17
Cheveux secs (CHEVEUX) 17
CICATRISATION * 17
Cils et sourcils (YEUX) 29
Circulation et cœur (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Circulation veineuse
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Cœur et artères (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Collants (PHLÉBOLOGIE) 26
Colle à usage cutané (SUTURE) 27
Collecteurs d'urine (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Colliers cervicaux (ORTHOPÉDIE) 24
COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES * 17
Compresses, pansements/compresses
(PANSEMENTS) 25
Compresses et pansements oculaires
(PANSEMENTS) 24
Confort féminin (CORPS) 20
Constipation (TROUBLES DU TRANSIT) 27
Contour des yeux (YEUX) 29
CONTRACEPTION * 19
Contraception intra-utérine non hormonale (DIU et kits de pose) (CONTRACEPTION) 19
CORPS * 19
Correcteurs de teint (MAQUILLAGE) 22
Coups, bosses (CORPS) 20
Croissance et minéralisation
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Croûtes de lait (NOURRISSONS) 23

D

DÉBITMÈTRE * 20
Défense et protection
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Déficit en sulfite oxydase (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Déficit enzymatique du cycle de l'urée
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Démangeaisons, piqûres d'insectes (CORPS) 20
Démaquillants yeux (YEUX) 29
Dentifrices (BUCCODENTAIRE) 17
Déodorants, antitranspirants
(CORPS) 19
(JAMBES ET PIEDS) 22
DÉSINFECTION * 20
DIABÈTE * 20
Diaphragmes (CONTRACEPTION) 19
Diarrhées
(ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
(TROUBLES DU TRANSIT) 27
Dispositif pour rééducation périnéale
(DIVERS ACCESSOIRES) 21
DIVERS ACCESSOIRES * 21
Draineurs (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Dyshidrose (CORPS) 20

E

Eau de boisson et réservoirs (DÉSINFECTION) 20
Émollients (JAMBES ET PIEDS) 22
Entorse cervicale (ORTHOPÉDIE) 24
Entorse de la cheville (ORTHOPÉDIE) 23
Entorse du genou (ORTHOPÉDIE) 24
Entorse du poignet (ORTHOPÉDIE) 24
Entorse du pouce (ORTHOPÉDIE) 24
Épaississants (TROUBLES DE LA DÉGLUTITION) 27
Épicondylite (ORTHOPÉDIE) 24
Épilation (CORPS) 20
Equilibre émotionnel
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Équilibre et bien-être
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
ESCARRES * 21
EXCIPIENTS POUR PRÉPARATIONS MAGISTRALES * 21
Extracteur d'aiguilles (DIABÈTE) 20

F

Fard à joues (MAQUILLAGE) 22
Farines diététiques, céréales et produits assimilés (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 15
FERMENTS * 21
Filets/bandages tubulaires (PANSEMENTS) 24
Films adhésifs semi-perméables stériles/films polyuréthane (PANSEMENTS) 25
Filtres nasaux/système anti-ronflements
(DIVERS ACCESSOIRES) 21
Fonds de teint (MAQUILLAGE) 22
Fracture de la cheville (ORTHOPÉDIE) 24

G

Galactosémie congénitale/intolérance au glucose-galactose (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Gel et plaque de silicone (CICATRISATION) 17
Gels anti-adhérences postchirurgicales
(INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22

* Ces termes correspondent aux titres de chapitres (sur fond saumon) figurant dans le Classement par domaine d'utilisation.

Gels et sprays gingivaux et buccaux (BUCCODENTAIRE) 17
Gencives et dents sensibles (BUCCODENTAIRE) 17
Générateurs d'aérosol/nébuliseurs (AÉROSOLTHÉRAPIE) 15
Gonarthrose (ORTHOPÉDIE) 24
Gorge (ORL) 23
Grossesse et allaitement
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
(PRODUITS DIÉTÉTIQUES) 26
GYNÉCOLOGIE * 21

H

Halitose (BUCCODENTAIRE) 17
HÉMOSTASE * 21
Herpès labial (VISAGE) 28
Homocystinurie (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Hydratants (CORPS) 20
Hygiène corporelle (CORPS) 19
Hygiène du visage (VISAGE) 27
Hyperlysinémie (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Hypervitaminose d/hypercalcémie (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15

I

IMMOBILISATION * 21
INCONTINENCE URINAIRE * 21
Inhalateurs et masques (AÉROSOLTHÉRAPIE) 15
Inhalation/bains respiratoires (ORL) 23
INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS * 22
Injections à visée esthétique (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Injections à visée réparatrice (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
INR * 22
INSECTIFUGES * 22
Instillation vésicale (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
INTERVENTIONS ESTHÉTIQUES (SOINS ADJUVANTS) * 22

J

JAMBES ET PIEDS * 22

L

Laits de croissance (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Laits fermentés ou avec probiotiques (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Lancettes (DIABÈTE) 20
Lavage des piqûres de méduses (SOLUTIONS DE LAVAGE) 27
Lavage des projections chimiques (SOLUTIONS DE LAVAGE) 27
Lecteurs de glycémie (DIABÈTE) 21
Leucinose (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
LÈVRES * 22
Lèvres
(MAQUILLAGE) 22
(SOLAIRES) 26
Lipides (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE) 15
Lubrifiants (GYNÉCOLOGIE) 21

M

MAGNÉTOTHÉRAPIE * 22
MAINS ET ONGLES * 22
Maintien et protection des pansements (PANSEMENTS) 24
Malabsorption/maldigestion (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Maladie coeliaque (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Maladie de Crohn (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés/maladie rénale (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
MAQUILLAGE * 22
Matériel de contention et de compression vasculaire (PHLÉBOLOGIE) 26
Mélange glucides, protides et lipides (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE) 15
Mélange glucides et lipides (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE) 15
Mélange glucides et protides (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE) 15
Ménopause (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Minceur (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Molluscum contagiosum (CORPS) 20
Mouche-bébés et embouts (ORL) 23
Muscles (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Mycoses
(JAMBES ET PIEDS) 22
(MAINS ET ONGLES) 22

N

Nébulisation (AÉROSOLTHÉRAPIE) 15
Nez (ORL) 23
NOURRISSONS * 23

O

Oligoéléments (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Ongles
(MAINS ET ONGLES) 22
(MAQUILLAGE) 22
Oreilles (ORL) 23
ORL * 23
Orthèses élastiques de contention (ORTHOPÉDIE) 23, 24
Orthèses poignet-main (ORTHOPÉDIE) 24
Orthèses poignet-pouce (ORTHOPÉDIE) 24
Orthèses stabilisatrices de cheville (ORTHOPÉDIE) 23, 24
Orthèse tubulaire de contention (PHLÉBOLOGIE) 26
ORTHOPÉDIE * 23
Os et articulations (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18

P

PANSEMENTS * 24
Pansements à base d'acide hyaluronique (PANSEMENTS) 25
Pansements adhésifs avec compresse intégrée (PANSEMENTS) 25
Pansements à l'argent (PANSEMENTS) 25
Pansements alginates (PANSEMENTS) 25
Pansements en fibres de carboxyméthylcellulose (PANSEMENTS) 25
Pansements en fibres de polyacrylate (PANSEMENTS) 25
Pansements en polyuréthane (PANSEMENTS) 24
Pansements hydrocellulaires (PANSEMENTS) 25
Pansements hydrocolloïdes (PANSEMENTS) 25
Pansements hydrogels (PANSEMENTS) 25
Pansements interface (PANSEMENTS) 25
Pansements orthoptiques (PANSEMENTS) 25
Pansements siliconés (CICATRISATION) 17
Pansements vaselinés (PANSEMENTS) 25
Patch oculaire chauffant (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Peau, cheveux et ongles (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Peaux grasses et/ou à tendance acnéique
(CORPS) 19
(VISAGE) 27, 28
Peaux irritées
(CORPS) 19
(NOURRISSONS) 23
Peaux normales ou mixtes/tous types de peaux
(CORPS) 19
(VISAGE) 27, 28
Peaux sèches ou atopiques
(CORPS) 19
(NOURRISSONS) 23
(VISAGE) 27, 28
Peaux sensibles ou intolérantes
(CORPS) 20
(VISAGE) 28, 29
Peaux squameuses (CORPS) 20
Peaux squameuses/dermite séborrhéique (VISAGE) 28, 29
Peaux sujettes aux rougeurs (VISAGE) 28
Perfusion à domicile (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Péri-buccal (NOURRISSONS) 23
Péri et pré-conception (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Phénylcétonurie (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
PHLÉBOLOGIE * 25
Pied
(ORTHOPÉDIE) 24
(JAMBES ET PIEDS) 22
PIGMENTATION (PRODUITS AGISSANT SUR LA) * 26
Pilulier (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Pinces péniennes (INCONTINENCE URINAIRE) 21
Poches à urine (INCONTINENCE URINAIRE) 21
PODOLOGIE * 26
Polyallergie alimentaire (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Pompe à insuline (DIABÈTE) 21
Poudres (MAQUILLAGE) 23
Poussée dentaire (BUCCODENTAIRE) 17
Prématuré/petit poids de naissance (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Prémenstruel (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Préparateurs solaires (SOLAIRES) 26
Préparations à base de lait de chèvre (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Préparations pour nourrisson (ex-laits 1er âge) (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Préparations de suite (ex-laits 2e âge) (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Préparations hypoallergéniques (HA) (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Probiotiques (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
PROCTOLOGIE * 26
Produits à base d'alginate de calcium (HÉMOSTASE) 21
PRODUITS DE RÉGIME HYPOCALORIQUE * 26
PRODUITS DIÉTÉTIQUES * 26
PROTECTION CUTANÉE * 26
Protection solaire (SOLAIRES) 26
Protections périodiques et coupes menstruelles (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Protéines (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE) 15
PROTHÈSES * 26
Prothèses mammaires externes (PROTHÈSES) 26

R

Rafraîchissants (JAMBES ET PIEDS) 22
Rasage (HOMMES) 21
REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN * 26
Régime cétogène (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15
Régurgitations (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
Réhydratants (TROUBLES DE LA DÉGLUTITION) 27
Réhydratation en cas de diarrhées (ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
RÉPARATION CUTANÉE * 26
REPIGMENTATION * 26
Résines
(IMMOBILISATION) 21
(ORTHOPÉDIE) 23, 24
Résistance et défense de l'organisme (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 17
Rhizarthrose (ORTHOPÉDIE) 24
Ronflement (ORL) 23

S

Savons, pains, lotions, bains et lavants dermatologiques (CORPS) 19
Sclérothérapie (PHLÉBOLOGIE) 26
Sécheresse buccale (BUCCODENTAIRE) 17

* Ces termes correspondent aux titres de chapitres (sur fond saumon) figurant dans le Classement par domaine d'utilisation.

SELS DE RÉGIME * 26
Seins/allaitement (CORPS) 20
Seringues à insuline
(DIABÈTE) 21
(INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Set de sondage urinaire
(INCONTINENCE URINAIRE) 21
Sets de pansements (PANSEMENTS) 25
Shampooings (CHEVEUX) 17
Siège (NOURRISSONS) 23
SOLAIRES * 26
SOLUTIONS DE LAVAGE * 27
SOLUTION SUCRÉE À VISÉE ANTALGIQUE * 27
Sondes urinaires (INCONTINENCE URINAIRE) 21
Sondes vésicales (INCONTINENCE URINAIRE) 21
Sparadraps/bandes adhésives (PANSEMENTS) 25
Sphère oculaire (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Sphère ORL/buccodentaire
(COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
SPORTIFS, MASSAGES ET DÉTENTE MUSCULAIRE * 27
Strips (SUTURE) 27
Stylos injecteurs (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Stylos injecteurs d'hormone de croissance
(INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Stylos injecteurs d'insuline rechargeables
(DIABÈTE) 21
Stylos injecteurs de gonadotrophines (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Stylos rechargeables injecteurs d'insuline
(INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
Sucette d'aide à la prise en charge de la douleur chez le nourrisson (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Supplément nutritionnel au lait maternel
(ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE) 16
SUTURE * 27
Syndrome du canal carpien (ORTHOPÉDIE) 24
Système digestif (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 18
Système nerveux (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 19
Système urinaire (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 19

T

Talonnettes (PODOLOGIE) 26
TEST D'INTERRUPTION DE GROSSESSE * 27
TEST DE COAGULATION * 27
TEST DE DÉTECTION DES INFECTIONS VAGINALES * 27
TEST URINAIRE MULTIPARAMÉTRIQUE * 27
THERMOTHÉRAPIE/CRYOTHÉRAPIE * 27
Toilette intime
(GYNÉCOLOGIE) 21
(HOMMES) 21
Toniques généraux (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 19
Toniques juniors (COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES) 19
Tronc et rachis (ORTHOPÉDIE) 24
TROUBLES DE LA DÉGLUTITION * 27
TROUBLES DU TRANSIT * 27
Tyrosinémie de type 1 et 2 (ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15

V

Vacuum (DIVERS ACCESSOIRES) 21
Vergetures (CORPS) 20
Vernis durcisseur (MAINS ET ONGLES) 22
Vernis kératolytique (MAINS ET ONGLES) 22
Vernis onychophagique (MAINS ET ONGLES) 22
Verrues (CORPS) 20
Verrues plantaires (JAMBES ET PIEDS) 22
Verseuse pour lavage des fosses nasales (ORL) 23
Vêtements/accessoires compressifs
(ORTHOPÉDIE) 24
Vieillissement cutané
(CORPS) 20
(VISAGE) 29
VISAGE * 27
Viscoélastiques (INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS) 22
VLCAD/lymphangectasie intestinale/ chylothorax/hyperlipoprotéinémie type 1
(ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX) 15

Y

YEUX * 29

* Ces termes correspondent aux titres de chapitres (sur fond saumon) figurant dans le Classement par domaine d'utilisation.

Index des produits par domaine d'utilisation

ACIDES AMINÉS ET PRODUITS SPÉCIAUX

ACIDÉMIES PROPIONIQUE ET MÉTHYLMALONIQUE
IVA ANAMIX INFANT ... 232
MMA PA ANAMIX INFANT ... 232
OS 2 Secunda ... 232
XMTVI Analog ... 232
XMTVI Maxamaid ... 232
XMTVI Maxamum ... 232
XMTVIL Maxamaid ... 232

ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE 1
GA1 ANAMIX INFANT ... 232
XLYS Low Try Analog ... 232
XLYS Low Try Maxamaid ... 232
XLYS Low Try Maxamum ... 232

ADRÉNOLEUCODYSTROPHIE/ ADRÉNOMYÉLONEUROPATHIE
HUILE DE LORENZO ... 232
HUILE GTE ... 232
HUILE GTO ... 232

ANOMALIES DU CATABOLISME DE LA LEUCINE/ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE
XLEU Analog ... 232
XLEU Maxamaid ... 232
XLEU Maxamum ... 232

APPORT EN PETITS POLYMÈRES DE GLUCOSE
MAXIJUL ... 232

APPORT EN VITAMINES, MINÉRAUX ET OLIGOÉLÉMENTS
SERAVIT PÉDIATRIQUE ... 232

DÉFICIT EN SULFITE OXYDASE
SOD ANAMIX INFANT ... 232
XMET Cys Analog ... 232
XMET Cys Maxamaid ... 232

DÉFICIT ENZYMATIQUE DU CYCLE DE L'URÉE
DIALAMINE ... 232
UCD 1 ... 232

GALACTOSÉMIE CONGÉNITALE/ INTOLÉRANCE AU GLUCOSE-GALACTOSE
GALACTOMIN 19 ... 232

HOMOCYSTINURIE
HCU ANAMIX INFANT ... 232
HCU ANAMIX JUNIOR LQ ... 232
HCU LOPHLEX LQ 20 ... 232
HOM 2 Secunda ... 232
XMET Analog ... 232
XMET Maxamaid ... 232
XMET Maxamum ... 232

HYPERLYSINÉMIE
HYPERLYS ANAMIX INFANT ... 232
XLYS Analog ... 232
XLYS Maxamaid ... 232

HYPERVITAMINOSE D/HYPERCALCÉMIE
LOCASOL ... 232

LEUCINOSE
MAPLEFLEX ... 232
MSUD 1 Mix ... 232
MSUD 2 Secunda ... 232
MSUD Analog ... 232
MSUD ANAMIX INFANT ... 232
MSUD ANAMIX JUNIOR ... 232
MSUD Lophlex LQ 20 ... 232
MSUD Maxamaid ... 232
NO VIL 8 + ... 327
NO VIL ENFANT ... 327
NO VIL NOURRISSON ... 327
TARANIS ... 327

MALADIE COELIAQUE
CHOCOLAT DARDENNE ... 103

MALADIE DE CROHN
ÉLEMENTAL 028 Extra ... 232
MODULEN IBD ... 239

MALADIE HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS/MALADIE RÉNALE
LOPROFIN ... 232
LOPROFIN lait SNOPRO ... 232
TARANIS ... 327

PHÉNYLCÉTONURIE
ANAMIX ... 232
NOPHENYL 8 + ... 327
NOPHENYL ENFANT ... 327
NOPHENYL NOURRISSON ... 327
PHLEXY-10 ... 232
PKU 2 Activa Tomato ... 232
PKU 2 Mix ... 232
PKU 2 Shake ... 232
PKU 3 Shake ... 232
PKU ANAMIX JUNIOR ... 232
PKU Lophlex LQ 10 ... 232
TARANIS ... 327
XP ANALOG LCP ... 232
XP MAXAMAID ... 232
XP MAXAMUM ... 232

POLYALLERGIE ALIMENTAIRE
NEOCATE ACTIVE ... 247
NEOCATE ADVANCE ... 247
NEOCATE SPOON ... 247

RÉGIME CÉTOGÈNE
KETOCAL 4/1 ... 202

TYROSINÉMIE DE TYPE 1 ET 2
TYR 2 Secunda ... 232
TYR ANAMIX INFANT ... 232
TYR ANAMIX JUNIOR ... 232
TYR Lophlex LQ 20 ... 232
XPHEN Tyr Analog ... 232
XPHEN Tyr Maxamaid ... 232
XPHEN Tyr Maxamum ... 232

VLCAD/LYMPHANGECTASIE INTESTINALE/CHYLOTHORAX/ HYPERLIPOPROTÉINÉMIE TYPE 1
MONOGEN ... 232

AÉROSOLTHÉRAPIE

GÉNÉRATEURS D'AÉROSOL/NÉBULISEURS
AC 2000 compresseur pour NÉBULISEUR MICRONEB III ... 34
ATOMISOR générateurs d'aérosols ... 56
eFLOW rapid ... 137
PARI BOY SX générateur d'aérosol ... 277
PARI LC SPRINT SP nébuliseur ... 277
VELOX générateur d'aérosol ... 345

INHALATEURS ET MASQUES
A2A ... 34
ABLE SPACER 2 ... 34
ASTHMA SPACER masque adulte ... 353
BABYHALER chambre d'inhalation avec masque ... 79
FLO+ chambre d'inhalation ... 150
FLO+ embout buccal ... 150
FLO+ masque adulte ... 150
PARI VORTEX chambre d'inhalation ... 357
TIPS-HALER chambre d'inhalation ... 330
VISIONAIR PLUS ... 353

SOLUTIONS POUR NÉBULISATION
MUCOCLEAR 3% ... 242
MUCOCLEAR 6% ... 241
SALITOL 7% ... 306

ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DE COMPLÉMENTATION ORALE OU ENTÉRALE

LIPIDES
LIQUIGEN ... 232
NUTRICIA HUILE DE TCM ... 261

MÉLANGE GLUCIDES ET LIPIDES
DUOCAL ... 232
ENERGIVIT ... 232

MÉLANGE GLUCIDES ET PROTIDES
CLINUTREN FRUIT ... 108
DELICAL BOISSON FRUITÉE ... 119
FORTIMEL JUCY ... 152

MÉLANGE GLUCIDES, PROTIDES ET LIPIDES
• Hyperprotidique

- Hypercalorique
CASTASE ... 99
CLINUTREN DESSERT GOURMAND ... 107
CLINUTREN DESSERT HP/HC ... 107
CLINUTREN G Plus ... 108
CLINUTREN HP/HC ... 108
CLINUTREN INSTANT PROTEIN ... 109
CLINUTREN REPAIR ... 109
CUBITAN ... 115
DELICAL BOISSON HP-HC CONCENTRÉE ... 119
DELICAL BOISSON HP-HC LACTÉE ... 119
DELICAL BOISSON HP-HC SANS SUCRES ... 120
DELICAL CEREALES INSTANT ... 120
DELICAL CRÈME DESSERT HP-HC LA FLORIDINE ... 120
DELICAL CRÈME HP-HC SANS LACTOSE ... 120
DELICAL CRÈME HP-HC SANS SUCRES ... 121
DELICAL EFFIMAX HP-HC BOISSON SANS LACTOSE ... 121
DELICAL MAX 300 LACTÉE ... 121
DELICAL MAX 300 SANS SUCRES ... 122
DELICAL MAX 300 SANS LACTOSE ... 121
DELICAL NUTRA'MIX HP-HC ... 122
DELICAL POTAGE HP-HC ... 123
DELICAL RENAL INSTANT ... 123
DIALYPRO ... 125
FORTIMEL COMPACT PROTEIN ... 153
FORTIMEL CREME ... 151
FORTIMEL DiaCare ... 151
FORTIMEL DiaCare Creme ... 151
FORTIMEL EXTRA ... 152
FORTIMEL PROTEIN ... 153
FRESUBIN 2 kcal DRINK ... 155
FRESUBIN 2 kcal DRINK COMPACT ... 155
FRESUBIN 2 kcal DRINK MAX ... 155
FRESUBIN 2 kcal FIBRE DRINK ... 155
FRESUBIN 2 kcal FIBRE DRINK COMPACT ... 155
FRESUBIN 2 kcal FIBRE DRINK MAX ... 155
FRESUBIN DB DRINK ... 156
FRESUBIN DB DRINK MAX ... 156
FRESUBIN MEGAREAL ... 156
FRESUBIN MEGAREAL FIBRE ... 156
NUTRISON CONCENTRATED 2.0 ... 263
NUTRISON PROTEIN PLUS ENERGY ... 263
NUTRISON PROTEIN PLUS ENERGY MULTI FIBRE ... 263
ORAL IMPACT PRÊT A BOIRE ... 197
POLYDOL ... 291
PROTIBIS GALETTES HP/HC ... 296
RENUTRYL BOOSTER ... 301

- Isocalorique
IMPACT ENTÉRAL ... 197

• Normoprotidique

- Hypercalorique
CLINUTREN ENERGY ... 107
CLINUTREN ENERGY FIBRE ... 107
CLINUTREN SOUP ... 109
DELICAL NUTRA'CAKE ... 122
DELICAL NUTRA'POTE ... 123
FORTIMEL COMPACT ... 153
FORTIMEL ENERGY et FORTIMEL ENERGY MULTI FIBRE ... 152
FORTIMEL MAX ... 153
NUTRINI ENERGY ... 262
NUTRINI ENERGY MULTI FIBRE ... 262
NUTRINIDRINK MULTI FIBRE ... 262
NUTRINIDRINK SMOOTHIE ... 262
NUTRINIMAX ENERGY ... 262
NUTRINIMAX ENERGY MULTI FIBRE ... 262
NUTRISON ENERGY ... 263
NUTRISON ENERGY MULTI FIBRE ... 263
REALDIET RENAL ... 300

- Hypocalorique
NUTRINI LOW ENERGY MULTI FIBRE ... 262
NUTRISON LOW ENERGY MULTI FIBRE ... 263
NUTRISON PRE ... 263

- Isocalorique
INFATRINI avec AGPI-CL et FOS/GOS ... 198
MODULEN IBD ... 239
NUTRINI ... 262
NUTRINI MULTI FIBRE ... 262
NUTRINI PEPTISORB ... 263
NUTRINIMAX ... 262
NUTRINIMAX MULTI FIBRE ... 262
NUTRISON 1.0 ... 263
NUTRISON MULTI FIBRE ... 263

PROTÉINES
LEOX ... 218
PROTIFAR ... 296

ALIMENTS DIÉTÉTIQUES ET DE RÉGIME DE L'ENFANCE

ALIMENTATION NORMALE
• Boissons
PHYSIOLAC Petite boisson douceur - Après repas ... 282
PHYSIOLAC Petite boisson douceur - Avant coucher ... 282

• Farines diététiques, céréales et produits assimilés
BÉBÉ MANDORLE préparation de céréales à complément protéinique ... 83

• Laits de croissance
BABYBIO CROISSANCE 77
BLÉDILAIT CROISSANCE 93
BLÉDILAIT CROISSANCE + 93
BLÉDILAIT JUNIOR 94
GALLIA CALISMA CROISSANCE 162
GALLIA JUNIOR 163
GALLIAGEST CROISSANCE 164
GUIGOZ CROISSANCE 174
GUIGOZ CROISSANCE BIO 174
GUIGOZ CROISSANCE FIBRES 174
MODILAC BIO EXPERT 237
MODILAC CROISSANCE 237
MODILAC EXPERT BIO CROISSANCE 237
MODILAC EXPERT CROISSANCE 237
NÉBILIA 3 247
NESTLÉ NIDAL CROISSANCE 3 249
PHYSIOLAC 3 CROISSANCE 282
PHYSIOLAC BIO 3 CROISSANCE 282

• Laits fermentés ou avec probiotiques
GALLIA BÉBÉ EXPERT LACTOFIDIA 160
GALLIA CALISMA RELAIS 1 163
GALLIA CALISMA RELAIS 2 163
GALLIAGEST PREMIUM 1 164
GALLIAGEST PREMIUM 2 164
PICOT ACTION COLIQUES 1er âge 289
PICOT ACTION COLIQUES 2e âge 289
PICOT ACTION TRANSIT 1er âge 290
PICOT ACTION TRANSIT 2e âge 290

• Préparations à base de lait de chèvre
BABYBIO CAPREA 1 76
BABYBIO CAPREA 2 76
BABYBIO CAPREA 3 76
CAPRICARE 1er âge 98
CAPRICARE 2e âge 98
CAPRICARE 3e âge 98

• Préparations hypoallergéniques (HA)
GALLIA BÉBÉ EXPERT HA 1 159
GALLIA BÉBÉ EXPERT HA 2 159
GUIGOZ EXPERT HA 1 177
GUIGOZ EXPERT HA 2 177
PHYSIOLAC HA 282

• Préparations pour nourrisson (ex-laits 1er âge)
BABYBIO LUNEA 1 77
BABYBIO OPTIMA 1 78
BABYBIO PRIMEA 1 79
BÉBÉ MANDORLE 1er âge 82
BLÉDILAIT 1er âge 92
BLÉDILAIT PREMIUM 1 94
GALLIA CALISMA 1 161
GALLIA CALISMA RELAIS 1 163
GALLIAGEST PREMIUM 1 164
GUIGOZ 1 172
GUIGOZ 1 BIO 173
GUIGOZ EVOLIA RELAIS 1 175
GUIGOZ FORMULE ÉPAISSIE 1 178
GUIGOZ PELARGON 1 178
MODILAC BIO 1 237
MODILAC DOUCÉA 1 237
MODILAC EXPERT BIO 1 237
MODILAC EXPERT DOUCÉA 1 237
MODILAC EXPERT TRANSIT + 237
NÉBILIA 1 246
NESTLÉ NIDAL 1 248
NESTLÉ NIDAL PLUS 1 249
NOVALAC Transit + 0-6 mois 256
PHYSIOLAC BIO 1 282
PHYSIOLAC ÉQUILIBRE 1 282
PHYSIOLAC FORMULE ÉPAISSIE 1 282
PHYSIOLAC PRÉCISION 1 282

• Préparations de suite (ex-laits 2e âge)
BABYBIO LUNEA 2 77
BABYBIO OPTIMA 2 78
BABYBIO PRIMEA 2 79
BÉBÉ MANDORLE 2e âge 82
BLÉDILAIT 2e âge 92
BLÉDILAIT PREMIUM 2 94
GALLIA CALISMA 2 161
GALLIA CALISMA RELAIS 2 163
GALLIAGEST PREMIUM 2 164
GUIGOZ 2 172
GUIGOZ 2 BIO 173
GUIGOZ EVOLIA RELAIS 2 175
GUIGOZ FORMULE ÉPAISSIE 2 178
GUIGOZ PELARGON 2 178
MODILAC BIO 2 237
MODILAC DOUCÉA 2 237
MODILAC EXPERT BIO 2 237
MODILAC EXPERT DOUCÉA 2 237
MODILAC EXPERT TRANSIT + 237
NÉBILIA 2 246
NESTLÉ NIDAL 2 248
NESTLÉ NIDAL PLUS 2 249
NOVALAC Transit + 2e âge 256
PHYSIOLAC BIO 2 282
PHYSIOLAC ÉQUILIBRE 2 282
PHYSIOLAC FORMULE ÉPAISSIE 2 282
PHYSIOLAC PRÉCISION 2 282

• Probiotiques
ULTRA-BABY 332

ALIMENTATION SPÉCIFIQUE

• Alimentation en cas d'allergie aux protéines du lait de vache
ALTHÉRA 49
MODILAC EXPERT MON 1er DESSERT SANS LAIT 239
MODILAC EXPERT RIZ 1 237
MODILAC EXPERT RIZ 2 237
MODILAC EXPERT RIZ AR 1 237
MODILAC EXPERT RIZ AR 2 237
MODILAC EXPERT RIZ CROISSANCE 237
NEOCATE 247
NOVALAC Allernova 254
NOVALAC Allernova AR 255
NOVALAC AMINA 254
PEPTICATE 279
PICOT PEPTI-JUNIOR 1er âge 278
PICOT PEPTI-JUNIOR 2e âge 278
PICOT PEPTI-JUNIOR 3e âge 278

• Diarrhées

- Réalimentation en cas de diarrhées
GALLIA BÉBÉ EXPERT DIARGAL 158
GUIGOZ EXPERT AC action coliques 175
GUIGOZ EXPERT AD 176
PHYSIOLAC ÉPISODES DIARRHÉIQUES - INTOLÉRANCE AU LACTOSE 282
PICOT PEPTI-JUNIOR 1er âge 278
PICOT PEPTI-JUNIOR 2e âge 278
PICOT PEPTI-JUNIOR 3e âge 278

- Réhydratation en cas de diarrhées
ADIARIL 42
PHYSIOSALT 286
PICOLITE 288
SACOLÈNE 305
VIATOL 348
YDROVIT 358

• Malabsorption/Maldigestion
GALLIA BÉBÉ EXPERT ACTION-COLIQUES 157
MILUMEL PREMIGEST 1er âge 236
MODILAC EXPERT OÉBA 1 237
MODILAC EXPERT OÉBA 2 237
MODILAC OÉBA 1 237
MODILAC OÉBA 2 237
NOVALAC AC 0-6 mois 254
NOVALAC AC 2e âge 254
PICOT PEPTI-JUNIOR 1er âge 278
PICOT PEPTI-JUNIOR 2e âge 278
PICOT PEPTI-JUNIOR 3e âge 278

• Prématuré/Petit poids de naissance
ACIDES AMINÉS mélange spécial 232
GALLIA BÉBÉ EXPERT PRÉ-GALLIA 161
GALLIA BÉBÉ EXPERT PRÉ-GALLIA Étape 1 161
GALLIA BÉBÉ EXPERT PRÉ-GALLIA Étape 2 161
PRÉ GUIGOZ EXPERT + AGPI-CL 292
PRÉ-MODILAC EXPERT 237

• Régurgitations
BABYBIO LUNEA 1 77
BABYBIO LUNEA 2 77
BLÉDILAIT ANTI-RÉGURGITATION 1 93
BLÉDILAIT ANTI-RÉGURGITATION 2 93
BLÉDILAIT PREMIUM 1 94
BLÉDILAIT PREMIUM 2 94
GALLIA BÉBÉ EXPERT ANTI-RÉGURGITATIONS 1 158
GALLIA BÉBÉ EXPERT ANTI-RÉGURGITATIONS 2 158
GALLIA BÉBÉ EXPERT GUMILK 159
GALLIAGEST PREMIUM 1 164
GALLIAGEST PREMIUM 2 164
GUIGOZ EXPERT AR 1 176
GUIGOZ EXPERT AR 2 176
GUIGOZ FORMULE ÉPAISSIE 1 178
GUIGOZ FORMULE ÉPAISSIE 2 178
MODILAC EXPERT AR 1 237
MODILAC EXPERT AR 2 237
MODILAC EXPERT OÉBA 1 237
MODILAC EXPERT OÉBA 2 237
MODILAC EXPERT RIZ AR 1 237
MODILAC EXPERT RIZ AR 2 237
MODILAC OÉBA 1 237
MODILAC OÉBA 2 237
NESTLÉ NIDAL AR 248
NESTLÉ NIDAL PLUS 1 249
NESTLÉ NIDAL PLUS 2 249
NOVALAC AR + 0-6 mois 255
NOVALAC AR + 6-36 mois 255
NOVALAC AR 0-6 mois 255
NOVALAC AR 2e âge 255
PHYSIOLAC AR 1 282
PHYSIOLAC AR 2 282
PHYSIOLAC BIO AR 1 282
PHYSIOLAC BIO AR 2 282
PHYSIOLAC PRÉCISION AR 1 282
PHYSIOLAC PRÉCISION AR 2 282
PICOT AR 1er âge 289
PICOT AR 2e âge 289
PICOT MAGIC MIX 290

• Supplément nutritionnel au lait maternel
GALLIA BÉBÉ EXPERT FORTéma 159
GALLIA BÉBÉ EXPERT NUTRIprem 160
PRÉ GUIGOZ EXPERT Forti Pré 292
SUPPLÉTINE 317

AROMATHÉRAPIE

PURESSENTIEL Baume calmant Articulations & Muscles 297
PURESSENTIEL Patchs chauffants Articulations & Muscles 297
PURESSENTIEL Roller Articulations & Muscles 297
PURESSENTIEL Roller Maux de tête 297
PURESSENTIEL Sirop Gorge 297
PURESSENTIEL Spray Gorge 297
PURESSENTIEL Spray nasal hypertonique 297
PURESSENTIEL Spray Sommeil & Détente 297
VIVALESSENCE 356

BANDES

BANDES ADHÉSIVES/SPARADRAPS
ADHEBAN PLUS 3M 42
BLENDERM 3M sparadrap 95
CURAFIX H sparadrap multi-extensible 116
DURAPORE 3M sparadrap 134
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques (EUCERIN) 137
ELASTOPLAST RIGID STRAP (EUCERIN) 137
EXTENSA PLUS bande adhésive 146
EXTENSOPLAST bande adhésive 146
HYPAFIX 193
HYPAFIX transparent 193
LEUKOPOR sparadrap 219
MEDIPORE 3M sparadrap 229
MEFIX sparadrap 231
MICROPORE 3M sparadrap 236
MICROPORE SILICONE 3M sparadrap 236
OMNIFIX ELASTIC bande adhésive 269
SUPRASORB F film de polyuréthane 318
TEGADERM 3M pansement 327
TENSOPLAST bande adhésive élastique 329
TRANSPORE 3M sparadrap 331
URGODERM sparadrap 335
VEINOPRESS A2 bande adhésive acrylique 344
VEINOPRESS A3 et A4 bandes adhésives à l'oxyde de zinc 344
VELPEAU STRAPP bande de compression adhésive élastique 345

BANDES ÉLASTIQUES DE CONTENTION
BIFLEX + bandes élastiques étalonnées 86
BIFLEX U bande élastique de compression 86
COHEBAN 3M bande de contention élastique cohésive 112
CO-PLUS bande cohésive de contention 114
CO-PLUS sans latex, bande cohésive de contention 114
DUPRAFLEX bandes de compression 134
ELASTOPLAST bandes cohésives (EUCERIN) 137
IDEALFLEX ELASTIC FORTE bande élastique de contention 196
IDEALFLEX ELASTIC LÉGÈRE bande élastique de contention 196
LASTOPRESS bande cohésive de contention 217
MEDICA 315 bande anti-œdème 228
NYLEXOGRIP bande élastique de contention 264
PÜTTERFLEX bande de compression 299
TENSOPLUS bande cohésive de contention 329
VAROLAST 343
VEINOPRESS B2 bandes amovibles bi-sens 345
VEINOPRESS C bande cohésive de contention 345
VELPEAU PRESS bande de compression cohésive 345
VELPEAU VEINE PLUS sans latex 345

BRÛLURES SUPERFICIELLES

(Voir aussi SOLAIRES/Après-soleil, coups de soleil)

FLAMIGEL 149
TÉGAROME peau agressée 328

BUCCODENTAIRE

(Voir aussi DIVERS ACCESSOIRES/Brosses à dents)

BAINS DE BOUCHE ET SOLUTIONS DENTAIRES
AFTAMED Bain de bouche 42
ALODONT CARE Fraîcheur 48
ALODONT CARE Protection gencives 48
ARTHRODONT bain de bouche 55
EludrilCARE 139

GUM ActiVital bain de bouche 179
GUM AftaClear bain de bouche 179
GUM Gingidex 179
GUM HaliControl bain de bouche 179
GUM HYDRAL bain de bouche 180
GUM ORIGINAL WHITE bain de bouche 180
GUM Ortho bain de bouche 180
GUM SENSIVITAL bain de bouche 180
HYALUGEL 187

DENTIFRICES

• Blanchissants et anti-taches

ELGYDIUM Blancheur 138
ELGYDIUM Brillance et soin 138
GUM ORIGINAL WHITE pâte dentifrice 180

• Bouche sèche

GUM HYDRAL dentifrice 180

• Enfants

ELGYDIUM Protection caries Junior 7-12 ans 139
ELGYDIUM Protection caries Kids 2-6 ans 138

• Gencives et dents sensibles

ARTHRODONT PROTECT 55
ELGYDIUM Dents sensibles 138
GUM Gingidex 179
GUM Ortho gel dentifrice 180
GUM PAROEX gel dentifrice 180
GUM SENSIVITAL pâte dentifrice 180

• Halitose

GUM HaliControl gel dentifrice 179

• Prévention générale

ELGYDIUM Protection caries 138
GUM ActiVital Gel dentifrice 179

GELS ET SPRAYS GINGIVAUX ET BUCCAUX

AFTAMED Gel 42
AFTAMED Gel Junior 42
AFTAMED Shield 42
AFTAMED Spray 42
ELGYDIUM CLINIC Sensileave 138
ELUGEL gel buccal 139
episil 140
GINGIVAL-PRO-TECH Cyclotelia baume 168
GINGIVAL-PRO-TECH Dictyolone baume 168
GINGIVAL-PRO-TECH DNA-PKASE Inhibat baume 168
GINGIVAL-PRO-TECH Milactif baume 168
GUM AftaClear gel 179
GUM AftaClear spray 179
HYALUGEL 187
HYALUGEL Ado 188
PANSORAL Repair 276
PARODIUM 277
URGO filmogel aphtes et petites plaies buccales 333

HALITOSE

ALIBI Pocket 46
ALIBI Spray 46
GUM HaliControl bain de bouche 179
GUM HaliControl gel dentifrice 179
GUM HaliControl pastilles à sucer 179

POUSSÉE DENTAIRE

HYALUGEL 1res dents 188
PANSORAL Premières Dents 276

SÉCHERESSE BUCCALE

AEQUASYAL spray buccal 42
DRY MOUTH Gel-GC 128
ELGYDIUM CLINIC Xeroleave 138
GUM HYDRAL bain de bouche 180
GUM HYDRAL gel humectant 180
GUM HYDRAL spray humectant 180

CATAPLASMES, RÉVULSIFS

AUTOPLASME VAILLANT 58
SINAPISME RIGOLLOT 312

CHEVEUX

ANTICHUTES

ANAPHASE+ shampooing (DUCRAY) 129
ANAPHASE+ soin après-shampooing (DUCRAY) 129
ANTI-CHUTE ANP 2+ (ÉCRINAL) 136
CREASTIM lotion antichute (DUCRAY) 129
CYSTIPHANE lotion anti-chute (BAILLEUL) 80
CYSTIPHANE shampoing anti-chute (BAILLEUL) 80
DENSI-SOLUTIONS Baume, Concentré (VICHY DERCOS) 349
DENSI-SOLUTIONS Shampooing (VICHY DERCOS) 349
GEL RUBÉFIANT (DUCRAY) 129
NEOPTIDE FEMMES lotion antichute (DUCRAY) 129
NEOPTIDE HOMMES lotion antichute (DUCRAY) 129
OEMINE Cap 266
SHAMPOOING Énergisant (VICHY DERCOS) 349
SHAMPOOING NEOGENIC (VICHY DERCOS) 349
TRAITEMENT Anti-chute Femme AMINEXIL Clinical 5 (VICHY DERCOS) 349
TRAITEMENT Anti-chute Homme AMINEXIL Clinical 5 (VICHY DERCOS) 349
TRAITEMENT NEOGENIC (VICHY DERCOS) 349

ANTIPOUX/LENTES

ÉCRINAL LOTION ANTI-POUX 136
ÉCRINAL POUX 136
PARASIDOSE soin traitant 277

SHAMPOOINGS

• Antipelliculaires/États squameux

CYSTIPHANE shampoing antipelliculaire intensif DS (BAILLEUL) 80
CYSTIPHANE shampoing antipelliculaire normalisant S (BAILLEUL) 80
ÉLUTION shampooing (DUCRAY) 129
I-SOFT Shampooing anti-pelliculaire 199
KELUAL DS shampooing traitant (DUCRAY) 129
KERIUM DS Shampooing-cure (LA ROCHE-POSAY) 204
KERIUM SHAMPOOING-CRÈME Antipelliculaire cheveux secs (LA ROCHE-POSAY) 204
KERIUM SHAMPOOING-GEL Antipelliculaire cheveux gras (LA ROCHE-POSAY) 204
KERTYOL P.S.O. shampooing (DUCRAY) 129
LITHIODS 221
MICRO PEEL Shampooing (VICHY DERCOS) 349
NODÉ DS+ shampooing crème (BIODERMA) 86
NODÉ K shampooing (BIODERMA) 86
NODÉ P (BIODERMA) 86
NOVOPHANE DS shampooing 257
NOVOPHANE K shampooing 257
OEMINE Psoriacalm 266
PSORIANE SHAMPOOING intensif 297
PSORIANE SHAMPOOING quotidien 297
SEBODIANE DS Shampooing anti-pelliculaire 308
SHAMPOOINGS Anti-pelliculaires (VICHY DERCOS) 349

• Cheveux gras

ARGÉAL shampooing (DUCRAY) 129
SABAL shampooing (DUCRAY) 129
SHAMPOOING Sébo-correcteur (VICHY DERCOS) 349
SHAMPOOING Ultra-apaisant (VICHY DERCOS) 349

• Cheveux secs

NUTRICÉRAT shampooing (DUCRAY) 129
SHAMPOOING FORTIFIANT ANP 2+ (ÉCRINAL) 136
SHAMPOOING Nutri-réparateur (VICHY DERCOS) 349
SHAMPOOING Ultra-apaisant (VICHY DERCOS) 349

• Usage fréquent, relais shampooing traitant

CRÈME LAVANTE Ultra-apaisante couleur (VICHY DERCOS) 349
EXTRA-DOUX shampooing usage fréquent (DUCRAY) 129
KERIUM DOUX EXTRÊME Shampooing-gel (LA ROCHE-POSAY) 204
NODÉ A (BIODERMA) 86
NODÉ fluide (BIODERMA) 86
NOVOPHANE SHAMPOOING ÉNERGISANT 257
OEMINE Cap 266
PHYSIOGEL BASE LAVANTE (STIEFEL) 316
SECURE NODÉ CHT (BIODERMA) 86
SENSINOL shampooing (DUCRAY) 129
SHAMPOOING Minéral doux (VICHY DERCOS) 349
SHAMPOOING ULTRA-DOUX (ÉCRINAL) 136

SOINS CAPILLAIRES

• Antipelliculaires/États squameux

CYSTIPHANE lotion antipelliculaire (BAILLEUL) 80
ÉLUTION soin après-shampooing (DUCRAY) 129
EUCERIN URÉE SHAMPOOING 142
EUCERIN URÉE SOIN CUIR CHEVELU 142
MYCOGEL 243
NODÉ K concentré (BIODERMA) 86

• Cheveux secs

APRÈS-SHAMPOOING Nutri-réparateur (VICHY DERCOS) 349
BAUME APRÈS-SHAMPOOING ANP 2+ (ÉCRINAL) 136
LOTION FORTIFIANTE ANP 2+ (ÉCRINAL) 136
NUTRICÉRAT masque ultranutritif (DUCRAY) 129

• Autres types de cheveux

NODÉ A (BIODERMA) 86
SENSINOL sérum (DUCRAY) 129

CICATRISATION

ADJUVANTS

CICATRIDINE crème 105
DUO RÉPARATION 134
KITO-KIT 203

GEL ET PLAQUE DE SILICONE

KELO-COTE gel de silicone 202
KELO-COTE spray gel de silicone 202
KELO-COTE UV gel de silicone 202

PANSEMENTS SILICONÉS

MEPIFORM 233

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

CIRCULATION ET CŒUR

• Circulation veineuse

ACTIV'JAMBES 36
ANASTASE 50
APHLOINE P 51
GRANIONS VEINOMIX 171
VEINOFLUX 344
VEINO'GUARD 344

• Cœur et artères

ANDROLISTICA 50
ARKOGÉLULES LEVURE DE RIZ ROUGE 53
ARMOLIPID PLUS 55
CHOLEREGUL FORT 103
EXPURYL 146
LIFASIN 60 220
LIPIDREGUL Oméga 3 220
MIX-ALPHA 3 237
MOLVAL 240
MOLVAL FORT 240
NORMACARDIO 253
OEMINE Colestrol 266
OMÉGA QUINOL 269
OMÉGACOEUR 269
SELOMEGA 3 97
TEMPEROL FORT 329
VEGECARDINE 343
VIT'ALLIUM CV 354
ZELTRIN 359

DÉFENSE ET PROTECTION

• Anti-radicaux libres

ANTI-OXYDANT 200 51
ANTI-OXYDANT F4 51
BRYSSIDINE 97
CLEDIST 106
CONCEPTIO Endolib 112
GLYCONTROL 169
LÉRO DNV 218
OMÉGA QUINOL 269
OXELIO 275
OXELIO A CROQUER 275
OXYREGUL 276
PROSELEM 295
TELOMERYS 328
ULTRASELEM 333
VITIX comprimé 356

• Résistance et défense de l'organisme

BIOCITRUS 400 Oemine 266
BIOCITRUS 1200 Oemine 266
BION 3 DÉFENSE Adulte 91
BION 3 DÉFENSE Junior 91
BION 3 SENIOR 92
BRYSSIDINE 97
CURCUMÉGA 116
DOLUPÉRINE 127
ERGY D (NUTERGIA) 259
GANODERMAX 165
GRANIONS RENFORSTIM 171
IMGALT 196
IMMUNOSTIM Défenses de l'organisme 196
IMUNIVAIR 197
LÉRO PRÉMUNIL 218
NEOGIL 247
NORMALITE 1000 253
NUTRAEXPERT PROTECT M 261
PEDIAKID IMMUNO-FORT 278
PERMAFLORE 279
PRÉSERVATION 293
RESISTIM 301
ULTRA VEGAN D3 333
VITACUIVRE 354

ÉQUILIBRE ET BIEN-ÊTRE

• Anti-stress/Sommeil

ARKORELAX SOMMEIL 53
AUDISTIM 58
CALMOSINE Sommeil Bio 98
CHRONOBIANE IMMÉDIAT 104
CHRONOBIANE LP 104
CHRONOBIANE MÉLATONINE 104
CHRONODORM 104
CYCLOSOMNIA 116
DORZEN 128
D-STRESS 128
D-STRESS BOOSTER 128
DYSTOLISE 135
ENERGY STRESS 139
ERGYSTRESS Activ 259
ERGYSTRESS Sommeil 259
EUPHYTOSENUIT 145
FIBROMYALGINE 149
FIBROMYALGINE FORTE 149

GRANIONS SOMDOR + ... 171
HYPERKID 193
LÉRO DNV 218
MAGNÉVIE jour & nuit 224
MELATONIGHT SPRAY (INELDEA) 197
MELISSA RÊVE 232
NEURADAPT 250
NEUROVITOL 251
NICORELAY 252
NORMALITE SOMMEIL 253
NOVANUIT 256
NUIZZ SOMMEIL 259
PANXEOL 277
SEROXYL 310
SOMNIKID 314
SOMNIL (INELDEA) 197
THALAMAG Jour-Nuit 329

• Apport en magnésium
DELBIASE comprimé 118
ERGYMAG (NUTERGIA) 259
FORMAG 151
MAGALITE 223
MAGNEREGUL 224
MAGNÉSIUM 300+ 224
MAGNÉSIUM UPSA Action Continue 224
MAGZEN 225
SUPRADYN MAGNÉSIA 318
THALAMAG équilibre 329
THALAMAG fer B9 329
ULTRA D-SIUM 333

• Equilibre émotionnel
ANXIOZEN 51
DOPAZIUM 127
ERGYSTRESS Seren 259
GRANIONS RESTOR 171
OEMINE Vitamines, oligoéléments, nutraceutique, compléments familiaux 266
PHYTOZAC 288
SAFRALITE 306
SAPHREN 306
ZENYTUD 360

FEMME
• Femme mature
GONAXINE 170
INVERSION femme 199
OLIGOBS M 267

• Grossesse et allaitement
CALMOSINE Allaitement 98
CONCEPTIO Grossesse 112
ERGYNATAL (NUTERGIA) 259
FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN 147
FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN + DHA 147
FOLIO 151
GALACTOGIL lactation 157
GESTARELLE G 167
GESTARELLE G3 167
GYNÉFAM ALLAITEMENT 181
GYNÉFAM ORO 181
GYNÉFAM PLUS et GYNÉFAM PLUS XL 181
GYNOSEA 183
NORMALITE 1000 GROSSESSE 253
OLIGOBS ALLAITEMENT 267
OLIGOBS GROSSESSE 267
OLIGOBS GROSSESSE Fer 267
OLIGOBS GROSSESSE oméga-3 267
OVOCYPLUS 275
SÉRÉNITÉ GROSSESSE 310
VINALAC 352

• Ménopause
BÉTALANE 84
BIOPAUSE 92
CLIMÉAL 107
GONAXINE 300 170
GYDRELLE Phyto et Phyto Fort 180
ISIOPAUSE 199
KOTOR MENO 45 203
MÉNOCIA 12/12 233
MENOLISTICA 233
SÉRÉLYS comprimé 309
SÉRÉLYS OSTÉO 310
TAÏDO Ménoa 327

• Péri et pré-conception
CONCEPTIO Femme 112
ERGYNATAL (NUTERGIA) 259
FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN 147
FOLIO 151
GYNÉFAM PLUS et GYNÉFAM PLUS XL 181
OLIGOBS Procréa.F 267
OVOCYPLUS 275
SÉRÉNITÉ GROSSESSE 310
VINALAC 352

• Prémenstruel
CYCLONORME PLUS 116
FÉMICALM 147
OSMONAGRE 500 273
PHYTOCYCLAN 287
SÉRÉLYS comprimé 309
SÉRÉLYS SPM CONFORT 310
SPM 600 315

HOMME
ANDROLISTICA 50
CONCEPTIO Homme 112
FERTIMAX 2 148
GONAXINE 170
GRANIONS PROSTATE 171
MANOLIS 225
OLIGOBS Procréa.M 267
PROSTAL 296
ProstaSécura 296
SÉRÉLYS HOMME 310

MINCEUR
• Anti-graisse, anti-sucre
GLYCONTROL 169
GLYCOREGUL 169
PIMENT BRULEUR CHILI BURN 291
TAVMET 327
ZUCCARIN MAX 360
ZUCCARIN MAX EXTRA FORT 360

• Draineurs
DÉTOXIREGUL 125
DRAINURYL concentré liquide 128
EXPURYL 146
YOUDRAINE 359

MUSCLES
ACM 20 35
CICATENDON gélules 105
DÉCRAMP comprimé 118
DYSBIA 135
GRANIONS DÉCONTRACTANT MUSCULAIRE 171
ULTRA D-SIUM 333

OS ET ARTICULATIONS
• Articulations
AINAT Douleurs 43
ARTHROFON 55
ARTIREGUL 56
ARTROBIOL PLUS (INELDEA) 197
BOSEPHYCA 96
CARTIDOL 99
CHONDRO-AID ARKOFLEX Expert 103
CHONDRO-AID ARKOFLEX Fort 103
CHONDRODOL 103
CHONDROSTÉO+ 103
CICATENDON gélules 105
CUIVRAMINE 115
CURCUMÉGA 116
FLEXOFYTOL 150
GLUCARTHROZ 750 97
GOVital CHONDROFLEX 171
KINÉSAMINE 203
KOTOR ARTICULATIONS 203
SILIBIOL (INELDEA) 197
VEGEDOL 343

• Croissance et minéralisation
BI-OSTÉO 84
BI-OSTÉO Densité 84
CHONDRODOL 103
CODIFLEX 112
KINESAFORT 203
LACTIBIANE ENFANT 216
LÉRO RHU 218
NAT'OS 246
NUTROS 264
OSTEOcalm 275
PHYTOCARTILAGE 286
SILICIO 311
SILICIO Chondroïtine et Glucosamine 311
SILICIO Concentré 311
SILINOVE 312
ULTRA D-SIUM 333
ULTRA VEGAN D3 333

PEAU, CHEVEUX ET ONGLES
• Bronzage
OMÉGALINE SOLAIRE 269
SKIN CARE HÂLE PARFAIT 313

• Cheveux, ongles
ALPHARÉGUL FEMME 49
ALPHARÉGUL HOMME 49
ANACAPS PROGRESSIV (DUCRAY) 50
ANACAPS REACTIV (DUCRAY) 50
CYSTIPHANE BIORGA 117
ECOPHANE 135
FORCAPIL Hair Activ 151
HAIR VOLUME 184
NOVOPHANE 257
OEMINE Cap 266
ONGLES CHEVEUX (ÉCRINAL) 136
SILETTUM 311
SILICIO 311
SILINOVE 312
TRICHOBIOL cheveux et ongles 331

• Peau
ACNIRÉGUL 35
ARRÊBUM 55
EXFOLIAC AC intégral 145
IALUGEN ADVANCE capsules anti-âge 193
OSMONAGRE 500 273
P.S.O. 1000 Oemine 296
P.S.O. Oemine 296
PHOTODERM BRONZ Oral (BIODERMA) 86
RÉGÉDERM 301
SILIBIOL (INELDEA) 197
SILICIO 311
SKIN CARE CELLUFIT ACTION 313
SKIN CARE COLLAGÈNE LISSEUR 313
SKIN CARE PIGMENT CLAIR 313

SPHÈRE OCULAIRE
BLUE BERRY 96
CORVITEC 114
DIFRAVISION Anti-vieillissement oculaire 126
HYDROFTA 191
MACULA-1 STEP 223
MaculA-Z 223
Macula-Z Oro 223
NATUROPHTA MACULA 246
NUTRILARM capsules 261
NUTROF TOTAL 263
OFTAMAC + ... 266
PRESERVISION 3 293
SUVÉAL DUO 319
VISIOPREV 353
VISIOPREV DUO 353
VITALUX PLUS OMÉGA 354

SPHÈRE ORL/BUCCODENTAIRE
AUDISTIM 58
CIMIZEN 106
OLIOSEPTIL NEZ-GORGE 269
OLIOSEPTIL SIROP GORGE-LARYNX 269
OLIOSEPTIL SPRAY GORGE-LARYNX 269
PHYSIOMER Mal de gorge 284
PHYTOXIL Pastilles gorge 287
RESISTIM 301
ULTRA D-SIUM 333

SUPPLÉMENTATION EN OLIGOÉLÉMENTS
ACTYFERIL 37
GRANIONS DE CHROME 200 171
MARINOL 227
OLIGOBIANE Fe-Cu 267
OLiGOMAX Chrome (NUTERGIA) 259
OLiGOMAX Fer (NUTERGIA) 259
OLiGOMAX Manganèse-Cuivre (NUTERGIA) 259
OLiGOMAX Zinc (NUTERGIA) 259
OLIGOPHYTUM gamme 268
OLIGOSOL Nutrition CHROME 25 µg/2 ml 268
OLIGOSOL Nutrition CHROME 100 µg/2 ml 268
OLIGOSOL Nutrition IODE 100 µg/2 ml 269
RAPHANUS S. POTIER BIOLOGIQUE 300

SYSTÈME DIGESTIF
ACTIV'FOIE 36
ARKOLEVURE 53
BABY-FLORE 79
BIOGAIA 90
BIOLACTYL lyophilisé 91
BOUILLET enzyme lactase 96
CALMOSINE Digestion Bio 98
CURCUMÉGA 116
DÉTOXIREGUL 125
DIDA 126
ERGYDESMODIUM (NUTERGIA) 259
ERGYEPUR (NUTERGIA) 259
ERGYPHILUS Confort (NUTERGIA) 259
ERGYPROTECT Confort (NUTERGIA) 259
EVACRINE 145
EXPURYL 146
GASTRO GEL 165
GASTRO GEL Femme enceinte 165
GLUTAFORM 169
HEPASTIM 184
LACTOLÉRANCE 1DAY 217
LACTOLÉRANCE 4500 217
MAXI-FLORE 228
NORMAFILUS 253

OEMINE Vitamines, oligoéléments, nutraceutique, compléments familiaux ... 266
PERMÉAEXPERT ... 279
PROPARGILE ... 294
RELAXCOL ... 301
STOMARGIL ... 316
TRANSALGIC ... 97
TRANSIPHYT ... 330
TRANSITREGUL ... 331
TRIPHIDUS 15 MILLIARDS ... 331
VEGETRANSIT ... 343
VISCOX ... 353

SYSTÈME NERVEUX
ARKOGÉLULES GRIFFONIA ... 53
BPREV ... 96
CERVEAU CLAIR ... 102
GINKOR MÉMO ... 168
ILLUMINA ... 196
MC2 ... 228
MEMOEXPERT ... 232
NEURO 20-50 ... 250
NEURO 50+ ... 250
NEUROVITOL ... 251
OMÉGACOEUR ... 269
TONE ... 330

SYSTÈME URINAIRE
CYS-CONTROL ... 117
CYS-CONTROL Flash ... 117
CYS-CONTROL Fort ... 117
CYSTOP ... 97
FEMINABIANE CBU Flash ... 148
PRÉCYST ... 292
URELL ... 333
V-CYST ... 343

TONIQUES
• **Toniques généraux**
ALVITYL Vitalité comprimé à avaler ... 49
ALVITYL Vitalité comprimé à croquer ... 49
ALVITYL Vitalité solution buvable ... 49
ARKOVITAL PUR'ENERGIE EXPERT ... 54
ARKOVITAL PUR'ENERGIE MULTIVITAMINES ... 54
AZINC FORME ET VITALITÉ gélules ... 76
BEROCCABOOST ... 83
BEROCCANGO ... 84
BEROCCAPEPS ... 84
BEROCCASPORT ... 84
BIOCÉBÉ (NUTERGIA) ... 259
BION 3 ENERGIE CONTINUE ... 91
BION 3 EQUILIBRE ... 91
BRYSSIDINE ... 97
D-STRESS ... 128
D-STRESS BOOSTER ... 128
ERGYBIOL (NUTERGIA) ... 259
FIBROMYALGINE ... 149
FIBROMYALGINE FORTE ... 149
ISOXAN 50+ ... 200
ISOXAN ACTIFLASH ... 199
ISOXAN ADULTE ... 200
ISOXAN ENDURANCE ... 200
ISOXAN FORCE ... 200
ISOXAN PRO boisson active ... 200
LÉRO BASE ... 218
LIFINOV ... 220
MAG BOOST ... 224
MAGNÉVIE B6 EXPRESS ... 224
MAGNÉVIE jour & nuit ... 224
MAGNÉVIE STRESS RESIST ... 225
MEMOZAN ... 233
MERITENE FORCE et TONUS ... 235
NORMALITE 1000 ... 253
OEMINE Vitamines, oligoéléments, nutraceutique, compléments familiaux ... 266
PHARMATON CAPSERGY ... 280
PHARMATON EFFERGY ... 280
PREVENTUS (YALACTA) ... 358
RISTABIL ... 304
SUPRADYN BOOST ... 317
SUPRADYN INTENSIA ... 317
SUPRADYN RECHARGE 50 + ... 318
SURFORTAN S ... 319
THÉRALICA FATIGUE (FA) ... 330
TONIMAX ... 330
VISENTIEL (ex-NUTRI-VITAL) ... 353

• **Toniques juniors**
ALVITYL Petit Boost ... 49
ALVITYL Vitalité comprimé à avaler ... 49
ALVITYL Vitalité comprimé à croquer ... 49
ALVITYL Vitalité solution buvable ... 49
HYPERKID ... 193
ISOXAN JUNIOR ... 200
RISTABIL ... 304

AUTRES
ACTYFILUS ... 37
ALFLOREX ... 45
ALGIFLEX ... 45
ALPHA LARM ... 49
APISERUM FORT ... 51
ARKOVITAL ACÉROLA 1000 ... 53
AZINC ÉNERGIE MAX ... 76
BACILAC BIFIDO ... 80
BIFIBABY ... 86
BIOENTÉRINE ... 90
CICOLINE ... 106
CYCLOTELIA ... 116
CYSTERA Premium ... 117
DICTYOLONE 500 ... 125
DIOMEGA ... 127
DIOPTEC ... 127
DNA-PKASE Inhibat ... 127
DONACLIM ... 127
DONALIS ... 127
DUAB ... 129
ECZEBIOPHILUS ... 136
EFFI ONAGRE 600 ... 137
ELTEANS ... 139
ERGYPHILUS Enfants (NUTERGIA) ... 259
ERGYPHILUS Intima (NUTERGIA) ... 259
ERGYPHILUS Plus (NUTERGIA) ... 259
FEMIBION FLORE INTIME ... 147
FEMINABIANE CBU ... 148
FLEX-TONIC ... 150
GAMETIX F ... 165
GAMETIX M ... 165
GRANIONS PROBIO'VIT FLORE ... 171
GYNDELTA ... 180
GYNDELTA PRIM ... 181
HERICIMAX ... 184
HEXAPORINE ... 185
INOFOLIC ... 198
LACTIBIANE ATB ... 216
LACTIBIANE CND ... 216
LACTIBIANE IKI ... 217
LACTIBIANE RÉFÉRENCE ... 217
LACTIBIANE TOLÉRANCE ... 217
LACTICHOC ... 217
LITHOS ... 221
LITHOSOLV ... 221
MEGABASE ... 231
MEMOPTIC ... 233
MILACTIF 200 ... 236
NAUSÉFLASH ... 246
NORESUN UV INTEGRAL ... 253
NUIZZ RONFLEMENT ... 259
NurAiD II MLC 901 ... 259
NUTRAEXPERT LIPO HCA ... 261
OEMINE Alcoolatures H.A.T.M. ... 266
OEMINE Krill NKO ... 266
OEMINE Vitamines, oligoéléments, nutraceutique, compléments familiaux ... 266
OMÉGALINE ... 269
OROGYN ... 273
PAPAINE TROUETTE-PERRET ... 277
PHYSIONORM Baby ... 285
PHYSIONORM Cranberry ... 285
PHYSIONORM Daily ... 285
PHYSIONORM Plus ... 285
PHYSIONORM Resflore ... 285
PHYTOSTANDARD DE RHODIOLE et SAFRAN ... 287
PHYTOSTANDARD D'ESCHSCHOLTZIA et de VALÉRIANE ... 287
PROBIOREGUL + ... 293
PROBIOREGUL KIDS ... 294
PURESSENTIEL Spray Gorge ... 297
SECURIL (YALACTA) ... 358
SHII-TA-KER HOLISTICA ... 310
SMEBIOCTA-LP229V ... 313
SODILEN ... 313
STABILIUM 200 (YALACTA) ... 358
SUPRAFLOR gélules ... 318
SUVÉAL ALLAITEMENT ... 319
SUVÉAL ANTIOXYDANT ... 319
SUVÉAL CAPILLAIRE ... 319
SUVÉAL GROSSESSE ... 319
SUVÉAL GROSSESSE FER ... 319
SUVÉAL M (MATURITÉ) ... 319
SUVÉAL SICCA ... 319
SYMBIOSYS CYSTALIA ... 324
SYMBIOSYS DEFENCIA adulte ... 324
SYMBIOSYS DEFENCIA enfant ... 324
TRIOPTEC ... 331
UBIQUIBIOL ... 332
URELL FLASH ... 333
VITRECOR ... 356

CONTRACEPTION

CONTRACEPTION INTRA-UTÉRINE NON HORMONALE (DIU ET KITS DE POSE)
7 MED 380 NSHA ... 30
7 MED 380 NSTA ... 30
7 MED 380 TSHA ... 31
7 MED 380 TSTA ... 31
7 MED 380 USHA ... 32
7 MED 380 USTA ... 32
7 MED ML 375 ... 33
ANCORA Stérilets ... 145
COPPER Stérilets ... 145
GYNELLE 375 dispositif intra-utérin ... 182
MONA LISA ... 240
NOVAPLUS Stérilets ... 145
NT 380 Standard et NT 380 Short ... 258
SETHYGYN Sets de pose ... 145
SETHYGYN Stérilets et sets de pose ... 145
UT 380 Standard et UT 380 Short ... 341

DIAPHRAGMES
CAYA ... 100
CAYAGEL ... 100

CORPS

HYGIÈNE CORPORELLE
• **Déodorants, antitranspirants**
DÉODORANT ANTI-TRANSPIRANT (NOBACTER) ... 252
DÉODORANT peaux sensibles (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H Aérosol (LA ROCHE-POSAY) ... 204
DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H Bille (LA ROCHE-POSAY) ... 204
DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H Stick (LA ROCHE-POSAY) ... 204
DÉODORANT transpiration excessive (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
DÉODORANT transpiration intense (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
DÉODORANT transpiration modérée (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
SOIN DÉODORANT RÉGULATEUR (AVÈNE) ... 58
DÉODORANT-SOIN 24 H Crème (LA ROCHE-POSAY) ... 204
SPIRIAL DÉODORANT ANTITRANSPIRANT crème (SVR) ... 320
SPIRIAL DÉODORANT ANTITRANSPIRANT roll'on (SVR) ... 320
SPIRIAL DÉODORANT ANTITRANSPIRANT spray (SVR) ... 320
SPIRIAL DÉODORANT ANTITRANSPIRANT VÉGÉTAL roll'on (SVR) ... 320
SPIRIAL EXTRÊME Détranspirant intensif (SVR) ... 320

• **Savons, pains, lotions, bains et lavants dermatologiques**
- ***Peaux grasses et/ou à tendance acnéique***
EXFOLIAC gel moussant ... 145
KERACNYL gel moussant (DUCRAY) ... 129
NEOLISS 25 LOTION ... 248
SÉBIUM gel moussant (BIODERMA) ... 86
- ***Peaux irritées***
CICABIAFINE crème douche ... 104
DERMALIBOUR+ gel moussant (A-DERMA) ... 38
LINIBIO liniment ... 266
LIPIKAR Huile lavante (LA ROCHE-POSAY) ... 204
PAIN DERMATOLOGIQUE (A-DERMA soins originels) ... 38
PRURICED gel (URIAGE) ... 338
SOIN LAVANT (CODEXIAL) ... 111
- ***Peaux normales ou mixtes/Tous types de peaux***
AQUAREVA huile nutritive ... 52
CERAVE Crème lavante hydratante ... 101
CERAVE Gel nettoyant moussant ... 101
CERAVE Pain hydratant surgras ... 101
SAUGELLA Homme ... 307
XERODIANE AP+ Huile nettoyante ... 358
- ***Peaux sèches ou atopiques***
ATODERM Huile de douche (BIODERMA) ... 86
ATODERM Intensive gel moussant (BIODERMA) ... 86
BARIÉDERM CICA-Gel nettoyant (URIAGE) ... 338
CEBELIA savon douceur ... 100
CICABIAFINE crème douche ... 104
COLD CREAM gel nettoyant surgras (AVÈNE) ... 58
DERMO-U.H.T. Crème lavante surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Gel lavant surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Huile lavante surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Pain surgras ... 124
ECZEBIO ... 136
EUCERIN ATOPICONTROL huile de bain ... 142
EUCERIN pH5 HUILE DE DOUCHE ... 143
EUCERIN URÉE GEL NETTOYANT ... 142
EXOMEGA gel lavant 2 en 1 (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA gel moussant émollient (A-DERMA) ... 38

EXOMEGA huile nettoyante (A-DERMA) ... 38
GEL DOUCHE HYDRA-PROTECTEUR (A-DERMA soins originels) ... 38
GEL DOUCHE SURGRAS (A-DERMA soins originels) ... 38
ICTYANE crème lavante anti-dessèchement (DUCRAY) ... 129
ICTYANE pain dermatologique surgras (DUCRAY) ... 129
LIPIKAR Huile lavante (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR Pain surgras (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR SURGRAS (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR Syndet AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 204
PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS (CODEXIAL) ... 111
PAIN SURGRAS (A-DERMA soins originels) ... 38
PSORIANE GEL nettoyant apaisant ... 297
SENSINOL huile lavante (DUCRAY) ... 129
SOIN LAVANT (CODEXIAL) ... 111
SOIN LAVANT ultra-hydratant (SAFORELLE) ... 305
TOPIALYSE HUILE LAVANTE (SVR) ... 320
TRIXÉRA NUTRITION Nettoyant (AVÈNE) ... 58
XERACALM A.D huile (AVÈNE) ... 58
XERODIANE AP+ Huile nettoyante ... 358
XERODIANE AP+ Surgras liquide doux ... 358
XERODIANE Crème lavante anti-dessèchement ... 358

- *Peaux sensibles ou intolérantes*

APAISAC émulsion nettoyante (BAILLEUL) ... 80
BODY GEL DOUCHE (AVÈNE) ... 58
BODY GOMMAGE (AVÈNE) ... 58
COLD CREAM gel nettoyant surgras (AVÈNE) ... 58
COLD CREAM pain surgras (AVÈNE) ... 58
DERM HYDRALIN solution au glycocolle ... 124
EUCERIN pH5 HUILE DE DOUCHE ... 143
LIPIKAR Gel lavant (LA ROCHE-POSAY) ... 204
MOUSSE LAVANTE ultradouce (SAFORELLE) ... 305
PAIN DERMATOLOGIQUE (A-DERMA soins originels) ... 38
PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS (CODEXIAL) ... 111
PAIN PEAUX INTOLÉRANTES (AVÈNE) ... 58
PAIN SURGRAS (SAFORELLE) ... 305
PHYSIOGEL BASE LAVANTE (STIEFEL) ... 316
SAFORELLE MISS ... 305
SAUGELLA Dermoliquide ... 307
SAUGELLA Pain Dermoliquide ... 307
SOIN LAVANT (CODEXIAL) ... 111
SOIN LAVANT doux (SAFORELLE) ... 305
TRIXÉRA NUTRITION Nettoyant (AVÈNE) ... 58

- *Peaux squameuses*

CRÉALINE DS+ gel nettoyant (BIODERMA) ... 86
KERTYOL P.S.O. crème (DUCRAY) ... 129
MYCOGEL ... 243
OEMINE Psoriacalm ... 266

SOINS CORPORELS

• **Amincissants**

CELLUDESTOCK Sérum flash (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
CELLUDESTOCK Soin amincissant (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
OEMINE Svelte ... 266

• **Antirugosités**

KERAPIL soin dermorégulateur ... 202

• **Confort féminin**

OEMINE Vitex ... 266

• **Coups, bosses**

CEBELIA baume LCE ... 100
CICABIO ARNICA+ (BIODERMA) ... 86
KOO petits traumatismes (AKILEÏNE) ... 43
PHLEBOGEL ... 281

• **Démangeaisons, piqûres d'insectes**

ATOPICLAIR ... 57
CEBELIA lait apaisant corps ... 100
CYTOLNAT CENTELLA ... 118
DELBIASE crème ... 119
ECZEBIO ... 136
POXCLIN ... 291
PRURICED crème (URIAGE) ... 338
PSORIANE LAIT apaisant hydratant ... 297
SEDAX Soin dermo-apaisant zones étendues ... 308
SEDAX Soin dermo-apaisant zones localisées ... 308
SENSINOL lait (DUCRAY) ... 129
TÉGAROME peau agressée ... 328

• **Dyshidrose**

DYSHIDROSE ... 135

• **Épilation**

DERMOFLUIDE fluides de rasage aux huiles essentielles ... 124

• **Escarres : adjuvants du nursing**

SANYRÈNE ... 306

• **Hydratants**

AKÉRAT 10 (AVÈNE) ... 58
AKÉRAT 30 (AVÈNE) ... 58
APAISAC lait corps (BAILLEUL) ... 80
AQUAREVA lait corporel ... 52
ATODERM Intensive Baume (BIODERMA) ... 86
ATOP ILAST crème émolliente ... 57
ATOPICLAIR ... 57
BAUME RÉPARATEUR (CODEXIAL) ... 111
CALMISCAB ... 98
CEBELIA lait apaisant corps ... 100
CERAVE Baume hydratant ... 101
CERAVE Lait hydratant ... 101
CICABIAFINE crème corporelle ... 104
CICABIAFINE soin multi-réparation ... 104
COLD CREAM lait corporel (AVÈNE) ... 58
COLD CREAM NATUREL (LA ROCHE-POSAY) ... 204
CRÈME DE SOIN (A-DERMA soins originels) ... 38
ECZEBIO ... 136
ELTEANS crème ... 139
ÉMULSION RELIPIDANTE (CODEXIAL) ... 111
EUCERIN ATOPICONTROL corps ... 142
EUCERIN ATOPICONTROL intensive ... 142
EUCERIN URÉE CORPS 5 % ... 142
EUCERIN URÉE CORPS 10 % ... 142
EXOMEGA CONTROL Bain apaisant (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient Cosmétique stérile (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente Cosmétique stérile (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Lait émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Lait émollient Cosmétique stérile (A-DERMA) ... 38
HUILE CORPORELLE (AVÈNE) ... 58
ICTYANE crème anti-dessèchement (DUCRAY) ... 129
IDEAL BODY Aqua sorbet (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
IDEAL BODY Baume (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
IDEAL BODY Lait-sérum (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
IKÉRIANE crème kératoréductrice (DUCRAY) ... 129
ISO UREA Lait corporel (LA ROCHE-POSAY) ... 204
ISO UREA MD (LA ROCHE-POSAY) ... 204
KÉRATOSANE 30 (URIAGE) ... 338
LAIT CORPS HYDRATANT (A-DERMA soins originels) ... 38
LIPIKAR Baume AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR LAIT (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR Stick AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 204
OEMINE Psoriacalm ... 266
PATE DERMIQUE (CODEXIAL) ... 111
PHYSIOGEL CRÈME (STIEFEL) ... 316
PSORIANE LAIT apaisant hydratant ... 297
SECURE ATODERM CHT (BIODERMA) ... 86
SECURE ATODERM D-COR (BIODERMA) ... 86
TOPIALYSE BAUME INTENSIF (SVR) ... 320
TOPIALYSE CRÈME (SVR) ... 320
TOPIALYSE CRÈME BARRIÈRE (SVR) ... 320
TRIXÉRA NUTRITION Baume (AVÈNE) ... 58
TRIXÉRA NUTRITION Lait (AVÈNE) ... 58
XÉMOSE Cérat relipidant (URIAGE) ... 338
XÉMOSE Crème relipidante (URIAGE) ... 338
XÉMOSE Lait (URIAGE) ... 338
XERACALM A.D baume (AVÈNE) ... 58
XERACALM A.D crème (AVÈNE) ... 58
XERA-MEGA Confort Crème nutritive (A-DERMA) ... 38
XÉRIAL 10 Lait corps (SVR) ... 320
XÉRIAL 30 Crème (SVR) ... 320
XERODIANE AP+ Baume relipidant ... 358
XERODIANE AP+ Crème émolliente ... 358

• **Molluscum contagiosum**

MOLUSDERM ... 239
MOLUTREX ... 240
POXKARE ... 292

• **Produits pour les seins/allaitement**

SAUGELLA Crème allaitement anti-crevasses ... 307

• **Vergetures**

ACTION INTÉGRALE VERGETURES (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
ASTRIAE ... 56
CYTOLNAT CENTELLA ... 118
CYTOLSLIM ... 118
FÉMILYANE baume anti-vergetures (BAILLEUL) ... 80
GYNELAST ... 182
OEMINE Sili Derm ... 266
PERCUTALFA Vergetures ... 279

• **Verrues**

OBJECTIF ZEROVERRUE ... 265
OBJECTIF ZEROVERRUE FREEZE ... 265
OBJECTIF ZEROVERRUE ORIGINAL ... 265

• **Vieillissement cutané**

ALPHA KM Soin raffermissant corps ... 48
NEOLISS PLUS CORPS ... 248

• **Divers soins corporels**

CYCLOTELIA patch ... 116
SOLVAROME ... 314

DÉBITMÈTRE

PEAK FLOW ... 277

DÉSINFECTION

ANTI-PARASITAIRES

ENVIROSCAB ... 140

ATMOSPHÈRE

PURESSENTIEL Spray aérien assainissant ... 297

EAU DE BOISSON ET RÉSERVOIRS

AQUATABS ... 52
AQUATABS RÉSERVOIRS ... 52
HYDROCLONAZONE ... 190
STERITABS RÉSERVOIRS ... 316

MATÉRIEL ET LINGE

BACTYNEB solution de désinfection concentrée ... 80
STERITABS BIBERON ... 316

DIABÈTE

AIGUILLES POUR STYLOS

BD MICRO-FINE ULTRA aiguilles ... 82
mylife Clickfine ... 243
mylife Clickfine AutoProtect ... 243
mylife Clickfine DiamondTip ... 243
mylife Penfine Classic aiguilles pour stylos injecteurs ... 244
mylife Penfine Universal Click aiguilles pour stylos injecteurs ... 244
NOVOFINE aiguille stérile ... 257
NOVOFINE AUTOCOVER aiguille stérile ... 257
NOVOTWIST aiguille stérile ... 258
PIC SOLUTION aiguilles INSUPEN ... 288

AUTOPIQUEURS

ACCU-CHEK FASTCLIX autopiqueur ... 34
ACCU-CHEK SAFE-T-Pro Plus autopiqueur ... 35
ACCU-CHEK SOFTCLIX autopiqueur ... 34
DINNO AUTOPIQUEUR ... 126
FREESTYLE LANCING DEVICE II ... 153
GLUCOJECT DUAL PLUS ... 169
MICROLET NEXT de ASCENSIA autopiqueur ... 236
mylife AUTOLANCE autopiqueur ... 244
mylife PURA softlance ... 244
mylife SafetyLancets ... 244
MYSTAR SYLKFEEL Stylo autopiqueur ... 245
ONETOUCH DELICA stylo autopiqueur ... 269
PIC SOLUTION autopiqueur DIGITEST ... 288
VOX stylo autopiqueur ... 357

BANDELETTES, ÉLECTRODES ET CAPTEURS POUR ESTIMATION DE LA GLYCÉMIE, LOGICIELS DE SUIVI DE LA GLYCÉMIE

ACCU-CHEK MOBILE cassette ... 35
ACCU-CHEK PERFORMA bandelettes ... 34
BGSTAR bandelettes ... 84
CONTOUR NEXT bandelettes réactives de Ascensia Diabetes Care ... 113
DINNO BANDELETTES ... 126
FREESTYLE LIBRE capteur ... 153
FREESTYLE OPTIUM électrodes ... 154
FREESTYLE OPTIUM ß-cétones électrodes ... 154
FREESTYLE PAPILLON EASY ... 155
GLUCOFIX ß-KETONE SENSOR ... 169
GLUCOFIX iD SENSOR ... 168
GLUCOFIX SENSOR ... 169
GLUCOFIX TECH SENSOR ... 169
mylife PURA bandelettes glycémiques ... 244
mylife UNIO bandelettes de test ... 244
ONETOUCH SELECT PLUS bandelettes ... 270
ONETOUCH VERIO bandelettes ... 270
PIC GLUCOTEST bandelettes ... 288
VOX bandelettes réactives ... 357

ETUI DE RANGEMENT

mylife SOFTCASE ... 244

EXTRACTEUR D'AIGUILLES

NOVOFINE REMOVER ... 257

LANCETTES

ACCU-CHEK FASTCLIX lancettes ... 34
ACCU-CHEK SOFTCLIX lancettes ... 34
BD MICRO-FINE+ lancettes ... 82
BD MICROTAINER lancettes ... 82
DINNO Autolancettes 26G ... 126
DINNO Lancettes 30G ... 126
DINNO Lancettes 32G ... 126
FREESTYLE PAPILLON lancettes ... 155
GLUCOJECT LANCETS PLUS ... 169
MICROLET de ASCENSIA lancettes ... 236
mylife lancettes ... 244
mylife PURA lancettes ... 244
MYSTAR SYLKFEEL lancettes ... 245
ONETOUCH DELICA lancettes ... 269
PIC SOLUTION lancettes DIGITEST ... 288
VOX lancettes ... 357

LECTEURS DE GLYCÉMIE
ACCU-CHEK MOBILE lecteur de glycémie ... 35
ACCU-CHEK PERFORMA lecteur de glycémie ... 34
ACCU-CHEK PERFORMA NANO lecteur de glycémie ... 34
BGSTAR kit ... 84
BGSTAR lecteur de glycémie ... 84
CONTOUR NEXT ONE lecteur de glycémie de Ascensia Diabetes Care ... 113
CONTOUR XT lecteur de glycémie de Ascensia Diabetes Care ... 114
CONTOUR XT set de Ascensia Diabetes Care ... 114
DINNO PAM 2.0 pack d'autosurveillance métabolique ... 126
DINNO PREMIER ... 126
FREESTYLE LIBRE lecteur de glycémie ... 153
FREESTYLE OPTIUM NEO lecteur de glycémie ... 154
FREESTYLE OPTIUM NEO set ... 154
FREESTYLE PAPILLON INSULINX lecteur de glycémie ... 155
FREESTYLE PAPILLON INSULINX set ... 155
FREESTYLE PAPILLON VISION lecteur de glycémie ... 155
FREESTYLE PAPILLON VISION set ... 155
GLUCOFIX iD kit ... 168
GLUCOFIX iD lecteur de glycémie ... 168
GLUCOFIX PREMIUM kit ... 169
GLUCOFIX TECH kit ... 169
GLUCOFIX TECH lecteur de glycémie ... 169
mylife PURA set et lecteur de glycémie ... 244
mylife UNIO set et lecteur de glycémie ... 244
mylife UNIO CARA set et lecteur de glycémie ... 244
mylife UNIO NEVA set et lecteur de glycémie ... 245
MYSTAR EXTRA lecteur de glycémie ... 245
MYSTAR PLUS lecteur de glycémie ... 245
ONETOUCH SELECT PLUS lecteur de glycémie ... 270
ONETOUCH SELECT PLUS set de glycémie ... 270
ONETOUCH VERIO lecteur de glycémie ... 270
ONETOUCH VERIO set de glycémie ... 270
ONETOUCH VERIO FLEX lecteur glycémie ... 271
ONETOUCH VERIO FLEX set pour lecteur de glycémie ... 271
ONETOUCH VERIO IQ lecteur de glycémie ... 270
ONETOUCH VERIO IQ set de glycémie ... 270
PIC GLUCOTEST lecteur de glycémie ... 288
VOX lecteur de glycémie parlant ... 357

POMPE À INSULINE
mylife Omnipod ... 243

SERINGUES À INSULINE
BD MICRO-FINE+ seringues ... 82

STYLOS INJECTEURS D'INSULINE RECHARGEABLES
CLIKSTAR ... 106
HUMAPEN LUXURA HD ... 185
HUMAPEN SAVVIO ... 185
JUNIORSTAR stylo injecteur d'insulines ... 201
NOVOPEN 4 ... 257
NOVOPEN ECHO ... 257

DIVERS ACCESSOIRES

BANDEAU CACHE-OREILLES
BANDEAUX D'OREILLES en néoprène (QUIES) ... 299

BOUCHONS D'OREILLE
PROTECTIONS AUDITIVES en cire naturelle (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AUDITIVES en mousse (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AUDITIVES music (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AURICULAIRES avion (QUIES) ... 299
PROTECTIONS AURICULAIRES natation (QUIES) ... 299

BROSSES À DENTS
INAVA SYSTEM ... 197

COLLECTEURS D'URINE
URSEC ... 341

DISPOSITIF POUR RÉÉDUCATION PÉRINÉALE
Feminic U ... 148
GYNEFFIK 2.0 ... 181
INNOVO ... 198

FILTRES NASAUX/SYSTÈME ANTI-RONFLEMENTS
CAPAX système anti-ronflements ... 98
RESPUR filtres respiratoires ... 302

PATCH OCULAIRE CHAUFFANT
MEIBOPATCH ... 231

PILULIER
PILBOX gamme ... 290

PROTECTIONS PÉRIODIQUES ET COUPES MENSTRUELLES
FLORGYNAL TAMPON PROBIOTIQUE tampon périodique ... 150
LUNACOPINE ... 223
SAFORELLE COTON PROTECT Protège-slip ... 306
SAFORELLE COTON PROTECT Serviettes ... 306
SAFORELLE COTON PROTECT Tampons ... 306
SAFORELLE CUP PROTECT ... 306
SAUGELLA Protège-slips ... 308
SAUGELLA Serviettes ... 308
SAUGELLA Tampons hygiéniques ... 308

SUCETTE D'AIDE À LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHEZ LE NOURRISSON
PACIDOL ... 276

VACUUM
MANUEL ERECTION SYSTEM ... 226

ESCARRES

(Voir aussi PANSEMENTS/Soins des plaies, escarres et ulcères/Pansements pour plaies, escarres, ulcères ou brûlures)

ADJUVANTS DU NURSING
SANYRÈNE ... 306

SUPPORTS DE PRÉVENTION DES ESCARRES
CAREPROTECT PEDI ... 99

EXCIPIENTS POUR PRÉPARATIONS MAGISTRALES

CÉRAT DE GALIEN MODIFIÉ (CODEXIAL) ... 111
COLD CREAM (CODEXIAL) ... 111
COLD CREAM fluide (CODEXIAL) ... 111
GLYCÉROLÉ (CODEXIAL) ... 111
HYDROQUIN (EFFASUN) ... 136
HYDROQUIN fluide (EFFASUN) ... 136
OBASE (CODEXIAL) ... 111
OBASE fluide (CODEXIAL) ... 111
POMMADE (CODEXIAL) ... 111

FERMENTS

FERMENTS POUR KÉFIR (YALACTA) ... 358
FERMENTS POUR YAOURT (YALACTA) ... 358
LACTALINE ferment pour fromage blanc (YALACTA) ... 358

GYNÉCOLOGIE

(Voir aussi CONTRACEPTION et DIVERS ACCESSOIRES/Protections périodiques et coupes menstruelles)

LUBRIFIANTS
AINARA ... 43
BARTOLINE Simple gel intime ... 82
GYNOFIT gel vaginal hydratant ... 183
HYDRALIN lubrifiant ... 189
OXENS ... 275
SAFORELLE LUBRIFIANT ... 305
SAUGELLA Gel lubrifiant dermoliquide ... 307
SENSILUBE ... 309
SÉRÉLYS gel vaginal ... 309
TAÏDO gel intime ... 327

SOINS
BACTIGYN ... 80
CICATRIDINE ovule vaginal ... 105
CRÈME APAISANTE (SAFORELLE) ... 305
DEUMAVAN pommade ... 125
FÉMILYANE fluide apaisant (BAILLEUL) ... 80
GÉLIOFIL CLASSIC gel intravaginal ... 165
GYNOFIT gel vaginal à l'acide lactique ... 183
GYNOFIT gel vaginal hydratant ... 183
GYNOPHILUS gélule vaginale ... 183
GYNOPHILUS LP comprimé vaginal ... 183
HYALOFEMME ... 187
HYDRALIN FLORA ... 188
HYDRALINBalance ... 188
HYDRALINGYN Crème-gel apaisante ... 188
JAÏLYS APAISANT ... 200
JAÏLYS HYDRATANT ... 200
JAÏLYS PROTECTEUR ... 200
MÉDIGYNE ... 229
MUCOGYNE gel intime ... 242
MYCOLÉA+ Crème apaisante (ROGÉ CAVAILLÈS) ... 243
PHYSIOFLOR ... 282
PHYSIOFLOR LP ... 282
PHYSIOSTIM Équilibre vaginal ... 286
POLYBACTUM ovule vaginal ... 291
PREMENO DUO ... 293
SAUGELLA Crème douceur Poligyn ... 307
SAUGELLA Gel antiseptique naturel ... 307
SAUGELLA Intilac rééquilibrant pH ... 307
SÉRÉLYS soin vaginal ... 309
SUVEFRESH INTIME ... 320
SUVEGEL APAISANT ... 320
SUVEGEL IONIC ... 320

TOILETTE INTIME
CAVAILLÈS soin toilette intime sécheresse ... 100
DERM'INTIM pH 5,5 gel de toilette protecteur (A-DERMA) ... 38
DERM'INTIM pH 8 gel de toilette (A-DERMA) ... 38
EUCERIN URÉE GEL NETTOYANT ... 142
FÉMILYANE gel nettoyant physiologique (BAILLEUL) ... 80
GABRIEL COUZIAN hygiène intime ... 157
GYN 8 (URIAGE) ... 338
GYN PHY (URIAGE) ... 338
GYNOPHILUS gel moussant ... 183
HYDRALIN Fillette mousse lavante ... 189
HYDRALIN GYN gel lavant ... 189
HYDRALIN Mademoiselle gel lavant ... 189
HYDRALIN Quotidien gel lavant ... 189
HYDRALIN Quotidien lingettes ... 189
HYDRALIN SÉCHERESSE crème lavante ... 189
HYDRALIN SÉCHERESSE lingettes ... 189
JAÏLYS NETTOYANT ... 200
LINGETTES INTIMES (SAFORELLE) ... 305
MOUSSE LAVANTE ultradouce (SAFORELLE) ... 305
MYCOLEA+ Soin toilette intime (ROGÉ CAVAILLÈS) ... 243
MYLEUCA solution lavante ... 243
NOREGYN Gel nettoyant intime ... 252
PAIN SURGRAS (SAFORELLE) ... 305
SAFORELLE MISS ... 305
SAUGELLA Antiseptique naturel ... 307
SAUGELLA Dermoliquide ... 307
SAUGELLA Girl ... 307
SAUGELLA HydraSerum ... 307
SAUGELLA Mousse Antiseptique naturel ... 307
SAUGELLA Pain Dermoliquide ... 307
SAUGELLA Poligyn ... 307
SOIN LAVANT doux (SAFORELLE) ... 305
SOIN LAVANT ultra-hydratant (SAFORELLE) ... 305
SUVÉAL INTIME CRANBERRY ... 320
TOPIALYSE HUILE LAVANTE (SVR) ... 320
ZELESSE ... 359

HÉMOSTASE

PRODUITS À BASE D'ALGINATE DE CALCIUM
ALGISITE M ... 45
ALGOSTÉRIL ... 46
COALGAN ... 110

HOMMES

BARBE
• Après-rasage
BAUME APRÈS-RASAGE (AVÈNE MEN) ... 58
BAUME APRÈS-RASAGE hydratant (NOBACTER) ... 252
DERMOFLUIDE fluide de rasage OdorLess ... 124
DERMOFLUIDE fluides de rasage aux huiles essentielles ... 124
FLUIDE APRÈS-RASAGE (AVÈNE MEN) ... 58

• Rasage
CRÈME À RASER (AVÈNE MEN) ... 58
DERMO K (AVÈNE MEN) ... 58
DERMOFLUIDE fluide de rasage OdorLess ... 124
DERMOFLUIDE fluides de rasage aux huiles essentielles ... 124
GEL DE RASAGE (AVÈNE MEN) ... 58
GEL DE RASAGE (NOBACTER) ... 252
MOUSSE À RASER (AVÈNE MEN) ... 58
MOUSSE À RASER (NOBACTER) ... 252

SOINS DU VISAGE
SOIN HYDRATANT ANTI-AGE (AVÈNE MEN) ... 58

TOILETTE INTIME
SAUGELLA Homme ... 307

IMMOBILISATION

ACCESSOIRES POUR PLÂTRES ET RÉSINES
DELTA DRY ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308

BANDES PLÂTRÉES
BIPLATRIX ... 92

RÉSINES
CELLACAST résine de synthèse pour immobilisation ... 101
DELTA-CAST ELITE ... 123
DELTA-CAST SOFT ... 123
DELTA-LITE PLUS ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308
SOFT CAST 3M ... 314

INCONTINENCE URINAIRE

PINCES PÉNIENNES
STOP URI ... 316

POCHES À URINE
POCHE A URINE VIDANGEABLE 2 litres (MESISET) ... 229

SONDES URINAIRES
• Set de sondage urinaire
SETS DE SONDAGE URINAIRE (MEDISET) ... 229

• Sondes vésicales
- Sonde urinaire reliée à une poche de recueil
LOFRIC sondes urinaires ... 221
- Sonde urinaire sans ballonnet
LOFRIC sondes urinaires ... 221

INJECTIONS, PERFUSIONS, INSTILLATIONS

AIGUILLES POUR STYLOS
BD MICRO-FINE ULTRA aiguilles ... 82
mylife Clickfine ... 243
mylife Clickfine AutoProtect ... 243
mylife Clickfine DiamondTip ... 243
mylife Penfine Classic aiguilles pour stylos injecteurs ... 244
mylife Penfine Universal Click aiguilles pour stylos injecteurs ... 244
NOVOFINE aiguille stérile ... 257
NOVOFINE AUTOCOVER aiguille stérile ... 257
NOVOTWIST aiguille stérile ... 258
PIC SOLUTION aiguilles INSUPEN ... 288

GELS ANTI-ADHÉRENCES POSTCHIRURGICALES
HYALOBARRIER GEL ... 186
HYALOBARRIER GEL ENDO ... 186

INJECTIONS À VISÉE ESTHÉTIQUE
CONJONCTYL ... 113

INJECTIONS À VISÉE RÉPARATRICE
NEW-FILL ... 251

PERFUSION À DOMICILE
PERFUSEUR 3 VOIES (MEDISET) ... 229
SET POUR PICC LINE (MEDISET) ... 229
SETS DE POSE (MEDISET) ... 229
SETS DE REMPLISSAGE (MEDISET) ... 229
SETS D'HÉPARINISATION (MEDISET) ... 229

SERINGUES À INSULINE
BD MICRO-FINE+ seringues ... 82

SOLUTIONS POUR INSTILLATION VÉSICALE
INSTILLAGEL Lido ... 198
INSTILLAMED ... 199

STYLOS INJECTEURS
• Stylos injecteurs de gonadotrophines
PUREGON PEN stylo injecteur ... 297

• Stylos injecteurs d'hormone de croissance
HUMATROPEN 6 ... 185
HUMATROPEN 12 ... 185
HUMATROPEN 24 ... 185
NORDIPEN stylo injecteur d'hormone de croissance ... 252

• Stylos rechargeables injecteurs d'insuline
CLIKSTAR ... 106
HUMAPEN LUXURA HD ... 185
HUMAPEN SAVVIO ... 185
JUNIORSTAR stylo injecteur d'insulines ... 201
NOVOPEN 4 ... 257
NOVOPEN ECHO ... 257

VISCOÉLASTIQUES
ADANT ... 37
ARTHRUM H 2 % ... 55
ARTHRUM HCS ... 55
ARTHRUM VISC 75 MONO INJECTION ... 56
COXARTHRUM ... 115
DUROLANE ... 134
EUFLEXXA ... 144
GO-ON ... 170
HAPPYCROSS ... 184
HAPPYMINI viscosupplément ... 184
HAPPYVISC ... 184
HYALONE ... 187
OSTENIL ... 273
OSTENIL mini ... 274
OSTENIL PLUS ... 274
OSTENIL Tendon ... 275
RHIZARTHRUM ... 303
SINOVIAL 2 ml ... 312
SINOVIAL MINI ... 312
SINOVIAL ONE ... 313
STRUCTOVIAL ... 316
SYNVISC ... 325
SYNVISC-ONE ... 325

INR

COAGUCHEK INRange kit ... 110
COAGUCHEK SOFTCLIX XL lancettes ... 110
COAGUCHEK XS PT Test PST bandelettes ... 110

INSECTIFUGES

AKIPIC essence de citronelle ... 45

INTERVENTIONS ESTHÉTIQUES (SOINS ADJUVANTS)

CICABIO ARNICA+ (BIODERMA) ... 86
EPITHELIALE A.H (A-DERMA) ... 38
EPITHELIALE A.H DUO Crème ultra-réparatrice (A-DERMA) ... 38

JAMBES ET PIEDS

JAMBES
CEDRALEX ... 101
DERMOFLUIDE fluides de rasage aux huiles essentielles ... 124
DYNAROME circulation des jambes ... 135
GOMENOL baume jambes légères ... 169
LAIT ADOUCISSANT (AKILEÏNE) ... 43
OEMINE gel Veine ... 266
PHLEBOGEL ... 281
PHYTOGEL TONIDRAINANT (AKILEÏNE) ... 43
PHYTOSPRAY CRYODRAINANT (AKILEÏNE) ... 43
RAP PHYTO crème ... 300
RAP PHYTO gel ... 300
RAP PHYTO lingettes ... 300
SILICIUM.OR CIRCULATION ... 311

PIEDS
• Bains, gommages
CRÈME DE GOMMAGE (AKILEÏNE) ... 43
GALETS DE BAIN effervescents (AKILEÏNE) ... 43
HUILE DE BAIN concentrée pied du diabétique (AKILDIA) ... 43
SELS DE BAIN délassants (AKILEÏNE) ... 43
XÉRIAL PEEL Masque exfoliant pieds (SVR) ... 320

• Déodorants, antitranspirants
CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE (AKILEÏNE) ... 43
CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE kids (AKILEÏNE) ... 43
GEL DÉO ANTI-TRANSPIRANT (AKILEÏNE) ... 43
POUDRES ABSORBANTES-ASSÉCHANTES (AKILEÏNE) ... 43
SPIRIAL DÉODORANT ANTITRANSPIRANT crème (SVR) ... 320
SUPRO anti-transpirant pieds ... 319
VAPORISATEUR DÉO ANTI-TRANSPIRANT (AKILEÏNE) ... 43

• Émollients
AKILENJUR (AKILEÏNE) ... 43
BAUME HYDRA DÉFENSE (AKILEÏNE) ... 43
BAUME KÉRATO LISSANT (AKILEÏNE) ... 43
CERAVE Crème pieds régénérante ... 101
CICABIAFINE baume réparateur crevasses ... 104
CICALEÏNE baume pieds-talons ... 105
CRÈME MULTI-PROTECTRICE pied du diabétique (AKILDIA) ... 43
CRÈME NUTRIRÉPARATRICE pieds secs (AKILEÏNE) ... 43
CRÈME RÉCHAUFFANTE pieds froids (AKILEÏNE) ... 43
EUCERIN URÉE PIEDS ... 142
GOMENOL crème pieds secs ... 170
KÉRATOSANE 30 (URIAGE) ... 338
LAIT ADOUCISSANT (AKILEÏNE) ... 43
PEDIMED DM ... 278
SECURE ATODERM P-DI (BIODERMA) ... 86
XÉRIAL 30 Crème Pieds (SVR) ... 320
XÉRIAL EXTRÊME Crème Pieds (SVR) ... 320

• Mycoses (Voir aussi MAINS ET ONGLES/Ongles)
CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE (AKILEÏNE) ... 43
MYCOBIO ... 243
POUDRES ABSORBANTES-ASSÉCHANTES (AKILEÏNE) ... 43

• Rafraîchissants
BAUME REPOSANT (AKILEÏNE) ... 43
GEL FRAÎCHEUR VIVE (AKILEÏNE) ... 43
LOTION DE TOILETTE pied du diabétique (AKILDIA) ... 43
SPRAY FRAÎCHEUR VIVE (AKILEÏNE) ... 43

• Verrues plantaires (Voir aussi CORPS/Soins corporels/Verrues)
OBJECTIF ZEROVERRUE ... 265
OBJECTIF ZEROVERRUE FREEZE ... 265
OBJECTIF ZEROVERRUE ORIGINAL ... 265

LÈVRES

(Voir aussi SOLAIRES et MAQUILLAGE)

APAISAC baume lèvres (BAILLEUL) ... 80
AQUAREVA stick lèvres ... 52
BARIÉDERM CICA-Lèvres (URIAGE) ... 338
BORÉADE R stick lèvres ... 96
CICAPLAST Lèvres (LA ROCHE-POSAY) ... 204
COLD CREAM lèvres (AVÈNE) ... 58
ICTYANE baume lèvres (DUCRAY) ... 129
ICTYANE stick hydratant (DUCRAY) ... 129
K'DERM gel contours yeux-lèvres ... 201
KERACNYL REPAIR baume lèvres (DUCRAY) ... 129
NUTRITIC lèvres (LA ROCHE-POSAY) ... 204
ROLIP MANDÉLIC dermo-réparateur lèvres ... 304
SOIN LÈVRES (CODEXIAL) ... 111
SOIN LÈVRES SENSIBLES (AVÈNE) ... 58
STICK LÈVRES (A-DERMA soins originels) ... 38
VITA-CITRAL lèvres ... 354

MAGNÉTOTHÉRAPIE

PHYSIOMAG pastille magnétique ... 284

MAINS ET ONGLES

MAINS
• Soins des mains
AKILENJUR (AKILEÏNE) ... 43
AQUAREVA crème mains ... 52
BARIÉDERM Crème mains (URIAGE) ... 338
CEBELIA crème multi-active mains et ongles ... 100
CERAVE Crème mains réparatrice ... 101
CICABIAFINE baume réparateur crevasses ... 104
CICABIAFINE crème mains ... 104
CICALEÏNE baume mains-doigts ... 105
CICALEÏNE film soin crevasses ... 105
CICALFATE mains (AVÈNE) ... 58
CICAPLAST Mains (LA ROCHE-POSAY) ... 204
COLD CREAM crème mains (AVÈNE) ... 58
CRÈME MAINS (A-DERMA soins originels) ... 38
EUCERIN URÉE MAINS ... 142
ICTYANE crème mains (DUCRAY) ... 129
LIPIKAR XERAND (LA ROCHE-POSAY) ... 204
MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT soin global mains (DUCRAY) ... 129
REGMAIN soin anti-âge mains ... 301
TOPIALYSE CRÈME BARRIÈRE (SVR) ... 320
VITA-CITRAL ... 354
VITA-CITRAL soin anti-tache éclaircissant ... 354
VITA-CITRAL soin hydratant velours ... 354
VITA-CITRAL soin TR+ ... 354

ONGLES
• Mycoses (Voir aussi JAMBES ET PIEDS/Pieds)
ONYSTER ... 271

• Produits de soins
BAIN DISSOLVANT MOUSSE (ÉCRINAL) ... 136
CEBELIA crème multi-active mains et ongles ... 100
DISSOLVANT DOUX (ÉCRINAL) ... 136
NOVOPHANE crème ongles ... 257
PSORIATEC ... 297
SÉRUM RÉPARATEUR (ÉCRINAL) ... 136
SOIN CROISSANCE ET RÉSISTANCE (ÉCRINAL) ... 136
VERNIS BASE (ÉCRINAL) ... 136
VERNIS SOINS COLORÉS (ÉCRINAL) ... 136
XÉRIAL 40 ONGLES Gel (SVR) ... 320

• Vernis durcisseur
DURCISSEUR liquide vitaminé (ÉCRINAL) ... 136

• Vernis kératolytique
ONYPSO ... 271

• Vernis onychophagique
ONYKOLEÏNE soin de l'ongle ... 271
STOP ONGLES RONGÉS VERNIS (ÉCRINAL) ... 136

MAQUILLAGE

LÈVRES
NOVALIP DUO (LA ROCHE-POSAY) ... 211

ONGLES
SILICIUM Top Coat (LA ROCHE-POSAY) ... 211
SILICIUM Vernis fortifiant protecteur (LA ROCHE-POSAY) ... 211

VISAGE
• Correcteurs de teint
CEBELIA LCE REGARD ... 100
COUVRANCE pinceaux correcteurs (AVÈNE) ... 58
COUVRANCE stick correcteur (AVÈNE) ... 58
DERMABLEND stick correcteur de teint (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
HYDREANE BB Crème (LA ROCHE-POSAY) ... 204
NORMADERM BB CLEAR (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
ROSALIAC CC Crème (LA ROCHE-POSAY) ... 204
TOLÉRIANE Pinceau correcteur (LA ROCHE-POSAY) ... 211
VITICOLOR ... 356

• Fard à joues
TOLÉRIANE TEINT blush (LA ROCHE-POSAY) ... 211

• Fonds de teint
COUVRANCE COMPACT correcteur de teint (AVÈNE) ... 58
COUVRANCE fonds de teint (AVÈNE) ... 58
DERMABLEND 3D CORRECTION fond de teint (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
DERMABLEND fond de teint fluide (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
LIFTACTIV FLEXILIFT Teint (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
TEINT IDÉAL fond de teint crème (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
TEINT IDÉAL fond de teint fluide (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
TOLÉRIANE Teint compact (LA ROCHE-POSAY) ... 211
TOLÉRIANE TEINT crème d'eau hydratante (LA ROCHE-POSAY) ... 211

TOLÉRIANE TEINT fluide (LA ROCHE-POSAY) ... 211
TOLÉRIANE Teint minéral (LA ROCHE-POSAY) ... 211
TOLÉRIANE TEINT mousse matifiante (LA ROCHE-POSAY) ... 211

• Poudres
COUVRANCE POUDRES MOSAÏQUES (AVÈNE) ... 58
TOLÉRIANE TEINT poudre matifiante fixatrice (LA ROCHE-POSAY) ... 211
TOLÉRIANE TEINT poudre soleil (LA ROCHE-POSAY) ... 211

YEUX
COUVRANCE crayons correcteurs (AVÈNE) ... 58
COUVRANCE mascara (AVÈNE) ... 58
RESPECTISSIME Crayon douceur (LA ROCHE-POSAY) ... 211
RESPECTISSIME Eye Liner noir Intense (LA ROCHE-POSAY) ... 211
RESPECTISSIME Mascara Extension (LA ROCHE-POSAY) ... 211
RESPECTISSIME Mascara Multi-dimensions (LA ROCHE-POSAY) ... 211
RESPECTISSIME Mascara Volume (LA ROCHE-POSAY) ... 211
RESPECTISSIME Mascara Waterproof (LA ROCHE-POSAY) ... 211
RESPECTISSIME Ombre douce (LA ROCHE-POSAY) ... 211

NOURRISSONS

HYGIÈNE
1re EAU (URIAGE) ... 338
ABCDerm Cold-Cream (BIODERMA) ... 86
ABCDerm H2O solution micellaire (BIODERMA) ... 86
ABCDerm Moussant (BIODERMA) ... 86
ATODERM Huile de douche (BIODERMA) ... 86
ATODERM Intensive gel moussant (BIODERMA) ... 86
ATOP ILAST solution nettoyante ... 57
BARIÉDERM CICA-Gel nettoyant (URIAGE) ... 338
CICABIAFINE crème douche ... 104
COLD CREAM gel nettoyant surgras (AVÈNE) ... 58
COLD CREAM pain surgras (AVÈNE) ... 58
DERMALIBOUR+ gel moussant (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA gel lavant 2 en 1 (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA gel moussant émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA huile nettoyante (A-DERMA) ... 38
GEL LAVANT doux (SAFORELLE BÉBÉ) ... 305
ICTYANE pain dermatologique surgras (DUCRAY) ... 129
LINGETTES NETTOYANTES (SAFORELLE BÉBÉ) ... 305
LIPIKAR Gel lavant (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR Huile lavante (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LIPIKAR Syndet AP+ (LA ROCHE-POSAY) ... 204
LOTION UNIVERSELLE dermo-nettoyant micellaire ... 222
PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS (CODEXIAL) ... 111
PÉDIATRIL EAU NETTOYANTE (AVÈNE) ... 58
PÉDIATRIL GEL lavant corps et cheveux (AVÈNE) ... 58
PÉDIATRIL MOUSSE LAVANTE corps et cheveux (AVÈNE) ... 58
PRIMALBA gel lavant 2 en 1 (A-DERMA) ... 38
PRIMALBA lait de toilette (A-DERMA) ... 38
PRURICED gel (URIAGE) ... 338
SAUGELLA Dermoliquide ... 307
SOIN LAVANT (CODEXIAL) ... 111
STELATOPIA crème lavante (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA huile de bain lactée (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA shampooing mousse (MUSTELA) ... 242
TOPIALYSE HUILE LAVANTE (SVR) ... 320
XERACALM A.D huile (AVÈNE) ... 58
XERODIANE AP+ Surgras liquide doux ... 358
XERODIANE Crème lavante anti-dessèchement ... 358

SOINS SPÉCIFIQUES
• Croûtes de lait
1er SOIN CROÛTES DE LAIT (URIAGE) ... 338
ABCDerm Babysquam (BIODERMA) ... 86
KELUAL émulsion (DUCRAY) ... 129
PÉDIATRIL GEL croûtes de lait (AVÈNE) ... 58

• Peaux irritées
1er SPRAY Cu-Zn + (URIAGE) ... 338
BARIÉDERM CICA-Spray asséchant (URIAGE) ... 338
LAIT-CRÈME apaisant (SAFORELLE BÉBÉ) ... 305
PRURICED crème (URIAGE) ... 338
STELATRIA crème réparatrice assainissante (MUSTELA) ... 242

• Peaux sèches ou atopiques
1re CRÈME (URIAGE) ... 338
ABCDerm Cold-Cream (BIODERMA) ... 86
ATODERM Intensive Baume (BIODERMA) ... 86
ATODERM PRÉVENTIVE (BIODERMA) ... 86
ATOPICLAIR ... 57
BARIÉDERM CICA-Spray asséchant (URIAGE) ... 338
BAUME MAINS RÉPARATEUR (CODEXIAL) ... 111
BAUME RÉPARATEUR (CODEXIAL) ... 111
CICABIAFINE crème corporelle ... 104
COLD CREAM crème (AVÈNE) ... 58
ECZEBIO ... 136
ÉMULSION RELIPIDANTE (CODEXIAL) ... 111
EUCERIN AQUAPHOR ... 141
EUCERIN ATOPICONTROL corps ... 142
EUCERIN ATOPICONTROL huile de bain ... 142
EUCERIN ATOPICONTROL intensive ... 142
EUCERIN ATOPICONTROL visage ... 142
EXOMEGA CONTROL Bain apaisant (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient Cosmétique stérile (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente Cosmétique stérile (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Lait émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA CONTROL Lait émollient Cosmétique stérile (A-DERMA) ... 38
LIPIKAR LAIT (LA ROCHE-POSAY) ... 204
PÉDIATRIL COLD CREAM (AVÈNE) ... 58
PÉDIATRIL CRÈME HYDRATANTE (AVÈNE) ... 58
PRIMALBA crème cocon (A-DERMA) ... 38
STELATOPIA baume émollient (MUSTELA) ... 242
STELATOPIA crème émolliente (MUSTELA) ... 242
XÉMOSE Cérat relipidant (URIAGE) ... 338
XÉMOSE Crème relipidante (URIAGE) ... 338
XÉMOSE Crème Visage (URIAGE) ... 338
XÉMOSE Lait (URIAGE) ... 338
XERACALM A.D baume (AVÈNE) ... 58
XERACALM A.D crème (AVÈNE) ... 58
XERA-MEGA Confort Crème nutritive (A-DERMA) ... 38
XERODIANE AP+ Baume relipidant ... 358
XERODIANE AP+ Crème émolliente ... 358

• Péri-buccal
1er SOIN PÉRI-ORAL (URIAGE) ... 338
ABCDerm Péri-oral crème (BIODERMA) ... 86
DERMALIBOUR+ crème réparatrice (A-DERMA) ... 38
DERMALIBOUR+ stick réparateur (A-DERMA) ... 38

• Siège
1er CHANGE pâte à l'eau thermale (URIAGE) ... 338
1er LINIMENT OLÉOTHERMAL (URIAGE) ... 338
1er SPRAY Cu-Zn + (URIAGE) ... 338
ABCDerm change intensif (BIODERMA) ... 86
BARIÉDERM CICA-Crème (URIAGE) ... 338
CAVILON 3M crème protectrice ... 100
CICALFATE crème (AVÈNE) ... 58
CICALFATE lotion (AVÈNE) ... 58
DERMALIBOUR+ crème réparatrice (A-DERMA) ... 38
LINIMENT OLÉO-CALCAIRE (GILBERT) ... 220
LINIMENT OLÉO-CALCAIRE (SAFORELLE BÉBÉ) ... 305
MUSTELA BÉBÉ Crème Change 1 2 3 ... 242
PATE DERMIQUE (CODEXIAL) ... 111
PRIMALBA crème pour le change (A-DERMA) ... 38
XERODIANE AP+ Crème anti-irritations ... 358

ORL

GORGE
LES ÉLÉMENTAIRES MAUX DE GORGE ... 218
OEMINE Alcoolatures H.A.T.M. ... 266
PHARYNDOL spray ... 281

NEZ
(Voir aussi DIVERS ACCESSOIRES/Filtres nasaux/ Système anti-ronflements)
• Hygiène et soin
1er SÉRUM PHYSIOLOGIQUE NATUREL (URIAGE) ... 338
ALLERGYL Spray nasal décongestionnant ... 46
ALLERGYL Spray protection rhinite allergique ... 46
FERVEX NEZ BOUCHÉ spray hypertonique adultes ... 148
FERVEX NEZ BOUCHÉ spray isotonique adultes et enfants ... 148
HUMER Hygiène du Nez adulte ... 185
HUMER Hygiène du Nez nourrisson/enfant ... 185
HUMER Nez Bouché adulte ... 185
HUMER Nez Bouché nourrisson/enfant ... 185
HUMER Nez Très Bouché ... 185
LES ÉLÉMENTAIRES NEZ TRÈS BOUCHÉ ... 219
LINFOVIR PLUS ... 220
MARIMER hygiène nasale ... 227
MARIMER nez bouché-rhume ... 227
MARIMER rhinopharyngite et sinusite aiguë ... 227
MARIMER sinusite et rhinite ... 227
OLIGORHINE ... 268
PHYSIODOSE nez bouché rhume ... 281
PHYSIODOSE Sérum physiologique ... 281
Physiologica SEPTINASAL ... 281
PHYSIOMER Bébé Microdiffusion ... 284
PHYSIOMER Jet fort ... 284
PHYSIOMER Nez bouché ... 284
PHYSIOMER Rhume triple action ... 284
PHYSIOMER Spray ... 284
PRORHINEL EXTRA Eucalyptus ... 295
PRORHINEL hygiène du nez à l'Aloe vera ... 294
PRORHINEL spray ... 295
PURESSENTIEL Spray nasal hypertonique ... 297
RESPIMER NetiFlow ... 301
RHINOBRONC CONFORT ... 302
RHINOBRONC VIRAL ... 303
RHINODORON ... 303

• Mouche-bébés et embouts
PHYSIODOSE Mouche Bébé ... 281
PRORHINEL mouche-bébé et embout ... 295

• Verseuse pour lavage des fosses nasales
RHINO HORN hygiène nasale ... 303

OREILLES
(Voir aussi DIVERS ACCESSOIRES/Bandeau cache-oreille et Bouchons d'oreille)
A-CERUMEN ... 35
AUDI BABY ... 57
AUDICLEAN bouchons de cérumen ... 57
AUDICLEAN hygiène de l'oreille ... 57
AUDILYSE ... 58
AUDISPRAY ADULT ... 58
AUDISPRAY JUNIOR ... 58
DOCUCALM (QUIES) ... 299
DOCULYSE (QUIES) ... 299
DOCUSPRAY (QUIES) ... 299
PANAURETTE ... 276
PHYSIODOSE Sérum physiologique ... 281
PHYSIOMER Hygiène de l'oreille ... 284

AUTRES
• Inhalation/Bains respiratoires
CLIMAROME voies respiratoires ... 107

• Ronflement
NUIZZ RONFLEMENT ... 259
PASTILLES ANTI-RONFLEMENT (QUIES) ... 299
SPRAY BUCCAL ANTI-RONFLEMENT (QUIES) ... 299
SPRAY NASAL ANTI-RONFLEMENT (QUIES) ... 299

ORTHOPÉDIE

MEMBRES INFÉRIEURS
• Entorse de la cheville
- Accessoires pour plâtres et résines
DELTA DRY ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308

- Bandes adhésives
Élastiques
ADHEBAN PLUS 3M ... 42
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques (EUCERIN) ... 137
EXTENSA PLUS bande adhésive ... 146
EXTENSOPLAST bande adhésive ... 146
TENSOPLAST bande adhésive élastique ... 329
VELPEAU STRAPP bande de compression adhésive élastique ... 345

Non élastiques
ELASTOPLAST RIGID STRAP (EUCERIN) ... 137

- Bandes élastiques de contention
ADHEBAN PLUS 3M ... 42
BIFLEX + bandes élastiques étalonnées ... 86
COHEBAN 3M bande de contention élastique cohésive ... 112
CO-PLUS bande cohésive de contention ... 114
CO-PLUS sans latex, bande cohésive de contention ... 114
ELASTOPLAST bandes cohésives (EUCERIN) ... 137
LASTOPRESS bande cohésive de contention ... 217
NYLEXOGRIP bande élastique de contention ... 264
TENSOPLUS bande cohésive de contention ... 329
VAROLAST ... 343
VELPEAU PRESS bande de compression cohésive ... 345

- Bandes plâtrées
BIPLATRIX ... 92

- Orthèses élastiques de contention
CHEVILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU) ... 346
GIBAUD chevillères et orthèse stabilisatrice de cheville ... 167
LAXITÉRAL chevillère (VELPEAU) ... 346
LEVAMED STRAP chevillère ligamentaire ... 219
LIGACTION chevillère (VELPEAU) ... 346
LIGASTRAP MALLEO chevillère ligamentaire ... 220
MALLEOACTION chevillère proprioceptive ... 225
SILISTAB ACHILLO ... 312

- Orthèses stabilisatrices de cheville
AIRCAST CLASSIQUE II chevillère ... 43
CALIGALOC ... 97
FREECAST (VELPEAU) orthèse stabilisatrice de cheville ... 346
FREECAST ADJUST (VELPEAU) orthèse stabilisatrice de cheville ... 346
GIBAUD chevillères et orthèse stabilisatrice de cheville ... 167
LIGACAST AIR+ ... 220
MALLEO DYNASTAB Boa ... 225
MEDI-CAST attelle de cheville ... 229
VELPEAU Walker ... 348

- Résines
CELLACAST résine de synthèse pour immobilisation ... 101
DELTA-CAST ELITE ... 123

DELTA-CAST SOFT ... 123
DELTA-LITE PLUS ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308
SOFT CAST 3M ... 314

• Entorse du genou
- *Attelles et orthèses de genou*
Articulées
GENU LIGAFLEX ... 166
GENU LIGAFLEX ROM ... 166
GENUCONTROL ... 166
GIBAUD orthèses de genou articulées polycentriques ... 167
LIGACTION CITY (VELPEAU) ... 346
LIGACTION PRO (VELPEAU) genouillère ... 346
STABIMED PRO ... 315
XPRO (VELPEAU) attelle de genou articulée ... 346
Non articulées
ACTIMOVE Tutor Pro ... 36
ALPINE (VELPEAU) attelle de genou ... 346
ATTELLE DE GENOU universelle rotulienne (VELPEAU) ... 346
GENUIMMO attelle d’immobilisation du genou ... 166
- *Orthèses élastiques de contention*
GENOUILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU) ... 346
GENU DYNASTAB ... 166
GENUACTION ... 166
GENUMEDI genouillère rotulienne ... 166
GENUMEDI PRO genouillère ligamentaire ... 166
GIBAUD genouillères ... 167
LAXITÉRAL genouillère (VELPEAU) ... 346
LIGACTION genouillère articulée (VELPEAU) ... 346
LIGASTRAP GENU genouillère ligamentaire ... 220
SILISTAB GENU genouillère rotulienne ... 312

• Fracture de la cheville
- *Orthèses stabilisatrices de cheville*
CALIGALOC ... 97
FREECAST (VELPEAU) orthèse stabilisatrice de cheville ... 346
LIGACAST AIR+ ... 220
MEDI-CAST attelle de cheville ... 229
VELPEAU Walker ... 348

• Gonarthrose
- *Attelles et orthèses de genou articulées*
ACTIONRELIEVER ... 36
DONJOY REACTION genouillère ... 127
DYNAMICRELIEVER ... 134
GIBAUD orthèses de genou articulées polycentriques ... 167
LIGACTION CITY (VELPEAU) ... 346
PATELLARELIEVER ... 277
REBELRELIEVER ... 301
- *Orthèses élastiques de contention*
GENOUILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU) ... 346
GENU DYNASTAB ... 166
GENU genouillère (VELPEAU) ... 346
GENUACTION ... 166
GENUMEDI genouillère rotulienne ... 166
GENUMEDI PRO genouillère ligamentaire ... 166
GENUTRAIN ... 166
GIBAUD genouillères ... 167
LAXITÉRAL genouillère (VELPEAU) ... 346
LIGACTION genouillère articulée (VELPEAU) ... 346
LIGASTRAP GENU genouillère ligamentaire ... 220
SILISTAB GENU genouillère rotulienne ... 312

• Pied
(Voir PODOLOGIE)

MEMBRES SUPÉRIEURS
• Arthrose du poignet
- *Orthèses poignet-main*
GIBAUD orthèses main et poignet ... 167
MANU CONTROL (VELPEAU) ... 347
MANU PRO (VELPEAU) ... 347
MANUACTION ... 225
MANUIMMO Pro ... 226
MANULOC ... 226
MANUMED ... 226
MANUS (VELPEAU) ... 347

• Blocage de l’épaule
BLOCAGE d’épaule (VELPEAU) ... 347
GILET ORTHOPÉDIQUE (VELPEAU) ... 347

• Entorse du poignet
- *Accessoires pour plâtres et résines*
DELTA DRY ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308
- *Bandes adhésives*
Élastiques
ADHEBAN PLUS 3M ... 42
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques (EUCERIN) ... 137
EXTENSA PLUS bande adhésive ... 146
EXTENSOPLAST bande adhésive ... 146
TENSOPLAST bande adhésive élastique ... 329
VELPEAU STRAPP bande de compression adhésive élastique ... 345
Non élastiques
ELASTOPLAST RIGID STRAP (EUCERIN) ... 137
- *Bandes élastiques de contention*
ADHEBAN PLUS 3M ... 42
BIFLEX + bandes élastiques étalonnées ... 86
COHEBAN 3M bande de contention élastique cohésive ... 112
CO-PLUS bande cohésive de contention ... 114
CO-PLUS sans latex, bande cohésive de contention ... 114
ELASTOPLAST bandes cohésives (EUCERIN) ... 137
LASTOPRESS bande cohésive de contention ... 217
NYLEXOGRIP bande élastique de contention ... 264
TENSOPLUS bande cohésive de contention ... 329
VAROLAST ... 343
VELPEAU PRESS bande de compression cohésive ... 345
- *Bandes plâtrées*
BIPLATRIX ... 92
- *Orthèses poignet-main*
GIBAUD orthèses main et poignet ... 167
MANU CONTROL (VELPEAU) ... 347
MANU PRO (VELPEAU) ... 347
MANUACTION ... 225
MANUIMMO Pro ... 226
MANULOC ... 226
MANULOC RHIZO ... 226
MANUMED ... 226
- *Orthèses poignet-pouce*
MANU XPRO (VELPEAU) ... 347
MANUMED T ... 226
MANURHIZO Pro ... 226
RHIZA PRO (VELPEAU) ... 347
RHIZOIMMO orthèse statique du pouce ... 304
- *Résines*
CELLACAST résine de synthèse pour immobilisation ... 101
DELTA-CAST ELITE ... 123
DELTA-CAST SOFT ... 123
DELTA-LITE PLUS ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308
SOFT CAST 3M ... 314

• Entorse du pouce
- *Accessoires pour plâtres et résines*
DELTA DRY ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308
- *Bandes adhésives*
Élastiques
ADHEBAN PLUS 3M ... 42
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques (EUCERIN) ... 137
EXTENSA PLUS bande adhésive ... 146
EXTENSOPLAST bande adhésive ... 146
TENSOPLAST bande adhésive élastique ... 329
VELPEAU STRAPP bande de compression adhésive élastique ... 345
Non élastiques
ELASTOPLAST RIGID STRAP (EUCERIN) ... 137
- *Bandes élastiques de contention*
ADHEBAN PLUS 3M ... 42
BIFLEX + bandes élastiques étalonnées ... 86
COHEBAN 3M bande de contention élastique cohésive ... 112
CO-PLUS bande cohésive de contention ... 114
CO-PLUS sans latex, bande cohésive de contention ... 114
ELASTOPLAST bandes cohésives (EUCERIN) ... 137
LASTOPRESS bande cohésive de contention ... 217
NYLEXOGRIP bande élastique de contention ... 264
TENSOPLUS bande cohésive de contention ... 329
VAROLAST ... 343
VELPEAU PRESS bande de compression cohésive ... 345
- *Bandes plâtrées*
BIPLATRIX ... 92
- *Orthèses poignet-pouce*
ACTIMOVE Rhizo Forte ... 36
MANU XPRO (VELPEAU) ... 347
MANUMED T ... 226
MANURHIZO Pro ... 226
MP CONTROL (VELPEAU) ... 347
RHIZA PRO (VELPEAU) ... 347
RHIZOIMMO orthèse statique du pouce ... 304
- *Résines*
CELLACAST résine de synthèse pour immobilisation ... 101
DELTA-CAST ELITE ... 123
DELTA-CAST SOFT ... 123
DELTA-LITE PLUS ... 124
SCOTCHCAST 3M ... 308
SOFT CAST 3M ... 314

• Épicondylite
ELBOWGIB GIBAUD ... 137
EPI (VELPEAU) ... 347

• Rhizarthrose
- *Orthèses poignet-pouce*
GIBAUD orthèses main et poignet ... 167
MANU XPRO (VELPEAU) ... 347
MANULOC RHIZO ... 226
MANUMED T ... 226
MANURHIZO Pro ... 226
MP CONTROL (VELPEAU) ... 347
RHIZA PRO (VELPEAU) ... 347
RHIZOIMMO orthèse statique du pouce ... 304

• Syndrome du canal carpien
GIBAUD orthèses main et poignet ... 167
MANU XPRO (VELPEAU) ... 347
MANULOC ... 226
MANUMED ... 226
MANURHIZO Pro ... 226

TRONC ET RACHIS
• Arthrose cervicale
- *Colliers cervicaux*
CERVIX colliers cervicaux (VELPEAU) ... 102
GIBAUD colliers cervicaux ... 167
ORTEL colliers cervicaux ... 273

• Bandages herniaires
BANDAGE HERNIAIRE (VELPEAU) ... 347

• Bandes thoraciques
BANDE THORACIQUE (VELPEAU) ... 347
CEMEN pour fracture de côtes ... 101

• Ceintures abdominales
CEINTURE DE SOUTIEN abdominal (VELPEAU) ... 347
CEINTURES Z (MÉDICAL Z) ... 229
LOMBAMUM ceinture lombaire pour femme enceinte ... 221
MEDI ceinture abdominale ... 228
STOMEX contention lombo-abdominale ... 316

• Ceintures lombaires, corsets
DORSAFIT (VELPEAU) ceinture de soutien lombaire ... 345
DORSALIBRE (VELPEAU) ceinture ... 345
DORSAMIX (VELPEAU) ceinture de soutien lombaire ... 345
DOTOP (VELPEAU) ceinture de soutien lombaire ... 345
DOTOP LADY (VELPEAU) ceinture de soutien lombaire ... 345
GIBAUD ceintures et bandes ceintures ... 167
LOMBACROSS ACTIVITY ceinture de soutien lombaire ... 221
LOMBASKIN ceinture lombaire ... 221
LOMBASTAB ceinture de maintien lombaire ... 222
LOMBATECH ... 222
LOMBAX ACTIVITY ceinture lombaire ... 222
LOMBAX DORSO corset dorso-lombaire ... 222
LOMBAX HIGH ceinture dorso-lombaire ... 222
LOMBOSTYLE ACTION ... 222
LORDOLOC ... 222
LUMBAMED BASIC ... 222
LUMBAMED STABIL ... 222
OBSTEMIX (VELPEAU) bande ceinture de soutien lombaire ... 345
VELPEAU VERTÉLOMB ceinture de soutien lombaire ... 345
VERTÉLIBRE (VELPEAU) ceinture de soutien lombaire ... 345

• Entorse cervicale
- *Colliers cervicaux*
CERVIX colliers cervicaux (VELPEAU) ... 102
GIBAUD colliers cervicaux ... 167
ORTEL colliers cervicaux ... 273

VÊTEMENTS/ACCESSOIRES COMPRESSIFS
CONTENSEUR MAMMAIRE (MÉDICAL Z) ... 229
JOBST ELVAREX gamme ... 201
JOBST RELAX ... 201
LIPO-PANTY (MÉDICAL Z) ... 229
MÉDIGEL-Z (MÉDICAL Z) ... 229
MÉDIPATCH GEL Z (MÉDICAL Z) ... 229
PRESS-LIFT mentonnière standard (MÉDICAL Z) ... 229
VÊTEMENTS COMPRESSIFS sur mesure (MÉDICAL Z) ... 229
Z BRA soutien-gorge de contention (MÉDICAL Z) ... 229

PANSEMENTS

ACCESSOIRES POUR PANSEMENTS
CURETTE DERMATOLOGIQUE DOUBLE (MEDISET) ... 229
STYLET STÉRILE (MEDISET) ... 229

COMPRESSES ET PANSEMENTS OCULAIRES
ORTOLUX ... 273

MAINTIEN ET PROTECTION DES PANSEMENTS
• Bandes à pansements
NYLEX bande extensible ... 264
NYLEXFIX bande extensible ... 264
PEHA-HAFT LATEX FREE bande extensible auto-adhérente ... 278

• Bandes cohésives
COHEBAN 3M bande de contention élastique cohésive ... 112
CO-PLUS bande cohésive de contention ... 114
CO-PLUS sans latex, bande cohésive de contention ... 114
ELASTOPLAST bandes cohésives (EUCERIN) ... 137
LASTOPRESS bande cohésive de contention ... 217
NYLEXOGRIP bande élastique de contention ... 264
TENSOPLUS bande cohésive de contention ... 329
VEINOPRESS C bande cohésive de contention ... 345
VELPEAU PRESS bande de compression cohésive ... 345

• Filets/Bandages tubulaires
SURGIFIX ... 319
TUBIFAST 2-Way Stretch ... 332

• Pansements en polyuréthane
HYDROFILM ... 191
LEUKOMED T ... 219
MEPITEL Film ... 235
TEGADERM 3M pansement ... 327

- **Sparadraps/Bandes adhésives**

ADHEBAN PLUS 3M ... 42
BLENDERM 3M sparadrap ... 95
CURAFIX H sparadrap multi-extensible ... 116
DURAPORE 3M sparadrap ... 134
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques (EUCERIN) ... 137
ELASTOPLAST RIGID STRAP (EUCERIN) ... 137
EXTENSA PLUS bande adhésive ... 146
EXTENSOPLAST bande adhésive ... 146
HYPAFIX ... 193
HYPAFIX transparent ... 193
LEUKOPOR sparadrap ... 219
MEDIPORE 3M sparadrap ... 229
MEFIX sparadrap ... 231
MICROPORE 3M sparadrap ... 236
MICROPORE SILICONE 3M sparadrap ... 236
OMNIFIX ELASTIC bande adhésive ... 269
SUPRASORB F film de polyuréthane ... 318
TEGADERM 3M pansement ... 327
TENSOPLAST bande adhésive élastique ... 329
TRANSPORE 3M sparadrap ... 331
URGODERM sparadrap ... 335
VEINOPRESS A2 bande adhésive acrylique ... 344
VEINOPRESS A3 et A4 bandes adhésives à l'oxyde de zinc ... 344
VELPEAU STRAPP bande de compression adhésive élastique ... 345

PANSEMENTS ORTHOPTIQUES

OPTICLUDE 3M pansement orthoptique ... 272
ORTOPAD pansements orthoptiques ... 273

SOINS DES PLAIES, ESCARRES ET ULCÈRES

- **Compresses, pansements/compresses**

DRESSILK barrière stérile ... 128
MESOFT compresse ... 235

- **Pansements adhésifs avec compresse intégrée**

CICAPLAIE STÉRILE ... 105
COSMOPOR ... 114
COSMOPOR ADVANCE ... 114
CURAPOR ... 116
CURAPOR transparent stérile ... 116
ELASTOPLAST Aqua Protect XXL ... 137
ELASTOPLAST Sensitive XXL ... 137
HYDROFILM PLUS ... 191
LEUKOMED ... 219
LEUKOMED T PLUS ... 219
MEDIPORE + PAD 3M pansement stérile ... 229
MEPORE ... 235
OPSITE POST-OP ... 271
OPTISKIN ... 272
SPARAPLAIE pansement adhésif ... 315
TEGADERM + PAD 3M pansement stérile ... 328
URGOSTERILE ... 337

- **Pansements pour plaies, escarres, ulcères ou brûlures**

- ***Films adhésifs semi-perméables stériles/films polyuréthane***

ELASTOPLAST réducteur de cicatrices (EUCERIN) ... 137
HYDROFILM ... 191
LEUKOMED T ... 219
MEXTRA Superabsorbant ... 235
TEGADERM 3M pansement ... 327

- ***Pansements à base d'acide hyaluronique***

IALUSET ... 195
IALUSET PLUS ... 195

- ***Pansements à l'argent***

URGOCELL Ag ... 334
URGOCELL Ag BORDER ... 334
URGOCLEAN Ag ... 335
URGOTUL Ag ... 338
URGOTUL Ag LITE ... 338

- ***Pansements alginates***

ALGISITE M ... 45
ALGOSTÉRIL ... 46
BIATAIN Alginate mèche ... 85
BIATAIN Alginate pansement ... 85
MELGISORB Plus ... 232
SORBALGON ... 314
SUPRASORB A alginate de calcium stérile ... 318
TEGADERM ALGINATE 3M ... 327

- ***Pansements en fibres de carboxyméthylcellulose***

AQUACEL ... 51
AQUACEL Ag ... 51
AQUACEL EXTRA ... 51

- ***Pansements en fibres de polyacrylate***

URGOCLEAN ... 334

- ***Pansements hydrocellulaires***

ALLEVYN Gentle Border ... 47
ALLEVYN Gentle Border Lite ... 47
ALLEVYN Gentle Border Lite Multisite ... 47
ALLEVYN Gentle Border Lite Oval ... 47
ALLEVYN Gentle Border Multisite ... 47
ALLEVYN Heel ... 47
ALLEVYN Life ... 48
ALLEVYN Life Heel ... 48
ALLEVYN Life Sacrum ... 48
ALLEVYN Non Adhesive ... 47
AQUACEL Foam ... 52
BIATAIN Adhesive ... 85
BIATAIN Non-adhesive ... 85
BIATAIN SILICONE ... 85
BIATAIN SILICONE Lite ... 85
BIATAIN Soft-Hold ... 85
CUTIMED HYDROCONTROL ... 116
CUTIMED SORBION ... 116
FOAM LITE CONVATEC ... 150
HYDROTAC ... 191
HYDROTAC COMFORT ... 191
HYDROTAC CONCAVE ... 191
HYDROTAC SACRAL ... 191
MEPILEX Ag ... 233
MEPILEX BORDER ... 234
MEPILEX BORDER Ag ... 233
MEPILEX BORDER e.m. ... 234
MEPILEX BORDER FLEX ... 234
MEPILEX BORDER SACRUM ... 234
MEPILEX BORDER TALON ... 234
MEPILEX e.m. ... 234
MEPILEX TALON ... 234
MEPILEX TRANSFER ... 234
MEPILEX XT ... 234
MEXTRA Superabsorbant ... 235
RESPOSORB SILICONE ... 302
RESPOSORB SUPER ... 302
SUPRASORB P hydrocellulaire stérile ... 318
TEGADERM FOAM 3M ... 327
TEGADERM FOAM ADHESIVE 3M ... 328
TEGADERM SUPERABSORBER 3M ... 328
URGOSTART ... 336
URGOSTART BORDER (silicone) ... 336
URGOTUL ABSORB ... 337
URGOTUL ABSORB Talon ... 337
URGOTUL Ag LITE BORDER ... 338
URGOTUL BORDER (silicone) ... 338
URGOTUL LITE ... 338
VLIWASORB ... 356
VLIWASORB Pro ... 356

- ***Pansements hydrocolloïdes***

COMFEEL PLUS ... 112
DUODERM E ... 133
DUODERM Extra-Mince ... 133
DUODERM Pâte ... 133
DUODERM Signal ... 133
HYDROCOLL ... 190
SUPRASORB H hydrocolloïde stérile ... 318
TEGADERM HYDROCOLLOID THIN 3M ... 328

- ***Pansements hydrogels***

BURN FREE compresses d'hydrogel pour brûlures ... 97
DUODERM Hydrogel ... 133
HYDROCLEAN ACTIVE ... 190
HYDROCLEAN ADVANCE ... 190
HYDROCLEAN MINI ... 190
HYDROTAC TRANSPARENT ... 192
HYDROTAC TRANSPARENT COMFORT ... 192
INTRASITE GEL APPLIPAK, INTRASITE CONFORMABLE ... 199
PURILON gel ... 298
SUPRASORB G hydrogel stérile (plaque) ... 318
SUPRASORB G hydrogel stérile (seringue) ... 318
TEGADERM HYDROGEL 3M ... 328
WATER-JEL ... 358

- ***Pansements interface***

MEPITEL One ... 235
PHYSIOTULLE ... 286
URGOSTART INTERFACE ... 337
URGOTUL ... 337

- ***Pansements vaselinés***

ATRAUMAN ... 57
CUTICELL Classic ... 116
GRASSOLIND ... 172
JELONET ... 201
TULLEGRAS M.S. ... 332

- **Sets de pansements**

PANSEMENTS DÉTERSION Plaies chroniques (MEDISET) ... 229
PANSEMENTS POST-OP Grandes plaies (MEDISET) ... 229
PANSEMENTS POST-OP Moyennes plaies (MEDISET) ... 229
PANSEMENTS POST-OP Petites plaies (MEDISET) ... 229
PANSEMENTS STANDARDS Plaies chroniques (MEDISET) ... 229
SETS DE PANSEMENTS 3M ... 310
VELPEAU SET détersion pour plaies chroniques ... 348
VELPEAU SET post-opératoire ... 348
VELPEAU SET standard pour plaies chroniques ... 348

PHLÉBOLOGIE

BANDES

- **Bandes adhésives élastiques de contention**

ADHEBAN PLUS 3M ... 42
EXTENSA PLUS bande adhésive ... 146
EXTENSOPLAST bande adhésive ... 146
TENSOPLAST bande adhésive élastique ... 329
VEINOPRESS A2 bande adhésive acrylique ... 344
VEINOPRESS A3 et A4 bandes adhésives à l'oxyde de zinc ... 344
VELPEAU STRAPP bande de compression adhésive élastique ... 345

- **Bandes élastiques de contention**

BIFLEX + bandes élastiques étalonnées ... 86
BIFLEX U bande élastique de compression ... 86
COHEBAN 3M bande de contention élastique cohésive ... 112
CO-PLUS bande cohésive de contention ... 114
DUPRAFLEX bandes de compression ... 134
ELASTOPLAST bandes cohésives (EUCERIN) ... 137
IDEALFLEX ELASTIC FORTE bande élastique de contention ... 196
IDEALFLEX ELASTIC LÉGÈRE bande élastique de contention ... 196
LASTOPRESS bande cohésive de contention ... 217
MEDICA 315 bande anti-oedème ... 228
NYLEXOGRIP bande élastique de contention ... 264
PÜTTERFLEX bande de compression ... 299
TENSOPLUS bande cohésive de contention ... 329
VAROLAST ... 343
VEINOPRESS B2 bandes amovibles bi-sens ... 345
VEINOPRESS C bande cohésive de contention ... 345
VELPEAU PRESS bande de compression cohésive ... 345
VELPEAU VEINE PLUS sans latex ... 345

BAS ET COLLANTS ANTI-THROMBOSE

ACTYS ATH dispositifs de compression veineuse élastique ... 37
SIGVARIS chaussettes, bas et collants de compression médicale ... 311

CHAUSSETTES, BAS ET COLLANTS DE COMPRESSION

- **Bas**

ACTYS orthèses de compression veineuse élastique ... 37
LEGGER orthèses de compression veineuse élastique pour homme ... 217
MEDIVEN 10, 20 et 30 ÉLÉGANCE ... 231
MEDIVEN 20 et 30 MASK ... 231
MEDIVEN 20 SÉDUCTION ... 231
MEDIVEN COMPLICE 20 et 30 pour homme ... 230
RADIANTE MICROVOILE ... 300
RADIANTE OPÉRA ... 300
RADIANTE QOTON ... 300
RADIANTE SENSATION ... 300
RADIANTE STYL'COTON ... 300
RADIANTE TANGO ... 300
RADIANTE TEMPO ... 300
RADIANTE VOILE ... 300
RADIANTE VOILE DE SOIE ... 300
RADIANTE VOILISIM' ... 300
SIGVARIS chaussettes, bas et collants de compression médicale ... 311
VARISMA orthèses de compression veineuse élastique ... 343
VEINAMITEX ... 344
VENACTIF ... 168
VENOFLEX chaussettes, bas et collants médicaux ... 348

- **Chaussettes**

ACTYS orthèses de compression veineuse élastique ... 37
LEGGER orthèses de compression veineuse élastique pour homme ... 217
MEDIVEN 10, 20 et 30 ÉLÉGANCE ... 231
MEDIVEN 20 et 30 MASK ... 231
MEDIVEN 20 SÉDUCTION ... 231
MEDIVEN ACTIVE 20 et 30 pour homme ... 230
MEDIVEN COMPLICE 20 et 30 pour homme ... 230
RADIANTE DÉTENTE ... 300
RADIANTE MICROVOILE ... 300
RADIANTE OPÉRA ... 300
RADIANTE QOTON ... 300
RADIANTE STYL'COTON ... 300
RADIANTE TANGO ... 300
RADIANTE TEMPO ... 300
RADIANTE VOILE ... 300
RADIANTE VOILE DE SOIE ... 300
RADIANTE VOILISIM' ... 300
SIGVARIS chaussettes, bas et collants de compression médicale ... 311
VARISMA orthèses de compression veineuse élastique ... 343
VEINAMITEX ... 344
VENACTIF ... 168
VENOFLEX chaussettes, bas et collants médicaux ... 348

• **Collants**
ACTYS orthèses de compression veineuse élastique 37
MEDIVEN 10, 20 et 30 ÉLÉGANCE 231
MEDIVEN 20 et 30 MASK 231
MEDIVEN 20 SÉDUCTION 231
RADIANTE MICROVOILE 300
RADIANTE OPÉRA 300
RADIANTE QOTON 300
RADIANTE SENSATION 300
RADIANTE TANGO 300
RADIANTE TEMPO 300
RADIANTE VOILE 300
RADIANTE VOILE DE SOIE 300
RADIANTE VOILISIM' 300
SIGVARIS chaussettes, bas et collants de compression médicale 311
VARISMA orthèses de compression veineuse élastique 343
VEINAMITEX 344
VENACTIF 168
VENOFLEX chaussettes, bas et collants médicaux 348

MATÉRIEL DE CONTENTION ET DE COMPRESSION VASCULAIRE
COBAN 2 3M 111
JOBST FARROWWRAP 201
PROFORE 294
ROSIDAL K 304
URGO K2 333
URGO K2 LATEX FREE 333
VENOTRAIN ULCERTEC 348

ORTHÈSE TUBULAIRE DE CONTENTION
TUBULCUS orthèse tubulaire de contention 332

SCLÉROTHÉRAPIE
EASYFOAM 135

PIGMENTATION (PRODUITS AGISSANT SUR LA)

BELLE OEMINE 266
CEBELIA dépigmentant renforcé 100
CLAIRIAL Crème 10 (SVR) 320
CLAIRIAL PEEL (SVR) 320
CLAIRIAL Sérum (SVR) 320
CLAIRIAL SPF 50+ Crème (SVR) 320
DEPIDERM crème mains anti-taches SPF15 (URIAGE) 338
DEPIDERM fluide anti-taches SPF15 (URIAGE) 338
DEPIDERM soin ciblé anti-taches (URIAGE) 338
DEPIDERM SPF 50 (URIAGE) 338
DÉPIWHITE crème Advanced et masque 124
DÉPIWHITE.M écran solaire SPF 50+ 124
DÉPIWHITE.S SPF 50+ soin photoprotecteur 124
D-PIGMENT LÉGÈRE (AVÈNE) 58
D-PIGMENT RICHE (AVÈNE) 58
EFFASUN CRÈME DÉPIGMENTANTE 136
EFFASUN SÉRUM DÉPIGMENTANT 136
IKLEN+ CC Crème 196
IKLEN+ Sérum 196
MELASCREEN DÉPIGMENTANT (DUCRAY) 129
MELASCREEN ECLAT crème riche (DUCRAY) 129
MELASCREEN ECLAT soin éclaircissant crème légère (DUCRAY) 129
MELASCREEN UV SPF 50+ (DUCRAY) 129
MEL'OYA MON SÉRUM ANTI-TACHES 232
PIGMENTCLAR Sérum anti-taches (LA ROCHE-POSAY) 204
PIGMENTCLAR UV SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) 204
TRIO A Soin dépigmentant intensif 331
TRIO WHITE S Soin photoprotecteur intensif SPF 50 331
TRIO WHITE XP Sérum anti-taches 331
TRIO WHITE XP Soin anti-taches 331
TRIO WHITE XP Soin anti-taches SPF50+ 331
TRIO WHITE XP Soin de nuit anti-taches 331
VITA-CITRAL soin anti-tache éclaircissant 354
VITIX gel 356

PODOLOGIE

ATTELLE SANS CHAUSSURE
PODOREX BANDAGE DE NUIT 291

TALONNETTES
PODOREX TALONNETTES 291
VISCOGIB talonnettes 352
VISCOHEEL 352

PROCTOLOGIE

CICATRIDINE suppositoire 106
LEVORAG Emulgel 219
MICRO H lingettes 235
MICRO H monodoses 236

PRODUITS DE RÉGIME HYPOCALORIQUE

CHOCOLAT DARDENNE 103
PROTIFAST régimes hyperprotidiques 296

PRODUITS DIÉTÉTIQUES

A VISÉE DIGESTIVE
DULCOGAS 132
PHYSIOSTIM Confort Digestif 286
SANO-GASTRIL (YALACTA) 358

A VISÉE ÉNERGISANTE
HYDRACM boisson diététique de l'effort 188

A VISÉE OCULAIRE
ZARED Chocolate 359

A VISÉE ORL
ACTIVOX comprimés à sucer 36
ARKOTOUX sirop 53
ARKOVOX Comprimé à sucer 54
ARKOVOX Spray gorge 54
BELIVAIR Toux 83
DRILL CALM JUNIOR SIROP 128
PETIT DRILL TOUX SÈCHE 280
PHYTOXIL 287
PHYTOXIL Toux sans sucre 287
PURESSENTIEL Sirop gorge 297
VOXLYSOPAÏNE Citron-Eucalyptus 357
VOXLYSOPAÏNE Fraise 357

A VISÉE URINAIRE
FEMANNOSE 147
FEMINABIANE Flore vaginale 148

GROSSESSE ET ALLAITEMENT
GYNOSITOL 184
MATILIA ALLAITEMENT 227
MATILIA GROSSESSE 228
MATILIA GROSSESSE Smoothie 228

PROTECTION CUTANÉE

AKILORTHO (AKILEÏNE) 43
BARIEDERM crème (URIAGE) 338
CAVILON 3M crème protectrice 100
CAVILON NSBF 3M 100
COLD crème anti-froid et humidité (AKILEÏNE) 43
IALUXID gel 195
TRIGOPAX 331

PROTHÈSES

PROTHÈSES MAMMAIRES EXTERNES
AMOENA prothèses et compléments mammaires 50

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

ESOXX ONE 140

RÉPARATION CUTANÉE

ARGILÉA 52
BARIÉDERM CICA-Crème (URIAGE) 338
BARIÉDERM CICA-Spray asséchant (URIAGE) 338
BARIEDERM crème (URIAGE) 338
BARIEDERM fissures, crevasses (URIAGE) 338
BARIEDERM Stick fissures, crevasses (URIAGE) 338
CEBELIA baume LCE sans conservateur et sans parfum 100
CEBELIA soin extrême 100
CICABIAFINE soin multi-réparation 104
CICABIO crème (BIODERMA) 86
CICABIO lotion (BIODERMA) 86
CICABIO pommade (BIODERMA) 86
CICABIO SPF 50+ (BIODERMA) 86
CICABIO SPF 50+ Stick (BIODERMA) 86
CICADIANE Soin réparateur crème 105
CICADIANE Soin réparateur pommade 105
CICADIANE Soin réparateur SPF 50+ 105
CICALFATE crème (AVÈNE) 58
CICALFATE lotion (AVÈNE) 58
CICALFATE POST-ACTE (AVÈNE) 58
CICAPLAST Baume B5 (LA ROCHE-POSAY) 204
CICAPLAST Baume B5 SPF 50 (LA ROCHE-POSAY) 204
CICAPLAST Gel (LA ROCHE-POSAY) 204
CICAPLAST Lavant B5 (LA ROCHE-POSAY) 204
CICAVIT crème (SVR) 320
CICOLEA crème 106
CYTELIUM lotion asséchante (A-DERMA) 38
CYTELIUM spray asséchant (A-DERMA) 38
CYTOLNAT CENTELLA 118
DERMALIBOUR+ BARRIER Crème (A-DERMA) 38
DERMALIBOUR+ crème réparatrice (A-DERMA) 38
DERMALIBOUR+ stick réparateur (A-DERMA) 38
DEXYANE MeD crème réparatrice (DUCRAY) 129
DUCHARME Crème 129
EPITHELIALE A.H (A-DERMA) 38
EPITHELIALE A.H DUO Crème ultra-réparatrice (A-DERMA) 38
EUCERIN AQUAPHOR 141
FLAMIGEL 149
IALUGEN Cica Crème réparatrice 194
MATRICIUM (BIODERMA) 86
OEMINE Psoriacalm 266
POSTOPYL+ Soin dermo-réparateur 291
SECURE CICABIO K (BIODERMA) 86
SILICIUM.OR BAUME HYDRATANT RÉGÉNÉRANT 311
SILICIUM.OR LOTION RÉGÉNÉRANTE 311
TRIGOPAX 331

REPIGMENTATION

VITICELL 355

SELS DE RÉGIME

BOUILLET sel diététique 96
ERJEAN NaCl 140
SEL D 308
XAL sel diététique 358

SOLAIRES

APRÈS-SOLEIL, COUPS DE SOLEIL
CYTOLNAT CENTELLA 118
EUCERIN SUN SENSITIVE RELIEF AFTER SUN 143
OEMINE Topique solaire 266
POSTHELIOS HydraGel (LA ROCHE-POSAY) 213
POSTHELIOS Soin après-soleil (LA ROCHE-POSAY) 213
PROTECT A-H Lait réparateur après-soleil (A-DERMA) 38
RÉPARATEUR APRÈS-SOLEIL gel lacté (AVÈNE) 58
SOLEILBIAFINE Après Soleil 314
SUN SECURE APRÈS SOLEIL (SVR) 320
VICHY IDÉAL SOLEIL 352

AUTOBRONZANT
AUTOBRONZANT gelée satinée (AVÈNE) 58
AUTOHELIOS Gel-crème autobronzant (LA ROCHE-POSAY) 213
VICHY IDÉAL SOLEIL 352

PRÉPARATEURS SOLAIRES
OXELIO TOPIQUE 275

PROTECTION SOLAIRE
• **Lèvres**
ANTHELIOS Stick lèvres SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
PHOTERPÈS (BIODERMA) 86

• **Visage, corps**
- ***Avec filtres chimiques***
8882 crème SPF 50+ 34
ANTHELIOS AC Fluide SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Gel-potion SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Lait SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Pocket Enfant SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Spray Aérosol SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Spray SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Gel-crème avec parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Gel-crème sans parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Gel-crème SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Huile SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Pocket Adulte SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Spray SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS ULTRA BB Crème teintée SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS ULTRA Crème avec parfum SPF 30 (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS ULTRA Crème avec parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS ULTRA Crème sans parfum SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS Unifiant SPF 50 (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL 50+ stick (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Brume invisible SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Fluide ultra-léger SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Fluide ultra-léger teinté SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Gel peau mouillée ou peau sèche SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Huile SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Lait velouté SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213
ANTHELIOS XL Spray SPF 50+ (LA ROCHE-POSAY) 213

AVÈNE 20 crème ... 58
AVÈNE 20 spray ... 58
AVÈNE 30 CLEANANCE solaire ... 58
AVÈNE 30 crème ... 58
AVÈNE 30 huile solaire ... 58
AVÈNE 30 spray ... 58
AVÈNE 30 stick lèvres ... 58
AVÈNE 50+ CLEANANCE solaire ... 58
AVÈNE 50+ crème ... 58
AVÈNE 50+ crème sans parfum ... 58
AVÈNE 50+ émulsion ... 58
AVÈNE 50+ Réflexe solaire ... 58
AVÈNE 50+ spray ... 58
AVÈNE 50+ Stick zones sensibles ... 58
AVÈNE ENFANT 50+ Lait ... 58
AVÈNE ENFANT 50+ Réflexe Solaire ... 58
AVÈNE ENFANT 50+ Spray ... 58
AVÈNE SunsiMed ... 58
BARIÉSUN crème et spray sans parfum SPF 50+ (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN crème teintée SPF 50+ (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN crème, lait, spray SPF 50+ (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN ENFANTS lait, spray SPF 50+ (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN Huiles sèches SPF 30 et SPF 50+ (URIAGE) ... 338
DÉPIWHITE.M écran solaire SPF 50+ ... 124
ERYFOTONA AK Fluid SPF 100+ ... 140
EUCERIN SUN LEB PROTECT Crème-gel SPF 50 ... 143
EUCERIN SUN OIL CONTROL SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL CC Crème SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL SPF 50 ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Brume SPF 50/30 ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Crème SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Fluid SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS Lotion SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS Spray SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Lotion SPF 50+ ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Spray SPF 50/30 ... 143
EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Spray SPF 50+ ... 143
EXFOLIAC fluide solaire matifiant SPF 50+ ... 145
HYSÉAC fluide solaire SPF 30 et SPF 50+ (URIAGE) ... 338
HYSEKE fluide SPF 50+ (BAILLEUL) ... 80
NORESUN GRADUAL UV Crème SPF 50+ ... 253
NORESUN GRADUAL UV Fluide SPF 30 ... 253
NORESUN GRADUAL UV Spray SPF 50+ ... 253
NORESUN UV PROTECT Crème teintée SPF 50+ ... 253
PHOTODERM AKN MAT SPF 30 (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM AKN SPF 30 (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM AR SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM BRONZ SPF 30 (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM BRONZ SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM KID (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM LASER SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM LEB SPF 30 (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM M SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM MAX SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM SENSITIVE SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM SKI (BIODERMA) ... 86
PHOTODERM SPF 30 (BIODERMA) ... 86
PROTECT Crème SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT Fluide SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT KIDS Lait enfant SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT KIDS Spray enfant SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT Lait SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT Spray SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT-AC Fluide matifiant SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
PROTECT-AD Crème SPF 50+ (A-DERMA) ... 38
ROSÉLIANE crème anti-rougeurs SPF 30 (URIAGE) ... 338
SECURE PHOTODERM AB (BIODERMA) ... 86
SOLEILBIAFINE Très Haute Protection FPS 50+ ... 314
SUN SECURE BLUR SPF 50+ (SVR) ... 320
SUN SECURE Brume SPF 50+ (SVR) ... 320
SUN SECURE Crème SPF 50+ (SVR) ... 320
SUN SECURE Fluide SPF 50+ (SVR) ... 320
SUN SECURE Lait SPF 50+ (SVR) ... 320
VICHY IDÉAL SOLEIL ... 352

- *Sans filtres chimiques*

ABCDerm Solaire SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
AVÈNE 50 lait minéral ... 58
AVÈNE 50+ crème minérale ... 58
AVÈNE 50+ crème minérale zones sensibles ... 58
AVÈNE 50+ émulsion sans parfum ... 58
AVÈNE 50+ fluide minéral ... 58
AVÈNE 50+ lait minéral ... 58
AVÈNE Compact minéral 50 teinté ... 58
BARIÉSUN crème minérale SPF 30 (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN crème minérale SPF 50+ (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN stick invisible SPF 50+ (URIAGE) ... 338
BARIÉSUN stick minéral SPF 50+ (URIAGE) ... 338
NORESUN UV PROTECT Crème minérale SPF 50 ... 253
PHOTODERM MINERAL SPF 50+ (BIODERMA) ... 86
SUN SECURE écran minéral teinté PNM SPF 50+ (SVR) ... 320
SUN SECURE écran minéral teinté PS SPF 50+ (SVR) ... 320

SOLUTION SUCRÉE À VISÉE ANTALGIQUE

ALGOPEDOL ... 45

SOLUTIONS DE LAVAGE

LAVAGE DES PIQÛRES DE MÉDUSES

JELLYWASH ... 201

LAVAGE DES PROJECTIONS CHIMIQUES

DIPHOTÉRINE lavage des projections chimiques ... 127
HEXAFLUORINE lavage des projections d'acide fluorhydrique et dérivés ... 185

SPORTIFS, MASSAGES ET DÉTENTE MUSCULAIRE

CAPSAÏNE gel ... 99
CICATENDON gel ... 105
CLEAN gel douche cheveux et corps (AKILEÏNE) ... 43
COLD crème anti-froid et humidité (AKILEÏNE) ... 43
DÉCRAMP gel ... 118
DOLORÈS Spray ... 127
FLEXAROME articulations, muscles ... 150
GEL ICE FROID (AKILEÏNE) ... 43
GOMENOL crème de massage chauffante ... 170
GOMENOL crème de massage souplesse ... 170
KIMAS massage à l'arnica (AKILEÏNE) ... 43
KOO petits traumatismes (AKILEÏNE) ... 43
NEURIPLÈGE ACTIV' Crème chauffante ... 250
NEURIPLÈGE ACTIV' Patch chauffant ... 250
NOK anti-frottements (AKILEÏNE) ... 43
OEMINE Artro ... 266
OEMINE Topique égyptien ... 266
PERCUTALGIN' PHYTO ... 279
PHLEBOGEL ... 281
PURESSENTIEL Baume calmant Articulations & Muscles ... 297
PURESSENTIEL Roller Articulations & Muscles ... 297
RELAX défatigant-récupération (AKILEÏNE) ... 43
SANZO lotion nettoyante (AKILEÏNE) ... 43
SILICIUM.OR ARTICULATIONS ... 311
START chauffant fort (AKILEÏNE) ... 43
START huile chauffante (AKILEÏNE) ... 43
TANO lotion tannante (AKILEÏNE) ... 43
TIGRE DE CHINE baume blanc ... 330
TIGRE DE CHINE baume rouge ... 330
TIGRE DE CHINE blanc liquide ... 330
TIGRE DE CHINE rouge liquide ... 330

SUTURE

AGRAFEUSE CUTANÉE

PRECISE 3M agrafeuse cutanée ... 292

COLLE À USAGE CUTANÉ

LIQUIBAND OPTIMA ... 220

STRIPS

LEUKOSAN STRIP ... 219
STERI-STRIP 3M sutures cutanées adhésives ... 315

TEST D'INTERRUPTION DE GROSSESSE

CHECKTOP ... 102

TEST DE COAGULATION

COAGUCHEK SOFTCLIX XL lancettes ... 110

TEST DE DÉTECTION DES INFECTIONS VAGINALES

HYDRALINTEST ... 189

TEST URINAIRE MULTIPARAMÉTRIQUE

KETO-DIASTIX de ASCENSIA ... 203

THERMOTHÉRAPIE/CRYOTHÉRAPIE

NEXCARE COLDHOT 3M coussin thermique ... 252
PURESSENTIEL Patchs chauffants Articulations & Muscles ... 297
SPEDICARE ... 315

TROUBLES DE LA DÉGLUTITION

AIDE À LA DÉGLUTITION

GLOUP ... 168

ÉPAISSISSANTS

CLINUTREN THICKENUP CLEAR ... 110
GELODIET POUDRE ÉPAISSISSANTE ... 165
NUTILIS Powder ... 261
PICOT MAGIC MIX ... 290

RÉHYDRATANTS

CLINUTREN AQUA+ ... 107
GELODIET EAU GÉLIFIÉE ... 165

TROUBLES DU TRANSIT

CONSTIPATION

DOSES-O-SON ... 128
DULCOSOFT ... 133
FIBRELINE ... 149
OPTIFIBRE ... 272

DIARRHÉES

SACOLÈNE ... 305

VISAGE

HYGIÈNE DU VISAGE

- **Peaux grasses et/ou à tendance acnéique**

ACNEZINC OEMINE ... 35
ACTIPUR Eau micellaire purifiante ... 36
ACTIPUR Gel dermo-nettoyant ... 36
ACTIPUR Mousse dermo-nettoyante ... 36
BORÉADE CL crème lavante ... 96
BORÉADE eau micellaire ... 96
CLEANANCE eau micellaire (AVÈNE) ... 58
CLEANANCE gel nettoyant (AVÈNE) ... 58
CLEANANCE HYDRA crème lavante apaisante (AVÈNE) ... 58
DERMOPURE Eau micellaire (EUCERIN) ... 141
DERMOPURE Gel nettoyant (EUCERIN) ... 141
DERMOPURE Gommage (EUCERIN) ... 141
EFFACLAR Eau micellaire (LA ROCHE-POSAY) ... 204
EFFACLAR Gel moussant purifiant (LA ROCHE-POSAY) ... 204
EFFACLAR H crème lavante (LA ROCHE-POSAY) ... 204
EXFOLIAC gel moussant ... 145
EXFOLIAC gel moussant doux ... 145
EXFOLIAC gommage purifiant ... 145
EXFOLIAC lotion micellaire ... 145
EXFOLIAC masque purifiant ... 145
KERACNYL gel moussant (DUCRAY) ... 129
MATIDIANE Gel gommant matifiant ... 227
NORMADERM Gel nettoyant (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
PHYS-AC Eau micellaire (A-DERMA) ... 38
PHYS-AC Gel moussant (A-DERMA) ... 38
RUBODERM lotion ... 304
SEBIACLEAR eau micellaire (SVR) ... 320
SEBIACLEAR gel moussant ... 320
SÉBIUM gel moussant (BIODERMA) ... 86
SÉBIUM H2O solution micellaire (BIODERMA) ... 86
ZENIAC Gel nettoyant purifiant ... 359

- **Peaux normales ou mixtes/Tous types de peaux**

AQUAREVA eau micellaire ... 52
BELLE OEMINE ... 266
CERAVE Crème lavante hydratante ... 101
CERAVE Gel nettoyant moussant ... 101
CERAVE Pain hydratant surgras ... 101
CRÈME DE GOMMAGE (COUP D'ÉCLAT) ... 114
EAU MICELLAIRE DÉMAQUILLANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 114
EAU MOUSSANTE NETTOYANTE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
GEL FRAIS NETTOYANT (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
GOMMAGE SURFIN (LA ROCHE-POSAY) ... 204
IALUGEN ADVANCE hyalu'o ... 193
LOTION UNIVERSELLE dermo-nettoyant micellaire ... 222
MOUSSE DÉMAQUILLANTE OXYGÉNANTE (COUP D'ÉCLAT) ... 114
MOUSSE NETTOYANTE MATIFIANTE (AVÈNE) ... 58

- **Peaux sèches ou atopiques**

APAISAC dermo-nettoyant (BAILLEUL) ... 80
ATODERM Huile de douche (BIODERMA) ... 86
ATODERM Intensive gel moussant (BIODERMA) ... 86
ATOP ILAST solution nettoyante ... 57
BARIÉDERM CICA-Gel nettoyant (URIAGE) ... 338
CEBELIA lait de toilette ... 100
COLD CREAM gel nettoyant surgras (AVÈNE) ... 58
DERMO-U.H.T. Crème lavante surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Gel lavant surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Huile lavante surgras ... 124
DERMO-U.H.T. Pain surgras ... 124
DEXYANE gel nettoyant (DUCRAY) ... 129
ECZEBIO ... 136
EUCERIN URÉE GEL NETTOYANT ... 142
EXOMEGA gel lavant 2 en 1 (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA gel moussant émollient (A-DERMA) ... 38
EXOMEGA huile nettoyante (A-DERMA) ... 38
GEL DOUCHE HYDRA-PROTECTEUR (A-DERMA soins originels) ... 38
GEL DOUCHE SURGRAS (A-DERMA soins originels) ... 38
ICTYANE crème lavante anti-dessèchement (DUCRAY) ... 129
ICTYANE eau micellaire hydratante (DUCRAY) ... 129
ICTYANE pain dermatologique surgras (DUCRAY) ... 129
LAIT BAUME DÉMAQUILLANT NOURISSANT (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) ... 349
PAIN SURGRAS (A-DERMA soins originels) ... 38
PSORIANE GEL nettoyant apaisant ... 297
SOIN LAVANT (CODEXIAL) ... 111
TRIXÉRA NUTRITION Nettoyant (AVÈNE) ... 58
XERODIANE Crème lavante anti-dessèchement ... 358

• Peaux sensibles ou intolérantes
APAISAC émulsion nettoyante (BAILLEUL) 80
APAISAC lait nettoyant (BAILLEUL) 80
BODY GEL DOUCHE (AVÈNE) 58
BODY GOMMAGE (AVÈNE) 58
COLD CREAM pain surgras (AVÈNE) 58
CRÉALINE H2O et TS H2O solution micellaire (BIODERMA) 86
DÉMAQUILLANT INTÉGRAL 3 en 1 (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
DERM HYDRALIN solution au glycocolle 124
DERMO-NETTOYANT (CODEXIAL) 111
EAU MICELLAIRE ULTRA peaux réactives (LA ROCHE-POSAY) 204
EAU MICELLAIRE ULTRA peaux sensibles (LA ROCHE-POSAY) 204
EUCERIN ULTRASENSIBLE 143
FLUIDE DÉMAQUILLANT (AVÈNE) 58
GELÉE GOMMANTE (AVÈNE) 58
LAIT DÉMAQUILLANT (LA ROCHE-POSAY) 204
LAIT DÉMAQUILLANT DOUCEUR (AVÈNE) 58
LIPIKAR Gel lavant (LA ROCHE-POSAY) 204
LOTION APAISANTE (LA ROCHE-POSAY) 204
LOTION DOUCEUR (AVÈNE) 58
LOTION MICELLAIRE (AVÈNE) 58
LOTION NETTOYANTE (AVÈNE) 58
LOTION TONIQUE PERFECTRICE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
PAIN DERMATOLOGIQUE (A-DERMA soins originels) 38
PAIN PEAUX INTOLÉRANTES (AVÈNE) 58
PHYSIOGEL DERMO-NETTOYANT (STIEFEL) 316
RHEACALM lait micellaire apaisant (A-DERMA) 38
SAUGELLA Pain Dermoliquide 307
SENSIDIANE Eau micellaire apaisante 309
SENSIDIANE Lait micellaire apaisant 309
SENSIFINE Dermo-nettoyant (SVR) 320
SENSIFLUID eau micellaire (A-DERMA) 38
SENSIFLUID lait micellaire (A-DERMA) 38
SOIN LAVANT (CODEXIAL) 111
SOLUTION MICELLAIRE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
TOLÉRANCE EXTRÊME lait nettoyant (AVÈNE) 58
TOLÉRIANE Dermo-nettoyant (LA ROCHE-POSAY) 204
TRIXÉRA NUTRITION Nettoyant (AVÈNE) 58

• Peaux squameuses/Dermite séborrhéique
CRÉALINE DS+ gel nettoyant (BIODERMA) 86
KELUAL DS gel nettoyant (DUCRAY) 129
MYCOGEL 243

• Peaux sujettes aux rougeurs
ANTIROUGEURS CLEAN (AVÈNE) 58
CRÉALINE AR (BIODERMA) 86
CRÉALINE H2O AR (BIODERMA) 86
SENSIDIANE AR Eau micellaire anti-rougeurs 309
SENSIFINE AR Eau micellaire (SVR) 320
SENSIPHASE AR gelée micellaire anti-rougeurs (A-DERMA) 38

SOINS DU VISAGE

• Antirougeurs/Résolutifs (Voir aussi MAQUILLAGE/ Visage/Correcteurs de teint)
ANTIROUGEURS CALM masque apaisant (AVÈNE) 58
ANTIROUGEURS FORT soin concentré (AVÈNE) 58
ANTIROUGEURS JOUR crème (AVÈNE) 58
ANTIROUGEURS JOUR émulsion (AVÈNE) 58
APAISAC crème anti-rougeurs (BAILLEUL) 80
BELLE OEMINE 266
CICABIAFINE soin multi-réparation 104
CRÉALINE AR BB Cream (BIODERMA) 86
EUCERIN ANTIROUGEURS 143
OEMINE Lithium 266
ROSALIAC AR INTENSE (LA ROCHE-POSAY) 204
ROSALIAC CC Crème (LA ROCHE-POSAY) 204
ROSALIAC UV LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 204
ROSÉLIANE CC cream (URIAGE) 338
ROSÉLIANE crème (URIAGE) 338
ROSÉLIANE crème anti-rougeurs SPF 30 (URIAGE) 338
ROSÉLIANE crème riche (URIAGE) 338
SENSIDIANE AR CC crème teintée 309
SENSIDIANE AR Soin anti-rougeurs 309
SENSIDIANE AR Soin anti-rougeurs intensif 309
SENSIFINE AR Crème (SVR) 320
SENSIFINE AR Crème riche (SVR) 320
SENSIFINE AR SPF 50+ (SVR) 320
SENSIPHASE AR crème anti-rougeurs SPF 15 (A-DERMA) 38
SENSIPHASE AR masque anti-rougeurs (A-DERMA) 38

• Antirugosités
KERAPIL soin dermorégulateur 202

• Herpès labial
IALUGEN Cica Patch bouton de fièvre 194

• Peaux grasses et/ou à tendance acnéique
ACTIPUR 3 en 1 Soin anti-imperfections correcteur intensif 36
ACTIPUR BB Crèmes teintées anti-imperfections 36
ACTIPUR Soin anti-imperfections 36
ARRÊBUM crème 55
BORÉADE LP soin anti-imperfections 96
BORÉADE M soin séborégulateur 96
BORÉADE R soin réparateur 96
BORÉADE SL soin lissant 96
CLEANANCE EXPERT émulsion (AVÈNE) 58
CLEANANCE HYDRA (AVÈNE) 58
CLEANANCE MASK (AVÈNE) 58
CLEANANCE MAT émulsion (AVÈNE) 58
CLEANANCE MAT lotion (AVÈNE) 58
CLEANANCE SPOT (AVÈNE) 58
CYTOLAC 118
DERMOPURE Hydra (EUCERIN) 141
DERMOPURE K10 (EUCERIN) 141
DERMOPURE Mat (EUCERIN) 141
EFFACLAR A.I. (LA ROCHE-POSAY) 204
EFFACLAR DUO (+) (LA ROCHE-POSAY) 204
EFFACLAR DUO (+) Unifiant (LA ROCHE-POSAY) 204
EFFACLAR H (LA ROCHE-POSAY) 204
EFFACLAR K (+) (LA ROCHE-POSAY) 204
EFFACLAR Lotion astringente micro-exfoliante (LA ROCHE-POSAY) 204
EFFACLAR MAT (LA ROCHE-POSAY) 204
EXFOLIAC ACNOMEGA 100 145
EXFOLIAC ACNOMEGA 200 145
EXFOLIAC BB Crèmes teintées anti-imperfections 145
EXFOLIAC Global 6 145
EXFOLIAC lotion asséchante 145
EXFOLIAC Roll'on 145
HYSÉAC 3-RÉGUL soin global (URIAGE) 338
HYSÉAC 3-RÉGUL soin global teinté SPF 30 (URIAGE) 338
HYSÉAC A. I. (URIAGE) 338
HYSÉAC K18 (URIAGE) 338
HYSÉAC MAT' (URIAGE) 338
HYSÉAC R soin restructurant (URIAGE) 338
KERACNYL crème soin régulateur (DUCRAY) 129
KERACNYL lotion purifiante (DUCRAY) 129
KERACNYL masque triple action (DUCRAY) 129
KERACNYL matifiant (DUCRAY) 129
KERACNYL PP crème (DUCRAY) 129
KERACNYL sérum (DUCRAY) 129
KERACNYL stick correcteur teinté (DUCRAY) 129
KERACNYL stop bouton (DUCRAY) 129
MASQUE ARGILE PURIFIANT (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
MATIDIANE Soin de jour anti-brillance 227
MATIDIANE Soin de nuit détoxifiant 227
NEOLISS 20 GEL 248
NEOLISS 5 EAU MATIFIANTE 248
NORMADERM ANTI-IMPERFECTION (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NORMADERM BB CLEAR (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NORMADERM NUIT DETOX (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
OEMINE Derm 266
PHYS-AC GLOBAL soin (A-DERMA) 38
PHYS-AC HYDRA crème (A-DERMA) 38
PHYS-AC Perfect Fluide (A-DERMA) 38
RUBODERM gel 304
SEBIACLEAR ACTIVE (SVR) 320
SEBIACLEAR HYDRA (SVR) 320
SEBIACLEAR MAT+PORES (SVR) 320
SEBIACLEAR SPF 50 Crème (SVR) 320
SÉBIONEX TRIO 308
SEBIONEX.K 308
SÉBIUM AKN (BIODERMA) 86
SÉBIUM GLOBAL (BIODERMA) 86
SÉBIUM GLOBAL COVER (BIODERMA) 86
SÉBIUM Hydra (BIODERMA) 86
SÉBIUM Mat Control (BIODERMA) 86
SÉBIUM Pore Refiner (BIODERMA) 86
SÉBIUM Sérum (BIODERMA) 86
SÉROZINC (LA ROCHE-POSAY) 204
TRIACNÉAL EXPERT (AVÈNE) 58
URGO filmogel boutons 333
ZENIAC Lotion dermo-purifiante 359
ZENIAC LP Fort Soin kératorégulateur intensif 359
ZENIAC LP Soin kératorégulateur 359
ZENIAC Roll activ soin anti-imperfections 359

• Peaux normales ou mixtes/Tous types de peaux
AQUAREVA BB crèmes teintées 52
AQUAREVA crème légère 52
AQUAREVA masque 52
AQUAREVA soin de nuit 52
BELLE OEMINE 266
CERAVE Baume hydratant 101
CERAVE Crème hydratante visage 101
CERAVE Lait hydratant 101
CRÈME NUTRI-OXYGÉNANTE (COUP D'ÉCLAT) 114
EMBRYOLISSE Lait-Crème Concentré 139
EUCERIN ULTRASENSIBLE 143
FLUIDE MATIFIANT HYDRATANT (AVÈNE) 58
HYDRALBA crème hydratante légère (A-DERMA) 38
HYDRALBA crème hydratante UV légère (A-DERMA) 38
IDÉALIA (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
IDÉALIA PEELING NUIT (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
IDÉALIA Sérum (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
LIFTING ÉCLAT (COUP D'ÉCLAT) 114
LUMINEUSE crème teintée peaux normales à mixtes (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
MASQUE BEAUTÉ DU TEINT (COUP D'ÉCLAT) 114
MINÉRAL 89 (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NEOLISS 15 ÉMULSION 248
NEOLISS PEELINGS SUPERFICIELS 248
NEOLISS SOLUTION NEUTRALISANTE 248
RHEACALM crème apaisante légère (A-DERMA) 38
VICHY AQUALIA THERMAL EFFET SPA 349

• Peaux sèches ou atopiques
ANTHELIOS KA (LA ROCHE-POSAY) 204
AQUALIA Sérum (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
AQUALIA THERMAL Crème légère (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
AQUALIA THERMAL Crème riche (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
AQUALIA THERMAL EXTRASENSITIVE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
AQUAREVA crème riche 52
ATODERM Intensive Baume (BIODERMA) 86
ATOP ILAST crème émolliente 57
ATOPICLAIR 57
BAUME RÉPARATEUR (CODEXIAL) 111
CALMISCAB 98
CAVILON 3M crème protectrice 100
CEBELIA crème confort visage 100
CICABIAFINE crème corporelle 104
CICABIAFINE soin multi-réparation 104
COLD CREAM crème (AVÈNE) 58
COLD CREAM NATUREL (LA ROCHE-POSAY) 204
CRÈME NUTRITIVE COMPENSATRICE (AVÈNE) 58
DEXYANE crème anti-grattage (DUCRAY) 129
ECZEBIO 136
ELTEANS crème 139
EMBRYOLISSE Filaderme Émulsion 139
ÉMULSION RELIPIDANTE (CODEXIAL) 111
EUCERIN ATOPICONTROL intensive 142
EUCERIN ATOPICONTROL visage 142
EUCERIN ULTRASENSIBLE 143
EUCERIN URÉE VISAGE 142
EXFOLIAC crème réparatrice 145
EXOMEGA CONTROL Bain apaisant (A-DERMA) 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient (A-DERMA) 38
EXOMEGA CONTROL Baume émollient Cosmétique stérile (A-DERMA) 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente (A-DERMA) 38
EXOMEGA CONTROL Crème émolliente Cosmétique stérile (A-DERMA) 38
EXOMEGA CONTROL Lait émollient (A-DERMA) 38
EXOMEGA CONTROL Lait émollient Cosmétique stérile (A-DERMA) 38
HYDRALBA crème hydratante riche (A-DERMA) 38
HYDRALBA crème hydratante UV riche (A-DERMA) 38
HYDRANCE OPTIMALE LÉGÈRE (AVÈNE) 58
HYDRANCE OPTIMALE RICHE (AVÈNE) 58
HYDRANCE SÉRUM HYDRATANT (AVÈNE) 58
HYDRANORME (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE UV LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE UV RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
ICTYANE HD crème (DUCRAY) 129
IDÉALIA (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
KERACNYL REPAIR crème visage (DUCRAY) 129
LIPIKAR Baume AP+ (LA ROCHE-POSAY) 204
LIPIKAR Stick AP+ (LA ROCHE-POSAY) 204
LUMINEUSE crème teintée peux sèches (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
MASQUE MINÉRAL DÉSALTÉRANT (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NEOLISS 10 CRÈME 248
NUTRILOGIE 1 (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NUTRILOGIE 2 (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NUTRILOGIE NUIT (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NUTRITIC INTENSE pot (LA ROCHE-POSAY) 204
NUTRITIC INTENSE tube (LA ROCHE-POSAY) 204
OEMINE Cold cream 266
PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS (CODEXIAL) 111
PHYSIOGEL CRÈME (STIEFEL) 316
PSORIANE LAIT apaisant hydratant 297
RHEACALM crème apaisante riche (A-DERMA) 38
SECURE SÉBIUM ISO (BIODERMA) 86
TOPIALYSE Crème (SVR) 320
TOPIALYSE CRÈME BARRIÈRE (SVR) 320
TOPIALYSE HUILE LAVANTE (SVR) 320
TRIXÉRA NUTRITION Baume (AVÈNE) 58
TRIXÉRA NUTRITION Lait (AVÈNE) 58
XÉMOSE Cérat relipidant (URIAGE) 338
XÉMOSE Crème relipidante (URIAGE) 338

XÉMOSE Crème Visage (URIAGE) 338
XÉMOSE Lait (URIAGE) 338
XERA-MEGA Confort Crème nutritive (A-DERMA) 38
XERODIANE AP+ Baume relipidant 358
XERODIANE AP+ Crème émolliente 358

• **Peaux sensibles ou intolérantes**
APAISAC crème hydratante (BAILLEUL) 80
APAISAC émulsion matifiante (BAILLEUL) 80
APAISAC émulsion purifiante (BAILLEUL) 80
CRÉALINE fort (BIODERMA) 86
CRÉALINE légère (BIODERMA) 86
CRÉALINE riche (BIODERMA) 86
CRÉALINE Tolérance+ (BIODERMA) 86
CRÈME CONFORT PREMIÈRES RIDES (COUP D'ÉCLAT) 114
CRÈME CONFORT+ TEXTURE RICHE (COUP D'ÉCLAT) 114
CRÈME DE SOIN (A-DERMA soins originels) 38
CRÈME NUTRITIVE COMPENSATRICE RICHE (AVÈNE) 58
CRÈME POUR PEAUX INTOLÉRANTES (AVÈNE) 58
CRÈME POUR PEAUX INTOLÉRANTES RICHE (AVÈNE) 58
EAU THERMALE (AVÈNE) 58
EAU THERMALE (LA ROCHE-POSAY) 204
EAU THERMALE (URIAGE) 338
EAU THERMALE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
EUCERIN AQUAPORIN Active 143
HYDRANCE OPTIMALE LÉGÈRE Émulsion (AVÈNE) 58
HYDRANCE OPTIMALE UV LÉGÈRE (AVÈNE) 58
HYDRANCE OPTIMALE UV RICHE (AVÈNE) 58
HYDRANCE RICHE crème hydratante (AVÈNE) 58
HYDRAPHASE INTENSE Masque (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDRAPHASE INTENSE Sérum (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE BB Crème (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE EXTRA RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE LÉGÈRE (LA ROCHE-POSAY) 204
HYDREANE RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
LIPIKAR Baume AP+ (LA ROCHE-POSAY) 204
LIPIKAR Stick AP+ (LA ROCHE-POSAY) 204
MASQUE APAISANT HYDRATANT (AVÈNE) 58
PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS (CODEXIAL) 111
PHYSIOGEL AI Crème (STIEFEL) 316
RHEACALM crème apaisante légère (A-DERMA) 38
RHEACALM crème apaisante riche (A-DERMA) 38
SENSIDIANE Crème peaux intolérantes texture légère 309
SENSIDIANE Crème peaux intolérantes texture riche 309
SENSIDIANE Émulsion apaisante 309
SENSIDIANE Sérum apaisant 309
SENSIFINE Crème (SVR) 320
SENSIFINE Fluide (SVR) 320
TOLÉDERM crème hydra-apaisante (URIAGE) 338
TOLÉDERM RICHE (URIAGE) 338
TOLÉRANCE EXTRÊME crème (AVÈNE) 58
TOLÉRANCE EXTRÊME émulsion (AVÈNE) 58
TOLÉRANCE EXTRÊME masque (AVÈNE) 58
TOLÉRIANE RICHE crème protectrice apaisante (LA ROCHE-POSAY) 204
TOLÉRIANE soin protecteur apaisant (LA ROCHE-POSAY) 204
TOLÉRIANE ULTRA (LA ROCHE-POSAY) 204
TOLÉRIANE ULTRA FLUIDE (LA ROCHE-POSAY) 204
TRIXÉRA NUTRITION Baume (AVÈNE) 58
TRIXÉRA NUTRITION Lait (AVÈNE) 58

• **Peaux squameuses/Dermite séborrhéique**
CRÉALINE DS+ crème (BIODERMA) 86
D.S. émulsion (URIAGE) 338
KELUAL DS crème (DUCRAY) 129
KELUAL émulsion (DUCRAY) 129
KERIUM DS Crème (LA ROCHE-POSAY) 204
SEBODIANE DS Micro-émulsion séborégulatrice 308
SEBODIANE DS Sérum LP 308

• **Vieillissement cutané**
ALPHA KM Crème de jour 48
ALPHA KM Crème de nuit 48
ALPHA KM Gel-crème jour 48
BASE PERFECTRICE HYDRALISSANTE (COUP D'ÉCLAT) 114
CEBELIA anti-âge intensif 100
CONCENTRÉ ANTI-AGE (COUP D'ÉCLAT) 114
DENSÉAL crème (AVÈNE) 58
DENSITIUM BI-SERUM (SVR) 320
DUOLYS C.E. 134
DUOLYS HYAL 134
ELASTICITY + FILLER (EUCERIN) 140
ESSENTIAL ANTI-AGE+ (COUP D'ÉCLAT) 114
EVEN BRIGHTER (EUCERIN) 140
FADIAMONE 147
HYALU B5 SÉRUM concentré anti-rides (LA ROCHE-POSAY) 204
HYALU B5 SOIN anti-rides (LA ROCHE-POSAY) 204
HYALURON FILLER + VOLUME LIFT (EUCERIN) 140
HYALURON-FILLER (EUCERIN) 140
HYALURON-FILLER + ELASTICITY (EUCERIN) 140
HYALURON-FILLER EXTRA RICHE (EUCERIN) 140
IALUGEN ADVANCE brume régénérescence 193
IALUGEN ADVANCE crème anti-âge 193
IALUGEN ADVANCE crème capital jeunesse photoprotect 193
IALUGEN ADVANCE sérum lift éclat 193
IALUGEN ADVANCE soin combleur 193
IALUGEN ADVANCE sublim'eyes & lips 193
K'DERM crème 201
KE-PRO.88 202
LIFTACTIV SUPRÊME crème peaux normales à mixtes (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
LIFTACTIV SUPRÊME crème peaux sèches (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT crème nuit (DUCRAY) 129
MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT sérum global (DUCRAY) 129
NEOLISS PLUS VISAGE 248
NEOVADIOL COMPLEXE SUBSTITUTIF (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NORELIFT CHRONO FILLER Crème de jour 252
NORELIFT CHRONO FILLER Crème de nuit 252
NORELIFT CHRONO FILLER Sérum intensif 252
NORMADERM ANTI-ÂGE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
NOVEANE 3D Sérum intensif 256
NOVEANE 3D Soin jour anti-âge 256
NOVEANE 3D Soin nuit anti-âge 256
PHYSIOLIFT JOUR Crème lissante (AVÈNE) 58
PHYSIOLIFT JOUR Émulsion lissante (AVÈNE) 58
PHYSIOLIFT NUIT Baume lissant régénérant (AVÈNE) 58
PHYSIOLIFT PRÉCISION Soin combleur (AVÈNE) 58
REDERMIC [C] Peaux normales à mixtes (LA ROCHE-POSAY) 204
REDERMIC [C] Peaux sèches (LA ROCHE-POSAY) 204
REDERMIC [C] UV SPF 25 (LA ROCHE-POSAY) 204
REPULPEUR INTENSE (COUP D'ÉCLAT) 114
SÉRÉNAGE crème jour (AVÈNE) 58
SÉRÉNAGE crème nuit (AVÈNE) 58
SÉRÉNAGE sérum (AVÈNE) 58
SÉRÉNAGE UNIFIANT crème (AVÈNE) 58
SÉRUM CONCENTRÉ ANTI-RIDES (COUP D'ÉCLAT) 114
SLOW AGE (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
SUBSTIANE [+] (LA ROCHE-POSAY) 204
SUBSTIANE [+] EXTRA-RICHE (LA ROCHE-POSAY) 204
SUBSTIANE [+] Sérum (LA ROCHE-POSAY) 204
SUBSTIANE [+] UV (LA ROCHE-POSAY) 204
YSTHÉAL crème antirides (AVÈNE) 58
YSTHÉAL émulsion antirides (AVÈNE) 58
YSTHÉAL INTENSE Concentré antirides (AVÈNE) 58

YEUX

CONTOUR DES YEUX

ALPHA KM Contour des yeux 48
AQUAREVA contour des yeux hydratant 52
DÉPIWHITE gel contour de l'oeil 124
EUCERIN AQUAPORIN Active 143
EYES EFFECT 146
HYALURON FILLER + VOLUME LIFT (EUCERIN) 140
HYALURON-FILLER (EUCERIN) 140
HYALURON-FILLER EXTRA RICHE (EUCERIN) 140
HYDRAPHASE INTENSE Yeux (LA ROCHE-POSAY) 204
IALUGEN ADVANCE sublim'eyes & lips 193
ILAST CARE 196
K'DERM gel contours yeux-lèvres 201
NORELIFT CHRONO FILLER Soin yeux et lèvres 252
NOVEANE 3D Contour yeux et lèvres 256
PHYSIOLIFT YEUX (AVÈNE) 58
PIGMENTCLAR Yeux anti-cernes (LA ROCHE-POSAY) 204
REDERMIC [R] YEUX Concentré anti-âge (LA ROCHE-POSAY) 204
RHEACALM contour des yeux apaisant (A-DERMA) 38
SENSIDIANE Contour des yeux apaisant 309
SENSIDIANE Palpébral crème anti-grattage 309
SÉRÉNAGE Yeux baume (AVÈNE) 58
SÉRUM CONTOUR DES YEUX (COUP D'ÉCLAT) 114
SOIN APAISANT CONTOUR DES YEUX (AVÈNE) 58
SUBSTIANE [+] Yeux (LA ROCHE-POSAY) 204
TOLÉRIANE ULTRA Contour des yeux (LA ROCHE-POSAY) 204
TRIO WHITE XP Contour des yeux anti-taches 331
YSTHÉAL contour yeux et lèvres (AVÈNE) 58

DÉMAQUILLANTS YEUX

DÉMAQUILLANT BI-PHASE YEUX SENSIBLES (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
DÉMAQUILLANT DOUCEUR YEUX (AVÈNE) 58
DÉMAQUILLANT INTÉGRAL 3 en 1 (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
DÉMAQUILLANT YEUX (LA ROCHE-POSAY) 204
DÉMAQUILLANT YEUX SENSIBLES (VICHY DERMOCOSMÉTIQUE) 349
DERMO-NETTOYANT (CODEXIAL) 111
RESPECTISSIME Démaquillant yeux waterproof (LA ROCHE-POSAY) 211
SENSIFINE Démaquillant yeux (SVR) 320
SENSIFLUID eau micellaire (A-DERMA) 38
SENSIFLUID lait micellaire (A-DERMA) 38
TOLÉRIANE Dosette Démaquillant Yeux (LA ROCHE-POSAY) 204

PRODUITS D'HYGIÈNE ET DE SOIN POUR LES YEUX

• **Hygiène**

BLEPHACLEAN 95
BLEPHAGEL 95
BLEPHASOL 95
ILAST HYDRACLEAN 196
ILAST LINGETTES 196
PHYSIODOSE Sérum physiologique 281
STÉRIBLEF mousse 315

• **Soin**

ANGIODROP 51
CACICOL 97
CAMOLID compresses ophtalmiques à la camomille 98
CATIONORM émulsion ophtalmique 100
HYALINE 186
HYLO CONFORT 192
HYLO CONFORT Plus 192
HYLOVIS MULTI solution oculaire 192
HYLOVIS solution oculaire 192
KERADROP 202
NAVITAE 246
NEURODROP 250
ODM5 solution ophtalmique 266
OPTIVE FUSION 272
OPTIVE solution lubrifiante et osmoprotectrice 272
OPTONE HYDRA NUIT 273
OSMODROP 273
PHYLARM solution ophtalmique stérile 281
STÉRIBLEF lingettes 315
SYSTANE BALANCE 326
SYSTANE Gel Drops 326
SYSTANE ULTRA gouttes oculaires lubrifiantes 326
SYSTANE ULTRA UD gouttes oculaires lubrifiantes 326
THÉALOSE 329
TOPIALYSE PALPÉBRAL crème (SVR) 320
VISIODORON MALVA 353
VISMED MULTI solution oculaire 353
VISMED solution oculaire 353
VitA Nuit 354
VITADROP 354
XAILIN NIGHT 358

PRODUITS POUR CILS ET SOURCILS

CRAYON (ÉCRINAL) 136
GEL CILS-SOURCILS (ÉCRINAL) 136
MASCARA NOIR FORTIFIANT (ÉCRINAL) 136

0-9
A

7MED 380 NSTA® (modèle Standard) et 7MED 380 NSHA® (modèle Short)

dispositifs intra-utérins (DIU)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositifs intra-utérins, stériles, à usage unique, prêts à l'emploi, sous sachet stérilisé (composés de deux bras flexibles en polyéthylène partant d'un axe vertical, opaque aux rayons X, autour duquel s'enroule un fil de cuivre argent de 380 mm², et d'un fil de nylon monobrin attaché à la base du dispositif) : Deux présentations disponibles.
- Modèle Standard (7MED 380 NSTA) : 32 mm de large x 32 mm de long (ACL 3401060036577), boîte unitaire.
- Modèle Short (7MED 380 NSHA) : 28 mm de large x 28 mm de long (ACL 3401060036584), boîte unitaire.

Limite d'insertion : indiquée sur l'emballage.

COMPOSITION :
Cuivre, argent, polyéthylène, sulfate de baryum, polyamide 6.

INDICATIONS :
Contraception intra-utérine destinée aux femmes unipares, multipares et nullipares.
7MED 380 NSTA (modèle Standard) est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm.
7MED 380 NSHA (modèle Short) est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est inférieure à 7 cm.
7MED 380 NSTA/NSHA peuvent être posés en post-partum et post-abortum.
7MED 380 NSTA/NSHA peuvent être également utilisés en contraception d'urgence, cependant le risque de maladie inflammatoire pelvienne est alors plus élevé.

PROPRIÉTÉS :
Mécanisme d'action :
L'action contraceptive du DIU est principalement due à la présence d'un corps étranger dans la cavité intra-utérine.
Cette action est renforcée, de manière ancillaire, par la présence de cuivre. Après oxydation, les atomes de cuivre diffusent localement au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre.
Toutefois, comme toutes les méthodes de contraception, la contraception intra-utérine ne garantit pas une protection absolue.

MODE D'EMPLOI :

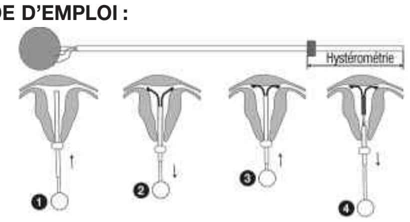

Schéma 1 : Introduire l'ensemble ainsi préparé dans le canal cervical et le pousser jusqu'à ce que la bague soit au contact du col. Dans ces conditions, le DIU ne touche pas le fond utérin.
Schéma 2 : Maintenir fixe le poussoir et tirer vers soi le tube inserteur jusqu'à la partie supérieure de la marque noire du poussoir. Les bras du DIU sont ainsi seuls libérés.
Schéma 3 : Repousser l'ensemble inserteur et poussoir jusqu'à ce que la bague vienne de nouveau au contact du col. A ce moment-là, les branches du DIU sont plaquées sur le fond utérin.
Schéma 4 : Maintenir fixe le poussoir et faire glisser de nouveau le tube inserteur vers soi jusqu'au bout. Le DIU est alors en place hors du tube.

Pose et retrait :
Période d'insertion : l'insertion doit être effectuée en 1re partie du cycle. Il est conseillé de la pratiquer en fin de règles, période la plus favorable. La réinsertion peut avoir lieu immédiatement ou de préférence après 1 ou 2 cycles.
En post-partum et post-abortum, l'insertion peut être retardée après que l'involution de l'utérus soit complète, soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement et 12 semaines après une césarienne.
Dans le cas d'involution utérine grandement retardée, envisager d'attendre 12 semaines avant de mettre en place le DIU.
Si l'insertion s'avère difficile et/ou si la patiente ressent une douleur anormale, ou en présence de saignements pendant ou après l'insertion, un examen physique et une échographie doivent être effectués sur-le-champ pour exclure toute perforation.
Dans le cas d'une contraception d'urgence, 7MED 380 NSTA/NSHA doivent alors être posés dans les 5 jours suivant une relation sexuelle mal ou non protégée.
Période de retrait : le retrait peut être effectué dans les quelques jours qui suivent les règles.
Nota : il est nécessaire de remplacer 7MED 380 NSTA/NSHA, au maximum au bout de 5 ans.

Technique de pose :
Il est impératif que la pose se fasse par un professionnel de santé qualifié muni des instruments appropriés dans des conditions aseptiques.
L'emballage du DIU ne doit pas avoir été ouvert ni endommagé. La pose ne doit pas être effectuée si le DIU ou ses accessoires sont endommagés.
Avant de poser le DIU, **effectuer un examen gynécologique minutieux**, rechercher et éliminer une grossesse, une infection génitale ou infection sexuellement transmissible et déterminer la position de l'utérus et la taille de la cavité utérine afin d'assurer une insertion correcte du dispositif. La pratique d'une hystérométrie soigneuse permet de déterminer la direction et la profondeur utérine.
Après l'ouverture de l'emballage, manipuler le dispositif à plat ou dirigé vers le haut pour éviter les risques de chute sur le sol.
Saisir l'extrémité distale du tube inserteur et placer la partie inférieure de la bague au-dessus de la valeur correspondant en centimètres à la profondeur utérine de la patiente.
Tirer simultanément sur les 2 fils de nylon afin de faire rentrer le corps et les bras du DIU dans le tube inserteur. **Laisser affleurer l'extrémité des bras juste au-dessus de l'extrémité du tube inserteur** pour faciliter le passage atraumatique du col. Il est recommandé de ne pas laisser le DIU plus de 5 minutes dans le tube inserteur.
Faire glisser le poussoir dans le tube inserteur le long des fils de nylon.
Saisir fermement la lèvre antérieure du col avec une pince de Pozzi et exercer jusqu'à la fin de la pose **une traction suffisante vers le bas pour redresser l'axe utérin, puis suivre les indications des schémas ci-dessus**.
Retirer le poussoir et le tube inserteur, couper les fils, après vérification de la bonne position du DIU, à 2 ou 3 cm de l'orifice externe du col.

Technique de retrait :
Le retrait peut être effectué si l'utilisatrice souhaite une grossesse ou lors d'un renouvellement. **Des complications signalées à la rubrique « Effets indésirables » doivent également indiquer le retrait.**
Saisir les fils par une pince le plus près possible de l'orifice externe du col. La traction régulière sur les fils, associée à la traction vers le bas sur la pince de Pozzi, permettent un retrait sans difficulté du DIU.
En cas de difficultés importantes, il doit être envisagé de procéder au retrait sous anesthésie générale suivant la méthode la plus appropriée.
- Le DIU et ses accessoires ne doivent pas être réutilisés. En cas de réutilisation, la patiente est exposée à des risques d'infections multiples et le DIU perd les performances revendiquées.
- Le DIU et ses accessoires doivent être éliminés après utilisation, conformément aux directives en vigueur pour le maniement de matériel potentiellement infectieux.

CONTRE-INDICATIONS :
ABSOLUES :
- Grossesse.
- Post-partum au-delà de 48 h et jusqu'à 4 semaines.
- Sepsie puerpérale.
- Immédiatement après avortement septique.
- Dysménorrhée à l'initiation, ménorragie et saignements vaginaux inexpliqués.
- Troubles trophoblastiques gestationnels.
- Cancers gynécologiques (cervical, endomètre, ovaires) ou suspectés : tumeurs, néoplasies...
- Anomalies morphologiques/anatomiques : anomalies utérines, malformations, fibromes avec distorsion de la cavité utérine, polypes, utérus cicatriciel.
- MIP à l'initiation.
- Infections/inflammations à l'initiation, tuberculose pelvienne, SIDA déclaré...
- Maladie de Wilson, allergie au cuivre.

RELATIVES :
- Maladie cardiaque compliquée (ex. : endocardite).
- Thalassémie.
- Anémie.
- Saignements vaginaux inexpliqués, survenant en cours d'utilisation, saignements vaginaux abondants ou prolongés, dysménorrhée sévère.
- Endométriose.
- Anomalie anatomique sans distorsion de la cavité utérine (sténose cervicale, lacération cervicale).
- Cancers gynécologiques en cours d'utilisation.
- MIP survenant en cours d'utilisation, antécédent de MIP.
- Infection ou inflammation survenant en cours d'utilisation (avec traitement antibiotique), IST et risque accru d'IST, HIV à haut risque.
- Vaginite.
- Traitement antirétroviral.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
Le Laboratoire 7MED engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice. La responsabilité du Laboratoire 7MED ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au Laboratoire 7MED.

Cas des nullipares, jeunes femmes :
Chez les nullipares, il convient de mettre en balance les avantages attendus et les éventuels risques thérapeutiques. Pour les jeunes femmes, le principal risque est lié aux infections sexuellement transmissibles, notamment en cas de partenaires multiples.
Le DIU chez une femme jeune est associé à un taux plus élevé de complications (douleurs et saignements, risque plus important d'expulsion, retrait prématuré du DIU), majoré chez les moins de 16 ans.

Autres précautions :
Il est recommandé de revoir l'utilisatrice après les règles qui suivent l'insertion, puis régulièrement.
Un DIU doit être bien supporté après deux cycles. Sinon, la persistance d'hémorragies et/ou de douleurs devrait faire envisager le retrait du DIU.
Des signalements de déplacement voire d'expulsion de DIU ont été rapportés chez les femmes porteuses d'une coupe menstruelle mais il n'y a pas de certitude quant au lien entre les coupes et les incidents signalés. La possibilité d'un effet ventouse sur le DIU lors du retrait de la coupe menstruelle est évoquée.

Remarque importante :
Une radiothérapie ou une électrothérapie utilisant des courants de haute fréquence (diathermie ou ondes courtes) est contre-indiquée, surtout lorsqu'elle est appliquée sur la zone du petit bassin. En ce qui concerne l'utilisation d'un courant continu ou à basse fréquence (ionisation), il semble qu'elle ne puisse avoir d'effet nocif sur les femmes utilisant un DIU cupro-contraceptif.
L'état énergétique du cuivre ne sera pas modifié par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). On pourra donc ne pas tenir compte de l'effet exercé par une IRM sur le dispositif intra-utérin. De plus, sur la base des caractéristiques non ferriques du cuivre, la scintigraphie obtenue par IRM est considérée comme non affectée par la présence du DIU.

Informations à fournir à l'utilisatrice par le professionnel de santé :
Le professionnel de santé doit informer l'utilisatrice des risques et bénéfices de la contraception intra-utérine. Il doit lui remettre la notice utilisatrice et lui en avoir fait une lecture exhaustive.
Il est surtout important que les utilisatrices soient en mesure de reconnaître le plus tôt possible la survenue d'une complication.
Les utilisatrices doivent apprendre à tâter les fils pour s'assurer que le DIU n'a pas été expulsé.

Grossesses sous stérilet :
Lorsqu'une grossesse est confirmée, le DIU doit être retiré dès que possible, sans procédure invasive, chez la femme enceinte. Une grossesse continuant avec un DIU en place est sujette à des complications (avortement spontané, avortement septique) et est associée à un fort taux de grossesse à risque.

Interactions médicamenteuses :
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne peuvent être utilisés qu'en traitement court. En traitement court, ils n'influencent pas l'efficacité contraceptive des DIU.
Les dispositifs intra-utérins doivent être utilisés avec précaution chez les utilisatrices recevant une thérapeutique anticoagulante ou présentant une anomalie de la coagulation.

Effets indésirables :
Le taux de complication est peu élevé, cependant les effets indésirables connus sont :
- Risque infectieux : la survenue d'une maladie inflammatoire pelvienne (MIP), endométrite, salpingite, péritonite, oophorite... peut survenir essentiellement dans les 20 jours suivant la mise en place du DIU. Elle est associée à des inflammations génitales hautes faisant généralement suite à une infection par des bactéries sexuellement transmissibles originellement localisées dans le vagin et l'endocervix.
  La MIP peut être une cause de stérilité et nécessite le retrait du DIU et l'administration d'une antibiothérapie adaptée.
- Réaction inflammatoire.
- Grossesse extra-utérine : le risque de GEU est extrêmement faible mais lorsqu'une femme est enceinte sous DIU, la probabilité d'une GEU est augmentée.
- Expulsion ou migration du dispositif : le taux d'expulsion très faible est en partie lié à la technique de pose. Quelques cas d'expulsion peuvent survenir spécialement au moment des règles et surtout au cours des trois premiers cycles. L'insertion post-partum et post-abortum augmente les risques d'expulsion. L'expulsion et la migration sont associées à des risques de grossesses.
- Perforation utérine : la perforation utérine peut survenir lors de la mise en place du DIU ou secondairement. Une perforation utérine peut mener à une grossesse. Lorsqu'une perforation est décelée tardivement, le DIU peut migrer à l'extérieur de la cavité utérine et/ou des organes adjacents peuvent subir des lésions. En cas de suspicion de perforation en cours d'insertion, retirer immédiatement le DIU. Une perforation peut également survenir chez les femmes sous DIU. Il y a lieu de localiser le DIU puis d'envisager son retrait.
  Le risque de perforation est augmenté en cas de :
  - insertion hâtive du DIU ;
  - insertion effectuée avant l'involution utérine normale ;
  - allaitement au moment de l'insertion et insertion pratiquée jusqu'à 36 semaines après l'accouchement ;
  - anatomie utérine atypique ou utérus rétroversé fixé.
- Effets liés à l'insertion du DIU : douleurs pelviennes et abdominales, douleurs au dos, saignements, épisodes neuro-vasculaires (durant l'insertion et le retrait du DIU), nausées, vomissements, contractions utérines.

- Hyperménorrhée/ménorrhagie (menstruations abondantes et prolongées) : l'hyperménorrhée est de 70 - 100 % par rapport au flux menstruel précédant l'insertion du DIU et ne revient à la normale qu'après un an. L'hyperménorrhée peut engendrer une anémie.
- Dysménorrhée (douleurs menstruelles).
- Mastodynie (douleurs aux seins).
- Saignements intermittents, spotting.
- Autres effets : prise de poids, jambes lourdes, maux de dos, ballonnements, écoulements vaginaux, nausées, maux de tête, migraines, absence de règles.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un local sec et à une température inférieure à 40 °C.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
Dispositifs médicaux de classe III conformément à la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE amendée par la directive 2007/47/CE.
Marquage CE 0459 (depuis 2005).
7MED 380 ® NSTA et 7MED 380 ® NSHA sont des marques déposées.
Fabricant : Laboratoire 7MED, Le BioParc, 03270 Hauterive.

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06
0 800 940 777 Service & appel gratuits
Site web : www.7med-diu.fr

CE 7MED 380 TSTA ® (modèle Standard) et 7MED 380 TSHA ® (modèle Short)

dispositifs intra-utérins (DIU)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositifs intra-utérins, prêts à l'emploi, sous sachet stérilisé (composés de deux bras flexibles en polyéthylène partant d'un axe vertical, opaque aux rayons X, autour duquel s'enroule un fil de cuivre. Chacun des deux bras comporte un manchon de cuivre. La surface totale en cuivre est de 380 mm^2. Un fil de nylon monobrin est attaché à la base du dispositif) :
Deux présentations disponibles.
- Modèle Standard (7MED 380 TSTA) : 29,9 mm de large x 33,6 mm de long (ACL 3401060036553), boîte unitaire.
- Modèle Short (7MED 380 TSHA) : 23,2 mm de large x 29,1 mm de long (ACL 3401060036560), boîte unitaire.

Limite d'insertion : indiquée sur l'emballage.

COMPOSITION :
Cuivre, polyéthylène, sulfate de baryum, polyamide 6, vaseline*.
* La vaseline est incorporée pour permettre un meilleur coulissement du DIU dans le tube inserteur, lors de la pose.

INDICATIONS :
Contraception intra-utérine destinée aux femmes unipares, multipares et nullipares.
7MED 380 TSTA est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm.
7MED 380 TSHA est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est inférieure à 7 cm.
7MED 380 TSTA/TSHA peuvent être posés en post-partum et post-abortum.
7MED 380 TSTA/TSHA peuvent être également utilisés en contraception d'urgence, cependant le risque de maladie inflammatoire pelvienne est alors plus élevé.

PROPRIÉTÉS :
Mécanisme d'action :
L'action contraceptive du DIU est principalement due à la présence d'un corps étranger dans la cavité intra-utérine.
Cette action est renforcée, de manière ancillaire, par la présence de cuivre. Après oxydation, les atomes de cuivre diffusent localement au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre.
Toutefois, comme toutes les méthodes de contraception, la contraception intra-utérine ne garantit pas une protection absolue.

MODE D'EMPLOI :

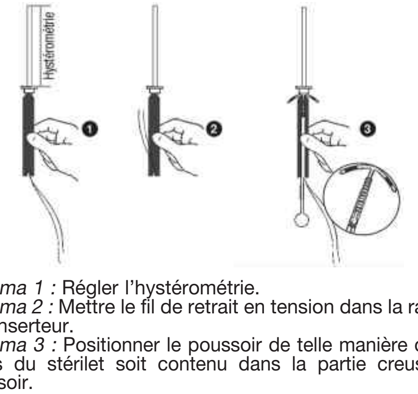

Schéma 1 : Régler l'hystérométrie.
Schéma 2 : Mettre le fil de retrait en tension dans la rainure de l'inserteur.
Schéma 3 : Positionner le poussoir de telle manière que le corps du stérilet soit contenu dans la partie creuse du poussoir.

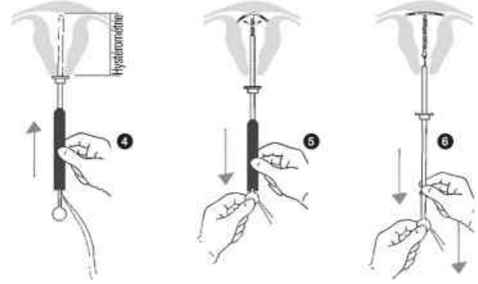

Schéma 4 : Mettre le stérilet en position et introduire l'ensemble ainsi préparé dans le canal cervical jusqu'à ce que la bague du DIU soit en contact du col.
Schéma 5 : Maintenir fixe le poussoir et abaisser le tube inserteur jusqu'à atteindre la base du poussoir.
Schéma 6 : Retirer le poussoir puis l'inserteur, le DIU est alors en place hors du tube, couper les fils de nylon à 2 cm du col.

Pose et retrait :
Période d'insertion : l'insertion doit être effectuée en 1re partie du cycle. Il est conseillé de la pratiquer en fin de règles, période la plus favorable car le canal cervical est alors plus dilaté, ce qui facilite l'insertion. La réinsertion peut avoir lieu immédiatement ou de préférence après 1 ou 2 cycles.
En post-partum et post-abortum, l'insertion peut être retardée après que l'involution de l'utérus soit complète, soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement et 12 semaines après une césarienne.
Dans le cas d'involution utérine grandement retardée, envisager d'attendre 12 semaines avant de mettre en place le DIU.
Si l'insertion s'avère difficile et/ou si la patiente ressent une douleur anormale, ou en présence de saignements pendant ou après l'insertion, un examen physique et une échographie doivent être effectués sur-le-champ pour exclure toute perforation.
Dans le cas d'une contraception d'urgence, 7MED 380 TSTA/TSHA doivent alors être posés dans les 5 jours suivant une relation sexuelle mal ou non protégée.
Période de retrait : le retrait peut être effectué dans les quelques jours qui suivent les règles.
Nota : il est nécessaire de remplacer 7MED 380 TSTA au maximum au bout de 10 ans et 7MED 380 TSHA au maximum au bout de 5 ans.
Technique de pose :
Il est impératif que la pose se fasse par un professionnel de santé qualifié muni des instruments appropriés dans des conditions aseptiques.
Avant de poser le DIU, le professionnel de santé doit effectuer un examen gynécologique minutieux, rechercher et éliminer une grossesse, une infection génitale/infection sexuellement transmissible et déterminer la position de l'utérus et la taille de la cavité utérine afin d'assurer une insertion correcte du dispositif.
L'emballage du DIU ne doit pas avoir été ouvert ni endommagé.
La pose ne doit pas être effectuée si le DIU ou ses accessoires sont endommagés. La pratique d'une hystérométrie soigneuse permet de déterminer la direction et la profondeur utérine.
Après l'ouverture de l'emballage, manipuler le dispositif à plat ou dirigé vers le haut pour éviter les risques de chute sur le sol.
- Saisir l'extrémité distale du tube inserteur et placer la partie supérieure de la bague au niveau de la valeur inférieure correspondant en centimètres à la profondeur utérine de la patiente définie par la mesure de l'hystérométrie.
- **Positionner le fil de retrait dans la fente de l'inserteur prévue à cet effet.**
- Introduire le poussoir de telle manière que la base du DIU soit en contact avec le fond du logement du poussoir (schéma 3). Pousser progressivement sur le poussoir afin de faire rentrer le corps et les bras du DIU dans le tube inserteur. **Laisser affleurer l'extrémité des bras juste au-dessus de l'extrémité du tube inserteur** pour faciliter le passage atraumatique du col.
- Saisir fermement la lèvre antérieure du col avec une pince de Pozzi et exercer jusqu'à la fin de la pose **une traction suffisante vers le bas pour redresser l'axe utérin**, puis suivre les indications des schémas.
- **Tout en maintenant le poussoir en place, abaisser le tube inserteur jusqu'à atteindre la base du poussoir.**
- Retirer le poussoir et le tube inserteur. Couper les fils à 2 ou 3 cm de l'orifice externe du col utérin après vérification de la bonne position du DIU.

Il est recommandé de ne pas laisser le DIU plus de 5 minutes dans le tube inserteur.
Une traction insuffisante du col de l'utérus peut avoir comme conséquence un mauvais redressement de l'axe utérin et rendre l'insertion difficile.
Technique de retrait :
Le retrait peut être effectué si l'utilisatrice souhaite une grossesse ou lors d'un renouvellement. **Des complications signalées à la rubrique « Effets indésirables » doivent également indiquer le retrait.**
Saisir les fils par une pince le plus près possible de l'orifice externe du col. La traction régulière sur les fils, associée à la traction vers le bas sur la pince de Pozzi, permettent un retrait sans difficulté du DIU.
En cas de difficultés importantes, il doit être envisagé de procéder au retrait sous anesthésie générale suivant la méthode la plus appropriée.
- Le DIU et ses accessoires ne doivent pas être réutilisés. En cas de réutilisation, la patiente est exposée à des risques d'infections multiples et le DIU perd les performances revendiquées.
- Le DIU et ses accessoires doivent être éliminés après utilisation, conformément aux directives en vigueur pour le maniement de matériel potentiellement infectieux.

CONTRE-INDICATIONS :
ABSOLUES :
- Grossesse.
- Post-partum au-delà de 48 h et jusqu'à 4 semaines.
- Sepsie puerpérale.
- Immédiatement après avortement septique.
- Dysménorrhée à l'initiation, ménorragie et saignements vaginaux inexpliqués.
- Troubles trophoblastiques gestationnels.
- Cancers gynécologiques (cervical, endomètre, ovaires) ou suspectés : tumeurs, néoplasies...
- Anomalies morphologiques/anatomiques : anomalies utérines, malformations, fibromes avec distorsion de la cavité utérine, polypes, utérus cicatriciel.
- MIP à l'initiation.
- Infections/inflammations à l'initiation, tuberculose pelvienne, SIDA déclaré...
- Maladie de Wilson, allergie au cuivre.

RELATIVES :
- Maladie cardiaque compliquée (ex. : endocardite).
- Thalassémie.
- Anémie.
- Saignements vaginaux inexpliqués, survenant en cours d'utilisation, saignements vaginaux abondants ou prolongés, dysménorrhée sévère.
- Endométriose.
- Anomalie anatomique sans distorsion de la cavité utérine (sténose cervicale, lacération cervicale).
- Cancers gynécologiques en cours d'utilisation.
- MIP survenant en cours d'utilisation, antécédent de MIP.
- Infection ou inflammation survenant en cours d'utilisation (avec traitement antibiotique), IST et risque accru d'IST, HIV à haut risque.
- Vaginite.
- Traitement antirétroviral.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
Le Laboratoire 7MED engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice et à informer sa patiente des risques et bénéfices d'un DIU.
La responsabilité du Laboratoire 7MED ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au Laboratoire 7MED.
Cas des nullipares, jeunes femmes :
Chez les nullipares, il convient de mettre en balance les avantages attendus et les éventuels risques thérapeutiques. Pour les jeunes femmes, le principal risque est lié aux infections sexuellement transmissibles, notamment en cas de partenaires multiples.
Le DIU chez une femme jeune est associé à un taux plus élevé de complications (douleurs et saignements, risque plus important d'expulsion, retrait prématuré du DIU), majoré chez les moins de 16 ans.
Autres précautions :
- Il est recommandé de revoir l'utilisatrice après les règles qui suivent l'insertion, puis régulièrement.
- Un DIU doit être bien supporté après deux cycles. Sinon, la persistance d'hémorragies et/ou de douleurs devrait faire envisager le retrait du DIU.
- Des signalements de déplacement voire d'expulsion de DIU ont été rapportés chez les femmes porteuses d'une coupe menstruelle mais il n'y a pas de certitude quant au lien entre les coupes et les incidents signalés. La possibilité d'un effet ventouse sur le DIU lors du retrait de la coupe menstruelle est évoquée.

Remarque importante :
Une radiothérapie ou une électrothérapie utilisant des courants de haute fréquence (diathermie ou ondes courtes) est contre-indiquée, surtout lorsqu'elle est appliquée sur la zone du petit bassin. En ce qui concerne l'utilisation d'un courant continu ou à basse fréquence (ionisation), il semble qu'elle ne puisse avoir d'effet nocif sur les femmes utilisant un DIU cupro-contraceptif.
L'état énergétique du cuivre ne sera pas modifié par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). On pourra donc ne pas tenir compte de l'effet exercé par une IRM sur le dispositif intra-utérin. De plus, sur la base des caractéristiques non ferriques du cuivre, la scintigraphie obtenue par IRM est considérée comme non affectée par la présence du DIU.
Informations à fournir à l'utilisatrice par le professionnel de santé :
Le professionnel de santé doit informer l'utilisatrice des risques et bénéfices de la contraception intra-utérine. Il doit lui remettre la notice utilisatrice et lui en avoir fait une lecture exhaustive.
Il est surtout important que les utilisatrices soient en mesure de reconnaître le plus tôt possible la survenue d'une complication.
Les utilisatrices doivent apprendre à tâter les fils pour s'assurer que le DIU n'a pas été expulsé.
Grossesses sous stérilet :
Lorsqu'une grossesse est confirmée, le DIU doit être retiré dès que possible, sans procédure invasive, chez la femme

enceinte. Une grossesse continuant avec un DIU en place est sujette à des complications (avortement spontané, avortement septique) et est associée à un fort taux de grossesse à risque.

Interactions médicamenteuses :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne peuvent être utilisés qu'en traitement court. En traitement court, ils n'influencent pas l'efficacité contraceptive des DIU.

Les dispositifs intra-utérins doivent être utilisés avec précaution chez les utilisatrices recevant une thérapeutique anticoagulante ou présentant une anomalie de la coagulation.

Effets indésirables :

Le taux de complication est peu élevé, cependant les effets indésirables connus sont :

- Risque infectieux : la survenue d'une maladie inflammatoire pelvienne (MIP), endométrite, salpingite, péritonite, oophorite... peut survenir essentiellement dans les 20 jours suivant la mise en place du DIU. Elle est associée à des inflammations génitales hautes faisant généralement suite à une infection par des bactéries sexuellement transmissibles originellement localisées dans le vagin et l'endocervix.
  La MIP peut être une cause de stérilité et nécessite le retrait du DIU et l'administration d'une antibiothérapie adaptée.
- Réaction inflammatoire.
- Grossesse extra-utérine : le risque de GEU est extrêmement faible mais lorsqu'une femme est enceinte sous DIU, la probabilité d'une GEU est augmentée.
- Expulsion ou migration du dispositif : le taux d'expulsion très faible est en partie lié à la technique de pose. Quelques cas d'expulsion peuvent survenir spécialement au moment des règles et surtout au cours des trois premiers cycles. L'insertion post-partum et post-abortum augmente les risques d'expulsion. L'expulsion et la migration sont associées à des risques de grossesses.
- Perforation utérine : la perforation utérine peut survenir lors de la mise en place du DIU ou secondairement. Une perforation utérine peut mener à une grossesse. Lorsqu'une perforation est décelée tardivement, le DIU peut migrer à l'extérieur de la cavité utérine et/ou des organes adjacents peuvent subir des lésions.
  En cas de suspicion de perforation en cours d'insertion, retirer immédiatement le DIU. Une perforation peut également survenir chez les femmes sous DIU. Il y a lieu de localiser le DIU puis d'envisager son retrait.
  Le risque de perforation est augmenté en cas de :
  - insertion hâtive du DIU ;
  - insertion effectuée avant l'involution utérine normale ;
  - allaitement au moment de l'insertion et insertion pratiquée jusqu'à 36 semaines après l'accouchement ;
  - anatomie utérine atypique ou utérus rétroversé fixé.
- Effets liés à l'insertion du DIU : douleurs pelviennes et abdominales, douleurs au dos, saignements, épisodes neuro-vasculaires (durant l'insertion et le retrait du DIU), nausées, vomissements, contractions utérines.
- Hyperménorrhée/ménorrhagie (menstruations abondantes et prolongées) : l'hyperménorrhée est de 70 - 100 % par rapport au flux menstruel précédant l'insertion du DIU et ne revient à la normale qu'après un an. L'hyperménorrhée peut engendrer une anémie.
- Dysménorrhée (douleurs menstruelles).
- Saignements intermittents, spotting.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

A conserver dans un local sec et à une température inférieure à 40 °C.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
Dispositifs médicaux de classe III conformément à la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE amendée par la directive 2007/47/CE.
Marquage CE 0459 (depuis 2002 pour la version Standard et depuis 2007 pour la version Short).
7MED 380 TSTA et 7MED 380 TSHA sont des marques déposées.
Fabricant : Laboratoire 7MED, Le BioParc, 03270 Hauterive.

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06
0 800 940 777 Service & appel gratuits
Site web : www.7med-diu.fr

CE 7MED 380 USTA® (modèle Standard) et 7MED 380 USHA® (modèle Short)

dispositifs intra-utérins (DIU)

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Dispositifs intra-utérins, stériles, à usage unique, prêts à l'emploi, sous sachet stérilisé (composés de deux bras flexibles en polyéthylène partant d'un axe vertical, opaque aux rayons X, autour duquel s'enroule un fil de cuivre de 380 mm^2, et d'un fil de nylon monobrin attaché à la base du dispositif) : Deux présentations disponibles.

- Modèle Standard (7MED 380 USTA) : 32 mm de large x 35,4 mm de long (ACL 3401060036539), boîte unitaire.
- Modèle Short (7MED 380 USHA) : 32 mm de large x 28,4 mm de long (ACL 3401060036546), boîte unitaire.

Limite d'insertion : indiquée sur l'emballage.

COMPOSITION :

Cuivre, polyéthylène, sulfate de baryum, polyamide 6.

INDICATIONS :

Contraception intra-utérine destinée aux femmes unipares, multipares et nullipares.
7MED 380 USTA est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm.
7MED 380 USHA est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est inférieure à 7 cm.
7MED 380 USTA/USHA peuvent être posés en post-partum et post-abortum.
7MED 380 USTA/USHA peuvent être également utilisés en contraception d'urgence, cependant le risque de maladie inflammatoire pelvienne est alors plus élevé.

PROPRIÉTÉS :

Mécanisme d'action :

L'action contraceptive du DIU est principalement due à la présence d'un corps étranger dans la cavité intra-utérine.
Cette action est renforcée, de manière ancillaire, par la présence de cuivre. Après oxydation, les atomes de cuivre diffusent localement au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre.
Toutefois, comme toutes les méthodes de contraception, la contraception intra-utérine ne garantit pas une protection absolue.

MODE D'EMPLOI :

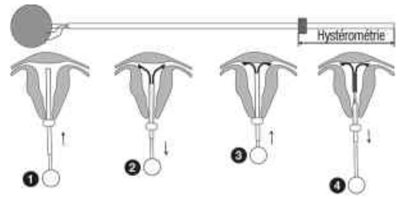

Schéma 1 : Introduire l'ensemble ainsi préparé dans le canal cervical et le pousser jusqu'à ce que la bague soit au contact du col. Dans ces conditions, le DIU ne touche pas le fond utérin.
Schéma 2 : Maintenir fixe le poussoir et tirer vers soi le tube inserteur jusqu'à la partie supérieure de la marque noire du poussoir. Les bras du DIU sont ainsi seuls libérés.
Schéma 3 : Repousser l'ensemble inserteur et poussoir jusqu'à ce que la bague vienne de nouveau au contact du col. A ce moment-là, les branches du DIU sont plaquées sur le fond utérin.
Schéma 4 : Maintenir fixe le poussoir et faire glisser de nouveau le tube inserteur vers soi jusqu'au bout. Le DIU est alors en place hors du tube.

Pose et retrait :

Période d'insertion : l'insertion doit être effectuée en 1re partie du cycle. Il est conseillé de la pratiquer en fin de règles, période la plus favorable. La réinsertion peut avoir lieu immédiatement ou de préférence après 1 ou 2 cycles.
En post-partum et post-abortum, l'insertion peut être retardée après que l'involution de l'utérus soit complète, soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement et 12 semaines après une césarienne.
Dans le cas d'involution utérine grandement retardée, envisager d'attendre 12 semaines avant de mettre en place le DIU.
Si l'insertion s'avère difficile et/ou si la patiente ressent une douleur anormale, ou en présence de saignements pendant ou après l'insertion, un examen physique et une échographie doivent être effectués sur-le-champ pour exclure toute perforation.
Dans le cas d'une contraception d'urgence, 7MED 380 USTA/USHA doivent alors être posés dans les 5 jours suivant une relation sexuelle mal ou non protégée.
Période de retrait : le retrait peut être effectué dans les quelques jours qui suivent les règles.
Nota : il est nécessaire de remplacer 7MED 380 USTA/USHA au maximum au bout de 5 ans.

Technique de pose :

Il est impératif que la pose se fasse par un professionnel de santé qualifié muni des instruments appropriés dans des conditions aseptiques. L'emballage du DIU ne doit pas avoir été ouvert ni endommagé. La pose ne doit pas être effectuée si le DIU ou ses accessoires sont endommagés.
Avant de poser le DIU, **effectuer un examen gynécologique minutieux**, rechercher et éliminer une grossesse, une infection génitale ou infection sexuellement transmissible et déterminer la position de l'utérus et la taille de la cavité utérine afin d'assurer une insertion correcte du dispositif. La pratique d'une hystérométrie soigneuse permet de déterminer la direction et la profondeur utérine.
Après l'ouverture de l'emballage, manipuler le dispositif à plat ou dirigé vers le haut pour éviter les risques de chute sur le sol.
Saisir l'extrémité distale du tube inserteur et placer la partie inférieure de la bague au-dessus de la valeur correspondante à la profondeur utérine de la patiente.
Tirer simultanément sur les 2 fils de nylon afin de faire rentrer le corps et les bras du DIU dans le tube inserteur.
Laisser affleurer l'extrémité des bras juste au-dessus de l'extrémité du tube inserteur pour faciliter le passage atraumatique du col. Il est recommandé de ne pas laisser le DIU plus de 5 minutes dans le tube inserteur. Faire glisser le poussoir dans le tube inserteur le long des fils de nylon.
Saisir fermement la lèvre antérieure du col avec une pince de Pozzi et exercer jusqu'à la fin de la pose **une traction suffisante vers le bas pour redresser l'axe utérin, puis suivre les indications des schémas ci-dessus.**
Retirer le poussoir et le tube inserteur, couper les fils, après vérification de la bonne position du DIU, à 2 ou 3 cm de l'orifice externe du col.

Technique de retrait :

Le retrait peut être effectué si l'utilisatrice souhaite une grossesse ou lors d'un renouvellement. **Des complications signalées à la rubrique « Effets indésirables » doivent également indiquer le retrait.**
Saisir les fils par une pince le plus près possible de l'orifice externe du col. La traction régulière sur les fils, associée à la traction vers le bas sur la pince de Pozzi, permettent un retrait sans difficulté du DIU.
En cas de difficultés importantes, il doit être envisagé de procéder au retrait sous anesthésie générale suivant la méthode la plus appropriée.

- Le DIU et ses accessoires ne doivent pas être réutilisés. En cas de réutilisation, la patiente est exposée à des risques d'infections multiples et le DIU perd les performances revendiquées.
- Le DIU et ses accessoires doivent être éliminés après utilisation, conformément aux directives en vigueur pour le maniement de matériel potentiellement infectieux.

CONTRE-INDICATIONS :

ABSOLUES :

- Grossesse.
- Post-partum au-delà de 48 h et jusqu'à 4 semaines.
- Sepsie puerpérale.
- Immédiatement après avortement septique.
- Dysménorrhée à l'initiation, ménorragie et saignements vaginaux inexpliqués.
- Troubles trophoblastiques gestationnels.
- Cancers gynécologiques (cervical, endomètre, ovaires) ou suspectés : tumeurs, néoplasies...
- Anomalies morphologiques/anatomiques : anomalies utérines, malformations, fibromes avec distorsion de la cavité utérine, polypes, utérus cicatriciel.
- MIP à l'initiation.
- Infections/inflammations à l'initiation, tuberculose pelvienne, SIDA déclaré...
- Maladie de Wilson, allergie au cuivre.

RELATIVES :

- Maladie cardiaque compliquée (ex. : endocardite).
- Thalassémie.
- Anémie.
- Saignements vaginaux inexpliqués, survenant en cours d'utilisation, saignements vaginaux abondants ou prolongés, dysménorrhée sévère.
- Endométriose.
- Anomalie anatomique sans distorsion de la cavité utérine (sténose cervicale, lacération cervicale).
- Cancers gynécologiques en cours d'utilisation.
- MIP survenant en cours d'utilisation, antécédent de MIP.
- Infection ou inflammation survenant en cours d'utilisation (avec traitement antibiotique), IST et risque accru d'IST, HIV à haut risque.
- Vaginite.
- Traitement antirétroviral.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Mises en garde :

Le Laboratoire 7MED engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice. La responsabilité du Laboratoire 7MED ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au Laboratoire 7MED.

Cas des nullipares, jeunes femmes :

Chez les nullipares, il convient de mettre en balance les avantages attendus et les éventuels risques thérapeutiques. Pour les jeunes femmes, le principal risque est lié aux infections sexuellement transmissibles, notamment en cas de partenaires multiples.
Le DIU chez une femme jeune est associé à un taux plus élevé de complications (douleurs et saignements, risque plus important d'expulsion, retrait prématuré du DIU), majoré chez les moins de 16 ans.

Autres précautions :

- Il est recommandé de revoir l'utilisatrice après les règles qui suivent l'insertion, puis régulièrement.
- Un DIU doit être bien supporté après deux cycles. Sinon, la persistance d'hémorragies et/ou de douleurs devrait faire envisager le retrait du DIU.
- Des signalements de déplacement voire d'expulsion de DIU ont été rapportés chez les femmes porteuses d'une coupe menstruelle mais il n'y a pas de certitude quant au lien entre les coupes et les incidents signalés. La possibilité d'un effet ventouse sur le DIU lors du retrait de la coupe menstruelle est évoquée.

Remarque importante :

Une radiothérapie ou une électrothérapie utilisant des courants de haute fréquence (diathermie ou ondes courtes) est contre-indiquée, surtout lorsqu'elle est appliquée sur la zone du petit bassin. En ce qui concerne l'utilisation d'un courant continu ou à basse fréquence (ionisation), il semble qu'elle ne puisse avoir d'effet nocif sur les femmes utilisant un DIU cupro-contraceptif.
L'état énergétique du cuivre ne sera pas modifié par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). On pourra donc ne pas tenir compte de l'effet exercé par une IRM sur le dispositif intra-utérin. De plus, sur la base des caractéristiques non ferriques du cuivre, la scintigraphie obtenue par IRM est considérée comme non affectée par la présence du DIU.

Informations à fournir à l'utilisatrice par le professionnel de santé :
Le professionnel de santé doit informer l'utilisatrice des risques et bénéfices de la contraception intra-utérine. Il doit lui remettre la notice utilisatrice et lui en avoir fait une lecture exhaustive.
Il est surtout important que les utilisatrices soient en mesure de reconnaître le plus tôt possible la survenue d'une complication.
Les utilisatrices doivent apprendre à tâter les fils pour s'assurer que le DIU n'a pas été expulsé.
Grossesses sous stérilet :
Lorsqu'une grossesse est confirmée, le DIU doit être retiré dès que possible, sans procédure invasive, chez la femme enceinte. Une grossesse continuant avec un DIU en place est sujette à des complications (avortement spontané, avortement septique) et est associée à un fort taux de grossesse à risque.
Interactions médicamenteuses :
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne peuvent être utilisés qu'en traitement court. En traitement court, ils n'influencent pas l'efficacité contraceptive des DIU.
Les dispositifs intra-utérins doivent être utilisés avec précaution chez les utilisatrices recevant une thérapeutique anticoagulante ou présentant une anomalie de la coagulation.
Effets indésirables :
Le taux de complication est peu élevé, cependant les effets indésirables connus sont :
- Risque infectieux : la survenue d'une maladie inflammatoire pelvienne (MIP), endométrite, salpingite, péritonite, oophorite... peut survenir essentiellement dans les 20 jours suivant la mise en place du DIU. Elle est associée à des inflammations génitales hautes faisant généralement suite à une infection par des bactéries sexuellement transmissibles originellement localisées dans le vagin et l'endocervix.
  La MIP peut être une cause de stérilité et nécessite le retrait du DIU et l'administration d'une antibiothérapie adaptée.
- Réaction inflammatoire.
- Grossesse extra-utérine : le risque de GEU est extrêmement faible mais lorsqu'une femme est enceinte sous DIU, la probabilité d'une GEU est augmentée.
- Expulsion ou migration du dispositif : le taux d'expulsion très faible est en partie lié à la technique de pose. Quelques cas d'expulsion peuvent survenir spécialement au moment des règles et surtout au cours des trois premiers cycles. L'insertion post-partum et post-abortum augmente les risques d'expulsion. L'expulsion et la migration sont associées à des risques de grossesses.
- Perforation utérine : la perforation utérine peut survenir lors de la mise en place du DIU ou secondairement. Une perforation utérine peut mener à une grossesse. Lorsqu'une perforation est décelée tardivement, le DIU peut migrer à l'extérieur de la cavité utérine et/ou des organes adjacents peuvent subir des lésions.
  En cas de suspicion de perforation en cours d'insertion, retirer immédiatement le DIU. Une perforation peut également survenir chez les femmes sous DIU. Il y a lieu de localiser le DIU puis d'envisager son retrait.
  Le risque de perforation est augmenté en cas de :
  - insertion hâtive du DIU ;
  - insertion effectuée avant l'involution utérine normale ;
  - allaitement au moment de l'insertion et insertion pratiquée jusqu'à 36 semaines après l'accouchement ;
  - anatomie utérine atypique ou utérus rétroversé fixé.
- Effets liés à l'insertion du DIU : douleurs pelviennes et abdominales, douleurs au dos, saignements, épisodes neuro-vasculaires (durant l'insertion et le retrait du DIU), nausées, vomissements, contractions utérines.
- Hyperménorrhée/ménorrhagie (menstruations abondantes et prolongées) : l'hyperménorrhée est de 70 - 100 % par rapport au flux menstruel précédant l'insertion du DIU et ne revient à la normale qu'après un an. L'hyperménorrhée peut engendrer une anémie.
- Dysménorrhée (douleurs menstruelles).
- Mastodynie (douleurs aux seins)
- Saignements intermittents, spotting.
- Autres effets : prise de poids, jambes lourdes, maux de dos, ballonnements, écoulements vaginaux, nausées, maux de tête, migraines, absence de règles.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un local sec et à une température inférieure à 40 °C.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
Dispositifs médicaux de classe III conformément à la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE amendée par la directive 2007/47/CE.
Marquage CE 0459 (depuis 1997).
7MED 380® USTA et 7MED 380® USHA sont des marques déposées.
Fabricant : Laboratoire 7MED, Le BioParc, 03270 Hauterive.

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06
0 800 940 777 Service & appel gratuits
Site web : www.7med-diu.fr

CE 7MED ML 375®
dispositif intra-utérin (DIU)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositif intra-utérin, stérile, à usage unique, prêt à l'emploi, sous sachet stérilisé (composé de deux bras flexibles en polyéthylène partant d'un axe vertical, opaque aux rayons X, autour duquel s'enroule un fil de cuivre de 375 mm^2, et d'un fil de nylon monobrin attaché à la base du dispositif) :
Boîte unitaire (ACL 3401528517655).
Dimensions : 19,6 mm de large, 35,5 mm de long.
Limite d'insertion : indiquée sur l'emballage.

COMPOSITION :
Cuivre, polyéthylène, sulfate de baryum, polyamide 6.

INDICATIONS :
Contraception intra-utérine destinée aux femmes unipares, multipares et nullipares.
7MED ML 375 est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm.
7MED ML 375 peut être posé en post-partum et post-abortum.
7MED ML 375 peut être également utilisé en contraception d'urgence. Cependant, le risque de maladie inflammatoire pelvienne est alors plus élevé.

PROPRIÉTÉS :
Mécanisme d'action :
L'action contraceptive du DIU est principalement due à la présence d'un corps étranger dans la cavité intra-utérine.
Cette action est renforcée, de manière ancillaire, par la présence de cuivre. Après oxydation, les atomes de cuivre diffusent localement au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre.
Toutefois, comme toutes les méthodes de contraception, la contraception intra-utérine ne garantit pas une protection absolue.

MODE D'EMPLOI :

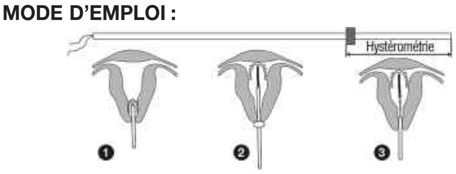

Schéma 1 : Insérer 7MED ML 375 à travers le col, les branches latérales souples s'adapteront à la lumière de celui-ci.
Schéma 2 : Déposer 7MED ML 375 au contact du fond utérin, matérialisé par l'arrivée de la bague de l'inserteur à l'orifice externe du col.
Schéma 3 : Retirer le tube inserteur. Après vérification de la bonne position du DIU, couper les fils à 2 ou 3 cm de l'orifice externe du col.
Pose et retrait :
Période d'insertion : l'insertion doit être effectuée en 1re partie du cycle. Il est conseillé de la pratiquer en fin de règles, période la plus favorable. La réinsertion peut avoir lieu immédiatement ou de préférence après 1 ou 2 cycles. En post-partum et post-abortum, l'insertion peut être retardée après que l'involution de l'utérus soit complète, soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement et 12 semaines après une césarienne.
Dans le cas d'involution utérine grandement retardée, envisager d'attendre 12 semaines avant de mettre en place le DIU.
Si l'insertion s'avère difficile et/ou si la patiente ressent une douleur anormale, ou en présence de saignements pendant ou après l'insertion, un examen physique et une échographie doivent être effectués sur-le-champ pour exclure toute perforation.
Dans le cas d'une contraception d'urgence, 7MED ML 375 doit alors être posé dans les 5 jours suivant une relation sexuelle mal ou non protégée.
Période de retrait : le retrait peut être effectué dans les quelques jours qui suivent les règles.
Nota : il est nécessaire de remplacer 7MED ML 375 au maximum au bout de 5 ans.
Technique de pose :
Il est impératif que la pose se fasse par un professionnel de santé qualifié muni des instruments appropriés dans des conditions aseptiques. L'emballage du DIU ne doit pas avoir été ouvert ni endommagé. La pose ne doit pas être effectuée si le DIU ou ses accessoires sont endommagés.
Avant de poser le DIU, **effectuer un examen gynécologique minutieux**, rechercher et éliminer une grossesse, une infection génitale ou infection sexuellement transmissible et déterminer la position de l'utérus et la taille de la cavité utérine afin d'assurer une insertion correcte du dispositif. La pratique d'une hystérométrie soigneuse permet de déterminer la direction et la profondeur utérine.
Après l'ouverture de l'emballage, manipuler le dispositif à plat ou dirigé vers le haut pour éviter les risques de chute sur le sol.
Saisir l'extrémité distale du tube inserteur et placer la partie inférieure de la bague au-dessus de la valeur correspondante à la profondeur utérine de l'utilisatrice.
Saisir fermement la lèvre antérieure du col avec une pince de Pozzi et exercer jusqu'à la fin de la pose **une traction suffisante vers le bas pour redresser l'axe utérin.**
Insérer 7MED ML 375 à travers le col, les branches latérales souples s'adapteront à la lumière de celui-ci, puis déposer 7MED ML 375 au contact du fond utérin, matérialisé par l'arrivée de la bague de l'inserteur à l'orifice externe du col.
Retirer le tube inserteur. Après vérification de la bonne position du DIU, couper les fils à 2 ou 3 cm de l'orifice externe du col.
Une traction insuffisante du col de l'utérus peut avoir comme conséquence un mauvais redressement de l'axe utérin et rendre l'insertion difficile.
Technique de retrait :
Le retrait peut être effectué si l'utilisatrice souhaite une grossesse ou lors d'un renouvellement. **Des complications signalées à la rubrique « Effets indésirables » doivent également indiquer le retrait.**
Saisir les fils par une pince le plus près possible de l'orifice externe du col. La traction régulière sur les fils, associée à la traction vers le bas sur la pince de Pozzi, permettent un retrait sans difficulté du DIU.
En cas de difficultés importantes, il doit être envisagé de procéder au retrait sous anesthésie générale suivant la méthode la plus appropriée.
- Le DIU et ses accessoires ne doivent pas être réutilisés. En cas de réutilisation, la patiente est exposée à des risques d'infections multiples et le DIU perd les performances revendiquées.
- Le DIU et ses accessoires doivent être éliminés après utilisation, conformément aux directives en vigueur pour le maniement de matériel potentiellement infectieux.

CONTRE-INDICATIONS :
ABSOLUES :
- Grossesse.
- Post-partum au-delà de 48 h et jusqu'à 4 semaines.
- Sepsie puerpérale.
- Immédiatement après avortement septique.
- Dysménorrhée à l'initiation, ménorragie et saignements vaginaux inexpliqués.
- Troubles trophoblastiques gestationnels.
- Cancers gynécologiques (cervical, endomètre, ovaires) ou suspectés : tumeurs, néoplasies...
- Anomalies morphologiques/anatomiques : anomalies utérines, malformations, fibromes avec distorsion de la cavité utérine, polypes, utérus cicatriciel.
- MIP à l'initiation.
- Infections/inflammations à l'initiation, tuberculose pelvienne, SIDA déclaré...
- Maladie de Wilson, allergie au cuivre.

RELATIVES :
- Maladie cardiaque compliquée (ex. : endocardite).
- Thalassémie.
- Anémie.
- Saignements vaginaux inexpliqués, survenant en cours d'utilisation, saignements vaginaux abondants ou prolongés, dysménorrhée sévère.
- Endométriose.
- Anomalie anatomique sans distorsion de la cavité utérine (sténose cervicale, lacération cervicale).
- Cancers gynécologiques en cours d'utilisation.
- MIP survenant en cours d'utilisation, antécédent de MIP.
- Infection ou inflammation survenant en cours d'utilisation (avec traitement antibiotique), IST et risque accru d'IST, HIV à haut risque.
- Vaginite.
- Traitement antirétroviral.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
Le Laboratoire 7MED engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice. La responsabilité du Laboratoire 7MED ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au Laboratoire 7MED.
Cas des nullipares, jeunes femmes :
Chez les nullipares, il convient de mettre en balance les avantages attendus et les éventuels risques thérapeutiques. Pour les jeunes femmes, le principal risque est lié aux infections sexuellement transmissibles, notamment en cas de partenaires multiples.
Le DIU chez une femme jeune est associé à un taux plus élevé de complications (douleurs et saignements, risque plus important d'expulsion, retrait prématuré du DIU), majoré chez les moins de 16 ans.
Autres précautions :
- La présence de type *Actinomyces* sur un frottis cervical chez une femme avec un DIU nécessite une évaluation pour exclure l'infection pelvienne.
- Il est recommandé de revoir l'utilisatrice après les règles qui suivent l'insertion, puis régulièrement.
- Un DIU doit être bien supporté après deux cycles. Sinon, la persistance d'hémorragies et/ou de douleurs devrait faire envisager le retrait du DIU.
- Des signalements de déplacement voire d'expulsion de DIU ont été rapportés chez les femmes porteuses d'une coupe menstruelle mais il n'y a pas de certitude quant au lien entre les coupes et les incidents signalés. La possibilité d'un effet ventouse sur le DIU lors du retrait de la coupe menstruelle est évoquée.

Remarque importante :
Une radiothérapie ou une électrothérapie utilisant des courants de haute fréquence (diathermie ou ondes courtes) est contre-indiquée, surtout lorsqu'elle est appliquée sur la zone du petit bassin. En ce qui concerne l'utilisation d'un courant continu ou à basse fréquence (ionisation), il semble qu'elle ne puisse avoir d'effet nocif sur les femmes utilisant un DIU cupro-contraceptif.

L'état énergétique du cuivre ne sera pas modifié par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). On pourra donc ne pas tenir compte de l'effet exercé par une IRM sur le dispositif intra-utérin. De plus, sur la base des caractéristiques non ferriques du cuivre, la scintigraphie obtenue par IRM est considérée comme non affectée par la présence du DIU.

Informations à fournir à l'utilisatrice par le professionnel de santé :

Le professionnel de santé doit informer l'utilisatrice des risques et bénéfices de la contraception intra-utérine. Il doit lui remettre la notice utilisatrice et lui en avoir fait une lecture exhaustive.

Il est surtout important que les utilisatrices soient en mesure de reconnaître le plus tôt possible la survenue d'une complication.

Les utilisatrices doivent apprendre à tâter les fils pour s'assurer que le DIU n'a pas été expulsé.

Grossesses sous stérilet :

Lorsqu'une grossesse est confirmée, le DIU doit être retiré dès que possible, sans procédure invasive, chez la femme enceinte. Une grossesse continuant avec un DIU en place est sujette à des complications (avortement spontané, avortement septique) et est associée à un fort taux de grossesse à risque.

Interactions médicamenteuses :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne peuvent être utilisés qu'en traitement court. En traitement court, ils n'influencent pas l'efficacité contraceptive des DIU.

Les dispositifs intra-utérins doivent être utilisés avec précaution chez les utilisatrices recevant une thérapeutique anticoagulante ou présentant une anomalie de la coagulation.

Effets indésirables :

Le taux de complication est peu élevé, cependant les effets indésirables connus sont :

- Risque infectieux : la survenue d'une maladie inflammatoire pelvienne (MIP), endométrite, salpingite, péritonite, oophorite... peut survenir essentiellement dans les 20 jours suivant la mise en place du DIU. Elle est associée à des inflammations génitales hautes faisant généralement suite à une infection par des bactéries sexuellement transmissibles originellement localisées dans le vagin et l'endocervix.
  La MIP peut être une cause de stérilité et nécessite le retrait du DIU et l'administration d'une antibiothérapie adaptée.
- Réaction inflammatoire.
- Grossesse extra-utérine : le risque de GEU est extrêmement faible mais lorsqu'une femme est enceinte sous DIU, la probabilité d'une GEU est augmentée.
- Expulsion ou migration du dispositif : le taux d'expulsion très faible est en partie lié à la technique de pose. Quelques cas d'expulsion peuvent survenir spécialement au moment des règles et surtout au cours des trois premiers cycles. L'insertion post-partum et post-abortum augmente les risques d'expulsion. L'expulsion et la migration sont associées à des risques de grossesses.
- Perforation utérine : la perforation utérine peut survenir lors de la mise en place du DIU ou secondairement. Une perforation utérine peut mener à une grossesse. Lorsqu'une perforation est décelée tardivement, le DIU peut migrer à l'extérieur de la cavité utérine et/ou des organes adjacents peuvent subir des lésions.
  En cas de suspicion de perforation en cours d'insertion, retirer immédiatement le DIU. Une perforation peut également survenir chez les femmes sous DIU. Il y a lieu de localiser le DIU puis d'envisager son retrait.
  Le risque de perforation est augmenté en cas de :
  - insertion hâtive du DIU ;
  - insertion effectuée avant l'involution utérine normale ;
  - allaitement au moment de l'insertion et insertion pratiquée jusqu'à 36 semaines après l'accouchement ;
  - anatomie utérine atypique ou utérus rétroversé fixé.
- Effets liés à l'insertion du DIU : douleurs pelviennes et abdominales, douleurs au dos, saignements, épisodes neuro-vasculaires (durant l'insertion et le retrait du DIU), nausées, vomissements, contractions utérines.
- Hyperménorrhée/ménorrhagie (menstruations abondantes et prolongées) : l'hyperménorrhée est de 70 - 100 % par rapport au flux menstruel précédant l'insertion du DIU et ne revient à la normale qu'après un an. L'hyperménorrhée peut engendrer une anémie.
- Dysménorrhée (douleurs menstruelles).
- Saignements intermittents, spotting, absence de règles.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

A conserver dans un local sec et à une température inférieure à 40 °C.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
Dispositif médical de classe III conformément à la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE amendée par la directive 2007/47/CE.
Marquage CE 0459 (depuis 2002).
7MED ML 375® est une marque déposée.
Fabricant : Laboratoire 7MED, Le BioParc, 03270 Hauterive.

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06
0 800 940 777 Service & appel gratuits
Site web : www.7med-diu.fr

8882®
crème très haute protection SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube Polyfoil® de 40 ml (ACL 3401398083304).

COMPOSITION : Ethylhexyl methoxycinnamate, phenylbenzimidazole sulfonic acid, butyl methoxydibenzoylmethane, titanium dioxide/zinc oxide/lauroyl lysine, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, chélonine®, excipients qsp.

PROPRIÉTÉS :
Protection SPF 50+ optimale sur tout le spectre UVA, UVB et IR. Préserve des intempéries et évite la déshydratation.
Texture riche et onctueuse. Invisible et résistante à l'eau. Sans parfum. Hypoallergénique.
Existe en version teintée pour la ville.

UTILISATION : Sportifs de haut niveau, professionnels et autres sujets exposés aux radiations de forte intensité : haute montagne, haute mer... Également préconisée en prévention solaire des sujets à risque.

MODE D'EMPLOI : Avant toute exposition, il est recommandé aux sujets à risque de préparer la peau en appliquant la crème A+B sur les zones exposées. Laisser pénétrer puis appliquer uniformément la crème SPF 50+. Renouveler régulièrement la protection.

PHARMALTITUDE
Romesac. 36110 Levroux
Tél : 02 54 35 73 30. Fax : 02 54 35 18 67
E-mail : contact@8882.fr
Site web : www.8882.fr

CE ABLE SPACER® 2
chambre d'inhalation

PRÉSENTATION :
L'Able Spacer 2 est la nouvelle version de l'Able Spacer. C'est une chambre d'inhalation conçue dans un polymère transparent aux vertus antimicrobiennes et antistatiques (chambres et masques). Volume total de 210 ml. Valve bien visible, ne nécessitant pas d'être changée. Masques plus fermes.
Existe en 5 versions :
- Able Spacer 2 avec masque nourrisson, de 0 à 9 mois (ACL 827 847.9).
- Able Spacer 2 avec masque pédiatrique, de 9 mois à 5 ans (ACL 827 845.6).
- Able Spacer 2 avec masque adulte (ACL 827 829.0).
- Able Spacer 2 (sans masque), à partir de 6 ans (ACL 827 828.4).
- A2A : Able Spacer 2 en version repliable, à partir de 6 ans (ACL 294 969.4).

INDICATIONS : Tous les patients ayant besoin d'être traités par un médicament sous forme d'aérosol doseur.

PROPRIÉTÉS : L'Able Spacer 2 améliore le dépôt pulmonaire et réduit le dépôt oropharyngé. Elle élimine les problèmes de synchronisation main-poumon et facilite la prise d'aérosol chez les enfants. Petite taille, transport et emploi faciles, améliore l'observance.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Agiter le flacon de l'aérosol doseur, insérer son embout à l'arrière de la chambre. Déclencher une bouffée de médicament. Appliquer aussitôt le masque sur le visage en couvrant nez et bouche.
- Maintenir 10 s et attendre 30 s avant une éventuelle seconde bouffée.
- Dès que l'âge du patient le permet, inspirer par l'embout buccal.

Entretien par lavage à l'eau tiède savonneuse ou désinfection à froid. Laisser sécher sans essuyer.

Tarif LPPR : 18,14 € jusqu'au 6e anniversaire ; 8,84 € au-delà de 6 ans.
Marquage CE.

MEDIFLUX
Parc aux Vignes. 19, allée des Vendanges
77183 Croissy-Beaubourg
Tél : 01 60 93 90 60. Fax : 01 60 06 49 82
E-mail : contact@mediflux.fr
Site web : www.mediflux.fr

AC 2000® compresseur pneumatique/ NÉBULISEUR MICRONEB III

PRÉSENTATION :
Système pneumatique pour nébulisation, le compresseur AC 2000 et son nébuliseur permettent une nébulisation rapide. Il comprend : 1 filtre d'entrée d'air, 1 filtre sortie air pour connexion tubulure, 3 kits de nébulisation. Chaque kit comprend : 1 cuve de nébulisation graduée, 1 tubulure et, au choix : 1 masque (enfant ou adulte) ou 1 embout buccal.
Existe en trois versions :
- Nébuliseur Microneb III : kit adulte (ACL 436 663.7).
- Nébuliseur Microneb III : kit enfant (ACL 436 662.0).
- Nébuliseur Microneb III : kit embout buccal (ACL 436 664.3).

INDICATIONS : Asthme, BPCO, mucoviscidose, affection et infection pulmonaires.

PROPRIÉTÉS :
- Débit : 7 l/min.
- MMAD (diamètre massique médian des particules) : 2,90 µm.
- Particules respirables < 5 µm : 75 %.
- Volume nébulisé : 0,35 ml/min ; volume résiduel : < 0,9 ml.
- Pression en service : 1,38 bar.

Tarif LPPR :
Prise en charge de la location hebdomadaire.
- Location 1 semaine : 9,30 € (code LPPR 101C0311).
- Location 2 à 64 semaines (dès la 1re semaine) : 4,57 € (code LPPR 101C03121).
- Location plus de 65 semaines (dès la 1re semaine) : 2,74 € (code LPPR 101C03122).

Prise en charge du kit : 12,93 €/pièce (code LPPR 101C0313).

MEDIFLUX
Parc aux Vignes. 19, allée des Vendanges
77183 Croissy-Beaubourg
Tél : 01 60 93 90 60. Fax : 01 60 06 49 82
E-mail : contact@mediflux.fr
Site web : www.mediflux.fr

CE ACCU-CHEK®
autopiqueurs et lancettes

CE ACCU-CHEK FASTCLIX® autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Permet d'armer et piquer en un seul geste.
- Autopiqueur unique et innovant à système intégré : 6 lancettes dans un barillet.
- Levier pour changer facilement de lancettes.
- Visibilité du nombre de lancettes restantes.
- 11 profondeurs de piqûre.
- Propulsion de la lancette guidée, réduisant les vibrations à l'origine de la douleur (Technologie Clixmotion).
- Stylo autopiqueur avec 1 barillet de 6 lancettes Accu-Chek Fastclix.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 12,12 € (code LPPR 1117454 ; ACL 998 577.6/EAN 4015630065561).

CE ACCU-CHEK FASTCLIX lancettes

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Barillet usagé sécurisé facilement repérable, non réutilisable, risque minime de piqûre involontaire.
- Lancette invisible avec un diamètre réduit pour moins de douleur et d'appréhension.
- Boîte de 34 barillets avec 6 lancettes, soit 204 lancettes.
- Utilisable uniquement avec l'autopiqueur Accu-Chek Fastclix.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 14,08 € (code LPPR 1166100 ; ACL 998 578.2/EAN 4015630057009).

CE ACCU-CHEK SOFTCLIX® autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- 11 profondeurs de piqûre.
- Témoin visuel d'armement.
- Propulsion de la lancette guidée, assurant une piqûre rapide et reproductible.
- Stylo autopiqueur avec 25 lancettes Accu-Chek Softclix.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 12,12 € (code LPPR 1117454 ; ACL 768 523.1/EAN 4015630018239).

CE ACCU-CHEK SOFTCLIX lancettes

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Lancette tri-biseautée.
- Boîte de 200 lancettes.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 14,08 € (code LPPR 1166100 ; ACL 768 522.5/EAN 4015630018260).
Dispositifs médicaux CE n° 0088.
Consulter la notice pour plus d'informations.
Assistance Accu-Chek : Tél. : 0 800 272 693 (Service et appel gratuits).

ROCHE DIABETES CARE FRANCE
2, av du Vercors. BP 59. 38242 Meylan cdx
Tél : 04 76 76 46 46

CE ACCU-CHEK®
lecteurs de glycémie et bandelettes

CE ACCU-CHEK PERFORMA lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Sans puce.
- Aspiration visible de 0,6 µl de sang.
- Résultat en 5 secondes avec contrôle automatique du volume de sang.
- Caractères de grande taille.
- Ajustement aux différentes contraintes : intégrité de la bandelette, hématocrite, température et humidité.
- Alerte de risque d'hypoglycémie.
- 4 sonneries de rappel programmables.
- Moyennes (totale, pré et postprandiale) des 7, 14, 30 et 90 derniers jours.

Utilise les bandelettes Accu-Chek Performa.
Livré seul ou en set complet avec l'autopiqueur Accu-Chek Fastclix.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set Accu-Chek Performa remboursé en primo-prescription : 1 lecteur Accu-Chek Performa (mg/dl) + 1 autopiqueur Accu-Chek Fastclix + 2 barillets de 6 lancettes Accu-Chek Fastclix + 10 bandelettes Accu-Chek Performa + 1 trousse de transport : 64,89 € (code LPPR 1198033 ; ACL 998 574.7/EAN 4015630063581).
Accu-Chek Performa lecteur seul remboursé en renouvellement, mg/dl : 48,49 € (code LPPR 1101720 ; ACL 470 233.1/EAN 4015630063628).
Accu-Chek Performa lecteur seul remboursé en renouvellement, mmol/l : 48,49 € (code LPPR 1101720 ; ACL 470 234.8/EAN 4015630063635).

CE ACCU-CHEK PERFORMA bandelettes

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- 1 boîte contenant 2 flacons de 50 bandelettes.
- Absorption instantanée : zone de dépôt contrastée, en entonnoir, 0,6 µl de sang.
- Bandelettes de grande taille, délai d'utilisation (18 mois en sortie d'usine). Date de péremption directement écrite sur le flacon, ne dépendant pas de sa date d'ouverture.
- Large plage d'hématocrite autorisée : 10 % à 65 %.
- Réaction indépendante de l'oxygène permettant l'utilisation de sang capillaire, veineux, néonatal, artériel.
- Utilisation dans des conditions extrêmes (température, altitude) jusqu'à la date de péremption.
- Pas d'interférence avec le maltose.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 37,92 € (2 flacons de 50 bandelettes), code LPPR 1186722 (ACL 470 235.4/EAN 4015630982028).

CE ACCU-CHEK PERFORMA NANO lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Simplicité d'utilisation grâce à la nouvelle calibration définitive : sa puce de calibration noire pré-insérée reste maintenant définitivement dans le lecteur.
- Aspiration visible et très rapide de 0,6 µl.
- Résultat en 5 secondes avec contrôle automatique du volume de sang.
- Écran rétro-éclairé pour une grande lisibilité.
- Petit encombrement.
- Alerte de risque d'hypoglycémie.
- 4 sonneries de rappel programmables.
- 500 glycémies en mémoire, moyennes (totale, pré et postprandiale) des 7, 14 30 et 90 derniers jours.
- Possibilité de qualifier les glycémies : préprandiales ou postprandiales.

Utilise les bandelettes Accu-Chek Performa.
Livré seul ou en set complet avec l'autopiqueur Accu-Chek Fastclix.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set Accu-Chek Performa Nano remboursé en primo-prescription : 1 lecteur Accu-Chek Performa Nano (mg/dl) + 1 autopiqueur Accu-Chek Fastclix + 2 barillets de 6 lancettes Accu-Chek Fastclix + 10 bandelettes Accu-Chek Performa + 1 trousse de transport : 64,89 € (code LPPR 1198033 ; ACL 998 575.3/EAN 4015630066049).
Accu-Chek Performa Nano lecteur seul remboursé en renouvellement, mg/dl : 48,49 € (code LPPR 1101720 ; ACL 998 579.9/EAN 4015630066087).
Dispositifs médicaux CE nº 0088.
Consulter la notice pour plus d'informations.
Assistance Accu-Chek : Tél. : 0 800 272 693 (Service et appel gratuits).

ROCHE DIABETES CARE FRANCE
2, av du Vercors. BP 59. 38242 Meylan cdx
Tél : 04 76 76 46 46

CE ACCU-CHEK® MOBILE
Lecteur de glycémie « tout-en-un »

CE ACCU-CHEK® MOBILE Lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Pour les patients diabétiques insulinotraités.
- Lecteur tout-en-un et sans bandelette.
- 1 cassette pour 50 glycémies.
- Autopiqueur FastClix® intégré à barillet de 6 lancettes.
- Déchets sécurisés.
- Plus de bandelette ni de lancette à manipuler et à jeter à chaque glycémie.
- Transfert sur ordinateur des données sous forme de rapport par câble USB.
- Moyennes des glycémies pré et postprandiales sur les 7, 14, 30 et 90 derniers jours.
- 2000 résultats en mémoire.
- Calibration automatique.
- Alerte de péremption de la cassette.
- Résultat en 5 secondes environ avec 0,3 µl de sang seulement.
- Contrôle automatique du volume de sang.
- 11 sonneries de rappel programmables.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 107,55 € (code LPPR 1108350 ; ACL 516 229.1/EAN 4015630063253).

CE ACCU-CHEK® MOBILE Cassette

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- 1 boîte contenant 2 cassettes permettant de réaliser 50 glycémies chacune.
- 50 tests sécurisés sur une bande continue.
- Calibration automatique.
- Avancement automatique de la bande jusqu'au prochain test.
- Absorption instantanée nécessitant 0,3 µl de sang seulement.
- Contrôle automatique du volume de sang.
- Stabilité de 3 mois après ouverture.
- Pas d'interférence au maltose.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 36,60 € (code LPPR 1172861 ; ACL 516 228.5/EAN 4015630064779).
Dispositifs médicaux CE nº 0088.
Consulter la notice pour plus d'informations.
Assistance Accu-Chek : Tél. : 0 800 272 693 (Service et appel gratuits).

ROCHE DIABETES CARE FRANCE
2, av du Vercors. BP 59. 38242 Meylan cdx
Tél : 04 76 76 46 46

CE ACCU-CHEK SAFE-T-PRO PLUS™
autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Autopiqueur à usage unique. Choix de 3 profondeurs de piqûre pour s'adapter à tous les types de peau. Un manchon amovible protège la lancette. Après utilisation, la lancette se rétracte automatiquement à l'intérieur du corps de l'autopiqueur. Accu-Chek Safe-T-Pro Plus est spécialement adapté à l'usage professionnel.
Boîte de 200 autopiqueurs à usage unique.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 21,51 € (code LPPR 1142883 ; ACL 432 609.8/EAN 4015630006038).
Dispositifs médicaux CE nº 0088.
Consulter la notice pour plus d'informations.
Assistance Accu-Chek : Tél. : 0 800 272 693 (Service et appel gratuits).

ROCHE DIABETES CARE FRANCE
2, av du Vercors. BP 59. 38242 Meylan cdx
Tél : 04 76 76 46 46

CE A-CERUMEN®
hygiène des oreilles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire :
Étui de 10 flacons unidoses de 2 mL (ACL 816 469.8 ; EAN 3518646060724).
Spray de 40 mL (ACL 816 467.5 ; EAN 3518646060717).

COMPOSITION : Tensioactifs doux (sodium acylsarcosinate et sucrose ester), agent humectant, colorant d'origine végétale, excipients qsp 100 %. Formule colorée sans conservateur, d'origine naturelle.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
A-Cerumen est une solution douce d'hygiène auriculaire à base d'agents tensioactifs conseillée chez l'enfant à partir de 6 mois et l'adulte :
- pour dissoudre les bouchons de cérumen ;
- en usage régulier, pour faciliter l'élimination du cérumen et prévenir la formation des bouchons.

A-Cerumen va permettre d'humidifier puis de dissoudre les bouchons de cérumen (cérumen asséché et compacté). Une fois ce cérumen éliminé, le cérumen servant à la protection et à la lubrification va pouvoir être de nouveau sécrété afin de jouer son rôle.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Pencher la tête du côté opposé de l'oreille à traiter.
Instiller la moitié du contenu d'une unidose dans l'oreille ou, pour le spray, effectuer 2 pulvérisations dans l'oreille. Laisser en contact environ une minute en massant la base de l'oreille. Pencher la tête pour laisser s'écouler le produit et les résidus de cérumen, puis rincer* et essuyer l'excédent.
* Rincer avec du sérum physiologique ou de l'eau claire.
En présence d'un bouchon de cérumen : 3 à 4 jours de suite, matin et soir.
Pour l'hygiène régulière des oreilles : 2 fois par semaine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas introduire trop profondément l'embout de l'unidose ou du spray dans le conduit auditif afin de ne pas l'irriter.
- Ne pas utiliser en cas de perforation tympanique, d'otite, et chez le porteur d'aérateur transtympanique.
- En cas de douleur au niveau de l'oreille, consulter le médecin.
- Éviter le contact avec les yeux.
- Ne pas avaler.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Unidose : à utiliser dans les 24 heures après ouverture.
Spray : flacon à utiliser dans les 3 mois après ouverture.
Conserver à une température comprise entre 10 °C et 40 °C. Ne pas réfrigérer. Ne pas utiliser une unidose endommagée. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'unidose ou le flacon.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

ACM 20®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre pour solution buvable : Boîte de 10 sachets de 10 g (ACL 669 080.4 ; EAN 3760095250014).

COMPOSITION :
Protéines de lait, magnésium citrate, maltodextrine, arôme naturel orange, acidifiant : acide citrique, émulsifiant : lécithine de soja, gluconate de zinc, édulcorant : acésulfame de potassium, vitamines E, PP, B_6, B_1, B_2.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Destiné à favoriser le métabolisme du tissu musculaire, ACM 20 contient tous les acides aminés dits essentiels. Il est particulièrement riche en acides aminés ramifiés (20 à 30 %).

CONSEILS D'UTILISATION :
- Fatigue musculaire.
- Récupération musculaire.
- Chez le sportif : surcharge de travail musculaire, période de récupération.

MODE D'EMPLOI : 1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau, un jus de fruits ou un yaourt.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

ACNEZINC® OEMINE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 125 ml (ACL 795 114.1).

COMPOSITION : Eau de rose biologique, cuivre, zinc, soufre, huiles essentielles.

PROPRIÉTÉS : Lotion nettoyante.

MODE D'EMPLOI : Tous les soirs en usage externe.

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.oemine.fr

ACNIRÉGUL®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Étui de 60 (ACL 3401529436801).

COMPOSITION :
Huile de pépins de courge, huile de bourrache, cire jaune d'abeille (épaississant), extrait sec de racines d'ortie, extrait sec de pensée sauvage, oxyde de zinc, lécithine de soja certifiée non OGM (émulsifiant), vit E, extrait sec de feuille d'ortie, vit B_6 (pyridoxine), vit A, *enveloppe de la capsule :* gélatine de poisson, glycérol, oxydes de fer (colorants).

Analyse nutritionnelle moyenne		p 2 caps/jour	% VNR*
Huile de pépins de courge	mg	510	
Huile de bourrache	mg	300	
Extrait sec d'ortie (racines)	mg	80 (1600**)	
Extrait sec de pensée sauvage	mg	150 (600**)	
Extrait sec d'ortie (feuilles)	mg	14 (280**)	
Zinc	mg	15	150
Vitamine E	mg	10	83,3
Vitamine B_6	mg	2	142,9
Vitamine A	µg	800	100

* VNR : Valeur nutritionnelle de référence.
** En équivalent plante sèche.

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire pour peaux à imperfections. Destiné aux adolescents et aux adultes. L'ortie et la pensée sauvage contribuent à une peau nette. Les vitamines A et B_6 ainsi que le zinc contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire et la vitamine E protège du stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule matin et soir aux repas.
Suivre une première cure de 3 mois consécutifs. Pour optimiser les résultats, il est conseillé d'associer Acnirégul Lotion (ACL 9693217) et Acnirégul Gel désincrustant Bio (ACL 9884549).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux jeunes enfants et aux femmes enceintes ou allaitant.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose préconisée.
A conserver dans un endroit sec et frais.

Demander l'avis d'un professionnel de santé.
A utiliser dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée, et d'un mode de vie sain.

Laboratoires ARLOR NATURAL SCIENTIFIC
22, allée du Château-Blanc, CS 40220
59445 Wasquehal cedex
Tél : 03 20 68 30 68
Site web : www.laboratoires-ans.fr
Commerciale :
Nathalie Milville : Tél : 03 20 68 37 99
E-mail : nathalie.milville@labo-ans.com

CE ACTIMOVE ® Rhizo Forte

PRÉSENTATION :
Orthèse d'immobilisation des articulations trapézométacarpienne et métacarpophalangienne, tout en maintenant le pouce en position fonctionnelle.
De couleur grise et disponible en 3 tailles, droite ou gauche. En noir à partir d'avril 2018.

COMPOSITION : Polyuréthane et alliage d'aluminium (support), polyamide (bandes autoagrippantes).

PROPRIÉTÉS : Conception spécifique limitant l'adduction du pouce, tout en permettant une totale liberté de mouvement des autres doigts et du poignet. Se porte en continu même pendant le lavage des mains : hygiène du patient respectée.

INDICATIONS : Rhizarthrose. Entorse de la colonne du pouce. Pouce du skieur (hyper-extension).

Classe CE I.
Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CE ACTIMOVE ® Tutor Pro

PRÉSENTATION :
Orthèse rigide d'immobilisation de l'articulation du genou, pour un maintien à 0° ou à 20° (angles anatomiques) et de taille universelle (EAN 4042809397963).

COMPOSITION :
Coque en polyéthylène, baleines et sangles en polyamide, revêtement intérieur et rembourrage en coton, polyamide, polyester.

PROPRIÉTÉS :
Conception brevetée. Monobaleine à l'arrière. Coque ouverte sans point de pression, se conforme à toutes les morphologies. Visualisation et accès à l'articulation sans déposer l'attelle.

INDICATIONS :
Immobilisation post-traumatique, post-opératoire en extension ou en flexion 20°. Suite de procédures d'arthroscopie, de ligamentoplastie.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CE ACTIONRELIEVER
genouillère pour gonarthrose

PRÉSENTATION :
Genouillère de décharge pour le traitement de la gonarthrose.
1 modèle en 6 tailles différentes :

Taille	Tour de genou
1	32-34 cm
2	35-37 cm
3	38-41 cm
4	42-45 cm
5	46-49 cm
6	50-53 cm

COMPOSITION : 73 % polyamide, 12 % élasthanne, 7 % polyester, 5 % polyuréthane, 2 % coton, 1 % silicone. Sangle : 100 % polyamide.

PROPRIÉTÉS :
- Système de décharge 3 points, ajustable, avec des sangles inélastiques pour assurer l'alignement et la décharge du compartiment affecté.
- Tricotage anatomique assurant une compression homogène.
- Maille fine et souple au niveau du creux poplité.
- Fils siliconés sur le haut de la genouillère, optimisant la tenue de l'orthèse sur la jambe.
- Armature intégrée.
- Insert rotulien en silicone.
- Sans latex.

INDICATIONS :
- Gonarthrose unicompartimentale légère à modérée.
- Pathologie unicompartimentale du genou nécessitant une décharge.
- Effet de décharge post-opératoire d'un compartiment (exemple réparation du cartilage articulaire ou méniscal, réparation de lésions ostéochondrales).

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas placer le produit directement en contact avec une peau lésée.
- Patients avec insuffisance artérielle sévère et/ou varicosités sévères induisant une peau à risque avec le port régulier d'orthèse de compression.
- Allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Suivre les conseils du professionnel de santé qui a prescrit ou délivré le produit. Le port de ce produit, comme tout produit de compression, peut faire apparaître chez certaines personnes des réactions cutanées (rougeurs, érythèmes). Le cas échéant, il peut être préférable de réajuster ou retirer le produit et demander conseil au professionnel qui l'a délivré.
Pour des raisons d'hygiène et de performance, ne pas réutiliser le produit pour un autre patient.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker à température ambiante, de préférence dans l'emballage d'origine.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE. Lire attentivement la notice avant toute utilisation. Ce dispositif est pris en charge par l'assurance maladie.

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR 2152211).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

ACTIPUR ® gamme

ACTIPUR ® Gel dermo-nettoyant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tubes de 100 ml (ACL 633 415.6) et de 150 ml (ACL 483 190.4) et flacon de 400 ml (ACL 3401360136915).

COMPOSITION : Base lavante douce ; zinc.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nettoie, purifie et assainit la peau. Favorise la régulation de la sécrétion de sébum.

ACTIPUR ® Mousse dermo-nettoyante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mousse : Flacon-pompe de 150 ml (ACL 483 116.9).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nettoie et exfolie en douceur. Apaise les peaux irritées. Peut s'utiliser sur barbe naissante.

ACTIPUR ® Eau micellaire purifiante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire : Flacons de 100 ml (ACL 622 995.6), de 250 ml (ACL 643 758.3) et de 500 ml (ACL 643 760.8).

COMPOSITION :
Base lavante douce ; Zéméa ; extrait d'orange amère.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nettoie en douceur, sans dessécher la peau. Action purifiante et astringente.

ACTIPUR ® Soin anti-imperfections

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 483 208.0).

COMPOSITION : Phytosphingosine ; vitamine PP ; céramides ; micro-éponges.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hydrate et favorise la disparition des boutons et points noirs. Freine la sécrétion sébacée et matifie la peau. Sans AHA, non photosensibilisante.

MODE D'EMPLOI : Appliquer uniformément sur le visage et le cou, matin et soir, sur une peau propre et sèche.

ACTIPUR ® BB crèmes teintées anti-imperfections

FORMES/PRÉSENTATIONS :
BB crème teintée très claire : Tube de 30 ml (EAN 3571940000469).
BB crème teintée claire : Tube de 30 ml (ACL 483 191.0).
BB crème teintée dorée : Tube de 30 ml (ACL 483 192.7).
BB crème teintée foncée : Tube de 30 ml (EAN 3571940000438).

ACTIPUR ® 3 en 1 Soin anti-imperfections intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 629 829.4).

COMPOSITION : Kératozine A ; phytosphingosine ; vitamine PP ; micro-éponges ; céramides ; agents hydratants.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hydrate et favorise l'élimination des boutons et points noirs. Réduit l'excès de sébum et les sensations d'irritation. Sans AHA, non photosensibilisante.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une fois par jour, de préférence le soir, sur une peau propre et sèche.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

ACTIV'FOIE ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 30 (ACL 977 098.1) et de 90 (ACL 977 850.5).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Extraits concentrés : chardon-Marie (250 mg) titré à 80 % en silymarine (200 mg) ; artichaut (222 mg) ; curcuma (150 mg) ; poivre noir (10 mg) ; choline (82,5 mg).

PROPRIÉTÉS : Contribue à une meilleure digestion des graisses et favorise le bon fonctionnement du foie.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour avec un grand verre d'eau au moment du repas. A renouveler.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

ACTIV'JAMBES ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 403 780.4).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Extraits concentrés : pin maritime (360 mg) titré à 95 % en polyphénols ; vigne rouge (360 mg) titré à 5 % en polyphénols ; poivre noir (20 mg) titré à 40 % en piperine ; vitamine C (40 mg, soit 50 % des VNR*).
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Fortes concentrations d'OPC (proanthocyanidines oligomériques). Favorise un fonctionnement normal des veines et des vaisseaux sanguins des membres inférieurs et limite la sensation de jambes lourdes et fatiguées.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour au cours d'un repas avec un grand verre d'eau pendant au moins 4 semaines. A renouveler.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

CE ACTIVOX comprimé à sucer
dispositif médical

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à sucer : Boîte de 2 tubes de 12 (ACL 3401561859286), goût citron.

COMPOSITION :
Extrait sec de racine de guimauve (maltodextrine), hyaluronate de sodium.
Excipients : isomalt, arôme naturel de citron, mono et di-glycérides d'acide gras, acide citrique, stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Activox comprimé à sucer est un dispositif médical contribuant à protéger la muqueuse et à soulager les maux de gorge, la toux sèche, d'irritation ou d'allergie.
Activox comprimé à sucer forme un film protecteur adhérant à la muqueuse de la gorge, ce qui procure un soulagement.
L'extrait de guimauve et le hyaluronate de sodium créent un film hydrogel à « effet barrière » qui protège la muqueuse, permettant de diminuer les irritations et les inflammations de la gorge et de soulager la toux sèche, d'irritation ou d'allergie.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie buccale. Laisser fondre dans la bouche sans croquer.
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Enfants de 6 à 12 ans : 3 comprimés à sucer par jour, les prises seront espacées d'au moins 4 heures.
Adultes et adolescents de plus de 12 ans : 3 à 6 comprimés à sucer par jour, les prises seront espacées d'au moins 2 heures.
Prendre le dispositif à distance des repas.
Répartir les prises dans la journée.
Ne pas dépasser la dose recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
Déconseillé chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Réservé à la toux sèche, non productive (non accompagnée de mucosités).
Prendre le dispositif à distance de toute médication (au moins une heure) et à distance des repas.
Si les symptômes persistent au-delà de 4 jours de traitement, consulter un médecin.
Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Rapporter le produit non utilisé au pharmacien qui se chargera de son élimination.

Marquage CE.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI 1re avenue, 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

ACTYFERIL ®
apport en fer

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Boîte de 60 (ACL 439 788.5).

COMPOSITION : *p gélule*

Fer (HYPRO-Ri ®)	14 mg
Cuivre (HYPRO-Ri ®)	1 mg
Vitamine B_6	0,7 mg
Vitamine B_9	100 µg

PROPRIÉTÉS : Le fer aide à la formation normale des hématies et de l'hémoglobine.

MODE D'EMPLOI :
1 gélule par jour. Programme renouvelable de 2 mois.
Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé : 14,97 € TTC (boîte de 60 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

ACTYFILUS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Boîte de 30 (ACL 478 949.6).

COMPOSITION : *p gélule*

Souches de ferments lactiques :

- Lactococcus lactis	3 milliards*
- Lactobacillus paracasei	2,5 milliards*
- Lactobacillus casei	1,5 milliard*
- Lactobacillus acidophilus ATCC SD5212	1,5 milliard*
- Bifidobacterium lactis	1,5 milliard*
- Inuline	400 mg

* GVS : germes vivants stabilisés à la mise en gélule.

MODE D'EMPLOI :
1 à 3 gélule(s) par jour. A prendre avec un verre d'eau ½ heure avant toute prise alimentaire.
Programme renouvelable de 1 mois.
Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé : 21,10 € TTC (boîte de 30 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

CE ACTYS ®
orthèses de compression veineuse élastique

COMPOSITION :
Actys 20 : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Actys 20 homme : Polyamide, élasthanne.
Actys 25 : Polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Actys 35 : Polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
* Uniquement en format bas autofix.

INDICATIONS :
Compression veineuse élastique des membres inférieurs.
Les indications font référence, le cas échéant, à la partie clinique de la classification Clinique Etiologique Anatomique Physiopathologique (CEAP) des affections veineuses chroniques. Lorsque plusieurs niveaux de pression sont possibles pour la même indication, la pression retenue doit être la plus forte supportée par le patient.
Classe II (Actys 20, Actys 20 homme), pression = 15,1 à 20 mm Hg ou 20,1 à 27 hPa : Varices de plus de 3 mm (C2) ; après chirurgie ou sclérothérapie de varices de plus de 3 mm, pendant 4 à 6 semaines ; grossesse et 6 semaines après l'accouchement (6 mois après une césarienne) ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures.
Classe III (Actys 25, Actys 35), pression = 20,1 à 36 mm Hg ou 27,1 à 48 hPa : Varices de plus de 3 mm (C2) ; après chirurgie ou sclérothérapie des varices de plus de 3 mm pendant 4 à 6 semaines ; œdème veineux chronique (C3) ; troubles trophiques (pigmentation, eczéma) d'origine veineuse (C4a) ; troubles trophiques chroniques (lipodermatosclérose ou hypodermite, atrophie blanche) d'origine veineuse (C4b chronique) ; troubles trophiques d'origine veineuse avec ulcère cicatrisé (C5) ; traitement de la thrombose veineuse superficielle du membre inférieur, le plus tôt possible après le diagnostic (en association au traitement anti-thrombotique si celui-ci est indiqué ou seul) ; traitement de la thrombose veineuse profonde du membre inférieur, à la phase aiguë, le plus tôt possible après le diagnostic (en association au traitement anti-thrombotique si celui-ci n'est pas contre-indiqué) ; prévention du syndrome post-thrombotique après une thrombose veineuse profonde proximale pendant 2 ans ; lymphœdème (en deuxième intention à la phase décongestive et en première intention à la phase de maintien), la pression retenue est la plus forte supportée par le patient, elle peut être atteinte par superposition de plusieurs bas, sans limite ; grossesse ou post-partum en cas d'affection veineuse chronique associée ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec IPS < 0,6 (index de pression systolique).
- Microangiopathie diabétique évoluée pour les bas délivrant une pression > 30 mm Hg.
- Phlegmatia coerulea dolens.
- Thrombose septique.
- Intolérance au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'AOMI avec un IPS > 0,6 et < 0,9, de neuropathie périphérique évoluée ou de dermatose suintante ou eczématisée, de réaction cutanée ou de gêne, une surveillance médicale très régulière du rapport bénéfice/risques doit être effectuée.
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.
En cas de réactions cutanées, demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il est recommandé de laver le produit avant la première utilisation et après chaque porter, et d'avoir deux paires de produit pour faciliter un usage alternatif. Lavage délicat à la main ou en machine, sans adoucissant. Température de l'eau entre 30 °C et 40 °C. Rincer abondamment à l'eau claire. Sécher à l'abri du soleil et de toute source de chaleur. Ne pas utiliser d'agent de blanchiment, ne pas sécher en sèche-linge, ne pas repasser, ne pas recourir au nettoyage à sec.

Tarif LPPR :
Remb Séc Soc. Inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la Sécurité sociale.
Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

CE ACTYS ® ATH (anti-thrombose)
dispositifs de compression veineuse élastique

COMPOSITION :
Polyamide, élasthanne, silicone*.
* Uniquement en format bas autofix.

INDICATIONS :
Prévention de la thrombose veineuse dans un contexte médical, notamment en cas d'alitement (hors accident vasculaire cérébral), ou chirurgical, en cas de risque thromboembolique identifié.
Le dispositif est porté bilatéralement jour et nuit, en association au traitement anticoagulant lorsque celui-ci est indiqué.

CONTRE-INDICATIONS :
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec un index de pression systolique (IPS) < 0,6, *phlegmatia coerulea dolens* (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle), thrombose septique, intolérance au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'AOMI avec un IPS > 0,6 et < 0,9, de neuropathie périphérique évoluée ou de dermatose suintante ou eczématisée, de réaction cutanée ou de gêne, une surveillance médicale très régulière du rapport bénéfice/risque doit être effectuée.
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.
En cas de réactions cutanées, demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il est recommandé de laver le produit avant la première utilisation et après chaque porter, et d'avoir 2 paires de produit pour faciliter un usage alternatif.
Lavage délicat à la main ou en machine et sans adoucissant. Laver séparément lors des premiers lavages.Température de l'eau entre 30 °C et 40 °C. Ne pas utiliser d'agent de blanchiment. Rincer abondamment à l'eau claire en cas de lavage à la main. Essorer sans tordre. Sécher à plat, à l'abri du soleil et de toute source de chaleur, pas de séchage en machine. Ne pas repasser. Nettoyage à sec interdit.

Tarif LPPR :
Remb Séc Soc. Inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la Sécurité sociale.
Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

CE ADANT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique pour administration intra-articulaire : Seringues stériles jetables de 2,5 ml, sous conditionnement de 3 + 3 aiguilles 21G (ACL 787 329.2).

COMPOSITION : *p seringue*

Hyaluronate de sodium	25 mg

PROPRIÉTÉS :
Le hyaluronate de sodium est un polymère naturel appartenant à la famille des glycosaminoglycanes (mucopolysaccharides acides), largement présent dans les tissus conjonctifs tant chez l'animal que chez l'homme. C'est un polysaccharide composé d'une chaîne d'unités répétées du disaccharide formé par le N-acétylglycosamine et le glycuronate de sodium reliés par des liaisons glycosidiques alternantes β-1,3 et β-1,4. C'est un composant majoritaire du liquide articulaire qui joue un rôle important dans les fonctions physiologiques de ce liquide.
Adant est une solution stérile à 1 % de hyaluronate de sodium obtenue à partir de Streptococcus zooepidemicus par des processus de fermentation et de purification ultérieure.
Adant se caractérise par sa viscoélasticité, son hygroscopicité et ses propriétés lubrifiantes.
L'administration intra-articulaire d'Adant améliore la fonction articulaire et soulage de ce fait la douleur provoquée par l'arthrose du genou et l'épaule douloureuse ; elle améliore la mobilité articulaire et normalise le liquide synovial altéré. De même, son administration est indiquée dans l'articulation trapézo-métacarpienne des patients souffrant de rhizarthrose.
Adant est disponible sous forme de seringue préremplie jetable qui en facilite l'administration, assure la stérilité et prévient une éventuelle contamination par des particules étrangères en cours d'utilisation.

INDICATIONS :
- Arthrose du genou et périarthrite scapulo-humérale.
- Arthrose trapézo-métacarpienne de degré I, II et III.
- Douleur et limitation de la mobilité suite à des altérations dégénératives et traumatiques d'autres articulations synoviales.

CONTRE-INDICATIONS :
Adant est contre-indiqué chez les sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité au produit.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Le schéma général correspond à une infiltration par la voie intra-articulaire une fois par semaine pendant 5 semaines consécutives.
L'injection doit être réalisée strictement dans l'espace intra-articulaire de l'articulation du genou, de l'épaule (espace intra-articulaire de l'articulation de l'épaule, bourse sous-acromiale ou gaine du chef long du tendon du biceps brachial), de l'articulation trapézo-métacarpienne ou de l'articulation synoviale endommagée. Dans le cas de l'articulation trapézo-métacarpienne, deux techniques différentes d'administration sont recommandées, en fonction du degré d'arthrose : voie latérale externe (rhizarthrose de degré I) et voie interdigitale/première commissure (rhizarthrose de degré II et III). Cependant, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces deux techniques dépend de chaque cas particulier et, pour plus de facilité, il est conseillé de procéder à l'administration sous contrôle endoscopique. Dans tous les cas, la dose doit être ajustée en fonction de la sévérité des symptômes.
Précautions à prendre lors de l'administration :
Injection :
- Adant s'injectant directement dans l'articulation, toute l'opération doit se faire dans des conditions d'asepsie strictes.
- Le traitement doit être arrêté si des signes d'amélioration n'étaient pas observés après un premier cycle de 5 semaines.
- Si des rétentions, même minimes, de liquide synovial étaient constatées, effectuer un drainage par arthrocentèse.

Autres :
- Ne pas injecter le produit dans un vaisseau.
- Ne pas appliquer le produit sur les yeux.
- En raison de la viscosité du produit, il est recommandé d'utiliser des aiguilles 21 - 23G.
- Si le produit était conservé dans un réfrigérateur (cf Conditions de conservation), attendre qu'il soit à température ambiante avant de l'injecter.
- Utiliser le produit immédiatement après son ouverture afin d'en garantir la stérilité. Le produit ne doit être utilisé qu'une seule fois, sur un seul patient et le produit restant doit être jeté, afin d'éviter les infections croisées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Adant est susceptible d'aggraver l'état inflammatoire local chez les sujets atteints d'une arthrose du genou s'accompagnant d'une inflammation et d'un épanchement de l'articulation. Il est donc conseillé de n'administrer le produit qu'après soulagement de l'inflammation. Une douleur locale a été rarement rapportée suite à l'administration du produit. Afin d'éviter la douleur après l'injection, il est recommandé de laisser au repos l'articulation traitée. Adant doit être injecté strictement dans l'espace intra-articulaire ; dans le cas contraire, le produit pourrait provoquer une douleur. Adant est à administrer avec prudence chez les sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres médicaments et chez les sujets atteints d'insuffisance ou d'altérations de la fonction hépatique.
Chez le sujet âgé : Adant est à administrer avec prudence chez ces sujets compte tenu du fait que leurs fonctions physiologiques sont en général affaiblies.
Chez l'enfant : Étant donné que la sécurité de ce produit n'a pas été établie chez les enfants, il doit être administré avec prudence chez ces sujets.
Grossesse et allaitement :
Même si des effets tératogènes n'ont pas été rapportés chez l'animal, la sécurité d'emploi du produit n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il y a donc lieu d'administrer ce produit avec précaution chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.
Le hyaluronate de sodium passant dans le lait maternel d'animaux femelles traités, il est recommandé d'arrêter l'allaitement maternel en cours de traitement.
Effets indésirables :
Des éruptions cutanées, à type d'urticaire et de prurit, ont été rarement rapportées. Il faut, dans ces cas, arrêter l'administration du produit et mettre en route un traitement approprié.
Une douleur (en général transitoire après l'administration) et une tuméfaction au niveau du site d'injection ont été de même rarement rapportées.
Les sujets traités se plaignent parfois d'un épanchement, d'une rougeur, d'une sensation de chaleur et de lourdeur au niveau du point d'injection.
Un état de choc a été très rarement rapporté ; il faut, dans ce cas, arrêter l'administration du produit, surveiller attentivement le sujet et mettre en route un traitement approprié.
Incompatibilités :
Éviter tout contact avec des antiseptiques tels que les sels d'ammonium quaternaires, y compris le chlorure de benzalkonium ou la chlorhexidine, qui sont susceptibles d'entraîner une précipitation du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
Conserver à une température de 1 à 30 °C et à l'abri de la lumière. Si cette température ne pouvait pas être assurée, conserver dans un réfrigérateur.

Marquage CE 0318 (conformément à la directive 93/42/CEE). Dispositif médical de classe III.
Fabriqué par : Tedec-Meiji Farma, SA Ctra. M-300, Km 30, 500 - 28802 Alcalá de Henares, Madrid (Espagne).
Distribué par : Daiichi Sankyo France SAS.

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot
92500 Rueil-Malmaison
Standard : Tél : 01 55 62 14 60
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 00 87 85

A-DERMA® AVOINE RHEALBA®

A-Derma, c'est l'avoine dermatologique des peaux fragiles (A pour Avoine et DERMA pour DERMAtologique).
L'Avoine dermatologique A-Derma bénéficie de 3 propriétés : elle rééquilibre, apaise et répare toutes les peaux fragiles tout en garantissant une tolérance optimale.
Ainsi, A-Derma prend soin de toutes les peaux fragiles, du nourrisson au sénior, du geste d'hygiène à celui du soin.

SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX A TENDANCE ACNÉIQUE

HYGIÈNE

PHYS-AC Gel moussant purifiant

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 618 073.0) et de 400 ml (ACL 617 661.6).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Acide glutamique. Acide glycyrrhétinique. Agents hydro-compensateurs. Benzoate de sodium.

PROPRIÉTÉS : Purifie, nettoie en douceur les peaux à tendance acnéique. Améliore le confort cutané et évite le dessèchement.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux à tendance acnéique. Adolescent et adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur une peau humidifiée, faire mousser, rincer abondamment et sécher.

PHYS-AC Eau micellaire nettoyante purifiante

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 617 580.6) et de 400 ml (ACL 617 581.2).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Acide glutamique. Acide glycyrrhétinique. Agents hydro-compensateurs. Benzoate de sodium.

PROPRIÉTÉS : Purifie, nettoie et démaquille en douceur les peaux à tendance acnéique. Améliore le confort cutané et évite le dessèchement.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux à tendance acnéique. Adolescent et adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer à l'aide d'un coton sur le visage et les yeux. Matin et/ou soir puis sécher. Ne nécessite pas de rinçage.

SOINS

PHYS-AC Perfect Fluide anti-imperfections, anti-marques

PRÉSENTATION : Tube-canule de 40 ml (ACL 512 346.3).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Zincol. Cicahyalumide®. AHA/BHA (acide glycolique/acide lactique). Acide glutamique. Poudres absorbantes. Agents hydro compensateurs.
Composition INCI : Water (aqua) ; propylene glycol dicaprylate/dycaprate ; glycolic acid ; sodium hydroxide ; glycerin, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer ; lactic acid ; sodium chloride ; aluminium starch octenylsuccinate ; polymethyl methacrylate ; alanyl glutamine ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; disodium EDTA ; fragrance (parfum) ; glutamic acid ; glyceryl stearate ; myristyl alcohol ; myristyl glucoside ; PEG-100 stearate ; polysorbate 60 ; salicylic acid ; sodium hyaluronate ; sorbitan isostearate ; xanthan gum ; zinc gluconate.

PROPRIÉTÉS :
Soin perfecteur de peau permettant de cibler les imperfections et désincruster les pores obstrués, réduire les marques résiduelles grâce à son actif breveté, le Cicahyalumide (brevet déposé), et matifier, hydrater la peau instantanément et durablement et la rééquilibrer pour lui apporter le confort nécessaire.
Sa texture fluide et légère pénètre rapidement dans la peau, non collant, idéal pour une base de maquillage et une sensation de fraîcheur délicatement parfumée.

UTILISATION : Soin physiologique pour les femmes présentant une peau à imperfections de type acnéique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur l'ensemble du visage préalablement nettoyé avec Phys-AC gel moussant purifiant ou Phys-AC eau micellaire purifiante.

PHYS-AC GLOBAL Soin complet anti-imperfections

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 512 344.0).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sebolia. Zincol. AHA/BHA (acide glycolique/acide lactique). Agents hydro-compensateurs. pH 3,5.

PROPRIÉTÉS : Favorise la diminution des points noirs et boutons. Hydrate et matifie durablement.

UTILISATION : Soin favorisant l'élimination des imperfections des peaux à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur l'ensemble du visage préalablement nettoyé. Adulte et adolescent.

PHYS-AC HYDRA Crème hydratante compensatrice

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 512 345.7).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Acide glutamique. Acide glycyrrhétinique. Agents hydro-compensateurs en forte concentration.

PROPRIÉTÉS : Apaise, hydrate et compense les effets des traitements desséchants.

UTILISATION : Soin hydratant compensateur à utiliser en association des traitements desséchants des peaux à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage préalablement nettoyé.

SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE

HYGIÈNE

EXOMEGA Gel lavant émollient 2 en 1

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 3401528546570) et de 500 ml (ACL 3401360010949).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Filaxérine®. Glycérine. Base lavante douce (pH physiologique).
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; coco-glucoside ; ceteareth-60 myristyl glycol ; zinc coceth sulfate ; sodium cocoamphoacetate ; polysorbate 20 ; PEG-40 hydrogenated castor oil ; glyceryl oleate ; citric acid ; 10-hydroxydecenoic acid ; ascorbyl palmitate ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; disodium laureth sulfosuccinate ; fragrance (parfum) ; hydrogenated palm glycerides citrate ; laureth-3 ; lecithin ; maleic acid ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; propylene glycol ; sodium benzoate ; sodium chloride ; sodium hydroxide ; tocopherol.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur. Apaise et protège. Hydrate et assouplit la peau.

UTILISATION : Hygiène 2 en 1 : peau (visage et corps), cheveux et cuir chevelu du nourrisson et de l'enfant présentant une peau sèche à tendance atopique.

MODE D'EMPLOI : Faire mousser par de légers massages sur le corps ou les cheveux préalablement mouillés. Rincer.

EXOMEGA Huile nettoyante émolliente

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 3401360027213) et de 500 ml (ACL 3401398730086).

COMPOSITION : Base lavante douce (sans savon). Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Glycérine. pH 5,5.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur, diminue la sécheresse de la peau, apaise et hydrate.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux à tendance atopique et très sèches (nourrisson, enfant et adulte). Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Sous la douche, émulsionner sur peau mouillée. Rincer et sécher sans frotter.

EXOMEGA Gel moussant émollient

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 3401561706313) et de 500 ml (ACL 3401396200758).

COMPOSITION : Base lavante douce (sans savon). Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). pH 5,5. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur, diminue la sécheresse de la peau, apaise et hydrate.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux à tendance atopique et très sèches (nourrisson, enfant et adulte). Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Sous la douche, émulsionner sur peau mouillée. Rincer et sécher sans frotter.

SOINS

Les soins émollients EXOMEGA CONTROL Cosmétique Stérile sont des soins stériles et sans conservateurs ne contenant que les actifs essentiels pour apaiser les peaux sèches à tendance atopique. Formule qui reste stérile tout au long de l'utilisation grâce à un packaging stérile unique.

EXOMEGA CONTROL Baume émollient Cosmétique Stérile

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360037199).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Technologie Bio-Vect®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Vitamine B_3. Glycérine végétale. Sans conservateur. Formule naturelle, stérile et sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; caprylic/capric triglyceride ; glycerin ; cetearyl alcohol ; niacinamide ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; cetearyl glucoside ; glyceryl stearate ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; PEG-100 stearate ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Anti-grattage. Apaise immédiatement et contrôle les sensations d'irritation liées à la sécheresse de la peau. Applicable dès la naissance.

UTILISATION : Soin émollient pour les peaux sèches à tendance atopique, sujettes aux démangeaisons, du nouveau-né à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur la peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène.

EXOMEGA CONTROL Baume émollient

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360037175).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Technologie Bio-Vect®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Vitamine B_3. Glycérine végétale. Formule naturelle, sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; caprylic/capric triglyceride ; glycerin ; cetearyl alcohol ; niacinamide ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; benzoic acid ; caprylyl glycol ; carbomer ; cetearyl glucoside ; glyceryl stearate ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; PEG-100 stearate ; polycacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sodium hydroxide ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Anti-grattage. Apaise immédiatement et contrôle les sensations d'irritation liées à la sécheresse de la peau. Applicable dès la naissance.

UTILISATION : Soin émollient pour les peaux sèches à tendance atopique, sujettes aux démangeaisons, du nouveau-né à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur la peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène.

EXOMEGA CONTROL Crème émolliente
Cosmétique Stérile

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (ACL 3401360037113) et de 200 ml (ACL 3401360037151).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Technologie Bio-Vect®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Vitamine B_3. Glycérine végétale. Sans conservateur. Formule naturelle, stérile et sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; caprylic/capric triglyceride ; glycerin ; cetearyl alcohol ; niacinamide ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; cetearyl glucoside ; cetyl alcohol ; glyceryl stearate ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; PEG-100 stearate ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Anti-grattage. Apaise immédiatement et contrôle les sensations d'irritation liées à la sécheresse de la peau. Applicable dès la naissance.

UTILISATION : Soin émollient pour les peaux sèches à tendance atopique, sujettes aux démangeaisons, du nouveau-né à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur la peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène.

EXOMEGA CONTROL Crème émolliente

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360037137).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Technologie Bio-Vect®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Vitamine B_3. Glycérine végétale. Formule naturelle, sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; caprylic/capric triglyceride ; glycerin ; cetearyl alcohol ; niacinamide ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; benzoic acid ; caprylyl glycol ; cetearyl glucoside ; cetyl alcohol ; glyceryl stearate ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; PEG-100 stearate ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sodium hydroxide ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Anti-grattage. Apaise immédiatement et contrôle les sensations d'irritation liées à la sécheresse de la peau. Applicable dès la naissance.

UTILISATION : Soin émollient pour les peaux sèches à tendance atopique, sujettes aux démangeaisons, du nouveau-né à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur la peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène.

EXOMEGA CONTROL Lait émollient
Cosmétique Stérile

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360272620).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Technologie Bio-Vect®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Vitamine B_3. Glycérine végétale. Sans conservateur. Formule naturelle, stérile et sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; caprylic/capric triglyceride ; glyceryl stearate ; niacinamide ; PEG-100 stearate ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; cetearyl alcohol ; cetearyl glucoside ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Anti-grattage. Apaise immédiatement et contrôle les sensations d'irritation liées à la sécheresse de la peau. Applicable dès la naissance.

UTILISATION : Soin émollient pour les peaux sèches à tendance atopique, sujettes aux démangeaisons, du nouveau-né à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur la peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène.

EXOMEGA CONTROL Lait émollient

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360272576).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Technologie Bio-Vect®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6). Vitamine B_3. Glycérine végétale. Sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; caprylic/capric triglyceride ; glyceryl stearate ; niacinamide ; PEG-100 stearate ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; benzoic acid ; caprylyl glycol ; carbomer ; cetearyl alcohol ; cetearyl glucoside ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sodium hydroxide ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Anti-grattage. Apaise immédiatement et contrôle les sensations d'irritation liées à la sécheresse de la peau. Formule naturelle et sans parfum.

UTILISATION : Soin émollient pour les peaux sèches à tendance atopique, sujettes aux démangeaisons, du nouveau-né à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour sur la peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène.

EXOMEGA CONTROL Bain apaisant

PRÉSENTATION : Flacon de 250 ml (ACL 3401360272583).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Filaxérine® (association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels oméga 6).
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; olive oil glycereth-8 esters ; 10-hydroxydecenoic acid ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; BHT ; caprylyl glycol ; fragrance (parfum) ; *Œnothera biennis* (evening primrose) oil (*Œnothera biennis* oil) ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; sodium hydroxide ; sorbic acid ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; xanthan gum.

PROPRIÉTÉS : Soin apaisant anti-grattage. Calme les irritations des peaux sèches à tendance atopique. Prépare à un bon sommeil. Sans savon. Formule biodégradable.

UTILISATION : Bain apaisant pour les peaux sèches à tendance atopique sujettes aux démangeaisons, du nourrisson à l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Diluer dans l'eau du bain 2 bouchons doseurs pour un bain d'enfant et 4 pour un adulte. Durée du bain = 5 minutes. Ne pas rincer. Sécher sans frotter. Ne lave pas. S'utilise en complément d'un produit d'hygiène.

SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX SÈCHES ET TRÈS SÈCHES

XERA-MEGA CONFORT
Crème nutritive anti-dessèchement

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon de 400 ml (ACL 3401381598006).

COMPOSITION : Complexe Glycéram B_3 (glycérine végétale, vitamine B_3. Acide gras. Oméga 6. Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®.

PROPRIÉTÉS : Redonne confort, souplesse et douceur aux peaux sèches et très sèches dès la 1re application. Texture fluide et fondante. Formule naturelle parfumée.

UTILISATION : Soin nutritif des peaux sèches et très sèches. Visage et corps. Nourrisson, enfant, adulte et sénior.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour.

SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX FRAGILISÉES

EPITHELIALE A.H

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube-canule de 40 ml (ACL 3401379426045) et tube de 100 ml (ACL 3401345227645).

COMPOSITION : Extrait colloïdal et huile d'Avoine Rhealba®. Acide hyaluronique. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Hydrate et favorise la réparation de l'épiderme grâce à l'action combinée de l'acide hyaluronique et de l'Avoine Rhealba.
Texture facile à appliquer, non grasse, non collante.

UTILISATION : En post-acte dermatologique superficiel (laser, peeling), et dans le soin des atteintes cutanées superficielles. Visage, corps et muqueuses externes. Enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour ou aussi souvent que nécessaire, sur une surface localisée ou plus étendue, parfaitement nettoyée, jusqu'à réparation des couches superficielles de la peau. Ne pas utiliser sur la zone du siège.

EPITHELIALE A.H DUO
Crème ultra-réparatrice anti-marques

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube-canule de 40 ml (ACL 827 876.9) et tube de 100 ml (ACL 814 854.1).

COMPOSITION : Innovation brevet déposé Cicahyalumide® : dipeptide L-ALA-L-GLU, acide hyaluronique. Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Crème ultra-réparatrice anti-marques. Apaise et favorise la réparation de l'épiderme grâce à l'actif exclusif Cicahyalumide. Limite le risque d'apparition de marques résiduelles. Texture enrichie en agents hydratants, facile à appliquer, non grasse, non collante.

UTILISATION : En post-acte dermatologique superficiel (laser, peeling) et dans le soin des atteintes cutanées superficielles. Visage et corps. Enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour ou aussi souvent que nécessaire, sur une surface localisée ou plus étendue, parfaitement nettoyée, jusqu'à réparation des couches superficielles de la peau. Ne pas utiliser sur la zone du siège.

SOINS DERMATOLOGIQUES IRRITATIONS CUTANÉES

HYGIÈNE IRRITATIONS CUTANÉES

DERMALIBOUR+ Gel moussant apaisant

PRÉSENTATION : Flacons de 125 ml (ACL 215 242.9) et de 250 ml (ACL 970 661.2).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sulfates de cuivre et de zinc. Agents surgraissants. Base lavante ultra-douce. Sans parfum, sans savon. pH physiologique.

PROPRIÉTÉS : Nettoie sans agresser, apaise et assainit. Évite le dessèchement et améliore le confort cutané. Ne pique pas les yeux.

UTILISATION : Hygiène des peaux irritées. Visage, corps, muqueuses externes. Nourrisson, enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : 2 fois par jour. Rincer à l'eau claire.

SOINS IRRITATIONS CUTANÉES

CYTELIUM Lotion asséchante apaisante

PRÉSENTATION : Flacon de 100 ml (ACL 3401373096343).

COMPOSITION : Extrait d'Avoine Rhealba®. Oxyde de zinc.

PROPRIÉTÉS : Assèche et apaise les zones irritées sujettes à macération. Ne colore pas la peau et ne tache pas les vêtements.

UTILISATION : Soin des peaux sujettes à macération (zones humides, plis cutanés, épiderme fessier...) chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer et assainir la zone irritées avant application. Agiter le flacon. Appliquer la lotion sur les zones concernées à l'aide d'une gaze stérile 2 à 3 fois par jour. Éviter le contact avec les yeux.

CYTELIUM Spray asséchant apaisant

PRÉSENTATION : Spray de 100 ml (ACL 3401379785425).

COMPOSITION : Extrait d'Avoine Rhealba®. Oxyde de zinc.

PROPRIÉTÉS : Assèche et apaise les peaux irritées sujettes à macération. Ne colore pas la peau et ne tache pas les vêtements.

UTILISATION : Soin des peaux sujettes à macération (zones humides, plis cutanés, épiderme fessier...) chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Nettoyer et assainir la zone irritées avant application. Agiter le flacon. Pulvériser le produit sur les zones concernées 2 à 3 fois par jour. Ne pas vaporiser vers les yeux.

DERMALIBOUR+ Crème réparatrice assainissante

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (ACL 970 658.1) et de 100 ml (ACL 970 659.8).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sulfates de cuivre et de zinc. Oxyde de zinc. Glycérine. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Apaise, favorise la réparation de l'épiderme et assainit.

UTILISATION : Soin des peaux irritées (qui rougissent, tiraillent ou desquament). Visage, corps et muqueuses externes. Nourrisson, enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : 2 à 3 fois par jour.

DERMALIBOUR+ Stick réparateur assainissant

PRÉSENTATION : Stick de 8 g (ACL 970 660.6).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sulfates de cuivre et de zinc. Oxyde de zinc. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Apaise, favorise la réparation de l'épiderme et assainit.

UTILISATION : Soin des zones fragiles irritées de petite étendue. Visage et corps. Nourrisson, enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Aussi souvent que nécessaire.

DERMALIBOUR+ BARRIER Crème protectrice

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (EAN 3282770108712) et de 100 ml (EAN 3282770108729).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Oxyde de zinc/ Sulfate de cuivre. Second Skin System (glycérine - cire d'abeille - triglycérides). Sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; mineral oil (*paraffinum liquidum*) ; caprylic/capric triglyceride ; glycerin ; butylene glycol ; hydrogenated vegetable oil ; PEG-30 dipolyhydroxystearate ; isododecane ; *Zea mays* (corn) starch (*Zea mays* starch) ; zinc oxide ; PEG-22/-dodecyl glycol copolymer ; beeswax (*Cera alba*) ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; cetyl alcohol ; citric acid ; copper sulfate ; glyceryl stearate ; magnesium sulfate ; o-cymen-5-ol ; sodium hydroxide ; xanthan gum ; zinc sulfate.

PROPRIÉTÉS : Grâce à son effet « seconde peau » la crème protectrice Dermalibour+ Barrier isole des agressions extérieures, favorise la réparation épidermique, et assainit les peaux irritées sursollicitées. La peau apaisée retrouve confort et souplesse.

UTILISATION : Protection des peaux fragiles exposées aux agressions extérieures (conditions climatiques, eau, agressions physiques [frottements répétés], métaux irritants, agressions chimiques [détergents, produits d'entretien ménager]). Usage domestique et professionnel. Nourrisson, enfant, adulte, sénior. Visage, corps et muqueuses externes. Adapté aux peaux à tendance atopique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour avant exposition et avant baignade sur la zone cutanée à protéger. Éviter le contact avec les yeux. Dermalibour+ Gel moussant peut être utilisé en complément.

SOINS DERMATOLOGIQUES DERMO-PÉDIATRIE

HYGIÈNE DU BÉBÉ

PRIMALBA Gel lavant 2 en 1 corps et cheveux

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 520 444.0) et flacon-pompe de 500 ml (ACL 971 711.3) et de 750 ml (EAN 3282770114577).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhéalba®. Base lavante douce. Formulé pour minimiser les risques de réactions allergiques. Formule biodégradable. Sans savon.
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; ceteareth-60 myristyl glycol ; zinc coceth sulfate ; coco-glucoside ; sodium cocoamphoacetate ; polysorbate 20 ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; citric acid ; disodium laureth sulfosuccinate ; fragrance (parfum) ; glyceryl oleate ; hydrogenated palm glycerides citrate ; laureth-3 ; maleic acid ; propylene glycol ; sodium benzoate ; sodium chloride ; sodium hydroxide ; tocopherol.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur la peau et le cuir chevelu fragiles des nourrissons. Hydrate et protège. Délicatement parfumé, il laisse la peau souple et les cheveux soyeux. Ne pique pas les yeux.

UTILISATION : Hygiène quotidienne (bain) de la peau fragile du nourrisson. Corps et cheveux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur la peau et les cheveux mouillés, faire mousser, puis rincer soigneusement.

PRIMALBA Lait de toilette hydratant

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 500 ml (ACL 971 713.6).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhéalba®. Glycérine d'origine végétale. Cire d'abeille. Formulé pour minimiser les risques de réactions allergiques. Formule biodégradable.
Composition INCI : Water (aqua) ; ethylhexyl palmitate ; glycerin ; caprylic/capric triglyceride ; PEG-8 ; PEG-25 hydrogenated castor oil ; *Carthamus tinctorius* (safflower) seed oil (*Carthamus tinctorius* seed oil) ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; beeswax (*Cera alba*) ; bisabolol ; caprylyl glycol ; carbomer ; ethylhexyl glycerin ; fragrance (parfum) ; sodium hydroxide ; tocopherol ; triolein.

PROPRIÉTÉS : Nettoie, apaise et hydrate la peau fragile des nourrissons. Adoucit et protège la peau des nourrissons.

UTILISATION : Hygiène quotidienne de la peau fragile des nourrissons. Visage, corps et siège. Sans rinçage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer avec un coton sur le visage, le corps ou les fesses.

SOINS DU BÉBÉ

PRIMALBA Crème cocon hydratation 24 H

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (EAN 3282770101577) et de 200 ml (EAN 3282770049374).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhéalba®. Glycérine d'origine végétale. Complexe lipidique d'origine naturelle. Formulé pour minimiser les risques de réactions allergiques. Formule naturelle.
Composition INCI : Water (aqua) ; caprylic/capric triglyceride ; glycerin ; cetearyl alcohol ; ethylhexyl palmitate ; triolein ; beeswax (*Cera alba*) ; cetearyl glucoside ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; caprylyl glycol ; ethylhexyl glycerin ; fragrance (parfum) ; hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer ; polysorbate 60 ; sodium hydroxide ; sorbitan isostearate ; squalane ; tocopherol.

PROPRIÉTÉS : Hydrate intensément et durablement la peau fragile du nourrisson. Protège et renforce la barrière cutanée.

UTILISATION : Soin quotidien. Adapté à l'utilisation en massage. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur la peau propre et sèche. Pour une utilisation en massage, prendre une noisette de crème dans le creux de la paume de la main et la réchauffer entre les mains avant de commencer.

PRIMALBA Crème pour le change

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (EAN 3282770114768).

COMPOSITION :
Extrait de Plantules d'Avoine Rhéalba®. Sulfate de cuivre. Oxyde de Zinc. Sans parfum. Formule naturelle.
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; zinc oxide ; caprylic/capric triglyceride ; glyceryl stearate ; *Olea europaea* (olive) fruit oil (*Olea europaea* fruit oil) ; hydroxyethylcellulose ; magnesium aluminium silicate ; *Avena sativa* (oat) leaf/stem extract (*Avena sativa* leaf/stem extract) ; citric acid ; copper sulfate ; glyceryl stearate ; PEG-100 stearate ; tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Diminue les rougeurs et les irritations du siège dès les premières applications. Apaise. Protège la peau et l'isole des sources d'irritations (couches/urines/selles), protège contre la réapparition des rougeurs.

UTILISATION : Diminution des rougeurs et apaisement des irritations du siège des nourrissons.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche épaisse à chaque change jusqu'à disparition des rougeurs. Peut s'utiliser quotidiennement en prévention et soin du siège du nourrisson.

HYGIÈNE, SOIN ET DÉMAQUILLAGE

DÉMAQUILLAGE SANS RINÇAGE, VISAGE ET YEUX

SENSIFLUID Lait micellaire
SENSIFLUID Eau micellaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait micellaire : Flacons-pompe de 200 ml (ACL 3401595880294) et de 400 ml (ACL 3401595880706).
Eau micellaire : Flacons de 250 ml (ACL 3401396997344) et de 500 ml (ACL 3401396997405).

COMPOSITION :
Sensifluid Lait micellaire : Extrait d'Avoine Rhealba®. Tensio-actifs doux 100 % d'origine naturelle. Glycérine 100 % d'origine végétale. Délicatement parfumé.
Sensifluid Eau micellaire : Extrait d'Avoine Rhealba®. Tensio-actifs doux 100 % d'origine naturelle. Délicatement parfumé.

PROPRIÉTÉS : Nettoient et démaquillent en douceur visage, lèvres et yeux. Hydratent et apaisent. Sans rinçage.

UTILISATION : Démaquillage et nettoyage des peaux sensibles aux produits de démaquillage classique.

MODE D'EMPLOI : Matin et/ou soir. Appliquer à l'aide d'un coton sur le visage et les yeux. Ne nécessite pas de rinçage.

HYGIÈNE INTIME

DERM'INTIM pH 5,5 Gel de toilette protecteur

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 3401397076758) et de 500 ml (ACL 3401397076697).

COMPOSITION : Extrait d'Avoine Rhealba®. Glycocolle. Glycérine. Base lavante douce. Sans savon. Phénoxyéthanol. Délicatement parfumé. pH 5,5.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur la zone intime externe. Favorise la protection des muqueuses sensibles.

UTILISATION : Hygiène intime à usage externe quotidien.

MODE D'EMPLOI : S'utilise quotidiennement comme un savon liquide, en usage externe. Rincer soigneusement à l'eau claire.

DERM'INTIM pH 8 Gel de toilette apaisant

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401348286588).

COMPOSITION : Extrait d'Avoine Rhealba®. Glycocolle. Glycérine. Base lavante douce. Sans savon. Phénoxyéthanol. Chlorphénésine. Sans parfum. pH 8.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur la zone intime externe. Calme les muqueuses irritées.

UTILISATION : Hygiène intime à usage externe occasionnel. En accompagnement des traitements antimycosiques.

MODE D'EMPLOI : S'utilise occasionnellement comme un savon liquide, en usage externe. Rincer soigneusement à l'eau claire.

SOINS ANTI-ROUGEURS

SENSIPHASE AR

SENSIPHASE AR Gelée micellaire anti-rougeurs

PRÉSENTATION : Flacons-pompe de 200 ml (ACL 3401397187270) et de 400 ml (ACL 3401397187331).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Eau d'hamamélis. Glycérine. Agents nettoyants doux. Agents hydratants. Sans parfum. Sans alcool. Méthylparaben.

PROPRIÉTÉS : Nettoie et démaquille en douceur. Rafraîchit, hydrate et apaise la peau.

UTILISATION : Nettoyant et démaquillant quotidien des peaux réactives et des peaux réactives sujettes aux rougeurs. Rafraîchit et apaise. Sans rinçage. Visage et yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer à l'aide d'un coton ou du bout des doigts sur le visage et les paupières matin et soir, puis essuyer délicatement.

SENSIPHASE AR Crème anti-rougeurs SPF 15

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401397187102).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Eau d'hamamélis. Vitamine E. Filtres solaires UVA et UVB. Pigments interférentiels. Colorant vert. Sans parfum. Chlorphénésine. Phénoxyéthanol. Acide benzoïque. Méthylparaben.

PROPRIÉTÉS : Atténue les rougeurs installées. Diminue la réactivité de la peau. Apaise et hydrate. Masque les rougeurs. Unifie le teint. Protection solaire SPF 15.

UTILISATION : Soin hydratant quotidien des peaux réactives sujettes aux rougeurs.

MODE D'EMPLOI : Appliquer tous les jours le matin sur le visage et le cou nettoyé.

SENSIPHASE AR Masque anti-rougeurs

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401397187041).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Eau d'hamamélis. Agents nutritifs. Agents hydratants. Sans parfum. Phénoxyéthanol. Méthylparaben. Chlorphénésine.

PROPRIÉTÉS : Apaise et décongestionne immédiatement. Hydrate intensément les couches superficielles de l'épiderme. Redonne à la peau souplesse et confort. Procure une sensation agréable de fraîcheur.

UTILISATION : Soin apaisant, hydratant et décongestionnant spécifique des peaux réactives, sujettes aux rougeurs installées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche épaisse 1 à 2 fois par semaine sur le visage. Laisser agir 10 minutes puis retirer délicatement l'excédent avec un coton.

SOINS PEAUX RÉACTIVES ET INTOLÉRANTES

RHEACALM Crèmes apaisantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème apaisante légère : Tube de 40 ml (ACL 3401351080500).
Crème apaisante riche : Tube de 40 ml (ACL 3401351080388).

COMPOSITION : Association d'Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba® et de vitamine E. Sans parfum. Sans colorant. Phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS : Double efficacité : calme immédiatement et diminue durablement la réactivité cutanée.

UTILISATION : Soin quotidien apaisant des peaux fragiles devenues réactives, intolérantes à la suite d'agressions diverses (cosmétiques inadaptés, facteurs climatiques, vent, froid...). 2 textures : crème légère pour les peaux normales à mixtes, crème riche pour les peaux sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage parfaitement nettoyé. Excellente base de maquillage.

RHEACALM Contour des yeux apaisant

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 15 ml (ACL 3401351080449).

COMPOSITION : Association d'Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba® et de vitamine E. Sulfate de dextran. Sans parfum. Sans colorant. Phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS : Apaise et décongestionne. Atténue les poches.

UTILISATION : Soin spécifique apaisant et décongestionnant pour la peau fine, fragile et réactive du contour de l'œil.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir très délicatement, du bout des doigts, par légers tapotements sur le contour de l'œil parfaitement nettoyé. Excellente base de maquillage.

RHEACALM Lait micellaire apaisant

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 3401329463717).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Vitamine E. Micelles 100 % végétales. Sans parfum. Sans colorant.

PROPRIÉTÉS : Nettoie et démaquille.

UTILISATION : Nettoyant et démaquillant quotidien des peaux réactives, intolérantes. Rafraîchit et apaise. Visage, yeux et lèvres.

MODE D'EMPLOI : Appliquer à l'aide d'un coton ou du bout des doigts sur le visage et les paupières, puis essuyer ou rincer pour les peaux fragiles.

SOINS HYDRATANTS

HYDRALBA 24 h Crèmes hydratantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème hydratante légère : Tube de 40 ml (ACL 3401397955152).
Crème hydratante riche : Tube de 40 ml (ACL 3401397955091).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Complexe d'actifs végétaux. Vitamine E. Acide benzoïque. Chlorphénésine. Parfum frais et délicat.

PROPRIÉTÉS : Assure une hydratation immédiate et durable. Rééquilibre les peaux déshydratées. Apaise la peau.

UTILISATION : Soin quotidien hydratant des peaux fragiles. 2 textures : crème légère pour les peaux normales à mixtes, et crème riche pour les peaux sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou parfaitement nettoyés. Excellente base de maquillage.

HYDRALBA Crèmes hydratantes SPF 20 UVA 9*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème hydratante UV légère : Tube de 40 ml (ACL 3401351672712).
Crème hydratante UV riche : Tube de 40 ml (ACL 3401351672880).

COMPOSITION : Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba®. Filtres. Vitamine E. Acide benzoïque. Caprylyl glycol. Parfum frais et délicat. Protection UVA 9* renforcée et anti-pollution.

PROPRIÉTÉS : Assure une hydratation immédiate et durable. Rééquilibre les peaux déshydratées. Apaise la peau. Hydralba UV bénéficie à la fois d'un système filtrant assurant une protection SFP 20 à large spectre UVB/UVA et de la vitamine E anti-radicalaire.

UTILISATION : Soin quotidien hydratant. 2 textures : crème légère pour les peaux normales à mixtes, et crème riche pour les peaux sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou parfaitement nettoyés. Excellente base de maquillage.
* Méthode PPD *in vivo*.

LES INDISPENSABLES

HYGIÈNE

A-DERMA Pain dermatologique

PRÉSENTATION : Pain de 100 g (ACL 969 353.6).

COMPOSITION : Lait d'Avoine Rhealba®. Agents surgraissants. Sans savon. Sans colorant. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Nettoie sans présenter les inconvénients d'un savon classique, respecte et préserve l'équilibre du film hydrolipidique. Apaise et adoucit la peau. pH physiologique.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux fragiles.

MODE D'EMPLOI : Sous la douche ou dans le bain, faire mousser avant d'appliquer sur la peau préalablement mouillée. Rincer. Visage et corps. Enfant et adulte.

A-DERMA Gel douche hydra-protecteur

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (EAN 3282770108668), flacon-capsule de 500 ml (EAN 3282770108675) et flacon-pompe de 750 ml (EAN 3282770108682).

COMPOSITION :
Lait d'Avoine Rhealba®. Clean Care Complex™ (tensio-actif doux et agent compensateur). Sans savon. Sans parfum. Formule biodégradable.
Composition INCI : Water (aqua) ; decyl glucoside ; sodium lauroyl methyl isethionate ; glycerin ; disodium cocoamphodiacetate ; acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer ; *Avena sativa* (oat) kernel extract (*Avena sativa* kernel extract) ; caprylyl glycol ; citric acid ; coco-glucoside ; fragrance (parfum) ; glyceryl oleate ; glycol distearate ; hydrogenated palm glycerides citrate ; hydroxypropyl guar hydroxypropyltrimonium chloride ; lauric acid ; propylene glycol ; sodium benzoate ; sodium chloride ; sodium glycolate ; sodium hydroxide ; sodium methyl isothionate ; tocopherol ; trisodium ethylenediamine disuccinate.

PROPRIÉTÉS : Nettoie, hydrate et protège. Apaise et adoucit la peau. pH physiologique.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux fragiles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur la peau mouillée puis rincer. Visage, corps et cheveux. Enfant et adulte.

A-DERMA Pain surgras

PRÉSENTATION : Pain de 100 g (ACL 215 235.2).

COMPOSITION : Avoine Rhealba®. Agents surgraissants. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Apaise, adoucit la peau. Prévient le dessèchement cutané. pH physiologique.

MODE D'EMPLOI : Sous la douche ou dans le bain, faire mousser avant d'appliquer sur la peau préalablement mouillée. Rincer. Visage et corps. Adulte.

A-DERMA Gel douche surgras

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 206 738.5), flacon-capsule de 500 ml (ACL 206 739.1) et flacon-pompe de 750 ml (ACL 215 240.6).

COMPOSITION :
Avoine Rhealba®. Clean Care Complex™ (tensio-actif doux et agent compensateur). Sans savon. Sans parfum. Formule biodégradable.
Composition INCI : Water (aqua) ; glycerin ; hydrogenated starch hydrolysate ; ceteareth-60 myristyl glycol ; decyl glucoside ; sodium lauroyl methyl isethionate ; polysorbate 20 ; disodium cocoamphodiacetate ; *Avena sativa* (oat) kernel extract (*Avena sativa* kernel extract) ; caprylyl glycol ; caramel ; citric acid ; coco-glucoside ; fragrance (parfum) ; glyceryl oleate ; hydrogenated palm glycerides citrate ; lauric acid ; propylene glycol ; sodium benzoate ; sodium chloride ; sodium glycolate ; sodium methyl isethionate ; tocopherol ; trisodium ethylenediamine disuccinate.

PROPRIÉTÉS : Nettoie, nourrit et protège. Apaise et adoucit la peau. pH physiologique.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux fragiles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur peau mouillée puis rincer. Visage et corps. Enfant, adulte.

SOINS

A-DERMA Crème de soin nutritive

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (ACL 969 351.3).

COMPOSITION : Lait d'Avoine Rhealba®. Alpha-bisabolol. Complexe vaseline/glycérine. Sans alcool. Sans colorant. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Apaise et adoucit. Hydrate et nourrit. Restaure le film hydrolipidique. Non comédogène.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur la peau du visage et du corps préalablement nettoyée et séchée, en légers massages jusqu'à totale absorption. Enfant et adulte.

A-DERMA Lait corps hydratation 24 h

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 400 ml (ACL 614 399.9).

COMPOSITION : Avoine Rhealba®. Glycérine végétale, huiles émollientes et nourrissantes. Acide benzoïque.

PROPRIÉTÉS : Apaise et adoucit la peau. Hydrate pendant 24 heures et prévient la sécheresse.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur une peau préalablement nettoyée. Corps. Adulte.

A-DERMA Stick lèvres

PRÉSENTATION : Stick de 4 g (ACL 616 322.3).

COMPOSITION : Avoine Rhealba®. Cires et huiles d'origine naturelle. Vitamine E. Vitamine B_5. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Apaise et adoucit. Crée un film protecteur très doux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le stick autant de fois que nécessaire sur les lèvres fragilisées. Adulte.

A-DERMA Crème mains

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401396935599).

COMPOSITION : Lait d'Avoine Rhealba®. Glycérine. Vitamine E. Silicone. Imidazolidinyl urée. Méthylparaben.

PROPRIÉTÉS : Apaise et adoucit. Hydrate et nourrit. Restaure le film hydrolipidique. Laisse la peau agréablement parfumée.

UTILISATION : Appliquer une noisette de crème sur les mains et faire pénétrer par de légers massages. Renouveler l'application autant de fois que nécessaire. Adulte.

PROTECTION SOLAIRE

Conseils d'utilisation des produits solaires A-DERMA PROTECT :
- Appliquer les produits solaires dans la quantité conseillée, réduire cette quantité diminue le niveau de protection.
- Renouveler fréquemment l'application pour maintenir la protection, surtout après s'être baigné ou essuyé et avoir transpiré.
- Éviter l'exposition entre 11 h et 16 h.
- Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil.
- Utiliser des protections vestimentaires (chapeau, lunettes, T-shirt).
- Ne pas rester trop longtemps au soleil, même en cas d'utilisation d'un produit solaire.
- L'abus de soleil est dangereux.

PROTECT Fluide SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401381434724).

COMPOSITION : Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Le fluide SPF 50+ très haute protection assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux fragiles normales à mixtes. Visage. Adulte.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 1 doigt de produit sur le visage et le cou d'un adulte), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT Crème SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401381434434).

COMPOSITION : Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Parfum.

PROPRIÉTÉS : La crème SPF 50+ assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux fragiles normales à sèches. Visage. Adulte.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 1 doigt de produit sur le visage et le cou d'un adulte), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT Spray SPF 50+

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 200 ml (ACL 3401381434892).

COMPOSITION : Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Le spray SPF 50+ assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux fragiles. Visage et corps. Adulte.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 7 pulvérisations en moyenne sur l'avant-bras d'un adulte), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT KIDS Spray enfant SPF 50+

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 200 ml (ACL 3401381434953).

COMPOSITION : Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Le spray enfant SPF 50+ très haute protection assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux fragiles de l'enfant. Visage et corps. Enfant.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 4 pulvérisations en moyenne sur l'avant-bras d'un enfant), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT Lait SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 250 ml (ACL 3401360278158).

COMPOSITION :
Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; C12-15 alkyl benzoate ; dicaprylyl carbonate ; methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano] ; glycerin ; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine ; diethylhexyl butamido triazone ; diisopropyl adipate ; butyl methoxydibenzoylmethane ; cetearyl isononanoate ; lauryl glucoside ; polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate ; decyl glucoside ; C10-18 triglycerides ; *Avena sativa* (oat) sprout oil ; benzoic acid ; caprylyl glycol ; citric acid ; disodium EDTA ; fragrance (parfum) ; glyceryl behenate ; glyceryl dibehenate ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; propylene glycol ; sorbitan isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate ; tribehenin ; xanthan gum.

PROPRIÉTÉS : Le lait SPF 50+ assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux fragiles. Visage et corps. Adulte.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 1 doigt de produit sur le visage et le cou et 2 doigts de produit sur le bras), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT KIDS Lait enfant SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 250 ml (ACL 3401360278141).

COMPOSITION :
Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sans parfum.
Composition INCI : Water (aqua) ; C12-15 alkyl benzoate ; dicaprylyl carbonate ; methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano] ; glycerin ; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine ; diethylhexyl butamido triazone ; diisopropyl adipate ; butyl methoxydibenzoylmethane ; cetearyl isononanoate ; lauryl glucoside ; polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate ; decyl glucoside ; C10-18 triglycerides ; *Avena sativa* (oat) sprout oil ; benzoic acid ; caprylyl glycol ; citric acid ; disodium EDTA ; glyceryl behenate ; glyceryl dibehenate ; polyacrylate-13 ; polyisobutene ; polysorbate 20 ; propylene glycol ; sorbitan ; isostearate ; tocopherol ; tocopheryl acetate ; tribehenin ; xanthan gum.

PROPRIÉTÉS : Le lait enfant SPF 50+ assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peau fragile de l'enfant. Visage et corps. Enfant.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 1 doigt de produit sur le visage et le cou et 2 doigts de produit sur le bras), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT-AD Crème SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 150 ml (ACL 3401381435493).

COMPOSITION : Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : La crème AD SPF 50+ assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux à tendance atopique. Visage et corps. Enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 1 doigt de produit sur le visage et le cou et 2 doigts de produit sur le bras), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT-AC Fluide matifiant SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401381435264).

COMPOSITION : Système filtrant breveté (4 filtres, brevet déposé) : photostable, UVB/UVA courts et longs. Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Acide glutamique, poudres matifiantes. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Le fluide matifiant AC SPF 50+ assure une protection contre les UVB/UVA courts et les UVA longs. L'huile de Plantules permet de protéger et de renforcer la barrière cutanée. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux grasses à tendance acnéique. Visage. Adulte.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement (par exemple, 1 doigt de produit sur le visage et le cou d'un adulte), réduire cette quantité diminue le niveau de protection.

PROTECT A-H Lait réparateur après-soleil

PRÉSENTATION : Tube de 250 ml (ACL 3401381435615).

COMPOSITION : Huile de Plantules d'Avoine Rhealba®. Acide hyaluronique. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Le lait réparateur après-soleil apaise, répare et hydrate les peaux fragiles grâce à l'acide hyaluronique.

UTILISATION : Peaux fragiles. Visage et corps. Enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Après toute exposition au soleil, appliquer le lait en insistant sur les parties du visage et du corps qui ont été particulièrement exposées.

Laboratoires Dermatologiques A-DERMA
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Service médical, consommateur et cosmétovigilance :
E-mail : contact.aderma@pierre-fabre.com
0 825 886 745 Service 0,15 € / min + prix appel
Site web : www.aderma.fr

CE ADHEBAN PLUS 3M™

bande de contention élastique adhésive

PRÉSENTATION :
Dimensions :
- 3 cm x 2,5 m (ACL 448 112.0/EAN 4054596068346).
- 6 cm x 2,5 m (ACL 448 113.7/EAN 4054596068353).
- 8 cm x 2,5 m (ACL 448 114.3/EAN 4054596068384).
- 10 cm x 2,5 m (ACL 448 095.9/EAN 4054596068377).

COMPOSITION : Bande 100 % coton, élastique dans le sens de la longueur, enduite d'une masse adhésive à l'oxyde de zinc.

PROPRIÉTÉS :
Pose facile, y compris sur les zones mobiles.
Perméable à l'air : laisse respirer la peau.
Ne contient pas de latex.

INDICATIONS : Pour la traumatologie (entorse, tendinite ou déchirure), la compression, la fixation de dispositifs médicaux et de pansements.

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

ADIARIL®

solution de réhydratation

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre orale : Étui de 10 sachets de 7 g (ACL 3401278531543). Chaque sachet permet de préparer 200 ml de solution de réhydratation.

COMPOSITION :
Ingrédients : Glucose, saccharose, gluconate de potassium, citrate de sodium, chlorure de sodium.
1 sachet = 200 ml de produit reconstitué.

Analyse moyenne		p 100 g	p sachet	p 1 L de soluté reconstitué
Valeur énergétique	kcal	300	21	105
	kJ	1243	87	435
Lipides		traces	traces	traces
Glucides totaux	g	73,4	5,1	25,7
Sucres :				
- Glucose	g	37,9	2,7	13,3
- Saccharose	g	35,6	2,5	12,5
Protéines		traces	traces	traces
Sel	g	9,8	0,7	3,45
Sodium (Na)	g	3,9	0,27 (12 mmol)	1,37 (60 mmol)
Potassium (K)	g	2,2	0,16 (4 mmol)	0,78 (20 mmol)
Chlorure (Cl)	g	3,0	0,21 (5,9 mmol)	1,1 (30 mmol)
Citrate	g	5,4	0,38 (2 mmol)	1,9 (10 mmol)

Osmolarité : 250 mOsm/l de solution prête à l'emploi.

INDICATIONS :
Adiaril est destiné à assurer par voie orale la compensation des pertes en minéraux et en eau (réhydratation) consécutives aux diarrhées et gastroentérites aiguës infantiles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Adiaril doit être exclu de l'alimentation du nourrisson et de l'enfant en bonne santé. Compte tenu de sa formulation particulière, ce produit ne peut constituer la seule source d'alimentation de l'enfant.
Il est recommandé de consulter un médecin qui seul pourra adapter les apports nutritionnels aux besoins spécifiques de l'enfant.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Le sachet est dilué dans 200 ml d'eau faiblement minéralisée, sans adjonction de sucre ni de sel. La solution est administrée par voie orale à température ambiante. La quantité à administrer est déterminée par le médecin en fonction des besoins hydriques de l'enfant, dès l'apparition de la diarrhée ou des signes de déshydratation.
Elle sera proposée à volonté pendant les premières heures à intervalles réguliers, toutes les 5 à 10 minutes au début, puis toutes les 15 à 30 minutes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité. La solution reconstituée se conserve 24 heures maximum au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 6,20 € (10 sachets ; code LPPR 1175983).
Remboursement pour les nourrissons et enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhées aiguës.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

La liste des médicaments
et des produits par établissement
figure en fin d'ouvrage (section verte)

CE ÆQUASYAL® spray buccal

solution pour pulvérisations endobuccales

PRÉSENTATION :
Flacon aluminium de 40 ml (400 doses) avec pompe doseuse de 0,1 ml (ACL 445 334.2).

COMPOSITION :
Triesters de glycérol oxydés (TGO) : 94,4 %. Dioxyde de silicium. Arôme alimentaire. Aspartam.

INDICATIONS :
Traitement symptomatique des hyposialies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou radiothérapique.

PROPRIÉTÉS :
La xérostomie est une sécheresse excessive de la bouche. Elle est due à une sécrétion salivaire insuffisante (hyposialie), voire inexistante (asialie). Elle peut être transitoire ou prolongée selon sa cause : anxiété, déshydratation, médicaments, radiothérapie, maladies de système. Elle nécessite un suivi médical.
La xérostomie a des effets délétères sur la cavité buccale et sur la qualité de vie. Pour cette raison, la prise en charge de la sécheresse buccale repose en premier lieu sur le soulagement de la symptomatologie.
Des essais cliniques contrôlés démontrent qu'Æquasyal améliore rapidement et de façon significative la symptomatologie accompagnant la sécheresse buccale.
Les effets d'Æquasyal sont triples : lubrifiant et adhésif avec constitution d'un film lipidique dont le rôle est de limiter la perte en eau et de restaurer la viscoélasticité de la muqueuse buccale ; protecteur contre les agressions locales.

MODE D'EMPLOI :
Agiter avant chaque utilisation.
Tenir le flacon bien droit et effectuer une pression ferme sur le bouton poussoir afin que le jet de liquide parte à l'horizontale. Lors de la première utilisation, amorcer la pompe en appuyant plusieurs fois sur le bouton poussoir jusqu'au premier jet de liquide. Æquasyal est un gel fluide huileux, il convient d'amorcer la pompe en dirigeant le jet vers l'extérieur ou dans un récipient.
Utilisation quotidienne : 3 à 4 fois par jour ; effectuer une pulvérisation endobuccale à l'intérieur de chaque joue. Le liquide doit être étalé doucement sur les zones enflammées avec la langue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit a fait la preuve de son innocuité et de sa bonne tolérance. Ce n'est pas un médicament. L'usage d'Æquasyal ne dispense pas de la prise des autres traitements prescrits par le médecin et d'un suivi médical.
Oxygénothérapie : il n'est pas recommandé d'utiliser de l'oxygène médical liquide en présence de corps gras.
En cas de manifestation allergique, il convient, par prudence, d'interrompre le traitement et de consulter le médecin.
Réservé à l'adulte.
Usage externe, pulvérisations endobuccales.
Ne pas laisser à portée des enfants.
Ne pas appliquer au niveau des yeux.
Ce produit ne contient pas de gaz propulseur.
Contient de l'aspartam.
Tenir les flacons tête en haut. Tenir les flacons couchés expose à une fuite de liquide.

Tarif LPPR : 12,56 € (flacon de 40 ml).
Prix public : 12,56 €.
Code LPPR : 1100034.
Remb Séc soc à 65 % du tarif de responsabilité LPPR.
Marquage CE. Dispositif médical conforme à la directive 93/42/CEE.
Fabricant : Laboratoires Carilène, 78360 Montesson.

Laboratoire EISAI
Tour Manhattan
5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2
Info médic : Tél : 01 47 67 00 05

CE AFTAMED® gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aftamed Gel :
Gel buccal : Tube de 15 ml (ACL 3401360107670).
Aftamed Gel Junior :
Gel buccal : Tube de 15 ml (ACL 3401360107700).
Aftamed Shield :
Gel buccal : Flacon de 10 ml, avec applicateur (ACL 3401360107717).
Aftamed Bain de bouche :
Solution pour bain de bouche : Flacon de 150 ml (ACL 3401360107687).
Aftamed Spray :
Solution buccale : Flacon spray de 20 ml (ACL 3401360123335).

COMPOSITION :
Aftamed Gel :
Principal constituant : acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 240 mg/100 g.
Autres composants : eau, xylitol, gomme de cellulose, propylène glycol, huile de ricin hydrogénée PEG-40, benzoate de sodium, polycarbophile, alcool polyvinylique, alcool dichlorobenzylique, arôme, jaune orangé S (CI 15985), bleu brillant (CI 42090), acide lactique, hydroxyde de sodium. *Goût :* menthe-anis.

Aftamed Gel Junior :
Principal constituant : acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 240 mg/100 g.
Autres composants : eau, xylitol, gomme de cellulose, propylène glycol, huile de ricin hydrogénée PEG-40, glycéryl laurate, polysorbate 20, arôme, polycarbophile, saccharine sodique, lactate de sodium, acide lactique, EDTA disodique, hydroxyde de sodium. *Goût :* bubble-gum.
Aftamed Shield :
Principal constituant : acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 600 mg/100 g.
Autres composants : eau, polyéthylène glycol, xylitol, alcool polyvinylique, huile de ricin hydrogénée PEG-40, polyvinylpyrrolidone, gomme de cellulose, benzoate de sodium, hydroxyde de sodium, polycarbophile, phosphate monosodique dodécahydraté, arôme, alcool dichlorobenzylique, phosphate trisodique dodécahydraté, jaune orangé S (CI 15985), bleu brillant (CI 42090).
Aftamed Bain de bouche :
Principal constituant : acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 25 mg/100 g.
Autres composants : eau, xylitol, propylène glycol, polysorbate 20, huile de ricin hydrogénée PEG-40, benzoate de sodium, polycarbophile, alcool dichlorobenzylique, lactate de sodium, arôme, EDTA disodique, saccharine sodique, jaune orangé S (CI 15985), bleu brillant (CI 42090), hydroxyde de sodium, acide lactique.
Aftamed Spray :
Principal constituant : acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 30 mg/100 g.
Autres composants : eau, xylitol, propylène glycol, huile de ricin hydrogénée PEG-40, benzoate de sodium, arôme, alcool dichlorobenzylique, lactate de sodium, alcool polyvinylique, EDTA disodique, saccharine sodique, hydroxyde de sodium, acide lactique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Gamme formulée à base d'acide hyaluronique, préconisée en cas d'ulcères buccaux, de stomatite aphteuse, de lésions ulcéreuses récurrentes et d'irritations de la cavité buccale. Filmogène et muco-adhésive, elle favorise la cicatrisation des plaies et contribue à soulager la douleur.

CONSEILS D'UTILISATION :
Aftamed Gel/Gel Junior :
Appliquer 2 à 3 fois par jour, ou plus si besoin, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à la disparition des symptômes.
Aftamed Shield :
Formulation concentrée, conçue pour les ulcères buccaux importants et très douloureux.
Utiliser la spatule avec l'applicateur fourni. Tremper la spatule dans le flacon et appliquer une quantité appropriée de gel sur la lésion. En cas de très grandes lésions, s'assurer que toute la surface de l'ulcère soit couverte. Après utilisation, éliminer le produit résiduel de l'applicateur. Répéter 2 à 3 fois par jour, ou plus si besoin, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à la disparition des symptômes.
Aftamed Bain de bouche :
Dans le cas d'ulcères récurrents, l'utilisation régulière du bain de bouche peut agir, à visée préventive, sur l'ensemble de la cavité buccale. Rincer avec 10 ml de produit 2 à 3 fois par jour, ou plus si nécessaire, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à la disparition des symptômes. Prêt à l'emploi, ne pas diluer.
Aftamed Spray :
Appliquer 2 à 3 fois par jour, ou plus si besoin, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à la disparition des symptômes.
Si la douleur persiste, le produit peut être appliqué plusieurs fois par jour en toute sécurité. Il est recommandé de ne pas manger ou boire dans les 30 minutes après l'application. Inoffensif en cas d'ingestion.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité individuelle au produit.
Si les symptômes persistent, consulter un médecin.
Fermer le contenant immédiatement après usage.
Tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
La durée de conservation se réfère au produit intact, correctement conservé.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0546.

BI PHARMA
75, avenue Parmentier. 75011 Paris
E-mail : contact@bipharma.net

CE AINARA ® gel hydratant vaginal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel vaginal : Tube de 30 g avec applicateur (ACL 3401060263942).

COMPOSITION :
Glycérol (E422), polycarbophile, carbopol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Ainara est un gel vaginal, non hormonal, préconisé en cas de symptômes liés à l'atrophie et à la sécheresse vaginales.
L'atrophie et la sécheresse vulvovaginale peuvent se manifester durant la ménopause, mais aussi lors du post-partum, de l'allaitement, ou peuvent être associées à l'utilisation de contraceptifs hormonaux ou d'autres médicaments, notamment dans le traitement du cancer du sein.
Ainara présente une double action hydratante et lubrifiante. Grâce à la présence de molécules bioadhésives dans sa composition, Ainara crée une couche aqueuse sur l'ensemble de la paroi vaginale, qui humidifie la muqueuse, avec une action prolongée pendant 72 heures.
Ainara est un gel à base aqueuse, inodore. Ne coule pas.
Ainara est compatible avec l'utilisation de préservatifs et peut ainsi être utilisé pendant les rapports sexuels en cas de dyspareunies.

MODE D'EMPLOI :
Se laver les mains avant et après l'utilisation du produit.
Ainara s'applique à l'intérieur du vagin à l'aide de l'applicateur, préalablement rempli de 1 g de gel seulement.
Il est recommandé d'appliquer Ainara 2 fois par semaine, mais une utilisation quotidienne est possible si nécessaire, sur une durée de 12 semaines au plus. Si les symptômes persistent, consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'utilisation d'Ainara est contre-indiquée chez les patientes présentant des antécédents d'hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
Ne pas avaler. Éviter le contact avec les yeux. En cas de contact, laver abondamment à l'eau. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante, loin de sources de chaleur directe.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0318.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

AINAT ® Douleurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine bovine : Piluliers de 30 (EAN 3664457170425) et de 90 (EAN 3664457170418).

COMPOSITION : *Pour 3 gélules :* curcuma 48 mg, harpagophytum 360 mg, bromélaïne 147 mg.

ALLÉGATIONS : Le curcuma contribue à diminuer les états inflammatoires chroniques.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 6 gélules/jour pendant 1 à 6 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Consulter un médecin en cas de prise concomitante d'anticoagulants.

Prix conseillé : 15,00 € (30 gélules) ; 30,00 € (90 gélules).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE AIRCAST ® CLASSIQUE II ™ chevillère

PRÉSENTATION :
L'orthèse stabilisatrice de cheville Aircast Classique II se compose de 2 coques latérales de forme anatomique avec des cellules pneumatiques brevetées Duplex™. Ce concept exclusif procure le maintien ainsi que la compression de la cheville, favorisant ainsi la réduction des œdèmes et un rétablissement accéléré.

Taille	Standard (large)	Training (medium)	Small
Taille du patient	> 1,67 m	1,57-1,67 m	< 1,57 m
Cheville gauche Code ACL	3401098387795	3401098387627	3401098387566
Cheville droite Code ACL	3401098387337	3401098387276	3401098387108

PROPRIÉTÉS : Coques anatomiques, pied gauche ou droit, pour assurer la protection, le confort et la prévention des inversions et éversions de la cheville. Cellules pneumatiques (prégonflées pour une pose facile) pour diminuer l'œdème et la douleur grâce à l'amélioration de la circulation. Maintien optimal dans la chaussure permettant une reprise d'appui précoce et contrôlée. A porter impérativement au-dessus d'une chaussette absorbante.

INDICATIONS :
Traumatismes et entorses de cheville graves ou de gravité moyenne (en phase aiguë). Instabilités et laxités chroniques.

Marquage CE.
Remb Séc soc conformément à la LPPR 2107972.

DJO France SAS
Aircast®-Donjoy®-Veinax
Centre Européen de Fret
3, rue de Béthar. 64990 Mouguerre
Tél : 05 59 52 86 90. Fax : 05 59 52 86 91
E-mail : sce.cial@DJOglobal.com
Site web : www.DJOglobal.fr
Site web : www.DJOselect.fr

AKILDIA ®

soins de podologie dermo-adjuvants du pied des diabétiques

AKILDIA CRÈME MULTI-PROTECTRICE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 987 981.5).

COMPOSITION :
Extrait de Centella asiatica et de Ginkgo biloba 8 %.
Extrait de karité : 12 %.
Glistin®. Lipesters USS, CSS. Vitamine A.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Assure une protection contre les altérations cutanées. Rééquilibre le pH cutané. Évite déshydratation et hyperkératose, lutte contre les fissures. Favorise la régénération des tissus.

MODE D'EMPLOI :
A appliquer sur l'épiderme en insistant sur les surfaces sujettes aux pressions et aux frottements, deux fois par jour. Ne pas appliquer sur une peau présentant une lésion.

AKILDIA LOTION DE TOILETTE sans eau ni rinçage

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 706 178.9).

COMPOSITION : Complexe d'huiles essentielles. Glycérine. Excipient dermophile 34 % vol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
La lotion s'utilise sans eau, sans rinçage. Elle nettoie, rafraîchit la peau, évite les macérations.

MODE D'EMPLOI :
Humecter un gant ou un coton. Nettoyer le pied en insistant entre les orteils. Ne pas appliquer sur une lésion.

AKILDIA HUILE DE BAIN CONCENTRÉE

PRÉSENTATION : Flacon de 150 ml (ACL 706 179.5).

COMPOSITION : Huiles essentielles de citron, lavandin, thym et romarin. Agent fongistatique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Permet un bain rapide du pied des diabétiques. Redonne à l'épiderme du pied souplesse, élasticité, douceur. Désodorise.
Précaution d'emploi pour les diabétiques :
Ne pas prendre de bain de pieds à une température supérieure à 37 °C ; bain de cinq minutes environ.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

AKILEÏNE ® spécialités podologiques

AKILEÏNE anti-fatigue soins rouges

BAUME REPOSANT AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 440 873.2).

COMPOSITION : Feuilles de cassis. Vigne rouge. Huile de pépins de raisin. Petit houx.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Apaise durablement les pieds gonflés, irrités et échauffés.
Délasse, décongestionne, désodorise.
Recommandé pour peaux fragiles et sensibles, pieds fatigués.

MODE D'EMPLOI : A appliquer matin et soir.

GEL FRAÎCHEUR VIVE AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (ACL 660 941.7) et de 125 ml (ACL 440 876.1).

COMPOSITION : Extrait de *Ginkgo biloba* 5 %. Excipient Fraîcheur longue durée hydroalcoolique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Rafraîchit et tonifie le pied. Apaise durablement les pieds échauffés et irrités.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur pieds et jambes en remontant des chevilles aux genoux.

SPRAY FRAÎCHEUR VIVE AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Aérosol de 150 ml (ACL 734 498.4).

COMPOSITION : Énoxolone. Extrait d'arnica et de marron d'Inde. Menthol. Propulseur.

PROPRIÉTÉS : Calme et soulage immédiatement les pieds et jambes échauffés.

MODE D'EMPLOI : Pulvériser sur tout le pied à 20 cm.

SELS DE BAIN DÉLASSANTS AKILEÏNE

PRÉSENTATION :
Sachets de 150 g, boîte de 2 (ACL 608 110.0).

COMPOSITION : NaCl. Sodium camphosulfonate. Extraits d'orange, menthe, romarin, eucalyptus.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Sels de bain physiologiques.
Décongestionnent, délassent, tonifient, rafraîchissent les pieds échauffés, fatigués.

MODE D'EMPLOI : 2 cuillères à soupe dans 5 litres d'eau tiède durant 15 minutes.

GALETS DE BAIN EFFERVESCENTS AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Boîte de 6 galets (ACL 440 874.9).

COMPOSITION : Huile essentielle de menthe. Troxérutine.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Stimulent la microcirculation. Défatiguent. Dispensent une agréable sensation respiratoire.

MODE D'EMPLOI : 1 galet dans 5 litres d'eau tiède.

AKILEÏNE anti-pieds secs soins bleus

BAUME HYDRA-DÉFENSE AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 125 ml (ACL 770 641.8).

COMPOSITION : Lipesters® de soie. Huiles de cameline et de pépins de raisin. *Imperata cylindrica.*

PROPRIÉTÉS : Hydrate fortement (24 heures). Renforce les défenses de la peau contre les agressions.

UTILISATION : Déshydratation sévère. Hyperkératose.

MODE D'EMPLOI : Appliquer chaque jour en insistant sur les zones très sèches.

CRÈME NUTRI-RÉPARATRICE PIEDS SECS AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 994 715.5).

COMPOSITION :
Butyrospermum parkii 7,8 %. Huile de macadamia. Extraits d'arnica et de marron d'Inde. Iparzine®.

PROPRIÉTÉS :
Crème régénératrice et revitalisante, pour peaux déshydratées et kératinisées.
Adoucit et redonne à la peau son élasticité.

UTILISATION :
Peaux matures, pieds secs, talons fendillés, callosités.

MODE D'EMPLOI : A appliquer matin et soir.

CRÈME DE GOMMAGE AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 440 880.9).

COMPOSITION : Cellulose microcristalline. Coque de coco. Noix de tagua. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Peeling des pieds à très fortes callosités, rugosités. Rend la peau douce.

MODE D'EMPLOI : Appliquer la crème. Frotter lentement jusqu'à obtention de petits rouleaux à éliminer.

LAIT ADOUCISSANT PIEDS ET JAMBES AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 544 177.2).

COMPOSITION : Huile de calendula. Vitamine F.

PROPRIÉTÉS :
Hydrate, adoucit, satine les peaux à tendance sèche.

MODE D'EMPLOI : 2 fois par jour, matin et soir.

BAUME KÉRATO LISSANT AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (EAN 3323030000046).

COMPOSITION :
Urée 15 %. Papaïne. Lipesters® de soie. *Imperata cylindrica.*

PROPRIÉTÉS :
Action kératolitique sur les callosités, tissus cornés.
Soin lissant et hydratant des surfaces rugueuses du pied.

MODE D'EMPLOI : Utiliser 2 fois par jour en massage, en insistant sur les zones rugueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 15 ans.
Éviter le contact avec les yeux.

AKILEÏNE anti-transpiration soins verts

CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE AKILEÏNE avec actif à visée mycopréventive

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 440 863.7).

COMPOSITION : Lipesters® USS. C_8GAL.

PROPRIÉTÉS :
Régule la transpiration forte des pieds.
Combat l'environnement propice aux mycoses.

UTILISATION :
- Transpiration excessive.
- Odeurs désagréables.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 2 fois par jour en insistant entre les orteils.

CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE KIDS 3-12 ans AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 814 053.9).

COMPOSITION :
Bambusa extract. *Butyrospermum parkii.* Lipesters® USS.

PROPRIÉTÉS :
Réduit la transpiration excessive.
Neutralise les odeurs désagréables.

UTILISATION :
- Pieds à forte transpiration.
- Mauvaises odeurs de pieds.

MODE D'EMPLOI :
2 applications par jour, durant 2 semaines.

GEL DÉO ANTI-TRANSPIRANT AKILEÏNE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 440 866.6).

COMPOSITION :
Lipacide USS. Tapioca. Noix de galle. Capteur d'odeurs.

PROPRIÉTÉS : Régularise la transpiration excessive (hyperhidrose). Évite la macération. Vise à prévenir la formation d'odeurs désagréables (bromidrose).

UTILISATION :
- Pieds à très forte transpiration.
- Odeurs désagréables.

MODE D'EMPLOI : A appliquer matin et soir.

VAPORISATEUR DÉO ANTI-TRANSPIRANT AKILEÏNE

PRÉSENTATION :
Flacon de 100 ml sans gaz (ACL 440 872.6).

COMPOSITION : Sels d'allantoïne et d'aluminium. Parfum Fraîcheur. Sauge. Prêle. Absorbeur d'odeurs. Éthanol.

PROPRIÉTÉS : Désodorise, rafraîchit, réduit le flux sudoral.

MODE D'EMPLOI : 2 à 3 vaporisations par jour.

POUDRES ABSORBANTES-ASSÉCHANTES AKILEÏNE avec actif à visée mycopréventive

PRÉSENTATION : Spray poudre de 150 ml (ACL 440 870.3) ou poudreuse (ACL 440 867.2).

COMPOSITION : Lipesters® USS. Undécylénate de zinc. Poudre de bambou. Carbonate de magnésium. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Absorbe l'humidité excessive, assainit et désodorise la peau. Évite l'échauffement et vise à prévenir l'apparition de mycoses.

MODE D'EMPLOI : En application matin et soir sur les pieds et dans les chaussures.

AKILEÏNE jambes lourdes

PHYTOGEL TONIDRAINANT AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 150 ml (ACL 791 693.7).

COMPOSITION : Extraits de *Gingko biloba.* Marron d'Inde. Mélilot. Rutine. Pépins de raisin. Lipester® PSS.

PROPRIÉTÉS :
Facilite le drainage. Stimule la microcirculation.

UTILISATION :
Jambes lourdes. Sensation de fatigue. Tiraillements.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir, en massage ascendant.

PHYTOSPRAY CRYODRAINANT AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution : Aérosol de 150 ml (ACL 791 692.0).

COMPOSITION :
Énoxolone. *Gingko biloba.* Marron d'Inde. Menthol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Sensation de fatigue. Jambes lourdes. Station debout. Période de forte chaleur.

MODE D'EMPLOI : Pulvériser par mouvements ascendants, des pieds vers les genoux.

SOINS SPÉCIAUX

CRÈME RÉCHAUFFANTE PIEDS FROIDS AKILEÏNE

PRÉSENTATION :
Tube de 75 ml (EAN 3323036002761).

COMPOSITION :
Vitis vinifera. Vanilylbutylether. *Ginkgo biloba.*

PROPRIÉTÉS :
Apporte une sensation de chaleur douce. Convient aux personnes présentant un syndrome de Raynaud.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour en massages. Ne pas utiliser avant 15 ans.

AKILENJUR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 75 ml (ACL 760 475.8).

PROPRIÉTÉS : Évite la formation d'engelures et gerçures. Renforce la résistance de la peau au froid.

UTILISATION : Agression du froid sur la peau, gerçures, engelures, irritations, humidité.

AKILORTHO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 75 ml (ACL 980 273.5).

COMPOSITION : Extrait de *Centella asiatica. Ginkgo biloba.* Lipesters® USS, CSS. Énoxolone.

PROPRIÉTÉS : Crème protectrice pour peaux sensibles aux irritations et démangeaisons. Apaise les échauffements, évite la macération.

UTILISATION : Port de prothèses. Macération due aux plis cutanés. Rougeurs, frictions.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une à deux fois par jour.

SPORTS AKILEÏNE BIOTECHNIQUES

START CHAUFFANT FORT AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel crème : Tube de 75 ml (ACL 721 865.3).

COMPOSITION : Vanillyl butyl ether.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Facilite l'échauffement dynamique.
- Active la circulation périphérique.
- Pour les sports par temps froid (ski, course, VTT...).

MODE D'EMPLOI :
Avant le sport, appliquer en légers massages.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas mettre en contact avec les yeux, plaies et muqueuses.

START HUILE CHAUFFANTE HYDROFUGE AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Huile : Flacon de 200 ml (ACL 489 834.0).

COMPOSITION : Complexe thermoactif. Huile de cameline. Excipient hydrofuge.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Facilite l'échauffement.
- Protège la peau du froid et de l'humidité.
- Sportifs relevant de blessures.

MODE D'EMPLOI :
Avant le sport, appliquer en légers massages.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas mettre en contact avec les yeux, plaies et muqueuses.

SANZO LOTION NETTOYANTE AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 200 ml (ACL 489 833.4).

COMPOSITION : Huiles essentielles. Lavandin. Citron. Thym. Glycérine. Alcool.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Actions : déodorante, tonifiante, lavante.
- Pour sportifs, randonneurs, campeurs.
- Utilisation sans eau, sans rinçage.

MODE D'EMPLOI : Verser sur la peau, frictionner, essuyer.

TANO LOTION TANNANTE AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon pulvérisateur de 100 ml (ACL 489 836.3).

COMPOSITION : Sulfate de zinc. Acide tartrique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Renforce, tanne et durcit la peau des pieds.
- Pour les disciplines d'endurance (marathon, trails...).

MODE D'EMPLOI : 3 semaines avant l'épreuve, pulvériser 1 fois par jour sur la plante des pieds.

COLD CRÈME ANTI-FROID ET HUMIDITÉ AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 75 ml (ACL 489 839.2).

COMPOSITION : *Ginkgo biloba.* Beurre de karité. Huile de calendula. Vitamine A.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Protège la peau contre les méfaits du froid (gerçures, engelures).
- Pour les sportifs exposés au froid, à l'humidité.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer en légers massages sur les zones à protéger.

KIMAS MASSAGE A L'ARNICA AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Huile : Flacon de 200 ml (ACL 489 840.0).

COMPOSITION :
Huile de pépins de raisin. Tournesol. Arnica.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Prépare les muscles à l'effort, optimise la récupération.
- Pour une récupération plus rapide.

MODE D'EMPLOI : Avant et après le sport : appliquer en massage sur les muscles sollicités.

NOK ANTI-FROTTEMENTS AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 75 ml (ACL 721 863.0).

COMPOSITION :
Extrait de beurre de karité 30 %. Excipient vitaminé.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Protège des frottements.
- Évite la formation de rougeurs et d'ampoules.
- Pour éviter les frottements « peau contre peau » (aisselle, entrejambe) et des vêtements.
- Assouplit la peau.

MODE D'EMPLOI :
Avant le sport, appliquer sur les zones à protéger en massant.
Appliquer une seconde couche sans masser en cas de frottements intenses et sur les zones de pression (pieds).

RELAX DÉFATIGANT-RÉCUPÉRATION AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 75 ml (ACL 721 868.2).

COMPOSITION :
Aspartate de lysine. Mg.K 4 %. Extrait d'arnica 2 %.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Efface la sensation de fatigue musculaire.
- Pour récupérer des tiraillements, des courbatures musculaires.
- Pour retarder l'apparition de la fatigue musculaire.

MODE D'EMPLOI :
Après le sport, appliquer sur les muscles sollicités (jambes, bras, cou). Renouveler l'application le lendemain.

KOO PETITS TRAUMATISMES AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mousse crépitante : Aérosol de 50 ml (ACL 422 919.4).

COMPOSITION : Énoxolone. Extrait d'arnica.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Mousse apaisante et rafraîchissante pour les petits traumatismes (bleus, bosses, contusions).

MODE D'EMPLOI :
Pulvériser sur la zone concernée et masser.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser :
- chez l'enfant de moins de 3 ans ;
- sur plaies, yeux et muqueuses.

GEL ICE FROID INTENSE AKILEÏNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 75 ml (ACL 3401360315372).

COMPOSITION : Menthyl lactate. Alcool. *Helianthus annus.* Arnica. Parfum Fraîcheur.

PROPRIÉTÉS :
Procure une intense sensation de fraîcheur.
Contribue à refroidir la peau.

MODE D'EMPLOI :
En massage léger sur les zones de peau à refroidir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez l'enfant.
Ne convient pas à la femme enceinte.
Éviter le contact avec les yeux.

CLEAN GEL DOUCHE CHEVEUX ET CORPS AKILEÏNE

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Tube de 150 ml (ACL 489 838.6).
Shampooing rafraîchissant et tonifiant pour corps et cheveux.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

AKIPIC ESSENCE DE CITRONNELLE

100 % naturelle

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 50 ml (ACL 982 701.4).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Éloigne la majorité des insectes piqueurs.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

ALFLOREX ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401560275032).

COMPOSITION :
Agent de charge : amidon de maïs. *Enveloppe de la gélule :* hydroxypropylméthylcellulose. Souche bactérienne *Bifidobacterium infantis* 35624 ®. *Antiagglomérant :* stéarate de magnésium. *Agents de charge :* saccharose, tréhalose. *Colorant :* dioxyde de titane. *Agent stabilisant :* citrate de sodium (E331).
Ne contient pas de gluten.

PROPRIÉTÉS :
Alflorex est un complément alimentaire contenant la souche *Bifidobacterium infantis* 35624, utilisé pour l'équilibre du microbiote intestinal.
Chaque gélule d'Alflorex contient 1 milliard de bactéries.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau, pendant au moins 4 semaines.
Il est conseillé de ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
En début d'utilisation, une modification de l'activité intestinale peut être observée. Cette période d'adaptation est transitoire et normale.
L'action du *Bifidobacterium infantis*, souche 35624 d'Alflorex disparaît rapidement lorsqu'on arrête la prise du produit. C'est pourquoi il est important de continuer à le prendre quotidiennement. Pour ouvrir le tube, rompre la bague de scellage et pousser le bouton vers le haut. Toujours bien refermer le bouchon après usage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Alflorex est un complément alimentaire qui ne doit pas se substituer à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Il est conseillé de ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
Traitement concomitant à risque d'interaction :
Aucune interaction connue avec d'autres compléments alimentaires ou médicaments. Toutefois, la souche 35624 est une bactérie ; à ce titre, elle peut être inactivée par un traitement antibiotique.
Pour la moindre question sur l'utilisation d'Alflorex avec d'autres traitements médicamenteux, demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Consommer de préférence dans les 30 jours suivant la première utilisation. Conserver à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur. Conditionné sous atmosphère protectrice.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ALGIFLEX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (EAN 3700493100795).

COMPOSITION :
Harpagophytum, ortie blanche, prêle, cartilage marin, sulfate de glucosamine, poudre de coquille d'huître, poudre d'huile de poisson, vitamine D_3.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 comprimés par jour.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

CE ALGISITE ™ M

pansement d'alginate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement d'alginate de calcium : Sachet individuel (stérilisé par rayons gamma).

En cm (boîte de)	ACL 13	Tarif LPPR = Prix public
10 x 10 (10)	3401078467868	25,13 € (code 1316633)
15 x 20 (10)	3401078467929	71,38 € (code 1384988)

COMPOSITION : Compresse d'alginate de calcium composé en majorité de fibres d'acide mannuronique. Absence de latex, colophane, phtalate (DEHP) et PVC.

PROPRIÉTÉS :
- Capacité d'absorption élevée : les fibres hydrophiles d'Algisite M absorbent jusqu'à 10 fois leur propre poids.
- Hémostatique local : facilite le contrôle des saignements mineurs par libération des ions calcium (Ca^{++}) au contact du sang.
- Propriétés de gélification rapide : au contact de l'exsudat, les fibres d'alginate forment un gel doux qui crée un environnement humide favorable à la détersion et à la cicatrisation et qui peut adsorber les bactéries : Algisite M peut être utilisé sur des plaies infectées, sous surveillance médicale.
- Facilité de retrait : l'aiguilletage des fibres non tissées, utilisé pour Algisite M, permet au pansement de conserver l'intégrité de sa structure, notamment lors de son retrait.

INDICATIONS :
Plaies superficielles ou profondes modérément à fortement exsudatives, à tendance hémorragique telles que les escarres, ulcères de jambe, ulcères du pied diabétique, plaies post-opératoires, brûlures, plaies malignes.

MODE D'EMPLOI :
- Nettoyer la plaie au sérum physiologique.
- Choisir un pansement légèrement plus grand que la plaie. Utiliser Algisite M en mèche si la plaie est profonde ou cavitaire.
- Appliquer Algisite M directement sur la plaie ou la lésion.
- Recouvrir d'un pansement secondaire. En cas d'exsudat important, le pansement secondaire ne doit pas empêcher l'évaporation de la vapeur d'eau. Changer le pansement chaque jour pour les plaies infectées ou très exsudatives.
- Pour retirer le pansement, utiliser des pinces ou des gants et le soulever délicatement. Si le pansement a séché, l'humecter longuement avec du sérum physiologique avant de le retirer.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser chez des patients présentant une allergie connue aux alginates de calcium, en particulier à l'acide mannuronique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Usage unique.
- S'assurer qu'il ne reste pas de compresse gélifiée dans les plaies profondes.
- Possibilité d'adhérence sur les plaies peu exsudatives.
- Ne pas utiliser si le sachet individuel a été ouvert ou endommagé (perte de la garantie de stérilité).
- Rappel : une plaie infectée doit être surveillée tous les jours.
- Interrompre l'utilisation d'Algisite M en cas d'irritation cutanée, de macération, d'hypergranulation ou de réactions allergiques.
- L'utilisation d'Algisite M sur des zones sensibles telles que le visage et le contour des yeux n'est pas conseillée à moins d'être recommandée par un professionnel de santé.
- Au cours du processus de cicatrisation, interrompre l'utilisation d'Algisite M si la plaie n'évolue pas positivement après le changement des premiers pansements.
- Algisite M facilite le contrôle des saignements mineurs. Cependant, il ne doit pas être utilisé en tant qu'éponge chirurgicale ou pour atteindre l'hémostase de plaies très hémorragiques.
- Dans de très rares cas, des symptômes d'hypercalcémie ont été associés à l'utilisation de pansements d'alginate sur de très grandes surfaces.

Algisite M ne doit pas être utilisé avec les produits alcalins tels que les solutions d'hypochlorite de sodium ou contenant de la chlorhexidine, en raison de leur incompatibilité physicochimique.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE-0086. Classe II b.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

CE ALGOPEDOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Unidoses de 2 ml, boîte de 5 (ACL 3401020668596).

COMPOSITION :
Saccharose 24 %. *Excipient :* eau distillée qs 2 ml.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Algopedol est une solution buvable de saccharose à 24 % à usage pédiatrique.
Chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à 4 mois, Algopedol associé à la succion contribue à la prise en charge de la douleur liée aux soins désagréables ou inconfortables tels que prise de sang, mesure de la glycémie, vaccination par injection, retraits de pansements, adhésifs, certaines toilettes, pesées, radiographies inconfortables.
L'administration peut être renouvelée si besoin 6 à 8 fois par 24 heures chez les nouveau-nés à terme sans épuisement de l'effet.

CONSEILS D'UTILISATION :
Détacher et ouvrir l'unidose en exerçant un mouvement de rotation sur le capuchon.
Deux minutes avant le soin, déposer la solution d'Algopedol sur la partie antérieure de la langue du nouveau-né ou du nourrisson, mettre tout de suite l'enfant à téter et maintenir la succion pendant la durée du soin.

CONTRE-INDICATIONS :
Atrésie de l'œsophage, fistule œsotrachéale, entérocolite ulcéro-nécrosante, troubles de la déglutition, intolérance au lactose.
Ne pas injecter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Utilisation prudente en cas de troubles de la déglutition, d'instabilité cardiorespiratoire ou d'autre pathologie digestive majeure nécessitant un maintien à jeun.
La solution buvable d'Algopedol doit toujours être administrée sous la surveillance d'un adulte.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Toute unidose ouverte doit être utilisée dans les 8 heures après ouverture. En cas de besoin, l'unidose peut être rebouchée grâce à son capuchon et reste utilisable pendant 8 heures à température ambiante.

Prix conseillé : 5,50 € (boîte de 5 unidoses).
Non remb Séc soc.
Dispositif médical de classe I. Marquage CE.
Fabricant : Pedco Pharma, 67, rue du Luxembourg, 59777 Euralille.
Distribué en France par :

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

ALGOSTÉRIL ®
alginate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresses et mèches stériles, sous emballage individuel :

Présentations	Dimensions	Nbre d'unités/bte	Code ACL
Algostéril compresses	10 cm x 20 cm	16	3401077999407
	10 cm x 10 cm	16	3401077999575
	5 cm x 5 cm	10	3401073757087
Algostéril mèche plate	40 cm	16	3401096413151
Algostéril mèche ronde	30 cm	16	3401096413090

COMPOSITION :
Fibres d'alginate de calcium (origine végétale) sous forme non tissée.

PROPRIÉTÉS :
Cicatrisant hémostatique qui diminue le risque infectieux.

INDICATIONS :
Hémostase :
- Suintements hémorragiques en nappe per et post-opératoires.
- Plaies hémorragiques.
- Hémostase des points de ponction.
- Épistaxis et saignements après chirurgie rhinosinusienne (mèche uniquement).

Cicatrisation :
- Plaies infectées et à haut risque infectieux.
- Plaies chroniques.
- Plaies chirurgicales et traumatiques.
- Plaies profondes/cavitaires.
- Brûlures superficielles et profondes.

Algostéril est efficace chez les patients présentant des troubles de l'hémostase congénitaux ou acquis (anti-agrégants plaquettaires, antivitamines K ou héparine).
Algostéril peut être utilisé en interface aux systèmes TPN (traitement par pression négative).

MODE D'EMPLOI :
Hémostase :
- Appliquer Algostéril sec ou humidifié uniquement avec une solution de NaCl à 0,9 %.
- Maintenir Algostéril en place jusqu'à l'arrêt du saignement (au minimum 5 minutes). Si Algostéril est rapidement gorgé de sang, un renouvellement peut être nécessaire.
- Lors de l'hémostase peropératoire : retirer Algostéril avant de fermer le site chirurgical.

Méchage endonasal :
- Juste avant son application, humidifier Algostéril mèche uniquement avec une solution de NaCl à 0,9 % et l'essorer.
- Introduire la mèche le long du plancher nasal jusqu'à la choane. Tasser la mèche en accordéon.
- Bloquer l'extrémité sortante de la mèche dans le vestibule nasal pour éviter toute possibilité de migration interne.
- En cas d'ethmoïdectomie, mécher uniquement les deux tiers inférieurs de la fosse nasale.
- Démécher Algostéril 48 heures après la pose, en prenant soin de saisir la totalité de l'extrémité de la mèche (pour un retrait d'un seul tenant).

Algostéril peut être utilisé avec la lidocaïne-naphazoline et une solution de NaCl à 2,3 %.
Les éventuelles fibres restantes après le retrait d'Algostéril se résorberont.
Cicatrisation :
- Nettoyer la lésion (cf Interactions).
- En cas de lésion moyennement exsudative, ou de picotement, humidifier Algostéril.
  Utiliser uniquement une solution de NaCl à 0,9 %.

Solution de NaCl à 0,9 %	Présentation
10 ml	10 cm x 10 cm
20 ml	10 cm x 20 cm, mèche ronde, mèche plate

- Appliquer Algostéril.
  En cas de méchage : introduire la mèche d'Algostéril dans la cavité sans la tasser. Pour les cavités à orifice étroit, humidifier la mèche d'Algostéril uniquement avec une solution de NaCl à 0,9 %, puis la torsader avant son introduction dans la cavité. Laisser dépasser au minimum 2 à 3 cm de l'orifice.
- Recouvrir Algostéril d'un pansement secondaire.
- Retirer Algostéril au maximum 48 heures après la pose. Pour un retrait indolore, humidifier Algostéril uniquement avec une solution de NaCl à 0,9 %.
- Renouveler Algostéril selon le type de plaie :

Type de plaie	Fréquence de renouvellement
Infectée	2 fois par jour jusqu'à disparition des signes locaux d'infection
Exsudative ou fibrineuse	1 fois par jour
Propre	Tous les 2 jours

La prise en charge de la plaie avec Algostéril compresse/mèche peut être poursuivie au-delà de 3 mois.
Les éventuelles fibres restantes après le retrait d'Algostéril se résorberont.
Conditions particulières d'utilisation :
Algostéril peut être utilisé dans les caissons hyperbares.
Algostéril peut être utilisé en contact avec l'os.
Algostéril peut être utilisé avec la bétaméthasone.
Interface des systèmes TPN :
Application :
- Tapisser la totalité de la surface de la plaie avec Algostéril.
- Mettre en place le système TPN selon les recommandations du fabricant.

Retrait (à 48 heures maximum) :
- Retirer le système TPN selon les instructions du fabricant.
- Retirer Algostéril 48 heures maximum après la pose.

CONTRE-INDICATIONS :
Aucune connue à ce jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
Toujours utiliser Algostéril compresse/mèche dans son intégralité.
Algostéril doit être retiré avant la fermeture du site chirurgical.
Méchage endonasal : Algostéril doit être retiré 48 heures après la pose.
Dans l'état actuel des connaissances, Algostéril ne doit pas être mis en contact avec le cœur et le cerveau.
Algostéril doit être retiré lors des séances de radiothérapie.
Usage unique : ne pas réutiliser en raison d'un risque de contamination microbienne et de perte de performance.
Précautions d'emploi :
En cas d'humidification d'Algostéril, utiliser uniquement une solution de NaCl à 0,9 % : les ions Na+ de la solution NaCl s'échangent avec les ions Ca^{2+} d'Algostéril, ce qui permet la gélification et le retrait indolore d'Algostéril.
Vérifier l'intégrité du sachet avant l'utilisation du produit.
Renouveler Algostéril au maximum toutes les 48 heures.
En cas d'utilisation d'Algostéril en interface avec systèmes TPN, respecter la notice d'utilisation du fabricant du dispositif TPN.
Interactions :
Algostéril ne doit pas être utilisé avec les solutions alcalines, telles les solutions d'hypochlorite de sodium, ou contenant de la chlorhexidine, du chlorure de benzalkonium ou des sels de cuivre.
Si de tels produits sont utilisés, rincer abondamment la lésion uniquement avec une solution de NaCl à 0,9 % avant d'appliquer Algostéril.
Stérilisation :
Produit stérile, stérilisé par rayonnement β. Ne pas restériliser.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver dans un endroit sec à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière. Respecter la date limite d'utilisation.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc d'Algostéril sous nom de marque, conformément à la LPPR, en traitement séquentiel, pour les plaies chroniques en phase de détersion et pour les plaies très exsudatives, ainsi que le traitement des plaies hémorragiques. Sa prescription n'est pas substituable.

Présentations	Dimensions	Boîtes de	Code LPPR	LPPR *
Algostéril compresse	10 cm x 20 cm	16	1371253	96,36 €
	10 cm x 10 cm	16	1394521	49,15 €
	5 cm x 5 cm	10	1365465	8,91 €
Algostéril mèche plate	40 cm x 5 cm	16	1371253	96,36 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente.
Marquage CE 0459 (obtention en 1999).

Les Laboratoires BROTHIER
41, rue de Neuilly. 92735 Nanterre cdx
Tél : 01 56 38 30 00. Fax : 01 47 25 51 58
Site web : http://www.brothier.com
E-mail : info@brothier.com
Tél (n° Vert) : 08 00 35 51 53

ALIBI ® Pocket pastille à sucer

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille à sucer sans sucre avec édulcorant (verte) : Boîte de 12 (EAN 3577056015250).

COMPOSITION : *Pour 1 pastille de 2,5 g :* Isomalt ; extrait de thé vert (20 mg) ; arômes ; édulcorant : acésulfame de potassium ; huile essentielle de persil (1 mg) ; acidifiant : acide citrique ; colorant : E141. Peut contenir des traces de sulfites.

PROPRIÉTÉS : Assainit et rafraîchit durablement l'haleine.

MODE D'EMPLOI :
Voie buccale. 4 à 6 pastilles par jour.
Sucer lentement les pastilles sans les croquer.
Ne pas utiliser chez la femme enceinte.
A partir de 10 ans.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ALIBI ® Spray

PRÉSENTATION :
Spray pulvérisateur de 15 ml à l'extrait de thé vert et à l'huile essentielle de persil (EAN 3577056005237).

COMPOSITION : Water (aqua), PEG-40 hydrogenated castor oil, benzyl alcohol, *Camellia sinensis* leaf extract (*Camellia sinensis* extract), cetylpyridinium chloride, disodium phosphate, flavor (aroma), glycerin, limonene, linalool, *Petroselinum crispum* (Parsley) leaf oil (*Petroselinum crispum* leaf oil), potassium phosphate, sucralose, xylitol.

PROPRIÉTÉS :
Absorbe et neutralise les composés volatils malodorants responsables de la mauvaise haleine.
Assainit et rafraîchit durablement l'haleine.

CONSEILS D'UTILISATION :
Jusqu'à 5 pulvérisations 2 à 3 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas avaler.
A partir de 12 ans.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ALLERGYL ® gamme

ALLERGYL ® Spray protection rhinite allergique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Flacon-spray de 800 mg (EAN 3518646751035).

COMPOSITION : Contient de la poudre de cellulose d'origine végétale et de la poudre de menthe poivrée.

PROPRIÉTÉS : Allergyl Rhinite Allergique est un spray nasal en poudre intervenant comme protecteur contre le rhume des foins et d'autres allergènes aéroportés. Il contient un mélange de cellulose et de menthe poivrée permettant de former une barrière naturelle contre les allergènes présents dans l'air, agissant ainsi sur la cause afin de prévenir les symptômes allergiques.

UTILISATION : Convient aux adultes, aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants de plus de 18 mois sous la surveillance d'un adulte, en cas d'éternuements, d'écoulement nasal ou de picotements des yeux.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
A utiliser durant toute la saison d'allergie ou avant d'entrer en contact avec un environnement contenant des allergènes aéroportés. Pour maintenir la protection, il est recommandé d'utiliser le produit au moins 3 fois par jour pour une personne souffrant de crises d'allergies d'intensité moyenne. Cependant, la dose peut être augmentée ou diminuée en fonction de la force ou de la proximité de l'allergène.
Avant la première utilisation, tester la pression nécessaire à exercer sur le flacon en sachant que la dose idéale à administrer correspond à un jet de 10 à 15 cm. Agiter le flacon, retirer le capuchon, éloigner le flacon de toute personne, presser rapidement et fermement le flacon pour tester le jet de poudre formé dans l'air.
1. Se moucher pour nettoyer le nez.
2. Avant chaque utilisation, veiller toujours à agiter le flacon.
3. Retirer le capuchon.
4. Introduire l'embout du flacon Allergyl Spray protection Rhinite Allergique à l'intérieur de l'une des narines et presser rapidement avec une pression proche de celle du test effectué au préalable, pour délivrer une dose de produit, tout en inspirant doucement.
5. Répéter l'étape 4 pour l'autre narine.
6. Veiller à réutiliser le produit à chaque mouchage pour maintenir la protection entre la muqueuse nasale et les allergènes.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.
Fabricant : Nasaleze Ltd, Unit 3, Woodside House, Ballafletcher Business Park, Douglas, Isle of Man, IM4 4QE, Royaume Uni.

ALLERGYL ® Spray nasal décongestionnant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution : Flacon-spray de 20 ml (EAN 3518646751028).

COMPOSITION : Eau de mer naturelle, huiles essentielles d'eucalyptus, de menthe et de camomille, propolis, citrate de sodium, koliphor. Sans conservateur, sans décongestionnant médicamenteux.

PROPRIÉTÉS : Allergyl Spray nasal décongestionnant procure un soulagement naturel de la congestion nasale due à une rhinite allergique. Il agit par effet osmotique pour décongestionner mécaniquement la muqueuse nasale. L'association des huiles essentielles et de l'eau de mer hypertonique permet de diminuer le gonflement au niveau de la muqueuse nasale. Par lavage, il permet d'éliminer rapidement des fosses nasales le mucus emprisonnant les allergènes aéroportés tels que le pollen, les acariens, les poils d'animaux ou les particules de pollution tout en apportant immédiatement une sensation de fraîcheur et de respiration libérée.

MODE D'EMPLOI :
1. Retirer le capot protecteur.
2. Introduire délicatement l'embout dans une des deux narines en ayant la tête droite. Effectuer 1 à 2 pulvérisations en appuyant sur la pompe.
3. Répéter l'opération avec l'autre narine.
4. Essuyer le surplus. Laisser agir puis se moucher si besoin.
5. A réitérer 3 fois par jour en fonction de l'encombrement des fosses nasales.
6. Laver l'embout après chaque utilisation.

Convient aux adultes, aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants de plus de 36 mois sous la surveillance d'un adulte.

CONTRE-INDICATIONS :
- Demander conseil à un pharmacien ou un médecin pour une utilisation chez les personnes atteintes de maladies entraînant un rétrécissement des voies aériennes (comme l'asthme).
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'eau de mer et/ou d'allergies connues à l'un des ingrédients. Risque d'allergie et/ou de sensibilisation à l'un des ingrédients.
- Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 36 mois.
- Ne pas utiliser chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Péremption avant ouverture : 24 mois à partir de la date de fabrication.
Après ouverture, à utiliser dans les 3 mois. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur le flacon.
Tenir hors de portée et de la vue des enfants. Conserver à une température inférieure à 30 °C.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

CE ALLEVYN™ Non-Adhesive
CE ALLEVYN™ Heel
pansements hydrocellulaires

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Allevyn Non-Adhesive :
Pansement hydrocellulaire stérile non adhésif.

En cm (boîte de)	ACL	Tarif LPPR*	Code LPPR
11 x 11 (16)	3401079133762	43,27 €	1303470
10 x 20 (16)	3401076886371	70,20 €	1392717
21,5 x 21,5 (10)	3401079133823	112,36 €	1314829

Allevyn Heel :
Pansement hydrocellulaire stérile non adhésif pour talons, coudes et moignons.

En cm^2 (boîte de)	ACL	Tarif LPPR*	Code LPPR
225 (10)	3401044996927	67,03 €	1310694

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Absence de latex, colophane et Di (2/ethylhexyl) phtalate (DEHP).
- Couche supérieure : film de polyuréthane Opsite™ semi-perméable.
- Couche centrale : mousse de polyuréthane, pour une absorption rapide et contrôlée des exsudats.
- Couche inférieure : interface microperforée, qui laisse passer les exsudats même épais vers l'intérieur du pansement.

PROPRIÉTÉS : Ces pansements facilitent la gestion dynamique de l'exsudat pour offrir un environnement humide optimal au contact de la plaie, favorisant une cicatrisation plus rapide et une réduction du risque de macération.

INDICATIONS :
Prise en charge des plaies chroniques et aiguës, exsudatives et bourgeonnantes, superficielles à profondes, ne pouvant cicatriser que par deuxième intention.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer la plaie selon le protocole habituel.
Choisir un pansement de taille adaptée.
Préparer et nettoyer la peau autour de la plaie en enlevant tout excès d'humidité. Éliminer l'excédent de pilosité afin que le pansement soit bien en contact avec la plaie.
Appliquer la face blanche sur la plaie et fixer au moyen d'un film de fixation tel que Opsite Flexifix, d'un sparadrap ou d'une bande de fixation.
Renouveler le pansement à saturation ou au bout de 7 jours.
Il est possible de découper les pansements Allevyn de façon à s'adapter à des localisations difficiles. Utiliser toujours une technique aseptique pour découper le pansement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Usage unique. L'utilisation chez plus d'un patient peut entraîner une contamination croisée ou une infection. L'ouverture du sachet contenant le pansement compromet la barrière stérile, aussi tout pansement non utilisé ne doit pas être gardé pour une application ultérieure.
- Ne pas utiliser avec des agents oxydants tels qu'une solution d'hypochlorite de sodium (ex : Dakin) ou de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), car ces produits peuvent détruire le polyuréthane.
- Ne pas utiliser si le sachet individuel protecteur de stérilité est ouvert ou endommagé.
- Pour usage externe uniquement. En cas de rougeur, intolérance ou douleur, réévaluer la plaie.
- Concernant les pansements adhésifs, appliquer et retirer avec précaution sur peau sensible ou fragile.

Tarif LPPR :
Allevyn Non-Adhesive : Prise en charge des pansements hydrocellulaires pour les plaies aiguës sans distinction de phase et pour les plaies chroniques en phase de bourgeonnement, en traitement séquentiel.
Allevyn Heel, pansement anatomique, absorb impte, 198 cm^2, Smith, Allevyn Heel, boîte de 10 ; *modalité de prise en charge :* La surface exacte du pansemnt doit figurer sur la boîte de pansements. Référence prise en charge : 66000773 (Préformé).
Marquage CE-0086. Classe II b.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

CE ALLEVYN™ Gentle Border
CE ALLEVYN™ Gentle Border Multisite
pansements hydrocellulaires adhésifs siliconés

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements hydrocellulaires adhésifs siliconés :

En cm (bte de)	Mousse	ACL 13 ou EAN 13	Tarif LPPR*	Code LPPR
Allevyn Gentle Border				
8 x 8 (16)	5 x 5	ACL 3401047907432	22,18 €	1348679
10 x 20 (10)	7,2 x 17,2	ACL 3401098518281	47,63 €	1320913
10 x 30 (10)	7 x 27	EAN 5000223491871	69,91 €	1359097
12,5 x 12,5 (16)	10 x 10	ACL 3401047907661	52,28 €	1337026
17,5 x 17,5 (10)	15 x 15	ACL 3401095384391	69,91 €	1359097
Allevyn Gentle Border Multisite				
17,1 x 17,9 (10)	-	ACL 3401099814078	57,55 €	1364537

* Tarif LPPR = Prix public.

COMPOSITION :
Absence de latex, colophane et Di (2-ethylhexyl) phtalate (DEHP).
- Couche supérieure : film de polyuréthane, film Opsite™ semi-perméable, imperméable à l'eau et aux bactéries.
- Couche centrale : mousse de polyuréthane, pour une absorption rapide et contrôlée des exsudats.
- Couche inférieure : adhésif de silicone, pour un retrait atraumatique

PROPRIÉTÉS :
Les pansements Allevyn Gentle Border et Allevyn Gentle Border Multisite fournissent un environnement de cicatrisation humide propice pour favoriser la guérison des plaies modérément à hautement exsudatives.
La forme d'Allevyn Gentle Border Multisite s'adapte aux localisations complexes.

INDICATIONS :
- Prise en charge des plaies superficielles, bourgeonnantes, exsudatives chroniques et aiguës ainsi que des plaies superficielles à profondes, y compris : escarres, ulcères de jambe, ulcères du pied diabétique, plaies chirurgicales, brûlures du premier et deuxième degrés, sites donneurs de greffe, déchirures cutanées, ulcères fongueux.
- Prévention des escarres sur une peau intacte, notamment des escarres causées par les dispositifs médicaux, dans le cadre du protocole de prévention des escarres.

MODE D'EMPLOI :
1. Nettoyer le site d'application. S'assurer que la peau autour de la plaie est propre, sèche et exempte de pilosité excédentaire.
2. Choisir une taille de pansement appropriée. S'assurer que la compresse absorbante recouvre l'ensemble de la plaie ou de la région à protéger.
   L'échelle sur la pochette est donnée uniquement à titre indicatif.
3. Retirer la première partie du papier protecteur et appliquer le côté adhésif du pansement sur la peau.
4. Enlever le reste du papier protecteur. Lisser le pansement. Lors de l'utilisation du pansement sur une plaie, s'assurer que la compresse absorbante recouvre la plaie.
5. Lisser les bords du pansement. S'assurer de l'absence de plis susceptibles de compromettre l'étanchéité. Le pansement peut être repositionné si besoin.

Observations lors de l'utilisation sur une peau intacte :
Dans le cadre de la prévention des escarres, inspecter fréquemment la peau à la recherche de lésions causées par la pression en soulevant l'un des coins du pansement. Repositionner le pansement après l'inspection.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Usage unique.
- Il convient d'user de prudence lors de l'utilisation du pansement sous des dispositifs médicaux placés à proximité du nez et de la bouche. A de tels endroits, l'humidité peut augmenter et impacter l'adhérence, entraînant des mouvements du pansement.
- Ne pas immerger le pansement dans l'eau.
- Ne pas utiliser avec des agents oxydants tels que les solutions d'hypochlorite (comme l'Eusol) ou du peroxyde d'hydrogène car ces produits peuvent réduire la capacité d'absorption du pansement.
- Cesser l'utilisation du pansement dès l'apparition de rougeurs sur la peau ou d'une sensibilisation.
- Dans le cadre d'un programme de prophylaxie contre le développement d'une escarre, l'utilisation du pansement Allevyn Gentle Border n'exclut pas la nécessité de continuer à développer et suivre un protocole complet de prévention des escarres (par exemple retournement régulier du pansement, adéquation de la surface de contact avec la peau et des soins apportés à la peau).
- Ne pas utiliser en tant que dispositif de fixation.
- Si le pansement est utilisé sur plus d'un patient, une contamination ou une infection croisées peuvent survenir.
- Une fois ouverts, ne pas conserver les pansements inutilisés en vue d'une utilisation ultérieure.
- Lors de l'utilisation du pansement sur des plaies infectées, l'infection doit être traitée conformément aux protocoles cliniques locaux.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Modalités de prise en charge :
Allevyn Gentle Border : Plaies aiguës et chroniques dès la phase de bourgeonnement ou traitement séquentiel.
Allevyn Gentle Border Multisite : Pansement anatomique, absorption importante, adhésif, 220 cm^2, Smith, Allevyn GBM, B/10 ; modalité de prise en charge : la surface exacte du pansement doit figurer sur la boîte de pansements.
Marquage CE 0086. Classe IIb.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

CE ALLEVYN™ Gentle Border Lite
pansements hydrocellulaires siliconés extra-minces

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire « tout-en-un » adhésif avec gel siliconé, à usage unique : Sachets individuels (stérilisés par oxyde d'éthylène).
- Allevyn Gentle Border Lite : formes standard (carrées et rectangulaires).
- Allevyn Gentle Border Lite Oval : forme anatomique pour les plaies de dermatologie.
- Allevyn Gentle Border Lite Multisite : forme anatomique pour les localisations complexes.

Dimensions/forme (boîte de)	ACL 13	Tarif LPPR*	Code LPPR
Allevyn Gentle Border Lite :			
8 x 8 cm/carré (10)	3401097991634	15,05 €	1321982
10 x 10 cm/carré (10)	3401097991924	23,38 €	1356319
15 x 15 cm/carré (10)	3401097991405	50,82 €	1388153
5,5 x 12 cm/rectangulaire (10)	3401097991573	15,05 €	1321982
8 x 15 cm/rectangulaire (10)	3401097991863	27,89 €	1322326
10 x 20 cm/rectangulaire (10)	3401021339815	45,25 €	1307700
Allevyn Gentle Border Lite Oval :			
52 cm^2 (10)	3401021339754	12,11 €	1318030
156,4 cm^2 (10)	3401021339983	35,47 €	1338942
Allevyn Gentle Border Lite Multisite :			
50 cm^2 (10)	3401051101185	12,58 €	1303961

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Couche supérieure : film de polyuréthane Opsite™ semi-perméable, imperméable à l'eau et aux bactéries.
- Couche centrale : mousse de polyuréthane, pour une absorption rapide et contrôlée des exsudats.
- Couche inférieure : adhésif de silicone, pour un retrait atraumatique.

PROPRIÉTÉS :
Ces pansements facilitent la gestion dynamique de l'exsudat pour offrir un environnement humide optimal au contact de la plaie, favorisant une cicatrisation plus rapide et une réduction du risque de macération.
Ils peuvent être laissés en place jusqu'à 7 jours, suivant l'état de la plaie et de la peau périlésionnelle.
Ils peuvent être utilisés en association avec Intrasite® Gel pour des plaies nécrosées ou des escarres.

INDICATIONS :
Prise en charge des plaies aiguës et chroniques ne pouvant cicatriser que par deuxième intention, superficielles à profondes, bourgeonnantes, faiblement à modérément exsudatives, telles que déchirures cutanées, plaies chirurgicales, brûlures des 1er et 2e degrés, sites donneurs de greffe, escarres, ulcères de jambe, ulcères du pied diabétique, plaies infectées, plaies malignes, ulcères fongueux.
Ces pansements conviennent pour une utilisation sur une peau fragile.
Ils ne sont pas indiqués pour la région sacrée.

MODE D'EMPLOI :
- Nettoyer la plaie selon le protocole habituel.
- Choisir un pansement de taille adaptée.
- Préparer et nettoyer la peau périlésionnelle en enlevant tout excès d'humidité. Éliminer l'excédent de pilosité afin que le pansement soit bien en contact avec la plaie.
- Commencer par enlever le film protecteur et fixer le côté adhésif du pansement sur la peau.
- Lisser le pansement sur la plaie en retirant le reste du film protecteur et s'assurer que le pansement adhère bien tout autour de la plaie.
- Ces pansements peuvent être découpés de façon à s'adapter à des plaies sur le talon, les coudes et toute autre localisation difficile. Toujours utiliser une technique aseptique pour découper le pansement. S'assurer que toutes les zones en contact avec la mousse hydrocellulaire sont recouvertes par un film approprié en prenant soin de ne pas recouvrir complètement le pansement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Usage unique.
- Ne pas utiliser ces pansements en même temps que des agents oxydants tels que les solutions d'hypochlorite de sodium (ex : Dakin) ou du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), car ces produits peuvent détériorer le composant absorbant en polyuréthane du pansement.
- Ne plus utiliser si des rougeurs ou une sensibilisation apparaissent.
- Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Tarif LPPR :
Allevyn Gentle Border Lite : La prise en charge est assurée pour les plaies aiguës et chroniques faiblement exsudatives dès la phase de bourgeonnement.
Allevyn Gentle Border Lite Multisite pansement anatomique absorption moyenne adhésif, 47 cm², Smith, Allevyn GBLM, boîte de 10 ; *modalités de prise en charge :* La surface exacte du pansement doit figurer sur la boîte de pansements. Référence prise en charge : 66801041 (8 cm x 8,4 cm).
Marquage CE-0086. Classe II b.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

CE ALLEVYN™ Life
CE ALLEVYN™ Life Sacrum
CE ALLEVYN™ Life Heel
pansements hydrocellulaires siliconés

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements stériles hydrocellulaires composites avec adhésif de gel siliconé à usage unique : Sachets individuels (stérilisés par oxyde d'éthylène).

Dimensions (boîte de)	ACL 13	Tarif LPPR*	Code LPPR
Allevyn Life			
10,7 x 10,7 cm (16)	3401051654155	34,45 €	1312760
15,4 x 15,4 cm (16)	3401051653905	66,68 €	1389112
21 x 21 cm (10)	3401051653844	69,91 €	1359097
Allevyn Life Sacrum			
235 cm² (10)	3401020656760	61,15 €	1378255
386 cm² (10)	3401020656531	98,43 €	1344546
Allevyn Life Heel			
545 cm² (10)	3401040910576	138,94 €	1320505

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Les pansements Allevyn Life, Allevyn Life Sacrum et Allevyn Life Heel facilitent la gestion dynamique de l'exsudat pour offrir un environnement humide optimal au contact de la plaie, favorisant la cicatrisation et pouvant aider à réduire le risque de macération.
Allevyn Life est composé de 5 couches :
- Couche supérieure : film de polyuréthane Opsite™ semi-perméable, imperméable à l'eau et aux bactéries.
- Partie absorbante composée de deux couches :
  - maillage central composé d'un matériau super absorbant ;
  - couche de mousse de polyuréthane absorbante.
- Couche de masquage en polyester positionnée au centre : permet de masquer l'exsudat et de protéger contre les chocs.
- Couche inférieure : adhésif de silicone, pour un retrait atraumatique.

Les pansements peuvent rester en place sans nécessiter de fixation secondaire ; ils sont faciles à appliquer et à enlever.
Ils peuvent s'utiliser dans les protocoles de soulagement des points de pression en association avec d'autres supports de décharge.

INDICATIONS :
Prise en charge des plaies exsudatives aiguës et chroniques ne pouvant cicatriser que par deuxième intention, superficielles à profondes, bourgeonnantes telles que : déchirures cutanées, plaies chirurgicales, brûlures du premier et deuxième degré, sites donneurs de greffe, escarres, ulcères de jambe, ulcères du pied diabétique, ulcères fongueux, déchirures cutanées.

MODE D'EMPLOI :
- Nettoyer la plaie selon les procédures habituelles.
- Choisir un pansement de taille adaptée.
- Enlever l'un des films protecteurs et fixer le côté adhésif du pansement sur la peau.
- Retirer le reste du film protecteur et lisser le pansement sans l'étirer.

La gamme Allevyn Life peut être utilisée sur des plaies de localisation difficile, telles que les talons et les coudes. Il faut s'assurer que le pansement ne présente aucun pli ou étirement.
Les pansements peuvent être laissés en place jusqu'à 7 jours, à l'exception de la zone du sacrum où ils peuvent être laissés en place jusqu'à 5 jours, selon l'état de la plaie et de la peau périlésionnelle, ou jusqu'à saturation (jusqu'à ce que l'exsudat soit visible au-delà de 50 % de la couche de masquage).
La gamme Allevyn Life convient pour une utilisation sur une peau fragile.
Peut être utilisée en association avec Intrasite™ Gel pour des plaies nécrosées ou des escarres, dans un but de détersion.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser si le sachet individuel protecteur est ouvert ou endommagé (perte de la garantie de stérilité).
- Ne pas utiliser en association avec des agents oxydants comme les solutions d'hypochlorite (ex : Dakin) ou du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) car ces produits peuvent détériorer le composant absorbant en polyuréthane du pansement.
- Ne plus utiliser si des rougeurs ou une sensibilisation apparaissent.
- Ne pas découper le pansement car les composants internes du pansement peuvent contaminer la plaie, entraînant ainsi un retard de cicatrisation. Les propriétés antibactériennes du pansement seront également compromises, ce qui peut conduire à une infection.
- Les pansements ne doivent pas être utilisés seuls pour soulager des points de pression, mais doivent toujours être utilisés en association avec d'autres supports de décharge de pression adaptés.
- Les pansements sont des produits à usage unique. L'utilisation chez plus d'un patient peut entraîner une contamination croisée ou une infection. L'ouverture du sachet du pansement altère la barrière stérile ; par conséquent, tout pansement non utilisé ne doit pas être conservé pour une application ultérieure.

Tarif LPPR :
Allevyn Life :
Prise en charge des pansements hydrocellulaires pour les plaies aiguës sans distinction de phase, plaies chroniques en phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.
Allevyn Life Sacrum :
- Pansement anatomique absorption importante, adhésif, 234 cm², Smith, Allevyn Life Sacrum, B/10. Référence prise en charge : 66801306 (17,2 cm x 17,5 cm).
- Pansement anatomique absorption importante, 385 cm², Smith, Allevyn Life Sacrum, B/10.
Référence prise en charge : 66801307 (21,6 cm x 23 cm).
Modalités de prise en charge : la surface exacte du pansement doit figurer sur la boîte de pansements.
Allevyn Life Heel :
Pansement anatomique absorption importante, adhésif, 545 cm², Smith, Allevyn Life Heel, B/10.
Référence prise en charge : 66801305 (25 cm x 25,2 cm).
Modalités de prise en charge : la surface exacte du pansement doit figurer sur la boîte de pansements.
Marquage CE 0086. Classe IIb.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

ALODONT CARE® gamme

ALODONT CARE® Fraîcheur

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution pour bain de bouche : Flacon de 500 ml (ACL 3401360289208).

COMPOSITION :
Aqua, glycerin, sorbitol, limonene, sodium benzoate, cetylpyridinium chloride, sodium fluoride, polysorbate 20, aroma, Aloe barbadensis leaf juice, sodium saccharin, citric acid, potassium sorbate, CI 42090, CI 19140.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Rafraîchit l'haleine, prolonge l'efficacité du brossage, renforce et protège l'éclat des dents.

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser 2 fois par jour après le brossage. Verser 20 ml (équivalent d'un bouchon doseur) dans un verre, se rincer la bouche pendant 30 secondes, puis recracher. Ne pas rincer à l'eau après.

INDICATIONS :
Ne convient pas aux enfants de moins de 7 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas ingérer. Contient du fluorure de sodium.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Se conserve 12 mois après ouverture.

ALODONT CARE® Protection gencives

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution pour bain de bouche : Flacon de 500 ml (ACL 3401360289215).

COMPOSITION :
Aqua, glycerin, sorbitol, cetylpyridinium chloride, sodium fluoride, sodium benzoate, polysorbate 20, aroma, Aloe barbadensis leaf juice, sodium saccharin, citric acid, limonene, potassium sorbate, CI 17200.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Contribue à prévenir l'hypersensibilité des dents et des gencives et aide à renforcer les gencives.

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser 2 fois par jour après le brossage. Verser 20 ml (équivalent d'un bouchon doseur) dans un verre, se rincer la bouche pendant 30 secondes, puis recracher. Ne pas rincer à l'eau après.

INDICATIONS :
Ne convient pas aux enfants de moins de 7 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas ingérer. Contient du fluorure de sodium.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Se conserve 12 mois après ouverture.

Laboratoires TONIPHARM
3, rue des Quatre-Cheminées
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32
Pharmacovigilance : Tél : 01 47 61 56 81

ALPHA KM® gamme

ALPHA KM® Crème et Émulsion de jour

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème de jour : Flacon-pompe de 30 ml (EAN 3571940000346).
Émulsion de jour : Tube de 40 ml (EAN 3571940000315).

COMPOSITION :
AHA, biocéramides VI, lactate d'ammonium.

PROPRIÉTÉS :
Lissent, restructurent et régénèrent la peau. Texture confort pour les peaux normales à sèches. Contient des micro-éponges matifiantes pour les peaux grasses.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

ALPHA KM® Crème de nuit

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Pot de 50 ml (EAN 3571940000322).

COMPOSITION :
Biocéramides VI ; AHA ; lactate d'ammonium.

PROPRIÉTÉS : Permet à la peau de se régénérer, de se réparer pendant la nuit et de retrouver son équilibre après le stress et les agressions de la journée.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage.

ALPHA KM® Soin raffermissant corps

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 200 ml (ACL 483 118.1).

COMPOSITION :
AHA, biocéramides III, lactate d'ammonium.

PROPRIÉTÉS : Hydrate, régénère, lutte contre le relâchement cutané. Conseillé pour les zones fragilisées par le vieillissement cutané : cou, décolleté, ventre, parties internes des bras et des cuisses.

ALPHA KM® Gel-crème jour

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel-crème jour : Flacon-pompe de 30 ml (EAN 3571940000339).

ALPHA KM ® Contour des yeux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel/crème : Flacon-pompe de 15 ml (ACL 483 124.1).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

ALPHA LARM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 60 (ACL 3401544321625).

COMPOSITION : Huile de bourrache 213 mg (oméga 6), huile de poisson 120 mg (oméga 3), acide alphalipoïque, acide ascorbique (vitamine C), sulfate de zinc (zinc), vitamine B3, vitamine E naturelle. *Tunique :* gélatine de poisson à écailles.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour en cure renouvelable.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

ALPHARÉGUL ® FEMME

PRÉSENTATION : Étui de 30 capsules Jour et 30 gélules Nuit (ACL 3401547012483).

COMPOSITION :
Capsule Jour : Huile de pépins de courge, extrait de racines d'ortie, huile de graines de bourrache, lécithine de soja (émulsifiant), cire d'abeille (épaississant), oxyde de zinc, vit E, vit B6, *enveloppe de la capsule :* gélatine de poisson, glycérol, caramel aux sulfites d'ammonium (colorant).
Gélule Nuit : L-cystine, L-méthionine, L-arginine HCl, gluconate de fer, extrait de *Camellia sinensis* (thé vert), levure séléniée, vit B9, vit E, vit B3, stéarate de magnésium (antiagglomérant), vit B8, vit A, gluconate de cuivre, vit B5, vit B2, *enveloppe de la gélule :* gélatine de poisson, dioxyde de titane, oxyde de fer (colorants).

Analyse nutritionnelle moyenne		p 1 caps et 1 gél/jour	% VNR*
Huile de pépins de courge	mg	200	
Extrait de racines d'ortie	mg	200	
Huile de graines de bourrache	mg	150	
Vitamine A	µg ER	800	100
Vitamine B2	mg	0,8	57
Vitamine B3 (niacine)	mg	9	56
Vitamine B5 (ac pantothénique)	mg	3	50
Vitamine B6	mg	1	71
Vitamine B8 (biotine)	µg	75	150
Vitamine B9 (ac folique)	µg	100	50
Vitamine E	mg α-ET	10	82
Zinc	mg	7,5	75
Fer	mg	7	50
Cuivre	µg	1000	100
Sélénium	µg	25	45

* VNR : Valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS : Apport de vitamines et minéraux qui contribuent au maintien d'une chevelure normale (vitamine B8, zinc, cuivre, sélénium).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule le matin et 1 gélule le soir.
La première année, une cure de 6 mois consécutifs est conseillée, suivie de 2 fois 3 mois les années suivantes. Pour des résultats optimisés, il est conseillé d'associer Alpharégul Lotion Femme (ACL 9723579) et Alpharégul Shampooing Antichute de Cheveux (ACL 8175992).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé chez la femme enceinte et chez l'enfant.
Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Demander l'avis d'un professionnel de santé.
A utiliser dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

Laboratoires ARLOR NATURAL SCIENTIFIC
22, allée du Château-Blanc, CS 40220
59445 Wasquehal cedex
Tél : 03 20 68 30 68
Site web : www.laboratoires-ans.fr
Commerciale :
Nathalie Milville : Tél : 03 20 68 37 99
E-mail : nathalie.milville@labo-ans.com

ALPHARÉGUL ® HOMME

PRÉSENTATION : Étui de 60 capsules molles (ACL 3401551251892).

COMPOSITION :
Huile de pépins de courge, extrait de racines d'ortie, huile de graines de bourrache, lécithine de soja (émulsifiant), cire d'abeille (épaississant), oxyde de zinc, vit E, vit B6, *enveloppe de la capsule :* gélatine de poisson, glycérol, caramel aux sulfites d'ammonium (colorant).

Analyse nutritionnelle moyenne		p 2 caps/jour	% VNR*
Huile de pépins de courge	mg	400	
Extrait de racines d'ortie	mg	400	
Huile de graines de bourrache	mg	300	
Vitamine E	mg	10	83
Vitamine B6	mg	2	143
Zinc	mg	15	150

* VNR : Valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS : Apport de vitamines et minéraux qui contribuent au maintien d'une chevelure normale (vitamine B6, zinc).

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules par jour : une le matin et une le soir, au cours des repas.
La première année, une cure de 6 mois consécutifs est conseillée, suivie de 2 fois 3 mois les années suivantes. Convient également aux femmes atteintes d'alopécie de type androgénique. Pour des résultats optimisés, il est conseillé de l'associer avec Alpharégul Lotion Homme (ACL 9723585) et Alpharégul Shampooing Antichute de Cheveux (ACL 8175992).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Demander l'avis d'un professionnel de santé.
A utiliser dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

Laboratoires ARLOR NATURAL SCIENTIFIC
22, allée du Château-Blanc, CS 40220
59445 Wasquehal cedex
Tél : 03 20 68 30 68
Site web : www.laboratoires-ans.fr
Commerciale :
Nathalie Milville : Tél : 03 20 68 37 99
E-mail : nathalie.milville@labo-ans.com

ALTHÉRA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales : Boîte de 450 g, avec mesurette de 4,4 g (EAN 7613034919663).

COMPOSITION :

Informations nutritionnelles		p 100 ml à 13,2 %
Valeur énergétique	kJ	280
	kcal	67
Lipides (46 % AET)	g	3,4
- dont acides gras saturés	g	1,3
Glucides (44 % AET)	g	7,5
- dont sucres	g	4,0
- dont lactose	g	3,8
Fibres alimentaires (0 % AET)	g	0
Protéines (10 % AET)	g	1,7
Sel (= Na (g) x 2,5)	g	0,046
Minéraux :		
- Sodium (Na)	mg	18
- Chlorures	mg	40
- Potassium	mg	70
- Calcium	mg	40
- Phosphore	mg	22
- Magnésium	mg	5,5
- Fer	mg	0,73
- Zinc	mg	0,66
- Cuivre	mg	0,054
- Iode	µg	10
- Sélénium	µg	2,0
- Manganèse	mg	0,005
- Chrome	µg	< 1,3
- Molybdène	µg	< 1,3
- Fluor	mg	< 0,008
Vitamines :		
- A	µg	79
- D	µg	1,0
- K	µg	7,3
- C	mg	8,3
- B1	mg	0,05
- B2	mg	0,18
- B6	mg	0,05
- Niacine	mg	0,86
	mg NE	1,5
- Acide folique	µg	7,4
- B12	µg	0,20
- Acide pantothénique	mg	0,42
- Biotine	µg	1,6
- E	mg α-TE	1,5
Acide α-linolénique	g	0,05
Acide docosahexaénoïque (DHA)	mg	7,4
Acide linoléique	g	0,50
Acide arachidonique (ARA)	mg	7,4
Choline	mg	6,6
Maltodextrine	g	3,5
Taurine	mg	5,3
Inositol	mg	4,6
L-carnitine	mg	1,1

Osmolarité : 252 mOsm/l.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Althéra est une préparation nutritive complète à base d'un hydrolysat poussé de protéines de lactosérum, indiqué pour les besoins nutritionnels en cas d'allergie aux protéines de lait de vache des nourrissons et enfants en bas âge, dès la naissance.
A utiliser sous contrôle médical.

MODE D'EMPLOI :
- La reconstitution se fait à l'aide de la mesurette fournie dans la boîte et selon le tableau de dosage.
- Préparer un seul biberon à la fois et le donner immédiatement. Jeter le reste du biberon non consommé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
- Conserver la boîte bien fermée à température ambiante et à l'abri de la lumière.
- Une fois la boîte ouverte, à utiliser dans les 3 semaines.

Tarif LPPR : 14,69 € TTC (code LPPR 1115219).
Prix limite de vente au public : 23,19 € TTC.
La prise en charge est assurée en cas d'allergie avérée aux protéines du lait de vache, dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

ALVITYL ® Petit Boost

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable (goût fraise) : Flacons de 10 ml, boîte de 8 (ACL 3401540642670).

COMPOSITION :

Ingrédients	p 10 ml	% VNR*
Gelée royale	300 mg	-
Vitamine A	400 µg	50 %
Vitamine B1	0,7 mg	64 %
Vitamine B2	0,8 mg	57 %
Vitamine B3 (PP)	9 mg	56 %
Vitamine B5	3 mg	50 %
Vitamine B6	1 mg	71 %
Vitamine C	30 mg	38 %
Vitamine D	5 µg	100 %
Fer	7 mg	50 %
Zinc	4,5 mg	45 %

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Alvityl Petit Boost se présente sous la forme de 8 flacons de 10 ml chacun. Sa formule associe de la gelée royale avec 10 vitamines et minéraux complémentaires pour apporter du tonus et de l'énergie, grâce aux vitamines B2, B3, B5, C et au fer qui contribuent à réduire la fatigue. Cette formule participe à la croissance osseuse grâce à la vitamine D.

CONSEILS D'UTILISATION : Enfant à partir de 3 ans, adolescent, adulte : un flacon de 10 ml par jour.

MODE D'EMPLOI :
1. Visser le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre à fond, jusqu'à ne plus pouvoir visser. Les vitamines et les minéraux sont alors libérés dans la phase liquide.
2. Agiter énergiquement le flacon pour homogénéiser le mélange.
3. Dévisser le bouchon. Le produit est prêt à être consommé.

Prise flash de 8 jours. A renouveler si nécessaire. A prendre en toute saison.

CONTRE-INDICATIONS : Déconseillé aux personnes allergiques aux produits de la ruche.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne peut remplacer une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver dans un endroit sec, à l'abri de la lumière, et à une température inférieure à 25 °C.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.alvityl.fr

ALVITYL ® Vitalité

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable (arôme prune) : Flacon pressurisé de 150 ml, avec embout (ACL 627 544.2).
Comprimé à avaler enrobé (arôme chocolat) : Boîte de 40 (ACL 455 534.4) ou boîte de 90 (ACL 412 413.0).
Comprimé à croquer non enrobé (goût fruits rouges) : Boîte de 40 (ACL 958 436.2).

COMPOSITION :
Solution buvable :

Analyse moyenne		p 5 ml	
		Quantité	% VNR*
Vitamine A	µg	400	50
Vitamine B1	mg	0,55	50
Vitamine B2	mg	0,7	50
Vitamine B3 (PP)	mg	8	50
Vitamine B5	mg	3	50
Vitamine B6	mg	0,7	50
Vitamine B8	mg	0,025	50
Vitamine B9	µg	100	50
Vitamine C	mg	40	50
Vitamine D3	µg	2,5	50
Vitamine E	mg	6	50

* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

Comprimé à avaler :

Analyse moyenne		p comprimé	
		Quantité	% VNR*
Vitamine A	µg	800	100
Vitamine B1	mg	1,1	100
Vitamine B2	mg	1,4	100
Vitamine B3 (PP)	mg	16	100
Vitamine B5	mg	6	100
Vitamine B6	mg	1,4	100
Vitamine B8	mg	0,05	100
Vitamine B9	µg	200	100
Vitamine B12	µg	2,5	100
Vitamine C	mg	80	100
Vitamine D3	µg	5	100
Vitamine E	mg	12	100
Zinc	mg	10	100
Fer	mg	14	100
Magnésium	mg	57	15
Cuivre	mg	1	100
Manganèse	mg	2	100
Molybdène	µg	50	100
Sélénium	µg	50	90
Chrome	µg	20	50

* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

Comprimé à croquer :

Analyse moyenne	p ½ comprimé		p 1 comprimé	
	Quantité	% VNR*	Quantité	% VNR*
Vitamine A	400 µg	50	800 µg	100
Vitamine B1	0,55 mg	50	1,1 mg	100
Vitamine B2	0,7 mg	50	1,4 mg	100
Vitamine B3	8 mg	50	16 mg	100
Vitamine B5	3 mg	50	6 mg	100
Vitamine B6	0,7 mg	50	1,4 mg	100
Vitamine B8	25 µg	50	50 µg	100
Vitamine B9	100 µg	50	200 µg	100
Vitamine B12	1,25 µg	50	2,5 µg	100
Vitamine C	40 mg	50	80 mg	100
Vitamine D3	2,5 µg	50	5 µg	100
Vitamine E	6 mg	50	12 mg	100
Zinc	1,5 mg	15	3 mg	30
Fer	2,1 mg	15	4,2 mg	30
Cuivre	0,15 mg	15	0,3 mg	30
Manganèse	0,3 mg	15	0,6 mg	30
Sélénium	8,25 µg	15	16,5 µg	30
Calcium	60 mg	7,5	120 mg	15
Iode	11,25 µg	7,5	22,5 µg	15
Magnésium	28,12 mg	7,5	56,25 mg	15

* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Alvityl Vitalité se présente sous différentes galéniques : solution buvable, comprimés à avaler ou à croquer. Des formules riches en vitamines (avec des minéraux et oligoéléments pour les formes comprimés) adaptées aux enfants en pleine croissance et aux adultes actifs pour les aider à répondre aux besoins en vitamines et minéraux nécessaires à leurs organismes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Solution buvable :
- Enfant de 3 à 6 ans : 1 cuillère à café (5 ml) par jour.
- Adulte, adolescent et enfant âgé de plus de 6 ans : 2 cuillères à café par jour.

Comprimé à avaler :
- 1 comprimé par jour, à avaler avec un verre d'eau.

Comprimé à croquer :
- Enfant de 4 à 6 ans : ½ comprimé à croquer par jour.
- Enfant de plus de 6 ans, adolescent et adulte : 1 comprimé à croquer par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne peut remplacer une alimentation équilibrée et un mode de vie sain. Une consommation excessive de la solution buvable peut avoir un effet laxatif. Alvityl Vitalité comprimé à avaler contient du lactose, ne convient pas aux intolérants au lactose.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.alvityl.fr

AMOENA®
prothèses mammaires externes, soutiens-gorge post-chirurgie du sein et de compression

PRÉSENTATION :
Les prothèses mammaires externes sont indiquées :
- après une mastectomie totale ou partielle,
- en cas d'asymétrie congénitale ou acquise,
- en cas d'hypoplasie majeure ou d'aplasie.

On distingue trois catégories de prothèses mammaires externes :
- les prothèses mammaires externes transitoires,
- les prothèses mammaires en silicone, modèles standards,
- les prothèses mammaires en silicone, modèles techniques.

PROPRIÉTÉS :
Les prothèses mammaires externes transitoires Amoena Priform sont constituées d'une enveloppe rembourrée de fibre, lavable et conforme à la norme NF EN ISO10993-5 pour non-cytotoxicité. Elles doivent être portées dès les premiers jours et pendant les deux premiers mois suivant l'opération.
Les prothèses mammaires en silicone, modèles standards, Amoena Essential sont composées de silicone de mono-densité, allégé ou non.
Les prothèses mammaires en silicone, modèles techniques, Amoena Natura, Amoena Energy, Amoena Balance, Amoena Contact présentent des spécificités techniques multi-densités (densités diverses de silicones allégées ou non, type de surfaçage interne, qualité d'adhérence...).

INDICATIONS :
Le rôle d'une prothèse mammaire externe en silicone est double :
- sur le plan physique, elle restaure l'équilibre statique et la symétrie du corps, ramène un équilibre pour la statique. La compensation du poids permet d'éviter d'éventuels problèmes de posture à la patiente (rachis, épaule tombante...) ;
- sur le plan psychologique, elle permet à la patiente de retrouver son schéma et son image corporels et participe à la restauration de la confiance en soi. C'est un aspect important de la guérison de la femme.

Pour la période de cicatrisation, une prothèse textile transitoire est prescrite, Amoena Priform. La fibre de remplissage peut être ajoutée ou enlevée pour ajuster le volume à la taille désirée.
Amoena Priform Standard, face avant avec coutures et *Amoena Priform Premium*, face avant sans coutures :
- Si aucun symptôme n'est précisé, la patiente se voit délivrer une prothèse standard monocouche, Amoena Essential. Elle peut être portée au plus tôt deux mois après l'opération et apporte équilibre et sécurité.
- Si l'un des symptômes est précisé, la patiente se voit délivrer une prothèse technique selon l'antériorité de l'opération :
  - Au plus tôt deux mois après l'opération, elle pourra opter selon sa pathologie et ses besoins, pour une prothèse non adhérente, Amoena Natura, Amoena Energy ou Amoena Balance, dotée de la technologie de thermorégulation Comfort+.
    Amoena Natura : naturel et mouvement, avec thermorégulation Comfort+, conçu pour une sensation et un rendu très naturel.
    Amoena Energy : régulation de température Comfort+ renforcée et système de ventilation unique.
    Amoena Balance : prothèse pour chirurgie partielle, permettant de restituer la masse volumique et/ou la forme d'un sein, avec thermorégulation Comfort+.
  - Au plus tôt 14 mois après l'opération, il devient possible de porter une prothèse auto-adhérente Amoena Contact ou Amoena Balance Contact. Ces concepts sont dotés de la technologie de thermorégulation Comfort+. Le poids de la prothèse reposant sur le buste, la prothèse adhérente réduit considérablement le poids supporté par l'épaule. Le pouvoir d'adhérence variant d'une femme à l'autre, ces prothèses bénéficient d'un droit d'échange dans un délai de trois mois, en cas de non satisfaction, contre un autre concept technique de la gamme Amoena.
    Amoena Contact : elle fait partie de la patiente en adhérant directement sur la peau, avec thermorégulation Comfort+.
    Amoena Balance Contact : prothèse adhérente pour chirurgie partielle, permettant de restituer la masse volumique et/ou la forme d'un sein, avec thermorégulation Comfort+.

La prise en charge d'une prothèse mammaire externe n'intervient que dans le cadre d'une vente réalisée après un essayage sur site en présence physique d'un professionnel formé et de la patiente, que ce soit pour une première délivrance ou pour tout renouvellement. Ce professionnel adapte la délivrance de la prothèse mammaire externe en fonction des renseignements de la prescription du médecin et suit également la bonne adéquation du dispositif médical dans le temps. Il ne peut y avoir de prise en charge de prothèses mammaires achetées sur des sites commerciaux de vente de biens ou de services sur Internet. Amoena propose également des foulards et turbans pour les alopécies temporaires, des soutiens-gorge, des maillots de bain et des vêtements conçus spécifiquement pour la femme opérée du sein.
Conformément à la législation, depuis le 1er mai 2016, la prise en charge de la prothèse se fait en fonction de l'existence ou non de pathologies courantes dans le cancer du sein, précisées par le médecin sur un formulaire de prescription spécifique.

Tarif LPPR :
Prothèse transitoire textile :
Tarif LPPR et prix public : 25,00 € (code LPPR 2433565). Pas de reste à charge.
Prothèse transitoire en silicone :
Si non existence d'un symptôme :
Tarif LPPR et prix public : 180,00 € (code LPPR 2445350). Pas de reste à charge.
Si existence d'au moins un symptôme :
Tarif LPPR et prix public : 240,00 € (code LPPR 2445350). Pas de reste à charge.
Nouveau : la patiente peut choisir une prothèse technique même si pas de pathologie spécifique :
Tarif LPPR : 180,00 € (code LPPR 2445350). Pas de reste à charge.
Prix public : 240,00 €. Reste à charge 60,00 € (pris en charge par mutuelles selon contrat).

Dépositaires dans toute la France.

AMOENA FRANCE SAS
9, rue du Château-d'Eau. 69410 Champagne-au-Mont d'Or
Tél : 04 72 17 08 69. Fax : 04 78 35 69 72
Site web : http://www.amoena.fr

ANACAPS® gamme
compléments alimentaires

ANACAPS® PROGRESSIV situations durables

PRÉSENTATION : 30 gélules (ACL 3401560092042).

COMPOSITION : *Agent de charge :* cellulose microcristalline. *Épaississant :* hydroxypropylméthylcellulose. Acide L-ascorbique, sulfate ferreux, acétate de D,l-alpha tocophérol, sulfate de zinc monohydraté, nicotinamide, D-pantothénate de calcium. *Antiagglomérant :* stéarate de magnésium, dioxyde de silicium. Chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, molybdate de sodium. *Colorants :* dioxyde de titane, jaune orange S*, acide folique, sélénite de sodium, biotine.
* Peut avoir des effets indésirables sur l'activité et l'attention chez les enfants.
Composition pour 1 gélule de 327 mg : vitamine C 45 mg (56,25 % VNR**), niacine (vitamine PP) 16 mg NE (100 % VNR**), fer 14 mg (100 % VNR**), vitamine E 10 mg-ET (83,3 % VNR**), zinc 7 mg (70 % VNR**), vitamine B6 1,3 mg (92,8 % VNR**), vitamine B5 1,25 mg (20 % VNR**), vitamine B2 0,78 mg (50 % VNR**), vitamine B9 240 µg (120 % VNR**), molybdène 45 µg (90 % VNR**), sélénium 34 µg (61,8 % VNR**), biotine (vitamine B8) 30 µg (60 % VNR**).
** Valeur Nutritionnelle de Référence.

PROPRIÉTÉS : Préserve le capital capillaire.

MODE D'EMPLOI : Avaler une gélule le matin avec un grand verre d'eau. Cure de 3 mois conseillée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Réservé à l'adulte. Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

ANACAPS® REACTIV situations passagères

PRÉSENTATION : 30 capsules (ACL 3401560092059).

COMPOSITION : Vitamines PP, E, B6, B8, acides aminés soufrés (cystine et méthionine), fer.

PROPRIÉTÉS : Contient de la vitamine B8 qui contribue au maintien d'un cheveu normal.

ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire pour les cheveux et les ongles.

MODE D'EMPLOI : Avaler une capsule le matin avec un grand verre d'eau. Cure de 3 mois conseillée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Réservé à l'adulte. Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

Laboratoires Dermatologiques DUCRAY
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Tél : 05 63 58 88 00. Fax : 05 63 58 86 66

ANAPHASE+
Voir :
DUCRAY

ANASTASE® comprimé

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401574750020).

COMPOSITION :
Extraits secs de haricot vert (Phaseolus vulgaris), de cyprès, d'hamamélis, de cresson, de citron et d'ananas.
Excipients : trisilicate de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique, silice, stéarate de magnésium végétal.

PROPRIÉTÉS : Anastase est une association d'extraits végétaux, choisis pour gérer les flux de circulation de l'organisme, notamment les jambes lourdes.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé 2 à 3 fois par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

ANDROLISTICA
pour l'homme de 50 ans et plus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules (gélatine de **poissons**) : Boîtes de 40 et de 90.

COMPOSITION : Huiles de pépins de courge et de noyaux de palme non hydrogénée (à 44 % d'acide laurique), concentré d'oignon, huile de **poissons** sauvages (oméga 3 à 18 % d'EPA et 12 % de DHA), huile de bourrache (à 20 % d'acide gamma-linolénique), extrait de yam, laitue marine ; épaississant : cire d'abeille ; carotènes et vitamine E d'origine naturelle.

PROPRIÉTÉS : Le pépin de courge aide au maintien normal de la prostate et du système urinaire. Source d'omégas 3 (EPA et DHA) qui contribuent à une activité cardiaque normale. Riche en vitamine E. Contient des antioxydants d'origine végétale.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 3 capsules par jour au cours d'un repas, 3 semaines par mois.

Prix conseillé :
16,90 € (40 capsules ; ACL 3401576723527).
34,25 € (90 capsules ; ACL 3401576734004).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

ANGIODROP®
extraits naturels de mauve et de camomille

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique lubrifiante : Flacon de 15 ml (ACL 3401098437117).

COMPOSITION : Extraits fluides de Malva sylvestris et de Matricaria chamomilla, EDTA disodique, microglycine, solution isotonique tamponnée pH 7,2 qs 100 ml.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Rougeur et fatigue oculaires, port prolongé de lentilles de contact, insuffisance de sécrétion de larmes, sensation de corps étranger.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 3 gouttes plusieurs fois par jour dans chaque œil.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

ANTI-OXYDANT 200®
ANTI-OXYDANT F4®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Anti-Oxydant 200 :
Capsule en gélatine d'origine marine : Boîte de 60 (ACL 3401576418546).
Anti-Oxydant F4 :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401576418607).

COMPOSITION :
Anti-Oxydant 200 :
Pour 1 capsule : Vitamine C (180 mg), vitamine E naturelle (γ tocophérol 100 mg + α tocophérol 30 mg), β-carotène (4,8 mg), lycopène (3 mg), lutéine (3 mg), sélénium (50 µg).
Anti-Oxydant F4 :
Pour 1 comprimé : Extrait de citrus (60 mg), extrait de goji (40 mg), extrait de grenade (40 mg), extrait de raisin (40 mg), extrait de thé vert (40 mg), quercétine (30 mg), extrait de baies de myrtilles (20 mg).

PROPRIÉTÉS : Les apports en vitamines C, E, caroténoïdes et sélénium d'Anti-Oxydant 200 ainsi que l'ensemble des flavonoïdes d'Anti-Oxydant F4 constituent une large protection contre les nombreuses formes de molécules radicalaires qui affectent l'intégrité des cellules et participent au vieillissement général de l'organisme.

ALLÉGATIONS : Contribution à la prévention du vieillissement lié au stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
Anti-Oxydant 200 : 1 capsule par jour.
Anti-Oxydant F4 : 1 comprimé par jour.
Il est souhaitable d'associer Anti-Oxydant 200 à Anti-Oxydant F4 à raison de 1 capsule ou 1 comprimé chaque jour ou en alternance un jour sur deux. Cette association offre la plus large couverture antiradicalaire.

Prix conseillé : 24,00 € (60 capsules) ; 24,00 € (60 cp).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

ANXIOZEN®
stabilité émotionnelle

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution hydroalcoolique SIPF® : Flacon de 200 ml (ACL 3401560207903).

COMPOSITION : SIPF mélisse « Bio », SIPF passiflore « Bio », SIPF aubépine « Bio » qsp. Titre alcoolique : 30 %.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Contient une solution brevetée de SIPF mélisse, passiflore et aubépine conservant la totalité des constituants de la plante fraîche. Ces trois plantes agissent en synergie phyto-thérapeutique contre l'anxiété.
SIPF mélisse favorise la relaxation et maintient une humeur positive, SIPF passiflore favorise un sommeil réparateur, SIPF aubépine contribue à réduire l'irritabilité et les tensions nerveuses.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien secouer le flacon afin d'homogénéiser la solution avant prélèvement.
1 bouchon doseur de 10 ml dans un peu d'eau, matin et soir, puis 5 ml en entretien.
Peut être associé à la gamme D-Stress®.

Prix conseillé : 20,00 € (flacon 200 ml).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

APHLOÏNE P®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 200 ml (ACL 995 455.7).

COMPOSITION :
Ingrédients : Eau purifiée, saccharose ; épaississant : glycérol ; alcool, teinture d'hamamélis, teinture de viorne obier, extrait sec de marron d'Inde (support : malto-dextrine), extrait sec de petit houx (support : malto-dextrine), arôme cacao.
Alcool : 20 % v/v.

Ingrédients	Apport journalier pour 6 c à c
Extrait sec de marron d'Inde	180 mg
Teinture d'hamamélis	632,25 mg
Teinture de viorne obier	505,80 mg
Extrait sec de petit houx	100 mg

ALLÉGATIONS : Confort circulatoire.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 cuillères à café, 3 fois par jour.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ce produit est destiné aux adultes et adolescents.
la consommation d'Aphloïne P ne doit pas se substituer à un régime alimentaire varié et à un mode de vie sain.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

APISERUM® FORT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Ampoules de 5 ml, coffret de 24 (ACL 619 450.2).

COMPOSITION :
Gelée royale : 1000 mg par ampoule.
Miel en solution alcoolique, arôme naturel d'orange, extrait naturel de curaçao.

PROPRIÉTÉS :
La gelée royale est un produit naturel très complet.

MODE D'EMPLOI : 1 ampoule par jour.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

CE AQUACEL® Ag
pansement Hydrofiber® stérile contenant de l'argent

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement antimicrobien (souple, non tissé, stérile).
Composé de :
- fibres de carboxyméthylcellulose sodique à haut pouvoir d'absorption ;
- argent sous forme ionique.

Existe sous forme de compresse et de mèche (avec fibre de cellulose régénérée).

Dimensions	Bte de	Code ACL	Disponibilité
5 cm x 5 cm	10	3401020673620	Disponible en ville 3,90 € TTC*
10 cm x 12 cm	16	3401079875587	Disponible en ville 48,00 € TTC* Disponible à l'hôpital et en EHPAD
13,5 cm x 15 cm	16	3401043335086	Disponible en ville 80,00 € TTC* Disponible à l'hôpital et en EHPAD
15 cm x 20 cm	10	3401079875648	Disponible en ville 75,00 € TTC* Disponible à l'hôpital et en EHPAD
2,5 cm x 40 cm	16	3401048779939	Disponible en ville 40,00 € TTC* Disponible à l'hôpital et en EHPAD
4 cm x 20 cm chirurgicale	10	3401042391175	Disponible à l'hôpital
4 cm x 30 cm chirurgicale	10	3401042391007	Disponible à l'hôpital

* Prix public maximum conseillé.

PROPRIÉTÉS :
Favorise le processus de cicatrisation :
- Absorbe et retient les exsudats (plaies modérément à fortement exsudatives).
- Crée un gel doux et humide.
- Maintient un milieu humide optimal.
- Protège les tissus néoformés et la peau périlésionnelle.
- Contribue à l'élimination des tissus nécrotiques de la plaie.

Réduit les risques d'infection :
- Efficace sur un large spectre de bactéries.
- Diminue la charge bactérienne sur le lit de la plaie.
- Épouse le lit de la plaie pour une cicatrisation optimale.

INDICATIONS :
Plaies infectées ou à risque d'infection :
- Brûlures du second degré.
- Ulcères du pied diabétique, ulcères de jambe (de toute étiologie), escarres.
- Plaies chirurgicales.
- Plaies traumatiques.
- Plaies oncologiques exsudatives telles que les tumeurs à mycosis fongoïde, les carcinomes fongoïdes, les métastases cutanées, les sarcomes de Kaposi et les hémangiosarcomes.

MODE D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour le mode d'emploi complet des produits.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour les précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser le pansement Aquacel® Ag en cas de sensibilité connue au pansement ou à l'un des constituants.

Marquage CE 0086, classe III.

Laboratoires CONVATEC
Imm Le Sigma. 90, bd National
92250 La Garenne-Colombes
Tél : 01 56 47 18 00. Fax : 01 47 78 40 00
Site web : www.convatec.fr
Site web : www.hydrofiber.fr

CE AQUACEL™ EXTRA™
pansement Hydrofiber® stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement (souple, non tissé, stérile).
Composé de fibres de carboxyméthylcellulose sodique et d'un renfort de fibres de cellulose.
Cette composition confère au pansement un pouvoir d'absorption important des exsudats.
Existe sous forme de compresse et de mèche.

Dimensions (taille en cm)	Boîte de	Code ACL	Tarif LPPR*	Code LPPR
5 x 10	16	3401041258271	18,23 €	1304498
12,5 x 12,5	16	3401041258332	53,38 €	1305598
13,5 x 15	16	3401041258561	68,10 €	1327039
18 x 23	10	3401041258622	94,89 €	1304742
4 x 20 chirurgicale	10	3401041258042	Produit hospitalier	-
4 x 30 chirurgicale	10	3401041258103	29,98 €	1371388
Aquacel mèche				
2,5 x 40	16	3401047362873	35,18 €	1365488

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

PROPRIÉTÉS :
Optimise le processus de cicatrisation :
- Absorbe et retient les exsudats (plaies modérément à fortement exsudatives).
- Crée un gel doux, humide et conformable au lit de la plaie.
- Maintient un milieu humide optimal.
- Favorise la détersion autolytique.
- Limite les risques de macération.
- Protège les tissus néoformés et la peau périlésionnelle.
- Réduit la douleur au retrait.

INDICATIONS :
Indiqué pour le recouvrement des plaies chroniques et aiguës exsudatives, telles que :
- ulcères de jambe, escarres (stade II-IV) et ulcères du pied diabétique ;
- plaies chirurgicales ;
- brûlures du second degré ;
- plaies traumatiques ;
- absorption des exsudats de plaies oncologiques.

MODE D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour le mode d'emploi complet des produits.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour les précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS : Sensibilité connue au pansement ou à l'un de ses composants.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies aiguës et chroniques très exsudatives sans distinction de phase (voir tableau ci-dessus).
Marquage CE 0086, classe II b.

Laboratoires CONVATEC
Imm Le Sigma. 90, bd National
92250 La Garenne-Colombes
Tél : 01 56 47 18 00. Fax : 01 47 78 40 00
Site web : www.convatec.fr
Site web : www.hydrofiber.fr

AQUACEL® Foam

pansements hydrocellulaires adhésifs et non adhésifs stériles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire (adhésif et non adhésif, stérile).
Composé :
- d'une couche externe imperméable en film de polyuréthane ;
- d'une compresse multicouche absorbante (constituée d'une mousse de polyuréthane et, au contact du lit de la plaie, d'une couche en fibres en non-tissé de carboxyméthylcellulose issue de la technologie Hydrofiber®).

Le pansement adhésif comporte également une bordure adhésive siliconée.

Taille (en cm)	Boîte	Code ACL	Tarif LPPR*	Code LPPR
Aquacel Foam adhésif				
8 x 8	10	3401053414672	15,84 €	1351747
8 x 13	10	3401520860988	24,61 €	1365117
10 x 20	10	3401520861299	47,63 €	1320913
10 x 30	10	3401520861411	69,91 €	1359097
12,5 x 12,5	16	3401051633105	52,28 €	1337026
17,5 x 17,5	10	3401051633273	69,91 €	1359097
21 x 21	10	3401051633334	92,93 €	1358152
19,8 x 14 Talon/Multisite	10	3401051633044	64,49 €	1344575
20 x 16,9 Petit Sacrum	10	3401051632962	73,50 €	1316194
24 x 21,5 Sacrum Standard	10	3401160506833	110,83 €	1301643
Aquacel Foam non adhésif				
12,5 x 12,5	16	3401051633624	55,03 €	1370236
17,5 x 17,5	10	3401051633563	73,59 €	1364342
20 x 20	10	3401051633853	97,82 €	1328493
15 x 20	10	3401051633792	73,59 €	1364342

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

PROPRIÉTÉS :
Aquacel Foam favorise le processus de cicatrisation :
- en absorbant et en retenant les exsudats ;
- en créant un gel doux ;
- en maintenant un milieu humide favorable ;
- en aidant au retrait des tissus nécrotiques (détersion autolytique) de la plaie sans endommager les tissus néoformés.

INDICATIONS :
Le pansement Aquacel Foam peut être utilisé pour des :
- abrasions superficielles ;
- lacérations ;
- incisions superficielles ;
- ébouillantements et brûlures superficiels.

Sous surveillance médicale, Aquacel Foam peut être utilisé pour la prise en charge de plaies chroniques et aiguës telles que :
- les ulcères de jambe, les escarres (stades II à IV) et les ulcères du pied diabétique ;
- les plaies chirurgicales (ex : plaies postopératoires cicatrisant en seconde intention et sites donneurs) ;
- les brûlures du second degré ;
- les plaies traumatiques (ex : abrasions et lacérations) ;
- l'absorption des exsudats des plaies cancéreuses (ex : tumeurs à mycosis fongoïde, métastases cutanées et sarcomes de Kaposi).

MODE D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour le mode d'emploi complet des produits.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour les précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser le pansement Aquacel Foam en cas de sensibilité connue au pansement ou à l'un des constituants.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies aiguës sans distinction de phase et les plaies chroniques en phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.
Marquage CE 0086, classe IIb.

Laboratoires CONVATEC
Imm Le Sigma. 90, bd National
92250 La Garenne-Colombes
Tél : 01 56 47 18 00. Fax : 01 47 78 40 00
Site web : www.convatec.fr
Site web : www.hydrofiber.fr

AQUAREVA® gamme

AQUAREVA® Crème hydratante 24 h riche

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 212 073.1).

COMPOSITION : Complexe hydro-essentiel ; hydrocapteurs d'acide hyaluronique réticulé ; Hydrastim 4C ; acides gras essentiels 3 et 6.

PROPRIÉTÉS : Pour peaux sèches à très sèches. Contribue à nourrir la peau en profondeur pour l'aider à retrouver confort et souplesse. Texture riche.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

AQUAREVA® Crème hydratante 24 h légère

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 212 074.8).

COMPOSITION : Complexe hydro-essentiel ; Hydrastim 4C ; acide hyaluronique.

PROPRIÉTÉS : Pour peaux normales à mixtes. Contribue à hydrater la peau en profondeur pour l'aider à retrouver confort et souplesse. Texture légère.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

AQUAREVA® Soin de nuit hydratant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Pot de 50 ml (ACL 212 075.4).

COMPOSITION : Complexe hydro-essentiel ; hydrocapteurs d'acide hyaluronique et agents protecteurs ; acides gras essentiels 3 et 6.

PROPRIÉTÉS : Soin de nuit à la texture onctueuse, destiné à régénérer et ressourcer la peau en profondeur.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage.

AQUAREVA® Masque hydratation express

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 212 295.4).

COMPOSITION : Hydrocapteurs d'acide hyaluronique ; zéméa + glycérine ; hydraporine.

PROPRIÉTÉS : Masque hydratant « boosteur » d'hydratation. Apaise les sensations de tiraillement. Aide la peau à retrouver un confort durable.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par semaine, laisser poser 5 à 10 minutes, puis retirer le surplus.

AQUAREVA® Lait corporel hydratant 24 h

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon-pompe de 400 ml (ACL 514 784.8).

AQUAREVA® Eau micellaire hydratante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire : Flacons de 250 ml (ACL 3401360084216) et de 500 ml (ACL 3401360084209).

COMPOSITION : Micelles ; perles d'eau des glaciers.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer à l'aide d'un coton sur l'ensemble du visage.

AQUAREVA® Huile nutritive sous la douche

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Huile : Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3571940000216).

AQUAREVA® Crème mains réparatrice 24 h

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 212 296.0).

AQUAREVA® Stick lèvres

PRÉSENTATION : Stick de 4 g (ACL 537 043.4).

AQUAREVA® Contour des yeux hydratant

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml (ACL 3401360253933).

AQUAREVA® BB Crèmes teintées hydratantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tubes de 40 ml (Claire : ACL 3401360253223 ; Dorée : ACL 3401360253186).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

AQUATABS®

désinfection de l'eau de boisson

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîtes de 60 (ACL 757 902.6) et de 40 (ACL 773 193.6), sous emballage individuel (ALU/PE/papier) de 10.

COMPOSITION :
Troclosène sodique (DCCNa) : 3,5 mg par comprimé (boîte de 60) ou 33 mg par comprimé (boîte de 40).

PROPRIÉTÉS :
L'emploi d'Aquatabs prévient les diarrhées et les troubles gastro-intestinaux en éliminant les micro-organismes transmis par l'eau de boisson contaminée.
Aquatabs demeure stable en conditions tropicales.
L'eau claire ainsi traitée est désinfectée pour 3 jours.

UTILISATION : Désinfection de l'eau pour la boisson, le brossage des dents, le lavage des fruits et légumes.

MODE D'EMPLOI :
Ajouter 1 comprimé à 3,5 mg dans 1 litre d'eau claire ou 1 comprimé à 33 mg dans 10 litres d'eau claire. Laisser agir 30 minutes avant de consommer. Si l'eau contient des sédiments, sa décantation ou sa filtration est nécessaire préalablement à l'ajout du comprimé.
Ne pas avaler les comprimés.

Aquatabs 1 litre - Autorisation : accord du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 3 mai 1999. Dossier 980119.
Aquatabs 10 litres - Autorisation : accord du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 17 octobre 2001. Dossier 010014.
Prix conseillé : 11,00 € (60 comprimés) ; 16,20 € (40 comprimés).

SOVEDIS
64, avenue de Paris
51700 Courthiézy
Tél : 03 26 58 21 55. Fax : 03 26 58 01 04
E-mail : sovedis@club-internet.fr
Site web : http://www.sovedisaquatabs.com

AQUATABS® RÉSERVOIRS

désinfection et conservation de l'eau de boisson

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîtes de 100 (ACL 649 712.5) et de 32 (EAN 3760032430059) sous emballage individuel (ALU/PE/papier) de 10 et de 8.

COMPOSITION : Troclosène sodique (DCCNa) :
- boîte de 100 : 33 mg par comprimé,
- boîte de 32 : 775 mg par comprimé.

PROPRIÉTÉS : L'emploi d'Aquatabs Réservoirs permet le traitement d'une eau claire et la conservation de la qualité microbiologique d'une eau potable pendant 3 mois dans un résevoir fermé de bateau, de 4x4 ou de camping-car.

UTILISATION : Désinfection et conservation de l'eau pour la boisson, le brossage des dents, les ablutions, le lavage des fruits et des légumes.

MODE D'EMPLOI :
1. Au début de l'utilisation ajouter dans le réservoir 1 comprimé à 33 mg par 10 litres d'eau ou 1 comprimé à 775 mg par 200 litres d'eau claire.
2. Ensuite, chaque semaine, rajouter 1 comprimé à 33 mg par 20 litres d'eau restants, ou ½ comprimé à 775 mg par 200 litres d'eau restants.
3. Laisser agir 30 minutes avant de consommer l'eau.

Nota : Le réservoir doit être toujours propre et désinfecté régulièrement, avec des comprimés Steritabs.
Au bout de 3 mois, il convient de changer l'eau du réservoir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler les comprimés.
Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé :
29,90 € (100 comprimés) ; 58,00 € (32 comprimés).

SOVEDIS
64, avenue de Paris
51700 Courthiézy
Tél : 03 26 58 21 55. Fax : 03 26 58 01 04
E-mail : sovedis@club-internet.fr
Site web : http://www.sovedisaquatabs.com

ARGILÉA®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 g (ACL 489 059.7).

COMPOSITION :
Argile verte (illite), extrait d'Aloe vera, huiles essentielles de girofle, de lavande et de romarin.
Excipients : eau, isoparaffine, linalol, eugenol, polyacrylamide.

PROPRIÉTÉS :
Argiléa est une crème réparatrice et calmante à base d'ingrédients naturels connus pour leurs propriétés cicatrisantes (argile verte et Aloe vera) et antiseptiques (huiles essentielles de lavande, de romarin et de girofle). Participe à la régénération tissulaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Éviter le contact avec les yeux et ne pas appliquer près des yeux.
- Ne pas avaler.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer sur l'épiderme en couche épaisse. Laisser sécher 20 à 30 minutes, puis retirer à l'eau tiède ou à l'aide d'un tissu humide.
- Peut être appliqué plus longtemps sur des surfaces plus étendues si nécessaire.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

ARKOBIOTICS SUPRAFLOR

Voir :

SUPRAFLOR

ARKOGÉLULES® GRIFFONIA

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacon de 40 (ACL 3401560203448).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : extrait de graine de Griffonia (*Griffonia simplicifolia*) 375 mg, dont 5-hydroxytryptophane 150 mg ; agent de charge : cellulose ; antiagglomérant : stéarate de magnésium. *Enveloppe d'origine végétale :* hydroxypropylméthylcellulose.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Le Griffonia contribue au bon fonctionnement du système nerveux. Il contient du 5-hydroxytryptophane (5-HTP) qui intervient dans la synthèse de la sérotonine.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte.
1 gélule matin et soir à prendre au moment des repas avec un grand verre d'eau.

CONTRE-INDICATIONS :
Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
Déconseillé chez les personnes sous antidépresseurs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOGÉLULES® LEVURE DE RIZ ROUGE

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 45 (ACL 3401598893574) et de 150 (ACL 3401551411715).

COMPOSITION :
Levure de riz rouge (*Monascus purpureus* Went). Agent de charge : cellulose. Amidon. Antiagglomérant : stéarate de magnésium. *Enveloppe :* hydroxypropylméthylcellulose.

Information nutritionnelle moyenne	p 1 gélule	p 2 gélules
Monacoline K (lovastatine)	5 mg	10 mg

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Arkogélules Levure de Riz Rouge apporte 10 mg de monacoline K issue de la levure de riz rouge (2 gélules) et contribue ainsi au maintien d'une cholestérolémie normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour à prendre pendant le repas du soir avec un grand verre d'eau.
Réservé à l'adulte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Avant d'utiliser la levure de riz rouge, consulter le pharmacien ou médecin traitant pour avis médical.
Ne pas utiliser en association aux traitements hypocholestérolémiants de type fibrates ou statines et en cas d'intolérance aux statines. Déconseillé en cas de troubles hépatiques et rénaux, d'hypothyroïdie non traitée et en cas de problèmes musculaires.
La prise de ce produit chez les forts consommateurs de pamplemousse ou d'alcool n'est pas conseillée.
Déconseillé pendant la grossesse, l'allaitement et chez les sujets âgés de plus de 70 ans.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOLEVURE®

complément alimentaire
***Saccharomyces boulardii,* inuline**

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules : Boîtes de 10 (ACL 3401560165883) et de 30 (ACL 3401560165890), sous blisters.

COMPOSITION :
Poudre de levure* *Saccharomyces boulardii*. Inuline.
Enveloppe d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose.

Information nutritionnelle moyenne		p 1 gélule (2,5 milliards UFC)**
Saccharomyces boulardii	mg	250
Inuline	mg	60

* Levure revivifiable.

** Dosage garanti exprimé en unités formant colonies (UFC) lors de l'utilisation du produit, sous réserve de respecter les conditions d'utilisation et la date limite de consommation.
Avec sa gélule d'origine végétale translucide, Arkolevure a été spécialement formulé sans lactose ajouté, sans sucres ajoutés et sans colorants. Des variations visuelles peuvent apparaître entre les gélules mais elles ne reflètent en rien une altération de la qualité du produit.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Arkolevure apporte de la levure *(Saccharomyces boulardii)* et de l'inuline, fibre issue de la chicorée. La levure *Saccharomyces boulardii* aide à maintenir l'équilibre de la flore intestinale.
Conditionné dans un blister ultra-protecteur pour une conservation optimale, Arkolevure garantit un dosage en levure revivifiable supérieur à 2,5 milliards d'UFC à utilisation du produit.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Enfant de 3 à 6 ans : 1 gélule par jour à ouvrir et à incorporer dans l'alimentation (crème dessert, compote...).
- Adulte et enfant à partir de 7 ans : 1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau au cours du repas.

Arkolevure est constitué de cellules revivifiables et ne doit pas être mélangé avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50 °C).
Peut être utilisé chez la femme allaitante et enceinte dès le 2e trimestre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKORELAX® SOMMEIL

complément alimentaire à base d'extraits de plantes, mélatonine, vitamine B6

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 15 (ACL 3401582793323).

COMPOSITION :
Par comprimé : extrait de partie aérienne de passiflore (*Passiflora incarnata*). Agent de charge : cellulose ; extrait d'organes souterrains de valériane (*Valeriana officinalis*) ; extrait de feuille de mélisse (*Melissa officinalis*) ; extrait de cône de houblon (*Humulus lupulus*). Antiagglomérants : dioxyde de silicium ; mono et diglycérides d'acide gras et stéarate de magnésium ; mélatonine ; extrait de partie aérienne d'*eschscholtzia* (*Eschscholtzia californica*) ; vitamine B6. Pelliculage : agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, acide stéarique et talc ; concentré colorant de spiruline et pomme ; colorant : dioxyde de titane.

Information nutritionnelle moyenne		p cp	% VNR*
Vitamine B6	mg	0,7	50 %
Mélatonine	mg	1	
Extrait de partie aérienne de passiflore (équivalent plante sèche)	mg	250 (500)	
- dont flavonoïdes	mg	5	
Extrait d'organes souterrains de valériane (équivalent plante sèche)	mg	125 (531)	
- dont acide sesquiterpénique (exprimé en acide valérénique)	mg	0,04	
Extrait de feuilles de mélisse (équivalent plante sèche)	mg	100 (150)	
Extrait de cône de houblon (équivalent plante sèche)	mg	83,5 (292)	
- dont flavonoïdes (exprimé en rutine)	mg	0,08	
Extrait de partie aérienne d'eschscholtzia (équivalent plante sèche)	mg	12,5 (37,5)	
- dont alcaloïdes (exprimé en californidine) ..	mg	0,06	

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Arkorelax Sommeil aide à retrouver naturellement un sommeil réparateur et de qualité. Par leur action apaisante, les extraits de valériane, passiflore et houblon aident à retrouver détente et équilibre pour faire face au stress quotidien, et à favoriser l'endormissement. La mélisse et l'*eschscholtzia* (pavot de Californie) sont reconnus pour leurs effets bénéfiques sur la qualité du sommeil, notamment en diminuant les réveils nocturnes. Ces 5 extraits de plantes sont associés à la mélatonine qui contribue à réduire le temps d'endormissement. L'efficacité de la mélatonine a été démontrée pour une prise de 1 mg par jour avant le coucher. La Vitamine B6 contribue au bon fonctionnement du système nerveux et aide à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte. 1 comprimé par jour 30 minutes avant le coucher, à avaler avec un grand verre d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.

En cas de traitement médical (antidépresseurs, somnifères ou autres sédatifs), demander conseil au médecin avant la prise de ce complément alimentaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION : À conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

CE ARKOTOUX® sirop

dispositif médical

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop : Flacon de 140 ml (EAN 3578835500356).

COMPOSITION :
Glycérol, miel, arabinogalactanes *(Laris sp.)*, extrait de feuille de thym *(Thymus vulgaris L.)*, oligofructose, sirop d'agave, eau, jus concentré de citron, gomme xanthane, arôme naturel de fruits rouges.
Chaque dose de 10 ml contient environ 3 g de sucres.
Indice glycémique : 31.

PROPRIÉTÉS :
Arkotoux Sirop agit par action physique, à plusieurs niveaux. Il contribue à :
- soulager la toux par effet protecteur contre les agents extérieurs irritants, grâce aux arabinogalactanes de mélèze et au miel ;
- faciliter l'expectoration physiologique grâce à l'hydratation du mucus des voies respiratoires supérieures, par le glycérol d'origine végétale ;
- diminuer l'irritation de la gorge grâce aux propriétés filmogènes du glycérol d'origine végétale.

Arkotoux Sirop contient aussi un extrait de thym, connu pour ses propriétés antioxydantes et protectrices de la muqueuse.

MODE D'EMPLOI :
Voie orale.
Agiter le flacon avant utilisation.
Il est conseillé de prendre Arkotoux Sirop à distance des repas. Il est recommandé de respecter un intervalle de 4 heures minimum entre 2 prises.
Les prises peuvent être renouvelées en cas de besoin.
- Enfants de 2 à 5 ans : 1 cuillère à café (5 ml), 1 fois/jour.
- Enfants de 6 à 12 ans : 1 cuillère à café (5 ml), 2 fois/jour.
- Adultes et adolescents de plus de 12 ans : 2 cuillères à café (10 ml), 2 fois/jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Au cours du traitement, si l'enfant présente l'un des symptômes suivants, une prise en charge médicale est nécessaire : aggravation de la toux, fatigue, fièvre d'apparition secondaire, gêne respiratoire, baisse notable de l'appétit.
Par mesure de précaution, ne pas utiliser au cours du 1er trimestre de la grossesse ou se référer à l'avis d'un médecin.
En cas d'intolérance aux sucres, demander conseil à un professionnel de santé.
Ne pas associer Arkotoux Sirop avec d'autres sirops contre la toux.
Utiliser le sirop à distance de toute médication (au moins 1 heure).
Si les symptômes persistent au-delà de 4 jours de traitement, consulter un médecin.
Tenir hors de portée des enfants.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 2 ans, en cas d'allergie à un ou plusieurs constituant(s) et en cas d'insuffisance respiratoire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Utiliser dans les 30 jours après ouverture.
Bien refermer le flacon après utilisation.

Dispositif médical de classe I.
Fabriqué et distribué par : Arkopharma Laboratoires Pharmaceutiques, ZI 1re avenue, 9e rue, 06510 Carros, France. Tél : 04 93 29 11 28. Site web : www.arkopharma.fr.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI 1re avenue, 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

ARKOVITAL® ACÉROLA 1000

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à croquer : Boîte de 30 (ACL 3401543102751).

COMPOSITION :
Poudre de jus de baie d'acérola (*Malpighia glabra* L.). Saccharose. Xylitol (issu de céréales). Fructose. Colorant : rouge de betterave. Arôme naturel. Antiagglomérant : stéarate de magnésium (issu d'huiles végétales). Édulcorant : glycosides de stéviol (issus de *Stevia rebaudiana*). Avec polyols. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

Information nutritionnelle moyenne	p ½ cp (VNR)*	p 1 cp (VNR)*
Poudre d'acérola .... mg	500	1000
- dont vitamine C .... mg	85 (106 %)	170 (213 %)

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et adolescents à partir de 15 ans : 1 comprimé par jour à croquer le matin de préférence.
Enfant à partir de 6 ans : ½ comprimé par jour.
A renouveler plusieurs fois dans l'année si nécessaire.
Programme de 1 mois.
Convient aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOVITAL® PUR'ENERGIE EXPERT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560277241).

COMPOSITION :
Agent de charge : cellulose (issue de pulpe de bois). Poudre de jus de baie d'acérola (*Malpighia glabra* L.). Concentré d'extraits végétaux titré en vitamines et minéraux [fruit d'amla (*Phyllanthus emblica* L.), goyave (*Psidium guajava* L.), feuille de basilic sacré (*Ocimum tenuiflorum* L.), feuille d'arbre à curry (*Murraya koenigii* (L.) Spreng.), citron (*Citrus limon* (L.) Burm. f.)]. Extrait de peau et pépin de raisin (*Vitis vinifera* L.). Amidon de riz. Antiagglomérant : stéarate de magnésium (issu d'huiles végétales). Lutéine extraite de fleur de rose d'Inde. Vitamine D3 extraite de lichen. Enveloppe d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose (issu de pulpe de bois). Colorants d'origine végétale : complexes cuivriques de chlorophyllines (souches d'herbes de luzerne, d'orties et d'autres matières végétales).

Information nutritionnelle moyenne		p 2 gélules	
		Quantité	% VNR*
Poudre de jus de baie d'acérola	mg	190	-
Concentré d'extraits végétaux titré en vitamines et minéraux	mg	180	-
Extrait de raisin	mg	80	-
- dont polyphénols	mg	56	-
Lutéine	mg	1	-
Apportant :			
Vitamine B_1	mg	0,87	79
Vitamine B_8	µg	21	41
Vitamine B_2	mg	0,76	54
Vitamine B_3	mg	4,8	30
Vitamine B_5	mg	4,6	76
Vitamine B_6	mg	4,2	300
Vitamine B_9	µg	82	41
Vitamine C	mg	54	67
Fer	mg	4,2	30
Sélénium	µg	18	32
Zinc	mg	1,9	19
Vitamine D_3	µg	3	60
Vitamine E	mg	12	98
Manganèse	mg	0,40	20
Chrome	µg	40	105

* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Arkovital Pur'Energie Expert est une association de vitamines et minéraux exclusivement issus de fruits et plantes, dont l'assimilation par l'organisme est optimisée. La formule d'origine végétale d'Arkovital Pur'Energie Expert apporte 10 vitamines et 5 minéraux pour aider à renforcer les défenses naturelles et garder forme et vitalité au quotidien. Elle permet spécifiquement d'aider à maintenir le capital osseux (grâce à la vitamine D, au zinc et au manganèse) et une vision normale (grâce à la vitamine B2 et au zinc). L'extrait de raisin, apportant des polyphénols, aide à la protection cellulaire. La lutéine complète également la formule. Ces vitamines, minéraux et ingrédients sont issus de poudre d'acérola, d'un extrait de raisin, d'un extrait de fleur de rose d'Inde, de lichen, et d'un concentré d'extraits aqueux de végétaux : amla, goyave, basilic sacré, citron et feuilles de curry.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour, à avaler avec un verre d'eau, le matin de préférence. Programme de 1 mois. A renouveler si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Réservé à l'adulte. Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

ARKOVITAL® PUR'ENERGIE MULTIVITAMINES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401560170542).

COMPOSITION :
Agent de charge : sorbitol (issu de céréales). Poudre de jus de baie d'acérola (*Malpighia punicifolia* L. ou *Malpighia glabra* L.). Concentré d'extraits végétaux titré en vitamines et minéraux [fruit d'amla (*Phyllanthus emblica* L.), goyave (*Psidium guajava* L.), feuille de basilic sacré (*Ocimum tenuiflorum* L.), feuille d'arbre à curry (*Murraya koenigii* (L.) Spreng.), citron (*Citrus limon* (L.) Burm. f.)]. Antiagglomérant : stéarate de magnésium (issu d'huiles végétales). Pelliculage : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose (issues de pulpe de bois). Acide stéarique (issu d'huiles végétales). Amidon de riz. Colorants d'origine végétale : concentré de carthame, spiruline, pomme.

Information nutritionnelle moyenne		p comprimé	
		Quantité	% VNR*
Poudre de jus de baie d'acérola	mg	248	-
Concentré d'extraits végétaux titré en vitamines et minéraux	mg	220	-
Vitamine B_1	mg	0,65	59
Vitamine B_8	µg	28	55
Vitamine B_2	mg	0,83	59
Vitamine B_3	mg	5,5	34
Vitamine B_5	mg	5,5	92
Vitamine B_6	mg	4,2	300
Vitamine B_9	µg	110	55
Vitamine C	mg	72	89
Fer	mg	5	35
Sélénium	µg	19	35
Zinc	mg	2,1	21
Vitamine E	mg	15	123
Manganèse	mg	0,5	26
Chrome	µg	32	80

* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Arkovital Pur'Energie Multivitamines est une association de vitamines et minéraux exclusivement issus de fruits et plantes, dont l'assimilation par l'organisme est optimisée. La formule 100 % d'origine végétale d'Arkovital Pur'Energie apporte 9 vitamines et 5 minéraux pour aider à garder forme et vitalité et maintenir les défenses naturelles. Ces vitamines et minéraux sont issus de poudre d'acérola (petite cerise des Caraïbes et d'Amazonie) et d'un concentré d'extrait aqueux de végétaux constitué d'amla (fruit tropical indien), de goyave (fruit exotique), de basilic sacré, de citron et de feuilles de curry.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau le matin de préférence. Programme de 1 mois.
A renouveler plusieurs fois dans l'année si nécessaire.
A partir de 6 ans.
Convient aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

CE ARKOVOX® Comprimé à sucer arôme miel citron
dispositif médical

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés à sucer : Boîte de 20 (EAN 3578835500349).

COMPOSITION :
Extrait de gomme-résine de myrrhe, poudre de miel, gomme d'acacia, gomme de tara, hyaluronate de sodium, mannitol, xylitol, maltodextrine, bicarbonate de sodium, acide citrique, stéarate de magnésium, gomme de cellulose réticulée, bêta-carotène, talc, arômes d'agrumes et de miel. Contient des allergènes (blé, soja).

PROPRIÉTÉS :
Arkovox Comprimé à sucer est préconisé pour soulager les symptômes liés au mal de gorge. Le délitement rapide de la 1re couche permet un soulagement immédiat de la douleur et la dissolution lente de la 2e couche protège la gorge de manière prolongée de l'irritation.
Arkovox Comprimé à sucer est formulé à partir d'ingrédients 100 % d'origine naturelle, sans conservateur et sans colorant de synthèse.
Arkovox Comprimé à sucer est préconisé en cas de maux de gorge associés à une pharyngite. Il contribue à :
- diminuer l'irritation de la gorge grâce à la formation d'une barrière muco-adhésive qui protège contre les agressions extérieures ;
- soulager l'inconfort lors de la déglutition et apaiser la muqueuse enflammée en diminuant son irritation ;
- protéger physiquement la gorge et la muqueuse oropharyngée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie buccale.
Laisser fondre dans la bouche, sans croquer ; à prendre dès les premiers signes de gêne.
- Enfant de 6 à 12 ans : 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour.
- Adulte et adolescent de plus de 12 ans : 1 comprimé, 4 à 5 fois par jour.

Il est recommandé de respecter un intervalle de 2 heures minimum entre 2 prises et à distance des repas.
Les prises sont à répartir dans la journée et à renouveler en cas de besoin.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans ni en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'intolérance aux sucres, demander conseil à un professionnel de santé.
- Chaque comprimé contient 27 mg de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Si les symptômes persistent au-delà de 4 jours de traitement, consulter un médecin.
- Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Dispositif médical de classe I.
Fabriqué et distribué par : Arkopharma Laboratoires Pharmaceutiques, ZI 1re avenue, 9e rue, 06510 Carros, France. Tél : 04 93 29 11 28. Site web : www.arkopharma.fr.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI 1re avenue, 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

CE ARKOVOX® Spray Gorge
dispositif médical

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution pour pulvérisation buccale : Flacon de 30 ml (EAN 3578835500332).

COMPOSITION :
Huile végétale, huile d'argousier *(Oleum Hippophaes)*, extrait huileux de calendula *(Oleum Calendulae)*, huile de menthe *(Oleum Menthae)*, extrait de romarin *(Extractum Rosmarini)*.

PROPRIÉTÉS :
Arkovox Spray Gorge agit au niveau de la cavité buccale et de la muqueuse pharyngée par effet mécanique, grâce à la propriété filmogène des huiles végétales contenues dans ce produit.
Arkovox Spray Gorge aide à :
- soulager l'inconfort (par exemple une sensation de picotement dans la gorge) et la douleur pour faciliter la déglutition en mangeant ;
- diminuer l'irritation en cas d'inflammation et après des interventions médicales ;
- maintenir l'hydratation et l'élasticité des muqueuses.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie buccale.
Placer le spray au fond de la bouche et exercer 1 pression par utilisation, 3 fois par jour.
Utiliser le produit à distance des repas ou de la prise de boissons, afin de maintenir l'effet filmogène et de protection des muqueuses. Ne pas dépasser la dose recommandée.
Si les symptômes persistent au-delà d'une semaine, consulter un médecin.

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Ne convient pas aux personnes épileptiques, allergiques, ayant des antécédents de convulsions, souffrant d'obstruction des voies biliaires (calculs) ou d'une maladie du foie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas projeter dans les yeux. En cas de projection accidentelle, rincer immédiatement à l'eau claire et consulter un médecin.
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. Il existe peu de données sur l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans et chez les femmes enceintes et allaitantes. Par conséquent, le produit ne doit être utilisé qu'après avoir demandé conseil à un médecin.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit sec, à température ambiante (entre 15 et 25 °C), dans son étui d'origine.
Tenir hors de portée des enfants.
Utiliser dans les 3 mois après la première utilisation.

Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Sia Silvanols, Kurbada 2A, Rïga, LV-1009, Lettonie. Site web : www.silvanols.com.
Distribué par : Laboratoires Arkopharma, ZI 1re avenue, 9e rue, 06510 Carros, France. Tél : 04 93 29 11 28. Site web : www.arkopharma.fr.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28

ARMOLIPID PLUS®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401545502009).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : 500 mg de chlorure de berbérine, 200 mg de riz fermenté issu de *Monascus purpureus* (levure de riz rouge ; équivalent à 3 mg de monacoline K), 10 mg de policosanol, 0,2 mg d'acide folique, 2,0 mg de coenzyme Q10 et 0,5 mg d'astaxanthine.
Sans gluten.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
L'extrait sec de *Berberis aristata* contenu dans ArmoLIPID Plus aide à maintenir un taux de cholestérol et de triglycérides normal associé à un régime alimentaire adapté.

MODE D'EMPLOI :
1 comprimé par jour, sauf avis contraire du médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Il est préférable de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant de consommer des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge.
- Les patients traités avec des médicaments hypocholestérolémiants à base de statine ainsi que les patients ayant dû arrêter ce type de médicaments suite à l'apparition d'effets indésirables doivent s'abstenir de consommer les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge.
- Des cas de constipation, de dyspepsie et de douleur musculaire, cette dernière principalement chez des patients intolérants aux statines, peuvent survenir pendant la prise d'ArmoLIPID Plus. Ces événements mènent rarement à l'arrêt du complément alimentaire.
- Tout effet indésirable survenant après consommation de compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge doit être signalé à un professionnel de santé afin que celui-ci puisse le notifier à l'Anses dans le cadre de la nutrivigilance.
- Ne pas utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement.
- Ne pas dépasser la posologie quotidienne recommandée.
- Un complément alimentaire ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré associé à un mode de vie sain.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

ARRÊBUM®

peaux grasses, aide au maintien d'une peau saine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de comprimés pelliculés : Boîte de 60 (ACL 3401060297688).

COMPOSITION :	*p comprimé*
Arctium majus (bardane), extrait de racine	120 mg
Zinc	5 mg
Sélénium	20 µg
Acide ascorbique	25 mg
Vitamine E	3 mg
Vitamine B_2	700 µg
Vitamine B_6	700 µg
Biotine	25 µg

PROPRIÉTÉS :
Arrêbum apporte une combinaison essentielle de vitamines, minéraux et extrait de plante. La racine de bardane, le zinc, les vitamines B_2 et B_8 contribuent au maintien d'une peau saine. Une production de sébum bien régulée participe à la santé de la peau et du cuir chevelu.

MODE D'EMPLOI : 2 comprimés par jour. Cure de 2 mois à renouveler selon les besoins.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

ARRÊBUM® crème

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 3401360297692).

COMPOSITION : Extrait de racine de bardane bio, zinc PCA, acide salicylique végétal issu de gaulthérie *Gaultheria procumbens,* extrait d'*Enantia chlorenta,* acide octanoïque biovecteur de glycine, bisabolol bio, huile d'olive bio.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Soin spécifique peaux grasses et peaux à tendance acnéique.
Action anti-imperfection globale : vise à réduire la sécrétion du sébum, à diminuer les imperfections, à resserrer les pores, hydrate et apaise.

MODE D'EMPLOI :
2 applications par jour, matin et soir, sur une peau préalablement nettoyée. Ne pas rincer.
Formulé pour minimiser les risques d'allergie.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas exposer à la chaleur.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

ARTHRODONT® Bain de bouche

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bain de bouche : Flacon plastique de 300 ml, avec gobelet doseur (EAN 3577056009723).

COMPOSITION : Water (aqua), glycerin, alcohol, CI 42051, dipotassium glycyrrhizate, eugenol, flavor (aroma), *Illicium verum* (anise) fruit/seed oil (*Illicium verum fruit*/seed oil), lactic acid, laureth-9, limonene, *Mentha piperita* (peppermint) oil (*Mentha piperita* oil), menthol (L-menthol), PEG-60 hydrogenated castor oil, sodium benzoate.

PROPRIÉTÉS :
Arthrodont Bain de bouche est un produit d'hygiène et de soin pour les gencives irritées.
Une utilisation quotidienne participe à la protection des gencives en contribuant à une hygiène buccodentaire efficace, même au niveau des zones interdentaires les plus difficiles d'accès.
Arthrodont Bain de bouche est conseillé notamment chez les porteurs d'appareil orthodontique pour l'hygiène quotidienne des dents et des gencives.

CONSEILS D'UTILISATION : Arthrodont Bain de bouche est une solution prête à l'emploi, à utiliser après le brossage avec un dentifrice adapté. Se rincer soigneusement la bouche, pendant 30 secondes, avec un demi-gobelet doseur. Ne pas rincer après utilisation. Son arôme spécifique apporte une agréable sensation de fraîcheur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 6 ans. Contient de l'alcool 4,8 % v/v.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ARTHRODONT® PROTECT Gel dentifrice fluoré

acide glycyrrhétinique, Fluorinol®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice fluoré : Tube de 75 ml (EAN 3577056003578).

COMPOSITION :
Ingrédients : Hydrogenated starch hydrolysate, water (aqua), hydrated silica, PEG-32, nicotinyl alcohol HF, hydroxyethylcellulose, BHT, Blue 1 (CI42090), flavor (aroma), glycyrrhetinic acid, limonene, PEG-12, PEG-12 allyl ether, PEG-12 dimethicone, sodium carbonate, sodium lauryl sulfate, sodium methylparaben, sodium propylparaben, sodium saccharin, Yellow 5 (CI19140).

PROPRIÉTÉS :
Le gel dentifrice fluoré Arthrodont Protect renferme de l'acide glycyrrhétinique à 0,7 %, substance connue pour ses propriétés apaisantes, et du Fluorinol (fluorhydrate de nicométhanol 1500 ppm d'ions fluor), breveté par les Laboratoires Pierre Fabre, qui se fixe intensément sur l'émail pour aider à reminéraliser, renforcer et protéger les dents. Arthrodont Protect favorise la reminéralisation de l'émail, contribue au soin des gencives fragilisées et participe à l'amélioration de l'état de la gencive, ainsi qu'au confort du brossage. Arthrodont Protect s'utilise en brossage quotidien et apporte une dose de fluor adaptée à une protection efficace contre les attaques acides, responsables des caries.
Arthrodont Protect est un produit d'hygiène et de soin, pour la protection des dents et des gencives, conseillé chez les porteurs de prothèses, d'appareils orthodontiques et les personnes présentant des rétractions gingivales qui favorisent les caries du collet.

CONSEILS D'UTILISATION :
- En brossage après chaque repas.
- En cas d'utilisation chez les enfants de 6 ans (ou moins) : utiliser une quantité de dentifrice de la taille d'un petit pois sous la surveillance d'un adulte afin d'en minimiser l'ingestion.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'apport de fluorures provenant d'autres sources, consulter un dentiste ou un médecin.
Ne pas avaler.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ARTHROFON®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine bovine : Pilulier de 60 (ACL 3401560239102).

COMPOSITION :
Sulfate de D-glucosamine 2 kcl 750 mg, soit 1500 mg pour 2 gélules. Vitamine C 6 mg, soit 12 mg pour 2 gélules.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
La glucosamine est l'ose structurant des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique du cartilage articulaire. Elle contribue au mécanisme naturel de protection du cartilage.
La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des os et des cartilages.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules en une seule prise, à n'importe quel moment de la journée, pendant au minimum 6 mois.

Prix conseillé : 11,80 € (60 gélules = 1 mois).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE ARTHRUM H 2 %

dispositif médical implantable visco-élastique en injection intra-articulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositif visco-élastique : Seringues luer-lock préremplies, de 2 ml, présentées dans un protecteur individuel de stérilité, boîte de 3 (ACL 779 339.2/EAN 3700288620019).

COMPOSITION :	*p ml*
Hyaluronate de sodium (FB)	20 mg

Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borate de sodium, eau ppi. *Mode de stérilisation :* vapeur d'eau.

INDICATIONS :
Traitement symptomatique de l'arthrose.
Les dispositifs visco-élastiques Arthrum H sont préconisés pour maintenir l'espace endo-articulaire, réduire la douleur et rétablir la mobilité de l'articulation en remplaçant et en supplémentant l'élastoviscosité du liquide synovial pathologique des articulations arthrosiques.

MODE D'EMPLOI :
3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les précautions d'emploi suivantes sont recommandées :
- Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité du produit avant utilisation.
- Bien respecter les règles d'asepsie.
- Ne pas injecter d'autres produits en même temps qu'Arthrum H.

Arthrum H est réservé à un usage professionnel exclusivement.
Incompatibilités :
Ne pas utiliser d'ammonium quaternaire (chlorure de benzalkonium) pour la désinfection cutanée lors de l'utilisation d'Arthrum H.
Effets indésirables :
Arthrum H est bien toléré. Parfois, pendant 48 heures, une douleur et/ou un œdème modéré peuvent survenir. Il est recommandé d'appliquer une vessie de glace.

CONTRE-INDICATIONS :
Toutes les pathologies inflammatoires de l'articulation qu'il convient de traiter avant d'entreprendre un traitement par injection intra-articulaire d'Arthrum H.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver avant ouverture entre + 2 °C et + 30 °C.
Protéger de la lumière et du gel.
Après ouverture, les dispositifs visco-élastiques Arthrum H doivent être utilisés immédiatement et jetés après utilisation.

Tarif LPPR : 100,00 € TTC (3 seringues ; code LPPR 1193739, remb Séc soc à 60 %).
Prix limite de vente au public : 100,00 € TTC.
Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

CE ARTHRUM HCS

dispositif médical implantable visco-élastique en injection intra-articulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation visco-élastique (transparente, homogène) : Seringues luer-lock préremplies, de 2 ml, présentées dans un protecteur individuel de stérilité, boîtes de 1 (ACL 485 931.1/EAN 3700288622006) et de 3 (ACL 485 932.8/EAN 3700288622013).

COMPOSITION :	*p ml*
Hyaluronate de sodium (FB)	20 mg
Sulfate de chondroïtine	20 mg

Mode de stérilisation : autoclave à vapeur d'eau.

INDICATIONS : Tous les types d'arthroses douloureuses des articulations synoviales, en particulier la gonarthrose.

MODE D'EMPLOI :
Injecter Arthrum HCS dans l'articulation atteinte, une fois par semaine pendant 3 semaines.
- Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité et la date de péremption.
- Ouvrir le protecteur individuel de stérilité de manière aseptique.
- Prendre de manière aseptique la seringue et l'aiguille d'injection.
- Dévisser l'obturateur de l'embout de la seringue avec précaution.
- Visser l'aiguille d'injection sur le système luer-lock sans toucher l'embout de la seringue.
- Procéder à l'injection en intra-articulaire.
- Usage unique. La seringue et l'aiguille doivent être jetées immédiatement après utilisation, dans une boîte à déchets à usage unique spécifique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Précautions d'emploi :
- Ne pas utiliser si le protecteur individuel de stérilité du produit est endommagé.
- Bien respecter les règles d'asepsie.
- Ne pas injecter d'autres produits en même temps qu'Arthrum HCS.
- Aspirer systématiquement tout épanchement de liquide synovial au préalable, pour s'assurer de la position intra-articulaire.
- Les précautions d'emploi sont celles exigées par le protocole utilisé pour des injections intra-articulaires en rhumatologie. Le médecin spécialiste demeure responsable de ses propres techniques et de ses indications.
- Il est recommandé d'informer les patients, comme pour toute injection intra-articulaire, de rester au repos pendant 24 heures et d'éviter toute activité sportive et ou professionnelle.
- Réservé à un usage professionnel exclusivement.

Mises en garde :
- La seringue doit être utilisée une seule fois, le contenu de la seringue doit être utilisé immédiatement après que le protecteur individuel de sécurité est ouvert. Détruire la seringue si le produit n'a pas été utilisé et si le protecteur individuel de stérilité a été ouvert.
- Ne pas restériliser le produit contenu dans la seringue par la chaleur ou par tout autre procédé. Les risques sont la perte des propriétés physicochimiques et la contamination microbiologique du produit, entraînant un risque grave d'infection et d'inflammation de l'articulation.
- Ne pas injecter par voie intravasculaire.
- Ne pas injecter en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule et/ou en présence d'un épanchement important.
- N'a pas été étudié chez la femme enceinte.
- Il n'a pas été établi qu'Arthrum HCS puisse régénérer le cartilage.

Incompatibilités :
Ne pas utiliser d'ammonium quaternaire (chlorure de benzalkonium) pour la désinfection cutanée lors de l'utilisation d'Arthrum HCS.
Effets indésirables :
Arthrum HCS est bien toléré chez l'homme. Parfois, pendant 48 heures, une légère douleur et/ou un œdème modéré peuvent survenir. Il est recommandé d'appliquer une vessie de glace pendant quelques heures.

CONTRE-INDICATIONS :
- Toutes les pathologies inflammatoires de l'articulation qu'il convient de traiter avant d'entreprendre un traitement par injection intra-articulaire d'Arthrum HCS.
- Ne pas administrer si le patient présente une hypersensibilité connue au hyaluronate de sodium et au sulfate de chondroïtine.
- Arthrum HCS n'a pas été testé chez la femme enceinte ou allaitante, ni chez l'enfant âgé de moins de 18 ans.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver entre + 2 °C et + 25 °C.
Protéger de la lumière et du gel.
Après ouverture, le dispositif visco-élastique Arthrum HCS doit être utilisé immédiatement et jeté après utilisation.

Prix conseillé :
55,00 € TTC (boîte de 1 seringue).
135,00 € TTC (boîte de 3 seringues).
Non remb Séc soc.
Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

CE ARTHRUM VISC 75 MONO INJECTION

dispositif médical implantable visco-élastique en injection intra-articulaire unique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation visco-élastique : Seringue luer-lock préremplie, de 3 ml, présentée dans un protecteur individuel de stérilité, boîte unitaire (EAN 3700288621047).

COMPOSITION : *p ml*
Hyaluronate de sodium (FB) .... 25 mg
Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borate de sodium, eau ppi. *Mode de stérilisation :* autoclave à vapeur d'eau.

INDICATIONS :
Traitement symptomatique de la gonarthrose.
Le dispositif visco-élastique Arthrum Visc 75 Mono Injection est préconisé pour réduire la douleur et rétablir la mobilité de l'articulation en remplaçant et en supplémentant l'élastoviscosité du liquide synovial pathologique des articulations arthrosiques.
Les indications thérapeutiques sont tous les types de gonarthroses douloureuses :
- Les gonarthroses primitives (stades radiologiques de kelgreen I, II et III).
- Les gonarthroses et les facteurs généraux associés : inefficacité des traitements habituels, intolérance et ou contre-indication aux AINS et/ou antalgiques, prise d'anticoagulants, polymédication (HTA, diabète, obésité, problèmes cardiovasculaires et gastro-intestinaux), contre-indications liées à la pose d'une prothèse (sujet jeune) et contre-indications diverses liées à l'état du patient.
- Les gonarthroses débutantes du sujet jeune.
- Les gonarthroses secondaires à des traumatismes et à des suites de fractures articulaires.

MODE D'EMPLOI :
1 injection intra-articulaire dans le genou. Une seconde injection peut être effectuée entre le premier et le troisième mois si la symptomatologie douloureuse du patient le justifie.
- Ouvrir le protecteur individuel de stérilité de manière aseptique.
- Prendre la seringue de manière aseptique.
- Visser sur l'embout luer lock l'aiguille d'injection après avoir enlevé le tip-cap sans toucher l'extrémité de la seringue avec le doigt.
- Procéder à l'injection en intra-articulaire.
- Usage unique. La seringue et l'aiguille doivent être jetées immédiatement après utilisation, dans une boîte à déchets à usage unique spécifique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Précautions d'emploi :
- Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité du produit avant utilisation.
- Bien respecter les règles d'asepsie.
- Ne pas injecter d'autres produits en même temps qu'Arthrum Visc 75 Mono Injection.
- Les précautions d'emploi sont celles exigées par le protocole utilisé pour des injections intra-articulaires en rhumatologie et en chirurgie orthopédique. Le médecin spécialiste demeure responsable de ses propres techniques et de ses indications.
- Informer le patient qu'il doit rester au repos pendant 24 heures et éviter toute activité sportive et/ou professionnelle.

Réservé à un usage professionnel exclusivement.
Mises en garde :
- Ne pas injecter par voie intravasculaire.
- Ne pas injecter en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule et/ou en présence d'un épanchement important.
- N'a pas été étudié chez la femme enceinte.

Incompatibilités :
Ne pas utiliser d'ammonium quaternaire (chlorure de benzalkonium) pour la désinfection cutanée lors de l'injection intra-articulaire d'Arthrum Visc 75 Mono Injection.
Effets indésirables :
Arthrum Visc 75 Mono Injection est bien toléré. Parfois, pendant 48 heures, une douleur peut survenir. Il est recommandé d'appliquer une vessie de glace pendant quelques heures.

CONTRE-INDICATIONS :
- Toutes les pathologies inflammatoires de l'articulation qu'il convient de traiter avant d'entreprendre un traitement par injection intra-articulaire d'Arthrum Visc 75 Mono Injection.
- Ne pas administrer si le patient présente une hypersensibilité connue au hyaluronate de sodium.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver avant ouverture entre + 2 °C et + 30 °C.
Protéger de la lumière et du gel.
Après ouverture, le dispositif visco-élastique Arthrum Visc 75 Mono Injection doit être utilisé immédiatement et jeté après utilisation.

Prix conseillé : 75,00 € TTC (boîte de 1 seringue).
Non remb Séc soc.
Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

ARTIREGUL ®

complément alimentaire à base de glucosamine, chondroïtine, plantes, collagène et minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé sécable : Pilulier de 120 (ACL 3401560274110).

COMPOSITION :
Pour 4 comprimés : Glucosamine sulfate 2KCL (crustacés) : 1664 mg, dont glucosamine sulfate : 1000 mg ; chondroïtine sulfate bovine : 1000 mg, dont chondroïtine sulfate : 900 mg ; extrait de mangoustan : 600 mg ; extrait de bambou arundinacea : 200 mg, dont silice : 100 mg ; extrait de curcuma BCM95 ® : 120 mg ; extrait de boswellia : 120 mg ; extrait de racine d'harpagophytum : 100 mg ; extrait de prêle : 80 mg ; sulfate de zinc : 45,44 mg, dont zinc : 40 mg (100 % des AR*) ; collagène de type II (poulet) : 40 mg ; sulfate de manganèse : 6,2 mg, dont manganèse : 2 mg (100 % des AR*).
Excipients : Agent de charge : cellulose microcristalline. *Antiagglomérants :* calcium phosphate, magnésium stéarate.
* AR = Apports de référence.

PROPRIÉTÉS : Le curcuma aide à maintenir la santé et la flexibilité des articulations, soulage les gênes musculaires et articulaires. Le manganèse et le cuivre contribuent au maintien des tissus conjonctifs normaux. La prêle soulage les articulations et reminéralise l'organisme.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et enfants de plus de 15 ans :
2 comprimés matin et soir, avec un verre d'eau, pendant 4 mois. A renouveler, si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Un complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
- Respecter les doses journalières conseillées.
- Tenir hors de portée des jeunes enfants.
- Déconseillé aux femmes enceintes.
- Contient des dérivés de poissons et crustacés.
- Déconseillé chez les personnes sous anticoagulants et en cas d'ulcères et calculs rénaux.

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

ASTRIAE ®

soin spécifique vergetures

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 125 ml (ACL 3401398366223).

COMPOSITION :
Extrait titré de *Centella asiatica*, extrait d'*Ascophyllum nodosum*, extrait d'*Odontella aurita*, *Aloe vera*, vitamine B5, vitamine E naturelle, huile d'avocat bio, huile de jojoba bio, beurre de karité bio, huile de rosier muscat bio.
Formulé pour minimiser les risques d'allergie.

PROPRIÉTÉS :
Aide à la prévention et à la correction des vergetures.

MODE D'EMPLOI :
A visée préventive : 1 application par jour.
Sur les vergetures constituées : 2 applications par jour.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

CE ATOMISOR ® générateurs d'aérosols

PRÉSENTATION :

Traitements	Aérosols	Nébuliseurs	Prise en charge
Tubaires Otites séreuses Barotraumatismes	Manosonique*	MS1A MS1E	19,67 €/semaine 16,77 €
ORL Rhinopharyngites Laryngites Sinusites Pulmonaires + ORL associés (toux)	Sonique*	Adulte : NL11SN (sonique nasal) Pédiatrique : NL11SNP	9,30 €/semaine 12,93 €
Asthme Mucoviscidose BPCO Bronchopathies	Classique*	Adulte : NL9M Pédiatrique : NL9MP Nourrisson : NL9MBB	9,30 €/semaine 12,93 €
Pneumopathies Pneumocystose Sida	Classique 1 séance/mois	NL 9F (filtre)	9,30 €/semaine 12,93 €

* En général, 2 à 3 séances de 10 minutes.
Homologation : pour une bonne efficacité thérapeutique, le compresseur et le nébuliseur doivent porter le même numéro d'homologation ou de marquage CE.
Contenance minimale : NL11SN, NL11SNP, NL9M, NL9MP, NL9MBB = 1 ml.

ACL : 3401020278429 (MS1A) ; 3401020278597 (MS1E) ; 3401076391073 (NL11SN) ; 3401020567660 (NL11SNP) ; 3401071730921 (NL9M) ; 3401071731003 (NL9MP) ; 3401053678579 (NL9MBB) ; 3401597280450 (NL9F).
Marquage CE.

DIFFUSION TECHNIQUE FRANÇAISE
19, rue de la Presse. CS 60132
42003 Saint-Étienne cedex 1
Tél : 04 77 74 51 11. Fax : 04 77 79 67 72
E-mail : dtf@dtf.fr
Site web : http://www.dtf.fr

ATOP ILAST gamme dermatite atopique

soin et hygiène des peaux atopiques

CE ATOP ILAST solution nettoyante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution nettoyante pour nourrisson, enfant et adulte : Flacon de 100 ml avec pompe airless (EAN 3664490000017).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, PEG-40 glyceryl cocoate and sodium coceth sulphate, allantoin, sodium hyaluronate, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Atop Ilast Solution nettoyante visage sans rinçage permet de nettoyer les peaux atopiques (visage et paupières) en éliminant les excès de squames, exsudats et sébum. Le hyaluronate de sodium favorise l'hydratation et la protection de la peau (effet filmogène) atteinte de dermatite atopique. L'allantoïne permet de soulager la peau. Le PEG-40 glyceryl cocoate and sodium coceth sulphate permet de nettoyer la peau en douceur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Hypersensibilité à l'un des composants.

MODE D'EMPLOI :
Voie cutanée.
Appliquer 1 à 2 fois par jour sur le visage à l'aide d'un coton en effectuant de délicats mouvements circulaires. Répéter l'opération jusqu'à l'obtention d'un coton parfaitement propre.
Ne nécessite pas de rinçage après utilisation.
A utiliser dans les 3 mois après ouverture du flacon.
A conserver à une température comprise entre 2 et 30 °C.

Dispositif médical. Classe I.

CE ATOP ILAST crème émolliente

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème émolliente pour enfant et adulte : Flacon de 100 ml avec pompe airless (EAN 3664490000000).

COMPOSITION : Aqua, caprylic/capric triglycerides, niacinamide (vitamine PP), tribehenin PEG-20 esters, glycerin, trisodium citrate, xanthan gum, taurine, allantoin, sodium hyaluronate, ceramide NP, citric acid, thioctic acid.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Crème émolliente destinée à hydrater et apaiser la sécheresse cutanée ainsi que restaurer et protéger la barrière cutanée des peaux atteintes de dermatite atopique (visage et corps). Le hyaluronate de sodium participe au maintien de l'hydratation, favorise la protection et la cicatrisation de la peau. La vitamine PP (niacinamide) contribue également à la cicatrisation en reconstituant la barrière lipidique de la peau. En complément, les céramides déficientes dans la pathologie permettent de restructurer l'épiderme. L'allantoïne permet d'apaiser les démangeaisons. L'acide lipoïque présente des propriétés antioxydantes permettant de lutter contre le stress oxydatif. Il possède également des propriétés osmoprotectrices (brevet déposé) permettant de préserver l'équilibre hydrique au sein des cellules.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Hypersensibilité à l'un des composants.

MODE D'EMPLOI :
Voie cutanée.
- Enfant : appliquer 1 à 2 fois par jour en fine couche régulière sur le visage et/ou le corps. Ne pas dépasser 2 doses par jour.
- Adulte : appliquer 1 à 2 fois par jour en fine couche régulière sur le visage et/ou le corps. Ne pas dépasser 5 doses par jour.

A utiliser dans les 3 mois après ouverture du flacon.
A conserver à une température comprise entre 2 et 25 °C.

Dispositif médical. Marquage CE 0459, classe IIa.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

CE ATOPICLAIR ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 100 ml (ACL 461 540.2).

COMPOSITION :
Aqua, ethylhexyl palmitate, butyrospermum parkii, pentylene glycol, arachidyl alcohol, behenyl alcohol, arachidyl glucoside, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, butylene glycol, glycyrrhetinic acid, capryloyl glycine, bisabolol, tocopheryl acetate, carbomer, ethylhexylglycerine, piroctone olamine, sodium hydroxide, allantoïne, DMDM hydantoin, vitis vinifera, sodium hyaluronate, disodium EDTA, ascorbyl tetra-isopalmitate, propyl gallate, telmesteine.
Atopiclair ne contient ni lait, ni dérivés d'origine animale.

INDICATIONS :
- Atopiclair est utilisé pour le soin et le soulagement des démangeaisons, de la sensation de brûlure et de la douleur associées à divers types de dermatoses, dont la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus, et la dermatite de contact allergique.
- Atopiclair contribue à soulager la sécheresse cutanée en préservant un environnement humide, ce qui favorise la cicatrisation.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer Atopiclair 3 fois par jour sur les zones atteintes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Atopiclair contient du beurre de karité (butyrospermum parkii). Les patients souffrant d'allergie et/ou ayant des antécédents d'hypersensibilité connue à cet ingrédient doivent consulter leur médecin avant d'utiliser le produit.
- Ne pas utiliser le produit si le tube est ouvert ou endommagé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante, à l'abri d'une source de chaleur directe.
A tenir hors de portée des enfants.

Tarif LPPR :
1,94 € (le tube de 100 ml ; code LPPR 1120686).
Remb Séc soc à 60 % conformément à la LPPR dans le cas de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus.
Dispositif médical de classe IIa, marqué CE 0373.
Fabricant : Alliance Pharma Srl, Viale Restelli 5, 20124 Milano, Italie.
Distribué en France par :

ALLIANCE PHARMA FRANCE
35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12
E-mail : afrance@allianceph.com

CE ATRAUMAN pansement

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement interface stérile, prêt à l'emploi, sous sachets individuels.

ACL	Dimensions	Boîte de	Tarif LPPR*	Code LPPR
705 483.2	5 x 5 cm	10	non remb	–
973 166.2	10 x 10 cm	10	14,38 €	1314367

* Tarif LPPR = prix public.

COMPOSITION : Pansement interface à maillage très fin en polyamide, imprégné d'un excipient gras neutre, non occlusif à base de triglycérides. Non adhésif.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Traitement des plaies aiguës (brûlures, plaies traumatiques, dermabrasions) et des plaies aiguës en phase de bourgeonnement et épidermisation (ulcères, escarres, pied diabétique). Atrauman est conçu pour protéger la plaie, favoriser la cicatrisation et permettre des retraits atraumatiques et sans douleur des pansements.
Son maillage très fin favorise les renouvellements atraumatiques des pansements.
Son imprégnation à base de triglycérides permet les échanges gazeux, protège la plaie et la peau périlésionnelle et favorise l'épidermisation en apportant de l'énergie aux kératinocytes.

MODE D'EMPLOI :
- Nettoyer la plaie avec du sérum physiologique.
- Retirer le papier protecteur d'Atrauman.
- Appliquer Atrauman directement sur la plaie.
- Recouvrir Atrauman d'un pansement secondaire de type compresses de gaze ou en non-tissé.
- Fixer le pansement à l'aide d'un sparadrap, d'une bande extensible ou d'une bande auto-adhérente de type Peha-haft.

Marquage CE 0123. Classe IIb.
Remb Séc soc conforme à la LPPR pour l'indication « plaies en phase de bourgeonnement ».

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE AUDI BABY ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire : Boîte de 10 unidoses de 2 ml à usage unique (EAN 7640107850813).

COMPOSITION :
Eau de mer microbiologiquement contrôlée.

UTILISATION :
Hygiène régulière et non traumatique des oreilles des nourrissons.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Dès le plus jeune âge, 1 fois par semaine à raison d'une unidose pour les 2 oreilles.
1. Détacher une unidose de la barrette.
2. Garder l'unidose quelques secondes dans le creux de la main pour tiédir la solution et la rendre plus agréable pour l'enfant.
3. Ouvrir l'unidose.
4. Coucher le nourrisson sur le côté. Ouvrir l'unidose et la placer à l'entrée de l'oreille. Exercer une pression douce sur l'unidose pour en verser la moitié dans la 1re oreille.
5. Pour obtenir une efficacité maximale, masser la base de l'oreille pendant 10 secondes et essuyer le liquide excédentaire.
6. Reproduire l'opération pour la 2e oreille.
7. Jeter l'unidose.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'otite, de douleur ou de manière générale chez tout enfant ayant ou ayant eu des problèmes au niveau de l'oreille ou du tympan.

Dispositif médical conforme à la directive européenne 93/42/CEE.

DIEPHARMEX SA
8, av de Rosemont. CH1208 Genève (Suisse)
Tél : 00 41 22 718 64 20

CE AUDICLEAN ® Bouchons de cérumen

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire : Flacon de 12 ml, avec embout souple (ACL7 : 604 794.2 ; ACL13 : 3401060479428).

COMPOSITION :
Huile végétale de noyau d'abricot, huile essentielle d'*Eucalyptus globulus*, émulsifiant végétal doux, eau.

PROPRIÉTÉS :
- Ramollit efficacement et favorise le délitement des bouchons de cérumen.
- Débouche le conduit auditif.
- Facilite l'extraction du bouchon de cérumen par le professionnel de santé.
- Limite, grâce aux propriétés hydratantes de l'émulsion, les tiraillements liés à la présence du bouchon.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Convient dès l'âge de 3 ans.
3 bains d'oreille par jour de 25 minutes :
- Bouchons mous : pendant 2 ou 3 jours jusqu'à disparition de la sensation d'oreille bouchée.
- Bouchons durs : pendant les 3 jours qui précèdent la consultation avec le professionnel de santé.

Après chaque bain, évacuer le cérumen à l'aide d'Audiclean Hygiène de l'oreille.
Secouer avant emploi. Incliner la tête sur le côté et instiller une quantité suffisante de solution en pressant 2 à 3 fois sur l'embout plastique blanc afin de baigner l'amas de cérumen. Redresser la tête et laisser agir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Consulter un professionnel de santé avant d'utiliser Audiclean Bouchons de cérumen en cas de douleur à l'oreille, d'infection de l'oreille, d'otite externe, de perforation tympanique, de port d'aérateurs transtympaniques (yoyo), de problèmes d'équilibre, d'antécédents chirurgicaux au niveau de l'oreille ou en présence de corps étrangers dans l'oreille.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'allergie à l'un des composants ou chez les enfants de moins de 3 ans.

Dispositif médical de classe I. Fabriqué en France.
1re apposition du marquage CE : Mai 2008.
Marquage CE.
Fabriqué par :

LABORATOIRE DE LA MER
ZAC de la Madeleine. Avenue du Général-Patton
35400 Saint-Malo. Tél : 02 99 21 53 70
E-mail : contact@laboratoiredelamer.com
Site web : www.audiclean.com

CE AUDICLEAN ® Hygiène de l'oreille

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution pour pulvérisation auriculaire : Flacon de 115 ml (sans gaz propulseur) et embout auriculaire en forme d'otoscope (ACL7 : 607 600.4 ; ACL13 : 3401060760045).

COMPOSITION :
Eau de mer isotonique (physiologique), stérile et sans conservateur, ni additif chimique. Contient naturellement des bicarbonates pour fluidifier et dissoudre le cérumen.

PROPRIÉTÉS :
- Évacue l'excès de cérumen et les débris de bouchons de cérumen.
- Nettoie l'oreille en alternative ou en complément des coton-tiges.
- Prévient la formation de bouchons.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Convient en usage quotidien chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson dès l'âge de 6 mois.
- En hygiène : 1 pulvérisation dans chaque oreille, 2 à 3 fois par semaine.
- En cas de bouchon de cérumen, pour favoriser l'écoulement des débris de cérumen : 2 à 3 pulvérisations dans l'oreille, après l'application des gouttes céruménolytiques Audiclean Bouchons de cérumen.
- Pour les porteurs de prothèses auditives, afin d'assurer un fonctionnement optimal de l'appareillage : 1 pulvérisation dans chaque oreille, 2 à 3 fois par semaine.

Placer l'embout à l'entrée de l'oreille en maintenant la tête droite. Réaliser 1 à 3 pulvérisations d'une seconde et laisser agir pendant 10 secondes. Incliner la tête sur le côté et essuyer délicatement le creux de l'oreille avec un mouchoir ou une serviette propre. Rincer l'embout sous l'eau chaude après chaque utilisation.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas de douleur à l'oreille, sifflements, sensation d'oreille bouchée, surdité temporaire après le bain ou la douche, infections de l'oreille, otite externe, problèmes d'équilibre, tympanoplastie, perforation tympanique, port d'aérateurs transtympaniques (yoyo), présence de corps étrangers dans l'oreille, ou chez les personnes ayant eu des antécédents chirurgicaux au niveau de l'oreille.
En cas de diabète insulinodépendant et d'immunodéficience, consulter un médecin.

Dispositif médical de classe IIa. Fabriqué en France.
1re apposition du marquage CE : Novembre 2007.
Marquage CE 0459.
Fabriqué par :

LABORATOIRE DE LA MER
ZAC de la Madeleine. Avenue du Général-Patton
35400 Saint-Malo. Tél : 02 99 21 53 70
E-mail : contact@laboratoiredelamer.com
Site web : www.audiclean.com

CE AUDILYSE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire : Flacon non pressurisé de 20 ml muni d'une pompe doseuse (ACL 624 380.9/EAN 7640107850189).

COMPOSITION :
Dioctyl sulfosuccinate de sodium, phénoxyéthanol, éthoxydiglycol, caprylyl glycol, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS :
Le dioctyl sulfosuccinate de sodium par son action céruméno-dispersante va dissocier les éléments constitutifs du bouchon de cérumen.
L'éthoxydiglycol par son action cérumènolytique va dissoudre les lipides constituant le bouchon de cérumen.

UTILISATION :
A partir de 3 ans.
- Traitement des bouchons de cérumen.
- Facilite l'extraction par le médecin en cas de bouchon de cérumen constitué.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
- *Pour l'élimination d'un bouchon :* 2 pulvérisations 2 fois par jour jusqu'à disparition de la gêne.
- *Avant l'extraction du bouchon par un praticien :* 4 pulvérisations dans le conduit auditif, 15 à 30 min avant l'extraction du bouchon de cérumen.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'otite, de perforation tympanique et de manière générale chez toute personne ayant ou ayant eu des problèmes d'oreille (vertiges, antécédents médicaux ou chirurgicaux...). Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Eviter le contact avec les muqueuses notamment oculaires, sinon rincer abondamment à l'eau.

Dispositif médical conforme à la directive européenne 93/42/CEE.

DIEPHARMEX SA
8, av de Rosemont. CH1208 Genève (Suisse)
Tél : 00 41 22 718 64 20

CE AUDISPRAY ® gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Audispray Adult :
Solution auriculaire : Flacon non pressurisé de 50 ml muni d'une pompe doseuse et d'un embout anti-surpresseur breveté (ACL 208 764.3/EAN 7640107850141).
Audispray Junior :
Solution auriculaire : Flacon non pressurisé de 25 ml muni d'une pompe doseuse et d'un embout anti-surpresseur breveté (ACL 468 468.5/EAN 7640107850622).

COMPOSITION :
Audispray Adult :
Eau de mer microbiologiquement contrôlée.
Audispray Junior :
Eau de mer microbiologiquement contrôlée associée à 5 % de glycérol.

PROPRIÉTÉS :
Audispray Junior :
Le glycérol agit comme agent hydratant et adoucissant afin de préserver la peau du conduit auditif de l'enfant.

UTILISATION :
- Hygiène régulière et non traumatique des oreilles.
- Prévention de la formation d'amas de cérumen et d'impuretés dans les oreilles pouvant conduire à la formation d'un bouchon de cérumen.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Audispray Adult :
- A partir de 12 ans : 1 à 2 brumisations par oreille 2 à 3 fois par semaine.
- Pour les personnes produisant beaucoup de cérumen : 1 à 2 brumisations tous les jours.
- Pour les porteurs de prothèses : 1 à 2 brumisations tous les soirs après avoir enlevé les appareils auditifs.

Audispray Junior :
De 3 à 12 ans : 1 à 2 brumisations par oreille 2 fois par semaine.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'otite, de perforation tympanique et de manière générale chez toute personne ayant ou ayant eu des problèmes d'oreille (vertiges, antécédents médicaux ou chirurgicaux...).
Ne pas utiliser Audispray Junior chez les porteurs d'aérateurs trans-tympaniques (yo-yo) et en cas de douleur de l'oreille.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de bouchon de cérumen déjà formé, l'utilisation d'Audispray peut entraîner un gonflement du bouchon occasionnant une gêne. Dans ce cas, consulter un médecin.

Audispray et Audispray Junior : Dispositifs médicaux conformes à la directive européenne 93/42/CEE.

DIEPHARMEX SA
8, av de Rosemont. CH1208 Genève (Suisse)
Tél : 00 41 22 718 64 20

AUDISTIM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules formule Jour (blanches et rouges) *et formule Nuit* (blanches et bleues) : Boîte de 30 + 30 (ACL 3401560000887).

COMPOSITION :
Gélule Jour :

Ingrédients	par gélule	VNR*/gélule
Extrait d'aubépine	37,5 mg	-
Ginkgo biloba	31,5 mg	-
L-théanine	50 mg	-
Magnésium	75 mg	20 %
Niacine	16 mg	100 %
Quercétine	25 mg	-
Thiamine	1,1 mg	100 %
Vitamine B6	1,4 mg	100 %
Vitamine B12	2,5 µg	100 %

Gélule Nuit :

Ingrédients	par gélule	VNR*/gélule
Extrait d'*Eschscholtzia*	40 mg	-
Extrait de mélisse	60 mg	-
Ginkgo biloba	31,5 mg	-
Magnésium	37,5 mg	10 %
Mélatonine	1 mg	-
Tryptocétine ®	65 mg	-
Zinc	10 mg	100 %

* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Gélule Jour :
Le *Ginkgo biloba* participe à la microcirculation périphérique du sang et contribue à une bonne audition.
Gélule Nuit :
- La mélatonine avant le coucher contribue à réduire le temps d'endormissement.
- La mélisse a une action sur la qualité du sommeil.
- L'*Eschscholtzia* aide à faire face calmement au stress.
- Le zinc contribue à une fonction cognitive normale (concentration, apprentissage, mémoire et raisonnement, ainsi que résistance au stress).

Le magnésium, les vitamines B6, B12 et la niacine (B3) contribuent à réduire la fatigue.
La Tryptocétine Jour/Nuit est un complexe de tryptophane et théanine.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule Jour le matin, 1 gélule Nuit le soir, 30 minutes à 1 heure avant le coucher.
Cure de trois mois minimum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement.
Consulter un médecin en cas de prise simultanée d'anticoagulants.

AUDISTIMPHARMA Laboratoire
MEDIWEB, BP 30026. 33601 Pessac
Tél : 05 56 69 13 84
E-mail : contact@audistimpharma.fr
Site web : www.audistimpharma.fr

CE AUTOPLASME VAILLANT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Cataplasme : Pochette de 3 (ACL 3401097283296).

COMPOSITION : Poudre de graine de moutarde noire déshuilée et poudre de graine de lin déshuilée.

UTILISATION :
Ce dispositif est utilisé comme décongestionnant au cours des affections respiratoires banales (rhumes, toux, bronchite) chez l'adulte. Il a une action de type révulsif.

MODE D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Appliquer 1 ou 2 cataplasmes par jour.
- Mouiller complètement le cataplasme pendant quelques instants (quelques secondes) dans l'eau froide ou tiède (inférieure à 40 °C).
- Le poser au niveau du thorax, du dos, du cou (éviter les seins). Le maintenir avec une serviette sèche.
- Laisser agir selon la tolérance de la personne, jusqu'à ce que la peau prenne une coloration rouge et qu'une sensation de chaleur soit ressentie (8 à 12 minutes maximum).
- Retirer le cataplasme.

Ne pas dépasser 48 heures d'utilisation. Si les troubles persistent, consulter un médecin.

CONTRE-INDICATIONS :
- Allergie à l'un des constituants.
- Maladies, lésions de la peau et des muqueuses.
- Ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse et l'allaitement.
- Ne pas utiliser sur des enfants de moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Appliquer sur la peau non lésée exempte de tout produit pendant une durée d'environ 10 minutes.
En cas d'application prolongée (supérieure à 15 minutes), il y a un risque de forte sensation de brûlure.
- En cas de réaction cutanée de type allergique ou irritatif, arrêter l'utilisation du produit.
- Si la sensation de chaleur devient trop vive, arrêter l'utilisation du produit.
- Éviter tout contact avec les yeux, les muqueuses et les plaies.
- Se laver soigneusement les mains après usage.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de l'humidité.

Marquage CE selon la directive 93/42.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

AVÈNE ® EAU THERMALE LIGNE POUR PEAUX SENSIBLES

La source thermale d'Avène, située au cœur de l'Hérault, est reconnue d'utilité publique en dermatologie.

EAU THERMALE D'AVÈNE

AVÈNE Eau thermale

PRÉSENTATION :
Aérosols de 50 ml (ACL 3401343548643), de 150 ml (ACL 3401363654874) et de 300 ml (ACL 3401364189535), sous film protecteur.

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), gas (Nitrogen).
Conditionnée en bloc stérile.

PROPRIÉTÉS :
Très peu minéralisée, riche en silice et en oligoéléments (magnésium, calcium, zinc...), cette eau procure à la peau une sensation d'apaisement et de douceur.

UTILISATION :
Pour le soin quotidien des peaux sensibles. Pour apaiser et adoucir les peaux agressées.

MODE D'EMPLOI :
Vaporiser sur la peau une fine brume. Laisser agir quelques instants.

AVÈNE SOINS PEAUX RÉACTIVES

TOLÉRANCE EXTRÊME Crème COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401329405694).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, glycerin, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), behenyl alcohol, sodium acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, water (aqua).
Formule stérile, sans conservateur, sans parfum, sans colorant.

PROPRIÉTÉS :
Soin bénéficiant du dispositif breveté DEFI (Dispositif Exclusif Formule Intacte), qui assure, pendant toute la durée du soin, un produit intact, à l'abri de tout germe.

UTILISATION :
Soin spécifique des peaux hypersensibles en situation de crise, en particulier :
- Allergies cutanées.
- Manifestations aiguës d'irritation (rougeurs, tiraillements, picotements...).
- Suites d'actes dermatologiques superficiels (laser, peeling...).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage et le cou préalablement nettoyés avec le lait nettoyant sans rinçage Tolérance Extrême. Éviter tout contact avec les yeux.

TOLÉRANCE EXTRÊME Lait
COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 3401329405755).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), squalane, caprylic/capric triglyceride, glycerin, behenyl alcohol, sodium acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, carbomer, water (aqua).
Formule stérile, hypoallergénique* et non comédogène, sans conservateur, sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Soin bénéficiant du dispositif breveté DEFI (Dispositif Exclusif Formule Intacte) qui assure, pendant toute la durée du soin, un produit intact, à l'abri de tout germe.

UTILISATION :
Soin spécifique des peaux hypersensibles en situation de crise, en particulier :
- Allergies cutanées.
- Manifestations aiguës d'irritation (rougeurs, tiraillements, picotements...).
- Suites d'actes dermatologiques superficiels (laser, peeling...).

MODE D'EMPLOI :
Matin et soir, appliquer le Lait nettoyant sans rinçage Tolérance extrême du bout des doigts en légers mouvements circulaires, puis éliminer délicatement, sans frotter, à l'aide d'un coton à démaquiller. Apaiser par une pulvérisation d'Eau thermale d'Avène. Appliquer ensuite le Soin Tolérance Extrême.

TOLÉRANCE EXTRÊME Émulsion
COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401353712096).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), squalane, behenyl alcohol, caprylic/capric triglyceride, glycerin, sodium acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, water (aqua).
Formule stérile, sans conservateur, sans parfum, sans colorant.

PROPRIÉTÉS :
Soin bénéficiant du dispositif breveté DEFI (Dispositif Exclusif Formule Intacte) qui assure, pendant toute la durée du soin, un produit intact, à l'abri de tout germe. Hydrate et apaise les peaux normales à mixtes.

UTILISATION :
Soin spécifique des peaux hypersensibles en situation de crise, en particulier :
- Allergies cutanées.
- Manifestations aiguës d'irritation (rougeurs, tiraillements, picotements...).
- Suites d'actes dermatologiques superficiels (laser, peeling...).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage et le cou préalablement nettoyés avec le Lait nettoyant sans rinçage Tolérance Extrême. Éviter tout contact avec les yeux.

TOLÉRANCE EXTRÊME Masque
COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401164983890).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, caprylic/capric triglyceride, behenyl alcohol, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), sodium acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, water (aqua).
Formule stérile, sans conservateur, sans parfum, sans colorant.

PROPRIÉTÉS :
Soin bénéficiant du dispositif breveté DEFI (Dispositif Exclusif Formule Intacte), qui assure, pendant toute la durée du soin, un produit intact, à l'abri de tout germe. Hydrate et apaise tous les types de peaux sensibles.

UTILISATION :
Soin spécifique des peaux hypersensibles en situation de crise, en particulier :
- Allergies cutanées.
- Manifestations aiguës d'irritation (rougeurs, tiraillements, picotements...).
- Suites d'actes dermatologiques superficiels (laser, peeling...).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer en couche épaisse sur le visage préalablement nettoyé avec le Lait Tolérance Extrême. Laisser agir pendant 5 minutes puis retirer délicatement à l'aide d'un coton très doux, puis pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE Crème pour peaux intolérantes
COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401398710736).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), glycerin, glyceryl stearate, squalane, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, serine, carbomer, tetrasodium EDTA, triethanolamine, water (aqua).
Formule stérile, hypoallergénique* et non comédogène, sans conservateur, sans parfum, sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Très riche en Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, cette Crème répond aux besoins des peaux les plus sensibles :
- la Parcérine, actif spécifique, permet de diminuer la réactivité cutanée grâce à son action sur l'inflammation et la fonction barrière ;
- elle calme rapidement l'irritation ;
- elle restaure le film hydrolipidique altéré ;
- elle assure une protection efficace et durable.

UTILISATION :
Peaux hypersensibles et irritables.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage et le cou préalablement nettoyés avec la Lotion nettoyante pour peaux intolérantes, puis apaisés avec une pulvérisation d'Eau thermale d'Avène. Presser sur le tube pour obtenir la dose souhaitée. Après utilisation, enlever l'excédent de produit sur la capsule et refermer. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE Crème pour peaux intolérantes riche
COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401398710507).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), glycerin, squalane, dimethicone, glyceryl stearate, behenyl alcohol, serine, BHT, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), carbomer, ozokerite, tetrasodium EDTA, triethanolamine, water (aqua), xanthan gum.
Formule stérile, hypoallergénique* et non comédogène, sans conservateur, sans parfum, sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Très riche en Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, cette Crème répond aux besoins des peaux les plus sensibles :
- la Parcérine, actif spécifique, permet de diminuer la réactivité cutanée grâce à son action sur l'inflammation et la fonction barrière ;
- elle calme rapidement l'irritation ;
- elle restaure le film hydrolipidique altéré ;
- elle assure une protection efficace et durable.

UTILISATION :
Peaux hypersensibles sèches et irritables.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage et le cou préalablement nettoyés avec la Lotion nettoyante pour peaux intolérantes, puis apaisés avec une pulvérisation d'Eau thermale d'Avène. Presser sur le tube pour obtenir la dose souhaitée. Après utilisation, enlever l'excédent de produit sur la capsule et refermer.

AVÈNE Lotion nettoyante pour peaux intolérantes

PRÉSENTATION :
Flacons de 100 ml (ACL 3401360121812) et de 300 ml (ACL 3401352061379).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), cetearyl alcohol, serine, cetrimonium bromide, coco-glucoside, piroctone olamine, sodium benzoate, sodium cetearyl sulfate, water (aqua).
Formule stérile, hypoallergénique* et non comédogène, sans conservateur, sans parfum, sans colorant.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette Lotion nettoyante sans rinçage répond aux besoins des peaux les plus sensibles :
- Très riche en Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, elle calme rapidement l'irritation.
- Son agent nettoyant très doux d'origine végétale permet un nettoyage/démaquillage optimal tout en évitant l'irritation supplémentaire que peut provoquer le rinçage à l'eau.
- La Parcérine, actif spécifique, permet de diminuer la réactivité cutanée.

Cette Lotion très fluide, très fraîche à l'application, laisse la peau nette, confortable, sans aucune sensation de tiraillement.

UTILISATION :
Soin nettoyant démaquillant, visage et yeux, spécifique pour peaux naturellement sensibles (peaux claires, fines, sujettes aux rougeurs...) ou devenues irritables à la suite d'agressions diverses (conditions climatiques, nettoyages trop poussés, cosmétiques irritants...).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir à l'aide d'un coton ou du bout des doigts en effectuant de légers massages circulaires. Essuyer délicatement sans frotter. Renouveler l'application si nécessaire. Il est conseillé de terminer par une pulvérisation d'Eau thermale d'Avène avant d'appliquer la Crème pour peaux intolérantes ou la Crème riche pour peaux intolérantes en fonction du type de peau.

AVÈNE Pain pour peaux intolérantes

PRÉSENTATION :
Pain dermatologique de 100 g (ACL 3401340794296).

COMPOSITION :
Disodium lauryl sulfosuccinate, maltodextrin, sodium cocoyl isethionate, stearic acid, water (aqua), cetearyl alcohol, paraffin, Avène thermal spring water (Avène aqua), butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), ceteareth-6, prunus amygdalus dulcis (sweet almond) oil (prunus amygdalus dulcis oil), citric acid, microcrystalline wax (cera microcristallina), polyethylene, serine, titanium dioxide (CI 77891).
Sans savon. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
L'hygiène haute tolérance visage et corps.
Le Pain pour peaux intolérantes nettoie avec délicatesse grâce à ses agents nettoyants très doux à l'Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes et anti-irritantes.
La Parcérine :
- restaure en douceur la fonction barrière ;
- diminue la réactivité cutanée.

De pH physiologique, le Pain pour peaux intolérantes laisse la peau douce et confortable, sans sensation de tiraillement.

UTILISATION :
Hygiène quotidienne du visage, du corps et des muqueuses externes, des peaux sensibles intolérantes. Rincer en cas de contact avec les yeux.

AVÈNE SOINS ESSENTIELS

DÉMAQUILLANTS

AVÈNE Lotion micellaire

PRÉSENTATION :
Flacons de 100 ml (ACL 3401561567952) et de 400 ml (ACL 3401564340477).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), pentylene glycol, PEG-6 caprylic/capric glycerides, cetrimonium bromide, disodium EDTA, fragrance (parfum), PEG-40 hydrogenated castor oil, sclerotium gum, sodium chloride.
Parfum léger et délicat. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Démaquille en douceur visage, yeux, lèvres et cou, sans dessécher. La Lotion micellaire est nettoyante et démaquillante, elle ne nécessite pas de rinçage. Très riche en Eau thermale, elle en restitue les propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Soin démaquillant pour peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer à l'aide d'un coton sur le visage, les yeux, les lèvres et le cou. Sans rinçage. Pulvériser, si nécessaire, une fine brume d'Eau thermale d'Avène.

AVÈNE Lait démaquillant douceur

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 200 ml (ACL 3401362473803).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), propylene glycol, PEG-6 stearate, PEG-32 stearate, 1,2-hexanediol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, C12-20 alkyl glucoside, C14-22 alcohols, caprylyl glycol carbomer, fragrance (parfum), palmitic acid, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, stearic acid.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Spécialement formulé pour les peaux sèches, ce Lait onctueux démaquille visage, yeux et lèvres en douceur. A base d'Eau thermale d'Avène, il apaise et adoucit l'épiderme.

UTILISATION :
Pour le démaquillage en douceur des peaux sensibles, sèches et très sèches.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur le visage à l'aide d'un coton à démaquiller ou du bout des doigts. Enlever les dernières traces avec la Lotion tonique douceur Avène et terminer par une pulvérisation d'une fine brume d'Eau thermale d'Avène.

AVÈNE Lotion tonique douceur

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401363998367).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), fragrance (parfum), hydrogenated starch hydrolysate, PEG-7 glyceryl cocoate, Phenoxyethanol, Stearalkonium hectorite, Trisodium EDTA, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Grâce aux particules en suspension (silicates naturels) qu'elle contient, cette Lotion protège la peau des agressions extérieures. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Un agent humectant permet d'hydrater parfaitement l'épiderme en maintenant l'eau dans ses couches supérieures. Tonifie la peau.

UTILISATION :
Parfait le démaquillage des peaux sensibles, sèches et très sèches.

MODE D'EMPLOI :
Bien agiter le flacon avant emploi. Appliquer sur le visage à l'aide d'un coton le matin au réveil ou le soir après le Lait démaquillant douceur. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE Mousse nettoyante

PRÉSENTATION :
Foamer de 150 ml (ACL 3401398507343).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), sodium cocoamphoacetate, disodium cocoyl glutamate, sodium chloride, citric acid, disodium EDTA, fragrance (parfum), glutamic acid, lactic acid, propylene glycol, sodium benzoate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Spécifiquement formulée pour les peaux sensibles normales à mixtes, cette Mousse nettoie et démaquille en douceur, éliminant les impuretés et l'excès de sébum :
- Sa base lavante astringente, douce, sans savon, resserre les pores.
- L'acide glutamique (brevet déposé) rééquilibre la production de sébum.
- Ses agents hydratants redonnent à la peau sa souplesse.
- Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Grâce à sa texture, cette Mousse s'élimine facilement au contact de l'eau et laisse sur la peau une sensation de fraîcheur.

UTILISATION :
Peau luisante au niveau du front, du nez et du menton, teint terne, pores dilatés.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le produit sur le visage (mouillé ou non). Masser du bout des doigts en insistant sur la zone médiane (front, nez, menton) puis rincer abondamment. Sécher le visage délicatement. Pour un résultat optimal, utiliser matin et soir en association avec le Fluide matifiant. Rincer en cas de contact avec les yeux.

AVÈNE Fluide démaquillant 3 en 1

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 200 ml (ACL 3401360030091).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, caprylic/capric triglyceride, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, carbomer, disodium EDTA, fragrance (parfum), phenoxyethanol, sorbic acid, triethanolamine.

PROPRIÉTÉS :
Ce fluide lacté, à la texture fraîche et légère, démaquille en un seul geste visage, yeux et lèvres. Riche en Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante.

UTILISATION :
Toutes peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer du bout des doigts ou à l'aide d'un coton. Sans rinçage.

SOINS VISAGE

AVÈNE Crème nutritive compensatrice

PRÉSENTATION :
Pot operculé de 50 ml (ACL 3401348970333).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), cyclomethicone, PPG-15 stearyl ether, mineral oil (paraffinum liquidum), cetearyl alcohol, glycerin, decyl oleate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, cetearyl glucoside, benzoic acid, betasitosterol, BHT, C13-14 isoparaffin, caprylic/capric triglyceride, chlorphenesin, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), hydrogenated palm glycerides citrate, laureth-7, PEG-32, PEG-400, phenoxyethanol, polyacrylamide, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en éléments nutritifs et hydratants, cette Crème compense les déficits lipidiques cutanés, restaure le film protecteur hydrolipidique et apaise les peaux sensibles, tout en apportant une protection contre les agressions extérieures grâce à l'effet antiradicalaire du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E.

UTILISATION :
Soin nutritif des peaux sensibles et sèches.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la crème matin et/ou soir sur le visage et le cou soigneusement nettoyés avec le Lait démaquillant douceur complété par la Lotion douceur. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE Crème nutritive compensatrice riche

PRÉSENTATION :
Pot operculé de 50 ml (ACL 3401348970562).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), butyrospermum parkii (shea butter) (butyrospermum parkii butter), cetearyl isononanoate, glycerin, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), bis-PEG-12 dimethicone beeswax, isododecane, cetyl esters, polyacrylate-13, arachidyl alcohol, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, benzoic acid, beta-sitosterol, BHT, caprylic/capric triglyceride, chlorphenesin, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl stearate, glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), PEG-100 stearate, PEG-32, PEG-400, phenoxyethanol, polyisobutene, polysorbate 20, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en éléments nutritifs et hydratants, cette Crème apporte aux peaux les plus sèches un confort durable et sans effet gras. Elle compense les déficits lipidiques cutanés, restaure le film protecteur hydrolipidique et apaise les peaux sensibles très sèches, tout en apportant une protection contre les agressions extérieures grâce à l'effet antiradicalaire du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E.

UTILISATION :
Soin nutritif des peaux sensibles très sèches.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la Crème matin et/ou soir sur le visage et le cou soigneusement nettoyés avec le Lait démaquillant douceur complété par la Lotion douceur. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE Fluide matifiant

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (ACL 3401398507282).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), butylene glycol, isohexadecane, glycerin, polymethyl methacrylate, water (aqua), acrylates/acrylamide copolymer, ammonium glycyrrhizate, cetrimonium bromide, fragrance (parfum), glutamic acid, mineral oil (paraffinum liquidum), phenoxyethanol, polysorbate 85.

PROPRIÉTÉS :
Spécialement formulé pour les peaux normales à mixtes, ce Fluide matifie la peau et lui procure un confort immédiat :
- L'acide glutamique (brevet déposé) rééquilibre la production de sébum.
- Des microcapsules absorbantes matifient les zones de brillance.
- Des agents hydratants redonnent à la peau sa souplesse.
- Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue les propriétés apaisantes et anti-irritantes.

Ce Fluide pénètre rapidement grâce à sa texture oil-free, fraîche et légère, qui ne laisse pas d'effet gras. Délicatement parfumé, il constitue également une excellente base de maquillage.

UTILISATION :
Soin quotidien des peaux sensibles normales à mixtes à tendance grasse.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le Fluide matin et/ou soir sur une peau parfaitement nettoyée par la Mousse nettoyante.

AVÈNE Gelée gommante douceur

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 75 ml (ACL 3401360247437).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, pentylene glycol, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, water (aqua), niacinamide, coco-glucoside, cellulose acetate, ascorbyl palmitate, cetrimonium bromide, citric acid, fragrance (parfum), glyceryl oleate, hydrogenated palm glycerides citrate, jojoba esters, lecithin, polysorbate 60, RED 30 (CI 73360), sodium salicylate, sorbitan isostearate, talc, tocopherol, trisodium ethylenediamine disuccinate, zinc gluconate.

PROPRIÉTÉS :
Exfolie et élimine en douceur les cellules mortes grâce à ses microbilles associées à l'Eau thermale d'Avène apaisante et anti-irritante, pour un grain de peau affiné et un teint plus éclatant. La peau est nette, douce et prête à recevoir ses soins quotidiens.

UTILISATION :
Toutes peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 1 à 2 fois par semaine en évitant le contour des yeux. Masser délicatement sur peau humidifiée ou non puis rincer abondamment à l'eau.

AVÈNE Masque apaisant hydratant

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 50 ml (ACL 3401375639531).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), stearic acid, caprylic/capric triglyceride, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), hydrogenated palm/palm kernel oil PEG-6 esters, triethanolamine, glyceryl stearate, microcrystalline wax (cera microcristallina), PEG-100 stearate, propylene glycol, caprylic/capric glycerides, carbomer, disodium EDTA, fragrance (parfum), phenyl trimethicone.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Concentre et restitue de façon intense les vertus apaisantes et anti-irritantes de l'Eau thermale d'Avène. Sa composition originale favorise une grande absorption du produit et permet ainsi de répondre aux besoins d'apaisement, d'hydratation et de nutrition des peaux sensibles.

UTILISATION :
Soin spécifique des peaux sensibles déshydratées et fragilisées, rendues réactives (rougeurs, tiraillements et picotements) par diverses agressions.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur le visage et le cou en couche épaisse. Laisser pénétrer 10 à 15 min. Retirer l'excédent à l'aide d'un coton, puis pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène. Éviter tout contact avec les yeux.

SOINS YEUX

AVÈNE Démaquillant yeux douceur

PRÉSENTATION :
Flacon de 125 ml (ACL 3401379768565).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), triethanolamine, sodium chloride poloxamer 188, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, hydrogenated starch hydrolysate, phenethyl alcohol, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum. Oil-free.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette lotion gélifiée, formulée sans corps gras, ni parfum, élimine en douceur le maquillage des cils et des paupières les plus sensibles. Grâce à son actif hydratant, elle évite le dessèchement des couches supérieures de l'épiderme et procure une sensation de confort. Riche en Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, elle soulage les paupières sensibles ou sujettes aux irritations.

UTILISATION :
Démaquillage des cils et des paupières, des yeux hypersensibles ou porteurs de lentilles de contact.

MODE D'EMPLOI :
A l'aide d'un coton, éliminer délicatement le maquillage des paupières et des cils.

AVÈNE Soin apaisant contour des yeux

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 10 ml (ACL 3401366355211).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), caprylic/capric triglyceride, cyclomethicone, glycerin, sucrose stearate, PEG-12, sucrose distearate, triethanolamine, batyl alcohol, bisabolol, caprylic/capric glycerides, carbomer, dextran sulfate, disodium EDTA, sodium acetate, sodium hyaluronate, tocopheryl glucoside.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce Soin apaisant est formulé pour protéger en douceur la zone du visage la plus fragile et la plus sollicitée. Riche en Eau thermale d'Avène et en agents apaisants, cette émulsion calme les irritations, tiraillements et rougeurs.

Grâce à sa formule enrichie en agents hydratants et en actifs antiradicalaires, le Soin apaisant participe à l'amélioration de l'hydratation et à la protection du contour de l'œil et des paupières.

UTILISATION :
Yeux sensibles, paupières hypersensibles.

MODE D'EMPLOI :
Faire pénétrer matin et soir une petite quantité du Soin apaisant par légers tapotements autour de l'œil, après un démaquillage soigneux suivi d'une pulvérisation d'une fine brume d'Eau thermale d'Avène.

AVÈNE SOINS HYDRATANTS

HYDRANCE LÉGÈRE Émulsion
Peaux sensibles, normales à mixtes

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401377500754).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), sucrose stearate, cyclopentasiloxane, glycerin, butylene glycol, cyclohexasiloxane, sucrose distearate, polymethyl methacrylate, benzoic acid, beta-sitosterol, BHT, carbomer, chlorphenesin, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), hydrogenated coco-glycerides, lecithin, PEG-32, PEG-400, phenoxyethanol, poloxamer 188, sodium chondroitin sulfate, sodium hydroxide.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Hydrance Optimale Légère rétablit et maintient en permanence l'hydratation des peaux sensibles grâce à l'action combinée de deux actifs biomimétiques reproduisant parfaitement le système hydratant et protecteur du film lacrymal :
- La Lipomucine favorise l'étalement homogène de l'Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, et optimise sa diffusion.
- La Meibosérine agit comme un voile protecteur, limitant l'évaporation de l'Eau thermale d'Avène et permettant ainsi un effet réhydratant immédiat et prolongé.

Les peaux sensibles normales à mixtes bénéficient ainsi pleinement d'une hydratation rapide et maximale dans le temps. Le confort cutané ressenti est incomparable : plus souple, plus douce, hydratée et matifiée, la peau retrouve tout son éclat.

UTILISATION :
Hydratation quotidienne des peaux sensibles normales à mixtes, déshydratées à la suite d'agressions diverses (cosmétiques irritants, froid, vent, soleil).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou parfaitement nettoyés. Excellente base de maquillage.

HYDRANCE RICHE Crème hydratante
Peaux sensibles, sèches à très sèches

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401351079900).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), glycerin, isohexadecane, dimethicone, cetearyl alcohol, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), isocetyl stearoyl stearate, triethylhexanoin, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, 1.2-hexanediol, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), cetearyl glucoside, benzoic acid, beta-sitosterol, BHT, disodium EDTA, fragrance (parfum), polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, water (aqua), xanthan gum.

PROPRIÉTÉS :
Complexe d'actifs breveté* Cohederm™ qui :
- hydrate intensément la peau ;
- l'apaise durablement en recréant des réservoirs naturels d'eau qui concentrent l'Eau thermale d'Avène, anti-irritante.

Sa texture onctueuse et nutritive, au fini velouté, désaltère la peau dès l'application et lui procure confort, souplesse et luminosité tout au long de la journée. Durablement hydratée, la peau retrouve, jour après jour, toute sa fraîcheur.
* Brevet déposé.

UTILISATION :
Peaux sensibles, sèches à très sèches, déshydratées : tiraillements, rugosités, sensations d'inconfort.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir sur le visage, le cou et le décolleté.

HYDRANCE OPTIMALE UV LÉGÈRE
Peaux sensibles, normales à mixtes

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401347981828).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), ethylhexyl methoxycinnamate, octocrylene, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, cyclomethicone, aluminum starch octenylsuccinate, polymethyl methacrylate, potassium cetyl phosphate, benzoic acid, beta-sitosterol, BHT, caprylic/capric triglyceride, carbomer, chlorphenesin, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycerin, glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), hydrogenated coco-glycerides, lecithin, PEG-32, PEG-400, phenoxyethanol, poloxamer 188, sodium chondroitin sulfate, sodium hydroxide, tocopheryl glucoside, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. SPF 20.
Oil-free.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Hydrance Optimale UV Légère rétablit et maintient en permanence l'hydratation des peaux sensibles grâce à l'action combinée de deux actifs biomimétiques reproduisant parfaitement le système hydratant et protecteur du film lacrymal :
- La Lipomucine favorise l'étalement homogène de l'Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, et optimise sa diffusion.
- La Meibosérine agit comme un voile protecteur, limitant l'évaporation de l'Eau thermale d'Avène et permettant ainsi un effet réhydratant immédiat et prolongé.

Les peaux sensibles normales à mixtes bénéficient ainsi pleinement d'une hydratation rapide et maximale dans le temps. Le confort cutané ressenti est incomparable : plus souple, plus douce, hydratée et matifiée, la peau retrouve tout son éclat.
Hydrance Optimale UV Légère bénéficie à la fois d'un système filtrant assurant une protection SPF 20 à large spectre UV B/UV A et d'un puissant agent antioxydant, le pré-tocophéryl.

UTILISATION :
Hydratation quotidienne des peaux déshydratées, sensibles, normales à mixtes. Protège des agressions quotidiennes (pollution, stress, rayon UV...), aide à prévenir le vieillissement cutané naturel.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage et le cou parfaitement nettoyés. Excellente base de maquillage. Éviter tout contact avec les yeux.

HYDRANCE OPTIMALE UV RICHE
Peaux sensibles, sèches à très sèches

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401347981767).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), ethylhexyl methoxycinnamate, cetearyl isononanoate, cyclomethicone, octocrylene, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, polymethyl methacrylate, potassium cetyl phosphate, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), glyceryl stearate, stearyl alcohol, benzoic acid, beta-sitosterol, BHT, caprylic/capric triglyceride, chlorphenesin, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), hydrogenated coco-glycerides, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, lecithin, PEG-32, PEG-400, phenoxyethanol, poloxamer 188, polysorbate 60, sodium chondroitin sulfate, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, squalane, tocopheryl glucoside, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. SPF 20.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Hydrance Optimale UV Riche rétablit et maintient en permanence l'hydratation des peaux sensibles grâce à l'action combinée de deux actifs biomimétiques reproduisant parfaitement le système hydratant et protecteur du film lacrymal :
- La Lipomucine favorise l'étalement homogène de l'Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, et optimise sa diffusion.
- La Meibosérine agit comme un voile protecteur, limitant l'évaporation de l'Eau thermale d'Avène en permettant ainsi un effet réhydratant immédiat et prolongé.

Les peaux sensibles normales à mixtes bénéficient ainsi pleinement d'une hydratation rapide et maximale dans le temps. Le confort cutané ressenti est incomparable : plus souple, plus douce, hydratée et veloutée, la peau retrouve tout son éclat.
Hydrance Optimale UV Riche bénéficie à la fois d'un système filtrant assurant une protection SPF 20 à large spectre UV B/UV A et d'un puissant agent antioxydant, le pré-tocophéryl.

UTILISATION :
Hydratation quotidienne des peaux déshydratées, sensibles, sèches à très sèches. Protège des agressions quotidiennes (pollution, stress, rayon UV...), aide à prévenir le vieillissement cutané naturel.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage et le cou parfaitement nettoyés. Excellente base de maquillage. Éviter tout contact avec les yeux.

HYDRANCE Sérum réhydratant
Peaux sensibles déshydratées

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401360090170).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, isocetyl stearoyl stearate, triethylhexanoin, glycerin, 1,2-hexanediol, hydrogenated starch hydrolysate, methyl gluceth-20, benzoic acid, beta-sitosterol, C12-20 alkyl glucoside, C14-22 alcohols, carbomer, disodium EDTA, fragrance (parfum), polyglyceryl-10 myristate, sodium hydroxide, tocopheryl acetate, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
Complexe d'actifs breveté* Cohederm™ qui :
- réhydrate intensément et fortifie la peau en restaurant sa barrière naturelle d'hydratation et de protection ;
- l'apaise durablement en recréant des réservoirs naturels d'eau qui concentrent l'Eau thermale d'Avène, anti-irritante.

Les ridules de déshydratation sont lissées. Intensément et durablement hydratée, la peau retrouve confort, souplesse, douceur et luminosité. Elle est mieux armée pour lutter contre les agressions environnementales.
* Brevet déposé.

UTILISATION :
Peaux sensibles très déshydratées : tiraillements, rugosités, sensations d'inconfort, fines ridules de déshydratation, peau terne.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir, seul ou avant le soin quotidien, sur le visage, le cou et le décolleté.

HYDRANCE OPTIMALE LÉGÈRE
Hydratant perfecteur de teint

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 40 ml (ACL 3401562018927).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), dicaprylyl ether, coco-caprylate, titanium dioxide [nano], nylon-12, dicaprylyl carbonate, ethylhexyl salicylate, dimethicone, PEG-30 dipolyhydroxystearate, titanium dioxide (CI 77891), glycerin, silica, butyl methoxydibenzoylmethane, octyldodecanol bis-ethylhexil hydroxydimethoxy benzylmalonate, disteardimonium hectorite, benzoic acid, beta-sitosterol, C30-45 olefin, caprylic/capric, triglyceride, caprylyl glycol, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum),, glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated starch hydrolysate, iron oxides (CI 77492), (CI 77491), (CI 77499), lecithin, mica, PEG-32, PEG-400, poloxamer 188, sodium chloride, sodium chondroitin sulfate, sodium myristoyl glutamate, talc, tocopherol, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. SPF 30.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Hydrance Optimale légère Hydratant perfecteur de teint est la promesse d'une peau naturellement fraîche et lumineuse pour la majorité des carnations. Ce soin réunit deux actifs biomimétiques inspirés du système hydratant et protecteur du film lacrymal :
- La Lipomucine favorise l'étalement homogène de l'Eau thermale d'Avène.
- La Meibosérine limite l'évaporation de l'Eau thermale d'Avène, permettant ainsi un effet réhydratant immédiat et prolongé.

La combinaison d'agents lissants, de nacres anti-teint terne et de pigments sublime le teint, naturellement.
Hydrance Optimale Hydratant perfecteur de teint bénéficie du système photoprotecteur SPF 30 à large spectre UVB/UVA et d'un puissant agent antioxydant, le pré-tocophéryl. La combinaison de ces actifs protège la peau contre les effets nocifs des UV et aide à prévenir le vieillissement cutané.

UTILISATION :
La texture légère de ce soin est adaptée aux peaux sensibles déshydratées normales à mixtes. Dès la première application, les sensations de tiraillements et d'inconfort s'atténuent, le teint est instantanément éclatant, sans effet « masque ».

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage et le cou, seul ou en complément d'un sérum. Éviter le contact avec les yeux.

HYDRANCE OPTIMALE RICHE
Hydratant perfecteur de teint

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 40 ml (ACL 3401562019009).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), octyldodecanol, dicaprylyl ether, coco-caprylate, dimethicone, titanium dioxide [nano], polymethyl methacrylate, dicaprylyl carbonate, glycerin, ethylhexyl salicylate, PEG-30 dipolyhydroxystearate, titanium dioxide (CI 77891), butyl methoxydibenzoylmethane, bis-ethylhexyl, hydroxydimethoxy benzylmalonate, disteardimonium hectorite, benzoic acid, beta-sitosterol, C30-45 alkyl methicone, C30-45

olefin, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated starch hydrolysate, iron oxides (CI 77492), (CI 77491), (CI 77499), lecithin, mica, PEG-32, PEG-400, poloxamer 188, silica, sodium chloride, sodium, chondroitin sulfate, sodium myristoyl glutamate, talc, tocopherol, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. SPF 30.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Hydrance Optimale riche Hydratant perfecteur de teint est la promesse d'une peau naturellement fraîche et lumineuse pour la majorité des carnations. Ce soin réunit deux actifs biomimétiques inspirés du système hydratant et protecteur du film lacrymal :
- La Lipomucine favorise l'étalement homogène de l'Eau thermale d'Avène.
- La Meibosérine limite l'évaporation de l'Eau thermale d'Avène, permettant ainsi un effet réhydratant immédiat et prolongé.

La combinaison d'agents lissants, de nacres anti-teint terne et de pigments sublime le teint, naturellement.
Hydrance Optimale Hydratant perfecteur de teint bénéficie du système photoprotecteur SPF 30 à large spectre UVB/UVA et d'un puissant agent antioxydant, le pré-tocophéryl. La combinaison de ces actifs protège la peau contre les effets nocifs des UV et aide à prévenir le vieillissement cutané.

UTILISATION :
La texture riche de ce soin est adaptée aux peaux sensibles déshydratées sèches à très sèches. Dès la première application, les sensations de tiraillements et d'inconfort s'atténuent, le teint est instantanément éclatant, sans effet « masque ».

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage et le cou, seul ou en complément d'un sérum. Éviter le contact avec les yeux.

AVÈNE SOINS ANTI-ÂGE

YSTHÉAL

YSTHÉAL Crème antirides

PRÉSENTATION :
Flacon de 30 ml avec pompe airless (ACL 3401375813658).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, paraffinum liquidum, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, squalane, propylene glycol, cera microcristallina, PEG-40 hydrogenated castor oil, BHT, caprylyl glycol, carbomer, disodium EDTA, oleoyl, dipeptide-15, oleoyl tetrapeptide-31, CI 17200, retinal, tocopheryl glucoside, triethanolamine.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème antirides YsthéAL préserve le capital jeunesse de la peau. Grâce à une association unique d'actifs, elle contribue à prévenir et à corriger les signes du vieillissement cutané, causés notamment par les rayonnements UV.
- Le rétinaldéhyde, actif anti-âge, à l'efficacité antirides cliniquement prouvée sous contrôle dermatologique.
- L'O.G.G. protège le capital élastique cutané.
- Le pré-tocophéryl, puissant antioxydant cellulaire, protège les cellules des radicaux libres.

UTILISATION :
De texture onctueuse, la Crème antirides YsthéAL, riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes, est adaptée aux peaux sèches ; elle atténue les rides et ridules et redonne à la peau tonicité, élasticité et éclat.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir sur le visage et le cou. Éviter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications. Ne pas appliquer chez la femme enceinte. Éviter le contact avec les yeux.

YSTHÉAL Émulsion antirides

PRÉSENTATION :
Flacon de 30 ml avec pompe airless (ACL 3401375813597).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, squalane, paraffinum liquidum, propylene glycol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, 1,2-hexanediol, BHT, caprylyl glycol, carbomer, disodium EDTA, oleoyl dipeptide-15, oleoyl tetrapeptide-31, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, CI 17200, retinal, sorbitan isostearate, tocopheryl glucoside, triethanolamine, water (aqua).
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
L'Émulsion antirides YsthéAL préserve le capital jeunesse de la peau. Grâce à une association unique d'actifs, elle contribue à prévenir et à corriger les signes du vieillissement cutané, causés notamment par les rayonnements UV.
- Le rétinaldéhyde, actif anti-âge, à l'efficacité antirides cliniquement prouvée sous contrôle dermatologique.
- L'O.G.G. protège le capital élastique cutané.
- Le pré-tocophéryl, puissant antioxydant cellulaire, protège les cellules des radicaux libres.

UTILISATION :
De texture fluide et légère, l'Émulsion antirides YsthéAL, riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes, est adaptée aux peaux normales à mixtes ; elle atténue les rides et ridules et redonne à la peau tonicité, élasticité et éclat.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir sur le visage et le cou. Éviter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications. Ne pas appliquer chez la femme enceinte. Éviter tout contact avec les yeux.

YSTHÉAL Contour yeux et lèvres

PRÉSENTATION :
Flacon de 15 ml avec pompe airless (ACL 3401375813719).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), paraffinum liquidum, butylene glycol, polysorbate 40, squalane, caprylic/capric triglyceride, sorbitan palmitate, 1,2-hexanediol, BHT, caprylyl glycol, carbomer, disodium EDTA, oleoyl dipeptide-15, oleoyl tetrapeptide-31, CI 17200, retinal, sodium, hydroxide, tocopheryl glucoside, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Contour yeux et lèvres YsthéAL préserve le capital jeunesse de la peau. Grâce à une association unique d'actifs, il contribue à prévenir et à corriger les signes du vieillissement cutané, causés notamment par les rayonnements UV.
- Le rétinaldéhyde, actif anti-âge, à l'efficacité antirides cliniquement prouvée sous contrôle dermatologique.
- L'O.G.G. protège le capital élastique cutané.
- Le pré-tocophéryl, puissant antioxydant cellulaire, protège les cellules des radicaux libres.

UTILISATION :
De texture fluide et fondante, le Contour yeux et lèvres YsthéAL, riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes, est adapté aux zones les plus délicates du visage. Il atténue les rides et ridules d'expression. Plus lisse, le regard apparaît agrandi et reposé, le contour des lèvres gagne en tonus et en élasticité.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir par légers tapotements sur le contour des lèvres et des yeux, en insistant sur les rides de la patte d'oie. Éviter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications. Ne pas appliquer chez la femme enceinte. Éviter le contact avec les yeux.

YSTHÉAL INTENSE Concentré antirides rénovateur de peau

PRÉSENTATION :
Flacon de 40 ml avec pompe airless (ACL 3401360064850).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), triethylhexanoin, cyclopentasiloxane, cetearyl alcohol, cyclohexasiloxane, ceteareth-20, polymethyl methacrylate, ceteareth-33, caprylic/capric triglyceride, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, benzoic acid, BHT, caramel, disodium EDTA, mica, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), oleoyl dipeptide-15, oleoyl tetrapeptide-31, phenoxyethanol, RED 33 (CI 17200), retinal, silica, sodium hydroxide, titanium dioxide (CI 77891), tocopherol, tocopheryl glucoside.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ysthéal Intense Concentré antirides rénovateur de peau est conseillé en soin quotidien, en relais des actes esthétiques anti-âge (laser, peeling) ou en cure aux changements de saisons (été, hiver) pour agir sur les rides et rénover la peau.

UTILISATION :
Lisse les rides, redonne éclat et homogénéité au teint, affine le grain de peau. Tous types de peaux.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 2 doses le soir sur l'ensemble du visage, du cou et du décolleté.

PHYSIOLIFT

PHYSIOLIFT JOUR Émulsion lissante

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 30 ml (ACL 3401563803119).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), isododecane, isodecyl neopentanoate, caprylic/capric triglyceride, propylene glycol, glycerin, dimethicone, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, polymethyl methacrylate, 1,2-hexanediol, arachidyl alcohol, arachidyl glucoside, ascophyllum nodosum extract, behenyl alcohol, caprylyl glycol, carbomer, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum), mica, PVP, silica, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
PhysioLift Émulsion lissante lisse les rides installées, hydrate et retend la peau, grâce à une association brevetée (brevet déposé) d'actifs anti-âge complémentaires :
- L'Ascofilline, actif anti-âge, aide à restructurer la peau.
- Les mono-oligomères d'acide hyaluronique, par leur taille spécifique, stimulent la synthèse naturelle d'acide hyaluronique pour combler les sillons et repulper visiblement la peau.
- Le pré-tocophéryl, par ses effets antioxydants puissants, protège la peau et préserve sa luminosité.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Légère et délicatement parfumée, riche en Eau thermale d'Avène apaisante, PhysioLift Émulsion lissante répond aux besoins des peaux normales à mixtes. Elle atténue les rides marquées et les sillons profonds et elle compense la perte de fermeté en apportant de la luminosité au teint. Sa tolérance a été testée sur peau sensible.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage, le cou et le décolleté. Éviter le contact avec les yeux.

PHYSIOLIFT JOUR Crème lissante

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 30 ml (ACL 3401399216299).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, dimethicone, butylene glycol, glycerin, cetearyl alcohol, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), glyceryl stearate, PEG-100 stearate, behenyl alcohol, bis-PEG-12 dimethicone beeswax, 1,2-hexanediol, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, ascophyllum nodosum extract, caprylyl glycol, cetearyl glucoside, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum), mica, PVP, silica, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl acetate, tocopheryl glucoside, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
PhysioLift Crème lissante lisse les rides installées, hydrate et retend la peau, grâce à une association brevetée (brevet déposé) d'actifs anti-âge complémentaires :
- L'Ascofilline, actif anti-âge, aide à restructurer la peau.
- Les mono-oligomères d'acide hyaluronique, par leur taille spécifique, stimulent la synthèse naturelle d'acide hyaluronique pour combler les sillons et repulper visiblement la peau.
- Le pré-tocophéryl, par ses effets antioxydants puissants, protège la peau et préserve sa luminosité.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Onctueuse et délicatement parfumée, riche en Eau thermale d'Avène apaisante, PhysioLift Crème lissante répond aux besoins des peaux sèches. Elle atténue les rides marquées et les sillons profonds et elle compense la perte de fermeté en apportant de la luminosité au teint. Sa tolérance a été testée sur peau sensible.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage, le cou et le décolleté. Éviter le contact avec les yeux.

PHYSIOLIFT NUIT Baume nuit lissant régénérant

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 30 ml (ACL 3401563797333).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), isohexadecane, dimethicone, caprylic/capric triglyceride, cetyl alcohol, glycerin, cetearyl alcohol, pentylene glycol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, 1,2-hexanediol, tocopheryl acetate, ascophyllum nodosum extract, BHT, ceteareth-33, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum), hesperidin methyl chalcone, methyldihydrojasmonate, PVP, RED 33 (CI 17200), retinal, sodium hyaluronate, water (aqua), xanthan gum.

Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
PhysioLift Baume nuit renforce la fermeté de la peau, réduit les rides installées et défatigue, grâce à une association brevetée (brevet déposé) d'actifs anti-âge complémentaires :
- L'Ascofilline, actif anti-âge, aide à restructurer la peau pour corriger la perte de fermeté et atténuer les rides marquées.
- Les mono-oligomères d'acide hyaluronique, par leur taille spécifique, stimulent la synthèse naturelle d'acide hyaluronique pour combler les sillons et repulper visiblement la peau.
- Le rétinaldéhyde, actif anti-âge dermatologique à l'effet cliniquement prouvé, lisse les rides et ridules et régénère la peau.
- Le HMC, par ses effets détoxifiants, défroisse les traits et réveille la luminosité du teint.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Délicatement parfumé, riche en Eau thermale d'Avène apaisante, PhysioLift Baume nuit est adapté à tous les types de peaux. Il atténue les rides marquées et les sillons profonds et compense la perte de fermeté en apportant de la luminosité au teint.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir sur le visage, le cou et le décolleté. Pour les rides les plus profondes et les sillons profonds, compléter avec PhysioLift Précision Soin combleur. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. Éviter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications.

PHYSIOLIFT PRÉCISION Soin combleur

PRÉSENTATION :
Stylo-pipette airless de 15 ml (ACL 3401381683191).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), dimethicone, caprylic/capric triglyceride, glycerin, tribehenin PEG-20 esters, sodium polyacrylate, behenyl alcohol, 1,2-hexanediol, ascophyllum nodosum extract, behenic acid, caprylyl glycol, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, mica, RED 33 (CI 17200), retinal, sclerotium gum, silica, sodium hyaluronate, titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl acetate, tribehenin, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Soin de précision, hautement concentré en actifs, PhysioLift Soin combleur corrige visiblement les rides les plus marquées et comble les sillons profonds grâce à une association brevetée (brevet déposé) d'actifs anti-âge complémentaires :
- L'Ascofilline, actif anti-âge, aide à restructurer la peau pour corriger la perte de fermeté et les rides marquées.
- Les mono-oligomères d'acide hyaluronique, par leur taille spécifique, stimulent la synthèse naturelle d'acide hyaluronique pour combler les sillons et repulper visiblement la peau.
- Le rétinaldéhyde, actif anti-âge dermatologique à l'effet cliniquement prouvé, lisse les rides et ridules et régénère la peau.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
PhysioLift Précision Soin combleur est adapté à tous les types de peaux. Il est conseillé pour les sillons profonds et les rides marquées (front, pattes d'oie, rides intersourcilières, sillons nasogéniens, contour de la bouche).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir du bout des doigts, dans le creux des rides. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. Éviter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications.

PHYSIOLIFT YEUX Rides, poches, cernes

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 15 ml (ACL 3401563802518).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), aluminum starch octenylsuccinate, glycerin, isodecyl neopentanoate, PPG-15 stearyl ether, cetyl alcohol, cetearyl alcohol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, caprylic/capric triglyceride, dimethicone, 1,2-hexanediol, ascophyllum nodosum extract, BHT, caprylyl glycol, ceteareth-33, disodium EDTA, RED 33 (CI 17200), retinal, sodium dextran sulfate, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, tocopheryl acetate, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
PhysioLift Yeux comble les rides, lisse et retend la peau du contour de l'œil, atténue les poches et les cernes, même persistants, grâce à une association brevetée (brevet déposé) d'actifs anti-âge complémentaires :
- L'Ascofilline, actif anti-âge, aide à restructurer la peau pour corriger la perte de fermeté et les rides marquées.
- Les mono-oligomères d'acide hyaluronique, par leur taille spécifique, stimulent la synthèse naturelle d'acide hyaluronique pour combler les sillons et repulper visiblement la peau.
- Le rétinaldéhyde, actif anti-âge dermatologique à l'effet cliniquement prouvé, lisse les rides et ridules et régénère la peau.
- Le sulfate de dextran, par son action décongestionnante, atténue visiblement les poches et les cernes.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
PhysioLift Yeux est adapté à la peau fragile du contour des yeux ; il atténue visiblement les rides marquées du contour des yeux, poches et cernes. Sa tolérance a été testée sur peau sensible.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir, par légers tapotements sur le contour des yeux en insistant sur les rides de la patte d'oie, et lisser le long de l'arcade sourcilière. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. Éviter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications.

SÉRÉNAGE

SÉRÉNAGE
Crème uniformisante nutri-redensifiante SPF 20

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 40 ml (200 doses) (ACL 3401351411656).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, diethylhexyl butamido triazone, coco-caprylate, dimethicone, tribehenin PEG-20 esters, polymethyl methacrylate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, ascorbyl glucoside, PPG-15 stearyl ether, glycerin, glyceryl linoleate, cetearyl alcohol, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), 1,2-hexanediol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, BHT, caprylyl glycol, citric acid, decyl glucoside, dimethiconol, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), propylene glycol, sodium citrate, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Association d'actifs capable de redonner densité, uniformité et confort aux peaux matures :
- Les HAF luttent contre le relâchement cutané pour redonner densité et fermeté à la peau.
- Le glycoléol nourrit la peau en relançant la synthèse naturelle des lipides.
- Le complexe Unicorrect, unique et innovant, est une association de pré-tocophéryl (puissant antioxydant), de filtres UV (SPF 20) et d'ascorbyl glucoside, dérivé de vitamine C pure stabilisée, pour en accroître l'efficacité unifiante. Il permet ainsi d'estomper les défauts de pigmentation et de limiter l'apparition de nouvelles taches.
- L'Eau thermale d'Avène apporte à la peau apaisement, douceur et confort.

La Crème nutri-redensifiante Sérénage SPF 20 redonne densité, confort et uniformité aux peaux matures. Sa texture fine, fondante et soyeuse permet un maquillage immédiat.

UTILISATION :
Peaux matures avec perte d'homogénéité du teint.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin, avant le maquillage, sur le visage et le cou. Éviter le contact avec les yeux et les paupières.

SÉRÉNAGE Crème jour nutri-redensifiante

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 40 ml (200 doses) (ACL 3401362614572).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, sucrose polystearate, cyclomethicone, methyl gluceth-20, caprylic/capric triglyceride, mineral oil (paraffinum liquidum), pentaerythrityl tetracaprylate/tetracaprate, persea gratissima (avocado) oil (persea gratissima oil), PEG-12, butyrospermum parkii (shea butter) (butyrospermum parkii butter), glyceryl linoleate, dimethicone, bis-PEG-12 dimethicone beeswax, glyceryl stearate, tocopheryl acetate, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, behenyl alcohol, BHT, caprylyl glycol, chlorphenesin, dimethiconol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), hydrogenated polyisobutene, mica, phenoxyethanol, silica, sodium acetate, sodium hyaluronate, sodium stearoyl glutamate, titanium dioxide (CI 77891), tocopherol, tocopheryl glucoside, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Association d'actifs capable de redonner densité, vitalité et confort aux peaux matures :
- Les HAF luttent contre le relâchement cutané pour redonner densité et fermeté à la peau.
- Le glycoléol nourrit la peau en relançant la synthèse naturelle des lipides.
- Le pré-tocophéryl, antioxydant, protège des agressions extérieures.
- L'Eau thermale d'Avène apporte à la peau apaisement, douceur et confort.

La peau est confortable et éclatante tout au long de la journée.

UTILISATION :
Peaux matures.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin, avant le maquillage, sur le visage et le cou.

SÉRÉNAGE Crème nuit nutri-redensifiante

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 40 ml (200 doses) (ACL 3401396522300).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, cyclomethicone, glycerin, butyrospermum parkii (shea butter) (butyrospermum parkii butter), persea gratissima (avocado) oil (persea gratissima oil), behenyl alcohol, octyldodecanol, glyceryl linoleate, cetearyl alcohol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, aluminum starch octenylsuccinate, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, arginine HCL, benzoic acid, BHT, caprylyl glycol, cetearyl glucoside, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), phenoxyethanol, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, tocopherol.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Association d'actifs capable de redonner densité, vitalité et confort aux peaux matures :
- Les HAF luttent contre le relâchement cutané pour redonner densité et fermeté à la peau.
- Le glycoléol nourrit la peau en relançant la synthèse naturelle des lipides.
- L'arginine régénère la peau pendant la nuit.
- L'Eau thermale d'Avène apporte à la peau apaisement, douceur et confort.

Le matin, au réveil, la peau est souple, revitalisée et raffermie.

UTILISATION :
Peaux matures.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer chaque soir sur le visage et le cou soigneusement nettoyés. Éviter tout contact avec les yeux.

SÉRÉNAGE Sérum vital nutri-redensifiant

PRÉSENTATION :
Doseur airless de 30 ml (ACL 3401396522478).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), cyclomethicone, tribehenin PEG-20 esters, methyl gluceth-20, dicaprylyl carbonate, octyldodecanol, glyceryl linoleate, persea gratissima (avocado) oil (persea gratissima oil), polymethyl methacrylate, sodium hyaluronate, benzoic acid, BHT, carbomer, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), phenoxyethanol, sodium hydroxide, tocopherol, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Association d'actifs capable de redonner densité, vitalité et confort aux peaux matures :
- Les HAF luttent contre le relâchement cutané pour redonner densité et fermeté à la peau.
- Le glycoléol nourrit la peau en relançant la synthèse naturelle des lipides.
- L'Eau thermale d'Avène apporte à la peau apaisement, douceur et confort.

Jour après jour, les peaux fines et fragilisées redeviennent plus toniques, plus éclatantes et plus confortables.

UTILISATION :
Peaux matures.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le Sérum juste avant la crème de jour ou la crème de nuit pour en intensifier l'effet. Deux doses suffisent pour le visage et le cou. Éviter tout contact avec les yeux.

SÉRÉNAGE Yeux Baume regard revitalisant

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 15 ml (ACL 3401320349027).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), caprylic/capric triglyceride, isohexadecane, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, glycerin, dimethicone, PEG-12, propylene glycol alginate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, carbomer, dimethicone crosspolymer, disodium EDTA, glyceryl linoleate, glyceryl linolenate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), sodium

acetate, sodium dextran sulfate, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Sans parfum. Sans alcool. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Baume regard revitalisant Sérénage, de texture onctueuse et confortable, riche en Eau thermale d'Avène apaisante :
- Redensifie la peau du contour des yeux grâce aux fragments d'acide hyaluronique.
- Retend les paupières et atténue les poches.
- Lisse, nourrit et protège l'épiderme délicat des paupières sensibles et du contour des yeux grâce au glycoléol et au pré-tocophéryl.

Défatigué, agrandi, plus lumineux, le regard paraît rajeuni.

UTILISATION :
Peau sensible froissée du contour de l'œil, relâchement des paupières, perte de densité et de luminosité.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin et/ou le soir par légers tapotements sur le contour des yeux et lisser le long de l'arcade sourcilière. Éviter le contact direct avec les yeux.

AVÈNE SOIN PEAUX FRAGILISÉES PAR L'ÂGE

DENSÉAL Crème

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 100 ml (ACL 3401396522249).

COMPOSITION :
Water (aqua), caprylic/capric triglyceride, mineral oil (paraffinum liquidum), Avène thermal spring water (Avène aqua), butylene glycol, cyclohexasiloxane, ceteareth-20, persea gratissima (avocado) oil (persea gratissima oil), sodium hyaluronate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, BHT, carbomer, ceteareth-33, disodium EDTA, methylparaben, phenoxyethanol, RED 33 (CI 17200), retinal, sodium propylparaben, triethanolamine, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Association d'actifs brevetée (brevet déposé PFDC) pour atténuer les premiers signes de fragilité cutanés liés à l'âge :
- Les HAF (fragments d'acide hyaluronique) relancent la synthèse naturelle d'acide hyaluronique et redonnent densité à la peau.
- Le rétinaldéhyde relance le renouvellement épidermique, permettant à l'épiderme de s'épaissir. Il stimule la production de collagène et d'élastine pour plus de fermeté.
- La base émolliente est composée d'huiles végétales et minérales qui nourrissent la peau sans effet gras, de glycérines végétales qui maintiennent l'eau à la surface de l'épiderme et réhydratent en continu et de silicones qui apportent « glissant » à la texture pour une application douce, non traumatisante sur ces peaux très fragiles.
- L'Eau thermale d'Avène apporte son effet apaisant et anti-irritant.

La peau retrouve épaisseur et résistance dès le premier mois.

UTILISATION :
Peaux fragilisées par l'âge.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la crème Denséal le soir sur les zones du corps concernées (avant-bras, mains, jambes) : un trait de 10 cm sur le dos des avant-bras et des mains et/ou sur la face avant des jambes. Masser très doucement jusqu'à pénétration complète du produit. En cas de picotements, espacer les applications. Éviter les expositions solaires. Utiliser un photoprotecteur adapté. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE SOINS DÉPIGMENTANTS

D-pigment légère

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 30 ml (ACL 3401397544561).

COMPOSITION :
Water (aqua), triethylhexanoin, cyclomethicone, Avène thermal spring water (Avène aqua), cetearyl alcohol, ceteareth-20, polymethyl methacrylate, ceteareth-33, caprylic/capric triglyceride, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, benzoic acid, BHT, disodium EDTA, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), phenoxyethanol, phenylethyl resorcinol, RED 33 (CI 17200), retinal, silica, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Basé sur le principe d'un trio d'actifs scientifiquement reconnu par les dermatologues, ce soin combine l'action du mélanyde, du pré-tocophéryl et du rétinaldéhyde pour réduire les excès de pigmentation épidermique. L'efficacité est démontrée, sous contrôle dermatologique.

UTILISATION :
Taches brunes localisées ou étendues, irrégularités du teint. Seul ou en relais des actes dermatologiques après réparation complète de la peau.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir sur les zones concernées. Une utilisation régulière et prolongée associée à une protection solaire quotidienne est la garantie d'une efficacité optimale. Peaux normales à mixtes. Éviter tout contact avec les yeux. Éviter les expositions solaires. Utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications. Ne pas appliquer chez la femme enceinte.

D-pigment riche

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 30 ml (ACL 3401397544332).

COMPOSITION :
Water (aqua), caprylic/capric triglyceride, octyldodecanol, Avène thermal spring water (Avène aqua), cetearyl alcohol, glycerin, behenyl alcohol, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, ceteareth-33, dipentaerythrityl pentaisononanoate, benzoic acid, BHT, disodium EDTA, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), phenoxyethanol, phenylethyl resorcinol, RED 33 (CI 17200), retinal, silica, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Basé sur le principe d'un trio d'actifs scientifiquement reconnu par les dermatologues, ce soin combine l'action du mélanyde, du pré-tocophéryl et du rétinaldéhyde pour réduire les excès de pigmentation épidermique. L'efficacité est cliniquement démontrée, sous contrôle dermatologique.

UTILISATION :
Taches brunes localisées ou étendues, irrégularités du teint. Seul ou en relais des actes dermatologiques après réparation complète de la peau.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soir sur les zones concernées. Une utilisation régulière et prolongée associée à une protection solaire quotidienne est la garantie d'une efficacité optimale. Peaux sèches à très sèches. Éviter tout contact avec les yeux. Éviter les expositions solaires. Utiliser un photoprotecteur adapté. En cas de picotements, espacer les applications. Ne pas appliquer chez la femme enceinte.

AVÈNE SOINS PEAUX JEUNES A PROBLÈMES

CLEANANCE Eau micellaire

PRÉSENTATION :
Flacons de 100 ml (ACL 3401561867731) et de 400 ml, avec capsule distributrice operculée (ACL 3401561978772).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), butylene glycol, pentylene glycol, PEG-6 caprylic/capric glycerides, PEG-40 hydrogenated castor oil, cetrimonium bromide, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl laurate.
Formule non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
Très riche en Eau thermale d'Avène, Cleanance Eau micellaire élimine en douceur les impuretés du visage et des yeux, y compris le maquillage, et aide à diminuer l'excès de sébum grâce à la monolaurine. La peau est nette, fraîche, purifiée.

UTILISATION :
Hygiène des peaux jeunes à problèmes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir Cleanance Eau micellaire sur le visage et les yeux à l'aide d'un coton avant de pulvériser, si nécessaire, une fine brume d'Eau thermale d'Avène.

CLEANANCE Gel nettoyant sans savon

PRÉSENTATION :
Bouillottes de 100 ml (ACL 3401564658527) et de 300 ml (ACL 3401399466649), avec capsule distributrice operculée. Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360077621).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), sodium lauroyl methyl isethionate, zinc coceth sulfate, polysorbate 20, sodium cocoamphoacetate, ceteareth-60 myristyl glycol, PEG-40 hydrogenated castor oil, citric acid, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl laurate, green 5 (CI 61570), lauric acid, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide, sodium methyl isethionate, yellow 5 (CI 19140), zinc gluconate.
Formule non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
Riche en Eau thermale d'Avène, Cleanance Gel nettoyant élimine en douceur les impuretés et aide à diminuer l'excès de sébum grâce à la monolaurine.

UTILISATION :
Hygiène des peaux grasses à imperfections, des peaux pré et post-acnéiques, des peaux acnéiques traitées.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir sur la peau préalablement humidifiée. Émulsionner à l'eau, rincer abondamment et sécher. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

CLEANANCE MAT Lotion matifiante

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml avec capsule distributrice operculée (ACL 3401561808130).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), dipropylene glycol, SD alcohol 39-C (alcohol denat), zinc gluconate, fragrance (parfum), glyceryl laurate, PEG-40 hydrogenated castor oil, PPG-26-buteth-26, salicylic acid, silica, stearalkonium hectorite, triethanolamine, water (aqua).
Formule non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
Très riche en Eau thermale d'Avène, Cleanance Mat Lotion est un soin matifiant et purifiant spécifique des peaux hyperséborrhéiques.
La monolaurine, associée à des poudres absorbantes, régule l'hyperproduction de sébum et procure un effet matifiant immédiat et durable.

UTILISATION :
Soin quotidien des peaux grasses à imperfections.

MODE D'EMPLOI :
Bien agiter avant l'emploi. Appliquer matin et/ou soir à l'aide d'un coton sur le visage en insistant sur la zone médiane après s'être nettoyé le visage avec Cleanance Gel nettoyant. Éviter tout contact avec les yeux.

CLEANANCE MASK Masque-Gommage

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 50 ml (ACL 3401561807768).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), triethylhexanoin, kaolin, cetearyl alcohol, glyceryl stearate, glycolic acid, water (aqua), sodium hydroxide, polyethylene, ceteareth-33, cyclopentasiloxane, caprylic/capric glycerides, titanium dioxide (CI 77891), zinc gluconate, bisabolol, cetrimonium bromide, cyclohexasiloxane, fragrance (parfum), glyceryl laurate, pyridoxine HCL, salicylic acid, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
- Le complexe AHA et BHA (alpha-hydroxy-acides et bêta-hydroxy-acides) associé aux particules exfoliantes désobstrue les pores et favorise l'élimination des imperfections cutanées.
- La monolaurine régule l'hyperproduction de sébum.
- Le kaolin procure un effet matifiant immédiat.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Soin complémentaire absorbant et désincrustant spécifique des peaux grasses à imperfections.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur l'ensemble du visage sur une peau sèche. Laisser agir 5 minutes. Humidifier les mains et masser avec de légers mouvements circulaires. Rincer abondamment puis sécher. Cleanance Mask Masque-Gommage peut être utilisé 1 à 2 fois par semaine. Éviter tout contact avec les yeux.

CLEANANCE MAT Émulsion matifiante

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401561862538).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), propylene glycol, cyclopentasiloxane, glycerin, cyclohexasiloxane, polyacrylate-13, polymethyl methacrylate, polyisobutene, zinc gluconate, benzoic acid, caprylyl glycol, cetrimonium bromide, dimethicone, dimethiconol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl laurate, polysorbate 20, pyridoxine HCL, salicylic acid, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
Émulsion matifiante et hydratante spécifique des peaux hyperséborrhéiques.
- La monolaurine régule l'hyperproduction de sébum.
- Des microcapsules absorbantes procurent un effet matifiant immédiat.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Soin spécifique des peaux grasses à imperfections.

MODE D'EMPLOI :
Émulsion légère qui s'étale facilement. Appliquer matin et/ou soir sur le visage soigneusement nettoyé avec un produit d'hygiène Cleanance. Éviter tout contact avec les yeux. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 3 ans.

CLEANANCE EXPERT Soin émulsion

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 40 ml (ACL 3401521084635).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), isohexadecane, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, cetearyl alcohol, butylene glycol, dimethicone, polymethyl methacrylate, glycerin, 1,2-hexanediol, algin, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), caprylyl glycol, caprylyl glycol linseedate, carbomer, cetearyl glucoside, dipotassium phosphate, disodium EDTA, disodium phosphate, fragrance (parfum), glyceryl laurate, papain, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, potassium sorbate, sodium cetearyl sulfate, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
- Diolényl est une innovation brevetée issue de la recherche Pierre Fabre qui exerce une triple action sélective pour limiter la prolifération de P. acnes, réduire les rougeurs et favoriser l'élimination des boutons.
- X-Pressin favorise la diminution des points noirs et lisse le grain de peau.
- La monolaurine régule l'hyperproduction de sébum.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Peaux à tendance acnéique (imperfections légères à modérées). Soin favorisant l'élimination des boutons et des points noirs. Lisse le grain de peau et matifie.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin et/ou le soir sur le visage préalablement nettoyé avec un produit d'hygiène Cleanance. Cleanance Expert peut s'utiliser seul ou en association à un traitement médicamenteux local. Éviter tout contact avec les yeux.

CLEANANCE HYDRA Crème apaisante

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401360171817).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), caprylic/capric triglyceride, dimethicone, PEG-12, butylene glycol, glycerin, 1.2-hexanediol, glyceryl stearate, PEG-100 sterarate, cetyl alcohol, glyceryl linoleate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glyceryl oleate, glyceryl palmitate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), sodium dextran sulfate, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl acetate, xanthan gum.

PROPRIÉTÉS :
- Le sulfate de dextran calme les irritations et atténue les rougeurs.
- Grâce à son effet réservoir, le glycoléol contribue à reconstituer le film hydrolipique altéré pour un confort « longue durée ».
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

Cleanance Hydra Crème apaisante est une crème onctueuse et non grasse. En redonnant à la peau apaisement et confort, elle accompagne l'utilisateur dans le suivi des traitements médicamenteux désséchants et irritants.

UTILISATION :
Soin apaisant, hydratant et nourrissant spécifique pour les peaux désséchées et irritées par un traitement médicamenteux anti-acné.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir sur le visage préalablement nettoyé avec un produit d'hygiène adapté.

CLEANANCE HYDRA Crème lavante apaisante

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 3401561807539).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), coco-glucoside, sodium laureth sulfate, sodium laureth-8 sulfate, glycol palmitate, cetearyl alcohol, glycerin, hydrogenated palm/palm kernel oil PEG-6 esters, PEG-40 hydrogenated castor oil, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, BHT, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), caprylic/capric triglyceride, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), chlorphenesin, disodium EDTA, fragrance (parfum), magnesium laureth sulfate, magnesium laureth-8 sulfate, magnesium oleth sulfate, microcrystalline wax (cera microcristallina), mineral oil (paraffinum liquidum), paraffin, phenoxyethanol, simmondsia chinensis (jojoba) seed oil (simmondsia chinensis seed oil), sodium cetearyl sulfate, sodium lauryl sulfate, sodium oleth sulfate, sorbic acid, triethanolamine, xanthan gum, zinc gluconate.
Formule hypoallergénique*. Sans savon.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette Crème lavante apaisante nettoie l'épiderme en respectant la sensibilité des peaux desséchées et irritées par un traitement médicamenteux anti-acnéique. L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses vertus apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Soin d'hygiène accompagnateur des traitements de l'acné irritants et desséchants.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage préalablement humidifié, émulsionner à l'eau, rincer abondamment puis sécher. Pour usage externe seulement. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

CLEANANCE SPOT Soin localisé

PRÉSENTATION :
Stick rétractable de 0,25 g (ACL 3401561862767).

COMPOSITION :
Ethylhexyl palmitate, microcrystalline wax (cera microcristallina), vegetable oil (olus oil), euphorbia cerifera (candelilla) wax (candellila cera), PTFE, simmondsia chinensis (jojoba) seed oil (simmondsia chinensis seed oil), mica, glyceryl laurate, hydrogenated vegetable oil, salicylic acid, kaolin, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, cetrimonium bromide, citric acid, glyceryl oleate, glyceryl stearate, lecithin, propylene carbonate, pyridoxine HCL, stearalkonium hectorite, titanium dioxide (CI 77891), tocopherol, zinc gluconate.
Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
- Soin favorisant l'élimination des imperfections localisées. La monolaurine régule l'hyperproduction de sébum, le mica et le kaolin assèchent les imperfections.
- Assainissant : ses actifs limitent le risque de prolifération bactérienne.
- Désincrustant : le BHA (bêta-hydroxy-acides) favorise l'élimination des imperfections cutanées.

Sa mine rétractable fine et incolore assure une application facile et précise.

UTILISATION :
Soin favorisant l'élimination des imperfections localisées.

MODE D'EMPLOI :
Tourner le stylo pour faire apparaître la pointe de la mine, appliquer 2 à 3 fois par jour sur l'imperfection.

AVÈNE SOIN PEAUX A TENDANCE ACNÉIQUE

TRIACNÉAL EXPERT Émulsion

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401320348655).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, isododecane, isodecyl neopentanoate, pentylene glycol, propylene glycol, glycerin, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, water (aqua), polymethyl methacrylate, 1,2-hexanediol, algin, arachidyl alcohol, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, BHT, caprylyl glycol, caprylyl glycol linseedate, carbomer, disodium EDTA, fragrance (parfum), hydrogenated polyisobutene, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, papain, PEG-7 trimethylolpropane coconut ether, potassium sorbate, RED 33 (CI 17200), retinal, sodium hydroxide, sorbitan isostearate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Les actifs de TriAcnéal Expert, aux propriétés complémentaires, agissent à plusieurs niveaux :
- Diolényl exerce une triple action sélective pour limiter le risque de prolifération de *P. acnes*, réduire les rougeurs et favoriser l'élimination des boutons.
- X-Pressin favorise la diminution des points noirs et le lissage du grain de la peau.
- Le rétinaldéhyde favorise l'atténuation des marques résiduelles.
- L'Eau thermale d'Avène restitue toutes ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Émulsion visant à corriger les imperfections persistantes et les marques résiduelles sur les peaux à tendance acnéique de l'adulte et de l'adolescent.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer TriAcnéal Expert le soir, uniformément sur l'ensemble du visage, préalablement nettoyé avec Cleanance Eau micellaire ou Cleanance Gel nettoyant. Éviter l'application au niveau du contour des yeux. Ne pas appliquer chez la femme enceinte. Limiter les expositions solaires et utiliser un photoprotecteur adapté. En cas d'apparition de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit 1 fois sur 2. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE ANTIROUGEURS

ANTIROUGEURS CLEAN Lait nettoyant fraîcheur

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360158375).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, caprylic/capric triglyceride, poloxamer 188, 4-t-butylcyclohexanol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, C12-20 alkyl glucoside, C14-22 alcohols, carbomer, chlorphenesin, disodium EDTA, octyldodecanol, pongamia glabra seed oil, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Le Lait nettoyant fraîcheur respecte la sensibilité et le confort des peaux sujettes aux rougeurs. Sa texture fraîche et douce diminue rapidement les sensations de tiraillement et apaise la peau.

UTILISATION :
Hygiène quotidienne et démaquillage des peaux sensibles sujettes aux rougeurs.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin et le soir à l'aide d'un coton ou du bout des doigts sur le visage.

ANTIROUGEURS JOUR Crème hydratante protectrice SPF 20

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401378267434).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), ethylhexyl methoxycinnamate, C12-15 alkyl benzoate, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), cyclomethicone, glycerin, caprylic/capric triglyceride, octocrylene, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, arachidyl alcohol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, BHT, blue 1 (CI 42090), caprylyl glycol, dextran sulfate, disodium EDTA, fragrance (parfum), hesperidin methyl chalcone, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, isohexadecane, magnesium silicate, mica, polysorbate 60, ruscus aculeatus root extract, sorbic acid, sorbitan isostearate, titanium dioxide (CI 77891), water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème hydratante protectrice Antirougeurs Jour hydrate et protège quotidiennement tout en prévenant et atténuant les rougeurs du visage :
- Grâce à l'extrait de ruscus enrichi, la microcirculation cutanée est facilitée, les rougeurs diffuses sont atténuées et les rougeurs passagères moins fréquentes.
- Riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, cette crème calme rapidement les sensations d'irritation et d'échauffement.
- Son pouvoir photoprotecteur SPF 20 réduit l'agression quotidienne des rayons UV B et UV A responsables de la fragilisation des petits vaisseaux cutanés.
- Onctueuse, sa texture riche pénètre rapidement permettant de retrouver une peau hydratée, douce et confortable.

UTILISATION :
Crème hydratante et protectrice qui vise à prévenir et atténue les rougeurs diffuses des peaux sensibles sèches à très sèches.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage et le cou soigneusement nettoyés et séchés. Éviter tout contact avec les yeux.

ANTIROUGEURS JOUR Émulsion hydratante protectrice SPF 20

PRÉSENTATION :
Tube operculé de 40 ml (ACL 3401378267373).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), ethylhexyl methoxycinnamate, isodecyl neopentanoate, C12-15 alkyl benzoate, cyclomethicone, octocrylene, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, glycerin, arachidyl alcohol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, BHT, blue 1 (CI 42090), caprylyl glycol, dextran sulfate, disodium EDTA, fragrance (parfum), hesperidin methyl chalcone, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, isohexadecane, magnesium silicate, mica, polysorbate 60, ruscus aculeatus root extract, sorbic acid, sorbitan isostearate, titanium dioxide (CI 77891), water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
L'Émulsion hydratante protectrice Antirougeurs Jour hydrate et protège quotidiennement tout en prévenant et atténuant les rougeurs du visage :
- Grâce à l'extrait de ruscus enrichi, la microcirculation cutanée est facilitée, les rougeurs diffuses sont atténuées et les rougeurs passagères moins fréquentes.
- Riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, cette Émulsion calme rapidement les sensations d'irritation et d'échauffement.
- Son pouvoir photoprotecteur SPF 20 réduit l'agression quotidienne des rayons UV B et UV A responsables de la fragilisation des petits vaisseaux cutanés.
- Fine et légère, sa texture pénètre rapidement permettant de retrouver une peau hydratée, douce et non brillante.

UTILISATION :
Émulsion hydratante et protectrice, elle prévient et atténue les rougeurs diffuses des peaux sensibles normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le visage et le cou soigneusement nettoyés et séchés. Éviter tout contact avec les yeux.

ANTIROUGEURS FORT Soin concentré rougeurs installées

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 30 ml (ACL 3401396626947).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, pentaerythrityl tetracaprylate/tetracaprate, glycerin, glyceryl stearate, butylene glycol, cetearyl alcohol, stearic acid, butyrospermum parkii (shea butter) (butyrospermum parkii butter), dimethicone, ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer, benzoic acid, ceteareth-33, dextran sulfate, dimethiconol, disodium EDTA, hesperidin methyl chalcone, phenoxyethanol, ruscus aculeatus root extract, sodium hydroxide, tocopheryl acetate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce soin d'attaque est concentré en actifs qui vont agir sur les rougeurs localisées et apporter confort et apaisement :
- Grâce à sa concentration en extrait de ruscus enrichi, la microcirculation cutanée est améliorée ; les petits vaisseaux apparents et les rougeurs du visage sont atténués.
- Riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, ce soin calme rapidement les sensations d'irritation et d'échauffement.
- Doux et hydratant, il apporte confort et toucher velouté aux zones ciblées.

UTILISATION :
Ce soin d'attaque a été étudié pour être utilisé seul sur le conseil du pharmacien.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir sur les zones concernées (joues et ailes du nez) sur une peau nettoyée à l'aide du Dermo-nettoyant lacté Antirougeurs. Utiliser conjointement les soins Antirougeurs en hydratation et protection quotidiennes. Éviter tout contact avec les yeux.

ANTIROUGEURS CALM Masque apaisant

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401360158368).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), octyldodecanol, glycerin, 1,2-hexanediol, 4-t-butylcyclohexanol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, BHT, blue 1 (CI 42090), caprylyl glycol, disodium EDTA, hesperidin methyl chalcone, methyldihydrojasmonate, pongamia glabra seed oil, sodium hydroxide, tocopheryl acetate, tropolone, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
Ce masque apaisant, à la texture douce et agréable, soulage immédiatement et redonne confort aux peaux sujetttes aux rougeurs.
- TRP-Regulin™ associé à l'Eau thermale d'Avène calme rapidement les irritations et apaise intensément la peau.
- L'hespéridine methyl chalcone (HMC), qui participe à la protection des micro-vaisseaux cutanés, atténue les rougeurs du visage.
- L'huile de pongamia participe au bon équilibre de l'écosystème cutané.

UTILISATION :
Rougeurs diffuses ou localisées, inconfort, tiraillements, échauffements, phases d'irritation aiguë.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer en couche épaisse sur le visage aussi souvent que nécessaire. Laisser agir 10 minutes. Retirer délicatement l'excédent à l'aide d'un coton à démaquiller.

AVÈNE SOINS POUR HOMME

AVÈNE MEN Mousse à raser

PRÉSENTATION :
Aérosols de 50 ml (ACL 3401343903282) et de 200 ml (ACL 3401343306809).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, palmitic acid, stearic acid, ceteareth-50, butane, triethanolamine, methyl gluceth-20, propane, bisabolol, fragrance (parfum), hydroxycapric acid, isobutane, potassium hydroxide, sodium polynaphtalenesulfonate, water (aqua), xanthan gum, zinc pyrithione.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette Mousse à raser a été formulée pour apaiser et assainir la peau. Elle contient de l'Eau thermale d'Avène apaisante et anti-irritante, des agents hydratants qui compensent l'altération du film hydrolipidique, ainsi qu'un actif contribuant à limiter la prolifération bactérienne.
Onctueuse et légère, elle adhère parfaitement et durablement au visage, permettant une glisse optimale de la lame de rasoir.

UTILISATION :
Tous les types de peaux sensibles. Rasage quotidien des barbes normales.

MODE D'EMPLOI :
Après avoir bien agité le flacon, étendre la mousse à raser sur le visage mouillé. Pour limiter le feu du rasage, pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène.
Après le rasage, appliquer sur la peau rincée et bien sèche le produit de soin habituel. Pour usage externe seulement. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE MEN Crème à raser

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml (ACL 3401343306977).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), palmitic acid, stearic acid, potassium hydroxide, lauric acid, glycerin, behenyl alcohol, PEG-2 stearate, bisabolol, fragrance (parfum), hydroxycapric acid, sodium hydroxide, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette Crème, à la texture douce et onctueuse, facilite le rasage en enrobant et en assouplissant le poil et supprime ainsi toute sensation d'inconfort.
Elle contient de l'Eau thermale d'Avène apaisante et anti-irritante, de la Nicidin, actif contribuant à limiter la prolifération bactérienne, ainsi que des agents hydratants qui compensent l'altération du film hydrolipidique.
La Crème à raser avec blaireau est spécialement conçue pour les barbes dures, les plus difficiles à raser.

UTILISATION :
Rasage quotidien des peaux sensibles ou à problèmes, barbes dures.

MODE D'EMPLOI :
Dans un bol à raser, ou directement sur le visage mouillé, déposer une noisette de crème. Travailler la mousse, à l'aide du blaireau, jusqu'à ce qu'elle paraisse parfaitement onctueuse. Pour limiter le feu du rasage, pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène.
Après le rasage, appliquer sur la peau rincée et bien sèche le produit de soin habituel.
Pour usage externe uniquement. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE MEN Gel de rasage

PRÉSENTATION :
Flacons de 25 ml (ACL 3401348139068) et de 150 ml (ACL 3401343280161).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), palmitic acid, triethanolamine, oleth-20, glycerin, isopentane, glycereth-26, hydrogenated polyisobutene, stearic acid, isobutane, BHT, bisabolol, blue 1 (CI 42090), fragrance (parfum), glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), hydroxycapric acid, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, linoleic acid, PEG-14M, silica, sodium acetate, sodium polynaphthalenesulfonate, tocopherol, water (aqua), zinc pyrithione, nitrogen.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La texture tri-active enveloppante et protectrice du Gel de rasage favorise la glisse de la lame pour tous les types de barbes, supprimant ainsi les sensations d'inconfort.
Il contient de l'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante, de la Nicidin, actif contribuant à limiter la prolifération bactérienne, ainsi que des agents hydratants qui compensent l'altération du film hydrolipidique.
Le Gel de rasage a été formulé pour toutes les peaux sensibles et, plus spécifiquement, les peaux à imperfections.

UTILISATION :
Rasage quotidien de tous les types de barbes et, plus spécifiquement, des peaux à imperfections.

MODE D'EMPLOI :
Sur le visage mouillé, appliquer une noisette de gel puis masser pour faire mousser. Pour limiter le feu du rasage, pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène.
Après le rasage, appliquer sur la peau rincée et bien sèche le produit de soin habituel.
Pour usage externe seulement. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE MEN Baume après-rasage

PRÉSENTATION :
Tube de 75 ml (ACL 3401343307059).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), dimethicone, glycerin, arachidyl alcohol, ethylhexyl palmitate, behenyl alcohol, methyl gluceth-20, 1,2-hexanediol, aluminum sucrose octasulfate, arachidyl glucoside, benzoic acid, bisabolol, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl stearate, hydroxycapric acid, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, isohexadecane, PEG-100 stearate, polysorbate 60, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, tocopheryl acetate, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Baume après-rasage a été développé pour :
- Hydrater la peau.
- Favoriser la réparation de l'épiderme agressé par la lame.
- Assainir la peau afin de diminuer les risques bactériens liés au rasage.

Riche en Eau thermale d'Avène et formulé avec la Nicidin, actif contribuant à limiter la prolifération bactérienne, il apaise la peau et calme le feu du rasoir en apportant une sensation de fraîcheur immédiate.
Riche, onctueux et très hydratant, le Baume après-rasage dépose un film protecteur et adoucissant sur la peau. Il est particulièrement conseillé pour les peaux sensibles à tendance sèche.

UTILISATION :
Soin des peaux sensibles, normales ou sèches.

MODE D'EMPLOI :
Pour limiter le feu du rasage, pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène.
Appliquer ensuite le Baume après-rasage sur le visage et le cou soigneusement rincés et séchés, immédiatement après le rasage.
Pour usage externe seulement. Éviter le contact avec les yeux.

AVÈNE MEN Fluide après-rasage

PRÉSENTATION :
Tube de 75 ml (ACL 3401343280222).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, dicaprylyl carbonate, tribehenin PEG-20 esters, glycerin, methyl gluceth-20, polymethyl methacrylate, 1,2-hexanediol, aluminum sucrose octasulfate, benzoic acid, bisabolol, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl laurate, hydroxycapric acid, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, sclerotium gum, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl acetate, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Fluide après-rasage a été développé pour :
- Hydrater la peau.
- Favoriser la réparation de l'épiderme agressé par la lame.
- Assainir la peau afin de diminuer les risques bactériens liés au rasage.

Riche en Eau thermale d'Avène et formulé avec la Nicidin, actif contribuant à limiter la prolifération bactérienne, il apaise la peau et calme le feu du rasoir en apportant une sensation de fraîcheur immédiate.
Enrichi en monolaurine aux propriétés matifiantes, le Fluide après-rasage est particulièrement conseillé pour les peaux sensibles normales à mixtes. Léger et non collant, il dépose un film protecteur et adoucissant sur la peau.

UTILISATION :
Soin des peaux sensibles, normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI :
Pour limiter le feu du rasage, pulvériser une fine brume d'Eau thermale d'Avène.
Appliquer ensuite le fluide après-rasage sur le visage et le cou soigneusement rincés et séchés, immédiatement après le rasage.
Pour usage externe seulement. Éviter le contact avec les yeux. Conserver hors de portée des enfants.

AVÈNE MEN Dermo K

PRÉSENTATION :
Tube-pompe de 40 ml (ACL 3401345846990).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), coco-caprylate, glycerin, urea, glycolic acid, water (aqua), polymethyl methacrylate, dicaprylyl carbonate, sodium hydroxide, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, polysorbate 60, bis-PEG-12 dimethicone beeswax, citric acid, batyl alcohol, benzoic acid, bisabolol, copper sulfate, disodium EDTA, helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), hydrogenated polyisobutene, tocopheryl acetate, zinc sulfate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en Eau thermale d'Avène apaisante et anti-irritante, ce soin contient aussi des agents hydratants et kératoréducteurs qui assouplissent la peau et libèrent le poil incarné. L'action du sulfate de cuivre et du sulfate de zinc permet d'assainir la peau et de prévenir les risques bactériens.

UTILISATION :
Le soin Dermo K permet de lutter contre les imperfections au niveau des zones rasées, liées aux poils incarnés.

MODE D'EMPLOI :
Appliqué le soir, le soin Dermo K permet de faciliter le rasage du lendemain, mais aussi de lutter contre les imperfections liées aux poils incarnés. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur peaux lésées. Pour usage externe seulement.

AVÈNE MEN Soin hydratant anti-âge

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (ACL 3401564365371).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, isohexadecane, squalane, propylene glycol, glycerin, polyacrylate-13, methyl gluceth-20, 1,2-hexanediol, arachidyl alcohol, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl stearate, oleoyl dipeptide-15, oleoyl tetrapeptide-31, PEG-100 stearate, polyisobutene, polysorbate 20, sodium hyaluronate, sorbitan isostearate, tocopheryl glucoside, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Soin hydratant anti-âge composé de fragments d'acide hyaluronique (HAF) pour relancer la synthèse d'acide hyaluronique, d'OGG, protecteur du capital élastique cutané, et de pré-tocophéryl, actif qui aide à la prévention du stress oxydatif.
Riche en Eau thermale d'Avène apaisante et anti-irritante, le soin hydratant anti-âge apporte une réponse complète : ressourcée, la peau retrouve sa fermeté et sa tonicité.
Sa texture fondante et non collante pénètre rapidement et apporte un confort quotidien à la peau.

UTILISATION :
Peaux sensibles sur barbe de 3 jours ou peau rasée.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le soin hydratant anti-âge une fois par jour sur le visage et le cou, même après le rasage. Pour usage externe seulement. Éviter le contact avec les yeux. Conserver hors de portée des enfants.

AVÈNE PÉDIATRIL

AVÈNE PÉDIATRIL Mousse lavante

PRÉSENTATION :
Foamer de 250 ml (ACL 3401343079420).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), sodium cocoamphoacetate, sodium cocoyl glutamate, citric acid, disodium EDTA, lactic acid, propylene glycol, sodium benzoate, sodium chloride.
Formule hypoallergénique*. Sans parfum. Sans colorant.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Mousse lavante Pédiatril contient une concentration élevée d'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante. Sans savon, elle élimine en douceur les impuretés de la peau et du cuir chevelu du bébé en évitant tout dessèchement cutané. Sa mousse légère et onctueuse est facile à rincer.

UTILISATION :
Soin d'hygiène de la peau délicate et des cheveux du nourrisson et du bébé.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur la peau et le cuir chevelu préalablement mouillés. Faire mousser délicatement puis rincer à l'eau claire.

AVÈNE PÉDIATRIL Crème hydratante COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tubes de 50 ml (ACL 3401528546921) et de 200 ml (ACL 3401582776173).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, mineral oil (paraffinum liquidum), cetearyl alcohol, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), caprylic/capric triglyceride, cetearyl glucoside, carbomer, glycine, sodium hydroxide, tocopherol, water (aqua).
pH physiologique. Formule hypoallergénique*. Sans parfum. Sans colorant. Sans conservateur. Sans phénoxyéthanol.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème hydratante DEFI est le seul soin stérile garantissant 0 % de conservateur, 0 % de parfum, 0 % d'alcool. Riche en Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante, elle hydrate et nourrit la peau délicate du visage et du corps du bébé en toute sécurité. La texture est onctueuse, non grasse et laisse la peau douce et veloutée.

UTILISATION :
Soin hydratant et nutritif de la peau délicate du nourrisson et du bébé.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur le visage et le corps préalablement nettoyés. Faire pénétrer en massant du bout des doigts.

AVÈNE PÉDIATRIL Gel croûtes de lait

PRÉSENTATION :
Tube de 40 ml (ACL 3401343079130).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, water (aqua), lactamide mea, undecylenamidopropyl betaine, hydroxyethylcellulose, PEG-60 almond glycerides, zinc sulfate, disodium EDTA, panthenol, pantolactone, prunus amygdalus dulcis (sweet almond) oil (prunus amygdalus dulcis oil), tocopheryl acetate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum. Sans colorant.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce Gel aqueux, non gras, est riche en Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante. Grâce à l'association de lactamide humectant, du kératorégulateur doux et d'un agent émollient, il élimine en douceur les croûtes de lait du cuir chevelu du bébé. Sa base gélifiée aqueuse et non grasse favorise l'élimination des squames, sans laisser de résidus gras.

UTILISATION :
Soin humectant et émollient des croûtes de lait du nourrisson et du bébé.

MODE D'EMPLOI :
Masser délicatement le cuir chevelu du bébé avec le gel. Laisser agir 15 à 30 minutes. Éliminer les squames à l'aide d'un peigne doux. Laver avec la Mousse lavante et rincer à l'eau claire. Ne pas appliquer sur peau lésée.

AVÈNE PÉDIATRIL Eau nettoyante

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 500 ml (ACL 3401398272449).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, coco-glucoside, caprylyl glycol, disodium EDTA, PPG-1-PEG-9 lauryl glycol ether, sodium benzoate, sodium chloride, water (aqua).
Sans parfum. Sans colorant. Sans phénoxyéthanol. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La solution nettoyante, non moussante, est spécifiquement conçue pour éliminer, en douceur, les impuretés au niveau du visage, du corps et/ou des fesses du bébé. Elle est extrêmement riche en Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes. Légère et transparente, enrichie en actifs hydratants, elle évite tout dessèchement cutané et procure douceur et confort.

UTILISATION :
Soin de toilette de la peau délicate du nourrisson et du bébé.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer délicatement sur le visage, le cou et/ou les fesses du bébé à l'aide d'un coton doux ; pulvériser ensuite une fine brume d'Eau thermale d'Avène et sécher soigneusement.

AVÈNE PÉDIATRIL Gel lavant corps et cheveux

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 500 ml (ACL 3401345718051).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), disodium cocoyl glutamate, sodium cocoamphoacetate, sodium chloride, 1,2-hexanediol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, caprylyl glycol, potassium sorbate, propylene glycol.
pH physiologique. Formule hypoallergénique*. Sans parfum. Sans colorant.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Gel lavant, riche en Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, est un soin d'hygiène quotidienne qui se différencie de la Mousse lavante Pédiatril par sa texture très onctueuse qui convient bien aux bébés plus grands et à une utilisation sur le corps et les cheveux.

UTILISATION :
Soin d'hygiène de la peau délicate et des cheveux du nourrisson et du bébé.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur la peau et les cheveux préalablement mouillés. Faire mousser puis rincer soigneusement à l'eau claire.

AVÈNE PÉDIATRIL Cold Cream Crème

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml (ACL 3401396735687).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), glycerin, glyceryl stearate, PEG-12, stearic acid, cyclomethicone, microcrystalline wax (cera microcristallina), beeswax (cera alba), paraffin, BHT, C20-40 pareth-10, caprylyl glycol, cetyl alcohol, cetyl phosphate, dimethicone, sodium acetate, sodium hydroxide, triethanolamine.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum. Sans colorant.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Cold Cream Pédiatril est spécifiquement conçu pour nourrir, protéger et apaiser la peau sèche et sensible du nourrisson :
- Il est riche en Eau thermale d'Avène aux propriétés apaisantes et anti-irritantes.
- Ses actifs nutritifs et surgraissants restaurent le film hydrolipidique, véritable barrière contre les agressions extérieures, et nourrissent la peau en profondeur.

La peau du nourrisson est plus souple, plus douce et mieux protégée, débarrassée des sensations d'inconfort et de tiraillement.

UTILISATION :
Peau sèche du nourrisson.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur le visage et les zones exposées (mains, poignets, coudes et genoux) préalablement nettoyés. Faire pénétrer, en douceur, en massant délicatement la peau du nourrisson du bout des doigts. Pour usage externe seulement.

AVÈNE SOINS PEAUX SÈCHES

AVÈNE COLD CREAM Crème

PRÉSENTATION :
Tubes de 40 ml (ACL 3401364541623) et de 100 ml (ACL 3401364930380).

COMPOSITION :
Mineral oil (paraffinum liquidum), Avène thermal spring water (Avène aqua), beeswax (cera alba), glyceryl stearate, cetyl alcohol, BHT, C20-40 pareth-10, caprylyl glycol, cetyl phosphate, fragrance (parfum), polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, sodium hydroxyde, sorbitan isostearate, triethanolamine, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
Riche et onctueux, ce Cold Cream est spécialement destiné aux peaux sensibles, sèches et très sèches. Grâce aux vertus nutritives de la cire blanche d'abeille et aux propriétés apaisantes et adoucissantes de l'Eau thermale d'Avène, cette crème restaure le film lipidique de la peau et constitue une véritable barrière contre les agressions extérieures. Elle pénètre facilement et apporte une sensation de confort.

UTILISATION :
Apaise les peaux sensibles sèches à très sèches du visage et du corps, protège vis-à-vis des agressions extérieures et nourrit.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la crème deux fois par jour sur une peau parfaitement nettoyée. Masser délicatement pour bien faire pénétrer. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE COLD CREAM Pain surgras

PRÉSENTATION :
Pain dermatologique de 100 g (ACL 3401363392608).

COMPOSITION :
Sodium cocoyl isethionate, stearic acid, sodium laurate, sodium stearate, paraffin, sodium myristate, water (aqua), fragrance (parfum), PEG-45 palm kernel glycerides, Avène thermal spring water (Avène aqua), beeswax (cera alba), BHT, C20-40 pareth-10, cetyl alcohol, cetylphosphate, glyceryl stearate, methylparaben, mineral oil (paraffinum liquidum), titanium dioxide, trithanolamine.

PROPRIÉTÉS :
Le pain surgras nettoie la peau en douceur et nourrit les épidermes les plus fragiles grâce aux propriétés surgraissantes et adoucissantes du Cold Cream associé à l'Eau thermale d'Avène apaisante et anti-irritante. Sa formule bien tolérée respecte le pH de la peau et permet le développement d'une mousse abondante, onctueuse et légèrement parfumée. La peau retrouve douceur et souplesse : le confort cutané est restauré.

UTILISATION :
Hygiène quotidienne des peaux sensibles.
- Peaux sèches constitutionnelles, irritables et réactives.
- Peaux intolérantes aux produits d'hygiène classiques.
- Peaux délicates des nourrissons, enfants, adultes et personnes âgées

Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE COLD CREAM Gel nettoyant surgras

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401377287563).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), disodium cocoamphodiacetate, sodium cocoyl isethionate, cocamide mipa, glycerin, sodium chloride, PEG-7 glyceryl cocoate, acrylates copolymer, coco-glucoside, beeswax (cera alba), cetyl alcohol, citric acid, fragrance

(parfum), glyceryl stearate, guar hydroxypropyltrimonium chloride, mineral oil (paraffinum liquidum), phenoxyethanol, potassium sorbate, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Sans savon, avec un pH adapté à la peau et une base lavante entièrement douce, le Gel nettoyant surgras au Cold Cream permet une hygiène quotidienne sans agression. Sa texture onctueuse laisse la peau souple, douce et protégée.

UTILISATION :
Peaux sensibles sèches à très sèches.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur peau mouillée. Faire mousser en massant légèrement. Rincer et sécher délicatement. Convient aux enfants et aux adultes. Peut être utilisé sur le visage. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau. Pour usage externe seulement.

AVÈNE COLD CREAM Lait corporel nourrissant

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401351701610).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), mineral oil (paraffinum liquidum), cocos nucifera (coconut) oil (cocos nucifera oil), cyclopentasiloxane, sesamum indicum (sesame) seed oil, (sesamum indicum seed oil), sorbitan stearate, cyclohexasiloxane, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, allantoin, beeswax (cera alba), benzoic acid, cetyl alcohol, citric acid, fragrance (parfum), phenoxyethanol, sodium hydroxide, sodium polyacrylate, tetrasodium EDTA, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Lait corporel nourrissant au Cold Cream bénéficie des propriétés nutritives du Cold Cream Eau thermale Avène, dans une forme fluide. La peau hydratée retrouve souplesse et confort.

UTILISATION :
Onctueux et non gras, ce lait corporel s'utilise quotidiennement sur une peau parfaitement nettoyée avec le Gel nettoyant surgras au Cold Cream. Convient aux enfants et adultes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le Lait corporel nourrissant tous les jours après la toilette. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau. Pour usage externe seulement.

AVÈNE MAINS-LÈVRES

AVÈNE COLD CREAM Stick lèvres nourrissant

PRÉSENTATION :
Stick de 4 g muni d'un film de protection (ACL 3401360088818).

COMPOSITION :
Squalane, ricinus communis (castor) seed oil (ricinus communis seed oil), beeswax (cera alba), butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), mineral oil (paraffinum liquidum), copernicia cerifera (carnauba) wax (copernicia cerifera cera), aluminum sucrose octasulfate, glyceryl linoleate, Avène thermal spring water (Avène aqua), bisabolol, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glyceryl oleate, glyceryl palmitate, glyceryl stearate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), mica, stearyl glycyrrhetinate, titanium dioxide (CI 77891), tocopherol, tocopheryl acetate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce stick nourrit et répare durablement les lèvres sèches ou abîmées.

UTILISATION :
Nutrition et réparation des peaux sèches ou abîmées. Convient à toute la famille.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser au moins 3 fois par jour et à volonté.

AVÈNE Soin lèvres sensibles

PRÉSENTATION :
Stick de 4 g muni d'un film de protection (ACL 3401381638429).

COMPOSITION :
Mineral oil (paraffinum liquidum), ricinus communis (castor) seed oil (ricinus communis seed oil), beeswax (cera alba), hydrogenated castor oil, isopropyl palmitate, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), cetyl esters, cetearyl ethylhexanoate, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, hydrogenated vegetable oil, squalane, microcrystalline wax (cera microcristallina), aluminum sucrose octasulfate, glyceryl linoleate, Avène thermal spring water (Avène aqua), paraffin, BHT, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glyceryl oleate, glyceryl palmitate, glyceryl stearate, glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), isopropyl myristate, stearyl glycyrrhetinate, tocopherol, tocopheryl acetate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Soin lèvres sensibles, aux notes de caramel, de rose et de vanille, apporte souplesse et apaisement grâce notamment au beurre de karité, à la cire d'abeille et à l'Eau Thermale d'Avène.
Sa texture enveloppante, onctueuse et fondante, protège les lèvres les plus sensibles.
Son fini transparent sublime l'éclat naturel des lèvres.

UTILISATION :
Le Soin lèvres sensibles est conseillé pour toutes les lèvres sensibles qui manquent de confort au quotidien.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser chaque fois que le besoin s'en fait sentir.

AVÈNE COLD CREAM Baume Lèvres

PRÉSENTATION :
Baume en tube de 15 g (ACL 3401360247635).

COMPOSITION :
Ricinus communis (castor) seed oil, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, mineral oil (parraffinum liquidum), glycerin, isopropyl palmitate, hydrogenated vegetable oil, cetearyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, VP/hexadecene copolymer, beeswax (cera alba), hydrogenated castor oil, nylon-12, aluminum sucrose octasulfate, glyceryl linoleate, Avène thermal spring water (Avène aqua), disteardimonium hectorite, fragrance (parfum), glyceryl linolenate, glyceryl oleate, glyceryl palmitate, glyceryl stearate, glycine soja (soybean) oil, isopropyl myristate, tocopherol, tocopheryl acetate, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce baume nourrit et répare durablement les lèvres desséchées et abîmées. Les lèvres retrouvent confort, souplesse et douceur.

UTILISATION :
Nutrition et réparation des lèvres gercées.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur les lèvres aussi souvent que nécessaire.

AVÈNE COLD CREAM Baume lèvres nutrition intense

PRÉSENTATION :
Baume en pot de 10 g (ACL 3401360282179).

COMPOSITION :
Ricinus communis (castor) seed oil (ricinus communis seed oil), dipentaerythrityl tetrahydroxystearate/tetraisostearate, isopropyl palmitate, mineral oil (paraffinum liquidum), behenyl alcohol, cetearyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, VP/hexadecene copolymer, polyethylene, beeswax (cera alba), butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), Avène thermal spring water (Avène aqua), simmondsia chinensis (jojoba) seed oil (simmondsia chinensis seed oil), BHT, bisabolol, caprylic/capric triglyceride, caramel, fragrance (parfum), isopropyl myristate, tocopherol, tocopheryl glucoside.

PROPRIÉTÉS :
Ce baume nourrit, répare et illumine les lèvres désséchées. Texture fondante et protectrice.

UTILISATION :
Nutrition et réparation des lèvres désséchées. Convient à toute la famille (à partir de 2 ans).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur les lèvres aussi souvent que nécessaire.

AVÈNE COLD CREAM Crème mains concentrée

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml avec capsule distributrice (ACL 3401582776463).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, mineral oil (paraffinum liquidum), caprylic/capric triglyceride, cetearyl alcohol, polymethyl methacrylate, glyceryl stearate, aluminum sucrose octasulfate, PEG-100 stearate, beeswax (cera alba), benzoic acid, bisabolol, caprylyl glycol, cetearyl glucoside, cetyl alcohol, fragrance (parfum), hydroxypropyl guar, sodium hydroxide, water (aqua).
Formule non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
Très concentrée en actifs hydratants, la Crème Mains concentrée apporte un confort intense aux mains sèches et abîmées de toute la famille.

UTILISATION :
Mains sèches ou abîmées de toute la famille.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la crème chaque fois que le besoin s'en fait sentir. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE SOINS PEAUX TRÈS SÈCHES

TRIXÉRA NUTRITION Nettoyant nutri-fluide

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360035089). Tube de 100 ml (ACL 3401360111035).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), glycerin, hydrogenated starch hydrolysate, decyl glucoside, sodium lauroyl methyl isethionate, ceteareth-60 myristyl glycol, disodium cocoamphodiacetate, polysorbate 20, PEG-40 hydrogenated castor oil, coco-glucoside, glyceryl oleate, ascorbyl palmitate, caprylyl glycol, citric acid, fragrance (parfum), hydrogenated palm glycerides citrate, lauric acid, lecithin, pentyl rhamnoside, sodium benzoate, sodium chloride, sodium glycolate, sodium methyl isethionate, tocopherol, trisodium ethylenediamine disuccinate.
Sans savon.

PROPRIÉTÉS :
Nettoyant nutri-fluide doté d'une excellente tolérance oculaire et d'une très bonne tolérance cutanée et gynécologique. Formule biodégradable.

UTILISATION :
Hygiène quotidienne pour les peaux sensibles, sèches à très sèches de la famille. Visage et corps. Adultes et enfants (à partir de 3 ans).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur la peau préalablement mouillée. Rincer abondamment et sécher délicatement. Appliquer le Lait ou le Baume nutri-fluide Trixéra Nutrition en complément pour une peau parfaitement hydratée et protégée.

TRIXÉRA NUTRITION Lait nutri-fluide

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360035096). Tubes de 100 ml (ACL 3401360111028) et de 200 ml (ACL 3401360035102).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, caprylic/capric triglyceride, isopropyl palmitate, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, myreth-3 myristate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylyl glycol, carbomer, fragrance (parfum), glycine, glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), PEG-32, PEG-400, pentyl rhamnoside, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl acetate, water (aqua).
Phase grasse, Phase hydratante. Sans Parfum.

PROPRIÉTÉS :
Nourrissant, protecteur et hypoallergénique*, le Lait nutri-fluide répare la barrière cutanée et apaise les tiraillements. Sa texture fluide et délicatement parfumée permet une application rapide.
* Élaboré en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

UTILISATION :
Soin quotidien pour les peaux sensibles et sèches de la famille. La richesse d'une crème dans une texture aussi fluide qu'un lait. Visage et corps. Adultes et enfants (à partir de 3 ans).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le Lait nutri-fluide 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée avec le Nettoyant nutri-fluide Trixéra Nutrition.

TRIXÉRA NUTRITION Baume nutri-fluide

PRÉSENTATION :
Flacon de 400 ml (ACL 3401360035119). Tube de 200 ml (ACL 3401360035126).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, caprylic/capric triglyceride, isopropyl palmitate, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, myreth-3 myristate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylyl glycol, carbomer, fragrance (parfum), glycine, glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), PEG-32, PEG-400, pentyl rhamnoside, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl acetate, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
Nourrissant, protecteur et sans parfum, le Baume nutri-fluide répare la barrière cutanée et apaise les tiraillements. Sa texture fluide, onctueuse et non grasse permet une application rapide.

UTILISATION :
Soin quotidien pour les peaux sensibles sèches à très sèches de la famille. Baume riche dans une texture fluide et très nourrissante. Visage et corps. Adultes et enfants (à partir de 3 ans).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le Baume nutri-fluide 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée avec le Nettoyant nutri-fluide Trixéra Nutrition.

AVÈNE SOINS PEAUX TRÈS SÈCHES SUJETTES AUX DÉMANGEAISONS DUES AU DESSÈCHEMENT CUTANÉ PEAUX ATOPIQUES

XERACALM A.D Crème relipidante COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube DEFI haute sécurité de 200 ml (ACL 3401353616073).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), glycerin, mineral oil (paraffinum liquidum), cetearyl alcohol, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), caprylic/capric triglyceride, cetearyl glucoside, aquaphilus dolomiae extract, arginine, carbomer, evening primrose oil/palm oil aminopropanediol esters, glycine, sodium hydroxide, tocopherol, water (aqua).
Formule stérile, hypoallergénique* et non comédogène. Sans conservateur. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La formule de la Crème relipidante XeraCalm A.D a été élaborée avec un minimum d'ingrédients sélectionnés pour leur efficacité et leur innocuité : le complexe I-modulia diminue les sensations de démangeaisons dues au dessèchement cutané et apaise les rougeurs et irritations. Les CER-OMEGA, lipides semblables à ceux de la peau, contribuent à la réparer, la nourrir et renforcer son film protecteur. L'Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, atténue les sensations d'inconfort et adoucit la peau.

UTILISATION :
Spécifiquement formulée pour toutes les sécheresses modérées à intenses de la peau du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte : peaux à tendance atopique, peaux sujettes aux démangeaisons, rougeurs et irritations dues au dessèchement cutané et peaux sèches par nature.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la Crème relipidante XeraCalm A.D une à deux fois par jour sur les zones sèches du visage et du corps préalablement nettoyées avec l'Huile lavante XeraCalm A.D. Conseillée en relais du Baume XeraCalm A.D.

XERACALM A.D Baume relipidant COSMÉTIQUE STÉRILE

PRÉSENTATION :
Tube DEFI haute sécurité de 200 ml (ACL 3401353615533).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), glycerin, caprylic/capric triglyceride, PEG-12, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), glyceryl stearate, myreth-3 myristate, PEG-100 stearate, polyacrylate-13, aquaphilus dolomiae extract, arginine, citric acid, evening primrose oil/palm oil aminopropanediol esters, glycine, polyisobutene, polysorbate 20, sodium acetate, sorbitan isostearate, tocopherol, water (aqua).
Formule stérile, hypoallergénique* et non comédogène. Sans conservateur. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La formule du Baume relipidant XeraCalm A.D a été élaborée avec un minimum d'ingrédients sélectionnés pour leur efficacité et leur innocuité : le complexe I-modulia diminue les sensations de démangeaisons dues au dessèchement cutané et apaise les rougeurs et irritations. Les CER-OMEGA, lipides semblables à ceux de la peau, contribuent à la réparer, la nourrir et renforcer son film protecteur. L'Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, atténue les sensations d'inconfort et adoucit la peau.

UTILISATION :
Spécifiquement formulé pour toutes les sécheresses modérées à intenses de la peau du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte : peaux à tendance atopique, peaux sujettes aux démangeaisons, rougeurs et irritations dues au dessèchement cutané et peaux sèches par nature.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le Baume relipidant XeraCalm A.D une à deux fois par jour sur les zones sèches du visage et du corps préalablement nettoyées avec l'Huile lavante XeraCalm A.D.

XERACALM A.D Huile lavante relipidante

PRÉSENTATION :
Flacon de 100 ml (ACL 3401561070704) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401353615014).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), glycerin, PEG-7 glyceryl cocoate, disodium laureth sulfosuccinate, sodium cocoamphoacetate, PEG-25 hydrogenated castor oil, ceteareth-60 myristyl glycol, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, laureth-3, coco-glucoside, aquaphilus dolomiae extract, arginine, caprylyl glycol, citric acid, evening primrose oil/palm oil aminopropanediol esters, glycine, oenothera biennis (evening primrose) oil (oenothera biennis oil), sorbic acid, tocopherol.
Texture gélifiée, non glissante. Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans savon. Sans parfum. pH physiologique. Ne pique pas les yeux.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La formule de l'Huile lavante XeraCalm A.D a été élaborée avec un minimum d'ingrédients sélectionnés pour leur efficacité et leur innocuité : le complexe I-modulia diminue les sensations de démangeaisons dues au dessèchement cutané et apaise les rougeurs et irritations. Les CER-OMEGA, lipides semblables à ceux de la peau, contribuent à la réparer, la nourrir et renforcer son film protecteur. L'Eau thermale d'Avène, aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, atténue les sensations d'inconfort et adoucit la peau.

UTILISATION :
Spécifiquement formulée pour toutes les sécheresses modérées à intenses de la peau du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte : peaux à tendance atopique, peaux sujettes aux démangeaisons, rougeurs et irritations dues au dessèchement cutané et peaux sèches par nature.

MODE D'EMPLOI :
- Pour la douche, émulsionner dans les mains préalablement mouillées et appliquer sur la peau.
- Pour le bain, verser l'équivalent de cinq pressions pendant le remplissage de la baignoire.

Rincer abondamment et sécher délicatement sans frotter. Appliquer ensuite la Crème relipidante ou le Baume relipidant XeraCalm A.D.

AKÉRAT peaux à tendance kératosique

AKÉRAT 10

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 3401364786949).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), propylene glycol, urea, triethanolamine, methyl glucose sesquistearate, prunus amygdalus dulcis (sweet almond) oil (prunus amygdalus dulcis oil), PEG-20 methyl glucose sesquistearate, salicylic acid, carbomer, lactic acid, phenoxyethanol, ethylene brassylate, tocopherol, tocopheryl acetate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
L'association d'actifs hydratants, émollients et kératoréducteurs, permet d'atténuer les sensations d'irritation, de compenser la sécheresse cutanée et d'éliminer les squames irritants et inesthétiques. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes.

UTILISATION :
Soin émollient des peaux à tendance kératosique de l'adulte : peaux très sèches, rêches et desquamantes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer en massages doux, une ou deux fois par jour après la toilette, sur les zones à traiter. Ne pas appliquer sur les enfants de moins de 3 ans ni sur les zones présentant des lésions.

AKÉRAT 30

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 100 ml (ACL 3401344705823).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), urea, propylene glycol, mineral oil (paraffinum liquidum), cyclomethicone, polyacrylate-13, triethanolamine, prunus amygdalus dulcis (sweet almond) oil (prunus amygdalus dulcis oil), salicylic acid, polyisobutene, lactic acid, phenoxyethanol, PEG/PPG-18/18 dimethicone, polysorbate 20, sorbitan isostearate, tocopheryl acetate, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue les propriétés apaisantes et anti-irritantes. L'association renforcée d'actifs hydratants, émollients et kératoréducteurs permet de redonner souplesse à la peau en compensant la sécheresse cutanée, en éliminant les squames inesthétiques et en réduisant les zones épaissies de la couche cornée.

UTILISATION :
Soin localisé des épaississements excessifs chroniques en plaque, de la couche cornée (palmo-plantaire, coudes, genoux, cuir chevelu) et des callosités rebelles des zones d'appui ou de frottement.

MODE D'EMPLOI :
Pour le corps, appliquer une à deux fois par jour en massage doux, uniquement sur les zones concernées. Cette crème s'utilise aussi sur le cuir chevelu sec et non lavé. Son embout-canule permet une application précise et rapide. Laisser agir plusieurs heures, éventuellement toute la nuit. Rincer et laver ensuite avec un shampoing adapté.
Ne pas appliquer sur les enfants de moins de 3 ans, ni sur les zones présentant des lésions. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE SOINS CORPORELS

AVÈNE BODY Gel douche douceur

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 500 ml (ACL 3282770111552).
Tube avec capsule-service de 100 ml (EAN 3282770111576)

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), water (aqua), sodium laureth sulfate, coco-glucoside, glycerin, PEG-7 glyceryl cocoate, polysorbate 20, inulin, lauryl betaine, glyceryl oleate, ceteareth-60 myristyl glycol, ascorbyl palmitate, butyrospermum parkii (shea) oil (butyrospermum parkii oil), camelina sativa seed oil, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), citric acid, fragrance (parfum), hydrogenated palm glycerides citrate, lecithin, propanediol, salicylic acid, sodium benzoate, sodium chloride, sodium myristoyl glutamate, tocopherol.

PROPRIÉTÉS :
Ce gel, à la mousse délicate et au parfum relaxant, nettoie en douceur les peaux sensibles. Il contient un complexe oléo-apaisant à base de 3 huiles végétales et d'Eau thermale d'Avène. Sans savon.

UTILISATION :
Nettoie en douceur les peaux sensibles. Visage et corps. Utilisable dans le bain.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur peau mouillée. Faire mousser. Rincer.

AVÈNE Huile corporelle

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 200 ml (ACL 3401345802996).

COMPOSITION :
Mineral oil (paraffinum liquidum), caprylic/capric triglyceride, PEG-40 sorbitan peroleate, persea gratissima (avocado) oil (persea gratissima oil), ethylhexyl palmitate, Avène thermal spring water (Avène aqua), benzoic acid, beta-carotene, BHA, BHT, calendula officinalis flower extract, fragrance (parfum), retinyl palmitate, tocopheryl acetate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en huiles naturelles végétales, sélectionnées pour leur apport en acides gras essentiels et en vitamines A et E, l'Huile corporelle participe efficacement à la reconstitution du film hydrolipidique déficient dans le cas des peaux sèches et très sèches.
Émolliente, elle rétablit l'équilibre idéal de la peau, l'assouplit et l'adoucit.
D'absorption rapide, elle laisse un film protecteur non gras sur la peau et ne tache pas.

UTILISATION :
Peaux sèches et très sèches. Soin corporel nutritif et émollient.

MODE D'EMPLOI :
Cette huile s'utilise en légers massages sur la peau après la toilette. Auto-émulsionnable, elle peut également être ajoutée à l'eau du bain. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE BODY Gommage douceur

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (EAN 3282770110944).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), sodium laureth sulfate, water (aqua), cellulose acetate, glycerin, oleth-10, decyl glucoside, tocopheryl acetate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, ascorbyl palmitate, butyrospermum parkii (shea) oil (butyrospermum parkii oil), camelina sativa seed oil, caprylyl glycol, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), citric acid, coco-glucoside, fragrance (parfum), glyceryl oleate, hydrogenated palm glycerides citrate, jojoba esters, lauryl betaine, lecithin, PEG-30 dipolyhydroxystearate, RED 30 (CI 73360), sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide, talc, tocopherol, trideceth-6.

PROPRIÉTÉS :
Ce gommage, au parfum relaxant, exfolie délicatement les peaux sensibles, qui retrouvent douceur et éclat. Il contient un complexe oléo-apaisant à base de 3 huiles végétales et d'Eau thermale d'Avène.

UTILISATION :
Exfolie délicatement les peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 1 à 2 fois par semaine en massages légers sur peau humide. Rincer abondamment.

AVÈNE Soin déodorant régulateur

PRÉSENTATION :
Roll-on de 50 ml (ACL 3401345851734).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), isodecyl neopentanoate, cyclomethicone, pentylene glycol, water (aqua), hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, BHT, citric acid, dimethyl phenylpropanol, disodium EDTA, fragrance (parfum), guar hydroxypropyl-

trimonium chloride, lysine, polysorbate 60, propylene glycol, sorbitan isostearate, sorbitan stearate, squalane, zinc ricinoleate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans alcool.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce déodorant répond aux besoins des peaux sensibles grâce aux sphérulites : pour une libération progressive de l'agent déodorant et une efficacité durable tout en respectant la physiologie cutanée (sans sel d'aluminium). Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Sans alcool, il pose un voile de douceur sur la peau, qui reste fraîche et protégée.

UTILISATION :
Soin déodorant régulateur des peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur une zone propre et sèche.

CICALFATE

CICALFATE Crème

PRÉSENTATION :
Tubes de 40 ml (ACL 3401375668685) et de 100 ml (ACL 3401343439842).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, mineral oil (paraffinum liquidum), hydrogenated vegetable oil, glycerin, zinc oxide, propylene glycol, polyglyceryl-2 sesquiisostearate, PEG-22/dodecyl glycol copolymer, aluminum sucrose octasulfate, aluminum stearate, beeswax (cera alba), copper sulfate, magnesium stearate, magnesium sulfate, microcrystalline wax (cera microcristallina), water (aqua), zinc sulfate.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en Eau thermale d'Avène, Cicalfate Crème apaise les épidermes fragilisés. Le sucralfate micronisé, actif original, favorise la réparation de l'épiderme. L'association sulfate de cuivre et sulfate de zinc limite le risque de prolifération bactérienne. Sa texture onctueuse s'étale facilement et forme un film protecteur qui favorise une réparation optimale. Elle peut également être utilisée en couche épaisse et en massage.

UTILISATION :
Crème recommandée pour les irritations des couches superficielles de la peau à la suite d'agressions diverses (climatiques, actes dermatologiques superficiels...). Peut être utilisée sur les muqueuses externes. Adultes, enfants, nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée et séchée. Éviter le contact avec les yeux.

CICALFATE Émulsion POST-ACTE

PRÉSENTATION :
Tube de 40 ml (ACL 3401399859779).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), ethylhexyl palmitate, cetearyl alcohol, triethylhexanoin, aluminum sucrose octasulfate, glycerin, cetearyl glucoside, dimethicone, benzoic acid, caprylyl glycol, copper sulfate, disodium EDTA, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, sclerotium gum, sodium hydroxide, tocopheryl acetate, zinc sulfate.
Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Cette Émulsion est particulièrement adaptée pour apaiser les irritations, rougeurs, échauffements de la peau de l'adulte, suivant un acte dermatologique superficiel :
- Le sucralfate micronisé, actif original, favorise la réparation de l'épiderme.
- L'association sulfate de cuivre et sulfate de zinc limite le risque de prolifération bactérienne.
- Riche en Eau thermale d'Avène, Cicalfate Post-Acte émulsion réparatrice apaise les épidermes fragilisés.

Sa texture légère s'étale facilement, pour devenir transparente après l'application. Très bien tolérée, elle répare, apaise, hydrate la peau.

UTILISATION :
Irritation des couches superficielles de la peau suite à un acte dermatologique superficiel (laser, peeling).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer au moins 2 fois par jour sur la peau nettoyée et séchée, juste après l'acte dermatologique et jusqu'à réparation complète de la peau.

CICALFATE Lotion

PRÉSENTATION :
Flacon de 40 ml (ACL 3401378307796).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), zinc oxide, PEG-40 hydrogenated castor oil, hectorite, aluminum sucrose octasulfate, chlorphenesin, copper sulfate, zinc sulfate.
Sans parfum. Sans alcool. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette Lotion assèche les zones sujettes à la macération. Le sucralfate micronisé, actif original, favorise la réparation de l'épiderme. L'association sulfate de cuivre et sulfate de zinc limite le risque de prolifération bactérienne. Très riche en Eau thermale d'Avène, Cicalfate lotion apaise les épidermes fragilisés.

UTILISATION :
Lotion asséchante, réparatrice, préconisée pour les peaux sensibles irritées sujettes à la macération. Peaux et muqueuses externes (zones de plis cutanés ayant tendance à la macération). Adultes, enfants, nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer la zone cutanée, puis appliquer Cicalfate Lotion 2 fois par jour à l'aide d'une compresse ou directement à l'aide de l'embout applicateur. Agiter le flacon avant utilisation. Sans alcool, Cicalfate Lotion ne pique pas et ne tache pas les vêtements. Éviter tout contact avec les yeux.

CICALFATE Mains

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml avec capsule distributrice (ACL 3401351850790).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), mineral oil (paraffinum liquidum), myreth-3 myristate, PEG-45/dodecyl glycol copolymer, dimethicone, aluminum sucrose octasulfate, octyldodecanol, PEG-7 glyceryl cocoate, aluminum starch octenylsuccinate, glycerin, beeswax (cera alba), cetyl alcohol, copper sulfate, dimethiconol, disteardimonium hectorite, glyceryl stearate, magnesium sulfate, phenoxyethanol, sodium benzoate, xanthan gum, zinc sulfate.
Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Cette crème est particulièrement adaptée pour réparer et protéger les mains très sèches et irritées contre les agressions extérieures :
- Le sucralfate micronisé favorise la réparation de l'épiderme.
- L'association sulfate de cuivre et sulfate de zinc limite le risque de prolifération bactérienne.

Riche en Eau thermale d'Avène, Cicalfate Mains apaise les épidermes fragilisés.

UTILISATION :
Mains très sèches, gercées, fendillées, irritées à la suite d'agressions diverses (climatiques, professionnelles).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer au moins 2 fois par jour en insistant sur les zones les plus irritées.

AVÈNE SOLAIRES

CE AVÈNE SunsiMed

PRÉSENTATION :
Tube-pompe doseur de 80 ml (ACL 3401060152864).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, butyl methoxydibenzoylmethane, benzoic acid, caprylyl glycol, tocopheryl glucoside, excipients.
Sans parfum. Toucher sec.

PROPRIÉTÉS :
Destiné aux peaux hypersensibles au soleil et aux patients à risque, SunsiMed est un dispositif médical assurant une très haute protection cutanée. Il contribue à la prévention de l'apparition des lésions cutanées dues à l'exposition aux rayons solaires, dont le risque de kératoses actiniques et le photovieillissement.
SunsiMed protège la peau au quotidien face au rayonnement solaire grâce à :
- un système filtrant photostable pour une protection UVB-UVA optimale ;
- un puissant antioxydant, le tocophéryl glucoside, pour une protection cellulaire renforcée ;
- l'Eau Thermale d'Avène, reconnue pour ses propriétés apaisantes et anti-irritantes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer chaque matin uniformément sur le visage et les zones du corps exposées au soleil au cours de la journée (visage, cou, crâne, décolleté, mains, avant-bras...). Renouveler l'application en cas d'exposition prolongée, de forte transpiration ou de contact avec l'eau. Éviter le contact direct avec le soleil en utilisant une protection vestimentaire (chapeau, lunettes, T-shirt...).
Attention : le niveau de protection peut être diminué en cas d'utilisation d'une quantité moindre. Se référer à la notice pour les quantités, en fonction de la zone à protéger.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants. En cas de réactions allergiques, consulter un médecin. Tenir éloigné de la portée des enfants. En l'absence de données pour la femme enceinte et allaitante, consulter l'avis d'un médecin.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

AVÈNE 50+ Crème

PRÉSENTATION :
Tubes de 50 ml (Incolore : ACL 3401345144577 ou Teintée : ACL 3401345142337).

COMPOSITION :
Incolore : Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), diisopropyl adipate, pentaerythrityl tetracaprylate/tetracaprate, dicaprylyl carbonate, bisethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, aluminum starch octenylsuccinate, butylene glycol, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
Teintée : Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), cetearyl isononanoate, diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, aluminum starch octenylsuccinate, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, titanium dioxide (CI 77891), octyldodecanol, decyl glucoside, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, glyceryl laurate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, iron oxides (CI 77492) (CI 77491) (CI 77499), propylene glycol, silica, sodium hydroxide, sodium myristoyl glutamate, talc, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème Avène 50+ très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Sa texture riche et onctueuse protège et hydrate les peaux sensibles sèches. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles sèches, peaux hypersensibles au soleil, peaux très claires et laiteuses (blonds, roux), peaux toujours sujettes aux coups de soleil et, plus généralement, toutes peaux exposées à un ensoleillement intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50+ Crème sans parfum

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401345142276).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), diisopropyl adipate, pentaerythrityl tetracaprylate/tetracaprate, dicaprylyl carbonate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, aluminum starch octenylsuccinate, butylene glycol, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème Avène 50+ sans parfum très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Sa texture riche et onctueuse protège et hydrate les peaux hypersensibles intolérantes aux parfums. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles sèches, peaux hypersensibles au soleil, peaux très claires et laiteuses (blonds, roux), peaux

toujours sujettes aux coups de soleil et, plus généralement, toutes peaux exposées à un ensoleillement intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50⁺ Émulsion

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401345144287).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), cetearyl isononanoate, diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, aluminum starch octenylsuccinate, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, glyceryl laurate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, silica, sodium hydroxide, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
L'Émulsion Avène 50⁺ très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. La monolaurine matifie la peau grâce à son action séborégulatrice. Transparente à l'application, sa texture légère et matifiante protège et hydrate les peaux sensibles normales à mixtes. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles normales à mixtes. Peaux très claires ou laiteuses. Peaux exposées à un ensoleillement intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50⁺ Émulsion sans parfum

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401397046133).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), cetearyl isononanoate, diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, aluminum starch octenylsuccinate, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, glyceryl laurate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, silica, sodium hydroxide, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
L'Émulsion sans parfum Avène 50⁺ très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. La monolaurine matifie la peau grâce à son action séborégulatrice. Transparente à l'application, sa texture légère et matifiante protège et hydrate les peaux hypersensibles normales à mixtes intolérantes aux parfums. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles normales à mixtes, peaux hypersensibles au soleil, peaux très claires et laiteuses (blonds, roux), peaux toujours sujettes aux coups de soleil et, plus généralement, toutes peaux exposées à un ensoleillement intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50⁺ Réflexe solaire

PRÉSENTATION :
Flacon de 30 ml (ACL 3401397388363).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), cetearyl isononanoate, diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, aluminum starch octenylsuccinate, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, C10-18 triglicerides, acrylates/ C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, glyceryl laurate, propylene glycol, silica, sodium hydroxide, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Réflexe solaire très haute protection 50⁺ assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistant à l'eau, sa texture fluide et légère protège et hydrate les peaux sensibles.

UTILISATION :
S'adresse à toutes les peaux sensibles. Grâce à sa forme effilée, il se glisse partout : toujours à portée de main, il permet de se protéger du soleil en toutes circonstances.

MODE D'EMPLOI :
Avant toute exposition solaire, appliquer une dose de Réflexe solaire 50⁺ sur le visage et le cou de l'adulte. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50⁺ CLEANANCE solaire

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401560743531).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], cetearyl isononanoate, water (aqua), diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, polymethyl methacrylate, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, glyceryl laurate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, silica, sodium hydroxide, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum, zinc gluconate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cleanance solaire 50⁺ assure une très haute protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. La monolaurine matifie la peau grâce à son action séborégulatrice. Transparente à l'application, sa texture fluide et légère protège, hydrate et matifie les peaux grasses et les peaux à tendance acnéique. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles, très claires ou laiteuses. Peaux grasses à tendance acnéique exposées à un ensoleillement intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50⁺ Lait

PRÉSENTATION :
Tubes de 100 ml (ACL 3401345143808) et de 250 ml (ACL 3401360141797).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, diisopropyl adipate, butyl methoxydibenzoylmethane, cetearyl isononanoate, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, decyl glucoside, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, propylene glycol, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Lait Avène 50⁺ très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Transparente à l'application, sa texture fluide protège et hydrate les peaux sensibles. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles. Peaux très claires ou laiteuses. Peaux exposées à un soleil intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément sur le corps avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50⁺ Spray

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401345044532).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, diisopropyl adipate, butyl methoxydibenzoylmethane, cetearyl isononanoate, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, decyl glucoside, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, propylene glycol, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Spray Avène 50⁺ très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles, peaux hypersensibles au soleil, peaux très claires (blonds, roux), peaux toujours sujettes aux coups de soleil et, plus généralement, toutes peaux exposées à un ensoleillement intense.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Ne pas vaporiser vers les yeux.

AVÈNE ENFANT 50⁺ Lait

PRÉSENTATION :
Tubes de 100 ml (ACL 3401346674455) et de 250 ml (ACL 3401396935650)

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, diisopropyl adipate, butyl methoxydibenzoylmethane, cetearyl isononanoate, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, decyl glucoside, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, propylene glycol, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Lait Avène 50⁺ très haute protection spécial enfant assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Transparente à l'application, sa texture fluide protège et hydrate les peaux sensibles de l'enfant. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peau sensible de l'enfant.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE ENFANT 50⁺ Spray

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401346674516).

COMPOSITION :
Water (aqua), C12-15 alkyl benzoate, Avène thermal spring water (Avène aqua), dicaprylyl carbonate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, diisopropyl adipate, butyl methoxydibenzoylmethane, cetearyl isononanoate, lauryl glucoside,

polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, decyl glucoside, C10-18 triglycerides, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, propylene glycol, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Spray Avène 50+ très haute protection spécial enfant assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peau sensible de l'enfant.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Ne pas vaporiser vers les yeux.

AVÈNE ENFANT 50+ Réflexe Solaire

PRÉSENTATION :
Flacon de 30 ml (ACL 3401360016118).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, diisopropyl adipate, butyl methoxydibenzoylmethane, cetearyl isononanoate, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, decyl glucoside, C10-18 triglicerides, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, propylene glycol, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Réflexe Solaire Enfant très haute protection 50+ assure une protection contre les UVA courts et longs et les UVB. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistant à l'eau, sa texture fluide et légère protège et hydrate les peaux sensibles.

UTILISATION :
Peau sensible de l'enfant.

MODE D'EMPLOI :
Avant toute exposition solaire, appliquer une dose de Réflexe Solaire 50+ Enfant sur le visage et le cou de celui-ci. Renouveler fréquemment l'application.

AVÈNE 50+ Stick zones sensibles

PRÉSENTATION :
Stick de 8 g (ACL 3401395841495).

COMPOSITION :
Octyldodecanol, butylene glycol cocoate, polyethylene, microcrystalline wax (ceramicrocristallina), butyl methoxydibenzoylmethane, octocrylene, hydrogenated castor oil, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, synthetic wax, beeswax (cera alba), titanium dioxide [nano], stearyl stearate, Avène thermal spring water (Avène aqua), BHT, caprylic/capric triglyceride, decyl glucoside, dimethicone, fragrance (parfum), methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], methyl methacrylate crosspolymer, propylene glycol, silica, tocopheryl acetate, tocopheryl glucoside, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Stick Avène 50+ très haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Très résistant à l'eau.

UTILISATION :
Photoprotection des zones sensibles du visage et des lèvres.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE 50+ Crème minérale

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401395841327).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), titanium dioxide [nano], isodecyl neopentanoate, triethylhexanoin, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, cyclopentasiloxane, polyglyceryl-4 isostearate, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, alumina, C30-45 alkyl methicone, water (aqua), C30-45 olefin, cyclohexasiloxane, stearic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, iron oxides (CI 77492) (CI 77491), octyldodecanol, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, silica dimethyl silylate, sodium chloride, sodium myristoyl glutamate, sorbic acid, talc, titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, xanthan gum.
Sans filtre chimique. Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème minérale Avène 50+ très haute protection uniquement à base d'écrans minéraux assure une protection efficace et une parfaite tolérance pour les épidermes les plus sensibles. Elle contient du pré-tocophéryl, antioxydant majeur. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Très résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux intolérantes aux filtres chimiques et aux parfums, peaux fragiles des adultes et des enfants.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50+ Crème minérale zones sensibles

PRÉSENTATION :
Tube applicateur de 15 ml (ACL 3401395279731).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), titanium dioxide [nano], isodecyl neopentanoate, triethylhexanoin, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, cyclopentasiloxane, polyglyceryl-4 isostearate, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, alumina, water (aqua), cyclohexasiloxane, stearic acid, C30-45 alkyl methicone, hydrogenated castor oil, C30-45 olefin, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, iron oxides (CI 77492) (CI 77491), octyldodecanol, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, silica dimethyl silylate, sodium chloride, sodium myristoyl glutamate, sorbic acid, talc, titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, xanthan gum.
Sans filtre chimique. Sans parfum. Formule hypoallergénique *et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème minérale zones sensibles Avène 50+ très haute protection uniquement à base d'écrans minéraux assure une protection efficace et une parfaite tolérance pour les épidermes les plus sensibles. Elle contient du pré-tocophéryl, antioxydant majeur. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Très résistante à l'eau.

UTILISATION :
Photoprotection des zones sensibles et localisées du visage (nez, pommettes...) et cicatrices.

MODE D'EMPLOI :
Étaler en couche épaisse avant toute exposition solaire (2 mg/cm^2 de peau). Ne pas appliquer avant réépidermisation. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 50+ Lait minéral

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml (ACL 3401395279670).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), titanium dioxide [nano], isodecyl neopentanoate, triethylhexanoin, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, cyclopentasiloxane, polyglyceryl-4 isostearate, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, alumina, water (aqua), cyclohexasiloxane, stearic acid, C30-45 alkyl methicone, C30-45 olefin, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, iron oxides (CI 77492) (CI 77491), octyldodecanol, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, silica dimethyl silylate, sodium chloride, sodium myristoyl glutamate, sorbic acid, talc, titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, xanthan gum.
Sans filtre chimique. Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Lait minéral Avène 50+ très haute protection uniquement à base d'écrans minéraux assure une protection efficace et une parfaite tolérance pour les épidermes les plus sensibles. Il contient du pré-tocophéryl, antioxydant majeur. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Très résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peaux intolérantes aux filtres chimiques et aux parfums, peaux fragiles des adultes et des enfants.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE Compact minéral 50 teinté

PRÉSENTATION :
Boîtiers de 10 g (Sable : ACL 3401360078062 ; Doré : ACL 3401360078086).

COMPOSITION :
Sable : Dimethicone, titanium dioxide [nano], hydrogenated polyisobutene, titanium dioxide (CI 77891), phenyl trimethicone, isodecyl neopentanoate, zinc oxide [nano], squalane, talc, ethylhexyl hydroxystearate, polyethylene, iron oxides (CI 77492) (CI 77491) (CI 77499), polymethyl methacrylate, silica, polyglyceryl-3 diisostearate, alumina, stearic acid, Avène thermal spring water (Avène aqua), beeswax (cera alba), BHT, caprylic/capric triglyceride, microcrystalline wax (cera microcristallina), phenoxyethanol, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
Doré : Dimethicone, titanium dioxide [nano], hydrogenated polyisobutene, phenyl trimethicone, titanium dioxide (CI 77891), isodecyl neopentanoate, zinc oxide [nano], squalane, iron oxides (CI 77492) (CI 77491) (CI 77499), talc, ethylhexyl hydroxystearate, polyethylene, polymethyl methacrylate, silica, polyglyceryl-3 diisostearate, alumina, stearic acid, Avène thermal spring water (Avène aqua), beeswax (cera alba), BHT, caprylic/capric triglyceride, microcrystalline wax (cera microcristallina), phenoxyethanol, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Les Compacts minéraux haute protection 50, formulés sans filtre chimique et sans parfum, assurent une très large protection vis-à-vis du spectre UV grâce à leur association d'actifs :
- Leur complexe d'écrans minéraux, stable et efficace dans le temps, offre une protection minérale contre les UVB, ainsi que les UVA courts et longs.
- Le pré-tocophéryl, précurseur de vitamine E (puissant antioxydant) protège les cellules des radicaux libres.

UTILISATION :
Les Compacts minéraux permettent de masquer les imperfections, maquiller les peaux dont la pigmentation est irrégulière et améliorer le teint en procurant ainsi un effet « bonne mine ». Faciles à appliquer, ils assurent un teint naturel, homogène et mat grâce à leur texture crème au fini poudré. Adaptés pour les peaux intolérantes aux filtres chimiques et aux parfums. Peaux sensibles au soleil, peaux claires, peaux souvent sujettes aux coups de soleil.

MODE D'EMPLOI :
Avant toute exposition solaire, appliquer au moins 1 g de produit sur le visage d'un adulte. Renouveler fréquemment l'application.

AVÈNE 50+ Fluide minéral

PRÉSENTATION :
Flacons de 40 ml (Incolore : ACL 3401360077706 ; Teinté : ACL 3401360077720).

COMPOSITION :
Incolore : Zinc oxide [nano], Avène thermal spring water (Avène aqua), titanium dioxide [nano], coco-caprylate/caprate, isocetyl stearoyl stearate, isopropyl palmitate, isodecyl neopentanoate, isododecane, isohexadecane, PTFE, triethylhexanoin, dicaprylyl ether, PEG-30 dipolyhydroxystearate, alumina, stearic acid, caprylyl glycol, PEG-45/dodecyl glycol copolymer, silica, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, polyamide-3, sodium chloride, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).
Teinté : Zinc oxide [nano], Avène thermal spring water (Avène aqua), titanium dioxide [nano], coco-caprylate/caprate, isopropyl palmitate, isocetyl stearoyl stearate, isodecyl neopentanoate, isododecane, isohexadecane, PTFE, triethylhexanoin, dicaprylyl ether, PEG-30 dipolyhydroxystearate, iron oxides (CI 77492) (CI 77491) (CI 77499), mica, alumina, stearic acid, caprylyl glycol, PEG-45/dodecyl glycol copolymer, silica, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, polyamide-3, sodium chloride, titanium dioxide (CI 77891), tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
Très large protection vis-à-vis du spectre UV grâce à une association d'actifs issue de la Recherche Pierre Fabre :
- Pénétration facile.
- Fini mat (avec le fluide incolore) ou effet bonne mine (avec le fluide teinté).
- Texture légère.

Ce soin protège et hydrate les peaux sensibles et/ou intolérantes :
- Complexe photoprotecteur stable et efficace dans le temps.
- Puissant antioxydant (Prétocophéryl).
- Eau thermale d'Avène (propriétés apaisantes et anti-irritantes).

La teinte dorée du fluide teinté illumine le teint.

UTILISATION :
Peaux sensibles, peaux intolérantes aux filtres chimiques et aux parfums, peaux fragiles.

MODE D'EMPLOI :
Avant toute exposition solaire, appliquer 1 doigt de Fluide Minéral 50 + (ou Fluide Minéral 50 + teinté) sur le visage et le cou d'un adulte*. Renouveler fréquemment l'application.
* En réduisant cette quantité, le niveau de protection est nettement diminué.

AVÈNE 30 Crème

PRÉSENTATION :
Tubes de 50 ml (Incolore : ACL 3401348396799 ; Teintée : ACL 3401340621042).

COMPOSITION :
Incolore : Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, diisopropyl adipate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), aluminum starch octenylsuccinate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, butylene glycol, cetearyl isononanoate, diethylhexyl butamido triazone, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, VP/eicosene copolymer, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, decyl glucoside, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
Teintée : Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, cetearyl isononanoate, diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, methylene bis-benzotriazolyl, tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), aluminum starch octenylsuccinate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, titanium dioxide (CI 77891), octyldodecanol, stearyl alcohol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, decyl glucoside, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, glyceryl laurate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, iron oxides (CI 77492) (CI 77491) (CI 77499), propylene glycol, silica, sodium hydroxide, sodium myristoyl glutamate, talc, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème Avène 30 (ou Crème Avène 30 teintée) haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles sèches. Peaux sensibles au soleil, peaux claires, peaux souvent sujettes aux coups de soleil, et en relais d'un très fort indice de protection (SPF 50+).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 30 CLEANANCE solaire

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401348396621).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, cetearyl isononanoate, diisopropyl adipate, isodecyl neopentanoate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), aluminum starch octenylsuccinate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, silica, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, decyl glucoside, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, glyceryl laurate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, sodium hydroxide, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum, zinc gluconate.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cleanance solaire 30 haute protection assure une large protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Cleanance solaire 30 allie les actifs séborégulateurs de la gamme Cleanance (monolaurine et gluconate de zinc) aux actifs photoprotecteurs Avène. Transparente à l'application, sa texture fluide et légère protège, hydrate et matifie les peaux à tendance acnéique. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux à tendance acnéique et, plus généralement, toutes peaux exposées à un fort ensoleillement.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 30 Spray

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401348397161).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, glycerin, water (aqua), methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, diisopropyl adipate, butyl methoxydibenzoylmethane, cetearyl isononanoate, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, decyl glucoside, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, propylene glycol, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Spray Avène 30 haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles claires. Peaux exposées à un fort ensoleillement.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Ne pas vaporiser vers les yeux.

AVÈNE 30 Huile solaire

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401341395683).

COMPOSITION :
C12-15 alkyl benzoate, isododecane, diisopropyl adipate, coco-caprylate, dicaprylyl carbonate, diethylhexyl butamido triazone, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl triazone, bis-ethylhexyl hydroxidimethoxy benzylmalonate, Avène thermal spring water (Avène aqua), caprylic/capric triglyceride, fragrance (parfum), helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), PEG-40 hydrogenated castor oil, tocopherol, tocopheryl glucoside.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
L'Huile solaire 30 haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles claires. Peaux exposées à un fort ensoleillement.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Ne pas vaporiser vers les yeux. Ne pas inhaler. Utiliser dans les zones bien ventilées.

AVÈNE 30 Stick lèvres

PRÉSENTATION :
Stick de 3 g (ACL 3401395308110).

COMPOSITION :
Hydrogenated castor oil, isopropyl palmitate, cetyl esters, C12-15 alkyl benzoate, beeswax (cera alba), caprylic/capric triglyceride, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, dipentaerythrityl tetrahydroxystearate/tetraisostearate, cetearyl ethylhexanoate, butyrospermum parkii (shea) butter (butyrospermum parkii butter), bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, copernicia cerifera (carnauba) wax (copernicia cerifera cera), polyethylene, butyl methoxydibenzoylmethane, octocrylene, Avène thermal spring water (Avène aqua), hydrogenated polyisobutene, decyl glucoside, dimethicone, fragrance (parfum), isopropyl myristate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], propylene glycol, silica, titanium dioxide [nano], tocopheryl glucoside, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Stick lèvres Avène 30 haute protection assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable et hautement rémanent, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Très résistant à l'eau.

UTILISATION :
Photoprotection des lèvres.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application.

AVÈNE 20 Crème

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401345142795).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, diisopropyl adipate, dicaprylyl carbonate, pentaerythrityl tetracaprylate/tetracaprate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], water (aqua), aluminum starch octenylsuccinate, butylene glycol, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, potassium cetyl phosphate, stearyl alcohol, butyl methoxydibenzoylmethane, VP/eicosene copolymer, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, decyl glucoside, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, propylene glycol, sodium hydroxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
La Crème Avène 20 protection modérée assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable et hautement rémanente, elle contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistante à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles sèches. Peaux claires à mates, peaux non sujettes aux coups de soleil, et en relais d'un fort indice de protection (SPF 30).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

AVÈNE 20 Spray

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401345143228).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), C12-15 alkyl benzoate, dicaprylyl carbonate, glycerin, water (aqua), methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], diisopropyl adipate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, cetearyl isononanoate, aluminum starch octenylsuccinate, butyl methoxydibenzoylmethane, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, benzoic acid, caprylic/capric triglyceride, citric acid, decyl glucoside, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, hydrogenated palm glycerides, hydrogenated palm kernel glycerides, hydroxycapric acid, propylene glycol, tocopherol, tocopheryl glucoside, tribehenin, xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Le Spray Avène 20 protection modérée assure une protection contre les UV A et les UV B. Photostable et hautement rémanent, il contient du pré-tocophéryl, précurseur de la vitamine E, antioxydant qui protège les cellules des radicaux libres. Riche en Eau thermale d'Avène, il en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peaux sensibles claires à mates. En relais d'un plus fort indice de protection.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément avant toute exposition solaire. Renouveler régulièrement l'application. Ne pas vaporiser vers les yeux.

AVÈNE Réparateur après-soleil gel lacté

PRÉSENTATION :
Flacons de 200 ml (ACL 3401381448271) et de 400 ml (ACL 3401381448851).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), PEG-4, isododecane, glycerin, mineral oil (paraffinum liquidum), sorbitan stearate, caprylic/capric triglyceride, carthamus tinctorius (safflower) seed oil (carthamus tinctorius seed oil), acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, benzoic acid, beta-sitosterol, caprylyl glycol, cetearyl alcohol, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) seed extract (glycine soja seed extract), glycyrrhetinic acid, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, isohexadecane, PEG-32, PEG-400, polysorbate 60, sodium cetearyl sulfate, sodium hydroxide, sorbitan isostearate, sucrose cocoate, tocopheryl glucoside, water (aqua), xanthan gum.
Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Riche en Eau thermale d'Avène, ce gel lacté procure une sensation immédiate de fraîcheur et de confort. Ce soin hydrate et apaise les peaux sensibles agressées par le soleil.

UTILISATION :
Hydratation et restauration des peaux sensibles après exposition solaire.

MODE D'EMPLOI :
Après toute exposition au soleil, après la douche, et le soir en particulier, appliquer le réparateur après-soleil en insistant sur les parties du visage et du corps qui ont été particulièrement exposées. Éviter tout contact avec les yeux.

AVÈNE Autobronzant - Gelée satinée

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml (ACL 3401381485122).

COMPOSITION :
Avène thermal spring water (Avène aqua), PEG-4, cococaprylate, dihydroxyacetone, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloydimethyl taurate copolymer, erythrulose, benzoic acid, blue 1 (CI 42090), caprylic/capric triglyceride, fragrance (parfum), glycerin, helianthus annuus (sunflower) seed oil (helianthus annuus seed oil), isohexadecane, polysorbate 60, RED 4 (CI 14700), sodium chloride, sodium sulfate, sorbitan isostearate, tocopherol, tocopheryl glucoside, water (aqua), yellow 6 (CI 15985).
Ne contient pas de filtre solaire. Formule hypoallergénique* et non comédogène. Parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Cette gelée satinée autobronzante, hydratante, procure, sans soleil, un hâle progressif, lumineux et naturel adapté à chaque type de peau.

UTILISATION :
Tous types de peaux. Spécifique des peaux sensibles. Ce soin visage et corps a une pénétration rapide et un fini non gras.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer en couche fine et uniforme sur le visage et/ou le corps. Se laver soigneusement les mains immédiatement après avoir appliqué le produit. Ce soin autobronzant hydratant ne protège pas du soleil. Attendre quelques minutes avant de porter des vêtements, de se baigner ou de se laver. Éviter tout contact avec les yeux.

COUVRANCE

Corriger l'imperfection et/ou finir le maquillage :
- Compacts Correcteurs de teint (Confort ou Fini mat).
- Fonds de teint (Porcelaine, Naturel, Beige, Sable, Miel ou Doré).
- Poudres mosaïques (Translucide, Bonne Mine, Lumière ou Soleil).
- Sticks correcteurs (jaune, vert ou corail).
- Pinceau correcteur beige.
- Crayons correcteurs sourcils (Blond ou Brun).
- Mascaras (Noir ou Brun).

COUVRANCE COMPACT Correcteurs de teint SPF30 Confort

PRÉSENTATION :
Crèmes de teint compactes (accompagnées d'un boîtier avec miroir et éponge) de 10 g, en 2 textures : Confort pour peaux sèches à très sèches et fini mat pour peaux normales, mixtes à grasses.
5 teintes Confort : Porcelaine 1.0 (ACL 3401360080539) ; Naturel 2.0 (ACL 3401360080546) ; Beige 2.5 (ACL 3401360035133) ; Sable 3.0 (ACL 3401360080560) ; Miel 4.0 (ACL 3401360080553) ; Soleil 5.0 (ACL 3401360197381).
5 teintes Fini mat : Porcelaine 1.0 (ACL 3401360080515) ; Naturel 2.0 (ACL 3401360080508) ; Beige 2.5 (ACL 3401360035164) ; Sable 3.0 (ACL 3401360080492) ; Miel 4.0 (ACL 3401360080522) ; Soleil 5.0 (ACL 3401360197343).

COMPOSITION :
Confort :
Porcelaine 1.0 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, caprylic/capric triglyceride, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, sorbitan sesquioleate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, tintanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Naturel 2.0 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, caprylic/capric triglyceride, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), sorbitan sesquioleate, nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Beige 2.5 : C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, titanium dioxide (CI 77891), caprylic/capric triglyceride, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), polyethylene, sorbitan sesquioleate, titanium dioxide, nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Sable 3.0 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, caprylic/capric triglyceride, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, sorbitan sesquioleate, nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Miel 4.0 : C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, titanium dioxide (CI 77891), caprylic/capric triglyceride, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), polyethylene, sorbitan sesquioleate, nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Soleil 5.0 : C12-15 alkyl ethylhexanoate, hydrogenated polyisobutene, talc, caprylic/capric triglyceride, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), titanium dioxide (CI 77891), titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, sorbitan sesquioleate, nylon-12, polymethyl methacrylate, synthetic beeswax, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Fini mat :
Porcelaine 1.0 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, isodecyl neopentanoate, kaolin, caprylic / capric triglyceride, sorbitan sesquioleate, synthetic beeswax, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), polymethyl methacrylate, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Naturel 2.0 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, isodecyl neopentanoate, kaolin, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), caprylic / capric triglyceride, sorbitan sesquioleate, synthetic beeswax, polymethyl methacrylate, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Beige 2.5 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, isodecyl neopentanoate, kaolin, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), caprylic/capric triglyceride, sorbitan sesquioleate, synthetic beeswax, titanium dioxide, polymethyl methacrylate, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Sable 3.0 : Titanium dioxide (CI 77891), C12-15 alkyl ethylhexanoate, talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, isodecyl neopentanoate, kaolin, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), caprylic/capric triglyceride, sorbitan sesquioleate, synthetic beeswax, polymethyl methacrylate, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Miel 4.0 : C12-15 alkyl ethylhexanoate, titanium dioxide (CI 77891), talc, titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), isodecyl neopentanoate, kaolin, caprylic/capric triglyceride, sorbitan sesquioleate, synthetic beeswax, polymethyl methacrylate, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).
Soleil 5.0 : C12-15 alkyl ethylhexanoate, talc, titanium dioxide (CI 77891), iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), titanium dioxide [nano], ethylhexyl methoxycinnamate, hydrogenated polyisobutene, polyethylene, isodecyl neopentanoate, kaolin, caprylic/capric triglyceride, sorbitan sesquioleate, synthetic beeswax, polymethyl methacrylate, titanium dioxide, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinilydene chloride copolymer, alumina, ascorbyl palmitate, BHT, C30-45 alkyl cetearyl dimethicone crosspolymer, cyclopentasiloxane, hydrogenated microcrystalline wax, isopropyl titanium triisostearate, mica, silica, stearic acid, synthetic wax, tocopherol, water (aqua).

PROPRIÉTÉS :
- Pouvoir couvrant élevé, sans effet masque.
- Haute tenue, longue durée.

Confort : texture confortable au fini satiné, adaptée aux peaux sensibles sèches à très sèches.
Fini mat : texture oil-free au fini mat, adaptée aux peaux sensibles normales à mixtes.

UTILISATION :
Maquillage correcteur haute tolérance permettant de dissumuler efficacement les imperfections cutanées sévères. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer à l'aide de l'éponge, par légères touches, sur l'ensemble du visage, en insistant sur les imperfections persistantes, puis lisser. Nettoyer régulièrement l'éponge et la faire sécher.

COUVRANCE Fonds de teint fluides correcteurs de teint SPF 20

PRÉSENTATION :
Tubes de 30 ml, en 5 teintes : Porcelaine 1.0 (ACL 3401360139213) ; Naturel 2.0 (ACL 3401360139190) ; Beige 2.5 (ACL 3401397185559) ; Sable 3.0 (ACL 3401360139183) ; Miel 4.0 (ACL 3401360139176) ; Doré 5.0 (ACL 3401397185498).

COMPOSITION :
Porcelaine 1.0 : Water (aqua), dimethicone, zinc oxide [nano], titanium dioxide (CI 77891), octyldodecyl stearoyl stearate, ethylhexyl salicylate, glycerin, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, octyldodecanol, phenyl trimethicone, magnesium sulfate, polyglyceryl-3 diisostearate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), cetyl dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, lauroyl lysine, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, hydrogenated castor oil, methicone, mica, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, tin oxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.
Naturel 2.0 : Water (aqua), dimethicone, zinc oxide [nano], titanium dioxide (CI 77891), octyldodecyl stearoyl stearate, ethylhexyl salicylate, glycerin, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, octyldodecanol, phenyl trimethicone, magnesium sulfate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), polyglyceryl-3 diisostearate, cetyl dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, lauroyl lysine, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, hydrogenated castor oil, methicone, mica, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, tin oxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.
Beige 2.5 : Water (aqua), dimethicone, zinc oxide [nano], titanium dioxide (CI 77891), octyldodecyl stearoyl stearate,

ethylhexyl salicylate, glycerin, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, octyldodecanol, phenyl trimethicone, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), magnesium sulfate, polyglyceryl-3 diisostearate, cetyl dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, lauroyl lysine, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, hydrogenated castor oil, methicone, mica, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, tin oxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.

Sable 3.0 : Water (aqua), dimethicone, zinc oxide [nano], titanium dioxide (CI 77891), octyldodecyl stearoyl stearate, ethylhexyl salicylate, glycerin, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, octyldodecanol, phenyl trimethicone, magnesium sulfate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), polyglyceryl-3 diisostearate, cetyl dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, lauroyl lysine, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, hydrogenated castor oil, methicone, mica, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, tin oxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.

Miel 4.0 : Water (aqua), dimethicone, zinc oxide [nano], titanium dioxide (CI 77891), octyldodecyl stearoyl stearate, ethylhexyl salicylate, glycerin, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, octyldodecanol, phenyl trimethicone, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), magnesium sulfate, polyglyceryl-3 diisostearate, cetyl dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, lauroyl lysine, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, hydrogenated castor oil, methicone, mica, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, tin oxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.

Doré 5.0 : Water (aqua), dimethicone, zinc oxide [nano], octyldodecyl stearoyl stearate, ethylhexyl salicylate, glycerin, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), titanium dioxide (CI 77891), cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, octyldodecanol, phenyl trimethicone, magnesium sulfate, polyglyceryl-3 diisostearate, cetyl dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, lauroyl lysine, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, hydrogenated castor oil, methicone, mica, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, tin oxide, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, trimethylsiloxysilicate, xanthan gum.

PROPRIÉTÉS :
Innovation, complexe de pigments photocorrecteurs : teint homogène, naturel et lumineux.
- Texture confortable au fini velouté adaptée à tous types de peaux.
- Haute tenue, longue durée.

UTILISATION :
Maquillage des peaux sensibles. Imperfections légères à modérées. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer après la crème hydratante. Répartir une noisette de fond de teint sur le bout des doigts. Déposer le produit par touches sur l'ensemble du visage. Lisser uniformément de l'intérieur vers l'extérieur du visage, sans oublier d'estomper au niveau du cou.

COUVRANCE Poudres mosaïques

PRÉSENTATION :
Poudres mosaïques compactes teintées, multicolores (accompagnées d'un boîtier avec miroir) de 10 g, en 4 teintes : nuances naturelles (Translucide : EAN 3282770111699), nuances rosées (Bonne mine : EAN 3282770111750), nuances correctrices (Lumière : EAN 3282770111712) ou nuances brunes et dorées (Soleil : EAN 3282770111736).

COMPOSITION :
Translucide : Talc, synthetic fluorphlogopite, nylon-12, octyldodecyl stearoyl stearate, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, cetyl dimethicone, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), lauroyl lysine, manganese violet (CI 77742), titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl acetate, ultramarines (CI 77007).

Bonne mine : Talc, synthetic fluorphlogopite, nylon-12, octyldodecyl stearoyl stearate, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, cetyl dimethicone, dimethicone, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), lauroyl lysine, manganese violet (CI 77742), red 30 lake (CI 73360), red 6 (CI 15850), titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl acetate, ultramarines (CI 77007), yellow 5 lake (CI 19140).

Lumière : Talc, synthetic fluorphlogopite, nylon-12, octyldodecyl stearoyl stearate, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, blue 1 lake (CI 42090), cetyl dimethicone, dimethicone, iron oxides (CI 77491)/(CI 77492), lauroyl lysine, manganese violet (CI 77742), titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl acetate, ultramarines (CI 77007), yellow 5 lake (CI 19140).

Soleil : Talc, synthetic fluorphlogopite, nylon-12, octyldodecyl stearoyl stearate, iron oxides (CI 77492)/(CI 77491)/(CI 77499), bis-diglyceryl polyacyladipate-2, cetyl dimethicone, dimethicone, lauroyl lysine, manganese violet (CI 77742), red 6 (CI 15850), titanium dioxide (CI 77891), tocopheryl acetate, ultramarines (CI 77007), yellow 5 lake (CI 19140).

PROPRIÉTÉS :
Poudre pressée, unifie le teint et fixe le maquillage.
- *Translucide :* nuances naturelles à dominante beige. Légère et translucide, elle matifie et enveloppe la peau d'un voile de douceur.
- *Bonne mine :* nuances rosées. Idéale pour sublimer le teint d'un effet bonne mine naturel ou pour sculpter le visage en redessinant ses contours.
- *Lumière :* nuances correctrices (vert, mauve, blanc et beige) subtilement irisées. Idéale pour un maquillage lumineux et frais ou pour sculpter le visage en accentuant les volumes.
- *Soleil :* nuances brunes et dorées. Idéale pour sublimer le teint d'un voile ensoleillé ou pour sculpter le visage en redessinant ses contours.

UTILISATION :
Douce et formulée avec un minimum d'ingrédients, elle est particulièrement conseillée pour les peaux sensibles. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI :
- *Translucide :* pour fixer le maquillage, appliquer avec un gros pinceau sur le fond de teint. Pour matifier et unifier le teint, appliquer après la crème de jour.
- *Bonne mine :* pour apporter un effet bonne mine, appliquer sur l'ensemble du visage avec un gros pinceau sur le fond de teint ou la crème de jour. Pour sculpter le teint, appliquer à l'aide d'un pinceau biseauté sur les pommettes et remonter vers les tempes.
- *Lumière :* appliquer avec un gros pinceau sur le fond de teint ou la crème de jour pour illuminer l'ensemble du visage. Pour sculpter le teint, appliquer à l'aide d'un pinceau biseauté sur les zones bombées.
- *Soleil :* pour apporter un effet hâle ensoleillé, appliquer sur l'ensemble du visage avec un gros pinceau sur le fond de teint ou la crème de jour. Pour sculpter le teint, appliquer à l'aide d'un pinceau biseauté sur les contours du visage et sous les pommettes.

COUVRANCE Stick correcteur jaune

PRÉSENTATION :
Stick de 3,5 g (ACL 3401343808211).

COMPOSITION :
Diisostearyl malate, titanium dioxide (CI 77891), silica, PPG-3 myristyl ether, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, octyldodecanol, ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, titanium dioxide [nano], hydrogenated castor oil, iron oxides (CI 77492/CI77491), beeswax (cera alba), isononyl isononanoate, zinc oxide [nano], aluminum hydroxide, BHT, caprylic / capric triglyceride, disteardimonium hectorite, SD alcohol 39-C (alcohol denat), stearic acid, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce stick de nuance jaune permet de masquer les cernes ainsi que les défauts cutanés hyperchromiques de coloration bleue à brune (ecchymoses, veines apparentes...). Son indice de protection 20 et sa résistance à l'eau permettent un maquillage en toute sécurité.

UTILISATION :
Cernes et hyperchromies cutanées de coloration bleue à brune.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer Couvrance Stick anticernes, estomper délicatement puis appliquer Couvrance Crème de teint compacte à l'aide de l'éponge.

COUVRANCE Stick correcteur vert

PRÉSENTATION :
Stick de 3,5 g (ACL 3401343808440).

COMPOSITION :
Diisostearyl malate, titanium dioxide (CI 77891), silica, PPG-3 myristyl ether, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, octyldodecanol ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, titanium dioxide [nano], hydrogenated castor oil, beeswax (cera alba), isononyl isononanoate, chromium oxide greens (CI 77288), zinc oxide [nano], aluminum hydroxide, BHT, blue 1 lake (CI 42090), caprylic/capric triglyceride, disteardimonium hectorite, iron oxides (CI 77492), mica, SD alcohol 39-C (alcohol denat), stearic acid, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce stick de nuance verte permet de masquer les défauts cutanés hyperchromiques (couperose, cicatrices...). Il dissimule les excès de coloration rouge de la peau. Son indice de protection 20 et sa résistance à l'eau permettent un maquillage en toute sécurité.

UTILISATION :
Hyperchromies cutanées de coloration rouge.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer Couvrance Stick antirougeurs, estomper délicatement puis appliquer Couvrance Crème de teint compacte à l'aide de l'éponge.

COUVRANCE Stick correcteur corail

PRÉSENTATION :
Stick de 3,5 g (ACL 3401397170012).

COMPOSITION :
Diisostearyl malate, titanium dioxide (CI 77891), silica, PPG-3 myristyl ether, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, octyldodecanol ethylhexyl methoxycinnamate, polyethylene, titanium dioxide [nano], hydrogenated castor oil, iron oxides (CI 77492) (CI 77491) (CI 77499), beeswax (cera alba), isononyl isononanoate, zinc oxide [nano], aluminum hydroxide, BHT, caprylic/capric triglyceride, disteardimonium hectorite, SD alcohol 39-C (alcohol denat), stearic acid, tocopherol, tocopheryl glucoside, triethoxycaprylylsilane, water (aqua).
Formule hypoallergénique* et non comédogène. Sans parfum.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Ce stick de nuance corail permet de masquer les taches hyperpigmentées (cernes prononcés, mélasma, taches post-inflammatoires, taches brunes, cicatrices...). Son indice de protection 30 et sa résistance à l'eau permettent un maquillage en toute sécurité.

UTILISATION :
Hyperchromies cutanées de coloration brune.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer au doigt Couvrance Stick correcteur corail, estomper délicatement puis appliquer Couvrance Crème de teint compacte à l'aide de l'éponge.

COUVRANCE Pinceau correcteur beige

PRÉSENTATION :
Pinceau beige de 1,7 ml (ACL 3401379637243).

COMPOSITION :
Water (aqua), cyclopentasiloxane, titanium dioxide (CI 77891), phenyl trimethicone, propylene glycol, ethylhexyl methoxycinnamate, methyl methacrylate crosspolymer, isononyl isononanoate, sodium chloride, PEG/PPG-18/18 dimethicone, iron oxides (CI 77492), aluminum hydroxide, BHT, caprylyl glycol, chlorphenesin, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, iron oxides (CI 77491), iron oxides (CI 77499), mica, PEG-10 dimethicone, polyglyceryl-4 isostearate, potassium sorbate, SD alcohol 39-C (alcohol denat), silica, sodium stearoyl glutamate, stearic acid, titanium dioxide, tocopheryl acetate, triethoxycaprylylsilane, zinc oxide [nano].
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Sa consistance fluide facilite l'étalement et convient à la correction de zones localisées ou étendues. L'extrémité fine du pinceau permet un geste précis. Il protège des UV (SPF 15), résiste à l'eau et à la sueur. Sa formule est particulièrement adaptée aux peaux les plus sensibles.

UTILISATION :
Atténue les cernes modérés, les taches brunes, les cicatrices et les rides d'expression des peaux claires.

MODE D'EMPLOI :
Avant la première utilisation, amorcer le pinceau en tournant la base jusqu'à ce que le produit apparaisse. Effectuer ensuite un ou plusieurs tours pour délivrer la quantité nécessaire. Appliquer le produit directement sur la zone à corriger, puis estomper en tapotant délicatement avec les doigts. Nettoyer l'embout à l'eau savonneuse une fois par semaine.

COUVRANCE Crayons correcteurs sourcils

PRÉSENTATION :
Doubles crayons mine + brosse de 1,19 g, en 2 teintes : Blond (ACL 3401346391826) ; Brun (ACL 3401346391994).

COMPOSITION :
Blond : Ethylhexyl isostearate, neopentyl glycol diethylhexanoate, copernicia cerifera (carnauba) wax (cera carnauba), euphorbia cerifera (candelilla) wax (candelilla cera), ceresin, kaolin, nylon-12, paraffin, magnesium aluminum silicate, ascorbyl palmitate, tocopherol. Peut contenir (+/-) : iron oxides (CI 77491) (CI 77499) (CI 77492), mica, titanium dioxide (CI 77891).
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.

Brun : Ethylhexyl isostearate, neopentyl glycol diethylhexanoate, euphorbia cerifera (candelilla) wax (candelilla cera), copernicia cerifera (carnauba) wax (cera carnauba), ceresin, kaolin, nylon-12, paraffin, magnesium aluminum silicate, ascorbyl palmitate, tocopherol. Peut contenir (+/-) : iron oxides (CI 77491) (CI 77492) (CI 77499), mica, bismuth oxychloride (CI 77163), titanium dioxide (CI 77891).
Sans parfum. Formule hypoallergénique* et non comédogène.
* Élaborée en vue de minimiser les risques de réaction allergique.

PROPRIÉTÉS :
Les crayons correcteurs sourcils Couvrance corrigent les

imperfections des sourcils, même les plus sévères. Ils assurent douceur, facilité d'application et fini très naturel, résistent à l'eau et à la sueur pour un maquillage longue tenue. Grâce à leurs brosses très douces, ils permettent d'estomper le crayon et d'obtenir un résultat naturel. Formule mate et poudrée assurant un pouvoir couvrant élevé, élaborée pour assurer une tolérance optimale. Conviennent aux peaux les plus sensibles.

UTILISATION :
Permettent de dissimuler les imperfections définitives ou temporaires des sourcils : sourcils clairsemés, raréfaction des sourcils, cicatrices, pelade, perte des sourcils liée à des traitements médicamenteux.

MODE D'EMPLOI :
Choisir la teinte correspondant à la couleur des sourcils. Appliquer le crayon correcteur sourcils par petits traits dans la masse des sourcils ou à l'emplacement des sourcils du bas vers le haut. Estomper avec l'embout de la brosse pour bien dégrader la couleur et obtenir un résultat très naturel. Tailler régulièrement la mine du crayon avec un taille crayon adapté. Éviter tout contact avec les yeux.

COUVRANCE Mascara haute tolérance

PRÉSENTATION :
Tubes de 7 ml, en 2 couleurs : Noir (ACL 3401340106273) ; Brun (ACL 3401340106105).

COMPOSITION :
Noir : Water (aqua), beeswax (cera alba), glycerin, cetearyl alcohol, acacia senegal gum, euphorbia cerifera (candelilla) wax (candelilla cera), silica, stearic acid, palmitic acid, glyceryl dibehenate, 1,2-hexanediol, carrageenan, glyceryl behenate, glyceryl caprylate, lactic acid, sodium hydroxide, sodium stearoyl lactylate tribehenin, iron oxides (CI 77499).
Sans parfum.
Brun : Water (aqua), beeswax (cera alba), glycerin, cetearyl alcohol, acacia senegal gum, euphorbia cerifera (candelilla) wax (candelilla cera), silica, stearic acid, palmitic acid, glyceryl dibehenate, 1,2-hexanediol, carrageenan, glyceryl behenate, glyceryl caprylate, lactic acid, sodium hydroxide, sodium stearoyl lactylate tribehenin, iron oxides (CI 77499), (CI 77491), (CI 77492).
Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Les mascaras haute tolérance Couvrance intensifient, séparent et recourbent les cils, même les plus petits.

UTILISATION :
Conseillés pour les paupières et les yeux les plus sensibles.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer avec le côté concave de la brosse, puis définir avec le côté convexe.

Laboratoires Dermatologiques AVÈNE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Tél : 01 49 10 80 00
Service médical et commercial :
Tél : 05 63 58 88 00

AZINC ÉNERGIE MAX
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à avaler : Boîte de 30 (ACL 3401520289598).

COMPOSITION :
Ingrédients : agent de charge : cellulose ; vitamine C ; oxyde de magnésium ; extrait sec de racine de ginseng (*Panax ginseng C. A. Mey.*) ; vitamine E (lactose, caséinate de sodium [lait]) ; fumarate de fer ; molybdate de sodium ; oxyde de zinc ; vitamine B_3 ; extrait sec de myrtille (*Vaccinium myrtillus L.*) ; extrait sec de fleur d'œillet d'Inde (*Tagetes erecta L.*) ; sulfate de manganèse ; vitamine A ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; vitamine B_5 ; coenzyme Q_{10} ; vitamine B_1 ; extrait sec de rhizome curcuma (*Curcuma longa L.*) ; sélénite de sodium ; carbonate de cuivre ; vitamine B_6 ; chlorure de chrome ; vitamine D_3 ; extrait sec de poivre (*Piper nigrum L.*) ; vitamine B_2 ; vitamine B_{12} ; vitamine B_9 ; vitamine B_8. Pelliculage : agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose et esters acétiques de mono- et diglycérides d'acides gras ; colorants : dioxyde de titane et riboflavine.

Information nutritionnelle moyenne		p cp	VNR* (%)
Vitamine A (RE)	µg	800	100
Vitamine B_1	mg	1,4	127
Vitamine B_2	mg	1,6	114
Vitamine B_3	mg	18	113
Vitamine B_5	mg	6	100
Vitamine B_6	mg	2	143
Vitamine B_8	µg	150	300
Vitamine B_9	µg	200	100
Vitamine B_{12}	µg	1	40
Vitamine C	mg	120	150
Vitamine D_3	µg	5	100
Vitamine E (α-TE)	mg	10	83
Chrome	µg	25	63
Cuivre	mg	1,5	150
Coenzyme Q_{10}	mg	6	
Fer	mg	8	57
Magnésium	mg	60	16
Manganèse	mg	3,5	175
Molybdène	µg	80	160
Sélénium	µg	50	91
Zinc	mg	12,5	125
Extrait sec de racine de ginseng	mg	40	
Extrait sec de fleur d'œillet d'Inde	mg	15	
- dont lutéine	mg	3	
- dont zéaxanthine	µg	195	
Extrait sec de myrtille	mg	15	
Extrait sec de rhizome curcuma	mg	3,5	
Extrait sec de poivre	mg	2	

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Azinc Énergie Max est une association de 12 vitamines, 8 minéraux et oligoéléments, 5 extraits de plantes (ginseng, myrtille, œillet d'Inde [lutéine, zéaxanthine], poivre noir et curcuma) et de coenzyme Q_{10} (Co Q_{10}).

CONSEILS D'UTILISATION :
Adulte et adolescent à partir de 15 ans. 1 comprimé par jour à avaler sans croquer avec un grand verre d'eau, au petit déjeuner. Il est recommandé une durée d'utilisation d'au moins 15 jours, renouvelable.
Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes. Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. Demander conseil à votre médecin en cas de traitement anticoagulant. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
Conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

AZINC® FORME ET VITALITÉ gélules
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacons de 60 (ACL 3401540148554) et de 120 (ACL 3401540148493).

COMPOSITION :
Ingrédients : carbonate de calcium ; carbonate de magnésium ; maltodextrine ; vitamine C ; agent de charge : cellulose ; phosphate de potassium ; bêtacarotène ; vitamine E (lactose, caséinate de sodium [lait]) ; fumarate de fer ; molybdate de sodium ; oxyde de zinc ; vitamine B_3 ; sulfate de manganèse ; vitamine B_5 ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; stabilisant : mono- et diglycérides d'acides gras ; vitamine B_1 ; sélénite de sodium ; carbonate de cuivre ; vitamine B_6 ; chlorure de chrome ; vitamine D_3 ; vitamine B_2 ; huile de tournesol, vitamine B_{12} ; vitamine B_9 ; vitamine B_8 ; antioxydant : extrait riche en tocophérols. Enveloppe : gélatine ; colorants : dioxyde de titane et oxyde de fer.

Information nutritionnelle moyenne		p 2 gélules	VNR* (%)
Bêtacarotène	mg	4,8	
- exprimé en vitamine A (RE)	µg	800	100
Vitamine B_1	mg	1,4	127
Vitamine B_2	mg	1,6	114
Vitamine B_3	mg	18	113
Vitamine B_5	mg	6	100
Vitamine B_6	mg	2	143
Vitamine B_8	µg	150	300
Vitamine B_9	µg	200	100
Vitamine B_{12}	µg	1	40
Vitamine C	mg	120	150
Vitamine D_3	µg	5	100
Vitamine E (α-TE)	mg	10	83
Calcium	mg	120	15
Chrome	µg	25	63
Cuivre	mg	1,5	150
Fer	mg	8	57
Manganèse	mg	3,5	175
Molybdène	µg	80	160
Sélénium	µg	50	91
Zinc	mg	15	150

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Azinc Forme et Vitalité a été formulé pour répondre aux besoins des adultes et des adolescents dont le rythme de vie très actif peut conduire au surmenage et à des états de fatigue et de déséquilibres nutritionnels passagers.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adulte et adolescent à partir de 15 ans : 2 gélules par jour avec un grand verre d'eau, le matin de préférence.
Programme d'un mois préconisé, à renouveler si nécessaire. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

B

BABYBIO CAPREA 1, 2 et 3
lait pour nourrissons, laits de suite
et aliment lacté biologique en poudre pour enfants en bas âge, issus de l'agriculture biologique, formules au lait de chèvre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîtes (métal) de 900 g.
Babybio Caprea 1 : EAN 3288131580418.
Babybio Caprea 2 : EAN 3288131580425.
Babybio Caprea 3 : EAN 3288131580463.

COMPOSITION :
Babybio Caprea 1 :
Lait biologique en poudre pour nourrissons de 0 à 6 mois :
Lait entier de chèvre* en poudre (37 %), maltodextrines de maïs*, **lactose***, huiles végétales* (colza*, tournesol oléique*, tournesol*). Minéraux (carbonate de calcium, chlorure de magnésium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, phosphate dipotassique, hydroxyde de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse). Vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, nicotinamide, phytoménadione, D-pantothénate de calcium, D-biotine, cyanocobalamine, mononitrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, acide folique, acétate de D-alpha-tocophérol, DL-alpha-tocophérol, palmitate d'ascorbyle), bitartrate de choline, L-tryptophane, L-isoleucine, L-cystine, inositol.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.
Peut contenir des protéines de lait de vache.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	507	68
	kJ	2121	286
Matières grasses	g	26	3,5
- dont acides gras saturés	g	9,1	1,2
- dont acide linoléique	mg	3200	432
- dont acide α-linolénique	mg	460	62
Glucides	g	58	7,8
- dont sucres	g	30	4,1
- dont lactose	g	25	3,4
- dont maltodextrines	g	33	4,5
Protéines	g	10,2	1,4
- dont caséines	g	8,2	1,1
- dont protéines solubles	g	2	0,3
Sel	g	0,3	0,04
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	550	74
- Vitamine D	µg	9	1,2
- Vitamine E	mg α-ET	17	2,3
- Vitamine K	µg	30	4,1
- Vitamine C	mg	100	14
- Thiamine	mg	0,52	0,07
- Riboflavine	mg	0,78	0,1
- Niacine	mg	3,6	0,5
- Vitamine B_6	mg	0,44	0,06
- Acide folique	µg	115	16
- Vitamine B_{12}	µg	1	0,1
- Biotine	µg	19	2,6
- Acide pantothénique	mg	2,9	0,4
Minéraux :			
- Sodium	mg	125	17
- Potassium	mg	625	84
- Chlorure	mg	510	69
- Calcium	mg	450	61
- Phosphore	mg	300	41
- Magnésium	mg	50	6,8
- Fer	mg	4	0,5
- Zinc	mg	4,8	0,6
- Cuivre	mg	0,22	0,03
- Manganèse	mg	0,04	0,005
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07
- Sélénium	µg	18	2,4
- Iode	µg	140	19
Autres :			
Choline	mg	55	7,4
Inositol	mg	40	5,4

Babybio Caprea 2 :
Lait de suite biologique en poudre pour nourrissons :
Lait entier de chèvre* en poudre (37 %), maltodextrines de maïs*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), **lactose***, minéraux (carbonate de calcium, chlorure de magnésium, phosphate dipotassique, hydroxyde de potassium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse). Vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, nicotinamide, phytoménadione, D-pantothénate de calcium, D-biotine, cyanocobalamine, mononitrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, acide folique, DL-alpha-tocophérol, palmitate d'ascorbyle, acétate de D-alpha-tocophérol), L-tryptophane, L-isoleucine. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.
Peut contenir des protéines de lait de vache.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	503	68
	kJ	2105	286
Matières grasses	g	25	3,4
- dont acides gras saturés	g	9	1,2
- dont acide linoléique	mg	2420	327
- dont acide α-linolénique	mg	360	49
Glucides	g	59,4	8
- dont sucres	g	28,4	3,8
- dont lactose	g	25	3,4
- dont maltodextrines	g	34,4	4,6
Protéines	g	10	1,4
- dont caséines	g	8	1,1
- dont protéines solubles	g	2	0,3
Sel	g	0,33	0,04
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	600	81
- Vitamine D	µg	11	1,5
- Vitamine E	mg α-ET	14	1,9
- Vitamine K	µg	30	4,1
- Vitamine C	mg	100	14
- Thiamine	mg	0,59	0,08
- Riboflavine	mg	0,88	0,1
- Niacine	mg	3,7	0,5
- Vitamine B_6	mg	0,50	0,07
- Acide folique	µg	127	17
- Vitamine B_{12}	µg	1	0,1
- Biotine	µg	18	2,4
- Acide pantothénique	mg	3,2	0,4
Minéraux :			
- Sodium	mg	130	18
- Potassium	mg	608	82
- Chlorure	mg	516	70
- Calcium	mg	577	78
- Phosphore	mg	344	46
- Magnésium	mg	55	7,4
- Fer	mg	5	0,7
- Zinc	mg	4,8	0,6
- Cuivre	mg	0,22	0,03
- Manganèse	mg	0,04	0,005
- Fluorure	mg	< 0,50	< 0,07
- Sélénium	µg	20	2,7
- Iode	µg	146	20

Babybio Caprea 3 :
Lait de suite biologique en poudre pour nourrissons à partir de 10 mois et aliment lacté biologique en poudre pour enfants en bas âge :
Lait entier de chèvre* en poudre (37 %), maltodextrines de maïs*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), **lactose***. Minéraux : carbonate de calcium, chlorure de magnésium, phosphate dipotassique, hydroxyde de potassium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse. Vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, nicotinamide, phytoménadione, D-pantothénate de calcium, D-biotine, cyanocobalamine, mononitrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, acide folique, DL-alpha-tocophérol, palmitate d'ascorbyle, acétate de D-alpha-tocophérol, L-tryptophane, L-isoleucine. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.
Peut contenir des protéines de lait de vache.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %	VNE**
Valeur énergétique	kcal	493	67	
	kJ	2065	280	
Matières grasses	g	23	3,1	
- dont acides gras saturés	g	9	1,2	
- dont acide linoléique	mg	2130	288,0	
- dont acide α-linolénique	mg	320	43,0	
Glucides	g	61,2	8,3	
- dont sucres	g	28,4	3,8	
Protéines	g	10,2	1,4	
Sel	g	0,34	0,05	
Vitamines :				
- Vitamine A	µg-ER	635	86	22 %
- Vitamine D	µg	12	1,6	23 %
- Vitamine E	mg α-ET	16,9	2,3	46 %
- Vitamine K	µg	40	5,4	45 %
- Vitamine C	mg	112	15	33 %
- Thiamine	mg	0,6	0,08	16 %
- Riboflavine	mg	0,9	0,1	
- Niacine	mg	3,9	0,5	
- Vitamine B_6	mg	0,51	0,07	
- Acide folique	µg	133	18	
- Vitamine B_{12}	µg	1,1	0,1	
- Biotine (B_8)	µg	22,2	3	30 %
- Acide pantothénique	mg	3,5	0,5	
Minéraux :				
- Sodium	mg	137	18	
- Potassium	mg	620	84	
- Chlorure	mg	525	71	
- Calcium	mg	600	81	
- Phosphore	mg	355	48	
- Magnésium	mg	65	8,8	
- Fer	mg	8	1,1	
- Zinc	mg	5	0,7	
- Cuivre	mg	0,23	0,03	
- Manganèse	mg	0,05	0,007	
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07	
- Sélénium	µg	22	3	
- Iode	µg	152	21	26 %

** VRE : Valeur de Référence pour l'Étiquetage des denrées destinées aux nourrissons et aux jeunes enfants.

PROPRIÉTÉS :
Produits issus de l'agriculture biologique. Élaborés en France avec du lait de chèvre bio. Le lait entier des recettes Babybio est issu de chèvres nourries principalement avec de l'herbe ou des fourrages biologiques et conformément à la réglementation biologique, le traitement préventif par antibiotiques est interdit. Ce mode de production privilégie par exemple l'emploi d'engrais naturels et la rotation des cultures.
- Formules pluriglucidiques.
- Conformément à la réglementation, Babybio Caprea 2 apporte 13 vitamines et 13 minéraux et est équilibré en acides gras essentiels.
- Babybio Caprea 3 apporte de la vitamine D qui contribue à la croissance osseuse et est équilibré en acides gras essentiels.

UTILISATION :
Babybio Caprea 1 : De la naissance à 6 mois.
Babybio Caprea 2 : Dès 6 mois.
Babybio Caprea 3 : Dès 10 mois.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Poudre reconstituée à 13,5 % = 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée tiédie à 40 °C maximum.

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de mesurettes	Nombre de biberons/24 h
De la naissance jusqu'à 1 mois	90	3	6
2e mois	120	4	6
3e mois	150	5	5
4e mois	180	6	5
5e et 6e mois	210	7	4
Du 7e mois au 9e mois	210	7	3
Dès 10 mois	240	8	2

Ces quantités sont données à titre indicatif : elles pourront être adaptées spécifiquement par le corps médical selon les besoins de l'enfant.
Lors de la préparation du biberon, de fines particules de poudre peuvent subsister. Ceci n'altère en rien les qualités nutritionnelles du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer la boîte après chaque utilisation et maintenir au sec. Utiliser dans les 4 semaines après ouverture.

VITAGERMINE
7, rue du Pré Meunier. 33612 Cestas cdx
Tél : 05 57 96 56 56. Fax : 05 57 96 56 50
E-mail : info@vitagermine.com
Site web : www.babybio.fr

BABYBIO CROISSANCE

lait de suite pour nourrissons à partir de 10 mois et aliment lacté pour enfants en bas âge, issu de l'agriculture biologique, au bifidus(1)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte (métal) de 900 g (ACL 965 473.7/EAN 3288131500058).

COMPOSITION :
Lait de suite biologique en poudre pour nourrissons à partir de 10 mois et aliment lacté biologique en poudre pour enfants en bas âge :
Lait écrémé*, maltodextrines de maïs*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*), **lactose***, concentré de minéraux du lait (calcium). Minéraux : chlorure de magnésium, lactate ferreux, hydroxyde de potassium, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse. Vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, nicotinamide, phytoménadione, D-pantothénate de calcium, D-biotine, cyanocobalamine, mononitrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, acide folique, acétate de D-alpha-tocophérol, DL-alpha-tocophérol, palmitate d'ascorbyle ; bifidobactéries (*Bifidobacterium lactis*) 0,05 %. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %	VRE**
Valeur énergétique	kcal	492	67	
	kJ	2064	280	
Matières grasses	g	22,7	3,1	
- dont acides gras saturés	g	1,8	0,2	
- dont acide linoléique	mg	2400	324,0	
- dont acide α-linolénique	mg	350	47,0	
Glucides	g	60	8,1	
- dont sucres	g	28,5	3,9	
Protéines	g	12	1,6	
Sel	g	0,39	0,05	
Vitamines :				
- Vitamine A	µg-ER	600	81	20 %
- Vitamine D	µg	9,4	1,3	19 %
- Vitamine E	mg α-ET	12	1,6	32 %
- Vitamine K	µg	38	5,1	43 %
- Vitamine C	mg	75	10	22 %
- Thiamine	mg	0,58	0,08	16 %
- Riboflavine	mg	0,88	0,1	
- Niacine	mg	5,7	0,8	
- Vitamine B_6	mg	0,68	0,09	
- Acide folique	µg	111	15	
- Vitamine B_{12}	µg	1,8	0,2	25 %
- Biotine	µg	20	2,7	27 %
- Acide pantothénique	mg	3,3	0,4	
Minéraux :				
- Sodium	mg	156	21	
- Potassium	mg	605	82	
- Chlorure	mg	380	51	
- Calcium	mg	520	70	
- Phosphore	mg	380	51	
- Magnésium	mg	53	7,2	
- Fer	mg	8,7	1,2	15 %
- Zinc	mg	4,4	0,6	
- Cuivre	mg	0,33	0,04	
- Manganèse	mg	0,04	0,005	
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07	
- Sélénium	µg	15	2	
- Iode	µg	90	12	15 %

** VRE : Valeur de Référence pour l'Étiquetage des denrées destinées aux nourrissons et aux jeunes enfants.

PROPRIÉTÉS :
Produit issu de l'agriculture biologique. Élaboré en France avec du lait de vache d'origine française. Le lait écrémé de la recette Babybio est issu de vaches nourries principalement avec de l'herbe ou des fourrages biologiques et conformément à la réglementation biologique, le traitement préventif par antibiotiques est interdit. Ce mode de production privilégie par exemple l'emploi d'engrais naturels et la rotation des cultures.
Formule pluriglucidique.
Avant 3 ans, le lait de vache ne répond pas encore aux besoins nutritionnels spécifiques de l'enfant. C'est pourquoi Babybio Croissance au bifidus contient plus de fer, plus d'acides gras essentiels et moins de protéines que le lait de vache :
- Il apporte du fer : 500 ml couvrent 75 % des apports nutritionnels conseillés.
- Il apporte de la vitamine D qui contribue à la croissance osseuse.
- Il est équilibré en acides gras essentiels.

UTILISATION : Babybio Croissance : Dès 10 mois.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Poudre reconstituée à 13,5 % = 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée tiédie à 40 °C maximum.

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de mesurettes	Nombre de biberons/24 h
Dès 10 mois	240	8	2

Ces quantités sont données à titre indicatif : elles pourront être adaptées spécifiquement par le corps médical selon les besoins de l'enfant.
Lors de la préparation du biberon, de fines particules de poudre peuvent subsister. Ceci n'altère en rien les qualités nutritionnelles du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer la boîte après chaque utilisation et maintenir au sec. Utiliser dans les 4 semaines après ouverture.
(1) La formule Babybio Croissance est légèrement acidifiée par du bifidus (*Bifidobacterium lactis*).

VITAGERMINE
7, rue du Pré Meunier. 33612 Cestas cdx
Tél : 05 57 96 56 56. Fax : 05 57 96 56 50
E-mail : info@vitagermine.com
Site web : www.babybio.fr

BABYBIO LUNEA 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite issus de l'agriculture biologique, formules épaissies(1)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîtes (métal) de 900 g.
Babybio Lunea 1 : ACL 407 569.6/EAN 3288131500010.
Babybio Lunea 2 : ACL 407 567.3/EAN 3288131500027.

COMPOSITION :
Babybio Lunea 1 :
Lait biologique en poudre pour nourrissons de 0 à 6 mois :
Lait écrémé*, **lactosérum** déminéralisé*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), amidon de maïs* 14 %, maltodextrines de maïs*. Minéraux : citrate tripotassique, chlorure de magnésium, phosphate disodique, chlorure de sodium, lactate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse. Concentré de minéraux du lait, **lactose***. Émulsifiant : lécithine de tournesol*. Vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de D-alpha-tocophérol, DL-alpha-tocophérol, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, L-ascorbyl palmitate. Bitartrate de choline, L-tyrosine, L-tryptophane, inositol. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	496	67
	kJ	2078	281
Matières grasses	g	24	3,2
- dont acides gras saturés	g	1,9	0,3
- dont acide linoléique	mg	3000	405
- dont acide α-linolénique	mg	430	58

Glucides	g	60	8,1
- dont sucres	g	41	5,5
- dont lactose	g	40	5,4
- dont maltodextrines	g	6,7	0,9
- dont amidon	g	13,3	1,8
Protéines	g	10	1,4
- dont caséines	g	4	0,5
- dont protéines solubles	g	6	0,8
Sel	g	0,5	0,07
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	440	59,4
- Vitamine D	µg	6,2	0,84
- Vitamine E	mg α-ET	13,2	1,8
- Vitamine K	µg	38	5,1
- Vitamine C	mg	75	10,1
- Thiamine	mg	0,65	0,09
- Riboflavine	mg	0,85	0,11
- Niacine	mg	3,2	0,43
- Vitamine B6	mg	0,39	0,05
- Acide folique	µg	100	13,5
- Vitamine B12	µg	1	0,14
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide pantothénique	mg	3,1	0,42
Minéraux :			
- Sodium	mg	200	27
- Potassium	mg	540	72,9
- Chlorure	mg	315	42,5
- Calcium	mg	480	64,8
- Phosphore	mg	330	44,6
- Magnésium	mg	44	5,9
- Fer	mg	5,3	0,72
- Zinc	mg	4	0,54
- Cuivre	mg	0,38	0,05
- Manganèse	mg	0,05	0,007
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07
- Sélénium	µg	20	2,7
- Iode	µg	110	14,9
Autre :			
Choline	mg	80	10,8
Inositol	mg	50	6,8

Babybio Lunea 2 :
Lait de suite biologique en poudre pour nourrissons : **Lait** écrémé*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), maltodextrines de maïs*, amidon de maïs* 14 %, **lactose***, concentré de minéraux du lait. Émulsifiant : lécithine de tournesol*. Minéraux : chlorure de magnésium, citrate tripotassique, chlorure de sodium, lactate ferreux, phosphate disodique, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse. Vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de D-alpha-tocophérol, acétate de rétinol, mononitrate de thiamine, D-pantothénate de calcium, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, cholécalciférol, D-biotine, phytoménadione, nicotinamide, DL-alpha-tocophérol, L-ascorbyl palmitate. L-tryptophane. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	494	67
	kJ	2070	279
Matières grasses	g	23,6	3,2
- dont acides gras saturés	g	2,1	0,3
- dont acide linoléique	mg	3000	405
- dont acide α-linolénique	mg	430	58
Glucides	g	59,4	8
- dont sucres	g	27,2	3,7
- dont lactose	g	25,5	3,4
- dont maltodextrines	g	20,6	2,8
- dont amidon	g	13,3	1,8
Protéines	g	11	1,5
- dont caséines	g	8,8	1,2
- dont protéines solubles	g	2,2	0,3
Sel	g	0,4	0,05
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	430	58,1
- Vitamine D	µg	6,2	0,84
- Vitamine E	mg α-ET	14	1,9
- Vitamine K	µg	35	4,7
- Vitamine C	mg	70	9,5
- Thiamine	mg	0,62	0,08
- Riboflavine	mg	0,54	0,07
- Niacine	mg	3,2	0,43
- Vitamine B6	mg	0,33	0,04
- Acide folique	µg	62	8,4
- Vitamine B12	µg	0,65	0,09
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide pantothénique	mg	2,6	0,35
Minéraux :			
- Sodium	mg	160	22
- Potassium	mg	580	78,3
- Chlorure	mg	390	52,7
- Calcium	mg	470	63,5
- Phosphore	mg	335	45,2
- Magnésium	mg	45	6,1
- Fer	mg	5,8	0,78
- Zinc	mg	4	0,54
- Cuivre	mg	0,34	0,05
- Manganèse	mg	0,03	0,004
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07
- Sélénium	µg	21	2,8
- Iode	µg	95	12,8

PROPRIÉTÉS :
Produits issus de l'agriculture biologique. Élaborés en France avec du lait de vache d'origine française. Le lait écrémé des recettes Babybio est issu de vaches élevées en France. Elles sont nourries principalement avec de l'herbe ou des fourrages biologiques et conformément à la réglementation biologique, le traitement préventif par antibiotiques est interdit. Ce mode de production privilégie par exemple l'emploi d'engrais naturels et la rotation des cultures.
- Babybio Lunea 1 et 2 sont épaissis[1] avec de l'amidon de maïs bio.
- Conformément à la réglementation, Babybio Lunea 2 apporte 13 vitamines et 13 minéraux et est équilibré en acides gras essentiels.
- Formules pluriglucidiques.

UTILISATION :
Babybio Lunea 1 : De la naissance à 6 mois.
Babybio Lunea 2 : Dès 6 mois.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Poudre reconstituée à 13,5 % = 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée tiédie à 40 °C maximum.

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de mesurettes	Nombre de biberons/24 h
De la naissance jusqu'à 1 mois	90	3	6
2e mois	120	4	6
3e mois	150	5	5
4e mois	180	6	5
5e et 6e mois	210	7	4
7e mois et +	210	7	3

Ces quantités sont données à titre indicatif : elles pourront être adaptées spécifiquement par le corps médical selon les besoins de l'enfant.
Lors de la préparation du biberon, de fines particules de poudre peuvent subsister. Ceci n'altère en rien les qualités nutritionnelles du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer la boîte après chaque utilisation et maintenir au sec. Utiliser dans les 4 semaines après ouverture.
(1) Les formules étant épaissies, il peut être nécessaire d'utiliser une tétine adaptée.

VITAGERMINE
7, rue du Pré Meunier. 33612 Cestas cdx
Tél : 05 57 96 56 56. Fax : 05 57 96 56 50
E-mail : info@vitagermine.com
Site web : www.babybio.fr

BABYBIO OPTIMA 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite issus de l'agriculture biologique, au bifidus[1]

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîtes (métal) de 900 g.
Babybio Optima 1 : ACL 978 209.1/EAN 3288131500041.
Babybio Optima 2 : ACL 978 151.3/EAN 3288131500034.

COMPOSITION :
Babybio Optima 1 :
Lait biologique en poudre pour nourrissons de 0 à 6 mois : **Lait** écrémé*, **Lactosérum** déminéralisé*, maltodextrines de maïs*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), phospholipides d'œuf. Minéraux (citrate tripotassique, phosphate disodique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, citrate de sodium, lactate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium), concentré de minéraux du lait. Vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, L-ascorbyl palmitate, acétate de D-alpha-tocophérol, DL-alpha-tocophérol) ; huile de poisson ; L-tyrosine ; L-tryptophane ; bifidobactéries (*Bifidobacterium lactis*) 0,05 % ; inositol ; bitartrate de choline. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	496	67
	kJ	2078	281
Matières grasses	g	24	3,2
- dont acides gras saturés	g	2,8	0,4
- dont acide linoléique	mg	3000	405
- dont acide α-linolénique	mg	430	58
- ARA	mg	48	6,5
- DHA	mg	48	6,5
Glucides	g	60	8,1
- dont sucres	g	40,8	5,5
- dont lactose	g	37,4	5,0
- dont maltodextrines	g	22,6	3,1
Protéines	g	10	1,4
- caséines	g	4	0,5
- protéines solubles	g	6	0,8
Sel	g	0,5	0,07
Vitamines :			
Vitamine A	µg-ER	444	59,9
- Vitamine D	µg	6,6	0,89
- Vitamine E	mg α-ET	13,2	1,8
- Vitamine K	µg	34	4,6
- Vitamine C	mg	75	10,1
- Thiamine	mg	0,7	0,09
- Riboflavine	mg	0,92	0,12
- Niacine	mg	3,1	0,41
- Vitamine B6	mg	0,41	0,06
- Acide folique	µg	90	12,2
- Vitamine B12	µg	1,0	0,13
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide pantothénique	mg	3,6	0,48
Minéraux :			
- Sodium	mg	195	22
- Potassium	mg	570	77,0
- Chlorure	mg	310	41,9
- Calcium	mg	470	63,5
- Phosphore	mg	334	45,1
- Magnésium	mg	44	5,94
- Fer	mg	5,3	0,72
- Zinc	mg	4	0,54
- Cuivre	mg	0,38	0,05
- Manganèse	mg	0,05	0,007
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07
- Sélénium	µg	20	2,7
- Iode	µg	80	10,8
Autre :			
- Choline	mg	115	15,5
- Inositol	mg	50	6,8

Babybio Optima 2 :
Lait de suite biologique en poudre pour nourrissons : **Lait** écrémé*, maltodextrines de maïs*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), **lactose***, concentré de minéraux du lait. Minéraux : chlorure de magnésium, hydroxyde de potassium, citrate de potassium, phosphate dipotassique, lactate ferreux, sulfate de zinc, citrate de sodium, phosphate disodique, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium. Vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de D-alpha-tocophérol, acétate de rétinol, mononitrate de thiamine, D-pantothénate de calcium, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, cholécalciférol, D-biotine, phytoménadione, nicotinamide, DL-alpha-tocophérol, L-ascorbyl palmitate, riboflavine, L-tryptophane ; bifidobactéries (*Bifidobacterium lactis*) 0,05 %. Antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	492	66
	kJ	2061	278
Matières grasses	g	22,7	3,1
- dont acides gras saturés	g	1,85	0,2
- dont acide linoléique	mg	2400	324
- dont acide α-linolénique	mg	350	47
Glucides	g	61,1	8,2
- dont sucres	g	28,1	3,8
- dont lactose	g	26,5	3,6
- dont maltodextrines	g	34,5	4,7
Protéines	g	10,7	1,4
- dont caséines	g	8,6	1,2
- dont protéines solubles	g	2,1	0,3
Sel	g	0,4	0,05
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	490	66
- Vitamine D	µg	6,9	0,9
- Vitamine E	mg α-ET	12,2	1,6
- Vitamine K	µg	37,6	5,1
- Vitamine C	mg	71,5	9,7
- Thiamine	mg	0,78	0,11
- Riboflavine	mg	0,89	0,12
- Niacine	mg	3,8	0,5
- Vitamine B6	mg	0,43	0,06
- Acide folique	µg	63	8,5
- Vitamine B12	µg	0,7	0,09
- Biotine	µg	13,8	1,9
- Acide pantothénique	mg	3,3	0,4
Minéraux :			
- Sodium	mg	160	22
- Potassium	mg	605	82
- Chlorure	mg	380	51
- Calcium	mg	503	68
- Phosphore	mg	355	48
- Magnésium	mg	53	7,2
- Fer	mg	6	0,8
- Zinc	mg	4	0,5
- Cuivre	mg	0,33	0,04
- Manganèse	mg	0,05	0,007
- Fluorure	mg	< 0,49	< 0,07
- Sélénium	µg	22	3
- Iode	µg	95	12,8

PROPRIÉTÉS :
Produits issus de l'agriculture biologique. Élaborés en France avec du lait de vache d'origine française. Le lait écrémé des recettes Babybio est issu de vaches élevées en France. Elles sont nourries principalement avec de l'herbe ou des fourrages biologiques et conformément à la réglementation biologique, le traitement préventif par antibiotiques est interdit. Ce mode de production privilégie par exemple l'emploi d'engrais naturels et la rotation des cultures.
- Babybio Optima 1 contient des LCP, acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des omégas 3 (DHA).
- Conformément à la réglementation, Babybio Optima 2 apporte 13 vitamines et 13 minéraux et est équilibré en acides gras essentiels.
- Formules pluriglucidiques.

UTILISATION :
Babybio Optima 1 : De la naissance à 6 mois.
Babybio Optima 2 : Dès 6 mois.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Poudre reconstituée à 13,5 % = 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée tiédie à 40 °C maximum.

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de	
		mesurettes	biberons/24 h
De la naissance jusqu'à 1 mois	90	3	6
2e mois	120	4	6
3e mois	150	5	5
4e mois	180	6	5
5e et 6e mois	210	7	4
7e mois et +	210	7	3

Ces quantités sont données à titre indicatif : elles pourront être adaptées spécifiquement par le corps médical selon les besoins de l'enfant.
Lors de la préparation du biberon, de fines particules de poudre peuvent subsister. Ceci n'altère en rien les qualités nutritionnelles du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer la boîte après chaque utilisation et maintenir au sec. Utiliser dans les 4 semaines après ouverture.
(1) Les formules Babybio Optima 1 et 2 sont légèrement acidifiées par du bifidus (*Bifidobacterium lactis*).

VITAGERMINE
7, rue du Pré Meunier. 33612 Cestas cdx
Tél : 05 57 96 56 56. Fax : 05 57 96 56 50
E-mail : info@vitagermine.com
Site web : www.babybio.fr

BABYBIO PRIMEA 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite issus de l'agriculture biologique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîtes (métal) de 900 g.
Babybio Primea 1 : EAN 3288131580012.
Babybio Primea 2 : EAN 3288131580029.

COMPOSITION :
Babybio Primea 1 :
Lait biologique en poudre pour nourrissons de 0 à 6 mois : **Lait** écrémé*, **lactosérum** déminéralisé* ; huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*), maltodextrines de maïs* ; minéraux : citrate tripotassique, phosphate disodique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, citrate de sodium, lactate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse ; concentré de minéraux du lait ; vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, L-ascorbyl palmitate, acétate de D-alpha-tocophérol, DL-alpha-tocophérol ; bitartrate de choline, L-tyrosine, L-tryptophane, inositol ; antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	496	67
	kJ	2078	281
Matières grasses	g	24	3,2
- dont acides gras saturés	g	2,1	0,3
- dont acide linoléique	mg	3000	405
- dont acide α-linolénique	mg	430	58
Glucides	g	60	8,1
- dont sucres	g	41	5,5
- dont lactose	g	37,4	5
- dont maltodextrines	g	22,6	3,1
Protéines	g	10	1,4
- caséines	g	4	0,5
- protéines solubles	g	6	0,8
Sel	g	0,5	0,07
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	444	59,9
- Vitamine D	µg	6,6	0,89
- Vitamine E	mg α-ET	13,2	1,8
- Vitamine K	µg	34	4,6
- Vitamine C	mg	75	10,1
- Thiamine	mg	0,7	0,09
- Riboflavine	mg	0,92	0,12
- Niacine	mg	3,1	0,41
- Vitamine B_6	mg	0,41	0,06
- Acide folique	µg	90	12,2
- Vitamine B_{12}	µg	0,95	0,13
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide pantothénique	mg	3,6	0,48
Minéraux :			
- Sodium	mg	195	26
- Potassium	mg	570	77
- Chlorure	mg	310	41,9
- Calcium	mg	470	63,5
- Phosphore	mg	334	45,1
- Magnésium	mg	44	5,9
- Fer	mg	5,3	0,72
- Zinc	mg	4	0,54
- Cuivre	mg	0,38	0,05
- Manganèse	mg	0,05	0,007
- Fluorure	mg	< 0,5	< 0,07
- Sélénium	µg	20	2,7
- Iode	µg	80	10,8
Autre :			
- Choline	mg	80	10,8
- Inositol	mg	50	6,8

Babybio Primea 2 :
Lait de suite biologique en poudre pour nourrissons : **Lait** écrémé*, maltodextrines de maïs* ; huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*, tournesol*) ; **lactose***, concentré de minéraux du lait ; minéraux : chlorure de magnésium, phosphate dipotassique, hydroxyde de potassium, citrate de sodium, lactate de fer, sulfate de zinc, sélénite de sodium, chlorure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium ; vitamines : L-ascorbate de sodium, acétate de D-alpha-tocophérol, acétate de rétinol, mononitrate de thiamine, D-pantothénate de calcium, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, cholécalciférol, D-biotine, phytoménadione, nicotinamide, DL-alpha-tocophérol, L-ascorbyl palmitate, riboflavine, L-tryptophane ; antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml de lait reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	495	67
	kJ	2073	280
Matières grasses	g	23	3,1
- dont acides gras saturés	g	2	0,3
- dont acide linoléique	mg	2400	324
- dont acide α-linolénique	mg	350	47,3
Glucides	g	61	8,2
- dont sucres	g	29,7	4
- dont lactose	g	26,5	3,6
- dont maltodextrines	g	34,5	4,7
Protéines	g	10,9	1,5
- caséines	g	8,7	1,2
- protéines solubles	g	2,2	0,3
Sel	g	0,4	0,06
Vitamines :			
- Vitamine A	µg-ER	495	67
- Vitamine D	µg	6,2	0,8
- Vitamine E	mg α-ET	11,2	1,5
- Vitamine K	µg	50	6,8
- Vitamine C	mg	66	8,9
- Thiamine	mg	0,82	0,11
- Riboflavine	mg	0,88	0,12
- Niacine	mg	3,7	0,5
- Vitamine B_6	mg	0,44	0,06
- Acide folique	µg	63,4	8,6
- Vitamine B_{12}	µg	0,67	0,09
- Biotine	µg	14,8	2
- Acide pantothénique	mg	3,2	0,4
Minéraux :			
- Sodium	mg	163	22
- Potassium	mg	600	81
- Chlorure	mg	400	54
- Calcium	mg	510	69
- Phosphore	mg	355	48
- Magnésium	mg	50	6,8
- Fer	mg	6	0,8
- Zinc	mg	4,1	0,6
- Cuivre	mg	0,33	0,04
- Manganèse	mg	0,06	0,008
- Fluorure	mg	< 0,50	< 0,07
- Sélénium	µg	23	3,1
- Iode	µg	90	12,2

PROPRIÉTÉS :
Produits issus de l'agriculture biologique. Élaborés en France avec du lait de vache d'origine française. Le lait écrémé des recettes Babybio est issu de vaches élevées en France. Elles sont nourries principalement avec de l'herbe ou des fourrages biologiques et conformément à la réglementation biologique, le traitement préventif par antibiotiques est interdit. Ce mode de production privilégie par exemple l'emploi d'engrais naturels et la rotation des cultures.
- Formules pluriglucidiques.
- Conformément à la réglementation, Babybio Primea 2 apporte 13 vitamines et 13 minéraux et est équilibré en acides gras essentiels.

UTILISATION :
Babybio Primea 1 : De la naissance à 6 mois.
Babybio Primea 2 : Dès 6 mois.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Poudre reconstituée à 13,5 % = 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée tiédie à 40 °C maximum.

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de	
		mesurettes	biberons/24 h
De la naissance jusqu'à 1 mois	90	3	6
2e mois	120	4	6
3e mois	150	5	5
4e mois	180	6	5
5e et 6e mois	210	7	4
7e mois et +	210	7	3

Ces quantités sont données à titre indicatif : elles pourront être adaptées spécifiquement par le corps médical selon les besoins de l'enfant.
Lors de la préparation du biberon, de fines particules de poudre peuvent subsister. Ceci n'altère en rien les qualités nutritionnelles du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer la boîte après chaque utilisation et maintenir au sec. Utiliser dans les 4 semaines après ouverture.

VITAGERMINE
7, rue du Pré Meunier. 33612 Cestas cdx
Tél : 05 57 96 56 56. Fax : 05 57 96 56 50
E-mail : info@vitagermine.com
Site web : www.babybio.fr

BABY-FLORE ®

probiotique forme pédiatrique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachet probiotique pour enfant : Boîte de 14 sachets (ACL 3401260075451).

COMPOSITION :
Pour 1 sachet : Concentration probiotique 20 milliards UFC à production.
Lactobacillus rhamnosus Rosell-11, maltodextrine, *Lactobacillus helveticus* Rosell-52, vitamine D_3 (0,75 µg).
Concentration probiotique minimale garantie : 3 milliards CFU/sachet avec une conservation à température ambiante (⩽ 25 °C).

PROPRIÉTÉS :
Baby-Flore est un complément alimentaire qui contribue à restaurer la flore intestinale et à maintenir l'immunité.

ALLÉGATIONS :
Baby-Flore vise à soulager les manifestations de colique infantile, à réduire les diarrhées associées ou pas à la prise d'antibiotiques, à réduire les symptômes de dermatites atopiques, à aider à la digestion du lactose.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 sachet par jour pendant 10 à 20 jours.
Baby-Flore doit être dilué dans un liquide tiède ou froid (eau, lait...) ou mélangé dans l'alimentation de l'enfant (purée, yaourt, compote, petit pot...).

Prix conseillé : 14,00 € (14 sachets).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

CE BABYHALER ® chambre d'inhalation avec masque

PRÉSENTATION :
Chambre d'inhalation en plastique transparent (polycarbonate), allongée, d'un volume de 350 ml, munie de deux valves et d'un masque étanche n° 2 pour les enfants de 3 mois à 5 ans (silicone), utilisable avec les aérosols-doseurs Ventoline, Flixotide, Bécotide, Seretide et Serevent. Un masque n° 1 adapté aux enfants de moins de 3 mois est également disponible.
Un sac de protection bleu est destiné au rangement de la chambre d'inhalation après usage.

PROPRIÉTÉS :
- Babyhaler permet l'administration des thérapeutiques inhalées chez l'enfant.
- Le volume de la chambre, la présence d'un large masque étanche et l'existence de valves souples mobilisables pour de faibles débits respiratoires facilitent l'utilisation chez le petit enfant.
- La chambre d'inhalation permet de diminuer la vitesse des particules et de réduire leur taille, améliorant ainsi leur dépôt au niveau pulmonaire et le diminuant dans la zone oropharyngée.

INDICATIONS : Enfant de moins de 6 ans nécessitant un traitement par aérosol-doseur.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Agiter l'aérosol, ôter son capuchon et insérer l'embout buccal dans le logement porte-aérosol.
- Placer le masque facial sur le nez et la bouche de l'enfant, le Babyhaler étant en position horizontale, et appuyer avec le pouce sur la cartouche pour libérer une dose de médicament dans la chambre d'inhalation.
- Laisser le masque sur le nez et la bouche de l'enfant pendant environ 15 secondes (5 à 10 respirations).
- Renouveler ces opérations pour chaque bouffée de médicament.

Remarques particulières :
- Avant la première utilisation, puis régulièrement, vérifier le bon fonctionnement des valves.
- Entre les usages, garder hors de portée des enfants.

Nettoyage :
- Un dépôt de médicament se produit sur les parois, il est donc important de nettoyer les différents éléments de Babyhaler régulièrement. Le nettoyage doit se faire à l'eau tiède savonneuse suivi d'un rinçage abondant et d'un séchage à température ambiante. Il est conseillé de stériliser régulièrement les différents composants de Babyhaler avec une solution de stérilisation à froid (comprimé ou solution).
- Lors de la manipulation des valves, les tenir par le centre plutôt que par les bords.
- Il est important de nettoyer le Babyhaler avant sa première utilisation puis régulièrement, au moins une fois par semaine.
- Le Babyhaler doit être remplacé après 6 mois d'utilisation.

Tarif LPPR :
Chambre d'inhalation de 350 ml (code LPPR 113478.3 ; ACL 3401060240370) : 18,14 €.
Masque n° 1, enfant de moins de 3 mois (code LPPR 117959.6 ; ACL 749 013.1) : 6,86 €.

Masque n° 2, enfant de 3 mois à 5 ans (code LPPR 117959.6 ; ACL 749 726.8) : 6,86 €.
Marquage CE.

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 80 00
Info médic :
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45
Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16
Site web : www.fr.gsk.com

BACILAC BIFIDO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre lyophilisée : Boîte de 16 sachets (ACL 3401551183094).

COMPOSITION :
Bacilac bifido contient 5 souches différentes :
Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus rhamnosus.
Excipients : dextrose, stéarate de magnésium, acide ascorbique.

PROPRIÉTÉS :
Bacilac bifido est un complément alimentaire riche en bifidobactéries et en lactobacilles, ferments lactiques naturellement présents dans l'intestin qui constituent la flore intestinale et contribuent à l'équilibre de notre système.
Bacilac bifido se présente sous forme de poudre lyophilisée en sachet. Cette présentation garantit la conservation du produit jusqu'à sa péremption. Chaque sachet apporte plus de 3,3 milliards de ferments lactiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 sachets par jour.
Ouvrir le sachet et dissoudre la poudre dans de l'eau, du jus de fruits ou du lait. La poudre peut aussi être mélangée à des aliments liquides ou semi-solides.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Bacilac bifido ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à l'un des constituants.
La prise de Bacilac bifido ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée, ni d'un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

CE BACTIGYN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule vaginale (blanche) *:* Boîte de 5 (EAN 3700111498853).

COMPOSITION :
Ingrédients : cellulose microcristalline, souches de bactéries, stéarate de magnésium, lactoferrine. Sans conservateur.
Chaque capsule contient au minimum 1,65 x 10^9 bactéries (UFC) des souches suivantes : *Bifidobacterium bifidum* W28, *Lactobacillus acidophilus* W70, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus helveticus* W74, *Lactobacillus plantarum* W21, *Lactobacillus salivarius* W24.

PROPRIÉTÉS :
Bactigyn est conçu pour préserver la flore vaginale naturelle en prévenant ou en soulageant tout déséquilibre, évitant ainsi la croissance de pathogènes et la survenue ou la récurrence d'infections vaginales telles que la vaginose ou la vaginite.

MODE D'EMPLOI :
Après l'arrêt des règles, 1 capsule par jour pendant 5 jours. Pour une efficacité maximale, insérer la capsule profondément dans le vagin afin d'assurer un positionnement correct.
En cas de sécheresse vaginale, humidifier la capsule avec de l'eau du robinet avant de l'introduire dans le vagin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La capsule est à usage unique exclusivement.
Ne pas utiliser Bactigyn après la date de péremption.
Il est déconseillé d'utiliser Bactigyn pendant la grossesse.
Ne pas utiliser si la capsule est endommagée.
Bactigyn contient des traces de lait.
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
Ne pas utiliser pendant plus de trois mois consécutivement.
Effets indésirables éventuels :
Après application vaginale des capsules, de rares cas d'irritation vaginale peuvent survenir. Si la gêne persiste pendant l'utilisation de Bactigyn, consulter un médecin.
Après insertion de la capsule, une perte vaginale blanche peut se produire. Ceci est fréquent lors de l'application et n'a aucun effet sur l'efficacité du produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 ºC.
Ne pas congeler.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0344.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

CE BACTYNEB ®

solution de désinfection concentrée

PRÉSENTATION : Carton de 30 sachets de 20 ml (référence 70006 ; ACL 3401047568879).

COMPOSITION :
Peroxydes stabilisés, ammonium quaternaire (chlorure de benzalkonium), huiles essentielles, excipients.

PROPRIÉTÉS et MODE D'EMPLOI :
Conçu pour la désinfection des nébuliseurs par trempage, aux dilutions recommandées (dans 1 litre d'eau).
- Bactéricide (normes Afnor NF T 72151, spectre 5 ; NF T 72171, eau dure ; NF T 72171, protéines ; NF T 72190).
- Virucide (normes Afnor NF T 72180, poliovirus, Herpes virus ; NF T 72181 ; action virucide sur les virus VIH et VHB).
- Fongicide (norme Afnor NF T 7220) et sporicide.

Bactyneb est sans danger pour l'homme et l'animal.

Dispositif médical. Marquage CE 0398.
Fabricant : Laboratoires Aawyx, 42303 Roanne.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

BAILLEUL dermo-cosmétologie

ÉTATS SQUAMEUX ET PELLICULAIRES

CYSTIPHANE ®
shampoing antipelliculaire intensif DS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampoing : Flacon de 200 ml (EAN 3660398501205).

COMPOSITION :
Aqua (water), ammonium lauryl sulfate, decyl glucoside, sodium laureth sulfate, PEG-80 glyceryl cocoate, salicylic acid, acrylates copolymer, sodium hydroxide, climbazole, PEG-12 dimethicone, resorcinol, *Juniperus oxycedrus* (*Juniperus oxycedrus* wood oil), parfum (fragrance), miconazole nitrate, polyquaternium-10, benzoic acid.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Ce shampoing antipelliculaire intensif est préconisé dans les états pelliculaires sévères associés à des démangeaisons et des irritations du cuir chevelu.
Il bénéficie d'un complexe antifongique unique, miconazole et climbazole, capable d'agir sur la prolifération des levures type *Malassezia,* principalement mises en cause dans la survenue des pellicules et naturellement présentes sur le cuir chevelu. Il contient également de l'acide salicylique et du résorcinol pour éliminer rapidement les pellicules et de l'huile essentielle de cade pour apaiser les démangeaisons.
Ce shampoing respecte le cuir chevelu, facilite le démêlage et redonne brillance, douceur et souplesse aux cheveux.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur cheveux mouillés. Faire mousser. Laisser agir 3 minutes puis rincer.
En traitement d'attaque : 2 à 3 fois par semaine pendant au moins 6 semaines puis espacer les applications selon les résultats obtenus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Contient de la résorcine. Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux. Tenir hors de portée des enfants.

CYSTIPHANE ®
shampoing antipelliculaire normalisant S

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampoing : Flacon de 200 ml (EAN 3660398501212).

COMPOSITION :
Aqua (water), ammonium lauryl sulfate, decyl glucoside, sodium laureth sulfate, PEG-80 glyceryl cocoate, salicylic acid, acrylates copolymer, climbazole, *Juniperus oxycedrus* (*Juniperus oxycedrus* wood oil), parfum (fragrance), sodium hydroxide, miconazole nitrate, polyquaternium-10, benzoic acid, *Melaleuca alternifolia* (*Melaleuca alternifolia* [tea tree] leaf oil).
Sans paraben. Sans silicone. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Ce shampoing antipelliculaire normalisant est préconisé dans les états pelliculaires modérés associés à des démangeaisons du cuir chevelu.
Il bénéficie d'un complexe antifongique unique, miconazole et climbazole, capable d'agir sur la prolifération des levures type *Malassezia,* principalement mises en cause dans l'apparition des pellicules et naturellement présentes sur le cuir chevelu.
Il contient également de l'acide salicylique, actif kératolytique reconnu, pour éliminer rapidement les pellicules.
Grâce à l'action synergique de l'huile essentielle de cade et du mélaleucol, ce shampoing prévient la formation des pellicules tout en calmant l'irritation du cuir chevelu.
Agréablement parfumé, il facilite le coiffage et laisse les cheveux doux et brillants.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur les cheveux préalablement mouillés. Faire mousser en massant délicatement le cuir chevelu. Laisser agir 3 minutes. Rincer abondamment à l'eau tiède jusqu'à élimination de la mousse. Renouveler l'application si nécessaire.
En traitement d'attaque : utiliser 2 à 3 fois par semaine pendant 2 mois puis espacer les applications selon les résultats obtenus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux. Tenir hors de portée des enfants.

CYSTIPHANE ® lotion antipelliculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 200 ml (EAN 3660398501229).

COMPOSITION :
Aqua (water), alcohol denat., malic acid, butylene glycol, PEG-12 dimethicone, sodium hydroxide, climbazole, PEG-40 hydrogenated castor oil, miconazole nitrate, *Juniperus oxycedrus* (*Juniperus oxycedrus* wood oil), CI 42090 (Blue 1).
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Cette lotion antipelliculaire est particulièrement préconisée en complément ou en relais des shampoings traitants antipelliculaires, en prévention des récidives. Ce soin bénéficie d'un complexe antifongique unique à base de miconazole et de climbazole, qui agit sur la prolifération des levures type *Malassezia,* principalement mises en cause dans la survenue des pellicules et naturellement présentes sur le cuir chevelu.
L'association de l'huile essentielle de cade et d'acide malique prévient l'apparition des pellicules, calme les démangeaisons et apaise les cuirs chevelus irrités.
Facile à utiliser grâce à son embout canule, cette lotion antipelliculaire ne graisse pas les cheveux et facilite le coiffage.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer quotidiennement la lotion sur le cuir chevelu sec ou mouillé en massant légèrement. Ne pas rincer.
Il est recommandé d'utiliser ce soin en association ou en relais des shampoings antipelliculaires de la gamme Cystiphane.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux. Tenir hors de portée des enfants.

SOINS ANTI-CHUTE

CYSTIPHANE ® shampoing anti-chute

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampoing : Flacon de 200 ml (EAN 3660398500987).

COMPOSITION :
Aqua (water), sodium laureth sulfate, glycerin, disodium cocoamphodiacetate, cocamide mea, zinc pyrithione, polyquaternium-10, sodium chloride, citric acid, sodium benzoate, PEG-80 glyceryl cocoate, pyridoxine HCL, tetrasodium EDTA, zinc PCA, sodium polynaphthalenesulfonate, sodium acetate, acetyl cysteine, sodium hyaluronate, isopropyl alcohol.
Sans paraben. Sans parfum. Sans silicone. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS : Cystiphane shampoing anti-chute est un shampooing doux particulièrement adapté pour lutter contre la chute de cheveux grâce à son association d'actifs essentiels à la bonne santé du cheveu.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur cheveux mouillés en massant délicatement, faire mousser, laisser agir et rincer. A utiliser 3 fois par semaine seul ou en association avec Cystiphane lotion anti-chute pour plus d'efficacité. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment.
Testé sous contrôle dermatologique. Hypoallergénique.

CYSTIPHANE ® lotion anti-chute

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 125 ml (EAN 3660398500994).

COMPOSITION :
Aqua (water), alcohol denat., methylsilanol mannuronate, methylpropanediol, PEG-12 dimethicone, glycerin, piroctone olamine, ethylargininoate acetamidomethionamide HCL, pyridoxine HCL, butylene glycol, *Vitis vinifera* (grape) vine extract.
Sans paraben. Sans parfum. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Cystiphane lotion anti-chute est une formule originale qui freine la chute, protège les cheveux et le cuir chevelu des agressions extérieures.
La viniférine, extrait de sarment de vigne, aide à prolonger la durée de vie des cellules du bulbe capillaire.
Le précurseur de cystine et la vitamine B_6 renforcent l'action de la viniférine et protègent le bulbe capillaire contre les agressions extérieures.

La piroctone olamine réduit l'inflammation du cuir chevelu induite par les micro-organismes *(Malassezia)* et favorise la repousse des cheveux.
Formulation non grasse, non collante, non desséchante. Testé sous contrôle dermatologique. Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer 7 pulvérisations une fois par jour de préférence le soir pendant 6 semaines sur le cuir chevelu sec. Puis 7 pulvérisations 3 fois par semaine pendant 6 semaines. Masser légèrement, ne pas rincer.
En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment. A utiliser seul ou en association avec Cystiphane shampoing anti-chute pour plus d'efficacité.

SOINS DES PEAUX SENSIBLES SÈCHES OU FRAGILISÉES PAR DES TRAITEMENTS DERMATOLOGIQUES

APAISAC® baume lèvres nourrissant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume : Tube de 15 ml (EAN 3660398501274).

COMPOSITION :
Paraffinum liquidum (mineral oil), squalane, *Cera microcristallina* (microcrystalline wax), pentaerythrityl distearate, paraffin, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil, dipalmitoyl hydroxyproline, panthenol, tocopheryl acetate, tocopherol, glycine soja (soybean) oil, citric acid.
Sans paraben. Sans parfum. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Ce soin nourrissant est particulièrement adapté pour les lèvres abîmées et desséchées grâce à ses actifs restructurants et relipidants.
Immédiatement et durablement hydratées, les lèvres retrouvent douceur, souplesse et confort. Facile à appliquer, il protège sans laisser les lèvres collantes.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les lèvres et renouveler aussi souvent que nécessaire. Usage externe.

APAISAC® dermo-nettoyant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Flacon de 200 ml (EAN 3660398500369).

COMPOSITION : Aqua (water), poloxamer 184, caprylic/capric triglyceride, glycerin, polyacrylamide, C13-14 isoparaffin, methylparaben, laureth-7, cetrimonium bromide, lecithin.

PROPRIÉTÉS :
Grâce à la présence de phospholipides végétaux et de glycérine, Apaisac dermo-nettoyant est une base lavante douce sans savon, ni parfum, qui apaise, nettoie et démaquille la peau sans l'agresser et procure une sensation de douceur et de confort après utilisation.
Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage à l'aide d'un coton ou du bout des doigts, puis essuyer délicatement. Avec ou sans rinçage.

APAISAC® émulsion nettoyante hydratante 24h

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Tubes de 200 ml (EAN 3660398501083) et de 400 ml (EAN 3660398501090).

COMPOSITION :
Aqua (water), sodium laureth sulfate, glycerin, decyl glucoside, cocamidopropyl betaine, sodium chloride, PEG-8, phenethyl alcohol, PEG-90 glyceryl isostearate, styrene/acrylates copolymer, parfum (fragrance), ethylhexylglycerin, laureth-2, sodium hyaluronate.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Ce soin nettoie et hydrate les peaux sensibles, sèches ou intolérantes sans les agresser. Sa formule haute tolérance préserve le film hydrolipidique de la peau et garantit une hydratation pendant 24 heures.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique et ophtalmologique.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin ou soir sur le visage et le corps préalablement mouillés, puis rincer et sécher délicatement.

APAISAC® crème hydratation intense

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (EAN 3660398501595).

COMPOSITION :
Aqua, glycerin, propanediol, caprylic/capric triglyceride, dicaprylyl ether, xylitylglucoside, sodium polyacrylate, arachidyl alcohol, *Butyrospermum parkii* butter, myristyl myristate, oxidized corn oil, anhydroxylitol, behenyl alcohol, xylitol, *Persea gratissima* oil, arachidyl glucoside, *Oryza sativa* hull powder, parfum, chlorphenesin, disodium EDTA, phytosterols, maltitol, O-cymen-5-oL, glucose, *Olea europaea* fruit oil, sodium dehydroacetate, sodium hyaluronate, tocopherol, chlorhexidine digluconate, glycyrrhetinic acid, *Punica granatum* fruit extract, *Helianthus annuus* seed oil, sorbitan oleate, ascorbyl palmitate, tocopheryl acetate.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Cette crème nourrit, hydrate et protège les peaux sensibles et sèches des agressions extérieures (froid, vent). Les sensations de tiraillement et de sécheresse sont diminuées. Durablement hydratée, la peau est plus douce, moins sensible.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur une peau bien nettoyée et séchée.

APAISAC® lait corps nourrissant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait : Flacon de 200 ml (EAN 3660398501601).

COMPOSITION :
Aqua, glycerin, caprylic/capric triglyceride, propanediol, dicaprylyl ether, hexyldecanol, hexyldecyl laurate, arachidyl alcohol, *Butyrospermum parkii* butter, oxidized corn oil, sodium polyacrylate, behenyl alcohol, parfum, *Persea gratissima* oil, arachidyl glucoside, *Oryza sativa* hull powder, chlorphenesin, disodium EDTA, phytosterols, O-cymen-5-oL, *Olea europaea* fruit oil, sodium dehydroacetate, sodium hyaluronate, tocopherol, chlorhexidine digluconate, glycyrrhetinic acid, *Helianthus annuus* seed oil, sorbitan oleate, ascorbyl palmitate, tocopheryl acetate.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Non gras et non collant, ce lait corps nourrit et hydrate les peaux sensibles, sèches ou fragilisées par des traitements dermatologiques. Protégée des agressions extérieures, la peau est plus résistante, moins desséchée, les sensations de tiraillements sont diminuées.
Le produit ne laisse pas la peau collante et permet de s'habiller immédiatement après l'application.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur une peau bien nettoyée et séchée.

SOINS DES PEAUX SENSIBLES MIXTES OU GRASSES

APAISAC® émulsion purifiante anti-imperfections

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Tube de 40 ml (EAN 3660398501250).

COMPOSITION :
Aqua (water), dimethicone, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, glycerin, cyclopentasiloxane, C10-18 triglycerides, nylon-12, C14-22 alcohols, cetearyl alcohol, *Acacia senegal* gum, butylene glycol, salicylic acid, cyclohexasiloxane, polysilicone-11, caprylyl glycol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, microcrystalline cellulose, C12-20 alkyl glucoside, cetearyl glucoside, polyacrylate-13, pentylene glycol, *Peumus boldus* leaf extract, dimethicone/PEG-10/15 crosspolymer, hydroxypropyl starch phosphate, tocopheryl acetate, polyisobutene, caprylhydroxamic acid, citric acid, parfum (fragrance), cellulose gum, polysorbate 20, sorbitan isostearate, xanthan gum, sodium hyaluronate, dipropylene glycol, sodium citrate, tocopherol.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Ce soin à la texture non grasse absorbe l'excès de sébum, matifie, resserre les pores et hydrate durablement le visage. Sa formule non comédogène, adaptée aux peaux sensibles mixtes à grasses neutralise la brillance en garantissant une hydratation 24h. La peau est nette, lisse et durablement hydratée.
Non gras. Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur une peau bien nettoyée et séchée.
Bonne base de maquillage.

APAISAC® émulsion matifiante hydratante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Tube de 40 ml (EAN 3660398501267).

COMPOSITION :
Aqua (water), butylene glycol, cyclopentasiloxane, glycerin, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, cyclohexasiloxane, tribehenin PEG-20 esters, cetyl alcohol, cetearyl alcohol, dimethicone, glyceryl caprylate, glyceryl stearate, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, zinc gluconate, PEG-75 stearate, sodium polyacrylate, xanthan gum, ceteth-20, steareth-20, parfum (fragrance), nylon-12, tetrasodium EDTA, *Spiraea ulmaria* extract, glycyrrhetinic acid, polysorbate 60, sorbitan isostearate, polysilicone-11, sodium hyaluronate.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Léger et non gras, ce soin matifiant purifie et hydrate durablement la peau. Sa formule non comédogène, adaptée aux peaux sensibles mixtes ou grasses, absorbe l'excès de sébum, favorise la diminution des imperfections et resserre les pores du visage en garantissant une hydratation 24h. Facile à appliquer, il ne laisse pas la peau collante et constitue une bonne base de maquillage.
Non gras. Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur une peau bien nettoyée et séchée.

SOINS DES PEAUX SENSIBLES SUJETTES AUX ROUGEURS

APAISAC® lait nettoyant démaquillant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait : Flacon de 200 ml (EAN 3660398501076).

COMPOSITION :
Aqua (water), caprylic/capric triglyceride, poloxamer 184, C14-22 alcohols, paraffinum liquidum (mineral oil), glycerin, C12-20 alkyl glucoside, phenethyl alcohol, glyceryl caprylate, pentylene glycol, xanthan gum, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, squalane, ethylhexylglycerin, polysorbate 60, sorbitan isostearate, sodium hyaluronate.
Sans paraben. Sans parfum. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Ce soin nettoie et démaquille tout en douceur le visage et les yeux, notamment le maquillage résistant à l'eau. Sa texture haute tolérance hydrate les peaux sensibles au quotidien.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin ou soir sur le visage et les yeux avec un coton ou du bout des doigts. Nettoyer délicatement visage et yeux. Sans rinçage. Sécher le visage délicatement.

APAISAC® crème anti-rougeurs apaisante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (EAN 3660398501106).

COMPOSITION :
Aqua (water), *Linum usitatissimum* (linseed) seed oil, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, coco caprylate, sodium PCA, cyclopentasiloxane, methyl methacrylate crosspolymer, glycerin, propanediol dicaprylate, polyglyceryl-4 isostearate, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, cyclohexasiloxane, isononyl isononanoate, pentylene glycol, caprylyl glycol, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, ethylhexylglycerin, polyglyceryl-3 oleate, CI 77891 (titanium dioxide), sodium hyaluronate, paraffinum liquidum (mineral oil), silica, CI 77019 (mica), caprylhydroxamic acid, T-butyl alcohol, disodium EDTA, *Chrysanthellum indicum* extract, rosmarinyl glucoside, caffeyl glucoside, gallyl glucoside, citric acid, polysorbate 60, sorbitan isostearate, tocopherol, lecithin, ascorbyl palmitate, glyceryl stearate, glyceryl oleate.
Sans paraben. Sans parfum. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Sa formule triphasée diminue la microcirculation et atténue les rougeurs diffuses. Les sensations d'échauffement et d'inconfort sont apaisées, l'éclat du teint est amélioré. Durablement hydratée, la peau est souple et douce.
Non comédogène. Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur une peau bien nettoyée et séchée.

HYGIÈNE INTIME

FÉMILYANE gel nettoyant physiologique pH 5,5

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Flacons de 200 ml (EAN 3660398500291) et de 400 ml (EAN 3660398500444).

COMPOSITION : Aqua (water), sodium laureth sulfate, sodium cocoamphoacetate, glycerin, sodium laureth-8 sulfate, cocamide DEA, glycine, coco-glucoside, sodium methyl cocoyl taurate, sodium chloride, glycol distearate, sodium oleth sulfate, magnesium laureth sulfate, parfum (fragrance), magnesium laureth-8 sulfate, citric acid, DMDM hydantoin, magnesium oleth sulfate, piroctone olamine, *Aloe barbadensis* (*Aloe barbadensis* leaf extract).

PROPRIÉTÉS :
Spécifiquement formulé pour la toilette quotidienne des zones intimes, ce gel physiologique assure une hygiène tout en douceur, sans dessécher. Il apaise et respecte l'équilibre de la flore vaginale.
Sans savon. Sans colorant. Sans paraben. Hypoallergénique. Usage externe. Testé sous contrôle gynécologique.

MODE D'EMPLOI : S'utilise au quotidien comme un savon liquide en usage externe et se rince à l'eau claire.

FÉMILYANE fluide apaisant hydratant pH 8

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Flacon de 200 ml (EAN 3660398501236).

COMPOSITION :
Aqua (water), sodium laureth sulfate, disodium cocoamphodiacetate, glycerin, cocamide MEA, PEG-80 glyceryl cocoate, sodium laureth-8 sulfate, glycine, sodium chloride, coco-glucoside, sodium methyl cocoyl taurate, caprylyl glycol, glycol distearate, parfum (fragrance), ethyl-

hexylglycerin, sodium oleth sulfate, magnesium laureth-8 sulfate, magnesium laureth sulfate, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, caprylhydroxamic acid, magnesium oleth sulfate, potassium sorbate, piroctone olamine, PEG-7 glyceryl cocoate, sodium hydroxide, citric acid, *Aloe barbadensis* leaf juice powder, sodium hyaluronate, tocopherol.
Sans paraben. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Spécialement formulé pour l'hygiène intime en cas d'irritation, ce soin apaise, hydrate, diminue les démangeaisons et manifestations locales.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle gynécologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer avec de l'eau, faire mousser, rincer avec de l'eau tiède et claire abondamment. Si les signes persistent, consulter un médecin.

VERGETURES

FÉMILYANE baume anti-vergetures

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume : Flacon de 150 ml (EAN 3660398501335).

COMPOSITION : Aqua (water), caprylic/capric triglyceride, butylene glycol, myristyl myristate, glycerin, cetearyl alcohol, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, isononyl isononanoate, propanediol dicaprylate, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, ceteareth-20, coco-caprylate, dimethicone, *Theobroma cacao* (cocoa) seed butter, *Triticum vulgare* (wheat) germ oil, *Camelina sativa* seed oil, phenethyl alcohol, cera alba (beeswax), cetearyl glucoside, cetyl alcohol, dicaprylyl carbonate, ceteareth-12, tocopheryl acetate, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, acrylamide/ammonium acrylate copolymer, pentylene glycol, isohexadecane, ethylhexylglycerin, tocopherol, polyisobutene, disodium EDTA, sodium hyaluronate, alcohol, *Serenoa serrulata* fruit extract, polysorbate 60, citric acid, sorbitan isostearate, polysorbate 20, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil.

PROPRIÉTÉS : Baume anti-vergetures favorisant l'atténuation des vergetures en agissant sur les critères suivants : nombre, longueur, couleur et dépression. Sa texture non collante pénètre rapidement et permet de s'habiller immédiatement après l'application. Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur une peau propre et sèche en massant les zones ciblées : ventre, cuisses, hanches et fesses.

SOINS SOLAIRES

HYSEKE fluide très haute protection SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Tube de 40 ml (EAN 3660398501298).

COMPOSITION :
Aqua (water), cyclopentasiloxane, C12-15 alkyl benzoate, butyl methoxydibenzoylmethane, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], ethylhexyl triazone, ethylhexyl salicylate, butylene glycol, dicaprylyl carbonate, cetearyl isononanoate, tri-C12-13 alkyl citrate, diethylhexyl syringylidenemalonate, cetyl alcohol, glyceryl stearate, diisopropyl adipate, C20-22 alkyl phosphate, glycerin, C20-22 alcohols, polymethyl methacrylate, polyester-5, PEG-75 stearate, decyl glucoside, caprylyl glycol, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, xanthan gum, magnesium aluminum silicate, ceteth-20, steareth-20, disodium EDTA, caprylic/capric triglyceride, caprylhydroxamic acid, sodium hydroxide, propylene glycol, sodium hyaluronate, *Limonium narbonense* flower/leaf/stem extract, sodium acetate, tocopherol.
Sans paraben. Sans parfum. Sans phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Spécialement formulé pour les peaux mixtes à grasses, ce soin à la texture non grasse et non collante, s'étale facilement et pénètre rapidement sans laisser de traces blanches.
Hypoallergénique. Résistant à l'eau et à la transpiration. Non comédogène.

MODE D'EMPLOI : Appliquer uniformément sur le visage avant toute exposition au soleil.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

CE BARTOLINE® Simple gel intime

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel lubrifiant pour usage intime ou médical : Tubes de 60 ml (ACL 3401578802572) ou de 125 ml (ACL 3401576334938).

PROPRIÉTÉS :
Hypoallergénique, pH 5,5.
Enrichi d'Aloe vera et de vitamines E et F, goût légèrement sucré (aspartam) et aromatisé à la pêche.
Compatible avec les préservatifs, hydratant et adoucissant, coefficient de glisse très élevé, effet longue durée.

UTILISATION :
Usage interne :
- Sécheresse vaginale pathologique ou liée aux effets iatrogènes de certains médicaments.
- Lubrification des muqueuses.
- Massage périnéal pré et post-partum.
- Hémorroïdes.

Usage médical :
Conseillé pour l'introduction anale du thermomètre, de canule, ainsi que pour la lubrification des doigtiers, endoscopes, sondes, instruments médicaux...

MODE D'EMPLOI :
Usage interne : Appliquer l'équivalent d'une noisette de Bartoline sur la verge et à l'entrée de l'organe à lubrifier.
Usage médical : Par simple application sur doigtier, endoscope, sonde, instruments médicaux.

Dispositif médical. Classe IIb.

Laboratoire D'ALEMBERT
26, rue Washington. 75008 Paris.
Tél : 01 45 03 34 94. Fax : 01 40 72 62 83
E-mail : info@laboratoires-dalembert.com
Site web : http://laboratoiresdalembert.com

CE BD MICRO-FINE™+ lancettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes stériles, à usage unique, polyvalente : Boîte de 200 (ACL 705 047.8/3401070504783).
Compatible avec la plupart des autopiqueurs.
Confort maximal grâce à l'aiguille la plus fine (0,20 mm de diamètre) et à son biseau spécifique.

Tarif LPPR : 14,08 € TTC.
Prix public : 14,08 € TTC (code LPPR 1166100).
Marquage CE.

BD (Becton Dickinson)
11, rue Aristide-Bergès
ZI des Îles. BP 4. 38801 Le Pont-de-Claix cdx
Tél : 04 76 68 36 36
Site web : bd.com/fr/diabetes/
Site web : bd.com/bdandme

CE BD MICRO-FINE™+ seringues

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Seringues à insuline 100 UI/ml, stériles, à usage unique, avec aiguilles serties : Boîtes de 100.
Quatre références :
- 0,3 ml, graduée en ½ unités, avec aiguille 8 x 0,30 mm (ACL 783 652.3 ; 3401078365232).
- 0,5 ml avec aiguille 8 x 0,30 mm (ACL 786 416.9 ; 3401078641695).
- 1 ml avec aiguille 12,7 x 0,33 mm (ACL 786 417.5 ; 3401078641756).

Tarif LPPR : 28,57 € TTC.
Prix limite de vente au public : 28,57 € TTC (code LPPR 1153059).
Marquage CE.

BD (Becton Dickinson)
11, rue Aristide-Bergès
ZI des Îles. BP 4. 38801 Le Pont-de-Claix cdx
Tél : 04 76 68 36 36
Site web : bd.com/fr/diabetes/
Site web : bd.com/bdandme

CE BD MICRO-FINE ULTRA™
aiguilles pour stylos injecteurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguilles stériles, à usage unique, pour stylos injecteurs : Boîtes de 100.
Trois tailles :
- 4 mm x 32G (0,23 mm) (ACL 211 043.1/3401321104311).
- 5 mm x 31G (0,25 mm) (ACL 211 045.4/3401021104543).
- 8 mm x 31G (0,25 mm) (ACL 211 044.8/3401021104482).

Technologie Paroi Extra Fine Easy Flow™ sur les aiguilles de 4 mm et 5 mm.
Technologie cinq biseaux Pentapoint™ sur les aiguilles de 4 mm, 5 mm et 8 mm.
Compatibles avec tous les stylos injecteurs utilisés dans le traitement du diabète en France, à la date du 1er septembre 2017.
Toujours disponible : aiguille BD Micro-Fine™+ 12,7 mm x 0,33 mm (ACL 662 603.1/3401066260310).

Tarif LPPR : 15,23 € TTC.
Prix public : 15,23 € TTC (code LPPR 1138077).
Marquage CE.

BD (Becton Dickinson)
11, rue Aristide-Bergès
ZI des Îles. BP 4. 38801 Le Pont-de-Claix cdx
Tél : 04 76 68 36 36
Site web : bd.com/fr/diabetes/
Site web : bd.com/bdandme

CE BD MICROTAINER® lancettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes sécurisées à usage unique : Boîte de 200 (ACL 459 153.5/3401045915354).
Système sécurisé autopiqueur et lancette intégrée non réutilisable, diamètre de 0,31 mm.
Un système 2 en 1 sans stylo autopiqueur ni assemblage ou réglage nécessaire.

Tarif LPPR : 21,51 € TTC.
Prix public : 21,51 € TTC (code LPPR 1142883).
Marquage CE.

BD (Becton Dickinson)
11, rue Aristide-Bergès
ZI des Îles. BP 4. 38801 Le Pont-de-Claix cdx
Tél : 04 76 68 36 36
Site web : bd.com/fr/diabetes/
Site web : bd.com/bdandme

BÉBÉ MANDORLE 1er et 2e âge
préparations infantiles biologiques, à base d'hydrolysat partiel de protéines de riz

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparations infantiles en poudre biologiques pour nourrissons présentant une intolérance au lait ou au soja : Boîtes de 800 g, avec mesurette.
Bébé Mandorle 1er âge : préparation pour nourrissons, de la naissance jusqu'à 6 mois (EAN 3760030723214).
Bébé Mandorle 2e âge : préparation de suite, à partir de 6 mois (EAN 3760030723221).

COMPOSITION :
Bébé Mandorle 1er âge (préparation pour nourrissons jusqu'à 6 mois) :
Maltodextrine de maïs*, huiles* végétales (coco*, **amande***, colza*), protéines de riz* hydrolysées 15 %, amidon de maïs* ; minéraux (phosphate de calcium, carbonate de calcium, phosphate de potassium, chlorure de potassium, phosphate de magnésium, oxyde de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de fer, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) ; stabilisant : guar* ; vitamines (C, PP, B_5, E, B_2, A, B_1, B_6, B_9, K, B_8, D, B_{12}), L-lysine, L-tryptophane, choline bitartrate, inositol, L-carnitine L-tartrate.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	484	65
	kJ	2023	272
Protéines de riz hydrolysées à 15 %	g	12	1,60
Glucides	g	53	6,60
- dont sucres	g	3	0,3
- dont lactose	g	–	< 0,0065
- dont amidon à 14 %	g	7,5	1
Lipides	g	25	3,33
- dont acides gras saturés	g	11	1,50
- Acide linoléique (LA)	mg	3897	520
- Acide α-linolénique (ALA)	mg	635	85
- Ratio LA/ALA	–	6,1	6,1
Fibres alimentaires	g	0	0
Minéraux :			
- Sodium	mg	186	25
- Potassium	mg	546	73
- Chlorure	mg	455	61
- Calcium	mg	370	50
- Phosphore	mg	271	36
- Ratio calcium/phosphore	-	1,4	1,4
- Magnésium	mg	39	5,21
- Fer	mg	4,71	0,63
- Zinc	mg	5,19	0,69
- Manganèse	µg	307	40,92
- Cuivre	µg	288	39
- Iode	µg	75	10
- Sélénium	µg	11,10	1,5
- Fluorure	µg	< 500	< 65
Vitamines :			
- A	µg	536	72
- D	µg	10	1,34
- E	mg	6,80	0,90
- K	µg	56,12	7,50
- C	mg	73	9,70
- Thiamine (B_1)	µg	437	58,35
- Riboflavine (B_2)	µg	709	94,60
- B_6	µg	460	61,45
- B_{12}	µg	1,20	0,16
- Équivalent niacine (PP)	µg	4876	651
- Acide folique (B_9)	µg	89,70	12
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2733	365
- Biotine (H)	µg	13,35	1,78
Choline	mg	49,22	6,57
Inositol	mg	27,83	3,72
L-carnitine	mg	9,25	1,23

Bébé Mandorle 2e âge (préparation de suite pour nourrissons à partir de 6 mois) :
Maltodextrine de maïs*, huiles* végétales (coco*, **amande***, colza*), protéines de riz* hydrolysées à 16,5 %, amidon de maïs* ; minéraux (phosphate de calcium, carbonate de calcium, phosphate de potassium, chlorure de potassium, phosphate de magnésium, oxyde de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de fer, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) ; stabilisant : guar* ; vitamines (C, PP, B_5, E, B_2, A, B_1, B_6, B_9, K, B_8, D, B_{12}), L-lysine, L-tryptophane.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kcal	479	65
	kJ	2002	272
Protéines de riz hydrolysées à 16,5 %	g	13,20	1,80
Glucides	g	55	7,44
- dont sucres	g	2,25	0,3
- dont lactose	g	-	< 0,0065
- dont amidon à 13,5 %	g	7,5	1
Lipides	g	23,25	3,16
- dont acides gras saturés	g	10,60	1,44
- Acide linoléique (LA)	mg	3625	493
- Acide α-linolénique (ALA)	mg	590	80
- Ratio LA/ALA	-	6,15	6,15
Fibres alimentaires	g	0	0
Minéraux :			
- Sodium	mg	207	28
- Potassium	mg	526	72
- Chlorure	mg	456	62
- Calcium	mg	351	48
- Phosphore	mg	236	32
- Ratio calcium/phosphore	–	1,5	1,5
- Magnésium	mg	39	5,30
- Fer	mg	4,67	0,63
- Zinc	mg	5,03	0,68
- Manganèse	µg	304	42
- Cuivre	µg	301	41
- Iode	µg	67	9
- Sélénium	µg	9,78	1,33
- Fluorure	µg	< 500	< 65
Vitamines :			
- A	µg	512	69,50
- D	µg	11,25	1,53
- E	mg	6,52	0,89
- K	µg	55,51	7,54
- C	mg	64	8,71
- Thiamine (B_1)	µg	393	53,38
- Riboflavine (B_2)	µg	596	81
- B_6	µg	368	50
- B_{12}	µg	1,14	0,15
- Équivalent niacine (PP)	µg	3904	530
- Acide folique (B_9)	µg	94,70	12,85
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2330	317
- Biotine (H)	µg	13,60	1,85

PROPRIÉTÉS :
Préparations biologiques à base d'hydrolysat partiel de protéines de riz. Sans lait, sans soja, sans huile de palme. Sans gluten conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Bébé Mandorle 1er âge : Cette préparation convient à l'alimentation des nourrissons intolérants au lactose, dès leur naissance et jusqu'à 6 mois, quand ils ne sont pas allaités.
Bébé Mandorle 2e âge : Sans lait, cette préparation de suite convient à l'alimentation des nourrissons intolérants au lait, ayant atteint l'âge d'au moins 6 mois, dans le cadre de la diversification alimentaire.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Tableau indicatif de reconstitution des biberons :

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de	
		mesurettes	biberons/24 h
< 1 mois	90	3	6-8
1 à 2 mois	120	4	6-7
2 à 3 mois	150	5	5-6
3 à 4 mois	180	6	4-5
4 à 6 mois	210	7	4-5
6 à 8 mois	210	7	3
8 à 12 mois	240	8	2

Le volume et le nombre de biberons sont donnés à titre indicatif. Le corps médical pourra éventuellement adapter ces recommandations selon les besoins spécifiques de l'enfant.

LA MANDORLE
23, av Reille. 75014 Paris
Tél : 01 43 13 14 54. Fax : 01 43 13 14 53
E-mail : lamandorle@lamandorle.com
Site web : www.bebemandorle.com

BÉBÉ MANDORLE de 10 mois à 3 ans

préparation de céréales à complément protéinique, biologique, à base d'hydrolysat partiel de protéines de riz

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation infantile en poudre pour nourrissons de plus de 10 mois : Boîte de 800 g, avec mesurette (EAN 3760030723313).

COMPOSITION :
Maltodextrine de maïs*, céréales* sans gluten précuites 25 % (riz*, millet*, sarrasin*), huiles* végétales (colza*, coco*, **amande***, tournesol*), protéines de riz* hydrolysées 11,5 % ; algues marines : lithothamne (*L. calcareum*), spiruline (*Spirulina*), poudre acérola* (*Malpighia glabra*) ; ferments lactiques : *Bifidobacterium lactis* ; acides aminés essentiels : L-lysine, L-thréonine, L-isoleucine, L-histidine, L-tryptophane, L-leucine, L-tyrosine ; vitamines : A, B_1, D_3.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitués à 14 %
Valeur énergétique	kcal	476	65
	kJ	1990	272
Protéines	g	14	1,94
Glucides	g	56	7,75
- dont sucres	g	2,5	0,35
Lipides	g	21,50	3
- dont acides gras saturés	g	7,70	0,84
- Acide linoléique	mg	4110	525
- Acide α-linolénique	mg	810	105
- Ratio LA/ALA	-	5	5
Fibres alimentaires	g	1,4	0,2
Minéraux :			
- Sodium	mg	145	20,17
- Potassium	mg	159	22,15
- Calcium	mg	762	106
- Phosphore	mg	58	8
- Magnésium	mg	104	14,50
- Fer	mg	6,80	0,94
- Zinc	mg	1,13	0,16
- Cuivre	mg	0,089	0,012
- Iode	µg	0,1	0,01
Vitamines :			
- A	µg ER	517	72
- D (cholécalciférol)	µg	10	1,39
- E	mg	3,46	0,48
- C	mg	88	12,25
- Thiamine (B_1)	mg	2,08	0,29
- Riboflavine (B_2)	mg	0,03	0,01
- B_6	mg	0,11	0,02
- B_{12}	µg	1,40	0,18
- Équivalent niacine (PP)	mg	0,63	0,09
- Acide folique (B_9)	µg	1,10	0,15
- Acide pantothénique (B_5)	mg	0,18	0,03
- Biotine (H)	µg	0,3	0,04

PROPRIÉTÉS :
Préparation de céréales à complément protéinique sans lait, à base d'hydrolysat partiel de protéines de riz. Biologique, sous licence Afdiag. Sans lactose, sans gluten. Enrichie en algues marines et en ferments lactiques *Bifidobacterium lactis*.

UTILISATION :
Sans lait, donc sans lactose, et sans gluten, cette préparation à base de céréales convient à l'alimentation des nourrissons et jeunes enfants à partir de 10 mois, intolérants au lactose et au gluten. Elle est destinée à être utilisée pendant la période de sevrage et en complément à l'alimentation en vue de leur adaptation progressive à une alimentation normale.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Tableau indicatif de reconstitution des biberons :

Age de l'enfant	Eau (ml)	Nombre de	
		mesurettes	biberons/24 h
> 10 mois	240	8	2

Le volume et le nombre de biberons sont donnés à titre indicatif. Le corps médical pourra éventuellement adapter ces recommandations selon les besoins spécifiques de l'enfant.
Cette céréale à complément protéinique doit être reconstituée uniquement avec de l'eau adaptée aux nourrissons ou tout autre liquide exempt de protéines convenant aux nourrissons.

LA MANDORLE
23, av Reille. 75014 Paris
Tél : 01 43 13 14 54. Fax : 01 43 13 14 53
E-mail : lamandorle@lamandorle.com
Site web : www.bebemandorle.com

CE BELIVAIR® Toux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop : Flacon de 120 ml avec gobelet doseur (ACL 3401060139322).

COMPOSITION :
Extrait de lierre titré et standardisé en hédéragénine ; miel ; extrait de guimauve riche en mucilage ; extrait de thym ; fructose ; eau purifiée ; gomme xanthane ; huile essentielle de citron ; arôme fraise ; acide citrique ; sorbate de potassium ; benzoate de sodium. Sans gluten.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Le sirop Belivair Toux est un dispositif médical préconisé en cas de toux sèche ou grasse. Il se compose de 4 ingrédients : lierre, guimauve, thym et miel. Grâce à ses extraits 100 % naturels, le sirop Belivair Toux :
- calme la toux en créant un film mucoadhésif protecteur à effet barrière,
- protège les voies respiratoires supérieures des agressions extérieures (froid, fumée, pollution),
- facilite l'expectoration physiologique en activant l'hydratation du mucus et en entraînant avec lui les agents irritants déposés dans la gorge.

CONSEILS D'UTILISATION :
Agiter le flacon avant chaque utilisation. Utiliser le gobelet doseur gradué à 5 ml et 10 ml.
Prendre le sirop Belivair Toux de préférence entre les repas.
- Enfants de 2 à 4 ans : 5 ml par prise, 2 fois par jour.
- Enfants de plus de 4 ans : 10 ml par prise, 2 fois par jour.
- Adultes : 10 ml par prise, 3 fois par jour.

Pour les enfants de moins de 3 ans, demander conseil à un pharmacien ou un médecin.
Consulter un médecin si les symptômes persistent après une semaine d'utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité, d'allergie ou d'intolérance à un ou plusieurs composants (fructose).
- Bien refermer le flacon après utilisation.
- Tenir hors de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser le produit après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.
- La date de péremption s'applique au produit non ouvert et conservé dans son emballage d'origine.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans l'emballage d'origine à température ambiante et dans un endroit sec.

Marquage CE 0373. Dispositif médical de classe IIa.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

BEROCCABOOST™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîte de 20 (ACL 3401553606027), soit 2 tubes de 10, et boîte de 30 (ACL 3401528562198), soit 2 tubes de 15.
Stick : Boîte de 14 (ACL 3401529463593).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p 1 comprimé	p 1 stick	% VNR*
Vitamines :			
- B_1	1,4 mg	1,4 mg	127
- B_2	1,6 mg	1,6 mg	114
- B_3-PP	18 mg	18 mg	113
- B_5	6 mg	6 mg	100
- B_6	2 mg	2 mg	143
- B_8	150 µg	100 µg	300/200
- B_9	200 µg	200 µg	100
- B_{12}	1 µg	1 µg	40
- C	60 mg	60 mg	75
Minéraux :			
- Calcium	100 mg	100 mg	13
- Magnésium	100 mg	100 mg	27
- Zinc	9,5 mg	9,5 mg	95
Autres substances :			
- Guarana (extrait sec)	222,22 mg	51,11 mg	
- Caféine	75 mg	75 mg	

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
BeroccaBoost est un « anti-coup de pompe » grâce au guarana et aux vitamines B* qu'il contient. Le guarana contribue à supprimer la fatigue. Les vitamines B* contribuent à maintenir les fonctions cognitives normales.
* Sauf vitamine B_2.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dissoudre un comprimé par jour dans un grand verre d'eau, à renouveler les jours où le besoin s'en fait sentir. Beroccaboost est un complément alimentaire avec édulcorants, à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Comprimé : Contient une source de phénylalanine.
Stick : Une consommation excessive peut avoir un effet laxatif.
Déconseillé aux enfants, aux femmes enceintes en raison de la présence de caféine (75 mg/cp).
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne pas prendre en association avec de l'éphédrine, de l'éphédra ou d'autres stimulants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Comprimé : Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Stick : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage hermétiquement fermé.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

BEROCCAPEPS™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé orodispersible : Boîte de 28, sous sachets individuels (ACL 3401581612632 : arôme fruits rouges ; 3401581612861 : arôme orange givrée).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p 1 comprimé	% VNR*
Vitamines :		
- B1	5,9 mg	536
- B2	7,5 mg	535
- B3-PP	25 mg	156
- B5	11,5 mg	191
- B6	4,11 mg	293
- B8	75 µg	150
- B9	200 µg	100
- B12	5 µg	200
- C	250 mg	312
Minéraux :		
- Calcium	50 mg	6
- Magnésium	50 mg	13
- Zinc	5 mg	50

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
BeroccaPEPS contient des vitamines et du zinc qui aident à maintenir un niveau de performance physique et mentale :
- Les vitamines B (sauf B9) et C contribuent au métabolisme énergétique normal.
- Le zinc contribue au fonctionnement cognitif normal.
- La vitamine B5 contribue à une performance intellectuelle normale.
- La vitamine B9 contribue à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour à prendre sans eau. Le comprimé peut être placé sur la langue pour le laisser fondre. Il peut aussi être croqué.
BeroccaPEPS est un complément alimentaire avec édulcorants, à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux enfants, aux femmes enceintes ou allaitantes.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ce produit n'est pas adapté aux personnes souffrant de troubles rénaux.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
En cas de prise de médicament ou de traitement médicamenteux, demander l'avis du médecin ou du pharmacien avant d'utiliser BeroccaPEPS.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BEROCCASPORT™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à avaler : Boîte de 30 (ACL 3401360235021).

COMPOSITION :
Carbonate de calcium ; acide ascorbique ; agents de charge : E460i, maltodextrine ; oxyde de magnésium ; acétate d'alpha-tocophérol ; antiagglomérant : E468 ; extrait sec de ginseng ; extrait de feuilles d'olivier ; nicotinamide ; fumarate ferreux ; agent d'enrobage : E464 ; agent de charge : E1200 ; oxyde de zinc ; antiagglomérants : E470b, E551, E553b ; pantothénate de calcium ; palmitate de vitamine A ; extrait d'olives ; colorants : E171, E172 ; sulfate de manganèse ; hydrochlorure de pyridoxine ; sulfate de cuivre ; riboflavine ; cholécalciférol ; mononitrate de thiamine ; agent d'enrobage : triglycérides ; iodure de potassium ; acide ptéroylmonoglutamique ; molybdate de sodium ; sélénite de sodium ; biotine ; cyanocobalamine.

Analyse moyenne	p 1 cp	% VNR*
Vitamines :		
- A	400 µg	50
- D	5 µg	100
- E	24 mg	200
- B1	1,65 mg	150
- B2	2,1 mg	150
- B3/PP	24 mg	150
- B5	9 mg	150
- B6	2 mg	143
- B9	200 µg	100
- B12	2,5 µg	100
- B8	75 µg	150
- C	160 mg	200
Minéraux :		
- Calcium	120 mg	15
- Magnésium	60 mg	16
- Fer	7 mg	50
- Cuivre	1 mg	100
- Iode	75 µg	50
- Zinc	10 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Sélénium	50 µg	91
- Molybdène	50 µg	100
Autres substances :		
- Ginseng (extrait) [0,75 % Rg1 ; correspondant à 50 mg d'extrait de ginseng (0,4 % Rg1)]	26,67 mg	-
- Polyphénols d'olive	5 mg	-

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Au plan physique :
Contribue à réduire la fatigue grâce au fer. Aide à maintenir une endurance optimale grâce au ginseng. Contribue à l'équilibre électrolytique grâce au magnésium. Aide à retrouver son énergie physique grâce aux vitamines B (sauf B9), qui contribuent à un métabolisme énergétique normal. Soutient les muscles grâce au magnésium qui contribue à une fonction musculaire normale.
Au plan mental :
Contribue au fonctionnement cognitif normal grâce au zinc. Aide à maintenir un bien-être mental grâce au ginseng.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé à avaler par jour, avec un grand verre d'eau, de préférence le matin après un repas.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Tenir compte de la présence de ginseng, qui peut abaisser la glycémie.
A utiliser avec prudence chez les personnes diabétiques.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans son emballage d'origine hermétiquement fermé.

Distribué par :

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

BÉTALANE®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîte de 2 tubes de 15 (ACL 408 071.1 ; EAN 7640107851612). Arôme citron.

COMPOSITION : Acidifiant : acide citrique ; correcteur d'acidité : carbonate de sodium ; édulcorants : xylitol, sorbitol ; bêta-alanine ; carbonate de magnésium ; arôme citron ; agent de charge : polyéthylène glycol ; édulcorant : cyclamate de sodium ; extrait de racine de cimicifuga (Cimicifuga racemosa) ; édulcorant : saccharinate de sodium ; agent de charge : polyvinyl pyrrolidone ; colorant : riboflavine.
Sans sucre, avec édulcorants.

ALLÉGATIONS :
- Ménopause : le cimicifuga est une plante dont l'extrait de racine aide à maintenir une ménopause calme et confortable. Elle contribue à apaiser bouffées de chaleur, sudation, nervosité et irritabilité.
- Antifatigue : le magnésium contribue à un métabolisme énergétique normal et à réduire la fatigue.
- Équilibre physiologique : le magnésium contribue à la synthèse protéique et à une fonction musculaire normale. De plus, il contribue au maintien du système nerveux et à des fonctions psychologiques normales.

PROPRIÉTÉS : La prise régulière de Bétalane participe, en particulier chez la femme de 45 ans et plus, au maintien de son bien-être en atténuant les manifestations désagréables de la ménopause.

CONSEILS D'UTILISATION :
- La dose journalière conseillée est de 2 comprimés effervescents par jour (1 le matin ou à midi et 1 le soir), à dissoudre dans un verre d'eau, en cure de 2 à 3 mois.
- Éviter de prendre en même temps que de la taurine ou en combinaison avec des mélanges d'acides aminés susceptibles de contenir de la taurine.
- Un usage excessif peut entraîner des effets laxatifs.
- Un complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée ou à un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver les tubes à température ambiante (15 °C-25 °C) et à l'abri de l'humidité.

DIEPHARMEX SA
8, av de Rosemont. CH1208 Genève (Suisse)
Tél : 00 41 22 718 64 20

CE BGSTAR® bandelettes

PRÉSENTATION :
Bandelettes : Boîtes de 1 flacon de 50 (ACL 3401097592589) et de 2 flacons de 50 (ACL 3401097592640).

PROPRIÉTÉS :
- Les bandelettes BGStar permettent un dosage précis de la glycémie sur sang total, par électrochimie dynamique.
- Elles sont compatibles avec les lecteurs BGStar, iBGStar et ceux de la gamme MyStar.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
18,96 € TTC (boîte de 50 ; code LPPR 1136894).
37,92 € TTC (boîte de 100 ; code LPPR 1186722).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

CE BGSTAR® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
- Lecteur de glycémie BGStar seul, avec étui de transport compact (ACL 3401099210320).
- Kit complet BGStar contenant : 1 lecteur de glycémie BGStar, 1 stylo autopiqueur avec embout, 1 embout transparent pour les autres sites de test (paume de la main, avant-bras), 10 lancettes stériles, 1 flacon de 10 bandelettes, 1 étui de transport compact (ACL : 3401097593302).

PROPRIÉTÉS :
- Sans codage.
- Mesure de la glycémie par électrochimie dynamique.
- Prélèvement de sang total capillaire sur le bout d'un doigt, sur la paume de la main ou sur l'avant-bras.
- Petite goutte de sang de 0,5 µl.
- Résultat en 5 secondes en moyenne.
- Plage de résultats : 20 à 600 mg/dl.
- Grande capacité : 1865 résultats de glycémie en mémoire avec l'heure et la date.
- Moyennes avant et après le repas sur 14, 30 et 90 jours, et suivi de la variabilité glycémique.
- 7 alarmes programmables.
- Symbole souriant si le résultat correspond aux objectifs fixés avec le médecin.
- Confort d'utilisation : grand écran, chiffres faciles à lire, côtés caoutchoutés anti-glisse, rétroéclairage, format pratique.
- Alarmes sonores de risque d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.
- Indicateurs avant et après le repas pour voir comment varie la glycémie pendant la journée en fonction des prises alimentaires.
- Compatible avec les bandelettes BGStar.
- Compatible avec le logiciel de gestion de données du diabète MyStar Connect® (Desktop) dont l'utilisation est réservée aux professionnels de santé.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur de glycémie seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720).
Kit complet : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

BI-OSTÉO®
BI-OSTÉO® Densité
capital osseux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bi-Ostéo :
Capsule en gélatine d'origine marine : Boîte de 30 (ACL 3401245734830).
Bi-Ostéo Densité :
Solution hydroalcoolique SIPF® : Flacon de 200 ml (ACL 3401560034325).

COMPOSITION :
Bi-Ostéo :
Pour 1 capsule : Oméga 3 végétal (327 mg dont ALA 200 mg), oméga 3 marin (200 mg, dont EPA 12 mg, DHA 80 mg), vit. C (90 mg), vit. E naturelle (10 mg), zinc (10 mg), silice colloïdale (7,50 mg), bêta-carotène (4,8 mg), vit. B6 (2,6 mg), vit. K2 MénaQ7 (25 µg), sélénium (25 µg), vit. D3 (5 µg).
Bi-Ostéo Densité :
Pour 10 ml : SIPF Prêle "Bio" (10 ml), vit. K2 MénaQ7 (24 µg), vit. D3 (2 µg). Titre alcoolique : 30 %.

PROPRIÉTÉS :
Bi-Ostéo apporte les éléments nutritionnels les plus impliqués dans le métabolisme osseux (vitamine C, zinc, vitamines K2 et D3).
Bi-Ostéo Densité contient une solution brevetée de SIPF Prêle conservant la totalité des constituants de la plante fraîche. La prêle contient en particulier de la silice organique connue pour son activité reminéralisante. Bi-Ostéo Densité contient également des vitamines D3 et K2 qui contribuent à maintenir une ossature normale.

ALLÉGATIONS :
Adolescents en croissance, femmes en préménopause et ménopause. Aide à la consolidation des fractures.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bi-Ostéo :
1 capsule par jour. Peut être associé à Bi-Ostéo Densité.
Bi-Ostéo Densité :
Bien secouer le flacon afin d'homogénéiser la solution avant prélèvement.
1 bouchon doseur de 10 ml dans un peu d'eau, pendant 1 à 6 mois, puis 5 ml en entretien. Peut être associé à Bi-Ostéo.

Prix conseillé : 15,00 € (30 capsules) ; 20,00 € (200 ml).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

CE BIATAIN ®
Adhesive, Adhesive Sacrum, Adhesive Talon, Non-Adhesive, Soft-Hold
pansements hydrocellulaires

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements hydrocellulaires pour le traitement des plaies exsudatives.
Biatain Adhesive :

EAN	Réf	Bte (de)	Taille du pansement (cm)	Zone alvéolaire (cm)	Code LPPR	Tarif LPPR*
5708932655491	334201	10	12,5 x 12,5	8 x 8	1393616	37,34 €
5708932402712	334390	10	17,5 x 17,5	13 x 13	1359097	69,91 €
5708932400879	334261	10	18 x 28	10 x 20	1376990	106,74 €
Biatain Adhesive Sacrum :						
5708932649346	334850	5	23 x 23	13 x 13	1374470	71,91 €
Biatain Adhesive Talon :						
5708932649803	334871	5	23 x 23	16 x 14	1399955	83,08 €

Biatain Non-Adhesive :

EAN	Réf	Bte (de)	Taille du pansement (cm)	Code LPPR	Tarif LPPR*
5708932655842	334271	10	12,5 x 12,5	1372672	39,31 €
5708932655828	334111	10	10 x 20	1333198	50,14 €
5708932400473	334180	10	17,5 x 17,5	1364342	73,59 €
5708932411073	334280	10	21,5 x 21,5	1314829	112,36 €

Biatain Soft-Hold :

EAN	Réf	Bte (de)	Taille du pansement (cm)	Code LPPR	Tarif LPPR*
5708932655866	334291	10	12,5x12,5	1372672	39,31 €
5708932655903	334921	10	10x20	1333198	50,14 €
5708932400497	334190	10	17,5x17,5	1364342	73,59 €

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Les pansements hydrocellulaires Biatain sont composés d'une matrice alvéolaire en mousse de polyuréthane souple et hautement absorbante. Ils sont recouverts d'un film externe de polyuréthane.
Les pansements Biatain Adhesive, Biatain Sacrum et Biatain Talon ont des bords adhésifs à base de carboxyméthylcellulose sodique.
Biatain Soft-Hold est recouvert, sur sa surface interne, d'un maillage micro-adhérent, composé de copolymères couvrant moins de 50 % de la surface du pansement, permettant le maintien du pansement même en position déclive.

PROPRIÉTÉS :
Les pansements Biatain absorbent et retiennent les exsudats sans former de gel, évitant ainsi tout risque de macération.
Ils permettent le maintien d'un milieu humide favorable à la cicatrisation.
- Les pansements Biatain protègent les zones d'appui grâce à l'épaisseur de la mousse centrale (effet coussin).
- Les pansements Biatain Non-Adhesive sont particulièrement adaptés aux plaies avec une peau périlésionnelle fragilisée.
- Les pansements Biatain Soft-Hold, grâce à leur maillage micro-adhérent, adhèrent légèrement, en respectant la peau, de manière à se maintenir en place lors de la pose ou du retrait du pansement secondaire ou d'une bande de compression.

INDICATIONS :
- Nombreux types de plaies exsudatives, notamment ulcères de jambe et escarres.
- Brûlures du deuxième degré, plaies post-opératoires et dermabrasions.
- Plaies du pied diabétique non infectées.
- Les pansements Biatain Adhesive et Biatain Non-Adhesive peuvent être utilisés sur les sites donneurs de greffe.
- L'utilisation des pansements Biatain chez les patients traités pour une infection locale ou systémique est laissée à la libre appréciation des professionnels de santé.
- Les pansements Biatain peuvent être utilisés tout au long du processus de cicatrisation pour protéger les plaies indiquées ci-dessus.
- Les pansements Biatain peuvent être utilisés conjointement avec une bande de compression.
- Les pansements Biatain peuvent être laissés en place jusqu'à 7 jours selon la quantité d'exsudat, l'état du pansement et le type de plaie.

CONTRE-INDICATIONS :
Les pansements Biatain Soft-Hold ne doivent pas être utilisés sur les sites donneurs de greffe.
Lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Les plaies infectées, les plaies diabétiques et celles d'origine exclusivement ou principalement artérielle doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière, en accord avec les règles de bonnes pratiques locales.
- En cas de réaction de type allergique, contacter les Laboratoires Coloplast.
- Ne pas utiliser les pansements Biatain avec des solutions oxydantes telles que les solutions d'hypochlorite (type Dakin) ou l'eau oxygénée. Après utilisation de toute autre solution, s'assurer qu'elle est complètement évaporée et que la peau est sèche avant d'appliquer le pansement.
- Ce produit est à usage unique et doit être jeté après utilisation. La réutilisation de ce produit peut entraîner un risque potentiel pour l'utilisateur. Le recyclage, le nettoyage, la désinfection et la restérilisation peuvent compromettre les caractéristiques du produit et créer un risque supplémentaire de toxicité ou d'infection pour le patient.
- Si l'emballage est endommagé, ne pas utiliser.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver au sec et à l'abri de la lumière, à température ambiante, en position horizontale.

Tarif LPPR :
Biatain Adhesive, Biatain Non-Adhesive et Biatain Soft-Hold : Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies aiguës, sans distinction de phase, et les plaies chroniques en phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.
Dispositif médical de classe IIb, CE (0543).
Fabricant : Coloplast A/S.

Laboratoires Coloplast
Les Jardins du Golf. 6, rue de Rome
93561 Rosny-sous-Bois cdx
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07
Site web : pro.coloplast.fr

CE BIATAIN ® Alginate pansement et mèche

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements ou mèches à base d'alginate de calcium pour plaies exsudatives.

EAN	Réf	Bte (de)	Taille du pansement	Code LPPR	Tarif LPPR*
Biatain Alginate pansement					
5708932655521	037102	10	10 x 10 cm	1316633	25,13 €
5701780889162	037152	10	15 x 15 cm	1372420	54,61 €
Biatain Alginate mèche					
5701780957748	037432	10	44 x 3 cm	1310464	29,98 €

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Alginate de calcium, carboxyméthylcellulose sodique et agent de cohésion.

PROPRIÉTÉS :
Au contact des exsudats, Biatain Alginate se transforme en gel souple cohésif qui procure un environnement humide. Le gel permet de retirer le pansement sans traumatisme.

INDICATIONS :
Plaies modérément à fortement exsudatives.
Biatain Alginate peut être utilisé pour faciliter le contrôle des exsudats et l'hémostase locale au cours de la cicatrisation des plaies, comme pansement externe sur les escarres, les ulcères de jambe veineux, les ulcères artériels, les ulcères du pied diabétique, les sites donneurs ou les plaies traumatiques.
Biatain Alginate peut être utilisé sur les ulcères du pied diabétique sur avis d'un médecin.
Biatain Alginate peut être utilisé sur les plaies infectées après avis médical, parallèlement à un traitement approprié et des examens fréquents, en fonction de l'état clinique.
Biatain Alginate peut être utilisé pour le comblement des cavités.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
Ne pas restériliser.
Usage externe uniquement.
Biatain Alginate n'est pas destiné à contrôler les hémorragies importantes ou prolongées qui ne tarissent pas physiologiquement ou qui requièrent une intervention chirurgicale.
Biatain Alginate ne doit pas être utilisé sur les plaies sèches.
Lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver au sec et à l'abri de la lumière, à température ambiante, en position horizontale.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies chroniques en phase de détersion et les plaies très exsudatives en traitement séquentiel.
Dispositif médical de classe IIb, marquage CE 0543.
Fabricant : Coloplast A/S.

Laboratoires Coloplast
Les Jardins du Golf. 6, rue de Rome
93561 Rosny-sous-Bois cdx
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07
Site web : pro.coloplast.fr

CE BIATAIN ® SILICONE
Sacrum, Talon et Multisite
et BIATAIN ® SILICONE LITE
pansements hydrocellulaires avec adhésif siliconé

FORMES/PRÉSENTATIONS : Pansements hydrocellulaires pour le traitement des plaies exsudatives.

EAN	Réf	Bte (de)	Taille du pansement (cm)	Zone alvéolaire centrale (cm)	Code LPPR	Tarif LPPR*
Biatain Silicone						
5708932530828	334343	10	7,5x7,5	4,5x4,5	1308898	12,75 €
5708932653992	334003	10	10x20	5,5x15,5	1320913	47,63 €
5708932648165	334011	10	10x30	5,5x25,5	1359097	69,91 €
5708932655149	334363	10	12,5x12,5	8,5x8,5	1393616	37,34 €
5708932530309	334384	10	17,5x17,5	13x13	1359097	69,91 €
Biatain Silicone Sacrum :						
5708932649636	334040	5	15x19	10,9x14	1324093	41,90 €
5708932649650	334050	5	25x25	17,2x17,2	1324667	86,62 €
Biatain Silicone Talon :						
5708932649681	334060	5	18x18	14x13,5	1306787	53,43 €
Biatain Silicone Multisite :						
5708932649704	334080	5	14x19,5	7,5x12,1	1397809	39,38 €
Biatain Silicone Lite						
5708932636285	334520	5	5x5	2,2x2,2	1306497	4,53 €
5708932631518	334531	10	5x12,5	2,2x9,7	1318030	12,11 €
5708932530859	334443	10	7,5x7,5	4,5x4,5	1318030	12,11 €
5708932655170	334463	10	12,5x12,5	8,5x8,5	1338942	35,47 €

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Le pansement Biatain Silicone est constitué de :
- un film extérieur perméable à l'air et imperméable à l'eau et aux bactéries ;
- une couche de rétention en fibre de cellulose et particules super-absorbantes (PSA) ;
- une couche absorbante en mousse de polyuréthane ;
- une couche adhésive siliconée souple directement en contact avec la plaie.

Le pansement Biatain Silicone Lite est flexible et moins épais que Biatain Silicone. Il est constitué de :
- un film extérieur perméable à l'air et imperméable à l'eau et aux bactéries ;
- une couche absorbante en mousse de polyuréthane ;
- une couche adhésive siliconée souple directement en contact avec la plaie.

Pansements stériles, à usage unique.

PROPRIÉTÉS :
Les pansements Biatain Silicone absorbent et retiennent les exsudats. Ils maintiennent un milieu humide favorable à la cicatrisation et permettent la gestion des exsudats.
L'adhésif siliconé assure un retrait moins traumatique du pansement.
Les pansements Biatain Silicone Multisite peuvent s'adapter à la forme du talon, du coude ou du genou.

INDICATIONS :
- Large type de plaies exsudatives dont les ulcères de jambe, les escarres, les ulcères du pied diabétique non infectés et les sites donneurs de greffes ;
- plaies post-opératoires et dermabrasions ;
- Biatain Silicone peut être utilisé pour prévenir l'apparition de phlyctènes post-opératoires ;
- peut être utilisé chez les patients traités pour une infection locale ou systémique, à l'appréciation d'un professionnel de santé ;
- convient à un usage en association avec une compression ;
- peut être utilisé avec le gel Purilon pour une détersion autolytique des tissus nécrotiques ;

- ils peuvent rester en place jusqu'à 7 jours en fonction de la quantité d'exsudat, de l'état du pansement et du type de plaie et peuvent être utilisés tout au long du processus de cicatrisation pour assurer la protection des plaies indiquées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les plaies infectées, les plaies diabétiques et celles d'origine exclusivement ou principalement artérielle doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière, en accord avec les directives de bonnes pratiques locales.
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
Ne pas utiliser le produit avec des solutions oxydantes comme les solutions d'hypochlorite (type Dakin) ou l'eau oxygénée. Après utilisation de toute autre solution, s'assurer qu'elle est complètement évaporée et que la peau est sèche avant d'appliquer le pansement.
Si le produit est coupé ou endommagé, il ne doit pas être utilisé.
La réutilisation de ce produit peut entraîner un risque pour l'utilisateur. Le recyclage, le nettoyage, la désinfection et/ou la restérilisation peuvent compromettre ses caractéristiques et créer un risque supplémentaire de dommage corporel ou d'infection pour le patient.
Lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies aiguës, sans distinction de phase, et les plaies chroniques en phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.
Dispositif médical de classe IIb.
Marquage CE 0543.
Fabricant : Coloplast A/S.

Laboratoires Coloplast
Les Jardins du Golf. 6, rue de Rome
93561 Rosny-sous-Bois cdx
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07
Site web : pro.coloplast.fr

BIFIBABY®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gouttes : Flacon de 8 ml pour nourrissons, avec pipette en verre (ACL 3401560314922).

COMPOSITION :
Huile végétale. Micro-organismes encapsulés : *Bifidobacterium breve* BR03, *Bifidobacterium breve* B632. Agent de charge : maltodextrine.
Ne contient pas d'allergène (selon la réglementation en vigueur UE 1169/2011).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Bifibaby est un complément alimentaire destiné au nourrisson dès la naissance contenant les souches *Bifidobacterium breve* BR03 et *Bifidobacterium breve* B632.
Une dose de Bifibaby (soit 5 gouttes) apporte 200 millions de bactéries.

CONSEILS D'UTILISATION :
Nourrisson : 5 gouttes par jour en une seule prise.
Agiter le flacon avant utilisation pour optimiser la mise en suspension des souches. La présence de particules en suspension après agitation est tout à fait normale.
Ne pas insérer la pipette en verre directement dans la bouche de l'enfant.
Prendre Bifibaby chaque matin pendant au moins 30 jours, à l'aide de la pipette, d'une cuillère adaptée à l'âge de l'enfant ou en le mélangeant à son alimentation froide ou tiède.
Dans tous les cas, ne pas mélanger à un aliment trop chaud.
L'action des 2 souches bactériennes de Bifibaby disparaît lorsqu'on arrête la prise du produit, c'est pourquoi il est important de continuer à le prendre quotidiennement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Bifibaby est un complément alimentaire qui ne doit pas se substituer à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres compléments alimentaires ou médicaments. Toutefois, Bifibaby est composé de bactéries qui peuvent être inactivées par un traitement antibiotique.
En cas de maladie grave ou chronique, si se pose la question de savoir si Bifibaby est bien recommandé pour son enfant, ou la moindre question sur l'utilisation de Bifibaby avec d'autres traitements médicamenteux, demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien avant d'utiliser Bifibaby.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Consommer de préférence dans les 30 jours suivant la première utilisation.
Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.symbiosys.com

CE BIFLEX®+ PRATIC

bandes élastiques étalonnées

PRÉSENTATION :
- Bandes élastiques de compression bisens, étalonnées avec étrier version « Pratic ».
- Légères, fortes : tissées, élastiques en longueur, extensibles en largeur, à pose facilitée.
- L'étalonnage permet d'assurer une compression contrôlée, constante, reproductible.
- Dimensions courantes :
  Largeur : 8 cm ; 10 cm.
  Longueur : 3 m ; 4 m.
- Étalonnées avec étrier : Biflex 16+ Pratic (force 1 et 2) ; Biflex 17+ Pratic (force 3 et 4).

Tarif LPPR : 12,90 € à 22,60 €.
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE BIFLEX® U

bande élastique de compression à allongement long

PRÉSENTATION :
- Bande à allongement long, bisens.
- Assure la compression médicale requise pour le traitement de l'ulcère veineux et de l'œdème (40 mmHg).
- Mise en place en monocouche, en spires, compression contrôlée, constante, reproductible.
- 3 tailles définies par le tour de cheville.

INDICATIONS : Ulcères veineux, œdèmes.

CONTRE-INDICATIONS : Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, plaies dermatologiques, pontage extra-anatomique, insuffisance cardiaque non équilibrée.

Tarif LPPR : T1 : 18,90 €. T2 : 21,60 €. T3 : 27,00 €.
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

BIODERMA cosmétologie médicale

Programme Secure :
- Secure Atoderm P-DI.
- Secure Cicabio K.
- Secure Atoderm D-COR.
- Secure Photoderm AB.
- Secure Atoderm CHT.
- Secure Nodé CHT.
- Secure Sébium ISO.

Programme Capillaire :
- Nodé fluide shampooing.
- Nodé DS+ shampooing crème.
- Nodé K concentré.
- Nodé K shampooing.
- Nodé A shampooing, masque.
- Nodé P shampooing.

Programme Peaux grasses :
- Sébium Global.
- Sébium Global Cover.
- Sébium AKN.
- Sébium Sérum.
- Sébium Hydra.
- Sébium Pore Refiner.
- Sébium Mat Control.
- Sébium H_2O Solution micellaire.
- Sébium Gel moussant.

Programme Peaux sèches :
- Atoderm Huile de douche.
- Atoderm Intensive Gel Moussant.
- Atoderm Préventive.
- Atoderm Intensive baume.

Programme Peaux sensibles :
- Créaline AR.
- Créaline AR BB Cream.
- Créaline H_2O et TS H_2O solution micellaire.
- Créaline H_2O AR solution micellaire.
- Créaline Fort crème.
- Créaline DS+ crème.
- Créaline DS+ gel nettoyant.
- Créaline Légère et Riche crèmes.
- Créaline Tolérance+.

Programme Peaux lésées :
- Cicabio Lotion.
- Cicabio Crème.
- Cicabio Pommade.
- Cicabio Arnica+.
- Cicabio SPF 50+.
- Cicabio SPF 50+ Stick.

Programme Régénération :
- Matricium.

Programme Pédiatrie :
- ABCDerm H_2O Solution micellaire.
- ABCDerm Moussant.
- ABCDerm Babysquam.
- ABCDerm Péri-oral crème.
- ABCDerm Cold Cream.
- ABCDerm Change intensif.
- ABCDerm Solaire.

Programme Solaire :
- Photoderm Max SPF 50+ : crème (UVA 42) et crème teintée (UVA 38), aquafluide incolore (UVA 40) et aquafluides teintés (UVA 31), brume solaire (UVA 29), aquafluide pocket (UVA 24), lait (UVA 42), spray (UVA 35).
- Photoderm SPF 30 spray (UVA 16).
- Photoderm AR crème teintée SPF 50+/UVA 33.
- Photoderm Mineral spray SPF 50+/UVA 26.
- Photoderm Sensitive lait SPF 50+/UVA 44.
- Photoderm Laser crème SPF 50+/UVA 38.
- Photoderm AKN Mat fluide, spray SPF 30/UVA 13.
- Photerpès stick labial SPF 50+/UVA 24.
- Photoderm LEB spray SPF 30/UVA 30.
- Photoderm SKI crème, stick SPF 50+/UVA 42, 24.
- Photoderm KID lait, spray, mousse SPF 50+/UVA 39, sans octocrylène.
- Photoderm BRONZ spray, huile sèche SPF 50+/UVA 35, 27.
- Photoderm BRONZ huile sèche SPF 30+/UVA 16, 13.
- Photoderm BRONZ Oral capsule.
- Photoderm M SPF 50+/UVA 38.

PROGRAMME SECURE

Secure est une gamme de soins dermo-cosmétiques qui préserve et rétablit l'équilibre naturel du tissu cutané parfois altéré par les effets induits de certains traitements médicamenteux ou de certaines maladies.

SECURE ATODERM P-DI

PRÉSENTATION : Tube de 125 g, pour 100 applications (ACL 213 759.4).

COMPOSITION : D-panthénol, zinc, huile de jojoba. Technologie Secure.

PROPRIÉTÉS :
Crème dermo-nourrissante.
Conseillée pour les sécheresses cutanées du pied, convient au pied du diabétique. Diminue la sécheresse cutanée, source de fragilisation et d'inconfort.
La technologie Secure contribue à restaurer l'équilibre physiologique des peaux fragilisées.
Secure Atoderm P-DI permet également d'effectuer un massage quotidien du pied, qui favorise la détection précoce des zones cutanées fragilisées.

UTILISATION : Conseillée pour les sécheresses cutanées du pied, convient au pied du diabétique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour en massage sur l'ensemble du pied, y compris sur la plante du pied.

SECURE CICABIO K

PRÉSENTATION : Tube de 15 g, pour 75 applications (ACL 422 127.0).

COMPOSITION : Antalgicine™, arnica, apigénine, zinc, glycérine. Technologie Secure.

PROPRIÉTÉS : Crème dermo-apaisante.

UTILISATION : Conseillée pour les peaux présentant une fragilité cutanée parfois induite par certains traitements AVK.

MODE D'EMPLOI : Appliquer dès que possible par légers massages sur la zone fragilisée. Renouveler l'application 1 à 2 fois par jour. Ne pas appliquer chez les sujets sensibles à l'arnica, près des yeux, ni sur les muqueuses.

SECURE ATODERM D-COR

PRÉSENTATION : Tube de 45 g, pour 60 applications (ACL 213 762.5).

COMPOSITION : Gluconate de zinc, β-sistostérol. Technologie Secure. Galénique haute tolérance extrêmement émolliente et hydratante.

PROPRIÉTÉS :
Crème dermo-hydratante apaisante.
Conseillée pour les inconforts cutanés, notamment en accompagnement de certains traitements corticoïdes topiques.
Apaise les zones sensibles très sèches et irritées.
Ses actifs dermatologiques calment rapidement les irritations, diminuent l'incitation au grattage (picotements, tiraillements) et réduisent les rougeurs.
La technologie Secure contribue à restaurer l'équilibre physiologique des peaux fragilisées.
Secure Atoderm D-COR procure un confort immédiat.

UTILISATION : Conseillée pour les inconforts cutanés, notamment en accompagnement de certains traitements corticoïdes topiques.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée et séchée.

SECURE PHOTODERM AB

PRÉSENTATION : Tube de 29 g, pour 30 applications (ACL 421 838.0).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire, Tinosorb® S, Tinosorb® M, octocrylène, butyl-méthoxy-dibenzoylméthane. Technologie Secure.

PROPRIÉTÉS :
Fluide très haute protection solaire.
Conseillé pour protéger des risques de photosensibilité parfois induits par certains traitements antibiotiques.
Offre une protection contre les méfaits des UV (coups de soleil, intolérances solaires, etc.) ainsi qu'une protection biologique interne grâce au brevet Bioprotection cellulaire qui contribue à activer les défenses naturelles de la peau et à protéger les cellules.
La technologie Secure contribue à restaurer l'équilibre physiologique des peaux fragilisées.
Secure Photoderm AB offre une protection optimale contre les rayons UV.

UTILISATION : Conseillé pour protéger des risques de photosensibilité parfois induits par certains traitements antibiotiques.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les zones découvertes pendant toute la durée du traitement mais également dans les jours qui suivent son arrêt. Réappliquer si nécessaire lors des sorties à l'extérieur. Ne pas appliquer en cas de photosensibilisation déjà existante avant le début du traitement.

SECURE ATODERM CHT

PRÉSENTATION : Tube de 200 g, pour 110 applications (ACL 213 764.8).

COMPOSITION :
Vitamine PP, zanthoxylum, vaseline/glycérine, mannitol, xylitol, rhamnose, extrait de *Peumus boldus*. Technologie Secure.
Sans parfum. Sans paraben. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
Baume dermo-émollient intense.
Conseillé pour les sécheresses cutanées parfois induites par certains traitements de chimiothérapie.
Contribue à prévenir les sécheresses cutanées sévères et récidivantes se manifestant par une peau rugueuse et des tiraillements. La vitamine PP et les actifs nourrissants aident à la réparation et renforcent biologiquement la barrière cutanée altérée en apportant les lipides essentiels et en stimulant leur synthèse.
La technologie Secure contribue à restaurer l'équilibre physiologique des peaux fragilisées.
Secure Atoderm CHT calme durablement l'inconfort cutané.

UTILISATION : Conseillé pour les sécheresses cutanées parfois induites par certains traitements de chimiothérapie.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène quotidienne.

SECURE NODÉ CHT

PRÉSENTATION : Tube de 150 g, pour 15 shampooings (ACL 213 757.1).

COMPOSITION : Base lavante non détergente, D-panthénol. Technologie Secure.

PROPRIÉTÉS :
Shampooing dermo-normalisant apaisant.
Conseillé en cas d'irritations du cuir chevelu notamment lors de certains traitements de chimiothérapie.
Sa base non détergente nettoie tout en préservant la protection naturelle du cheveu et le film hydrolipidique du cuir chevelu. Le D-panthénol, actif dermatologique reconnu pour ses propriétés apaisantes, calme les démangeaisons et les irritations du cuir chevelu.
La technologie Secure contribue à restaurer l'équilibre physiologique des peaux fragilisées.
Secure Nodé CHT apaise et respecte l'équilibre du cuir chevelu.

UTILISATION : Conseillé en cas d'irritations du cuir chevelu, notamment lors de certains traitements de chimiothérapie.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le cuir chevelu mouillé, masser et laisser poser au minimum 1 minute avant de rincer abondamment. Usage fréquent. Ne pas appliquer sur cuir chevelu lésé.

SECURE SÉBIUM ISO

PRÉSENTATION : Tube de 29 g, pour 40 applications (ACL 421 052.7).

COMPOSITION : Céramides, xylitol, glycérine, vaseline, énoxolone, allantoïne. Technologie Secure.

PROPRIÉTÉS :
Crème dermo-hydratante visage.
Conseillée pour les cas d'assèchement et/ou d'irritation cutanée parfois induits par certains traitements de l'acné.
Apaise les peaux fragilisées, desséchées et/ou irritées. Les actifs hydratants et relipidants atténuent la sécheresse cutanée et les sensations de tiraillements.
La technologie Secure contribue à restaurer l'équilibre physiologique des peaux fragilisées.
Secure Sébium ISO compense les déséquilibres cutanés temporaires.

UTILISATION : Conseillée pour les cas d'assèchement et/ou d'irritation cutanée parfois induits par certains traitements de l'acné.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée et séchée.

PROGRAMME CAPILLAIRE

NODÉ fluide

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 450 601.5) et de 400 ml (ACL 736 971.9).

COMPOSITION : Base lavante non détergente, sans cocamidopropylbétaïne ni laurethsulfate de sodium.

PROPRIÉTÉS : 1er shampooing non détergent qui préserve le film hydrolipidique des cheveux.

UTILISATION : En relais ou en accompagnement des traitements. Post-chirurgie. Cuirs chevelus fragiles.

MODE D'EMPLOI :
A utiliser au quotidien. Faire mousser en massant délicatement le cuir chevelu.
Rincer abondamment et renouveler l'opération si nécessaire.

NODÉ DS+ shampooing crème

PRÉSENTATION : Tube de 125 ml (ACL 449 572.5).

COMPOSITION : Piroctone olamine, pyrithione zinc, undécyl alcool, zinc, vitamine B_6, acide salicylique, ichtyol, hydrolat de cade, zanthalène, laminaria.

PROPRIÉTÉS : 1er shampooing anti-récidive, Nodé DS+ détache les squames, les élimine, lutte contre la récidive et les démangeaisons.

UTILISATION : États squameux sévères et récidivants, démangeaisons du cuir chevelu, rougeurs.

MODE D'EMPLOI :
- Période d'attaque (3 semaines) : 3 shampooings par semaine.
- Entretien : 1 à 2 shampooings par semaine.

Temps de pose : 5 minutes. Rincer abondamment.

NODÉ K concentré

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 100 ml (ACL 779 400.3).

COMPOSITION : Acide salicylique, acide glycolique, karité, vaseline, zanthalène.

PROPRIÉTÉS : Active l'élimination des plaques adhérentes et évite leur réapparition, contribue à diminuer l'aspect sec et à rétablir le confort cutané, action apaisante.

UTILISATION : Soin dans le cadre du psoriasis du cuir chevelu et du corps, des états squameux en plaque chroniques et sévères, zones sèches et épaissies en plaque. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de trois ans (présence d'acide salicylique).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur le cuir chevelu ou le corps sec et non lavé, au niveau des zones concernées.
Temps de pose : 15 minutes. Rincer puis utiliser directement Nodé K shampooing.
- Période d'attaque (3 semaines) : 2 fois par semaine.
- Entretien : 2 fois par mois.

NODÉ K shampooing

PRÉSENTATION : Tube de 150 ml (ACL 779 399.5).

COMPOSITION : Acide salicylique 3 %, hydrolat de cade, zanthalène, *Coleus barbatus*, agents démêlants et coiffants nouvelle génération. Sans parfum, sans cocamidopropylbétaïne. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Nodé K, kératoréducteur intense, détache les squames adhérentes au cuir chevelu et prévient leur réapparition. Nodé K limite l'incitation au grattage, apaise et apporte brillance et volume aux cheveux.

UTILISATION : États squameux sévères en plaques, cuir chevelu sec et épaissi. Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 3 ans (présence d'acide salicylique).

MODE D'EMPLOI :
A utiliser au quotidien. Faire mousser en massant délicatement le cuir chevelu.
- Période d'attaque (3 semaines) : 3 shampooings par semaine en association avec d'autres traitements.
- Entretien : 1 à 2 shampooings par semaine.

Temps de pose : 5 minutes. Rincer abondamment.

NODÉ A

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacons de 200 ml (ACL 965 450.7) et de 400 ml (ACL 965 451.3).
Masque : Tube de 200 ml (ACL 965 449.9).

COMPOSITION :
Shampooing : Base lavante non détergente. D-panthénol.
Masque : D-panthénol, bétaïne.

PROPRIÉTÉS : Apaise immédiatement et durablement les démangeaisons et irritations.

UTILISATION : Tous cuirs chevelus sensibles et irrités, en relais ou en accompagnement des traitements.

NODÉ P shampooing

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacons de 400 ml.
Normalisant : ACL 407 102.0 ; Apaisant : ACL 407 100.8 ; Purifiant : ACL 407 104.3 ; Restructurant : ACL 407 107.2 ; Volumateur : ACL 407 110.3.

COMPOSITION :
Noyau d'actifs antipelliculaire commun : piroctone olamine, climbazole, acide salicylique.
Cuirs chevelus irrités/Apaisant : D-panthénol ; Cheveux gras/Purifiant : gluconate de zinc ; Cheveux secs/Restructurant : huile d'amande douce ; Cheveux fins/Volumateur : conditionneurs.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur, élimine biologiquement les pellicules et évite leur réapparition. Apaise les démangeaisons, assainit le cuir chevelu et apporte brillance et souplesse aux cheveux.

UTILISATION : Pellicules modérées récidivantes ou occasionnelles.

MODE D'EMPLOI :
Temps de pose : 1 minute. Rincer abondamment.
- Période d'attaque (3 semaines) : 3 shampooings par semaine.
- Entretien : 1 à 2 shampooings par semaine.

PROGRAMME PEAUX GRASSES

SÉBIUM GLOBAL

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 520 187.8).

COMPOSITION : Technologie SeboRestore (Brevet Fluidactiv® - Bakuchiol), gluconate de zinc, esters d'AHA, acide citrique, acide salicylique, énoxolone.

PROPRIÉTÉS : Soin intense purifiant. Élimine boutons et points noirs. Contribue à recréer biologiquement un sébum proche de celui de la peau saine. Limite les marques cicatricielles et restaure la netteté de la peau.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : Matin et/ou soir sur une peau préalablement nettoyée.

SÉBIUM GLOBAL COVER

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml + compact de 2 g (ACL 3401360145207).

COMPOSITION : Technologie SeboRestore (Brevet Fluidactiv® - Bakuchiol), gluconate de zinc, esters d'AHA, acide salicylique, énoxolone, glycérine.

PROPRIÉTÉS : Soin purifiant haute couvrance. Tenue et matité 12h. Unifie sans démarcation, élimine boutons et points noirs, régule les brillances, limite les marques.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer d'abord sur les boutons une touche de correcteur vert situé dans le bouchon. Puis dévisser le capot et étaler le fluide teinté sur l'ensemble du visage.

SÉBIUM AKN

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 511 043.7).

COMPOSITION : Brevet Fluidactiv®, acide citrique, esters d'AHA, acide salicylique, gluconate de zinc, *Ginkgo biloba*, énoxolone.

PROPRIÉTÉS : Soin kératorégulateur purifiant. Rétablit la qualité du sébum grâce au complexe breveté sébocorrecteur Fluidactiv et limite ainsi le développement des imperfections légères. Affine le grain de peau et aide à restaurer son éclat.

UTILISATION : Peaux à imperfections légères/acné débutante.

MODE D'EMPLOI : Matin et/ou soir sur une peau préalablement nettoyée.

SÉBIUM Sérum

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 966 056.0).

COMPOSITION : Brevet Fluidactiv®, acide glycolique 15 %, D-panthénol.

PROPRIÉTÉS : Concentré rénovateur purifiant, lisse et résorbe les imperfections persistantes, rénove la surface cutanée par un effet peeling doux. Uniformise les reliefs irréguliers et recrée l'éclat naturel de la peau.

UTILISATION : Imperfections persistantes (notamment chez l'adulte).

MODE D'EMPLOI : Le soir, en cure sur une peau nettoyée.

SÉBIUM Hydra

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 488 404.2).

COMPOSITION : Brevet Fluidactiv®, céramides, xylitol, glycérine, vaseline, énoxolone, allantoïne.

PROPRIÉTÉS : Soin ultra-hydratant compensateur. Nourrit et répare. Compense les effets secondaires des traitements dermatologiques. Répare durablement la peau pour faciliter le suivi des traitements.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique ultra-desséchées par des traitements.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par jour sur une peau nettoyée.

SÉBIUM Pore Refiner

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 613 536.2).

COMPOSITION : Brevet Fluidactiv®, *Fomes officinalis*, acide salicylique, *Ginkgo biloba*, mannitol, poudres matifiantes.

PROPRIÉTÉS : Soin correcteur des pores dilatés. Resserre les pores, matifie, régule la séborrhée et affine le grain de peau.

UTILISATION : Peaux à imperfections/pores dilatés.

MODE D'EMPLOI : Le matin et/ou le soir sur une peau nettoyée.

SÉBIUM Mat Control

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 816 823.6).

COMPOSITION : Brevet Fluidactiv®, zinc, vitamine B_6, *Fomes officinalis*, acide salicylique, poudres matifiantes et perfectrices, glycérine.

PROPRIÉTÉS :
Soin hydratant anti-brillance. Technologie « Mat & Lisse » 8 heures.
- Efficacité instantanée et pendant 8 heures : hydrate, matifie et lisse les irrégularités.
- Efficacité en continu : régule la séborrhée, affine le grain de peau et resserre les pores. Limite les imperfections.

UTILISATION : Peaux sensibles mixtes à grasses.

MODE D'EMPLOI : Le matin et/ou le soir sur une peau nettoyée.

SÉBIUM H_2O Solution micellaire

PRÉSENTATION : Flacons de 100 ml (ACL 953 769.3), de 250 ml (ACL 722 882.9) et de 500 ml (ACL 756 458.5).

COMPOSITION : Micelles d'esters d'acides gras, sulfate de cuivre, gluconate de zinc.

PROPRIÉTÉS : Solution micellaire nettoyante purifiante. Nettoie et démaquille sans dessécher. Respecte le pH cutané. Limite la sécrétion de sébum et assainit l'épiderme. Sans rinçage.

UTILISATION : Peaux mixtes ou grasses.

SÉBIUM Gel moussant

PRÉSENTATION : Flacons-pompe de 200 ml (ACL 786 537.0) et de 500 ml (ACL 992 770.9).

COMPOSITION : Sulfate de cuivre, sulfate de zinc, base lavante non détergente.

PROPRIÉTÉS : Gel moussant nettoyant purifiant à rincer. Assainit l'épiderme et limite la sécrétion de sébum. Évite l'obstruction des pores.

UTILISATION : Peaux mixtes ou grasses. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur une peau mouillée, faire mousser puis rincer abondamment.

PROGRAMME PEAUX SENSIBLES TRÈS SÈCHES ET IRRITÉES

ATODERM huile de douche

PRÉSENTATION : Flacons-pompe de 200 ml (ACL 285 198.9) et de 1 l (ACL 285 208.4).

COMPOSITION : Base lavante douce relipidante, niacinamide, glycérine, glycéride d'acides gras, Skin Barrier Therapy®. Sans savon. Sans conservateur. Sans colorant.

PROPRIÉTÉS :
Nettoie en douceur, calme les sensations de tiraillement et protège des agressions extérieures les peaux sensibles sèches, très sèches à irritées. Ultra-nourrissante et anti-irritations.
Son brevet Skin Barrier Therapy limite l'adhésion et la prolifération du staphylocoque doré ainsi que la pénétration d'allergènes.
Excellente tolérance cutanée et oculaire. Ne pique pas les yeux.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pour la douche ou le bain, appliquer sur une peau mouillée puis rincer. Adultes, enfants, nourrissons. Visage et corps.

ATODERM Intensive Gel moussant

PRÉSENTATION : Flacon de 500 ml (ACL 609 697.5).

COMPOSITION : Sulfate de cuivre, sulfate de zinc, base lavante douce relipidante. Sans savon. Sans cocamidopropylbétaïne. Sans parfum. pH physiologique. Sans conservateur.

UTILISATION :
Hygiène quotidienne non détergente et purifiante spécifique des peaux sèches constitutionnelles et atopiques, visage et corps. Adultes, enfants, nourrissons.

ATODERM Préventive

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème nourrissante dermo-consolidante : Tube de 200 ml (ACL 401 069.1).

COMPOSITION : Brevet Skin Barrier Therapy®, glycérine, sucrose stéarate, huile de tournesol, huile de canola, céramide 1, céramide 3, phytosphingosine, cholestérol, céramide 6. Sans paraben. Parfum hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
Vise à freiner les sécheresses cutanées dès la naissance*. Son complexe exclusif Lipigénium® recrée un film protecteur naturel dès l'application et reconstruit la barrière cutanée. Son brevet Skin Barrier Therapy permet de limiter l'aggravation de la sécheresse due aux allergènes et au staphylocoque doré. La peau est corrigée, fortifiée et protégée.
Excellente tolérance. Texture ultra-confort pour un habillage rapide. Parfum léger.
* Convient dès la naissance, hors nourrissons prématurés. En cas de persistance des sécheresses, consulter un médecin.

UTILISATION : Sécheresse potentiellement atopique. Visage et corps. Nourrissons, bébés, enfants.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée avec un produit d'hygiène Atoderm.

ATODERM Intensive Baume

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin anti-démangeaisons et dermo-consolidant :
Tube de 75 ml (ACL 814 632.9).
Flacon-pompe de 500 ml (ACL 653 592.0).

COMPOSITION : Brevet Skin Barrier Therapy®, glycérine, vitamine PP, sucrose stéarate, huile de tournesol, huile de canola, bêta-sitostérol, gluconate de zinc, palmitoyléthanolamide, céramide 1, céramide 3, phytosphingosine, cholestérol, céramide 6. Sans paraben. Sans parfum. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
Stoppe rapidement les démangeaisons et diminue l'incitation au grattage. Son complexe exclusif Lipigénium® recrée un film protecteur naturel dès l'application et reconstruit biologiquement et durablement une barrière cutanée saine. Son brevet Skin Barrier Therapy permet de limiter d'une part l'adhésion et la prolifération du staphylocoque doré et d'autre part la pénétration d'allergènes, responsables de l'aggravation de la sécheresse.
La peau est assainie, apaisée et réparée. Excellente tolérance. Non comédogène.

UTILISATION : Peaux sensibles très sèches, irritées à atopiques. Visage et corps. Nourrissons, bébés, enfants.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur la zone préalablement nettoyée avec Atoderm Intensive Gel moussant ou Atoderm Huile de douche. En association et en relais des dermo-corticoïdes.

PROGRAMME PEAUX SENSIBLES

CRÉALINE AR

PRÉSENTATION : Tubes de 40 ml sans parfum (ACL 432 623.0), teintée (ACL 459 356.3).

COMPOSITION : Brevet Rosactiv®, glycérine, énoxolone, allantoïne, canola.

PROPRIÉTÉS : Soin quotidien anti-rougeurs. Diminue l'intensité des rougeurs et vise à prévenir leur apparition. Apaise rapidement. Hydrate et protège.

UTILISATION : Flush, rougeurs permanentes, couperoses.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 fois par jour sur une peau nettoyée.

CRÉALINE AR BB Cream

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 512 779.7).

COMPOSITION : Brevet Rosactiv®, dioxyde de titane, *Laminaria ochroleuca*, énoxolone, allantoïne, glycérine, canola, octocrylène, poudres « soft focus ».

PROPRIÉTÉS :
Soin quotidien multi-action couvrant teinté.
Diminue l'intensité des rougeurs et vise à prévenir leur apparition. Masque les rougeurs. Apaise et hydrate. Protège des UVB et UVA (SPF 30/UVA 17). Unifie et révèle l'éclat du teint.
Excellente tolérance. Parfum sans allergène.

UTILISATION : Flushs, rougeurs permanentes, couperoses.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur une peau nettoyée.

CRÉALINE H_2O et TS H_2O solution micellaire

PRÉSENTATION :
Créaline H_2O : Flacons de 100 ml (ACL 953 768.7), de 250 ml (ACL 722 881.2) et de 500 ml (ACL 756 457.9).
Créaline TS H_2O : Flacons de 250 ml (ACL 747 671.1) et de 500 ml (ACL 736 700.5).

COMPOSITION :
Créaline H_2O : Micelles d'esters d'acides gras, extrait de *Cucumis sativus*. Sans parfum.
Créaline TS H_2O : Micelles d'esters d'acides gras, lactate d'ammonium, glycérine, extrait de plantain. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Créaline H_2O : Eau nettoyante démaquillante. Microémulsionne les salissures, tout en favorisant la reconstitution du film hydrolipidique de surface. Apaise et décongestionne. Sans rinçage.
Créaline TS H_2O : Cf Créaline H_2O. Formule enrichie pour optimiser le taux d'hydratation de la couche cornée.

UTILISATION :
Créaline H_2O : Peaux sensibles à intolérantes. Visage et yeux.
Créaline TS H_2O : Version de Créaline H_2O pour peaux sèches à très sèches.

CRÉALINE H_2O AR solution micellaire

PRÉSENTATION : Flacon de 250 ml (ACL 537 384.6).

COMPOSITION : Micelles d'esters d'acides gras, brevet Rosactiv®, extrait de *Cucumis sativus, Aloe vera*. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Eau nettoyante démaquillante anti-rougeurs. Diminue l'intensité des rougeurs et vise à prévenir leur apparition. Micro-émulsionne les salissures, tout en favorisant la reconstitution du film hydrolipidique de surface. Apaise et décongestionne. Sans rinçage.

UTILISATION : Flush, rougeurs permanentes, couperoses.

CRÉALINE Fort

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 794 621.7).

COMPOSITION : Énoxolone, vaseline, cire d'abeille, rhamnose, sodium PCA, allantoïne, vitamine E. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Crème apaisante d'action rapide. Soulage rapidement, apaise et hydrate intensément. Restaure durablement le confort de la peau.

UTILISATION :
Peaux intolérantes, rougies, échauffées :
- Agressions d'origine mécanique ou chimique : laser, peeling, épilation, frottements, feu du rasoir...
- Peaux sensibles prédisposées, présentant des manifestations réactives intenses.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir, voire 3 fois par jour en cas de rougeurs et/ou d'échauffements intenses. Espacer dès amélioration.

CRÉALINE DS+ crème

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 972 402.4).

COMPOSITION : Énoxolone, piroctone olamine, climbazole, glycéryl undécylénate, *Laminaria ochroleuca*. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Soin apaisant assainissant. Limite la prolifération du malassezia, calme l'épiderme irrité, réduit la formation des squames.

UTILISATION : Peaux irritées associant rougeurs et squames chez l'adulte : zones grasses (ailes du nez, sourcils...).

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par jour, sur peau nettoyée.

CRÉALINE DS+ gel nettoyant

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 972 403.0).

COMPOSITION : Zinc, vitamine B_6, acide azélaïque, undécyl alcool, décylène, glycol, énoxolone, *Laminaria ochroleuca*. Sans parfum. Sans savon.

PROPRIÉTÉS : Gel nettoyant apaisant assainissant. Nettoie sans agresser, apaise la peau irritée, limite la prolifération du malassezia, régule la sécrétion de sébum.

UTILISATION : Peaux sébosquameuses irritées chez l'adulte : visage et corps.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par jour, faire mousser puis rincer abondamment.

CRÉALINE Légère et Riche crèmes

PRÉSENTATION :
Créaline Légère : Tube de 40 ml (ACL 459 360.0).
Créaline Riche : Tube de 40 ml (ACL 459 362.3).

COMPOSITION : Brevet Toléridine®, xylitol, glycérine, mannitol. Sans parfum. Phytostérols d'avocat (Créaline Riche).

PROPRIÉTÉS : Crèmes quotidiennes apaisantes. Diminuent les épisodes de réactivité cutanée. Hydratent et apportent un apaisement immédiat.

UTILISATION :
Créaline Légère : Peaux sensibles, normales à mixtes.
Créaline Riche : Peaux sensibles, sèches à très sèches.

CRÉALINE Tolérance+

PRÉSENTATION : Flacon pompe airless de 40 ml (ACL 409 809.4).

COMPOSITION : Complexe exclusif Neurocontrol®, sodium PCA, glycérine. Sans parfum, sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Soin neutralisant l'hypersensibilité cutanée. Apaise, hydrate intensément, favorise la reconstruction de la barrière cutanée. Excellente tolérance.

UTILISATION : Peaux intolérantes ou allergiques.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par jour, sur le visage et le cou préalablement nettoyés.

PROGRAMME PEAUX LÉSÉES

CICABIO Lotion
agressions cutanées superficielles, soin asséchant

PRÉSENTATION : Flacon canule de 40 ml (ACL 478 696.0).

COMPOSITION : Actifs : Resvératrol, *Centella asiatica*, Antalgicine™, cuivre, zinc, silice.

PROPRIÉTÉS : Lotion réparatrice asséchante qui agit sur chaque étape du processus biologique de la reconstruction épidermique. Ses agents antibactériens (cuivre-zinc) assainissent l'épiderme. L'actif Antalgicine soulage rapidement la sensation d'inconfort et réduit l'incitation au grattage.

UTILISATION :
Agressions cutanées superficielles nécessitant un soin asséchant : plis cutanés, hygiène du cordon ombilical... Adultes, enfants, nourrissons*. Visage et corps.
* Hors nourrissons prématurés.

MODE D'EMPLOI :
Bien agiter le flacon avant l'emploi. Appliquer localement à l'aide d'une gaze stérile ou directement avec l'embout sur la zone irritée préalablement nettoyée. Utiliser 2 fois par jour jusqu'à complète réparation.
Pour l'hygiène du cordon ombilical, se référer à la notice au verso de l'étui.

CICABIO Crème
agressions cutanées mineures, superficielles, atteintes cutanées sèches

PRÉSENTATION : Tubes-canule de 40 ml (ACL 478 695.4) et de 100 ml (ACL 971 634.9).

COMPOSITION : Actifs : Resvératrol, *Centella asiatica*, Antalgicine™, cuivre, zinc, acide hyaluronique.

PROPRIÉTÉS :
Crème réparatrice apaisante qui agit sur chaque étape du processus biologique de la reconstruction épidermique. Ses agents antibactériens (cuivre-zinc) assainissent l'épiderme.
L'actif Antalgicine soulage rapidement la sensation d'inconfort et réduit l'incitation au grattage. Sa texture hydratante semi-occlusive forme un film perspirant pour une protection cutanée et un confort optimal.

UTILISATION :
Agressions cutanées mineures, superficielles : peeling superficiel, laser non abrasif..., en suite d'actes dermatologiques. Atteintes cutanées sèches : irritations, rougeurs, échauffements, zones squameuses...
Adultes, nourrissons. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur la zone irritée préalablement nettoyée et séchée. Utiliser 2 fois par jour jusqu'à complète réparation.

CICABIO Pommade
agressions cutanées majeures, atteintes cutanées très sèches

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 995 454.0).

COMPOSITION : Actifs : Resvératrol, *Centella asiatica*, Antalgicine™, acide hyaluronique, cuivre, zinc, vaseline.

PROPRIÉTÉS :
Soin réparateur apaisant qui agit sur chaque étape du processus biologique de la reconstruction épidermique. Ses agents antibactériens (cuivre-zinc) assainissent l'épiderme. Sa texture nourrissante et relipidante reproduit physiquement et durablement la barrière cutanée pour restaurer sa fonction biologique.
L'actif Antalgicine soulage rapidement la sensation d'inconfort et réduit l'incitation au grattage.

UTILISATION :
Agressions cutanées majeures : peeling, laser..., en suites d'actes dermatologiques. Atteintes cutanées très sèches : dartres, gerçures...
Adultes, enfants, nourrissons. Visage, lèvres et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer localement sur la zone agressée préalablement nettoyée et séchée. Utiliser 2 fois par jour jusqu'à complète réparation.

CICABIO ARNICA+
altération cutanée

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 983 036.4).

COMPOSITION : Antalgicine™, arnica, apigénine, zinc, glycérine.

PROPRIÉTÉS :
L'apigénine et l'extrait d'arnica préviennent et favorisent l'élimination des pigments responsable de la coloration de la peau. Cicabio Arnica+ résorbe, décongestionne. Le zinc prévient la prolifération bactérienne.
L'actif Antalgicine soulage rapidement la sensation d'inconfort et réduit l'incitation au grattage.

UTILISATION :
Prévention et post-interventions esthétiques et chirurgicales. Adultes, enfants. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI :
- En prévention, appliquer Cicabio Arnica+ 2 fois par jour, 7 jours avant l'acte.
- En correction appliquer dès que possible 2 fois par jour par légers massages sur la zone fragilisée, jusqu'à complète réparation.

CICABIO SPF 50+
agressions cutanées mineures,
avec risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 646 955.4).

COMPOSITION : Resvératrol, *Centella asiatica*, Antalgicine™, cuivre, zinc, filtres non nano-particulaires sans octocrylène.

PROPRIÉTÉS :
Soin réparateur apaisant qui agit sur chaque étape du processus biologique de la reconstruction épidermique. Il limite le risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle (tache brune) par la régulation de son principal mécanisme biologique et une très haute protection solaire SPF 50+. Ses agents antibactériens (cuivre-zinc) assainissent l'épiderme.
L'actif Antalgicine soulage rapidement la sensation d'inconfort et réduit l'incitation au grattage.

UTILISATION : Agressions cutanées mineures avec risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle (tache brune). Zones exposées au soleil et en suite d'actes dermatologiques. Visage, lèvres, corps. Adultes, enfants, nourrissons*.
* Avis médical, pour un usage chez les enfants de moins de 36 mois.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur la zone concernée. Utiliser jusqu'à complète réparation. En cas d'exposition, renouveler fréquemment l'application. Permet le maquillage.

CICABIO SPF 50+ Stick
agressions cutanées mineures,
avec risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle

PRÉSENTATION : Stick de 8 g (ACL 3401360093126).

COMPOSITION : Resvératrol, *Centella asiatica*, Antalgicine-S™, cuivre, zinc.

PROPRIÉTÉS :
Soin réparateur apaisant qui agit sur chaque étape du processus biologique de la reconstruction épidermique. Il limite le risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle (tache brune) par la régulation de son principal mécanisme biologique et une très haute protection solaire SPF 50+. Ses agents antibactériens (cuivre-zinc) assainissent l'épiderme.
L'actif Antalgicine-S soulage rapidement la sensation d'inconfort et réduit l'incitation au grattage.
Format nomade.

UTILISATION : Agressions cutanées mineures avec risque d'hyperpigmentation post-cicatricielle (tache brune). Zones exposées au soleil et en suite d'actes dermatologiques.
Visage et corps. Adultes, enfants, nourrissons*.
* Pour un usage chez les enfants de moins de 36 mois, consulter un professionnel de santé.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur la zone concernée. Utiliser jusqu'à complète réparation. En cas d'exposition, renouveler fréquemment l'application. Permet le maquillage.

PROGRAMME RÉGÉNÉRATION

MATRICIUM®

PRÉSENTATION : 30 unidoses stériles de 1 ml (ACL 447 830.7).

COMPOSITION : Acides aminés, glucides, vitamines, peptides, oligoéléments, acide hyaluronique, nucléotides, sels minéraux.

PROPRIÉTÉS : Matricium contribue à la régénération tissulaire des peaux altérées suite à des interventions dermatologiques, des traitements type laser, peelings, dermabrasions, incisions et en cas de brûlures du 1er degré.

UTILISATION : Peaux altérées en cas de lésions cutanées superficielles non sanglantes et non suintantes.

MODE D'EMPLOI : 2 unidoses par jour, matin et soir, jusqu'à une complète réparation cutanée.

PROGRAMME PÉDIATRIE

ABCDerm H_2O solution micellaire

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 1 l (ACL 783 797.1).

COMPOSITION : Micelles d'esters d'acides gras, allantoïne. Sans savon.

PROPRIÉTÉS : ABCDerm H_2O nettoie parfaitement les peaux les plus fragiles, tout en assurant la reconstitution du film hydrolipidique. Formulé selon l'engagement Sécurité dermatologique.

UTILISATION : Nettoyant sans rinçage du siège, des zones de plis, du visage et des mains.

ABCDerm Moussant

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 455 686.9).
Flacon-pompe de 1 l (ACL 971 636.1).

COMPOSITION : Base lavante non délipidante sans savon.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur la peau et le cuir chevelu délicat des bébés et des enfants. Formulé selon l'engagement Sécurité dermatologique.

UTILISATION : Appliquer sur peau et cheveux mouillés. Faire mousser puis rincer abondamment.

ABCDerm Babysquam

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 775 383.7).

COMPOSITION : Esters d'acide malique, galactoarabinan, beurre de karité, glycérine.

PROPRIÉTÉS : Soin kératorégulateur et hydratant. Facilite l'élimination des squames. Formulé selon l'engagement Sécurité dermatologique.

UTILISATION : Appliquer sur les squames. Laisser agir 30 minutes puis laver avec un shampooing doux.

ABCDerm Péri-oral crème

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 775 386.6).

COMPOSITION : Amylpriv®, dalibour Cu/Zn, énoxolone, D-panthénol, insaponifiable d'avocat, allantoïne. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : ABCDerm Péri-oral atténue et prévient les rougeurs, aide à retrouver le confort cutané. Formulé selon l'engagement Sécurité dermatologique.

UTILISATION : Soin anti-amylase spécifique des irritations cutanées du contour de la bouche. A utiliser aussi souvent que nécessaire.

ABCDerm Cold Cream

PRÉSENTATION :
Crème visage (40 ml : ACL 969 357.1). Crème corps (200 ml : ACL 969 358.8). Crème lavante (1 l : ACL 971 638.4).

COMPOSITION : Huile de noyau d'abricot, cire d'abeille, glycérine.

PROPRIÉTÉS : Riches en acides gras essentiels, les produits de la gamme ABCDerm Cold Cream contribuent à rétablir la fonction barrière épidermique et à mieux retenir l'eau dans la peau. Formulé selon l'engagement Sécurité dermatologique.

UTILISATION : Peaux normales à sèches, fragilisées par les agressions extérieures.

MODE D'EMPLOI : Faire mousser sur le visage et le corps mouillés. Rincer abondamment, puis appliquer la crème sur la peau soigneusement séchée.

ABCDerm Change intensif

PRÉSENTATION : Tube de 75 g (ACL 969 249.4).

COMPOSITION : D-panthénol, oxyde de zinc, capryloyl glycine, glycérine.

PROPRIÉTÉS : Apaise les rougeurs et aide à reconstruire la barrière cutanée. Aide à prévenir la prolifération bactérienne et fongique. Isole la peau des enzymes contenues dans les selles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche épaisse à chaque change, sur peau nettoyée et soigneusement séchée.

ABCDerm Solaire SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 g (ACL 969 367.7).

PROPRIÉTÉS : Crème solaire minérale. Filtres non micronisés. Bioprotection® cellulaire.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur toutes les zones découvertes. A renouveler toutes les 2 heures et après chaque bain ou frottement.

PROGRAMME SOLAIRE

Tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, validés en milieu hospitalier et en conditions réelles d'utilisation. Photoprotection anti-UVA et anti-UVB très large spectre, élargie aux UVA longs. Photostabilité 100 %, rémanence à l'eau et à la sueur. Formules invisibles, non comédogènes. Sans parabens.

TRÈS HAUTE PHOTOPROTECTION

PHOTODERM MAX
crème, crème teintée, aquafluides incolore, teintés et pocket, lait, sprays, brume
SPF 50+/UVA 24, 26, 29, 35, 38, 40, 42 (*in vivo* PPD)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E :
Tubes de 40 ml : crème (ACL 537 903.3), crème teintée (ACL 537 907.9), aquafluide incolore (ACL 611 977.1), aquafluide teinte claire (ACL 611 974.2), aquafluide teinte dorée (ACL 611 976.5).
Tube de 30 ml : aquafluide pocket (ACL 285 095.5).

Lait de 100 ml (ACL 537 905.6).
Sprays de 200 ml (ACL 536 887.4) et de 400 ml (ACL 536 888.0).
Brume solaire de 150 ml (ACL 285 090.3).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire, Tinosorb® S, Tinosorb® M, octocrylène, butyl-méthoxy-dibenzoylméthane. Sans parfum. *Conservateurs :* chlorphénésine, phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
L'action efficace anti-UVB et anti-UVA de Photoderm Max assure une protection en toute sécurité contre les coups de soleil. Il vise à prévenir les intolérances solaires et aide à lutter contre le vieillissement cutané prématuré.
Doté du brevet Bioprotection cellulaire, avancée majeure dans les risques des dommages cellulaires, il permet une protection optimale des cellules de la peau.
Texture fondante, incolore à l'application, sans effet gras, sans traces blanches.
Non comédogène. Excellente tolérance. Photostable. Résiste à l'eau. Hypoallergénique.

UTILISATION : Photoprotection des peaux intolérantes à tous les types d'ensoleillement (testé dans la prévention de la lucite estivale bénigne, de la lucite polymorphe et du lupus E.D.), des phototypes I en conditions d'exposition maximale et des sujets à risques. Limite le risque de photosensibilisations médicamenteuses.

HAUTE PHOTOPROTECTION

PHOTODERM 30 sprays SPF 30/UVA 16 (*in vivo* PPD)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Sprays de 200 ml (ACL 536 899.2) et de 400 ml (ACL 536 902.3).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire, Tinosorb M, octocrylène, butyl-méthoxy-dibenzoylméthane. Sans parfum. *Conservateurs :* chlorphénésine, phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
La grande efficacité anti-UVB et anti-UVA de Photoderm SPF 30 assure une protection en toute sécurité des coups de soleil et du vieillissement cutané prématuré.
Doté du brevet Bioprotection cellulaire, avancée majeure dans les risques des dommages cellulaires, il permet une protection optimale des cellules de la peau.
Texture ultra-légère, incolore à l'application, effet fraîcheur non gras, sans traces blanches.
Non comédogène. Excellente tolérance. Photostable. Formule parfumée. Hypoallergénique. Résiste à l'eau.

UTILISATION : Photoprotection et sécurité des peaux sensibles. Haute protection solaire du visage pour les peaux sensibles et claires. Phototypes II et III.

PHOTOPROTECTION SPÉCIFIQUE

Les photoprotecteurs spécifiques réunissent en un seul produit photoprotection et action spécifique adaptée à une problématique dermatologique.

PHOTODERM AR crème teintée SPF 50+/UVA 33 (*in vivo* PPD)

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 537 891.5).

COMPOSITION : Brevet Rosactiv®, Bioprotection® cellulaire, agents photoprotecteurs, extrait de soja riche en flavonoïdes, *Gingko biloba*, énoxolone. *Conservateurs :* chlorphénésine, phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS :
Photoderm AR limite l'amplification des manifestations cutanées réactives aggravées par le soleil (échauffements, rougeurs), hydrate et unifie le teint (teinte naturelle légère). Sans parfum. Sans paraben. Résiste à l'eau. Hypoallergénique.

UTILISATION : Peaux sensibles et réactives associant souvent rougeurs et petits vaisseaux apparents.

PHOTODERM MINERAL spray SPF 50+/UVA 26

PRÉSENTATION : Spray de 100 g (ACL 985 885.9).

COMPOSITION : Agents photoprotecteurs minéraux.

PROPRIÉTÉS :
Très haute protection.
Protège les peaux intolérantes aux filtres chimiques. Sans octocrylène. Sans parfum. Résiste à l'eau. Hypoallergénique.

UTILISATION : Protection 100 % minérale pour les peaux allergiques ou sensibilisées aux filtres chimiques. Adapté au visage et au corps.

PHOTODERM SENSITIVE SPF 50+/UVA 44

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait : Tube de 100 ml (ACL 537 909.1).

COMPOSITION : Complexe anti-sensibilité UV : protéines hydrolysées haute définition, nucléotides d'origine naturelle, tocotriénol, créatine, complexe vitaminique.

PROPRIÉTÉS : La très haute protection UVB-UVA contribue à protéger les peaux interdites de soleil ou les personnes ayant une hypersensibilité aux UV pour limiter la réapparition des altérations cutanées photo-induites. Texture fluide et invisible. Sans parfum. Résiste à l'eau. Hypoallergénique.

UTILISATION :
- Peaux photosensibles ou dites « interdites » de soleil.
- Photosensibilités momentanées ou constitutionnelles.

PHOTODERM LASER crème SPF 50+/UVA 2

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 537 893.8).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire, glabridine, énoxolone.

PROPRIÉTÉS : Limite les hyperpigmentations localisées (taches brunes). Sans parfum. Résiste à l'eau. Hypoallergénique.

UTILISATION :
- Hyperpigmentations localisées (taches brunes).
- Cicatrices, post-actes dermatologiques (laser, peeling...).

PHOTODERM AKN Mat fluide matifiant SPF 30/UVA 13
PHOTODERM AKN spray SPF 30/UVA 13

PRÉSENTATION :
Tube de 40 ml visage (ACL 537 787.3).
Spray de 100 ml (ACL 536 893.4).

COMPOSITION : Brevet Fluidactiv®, acide salicylique, acide glycolique. Formule parfumée.

PROPRIÉTÉS :
- Normalise la qualité du sébum pour une action préventive sur les imperfections.
- Évite l'effet rebond.
- Diminue les lésions rétentionnelles et inflammatoires.

Formule parfumée. Résiste à l'eau. Non comédogène.

UTILISATION : Peaux grasses à tendance acnéique. Adolescents et adultes.

PHOTERPÈS SPF 50+/UVA 24

PRÉSENTATION : Stick labial (ACL 536 889.7).

COMPOSITION : Acide glycyrrhizique, lactoferrine.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection 50+, hydrate et vise à prévenir les éruptions labiales induites par les UV.

UTILISATION : Éruptions cutanées labiales.

PHOTODERM LEB SPF 30/UVA 30

PRÉSENTATION : Spray de 125 ml (ACL 536 895.7).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire. SPF 30 pour induire une adaptation progressive de la peau. Protection UVA 30 pour assurer une protection optimale des UV responsables de la LEB (Ratio = 1).

PROPRIÉTÉS : Ratio UVA/UVB spécial LEB. Atténue au maximum les UVA responsables du déclenchement de la LEB tout en permettant une légère pigmentation, protection naturelle contre la LEB. Sans octocrylène. Sans parfum. Résiste à l'eau. Hypoallergénique.

UTILISATION : Protège les peaux sensibles sujettes aux allergies solaires.

PHOTODERM SKI

PRÉSENTATION : 20 ml de crème SPF 50+/UVA 42 + stick de 2 g SPF 50+/UVA 24 (ACL 536 892.8).

COMPOSITION :
Crème : Bioprotection® cellulaire, glycérine et tréhalose.
Stick : Bioprotection® cellulaire, beurre de karité, huile de ricin et de coco.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Protège lors de conditions climatiques extrêmes. Sa texture est nourrissante et protège du froid. Formule parfumée.

PHOTODERM KID

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait visage et corps :
Tube de 100 ml (ACL 537 807.4).
Spray de 200 ml (ACL 536 886.8).
Mousse de 150 ml (ACL 635 522.4).

COMPOSITION :
Bioprotection® cellulaire renforcée par le peptide C.

PROPRIÉTÉS :
- Très haute protection avec UVA 39.
- Texture bleue, sans parfum, sans trace, sans octocrylène. Résiste à l'eau.

UTILISATION : Protection des enfants de plus de 18 mois.

PHOTODERM BRONZ

PRÉSENTATION :
SPF 50+/UVA 35, 27 :
Spray de 200 ml (ACL 536 885.1).
Huile sèche de 200 ml (ACL 536 884.5).
SPF 30/UVA 16, 13 :
Spray de 200 ml (ACL 536 901.7).
Huile sèche de 200 ml (ACL 536 898.6).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire. Complexe activateur de la mélanogenèse.

PROPRIÉTÉS : Protège et favorise la mélanogenèse, ainsi qu'une meilleure répartition de la mélanine pour intensifier le bronzage tout en protégeant la peau.

PHOTODERM BRONZ Oral

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 2 x 30 (ACL 537 913.9).

COMPOSITION : Oléorésine de tomates, β-carotène, oxyde de cuivre, extrait de thé vert, vitamine E naturelle, vitamine C, huile de poisson.

PROPRIÉTÉS : Favorise l'apparition d'un hâle naturel homogène. Facilite le bronzage.

MODE D'EMPLOI : 1 capsule par jour, à prendre avec un verre d'eau, le matin ou au déjeuner, de préférence au milieu du repas. Afin de potentialiser les résultats, il est recommandé de commencer la cure dès le printemps.

PHOTODERM M SPF 50+/UVA 38

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 637 313.3).

COMPOSITION : Bioprotection® cellulaire, octocrylène, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, butyl methoxydibenzoylmethane, bis-ethylhexyloxyphenol methoxypenyl triazine, *Glycyrrhiza glabra* (licorice) root extract.

PROPRIÉTÉS :
Par sa protection renforcée contre le rayonnement visible et son actif spécifique anti-taches, Photoderm M minimise les risques de pigmentation et atténue les taches. Hypoallergénique. Non comédogène. Très bonne tolérance. Photostable. Sans parfum. Résiste à l'eau.

UTILISATION : Très haute protection solaire spécifique des peaux hyperpigmentées (masque de grossesse).

Laboratoire NAOS
75, cours Albert-Thomas. 69447 Lyon cdx 03
Tél : 04 72 11 48 00

BIOENTÉRINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gélule :* Boîte de 30.

COMPOSITION :	*p gélule*
Protéine spécifique de lait	30 mg
Lactose	236 mg
Silice colloïdale	3 mg
Amidon	30 mg
Magnésium stéarate	1 mg

ALLÉGATIONS :
Apport d'une protéine spécifique du lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre une gélule par jour le matin.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

BIOGAIA®

complément alimentaire au *Lactobacillus reuteri* Protectis® DSM 17938

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gouttes tempérées : Stilligoutte de 5 ml (ACL 3401560081442).
Comprimé à croquer : Boîtes de 10 (citron : ACL 3401595929016 ; fraise : ACL 3401562936870) et de 30 (citron : ACL 3401595929993).

COMPOSITION :
Gouttes : Huile de tournesol, triglycérides à chaîne moyenne, *Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17938 (10^8 UFC*/jour).
Comprimé : Édulcorants : isomalt, xylitol ; *Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17938 (10^8 UFC*/jour) ; émulsifiants : sucroesters d'acide gras, huile de palme ; arôme citron ou fraise ; acide citrique.
Ne contient pas de lactose, ni de traces de protéines de lait de vache.
* UFC : unités formant colonies.

PROPRIÉTÉS : BioGaia gouttes et comprimé à croquer sont formulés à base d'une souche brevetée : *Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17938.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Gouttes : 5 gouttes/jour en une seule prise.
  Agiter le stilligoutte avant utilisation. Délivrer dans la bouche à l'aide d'une cuillère.
- Comprimé : 1 à 2 comprimés à croquer par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Gouttes : Le stilligoutte se conserve 3 mois après ouverture (à température ambiante).
- Comprimé à croquer : Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

Les produits de la gamme BioGaia peuvent être prescrits chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

BIOLACTYL® lyophilisé

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Ferments lactiques vivants lyophilisés : Boîte de 14 sachets.

COMPOSITION :
Par sachet :
Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei (variété rhamnosus), au moins 1 milliard de germes vivants.
Excipient : maltodextrine.

ALLÉGATIONS : Complément nutritionnel favorisant la protection de la flore intestinale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Enfant et adulte : 1 à 2 sachets par jour, à prendre dans un peu d'eau de préférence à jeun ou avant les repas.
Nourrisson : ½ à 1 sachet par jour à mélanger au biberon, à une bouillie ou à un peu d'eau sucrée.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

CE BION® 3 DÉFENSE

BION 3 DÉFENSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé tri-couche enrobé : Boîtes de 30 (ACL 776 181.9) et de 60 (ACL 433 626.3).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p comprimé	% des VNR*
Souches brevetées : ferments Tri-Bion *Lactobacillus gasseri* PA 16/8 *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 *Bifidobacterium longum* SP 07/3		10^7 UFC	-
Vitamine A	µg	800	100
Vitamine B_1	mg	1,4	127
Vitamine B_2	mg	1,6	114
Vitamine B_3	mg	18	113
Vitamine B_5	mg	6	100
Vitamine B_6	mg	2	143
Vitamine B_8	µg	150	300
Vitamine B_9	µg	300	150
Vitamine B_{12}	µg	3	120
Vitamine C	mg	120	150
Vitamine D	µg	10	200
Vitamine E	mg	10	83
Iode	µg	100	67
Chrome	µg	25	63
Manganèse	mg	0,4	20
Sélénium	µg	55	100
Zinc	mg	10	100
Fer	mg	5	36
Magnésium	mg	56,25	15

Peut contenir des traces de protéines de lait, de poisson, de soja et de phénylalanine.
* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Bion 3 Défense apporte 3 souches de ferments Tri-Bion, ainsi que de la vitamine D et du zinc qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire, et du fer qui aide à réduire la fatigue.
Bion 3 Défense est préconisé pour maintenir les défenses naturelles.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau. Il est recommandé une durée d'utilisation de 30 à 60 jours, plusieurs fois par an. Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Bion 3 Défense est un complément alimentaire. Il ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée, ni d'un mode de vie sain.
Non recommandé chez la femme enceinte.
L'utilisation concomitante d'autres produits contenant de la vitamine A doit être évitée.
Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients.
Dans de rares cas, ce produit peut entraîner des réactions allergiques et de légers troubles gastro-intestinaux. En cas de doute, demander conseil au pharmacien ou au médecin.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

BION 3 DÉFENSE Junior

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à croquer : Boîtes de 30 (ACL 462 940.4) et de 60 (ACL 483 066.1).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p comprimé	% des VNR*
Souches brevetées : ferments Tri-Bion *Lactobacillus gasseri* PA 16/8 *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 *Bifidobacterium longum* SP 07/3		10^7 UFC	-
Vitamine A	µg	300	38
Vitamine B_1	mg	0,45	41
Vitamine B_2	mg	0,45	32
Vitamine B_3	mg	6	38
Vitamine B_5	mg	2	33
Vitamine B_6	mg	0,5	36
Vitamine B_8	µg	10	20
Vitamine B_9	µg	100	50
Vitamine B_{12}	µg	0,9	36
Vitamine C	mg	30	38
Vitamine D	µg	2,5	50
Vitamine E	mg	5,5	46
Zinc	mg	4	40
Fer	mg	4	29

Peut contenir des traces de protéines de lait, de poisson, de soja et de phénylalanine.
* VNR : valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Bion 3 Défense Junior apporte 3 souches de ferments Tri-Bion, ainsi que de la vitamine D qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire, du zinc et du fer.
Bion 3 Défense Junior est préconisé pour maintenir les défenses naturelles.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé à croquer par jour. Il est recommandé une durée d'utilisation de 30 à 60 jours, plusieurs fois par an. Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 4 ans.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Bion 3 Défense Junior est un complément alimentaire. Il ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée, ni d'un mode de vie sain.
Non recommandé chez la femme enceinte.
L'utilisation concomitante d'autres produits contenant de la vitamine A doit être évitée.
Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients.
Dans de rares cas, ce produit peut entraîner des réactions allergiques et de légers troubles gastro-intestinaux.
Une consommation excessive de Bion 3 Défense Junior peut avoir des effets laxatifs.
En dessous de 6 ans, ce produit doit être pris sous la surveillance d'un adulte pour limiter le risque de fausse-route. En cas de doute, demander conseil au pharmacien ou au médecin.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, bd Winston-Churchill. 21070 Dijon
Tél : 03 80 78 74 00
Pharmacovigilance :
Tél : 04 72 78 25 00 (ligne directe)

BION® 3 ENERGIE CONTINUE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 30 (ACL 994 605.5) et de 60 (ACL 813 500.1).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p cp	% VNR*
Souches brevetées : *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3	10^7 UFC	
Vitamine B_1	3,3 mg	300
Vitamine B_2	4,2 mg	300
Vitamine B_3	20 mg	125
Vitamine B_5	15 mg	250
Vitamine B_6	2 mg	143
Vitamine B_8	150 µg	300
Vitamine B_9	200 µg	100
Vitamine B_{12}	2,5 µg	100
Vitamine C	180 mg	225
Iode	100 µg	67
Fer	5 mg	36
Ginseng	10 mg	-

Peut contenir des traces de protéines de lait, de poisson, de soja et de phénylalanine.
* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Bion 3 Energie Continue est un complément alimentaire destiné à répondre aux besoins en énergie au cours de la journée pour garder de la vitalité.
La technologie exclusive de Bion 3 Énergie Continue permet une libération prolongée pendant 6 heures des vitamines B_1, B_2, B_3 qui contribuent à un métabolisme énergétique normal et des vitamines B_5, B_6 et C qui contribuent à réduire la fatigue. Bion 3 Énergie Continue contient également du ginseng.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour, à avaler avec un verre d'eau. Il est recommandé une durée d'utilisation de 30 jours, plusieurs fois par an. Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Bion 3 Energie Continue est un complément alimentaire. Il ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée, ni d'un mode de vie sain.
Non recommandé chez la femme enceinte et allaitante.
Ginseng : interaction possible en cas d'hypertension ou de traitement par anti-vitamine K.
Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients.
Dans de rares cas, ce produit peut entraîner des réactions allergiques et de légers troubles gastro-intestinaux. En cas de doute, demander conseil au pharmacien ou au médecin.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, bd Winston-Churchill. 21070 Dijon
Tél : 03 80 78 74 00
Pharmacovigilance :
Tél : 04 72 78 25 00 (ligne directe)

BION® 3 EQUILIBRE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé enrobé : Boîtes de 30 (ACL 643 362.2) et de 60 (ACL 285 180.2).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p cp	% VNR*
Souches brevetées Tri-Bion : *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3	10^7 UFC	
Vitamine A	400 µg	50
Vitamine B_1	1,1 mg	100
Vitamine B_2	1,4 mg	100
Vitamine B_3	8 mg	50
Vitamine B_5	6 mg	100
Vitamine B_6	1,4 mg	100
Vitamine B_8	50 µg	100
Vitamine B_9	200 µg	100
Vitamine B_{12}	2,5 µg	100
Vitamine C	60 mg	75
Vitamine D	5 µg	100
Zinc	5 mg	50
Fer	3 mg	21
Sélénium	50 µg	91
Magnésium	100 mg	27

Peut contenir des traces de protéines de lait, de poisson, de soja et de phénylalanine.
* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Bion 3 Equilibre est un complément alimentaire à base de magnésium associé à 3 souches de ferments Tri-Bion, 11 vitamines et 3 minéraux.
Il aide à retrouver l'équilibre nerveux et physique pour mener sereinement toutes les activités du quotidien en périodes d'activité intense, sources de pression importante, de stress et de baisse de forme.
Le magnésium contribue au maintien des fonctions psychologiques normales et à un métabolisme énergétique normal. La vitamine B_6 et le fer contribuent à la réduction de la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour, à avaler avec un verre d'eau. Il est recommandé une durée d'utilisation de 30 jours, plusieurs fois par an. Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Bion 3 Equilibre est un complément alimentaire. Il ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée, ni d'un mode de vie sain.
Non recommandé chez la femme enceinte.
L'utilisation concomitante d'autres produits contenant de la vitamine A doit être évitée.
Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients.
Dans de rares cas, ce produit peut entraîner des réactions allergiques et de légers troubles gastro-intestinaux. En cas de doute, demander conseil au pharmacien ou au médecin.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, bd Winston-Churchill. 21070 Dijon
Tél : 03 80 78 74 00
Pharmacovigilance :
Tél : 04 72 78 25 00 (ligne directe)

BION® 3 SENIOR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé tri-couche enrobé : Boîtes de 30 (ACL 777 507.5) et de 60 (ACL 435 248.6).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p comprimé	% des VNR*
Souches brevetées : ferments Tri-Bion *Lactobacillus gasseri* PA 16/8 *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 *Bifidobacterium longum* SP 07/3		10^7 UFC	-
Vitamine A	µg	800	100
Vitamine B_1	mg	1,4	127
Vitamine B_2	mg	1,6	114
Vitamine B_3	mg	18	113
Vitamine B_5	mg	6	100
Vitamine B_6	mg	2	143
Vitamine B_8	µg	150	300
Vitamine B_9	µg	200	100
Vitamine B_{12}	µg	1	40
Vitamine C	mg	60	75
Vitamine D	µg	5	100
Vitamine E	mg	10	83
Iode	µg	100	67
Chrome	µg	25	63
Sélénium	µg	30	55
Zinc	mg	5	50
Molybdène	µg	25	50
Fer	mg	5	36
Manganèse	mg	0,4	20
Ginseng (extrait)	mg	20	–
Myrtille (extrait)	mg	1	–
Lutéine	µg	100	–

Peut contenir des traces de protéines de lait, de poisson, de soja et de phénylalanine.
* VNR : valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Bion 3 Senior apporte 3 souches de ferments Tri-Bion, ainsi que du fer qui aide à réduire la fatigue, de la vitamine D qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire, du ginseng, de la lutéine et de la myrtille. Bion 3 Senior est préconisé pour activer la vitalité des seniors.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau. Il est recommandé une durée d'utilisation de 30 à 60 jours, plusieurs fois par an. Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Bion 3 Senior est un complément alimentaire. Il ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée, ni d'un mode de vie sain.
Non recommandé chez la femme enceinte et allaitante.
L'utilisation concomitante d'autres produits contenant de la vitamine A doit être évitée.
Ginseng : interaction possible en cas d'hypertension ou de traitement par antivitamine K.
Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients.
Dans de rares cas, ce produit peut entraîner des réactions allergiques et de légers troubles gastro-intestinaux. En cas de doute, demander conseil au pharmacien ou au médecin.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, bd Winston-Churchill. 21070 Dijon
Tél : 03 80 78 74 00
Pharmacovigilance :
Tél : 04 72 78 25 00 (ligne directe)

BIOPAUSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîtes de 60 (ACL 704 078.7) et de 180 (ACL 762 786.0).

COMPOSITION :
Par comprimé : Germe de soja (non génétiquement modifié) 150 mg, lactate de magnésium 150 mg, extrait d'igname 15 mg.
Excipients : Cellulose, palmitostéarate de glycérol. *Agents d'enrobage :* Opaglos (shellac, monoglycéride acétylé, polyvinylpyrrolidone).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
De nombreuses études actuelles montrent l'intérêt d'une complémentation nutritionnelle adaptée à la ménopause, période connue pour certains de ses désagréments (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, sécheresse de la peau et des muqueuses).
Biopause assure un apport quotidien en isoflavones et autres nutriments dérivés du soja ainsi qu'en diosgénine d'origine naturelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Déconseillé chez la femme ayant des antécédents de cancer du sein.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 comprimé matin et soir.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

CE BIPLATRIX®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande plâtrée à prise ultra-rapide (105 à 130 secondes).
Sachet individuel : 2 m x 10 cm/15 ou 20 cm.
Autre présentation : Attelle de nez plâtrée.
Produits associés :
- Platrix® (pour la réalisation d'appareils nécessitant un certain temps de confection) : 2 m x 10/15 ou 20 cm.
- Jersey coton en longueur de 25 m et hydrofuge en longueur de 10 m ; largeurs : 3/5/7/10/12/15/20/25 ou 30 cm.
- Soffban® Plus : Ouate de rembourrage.
- Talonnette : Petit ou grand modèle.
- Semelle de marche amovible : Solo® Cast Shoe.

PROPRIÉTÉS : Haute résistance, temps de modelage et de séchage réduits.

INDICATIONS :
Tous types d'appareils plâtrés d'immobilisation.

MODE D'EMPLOI : Tremper dans de l'eau entre 20 °C et 25 °C durant 3 à 5 secondes. Essorage léger. Lissage.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

BLÉDILAIT® 1er âge, BLÉDILAIT® 2e âge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Blédilait 1er âge (dès la naissance ou en relais de l'allaitement maternel) :
Poudre instantanée : Boîtes de 800 g (ACL 813 356.8, EAN 3041091001566), de 900 g (EAN 3041091001559) et de 1,2 kg (EAN 3041091001344).
Blédilait 2e âge (lait de suite pour nourrissons bien portants de 6 mois jusqu'à 1 an) :
Poudre instantanée : Boîtes de 800 g (ACL 813 357.4, EAN 3041091001580), de 900 g (EAN 3041091001573) et de 1,2 kg (EAN 3041091001351).
Liquide prêt à l'emploi : Bouteille de 500 ml.

COMPOSITION :
Blédilait 1er âge :
Ingrédients : Lactosérum déminéralisé (**lait**), huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), lactose (**lait**), lait écrémé, galacto-oligosaccharides (GOS) [**lait**], protéines de lactosérum concentrées (**lait**), fructo-oligosaccharides (FOS) [**lait**], carbonate de calcium, huile de **poisson**, chlorure de potassium, citrate de potassium, vitamine C, chlorures de magnésium et de choline ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; taurine, citrate de sodium, nucléotides, sulfate de fer ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; sulfate de zinc, inositol, niacine, L-tryptophane, acide pantothénique, acide folique, sulfate de cuivre ; vitamines : A, E, biotine, B_{12}, B_1, D_3, B_6, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium, vitamine K_1.

Analyse moyenne		p 100 g poudre	p 100 ml reconstitué à 13,6 %
Valeur énergétique	kJ kcal	2025 484	275 66
Protéines dont :	g	9,7	1,3
- Caséines	g	3,9	0,5
- Protéines sériques	g	5,8	0,8
- Taurine	mg	39	5,3
- Carnitine	mg	11	1,6
- Nucléotides	mg	24	3,2
Glucides dont :	g	54,0	7,3
- sucres dont :	g	53,4	7,3
- lactose	g	51,6	7,1
Lipides dont :	g	24,7	3,4
- Acides gras saturés	g	10,9	1,5
- Acide linoléique	g	3,260	0,445
- Acide α-linolénique	g	0,604	0,082
- DHA	mg	47	6,4
- ARA	mg	47	6,4
Fibres alimentaires	g	4,1	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	125	17
- Potassium	mg	529	72
- Chlorure	mg	340	46
- Calcium	mg	404	55
- Phosphore	mg	225	31
- Magnésium	mg	37	5,1
- Fer	mg	3,9	0,5
- Zinc	mg	3,7	0,5
- Cuivre	µg	292	40
- Manganèse	µg	56	7,6
- Fluorure	µg	⩽ 20	⩽ 3
- Sélénium	µg	12	1,7
- Iode	µg	89	12
Vitamines :			
- A	µg-RE	399	54
- D_3	µg	8,7	1,2
- E	mg α-TE	8,0	1,1
- K_1	µg	32	4,4
- C	mg	67	9,2
- B_1	µg	372	50
- B_2	µg	881	120
- Niacine (PP)	µg	3100	430
- B_6	µg	274	37
- Acide folique	µg	93	13
- B_{12}	µg	1,4	0,2
- Biotine	µg	10	1,4
- Acide pantothénique	µg	2464	335
Autres :			
Humidité	g	⩽ 3,5	–
Choline	mg	89	12
Inositol	mg	28	3,8

Blédilait 2e âge (poudre instantanée) :
Ingrédients : Lactose (**lait**), **lait** écrémé, huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol), galacto-oligosaccharides (GOS) [**lait**], fructo-oligosaccharides (FOS) [**lait**], taurine ; émulsifiant : lécithine de **soja**, nucléotides, L-tryptophane, antioxydant : extrait riche en tocophérols, inositol, L-isoleucine, L-cystéine, L-carnitine ; vitamines : C, niacine, acide pantothénique, acide folique, A, E, biotine, B_1, D_3, B_{12}, B_6, K_1 ; minéraux : carbonate de calcium, chlorure de potassium, chlorure de choline, sulfate de fer, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g poudre	p 100 ml reconstitué à 14,6 %
Valeur énergétique	kJ kcal	1950 465	285 68
Protéines dont :	g	9,3	1,4
- Caséines	g	7,4	1,1
- Protéines sériques	g	1,9	0,3
- Taurine	mg	36	5,3
- Carnitine	mg	6,5	0,95
- Nucléotides	mg	22	3,2
Glucides dont :	g	59,0	8,6
- sucres dont :	g	58,3	8,5
- lactose	g	56,5	8,3
Lipides dont :	g	20,5	3,0
- Acides gras saturés	g	9,1	1,3
- Acide linoléique	g	2,780	0,406
- Acide α-linolénique	g	0,515	0,075
Fibres alimentaires	g	3,9	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	120	17
- Potassium	mg	527	77
- Chlorure	mg	372	54
- Calcium	mg	469	68
- Phosphore	mg	255	37
- Magnésium	mg	31	4,5
- Fer	mg	7,0	1,0
- Zinc	mg	3,9	0,6
- Cuivre	µg	282	41
- Manganèse	µg	48	7,0
- Fluorure	µg	⩽ 20	⩽ 3
- Sélénium	µg	11	1,6
- Iode	µg	92	13
Vitamines :			
- A	µg-RE	459	67
- D_3	µg	10,0	1,5
- E	mg α-TE	8,0	1,2
- K_1	µg	35	5,1
- C	mg	65	9,5
- B_1	µg	381	56
- B_2	µg	609	89
- Niacine (PP)	µg	3100	450
- B_6	µg	294	43
- Acide folique	µg	85	12
- B_{12}	µg	0,9	0,13
- Biotine	µg	10	1,5
- Acide pantothénique	µg	2374	347
Autres :			
Humidité	g	⩽ 4	–
Choline	mg	69	10,0
Inositol	mg	25	3,7

PROPRIÉTÉS :
Blédilait 1er âge :
Formule élaborée pour être au plus proche des besoins du nourrisson et respecter la physiologie des nourrissons non allaités au sein (dès la naissance ou en relais de l'allaitement maternel).
- Formule enrichie en oligosaccharides lc FOS/sc GOS : 1/9 (0,8 g/100 mL, ratio 10/90) pour :
  - stimuler une flore intestinale bénéfique à lactobacilles et bifidobactéries[(1)(2)],
  - favoriser une meilleure absorption des minéraux (Ca, fer, Mg)[(3)],
- Formule enrichie en AGPI-LC (ARA = DHA = 0,2 % des lipides totaux) et présentant un rapport oméga 6/oméga 3 ≃ 5, au plus proche des recommandations nutritionnelles[(4)], pour participer au bon développement du cerveau.
- Rapport calcium/phosphore = 1,8 pour favoriser la croissance osseuse.
- Teneur adaptée en protéines : 1,3 g/100 mL pour respecter l'immaturité rénale.

Blédilait 2e âge :
Formule adaptée pour permettre une nutrition et une tolérance optimales de 6 mois à 1 an :
- teneur adaptée en AGE dont AAL,

- rapport oméga 6/oméga 3 $\simeq$ 5, au plus proche des recommandations[(4)],
- teneur adaptée en protéines : 1,4 g/100 mL,
- fer pour prévenir le risque de carence martiale,
- présence de fibres prébiotiques (lc FOS/sc GOS = 0,8 g/100 mL, ratio 10/90) pour une meilleure absorption des minéraux (Fe, Mg, Ca)[(5)],
- rapport calcium/phosphore = 1,7 pour contribuer à la croissance osseuse.

(1) Moro G. et al. 2002.
(2) Knol J. et al. 2005.
(3) Schlolz-Ahrens K.E. et al. 2007.
(4) Anses 2011.
(5) Martin A. 2001.

UTILISATION :

Blédilait 1er âge :
Aliment du nourrisson bien portant dès la naissance ou en relais ou complément de l'allaitement maternel de 0 à 6 mois.
Blédilait 2e âge :
A partir de 6 mois jusqu'à 1 an.

MODE D'EMPLOI :

Blédilait 1er et 2e âge, poudre :
Taux de reconstitution : 13,6 % pour la formule 1er âge et 14,6 % pour la formule 2e âge. Une mesurette de poudre pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée.
Blédilait 2e âge liquide : Prêt à l'emploi.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
3,6	2e à 4e semaine	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

BLÉDINA
81, rue Sans-Souci
CS 13754. 69576 Limonest cdx
Tél : 04 74 62 63 64. Fax : 04 74 60 63 32
Site web : www.pro.bledina.fr

BLÉDILAIT ® ANTI-RÉGURGITATION 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Blédilait AR 1 (nourrissons de la naissance à 6 mois) :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (ACL 813 360.5, EAN 3041091005892).
Blédilait AR 2 (nourrissons de 6 mois à 1 an) :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (ACL 813 361.1, EAN 3041091006585).

COMPOSITION :

Blédilait AR 1 :
Ingrédients : Lactose (**lait**), **lait** écrémé, huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), maltodextrines, épaississant (farine de graines de caroube), huile de **poisson,** chlorhydrate de L-cystéine, émulsifiant : lécithine de **soja,** taurine, chlorure de choline, inositol, nucléotides, L-carnitine ; vitamines : C, E, PP, B_9, B_5, A, B_8, B_1, B_{12}, D_3, B_6, K), minéraux (carbonate de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium).

Analyse moyenne		p 100 g poudre	p 100 ml reconstitué à 13,2 %
Valeur énergétique	kJ	2085	275
	kcal	499	66
Protéines, dont :	g	12,3	1,6
- Caséines	g	9,6	1,3
- Protéines sériques	g	2,4	0,3
Glucides, dont :	g	51,6	6,8
- sucres, dont :	g	45,9	6,1
- lactose	g	45,4	6
Lipides, dont :	g	26,4	3,5
- Acides gras saturés	g	11,7	1,5
- Acide linoléique	g	3,53	0,466
- Acide α-linolénique	g	0,652	0,086
- DHA	mg	50	6,7
- ARA	mg	88	12
Fibres alimentaires	g	3	0,4
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	181	24
- Potassium	mg	577	76
- Chlorure	mg	394	52
- Calcium	mg	586	77
- Phosphore	mg	329	43
- Magnésium	mg	39	5,1
- Fer	mg	5,1	0,68
- Zinc	mg	4,5	0,59
- Cuivre	µg	302	40
- Iode	µg	99	13
- Sélénium	µg	9,8	1,3
- Manganèse	µg	249	33
Vitamines :			
- A	µg-RE	378	50
- D_3	µg	9,1	1,2
- E	mg α-TE	7,7	1
- K	µg	34	4,5
- C	mg	63	8,3
- B_1	µg	409	54
- B_2	µg	747	99
- Niacine (B_3)	mg-EN	6,2	0,82
- B_6	µg	351	46
- Acide folique	µg	71	9,4
- B_{12}	µg	1,3	0,17
- Biotine	µg	11	1,5
- Acide pantothénique	µg	2243	296
Autres :			
- Taurine	mg	38	5
- Carnitine	mg	6,8	0,9
- Nucléotides	mg	24	3,2
- Choline	mg	58	7,7
- Inositol	mg	25	3,3

Blédilait AR 2 :
Ingrédients : Lactose (**lait**), **lait** écrémé, huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), maltodextrines, épaississant : farine de graines de caroube, huile de **poisson,** chlorure de choline, taurine, émulsifiant : lécithine de **soja,** inositol, nucléotides, chlorhydrate de L-cystéine ; vitamines : C, E, PP, B_5, B_9, A, B_8, B_1, D_3, B_{12}, B_6, K_1), minéraux (carbonate de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium).

Analyse moyenne		p 100 g poudre	p 100 ml reconstitué à 14,2 %
Valeur énergétique	kJ	2015	285
	kcal	480	68
Protéines, dont :	g	11,3	1,6
- Caséines	g	9	1,3
- Protéines sériques	g	2,3	0,3
Glucides, dont :	g	56,5	8
- sucres, dont :	g	48,7	6,9
- lactose	g	47,9	6,8
Lipides, dont :	g	22,6	3,2
- Acides gras saturés	g	10	1,4
- Acide linoléique	g	3,03	0,43
- Acide α-linolénique	g	0,558	0,079
- DHA	mg	43	6,1
- ARA	mg	43	6,1
Fibres alimentaires	g	2,8	0,4
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	157	22
- Potassium	mg	506	72
- Chlorure	mg	364	52
- Calcium	mg	557	79
- Phosphore	mg	310	44
- Magnésium	mg	36	5,2
- Fer	mg	9,2	1,3
- Zinc	mg	6,4	0,91
- Cuivre	µg	297	42
- Iode	µg	85	12
- Sélénium	µg	11	1,6
- Manganèse	µg	56	7,9
Vitamines :			
- A	µg-RE	422	60
- D_3	µg	10	1,4
- E	mg α-TE	8,5	1,2
- K	µg	36	5,2
- C	mg	66	9,3
- B_1	µg	381	54
- B_2	µg	718	102
- Niacine (B_3)	mg-EN	5,8	0,83
- B_6	µg	290	41
- Acide folique	µg	87	12
- B_{12}	µg	1,2	0,17
- Biotine	µg	11	1,6
- Acide pantothénique	µg	2663	378
Autres :			
- Taurine	mg	38	5,4
- Carnitine	mg	4,7	0,67
- Nucléotides	mg	23	3,2
- Choline	mg	71	10
- Inositol	mg	31	4,4

PROPRIÉTÉS :

Aliment destiné à des fins médicales spéciales, formulé spécifiquement pour prendre en charge les régurgitations sévères et/ou persistantes (sauf prématurés et petits poids de naissance).

- Caroube : 0,4 g /100 mL.
  - Effet épaississant du bol alimentaire.
  - Diminution significative de la fréquence et de l'intensité des régurgitations[(1)(2)(3)].
- Bonne tolérance[(3)].
- AGPI-LC (acides gras polyinsaturés à chaîne longue) : 1er âge et 2e âge pour contribuer au bon développement cérébral[(4)] :
  - DHA (acide docosahexaénoïque) : 0,2 % des lipides totaux.
  - ARA (acide arachidonique) : 0,2 % des lipides totaux pour le 1er âge et 0,35 % des lipides totaux pour le 2e âge.

(1) Miyasawa R. et al. 2007.
(2) Wenzl T.G. et al. 2003.
(3) Meunier et al. 2014.
(4) Koletzko B. et al. 2008.

UTILISATION :

Blédilait AR 1er âge :
De la naissance à 6 mois en cas de régurgitation sévère et/ou pathologie.
Blédilait AR 2e âge :
Nourrisson de 6 mois à 1 an en cas de régurgitation sévère et/ou pathologie.

MODE D'EMPLOI :

Taux de reconstitution : 13,2 % pour la formule 1er âge et 14,2 % pour la formule 2e âge. Une mesurette arasée de poudre pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.

BLÉDINA
81, rue Sans-Souci
CS 13754. 69576 Limonest cdx
Tél : 04 74 62 63 64. Fax : 04 74 60 63 32
Site web : www.pro.bledina.fr

BLÉDILAIT CROISSANCE ® et CROISSANCE ® +

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Lait de suite pour nourrissons dès 10-12 mois :
Blédilait Croissance nature : Liquide prêt à l'emploi nature, bouteille de 1 l (EAN 3041091020482).
Blédilait Croissance + : Poudre instantanée, boîtes de 800 g (ACL 815 538.6/EAN 3041091002853), de 900 g (EAN 3041090838163) et de 1,6 kg (EAN 3041090796562).

COMPOSITION :

Blédilait Croissance nature, liquide :
Ingrédients : Eau, **lait** partiellement écrémé, perméat de lactosérum (**lait**), huiles végétales (palme, coprah (**soja**), colza, tournesol) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : C, niacine, D_3, acide pantothénique, K_1, B_2, B_6, A, B_1, B_{12}, acide folique, biotine, E ; minéraux : bicarbonate de sodium, sulfate de fer, oxyde de magnésium, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, iodure de potassium, phosphate de calcium, citrate de sodium.
Blédilait Croissance +, poudre :
Ingrédients : **Lait** écrémé, lactose (**lait**), lactosérum (lactosérum déminéralisé, protéines de lactosérum concentrées) (**lait**), maltodextrine, galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), huiles végétales (palme, tournesol, colza), fructo-oligosaccharides (FOS) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; taurine ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : C, PP, B_5, B_9, E, A, B_8, D_3, B_1, B_6, B_2, B_{12}, K_1 ; minéraux : phosphate de calcium, carbonate de calcium, citrates de potassium et de sodium, chlorures de magnésium, de choline et de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 ml de liquide	p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitué à 14,4 % (pdre)
Valeur énergétique	kJ	257	1880	272
	kcal	61	448	65
Protéines	g	1,7	10	1,5
Glucides dont :	g	8	57,5	8,3
- sucres dont :	g	8	45,6	6,6
- lactose	g	8	42	6,1
Lipides dont :	g	2,5	18,7	2,7
- Acides gras saturés	g	1,3	4,4	0,7
- Acide linoléique	g	0,354	2,62	0,379
- Acide α-linolénique	g	0,036	0,46	0,067
Fibres alimentaires	g	0	5,6	0,8
Sels minéraux :				
- Sodium	mg	25	173	25
- Potassium	mg	85	589	85
- Chlorure	mg	50	311	46
- Calcium	mg	72	612	88
- Phosphore	mg	50	368	53
- Magnésium	mg	7,7	39	5,7
- Fer	mg	1,2	8	1,2
- Zinc	mg	0,6	6,1	0,89
- Cuivre	mg	0,025	0,274	0,04
- Manganèse	µg	15	61	8,8
- Fluor	mg	< 0,015	-	-
- Sélénium	µg	0,7	10	1,5
- Iode	µg	15	89	13
Vitamines :				
- A	µg-RE	45	437	63
- D_3	µg	1,5	11	1,6
- E	mg α-TE	0,8	7,7	1,1
- K_1	µg	9	33	4,9
- C	mg	10	99	15
- B_1	mg	0,08	0,341	0,049
- B_2	mg	0,2	0,829	0,12
- Niacine (PP)	mg	0,9	3	0,45
- B_6	mg	0,1	0,267	0,039
- Ac folique	µg	17	81	12
- B_{12}	µg	0,3	0,94	0,14
- Biotine	µg	4,5	8,8	1,3
- Ac pantothénique	mg	0,5	2,397	0,347
Choline	mg	-	66	9,5
Taurine	mg	-	35	5,1

PROPRIÉTÉS :
Blédilait Croissance nature liquide et Blédilait Croissance + sont formulés pour répondre aux besoins des enfants en bas âge, de 10 mois pour la formule liquide et à partir de 12 mois pour la formule poudre, avec une consommation recommandée jusqu'à 3 ans dans le cadre d'une alimentation diversifiée.
- Apports adaptés en fer :
  - Blédilait Croissance + (poudre) : teneurs en fer et en vitamine C adaptées et présence d'oligosaccharides lc FOS sc GOS (FOS/GOS = 1,2 g/100 mL, ratio 10/90) pour une meilleure absorption des minéraux (Ca, Mg, fer)[(1)(2)].
  - Blédilait Croissance (liquide) : fer et vitamine C pour un fer mieux absorbé.
- Apports adaptés en protéines : 1,5 g/100 mL (poudre) ; 1,7 g/100 mL (liquide).
- Apports adaptés en calcium et en vitamine D pour favoriser la croissance osseuse.
- Apports adaptés en acides gras essentiels qui participent au bon développement cérébral[(3)].
- Sans saccharose (contient des sucres naturellement présents et du lactose) et sans arômes.

(1) Martin A. 2001.
(2) Schlolz-Ahrens K.E. et al. 2007.
(3) Koletzko B. et al. 2008.

MODE D'EMPLOI :
Blédilait Croissance, liquide :
Ce lait est prêt à l'emploi : ne pas ajouter d'eau, ne pas faire bouillir. Ce lait peut être réchauffé au micro-ondes dans un récipient adapté.
Blédilait Croissance +, poudre :
Une mesurette de poudre dans 30 ml d'eau faiblement minéralisée.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
9 à 14,6	Dès 12 mois	210	7	2 à 3

BLÉDINA
81, rue Sans-Souci
CS 13754. 69576 Limonest cdx
Tél : 04 74 62 63 64. Fax : 04 74 60 63 32
Site web : www.pro.bledina.fr

BLÉDILAIT® JUNIOR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment lacté destiné aux enfants en bas âge à partir de 18 mois : Liquide prêt à l'emploi, bouteille de 1 L (EAN 3041091201232).

COMPOSITION :
Eau, **lait** écrémé, lactose (**lait**), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), matières grasses végétales (tournesol, colza), fructo-oligosaccharides (FOS) ; émulsifiant : mono et diglycérides d'acides gras ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; arôme ; vitamines : A, D, C, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, acide pantothénique, K ; minéraux : citrates de potassium et de sodium, sulfate de zinc, iodure de potassium, hydroxydes de potassium et de calcium, lactate de fer, phosphates de magnésium et de calcium.

Analyse moyenne		p 100 ml
Valeur énergétique	kJ	274
	kcal	65
Matières grasses	g	2,6
- dont acides gras saturés	g	0,4
- dont acide linoléique	g	0,558
- dont acide α-linolénique	g	0,112
Glucides	g	8,6
- dont sucres	g	8,4
- dont lactose	g	8,1
Fibres alimentaires	g	0,85
Protéines	g	1,5
Sel	g	0,1
Minéraux :		
- Sodium	mg	26,0
- Calcium	mg	91,0
- Phosphore	mg	50,0
- Fer	mg	1,2
- Magnésium	mg	5,6
- Zinc	mg	0,9
- Iode	µg	20,2
- Potassium	mg	75,0
- Chlorure	mg	44,1
Vitamines :		
- A	µg-RE	68,1
- D	µg	3,1
- E	mg α-TE	1,1
- C	mg	15,4
- B_1 (thiamine)	µg	40
- B_2 (riboflavine)	µg	230
- B_3/PP (niacine)	mg-EN	0,2
- B_6	µg	60
- B_9 (acide folique)	µg	12,2
- B_{12}	µg	0,4
- B_8 (biotine)	µg	1,33
- B_5 (acide pantothénique)	µg	580
- K	µg	5,1

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Aliment lacté destiné aux enfants en bas âge à partir de 18 mois. Contribue à l'équilibre nutritionnel avec 1 biberon de 300 mL par jour dans le cadre d'une alimentation diversifiée :
Aide à prolonger la consommation du lait de croissance :
- Format liquide.
- Formule enrichie.

Contribue :
- à prévenir la carence en fer : 1,2 mg/100 mL ;
- à éviter l'excès de protéines : 1,5 g/100 mL ;
- au bon développement cérébral :
  - apport en acides gras essentiels,
  - rapport ω6/ω3 optimisé proche de 5 ;
- à prévenir la carence en vitamine D après 2 ans : 3,1 µg/100 mL.

Aide à limiter l'habitude au goût sucré : sans saccharose[(a)].
Vitamine C + fer : absorption facilitée du fer[(b)].
a) Contient des sucres naturellement présents et du lactose.
b) Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3e édition (2001) - Afssa. CNERMA-CNRS.

MODE D'EMPLOI :
Ce lait est prêt à l'emploi : ne pas ajouter d'eau, ne pas faire bouillir. Ce lait peut être réchauffé au micro-ondes dans un récipient adapté.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A conserver à température ambiante dans un endroit propre et sec.
Après ouverture : Conserver la bouteille refermée, 72 heures maximum au réfrigérateur.

BLÉDINA
81, rue Sans-Souci
CS 13754. 69576 Limonest cdx
Tél : 04 74 62 63 64. Fax : 04 74 60 63 32
Site web : www.pro.bledina.fr

BLÉDILAIT PREMIUM® 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Blédilait Premium 1er âge (lait pour nourrissons jusqu'à 6 mois) :
Poudre : Boîtes de 800 g (ACL 813 359.7, EAN 3041091001221) et de 900 g (EAN 3041091001238).
Blédilait Premium 2e âge (lait de suite pour nourrissons de 6 mois à 1 an) :
Poudre : Boîtes de 800 g (ACL 813 358.0, EAN 3041091001214) et de 900 g (EAN 3041091001306).

COMPOSITION :
Blédilait Premium 1er âge :
Lait écrémé, lactosérum partiellement déminéralisé (**lait**), huiles végétales (palme, coprah, colza, tournesol, *Mortierella alpina*), maltodextrines, amidons, émulsifiant : lécithine de **soja**, huile de **poisson**, nucléotides, taurine, bifidobactéries, inositol, citrate de choline, ferments lactiques (**lait**), vitamines (C, PP, K, D_3, A, E, B_5, B_6, B_{12}, B_1, B_2, B_9, B_8), minéraux (citrates de calcium et de potassium, chlorures de potassium et de magnésium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium).

Analyse moyenne		p 100 g pdre	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2055	285
	kcal	490	68
Protéines dont :	g	9,8	1,4
- Caséine	g	4,9	0,7
- Protéines sériques	g	4,9	0,7
Glucides dont :	g	59,7	8,3
- sucres dont :	g	33,7	4,7
- Lactose	g	31,1	4,3
- Amidon	g	12,4	1,7
- Lipides dont :	g	23,1	3,2
- Ac gras saturés	g	9,4	1,3
- Ac linoléique*	g	3,11	0,433
- Ac α-linolénique*	g	0,575	0,08
- DHA	g	44	6,1
- ARA	g	44	6,1
Fibres alimentaires	g	0,6	0,1
Sels minéraux :			
- Sodium	g	0,136	0,019
- Potassium	mg	537	75
- Chlorure	mg	311	43
- Calcium	mg	417	58
- Phosphore	mg	229	32
- Magnésium	mg	30	4,2
- Fer	mg	4,9	0,69
- Zinc	mg	3,5	0,48
- Cuivre	µg	301	42
- Manganèse	µg	74	10
- Fluorure	µg	⩽ 30	⩽ 4,2
- Sélénium	µg	6,2	0,87
- Iode	µg	133	19
Vitamines :			
- A	µg-RE	392	55
- D_3	µg	9,3	1,3
- Thiamine (B_1)	µg	436	61
- Riboflavine (B_2)	µg	825	115
- Niacine (PP)	µg	6800	950
- Ac pantothénique (B_5)	µg	2711	377
- B_6	µg	382	53
- Biotine (B_8)	µg	16	2,3
- Ac folique (B_9)	µg	86	12
- B_{12}	µg	1,6	0,2
- C	mg	61	8,5
- K	µg	36	5
- E	mg	5	0,7
Autres :			
Choline	mg	79	11
Inositol	mg	44	6,1
Taurine	mg	20	2,8
Carnitine	mg	9,5	1,3
Humidité	g	⩽ 3,5	–
Nucléotides	mg	24	3,3

* Acides gras essentiels.

Blédilait Premium 2e âge :
Lait écrémé, huiles végétales (palme, coprah, colza, tournesol), lactosérum partiellement déminéralisé (**lait**), maltodextrines, amidons, lactose (**lait**), émulsifiant : lécithine de **soja**, nucléotides, taurine, bifidobactéries, inositol, citrate de choline, ferments lactiques, vitamines (C, PP, K, D_3, A, E, B_5, B_6, B_{12}, B_1, B_2, B_9, B_8), minéraux (citrates de calcium et de potassium, chlorure de magnésium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium).

Analyse moyenne		p 100 g pdre	p 100 ml à 14 %
Valeur énergétique	kJ	2010	280
	kcal	479	67
Protéines dont :	g	10,5	1,5
- Caséines	g	6,3	0,9
- Protéines sériques	g	4,2	0,6
Glucides dont :	g	59,8	8,4
- sucres dont :	g	33,4	4,7
- Lactose	g	31,1	4,4
- Amidon	g	12,4	1,7
- Lipides dont :	g	21,8	3
- Ac gras saturés	g	8,9	1,2
- Ac linoléique*	g	3	0,42
- Ac α-linolénique*	g	0,562	0,077
Fibres alimentaires	g	0,6	0,1
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	160	22
- Potassium	mg	556	78
- Chlorure	mg	322	45
- Calcium	mg	471	66
- Phosphore	mg	272	38
- Magnésium	mg	37	5,2
- Fer	mg	7,4	1
- Zinc	mg	3,5	0,5
- Cuivre	µg	292	41
- Manganèse	µg	61	8,5
- Fluorure	µg	⩽ 30	⩽ 4,2
- Sélénium	µg	6	0,8
- Iode	µg	123	17
Vitamines :			
- A	µg-RE	405	57
- D_3	µg	9,7	1,4
- Thiamine (B_1)	µg	451	63
- Riboflavine (B_2)	µg	822	115
- Niacine (PP)	µg	7000	980
- Ac pantothénique (B_5)	µg	2766	388
- B_6	µg	393	55
- Biotine (B_8)	µg	17	2,4
- Ac folique (B_9)	µg	90	13
- B_{12}	µg	1,5	0,2
- C	mg	60	8,4
- K	µg	37	5,2
- E	mg	4,7	0,7
Autres :			
Choline	mg	70	9,8
Inositol	mg	40	5,6
Taurine	mg	20	2,7
Carnitine	mg	9,5	1,3
Humidité	g	⩽ 3,5	–
Nucléotides	mg	23	3,2

* Acides gras essentiels.

PROPRIÉTÉS :
Blédilait Premium 1 et 2 ont été formulés pour favoriser un bon confort digestif de la naissance à 1 an.
Ils possèdent une action sur les troubles gastro-intestinaux fonctionnels hauts et bas grâce à :
- Un mélange de deux amidons (1,7 g/100 mL) : pomme de terre et maïs.
- Des protéines acidifiées favorisant la vidange gastrique.
- Un apport de lactase pour contribuer à soulager les symptômes gastro-intestinaux (coliques, ballonnements...)[(1)(2)].

La formule 1er âge contient des AGPI-LC (acides gras polyinsaturés à chaîne longue) qui contribuent au bon développement cérébral[(3)].
(1) Kanabar D. 2001.
(2) Roy P. et al. 2004.
(3) Koletzko B. et al. 2008.

UTILISATION :
Blédilait Premium 1er âge : De la naissance à 6 mois.
Blédilait Premium 2e âge : A partir de 6 mois jusqu'à 1 an.
Blédilait Premium 1 et 2 sont adaptés en cas de troubles gastro-intestinaux fonctionnels hauts et bas.

MODE D'EMPLOI :
Blédilait Premium 1er et 2e âge :
Taux de reconstitution : 13,1 % pour la formule 1er âge. 14 % pour la formule 2e âge. Une mesurette de poudre pour 30 ml d'eau faiblement minéralisée.
La formule des laits Blédilait Premium étant épaissie, utiliser une tétine adaptée.

Le volume et le nombre de repas seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
3,6	2e à 4e semaine	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

BLÉDINA
81, rue Sans-Souci
CS 13754. 69576 Limonest cdx
Tél : 04 74 62 63 64. Fax : 04 74 60 63 32
Site web : www.pro.bledina.fr

CE BLENDERM™ 3M™ sparadrap

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sparadrap chirurgical plastique transparent. Résistant à l'eau. Souple, pour des applications sur des zones difficiles. Hypoallergénique. Dimensions (rouleaux) : 2,5 cm x 5 m (ACL 608 940.3/EAN 5000485000668) et 5 cm x 5 m (ACL 660 960.1/EAN 5000485000675).
Pour une protection occlusive et transparente contre les liquides et les contaminants extérieurs.

Remb Séc soc. Admis à la LPPR.
Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE BLEPHACLEAN®
hygiène des paupières

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresse pré-imprégnée, stérile, à usage unique, pour application cutanée : Boîte de 20 (EAN 3662042003615).

COMPOSITION : Capryloyl glycine, hyaluronate de sodium, PEG 8, poloxamer 184, polysorbate 20, propylène glycol, extrait d'hydrocotyl (propylène glycol, extrait de *Centella asiatica*, eau), complexe régulateur de sébum sans conservateur (propylène glycol, extrait de racine d'*Iris florentina*, sulfate de zinc, PPG 5 ceteth 20, palmitate de rétinyle [vitamine A], eau, alcool), PEG glycérides-6-capryliques/capriques (macrogol 6 glycérol caprylocaprate), phosphate dipotassique, hydroxyde de sodium, dihydrogénophosphate de potassium et eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Blephaclean est recommandé pour l'hygiène quotidienne des paupières, en particulier :
- en cas de peau, de paupières ou d'yeux sensibles ;
- pour éliminer les poussières, les pollens et les secrétions des paupières ; cela peut faire partie des soins en cas d'allergies ou d'infections ;
- en cas d'inflammation ou d'infection des paupières du type blépharite, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, orgelet ou chalazion. Ces conditions peuvent causer des symptômes de sécheresse oculaire tels que picotements, sensations de sable dans les yeux, irritations et/ou rougeurs ;
- pour nettoyer les paupières avant des interventions ophtalmiques telles que les injections thérapeutiques réalisées directement dans l'œil (injections intra-vitréennes), les opérations des yeux au laser et la chirurgie de la cataracte. Étant bien toléré, Blephaclean peut également être utilisé après une chirurgie, sur les conseils d'un médecin ou d'un ophtalmologiste.

Blephaclean garde les paupières propres tout en respectant la peau du contour des yeux et les bactéries naturellement présentes.

MODE D'EMPLOI :
Avant une chirurgie de l'œil, utiliser deux fois par jour pendant 5 jours ou suivant les conseils du médecin ou du pharmacien.
Dans les autres cas, utiliser deux fois par jour matin et soir pendant trois semaines, puis une fois par jour pendant trois mois ou suivant les conseils du médecin ou du pharmacien. Pour les situations chroniques, il peut être nécessaire de poursuivre l'utilisation à long terme.
Sans rinçage après utilisation.
Blephaclean peut être utilisé chez les enfants à partir de 3 mois.
Le produit a été testé sous contrôle ophtalmologique.
Pour les porteurs de lentilles de contact : retirer les lentilles avant d'utiliser Blephaclean.
Instructions d'utilisation :
1. Hygiène des paupières et des cils :
   Ouvrir le sachet et déplier la compresse située à l'intérieur.
   L'œil fermé, appliquer délicatement la compresse sur les paupières et sur la base des cils.
   Masser délicatement les paupières par de petits mouvements circulaires pour éliminer en douceur croûtes, sécrétions et maquillage.
2. Hygiène du bord libre palpébral :
   Face à un miroir, ouvrir doucement la paupière en tirant légèrement sur les cils. Frotter délicatement le bord libre palpébral à l'aide d'une compresse enroulée sur elle-même.
   Répéter l'opération pour l'autre œil, en utilisant une nouvelle compresse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Pour application cutanée seulement. Ne pas appliquer directement dans les yeux.
Ne pas utiliser en cas d'allergie à un ingrédient.
Blephaclean est un produit stérile à usage unique.
Ne pas réutiliser, car la compresse sera moins efficace et cela peut entraîner un risque d'infection.
Ne pas utiliser la compresse si le sachet est ouvert ou endommagé.
La couleur de la compresse peut varier en raison de la présence d'extraits de plantes dans la formulation, c'est un phénomène normal.
Arrêter l'utilisation de Blephaclean et contacter un médecin ou un pharmacien si les symptômes s'aggravent.
Ne pas utiliser après la date d'expiration clairement indiquée sur la boîte et sur le sachet. La date d'expiration fait référence au produit dans son emballage intact, conservé correctement.
Les compresses usagées doivent être jetées dans les ordures ménagères.
Maintenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Effets secondaires possibles :
Les effets secondaires suivants ont été rapportés après l'utilisation de Blephaclean : sensation de brûlure ou de démangeaison pendant quelques minutes après application, rougeur ou gonflement des paupières, réactions allergiques.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver entre 8 et 25 °C.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0459.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

BLEPHAGEL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel stérile pour le nettoyage des paupières et des cils : Tube polydose airless® de 30 g (ACL 520 402.6/EAN 3662042001949).

COMPOSITION : Aqua, poloxamer 188, PEG-90, carbomer, sodium hydroxide.

UTILISATION :
Blephagel est un gel stérile hypoallergénique pour l'hygiène quotidienne des paupières et des cils.
L'hygiène des paupières est recommandée par les ophtalmologistes en complément des traitements de :
- Blépharites, antérieures et postérieures (inflammation des paupières).
- Œil sec associé à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (glandes situées à l'intérieur des paupières).
- Atteinte des yeux et des paupières due à une acné rosacée (maladie de la peau du visage se manifestant par des rougeurs).
- Atteinte des yeux et des paupières due à une dermite séborrhéique (maladie de peau se manifestant par des rougeurs et des squames prédominant sur le visage).

L'hygiène des paupières peut également être recommandée dans un contexte chirurgical lorsqu'un nettoyage minutieux des paupières et de la racine des cils est nécessaire.
Blephagel peut être recommandé aux porteurs de lentilles de contact.

PROPRIÉTÉS :
Blephagel est un gel stérile formulé pour un nettoyage mécanique et doux des paupières sensibles, irritées et/ou fragilisées, ou à tendance atopique.
La formule originale de Blephagel :
- Facilite l'adhérence du produit sur les paupières.
- Contient du poloxamer, qui permet d'émulsifier, de solubiliser et d'éliminer en douceur les sécrétions muqueuses des paupières (mucus, croûtes et squames présents à la racine des cils).
- Respecte l'hydratation naturelle des paupières.
- Procure une agréable sensation de fraîcheur, adoucit et apaise les paupières.
- Ne laisse pas de trace, non gras et non collant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Produit destiné à l'application sur les paupières et les cils ; ne pas appliquer dans l'œil.
Ne pas conserver le tube entamé au-delà de 8 semaines.
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas couper le tube (risque de contamination bactérienne).
Tenir hors de portée des enfants.

MODE D'EMPLOI :
Fréquence d'utilisation : en moyenne 2 fois par jour, matin et soir, ou autant de fois que l'état des paupières nécessite un nettoyage.
Avant la première utilisation, presser sur la base du tube 3 secondes (en appuyant sur le logo Thea) afin de pousser le gel vers la pompe. Puis tenir le tube tête en bas et pomper 3 fois sur l'embout.
- En appuyant sur la pompe située à l'extrémité du tube, déposer une noisette de Blephagel sur une compresse non tissée (sans presser le tube). Bien enlever les résidus de gel restant sur l'embout avec la compresse.
- A l'aide d'un miroir, appliquer délicatement la compresse imprégnée de Blephagel sur la paupière et sur la base des cils, l'œil fermé.
- Passer doucement à plusieurs reprises la compresse imprégnée de Blephagel sur la paupière et sur la base des cils, en prenant soin de masser par petits mouvements circulaires afin de retirer tous les résidus.
- Éliminer le Blephagel restant sur la paupière à l'aide d'une compresse propre.
- Répéter ces 4 étapes pour l'autre œil.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

BLEPHASOL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion micellaire pour le nettoyage des paupières sensibles : Flacon de 100 ml (ACL 763 913.6).

COMPOSITION : Aqua, PEG-8, polysorbate 20, capryloyl glycine, poloxamer 184, PEG-6 caprylic/capric glycerides, dipotassium phosphate, sodium hydroxide, potassium phosphate. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Blephasol est préconisé pour l'hygiène quotidienne des paupières sensibles, et plus particulièrement du bord libre palpébral.
Blephasol, grâce à ses propriétés micellaires, agit mécaniquement et élimine impuretés, souillures, croûtes et maquillage présents sur les paupières et à la racine des cils.
Sans alcool, sans détergent ni agent conservateur, Blephasol nettoie en douceur sans irriter les yeux ni agresser les couches externes de l'épiderme qui assure la protection de la peau contre les agressions extérieures (froid, soleil, sueur, allergènes, polluants divers...).
Non parfumé, non gras, Blephasol ne nécessite pas de rinçage après utilisation.
Blephasol peut être recommandé aux porteurs de lentilles de contact.

MODE D'EMPLOI :
Pour application cutanée.
En moyenne deux fois par jour, matin et soir, ou autant de fois que souhaité.
Pour le nettoyage et le démaquillage des paupières sensibles, face au miroir :
1. Appliquer délicatement une compresse hydrophile imbibée de Blephasol sur les paupières et sur la base des cils, l'œil fermé.
2. Masser délicatement les paupières par de petits mouvements circulaires afin d'éliminer tous les débris et d'exprimer le contenu des glandes palpébrales.
3. Tirer légèrement les paupières, puis frotter délicatement le bord interne des paupières à l'aide d'une nouvelle compresse ou d'un coton tige imbibé de Blephasol pour éliminer les impuretés logées à la base des cils.
4. Répéter chaque étape pour l'autre œil en utilisant une nouvelle compresse.

Ne nécessite pas de rinçage après utilisation.

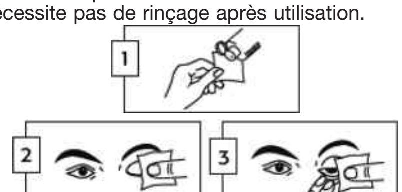

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas avaler, ne pas appliquer directement dans les yeux, tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Après ouverture du flacon : 2 mois.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

BLUE BERRY™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 60 (ACL 481 848.2) et de 120 (ACL 481 849.9), et flacon de 240 (ACL 295 185.7).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : myrtille (400 mg) ; euphraise (200 mg) ; rose d'Inde (100 mg) à 10 % de lutéine (10 mg) ; zinc (10 mg, soit 100 % des VNR*) ; cuivre (1 mg, soit 100 % des VNR*) ; vitamine A (400 µg, soit 50 % des VNR*).
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS : Les extraits de myrtille, d'euphraise et de rose d'Inde aident au maintien d'une bonne vision et le zinc et le cuivre au maintien des processus cognitifs du cerveau en charge de la mémoire et de la concentration.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour avec un grand verre d'eau au moment du repas, pendant 2 mois. A renouveler.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

BODY « ÉLÉGANCE »

Voir :

MÉDICAL Z

BORÉADE® gamme
pour peaux à tendance acnéique

BORÉADE® CL crème lavante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème lavante :* Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3504105025519).

COMPOSITION : Aqua (water), cetearyl alcohol, disodium lauryl sulfosuccinate, sodium cocoyl isethionate, zea mays (corn) starch, cocoglucoside, disodium cocoyl glutamate, 1,2-hexanediol, hydroxypropyl guar, glycerin, hydrogenated castor oil, capryloyl glycine, glyceryl caprylate, phospholipids, parfum (fragrance), glycine soja (soybean) oil, bisabolol, butyl avocadate, sodium cocoyl glutamate, titanium dioxide, zinc gluconate, citric acid, glycolipids, potassium sorbate, glycine soja (soybean) sterols, sodium chloride, hydrolyzed chenopodium quinoa seed, maltodextrin, propyl gallate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nettoie sans dessécher les peaux mixtes à grasses. Contribue à diminuer la brillance.

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser matin et soir. Rincer à l'eau.

BORÉADE® LP soin complet anti-imperfections

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin complet anti-imperfections :* Tube avec capsule-service de 30 ml (EAN 3504105020309).

COMPOSITION : Aqua, lactic acid, glycerin, caprylic/capric triglyceride, C10-18 triglycerides, oryza sativa starch, cetearyl alcohol, butyl avocadate, dicaprylyl carbonate, sodium hydroxide, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, salicylic acid, silica, zinc gluconate, pentaerythrityl distearate, sodium stearoyl glutamate, capryloyl glycine, xanthan gum, parfum, sclerotium gum, arginine, glyceryl caprylate, hydrolyzed lupine protein, hydrolyzed chenopodium quinoa seed, maltodextrin, disodium cocoyl glutamate, propyl gallate, sodium cocoyl glutamate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Soin hydratant pour les peaux mixtes à grasses. Contribue à corriger et à prévenir l'apparition des imperfections.

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser matin et soir, de préférence pendant 2 mois. Éviter le contour des yeux et l'exposition au soleil.

BORÉADE® M soin séborégulateur matifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin séborégulateur matifiant :* Tube avec capsule-service de 40 ml (EAN 3504105020354).

COMPOSITION : Aqua (water), dicaprylyl carbonate, glycerin, propanediol dicaprylate, cetyl alcohol, Oryza sativa (rice) starch, glyceryl stearate, butyl avocadate, 1,2-hexanediol, nylon-6, zinc gluconate, PEG-75 stearate, capryloyl glycine, xanthan gum, cera alba (beeswax), potassium cetyl phosphate, glyceryl caprylate, ceteth-20, steareth-20, parfum (fragrance), sodium hydroxide, citric acid, cetearyl alcohol, cetyl palmitate, cocoglycerides, hydrolyzed chenopodium quinoa seed, maltodextrin, propyl gallate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Soin hydratant et matifiant pour les peaux mixtes à grasses. Neutralise la brillance tout au long de la journée.

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser matin et soir sur le visage propre et sec. Convient comme base de maquillage.

BORÉADE® SL soin lissant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin lissant :* Tube avec capsule-service de 40 ml (EAN 3504105020248).

COMPOSITION : Aqua, lactic acid, caprylic/capric triglyceride, C10-18 triglycerides, dicaprylyl carbonate, sodium hydroxide, glycerin, cetearyl alcohol, butyl avocadate, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, silica, zinc gluconate, capryloyl glycine, pentaerythrityl distearate, ascorbyl glucoside, oryza sativa starch, glyceryl caprylate, parfum, arginine, sodium stearoyl glutamate, tocopheryl acetate, xanthan gum, maltodextrin, disodium cocoyl glutamate, hydrolyzed lepidium meyenii root, polysorbate 60, sorbitan stearate, hydrolyzed chenopodium quinoa seed, sodium cocoyl glutamate, propyl gallate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Soin hydratant pour peaux mixtes à grasses. Contribue à corriger les premiers signes de vieillissement (rides).

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser matin et soir. Éviter le contour des yeux et l'exposition au soleil.

BORÉADE® eau micellaire purifiante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire :* Flacon de 400 ml (EAN 3504105022419).

COMPOSITION : Aqua (water), propanediol, glycerin, poloxamer 184, PEG-40 hydrogenated castor oil, 1,2-hexanediol, capryloyl glycine, sodium benzoate, tetrasodium glutamate diacetate, tartaric acid, sodium hydroxide, caprylyl glycol, parfum (fragrance), zinc gluconate, butyl avocadate, hydrolyzed chenopodium quinoa seed, maltodextrin, propyl gallate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nettoie en douceur et matifie les peaux mixtes à grasses. Aide à prévenir l'apparition des imperfections.

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser matin et soir. Appliquer à l'aide d'un coton. Ne pas rincer.

BORÉADE® R soin réparateur apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin réparateur apaisant :* Tube avec capsule-service de 40 ml (EAN 3504105020262).

COMPOSITION : Aqua (Water), caprylic/capric triglyceride, glycerin, propanediol dicaprylate, C10-18 triglycerides, glyceryl stearate, helianthus annuus (sunflower) seed oil unsaponifiables, butyrospermum parkii (shea) butter, 1,2-hexanediol, cetyl alcohol, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, glyceryl caprylate, parfum (fragrance), xanthan gum, sodium stearoyl glutamate, tocopheryl acetate, maltodextrin, hydrolyzed chenopodium quinoa seed, citric acid, polysorbate 60, sorbitan stearate, hydrolyzed lepidium meyenii root, ceramide 3.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nourrit, répare, apaise les peaux à tendance acnéique irritées et desséchées par les traitements dermatologiques.

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser matin et soir sur visage propre et sec.

BORÉADE® stick lèvres réparateur apaisant

PRÉSENTATION : Stick* de 9,2 g (EAN 3504105026806).

COMPOSITION : Helianthus annuus (sunflower) seed oil, hydrogenated coconut oil, olus oil (vegetable oil), polyglyceryl-3 beeswax, caprylic/capric triglyceride, cera alba (beeswax), C10-18 triglycerides, copernicia cerifera (carnauba) wax, butyrospermum parkii (shea) butter, stearalkonium hectorite, aqua (water), tocopheryl acetate, parfum (fragrance), propylene carbonate, bisabolol, persea gratissima (avocado) fruit extract, ceramide NP, phytosphingosine, citric acid.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Nourrit, répare, apaise les lèvres irritées et desséchées par les traitements dermatologiques.

CONSEILS D'UTILISATION : A utiliser en couche épaisse à tout moment de la journée.

* Tous ces soins sont non comédogènes.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com
Site web : www.noviderm.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

BOSEPHYCA®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401581762825).

COMPOSITION : Extrait sec [20/1] de résine de Boswellia serrata 523 mg, phosphate dicalcique, extrait sec [5-9/1] de résine de Boswellia serrata (Phytosome®) 41 mg, lécithine de soja, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS : Apport en résine de Boswellia serrata pour le confort et la souplesse articulaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 comprimés par jour à prendre avec le repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

Laboratoire BIOPHYTAROM - BIODEV GROUP SA
70, Grand-Rue. BP 192. L-2011 Luxembourg (Luxembourg)
Tél : 352 26 73 89 80

BOUILLET® enzyme lactase
intolérance au lactose

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte format économique de 60 (ACL 212 881.0/EAN 3175681107090).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : agent de charge : cellulose microcristalline, poudre de lactase 706 mg (4500 unités FCC*), maltodextrine de blé ; enrobage : supports (E 463, E 464), antiagglomérants (E 553b, E 470b, E 551).
* FCC : Food Chemical Codex.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Dégrade le lactose.
Complément alimentaire utilisé dans le cadre d'une intolérance au lactose.

CONTRE-INDICATIONS :
Personnes souffrant de galactosémie.

MODE D'EMPLOI :
Prendre 1 à 2 comprimés avant le repas contenant le lactose.
Pour les personnes diabétiques, demander conseil à un médecin.

Laboratoires DIÉTÉTIQUE et SANTÉ
BP 106. Route de Castelnaudary. 31250 Revel
Tél : 05 62 18 73 73

BOUILLET® sel diététique
sans sodium, au potassium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Flacon de 240 g (ACL 636 340.7/EAN 3175680903334).

COMPOSITION :
Ingrédients : chlorure de potassium ; exhausteurs de goût : glutamate de calcium et acide glutamique ; acidifiant : acide adipique ; antiagglomérant : carbonate de magnésium.
Fabriqué dans un atelier qui utilise du lait, des fruits à coque et du poisson.

Analyse pour 100 g	
Valeur énergétique	31 kcal (soit 133 kJ)
Protides	7,5 g
Lipides	0,1 g
Glucides	0,1 g
Magnésium	0,5 g
Calcium	1,4 g
Potassium	40 g

PROPRIÉTÉS : Remplace le sel ordinaire lorsque celui-ci est contre-indiqué.

UTILISATION : Régimes sans adjonction de sodium.

MODE D'EMPLOI :
Le sel diététique Bouillet s'emploie comme sel ordinaire, à table et lors de la cuisson des aliments.

Laboratoires DIÉTÉTIQUE et SANTÉ
BP 106. Route de Castelnaudary. 31250 Revel
Tél : 05 62 18 73 73

BPREV®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401521088138).

COMPOSITION :
Formule brevetée.

	p cp	% AJR*
Vitamine B_2	1,6 mg	114,00 %
Vitamine B_3	25,0 mg	156,25 %
Vitamine B_6	2,0 mg	142,86 %

* AJR = Apport journalier recommandé.
Autres ingrédients : cellulose microcristalline, amidon de pois, stéarate de magnésium végétal.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Les vitamines B apportées par BPREV contribuent au fonctionnement normal du système nerveux :
- La vitamine B_2 joue un rôle dans le maintien en bon état de la gaine de myéline des fibres nerveuses.
- La vitamine B_3 contribue au bon fonctionnement du système nerveux et des fonctions neurologiques.
- La vitamine B_6 contribue à des fonctions psychologiques normales, telles que concentration, apprentissage, mémoire et raisonnement.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé le matin, en cure de 3 mois renouvelable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Réservé à l'adulte.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

BRYSSICA gamme

BRYSSIDINE®
complément alimentaire riche en ginseng, sélénium, zinc, magnésium, potassium et vitamines

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401545525299).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : Ginseng poudre (80 mg), sélénium levure (50 µg), zinc (10 mg), magnésium (80 mg) ; vitamines : β-carotène (1,5 mg), B_6 (1 mg), C (140 mg), E (15 mg).

ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire composé de ginseng, vitamines et minéraux qui contribuent :
- à protéger les cellules contre le stress oxydatif (sélénium, zinc, vitamines E et C) ;
- à atténuer la fatigue (magnésium, vitamines B_6 et C, ginseng) ;
- au fonctionnement normal du système immunitaire (sélénium, zinc, β-carotène, vitamines B_6 et C).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 gélules par jour, le matin ou le midi, avec un verre d'eau, pendant 1 mois.

CYSTOP®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (EAN 3760273040000).

COMPOSITION :
Par gélule : Extrait sec de canneberge (240 mg, dont 36 mg de proanthocyanidines), extrait sec de bruyère (250 mg).

ALLÉGATIONS :
La bruyère favorise les fonctions d'élimination rénale.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule par jour.

GLUCARTHROZ 750®
complément alimentaire riche en glucosamine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401542034381).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Glucosamine sulfate (890 mg), extrait sec de cassis feuilles (450 mg) et extrait sec d'harpagophytum (100 mg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Protection et apaisement des articulations.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour pendant 3 mois minimum.

SELOMEGA 3®
complément alimentaire riche en oméga 3

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 60 (ACL 3401579776667).

COMPOSITION :
Par capsule : Huile de poisson raffinée, titrée à 60 % d'oméga (300 mg, dont 30 % d'EPA et 20 % de DHA), vitamine E (0,5 mg), sélénium (6 µg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
L'EPA et le DHA contribuent au bon fonctionnement du système cardiovasculaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 6 capsules par jour, à prendre au début du repas.
Durée de cure conseillée : 3 mois minimum.

TRANSALGIC®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 20 (ACL 3401560091991).

COMPOSITION :
Pour 4 gélules : antiagglomérants (cellulose microcristalline, stéarate de magnésium), gélule de gélatine, maltodextrine, extrait de petite centaurée 375 mg, extrait de graine de carvi 150 mg, *Lactobacillus acidophilus* 1,5 x 10^7, *Saccharomyces boulardii* 1,5 x 10^7.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Confort intestinal. Digestion. Ballonnements.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules le matin et 2 gélules le soir.

Laboratoires BRYSSICA
Tour Europa. Av de l'Europe. 94320 Thiais
Tél : 06 09 65 21 26

CE BURN FREE®

compresses d'hydrogel pour brûlures

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresse stérile imprégnée d'eau : Sachet unitaire.

Dimensions (cm)	Référence
10 x 10	0404
20 x 20	0808
30 x 30	1212

* 92 % d'eau.

PROPRIÉTÉS : Les compresses Burn Free refroidissent les brûlures, contribuent à prévenir les infections et la propagation de la brûlure. Elles n'adhèrent pas aux lésions.

UTILISATION : Premier secours pour les brûlures thermiques et soins de la blessure.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur la zone brûlée. Verser le reste du gel se trouvant dans l'emballage sur la compresse appliquée et protéger.

Dispositif médical de classe II b. Marquage CE 0413.

Laboratoires PREVOR
BP 1. Moulin de Verville. 95760 Valmondois
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70
Site web : www.prevor.com
E-mail : mail@prevor.com

C

CE CACICOL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Collyre en solution : Récipients unidoses de 0,33 ml, boîte de 5 (EAN 3662042002007).

COMPOSITION :
Poly(carboxyméthylglucose sulfate), dextran T40, chlorure de sodium, eau purifiée.
Solution sans conservateur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Cacicol initie le processus naturel de régénération tissulaire, favorise la cicatrisation des plaies de la matrice extracellulaire et la réduction des douleurs associées.
Cacicol est préconisé pour favoriser la cicatrisation des lésions de cornée chroniques, comme les défauts épithéliaux persistants et les dystrophies cornéennes antérieures persistantes et douleurs associées.

MODE D'EMPLOI :
Instillation oculaire.
Administrer une à deux gouttes de Cacicol une fois par semaine. Ce dosage peut être ajusté par l'ophtalmologiste.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser chez les patients de moins de 18 ans.
- Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Le produit doit être utilisé exactement selon la prescription de l'ophtalmologiste.
- Ne pas utiliser en cas d'infection oculaire active.
- Ne pas utiliser avec des antibiotiques locaux de la famille des aminosides, comme la néomycine ou la gentamicine.
- Ne pas utiliser avec des solutions contenant des sels d'argent, de l'iode ou du cuivre (les ions peuvent former un complexe avec la molécule).
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des ingrédients.
- Ne pas utiliser d'unidoses endommagées.
- Ne pas ouvrir l'unidose avec un outil.
- Ne pas toucher la surface de l'œil avec l'embout de l'unidose.
- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Interactions :
En cas d'instillation d'autres traitements oculaires, appliquer d'abord Cacicol et attendre au moins 15 minutes avant d'appliquer un autre produit.
Effets indésirables éventuels :
Les patients sensibles à l'héparine ou ses dérivés peuvent ressentir une réaction locale, qui ne devrait pas compromettre l'effet cicatrisant. Si la réaction est trop forte, arrêter l'utilisation de Cacicol et contacter l'ophtalmologiste.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver entre 4 et 25 °C. Conserver les récipients unidoses non ouverts dans le sachet en aluminium pour les protéger de la lumière.
Jeter le récipient unidose ouvert avec la solution restante immédiatement après la première utilisation. Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

Dispositif médical CE 0499.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

CE CALIGALOC®

PRÉSENTATION :
Orthèse d'immobilisation de la cheville et du pied.

Désignation produit	Code ACL 7/ Code ACL 13	Tarif LPPR	Code LPPR
Caligaloc droite T 34/38	761 489.2/ 3401076148929	76,22 €	2122138
Caligaloc droite T 39/43	761 490.0/ 3401076149001	76,22 €	2122138
Caligaloc droite T 44/48	761 491.7/ 3401076149179	76,22 €	2122138
Caligaloc gauche T 34/38	761 492.3/ 3401076149230	76,22 €	2122138
Caligaloc gauche T 39/43	761 494.6/ 3401076149469	76,22 €	2122138
Caligaloc gauche T 44/48	761 495.2/ 3401076149520	76,22 €	2122138

PROPRIÉTÉS :
Le maintien en pronation du talon permet d'obtenir une décharge des ligaments externes.

INDICATIONS :
- Thérapie conservatrice des déchirures ligamentaires.
- Protection post-opératoire après sutures/reconstructions ligamentaires.
- Soutien temporaire de la stabilisation en cas de syndrome du sinus du tarse, d'instabilité décompensée de l'articulation sous-astragalienne et d'entorse de la syndesmose tibio-tarsienne.
- Soutien permanent de la stabilisation en cas d'instabilité chronique de l'articulation tibio-tarsienne et/ou astragalo-calcanéenne quand une opération est contre-indiquée.
- Fracture de la cheville.
- Fracture de la base du 5e métatarse.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
Site web : www.bauerfeind.fr

CALMISCAB®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : tube de 200 ml (ACL 3401360247673).

COMPOSITION :
Aqua (water), calamine, glycerin, petrolatum, glyceryl stearate, *butyrospermum parkii* (shea) butter, *paraffinum liquidum* (mineral oil), pentylene glycol, potassium cetyl phosphate, palmitic acid, stearic acid, polyacrylate-13, zinc sulfate, ethylhexylglycerin, xanthan gum, PEG-100 stearate, polyisobutene, disodium EDTA, *helianthus annuus* (sunflower) seed oil, tocopherol, citric acid, polysorbate 20, sorbitan isostearate.

PROPRIÉTÉS :
Crème apaisante et hydratante à base de calamine et de zinc destinée à soulager les sensations de démangeaisons, de tiraillement et d'inconfort cutané. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Appliquer une à deux fois par jour sur les zones concernées.

CODEXIAL
Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34
Site web : www.codexial.com

CALMOSINE® Allaitement

complément alimentaire aux extraits de plantes, magnésium et biotine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Boîte de 14 dosettes de 10 ml (EAN 3664391000000).

COMPOSITION :
Eau, extrait de plantes (glycérine végétale, graines de fenugrec [*Trigonella foenum-graecum*], parties aériennes de passiflore [*Passiflora incarnata*], cynorrhodon de l'églantier [*Rosa canina*]), glycérophosphate de magnésium, biotine (vitamine B8) ; acidifiant : acide citrique.
Sans conservateurs, sans arômes et sans sucres ajoutés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Calmosine Allaitement est une boisson destinée à favoriser l'allaitement et le bien-être de la maman pendant cette période. L'extrait de fenugrec, connu depuis longtemps pour améliorer la lactation, contribue à stimuler et à maintenir la production de lait pour un bon allaitement. Le fenugrec facilite la récupération après la naissance. L'extrait de passiflore contribue à la détente et à la relaxation, aide à retrouver le calme en diminuant les tensions, les sensations de fatigue et d'irritabilité. L'extrait de cynorrhodon est un partenaire de la vitalité au quotidien. La biotine (vitamine B8) participe au maintien normal de la peau et des muqueuses. Enfin, le magnésium contribue à réduire la fatigue et participe au fonctionnement normal du système nerveux (fonctions psychologiques).

CONSEILS D'UTILISATION :
À boire pur ou dilué dans un grand volume d'eau*, 2 dosettes de 10 ml par jour. En respectant les conseils d'utilisation, Calmosine Allaitement peut être utilisé aussi longtemps que nécessaire.
* L'apport en eau est essentiel pour l'organisme et la lactation pendant la période d'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à une alimentation variée et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose recommandée. Comme tout complément alimentaire, Calmosine Allaitement est à tenir hors de la portée des enfants.

CONTRE-INDICATIONS :
Déconseillé aux femmes enceintes.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Les dosettes, à usage unique, doivent être jetées après ouverture.

Fabriqué en France.

Laboratoires LAUDAVIE
5, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 46 28 73 34. Fax : 01 44 68 35 85
Site web : www.laudavie.com

CALMOSINE® Digestion Bio

complément alimentaire aux extraits de plantes bio

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable :
Flacon de 100 ml (ACL 3401540910342) avec bouchon doseur.
Boîte de 12 dosettes de 5 ml (ACL 3401540910403).

COMPOSITION : Eau, extrait de plantes* (glycérine végétale, graines de fenouil* [*Foeniculum vulgare*], sommités fleuries de tilleul* [*Tilia cordata*], fleurs d'oranger* [*Citrus aurantium*, 0,16 %]), fructose* ; acidifiant : acide citrique. Sans conservateur.
* Issus de l'agriculture biologique.

PROPRIÉTÉS : Calmosine Digestion Bio, complément alimentaire, est une boisson digestive et apaisante à base d'extraits de plantes bio. Le fenouil améliore le confort digestif, le tilleul est connu pour ses vertus calmantes, notamment au niveau digestif. La fleur d'oranger apporte son arôme délicat à la formule.

CONSEILS D'UTILISATION :
5 ml à boire pur avant chaque repas (biberon ou tétée), jusqu'à 6 fois par jour.
Calmosine Digestion Bio peut être donné aux enfants, dès le plus jeune âge, en respectant les conseils d'utilisation.
Calmosine Digestion Bio peut être utilisé aussi longtemps que nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à une alimentation variée et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose recommandée. Comme tout complément alimentaire, Calmosine Digestion Bio est à tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Calmosine Digestion Bio est sans conservateur.
Après ouverture du flacon, le conserver au réfrigérateur et le consommer dans les 10 jours.
Ne rien introduire dans le flacon.
Les dosettes, à usage unique, doivent être jetées après ouverture.

Fabriqué en France.

Laboratoires LAUDAVIE
5, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 46 28 73 34. Fax : 01 44 68 35 85
Site web : www.laudavie.com

CALMOSINE® Sommeil Bio

complément alimentaire aux extraits de plantes bio

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Boîte de 14 dosettes de 10 ml (ACL 3401562466308).

COMPOSITION : Eau, extrait de plantes* (glycérine végétale, feuilles de mélisse officinale* [*Melissa officinalis*], feuilles de verveine odorante* [*Aloysia triphylla*], fleurs d'oranger* [*Citrus aurantium*, 0,86 %]), fructose* ; acidifiant : acide citrique. Sans conservateur.
* Issus de l'agriculture biologique.

PROPRIÉTÉS : Calmosine Sommeil Bio, complément alimentaire, est une boisson relaxante pour retrouver des nuits tranquilles. La mélisse aide à diminuer l'agitation, à faciliter l'endormissement et à améliorer la qualité du sommeil. Par ses vertus calmantes, la verveine odorante contribue à retrouver un sommeil régulier. La fleur d'oranger apporte son arôme délicat à la formule.

CONSEILS D'UTILISATION :
A boire pur ou dilué dans un peu d'eau, le soir avant le coucher.
- Chez les enfants de 1 à 7 ans : 1 dosette de 10 ml.
- Chez les enfants de plus de 7 ans : 2 dosettes de 10 ml.

Calmosine Sommeil Bio peut être donné aux enfants, à partir de 1 an, en respectant les conseils d'utilisation.
Calmosine Sommeil Bio peut être donné pour une durée de 2 semaines, à renouveler si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à une alimentation variée et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose recommandée. Comme tout complément alimentaire, Calmosine Sommeil Bio est à tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Les dosettes, à usage unique, doivent être jetées après ouverture.

Fabriqué en France.

Laboratoires LAUDAVIE
5, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 46 28 73 34. Fax : 01 44 68 35 85
Site web : www.laudavie.com

CE CAMOLID®

compresses oculaires et hydrolat de camomille

PRÉSENTATION :
Boîte de 6 unidoses de 5 ml d'hydrolat de camomille matricaire (stérile, sans conservateur) et de 6 sachets de 2 compresses ophtalmiques stériles non tissées (ACL 3401060045142).
Boîte de 15 unidoses de 5 ml d'hydrolat de camomille matricaire (stérile, sans conservateur) et de 15 sachets de 2 compresses ophtalmiques stériles non tissées (ACL 3401098305652).

COMPOSITION : Hydrolat de camomille matricaire, tamponné à pH = 7. Trisodium citrate, acide citrique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Camolid est préconisé en cas d'obstruction des glandes de Meibomius.
L'action de l'hydrolat de camomille permet de fluidifier le mucus par la chaleur. Cette action associée au massage des paupières permet de décongestionner les glandes palpébrales et d'éliminer les sécrétions.

CONSEILS D'UTILISATION :
Les 3 gestes indispensables (appliquer, masser, nettoyer) pour l'hygiène des paupières sont à réaliser tous les jours avec Camolid :
- Appliquer les compresses imprégnées de camomille tièdes pour fluidifier les sécrétions.
- Masser pour exprimer les sécrétions.
- Nettoyer le bord libre des paupières et des cils pour éliminer les impuretés.

Étapes à suivre :
1. Se laver et se sécher les mains.
2. Maintenir une unidose pendant 1 minute dans un verre d'eau aussi chaude que possible.
3. Ouvrir l'unidose tiède et déposer la moitié de son contenu sur une compresse stérile. La moitié restante de produit est utilisée sur la seconde compresse stérile pour le 2e œil.
4. Appliquer les compresses imprégnées et tièdes sur les paupières fermées pendant au moins 5 minutes.
5. Masser délicatement les paupières par de petits mouvements circulaires pendant au moins 5 minutes.
6. Nettoyer la base des cils pour y enlever les impuretés.

L'opération doit être effectuée régulièrement une fois par jour, le soir de préférence, ou occasionnellement en fonction des besoins.

Marquages CE 0459 (unidoses) et 0197 (compresses).
Distributeur :

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

CE CAPAX®

système anti-ronflements

PRÉSENTATION :
Canule en silicone souple, munie d'un embout buccal et d'un filtre, livrée avec un goupillon de nettoyage et 2 mousses de filtre.

UTILISATION :
Ronflements et certaines apnées du sommeil.

CONSEILS D'UTILISATION :
La canule souple est placée dans la bouche pour dormir. Le filtre nettoie et humidifie l'air.

CONTRE-INDICATIONS :
Réflexes nauséeux faciles.

Marquage CE.

Aéroflux Médical International
Kernaud. 56450 Surzur
Tél/Fax : 02 97 47 30 23
Site web : http://www.capax.fr

CAPRICARE® 1er, 2e et 3e âge

préparation pour nourrissons, lait de suite et lait de croissance, issus des protéines de lait de chèvre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre 1er âge : Boîte de 800 g, avec mesurette (EAN 9421025232060).
Poudre 2e âge : Boîte de 800 g, avec mesurette (EAN 9421025232077).
Poudre 3e âge : Boîte de 800 g, avec mesurette (EAN 9421025232084).

COMPOSITION :
Capricare 1er âge :
Lait de chèvre pasteurisé (43 % des matières sèches), **lactose***, mélange d'huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, colza, tournesol, antioxydants [lécithine de tournesol, mélange de tocophérols]), poudres de **lait** de chèvre pasteurisé, minéraux (citrate de calcium, citrate de sodium, hydroxyde de calcium, sulfate de fer, chlorure de potassium, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium), vitamines (acide ascorbique, acétate de dl-α-tocophéryle, nicotinamide, acétate de rétinol, cholécalciférol, d-panto-

thénate de calcium, phytonadione, cyanocobalamine, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, d-biotine), chlorure de choline, L-tryptophane, L-isoleucine, taurine, L-carnitine.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml à 12,9 % **
Valeur énergétique	kcal	510	66
	kJ	2100	280
Matières grasses, dont :	g	26,7	3,4
- acides gras saturés	g	10,4	1,3
- acides gras mono-insaturés	g	12,1	1,6
- acides gras poly-insaturés :	g	4,2	0,54
- acide linoléique (ω6)	g	3,0	0,39
- acide α-linolénique (ω3)	mg	450	58
Glucides, dont :	g	57,4	7,4
- sucres (lactose) *	g	57,4	7,4
Protéines	g	10,1	1,3
Vitamines :			
- A	µg-ER	540	70
- D_3 (cholécalciférol)	µg	7,5	1,0
- E	mg-αET	12	1,5
- K_1	µg	52	6,7
- C	mg	76	10
- B_1 (thiamine)	mg	0,48	0,06
- B_2 (riboflavine)	mg	0,95	0,12
- Niacine	mg	5,3	0,68
- B_6	mg	0,28	0,04
- Acide folique	µg	67	8,7
- Acide pantothénique	mg	2,7	0,35
- B_{12}	µg	1,4	0,18
- Biotine	µg	18	2,3
Minéraux :			
- Sodium	mg	140	18
- Potassium	mg	570	74
- Chlorure	mg	530	68
- Calcium	mg	500	65
- Phosphore	mg	330	43
- Magnésium	mg	46	5,9
- Fer	mg	5,5	0,71
- Zinc	mg	3,8	0,49
- Cuivre	mg	0,35	0,05
- Manganèse	mg	0,07	0,01
- Fluorure	µg	50	6,5
- Sélénium	µg	9,5	1,2
- Iode	µg	63	8,1
Choline	mg	100	13
Taurine	mg	36	4,6
Carnitine	mg	7,0	0,90
Inositol	mg	30	3,9

* Lactose d'origine bovine, peut contenir des traces de protéines de lait de vache.
** Reconstitution à 12,9 %, soit une mesurette de 4,3 g de poudre dans 30 ml d'eau.

Capricare 2e âge :
Lait de chèvre pasteurisé (43 % des matières sèches), **lactose***, mélange d'huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, colza, tournesol, antioxydants [lécithine de tournesol, mélange de tocophérols]), poudres de **lait** de chèvre pasteurisé, minéraux (citrate de calcium, citrate de sodium, hydroxyde de calcium, sulfate de fer, chlorure de potassium, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium), vitamines (acide ascorbique, acétate de dl-α-tocophéryle, nicotinamide, acétate de rétinol, cholécalciférol, d-pantothénate de calcium, phytonadione, cyanocobalamine, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, d-biotine), chlorure de choline, L-tryptophane, L-isoleucine, taurine.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml à 12,9 % **
Valeur énergétique	kcal	510	66
	kJ	2100	280
Matières grasses, dont :	g	26,7	3,4
- acides gras saturés	g	10,4	1,3
- acides gras mono-insaturés	g	12,1	1,6
- acides gras poly-insaturés :	g	4,2	0,54
- acide linoléique (ω6)	g	3,0	0,39
- acide α-linolénique (ω3)	mg	450	58
Glucides, dont :	g	57,4	7,4
- sucres (lactose) *	g	57,4	7,4
Protéines	g	10,1	1,3
Vitamines :			
- A	µg-ER	540	70
- D_3 (cholécalciférol)	µg	8,3	1,1
- E	mg-αET	12	1,5
- K_1	µg	52	6,7
- C	mg	76	10
- B_1 (thiamine)	mg	0,48	0,06
- B_2 (riboflavine)	mg	0,95	0,12
- Niacine	mg	5,3	0,68
- B_6	mg	0,28	0,04
- Acide folique	µg	83	11
- Acide pantothénique	mg	2,7	0,35
- B_{12}	µg	1,4	0,18
- Biotine	µg	18	2,3
Minéraux :			
- Sodium	mg	140	18
- Potassium	mg	570	74
- Chlorure	mg	530	68
- Calcium	mg	550	71
- Phosphore	mg	370	48
- Magnésium	mg	46	5,9
- Fer	mg	6,9	0,89
- Zinc	mg	3,8	0,49
- Cuivre	mg	0,35	0,05
- Manganèse	mg	0,07	0,01
- Fluorure	µg	50	6,5
- Sélénium	µg	9,5	1,2
- Iode	µg	70	9,0
Choline	mg	100	13
Taurine	mg	36	4,6
Inositol	mg	30	3,9

* Lactose d'origine bovine, peut contenir des traces de protéines de lait de vache.
** Reconstitution à 12,9 %, soit une mesurette de 4,3 g de poudre dans 30 ml d'eau.

Capricare 3e âge :
Lait de chèvre pasteurisé (43 % des matières sèches), **lactose***, mélange d'huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, colza, tournesol, antioxydants [lécithine de tournesol, mélange de tocophérols]), poudres de **lait** de chèvre pasteurisé, fibre alimentaire (oligofructose), minéraux (citrate de calcium, citrate de sodium, phosphate dicalcique, hydroxyde de calcium, sulfate de fer, chlorure de potassium, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium), vitamines (acide ascorbique, acétate de dl-α-tocophéryle, nicotinamide, acétate de rétinol, cholécalciférol, d-pantothénate de calcium, phytonadione, cyanocobalamine, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, biotine), chlorure de choline, L-tryptophane, L-isoleucine, taurine.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml à 12,9 % **
Valeur énergétique	kcal	506	65
	kJ	2061	266
Matières grasses, dont :	g	27	3,4
- acides gras saturés	g	10	1,3
- acides gras mono-insaturés	g	12	1,6
- acides gras poly-insaturés :	g	4,2	0,5
- acide linoléique (ω6)	g	3,0	0,4
- acide α-linolénique (ω3)	mg	450	58
Glucides, dont :	g	55	7,2
- sucres (lactose) *	g	55	7,2
Fibre alimentaire (oligofructose)	g	2,1	0,3
Protéines	g	10	1,3
Sel	g	0,35	0,04
Vitamines :			
- A	µg-ER	540	70
- D_3 (cholécalciférol)	µg	8,3	1,1
- E	mg-αET	12	1,5
- K_1	µg	52	6,7
- C	mg	76	10
- B_1 (thiamine)	mg	0,48	0,062
- B_2 (riboflavine)	mg	0,95	0,12
- Niacine	mg	5,3	0,68
- Acide folique	µg	83	11
- Acide pantothénique	mg	2,7	0,35
- B_{12}	µg	1,4	0,18
- Biotine	µg	18	2,3
Minéraux :			
- Sodium	mg	140	18
- Chlorure	mg	530	68
- Calcium	mg	550	71
- Phosphore	mg	370	48
- Fer	mg	6,9	0,89
- Zinc	mg	3,8	0,49
- Cuivre	mg	0,35	0,045
- Iode	µg	70	9,0

* Lactose d'origine bovine, peut contenir des traces de protéines de lait de vache.
** Reconstitution à 12,9 %, soit une mesurette de 4,3 g de poudre dans 30 ml d'eau.

PROPRIÉTÉS :
Nutritionnellement complètes*, les formules Capricare constituent une alternative de choix en nutrition infantile. Développées à partir des qualités naturelles du lait de chèvre, elles sont enrichies :
- pour apporter les vitamines, minéraux et nutriments requis*,
- pour être un substitut à l'allaitement maternel.

Elles conviennent à l'alimentation particulière des nourrissons quand ils ne sont pas allaités.
* Conformément à la réglementation.

MODE D'EMPLOI :
Ne préparer qu'un seul biberon à la fois et le donner immédiatement. Jeter le reste d'un biberon non terminé. Le volume et le nombre de repas seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

CAPSAÏNE ® Gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 100 ml (ACL 450 427.5).

COMPOSITION :
Capsaïcine, glucosamine, chondroïtine, camphre, menthol, huiles essentielles de girofle, olibanum et boswellia.

PROPRIÉTÉS : Ce gel est utilisé pour les propriétés antalgiques de la capsaïcine. Il favorise la souplesse et la mobilité des articulations.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 3 applications par jour sur l'articulation douloureuse, pendant 15 jours.

Prix conseillé : 17,00 € TTC (tube de 100 ml).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE CAREPROTECT PEDI ®
prévention des escarres du pied

PRÉSENTATION :
Chausson de prévention de l'ensemble des escarres du pied.
Permet une répartition des appuis sur la totalité du pied : partie basse du mollet, talon, malléoles, bords du pied, cou-de-pied, orteils.
Permet l'allègement des pressions grâce à une mousse de haute densité.
S'enfile comme une chaussette et accompagne ainsi les mouvements du pied.
Confort optimisé par un tissu extérieur et intérieur en jersey de coton et élasthanne et des coutures placées à l'extérieur.
Disponible en 3 tailles (1,2 et 3) identifiables par un liseré de couleur.
Lavable à 60 °C, possibilité de 10 lavages à 90 °C.

PROPRIÉTÉS : Permet de conserver la mobilité et l'autonomie du patient. Évite la transpiration tout en gardant le pied au chaud.

Tarif LPPR : La paire : 32,02 € (1221855 x 2).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CARTIDOL ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560242577).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : Extraits concentrés : curcuma (200 mg), gingembre (150 mg), vergerette du Canada (175 mg), harpagophyton (100 mg), résine de Boswellia (100 mg), poivre noir (5 mg). Antiagglomérant : dioxyde de silicium. Enveloppe de la gélule : hypromellose.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Contribue à soulager les articulations sensibles et raideurs articulaires.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 1 mois, de préférence au cours d'un repas. A renouveler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas utiliser chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
Avis médical en cas de prise de médicaments.
Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : PhytoResearch.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

CASTASE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales.
Boisson en poudre à reconstituer (sachet de 75 g + 125 ml d'eau soit 200 g reconstitués). Étui de 6 sachets. Arôme vanille (EAN 3760159630639).

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
- Boisson à reconstituer, hyperprotéique, réduite en polyamines, riche en acides gras oméga 3, sans gluten.
- Pour les besoins nutritionnels des patients dénutris en oncologie.
- Pour les adultes (hors grossesse et allaitement), sur prescription médicale.

MODE D'EMPLOI :
3 à 5 unités par jour, à associer à une alimentation réduite en polyamines (guides disponibles sur www.nutrialys.fr ou au 0811 69 49 99 - coût d'un appel local).
Posologie à adapter à l'état du patient et à son statut nutritionnel.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante avant ouverture.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
12,76 € (étui de 6 sachets soit 6 x 200 g reconstitués, code LPPR 1197080).
Remboursement selon le code LPPR en cas de dénutrition selon les critères suivants :
- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois ; ou IMC ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).

– Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois ; ou IMC ⩽ 21 ; ou MNA ⩽ 17 ; ou albuminémie < 35 g/l.

Laboratoire EFFINOV
9, rue de la Cardonnière. 56100 Lorient
Tél : 08 11 69 49 99. Fax : 02 97 78 19 53
E-mail : contact@effinov-nutrition.fr
Site web : http://www.nutrialys.fr

CE CATIONORM®
émulsion ophtalmique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion cationique, hypotonique, liquide, stérile (d'aspect laiteux) :
Unidoses de 0,4 ml, boîte de 30 (ACL 3401047888649).
Flacon multidose de 10 ml (ACL 3401097988672).

COMPOSITION : Huiles minérales, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, tris-hydrochlorure, trométhamine, chlorure de cétalkonium (CKC) et eau ppi (unidose) ou eau purifiée (multidose). Sans conservateur.

UTILISATION : Traitement des symptômes de la sécheresse oculaire, tels que picotements, démangeaisons, sensation de brûlure oculaire ou sensation de corps étranger dans l'œil (sensation de grain de sable ou de poussière). Ces symptômes peuvent être causés par des facteurs extérieurs, tels que climatisation, pollution, voyage en avion, travail sur écran, chirurgie réfractive, port de lentilles de contact, etc., ou par des pathologies telles que le dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

PROPRIÉTÉS : Cationorm est une émulsion qui permet d'améliorer la stabilisation du film lacrymal et qui hydrate, lubrifie, et protège la surface oculaire. Il agit sur les trois couches du film lacrymal. L'action lubrifiante est liée à la composante huileuse du produit qui va renforcer la couche lipidique, souvent altérée en cas d'œil sec. La charge cationique permet un meilleur étalement de l'émulsion sur la surface oculaire chargée négativement, permettant ainsi de protéger cette dernière.

MODE D'EMPLOI : Voie oculaire. La posologie recommandée est de 1 à 4 goutte(s) par jour dans chaque œil.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
- Ne pas utiliser pour traiter d'autres affections oculaires.
- Cationorm est compatible avec tout type de lentilles de contact.
- Éviter tout contact de l'œil avec l'embout de l'unidose ou du flacon.
- Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. En cas d'instillation de plusieurs collyres, il est conseillé d'attendre au moins 5 minutes entre chaque collyre et d'utiliser Cationorm en dernier.
- Dans de très rares cas, des troubles passagers tels qu'une irritation oculaire, une douleur oculaire, une sensation de corps étranger dans l'œil, une rougeur oculaire, des démangeaisons oculaires, un larmoiement, une sensation de brûlure oculaire, une vision trouble transitoire, une inflammation des paupières ou un œdème des paupières peuvent apparaître. Ces symptômes font par ailleurs partie de la symptomatologie typique du syndrome de sécheresse oculaire. Ils sont en effet liés aux conditions oculaires sous-jacentes chez les patients souffrant de sécheresse oculaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Cationorm doit être conservé dans son emballage d'origine, à température ambiante.
- L'unidose est à utiliser immédiatement après ouverture et à jeter après utilisation.
- Le flacon multidose doit être utilisé dans les trois mois après la première ouverture.

Durée de conservation : 3 ans.

Tarif LPPR :
10,54 € TTC (1 flacon multidose, code LPPR 1192020) ;
4,60 € TTC (30 unidoses, code LPPR 1100028).
Prix limite de vente au public : 13,29 € TTC (1 flacon multidose).
Remb Séc soc dans l'indication « Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels ».
Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

Dispositif médical de classe IIb, CE 0459.
Distribué par : Santen SAS.

SANTEN
1, rue Pierre-Fontaine. Bât Genavenir IV. 91000 Évry
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30
Info médic : Tél : 01 70 75 26 84
Site web : www.santen.eu/fr

CAVAILLÈS® SOIN TOILETTE INTIME SÉCHERESSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel lavant : Flacons de 200 ml (EAN 3596490001896) et de 500 ml (EAN 3596490001902).

COMPOSITION :
Base lavante extra-douce. Agents hydratants (glycérine végétale encapsulée, sodium PCA), agent surgras nourrissant (extrait naturel d'olivier), agent prébiotique (BioEcolia™), pH physiologique (5,5).
Formule INCI : Aqua, PEG-80 Hydrogenated Glyceryl Palmate, Cocamidopropyl Betaine, Glycerin, PEG-120 Methyl Glucose Dioleate, Magnesium Laureth Sulfate, Polysorbate 20, PEG-6 Caprylic/Capric Glycerides, Olivoyl Hydrolyzed Wheat Protein, Disodium Laureth Sulfosuccinate, Sodium PCA, Parfum, Lactic Acid, *Caesalpinia Spinosa* Gum, Alpha-Glucan Oligosaccharide, Hydrolyzed *Caesalpinia Spinosa* Gum, *Moringa Oleifera* Seed Extract, Glyceryl Laurate, Tetrasodium Glutamate Diacetate, DMDM Hydantoin, Citric Acid, Sodium Hydroxide, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate.
Hypoallergénique*. Testé sous contrôle gynécologique.
Sans savon, sans paraben.
* Formulé pour minimiser les risques d'allergie.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Le soin Sécheresse Cavaillès a été spécialement conçu pour la toilette intime quotidienne des muqueuses sèches :
- suite à des variations hormonales (grossesse, préménopause, ménopause, post-partum...) ;
- suite à des traitements médicamenteux desséchants (anti-acnéiques, pilules microdosées...).

Grâce à une libération continue des actifs végétaux micro-encapsulés, il procure une hydratation tout au long de la journée et apporte ainsi un réel confort durable. Enrichi d'un agent prébiotique, ce soin lavant assure ainsi une protection renforcée et longue durée.
Usage externe uniquement.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il s'utilise comme un savon liquide, en usage externe, au quotidien.
Appliquer une noix de lavant puis rincer soigneusement à l'eau tiède.
Il peut être utilisé en complément d'autres produits (lubrifiant...).

ROGÉ CAVAILLÈS SAS
11, av Dubonnet. 92400 Courbevoie
Tél : 01 46 67 59 60. Fax : 01 46 67 59 68

CE CAVILON™ 3M™ crème
crème protectrice cutanée longue durée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tubes de 28 g (ACL 433 451.9/EAN 4046719869800) et de 92 g (ACL 433 452.5/EAN 4046719869824).

COMPOSITION : Diméticone, dicapryladipate, terpolymère d'acrylate, huile de noix de coco, huile minérale, éther stéarylique PPG-15, paraffine, dipropylène glycol, isopropyl palmitate, copolymère acide acrylique d'éthylène, propylène glycol, parfum, imidazolidinylurée, méthylparabène, propylparabène, eau.

PROPRIÉTÉS :
3M Cavilon crème est une émulsion hydratante et protectrice brevetée, associant diméticone et terpolymère d'acrylate :
- En fixant la diméticone à la couche cornée, le terpolymère d'acrylate confère à 3M Cavilon crème la capacité de résister aux lavages.
- En raison du caractère hydrophobe de sa structure chimique, la diméticone agit naturellement comme une barrière semi-perméable contre l'humidité. Ainsi il n'est pas nécessaire d'appliquer 3M Cavilon crème à chaque changement de couche, sauf en cas d'incontinence mixte ou sévère.

Testée sous contrôle dermatologique, 3M Cavilon crème est non cytotoxique et hypoallergénique.

UTILISATION :
- Soin et prévention de l'érythème fessier du nourrisson et prévention de la dermite associée à l'incontinence chez l'adulte avec incontinence urinaire simple.
- Soin des peaux très sèches, gercées ou craquelées.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer par petites quantités jusqu'à pénétration complète.
- Pour le soin de l'érythème fessier, renouveler l'application de 3M Cavilon crème tous les trois changements de couche.
- En cas de diarrhée, il convient de renouveler 3M Cavilon crème à chaque toilette du siège.
- Pour la prévention des rougeurs du siège, appliquer 3M Cavilon crème une fois par jour.
- Dans l'utilisation hydratation des peaux sèches, renouveler l'application toutes les 24 à 48 heures.

Dispositif médical de classe I non stérile.
Marquage CE selon la directive 93/42.
Non remb Séc Soc.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE CAVILON™ NSBF 3M™
film protecteur cutané sans alcool

PRÉSENTATION :
Applicateur mousse de 1 ml, boîte de 5 (ACL 755 648.5/EAN 8711428065947).
Vaporisateur de 28 ml (ACL 748 188.2/EAN 8711428065985).

COMPOSITION :
Solvants : hexaméthyldisiloxane (HMDS), isooctane.
Terpolymère d'acrylate. Polyphénylméthylsiloxane.

PROPRIÉTÉS : Solution polymérisée, dispersée dans un solvant non irritant et sans alcool qui sèche rapidement, laissant un film protecteur transparent sur la peau, semi-perméable (perméable à l'oxygène et à la vapeur d'eau), efficace pendant 48 à 72 heures.

UTILISATION : 3M Cavilon NSBF (No Sting Barrier Film) est un produit liquide, conçu pour créer un film dès son application sur une zone cutanée présentant ou non des lésions, afin de former une barrière étanche, interface protectrice entre la peau et les liquides organiques (urines, selles, exsudats), les produits adhésifs ou la friction.

Marquage CE, classe I stérile (applicateur), classe I (vaporisateur).
Non remb Séc soc.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE CAYA® contraception
diaphragme à taille unique

FORMES/PRÉSENTATIONS : Diaphragme à taille unique (ACL 516 995.6/EAN 4013273001243).

COMPOSITION : Silicone médical et nylon.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Caya est un contraceptif sans hormone à taille unique réutilisable pendant 2 ans. Il est livré avec un mode d'emploi, un DVD ainsi qu'une boîte de rangement.

MODE D'EMPLOI : Caya doit être placé sur le col de l'utérus avec 4 ml de gel contraceptif Cayagel jusqu'à 2 h avant un rapport sexuel. Il peut être retiré à partir de 6 heures après un rapport.

CONTRE-INDICATIONS : En cas de prolapsus.

Dispositif médical classe 2B. Marquage CE.
Code LPPR 1133915.
Vendu exclusivement sur ordonnance.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

CE CAYAGEL®
gel contraceptif

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gel contraceptif :* Tube de 60 g (ACL 516 996.2/EAN 4013273001250).

COMPOSITION : Eau, acide lactique, lactate de sodium, cellulose, acide sorbique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Gel complémentaire à l'utilisation du diaphragme, hydrosoluble et incolore. Améliore l'effet barrière et crée un milieu défavorable aux spermatozoïdes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 4 ml de Cayagel dans le diaphragme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A utiliser exclusivement avec un diaphragme.

Dispositif médical classe 2B. Marquage CE.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

CEBELIA®
soins dermo-esthétiques
en pré et post actes médico-esthétiques

ANTI-TACHE

CEBELIA dépigmentant renforcé

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Flacon airless de 30 ml, sous étui (EAN 3760054604001).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- Pekaline® : actif breveté associé aux vitamines PP et C, qui agit sur quatre niveaux clés de l'activité de la mélanine pour la mettre en veille et réduire les taches.
- Acide glycolique : favorise l'élimination des taches existantes et accélère la pénétration des actifs.
- Estompe les taches, unifie et éclaircit le teint.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 applications par jour pendant minimum 1 mois (éviter le contact avec les yeux). En cas d'exposition solaire, associer un écran solaire.

ANTI-ÂGE

CEBELIA anti-âge intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon de 30 ml, sous étui (EAN 3760054600409).

UTILISATION : Lutte contre les effets du vieillissement cutané du visage et du cou : raffermit et lisse.

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- Oligopeptide®, fragment breveté de la laminine 5 : actif sur la régénération épidermique.
- Adénosine : actif sur la synthèse du collagène.
- Actifs naturels (huile d'amande douce, phytosqualane) pour hydrater et assouplir la peau.

ÉPIDERMES LÉSÉS

CEBELIA baume LCE sans conservateur et sans parfum

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml, avec canule sous étui (EAN 3760054603707).

UTILISATION : Lésions cutanées superficielles, contusions, gonflements.

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- Oligopeptide®, fragment breveté de la laminine 5 : induit de façon spécifique l'adhésion cellulaire, restaure les propriétés de la jonction dermo-épidermique. Actif sur la régénération épidermique.
- Extrait titré de cassis : activité anti-bleu.
- Escine, extrait titré : activité anti-œdème.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 fois par jour jusqu'à réparation de la surface cutanée.

CEBELIA soin extrême sans parfum

PRÉSENTATION :
Tube de 75 ml sous étui (EAN 3760054601109).

UTILISATION :
Pré/post-intervention (laser, peeling...) esthétique, peaux agressées, échauffées, à tendance couperosique.

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- Neuropeptide : modulateur de l'inflammation cutanée.
- Extrait de cactus mexicain : procure une sensation immédiate de fraîcheur.
- Extrait de salicorne : stimule la production d'urée.
- Oligopeptide®, fragment breveté de la laminine 5 : favorise la réparation épidermique.

Ce soin procure immédiatement une sensation de fraîcheur. Au fil des applications, la sensibilité se réduit. La peau retrouve tout son confort.

CONSEILS D'UTILISATION : Usage externe. Appliquer autant de fois que nécessaire sur les zones concernées.

SOIN COUVRANT DU CONTOUR DE L'ŒIL

CEBELIA LCE regard

PRÉSENTATION : Pinceau applicateur de 1,6 ml sous étui (EAN 3760054603103).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- Oligopeptide®, fragment breveté de la laminine 5 : actif sur la régénération épidermique.
- Extrait titré de cassis : réduit les cernes.
- Escine, extrait titré : réduit les poches.
- Pigments pour une couvrance optimale.

UTILISATION : Soin et couvrance des cernes, poches, rougeurs, boutons...

SOINS APAISANTS

CEBELIA lait apaisant corps

PRÉSENTATION :
Flacon pompe de 290 ml (EAN 3760054600607).

PROPRIÉTÉS : Hydrate, relipide et atténue démangeaisons corporelles et irritations cutanées.

CEBELIA crème confort visage

PRÉSENTATION :
Tube de 40 ml sous étui (EAN 3760054600300).

UTILISATION : Relipide et apaise les peaux fragilisées.

CEBELIA crème multi-active mains et ongles

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (EAN 3760054600904).

TOILETTE DOUCE

CEBELIA savon douceur

PRÉSENTATION :
Pain surgras de 150 g sous étui (EAN 3760054600102).

CEBELIA lait de toilette

PRÉSENTATION : Tube de 150 ml (EAN 3760054600010).

PROPRIÉTÉS : Nettoie et démaquille visage et yeux.

Laboratoires d'Anjou
18, rue de l'Arcade. 75008 Paris
Tél : 01 48 78 21 13. Fax : 01 48 78 21 66
E-mail : info@cebelia.com
Site web : www.cebelia.com

CEDRALEX®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème dermo-cosmétique : Tube de 150 ml (GTIN 3594450330116).

COMPOSITION :
Aqua, alcohol denat, glycerin, dimethicone, polyacrylamide, phenyl trimethicone, C13-14 isoparaffin, menthol, parfum, squalane, propanediol, olive oil decyl esters, *Cichorium intybus* root extract, bis-PEG/PPG-20/5 PEG/PPG 20/5 dimethicone, methoxy PEG/PPG-25/4 dimethicone, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, hydroxyethyl urea, caprylic/capric triglyceride, laureth-7, diphenyl dimethicone, tocopheryl acetate, *Citrus medica vulgaris* fruit extract, tetrasodium glutamate diacetate, squalene, citric acid, glycine soja oil, polysorbate 60, sorbitan isostearate, phenoxyethanol, urea, biosaccharide gum-1, ammonium lactate, gluconolactone, *Caesalpinia spinosa* gum, ethanolamine, sodium benzoate, sodium hydroxide, tocopherol, CI 19140, CI 42090, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, calcium gluconate, alpha-isomethylionone, benzyl salicylate, citral, geraniol, hexyl cinnamal, limonene, linalool.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hydrate, rafraîchit et soulage la sensation de jambes lourdes. Formule crème à visée tonifiante, à base d'extrait de cédrat corse et de menthol.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur les jambes et les masser en douceur en remontant des chevilles à mi-cuisse. Répéter l'application jusqu'à 4 fois par jour, dès que le besoin s'en fait ressentir. Cedralex peut s'appliquer directement sur les collants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Se laver les mains après application. Éviter le contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A utiliser dans les 12 mois après ouverture.

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot. 92284 Suresnes cdx
Tél : 01 55 72 60 00
Site web : www.servier.fr

CEINTURE « ÉLÉGANCE »

Voir :
MÉDICAL Z

CEINTURES GIBAUD®

Voir :
GIBAUD® ceintures

CEINTURES Z

Voir :
MÉDICAL Z

CE CELLACAST® XTRA

résine de synthèse rigide pour immobilisation

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Trame en fibres de verre imbibée de résine de polyuréthane.
Carton de 8 bandes sous sachet.
Chaque sachet contient une paire de gants, taille 7/8.
Coloris : crème ou bleu.

ACL (crème)	ACL (bleu)	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
3401070164871	-	1,8 m x 2,5 cm	0,68 €	1112250
3401065614619	3401065615098	3,6 m x 5 cm	2,70 €	1187147
3401065614787	3401065615159	3,6 m x 7,5 cm	4,05 €	1146898
3401065614848	3401065615210	3,6 m x 10 cm	5,40 €	1104776
3401065614909	3401065615388	3,6 m x 12,5 cm	6,75 €	1120373

PROPRIÉTÉS :
Solidité finale du produit en 30 minutes.
Le port de gants est obligatoire pour l'application.

INDICATIONS : Immobilisation des parties du corps après fractures, opérations, corrections orthopédiques, et pour le traitement des maladies osseuses et articulaires.
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE CEMEN® pour fractures de côtes

PRÉSENTATION :
- Bande large en tissu élastique.
- Hauteur : 18 cm ; 25 cm. Longueur : 2,50 m.

INDICATIONS : Fractures de côtes.

Tarif LPPR : 13,73 € (18 cm ; code 1341370) et 20,00 € (25 cm ; code 1324510).
Prescrire : Bande Cemen hauteur... cm.
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CERAVE® GAMME

CERAVE® CRÈME LAVANTE HYDRATANTE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 236 ml (EAN 3337875597180) et de 473 ml (EAN 3337875597333).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, cetearyl alcohol, phenoxyethanol, stearyl alcohol, cetyl alcohol, PEG-40 stearate, behentrimonium methosulfate, glyceryl stearate, polysorbate 20, ethylhexylglycerin, potassium phosphate, disodium EDTA, dipotassium phosphate, sodium lauroyl lactylate, ceramide NP, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, sodium hyaluronate, xanthan gum, carbomer, tocopherol, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Crème lavante enrichie en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Nettoie et hydrate sans altérer la barrière protectrice de la peau. Visage et corps. Peaux normales à sèches. Sans savon. Sans parfum. Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sous la douche sur une peau humide. Rincer à l'eau. Convient aux adultes et aux enfants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer sur le contour des yeux. En cas de contact, rincer abondamment et immédiatement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE® GEL NETTOYANT MOUSSANT

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 236 ml (EAN 3337875597197) et de 473 ml (EAN 3337875597357).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, coco-betaine, propylene glycol, sodium cocoyl glycinate, PEG-120 methyl glucose dioleate, sodium chloride, acrylates copolymer, citric acid, capryloyl glycine, caprylyl glycol, sodium hydroxide, niacinamide, disodium EDTA, sodium hyaluronate, sodium lauroyl lactylate, ceramide NP, phenoxyethanol, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, xanthan gum, carbomer, ethylhexylglycerin, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Gel enrichi en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, niacinamide, glycérine, cholestérol. Nettoie et élimine l'excès de sébum sans altérer la barrière protectrice de la peau. Visage et corps. Peaux normales à grasses. Sans savon. Sans parfum. Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et soir sur une peau humidifiée. Faire mousser puis rincer à l'eau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE® PAIN HYDRATANT SURGRAS

PRÉSENTATION : Pain de 128 g (EAN 3606000506701).

COMPOSITION : Sodium cocoyl isethionate, stearic acid, aqua/water, sodium isethionate, cocamidopropyl hydroxysultaine, ethylene brassylate CI 77891/titanium dioxide, sodium chloride, glycerin, cetearyl alcohol, caprylic/capric triglyceride, cetyl alcohol, ceteareth-20, petrolatum, dimethicone, phenoxyethanol, behentrimonium methosulfate, potassium phosphate, ethylhexylglycerin, sodium lauroyl lactylate, disodium EDTA, dipotassium phosphate, ceramide NP, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, xanthan gum, carbomer, sodium hyaluronate, tocopherol, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Pain enrichi en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Visage et corps. Peaux normales à sèches. Sans savon. Sans parfum.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur la peau préalablement mouillée. Masser légèrement. Rincer.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE® CRÈME HYDRATANTE VISAGE

PRÉSENTATION : Tube de 52 ml (EAN 3337875597449).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, paraffinum liquidum/mineral oil, glyceryl stearate SE, cetearyl alcohol, niacinamide, cetyl alcohol, ammonium lactate, triethanolamine, salicylic acid, behentrimonium methosulfate, PEG-100 stearate, phenoxyethanol, dimethicone, sodium lauroyl lactylate, disodium EDTA, ceramide NP, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, xanthan gum, carbomer, ethylhexylglycerin, sodium hyaluronate, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Soin enrichi en céramides 1, 3, 6-II, niacinamide, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Peaux normales à sèches. Hydrate tout au long de la journée et aide à restaurer la barrière cutanée protectrice. Sans parfum. Non comédogène.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur le visage et le cou le matin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE® LAIT HYDRATANT

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 236 ml (EAN 3337875597210) et de 473 ml (EAN 3337875597395).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, caprylic/capric triglyceride, cetearyl alcohol, cetyl alcohol, dimethicone, phenoxyethanol, polysorbate 20, ceteareth-20, behentrimonium methosulfate, polyglyceryl-3 diisostearate, sodium lauroyl lactylate, ethylhexylglycerin, potassium phosphate, disodium EDTA, dipotassium phosphate, ceramide NP, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, xanthan gum, carbomer, sodium hyaluronate, tocopherol, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Soin enrichi en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Nourrit et hydrate. Aide à restaurer la barrière protectrice de la peau. Visage et corps.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer aussi souvent que nécessaire. Testé sur adultes et enfants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer sur le contour des yeux. En cas de contact, rincer abondamment et immédiatement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE® BAUME HYDRATANT

PRÉSENTATION : Tube de 177 ml (EAN 3337875598996) et en pot de 454 ml (EAN 3337875597388).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, cetearyl alcohol, caprylic/capric triglyceride, cetyl alcohol, ceteareth-20, petrolatum, dimethicone, phenoxyethanol, behentrimonium methosulfate, potassium phosphate, ethylhexylglycerin, sodium lauroyl lactylate, disodium EDTA, dipotassium phosphate, ceramide NP, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, xanthan gum, carbomer, sodium hyaluronate, tocopherol, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Soin enrichi en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Nourrit et hydrate. Aide à restaurer la barrière protectrice de la peau. Visage et corps.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer aussi souvent que nécessaire. Testé sur adultes et enfants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer sur le contour des yeux. En cas de contact, rincer abondamment et immédiatement.

CERAVE® CRÈME MAINS RÉPARATRICE

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (EAN 3337875597319).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, cetearyl alcohol, caprylic/capric triglyceride, cetyl alcohol, ceteareth-20, petrolatum, behentrimonium methosulfate, carbomer, ceramide AP, ceramide EOP, ceramide NP, cholesterol, dimethicone, dipotassium phosphate, disodium EDTA, ethylhexylglycerin, phenoxyethanol, phytosphingosine, potassium phosphate, sodium hyaluronate, sodium lauroyl lactylate, tocopherol, xanthan gum.

PROPRIÉTÉS : Soin enrichi en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Sécheresses sévères, rugosités. Nourrit et hydrate. Aide à restaurer la barrière protectrice de la peau. Sans parfum.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer aussi souvent que nécessaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE® CRÈME PIEDS RÉGÉNÉRANTE

PRÉSENTATION : Tube de 88 ml (EAN 3337875597296).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, paraffinum liquidum/mineral, oil glyceryl stearate SE, cetearyl alcohol, niacinamide, cetyl alcohol, ammonium lactate, triethanolamine, salicylic acid, behentrimonium methosulfate, PEG-100 stearate, phenoxyethanol, dimethicone, sodium lauroyl lactylate, disodium EDTA, ceramide NP, ceramide AP, phytosphingosine, cholesterol, xanthan gum, carbomer, ethylhexylglycerin, sodium hyaluronate, ceramide EOP.

PROPRIÉTÉS : Soin enrichi en céramides 1, 3, 6-II, acide hyaluronique, glycérine, cholestérol. Pieds très secs, abîmés, rugueux, fendillés. Assouplit la peau et aide à restaurer la barrière protectrice de la peau. Sans parfum.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer aussi souvent que nécessaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
12 mois d'utilisation après ouverture.

CERAVE LLC (New York, NY 10001)
62, quai Charles-Pasqua. 92300 Levallois-Perret
TSA 75000 93584 Saint-Ouen cdx
Site web : www.cerave.com

CERVEAU CLAIR™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 295 186.3).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : fruit de grenade (150 mg) titré à 40 % d'acide ellagique, feuilles de thé vert (150 mg) titré à 30 % de L-théanine, écorces de pin maritime (80 mg) titré à 40 % en OPC, noix (50 mg), grains de poivre noir (6 mg) titré à 40 % de pipérine ; huile essentielle : origan (3 mg) ; vitamines : B_1 (1,3 mg, soit 118 % des VNR*), B_2 (1,7 mg, soit 121 % des VNR*), B_3 (30 mg, soit 188 % des VNR*), B_6 (2,1 mg, soit 150 % des VNR*), B_9 (200 µg, soit 100 % des VNR*), B_{12} (2,7 µg, soit 108 % des VNR*), B_5 (7 mg, soit 117 % des VNR*) ; minéral : iode (150 µg, soit 100 % des VNR*).
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.
Excipients : agents de charge : cellulose microcristalline, phosphate dicalcique ; agent raffermissant : carboxyméthylcellulose de sodium réticulée ; agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium ; antiagglomérant : dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS :
Soutient les performances intellectuelles et les fonctions cognitives (mémoire, attention, concentration) en contribuant au fonctionnement normal du système nerveux et à la synthèse de certains neurotransmetteurs.
Réduit la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour au cours d'un repas avec un grand verre d'eau pendant au moins 2 mois. A renouveler.

MODE D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée et ne pas prendre ce produit en dehors des repas. Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

CE CERVIX® colliers cervicaux (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Cervix 1 : Collier cervical de forme anatomique pour soutien léger.
Cervix 2 : Collier cervical de forme anatomique avec renfort et chanfrein sous le menton pour soutien moyen.
Coloris noir. 3 tailles. 3 hauteurs : 7,5 cm, 9 cm, 11 cm.
Cervix 3 : Collier rigide. Mousse polyéthylène, réglable en hauteur. Avec appui mentonnier.

INDICATIONS :
Cervix 1, Cervix 2 :
Syndromes douloureux de la colonne cervicale, torticolis, affections dégénératives de la colonne cervicale, sans déficience neurologique, entorse de la colonne cervicale (uniquement temporairement après un traumatisme).
Le cas échéant (Cervix 2) :
- dysfonction musculaire,
- dysfonction récidivante des facettes articulaires.
Cervix 3 : Névralgie cervicobrachiale, entorse bénigne ou moyenne.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR.
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE CHECKTOP®
1000 mUI/mL
test d'autodiagnostic

PRÉSENTATION :
CheckTop n'est pas un test de grossesse classique.
CheckTop est un test urinaire rapide de basse sensibilité à réaliser à domicile. Il détecte la présence d'hCG (hormone gonadotrophine chorionique humaine) présente dans les urines. Il confirme les interruptions de grossesses intra-utérines jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée ainsi que la fausse couche spontanée.
Chaque boîte comprend une notice et un test CheckToP emballé dans un sachet en aluminium scellé contenant un sachet desséchant (EAN 3613430001683).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
CheckTop est un test qualitatif de détection rapide de présence d'hCG dans les urines. Le test détecte la présence d'un taux d'hCG de 1000 mUI/mL ou plus. Le résultat apparaît entre 5 et 10 minutes.
Si le taux d'hCG est au-dessous de 1000 mUI/mL, un seul trait de couleur apparaît dans la fenêtre témoin.
Si le taux d'hCG est au-dessus de 1000 mUI/mL, deux traits de couleur apparaissent, un dans la fenêtre témoin et un dans la fenêtre de résultat.
Le test doit être effectué après l'interruption de grossesse au moment indiqué par le gynécologue, généralement entre 10 et 20 jours après :
- la prise du premier comprimé dans le cadre d'une procédure d'interruption médicamenteuse de grossesse jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée,
- une fausse couche spontanée.

MODE D'EMPLOI :
1. Retirer le test du sachet aluminium et jeter le sachet.
2. Retirer le capuchon.
   Effectuer le test :
   - soit en tenant la tige absorbante directement sous le flux d'urine pendant 5 à 10 secondes. Prendre soin de ne pas uriner sur la fenêtre de résultat,
   - soit en recueillant l'urine dans un récipient propre et sec. Plonger la tige absorbante dans l'urine recueillie pendant au moins 5 à 10 secondes afin qu'elle soit complètement imprégnée.
3. Remettre le capuchon sur le test.
4. Poser le test sur une surface plane et sèche, les deux fenêtres vers le haut. Le résultat s'affichera dans les fenêtres et pourra être lu entre 5 à 10 minutes. Ne pas lire le test après 10 minutes.

Lecture du résultat :
Attendre entre 5 à 10 minutes avant de lire le résultat du test. Dans les 5 à 10 minutes, une ligne apparaît dans la fenêtre témoin (la plus petite fenêtre).
Important : Ne pas lire avant 5 minutes ou après 10 minutes.
Résultat positif :
Si 2 traits roses sont apparus durant les 10 minutes (un trait dans la fenêtre témoin et un autre dans la fenêtre de résultat), le test est positif. Le taux d'hCG peut être au-dessus de 1000 mUI/mL. Cela pourrait signifier l'échec de la procédure d'interruption de grossesse ou que celle-ci n'est pas complète, ou que la fausse couche spontanée n'a pas eu lieu.
Dans tous les cas, il faut consulter un gynécologue.
Résultat négatif :
Si un seul trait coloré apparaît dans la fenêtre témoin (la plus petite fenêtre) et qu'il n'apparaît pas de trait dans la fenêtre de résultat (la plus grande fenêtre), le test est négatif. L'interruption de grossesse ou la fausse couche spontanée est confirmée.
Résultat invalide :
Le test ne peut être lu si aucun trait de couleur n'apparaît dans la fenêtre témoin du test. Même si un trait de couleur apparaît dans la fenêtre de résultat, il est recommandé de refaire le test avec un nouveau test CheckTop sur un échantillon d'urine fraîche obtenu 24 heures après le test invalide.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
CheckToP ne peut pas être utilisé pour les grossesses dont le taux d'hCG initial est inférieur à 1000 mUI/mL. Utiliser CheckToP uniquement dans le cadre d'un traitement médical prescrit par le médecin traitant. L'interprétation clinique du test doit être effectuée avec le personnel médical ou conformément à ses consignes.
1. Ce test est uniquement destiné à un usage externe (il s'agit d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro*). Ne pas avaler.
2. Lire attentivement les instructions d'utilisation avant d'effectuer le test. Le test n'est pas fiable si les instructions ne sont pas suivies à la lettre.
3. Ne pas utiliser après la date d'expiration. La date d'expiration est imprimée sur chaque sachet aluminium ainsi que sur l'emballage extérieur. Ne pas utiliser si le sachet aluminium est endommagé.
4. Ne pas réutiliser CheckTop.
5. Conserver hors de la portée des enfants.
6. Après usage, jeter tous les composants du kit avec les déchets ménagers habituels.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver entre + 4 °C et + 30 °C.
Ne pas congeler.

Dispositif médical marqué CE 0483.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

CHEVILLÈRES GIBAUD ®

Voir :

GIBAUD ® chevillères

CHOCOLAT DARDENNE ®

chocolat Bio et sans gluten adapté à la pharmacie

PRÉSENTATION :
Produits :
- Tablettes à croquer.
- Petit déjeuner : chocolat en poudre, pâte à tartiner sans huile de palme.
- Confiserie : rochers pralinés, sachets confiseurs, coffrets de chocolats.

Tous les chocolats Dardenne, fabriqués à Luchon depuis 1897, sont :
- sans gluten, adaptés aux cœliaques (licence AFDIAG depuis 2014),
- sans soja,
- sans huile de palme.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Plusieurs gammes, plusieurs spécificités :
- Gamme L'Original : chocolat qui offre un confort digestif et évite les effets secondaires possibles liés à la consommation de chocolat (constipation, maux de tête...). Recette sous brevet déposé en 1910 par Ludovic Dardenne, pharmacien.
- Gamme Tradition : issue d'un savoir-faire de maître chocolatier.
- Gamme Vegetal : convient aux intolérants au lactose (licence Vegan depuis 2014).
- Gamme Plaisir & Bien-Être, à l'agave, au sucre de coco ou zéro sucre ajouté pour un index glycémique bas. Convient aux diabétiques, aux sportifs, aux personnes prenant soin de leur ligne.

Chocolaterie DARDENNE
Salles-et-Pratviel. 31110 Luchon
Tél : 05 61 79 02 01. Fax : 05 61 79 69 65
E-mail : contact@chocolatdardenne.com
Site web : www.chocolatdardenne.com

CHOLEREGUL ® FORT

complément alimentaire à base de levure rouge de riz, de polycosanols, de coenzyme Q10 et *Ginkgo biloba*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacon de 90 (ACL 3401563322009).

COMPOSITION : *Pour 2 gélules :* levure rouge de riz à 2 % de monacoline K (lovastatine) 10 mg ; coenzyme Q10 120 mg ; extrait de *Ginkgo biloba* 40 mg ; polycosanols 40 mg ; vitamine E naturelle 5 mg.

PROPRIÉTÉS : CholeRegul Fort contribue au maintien d'une cholestérolémie normale (pour 2 gélules, 10 mg de monacoline K). *Gingko biloba* soutient une fonction vasculaire normale. Vitamine E et polycosanols complètent cette formule synergique.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 gélules le soir avec un peu d'eau, suivant le taux de cholestérol à contrôler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Déconseillé dans les cas suivants : femme enceinte ou allaitante, troubles hépatiques, rénaux, musculaires, allergie avérée aux statines, sujets de plus de 70 ans, forts consommateurs de pamplemousse ou d'alcool, hypothyroïdie non traitée.
- Surveillance en cas de traitement par antivitamine K (AVK).

Ne pas consommer plus de 3 mois sans contrôle par un professionnel de santé.

Prix conseillé : 24,90 € (90 gélules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

CHONDRO-AID ® ARKOFLEX EXPERT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 90 (ACL 3401560273250).

COMPOSITION :
Formule Expert Jour :
Poudre de membrane d'**œuf**. Extrait de rhizome de curcuma (*Curcuma longa* L.). Agents de charge : phosphate de calcium et gomme de guar. Antiagglomérants : talc, carbonate de calcium, stéarate de magnésium et cellulose. Extrait de poivre noir (*Piper nigrum* L.). Enveloppe : gélatine, colorants : dioxyde de titane et oxyde de fer.

Information nutritionnelle moyenne	p 1 gélule
Poudre de membrane d'œuf	300 mg
Extrait de rhizome de curcuma	106 mg
- dont curcumine	100 mg
Extrait de poivre noir	11 mg
- dont pipérine	10 mg

Formule Expert Nuit :
Glucosamine sulfate (chlorure de sodium) (**crustacés**). Hyaluronate de sodium. Extrait de racine de polygonum (*Fallopia japonica* (Houtt.) *Ronse Decraene*). Gluconate de manganèse. Antiagglomérant : stéarate de magnésium. Vitamine D3. Enveloppe : gélatine, colorants : dioxyde de titane et indigotine.

Information nutritionnelle moyenne	p 2 gélules	% VNR*
Glucosamine sulfate	1270 mg	
- équivalent glucosamine	1000 mg	
Acide hyaluronique	50 mg	
Extrait de racine de polygonum	40 mg	
- dont resvératrol	20 mg	
Vitamine D3	5 µg	100 %
Manganèse	2 mg	100 %

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
- Chondro-Aid Arkoflex Expert Jour, grâce à l'extrait de curcuma, aide à conserver la souplesse articulaire et à maintenir la mobilité des articulations. Elle contient également un extrait de poivre noir et de la membrane d'œuf.
- Chondro-Aid Arkoflex Expert Nuit aide à la formation des tissus conjonctifs (cartilages, tendons et os) grâce au manganèse. La vitamine D contribue à maintenir une ossature normale. Elle contient également de la glucosamine sulfate, de l'acide hyaluronique et du resvératrol issu du polygonum.

CONSEILS D'UTILISATION :
Complément alimentaire réservé à l'adulte.
Prendre 1 gélule de Chondro-Aid Arkoflex Expert Jour au moment du petit déjeuner. Prendre 2 gélules de Chondro-Aid Arkoflex Expert Nuit au moment du dîner. Les effets des produits de la gamme Chondro-Aid Arkoflex sont progressifs. Il est donc recommandé de renouveler le programme 2 à 3 fois dans l'année.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de traitement avec des anticoagulants de la classe des anti-vitamines K, demander conseil à un médecin. Déconseillé aux femmes enceintes ou qui allaitent. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI. 1re avenue. 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr
Site web : www.chondroaid.fr

CHONDRO-AID ® ARKOFLEX FORT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Étui de 60, sous blisters de 20 (EAN 3578830132354), et de 120 en pilulier (ACL 3401595788873).

COMPOSITION :
Chlorhydrate de glucosamine (375 mg/gél ; **crustacés**), chondroïtine sulfate de sodium (300 mg/gél). Extrait sec de tubercule d'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens, Harpagophytum zeyheri*, lactose (**lait**) (50 mg/gél)). Émulsifiant : mono et diglycérides d'acides gras. Antiagglomérant : stéarate de magnésium. Vitamine C. *Enveloppe :* gélatine, colorants : dioxyde de titane, oxyde de fer.

Information nutritionnelle moyenne	p 3 gélules
Extrait d'harpagophytum	150 mg
Chlorhydrate de glucosamine	1125 mg
Chondroïtine sulfate de sodium	900 mg

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Chondro-Aid Arkoflex Fort contient de l'extrait de racine d'harpagophytum, connu pour ses propriétés sur les articulations. L'harpagophytum contribue au maintien du confort, de la souplesse et de la mobilité articulaires.
Chondro-Aid Arkoflex Fort contient également de la glucosamine et de la chondroïtine.

CONSEILS D'UTILISATION :
Complément alimentaire réservé à l'adulte.
3 gélules par jour à répartir dans la journée, de préférence au moment des repas.
Il est conseillé de prendre Chondro-Aid Arkoflex Fort pendant plusieurs mois.
La prise journalière peut être réduite à 2 gélules par jour après les 3 premiers mois d'utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes. En cas de traitement avec des anticoagulants de la classe des anti-vitamines K, demander conseil à un médecin. Ne pas utiliser en cas d'ulcères gastrique ou duodénal ou de calculs biliaires. Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI. 1re avenue. 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr
Site web : www.chondroaid.fr

CHONDRODOL ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés : Boîte de 60 (code ACL 3401560234862).

COMPOSITION :
Sulfate de chondroïtine (**crustacés**, **poissons**) ; sulfate de glucosamine 2KCl (**crustacés**) ; agents de charge : gomme d'acacia, cellulose microcristalline ; extrait de racine d'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens*) ; acide L-ascorbique (vitamine C) ; antiagglomérant : sel de magnésium d'acides gras ; hyaluronate de sodium ; cholécalciférol (vitamine D3) ; sulfate de cuivre.

Analyse moyenne		p 2 comprimés
Sulfate de chondroïtine	mg	800
Sulfate de glucosamine 2KCl	mg	800
Extrait de racine d'harpagophytum titré à 20 % en harpagosides, soit 28 mg d'harpagosides	mg	140
Acide hyaluronique	mg	4
Vitamine C	mg	60 (75 % des VNR*)
Vitamine D	µg	10 (200 % des VNR*)
Cuivre	µg	500 (50 % des VNR*)

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire formulé pour la mobilité et la souplesse des articulations. Il aide à maintenir le capital articulaire et osseux. Son complexe MobiConfort© associe :
- L'harpagophytum qui aide à maintenir une bonne mobilité et la santé articulaire.
- La vitamine C qui contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des os et du cartilage.
- La vitamine D qui contribue au maintien d'une ossature normale.
- La chondroïtine, la glucosamine et l'acide hyaluronique, qui sont des constituants physiologiques des cartilages et des articulations.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 2 comprimés par jour, à avaler avec un grand verre d'eau.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'ulcères gastrique ou duodénal ou de calculs rénaux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré. Tenir hors de la portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À conserver au frais, au sec et à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CHONDROSTÉO+ ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Boîtes de 40 comprimés enrobés (EAN 3518681007555) et de 120 comprimés enrobés (EAN 3518681006459).

COMPOSITION :
Ingrédients : Glucosamine HCl (**crustacés**), plantes : extrait d'harpagophytum, reine-des-prés (poudre), feuilles de cassis (poudre), extrait de pousses de bambou (40 % de silice) ; minéraux : phosphate tricalcique, carbonate de calcium (maltodextrine), gluconate de manganèse, gluconate de cuivre ; méthylsulfonylméthane (MSM), chondroïtine sulfate ; anti-agglomérants : stéarate de magnésium, mono et di-glycérides d'acides gras. *Enrobage :* hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, acide stéarique ; colorants : dioxyde de titane, indigotine.
Possibilité de traces d'iode.

Composition moyenne		p 3 cp	VNR* (%)
Glucosamine HCl	mg	1126	-
Chondroïtine sulfate	mg	150	-
MSM	mg	225	-
Harpagophytum (extrait)	mg	146	-
Reine-des-prés	mg	124	-
Cassis (feuilles)	mg	102	-
Extrait de bambou	mg	102	-
- dont silice	mg	41	-
Calcium	mg	134	16,8
Manganèse	mg	2,6	130
Cuivre	mg	1,5	150

* VNR : valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Bien-être articulaire :
– favorise l'assouplissement des articulations (reine-des-prés) ;
– contribue à l'amélioration de la mobilité articulaire (reine-des-prés) ;
– contribue au maintien du capital osseux (calcium et manganèse).

CONSEILS D'UTILISATION :
3 comprimés en une prise avec un grand verre d'eau, de préférence le matin au cours du petit déjeuner.
Déconseillé aux personnes allergiques aux dérivés salicylés.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

CHRONOBIANE® GAMME

CHRONOBIANE® MÉLATONINE 1 mg
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé sécable : Boîte de 30 (ACL 3401560256284).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : agents de charge : cellulose microcristalline, amidon de maïs et phosphate tricalcique ; antiagglomérants : stéarate de magnésium ; mélatonine.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Chronobiane Mélatonine 1 mg est un complément alimentaire formulé à base de mélatonine qui contribue à réduire le temps d'endormissement et à atténuer les effets du décalage horaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Difficultés d'endormissement :
1 comprimé par jour à avaler.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher, soit 1 comprimé.
Pour une utilisation continue sur plusieurs mois, un avis médical est conseillé.
Décalage horaire :
De ½ à 1 comprimé par jour.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg de mélatonine juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination (4 à 8 jours).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne peut être donné aux enfants que sur avis médical.
Risque d'interactions :
Déconseillé aux insuffisants rénaux, aux insuffisants hépatiques, aux épileptiques, aux personnes sous traitement hormonal substitutif médicamenteux de la ménopause. Pour les patients traités par warfarine, la complémentation en mélatonine nécessite un suivi médical régulier.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé aux femmes enceintes et/ou allaitantes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

CHRONOBIANE® IMMÉDIAT
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray sublingual : Flacon de 20 ml [150 pulvérisations environ] (ACL 3401560256789).

COMPOSITION :
Eau ; stabilisant : glycérine ; alcool ; extrait d'aubépine *Crataegus monogyna* (sommités fleuries) ; mélatonine ; conservateurs : sorbate de potassium et benzoate de sodium ; correcteur d'acidité : acide citrique.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Chronobiane Immédiat est un complément alimentaire formulé à base de mélatonine qui contribue à réduire le temps d'endormissement et à atténuer les effets du décalage horaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Difficultés d'endormissement :
2 pulvérisations.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher, soit 2 pulvérisations.
Pour une utilisation continue sur plusieurs mois, un avis médical est conseillé.
Décalage horaire :
De 1 à 2 pulvérisations par jour.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg de mélatonine juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination (4 à 8 jours).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne peut être donné aux enfants que sur avis médical.
Risque d'interactions :
Déconseillé aux insuffisants rénaux, aux insuffisants hépatiques, aux épileptiques, aux personnes sous traitement hormonal substitutif médicamenteux de la ménopause. Pour les patients traités par warfarine, la complémentation en mélatonine nécessite un suivi médical régulier.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé aux femmes enceintes et/ou allaitantes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

CHRONOBIANE® LP
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à libération prolongée : Boîte de 60 (ACL 3401560256772).

COMPOSITION :
Agents de charge : phosphates de calcium et cellulose microcristalline ; Hyprorimag® (hydrolysat de protéines de riz et oxyde de magnésium) ; oxyde de magnésium ; poudre de baobab *Adansonia digitata* (pulpe) ; épaississants : alginate de sodium et carboxyméthylcellulose de sodium réticulée ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; vitamine D_3 ; vitamine E ; mélatonine ; colorants : concentré de spiruline et de pomme et concentré de citron et carthame.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Chronobiane LP est un complément alimentaire formulé à base de mélatonine, magnésium marin, vitamine D_3 et vitamine E.
La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher, soit 1 comprimé.
Chronobiane LP contient 150 g de magnésium qui contribue à réduire la fatigue et 1,8 mg de vitamine E qui contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour à avaler.
Pour obtenir l'effet bénéfique, il doit être consommé 1 h avant le coucher.
Pour une utilisation continue sur plusieurs mois, un avis médical est conseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne peut être donné aux enfants que sur avis médical.
Risque d'interactions :
Déconseillé aux insuffisants rénaux, aux insuffisants hépatiques, aux épileptiques, aux personnes sous traitement hormonal substitutif médicamenteux de la ménopause. Pour les patients traités par warfarine, la complémentation en mélatonine nécessite un suivi médical régulier.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé aux femmes enceintes et/ou allaitantes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje-micronutrition.fr

CHRONODORM® 1 mg comprimé
complément alimentaire à base de mélatonine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés sublinguaux : Boîte de 30 (ACL 3401560082623).

COMPOSITION :
1 comprimé de Chronodorm contient 1 mg de mélatonine.
Ingrédients : maltodextrine ; *agent de charge :* cellulose microcristalline ; *stabilisant :* carboxyméthylcellulose de sodium réticulée ; mélatonine ; *anti-agglomérant :* sels de magnésium d'acides gras.

PROPRIÉTÉS :
La mélatonine est une hormone naturellement produite par l'organisme qui régule notre horloge interne sur le cycle veille/sommeil (appelé aussi rythme circadien). La mélatonine est produite sous l'effet de l'obscurité. Lorsque l'aube apparaît, la lumière inhibe la sécrétion de mélatonine et notre horloge biologique se met en position d'éveil.
Chronodorm, à la dose appropriée de 1 mg de mélatonine avant le coucher, induit un sommeil naturel et physiologique qui resynchronise le rythme circadien. La mélatonine améliore le temps d'endormissement ainsi que la durée et la qualité du sommeil.

MODE D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Tenir hors de portée des enfants.
Laisser fondre un comprimé sous la langue une demi-heure avant le coucher. Il est conseillé de prendre le comprimé toujours à la même heure. A prendre sur une période de 15 jours ou ponctuellement. A renouveler, si nécessaire. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Pour les voyageurs qui souhaitent atténuer les effets du décalage horaire grâce à la mélatonine : laisser fondre un comprimé sous la langue une demi-heure avant le coucher la veille du départ. Reprendre un comprimé, à faire fondre sous la langue une demi-heure au moment du coucher le lendemain et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas consommer en cas d'hypersensibilité connue à la mélatonine ou aux excipients.
Ne pas associer avec la prise d'antidépresseurs, somnifères et autres sédatifs sans avis médical. Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes. Ne pas conduire de véhicule ou de machine dans les quatre ou cinq heures suivant la prise de mélatonine. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
A utiliser uniquement en complément d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

CICABIAFINE® gamme

CICABIAFINE® crème douche anti-irritations hydratante peaux extra-sèches ou à tendance atopique

PRÉSENTATION : Flacon de 400 ml (ACL 971 730.8).

COMPOSITION :
Aqua. Glycerin. Cocamidopropyl betaine. Sodium lauroamphoacetate. Coco-glucoside. Sodium chloride. Hydroxypropyl starch phosphate. Citric acid. Panthenol. Allantoin. Glyceryl oleate. Hydrogenated palm glycerides citrate. Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer. Styrene/acrylates copolymer. Polyquaternium-7. Disodium EDTA. Tocopherol. Sodium hydroxide. Benzoic acid. Sodium benzoate. Sans paraben. Sans sodium laureth sulfate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Crème douche anti-irritations hydratante pour peaux extra-sèches avec sensations de démangeaisons et irritations, peaux à tendance atopique. Convient à toute la famille (nourrisson de plus de 3 mois).

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur la peau préalablement mouillée. Masser légèrement puis rincer et sécher délicatement. Après la toilette, appliquer la crème anti-irritations hydratante Cicabiafine® pour un soulagement immédiat et une hydratation optimale.

CICABIAFINE® crème corporelle anti-irritations hydratante peaux extra-sèches ou à tendance atopique

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 951 404.8).

COMPOSITION :
Aqua. Glycerin. Paraffinum liquidum. *Butyrospermum parkii* butter. Petrolatum. Olus oil. *Elaeis guineensis* oil. PEG-100 stearate. Glyceryl stearate. Stearyl alcohol. Panthenol. Allantoin. *Avena sativa kernel* extract. *Avena sativa kernel* oil. Dimethicone. Ethylhexylglycerin. Hydrogenated vegetable oil. Caprylyl glycol. Candelilla cera. Lecithin. Palmitic acid. Stearic acid. Sodium polyacrylate. Xanthan gum. Disodium EDTA. Ascorbyl palmitate. Phenoxyethanol. Potassium sorbate. Sans parfum. Sans colorant.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Crème corporelle anti-irritations hydratante pour peaux extra-sèches avec sensations de démangeaisons et irritations, peaux à tendance atopique. Convient à toute la famille : nourrissons, enfants, adultes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer 2 fois par jour sur une peau préalablement séchée, qui a de préférence été nettoyée avec la crème de douche anti-irritations Cicabiafine®.

CICABIAFINE® crème mains anti-irritations hydratante peaux extra-sèches ou à tendance atopique

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 295 243.7).

COMPOSITION :
Aqua. Glycerin. Panthenol. Distearyldimonium chloride. Petrolatum. Isopropyl palmitate. Cetyl alcohol. Dimethicone. *Avena sativa kernel* flour. *Avena sativa kernel* extract. *Avena sativa kernel* oil. Ceramide 3. Isopropyl alcohol. Steareth-20. Sodium chloride. Potassium sorbate. Benzalkonium chloride. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Crème mains anti-irritations hydratante pour mains extra-sèches avec sensations de démangeaisons et irritations, peaux à tendance atopique, peaux sensibles. Adultes, enfants et nourrissons de plus de 6 mois.

CICABIAFINE® baume réparateur crevasses talons, mains, pieds secs et abîmés

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 422 089.1).

COMPOSITION :
Glycerin. Aqua. Cetearyl alcohol. Paraffinum liquidum. Cyclopentasiloxane. Cera microcristallina. Dimethicone. Paraffin. Hydrolyzed hyaluronic acid. Panthenol. Palmitic acid. Bisabolol. Allantoin. Sodium cetearyl sulfate. Stearic acid. Sodium citrate. Citric acid. Tocopheryl linoleate. Dilauryl thiodipropionate. Methylparaben. Propylparaben. Parfum.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Baume réparateur pour les talons, mains, pieds très secs, crevassés ou fissurés.

CONSEILS D'UTILISATION :
En cure : Appliquer sur les zones crevassées ou fissurées 2 fois par jour ou plus jusqu'à réparation complète.
A visée préventive : Appliquer 2 à 3 fois par semaine pour éviter la formation de crevasses.

CICABIAFINE ® soin multi-réparation

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 511 267.2).

COMPOSITION :
Aqua. Glycerin. Paraffinum liquidum. Petrolatum. *Butyrospermum parkii* butter. *Elaeis guineensis* oil. Butylene glycol. Behenyl alcohol. Olus oil. PEG-100 stearate. Glyceryl stearate. Allantoin. Ethylhexylglycerin. Asiatic acid. Asiaticoside. Hydrolyzed hyaluronic acid. Hydroxyphenyl propamidobenzoic acid. Panthenol. Pentylene glycol. Madecassic acid. Zinc gluconate. Candelilla cera. Lecithin. Dimethicone. Caprylyl glycol. Palmitic acid. Stearic acid. Sodium polyacrylate. Hydrogenated vegetable oil. Xanthan gum. Ascorbyl palmitate. Phenoxyethanol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Peaux extra-sèches, abîmées et fragilisées. Irritations, rougeurs, égratignures, gerçures, craquelures. Hydrate, répare et soulage immédiatement. Avec action antibactérienne protectrice. Visage et corps. Adultes et enfants de plus de 3 ans.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 2 à 4 fois par jour sur une peau nettoyée et séchée jusqu'à réparation. Ne pas appliquer sur une plaie ouverte ou infectée.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 48 00
Info complémentaires et Cosmétovigilance :
Tél (n° Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 555 22 000

CICADIANE ® gamme

CICADIANE ® Soin réparateur apaisant crème

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 630 734.3).

COMPOSITION : Complexe breveté acide hyaluronique BPM/dermaseptine AG+, agents hydratants et filmogènes.

PROPRIÉTÉS : Favorise une réparation cutanée rapide et optimale suite à des altérations diverses : peau lésée, irritée, sensible, post-actes esthétiques, post-interventions...

MODE D'EMPLOI : Peut être appliquée sur la peau et les semi-muqueuses, chez les adultes, enfants et nourrissons. Peut être appliquée 1 à 2 fois par jour sur la peau.

CICADIANE ® Soin réparateur apaisant pommade

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pommade : Tube de 40 ml (ACL 3401360136939).

COMPOSITION : Complexe breveté acide hyaluronique BPM/dermaseptine AG+ ; Zéméa ®, glycérine, agents hydratants et filmogènes.

PROPRIÉTÉS : Soin protecteur apaisant isolant. Favorise la protection et la restauration rapide des zones ayant subi des altérations diverses : peaux lésées, irritées, sensibles, soumises aux frottements et aux agressions de la vie quotidienne, post-actes esthétiques, post-interventions...

MODE D'EMPLOI : Peut être appliquée sur la peau et les semi-muqueuses, chez les adultes, enfants et nourrissons. Peut être appliquée 1 à 2 fois par jour sur la peau.

CICADIANE ® Soin réparateur apaisant SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 3401360136946).

COMPOSITION : Filtres solaires large spectre, acide hyaluronique BPM, cuivre, zinc, agents hydratants.

PROPRIÉTÉS : Soin réparateur très haute protection solaire SPF 50+. Assure une protection solaire optimale et limite les hyperpigmentations post-cicatricielles. Favorise l'hydratation et la restauration rapide de la barrière cutanée suite à des altérations épidermiques diverses : peau lésée, irritée, sensible, post-actes esthétiques, post-interventions.

MODE D'EMPLOI : Renouveler toutes les 2 heures et en cas de bain ou d'activité sportive.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

CICALEÏNE ® fissures et crevasses

CICALEÏNE baumes mains-pieds

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume mains-doigts : Tube de 30 ml avec canule (ACL 763 141.3).
Baume pieds-talons : Tube de 50 ml avec canule (ACL 950 317.4).

COMPOSITION :
Lipesters de soie. Vitamine B_5. *Centella asiatica.* AGE.

UTILISATION : Fissures et crevasses. Hyperkératoses plantaire et palmaire.

PROPRIÉTÉS : Favorise la cicatrisation des fissures et crevasses des mains et des pieds. Action hydratante immédiate. Calme l'inflammation.

MODE D'EMPLOI : 2 applications par jour.

CE CICALEÏNE film soin crevasses, fissures

PRÉSENTATION :
Flacon applicateur avec pinceau de 4 ml (ACL 544 196.7).

COMPOSITION : Résine métacrylique. Solvant.

UTILISATION :
Comble fissures et crevasses par un film souple.
Évite les agressions extérieures.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le pinceau sur crevasses et fissures.

Marquage CE 0459.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

CE CICAPLAIE ™ STÉRILE

pansement postopératoire adhésif en non tissé

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif stérile hypoallergénique :
Pochettes de 5 pansements prêts à l'emploi (stérilisés à l'oxyde d'éthylène).

En cm (boîte de)	Compresse (en cm)	ACL 13	Tarif LPPR	PLV*
5 x 7 (5)	2 x 3,5	3401077210564	2,28 € (code 1368222)	2,96 €
10 x 8 (5)	5,3 x 4,6	3401061760365	4,36 € (code 1305457)	6,11 €
20 x 10 (5)	11,9 x 3,8	3401061743856	9,92 € (code 1383641)	12,40 €

* PLV = Prix limite de vente.

COMPOSITION :
Support non tissé 100 % polyester, hydrophobe et microporeux.
Masse adhésive acrylique de haute tolérance cutanée.
Compresse non tissée 100 % viscose, recouverte d'un film de polyéthylène microperforé, absorbante neutre, peu adhérente.

INDICATIONS :
Soins de première intention. Pansement stérile pour plaies postopératoires, coupures, lacérations et plaies suturées.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE-0086. Classe I. Stérile.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

CICATENDON ® Pack

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Pilulier de 60 (ACL 620 692.6), soit un mois d'utilisation.
Gel : Tube de 100 ml (ACL 511 444.1).

COMPOSITION :
Gélule : spiruline 220 mg, sulfate de D-glucosamine 2 Kcl 70 mg, ginseng rouge 50 mg, prêle plante 10 mg, zinc 7,5 mg, fer 7 mg, vitamine E 5 mg, sélénium 27,5 µg.
Gel : huile essentielle de Gaulthérie 0,25 %, bromélaïne 0,1 %, harpagophytum 0,04 %, spiruline 0,05 %, camphre 2 %, menthol 0,4 %.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour, et masser la zone concernée avec le gel, pendant 3 à 6 mois.

Prix conseillé : 35,00 € (pack 1 mois : 1 pilulier + 1 tube).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE CICATRIDINE ® crème

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tubes de 30 g (ACL 3401099809746) et de 60 g (EAN 8032595870722).

COMPOSITION : Eau, paraffine liquide, alcool cétylique-stéarylique, huile d'amande douce, polyoxyéthylène (2) éther stéarylique, polyoxyéthylène (21) éther stéarylique, glycérine, sorbitol, huile de silicone, digluconate de chlorhexidine, imidazolidinylurée, acide hyaluronique sel sodique, sel bisodique d'EDTA, BHT (hydroxytoluène butyle).

PROPRIÉTÉS : Cicatridine crème agit grâce à la présence d'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide abondamment distribué dans de nombreux tissus corporels. L'acide hyaluronique agit comme soutien structurel et confère ainsi tonicité, trophisme et élasticité aux tissus. L'acide hyaluronique vise à accélérer et à améliorer le processus de réépithélialisation et de réparation tissulaire.

UTILISATION :
Traitement adjuvant du processus de cicatrisation en cas de :
- Irritations et rougeurs.
- Après peeling, épilation et laser.
- Lésions superficielles : gerçures, écorchures, abrasions, éruptions, brûlures du 1er et 2e degré, coupures superficielles.
- Lésions profondes : lésions chirurgicales, plaies de décubitus et ulcères.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité individuelle à l'un des composants du produit.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer, en massant légèrement, sur la zone à traiter. La protéger avec une gaze, si nécessaire. Il est recommandé de se laver les mains avant et après chaque utilisation de Cicatridine crème.
Appliquer 2 à 3 fois par jour ou selon la prescription médicale. La durée d'utilisation dépend de l'évolution des symptômes ; si nécessaire, Cicatridine crème peut être utilisée pendant des périodes prolongées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Comme pour tout produit à usage cutané, particulièrement en cas d'utilisation prolongée, une sensibilisation peut être observée. Si cela se produit, arrêter l'application et consulter un médecin afin de débuter un traitement approprié.
Tenir le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
Éviter tout contact avec les yeux. Ne pas avaler.
Il est recommandé de demander conseil à un médecin avant d'utiliser Cicatridine crème en association avec d'autres dispositifs médicaux ou médicaments à usage cutané.
Il est conseillé de consulter un médecin avant utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.
Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'emballage, ou si celui-ci est ouvert ou endommagé.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver le dispositif médical soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Dispositif médical CE 0373.
Fabricant : Farma-Derma SRL, Via dell'Artigiano, 6-8, 40010 Sala Bolognese (Bo), Italie.
Distributeur :

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com
Site web : http://www.hra-pharma.com
Cicatridine : Site web : http://www.cicatridine.com

CE CICATRIDINE ® ovule vaginal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Ovule vaginal à 2 g : Boîte de 10 (ACL 3401079135193).

COMPOSITION :
Par ovule : acide hyaluronique sel sodique, Centella asiatica, Calendula, Aloe vera, melaleuca. *Excipients :* glycérides semi-synthétiques, BHT. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Les ovules vaginaux Cicatridine exercent leur activité grâce à la présence d'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide abondamment distribué dans de nombreux tissus corporels. L'acide hyaluronique agit comme soutien structurel, ce qui procure tonicité, trophisme et élasticité aux tissus. L'acide hyaluronique vise à accélérer et à améliorer le processus d'épithélisation et de réparation tissulaire.

UTILISATION :
- Adjuvant des processus de réparation des états atrophiques et dystrophiques de la muqueuse vaginale.
- Favorise la cicatrisation : lors du post-partum ; après chirurgie gynécologique ; dans les dystrophies consécutives à la chimiothérapie et aux radiations ionisantes ; dans les dystrophies dues à la sécheresse vaginale, notamment par carence œstrogénique.

CONTRE-INDICATIONS :
Hypersensibilité connue à l'un des composants.

MODE D'EMPLOI :
Se laver les mains avant et après chaque utilisation. Retirer l'ovule de son emballage en tirant les deux languettes prédécoupées.
1 ovule par jour (de préférence le soir avant le coucher, ou selon la prescription médicale), à introduire profondément dans le vagin. La durée d'utilisation dépend de l'évolution des symptômes : le cas échéant, les ovules vaginaux Cicatridine peuvent être utilisés pendant des périodes prolongées.
Cicatridine peut être utilisé avec des préservatifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'utilisation prolongée de tout produit à usage local peut provoquer une sensibilisation ; dans ce cas, il est conseillé d'interrompre l'utilisation du produit et de consulter un médecin pour mettre en route un traitement approprié.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas avaler. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser sans avis médical chez les enfants de moins de 15 ans.
Ne pas utiliser en association avec d'autres dispositifs médicaux ou médicaments sans avoir préalablement consulté un médecin.
En cas de grossesse ou d'allaitement :
Il est nécessaire de consulter un médecin.
Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte, ou si le conditionnement est ouvert ou endommagé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans le conditionnement soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de la chaleur, de préférence entre 4 °C et 25 °C.
Élimination :
Les dispositifs médicaux ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ceux qui ne sont plus utilisés doivent être éliminés par les pharmaciens. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Marquage CE 0373.
Fabricant : Farma-Derma SRL, Via dell'Artigiano, 6-8, 40010 Sala Bolognese (Bo), Italie.
Distributeur :

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com
Site web : http://www.hra-pharma.com
Cicatridine : Site web : http://www.cicatridine.com

CE CICATRIDINE ® suppositoire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Suppositoire de 2 g à usage rectal : Boîte de 10 (ACL 3401060176938).

COMPOSITION :
Acide hyaluronique sel sodique, *Centella asiatica, Calendula, Aloe vera, Melaleuca*, glycérides semi-synthétiques, BHT.

PROPRIÉTÉS :
Traitement adjuvant des processus de réparation du canal anal suite à une chirurgie proctologique ; hémorroïdes internes ou externes ; proctites ; cryptites ; rhagades anales ; fissures ; fistules péri-anales.
Cicatridine suppositoire exerce son activité grâce à la présence d'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide abondamment distribué dans de nombreux tissus corporels. L'acide hyaluronique agit comme soutien structurel, ce qui procure tonicité, trophisme et élasticité aux tissus. L'acide hyaluronique contribue à accélérer et à améliorer le processus d'épithélialisation et de réparation tissulaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Utiliser un suppositoire par jour, de préférence le soir avant le coucher ou selon la prescription médicale. La durée d'utilisation dépend de l'évolution des symptômes ; le cas échéant, les suppositoires Cicatridine peuvent être utilisés pendant des périodes prolongées.
- Retirer le suppositoire de l'emballage en tirant les deux languettes prédécoupées du blister.
- Insérer le suppositoire dans le rectum.
- Il est recommandé de se laver les mains avant ou après chaque utilisation de ce dispositif médical.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité individuelle à l'un des composants du produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Tenir le produit hors de la portée des enfants.
- Éviter tout contact avec les yeux. Ne pas avaler.
- Grossesse et allaitement : dans ces conditions, il est conseillé de consulter un médecin.
- Les interactions avec d'autres produits n'étant pas connues, il est donc conseillé de consulter un médecin avant d'utiliser les suppositoires Cicatridine en association avec d'autres dispositifs médicaux ou médicaments à usage rectal.
- L'utilisation de tout produit à usage local, particulièrement pendant une période prolongée, peut provoquer une sensibilisation. Dans ce cas, il est conseillé d'interrompre le traitement et de consulter un médecin afin d'entamer un traitement approprié. Si d'autres effets indésirables surviennent, en informer un médecin ou un pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
La date de péremption fait référence au produit dans son emballage fermé et conservé correctement. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption ou si celui-ci est ouvert ou endommagé. Conserver le dispositif médical à l'abri de la lumière et de la chaleur, de préférence à une température comprise entre 4 °C et 25 °C.
Les dispositifs médicaux ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demander au pharmacien ce qu'il convient de faire des dispositifs médicaux qui ne sont plus utilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Dispositif médical de classe IIb. Marquage CE 0373.
Fabricant : Farma-Derma SRL, Via dell'Artigiano, 6-8, 40010 Sala Bolognese (Bo), Italie.
Distributeur :

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com

CICOLEA ® Crème

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 3401341235095).

COMPOSITION : *Olea europaea* fruit oil. Glycerin. *Aloe barbadensis* gel. *Butyrospermum parkii* butter. *Punica granatum* extract. Zinc oxide. *Copernicia cerifera cera*. *Echinacea angustifolia* extract. *Hypericum perforatum* extract. *Camellia sinensis* leaf extract. *Croton lechleri* resin extract. *Curcuma longa* root extract. Rétinol. Vitamines C et E. Sans parabène. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Soin cosmétique naturel, régénérant, protecteur et apaisant de la peau et des muqueuses, à base d'huile d'olive et d'extraits de plantes, préconisé lorsqu'il est nécessaire d'aider la régénération cellulaire : altérations de la peau et des muqueuses ; après acte esthétique ou intervention chirurgicale selon avis médical pour améliorer la qualité de la cicatrice ; relâchement cutané ; soin des vergetures ; après exposition au soleil ou au froid.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur les surfaces concernées, préalablement nettoyées et séchées, 1 à 2 fois par jour, selon la nécessité, jusqu'à complet rétablissement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter le contact avec les yeux.
Ne pas utiliser sans avis médical chez les enfants de moins de 36 mois.
Contient du rétinol : déconseillé pendant la grossesse.
Déconseillé sur le mamelon pendant l'allaitement.

L'ÏNCANTO Sarl
71, rue de Rome. 75008 Paris
Tél : 01 30 52 90 64
E-mail : info@lincantore.com
Site web : www.lincantore.com

CICOLINE ®
complément alimentaire à base de choline, vitamines et minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée avec édulcorant : Sachets, boîte de 30 (ACL 3401596672669).

COMPOSITION : Inuline, citicoline (Cognizin ®/Kyowa), acidifiant : acide citrique, agent de charge : maltodextrine, antiagglomérant : silice colloïdale, arôme naturel citron, calcium pantothénate (vitamine B_5), bisglycinate de zinc, biotine (vitamine B_8), édulcorant : sucralose.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 sachet par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

CIMIZEN ®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 : 30 gélules JOUR et 30 gélules NUIT (ACL 3401560166835).

COMPOSITION :
Gélule JOUR :

Ingrédients	Par gélule	VNR*/gélule
Ginkgo Biloba	115 mg	
Acténine ®	90 mg	
Cimicifuga	40 mg	
L-théanine	50 mg	
Magnésium	90 mg	24 %
Vitamine B_3	16 mg	100 %
Vitamine B_6	1,4 mg	100 %
Vitamine B_1	1,1 mg	100 %
Vitamine B_{12}	2,5 µg	100 %

Gélule NUIT :

Ingrédients	Par gélule	VNR*/gélule
Ginkgo Biloba	115 mg	
Magnésium	90 mg	24 %
L-tryptophane	40 mg	
Zinc	10 mg	100 %
Mélatonine	1 mg	

* VNR = Valeurs nutritionnelles de référence.
Excipient commun : antiagglomérant : stéarate de magnésium.
Enveloppe gélule Jour : gélatine ; colorants : dioxyde de titane, dioxyde de fer et érythrosine.
Enveloppe gélule Nuit : gélatine ; colorants : dioxyde de titane, dioxyde de fer et carmin d'indigo.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Cimizen est un complément alimentaire basé sur une formule Jour/Nuit. La formule « Jour » participe à la microcirculation périphérique du sang et contribue à une bonne audition (Ginkgo biloba) tout en favorisant la réduction de la fatigue (magnésium et vitamines du groupe B). La formule « Nuit » agit sur les troubles du sommeil (tryptophane) et sur les effets délétères du stress oxydatif (zinc). Elle permet de réduire le temps d'endormissement (mélatonine) et d'améliorer la qualité du sommeil (tryptophane).

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 2 gélules par jour : 1 gélule « Jour » le matin, 1 gélule « Nuit » le soir (30 minutes avant le coucher).
Il est recommandé de prendre Cimizen pendant 3 mois consécutifs pour constater une plus grande efficacité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Consulter son médecin en cas de prise simultanée d'anticoagulants.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Tenir hors de la portée des enfants.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

LBN
ZI des Landiers Nord
2773, avenue des Landiers. 73000 Chambery
Tél : 04 26 78 29 08. Fax : 04 26 78 29 02
Site web : www.cimizen.com

CLEDIST ®
Antioxydant, fatigue liée à l'âge, protection antioxydante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de comprimés pelliculés : Boîte de 60 (ACL 3401578635088).

COMPOSITION : *p comprimé*

Sélénium (levure séléniée)	50 µg
Zinc (citrate)	15 mg
Vitamine C	100 mg
Vitamine E	10 mg
Extrait de tagètes (dont lutéine et zéaxanthine)	30 mg
Poudre de tomate	50 mg
Poudre de curcuma	60 mg
Extrait de raisin	40 mg
Extrait de myrtille	10 mg
Poudre de feuilles d'ortie	140 mg

PROPRIÉTÉS : Cledist apporte une combinaison essentielle de minéraux, extraits et poudres de plantes. Le sélénium, le zinc et les vitamines C et E contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. La vitamine C contribue à réduire la fatigue. Avec l'âge, la fatigue générale augmente et l'accumulation de radicaux libres participe au vieillissement des tissus.

MODE D'EMPLOI : 1 comprimé par jour. Une boîte correspond à 2 mois d'utilisation. Cure à renouveler.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

CE CLIKSTAR ®
stylo injecteur d'insulines

PRÉSENTATION :
ClikSTAR est un stylo injecteur d'insulines conçu pour être utilisé avec les cartouches de 3 ml (soit 300 unités) d'insulines Sanofi.
Il délivre jusqu'à 80 unités en une seule injection et permet une sélection des doses, par intervalle de 1 unité, avec un clic audible et palpable à chaque unité. Il est possible de corriger la dose par simple retour en arrière sans perte d'insuline. Une dose supérieure à celle restant dans la cartouche ne peut être sélectionnée.
Facilité de chargement de la cartouche.
Bonne visibilité de la dose.
Le stylo existe en deux couleurs (avec une différenciation

tactile) permettant l'utilisation de deux insulines différentes. Il est présenté dans un étui de protection.
ClikSTAR s'utilise avec des aiguilles BD® Micro-Fine Ultra™ ou BD® Micro-Fine+® (BD Médical), Penfine® Universal Click™ (Ypsomed), Insupen (Artsana) ou Unifine® Pentips® (Owen Mumford).

INDICATIONS : Injection d'insulines Sanofi en cartouche préremplie de 3 ml (100 unités/ml).

Tarif LPPR :
45,74 € TTC (code LPPR : 1132086) 1 stylo.
Prix public : 45,74 €.
ACL : 3401095460835 (ClikSTAR bleu) ; 3401095460774 (ClikSTAR gris).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

CLIMAROME
voies respiratoires

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complexe aux huiles essentielles : Vaporisateurs de 15 ml (EAN 3584410030071) et de 50 ml (EAN 3584410030064).

COMPOSITION :
Alcool éthylique*, huiles essentielles de lavande*, de niaouli*, de pin sylvestre*, de menthe poivrée* et de thym*.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

PROPRIÉTÉS : Climarome aide à dégager les voies respiratoires et à faciliter la respiration.

CONSEILS D'UTILISATION :
En période de refroidissement, vaporiser Climarome sur un mouchoir propre et respirer profondément, plusieurs fois par jour.
Le soir, 1 à 2 vaporisations sur l'oreiller avant le coucher.
A partir de 3 ans, Climarome peut aussi s'utiliser en friction douce sur le haut de la poitrine et du dos.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Femmes enceintes ou qui allaitent, enfants jusqu'à 3 ans : se conformer à l'avis médical.

Laboratoire d'aromathérapie COSBIONAT
1, rue de Mons. BP 70094. 41106 Vendôme cedex
Tél : 02 54 23 14 14

CLIMÉAL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401528534515).

COMPOSITION : Extrait sec de pollen, agents de charge : cellulose micro-cristalline et phosphate dicalcique, extrait sec d'orpin rose (*Rhodiola rosea*), extrait sec de petit houx racine (*Ruscus aculeatus*), anti-agglomérant : stéarate de magnésium végétal, d-alpha tocophérol succinate (vitamine E), anti-agglomérant : silice, pyridoxine HCL (vitamine B6). *Pelliculage :* HPMC, lubrifiant : acide stéarique.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Climéal est un complément alimentaire associant le pollen, qui contribue au confort pendant la ménopause et aide à lutter contre les bouffées de chaleur, à des plantes et des vitamines destinés à prendre en charge les autres inconforts liés à la ménopause. Sans activité phytoestrogénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour en une prise.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

CLINUTREN ® AQUA+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, avec ou sans édulcorant : Cluster de 4 coupelles de 125 g d'eau gélifiée aromatisée. Prêt à la consommation.
– Sans édulcorant (avec sucre) (4 saveurs) : pomme-poire (EAN 7613036250146), menthe (EAN 7613036250221), pêche (EAN 7613036250269), citron (EAN 7613036250207).
– Avec édulcorant (3 saveurs) : orange (EAN 7613036250245), grenadine (EAN 7613036250184), pamplemousse (EAN 7613036250160).

COMPOSITION :
Ingrédients : eau, gélifiant (carraghénanes), affermissants (E508, E333), épaississants (E415, E412), correcteur d'acidité (E330, E525), colorant (selon la saveur). Pour les saveurs sucrées : avec sucre ; pour les saveurs avec édulcorant : acésulfame K.

Information nutritionnelle		*Sans édulcorant* (pomme-poire, menthe, pêche, citron) (p 125 g)	*Avec édulcorant* (orange, grenadine, pamplemousse) (p 125 g)
Valeur énergétique	kJ	158	9,3
	kcal	37	2,3
Lipides (0 % kcal)	g	0	0
- dont acides gras saturés	g	0	0
Glucides*	g	9,0	0,25
- dont sucres	g	9,0	025
Fibres alimentaires**	g	1,0	0,60
Protéines (0 % kcal)	g	0	0
Sel	g	< 0,11	< 0,11
Sodium	g	< 44	< 44
Contenu en eau	g	115	123

* 97 % kcal sans édulcorant ; 44 % kcal avec édulcorant.
** 3 % kcal sans édulcorant ; 56 % kcal avec édulcorant.

PROPRIÉTÉS :
Eaux gélifiées aromatisées, texture type flan. Utiliser sous contrôle médical.
Nutrition clinique pour les besoins hydriques des patients en cas de dysphagie aux liquides.

CONSEILS D'UTILISATION :
La dose journalière est à adapter selon les recommandations médicales à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Maintenir une hydratation suffisante au quotidien.
Ne pas agiter. Prêt à la consommation. Consommer frais de préférence.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Pour les saveurs avec édulcorant : limiter la consommation journalière à 1 unité par tranche de 5 kg de poids corporel chez l'enfant. Ne pas dépasser 14 unités par jour chez l'adulte.
Il convient de s'assurer que la texture du produit est adaptée aux capacités de déglutition du patient.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Produit non ouvert : conserver Clinutren Aqua+ à l'abri de la lumière, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : bien recouvrir, conserver au réfrigérateur et consommer dans les 24 heures.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN ® DESSERT HP/HC
CLINUTREN ® DESSERT GOURMAND

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales : Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
– Clinutren Dessert HP/HC - Pack de 4 cups de 205 g. 6 saveurs : caramel (EAN 7613033112713), chocolat (EAN 7613033110870), pêche (EAN 7613033112003), vanille (EAN 7613033110894), café (EAN 7613033112751) et fraise biscuitée (EAN 7613033112737).
– Clinutren Dessert Gourmand - Pack de 4 cups de 200 g. 5 saveurs : chocolat (EAN 7613035413474), vanille (EAN 7613035412118), fraise biscuitée (EAN 7613035412132), caramel (EAN 7613035413498) et café (EAN 7613035413450).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		Dessert HP/HC p cup* de 205 g	Dessert Gourmand p cup* de 200 g
Valeur énergétique	kcal	307-309	300-302
	kJ	1288-1295	1262-1271
Lipides (% kcal)	g	11 (33 %-34 %)	10 (30 %)
- dont acides gras saturés	g	1,6	3,0
- dont acides gras mono-insaturés	g	7,0	4,2
- dont acides gras poly-insaturés	g	2,9	1,8
Glucides (% kcal)	g	30 (39 %)	34 (46 %)
- dont sucres	g	11	26-28
- dont lactose	g	< 1,0	4,0
Fibres (% kcal)	g	4,7-5,6 (3 %-4 %)	0-1 (0 %-0,5 %)
Protéines (% kcal)	g	19 (24 %)	18 (24 %)
Sel	g	0,44	0,25
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	176	104
- Chlorure	mg	168-223	170
- Potassium	mg	355-410	260-390
- Calcium	mg	215-234	440
- Phosphore	mg	234	260-270
- Magnésium	mg	43-45	44-52
- Fer	mg	3,3	-
- Zinc	mg	3,5	-
- Cuivre	mg	0,41	-
- Iode	µg	33	24
- Sélénium	µg	19	-
- Manganèse	mg	0,45	-
- Chrome	µg	16	-
- Molybdène	µg	29	-
- Fluor	mg	0,23	-
Vitamines :			
- A	µg	197	270-300
- D	µg	2,7	4,0
- K	µg	20	19,6
- C	mg	37	24
- B_1	mg	0,41	0,66
- B_2	mg	0,51	0,80
- B_6	mg	0,51	0,90
- Niacine	mg (mg NE)	2,1 (6,6)	3,2 (7,4)
- Acide folique	µg	57	100
- B_{12}	µg	0,94-1,1	0,30
- Acide pantothénique	mg	1,0	3,0
- Biotine	µg	9,0	19
- E	mg α-TE	3,9	7,4
Osmolarité	mOsm/l	508-570	698
Eau	g/100 ml	68	66

* Variation selon la saveur considérée.

PROPRIÉTÉS :
Clinutren Dessert HP/HC :
Nutrition clinique orale pour les patients adultes, pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à des troubles du métabolisme glucidique. Convient aux enfants de plus de 3 ans.
Dessert de type lacté complet, hyperprotéiné et hypercalorique avec indice glycémique bas. Sans lactose. Sans gluten.
Allergène : protéines de lait.
Clinutren Dessert Gourmand :
Nutrition clinique orale des patients adultes pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition.
Dessert lacté, hyperprotéiné, hypercalorique.
Sans gluten. Sans fibres.
Allergène : lait. Contient du lactose.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 cups par jour en complément de l'alimentation.
A adapter aux recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient. Ne peut constituer la seule source de nutrition.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
Penser à boire suffisamment d'eau entre les prises.
Utiliser sous contrôle médical.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,51 € (1 pack de 4 cups ; code LPPR 1160792).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
– Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
– Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.
(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN ® ENERGY
CLINUTREN ® ENERGY FIBRE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales : 4 bouteilles de 200 ml. Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
– Clinutren Energy (5 saveurs) : vanille (EAN 7613034213648), fraise (EAN 7613034213099), abricot (EAN 7613034213112), chocolat-menthe (EAN 7613035521223) et ananas-mangue (EAN 7613035521346).
– Clinutren Energy Fibre (6 saveurs) : vanille (EAN 7613034213051), café (EAN 7613034213037), fruits des bois (EAN 7613034212993), abricot (EAN 7613034213686), chocolat (EAN 7613034213662) et neutre (EAN 7613034213013).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		Energy	Energy Fibre
		p bouteille de 200 ml*	
Valeur énergétique	kcal	400	400
	kJ	1680	1680
Lipides (% kcal)	g	17,4 (39 %)	17,4 (39 %)
- dont ac gras saturés	g	1,4-2,2	1,4-2,2
- dont ac gras mono-insaturés	g	10	10,2-11,4
- dont ac gras polyinsaturés	g	4,6	4,6
Glucides (% kcal)	g	42-43 (43 %)	40 (40 %)
- dont sucres	g	11	5,6-13,4
- dont lactose	g	< 1,0	< 2,0
Fibres (% kcal)	g	0 (0 %)	5,0 (3 %)
Protéines (% kcal)	g	18 (18 %)	18 (18 %)
Sel	g	0,50	0,50
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	200	200
- Chlorure	mg	220	220-240
- Potassium	mg	420	420-460
- Calcium	mg	400	350-400
- Phosphore	mg	240-290	240-290
- Magnésium	mg	40-48	40-54
- Fer	mg	3,0-4,0	3,0-3,2
- Zinc	mg	3,4	3,4
- Cuivre	mg	0,40-0,54	0,40-0,54
- Iode	µg	40	40
- Sélénium	µg	24	24
- Manganèse	mg	0,64-0,86	0,64-0,86
- Chrome	µg	9,0-28	13-28
- Molybdène	µg	30	30
- Fluor	mg	0,30	0,30

Vitamines :			
- A	µg	260-330	330
- D	µg	4,0	4,0
- K	µg	22-28	28
- C	mg	34	34
- B_1	mg	0,40	0,40
- B_2	mg	0,44-0,64	0,44-0,50
- B_6	mg	0,70	0,70
- Niacine	mg (mg NE)	2,4 (6,0-7,2)	2,4 (6,0)
- Acide folique	µg	64-80	80
- B_{12}	µg	1,0-1,4	1,1-1,4
- Acide pantothénique	mg	1,8	1,8
- Biotine	µg	14	14
- E	mg α-TE	8,0	8,0
Osmolarité	mOsm/l	520-580	470-600
Eau	g/100 ml	70	69

* Variation selon la saveur considérée.

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale des patients adultes pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition.
Liquide de type lacté équilibré et complet, hypercalorique, source de protéines.
Clinutren Energy :
Sans fibres (chocolat-menthe < 1 g/100 ml). Sans lactose. Sans gluten.
Allergène : protéines de lait.
Clinutren Energy Fibre :
Avec fibres. Sans gluten. Contient du lactose.
Allergène : protéines de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 unités par jour en complément de l'alimentation, à adapter selon les recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Nutrition orale en complément de l'alimentation.
Penser à boire suffisamment d'eau entre les prises.
Utiliser sous contrôle médical.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,51 € (4 bouteilles de 200 ml ; code LPPR 1160792).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
– Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
– Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.
(Avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN® FRUIT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales :
Pack de 4 bouteilles de 200 ml.
Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
6 saveurs : ananas-orange (EAN 7613032761424), framboise-cassis (ACL 3401243312023), orange (ACL 3401243312313), poire-cerise (ACL 3401243312191), pomme (EAN 7613031464494), raisin-pomme (EAN 7613032761400).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		p bouteille de 200 ml *
Valeur énergétique	kcal	300
	kJ	1274
Lipides (0 % kcal)	g	0
Glucides (89 % kcal) dont :	g	66
- sucres	g	18 - 22
- dont lactose	g	< 1,0
Fibres alimentaires (0 % kcal)	g	0
Protéines (11 % kcal)	g	8,0
Sel	g	0,10
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	42
- Potassium	mg	96 - 126
- Calcium	mg	100-110
- Phosphore	mg	48
- Magnésium	mg	32
- Iode	µg	30 - 38
Vitamines :		
- A	µg	300
- D	µg	3,0
- K	µg	8,0
- C	mg	30
- B_1	mg	0,36
- B_2	mg	0,32
- B_6	mg	0,40
- Niacine	mg (mg NE)	2,2 (3,4)
- Acide folique	µg	90 - 100
- B_{12}	µg	0,70 - 1,0
- Acide pantothénique	mg	1,3
- Biotine	µg	7,0 - 13
- E	mg α-TE	3,2
Osmolarité	mOsm/l	695 - 775
Contenu en eau	g/100 ml	62

* Variation selon la saveur considérée.

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale des patients adultes pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition.
Convient aux enfants de plus de 3 ans.
Liquide fruité à base de concentré de vrais jus de fruits, hypercalorique, source de protéines. Sans lipide, sans lactose, sans gluten, sans fibre.
Allergène : protéines de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 bouteilles par jour, en complément de l'alimentation, à adapter aux recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Penser à boire suffisamment d'eau entre les prises.
Ne peut constituer la seule source d'alimentation.
Utiliser sous contrôle médical.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,77 € (1 pack de 4 bouteilles ; code LPPR 1144238).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
– Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
– Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.
(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 11 octobre 2013 [JO du 11 octobre 2013].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN® G Plus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales :
Pack de 4 bouteilles de 200 ml.
Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
Saveurs vanille (EAN 7613035070400), café (EAN 7613035073166) et fraise (EAN 7613035073180).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		p bouteille de 200 ml
Valeur énergétique	kcal	320
	kJ	1346
Lipides (35 % AET)	g	12,6
- dont acides gras saturés	g	2,0
- dont acides gras mono-insaturés	g	7,2
- dont acides gras poly-insaturés	g	3,4
Glucides (39 % AET)	g	31,4
- dont sucres	g	2,8
- dont isomaltulose	g	2,2
- dont lactose	g	< 0,60
- dont amidon	g	28
Fibres alimentaires (3 % AET)	g	5,0
Protéines (23 % AET)	g	18
Sel	g	0,53
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	210
- Chlorure	mg	240
- Potassium	mg	340
- Calcium	mg	264
- Phosphore	mg	228
- Magnésium	mg	44
- Fer	mg	2,4
- Zinc	mg	2,8
- Cuivre	mg	0,26
- Iode	µg	32
- Sélénium	µg	20
- Manganèse	mg	0,52
- Chrome	µg	14
- Molybdène	µg	24
- Fluor	mg	0,17
Vitamines :		
- A	µg	192
- D	µg	2,6
- K	µg	22
- C	mg	44
- B_1	mg	0,32
- B_2	mg	0,50
- B_6	mg	0,40
- Niacine	mg (mg NE)	1,4 (4,8)
- Acide folique	µg	58
- B_{12}	µg	1,2
- Acide pantothénique	mg	1,2
- Biotine	µg	10
- E	mg α-TE	5,2
Osmolarité	mOsm/l	300
Eau	g/100 ml	69

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition des patients de plus de 3 ans présentant des troubles glycémiques.
Liquide de type lacté complet, avec sucre (isomaltulose) et édulcorant, hyperprotéiné, hyperénergétique, avec fibres et indice glycémique bas.
Sans lactose, sans gluten.
Allergène : protéines de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 bouteilles de 200 ml par jour, en complémentation de l'alimentation. A adapter, selon les recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient. Ne peut être utilisé comme seule source de nutrition.
Utiliser sous contrôle médical.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,51 € (1 pack de 4 bouteilles de 200 ml ; code LPPR 1160792).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
– Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
– Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.
(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN® HP/HC

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales :
Pack de 4 bouteilles de 200 ml. Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
6 saveurs : café (EAN 7613032418694), caramel (ACL 3401246377579), chocolat (ACL 3401246377289), fraise (ACL 3401246377340), pêche (ACL 3401246377401), vanille (ACL 3401246377111).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		p 200 ml *
Valeur énergétique	kcal	320
	kJ	1340
Lipides (35 % kcal)	g	12,4
- dont acides gras saturés	g	1,8
- dont acides gras mono-insaturés	g	7,2
- dont acides gras poly-insaturés	g	3,4
Glucides (40 % kcal)	g	32
- dont sucres	g	13,6-15
- dont lactose	g	< 1,0
Fibres (0 % kcal)	g	0
Protéines (25 % kcal)	g	20
Sel	g	0,48
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	190
- Chlorure	mg	180-250
- Potassium	mg	380-440
- Calcium	mg	240-250
- Phosphore	mg	250
- Magnésium	mg	50
- Fer	mg	3,4
- Zinc	mg	4,0
- Cuivre	mg	0,34-0,40
- Iode	µg	34-36
- Sélénium	µg	19-20
- Manganèse	mg	0,54-0,68
- Chrome	µg	16-24
- Molybdène	µg	28-32
- Fluor	mg	0,22-0,24
Vitamines :		
- A	µg	240
- D	µg	2,8
- K	µg	22-28
- C	mg	40
- B_1	mg	0,30
- B_2	mg	0,40-0,44
- B_6	mg	0,40-0,48
- Niacine	mg (mg NE)	2,0 (6,4)
- Acide folique	µg	62-78
- B_{12}	µg	1,0-1,14
- Acide pantothénique	mg	1,3
- Biotine	µg	7,4-9,4
- E	mg α-TE	4,2-5,4
Osmolarité	mOsm/l	480-525
Eau	g/100 ml	77

* Variation selon la saveur considérée.

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale pour les besoins nutritionnels des patients adultes en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition.
Liquide de type lacté complet, hyperprotéiné, hypercalorique. Sans lactose. Sans gluten. Sans fibres.
Allergène : protéines de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 bouteilles par jour en complément de l'alimentation, à adapter aux recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Nutrition orale en complément de l'alimentation.
Penser à boire suffisamment d'eau entre les prises.
Utiliser sous contrôle médical.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,51 € (1 pack de 4 bouteilles ; code LPPR 1160792).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :

- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.

(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN® INSTANT PROTEIN

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales :
Boîte de 400 g (EAN 7613035975583).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle (analyse moyenne)		p 5 g*	p 100 g
Valeur énergétique	kcal	19	371
	kJ	79	1576
Lipides (2 % AET)	g	0,05	1,0
- dont acides gras saturés	g	< 0,05	< 0,90
Glucides (1 % AET)	g	0,03	0,5
- dont sucres	g	0,03	0,5
- dont lactose	g	< 0,03	< 0,5
Fibres (0 % AET)	g	0	0
Protéines (97 % AET)	g	4,5	90
Sel	g	0	< 0,10
Minéraux :			
Sodium	mg	< 2,0	< 40
Potassium	mg	< 2,0	< 40
Calcium	mg	70	1400
Phosphore	mg	37	740

* = 1 cuillère à soupe.

PROPRIÉTÉS :
Utilisé pour l'enrichissement de l'alimentation courante en protéines. Concentré de protéines en poudre, de goût neutre, pour les besoins nutritionnels des patients dénutris ou à risque de dénutrition, ayant un besoin protéique accru et/ou un apport protéique diminué.

CONSEILS D'UTILISATION :
Mode d'emploi :
Clinutren Instant Protein peut être utilisé dans les préparations liquides et les plats préparés chauds ou froids.
Pour une préparation optimale :
- Verser la poudre dans un petit fond de liquide tiède ou froid (15 - 20 ml pour 15 g de poudre) et mélanger le tout.
- Verser le liquide enrichi dans la préparation.
- Remuer durant quelques secondes.
- La boisson/le plat est prêt(e) à être consommé(e).

Dosage recommandé :
Chez l'adulte : 10 - 15 g de poudre (2 - 3 cuillères à soupe) pour 150 ml de liquide ou 150 g de plat préparé, 2 à 3 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A adapter selon les recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Utiliser sous contrôle médical.
Ne peut pas constituer la seule source de nutrition.
Convient aux patients de plus de 3 ans.
Ne pas administrer par voie intraveineuse (IV).

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit frais et sec.
Une fois préparé, le produit doit être consommé dans les 6 heures si conservé à température ambiante ou dans les 24 heures si réfrigéré.
Après ouverture de la boîte, à consommer dans les 4 semaines.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
16,81 € TTC (code LPPR 1131827).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.

(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN® REPAIR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales :
Pack de 4 bouteilles de 200 ml.
Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
2 saveurs : café (EAN 7613033140471) et vanille (EAN 7613033140495).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		p bouteille de 200 ml
Valeur énergétique	kcal	254
	kJ	1072
Lipides (21 % kcal)	g	6,0
- dont acides gras saturés	g	0,80
- dont acides gras mono-insaturés	g	3,9
- dont acides gras polyinsaturés	g	1,3
- dont acide linoléique	g	1,0
- dont acide α-linolénique	g	0,30
Glucides (51 % kcal)	g	32
- dont sucres	g	16
- dont lactose	g	< 1,0
Fibres (0 % kcal)	g	0,0
Protéines (28 % kcal)	g	18
- dont proline	g	2,2
- dont arginine	g	1,0
Sel	g	0,60
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	240
- Chlorure	mg	190
- Potassium	mg	340
- Calcium	mg	220
- Phosphore	mg	240
- Magnésium	mg	38
- Fer	mg	3,6
- Zinc	mg	8,0
- Cuivre	mg	0,62
- Iode	µg	34
- Sélénium	µg	24
- Manganèse	mg	0,60
- Chrome	µg	12
- Molybdène	µg	20
- Fluor	mg	0,24
Vitamines :		
- A	µg	224
- β-carotène	µg RE	230
- D	µg	3,0
- K	µg	20
- C	mg	230
- B_1	mg	0,50
- B_2	mg	0,50
- B_6	mg	0,58
- Niacine	mg (mg NE)	2,2 (6,4)
- Acide folique	µg	60
- B_{12}	µg	0,88
- Acide pantothénique	mg	1,7
- Biotine	µg	9,0
- E	mg α-TE	12
Osmolarité	mOsm/l	466-505*
Eau	g/100 ml	80

* Variation selon la saveur considérée.

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition des patients de plus de 6 ans, avec des besoins élevés en nutriments nécessaires à la cicatrisation (plaies, escarres).
Liquide de type lacté complet, hyperprotéiné, hypercalorique. Apport des nutriments impliqués dans la cicatrisation (proline, arginine, vitamine C, sélénium et zinc). Sans gluten, sans lactose, sans fibre.
Allergènes : protéines de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 unités par jour en complément de l'alimentation, à adapter aux recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Ne peut constituer la seule source de nutrition.
Il convient de s'assurer que la texture du produit est adaptée aux capacités de déglutition du patient.
Utiliser sous contrôle médical.
Penser à boire suffisamment d'eau entre les prises.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
7,42 € (1 pack de 4 bouteilles ; code LPPR 1157560).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.

(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CLINUTREN® SOUP

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales :
Pack de 4 cups de 200 ml. Prêt à l'emploi. Stérilisé UHT.
3 recettes : crème de légumes (EAN 7613032650322), légume du soleil (EAN 7613032650308) et petits légumes au poulet (EAN 7613032931407).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		p cup de 200 ml*
Valeur énergétique	kcal	302
	kJ	1272
Lipides (30 % kcal)	g	10
- dont acides gras saturés	g	1,1-1,2
- dont acides gras mono-insaturés	g	5,4-5,6
- dont acides gras polyinsaturés	g	2,2-2,4
- dont acide linoléique	g	1,6
- dont acide α-linolénique	g	0,60
Glucides (52 % kcal)	g	39
- dont sucres	g	7,0-8,0
- dont lactose	g	< 1,0
Fibres (0 % kcal)	g	0
Protéines (18 % kcal)	g	14
Sel	g	0,42-0,62
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	170-250
- Chlorure	mg	360-400
- Potassium	mg	300-540
- Calcium	mg	200-220
- Phosphore	mg	200
- Magnésium	mg	50-54
- Fer	mg	3,4-3,6
- Zinc	mg	3,4-3,6
- Cuivre	mg	0,32-0,40
- Iode	µg	38-46
- Sélénium	µg	14-16
- Manganèse	mg	0,72-0,86
- Chrome	µg	14-16
- Molybdène	µg	24
- Fluor	mg	0,22-0,28
Vitamines :		
- A	µg	274
- D	µg	3,0-3,4
- K	µg	24-30
- C	mg	39-40
- B_1	mg	0,58-0,74
- B_2	mg	0,48-0,52
- B_6	mg	0,52-0,70
- Niacine	mg (mg NE)	3,0-4,0 (6,0-7,2)
- Acide folique	µg	70-90
- B_{12}	µg	0,28-1,2
- Acide pantothénique	mg	1,9-2,0
- Biotine	µg	15-17
- E	mg α-TE	5,6-6,0
Osmolarité	mOsm/l	480-490
Eau	g/100 ml	75-77

* Variation selon la saveur considérée.

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale pour les besoins nutritionnels des patients de plus de 3 ans dénutris ou à risque de dénutrition.
Soupe complète, source de protéines, hypercalorique. Sans lactose. Sans gluten (selon réglementation en vigueur < 20 mg/kg).
Allergènes :
- Crème de légumes : protéines de lait, céleri.
- Légume du soleil : lait et céleri.
- Petits légumes au poulet : protéines de lait, céleri et œuf.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 cups par jour, en complément de l'alimentation, à adapter aux recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Penser à boire suffisamment d'eau entre les prises.
Utiliser sous contrôle médical.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,51 € (code LPPR 1160792).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.

(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

CLINUTREN® THICKENUP CLEAR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales : Boîte de 125 g (EAN 7613032846572), avec mesurette de 1,2 g incluse.
Stick de 1,2 g (EAN 7613034448606).

COMPOSITION :
Maltodextrines, gomme xanthane, chlorure de potassium.

Information nutritionnelle		p 1,2 g	p 2,4 g	p 3,6 g	p 100 g
Valeur énergétique	kcal	3,7	7,4	11,1	308
	kJ	15,4	30,8	46,2	1283
Lipides (0 % kcal)	g	0	0	0	0
- dont ac gras saturés ..	g	0	0	0	0
Glucides (81 % kcal)	g	0,74	1,49	2,23	62
- dont sucres	g	0,02	0,04	0,06	1,8
Fibres (17,7 % kcal)	g	0,32	0,65	0,97	27
Protéines (1,3 % kcal) ...	g	0,01	0,02	0,04	1,0
Sel (Na [g] x 2,5)	g	0,03	0,06	0,09	2,65
Minéraux :					
Sodium (Na)	mg	12,7	25,4	38,2	1060
Potassium	mg	4,8	9,6	14,4	400

PROPRIÉTÉS :
Pour un épaississement neutre, transparent, rapide et à consistance stable. Poudre à base de gomme de xanthane, sans lactose, sans gluten. Indiquée pour la préparation des boissons et aliments, chauds ou froids, des patients de plus de 3 ans, pour répondre aux besoins nutritionnels en cas de troubles de la déglutition.
Allergène : peut contenir des traces de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
Se mélange facilement à toute préparation liquide ou semi-liquide, à chaud comme à froid, pour en adapter la texture.
Il convient de s'assurer que la texture du produit épaissi est adaptée aux capacités de déglutition du patient.
Utiliser sous contrôle médical.
Recommandation d'utilisation pour 100 ml de liquide :

Consistance désirée	Quantité de poudre (mesurette/stick de 1,2 g)
- Sirop	1 mesurette/stick
- Crème	2 mesurettes/sticks
- Flan	3 mesurettes/sticks

Pour consulter le mode d'utilisation, se référer à l'étiquette sur l'emballage.
Ne jamais consommer la poudre seule. Risque d'étouffement.
Certifié casher.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CE COAGUCHEK® gamme

CE COAGUCHEK® INRange kit

PRÉSENTATION :
Système d'automesure des valeurs de coagulation dans le cadre du suivi du traitement aux antagonistes de la vitamine K (EAN 4015630942268).
Contenu de l'emballage :
- Lecteur CoaguChek® INRange.
- 4 piles alcalines de 1,5 V de type AAA (LR03).
- Câble USB.
- Autopiqueur CoaguChek® XS Softclix et mode d'emploi.
- 20 lancettes CoaguChek® Softclix.
- Trousse du système.
- Manuel d'utilisation.
- Mode d'emploi abrégé.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Utilisé avec les bandelettes CoaguChek® XS PT Test PST, le système CoaguChek® INRange est destiné à la détermination du taux de prothrombine dans le sang capillaire frais exprimé, au choix, en unités d'INR (International Normalized Ratio = rapport normalisé international), en temps de Quick (en secondes) ou en taux de prothrombine (en %).
L'autopiqueur CoaguChek® XS Softclix a été spécialement conçu pour l'automesure à usage personnel.

MODE D'EMPLOI :
Exécution d'une mesure :
1. Se Laver les mains au savon et à l'eau chaude. Les sécher soigneusement.
2. Placer le lecteur sur une surface plane, exempte de vibrations, ou le tenir à l'horizontale.
3. Allumer le lecteur et sélectionner le menu « Test » pour lancer une mesure.
4. Le symbole de la bandelette invite à insérer une bandelette.
5. Introduire la bandelette jusqu'à la butée (dans le sens des flèches). Un signal sonore indique la détection de la bandelette.
6. Si la puce d'étalonnage n'a pas encore été insérée ou si elle ne correspond pas à la bandelette insérée, le lecteur demande d'insérer la bonne puce d'étalonnage.
7. Une fois que la bandelette a été vérifiée, le lecteur indique que la bandelette est préchauffée.
8. Lorsque la bandelette est prête, le lecteur affiche les symboles de la bandelette et de la goutte de sang pour indiquer qu'il est prêt à effectuer la mesure. Simultanément, le lecteur lance un compte à rebours de 180 secondes. La goutte de sang doit entrer en contact avec la bandelette dans ce délai, sinon un message d'erreur apparaît à l'écran.
9. Piquer la pulpe du doigt sur le côté à l'aide de l'autopiqueur. Masser le doigt jusqu'à ce qu'une goutte de sang se forme. Ne pas comprimer ni écraser le doigt. **La goutte de sang doit être d'un volume minimum de 8 µL**.
10. Appliquer la première goutte de sang directement du doigt sur la zone de dépôt transparente et semi-circulaire de la bandelette ou sur le côté de la zone de dépôt, **dans un délai de 15 secondes** après la piqûre du doigt. Passé ce délai, le dépôt de sang risque d'entraîner un résultat erroné, dans la mesure où le processus de coagulation a déjà commencé. La bandelette absorbe le sang par capillarité. Laisser la goutte de sang en contact avec la bandelette jusqu'à ce que le symbole de la goutte de sang disparaisse et que le lecteur émette un signal sonore (si celui-ci a été activé préalablement).
11. Après dépôt de la première goutte de sang, ne pas rajouter de sang. Ne pas toucher la bandelette avant que le résultat s'affiche.
12. Le lecteur procède à un contrôle de qualité automatique et commence la mesure de la coagulation.
13. Le résultat est exprimé dans l'unité sélectionnée lors du paramétrage du lecteur. Il est automatiquement enregistré en mémoire.
14. Jusqu'à 6 commentaires peuvent être ajoutés sur la mesure réalisée.
15. Retirer la bandelette de sa glissière d'insertion et éteindre le lecteur.

CONTRE-INDICATIONS :
Le système CoaguChek® INRange est réservé à l'automesure de l'INR des patients convenablement sélectionnés ayant suivi une formation appropriée. Il n'est pas prévu pour une utilisation professionnelle. L'automesure du TP par le patient vient compléter le contrôle médical mais ne le remplace pas. Si le résultat obtenu se situe en dehors de l'intervalle thérapeutique défini par le médecin traitant, refaire le test. Si le résultat se situe à nouveau en dehors de l'intervalle thérapeutique, contacter immédiatement le médecin et lui demander les mesures à prendre.
Lire attentivement les contre-indications relatives aux bandelettes CoaguChek® XS PT Test PST.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Avant d'effectuer un premier test sanguin, lire attentivement le manuel d'utilisation pour se familiariser avec le fonctionnement du lecteur.
Pour réaliser un nouveau test, utiliser une nouvelle lancette, une nouvelle bandelette et piquer un autre doigt.
Les valeurs obtenues doivent être notées dans un carnet de surveillance qui doit être présenté au médecin à chaque consultation. Celui-ci aide le médecin à mieux évaluer l'efficacité du traitement.
Ne jamais utiliser de spray vaporisateur pour le nettoyage de l'appareil et s'assurer que le tissu de nettoyage utilisé est humide et non mouillé.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 685,00 € (code LPPR 1112712).
Dispositif médical. Marquage CE 0123.

CE COAGUCHEK® XS PT Test PST Bandelettes

PRÉSENTATION :
Bandelettes pour la détermination *in vitro* du taux de prothrombine (TP ou temps de Quick) dans le sang capillaire frais à l'aide des lecteurs CoaguChek® INRange et CoaguChek® XS pour l'automesure uniquement : boîte de 24 (EAN 4015630943050).

COMPOSITION :
La bandelette contient du facteur tissulaire humain recombinant (activateur), des agents agglomérants, des stabilisateurs, des conservateurs et des additifs.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Mesure électrochimique du taux de prothrombine après activation de la coagulation sanguine à l'aide de facteur tissulaire humain de recombinaison. Chaque bandelette comporte une zone réactive qui contient un réactif prothrombine. Le sang appliqué sur la bandelette dissout le réactif : il se produit une réaction électrochimique qui est convertie en une valeur correspondant au temps de coagulation. Cette valeur est affichée sur l'écran du lecteur, au choix, en unités d'INR (International Normalized Ratio = rapport normalisé international), en temps de Quick (en secondes) ou en taux de prothrombine (en %).

MODE D'EMPLOI :
Effectuer le test en suivant scrupuleusement les étapes décrites dans le manuel d'utilisation du lecteur CoaguChek® INRange ou CoaguChek® XS.

CONTRE-INDICATIONS :
Les substances suivantes ont été testées sur des échantillons surchargés *in vitro* ou des échantillons de sang natif (triglycérides). Aucune incidence significative sur le résultat du test n'a été observée.
- Bilirubine jusqu'à 513 µmol/L (30 mg/dL).
- Hémolyse jusqu'à 0,62 mmol/L (1000 mg/dL).
- Hématocrite entre 25 % et 55 %.
- Triglycérides jusqu'à 5,7 mmol/L (500 mg/dL).

L'action des anticoagulants oraux (coumariniques) peut être augmentée ou diminuée en cas de polymédication (antibiotiques, analgésiques en vente libre, antirhumatismaux, antigrippaux, etc.). Le taux de prothrombine (INR) peut alors augmenter ou diminuer en conséquence. Lors de prise concomitante d'autres médicaments, il est recommandé de contrôler plus fréquemment l'INR et d'ajuster la posologie de l'anticoagulant.
Les anticorps dirigés contre le domaine I de la β2-glycoprotéine I (ou antiphospholipides, APL) et l'anticoagulant lupique (LA) peuvent augmenter le TP (INR).
Les patients qui prennent des anticoagulants autres que les anti-vitamines K (inhibiteurs directs de la thrombine, inhibiteurs directs du facteur Xa, par ex.) ne doivent en aucun cas utiliser les dispositifs CoaguChek® INRange ou CoaguChek® XS comme base de décisions médicales.
Les valeurs de TP inattendues doivent toujours être élucidées par des tests complémentaires.
En dépit de la standardisation INR, les valeurs d'INR obtenues peuvent diverger de celles obtenues avec d'autres systèmes d'analyse tels ceux utilisés en laboratoire de biologie médicale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Vérifier que le numéro de la puce codée utilisée est le même que celui imprimé sur le tube de bandelettes.
Ne pas utiliser la bandelette après la date de péremption.
La bandelette doit être utilisée dans un délai de 10 minutes après avoir été extraite du tube. Toujours bien refermer le tube immédiatement après en avoir extrait une bandelette.
Ne pas toucher les bandelettes avec les mains humides.
Se laver les mains au savon et à l'eau chaude, puis les sécher soigneusement avant chaque mesure.
N'appliquer qu'une seule goutte sur la bandelette (8 µL).
Éviter le contact de la peau avec la bandelette. Ne pas toucher ni retirer la bandelette au cours d'une mesure.
Une fois le test terminé, la bandelette utilisée peut être éliminée avec les déchets ménagers.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 100,00 € (code LPPR 1171689).
Dispositif médical. Marquage CE 0123.

CE COAGUCHEK® SOFTCLIX® Lancet

PRÉSENTATION :
Lancettes stériles à usage unique pour l'autopiqueur CoaguChek® XS Softclix : boîte de 50 (EAN 4015630005512).

MODE D'EMPLOI :
1. Retirer l'embout de l'autopiqueur, et insérer une nouvelle lancette.
2. Dévisser le capuchon protecteur de la lancette, puis replacer l'embout de l'autopiqueur.
3. Tourner l'embout jusqu'à atteindre la profondeur de piqûre souhaitée.
4. Armer l'autopiqueur juste avant de prélever le sang.
5. Effectuer le test en suivant scrupuleusement les étapes décrites dans le manuel d'utilisation du lecteur CoaguChek® INRange ou CoaguChek® XS.
6. Après avoir terminé la mesure, éjecter la lancette usagée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Collecter les lancettes usagées dans un conteneur solide à couvercle pour objets coupants.
Pour chaque test, utiliser une nouvelle lancette.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 3,52 € (code LPPR 1141412).
Dispositif médical. Marquage CE 0088.

ROCHE DIAGNOSTICS France
2, av du Vercors. CS 60059. 38242 Meylan cdx
Site web : www.cobas.fr
Assistance technique :
Tél : 04 76 76 31 02
E-mail : meylan.coaguchek@roche.com

CE COALGAN®
alginate de calcium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mèche stérile de 4 cm : Boîte de 5 sachets individuels non pelables (ACL 3401073757667).
Également disponible sous forme de :
Compresses stériles : Boîte de 5, dimensions 3 x 5 cm, ACL 3401563015536.
Pansements adhésifs stériles : Boîte de 12, dimensions 7,2 x 2,5 cm et 7,2 x 3,5 cm, ACL 3401521069847.
Poudre stérile : Flacon de 8 g, ACL 3401521069908.

COMPOSITION :
Fibres d'alginate de calcium (origine végétale).

PROPRIÉTÉS :
Coalgan est un hémostatique local et cicatrisant.

INDICATIONS :
Forme Mèche :
- Hémostase :
  Saignements de nez (épistaxis), saignements cutanés (coupures, écorchures, points de ponction), saignements buccaux, extractions dentaires.
- Cicatrisation :
  Plaies cutanées $\leqslant$ 8 cm^2 : plaies chirurgicales, plaies traumatiques (écorchures, coupures, éraflures, ampoules ouvertes, brûlures superficielles) ; fin de cicatrisation en relais d'Algostéril.

Forme Compresse :
Saignements des plaies superficielles, saignements de nez, saignements des zones très vascularisées (arcades sourcilières), brûlures superficielles et suintantes, saignements buccaux.

Forme Pansement adhésif :
Saignements des blessures superficielles (coupures, ampoules ouvertes, petites plaies).
Forme Poudre :
Plaies du cuir chevelu, coupures de rasoir, écorchures, égratignures, érythèmes fessiers.
Coalgan est efficace chez les patients présentant des troubles de l'hémostase congénitaux ou acquis (sous antiagrégants plaquettaires, antivitamines K ou héparine).
Coalgan s'utilise chez l'enfant, la femme enceinte et l'adulte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Coalgan peut être humidifié pour faciliter son introduction dans la narine.
En cas d'humidification de Coalgan, utiliser uniquement une solution de NaCl à 0,9 % (sérum physiologique) : les ions Na^+ de la solution NaCl s'échangent avec les ions Ca^{2+} de Coalgan, ce qui permet la gélification et le retrait indolore de Coalgan.
Vérifier l'intégrité du sachet avant l'utilisation du produit.
Mises en garde :
Toujours utiliser Coalgan dans son intégralité (sans couper, sans effilocher).
Coalgan ne doit pas rester en place plus de 24 heures.
Usage unique (formes Mèche, Compresse, Pansement adhésif). Ne pas réutiliser en raison d'un risque de contamination microbienne et de perte de performance.
Produit stérile. Stérilisé par rayonnement β. Ne pas restériliser.
Interactions :
Coalgan ne doit pas être utilisé avec les solutions alcalines, telles les solutions d'hypochlorite de sodium, ou contenant de la chlorhexidine, du chlorure de benzalkonium ou des sels de cuivre.
Si de tels produits sont utilisés sur la plaie, rincer abondamment uniquement avec une solution de NaCl à 0,9 % avant d'appliquer Coalgan.
Effets indésirables :
Coalgan contient des traces de tensioactif et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité chez certains sujets sensibilisés.

CONTRE-INDICATIONS : Aucune connue à ce jour.

CONSEILS D'UTILISATION :
Saignement de nez (formes Mèche, Compresse) :
- Pencher la tête en avant, se moucher afin d'éliminer les caillots.
- Déchirer le sachet de Coalgan suivant le pointillé.
- Torsader Coalgan dans le sens de la longueur pour obtenir une mèche compacte (Coalgan peut être imprégné uniquement de sérum physiologique NaCl à 0,9 % pour faciliter son introduction dans la narine).
- Introduire Coalgan. Pincer les deux narines pendant 10 minutes.
- Laisser Coalgan en place au moins 30 minutes et au maximum 24 heures. Utiliser le sachet pour le jeter.
  Si le saignement persiste, 8 à 15 minutes après application, consulter un médecin.
  Pour les saignements abondants, préférer Coalgan mèche.

Saignement cutané (coupures, écorchures, points de ponction) (formes Compresse, Pansement adhésif, Poudre) :
- Nettoyer la plaie avec de l'eau et du savon, ou du sérum physiologique (NaCl à 0,9 %).
- Formes Compresse et Pansement : appliquer Coalgan sur la lésion en exerçant une légère pression pendant quelques secondes et le retirer à l'arrêt du saignement.
  Forme Poudre : enlever le capuchon à ailettes comme indiqué sur le flacon et le conserver car il servira à reboucher le flacon après utilisation. Saupoudrer sur la plaie ou dans la coupure. L'excédent de poudre tombe naturellement. Recouvrir si nécessaire la plaie ou coupure avec un pansement adhésif Coalgan. Ne pas essayer de retirer la poudre de la plaie, cette dernière sera éliminée avec le caillot sanguin (croûte).

Saignement buccal (lèvres, gencives, langue...) (formes Mèche, Compresse) :
- Appliquer sur la lésion.
- Retirer Coalgan à l'arrêt du saignement.

Les éventuelles fibres restantes après le retrait de Coalgan s'éliminent naturellement.
Coalgan peut être utilisé avec la lidocaïne-naphazoline.
Un saignement persistant nécessite un avis médical.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la lumière, à une température inférieure à 30 °C. Respecter la date limite d'utilisation.
La forme Poudre peut être utilisée pendant 6 mois après ouverture.

Tarif LPPR : Pour la forme Coalgan Mèche : 2,40 € (5 sachets).
Prix limite de vente au public : 4,80 €.
Remb Séc soc conforme à la LPPR (code LPPR : 1314953) pour les épistaxis et autres saignements cutanés et muqueux chez les patients présentant des troubles de l'hémostase congénitaux ou acquis. Sa prescription n'est pas substituable.
Marquage CE 0459.

Les Laboratoires BROTHIER
41, rue de Neuilly. 92735 Nanterre cdx
Tél : 01 56 38 30 00. Fax : 01 47 25 51 58
Site web : http://www.brothier.com
E-mail : info@brothier.com
Tél (n° Vert) : 08 00 35 51 53

CE COBAN™2 3M™

PRÉSENTATION :
Système de compression à deux bandes pour ulcères veineux, comprenant 1 bande de confort semi-cohésive à allongement court de 10 cm x 2,7 m et 1 bande de compression cohésive à allongement court de 10 cm x 4,7 m (étirée) ; ACL 538 794.3/EAN 4046719022380.

COMPOSITION :
Le système de compression 3M™ Coban™2 est constitué de deux bandes :
- la bande de confort présente une mousse de polyuréthane d'un côté (destiné à être placé en contact avec la peau) laminée sur une bande cohésive non tissée en fibres polyester associées à des fibres élastiques. Cette bande à allongement court est repérée par le chiffre « 1 » sur sa pochette d'emballage ;
- la bande de compression est une bande cohésive non tissée, en fibres polyester associées à des fibres élastiques. Cette bande à allongement court est repérée par le chiffre « 2 » sur sa pochette d'emballage.

La mousse polyuréthane permet au système de ne pas glisser le long de la jambe. La cohésivité des deux bandes permet au bandage de rester en place pendant la durée du traitement.
L'ensemble réalise un système de compression efficace, restant en place jusqu'à 7 jours, de faible épaisseur, permettant une bonne fonctionnalité du membre inférieur. Ainsi, le patient peut se chausser normalement.

PROPRIÉTÉS :
Le système de compression deux bandes 3M™ Coban™2 :
- permet de restituer un flux veineux antérograde et de résorber l'œdème interstitiel grâce à un indice de rigidité élevé ;
- est étudié pour délivrer une compression de 40 mmHg à la cheville ;
- réduit le risque de glissement du bandage par l'association de mousse de polyuréthane et d'enduction cohésive ;
- ne contient pas de latex.

INDICATIONS :
Le système de compression 3M™ Coban™2 assure une compression pour le traitement des ulcères veineux et des troubles trophiques associés, dont les œdèmes (stades C3 à C6 de la classification CEAP), chez les patients ayant un indice de pression systolique IPS ⩾ 0,8.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le système de compression 3M™ Coban™2 n'a pas été conçu comme un pansement primaire. La plaie doit être traitée avec des pansements adaptés à sa nature et à son stade d'évolution.
Il doit être utilisé :
- sous la supervision d'un professionnel de santé. Les patients qui présentent une insuffisance artérielle, une insuffisance cardiaque décompensée ou un diabète avec atteinte des petits vaisseaux peuvent ne pas tolérer la compression procurée par ce système ;
- avec précaution chez les patients diabétiques, du fait de la possibilité d'une atteinte de la microcirculation.

Il est important de s'assurer d'un flux artériel suffisant avant d'appliquer le système de compression 3M™ Coban™2. Si l'indice de pression systolique (IPS) est inférieur à 0,8, ce système de compression ne doit pas être utilisé.

Tarif LPPR : 22,45 € TTC (code LPPR 1381286).
Marquage CE classe I non stérile selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CODEXIAL

Produits haute tolérance inspirés du codex, formulés **sans parfum, sans conservateur**, avec un nombre réduit d'ingrédients.

EXCIPIENTS DERMATOLOGIQUES (matières premières à usage pharmaceutique)

CODEXIAL POMMADE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 g (ACL 3401360316072).

PROPRIÉTÉS : Excipient extrêmement émollient, anhydre, occlusif. Lavable à l'eau. Destiné aux zones localisées, y compris le cuir chevelu. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL COLD CREAM

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Tube de 100 ml (ACL 3401377440869), et pots de 500 ml (ACL 3401377307018) et de 1000 ml (ACL 3401377516892). INCI : paraffinum liquidum, cera alba, cetyl palmitate, aqua.

PROPRIÉTÉS : Excipient haute tolérance pour peaux extrêmement sèches et sensibles. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL CÉRAT DE GALIEN MODIFIÉ

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Tube de 100 ml (ACL 3401553570373), et pots de 500 ml (ACL 3401553570663) et de 1000 ml (ACL 3401553570434). INCI : paraffinum liquidum, aqua, cera alba, sodium borate* (0,5 %).
* En accord avec la législation européenne, le borate de sodium ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans.

PROPRIÉTÉS : Excipient conforme au Formulaire National, haute tolérance, pour peaux extrêmement sèches et sensibles. Enfants et adultes.

CODEXIAL COLD CREAM FLUIDE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 300 ml utilisable pour conditionner la préparation (ACL 3401398762254).

PROPRIÉTÉS : Excipient E/H fluide pour peaux très sèches et sensibles. Application facilitée pour les grandes surfaces. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL OBASE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401360316065).

PROPRIÉTÉS : Excipient hydrophile non gras destiné au cuir chevelu, aux zones pileuses, au visage et aux mains. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL OBASE FLUIDE

PRÉSENTATION :
Pot-pompe de 300 ml utilisable pour conditionner la préparation (ACL 3401360316089).

PROPRIÉTÉS : Excipient H/E fluide pour peaux très sèches et sensibles. Application facilitée pour les grandes surfaces. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL GLYCÉROLÉ

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Tube de 100 ml (ACL 3401378180283) et flacon de 500 ml (ACL 3401397119554). Formule du codex : glycérine, eau, amidons de riz et de maïs.

PROPRIÉTÉS : Actif hydratant, apaisant et anti-démangeaisons, sans amidon de blé. Nourrissons, enfants et adultes.

DERMOCOSMÉTIQUES

CODEXIAL DERMO-NETTOYANT VISAGE

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401562999684).

PROPRIÉTÉS : Soin nettoyant et démaquillant à la provitamine B5 pour peaux sèches et sensibles (visage, yeux). Avec ou sans rinçage.

CODEXIAL SOIN LAVANT SURGRAS

PRÉSENTATION :
Flacon de 400 ml (ACL 3401398400552).

PROPRIÉTÉS : Gel nettoyant surgras sans savon, haute tolérance, pour l'hygiène quotidienne des peaux sèches et sensibles du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. Visage, corps et cuir chevelu. pH physiologique.

CODEXIAL PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS

PRÉSENTATION :
Pain de 100 g (ACL 3401341294986).

PROPRIÉTÉS : Pain nettoyant physiologique enrichi en provitamine B5, glycérine et amidon de riz pour l'hygiène quotidienne des peaux sèches, sensibles et inconfortables du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. Visage et corps.

CODEXIAL SOIN LÈVRES

PRÉSENTATION :
Tube de 15 ml (ACL 3401345172204).

PROPRIÉTÉS : Soin hydratant et réparateur à la provitamine B5 pour lèvres sèches, abîmées ou gercées.

CODEXIAL BAUME RÉPARATEUR

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml (ACL 3401399506543).

PROPRIÉTÉS : Soin très émollient au beurre de karité et à la provitamine B5 pour peaux extrêmement sèches, sensibles et à tendance atopique. Zones localisées. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL BAUME MAINS RÉPARATEUR

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (EAN 3770008263017).

PROPRIÉTÉS : Soin très émollient au beurre de karité et à la provitamine B5 pour mains extrêmement sèches et sensibles. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL ÉMULSION RELIPIDANTE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401398762315).

PROPRIÉTÉS : Soin fluide émollient, hydratant et répa-

rateur à la provitamine B_5 pour peaux très sèches, sensibles et à tendance atopique. Nourrissons, enfants et adultes.

CODEXIAL PÂTE DERMIQUE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 3401398400323).

PROPRIÉTÉS : Pâte grasse à l'oxyde de zinc, protectrice et apaisante, haute tolérance, destinée au soin des zones sèches, sensibles et des rougeurs.

CODEXIAL
Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34
Site web : www.codexial.com

CODIFLEX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule Licaps® : Boîte de 30 (ACL 3401540315178).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p gélule
Extrait d'œufs de hareng	mg	150
- dont phospholipides	mg	45
- dont DHA	mg	42,5
- dont EPA	mg	12,5
Extrait de saule blanc	mg	50
- dont salicine	mg	1
Vitamine E d'origine naturelle	mg	6
Manganèse (HYPRO-RI ®)	mg	1
Vitamine D_3	µg	2,5

PROPRIÉTÉS : La vitamine D contribue au maintien d'une ossature normale et le manganèse contribue à la formation normale des tissus conjonctifs.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 gélule(s) par jour. Programme d'un mois renouvelable. Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé : 18,72 € TTC (boîte de 30 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

CE COHEBAN ™ 3M ™

bande de contention élastique cohésive

PRÉSENTATION :
Dimensions :
- 7 cm x 3 m (blanc : ACL 642 230.5/EAN 4046719318254 ; chair : ACL 636 907.7/EAN 4046719318261 ; bleu : ACL 648 148.9/EAN 4046719318247).
- 10 cm x 3,5 m (blanc : ACL 661 349.4/EAN 4046719318216 ; chair : ACL 636 908.3/EAN 4046719318223).

COMPOSITION :
Fibres de rayonne non tissées, fibres de spandex, substance cohésive à base de caoutchouc naturel (latex).

PROPRIÉTÉS :
- Cohésive : n'adhère que sur elle-même, sans coller à la peau.
- Respirante et antidérapante : confortable à porter.
- Facile à utiliser sans sparadrap ni agrafe : ne laisse pas de résidus.
- Particulièrement adaptée aux peaux fragiles et sensibles.

INDICATIONS :
- Pour le maintien des membres et la compression de l'œdème associé en cas de tendinites ou d'entorses.
- Pour le maintien de pansements ou de dispositifs médicaux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas exercer de tension excessive à la pose, afin de ne pas créer de trouble circulatoire. Le gaufrage doit toujours rester apparent.
- Ce produit contient du latex naturel qui peut provoquer des réactions de type allergique chez certaines personnes.

Remb Séc soc. Admis à la LPPR (classe V19 ; force 1). Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

COLLIERS CERVICAUX GIBAUD ®

Voir :

GIBAUD ® colliers cervicaux

COMBINÉ « ÉLÉGANCE »

Voir :

MÉDICAL Z

CE COMFEEL PLUS ®
Transparent, Opaque, Contour, Plaque Mousse

pansements hydrocolloïdes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements semi-perméables stériles, pour plaies pas à peu exsudatives.

EAN	Réf	Bte (de)	Taille (cm)	Code LPPR	Tarif LPPR*
Comfeel Plus Transparent					
5708932844703	335300	10	5 x 7	1387113	6,95 €
5708932844710	335481	10	5 x 25	1323805	29,98 €
5708932844758	335360	10	9 x 14	1323805	29,98 €
5708932662680	335371	10	9 x 25	1339090	54,61 €
5708932844789	335170	10	13 x 13	1314261	38,13 €
5708932844772	335180	10	18 x 18	1399895	71,38 €
5708932844741	335380	10	22,5 x 22,5	1331383	108,99 €
Comfeel Plus Opaque					
5708932649216	332910	10	13 x 13	1314261	38,13 €
5708932649223	332940	10	18 x 18	1399895	71,38 €
5708932649230	332970	10	22,5 x 22,5	1331383	108,99 €
Comfeel Plus Contour Large					
5708932631426	332830	5	9 x 11	1395006	50,69 €
Comfeel Plus Plaque Mousse					
5708932844819	333500	10	Ø 7 Talon, coude	-	-
5708932844802	333530	10	Ø 10	-	-
5708932844796	333560	10	Ø 15	-	-

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Carboxyméthylcellulose sodique réticulée insérée dans un réseau d'élastomère adhésif de synthèse recouvert d'un film de polyuréthane élastique, hydrosensible et semi-perméable (perméable à l'air et imperméable à l'eau et aux bactéries). Les pansements Comfeel Plus Opaque, Comfeel Plus Contour et Comfeel Plus Plaque Mousse contiennent, en plus, de l'alginate de calcium.

PROPRIÉTÉS :
Au contact des exsudats, la carboxyméthylcellulose forme un gel qui crée un milieu humide favorable à la cicatrisation.
La plaque adhère uniquement à la peau saine et protège les tissus néoformés.

INDICATIONS :
- Les pansements Comfeel Plus sont indiqués dans le traitement des plaies faiblement à modérément exsudatives.
- Les pansements Comfeel Plus Transparent, Comfeel Plus Opaque et Comfeel Plus Contour sont indiqués pour un large type de plaies non à moyennement exsudatives :
  - plaies chroniques telles que les ulcères de jambe et les escarres,
  - plaies aiguës, telles que les brûlures superficielles (1er et 2e degrés), les sites donneurs de greffe, les plaies post-opératoires et les dermabrasions.
- Comfeel Plus Contour convient particulièrement aux escarres situées sur des zones mobiles ou en relief.
- Comfeel Plus Plaque Mousse est indiqué dans le traitement et la prévention des escarres.
- Ces pansements peuvent être utilisés sur les patients souffrant d'infection locale ou systémique, à l'appréciation du professionnel de santé.
- Le pansement doit être changé lorsque le gel blanc atteint l'un des bords du pansement ou au maximum après 7 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'utilisation des pansements Comfeel chez les patients souffrant d'infection locale et/ou systémique est laissée à la libre appréciation des professionnels de santé.
- Les plaies diabétiques et celles d'origine exclusivement ou principalement artérielle doivent être étroitement surveillées par un professionnel de santé en fonction du contexte clinique.
- Comfeel Plus Plaque Mousse ne doit pas être utilisé si la plaie est très profonde et cavitaire.
- Ce produit stérile est à usage unique et doit être jeté après utilisation. Sa réutilisation peut être dangereuse pour l'utilisateur. Le retraitement, le nettoyage, la désinfection et la restérilisation peuvent altérer les caractéristiques du produit et faire courir au patient un risque de dommages corporels ou d'infection.
- Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

Lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver en position horizontale, à température ambiante. Éviter l'exposition directe du produit au soleil.

Tarif LPPR :
Comfeel Plus Transparent, Comfeel Plus Opaque, Comfeel Plus Contour : Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies chroniques, sans distinction de phase ou en phase d'épidermisation en cas de traitement séquentiel, et, pour Comfeel Plus Transparent seulement, en cas d'escarres pour protéger la peau au stade de rougeur.
Comfeel Plus Plaque Mousse : Non remboursé.
Dispositif médical de classe IIb, CE 0543.
Fabricant : Coloplast A/S.

Laboratoires Coloplast
Les Jardins du Golf. 6, rue de Rome
93561 Rosny-sous-Bois cdx
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07
Site web : pro.coloplast.fr

CONCEPTIO ® gamme

CONCEPTIO ® Femme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Étui de 30 gélules + 30 capsules (EAN 3760155210286).

COMPOSITION :
Ingrédients :
- Gélule : Oxyde de magnésium ; tunique : gélatine de **poisson** ; acide ascorbique (vitamine C) ; acétate de D α-tocophérol (vitamine E) ; citrate de zinc ; levure dosée en sélénium ; niacinamide (vitamine B_3) ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; pantothénate de calcium (vitamine B_5) ; biotine (vitamine B_8) [agent de charge : maltodextrines] ; cyanocobalamine (vitamine B_{12}) [agent de charge : phosphate de calcium] ; chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6) ; chlorhydrate de thiamine (vitamine B_1) ; riboflavine (vitamine B_2) ; acide folique (vitamine B_9) ; iodure de potassium.
- Capsule : Huile de **poisson** dosée en acide docosahexaénoïque (DHA) [antioxydant : tocophérols] ; tunique : gélatine de **poisson** ; humectant : glycérol ; colorant : oxyde de fer.

Contient des traces d'iode.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Conceptio Femme a été spécialement formulé pour contribuer à une fertilité et une reproduction normales, grâce au zinc.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 1 gélule le matin pendant le petit déjeuner et 1 capsule le soir pendant le dîner.
Programme de 6 mois dès le désir de grossesse.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

CONCEPTIO ® Grossesse

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Étui de 30 gélules + 30 capsules (EAN 3760155211627).

COMPOSITION :
Gélules : Vitamines C (acide ascorbique), B_3 (nicotinamide), B_5 (calcium pantothénate), B_8* (biotine), D_3 (cholécalciférol, amidons modifiés [E1450], sucre, triglycérides à chaîne moyenne, mélange de tocophérols naturels [E306]), B_{12}* (cyanocobalamine), B_6 (pyridoxine HCL), B_1 (thiamine HCL), B_2 (riboflavine), B_9 (acide folique), minéraux : pyrophosphate de fer (amidon de maïs, émulsifiant : lécithine de tournesol), oxyde de magnésium, citrate de zinc, iodure de potassium, antiagglomérant : talc. Gélules : hydroxypropylméthylcellulose.
* support maltodextrine.
Capsules : Huile de **poisson** dosée en acide docosahéxaénoïque (DHA) (anti-oxydant : tocophérols). Tunique : gélatine de **poisson**, humectant : glycérol, colorant : oxyde de fer. Contient des traces d'iode.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Formulé pour apporter les vitamines, minéraux et oligo-éléments nécessaires au cours de la grossesse, il contient également de la vitamine B_9 et du DHA aux dosages recommandés. Il contribue à réduire la fatigue, grâce au fer, apporté sous forme d'actif breveté, source optimale microencapsulée pour une meilleure biodisponibilité (pas d'effet secondaire et pas d'interaction avec les autres actifs) et aide à l'absorption et à l'utilisation du calcium, grâce à la vitamine D_3.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 1 gélule le matin pendant le petit déjeuner et 1 capsule le soir pendant le dîner.
Programme de 6 mois dès le 4e mois de grossesse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Il est conseillé de consommer ce complément dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. A tenir hors de la portée des jeunes enfants. Ce complément alimentaire n'est pas un médicament.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

CONCEPTIO ® Homme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Étui de 30 sachets + 90 capsules (EAN 3760155210279).

COMPOSITION :
Ingrédients :
- Sachet : L-carnitine base ; saccharose ; arôme (support : maltodextrine, silice) ; antiagglomérants : [nano] silice

colloïdale, [nano] silice hydratée ; correcteur d'acidité : acide citrique ; oxyde de zinc ; sélénite de sodium.
- Capsule : Huile de **poisson** titrée en acide docosahexaénoïque (DHA) [antioxydant : tocophérols] ; tunique : gélatine marine **(poisson)** ; humectant : glycérol ; antiagglomérant : cire d'abeille (E 901) ; coenzyme Q10 ; D α-tocophérol (vitamine E) [huile de tournesol] ; colorant : oxyde de fer (E 172) [glycérine] ; pyridoxine HCl (vitamine B_6).

Peut contenir des traces d'iode.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Conceptio Homme a été spécialement formulé pour contribuer à une fertilité et une reproduction normales (zinc). Sa formule contient un complexe breveté, Enzy Ox®* déposé par le Laboratoire des Granions, associé à la L-carnitine (substance naturellement présente dans le sperme), au DHA, au zinc et au sélénium.
* association de CoQ10 (substance naturellement présente dans l'organisme), vitamines E (puissant antioxydant) et B_6.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 sachet le matin avant le petit déjeuner, à diluer dans un grand verre d'eau, et 3 capsules le soir avant le dîner.
Programme de 6 mois.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

CONCEPTIO® Endolib

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Étui de 90, sous blister (EAN 3760155211757).

COMPOSITION :
Ingrédients : minéraux : oxyde de magnésium, citrate de zinc ; N-acétylcystéine ; L-tryptophane ; complexe de curcumine (gamma cyclodextrine - curcumine) ; *Lactobacillus Gasseri ;* vitamines : C (acide ascorbique), E (D-alpha tocophéryl succinate) ; extrait d'écorce de pin maritime ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; extrait de *Polygonum cuspidatum* titré en resvératrol ; microbilles de bêta-carotène (alginate (E401) ; amidon de pois ; gomme d'acacia (E414). *Enveloppe de la gélule :* origine végétale (HPMC), colorant : dioxyde de titane.

Analyse nutritionnelle moyenne pour 3 gélules		Quantité par jour
Extrait de *Polygonum cuspidatum*	mg	34,2
- dont resvératrol	mg	30
Lactobacillus Gasseri	mg	100 (5 milliards d'UFC*)
N-acétylcystéine	mg	381
Extrait d'écorce de pin maritime	mg	60
Complexe de curcumine haute biodisponibilité	mg	200
- dont curcumine	mg	30
Zinc	mg	10 (100 % VNR**)
Magnésium	mg	300 (80 % VNR**)
L-tryptophane	mg	220
Vitamine C	mg	80 (100 % VNR**)
Vitamine E	mg	12 (100 % VNR**)
Vitamine A (bêta-carotène)	µg	800 (100 % VNR**)

* Unités Formant Colonies.
** Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire contribuant :
- à protéger les cellules et les tissus du stress oxydatif grâce notamment à l'extrait de pin maritime, au zinc et à la vitamine E ;
- au fonctionnement normal du système immunitaire grâce notamment à la vitamine C.
- à réduire la fatigue grâce notamment au magnésium.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 3 gélules le matin à jeun avec un verre d'eau, pendant un mois. A renouveler aussi souvent que nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux enfants de moins de 12 ans ainsi qu'en usage prolongé sans avis médical.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
A consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.
Ce complément alimentaire n'est pas un médicament.
Risque d'interaction :
Déconseillé aux personnes sous anticoagulants.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

CE CONJONCTYL®

monométhyltrisilanol orthohydroxybenzoate de sodium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile injectable : Étui de 10 ampoules de 5 ml (ACL 3401077095239).

UTILISATION : Comblement des dépressions cutanées : rides (sillons intersourciliers, pattes-d'oie) par injections intradermiques.

CONTRE-INDICATIONS :
- Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'acide salicylique ou à l'un de ses dérivés. En cas de doute, un test allergologique préalable est à réaliser.
- Ne pas utiliser sur une dermatose suintante, une lésion infectée ou une plaie ouverte.
- Ne pas utiliser chez les moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ampoules à usage unique.
- Le produit ne doit pas être restérilisé.
- Vérifier l'intégrité de l'ampoule avant emploi.
- Vérifier l'absence de particules avant emploi.
- Ne pas injecter en intraépidermique et ne pas former de papule.
- Ne pas injecter en intraveineux et intramusculaire.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
En l'absence de données suffisantes, l'injection chez les femmes enceintes et allaitantes est contre-indiquée.

Marquage CE (année d'apposition du marquage CE : 2004).
Dispositif médical de classe III.
Non remb Séc soc.

SÉDIFA Laboratoire
4, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 77 28
Site web : www.sedifa-laboratoire.com

CONTENSEUR MAMMAIRE

Voir :
MÉDICAL Z

CE CONTOUR® NEXT

bandelettes réactives de Ascensia Diabetes Care

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandelettes réactives : Flacon de 50 (ACL 7 : 510 491.6 ; ACL 13 : 3401051049166).

PROPRIÉTÉS :
Les bandelettes réactives Contour Next de Ascensia s'utilisent avec les lecteurs de glycémie de la famille Contour de Ascensia. A chaque insertion d'une nouvelle bandelette réactive Contour Next de Ascensia, le lecteur est automatiquement et instantanément calibré grâce à la technologie No Coding pour des résultats sécurisés. Aucun codage ni calibration n'est nécessaire à chaque changement de lot de bandelettes, ce qui permet ainsi une utilisation de plusieurs lots de bandelettes simultanément.
Interférences :
Les substances réductrices présentes normalement dans le sang (acide urique, bilirubine) ou suite à un traitement (acide ascorbique, paracétamol) ne modifient pas les résultats de façon significative. Les interférences peuvent avoir lieu lorsque les valeurs limites de concentration de ces substances sont supérieures à celles indiquées ci-dessous.

Bilirubine	> 54 mg/dl (> 0,9 mmol/l)
Acide urique	> 59 mg/dl (> 3,5 mmol/l)
Acide ascorbique	> 10 mg/dl (> 0,6 mmol/l)
Paracétamol	> 35 mg/dl (> 2,3 mmol/l)
Maltose	Pas d'interférence
Galactose	Pas d'interférence
Hématocrite	Les résultats fournis par les bandelettes réactives Contour Next ne sont pas significativement modifiés lorsque la valeur de l'hématocrite est comprise entre 0 % et 70 %

Ne pas utiliser durant ou peu de temps après le test d'absorption du xylose.
Les lecteurs de la famille Contour de Ascensia ne doivent pas être utilisés en néonatalogie, à l'exception de Contour XT.
- Les bandelettes réactives Contour Next sont pourvues de l'enzyme FAD-GDH (flavine adénine dinucléotide glucose déshydrogénase) ne présentant aucune interférence avec le maltose, le galactose, et l'oxygène. Les lecteurs de glycémie de la famille Contour de Ascensia peuvent donc être utilisés par des patients sous dialyse péritonéale utilisant une solution à l'icodextrine.

Tarif LPPR : 18,96 € TTC.
Prix public : 18,96 € TTC (code LPPR 1136894).

ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS
20-26, bd du Parc. CS 20073. 92521 Neuilly-sur-Seine cdx

CE CONTOUR® NEXT ONE

lecteur de glycémie de Ascensia Diabetes Care

PRÉSENTATION :
Contour next ONE de Ascensia, set :
(ACL : 3401060169237.)
Comprend : 1 lecteur de glycémie Contour next ONE, 1 flacon de 10 bandelettes réactives Contour next, 1 autopiqueur Microlet® next à embase réglable, 10 lancettes siliconées colorées Microlet, 1 manuel d'utilisation Contour next ONE (avec instructions de téléchargement de l'application Contour Diabetes), 1 manuel d'utilisation simplifié Contour next ONE, 1 carte de garantie, 1 housse de transport.
Contour next ONE de Ascensia, lecteur seul :
(ACL : 3401060169268.)
Comprend : 1 lecteur de glycémie Contour next ONE, 1 manuel d'utilisation Contour next ONE (avec instructions de téléchargement de l'application Contour Diabetes), 1 manuel d'utilisation simplifié Contour next ONE, 1 carte de garantie, 1 housse de transport.

PROPRIÉTÉS :
Contour next ONE système d'autosurveillance glycémique, associé à l'application Contour Diabetes, est un système simple et intuitif de gestion intelligente du diabète qui bénéficie des technologies issues des innovations Ascensia Diabetes Care :
- Indicateur lumineux smartLIGHT : indique immédiatement où se situe le résultat glycémique par rapport aux valeurs cibles définies. Vert = dans les cibles, jaune = au-dessus des cibles, rouge = en dessous des cibles.
- Réapplication de sang possible Second Chance® : si la quantité de sang déposée sur la bandelette réactive est insuffisante, le patient dispose de 60 secondes pour réappliquer du sang sur la même bandelette.
- Technologie No Coding : sans codage ni calibration.
- Algorithme « multipulse » exclusif évaluant l'échantillon sanguin à plusieurs reprises.
- Médiateur BPM, exclusif et breveté à l'enzyme FAD-GDH (Flavine Adénine Dinucléotide-Glucose Déshydrogénase), assurant ainsi des résultats précis (cf. ci-dessous : Étude de la performance analytique du système Contour next ONE).
- L'application Contour Diabetes, dispositif médical de classe IIa portant le marquage CE : pour visualiser et analyser plus facilement quels facteurs influencent la glycémie des patients.

Étude de la performance analytique :
Tableau 1 : Résultats d'exactitude du système pour une concentration en glucose < 100 mg/dl

Intervalle de valeurs entre la méthode de référence de laboratoire YSI et le lecteur Contour next ONE	Intervalle ± 5 mg/dl	Intervalle ± 10 mg/dl	Intervalle ± 15 mg/dl*
Nombre (et pourcentage) d'échantillons compris dans l'intervalle requis	191/210 (91 %)	210/210 (100 %)	210/210 (100 %)

Tableau 2 : Résultats d'exactitude du système pour une concentration en glucose ⩾ 100 mg/dl

Intervalle de valeurs entre la méthode de référence de laboratoire YSI et le lecteur Contour next ONE	Intervalle ± 5 %	Intervalle ± 10 %	Intervalle ± 15 %
Nombre (et pourcentage) d'échantillons compris dans l'intervalle requis	257/390 (65,9 %)	380/390 (97,4 %)	390/390 (100 %)

Informations techniques :
* Critères d'acceptation de la norme ISO 15197:2015 : Au moins 95 % des résultats individuels de la glycémie doivent correspondre aux résultats obtenus à l'aide de la méthode de mesurage du fabricant à ± 15 mg/dl près aux concentrations en glucose < 100 mg/dl, et à ± 15 % près aux concentrations de glucose ⩾ 100 mg/dl.
Le nombre de résultats acceptables à des concentrations en glucose < 100 mg/dl doit être ajouté au nombre de résultats acceptables à des concentrations en glucose ⩾ 100 mg/dl afin de déterminer le nombre total de résultats acceptables.
99 % des mesures doivent se situer dans les zones A et B de la grille d'erreur consensuelle.
Conclusion :
100 % des résultats se situent pour des glycémies < 100 mg/dl à ± 15 mg/dl et pour des glycémies ⩾ 100 mg/dl à ± 15 %.
100 % des résultats sont en zone A de la grille d'erreur consensuelle.
Fonctionnalités :
Lecteur de glycémie Contour next ONE :
- S'utilise seul ou avec l'application Contour Diabetes grâce à la connexion Bluetooth.
- Est configuré par défaut avec la fonction marqueur de repas désactivée.
- L'intervalle cible « Général » est prédéfini entre 70 et 180 mg/dl. Les intervalles cibles peuvent être modifiés depuis l'application Contour Diabetes :
  - à jeun, 70 et 130 mg/dl ;
  - avant repas, 70 et 130 mg/dl ;
  - après repas, 70 et 180 mg/dl.
- Si la fonction smartLIGHT est activée, le port d'insertion de la bandelette s'éclaire en fonction du résultat comparé à l'intervalle cible « Avant repas », « Après repas » ou « Général ». Vert = dans la cible (√), jaune = au-dessus de la cible (↑), rouge = en dessous de la cible (↓) . Si aucun marqueur de repas n'est sélectionné, le résultat du test de glycémie est comparé à l'intervalle cible « Général ».
- Volume de l'échantillon : une microgoutte de sang de 0,6 µl, aspirée par capillarité technologie Sip-in®.
- Goutte de sang insuffisante : réapplication possible de sang dans les 60 secondes qui suivent l'application du 1er échantillon sanguin, sur la même bandelette.
- Échantillon de sang : sang total capillaire et veineux.
- Résultat référencé sur glycémie plasmatique/sérique.
- Conditions extrêmes d'utilisation : températures (5 à 45 °C), humidité (10 à 93 % HR) et jusqu'à 6301 m d'altitude.
- Large plage de mesure : 10 à 600 mg/dl.
- 800 derniers résultats horodatés en mémoire, téléchargeables avec le logiciel d'autosurveillance glycémique Glucofacts® gratuit, téléchargeable sur : www.glucofacts.ascensia.com.

- Détection automatique des tests effectués avec les solutions de contrôle et exclusion de ces tests de la moyenne glycémique du patient.
- Démarrage et arrêt automatiques.
- Résultat en 5 secondes.

Application Contour Diabetes :

- Carnet électronique : la synchronisation automatique au lecteur de glycémie Contour next ONE permet de consulter le profil glycémique et comprendre comment les activités quotidiennes influencent celles-ci.
- Intégration des événements tels que la photo d'un repas, les activités physiques, les notes et mémos vocaux pour remettre les résultats dans leur contexte.
- Réception des comptes rendus avant la visite du patient.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set complet : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033).
Lecteur de glycémie seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720).
Dispositif médical. Marquage CE.

ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS
20-26, bd du Parc. CS 20073. 92521 Neuilly-sur-Seine cdx

CE CONTOUR® XT

lecteur de glycémie de Ascensia Diabetes Care

PRÉSENTATION :
Contour XT Set de Ascensia :
(ACL 7 : 510 487.9 ; ACL 13 : 3401051048794.)
Comprend : 1 lecteur de glycémie Contour XT, 1 flacon de 10 bandelettes réactives Contour® Next, 1 autopiqueur Microlet® 2 à embase réglable, 10 lancettes siliconées colorées Microlet®, 1 housse de transport et 1 manuel d'utilisation.
Contour XT de Ascensia, lecteur seul :
(ACL 7 : 510 486.2 ; ACL 13 : 3401051048626.)
Comprend : 1 lecteur de glycémie Contour XT, 1 housse de transport et 1 manuel d'utilisation.

PROPRIÉTÉS :
Contour XT de Ascensia est un système d'autosurveillance glycémique de dernière génération doté de la technologie No Coding®, innovation Ascensia Diabetes Care, d'un algorithme exclusif Ascensia Diabetes Care évaluant l'échantillon sanguin à plusieurs reprises et d'un médiateur BPM, exclusif et breveté Ascensia Diabetes Care assurant ainsi des résultats précis (cf ci-dessous : Étude de la performance analytique du système Contour XT - Contour Next).
Étude de la performance analytique :
Tableau 1 : résultats d'exactitude du système pour une concentration en glucose < 100 mg/dl

Intervalle de valeurs entre la méthode de référence de laboratoire YSI et le lecteur Contour XT	Intervalle ± 5 mg/dl	Intervalle ± 10 mg/dl	Intervalle ± 15 mg/dl*
Nombre (et pourcentage) d'échantillons compris dans l'intervalle requis	168/186 (90,3 %)	186/186 (100 %)	186/186 (100 %)

Tableau 2 : résultats d'exactitude du système pour une concentration en glucose ⩾ 100 mg/dl

Intervalle de valeurs entre la méthode de référence de laboratoire YSI et le lecteur Contour XT	Intervalle ± 5 %	Intervalle ± 10 %	Intervalle ± 15 %
Nombre (et pourcentage) d'échantillons compris dans l'intervalle requis	327/414 (79,0 %)	412/414 (99,5 %)	414/414 (100 %)

* Informations techniques : Critères d'acceptation de la norme ISO 15197 : 2013 : Au moins 95 % des résultats individuels de la glycémie doivent correspondre aux résultats obtenus à l'aide de la méthode de mesurage du fabricant à ± 15 mg/dl près aux concentrations en glucose < 100 mg/dl, et à ± 15 % près aux concentrations de glucose ⩾ 100 mg/dl. Le nombre de résultats acceptables à des concentrations en glucose < 100 mg/dl doit être ajouté au nombre de résultats acceptables à des concentrations en glucose ⩾ 100 mg/dl afin de déterminer le nombre total de résultats acceptables.

99 % des mesures doivent se situer dans les zones A et B de la grille d'erreur consensuelle (GEC) pour les diabétiques de type 1.
Conclusion :
100 % des résultats sont compris pour des glycémies < 100 mg/dl à ± 15 mg/dl et pour des glycémies ⩾ 100 mg/dl à ± 15 %.
100 % des résultats se situent pour des glycémies < 100 mg/dL à ± 10 mg/dL et 99,5 % pour des glycémies ⩾ 100 mg/dL à ± 10 %.
100 % des résultats sont en zone A de la grille d'erreur consensuelle.
Fonctionnalités :

- Volume de l'échantillon : une microgoutte de sang de 0,6 µl, aspiration par capillarité sur sang capillaire, veineux ou artériel.
- Conditions extrêmes d'utilisation : températures (5 à 45 °C), humidité (10 à 93 % HR) et jusqu'à 6301 m d'altitude.
- Large plage de mesure : 10-600 mg/dl.
- Résultat référencé sur sérum/plasma.
- 480 résultats horodatés en mémoire, téléchargeables avec le logiciel d'autosurveillance glycémique Glucofacts® gratuit, téléchargeable sur : www.bayerglucofacts.com.
- Moyennes glycémiques sur 7, 14 et 30 jours.
- Détection automatique des tests effectués avec les solutions de contrôle et exclusion de ces tests de la moyenne glycémique du patient.
- Démarrage et arrêt automatiques.
- Résultat en 5 secondes. Lecture facilitée : écran LCD, large.
- Utilisation en usage partagé.
- Ne pas utiliser durant ou peu de temps après le test d'absorption du xylose.
- Contour XT de Ascensia dispose de 2 modes d'utilisation : mode standard (L-1) ou mode avancé (L-2) :

Mode standard (L-1)	Mode avancé (L-2)
- Résumé sur les 7 derniers jours des résultats « HI » (haut) et « LO » (basse) - Les valeurs « HI » (haut) et « LO » (basse) sont dans ce mode préconfigurées par défaut à 180 mg/dl (HI) et 72 mg/dl (LO) - Moyenne sur les 14 derniers jours - Mémoire de 480 tests	- Résumé sur les 7 derniers jours des résultats « HI » (haut) et « LO » (basse) - Réglages personnalisables des valeurs « HI » (haut), entre 100 et 250 mg/dl et « LO » (basse), entre 60 et 90 mg/dl - Marqueurs pré et postprandiaux (avant et après repas) - Rappel de la glycémie post-prandiale paramétrable (2,5 h/2,0 h/1,5 h/1,0 h) - Moyennes sur les 7, 14 et 30 derniers jours - Moyenne sur les 30 derniers jours des glycémies pré et postprandiales - Mémoire de 480 tests

Contour XT s'utilise exclusivement avec les bandelettes réactives Contour Next de Ascencia (flacon de 50 : ACL 7 ; 510 491.6 ; ACL 13 : 3401051049166).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set complet : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033).
Lecteur de glycémie seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720).
Bandelettes réactives : 18,96 € TTC (code LPPR 1136894).

ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS
20-26, bd du Parc. CS 20073. 92521 Neuilly-sur-Seine cdx

CE CO-PLUS® avec ou sans latex

bande cohésive de contention légère à moyenne

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dimensions (non étiré) et couleurs :
Blanc : 7 cm x 3 m et 10 cm x 3,5 m.
Chair : 7 cm x 3 m et 10 cm x 3,5 m.
Existe avec ou sans latex.
Pack 6 couleurs, 5 cm x 2 m, sans latex, adapté à la vente-conseil.

PROPRIÉTÉS :
Cohésive : adhère sur elle-même sans coller à la peau.
Ne rétrécit pas en largeur (risque de garrot limité).
Très confortable et conformable, repositionnable.
Version sans latex uniquement : Sécable à la main.

INDICATIONS : Contention souple articulaire ou musculaire ; angiophlébologie ; maintien de pansements et de dispositifs médicaux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer en tension maximale.
Ne pas appliquer en cas d'allergie à l'un des composants.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CORVITEC®

mouches oculaires

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule (gélatine de poisson) : Boîtes de 30 (ACL 423 614.2), de 60 (ACL 459 830.7) et de 180 (ACL 464 780.4).

COMPOSITION : Huile de poisson, huile d'onagre, hydrolysat de cartilage marin, vitamine C, magnésium, extrait de Vitis vinifera, zinc, vitamine B_3, vitamine E, lutéine, lycopène, vitamine B_2, vitamine B_6, vitamine B_1, sélénium.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules par jour à prendre au cours des repas.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

CE COSMOPOR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif stérile à haute tolérance cutanée, sous pochette pelable.

Dimensions (bte de)	EAN	Tarif LPPR	Code LPPR	PLV*
COSMOPOR				
7,2 x 5 cm (5)	4052199221083	2,28 €	1368222	2,96 €
7,2 x 5 cm (10)	4049500967655	3,25 €	1394751	3,48 €
10 x 8 cm (5)	4052199221663	4,36 €	1305457	6,11 €
10 x 8 cm (10)	4049500967693	6,23 €	1301130	6,92 €
15 x 9 cm (10)	4049500209014	11,08 €	1335872	12,41 €
20 x 10 cm (10)	4049500967730	14,17 €	1389320	16,01 €
COSMOPOR ADVANCE				
25 x 10 cm (10)	4049500880343	18,23 €	1391089	20,24 €
35 x 10 cm (10)	4049500880381	20,74 €	1333962	23,02 €

* PLV : prix limite de vente.

COMPOSITION :
Support :
Non-tissé aéré, doux et très souple du type Omnifix (se reporter à cet article).
Masse adhésive en acrylique à haute tolérance cutanée.
Compresse : Coussin en jersey de viscose recouvert d'une résille non adhérente à la plaie.
Élément protecteur de l'adhésif : Papier siliconé.

PROPRIÉTÉS :
La compresse absorbe le sang et les exsudats sans coller à la plaie.
Le support adhésif aéré et hydrophobe protège la plaie et fait obstacle au passage des sérosités.

INDICATIONS : Recouvrement des plaies post-opératoires, plaies superficielles peu exsudatives.

Marquage CE 0123. Classe I, stérile.
Remb Séc soc conforme à la LPPR pour les soins des plaies aiguës, suturées et les incisions chirurgicales.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

COUP D'ÉCLAT®

LIGNE ÉCLAT

COUP D'ÉCLAT LIFTING ÉCLAT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Liquide ampoule nature visage : Boîtes de 3 (ACL 482 287.4), de 7 (ACL 482 288.0) et de 12 (ACL 482 289.7) ampoules plastique de 1 ml.

COMPOSITION : Extrait d'*Acmella oleacera* 2 %. Panthénol 1 %. Extrait de *Prunus amygdalus* 10 %.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :

- Effet phytotenseur immédiat.
- Effet lissant et décrispant.
- Efface les ridules du visage.
- Fixe le maquillage.

MODE D'EMPLOI :
Une ampoule à appliquer sur le visage avec les doigts.

COUP D'ÉCLAT EAU MICELLAIRE DÉMAQUILLANTE

PRÉSENTATION :
Flacon de 400 ml (ACL 3401360033108).

COMPOSITION : *Prunus persica. Ginkgo biloba.*

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Apaise les sensations de tiraillement, prévient le dessèchement : démaquillage waterproof.

COUP D'ÉCLAT MOUSSE DÉMAQUILLANTE OXYGÉNANTE

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml avec pompe (ACL 970 664.1).

COMPOSITION : Lupin. Fleurs de Nopal. *Ginkgo biloba.*

MODE D'EMPLOI : 2 doses de mousse sur le visage.

COUP D'ÉCLAT CRÈME NUTRI-OXYGÉNANTE

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml (ACL 970 663.5).

COMPOSITION : Lupin. *Ginkgo biloba.* Acide hyaluronique. Huile de pépins de raisin.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Hydratation journalière. Favorise l'oxygénation cutanée, pour un effet détoxifiant.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir en massage.

COUP D'ÉCLAT MASQUE BEAUTÉ DU TEINT

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 3401360270190).

COMPOSITION :
Imperata Cylindrica. Aloe. Panthénol. Mélilot. Hyaluronate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Rétablit l'équilibre nécessaire à l'éclat de la peau. Apaise et adoucit la tension cutanée.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage démaquillé, 15 minutes, puis enlever l'excédent.

COUP D'ÉCLAT CRÈME DE GOMMAGE DÉTOXIFIANTE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 3401360270206).

COMPOSITION : Coques de prunes et de coco. Méthylcellulose. *Ginkgo Biloba.* Lupin. Beurre de karité.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Assure un gommage doux pour une peau lisse. Hydrate et détoxifie.

MODE D'EMPLOI : Masser 1 à 2 fois par semaine sur visage humide, puis rincer.

LIGNE PEAUX SENSIBLES ET RÉACTIVES

COUP D'ÉCLAT CRÈME CONFORT PREMIÈRES RIDES

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml (ACL 401 557.6).

COMPOSITION : Huiles de macadamia et de grenade. Cellules fraîches de kiwi. Peptide antirides.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Apaise les peaux sensibles et réactives.
- Prévient les premiers signes de l'âge.
- Estompe les ridules.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir sur visage et cou.

COUP D'ÉCLAT CRÈME CONFORT+ TEXTURE RICHE

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml (ACL 401 553.0).

COMPOSITION : Mélilot bio. Marguerite bleue. Acide hyaluronique. Algisium C.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Enrichit la peau.
- Calme rougeurs et irritations.
- Hydrate et fait barrière aux agressions.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir sur le visage et le décolleté. Préconisé pour peaux très sèches et exigeantes.

LIGNE ANTI-AGE

COUP D'ÉCLAT SÉRUM CONTOUR DES YEUX

PRÉSENTATION :
Tube avec canule de 15 ml (ACL 792 091.0).

COMPOSITION :
Acide hyaluronique. Matrixyl®. Idealift®. Busserole.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Hydratant, drainant, éclaircissant pour des actions antirides, antipoches, anticernes.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir sur le contour de l'œil.

COUP D'ÉCLAT BASE PERFECTRICE HYDRALISSANTE

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 407 247.9).

COMPOSITION :
Imperata cylindrica. Huile de grenade. Cellules de kiwi.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Pour une peau plus soyeuse, lisse et ferme.
- Améliore le maquillage.
- Laisse un film mat.

MODE D'EMPLOI : Tous les matins sur l'ensemble du visage, par mouvements ascendants.

COUP D'ÉCLAT REPULPEUR INTENSE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 407 743.6).

COMPOSITION :
Ginkgo biloba. Iparzine 4A. Acide hyaluronique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Combleur de rides.
La peau paraît plus rebondie et retrouve du volume.

MODE D'EMPLOI : Matin et soir sur le visage et le cou, en massage pénétrant.

COUP D'ÉCLAT ESSENTIAL ANTI-AGE+ RIDES + FERMETÉ

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml (ACL 401 549.3).

COMPOSITION :
Idealift®. Matrixyl®. Beurre de karité. Huile de jojoba.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Combat les signes du vieillissement et du relâchement du visage.
- La peau est repulpée et régénérée.
- Les traits sont moins marqués.

MODE D'EMPLOI : A utiliser matin et soir sur visage, cou et décolleté, en massage pénétrant.

COUP D'ÉCLAT CONCENTRÉ ÉNERGÉTIQUE ANTI-AGE COLLAGÈNE MARIN

PRÉSENTATION :
Boîte de 12 ampoules autocassables (ACL 407 248.5).

COMPOSITION : Collagène marin. Idealift®.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Pour une cure antirides permettant un accroissement du collagène cutané.
Peau plus ferme et repulpée.

MODE D'EMPLOI : Utiliser le soir au coucher sur un visage nettoyé, en massage délicat. Cure de 24 jours.

COUP D'ÉCLAT SÉRUM CONCENTRÉ ANTI-RIDES RAFFERMISSANT

PRÉSENTATION :
Flacon-pipette de 30 ml (EAN 3323030000015).

COMPOSITION : Collagène soluble. Dipeptide.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Pour une peau repulpée en collagène, plus ferme et plus dense.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le contenu d'une pipette matin et soir. Masser jusqu'à pénétration complète.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

CE COXARTHRUM® 2,5 %

dispositif médical implantable viscoélastique en injection intra-articulaire unique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositif viscoélastique : Seringue luer-lock préremplie de 3 ml, présentée dans un protecteur individuel de stérilité, boîte unitaire (ACL 457 482.1/EAN 3700288621016).

COMPOSITION :
Hyaluronate de sodium (FB) : 25 mg/ml.
Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borate de sodium, eau ppi.
Mode de stérilisation : autoclave à vapeur d'eau.

UTILISATION :
Traitement symptomatique de la coxarthrose par injection intra-articulaire unique.
Les dispositifs médicaux Coxarthrum sont préconisés pour maintenir l'espace endo-articulaire de la hanche, réduire la douleur et rétablir la mobilité de l'articulation en remplaçant et en supplémentant l'élastoviscosité du liquide synovial pathologique des articulations arthrosiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
Une seule injection intra-articulaire qui peut être renouvelée une fois au deuxième ou au troisième mois après la première injection si la douleur est revenue à son stade initial.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les précautions d'emploi suivantes sont recommandées :
- vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité du produit avant utilisation ;
- bien respecter les règles d'asepsie ;
- ne pas injecter d'autres produits en même temps que Coxarthrum.

Coxarthrum est réservé à un usage professionnel exclusivement.
Incompatibilités :
Ne pas utiliser d'ammonium quaternaire (chlorure de benzalkonium) pour la désinfection cutanée lors de l'utilisation de Coxarthrum.
Effets indésirables :
Coxarthrum est bien toléré chez l'homme. Parfois, pendant 48 heures, une douleur peut survenir. Il est recommandé d'appliquer une vessie de glace pendant quelques heures.

CONTRE-INDICATIONS :
Toutes les pathologies inflammatoires de l'articulation qu'il convient de traiter avant d'entreprendre un traitement par injection intra-articulaire de Coxarthrum.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver entre + 2 °C et + 30 °C.
Protéger de la lumière et du gel.
Après ouverture, les dispositifs viscoélastiques Coxarthrum doivent être utilisés immédiatement et jetés après utilisation.

Prix conseillé : 75,00 € TTC (1 seringue).
Non remb Séc soc.
Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

CUBITAN®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à des escarres :
Produit de nutrition clinique orale : Liquide lacté hyperprotidique et hyperénergétique contenant de l'arginine et des micronutriments spécifiques. Sans gluten.
Conditionné en bouteille ergonomique de 200 ml, stérilisé UHT, prêt à l'emploi.
3 arômes : vanille, chocolat, fraise.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	248/1040
Protéines (28 % de l'AET)	g	17,6
- Arginine	g	3,0
Glucides (45[a]/46 % de l'AET)	g	29,0
- Sucres	g	14,2
- Lactose	g	3,4
- Saccharose	g	10,0
- Dextrine-maltose	g	13,6[a]/13,8
Lipides (26 % de l'AET)	g	7,0
- saturés	g	1,0
- mono-insaturés	g	4,0
- poly-insaturés	g	2,0
Fibres (0/1[a] % de l'AET)	g	0/0,6[a]
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	100
- Potassium	mg	300
- Chlorure	mg	160
- Calcium	mg	450
- Phosphore	mg	364
- Magnésium	mg	84
- Fer	mg	6,0
- Zinc	mg	9,0
- Cuivre	µg	1360
- Manganèse	mg	2,6
- Fluor	mg	0,38
- Molybdène	µg	38
- Sélénium	µg	64
- Chrome	µg	26/36[a]
- Iode	µg	50
Vitamines :		
- A	µg ER	238
- D	µg	2,6
- E	mg Eα-T	38
- K	µg	20
- Thiamine (B_1)	mg	0,56
- Riboflavine (B_2)	mg	1,26
- Niacine	mg EN	6,8
- Ac pantothénique	mg	2,0
- B_6	mg	1,30
- Ac folique	µg	200
- B_{12}	µg	1,58
- Biotine	µg	15,0
- C	mg	250
Choline	mg	138
Osmolarité	mOsm/l	490[a]/500

a) Arôme chocolat.

INDICATIONS : Traitement nutritionnel en cas de dénutrition associée à des escarres.

MODE D'EMPLOI :
1 à 3 Cubitan par jour.
Avis important : Cubitan doit être utilisé sous contrôle médical et uniquement comme complément nutritionnel.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
A utiliser avec précaution chez l'enfant.
Ne pas utiliser chez les patients en soins intensifs.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 7,42 € les 4 unités du même arôme ; code LPPR 1157560.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
EAN : 8716900569104 (vanille) ; 8716900569029 (chocolat) ; 8716900569043 (fraise).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

CUIVRAMINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule bovine : Pilulier de 60 (ACL 489 505.7).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : sulfate de D-glucosamine 2 kcl 1500 mg, gingembre 100 mg, cuivre 2 mg, vitamine C 12 mg.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
La glucosamine est l'ose structurant des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique du cartilage articulaire.
L'activation de la collagénase est bloquée par l'effet anti-radicalaire du cuivre et du gingembre.
La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des os et des cartilages.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules en une prise, pendant 6 mois minimum.

Prix conseillé : 29,00 € (60 gélules = 1 mois).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CURAFIX H ®
sparadrap

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sparadrap multi-extensible, composé d'un support en non-tissé, d'une masse adhésive en polyacrylate.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR/Prix limite de vente
3401070637948	10 m x 5 cm	3,94 €/5,91 €
3401070638020	10 m x 10 cm	7,85 €/10,20 €
3401070638198	10 m x 15 cm	7,85 €/10,20 €
3401070638259	10 m x 20 cm	7,85 €/10,20 €

INDICATIONS :
Fixation de pansements, particulièrement au niveau des plis et des parties du corps en mouvement. Maintient également en position les canules, drains et sondes.

Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire l'étiquetage.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CURAPOR ® pansement adhésif

CURAPOR ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif prêt à l'emploi : Boîte de 10.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR/Prix limite de vente
3401060139162	5 x 7 cm	3,25 €/3,48 €
3401060139223	8 x 10 cm	6,23 €/6,92 €
3401060139230	10 x 15 cm	11,08 €/12,41 €
3401060139247	10 x 20 cm	14,17 €/16,01 €

Indications de prise en charge : utilisation en tant que pansements dans les soins des plaies aiguës suturées et des incisions chirurgicales.

PROPRIÉTÉS :
Support blanc non tissé en polyester avec compresse centrale absorbante. Masse adhésive en polyacrylate.

INDICATIONS : Traitement des plaies post-opératoires, des plaies aiguës ou superficielles. 1ers soins (coupures, entailles...). Plaies légèrement à modérément exsudatives.

Dispositif médical de classe Is.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire l'étiquetage.

CURAPOR ® transparent

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif prêt à l'emploi : Boîte de 5.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR/Prix limite de vente
3401043460894	5 x 7 cm	2,87 €/5,74 €
3401043460955	8 x 10 cm	4,48 €/8,96 €

Indications de prise en charge : protection des plaies aiguës suturées légèrement hémorragiques et/ou exsudatives.

PROPRIÉTÉS : Support transparent en polyuréthane avec compresse centrale non adhérente et absorbante. Masse adhésive en polyacrylate.

INDICATIONS : Plaies postopératoires et petites blessures. Recommandé pour la douche.

Dispositif médical de classe Is.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire l'étiquetage.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CURCUMÉGA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 60 (ACL 3401560245783).

COMPOSITION :
Huile de poisson dosée en oméga-3, EPA et DHA, extrait de curcuma (*Curcuma longa L.*) dosé à 95 % en curcumine, vitamine E d'origine végétale (D-alpha tocophérol), vitamine D (cholécalciférol).
Excipients : émulsifiant (lécithine de colza), humectant (mono et diglycérides d'acides gras), gélatine de poisson, glycérine végétale.
Allergène : poisson.

Analyse nutritionnelle	p 2 caps	% VNR*
Curcuma (à 95 % de curcuminoïdes, dont curcumine)	500 mg	-
Huile de poisson oméga-3	586 mg	-
- dont EPA et DHA	180 mg	-
Vitamine E	12 mg	100 %
Vitamine D	5 µg	100 %

* VNR : valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Curcuméga est un complément alimentaire pour adultes et adolescents associant des nutriments naturels qui contribuent au fonctionnement du système immunitaire, à la mobilité articulaire et facilite la digestion.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
2 capsules par jour, de préférence le matin.

CONTRE-INDICATIONS :
Contre indiqué aux femmes enceintes ou allaitantes.
Ne pas associer aux anticoagulants.
Éviter si obstruction des voies biliaires.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Forme non adaptée à l'enfant. Tenir hors de portée des enfants.

Laboratoire DIELEN
Zone Produimer. 50110 Tourlaville
Tél : 02 33 23 43 90
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr

CUTICELL ® Classic

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement gras stérile en sachet individuel :

Dimension (cm)	Boîte de	Tarif LPPR	Prix limite de vente
5 x 5	5	2,42 €	2,42 €
10 x 10	10	14,38 €	14,38 €
10 x 40	10	53,17 €	53,17 €

COMPOSITION : Gaze tissée 100 % coton, imprégnée de paraffine neutre, exempte de principe actif.

PROPRIÉTÉS :
Stérile. Peut être appliqué sur tous types de peau. Maintient un milieu humide favorable à la cicatrisation.

INDICATIONS : Brûlures des 1er et 2e degrés, dermabrasions, lacérations, greffes et sites de donneurs de greffes, ulcères de jambe, plaies chroniques.

Marquage CE. Classe II b. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CUTIMED ® HYDROCONTROL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement régulateur d'humidité :
- 7,5 cm x 7,5 cm : LPPR et prix limite de vente = 13,42€.
- 10 cm x 10 cm : LPPR et prix limite de vente = 25,91€.

Boîtes de 10, sous sachets individuels.

COMPOSITION :
Copolymère absorbant, glycérol, eau.

PROPRIÉTÉS :
- S'adapte aux besoins de la plaie grâce à l'osmose :
  - apporte de l'humidité à la plaie sèche qui en manque ;
  - absorbe de légères quantités d'exsudat quand nécessaire.
- Hautement conformable et découpable.

INDICATIONS :
Soin des plaies sèches et faiblement exsudatives.

Classe CE II b. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CUTIMED ® SORBION ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement superabsorbant hydro-actif stérile : Boîtes de 10, sous sachets individuels.

Dimensions (cm)	Tarif LPPR	Prix limite de vente
7,5 x 7,5 / 12 x 5	11,41 €	11,41 €
10 x 10	22,02 €	22,02 €
20 x 10	42,62 €	42,62 €
15 x 15	47,86 €	47,86 €
20 x 20	83,15 €	83,15 €
30 x 20 / 45 x 25	124,34 €	124,34 €

COMPOSITION :
Polyacrylate de sodium, fibres de cellulose.

PROPRIÉTÉS :
Haute capacité d'absorption et de rétention de l'exsudat, y compris sous compression ; absorption immédiate ; sans sens de pose ; bords doux ; pansement primaire.

INDICATIONS :
Soin des plaies fortement exsudatives.

Classe CE II b. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CYCLONORME PLUS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Étui de 60 sous blister (ACL 623 926.8).

COMPOSITION : Glycérophosphate de magnésium ; tunique d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose, extrait sec de feuille de mélisse sur maltodextrine (*Melissae officinalis*) ; extrait sec de fruit de gattilier sur maltodextrine (*Vitex agnus castus*) ; stéarate de magnésium (anti-agglomérant) ; vitamine B_6.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Apport d'extraits concentrés de plantes, de vitamine B_6, laquelle contribue à réguler l'activité hormonale, et de magnésium contribuant à des fonctions psychologiques normales.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour dans la deuxième moitié du cycle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitant. Le gattilier ayant des effets phyto-hormonaux, il est déconseillé en auto-prescription chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

CYCLOSOMNIA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Formule Homme : Gélule végétale : Boîte de 30 (15 matin/ 15 soir). ACL 536 963.2.
Formule Femme : Gélule végétale : Boîte de 30 (15 matin/ 15 soir). ACL 536 962.6.

COMPOSITION :
Formule Homme :
- Matin : acérola (dont vitamine C), vitamine B_6, magnésium marin, taurine, gingembre.
- Soir : mélatonine, valériane, camomille, mélisse.

Formule Femme :
- Matin : acérola (dont vitamine C), vitamine B_6, magnésium marin, gelée royale, ginseng.
- Soir : mélatonine, L-tryptophane, passiflore, rhodiola.

PROPRIÉTÉS : Permet de réduire le temps d'endormissement (mélatonine) et de réduire la fatigue diurne (vitamines B_6 et C).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule le matin et 1 gélule le soir pendant 15 jours minimum, renouvelable.

Prix conseillé : 15,90 € TTC (30 gélules).

Laboratoire SYNAPSYA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32

CYCLOTELIA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401548548516).
Patch : Boîte de 21 patchs jour + 21 patchs nuit (ACL 3401060238575).

COMPOSITION :
Comprimé :
Régulateur biomimétique® : 0,1 mg d'extrait organique huileux de *Flos salis* (breveté sous le nom de : OESF®) équivalent à 100 mg de fleur de sel, 0,4 mg d'extrait organique de l'algue *Padina pavonica* équivalent à 100 mg de plantes sèches, 2 mg d'extrait standard de *Vanilla tahitensis* équivalent à 50 mg de gousse de vanille de Tahiti.
Auxiliaires technologiques : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silicate de magnésium naturel hydraté, dioxyde de silicium.
A base d'ingrédients 100 % d'origine naturelle. Ne contient pas de gluten, ni de conservateur, ni d'additif de synthèse. Apport calorique non significatif.
Patch non transdermique :
Ingrédients : eau, polysaccharides, cristaux de nature organique, acides aminés, minéraux.
Auxiliaires technologiques : les ingrédients constitutifs du patch sont cristallisés sur un support polyester biocompatible. Le patch est recouvert d'une surface polymère d'imperméabilisation. Les cristaux sont activés lors de la fabrication du patch par exposition à un champs électromagnétique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Le métabolisme des individus étant variable, il est conseillé d'adapter les prises selon les préconisations personnalisées du professionnel de santé.
Cure de 21 jours.

Comprimé :
- 2 comprimés le matin et 2 comprimés 6 à 8 heures plus tard (en milieu d'après-midi).
- Fréquence : 5 jours sur 7.

Ce complément alimentaire est à consommer dans le cadre d'une alimentation complète, variée et équilibrée.

Patch jour :
- A appliquer le matin sur le point anatomique situé à la pointe du sternum. Ce dispositif doit rester en place pendant 12 heures (soit par exemple de 7 heures à 19 heures) et être jeté après avoir été porté.
- Fréquence : 7 jours sur 7.

Patch nuit :
- A appliquer le soir sur le point anatomique qui correspond au bord interne de la face antérieure du poignet droit. Le patch doit rester en place pendant 12 heures (soit par exemple de 19 heures à 7 heures) et être jeté après avoir été porté.
- Fréquence : 7 jours sur 7.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables associés à l'utilisation de Cyclotelia.

Régulateur biomimétique mis sur le marché en novembre 2008.

Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Du Guesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

CYS-CONTROL ® Flash

complément alimentaire
36 mg PAC-A [DMAC] par jour

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule et capsule : Boîte de 20 (ACL 3401563131601) : 10 gélules Bruyère + Canneberge et 10 capsules aux 4 huiles essentielles.

COMPOSITION :
Gélules Bruyère + Canneberge :
Extrait de baie de canneberge *(Vaccinium macrocarpon) ;* extrait de sommité fleurie de bruyère *(Calluna vulgaris) ;* agent de charge : phosphate de calcium ; amidon de maïs ; antiagglomérants : cellulose, dioxyde de silicium, mono et diglycérides d'acide gras, stéarate de magnésium ; tunique : gélatine ; colorants : oxyde de fer, dioxyde de titane.

Information nutritionnelle moyenne	pour 2 gélules (Bruyère + Canneberge)
Extrait de baie de canneberge .... dont proanthocyanidines de type A	267 mg 36 mg *
Extrait de sommité fleurie de bruyère	250 mg

* Dosés par la méthode DMAC.

Capsules aux 4 huiles essentielles :
Émulsifiant : lécithine de tournesol ; huile de tournesol ; huile essentielle d'écorce de cannelle *(Cinnamomum zeylanicum) ;* huile essentielle de rameau feuillu de niaouli *(Melaleuca viridiflora) ;* huile essentielle de sommité fleurie de romarin *(Rosmarinus officinalis) ;* huile essentielle de sommité fleurie de sarriette des montagnes *(Satureja montana) ;* antioxydant : extrait riche en tocophérols ; gallate de propyle, palmitate d'ascorbyle ; enveloppe : gélatine-glycérol.

Information nutritionnelle moyenne	pour 2 capsules (Huiles essentielles)
Huile essentielle d'écorce de cannelle	24 mg
Huile essentielle de rameau feuillu de niaouli	24 mg
Huile essentielle de sommité fleurie de romarin ..	24 mg
Huile essentielle de sommité fleurie de sarriette des montagnes	24 mg

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Cys-Control Flash est un complément alimentaire à base de bruyère, de canneberge et de 4 huiles essentielles (niaouli, cannelle de Ceylan, romarin, sarriette des montagnes) 100 % pures et naturelles, qui sont Botaniquement et Biochimiquement Définies (dites HEBBD).
La bruyère favorise un bon confort urinaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Associer 1 gélule Bruyère + Canneberge et 1 capsule d'huiles essentielles par prise.
2 prises par jour (matin et soir) au milieu des repas avec un grand verre d'eau pendant 5 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Réservé à l'adulte.
- Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
- Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante, les personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques et les personnes allergiques aux huiles essentielles.
- En cas de traitement anticoagulant, il convient de consulter un médecin.
- Si l'inconfort urinaire persiste après 48 heures, un médecin doit être consulté.
- Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28

CYS-CONTROL ® Fort

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre à diluer : Sachets, boîte de 14 (ACL 3401060261177).

COMPOSITION :
Maltodextrine ; D-mannose (issu de maïs non OGM) ; extrait de fruit de canneberge *(Vaccinium macrocarpon Ait.) ;* extrait de sommité fleurie de bruyère *(Calluna vulgaris [L.]* Hull) ; arôme naturel ; poudre de jus de citron ; édulcorant extrait de stévia : glycosides de stéviol.

Information nutritionnelle moyenne	pour 2 sachets
D-mannose	2000 mg
Extrait de fruit de canneberge .... dont proanthocyanidines de type A	263 mg 36 mg *
Extrait de sommité fleurie de bruyère	250 mg

* Dosés par la méthode DMAC.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de canneberge, bruyère et D-mannose, avec sucre et édulcorant. La bruyère favorise un bon confort urinaire et contribue à de bonnes fonctions d'élimination. Cys-Control Fort sachet apporte en 2 prises 36 mg de PACs (exprimés en proanthocyanidines de type A) de canneberge, 2000 mg de D-mannose et 250 mg d'extrait de bruyère.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
Prendre 1 sachet le matin et 1 sachet le soir, à diluer dans un verre d'eau (200 ml).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de prise d'anticoagulants de la classe des antivitamines K, demander conseil à un médecin.
- La consommation prolongée de canneberge est déconseillée chez les individus sujets aux calculs rénaux.
- Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
- En cas d'inconfort urinaire, il est recommandé de boire 1,5 litre d'eau par jour.
- Si l'inconfort urinaire persiste après 48 h, un médecin doit être consulté.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Fabriqué et distribué par : Arkopharma Laboratoires Pharmaceutiques, ZI 1re avenue, 9e rue, 06511 Carros, France. Tél : 04 93 29 11 28. Site web : www.arkopharma.fr.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28

CYS-CONTROL ®

36 mg PAC A (DMAC) par jour

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules : Boîtes de 20 (EAN 3578830132439) et de 60 (ACL 3401596137441).
Sachets : Boîte de 20 (EAN 3578830115012).

COMPOSITION :
Gélules :
Extrait de baie de canneberge *(Vaccinium macrocarpon* Ait.). Extrait de sommité fleurie de bruyère *(Calluna vulgaris* [L.] Hull). Agent de charge : phosphate de calcium. Amidon de maïs. Antiagglomérants : cellulose, dioxyde de silicium, mono et diglycérides d'acides gras, stéarate de magnésium.
Sachets :
Agent de charge : maltodextrine. Poudre de jus et extrait de baie de canneberge (*Vaccinium macrocarpon* Ait.). Extrait de sommité fleurie de bruyère (*Calluna vulgaris* [L.] Hull). Acidifiant : poudre de jus de citron. Arôme naturel. Édulcorant : glycosides de stéviol.

PROPRIÉTÉS :
Cys-Control est un complément alimentaire, à base d'extraits de canneberge et de bruyère. La bruyère favorise un bon confort urinaire et contribue à de bonnes fonctions d'élimination.
Cys-Control apporte en 2 prises 36 mg de PACs de canneberge et 250 mg d'extrait de bruyère.

MODE D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Voie orale.
Prendre 1 gélule ou 1 sachet, le matin et le soir, avec un grand verre d'eau. Boire abondamment tout au long de la journée, au minimum un litre et demi d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de prise d'anticoagulants de la classe des antivitamines K, demander conseil à un médecin.
- La consommation prolongée de canneberge est déconseillée chez les individus sujets aux calculs rénaux.
- Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
- En cas d'inconfort urinaire, il est recommandé de boire 1,5 litre d'eau par jour.
- Si l'inconfort urinaire persiste après 48 h, un médecin doit être consulté.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Fabriqué et distribué par : Arkopharma Laboratoires Pharmaceutiques, ZI 1re avenue, 9e rue, 06511 Carros, France. Tél : 04 93 29 11 28. Site web : www.arkopharma.fr.

Laboratoires ARKOPHARMA
ZI. 1re avenue. 9e rue. 06510 Carros. Tél : 04 93 29 11 28

CYSTERA ® Premium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 10 (ACL 3401521072168).

COMPOSITION :
Ingrédients pour 2 gélules : Addéolic ® 480 mg (200 mg d'extrait de cranberry [Vaccinium macrocarpon Aiton] dont 36 mg minimum de proanthocyanidines [PAC], maltodextrine, 48 mg d'huile essentielle de cannelier de Chine [Cinnamomum cassia Blume], amidon de maïs modifié, 14 mg d'huile essentielle de basilic [Ocimum basilicum L.], émulsifiant : esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras). Enveloppe de la gélule : gélatine, colorants E171, E172 et E122.

PROPRIÉTÉS :
Cystera Premium est un complément alimentaire constitué :
- d'un extrait de baie de cranberry (la consommation journalière de 2 gélules garantit l'apport de 36 mg de PAC) ;
- d'huile essentielle de cannelle de Chine ;
- d'huile essentielle de basilic, type linalol.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 gélules par jour pendant 5 à 10 jours, à consommer de préférence au cours des repas.
Il est conseillé de boire abondamment tout au long de la journée, au moins 1,5 litre d'eau.
Ce complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Déconseillé en cas d'allergie à l'un des constituants.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- En l'absence d'études chez la femme enceinte ou allaitant, Cystera Premium n'est pas conseillé pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans.
- Pas d'utilisation prolongée sans l'avis d'un spécialiste.
- Tenir hors de la portée des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

CYSTIPHANE BIORGA

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 120, sous plaquettes thermoformées (ACL 409 112.3/EAN 3660398501021).

COMPOSITION :
L-cystine ; agent d'enrobage : cellulose microcristalline ; antiagglomérant : talc ; agent d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose ; sulfate de zinc ; affermissant : carboxyméthylcellulose sodique ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; arginine ; vitamine B_6 ; agent d'enrobage : acide stéarique ; titanium dioxyde ; cire de carnauba ; colorant : riboflavine.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de L-cystine d'origine végétale, vitamine B_6, zinc et arginine :
- La L-cystine est une forme dérivée de la cystéine. Elle entre dans la composition de la kératine du cheveu et de l'ongle.
- La vitamine B_6 contribue à la synthèse normale de la cystéine.
- Le zinc contribue au maintien d'une chevelure normale et d'ongles normaux.

CONSEILS D'UTILISATION :
4 comprimés par jour à prendre au cours des repas, en 1 ou 2 prises. Cure de 3 mois, renouvelable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Un complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

CYTELIUM

Voir :
A-DERMA AVOINE RHEALBA®

CYTOLAC® crème de soin spécifique
peaux à imperfections

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube laminé de 50 ml (ACL 450 815.5 ou 3401345081551).

COMPOSITION : Aqua (water), glyceryl stearate, hydrogenated polydecene, *Vitis vinifera* (grape) seed oil, propylene glycol, stearic acid, palmitic acid, squalane, hydrogenated vegetable oil, *Persea gratissima* (avocado) oil, *Centella asiatica* leaf extract, algin, glycine soja (soybean) oil, triethanolamine, allantoin, cetyl palmitate, ethylhexylglycerin, caprylyl glycol, tocopheryl acetate, disodium EDTA, retinyl palmitate, phenethyl alcohol, tocopherol, parfum (fragrance).

PROPRIÉTÉS :
Cytolac est un soin hypoallergénique et non comédogène, formulé pour assainir, apaiser et hydrater les peaux à imperfections. Cytolac contribue à la diminution des lésions type microkystes, comédons, papules ou pustules.

MODE D'EMPLOI : Appliquer Cytolac 2 fois par jour (et plus si nécessaire) matin et soir. Utiliser en association avec Cytolac gel nettoyant, conçu pour le nettoyage des peaux à imperfections. Une stricte observance est indispensable pour obtenir les résultats recherchés.

CYTOLNAT FRANCE
11 bis, rue Balzac. 75008 Paris
Tél : 01 45 63 17 76. Fax : 01 53 75 05 17
E-mail : info@cytolnat.com
Site web : www.cytolnat.com

CYTOLNAT CENTELLA
crème apaisante et réparatrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tubes laminés de 50 ml (ACL 212 856.6 ou 3401321285669) et de 100 ml (ACL 761 911.6 ou 3401376191168), sous étuis carton.

COMPOSITION : Aqua (water), glyceryl stearate, hydrogenated polydecene, *Vitis vinifera* (grape) seed oil, propylene glycol, stearic acid, palmitic acid, squalane, hydrogenated vegetable oil, *Persea gratissima* (avocado) oil, *Centella asiatica* leaf extract, algin, glycine soja (soybean) oil, triethanolamine, allantoin, cetyl palmitate, ethylhexylglycerin, caprylyl glycol, tocopheryl acetate, disodium EDTA, retinyl palmitate, phenethyl alcohol, tocopherol, parfum (fragrance).

PROPRIÉTÉS :
Cytolnat Centella associe un extrait titré de *Centella asiatica* (asiaticoside, acides madécassique et asiatique), plante aux propriétés dermoréparatrices et apaisantes, à une formulation de crème (émulsion huile dans eau) qui restaure le film hydrolipidique cutané, barrière naturelle de protection. L'émulsion crée un microclimat humide qui favorise une cicatrisation sans croûte.
Cytolnat Centella peut être utilisé en cas de cicatrisation, démangeaisons, érythèmes solaires ou secs, en tant qu'aide à la prévention des vergetures et pour la réduction des vergetures récentes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer Cytolnat Centella plusieurs fois par jour, le plus souvent en couche épaisse ; si nécessaire, recouvrir d'un pansement occlusif.

CYTOLNAT FRANCE
11 bis, rue Balzac. 75008 Paris
Tél : 01 45 63 17 76. Fax : 01 53 75 05 17
E-mail : info@cytolnat.com
Site web : www.cytolnat.com

CYTOLSLIM®
crème amincissante et raffermissante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 200 ml (ACL 606 199.4 ou 3401360619944).

COMPOSITION : Aqua (water), hydrogenated polydecene, caffeine, cetearyl alcohol, caprylic/capric triglyceride, glycerin, sodium salicylate, dicaprylyl carbonate, Butyrospermum parkii (shea) butter, Centella asiatica leaf extract, lecithin, cetearyl glucoside, dimethicone, polysorbate 80, phenethyl alcohol, acrylates/vinyl isodecanoate crosspolymer, ethylhexylglycerin, xanthan gum, caprylyl glycol, hydroxyethyl ethylcellulose, sodium hydroxide, tocopheryl acetate, parfum (fragrance), disodium EDTA, silica.

PROPRIÉTÉS : Cytolslim allie la caféine et l'extrait titré de Centella asiatica qui active la microcirculation et stimule la synthèse du collagène. Cytolslim aide à affiner la silhouette et à raffermir les tissus. Il contribue à la réduction de la « peau d'orange » et à la prévention des vergetures.

MODE D'EMPLOI : Appliquer et bien masser les zones visées matin et soir, de préférence après la douche ou le bain.

CYTOLNAT FRANCE
11 bis, rue Balzac. 75008 Paris
Tél : 01 45 63 17 76. Fax : 01 53 75 05 17
E-mail : info@cytolnat.com
Site web : www.cytolnat.com

D

DÉCRAMP® comprimé
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 40 (ACL 615 130.3).

COMPOSITION :

	p gélule
Magnésium (phosphate)	1.10^{-2} µg
Potassium (chlorure)	1.10^{-5} mg
Cuivre (gluconate)	1.10^{-5} mg
Arnica montana (extraits aromatiques)	1.10^{-5} mg

PROPRIÉTÉS : Décramp est une préparation micro-nutritionnelle d'oligoéléments (magnésium, potassium et cuivre) et d'extraits aromatiques d'*Arnica montana*.

CONSEILS D'UTILISATION :
Laisser fondre les comprimés sous la langue un par un, avant ou après l'effort, en dehors des repas, à au moins 1 heure d'intervalle.
3 à 6 comprimés par jour, jusqu'à obtention de l'effet désiré.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

DÉCRAMP® gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 100 ml (ACL 448 646.5).

COMPOSITION : Huile essentielle de Wintergreen, *Arnica montana*, menthol. Sans parabens.

PROPRIÉTÉS :
Apaise les sensations de raideur et de fatigue. Procure immédiatement une sensation de fraîcheur.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le gel sur la zone voulue, avant, pendant et après un effort physique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer sur une plaie.
Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 3 ans et chez la femme enceinte.
Ne pas appliquer chez les sujets sensibles à l'arnica.
Contient une huile essentielle et du menthol.
Bien se laver les mains après application.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

DELBIASE® comprimé
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 48 (ACL 3401546378818).

COMPOSITION :
Chlorure de magnésium, antiagglomérant (stéarate de magnésium).
Apport journalier de magnésium (chlorure) pour 3 comprimés : 300 mg (80 % de l'apport journalier recommandé).

CONSEILS D'UTILISATION :
Delbiase est conseillé dans les déficits magnésiens. Le magnésium intervient dans le fonctionnement neuromusculaire et la transmission de l'influx nerveux.
2 à 3 comprimés par jour, avec un verre d'eau.
Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
Delbiase est un complément alimentaire qui ne se substitue pas à un régime alimentaire varié.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.
Conserver à une température inférieure à 25 ºC.

CLS Pharma
8, rue du Bac. 92150 Suresnes
Tél : 01 40 99 06 95. Fax : 01 42 04 15 83
E-mail : labo@clspharma.fr
Site web : www.clspharma.fr

DELBIASE crème

cyto-baume au magnésium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 3401340149157).

COMPOSITION :
Aqua (water), paraffinum liquidum (mineral oil), magnesium chloride, ethylhexyl palmitate, cetyl alcohol, butylene glycol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, glycerin, cera alba (beeswax), ceteareth-20, microcristalline cellulose, phenoxyethanol, xanthan gum, methylparaben, cellulose gum, propylparaben, magnesium bromide.
Sans parfum. Testé sous contrôle dermatologique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Delbiase crème est un soin fluide formulé à base de chlorure et bromure de magnésium.
Hydratant et apaisant, il est préconisé en cas de démangeaisons et d'irritations de la peau.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer le matin, en massant légèrement.

Vente directe auprès de :

CLS Pharma
8, rue du Bac. 92150 Suresnes
Tél : 01 40 99 06 95. Fax : 01 42 04 15 83
E-mail : labo@clspharma.fr
Site web : www.clspharma.fr

DELICAL ® BOISSON FRUITÉE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
DADFMS pour alimentation orale, hypercalorique, enrichi en vitamines et minéraux : Boisson glucido-protidique à base de jus de fruit concentré.
Sans lactose, sans gluten. Traité thermiquement. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 200 ml.
4 saveurs : orange, pomme, raisin, multi-fruits, ananas.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p bouteille de 200 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	571/134	1142/269
Matières Grasses (0 % AET[1])	g	0,0	0,0
- Dont acides gras saturés	g	0,0	0,0
Glucides (88 % AET[1])	g	29,5	59,0
- dont sucres :			
- raisin	g	10,7	21,4
- ananas	g	10,1	20,2
- multi-fruits	g	10,2	20,4
- pomme	g	9,8	19,6
- orange	g	10,2	20,4
- dont lactose	g	< 0,5	< 1,0
Fibres alimentaires (0 % AET[1])	g	< 0,5	< 1,0
Protéines (12 % AET[1])	g	4,1	8,2
Sel	g	0,04	0,08
Vitamines :			
- D	µg	2,1	4,2
- E	mg α-TE	2,1	4,2
- K	µg	6,1	12,2
- Thiamine/B1	mg	0,32	0,64
- Riboflavine/B2	mg	0,30	0,60
- Niacine/B3	mg-NE	2,2	4,4
- B6	mg	0,31	0,62
- Acide folique/B9	µg	35,2	70,4
- B12	µg	0,52	1,0
- Biotine/B8	µg	7,2	14,4
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	2,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	15,0	30,0
- Potassium	mg	25,3	50,6
- Chlorure	mg	55,3	111
- Calcium	mg	18,8	37,6
- Phosphore	mg	80,0	160,0
- Magnésium	mg	17,5	35,0
- Fer	mg	1,7	3,4
- Zinc	mg	1,5	3,0
- Cuivre	mg	0,21	0,42
- Sélénium	µg	10,0	20,0
- Chrome	µg	11,0	22,0

(1) AET : Apports énergétiques totaux.

INDICATIONS :
Delical Boisson Fruitée est à utiliser pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition, risque de dénutrition, inappétence.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 bouteilles par jour, à adapter selon l'avis médical. A consommer de préférence à distance des repas. Bien agiter avant d'ouvrir. Boire frais.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
8,51 € (pack de 4 bouteilles de 200 ml ; code LPPR 1144238).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551101034441 (orange) ; 3551101034427 (pomme) ; 3551101034434 (multi-fruits) ; 3551101034465 (ananas) ; 3551101034458 (raisin).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® BOISSON HP-HC CONCENTRÉE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale hyperprotidique, hypercalorique, en cas de dénutrition, sans lactose, sans gluten, enrichi en vitamines et en minéraux : aliment complet.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 200 ml.
3 saveurs : vanille, café, fraise.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p 200 ml
Valeur énergétique	kcal	226	452
	kJ	949	1898
Matières grasses (39 % AET[1])	g	9,8	19,6
- dont acides gras saturés	g	0,8	1,6
Glucides (35 % AET[1])	g	20,0	40,0
- dont sucres	g	6,3	12,6
- dont lactose	g	< 0,5	< 1,0
Fibres alimentaires (0,0 % AET[1])	g	0,0	0,0
Protéines (26 % AET[1])	g	14,5	29,0
Sel	g	0,08	0,15
Vitamines :			
- A	µg ER	140	280
- D (32,0 % AQR[2])	µg	1,6	3,2
- E	mg α-TE	5,0	10,0
- K	µg	12,0	24,0
- C	mg	25,0	50,0
- Thiamine/B1	mg	0,23	0,46
- Riboflavine/B2	mg	0,49	0,98
- Niacine/B3	mg-NE	4,0	8,0
- B6	mg	0,32	0,64
- Acide folique/B9	µg	45,0	90,0
- B12	µg	0,60	1,2
- Biotine/B8	µg	10,0	20,0
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	2,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	30,0	60,0
- Potassium	mg	150	300
- Chlorure	mg	30,0	60,0
- Calcium (41,3 % AQR[2])	mg	330	660
- Phosphore	mg	250	500
- Magnésium	mg	30,0	60,0
- Fer	mg	2,2	4,4
- Zinc	mg	2,8	5,6
- Cuivre	mg	0,32	0,64
- Manganèse	mg	0,66	1,3
- Fluorure	mg	0,03	0,06
- Sélénium	µg	12,0	24,0
- Chrome	µg	15,0	30,0
- Molybdène	µg	15,0	30,0
- Iode	µg	34,0	68,0
Osmolarité	mOsm/l	419	

(1) AET : Apports énergétiques totaux.
(2) AQR : Apports quotidiens de référence.

INDICATIONS :
Delical Boisson HP-HC Concentrée est à utiliser pour les besoins nutritionnels en situation de dénutrition ou risque de dénutrition.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
Ne pas utiliser en cas de galactosémie.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 portions de 200 ml par jour à adapter en fonction des besoins du patient ou selon la prescription médicale.
A prendre en collation ou à distance des repas en complément de l'alimentation habituelle.
Bien agiter avant d'ouvrir.
Consommer frais de préférence en les plaçant au réfrigérateur quelques heures avant consommation. Les saveurs vanille et café peuvent également être consommées tièdes, réchauffées 10 secondes puissance maxi (850 watts) aux micro-ondes, en transvasant le produit dans un récipient adapté.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 12,45 € le pack de 4 bouteilles (code LPPR 1141330).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551101034366 (vanille) ; 3551101034380 (café) ; 3551101034373 (fraise).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® BOISSON HP-HC LACTÉE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale, hyperprotidique, hypercalorique, avec lactose, enrichi en vitamines et en minéraux : Boisson lactée sans gluten.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 200 ml.
8 saveurs : vanille, café, chocolat, pêche-abricot, fruits rouges, nature, caramel, fraise.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p bouteille de 200 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	632/150	1264/300
Lipides (26 % AET[1])	g	4,4	8,8
- dont acides gras saturés	g	2,8/2,6[2]	5,6/5,2[2]
Glucides (47 % AET[1])	g	17,6	35,2
- dont sucres	g	8,0/5,0[3]	16,0/10,0[3]
- dont lactose	g	2,3/2,0[2]	4,6/4,0[2]
Fibres alimentaires (0 % AET[1])	g	0,0	0,0
Protéines (27 % AET[1])	g	10,0	20,0
Sel	g	0,1	0,2
Vitamines :			
- A	µg ER	140	280
- D (28 % AQR[4])	µg	1,4	2,8
- E	mg α-TE	2,1	4,2
- K	µg	7,0	14,0
- C	mg	13,0	26,0
- Thiamine/B1	mg	0,23	0,46
- Riboflavine/B2	mg	0,49	0,98
- Niacine/B3	mg-NE	3,5	7,0
- B6	mg	0,32	0,64
- Acide folique/B9	µg	45,0	90,0
- B12	µg	0,6	1,2
- Biotine/B8	µg	10,0	20,0
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	2,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	40,0	80,0
- Potassium	mg	160	320
- Chlorure	mg	60,0/40,0[2]	120/80,0[2]
- Calcium (27,5 % AQR[4])	mg	220	440
- Phosphore	mg	170	340
- Magnésium	mg	23,0/28,0[2]	46,0/56,0[2]
Osmolarité	mOsm/l	550/350[3]	

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Saveur chocolat.
(3) Saveur nature.
(4) Apports quotidiens recommandés.

INDICATIONS :
Delical Boisson HP-HC Lactée est à utiliser pour les besoins nutritionnels en situation de dénutrition ou risque de dénutrition.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle. Ne pas utiliser en cas de galactosémie.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 bouteilles par jour, à adapter en fonction des besoins du patient ou selon la prescription médicale.
A prendre en collation ou à distance des repas, en complément de l'alimentation habituelle. Bien agiter avant d'ouvrir. Consommer frais de préférence.
La boisson nature peut être utilisée dans les préparations culinaires en remplacement du lait ou de la crème.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 8,51 € le pack de 4 bouteilles (code LPPR 1160792).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
ACL/EAN : 3401248772372 (vanille) ; 3401248772082 (café) ; 3401248772143 (chocolat) ; 3401295595658 (pêche-abricot) ; 3401248772204 (fruits rouges) ; 3401298118465 (nature) ; 3551100752117 (caramel) ; 3551100752933 (fraise).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

DELICAL ® BOISSON HP-HC SANS SUCRES

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS pour alimentation orale hyperprotidique et hypercalorique, sans sucres, sans lactose, sans saccharose : Boisson sans sucres, sans gluten. Source de fibres.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 200 ml.
3 saveurs : vanille, café, fraise.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p bouteille de 200 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	629/150	1259/300
Lipides (33 % AET[1])	g	5,5	11,0
- dont acides gras saturés	g	0,5	1,0
Glucides (36 % AET[1])	g	13,4	26,8
- dont sucres	g	<0,5	<1,0
- dont lactose	g	<0,5	<1,0
Fibres alimentaires (4,5 % AET[1])	g	3,5	7,0
Protéines (26,5 % AET[1])	g	10,0	20,0
Sel	g	0,16	0,33
Vitamines :			
- A	µg ER	140	280
- D (32 % AQR[2])	µg	1,6	3,2
- E	mg α-TE	3,7	7,4
- K	µg	12,0	24,0
- C	mg	18,0	36,0
- Thiamine/B_1	mg	0,23	0,46
- Riboflavine/B_2	mg	0,49	0,98
- Niacine/B_3	mg-NE	3,2	6,4
- B_6	mg	0,32	0,64
- Acide folique/B_9	µg	45,0	90,0
- B_{12}	µg	0,6	1,2
- Biotine/B_8	µg	10,0	20,0
- Acide pantothénique/B_5	mg	1,3	2,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	65,0	130
- Potassium	mg	130	260
- Chlorure	mg	75,0	150
- Calcium (27,5 % AQR[2])	mg	220	440
- Phosphore	mg	120	240
- Magnésium	mg	20,0	40,0
- Chrome	µg	13,0	26,0
Osmolarité	mOsm/l	214	
Index glycémique bas		20	

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Apports quotidiens recommandés.

INDICATIONS :

Delical Boisson HP-HC Sans Sucres est à utiliser en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à des troubles du métabolisme glucidique.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical.
Aliment complet, peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 3 bouteilles par jour, à adapter en fonction des besoins des patients. A consommer de préférence à distance des repas. Bien agiter avant d'ouvrir. Boire frais.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Avant ouverture : Stocker à température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : Conserver au réfrigérateur 24 heures maximum.

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : 8,51 € (4 bouteilles de 200 ml ; code LPPR 1160792).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551100752155 (vanille) ; 3551100752179 (café) ; 3551100752193 (fraise).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® CÉRÉALES INSTANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS pour alimentation orale.
Poudre épaississante hyperprotidique et hypercalorique, sans lactose, source de fibres et sans gluten : Boîtes de 420 g, avec cuillère doseuse de 35 g.
2 arômes : biscuitée, miel-vanille.

COMPOSITION :

Analyse nutritionnelle moyenne		p 100 g de pdre	p 70 g dans 130 ml d'eau
Valeur énergétique	kcal	412	288
	kJ	1735	1215
Lipides (22 % AET[1])	g	9,9	6,9
- dont acides gras saturés	g	1,4	1,0
Glucides (56 % AET[1])	g	57,6	40,3
- dont sucres	g	20,0	14,0
- dont lactose	g	<0,01	<0,01
Fibres alimentaires (2,9 % AET[1])	g	6	4,2
Protéines (20 % AET[1])	g	20,1	14,1
Sel	g	0,76/0,78*	0,53/0,54*
Vitamines :			
- A	µg ER	460	322
- D (32 % AQR[2])	µg	6,00	4,20
- E	mg α-TE	8,4	5,9
- K	µg	50,0	35,0
- C	mg	40,0	28,0
- Thiamine/B_1	mg	0,9	0,63
- Riboflavine/B_2	mg	1,2	0,84
- Niacine/B_3	mg-NE	7,2	5
- B_6	mg	1,2	0,84
- Acide folique/B_9	µg	140	98
- B_{12}	µg	2,2	1,5
- Biotine/B_8	µg	20,0	14,0
- Acide pantothénique/B_5	mg	1,6	1,1
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	305/310*	214/217*
- Potassium	mg	100/120*	70,0/84,0*
- Chlorure	mg	60,0	42,0
- Calcium (27,5 % AQR[2])	mg	20,0	14,0
- Phosphore	mg	320	224,0
- Magnésium	mg	26,0	18,2
- Fer	mg	5,2	3,6
- Zinc	mg	5,1	3,6
- Cuivre	mg	0,70	0,49
- Sélénium	µg	28,0	19,6

* Saveur biscuitée.
(1) AET : Apports énergétiques totaux.
(2) AQR : Apports quotidiens de référence.

PROPRIÉTÉS : Céréales instantanées en poudre HP-HC, source de fibres, permettant d'enrichir le petit déjeuner ou les collations.

INDICATIONS :

Delical Céréales Instant est à utiliser en supplémentation en cas de dénutrition ou risque de dénutrition, besoins protéino-énergétiques accrus, troubles de la déglutition, risque de fausse-route et problèmes de mastication.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical.

CONSEILS D'UTILISATION :

1 à 3 bols de Delical Céréales Instant par jour en fonction des besoins nutritionnels.
Dosage recommandé : 70 g de poudre (= 2 doses) + 130 ml d'eau (ou de lait, de thé, de café...). Les quantités peuvent être augmentées ou diminuées pour obtenir une texture adaptée aux difficultés de déglutition du patient.

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : 11,14 € par boîte (code LPPR 1168776).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
ACL : 3401245547126 (biscuitée) ; 3401245547294 (miel-vanille).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL CRÈME DESSERT HP-HC LA FLORIDINE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS pour alimentation orale hyperprotidique, hypercalorique : Crème dessert, avec lactose, sans gluten, packs de 4 pots de 125 g (hôpital) et de 200 g (ville).
A base de lactose. Prêt à l'emploi. Traité thermiquement.
6 saveurs : vanille, chocolat, praliné, abricot, café, fraise façon pâtissière.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 g
Valeur énergétique	kJ	632
	kcal	150
Matières grasses (29 % AET[1])	g	4,8
- dont acides gras saturés	g	2,0
Glucides (47 % AET[1])	g	17,7
- dont sucres	g	14,5
Fibres alimentaires (0 % AET[1])	g	0,0
Protéines (24 % AET[1])	g	9,0
Sel	g	0,1
Vitamines :		
- A	µg-ER	140
- D (28 % AQR[2])	µg	1,4
- E	mg α-TE	2,0
- K	µg	7,0
- C	mg	13,0
- Thiamine/B_1	mg	0,23
- Riboflavine/B_2	mg	0,49
- Niacine/B_3	mg-NE	2,8
- B_6	mg	0,32
- Acide folique/B_9	µg	45,0
- B_{12}	µg	0,35
- Biotine/B_8	µg	10,0
- Acide pantothénique/B_5	mg	1,3
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	40,0
- Potassium	mg	100/160*
- Chlorure	mg	93,0
- Calcium (22,5 % AQR[2])	mg	180
- Phosphore	mg	110
- Magnésium	mg	8,0/15,0*

* Saveur chocolat.
(1) AET : Apports énergétiques totaux.
(2) AQR : Apports quotidiens de référence pour 100 g.

INDICATIONS :

Delical La Floridine est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à des troubles de la déglutition aux liquides.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique ou pour un usage pédiatrique.
Ne pas utiliser en cas de galactosémie.

CONSEILS D'UTILISATION :

1 à 2 pots de 200 g par jour en collation ou à la fin du repas en substitution du dessert.
A adapter en fonction des besoins des patients.
Consommer frais de préférence.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : 8,51 € (4 pots de 200 g ; code LPPR 1160792).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
ACL : 3401297026723 (vanille) ; 3401297026433 (chocolat) ; 3401297026662 (praliné) ; 3401297026204 (abricot) ; 3401297026372 (café) ; EAN : 3551100417436 (fraise façon pâtissière).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® CRÈME HP-HC SANS LACTOSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS pour alimentation orale, hyperprotidique, hypercalorique : Crème dessert sans lactose, sans gluten, sans fibres.
Packs de 4 pots de 125 g (hôpital) ou de 200 g (ville).
Prêt à l'emploi. Traité thermiquement.
5 saveurs : vanille, caramel, café, abricot, chocolat.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 g
Valeur énergétique	kJ	de 634 à 637*
	kcal	151
Matières grasses (30 % AET[1])	g	5
- dont acides gras saturés	g	0,3
Glucides (44 % AET[1])	g	de 16,2 à 16,6*
- dont sucres	g	de 12,2 à 12,9*
- dont lactose	g	<0,5
Fibres alimentaires (0 % AET[1])	g	0,0
Protéines (26,5 % AET[1])	g	10,0
Sel	g	de 0,10 à 0,15*
Vitamines :		
- A	µg ER	140
- D	µg	1,4
- E	mg α-TE	2,0
- K	µg	7,0
- C	mg	13,0
- Thiamine/B_1	mg	0,23
- Riboflavine/B_2	mg	0,49
- Niacine/B_3	mg-NE	2,8
- B_6	mg	0,32
- Acide folique/B_9	µg	45,0
- B_{12}	µg	0,35
- Biotine/B_8	µg	10,0
- Acide pantothénique/B_5	mg	1,3
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	de 40,0 à 60,0*
- Potassium	mg	90,0
- Chlorure	mg	70,0
- Calcium	mg	190
- Phosphore	mg	100
- Magnésium	mg	15,0

* Variable selon la saveur.
(1) AET : Apports énergétiques totaux.

INDICATIONS :

Delical Crème Sans Lactose est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition, associés ou non à une intolérance au lactose et/ou à des troubles de la déglutition aux liquides.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :

1 à 2 pots de 200 g par jour en collation ou à la fin du repas en substitution du dessert. A adapter en fonction des besoins des patients.
Consommer frais de préférence.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 8,51 € (4 pots de 200 g ; code LPPR 1160792).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
ACL : 3401295380896 (caramel) ; 3401295381039 (vanille) ; 3401295380728 (café) ; 3401295380667 (abricot) ; 3401295380957 (chocolat).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® CRÈME HP-HC SANS SUCRES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale hyperprotidique, hypercalorique : Crème dessert sans sucres.
Packs de 4 pots de 125 g (hôpital) et de 200 g (ville).
Sans lactose, sans gluten, sans sucres ajoutés, sans saccharose. Index glycémique bas.
Riche en fibres solubles. Source d'oméga 3.
Prêt à l'emploi. Traité thermiquement.
4 saveurs : vanille, café, fraise, cacao.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 g
Valeur énergétique	kJ/kcal	627/150
Lipides (42 % AET*)	g	7
- dont acides gras saturés	g	0,6/0,7(1)
- dont acides gras mono-insaturés	g	4,4/4,3(1)
- dont acides gras poly-insaturés	g	2,0/1,9(1)
- dont oméga 3	g	0,6
Glucides (25 % AET*)	g	9,6
- dont sucres	g	< 0,5
- dont lactose	g	< 0,5
Fibres alimentaires (6,0 % AET*)	g	4,5
Protéines (27 % AET*)	g	10
Sel	g	0,1
Vitamines :		
- A	µg ER	128
- D	µg	1,6
- E	mg α-TE	2,5
- K	µg	9
- C	mg	18
- Thiamine/B1	mg	0,24
- Riboflavine/B2	mg	0,32
- Niacine/B3	mg-NE	2,8
- B6	mg	0,36
- Acide folique/B9	µg	50
- B12	µg	0,3
- Biotine/B8	µg	5
- Acide pantothénique/B5	mg	1
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	50
- Potassium	mg	140
- Chlorure	mg	75
- Calcium	mg	250
- Phosphore	mg	100
- Magnésium	mg	20
- Fer	mg	1,6/2,5(1)
- Zinc	mg	1,8
- Cuivre	mg	0,25
- Sélénium	µg	10
- Chrome	µg	15

* Apports énergétiques totaux.
(1) Saveur cacao.

INDICATIONS :
Delical Crème HP-HC Sans Sucres est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition, associés ou non à des troubles de la déglutition aux liquides, et/ou à des troubles du métabolisme glucidique.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 pots de 200 g par jour en collation ou à la fin du repas en substitution du dessert.
A adapter en fonction des besoins des patients.
Consommer frais de préférence.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 8,51 € (4 pots de 200 g ; code LPPR 1160792).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551100163326 (vanille) ; 3551100163357 (café) ; 3551100163340 (fraise) ; 3551100163333 (cacao).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® EFFIMAX HP-HC BOISSON SANS LACTOSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale hyperprotidique et hypercalorique, avec ou sans fibres, enrichi en vitamines et en minéraux : Boisson sans lactose, sans gluten.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 200 ml.
4 saveurs sans fibres : café, chocolat, vanille, pêche-passion.
3 saveurs avec fibres : céréales, fraise, caramel.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		Sans fibres p 100 ml	Avec fibres p 100 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	840/200	842/201
Lipides (36 %/3 % AET(1))	g	8,0	7,4
Glucides (44 %/43,5 % AET(1))	g	22,0/21,8(2)	22,0
- dont sucres	g	5,3	5,5
Fibres alimentaires (AET(1))	g	0,0/0,5(2)	3,0
Protéines (20 % AET(1))	g	10,0	10,0
Sel	g	0,16	0,16
Vitamines :			
- A	µg ER	140	140
- D (32 % AQR(3))	µg	1,6	1,6
- E	mg α-TE	4,0	4,0
- K	µg	12,0	12,0
- C	mg	18,0	18,0
- Thiamine/B1	mg	0,23	0,23
- Riboflavine/B2	mg	0,49	0,49
- Niacine/B3	mg-NE	3,2	3,2
- B6	mg	0,32	0,32
- Acide folique/B9	µg	45,0	45,0
- B12	µg	0,6	0,6
- Biotine/B8	µg	10,0	10,0
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	1,3
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	62,0/65,0(2)	62,0
- Potassium	mg	165/175(2)	165
- Chlorure	mg	65,0	65,0
- Calcium (27,5 % AQR(3))	mg	220	220
- Phosphore	mg	120	120
- Magnésium	mg	25,0/30,0(2)	25,0
- Osmolarité	mOsml/l	480/490(2)	500

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Saveur chocolat.
(3) Apports quotidiens recommandés.

INDICATIONS :
Delical Effimax HP-HC Boisson Sans Lactose est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à une intolérance au lactose.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical.
Aliment complet, peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 bouteilles par jour en complément de l'alimentation, ou à adapter à l'avis médical.
A consommer de préférence à distance des repas. Bien agiter avant d'ouvrir. Boire frais de préférence.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 8,51 € le pack de 4 bouteilles (code LPPR 1160792).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
ACL/EAN : 3401598727992 (café) ; 3401598728074 (chocolat) ; 3401598728364 (vanille) ; 3401598728135 (pêche-passion) ; 3401298118526 (céréales) ; 3401220853549 (fraise) ; 3551100752131 (caramel).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® MAX 300 LACTÉE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale, hyperprotidique, hypercalorique, avec lactose, enrichi en vitamines et en minéraux : Boisson lactée sans gluten.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 300 ml.
4 saveurs : vanille, café, fruits rouges, caramel.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p bouteille de 300 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	632/150	1896/450
Lipides (26 % AET(1))	g	4,4	13,2
- dont acides gras saturés	g	2,8	8,4
Glucides (47 % AET(1))	g	17,6	52,8
- dont sucres	g	8,0	24,0
- dont lactose	g	2,3	6,9
Fibres alimentaires (0 % AET(1))	g	0,0	0,0
Protéines (27 % AET(1))	g	10,0	30,0
Sel	g	0,1	0,3
Vitamines :			
- A	µg ER	140	420
- D (28 % AQR(2))	µg	1,4	4,2
- E	mg α-TE	2,1	6,3
- K	µg	7,0	21,0
- C	mg	13,0	39,0
- Thiamine/B1	mg	0,23	0,69
- Riboflavine/B2	mg	0,49	1,5
- Niacine/B3	mg-NE	3,5	10,5
- B6	mg	0,32	0,96
- Acide folique/B9	µg	45,0	135
- B12	µg	0,6	1,8
- Biotine/B8	µg	10,0	30,0
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	3,9
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	40,0	120
- Potassium	mg	160	480
- Chlorure	mg	60,0	180
- Calcium (27,5 % AQR(2))	mg	220	660
- Phosphore	mg	170	510
- Magnésium	mg	23,0	69,0
Osmolarité	mOsm/l	550	

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Apports quotidiens recommandés.

INDICATIONS :
Delical Max 300 Lactée est à utiliser pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle. Ne pas utiliser en cas de galactosémie. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 bouteille par jour, à adapter en fonction des besoins du patient ou selon la prescription médicale. A prendre en collation ou à distance des repas en complément de l'alimentation habituelle. Bien agiter avant d'ouvrir. Consommer frais de préférence.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures maximum au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 13,43 € (pack de 4 bouteilles de 300 ml ; code LPPR 1145692).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551100752513 (vanille) ; 3551100752520 (café) ; 3551100752537 (fruits rouges) ; 3551100752544 (caramel).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® MAX 300 SANS LACTOSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale hyperprotidique et hypercalorique, sans fibres, enrichi en vitamines et en minéraux : Boisson sans lactose, sans gluten.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 300 ml.
5 saveurs : vanille, café, chocolat, fraise, caramel.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p bouteille de 300 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	840/200	2520/600
Lipides (36 % AET(1))	g	8,0	24,0
- dont acides gras saturés	g	1,0	3,0
Glucides (44 % AET(1))	g	22,0	66,0
- dont sucres	g	5,3	15,9
- dont lactose	g	< 0,5	< 1,5
Fibres alimentaires (0 % AET(1))	g	0,0	0,0
Protéines (20 % AET(1))	g	10,0	30,0
Sel	g	0,16	0,47

Vitamines :			
- A	µg ER	140	420
- D (32 % AQR(2))	µg	1,6	4,8
- E	mg α-TE	4,0	12,0
- K	µg	12,0	36,0
- C	mg	18,0	54,0
- Thiamine/B1	mg	0,23	0,69
- Riboflavine/B2	mg	0,49	1,5
- Niacine/B3	mg-NE	3,2	9,6
- B6	mg	0,32	0,96
- Acide folique/B9	µg	45,0	135
- B12	µg	0,6	1,8
- Biotine/B8	µg	10,0	30,0
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	3,9
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	62,0	186
- Potassium	mg	165	495
- Chlorure	mg	65,0	195
- Calcium (27,5 % AQR(2))	mg	220	660
- Phosphore	mg	120	360
- Magnésium	mg	25,0	75,0
Osmolarité	mOsm/l	480	

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Apports quotidiens recommandés.

INDICATIONS :
Delical MAX 300 Sans Lactose est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition, associés ou non à une intolérance au lactose.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical.
Aliment complet, peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 bouteille par jour en complément de l'alimentation, ou à adapter à l'avis médical.
Fractionner la prise de la bouteille en plusieurs fois. A boire frais et de préférence à distance des repas. Bien agiter avant d'ouvrir.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : Le produit refermé peut être stocké pendant 24 heures au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 13,43 € (pack de 4 bouteilles ; code LPPR 1145692).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551100586460 (vanille) ; 3551100586484 (café) ; 3551100586477 (chocolat) ; 3551100586491 (fraise) ; 3551100752100 (caramel).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® MAX 300 SANS SUCRES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale, hyperprotidique, hypercalorique, sans sucres, sans lactose, sans saccharose, :
Boisson sans sucres, sans gluten. Source de fibres.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Packs de 4 bouteilles de 300 ml.
3 saveurs : vanille, café, fraise.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 ml	p bouteille de 300 ml
Valeur énergétique	kJ/kcal	629/150	1888/450
Lipides (33 % AET(1))	g	5,5	16,5
- dont acides gras saturés	g	0,5	1,5
Glucides (36 % AET(1))	g	13,4	40,2
- dont sucres	g	<0,5	<1,5
- dont lactose	g	<0,5	<1,5
Fibres alimentaires (4,5 % AET(1))	g	3,5	10,5
Protéines (26,5 % AET(1))	g	10,0	30,0
Sel	g	0,16	0,49
Vitamines :			
- A	µg ER	140	420
- D (32 % AQR(2))	µg	1,6	4,8
- E	mg α-TE	3,7	11,1
- K	µg	12,0	36,0
- C	mg	18,0	54,0
- Thiamine/B1	mg	0,23	0,69
- Riboflavine/B2	mg	0,49	1,5
- Niacine/B3	mg-NE	3,2	9,6
- B6	mg	0,32	0,96
- Acide folique/B9	µg	45,0	135
- B12	µg	0,6	1,8
- Biotine/B8	µg	10,0	30,0
- Acide pantothénique/B5	mg	1,3	3,9
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	65,0	195
- Potassium	mg	130	390
- Chlorure	mg	75,0	225
- Calcium (27,5 % AQR(2))	mg	220	660
- Phosphore	mg	120	360
- Magnésium	mg	20,0	60,0
- Chrome	µg	13,0	39,0
Osmolarité	mOsm/l	214	
Index glycémique bas		20	

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Apports quotidiens recommandés.

INDICATIONS :
Delical Max 300 Sans Sucres est à utiliser pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à des troubles du métabolisme glucidique.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical. Aliment complet, peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 bouteille par jour à adapter en fonction des besoins du patient ou selon la prescription médicale. A consommer de préférence à distance des repas. Bien agiter avant d'ouvrir. Consommer frais de préférence.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : Conserver au réfrigérateur 24 heures maximum.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 13,43 € (pack de 4 bouteilles de 300 ml ; code LPPR 1145692).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
EAN : 3551100752483 (vanille) ; 3551100752490 (café) ; 3551100752506 (fraise).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

CE DELICAL NUTRA'CAKE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
DADFMS pour alimentation orale, hypercalorique.
Biscuit hypercalorique, fourré, source de protéines et de fibres : Étui de 315 g (3 portions de 3 biscuits de 35 g) pour la ville ou carton de 50 biscuits de 35 g emballés individuellement pour l'hôpital.
3 recettes : pruneau, framboise et chocolat.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		Pour 100 g	Par biscuit (35 g)
Valeur énergétique	kJ/kcal	1620/386 1603/381(2) 1738/414(3)	567/135 561/133(2) 608/145(3)
Lipides (31,5 %/30 %(2) AET(1))	g	13,5/12,7(2)/16,0(3)	4,7/4,4(2)/5,6(3)
- dont acides gras saturés	g	6,9/6,7(2)/8,9(3)	2,4/2,3(2)/3,1(3)
Glucides (49 %/52 %(2) AET(1))	g	47,5/49,6(2)/49,0(3)	16,6/17,4(2)/17,2(3)
- dont sucres	g	26,7/29,0(2)/33,0(3)	9,3/10,2(2)/11,6(3)
Fibres alimentaires (2 % AET(1))	g	3,2/3,1(2)/3,0(3)	1,1
Protéines (17,5 %/16%(2) AET(1))	g	16,9/15,6(2)/17,0(3)	5,9/5,5(2)/6,0(3)
Sel	g	0,78/0,74(3)	0,27/0,26(3)
Vitamines :			
E	mg α-TE	1,7/1,5(2) (3)	0,60/0,53(2) (3)
C	mg	1,3/1,1(2) (3)	0,46/0,39(2) (3)
Sels minéraux :			
Sodium	mg	312/310(2)/296(3)	109//103,6(3)
Potassium	mg	190/150(2) (3)	66,5/52,5(2)/53(3)
Chlorure	mg	550/320(2) (3)	193/112(2) (3)
Calcium	mg	41,4/39,6(2) (3)	14,5/13,9(2) (3)
Phosphore	mg	199/188(2) (3)	69,7/65,8(2) (3)
Magnésium	mg	28,4/25,9(2) (3)	9,9/9,1(2) (3)
Fer	mg	1,1/0,85(2) (3)	0,39/0,30(2) (3)
Zinc	mg	0,83/0,79(2) (3)	0,29/0,28(2) (3)

(1) Apports énergétiques totaux.
(2) Recette framboise.
(3) Recette chocolat.

INDICATIONS :
Delical Nutra'Cake est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en situation de dénutrition ou risque de dénutrition.
Avis important : à utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. Ne pas utiliser en cas de galactosémie. La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
A prendre au petit déjeuner ou en collation : 3 biscuits par jour en fonction des besoins du patient.
Peut être utilisé en collation pendant la première heure de dialyse.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture, conserver dans un endroit frais et sec.
Une fois le sachet ouvert, pour éviter que les biscuits ne se dessèchent : à conserver à température ambiante et à consommer dans les 48 heures.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 4,09 € l'étui de 315 g (code LPPR 1167050).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).
ACL : 3401295380087 (pruneau) ; 3401295379838 (framboise) ; EAN 3551101155184 (chocolat).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® NUTRA'MIX ® HP-HC

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
DADFMS pour alimentation orale, hypercalorique et hyperprotidique.
Préparation mixée, de texture lisse et homogène. Aliment complet : 13 vitamines et 15 minéraux. Faible teneur en sucres. Prêt à l'emploi, traité thermiquement. Pack de 4 bols de 300 g.
9 recettes : farandole de légumes, porc printanière, jambon carottes, pâtes bolognaise, canard lentilles, bœuf bourguignon, saumon épinard pauvre en sodium, poule au pot, dinde ratatouille.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes p 100 g		Farandole de légumes	Porc printanière	Jambon carottes	Pâtes bolognaise	Canard lentilles
Valeur énergétique	kJ	708	709	702	698	706
	kcal	169	169	167	166	168
Lipides (36 % AET(1))	g	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
- dont acides gras saturés	g	0,5	1,4	0,8	1,9	1
Glucides (40 à 41 % AET(1))	g	17	17	17	17	17
- dont sucres	g	2,8	1,7	2	1,8	1,6
Fibres alimentaires (1 à 2 % AET(1))	g	1,8	1,9	1,1	0,6	1,6
Protéines (22 % AET(1))	g	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2
- Sel	g	0,5	0,4	0,6	0,4	0,4
Sels minéraux :						
- Sodium	mg	192	155	227	158	144
- Potassium	mg	174	230	164	182	244
- Chlorure	mg	260	290	200	160	180
- Calcium	mg	100	110	92	90	92
- Phosphore	mg	117	90	90	125	128
- Magnésium	mg	19	23	23	21	23

Valeurs nutritionnelles moyennes p 100 g		Bœuf bourguignon	Saumon aux épinards	Poule au pot	Dinde ratatouille
Valeur énergétique	kJ	706	703	700	700
	kcal	168	168	167	167
Lipides (36 % AET(1))	g	6,7	6,7	6,7	6,7
- dont acides gras saturés	g	2	0,8	1	1,1
Glucides (40 à 41 % AET(1))	g	17	17	17	17
- dont sucres	g	2,6	0,8	2,4	1,8
Fibres alimentaires (1 à 2 % AET(1))	g	1,6	1,2	0,8	0,8
Protéines (22 % AET(1))	g	9,2	9,2	9,2	9,2
- Sel	g	0,6	0,3	0,5	0,5
Sels minéraux :					
- Sodium	mg	221	110	208	188
- Potassium	mg	221	260	244	230
- Chlorure	mg	230	130	280	200
- Calcium	mg	90	110	128	180
- Phosphore	mg	128	90	90	90
- Magnésium	mg	19	23	23	23

(1) Apports énergétiques totaux.

INDICATIONS :
Delical Plat mixé HP-HC Nutra'Mix est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à des troubles de la déglutition aux liquides et/ou à des troubles du métabolisme glucidique.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical. Aliment complet, peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION : Consommer 1 à 2 bols par jour, en remplacement du plat principal. Cette quantité peut être adaptée en fonction des besoins nutritionnels des patients.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : à température ambiante dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures maximum au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 13,43 € le pack de 4 bols de 300 g (code LPPR 1145692).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).

ACL : 3401297233039 (farandole de légumes) ; 3401297233787 (porc printanière) ; 3401297233268 (jambon carottes) ; 3401297233497 (pâtes bolognaise) ; 3401297232728 (canard lentilles) ; 3401297232667 (bœuf bourguignon) ; 3401297233329 (saumon épinard pauvre en sodium) ; 3401297233848 (poule au pot) ; 3401297232957 (dinde ratatouille).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® NUTRA'POTE

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
DADFMS pour alimentation orale, glucido-protidique. Dessert aux fruits protéiné, source de fibres. Sans lactose. Sans matière grasse. Sans gluten. Prêt à l'emploi, traité thermiquement.
Packs de 4 pots de 125 g (hôpital) ou de 200 g (ville).
4 saveurs : pomme (EAN 3551100417276), pomme-abricot (EAN 3551100417290), pomme-banane (EAN 3551100417306), pomme-fraise (EAN 3551100417283).

COMPOSITION :
Ingrédients communs :
Eau, maltodextrine, sucre, protéines solubles de **lait**, poudre de pomme (4,6 %), dextrine de maïs, acidifiants (E575, E338), huile de colza, chlorure de magnésium, vitamines (B5, E, PP, B2, A, B6, B1, B9, K1, H, D3).
Ingrédients spécifiques : Pomme : arôme ; *Pomme-Fraise* : colorant (E163), arôme naturel de fraise avec autres arômes naturels ; *Pomme-Banane* : arôme naturel de banane avec autres arômes naturels ; *Pomme-Abricot* : arôme naturel, colorants E160a.

Valeurs nutritionnelles moyennes		pour 100 g (toutes saveurs)
Valeur énergétique	kJ	642
	kcal	152
Lipides (4 % AET*)	g	0,8
- dont acides gras saturés	g	0,1
Glucides (77 % AET*)	g	29
- dont sucres	g	9
- dont lactose	g	< 0,5
Fibres alimentaires (4 % AET*)	g	3
Protéines (15 % AET*)	g	5,7
Sel	g	0,03
Vitamines :		
- A	µg-ER	120
- D	µg	2
- E	mg α-TE	3
- K	µg	6
- C	mg	2
- Thiamine (B_1)	mg	0,12
- Riboflavine (B_2)	mg	0,24
- Niacine (B_3)	mg-NE	2,5
- B_6	mg	0,35
- Acide folique (B_9)	µg	44
- B_{12}	µg	0,70
- Biotine (B_8)	µg	4,6
- Acide pantothénique (B_5)	mg	1,2
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	12
- Potassium	mg	45
- Chlorure	mg	50
- Calcium	mg	33
- Phosphore	mg	72
- Magnésium	mg	20

* Apports énergétiques totaux.

INDICATIONS :
Delical dessert aux fruits Nutra'Pote est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à une intolérance au lactose et/ou à des troubles de la déglutition aux liquides.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 4 pots de 125 g (ou 1 à 2 pots de 200 g) par jour à adapter en fonction des besoins du patient.
A prendre en remplacement du dessert habituel, en collation ou au petit déjeuner.
Consommer frais de préférence. Bien mélanger avant consommation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : à température ambiante, dans un endroit frais et sec.
Après ouverture : 24 heures maximum au réfrigérateur.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 8,51 € pour 4 pots de 200 g (code LPPR 1144238).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL ® POTAGE HP-HC

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour alimentation orale, hyperprotidique, hypercalorique.
Potage de texture lisse et liquide, à base de légumes, prêt à l'emploi, enrichi en vitamines et minéraux, sans lactose, sans gluten, faible teneur en sucres, traité thermiquement : Pack de 4 bols de 300 ml.
4 recettes : carottes tomates basilic (ACL 3401299682989), poireaux pommes de terre (ACL 3401299682811), légumes variés (ACL 3401299683061), champignons source de fibres (ACL 3401297435181).

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes pour 100 ml		Carottes tomates basilic	Poireaux pommes de terre	Légumes variés	Champignons
Valeur énergétique	kJ	696	701	706	684
	kcal	166	167	168	163
Lipides (35 à 38 % AET*)	g	6,5	6,5	6,5	6,9
- dont acides gras saturés	g	0,5	0,5	0,5	0,5
Glucides (38 à 46 % AET*)	g	19,1	19,1	19,1	15,6
- dont sucres	g	1,3	1	0,8	0,8
- dont lactose	g	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Fibres alimentaires (0 à 5 % AET*)	g	Traces	0,7	1,2	4,4
Protéines (18 à 19 % AET*)	g	7,6	7,6	7,6	7,6
Sel	g	0,42	0,6	0,47	0,46
Sels minéraux :					
- Sodium	mg	168	234	190	185
- Potassium	mg	154	141	142	185
- Chlorure	mg	185	174	229	218
- Calcium	mg	109	109	87,2	164
- Phosphore	mg	92,7	125	131	87,2
- Magnésium	mg	15,5	16,4	19,2	16,4

* Apports énergétiques totaux.

INDICATIONS :
Delical Potage HP-HC est à utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition ou risque de dénutrition associés ou non à une intolérance au lactose et/ou à des troubles de la déglutition aux liquides. Peut également être consommé par les personnes en cas de difficultés de mastication et de problèmes de dentition.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical. Aliment complet, peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
La prescription est à adapter pour les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique ou pour un usage pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION : Consommer 1 à 2 bols par jour, en remplacement de l'entrée ou du plat principal. A adapter en fonction des besoins des patients.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A température ambiante, dans un endroit frais et sec. Après ouverture, conserver au réfrigérateur 24 heures maximum.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 13,43 € le pack de 4 bols de 300 ml (code LPPR 1145692).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELICAL RENAL INSTANT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
DADFMS pour alimentation orale, hyperprotidique, enrichi en L-carnitine, en vitamines hydrosolubles et en oligoéléments (fer, zinc, sélénium) :
Boîte de 360 g de poudre, avec dosette de 15 g (ACL 3401244274689).
Neutre et soluble.

COMPOSITION :
Ingrédients : maltodextrine, protéines de **lait** (caséinate de calcium, émulsifiant [lécithine de tournesol], protéine de lactosérum), matière grasse végétale en poudre (huile de **soja**, sirop de glucose, protéines de **lait**, stabilisant [E451i]), antiagglomérant (E551), arôme naturel, minéraux (carbonate de calcium, pyrophosphate de fer, sulfate de zinc, sélénite de sodium), L-carnitine, antioxydant (palmitate d'ascorbyle), vitamines (E, C, B6, B9).

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 g	p 60 g
Valeur énergétique	kcal	448	269
	kJ	1885	1131
Matières grasses (31 % AET[1])	g	15,6	9,4
- dont acides gras saturés	g	2,6	1,6
- dont acides gras mono insaturés	g	3,4	2,0
- dont acides polyinsaturés	g	9,4	5,6
Glucides (38 % AET[1])	g	42,3	25,4
- dont sucres	g	3,2	1,9
Fibres alimentaires	g	0,0	0,0
Protéines (31 % AET[1])	g	34,6	20,8
Sel	g	0,32	0,19
Vitamines :			
- A	µg	< 21,0	< 12,6
- E	mg α-TE	12,0	7,2
- C	mg	33,3	20,0
- B1	mg	< 0,02	< 0,01
- B2	mg	0,13	0,08
- B6	mg	2,0	1,2
- Acide folique/B9	µg	220	132
- B12	µg	3,6	2,16
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	127	76,2
- Potassium	mg	163	97,8
- Chlorure	mg	23,9	14,3
- Calcium	mg	661 (82,6% AQR[2])	397 (49,6% AQR[2])
- Phosphore	mg	180	108
- Magnésium	mg	17,2	10,3
- Fer	mg	7,5	4,5
- Zinc	mg	6,1	3,7
- Sélénium	µg	40,2	24,1
- L-carnitine	mg	220	132

(1) AET : Apports énergétiques totaux.
(2) AQR : Apport quotidien de référence.

PROPRIÉTÉS : Préparation à faible teneur en électrolytes et en phosphore, avec L-carnitine, riche en vitamines hydrosolubles, antioxydants et oligoéléments.

INDICATIONS :
Delical Renal Instant est à utiliser lors de dénutrition ou en prévention de dénutrition. Sa composition en fait un supplément protéino-énergétique idéal chez les personnes réclamant un apport restreint en eau, électrolytes et phosphore, et vitamine A (dialysé).
Avis important : A utiliser sous contrôle médical.

CONSEILS D'UTILISATION :
4 doses (soit 60 g) par jour, à adapter en fonction des besoins du patient, de façon à couvrir les besoins journaliers du dialysé (30 kcal/j et 1,1 g de protéines/kg/j) à mélanger avec 140 g ou ml d'aliments courants.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 11,14 € (1 boîte de 360 g ; code LPPR 1168776).
Prise en charge pour les personnes dénutries selon les critères définis par la réglementation (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09, avis du 21.10.16, JO du 21.10.16).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

DELTA-CAST ® gamme

résines d'immobilisation en polyester

CE DELTA-CAST ® ELITE
bande de résine rigide

PRÉSENTATION :
Dimensions : 2,5 cm x 1,8 m ou 5/7,5/10/12,5 cm x 3,6 m (blanc, bleu ou violet).
Disponible en boîte individuelle ou en boîte de 10 rouleaux.

PROPRIÉTÉS :
Excellente robustesse et résistance, confort, légèreté et radiotransparence optimale du polyester.

INDICATIONS : Recommandé pour tout type d'appareil d'immobilisation (circulaire ou attelle).

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

CE DELTA-CAST ® SOFT
bande de résine souple

PRÉSENTATION :
Dimensions : 2,5 cm x 1,8 m ou 5/7,5/10/12,5 cm x 3,6 m (blanc).
Disponible en boîte de 10 rouleaux.

PROPRIÉTÉS :
- Polyester : haute résistance, durabilité, radiotransparence à 100 % et maniabilité.
- Facilité de pose et de dépose à l'aide de ciseaux.
- Rigidité adaptable, contention modulable durable (en y associant une bande de résine rigide).

INDICATIONS :
Recommandé pour tout type d'appareil d'immobilisation fonctionnelle (circulaire ou attelle).

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

DELTA DRY ®

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Rembourrage synthétique résistant à l'eau.
Dimensions : 2,4 m x 5/7,5 ou 10 cm.
Boîtes individuelles ou de 12 rouleaux.

PROPRIÉTÉS :
- Application facile.
- Résistant à l'eau, lavable.
- Confort et hygiène du patient améliorés : poursuite des activités quotidiennes possibles (douche, bain, natation, etc.), sauf indication contraire du médecin traitant.

UTILISATION : Rembourrage orthopédique sous appareil d'immobilisation en résine.

Marquage CE. Classe I.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

DELTA-LITE ® PLUS

PRÉSENTATION :
Support en fibre de verre enduit d'une résine de polyuréthane. Dimensions : 1,8 m x 2,5 cm ou 5/7,5/10/12,5 cm x 3,6 m. Boîtes individuelles ou de 10 rouleaux.
Disponible en blanc, bleu, vert, noir, violet, rose.

PROPRIÉTÉS :
Légèreté, rigidité, maniabilité, conformabilité, confortable.

INDICATIONS :
Tout type d'appareil d'immobilisation rigide (circulaire ou attelle) lorsque tout risque d'œdème est écarté.

Gamme d'accessoires (ex. : Jersey, Rembourrage) disponibles.
Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

DÉPIWHITE crème Advanced et masque

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème Advanced : Tube de 40 ml (ACL 946 424.4 ; EAN 3760095250441).
Masque : Tube de 40 ml (ACL 466 034.8 ; EAN 3760095250106).

COMPOSITION : Activateurs de la dégradation de la mélanine (nouveau brevet), acide kojique, vitamine C, antipollon, esters d'AHA, vitamine PP et extraits végétaux.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hyperpigmentations épidermiques. Unification du teint. Pré, post-peeling, azote, laser.
Grâce à leur formule innovante, Dépiwhite Advanced et Dépiwhite Masque agissent à tous les stades de la mélanogenèse.

CONSEILS D'UTILISATION :
Crème Advanced : 1 fois par jour et uniquement sur de petites surfaces, pendant 2 à 6 mois.
Masque :
Appliquer 2 à 3 fois par semaine pendant 2 à 6 mois en fine couche sur la zone concernée.
Laisser sécher 30 minutes.
Retirer manuellement le film formé.
Seul ou en association avec Dépiwhite Advanced.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

DÉPIWHITE gel contour de l'œil

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 15 ml (ACL 470 432.4 ; EAN 3760095250205).

COMPOSITION : Flavonoïde, Nhydroxysuccinimide, actifs végétaux, hespéridine méthyl chalcone, peptide VW, peptide Pal-GQPR.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Dépiwhite gel contour de l'œil permet une prise en charge des principaux facteurs responsables de la formation des poches et des cernes autour de l'œil.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 fois par jour.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

DÉPIWHITE.M

crème protectrice invisible ou teintée SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Tubes de 40 ml : crème invisible (EAN 3760095251899) ; crème teintée (EAN 3760095252681).

COMPOSITION :
Filtres organiques, écrans minéraux, vitamine C, vitamine E.
Crème invisible :
Formule INCI complète : aqua (water), diisopropyl sebacate, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, ethylhexyl triazone, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], titanium dioxide, glycerin, caprylic/capric glycerides, cyclopentasiloxane, potassium cetyl phosphate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, pentylene glycol, pearl powder, xylitol, tocopheryl acetate, ascorbyl glucoside, melanin, coco-glucoside, polyhydroxystearic acid, stearic acid, alumina, coconut alcohol, ethylhexylglycerin, decyl glucoside, propylene glycol, phenoxyethanol, xanthan gum, sodium hydroxide, potassium sorbate, chlorphenesin, polydextrose, disodium EDTA, citric acid.
Crème teintée :
Formule INCI complète : aqua (water), diisopropyl sebacate, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, CI 77891 (titanium dioxide), bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, ethylhexyl triazone, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], caprylic/capric glycerides, propanediol, aluminum starch octenylsuccinate, cyclopentasiloxane, potassium cetyl phosphate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, CI 77492 (iron oxides), polyhydroxystearic acid, pentylene glycol, xylitol, ascorbyl glucoside, pearl powder, coco-glucoside, tocopheryl acetate, aluminum hydroxide, melanin, decyl glucoside, alumina, stearic acid, phenoxyethanol, coconut alcohol, chlorphenesin, xanthan gum, CI 77491 (iron oxides), disodium EDTA, potassium sorbate, CI 77499 (iron oxides), propylene glycol, isostearyl sebacate, citric acid, polydextrose, sodium hydroxide, disodium stearoyl glutamate, ethylhexylglycerin.

PROPRIÉTÉS : Grâce à son association brevetée de filtres solaires et d'actifs, Dépiwhite.M permet une très haute protection sur l'ensemble du spectre UVA/UVB, y compris contre la lumière visible de haute énergie (violet-bleu). Dépiwhite.M a été spécifiquement développé pour les troubles de la pigmentation de type masque de grossesse. Elle contient aussi des actifs hydratants et antioxydants qui permettent de lutter contre le vieillissement cutané.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur le visage pour limiter les risques d'apparition et d'aggravation des taches pigmentaires, en particulier de type masque de grossesse. En cas d'exposition prolongée, appliquer généreusement avant l'exposition et renouveler l'application régulièrement, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

DÉPIWHITE.S SPF 50+ soin photoprotecteur UVB-UVA

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 954 356.4 ; EAN 3760095250342).

COMPOSITION :
Filtres organiques, écrans minéraux et extraits végétaux.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hyperpigmentations épidermiques. Unification du teint. Pré, post-peeling, azote, laser.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 30 minutes avant toute exposition solaire sur les zones concernées. Renouveler régulièrement l'application.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

DERMALIBOUR

Voir :
A-DERMA AVOINE RHEALBA ®

DERM HYDRALIN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution sans savon au glycocolle : Flacon de 200 ml (ACL 3401374646073).

COMPOSITION :
Solution : Aqua, cocamido propyl hydroxy sultaine, decyl glucoside, cocamide DEA, glycine, hexyl cinnamal, benzyl salicylate, limonene, linalool, citronellol, butylphenylmethylpropional, parfum, potassium phosphate, sodium hydroxide, sodium methylparaben, sodium propylparaben. pH = 8.

PROPRIÉTÉS :
Derm Hydralin solution lavante a été élaborée sous contrôle dermatologique pour aider à calmer les irritations cutanées. Elle contient du glycocolle, aux propriétés calmantes.
La douceur de sa base lavante offre une bonne tolérance cutanée. Sa formulation permet de maintenir le film hydrolipidique de la peau.

CONSEILS D'UTILISATION :
Soin lavant à usage externe, à utiliser comme un savon liquide. Rincer soigneusement à l'eau.
Si les irritations persistent, un traitement médical peut être nécessaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Flacon de 200 ml : à conserver à l'abri de la chaleur.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

DERM'INTIM

Voir :
A-DERMA AVOINE RHEALBA ®

DERMOFLUIDE fluide de rasage OdorLess

PRÉSENTATION :
Flacon de 20 ml, avec pompe doseuse, offrant de 1 à 2 mois de rasages quotidiens (ACL 459 818.7).
Fluide sans parfum, sans conservateur ni colorant.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Protection lubrifiante concentrée, anhydre, hydrosoluble, qui s'utilise à la place de la mousse. Réservé aux peaux réactives et en prévention de folliculites liées au rasage.

Prix conseillé : 17,00 € (doses d'essai sur demande).

Laboratoire DETERLUB
224, av de la Plaine. 06250 Mougins
Tél : 04 93 75 53 33. Fax : 04 93 75 77 51
Site web : dermofluide.com

DERMOFLUIDE ® fluides de rasage aux huiles essentielles

PRÉSENTATION :
Flacons de 30 ml, avec compte-gouttes ou pompe doseuse, offrant de 3 à 5 mois de rasages quotidiens.
Gamme riche en huiles essentielles (15 % de la formule) :
- Fluide menthol : Peaux normales (ACL 783 903.6).
- Fluide sans menthol : Barbes dures (ACL 783 904.2).
- Fluide Aloe vera : Peaux sensibles (ACL 431 557.4).
- Fluide Aloe vera : Sport & Voyage (ACL 516 762.1).
- Fluide Miss shave : Jambes légères (ACL 431 558.0).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Protection lubrifiante concentrée, anhydre, soluble à l'eau, non moussante, qui protège efficacement l'épiderme lors du rasage. S'utilise à la place de la mousse. Indiqué dans les rasages difficiles.

Prix conseillé : 19,00 € (sauf Menthol : 18,00 €, Sport & Voyage : 20,00 €).
Doses d'essai sur demande.

Laboratoire DETERLUB
224, av de la Plaine. 06250 Mougins
Tél : 04 93 75 53 33. Fax : 04 93 75 77 51
Site web : dermofluide.com

DERMO-U.H.T. gamme

DERMO-U.H.T. Huile lavante surgras

PRÉSENTATION : Flacon de 500 ml (EAN 3596490004750).

COMPOSITION : Aqua, magnesium laureth sulfate, hydrogenated starch hydrolysate, PEG-7 glyceryl cocoate, decyl glucoside, cocamidopropyl betaine, polysorbate 20, bisabolol, xylitol, erythritol, *Zingiber officinale* root extract, parfum, citric acid, tetrasodium glutamate diacetate, sodium benzoate, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Développée avec des dermatologues, l'Huile lavante Dermo-U.H.T. (Ultra Haute Tolérance) de Rogé Cavaillès assure un respect et une protection maximum.
Sa base lavante ne contient que des ingrédients sélectionnés pour leur innocuité, notamment des tensioactifs choisis pour leur douceur. Sans savon et sans paraben.
Testée cliniquement, elle aide à réparer la peau et lui apporte un confort jour après jour grâce :
- au complexe Dermo-U.H.T., dont les ingrédients dosés à 15 % retiennent l'eau dans les tissus et apportent des lipides pour renforcer la barrière cutanée ;
- à des actifs apaisants (bisabolol et extrait de gingembre) pour une action anti-démangeaisons.

Texture agréable, nourrissante et non grasse.

UTILISATION :
Soin lavant des peaux très sèches à atopiques en phase de poussées ou en relais. Adultes et enfants. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une noix de produit sur la peau préalablement mouillée, rincer délicatement à l'eau tiède, sécher sans frotter.

DERMO-U.H.T. Crème lavante surgras

PRÉSENTATION : Flacon de 500 ml (EAN 3596490004743).

COMPOSITION : Aqua, magnesium laureth sulfate, hydrogenated starch hydrolysate, PEG-7 glyceryl cocoate, cocamidopropyl betaine, decyl glucoside, xylitol, erythritol, cocoyl methyl glucamide, *Shorea stenoptera* seed butter, coco-glucoside, polysorbate 20, parfum, citric acid, styrene/acrylates copolymer, tetrasodium glutamate diacetate, sodium benzoate, sorbic acid, PEG-80 hydrogenated glyceryl palmate, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Développée avec des dermatologues, la Crème lavante Dermo-U.H.T. (Ultra Haute Tolérance) de Rogé Cavaillès assure un respect et une protection maximum.
Sa base lavante ne contient que des ingrédients sélectionnés pour leur innocuité, notamment des tensioactifs choisis pour leur douceur. Sans savon et sans paraben.
Testée cliniquement, elle nourrit la peau et protège efficacement du dessèchement cutané grâce :
- au complexe Dermo-U.H.T., qui aide à retenir l'eau dans les tissus et apporte des lipides pour renforcer la barrière cutanée ;
- au beurre d'illipé, riche en acides gras naturels.

Texture agréable, riche et onctueuse.

UTILISATION : Soin lavant des peaux sèches à très sèches. Adultes et enfants. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une noix de produit sur la peau préalablement mouillée, rincer délicatement à l'eau tiède, sécher sans frotter.

DERMO-U.H.T. Gel lavant surgras

PRÉSENTATION : Flacon de 500 ml (EAN 3596490004736).

COMPOSITION : Aqua, magnesium laureth sulfate, hydrogenated starch hydrolysate, PEG-7 glyceryl cocoate, cocamidopropyl betaine, decyl glucoside, xylitol, cocoyl methyl glucamide, erythritol, polysorbate 20, parfum, citric acid, PEG-80 hydrogenated glyceryl palmate, tetrasodium glutamate diacetate, sodium benzoate, sorbic acid, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Développé avec des dermatologues, le Gel lavant Dermo-U.H.T. (Ultra Haute Tolérance) de Rogé Cavaillès assure un respect et une protection maximum.
Sa base lavante ne contient que des ingrédients sélectionnés pour leur innocuité, notamment des tensioactifs choisis pour leur douceur. Sans savon et sans paraben.
Testé cliniquement, il protège et hydrate la peau grâce au complexe Dermo-U.H.T. qui aide à retenir l'eau dans les tissus et apporte des lipides pour renforcer la barrière cutanée.
Texture agréable légère.

UTILISATION : Soin lavant des peaux sensibles à sèches. Adultes et enfants. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une noix de produit sur la peau préalablement mouillée, rincer délicatement à l'eau tiède, sécher sans frotter.

DERMO-U.H.T. Pain surgras ultra haute tolérance

PRÉSENTATION : Pain de 100 g (EAN 3596490004859).

COMPOSITION : Sodium palmate, sodium palm kernelate, aqua, glycerin, palm kernel acid, hydrogenated starch hydrolysate, *Butyrospermum Parkii* butter, xylitol, erythritol, ceteareth-12, PEG-7 glyceryl cocoate, stearic acid, parfum, sodium chloride, sodium hydroxide, tetrasodium EDTA, tetrasodium etidronate.

PROPRIÉTÉS :
Développé avec des dermatologues, le Pain surgras Ultra Haute Tolérance Dermo-U.H.T. de Rogé Cavaillès assure un respect et une protection maximum.
Sa formule ne contient que des ingrédients sélectionnés pour leur innocuité, notamment une base lavante végétale choisie pour sa douceur. Sans paraben.
Testé cliniquement, il protège et hydrate la peau grâce :
- au complexe Dermo-U.H.T., qui aide à retenir l'eau dans les tissus et apporte des lipides pour renforcer la barrière cutanée ;
- au beurre de karité, connu pour ses propriétés nourrissantes et relipidantes.

Texture agréable, onctueuse et facile à rincer.

UTILISATION :
Soin lavant des peaux sensibles à sèches. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI :
Sous la douche ou dans le bain, frotter le Pain Ultra Haute Tolérance Dermo-U.H.T. dans le creux de la main.
Faire mousser sur tout le corps puis rincer délicatement à l'eau claire.
Sécher la peau sans la frotter pour éviter de l'irriter.

ROGÉ CAVAILLÈS SAS
11, av Dubonnet. 92400 Courbevoie
Tél : 01 46 67 59 60. Fax : 01 46 67 59 68

Les Informations pratiques
figurent en début d'ouvrage (section grise)

DÉTOXIREGUL®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés : Pilulier de 30 (ACL 3401560274127).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : citrate de magnésium : 334,92 mg, dont magnésium : 37,5 mg ; taurine : 160 mg, bétaïne : 140 mg ; chardon marie : 134 mg, radis noir : 130 mg ; artichaut : 130 mg ; bouleau : 130 mg ; curcuma BCM95® : 120 mg ; arginine : 100 mg ; N acétyl cystéine : 90 mg ; acide ascorbique : 50 mg, dont vitamine C : 40 mg ; choline : 50 mg ; extrait de brocoli : 40 mg ; levure riche en sélénium : 9,16 mg, dont sélénium : 18,33 µg ; acide folique : 8,32 mg, dont vitamine B9 : 75 µg ; cyanocobalamine : 1,04 mg, dont vitamine B12 : 0,83 µg ; pyridoxine chlorhydrate : 0,7 mg, dont vitamine B6 : 0,46 mg.
Excipients : agents de charge : cellulose ; antioxydant : phosphate de calcium ; antiagglomérant : sel de magnésium d'acide gras et dioxyde de silicium ; gélule végétale.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
- DétoxiRegul est un complément alimentaire de la détoxication de l'organisme, également utilisé en cas de présence de polluants et métaux lourds. L'extrait de chardon-marie contribue au bon fonctionnement du foie, de même que l'artichaut, draineur de l'organisme et facilitant la perte de poids. L'extrait de curcuma breveté BCM95® a une action bénéfique sur le foie. Le bouleau favorise l'élimination rénale, facilitant ainsi l'évacuation des déchets et toxines.
- DétoxiRegul associe également des crucifères (brocoli, radis noir), des acides aminés soufrés (taurine, méthionine, arginine, bétaïne, choline) à des oligoéléments et vitamines (citrate de magnésium, sélénium, vitamines B et C). Les extraits de chardon-marie et curcuma, ainsi que la vitamine C et le sélénium, possèdent également des propriétés antioxydantes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Avaler avant le repas avec un verre d'eau.
- Cure « détox » : 1 à 2 comprimés par jour, 1 semaine.
- Cas important : 1 comprimé matin et soir, 10 jours (à renouveler si besoin tous les mois).
- Élimination de toxiques au long cours : 1 matin et soir, cure de 1 semaine à 3 mois.

Envisager un programme de soutien de la détoxication 2 à 4 fois par an, ou plus si nécessaire et associer la prise d'antioxydants synergiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Allergène : dérivés salicylés.
Consulter un médecin ou un pharmacien en cas de traitement par un anticoagulant ou de traitement de la thyroïde.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé chez la femme enceinte.

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

CE DEUMAVAN®

pommade protectrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pommade nature :
Tubes de 50 ml (ACL 409 720.3) et de 125 ml (ACL 409 719.5).
Pot de 100 ml (ACL 520 171.4).

COMPOSITION :
Paraffinum liquidum, petrolatum, paraffin, tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS :
Deumavan Pommade protectrice améliore la souplesse de la peau (couche cornée) en formant un fin film gras (mélange de paraffines hautement purifiées).
Son effet bénéfique est basé sur l'amélioration de la souplesse de la couche supérieure de la peau et sur la réduction des pertes hydriques transépidermiques. Elle soutient la production naturelle de sébum.
Le film protecteur formé par cette pommade ne perturbe pas la fonction barrière de la peau, mais il recouvre les lésions cutanées, qui constituent des portes d'entrée pour les agents pathogènes, et prévient la formation d'autres lésions. C'est pourquoi Deumavan convient également au soin des plaies.

UTILISATION :
- Protection quotidienne locale et externe de l'ensemble des parties intimes (organes génitaux externes féminins et masculins, périnée et zone anale).
- Sécheresse de la zone intime (ménopause, carences hormonales).
- Pathologies ano-vulvaires (dermatose, prurit, orifice urinaire ou anal).
- Douleurs, irritations (infections, radiothérapie, rasage intime, rapports sexuels...).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la pommade Deumavan 1 à 3 fois par jour (matin, midi, soir) sur l'aine, la vulve, l'orifice vulvo-vaginal et la zone anale. Ne pas rincer. Ne pas essuyer.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Deumavan n'est pas un médicament et ne remplace pas les mesures thérapeutiques nécessaires mais il peut les accompagner et les favoriser.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Se conserve pendant 12 mois après ouverture à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Dispositif médical. Marquage CE 0481.
Distributeur :

HIRAMED
74, boulevard d'Italie. 98000 Monaco
E-mail : info@hiramed.com

DEXYANE

Voir :
DUCRAY

DIALYPRO®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour alimentation orale hyperprotidique, hypercalorique, enrichi en vitamines hydrosolubles et oligoéléments : Boîte de 360 g avec dosettes de 15 g (ACL 799 742.7).
Neutre et soluble.

COMPOSITION :
Maltodextrines, protéines de lait, huile de soja, carbonate de calcium, lécithine de soja, stabilisant (E 451), vitamines C, E, B_6, B_2, B_1, B_9, B_{12}, lactate de fer, lactate de zinc, sélénite de sodium, anti-agglomérant (E 341), L-carnitine.

Analyse nutritionnelle moyenne		p 100 g	p 45 g
Valeur énergétique	kJ	1856	835
	kcal	444	200
Protéines (30 % AET)	g	34	15,3
Glucides (38 % AET)	g	42	18,9
Sucres	g	4,2	1,9
Lipides (32 % AET)	g	15,5	7
- saturés	g	2,6	1,2
- mono-insaturés	g	3,5	1,6
- poly-insaturés	g	9,4	4,2
Fibres	g	0	0
Minéraux :			
- Sodium	mg	190	85
- Chlore	mg	110	50
- Potassium	mg	15	7
- Calcium	mg	600	270
- Phosphore	mg	245	110
- Magnésium	mg	2	1
Oligoéléments :			
- Fer	mg	7,5	3,4
- Zinc	mg	6	2,7
- Sélénium	µg	40	18
Vitamines :			
- C	mg	33,3	15
- B_1	mg	1,6	0,72
- B_2	mg	1,6	0,72
- B_6	mg	2	0,90
- B_9	µg	220	99
- B_{12}	µg	1,13	0,5
- E (µ-TE)	mg	12	5,4
L-carnitine	mg	222	100

INDICATIONS : Préparation protéoénergétique à faible teneur en électrolytes et en phosphore, avec L-carnitine, riche en vitamines hydrosolubles, antioxydants et oligoéléments. Dialypro est à utiliser lors de dénutrition ou en prévention de dénutrition. Sa composition en fait un supplément protéoénergétique idéal chez les personnes réclamant un apport restreint en eau, électrolytes et phosphore, et vitamine A (dialysés).

MODE D'EMPLOI :
En moyenne 45 g, soit 3 doses réparties dans l'alimentation quotidienne (200 kcal/15,3 g de protéines).

Tarif LPPR : 11,83 € (code 1168776).
Prix public : 11,83 €.

H.A.C. Pharma
Péricentre IV. 8, av de la Côte-de-Nacre. 14000 Caen
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

DICTYOLONE® 500

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 45 (ACL 3401542845086).

COMPOSITION :
Par comprimé :
Régulateur biomimétique® : 2 mg d'EPP™. Extrait total de l'algue *Padina pavonica*, correspondant à l'activité biologique d'un standard de 580 mg de la partie organique de la plante sèche.
Auxiliaires technologiques : cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale, glycérol distéarate.
A base d'ingrédients 100 % d'origine naturelle. Ne contient pas de sodium, ni d'iode métal, ni d'iodure, ni de gluten, ni de conservateur, ni d'additif de synthèse.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dictyolone 500 est habituellement recommandé à raison

de 1 à 2 comprimés à avaler avec un grand verre d'eau, matin et soir, avant ou pendant les repas.
Le métabolisme des individus étant variable, il est conseillé d'adapter les prises selon les préconisations personnalisées du professionnel de santé.
Ce complément alimentaire est à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée.
Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables associés à la consommation de Dictyolone 500.

Régulateur biomimétique mis sur le marché en 2002. L'extrait de *Padina pavonica* est considéré comme une substance alimentaire par la Commission européenne de normalisation. Agrément MSA 19.11/02 conforme CEN.
Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Du Guesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

DIDA™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 481 850.7).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : origan (300 mg) ; olivier (200 mg) ; souci (150 mg) ; thym (150 mg) ; cardamome (100 mg) ; girofle (100 mg) ; ail dont 5 % d'alliine (66 mg). Huiles essentielles : cannelle de Ceylan (10 mg) ; fenouil (6 mg) ; menthe poivrée (6 mg). Vitamine B_3 (10,7 mg, soit 67 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Contribue à lutter contre le développement d'une flore intestinale indésirable et la sensation de ballonnement et de gonflement qui en résulte.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour avec un grand verre d'eau au cours d'un repas pendant au moins 6 semaines. Programme d'entretien à 1 comprimé par jour. Ne pas consommer à jeun.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

DIFRAVISION
complément alimentaire à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401548215098).

COMPOSITION :
Ingrédients : Huile de poissons sauvages EPAX® 1050 TG QualitySilver® sur support poudre (sirop de glucose ; édulcorant : mannitol ; caséinate ; protéines de soja ; antioxydants : ascorbate de sodium/mélange naturel de tocophérols ; stabilisant : diphosphates ; lécithine de soja ; agent texturant : phosphates de calcium ; antioxydant : extrait de thé vert) ; extrait sec de myrtille ; esters de lutéine issus de tagette ; acide ascorbique ; sulfate de zinc ; acétate d'alphatocophérol sur silice ; zéaxanthine ; antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal ; sélénite de sodium. *Enveloppe :* gélatine marine/colorants (dioxyde de titane, oxyde de fer jaune).

Analyse nutritionnelle	*Apport journalier (2 gél)*	*% AJR**
Extrait sec de myrtille	100 mg	-
Vitamines et oligoéléments antioxydants		
Vitamine C	60 mg	75
Vitamine E	20 mg	167
Zinc	15 mg	150
Sélénium	50 µg	91
Pigments maculaires		
Lutéine	10 mg	-
Zéaxanthine	0,98 mg	-
Acides gras essentiels		
Huile de poissons dont DHA (oméga 3)	400 mg 80 mg	- -

* Apport journalier recommandé.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Difravision à visée oculaire est un complément alimentaire à base de substances naturelles : vitamines et oligo-éléments antioxydants, oméga 3, lutéine, zéaxanthine et extrait de myrtille.
Les vitamines et oligoéléments antioxydants protègent les cellules contre les radicaux libres produits par les réactions d'oxydation au niveau des yeux et dans tout l'organisme.
Les pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) et le DHA (oméga 3) contribuent au maintien d'une vision normale.
Difravision à visée oculaire est un complément alimentaire et ne peut se substituer à une alimentation équilibrée.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule deux fois par jour, à prendre de préférence avec un peu d'eau.
1 mois, à renouveler.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

CE DINNO AUTOPIQUEUR ®
stylo autopiqueur

PRÉSENTATION :
Stylo autopiqueur réglable permettant 7 réglages de profondeur de piqûre. Fenêtre de confirmation devenant rouge pour confirmer le chargement du barillet de lancement. Système d'éjection rapide et sans contact pour jeter la lancette usagée (ACL : 3401561837925).

INDICATIONS : Autosurveillance du diabète.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser avec les Dinno Lancettes 30G (ACL : 3401561837635), 32G (ACL : 3401561837574). Dévisser et enlever le sélecteur réglable. Insérer la lancette. Remettre le sélecteur réglable. Tourner le sélecteur et armer le stylo. Placer le stylo sur la zone de prélèvement et appuyer sur le bouton de déclenchement. Pousser en avant l'éjecteur et retirer le barillet pour éjecter la lancette usagée dans des containers appropriés.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Dinno Autopiqueur (code LPPR 1117454) : 12,12 €.

DINNO SANTÉ
1, rue Raoul-Follereau. 77600 Bussy Saint-Georges
N°Cristal 09 69 393 394 APPEL NON SURTAXE
E-mail : info@dinnosante.fr
Site web : www.dinnosante.fr

CE DINNO BANDELETTES ®
bandelettes réactives

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Bandelettes compatibles avec le lecteur CareSens®N Premier vendu dans les sets Dinno PAM 2.0 (ACL : 3401561837284), Dinno Tandem (ACL : 3401026407267), Dinno Lecteur S+ (ACL : 3401561837406) et Dinno Premier (ACL : 3401060164515).
- Boîte de 100 bandelettes (ACL : 3401561837345).
- Taille de l'échantillon : 0,5 µl de sang capillaire.
- Aspiration par capillarité.
- Film de protection.
- Fenêtre de confirmation.

INDICATIONS : Autosurveillance du diabète.

MODE D'EMPLOI :
Insérer la bandelette, prélever une goutte de sang et consulter le résultat. Effectuer les tests dans un endroit sec et tempéré, à l'abri des rayons du soleil.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
100 bandelettes (code LPPR 1186722) : 37,92 €.

DINNO SANTÉ
1, rue Raoul-Follereau. 77600 Bussy Saint-Georges
N°Cristal 09 69 393 394 APPEL NON SURTAXE
E-mail : info@dinnosante.fr
Site web : www.dinnosante.fr

CE DINNO LANCETTES ®
lancettes 30G, 32G, et autolancettes jetables

DINNO Lancettes 30G

PRÉSENTATION : Compatible avec le stylo autopiqueur Dinno Autopiqueur (ACL 3401561837925). En acier inoxydable siliconé, pointe hypodermique à 3 biseaux 30G. Boîte de 200 lancettes (ACL 3401561837635).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 200 lancettes 30G (code LPPR : 1166100) : 14,08 €.

DINNO Lancettes 32G

PRÉSENTATION : Compatible avec le stylo autopiqueur Dinno Autopiqueur (ACL 3401561837925). En acier inoxydable siliconé, pointe hypodermique à 3 biseaux 32G. Boîte de 200 lancettes (ACL 3401561837574).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 200 lancettes 32G (code LPPR : 1166100) : 14,08 €.

DINNO Autolancettes 26G

PRÉSENTATION : Autolancettes pour prélèvement capillaire. Système entièrement jetable pour utilisation professionnelle comme familiale. Utilisation possible d'une seule main. Boîte de 100 autolancettes jetables, à usage unique (ACL 3401561837864).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 100 autolancettes 26G (code LPPR : 1186774) : 10,76 €.

DINNO SANTÉ
1, rue Raoul-Follereau. 77600 Bussy Saint-Georges
N°Cristal 09 69 393 394 APPEL NON SURTAXE
E-mail : info@dinnosante.fr
Site web : www.dinnosante.fr

CE DINNO PAM 2.0 ®
pack d'autosurveillance métabolique

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Le set Dinno PAM 2.0 est spécialement destiné aux patients diabétiques hypertendus.
Set comprenant : 1 lecteur de glycémie CareSens®N Premier, 1 autopiqueur, 10 lancettes 30G, 10 bandelettes, 1 tensiomètre de poignet MicroLife BP3BU1-5 (prêt gratuit), 1 pochette, 1 carnet de suivi (ACL 3401561837284).
Lecteur de glycémie CareSens®N Premier :
- Grand écran rétroéclairé.
- Système d'éjection de bandelettes.
- Strictement réservé à l'usage *in vitro.*
- Glycémie capillaire sur sang frais total.
- Taille de l'échantillon : 0,5 µl.
- Résultat en 5 secondes.
- Autocodage.
- 3 alarmes programmables.
- 1 alarme postprandiale.
- Plage d'hématocrite large 15 - 65 % (utilisation possible chez un nouveau-né).
- Adapté en cas de dialyse péritonéale.
- 1000 tests mémorisés et horodatés.
- Moyenne sur 1, 7, 14, 30 et 90 jours.
- Usage partagé.
- Transfert des données sur ordinateur PC.

Tensiomètre de poignet MicroLife BP3BU1-5 :
- Technologie MAM qui permet d'obtenir la moyenne pondérée de 3 mesures successives directement.
- Mesures normales possibles.
- Mémoire des 99 derniers résultats.

INDICATIONS : Autosurveillance du diabète.

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser avec les bandelettes Dinno Bandelettes pour la mesure de la glycémie (ACL : 3401561837345).
Effectuer les tests dans un endroit sec et tempéré, à l'abri des rayons du soleil.
Mesure de la tension artérielle : coude posé sur une table, bras plié, paume vers le haut, le tensiomètre au niveau du cœur pendant les mesures successives.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Dinno PAM 2.0 (code LPPR 1198033) ; 64,89 €.

DINNO SANTÉ
1, rue Raoul-Follereau. 77600 Bussy Saint-Georges
N°Cristal 09 69 393 394 APPEL NON SURTAXE
E-mail : info@dinnosante.fr
Site web : www.dinnosante.fr

CE DINNO PREMIER ®
lecteur pour autosurveillance glycémique

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Dinno Premier est un lecteur de glycémie de renouvellement destiné à l'autosurveillance du diabète. Ce dispositif est équipé de la technologie Bluetooth® permettant un transfert instantané des glycémies sur smartphone ou sur ordinateur via l'application SmartLog®.
Kit comprenant : 1 lecteur de glycémie CareSens® N Premier, 1 autopiqueur, 10 lancettes 30G, 10 bandelettes, 1 pochette (ACL : 3401060164515).
Lecteur de glycémie CareSens N Premier :
- Grand écran rétroéclairé.
- Système d'éjection de bandelettes.
- Strictement réservé à l'usage *in vitro.*
- Glycémie capillaire sur sang frais total.
- Taille de l'échantillon : 0,5 µl.
- Résultat en 5 secondes.
- Autocodage.
- 3 alarmes programmables.
- 1 alarme postprandiale.
- Plage d'hématocrite large 15-65 % (utilisation possible chez un nouveau-né).
- Adapté en cas de dialyse péritonéale.
- Adapté en cas de diabète gestationnel.
- 1000 tests mémorisés et horodatés.
- Moyenne sur 1, 7, 14, 30 et 90 jours.
- Usage partagé.

Le système de surveillance de la glycémie CareSens N Premier est utilisé pour la mesure quantitative du taux de glucose dans du sang capillaire, en tant qu'aide au suivi de la gestion du diabète de manière efficace, à la maison ou en milieu clinique. Il est uniquement destiné à l'usage externe (diagnostic *in vitro* uniquement). Les sites

de test comprennent les tests traditionnels au bout des doigts ainsi que des sites de test alternatifs sur l'avant-bras et la paume.
La technologie Bluetooth Smart est utilisée par certains smartphones et autres appareils électroniques. Le lecteur CareSens N Premier utilise la technologie sans fil Bluetooth Smart pour appairer et envoyer les données de glycémie à un smartphone. Il est conçu pour fonctionner avec l'application mobile SmartLog® Mobile App. Lors de l'utilisation du lecteur, il est suggéré de l'appairer avec un smartphone pour suivre les résultats.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser avec les bandelettes Dinno Bandelettes pour la mesure de la glycémie (ACL : 3401561837345). Insérer la bandelette, prélever une goutte de sang. La fenêtre de confirmation permet de vérifier si la quantité prélevée est suffisante.
Effectuer les tests dans un endroit sec et tempéré, à l'abri des rayons du soleil.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Dinno Premier (code LPPR 1101720) : 48,49 €.
Dispositif médical DIV liste B. Marquage CE 0123.

DINNO SANTÉ
1, rue Raoul-Follereau. 77600 Bussy Saint-Georges
N°Cristal 09 69 393 394
APPEL NON SURTAXE
E-mail : info@dinnosante.fr
Site web : www.dinnosante.fr

DIOMEGA®
association d'acides gras essentiels

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Pilulier de 120 (ACL 3401575990524).

COMPOSITION :
Par capsule (540 mg) : Huile d'onagre : 425 mg ω 6, dont 9 % d'acide gamma linolénique (AGL). Huile de poisson : 113 mg ω 3, dont 18 % d'EPA, 12 % de DHA. .

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 4 capsules par jour selon les besoins.

Prix conseillé : 23,00 € (pilulier de 120 capsules).

Laboratoire DIOTER
250, route de Tiragon. 06370 Mouans-Sartoux
Tél : 04 92 92 28 70. Fax : 04 26 23 68 07
E-mail : infos@labodioter.com
Site web : www.laboratoiredioter.com

DIOPTEC®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule (gélatine de poisson) : Boîtes de 60 (ACL 737 014.8) et de 180 (ACL 464 773.8).

COMPOSITION :
Huile d'onagre, huile de poisson, vitamine C, extrait de raisin, vitamine E, zinc, vitamine B_6, sélénium, vitamine B_{12}.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules par jour pendant 3 mois.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

CE DIPHOTÉRINE®
solution stérile de lavage des projections chimiques

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution aqueuse stérile incolore de pH 7,2-7,7 légèrement hypertonique :
Équipements fixes (500 ml) ou portables (50 et 500 ml) d'irrigation oculaire avec œillère.
Aérosols de 100 ml ou 200 ml pour le lavage des projections cutanées localisées.
Douche autonome portable de 5 l pour le lavage des projections cutanées étendues.

PROPRIÉTÉS :
La solution Diphotérine est une solution aqueuse, hypertonique, amphotère et chélatrice. Elle permet de laver les produits chimiques agresseurs en surface de la peau et de l'œil, de limiter leur pénétration dans les tissus et de réduire les effets irritants ou corrosifs en les absorbant. Le spectre d'activité de la solution couvre tous les produits chimiques à l'exception du phosphore blanc et des fluorures en solutions acides, pour lesquels l'efficacité est réduite (préférer la solution Hexafluorine®).

UTILISATION :
Solution stérile pour le lavage d'urgence des projections oculaires ou cutanées de produits chimiques. Également utilisable au niveau de la muqueuse buccale.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer dans la première minute qui suit la projection pour une efficacité optimale.
En cas de projection oculaire, appliquer le plus tôt possible en faisant couler d'elle-même toute la solution contenue dans le flacon. Un rinçage avec une solution isotonique aux larmes est ensuite recommandé.
En cas de projection cutanée, irriguer largement la zone concernée en utilisant toute la solution dans le conditionnement. Opérer de même pour un lavage buccal en prenant soin d'éviter l'ingestion du produit. Dans tous les cas, consulter ensuite un spécialiste pour s'assurer que le lavage est définitif.

Dispositif médical de classe II a. Marquage CE 0459.

Laboratoires PREVOR
BP 1. Moulin de Verville. 95760 Valmondois
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70
Site web : www.prevor.com
E-mail : mail@prevor.com

DNA-PKASE® Inhibat
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 45 (ACL 3401597317163).

COMPOSITION :
Par comprimé :
Régulateur biomimétique® : 25 mg de *Cinchona officinalis*, 50 mg d'extrait standard de *Vanilla tahitensis*.
Auxiliaires technologiques : cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium, silicate de magnésium naturel hydraté.
A base d'ingrédients 100 % d'origine naturelle. Ne contient pas de gluten, ni de conservateur, ni d'additif de synthèse. Apport calorique non significatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
Le métabolisme des individus étant variable, il est conseillé d'adapter les prises de DNA-PKASE Inhibat selon les préconisations personnalisées des professionnels de santé. Les observations *in vitro* suggèrent de prendre environ 1 à 2 comprimé(s) par prise à raison de 2 prises par jour. En se rappelant toutefois qu'avec l'âge les mécanismes de réparation sont plus difficiles à mobiliser en raison de la diminution de l'absorption intestinale, d'un métabolisme plus lent, d'une synthèse protéique diminuée... il convient donc d'augmenter les doses chez les sujets âgés.
Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable associé à la consommation de DNA-PKASE Inhibat.

Régulateur biomimétique mis sur le marché en juin 2010.
Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Duguesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

DOLORÈS® spray

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon spray de 50 ml, avec pompe doseuse (ACL 3401570573395).

COMPOSITION :
Huile essentielle de katrafay (*Cedrelopsis grevei*) 5 %, extrait d'arnica (*Arnica montana*) 4 %, extrait d'*Aloe barbadensis* 2 %, huile essentielle d'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) 0,5 %.
Excipients : eau purifiée, huile de tournesol raffinée (*Helianthus annuus*), glycérine, huile de tamanu (*Calophyllum inophyllum*), alcool cétéarylique, cétéareth-30, tocophéryl acétate, tocophérol, acide citrique, benzoate de sodium, sorbate de potassium, phénoxyéthanol, éthylhexylglycérine, hydroxyde de sodium, citronellol, géraniol, limonène, eugénol, linalol.

PROPRIÉTÉS :
Lotion aux huiles essentielles et aux extraits de plantes.
De l'écorce du katrafay est extraite une huile essentielle utilisée pour ses effets décontracturant, antidouleur et dynamisant musculaire. Son action est en synergie avec celle de l'arnica.
Aide à apaiser les muscles et les articulations sensibles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Vaporiser sur peau saine sur les zones concernées.
En massage ou en friction jusqu'à pénétration complète.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Usage externe. Bien agiter le flacon avant l'emploi.
Déconseillé chez l'enfant de moins de 3 ans, la femme enceinte ou allaitante (présence d'huiles essentielles).
Tenir hors de portée des jeunes enfants.

VEGEMEDICA (Lab)
1191, av de la Résistance. 83000 Toulon
Tél : 04 94 09 71 91
E-mail : labocontact@vegemedica.com
Site web : www.vegemedica.com

DOLUPÉRINE®
curcumine, pipérine, gingembre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules végétales : Boîtes de 32 et de 60.

COMPOSITION : 316 mg d'extrait de curcuma titré à 300 mg de curcumine (équivalent à 9,5 g de curcuma), 150 mg d'extrait de gingembre titré à 7,5 mg de gingérol, 4 mg d'extrait de poivre titré à 3,75 mg de pipérine.

PROPRIÉTÉS : La curcumine, extraite du curcuma, aide au maintien de l'activité normale du foie et à protéger les cellules de l'oxydation. Le gingembre aide au maintien normal des articulations.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour au cours des repas.
Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitant, et en cas d'usage d'anticoagulants.

Prix conseillé :
22,80 € (32 gélules ; ACL 3401547569536).
38,00 € (60 gélules ; ACL 3401548797334).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

DONACLIM® MÉNOPAUSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule (gélatine de poisson) : Boîtes de 60 (ACL 976 645.9) et de 180 (ACL 205 362.1).

COMPOSITION : Huile d'onagre, huile de poisson, vitamine C, extrait de canneberge, vitamine E, vitamine B_6, extrait de safran.

CONSEILS D'UTILISATION :
3 capsules par jour pendant 3 mois.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

DONALIS® SÉCHERESSE DES MUQUEUSES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 60 (ACL 754 816.1) et de 180 (ACL 464 774.4).

COMPOSITION : Huile de poisson, huile d'onagre, vitamine C, vitamine E naturelle, vitamine B_6, vitamine B_9, sélénium. Non hormonal, non phytohormonal.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 capsules par jour pendant 3 mois, à prendre au cours des repas.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

CE DONJOY® REACTION genouillère

PRÉSENTATION :
Genouillère fémoro-patellaire.
Trames extensibles en élastomère s'allongeant avec les mouvements de l'articulation, absorbant les chocs et diffusant les impacts au-delà de la zone douloureuse. Articulations bi-axiales flexibles. Sangles ajustables permettant un ancrage stable de l'attelle durant les activités quotidiennes ou sportives. Habillage de protection pour éviter les risques d'irritation.

Taille	Circonférence*	Code article	Code ACL
XS/S	33 cm-46 cm	82-0215-2	3401051282716
M/L	47 cm-59 cm	82-0215-3	3401051282365
XL/XXL	60 cm-75 cm	82-0215-4	3401051284208
XXXL	> 75 cm	82-0215-5	3401051284437

* Mesurer la circonférence 15 cm au-dessus du centre de la rotule.

INDICATIONS : Syndrome fémoro-patellaire, douleurs antérieures du genou ayant pour origine : chondromalacie, maladie d'Osgood-Schlatter, tendinopathie du tendon quadricipital et du tendon rotulien. Idéal pour la pratique sportive ou usages au quotidien par son faible encombrement.

Remb Séc soc conformément à la LPPR (code LPPR 2152211).
Marquage CE.

DJO France SAS
Aircast®-Donjoy®-Veinax
Centre Européen de Fret
3, rue de Béthar. 64990 Mouguerre
Tél : 05 59 52 86 90. Fax : 05 59 52 86 91
E-mail : sce.cial@DJOglobal.com
Site web : www.DJOglobal.fr
Site web : www.DJOselect.fr

DOPAZIUM®
dynamisme et motivation

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 489 967.0).

COMPOSITION : L-phénylalanine, L-tyrosine, magnésium, vitamine B_6, cuivre, vitamine D_3.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules le matin à jeun.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

DORZEN ®
sommeil

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 489 267.9).

COMPOSITION : Extrait de mélisse, extrait de houblon, L-tryptophane, magnésium, vitamine B6, vitamine B9, vitamine B12.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 comprimé le soir après le dîner et 1 comprimé au coucher si nécessaire.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

DOSES-O-SON ®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS : Boîte de 36 sachets de 2 g (ACL 3501578038483).

COMPOSITION : Son de blé biologique sous forme de poudre fine (micronisé). Fibres alimentaires 51 % dont cellulose brute 10,5 %. Contient du gluten. Enzymes : les enzymes du son sont rendues disponibles par le procédé de fabrication.

CONSEILS D'UTILISATION : Doses-O-Son est un complément alimentaire destiné aux personnes souffrant de troubles du transit. Les fibres du son de blé contribuent à accélérer le transit intestinal.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
1 à 5 sachets par jour (2 à 10 g).
A saupoudrer sur les aliments ou à diluer dans de l'eau tiède, du yoghourt, du potage...
Utiliser aussi longtemps que nécessaire.
Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

Société RÉALDYME
28700 Garancières-en-Beauce
Tél : 02 37 24 61 65
Site web : www.realdyme.com

DRAINURYL ®
concentré liquide aux cinq plantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Concentré liquide : Flacon de 250 ml avec gobelet doseur (ACL 783 270.3).

COMPOSITION :
Ingrédients : Eau purifiée, glycérine ; extraits de plantes : thé vert feuille, pissenlit racine, reine-des-prés plantes, chiendent rhizome, cerise pédoncule fructifère ; épaississant : gomme guar ; colorant : caramel ; arôme thé ; conservateurs : sorbate de potassium, parahydroxybenzoate méthyl sodé.
Extrait hydroglycériné : Thé vert : 20 % ; pissenlit : 20 % ; reine-des-prés : 20 % ; queue de cerise : 20 % ; chiendent : 20 %.

PROPRIÉTÉS : Sans sucre et sans alcool, intéressant pour les régimes hyperprotéinés, Drainuryl contribue au drainage naturel de l'organisme. Grâce aux extraits de plantes qui entrent dans sa composition, il favorise l'élimination de l'excès d'eau accumulée par le corps.

MODE D'EMPLOI : Un gobelet doseur dilué dans un litre d'eau à boire dans la journée ou dans un verre d'eau, une à deux fois par jour, pendant deux à trois semaines.

Prix conseillé : 12,00 € (flacon).

ERJEAN-NUTHERA
59, allées de Jean-Jaures. 31000 Toulouse
Tél : 05 61 11 06 56. Fax : 05 61 22 52 48

CE DRESSILK ®
barrière stérile 100 % soie naturelle
pour le recouvrement de plaies cutanées superficielles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Barrière stérile 100 % soie naturelle tricotée. Conditionnement individuel stérile prêt à l'emploi dans une double enveloppe. Stérilisation par autoclave.

ACL GTIN	Taille	Boîte de	Référence
3401060270315 3760194250007	10 x 10 cm	10	SILK1010
3401060270308 3760194250014	20 x 30 cm	10	SILK2030

COMPOSITION :
100 % soie naturelle.

PROPRIÉTÉS :
Simple et facile à utiliser, la barrière Dressilk est une interface qui permet de protéger les plaies superficielles en une seule application, jusqu'à fermeture complète de la plaie, et d'obtenir une cicatrisation de qualité à court et long terme. Les changements de pansements traumatiques pour le patient sont ainsi évités. La compresse, en soie naturelle et extensible dans les deux sens, procure à la fois douceur et confort au patient. L'évolution de la plaie peut être suivie grâce à la translucidité de la barrière, en présence de l'exsudat. Le trop plein d'exsudats est filtré, permettant d'éviter tout phénomène de macération. Une fois la plaie refermée, la barrière se retire facilement.

UTILISATION :
Recouvre tout type de plaie superficielle, chronique ou aiguë : brûlure du 2e degré superficielle, dermabrasion, site de donneur de greffe, ulcères de jambe, escarres, plaie post-opératoire ou traumatique.
Aucune contre-indication connue à ce jour.

MODE D'EMPLOI :
Pour usage externe exclusivement :
- Nettoyer la plaie selon le protocole habituel.
- Choisir un pansement de taille adaptée.
- Extraire la compresse du double sachet protecteur.
- Appliquer la barrière Dressilk sur la plaie, en évitant de faire des plis et en débordant légèrement des berges de la plaie.
- Peut être humidifiée avec du sérum physiologique pour éviter des plis.
- Recouvrir d'un pansement secondaire approprié si nécessaire.
- Fixer si souhaité la barrière Dressilk avec colle médicale, bandage ou autre mode de fixation selon protocole habituel.

La barrière Dressilk peut rester en place jusqu'à 30 jours sur la plaie.
Changer le pansement en cas d'infection ou d'hématome.
Retrait : Une fois la plaie refermée, la barrière Dressilk s'enlève facilement d'un seul tenant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à un usage externe.
Ne pas réutiliser et re-stériliser.
Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Dispositif médical de classe II b. Stérile.
Marquage CE 0459.

Laboratoires PREVOR
BP 1. Moulin de Verville. 95760 Valmondois
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70
E-mail : dressilk@prevor.com
Site web : www.dressilk.com
Site web : www.prevor.com

CE DRILL ® CALM JUNIOR SIROP

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop sans sucre : Flacon de 200 ml avec bouchon sécurisé enfant et gobelet doseur gradué pour administration orale (ACL 3401060195892 ; EAN 3577056015861).

COMPOSITION : Glycérol, maltitol liquide, hydroxyéthylcellulose, benzoate de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, arôme fraise, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Drill Calm Junior sirop est un sirop préconisé en cas d'irritation de la gorge associée à une toux sèche.
Drill Calm Junior sirop a été spécialement conçu pour être administré chez les enfants de plus de 6 ans.
Drill Calm Junior sirop est un sirop sans sucre, sans colorant et sans parabène, aromatisé à la fraise.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser le gobelet doseur fourni dans la boîte pour mesurer une dose de 10 ml.
Verser le sirop dans le gobelet doseur.
Le gobelet comporte plusieurs marques, bien identifier et respecter la dose de 10 ml gravée sur le gobelet.

Age	Posologie
Enfants à partir de 6 ans	Une dose de 10 ml par prise
3 à 4 fois par 24 heures si nécessaire Si les symptômes persistent plus de 5 jours, consulter un médecin	

En cas d'oubli d'administration de Drill Calm Junior à l'enfant au moment voulu, ne pas doubler la prise. Respecter la dose définie par prise.
Rincer le gobelet après chaque utilisation à l'eau froide. Vérifier que le gobelet soit propre avant de le ranger dans la boîte.
Informations concernant le gobelet doseur :
Le gobelet doseur fourni avec le sirop est spécialement adapté pour administrer une dose de 10 ml de Drill Calm Junior sirop.
En cas de perte ou de détérioration du gobelet, ne pas utiliser le gobelet d'un autre produit.
Le gobelet peut se déformer en cas d'exposition à la chaleur.
Aussi :
- ne pas utiliser un moyen de nettoyage tel que le lave-vaisselle,
- ne pas stériliser à chaud,
- ne pas placer le gobelet dans un four à micro-ondes,
- tenir éloigner des sources de chaleur et de la lumière directe du soleil.

CONTRE-INDICATIONS :
- Enfants en-dessous de 6 ans.
- Allergie à l'un des composants.
- Intolérance héréditaire au fructose (fructosémie congénitale) du fait de la présence de maltitol se transformant en fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de signes de gravité associés à la toux sèche (tels que difficulté à respirer, persistance de la fièvre au-delà de 3 jours, vomissements répétés, difficultés à s'alimenter, diarrhée, modifications du comportement ou trouble du sommeil...) consulter un médecin. En effet, la toux est le plus souvent liée à une infection virale des voies respiratoires, mais elle peut être le signe d'une maladie nécessitant une prise en charge spécifique (laryngite, pneumopathie, asthme).
En cas de contact involontaire avec le nez, les yeux, ou les oreilles, rincer à l'aide de sérum physiologique pour éliminer le sirop.
Tenir hors de portée des nourrissons et des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le flacon bien fermé, à température ambiante.
Ne pas utiliser au-delà de 3 mois après première ouverture.
Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption (voir sur l'étiquette du flacon et/ou sur la boîte).

Sirop : Dispositif Medical, Marquage CE, Pierre Fabre Medical Devices.
Gobelet : Dispositif Medical, Marquage CE 0373, Bormioli Rocco S.p.A.
Fabricant : Pierre Fabre Medical Devices, 29, avenue du Sidobre, 81106 Castres cedex, France.
Distributeur :

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : **0 800 326 326** Service & appel gratuits
Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

DRY MOUTH Gel - GC

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel :
Tube de 40 g (35 ml).
Boîte de 10 tubes 4 arômes (ACL 3401596129057).
Arômes : menthe (ACL 3401596129118), framboise (ACL 3401596129286), orange (ACL 3401596129347), citron (ACL 3401596129408).

COMPOSITION : Polyglycérol, eau, sodium carboxyméthyl de cellulose, carraghénane, citrate de sodium, arôme, éthyl p-hydroxybenzoate.

PROPRIÉTÉS : Soulage les bouches sèches et apporte un confort de longue durée (jusqu'à 4 heures de confort). Gel au pH neutre qui préserve le pH de la bouche et évite la déminéralisation. Sans sucre et sans alcool.

UTILISATION :
Destiné à améliorer le confort en cas de sécheresse buccale (xérostomie). Aide à contrôler l'halitose. Conseillé aux porteurs de prothèse dentaire amovible.

MODE D'EMPLOI : Utiliser Dry Mouth Gel - GC aussi souvent que nécessaire lorsque la bouche paraît sèche. Extraire du tube une quantité suffisante de gel directement sur le doigt ou sur un Coton-Tige. Appliquer sur la langue, la muqueuse buccale et/ou les dents.

Fabricant :
GC Dental Products Corporation (Japon).
GC France :
Tél : 01 49 80 37 91.
Site web : http://www.france.gceurope.com.
Distributeur :

RÉCRÉAT'YON
Manoir de la Baussonnière, 85510 Le Boupère
Tél : 02 51 67 87 31
E-mail : recreatyon@recreatyon.fr
Site web : http://www.drymouth.fr

D-STRESS ®
D-STRESS ® BOOSTER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
D-Stress :
Comprimé : Boîte de 80 (ACL 3401576419437).
D-Stress Booster :
Sachet : Boîte de 20 (ACL 3401551368798).

COMPOSITION :
D-Stress :
Pour 3 comprimés : Magnésium élément (90 mg, glycérophosphate de magnésium), L-arginine HCL (300 mg), taurine (105 mg), vitamines PP (15 mg), B5 (3 mg), B1 (2,1 mg), B2 (1,5 mg), B6 (1 mg), B8 (225 µg), B9 (100 µg).
D-Stress Booster :
Pour 1 sachet : Magnésium élément (200 mg, glycérophosphate et citrate de magnésium), L-arginine HCL (400 mg), taurine (80 mg), vitamines PP (10 mg), B5 (2 mg), B1 (1,4 mg), B2 (1 mg), B6 (0,67 mg), B8 (150 µg), B9 (67 µg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
- Fatigue.
- Stress.
- Optimisation des performances intellectuelles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Cure d'attaque : 2 sachets de D-Stress Booster pendant 1 mois.
Cure d'entretien : 1 sachet par jour ou 3, 6, 9 comprimés

par jour répartis aux différents repas en laissant le patient moduler la dose en fonction de ses besoins.

Prix conseillé : 14,00 € (80 cp) ; 16,00 € (20 sachets).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

DUAB ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 10 (ACL 3401573026614), de 20 (ACL 3401597685019) et de 60 (ACL 3401573117084).

COMPOSITION :
Extrait de cranberry (38 %), extrait de propolis sur support de caroube (25 %), enveloppe HPM cellulose, épaississant (carbonate de calcium), lubrifiant (stéarate de magnésium), arômes (menthol, éthylvanilline), sulfate de zinc. Sans colorant. Sans sucre.

Actifs nutritionnels	pour 4 gélules
Proanthocyanidines (PAC) type A2 de cranberry *(Vaccinium macrocarpon)*	36 mg (méthode BL-DMAC)
Propolis	400 mg (dont 5 mg de galangine)
Zinc élément	5 mg (50 % des VNR*)

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Duab est un complément alimentaire qui associe deux ingrédients, la propolis et la cranberry. Ces substances contiennent des polyphénols dont les vertus traditionnelles sont connues depuis des siècles.
La propolis est une substance résineuse produite par les abeilles, elles l'utilisent afin de protéger la ruche des agressions extérieures.
La cranberry *(Vaccinium macrocarpon)* est une plante originaire d'Amérique du Nord. Sa forte concentration en proanthocyanidines de types A2 la singularise par rapport à toutes les plantes de la famille des airelles.
Duab contient également du zinc qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
En programme court :
4 gélules lors de la première prise, avec un grand verre d'eau, puis, dès le lendemain, 2 gélules toutes les 12 heures pendant 36 heures.
En programme d'attaque :
4 gélules lors de la première prise, avec un grand verre d'eau, puis, dès le lendemain, 2 gélules matin et soir au moment des repas pendant 4 jours.
En programme d'entretien :
4 gélules lors de la première prise, avec un grand verre d'eau, puis 2 gélules par jour pendant 30 jours. Renouveler le programme si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas consommer en cas d'intolérance alimentaire connue aux fruits rouges ou aux produits de la ruche.

NUTRIVERCELL
4, rue Pierre-Fontaine. 91058 Évry cdx
Site web : www.nutrivercell.com

DUCHARME ® Crème
aux trois huiles essentielles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème pour application cutanée : Tube de 28 g (ACL 3401366888719).

COMPOSITION :
Paraffinum liquidum, cera microcristallina, paraffin, cetyl palmitate, cera alba (beeswax), eucalyptus oil (*Eucalyptus globulus*), geranium oil (*Pelargonium graveolens*), litsea oil (*Litsea cubea*), stearic acid, aqua, magnesium chloride, magnesium sulfate, calcium chloride, sodium chloride, titanium dioxyde, potassium bromide.
Contient : citral, citronnellol, geraniol, limonene, linalool. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS :
Formulée à base de trois huiles essentielles (géranium, litsée [verveine exotique], eucalyptus) et de sels minéraux, la crème Ducharme possède des propriétés apaisantes, régénératrices et hydratantes qui ont été démontrées cliniquement.
La crème Ducharme permet de protéger et réparer tous types d'agressions cutanées superficielles (gerçures, irritations, sécheresse, coups de soleil, desquamation).

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer une perle de crème sur une peau bien nettoyée. Sur les lèvres, le visage, les mains, les pieds ou toute autre partie du corps selon le besoin.

Fabriquée en France.

Laboratoires LAUDAVIE
5, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 46 28 73 34. Fax : 01 44 68 35 85
Site web : www.laudavie.com

DUCRAY ®

Pionniers dans les soins capillaires, les Laboratoires Dermatologiques Ducray sont également spécialistes des soins de la peau. Tous les produits Ducray sont conçus, mis au point et réalisés dans le respect d'une charte de développement et de sécurité. Cette charte, construite en particulier autour de programmes spécifiques d'évaluations cliniques, est la garantie donnée aux médecins prescripteurs, aux pharmaciens conseils et aux consommateurs de pouvoir disposer de produits d'une efficacité et tolérance optimales et d'une qualité constante.

ÉTATS SÉBORRHÉIQUES DU CUIR CHEVELU

ARGÉAL shampooing sébo-absorbant cuir chevelu et cheveux gras

PRÉSENTATION :
Tube-canule de 200 ml (ACL 3401360282216).

COMPOSITION : Kaolin (argile douce). Extrait de *Sabal serrulata*. DMDM hydantoïne. Excipient qs.

PROPRIÉTÉS : Absorbe et diminue localement l'excès de sébum, responsable des cheveux gras.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter les brushings trop chauds. Rincer en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer à l'aide de l'embout. Étaler le produit et laisser agir 3 minutes. Rincer. Renouveler avant de sécher et de coiffer normalement.

SABAL shampooing traitant sébo-réducteur

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 3401360282223).

COMPOSITION : Pur extrait concentré de *Sabal serrulata*. Base lavante douce non sébogène. pH 6,0.

PROPRIÉTÉS : Diminue la production excessive de sébum et retarde le regraissage des cheveux (action au niveau des mécanismes responsables de la sécrétion de sébum).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Effectuer un premier shampooing, rincer et renouveler l'opération en laissant agir 3 minutes. Rincer abondamment. 3 fois par semaine pendant 4 semaines.

ÉTATS SQUAMEUX CHRONIQUES

KELUAL DS shampooing traitant antipelliculaire

PRÉSENTATION : Flacon de 100 ml (ACL 3401379637304).

COMPOSITION : Ciclopiroxolamine. Pyrithione zinc. Acide β-glycyrrhétinique. Kéluamid.

PROPRIÉTÉS : Élimine durablement les pellicules. Calme rapidement rougeurs et démangeaisons. Limite la prolifération des Malassezias.

UTILISATION : États squameux du cuir chevelu avec démangeaisons.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Rincer en cas de contact avec les yeux. Adultes et adolescents.

MODE D'EMPLOI :
- Phase d'attaque : 3 shampooings par semaine pendant 2 semaines.
- Phase d'entretien : 1 shampooing par semaine. En alternance, utiliser le shampooing Élution si nécessaire.

KELUAL DS crème

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401347158718).

COMPOSITION : Acide glycolique. Carbonate de guanidine. Crotamiton. Acide β-glycyrrhétinique. *Sabal serrulata*. Kéluamid. Piroctone olamine. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Squamoréducteur, élimine les squames. Anti-irritant et apaisant.

UTILISATION : Peaux irritées et sébosquameuses de l'adolescent et de l'adulte. Visage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact direct avec l'œil. Limiter l'exposition solaire durant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit une fois sur deux. Adultes et adolescents.

MODE D'EMPLOI :
- Phase d'attaque : matin et soir, pendant 2 semaines.
- Phase d'entretien : 2 fois par semaine.

KELUAL DS gel moussant

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360010918).

COMPOSITION : Water (aqua), lactamide mea, sodium cocoamphoacetate, ceteareth-60 myristyl glycol, decyl glucoside, disodium cocoyl glutamate, polysorbate 20, sodium chloride, citric acid, ascorbyl palmitate, coco-glucoside, glycerin, glyceryl oleate, hydrogenated palm glycerides citrate, lecithin, PEG-120 methyl glucose dioleate, piroctone olamine, propylene glycol, sodium benzoate, tocopherol, trisodium ethylenediamine disuccinate, zinc gluconate.

PROPRIÉTÉS : Limite la prolifération des *Malassezia*, apaise les rougeurs et les sensations de démangeaisons, favorise le décollement des squames.

UTILISATION : Peaux irritées avec rougeurs et squames pour adultes et adolescents.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Rincer en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur peau humide. Faire mousser. Laisser agir quelques instants. Rincer, sécher délicatement. Visage et corps.

KERTYOL P.S.O. shampooing

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (EAN 3282770103502).

COMPOSITION : Soufre micronisé. Acide salicylique. Ichthyol. Base lavante douce.

PROPRIÉTÉS : Élimine les squames, kératoréducteur et apaise les rougeurs.

UTILISATION : États squameux localisés en plaques du cuir chevelu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Effectuer un premier shampooing, rincer, renouveler l'application en laissant agir 3 minutes puis rincer abondamment. A utiliser 2 fois par semaine pendant 6 semaines.

KERTYOL P.S.O. crème

PRÉSENTATION : Tube-canule de 100 ml (ACL 3401342086023).

COMPOSITION : Soufre micronisé. Acide glycolique. Kertyol. Glycérol. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Kératoréducteur. Apaise les rougeurs.

UTILISATION : États squameux localisés en plaques du corps (coudes, genoux) et du cuir chevelu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Limiter l'exposition solaire pendant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. Produit réservé à l'adulte.

MODE D'EMPLOI :
Corps : 20 minutes, 2 fois par jour, pendant 1 mois. Si besoin, rincer.
Cuir chevelu : Appliquer le soir, rincer le matin en effectuant un shampooing dermoprotecteur Élution pendant 15 jours.

CROÛTES DE LAIT DU NOURRISSON

KÉLUAL émulsion

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401364708019).

COMPOSITION : Kéluamid. Émulsion fluide H/E. Acide benzoïque. Phénoxyéthanol. Chlorphénésine. Sans parfum, sans alcool.

PROPRIÉTÉS : Kératoréducteur, favorise l'élimination des squames. Anti-irritant et apaisant.

UTILISATION : Peaux squameuses et irritées, croûtes de lait du nourrisson.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour pendant 2 semaines le soin Kelual Émulsion sur les squames en massant délicatement. En cas d'application sur le cuir chevelu, laisser agir 15 minutes, puis rincer à l'aide d'un shampooing doux.

ÉTATS PELLICULAIRES

En relais des soins suivants, il est conseillé d'utiliser Élution shampooing.

ÉLUTION shampooing rééquilibrant

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 3401360238381) et de 400 ml (ACL 3401360248878).

COMPOSITION : Base lavante ultradouce. Piroctone olamine. Glycinate de zinc. Glycocolle. Vitamine B_5. Glycérine.

PROPRIÉTÉS : Limite les récidives, respecte la coloration capillaire, apaise les cuirs chevelus fragilisés.

UTILISATION : En relais ou alternance des shampooings traitants antipelliculaires.

MODE D'EMPLOI : Usage fréquent. Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux.

ÉLUTION soin après-shampooing

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360248885).

COMPOSITION : Piroctone olamine. Glycinate de zinc. Glycocolle. Vitamine B_5.
Formule INCI complète : water (aqua), ethylhexyl palmitate, cetyl alcohol, behenamidopropyl dimethylamine, dicaprylyl, carbonate, cetearyl alcohol, glycine, propylene glycol,

cetearyl glucoside, citric acid, fragrance (parfum), guar hydroxypropyltrimonium chloride, lactic acid, panthenol, pantolactone, piroctone olamine, salicylic acid, silica, sorbic acid, tocopherol, trisodium ethylenediamine disuccinate, zinc glycinate.

PROPRIÉTÉS : Haute tolérance. Facilite l'élimination des pellicules, hydrate et démêle les cheveux, respecte la coloration capillaire.

UTILISATION : En accompagnement des shampooings antipelliculaires cosmétiques ou médicamenteux et en complément du shampooing Élution.

MODE D'EMPLOI : Après le shampooing, appliquer sur cheveux rincés, laisser agir 1 minute, démêler et rincer abondamment.

CHEVEUX TRÈS SECS ET ABÎMÉS

NUTRICÉRAT shampooing nutritif

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3282770111378).

COMPOSITION : Beurre d'illipé. Complexe relipidant. Agent volumateur démêlant. Base lavante riche en agents gainants.

PROPRIÉTÉS : Nourrit les structures kératiniques du cheveu et restaure son enveloppe externe.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une première fois le shampooing sur cheveux mouillés. Masser et rincer. Renouveler l'opération en laissant agir 3 minutes. Rincer soigneusement. Utiliser 1 à 2 fois par semaine.

NUTRICÉRAT masque nutritif

PRÉSENTATION : Pot de 150 ml (EAN 3282779178679).

COMPOSITION : Beurre d'illipé. Complexe relipidant. Cires émulsionnées.

PROPRIÉTÉS : Nourrit, répare et protège le cheveu. Apporte douceur et brillance. Facilite le démêlage.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par semaine. 5 minutes de pose minimum. Rincer soigneusement. Rincer en cas de contact avec les yeux.

CHUTE DE CHEVEUX

NEOPTIDE FEMMES lotion antichute

PRÉSENTATION : Coffret de 3 flacons pulvérisateurs de 30 ml (ACL 3401360371514).

COMPOSITION : Acétyl tétrapeptide. Extrait de *Ruscus aculeatus*. Diguanoside de tétraphosphate (GP4G). Nicotinamide.

PROPRIÉTÉS : Enraye la chute de cheveux. Stimule la croissance des cheveux.

UTILISATION : Chute de cheveux chronique féminine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas utiliser sur peaux lésées. Ne pas laisser à la portée des enfants. Ne pas avaler. Usage externe uniquement. Ne pas vaporiser vers les yeux. Ne pas inhaler. Utiliser dans des zones bien ventilées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 ml de la lotion Neoptide une fois par jour, de préférence le soir, directement sur l'ensemble du cuir chevelu sec (1 ml correspond à 12 pulvérisations). Bien masser pour activer la pénétration de la lotion. Ne pas rincer. Éviter de faire un shampooing dans les 2 heures suivant l'application du produit. Cure de 3 mois minimum. 1 coffret permet 3 mois de cure.

NEOPTIDE HOMMES lotion antichute

PRÉSENTATION : Spray de 100 ml (ACL 3401564524471).

COMPOSITION : Association d'actifs brevetés : Peptidoxyl-4-Monolaurine (brevet déposé).

PROPRIÉTÉS : Prolonge la vie des cheveux. Freine la chute.

UTILISATION : Chute de cheveux chronique masculine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas utiliser sur peaux lésées. Ne pas laisser à la portée des enfants. Ne pas vaporiser vers les yeux. Ne pas inhaler. Utiliser dans des zones bien ventilées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour 9 pulvérisations sur cuir chevelu sec ou humide principalement sur le haut du crâne (zone dégarnie). Bien masser. Ne pas rincer. Éviter de faire un shampooing dans les deux heures suivant l'application du produit. Cure d'au minimum 3 mois conseillée. Un flacon permet 3 mois d'application.

ANAPHASE+ shampooing complément antichute

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360064287) et flacon de 400 ml (ACL 3401360064270).

COMPOSITION : Monolaurine. Nicotinate de tocophérol. Ruscus. Complexe de vitamines (B_6, B_8, PP) spécifiques.

PROPRIÉTÉS : Prépare les cheveux aux soins antichute. Fortifie le cheveu. Redonne volume, force et vigueur.

UTILISATION : En accompagnement de tous les traitements antichute. En cas de cheveux dévitalisés et fragilisés. Rincer en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer, faire mousser, rincer et renouveler l'application en laissant agir 2 à 3 minutes.

ANAPHASE+ soin après-shampooing fortifiant

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401582776234).

COMPOSITION : Nicotinate de tocophérol. Complexe de vitamines (B_5, B_6, B_8). Protéines de blé hydrolysées. *Formule INCI complète :* aqua, ethylhexyl palmitate, glycerin, betaine, caprylic/capric triglyceride, dicaprylyl carbonate, inulin, hydroxyethylcellulose, lauryl glucoside, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, biotin, cetrimonium chloride, citric acid, parfum, hydrolyzed wheat protein, panthenol, pantolactone, phenoxyethanol, polyquaternium-37, pyridoxine hcl, sclerotium gum, sodium benzoate, tocopherol, tocopheryl nicotinate, ci 19140, ci 15985.

PROPRIÉTÉS : Démêle, fortifie et apporte résistance aux cheveux dévitalisés.

UTILISATION : En accompagnement des traitements antichute.

MODE D'EMPLOI : Après le shampooing, appliquer sur cheveux rincés, laisser agir 1 minute, démêler et rincer abondamment.

CREASTIM lotion antichute

PRÉSENTATION : 2 flacons-spray de 30 ml (ACL 3401353583672).

COMPOSITION : Créatine. Tétrapeptide. Vitamines B_5, B_6, B_8.

PROPRIÉTÉS : Freine la chute, déclenche la pousse des cheveux, apporte force et vitalité à la chevelure.

UTILISATION : Chute de cheveux occasionnelle. Stress, fatigue, post-accouchement, changement de saison.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas vaporiser vers les yeux. Ne pas inhaler. Utiliser dans des zones bien ventilées. Ne pas avaler. Usage externe seulement. Ne pas utiliser chez l'enfant et l'adolescent.

MODE D'EMPLOI : 10 pulvérisations, 3 fois par semaine sur cuir chevelu sec ou humide. Bien masser. Ne pas rincer. Éviter de faire un shampooing dans les 2 heures suivant l'application du produit. Cure de 2 mois (= 1 coffret).

GEL RUBÉFIANT

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 3401364432242).

COMPOSITION : Méthyl nicotinate. Essences naturelles d'origine végétale. Gel alcoolique 70°.

PROPRIÉTÉS : Stimule le cuir chevelu et favorise la microcirculation au niveau des bulbes pilaires.

UTILISATION : Chute de cheveux localisée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Ne pas laisser à la portée des enfants. Ne pas utiliser sur peaux lésées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une noisette de gel sur la zone concernée en massant légèrement le cuir chevelu. Ne pas rincer. Une sensation de chaleur ou de picotement peut apparaître mais disparaîtra au bout de quelques minutes.

USAGE FRÉQUENT

EXTRA-DOUX shampooing usage fréquent

PRÉSENTATION : Flacons-capsule de 200 ml (ACL 3401398755270) et de 400 ml (ACL 3401360665958) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360666030).

COMPOSITION : Base lavante douce. Agent démêlant et antistatique (inuline). Vitamine E.

PROPRIÉTÉS : Apporte souplesse et douceur. Redonne beauté et brillance aux cheveux. Ne pique pas les yeux. Formule biodégradable.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des cheveux délicats de toute la famille.

DÉMANGEAISONS DU CUIR CHEVELU

SENSINOL shampooing traitant physioprotecteur

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 3401396626886).

COMPOSITION : Base lavante très douce. Polidocanol. Sans parfum, sans colorant, sans alcool.

PROPRIÉTÉS : Apaise le cuir chevelu. Calme les démangeaisons dès la première application.

UTILISATION : Cuirs chevelus sensibles et fragilisés. Démangeaisons isolées du cuir chevelu. Rincer en cas de contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur cheveux humides, masser délicatement et rincer. Renouveler l'application et laisser agir 2 à 3 minutes. Rincer abondamment. A utiliser aussi souvent que nécessaire (au moins 3 fois par semaine).

SENSINOL sérum apaisant physioprotecteur

PRÉSENTATION : Flacon-spray de 30 ml (ACL 3401352061430).

COMPOSITION : Polidocanol. Glycocolle. Gluconate de zinc. Sans parfum, sans paraben, sans colorant, sans alcool.

PROPRIÉTÉS : Calme les démangeaisons dès la première utilisation. Apaise les sensations d'inconfort.

UTILISATION : Cuirs chevelus sensibles, démangeaisons.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Produit réservé à l'adulte et à l'adolescent.

MODE D'EMPLOI : 1 fois par jour pendant 7 jours. Sans rinçage (ne graisse pas le cuir chevelu).

PEAUX SUJETTES AUX DÉMANGEAISONS*

*Dues au dessèchement cutané.

SENSINOL lait apaisant physioprotecteur corps

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401329516918) et flacon-pompe de 400 ml (EAN 3282770112771).

COMPOSITION : Polidocanol. Prucidine-4. Formule haute tolérance élaborée pour minimiser les risques d'allergie. Sans parfum. Texture fraîche.

PROPRIÉTÉS : Calme les sensations de démangeaisons dès la 1re utilisation. Hydratation 24 heures.

UTILISATION : Démangeaisons liées au dessèchement cutané, à l'âge, aux eaux calcaires, au froid.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire.

SENSINOL huile lavante apaisante

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 3401329516796) et de 400 ml (EAN 3282770112764).

COMPOSITION : Polidocanol. Sans savon. Texture huileuse hydratante. Formule élaborée pour minimiser les risques d'allergie.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur. Apaise les sensations de démangeaisons. Neutralise les eaux calcaires.

UTILISATION : Démangeaisons liées au dessèchement cutané, à l'âge, aux eaux calcaires, au froid.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur peau mouillée. Rincer puis sécher sans frotter. Usage quotidien. Rincer en cas de contact avec les yeux.

ECZÉMAS

DEXYANE MeD crème réparatrice apaisante

PRÉSENTATION : Tubes de 30 ml (ACL 3401060014766) et de 100 ml (ACL 3401060014797).

COMPOSITION : Water (aqua), glycerin, caprylic/capric triglyceride, butylene glycol, polysorbate 60, *Butyrospermum parkii* (shea) butter (*Butyrospermum parkii* butter), propylene glycol, beeswax (cera alba), glyceryl stearate, PEG-100 stearate, 10-hydroxydecenoic acid, caprylyl glycol, cetyl alcohol, citric acid, disodium EDTA, glycyrrhetinic acid, guanidine carbonate, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, sclerotium gum, sorbitan isostearate. Nickel testé.

PROPRIÉTÉS : Action traitante complète sur les lésions. Restaure la barrière cutanée. Apaise les démangeaisons et diminue l'intensité des signes de l'inflammation (rougeur et irritations). Protège la peau et limite l'adhésion bactérienne (*S. aureus*), limite la réapparition des lésions. Tolérance démontrée sur les lésions.

UTILISATION : Dispositif médical traitant les lésions d'eczémas (atopiques, de contact et chroniques des mains, visage et corps).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter tout contact direct avec les yeux afin de prévenir toute irritation. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement à l'eau claire.

MODE D'EMPLOI : Appliquer directement sur les lésions inflammatoires d'eczémas. Visage et corps. Bébé à partir de 3 mois, enfants, adultes. A utiliser seul ou en association avec les dermo-corticoïdes. 1 à 2 fois par jour.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0459. *Fabricant :* Pierre Fabre Medical Devices. 29, av du Sidobre. 81106 Castres cdx.

PEAUX TRÈS SÈCHES ET A TENDANCE ATOPIQUE

DEXYANE crème émolliente anti-grattage

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360098107) et flacon doseur de 400 ml (ACL 3401360098114).

COMPOSITION : Water (aqua), glycerin, mineral oil (paraffinum liquidum), glyceryl stearate, PEG-12, *Butyrospermum parkii* (shea) butter (*Butyrospermum parkii* butter), microcrystalline wax (cera microcristallina), cyclopentasiloxane, palmitic acid, stearic acid, propylene glycol,

10-hydroxydecenoic acid, BHT, chlorphenesin, cyclohexasiloxane, disodium EDTA, o-cymen-5-ol, paraffin, phenoxyethanol, triethanolamine.

PROPRIÉTÉS : Nourrit, répare et apaise. Galénique non collante : équilibre entre hydratation et nutrition pour un usage quotidien.

UTILISATION : Soin émollient anti-grattage pour le soin de fond des peaux très sèches et à tendance atopique (hors lésions). A partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur les zones sèches en massant légèrement jusqu'à pénétration du produit.

DEXYANE baume émollient anti-grattage

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360098084) et flacon doseur de 400 ml (ACL 3401360098091).

COMPOSITION : Water (aqua), *Carthamus tinctorius* (safflower) seed oil (*Carthamus tinctorius* seed oil), isodecyl neopentanoate, mineral oil (paraffinum liquidum), cetearyl ethylhexanoate, *Cocos nucifera* (coconut) oil (*Cocos nucifera* oil), glycerin, 10-hydroxydecenoic acid, batyl alcohol, BHT, cetearyl alcohol, cetyl alcohol, disodium EDTA, disodium phosphate, glycyrrhetinic acid, isopropyl myristate, phenoxyethanol, polyacrylate-13, polyisobutene, polysorbate 20, potassium phosphate, sodium cetearyl sulfate, sodium hydroxide, sorbic acid, sorbitan isostearate.

PROPRIÉTÉS : Nourrit, répare et apaise. Galénique non collante : baume fondant avec + de 50 % de phase nutritive, pour une rapidité d'étalement.

UTILISATION : Soin émollient anti-grattage pour le soin de fond des peaux très sèches et à tendance atopique (hors lésions). A partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur les zones sèches en massant légèrement jusqu'à pénétration complète du produit.

DEXYANE gel nettoyant surgras

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (EAN 3282770113556) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401528546631).

COMPOSITION : Water (aqua), ceteareth-60 myristyl glycol, coco-glucoside, zinc coceth sulfate, sodium cocoamphoacetate, polysorbate 20, glycerin, citric acid, ascorbyl palmitate, disodium laureth sulfosuccinate, glyceryl oleate, hydrogenated palm glycerides citrate, isoleucine, laureth-3, lecithin, maleic acid, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide, tocopherol.

PROPRIÉTÉS : Action complète : nettoie en douceur, protège du dessèchement, apaise les irritations.

UTILISATION : Hygiène haute tolérance apaisante pour les peaux très sèches et à tendance atopique. A partir de 3 mois.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur le visage et/ou le corps (et cheveux pour les bébés). Faire mousser, rincer et sécher délicatement.

SÉCHERESSE CUTANÉE

SOINS DU VISAGE ET DU CORPS

ICTYANE HD crème émolliente peaux très sèches et irritées

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401379674842).

COMPOSITION : Hydroxydécine®. Complexe vaseline-glycérine. Beurre de karité. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Stimule la production des facteurs naturels d'hydratation (NMF). Consolide la micro-architecture de la couche cornée et restaure la barrière cutanée. Hydratation rapide et rémanente jusqu'à 24 heures.

UTILISATION : Soin de tout dessèchement cutané sévère d'origine physiologique. Hydratation des peaux très fragiles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche mince matin et/ou soir.

ICTYANE crème anti-dessèchement corps

PRÉSENTATION : Tubes de 200 ml (ACL 3401360173965) et flacon de 400 ml (ACL 3401360173972).

COMPOSITION : Vaseline. Glycérine. Parfum Ictyane. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
- Maintient le taux d'hydratation cutanée en diminuant la perte insensible en eau.
- Hydratation 48 heures.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche mince 2 fois par jour.

ICTYANE lait hydratant corps peaux normales à sèches

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml ml (ACL 3401360173989) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360173996).

COMPOSITION : Complexe thermo-protecteur (tréhalose, glycérol, sorbitol). Glycérine. Vaseline. Huile de coco et de carthame. Parfum Ictyane.

PROPRIÉTÉS : Hydrate intensément et aide à protéger de la sécheresse due aux agressions climatiques.

MODE D'EMPLOI : Une application matin et soir.

SOIN DES MAINS

ICTYANE crème mains

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401359142361).

COMPOSITION : Complexe thermo-protecteur (tréhalose, glycérol, sorbitol). Vaseline. Glycérine. Complexe vitaminique A-E-B_5. Agent filmogène. Parfum Ictyane. Beurre de karité.

PROPRIÉTÉS : Corrige la sécheresse cutanée, protège et répare les mains abîmées par les stress climatiques.

UTILISATION : Mains desséchées et abîmées.

SOINS DES LÈVRES

ICTYANE baume lèvres à l'hydroxydécine®

PRÉSENTATION : Tube applicateur de 15 ml (ACL 3401360188150).

COMPOSITION : Hydroxydécine. Vitamines E et F. Huiles minérales. Cire microcristalline filmogène. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Nourrit, répare et protège.

UTILISATION : Soin des lèvres gercées et abîmées.

ICTYANE stick hydratant lèvres sèches, abîmées

PRÉSENTATION : Stick labial de 3 g sans étui (ACL 3401360102064).

COMPOSITION : Complexe thermo-protecteur (tréhalose, glycérol, sorbitol). Beurre de karité. Huile de vaseline. Vitamines A, E et B_5.

PROPRIÉTÉS : Hydrate et protège les lèvres desséchées par les stress climatiques.

HYGIÈNE

ICTYANE eau micellaire hydratante visage et yeux

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (ACL 3401564361120), flacons de 200 ml (ACL 3401341423751) et de 400 ml (ACL 3401341423522).

COMPOSITION : Base lavante douce. Glycérine. Parfum Ictyane. Sans savon. Sans alcool.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur. Démaquille même le maquillage waterproof. Hydrate et protège des irritations. Tolérance oculaire testée sur les porteuses de lentilles.

UTILISATION : Appliquer à l'aide d'un coton. Inutile de rincer.

ICTYANE crème lavante anti-dessèchement

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360206199), et flacon-pompe de 500 ml (ACL 3401360206205).

COMPOSITION : Complexe hydratant surgraissant protecteur (vaseline, glycérine). Huile de carthame. Huile d'amande douce. Base nettoyante douce sans savon. pH physiologique.

PROPRIÉTÉS : Nettoie la peau sans l'agresser. Préserve l'équilibre cutané et limite le dessèchement.

UTILISATION : Hygiène des peaux sèches à très sèches. Visage et corps. Éviter le contact avec les yeux.

ICTYANE pain dermatologique surgras

PRÉSENTATION : Pain de 100 g (ACL 3401360077737).

COMPOSITION : Complexe vaseline-glycérine. Beurre de karité. Base lavante sans savon, pH 5,5. Parfum Ictyane. Sans colorant.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en respectant le film hydrolipidique. Hydrate et assouplit la peau.

UTILISATION : Hygiène des peaux sèches. Visage et corps. Rincer en cas de contact avec les yeux.

PEAUX RUGUEUSES ET SQUAMEUSES

IKÉRIANE crème émolliente kératoréductrice

PRÉSENTATION : Tube de 150 ml (ACL 3401372161929).

COMPOSITION : Glycolate de guanidine. Complexe vaseline-glycérine dans une émulsion H/E. pH 4,5. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Kératoréductrice, hydratante, émolliente.

UTILISATION : États de sécheresse cutanée corporelle sévère, à tendance kératosique ou squameuse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Limiter l'exposition solaire durant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit une fois sur deux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour sur les zones corporelles concernées, et faire pénétrer en massant légèrement.

PEAUX A TENDANCE ACNÉIQUE

KERACNYL PP crème apaisante anti-imperfections

PRÉSENTATION : Tube-canule de 30 ml (ACL 3401395249055).

COMPOSITION : Myrtacine® brevetée. Vitamine PP. *Sabal serrulata*. Glycérine. Actifs hydratants. Sans paraben. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Action anti-biofilm de *P. acnes* de la Myrtacine. Favorise la diminution des boutons enflammés. Limite les marques persistantes, réduit l'excès de sébum. Améliore la tolérance cutanée des traitements anti-acnéiques topiques.

UTILISATION : Soin quotidien des peaux à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : 2 applications par jour sur peau nettoyée et sèche.

KERACNYL CONTROL crème

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 3401551234284).

COMPOSITION : Innovation Myrtacine® brevetée. Acide glycolique. Acide salicylique. Sabal. Poudres matifiantes. Alpha-bisabolol. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Action anti-biofilm (*P. acnes*) de la myrtacine. Contrôle et favorise durablement la diminution des boutons. Désincruste les pores. Réduit l'excès de sébum.

UTILISATION : Soins des peaux à tendance acnéique : points noirs et quelques boutons. Seul ou en relais de traitements médicamenteux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser sur peau irritée. Limiter l'exposition solaire durant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit une fois sur deux.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 applications par jour.

KERACNYL REPAIR crème

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401551234345). Dispositif exclusif breveté DEFI (Dispositif Exclusif Formule Intacte).

COMPOSITION : Formule stérile, sans conservateur, sans parfum. Hydroxydécine®. Vitamine F.

PROPRIÉTÉS : Répare intensément et apaise. 48 heures d'hydratation.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique irritées et desséchées par des traitements médicamenteux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour. Éviter le contact avec les yeux.

KERACNYL REPAIR baume lèvres

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml (ACL 3401564365722).

COMPOSITION : Hydroxydécine®. Vitamines F et E. Huiles minérales.

PROPRIÉTÉS : Soin des lèvres gercées et abîmées par traitement au rétinoïde oral. Répare et hydrate intensément.

UTILISATION : Lèvres gercées et abîmées sous traitements médicamenteux oraux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire.

KERACNYL sérum

PRÉSENTATION : Flacon de 30 ml (ACL 3401360035058).

COMPOSITION : Water (aqua), caprylic/capric triglyceride, azelaic acid, dicaprylyl ether, glycolic acid, glycerin, nylon-12, glyceryl stearate, cetearyl alcohol, sodium hydroxide, dimethicone, acetic acid, ceteareth-33, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl laurate, *Myrtus communis* leaf extract, niacinamide, sclerotium gum, sodium chloride, tocopherol, tocopherylacetate.

PROPRIÉTÉS : Action anti-biofilm (*P. acnes*) de la myrtacine, anti-imperfection, anti-marque, anti-âge.

UTILISATION : Soin des peaux adultes à tendance acnéique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Limiter l'exposition solaire durant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas d'apparition de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit une fois sur deux.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 applications par jour pendant 6 semaines minimum. S'utilise en 1re intention, ou en association aux traitements. Idéal comme base de maquillage.

KERACNYL gel moussant

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401551226999) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401551228771).

COMPOSITION : Myrtacine brevetée. Prohydrine®. *Sabal serrulata*. Base lavante douce. Sans savon. Sans AHA. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Action anti-biofilm (*P. acnes*) de la Myrtacine. Favorise l'élimination des impuretés. Réduit l'excès de sébum. Nettoie la peau sans l'agresser. Hydrate. Tolérance testée en association avec les traitements médicamenteux.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux à tendance acnéique. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : 2 applications par jour matin et soir. Rincer soigneusement puis sécher sans frotter. Rincer en cas de contact avec les yeux.

KERACNYL lotion purifiante

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 3401362648751).

COMPOSITION : Acide salicylique. Acide glycolique. Alpha-bisabolol. Eau d'hamamélis. pH 4,5. Tensioactif non ionique. Paraben.

PROPRIÉTÉS : Purifie la peau. Assainit, matifie et resserre les pores.

UTILISATION : Soin quotidien des peaux grasses à imperfections.

MODE D'EMPLOI : Utiliser Keracnyl lotion à l'aide d'un coton le matin et/ou le soir. Sans rinçage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser sur peau irritée. Limiter l'exposition solaire durant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit.

KERACNYL masque triple action

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401376323705).

COMPOSITION : Acide glycolique. Salicylate de zinc. Argile. Billes de cire de polyéthylène. Glycérine. D-panthénol. Non comédogène. pH 4,5. Imidazolidinyl urée.

PROPRIÉTÉS : Formule originale permettant l'action conjuguée d'un masque et d'un gommage : absorbe, exfolie, désincruste, affine le grain de peau.

UTILISATION : Soin purifiant et complémentaire des peaux mixtes à grasses. Visage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser sur peau irritée.

MODE D'EMPLOI : S'utilise 1 à 2 fois par semaine sur peau sèche ou légèrement humide. Laisser poser 5 minutes puis masser et rincer abondamment.

KERACNYL stop bouton

PRÉSENTATION : Tube de 10 ml (ACL 3401377471566).

COMPOSITION : Acide glycolique. Acide salicylique. Glycyrrhizate d'ammonium. Lactamide. Alcool. pH 4,3. Eau d'hamamélis. Sans parfum. Non comédogène. Paraben.

PROPRIÉTÉS : Formule originale favorisant la disparition des imperfections.

UTILISATION : Soin d'urgence des peaux grasses à imperfections.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact des yeux. Limiter l'exposition solaire pendant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit une fois sur deux. Ne pas utiliser sur peau irritée.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le ou les boutons 2 à 3 fois par jour.

KERACNYL stick correcteur teinté

PRÉSENTATION : Stick de 2,15 g (EAN 3282770111958).

COMPOSITION : Myrtacine brevetée. Poly-hydroxy-acides dont acide salicylique. Pigments beiges naturels.

PROPRIÉTÉS : Action anti-biofilm (*P. acnes*) de la Myrtacine, assèche, camoufle et favorise la disparition des boutons.

UTILISATION : Soin local 2 en 1. Imperfections localisées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire sur les imperfections.

KERACNYL matifiant

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 3401347051637).

COMPOSITION : *Sabal serrulata*. Polyméthylméthacrylate. Acide glycolique. Acide salicylique. Acétate de tocophéryl. Parfum.

PROPRIÉTÉS : Réduit la brillance. Resserre les pores.

UTILISATION : Soin de jour hydratant et matifiant pour les peaux grasses à imperfections, notamment celle de la femme adulte. Excellente base de maquillage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur la peau propre et sèche. Éviter le contact avec les yeux.

TACHES BRUNES, PHOTO-VIEILLISSEMENT

MELASCREEN UV SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube-pompe doseuse de 40 ml. Existe en deux textures : crème riche pour peaux sèches (ACL 3401563206743) et crème légère pour peaux normales à mixtes (ACL 3401563206682).

COMPOSITION : Système filtrant breveté SPF 50+. Ronacare AP®. Sans parfum. Texture non grasse pour la crème riche et texture toucher sec pour la crème légère.

PROPRIÉTÉS : Limite et atténue les taches brunes et le photo-vieillissement. Protection UVB/UVA. Résistant à l'eau et à la sueur. Formule invisible. Photostable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux et en cas de contact, rincer abondamment à l'eau claire.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 5 à 6 doses sur le visage, 9 à 10 doses sur le décolleté et 1 à 2 doses sur le dos de la main.

MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT soin global mains SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube-capsule service de 50 ml (ACL 3401381638368).

COMPOSITION : Water (aqua), C12-15 alkyl benzoate, diisopropyl adipate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethybutylphenol [nano], cetearyl isononanoate, bis-ethylhexyloxphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, polymethyl methacrylate, glycerin, butyl methoxydibenzoylmethane, potassium cetyl phosphate, decyl glucoside, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, alcohol, benzoic acid, caprylyl glycol, disodium EDTA, fragrance (parfum), glyceryl behenate, glyceryl dibehenate, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenoxyethanol, phenylethyl resorcinol, polysorbate 80, propylene glycol, silica, sodium hyaluronate, sodium polyacrylate, soy isoflavones, tocopheryl acetate, tribehenin, xanthan gum.

PROPRIÉTÉS : Protection UVB/UVA. Corrige les taches brunes et nourrit la peau.

UTILISATION : Soin des mains hyperpigmentées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 doses aussi souvent que nécessaire sur les mains. Renouveler fréquemment l'application, surtout après avoir transpiré ou s'être essuyé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Réduire la quantité conseillée diminue de façon significative la protection apportée.

MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT sérum global

PRÉSENTATION : Flacon-pompe doseur de 30 ml (ACL 3401321211330).

COMPOSITION : Water (aqua), caprylic/capric triglyceride, azelaic acid, dicaprylyl ether, glycolic acid, glycerin, glyceryl stearate, cetearyl alcohol, sodium hydroxide, dimethicone, nylon-12, benzoic acid, butylene glycol, ceteareth-33, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), hydrogenated lecithin, oligopeptide-68, sclerotium gum, sodium hyaluronate, sodium oleate, tocopherol, tocopheryl acetate.

PROPRIÉTÉS : Agit sur tous les signes du photo-vieillissement : taches, rides, perte de fermeté.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le décolleté.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Limiter l'exposition solaire durant l'utilisation du produit et toujours utiliser une protection solaire. En cas d'apparition de picotements, il est conseillé d'espacer l'application du produit une fois sur deux.

MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT crème nuit

PRÉSENTATION : Flacon-pompe doseur de 50 ml (ACL 3401381485290).

COMPOSITION : Water (aqua), dicaprylyl carbonate, isopropyl palmitate, isodecyl neopentanoate, glycol palmitate, ascorbyl glucoside, niacinamide, glycerin, arachidyl alcohol, dimethicone, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, alcohol, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, benzoic acid, butylene glycol, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, fragrance (parfum), glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), hydrogenated lecithin, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, oligopeptide-68, polysorbate 60, sodium citrate, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, sodium oleate, sorbitan isostearate, squalane, tocopherol, tocopheryl acetate, *Viburnum prunifolium* extract.

PROPRIÉTÉS : Unifie, redensifie et nourrit la peau.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage et le décolleté.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux.

MELASCREEN DÉPIGMENTANT soin d'attaque

PRÉSENTATION : Flacon-pompe airless de 30 ml (ACL 3401342407293).

COMPOSITION : Acide azélaïque. Acide glycolique. pH 4,1 ± 0,3.

PROPRIÉTÉS : Corrige et atténue les hyperpigmentations localisées (visage, décolleté).

UTILISATION : Soin dépigmentant d'attaque anti-taches brunes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter le contact avec les yeux. Éviter les expositions solaires. Utiliser une protection solaire adaptée.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour sur les taches pendant 3 mois minimum, sur peau parfaitement propre.

MELASCREEN ÉCLAT SPF 15

PRÉSENTATION : Flacon-pompe airless de 40 ml. Existe en 2 textures : crème légère (ACL 3401521013727) et crème riche (ACL 3401396713746).

COMPOSITION : Vitamine C[LP]. Niacinamide. Filtres photo-protecteurs.

PROPRIÉTÉS : Clarifie et unifie le teint. Protection SPF 15.

UTILISATION : Soin qui favorise l'éclaircissement des taches brunes. Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Lors d'une exposition solaire intense, utiliser une protection solaire adaptée.

Laboratoires Dermatologiques DUCRAY
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Tél : 05 63 58 88 00. Fax : 05 63 58 86 66

CE DULCOGAS®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachet-stick : Boîte de 18 (ACL 3401053683771).
Granulés à dissolution rapide, ne nécessitant pas d'eau.

COMPOSITION : Siméticone (125 mg/sachet-stick), sorbitol, dioxyde de silicium, carboxyméthylcellulose de sodium, arôme de menthe poivrée. Sans sucre.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dulcogas est un dispositif médical qui procure un soulagement rapide des problèmes gastro-intestinaux provoqués par un excès de gaz.
Dulcogas contient de la siméticone, un agent antimousse qui disperse les gaz piégés dans l'estomac et les intestins.
Dulcogas est utilisé :
- pour le soulagement d'un excès de gaz dans le tractus gastro-intestinal ;
- pour le soulagement et le traitement symptomatique des gênes gastro-intestinales telles que des éructations, ballonnements et flatulences, gonflements ou pesanteur abdominale, sensation de satiété précoce ;
- en préparation d'examens diagnostiques dans la région abdominale, par ex. examens par endoscopie, rayons X et ultrasons.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Dulcogas doit être pris au moment des repas ou après, et, si nécessaire, avant d'aller se coucher.
- Dulcogas peut être pris sans eau. Mettre les granulés sur la langue : ils se dissolvent dans la salive et sont ensuite avalés. En cas de besoin, il est possible de boire de l'eau après.
- Dulcogas est un produit destiné à être utilisé sur une courte durée et ne doit pas être pris pendant plus de 30 jours sans l'avis d'un médecin.

Âge	Dose unitaire	Dose quotidienne totale
Enfant âgé de 6 à 14 ans	1 sachet-stick	3 sachets-sticks
Adulte et adolescent à partir de 14 ans	1-2 sachets-sticks	6 sachets-sticks

Prise de Dulcogas en cas de préparation à des examens cliniques diagnostiques des régions abdominales :

Âge	Jour précédant l'examen	Jour de l'examen
Adulte et adolescent à partir de 6 ans	2-3 sachets-sticks	1 sachet-stick

Ne pas prendre une double dose de Dulcogas en cas d'oubli de la dose précédente.
Convient aux diabétiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de grossesse ou d'allaitement, il est recommandé de demander conseil à un médecin avant d'utiliser Dulcogas.
Ne pas utiliser :
- en cas d'allergie à la siméticone ou l'un des ingrédients,
- chez les enfants de moins de 6 ans.
Ce produit contient du sorbitol. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce dispositif médical. Une consommation excessive peut avoir un effet laxatif.
Ce produit contient de l'arôme de menthe poivrée. Son

inhalation peut entraîner une dyspnée ou une crise d'asthme.
En cas de problèmes d'estomac persistants ou inexpliqués, consulter un médecin.
Dulcogas convient aux diabétiques.
A conserver hors de la portée des enfants.

Marquage CE 0482.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CE DULCOSOFT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 250 ml (ACL 3401563017318).
Poudre pour solution buvable : Boîte de 10 sachets (ACL 3401573932502).

COMPOSITION :
Solution buvable : 10 ml de solution contiennent 5 g de macrogol 4000. *Excipients :* sorbate de potassium (conservateur), acide citrique, eau purifiée.
Poudre : 1 sachet de 10 g de poudre contient 10 g de macrogol 4000.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
DulcoSoft est un dispositif médical dont le composant principal est le macrogol 4000, un laxatif osmotique. Le macrogol 4000 a une capacité de rétention d'eau élevée. Il sert de support pour transporter le liquide (l'eau) et retarde l'absorption intestinale d'eau, entraînant une augmentation de la quantité d'eau dans le côlon. Il y ramollit les selles dures et augmente leur volume. Cela conduit à accélérer le transit et à rendre l'évacuation plus facile, offrant une sensation de soulagement naturel. Le macrogol 4000 dispose d'un mode d'action purement physique : il n'est pas absorbé par l'organisme et il est excrété sous forme inchangée.
DulcoSoft est préconisé pour soulager la constipation et ramollir les selles dures.

CONSEILS D'UTILISATION :
DulcoSoft a un goût sans arôme et peut être dissous (sachet) ou mélangé directement (solution buvable) dans de l'eau ou dans une boisson froide ou chaude (environ 150 ml) : verre d'eau, jus de fruits ou thé par exemple.
Adultes et enfants de 8 ans et plus :
Sauf prescription contraire du médecin, la dose recommandée est de 20 à 40 ml de solution (dose mesurée à l'aide du godet-doseur) ou 1 à 2 sachets par jour (équivalent à 10 à 20 g de macrogol 4000), à prendre de préférence en une seule fois le matin.
La dose recommandée ci-dessus est à adapter en fonction des besoins individuels. Elle peut aller de 1 prise par jour à 1 prise tous les 2 jours. La dose appropriée est la plus faible qui permet de produire des selles molles régulières.
DulcoSoft nécessite habituellement 24 à 72 heures pour faire effet. Il ne doit pas être pris pendant plus de 15 jours. Si la constipation persiste, la cause doit être recherchée.
Ne pas prendre une double dose de DulcoSoft en cas d'oubli de la dose précédente.
Des doses excessives de DulcoSoft sont susceptibles de causer diarrhée, douleur abdominale, distension abdominale ou vomissements qui s'arrêtent quand le traitement est interrompu ou la dose diminuée.
Des pertes importantes de liquides dues à la diarrhée ou aux vomissements peuvent nécessiter une correction du déséquilibre électrolytique. Dans ces circonstances, contacter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de grossesse ou d'allaitement DulcoSoft peut être pris, néanmoins, il est recommandé de demander conseil à un médecin avant d'utiliser DulcoSoft.
Ne pas utiliser :
- en cas d'allergie au macrogol 4000 ou l'un des composants,
- chez les enfants de moins de 8 ans,
- en cas de maladie grave inflammatoire de l'intestin (comme la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn) ou de mégacôlon toxique (colectasie),
- en cas de perforation digestive ou de risque de perforation digestive,
- en cas d'iléus ou de suspicion d'occlusion intestinale ou de sténose symptomatique,
- en cas de syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée.

Comme pour tous les laxatifs, un trouble organique devra être écarté avant de commencer le traitement.
DulcoSoft ne doit pas être utilisé quotidiennement sur une période prolongée sans avoir déterminé la cause de la constipation.
Consulter un médecin en cas de douleur abdominale persistante.
En cas de diarrhée, les patients sujets à une perturbation de l'équilibre hydrique ou électrolytique (par exemple les personnes âgées, les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale ou les patients prenant des diurétiques) doivent être prudents et l'équilibre électrolytique doit être surveillé.
Des manifestations allergiques (telles que choc ou réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée, hypersensibilité) ont été rapportées chez les patients prenant des produits contenant du macrogol.
En cas de signes ou de symptômes décrits ci-dessus, arrêter de prendre DulcoSoft et consulter un médecin immédiatement.
DulcoSoft convient aux diabétiques et aux patients ayant un régime alimentaire pauvre en sodium.
Effets indésirables éventuels :
De façon générale, les effets secondaires observés ont été légers et transitoires.
- Chez l'adulte :
  Diarrhée, douleur abdominale, distension abdominale, nausées, vomissements, incontinence fécale et flatulences.
  Rarement, peuvent survenir : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée, hypersensibilité.
- Chez l'enfant :
  Diarrhée, douleur abdominale, distension abdominale, vomissements, nausées et flatulences.
  Rarement peuvent survenir : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée, hypersensibilité.

Sachet : ne contient pas de gluten.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.
Solution buvable : utiliser dans les 6 semaines suivant l'ouverture de la bouteille. Ne pas réfrigérer.

Solution buvable : Marquage CE 0482.
Poudre : Marquage CE 0197.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CE DUODERM ®
pansements hydrocolloïdes stériles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
4 pansements : DuoDerm E, DuoDerm E Bordé, DuoDerm Signal et DuoDerm Extra-Mince.
1 tube de pâte : DuoDerm Pâte.
- Une couche externe :
  - Film de polyuréthane + mousse : DuoDerm E, DuoDerm E Bordé.
  - Film de polyuréthane : DuoDerm Signal, DuoDerm Extra-Mince.
- Une couche interne (au contact de la plaie) composée de 3 hydrocolloïdes (pectine, gélatine, carboxyméthylcellulose de sodium) répartis dans une matrice de polymères élastomériques adhésifs.

DuoDerm E Bordé comprend également une bordure d'hydrocolloïdes (gélatine et carboxyméthylcellulose de sodium) dispersés dans un polymère adhésif inerte.
DuoDerm Signal présente des formes anatomiques adaptées aux plaies à localisation difficile (exemple : escarres du sacrum ou du talon).
La pâte DuoDerm est constituée d'hydrocolloïdes répartis dans un excipient inerte.

Produit	Dimensions (taille en cm)	Boîte de	Code ACL	Tarif LPPR*	Code LPPR
DuoDerm E	10 x 10	10	3401060226350	25,13 €	1335004
	15 x 15	10	3401072536614	54,61 €	1339090
	20 x 20	10	3401076477272	94,89 €	1303688
DuoDerm Extra-Mince	12,5 x 12,5	10	3401060226374	38,13 €	1314261
	17,5 x 17,5	10	3401098200704	71,38 €	1399895
	6 x 11	10	3401060226367	16,17 €	1396632
	10 x 15 ovale	10	3401076477791	29,98 €	1323805
	9 x 15 chirurgicale	10	3401042391526	29,98 €	1323805
	9 x 25 chirurgicale	10	3401042391694	54,61 €	1339090
	9 x 35 chirurgicale	10	3401042391755	Produit hospitalier	-
	4,4 x 3,8 Spot	5	3401079119346	5,54 €** Non remb	-
DuoDerm Signal	18,5 x 19,5 Talon	10	3401079119117	68,74 €	1313244
	20 x 22,5 Sacrum	10	3401079119285	79,04 €	1360210

Produit	Présentation	Boîte de	Code ACL	Remb LPPR*
DuoDerm Pâte	Tube de 30 g	1	3401065450194	9,97 €** Non remb

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.
** Prix conseillé.

PROPRIÉTÉS :
Favorise la cicatrisation :
- Création d'un milieu humide (au contact des exsudats, les hydrocolloïdes forment un gel).
- Création d'un milieu hypoxique, permettant une meilleure revascularisation.

Protège les zones cutanées à risque :
- Imperméable à l'eau et à l'air.
- Barrière physique contre les bactéries et les virus.
- Résistant (frottements/cisaillements).

Améliore le confort du patient :
- Permet de prendre des douches.
- Pose facile et retrait indolore (tangentiel).

Facilite les soins :
- Souple, conformable.
- Surveillance de la plaie par transparence (DuoDerm Extra-Mince).

INDICATIONS :
Les pansements DuoDerm E, DuoDerm E Bordé sont indiqués pour le recouvrement :
- des plaies chroniques telles que les escarres (stades I à IV) et les ulcères de jambe veineux, artériels, ou de toute autre étiologie ;
- des plaies aiguës telles que les brûlures du premier et du second degré, les sites donneurs de prise de greffe, les lacérations, les abrasions et les plaies post-opératoires.

Les pansements DuoDerm E Bordé sont particulièrement adaptés aux zones de forte mobilité et de frottement.
DuoDerm Signal est particulièrement adapté aux escarres du talon et du sacrum.
Les pansements DuoDerm Extra-Mince sont indiqués pour le recouvrement :
- des plaies chroniques peu exsudatives telles que les escarres (Prévention, stades I à II) et les ulcères de jambe peu exsudatifs veineux, artériels ou de toute autre étiologie ;
- des plaies aiguës peu exsudatives telles que les brûlures légères, les abrasions, les lacérations et les plaies post-opératoires.

Les pansements DuoDerm Extra-Mince peuvent être utilisés en tant que pansement primaire pour les plaies superficielles ou en fin de cicatrisation.

MODE D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour le mode d'emploi complet des produits.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour les précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS : Sensibilité connue au pansement ou à l'un de ses composants.

Tarif LPPR :
DuoDerm E, DuoDerm E Bordé, DuoDerm Signal et DuoDerm Extra-Mince : Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies chroniques sans distinction de phase ou en phase d'épidermisation en cas de traitement séquentiel (voir tableau ci-dessus).
Marquage CE 0086, classe III.

Laboratoires CONVATEC
Imm Le Sigma. 90, bd National
92250 La Garenne-Colombes
Tél : 08 00 35 84 80
Site web : www.convatec.fr

CE DuoDERM ® Hydrogel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel hydrocolloïde stérile.

Présentation	Boîte de	Code ACL	Tarif LPPR	Code LPPR
Tube de 15 g	10	3401072535952	38,00 €	1340399

COMPOSITION : Gel stérile, hydrocolloïdes naturels (carboxyméthylcellulose de sodium, pectine), excipient clair et visqueux (eau, propylèneglycol).

PROPRIÉTÉS :
- Création d'un milieu humide.
- Détersion physiologique.
- Facilite les processus naturels de lyse des déchets nécrotiques et fibrineux.

INDICATIONS :
Pour la prise en charge des plaies sèches, fibrineuses et nécrotiques telles que escarres et ulcères de jambe.

CONSEILS D'UTILISATION : Se référer à la notice d'utilisation pour le mode d'emploi complet du produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour les précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS :
Sensibilité connue au gel ou à l'un de ses composants.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour le traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de détersion.
Marquage CE 0086, classe II b.

Laboratoires CONVATEC
Imm Le Sigma. 90, bd National
92250 La Garenne-Colombes
Tél : 08 00 35 84 80
Site web : www.convatec.fr

DUOLYS SÉRUMS

DUOLYS C.E.

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sérum intensif anti-oxydant : Flacon de 15 ml (ACL 643 440.3 ; EAN 3760095251554).

COMPOSITION :
Vitamine C pure (15 %), vitamine E, agents hydratants.

PROPRIÉTÉS : Le sérum Duolys C.E. a été formulé pour aider à prévenir et à corriger les signes du vieillissement cutané. Il contient de la vitamine C pure (acide ascorbique), associée à de la vitamine E et des agents hydratants. La vitamine C, dosée à 15 %, contribue à neutraliser les radicaux libres, à renforcer la production de collagène et à « réveiller » l'éclat du teint.

MODE D'EMPLOI :
Le matin et/ou le soir sur une peau propre, appliquer quelques gouttes sur le visage, le cou et le décolleté.

DUOLYS HYAL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sérum intensif anti-âge : Flacon de 15 ml (ACL 643 449.0 ; EAN 3760095251561).

COMPOSITION : Vitamine C pure (5 %), vitamines E et B_5, lactate de zinc, acide hyaluronique, sels d'acide glycolique, agents hydratants.

PROPRIÉTÉS : Grâce à une formule riche en vitamine C associée aux vitamines E et B_5 et à l'acide hyaluronique, le sérum Duolys HYAL vise à prévenir et à corriger les signes du vieillissement cutané. La vitamine C, dosée à 5 %, contribue à neutraliser les radicaux libres, à renforcer la production de collagène et à « réveiller » l'éclat du teint.

MODE D'EMPLOI : Le matin et/ou le soir sur une peau propre, appliquer quelques gouttes sur le visage, le cou et le décolleté.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

DUO RÉPARATION ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solutions pour application cutanée locale prêtes à l'emploi : Flacons stilligouttes de 15 ml, boîte de 2 (ACL 3401544062887).

COMPOSITION :
Flacon A :
Ingrédients : dub zenoate, 10 % d'extrait d'algue *Padina pavonica* (EPP™).
Flacon B :
Ingrédients : dub zenoate, 10 % d'extrait d'*Opuntia ficus indica* (TEX-OE™).
Duo Réparation ne contient ni conservateurs, ni additifs de synthèse.

PROPRIÉTÉS :
L'intérêt de Duo Réparation repose sur l'alliance de deux actifs :
- L'extrait EPP accélère la production des protéoglycanes et des collagènes de première « intention » comme le collagène III et le collagène V. Il permet la reconstruction de la matrice extracellulaire, substance dans laquelle baignent les cellules. Ce régulateur restaure également le phénotype des cellules altérées.
- L'extrait TEX-OE accélère la présence des Heat Shock Proteins (HSPs). Les HSPs sont les outils cellulaires utilisés pour conformer les protéines nouvellement synthétisées, réparer et replier les protéines dont la structure a été altérée, à la suite d'une agression ou par le vieillissement. Ce processus physiologique de réparation intervient naturellement mais se trouve fortement accéléré en présence de l'actif TEX-OE.

Duo Réparation a donc 3 rôles clés, complémentaires pour aider les processus physiologiques de cicatrisation :
- restaurer le fonctionnement cellulaire,
- stimuler la production des fibres de soutien de la matrice extracellulaire,
- réparer les protéines altérées.

Ainsi, les tissus endommagés seront restaurés plus rapidement.

UTILISATION :
Duo Réparation est principalement préconisé pour faciliter les processus physiologiques de cicatrisation et les accélérer en cas de retard. La synergie des biorégulateurs EPP et TEX-OE permet de régulariser :
- cicatrices anciennes ou récentes, en atténuant les rougeurs, les reliefs, les pertes de substances (cicatrices d'acné) et l'hypertrophie ;
- cicatrices dures ou rétractiles ;
- cicatrices rouges et/ou sensibles ;
- cicatrices ayant été exposées au soleil ;
- reconstruction de la peau après : un peeling, un laser, une épilation définitive...

Ne convient pas aux lésions ouvertes ou infectées.
Dans l'état actuel des connaissances, il n'a été rapporté aucun effet indésirable associé à l'application topique de Duo Réparation.

CONSEILS D'UTILISATION : Utiliser 2 fois par jour, avec de légers mouvements circulaires, matin et soir en alternant le flacon A (extrait EPP) et le flacon B (extrait TEX-OE).

Mis sur le marché en février 2005.
Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Du Guesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

DUPRAFLEX
bandes de compression bi-élastiques

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Existe en version multi-étalonnée.
L'étalonnage correspond à un motif imprimé sur la bande et matérialise, par sa déformation, la tension de la bande. Il garantit ainsi une tension régulière et constante sur la jambe, évitant tout risque de garrot en respectant la dégressivité de la compression.
La bande Dupraflex multi-étalonnée permet, par l'originalité de son étalonnage, d'obtenir, avec un même support, deux niveaux de compression différents : classes 1 et 2 avec Dupraflex légère, classes 3 et 4 avec Dupraflex forte.

Dénomination	Étalonnage Équivalence des classes de compression	Indications (non exhaustives)
Dupraflex Légère (pose en 2 spires ou épaisseurs)	Classe 1	Varices simples Prévention de la thrombose veineuse profonde
	Classe 2	Suites de chirurgie et sclérothérapie Œdèmes
Dupraflex Forte (pose en 2 spires ou épaisseurs)	Classe 3	Thrombose veineuse profonde Ulcères Dermites-hypodermites
	Classe 4	Varices compliquées Lymphœdèmes

Longueurs : 3-3,5-4-5 m.
Largeurs : 8 ou 10 cm.

Remb Séc soc sur base LPPR.

SIGVARIS
Service clientèle :
Tél : 03 89 70 24 24. Fax : 03 89 69 48 49

CE DURAPORE ™ 3M ™ sparadrap

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sparadrap tissé. Adhésivité forte et durable. Découpe facile sans ciseaux dans les deux sens.
Dimensions : 2,5 cm x 5 m (dévidoir) : ACL 707 830.1/EAN 4046719318810.
Résistant à l'eau. Hypoallergénique.
Pour la fixation de pansements volumineux, de tubulures et la confection d'attelles.

Marquage CE selon la directive 93/42.
Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE DUROLANE ® 3 ml

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution injectable viscoélastique par voie intra-articulaire, stérile : Seringue en verre préremplie de 3 ml, avec embout « luer-lock », sous emballage-coque. Usage unique. Boîte unitaire (code ACL 3401077617592).

COMPOSITION : *p ml*
Acide hyaluronique stabilisé non animal (NASHA) .... 20 mg
Solution physiologique de chlorure de sodium, pH 7 qsp 3 ml.

INDICATIONS :
Traitement symptomatique de l'arthrose bénigne à modérée du genou ou de la hanche.
Durolane a également été approuvé pour le traitement symptomatique de la douleur légère à modérée liée à l'arthrose de la cheville, de l'épaule, du coude, des poignets, des doigts, des orteils.
Durolane est également indiqué pour le traitement des douleurs consécutives à une arthroscopie articulaire en présence d'arthrose, ou consécutives à une réparation chirurgicale générale dans les trois mois suivant la procédure.

MODE D'EMPLOI :
Usage unique.
Durolane est une préparation unidose sous forme de gel et doit être injecté en une seule fois par séance. La dose recommandée est de 3 ml par genou, par hanche ou par épaule.
La dose recommandée est de 1 à 2 ml pour les articulations intermédiaires (exemple : coude, cheville) et d'environ 1 ml pour les petites articulations synoviales (exemple : pouce).
Le site d'injection doit être désinfecté à l'alcool ou avec une autre solution antiseptique appropriée avant l'injection.
Injecter uniquement dans l'interligne articulaire.
Le cas échéant, éliminer l'épanchement articulaire avant d'injecter Durolane.
La taille d'aiguille recommandée est de 18 à 22 G avec la longueur adéquate.
L'injection intra-articulaire dans certaines articulations synoviales doit être effectuée sous contrôle radiographique ou sous contrôle ultrasonographique afin d'assurer le bon positionnement de l'aiguille dans l'interligne articulaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Vérifier l'intégrité de l'emballage de la seringue avant toute utilisation. Administrer Durolane avec précaution en cas de stase lymphatique ou veineuse dans la jambe. En cas de traitement bilatéral, utiliser impérativement une seringue de Durolane par genou ou par hanche.
Ne pas administrer Durolane en cas d'infection ou d'inflammation aiguë du genou ou de la hanche.
Ne pas injecter Durolane en cas d'infection ou de maladie cutanée évolutive autour du site d'injection.
Ne pas injecter Durolane par voie intravasculaire ou extra-articulaire, ou dans la capsule synoviale ou les tissus synoviaux.
Durolane n'a pas été testé chez la femme enceinte, pendant l'allaitement ou chez l'enfant.
Ne pas administrer Durolane en cas de sensibilité aux produits à base d'acide hyaluronique.
Durolane ne doit être injecté que par un médecin habilité qui est familier avec les techniques d'injections intra-articulaires.
Durolane doit être injecté en utilisant une technique aseptique rigoureuse.
Ne pas restériliser Durolane afin de ne pas endommager le produit.
Effets indésirables :
La majorité des effets indésirables signalés lors des études cliniques effectuées sur le genou et la hanche décrit des douleurs transitoires, un gonflement et/ou une raideur localisée au niveau de l'articulation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver Durolane dans son emballage d'origine, à une température maximale de 30 °C. La date de péremption est indiquée sur l'emballage. Conserver à l'abri du soleil et du gel.

Dispositif médical, classe III. Marquage CE.
Responsable marquage CE : Bioventus LLC, 4721 Emperor blvd, Suite 100, Durham, NC 27703, États-Unis.
Fabriqué par : Q-MED AB, Seminariegatan, 21, SE-752 28 Uppsala, Suède.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CE DYNAMICRELIEVER
genouillère pour gonarthrose

PRÉSENTATION :
Genouillère de décharge pour gonarthrose médiale.
2 modèles : gauche et droite, disponibles en 3 tailles.

Taille	Tour de cuisse[a]	Tour de mollet[b]	EAN Genouillère gauche	EAN Genouillère droite
1	35-45 cm	28-35 cm	3072101101341	3071101101344
2	45-61 cm	35-43 cm	3072201201347	3071201201340
3	61-71 cm	43-48 cm	3072301301343	3071301301346

a) 15 cm au-dessus du genou.
b) 15 cm en dessous du genou.

COMPOSITION : Nylon, acier, aluminium, polycarbonate et velours.

INDICATIONS :
- Arthrose douloureuse modérée à sévère du genou sur le compartiment médial.
- Pathologie du compartiment interne du genou nécessitant une décharge.
- Effet de décharge post-opératoire du compartiment médial du genou (ex : réparation du cartilage articulaire ou méniscal, réparation de lésions ostéochondrales).

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas placer le produit directement en contact avec une peau lésée.
- Patients avec insuffisance artérielle sévère.
- Patients avec varicosités sévères empêchant le port régulier d'orthèses de décharge.
- Allergie à l'un des composants.
- Atteinte cognitive et/ou psychiatrique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Suivre les conseils du professionnel de santé qui a prescrit ou délivré le produit. En cas d'inconfort, de gêne, ou de toute réaction inhabituelle au cours de

l'utilisation du produit, enlever l'orthèse et consulter ce professionnel de santé.
- L'utilisateur doit se limiter strictement aux activités physiques validées par le médecin en fonction de sa condition physique.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE. Lire attentivement la notice avant toute utilisation. Ce dispositif est pris en charge par l'assurance maladie.

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR 2152211).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

DYNAROME

circulation des jambes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complexe aux huiles essentielles : Flacons compte-gouttes de 50 ml (EAN 3584410030095) et de 100 ml (EAN 3584410030194).

COMPOSITION :
Alcool éthylique*, hydrolats de lavande*, et d'hamamélis*, huiles essentielles de lavande*, de menthe poivrée* et de cyprès*.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

PROPRIÉTÉS : Dynarome contribue à soulager les sensations de jambes lourdes et fatiguées et laisse une agréable sensation de fraîcheur.

CONSEILS D'UTILISATION : Verser Dynarome dans le creux de la main et appliquer doucement sur les jambes en remontant de la cheville vers la cuisse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Femmes enceintes ou qui allaitent : se conformer à l'avis médical.

Laboratoire d'aromathérapie COSBIONAT
1, rue de Mons. BP 70094. 41106 Vendôme cedex
Tél : 02 54 23 14 14

DYSBIA®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation en poudre saveur chocolat : Pot de 210 g (EAN 3700593400207).

COMPOSITION : Isolat de protéines de **soja** (émulsifiant : lécithine de **soja**), fibres solubles de maïs, cacao maigre (6,7 %), arômes (2 %), épaississant (gomme de guar), extrait d'écorces de cannelle (*Cinnamomum cassia*) (ChalCinn®), riboflavine, niacine, édulcorant (sucralose). Traces éventuelles d'**œuf**, de **lait** et de **gluten**.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire riche en protéines (qui contribuent au maintien de la masse musculaire), en riboflavine et niacine (qui participent au maintien des muqueuses normales, notamment les muqueuses intestinales) et en fibres.

CONSEILS D'UTILISATION :
Consommer 1 à 2 portion(s) par jour, soit 2 à 4 cuillères doseuses, au petit déjeuner ou en collation. Diluer 1 portion dans un verre d'eau ou de boisson végétale (150 à 200 ml). Durée de la complémentation : 1 à 2 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Penser à boire de l'eau au cours de la journée. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants.
Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière. Utiliser dans le mois qui suit l'ouverture.

Prix conseillé : 22,00 € (pot de 210 g).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

DYSHIDROSE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 50 ml (ACL 3401521092968).

COMPOSITION :
Silicium organique, HE de romarin, tea tree, thym.

PROPRIÉTÉS : Aide à combattre la dyshidrose.

UTILISATION : Appliquer le gel sur les zones affectées, propres et sèches, 2 fois par jour pendant 3 à 4 semaines. Pour un résultat optimal sur la dyshidrose plantaire, faire un bain de pieds journalier avec Pediwell aux HE ciblées (ACL 3401521093040). Renouveler la cure si nécessaire. Dès 3 ans.

Laboratoire SOPROLIN - QENOA
47600 Nérac. Tél/Fax : 05 53 65 85 56
E-mail : contact@qenoa.fr
Site web : www.qenoa.fr

DYSTOLISE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401577351187).

COMPOSITION :
Extraits secs de mélisse, de ballote, d'angélique, de marjolaine, de Rhodiola rosea et de pétales de coquelicot. Huile essentielle de lavande.
Excipients : cellulose microcristalline, chlorure de potassium, silice, amidon de maïs, amidon de pois.

PROPRIÉTÉS : Dystolise est une association de 7 plantes aux vertus tranquillisantes, relaxantes et adaptogène au stress. La mélisse, la ballote et le coquelicot sont utilisés pour aider à trouver un meilleur sommeil. La marjolaine, la lavande et la mélisse contribuent à une relaxation optimale. La rhodiole aide l'organisme à s'adapter au stress émotionnel et est bénéfique pour un sommeil de qualité.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 3 comprimés par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

E

CE EasyFoam®

kit pour la préparation extemporanée d'une mousse standardisée pour la sclérothérapie des varices

PRÉSENTATION :
Le Kit EasyFoam, à usage unique, contient 3 éléments :
- 1 seringue de 10 ml, Luer Lock, contenant 7,4 ml d'air stérile, reliée à une valve bidirectionnelle ;
- 1 seringue de 5 ml, Luer Lock ;
- 1 aiguille, 0,80 x 40 mm, 21G x 1½.

Ce kit ne contient aucun produit.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : EasyFoam sert à émulsionner, de façon reproductible, 1,6 ml de solution injectable de sclérosant avec 7,4 ml d'air stérile. La mousse obtenue est utilisée, en IV stricte, pour la sclérose des varices de moyens et gros calibres. L'intervalle entre la préparation et l'injection ne doit pas dépasser 60 secondes. Utiliser uniquement de la mousse fraîchement préparée.

CONSEILS D'UTILISATION : Fourni dans un emballage stérile. Si l'emballage est endommagé, sale ou humide, ou si la date d'expiration est dépassée, le Kit EasyFoam ne doit pas être utilisé. Suivre les instructions d'utilisation décrites dans la notice d'utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Se référer aux mentions légales du produit sclérosant.

Usage médical strict. Marquage CE. Dispositif médical classe IIa (ACL 3401046215903).

Laboratoire KREUSSLER PHARMA
18, av Parmentier. 75011 Paris
Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06

ECOPHANE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (EAN 3660398500307).
Poudre : Boîte de 30 sachets (EAN 3660398501663) et pot de 318 g (90 doses ; EAN 3660398000548).

COMPOSITION :
Comprimé :
Hydrolysats de protéines de blé et de sésame (gluten), stabilisant (maltodextrine), anti-agglomérant (phosphate de calcium), citrate de magnésium, citrate de zinc, anti-agglomérant (stéarate de magnésium), spiruline (*Spirulina maxima*), nicotinamide, arôme, vitamines (B_5, B_6, biotine).

Analyse nutritionnelle	p 2 cp	VNR*
Hydrolysats de protéines	1200 mg	-
dont cystine**	72 mg	-
dont méthionine**	120 mg	-
Spiruline	26 mg	-
Vitamine B_5	6,2 mg	103 %
Vitamine B_6	1,8 mg	129 %
Vitamine B_8 (biotine)	0,15 mg	300 %
Vitamine PP	18 mg	112,5 %
Zinc	15 mg	150 %

* Valeurs nutritionnelles de référence.
** Naturellement contenus dans les hydrolysats de protéines de blé et de sésame.

Poudre (sachet et pot) :
Hydrolysat de protéines de blé (gluten), fructose, correcteur d'acidité : acide citrique, huile de tournesol, pidolate de magnésium, gluconate de zinc, édulcorant : acésulfame de potassium, arôme, vitamines (B_5, B_6, biotine), colorant : E160a, émulsifiant : lécithine de **soja**, antioxydant : alpha-tocophérol.
Traces possibles d'**œufs et de lait**.

Analyse nutritionnelle	p sachet/ p 3 doses	p 100 g	VNR*
Hydrolysats de protéines de blé	7,4 g	69,6 g	-
dont L-cystine**	101 mg	0,95 g	-
dont méthionine**	101 mg	0,95 g	-
Vitamine B_5	6 mg	56,7 mg	100 %
Vitamine B_6	2 mg	18,9 mg	143 %
Vitamine B_8 (biotine)	150 µg	1415 µg	300 %
Magnésium	19 mg	180 mg	5 %
Zinc	13,1 mg	124 mg	131 %

* Valeurs nutritionnelles de référence.
** Naturellement contenus dans les hydrolysats de protéines de blé.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de cystine, zinc et vitamines du groupe B.

La vitamine B_6 contribue au maintien de cheveux normaux. Le zinc contribue au maintien de cheveux et d'ongles normaux.

CONSEILS D'UTILISATION :
Comprimé : 2 comprimés par jour. 1 ou 2 prises conseillées en cure de 3 mois renouvelable.
Sachet ou poudre en pot : 1 sachet ou 3 doses non tassées par jour, pendant une durée conseillée de 3 mois. Verser le contenu du sachet ou des 3 cuillères-doseuses rases au fond d'un verre et ajouter de l'eau. Mélanger jusqu'à complète dissolution de la poudre. Peut aussi être mélangé dans un yaourt. Arôme exotique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Garder hors de portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la portion recommandée à consommer chaque jour. Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Sachet et pot : A conserver dans un endroit frais et sec.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

ÉCRINAL®

Soins des phanères à base d'ANP®2+, de Lipesters® et d'extraits de plantes.

TRAITEMENT CAPILLAIRE

ÉCRINAL ANTI-CHUTE ANP®2+

PRÉSENTATION :
Boîte de 8 ampoules de 5 ml (ACL 815 650.0).

COMPOSITION : ANP 2+ 40 g. Excipient qsp 100 g.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
ANP 2+ constitue un traitement anti-chute et fortifiant du cheveu.
Il montre son activité sur les hommes et les femmes présentant une chute de cheveux occasionnelle.
Il atténue la chute et stimule la repousse.
Action visible dès le 2e mois.
Permet de redonner vitalité aux cheveux affaiblis.

MODE D'EMPLOI :
Cure d'attaque :
1 ampoule tous les 2 jours pendant 2 mois.
1 ampoule tous les 3 jours à partir du 3e mois.
Cure d'entretien :
2 ampoules par semaine durant 8 semaines.
Utiliser le shampooing Écrinal ANP 2+ en entretien.

ÉCRINAL SHAMPOOING FORTIFIANT ANP®2+

PRÉSENTATION :
Flacon plastique de 200 ml (ACL 815 669.3).

COMPOSITION : ANP 2+ 2 %. Pro Vit B_5. Base lavante.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Nettoie en douceur. Les cheveux sont fortifiés et plus brillants. Pour cheveux secs, cassants, abîmés, hommes et femmes.

ÉCRINAL LOTION FORTIFIANTE ANP®2+

PRÉSENTATION :
Flacon vaporisateur plastique de 200 ml (ACL 815 664.1).

COMPOSITION :
ANP 2+ 1 %. Pro Vit B_5. Excipient hydroalcoolique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Fortifie et revitalise les cheveux. Pour cheveux secs, cassants, abîmés et chutes de cheveux occasionnelles.

ÉCRINAL BAUME APRÈS-SHAMPOOING ANP®2+

PRÉSENTATION :
Flacon plastique de 150 ml (ACL 815 658.1).

COMPOSITION : ANP 2+ 1 %. Pro Vit B_5.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Facilite le démêlage, apporte brillance et douceur, renforce les cheveux.

HYGIÈNE CAPILLAIRE

ÉCRINAL SHAMPOOING ULTRA DOUX AUX LIPESTERS® DE SOIE

PRÉSENTATION : Shampooing tous types de cheveux, lavage fréquent, à la protéine de soie et au panthénol. Flacon de 400 ml (ACL 774 356.6).

SOINS DES CILS

ÉCRINAL MASCARA NOIR FORTIFIANT

PRÉSENTATION : Flacon de 7 ml (ACL 969 407.9).

COMPOSITION : ANP®2+ 0,3 %.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Renforce, embellit, maquille les yeux.

ÉCRINAL GEL CILS-SOURCILS

PRÉSENTATION : Flacon gel de 9 ml (ACL 600 964.0).

COMPOSITION : ANP®2+ 5 %. Excipient qsp 100 g.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Renforce et embellit cils et sourcils. Appliquer à l'aide de la brosse.

ÉCRINAL CRAYON

PRÉSENTATION : Crayon mine tendre à l'ANP®2+ (bleu : ACL 3401560063028 ; noir : ACL 3401560063042).

SOINS DES ONGLES

ÉCRINAL SOIN CROISSANCE ET RÉSISTANCE

PRÉSENTATION : Tube de 10 ml (ACL 3401560181470).

COMPOSITION :
ANP®2+ 20 %. Lipesters® de soie. D-panthénol.

PROPRIÉTÉS :
- Stimule la circulation et la croissance de l'ongle.
- Fortifie et protège.

UTILISATION : Ongles cassants, abîmés, dédoublés, rongés.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer quotidiennement la crème sur la base de l'ongle et sur le pourtour, en massant pour faire pénétrer.

ÉCRINAL STOP ONGLES RONGÉS VERNIS

PRÉSENTATION :
Flacon de 10 ml avec pinceau (EAN 3323036008855).

COMPOSITION :
Benzoate de dénatonium 3 %. Excipient alcoolisé.

PROPRIÉTÉS : Aide à lutter contre l'onychophagie.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 fois par jour jusqu'à cessation de l'habitude.
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 30 mois.

ÉCRINAL DURCISSEUR LIQUIDE VITAMINÉ

PRÉSENTATION : Flacon de 10 ml (ACL 766 411.1).

COMPOSITION : Lipesters®. Silicium-zinc. Pro Vit B_5. Excipient alcoolisé qsp 100 g.

PROPRIÉTÉS : Liquide apportant à l'ongle les éléments participant à son durcissement.

UTILISATION : Ongles fragiles, mous, ternes, striés, cassants, dédoublés.

MODE D'EMPLOI : Appliquer deux fois par jour sur l'ongle, le bord libre, la base de l'ongle et sur le pourtour.

ÉCRINAL SÉRUM RÉPARATEUR

PRÉSENTATION : Flacon de 10 ml (ACL 480 835.4).

COMPOSITION : ANP®2+ 2 %. Huiles végétales, qsp 100 %.

PROPRIÉTÉS :
Hydrate et assouplit les ongles et les cuticules.

ÉCRINAL VERNIS BASE AU SILICIUM

PRÉSENTATION :
Flacon de 10 ml avec pinceau (ACL 774 357.2).

COMPOSITION : Silicium. *Ginkgo biloba*. Huile de pin de Sibérie. Mica. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Apporte à l'ongle des éléments fortifiants et protecteurs.
- Recouvre l'ongle d'une couche protectrice anti-stries.
- Protège contre les stress physiques et chimiques.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer une couche sur l'ongle avant tout autre vernis.

ÉCRINAL VERNIS SOINS COLORÉS TRAITANTS

PRÉSENTATION : Flacons de 6 ml (8 couleurs).

COMPOSITION : Huile de camélia. Protéines de soie.

ÉCRINAL DISSOLVANT DOUX

PRÉSENTATION : Flacons de 60 ml (ACL 517 394.6) et de 125 ml (ACL 774 354.3).

COMPOSITION : Acétate d'éthyle.

UTILISATION : Élimine tous les vernis colorés.

ÉCRINAL BAIN DISSOLVANT MOUSSE

PRÉSENTATION : Flacon de 75 ml (ACL 3401560123357).

COMPOSITION : Acétate d'éthyle. Mousse nettoyante.

UTILISATION : Élimine tous les vernis colorés.

ÉCRINAL COMPLÉMENT ALIMENTAIRE ONGLES CHEVEUX

PRÉSENTATION : Boîte de 30 capsules (ACL 726 901.8).

COMPOSITION : L-cystine. Poudre de bambou (silicium). Vitamines B_3, B_5, B_6, B_8. Sulfate de zinc.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
- Éléments nutritionnels indispensables à la croissance, à la vigueur des ongles et des cheveux.
- Pour les ongles mous, cassants, fragiles et les cheveux fins et anémiés.

MODE D'EMPLOI : 1 capsule par jour, le matin.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

ÉCRINAL® POUX

ÉCRINAL LOTION TRAITANTE ANTI-POUX ET LENTES

PRÉSENTATION :
Flacon avec canule de 100 ml (ACL 3401060040505).

COMPOSITION : Huile de coco. Palmitate d'isopropyle.

PROPRIÉTÉS :
Solution étouffant les poux et les lentes en 30 minutes.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer la lotion à sec sur toute la surface du cuir chevelu.
- Masser la chevelure.
- Laisser agir 30 minutes.
- Laver ensuite les cheveux.
- Laisser sécher.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 3 ans.
- Tenir à l'écart de toute chaleur.
- Éviter le contact avec les yeux.

ÉCRINAL SHAMPOOING ASSAINISSANT ANTI-POUX

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 479 551.6).

COMPOSITION :
Pour 100 g : Vinaigre de cidre 3 g. Essences naturelles répulsives. Base lavante (coco, glucose). Agent démêlant.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Assure une bonne hygiène du cheveu. Assainit le cuir chevelu. Facilite le décollement des lentes et éloigne les poux.

MODE D'EMPLOI :
Procéder à un ou deux shampooings par semaine. Laisser agir 3 minutes et rincer abondamment.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter le contact avec les yeux.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

ECZEBIO®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gamme cosmétique pour peaux sèches :
Eczebio Savon surgras oméga 6 : 100 g (ACL 795 116.4).
Eczebio Topique oméga 3 Bio : 60 ml (ACL 428 243.2).
Eczebio Cérat oméga 3 et 6 Bio : 50 ml (ACL 426 899.8).
Eczebio Calm cérat Bio : Pot de 50 ml (ACL 435 336.2).
Eczebio Cade cérat Bio : Pot de 50 ml (ACL 463 988.0).
Eczebio Crème oméga 3 Bio : 100 ml (ACL 450 349.4).
Eczebio Liniment Bio : 125 ml (ACL 437 322.9).
Eczebio Lotion Bio : 60 ml (ACL 443 339.7).

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.eczebio.oemine.com

ECZEBIOPHILUS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (EAN 3760099171704).

COMPOSITION : Ferments lactiques et prébiotiques : *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacter*, fibres d'inuline.

MODE D'EMPLOI : 2 gélules matin et soir entre les repas.

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.eczebio.oemine.com

EFFASUN®

Gamme de soins dédiés à la dépigmentation.

DERMOCOSMÉTIQUES

EFFASUN SÉRUM DÉPIGMENTANT INTENSIF

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 15 ml (ACL 3401396620105).

PROPRIÉTÉS :
Sérum dépigmentant, restructurant et densifiant à base d'arbutine, de vitamine C et d'agents exfoliants.

EFFASUN CRÈME DÉPIGMENTANTE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401398400262).

PROPRIÉTÉS : Crème dépigmentante à base d'arbutine, d'acide dioïque et de vitamine C qui favorise la disparition des taches brunes.

EXCIPIENTS DERMATOLOGIQUES

EFFASUN HYDROQUIN FLUIDE

PRÉSENTATION :
Tube de 50 g + tube vide (ACL 3401360270220).

PROPRIÉTÉS :
Excipient crème fluide qui permet la réalisation de préparations magistrales dépigmentantes jusqu'à 5 % d'hydroquinone. Adapté aux zones pigmentées étendues.

EFFASUN HYDROQUIN

PRÉSENTATION :
Tube de 50 g + tube vide (ACL 3401360270213).

PROPRIÉTÉS :
Excipient pommade qui permet la réalisation de préparations magistrales dépigmentantes jusqu'à 10 % d'hydroquinone. Adapté aux zones pigmentées localisées.

CODEXIAL
Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34
Site web : www.codexial.com

EFFI ONAGRE 600 ®
précurseur des PGE1 endogènes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 60 (ACL 712 009.0) et de 180 (ACL 464 775.0).

COMPOSITION :
Huile d'onagre 10 % GLA (pure, 1re pression à froid).

CONSEILS D'UTILISATION : A partir de 2 capsules par jour, à prendre au cours d'un repas.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

CE eFlow ® rapid
générateur d'aérosol à tamis vibrant

PRÉSENTATION :
Système de nébulisation électronique à tamis vibrant. Générateur fourni avec 2 nébuliseurs eFlow rapid et son dispositif de lavage Easycare (référence 178G1005).

PROPRIÉTÉS :
- Dimensions générateur : H 4,0 x Ø 11,6 cm.
- Dimensions nébuliseur : 5 x 6,3 x 14,5 cm.
- Poids générateur (avec piles) : env. 300 g.
- Poids nébuliseur : env. 55 g.
- Garantie sur le générateur : 3 ans.

Caractéristiques de l'aérosol produit (selon NF EN 13544) :
- Débit d'aérosol produit : 0,33 ml/min.
- Diamètre massique médian des particules (MMAD) : 4,1 µm.
- Fraction respirable (% particules < 5 µm) : 62 %.
- Quantité d'aérosol produite : 0,50 ml.

Tarif LPPR :
Prise en charge pour traitement de la mucoviscidose seulement.
8,66 € (location hebdomadaire générateur ; code LPPR 101C05.38).
85,00 € (achat semestriel nébuliseur ; code LPPR 101C05.39).
Dispositif médical classe II a. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Les bandes adhésives élastiques Elastoplast sont constituées d'un support tissé en coton. Elles sont perméables à l'air et laissent respirer la peau. Hypoallergéniques. Ne contiennent pas de latex.
- 3 cm x 2,5 m (ACL 455 520.3 ; EAN 4005800019234).
- 6 cm x 2,5 m (ACL 455 522.6 ; EAN 4005800019302).
- 8 cm x 2,5 m (ACL 455 523.2 ; EAN 4005800019371).
- 10 cm x 2,5 m (ACL 455 524.9 ; EAN 4005800019432).

UTILISATION :
- En prévention d'éventuelles blessures lors d'activités sportives.
- En support articulaire ou musculaire après une opération ou lors de la reprise d'une activité sportive.
- Contentions souples, strappings.
- Fixations d'attelles, de compresses, pour la réalisation de pansements.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en tension maximale lorsque la bande est appliquée de manière circulaire autour d'un membre.
- Ne pas utiliser en cas de troubles vasculaires ou d'œdèmes. En cas d'engourdissement ou de sensations douloureuses, ôter la bande et refaire le bandage moins serré.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.elastoplast.fr

ELASTOPLAST bandes cohésives

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Les bandes cohésives Elastoplast sont auto-adhérentes, elles s'enlèvent sans douleur et adhèrent sur elles-mêmes sans coller à la peau. Elles ont une élasticité modulable et constante dans le temps. Pratiques et confortables, elles possèdent une structure aérée et conservent leurs propriétés au contact de l'eau. Elles sont aussi repositionnables et réutilisables. Conformes à la LPPR.
- 7 cm x 3 m, blanc (ACL 212 468.6 ; EAN 4005800026164).
- 7 cm x 3 m, chair (ACL 212 469.2 ; EAN 4005800026140).
- 10 cm x 3,5 m, blanc (ACL 212 470.0 ; EAN 4005800026171).
- 10 cm x 3,5 m, chair (ACL 212 471.7 ; EAN 4005800026157).

UTILISATION :
Maintien, traumatologie, phlébologie.
Dérouler environ 20 cm de bande avant application. Relâcher la tension de la bande et poser le 1er tour de bande sans trop serrer. Puis poursuivre le bandage sans tension excessive en recouvrant à chaque spire les 2/3 de la spire précédente. Terminer l'application et exercer une légère pression de la main sur le bandage pour assurer une meilleure tenue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Si des fourmillements sont ressentis, ou si un gonflement ou une décoloration de l'extrémité du membre sont observés, le bandage est trop serré. Il convient de le détendre : enlever la bande et la replacer en exerçant une tension plus légère.
- Ne pas poser directement sur une plaie ouverte.
- Ce produit contient du latex naturel qui peut provoquer des réactions de type allergique chez certaines personnes.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.elastoplast.fr

ELASTOPLAST ®
pansement XXL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements grand format :
Boîte de 5 pansements (8 x 10 cm). Compresse : 6 x 4 cm.
- Pansement Aqua Protect XXL (EAN 4005800140747).
- Pansement Sensitive XXL (EAN 4005800140785).

COMPOSITION :
Support : Sensitive XXL : non tissé, polyester ; Aqua Protect XXL : film, polyuréthane. *Masse adhésive :* polyacrylate de haute tolérance cutanée. *Compresse :* polypropylène, viscose, polyéthylène, argent, aluminium. Présenté sur papier protecteur prédécoupé et imprimé.

UTILISATION :
Pansements stériles qui protègent les blessures et les coupures du quotidien de taille moyenne à grande. Conviennent également après une intervention chirurgicale mineure.

PROPRIÉTÉS :
La compresse des pansements XXL contient des ions d'argent libérés en continu pendant le processus de cicatrisation.
Des études cliniques ont démontré que l'argent a une activité bactéroïde et réduit le risque d'infection.
Spécificités Aqua Protect :
Très résistant à l'eau : convient pour se laver, prendre une douche ou un bain et nager, grâce à son film transparent et flexible et à son pouvoir adhésif très élevé.
Spécificités Sensitive :
Haute tolérance cutanée : matériau doux et aéré, qui adhère à la peau et s'enlève sans douleur.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer le pansement sans l'étirer, sur une peau propre et sèche.
- Changer de pansements au moins une fois par jour.
- Pansement à usage unique et pour application externe.

Pour une cicatrisation optimale, ne pas combiner l'application d'un pansement XXL avec un traitement local qui pourrait réduire l'effet antibactérien des ions d'argent.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser sur des plaies déjà infectées ou enflammées.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'argent ou d'argyrie.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un lieu frais et sec.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.elastoplast.fr

ELASTOPLAST
réducteur de cicatrices

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement transparent : Boîte de 21 (format : 6,8 x 3,8 cm), sous pellicule protectrice (ACL 448 581.0 ; EAN 4005800055867).

COMPOSITION : Polyuréthane.

UTILISATION : Sur cicatrices anciennes ou récentes de type hypertrophiques, chéloïdes, colorées. Agit également sur les cicatrices résultant d'une césarienne.

PROPRIÉTÉS et MODE D'EMPLOI :
Appliquer le pansement pendant 12 heures minimum, le jour ou la nuit, sur une peau propre et sèche en prenant bien soin de couvrir toute la cicatrice.
Si un pansement ne suffit pas, on peut en placer plusieurs côte à côte de façon à couvrir complètement la zone atteinte. Ils doivent être remplacés chaque jour.
Durée du traitement :
Dans le cadre d'études cliniques, des résultats positifs ont été obtenus en l'espace de 8 semaines consécutives de port quotidien du pansement, à raison d'au moins 12 heures par jour. Des améliorations peuvent parfois être constatées dès 3-4 semaines. En prolongeant le traitement au-delà de 8 semaines, il est possible d'améliorer encore plus l'apparence des cicatrices. Les résultats peuvent varier d'une personne et d'une cicatrice à l'autre.
Mises en garde/Effets secondaires possibles :
- Ne pas utiliser ce produit sur des plaies ouvertes ni sur des brûlures.
- Ne pas utiliser chez des enfants de moins de 3 ans, afin d'éviter le risque d'ingestion et de suffocation.
- L'emballage de ce produit contient du latex naturel susceptible d'entraîner des réactions allergiques chez certaines personnes.

Aucun effet secondaire n'a été signalé.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.elastoplast.fr

CE ELASTOPLAST ® RIGID STRAP
bande rigide adhésive pour contention articulaire et prévention des blessures

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande rigide adhésive pour contention articulaire : Rouleau de 2,5 cm x 10 cm pour contention des doigts, de la main ou du poignet (ACL 966 126.9 ; EAN 4005800085901) ou de 3,75 cm x 10 cm pour contention de la cheville, du genou, du coude ou de l'épaule (ACL 966 124.6 ; EAN 4005800085918).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Les bandes adhésives Rigid Strap Elastoplast conviennent pour une utilisation par les sportifs et athlètes.
Elles assurent une bonne contention articulaire pendant les activités sportives intenses et limitent les mouvements indésirables, réduisant ainsi les risques de blessures.
Les bandes adhésives Rigid Strap Elastoplast sont solides, facilement sécables à la main et adhèrent longtemps.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ce produit contient du latex, et peut entraîner des réactions allergiques.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un lieu sec et frais.

Marquage CE.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.elastoplast.fr

CE ELBOWGIB ® GIBAUD ®

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Tendinites du coude : Épicondylite (Tennis Elbow), épitrochléite, reprise d'activité, prévention lors du travail de la vie quotidienne et du sport.
Les deux pelotes de compression réduisent la traction sur les épicondyliens et les épitrochléens, et donc l'inflammation.
Bracelet semi-rigide double courbure brevetée : évite l'effet garrot.

Marquage CE.
Non remb Séc soc.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

ELGYDIUM Blancheur® dentifrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dentifrice :
Tubes de 50 ml (EAN 3577056012419) et de 75 ml (EAN 3577056012402).
Arôme fraîcheur citron :
Tube de 75 ml (EAN 3577056012747).

COMPOSITION :
Elgydium Blancheur :
Water (aqua), glycerin, hydrated silica, sodium bicarbonate, sodium laurylsulfate, flavor (aroma), titanium dioxide (CI 77891), triethanolamine, cellulose gum, chlorhexidine digluconate, hydroxyethylcellulose, limonene, sodium carbonate, sodium saccharin.
Elgydium Blancheur fraîcheur citron :
Water (aqua), glycerin, silica, sodium bicarbonate, sodium laurylsulfate, carrageenan, flavor (aroma), titanium dioxide (CI 77891), triethanolamine, chlorhexidine digluconate, citral, hydroxyethylcellulose, limonene, sodium carbonate, sodium saccharin.

PROPRIÉTÉS : Elgydium Blancheur contient du bicarbonate de sodium sous forme micropulvérisée. Grâce à sa formule spécifique, il contribue à éliminer les taches dentaires superficielles tout en respectant les dents. Aromatisé à la menthe, il apporte une agréable sensation de fraîcheur. Existe aussi en arôme « Fraîcheur citron ».

UTILISATION :
- Hygiène quotidienne des dents chez l'adulte.
- Élimination des taches dentaires superficielles dues à l'alimentation et au tabac.
- Prolongation de la blancheur des dents obtenue après un détartrage ou un éclaircissement professionnel.

MODE D'EMPLOI : Déposer la pâte sur une brosse à dents sèche adaptée et procéder au brossage 2 à 3 fois par jour, après chaque repas.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELGYDIUM® Brillance et soin
cure dentifrice antitache

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Cure dentifrice antitache : Tube de 30 ml (EAN 3577056012860).

COMPOSITION : Water (aqua), hydrated silica, glycerin, hydrogenated starch hydrolysate, *Bambusa arundinacea* sap extract, flavor (aroma), benzyl alcohol, blue 1 (CI 42090), cellulose gum, limonene, nicotinyl alcohol HF, sodium saccharin, yellow 5 (CI 19140).

PROPRIÉTÉS :
Grâce à sa formule spécifique et hautement polissante, Elgydium Brillance et Soin élimine les taches résiduelles (café, thé, nicotine, vin rouge) et polit les surfaces dentaires qui paraissent ainsi plus lisses et plus brillantes.
Elgydium Brillance et Soin contient une association originale de silices minérale et végétale (de bambou) pour un effet polissant optimal, ainsi que du Fluorinol® 1350 ppm (fluorhydrate de nicométhanol), breveté (Brevet France 75.23715), qui se fixe intensément sur l'émail pour aider à le renforcer et à le reminéraliser. Son goût mentholé procure une agréable sensation de fraîcheur. Afin de garantir l'efficacité de la formule, le pouvoir moussant d'Elgydium Brillance et Soin a été réduit.

UTILISATION : Adultes. Taches dentaires (d'origine alimentaire ou dues au mode de vie) difficiles à éliminer avec un dentifrice blancheur classique.

CONSEILS D'UTILISATION :
A utiliser 2 fois par semaine après les repas à la place du dentifrice habituel. Elgydium Brillance et Soin peut s'utiliser à la suite d'un nettoyage dentaire professionnel. Le dentifrice quotidien Elgydium Blancheur pourra prolonger le bénéfice du soin Elgydium Brillance et Soin.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

CE ELGYDIUM CLINIC Sensileave®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentaire pour dents sensibles : Tube de 30 ml (EAN 3577056016219).

COMPOSITION :
Water (aqua), hydrogenated starch hydrolysate, potassium nitrate, silica, flavor (aroma), cellulose gum, CI 42051, CI 47005, limonene, linalool, nicotinyl alcohol HF, sodium carbonate, sodium lauryl sulfate, sodium saccharin.

UTILISATION : Favorise la réduction et la prévention de la sensibilité dentinaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas appliquer en cas d'allergie à l'un des composants. En cas de réaction allergique, arrêter le traitement. Se laver les mains avant et après utilisation. Ne pas se frotter les yeux après utilisation. Ne pas appliquer sur des plaies, des aphtes. Ce produit n'est pas un dentifrice. Ne pas rincer. Tenir hors de vue et de portée des enfants. Bien refermer le tube après utilisation. Ne pas appliquer en même temps qu'un autre traitement buccal sur le même site. Ne pas appliquer l'embout buccal au contact direct de la dent.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser avant 18 ans. En l'absence de données, ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante. Ne pas utiliser en cas d'intolérance héréditaire au fructose (fructosémie congénitale) du fait de la présence de sorbitol se transformant en fructose.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 à 3 fois par jour une fine couche sur les dents au moyen d'un doigt propre ou d'une brosse à dents souple, après le brossage habituel. Ne pas rincer.

Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Pierre Fabre Medical Devices.
Distributeur :

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

CE ELGYDIUM CLINIC Xeroleave
spray buccal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray sécheresse buccale : Flacon de spray lubrifiant, avec pompe doseuse, de 70 ml (EAN 3577056017117).

COMPOSITION :
Eau purifiée, glycérol, povidone, hydroxystéarate de macrogolglycérol, extrait de guimauve, alcool benzylique, phosphate disodique, phosphate monopotassique, copovidone, sorbate de potassium, xylitol, gomme xanthane, chlorure de potassium.
La formulation d'Elgydium Clinic Xeroleave Spray est adaptée aux bouches sèches. Elle respecte le milieu buccal afin de préserver une bonne santé bucco-dentaire : pH physiologique (proche du pH de la salive) ; sans SLS (lauryl sulfate de sodium) ; sans alcool ; sans sucre ; contient du xylitol qui contribue à la protection contre la déminéralisation.
Goût neutre et agréable (sans arôme artificiel, ni colorant).

UTILISATION :
Elgydium Clinic Xeroleave Spray est un substitut salivaire sous forme de spray lubrifiant destiné au soulagement de la sécheresse buccale (xérostomie) associée à un manque ou une absence de salive (hyposialie ou asialie) d'origine médicamenteuse ou radiothérapeutique, et de la sécheresse buccale du sujet âgé.

PROPRIÉTÉS :
- Soulage immédiatement et durablement les inconforts liés à la sécheresse buccale (sensation de bouche sèche, difficultés à mastiquer, à avaler, à parler, sensation de soif...).
- Lubrifie durablement.
- Protège les muqueuses contre les agressions.

Elgydium Clinic Xeroleave Spray remplace temporairement la salive. Le Mouth Lubricating Complex® (brevet déposé), issu de la recherche Pierre Fabre, recouvre l'ensemble de la muqueuse buccale, formant un film lubrifiant et humectant.

MODE D'EMPLOI : Lors de la première utilisation, amorcer la pompe en appuyant plusieurs fois sur le bouton-poussoir jusqu'au premier jet.
Pour chaque application : 1 pulvérisation à l'intérieur de chaque joue et une pulvérisation sur la langue.
A utiliser aussi souvent que nécessaire dans la limite de 8 applications par jour.
A utiliser dans les 2 mois après la première utilisation.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
Ne pas utiliser chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dévisser le flacon. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau. Ne pas laisser à la vue ou à la portée des enfants.

Dispositif médical.
Fabricant : Pierre Fabre Medical Devices, 29, avenue du Sidobre, 81106 Castres cedex.
Distributeur :

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELGYDIUM® Dents sensibles gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice (transparent vert) : Tube de 75 ml (EAN 3577056012280).

COMPOSITION : Hydrogenated starch hydrolysate, water (aqua), hydrated silica, sodium lauryl sulfate, flavor (aroma), CI 42051, CI 47005, benzyl alcohol, cellulose gum, chlorhexidine digluconate, limonene, nicotinyl alcohol HF, sodium carbonate, sodium saccharin.

UTILISATION :
- Hygiène quotidienne des dents.
- Adapté pour la protection des dents sensibles.
- Contribue à la réduction de l'hypersensibilité dentinaire.

MODE D'EMPLOI : A utiliser en brossage régulier des dents, de préférence avec une brosse à dents souple, après les repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Adultes et enfants de plus de 12 ans. Contient un dérivé fluoré, le Fluorinol® (fluorhydrate de nicométhanol) [1250 ppm d'ions F^-].

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELGYDIUM® Protection caries dentifrice au Fluorinol®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pâte dentifrice : Tube de 75 ml (EAN 3577056014079).

COMPOSITION :
Ingrédients : Water (aqua), hydrogenated starch hydrolysate, hydrated silica, glycerin, sodium lauroyl sarcosinate, titanium dioxide (CI77891), cellulose gum, flavor (aroma), limonene, menthol (L-menthol), nicotinyl alcohol HF, PEG-12, PEG-12 allyl ether, PEG-12 dimethicone, sodium benzoate, sodium saccharin, tetrasodium EDTA.

PROPRIÉTÉS :
Elgydium Protection caries apporte une quantité de fluor (1350 ppm d'ions fluor) adaptée à une protection efficace contre les attaques acides responsables des caries.
Le fluor breveté* d'Elgydium Protection caries, le Fluorinol, se fixe plus rapidement et plus intensément sur la surface dentaire que le fluor minéral. Il renforce la structure de l'émail.
Le siliglycol forme un film qui recouvre les surfaces dentaires dès les premiers instants du brossage. Il favorise le maintien du fluor au contact de l'émail.
Aromatisé à la menthe, il procure une agréable sensation de fraîcheur.
* Brevet France 75.23175.

UTILISATION :
- Hygiène quotidienne des dents définitives.
- Protection renforcée de l'émail contre les caries.
- Utilisation réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
- Conseillé chez les porteurs d'appareil orthodontique.

MODE D'EMPLOI :
Déposer le dentifrice Elgydium Protection caries sur une brosse à dents médium ou souple et procéder au brossage après chaque repas, en brossant de la gencive vers l'extrémité de la dent pendant 2 à 3 minutes.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELGYDIUM® Protection caries Kids 2-6 ans
gels dentifrice au Fluorinol®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tubes de 50 ml (grenadine : EAN 3577056010002 ; fraise givrée : EAN 3577056012976 ; banane : EAN 3577056009976).

COMPOSITION :
Grenadine :
Hydrogenated starch hydrolysate, water (aqua), hydrated silica, CI 16185, benzyl alcohol, cellulose gum, flavor (aroma), nicotinyl alcohol HF, PEG-12, PEG-12 allyl ether, PEG-12 dimethicone, sodium benzoate, sodium lauroyl sarcosinate, sodium proprionate, sodium saccharin, tetrasodium EDTA.
Fraise givrée :
Hydrogenated starch hydrolysate, water (aqua), hydrated silica, CI 16185, cellulose gum, flavor (aroma), limonene, nicotinyl alcohol HF, PEG-12, PEG-12 allyl ether, PEG-12 dimethicone, sodium benzoate, sodium lauroyl sarcosinate, sodium propionate, sodium saccharin, tetrasodium EDTA.
Banane :
Water (aqua), hydrogenated starch hydrolysate, hydrated silica, glycerin, sodium lauroyl sarcosinate, titanium dioxide (CI 77891), cellulose gum, flavor (aroma), limonene, menthol (L-menthol), nicotinyl alcohol HF, PEG-12, PEG-12 allyl ether, PEG-12 dimethicone, sodium benzoate, sodium saccharin, tetrasodium EDTA.

PROPRIÉTÉS :
Elgydium Protection caries Kids contribue à la protection de l'émail dentaire chez l'enfant de 2 à 6 ans.
L'émail des dents de lait est moins résistant que celui des dents définitives. Le fluor breveté* d'Elgydium Protection caries Kids se fixe rapidement et intensément sur l'émail pour aider à renforcer et protéger les dents des tout-petits. Le siliglycol forme un film protecteur et favorise la fixation du fluorinol en surface pour une protection renforcée.
* Brevet France 75.23715.

UTILISATION :
- Base nettoyante douce et peu abrasive pour le respect des gencives et de l'émail.
- Hygiène quotidienne des dents de lait.
- Protection renforcée de l'émail des dents de lait contre les caries.
- Protection contre les caries chez les enfants de 2 à 6 ans.

CONSEILS D'UTILISATION :
Deux fois par jour, après le repas, déposer le dentifrice Elgydium Protection caries Kids sur une brosse à dents adaptée (brosse à dents Inava Kids) et procéder au brossage soigneux des dents pendant 3 minutes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Contient un dérivé fluoré, le Fluorinol (fluorhydrate de nicométhanol : 500 ppm d'ions F^-).
En cas d'apport fluoré provenant d'autres sources (eau, sel...), consulter un dentiste ou un médecin.
Ne pas avaler.
Ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELGYDIUM® Protection caries Junior 7-12 ans
gel dentifrice au Fluorinol®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tube de 50 ml (EAN 3577056010033).

COMPOSITION : Hydrogenated starch hydrolysate, water (aqua), hydrated silica, anise alcohol, benzyl alcohol, cellulose gum, CI 42051, flavor (aroma), nicotinyl alcohol HF, PEG-12, PEG-12 allyl ether, PEG-12 dimethicone, sodium benzoate, sodium lauroyl sarcosinate, sodium propionate, sodium saccharin, tetrasodium EDTA.

PROPRIÉTÉS :
Protège et renforce les premières dents définitives des enfants de 7 à 12 ans.
L'émail des dents de lait est moins résistant que celui des dents définitives. Le Fluorinol, fluorure d'amine de 2e génération, aide à renforcer et protéger les dents grâce à une fixation rapide sur l'émail.
Le siliglycol forme un film protecteur qui favorise la fixation du Fluorinol en surface.

UTILISATION :
Hygiène quotidienne des dents. Protection renforcée de l'émail des premières dents définitives contre les caries. Base nettoyante douce et peu abrasive pour le respect des gencives et de l'émail.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé aux enfants à partir de 7 ans.
Après chaque repas, déposer le dentifrice Elgydium Protection caries Junior sur une brosse à dents adaptée (brosse à dents Inava Junior) et procéder au brossage soigneux des dents.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Contient un dérivé fluoré, le Fluorinol (fluorhydrate de nicomethanol : 1000 ppm d'ions F^-).
Ne pas avaler. Ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELTEANS®
nutrition de la peau, oméga 3 et 6 par voie orale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de capsules molles (gélatine extraite de poisson) : Boîte de 60 (ACL 3401566360701).
Existe aussi en crème (Elteans Crème).

COMPOSITION :	*p capsule*
Huile de petits poissons sauvages	200 mg
Huile de bourrache	170 mg
Huile de soja-carotte	30 mg
Vitamine E naturelle	2 mg

PROPRIÉTÉS : Elteans apporte une combinaison d'acides gras essentiels pour une supplémentation équilibrée en oméga 3 et oméga 6. Les oméga 3 et 6 font partie intégrante de la structure de la peau et participent à ses fonctions de protection et à sa beauté.

MODE D'EMPLOI :
Adulte : 4 capsules par jour pendant 15 jours puis 2 capsules par jour. Cure de 2 mois à renouveler.
Enfant de 3 à 12 ans : 2 capsules par jour pendant 15 jours puis 1 capsule par jour en cure de 2 mois.
Couper l'extrémité supérieure de la capsule ou la percer avec une aiguille propre. Presser la capsule pour verser le contenu dans une cuillère. Donner à l'enfant directement ou mélangé à une purée de légumes.
Elteans convient à toute la famille.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

ELTEANS® CRÈME
soin spécifique peaux sèches

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 3401561747644).

COMPOSITION :
Crème de soin aux acides gras essentiels oméga 3 et 6. Émulsion huile dans eau, riche en agents hydratants, dont 16 % d'huiles végétales et marines (oméga 3 et 6) et 17 % d'excipients relipidants et émollients.

PROPRIÉTÉS : Les huiles marines associées aux huiles de bourrache et de germe de blé contenues dans Elteans crème participent au maintien de la fonction barrière cutanée. L'huile essentielle de lavande fine aux vertus apaisantes apporte également un parfum subtil à Elteans crème. Elteans crème est particulièrement conseillé pour hydrater et apaiser les peaux sèches au cours du vieillissement ou lors de l'exposition au froid ainsi que les peaux très sèches à tendance atopique.

MODE D'EMPLOI : 1 à 3 applications par jour selon les besoins. Visage et corps.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

EludrilCARE
bain de bouche quotidien antiplaque

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bain de bouche : Flacon de 500 ml (EAN 3577056015007).

COMPOSITION :
Water (aqua), propylene glycol, xylitol, glycerin, peg-40 hydrogenated castor oil, benzyl alcohol cetylpyridinium chloride, chlorhexidine digluconate, CI 16255, flavor (aroma), limonene, potassium acesulfame.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Le bain de bouche EludrilCARE contribue à prévenir et à limiter la formation de la plaque dentaire. Grâce à la chlorhexidine et au chlorure de cetylpyridinium, aux propriétés nettoyantes et assainissantes, il aide à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire quotidienne et des gencives saines, apaisées et moins sensibles. Son goût mentholé procure une haleine fraîche. Sans sucre.
Testé sous contrôle odontologique et pédiatrique, EludrilCARE assainit la bouche tout en respectant l'équilibre de la flore buccale. Il peut être utilisé quotidiennement.
EludrilCARE est un soin d'hygiène qui peut être utilisé pour une hygiène quotidienne renforcée, en maintenance de soins d'implantologie et de parodontologie (chez les personnes ayant présenté un problème gingival). Il est adapté aux porteurs d'appareils dentaires.

MODE D'EMPLOI :
Rincer la bouche pendant 30 secondes avec 15 ml du bain de bouche non dilué, matin et soir après le brossage (10 ml pour les 6-12 ans). Recracher. Ne pas rincer à l'eau. En utilisation quotidienne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas avaler, ne pas utiliser chez les enfants de moins de 6 ans. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'un des composants de la solution. Dans certains cas, une altération du goût peut survenir, qui disparait généralement après utilisation prolongée du produit.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

ELUGEL® gel buccal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel buccal : Tube de 40 ml (EAN 3577051528618).

COMPOSITION : Aqua (water), glycerin, sorbitol, hydroxyethylcellulose, benzylalcohol, CI 75470 (carmine), chlorhexidine digluconate 0,2 %, aroma (flavor), hydrolyzed corn starch, limonene, maltodextrin, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS : Contribue à l'hygiène bucco-dentaire, réduit l'accumulation de plaque dentaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Elugel peut être utilisé :
- quand les conditions locales empêchent une hygiène bucco-dentaire rigoureuse (en complément de traitements parodontaux et implantaires ou en cas de gencives sensibles) ;
- quand les sujets ne peuvent réaliser un brossage efficace.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer Elugel sur la zone concernée avec le doigt, ou à l'aide d'une brosse à dents très souple, 3 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser avant l'âge de 6 ans. Ne pas avaler.
Ne remplace pas le brossage des dents après chaque repas.
Une utilisation prolongée peut, occasionnellement, être à l'origine d'une coloration des dents, qui disparaît au brossage.
A conserver au-dessous de 25 °C.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

EMBRYOLISSE® Lait-Crème Concentré

PRÉSENTATION : Tubes de 75 ml (ACL 641 208.6) et de 30 ml (ACL 489 230.8).

COMPOSITION : Huile émolliente et actifs naturels : beurre de karité, cire d'abeille, aloe vera et protéines de soja. Sans parabènes.

PROPRIÉTÉS : Soin hydratant et nutritif grâce à une association d'ingrédients d'origine naturelle aux vertus reconnues, riches en acides gras essentiels et vitamines. Il apporte à la peau tous les nutriments et l'eau nécessaires à son équilibre, reconstitue le film hydro-lipidique, véritable barrière protégeant la peau des agressions, et accélère le renouvellement cellulaire. Hydratée, nourrie, réparée, la peau retrouve souplesse et élasticité. Plus rebondie, elle est lissée et douce. Les signes de sécheresse et d'inconfort sont effacés, la peau est apaisée. Sa texture de lait crémeux laisse un voile satiné, même sur les peaux sèches.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur le visage propre et sec. Étaler par massages doux sans appuyer, laisser pénétrer. Le Lait-Crème Concentré peut aussi s'utiliser pour nettoyer ou démaquiller la peau, comme masque réparateur, crème après rasage.

Laboratoires EMBRYOLISSE
16, rue Danton. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 58 88 80 80. Fax : 01 58 88 80 81
E-mail : info@embryolisse.com
Site web : http://www.embryolisse.com

EMBRYOLISSE® Filaderme Émulsion

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 641 818.9).

COMPOSITION : Huile émolliente et association d'actifs naturels : beurre de karité, cire d'abeille, aloe vera et protéines de soja dans une texture onctueuse. Sans parabènes. Élaboré pour minimiser les risques de réactions allergiques.

PROPRIÉTÉS : Soin nutritif réparateur, destiné aux peaux sèches. Fournit à la peau tous les nutriments essentiels nécessaires à son équilibre. D'origine naturelle, ils la relipident, reconstruisent le ciment intercellulaire et renforcent la barrière cutanée. Tiraillements et squames disparaissent, la peau est apaisée et confortable, elle retrouve souplesse, éclat et douceur.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou, sur une peau propre et sèche. Étaler par massages doux sans appuyer, laisser pénétrer.

Laboratoires EMBRYOLISSE
16, rue Danton. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 58 88 80 80. Fax : 01 58 88 80 81
E-mail : info@embryolisse.com
Site web : http://www.embryolisse.com

ENERGY STRESS™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 481 845.3).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : feuilles de thé vert (500 mg), titré à 30 % de L-théanine ; fruits de mandarine (150 mg), titré à 40 % d'hespéridine ; écorces de pin maritime français (150 mg), titré à 40 % de polyphénols ; romarin (100 mg) ; grains de poivre noir (9 mg), titré à 40 % de pipérine. Huile essentielle : lavande (60 mg). Vitamines : D (5 µg, soit 100 % des VNR*), C (80 mg, soit 100 % des VNR*), B_1 (2 mg, soit 182 % des VNR*), B_2 (2,5 mg, soit 179 % des VNR*), B_3 (28 mg, soit 175 % des VNR*), B_6 (2,5 mg, soit 179 % des VNR*), B_9 (200 µg, soit 100 % des VNR*), B_{12} (4,5 µg, soit 180 % des VNR*), B_8 (50 µg, soit 100 % des VNR*), B_5 (6 mg, soit 100 % des VNR*). Minéraux : magnésium (150 mg, soit 40 % des VNR*), iode (150 µg, soit 100 % des VNR*). Agents d'enrobage : stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, glycérol. Amidon de pomme de terre. Antiagglomérant : dioxyde de silicium.
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Préconisé en cas de stress lié à une vie active. La lavande vraie favorise la relaxation. La vitamine B_5 contribue à maintenir des performances intellectuelles normales et le magnésium à réduire la fatigue. Contient du thé vert (L-théanine) qui favorise calme et concentration.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour, au cours d'un repas, avec un grand verre d'eau, pendant au moins 1 mois. A renouveler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée et ne pas prendre ce produit en dehors des repas.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas utiliser chez l'enfant et l'adolescent, ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
Avis médical en cas de prise de médicaments.
Convient aux végétariens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

ENVIROSCAB ®

PRÉSENTATION :
Aérosol de 200 ml (ACL 3401560125719).

COMPOSITION : Perméthrine, éther de (butoxy-2 ethoxy)-2 éthyle et propyle-6 pipéronyle, D-tétraméthrine.

PROPRIÉTÉS : Aérosol antiparasitaire à base de perméthrine destiné à la décontamination de la literie, des canapés, coussins, sièges ou autre support en cas d'infestation par les sarcoptes de la gale, les poux, puces, punaises de lit et acariens de poussière.

CODEXIAL
Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34
Site web : www.codexial.com

CE episil ®
solution orale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution orale : Flacon-pompe de 10 ml, boîte unitaire (EAN 3664399000002).

COMPOSITION : Dioléate de glycérol, phosphatidylcholine (lécithine de soja), éthanol, propylène glycol, polysorbate 80, huile essentielle de menthe.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
episil solution orale est un liquide à base de lipides, formant un film protecteur qui adhère à la muqueuse buccale. episil solution orale est destinée à soulager la douleur dans la cavité buccale associée aux lésions de diverses natures, comme la mucite/stomatite, qui peuvent être causées par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.

MODE D'EMPLOI :
episil solution orale est destinée à être utilisée dans la cavité buccale, et ne présente pas de danger en cas d'ingestion.
- Avant la première utilisation, amorcer le mécanisme de la pompe en pompant fermement jusqu'à obtention d'un jet uniforme.
- En cas d'excès de mucus ou d'une sécheresse importante de la bouche (xérostomie), se rincer la bouche avec de l'eau avant d'utiliser episil.
- Appuyer fermement sur la pompe et diriger le flux de liquide vers la cavité orale une à trois fois (le flux peut être dirigé spécialement vers les zones douloureuses).
- Répartir sur les zones concernées de la bouche, par exemple en utilisant la langue.
- Le film protecteur se forme en quelques minutes.

Fréquence d'administration :
Utiliser 2 à 3 fois par jour selon les besoins.
Durée d'utilisation :
episil solution orale est prévue pour une utilisation continue allant jusqu'à 30 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser episil solution orale en cas d'allergie (ou hypersensibilité) à l'un des composants.
Chaque flacon doit être réservé à une seule personne.
Pas de contre-indications connues concernant l'utilisation d'episil pendant la grossesse ou l'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
episil solution orale 10 ml doit être utilisée dans les 3 mois qui suivent la première application.

Dispositif médical. Marquage CE de classe I.

Laboratoires ETHYPHARM
179, Bureaux de la Colline. 92210 Saint-Cloud
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01

EPITHELIALE
Voir :
A-DERMA AVOINE RHEALBA ®

ERJEAN ® NaCl

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé gastrorésistant : Pilulier de 90 (ACL 739 288.8).

COMPOSITION : Chlorure de sodium : 500 mg. Sans aucun additif ni correction biologique. *Excipients du pelliculage :* hydroxypropylcellulose, talc, dioxyde de titane.

UTILISATION :
- Hyponatrémie.
- Déshydratation des personnes séjournant dans les pays chauds ou pratiquant certains sports.
- Adjuvant des régimes hyperprotidiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Hypertension.
- Insuffisance rénale.
- Régime désodé.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 6 comprimés par jour (besoin quotidien : 3 g).

Prix conseillé : 8,00 € (90 comprimés).

ERJEAN-NUTHERA
59, allées de Jean-Jaures. 31000 Toulouse
Tél : 05 61 11 06 56. Fax : 05 61 22 52 48

CE ERYFOTONA ® AK Fluid SPF 100+

PRÉSENTATION : Flacon de 50 ml (ACL 816 096.7).

COMPOSITION :
Repairsomes ® (UVB-UVA Filter complex + plankton extract), bisabolol, tocopheryl acetate, panthenol, excipients qs.
Formule INCI complète : Aqua (water), dibutyl adipate, octocrylene, cyclopentasiloxane, dicaprylyl carbonate, alcohol denat., titanium dioxide [nano], butyl methoxydibenzoylmethane, cyclohexasiloxane, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, butylene glycol, PEG-30 dipolyhydroxystearate, nylon-12, dimethicone, PEG-10 dimethicone, sodium chloride, phenoxyethanol, silica, disteardimonium hectorite, tocopheryl acetate, glyceryl stearate, parfum (fragrance), bisabolol, disodium EDTA, ethylhexylglycerin, panthenol, PEG-8, tocopherol, lecithin, plankton extract, ascorbyl palmitate, ascorbic acid, citric acid.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Eryfotona AK Fluid SPF 100+ contribue à prévenir l'apparition des lésions cutanées dues à l'exposition aux rayons solaires. Il dépose sur la peau un film protecteur constitué notamment de filtres UV (SPF 109, UVA *in vitro* 39), qui absorbent, réfléchissent et dispersent les rayons solaires. Résiste à l'eau.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 2 fois par jour, le matin et à midi, sur les parties du corps concernées. En cas d'exposition directe au soleil, répéter l'opération toutes les deux heures. Appliquer, uniquement sur une peau propre et intacte, 20 minutes avant tout autre produit dermatologique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation d'Eryfotona AK chez les enfants, les femmes enceintes et pendant l'allaitement. Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de réaction indésirable à l'un des composants, interrompre l'utilisation et contacter un médecin. Tenir hors de portée des enfants.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0477.
Lire attentivement la notice du produit.
Fabricant : ISDIN, Provençals, 33, 08019 Barcelone, Espagne.
Distributeur :

ISDIN
86, rue Henri-Farman. 92130 Issy-les-Moulineaux.
Tél : 01 55 95 00 92
Site web : www.isdin.com/fr-FR/

CE ESOXX ® ONE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Sachet unidose de 10 ml, boîte de 20 (ACL 3401598593337).

COMPOSITION : Acide hyaluronique, sulfate de chondroïtine, xylitol C, benzoate de sodium, sorbate de potassium, arômes, eau déminéralisée, poloxamer 407.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dispositif médical préconisé en cas de reflux gastro-œsophagien.
Esoxx one exerce une action mécanique favorisant l'amélioration rapide des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien : pyrosis, douleur épigastrique, régurgitations acides, toux d'irritation et dysphonie.
Esoxx one est une association d'acide hyaluronique et de sulfate de chondroïtine qui protège la muqueuse gastro-œsophagienne par un mécanisme original et novateur.
La présence d'un composant à capacité bioadhésive élevée (poloxamer 407) dans la formulation augmente la stabilité du contact entre l'acide hyaluronique-sulfate de chondroïtine et la surface de la paroi de l'œsophage et contribue à l'effet protecteur contre l'action de l'acide chlorhydrique produit par l'estomac.
Le sulfate de chondroïtine exerce également une action qui favorise le processus de réparation de la muqueuse gastro-œsophagienne.
x

CONSEILS D'UTILISATION : Avaler 1 sachet de 10 ml après les principaux repas et avant le coucher, ou selon les recommandations du médecin.

CONTRE-INDICATIONS :
- Hypersensibilité à l'un des composants du produit (dans ce cas, arrêter la prise d'Esoxx one et contacter un médecin).
- Malgré l'absence d'effet indésirable connu, ce produit ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ou durant les premiers mois de l'allaitement. Dans tous les cas, il est conseillé de consulter préalablement un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas dépasser la dose recommandée.
- Si les symptômes persistent, consulter un médecin.
- Tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit frais et sec, à l'écart de toute source de chaleur. Ne pas congeler.

Dispositif médical. Marquage CE 0373.
Fabricant : Apharm SRL.
Distribué en France par :

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

EUCERIN ® ANTI-ÂGE
HYALURON-FILLER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E soin jour peaux sèches et très sèches : Pot de 50 ml (ACL 461 050.5/EAN 4005800025952).
Émulsion H/E soin jour peaux normales et mixtes : Flacon-pompe de 50 ml (ACL 984 880.3/EAN 4005800014697).
Émulsion H/E soin nuit : Pot de 50 ml (ACL 461 051.1/EAN 4005800026003).
Émulsion H/E soin yeux : Tube de 15 ml (ACL 464 758.9/EAN 4005800025648).
Émulsion H/E concentrée : 6 ampoules unidoses de 5 ml (ACL 952 785.5/EAN 4005800077005).
Émulsion H/E soin de jour CC cream light tous types de peaux : Flacon-pompe de 50 ml (EAN 4005800143199).
Émulsion H/E soin de jour CC cream medium tous types de peaux : Flacon-pompe de 50 ml (EAN 4005800143267).

COMPOSITION :
Hyaluron-Filler jour peaux sèches et très sèches :
Acide hyaluronique, saponine, glycérine, filtre UVB (ethylhexyl methoxycinnamate), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), écran minéral (dioxyde de titane), Butyrospermum parkii butter, parfum.
Hyaluron-Filler jour peaux normales et mixtes :
Acide hyaluronique, saponine, glycérine, filtre UVB (ethylhexyl methoxycinnamate), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), écran minéral (dioxyde de titane), parfum.
Hyaluron-Filler nuit :
Acide hyaluronique, saponine, glycérine, dexpanthénol, parfum.
Hyaluron-Filler yeux :
Acide hyaluronique, saponine, filtres UVB (ethylhexyl methoxycinnamate, ethylhexyl triazone), filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), sans parfum.
Hyaluron-Filler concentré :
Acide hyaluronique, saponine, glycérine, arginine HCL.
Hyaluron-Filler CC cream light :
Acide hyaluronique, glycine saponine, pigments (CI 77492, CI 77491, CI 77499), glycérine, parfum, filtres UVB et UVA.
Hyaluron-Filler CC cream medium :
Acide hyaluronique, glycine saponine, pigments (CI 77492, CI 77491, CI 77499, CI 77007), parfum, filtres UVB et UVA.

PROPRIÉTÉS :
Hyaluron-Filler jour peaux sèches et très sèches, jour peaux normales et mixtes, nuit et yeux :
Hyaluron-Filler offre un effet visible immédiat : grâce à son action de comblement, l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire redonne immédiatement du volume à la peau et réduit ainsi visiblement les rides.
Hyaluron-Filler comble les rides, même profondes :
- en relançant la synthèse naturelle d'acide hyaluronique (saponine) ;
- en pénétrant plus profondément dans la peau pour combler les rides de l'intérieur (poids moléculaire optimal d'acide hyaluronique).

Tous types de peaux.
Hyaluron-Filler concentré :
Cette cure d'attaque de 6 semaines agit précisément sur les rides profondes grâce à une triple action anti-âge.
En plus de son effet lissant de surface, le soin concentré comble les rides et les sillons profonds au fil des jours :
- en relançant la synthèse naturelle d'acide hyaluronique (saponine) ;

- en pénétrant plus profondément dans la peau pour combler les rides de l'intérieur (poids moléculaire optimal d'acide hyaluronique).

Tous types de peaux.

Hyaluron-Filler CC cream light et Hyaluron-Filler CC cream medium :

- Hyaluron-Filler CC cream light et Hyaluron-Filler CC cream medium comblent les rides, même profondes, de l'intérieur et unifient le teint.
- L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire agit à l'origine des rides et ridules dans les couches supérieures de l'épiderme.
- L'acide hyaluronique de bas poids moléculaire pénètre plus profondément dans les couches épidermiques afin d'agir à l'endroit même où se forment les rides profondes.
- La glycine saponine, un ingrédient bio-actif, stimule la synthèse d'acide hyaluronique par les cellules situées dans les zones où les rides profondes se forment.
- Les pigments colorés de la CC (Correction par la Couleur) cream se fondent dans la peau, pour obtenir instantanément un teint unifié et lumineux.

Tous types de peaux.

HYALURON-FILLER EXTRA RICHE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E soin antirides jour : Flacon de 50 ml (EAN 4005900354594).
Émulsion H/E soin antirides nuit : Flacon de 50 ml (EAN 4005900354631).
Émulsion H/E soin antirides contour des yeux : Tube de 15 ml (EAN 4005900354679).

COMPOSITION :
Hyaluron-Filler Extra Riche soin de jour :
Urée (5 %), acide hyaluronique, saponine, acide lactique, filtre UVB (octocrylene), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), filtre UVA/UVB (Tinosorb S), sans parfum, sans colorant.
Hyaluron-Filler Extra Riche soin de nuit :
Urée (5 %), acide hyaluronique, saponine, acide lactique, sans parfum, sans colorant.
Hyaluron-Filler Extra Riche contour des yeux :
Urée, acide hyaluronique, saponine, acide lactique, filtre UVB (octocrylene), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), filtre UVA/UVB (Tinosorb S), sans parfum, sans colorant.

PROPRIÉTÉS :
La gamme Hyaluron-Filler Extra Riche est un programme complet qui associe l'urée et l'acide hyaluronique, et permet une hydratation intense des peaux sèches et très sèches, tout en réduisant les rides et ridules de sécheresse. La protection UVA (soin de jour et contour des yeux) permet de prévenir efficacement le vieillissement prématuré de la peau dû aux UVA.
La formule aux céramides 3 (soin de nuit) aide la peau à se régénérer durant la nuit. La texture crème pénètre rapidement, ne colle pas, et laisse une sensation de douceur sur la peau.

HYALURON FILLER + VOLUME LIFT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E soin jour peaux sèches : Pot de 50 ml (EAN 4005900467416).
Émulsion H/E soin jour peaux normales à mixtes : Pot de 50 ml (EAN 4005900467294).
Émulsion H/E soin nuit : Pot de 50 ml (EAN 4005900467331).
Émulsion H/E soin yeux : Tube de 15 ml (EAN 4005900467379).

COMPOSITION :
Hyaluron Filler + Volume Lift jour peaux sèches :
Acide hyaluronique, oligo-peptides, magnolol, glycérine, filtre UVB (ethylhexyl salicylate), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), Butyrospermum parkii butter, parfum.
Hyaluron Filler + Volume Lift jour peaux normales à mixtes :
Acide hyaluronique, oligo-peptides, magnolol, glycérine, filtre UVB (ethylhexyl salicylate), filtre UVA (butyl méthoxydibenzoylméthane), parfum.
Hyaluron Filler + Volume Lift nuit :
Acide hyaluronique, oligo-peptides, magnolol, glycérine, dexpanthénol, parfum.
Hyaluron Filler + Volume Lift yeux :
Acide hyaluronique, oligo-peptides, magnolol, glycérine, filtre UVB (ethylhexyl salicylate), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Hyaluron Filler + Volume Lift jour peaux sèches, jour peaux normales à mixtes, nuit et yeux :
Eucerin Hyaluron Filler + Volume Lift combine une concentration de 3 ingrédients actifs qui ciblent spécifiquement les différentes couches de l'épiderme :

- Le magnolol stimule la multiplication des cellules à l'origine du volume de la peau en augmentant leur nombre et leur taille.
- Les oligo-peptides stimulent le réseau des fibres de collagène pour une structure cutanée plus ferme.
- L'acide hyaluronique hydrate la peau et réduit les rides.

Appliquée régulièrement, cette formule aide à rétablir le volume et à redéfinir les contours du visage. La peau est plus ferme, les rides et ridules sont visiblement réduites. Bonne tolérance cutanée prouvée.

HYALURON-FILLER + ELASTICITY

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E soin de jour : Pot de 50 ml (EAN 4005900386397).
Émulsion H/E soin de nuit : Pot de 50 ml (EAN 4005900386434).

COMPOSITION :
Hyaluron-Filler + Elasticity soin de jour :
Arctiin, silymarin, acide hyaluronique, filtre UVB (ethylhexyl triazone), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), filtre UVA/UVB (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine : Tinosorb S).
Hyaluron-Filler + Elasticity soin de nuit :
Arctiin, silymarin, acide hyaluronique, huile d'argan.

PROPRIÉTÉS :
Hyaluron-Filler + Elasticity jour et nuit :
La combinaison de l'arctiine et de la silymarine accélère le processus de renouvellement du collagène et protège le collagène et l'élastine contre le stress oxydatif. La silymarine aux propriétés antioxydantes active également la microcirculation cutanée au niveau cellulaire. Cette formule associe également de l'acide hyaluronique de haut et de bas poids moléculaire pour combler visiblement les rides profondes. La protection SPF15 et UVA (soin de jour) protège du photovieillissement et la formule enrichie en huile d'argan (soin de nuit) aide à régénérer la peau et la nourrit intensément. La peau paraît plus ferme et son élasticité est renforcée, le teint est frais et éclatant.

ELASTICITY + FILLER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Huile de soin : Flacon de 30 ml (EAN 4005800160646).

COMPOSITION :
Huile d'argan, huile de chardon-marie, vitamine E (tocopherol).

PROPRIÉTÉS :
Elasticity + Filler huile de soin :
Formule enrichie en huiles qui raffermit la peau et augmente son élasticité. Elle contient de la vitamine E antioxydante qui agit contre le stress oxydatif et aide à préserver la tonicité naturelle de la peau. Cette formule à l'huile d'argan, riche en lipides, nourrit la peau et la rend douce. L'huile extraite du chardon-marie nourrit intensément la peau pour un teint frais et rayonnant.

Even BRIGHTER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E soin jour : Pot de 50 ml (ACL 510 354.9/EAN 4005800029875).
Émulsion H/E concentrée : 6 ampoules unidoses de 5 ml (ACL 510 353.2/EAN 4005800030864).
Émulsion H/E soin nuit : Pot de 50 ml (ACL 632 014.8/EAN 4005800029974).

COMPOSITION :
Even Brighter jour :
Butyl résorcinol, acide glycyrrhétinique, filtre UVA/B (octocrylene, phenylbenzimidazole, ethylhexyl salicylate), filtre UVA (butyl methoxydibenzoylmethane), glycérine, Butyrospermum parkii butter, parfum.
Even Brighter concentré :
Butyl résorcinol, acide glycyrrhétinique, glycérine, parfum.
Even Brighter nuit :
Butyl résorcinol, acide glycyrrhétinique, dexpanthénol, glycérine, parfum.

PROPRIÉTÉS :
Even Brighter jour :
Réduit les taches, unifie et illumine le teint.
Réduit la production de mélanine à la source et gomme les taches pigmentaires en surface grâce au butyl résorcinol, un actif haute tolérance cutanée.
L'acide glycyrrhétinique stimule le processus naturel de réparation des cellules cutanées endommagées par le soleil. De plus, un système de filtres SPF 30 prévient efficacement le vieillissement cutané prématuré et la formation de nouvelles taches pigmentaires.
Excellente tolérance cutanée.
Even Brighter concentré :
Renforce l'effet réducteur de taches pour un teint unifié et lumineux. Haute concentration de butyl résorcinol et d'acide glycyrrhétinique. Excellente tolérance cutanée, non comédogène. Excellente base de maquillage.
Even Brighter nuit :
Réduit les taches, unifie et illumine le teint. Réduit la production de mélanine à la source et gomme les taches pigmentaires en surface grâce au butyl résorcinol, un actif haute tolérance cutanée. L'acide glycyrrhétinique stimule le processus naturel de réparation des cellules cutanées endommagées par le soleil. De plus, le dexpanthénol stimule le processus de régénération de la peau pendant la nuit.
Excellente tolérance cutanée.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.eucerin.fr

EUCERIN AQUAPHOR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume : Tubes de 40 g (ACL 516 614.2 ; EAN 4005800019876) et de 198 g (EAN 4005800167751).

COMPOSITION :
Panthénol, glycérine, bisabolol, paraffinum liquidum, cera microcristallina, cérésine, alcool de lanoline (Eucerit®). Sans parfum, sans colorant, sans conservateur, sans eau.

PROPRIÉTÉS :
Favorise le processus de régénération cutanée en créant une barrière protectrice semi-occlusive. Fournit un environnement protecteur tout en permettant le passage naturel de l'air et de l'humidité. Aide à réduire le temps nécessaire à la reconstruction de la peau.
Tolérance cutanée cliniquement prouvée. Non comédogène.

UTILISATION :
Adoucit et protège les peaux très sèches, gercées, craquelées ou irritées. Convient comme complément de soin des peaux abîmées lors des traitements tels que la radiothérapie ou des interventions dermatologiques superficielles (laser, peeling...). Adapté aux nourrissons.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire sur les zones concernées. Ne pas utiliser sur des plaies ouvertes ou suintantes.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.eucerin.fr

EUCERIN® DERMOPURE PEAU GRASSE OU A TENDANCE ACNÉIQUE

DermoPure® Gel Nettoyant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon de 400 ml (EAN 4005800192883).

COMPOSITION : Tensioactifs amphotères : 6 %. Sans parfum, sans savon.
Formule INCI : Aqua, sodium cocoamphoacetate, propylene glycol, sodium laureth sulfate, sodium chloride, citric acid, sodium benzoate, salicylic acid.

PROPRIÉTÉS :
Élimine l'excès de sébum en douceur tout en enlevant les impuretés et le maquillage. La peau du visage est propre, fraîche et souple. Action antibactérienne. Non comédogène.

UTILISATION : Hygiène du visage et du corps des peaux grasses ou à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : Humidifier le visage. Verser le gel dans la main et l'appliquer sur le visage en massant. Rincer. Éviter le contact avec les yeux.

DermoPure® Eau micellaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau : Flacon de 400 ml (EAN 4005800192852).

COMPOSITION : Arginine, acide hyaluronique.
Formule INCI : Aqua, polaxamer 124, glyceryl glucoside, glycerin, sodium hyaluronate, decyl glucoside, arginine HCL, sodium cocoamphoacetate, trisodium EDTA, sodium chloride, 1,2-hexanediol, phenoxyethanol.

PROPRIÉTÉS : Élimine les traces de maquillage et les impuretés, nettoie sans irriter ni perturber la barrière protectrice naturelle de la peau. Non comédogène.

UTILISATION : Peaux grasses ou à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI : Verser sur un coton et l'appliquer sur le visage. Ne pas rincer.

DermoPure® K10

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion Si/E : Flacon-pompe de 40 ml (EAN 4005800193026).

COMPOSITION : Complexe hydroxy 10 %, acide salicylique, licochalcone A.
Formule INCI : Aqua, glycolic acid, dimethicone, glycerin, tapioca starch, cetearyl alcohol, glyceryl stearate, sodium hydroxide, gluconolactone, PEG-40 stearate, salicylic acid, PEG-150 distearate, glycyrrhiza inflata root extract, panthenol, xanthan gum, trisodium EDTA, phenoxyethanol, parfum.

PROPRIÉTÉS : Désobstrue les pores, élimine les cellules mortes, réduit les imperfections et prévient leur réapparition.

UTILISATION :
Peau à tendance acnéique (comédons ouverts ou fermés).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer chaque matin ou soir sur la peau du visage préalablement nettoyée. Peut être appliqué aussi sur d'autres zones affectées. Éviter le contact avec les yeux.

DermoPure® Mat

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Flacon-pompe de 50 ml (EAN 4005800192982).

COMPOSITION : Licochalcone, acide salicylique, poudres matifiantes.
Formule INCI : Aqua, tapioca starch, glycerin, dimethicone,

cetearyl alcohol, salicylic acid, carnitine, decylene glycol, glycyrrhiza inflata root extract, PEG-150 distearate, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, sodium stearoyl glutamate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, xanthan gum, hydroxyethylcellulose, trisodium EDTA, sodium hydroxide, sodium chloride, phenoxyethanol, parfum.

PROPRIÉTÉS :
- Procure une hydratation anti-brillance.
- Régule la production de sébum.
- Calme les irritations cutanées (licochalcone).
- Lutte contre les imperfections et prévient leur réapparition (acide salicylique).

UTILISATION : Peaux grasses.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer ce soin tous les matins sur le visage préalablement nettoyé. Masser. Peut être appliqué aussi sur d'autres zones affectées. Pour une efficacité optimale, utiliser en complément Eucerin DermoPure gel nettoyant. Éviter le contact avec les yeux.

DermoPure® Hydra

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Flacon-pompe de 50 ml (EAN 4005800193057).

COMPOSITION : SymSitive, licochalcone, céramides.
Formule INCI : Aqua, glycerin, panthenol, isopropyl palmitate, squalane, tapioca starch, glyceryl stearate citrate, behenyl alcool, cetyl alcohol, hydrogenated coco-glycerides, glycyrrhiza inflata root extract, ceramide NP, 4-t-butylcyclohexanol (trans-isomer), dimethicone, pentylene glycol, carbomer, trisodium EDTA, sodium hydroxide, phenoxyethanol.

PROPRIÉTÉS :
Aide à compenser les effets irritants et desséchants causés par les traitements dermatologiques contre l'acné.
Sa formule :
- hydrate intensément ;
- réduit les sensations de tiraillement ;
- réduit les rougeurs (licochalcone).

UTILISATION : Peaux grasses fragilisées par les traitements dermatologiques contre l'acné.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer aussi souvent que nécessaire sur peau préalablement nettoyée.
Pour une efficacité optimale, utiliser en complément Eucerin DermoPure Gel Nettoyant.

DermoPure® Gommage

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gommage : Tube de 100 ml (EAN 4005800192920).

COMPOSITION : Acide lactique, parfum.
Formule INCI : Aqua, coco-glucoside, coco-betaine, microcrystalline cellylose, acrylates/C10-30, alkyl acrylate crosspolymer, lactic acid, sodium chloride, sodium hydroxide, cellulose mannitol, polyquaternium-10, sodium benzoate, phenoxyethanol, benzophenone-4, parfum, CI 77289.

PROPRIÉTÉS : Désobstrue et resserre les pores tout en contribuant à combattre les points noirs et les impuretés. La formule à l'acide lactique agit directement à l'endroit où les impuretés se forment, sans dessécher la peau. Grâce à des microparticules, la peau est exfoliée, plus douce et plus affinée. Non comédogène.

UTILISATION : Peaux grasses ou à tendance acnéique.

MODE D'EMPLOI :
Masser doucement le visage avec le produit, puis rincer abondamment. Éviter le contact avec les yeux.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.eucerin.fr

EUCERIN® PEAU SÈCHE

SOINS DU CORPS

EUCERIN URÉE CORPS 5 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Flacon de 250 ml (ACL 996 061.2 ; EAN 4005800024504) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 996 063.5 ; EAN 4005800024559).

COMPOSITION : 5 % d'urée, acide lactique, NMF, céramides 3, gluco-glycérol, sodium PCA, sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Combat efficacement la plupart des facteurs responsables de la sécheresse cutanée :
- Apaise la sécheresse, la rugosité et les démangeaisons cutanées.
- Répare la barrière cutanée, réduit la perte insensible en eau.
- Rééquilibre le niveau d'hydratation de l'épiderme en réactivant le système naturel d'hydratation de la peau.

UTILISATION :
- Peau sèche, rugueuse, qui tiraille, notamment en soin complémentaire de certaines affections telles que la xérose ou la peau du diabétique.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une à deux fois par jour sur les zones desséchées.

EUCERIN URÉE CORPS 10 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion E/H : Flacon de 250 ml (ACL 996 062.9 ; EAN 4005800024146) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 996 064.1 ; EAN 4005800024245).

COMPOSITION : 10 % d'urée, acide lactique, NMF, céramides 3, gluco-glycérol, sodium PCA, sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Combat efficacement la plupart des facteurs responsables de la sécheresse cutanée.
- Atténue la sécheresse, la rugosité et les sensations de démangeaisons cutanées.
- Renforce la barrière cutanée, réduit la perte insensible en eau.
- Rééquilibre le niveau d'hydratation de l'épiderme en réactivant le système naturel d'hydratation de la peau.
- Action kératolytique : favorise l'élimination des squames.

UTILISATION :
- Peau très sèche, squameuse et irritée, notamment en soin complémentaire de certaines affections telles que xérose, psoriasis, ichtyose, kératose pilaire, diabète ou sécheresse cutanée iatrogènes.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une à deux fois par jour sur les zones desséchées.

SOINS DU VISAGE

EUCERIN URÉE VISAGE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Tube de 50 ml (ACL 773 992.6 ; EAN 4005800034541).

COMPOSITION : 5 % d'urée, acide lactique, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Formule légère.
- Hydratation intense et rémanente des couches supérieures de l'épiderme.

UTILISATION :
- Toutes les sécheresses cutanées du visage, par exemple dans le cas de la xérose et du psoriasis.
- Peaux desséchées par les traitements médicamenteux.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI : Appliquer régulièrement matin et soir sur une peau soigneusement nettoyée.

SOINS DES MAINS

EUCERIN URÉE MAINS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Tube de 75 ml (ACL 790 241.5 ; EAN 4005800034329).

COMPOSITION : 5 % d'urée, acide lactique, sans lanoline, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Formule légère, rapide d'absorption.
- Assouplit et adoucit les mains.
- Hydrate (les couches supérieures de l'épiderme) et protège durablement.
- Dépose un film protecteur non gras.
- Résiste à l'eau.

UTILISATION :
- Mains sèches, très sèches, abîmées et irritées.
- En complément des traitements médicaux, par exemple dans le cas de la dermatite atopique, du psoriasis ou de l'eczéma de contact.
- Sécheresses cutanées iatrogènes.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI : Appliquer plusieurs fois par jour, selon le degré de sécheresse des mains.

SOINS DES PIEDS

EUCERIN URÉE PIEDS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Tube de 100 ml (ACL 790 242.1 ; EAN 4005800034428).

COMPOSITION : 10 % d'urée, acide lactique, sans lanoline, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Formule légère, rapide d'absorption.
- Redonne à la peau souplesse et douceur.
- Réduit la formation de durillons et de callosités.
- Formule très haute tolérance.

UTILISATION :
- Pieds secs, très secs, rugueux, talons fendillés, durillons et callosités.
- En complément des traitements médicaux, par exemple dans le cas du diabète, de la dermatite atopique ou du psoriasis.
- Sécheresses cutanées iatrogènes.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur des pieds propres et secs.

HYGIÈNE QUOTIDIENNE

EUCERIN URÉE GEL NETTOYANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel nettoyant : Flacon-pompe de 400 ml (EAN 4005800162824).

COMPOSITION : 5 % d'urée, acide lactique, sans lanoline, sans savon, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoie en douceur.
- Protège la peau du dessèchement.
- Formule très haute tolérance.

UTILISATION :
- Pour l'hygiène du corps, du visage, des mains et des pieds, quel que soit le degré de sécheresse, notamment en soin complémentaire de certaines affections telles que xérose, psoriasis, ichtyose, peaux sénescentes, diabète ou sécheresses cutanées iatrogènes.
- Pour la douche et le bain.
- Peut être utilisé pour la toilette intime.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
- Peut être utilisé quotidiennement.
- Éviter tout contact avec les yeux.

EUCERIN URÉE SHAMPOOING

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing gel : Flacon de 250 ml (ACL 517 012.6 ; EAN 4005800036798).

COMPOSITION : 5 % d'urée, acide lactique, sans lanoline, sans parfum, sans savon, sans colorant, hypoallergénique, pH physiologique.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoie en douceur.
- Réhydrate et protège le cuir chevelu contre le dessèchement.
- Élimine les squames du cuir chevelu.
- Calme le prurit et apaise les irritations.
- Formule très haute tolérance.

UTILISATION :
- Cuir chevelu, cheveux secs et états squameux, par exemple dans le cas de la dermatite atopique.
- En complément des traitements courants, par exemple dans le cas du psoriasis ou de la dermite séborrhéique.
- Sécheresses cutanées iatrogènes.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
- Peut être utilisé quotidiennement.
- Éviter tout contact avec les yeux.

EUCERIN URÉE SOIN CUIR CHEVELU

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin gel : Flacon de 100 ml (ACL 517 014.9 ; EAN 4005800036712).

COMPOSITION : 5 % d'urée, acide lactique, licochalcone A, polidocanol, sans parfum, sans alcool, sans lanoline, sans colorant, hypoallergénique, pH physiologique.

PROPRIÉTÉS :
- Apaise le cuir chevelu et réduit les sensations de démangeaison.
- Réduit la perte d'hydratation du cuir chevelu.

UTILISATION :
- Cuir chevelu sec et irrité.
- En accompagnement des traitements contre le psoriasis.
- Adultes et enfants à partir de 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
- Peut être utilisé quotidiennement.
- Appliquer directement sur cuir chevelu mouillé et masser brièvement.
- Ne pas rincer.
- Éviter le contact avec les yeux.

SOIN DES PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE

EUCERIN ATOPICONTROL VISAGE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion H/E : Tube de 50 ml (ACL 413 714.4 ; EAN 4005800045936).

COMPOSITION : 12 % oméga-6, licochalcone A, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Formule rapide d'absorption.
- Hydratation des couches supérieures de l'épiderme.
- Apaise et calme les rougeurs ainsi que les sensations de démangeaisons et de tiraillements.
- Formulé et testé en vue de minimiser les risques de réactions allergiques.

UTILISATION :
- Pour le soin quotidien des peaux à tendance atopique, sèches, fragilisées, sujettes aux rougeurs et aux démangeaisons.
- Convient comme complément de soin.
- Peut s'utiliser comme base de maquillage.
- Convient pour les nourrissons.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur une peau préalablement nettoyée.

EUCERIN ATOPICONTROL CORPS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion E/H : Flacons de 250 ml (ACL 413 716.7 ; EAN 4005800034176) et de 400 ml (ACL 413 711.5 ; EAN 4005800077531).

COMPOSITION : 12 % oméga-6, licochalcone A, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Formule légère et rapide d'absorption.
- Hydratation des couches supérieures de l'épiderme.
- Apaise et calme les rougeurs ainsi que les sensations de démangeaisons et de tiraillements.

UTILISATION :
- Pour le soin quotidien des peaux à tendance atopique, sèches, fragilisées, sujettes aux rougeurs et aux démangeaisons.
- Convient comme complément de soin.
- Convient pour les nourrissons.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une ou deux fois par jour sur les zones affectées.

EUCERIN ATOPICONTROL HUILE BAIN

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion E/H : Flacon de 400 ml (ACL 413 713.8 ; EAN 4005800077777).

COMPOSITION : 62 % d'huiles de soin, 20 % oméga-6, sans parfum, sans colorant, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoie en douceur les peaux sèches et très sèches, à tendance atopique, fragilisées, sujettes aux rougeurs et aux démangeaisons.
- Hydrate les couches supérieures de l'épiderme, nourrit et protège grâce aux huiles.
- Apaise et calme les sensations de démangeaisons.

UTILISATION :
- Pour l'hygiène quotidienne sous la douche ou en dilution dans l'eau du bain.
- Convient comme complément de soin dans le cas de dermatite atopique ou du psoriasis.
- Convient en additif de bain pour les nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
- Faire mousser dans les mains avec de l'eau, appliquer sur la peau, puis rincer soigneusement.
- En dilution dans l'eau du bain.
- Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN ATOPICONTROL INTENSIVE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion E/H : Tube de 40 ml (ACL 413 712.1 ; EAN 4005800078002).

COMPOSITION : Oméga-6, licochalcone A, menthoxypropanediol, decandiol, sans parfum, sans colorant, sans paraben, hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS :
- Formule légère et rapide d'absorption.
- Soin d'attaque pour combattre l'intensité des poussées de sécheresse cutanée sévère.
- Calme et apaise les irritations et les rougeurs.
- Réduit l'incitation au grattage.

UTILISATION :
- Pour le soin quotidien des peaux atopiques et sujettes aux démangeaisons.
- Convient comme complément de soin dans le cas de la dermatite atopique.
- Convient pour les nourrissons.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire sur les zones concernées durant les poussées.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.eucerin.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

EUCERIN® PEAU SENSIBLE

SOINS VISAGE

EUCERIN AQUAporin ACTIVE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E peaux sèches : Pot de 50 ml (ACL 827 810.8/EAN 4005800128011).
Émulsion H/E peaux normales à mixtes : Pot de 50 ml (ACL 827 808.3/EAN 4005800127786).
Émulsion H/E avec protection SPF 25 + UVA : Pot de 50 ml (ACL 827 807.7/EAN 4005800128080).
Émulsion H/E contour des yeux : Tube avec applicateur métallique de 15 ml (ACL 827 806.0/EAN 4005800128127).

COMPOSITION :
Émulsion peaux sèches : Glycérine, gluco-glycérol, acide hyaluronique, alanine, biotine, panthénol.
Émulsion peaux normales à mixtes : Glycérine, gluco-glycérol.
Émulsion avec protection SPF 25 + UVA : Glycérine, gluco-glycérol, tocophérol, écrans solaires.
Émulsion contour des yeux : Glycérine, gluco-glycérol, licochalcone A, panthénol, extrait de ginseng.

UTILISATION : Peaux sensibles déshydratées.

PROPRIÉTÉS :
Les formules sans parfum contiennent toutes du gluco-glycérol, un actif naturel qui favorise l'activation des réseaux naturels d'hydratation appelés les aquaporines. Ces dernières stimulent la circulation des molécules d'eau à travers les cellules et restaurent de l'intérieur l'équilibre naturel d'hydratation de la peau. Test *in vitro*.
AQUAporin ACTIVE procure une hydratation intense longue durée pour une peau douce, souple et visiblement radieuse.

EUCERIN ANTI-ROUGEURS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème Anti-Rougeurs : Flacon-pompe de 50 ml (ACL 632 016.0/EAN 4005800109096).
Crème Anti-Rougeurs correctrice SPF 25 : Flacon-pompe de 50 ml (ACL 632 017.7/EAN 4005800109058).

COMPOSITION :
Crème Anti-Rougeurs : SymSitive®, licochalcone A. Conditionnement anti-contamination, sans conservateur, sans paraffine, sans parfum, sans alcool, sans colorant, sans émulsifiant.
Crème Anti-Rougeurs correctrice SPF 25 : SymSitive, licochalcone A, pigments verts, filtres UVA-UVB. Conditionnement anti-contamination, sans conservateur, sans paraffine, sans parfum, sans alcool.

UTILISATION : Peaux sensibles et sujettes aux rougeurs (changements environnementaux, couperose, rosacée...).

PROPRIÉTÉS :
La formule combine l'action de la SymSitive qui régule la sensibilité cutanée à sa source pour apaiser la peau, et de la licochalcone A qui atténue efficacement les rougeurs. La crème Anti-Rougeurs correcteur SPF 25 masque instantanément les rougeurs grâce aux pigments correcteurs verts.

MODE D'EMPLOI : Appliquer tous les jours matin et/ou soir sur une peau bien nettoyée, sur le visage, le cou et le décolleté en massant doucement.

EUCERIN ULTRASENSIBLE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème peaux sèches : Flacon-pompe anti-contamination de 50 ml (ACL 601 305.0/EAN 4005800109133).
Crème peaux normales à mixtes : Flacon-pompe anti-contamination de 50 ml (ACL 632 020.8/EAN 4005800109171).
Lotion nettoyante : Flacon-pompe anti-contamination de 100 ml (ACL 632 018.3/EAN 4005800109218).

COMPOSITION :
SymSitive®, L-arginine.
Conditionnements anti-contamination, sans conservateur, sans paraffine, sans parfum, sans alcool, sans colorant, sans émulsifiant.

UTILISATION :
Soins spécifiques des peaux hypersensibles et réactives, en particulier :
- Manifestations aiguës d'irritation (échauffements, tiraillements, picotements...).
- Intolérance aux cosmétiques classiques.
- Peaux sujettes aux allergies.

PROPRIÉTÉS : Les formules contiennent une association de SymSitive qui régule la sensibilité cutanée à sa source pour apaiser la peau, et de la L-arginine pour aider à réparer la barrière cutanée.

MODE D'EMPLOI : Appliquer la crème tous les jours matin et/ou soir sur une peau bien nettoyée grâce à la lotion, sur le visage, le cou et le décolleté en massant doucement.

SOINS CORPS

EUCERIN pH5 HUILE DE DOUCHE

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 454 312.8/EAN 4005800024979), flacons-pompe de 400 ml (ACL 454 313.4/EAN 4005800019531) et de 1 l (ACL 979 672.7/EAN 4005800631191) et recharge de 400 ml (ACL 967 224.4/EAN 4005800631252).

COMPOSITION : Tensioactifs doux, parfum, dexpanthénol, ajusteur de pH (acide citrique), 55 % huiles de soin.

PROPRIÉTÉS :
Formule spécialement développée pour les besoins spécifiques des peaux sèches non pathologiques. L'association du tampon citrate pH5 et d'agents lavants extra-doux active les enzymes naturelles de la peau pour renforcer sa barrière protectrice. Même en cas d'utilisation fréquente, la peau est protégée du dessèchement.
Des études cliniques ont montré une excellente efficacité et une tolérance cutanée, même sur les peaux agressées.

MODE D'EMPLOI :
Usage externe. Éviter tout contact avec les yeux.

SOINS SOLAIRES

EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL FLUID SPF 50

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème visage (émulsion H/E) : Flacon-pompe airless de 50 ml (EAN 4005800147388).

COMPOSITION : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (homosalate, éthylhexyl salicylate, éthylhexyl triazone, acide phénylbenzimidazole sulfonique), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique), acide hyaluronique de bas et haut poids moléculaire. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
- Aide à prévenir du photovieillissement.
- Réduit visiblement les rides sur le visage et le décolleté.
- Améliore l'aspect de la peau.
- Hydrate intensément.
- Présente une texture légère, non grasse, non collante et à l'absorption rapide.
- Peut servir de base de maquillage.
- Non comédogène.
- Testé en climat humide.
- Sans parfum.

MODE D'EMPLOI : Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Appliquer généreusement avant l'exposition au soleil. Renouveler fréquemment. Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN SUN OIL CONTROL GEL-CRÈME SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel-crème SPF 50+ : Flacon-pompe airless de 50 ml (ACL 294 463.3/EAN 4005800119361).

COMPOSITION : Filtres UVB (acide phénylbenzimidazole sulfonique, octocrylène, homosalate, éthylhexyl salicylate), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique), technologie Oil Control (carnitine, poudres matifiantes). Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
- Protège les peaux grasses ou à tendance acnéique des dommages cutanés induits par le soleil.
- Assure un fini mat longue durée.
- Texture extra-légère, non grasse, non collante, qui est rapidement absorbée.
- Peut servir de base de maquillage.
- Non comédogène.
- Sans parfum.

MODE D'EMPLOI : Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Appliquer généreusement avant l'exposition au soleil. Renouveler fréquemment. Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT Crème SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème visage (émulsion H/E) : Tube de 50 ml (ACL 420 042.8/EAN 4005800065545).

COMPOSITION : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (homosalate, éthylhexyl salicylate, octocrylène), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique). Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Protège les peaux sensibles et sèches des dommages cutanés induits par le soleil.
Sans parfum et résistante à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain. Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL CC CRÈME MEDIUM SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème visage (émulsion H/E) : Flacon-pompe airless de 50 ml (EAN 4005900485557).

COMPOSITION : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (acide phénylbenzimidazole sulfonique, homosalate, éthylhexyl salicylate, éthylhexyl triazone), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique). Contient également de l'acide hyaluronique et des pigments minéraux teintés. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Réduit visiblement les signes de l'âge. Procure un teint uniforme et naturellement hâlé. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI : Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain. Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT FLUID SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème visage (émulsion eau dans silicone) : Flacon de 50 ml (ACL 420 046.3/EAN 4005800065118).

COMPOSITION : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb® S), filtres UVB (acide phénylbenzimidazole sulfonique, homosalate, éthylhexyl salicylate, octocrylène), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), écran minéral (TiO_2 nano) protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique). Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Protège les peaux sensibles et grasses des dommages cutanés induits par le soleil. Matifie la peau.
Sans parfum et résistant à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Bien agiter avant emploi. Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain. Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT BRUME SPF 50/30

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Brume SPF 50 : Aérosol multi-position de 200 ml (ACL 294 973.1/EAN 4005800126253).
Brume SPF 30 : Aérosol multi-position de 200 ml (ACL 294 974.8/EAN 4005800126291).

COMPOSITION :
Brume SPF 50 : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (éthylhexyl salicylate, octocrylène, homosalate), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A).
Brume SPF 30 : Filtres UVB (éthylhexyl salicylate, octocrylène, homosalate), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A).

PROPRIÉTÉS :
Haute protection UVA/UVB conforme aux recommandations européennes.
Très bonne tolérance cutanée sur les peaux sensibles et à tendance acnéique.
Protection cellulaire biologique à base de licochalcone A aux propriétés antioxydantes qui protège les cellules de la peau en profondeur. Aérosol multiposition pour une application rapide et facile. Texture « toucher sec » qui permet un fini sec et mat immédiat et longue durée. Effet anti-brillance. Résiste à l'eau et à la sueur.

MODE D'EMPLOI : Bien agiter, puis appliquer généreusement et uniformément avant l'exposition au soleil et renouveler fréquemment, en particulier après s'être baigné et essuyé ou avoir transpiré. Ne pas vaporiser directement en direction du visage et éviter l'inhalation.
Réduire la quantité de produit solaire diminue nettement le niveau de protection. Ne pas rester trop longtemps au soleil, même en utilisant une protection solaire. Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Éviter le contact avec les yeux.

EUCERIN SUN LEB PROTECT CRÈME-GEL SPF 50

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème-gel : Flacon de 150 ml (ACL 948 724.5/EAN 4005800030772).

COMPOSITION : Complexe antiradicalaire (alpha-glucosyl-rutin [AGR] et licochalcone A), filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), filtres UVB (homosalate, éthylhexyl salicylate, octocrylène). Sans parfum, sans émulsifiant, sans conservateur.

PROPRIÉTÉS :
Protège les peaux sujettes à la LEB des dommages cutanés induits par le soleil. Sans parfum, sans émulsifiant. Texture non grasse, non collante, résistante à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain. Éviter tout contact avec les yeux.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT LOTION SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion corps (émulsion H/E) : Flacon de 400 ml (EAN 9005800229607).

COMPOSITION :
Formule anti-taches : aide à atténuer les taches dues à la crème solaire après lavage.
Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (octocrylène, homosalate, éthylhexyl salicylate, acide phénylbenzimidazole sulfonique), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A).

PROPRIÉTÉS :
Protège les peaux sensibles des dommages cutanés induits par le soleil. Absorption immédiate. Résistante à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS LOTION SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait corps : Flacon de 400 ml (EAN 4005800102363).

COMPOSITION :
Formule anti-taches : aide à atténuer les taches dues à la crème solaire après lavage.
Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), écran minéral (titanium dioxyde), filtre UVB (octocrylène), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique). Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Peaux fragiles des enfants.
Très haute protection UVA/UVB conforme aux recommandations européennes. Protection cellulaire biologique à base de licochalcone A aux propriétés antioxydantes qui protège les cellules de la peau en profondeur et à base d'acide glycyrrhétinique qui renforce le mécanisme naturel de réparation de l'ADN de la peau. Extra-résistant à l'eau. Formulé et testé en vue de minimiser les risques d'allergie.

MODE D'EMPLOI : Appliquer généreusement et uniformément avant l'exposition et renouveler fréquemment l'application, au moins toutes les 2 heures et après chaque bain. En réduisant la quantité, le niveau de protection est nettement diminué.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS SPRAY SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray corps : Flacon spray de 200 ml (ACL 946 057.1/EAN 4005800027932).

COMPOSITION :
Formule anti-taches : aide à atténuer les taches dues à la crème solaire après lavage.
Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (homosalate, octocrylène, éthylhexyl salicylate, acide phénylbenzimidazole sulfonique), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A, acide glycyrrhétinique). Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Offre une très bonne tolérance cutanée pour les peaux sensibles des enfants, même celles à tendance atopique. Protège des dommages cutanés induits par le soleil. Sans parfum. Extra-résistant à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Appliquer généreusement et uniformément avant l'exposition et renouveler fréquemment l'application, au moins toutes les 2 heures et après chaque bain. En réduisant la quantité, le niveau de protection est nettement diminué.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT SPRAY SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray corps (PIT émulsion) : Flacon spray de 200 ml (ACL 649 894.6/EAN 4005800119156).

COMPOSITION : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (octocrylène, homosalate, éthylhexyl salicylate, acide phénylbenzimidazole sulfonique), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A). Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Protège les peaux sensibles des dommages cutanés induits par le soleil. Texture à absorption rapide, non grasse, non collante, résistante à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Bien agiter avant utilisation. Ne pas vaporiser directement vers les yeux. Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain.

EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT SPRAY TRANSPARENT SPF 50/30

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray corps SPF 50 (PIT émulsion) : Flacon spray de 200 ml (ACL 984 879.5/EAN 4005800005558).
Spray corps SPF 30 (PIT émulsion) : Flacon spray de 200 ml (ACL 984 878.9/EAN 4005800005596).

COMPOSITION :
Spray corps SPF 50 : Filtre UVA/UVB large spectre (Tinosorb S), filtres UVB (éthylhexyl salicylate, octocrylène, homosalate), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A).
Spray corps SPF 30 : Filtres UVB (octocrylène, éthylhexyl salicylate, homosalate), filtre UVA (butylméthoxydibenzoylméthane), protection cellulaire biologique (licochalcone A).

PROPRIÉTÉS :
Protège les peaux sensibles des dommages cutanés induits par le soleil. Texture à absorption non grasse, non collante, résistante à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Ne pas pulvériser sur le visage. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser sur les enfants de moins de 3 ans. Éviter l'exposition entre 11 h et 15 h. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants au soleil. Pour se protéger, porter des vêtements et un chapeau. Appliquer généreusement et uniformément avant chaque exposition au soleil. Renouveler au moins toutes les 2 heures et après chaque bain.

EUCERIN SUN SENSITIVE RELIEF AFTER SUN CRÈME GEL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume réparateur (émulsion H/E) : Tube de 150 ml (EAN 4005800191992).

COMPOSITION : Combinaison d'AGR (alpha-glucosyl-rutin) et de licochalcone A.

PROPRIÉTÉS :
- Apaise et aide à régénérer les peaux sensibles, même celles sujettes à des réactions cutanées induites par le soleil, telles que la LEB.
- Présente une texture agréable, non grasse et non collante.
- Formule sans parfum et sans émulsifiant.
- Très haute tolérance cutanée chez les peaux sujettes à des réactions cutanées induites par le soleil, telles que la LEB.

MODE D'EMPLOI : Appliquer généreusement sur une peau propre, après l'exposition au soleil.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.eucerin.fr

CE EUFLEXXA®

hyaluronate de sodium à 1 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique pour injection intra-articulaire :
Seringue (verre) de 2,25 ml, à usage unique, préremplie à 1 ml ou 2 ml de solution stérile et apyrogène, boîte de 1 (ACL 3401042303468) et boîte de 3 (ACL 3401042303529).

COMPOSITION :	*Pour 1 ml de solution*
Hyaluronate de sodium	10 mg
Chlorure de sodium	8,5 mg
Hydrogénophosphate disodique dodécahydraté	0,56 mg
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté	0,05 mg
Eau pour préparations injectables	q.s.

PROPRIÉTÉS :
Euflexxa est une solution viscoélastique stérile de hyaluronate de sodium hautement purifié de haut poids moléculaire (2,4-3,6 millions de daltons) dans une solution saline de tampon phosphate. Euflexxa est un produit physiologique hautement purifié. Il s'agit d'un polysaccharide composé d'unités disaccharidiques récurrentes de N-acétylglucosamine et de glucuronate de sodium, reliées par une alternance de liaisons glycosidiques β-1,3 et β-1,4. Le hyaluronate est présent dans le liquide synovial, dans l'humeur vitreuse et aqueuse oculaire, dans la peau et dans le cordon ombilical. Le contenu de la seringue d'Euflexxa est stérile (remplissage aseptique).

INDICATIONS :
Euflexxa est indiqué dans le traitement de la douleur associée à l'arthrose du genou ou d'autres articulations synoviales. En restituant les propriétés viscoélastiques du liquide articulaire, Euflexxa réduit la douleur de l'articulation atteinte et permet d'améliorer la mobilité et la flexibilité de l'articulation.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Euflexxa doit être injecté dans l'espace synovial. Chaque seringue d'Euflexxa est à usage unique. La seringue doit être utilisée immédiatement après ouverture du blister individuel de la seringue. Généralement, une dose de 1 ml ou 2 ml est injectée dans l'articulation atteinte, à répéter à une semaine d'intervalle pendant trois semaines, soit

au total trois injections. Les trois injections doivent être administrées pour obtenir un effet optimal. Ne pas utiliser Euflexxa si l'emballage ou la seringue est ouvert, endommagé ou altéré.
Euflexxa doit être injecté après avoir été porté à température ambiante. Appliquer des méthodes d'asepsie au moment de la manipulation de la seringue et de l'injection. Cf Mode d'administration infra pour préparer la seringue avant l'utilisation. Si le patient présente un épanchement, aspirer l'épanchement avant d'injecter Euflexxa dans l'articulation. Injecter le contenu de la seringue dans l'articulation à traiter. Jeter toute quantité non utilisée d'Euflexxa. Si le traitement est à administrer dans plus d'une articulation, utiliser une seringue différente pour chaque articulation.
Pour les patients qui réagissent favorablement au traitement, la durée de l'effet thérapeutique est d'au moins 26 semaines.
Mode d'administration :
1. Aspirer tout épanchement, le cas échéant.
2. Sortir la boîte contenant le produit du réfrigérateur 20 à 30 minutes avant l'utilisation. Retirer le blister de la boîte et porter la seringue à température ambiante.
3. **Ouvrir le blister**.
4. Tout en maintenant la partie ouverte du blister vers le bas, courber le blister et laisser tomber délicatement la seringue sur une surface stérile.
   Un autre procédé consiste à maintenir la partie ouverte du blister vers le haut et courber le blister jusqu'à ce que l'embout Luer du cylindre soit en évidence. Saisir cet embout Luer et retirer la seringue du blister.
   Ne pas saisir la seringue du côté du piston.
5. **Retirer le capuchon de la seringue et fixer une aiguille stérile de taille appropriée sur la seringue**, p.ex. de 17 à 21 gauges. **Attention :** Ne pas appliquer de pression sur le piston au moment de la fixation de l'aiguille sur la seringue. Vérifier que l'aiguille est bien fixée sur l'adaptateur Luer-Lock. Ne pas serrer de manière excessive l'adaptateur Luer-Lock, parce que cela peut défaire l'adaptateur Luer-Lock du cylindre.
6. Appliquer une légère pression sur le piston afin de faire échapper l'air de l'aiguille de la seringue et vérifier que la seringue fonctionne bien.
7. La seringue est maintenant prête à l'emploi.
8. Injecter par voie intra-articulaire dans la capsule synoviale de l'articulation en utilisant des méthodes d'asepsie strictes.
9. Usage unique. Ne pas réutiliser ou restériliser.
10. A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Peut être conservé en dehors du réfrigérateur à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant six (6) mois, sans dépasser la durée de conservation.
11. Trois traitements de 2 ml par genou, ou de 1 ml ou 2 ml par autre articulation synoviale, doivent être administrés à une semaine d'intervalle.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Euflexxa chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux préparations de hyaluronate, ou présentant une infection articulaire, une infection au niveau du site d'injection ou une affection de la peau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Euflexxa doit être uniquement administré par un personnel médical qualifié.
Aspirer tout épanchement avant chaque injection.
L'efficacité et la tolérance d'une injection associée à d'autres traitements intra-articulaires ne sont pas établies.
Euflexxa n'a pas été évalué chez les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, ni chez les enfants de moins de 18 ans.
Euflexxa étant une substance purifiée issue de cellules bactériennes, la présence d'infimes quantités d'impuretés ne peut être totalement exclue.
Le médecin doit être averti des risques potentiels associés à l'injection de produits biologiques.
A conserver à l'abri de la lumière.
Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.
Ne pas injecter par voie intraveineuse.
Ne pas réutiliser. Jeter la seringue après utilisation.
Ne pas utiliser si le blister ou la seringue est ouvert ou endommagé.
Interactions :
Pas d'interaction connue jusqu'à présent.
Effets indésirables :
Durant les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été arthralgie et gonflement de l'articulation. Les autres effets indésirables observés ont inclus : épanchement, nausées, fatigue, sensibilité non spécifique, douleurs dans le dos, paresthésie, irritation cutanée et hypertension non spécifique. Des manifestations associées comme des démangeaisons, des rougeurs, des gonflements et des douleurs peuvent survenir au niveau du site d'injection. L'application de glace sur l'articulation traitée permet de soulager de telles manifestations associées. Celles-ci régressent en général en peu de temps.
Incompatibilités :
Le mélange de solutions d'hyaluronate de sodium avec des sels d'ammonium quaternaires, comme le chlorure de benzalkonium, peut entraîner la formation de précipité. Euflexxa ne doit pas être administré avec une aiguille déjà utilisée pour des solutions médicamenteuses contenant du chlorure de benzalkonium. Ne pas utiliser de désinfectant contenant des sels d'ammonium quaternaires pour la préparation de la peau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 3 ans.
A conserver à l'abri de la lumière et au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Peut être conservé en dehors du réfrigérateur à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant six (6) mois, sans dépasser la durée de conservation.

Marquage CE.
Fabricant : Bio-Technology General (Israël) Ltd.
Représentant européen : Ferring Pharmaceuticals A/S, International PharmaScience Center (IPC), Kay Fiskers Plads 11, DK 2300 Copenhagen S, Danemark.
Distribué par :

Laboratoires GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka. 19, rue Ernest-Renan
CS 90001. 92024 Nanterre cdx
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70

EUPHYTOSENUIT®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîte de 30 (ACL 3401581631091).

COMPOSITION :
Ingrédients : Passiflore ipowder® : extrait concentré et poudre de parties aériennes de passiflore (*Passiflora incarnata*) ; agent de charge : cellulose microcristalline ; agent d'enrobage bleu itabs® (hydroxypropylméthylcellulose, acides gras, phosphates de calcium, aliment colorant : concentré de spiruline) ; épaississant : carboxyméthylcellulose de sodium réticulée ; émulsifiant : mono et diglycérides d'acides gras ; mélatonine.

Analyse moyenne		pour 1 comprimé
Mélatonine	mg	1
Passiflore ipowder®	mg	500
Équivalent plante sèche	*mg*	*1500*

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
EuphytoseNuit est un complément alimentaire pour le sommeil à base de mélatonine et de passiflore :
- La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement. L'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher.
- La passiflore contribue quant à elle à maintenir un sommeil de qualité.

CONSEILS D'UTILISATION :
Un comprimé par jour, entre 30 minutes et une heure avant le coucher.
EuphytoseNuit peut être utilisé ponctuellement ou en programme de 30 jours renouvelable si besoin, sans risque d'accoutumance ou de dépendance connue.
EuphytoseNuit est un complément alimentaire à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Réservé à l'adulte.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver dans son emballage d'origine à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CE EUROMÉDIAL gamme
stérilets et sets de pose avec stérilet

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Set de pose avec stérilet :
Contient : 1 DIU, 1 carte patiente, 1 notice médecin, 1 notice patiente, 1 pince de Pozzi, 1 pince Chéron, 1 paire de ciseaux coupe-fils, 3 spéculums S, M, L.
Sethygyn 380 Cu® :
Surface active de cuivre 380 mm². 2 tailles disponibles :
- Sethygyn 380 Cu Mini (largeur 24 mm, longueur 30,5 mm) : ACL 971 218.5 ; 3401097121857.
- Sethygyn 380 Cu Normal (largeur 31 mm, longueur 33 mm) : ACL 971 217.9 ; 3401097121796.

Sethygyn 380 Ag® :
Surface active de cuivre 380 mm², fil au noyau d'argent. 3 tailles disponibles :
- Sethygyn 380 Ag Mini (largeur 24 mm, longueur 30,5 mm) : ACL 971 211.0 ; 3401097121109.
- Sethygyn 380 Ag Normal (largeur 31 mm, longueur 33 mm) : ACL 971 212.7 ; 3401097121277.
- Sethygyn 380 Ag Maxi (largeur 36,5 mm, longueur 38 mm) : ACL 971 213.3 ; 3401097121338.

Sethygyn T380 A® :
Surface active de cuivre 380 mm². Taille unique (largeur 31,8 mm, longueur 36 mm) : ACL 971 216.2 ; 3401097121628.
Sethygyn 375 Cu® :
Surface active de cuivre 375 mm². Taille unique (largeur 20 mm, longueur 35 mm) : ACL 971 215.6 ; 3401097121567.
Stérilet seul :
Contient : 1 DIU, 1 carte patiente, 1 notice médecin, 1 notice patiente.
Novaplus 380 Cu® :
Surface active de cuivre 380 mm². 2 tailles disponibles :
- Novaplus 380 Cu Mini (largeur 24 mm, longueur 30,5 mm) : ACL 970 755.7 ; 3401097075570.
- Novaplus 380 Cu Normal (largeur 31 mm, longueur 33 mm) : ACL 970 756.3 ; 3401097075631.

Novaplus 380 Ag® :
Surface active de cuivre 380 mm², fil au noyau d'argent. 3 tailles disponibles :
- Novaplus 380 Ag Mini (largeur 24 mm, longueur 30,5 mm) : ACL 971 202.1 ; 3401097120218.
- Novaplus 380 Ag Normal (largeur 31 mm, longueur 33 mm) : ACL 971 201.5 ; 3401097120157.
- Novaplus 380 Ag Maxi (largeur 36,5 mm, longueur 38 mm) : ACL 971 200.9 ; 3401097120096.

Copper T380 A® :
Surface active de cuivre 380 mm². Taille unique (largeur 31,8 mm, longueur 36 mm) : ACL 970 753.4 ; 3401097075341.
Ancora 375 Cu® :
Surface active de cuivre 375 mm². Taille unique (largeur 20 mm, longueur 35 mm) : ACL 970 754.0 ; 3401097075402.
Set de pose sans stérilet :
Set de pose complet Sethygyn :
Contient : 1 pince de Pozzi, 1 pince Chéron, 1 paire de ciseaux coupe-fils, 3 spéculums S, M, L.
ACL 967 288.2 ; 3401096728828.
Set de pose simple Sethygyn :
Contient : 1 pince de Pozzi, 1 pince Chéron, 1 paire de ciseaux coupe-fils.
ACL 960 483.4 ; 3401096048346.

Tarif LPPR :
Set de pose avec stérilet et stérilet seul :
Tarif LPPR et prix public : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Set de pose sans stérilet : non remboursé.

LABORATOIRE EUROMÉDIAL GYNÉCOLOGIE
57, rue des Carnaux. 37510 Ballan-Miré
Tél : 02 47 24 30 42. Fax : 02 47 24 32 38.
E-mail : gynecologie@euromedial.fr
Site web : www.euromedial.fr

EVACRINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 45 (ACL 3401543232083).

COMPOSITION :
Extraits secs d'acérola, de racine de gingembre et de pensée sauvage.
Excipients : citrate de magnésium, trisilicate de magnésium, cellulose microcristalline, silice, stéarate de magnésium végétal.

PROPRIÉTÉS : Evacrine est une association d'extraits végétaux qui contribuent au confort digestif (gingembre, pensée sauvage).

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 6 comprimés par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

EXFOLIAC® gamme

EXFOLIAC® Gel moussant intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon de 200 ml (ACL 477 793.2).

COMPOSITION : Zinc ; AHA.

PROPRIÉTÉS : Exfoliac nettoie en douceur tout en évitant les séborrhées réactionnelles, régularise la sécrétion de sébum, assainit l'épiderme et respecte le pH cutané.

MODE D'EMPLOI :
Matin et soir, faire mousser sur peau humide, rincer, sécher.

EXFOLIAC® Gel moussant doux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon de 250 ml (EAN 3571940000353) et tube de 100 ml (EAN 3571940000360).

COMPOSITION : Bardane ; sauge ; cresson ; agents nettoyants doux ; glycérine.

PROPRIÉTÉS : Association bardane-cresson-sauge, aux propriétés antibactériennes, séborégulatrices, assainissantes et apaisantes, qui respecte l'équilibre cutané.

MODE D'EMPLOI : Utiliser 2 fois par jour sur peau humide. Faire mousser puis rincer.

EXFOLIAC® Gommage purifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 50 ml (EAN 3571940000384)

COMPOSITION : AHA ; billes de polyéthylène ; agents nettoyants doux ; glycérine.

PROPRIÉTÉS : Gommage qui élimine en douceur les cellules mortes et nettoie délicatement la peau sans dessèchement. Hypoallergénique, sans savon.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 à 3 fois par semaine sur peau humide, rincer, sécher.

EXFOLIAC ® Acnoméga 100 et 200

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Exfoliac Acnoméga 100 Soin correcteur :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 428 970.1).
Exfoliac Acnoméga 200 Soin correcteur intensif :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 428 971.8).

COMPOSITION : AHA libres ; esters d'AHA ; Ω HA ; BHA ; zinc ; bisabolol ; vitamine E ; vitamine A ; glycérine.

PROPRIÉTÉS :
Exfolie, purifie, régule le sébum, limite la prolifération bactérienne, action kérato-modulatrice. Non comédogène.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage.

EXFOLIAC ® Global 6 Soin global intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 412 493.4).

COMPOSITION :
Lipobactol ; acide hyaluronique ; AS Caps ; ΩHA ; micro-éponges ; céramides et agents hydratants.

PROPRIÉTÉS : Grâce à une synergie d'actifs haute tolérance, ce soin exfolie et lisse tout en régulant la sécrétion de sébum pour un effet matifiant immédiat. Les zones enflammées sont apaisées et les traces cicatricielles post-acné limitées. Bonne base de maquillage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage.

EXFOLIAC ® Crème réparatrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 783 148.3)

COMPOSITION : Céramide II ; abyssine ; AGE ; α-bisabolol ; glycérine ; squalane ; cire d'abeille ; beurre de karité.

PROPRIÉTÉS : Cette crème répare la barrière cutanée et la fonction protectrice de l'épiderme, restaure le film hydrolipidique, apaise et hydrate intensément. Non photosensibilisant, très bonne tolérance, hypoallergénique, non comédogène.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 2 fois par jour ou plus sur le visage.

EXFOLIAC ® Masque purifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Masque : Tube de 50 ml (ACL 987 582.3).

COMPOSITION : AHA ; BHA ; kaolin ; agents apaisants, hydratants et séborégulateurs.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par semaine sur le visage. Masser, laisser poser 3 à 5 minutes, puis rincer.

EXFOLIAC ® Fluide solaire matifiant SPF 50+

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Tube de 40 ml (ACL 976 761.9).

COMPOSITION : Filtres UVA/UVB ; agents séborégulateurs ; agents matifiants.

PROPRIÉTÉS : Protège la peau du rayonnement UV et évite les effets rebond après la période d'ensoleillement. Non comédogène.

MODE D'EMPLOI : Appliquer avant toute exposition solaire, renouveler toutes les 2 heures.

EXFOLIAC ® Lotion asséchante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 125 ml (EAN 3571940000391)

EXFOLIAC ® Eau micellaire purifiante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire : Flacons de 250 ml (ACL 3401360084261) et de 500 ml (ACL 3401360084254).

COMPOSITION : Acide salicylique ; gluconate de zinc.

MODE D'EMPLOI : Appliquer à l'aide d'un coton sur l'ensemble du visage.

EXFOLIAC ® Roll'on

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Roll'on de 5 ml (ACL 995 401.4).

EXFOLIAC ® BB Crèmes teintées anti-imperfections

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème teintée claire : Tube de 30 ml (ACL 996 098.3).
Crème teintée dorée : Tube de 30 ml (ACL 996 097.7).

EXFOLIAC ® AC Intégral complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : 10 flacons de 10 ml (ACL 3401360019195).

COMPOSITION :
Vitamine PP ; vitamine B_2 ; biotine ; zinc ; vitamine B_6.

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire dédié aux peaux à imperfections. Contient de la vitamine PP, de la vitamine B_2 et de la biotine qui contribuent au maintien d'une peau normale. L'association zinc et vitamine B_6 contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. La vitamine B_6 aide à réguler l'activité hormonale.

MODE D'EMPLOI : 1 flacon par jour, à avaler avec ou sans eau, de préférence le matin. Préparation extemporanée à reconstituer. Cure de 20 jours recommandée. A conserver au frais, au sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur. Complément alimentaire à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Garder hors de portée des jeunes enfants.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

EXOMEGA

Voir :
A-DERMA AVOINE RHEALBA ®

EXPURYL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Expuryl 300 : Solution en flacon de 300 ml (ACL 713 477.8).
Expuryl 500 : Solution en flacon de 500 ml (ACL 434 809.4).
Expuryl gélule : Boîte de 60 (ACL 784 876.2).

COMPOSITION :

Expuryl 300, 500 (extraits hydroglycérinés) :	*p 10 ml*
Cassis (jus de fruit et feuille)	390 mg
Artichaut (bractée)	165 mg
Pissenlit (feuille)	350 mg
Thé vert (feuille)	250 mg
Curcuma (rhizome)	50 mg
Chrome (Hypro-Ri ®)	12,5 µg

Expuryl gélule (extraits secs) :	*p gélule*
Artichaut (bractée)	90 mg
Pissenlit (feuille)	90 mg
Cassis (fruit)	80 mg
Melon d'eau (fruit)	80 mg
- dont L-citrulline	5 mg
Cannelle (écorce)	25 mg
Chrome (Hypro-Ri ®)	12,5 µg

PROPRIÉTÉS :
- L'artichaut et le curcuma contribuent au maintien d'une fonction hépatique normale.
- Le pissenlit et le cassis contribuent à une élimination rénale normale.
- Le thé vert contribue au maintien d'un métabolisme lipidique normal.
- Le chrome et la cannelle contribuent au maintien d'une glycémie normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Expuryl 300 et 500 : 1 à 2 cuillère(s) à dessert dans un grand verre d'eau, à prendre en dehors des repas.
- Expuryl gélule : 1 à 2 gélule(s) par jour.

Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé :
20,94 € TTC (Expuryl 300, fl 300 ml).
25,85 € TTC (Expuryl 500, fl 500 ml).
18,59 € TTC (Expuryl gélule, boîte de 60).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

CE EXTENSA PLUS

bande adhésive élastique hypoallergénique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande adhésive élastique hypoallergénique. Bande élastique dans le sens de la longueur, couleur blanche, longueur 2,5 m non étirée. Emballage individuel sous cellophane. Boîte individuelle ou de regroupement.

ACL / Présentation LPPR	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
769 314.7	3 cm	1,15 €	1320250
769 315.3	6 cm	2,30 €	1350682
769 317.6	8 cm	3,07 €	1326637
769 318.2	10 cm	3,84 €	1342731
Présentation collectivités Non LPPR			
765 259.1	3 cm	-	-
765 261.6	6 cm	-	-
765 262.2	8 cm	-	-
765 263.9	10 cm	-	-

COMPOSITION : Bande tissée 100 % coton. Masse adhésive composée de résine et de caoutchouc synthétique ainsi que d'oxyde de zinc. La bande est protégée par un film de polyéthylène gaufré. Ne contient pas de latex.

PROPRIÉTÉS : Extensa Plus adhère facilement dès son application et reste stable pendant l'effort. Avec une extensibilité optimale (> 50 %), la force de compression recherchée à la base reste stable. Elle offre une bonne conformabilité grâce à sa texture particulièrement souple. La disposition de la colle en stries laisse respirer la peau.

INDICATIONS :
- Traumatologie générale et sportive : prévention et traitement des problèmes musculotendineux et ligamentaires des articulations.
- Phlébologie : traitement de l'insuffisance veineuse et de ses diverses complications.
- Maintien de pansements : fixation de pansements sur toutes les parties du corps, particulièrement en cas de besoins compressifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Atteintes graves nécessitant une immobilisation totale.
Fragilité ou plaie cutanée.
Troubles vasculaires ou œdèmes importants.
Ne jamais appliquer la bande en tension maximale.
Conserver dans un endroit sec entre 5 et 25 °C.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur peau sèche. Dérouler la bande en enlevant le film protecteur au fur et à mesure de la pose ou découper la longueur souhaitée avant la pose. La tension appliquée dépend de l'indication.

Marquage CE. Classe I.
Remb Séc soc conforme à la LPPR.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE EXTENSOPLAST ®

bande de contention adhésive élastique en tous sens sans latex

PRÉSENTATION :
Couleur chair : 6/8/10 cm x 2,50 m (non étiré).
Élasticité longitudinale > 50 % ; élasticité transversale > 30 %.

INDICATIONS : Traitement compressif en angiophlébologie ; troubles de l'insuffisance veineuse ; contention articulaire ; maintien de pansements.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer en tension maximale.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

EYES EFFECT ®

soin anti-âge des yeux, anti-rides, anti-poches, anti-cernes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon airless de 15 ml (EAN 3760212330032).

COMPOSITION :
Extraits de salicorne objectivé, *Chlorella vulgaris* objectivé, stoechiol objectivé, *Ginkgo biloba*, thé blanc, beurre de karité, huile de macadamia, *Aloe vera*, concombre, camomille et silice.
Dermo-cosmétique certifiée biologique. Formule hypoallergénique. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
- Action anti-rides : contribue à bloquer l'activité contractile des ridules avec l'extrait de la stoechiol.
- Action anti-poches : aide à drainer l'eau des poches de fatigue (extraits de concombre, de *Ginkgo biloba* et de thé blanc).
- Action anti-cernes : favorise la diminution des cernes de fatigue et aide à prévenir leur formation (extraits de chlorella et de camomille).

UTILISATION : Soin hydratant pour les cernes et poches tenaces du contour de l'œil.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer une petite dose sur tout le contour de l'œil, paupières supérieure et inférieure, et faire pénétrer en lissant délicatement vers les tempes.

NATURE EFFISCIENCE-NIDC
Bât ABC. 13, rue Desaix. 67450 Mundolsheim
Tél : 03 88 47 18 82
Site web : www.nature-effiscience.com

F

FADIAMONE®

anti-âge dans le soin des peaux sèches

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fadiamone Crème de Nuit :
Émulsion triphasique L/H/L (lipophile/hydrophile/lipophile) : Tube de 30 ml (ACL 733 185.2).
Fadiamone Crème de Jour :
Émulsion H/L : Tube de 30 ml (ACL 435 179.4).

COMPOSITION :
Fadiamone Crème de Nuit :
Extrait titré de soja (daidzéine et génistéine) 0,6 %. Extrait titré de *Centella asiatica* (madécassoside et asiaticoside) 1 %. Phytosqualane 30 %
Fadiamone Crème de Jour :
Extrait titré de soja (daidzéine et génistéine) 0,6 %. Extrait titré de *Centella asiatica* (madécassoside et asiaticoside) 1 %. Nicotinamide 1 %. Phytosqualane 5 %

PROPRIÉTÉS :
Fadiamone contient des extraits titrés garantissant une pureté et une concentration constantes en molécules actives :
- L'extrait titré de soja 0,6 % compense les besoins physiologiques de la peau. Action anti-radicalaire.
- L'extrait titré de *Centella asiatica* 1 % renforce l'action restructurante et tonifiante.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Fadiamone Crème de Nuit, émulsion L/H/L s'applique le soir sur le visage, le cou et le décolleté.
- Fadiamone Crème de Jour, émulsion H/L s'applique le matin sur le visage, le cou et le décolleté.

Fadiamone convient aux peaux sèches à très sèches dès 40 ans.

NOVOMEDIS
19, rue Pérignon. 75015 Paris
Tél : 09 70 46 16 42Fax : 01 47 37 90 88

CE FEMANNOSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachets : Boîte de 14 (EAN 7611136102693).

COMPOSITION : D-mannose (2 g/sach), extrait de cranberry, fructose, sucralose, acide citrique, rouge de betterave, dioxyde de silicium, arôme.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Femannose est un dispositif médical préconisé en cas de cystites et autres infections urinaires bactériennes. Il peut également être utilisé à visée préventive.
- Il contribue à réduire les symptômes les plus fréquents lors d'infections urinaires.
- Le D-mannose est un épimère du glucose. C'est un sucre endogène, constituant essentiel de la paroi vésicale (physiologie normale de la vessie) mais aussi récepteur des points d'ancrage des uro-pathogènes *E. coli* sur la cellule ombrelle de la vessie (les *E. coli* sont responsables de 75 à 90 % des cystites).
- L'apport du D-mannose libre, présent dans Femannose, en se substituant au D-mannose physiologique, va favoriser la capture des *E. coli* dans la vessie, selon le mode d'action suivant :
  - Le D-mannose de Femannose bloque les *fimbriae* des *E. coli* en suspension dans l'urine, empêchant leur fixation sur l'urothélium vésical.
  - Le D-Mannose de Femannose décroche et déplace les bactéries déjà fixées sur la paroi vésicale.
  - Les bactéries en suspension sont éliminées par le flux urinaire.

  Le mannose n'étant pas métabolisé, il n'interfère pas avec d'autres substances.
- L'utilisation concomitante de Femannose et d'antibiotiques n'affecte pas l'efficacité des antibiotiques.
- Femannose ne favorise pas l'apparition de résistances microbiennes.

MODE D'EMPLOI :
Pour adultes et enfants de plus de 14 ans.
- En cas de cystite aiguë :
  - Du 1er au 3e jour : 3 sachets/jour.
  - 4e et 5e jour : 2 sachets/jour.
- A visée préventive : 1 sachet/jour pendant 1 mois.

La prise des sachets doit être répartie tout le long de la journée.
Dissoudre le contenu d'un sachet dans un verre d'eau.
Il est conseillé de boire au moins 2 litres d'eau par jour pour faciliter la miction.

CONTRE-INDICATIONS :
Hypersensibilité ou intolérance connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Femannose est un dispositif médical, bien toléré à la dose recommandée.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Éviter un emploi prolongé.
- A prendre dans le cadre d'une alimentation variée.
- Si les symptômes persistent, consulter un médecin.
- En cas de prise d'anticoagulant (type warfarine), consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre ce produit.
- Ne pas donner aux enfants de moins de 14 ans.
- Ne pas donner aux femmes enceintes ou en cours d'allaitement sans avis médical.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
- A conserver dans un endroit sec et frais, loin de toute source directe de chaleur ou de lumière.
- Tous les sachets sont à usage unique et ils ne doivent être ouverts qu'au moment de leur utilisation.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0426.

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06
0 806 09 10 33 Service & appel gratuits
Site web : www.femannose.com

FEMIBION® GROSSESSE

FEMIBION® GROSSESSE METAFOLIN®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 515 528.5).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p comprimé	% VNR*
Vitamines :			
Folates (vitamine B_9)	µg	800	400
- Acide folique	µg	400	
- L-méthylfolate	µg	416	
Bêta-carotène	mg	3	63**
Vitamine B_1	mg	1,5	136
Vitamine B_2	mg	1,6	114
Vitamine B_3	mg	20	125
Vitamine B_5	mg	10	167
Vitamine B_6	mg	2,2	157
Vitamine B_8	µg	100	200
Vitamine B_{12}	µg	2,7	108
Vitamine C	mg	180	225
Vitamine D_3	µg	10	200
Vitamine E	mg	12	100
Minéraux :			
Cuivre	mg	1	100
Fer	mg	28	200
Iode	µg	150	100
Magnésium	mg	70	19
Manganèse	mg	1	50
Zinc	mg	15	150

* Valeurs nutritionnelles de référence.
** Équivalent en vitamine A.

PROPRIÉTÉS :
Femibion Grossesse Metafolin est un complément alimentaire à base de Metafolin destiné à la femme préparant sa grossesse et/ou enceinte. Cette supplémentation apporte 11 vitamines, des folates sous deux formes (acide folique et Metafolin) et 6 minéraux.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre un comprimé par jour avec un verre d'eau dès le désir d'enfant, et pendant toute la grossesse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit est déconseillé en cas d'hyperthyroïdie et d'hyperparathyroïdie, en raison de la présence d'iode.
Ne pas dépasser les doses recommandées. Complément alimentaire à base de nutriments, qui ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée, ni à un mode de vie sain.
Contient du fer.

FEMIBION® GROSSESSE METAFOLIN® + DHA

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé + capsule : Boîte de 30 cp + 30 caps (ACL 477 794.9).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p comprimé	% VNR*
Vitamines :			
Folates (vitamine B_9)	µg	800	400
- Acide folique	µg	400	
- L-méthylfolate	µg	416	
Bêta-carotène	mg	3	63**
Vitamine B_1	mg	1,5	136
Vitamine B_2	mg	1,6	114
Vitamine B_3	mg	20	125
Vitamine B_5	mg	10	167
Vitamine B_6	mg	2,2	157
Vitamine B_8	µg	100	200
Vitamine B_{12}	µg	2,7	108
Vitamine C	mg	180	225
Vitamine D_3	µg	10	200
Vitamine E	mg	12	100
Minéraux :			
Cuivre	mg	1	100
Fer	mg	28	200
Iode	µg	150	100
Magnésium	mg	70	19
Manganèse	mg	1	50
Zinc	mg	15	150

Pour une capsule (dose journalière recommandée) :

Analyse moyenne		p capsule	% VNR*
DHA	mg	200	-
Vitamine E	mg	12	100

* Valeurs nutritionnelles de référence.
** Équivalent en vitamine A.

PROPRIÉTÉS :
Femibion Grossesse Metafolin + DHA est un complément alimentaire conçu pour répondre aux besoins nutritionnels spécifiques de la femme enceinte et allaitante.
Femibion Grossesse Metafolin + DHA apporte des folates sous deux formes (acide folique et Metafolin), des vitamines des groupes B, C, D et E, 6 minéraux et 200 mg de DHA. La consommation de DHA par la mère contribue au développement normal des yeux et du cerveau du fœtus à naître et de l'enfant allaité.

CONSEILS D'UTILISATION :
Un comprimé + une capsule par jour, pendant toute la grossesse et jusqu'à la fin de l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit est déconseillé en cas d'hyperthyroïdie et d'hyperparathyroïdie, en raison de la présence d'iode.
Ne pas dépasser la dose recommandée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré et à un mode de vie sain.
Contient du fer.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, bd Winston-Churchill. 21070 Dijon
Tél : 03 80 78 74 00
Pharmacovigilance :
Tél : 04 72 78 25 00 (ligne directe)

FEMIBION® INTIME

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 28 (ACL 450 038.9).

COMPOSITION : Préparation de cultures de lactobacilles (1 milliard par gélule) : *Lactobacillus rhamnosus* GR-1®, *Lactobacillus reuteri* RC-14®.

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire.
Femibion Intime apporte par voie orale deux souches de lactobacilles. Les lactobacilles sont naturellement présents dans la flore vaginale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
Après une période d'inconfort : 2 gélules par jour, en une prise, pendant 14 à 28 jours.
Au quotidien : 1 gélule par jour pendant 28 jours, 2 à 3 fois dans l'année.
Les gélules sont à avaler par voie orale avec un verre d'eau.
Ce produit est déconseillé aux personnes allergiques aux produits dérivés du lait.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Femibion Intime est réservé à l'adulte.
Dans de très rares cas, ce produit peut entraîner des réactions allergiques.
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des ingrédients (notamment lait).
Femibion Intime ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré, ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose recommandée.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
18 C, bd Winston-Churchill. 21070 Dijon
Tél : 03 80 78 74 00
Pharmacovigilance :
Tél : 04 72 78 25 00 (ligne directe)

FÉMICALM®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 28 (ACL 3401528537356).

COMPOSITION : Extrait sec d'alchemille (*Alchemilla vulgaris*), agent de charge : cellulose microcristalline et phosphate dicalcique, extrait sec de framboisier feuilles (*Rubus idaeus*), extrait sec de potentille ansérine (*Potentilla anserina*), agent de charge : phosphate tricalcique, anti-agglomérant : stéarate de magnésium végétal, nicotinamide (vitamine B_3), anti-agglomérant : silice, pyridoxine HCL (vitamine B_6). *Pelliculage :* HPMC, polydextrose, talc, maltodextrine, triglycérides, colorants : pigment blanc minéral Cl 6, carmin.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Fémicalm est un complément alimentaire associant l'alchémille, qui aide à maintenir un bon confort avant et pendant le cycle menstruel, à des plantes et des vitamines destinés à prendre en charge les autres inconforts (pré)menstruels.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 comprimé par prise à renouveler, si besoin, jusqu'à 4 comprimés par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

FEMINABIANE Gamme

FEMINABIANE CBU
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale (14 de couleur blanche + 14 de couleur ocre) : Boîte de 28 (ACL 537 079.9 ; 3401553707991).

COMPOSITION :
Gélule blanche : agent de charge : amidon de maïs, gélule d'origine végétale ; ferments lactiques (support : amidon de maïs) ; anti-agglomérant : mono et diglycérides d'acides gras. *Gélule ocre :* extrait de cannelle *Cinnamomum cassia* (écorce), extrait de canneberge *Vaccinium macrocarpon* (fruit) [support : maltodextrine], gélule d'origine végétale ; anti-agglomérant : mono et diglycérides d'acides gras.

PROPRIÉTÉS : Feminabiane CBU est composé de la souche microbiotique *Lactobacillus helveticus* LA401 *candisis* dosée à 2,5 milliards (par gélule blanche) et de 36 mg d'OPC-A, dosés par la méthode BL-DMAC (par gélule ocre).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 prise (1 gélule blanche + 1 gélule ocre) 1 à 4 fois par jour, à avaler avec un grand verre d'eau. À prendre avant les repas.
Durée de la complémentation : 3 à 14 jours.

Prix conseillé : 20,50 € (boîte de 28 gélules).

FEMINABIANE CBU Flash
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 6 (ACL 643 552.6 ; 3401564355266).

COMPOSITION : Extrait de piloselle *Hieracium pilosella* L. (parties aériennes) [support : maltodextrine], extrait de canneberge *Vaccinium macrocarpon* Aiton (fruit) ; anti-agglomérants : phosphate di-calcique, mono di et triglycérides d'acides gras et talc ; extrait d'orthosiphon *Orthosiphon stamineus* Benth (feuille) [supports : maltodextrine, dioxyde de silicium] ; épaississant : cellulose microcristalline.

PROPRIÉTÉS : Feminabiane CBU Flash est un complément alimentaire à base d'extraits de piloselle, de canneberge et d'orthosiphon. La piloselle participe au bon fonctionnement des voies urinaires. Chaque comprimé contient 36 mg d'OPC-A de canneberge, dosés par la méthode BL-DMAC.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 comprimés par jour, à avaler en une seule prise, avec un grand verre d'eau. Durée de complémentation : 3 jours.

Prix conseillé : 11,00 € (boîte de 6 comprimés).

CE FEMINABIANE Flore Vaginale
***Lactobacillus plantarum* LA901**

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé vaginal : Boîte de 7 (ACL 3401060245757).

COMPOSITION :
Un comprimé vaginal de Feminabiane Flore Vaginale contient au moins 100 millions de probiotiques de la souche *Lactobacillus plantarum* LA901.
Excipients : Lactose anhydre, cellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose, croscarmellose de sodium, acide citrique anhydre, stéarate de magnésium, silice colloïdale.

PROPRIÉTÉS : Feminabiane Flore Vaginale contient du *Lactobacillus plantarum* LA901, souche brevetée dotée de propriétés contribuant à remédier aux déséquilibres de la flore vaginale et d'une importante capacité d'adhésion à la muqueuse vaginale. Grâce à la production d'acide lactique, ces lactobacilles stabilisent le pH physiologique du vagin et aident les mécanismes de défense naturels à lutter contre les infections vaginales. Par ailleurs, en colonisant la cavité vaginale, ils forment une couche protectrice qui empêche les autres micro-organismes indésirables de se fixer.
Feminabiane Flore Vaginale peut être utilisé comme traitement adjuvant des infections vaginales, en particulier dans les candidoses récurrentes et/ou résistantes aux traitements antifongiques, en prévention des rechutes éventuelles et dans les situations où la flore vaginale pourrait être altérée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Se laver les mains avant d'utiliser le produit. Appliquer les 7 comprimés, à raison de 1 comprimé par jour, un jour sur deux. En cas de traitement antifongique ou antibiotique vaginal, commencer l'application de Feminabiane Flore Vaginale une fois le traitement terminé. Si les symptômes persistent, recommencer le mois suivant. En cas d'oubli d'un comprimé, l'appliquer dès que possible et reprendre ensuite la posologie recommandée. Ne pas appliquer Feminabiane Flore Vaginale pendant les menstruations.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Feminabiane Flore Vaginale en cas d'allergie à l'un des composants.

MODE D'EMPLOI :
Lire attentivement la notice. Même si aucun effet indésirable ne devrait apparaître, il est conseillé de suspendre l'utilisation du produit en cas de gênes ou d'irritations dans la zone vaginale et de consulter un médecin. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'emballage.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver dans un endroit frais et sec, à une température inférieure à 25 °C.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0051.
Fabriqué par : PharmaKERN Portugal. Av José Gomes Ferreira 11, 1495-139 Algés, Portugal.
Distribué par :

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje.fr

CE Feminic® U

électrostimulateur périnéal

PRÉSENTATION :
Électrostimulateur périnéal destiné au traitement à domicile de l'incontinence urinaire chez la femme et à la rééducation périnéale à domicile.
Feminic U est un dispositif médical de classe IIa qui intègre 3 programmes prédéfinis destinés au traitement de l'incontinence urinaire d'effort, par impériosité ou mixte chez la femme, quelle que soit l'étiologie de l'incontinence.
L'électrostimulateur se compose de 4 éléments : un chargeur électrique, un câble muni d'une prise USB, une télécommande avec écran de contrôle et une sonde de stimulation.

INDICATIONS :
Traitement à domicile de l'incontinence urinaire féminine d'effort, par impériosité ou mixte.

PROPRIÉTÉS :
Le périnée est un ensemble de muscles situé dans la partie basse de l'abdomen qui soutient les organes (et notamment la vessie) et joue un rôle essentiel dans la continence urinaire. En cas d'affaiblissement du périnée (grossesse, accouchement, ménopause...), cette perte de tonicité musculaire peut conduire à des fuites urinaires. Il est possible de renforcer ces muscles en effectuant une rééducation périnéale par électrostimulation. Cela consiste à utiliser des stimulations électriques qui, selon la fréquence, provoquent des contractions des muscles du plancher pelvien (incontinence d'effort) ou au contraire inhibent l'hyperactivité vésicale (incontinence par impériosité).
Dans le traitement de l'incontinence d'effort (programme 1), la stimulation électrique vise à provoquer une contraction musculaire et à améliorer la tonicité des muscles du plancher pelvien.
Dans le cas de l'incontinence par impériosité (programme 2), l'objectif consiste à inhiber les contractions involontaires de la vessie en stimulant les nerfs du plancher pelvien.
Dans le traitement de l'incontinence mixte (programme 3), on utilisera une stimulation adaptée à la fois pour rééduquer les muscles périnéaux (composante effort) tout en freinant l'activité vésicale (composante impériosité).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez les patientes présentant un prolapsus utérin ou vaginal total ou partiel, les stimulations devront être entreprises avec la plus grande précaution. Il convient de consulter au préalable son médecin.
- Les infections génito-urinaires devront être traitées préalablement. Il convient de consulter au préalable son médecin.
- Les électrodes de la sonde de stimulation Feminic U sont en acier inoxydable chirurgical de grade 316. Des études cliniques réalisées sous contrôle dermatologique ont montré que ce matériau ne se comporte pas comme un allergène, même chez les personnes allergiques au nickel. Si très exceptionnellement une irritation locale devait survenir, il conviendra d'interrompre le traitement et de consulter son médecin.
- Une hypersensibilité au fluide lubrifiant vaginal peut être observée dans certains cas isolés. Le problème cède généralement en modifiant le type de fluide lubrifiant utilisé. En cas d'irritation locale, le traitement sera provisoirement interrompu. Si les problèmes persistent, il convient de consulter son médecin.
- Ne **jamais** utiliser le dispositif Feminic U si celui-ci est endommagé ou altéré de quelque manière que ce soit. L'utilisation d'un dispositif endommagé peut conduire à des résultats faussés et/ou des blessures graves. Toute chute/choc du dispositif peut modifier ses performances.
- Chaque dispositif Feminic U est destiné à la seule patiente pour laquelle il a été prescrit. Toute utilisation par une autre patiente est formellement interdite.
- Ne jamais augmenter l'intensité du stimulateur si celui-ci n'est pas correctement en place à l'intérieur du vagin.
- Prendre soin de mettre sur pause ou d'éteindre la télécommande avant tout retrait du stimulateur du vagin.
- Ne jamais faire fonctionner un programme de stimulation en dehors de l'usage pour lequel il a été prescrit.
- Toujours recharger complètement la télécommande sur le secteur avant chaque utilisation.

CONTRE-INDICATIONS :
Feminic U ne doit pas être utilisé en cas de :
- Dispositifs électroniques implantables, notamment stimulateurs cardiaques et défibrillateurs intracardiaques sans l'avis dûment habilité d'un médecin spécialiste.
- Grossesse ou suspicion de grossesse.
- Pose récente d'un stérilet.
- Cancer génito-urinaire.
- Infection vaginale.
- Période d'hémorragie menstruelle importante (ménorragie ou hyperménorrhée).
- Hémorroïdes inflammatoires.
- Incontinence extra-urétrale ou par regorgement.
- Rétention urinaire importante.
- Absence d'innervation du plancher pelvien.

MODE D'EMPLOI :
Le nettoyage du stimulateur doit être réalisé **avant** et **après** chaque séance. Le dispositif doit être **impérativement** éteint et le câble reliant le stimulateur à la télécommande doit être **impérativement** débranché. Pendant le nettoyage, la télécommande ne doit pas être en mode charge sur secteur 220 V et loin de toute source d'eau. Ne jamais immerger complètement le stimulateur pour le nettoyer. Rincer le stimulateur sous de l'eau chaude pendant 10 secondes et le laver avec un savon doux à pH neutre pendant 10 secondes. Rincer à l'eau chaude pendant 10 secondes. Après rinçage, sécher le stimulateur avec un textile propre ou un mouchoir en papier à usage unique. Humidifier le textile ou le mouchoir avec de l'alcool à 75 % pour terminer le nettoyage. Laisser sécher le stimulateur. Ne pas utiliser de brosse abrasive pour nettoyer la sonde afin de ne pas modifier ou endommager la surface des électrodes. Ne jamais immerger ou rincer la télécommande ou le chargeur électrique.

Tarif LPPR : Feminic U (ACL 3401060071400) : 304,90 € (code 1189270).
Marquage CE 0120. Dispositif médical de classe IIa.
Fabricant : Blue Medical Innovation, 26-28 Au Pui Wan St. HK (S.A.R) 93/42/CEE. Représentant autorisé Blue Medical Innovation (EEC), 42, av des Vosges. 67000 Strasbourg.
Distributeur :

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95
E-mail : infomed@ccdlab.com
Site web : www.feminic.fr

FERMENTS LACTIQUES YALACTA®

Voir :
YALACTA

FERTIMAX™ 2

fertilité masculine

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gélule :* Boîte de 60 (ACL 513 039.7/EAN 3591550000079).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : vitamine C (180 mg), vitamine E (30 mg), vitamine B9 (200 µg), sélénium (50 µg), zinc (15 mg), L-carnitine (400 mg), coenzyme Q10 (40 mg). Gélule d'origine végétale.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Contribue à une fertilité et une reproduction normale (zinc), une spermatogenèse normale (sélénium), la synthèse normale de l'ADN (zinc), une protection des cellules contre le stress oxydatif (vitamines C, E ; sélénium).

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour, en cure de 3 mois renouvelable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Fabriqué en France.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

CE FERVEX® NEZ BOUCHÉ gamme

eau de mer

CE FERVEX® NEZ BOUCHÉ
solution nasale hypertonique adultes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution nasale hypertonique adultes (adultes et enfants à partir de 12 ans) : Spray de 100 ml (ACL 3401528505249).

COMPOSITION :
Eau de mer 80 %. Eau purifiée qsp 100 %. Formule ajustée en fonction de l'osmolalité de l'eau de mer. Sans conservateur. Gaz propulseur (azote) sans contact avec le produit.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dispositif médical préconisé en cas d'encombrement nasal lors d'un rhume, d'une rhinite ou d'une sinusite. Il permet de nettoyer et libérer le nez pour faciliter la respiration. Son eau de mer hypertonique 100 % naturelle,

riche en oligoéléments et sans conservateur, facilite l'évacuation des sécrétions, même épaisses, et favorise l'humidification de la muqueuse nasale. Son application par microdiffusion permet un lavage tout en douceur.

CONSEILS D'UTILISATION :
A usage local uniquement.
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.
1 à 2 pulvérisations dans chaque narine 3 à 4 fois par jour.
En cas d'absence d'amélioration au bout de 7 jours, consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
- Ne pas réutiliser en cas de réaction allergique.
- Par mesure d'hygiène, il est recommandé de nettoyer l'embout à l'eau chaude et de le laisser sécher à l'air libre entre chaque usage.
- Lire la notice d'instruction avant utilisation.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Fervex Nez Bouché spray hypertonique adultes peut être utilisé chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 3 ans.
Attention : récipient sous pression, peut éclater sous l'effet de la chaleur. Ne pas perforer, ni brûler, même après usage. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer. Protéger du rayonnement solaire. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C/122 °F. Ne pas mettre au four à micro-ondes. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étui et sous le flacon, ou si le flacon est abîmé.

Marquage CE 0459.

CE FERVEX® NEZ BOUCHÉ
solution nasale isotonique adultes et enfants

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution nasale isotonique adultes (adultes et enfants à partir de 12 ans) : Spray de 100 ml (ACL 3401528505188).
Solution nasale isotonique enfants (jeunes enfants et nourrissons à partir de 3 mois) : Spray de 100 ml (ACL 3401528505539).

COMPOSITION :
Eau de mer 31,82 %. Eau purifiée qsp 100 %. Formule ajustée en fonction de l'osmolalité de l'eau de mer. Sans conservateur. Gaz propulseur (azote) sans contact avec le produit.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dispositif médical préconisé pour l'hygiène quotidienne du nez ou en cas d'encombrement nasal lors d'un rhume ou d'une rhinite. Il permet de nettoyer et libérer le nez pour faciliter la respiration. Son eau de mer isotonique 100 % naturelle, riche en oligoéléments et sans conservateur, facilite l'évacuation des sécrétions et l'humidification de la muqueuse nasale. Son application par microdiffusion (et son embout spécifique nourrissons et jeunes enfants : présentation enfants) permet un lavage tout en douceur.

CONSEILS D'UTILISATION :
Fervex Nez Bouché spray isotonique adultes :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.
Fervex Nez Bouché spray isotonique enfants :
Réservé au jeune enfant et nourrisson à partir de 3 mois.
A usage local uniquement.
Pour une hygiène quotidienne, 1 à 2 pulvérisations dans chaque narine le matin et le soir.
En cas de rhume ou de rhinite, 1 à 2 pulvérisations dans chaque narine 3 à 4 fois par jour.
En cas d'absence d'amélioration au bout de 7 jours, consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Fervex Nez Bouché spray isotonique adultes : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Fervex Nez Bouché spray isotonique enfants : ne pas utiliser chez le nourrisson de moins de 3 mois.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
- Ne pas réutiliser en cas de réaction allergique.
- Par mesure d'hygiène, il est recommandé de nettoyer l'embout à l'eau chaude et de le laisser sécher à l'air libre entre chaque usage.
- Lire la notice d'instruction avant utilisation.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Ce dispositif médical peut être utilisé chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 3 ans.
Attention : récipient sous pression, peut éclater sous l'effet de la chaleur. Ne pas perforer, ni brûler, même après usage. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer. Protéger du rayonnement solaire. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C/122 °F. Ne pas mettre au four à micro-ondes. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étui et sous le flacon, ou si le flacon est abîmé.

Marquage CE 0459.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et matériovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

FIBRELINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fibreline Mélange de fibres : Boîte de 400 g avec dosette de 6,5 g (ACL 510 836.3 ; EAN 3551100749322) et étui de 50 sticks de 6,5 g (ACL 510 838.6 ; EAN 3551100749407).
Fibreline Purée de fruits : Pruneaux (pot de 100 g, ACL 3401246875549) ; rhubarbe-abricot (pot de 105 g, ACL 3401246875488).

COMPOSITION :
Fibreline Mélange de fibres : fructo-oligosaccharides, cellulose.
Fibreline Purée de fruits :
- Pruneaux : eau, pruneaux (30 %), purée d'abricot (6 %), sucre de canne, fibres de blé (4 %).
- Rhubarbe-abricot : rhubarbe (35 %), sucre de canne, purée d'abricot (19 %), eau, fibres de blé (4 %), amidon modifié (E 1414), jus de citron concentré.

Analyse nutritionnelle moyenne p 100 g		Mélange de fibres	Purée de fruits Pruneaux	Purée de fruits Rhubarbe-abricot
Valeur énergétique	kJ	838	514	547
	kcal	208	122	130
Matières grasses	g	0,0	< 0,5	< 0,5
AET(1)	%	0	4	3
- dont acides gras saturés	g	0,0	0,0	0,0
Glucides	g	6,1	24,5	25,7
AET(1)	%	12	80	80
- dont sucres	g	6,1	18,4	24,8
Fibres alimentaires	g	91,8	7,5	5,9
AET(1)	%	88	12	9
- fructo-oligosaccharides	g	82,7	2,1	0,9
- fibres insolubles	g	9,1	5,4	5
Protéines	g	0,0	1,1	2,6
AET(1)	%	0	4	8
Sel	g	0,0	0,01	0,01
Sels minéraux :				
- Sodium	mg	0,0	3,6	5,4

(1) AET : Apports énergétiques totaux.

PROPRIÉTÉS :
Aliment diététique destiné à une alimentation particulière, riche en fibres solubles et fibres insolubles.

INDICATIONS :
Fibreline Mélange de fibres : Complexe de fibres solubles, productrices d'acides gras à chaîne courte et de fibres insolubles permettant de réguler le transit intestinal en favorisant l'équilibre de l'écosystème intestinal, l'hydratation du milieu colique et la stimulation de la motricité colique.
Fibreline Purée de fruits : Riches en fibres issues des fruits (pruneau, rhubarbe, abricot) et du blé, qui permettent de réguler le transit intestinal et de combattre la constipation.

CONSEILS D'UTILISATION :
Recommandé en cas de carences d'apports en fibres, de troubles du transit, et dans le cas de pathologies associées à l'insuffisance de consommation en fibres. Il peut être conseillé de procéder par cures de 6 à 8 semaines, avec des arrêts de 2 à 4 semaines.
Sur avis médical pour les enfants de moins de 8 ans.

MODE D'EMPLOI :
Fibreline Mélange de fibres : Généralement de 1 à 3 doses par jour, à ajouter à l'alimentation, en augmentant progressivement les doses. Ne pas dépasser 30 g par jour sans avis médical.
Fibreline Purée de fruits : 2 pots par jour en collation ou en dessert.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Fibreline Mélange de fibres : A conserver à température ambiante. A utiliser dans les 6 semaines après ouverture.
Fibreline Purée de fruits : Conserver à température ambiante, puis 72 heures au réfrigérateur après ouverture.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

La liste
des médicaments et des produits
par établissement
figure en fin d'ouvrage
(section verte)

FIBROMYALGINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : 2 piluliers (1 matin et 1 soir) de 60 (ACL 483 042.5).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Formule matin tonifiante : Vitamine C, acérola, gelée royale lyophilisée, gingembre, reine-des-prés.
Formule soir apaisante : Reine-des-prés, camomille, passiflore, chiendent (5-htp), L-tyrosine.

PROPRIÉTÉS :
Participe à l'amélioration de la qualité générale de vie.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule « Formule matin » au lever et 1 gélule « Formule soir » au coucher, avec un grand verre d'eau, pendant un minimum de 6 mois.

Prix conseillé : 59,00 € (2 piluliers de 60 gélules).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

FIBROMYALGINE FORTE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : 2 piluliers (1 matin et 1 soir) de 60 (ACL 979 934.1).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Formule matin tonifiante : Vitamine C, acérola, ginseng, saule, sauge, magnésium, L-tyrosine.
Formule soir apaisante : Valériane, passiflore, saule, eschscholzia, L-tryptophane.

PROPRIÉTÉS :
Participe à l'amélioration de la qualité générale de vie.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule « Formule matin » au lever et 1 gélule « Formule soir » au coucher, avec un grand verre d'eau, pendant un minimum de 6 mois.

Prix conseillé : 64,00 € (2 piluliers de 60 gélules).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE FLAMIGEL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tubes de 50 g (ACL 3401562350003) et de 100 g (ACL 3401060286095).

COMPOSITION :
Hydrocolloïde, arginine, eau purifiée, macrogol, acide gras à chaîne ramifiée (BCFA), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), méthyl-p-hydroxybenzoate (E218), EDTA-DiSodium.

UTILISATION :
Préconisé en cas de petites plaies et de brûlures superficielles, notamment celles induites par la radiothérapie.

MODE D'EMPLOI :
- Petites plaies et brûlures superficielles : appliquer 1 à 2 fois/jour (en cas de coups de soleil, appliquer 2 à 6 fois par jour) en couche mince. Si nécessaire, recouvrir la plaie d'un sparadrap ou d'un pansement, à changer tous les jours.
- Plaies ouvertes superficielles : appliquer une couche épaisse (5 mm) sur la plaie en évitant les bords de la plaie. Recouvrir d'un pansement non adhésif stérile et le maintenir avec de la gaze ou un bandage. Laisser Flamigel aussi longtemps que la structure du gel restera intacte. Lorsque de nouvelles cellules cutanées commencent à se former et que la plaie se referme petit à petit, appliquer une fine couche de Flamigel pour éviter la macération. Si nécessaire, protéger les bords de la plaie. Changer le pansement tous les jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Pour usage externe.
- Les effets indésirables tels que les irritations ou les réactions allergiques sont rares.
- Ne pas utiliser Flamigel en cas de réaction allergique connue aux parabènes ou à l'un des composants.
- Ne pas utiliser Flamigel sur les paupières ou dans les yeux. Si Flamigel entre en contact avec les yeux, les rincer à l'eau courante et consulter un médecin.
- Pour les plaies très suintantes ou infectées, consulter un médecin avant d'utiliser Flamigel car d'autres traitements complémentaires pourraient être requis.
- Si la plaie enfle, rougit ou devient douloureuse, ou s'il n'y a pas de début de cicatrisation après quelques jours, consulter un médecin.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante (< 25 °C), dans un endroit sec et dans l'emballage d'origine.

Marquage CE 0344.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

FLEXAROME

articulations, muscles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complexe aux huiles essentielles : Flacons compte-gouttes de 50 ml (EAN 3584410030118) et de 100 ml (EAN 3584410030200).

COMPOSITION :
Alcool éthylique*, teinture de gingembre*, hydrolat de lavande*, huiles essentielles de romarin*, de térébenthine*, d'origan*, de baies de genièvre* et de cyprès*.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

PROPRIÉTÉS : Flexarome contribue à apaiser les articulations et les muscles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien agiter le flacon avant l'emploi.
Appliquer Flexarome à main nue, en frictions légères, sur les articulations sensibles et les muscles contractés, jusqu'à complète pénétration du produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en compresses.
Femmes enceintes ou qui allaitent : se conformer à l'avis médical.

Laboratoire d'aromathérapie COSBIONAT
1, rue de Mons. BP 70094. 41106 Vendôme cedex
Tél : 02 54 23 14 14

FLEXOFYTOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules molles : Boîte de 60 (EAN 5420024612594) et 180 (EAN 5420024612617)

COMPOSITION :
Par capsule : émulsifiant (polysorbate 80), tunique (gélatine), humectant (glycérol), extrait bio-optimisé de *Curcuma longa* standardisé à 42 mg de curcumine, correcteur d'acidité (acide citrique), eau, colorants (dioxyde de titane, carmins, oxydes de fer).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Flexofytol est un complément alimentaire à base d'extrait bio-optimisé de curcuma qui contribue au maintien de la souplesse des articulations, des muscles et des tendons ; et à limiter le vieillissement du cartilage. L'extrait bio-optimisé de curcuma est obtenu par un procédé galénique permettant à la curcumine d'être plus assimilable.

CONSEILS D'UTILISATION :
Articulations et muscles :
Prise initiale (pendant 1 mois) :
- De 6 à 12 ans : 2 capsules le matin.
- Plus de 12 ans : 2 capsules le matin et le soir.

Prise d'entretien (minimum 2 mois) :
- De 6 à 12 ans : 1 capsule le matin.
- Plus de 12 ans : 2 capsules le matin.

Tendons :
- De 6 à 12 ans : 2 capsules le matin et le soir, pendant 1 semaine.
- Plus de 12 ans : 4 capsules le matin et le soir, pendant 1 semaine.

Flexofytol peut être utilisé pendant de longues périodes sans complications gastriques.
Ne peut être utilisé en dessous de 6 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne peut être utilisé comme substitut d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires. Demander un avis médical en cas de prise simultanée d'anticoagulants. Suspendre l'utilisation en cas de diarrhée persistante.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Ne pas utiliser en cas de grossesse et d'allaitement.

Laboratoire TILMAN
ZI Sud 15. 5377 Baillonville. Belgique
Site web : www.tilman.fr

FLEX-TONIC ®

confort articulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 30 (ACL 3401599605817) et de 45 (ACL 3401528537066).

COMPOSITION : *Pour 1 comprimé :* Vitamine C (60 mg), collagène de type II natif UCII (10 mg), silicium (4,6 mg).

PROPRIÉTÉS : Flex-Tonic est une synergie exclusive d'un collagène de type II breveté et de silice. La vitamine C associée contribue à la formation de collagène pour assurer une fonction normale des cartilages.

ALLÉGATIONS : Vise à soulager les articulations.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 seul comprimé par jour, le matin.
Initier une cure minimale de 3 mois, à poursuivre en continu si obtention de résultats.

Prix conseillé : 18,00 € (30 cp) ; 26,00 € (45 cp).
Site web produit : www.flextonic.fr

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

CE FLO+ Chambre d'inhalation antistatique

PRÉSENTATION :
Chambre d'inhalation en polymère transparent et antistatique permanent, d'un volume de 160 ml, avec embout buccal.
Existe en 2 versions :
- Flo+ (sans masque) à partir de 6 ans : ACL 3401043165560.
- Flo+ avec 2 masques pour nourrisson et enfant de moins de 6 ans (1 masque nourrisson 0/18 mois et 1 masque pédiatrique 18 mois/6 ans) : ACL 3401078843150.
- Kit de 2 masques Flo+ (1 pour enfant de plus de 6 ans et 1 pour adulte, adaptables sur la chambre d'inhalation Flo+ enfant de plus de 6 ans et adulte) : ACL 3401060018528.
- Embout buccal avec valve intégrée : ACL 3401043165621.

PROPRIÉTÉS :
S'adapte à tous les modèles d'aérosols-doseurs.
Réduit la taille des particules, optimisant ainsi le dépôt bronchique des aérosols.
- Version sans masque : facilite la prise du médicament en supprimant les difficultés de coordination main-poumon.
- Version avec masque : permet d'administrer des médicaments en aérosol-doseur aux jeunes enfants, grâce à son masque et à son embout muni d'une valve. Les deux masques fournis permettent de s'adapter au visage des enfants de la naissance à 6 ans.

MODE D'EMPLOI :
Agiter l'aérosol-doseur, enlever son capuchon et insérer son embout dans l'orifice arrière de la chambre.
- Version sans masque : placer l'embout buccal de la chambre entre les dents et serrer les lèvres autour de celui-ci. Déclencher 1 bouffée dans la chambre en appuyant une fois sur l'aérosol-doseur.
  Inspirer lentement et profondément dans l'embout buccal 1 à 2 fois, retenir la respiration brièvement et expirer lentement dans l'embout.
- Version avec masque : appliquer délicatement le masque sur le visage du nourrisson ou de l'enfant afin de couvrir le nez et la bouche. Déclencher une bouffée dans la chambre en appuyant une fois sur l'aérosol-doseur.
  Maintenir le masque sur le visage ; les nourrissons de moins de 18 mois doivent inhaler 4 à 6 fois et les enfants de plus de 18 mois, 2 à 4 fois.

Attendre 30 secondes avant une éventuelle seconde bouffée.
Entretien par lavage à l'eau tiède et propre additionnée d'une goutte de savon liquide. Bien rincer toutes les pièces avec de l'eau propre. Laisser sécher à température ambiante.
La chambre d'inhalation Flo+ doit être remplacée après 12 mois d'utilisation, ou avant si elle est endommagée.

Tarif LPPR :
- Version sans masque : 8,84 € (code LPPR 1128423).
- Version avec masque : 18,14 € (code LPPR 1134783).
- Kit de 2 masques : 6,86 € (code LPPR 1179596).
- Embout buccal avec valve intégrée : 5,03 € (code LPPR 1179308).

Le renouvellement de la prise en charge ne peut être assuré qu'au-delà d'un délai minimal de 6 mois par rapport à la prise en charge précédente.
Produit fabriqué et assemblé en France.
Marquage CE.

ID-TANDEM SAS
2, cours du XXX juillet. 33064 Bordeaux cedex
Tél : 05 56 57 02 16. Fax : 09 70 29 35 03
E-mail : info@id-tandem.fr
Site web : www.id-tandem.fr

CE FLORGYNAL ® TAMPON PROBIOTIQUE

by Saforelle

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Tampon périodique aux probiotiques :
Sans applicateur : boîtes de 8 « super » (EAN 7350002723135), de 12 « normal » (EAN 7350002723128), de 22 « normal » (ACL 3401051125488), et de 14 « mini » (EAN 7350002723111).
Avec applicateur compact : boîtes de 9 « super » (ACL 3401051826613), de 9 « normal » (ACL 3401051826552), et de 9 « mini » (ACL 3401051826491).

COMPOSITION : 3 souches de lactobacilles (*L. rhamnosus, L. gasseri et L. fermentum*) [brevet LN®] existant à l'état physiologique dans le milieu vaginal.

PROPRIÉTÉS :
Florgynal Tampon Probiotique, imbibé de lactobacilles naturels, contribue à rééquilibrer la flore vaginale en recréant son état physiologique.
Les lactobacilles sont lyophilisés et deviennent actifs lors de l'utilisation du tampon.
Florgynal Tampon Probiotique s'adresse à toutes les femmes souhaitant réduire les démangeaisons vaginales, les irritations, ou aux femmes sujettes aux infections urogénitales à répétition, en complément d'un traitement anti-infectieux.

MODE D'EMPLOI :
Florgynal Tampon Probiotique s'utilise comme un tampon périodique pendant la période des règles, sur une durée allant de 3 à 6 cycles suivant les cas.
Utiliser au minimum 3 tampons par jour pendant 3 jours des règles. Possibilité d'alterner avec d'autres protections périodiques.
Conserver dans un endroit frais et sec, à une température inférieure à 25 °C.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0344.
Lire attentivement la notice.
Fabriqué par : Ellen AB.
Distribué par :

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

CE FOAM Lite ™ CONVATEC

pansements hydrocellulaires adhésifs et stériles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements hydrocellulaires à absorption moyenne, adhésifs et stériles : Boîtes de 10.

Taille (en cm)	Zone absorbante (en cm)	Code Réf	ACL/EAN	Code LPPR	Tarif LPPR*
5 x 5	2,5 x 2,5	421927	3701174000007	-	-
5,5 x 12	2,5 x 9,5	421563	3401060167936	1321982	15,05 €
8 x 8	5 x 5	421557	3401060167929	1321982	15,05 €
10 x 10	6,5 x 6,5	421559	3701174000014	1356319	23,38 €
10 x 20	6,5 x 15	421928	3701174000021	1307700	42,25 €
15 x 15	11 x 11	421561	3401060167912	1388153	50,82 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Couche externe imperméable en film de polyuréthane.
- Couche absorbante en mousse de polyuréthane.
- Couche au contact du lit de la plaie en adhésif siliconé perforé. Cette couche est protégée par un papier de protection antiadhésif en polyéthylène devant être retiré avant l'application du pansement.

Absence de latex, de phtalates (DEHP) ou de produit d'origine animale ou biologique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Souple, flexible.
- Retrait atraumatique.
- Repositionnable.
- Permet la prise de douche.

Le pansement Foam Lite ConvaTec est indiqué pour la prise en charge des plaies pas ou peu exsudatives et maintient un milieu humide qui peut aider à la fermeture plus rapide de la plaie. Sous surveillance médicale, Foam Lite ConvaTec peut être utilisé pour la prise en charge des plaies chroniques ou aiguës telles que :
- Ulcères de jambe, escarres, ulcères du pied diabétique.
- Plaies chirurgicales.
- Brûlures du 2e degré.
- Plaies traumatiques (ex : abrasions, lacérations, phlyctènes, incisions superficielles et déchirures cutanées).

MODE D'EMPLOI :
- Nettoyer la plaie avec un produit de nettoyage approprié et sécher la peau périlésionnelle.
- S'assurer que la peau est exempte de tout émollient ou substance huileuse, ce qui pourrait nuire à l'adhésivité du pansement.
- Choisir une taille de pansement adéquate afin que la compresse centrale soit d'un cm plus large que la surface de la plaie.
- Placer la compresse sans la pellicule protectrice directement sur la plaie et s'assurer que le pansement adhère tout autour de la plaie.
- Le pansement peut être repositionné, découpé.
- Le pansement doit être changé lorsque cliniquement indiqué. Le pansement peut rester en place jusqu'à 7 jours.
- Pour enlever le pansement, appuyer doucement sur la peau et soulever délicatement un bord du pansement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Se référer à la notice d'utilisation pour les précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS :
- Foam Lite ConvaTec ne doit pas être utilisé chez les personnes sensibles ou ayant eu une réaction allergique au pansement ou à l'un de ses composants.
- Le pansement Foam Lite ConvaTec n'est pas compatible avec les produits à base d'huile ou les émollients tels que la vaseline.
- Ne pas utiliser le pansement Foam Lite ConvaTec avec des agents oxydants comme l'eau oxygénée ou les solutions d'hypochlorite.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour les plaies

aiguës et chroniques faiblement exsudatives dès la phase de bourgeonnement.
Marquage CE 0086, classe IIb.

Laboratoires CONVATEC
Imm Le Sigma. 90, bd National
92250 La Garenne-Colombes
Tél : 08 00 35 84 80
Site web : www.convatec.fr

FOLIO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîtier-doseur de 120 (EAN 4260139870141).

COMPOSITION : *p comprimé*

	p comprimé
Acide folique	400 µg
Iode	150 µg

Excipients : agents de charge : phosphate monocalcique, cellulose ; glucose ; agent d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose ; antiagglomérant : sels de magnésium d'acides gras ; acide ptéroylmonoglutamique (acide folique), iodure de potassium. Ne contient pas de lactose.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Folio est un complément alimentaire à l'attention de la femme désirant concevoir, enceinte ou allaitant.
Une quantité de 400 µg d'acide folique et de 150 µg d'iode chaque jour permet de supplémenter efficacement l'apport nutritif.
Folio ne peut en aucun cas remplacer une alimentation équilibrée, mais uniquement la compléter.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il est recommandé de prendre 1 comprimé de Folio par jour.
Il est conseillé de commencer la supplémentation en acide folique et en iode dès le désir de grossesse, au plus tard quatre semaines avant la conception, et de la prolonger pendant le premier tiers de la grossesse au moins.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le dépassement de la dose quotidienne recommandée et la consommation parallèle d'autres compléments alimentaires iodés sont à éviter.
En cas de doute, prendre l'avis du médecin.
Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de l'humidité et à température ambiante.

SteriPharm Export GmbH
Herderstrasse 29. 61350 Bad Homburg v.d. Höhe
Allemagne
Tél : +49 (0)30 897 260 28
Fax : 0 800 91 46 15 Service & appel gratuits
Site web : www.steripharm-export.com

FORCAPIL ® Hair Activ

complément alimentaire à base d'acides aminés, de vitamines, de minéraux et de plantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401528553493).

COMPOSITION :
L-cystine. L-méthionine. Agent de charge : cellulose. Extrait de partie aérienne de roquette (*Eruca sativa* Mill.). Poudre de partie aérienne de prêle (*Equisetum arvense* L.). Oxyde de zinc. Gluconate de cuivre. Vitamine B_5. Vitamine B_6. L-arginine. Antiagglomérant : stéarate de magnésium. Vitamine D_3. Vitamine B_8. Vitamine B_9. Agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, acide stéarique, bêta-cyclodextrine et cellulose. Colorants : dioxyde de titane et oxydes de fer.

PROPRIÉTÉS :
Forcapil Hair Activ propose une formule innovante grâce à son complexe d'acides aminés (cystine, méthionine, arginine). Les acides aminés, naturellement présents dans le corps humain, sont, entre autres, des constituants fondamentaux de la kératine. La vitamine B_8 et le zinc contribuent au maintien de cheveux en bonne santé, en soutenant leur croissance et en régulant leur chute. Enfin, le cuivre participe à la pigmentation normale du cheveu. Forcapil Hair Activ associe des plantes à ces nutriments essentiels. L'extrait de roquette soutient la croissance des cheveux en aidant à stimuler le bulbe capillaire. La prêle aide à conserver des cheveux forts et résistants. La formule complète de Forcapil Hair Activ permet ainsi aux cellules du cheveu de puiser les nutriments spécifiques et nécessaires dont elles ont besoin.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
1 comprimé par jour, à avaler avec un grand verre d'eau au cours du petit déjeuner, de préférence pendant 3 mois pour être en phase avec la durée du cycle du cheveu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée, et à un mode de vie sain.
Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.
Forcapil Hair Activ peut aussi être utilisé chez la femme enceinte et allaitante.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

FORMAG

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Étuis de 30 (ACL 971 923.0, 3401597192302) et de 90 (ACL 474 566.5, 3401547456652).
Stick : Étui de 20 (ACL 285 375.8, 3401528537585).

COMPOSITION :
Comprimé : magnésium marin (Hypro-ri ® mag, 150 mg), taurine (90 mg), vitamine B_6 (1 mg).
Excipients : anti-agglomérants : phosphates de calcium, stéarate de magnésium, mono- et diglycérides d'acides gras, hydrolysat de protéines de riz, agents de charge : cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose et acide stéarique.
Stick : agent de charge : inuline de chicorée, arôme naturel (14,3 %), hypro-ri ® mag (oxyde de magnésium marin et hydrolysat de protéines de riz), exhausteurs de goût : acide citrique et acide malique, citrate de magnésium, taurine, édulcorant : glycosides de stéviol extraits de stevia, vitamine B_6, vitamine D_3.

PROPRIÉTÉS : Formag apporte du magnésium marin sous une forme spécifique Hypro-ri mag. Le magnésium et la vitamine B_6 contribuent à la réduction de la fatigue et au fonctionnement normal du système nerveux chez l'adulte. La vitamine D_3 contribue à la croissance et au développement osseux normaux chez l'enfant.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 comprimés par jour, à prendre avec un verre d'eau.
1 à 3 sticks par jour. Verser le contenu d'un stick dans un verre d'eau, un verre de jus de fruits ou une compote. Bien remuer avant de consommer.

Prix conseillé : 10,70 € (étui de 30 comprimés) ; 22,60 € (étui de 90 comprimés) ; 11,80 € (étui de 20 sticks).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje.fr

FORTIMEL ® CREME

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie et/ou à des troubles de la déglutition :
Produit de nutrition clinique orale : Crème hyperprotidique et hyperénergétique sans lactose et sans gluten.
Conditionné en emballage carton de 4 coupelles de 200 g, stérilisé UHT, prêt à l'emploi.
5 arômes : vanille, chocolat, moka, fruits de la forêt et banane.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 200 g
Valeur énergétique	kcal/kJ	322/1350
Protéines (24[a]/25 % de l'AET)	g	18,6[a]/19,8
Glucides (47[a]/48 % de l'AET)	g	38,0
- Sucres	g	21,4[a]/21,6
- Lactose	g	0,8
- Saccharose	g	19,4[a]/19,6
- Dextrine-maltose	g	16,2/16,4[a]
Lipides (28 % de l'AET)	g	10,0
- saturés	g	1,4/1,8[a]
- mono-insaturés	g	5,6[a]/5,8
- poly-insaturés	g	2,6[a]/2,8
Fibres (0 % de l'AET)	g	< 1,0
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	160/170[a]
- Potassium	mg	430
- Chlorure	mg	240[a]/250
- Calcium	mg	400
- Phosphore	mg	400
- Magnésium	mg	72
- Fer	mg	5,0
- Zinc	mg	3,8
- Cuivre	µg	870
- Manganèse	mg	1,28
- Fluor	mg	0,48
- Molybdène	µg	38
- Sélénium	µg	22
- Chrome	µg	26
- Iode	µg	64
Vitamines :		
- A	µg ER	410
- D	µg	3,4
- E	mg Eα-T	5,4
- K	µg	26
- Thiamine (B_1)	mg	0,74
- Riboflavine (B_2)	mg	0,80
- Niacine	mg EN	6,6/6,8[a]
- Ac pantothénique	mg	2,6
- B_6	mg	0,84
- Ac folique	µg	128
- B_{12}	µg	1,02
- Biotine	µg	12,8
- C	mg	32
Choline	mg	176
Osmolarité	mOsm/l	600

a) Arôme chocolat.

INDICATIONS :
Pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition.

MODE D'EMPLOI :
1 à 3 crème(s) par jour, servie(s) en dessert ou en collation entre les repas, suivant l'état nutritionnel du patient (IMC, perte de poids). Fortimel Creme se consomme indifféremment frais ou à température ambiante.
Avis important : Fortimel Creme doit être utilisé sous contrôle médical et uniquement comme complément nutritionnel. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 8,51 € TTC les 4 coupelles du même arôme ; code LPPR 1160792.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
EAN : 8716900565045 (vanille) ; 8716900565106 (chocolat) ; 8716900565069 (moka) ; 8716900565120 (fruits de la forêt) ; 8716900565144 (banane).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

FORTIMEL ® DiaCare
FORTIMEL ® DiaCare Creme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à des troubles du métabolisme glucidique :
Produits de nutrition clinique orale hyperprotidiques et hyperénergétiques, sans gluten. Stérilisés UHT. Prêts à l'emploi.
Contiennent de l'isomaltulose et des édulcorants. Contiennent des fibres.
Fortimel DiaCare : liquide lacté conditionné en bouteille de 200 ml. 3 arômes : chocolat, fraise et vanille.
Fortimel DiaCare Creme : crème lactée, sans lactose, conditionnée en coupelle de 200 g. 2 arômes : chocolat et vanille.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		Liquide	Crème
		p 200 ml	p 200 g
Apport énergétique	kcal/kJ	302/1270	300/1260
Protéines (% AET)	g	19,6 (26)	20,0 (27)
Glucides (% AET)	g	31,2 (41)	26,2 (35)
- Sucres	g	19,2[a]/19,4	10,6
- lactose	g	6,6[a]/6,8	< 1,0
- saccharose	g	0,0	0,0
- isomaltulose	g	11,2	8,4
- Dextrine-maltose	g	11,0/11,4[a]	15,2
Lipides (% l'AET)	g	10,6 (32)	11,8 (35[a]/36)
- saturés	g	1,2	1,6/1,8[a]
- mono-insaturés	g	6,4	7,0
- poly-insaturés	g	3,0	3,0[a]/3,2
Fibres (% AET)	g	1,4/2,0[a] (1)	4,0/5,2[a] (2/3[a])
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	100	100
- Potassium	mg	400	400
- Chlorure	mg	166	166
- Calcium	mg	560	500
- Phosphore	mg	390	360
- Magnésium	mg	80	80
- Fer	mg	4,2/4,4[a]	4,2
- Zinc	mg	3,2	3,2
- Cuivre	µg	676	676
- Manganèse	mg	1,26	1,26
- Fluor	mg	0,38	0,38
- Molybdène	µg	38	38
- Sélénium	µg	22	22
- Chrome	µg	26/32[a]	26
- Iode	µg	50	50
Vitamines :			
- A	µg ER	376	376
- D	µg	2,6	2,6
- E	mg Eα-T	4,6	4,6
- K	µg	20	20
- Thiamine (B_1)	mg	0,56	0,56
- Riboflavine (B_2)	mg	0,62	0,62
- Niacine (B_3)	mg EN	6,8	6,8
- Acide pantothénique (B_5)	mg	2,0	2,0
- B_6	mg	0,66	0,66
- Acide folique	µg	100	100
- B_{12}	µg	1,40	1,40
- Biotine	µg	15,0	15,0
- C	mg	38	38
Choline	mg	138	-
Osmolarité	mOsm/l	530	400[a]/450

a) Arôme chocolat.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dans les premiers jours d'utilisation de Fortimel DiaCare, il est recommandé de commencer par une demi-unité et de surveiller la glycémie. Il sera peut-être nécessaire d'adapter le traitement.

MODE D'EMPLOI :
Selon les besoins nutritionnels, 1 à 2 unités par jour (en collation lors du petit déjeuner ; au goûter ; le soir).
Avis important : Fortimel DiaCare et Fortimel DiaCare Creme doivent être utilisés sous contrôle médical en complémentation de l'alimentation normale. Ne conviennent pas aux enfants de moins de 3 ans. A utiliser avec précaution chez les enfants âgés de 3 à 6 ans.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 8,51 € les 4 unités du même arôme ; code LPPR 1160792.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
EAN Fortimel DiaCare : 8712400360357 (vanille) ; 8712400360364 (fraise) ; 8716900556708 (chocolat).
EAN Fortimel DiaCare Creme : 8716900560811 (chocolat) ; 8716900560798 (vanille).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

FORTIMEL ® ENERGY
FORTIMEL ® ENERGY MULTI FIBRE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition :
Produits de nutrition clinique orale : Liquides lactés équilibrés hyperénergétiques, sans lactose, sans gluten, sans résidu (Fortimel Energy) ; enrichi en fibres (Fortimel Energy Multi Fibre). Conditionnés en bouteilles ergonomiques de 200 ml, prêts à l'emploi, stérilisés UHT.
4 arômes Fortimel Energy : vanille, fraise, banane, chocolat.
3 arômes Fortimel Energy Multi Fibre : vanille, fraise, chocolat.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		Energy p 200 ml	Energy MF p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	300/1250	308/1290
Protéines (16 % de l'AET)	g	11,6[a]/11,8	11,6[a]/12,0
Glucides (49/47 % de l'AET)	g	36,8/37,0[a]	36,8/37,2[a]
- Sucres	g	13,4/13,6[a]	13,6
- Lactose	g	< 0,05	< 0,05
- Saccharose	g	12,0/12,2[a]	12,0
- Dextrine-maltose	g	22,4[a]/22,6	22,6
Lipides (35/34 % de l'AET)	g	11,6	11,6
- saturés	g	1,2/1,4[a]	1,2/1,4[a]
- mono-insaturés	g	6,8[a]/7,0	6,8[a]/7,0
- poly-insaturés	g	3,4	3,4
Fibres (0/3 % de l'AET)	g	0/0,6[a]	4,4/4,6[a]
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	180	178
- Potassium	mg	318	318
- Chlorure	mg	174	172
- Calcium	mg	182	182
- Phosphore	mg	156	154
- Magnésium	mg	46	48
- Fer	mg	4,8	4,8
- Zinc	mg	3,6	3,6
- Cuivre	µg	540	540
- Manganèse	mg	1,00	1,00
- Fluor	mg	0,30	0,30
- Molybdène	µg	30	30
- Sélénium	µg	17,2	17,2
- Chrome	µg	20/30[a]	20/30[a]
- Iode	µg	40	40
Vitamines :			
- A	µg ER	246	246
- D	µg	2,2	2,2
- E	mg Eα-T	3,8	3,8
- K	µg	16,0	16,0
- Thiamine (B_1)	mg	0,46	0,46
- Riboflavine (B_2)	mg	0,48	0,48
- Niacine (B_3)	mg EN	5,4	5,4
- Ac pantothénique (B_5)	mg	1,60	1,60
- B_6	mg	0,52	0,52
- Ac folique	µg	80	80
- B_{12}	µg	0,64	0,64
- Biotine	µg	12,0	12,0
- C	mg	30	30
Choline	mg	110	110
Osmolarité	mOsm/l	450[a]/455	455/475[a]

a) Arôme chocolat.

INDICATIONS :
Fortimel Energy :
Sans résidu strict.
Sa composition équilibrée et concentrée en nutriments énergétiques en fait le produit de choix en :
– alimentation liquide complète ;
– complément énergétique ;
– transition : alimentation par sonde/per os ;
– préparation aux examens du côlon.
Fortimel Energy Multi Fibre :
Enrichi en fibres.
Sa composition équilibrée et concentrée en nutriments énergétiques en fait le produit de choix en :
– alimentation liquide complète ;
– complément énergétique ;
– transition : alimentation par sonde/per os.
Fortimel Energy Multi Fibre contient un mélange de 6 fibres semblables à celles consommées dans une alimentation traditionnelle. Les fibres participent à l'équilibre du transit intestinal.

MODE D'EMPLOI :
Selon le besoin énergétique, 1 à 3 Fortimel Energy ou Fortimel Energy Multi Fibre par jour ou, en cas d'alimentation totale, 6 à 7 par jour.
Avis important :
Fortimel Energy et Fortimel Energy Multi Fibre doivent être utilisés sous contrôle médical.
Fortimel Energy et Fortimel Energy Multi Fibre peuvent être utilisés comme seule source d'alimentation. Ne conviennent pas aux enfants de moins de 3 ans. A utiliser avec précaution pour les enfants de 3 à 6 ans. Ne conviennent pas aux patients atteints de galactosémie.
Fortimel Energy Multi Fibre ne convient pas aux patients suivant un régime sans résidu.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 6,41 € par 4 unités identiques (Fortimel Energy et Fortimel Energy Multi Fibre) ; code LPPR 1153786.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
EAN (Fortimel Energy) : 8712400151955 (banane) ; 8712400152419 (vanille) ; 8712400152051 (chocolat) ; 8712400152211 (fraise).
EAN (Fortimel Energy Multi Fibre) : 8712400152853 (vanille) ; 8712400154031 (fraise) ; 8712400154253 (chocolat).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

FORTIMEL ® Extra

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition : Produit de nutrition clinique orale : Liquide lacté hyperprotidique et hyperénergétique contenant un mélange de protéines animales (caséines, lactosérum) et végétales (soja, pois). Sans gluten. Conditionné en bouteille ergonomique de 200 ml. Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
7 arômes : vanille, fraise, moka, chocolat, abricot, fruits de la forêt, neutre.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	300/1260
Protéines (24 % de l'AET)	g	18,0
Glucides (45 % de l'AET)	g	33,4
- Sucres	g	13,8[a]/14,2
- Lactose	g	4,0[a]/4,2
- Saccharose	g	8,6
- Polysaccharides	g	18,6/19,0[a]
Lipides (31 % de l'AET)	g	10,4
- saturés	g	1,2
- mono-insaturés	g	6,4
- poly-insaturés	g	3,0
Fibres (0 % de l'AET)	g	0/0,6[a]
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	120
- Potassium	mg	416/436[a]
- Chlore	mg	166
- Calcium	mg	432
- Phosphore	mg	330/336[a]
- Magnésium	mg	62
- Fer	mg	3,2
- Zinc	mg	3,6
- Cuivre	mg	0,30
- Manganèse	mg	0,68
- Fluor	mg	0,36
- Molybdène	µg	14
- Sélénium	µg	18
- Chrome	µg	8,4
- Iode	µg	50
Vitamines :		
- A	µg ER	232
- D	µg	5,2
- E	mg Eα-T	5,0
- K	µg	22
- Thiamine (B_1)	mg	0,38
- Riboflavine (B_2)	mg	0,40
- Niacine	mg EN	5,0
- Ac pantothénique	mg	1,7
- B_6	mg	0,54
- Ac folique	µg	82
- B_{12}	µg	1,0
- Biotine	µg	10
- C	mg	34
Choline	mg	20[a]/22
Osmolarité	mOsm/l	410[a]/440

a) Arôme chocolat.

INDICATIONS :
Pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie.

MODE D'EMPLOI :
Posologie usuelle : 2 à 3 bouteilles de Fortimel Extra par jour selon le besoin en protéines et en énergie.
Avis important : Les produits doivent être utilisés sous contrôle médical en complément de l'alimentation normale. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. A utiliser avec précaution chez les enfants de 3 à 6 ans.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
8,51 € les 4 bouteilles du même arôme ; code LPPR 1160792.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
EAN : 8716900562617 (vanille) ; 8716900562631 (fraise) ; 8716900562747 (moka) ; 8716900562709 (chocolat) ; 8716900562655 (abricot) ; 8716900562679 (fruits de la forêt) ; 8716900562723 (neutre).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

FORTIMEL ® JUCY

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition :
Produit de nutrition clinique orale : Liquide non lacté équilibré en protéines et hyperénergétique. Sans lactose, sans gluten, sans résidu, sans lipides. Conditionné en bouteille ergonomique de 200 ml, stérilisé UHT, prêt à l'emploi.
6 arômes : cassis, tropical, fraise, pomme, orange, fruits de la forêt.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	300/1270
Protéines (11 % de l'AET)	g	7,8
Glucides (89 % de l'AET)	g	67,0
- Sucres	g	27,0/28,2[a][b]/28,8[c]
- Lactose	g	< 0,05
- Saccharose	g	1,4/2,6[a]/3,4[b][c]
- Dextrine-maltose	g	38,0[b][c]/39,6[a]/39,8
Lipides (0 % de l'AET)	g	-
Fibres (0 % de l'AET)	g	-
Minéraux et oligoéléments :		
- Sodium	mg	20
- Potassium	mg	18
- Chlore	mg	356
- Calcium	mg	60
- Phosphore	mg	24
- Magnésium	mg	4,0
- Fer	mg	6,0
- Zinc	mg	4,6
- Cuivre	µg	676
- Manganèse	mg	1,26
- Fluor	mg	0,38
- Molybdène	µg	38
- Sélénium	µg	22
- Chrome	µg	26
- Iode	µg	50
Vitamines :		
- A	µg ER	376
- D	µg	2,6
- E	mg Eα-T	4,6
- K	µg	20
- Thiamine (B_1)	mg	0,58
- Riboflavine (B_2)	mg	0,64
- Niacine	mg EN	6,8
- Ac pantothénique	mg	2,0
- B_6	mg	0,66
- Ac folique	µg	100
- B_{12}	µg	0,78
- Biotine	µg	15,0
- C	mg	38
Choline	mg	138
Osmolarité	mOsm/l	750

a) Arôme fraise.
b) Arôme tropical.
c) Arômes cassis et pomme.

INDICATIONS :
Pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition.

MODE D'EMPLOI :
1 à 4 bouteille(s) de Fortimel Jucy par jour selon les besoins nutritionnels du patient, en alternance avec Fortimel Extra ou Fortimel Creme (complémentation protéino-énergétique), ou Fortimel Energy ou Fortimel Yog (complémentation énergétique).
Avis important : Fortimel Jucy doit être utilisé sous contrôle médical, en complémentation d'une alimentation normale. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. A utiliser avec précaution chez les enfants de 3 à 6 ans

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 8,51 € les 4 unités du même arôme ; code LPPR 1144238.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
EAN : 8712400154727 (cassis) ; 8712400154536 (tropical) ; 8712400154604 (fraise) ; 8712400154444 (pomme) ; 8712400154499 (orange) ; 8712400154673 (fruits des bois).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

FORTIMEL® Max
FORTIMEL® Compact

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fortimel Max :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie :
Liquide lacté hyperénergétique (2,4 kcal/ml) : 720 kcal et 29 g de protéines par bouteille de 300 ml.
Sans lactose, sans gluten. Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Fortimel Compact :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie :
Liquide lacté hyperénergétique (2,4 kcal/ml) : 300 kcal et 12 g de protéines par bouteille de 125 ml.
Sans lactose, sans gluten. Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
Spécifique au circuit hospitalier.
Produit équivalent disponible pour le circuit officinal : Fortimel Max.

COMPOSITION :
Fortimel Max et Fortimel Compact :

Analyse moyenne		Max	Compact
		p 300 ml	p 125 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	720/3030	300/1262
Protéines (16 % de l'AET)	g	28[a]/29	12
Glucides (49 % de l'AET)	g	89,1	37,1
- Sucres	g	45,0	18,8
- Lactose	g	< 1,5	< 0,6
- Saccharose	g	0	0
- Dextrine-maltose	g	42,6[a]/42,9	17,8[a]/17,9
Lipides (35 % de l'AET)	g	27,9	11,6
- Saturés	g	2,7	1,1
- Mono-insaturés	g	16,8[a]/17,1	7,0/7,1[a]
- Poly-insaturés	g	8,1	3,4
Fibres (0 % de l'AET)	g	0/0,3[a]	0/0,1[a]
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	288	120
- Potassium	mg	708	295
- Chlore	mg	273	114
- Calcium	mg	522	218
- Phosphore	mg	495[a]/522	206[a]/218
- Magnésium	mg	99	41
- Fer	mg	11,4	4,8
- Zinc	mg	8,7	3,6
- Cuivre	µg	1290	538
- Manganèse	mg	2,40	1,00
- Fluor	mg	0,60	0,25
- Molybdène	µg	72	30
- Sélénium	µg	42	18
- Chrome	µg	48	20
- Iode	µg	96	40
Vitamines :			
- A	µg ER	720	300
- D	µg	5,4	2,3
- E	mg Eα-T	9,0	3,8
- K	µg	39	16
- B_1 (thiamine)	mg	1,20	0,50
- B_2 (riboflavine)	mg	1,20	0,50
- Niacine	mg EN	12,9	5,4
- Ac pantothénique	mg	3,9	1,6
- B_6	mg	1,20	0,50
- Ac folique	µg	192	80
- B_{12}	µg	2,10	0,88
- Biotine	µg	28,8	12,0
- C	mg	72	30
Choline	mg	264	110
Osmolarité	mOsm/l	730[a]/790	

a) Arôme chocolat.

CONSEILS D'UTILISATION :
Fortimel Max : 1 bouteille de 300 ml, à répartir en 3 prises de 100 ml sur la journée.
Fortimel Compact : 2 à 3 bouteilles par jour.
Avis important :
Fortimel Max et Fortimel Compact doivent être utilisés sous contrôle médical, en complémentation d'une alimentation normale. Conseiller aux patients de bien s'hydrater.
Fortimel Max ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans, Fortimel Compact aux enfants de moins de 3 ans.
Ne conviennent pas aux patients atteints de galactosémie.
Fortimel Compact peut être utilisé comme seule source d'alimentation.

Tarif LPPR :
Fortimel Max uniquement :
Tarif LPPR et prix public : 13,43 € les 4 unités du même arôme ; code LPPR 1145692.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
Fortimel Max : EAN : 8716900553547 (café) ; 8716900553516 (chocolat) ; 8716900553578 (fraise) ; 8716900553486 (vanille).
Fortimel Compact : EAN : 8716900552656 (chocolat) ; 8716900560613 (fraise) ; 8716900560736 (moka) ; 8716900560477 (vanille).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

FORTIMEL® PROTEIN 200 ml
FORTIMEL® COMPACT PROTEIN

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie :
Produits de nutrition clinique orale : Liquides lactés hyperprotidiques et hyperénergétiques concentrés (2,4 kcal/ml).
Sans lactose, sans gluten. Conditionnés sous atmosphère protectrice. Stérilisés UHT. Prêts à l'emploi.
- Fortimel Protein 200 ml : 29 g de protéines et 480 kcal dans une bouteille de 200 ml. 7 arômes : vanille, fraise, moka, banane, pêche-mangue, fruits rouges et caramel.
- Fortimel Compact Protein : 18 g de protéines et 300 kcal dans une bouteille de 125 ml. 6 arômes : vanille, fraise, moka, banane, pêche-mangue et fruits rouges.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		Fortimel Compact Protein p 125 ml	Fortimel Protein 200 ml p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	300/1256	480/2020
Protéines (24 % de l'AET)	g	18,0	28,8
Glucides (41 % de l'AET)	g	30,5	48,8
- Sucres	g	16,6	26,6
- Lactose	g	0,4	0,6
- Saccharose	g	15,0	24,0
- Polysaccharides	g	13,8	22,0
Lipides (35 % de l'AET)	g	11,8	18,8
- saturés	g	1,1	1,8
- mono-insaturés	g	7,1	11,4
- poly-insaturés	g	3,5	5,6
Fibres (0 % de l'AET)	g	0	0
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	50	80
- Potassium	mg	131	210
- Chlore	mg	75	120
- Calcium	mg	438	700
- Phosphore	mg	375	600
- Magnésium	mg	69	110
- Fer	mg	2,6	4,2
- Zinc	mg	3,0	4,8
- Cuivre	µg	440	700
- Manganèse	mg	0,79	1,26
- Fluor	mg	0,24	0,38
- Molybdène	µg	25	40
- Sélénium	µg	18	28
- Chrome	µg	16	26
- Iode	µg	58	92
Vitamines :			
- A	µg ER	325	520
- D	µg	2,6	4,2
- E	mg Eα-T	4,6	7,4
- K	µg	20	32
- Thiamine (B_1)	mg	0,56	0,90
- Riboflavine (B_2)	mg	0,63	1,00
- Niacine (B_3)	mg EN	4,5	7,2
- Ac pantothénique (B_5)	mg	2,0	3,2
- B_6	mg	0,66	1,06
- Ac folique	µg	100	160
- B_{12}	µg	1,4	2,2
- Biotine	µg	15	24
- C	mg	38	60
Choline	mg	138	220
Osmolarité	mOsm/l	570	

INDICATIONS :
Pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie.

MODE D'EMPLOI :
Posologie :
Fortimel Protein 200 ml : 1 à 2 bouteilles par jour, selon avis médical en fonction des besoins nutritionnels du patient.
Ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans. A utiliser avec précaution chez les enfants de 6 à 10 ans.
Fortimel Compact Protein : 1 à 2 bouteilles par jour.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. A utiliser avec précaution chez les enfants de 3 à 6 ans.
Avis important :
Les produits doivent être utilisés sous contrôle médical en complément de l'alimentation normale. Il est conseillé aux patients de bien s'hydrater.

Tarif LPPR :
Fortimel Protein 200 ml :
Tarif LPPR et prix public : 12,45 € les 4 bouteilles du même arôme ; code LPPR 1141330.
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 ; arrêté du 25.07.14, JO du 19.08.14 et JO du 21.10.16).
Fortimel Compact Protein :
Non pris en charge.
Fortimel Compact Protein est spécifique au circuit hospitalier. Produit équivalent disponible pour le circuit officinal : Fortimel Protein 200 ml.
EAN *(Fortimel Protein 200 ml) :* 8716900561511 (banane) ; 8716900561474 (fraise) ; 8716900561498 (moka) ; 8716900561450 (vanille) ; 8716900569807 (pêche-mangue) ; 8716900570377 (fruits rouges) ; 8716900573101 (caramel).
EAN *(Fortimel Compact Protein) :* 8716900554025 (banane) ; 8716900553868 (fraise) ; 8716900553943 (moka) ; 8716900553783 (vanille) ; 8716900569470 (pêche-mangue) ; 8716900570285 (fruits rouges).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

CE FREESTYLE LANCING DEVICE II

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Stylo autopiqueur pour prélèvement sanguin capillaire :
Muni d'une embase permettant la sélection de 5 profondeurs de pénétration, l'autopiqueur FreeStyle lancing device II permet au patient diabétique de prélever une goutte de sang, avec davantage de confort, en adaptant le niveau de l'embase à l'épaisseur de sa peau (ACL 3401521096003).

INDICATIONS : Autosurveillance du diabète.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 12,12 € TTC (code LPPR 1117454).

ABBOTT Diabetes Care
12, rue de la Couture. BP 20235. 94528 Rungis cdx
0 800 10 11 56 Service & appel gratuits

CE FREESTYLE LIBRE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel :
Il se compose de :
Un kit de lecture comprenant :
- 1 lecteur FreeStyle Libre utilisé pour scanner le capteur par une liaison sans fil (EAN 3664592000007),
- 1 câble USB,
- 1 adaptateur électrique,
- 1 guide de démarrage rapide,
- 1 manuel d'utilisation.

Un kit de mesure comprenant :
- 1 capteur (d'une durée de port de 14 jours) (EAN 3664592000014),
- 1 applicateur de capteur,
- 1 lingette imprégnée d'alcool,
- la notice du produit.

Caractéristiques techniques du lecteur :

Plage de dosage de la glycémie	Entre 20 et 500 mg/dL
Plage de dosage de la cétonémie	Entre 0,0 et 8,0 mmol/L
Taille du lecteur	95 mm x 60 mm x 16 mm
Poids du lecteur	65 grammes
Source d'alimentation du lecteur	1 pile lithium-ion rechargeable
Durée de vie de la pile du lecteur	7 jours en utilisation courante
Mémoire du lecteur	90 jours en utilisation courante
Température de fonctionnement du lecteur	Entre 10 °C et 45 °C
Température de conservation du lecteur	Entre – 20 °C et 60 °C
Humidité relative de fonctionnement et de conservation	Entre 10 % et 90 % sans condensation
Protection du lecteur contre l'humidité	Conserver au sec
Altitude de fonctionnement et de conservation	Entre – 381 mètres (– 1250 pieds) et 3048 mètres (10 000 pieds)
Délai dépassé de l'affichage du lecteur	60 secondes (120 secondes lorsque l'électrode de dosage est insérée)
Fréquence radio	Identification par radiofréquence (RFID) 13,56 MHz ; modulation par déplacement d'amplitude (MDA) ; 124 dBuV/m
Port de données	Micro USB
Configuration minimum requise pour l'ordinateur	Le système doit être utilisé uniquement avec des ordinateurs conformes à la norme EN60950-1
Durée de vie moyenne de service	3 années en utilisation courante
Adaptateur électrique	Abbott Diabetes Care « PRT25613 » Température de fonctionnement : Entre 10 °C et 40 °C
Câble USB	Abbott Diabetes Care « PRT21373 » Longueur : 94 cm (37 pouces)

Caractéristiques techniques du capteur :

Méthode de test du glucose du capteur	Capteur électrochimique ampérométrique
Plage de résultats du taux de glucose du capteur	40 à 500 mg/dL
Taille du capteur	5 mm de hauteur et 35 mm de diamètre
Poids du capteur	5 grammes
Source d'alimentation du capteur	1 pile à l'oxyde d'argent
Durée de vie du capteur	Jusqu'à 14 jours

Mémoire du capteur	8 heures (le taux de glucose est mesuré toutes les minutes, une valeur moyenne est enregistrée toutes les 15 minutes)
Température de fonctionnement	Entre 10 °C et 45 °C
Température de conservation de l'applicateur	Entre 4 °C et 25 °C
Humidité relative de fonctionnement et de conservation	Entre 10 % et 90 % sans condensation
Résistance à l'eau du capteur	IP27 : peut résister à une immersion sous un mètre (3 pieds) d'eau pendant 30 minutes au maximum
Altitude de fonctionnement et de conservation	Entre – 381 mètres (– 1250 pieds) et 3048 mètres (10 000 pieds)

Le lecteur comporte également un lecteur de glycémie et de cétonémie intégré, qui fonctionne avec des électrodes de dosage de glycémie (ACL 3401099724896) et de cétonémie (ACL 3401099724957) FreeStyle Optium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :

Le système flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre est indiqué pour mesurer les taux de glucose dans le liquide interstitiel chez les personnes (âgées de 4 ans et plus) atteintes de diabète sucré, y compris les femmes enceintes. L'indication chez les enfants (âgés de 4 à 12 ans) est limitée à ceux qui sont supervisés par une personne en charge du traitement de l'enfant, âgée d'au moins 18 ans. La personne en charge du traitement de l'enfant est responsable de prendre en charge ou d'aider l'enfant à prendre en charge le système flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre et également d'interpréter ou d'aider l'enfant à interpréter les résultats du FreeStyle Libre.

Modalité d'utilisation :

La mesure du glucose interstitiel à l'aide de FreeStyle Libre nécessite l'intervention du patient via un scan du lecteur sur le capteur, afin d'obtenir les valeurs de glucose dans le liquide interstitiel. Les données générées comprennent l'ensemble du profil glycémique (valeur/tendance/variabilité glycémique/historique des 8 dernières heures...). En cas de scan espacé (> 8 heures), les premières valeurs sont perdues. La distance doit être au maximum de 4 cm entre le lecteur et le capteur pour obtenir les valeurs. Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire, sauf dans les cas répertoriés à la rubrique Précautions d'emploi.

MODE D'EMPLOI :

1. Préparer la peau : nettoyer le site d'insertion avec la lingette alcoolisée incluse dans le kit puis laisser sécher à l'air libre.
2. Préparer le capteur : ouvrir le pack en retirant l'opercule. Dévisser le capuchon de l'applicateur de capteur. Aligner le trait noir de l'applicateur de capteur avec celui du pack. Presser fermement vers le bas. Sortir l'applicateur de capteur du pack de capteur.
3. Appliquer le capteur : placer l'applicateur au-dessus de la zone nettoyée. Pousser fermement pour appliquer le capteur. Retirer doucement l'applicateur du bras. S'assurer que le capteur est bien fixé. Lisser son contour pour augmenter l'adhérence.
4. Activer le capteur : allumer le lecteur. Appuyer sur « Démarrer un nouveau capteur ». Maintenir le lecteur à moins de 4 cm du capteur. Si les sons sont activés, le lecteur émet un bip lorsque le capteur a été activé. Au bout de 60 minutes, le capteur peut être utilisé pour vérifier le taux de glucose.
   Le patient doit être également informé de la moindre fiabilité des résultats du système FreeStyle Libre le premier jour de pose.
   60 minutes après l'application du nouveau capteur, ce dernier peut être scanné avec le lecteur pour vérifier le taux de glucose n'importe quand, n'importe où, avec discrétion.
5. « Scanner » pour vérifier le taux de glucose : allumer le lecteur. L'icône « Vérifier le glucose » apparaît à l'écran. Maintenir le lecteur à moins de 4 cm du capteur pour le « scanner » (même au travers des vêtements). Renouveler l'opération autant de fois que nécessaire. Le capteur a une mémoire tampon de 8 heures. En cas de scan plus espacé (c'est-à-dire supérieur à 8 heures) les premières données seront perdues.
6. Retirer le capteur au bout de 14 jours. Le lecteur indiquera à l'utilisateur, lorsqu'il sera temps d'enlever et de remplacer le capteur. Le capteur est facile à enlever. Il suffit de tirer le bord de l'adhésif qui fixe le capteur sur la peau. Le détacher lentement de la peau en un mouvement.
7. Le capteur une fois retiré (ainsi que l'applicateur de capteur) doivent être éliminés conformément à toutes les réglementations locales en vigueur. Contacter le Service Clients pour obtenir davantage d'informations sur l'élimination appropriée des composants du système.

CONTRE-INDICATIONS :

Le système flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre doit être retiré avant de subir une imagerie par résonance magnétique (IRM).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Pendant les périodes d'évolution rapide du taux de glucose (plus de 2 mg/dL par minute), les taux de glucose dans le liquide interstitiel mesurés par le système flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre peuvent ne pas refléter précisément la glycémie. Dans ces circonstances, vérifier les résultats de taux de glucose du capteur en réalisant un test par piqûre au bout du doigt à l'aide d'un lecteur de glycémie.
- Afin de confirmer une hypoglycémie ou une hypoglycémie imminente telle que rapportée par le capteur du système flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre, réaliser un test par piqûre au bout du doigt à l'aide d'un lecteur de glycémie.
- Ne pas ignorer les symptômes qui peuvent être dus à une glycémie basse ou élevée. Si des symptômes qui ne correspondent pas au résultat du système flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre sont présents, ou si un résultat inexact est suspecté, vérifier le résultat en réalisant un test par piqûre au bout du doigt à l'aide d'un lecteur de glycémie. En cas de symptômes non pertinents avec les résultats de taux de glucose, consulter un professionnel de santé.
- L'utilisation du système Flash d'autosurveillance du glucose FreeStyle Libre n'a pas été évaluée chez les personnes dialysées ou les personnes âgées de moins de 4 ans.

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public :
Lecteur : 48,49 € (code LPPR 1103570).
Capteur : 50,00 € (code LPPR 1102257).

Indications de prise en charge :

La prise en charge du système FreeStyle Libre est exclusivement réservée aux patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ⩾ 3 injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne (⩾ 3/j). Le système FreeStyle Libre est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.

Durée de garantie :

Le lecteur est garanti 4 ans, le capteur est garanti 14 jours. En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement gratuit standard du lecteur ou du capteur défectueux par un produit neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés.

Modalités de prescription et d'utilisation :

Prescription :
La prescription initiale du système FreeStyle Libre ainsi que la prescription suivant la période d'essai doivent être assurées par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.

Phase d'initiation :
Avant prescription à long terme, une période d'essai d'une durée d'un mois à 3 mois (prescription de court terme) pour tout patient candidat au système FreeStyle Libre doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser FreeStyle Libre et de porter le capteur. Les critères d'arrêt peuvent notamment être liés au choix du patient et/ou de son entourage, à la mauvaise tolérance cutanée du capteur, à l'incapacité de porter sur soi un capteur en permanence. A l'issue de cette période d'essai, une évaluation par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système FreeStyle Libre. Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique au regard des objectifs fixés a priori (hypoglycémies sévères, décompensation acido-cétosique, temps passé au-dessus ou en dessous des valeurs seuils fixées) et/ou biologique (HbA1c).

Renouvellement après la phase d'initiation :
Après la prescription qui suit l'évaluation de la période d'essai, le renouvellement est assuré par tout médecin.

Éducation spécifique du patient et/ou de son entourage :
Avant utilisation, les patients doivent recevoir une éducation spécifique leur permettant d'acquérir la maîtrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser les informations fournies par le système FreeStyle Libre pour optimiser leur traitement. Le patient doit être également informé de la moindre fiabilité des résultats du système FreeStyle Libre le premier jour de pose. Cette formation est assurée par une structure prenant en charge des patients diabétiques et impliquée dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par les ARS. Il est indispensable d'organiser avec le patient et/ou son entourage cette autosurveillance glycémique avec la détermination de sa fréquence, des objectifs et des décisions thérapeutiques à prendre en fonction des résultats.

Modalités de prise en charge :
FreeStyle Libre intègre un lecteur de glycémie capillaire. Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire.
Lors de la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FreeStyle Libre devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de courte durée, des éléments du système FreeStyle Libre : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours).
Après la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FreeStyle Libre devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système FreeStyle Libre : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours). La durée de port du capteur étant de 14 jours, le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est limité à 26 capteurs. Dans les situations cliniques où le fabricant préconise la mesure de la glycémie capillaire, la prise en charge de bandelettes et de lancettes pour lecteur de glycémie capillaire doit être limitée à 100 bandelettes et 100 lancettes, par patient et par an.
La prise en charge du lecteur est assurée pour une attribution tous les 4 ans.
FreeStyle Libre est un dispositif médical de classe IIb.

ABBOTT Diabetes Care
12, rue de la Couture. BP 20235. 94528 Rungis cdx
0 800 10 11 56 Service & appel gratuits

FREESTYLE OPTIUM

lecteur de glycémie/cétonémie et électrodes

Set FREESTYLE OPTIUM NEO lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :

Appareil automatique de lecture de la glycémie et de la cétonémie capillaires, comprenant : 1 lecteur de glycémie, 1 autopiqueur, 10 lancettes, 10 électrodes de glycémie, 1 câble USB, 1 livret utilisateur, 1 pochette (ACL 3401041333824).

PROPRIÉTÉS :

- Sans calibration.
- Mémorise les 1000 derniers tests avec l'heure, la date et le jour de la semaine.
- Calcule la moyenne sur 7, 14 et 30 jours.
- Rétroéclairage de l'écran.
- Le logiciel FreeStyle Auto-Assist Neo peut transférer les résultats sur ordinateur.

MODE D'EMPLOI :

S'utilise avec :
- les électrodes FreeStyle Optium pour la mesure de la glycémie (ACL 3401099724896) ;
- les électrodes FreeStyle Optium β-cétone pour la mesure de la cétonémie (ACL 3401099724957).

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public :
64,89 € TTC (code LPPR 1198033).
Le set étant indiqué uniquement en cas d'instauration d'une autosurveillance de la glycémie, il ne peut donc être pris en charge qu'une seule fois par patient.
Lecteur seul :
La prise en charge est assurée pour :
- une attribution tous les 4 ans chez l'adulte ;
- deux attributions tous les 4 ans chez l'enfant de moins de 18 ans.

FREESTYLE OPTIUM NEO
lecteur de glycémie et de cétonémie

PRÉSENTATION :

Appareil automatique de lecture de la glycémie et de la cétonémie capillaires, comprenant : 1 lecteur de glycémie et de cétonémie, 1 pochette, 1 câble USB, 1 livret utilisateur (ACL 3401041333992).

PROPRIÉTÉS :

- Sans calibration.
- Mémorise les 1000 derniers tests avec l'heure, la date et le jour de la semaine.
- Calcule la moyenne sur 7, 14 et 30 jours.
- Rétroéclairage de l'écran.
- Le logiciel FreeStyle Auto-Assist Neo peut transférer les résultats sur ordinateur.

MODE D'EMPLOI :

S'utilise avec :
- les électrodes FreeStyle Optium pour la mesure de la glycémie (ACL 3401099724896) ;
- les électrodes FreeStyle Optium β-cétone pour la mesure de la cétonémie (ACL 3401099724957).

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public :
53,87 € TTC (code LPPR 1122030).
La prise en charge est assurée pour :
- la mesure de la glycémie, chez les patients diabétiques traités à l'insuline et/ou les malades atteints de rétinopathie diabétique ;
- la mesure de la cétonémie, dans le cadre d'un diabète de type 1 chez :
  - les patients porteurs de pompe à insuline,
  - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans,
  - les femmes enceintes.

Pour les enfants comme pour les adultes, la prise en charge du renouvellement n'est effectuée qu'à l'expiration de la garantie de cinq ans. La fréquence de la surveillance de la cétonémie varie suivant le type de patient.
Chez les patients porteurs de pompe à insuline et chez les femmes enceintes en moyenne 1 surveillance/jour est nécessaire.
Chez les enfants et les adolescents, environ 2 surveillances/semaine doivent être réalisées.

FREESTYLE OPTIUM électrodes

PRÉSENTATION :

Électrodes : Boîtes de 100 (ACL 3401099724896) et de 200 (ACL 3401054465741).

PROPRIÉTÉS :

Les électrodes FreeStyle Optium sont conçues pour être utilisées avec du sang capillaire total (0,6 µl) pour la mesure de la glycémie. Résultat obtenu en 5 secondes.

MODE D'EMPLOI :
S'utilisent avec les lecteurs FreeStyle Libre, Optium Xceed, FreeStyle Optium et FreeStyle Optium Neo.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
37,92 € TTC (boîte de 100 ; code LPPR 1186722) ; 75,83 € TTC (boîte de 200 ; code LPPR 1187408).
La prise en charge est assurée pour les indications et modalités suivantes :
- chez le patient diabétique de type 1 : au moins 4 ASG/jour ;
- chez la femme ayant un diabète gestationnel : au moins 4 ASG/jour ;
- chez certains diabétiques de type 2 définis ci-dessous :
  - les patients insulinotraités :
    si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour : au moins 4 ASG/jour,
    si l'insulinothérapie comprend une seule injection d'insuline par jour : 2 à 4 ASG/jour ;
    les patients chez qui l'insuline est envisagée à court ou moyen terme et avant sa mise en route : 2 à 4 ASG/jour ;
  - les patients traités par insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiants ou glinides, seuls ou associés à d'autres traitements antidiabétiques) afin de rechercher ou confirmer une hypoglycémie et d'adapter si besoin la posologie de ces médicaments : 2 ASG/semaine à 2 ASG/jour. La prise en charge est toutefois limitée à 200 électrodes par an pour ces patients ;
  - les patients pour lesquels il est recherché une amélioration de l'équilibre glycémique lorsque l'objectif n'est pas atteint, comme instrument d'éducation permettant d'apprécier l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement : 2 ASG/semaine à 2 ASG/jour. La prise en charge est toutefois limitée à 200 électrodes par an pour les patients non insulinorequérants.
  La prise en charge de l'ASG chez les diabétiques de type 2 ne doit donc pas être systématique. Elle doit s'inscrire dans une démarche bien construite où l'éducation du patient est importante. Lors de la prescription, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance avec la détermination des horaires, de la fréquence, des objectifs et des décisions à prendre en fonction des résultats.

FREESTYLE OPTIUM β-cétones électrodes

PRÉSENTATION :
Électrodes : Boîte de 10 (ACL 3401099724957).

PROPRIÉTÉS : Les électrodes FreeStyle Optium β-cétones sont destinées au diagnostic de la cétose chez les patients diabétiques en effectuant une mesure de la cétonémie. Elles dosent la concentration sanguine du principal corps cétonique, le β-hydroxybutyrate (β-FOHB).

MODE D'EMPLOI : S'utilisent avec les lecteurs Optium Xceed, FreeStyle Optium et FreeStyle Optium Neo.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
18,00 € TTC ; code LPPR 1177611.
La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution tous les quatre ans :
- pour la mesure de la glycémie, chez les patients diabétiques traités à l'insuline et/ou les malades atteints de rétinopathie diabétique ;
- pour la mesure de la cétonémie, dans le cadre d'un diabète de type 1 chez :
  - les patients porteurs de pompe à insuline ;
  - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans ;
  - les femmes enceintes.

La fréquence de la surveillance de la cétonémie varie suivant le type de patient :
- chez les patients porteurs de pompe à insuline et chez les femmes enceintes, en moyenne 1 surveillance/jour est nécessaire.
- chez les enfants et les adolescents, environ 2 surveillances/semaine doivent être réalisées.

ABBOTT Diabetes Care
12, rue de la Couture. BP 20235. 94528 Rungis cdx
0 800 10 11 56 Service & appel gratuits

FREESTYLE PAPILLON
lecteurs de glycémie et électrodes

FREESTYLE PAPILLON INSULINX
lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
Appareil automatique de lecture de la glycémie :
- Set comprenant : 1 lecteur de glycémie, 1 autopiqueur, 10 lancettes, 10 électrodes, 1 pochette, 1 câble USB, 1 livret utilisateur (ACL 3401099012139).
- Lecteur seul : 1 lecteur de glycémie, 1 pochette, 1 câble USB, 1 livret utilisateur (ACL 3401099012078).

PROPRIÉTÉS :
- Calculateur d'insuline rapide.
- Carnet d'autosurveillance automatisé jusqu'à 165 jours.
- Écran tactile.
- Sans calibration.
- Microgoutte de sang : 0,3 µl.
- Temps de lecture : 4 secondes en moyenne.
- Plage d'hématocrite : 15 à 65 %.
- Transfert des données avec le logiciel FreeStyle Auto-Assist intégré.

MODE D'EMPLOI : S'utilise avec les électrodes FreeStyle PAPILLON Easy (ZipWik® Design) pour la mesure de la glycémie (ACL 3401097024363).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
64,89 € TTC (set ; code LPPR 1198033) ; 48,49 € TTC (lecteur seul ; code LPPR 1101720).
Le set étant indiqué uniquement en cas d'instauration d'une autosurveillance de la glycémie, il ne peut donc être pris en charge qu'une seule fois par patient.
Lecteur seul :
La prise en charge est assurée pour :
- une attribution tous les 4 ans chez l'adulte ;
- deux attributions tous les 4 ans chez l'enfant de moins de 18 ans.

FREESTYLE PAPILLON VISION
lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Appareil automatique de lecture de la glycémie :
- Set comprenant : 1 lecteur de glycémie, 1 autopiqueur, 10 lancettes, 10 électrodes, 1 pochette, 1 livret utilisateur (ACL 3401048327376).
- Lecteur seul : 1 lecteur de glycémie, 1 pochette (ACL 3401097918655).

PROPRIÉTÉS :
- Sans calibration.
- Microgoutte de sang : 0,3 µl.
- Très grands chiffres pour une visibilité optimale.
- Temps de lecture : 4 secondes en moyenne.
- Mémoire de 400 glycémies et moyennes des 7, 14 et 30 derniers jours.
- Plage d'hématocrite : 15 à 65 %.
- Transfert des données par le logiciel Auto-Assist.

MODE D'EMPLOI : S'utilise avec les électrodes FreeStyle PAPILLON Easy (ZipWik® Design) pour la mesure de la glycémie (ACL 3401097024363).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
64,89 € TTC (set ; code LPPR 1198033) ; 48,49 € TTC (lecteur seul ; code LPPR 1101720).
Le set étant indiqué uniquement en cas d'instauration d'une autosurveillance de la glycémie, il ne peut donc être pris en charge qu'une seule fois par patient.
Lecteur seul :
La prise en charge est assurée pour :
- une attribution tous les 4 ans chez l'adulte ;
- deux attributions tous les 4 ans chez l'enfant de moins de 18 ans.

FREESTYLE PAPILLON EASY
électrodes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Électrodes : Boîte de 100 (ACL 3401097024363).

PROPRIÉTÉS :
Les électrodes FreeStyle PAPILLON Easy sont conçues pour être utilisées avec du sang capillaire total, prélevé au niveau du bras, de l'avant-bras, de la base du pouce, de la cuisse ou du mollet, et du doigt. ZipWik® Design permet une aspiration instantanée de la goutte de sang. Intervalle de mesure de la glycémie : 20 à 500 mg/dl. Plage de température : stockage entre 4 °C et 30 °C ; utilisation : 4 °C à 40 °C. Hématocrite : 15 à 65 %.

MODE D'EMPLOI :
S'utilise avec les dispositifs FreeStyle Navigator II, FreeStyle PAPILLON Mini, FreeStyle PAPILLON Vision, FreeStyle PAPILLON Lite et FreeStyle PAPILLON InsuLinx.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
37,92 € TTC ; code LPPR 1186722.
La prise en charge est assurée pour les indications et modalités suivantes :
- chez le patient diabétique de type ; 1 : au moins 4 ASG/jour ;
- chez la femme ayant un diabète gestationnel : au moins 4 ASG/jour ;
- chez certains diabétiques de type 2 définis ci-dessous :
  - les patients insulinotraités :
    - si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour : au moins 4 ASG/jour ;
    - si l'insulinothérapie comprend une seule injection d'insuline par jour : 2 à 4 ASG/jour ;
    - les patients chez qui l'insuline est envisagée à court ou moyen terme et avant sa mise en route : 2 à 4 ASG/jour ;
  - les patients traités par insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiants ou glinides, seuls ou associés à d'autres traitements antidiabétiques) afin de rechercher ou confirmer une hypoglycémie et d'adapter si besoin la posologie de ces médicaments : 2 ASG/semaine à 2 ASG/jour. La prise en charge est toutefois limitée à 200 électrodes par an pour ces patients ;
  - les patients pour lesquels il est recherché une amélioration de l'équilibre glycémique lorsque l'objectif n'est pas atteint, comme instrument d'éducation permettant d'apprécier l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement : 2 ASG/semaine à 2 ASG/jour. La prise en charge est toutefois limitée à 200 électrodes par an pour les patients non insulinorequérants.
  La prise en charge de l'ASG chez les diabétiques de type 2 ne doit donc pas être systématique. Elle doit s'inscrire dans une démarche bien construite où l'éducation du patient est importante. Lors de la prescription, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance avec la détermination des horaires, de la fréquence, des objectifs et des décisions à prendre en fonction des résultats.

ABBOTT Diabetes Care
12, rue de la Couture. BP 20235. 94528 Rungis cdx
0 800 10 11 56 Service & appel gratuits

FREESTYLE PAPILLON lancettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes stériles à usage unique pour prélèvement sanguin capillaire (équipées d'un capuchon de protection de la pointe) : Boîte de 200 (ACL 3401077775650).

INDICATIONS : Autosurveillance du diabète.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 14,08 € TTC (boîte de 200, code LPPR : 1166100).

ABBOTT Diabetes Care
12, rue de la Couture. BP 20235. 94528 Rungis cdx
0 800 10 11 56 Service & appel gratuits

FRESUBIN® 2 kcal DRINK*
FRESUBIN® 2 kcal Fibre DRINK*
boisson lactée complète hypercalorique, hyperprotéinée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour supplémentation orale :
- Fresubin 2 kcal Drink* Compact : Pack de 4 bouteilles de 125 ml. 4 arômes : vanille, cappuccino, fruits de la forêt, caramel.
- Fresubin 2 kcal Fibre Drink* Compact : Pack de 4 bouteilles de 125 ml. 1 arôme : chocolat.
- Fresubin 2 kcal Drink* : Pack de 4 bouteilles de 200 ml. 9 arômes : vanille, cappuccino, fruits de la forêt, pêche-abricot, caramel, neutre, carotte-tomate, asperge, champignon.
- Fresubin 2 kcal Fibre Drink* : Pack de 4 bouteilles de 200 ml. 6 arômes : vanille, cappuccino, pêche-abricot, neutre, chocolat, citron.
- Fresubin 2 kcal Drink* Max : Pack de 4 bouteilles de 300 ml. 4 arômes : vanille, cappuccino, fruits de la forêt, pêche-abricot.
- Fresubin 2 kcal Fibre Drink* Max : Pack de 4 bouteilles de 300 ml. 4 arômes : vanille, cappuccino, pêche-abricot, chocolat.

Sans gluten, sans lactose. Stérilisé UHT. Conditionné sous atmosphère protectrice.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 100 ml
Valeur énergétique	kcal	200
	kJ	840
Teneur en eau	ml	67,5-69,5
Protéines (20 % AET)	g	10
Lipides (35 % AET)	g	7,8
- dont AG saturés	g	0,59-0,65(1)
- dont AG mono-insaturés	g	5,75(1)-5,78
- dont AG poly-insaturés	g	1,40(1)-1,43
- dont AG oméga 3	g	0,26(1)-0,27
Glucides (45 % AET/**43,4**(1)-**43,5 %**AET)	g	22,5/**21,7**(1)-**21,8**
- dont mono et disaccharides	g	1,18(4)-3,22(3)-5,83/**3,25**(3)-**5,1-5,9**
- dont lactose	g	⩽ 0,3
Fibres 100 % solubles(2) (0 % AET/**1,5-1,6**(1) % AET)	g	0/**1,5-1,6**(1)
Minéraux :		
- Sodium	mg	60-75(4)
- Potassium	mg	160
- Chlorures	mg	60(1)-80
- Calcium	mg	205
- Phosphore	mg	120
- Magnésium	mg	16
Oligoéléments :		
- Fer	mg	2,5
- Zinc	mg	1,6
- Cuivre	µg	375
- Manganèse	mg	0,5
- Iode	µg	37,5
- Fluor	mg	0,25
- Chrome	µg	12,5
- Molybdène	µg	18,75
- Sélénium	µg	13,5
Vitamines :		
- A	µg RE	212,5
- dont β-carotène	µg RE	62,5
- D_3	µg	2,5
- E	mg α-TE	3,75
- K_1	µg	21
- B_1	mg	0,3
- B_2	mg	0,4
- Niacine (PP)	mg NE	3,75
- B_6	mg	0,43
- B_{12}	µg	0,75
- Acide pantothénique (B_5)	mg	1,5
- Biotine (B_8)	µg	9,4
- Acide folique (B_9)	µg	62,5
- C	mg	18,8
Osmolarité	mOsm/l	495-650

Les valeurs figurant en gras correspondent aux produits avec fibres.

Teneur en caféine pour 100 ml : 0,52 mg pour l'arôme cappuccino.
AET = Apports énergétiques totaux.
(1) Arôme chocolat.
(2) Sauf arôme chocolat (84 % solubles/16 % insolubles).
(3) Arôme neutre.
(4) Arômes salés.

INDICATIONS :

- Pour les besoins nutritionnels des patients en état de dénutrition associée ou non à une maladie, plus particulièrement en cas de besoins protéino-énergétiques accrus et/ou en cas d'apport protéino-énergétique diminué.
- Restriction hydrique.

Exemples d'indications :

- Lassitude : prescription de 2 unités par jour (= 2 formats de 200 ml, ou 1 format de 200 ml à associer avec 1 Fresubin 2 kcal Crème 200 g).
- Satiété précoce : prescription de 1 unité par jour (= 1 format de 300 ml à fractionner).
- Apports quotidiens en fibres dans le cadre d'une dénutrition : contribue à la régulation du transit (diarrhée, constipation).

CONSEILS D'UTILISATION :

Avis important : A utiliser sous contrôle médical. Peut convenir comme seule source d'alimentation. Ne convient pas aux enfants de moins de 1 an. Utiliser avec précaution chez l'enfant de moins de 6 ans. La prescription est à adapter pour un usage pédiatrique. Ne convient pas aux patients atteints de galactosémie. Assurer un apport hydrique suffisant.
Fresubin 2 kcal Drink Compact et Fresubin 2 kcal Fibre Drink* Compact :*
En nutrition orale partielle : 2 à 3 bouteilles par jour.
En nutrition orale complète : 6 à 8 bouteilles par jour.
Fresubin 2 kcal Drink et Fresubin 2 kcal Fibre Drink* :*
En nutrition orale partielle : 1 à 2 bouteilles par jour.
En nutrition orale complète : 4 à 5 bouteilles par jour.
Fresubin 2 kcal Drink Max et Fresubin 2 kcal Fibre Drink* Max :*
En nutrition orale partielle : 1 bouteille par jour.
En nutrition orale complète : jusqu'à 3 bouteilles par jour.
A fractionner en 2 ou 3 prises.
(Nutrition orale complète seulement dans certains cas particuliers avec durée d'utilisation limitée : blocages intermaxillaires par exemple.)
Boire lentement. Servir frais de préférence. Les arômes cappuccino, chocolat et neutre peuvent être tiédis.

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public :
8,51 € TTC (pack de 4 x 200 ml)** ; code LPPR : 1160792.
13,43 € TTC (pack de 4 x 300 ml)** ; code LPPR : 1145692.
Arrêté du 02.12.09, relatif à la modification de procédure d'inscription et des conditions de prise en charge, avis de fixation des prix associé (JO du 21.10.16) et arrêté du 14.12.15 fixant les nouvelles durées d'inscription (JO du 16.12.15).
GTIN (Fresubin 2 kcal Drink* 200 ml) : 4086000016841 (vanille) ; 4086000013499 (cappuccino) ; 4086000016858 (fruits de la forêt) ; 4086000016865 (pêche-abricot) ; 4086000013505 (caramel) ; 4086000015868 (neutre) ; 4051895006604 (carotte-tomate) ; 4051895006581 (asperge) ; 4051895006598 (champignon).
GTIN (Fresubin 2 kcal Fibre Drink* 200 ml) : 4086000013543 (vanille) ; 4086000016872 (chocolat) ; 4086000015844 (pêche-abricot) ; 4086000016889 (cappuccino) ; 4086000015851 (neutre) ; 4086000016896 (citron).
GTIN (Fresubin 2 kcal Drink* Max 300 ml) : 4051895002699 (vanille) ; 4051895003054 (cappuccino) ; 4051895002996 (fruits de la forêt) ; 4051895003023 (pêche-abricot).
GTIN (Fresubin 2 kcal Fibre Drink* Max 300 ml) : 4051895002705 (vanille) ; 4051895003085 (chocolat) ; 4051895003115 (pêche-abricot) ; 4051895003146 (cappuccino).
Packs de Fresubin 2 kcal Drink* Compact et Fresubin 2 kcal Fibre Drink* Compact (4 x 125 ml) : non remboursé.
Agréé Collectivités uniquement.
* Boisson.
** Tarif LPPR = PLV TTC fixé par les Autorités.

FRESENIUS KABI FRANCE
Division Nutrition Entérale et Orale
265, rue de La Découverte. Bât B
CS 47667. 31676 Labège
Tél : 05 67 04 03 00. Fax : 05 67 04 03 01
Site web : www.fresenius-kabi.fr

FRESUBIN® DB DRINK*
FRESUBIN® DB DRINK* MAX

boisson lactée complète hyperprotéinée et hypercalorique avec fructose et édulcorants pour patients diabétiques

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour supplémentation orale :

- Fresubin DB Drink* : Pack de 4 bouteilles de 200 ml. 5 arômes : vanille, cappuccino, fruits de la forêt, pêche-abricot, praliné.
- Fresubin DB Drink* Max : Pack de 4 bouteilles de 300 ml. 3 arômes : vanille, cappuccino, fruits de la forêt.

Sans lactose, sans gluten. Avec fibres. Profils glucidique et lipidique adaptés aux troubles du métabolisme glucidique. Index glycémique bas. Stérilisé UHT. Conditionné sous atmosphère protectrice.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 100 ml
Valeur énergétique	kcal	150
	kJ	630
Teneur en eau	ml	79
Protéines (20 % AET)	g	7,5
Glucides (35 % AET)	g	13,1
- dont amidon	g	5,25
- dont mono et disaccharides	g	2,54
- dont fructose	g	1,9
- dont lactose	g	⩽ 0,5
Lipides (42 % AET)	g	7
- dont AG saturés	g	1,7
- dont TCM	g	1,2
- dont AG mono-insaturés	g	3,8
- dont AG poly-insaturés	g	1,5
- dont EPA/DHA	g	0,054
Fibres (3 % AET)	g	2
Minéraux :		
- Sodium	mg	65[1]-70
- Chlorures	mg	55
- Potassium	mg	130
- Calcium	mg	150
- Phosphore	mg	95
- Magnésium	mg	15
- Fer	mg	2
- Zinc	mg	1,5
- Cuivre	µg	300
- Iode	µg	30
- Sélénium	µg	10
- Manganèse	mg	0,4
- Chrome	µg	10
- Molybdène	µg	15
- Fluor	mg	0,2
Vitamines :		
- A	µg RE	120
- β-carotène	µg	300
- D_3	µg	2
- E	mg α-TE	3
- K_1	µg	16,7
- B_1	mg	0,23
- B_2	mg	0,32
- Niacine (PP)	mg NE	3
- B_5	mg	1,2
- B_6	mg	0,33
- Biotine (B_8)	µg	7,5
- Acide folique (B_9)	µg	50
- B_{12}	µg	0,6
- C	mg	15
Autres composants :		
- Choline	mg	26,7
- Osmolarité	mOsm/l	350-390

Teneur en caféine pour 100 ml : 0,5 mg pour l'arôme cappuccino.
AET = apports énergétiques totaux.
(1) Arômes vanille et praliné.

INDICATIONS :

- Pour les besoins nutritionnels des patients en état de dénutrition ou à risque de dénutrition, en cas de troubles du métabolisme glucidique.
- Participe à l'apport quotidien en fibres, contribue à la régulation du transit.

Exemples d'indications :

- Hyperglycémie postopératoire.
- Diabète type 1 ou 2.
- Satiété précoce : prescription de 1 unité par jour (= 1 format de 300 ml à fractionner).
- Lassitude : prescription de 2 unités par jour (= 2 formats de 200 ml, ou 1 format de 200 ml à associer avec 1 Fresubin DB Crème).

CONSEILS D'UTILISATION :

Avis important : Peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Doit être utilisé sous contrôle médical. Assurer un apport hydrique suffisant. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. Utiliser avec précaution chez l'enfant de moins de 6 ans. La prescription est à adapter pour un usage pédiatrique. Ne convient pas aux patients atteints de galactosémie.
Fresubin DB Drink :*

- En nutrition orale partielle : 2 à 3 bouteilles par jour.
- En nutrition orale complète : 5 bouteilles par jour.

Fresubin DB Drink Max :*

- En nutrition orale partielle : 1 à 2 bouteilles par jour.
- En nutrition orale complète : 3 à 4 bouteilles par jour.

Fractionner en 2 ou 3 prises.
(Nutrition orale complète seulement dans certains cas particuliers avec durée d'utilisation limitée : blocages intermaxillaires par exemple.)
Servir frais de préférence. L'arôme cappuccino peut être tiédi.

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public :
8,51 € TTC (pack de 4 x 200 ml)** ; code LPPR : 1160792.
13,43 € TTC (pack de 4 x 300 ml)** ; code LPPR : 1145692.
Arrêté du 02.12.09, relatif à la modification de procédure d'inscription et des conditions de prise en charge, avis de fixation des prix associé (JO du 21.10.16) et arrêté du 14.12.15 fixant les nouvelles durées d'inscription (JO du 16.12.2015).
GTIN (Fresubin DB Drink* 200 ml) : 4086000015400 (vanille) ; 4086000015424 (cappuccino) ; 4086000015417 (fruits de la forêt) ; 4051895002941 (pêche-abricot) ; 4051895002934 (praliné).
GTIN (Fresubin DB Drink* Max 300 ml) : 4051895003177 (vanille) ; 4051895003238 (cappuccino) ; 4051895003207 (fruits de la forêt).
* Boisson.
** Tarif LPPR = PLV TTC fixé par les Autorités.

FRESENIUS KABI FRANCE
Division Nutrition Entérale et Orale
265, rue de La Découverte. Bât B
CS 47667. 31676 Labège
Tél : 05 67 04 03 00. Fax : 05 67 04 03 01
Site web : www.fresenius-kabi.fr

FRESUBIN® MEGAREAL
FRESUBIN® MEGAREAL FIBRE

mélanges nutritifs hypercaloriques hyperprotéinés

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales : Poches souples EasyBag de 500 ml et de 1000 ml. Sans gluten, sans lactose. Stérilisé.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		Megareal et Megareal Fibre	
		p 100 ml	p 500 ml
Valeur énergétique	kcal	140	700
	kJ	570	2850
Teneur en eau	g	79[a]/78[b]	395[a]/390[b]
Protéines (20 % AET)	g	6,9	34,5
Glucides (45 %[a]/43 %[b] AET)	g	15,3[a]/14,6[b]	76,5[a]/73[b]
- dont mono/disaccharides	g	1,1[a]/1[b]	5,5[a]/5[b]
- dont lactose	g	⩽ 0,01	⩽ 0,05
- dont maltodextrines	g	14,2[a]/13,6[b]	71[a]/68[b]
Lipides (35 % AET)	g	5,3	26,5
- AG saturés	g	1,8	9
- dont TCM	g	1,2	6
- AG mono-insaturés	g	1,9	9,5
- AG polyinsaturés	g	1,6	8
- dont AG oméga 3	g	0,48	2,4
- dont EPA	g	0,18	0,9
- dont DHA	g	0,11	0,55
- Oméga 6/oméga 3	g	2	2
Fibres (0 %[a]/2 %[b] AET)	g	0[a]/1,5[b]	0[a]/7,5[b]
Minéraux :			
- Sodium	mg	85	425
- Potassium	mg	135	675
- Calcium	mg	75	375
- Phosphore	mg	112	560
- Magnésium	mg	22	110
- Chlorures	mg	95[a]/73[b]	475[a]/365[b]
- Fer	mg	1,1	5,5
- Zinc	mg	1,1	5,5
- Cuivre	µg	140	700
- Molybdène	µg	10	50
- Manganèse	mg	0,22	1,1
- Chrome	µg	4	20
- Sélénium	µg	4,6	23
- Fluor	mg	0,16	0,8
- Iode	µg	12	60
Vitamines :			
- A	µg RE	100	500
- D_3	µg	1	5
- E	mg α-TE	1,6	8
- K_1	µg	8	40
- Thiamine (B_1)	mg	0,12	0,6
- Riboflavine (B_2)	mg	0,16	0,8
- Niacine (PP)	mg NE	1,8	9
- Acide pantothénique (B_5)	mg	0,43	2,15
- Pyridoxine (B_6)	mg	0,16	0,8
- Biotine (B_8)	µg	10,5	52,5
- Acide folique (B_9)	µg	20	100
- Cyanocobalamine (B_{12})	µg	0,35	1,75
- C	mg	5	25

Données physicochimiques :

- Osmolarité (p 500 ml) : 313 mOsmol/l[a] ; 240 mOsmol/l[b].
- N/kcalories totales (p 500 ml) : 1/127.
- N/kcal glucido-lipidiques (p 500 ml) : 1/99.

a) Pour Fresubin Megareal.
b) Pour Fresubin Megareal Fibre.
AET = apports énergétiques totaux.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :

Mélanges nutritifs hypercaloriques, hyperprotéinés, 700 kcal et 34,5 g de protéines pour 500 ml. Avec 40 % de fibres solubles et 60 % de fibres insolubles (Fresubin Megareal Fibre). Riche en acides gras oméga 3 (2,4 g/500 ml).
Indiqué pour les besoins nutritionnels en cas de nutrition entérale par sonde chez les patients hypercataboliques en situation inflammatoire aiguë ou chronique, et ne nécessitant pas (Fresubin Megareal) ou nécessitant (Fresubin Megareal Fibre) un régulateur de transit intestinal.

CONSEILS D'UTILISATION :

Avis important : Doit être utilisé sous contrôle médical. Contrôler le débit d'administration. Peut être utilisé comme seule source d'alimentation. Ne convient pas à l'enfant de moins de 3 ans. Utiliser avec précaution chez l'enfant de moins de 6 ans. Adapter la prescription pour un usage pédiatrique. Assurer un apport hydrique adapté. Usage entéral exclusif.
1000 ml à 2000 ml par 24 heures, sur prescription médicale.
Administrer de préférence avec une pompe à nutrition.
Conserver et administrer à température ambiante (15-25 °C). Après ouverture, la poche connectée à la tubulure doit être utilisée dans les 24 heures.
Vérifier l'intégrité du conditionnement et l'aspect du produit. Ne pas utiliser si la poche est endommagée, gonflée

ou si le contenu est coagulé. Un déphasage du produit peut être constaté.
Bien agiter avant l'emploi.
Ne jamais mélanger de médicaments ou d'autres nutriments aux produits.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 3,85 € TTC (poches de 500 ml) ; code LPPR 1192007.
Tarif LPPR et prix public : 7,70 € TTC (poches de 1000 ml) ; code LPPR 1124690.
Arrêté du 19.02.10 rectifiant l'arrêté du 09.11.09.
Fresubin Megareal : ACL 3401298126569 (500 ml) et 3401298126330 (1000 ml).
Fresubin Megareal Fibre : ACL 3401298126101 (500 ml) et 3401298126279 (1000 ml).

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel. 92316 Sèvres cdx
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60
Site web : www.fresenius-kabi.fr

G

GABRIEL COUZIAN® hygiène intime
huile lavante réparatrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Flacon-pompe de 200 ml (ACL 3401578187556).

COMPOSITION :
Base lavante dispersée dans un complexe huileux (huile de millepertuis, tilleul, olive, vitamine E, Aloe vera).

PROPRIÉTÉS : Huile lavante pour la toilette intime.

UTILISATION : Muqueuse ultra-sensible, sujette aux mycoses à répétition, sécheresse de toute nature (ménopause), toilette post-épisiotomie, vulvites, eczéma périvaginal. Toilette quotidienne enfants, adultes.

MODE D'EMPLOI :
Mélanger une dose (pompe) avec une égale quantité d'eau, et utiliser pour la toilette. Rincer à l'eau.

Laboratoires GABRIEL COUZIAN
Cité de l'Entreprise. 200, bd de la Résistance. 71000 Macon
Tél : 03 85 39 12 65. Fax : 09 70 06 40 47
E-mail : info@gabrielcouzian.com

GALACTOGIL® lactation

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre pour solution buvable : Sachets, boîte de 24 (ACL 3401560237009).

COMPOSITION :

Ingrédients	Dose journalière 3 sachets	% VNR* pour 3 sachets
Extrait de malt d'orge	3000 mg	-
Extrait de fenouil	195 mg	-
Extrait d'anis	183 mg	-
Calcium	120 mg	15 %

* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.
Autres ingrédients : maltodextrine et arôme vanille.
Ce produit ne contient ni conservateur, ni gélatine ou autre ingrédient d'origine animale. Il contient du gluten.

ALLÉGATIONS :
Galactogil lactation est un complément alimentaire à base de plantes et de calcium pour les femmes allaitantes :
- Le fenouil soutient la production de lait maternel.
- Le calcium est nécessaire au maintien d'une ossature normale.

MODE D'EMPLOI :
La dose journalière recommandée est de 3 sachets par jour, à diluer dans un grand verre de boisson chaude ou froide pendant 8 jours, à renouveler si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. A consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. A conserver à température ambiante et à l'abri de la chaleur.
Le produit contient 1,75 g de sucre par sachet, soit 11 kcal, qui sont à prendre en compte en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser Galactogil lactation en cas d'allergie connue à l'un des constituants.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

GALLIA® BÉBÉ EXPERT ACTION-COLIQUES
préparation infantile de la naissance à 12 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS), dès la naissance, en cas de coliques sévères et/ou persistantes.
Poudre instantanée : Boîte de 800 g, avec mesurette (ACL 614 327.8/EAN 3041090897764).

COMPOSITION :
Protéines de lactosérum hydrolysées concentrées (**lait**) ; huiles végétales (palme, **soja**, coprah, *Mortierella alpina*, tournesol) ; sirop de glucose ; galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**) ; amidons (pomme de terre, maïs) ; lactose (**lait**) ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; huile de **poisson** ; L-tyrosine ; chlorure de choline ; taurine ; inositol ; nucléotides ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; L-carnitine ; vitamines (C, PP, B_5, E, B_8, B_9, A, B_2, B_1, D_3, B_6, K_1) ; minéraux (chlorures de calcium et de sodium, phosphates de potassium et de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium).

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 13,8 %
Valeur énergétique	kJ	2005	275
	kcal	480	66
Protéines	g	11	1,5
- Protéines sériques	g	10,9	1,5
Glucides	g	51,8	7,1
- Sucres	g	23,9	3,3
- dont lactose	g	19,7	2,7
- Amidon	g	10,9	1,5
Lipides	g	24,5	3,4
- Acides gras saturés	g	11,6	1,6
- Acide linoléique	g	3,8	0,524
- Acide α-linolénique	g	0,433	0,06
- DHA	mg	47	6,486
- ARA	mg	47	6,486
Fibres alimentaires	g	4,1	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	149	21
- Potassium	mg	506	70
- Chlorure	mg	357	49
- Calcium	mg	485	67
- Phosphore	mg	276	38
- Magnésium	mg	40	5,5
- Fer	mg	4	0,55
- Zinc	mg	3,6	0,5
- Cuivre	µg	291	40
- Iode	µg	89	12
- Sélénium	µg	12	1,7
- Manganèse	µg	56	7,7
- Fluorure	µg	⩽ 40	⩽ 5,5
Vitamines :			
- A	µg-RE	362	50
- D_3	µg	8,7	1,2
- B_1 (thiamine)	µg	376	52
- B_2 (riboflavine)	µg	729	101
- B_3/PP (niacine)	µg	3100	428
- B_5 (acide pantothénique)	µg	2608	360
- B_6	µg	308	43
- B_8 (biotine)	µg	15	2,1
- B_9 (acide folique)	µg	68	9,4
- B_{12}	µg	1	0,14
- C	mg	68	9,4
- K_1	µg	26	3,6
- E	mg α-TE	5,4	0,75
Autres :			
Nucléotides	mg	23	3,2
Carnitine	mg	7,3	1
Choline	mg	73	10
Inositol	mg	27	3,7
Taurine	mg	39	5,4

PROPRIÉTÉS :
Bébé Expert Action-Coliques pour la prise en charge nutritionnelle des coliques sévères et/ou persistantes du nourrisson :
- une teneur réduite en lactose ;
- 100 % de protéines solubles partiellement hydrolysées pour faciliter la digestion des protéines et la vidange gastrique ;
- un apport en fibres prébiotiques lcFOS/scGOS 1:9 (fructo-oligosaccharides à longue chaîne/galacto-oligosaccharides à chaîne courte) pour une bonne tolérance digestive (Moro G *et al*, 2002 ; Scholtens PAMJ *et al*, 2014) ;
- un apport en AGPI-LC (ARA/DHA) (acides gras polyinsaturés à longue chaîne [acide arachidonique/acide docosahexaénoïque]) pour contribuer au bon développement cérébral et visuel (Koletzko B *et al*, 2008).

UTILISATION :
Bébé Expert Action-Coliques : Nourrisson de la naissance à 12 mois.

MODE D'EMPLOI :
Taux de reconstitution : 13,8 %.
Une mesurette arasée pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrisson.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (mL)	mesurettes	
3,6	2 à 4 semaines	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

GALLIA® BÉBÉ EXPERT ANTI-RÉGURGITATIONS 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) en cas de régurgitations sévères et/ou persistantes.

Poudre instantanée : Boîtes de 800 g.

- Formule 1er âge : De la naissance jusqu'à 6 mois (ACL 609 362.3/EAN 3041090898174).
- Formule 2e âge : De 6 mois à 1 an (ACL 611 586.2/EAN 3041090898334).

COMPOSITION :

Gallia Bébé Expert Anti-Régurgitations 1er âge (de la naissance jusqu'à 6 mois) :

Lait écrémé, maltodextrines, matières grasses végétales (palme, coprah, colza, tournesol), lactosérum partiellement déminéralisé **(lait)**, lactose **(lait)**, taurine, inositol, L-tryptophane, bifidobactéries, ferments lactiques, citrate de choline ; épaississant : farine de graines de caroube ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, PP, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, pantothénate de calcium, K_1 ; minéraux : citrates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium, chlorures de magnésium et de potassium, phosphate de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, bicarbonates de potassium et de sodium, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 14,3 %
Valeur énergétique	kJ	2021	289
	kcal	483	69
Protéines	g	10,1	1,4
- Caséines	g	6,1	0,9
- Protéines sériques	g	4	0,6
Glucides	g	60,2	8,6
- Sucres	g	38	5,4
- dont lactose	g	36,6	5,2
Lipides	g	21,7	3,1
- Acides gras saturés	g	10,2	1,5
- Acide linoléique	g	3,862	0,552
- Acide α-linolénique	g	0,328	0,047
Fibres alimentaires	g	3	0,43
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	122	17,4
- Potassium	mg	524	74,9
- Chlore	mg	303	43,3
- Calcium	mg	347	50
- Phosphore	mg	257	37
- Magnésium	mg	41	5,9
- Fer	mg	6,1	0,9
- Zinc	mg	3,3	0,5
- Cuivre	µg	394	56,3
- Manganèse	µg	54	7,7
- Fluor	µg	< 100	< 14
- Sélénium	µg	5	0,7
- Chrome	µg	7,5	1,1
- Molybdène	µg	14,8	2,1
- Iode	µg	83	11,9
Vitamines :			
- A	µg-ER	406	58
- D_3	µg	7,63	1,1
- E	mg-αTE	5	0,72
- K_1	µg	49	7,1
- C	mg	49	7,1
- B_1	µg	320,1	45,8
- B_2	µg	1100	157,3
- Niacine (PP)	µg	4770	682,1
- B_6	µg	446,8	63,9
- Acide folique	µg	75	10,8
- B_{12}	µg	1,9	0,28
- Biotine	µg	15	2,1
- Acide pantothénique	µg	2901	414,8
Autres :			
Choline	mg	74	10,6
Inositol	mg	28	4
Taurine	mg	36,8	5,3
Carnitine	mg	5,8	0,83

Gallia Bébé Expert Anti-Régurgitations 2e âge (lait de suite pour nourrissons de 6 mois à 1 an) :

Lait écrémé, matières grasses végétales (palme, coprah, colza, tournesol), maltodextrines, lactosérum partiellement déminéralisé **(lait)**, lactose **(lait)**, taurine, L-tryptophane, inositol, bifidobactéries, citrate de choline, ferments lactiques ; épaississant : farine de graines de caroube ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, PP, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, pantothénate de calcium, K_1 ; minéraux : citrates de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium, chlorures de magnésium et de sodium, phosphates de calcium et de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, bicarbonate de sodium, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitué à 14,1 %
Valeur énergétique	kJ	2054	290
	kcal	491	69
Protéines	g	10,2	1,4
- Caséines	g	6	0,8
- Protéines sériques	g	4,2	0,6
Glucides	g	58,3	8,2
- Sucres	g	38,6	5,4
- dont lactose	g	37,3	5,3
Lipides	g	23,4	3,3
- Acides gras saturés	g	11	1,6
- Acide linoléique	g	4,172	0,588
- Acide α-linolénique	g	0,394	0,055
Fibres alimentaires	g	3	0,42
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	190	26,8
- Potassium	mg	512	72,2
- Chlorure	mg	282	39,8
- Calcium	mg	378	53
- Phosphore	mg	271	38
- Magnésium	mg	41	5,8
- Fer	mg	9	1,3
- Zinc	mg	3,5	0,5
- Cuivre	µg	405	57,1
- Manganèse	µg	59	8,3
- Fluorure	µg	< 100	< 14
- Sélénium	µg	5	0,7
- Chrome	µg	7,5	1,1
- Molybdène	µg	14,8	2,1
- Iode	µg	95	13,4
Vitamines :			
- A	µg-ER	406	57
- D_3	µg	9,7	1,4
- E	mg-αTE	5,1	0,72
- K_1	µg	47	6,6
- C	mg	50	7,1
- B_1	µg	340	47,9
- B_2	µg	1000	141
- Niacine (PP)	µg	7200	1015,2
- B_6	µg	610	86
- Acide folique	µg	90	12,7
- B_{12}	µg	1,9	0,3
- Biotine	µg	15	2,1
- Acide pantothénique	µg	3200	451,2
Autres :			
Choline	mg	68	9,6
Inositol	mg	24	3,4
Taurine	mg	6,4	0,9
Carnitine	mg	4,5	0,6

PROPRIÉTÉS :

Gallia Bébé Expert Anti-Régurgitations contribue à répondre aux besoins nutritionnels spécifiques du nourrisson en cas de régurgitations sévères et/ou persistantes.

Gallia Bébé Expert AR associe :

- Un épaississant naturel : la caroube (3 %) à l'efficacité cliniquement démontrée pour diminuer l'incidence et la sévérité des épisodes de régurgitations (Meunier, 2014).
  La caroube épaissie dans le biberon garde une texture fluide pour la déglutition et a une bonne résistance à l'amylase salivaire pour un épaississement maximal au pH acide de l'estomac.
- Des protéines prédigérées* (acidifiées) pour accélérer la vidange gastrique et réduire ainsi le risque de remontée du bol alimentaire dans l'œsophage (Van de Heijning BJ *et al*, 2014).
  Le ratio protéines solubles/caséines de 40/60 permet un bon équilibre digestibilité/satiété.

Gallia Bébé Expert AR est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales.

* Structure protéique intacte, optimisée par l'expertise fermentation.

UTILISATION :

Gallia Bébé Expert Anti-Régurgitations 1 : Nourrisson de la naissance à 6 mois.

Gallia Bébé Expert Anti-Régurgitations 2 : Nourrisson de 6 mois à 1 an.

Gallia Bébé Expert Anti-Régurgitations 2 est un aliment destiné à des fins médicales spéciales adapté pour la prise en charge des régurgitations sévères et/ou persistantes du nourrisson.

MODE D'EMPLOI :

Taux de reconstitution :

- Formule 1er âge : 14,3 %.
- Formule 2e âge : 14,1 %.

Une mesurette arasée de poudre pour 30 mL d'eau faiblement minéralisée. Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.

Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant, selon avis médical.

Gallia Bébé Expert AR peut nécessiter l'utilisation d'une tétine adaptée.

Attention : Toute formule contenant de la caroube ne doit pas être donnée aux enfants prématurés ou de faible poids de naissance.

Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (mL)	mesurettes	
3,6	2 à 4 semaines	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA BÉBÉ EXPERT DIARGAL®

préparation infantile de la naissance à 12 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour l'alimentation du nourrisson de 0 à 12 mois en cas de diarrhées aiguës et/ou en cas d'intolérance au lactose.

Poudre instantanée : Boîte métal de 400 g avec mesurette (ACL 612 091.7/EAN 3041090899157).

COMPOSITION :

Sirop de glucose, matières grasses végétales (palme, colza, coprah, tournesol), caséines de **lait**, triglycérides à chaîne moyenne (TCM), chlorure de cystéine, chlorure de choline ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; taurine, inositol, nucléotides, L-tryptophane ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; L-carnitine ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, acide pantothénique, K_1 ; minéraux : citrate de sodium, chlorures de magnésium, de potassium et de sodium, phosphate de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, carbonate de calcium, iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml à 12,9 %
Valeur énergétique	kJ	2135	275
	kcal	510	66
Protéines	g	10,8	1,4
- Caséines	g	10,7	1,4
Glucides	g	56,0	7,2
- Sucres	g	8,3	1,1
- dont lactose	g	< 0,05	< 0,006
Lipides	g	27,1	3,5
- Acides gras saturés	g	15,0	1,9
- TCM	g	8,8	1,1
- Acide linoléique	g	2,950	0,380
- Acide α-linolénique	g	0,545	0,070
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	254	33
- Potassium	mg	616	80
- Chlorure	mg	531	69
- Calcium	mg	425	55
- Phosphore	mg	236	30
- Magnésium	mg	39	5,1
- Fer	mg	6,1	0,79
- Zinc	mg	7,7	0,99
- Cuivre	µg	309	40
- Manganèse	µg	58	7,5
- Sélénium	µg	9,3	1,2
- Iode	µg	92	12
Vitamines :			
- A	µg-ER	425	55
- D_3	µg	9,3	1,2
- E	mg-αTE	8,5	1,1
- K_1	µg	34	4,3
- C	mg	64	8,3
- B_1	µg	384	49
- B_2	µg	773	100
- Niacine (PP)	µg	3300	430
- B_6	µg	309	40
- Acide folique	µg	69	8,9
- B_{12}	µg	1,4	0,18
- Biotine	µg	14	1,8
- Acide pantothénique	µg	2551	329
Autres :			
Taurine	mg	41	5,3
Carnitine	mg	7,0	0,9
Nucléotides	mg	25	3,2
Choline	mg	77	10
Inositol	mg	26	3,3

PROPRIÉTÉS :

Caractéristiques nutritionnelles :

- Sans lactose pour optimiser la réalimentation et assurer une bonne tolérance digestive.
- 30 % des lipides sont des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) pour faciliter l'absorption des lipides et réduire la stéatorrhée (Bach AC, Babayan VK, 1982).
- Minéraux :
  - Apport en zinc reconnu pour réduire la durée et la sévérité des diarrhées (WHO-UNICEF 2004).
  - Apport en fer et en nucléotides, qui contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire (permet une utilisation au long cours en cas d'intolérance au lactose).
  - Apport en sodium et potassium en quantité optimale pour compenser les pertes fécales.

La teneur protidique et la qualité lipidique de Bébé Expert Diargal permettent d'assurer une reprise pondérale rapide après diarrhée.

UTILISATION :

Bébé Expert Diargal est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales à utiliser pendant et après les diarrhées du nourrisson et de l'enfant en bas âge (de façon transitoire) ou en cas d'intolérance au lactose.

Spécifiquement formulé pour assurer les apports nutritionnels du nourrisson, il se substitue totalement aux formules infantiles habituelles :

- en relais d'une préparation hydroélectrolytique dans les cas aigus avec déshydratation ;
- dans le cas de diarrhées aiguës sans déshydratation, 5 jours, puis remplacer progressivement un biberon de Bébé Expert Diargal par un biberon de préparation

infantile adaptée pendant au moins 3 jours, ensuite retour à l'alimentation lactée ;
- dans le cas d'intolérance au lactose, au long cours.

MODE D'EMPLOI :
Taux de reconstitution : 12,9 %.
Une mesurette arasée pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrisson. Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre des biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant, selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du nourrisson (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
3,6	2e à 4e semaine	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 et au-delà	6 mois et au-delà	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA® BÉBÉ EXPERT FORTéma

fortifiant nutritionnel du lait maternel pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).
Poudre : Boîte de 200 g.

COMPOSITION :
Ingrédients : Maltodextrines, hydrolysat de protéines de lactosérum (**lait**), hydrolysat de caséines de **lait**, antioxydant : extrait riche en tocophérols, L-tryptophane, vitamines (C, PP, A, D_3, B_5, K_1, B_2, B_{12}, B_1, B_6, B_9, B_8), minéraux (glycérophosphate de calcium, lactate de calcium, chlorures de sodium et de potassium, citrate de magnésium, citrate de sodium, sulfates de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium).

Analyse moyenne		p 100 g	p 4,4 g de poudre
Valeur énergétique	kJ	1475	65
	kcal	347	15
Protéines	g	25,2	1,1
- Caséines	g	12,5	0,6
- Protéines sériques	g	12,5	0,6
Glucides	g	62,2	2,7
- Sucres	g	5,5	0,2
- Lactose	g	0,4	0
- Maltodextrines	g	51,5	2,3
Lipides	g	0	0
- Acides gras saturés	g	0	0
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	803	35
- Potassium	mg	528	23
- Chlorure	mg	573	25
- Calcium	mg	1491	66
- Phosphore	mg	872	38
- Magnésium	mg	115	5
- Zinc	mg	14	0,61
- Cuivre	µg	803	35
- Manganèse	µg	183	8,1
- Sélénium	µg	39	1,7
- Iode	µg	252	11
Vitamines :			
- A	µg-RE	5275	232
- D_3	µg	115	5
- E	mg-α-TE	60	2,6
- K_1	µg	144	6,4
- C	mg	275	12
- B_1	µg	3005	132
- B_2	µg	3922	173
- Niacine (PP)	mg-EN	59	2,6
- B_6	µg	2523	111
- Acide folique	µg	688	30
- B_{12}	µg	4,6	0,2
- Biotine	µg	57	2,5
- Acide pantothénique	µg	17 201	757

Osmolarité :
- à t0/température ambiante : 474 mOsmol/l ;
- à t24/température ambiante : 480 mOsmol/l.

PROPRIÉTÉS :
Bébé Expert FORTéma est un fortifiant nutritionnel Gallia qui peut être ajouté au lait maternel pour couvrir les besoins spécifiques des prématurés et nourrissons de faible poids de naissance.
Bébé Expert FORTéma augmente les apports en protéines, énergie, vitamines et minéraux du lait maternel pour répondre aux besoins accrus des prématurés ou nourrissons de faible poids de naissance.

UTILISATION :
Pour augmenter spécifiquement l'apport en protéines, pour les nourrissons de moins de 1000 g, il est recommandé d'ajouter la quantité adéquate de Bébé Expert NUTRIprem, supplément protéique, au lait maternel fortifié avec Bébé Expert FORTéma.
La supplémentation du lait maternel avec Bébé Expert FORTéma à 4,4 g/100 ml répond aux recommandations de l'ESPGHAN 2010 relatives à la nutrition des prématurés ou nourrissons de faible poids de naissance.
Ne pas administrer par voie parentérale. Réservé à l'usage exclusif des hôpitaux.
Bébé Expert FORTéma doit être utilisé sous surveillance médicale.

MODE D'EMPLOI :
Pour toute supplémentation avec Bébé Expert FORTéma, réaliser la pesée à l'aide de la mesurette fournie et d'une balance de précision dans les conditions d'asepsie ou d'hygiène strictes. Peser 4,4 g pour 100 mL de lait maternel (à 37 °C) [une mesurette rase contient 1,1 g de poudre].
La mesurette est un outil d'aide à la pesée pour verser la poudre et réaliser la pesée sur une balance de précision ; elle ne doit pas être utilisée seule pour mesurer la quantité de poudre.

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA BÉBÉ EXPERT GUMILK®

préparation épaississante à base de caroube

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS). Préparation épaississante à base de caroube à utiliser lors de régurgitations sévères et/ou persistantes des nourrissons de la naissance à 12 mois.
Poudre : Boîte de 400 g, avec mesurette de 2 g (ACL 620 609.1/EAN 3041090898648).

COMPOSITION :
Maltodextrines, farine de graines de caroube.
Peut contenir des traces de lait.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre
Valeur énergétique	kJ	1340
	kcal	316
Protéines	g	1,9
Glucides	g	61,7
- Sucres	g	3,7
Lipides	g	0,3
- Acides gras saturés	g	0,3
Fibres alimentaires	g	29
Minéraux :		
- Sodium	mg	3
- Potassium	mg	105
- Calcium	mg	35
- Phosphore	mg	14
Autres :		
Choline	mg	31

UTILISATION :
Bébé Expert Gumilk est une préparation épaississante à base de farine de graines de caroube qui permet l'épaississement du bol alimentaire, à ajouter au lait maternel ou à une formule standard non épaissie pour les enfants non allaités. Bébé Expert Gumilk est préconisé en cas de régurgitations sévères et/ou persistantes des nourrissons jusqu'à 12 mois.
La caroube est un épaississant naturel reconnu pour son efficacité anti-régurgitations (Meunier *et al*, 2014 ; Horvath *et al*, 2008).
NB : L'utilisation simultanée avec une formule infantile épaissie est vivement déconseillée. Toute formule contenant de la caroube ne doit pas être donnée aux enfants prématurés et de faible poids de naissance.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution : taux usuel d'utilisation 2 %, soit 1 mesurette de 2 g pour 100 ml de formule infantile.
Préparation :
Avec une formule infantile en poudre :
1. Toujours se laver les mains ainsi que le plan de travail avant de préparer un biberon.
2. Verser la quantité d'eau froide nécessaire (eau en bouteille conseillée par le médecin) dans un biberon stérilisé.
3. Ajouter le nombre correspondant de mesurettes de formule infantile en poudre en s'aidant d'une lame de couteau bien propre pour enlever le surplus.
4. Ajouter le nombre de mesurettes de Bébé Expert Gumilk en respectant la règle suivante : 1 mesurette arasée pour 100 ml de formule infantile.
5. Poser le disque obturateur fourni avec le biberon sur le col du biberon afin de ne pas boucher la tétine lors du mélange. Visser la bague en plastique.
6. Agiter horizontalement pendant une dizaine de secondes, puis agiter verticalement pendant une dizaine de secondes.
7. Dévisser légèrement la bague et faire tiédir, agiter à nouveau 1 à 2 fois.
8. Enlever le disque obturateur et la bague en plastique, et mettre la tétine en place. Contrôler la température sur l'intérieur du poignet. Après avoir donné le biberon, le nettoyer, ainsi que les accessoires, à l'eau savonneuse. Rincer le tout abondamment à l'eau claire puis stériliser l'ensemble. Entreposer le biberon stérilisé, fermé.

Avec une formule infantile liquide :
- Verser dans un biberon stérilisé le volume de formule infantile préconisé.
- Suivre les instructions ci-dessus à partir de l'étape 4.

Remarque : L'utilisation prolongée de Bébé Expert Gumilk peut favoriser une accélération du transit intestinal ; il faut alors réduire à 2 ou 3 par jour le nombre de biberons enrichis de Bébé Expert Gumilk en les alternant avec les biberons habituels. Bébé Expert Gumilk étant une préparation épaississante, l'utilisation simultanée d'autres produits épaississants est déconseillée, cette association pouvant entraîner des effets indésirables.

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA BÉBÉ EXPERT HA® 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait pour nourrissons présentant un risque d'allergie aux protéines de lait de vache.
Poudre instantanée : Boîtes de 800 g avec mesurette. ACL 612 092.3/EAN 3041090898013 (lait 1er âge) ; 612 097.5/EAN 3041090897740 (lait 2e âge).

COMPOSITION :
Bébé Expert HA 1er âge (de la naissance à 6 mois) :
Lactose (**lait**) ; protéines de lactosérum hydrolysées (**lait**) ; matières grasses végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*) ; galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**) ; émulsifiant : esters citriques de mono- et diglycérides ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; huile de **poisson** ; chlorure de choline ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; taurine ; inositol ; nucléotides ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; L-carnitine ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, biotine, acide pantothénique, K_1 ; minéraux : chlorure de calcium, dihydrogénophosphate de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 13,7 %
Valeur énergétique	kJ	2020	275
	kcal	483	66
Protéines	g	11,0	1,5
- Protéines sériques	g	11,0	1,5
Glucides	g	52,5	7,2
- Sucres	g	51,9	7,1
- dont lactose	g	50,1	6,9
Lipides	g	24,6	3,4
- Acides gras saturés	g	11,7	1,6
- Acide linoléique	g	3,070	0,421
- Acide α-linolénique	g	0,567	0,078
- DHA	mg	47,0	6,4
- ARA	mg	82,0	11,2
Fibres alimentaires	g	4,1	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	181	24,8
- Potassium	mg	530	73
- Chlorure	mg	302	41
- Calcium	mg	339	46
- Phosphore	mg	190	26
- Magnésium	mg	37	5,1
- Fer	mg	3,9	0,53
- Zinc	mg	3,7	0,51
- Cuivre	µg	293	40,1
- Manganèse	µg	55	7,5
- Fluor	µg	< 40	< 5,5
- Sélénium	µg	11	1,5
- Iode	µg	88	12
Vitamines :			
- A	µg-ER	364	50
- D_3	µg	8,8	1,2
- E	mg α-TE	7,4	1,0
- K_1	µg	32	4,4
- C	mg	67	9,2
- B_1 (thiamine)	µg	366	50,1
- B_2 (riboflavine)	µg	732	100,3
- PP (niacine)	µg	3100	430
- B_6	µg	293	40,1
- Acide folique (B_9)	µg	61	8,4
- B_{12}	µg	1,2	0,16
- Biotine (B_8)	µg	13	1,8
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2570	352,1
Autres :			
Choline	mg	73	10,0
Inositol	mg	30	4,1
Taurine	mg	39	5,3
Carnitine	mg	7,3	1,0
Nucléotides	mg	24	3,3

Bébé Expert HA 2e âge (lait de suite pour nourrissons de 6 mois à 1 an) :
Protéines de lactosérum hydrolysées (**lait**) ; lactose (**lait**) ; matières grasses végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*) ; amidon de maïs ; galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**) ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; émulsifiant : esters citriques de mono- et diglycérides ; huile de **poisson** ; chlorure de choline ; taurine ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; inositol ; nucléotides ; L-carnitine ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, PP, B_6, acide folique, biotine, pantothénate de calcium, K_1 ; minéraux : dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de calcium, tri-phosphate de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 14,8 %
Valeur énergétique	kJ	1930	285
	kcal	460	68
Protéines	g	10,8	1,6
- dont protéines sériques	g	10,8	1,6
Glucides	g	56,7	8,4
- Sucres	g	46,7	6,9
- dont lactose	g	45,0	6,7
Amidon	g	9,5	1,4
Lipides	g	20,3	3,0
- Acides gras saturés	g	9,4	1,4
- Acide linoléique	g	2,6	0,38
- Acide α-linolénique	g	0,481	0,07
- DHA	mg	39,0	5,8
- ARA	mg	39,0	5,8
Fibres alimentaires	g	3,8	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	171	25
- Potassium	mg	529	78
- Chlorure	mg	291	43
- Calcium	mg	419	62
- Phosphore	mg	237	35
- Magnésium	mg	36	5,3
- Fer	mg	7,2	1,1
- Zinc	mg	3,6	0,5
- Cuivre	µg	285	42
- Manganèse	µg	53	7,8
- Fluorure	µg	< 40	< 5,9
- Sélénium	µg	10	1,5
- Iode	µg	90	13
Vitamines :			
- A	µg-ER	404	60
- D_3	µg	9,70	1,40
- E	mg α-TE	7,4	1,10
- K_1	µg	34	5,10
- C	mg	64	9,50
- B_1 (thiamine)	µg	342	51
- B_2 (riboflavine)	µg	812	120
- Niacine	µg	3100	450
- B_6	µg	279	41
- Acide folique	µg	58	8,50
- B_{12}	µg	1,10	0,17
- Biotine	µg	12	1,80
- Acide pantothénique	µg	2353	348
Autres :			
Choline	mg	67	10
Inositol	mg	23	3,40
Taurine	mg	38,0	5,6
Carnitine	mg	6,8	1
Nucléotides	mg	22,0	3,3

PROPRIÉTÉS :
Bébé Expert HA est une formule qui contribue à répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons en cas de risque d'allergie aux protéines de lait de vache.
Bébé Expert HA 1 et 2 associent :
- 100 % de protéines solubles partiellement hydrolysées et une absence de caséines à potentiel allergisant pour réduire la charge antigénique ;
- un apport en fibres prébiotiques lcFOS/scGOS 1:9 (fructo-oligosaccharides à longue chaîne/galacto-oligosaccharides à chaîne courte) pour une réduction de l'incidence des manifestations allergiques et une stimulation du système immunitaire (Moro G *et al*, 2006 ; Arslanoglu S *et al*, 2007, 2008, 2012)* ;
- un apport en AGPI-LC (acides gras polyinsaturés à longue chaîne) pour contribuer au bon développement cérébral et à l'acuité visuelle (Koletzko B *et al*, 2008).

* Testé sur la forme 1er âge.

UTILISATION :
Bébé Expert HA est formulé pour réduire le risque allergique aux protéines de lait de vache.
Attention, ne peut être consommé par des nourrissons présentant une allergie déclarée aux protéines de lait de vache intactes.

MODE D'EMPLOI :
Taux de reconstitution : 13,7 % (1er âge) ; 14,8 % (2e âge).
Une mesurette arasée de poudre pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrissons.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du nourrisson (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (mL)	mesurettes	
3,6	2e à 4e semaine	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA BÉBÉ EXPERT LACTOFIDIA®

préparation infantile de la naissance à 12 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait pour nourrissons formulé pour contribuer à réduire la constipation sévère et/ou persistante du nourrisson.
Poudre instantanée : Boîte de 800 g, disponible en pharmacie (ACL 612 086.3/EAN 3041090899027).

COMPOSITION :
Bébé Expert Lactofidia (de la naissance à 12 mois) :
Lait écrémé, maltodextrines, matières grasses végétales (palme, coprah, colza, tournesol), lactosérum partiellement déminéralisé (**lait**), taurine, inositol, bifidobactéries, ferments lactiques, citrate de choline ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, acide pantothénique, K_1 ; minéraux : citrates de calcium, de potassium et de sodium, chlorure de magnésium, phosphate de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 14 %
Valeur énergétique	kJ	2041	286
	kcal	490	69
Protéines	g	12,2	1,7
- Caséine	g	7,3	1
- Protéines sériques	g	4,9	0,7
Glucides	g	57,8	8,1
- Sucres	g	31	4,3
- dont lactose	g	29,3	4,1
Lipides	g	23	3,2
- Acides gras saturés	g	10,8	1,5
- Acide linoléique	g	4,025	0,564
- Acide α-linolénique	g	0,391	0,055
Fibres alimentaires	g	1,5	0,21
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	190	26,6
- Potassium	mg	730	102
- Chlore	mg	430	60
- Calcium	mg	420	59
- Phosphore	mg	350	49
- Magnésium	mg	47	6,6
- Fer	mg	6,4	0,9
- Zinc	mg	3,8	0,53
- Cuivre	µg	390	54,6
- Manganèse	µg	60	8,4
- Fluor	µg	< 100	< 14
- Sélénium	µg	5,6	0,78
- Iode	µg	140	20
Vitamines :			
- A	µg-ER	420	59
- D_3	µg	10	1,4
- E	mg-αTE	5,2	0,7
- K_1	µg	51	7,1
- C	mg	51	7,1
- B_1 (thiamine)	µg	500	70
- B_2 (riboflavine)	µg	1000	140
- PP (niacine)	µg	730	102,2
- B_6	µg	800	112
- Acide folique (B_9)	µg	110	15
- B_{12}	µg	2	0,28
- Biotine (B_8)	µg	20	2,8
- Acide pantothénique (B_5)	µg	3000	420
Autres :			
Choline	mg	85	12
Inositol	mg	45	6
Taurine	mg	36	5
Carnitine	mg	6	0,8

PROPRIÉTÉS :
Bébé Expert Lactofidia contribue à réduire la constipation sévère et/ou persistante du nourrisson grâce à :
- activité lactasique pour faciliter la digestion du lactose (Kanabar D, Randhawa M *et al*, 2001) ;
- acidification des protéines pour permettre une meilleure accessibilité des protéines aux enzymes et pour un bon transit intestinal (van de Heijning BJ *et al*, 2014) ;
- Bébé Expert Lactofidia contient des fibres alimentaires (0,2 g/100 ml) pour contribuer à améliorer les caractéristiques fécales pouvant aider à faciliter le transit.

UTILISATION :
Bébé Expert Lactofidia : Nourrisson de la naissance à 12 mois.
Bébé Expert Lactofidia est formulé pour la prise en charge de la constipation sévère et/ou persistante du nourrisson.

MODE D'EMPLOI :
Le volume et la fréquence des biberons sont donnés à titre indicatif. Il appartient au Corps Médical d'adapter le régime quotidien du nourrisson en fonction de ses besoins spécifiques.
Toujours respecter la règle de base : 1 mesurette de poudre dans 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrisson. Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
3,6	2 à 4 semaines	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA® BÉBÉ EXPERT NUTRIprem

supplément protéique pour prématurés et nourrissons de très faible poids de naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).
Poudre : Boîte de 50 g (50 sachets de 1 g).
Dès la naissance, prématurés < 1000 g.

COMPOSITION :
Ingrédients : Hydrolysat de protéines de lactosérum (**lait**), hydrolysat de caséines de **lait**.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre
Valeur énergétique	kJ	1435
	kcal	338
Protéines	g	82,1
- Caséines	g	41,1
- Protéines sériques	g	41,1
Glucides	g	2,2
- Sucres	g	1,3
- Lactose	g	1,3
Lipides	g	0,1
- Acides gras saturés	g	0,1
Fibres alimentaires	g	0
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	776
- Potassium	mg	1226
- Chlorure	mg	66
- Calcium	mg	524
- Phosphore	mg	516
- Magnésium	mg	46
- Manganèse	µg	210
- Sélénium	µg	27

PROPRIÉTÉS : Bébé Expert NUTRIprem est un supplément protéique formulé pour répondre aux besoins nutritionnels des prématurés et nourrissons de très faible poids de naissance, de moins de 1000 g.

UTILISATION : Cet aliment ne peut être la seule source d'alimentation du nourrisson. A utiliser en combinaison avec du lait de femme fortifié exclusivement avec Bébé Expert FORTéma du laboratoire Gallia. Ne pas administrer par voie parentérale.

MODE D'EMPLOI :
L'apport en protéines recommandé est de 3,6 à 4,1 g/100 kcal (4,0 à 4,5 g/kg/jour) pour un prématuré de poids < 1000 g.
Pour augmenter le taux de protéines du lait de femme fortifié exclusivement avec Bébé Expert FORTéma, suivre les indications suivantes :

Guide de nutrition	
g de NUTRIprem	g de protéine apporté
0,12	0,1
0,25	0,2
0,37	0,3
0,5	0,4
0,6	0,5
0,75	0,6
0,85	0,7
1	0,8

Utilisation avec du lait de femme :
Si possible, mesurer le taux de protéines du lait de femme (si l'analyse n'est pas possible, considérer que le lait maternel a une teneur en protéines de 2,3 g/100 kcal : 1,5 g/100 ml) et ajouter exclusivement Bébé Expert FORTéma.
Puis ajouter la quantité adéquate de Bébé Expert NUTRIprem pour atteindre l'apport recommandé en protéines, selon les instructions ci-dessus.
Avant toute utilisation de Bébé Expert NUTRIprem, il est recommandé de vérifier le taux d'azote uréique sanguin et de le suivre au cours de la supplémentation.
Bébé Expert NUTRIprem est à utiliser exclusivement à l'intérieur des établissements de santé, sur avis et sous contrôle médical.

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA BÉBÉ EXPERT PRÉ-GALLIA®

lait pour prématurés et nourrissons de faible poids de naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 : *Liquide prêt à l'emploi :* Bouteille de 500 ml (EAN 3041091253774).
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 : *Liquide prêt à l'emploi :* Bouteille de 200 ml (EAN 3041091289865).
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia : *Poudre instantanée :* Boîte de 400 g, avec mesurette (EAN 3041091254719).

COMPOSITION :
Ingrédients :
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 :
Eau, **lait** écrémé, maltodextrines, lactose (**lait**), huiles végétales (tournesol, colza, triglycérides à chaîne moyenne [TCM] [coprah et/ou palme], onagre, *Mortierella alpina*), protéines de lactosérum (**lait**), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), matière grasse laitière déshydratée (**lait**), lactosérum enrichi en calcium (**lait**), matières grasses animales (lipides d'œuf, huile de poisson), fructo-oligosaccharides (FOS) ; correcteur d'acidité : acide citrique ; émulsifiants : mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de soja ; inositol, chlorure de choline, taurine, nucléotides, L-carnitine ; vitamines : A, D, E, K, C, B_1, B_2, B_6, niacine, acide pantothénique, acide folique, biotine ; minéraux : citrate de sodium, chlorure de sodium, phosphate de calcium, hydroxyde de calcium, hydrogénophosphate dipotassique, lactate de fer, sulfates de zinc et de manganèse, gluconate de cuivre, iodure de potassium, sélénite de sodium.
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 :
Eau, **lait** écrémé, lactose (**lait**), huiles végétales (tournesol, colza, triglycérides à chaîne moyenne [TCM] [coprah et/ou palme], onagre, *Mortierella alpina*), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), protéines de lactosérum (**lait**), matière grasse laitière déshydratée (**lait**), maltodextrines, matières grasses animales (lipides d'œuf, huile de poisson), fructo-oligosaccharides (FOS) ; correcteur d'acidité : acide citrique ; émulsifiant : lécithine de soja ; inositol, chlorure de choline, taurine, nucléotides, L-carnitine ; vitamines : A, D, E, K, C, B_1, B_2, B_6, niacine, acide pantothénique, acide folique, biotine, B_{12} ; minéraux : citrate de sodium, chlorure de sodium, phosphate de calcium, hydroxyde de calcium, carbonate de magnésium, hydrogénophosphate dipotassique, lactate de fer, sulfates de zinc et de manganèse, gluconate de cuivre, iodure de potassium, sélénite de sodium.
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia :
Lactose (**lait**), **lait** écrémé, matières grasses végétales (tournesol, colza, onagre, triglycérides à chaîne moyenne [TCM], *Mortierella alpina*), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), matière grasse laitière déshydratée (**lait**), protéines de lactosérum (**lait**), maltodextrines, matières grasses animales (œuf, huile de poisson), fructo-oligosaccharides (FOS) ; inositol ; émulsifiant : lécithine de soja ; chlorure de choline, taurine, nucléotides ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; L-carnitine ; vitamines : A, D, E, C, K, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, acide pantothénique ; minéraux : carbonate de calcium, phosphates de calcium et de magnésium, citrate de potassium, chlorure de sodium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.
Tableaux de composition :
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 :

Analyses moyennes		p 100 ml
Valeur énergétique	kJ	335
	kcal	80
Protéines dont	g	2,6
- Caséines	g	1
- Protéines sériques	g	1,6
Glucides	g	8,4
- dont sucres	g	5,4
- dont lactose	g	5,02
Lipides dont	g	3,9
- Acides gras saturés	g	1,5
- TCM	g	0,38
- Acide linoléique	g	0,48
- Acide α-linolénique	g	0,07
- DHA	mg	14,4
- ARA	mg	19,1
Sel	g	0,18
Fibres alimentaires	g	0,6
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	70
- Potassium	mg	82
- Chlorure	mg	86
- Calcium	mg	101
- Phosphore	mg	63
- Magnésium	mg	8
- Fer	mg	1,6
- Zinc	mg	1,1
- Cuivre	µg	80
- Manganèse	µg	10
- Fluorure	µg	<7,2
- Sélénium	µg	4,5
- Chrome	µg	<7,2
- Molybdène	µg	<7,2
- Iode	µg	27
Vitamines :		
- A	µg-ER	361
- D_3	µg	3,1
- E	mg-α TE	3,6
- K_1	µg	6
- C	mg	17
- B_1	mg	0,14
- B_2	mg	0,21
- Niacine	mg-EN	3,2
- B_6	µg	120
- Acide folique	µg	35
- B_{12}	µg	0,29
- Biotine	µg	3,6
- Acide pantothénique	µg	876
Autres :		
Choline	mg	17
Inositol	mg	24
Taurine	mg	5,5
Carnitine	mg	2,4
Nucléotides	mg	3,2

Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 et Gallia Bébé Expert Pré-Gallia :

Analyse moyenne		Boîte		Liquide
		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 15,3 %	p 100 ml
Valeur énergétique	kJ	2058	315	314
	kcal	492	75	75
Protéines dont	g	13,5	2,1	2
- Caséines	g	5,3	0,8	0,8
- Protéines sériques	g	8,1	1,2	1,2
Glucides	g	49,3	7,5	7,5
- dont sucres	g	40,8	6,2	6,1
- dont lactose	g	38,5	5,89	5,84
Lipides dont	g	26	4	4
- Acides gras saturés	g	10,1	1,5	1,5
- TCM	g	2,6	0,4	0,39
- Acide linoléique	g	3,2	0,5	0,5
- Acide α-linolénique	g	0,5	0,08	0,08
- DHA	mg	90	13,2	13,5
- ARA	mg	110	17,2	18
Sel	g	-	-	0,07
Fibres alimentaires	g	3,7	0,6	0,6
Sels minéraux :				
- Sodium	mg	180	27,5	28
- Potassium	mg	508	78	77
- Chlorure	mg	367	56	55
- Calcium	mg	569	87	87
- Phosphore	mg	311	48	48
- Magnésium	mg	47	7,2	7
- Fer	mg	7,8	1,2	1,2
- Zinc	mg	6	0,91	0,9
- Cuivre	µg	393	60	60
- Manganèse	µg	54	8	10
- Fluorure	mg	< 44	< 6,8	< 6,8
- Sélénium	µg	11	1,7	2
- Chrome	µg	< 44	< 6,8	< 6,8
- Molybdène	µg	< 44	< 6,8	< 6,8
- Iode	µg	142	22	22
Vitamines :				
- A	µg-RE	654	100	100
- D_3	µg	11	1,8	1,7
- E	mg-α TE	14	2,1	2,1
- K_1	µg	39	5,9	5,9
- C	mg	77	12	12
- B_1	µg	0,61	0,09	0,09
- B_2	mg	1	0,15	0,15
- Niacine	mg-EN	12	1,9	1,9
- B_6	µg	516	79	80
- Acide folique	µg	131	20	20
- B_{12}	µg	1,7	0,25	0,23
- Biotine	µg	20	3,1	3,1
- Acide pantothénique	µg	3899	597	597
Autres :				
Choline	mg	85	13	13
Inositol	mg	143	22	22
Taurine	mg	32	4,9	4,9
Carnitine	mg	7,4	1,1	1,1
Nucléotides	mg	21	3,2	3,2

PROPRIÉTÉS :
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 :
Conforme aux recommandations (Espghan 2010).
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 permet de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques du nourrisson prématuré ou de faible poids de naissance, ⩽ 1800 g, grâce à :
- un apport énergétique élevé : 80 kcal/100 mL ;
- un apport protéique optimal : 3,3 g/100 kcal (protéines intactes) ;
- un apport en lipides laitiers (30 %) ;
- un apport en AGPI-LC (acides gras poly-insaturés à longue chaîne) (ARA : 19,1 g/100 mL et DHA : 14,4 g/100 mL) ;
- des TCM : lipides rapidement absorbés ;
- un apport phosphocalcique adapté : 1,6 ;
- un apport en nucléotides : 3,2 mg/100 mL.

Apport en prébiotiques lcFOS/scGOS 1:9 (fructo-oligosaccharides à longue chaîne/galacto-oligosaccharides à chaîne courte) 0,8 g/100 mL ; effet bifidogène (Boehm G *et al*, 2002 ; Knol J *et al*, 2005).
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 et Gallia Bébé Expert Pré-Gallia :
Conforme aux recommandations (Espghan 2006, AAP 2014, Lapillone 2014, Ziegler 2011 et Teller 2016).
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 et Gallia Bébé Expert Pré-Gallia permettent de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques du nourrisson prématuré ou de faible poids de naissance, > 1800 g, grâce à :
- un apport énergétique élevé : 75 kcal/100 mL ;
- un apport protéique optimal : 2,7 g/100 kcal ;
- un apport en lipides laitiers (30 %) ;
- un apport en AGPI-LC (acides gras poly-insaturés à longue chaîne) pour contribuer au bon développement cérébral et visuel (Koletzko B *et al*, 2008) ;
- des TCM : lipides rapidement absorbés ;
- un apport phosphocalcique adapté : 1,85 ;
- un apport en nucléotides : 3,2 mg/100 mL.

Apport en prébiotiques lcFOS/scGOS 1:9 (fructo-oligosaccharides à longue chaîne/galacto-oligosaccharides à chaîne courte) 0,8 g/100 mL ; effet bifidogène (Boehm G *et al*, 2002 ; Knol J *et al*, 2005).
Sodium : 28 mg/100 mL.

UTILISATION :
Gallia Bébé Expert Pré-Gallia est un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons de faible poids de naissance (prématurés et nouveau-nés à terme hypotrophiques) :
- Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 : jusqu'à 1,8 kg (selon avis médical).
- Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 et Gallia Bébé Expert Pré-Gallia : à partir de 1,8 kg et jusqu'à 5 kg (selon avis médical).

Cette alimentation de régime doit être exclue de l'alimentation du nourrisson bien portant.

MODE D'EMPLOI :
Formes liquides :
Prêtes à l'emploi, ne pas diluer. A utiliser seulement sur avis médical.
Le volume et le nombre de biberons sont à ajuster par les professionnels de Santé aux besoins de chaque enfant, selon le poids de l'enfant sur la base moyenne de :
- 160 mL de Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 1 par kg de poids corporel et par 24 heures.
- 150 mL de Gallia Bébé Expert Pré-Gallia Étape 2 par kg de poids corporel et par 24 heures.

Forme en poudre instantanée :
Taux de reconstitution : 15,3 %.
Une mesurette arasée de poudre pour 30 mL d'eau faiblement minéralisée.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons sont à ajuster par les professionnels de Santé aux besoins de chaque enfant, selon le poids de l'enfant sur la base moyenne de 150 mL de Gallia Bébé Expert Pré-Gallia par kg de poids corporel et par 24 heures.

Poids moyen du nourrisson (kg)	Nb de biberons par 24 h	Volume moyen consommé par biberon (ml)*	Préparation du biberon	
			Eau (ml)	Mesurettes
1,8 à 2	Dosage spécifique durant l'hospitalisation			
2	6	50	60	2
3	6	75	90	3
4	5	120	120	4
5	5	150	150	5

* Calculé d'après le poids de l'enfant sur la base moyenne de 150 ml de Gallia Bébé Expert Pré-Gallia par kg de poids corporel et par 24 h.
Le dosage et la fréquence des biberons sont proposés à titre indicatif. Le Corps Médical pourra adapter le régime quotidien du nourrisson en fonction de ses besoins spécifiques.
Lorsque l'enfant atteint un poids supérieur à 5 kg, il convient de remplacer Gallia Bébé Expert Pré-Gallia par Calisma 1er âge selon avis médical, en préparant 90 ml d'eau et 3 mesurettes de Calisma 1er âge.

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA® CALISMA 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite nourrissons bien portants non allaités

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée :
Boîtes de 400 g, avec mesurette :
EAN 5900852030116 (lait 1er âge) ; EAN 5900852030109 (lait 2e âge).
Boîtes de 800 g, avec mesurette :
ACL 624 150.3/EAN 3041090900372 (lait 1er âge) ; 624 468.3/EAN 3041090899300 (lait 2e âge).
Boîtes de 900 g, avec mesurette :
EAN 3041090900389 (lait 1er âge) ; EAN 3041090899270 (lait 2e âge).
Boîtes de 1,2 kg, avec mesurette :
ACL 624 319.8/EAN 3041090899225 (lait 1er âge) ; 624 467.7/EAN 3041090899911 (lait 2e âge).
Liquide prêt à l'emploi :
Bouteille de 500 mL :
ACL 656 858.1/EAN 3041096898970 (lait 1er âge) ; 656 927.3/EAN 3041090070372 (lait 2e âge).
4 bouteilles de 500 mL :
ACL 645 642.2/EAN 3041096898680 (lait 1er âge).
6 bouteilles de 500 mL :
ACL 431 910.6/EAN 3041090040047 (lait 2e âge).

COMPOSITION :
Gallia Calisma 1 (de la naissance jusqu'à 6 mois) :
Lactosérum déminéralisé (**lait**), huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), lactose (**lait**), **lait** écrémé, galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), protéines de lactosérum concentrées (**lait**), fructo-oligosaccharides (FOS), huile de **poisson,** chlorure de choline ;

émulsifiant : lécithine de **soja** ; taurine, nucléotides, inositol, L-tryptophane, L-carnitine ; vitamines : C, PP, B5, B9, A, E, B8, B12, B1, D3, B6, K1, B2 ; minéraux : carbonate de calcium, chlorures de potassium et de magnésium, citrates de potassium et de sodium, phosphate de calcium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 14 %
Valeur énergétique	kJ	2030	285
	kcal	485	68
Protéines	g	9,7	1,4
- Caséines	g	3,9	0,5
- Protéines sériques	g	5,8	0,8
Glucides	g	54	7,6
- Sucres	g	53,4	7,5
- dont lactose	g	51,6	7,2
Lipides	g	24,7	3,5
- Acides gras saturés	g	10,9	1,5
- Acide linoléique	g	3,3	0,458
- Acide α-linolénique	g	0,604	0,085
- DHA	mg	75	11
- ARA	mg	82	12
Fibres alimentaires	g	4,1	0,6
Minéraux :			
- Sodium	mg	126	18
- Potassium	mg	529	74
- Chlorure	mg	340	48
- Calcium	mg	405	56
- Phosphore	mg	225	31
- Magnésium	mg	37	5,2
- Fer	mg	3,9	0,54
- Zinc	mg	3,7	0,52
- Cuivre	µg	293	41
- Manganèse	µg	56	7,8
- Fluorure	µg	⩽ 20	⩽ 3
- Sélénium	µg	12	1,7
- Iode	µg	90	13
Vitamines :			
- A	µg-RE	399	56
- D3	µg	8,7	1,2
- E	mg α TE	8	1,1
- K1	µg	32	4,5
- C	mg	67	9,4
- B1 (thiamine)	µg	369	52
- B2 (riboflavine)	µg	882	124
- B3/PP (niacine)	mg	3,1	0,44
- B6	µg	274	38
- B9 (acide folique)	µg	93	13
- B12	µg	1,4	0,2
- B8 (biotine)	µg	10	1,4
- B5 (acide pantothénique)	µg	2464	345
Autres :			
Taurine	mg	39	5,5
Carnitine	mg	11	1,6
Nucléotides	mg	24	3,3
Choline	mg	87	12
Inositol	mg	29	4

Gallia Calisma 2 (lait de suite pour nourrissons de 6 mois à 1 an) :
Lactose (**lait**), huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), maltodextrines, **lait** écrémé, protéines de lactosérum concentrées (**lait**), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), fructo-oligosaccharides (FOS), huile de **poisson,** chlorure de choline, taurine, émulsifiant : lécithine de **soja,** inositol, antioxydant : extrait riche en tocophérols, L-tryptophane, nucléotides, L-carnitine, vitamines : C, niacine, acide pantothénique, acide folique, A, E, biotine, B1, D3, B12, B6, B2, K1, minéraux : carbonate de calcium, citrate de potassium, chlorure de calcium, sulfate de fer, phosphate de calcium, chlorure de magnésium, sulfates de zinc, cuivre et manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 14,2 %
Valeur énergétique	kJ	1960	275
	kcal	467	66
Protéines	g	9,3	1,3
- Caséines	g	4,7	0,7
- Protéines sériques	g	4,7	0,7
Glucides	g	59,3	8,4
- Sucres	g	44,9	6,4
- dont lactose	g	41,9	5,9
Lipides	g	20,6	2,9
- Acides gras saturés	g	8,4	1,2
- Acide linoléique	g	2,730	0,387
- Acide α-linolénique	g	0,505	0,071
- DHA (ac docosahexaénoïque)	mg	59,0	8,3
- ARA (ac arachidonique)	mg	59,0	8,3
Fibres alimentaires	g	3,8	0,5
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	159	23
- Potassium	mg	506,0	72,0
- Chlorure	mg	326,0	46,0
- Calcium	mg	449,0	63,0
- Phosphore	mg	247,0	35,0
- Magnésium	mg	33,0	4,70
- Fer	mg	7,0	0,99
- Zinc	mg	3,50	0,49
- Cuivre	µg	293	41
- Manganèse	µg	48	6,8
- Fluorure	µg	⩽ 20	⩽ 2,8
- Sélénium	µg	11,0	1,60
- Iode	µg	92,0	13,0
Vitamines :			
- A	µg-RE	452	64
- D3	µg	9,8	1,4
- E	mg α TE	8,0	1,1
- K1	µg	35,0	4,90
- C	mg	68,0	9,60
- B1	µg	370	52
- B2	µg	824	116
- PP (niacine)	mg α EN	3	0,42
- B6	µg	265	37
- Acide folique	µg	112,0	16,0
- B12	µg	1,30	0,18
- Biotine	µg	9,70	1,40
- Acide pantothénique	µg	2362	334
Autres :			
Choline	mg	69,0	9,70
Inositol	mg	24,0	3,50
Taurine	mg	36,0	5,0
Carnitine	mg	6,5	0,92
Nucléotides	mg	22,0	3,1

PROPRIÉTÉS :
Formule qui contribue à répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons bien portants.
Elle contribue au bon développement des nourrissons bien portants non allaités grâce à :
- un apport en fibres prébiotiques : lcFOS/scGOS 1:9 (fructo-oligosaccharides à chaîne longue/galacto-oligosaccharides à chaîne courte) pour une bonne tolérance digestive (Moro G *et al*, 2002 ; Scholtens P AMJ *et al*, 2014) et pour stimuler le système immunitaire (Bruzzese E *et al,* 2009 ; Scholtens P *et al*, 2008) ;
- un apport en AGPI-LC (ARA/DHA) (acides gras polyinsaturés à longue chaîne) pour contribuer au bon développement cérébral et visuel (Koletzko B *et al*, 2008).

UTILISATION :
Nourrissons bien portants non allaités.
Gallia Calisma 1 : Nourrisson de la naissance à 6 mois.
Gallia Calisma 2 : Nourrisson de 6 mois à 1 an.

MODE D'EMPLOI :
Poudre Gallia Calisma 1 et 2 :
Taux de reconstitution : 14 % pour le 1er âge, et 14,2 % pour le 2e âge. Une mesurette arasée pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrissons.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
3,6	2e à 4e semaine	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA CALISMA CROISSANCE ®

préparation infantile adaptée pour enfants en bas âge de 12 mois à 3 ans

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Formule liquide : Bouteilles de 500 ml (ACL 965 962.8/EAN 3041090009266) et de 1 litre (ACL 965 961.1/EAN 3041090009334).
Poudre instantanée : Boîtes de 800 g, avec mesurette (ACL 997 510.5/EAN 3041096667842), de 900 g, avec mesurette (ACL 462 982.9/EAN 3041090086342) et de 1,2 kg, avec mesurette (ACL 515 075.0/EAN 3041090700958).

COMPOSITION :
- Liquide : **Lait** partiellement écrémé, perméat de lactosérum **(lait)**, huiles végétales (palme, coprah, colza, tournesol) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : C, niacine, D3, acide pantothénique, K1, B2, B6, A, B1, B12, acide folique, biotine, E ; minéraux : bicarbonate de sodium, sulfate de fer, oxyde de magnésium, sulfates de zinc et de cuivre, iodure de potassium, phosphate de calcium, citrate de sodium.
- Poudre instantanée : Lactose **(lait)**, **lait** écrémé, huiles végétales (palme, tournesol, colza), galacto-oligosaccharides (GOS) **(lait)**, maltodextrines, lactosérum déminéralisé **(lait)**, protéines de lactosérum concentrées **(lait)**, fructo-oligosaccharides (FOS), huile de **poisson** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorure de choline, taurine ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : C, niacine, acide pantothénique, acide folique, E, A, biotine, D3, B1, B6, B2, K1 ; minéraux : phosphate de calcium, carbonate de calcium, citrates de potassium et de sodium, chlorure de magnésium, sulfates de fer, de zinc et de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 ml (liquide)	p 100 g (poudre)	p 100 ml reconstitué à 14,4 % (poudre)
Valeur énergétique	kJ	257	1890	270
	kcal	61	451	65
Protéines	g	1,7	10,4	1,5
- Caséines	g	1,4	5,2	0,7
- Protéines sériques	g	0,3	5,2	0,7
Glucides	g	8,0	55,8	8
- dont sucres	g	8,0	46,2	6,6
- dont lactose	g	8,0	42,7	6,2
Lipides	g	2,5	19,4	2,8
- Acides gras saturés	g	1,3	5,1	0,7
- Acide linoléique*	g	0,354	2,66	0,383
- Acide α-linolénique*	g	0,036	0,469	0,068
- DHA (ac docosahexaénoïque)	mg	–	80	12
- ARA (ac arachidonique)	mg	–	7	1
Fibres alimentaires	g	0	5,8	0,8
Minéraux :				
- Sodium	mg	25	180	26
- Potassium	mg	85	485	70
- Chlorure	mg	50	284	41
- Calcium	mg	72	631	91
- Phosphore	mg	50	345	50
- Magnésium	mg	7,7	39	5,6
- Fer	mg	1,2	8,3	1,2
- Zinc	mg	0,6	6,2	0,89
- Cuivre	µg	25	284	41
- Manganèse	µg	15	54	2,8
- Fluorure	µg	< 15	–	–
- Sélénium	µg	0,7	10	1,5
- Iode	µg	15	90	13
Vitamines :				
- A	µg-ER	45	452	65
- D3	µg	1,5	12	1,7
- E	mg-α-TE	0,8	7,9	1,1
- K1	µg	9	34	4,9
- C	mg	10	104	15
- B1 (thiamine)	µg	80	347	50
- B2 (riboflavine)	µg	200	864	124
- PP (niacine)	µg	900	3100	440
- B6	µg	100	277	40
- Acide folique (B9)	µg	17	88	13
- B12	µg	0,3	1	0,14
- Biotine (B8)	µg	4,5	11	1,6
- Acide pantothénique (B5)	µg	500	2357	339
Taurine	mg	–	37	5,4
Choline	mg	–	69	10

* Acides gras essentiels.

PROPRIÉTÉS :
Gallia Calisma Croissance est une formule adaptée aux besoins nutritionnels des nourrissons et enfants bien portants de 12 mois à 3 ans, spécialement conçue pour couvrir leurs besoins nutritionnels spécifiques, dans le cadre d'une alimentation diversifiée.
La formule poudre associe :
- un apport en prébiotiques lcFOS/scGOS (1:9) pour une réduction du risque d'infection (Chatchatee P *et al*, 2014) et pour une bonne tolérance digestive (Chatchatee P *et al*, 2014),
- une formulation adaptée pour couvrir les besoins nutritionnels spécifiques des 1-3 ans :
  - des apports optimisés comparés au lait de vache (Ciqual, 2013, lait 1/2 écrémé UHT),
  - riche en fer : 25 fois plus,
  - taux de protéines ajusté : 2 fois moins,
  - source d'AGE (acides gras essentiels) : 14 fois plus (poudre), 12 fois plus (liquide),
  - apport garanti de 13 vitamines, de calcium et de phosphore,
  - un goût nature, sans arôme vanille, pour contribuer aux bonnes habitudes alimentaires.

UTILISATION :
En relais d'une formule infantile 2e âge, dès 12 mois et jusqu'à 3 ans, Gallia Calisma Croissance contribue à une couverture optimale journalière des besoins nutritionnels du petit enfant en période de croissance avec 500 mL par jour.

MODE D'EMPLOI :
Lait liquide :
Prêt à l'emploi, Gallia Calisma Croissance peut se consommer froid ou tiédi.
Après ouverture, conserver au réfrigérateur et consommer dans les 48 heures.
Poudre :
1 mesurette arasée de poudre pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrisson. Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre des biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
9 à 14,6	Dès 12 mois	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

GALLIA CALISMA ®
RELAIS DE L'ALLAITEMENT 1 et 2
lait pour nourrissons et lait de suite

FORMES/PRÉSENTATIONS :
En relais de l'allaitement maternel.
Poudre instantanée :
Boîtes de 800 g, avec mesurette :
ACL : 624 473.7/EAN 3041090899942 (1er âge) ; EAN 3041091206435 (2e âge).
Boîtes de 900 g, avec mesurette :
EAN 3041090695131 (1er âge) ; EAN 3041091207050 (2e âge).

COMPOSITION :
Calisma Relais de l'allaitement 1er âge (de la naissance jusqu'à 6 mois) :
Lait écrémé, matières grasses végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), lactose **(lait)**, lactosérum partiellement déminéralisé **(lait)**, galacto-oligosaccharides (GOS) **(lait)**, protéines de **lait**, fructo-oligosaccharides (FOS), huile de **poisson**, émulsifiant : lécithine de **soja**, taurine, chlorure de choline, L-tryptophane, nucléotides, citrate de choline, inositol, bifidobactéries, ferments lactiques ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, acide pantothénique, K ; minéraux : carbonate de calcium, citrates de potassium, de sodium et de calcium, chlorures de magnésium et de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 mL reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2043	276
	kcal	488	66
Protéines	g	9,8	1,3
- Caséines	g	4,9	0,7
- Protéines sériques	g	4,9	0,7
Glucides	g	53,7	7,2
- Sucres	g	53,3	7,2
- dont lactose	g	51,1	6,9
Lipides	g	25,1	3,4
- Acides gras saturés	g	10,3	1,4
- Acide linoléique	g	3,36	0,454
- Acide α-linolénique	g	0,622	0,084
- DHA	mg	48	6,5
- ARA	mg	48	6,5
Fibres alimentaires	g	4,2	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	134	18
- Potassium	mg	490	66
- Chlorure	mg	290	39
- Calcium	mg	335	45
- Phosphore	mg	239	32
- Magnésium	mg	38	5,1
- Fer	mg	3,9	0,5
- Zinc	mg	3,6	0,49
- Cuivre	µg	296	40
- Manganèse	µg	53	7,2
- Sélénium	µg	11	1,5
- Iode	µg	89	12
- Fluorure	µg	⩽ 20	⩽ 3
Vitamines :			
- A	µg-ER	391	53
- D	µg	8,7	1,2
- E	mg-αTE	8,1	1,09
- K	µg	38	5
- C	mg	68	9
- Thiamine (B_1)	µg	366	49
- Riboflavine (B_2)	µg	827	112
- Niacine (PP)	µg	3200	432
- B_6	µg	257	34,7
- Acide folique (B_9)	µg	96	13
- B_{12}	µg	1,3	0,2
- Biotine (B_8)	µg	12	1,6
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2388	322
Autres :			
Carnitine	mg	9,6	1,3
Choline	mg	73	9,9
Inositol	mg	27	3,6
Taurine	mg	39	5,3
Nucléotides	mg	24	3,2

Calisma Relais de l'allaitement 2e âge (lait de suite pour nourrissons de 6 mois à 1 an) :
Lait écrémé, matières grasses végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), lactose (**lait**), lactosérum partiellement déminéralisé (**lait**), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), protéines de **lait**, fructo-oligosaccharides (FOS), huile de **poisson**, émulsifiant : lécithine de **soja**, taurine, chlorure de choline, L-tryptophane, nucléotides, citrate de choline, inositol, bifidobactéries, ferments lactiques ; vitamines : A, D_3, E, C, B_1, B_2, niacine, B_6, acide folique, B_{12}, biotine, acide pantothénique, K ; minéraux : carbonate de calcium, citrates de potassium, de sodium et de calcium, chlorures de magnésium et de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 mL reconstitué à 13,9 %
Valeur énergétique	kJ	2043	284
	kcal	488	68
Protéines	g	9,8	1,4
- Caséines	g	4,9	0,7
- Protéines sériques	g	4,9	0,7
Glucides	g	53,7	7,5
- Sucres	g	53,3	7,4
- dont lactose	g	51,1	7,1
Lipides	g	25,1	3,5
- Acides gras saturés	g	10,3	1,4
- Acide linoléique	g	3,36	0,467
- Acide α-linolénique (AAL)	g	0,622	0,086
- DHA	mg	48	6,7
- ARA	mg	48	6,7
Fibres alimentaires	g	4,2	0,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	134	19
- Potassium	mg	490	68
- Chlorure	mg	290	40
- Calcium	mg	335	47
- Phosphore	mg	239	33
- Magnésium	mg	38	5,3
- Fer	mg	3,9	0,5
- Zinc	mg	3,6	0,5
- Cuivre	µg	296	41
- Manganèse	µg	53	7,4
- Sélénium	µg	11	1,5
- Iode	µg	89	12,4
- Fluorure	µg	⩽ 20	< 3
Vitamines :			
- A	µg-ER	391 (98 % VRE)	54 (14 % VRE)
- D	µg	8,7	1,2
- E	mg-αTE	8,1	1,13
- K	µg	38	5
- C	mg	68 (151 % VRE)	9 (21 % VRE)
- Thiamine (B_1)	µg	366	51
- Riboflavine (B_2)	µg	827	115
- Niacine (PP)	µg	3200	445
- B_6	µg	257	35,7
- Acide folique (B_9)	µg	96	13
- B_{12}	µg	1,3	0,2
- Biotine (B_8)	µg	12	1,6
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2388	332
Autres :			
Carnitine	mg	9,6	1,3
Inositol	mg	27	3,8
Choline	mg	73	10,1
Taurine	mg	39	5,4
Nucléotides	mg	24	3,3

PROPRIÉTÉS :
Calisma Relais de l'allaitement a été développé pour les nourrissons, en complément ou en relais de l'allaitement pour aider à préserver certains bénéfices du lait maternel (digestion, immunité...) lors de l'introduction du 1er biberon.
Calisma Relais de l'allaitement associe :
- le mélange breveté de fibres prébiotiques lcFOS/scGOS 1:9 (fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides) aux bénéfices sur le microbiote et l'immunité cliniquement démontrés (Scholtens 2008, Bruzzese 2009).
- « l'expertise fermentation » protéines prédigérées* (acidifiées pour permettre une meilleure accessibilité aux enzymes et une activité lactasique pour faciliter la digestion du lactose, favorisant ainsi le confort digestif [Van de Heijning 2014]).
- des AGPI-LC pour contribuer au bon développement cérébral et visuel (Koletzko B *et al*, 2008).

* Structure protéique intacte, optimisée pour « l'expertise fermentation ».

En complément ou en relais de l'allaitement maternel, Calisma Relais contribue ainsi au bon développement du système immunitaire et favorise le confort digestif.
Formule adaptée aux besoins nutritionnels des nourrissons, conformément à la réglementation, dans le cadre d'une alimentation diversifiée, en relais de l'allaitement maternel.

UTILISATION :
Calisma Relais de l'allaitement 1 : Nourrisson de la naissance à 6 mois.
Calisma Relais de l'allaitement 2 : Nourrisson de 6 mois à 1 an.
En relais de l'allaitement maternel.

MODE D'EMPLOI :
Taux de reconstitution : 13,5 % pour la formule 1er âge et 13,9 % pour la formule 2e âge.
Une mesurette arasée de poudre pour 30 mL d'eau faiblement minéralisée.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre de biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant, selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (mL)	mesurettes	
3,6	2 à 4 semaines	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIA JUNIOR ®
préparation infantile adaptée pour enfants en bas âge dès 18 mois et « petits buveurs »

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 900 g, avec mesurette (ACL 520 813.6/EAN 3041090734700).

COMPOSITION :
Lactose (**lait**), lactosérum déminéralisé (**lait**), **lait** écrémé, huiles végétales (palme,tournesol, colza), galacto-oligosaccharides (GOS) (**lait**), maltodextrines, protéines de lactosérum concentrées (**lait**), fructo-oligosaccharides (FOS), arôme **lait**, taurine, chlorure de choline, émulsifiant : lécithine de **soja**, antioxydant : extrait riche en tocophérols, vitamines : C, niacine, acide pantothénique, A, D_3, acide folique, K_1, biotine, B_1, E, B_6, B_{12}, minéraux : phosphates de calcium et de magnésium, carbonate de calcium, citrates de potassium et de sodium, chlorures de magnésium et de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml reconstitué à 14,1 %
Valeur énergétique	kJ	1790	250
	kcal	427	60
Protéines	g	9,6	1,4
- dont caséines	g	5	0,7
- dont protéines sériques	g	4,6	0,6
Glucides	g	56,3	7,9
- Sucres	g	50,5	7,1
- dont lactose	g	46,9	6,6
Lipides	g	16,6	2,3
- dont acides gras saturés	g	4,3	0,6
- dont acide linoléique	g	2,32	0,327
- dont acide α-linolénique	g	0,408	0,058
Fibres alimentaires	g	7,2	1
Sel	g	0,4	0,1
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	167	24
- Potassium	mg	482	68
- Chlorure	mg	266	38
- Calcium	mg	939	132
- Phosphore	mg	569	80
- Magnésium	mg	85	12
- Fer	mg	10	1,4
- Zinc	mg	7,7	1,1
- Cuivre	µg	503	71
- Manganèse	µg	137	19
- Sélénium	µg	20	2,8
- Iode	µg	149	21
Vitamines :			
- A	µg-ER	555	78
- D_3	µg	15	2,0
- E	mg-α-TE	9,4	1,3
- K_1	µg	43	6
- C	mg	119	17
- B_1	µg	599	84
- B_2	µg	742	105
- Niacine (PP)	µg	4200	590
- B_6	µg	512	72
- Acide folique	µg	154	22
- B_{12}	µg	1,1	0,16
- Biotine	µg	15	2,1
- Acide pantothénique	µg	4897	691
Autres :			
Choline	mg	63	8,8
Inositol	mg	17	2,4
Taurine	mg	41	5,8
Carnitine	mg	6,1	0,86

PROPRIÉTÉS :
Gallia Junior est une formule infantile qui contribue à répondre aux besoins nutritionnels des enfants en bas âge bien portants à partir de 18 mois.
Cette formule associe des fibres prébiotiques (FOS [fructo-oligosaccharides] et GOS [galacto-oligosaccharides]), des vitamines A et C (conformément à la réglementation) qui contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire, et du fer qui contribue au bon développement cérébral.
Gallia Junior est spécialement conçu pour aider à prolonger la consommation de lait de croissance des jeunes enfants.
Afin de répondre aux habitudes de consommation alimentaire des enfants en bas âge, Gallia Junior a été développé pour une consommation quotidienne de 300 mL jusqu'à 3 ans. Gallia Junior a été enrichi en nutriments clés : acides gras essentiels, fer, zinc, vitamines, fibres prébiotiques (lcFOS/scGOS) notamment.
Gallia Junior contribue à couvrir les besoins nutritionnels spécifiques de l'enfant en bas âge à partir de 18 mois dans le cadre d'une alimentation diversifiée.
- Un apport en lcFOS/scGOS 1:9 (1,4 g/100 ml) (fructo-oligosaccharides à longue chaîne/galacto-oligosaccharides à chaîne courte) pour une bonne tolérance digestive (Moro G *et al*, 2002 ; Scholtens PAMJ *et al*, 2014).
- Un goût laitier (arôme naturel) pour aider à prolonger la consommation d'une formule infantile adaptée.

UTILISATION :
Gallia Junior contribue à couvrir les besoins nutritionnels spécifiques du petit enfant dès 18 mois et jusqu'à 3 ans dans le cadre d'une alimentation diversifiée.

MODE D'EMPLOI :
Taux de reconstitution : 14,1 %.
1 mesurette arasée de poudre pour 30 ml d'eau faiblement

minéralisée. Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre des biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Nb de biberons par 24 h	Préparation du biberon	
			eau (ml)	mesurettes
12 à 14,6	Dès 18 mois	2	150	5

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIAGÈNE

Voir :

PEPTICATE

GALLIAGEST CROISSANCE ®

préparation infantile adaptée pour enfants en bas âge dès 12 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Poudre instantanée :* Boîtes de 800 g (ACL 214 821.5/EAN 3041096841648) et de 900 g (EAN 3041090841644), avec mesurette.

COMPOSITION :
Lait écrémé ; lactose (**lait**) ; lactosérum (lactosérum déminéralisé, protéines de lactosérum concentrées **[lait]**) ; sirop de galacto-oligosaccharides (GOS) **(lait)** ; maltodextrines ; huiles végétales (palme, tournesol, colza) ; poudre de galacto-oligosaccharides (GOS) **(lait)** ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; taurine ; chlorure de choline ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; vitamines : C, PP, B_5, B_9, E, A, B_8, B_1, D_3, B_6, B_2, B_{12}, K_1 ; minéraux : phosphate de calcium, carbonate de calcium, citrates de potassium et de sodium, chlorures de magnésium et de potassium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 14,6 %
Valeur énergétique	kJ	1860	275
	kcal	444	65
Protéines	g	10	1,5
Glucides	g	55,6	8,1
- dont sucres	g	46,6	6,8
- dont lactose	g	42,8	6,3
Lipides	g	18,7	2,7
- dont acides gras saturés	g	4,4	0,6
- Dont acide linoléique	g	2,62	0,383
- dont acide α-linolénique	g	0,46	0,067
Fibres alimentaires	g	6,9	1
Sel	g	0,4	0,1
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	174	26
- Potassium	mg	589	86
- Chlorure	mg	312	46
- Calcium	mg	613	90
- Phosphore	mg	369	54
- Magnésium	mg	39	5,8
- Fer	mg	9,8	1,4
- Zinc	mg	7,3	1,1
- Cuivre	µg	335	49
- Manganèse	µg	70	10
- Sélénium	µg	12	1,7
- Iode	µg	102	15
Vitamines :			
- A	µg	437	64
- D_3	µg	11	1,7
- E	mg	7,7	1,1
- K	µg	33	4,9
- C	mg	117	17
- B_1	µg	404	59
- B_2	µg	829	121
- Niacine (PP)	µg	3600	530
- B_6	µg	320	47
- Acide folique	µg	81	12
- B_{12}	µg	0,97	0,14
- Biotine	µg	8,8	1,3
- Acide pantothénique	µg	2704	396
Autres :			
Choline	mg	66	9,6
Taurine	mg	43	6,3

PROPRIÉTÉS :
Galliagest Croissance est une préparation infantile source de fibres (1,4 g/100 ml de fibres prébiotiques : lcFOS/scGOS 1:9 [fructo-oligosaccharides à chaînes longues/galacto-oligosaccharides à chaînes courtes]) qui contribue à répondre aux besoins nutritionnels des enfants de 1 à 3 ans, pour aider à faciliter le transit intestinal et améliorer la consistance des selles.
Il contribue à couvrir les besoins spécifiques des enfants en bas âge grâce à :
- Un apport en fer adapté : 1,4 g/100 ml.
- Une teneur limitée en protéines : 1,5 g/100 ml.
- Un apport adapté en acides gras essentiels (ratio optimal AL/AAL : 5,7).

Goût nature sans arôme vanille, pour contribuer aux bonnes habitudes alimentaires.

UTILISATION :
Galliagest Croissance, à partir de 12 mois, en relais du lait maternel ou d'une formule 2e âge pour les enfants non allaités, et jusqu'à 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
1 mesurette arasée de poudre pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrissons. Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre des biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (ml)	mesurettes	
9 à 14,6	Dès 12 mois	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GALLIAGEST PREMIUM 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite épaissis

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée :
Boîtes de 700 g, avec mesurette, disponibles en pharmacie : EAN 3041091099730 (lait 1er âge) ; EAN 3041091099747 (lait 2e âge).
Boîtes de 800 g, avec mesurette, disponibles en pharmacie : ACL 468 459.6/EAN 3041090795947 (lait 1er âge) ; ACL 997 515.7/EAN 3041096668023 (lait 2e âge).
Boîtes de 900 g, avec mesurette :
EAN : 3041090795978 (lait 1er âge) ; 3041090847721 (lait 2e âge).

COMPOSITION :
Galliagest Premium 1er âge (de la naissance jusqu'à 6 mois) :
Lait écrémé, lactosérum partiellement déminéralisé (**lait**), huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol, *Mortierella alpina*), maltodextrines, amidons, émulsifiant : lécithine de **soja**, huile de **poisson**, nucléotides, taurine, bifidobactéries, inositol, citrate de choline, ferments lactiques, antioxydant : extrait riche en tocophérols, vitamines : C, niacine, K, D, A, acide pantothénique, B_6, B_{12}, B_1, B_2, acide folique, biotine, minéraux : citrates de calcium et de potassium, chlorures de potassium et de magnésium, sulfates de fer, de zinc, de cuivre et de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml à 13,9 %
Valeur énergétique	kJ	2055	285
	kcal	490	68
Protéines	g	9,8	1,4
- Caséines	g	4,9	0,7
- Protéines sériques	g	4,9	0,7
Glucides	g	59,7	8,3
- Sucres	g	33,7	4,7
- dont lactose	g	31,1	4,3
- Amidon	g	12,4	1,7
Lipides	g	23,1	3,2
- Acides gras saturés	g	9,4	1,3
- Acide linoléique	g	3,110	0,433
- Acide α-linolénique	g	0,575	0,080
- DHA	mg	44,0	6,1
- ARA	mg	44,0	6,1
Fibres alimentaires	g	0,6	0,1
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	136	19
- Potassium	mg	537	75
- Chlorure	mg	311	43
- Calcium	mg	417	58
- Phosphore	mg	229	32
- Magnésium	mg	30	4,2
- Fer	mg	4,9	0,69
- Zinc	mg	3,5	0,48
- Cuivre	µg	301	42
- Manganèse	µg	74	10
- Fluorure	µg	⩽ 30	⩽ 4,2
- Sélénium	µg	6,2	0,87
- Chrome	µg	4	0,5
- Molybdène	µg	12	1,6
- Iode	µg	133	19
Vitamines :			
- A	µg-RE	392	55
- D_3	µg	9,3	1,3
- E	mg α-TE	5,0	0,69
- K_1	µg	36	5
- C	mg	61	8,5
- B_1 (thiamine)	µg	436	61
- B_2 (riboflavine)	µg	825	115
- PP (niacine)	µg	6800	950
- B_6	µg	382	53
- B_9 (acide folique)	µg	86	12
- B_{12}	µg	1,6	0,22
- Biotine (B_8)	µg	16	2,3
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2711	377
Autres :			
Taurine	mg	20,0	2,8
Carnitine	mg	9,5	1,3
Nucléotides	mg	24	3,3
Choline	mg	79	11
Inositol	mg	44	6,1

Galliagest Premium 2e âge (lait de suite pour nourrissons de 6 mois à 1 an) :
Lait écrémé, huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol), lactosérum partiellement déminéralisé (**lait**), maltodextrines, amidons, lactose (**lait**), émulsifiant : lécithine de **soja**, nucléotides, taurine, bifidobactéries, inositol, citrate de choline, ferments lactiques, antioxydant : extrait riche en tocophérols, vitamines : C, niacine, K, D, A, acide pantothénique, B_6, B_{12}, B_1, B_2, acide folique, biotine, minéraux : citrates de calcium et de potassium, chlorure de magnésium, sulfates de fer, de zinc et de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml à 14 %
Valeur énergétique	kJ	2010	280
	kcal	479	67
Protéines	g	10,5	1,5
- Caséines	g	6,3	0,9
- Protéines sériques	g	4,2	0,6
Glucides	g	59,8	8,4
- Sucres	g	33,4	4,7
- dont lactose	g	31,1	4,4
- Amidon	g	12,4	1,7
Lipides	g	21,8	3
- Acides gras saturés	g	8,9	1,2
- Acide linoléique	g	3,000	0,420
- Acide α-linolénique	g	0,562	0,077
Fibres alimentaires	g	0,6	0,1
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	160	22
- Potassium	mg	556	78
- Chlorure	mg	322	45
- Calcium	mg	471	66
- Phosphore	mg	272	38
- Magnésium	mg	37	5,2
- Fer	mg	7,4	1
- Zinc	mg	3,5	0,49
- Cuivre	µg	292	41
- Manganèse	µg	61	8,5
- Fluorure	µg	⩽ 30	⩽ 4,2
- Sélénium	µg	5,9	0,82
- Chrome	µg	3,5	0,5
- Molybdène	µg	15,5	2,2
- Iode	µg	123	17
Vitamines :			
- A	µg-RE	405	57
- D	µg	9,7	1,4
- E	mg α-TE	4,7	0,66
- K	mg	37	5,2
- C	mg	60	8,4
- B_1 (thiamine)	µg	451	63
- B_2 (riboflavine)	µg	822	115
- PP (niacine)	µg	7000	980
- B_6	µg	393	55
- B_9 (acide folique)	µg	90	13
- B_{12}	µg	1,5	0,21
- Biotine (B_8)	µg	17	2,4
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2766	388
Autres :			
Taurine	mg	20,0	2,7
Carnitine	mg	9,5	1,3
Nucléotides	mg	23	3,2
Choline	mg	70	9,8
Inositol	mg	40	5,6

PROPRIÉTÉS :
Galliagest Premium 1 et 2 sont spécifiquement formulés pour la prise en charge globale des troubles digestifs associés hauts et/ou bas (Roy P *et al*, 2004) (rejets physiologiques, ballonnements, gaz, coliques, constipation) (observatoire Amélia, 2013) du nourrisson grâce à :
- 2 amidons (maïs et pomme de terre).
- Expertise fermentation : protéines acidifiées pour une meilleure accessibilité aux enzymes et pour une meilleure digestibilité. Activité lactasique pour contribuer à une meilleure digestion du lactose (Van de Heijning BJ *et al*, 2014).
- De plus, un apport en AGPI-LC (acides gras polyinsaturés à longue chaîne ; formule 1er âge) contribue au bon développement cérébral et visuel (Koletzko B *et al*, 2008).

UTILISATION :
Galliagest Premium 1 : Nourrisson de la naissance à 6 mois.
Galliagest Premium 2 : Nourrisson de 6 mois à 1 an.

MODE D'EMPLOI :
Une mesurette de poudre pour 30 mL d'eau adaptée aux préparations pour nourrisson.
Les formules Galliagest Premium étant épaissies, l'utilisation d'une tétine adaptée peut être nécessaire.
Utiliser exclusivement la mesurette contenue dans la boîte.
Le volume et le nombre des biberons seront adaptés aux besoins de l'enfant, selon avis médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Poids moyen du bébé (kg)	Age de l'enfant	Préparation du biberon		Nb de biberons par 24 h
		eau (mL)	mesurettes	
3,6	2 à 4 semaines	90	3	7
4,1	1 à 2 mois	120	4	6
4,9	2 à 3 mois	150	5	5
5,7	3 à 4 mois	180	6	5
6,4	4 à 5 mois	210	7	4
7	5 à 6 mois	210	7	4
7,4 à 9,6	6 mois à 1 an	210	7	3 à 2

b.s.a.
81, rue de Sans-Souci. 69760 Limonest
Tél : 04 81 10 42 00

GAMETIX F®

complément alimentaire à base de myo-inositol, acide folique, vitamines et minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre orale : Sachets, boîte de 30 (ACL 3401566410659).

COMPOSITION : Myo-inositol ; agent de charge : maltodextrine ; vitamine C ; arôme naturel fruits rouges ; vitamine E ; arôme naturel fruits des bois bio et cerise ; antiagglomérant : silice colloïdale ; citrate de zinc ; vitamines B_3, B_5, B_{12}, B_6, B_1, B_2, sucralose, B_9 (acide folique) ; iodure de potassium ; sélénite de sodium ; vitamine B_8.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 sachet par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

GAMETIX® M

carnitine, taurine, coenzyme Q10, vitamines et minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Sachets, boîte de 30 (ACL 3401553594096).

COMPOSITION : Acétyl L-carnitine, fructose, agent de charge : maltodextrine, taurine ; arôme orange naturel, vitamine C, gluconate de zinc, antiagglomérant : silice ; correcteur d'acidité : acide citrique anhydre ; levure sélénométhionine, vitamine B_9, coenzyme Q_{10}, vitamine B_3, vitamine E naturelle, édulcorant : sucralose ; vitamine B_6.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 sachet par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

GANODERMAX®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401541244088).

COMPOSITION : Extrait sec de Ganoderma lucidum [10/1] titré à 10 % de polysaccharides 250 mg. Hypromellose (gélule végétale). Silicate de magnésium. Stéarate de magnésium. Silice hydratée. Cellulose MC 102.

PROPRIÉTÉS : Apport de Ganoderma lucidum visant à soutenir les défenses de l'organisme.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 gélules par jour au cours de la journée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez les personnes greffées (risque de rejet) ou sous immunosuppresseurs. Comme pour toutes les plantes, éviter la prise conjointe d'anticoagulants. Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante sans avis médical. Réservé à l'adulte.

Laboratoire BIOPHYTAROM - BIODEV GROUP SA
70, Grand-Rue. BP 192. L-2011 Luxembourg (Luxembourg)
Tél : 352 26 73 89 80

GASTRO GEL™ gamme

GASTRO GEL™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à croquer : Flacons de 30 (ACL 514 352.0) et de 60 (ACL 514 353.7). Avec édulcorant. Goût menthe.

COMPOSITION :
Pour 6 comprimés : Dolomite naturelle (2460 mg) dont calcium (480 mg, soit 60 % des VNR*) et magnésium (300 mg, soit 80 % des VNR*), édulcorant : sorbitol, pectine (fibres de *Citrus*, 1200 mg), extrait de racines de pissenlit (*Taraxacum officinalis* L, 600 mg), stéarate de magnésium, arôme naturel de menthe poivrée, vitamine B_3 (12 mg, soit 75 % des VNR*), antiagglomérant : dioxyde de silicium.
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Crée au contact du liquide de l'estomac une barrière de mousse protectrice (pectine). Régularise le fonctionnement de l'estomac et notamment son niveau d'acidité (pissenlit).
Facilite la digestion en contribuant au fonctionnement normal des enzymes digestives (calcium provenant de la dolomite).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 comprimés à croquer environ 30 minutes après le repas ou lorsque le besoin se fait sentir.
Ne pas dépasser 6 comprimés par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Ne convient pas aux enfants ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

GASTRO GEL™ Femme enceinte

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à croquer : Flacon de 30 (ACL 3401560168006). Avec édulcorant. Goût menthe.

COMPOSITION :
Pour 6 comprimés : Dolomite naturelle (2400 mg) dont calcium (480 mg, soit 60 % des VNR*) et magnésium (300 mg, soit 80 % des VNR*), édulcorant : sorbitol, pectine (fibres de *Citrus*, 1200 mg), stéarate de magnésium, arôme naturel de menthe poivrée, vitamine B_3 (12 mg, soit 75 % des VNR*), antiagglomérant : dioxyde de silicium.
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Crée au contact du liquide de l'estomac une barrière de mousse protectrice (pectine).
Facilite la digestion en contribuant au fonctionnement normal des enzymes digestives (calcium provenant de la dolomite).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 comprimés à croquer environ 30 minutes après le repas ou lorsque le besoin se fait sentir.
Ne pas dépasser 6 comprimés par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Ne convient pas aux enfants. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

CE GÉLIOFIL® Classic

gel intravaginal

PRÉSENTATION :
Boîte de 7 tubes à usage intravaginal (ACL 743 529.6), soit 7 doses de 5 ml à usage unique.

COMPOSITION :
Acide lactique, glycogène, propylèneglycol, hypromellose, lactate de sodium, eau, pH physiologique vaginal.

PROPRIÉTÉS :
Géliofil Classic est un gel naturel composé de glycogène, source nutritive des bacilles de Döderlein, et d'acide lactique pour abaisser le pH vaginal. Grâce à ses deux composants et à son pH physiologique, Géliofil Classic contribue à l'équilibre naturel de la flore vaginale.

UTILISATION :
Déséquilibre de la flore vaginale.
La modification du pH physiologique et de la flore vaginale peut entraîner une baisse des défenses naturelles et une susceptibilité accrue aux infections vaginales. Ce déséquilibre est responsable des symptômes suivants : brûlures, irritations, écoulements plus importants, mauvaises odeurs, démangeaisons, inconfort périnéal...

MODE D'EMPLOI :
1 dose par jour, pendant 7 jours, en administration intravaginale le soir, en position allongée.
Chaque tube correspond à une application unique.
En entretien : 1 dose par jour, 3 jours consécutifs après les règles, pendant 3 à 6 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'utilisation de préservatif, de spermicide ou de diaphragme en latex est déconseillée pendant l'utilisation (risque de rupture ou d'inactivation).

Marquage CE.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

GELODIET® EAU GÉLIFIÉE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
DADFMS : Gelée, en pack de 4 pots de 120 g.
Eau gélifiée (à base de gélifiant végétal), stérilisée, prête à l'emploi.
10 saveurs, dont 4 édulcorées et 2 à base de concentré de jus de fruits.

COMPOSITION :
Contient des épaississants (pectine, gomme xanthane, gomme de caroube).
Gelodiet édulcoré contient un édulcorant (acésulfame K).

Analyse nutritionnelle moyenne p 100 g		Eaux gélifiées sucrées				Eaux gélifiées à base de concentré de jus de fruits	
		Grenadine	Citron	Pomme	Fraise	Raisin	Fruits du verger
Valeur énergétique	kcal	31	31	31	31	34	34
	kJ	130	130	130	130	146	142
Matières grasses	g	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
- dont acides gras saturés	g	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Glucides	g	7,1	7,1	7,1	7,1	8,0	7,8
AET(1)	%	92	92	92	92	93	93
- dont sucres	g	7,0	7,0	7,0	7,0	7,9	7,7
Fibres alimentaires	g	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Protéines	g	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
AET(1)	%	1	1	1	1	1	1
Sel	g	0,08	0,10	0,10	0,08	0,10	0,10
Sels minéraux :							
- Sodium	mg	31,0	38,0	38,0	31,0	38,0	38,0
- Chlorure	mg	43,0	40,0	40,0	43,0	40,0	40,0
- Calcium	mg	19,0	20,0	20,0	19,0	20,0	20,0

Analyse nutritionnelle moyenne p 100 g		Eaux gélifiées édulcorées			
		Orange	Menthe	Cola	Thé-Pêche
Valeur énergétique ...	kcal	4	4	5	5
	kJ	18	18	20	20
Matières grasses	g	0,0	0,0	0,0	0,0
- dont acides gras saturés	g	0,0	0,0	0,0	0,0
Glucides	g	0,5	0,5	0,6	0,6
AET(1)	%	45,5	45,5	50	50
- dont sucres	g	0,4	0,3	0,4	0,4
Fibres alimentaires ...	g	1,0	1,0	1,0	1,0
Protéines	g	0,1	0,1	0,1	0,1
AET(1)	%	9	9	8	8
Sel	g	0,10	0,10	0,10	0,10
Sels minéraux :					
- Sodium	mg	38,0	38,0	38,0	38,0
- Chlorure	mg	40,0	40,0	40,0	40,0
- Calcium	mg	20,0	20,0	20,0	20,0

(1) AET : Apports énergétiques totaux.

PROPRIÉTÉS : Grâce à sa texture souple gélifiée, Gelodiet eau gélifiée prend sans se casser la forme du bol alimentaire pour provoquer la déglutition et éviter les risques de fausse-route.

INDICATIONS : Gelodiet eau gélifiée est une eau gélifiée aromatisée permettant l'hydratation des personnes présentant des troubles de la déglutition aux liquides, lors de troubles neurologiques (accident cérébrovasculaire, traumatisme crânien), de pathologies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), de troubles neuromusculaires (paralysie) et de troubles mécaniques (troubles de la mastication, tumeurs ORL, œsophagite).

CONSEILS D'UTILISATION :
A consommer frais de préférence. 4 à 11 pots de 120 g par jour, en fonction des besoins hydriques du patient.
Convient aux enfants à partir de 3 ans.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas exposer aux rayons du soleil, ni stocker à moins de 0 °C.
A conserver entre 5 °C et 25 °C, puis après ouverture, 24 heures au réfrigérateur.

ACL : 3401275378325 (fraise) ; 3401275378493 (grenadine) ; 3401275378554 (citron) ; 3401276080067 (pomme verte) ; 3401279449687 (raisin) ; 3401279449519 (fruits du verger) ; 3401275378615 (orange) ; 3401275378783 (menthe) ; 3401243950010 (cola) ; 3401243949939 (thé-pêche).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

GELODIET® POUDRE ÉPAISSISSANTE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
DADFMS pour alimentation orale en cas de troubles de la déglutition aux liquides ou en rééducation de la déglutition : Poudre épaississante instantanée avec meilleure résistance à l'amylase salivaire en bouche, le temps de la déglutition.
Consistance stable, efficace à chaud comme à froid.
Goût neutre. Sans lactose, sans gluten. Faible teneur en sucres. Index glycémique bas.
Boîte de 225 g (EAN : 3551100751271) ou étui de 40 sachets de 7 g (EAN : 3551100751288) disponibles en ville et à l'hôpital.

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles moyennes		p 100 g
Valeur énergétique	kJ/kcal	1474/348
Lipides (0 % AET*)	g	0,1
- dont acides gras saturés	g	0
Glucides (92 % AET*)	g	79,9
- dont sucres	g	0,9
- dont lactose	g	< 0,01
Fibres alimentaires (8 % AET*)	g	13,1
Protéines (0 % AET*)	g	0,4
Sel	g	0,42
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	169

* Apports énergétiques totaux.

UTILISATION :
Gelodiet poudre épaississante est à utiliser en supplé-

mentation orale pour les besoins nutritionnels en cas de troubles de la déglutition des liquides ou en rééducation de la déglutition, associés ou non à des troubles du métabolisme glucidique.
Avis important : à utiliser sous contrôle médical comme épaississant alimentaire, uniquement en complément de l'alimentation habituelle. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

CONSEILS D'UTILISATION :
La poudre Gelodiet permet d'adapter la texture des aliments et des boissons, salés ou sucrés, à chaud comme à froid, sans dénaturer leur goût.
Rajouter la poudre dans le liquide ou l'aliment, mélanger vigoureusement pendant 15 secondes avec un fouet ou une fourchette jusqu'à dissolution complète. Patienter 2 minutes afin que le mélange épaississe.
La consistance souhaitée varie avec le dosage (sirop, crème, purée épaisse). Se référer à l'étiquetage de la boîte ou du sachet pour le dosage.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A température ambiante dans un endroit frais et sec.
Après ouverture :
- boîte : bien refermer la boîte et consommer dans les 10 semaines ;
- sachet : une fois ouvert, utiliser le contenu du sachet dans les 24 heures.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

GENOUILLÈRES GIBAUD ®

Voir :
GIBAUD ® genouillères

GENUACTION ®
genouillère proprioceptive

PROPRIÉTÉS :
Genouillère proprioceptive apportant un soutien de l'articulation.
- Compression de classe 3.
- Zone de confort au niveau du creux poplité.
- Tricotage relâché au niveau de la rotule.

Tarif LPPR : 19,30 € (codes 201D025 + 201D042).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

GENUCONTROL ®
genouillère ligamentaire rigide articulée

PRÉSENTATION : Stabilité maximale : structure en aluminium, forme anatomique de la coque tibiale. Maintien parfait : articulation TM5+ reproduisant parfaitement le mouvement naturel du genou, sangle de suspension. Confort optimal : mousse aérée.

INDICATIONS :
Instabilités de l'articulation du genou après des blessures des ligaments croisés et/ou collatéraux.

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR : 2152211).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

GENU DYNASTAB ®
genouillère ligamentaire renforcée

PRÉSENTATION :
Genouillère ligamentaire renforcée fermée :
- Maintien élastique et proprioceptif, renforts stabilisateurs latéraux plastiques.
- Sangles de serrage bilatérales et semi-circulaires pour contrer l'effet garrot.
- Tricotage anatomique multidirectionnel, avec zones de confort poplité et patella.

INDICATIONS :
- Traitement fonctionnel de l'entorse bénigne à modérée.
- Reprise d'activité après rééducation.

Tarif LPPR : 24,46 € (code 201D025 + 201D042 + 201D043 + 201D044).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

GENUIMMO ®
attelle d'immobilisation du genou

PRÉSENTATION :
Attelle de genou légère et aérée. Réglage par 4 sangles indépendantes permettant une parfaite adaptation morphologique. Modulable avec des sangles mobiles et un panneau central rabattable.
- 2 versions : immobilisation 0° ou 20°.
- 2 hauteurs : 50 cm et 60 cm.

Tarif LPPR : 57,23 € (code 2124338).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

GENU LIGAFLEX ®
genouillère ligamentaire articulée

PRÉSENTATION :
Genouillère ligamentaire à articulation polycentrique TM5®, renforcée.
Existe en version longue ou courte, ouverte ou fermée.
- Adéquation mécanique du TM5 sur les mouvements du genou.
- Maintien du genou par renforts anatomiques, rigides et conformables.
- Sangles de serrage bilatérales et semi-circulaires pour contrer l'effet garrot.
- Tricotage anatomique multidirectionnel, avec zones de confort poplité et patella.
- Classe de compression médicale 3 (traitement œdème).
- Insertion silicone dans le tricotage pour une meilleure tenue.

INDICATIONS :
- Instabilité du genou en post-trauma non opéré (version longue).
- Reprise d'activité après rééducation postopératoire (version courte).

Tarif LPPR : 102,29 € (code 2152211).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

GENU LIGAFLEX ROM ®
genouillère ligamentaire avec réglage de flexion et extension

PRÉSENTATION :
Genouillère Genu Ligaflex Rom ouverte :

Tailles	Codes ACL
T1L	3401060141783
T2L	3401060141806
T3L	3401060141813
T4L	3401060141820
T5L	3401060141837
T6L	3401060141844

COMPOSITION : Polyamide, polyester, élasthanne, polyuréthane, silicone.

INDICATIONS :
- Ruptures des ligaments croisés (traitement pré/postopératoire ou fonctionnel).
- Entorses moyennes ou graves des ligaments latéraux (traitement fonctionnel).
- Instabilité de l'articulation du genou.
- Insuffisances ligamentaires sérieuses.

MODE D'EMPLOI :
Pour améliorer le confort et la tenue de la genouillère, les baleines doivent être conformées.
- Positionner la genouillère sur la jambe en s'assurant de bien centrer la rotule dans la zone prévue à cet effet.
- Fermer les sangles de la genouillère :
  - Bien serrer la sangle A (Suspension Strap) située en dessous du creux poplité.
  - Sur le modèle long, clipser la boucle de la sangle B, puis serrer ensuite la sangle tout en maintenant légèrement la boucle.
  - Clipser et/ou serrer ensuite successivement les sangles C, D, E, F, G et H.

S'il est nécessaire de resserrer les sangles au cours d'une activité, veiller à bien les resserrer en suivant les étapes des instructions de mise en place.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas placer le produit directement en contact avec une peau lésée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'inconfort, de gêne, ou de toute réaction inhabituelle au cours de l'utilisation du produit, enlever l'orthèse et consulter le prescripteur.
Stocker à température ambiante, de préférence dans l'emballage d'origine. Pour des raisons d'hygiène et de performance, ne pas réutiliser le produit pour un autre patient.
Déterminer la taille adaptée pour ce dispositif sur la base du tableau de tailles.

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR 2152211).
Rem Séc soc conforme à la LPPR. La prescription doit être libellée sur une ordonnance particulière, indépendante de celles comportant la prescription de produits pharmaceutiques ou de tout autre appareil. Elle doit généralement préciser, en plus de la désignation de l'article, la nature et le siège de l'atteinte justifiant la prescription et, éventuellement, les indications permettant une application correcte de l'orthèse (finalité médicale).
Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

GENUMEDI genouillère rotulienne

PRÉSENTATION :
Genouillère de contention élastique.
5 tailles : de 37 à 58 cm (à 15 cm au-dessus de la rotule) et de 25 à 46 cm (à 5 cm en dessous de la rotule).
Coloris gris et noir.

PROPRIÉTÉS :
- Tricot élastique dans un sens, extensible dans l'autre.
- Classe 3.
- Anneau de silicone de forme spéciale entourant la rotule.
- Tricot Clima Comfort (fibres thermoactives) : régule température et transpiration.
- Renforts latéraux souples (lames ressorts).
- Bandes anti-glisse internes en silicone.
- Climafresh (traitement anti-odeurs et antibactérien).
- Zone de confort dans le creux poplité.

INDICATIONS :
- Luxation et subluxation rotuliennes.
- Tendinite rotulienne.
- Arthrose.
- Syndrome rotulien.
- Reprise d'activité sportive.
- Lésions du ménisque.
- Épanchement articulaire et œdèmes.

Tarif LPPR : 24,46 € (codes LPPR 201 D02 5 + 201 D04 2 + 201 D04 3 + 201 D04 4).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

GENUMEDI PRO genouillère ligamentaire

PRÉSENTATION :
Genouillère à renforts latéraux.
5 tailles : de 37 à 58 cm (à 15 cm au-dessus de la rotule) et de 25 à 46 cm (à 5 cm en dessous de la rotule).
Coloris noir.

PROPRIÉTÉS :
- Tissu élastique en largeur et extensible en hauteur.
- Articulation biaxiale
- Anneau rotulien en silicone.
- Zone de confort dans le creux poplité.
- Sangles réglables.
- Technologie Clima-comfort et Climafresh (fibres climatiques thermoactives et antibactériennes).

INDICATIONS :
- Traitement fonctionnel des entorses et de leurs séquelles.
- Instabilités légères à modérées.
- Reprise d'activité sportive.

Tarif LPPR : 24,46 € (codes LPPR 201 D02 5 + 201 D04 2 + 201 D04 3 + 201 D04 4).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

GENUTRAIN ®

PRÉSENTATION :
Genouillère active rotulienne et ligamentaire.

Désignation produit	Code EAN	Tarif LPPR
GenuTrain Int. ambidextre beige T0	4046445419065	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T1	4046445414671	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T2	4046445414688	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T3	4046445414695	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T4	4046445414701	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T5	4046445414718	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T6	4046445414725	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre beige T7	4046445414732	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T0	4046445414749	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T1	4046445414756	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T2	4046445414763	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T3	4046445414770	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T4	4046445414787	24,46 € *

GenuTrain Int. ambidextre titane T5	4046445414794	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T6	4046445414800	24,46 € *
GenuTrain Int. ambidextre titane T7	4046445414817	24,46 € *

* Code LPPR : 201D02.5 V5 31/ 201D04.2 SV9/ 201D04.3 SV10/ 201D04.4 SV11.

PROPRIÉTÉS :

L'effet de compression et de massage accélère la résorption des œdèmes et des épanchements.
Les points de pression de la pelote Oméga exercent une pression sur les coussinets adipeux d'Hoffa. Ils réduisent la pression et soulagent la douleur dans la zone rétro-patellaire.

INDICATIONS :

- États inflammatoires (myotendinopathie, inflammation précoce des ligaments, méniscopathie, arthrose, arthrite) utilisable en post-traumatique et en post-opératoire.
- Instabilité articulaire.
- Épanchements articulaires récidivants.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
Site web : www.bauerfeind.fr

GESTARELLE G
GESTARELLE G3

compléments alimentaires aux vitamines, minéraux et oméga 3

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Gestarelle G : Boîte de 30 capsules (ACL 3401598365620).
Gestarelle G3 : Boîte de 90 capsules (ACL 3401598309501).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p capsule	% des VNR*
Vitamines :		
- B1	1,1 mg	100
- B2	1,4 mg	100
- B5	6 mg	100
- B6	1,4 mg	100
- B8	50 µg	100
- B9 (acide folique)	400 µg	200
- B12	0,4 µg	16
- C	80 mg	100
- D	10 µg	200
- E	12 mg	100
Cuivre	1 mg	100
Fer	14 mg	100
Iode	150 µg	100
Magnésium	56,3 mg	15
Huile de poisson	278 mg	-
dont Oméga 3	158 mg	-
- dont DHA	111 mg	-
- dont EPA	25 mg	-

* Valeurs nutritionnelles de référence.

ALLÉGATIONS :

Compléments alimentaires apportant vitamines, minéraux et oméga 3 pour une maternité équilibrée.

MODE D'EMPLOI :

1 capsule par jour au milieu du déjeuner, dès le désir d'enfant et pendant toute la grossesse. Peut être utilisé pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Chez les personnes prenant un médicament à base de L-thyroxine (Lévothyrox par exemple), il est conseillé de prendre Gestarelle G ou Gestarelle G3 à distance de celui-ci (au moins 3 heures).
Tenir hors de portée des enfants.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
A utiliser uniquement en complément d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

CE GIBAUD® ceintures et bandes ceintures

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :

- Lumbago ; sciatique.
- Port intermittent lors du travail ou d'activités algiques.
- Lombalgie et lombalgie liée à la grossesse (Lombogib® Maternity).

Choix en fonction de la morphologie et de la force de serrage :

- Lombogib® Maternity : adaptable selon l'évolution de la morphologie durant la grossesse. Tissu Aéralis® : léger, doux et respirant pour un port à même la peau.
- Lombogib® Evolution : patient hyperalgique, syndrome lombaire aigu ou chronique. Mise en place facilitée. Fermeture intuitive. Réglage du serrage par passe-doigt breveté ergonomique. Dossard amovible (existe en 21 et 26 cm).
- Lombogib® Double Action : double serrage permettant une adaptation en fonction de l'intensité de la pathologie et/ou de l'activité ; tissu aéré, fin et léger, coussin morpho-adaptable (existe en 21 et 26 cm).
- Lombogib® Underwear : tissu Aéralis®, fin, confortable et respirant qui peut être porté sur la peau (existe en 21et 26 cm).
- CSL Action V : légèreté, confort, maniabilité (existe en 21 et 26 cm).
- CSL Double serrage : bande de rappel indépendante permettant de moduler la pression de la ceinture (existe en 21 et 26 cm).
- Bande ceinture Gibortho Lombo-abdominale : en cas d'obésité.

Marquage CE.
Remb Séc soc sans entente préalable.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

CE GIBAUD®

chevillères et orthèse stabilisatrice de cheville

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :

- Malléogib® 3D Strap : entorse bénigne. Phase de reprise. Sangle de rappel anti-varus (brevetée).
- Malléogib® 3D : entorse bénigne et séquelles traumatiques.
- Malléogib® articulée : entorse de cheville récente, grave ou de gravité moyenne. Innovation cupule talonnière. Orthèse articulée blocable en phase aiguë.
- Orthèse stabilisatrice de cheville : entorse de cheville récente, grave ou de gravité moyenne.

Marquage CE.
Remb Séc soc sans entente préalable.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

CE GIBAUD® colliers cervicaux

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :

- Collier C1 souple.
  Crise aiguë de cervicarthrose, torticolis, entorse bénigne. Port nocturne.
- Collier C2 évolutif (souple, avec plaque de rigidité amovible).
  Entorse bénigne et de gravité moyenne, névralgie cervicobrachiale arthrosique. Port diurne.
- Collier C3 rigide (avec ou sans mentonnière) réglable en hauteur.
  Entorse de gravité moyenne, névralgie cervicobrachiale traumatique.

Marquage CE.
Remb Séc soc sans entente préalable.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

CE GIBAUD® genouillères

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :

- Genugib® 3D Ligamentaire :
  Baleinage latéral, anneau rotulien.
  Entorse bénigne, séquelles fonctionnelles d'entorse, pratique sportive, travail.
- Genugib® 3D Rotulienne :
  Baleinage latéral, anneau rotulien pour centrage et stabilisation de la rotule.
  Syndrome rotulien, subluxation rotulienne, chondrite rotulienne, arthrose fémoro-patellaire, ténopériostite rotulienne, Osgood-Schlatter.
- Genugib® 3D :
  Maintien et proprioception.
  Séquelles traumatiques, prévention secondaire lors du travail et du sport.
- Genouillère Gibortho DV 4 :
  Gonarthrose douloureuse et instable (arthrose du genou).

Marquage CE.
Remb Séc soc sans entente préalable.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

CE GIBAUD® orthèses de genou articulées polycentriques

PRÉSENTATION :

Orthèses de genou articulées polycentriques, adaptables par sangles réglables en appui contre-appui supérieur et inférieur. Montants latéraux rigides.

Genugib® Stab (fermée), Genugib® Open (ouverte) :

- Textile tridimensionnel respirant et confortable.
- Fenêtre rotulienne avec anneau anatomique en silicone.
- Évidement au niveau du creux poplité.

Genugib® Arthrose :

- Selon recommandation de l'EULAR, association d'une genouillère et d'une talonnette amortissante.

Genugib® Poly C (courte), Genugib® Post Op (longue) :

- Embases supérieures et inférieures rigides réglables.
- Blocage et réglage de l'articulation par secteurs d'amplitude.
- Blocage de la rotation par moulage silicone de l'arête tibiale.
- Taille unique applicable à droite et à gauche.

Genugib® ROM :

- Montants latéraux rigides.
- Polymère haute résistance.
- Articulations polycentriques engrénées à réglage d'amplitude.
- Pelotes condyliennes amovibles adaptables.
- Textile 3D.

INDICATIONS :

Genugib® Stab ou Genugib® Open :

- Entorse grave, de gravité moyenne.
- Traumatisme en phase de rééducation et de réadaptation.
- Séquelles traumatiques ; laxité chronique.
- Pathologie médicale : genou douloureux et instable.

Genugib® Arthrose :

- Gonarthrose évoluée.
- Économie articulaire en cas d'arthrose du genou, de polyarthrose, de rhumatisme inflammatoire.

Genugib® Poly C, Genugib® Post Op :

- Entorse grave et de gravité moyenne.
- Phase de rééducation et de réadaptation.
- Instabilité ; laxité chronique.
- Immobilisation post-opératoire relative ou par secteur d'amplitude (Post Op).

Genugib® ROM :

- Entorse grave, de gravité moyenne.
- Immobilisation post-opératoire.
- Phase de rééducation, de réadaptation et de reprise sportive.

CONTRE-INDICATIONS :

Traumatisme nécessitant une immobilisation stricte, par plâtre ou résine, ou une intervention chirurgicale.

Marquage CE.
Remb Séc soc sans entente préalable.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

CE GIBAUD® orthèses main et poignet

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :

Orthèses de rhumatologie :

- Manugib® Canal Carpien : orthèse de repos nocturne adaptable pour syndrome du canal carpien non chirurgical.
- Manugib® De Quervain :
  Tendinites, ténosynovites du pouce, styloïdite radiale, pathologie inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde).
- Manugib® Tendinite :
  Tendinites, ténosynovites des fléchisseurs et extenseurs du poignet, pathologie inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde).
- Manugib® Rhizarthrose Fonction :
  - Phase subaiguë : port en fonction de la douleur.
  - Phase chronique : port diurne.
  - Économie articulaire et aide aux gestes de la vie quotidienne et du travail.
- Manugib® Rhizarthrose Immobilisation :
  - Phase subaiguë : port en fonction de la douleur.
  - Phase aiguë : port continu.
  - Phase chronique : port nocturne.
  Ouverture de la 1re commissure adaptable.

Orthèses de traumatologie :

- Manugib® Trauma poignet :
  Contusions, entorses, prévention, port intermittent en cas de séquelles traumatiques.
- Manugib® Trauma poignet longue :
  Traumatisme du poignet en phase aiguë, entorse du poignet, immobilisation post-opératoire, relais après plâtre.
- Manugib® Trauma poignet pouce :
  Traumatisme de la colonne du pouce en phase aiguë, immobilisation post-opératoire, phase de rééducation.

Marquage CE.
Remb Séc soc sans entente préalable.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

GIBAUD VENACTIF ®

Chaussettes, bas et collants de compression médicale
4 classes de compression : classe 1, classe 2, classe 3, classe 4

PRÉSENTATION :
FEMME :
Classe 1 :
Douceur : microfibre ultra-extensible pour une facilité d'enfilage (mi-bas, bas avec antiglisse haute tolérance cutanée, collants).
Classe 2 :
Lux : grande transparence, finesse (mi-bas, bas avec antiglisse haute tolérance cutanée).
Lumière : transparence (mi-bas, bas avec antiglisse haute tolérance cutanée, collants, pieds ouverts de série).
Reflets de Teint : couleurs adaptées à la carnation de la peau, transparence (mi-bas, bas, collants).
Douceur : microfibre ultra-extensible pour une facilité d'enfilage (mi-bas, bas, collants, collants maternité). Morphologies adaptées : existe en mollets + ; cuisses + et cuisses -.
Évidence Tencel® (Fibre Tencel®) : peaux sensibles ; opacité ; respirabilité ; semelle aérée massante brevetée (chaussettes, bas, collants).
Confort Tech Women (Fibre Tencel®) : respirabilité et confort (chaussettes sans couture).
Classe 3 :
Douceur : microfibre ultra-extensible pour une facilité d'enfilage (mi-bas, bas, collants).
HOMME :
Classe 1 :
Confort Tech (Fibre Tencel®) : respirabilité et confort (chaussettes sans couture).
Classe 2 :
Optimum Tech (Fibre Tencel®) : respirabilité et confort (chaussettes sans couture) : douceur, solidité, absorption, antibactérien, semelle aérée massante brevetée. Pied confortable avec zones de bouclettes (talon/pointe).
Confort Tech (Fibre Tencel®) : respirabilité et confort (chaussettes sans couture) : douceur, solidité, absorption, antibactérien.
Optimum (Fibre Tencel®) : respirabilité ; semelle aérée massante brevetée (bas).
Optimum Fine (Fibre Tencel®) : respirabilité et finesse ; semelle aérée massante brevetée (chaussettes).
Classe 3 :
Confort Tech (Fibre Tencel®) : chaussettes sans couture.
Confort : bas coton.
PRÉ ET POSTOPÉRATOIRE :
Classes 2 H-Micro-aéré : facilité d'enfilage (chaussettes et bas/pieds ouverts et fermés de série).
SUR MESURE :
Classes 2, 3 et 4 : aéré, résistant, ultra-extensible pour un enfilage facilité (chaussettes, mi-bas, bas porte-jarretelles, bas antiglisse, collants, collants maternité, hémi-collants).

PROPRIÉTÉS : Bas médicaux de compression à dégressivité physiologique pour le traitement de la pathologie veineuse. La variété des fibres utilisées (Tencel®, coton, microfibre...) optimise l'observance thérapeutique.

INDICATIONS :
Classe 1 : 13 à 20 hPa (10 à 15 mmHg) : Insuffisance veineuse légère, varices débutantes, jambes lourdes, léger œdème.
Classe 2 : 20,1 à 27 hPa (15 à 20 mmHg) : Insuffisance veineuse modérée, grossesse, voyages aériens, prévention de la thrombose, chirurgie des varices, sclérothérapie.
Classe 3 : 27,1 à 48 hPa (20 à 36 mmHg) : Varices diamètre > 3 mm, chirurgie des varices, sclérothérapie, œdème chronique d'origine veineuse, troubles trophiques d'origine veineuse, ulcère cicatrisé, prévention de la maladie post-thrombotique (thromboses veineuses superficielles et profondes), lymphœdème.
Classe 4 : > 48 hPa (> 36 mmHg) : Ulcères ouverts et cicatrisés, troubles trophiques, lymphœdème grave.

CONTRE-INDICATIONS :
Artériopathie des membres inférieurs, micro-angiopathie diabétique, ulcères artériels, œdèmes systémiques.

Tarif LPPR :
Chaussettes, mi-bas : 22,40 € ; bas : 29,78 € ; collants : 42,03 €.
Prescrire : **Venactif®, classe :** 1 ou 2 ou 3 ou 4, **gammes :** exemple : Lux et **modèles :** chaussettes ou mi-bas ou bas ou collants...
Marquage CE.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

GINGIVAL-PRO-TECH ® BAUMES gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume gingival Cyclotelia® :
Gel lipophile : Flacon airless de 30 ml (ACL 3401051669982).
Baume gingival Dictyolone® :
Gel lipophile : Flacon airless de 30 ml (ACL 3401551669697).
Baume gingival Milactif® :
Gel lipophile : Flacon airless de 30 ml (ACL 3401551669819).
Baume gingival DNA-PKASE® Inhibat :
Gel lipophile : Flacon airless de 30 ml (ACL 3401551669758).

COMPOSITION :
Base commune : 2 % d'extrait total de mésocarpe de figue de barbarie *Opuntia ficus indica* (TEX-OE™) ; 10 % d'extrait total d'endocarpe de grenade *Punica granatum* (CAE™).
Excipients : amorphous silicate 4,5 %, huile essentielle de cannelle (*Cinnamomum zeylanicum* nees verum) 0,1 %, huile de sésame (*Sesamum indicum*) qsp.
Baume gingival Cyclotelia : Flos salis, Vanilla tahitensis (OESF™ 2 %).
Baume gingival Dictyolone : Padina pavonica (EPP™ 2 %).
Baume gingival Milactif : Portulaca oleracea (PNV™ 2 %).
Baume gingival DNA-PKASE Inhibat : Cinchona officinalis, Vanilla tahitensis (2 %).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Le baume gingival Cyclotelia contribue à diminuer la sensibilité des dents et des gencives.
- Le baume gingival Dictyolone contribue à stabiliser l'intégrité de la gencive.
- Le baume gingival Milactif contribue à limiter la rétractation gingivale.
- Le baume gingival DNA-PKASE Inhibat contribue à protéger la paroi buccale des effets secondaires induits par le vieillissement et/ou certains médicaments.

Les baumes Gingival-Pro-Tech sont préconisés dans tous les cas nécessitant une réparation et/ou une réhabilitation de l'intégrité de la muqueuse gingivale : séquelles de chirurgie ou d'un traitement laser, tabagisme, hygiène buccodentaire insuffisante, grossesse...
- En post chirurgie.
- Après tout acte invasif : détartrage profond, soin laser...
- En substitution du dentifrice en cas d'intolérance aux détergents classiques.
- Affections parodontales.

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser 2 fois par jour, matin et soir après chaque brossage. Favoriser la pénétration des baumes par de légers massages de la gencive à l'aide de l'index. Ne pas rincer. Application à renouveler selon l'état de la muqueuse gingivale. Il est conseillé d'alterner deux baumes différents afin de bénéficier d'une régulation à spectre large.
Dans l'état actuel des connaissances, aucun effet indésirable associé à l'utilisation des baumes Gingival-Pro-Tech n'a été rapporté.

Mis sur le marché en 2012.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

GINKOR MÉMO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de capsule : Boîte de 60 (ACL 3401528535116).

COMPOSITION :
Par capsule : Huile de poissons : 255 mg (dont DHA 125 mg) ; extrait sec de feuille de Ginkgo biloba : 60 mg ; vitamine B_6 : 0,7 mg ; vitamine B_9 : 100 µg ; vitamine B_{12} : 1,25 µg ; vitamine D_3 : 2,5 µg.

PROPRIÉTÉS :
- Le Ginkgo biloba aide à maintenir la mémoire avec l'âge et à préserver les fonctions cognitives. Il favorise la circulation périphérique, particulièrement utile au fonctionnement des yeux et des oreilles : il contribue à une bonne vision et une bonne audition.
- L'entretien des structures cérébrales nécessite des acides gras, les oméga-3. Extrait d'huiles de poisson, l'acide docosahexaénoïque (DHA) est un constituant essentiel des membranes des neurones. Les oméga-3 ne peuvent être synthétisés par notre organisme, un apport régulier est donc indispensable. Le DHA contribue au fonctionnement normal du cerveau. L'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.
- Les vitamines B_6 et B_{12} jouent un rôle dans le fonctionnement normal du système nerveux. Avec la vitamine B_9, elles contribuent au maintien des fonctions psychologiques normales, telles que l'apprentissage et la mémoire. La vitamine D contribue à l'absorption et à l'utilisation normales du calcium et du phosphore, minéraux essentiels pour les cellules nerveuses.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules par jour au cours du repas, de préférence le matin avec un verre d'eau. Ginkor Mémo peut être utilisé en cure de 3 mois. Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
La consommation de ce produit s'accompagne d'un régime alimentaire varié et d'un mode de vie sain.

Laboratoires TONIPHARM
3, rue des Quatre-Cheminées
92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32
Pharmacovigilance : Tél : 01 47 61 56 81

GLOUP ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tubes de 75 ml (EAN 8718692401495) et de 150 ml (EAN 8718692402003), et flacon-pompe de 500 ml (EAN 8718692401006).

COMPOSITION : Eau, carraghénane, maltodextrine, sorbate de potassium, aspartame, acide citrique, colorant naturel, parfum cerise naturel.

PROPRIÉTÉS :
Gloup est un gel facilitant l'absorption orale de formes solides médicamenteuses (comprimés, gélules...).
Il est destiné à toutes les personnes ayant des difficultés à avaler des médicaments solides, quelque soit l'âge, à partir de 2 ans environ.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Poser les médicaments à avaler sur une cuillère appropriée.
- Déposer directement sur les médicaments une petite quantité de Gloup (5 ml suffisent généralement, soit une cuillerée à café pleine).
- Mettre le tout en bouche et avaler en une seule fois.
- Boire ensuite un verre d'eau si nécessaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Après ouverture : 2 mois entre + 2 °C et + 25 °C.

Dispositif médical de classe I.

Laboratoire du SOLVIREX
23, avenue de la Paix. 92120 Montrouge
Tél : 01 46 56 92 93
E-mail : info@labosolvirex.fr
Site web : www.solvirex.fr

GLUCOFIX ® iD

GLUCOFIX® iD kit

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Le lecteur de glycémie Glucofix iD est destiné à l'autosurveillance du diabète. Sans calibration, léger (39 g), ne nécessitant qu'une microgoutte de sang (0,5 µl).
Résultat exprimé en mg/dl. Il est fourni en version seul ou avec un autopiqueur Glucoject Dual Plus, 10 bandelettes de glycémie Glucofix iD Sensor et 10 lancettes Glucoject Lancets Plus.

MODE D'EMPLOI :
S'utilise avec les bandelettes Glucofix iD Sensor.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720 ; ACL 3401097848075).
Kit : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033 ; ACL 3401563713586).

GLUCOFIX® iD SENSOR

PRÉSENTATION :
Boîte de 1 flacon de 50 bandelettes Glucofix iD Sensor, s'utilisant avec le lecteur Glucofix iD, conditionnées avec une notice d'utilisation.

PROPRIÉTÉS et MODE D'EMPLOI :
Absorption très facile d'une minuscule quantité de sang (seulement 0,5 µl) par capillarité, dès contact avec la zone réactive de la bandelette.
Résultat en 7 secondes. Technologie BVC (Blood Volume Control) qui permet à l'utilisateur de s'assurer que la zone réactive est bien remplie. Fermer le flacon de bandelettes immédiatement après chaque utilisation.
Les bandelettes Glucofix iD Sensor sont conçues avec une forme, un graphisme et une couleur spécifiques qui écartent la possibilité d'erreur de manipulation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Les bandelettes doivent être conservées uniquement dans le flacon d'origine.
Durée de conservation du flacon de bandelettes après la première ouverture : 6 mois.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 18,96 € TTC (code LPPR 1136894 ; ACL 3401096856200).

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

CE GLUCOFIX® PREMIUM

GLUCOFIX® PREMIUM kit

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :

Le lecteur de glycémie et de cétonémie Glucofix Premium est destiné à l'autosurveillance du diabète. Sans calibration, mesure rapide (4 sec pour la glycémie et 10 sec pour la cétonémie), ne nécessitant qu'une microgoutte de sang (0,3 µl pour la glycémie et 0,8 µl pour la cétonémie).
Résultat exprimé en mg/dl pour la mesure de la glycémie et en mmol/l pour la mesure de la cétonémie. Il est fourni en version seul ou en kit avec un autopiqueur Glucoject Dual Plus, 10 bandelettes de glycémie Glucofix Sensor et 10 lancettes Glucoject Lancets Plus.

MODE D'EMPLOI :

Mémorisation de 400 tests.
Pour la mesure de la glycémie, s'utilise avec les bandelettes Glucofix Sensor qui seront éjectées automatiquement pour éviter tout contact avec l'échantillon de sang.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur seul : 52,14 € TTC (code LPPR 1110624 ; ACL 3401094807570).
Kit : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033 ; ACL 3401564308651).

GLUCOFIX® SENSOR

PRÉSENTATION :

Boîte de 1 flacon de 50 bandelettes Glucofix Sensor, s'utilisant avec le lecteur Glucofix Premium pour la mesure de la glycémie, conditionnées avec une notice d'utilisation.

PROPRIÉTÉS et MODE D'EMPLOI :

Absorption très facile d'une minuscule quantité de sang (seulement 0,3 µl) par capillarité, dès contact avec la zone réactive de la bandelette.
Résultat en 4 secondes. Technologie BVC (Blood Volume Control) qui permet à l'utilisateur de s'assurer que la zone réactive est bien remplie. Fermer le flacon de bandelettes immédiatement après chaque utilisation.
Les bandelettes Glucofix Sensor sont conçues avec une forme, un graphisme et une couleur spécifiques qui écartent la possibilité d'erreur de manipulation. Elles sont éjectées automatiquement du lecteur pour éviter tout contact avec l'échantillon de sang.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Les bandelettes doivent être conservées uniquement dans le flacon d'origine.
Durée de conservation du flacon de bandelettes après la première ouverture : 9 mois.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 18,96 € TTC (code LPPR 1136894 ; ACL 455 083.2/EAN 8012992384930).

GLUCOFIX® β-KETONE SENSOR

PRÉSENTATION :

Boîte contenant 2 flacons de 5 bandelettes Glucofix β-Ketone Sensor s'utilisant avec le lecteur Glucofix Premium pour la mesure de la cétonémie, conditionnées avec une notice d'utilisation.

PROPRIÉTÉS et MODE D'EMPLOI :

Absorption très facile d'une minuscule quantité de sang (seulement 0,8 µl) par capillarité, dès contact avec la zone réactive de la bandelette.
Résultat en 10 secondes. Technologie BVC (Blood Volume Control) qui permet à l'utilisateur de s'assurer que la zone réactive est bien remplie. Fermer le flacon de bandelettes immédiatement après chaque utilisation.
Les bandelettes Glucofix β-Ketone Sensor sont conçues avec une forme, un graphisme et une couleur spécifiques qui écartent la possibilité d'erreur de manipulation. Elles sont éjectées automatiquement du lecteur pour éviter tout contact avec l'échantillon de sang.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Les bandelettes doivent être conservées uniquement dans le flacon d'origine.
Durée de conservation des flacons de bandelettes après la première ouverture : 3 mois.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 16,95 € TTC (code LPPR 1179337 ; ACL 3401094807402).

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

CE GLUCOFIX® TECH

GLUCOFIX® TECH kit

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :

Le lecteur de glycémie Glucofix Tech est destiné à l'autosurveillance du diabète. Dispositif équipé de la technologie NFC, sans calibration, mesure rapide (5 sec), ne nécessitant qu'une microgoutte de sang (0,5 µl).
Résultat exprimé en mg/dl. Il est fourni en version seul ou en kit avec un autopiqueur Glucoject Dual Plus, 10 bandelettes réactives Glucofix Tech Sensor et 10 lancettes Glucoject Lancets Plus.
Mémorisation de 730 résultats de test avec marquages, dates et heures.

MODE D'EMPLOI : S'utilise avec les bandelettes Glucofix Tech Sensor qui seront éjectées automatiquement pour éviter tout contact avec l'échantillon de sang.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720 ; ACL 3401570648949).
Kit : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033 ; ACL 3401570729716).

GLUCOFIX® TECH SENSOR

PRÉSENTATION :

Boîte de 1 flacon de 50 bandelettes Glucofix Tech Sensor, s'utilisant avec le lecteur Glucofix Tech pour la mesure de la glycémie, conditionnées avec une notice d'utilisation.

PROPRIÉTÉS :

Absorption très facile d'une minuscule quantité de sang (0,5 µl) par capillarité, dès contact avec la zone réactive de la bandelette.
Résultat en 5 secondes. Technologie BVC (Blood Volume Control) qui permet à l'utilisateur de s'assurer que la zone réactive est bien remplie. Fermer le flacon de bandelettes immédiatement après chaque utilisation.
Les bandelettes Glucofix Tech Sensor sont conçues avec une forme, un graphisme et une couleur spécifiques qui écartent la possibilité d'erreur de manipulation. Elles sont libérées automatiquement du lecteur pour éviter tout contact avec l'échantillon de sang.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Les bandelettes doivent être conservées uniquement dans le flacon d'origine.
Durée de conservation du flacon de bandelettes après la 1re ouverture : 6 mois.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 18,96 € TTC (code LPPR 1136894 ; ACL 3401570665748).

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

GLUCOJECT® DUAL PLUS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stylo autopiqueur : Boîte unitaire (ACL 3401041319576).

PROPRIÉTÉS :

Stylo autopiqueur pour prélèvement sanguin capillaire :
Muni d'une embase permettant la sélection de 5 niveaux de profondeur de pénétration, l'autopiqueur Glucoject Dual Plus permet au patient diabétique de prélever une goutte de sang avec plus de confort : quasi indolore grâce à l'utilisation des lancettes ultrafines Glucoject Lancets Plus (33G) et en toute sécurité (éjection de la lancette après prélèvement). Glucoject Dual Plus dispose également d'une embase transparente qui permet le prélèvement sur sites alternatifs.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 12,12 € TTC (code LPPR 1117454).

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

GLUCOJECT® LANCETS PLUS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes : Boîte de 200 (ACL 3401096655575).

PROPRIÉTÉS :

Glucoject Lancets Plus sont des lancettes stériles à usage unique destinées au prélèvement sanguin capillaire. Sans latex.
Ultrafines, avec un diamètre de 33G (0,20 mm), elles favorisent un prélèvement quasi indolore et tout en douceur.

INDICATIONS : Autosurveillance du diabète.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 14,08 € TTC (code LPPR 1166100).

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura. BP 40528
94633 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 77 20
Site web : http://www.menarini.fr

GLUTAFORM®

confort digestif, immunité

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Sachets, boîte de 20 (ACL 3401581758224).

COMPOSITION : *Pour 1 sachet :* L-glutamine (3 g), extrait de tige d'ananas avec activité enzymatique (200 mg), extrait sec de curcuma racine (108 mg dont curcumine 100 mg), extrait sec de cannelle écorce (100 mg), quercétine (20 mg), vitamine D3 (0,75 µg).

PROPRIÉTÉS :

1 sachet de Glutaform contient 3 g de glutamine, de l'écorce de cannelle et de l'extrait de curcuma contribuant au confort digestif, de l'extrait de tige d'ananas et de la quercétine, de la vitamine D qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.
Préconisé dans tous les troubles liés à l'hyperperméabilité intestinale.

CONSEILS D'UTILISATION :

Glutaform est une poudre légèrement effervescente qui se disperse dans 150 à 200 ml d'eau. Finir de diluer avec une cuillère avant de la consommer. Goût pêche.
1 sachet par jour pendant 1 à 3 mois, puis 1 à 2 sachets par semaine en entretien.

Prix conseillé : 20,00 € (20 sachets).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

GLYCONTROL®

glycémie et glycation

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401246302878).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Acide alpha-lipoïque (300 mg), L-carnosine (75 mg), zinc (7,5 mg), vitamines B1 (0,7 mg), B8 (75 µg), picolinate de chrome (25 µg), sélénium (25 µg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :

Glycontrol apporte des micronutriments adaptés aux besoins des personnes prédiabétiques et diabétiques, aidant à la régulation de la glycémie (chrome et acide lipoïque).

CONSEILS D'UTILISATION :

1 à 2 comprimés par jour lors des repas les plus caloriques.

Prix conseillé : 16,00 € (30 comprimés).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

GLYCOREGUL

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacon de 90 (ACL 3401563093138).

COMPOSITION : *Pour 3 gélules :* Café vert à 45 % d'acide chlorogénique 390 mg ; extrait de cannelle 300 mg ; extrait de gymnema 225 mg ; L-carnosine 180 mg ; extrait de banaba 150 mg ; extrait de *Ginkgo biloba* 45 mg ; OPC d'écorce de pin 30 mg ; glutathion réduit 3 mg ; vitamine B_1 3 mg ; vitamine B_6 1,5 mg ; chrome 60 µg.

PROPRIÉTÉS : GlycoRegul contribue au maintien d'une glycémie normale (chrome, banaba) et diminue l'envie de sucré (gymnema).

CONSEILS D'UTILISATION :

- Pour une glycémie comprise entre 1 g et 1,10 g/l : 1 gélule midi et soir avant le repas pendant 4 à 6 mois.
- Pour une glycémie supérieure à 1,10 g/l : 1 gélule matin midi et soir avant le repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Grossesse.

Prix conseillé : 29,90 € (90 gélules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

GOMENOL® BAUME JAMBES LÉGÈRES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume de massage : Tube de 75 ml (ACL 3401397536818).

COMPOSITION : Water (aqua), alcohol denat., polysorbate 20, glycerin, pentylene glycol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, phenoxyethanol, aroma*, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, chlorphenesin, menthoxypropanediol, sodium hydroxide, tocopherol, disodium EDTA, *Melaleuca leucadendron viridiflora* flower/leaf extract, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil, *Ruscus aculeatus* root extract, *Citrus limon* (lemon) peel extract, *Solidago virgaurea* (goldenrod) extract, limonene, gamma-terpinene, potassium sorbate,

sodium benzoate, alpha-terpinene, terpinolene, linalool, geraniol.
* *Rosmarinus officinalis* (rosemary) leaf oil, *Cinnamomum camphora linalooliferum* leaf oil, *Juniperus communis* wood oil, *Cupressus sempervirens* (cypress) oil, *Pistacia lentiscus* leaf oil, *Gaultheria procumbens* (wintergreen) leaf oil, *Copaifera reticulata* balsam oil, 3-hexenol, citral.

PROPRIÉTÉS :
Baume de massage qui apporte une sensation de fraîcheur et de légèreté aux jambes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer 2 fois par jour par légers massages de bas en haut, des chevilles vers les genoux.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne convient pas à la femme enceinte ou allaitante.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Se rincer les mains après usage. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement. Garder hors de portée des enfants. Usage réservé à l'adulte.
Ne convient pas à la femme enceinte ou allaitante. Ne pas s'exposer au soleil après application. Suivre le mode d'emploi.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante. A utiliser dans les 18 mois après ouverture.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

GOMENOL® CRÈME DE MASSAGE CHAUFFANTE

chauffe et détend, idéal avant l'effort

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème de massage chauffante : Tube de 75 ml (ACL 3401397536757).

COMPOSITION : Water (aqua), *Coconut alkanes*, glycerin, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, *Limnanthe alba* (meadowfoam) seed oil, octyldodecanol, pentylene glycol, phenoxyethanol, aroma*, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, vanillyl butyl ether, coco-caprylate/caprate, chlorphenesin, sodium hydroxide, disodium EDTA, *Melaleuca leucadendron viridiflora* flower/leaf extract, limonene, gamma-terpinene, alpha-terpinene, terpinolene, linalool, geraniol.
* Limonene, *Gaultheria procumbens* (wintergreen) leaf oil, *Citrus paradisi* (grapefruit) peel oil, *Citrus aurantium dulcis* (orange) peel oil, *Eucalyptus globulus* leaf oil, benzyl acetate, phenethyl alcohol, *Capsicum annuum* fruit extract, 3-hexenyl acetate, 3-hexenol, *Boswellia carterii* oil.

PROPRIÉTÉS : Crème non grasse. Chauffe, détend et apaise, avant ou après l'effort. Permet d'obtenir rapidement une sensation de chaleur pour préparer à l'effort. Utile également en massage post-sportif afin de retrouver confort et bien-être.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer par légers massages sur la zone concernée durant 1 à 2 minutes, avant ou après l'effort.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler. Se rincer les mains après usage. Éviter tout contact avec les yeux. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

GOMENOL® CRÈME DE MASSAGE SOUPLESSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème de massage : Tube de 75 ml (ACL 3401397536528).

COMPOSITION : Water (aqua), cetearyl alcohol, silanediol salicylate, glycerin, hydroxypropyl starch phosphate, octyldodecanol, isostearyl alcohol, sorbitol, pentaerythrityl distearate, *Limnanthes alba* (meadowfoam) seed oil, pentylene glycol, phenoxyethanol, *Boswellia serrata* gum, aroma*, chlorphenesin, sodium cetearyl sulfate, sodium lauryl Sulfate, disodium EDTA, *Melaleuca leucadendron viridiflora* flower/leaf extract, limonene, gamma-terpinene, sodium hydroxide, alpha-terpinene, terpinolene, linalool, geraniol, benzyl benzoate.
* *Lavandula hybrida* oil, *Gaultheria procumbens* (wintergreen) leaf oil, *Eucalyptus globulus* leaf oil, limonene, *Cananga odorata* flower oil, *Mentha arvensis* leaf oil, *Melaleuca viridiflora* leaf oil, *Helichrysum italicum* flower oil, *Cistus ladaniferus* oil.

PROPRIÉTÉS :
Crème de massage qui aide à améliorer le confort et la souplesse du corps. Apaise les zones d'inconfort.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer 1 à 2 fois par jour sur la zone sensible par légers massages circulaires.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne convient pas à la femme enceinte ou allaitante.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Se rincer les mains après usage. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement. Garder hors de portée des enfants. Usage réservé à l'adulte.
Ne convient pas à la femme enceinte ou allaitante. Ne pas s'exposer au soleil après application. Suivre le mode d'emploi.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante. A utiliser dans les 18 mois après ouverture.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

GOMENOL® CRÈME PIEDS SECS

hydrate, protège et rafraîchit les pieds secs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème pieds secs : Tube de 75 ml (ACL 3401397536696).

COMPOSITION : Water (aqua), *Butyrospermum parkii* (shea) butter, glycerin, *Helianthus annus* (sunflower) seed oil, sorbitol, glyceryl stearate, hydroxyethyl urea, *Limnanthe alba* (meadowfoam) seed oil, octyldodecanol, PEG-100 stearate, cetearyl alcohol, xylitylglucoside, anhydroxylitol, pentylene glycol, pentaerythrityl distearate, phenoxyethanol, xylitol, alpha-glucan oligosaccharide, aroma*, cetearyl glucoside, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, chlorphenesin, tocopherol, disodium EDTA, *Melaleuca leucadendron viridiflora* flower/leaf extract, sodium hydroxide, limonene, gamma-terpinene, alpha-terpinene, terpinolene, linalool, geraniol, citral.
* *Citrus aurantium dulcis* (orange) peel oil, *Cedrus atlantica* bark oil, *Melaleuca viridiflora* leaf oil, *Rosmarinus officinalis* (rosemary) leaf oil, *Eucalyptus globulus* leaf oil, *Gaultheria procumbens* (wintergreen) leaf oil.

PROPRIÉTÉS : Hydrate, rafraîchit et protège la peau des pieds. Soin du quotidien, il convient aux pieds secs et abîmés.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer 1 à 2 fois par jour, par massages circulaires, sur toute la surface du pied, depuis les orteils jusqu'aux chevilles en insistant sur les talons.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler. Se rincer les mains après usage. Éviter tout contact avec les yeux. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.

Laboratoire du GOMENOL
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 47 70 34 31
Fax : 01 48 00 01 77

GONAXINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401574762436).

COMPOSITION :
Extraits secs d'alchémille, de sauge sclarée, d'achillée, d'alfalfa et d'avoine.
Excipients : Cellulose microcristalline, trisilicate de magnésium, silice, stéarate de magnésium végétal.

PROPRIÉTÉS :
Gonaxine est une association d'extraits végétaux dosés à 200 mg, choisis pour rééquilibrer l'organisme de la femme ou de l'homme, lors des perturbations physiologiques spécifiques.
A utiliser aussi en relais de Gonaxine 300® dans le cas des troubles liés à la ménopause.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 5 comprimés par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

GONAXINE 300®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401546376975).

COMPOSITION :
Extraits secs d'alchémille, de sauge sclarée, d'achillée, d'alfalfa et d'avoine.
Excipients : Cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, silice hydratée, stéarate de magnésium végétal, hypromellose, talc.

PROPRIÉTÉS : Gonaxine 300 est une association d'extraits végétaux dosés à 300 mg, sans soja, destinée à rééquilibrer l'organisme de la femme lors des troubles liés à la périménopause et la ménopause (sueurs nocturnes, bouffées de chaleur et irritabilité).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 3 comprimés par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

CE GO-ON®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile et apyrogène : Seringue stérile jetable de 2,5 ml, boîtes de 1 (ACL 3401045063284) et de 3 (ACL 3401045063345), sous blister stérile.

COMPOSITION :
Par seringue : 2,5 ml de solution de hyaluronate de sodium à 1 %, chlorure de sodium, phosphate disodique, phosphate monosodique, eau ppi.

PROPRIÉTÉS :
Le hyaluronate de sodium est un polysaccharide de haut poids moléculaire, composé d'une chaîne linéaire d'unités disaccharides faites de glucuronate de sodium et de N-acétylglucosamine. Le hyaluronate de sodium est largement réparti dans les tissus du corps humain et il est présent à de fortes concentrations dans le liquide synovial, dont il est le principal composant. Le hyaluronate de sodium, qui agit comme un lubrifiant tissulaire, joue un rôle important en modulant l'interaction physique et mécanique entre les tissus adjacents ; par ailleurs, cette substance viscoélastique maintient la séparation entre les tissus. Si le poids moléculaire varie en fonction des préparations de hyaluronate de sodium, la structure chimique est toujours identique. Go-On est une solution de hyaluronate de sodium à 1 % obtenue à partir de la bactérie Streptococcus equi, par des processus de fermentation puis de purification.
Le liquide synovial, qui doit ses propriétés viscoélastiques à sa teneur en acide hyaluronique, est présent dans toutes les articulations synoviales, notamment dans les articulations portantes, où ses caractéristiques lubrifiantes et antichocs permettent la réalisation de mouvements normaux et indolores. Il fournit également des nutriments au cartilage articulaire. Les maladies articulaires dégénératives telles que l'arthrose sont associées à une diminution significative de la viscosité du liquide synovial, qui perd ainsi ses fonctions lubrifiantes et antichocs. Le stress mécanique sur les articulations augmente alors et le cartilage articulaire se raréfie, au point de causer des douleurs et d'altérer le fonctionnement des articulations affectées.
Il a été prouvé qu'une amélioration de la qualité du liquide synovial due à une injection intra-articulaire de préparations à base de hyaluronate de sodium renforçait les propriétés viscoélastiques du liquide synovial. Les actions lubrifiantes et antichocs augmentent, tandis que les contraintes mécaniques sur les articulations diminuent. La douleur s'estompe alors et la mobilité articulaire est rétablie. Après un seul traitement de cinq injections intra-articulaires, cette amélioration dure au moins pendant six mois.

INDICATIONS :
- Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations du genou et de l'épaule.
- Viscosupplémentation d'autres articulations synoviales.
- Convient au traitement des symptômes de l'arthrose en raison de son action lubrifiante et mécanique.

CONTRE-INDICATIONS :
Go-On est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du produit, et en cas de maladies articulaires inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Go-On doit être injecté dans l'articulation affectée cinq fois au total, à une semaine d'intervalle. Il est possible de traiter plusieurs articulations simultanément. Selon la sévérité de la maladie articulaire, les effets d'un traitement de cinq injections peuvent durer pendant plus de six mois. Les cycles de traitement peuvent être renouvelés si nécessaire. En cas d'épanchement articulaire, il est conseillé d'effectuer une ponction, d'immobiliser l'articulation, d'appliquer un sac de glace et/ou d'administrer des corticoïdes par injection intra-articulaire. Le traitement par Go-On peut être redémarré deux à trois jours plus tard. Tant que le blister stérile est fermé, le contenu et la surface de la seringue préremplie sont stériles.
Retirer la seringue du blister stérile, ôter le bouchon de caoutchouc, installer une aiguille stérilisée adaptée (19 ou 21 G, par exemple) et la fixer en tournant légèrement. Ne pas serrer ou exercer une pression excessive pour fixer l'aiguille ou retirer sa gaine. Le cas échéant, éliminer la bulle d'air de la seringue avant l'injection. GO-ON doit être administré seul, sans être mélangé à une autre substance avant l'injection.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La viscosupplémentation à long terme par Go-On dans les articulations synoviales autres que le genou et l'épaule n'est autorisée que chez les patients éligibles pour une arthroplastie.
La manipulation de ce produit est réservée aux personnes familiarisées avec son utilisation. Il convient de respecter les précautions générales applicables aux injections intra-articulaires et de s'assurer que le point d'injection est bien désinfecté. La préparation doit être jetée en cas de dommage de la seringue préremplie ou du blister stérile. Il est déconseillé d'utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Le produit doit être conservé hors de portée des enfants.
Ce produit peut aggraver une inflammation locale chez des patients qui sont atteints d'arthrose et qui souffrent

d'une inflammation articulaire. Il est par conséquent conseillé d'attendre la disparition du symptôme local avant d'administrer le produit.
L'administration du produit peut, à de rares occasions, entraîner des douleurs locales. Afin de prévenir ces douleurs, il est conseillé de maintenir la zone concernée immobile après l'injection. Il est impératif d'injecter le produit dans l'espace intra-articulaire ; le non-respect de cette consigne risque de provoquer des douleurs. Il est déconseillé d'injecter le produit dans un vaisseau sanguin ou dans des tissus voisins. Go-On doit être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse et chez ceux souffrant d'insuffisance hépatique ou de troubles hépatiques.
Sujet âgé : Le produit doit être administré avec précaution chez ces patients, dont les fonctions physiologiques sont souvent amoindries.
Enfant : Ce produit, dont la tolérance n'a pas été établie chez l'enfant, doit être administré avec précaution chez ces patients.
Femme enceinte ou qui allaite : Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été décelé chez l'animal, la tolérance du produit n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il est par conséquent recommandé de faire preuve de prudence en administrant ce produit aux femmes enceintes ou en cas de suspicion de grossesse. Le hyaluronate de sodium est éliminé dans le lait des animaux traités ; il est par conséquent conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement.
Effets secondaires :
Certains patients peuvent, à de rares occasions, développer une éruption cutanée, telle qu'une urticaire ou un prurit. Le cas échéant, il est impératif d'interrompre l'administration du produit et de fournir au patient un traitement indiqué. Des douleurs (essentiellement des douleurs passagères suivant l'administration), des gonflements et des épanchements, ainsi que des infections au point d'injection ont été signalés à de rares occasions. Il est possible que les patients se plaignent occasionnellement de rougeurs, de sensations de chaleur et de lourdeur au point d'injection. Un état de choc a été très rarement signalé. Des réactions anaphylactiques peuvent être constatées. Le cas échéant, il est indispensable d'interrompre l'administration du produit, de surveiller le patient de près et de lui fournir un traitement indiqué.
L'injection de Go-On peut être suivie d'effets secondaires locaux au niveau de l'articulation traitée, comme des douleurs, une sensation de chaleur, des rougeurs et/ou un gonflement, un épanchement ou une infection. Ces événements indésirables peuvent être soulagés en appliquant un sac de glace sur l'articulation traitée pendant 5 à 10 minutes.
Interactions avec d'autres agents :
Ne pas utiliser de façon concomitante avec des désinfectants contenant des sels d'ammonium quaternaires tels que le chlorure de benzalkonium car il existe une incompatibilité connue avec l'acide hyaluronique. GO-ON ne doit donc pas entrer en contact avec de tels produits, ni avec des équipements médicaux-chirurgicaux traités avec ce type de produits, car le hyaluronate de sodium peut précipiter en leur présence.
A ce jour, aucune incompatibilité (interaction) de Go-On avec d'autres solutions par voie intra-articulaire n'a été signalée. L'administration concomitante d'antalgiques et d'anti-inflammatoires oraux peut être bénéfique pour le patient lors des premiers jours de traitement.

Dispositif médical de classe III.
Marquage CE 0123.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

GOVital ® CHONDROFLEX

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Pilulier de 60 (ACL 969 419.7).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p 2 cp
Glucosamine (sulfate 2KCl)	1000 mg
Chondroïtine (sulfate Na) origine marine	300 mg
MSM	100 mg
Collagène type II	10 mg
Vitamine C	80 mg *

* 100 % des valeurs nutritionnelles de référence.
Excipients : agent de charge : cellulose microcristalline ; épaississants : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose ; affermissant : talc ; colorant : dioxyde de titane ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; agent d'enrobage : shellac.

PROPRIÉTÉS :
Govital Chondroflex apporte :
- de la chondroïtine, constituant essentiel de la matrice du cartilage des articulations, fabriquée par l'organisme.
- de la glucosamine, élément indispensable du cartilage, également fabriquée par l'organisme.
- du MSM, substance soufrée que l'on retrouve dans certains aliments ou plantes comme la prêle, source de soufre qui participe à la constitution des protéoglycanes du cartilage.
- du collagène, protéine du cartilage, mais également des tendons, des ligaments, des tissus conjonctifs.
- de la Vitamine C, qui contribue à la formation du collagène pour assurer la fonction normale du cartilage.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte à partir de 18 ans.
2 comprimés à avaler avec un grand verre d'eau de préférence le matin au cours du petit-déjeuner. A utiliser en programme minimum d'un mois, à renouveler si nécessaire.
Cure de 3 mois conseillée.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas consommer en cas d'allergie aux poissons ou aux crustacés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne peut remplacer une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.
Tenir hors de portée des enfants.
Interactions :
- Une augmentation de l'effet des anticoagulants coumariniques a été observée au cours d'un traitement concomitant avec la prise de glucosamine. Les personnes exposées à ces associations doivent surveillées avec une attention toute particulière au début et à la fin de la prise de glucosamine.
- Chez les personnes présentant une intolérance au glucose, il est recommandé de contrôler les niveaux de glucose sanguin, et si nécessaire, les besoins en insuline avant le début de la prise du produit et à intervalles réguliers pendant la prise.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur.
Bien refermer le pilulier après chaque utilisation

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.go-vital.fr

GRANIONS ® DE CHROME 200

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Solution buvable, boîte de 30 ampoules autocassables de 2 ml (EAN 3760155210446).

COMPOSITION :
Ingrédients : Eau purifiée ; épaississant : glycérol ; agent colloïdal : amylose ; minéral : chlorure de chrome.
Une ampoule (2 ml) contient 100 µg de chrome soit 250 % des VNR (Valeurs Nutritionnelles de Référence).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Le chrome est un oligo-élément essentiel pour le métabolisme des macronutriments (glucides et lipides). Il contribue au maintien d'une glycémie normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale : 2 ampoules par jour diluées dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Granions de Chrome 200 µg/jour ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants de la solution.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
Un léger dépôt dans la solution n'est pas anormal ; pour homogénéiser, agiter les ampoules avant utilisation.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

GRANIONS ® DÉCONTRACTANT MUSCULAIRE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire avec édulcorant : Boîte de 30 ampoules (EAN 3760155210538).

COMPOSITION :
Ingrédients pour 2 ampoules : Eau purifiée ; minéraux : acétate de magnésium (dont magnésium 56,25 mg/jour*), citrate de potassium (dont potassium 80 mg/jour), gluconate de cuivre (dont cuivre 1 mg/jour**), sélénite de sodium (dont sélénium 50 µg/jour***) ; arôme ; conservateurs : sorbate de potassium, benzoate de sodium ; vitamines B_1 (1,1 mg/jour**), B_6 (1,4 mg/jour**), B_{12} (2,5 µg/jour**) ; édulcorant : sucralose ; épaississant : glycérine ; agent colloïdal : amylose.
* 15 % des Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR).
** 100 % des VNR.
*** 91 % des VNR.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Aide au bon fonctionnement musculaire grâce au magnésium :
- Le magnésium contribue également au fonctionnement normal du système nerveux. Il intervient, en particulier, dans les processus de contraction et de décontraction musculaire.
- Le potassium est un élément minéral majeur.
- Le sélénium est un antioxydant qui aide à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale : 2 ampoules par jour diluées dans un grand verre d'eau, de préférence en dehors des repas.
- Dès l'apparition de la contraction musculaire : prendre 2 ampoules par jour jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.
- En prévision d'efforts musculaires prolongés et/ou soutenus : prendre 2 ampoules par jour en cure de 15 jours.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

GRANIONS ® SANTÉ

GRANIONS ® PROBIO'VIT FLORE
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 30 (EAN 3760155211382) et de 10 (EAN 3760155211764).

COMPOSITION :
Ingrédients : Agent de charge : amidon de pomme de terre ; levure : *Saccharomyces cerevisiae boulardii* ; ferments lactiques : *Bifidobacterium longum* Rosell-175, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 (**soja-lait** : milieu de culture des souches).
Gélule : hydroxypropylméthylcellulose ; colorant : dioxyde de titane ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; antioxydant : acide ascorbique.
Composition pour 1 gélule (400 mg) :
Ferments lactiques :
Bifidobacterium longum Rosell-175.
Lactobacillus rhamnosus Rosell-11.
Lactobacillus helveticus Rosell-52.
Levure :
Saccharomyces cerevisiae boulardii CNCM I-1079.
Teneur en ferments lactiques et levure par gélule : 14 milliards d'unités formant colonies à fabrication.

PROPRIÉTÉS : Association ferments lactiques + levure.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau au cours du petit déjeuner. Programme d'un mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Il est conseillé de consommer ce complément dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. A tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ce complément alimentaire n'est pas un médicament.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

GRANIONS ® PROSTATE
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Étui de 40, sous blister (EAN 3760155211740).

COMPOSITION :
Ingrédients : Extrait de racine d'ortie, huile de pépins de courge (silice, matières grasses végétales, lécithine de tournesol, extrait de romarin), extrait de saw palmetto, extrait de prunier d'Afrique, citrate de zinc, préparation de lycopène (20 %) de tomate (alginate, gomme d'acacia, amidon de pois, eau), coenzyme Q10 ; vitamines E (D-α tocophéryl succinate), B_6 (pyridoxine HCL) ; *antiagglomérant :* [nano] dioxyde de silicium. *Gélule :* hydroxypropylméthylcellulose ; *colorant :* dioxyde de titane.

Ingrédients		p 2 gélules
Extrait d'ortie	mg	360
Extrait de saw palmetto (*Serenoa repens*)	mg	200
Huile de pépins de courge	mg	144
Extrait de *Pygeum africanum* (prunier d'Afrique)	mg	100
Lycopène	mg	6,6
Zinc	mg	14 (140 % VNR *)
ENZY OX ®		
- Coenzyme Q10	mg	30
- Vitamine E	mg	12 (100 % VNR *)
- Vitamine B_6	mg	1,4 (100 % VNR *)

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire.
Contribue au fonctionnement normal de la prostate[(1)(2)] et au confort urinaire[(1)].
(1) Allégations associées au Prunier d'Afrique.
(2) Allégation associée au saw palmetto (*Serenoa repens*).

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 2 gélules le matin au cours du petit déjeuner avec un grand verre d'eau.
Programme de 20 jours, à renouveler 3 mois minimum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Il est conseillé de consommer ce complément dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.
Il est recommandé de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé dans le cadre de la prise de ce produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer après ouverture. À conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

GRANIONS® RENFORSTIM
complément alimentaire

PRÉSENTATION :
Boîte de 40 capsules vertes et de 20 gélules blanches (EAN 3760155210620).

COMPOSITION :
Ingrédients :
– Gélule : Inuline (300 mg/1 gél) ; *Immunophilus activus®* : *Lactobacillus acidophilus* (10 milliards*/1 gél) ; anti-agglomérants : stéarate de magnésium, [nano] dioxyde de silicium. *Enveloppe :* gélatine ; colorants : dioxyde de titane, oxyde de fer.
– Capsule : Huile de foie de requin (**poisson**) (840 mg/2 caps) titrée en alkylglycérols (168 mg/2 caps) ; émulsifiant : lécithine de tournesol ; antiagglomérant : [nano] silice ; vitamine E (10 mg**/2 caps) ; minéral : sélénite de sodium (dont sélénium : 50 µg***/2 caps). *Enveloppe :* gélatine de **poisson**, glycérol ; colorants : chlorophylle cuprosodique, dioxyde de titane.

* Exprimés en UFC (unités formant colonies) à la date de fabrication.
** 83 % des valeurs nutritionnelles de référence (VNR).
*** 91 % des VNR.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Granions Renforstim contient des alkylglycérols, composés naturels issus de foies de requins d'espèces rigoureusement sélectionnées et non protégées, qui sont naturellement présents chez l'homme.
Les *Lactobacillus acidophilus* sont présents à raison de 10 milliards par gélule. Leur action est associée à celle de la fibre végétale : l'inuline.
Le sélénium complète la formule. Il contribue au bon fonctionnement du système immunitaire. Il s'oppose à l'accumulation des radicaux libres au niveau cellulaire et contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules vertes et 1 gélule blanche le matin, avec un grand verre d'eau :
– A l'approche de l'hiver : 20 jours par mois pendant 3 mois.
– Pendant les épisodes hivernaux : 20 jours.
– Chez les convalescents : 6 semaines consécutives.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

GRANIONS® RESTOR
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Étui de 60 (EAN 3760155210613).

COMPOSITION :
Ingrédients :
Huile de **poisson** QualitySilver® (1864 mg/4 caps) contenant des oméga 3, dont : EPA (36 % minimum) et DHA (24 % minimum) ; minéraux : carbonate de magnésium (dont magnésium : 56 mg*/4 caps), sélénite de sodium (dont sélénium : 50 µg**/4 caps) ; antiagglomérant : cire d'abeille E 901 ; émulsifiant : lécithine de tournesol ; antioxydant : tocophérol naturel (huile de tournesol).
Capsule : Gélatine de **poisson**, glycérine ; colorants : dioxyde de titane, chlorophylle cuprosodique.
* 15 % des valeurs nutritionnelles de référence (VNR).
** 91 % des VNR.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Granions Restor contient des acides gras oméga 3 (EPA et DHA) qui font l'objet du label QualitySilver® permettant une meilleure stabilisation de l'huile dans le temps. Le DHA est un acide gras majeur, notamment pour le cerveau. Il favorise les transmissions nerveuses et contribue ainsi au bon fonctionnement cérébral.
Granions Restor est également constitué de sélénium qui aide à protéger les cellules contre le stress oxydatif.
Le magnésium est un oligoélément essentiel qui contribue à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
4 capsules par jour, en 1 à 2 prises, de préférence en début de repas. Programme de 2 mois minimum.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

GRANIONS® SOMDOR +
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (EAN 3760155210637).

COMPOSITION :
Ingrédients :
Extrait de mélisse Cyracos® (600 mg/2 cp) ; antiagglomérants : cellulose microcristalline, phosphate dicalcique, phosphate tricalcique, stéarate de magnésium ; extrait d'aubépine (maltodextrines) [300 mg/2 cp] ; L-tryptophane (220 mg/2 cp) ; minéral : oxyde de magnésium (112 mg*/2 cp) ; extrait de passiflore (maltodextrines, [nano] silice colloïdale) [125 mg/2 cp], extrait de houblon (maltodextrines) [84 mg/2 cp], extrait de valériane (dextrine, [nano] dioxyde de silicium) [62,5 mg/2 cp] : vitamine B_6 (1,4 mg**/2 cp). *Enrobage :* hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, acide stéarique ; colorant : E 171.
* 30 % des valeurs nutritionnelles de référence (VNR).
** 100 % des VNR.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Contribue à faciliter l'endormissement et favorise un sommeil réparateur :
– L'extrait de mélisse Cyracos favorise un endormissement naturel.
– La passiflore, l'aubépine, la valériane et le houblon sont des plantes reconnues pour leurs bienfaits sur l'endormissement et la qualité du sommeil.
– Granions Somdor + contient également du magnésium et de la vitamine B_6 qui contribuent tous deux à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
Sur une période de 15 jours ou ponctuellement, prendre 1 comprimé au dîner et 1 comprimé 30 minutes avant le coucher. Programme à renouveler si nécessaire.
Déconseillé aux moins de 12 ans.
A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

GRANIONS® VEINOMIX
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Étui de 60, sous blister (EAN 3518681006473).

COMPOSITION :
Ingrédients :
Minéraux : carbonate de magnésium (amidon de maïs), levure de sélénium, gluconate de cuivre, bioflavonoïdes de citron, extrait de vigne rouge*, extrait d'ananas* ; texturant : chlorure de potassium ; vitamines : C, E (amidon alimentaire modifié, maltodextrine, [nano] dioxyde de silicium), B_6, extrait de piloselle*, extrait de pépins de raisin* ; anti-agglomérants : cellulose microcristalline (E460), stéarate de magnésium (E470b) ; poudre de *Ginkgo biloba*, extrait d'hamamélis*, *Sophora japonica* 95 % quercétine, rutine. Ingrédients d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose (E464), cellulose microcristalline (E460) ; colorants : dioxyde de titane (E171), cochenille (E120), indigotine (E132) ; anti-agglomérant : acide stéarique (E570).
* Sur support maltodextrine.

Composition	p 2 comprimés (quantité par jour)
Bioflavonoïdes de citron (35 %)	400 mg
Extrait de vigne rouge (équivalent plante)	202,5 mg (810 mg)
Extrait d'ananas 250 GDU	200 mg
Extrait de piloselle (équivalent plante)	100 mg (400 mg)
Extrait de pépins de raisin	70 mg
Poudre de *Ginkgo biloba*	50 mg
Extrait d'hamamélis (équivalent plante)	50 mg (200 mg)
Sophora japonica (dont quercétine)	45 mg (42,75 mg)
Rutine	40 mg
Vitamine C	80 mg (100 % VNR*)
Vitamine E	12 mg (100 % VNR*)
Vitamine B_6	1,4 mg (100 % VNR*)
Magnésium	112,5 mg (30 % VNR*)
Cuivre	1 mg (100 % VNR*)
Sélénium	50 µg (91 % VNR*)

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Améliore le confort veineux(1), favorise la sensation de jambes légères(1), contribue à limiter la rétention d'eau(2).
(1) Allégations associées à la vigne rouge.
(2) Allégation associée à la piloselle.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 2 comprimés par jour avec un grand verre d'eau, de préférence le matin à jeun. Programme d'un mois à renouveler si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose recommandée. Il est conseillé de consommer ce complément dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Femmes enceintes ou allaitantes, demander conseil à un médecin ou à un pharmacien. Produit déconseillé aux personnes allergiques à la broméläine. Consulter un médecin et/ou pharmacien en cas de prise simultanée d'anticoagulants. Ce complément alimentaire n'est pas un médicament.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire des GRANIONS
EA-PHARMA
7, rue de l'Industrie. 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 76 30

CE GRASSOLIND®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement gras, neutre, stérile : Boîte de 10, sous pochette pelable.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR/Prix public	Code LPPR
711 836.0	7,5 cm x 10 cm	8,58 €/8,58 €	1369322
711 838.3	10 cm x 10 cm	14,38 €/14,38 €	1314367
453 938.0	20 cm x 20 cm	53,17 €/53,17 €	1356408

COMPOSITION :
Grassolind est constitué d'un tulle 100 % coton, à larges mailles imprégnées d'un excipient neutre.
Vaseline, Softisan® 649 (esters glycéroliques des mono et diglycérides d'acides gras).

PROPRIÉTÉS :
Crée un milieu humide au contact des exsudats, protège les berges de la plaie, empêche la macération. Non-adhérence à la plaie, retrait atraumatique et indolore.

INDICATIONS : Plaies aiguës et chroniques faiblement à modérément exsudatives telles que ulcères, escarres, brûlures, dermabrasions, plaies traumatiques.

MODE D'EMPLOI : Renouveler le pansement une fois toutes les 24 à 48 heures.

Marquage CE-0123. Classe II b.
Remb Séc soc conforme à la LPPR pour les plaies en phase de bourgeonnement.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

GUIGOZ® 1 et 2
lait pour nourrissons et lait de suite, avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal.
Guigoz 1 : 800 g, avec mesurette (lait pour nourrissons : EAN 7613033116094).
Guigoz 2 : 800 g, avec mesurette (lait de suite : EAN 7613033111105).

COMPOSITION :
Guigoz 1 lait pour nourrissons (poudre) :
Lactosérum déminéralisé, **lait** écrémé, **lactosérum** doux, **lactose**, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol) ; citrates de calcium, de potassium ; 2'-O-fucosyllactose, huile de **poisson**, chlorures de magnésium, de potassium, de sodium ; hydroxydes de potassium et de calcium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; bitartrate de choline, correcteur d'acidité : acide citrique ; L-phénylalanine, phosphate de sodium, vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, thiamine, riboflavine, A, B_6, acide folique, K, D, biotine, B_{12} ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, taurine, L-histidine, inositol, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; antioxydants : extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle ; L-carnitine, nucléotides, iodure de potassium, sélénate de sodium, concentré de protéines de **lactosérum**.
* Sous licence BioGaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 12,9 %
Valeur énergétique	kJ	2172	280
	kcal	519	67
Lipides	g	27,6	3,6
- dont acides gras saturés	g	6,5	0,8
- dont acide linoléique	mg	4300	555
- dont acide α-linolénique	mg	380	49
- dont ac docosahexaénoïque ...	mg	135	17,4
Glucides	g	57,7	7,4
- dont sucres	g	57,7	7,3
- Lactose	g	57,7	7,3
Fibres alimentaires	g	0,8	0,1
2'-O-fucosyllactose (2'FL)	g	0,8	0,1
Protéines	g	9,6	1,2
- Caséines	g	2,9	0,4
- Protéines de lactosérum	g	6,7	0,9
Vitamines :			
- A	µg-ER	470	60,7
- D	µg	13	1,7
- Thiamine	µg	500	64,5
- Riboflavine	µg	1200	155
- Niacine	mg	4	0,52
- Acide pantothénique	mg	4	0,54
- B_6	µg	300	38,7
- Biotine	µg	11	1,4
- Folates	µg-EFA	150	19,4
- B_{12}	µg	1,3	0,17
- C	mg	80	10,3
- K	µg	35	4,5
- E	mg α-ET	10,3	1,3
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	165	21,3
- Potassium	mg	520	67
- Chlorure	mg	390	50,3
- Calcium	mg	330	42,6
- Phosphore	mg	185	23,9
- Magnésium	mg	44	5,7
- Fer	mg	2,4	0,31
- Zinc	mg	3,7	0,48
- Cuivre	µg	420	54,2
- Iode	µg	110	14,2
- Sélénium	µg	30	3,9
- Manganèse	µg	160	20,7
- Fluorure	µg	< 60	< 7,7
Taurine	mg	32	4,1
Carnitine	mg	9,5	1,2
Choline	mg	170	21,9
Inositol	mg	70	9
Nucléotides	mg	14,8	1,9

Osmolarité : 265 mOsm/L.
Code recette NWPB118.
Guigoz 2 lait de suite (poudre) :
Lait écrémé, **lactosérum** doux déminéralisé, **lactose**, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol) ; perméat de **lactosérum** déminéralisé, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; huile de **poisson**, émulsifiant : lécithine de **soja** ; phosphate de calcium, chlorures de magnésium, de sodium ; vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, thiamine, riboflavine, A, B_6, acide folique, K, D, biotine, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; antioxydants :

extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence BioGaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,4 %
Valeur énergétique	kJ	2089	282
	kcal	498	67
Lipides	g	23,6	3,2
- dont acides gras saturés	g	5,7	0,8
- dont acide linoléique	mg	3500	471
- dont acide α-linolénique	mg	300	40,3
- dont ac docosahexaénoïque	mg	125	16,8
Glucides	g	61,9	8,3
- dont sucres	g	61,9	8,3
- dont lactose	g	61,9	8,3
Fibres alimentaires	g	0	0
Protéines	g	9,6	1,3
- Caséines	g	4,8	0,6
- Protéines de lactosérum	g	4,8	0,6
Vitamines :			
- A	µg-ER	420	56,5
- D	µg	12	1,7
- Thiamine	µg	560	75,3
- Riboflavine	µg	1100	148
- Niacine	mg	4,2	0,56
- Acide pantothénique	mg	4	0,54
- B_6	µg	370	49,7
- Biotine	µg	14	1,9
- Folates	µg-EFA	150	20,2
- B_{12}	µg	1,3	0,17
- C	mg	80	10,8
- K	µg	38	5,1
- E	mg α-ET	11	1,5
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	180	24,2
- Potassium	mg	560	75,3
- Chlorure	mg	350	47,1
- Calcium	mg	540	72,6
- Phosphore	mg	300	40,3
- Magnésium	mg	50	6,7
- Fer	mg	6	0,8
- Zinc	mg	3,7	0,5
- Cuivre	µg	400	53,8
- Iode	µg	104	14
- Sélénium	µg	27	3,6
- Manganèse	µg	180	24,2
- Fluorure	µg	< 60	< 8,1

Osmolarité : 309 mOsm/L.
Code recette LWB046.

PROPRIÉTÉS :
Guigoz 1 lait pour nourrissons, caractérisé par :
- La présence de 2'-O-fucosyllactose[1] (2'FL), le plus abondant des oligosaccharides du lait maternel.
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel[2] (1,2 g/100 ml). Guigoz 1 : 1,2 g/100 ml.
- L'ajout de *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g) à l'efficacité prouvée de la souche sur les coliques du nourrisson.
- Des acides gras essentiels dont AAL[2], DHA[2] (acides gras polyinsaturés à chaîne longue, de la famille des oméga 3) pour aider au développement normal cérébral.

Guigoz 2 lait de suite :
- Avec du fer[2].
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel[2] (1,2 g/100 ml). Guigoz 2 : 1,3 g/100 ml.
- Des acides gras essentiels dont AAL[2], DHA[2] (acides gras polyinsaturés à chaîne longue, de la famille des oméga 3) pour aider au développement normal cérébral.
- Avec *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g).

Formule conçue pour s'intégrer dans le cadre d'une alimentation diversifiée.
(1) Structurellement identique à l'oligosaccharide présent dans le lait maternel.
(2) Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Guigoz 1 : convient à l'alimentation particulière du nourrisson, dès la naissance quand il n'est pas allaité jusqu'à 6 mois.[1]
Guigoz 2 : en relais de Guigoz 1. Répond aux besoins nutritionnels[1] du nourrisson de 6 mois jusqu'à 1 an.
(1) Conformément à la réglementation.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum.
- Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer.
- Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète.
- Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Guigoz 1 : reconstitution à 12,9 %, soit une mesurette de 4,3 g de poudre dans 30 ml d'eau.
Guigoz 2 : reconstitution à 13,4 %, soit une mesurette de 4,5 g de poudre dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ® 1 et 2 BIO

lait pour nourrissons et lait de suite, avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g, avec mesurette (lait pour nourrissons : EAN 7613036217316 ; lait de suite : EAN 7613036217347).

COMPOSITION :
Guigoz 1 Bio lait pour nourrissons :
Lait écrémé*, protéines solubles de **lait***, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique*, colza*, tournesol*), **lactose***, maltodextrine*, citrates de calcium, de potassium, de sodium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorures de potassium, de magnésium, de sodium ; huile de **poisson**, phosphate de sodium, L-phénylalanine, huile de *Mortierella alpina* ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, acide folique, K, biotine, D, B_{12} ; inositol, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938**, bitartrate de choline, L-histidine ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.
** Sous licence Biogaia AB.

Information nutritionnelle			
Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 12,9 %
Valeur énergétique	kJ	2171	280
	kcal	519	67
Protéines	g	9,8	1,3
- Caséine	g	2,9	0,4
- Protéines solubles	g	6,9	0,9
Glucides	g	58,7	7,6
- dont sucres	g	52,4	6,8
- Lactose	g	51,8	6,7
Lipides	g	27,2	3,5
- dont acides gras saturés	g	2,4	0,3
- dont acide linoléique	mg	4000	517
- dont acide α-linolénique	mg	390	50
- dont acide arachidonique (ARA)	mg	64	8,3
- dont acide docosahexaénoïque (DHA)	mg	64	8,3
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,3	0,3
- Sodium	mg	180	23,3
- Potassium	mg	540	69,7
- Chlorure	mg	320	41,3
- Calcium	mg	310	40
- Phosphore	mg	170	22
- Magnésium	mg	40	5,2
- Fer	mg	5,3	0,68
- Zinc	mg	5,6	0,72
- Cuivre	mg	0,4	0,05
- Iode	µg	120	15,5
- Sélénium	µg	23,5	3
- Manganèse	µg	145	18,7
- Fluorure	µg	< 60	< 7,8
Vitamines :			
- A	µg ER	480	62
- D	µg (UI)	8,9 (356)	1,2 (46)
- Thiamine	mg	0,5	0,06
- Riboflavine	mg	1,6	0,21
- Niacine	mg	3,9	0,5
- Acide pantothénique	mg	4	0,5
- B_6	mg	0,3	0,04
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide folique	µg	100	12,9
- B_{12}	µg	1,7	0,22
- C	mg	90	11,6
- K	µg	55	7,1
- E	mg α-ET	11	1,4
- Choline	mg	70	9
- Inositol	mg	95	12,3

Osmolarité : 250 mOsm/l.
Code recette NWB106.

Guigoz 2 Bio lait de suite :
Lait écrémé*, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique*, colza*, tournesol*), **lactose***, maltodextrine*, protéines solubles de **lait***, citrates de calcium, de sodium, de potassium ; phosphate de potassium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorures de magnésium, de sodium, de potassium ; huile de **poisson** ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, acide folique, K, biotine, D, B_{12} ; huile de *Mortierella alpina* ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.
** Sous licence Biogaia AB.

Information nutritionnelle			
Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,4 %
Valeur énergétique	kJ	2092	282
	kcal	499	67
Protéines	g	10	1,3
- Caséine	g	5	0,7
- Protéines solubles	g	5	0,7
Glucides	g	61,5	8,3
- dont sucres	g	42,5	5,7
- Lactose	g	41	5,5
Lipides	g	23,7	3,2
- dont acides gras saturés	g	2	0,3
- dont acide linoléique	mg	3550	476
- dont acide α-linolénique	mg	340	46
- dont acide arachidonique (ARA)	mg	44	5,9
- dont acide docosahexaénoïque (DHA)	mg	44	5,9
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,8	0,4
- Sodium	mg	190	25,5
- Potassium	mg	660	89
- Chlorure	mg	310	41,6
- Calcium	mg	525	70
- Phosphore	mg	300	40,3
- Magnésium	mg	47	6,3
- Fer	mg	6,6	0,9
- Zinc	mg	4,9	0,66
- Cuivre	mg	0,33	0,04
- Iode	µg	120	16,1
- Sélénium	µg	22	3
- Manganèse	µg	175	23,5
- Fluorure	µg	< 60	< 8,1
Vitamines :			
- A	µg ER	470	63
- D	µg (UI)	9 (360)	1,2 (48)
- Thiamine	mg	0,5	0,07
- Riboflavine	mg	1,4	0,19
- Niacine	mg	4	0,54
- Acide pantothénique	mg	4,5	0,6
- B_6	mg	0,33	0,04
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide folique	µg	100	13,4
- B_{12}	µg	1,7	0,23
- C	mg	90	12,1
- K	µg	55	7,4
- E	mg α-ET	11	1,5

Osmolarité : 239 mOsm/l.
Code recette LWB037.

PROPRIÉTÉS :
Guigoz 1 et 2 Bio sont des formules élaborées avec des ingrédients agricoles issus de l'agriculture biologique participant au respect de l'environnement et de la biodiversité. Sans huile de palme.
Caractérisés par :
Guigoz 1 Bio lait pour nourrissons :
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel* (1,2 g/100 ml) : 1,27 g/100 ml.
- Un apport en protéines solubles ajusté : rapport caséine/protéines solubles de 30/70.
- L'ajout de *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g), à l'efficacité prouvée de la souche sur les coliques du nourrisson (Szajewska H. et al. J Pediatr 2013 ; Indrio F. et al. JAMA Pediatrics 2014).
- Des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (ARA/DHA), qui participent au développement normal du tissu cérébral et nerveux (Journal EFSA 2014).

Guigoz 2 Bio lait de suite :
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel* (1,2 g/100 ml) : 1,34 g/100 ml.
- Un rapport caséine/protéines solubles de 50/50.
- Avec des acides gras essentiels et des vitamines*.
- Avec du *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g).
- Formule conçue pour s'intégrer dans le cadre d'une alimentation diversifiée.

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Guigoz 1 Bio : alimentation du nourrisson de la naissance jusqu'à 6 mois.
Guigoz 2 Bio : en relais de Guigoz 1 Bio. Répond aux besoins nutritionnels* du nourrisson de 6 mois jusqu'à 1 an.
* Conformément à la réglementation.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans la demi-heure qui suit sa préparation s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Éviter le four à micro-ondes.
- Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer.
- Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur la face interne de l'avant-bras.

– Jeter le reste d'un biberon non terminé.
– Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Guigoz 1 Bio : reconstitution à 12,9 %, soit une mesurette de 4,3 g de poudre dans 30 ml d'eau.

Guigoz 2 Bio : reconstitution à 13,4 %, soit une mesurette de 4,5 g de poudre dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ ® CROISSANCE poudre

avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Aliment lacté destiné aux enfants en bas âge : Poudre instantanée : Boîtes métal de 800 g (ACL 982 889.3/EAN 7613032853884), de 900 g (EAN 7613035608887), avec mesurette, et de 1 kg (ACL 203 276.0/EAN 7613034144591).

COMPOSITION :

Lait écrémé, maltodextrine, huiles végétales (oléine de palme, colza, tournesol) ; protéines solubles de **lait**, **lactose**, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; phosphate de calcium, chlorures de magnésium et de sodium ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, B_9, K_1, biotine, D_3, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre, culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938* ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

* Sous licence Biogaia AB.

Déclaration nutritionnelle		p 100 ml à 13,6 %	p portion 8 mesurettes*
Valeur énergétique	kJ	279	749
	kcal	67	179
Matières grasses	g	3	8,1
- dont acides gras saturés	g	0,8	2,2
Glucides	g	8,4	22,4
- dont sucres	g	5,5	14,8
Fibres alimentaires	g	0	0
Protéines	g	1,5	4
Sel	g	0,07	0,18
Vitamines :			
- A	µg	74	196
- D	µg	1,2	3,2
- E	mg	1,3	3,4
- K	µg	6,81	18,2
- C	mg	11,9	31,6
- Thiamine	mg	0,14	0,36
- Riboflavine	mg	0,17	0,45
- Niacine	mg	0,61	1,63
- B_6	mg	0,08	0,2
- Acide folique	µg	17	45
- B_{12}	µg	0,14	0,4
- Biotine	µg	2,6	7
- Acide pantothénique	mg	0,9	2,3
Sels minéraux :			
- Potassium	mg	75	200
- Chlorure	mg	50	134
- Calcium	mg	78	209
- Phosphore	mg	46	123
- Magnésium	mg	6,8	18
- Fer	mg	1,04	2,8
- Zinc	mg	0,7	1,9
- Cuivre	mg	0,05	0,13
- Manganèse	µg	6	17
- Fluorure	µg	8	22
- Sélénium	µg	1,4	4
- Iode	µg	20	54
- Acide linoléique	mg	640	1707
- Acide alpha-linolénique	mg	79	211

Osmolarité : 244 mOsm/l.
Code recette LEB004.

* Quantité de poudre nécessaire pour préparer un biberon avec 240 ml d'eau.

PROPRIÉTÉS :

Aliment lacté destiné aux enfants en bas âge à partir de 1 an et jusqu'à 3 ans, caractérisé par :
– Une teneur réduite en protéines (1,5 g/100 ml) : près de 2 fois moins de protéines que dans le lait de vache*.
– De la vitamine A et de la vitamine C qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire.
– De l'acide alpha-linolénique (AAL), un acide gras essentiel de la famille des oméga 3, qui contribue au développement normal du tissu cérébral et nerveux.
– De la vitamine D qui contribue au développement normal des os.
– Du *Lactobacillus reuteri*, à l'efficacité prouvée de la souche sur certains troubles digestifs (Indrio F et al. JAMA Pediatrics 2014).
– Un goût nature, pour de bonnes habitudes alimentaires.

Pour plus d'informations, en parler à un médecin.

* Lait de vache demi-écrémé UHT Ciqual 2016.

UTILISATION : En relais du lait de suite. A partir de 1 an et jusqu'à l'âge de 3 ans, un apport d'au moins 500 ml par jour contribue à répondre aux besoins nutritionnels de l'enfant en bas âge.

MODE D'EMPLOI :

Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
– Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
– Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
– Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
– Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
– Jeter le reste d'un biberon non terminé.
– Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Reconstitution à 13,6 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ ® CROISSANCE BIO

lait de suite pour nourrissons à partir de 10 mois, avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Lait de suite en poudre pour nourrissons à partir de 10 mois et aliment lacté en poudre pour enfants en bas âge : Boîte métal de 800 g, avec mesurette (EAN 7613036217378).

COMPOSITION :

Lait écrémé*, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique*, colza*, tournesol*), **lactose***, maltodextrine*, protéines solubles de **lait***, citrates de calcium, de sodium, de potassium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; phosphate de potassium ; huile de **poisson** ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, acide folique, K, biotine, D, B_{12} ; chlorures de magnésium et de potassium ; huile de *Mortierella alpina* ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938** ; antioxydant : extrait riche en tocophérols ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.
** Sous licence Biogaia AB.

Déclaration nutritionnelle		p 100 ml à 13,6 %	p portion 8 mesurettes*
Valeur énergétique	kJ	279	749
	kcal	67	179
Protéines	g	1,5	4
- Caséine	g	0,9	2,4
- Protéines solubles	g	0,6	1,6
Glucides	g	8,4	22,4
- dont sucres	g	5,8	15,4
- Lactose	g	5,6	14,9
Lipides	g	3	8,1
- dont acides gras saturés	g	0,3	0,7
- dont acide linoléique	mg	498	1326,8
- dont acide α-linolénique	mg	45	120
- dont acide arachidonique (ARA)	mg	4,2	11,3
- dont acide docosahexaénoïque (DHA)	mg	4,2	11,3
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	0,4	1,1
- Sodium	mg	23,9	63,6
- Potassium	mg	86	229
- Chlorure	mg	41,6	110,9
- Calcium	mg	74	196,3
- Phosphore	mg	40,2	107,2
- Magnésium	mg	5,5	14,5
- Fer	mg	0,9	2,4
- Zinc	mg	0,68	1,8
- Cuivre	mg	0,04	0,1
- Iode	µg	16,4	43,6
- Sélénium	µg	3	8
- Manganèse	µg	20,5	54,5
- Fluorure	µg	< 8,2	< 21,8
Vitamines :			
- A	µg ER	64	170,8
- D	µg (UI)	1,2 (49)	3,3 (130,9)
- Thiamine	mg	0,07	0,2
- Riboflavine	mg	0,2	0,5
- Niacine	mg	0,55	1,4
- Acide pantothénique	mg	0,57	1,5
- B_6	mg	0,04	0,1
- Biotine	µg	1,77	4,7
- Acide folique	µg	13,6	36,3
- B_{12}	µg	0,22	0,6
- C	mg	12,3	32,7
- K	µg	7,5	20
- E	mg α-ET	1,5	4

Osmolarité : 271 mOsm/l.
Code recette JEB009.

* Quantité de poudre nécessaire pour préparer un biberon avec 240 ml d'eau.

PROPRIÉTÉS :

Guigoz croissance Bio, lait de suite pour nourrissons à partir de 10 mois et aliment lacté en poudre destiné aux enfants en bas âge jusqu'à 3 ans, est caractérisé par :
– Des ingrédients agricoles issus de l'agriculture biologique participant au respect de l'environnement et de la biodiversité.
– Une formule sans huile de palme.
– Une teneur réduite en protéines (1,5 g/100 ml) : 2 fois moins de protéines que dans le lait de vache*.
– Des acides gras essentiels, dont l'acide alpha-linolénique (AAL) de la famille des oméga-3, qui contribuent au développement normal du tissu cérébral et nerveux (Journal EFSA 2014).
– Des vitamines A** et C**, du fer (20 fois plus que dans le lait de vache*) et du zinc qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire.
– De la vitamine D** qui contribue au développement normal des os et des dents.
– Un goût nature, pour de bonnes habitudes alimentaires.

* Lait de vache demi-écrémé UHT, Ciqual 2016.
** Conformément à la réglementation sur les laits de suite.

UTILISATION : En relais du lait de suite. A partir de 10 mois et jusqu'à l'âge de 3 ans, un apport d'au moins 500 ml par jour contribue à répondre aux besoins nutritionnels de l'enfant dès 10 mois.

MODE D'EMPLOI :

Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
– Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
– Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
– Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
– Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Éviter le four à micro-ondes.
– Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer.
– Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur la face interne de l'avant-bras.
– Jeter le reste d'un biberon non terminé.
– Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Reconstitution à 13,6 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ ® CROISSANCE fibres

avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Aliment lacté en poudre destiné aux enfants en bas âge : Boîte métal de 800 g, avec mesurette (EAN 7613035124080).

COMPOSITION :

Lait écrémé, huiles végétales (oléine de palme, colza, tournesol) ; maltodextrine, **lactose**, galacto-oligosaccharides 3 %, **lactosérum**, protéines solubles de **lait**, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; fructo-oligosaccharides 0,16 %, émulsifiant : lécithine de **soja** ; phosphate de calcium, chlorures de magnésium et de sodium, vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, D_3, K_1, B_9, biotine, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre, antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938* ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

* Sous licence Biogaia AB.

Déclaration nutritionnelle		p 100 ml à 13,6 %	p portion 8 mesurettes*
Valeur énergétique	kJ	281	749
	kcal	67	179
Matières grasses	g	3	8,1
- dont acides gras saturés	g	0,8	2,2
Glucides	g	8,1	21,5
- dont sucres	g	5,5	14,8
Fibres alimentaires	g	0,8	2
Protéines	g	1,5	4
Sel	g	0,06	0,16
Vitamines			
- A	µg	72	192
- D	µg	1,1	3,1
- E	mg	1,2	3,3
- K	µg	6,81	18,2
- C	mg	11,6	30,9
- Thiamine	mg	0,12	0,33
- Riboflavine	mg	0,16	0,44
- Niacine	mg	0,59	1,56
- B_6	mg	0,07	0,2
- Acide folique	µg	17	45
- B_{12}	µg	0,14	0,4
- Biotine	µg	2,3	6,2
- Acide pantothénique	mg	0,8	2,2

Minéraux			
- Potassium	mg	75	200
- Chlorure	mg	47	125
- Calcium	mg	78	207
- Phosphore	mg	46	123
- Magnésium	mg	6,8	18
- Fer	mg	1,02	2,7
- Zinc	mg	0,7	1,9
- Cuivre	mg	0,05	0,13
- Manganèse	µg	6,4	17
- Fluorure	µg	< 8	< 22
- Sélénium	µg	1,4	4
- Iode	µg	20	54
- Acide linoléique	mg	640	1707
- Acide alpha-linolénique	mg	79	211

Code recette LEB127.
Osmolarité : 257 mOsm/l.
* Quantité de poudre nécessaire pour préparer un biberon avec 240 ml d'eau.

PROPRIÉTÉS :
Aliment lacté en poudre destiné aux enfants en bas âge à partir de 1 an et jusqu'à 3 ans, caractérisé par :
- des fibres FOS/GOS* (0,8 g/100 mL) qui contribuent à faciliter le transit intestinal,
- du *Lactobacillus reuteri*, à l'efficacité prouvée de la souche sur la consistance des selles (Coccorullo P. et al. J Pediatr 2010) ;
- une teneur réduite en protéines (1,5 g/100 mL) : près de 2 fois moins de protéines que dans le lait de vache** ;
- de la vitamine A et de la vitamine C qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire ;
- des acides gras essentiels, dont l'acide alpha linolénique (AAL) de la famille des oméga 3, qui contribue au développement normal du tissu cérébral et nerveux ;
- de la vitamine D qui contribue au développement normal des os.

* Fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides.
** Ciqual 2016, lait de vache demi-écrémé UHT.

UTILISATION : En relais du lait de suite. A partir de 1 an et jusqu'à l'âge de 3 ans, un apport d'au moins 500 ml par jour contribue à répondre aux besoins nutritionnels de l'enfant en bas âge.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Reconstitution à 13,6 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ® EVOLIA RELAIS 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g, avec mesurette (lait pour nourrissons : ACL 993 398.6/EAN 7613032505103 ; lait de suite : ACL 993 390.5/EAN 7613032504892).

COMPOSITION :
Guigoz Evolia Relais 1 :
Lait écrémé, **lactose**, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol), protéines solubles de **lait**, galacto-oligosaccharides 3 %, citrates de potassium, de calcium et de sodium, émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorures de magnésium et de sodium, maltodextrine, fructo-oligosaccharides 0,16 %, huile de **poisson**, L-phénylalanine, huile de *Mortierella alpina*, phosphate de calcium ; vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, A, B1, B6, B2, D, K, acide folique, B12, biotine ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse ; taurine, L-histidine, inositol, antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, extrait riche en tocophérols ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, L-carnitine, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence Biogaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13 %
Valeur énergétique	kJ	2151	281
	kcal	515	67
Protéines	g	9,3	1,2
- Caséine	g	2,8	0,4
- Protéines solubles	g	6,5	0,8
Taurine	mg	35	4,6
Carnitine	mg	8,5	1,1
Glucides	g	55,7	7,3
- dont sucres	g	55,4	7,2
- Lactose	g	55,4	7,2
Lipides	g	27,6	3,6
- dont acides gras saturés	g	11,1	1,4
- dont acide linoléique	mg	4200	547
- dont acide α-linolénique	mg	510	66
- dont acide arachidonique	mg	64	8,3
- dont ac docosahexaénoïque	mg	64	8,3
Fibres alimentaires	g	3,1	0,4
Sels minéraux	g	2,3	0,3
- Sodium	mg	180	23,4
- Potassium	mg	500	65,1
- Chlorure	mg	304	39,6
- Calcium	mg	325	42,3
- Phosphore	mg	185	24,1
- Magnésium	mg	50	6,5
- Fer	mg	5,2	0,68
- Zinc	mg	5,3	0,69
- Cuivre	mg	0,4	0,05
- Iode	µg	110	14,3
- Sélénium	µg	13	1,7
- Manganèse	µg	115	15
- Fluorure	µg	< 60	< 7,8
Vitamines			
- A	µg	570	74
- D	µg ER (UI)	7,2 (288)	0,9 (38)
- Thiamine	mg	0,61	0,08
- Riboflavine	mg	1,15	0,15
- Niacine	mg	4	0,5
- Acide pantothénique	mg	3,6	0,47
- B6	mg	0,34	0,04
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide folique	µg	68	8,9
- B12	µg	1	0,13
- C	mg	92	12
- K	µg	40	5,2
- E	mg α-ET	8,2	1,1
- Choline	mg	53	6,9
- Inositol	mg	61	7,9

Osmolarité : 277 mOsm/l.
Code recette NWB078 decl D.

Guigoz Evolia Relais 2 :
Lait écrémé, protéines solubles de **lait**, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol), maltodextrine, **lactose**, galacto-oligosaccharides, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; phosphate de calcium, émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides, chlorures de magnésium et de sodium ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B1, A, B6, B2, D, K, acide folique, biotine, B12 ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, sélénate de sodium, iodure de potassium.
* Sous licence Biogaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,6 %
Valeur énergétique	kJ	2063	280
	kcal	493	67
Protéines	g	9,6	1,3
- Caséine	g	4,8	0,7
- Protéines solubles	g	4,8	0,7
Glucides	g	59	8
- dont sucres	g	37,6	5,1
- Lactose	g	35,5	4,8
Lipides	g	23,6	3,2
- dont acides gras saturés	g	9,4	1,3
- dont acide linoléique	mg	3800	517
- dont acide α-linolénique	mg	460	63
Fibres alimentaires	g	2,9	0,4
Sels minéraux	g	2,9	0,4
- Sodium	mg	180	24,5
- Potassium	mg	550	74,8
- Chlorure	mg	340	46
- Calcium	mg	560	76
- Phosphore	mg	310	42
- Magnésium	mg	50	6,8
- Fer	mg	7,3	1
- Zinc	mg	5,2	0,7
- Cuivre	mg	0,35	0,05
- Iode	µg	130	17,7
- Sélénium	µg	11	1,5
- Manganèse	µg	50	6,8
- Fluorure	µg	< 60	< 8,2
Vitamines :			
- A	µg ER	530	72
- D	µg (UI)	9 (360)	1 (49)
- Thiamine	mg	0,91	0,12
- Riboflavine	mg	1,2	0,16
- Niacine	mg	4,4	0,6
- Acide pantothénique	mg	5,2	0,7
- B6	mg	0,54	0,07
- Biotine	µg	16	2,2
- Acide folique	µg	118	16,1
- B12	µg	1,2	0,16
- C	mg	85	11,6
- K	µg	46	6,3
- E	mg α-ET	9,3	1,3

Osmolarité : 245 mOsm/l.
Code recette LWB023 decl D.

PROPRIÉTÉS :
Guigoz Evolia Relais 1, lait pour nourrissons :
- Ajout de fibres FOS/GOS : 0,4 g/100 ml, pour une consistance et une fréquence des selles comparable à celles d'un enfant allaité (Vivatvakin MD et al. Asia Pac J Clin Nutr 2010).
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel (1,2 g/100 ml)*. Guigoz Evolia Relais 1 : 1,2 g/100 ml.
- Un rapport caséine/protéines solubles de 30/70.
- Acides gras polyinsaturés à chaîne longue (ARA/DHA), qui participent au développement cérébral.
- Ajout de *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g), à l'efficacité prouvée de la souche sur les coliques du nourrisson (Indrio F et al. JAMA Pediatrics 2014).

Guigoz Evolia Relais 2, lait de suite :
- Avec des minéraux, dont calcium et fer*.
- Avec des vitamines et des acides gras essentiels*.
- Ajout de *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g).

Formule conçue pour s'intégrer dans le cadre d'une alimentation diversifiée.
* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
En relais ou complément de l'allaitement maternel :
- Guigoz Evolia Relais 1 : lait pour nourrissons de la naissance à 6 mois.
- Guigoz Evolia Relais 2 : suite logique de Guigoz Evolia Relais 1, lait de suite de 6 mois jusqu'à 1 an.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Guigoz Evolia Relais 1 : reconstitution à 13 %, soit une mesurette de 4,3 g de poudre pour 30 ml d'eau.
Guigoz Evolia Relais 2 : reconstitution à 13,6 %, soit une mesurette de 4,5 g de poudre pour 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ® EXPERT AC

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de coliques persistantes dès la naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment en poudre instantané : Boîte métal de 800 g, avec mesurette (ACL 642 612.5/EAN 7613034697486).

COMPOSITION :
Maltodextrine, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol, oléine de palme), **lactose**, protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, phosphates de calcium et de potassium, chlorures de magnésium, de potassium et de sodium, correcteurs d'acidité : hydroxydes de potassium, de sodium, acide citrique ; huile de **poisson**, L-arginine, huile de *Mortierella alpina* ; vitamines : C, pantothénate de calcium, niacine, E, B2, A, B1, B6, acide folique, D, K, biotine, B12 ; L-histidine, bitartrate de choline, L-tyrosine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse ; taurine, nucléotides, L-carnitine,culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, inositol, antioxydants : extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle ; iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence BioGaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2146	281
	kcal	513	67
Protéines	g	9,8	1,3
- Protéines solubles	g	9,8	1,3
- Taurine	mg	28	3,7
- Carnitine	mg	14,4	1,9
Glucides	g	59,9	7,8
- dont sucres	g	24	3,1
- Lactose	g	20,5	2,7
Lipides	g	26	3,4
- dont acides gras saturés	g	7,4	1
- dont acide linoléique	mg	4100	536
- dont acide α-linolénique	mg	500	65
- dont acide arachidonique	mg	60	7,8
- dont ac docosahexaénoïque	mg	60	7,8

Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,4	0,3
- Sodium	mg	200	26
- Potassium	mg	565	74
- Chlorure	mg	382	50
- Calcium	mg	346	45,2
- Phosphore	mg	192	25,1
- Magnésium	mg	50	6,5
- Fer	mg	5,2	0,68
- Zinc	mg	5	0,65
- Cuivre	mg	0,42	0,05
- Iode	µg	80	10,5
- Sélénium	µg	18	2,4
- Manganèse	µg	110	14,4
- Chrome	µg	<30	<3,9
- Molybdène	µg	<30	<3,9
- Fluorure	µg	<60	<7,8
Vitamines :			
- A	µg ER	510	67
- D	µg (UI)	6,8 (272)	0,9 (36)
- Thiamine	mg	0,5	0,07
- Riboflavine	mg	0,9	0,12
- Niacine	mg	5,4	0,71
- Acide pantothénique	mg	4,8	0,63
- B6	mg	0,36	0,05
- Biotine	µg	11	1,4
- Acide folique	µg	81	11
- B12	µg	1,1	0,14
- C	mg	69	9
- K	µg	40	5,2
- E	mg α-ET	10	1,3
- Choline	mg	56	7,3
- Inositol	mg	36	4,7
- Nucléotides	mg	15	2

Osmolarité : 187 mOsm/l.
Code recette NWHB224 J.

PROPRIÉTÉS :
Guigoz Expert AC se caractérise par :
- Une teneur réduite en lactose (2,7 g/100 ml), qui contribue à réduire les coliques du nourrisson (Kanabar D. et al. J Hum Nutr Diet 2007).
- Du *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g) à l'efficacité prouvée de la souche sur la réduction des pleurs du nourrisson dès 7 jours (Savino F. et al. Pediatrics. 2010).
- 100 % de protéines solubles partiellement hydrolysées, permettant d'accélérer la vidange gastrique, pour une digestion facilitée (Billeaud E. et al. Eur J Clin Nutr 1990 ; Vandenplas Y. et al. Acta Paediatrica 2014).
- Des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (AGPI-CL) qui participent au développement cérébral (Journal EFSA 2014).
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel* (1,2 g/100 ml) : 1,3 g/100 ml.

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, avec *Lactobacillus reuteri*, en cas de coliques.
De la naissance à 12 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Utilisable comme seule source d'alimentation dès la naissance.
- A utiliser sous contrôle médical et à ne pas administrer par voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas de galactosémie, de malabsorption du glucose-galactose ou d'allergie avérée aux protéines de lait de vache.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Reconstitution à 13,1 %, soit une mesurette arasée de 4,4 g de poudre dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

GUIGOZ® EXPERT AD

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de diarrhées aiguës ou d'intolérance au lactose dès la naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment en poudre instantané : Boîte métal de 400 g, avec mesurette (ACL 655 213.7/EAN 7613033457623).

COMPOSITION :
Sirop de glucose, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol), protéines solubles de **lait**, protéines de **lait**, maltodextrine, citrate de calcium, lécithine de **soja** ; chlorures de potassium et de magnésium ; phosphates de sodium, de calcium et de potassium ; correcteurs d'acidité : acide citrique ; hydroxydes de potassium, de sodium et de calcium, vitamines : C, niacine, pantothénate de calcium, E, A, B1, B2, B6, acide folique, D, K, B12, biotine ; huiles de *Crypthecodinium cohnii* et de *Mortierella alpina*, bitartrate de choline, culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, inositol, taurine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; L-carnitine, antioxydants : palmitate de L-ascorbyle et extrait riche en tocophérols ; nucléotides, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence BioGaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,2 %
Valeur énergétique	kJ	2130	282
	kcal	509	67
Protéines	g	10,9	1,4
- Caséine	g	4,4	0,6
- Protéines solubles	g	6,6	0,9
- Taurine	mg	32,9	4,3
- Carnitine	mg	8	1,1
Glucides	g	59	7,8
- dont sucres	g	9	1,2
- Lactose	g	<0,05	<0,01
Lipides	g	25,4	3,4
- dont ac. gras saturés	g	9,9	1,3
- dont ac. linoléique	mg	4200	553
- dont ac. α-linolénique	mg	510	67
- dont ac. arachidonique	mg	56	7,4
- dont ac. docosahexaénoïque	mg	56	7,4
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,6	0,35
- Sodium	mg	170	22,4
- Potassium	mg	600	79
- Chlorure	mg	375	49,4
- Calcium	mg	420	55,3
- Phosphore	mg	245	32,3
- Magnésium	mg	50	6,6
- Fer	mg	5,6	0,74
- Zinc	mg	4,1	0,54
- Cuivre	mg	0,39	0,05
- Iode	µg	85	11,2
- Sélénium	µg	13	1,7
- Manganèse	µg	130	17,1
- Chrome	µg	<20	<2,6
- Molybdène	µg	<15	<2
- Fluorure	µg	<60	<7,9
Vitamines			
- A	µg ER	535	70
- D	µg (UI)	6,7 (268)	0,9 (35)
- Thiamine	mg	0,5	0,07
- Riboflavine	mg	0,55	0,07
- Niacine	mg	5	0,66
- Acide pantothénique	mg	5,2	0,68
- B6	mg	0,35	0,05
- Biotine	µg	11,4	1,5
- Acide folique	µg	80	10,5
- B12	µg	1,4	0,18
- C	mg	87,3	11,5
- K	µg	38,2	5
- E	mg α-ET	6,5	0,86
- Choline	mg	50	6,6
- Inositol	mg	75	9,9
- Nucléotides	mg	15	2

Osmolarité : 165 mOsm/l.
Code recette DSB085-1.

PROPRIÉTÉS :
Guigoz Expert AD se caractérise par :
- Sans lactose (teneur garantie inférieure à 0,05 %).
- Osmolarité faible : 165 mOsm/l.
- Ajout de *Lactobacillus reuteri*, à l'efficacité prouvée de la souche sur la réduction de la durée de la diarrhée et de la fréquence des selles (Francavilla R. et al. Aliment Pharmacol Ther 2012 ; Eom T. et al. Korean Journal of Pediatrics 2005).
- Des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (AGPI-CL), qui participent au développement cérébral (Journal EFSA 2014).

UTILISATION :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, pour les besoins nutritionnels du nourrisson en cas de diarrhées aiguës ou d'intolérance au lactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Utilisable comme seule source d'alimentation dès la naissance.
- A utiliser sous contrôle médical et à ne pas administrer par voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas de galactosémie, de malabsorption du glucose-galactose ou d'allergie déclarée aux protéines de lait de vache et chez les nourrissons avec résection intestinale.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons.
- Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Reconstitution à 13,2 %, soit une mesurette de 4,4 g dans 30 ml d'eau.
En cas de diarrhée aiguë, le protocole suivant pourra être adopté :
- réhydrater pendant 12 à 24 heures avec une solution de réhydratation orale ;
- et réalimenter 12 à 24 heures avec Guigoz Expert AD ;
- ensuite, réintroduire progressivement l'alimentation habituelle.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ® EXPERT AR 1 et AR 2

aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales en cas de régurgitations du nourrisson

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliments en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g (Expert AR 1 : ACL 993 402.3/EAN 7613033036903 ; Expert AR 2 : ACL 603 510.0/EAN 7613034892720).

COMPOSITION :
Guigoz Expert AR 1 :
Lactose, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol), amidon, protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, phosphates de calcium et de potassium, chlorures de magnésium, de potassium et de sodium, correcteurs d'acidité : hydroxydes de potassium et de sodium, acide citrique ; maltodextrine, L-arginine, vitamines : C, E, A, niacine, pantothénate de calcium, D, B1, B2, B6, K, acide folique, B12, biotine ; L-histidine, bitartrate de choline, L-tyrosine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse, taurine, inositol, nucléotides, L-carnitine, culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence Biogaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2146	281
	kcal	513	67
Protéines	g	9,8	1,3
- Protéines solubles	g	9,8	1,3
- Taurine	mg	32	4,2
- Carnitine	mg	16	2,1
Glucides	g	59,9	7,8
- dont sucres	g	39,3	5,1
- Lactose	g	39,3	5,1
- Amidon	g	20,7	2,7
Lipides	g	26	3,4
- dont acides gras saturés	g	7,4	1
- dont acide linoléique	mg	4100	536
- dont acide α-linolénique	mg	500	65
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,35	0,3
- Sodium	mg	200	26
- Potassium	mg	550	71,9
- Chlorure	mg	381	49,8
- Calcium	mg	353	46,1
- Phosphore	mg	196	25,6
- Magnésium	mg	52	6,8
- Fer	mg	5,3	0,69
- Cuivre	mg	0,4	0,06
- Zinc	mg	5	0,65
- Iode	µg	77	10,1
- Manganèse	µg	110	14,4
- Sélénium	µg	18	2,4
- Chrome	µg	<20	<2,6
- Molybdène	µg	<20	<2,6
- Fluorure	µg	<60	<7,8
Vitamines			
- A	µg ER	510	67
- D	µg (UI)	6,8 (272)	0,9 (36)
- E	mg α-ET	10	1,3
- K	µg	44	5,8

- C	mg	69	9
- Thiamine	mg	0,5	0,07
- Riboflavine	mg	1,15	0,15
- B_6	mg	0,36	0,05
- B_{12}	µg	1,1	0,14
- Niacine	mg	5,4	0,71
- Acide pantothénique	mg	4,8	0,63
- Acide folique	µg	81	10,6
- Biotine	µg	11,2	1,5
- Choline	mg	56	7,3
- Inositol	mg	40	5,2
- Nucléotides	mg	15	2

Osmolarité : 217 mOsm/l.
Code recette NWHSB230 decl. A.

Guigoz AR 2 :
Protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, amidon, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol), **lactose**, phosphate de calcium, correcteurs d'acidité : hydroxydes de potassium et de sodium, acide citrique ; chlorures de magnésium, de potassium et de sodium ; maltodextrine, L-phénylalanine, vitamines : C, niacine, pantothénate de calcium, E, A, B_1, B_6, acide folique, D, K, B_{12}, biotine ; taurine, sulfates ferreux, de cuivre, de zinc et de manganèse, L-carnitine, culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, inositol, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence Biogaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,6 %
Valeur énergétique	kJ	2071	281
	kcal	494	67
Protéines	g	11,1	1,5
- Protéines solubles	g	11,1	1,5
- Taurine	mg	41	5,6
- Carnitine	mg	14,4	2
Glucides	g	61,3	8,3
- dont sucres	g	39,9	5,4
- Lactose	g	39,9	5,4
- Amidon	g	21,4	2,9
Lipides	g	22,7	3,1
- dont acides gras saturés	g	6,5	0,9
- dont acide linoléique	mg	3400	461
- dont acide α-linolénique	mg	430	58
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,4	0,3
- Sodium	mg	220	29,8
- Potassium	mg	572	77,6
- Chlorure	mg	313	42,5
- Calcium	mg	393	53,3
- Phosphore	mg	234	31,7
- Magnésium	mg	50	6,8
- Fer	mg	5,5	0,75
- Zinc	mg	3,7	0,5
- Cuivre	mg	0,4	0,05
- Iode	µg	70	9,5
- Sélénium	µg	14	1,9
- Manganèse	µg	55	7,5
- Chrome	µg	<25	<3,4
- Molybdène	µg	<11	<1,5
- Fluorure	µg	<60	<8,1
Vitamines			
- A	µg ER	544	74
- D	µg (UI)	7,9 (316)	1,1 (43)
- Thiamine	mg	0,53	0,07
- Riboflavine	mg	0,8	0,11
- Niacine	mg	4,6	0,62
- Acide pantothénique	mg	2,5	0,34
- B_6	mg	0,32	0,04
- Biotine	µg	12	1,6
- Acide folique	µg	94	12,8
- B_{12}	µg	1	0,14
- C	mg	85	11,5
- K	µg	31	4,2
- E	mg α-ET	8	1,1
- Choline	mg	60	8,14
- Inositol	mg	41	5,6

Osmolarité : 236 mOsm/l.
Code recette NWHSB232 decl. D.

PROPRIÉTÉS :
- Fortement épaissi à l'amidon de pomme de terre : Guigoz Expert AR 1 : 2,7 g/100 ml, Guigoz Expert AR 2 : 2,9 g/100 ml.
- Ajout de *Lactobacillus reuteri*, à l'efficacité prouvée de la souche sur les régurgitations.
- 100 % protéines solubles partiellement hydrolysées, permettant d'accélérer la vidange gastrique, pour une digestion facilitée (Billeaud C. et al. Eur J Clin Nutr 1990 ; Vandenplas Y. et al. Acta Paediatrica 2014).
- Qualité et quantité de protéines proches de celles du lait maternel* (1,2 g/100 ml) : Guigoz Expert AR 1 : 1,3 g/100 ml, Guigoz Expert AR 2 : 1,5 g/100 ml.

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Guigoz Expert AR 1 : aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, en cas de régurgitations chez le nourrisson, de la naissance jusqu'à 6 mois.
Guigoz Expert AR 2 : aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, en cas de régurgitations chez le nourrisson, de 6 mois jusqu'à 1 an.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Utilisable comme seule source d'alimentation dès la naissance (sauf Guigoz Expert AR 2 de 6 à 12 mois).
- A utiliser sous contrôle médical et à ne pas administrer par voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas de galactosémie, de malabsorption du glucose-galactose ou d'allergie avérée aux protéines de lait de vache.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans la demi-heure qui suit sa préparation s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte) et réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

En raison de sa composition, Guigoz Expert AR a un aspect de lait épaissi, ce qui nécessite l'utilisation d'une tétine convenant à un lait épaissi.
Guigoz Expert AR 1 : reconstitution à 13,1 %, soit une mesurette de 4,4 g dans 30 ml d'eau.
Guigoz Expert AR 2 : reconstitution à 13,6 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ® EXPERT HA 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite en poudre hypoallergéniques avec *Lactobacillus reuteri* (Guigoz Expert HA 1) et *Bifidobacterium lactis* (Guigoz Expert HA 2)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g, avec mesurette (lait pour nourrissons : ACL 993 399.2/EAN 7613033037634 ; lait de suite : ACL 993 400.0/EAN 7613033037351).

COMPOSITION :
Guigoz Expert HA 1 :
Lactose, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol) ; protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, amidon, phosphates de calcium, de potassium ; chlorures de magnésium, de potassium, de sodium ; hydroxydes de potassium, de sodium ; L-arginine, huile de **poisson**, huile de *Mortierella alpina*, L-histidine, bitartrate de choline, tyrosine ; vitamines : C, pantothénate de calcium, niacine, E, B_2, A, B_1, B_6, acide folique, K_1, biotine, D, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; taurine, inositol, L-carnitine ; antioxydants : extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, nucléotides ; correcteur d'acidité : acide citrique ; iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence Biogaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2139	281
	kcal	511	67
Protéines	g	9,7	1,3
- Protéines solubles	g	9,7	1,3
- Taurine	mg	28	3,7
- Carnitine	mg	13	1,7
Glucides	g	59,4	7,8
- dont sucres	g	51,7	6,8
- Lactose	g	51,7	6,8
- Amidon	g	7,6	1
Lipides	g	26,1	3,4
- dont acides gras saturés	g	7,3	1
- dont acide linoléique	mg	4100	538
- dont acide α-linolénique	mg	500	66
- dont acide arachidonique	mg	57	7,5
- dont ac docosahexaénoïque	mg	57	7,5
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,4	0,3
- Sodium	mg	200	26
- Potassium	mg	580	76
- Chlorure	mg	385	50,5
- Calcium	mg	347	45,5
- Phosphore	mg	200	26
- Magnésium	mg	51	6,7
- Fer	mg	5,3	0,7
- Zinc	mg	5	0,66
- Cuivre	mg	0,4	0,06
- Iode	µg	70	9,2
- Sélénium	µg	17	2,2
- Manganèse	µg	110	14,4
- Fluorure	µg	< 60	< 7,9
Vitamines			
- A	µg ER	510	67
- D	µg (UI)	6,8 (272)	0,9 (35,7)
- Thiamine	mg	0,5	0,07
- Riboflavine	mg	1,3	0,16
- Niacine	mg	5,4	0,7
- Acide pantothénique	mg	4,8	0,63
- B_6	mg	0,4	0,05
- Biotine	µg	11	1,4
- Acide folique	µg	81	10,6
- B_{12}	µg	1,1	0,14
- C	mg	69	9,1
- K	µg	40	5,2
- E	mg α-ET	8,4	1,1
- Choline	mg	52	6,8
- Inositol	mg	32	4,2
- Nucléotides	mg	15	2

Osmolarité : 257 mOsm/l.
Code recette NWHSB235-1.

Guigoz Expert HA 2 :
Lactose, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol) ; maltodextrine, protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, amidon, phosphate de calcium, chlorures de magnésium, de potassium, de sodium ; hydroxydes de potassium, de sodium ; L-arginine, huile de **poisson** ; vitamines : C, pantothénate de calcium, niacine, E, B_2, A, B_1, B_6, acide folique, K_1, biotine, D, B_{12} ; L-histidine, huile de *Mortierella alpina*, L-tyrosine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; antioxydants : extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle ; culture de Bifidus (*B. lactis*) ; correcteur d'acidité : acide citrique ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,7 %
Valeur énergétique	kJ	2054	281
	kcal	490	67
Protéines	g	9,3	1,3
- Protéines solubles	g	9,3	1,3
Glucides	g	62,5	8,5
- dont sucres	g	37,8	5,2
- Lactose	g	36,3	5
- Amidon	g	9,5	1,3
Lipides	g	22,5	3,1
- dont acides gras saturés	g	6,2	0,8
- dont acide linoléique	mg	3500	479
- dont acide α-linolénique	mg	440	60
- dont acide arachidonique	mg	43	5,9
- dont ac docosahexaénoïque	mg	43	5,9
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	3,2	0,4
- Sodium	mg	220	30
- Potassium	mg	420	57,4
- Chlorure	mg	370	50,6
- Calcium	mg	564	77
- Phosphore	mg	343	46,9
- Magnésium	mg	50	7
- Fer	mg	7,3	1
- Zinc	mg	4,4	0,6
- Cuivre	mg	0,37	0,05
- Iode	µg	70	9,6
- Sélénium	µg	19	2,6
- Manganèse	µg	110	15
- Fluorure	µg	< 60	< 8,2
Vitamines			
- A	µg ER	510	69,7
- D	µg (UI)	6,8 (272)	0,93 (37)
- Thiamine	mg	0,5	0,07
- Riboflavine	mg	1,1	0,15
- Niacine	mg	5,3	0,72
- Acide pantothénique	mg	5,1	0,7
- B_6	mg	0,36	0,05
- Biotine	µg	11	1,5
- Acide folique	µg	81	11
- B_{12}	µg	1,25	0,17
- C	mg	80	11
- K	µg	37	5,1
- E	mg α-ET	9	1,2

Osmolarité : 231 mOsm/l.
Code recette LWHSB231-1.

PROPRIÉTÉS :
Les formules infantiles Guigoz Expert HA 1 et 2 sont caractérisées par :
- 100 % de protéines solubles partiellement hydrolysées : hypoallergénique. Procédé breveté exclusif, qui associe une hydrolyse enzymatique à un traitement thermique.
- Des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (ARA/DHA), qui participent au développement cérébral (Guigoz Expert HA 1) (Journal EFSA 2014).
- Un léger épaississement à l'amidon (Guigoz Expert HA 1 : 1,0 g/100 ml ; Guigoz Expert HA 2 : 1,3 g/100 ml).
- Une qualité et une quantité de protéines proches de celles du lait maternel* (1,2 g/100 ml) : 1,3 g/100 ml (Guigoz Expert HA 1 et Guigoz Expert HA 2).

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Pour aider à réduire le risque d'allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons ayant des antécédents familiaux allergiques.
- Guigoz Expert HA 1 : de la naissance jusqu'à 6 mois.
- Guigoz Expert HA 2 : en relais de Guigoz Expert HA 1, de 6 mois jusqu'à 1 an.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est recommandé, pour garantir à Guigoz Expert HA tous ses avantages, de ne pas introduire d'aliments à base de lait de vache.
L'introduction d'une alimentation diversifiée doit débuter entre 4 et 6 mois.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'allergie avérée aux protéines de lait de vache.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Guigoz Expert HA 1 : reconstitution à 13,1 %, soit une mesurette (4,4 g) dans 30 ml d'eau.
Guigoz Expert HA 2 : reconstitution à 13,7 %, soit une mesurette (4,5 g) dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ® FORMULE ÉPAISSIE 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite épaissis à l'amidon, avec *Lactobacillus reuteri*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g, avec mesurette (lait pour nourrissons : ACL 993 395.7/EAN 7613033112805 ; lait de suite : ACL 993 396.3/EAN 7613033112836), et de 820 g (lait pour nourrissons : EAN 7613034732484 ; lait de suite : EAN 7613034732453).

COMPOSITION :
Guigoz Formule épaissie 1 :
Lait écrémé, **lactose**, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol), protéines solubles de **lait**, amidons, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorures de magnésium et de sodium, maltodextrine, L-phénylalanine, phosphate de calcium ; vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, A, B_1, B_6, B_2, D_3, K_1, acide folique, B_{12}, biotine ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse, taurine, L-histidine, inositol ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, L-carnitine, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence Biogaia AB.

Information nutritionnelle			
Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2149	282
	kcal	513	67
Protéines	g	9,4	1,2
- Caséine	g	2,8	0,4
- Protéines solubles	g	6,6	0,9
- Taurine	mg	32	4,2
- Carnitine	mg	8,1	1,1
Glucides	g	61,1	8
- dont sucres	g	45,9	6
- Lactose	g	45,9	6
- Amidon	g	15,2	2
Lipides	g	25,7	3,4
- dont acides gras saturés	g	10,3	1,3
- dont acide linoléique	mg	3900	509
- dont acide α-linolénique	mg	480	63
Fibres alimentaires	g	0	0
Vitamines et minéraux			
Sels minéraux	g	1,8	0,2
- Sodium	mg	150	19,6
- Potassium	mg	435	57
- Chlorure	mg	320	42
- Calcium	mg	320	42
- Phosphore	mg	185	24,2
- Magnésium	mg	50	6,5
- Fer	mg	5,2	0,68
- Zinc	mg	5,3	0,69
- Cuivre	mg	0,4	0,05
- Iode	µg	105	13,7
- Sélénium	µg	14	1,8
- Manganèse	µg	118	15,4
- Fluorure	µg	<60	<7,8
Vitamines			
- A	µg ER	520	68
- D	µg (UI)	6,9 (288)	0,9 (38)
- Thiamine	mg	0,61	0,08
- Riboflavine	mg	1,1	0,14
- Niacine	mg	4	0,52
- Acide pantothénique	mg	3,6	0,47
- B_6	mg	0,33	0,04
- Biotine	µg	11	1,4
- Acide folique	µg	68	8,9
- B_{12}	µg	1,1	0,14
- C	mg	92	12
- K	µg	42	5,5
- E	mg α-ET	6,9	0,9
- Choline	mg	63	8,2
- Inositol	mg	57	7,4

Osmolarité : 218 mOsm/l.
Code recette NWSB005 decl C.

Guigoz Formule épaissie 2 :
Lait écrémé, protéines solubles de **lait**, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol), **lactose**, amidons, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; phosphate de calcium ; émulsifiant : lécithine de **soja**, maltodextrine ; chlorures de magnésium et de sodium ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, D, K, acide folique, biotine, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938*, sélénate de sodium, iodure de potassium.
* Sous licence Biogaia AB.

Information nutritionnelle			
Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2087	282
	kcal	498	67
Protéines	g	9,7	1,3
- Caséine	g	4,8	0,7
- Protéines solubles	g	4,8	0,7
Glucides	g	61,9	8,3
- dont sucres	g	47,1	6,3
- Lactose	g	47,1	6,3
- Amidon	g	14,8	2
Lipides	g	23,5	3,2
- dont acides gras saturés	g	9,4	1,3
- dont acide linoléique	mg	3500	471
- dont acide α-linolénique	mg	390	52
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,9	0,4
- Sodium	mg	190	25,6
- Potassium	mg	560	75,4
- Chlorure	mg	360	48,4
- Calcium	mg	550	74
- Phosphore	mg	320	43
- Magnésium	mg	54	7,3
- Fer	mg	7,3	0,98
- Zinc	mg	5,2	0,7
- Cuivre	mg	0,36	0,05
- Iode	µg	115	15,5
- Sélénium	µg	8,8	1,2
- Manganèse	µg	61	8,2
- Fluorure	µg	<60	<8,1
Vitamines			
- A	µg ER	500	67
- D	µg (UI)	8,5 (340)	1,1 (46)
- Thiamine	mg	0,95	0,13
- Riboflavine	mg	1,3	0,17
- Niacine	mg	4	0,54
- Acide pantothénique	mg	5,6	0,75
- B_6	mg	0,51	0,07
- Biotine	µg	15	2
- Acide folique	µg	106	14,3
- B_{12}	µg	1,1	0,15
- C	mg	80	10,8
- K	µg	41	5,5
- E	mg α-ET	9	1,2

Osmolarité : 249 mOsm/l.
Code recette LWSB014.

PROPRIÉTÉS :
- Épaissi avec de l'amidon à 2 g/100 ml.
- Avec *Lactobacillus reuteri* (10^6 UFC/g), à l'efficacité prouvée de la souche sur les rejets physiologiques et sur les coliques du nourrisson (Szajewska H. et al. J Pediatr 2013 ; Indrio F. et al. JAMA Pediatrics 2014).
- Qualité et quantité de protéines proches de celles du lait maternel (1,2 g/100 ml)* : 1,2 g/100 ml pour Guigoz Formule épaissie 1, et 1,3 g/100 ml pour Guigoz Formule épaissie 2.
- Rapport caséine/protéines solubles de 30/70 pour Guigoz Formule épaissie 1, et de 50/50 pour Guigoz Formule épaissie 2.
- Apport lipidique d'origine végétale, avec des acides gras essentiels oméga 3 (acide linolénique AL et acide alpha-linolénique AAL)*.

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Grâce à l'incorporation d'amidons (pomme de terre et maïs) dans leurs formules, Guigoz Formule épaissie 1 et 2 ont une viscosité convenant à l'immaturité physiologique de l'appareil digestif et spécifiquement indiquée pour les petites remontées physiologiques de lait du nourrisson (Szajewska H. et al. J Pediatr 2013 ; Indrio F. et al. JAMA Pediatrics 2014).
Guigoz Formule épaissie 1 : pour les nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois.
Guigoz Formule épaissie 2 : lait de suite de 6 mois jusqu'à 1 an.
Ces formules nécessitent l'utilisation d'une tétine à débit variable.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans la demi-heure qui suit sa préparation s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

En raison de leur composition, Guigoz Formule épaissie 1 et 2 ont un aspect de lait épaissi, ce qui nécessite l'utilisation d'une tétine convenant à un lait épaissi.
Guigoz Formule épaissie 1 : reconstitution à 13,1 %, soit une mesurette de 4,4 g dans 30 ml d'eau.
Guigoz Formule épaissie 2 : reconstitution à 13,5 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUIGOZ PELARGON® 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite acidifiés à partir de ferments lactiques

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g, avec mesurette (lait pour nourrissons : ACL 815 726.7/EAN 7613033363467 ; lait de suite : ACL 815 727.3/EAN 7613033363443).

COMPOSITION :
Guigoz Pelargon 1 :
Lait écrémé, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol) ; protéines solubles de **lait** déminéralisées, **lactose**, amidons, maltodextrine, citrates de potassium, de calcium ; chlorures de magnésium, de calcium, de sodium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; ferments lactiques (*S. thermophilus*) ; vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, B_1, B_2, A, B_6, acide folique, K, biotine, D, B_{12} ; L-phénylalanine, phosphate de calcium, bitartrate de choline, taurine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; inositol, L-histidine, L-carnitine ; antioxydants : extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle ; culture de bifidus (*B. Lactis*), iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 12,8 %
Énergie	kJ	2188	280
	kcal	523	67
Protéines	g	10,4	1,3
- Caséine	g	3,1	0,4
- Protéines solubles	g	7,3	0,9
Taurine	mg	34	4,4
Carnitine	mg	13,5	1,7
Glucides	g	58	7,4
- dont sucres	g	37	4,7
- Lactose	g	36	4,6
- Amidon	g	10	1,3
Lipides	g	27,7	3,6
- dont acides gras saturés	g	11	1,4
- dont acide linoléique	mg	4300	551
- dont acide α-linolénique	mg	520	67
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	1,9	0,2
- Sodium	mg	140	18
- Potassium	mg	485	62
- Chlorure	mg	330	42
- Calcium	mg	320	41
- Phosphore	mg	168	21,5
- Magnésium	mg	52	6,7
- Fer	mg	5,3	0,68
- Zinc	mg	5,4	0,69
- Cuivre	mg	0,4	0,05
- Iode	µg	120	15,4
- Sélénium	µg	19	2,4
- Manganèse	µg	120	15,4
- Chrome	µg	<20	<2,6
- Molybdène	µg	<30	<3,8
- Fluorure	µg	<60	<7,7
Vitamines			
- A	µg-ER	530	68
- D	µg (UI)	7,4 (296)	0,95 (38)
- Thiamine	mg	0,57	0,07
- Riboflavine	mg	0,9	0,12
- Niacine	mg	4,1	0,53
- Acide pantothénique	mg	3,2	0,4
- B_6	mg	0,34	0,04
- Biotine	µg	13	1,67
- Acide folique	µg	78	10
- B_{12}	µg	1	0,13
- C	mg	95	12,2
- K	µg	43,5	5,6
- E	mg α-ET	8	1
- Choline	mg	54	6,9
- Inositol	mg	38	4,87

Osmolarité = 266 mOsm/l.
Code recette NWKB003-1 decl C.

Guigoz Pelargon 2 :
Lait écrémé, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah, tournesol), maltodextrine, **lactose**, protéines solubles de **lait**, amidons, citrates de calcium et de sodium ; phosphate de calcium, émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorure de potassium, ferments lactiques (*S. thermophilus*) ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, acide folique, K_1, biotine, D_3, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre ; carbonate de magnésium, culture de bifidus (*B. Lactis*), antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,4 %
Énergie	kJ	2095	280
	kcal	500	67
Protéines	g	11,3	1,5
- Caséine	g	5,6	0,8
- Protéines solubles	g	5,6	0,8
Glucides	g	60	8
- dont sucres	g	33,8	4,5
- Lactose	g	32,2	4,3
- Amidon	g	9,6	1,3
Lipides	g	23,9	3,2
- dont acides gras saturés	g	9,4	1,3
- dont acide linoléique	mg	3620	485
- dont acide α-linolénique	mg	430	58
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,9	0,4
- Sodium	mg	200	26,8
- Potassium	mg	545	73
- Chlorure	mg	370	49,6
- Calcium	mg	575	77
- Phosphore	mg	335	44,9
- Magnésium	mg	34	4,6
- Fer	mg	6,8	0,91
- Zinc	mg	4,94	0,66
- Cuivre	mg	0,35	0,05
- Iode	µg	130	17,4
- Sélénium	µg	13	1,7
- Manganèse	µg	90	12,1
- Fluorure	µg	< 60	< 8
Vitamines			
- A	µg-ER	480	64
- D	µg (UI)	8,8 (352)	1,2 (47)
- Thiamine	mg	0,92	0,12
- Riboflavine	mg	0,9	0,12
- Niacine	mg	4,5	0,6
- Acide pantothénique	mg	4,8	0,64
- B_6	mg	0,5	0,07
- Biotine	µg	15,2	2
- Acide folique	µg	121	16,2
- B_{12}	µg	1,8	0,24
- C	mg	80	10,7
- K	µg	44	5,9
- E	mg α-ET	9,2	1,2

Osmolarité = 258 mOsm/l.
Code recette LWKB001-3.

PROPRIÉTÉS :
Formules infantiles acidifiées par addition de ferments lactiques, caractérisées par :
- Caséine finement floculée, qui contribue à accélérer la vidange gastrique (Billeaud C. et al. Eur J Clin Nutr 1990).
- Qualité et quantité de protéines proches de celles du lait maternel*, pour respecter la vitesse de croissance du nourrisson. Guigoz Pelargon 1 : 1,3 g/100 ml.
- Léger épaississement : teneur en amidon de 1,3 g/100 ml.

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
En cas de troubles du transit.
Guigoz Pelargon 1 : Pour les nourrissons jusqu'à 6 mois.
Guigoz Pelargon 2 : Pour les nourrissons de 6 mois à 1 an.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans la demi-heure qui suit sa préparation s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons.
- Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte) et réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

En raison de leur composition, Guigoz Pelargon 1 et 2 ont un goût et une odeur particuliers et présentent une couleur et une texture différentes des autres formules infantiles : ceci est parfaitement normal. La formule légèrement acidifiée de Guigoz Pelargon 1 et 2 peut entraîner une augmentation de la fréquence et un ramollissement des selles.
Guigoz Pelargon 1 : Reconstitution à 12,8 %, soit une mesurette de 4,3 g dans 30 ml d'eau.
Guigoz Pelargon 2 : Reconstitution à 13,4 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

GUM® ActiVital®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tube de 75 ml (EAN 7630019902472).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml (EAN 7630019902625) avec bouchon doseur.

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Gel dentifrice et bain de bouche :
- Les actifs antioxydants, coenzyme Q10 et grenade, protègent durablement les dents et les gencives.
- Les extraits naturels de gingembre et de camomille (bisabolol) contribuent à renforcer les dents et les gencives.
- Formule douce : sans paraben, sans alcool, sans sodium lauryl sulfate (SLS). Arôme hypoallergénique de menthe et système anti-plaque ne déstabilisant pas la flore buccale.

Gel dentifrice : contient un actif cationique, PlakClear™, qui se lie aux bactéries et à leurs toxines pour empêcher leur réadhésion aux surfaces dentaires, permettant ainsi de prévenir la formation de la plaque. La combinaison de fluor (1450 ppm) et d'isomalt favorise la prévention des caries.
Bain de bouche : contient du lauroyl arginate ethyl (LAE) qui crée une barrière protectrice pour empêcher l'adhésion des bactéries sur les dents. La combinaison de fluor (248 ppm) et d'isomalt favorise la prévention des caries. Arôme menthe.

UTILISATION : Soin quotidien des dents et des gencives pour préserver leur santé sur le long terme.

CONSEILS D'UTILISATION :
Gel dentifrice : en brossage, 3 minutes après chaque repas ou au moins 2 fois par jour. Pour adultes et enfants de 7 ans et plus.
Bain de bouche : en rinçage pendant 30 secondes après chaque brossage avec 10 à 15 ml de solution pure (bouchon doseur). Pour adultes et enfants de 10 ans et plus.

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumactivital.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

CE GUM® AftaClear™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 10 ml (ACL 827 760.0/EAN 7630019902205).
Spray : Flacon de 15 ml (ACL 827 759.2/EAN 7630019902229).
Bain de bouche : Flacon de 120 ml (ACL 827 758.6/EAN 7630019902212) avec godet doseur.

COMPOSITION :
Gel : Hydrogenated starch hydrolysate, aqua, propanediol, propylene glycol, polycarbophil, sodium hydroxide, taurine, PVP, xylitol, malodextrine, gluconolactone, *Opuntia ficus-indica* stem extract, sodium hyaluronate, *Olea europaea* leaf extract, sodium benzoate, bisabolol, sucralose, aroma, *Stevia rebaudiana* extract, calcium gluconate, CI 19140, *Zingiber officinale* root extract, CI 42090.
Spray : Aqua, propanediol, hydrogenated starch hydrolysate, propylene glycol, sodium citrate, polycarbophil, PEG-40 hydrogenated castor oil, taurine, xylitol, maltodextrin, gluconolactone, *Opuntia ficus-indica* stem extract, *Olea europaea* leaf extract, citric acid, sodium benzoate, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, bisabolol, sucralose, aroma, *Stevia rebaudiana* extract, calcium gluconate, *Zingiber officinale* root extract.
Bain de bouche : Aqua, propanediol, hydrogenated starch hydrolysate, propylene glycol, sodium citrate, polycarbophil, PEG-40 hydrogenated castor oil, taurine, xylitol, maltodextrin, gluconolactone, *Opuntia ficus-indica* stem extract, *Olea europaea* leaf extract, citric acid, sodium hydroxide, sodium benzoate, sodium hyaluronate, bisabolol, aroma, sucralose, *Stevia rebaudiana* extract, calcium gluconate, *Zingiber officinale* root extract, CI 19140, CI 42090.

PROPRIÉTÉS :
Gum AftaClear est composé :
- d'acide hyaluronique (de bas et moyen poids moléculaire) et de taurine pour favoriser le processus de cicatrisation ;
- de PVP et de polycarbophile formant une barrière protectrice grâce à leur propriété filmogène et leur forte capacité d'adhésion aux muqueuses ;
- d'extraits de plantes, de gingembre et de bisabolol contribuant à apaiser la douleur.

Dès la première application, Gum AftaClear soulage immédiatement et durablement la douleur liée aux aphtes et lésions buccales. Il favorise le processus naturel de cicatrisation.
Sans alcool, sans paraben, sans sucre.
Arôme pomme-poire.

UTILISATION : Aphtes et lésions buccales (blessures orthodontiques, irritations liées aux prothèses dentaires, brûlures mineures...).

CONSEILS D'UTILISATION :
Gel (pour adultes et enfants : 10 kg et plus/2 ans et plus) : Préconisé pour le traitement aigu des aphtes et lésions buccales. Appliquer 2 à 3 fois par jour, ou plus si nécessaire, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à disparition des symptômes.
Spray (pour adultes et enfants : 10 kg et plus/2 ans et plus) : Préconisé pour une application ciblée et pour le traitement aigu des aphtes et lésions buccales. Appliquer 2 à 3 fois par jour, ou plus si nécessaire, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à disparition des symptômes.
Bain de bouche (pour adultes et enfants de plus de 6 ans) : Préconisé pour la prévention de la réapparition et/ou de la progression des aphtes et autres lésions buccales. Faire un bain de bouche avec 10 ml 2 à 3 fois par jour, ou plus si nécessaire, après les repas, pendant une semaine ou jusqu'à disparition des symptômes.
Les produits peuvent être appliqués plusieurs fois par jour en toute sécurité si les symptômes persistent. Il est recommandé d'éviter de manger et de boire pendant au moins 30 minutes après l'application.

Les produits Gum AftaClear sont des dispositifs médicaux de classe IIa.

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumaftaclear.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GUM® Gingidex

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pâte dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 797 322.0/EAN 0070942302531).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml (ACL 952 476.2/EAN 0070942304030).

COMPOSITION :
Dentifrice et bain de bouche : Chlorhexidine digluconate 0,06 %, chlorure de cétylpyridinium (CPC) 0,05 %, vitamine E, D-panthénol, Aloe vera.
Le dentifrice contient 1450 ppm de fluorure de sodium.

PROPRIÉTÉS :
Double action antiseptique pour contrôler la plaque et ses conséquences gingivales au quotidien.
La chlorhexidine est l'agent anti-plaque de référence. Le CPC neutralise les toxines pro-inflammatoires (lipopolysaccharides) libérées par les bactéries et potentialise la chlorhexidine.
L'acétate de vitamine E et le D-panthénol renforcent les gencives grâce à leurs propriétés antioxydantes et vitalisantes, pour les aider à rester fermes et saines.
Sans alcool. Arôme menthe.

UTILISATION :
- Gencives fragiles.
- Maintenance parodontale.

MODE D'EMPLOI :
Dentifrice : En brossage avec une brosse à dents souple Gum, au moins 2 fois par jour pendant 3 minutes.
Bain de bouche : En rinçage pendant 30 secondes après chaque brossage avec 10 à 15 ml de solution pure (bouchon doseur).

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumgencives.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GUM® HaliControl

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 985 300.0/EAN 0070942304757).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml, avec bouchon doseur (ACL 985 299.2/EAN 0070942304764).
Pastilles à sucer (goût menthe cassis) : Étui de 10 (ACL 985 301.7/EAN 0070942304771).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Dentifrice et bain de bouche :
- Chlorure de cétylpyridinium (0,07 %) et huiles essentielles inhibent la prolifération bactérienne.
- Le lactate de zinc neutralise les composés sulfurés volatils (CSV).
- Menthe poivrée, menthol et extraits de plantes rafraîchissent l'haleine.

Dentifrice : Fluorure de sodium (1490 ppm) et isomalt pour une reminéralisation supérieure de l'émail.
Bain de bouche : Sans alcool. Contient de la cyclodextrine qui piège et neutralise les CSV.
Pastilles : Polyphénols et enzymes de plantes piègent et neutralisent les composés malodorants.

UTILISATION : Spécifiquement formulés pour contrôler au quotidien les problèmes d'halitose (mauvaise haleine), chroniques ou occasionnels.

MODE D'EMPLOI :
Dentifrice : En brossage, 3 minutes après chaque repas ou au moins 2 fois par jour.
Bain de bouche : En rinçage pendant 30 secondes après

chaque brossage avec 10 à 15 ml de solution pure (bouchon doseur).
Pastilles : Autant que nécessaire.

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumhalicontrol.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

CE GUM® HYDRAL™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel humectant : Tube de 50 ml (ACL 630 163.6).
Spray humectant : Flacon de 50 ml (ACL 630 172.5).
Dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 630 164.2).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml, avec godet doseur (ACL 630 165.9).

COMPOSITION :
Ingrédients communs : Citrate de sodium, bétaïne, taurine, acide hyaluronique.
Ingrédients spécifiques :
- Gel : eau, hydrolysat d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, gluconolactone, gomme xanthane, poudre de Chondrus crispus (carraghénane), xylitol, huile de ricin hydrogénée PEG-40, benzoate de sodium, acide citrique, hydroxyde de sodium, sucralose, extrait de Stevia rebaudania, gluconate de calcium, arôme, CI 19140, CI 42090.
- Spray : eau, hydrolysat d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, huile de ricin hydrogénée PEG-40, gluconolactone, xylitol, benzoate de sodium, acide citrique, sucralose, gluconate de sodium, extrait de Stevia rebaudania, arôme.
- Dentifrice : eau, hydrolysat d'amidon hydrogéné, silice hydratée, propanediol, lauryl glucoside, polysorbate 20, gomme xanthane, monofluorophosphate de sodium (1450 ppm d'ions fluor), xylitol, bétaïne de cocamydopropyle, gluconolactone, arôme, CI 77891, benzoate de sodium, acide citrique, extrait de Stevia rebaudania, sucralose, chlorure de sodium, polyvidone, gluconate de calcium.
- Bain de bouche : eau, hydrolysat d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, gluconolactone, huile de ricin hydrogénée PEG-40, xylitol, benzoate de sodium, acide citrique, monofluorophosphate de sodium (250 ppm d'ions fluor), hydroxyde de sodium, sucralose, arôme, extrait de Stevia rebaudania, gluconate de calcium.

PROPRIÉTÉS :
- Humecte et hydrate la bouche durablement pour plus de confort grâce à ses agents réhydratants contribuant à la lubrification des tissus.
- Protège la muqueuse buccale des irritations dues à la sécheresse grâce à la formation d'un film protecteur sur les tissus secs.
- Apaise les symptômes de la bouche sèche tels que les difficultés à s'alimenter, la douleur, l'inflammation.
- Favorise la réparation des tissus muco-gingivaux.

Le monofluorophosphate de sodium (dentifrice 1450 ppm et bain de bouche 250 ppm d'ions fluor) favorise la prévention des caries et la reminéralisation de l'émail dentaire.
Spécifiquement conçu pour les bouches sensibles : sans alcool, sans paraben, sans arôme fort (arôme doux mentholé), sans sodium lauryl sulfate, sans limonène.
Formulés sans corps gras, les produits de la gamme Gum Hydral sont compatibles avec l'oxygénothérapie.

UTILISATION : Sécheresse buccale.

MODE D'EMPLOI :
Gel humectant : En application directe sur les gencives, la langue, la muqueuse buccale au moins 5 fois par jour et aussi souvent que nécessaire, en particulier au coucher et au cours de la nuit.
Spray : En pulvérisation à tout moment de la journée. A appliquer sur les gencives, la langue.
Dentifrice : En brossage après chaque repas ou au moins 2 fois par jour.
Bain de bouche : En rinçage avec 15 ml de solution pure, jusqu'à 5 fois par jour.

Les produits Gum Hydral sont des dispositifs médicaux de classe I.

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumboucheseche-hydral.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GUM® Original White

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pâte dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 439 942.4/EAN 0070942303132).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml (ACL 423 969.5/EAN 0070942303866), avec bouchon doseur.

COMPOSITION :
Dentifrice : Disodium PCE alkylsulfosuccinate, silicium hydraté, fluorure de sodium 0,33 % (1490 ppm), isomalt, provitamine B_5, vitamine E.
Bain de bouche : Disodium PCE alkylsulfosuccinate, fluorure de sodium 0,05 % (226 ppm), isomalt, provitamine B_5, vitamine E, allantoïne. Ne contient ni peroxydes, ni agents blanchissants agressifs. Sans alcool. Arôme menthe-anis.

PROPRIÉTÉS :
Le disodium PCE alkylsulfosuccinate élimine en douceur les colorations tout en déposant une pellicule protectrice qui prévient leur réapparition.
Le fluorure de sodium reminéralise, renforce et protège l'émail.
La provitamine B_5, la vitamine E et l'allantoïne renforcent les gencives grâce à leurs propriétés revitalisantes et anti-oxydantes pour les aider à rester fermes et saines.

UTILISATION :
Colorations superficielles et taches des dents dues au tabac, aux boissons comme le thé, le café, le vin, certains aliments (betteraves, fruits rouges...) ou tout simplement au vieillissement physiologique des tissus dentaires, et ce, malgré une hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

MODE D'EMPLOI :
Dentifrice : en brossage, 3 minutes après chaque repas, ou au moins 2 fois par jour.
Bain de bouche : en rinçage pendant 30 secondes après chaque brossage avec 10 à 15 ml de solution pure (bouchon doseur).

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumoriginalwhite.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GUM® Ortho

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 993 057.4/EAN 0070942304795).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml, avec bouchon doseur (ACL 993 058.0/EAN 0070942304801).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
La gamme Gum Ortho a été spécifiquement formulée pour répondre aux besoins des porteurs d'appareils orthodontiques.
- L'olaflur (bain de bouche), le fluorure de sodium (1490 ppm : dentifrice ; 400 ppm : bain de bouche) et l'isomalt agissent en synergie pour reminéraliser et fortifier l'émail.
- Le chlorure de cétylpyridinium, agent antibactérien, permet de réduire la formation de la plaque.
- La vitamine E et l'Aloe vera participent à la revitalisation de la gencive.
- Le bisabolol et l'extrait de gingembre, agents anti-inflammatoires d'origine naturelle, contribuent à apaiser les gencives.

Le bain de bouche Gum Ortho, sans alcool, contribue à éliminer la plaque dentaire, y compris au niveau des zones non accessibles avec une brosse à dents. Il respecte les gencives particulièrement sensibles des porteurs d'appareils orthodontiques, évite les effets délétères de l'alcool, ne pique pas, et a un bon goût de chlorophylle/menthe verte, ce qui rend son utilisation agréable, permet un rinçage plus long et une meilleure observance par les adolescents.

UTILISATION : Au quotidien, durant toute la durée du traitement orthodontique.

MODE D'EMPLOI :
Dentifrice : En brossage, 3 minutes après chaque repas ou au moins 2 fois par jour.
Bain de bouche : En rinçage pendant 30 secondes après chaque brossage avec 10 à 15 ml de solution pure (bouchon doseur).

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumortho.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GUM® Paroex

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 720 843.6/ACL 3401572084363).

COMPOSITION : Chlorhexidine digluconate 0,12 %, chlorure de cétylpyridinium (CPC) 0,05 %, vitamine E, D-panthénol. Sans agent moussant anionique susceptible d'inactiver la chlorhexidine.

PROPRIÉTÉS :
Agit sur la plaque dentaire et ses conséquences gingivales. La chlorhexidine est l'agent antiseptique antiplaque de référence. Le CPC neutralise les toxines pro-inflammatoires (lipopolysaccharides) libérées par les bactéries et potentialise la chlorhexidine.
L'acétate de vitamine E et le D-panthénol contribuent au maintien de tissus gingivaux sains.
Arôme menthe.

UTILISATION :
- Problèmes de gencives.
- Hygiène postopératoire.

MODE D'EMPLOI :
- En brossage quotidien avec une brosse à dents souple Gum, au moins 2 fois par jour pendant 3 minutes.
- En application sur des brossettes interdentaires Gum.
- En massage sur la zone concernée.
- En application : sur les fils de suture après chirurgie buccale.

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumgencives.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GUM® SensiVital

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel dentifrice : Tube de 75 ml (ACL 463 842.6/EAN 0070942303415).
Bain de bouche : Flacon de 300 ml (ACL 423 970.3/EAN 0070942303859), avec bouchon doseur.

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- Nitrate de potassium, qui réduit la conduction de la sensibilité, et dont l'efficacité a été cliniquement prouvée.
- Aloe vera, vitamine E et provitamine B_5, qui participent à la revitalisation de la gencive.
- Fluorure de sodium (1490 ppm : dentifrice ; 250 ppm : bain de bouche) et isomalt, qui agissent synergiquement pour reminéraliser et fortifier l'émail dentaire.
- Chlorure de cétylpyridinium : agent antibactérien qui permet de réduire la formation de la plaque.

Le dentifrice et le bain de bouche Gum SensiVital ont été spécialement formulés pour soulager et prévenir quotidiennement les sensibilités dentaires, en renforçant les défenses naturelles de la bouche, et pour protéger les dents et les gencives.
Le dentifrice Gum SensiVital contribue à l'apaisement des gencives grâce à la présence d'agents anti-inflammatoires d'origine naturelle : le bois de candeia et l'extrait de gingembre.
Sans alcool, Gum SensiVital bain de bouche respecte les gencives sensibles, évite les effets délétères de l'alcool, ne pique pas, ce qui favorise son utilisation quotidienne, et procure une agréable sensation de fraîcheur grâce à son arôme menthe.

UTILISATION :
Le dentifrice Gum SensiVital est préconisé en cas de sensations douloureuses au froid, au chaud, lors de consommation de sucre, d'acides ou même par simple contact.
Le bain de bouche Gum SensiVital constitue le complément idéal pour une hygiène bucco-dentaire quotidienne.

MODE D'EMPLOI :
Dentifrice : Déposer le gel dentifrice sur une brosse pour dents sensibles. Brosser les dents après chaque repas ou au moins 2 fois par jour pendant 3 minutes.
Bain de bouche : En rinçage pendant 30 secondes après chaque brossage avec 10 à 15 ml de solution pure (bouchon doseur).

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65
Site web : www.gumsensivital.fr
E-mail : contact@fr.sunstar.com

GYDRELLE Phyto Fort®
isoflavones de soja
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 30 (ACL 787 515.0) et de 90 (ACL 787 514.4).

COMPOSITION : Extrait de soja, riche en isoflavones, garanti sans OGM : 90 mg par comprimé.

MODE D'EMPLOI : 1 comprimé par jour en une prise.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : En cas d'antécédents ou de facteurs de risques familiaux de cancer du sein, l'utilisation de Gydrelle Phyto Fort nécessite un avis médical.
Tenir hors de portée des enfants.
Déconseillé chez les femmes enceintes.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

GYNDELTA®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 15, sous plaquettes thermoformées (ACL 813 458.5), de 30 (ACL 813 379.8) et de 90 (ACL 813 380.6).

COMPOSITION :
Pour une gélule : poudre concentrée d'extrait total de cranberry 400 mg *(Vaccinium macrocarpon). Gélule végétale :* hydroxypropylméthylcellulose (E464), eau, carraghénane (E407), acétate de potassium (E261).
Gyndelta apporte 36 mg/gélule de PACs (proanthocyanidines), dosés par la méthode BL-DMAC.

MODE D'EMPLOI : 1 gélule par jour, à prendre de préférence à la fin du repas du soir avec un verre d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Contre-indiqué en cas d'allergie aux fruits rouges.
En cas de traitement par anticoagulant, consulter un médecin en raison d'un risque d'interaction au niveau du métabolisme hépatique.
A utiliser en complément d'un régime alimentaire varié et équilibré et d'un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

GYNDELTA® PRIM

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 10, sous plaquette thermoformée (ACL 813 378.1).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : poudre concentrée d'extrait total de cranberry 400 mg *(Vaccinium macrocarpon),* de bruyère 300 mg *(Erica cinerea L.)* et d'airelle 100 mg *(Vaccinium angustifolium). Gélule végétale :* hydroxypropylméthylcellulose (E464), eau, carraghénane (E407), acétate de potassium (E261). *Colorants :* carmoisine (E122), Ponceau 4R (E124), jaune orangé S (E110), dioxyde de titane [nano] (E171).
Gyndelta Prim apporte 36 mg/2 gélules de PACs (proanthocyanidines), dosés par la méthode BL-DMAC.

MODE D'EMPLOI : 2 gélules par jour, à prendre de préférence à la fin du repas du soir avec un verre d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Contre-indiqué en cas d'allergie aux fruits rouges.
En cas de traitement par anticoagulant, consulter un médecin en raison d'un risque d'interaction au niveau du métabolisme hépatique.
A utiliser en complément d'un régime alimentaire varié et équilibré et d'un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.
Déconseillé aux femmes enceintes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

GYNÉFAM® ALLAITEMENT

PRÉSENTATION :
Boîte de 60 capsules (ACL 3401560114805).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Ingrédients : carbonate de calcium ; huile de **poisson** ; gélatine ; huile de graine de lin raffinée ; acide L-ascorbique (vitamine C) ; humectant : glycérine ; fumarate de fer ; humectant : sorbitol ; taurine ; acétate de DL-alpha tocophéryl (vitamine E) ; émulsifiant : lécithine de tournesol ; nicotinamide (niacine) ; oxyde de zinc ; huiles végétales (palme, coco) ; D-pantothénate de calcium (acide pantothénique) ; émulsifiant : cire d'abeille jaune ; palmitate de rétinyl (vitamine A) ; sulfate de cuivre ; cyanocobalamine (vitamine B_{12}) ; colorant : oxyde de fer rouge ; chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6) ; riboflavine (vitamine B_2) ; mononitrate de thiamine (vitamine B_1) ; colorant : oxyde de fer noir ; iodate de potassium ; acide ptéroylmonoglutamique (acide folique) ; cholécalciférol (vitamine D_3) ; D-biotine, sélénite de sodium.

Analyse moyenne	p 2 capsules	% AR*
Huile de poisson :	400 mg	-
- dont DHA	200 mg	-
- dont EPA	40 mg	-
Calcium	200 mg	25
Vitamine C	80 mg	100
Taurine	40 mg	-
Niacine	16 mg	100
Fer	14 mg	100
Vitamine E	12 mg	100
Zinc	10 mg	100
Acide pantothénique	6 mg	100
Vitamine B_6	1,4 mg	100
Vitamine B_2	1,4 mg	100
Vitamine B_1	1,1 mg	100
Cuivre	1 mg	100
Vitamine A	800 µg	100
Iode	200 µg	133
Acide folique	200 µg	100
Biotine	50 µg	100
Sélénium	20 µg	36
Vitamine D	5 µg	100
Vitamine B_{12}	2,5 µg	100

* AR : Apports de référence.

PROPRIÉTÉS :
Gynéfam Allaitement est un complément alimentaire destiné aux femmes au cours de la période d'allaitement maternel, pour retrouver énergie et vitalité.
Cette supplémentation apporte 12 vitamines, 6 minéraux et oligoéléments, des oméga-3 dont DHA* et EPA**, et de la taurine.
La consommation de DHA par la mère contribue au développement normal des yeux et du cerveau du fœtus et de l'enfant allaité.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 200 mg de DHA, en plus de la consommation journalière d'acides gras oméga-3 recommandée pour les adultes, soit 250 mg de DHA et d'EPA.
* Acide docosahexaénoïque.
** Acide eicosapentaénoïque.

MODE D'EMPLOI :
Deux capsules de Gynéfam Allaitement par jour, à avaler avec un grand verre d'eau, en une ou deux prises indifféremment le matin ou à midi.
Gynéfam Allaitement est conseillé dès l'accouchement et pendant toute la période d'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Ne pas utiliser comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré et d'un mode de vie sain.
- Maintenir le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

GYNÉFAM® ORO

PRÉSENTATION : Boîte de 16 sachets de poudre orodispersible (ACL 3401520643239).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Gynéfam Oro répond aux besoins de la femme enceinte.

Analyse moyenne	p sachet	% AJR* p sachet
Vitamines :		
- B_1	1,1 mg	100
- B_2	1,4 mg	100
- B_3/PP	16 mg EN	100
- B_5	6 mg	100
- B_6	1,4 mg	100
- B_8/H	50 µg	100
- B_9 (acide folique)	400 µg	200
- B_{12}	2,5 µg	100
- E	12 mg α-ET	100
- D	10 µg	200
Minéraux et oligoéléments :		
- Fer	14 mg	100
- Zinc	3,75 mg	37,5
- Magnésium	60 mg	16
- Cuivre	1 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Iode	150 µg	100

* AJR : Apports journaliers recommandés.

MODE D'EMPLOI :
Un seul sachet par jour à prendre avant ou au milieu d'un repas. Verser directement le contenu du sachet dans la bouche, ne pas diluer la poudre dans un verre d'eau.
Gynéfam Oro peut être utilisé tout au long de la grossesse.
Contient du fer et de la vitamine D.
Complément alimentaire à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Présence de polyols : une consommation excessive peut entraîner des effets laxatifs.
- En cas d'hyperthyroïdie, consulter d'abord un médecin en raison de la présence d'iode.
- A éviter en cas d'allergie connue à l'un des composants.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

GYNÉFAM® PLUS et GYNÉFAM® PLUS XL

PRÉSENTATION :
Boîte de 30 capsules (ACL 3401581758514).
Boîte de 90 capsules « XL » (ACL 3401581758682).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Gynéfam Plus est un complément alimentaire contenant notamment des folates (vitamine B_9) destiné à la femme en désir d'enfant et tout au long de la grossesse.
Cette supplémentation apporte également 9 autres vitamines, 7 minéraux et oligoéléments, et du DHA.

Analyse moyenne	p capsule	% AJR* p capsule
Vitamines :		
- B_1	1,1 mg	100
- B_2	1,4 mg	100
- B_3/PP	16 mg	100
- B_5	6 mg	100
- B_6	1,4 mg	100
- B_8/H	50 µg	100
- B_9 (acide folique)	400 µg	200
- B_{12}	2,5 µg	100
- E	12 mg	100
- D	10 µg (400 UI)	200
Minéraux et oligoéléments :		
- Fer	14 mg	100
- Zinc	3,75 mg	37,5
- Magnésium	60 mg	16
- Cuivre	1 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Iode	150 µg	100
- Sélénium	50 µg	91
DHA	146 mg	-

* AJR : Apports journaliers recommandés.

MODE D'EMPLOI :
Une capsule par jour à prendre avec un verre d'eau au milieu d'un repas.
Gynéfam Plus peut être utilisé dès le désir d'enfant et tout au long de la grossesse.
Contient du fer et de la vitamine D.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas d'anomalies de la thyroïde, consulter d'abord un médecin en raison de la présence d'iode.
- A éviter en cas d'allergie connue à l'un des composants. Contient de l'huile de **poisson**.
- Complément alimentaire à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

CE GYNEFFIK® 2.0

PRÉSENTATION :
Électrostimulateur périnéal filaire et programmable (intégrant 7 programmes prédéfinis) utilisé chez la femme pour la rééducation périnéale à domicile, Gyneffik 2.0 est un dispositif médical constitué de : 1 sonde d'électrostimulation, 1 boîtier de rangement et de charge du stimulateur, 1 télécommande, 1 câble reliant la sonde et la télécommande et 1 chargeur électrique, 1 câble d'alimentation entre le boîtier et le chargeur électrique.
La boîte contient également 1 manuel d'utilisation et 1 fiche de prise en main rapide à lire avant utilisation (ACL 3401060215866).

INDICATIONS : Traitement des trois formes de l'incontinence urinaire féminine (d'effort, par impériosité ou mixte).

PROPRIÉTÉS :
- Dans le traitement de l'incontinence d'effort, la stimulation électrique vise à provoquer une contraction musculaire et à améliorer la fonction des muscles du plancher pelvien.
- Dans le cas de l'incontinence par impériosité, l'objectif consiste à empêcher les contractions involontaires de la vessie en stimulant les nerfs du plancher pelvien.
- Enfin pour traiter l'incontinence mixte, on utilisera une stimulation adaptée à la fois à l'incontinence urinaire d'effort et à l'incontinence urinaire par impériosité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Les stimulations devront être entreprises avec la plus grande précaution chez les patientes présentant un prolapsus utérin ou vaginal total ou partiel.
- Les infections génito-urinaires devront être traitées préalablement ; il convient de consulter son médecin.
- En cas d'irritation locale, le traitement sera provisoirement interrompu. Si les problèmes persistent, il convient de consulter son médecin.
- Une hypersensibilité au fluide lubrifiant vaginal peut être observée dans certains cas isolés. Le problème cède généralement en modifiant le type de fluide lubrifiant utilisé.
- L'électrostimulation devra être utilisée avec précaution si la patiente est reliée à un appareil de monitoring comportant des électrodes corporelles, la stimulation pouvant perturber les signaux envoyés par cet appareil.
- Ne jamais augmenter l'intensité du stimulateur si celui-ci n'est pas correctement en place à l'intérieur du vagin.
- Prendre soin de mettre sur pause ou d'éteindre la télécommande avant tout retrait du stimulateur du vagin.
- Ne jamais faire fonctionner un programme de stimulation en dehors de l'usage pour lequel il a été prescrit.

CONTRE-INDICATIONS :
Gyneffik 2.0 ne doit pas être utilisé en cas de :
- Dispositifs électroniques implantables, notamment stimulateurs cardiaques et défibrillateurs intracardiaques sans l'avis dûment habilité d'un médecin spécialiste.
- Grossesse.
- Cancer génito-urinaire.
- « Incontinence » extra-urétrale (fistule, uretère ectopique) ou par trop-plein, liée à un obstacle à l'évacuation.
- Rétention urinaire sévère.
- Dénervation périphérique totale du plancher pelvien.

MODE D'EMPLOI : Le nettoyage de la sonde doit être réalisé avant la première séance et après chaque séance. Elle doit être impérativement en mode arrêt (télécommande éteinte et câble débranché) et le capuchon de protection remis en place. Nettoyer avec un savon doux, par exemple une solution d'hygiène intime. Bien rincer à l'eau tiède. Bien sécher à l'aide d'un linge propre. Ranger la sonde et la télécommande dans leur boîtier de charge.

Tarif LPPR : 304,90 € (code LPPR 1189270).
Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0197 (TUV Rheinland).
Fabricant : Effik International, The Crescent, 451 route de Lennik, B-1070 Anderlecht. Belgique.
Distributeur :

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

GYNELAST®

crème de massage Vergetures et Périnée à base de N-acétylcystéine, d'*Haberlea rhodopensis* et de vitamine E

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tubes de 15 ml (ACL 3401029503324) et de 150 ml (ACL 3401029503263).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, glyceryl stearate, butylene glycol, paraffinum liquidum, PEG-100 stearate, dimethicone, polyacrylamide, PEG-8 beeswax, trilaureth-4 phosphate, acetyl cysteine, tocopherol, *Haberlea rhodopensis* leaf extract, benzyl alcohol, disodium phosphate, C13-14 isoparaffin, phenethyl alcohol, xanthan gum, petrolatum, caprylyl glycol, citric acid, chlorphenesin, laureth-7, dehydroacetic acid.

PROPRIÉTÉS :
La N-acétylcystéine, l'extrait d'*Haberlea rhodopensis* et la vitamine E contiennent des molécules à caractère antioxydant qui protègent les protéines du derme (fibres élastiques) visant ainsi à améliorer l'élasticité de la peau.

CONSEILS D'UTILISATION :
Vergetures : massage quotidien dès le 4e mois de grossesse.
Périnée : massage quotidien dès la 32e semaine de grossesse.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

CE GYNELLE® 375

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositif contraceptif intra-utérin (DIU) au cuivre et accessoires : Boîte unitaire (ACL 3401073560595).
Dimensions : 19,0 mm de large x 35,5 mm de long.
Prêt à l'emploi, sous sachet pelable stérile, à usage unique. Un hystéromètre stérile emballé individuellement est fourni dans le même étui.

COMPOSITION :
Gynelle 375 est un dispositif contraceptif intra-utérin en polyéthylène, dont la tige est prolongée de deux branches flexibles munies d'ergots. La tige est entourée d'un fil de cuivre d'une surface totale de 375 mm^2. Les branches latérales flexibles font en sorte de maintenir Gynelle 375 en position aussi élevée que possible au fond de l'utérus sans étirer en aucune façon la cavité utérine. Un fil de nylon à filament unique est fixé à la tige.
L'effet contraceptif du DIU est principalement dû à des réactions de l'endomètre au corps étranger et de façon ancillaire à la présence de cuivre métallique.

INDICATIONS :
Contraception intra-utérine chez les femmes en âge de procréer. Gynelle 375 est destiné à un usage unique et doit être inséré par un professionnel de santé qualifié.
Réutilisation :
Le dispositif intra-utérin ne doit pas être réutilisé. Sa réutilisation peut causer des infections du bas-ventre avec un risque d'infertilité subséquente.

MODE D'EMPLOI :
Moment de pose :
Le meilleur moment pour l'insertion d'un DIU est la période correspondant aux derniers jours des règles ou aux premiers jours de l'intervalle intermenstruel (immédiatement après les règles). Le risque d'insérer un DIU durant une grossesse non diagnostiquée est ainsi réduit. Un DIU peut aussi être posé immédiatement (dans un délai de 10 minutes) après un avortement ou un accouchement, bien que les risques de grossesse non désirée, de déplacement et d'expulsion soient alors plus élevés. L'insertion d'un DIU immédiatement après un avortement ou un accouchement n'a pas d'incidence défavorable sur l'involution utérine ni sur l'allaitement maternel. Si la pose du DIU après un accouchement ou un avortement n'a pas lieu immédiatement, elle doit être reportée jusqu'à involution complète de l'utérus, c'est-à-dire d'au moins 6 semaines après l'accouchement ou l'avortement (insertion post-partum retardée). Après une césarienne, aucune insertion ne doit être tentée dans les 12 semaines qui suivent l'accouchement.
Procédure d'insertion recommandée :
Pour assurer une manipulation stérile, il est impératif de respecter les principes d'asepsie en évitant tout contact direct avec le DIU pendant toute la procédure de pose. Ne pas utiliser un DIU dont l'emballage intérieur est endommagé.
Préparation d'une pose dans l'intervalle intermenstruel :
1. Pratiquer un examen gynécologique bimanuel soigneux pour déterminer la version, la flexion et l'axe de l'utérus.
2. Introduire un spéculum vaginal pour exposer le col utérin. Nettoyer le col et les parois vaginales avec un coton stérile imbibé d'une solution antiseptique. Essuyer toute sécrétion sur l'orifice externe du col.
3. Pour redresser l'axe utérin, saisir la lèvre antérieure du col avec une pince de Pozzi en s'assurant une bonne prise pour pouvoir maintenir une traction constante vers le bas sans risque de lacération cervicale. La contraction réflexe, qui provoque une crampe de l'utérus lors de la pose de la pince de Pozzi, peut être prévenue en injectant un anesthésique local dans la lèvre antérieure ou en réalisant un bloc paracervical.
4. Sonder soigneusement l'utérus à l'aide d'un hystéromètre pour déterminer sa profondeur et confirmer la direction de son axe. Si l'hystéromètre rencontre une résistance plus forte que d'ordinaire au niveau de l'orifice interne, il peut être judicieux de dilater délicatement le canal cervical jusqu'à 4 - 5 mm à l'aide d'un dilatateur stérile conique plutôt que cylindrique. Si l'on ne dispose pas d'autres instruments pour mesurer les dimensions internes de la cavité utérine, l'hystéromètre pourra être utilisé pour obtenir une idée de sa configuration.

Insertion de Gynelle 375 :
1. Ouvrir le sachet en le déchirant à l'extrémité portant l'inscription « OUVRIR ».
2. Ouvrir le sachet suffisamment pour pouvoir saisir l'inserteur (contenant le DIU) par son extrémité distale, ainsi que les fils, mais sans sortir Gynelle 375 de son sachet.
3. Maintenir la butée cervicale avec le pouce d'une main et ajuster la position de la partie supérieure de Gynelle 375 en poussant l'inserteur de l'autre main jusqu'à atteindre le repère correspondant approximativement à la longueur de l'utérus (en cm) mesurée à l'aide de l'hystéromètre.
4. L'extrémité distale du tube de l'inserteur peut être tenue en main sans risque de contaminer le DIU. En maintenant à la fois les fils et le tube, on s'assure que le DIU ne tombera pas de l'inserteur. Gynelle 375 peut maintenant être sorti de son sachet.
5. Introduire avec précaution Gynelle 375 dans l'utérus jusqu'à ce qu'il atteigne le fond de l'utérus et que la butée cervicale repose contre l'orifice externe tout en exerçant une traction constante vers le bas avec la pince de Pozzi pour maintenir l'axe utérin redressé. Aucune pose forcée ne doit être tentée. Un redressement axial insuffisant peut aboutir parfois à une insertion sous-endométriale. Ce risque peut être réduit en exerçant sur le col une force de traction suffisante vers le bas, ce qui aura pour effet de redresser complètement l'axe de l'utérus contre ses supports ligamenteux.
6. Quand Gynelle 375 atteint le fond, on le libère dans la cavité utérine en retirant simplement l'inserteur. Durant cette procédure, continuer de tirer le col vers le bas à l'aide de la pince de Pozzi. Aucun poussoir n'est nécessaire pour insérer Gynelle 375. Vérifier le canal cervical avec l'hystéromètre pour s'assurer que la tige du DIU est entièrement à l'intérieur de la cavité utérine. Couper les fils de Gynelle 375 en ne laissant dépasser que 2 à 3 cm de l'orifice externe du col.
7. Il est impératif de suivre précisément la procédure de pose recommandée pour réduire au minimum le risque de pose sous-endométriale, un phénomène qui pourrait aboutir à une incorporation complète ou partielle du DIU dans l'endomètre. Si cela se produit, il pourra être nécessaire d'appliquer une force supérieure à la normale pour retirer le DIU de l'endroit où il s'est logé, ce qui peut augmenter le risque de rupture des branches latérales. De plus, il peut s'avérer cliniquement difficile de confirmer l'emplacement sous-endométrial du DIU vu que ceci n'apparaît pas de façon évidente au médecin lors de la pose du dispositif et que la patiente ne ressent probablement aucune douleur. Il est admis qu'une pose correcte du dispositif pourrait diminuer l'incidence à la fois des ruptures de branches de DIU et des perforations utérines.

Ternissement du cuivre :
Les DIU contenant du cuivre peuvent présenter un changement de couleur dans leur emballage stérile, mais il n'y a pas là matière à s'inquiéter. Le cuivre se ternit parce que l'emballage stérile contenant le DIU est perméable à l'air, ce qui cause la formation d'un film d'oxyde ou de sulfure à la surface du métal. L'emballage des DIU doit être perméable pour permettre leur stérilisation. Tant que l'emballage n'est pas abîmé et que la date de péremption qui y figure n'est pas atteinte, le DIU sera stérile même si le cuivre qu'il contient est terni. Des études de laboratoire montrent que le ternissement n'affecte ni la sécurité ni l'efficacité du DIU.
Délais de remplacement :
Les dispositifs contraceptifs intra-utérins Gynelle 375 doivent être remplacés tous les cinq ans.
Procédure de retrait :
Après désinfection du col et du vagin, insérer le spéculum comme pour l'insertion du DIU. Pour faciliter le retrait, il est recommandé de toujours utiliser une pince de Pozzi pour redresser l'axe utérin, ce qui réduit aussi au minimum le risque de rupture des branches du DIU. A l'aide d'un forceps, saisir les deux fils du DIU le plus près possible de la sortie de l'orifice cervical externe. En exerçant une traction constante de haut en bas tout en maintenant l'axe utérin redressé à l'aide de la pince de Pozzi, le DIU Gynelle 375 doit pouvoir être retiré facilement de l'utérus. Ne pas appliquer de force excessive.
Retrait difficile et rupture du DIU pendant le retrait :
Le retrait d'un DIU présente parfois des difficultés. S'il s'avère que le retrait requiert plus de force physique que d'habitude, il faut envisager la probabilité que Gynelle 375 se soit ancré dans la paroi de l'utérus. Des cas ont été rapportés où une partie (en particulier une branche) du DIU s'est brisée à l'intérieur de la cavité utérine quand une force anormalement élevée a dû être appliquée pour le retirer. Les fragments retenus peuvent être expulsés sans douleur pendant les règles, et les branches du DIU qui seraient prises dans la paroi peuvent être libérées par des contractions utérines. Quelques rares cas de rupture non associée à un ancrage ont également été rapportés. Si l'application d'une force normale ne permet pas de retirer le DIU ou si un fragment est resté dans l'utérus, des mesures diagnostiques, dont l'échographie, doivent être prises pour exclure une perforation ou une incorporation. Les fragments en plastique, par exemple les branches du DIU, peuvent être localisés par échographie ou par hystéroscopie, une technique qui permet aussi de les enlever simultanément. Les rapports indiquent cependant qu'un curetage de routine permet souvent d'enlever un fragment, qu'il ait ou non été localisé à l'avance. Un retrait des fragments doit être tenté dans tous les cas.
Déplacement du DIU :
Dans de rares cas, il peut arriver qu'un DIU traverse la paroi utérine. Si cela se produit, une opération chirurgicale est nécessaire pour enlever le DIU et réparer la paroi utérine.
Expulsion :
Le col de l'utérus restant légèrement ouvert pendant la période menstruelle, il arrive parfois qu'un DIU soit expulsé de l'utérus vers le vagin lorsque les règles sont abondantes. Il peut en résulter une grossesse non désirée si le phénomène passe inaperçu.
Examen médical :
Avant la pose d'un DIU, on prendra soin d'exclure d'éventuelles contre-indications médicales à l'utilisation d'un DIU sur la base de l'anamnèse et de l'examen physique de la femme. L'examen physique doit inclure un examen pelvien, un frottis du col et, si possible, des tests de dépistage de maladies sexuellement transmissibles. Les utilisatrices d'un DIU doivent être réexaminées peu après les premières règles si l'insertion a eu lieu durant un intervalle intermenstruel, et chaque mois pendant les trois premiers mois si le DIU a été posé immédiatement après un avortement ou un accouchement. Par la suite, un examen approprié devra avoir lieu à intervalles réguliers, par exemple tous les six mois. Une femme chez laquelle les fils du DIU sont indécelables au toucher sans qu'elle ait remarqué une expulsion du dispositif devra subir un examen pour exclure une perforation ou une expulsion passée inaperçue. On pourra recourir à l'échographie pour localiser le DIU.

CONTRE-INDICATIONS :
- Tumeurs de l'utérus ou du col utérin.
- Saignement vaginal de cause inconnue.
- Grossesse ou suspicion de grossesse.
- Anomalies de l'utérus ou du col utérin ; grands ou nombreux fibromes associés à des règles très abondantes ; endométriose.
- Infection des organes reproducteurs, à l'exception de la candidose (mycose provoquée par *Candida albicans*).
- Maladie sexuellement transmissible contractée au cours des 12 derniers mois, à l'exception des infections vaginales bactériennes, de la candidose et de certaines infections virales (herpès, hépatite B ou cytomégalovirus).
- Fausse couche septique ou avortement septique au cours des 3 derniers mois.
- MIP (maladie inflammatoire pelvienne, infection de l'utérus ou des trompes de Fallope) actuelle ou récurrente.
- Allergie au cuivre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Grossesse ectopique :
En cas de survenue d'une grossesse chez une femme porteuse d'un DIU, il se peut qu'elle présente une grossesse extra-utérine (œuf fécondé implanté non pas dans l'utérus, mais dans une trompe de Fallope par exemple). Bien qu'offrant également une protection contre les grossesses extra-utérines (ectopiques), un DIU au cuivre protège mieux des grossesses normales. Une grossesse extra-utérine est une urgence médicale grave.
Quelques signes de grossesse ectopique :
- Retard des règles de deux semaines ou plus.
- Forte douleur unilatérale au bas-ventre, avec ou sans saignement vaginal.
- Douleur au sommet de l'épaule
- Vertige ou évanouissement.

Effets indésirables :
Les réactions indésirables et effets secondaires suivants ont été rapportés pour des DIU et peuvent se produire après la pose de Gynelle 375 :
- Grossesse avec Gynelle 375 en place dans l'utérus ou partiellement ou complètement expulsé.
- Expulsion complète ou partielle.
- Saignements ou spottings intermenstruels.
- Absence ou retard des règles.
- Règles abondantes ou prolongées.
- Règles douloureuses.
- Anémie.
- Douleurs ou crampes pendant ou après la pose.
- Infections et écoulements vaginaux.
- Douleurs au dos.
- Douleurs aux jambes.

- Réaction cutanée allergique au cuivre, constituant du DIU Gynelle 375.

Le laboratoire engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice.
La responsabilité du laboratoire ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au laboratoire distributeur.
Une information des patientes est consignée dans la partie de la notice dénommée « INFORMATION A L'UTILISATRICE » conçue spécialement à leur intention et qui doit leur être remise par le professionnel de santé après l'avoir découpée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à l'abri de la lumière directe du soleil, de l'humidité et de la chaleur.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
Gynelle 375/Cu 375 Standard : Marquage CE 0434, classe III. Conforme à la directive 93/42/CEE.
Fabricant : SMB Corporation of India, Prem Industrial Estate, Jogeshwari (E), Mumbai 400 060, Inde.
Représentant autorisé : Obelis SA, boulevard Général-Wahis 53, 1030 Bruxelles, Belgique.
Distributeur :

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

CE GYNOFIT® gel vaginal à l'acide lactique
déséquilibre de la flore vaginale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel vaginal à l'acide lactique : Applicateurs de 5 ml, boîte de 6 (ACL 3401099285250).

COMPOSITION :
Aqua, propylene glycol, hydroxypropyl methylcellulose, sodium lactate, lactic acid, glycogen, levulinic acid, P-anisic acid, glycerin, sodium hydroxide.
Sans conservateur. Sans parfum. Sans parabène.

PROPRIÉTÉS :
Soin de courte durée à utiliser en cas de déséquilibre de la flore vaginale et en cas de traitement antibiotique, Gynofit gel à l'acide lactique contribue à rétablir l'équilibre naturel de la flore vaginale en stabilisant le pH physiologique du milieu vaginal.
Il vise ainsi à supprimer démangeaisons vaginales, brûlures et pertes malodorantes et à apaiser les signes d'irritations de la zone intime.
Compatible avec la grossesse et l'allaitement.

MODE D'EMPLOI :
Gynofit est un gel à introduire dans le vagin le soir, pendant 6 jours, en position couchée. Chaque tube correspond au dosage d'une application. Le gel est déposé directement dans le vagin au moyen de l'applicateur spécialement conçu.
Remarques :
En cas de persistance des symptômes malgré une application conforme à la notice, contacter un professionnel de santé ou un pharmacien.
Gynofit ne contient aucun composant spermicide et ne peut donc pas servir de moyen contraceptif.
Tenir hors de portée des enfants.
Conserver à température ambiante (15-25 °C).

Dispositif médical IIA.

ALMAFIL
31, rue de Verdun. 68100 Mulhouse
Tél : 03 89 44 13 59
Site web : www.almafil.com

CE GYNOFIT® gel vaginal hydratant
sécheresse vaginale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel vaginal hydratant : Applicateurs de 5 ml, boîtes de 6 (ACL 3401099285311) et de 12 (ACL 3401099285489).

COMPOSITION :
Aqua, glycerin, propylene glycol, hydroxyethyl cellulose, citric acid, levulinic acid, P-anisic acid, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Préconisé en cas de sécheresse vaginale (en particulier lorsque les muqueuses sont fines, délicates et vulnérables) et des troubles correspondants, Gynofit gel vaginal hydratant contribue à restaurer l'hydratation de la muqueuse vaginale en formant un film hydratant sur la paroi vaginale.
Il vise ainsi à supprimer la sécheresse vaginale due à des modifications hormonales, en particulier pendant la grossesse, après un accouchement ou durant la ménopause.
Gynofit gel vaginal hydratant soulage en outre les symptômes à caractère irritatif comme les sensations de brûlures et les démangeaisons et contribue ainsi au bien-être physique.
Il peut également être utilisé comme lubrifiant lors des rapports sexuels.
Compatible avec la grossesse et l'allaitement.

MODE D'EMPLOI :
Suivant le besoin et le degré de sécheresse, utiliser un applicateur par jour, de préférence en cours de journée.
Le gel est déposé directement dans le vagin au moyen de l'applicateur spécialement conçu. Ne coule pas.

Dispositif médical IIA.

ALMAFIL
31, rue de Verdun. 68100 Mulhouse
Tél : 03 89 44 13 59
Site web : www.almafil.com

CE GYNOPHILUS® capsule vaginale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule vaginale : Flacon de 14 (ACL 778 502.7).

COMPOSITION :
Par capsule : Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini (culture lyophilisée 341 mg, titrant au minimum 10^9 germes par gramme). Excipient : lactose monohydraté.

UTILISATION :
Rééquilibre la flore vaginale.
La modification du pH physiologique et de la flore vaginale peut entraîner une baisse des défenses naturelles et une susceptibilité accrue aux infections vaginales. Ce déséquilibre est responsable des symptômes suivants : brûlures, irritations, écoulements plus importants, mauvaises odeurs, démangeaisons, inconfort périnéal...

MODE D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Une capsule intravaginale 2 fois par jour en phase d'attaque pendant 7 jours.
Gynophilus s'utilise généralement :
- en relais d'un traitement local antibiotique ou antimycosique ;
- en même temps qu'un traitement oral (généralement antibiotique).

Une capsule intravaginale 1 fois par jour en phase d'entretien pendant 14 jours.
A renouveler si nécessaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Gynophilus est une capsule à placer au fond du vagin.
Humidifier la capsule dans un peu d'eau pour en faciliter l'introduction.
Les rapports sexuels restent possibles, toutefois, l'utilisation de préservatif, de spermicide ou de diaphragme en latex est déconseillée (risque de rupture ou d'inactivation).
Des fragments de capsule peuvent être évacués si la capsule a été mal humidifiée (utilisation d'un protège-slip conseillée).
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Marquage CE.
Distribué en France par : Laboratoires Besins International, 3, rue du Bourg-l'Abbé, 75003 Paris.
Fabricant :

PROBIONOV
24, av Georges-Pompidou. BP 429. 15004 Aurillac cdx
Tél : 04 71 46 80 00
Site web : www.probionov.com

CE GYNOPHILUS® LP comprimé vaginal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé vaginal : Blister de 2 (EAN 3700244200613).

COMPOSITION :
Par comprimé : Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein (876,9 mg de Lcr Regenerans®).

PROPRIÉTÉS :
Sa composition associe des probiotiques présents naturellement dans le vagin (Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein) et des prébiotiques (éléments nutritifs), ce qui lui confère une triple action :
- contribuer au maintien du pH vaginal grâce à la production d'acide lactique par les lactobacilles ;
- permettre la formation d'une barrière protectrice contre les agents infectieux ;
- aider à créer un environnement favorable à une flore vaginale saine grâce aux prébiotiques.

Le comprimé se dissout à l'intérieur du vagin et forme un gel qui libère de manière continue la quantité de lactobacilles nécessaires pendant 4 jours : on obtient ainsi dans le vagin une présence constante de nutriments et de lactobacilles, favorable à leur bonne implantation et à la régénération de la flore.

UTILISATION :
Pour régénérer la flore vaginale, 1 comprimé tous les quatre jours.
Gynophilus LP peut s'utiliser :
- en relais d'un traitement local antifongique ou antibiotique ;
- en même temps qu'un traitement oral (généralement antibiotique).

Pendant l'utilisation, des écoulements peuvent avoir lieu quelques heures après l'introduction du comprimé (l'utilisation d'un protège-slip est conseillée).
Des rapports sexuels sont possibles 8 heures après l'administration du comprimé.

MODE D'EMPLOI :
Humidifier le comprimé dans un peu d'eau pour en faciliter l'introduction.
Insérer un comprimé au fond du vagin le soir au coucher.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Se laver soigneusement les mains avant et après l'administration du produit.
- Faire sa toilette avec un savon au pH neutre ou alcalin.
- Utiliser du linge de toilette personnel (gant, serviette...).
- Préférer des sous-vêtements en coton.
- Éviter les douches vaginales.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Marquage CE 0537.
Dispositif de classe IIa.
Fabricant : Probionov, rue des Frères-Lumière, 15130 Arpajon-sur-Cère.
Distributeur :

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

GYNOPHILUS® gel moussant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel moussant : Flacon de 250 ml (ACL 3401360088412).

COMPOSITION :
Aqua, sodium laureth sulfate, glycerin, methylpropanediol, coco-betaine, propanediol, sodium chloride, disodium EDTA, alpha-glucan oligosaccharide, PEG-90 glyceryl isostearate, caprylyl glycol, parfum, ethylhexylglycerin, caprylhydroxamic acid, laureth-2, benzoïc acid, *Curculigo orchioides* root extract, sodium hydroxyde.
Testé cliniquement sous contrôle gynécologique. Hypoallergénique*.
* Formulé pour minimiser les risques de réactions allergiques.

PROPRIÉTÉS :
Gynophilus gel moussant est une association à double action régulatrice : pH et écoflore.
Il apaise et lave en douceur en préservant et en renforçant les défenses naturelles cutanées (action prébiotique).

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser Gynophilus gel moussant matin et soir pour la toilette intime afin de nettoyer en douceur la muqueuse génitale externe agressée ou sensible (sécheresse, démangeaison, sensation d'inconfort).
Bien mouiller la zone concernée, appliquer le gel, faire mousser abondamment puis rincer soigneusement à l'eau tiède. Usage externe. Ne pas appliquer sur une plaie.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Refermer le flacon après usage et conserver à température ambiante.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

GYNOSEA®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Boîte de 10 (EAN 3700039500041).

COMPOSITION :
Carbonate de magnésium (390,4 mg équivalent à 112,5 mg de magnésium ; 30 % VNR*) ; gélule végétale : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171) ; extrait de rhizome de gingembre, Zingiber officinale R. (67 mg équivalent à 1 g de poudre de rhizome) ; agent de charge : cellulose microcristalline (E460i) ; agent anti-agglomérant : stéarate de magnésium (E470b) ; hydrochloride de pyridoxine (vitamine B6 ; 1,4 mg : 100 % VNR*).
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS :
Gynosea est un complément alimentaire qui contribue, grâce à son extrait de rhizome de gingembre, au bon fonctionnement de l'estomac et au bien-être de la femme en diminuant les nausées et vomissements en début de grossesse.
En plus de l'extrait de gingembre, Gynosea contient de la vitamine B6 qui régule l'activité hormonale et participe au fonctionnement normal du système immunitaire, ainsi que du magnésium qui aide à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour à prendre avec un verre d'eau dès les premières nausées et/ou vomissements.
Renouveler la prise en cas de persistance des symptômes sans dépasser 2 gélules par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Gynosea est déconseillé en cas d'allergie à l'un des composants.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Demander conseil à un professionnel de santé en cas de prise simultanée avec un autre traitement (anticoagulant, antidiabétique...).
Un complément alimentaire ne se substitue pas à un régime alimentaire varié, équilibré et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.
Tenir hors de la portée des enfants.

Gynosea est fabriqué en France selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des contrôles réguliers tout au long de la chaîne de fabrication assurent un produit de haute qualité.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

GYNOSITOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachet : Boîte de 60 (ACL 3401560213553).

COMPOSITION :
Pour 1 sachet : myo-inositol 2000 mg, maltodextrine 97,3 mg, anti-agglomérant : silicium dioxyde (E551) 2,5 mg, acide folique : 0,2 mg.

PROPRIÉTÉS :
Gynositol est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales. A base de myo-inositol et d'acide folique, il est formulé spécifiquement pour les femmes ayant des ovaires polykystiques et en désir de grossesse.
Gynositol contient du myo-inositol, sucre synthétisé naturellement par le corps humain et apporté par l'alimentation. On le trouve principalement dans les légumineuses, le pamplemousse, le melon, les oranges, les amandes et les noix, mais ces apports sont insuffisants pour les femmes ayant des ovaires polykystiques.
L'acide folique favorise la croissance cellulaire et réduit les anomalies de fermeture du tube neural. Cet apport quotidien correspond à 200 % des valeurs nutritionnelles de référence (VNR).

CONSEILS D'UTILISATION :
Pour assurer un apport optimal en myo-inositol et acide folique, chez les femmes en désir de grossesse, la dose recommandée de Gynositol est de 2 sachets par jour, soit 4 g de myo-inositol et 400 µg d'acide folique.
Chaque sachet contient de la poudre qui se dissout complètement dans l'eau ou peut être ingérée directement dans la bouche, avec un goût légèrement sucré.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Déconseillé en cas d'allergie à l'un des composants.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

H

HAIR VOLUME ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 30 (ACL 514 347.7) et de 90 (ACL 514 348.3).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Extraits concentrés : pomme (300 mg) ; millet (250 mg) ; prêle (200 mg) ; L-cystéine (60 mg) ; L-méthionine (50 mg) ; vitamines : B_5 (30 mg, soit 500 % des VNR*), B_8 (475 µg, soit 950 % des VNR*) ; zinc (10 mg, soit 100 % des VNR*), cuivre (1 mg, soit 100 % des VNR*).
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Contribue à la croissance des cheveux (prêle et vitamine B_8) et à éviter leur blanchiment (cuivre).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour avec un grand verre d'eau. Suivre le programme durant 3 mois.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

CE HAPPYCROSS ® viscosupplément

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel viscoélastique composé d'hyaluronate de sodium issu de bio fermentation partiellement réticulé (BDDE) et additionné de mannitol : Seringue en verre préremplie à usage unique de 2,2 ml, boîte unitaire (ACL 543 707.8). Stérilisation par autoclave.

COMPOSITION : Acide hyaluronique réticulé (BDDE) : 35,2 mg. Mannitol et tampon phosphate pH 7,2 qsp 1 g.

PROPRIÉTÉS : L'injection intra-articulaire d'HappyCross a pour but d'améliorer la fonction et la flexibilité articulaires, et de soulager la douleur provoquée par l'arthrose. Elle normalise le liquide synovial altéré. Le mannitol et la réticulation permettent de stabiliser les chaînes de hyaluronate de sodium et d'augmenter le temps de présence dans l'articulation.

UTILISATION : HappyCross est utilisé en injection intra-articulaire dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose des articulations grosses ou moyennes (hanche, cheville, épaule, genou).

Prix conseillé : 159,00 € (1 seringue).
Marquage CE. Classe III.

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE HAPPYMINI ® viscosupplément

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel viscoélastique composé d'hyaluronate de sodium issu de biofermentation partiellement réticulé (BDDE) et additionné de mannitol : Seringue en verre préremplie à usage unique de 1 ml, boîte unitaire (ACL 638 233.3). Stérilisation par autoclave.

COMPOSITION : Acide hyaluronique réticulé (BDDE) : 16 mg. Mannitol qsp 1 g et tampon phosphate pH 7,2.

PROPRIÉTÉS : L'injection intra-articulaire d'HappyMini a pour but d'améliorer la fonction et la flexibilité articulaire et de soulager la douleur provoquée par l'arthrose. Elle normalise le liquide synovial altéré. Le mannitol et la réticulation permettent de stabiliser les chaînes de hyaluronate de sodium et d'augmenter le temps de présence dans l'articulation.

UTILISATION : HappyMini est un viscosupplément spécialement adapté aux petites articulations notamment : pouce, gros orteil, temporo-mandibulaire, poignet, doigts.

Prix conseillé : 66,00 € (1 seringue).
Marquage CE. Classe III.

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE HAPPYVISC ® viscosupplément

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel viscoélastique composé de hyaluronate de sodium issu de bio-fermentation et additionné de mannitol : Seringue en verre préremplie à usage unique de 2 ml, boîte de 3 seringues (ACL 3401060038946). Stérilisation par autoclave.

COMPOSITION : Solution isotonique : acide hyaluronique (31 mg) ; mannitol ; tampon phosphate pH 7,2 qsp 1 g.

PROPRIÉTÉS :
L'injection intra-articulaire d'HappyVisc a pour but d'améliorer la fonction et la flexibilité articulaires, et de soulager la douleur provoquée par l'arthrose. Le mannitol a un effet antioxydant direct et protège ainsi les chaînes de la dégradation tout en stabilisant la structure tridimensionnelle du gel.

UTILISATION :
Happyvisc est utilisé en injection intra-articulaire dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose des grosses articulations, notamment le genou.

Prix conseillé : 120,00 € (3 seringues).
Marquage CE. Classe III.

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

HEPASTIM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stick de 10 ml : Boîte de 12 (ACL 3401560165968).

COMPOSITION :
Arginine, bétaïne, extrait sec de *Desmodium adescendens*, L-carnitine.
Excipients : acide ascorbique (E330), eau, fructose, gomme xanthane (E415), jus de raisin, sorbate de potassium (E202), sucralose (E955).

Ingrédients	Apport journalier pour 2 doses
Bétaïne	1500 mg
Arginine	1462 mg
L-carnitine	600 mg
Extrait sec de *Desmodium adescendens*	150 mg

ALLÉGATIONS :
Hepatism est un complément alimentaire à base de desmodium qui favorise un bon fonctionnement hépatique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dose journalière conseillée : 2 sachets.
1 sachet matin et soir au moment des repas.
A boire directement ou à diluer dans un verre d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
La consommation d'Hepastim ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Ce produit doit être conservé hors de portée des enfants.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

HERICIMAX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401521508735).

COMPOSITION : Extrait sec d'Hericium erinaceus [6/1] titré à 20 % de polysaccharides 250 mg, hypromellose (gélule végétale), silicate de magnésium, cellulose MC102, stéarate de magnésium, silice colloïdale.

PROPRIÉTÉS : Apport d'Hericium erinaceus.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 gélules par jour au cours de la journée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez les personnes greffées (risque de rejet), sous immunosuppresseurs ou présentant des risques d'ovaires polykystiques. Éviter l'utilisation chez les fibromyalgiques et en cas de cystites interstitielles. Comme pour toutes les plantes, éviter la prise conjointe d'anticoagulants. Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante sans avis médical. Réservé à l'adulte.

Laboratoire BIOPHYTAROM - BIODEV GROUP SA
70, Grand-Rue. BP 192. L-2011 Luxembourg (Luxembourg)
Tél : 352 26 73 89 80

HEXAFLUORINE ®

solution stérile de lavage des projections d'acide fluorhydrique et dérivés

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution aqueuse stérile incolore de pH 7,2-7,7 légèrement hypertonique :
Équipements fixes (500 ml) ou portables (500 ml) d'irrigation oculaire avec œillère.
Douche autonome portable de 5 l pour le lavage des projections cutanées étendues.

PROPRIÉTÉS :
La solution Hexafluorine est une solution de lavage des projections d'acide fluorhydrique ou de fluorures en milieu acide. Ses propriétés mécanique et hypertonique permettent de laver l'acide fluorhydrique en surface de la peau et de l'œil et de limiter sa pénétration dans les tissus. La solution Hexafluorine agit de plus sur le potentiel corrosif des ions acides et chélate les ions fluorures toxiques, limitant ainsi les séquelles.

UTILISATION : Solution stérile pour le lavage d'urgence des projections oculaires ou cutanées de fluorures en milieu acide. Également utilisable au niveau de la muqueuse buccale.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer dans la première minute qui suit la projection pour une efficacité optimale.
En cas de projection oculaire, appliquer le plus tôt possible en faisant couler d'elle-même toute la solution contenue dans le flacon. Un rinçage avec une solution isotonique aux larmes est ensuite recommandé.
En cas de projection cutanée, irriguer largement la zone concernée en utilisant toute la solution dans le conditionnement. Dans le cadre d'un lavage tardif et de brûlure avérée, continuer le traitement avec du gluconate de calcium. Opérer de même pour un lavage buccal en prenant soin d'éviter l'ingestion du produit. Dans tous les cas, consulter ensuite un spécialiste pour s'assurer que le lavage est définitif.

Dispositif médical de classe II a. Marquage CE 0459.

Laboratoires PREVOR
BP 1. Moulin de Verville. 95760 Valmondois
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70
Site web : www.prevor.com
E-mail : mail@prevor.com

HEXAPORINE ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Hexaporine :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401542942280).
Hexaporine 50 :
Comprimé : Boîte de 45 (ACL 3401544526099).

COMPOSITION :
Par comprimé :
Régulateur biomimétique® : CAE®. Extrait total de l'écorce de grenade, *Punica granatum*, existe en deux concentrations :
- Hexaporine : 5 mg de CAE.
- Hexaporine 50 : 50 mg de CAE.

Auxiliaires technologiques : cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, talc, stéarate de magnésium.
A base d'ingrédients 100 % d'origine naturelle. Ne contient pas de gluten, ni de conservateur, ni d'additif de synthèse. Apport calorique non significatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
Le métabolisme des individus étant variable, il est conseillé d'adapter les prises d'Hexaporine selon les préconisations personnalisées des professionnels de santé :
- Hexaporine : habituellement consommé à la dose de 2 comprimés par jour durant 5 jours sur 7, puis 4 comprimés par jour durant 5 jours sur 7, avant les repas.
- Hexaporine 50 : habituellement consommé à la dose de 1 comprimé par jour durant 5 jours sur 7 la première semaine, puis 2 comprimés par jour durant 5 jours sur 7, avant les repas.

La durée d'utilisation est fonction de l'état physiologique : de quelques semaines pour un phénomène passager, à plusieurs mois en cas de nécessité.
Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables associés à la consommation d'Hexaporine.

Régulateur biomimétique mis sur le marché en mai 2006.
Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Du Guesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

HOLISTICA compléments alimentaires

Voir :

ANDROLISTICA
DOLUPÉRINE
KONJALINE
MENOLISTICA
OLIGOPHYTUM
OMÉGACŒUR
OMÉGALINE
OMÉGALINE SOLAIRE
PROPARGILE
SHII-TA-KER HOLISTICA
ULTRA D SIUM

HUMAPEN ® LUXURA HD

stylo injecteur d'insuline

PRÉSENTATION :
Stylo injecteur d'insulines Lilly de couleur verte (ACL 3401047003493).
Le stylo HumaPen Luxura HD est conçu pour une utilisation facile. Il délivre de 0,5 à 30 unités d'insuline et permet une sélection de la dose de demi-unité en demi-unité avec des clics audibles. Correction de la dose par simple retour en arrière, sans perte d'insuline ; bouton poussoir ; clics audibles. Peut s'utiliser avec les aiguilles BD pour stylo injecteur d'insuline.

INDICATIONS : Injection uniquement des insulines Lilly Humalog ou Umuline en cartouche de 3 ml (100 UI/ml).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 44,37 € TTC.
Code LPPR : 1132086.
Marquage CE.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

HUMAPEN ® SAVVIO

stylo injecteur d'insuline

PRÉSENTATION :
Stylo injecteur d'insulines Lilly disponible en 6 coloris :
- Bleu : ACL 3401051366553.
- Rouge : ACL 3401051363071.
- Vert : ACL 3401051366324.
- Anthracite : ACL 3401051366492.
- Argenté : ACL 3401051366263.
- Rose : ACL 3401051366034.

Le stylo HumaPen Savvio est conçu pour une utilisation facile.
Il délivre de 1 à 60 unités d'insuline en une fois, et permet une sélection de la dose de 1 unité en 1 unité avec des clics audibles.
Correction de la dose par simple retour en arrière, sans perte d'insuline ; bouton poussoir ; clics audibles. Peut s'utiliser avec les aiguilles BD pour stylo injecteur d'insuline.

INDICATIONS : Injection uniquement des insulines Lilly Humalog ou Umuline en cartouche de 3 ml (100 UI/ml).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 44,37 € TTC.
Code LPPR : 1132086.
Marquage CE.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

HUMATROPEN ™ 6 mg, 12 mg et 24 mg

dispositif d'injection pour hormone de croissance

PRÉSENTATION :
Les stylos HumatroPen 6 mg, HumatroPen 12 mg et HumatroPen 24 mg sont des dispositifs d'injection conçus pour être utilisés respectivement avec les cartouches d'Umatrope ® 6 mg, Umatrope 12 mg et Umatrope 24 mg. La dose d'Umatrope et le stylo destinés à un adulte ou un enfant sont délivrés sur prescription médicale.
Les aiguilles Becton, Dickinson and Company (BD) sont recommandées pour l'utilisation du stylo HumatroPen.
Un cache-aiguille peut être utilisé avec le stylo HumatroPen. Le cache-aiguille permet de réaliser l'injection sans voir l'aiguille.

UTILISATION :
Les cartouches d'Umatrope 6 mg, 12 mg ou 24 mg doivent correspondre respectivement aux stylos HumatroPen 6 mg, HumatroPen 12 mg et HumatroPen 24 mg.
Le stylo HumatroPen 6 mg comporte des incrémentations de 0,025 mg, HumatroPen 12 mg, de 0,05 mg et HumatroPen 24 mg, de 0,1 mg. Ils peuvent respectivement délivrer des doses maximales de 1,5 mg, 3 mg et 6 mg.

Marquage CE.
Ces stylos rechargeables injecteurs d'hormone de croissance Lilly sont fournis dans l'auto-traitement pour l'administration de l'hormone de croissance.

LILLY FRANCE
24, boulevard Vital-Bouhot. CS 50004.
92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Tél : 01 55 49 34 34
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

HUMER gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal Adulte et Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal Nourrisson/Enfant (à partir de 3 mois) :
Solution hypertonique pour pulvérisation nasale : Flacons pulvérisateurs de 50 ml (Adulte : ACL 3401046587079 ; Enfant : ACL 3401046586997).
Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal Adulte et Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal Nourrisson/Enfant (à partir de 1 mois) :
Solution isotonique pour pulvérisation nasale : Flacons pulvérisateurs de 150 ml (Adulte : ACL 3401071709231 ; Enfant : ACL 3401071709460).
Humer Nez Très Bouché Sinusite, Rhume, spray :
Solution à base de glycérol et d'extraits de plantes à tanins pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml, avec pompe-doseuse (ACL 3401040149211).

COMPOSITION :
Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal :
Eau de mer stérilisée, filtrée, non diluée et hypertonique, azote.
Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal :
Eau de mer stérilisée, filtrée, non diluée et isotonique, azote.
Humer Nez Très Bouché Sinusite, Rhume, spray :
Glycérol, eau, extraits de *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus, Vaccinium macrocarpon* et *Sambucus nigra*.
Sans conservateur, ni gaz propulseur.

PROPRIÉTÉS :
Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal et Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal :
Pulvérisation par microdiffusion pour le drainage en douceur des sécrétions nasales, valve antireflux afin d'éviter toute contamination, utilisable dans toutes les positions, embout avec collerette de sécurité pour éviter tout risque traumatique (pour la présentation Nourrisson/Enfant).
Humer Nez Très Bouché, Sinusite, Rhume, spray :
Contribue à déboucher le nez, à favoriser le drainage sinusal et à soulager ainsi la pression au niveau des sinus et la douleur. La solution hypertonique à base de glycérol et enrichie en extraits de plantes fluidifie les sécrétions nasales et facilite l'élimination des bactéries et virus.

UTILISATION :
Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal :
Pour décongestionner de façon ponctuelle les fosses nasales en cas de rhume, sinusite et rhinite allergique.
Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal :
Pour l'hygiène des fosses nasales, en traitement d'appoint ou en prévention des pathologies de la sphère ORL ou pour humidifier la muqueuse nasale en atmosphère sèche.
Humer Nez Très Bouché, Sinusite, Rhume, spray :
Préconisé en cas de forte congestion nasale, lors d'une sinusite, d'un rhume ou d'une rhinopharyngite chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

CONSEILS D'UTILISATION :
Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal :
1 à 3 pulvérisations dans chaque narine (forme Adulte) ou 1 à 2 pulvérisations dans chaque narine (forme Nourrisson/Enfant), 2 à 3 fois par jour.
Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal :
1 pulvérisation dans chaque narine 2 à 3 fois par jour.
- Incliner la tête (chez le nourrisson, le placer en position allongée, la tête inclinée sur le côté).
- Introduire l'embout nasal dans la narine supérieure, puis exercer une pression franche sur l'embout durant 2 à 3 secondes.
- Renouveler l'opération de l'autre côté.
- Adulte et enfant : se moucher pour évacuer les mucosités ; nourrisson : redresser la tête pour laisser s'écouler les mucosités et essuyer à l'aide d'un mouchoir.

- Afin d'éviter que le liquide ne descende dans la gorge, ne jamais effectuer un lavage de nez quand la tête de l'enfant est en arrière.

Humer Nez Très Bouché, Sinusite, Rhume, spray :
- Se moucher soigneusement avant d'utiliser le produit.
- Secouer le flacon et enlever le bouchon protecteur.
- Lors de la première utilisation, amorcer la pompe en effectuant une ou deux pressions.
- Introduire verticalement l'embout nasal dans une narine et fermer l'autre en appuyant avec un doigt. Effectuer 2 à 3 pulvérisations dans chaque narine en inspirant, 2-3 fois par jour maximum.
- Après utilisation, rincer l'embout à l'eau chaude, le sécher et remettre le bouchon en place.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal et Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal :
- Ne pas utiliser la forme Adulte chez l'enfant de moins de 15 ans.
- Nettoyer l'embout à l'eau chaude après chaque utilisation.
- Le même flacon ne doit pas être utilisé par plusieurs personnes.
- Ranger le flacon avec son embout dans l'emballage après utilisation.

Par mesure de sécurité, pour la forme Enfant :
- Ne pas laisser l'embout à la portée des enfants.
- Afin d'éviter que le liquide descende dans la gorge, ne jamais effectuer un lavage de nez quand la tête de l'enfant est en arrière.

Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal :
- En l'absence d'amélioration après 7 jours de traitement (persistance du mouchage épais et coloré) ou en cas d'aggravation de la pathologie, consulter un pharmacien.
- En cas de muqueuse fortement irritée, des sensations de picotements peuvent survenir au cours de l'utilisation.

Humer Nez Très Bouché, Sinusite, Rhume, spray :
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des ingrédients.
- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Ne pas dépasser 3 pulvérisations par narine, 2 à 3 fois par jour.
- Les sensations de picotements ressenties suivant l'utilisation du produit sont liées à son mode d'action. Elles sont de courte durée. Toutefois, si l'irritation ressentie est trop forte et/ou si elle persiste avec la même intensité, il est conseillé de stopper l'utilisation du produit.
- Le produit agit dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'application et entraîne un écoulement nasal important. Ne pas réutiliser le produit au cours de cette période. L'écoulement nasal peut durer jusqu'à 4 à 6 heures selon la sévérité de la congestion nasale initiale.
- Il est conseillé de demander l'avis d'un médecin en cas d'absence d'amélioration après 7 jours d'utilisation du produit.
- Ne pas utiliser le produit si le flacon est abîmé, si la date limite d'utilisation est dépassée et si plus de 30 jours se sont écoulés depuis la première utilisation.

Marquage CE :
- Humer Nez Bouché 100 % eau de mer, spray nasal et Humer Hygiène du Nez 100 % eau de mer, spray nasal, classe IIa, fabricant Laboratoires Urgo ;
- Humer Nez Très Bouché, Sinusite, Rhume, spray, classe I, fabricant Vitrobio.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.humer.fr

CE HYALINE®

lubrification et hydratation de la surface oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Solution stérile de hyaluronate de sodium à 0,20 % pour usage ophtalmique : Récipients unidoses de 2 ml, boîte de 28 (ACL 470 304.6/EAN 3700288600097).

COMPOSITION : *p 100 ml*

Hyaluronate de sodium	0,2 g
Chlorure de sodium	0,9 g

Excipients : qsp 100 ml.

PROPRIÉTÉS :

Hyaline est une solution ophtalmique stérile, isotonique et sans conservateur destinée à être utilisée dans le cadre des affections de la surface oculaire.

Les caractéristiques physicochimiques de Hyaline sont très proches de celles de la phase aqueuse du film lacrymal, ce qui permet une très bonne efficacité et sécurité d'emploi :
- Le hyaluronate de sodium présent dans Hyaline est un polymère naturel, présentant des propriétés viscoélastiques, qui lubrifie et hydrate la surface oculaire.
- Le pH 7,4 physiologique de Hyaline favorise l'action du lyzozyme des larmes.
- Hyaline est iso-osmolaire aux larmes (335 mOsm/kg).
- L'absence de conservateur et d'antiseptique élimine tout risque d'allergie.

La présentation en récipient unidose garantit la stérilité, la sécurité et l'efficacité du produit pour chaque utilisation. Hyaline assure une humidification maximale de toutes les muqueuses de la surface oculaire ainsi que leur lubrification.

Hyaline calme la symptomatologie des irritations oculaires : sensation de corps étrangers, de sécheresse oculaire, de brûlure, de picotements, de gêne oculopalpébrale mal définie.

UTILISATION :
- Affections de la surface oculaire.
- Irritations oculaires.
- Sécheresse de la surface oculaire.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :

En irrigation oculaire, 2 à 4 fois par jour.

L'irrigation se fait directement sur la surface du globe oculaire, en pressant sur le corps du flacon afin d'obtenir un jet. Il est recommandé de tirer la paupière inférieure vers le bas, regard en haut, puis la paupière supérieure vers le haut, regard en bas, afin de bien répartir la solution sur toute la surface oculaire pour augmenter le volume du film lacrymal et hydrater les tissus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Hyaline ne présente pas de contre-indication.

L'absence de conservateur permet l'utilisation de Hyaline lors du port de lentilles de contact souples.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de son médecin ou de son pharmacien.

Le récipient unidose doit être utilisé immédiatement après ouverture, jeté après usage et ne doit pas être conservé en vue d'une utilisation ultérieure.

Pour éviter les contaminations, il est recommandé de se laver les mains avant l'utilisation et de ne pas toucher l'embout du récipient unidose avec les doigts ou l'œil.

En cas de traitement local oculaire multiple, l'efficacité d'un collyre ou d'une pommade oculaire peut être perturbée par l'instillation simultanée de la solution d'irrigation oculaire Hyaline. Il convient d'attendre 10 minutes entre chaque instillation oculaire et de toujours commencer par l'irrigation avec la solution ophtalmique Hyaline, sauf mention spéciale de son médecin.

Sportifs : La solution ophtalmique Hyaline ne contient pas de principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

Conservation à température ambiante.

Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

CE HYALOBARRIER® GEL
CE HYALOBARRIER® GEL ENDO

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Hyalobarrier Gel :

Gel ACP stérile de 40 mg/ml, transparent et hautement visqueux :* Seringue de 10 ml + canule de 5 cm de long emballées individuellement, boîte unitaire (ACL 601 023.5/code fabricant : 8033549790134).

Hyalobarrier Gel Endo :

Gel ACP stérile de 30 mg/ml, transparent et hautement visqueux :* Seringue de 10 ml + canule de 30 cm de long emballées individuellement, boîte unitaire (ACL 601 024.1/code fabricant : 8033549790141).

Gel ACP stérile de 30 mg/ml, transparent et hautement visqueux :* Seringue de 10 ml + canule de 30 cm de long emballées individuellement, boîte de 2 (ACL 814 613.4/code fabricant : 8033549790493).

* Auto-crosslinked polysaccharide.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :

Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo sont conçus pour répondre aux besoins des différentes techniques utilisées en chirurgie abdomino-pelvienne. Ils sont utilisés dans la prévention ou la réduction de la formation des adhérences postchirurgicales dans la région abdomino-pelvienne.

Hyalobarrier Gel : utilisation en chirurgie ouverte.

Hyalobarrier Gel Endo : utilisation dans les interventions chirurgicales laparoscopiques et hystéroscopiques.

Les interventions chirurgicales abdomino-pelviennes sont une cause fréquente de formation d'adhérences pouvant être à l'origine de douleurs pelviennes et/ou d'infertilité. Ces adhérences postchirurgicales sont dues à la formation de zones de contact, composées de tissus fibreux entre les organes internes adjacents.

Afin de prévenir la formation d'adhérences postchirurgicales, il est recommandé d'utiliser un agent capable de former une barrière évitant le contact entre les tissus adjacents et capable de rester en place au niveau du site d'application suffisamment longtemps pour éviter la formation d'adhérences.

Les dispositifs médicaux Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo sont des gels stériles, transparents et hautement visqueux, constitués d'ACP (auto-crosslinked polysaccharide), obtenus par réticulation due à la condensation d'acide hyaluronique, un des principaux composants du tissu conjonctif humain, de l'épithélium et du mésothélium. Grâce à leur viscosité, Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo se fixent parfaitement à la surface du tissu et à la paroi abdominale, créant une barrière anti-adhérentielle qui maintient les tissus adjacents séparés pendant la phase de guérison postopératoire.

Le gel est résorbé entièrement sept jours après son application.

L'efficacité des produits a été démontrée par des études cliniques effectuées en chirurgie abdomino-pelvienne.

CONTRE-INDICATIONS :
- Hypersensibilité connue au produit.
- Les dispositifs ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une infection ou sur une zone chirurgicale contaminée.

MODE D'EMPLOI :

Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo sont fournis dans des seringues préremplies stériles et à usage unique. Le contenu des seringues est stérilisé à l'aide de vapeur d'eau. L'emballage de chaque seringue est stérilisé à l'aide de peroxyde d'hydrogène vaporisé afin de garantir la stérilité de l'intégralité de son contenu, y compris les surfaces externes de la seringue. La canule est stérilisée à l'aide d'oxyde d'éthylène.

1. Sortir le produit du réfrigérateur et l'amener à température ambiante (au minimum 30-40 minutes à température ambiante). Ouvrir l'emballage de la seringue et placer la seringue sur le champ opératoire stérile, en respectant les conditions normales d'asepsie utilisées en salle d'opération.
2. Ouvrir l'emballage de la canule et placer la canule dans le champ opératoire stérile, en respectant les conditions normales d'asepsie utilisées en salle d'opération.
3. Retirer le capuchon de protection situé à l'extrémité de la seringue. Tourner pour fixer la canule sur l'extrémité Luer-Lock de la seringue. Tirer doucement sur la canule. Si la canule a été correctement fixée à la seringue, elle ne doit pas s'enlever. La canule de Hyalobarrier Gel Endo a été conçue pour être utilisée avec un trocart de 0,5 cm de diamètre.
4. Appliquer le gel à l'intérieur de la cavité abdomino-pelvienne en appuyant sur le piston.
5. Couvrir les zones à traiter avec le gel. Il est recommandé d'appliquer une couche de gel de 1 à 2 mm d'épaisseur. L'épaisseur du gel n'influence pas l'efficacité du produit.
6. Pour les boîtes contenant 2 seringues et 1 canule, si une deuxième seringue de gel est nécessaire, retirer la première seringue de la canule et fixer la deuxième seringue en suivant les instructions de l'étape 3.
7. Ne pas rincer le site opératoire après l'application du produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo sont destinés à être utilisés par des chirurgiens spécialisés uniquement.
- Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo ne doivent pas être injectés par voie intraveineuse.
- Sur la base des données précliniques, l'efficacité de Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo n'est pas altérée en présence d'une hémostase difficile. Il est laissé à la discrétion du chirurgien d'appliquer les produits chez des patients présentant des troubles de la coagulation, des antécédents d'allergies graves ou des épisodes anaphylactiques connus.
- Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo ne possèdent aucune activité bactériostatique intrinsèque ou bactéricide.
- L'utilisation concomitante de Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo avec d'autres produits anti-adhérentiels ou avec des solutions instillées intrapéritonéalement n'a pas été évaluée.
- Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo n'ont pas été évalués chez les patients présentant des tumeurs malignes. Les données précliniques ont montré que les produits n'avaient pas d'influence sur la diffusion néoplasique.
- Aucune donnée sur l'utilisation de Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo chez les femmes enceintes n'est disponible. L'utilisation de ces produits n'est pas recommandée dans ces conditions. De plus, il est recommandé d'éviter une grossesse lors du premier cycle menstruel suivant le traitement.
- L'utilisation de Hyalobarrier Gel et Hyalobarrier Gel Endo n'a pas été évaluée chez les enfants ou chez les femmes qui allaitent.
- Il est recommandé d'utiliser la seringue et la canule immédiatement après ouverture de l'emballage.
- Toutes les opérations de montage du dispositif doivent être effectuées en salle d'opération.
- Pour ne pas endommager la connexion Luer-Lock canule-seringue, il est recommandé de ne pas utiliser la canule en tant qu'instrument de laparoscopie, par exemple pour déplacer des tissus ou des organes.
- La seringue est à usage unique ; tout produit non utilisé doit être éliminé.
- La canule est à usage unique ; ne pas la stériliser à nouveau.
- Il existe un risque de non-stérilité du produit et par conséquent un risque infectieux pour le patient, en cas de réutilisation du gel non utilisé et/ou de la canule au cours d'un autre acte chirurgical.
- Les emballages vides doivent être jetés en accord avec la réglementation nationale.
- Si l'emballage de la seringue ou de la canule est endommagé, ne pas utiliser le produit et contacter votre distributeur local.
- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur la boîte.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
- Conserver au réfrigérateur (2-8 °C). Le produit peut être conservé à température ambiante uniquement pendant une durée limitée (durée inférieure ou égale à 7 jours), après quoi il doit être remis au réfrigérateur.
- Ne pas congeler.

Marquage CE 0459.
Fabriqué par : Anika Therapeutics S.r.l., via Ponte della Fabbrica 3/B, 35031 Abano Terme (PD), Italy.
Distributeur :

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Exploitant : 254, bd Saint-Germain. 75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Info médic et pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29
E-mail : pv@nordicpharma.com

CE HYALOFEMME®
sécheresse vaginale

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gel vaginal :* Tube de 30 g (ACL 437 444.7/EAN 4013273540001).

COMPOSITION : Hydeal-D (dérivé de l'acide hyaluronique), propylèneglycol, carbomer, méthylpropanediol, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Gel pour le traitement complémentaire de la sécheresse vaginale d'origines diverses, aide au processus de cicatrisation de microlésions de la paroi vaginale.

MODE D'EMPLOI :
Prévention et préservation : 3 ml tous les 3 jours.

Dispositif médical classe 2A. Marquage CE.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

CE HYALONE®
hyaluronate de sodium
pour injection intra-articulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile de hyaluronate de sodium pour injection intra-articulaire : Seringue préremplie 60 mg/4 ml, conditionnée sous blister stérilisé à l'oxyde d'éthylène, contenant 60 mg de hyaluronate de sodium dans 4 ml de solution (ACL 3401060256296). Le contenu de la seringue est stérilisé à la vapeur.

COMPOSITION :
Constituant principal : hyaluronate de sodium : 1,5 %.
Autres composants : chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour injection.

PROPRIÉTÉS :
Hyalone est une solution visco-élastique stérile, non pyrogène, contenant du hyaluronate de sodium de haut poids moléculaire, obtenu par fermentation bactérienne. L'acide hyaluronique, un polysaccharide appartenant à la famille des glycosaminoglycanes, existe naturellement dans plusieurs tissus humains tels que le cartilage et le liquide synovial ; il est continuellement sécrété dans l'espace inter-articulaire et est un composant essentiel du liquide synovial, auquel il confère des propriétés de viscosité et d'élasticité. Les propriétés visco-élastiques du liquide synovial sont fondamentales pour la lubrification et les fonctions d'absorption des chocs sur l'articulation saine, en vue de protéger le cartilage et les tissus mous des dommages mécaniques. Lors de pathologies articulaires traumatiques ou dégénératives, une quantité insuffisante d'acide hyaluronique dans le liquide synovial et une baisse de sa viscosité amènent à une détérioration de la fonction articulaire et à une symptomatologie douloureuse. Les données de la littérature montrent que l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique permet de restaurer les propriétés visco-élastiques du liquide synovial, tout en soulageant la douleur et en améliorant la mobilité articulaire.

INDICATIONS :
Hyalone est un substitut provisoire du liquide synovial chez les patients atteints d'arthropathie dégénérative ou mécanique de la hanche et du genou, entraînant une modification fonctionnelle du liquide synovial, sans synovite active.

MODE D'EMPLOI :
L'injection du produit doit être uniquement réalisée par un professionnel de santé formé à cette technique.
Respecter strictement toutes les règles d'asepsie ainsi que la technique d'injection.
Aspirer un éventuel épanchement articulaire, avant d'injecter Hyalone.
D'autres injections pourraient être nécessaires afin de maintenir le bénéfice du traitement au fil du temps, en fonction des besoins de chaque patient.
Injecter Hyalone à l'aide d'une aiguille stérile adaptée (par exemple 18 ou 20 G).
Lorsque Hyalone est utilisé dans la hanche, il est recommandé d'effectuer l'injection sous contrôle échographique. Ceci n'est pas nécessaire lorsque Hyalone est utilisé dans le genou.
La surface externe de la seringue étant également stérile, l'utilisation du produit au bloc opératoire est possible.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas injecter :
- chez les patients présentant une hypersensibilité individuelle connue aux composants du produit ;
- en cas d'infection ou d'affection cutanée au site d'injection.

Il n'existe aucune preuve de contre-indications à renouveler le traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Même si les études précliniques réalisées chez l'animal montrent que le produit n'a aucune toxicité potentielle sur la reproduction et le développement, Hyalone n'a pas été testé chez les femmes enceintes.
Ne pas utiliser si l'emballage a été endommagé.
Ne pas utiliser le produit après la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.
La date de péremption fait référence au produit conservé dans son emballage d'origine intact et à une température ne dépassant pas 25 ºC.
Le produit est à usage unique, ce qui signifie qu'il est destiné à n'être utilisé qu'une seule fois pour un seul patient. La seringue assemblée doit être jetée immédiatement après l'utilisation, que le produit ait été entièrement administré ou non.
Si ce produit est retraité et/ou réutilisé, Fidia Farmaceutici ne peut pas garantir la performance, la fonctionnalité, la structure matérielle, ou la propreté ou stérilité du produit. La réutilisation pourrait engendrer une maladie, une infection et/ou des blessures graves pour le patient ou l'utilisateur.
Après utilisation, jeter le produit conformément à la réglementation nationale applicable.
Tenir hors de la portée des enfants.
Interactions :
Ne pas utiliser simultanément à des désinfectants contenant des sels d'ammonium quaternaire, car l'acide hyaluronique peut précipiter en leur présence.
Afin d'empêcher toutes les interactions possibles, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de Hyalone avec d'autres solutions intra-articulaires.
Effets indésirables :
Des manifestations locales, telles que douleur, gonflement, sensation de chaleur, rougeur peuvent survenir au site d'injection après l'utilisation de Hyalone. Ces symptômes sont généralement légers et transitoires.
Des réactions inflammatoires plus marquées, avec parfois présence de cristaux de pyrophosphate de sodium, ont été rapportées.
Comme pour n'importe quel traitement par injection intra-articulaire, de rares cas d'arthrite septique peuvent survenir lorsque les précautions générales pour les injections ne sont pas respectées ou si la zone de l'injection n'est pas aseptique.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température n'excédant pas 25 ºC.

Marquage CE 0459. Dispositif médical de classe III.
Non remb Séc soc.
Fabricant : Fidia Farmaceutici S.p.A., via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (Padoue), Italie.
Date de la dernière révision de la notice d'informations : avril 2012.
Distribué par :

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

CE HYALUGEL®
acide hyaluronique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 20 ml (ACL 444 425.4/EAN 3401044442547).
Spray : Flacon de 20 ml (ACL 978 121.7/EAN 3504105020613).
Bain de bouche : Flacon de 100 ml avec gobelet doseur (ACL 960 710.0/EAN 3401096071009).

COMPOSITION :
Gel : Eau, xylitol, carboxyméthyl cellulose sodique, alcool, huile de ricin hydrogénée PEG-40, acide hyaluronique, alcool polyvinylique, polycarbophile, alcool 2,4 dichlorobenzylique, arôme (menthe, citron), hydroxyde de sodium, E 133.
Spray : Eau, xylitol, alcool, huile de ricin hydrogénée PEG-40, phosphate monosodique anhydre, alcool polyvinylique, arôme (menthe, citron), alcool 2,4 dichlorobenzylique, phosphate trisodique dodécahydraté, acide hyaluronique.
Bain de bouche : Eau, xylitol, alcool, polysorbate 20, huile de ricin hydrogénée PEG-40, polycarbophile, alcool 2,4 dichloro-benzylique, arôme (menthe, citron), acide citrique, hydroxyde de sodium, acide hyaluronique, E 133.

PROPRIÉTÉS :
Hyalugel est un dispositif médical de classe IIa contenant de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (sous forme de hyaluronate de sodium), obtenu par un procédé biotechnologique garantissant un haut niveau de pureté. Sa formulation est spécialement conçue pour ressembler à l'acide hyaluronique physiologique présent dans la muqueuse gingivale normale.
L'acide hyaluronique est une substance « naturelle », un constituant physiologique du tissu conjonctif (particulièrement dans la muqueuse gingivale) où il a une action anti-œdémateuse et réparatrice sur les tissus, résultant de son effet macro-agrégant. Cela explique ses propriétés anti-inflammatoires.
Dans les conditions normales, l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire est distribué de manière sélective, spécifique, et est particulièrement concentré dans les couches superficielles de l'épithélium gingival, où il contribue à la fonction de barrière, et à la résistance à la traction du ligament alvéolodentaire.
Dans les maladies parodontales (états inflammatoires, poches gingivales, plaies), les besoins tissulaires augmentent considérablement (jusqu'à environ 200 % par rapport aux valeurs de base), ce qui démontre son rôle spécifique dans la régulation du renouvellement cellulaire et dans l'optimisation des capacités de régénération locale.
La déficience en acide hyaluronique survenant dans ces conditions empêche les tissus de :
- rétablir l'équilibre hydrique (par conséquent l'augmentation de l'œdème et de la douleur) ;
- activer la migration des fibrocytes responsables de la réparation tissulaire (la cicatrisation est donc retardée).

Par conséquent, un tel déficit devient par lui-même responsable de la persistance de l'état inflammatoire.
Les études sur l'homme montrent une similitude de la disponibilité des acides hyaluroniques exogènes et endogènes, qui permet de rompre cette situation.
Hyalugel, par une adhésion maximale, permet à l'acide hyaluronique (qui serait sinon éliminé par le drainage salivaire permanent) d'être maintenu in situ.
Hyalugel a une action prolongée sur l'équilibre des liquides tissulaires et accélère la cicatrisation et la réparation du desmodonte (ligament alvéolodentaire), en prévenant le déficit en acide hyaluronique naturel et en renforçant ses effets. Il n'est pas absorbé par la muqueuse, et n'induit aucun effet délétère pharmacologique local ou systémique. Sous l'action de la plaque bactérienne, il subit une dépolymérisation importante et est réduit à ses composants de base.
Hyalugel ne présente pas d'effet indésirable. Il peut être utilisé chez les enfants à partir de 30 mois (gel et spray) et chez les enfants à partir de 6 ans (bain de bouche), les femmes enceintes ou les personnes âgées. En raison des propriétés du xylitol, un édulcorant naturel non cariogène et n'induisant pas de variations significatives de la glycémie, le produit convient aussi aux diabétiques. Il ne présente aucune interaction médicamenteuse et peut donc être aussi utilisé sans danger durant des thérapeutiques spécifiques, notamment les antibiotiques.

UTILISATION : États inflammatoires (gingivites, saignements, récessions gingivales, poches gingivales), ou états traumatiques (notamment aphtes, petites plaies, ou dus au port de prothèses amovibles, port d'appareils d'orthodontie, nettoyage, abrasion, extractions dentaires, séquelles postchirurgicales), états où la muqueuse buccale requiert une augmentation des concentrations en acide hyaluronique.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser Hyalugel après une hygiène buccale correcte et après les principaux repas.
Éviter de manger et de boire pendant au moins 30 minutes après l'utilisation de Hyalugel.
Gel :
Appliquer une fine couche de gel sur les tissus enflammés ou traumatisés, 3 à 5 fois par jour, jusqu'à disparition des symptômes. Masser délicatement avec un doigt propre pour bien répartir le produit.
Spray :
1 à 2 pulvérisations sur les tissus enflammés ou traumatisés, 3 à 5 fois par jour, jusqu'à disparition des symptômes. Chaque pulvérisation garantit une distribution homogène et constante du liquide sur la surface buccale.
Maintenir le flacon en position verticale.
Bain de bouche :
Prêt à l'emploi. Ne pas diluer.
Rincer la bouche avec 10 ml de solution, à l'aide du gobelet doseur, pendant 1 à 2 minutes, puis recracher. A effectuer 2 à 3 fois par jour, jusqu'à disparition des symptômes. Ne pas avaler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mise en garde :
Hypersensibilité individuelle avérée aux composants de la formulation.
Si les symptômes persistent, consulter un chirurgien-dentiste ou un médecin.

Marquage CE 0546. Classe IIa.
Fabriqué par : Ricerfarma srl, Via Egadi 7, 20144 Milano. www.ricerfarma.com.
Distribué par :

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

CE HYALUGEL ® 1ères dents
acide hyaluronique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel oral : Tube de 20 ml (EAN 3504105029388).

COMPOSITION :
Eau, polyéthylèneglycol, xylitol, alcool polyvinylique, carboxyméthylcellulose sodique, huile de ricin hydrogénée PEG 40, polyvinylpyrrolidone, copolymère de méthyle vinyle éther et d'acide maléique, acide hyaluronique de haut poids moléculaire (sous forme de hyaluronate de sodium), copolymère de vinylpyrrolidone et d'eicosène, laurate glycéryle, polycarbophile, saccharinate de sodium, phosphate monosodique anhydre, choline alfoscerate, phosphate trisodique dodécahydraté, lactate de sodium, éthylène diamine tétra-acétique disodique, acide lactique, hydroxyde de sodium.
Sans alcool. Sans sucre. Sans arôme artificiel. Sans conservateur. Sans gluten. Sans lactose. Sans parabènes. Sans laurylsulfate de sodium. Sans OGM.

PROPRIÉTÉS :
Hyalugel 1ères dents est un gel oral constitué d'une matrice polymérique autoadhésive qui adhère de façon prolongée aux dents et aux gencives en formant un film invisible souple et résistant qui exerce une action protectrice.
Il contribue à réduire la douleur et le gonflement des gencives et favorise la cicatrisation.
Le goût de Hyalugel 1ères dents est neutre.

UTILISATION : Hyalugel 1ères dents est préconisé en cas d'inflammations des gencives spécifiques de la petite enfance, telles que celles liées aux poussées dentaires des nourrissons ou aux petits traumatismes.

MODE D'EMPLOI :
Après un soigneux lavage des mains, prendre une faible quantité de Hyalugel 1ères dents avec un doigt et masser délicatement la gencive jusqu'à ce que la zone affectée soit entièrement recouverte.
Appliquer de préférence après les repas et avant de coucher l'enfant pour favoriser la formation du film et prolonger le soulagement ainsi procuré.
Utiliser 3 à 6 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Si Hyalugel 1ères dents doit être utilisé en même temps que d'autres produits, consulter un médecin.
Si les symptômes persistent, consulter un médecin.

CONTRE-INDICATIONS :
L'utilisation de Hyalugel 1ères dents est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants de sa formulation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante, protéger des sources directes de chaleur.

Marquage CE 0546. Classe II a.
Fabriqué par : Ricerfarma srl, Via Egadi 7, 20144 Milano. www.ricerfarma.com.
Distribué par :

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

CE HYALUGEL ® Ado
acide hyaluronique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 20 ml (ACL 206 984.6/EAN 3401020698463).

COMPOSITION :
Eau, xylitol, carboxyméthyl cellulose sodique, huile de ricin hydrogénée PEG-40, glyceryl laurate, arôme (bubble gum), polycarbophile, acide hyaluronique, acide lactique, saccharinate de sodium, EDTA disodique, hydroxyde de sodium. Sans conservateurs. Sans alcool. Sans colorants. Sans sucre.

PROPRIÉTÉS :
Hyalugel Ado est un dispositif médical de classe IIa contenant de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (HP), sous forme d'hyaluronate de sodium, obtenu par un procédé biotechnologique garantissant un haut niveau de pureté.
L'application d'acide hyaluronique assure l'équilibre liquides/tissus parodontaux et stimule les fonctions cicatrisantes et réparatrices en prévenant le déficit en acide hyaluronique HP gingival naturel et en renforçant ses effets. Hyalugel Ado n'induit aucun effet pharmacologique local ou systémique sur la muqueuse. Sous l'action de la plaque bactérienne, l'acide hyaluronique subit une dépolymérisation importante et est réduit à ses composants de base.
Hyalugel Ado présente une formulation spécialement développée pour se rapprocher de celle de l'acide hyaluronique que l'on retrouve dans le tissu gingival physiogique.
Hyalugel Ado est sûr et exempt de contre-indications ou d'effets secondaires.
L'absence de conservateurs, d'alcool ou de colorants réduit considérablement le profil toxicologique et le potentiel de lésion tissulaire de Hyalugel Ado et la substitution des édulcorants cariogènes par du xylitol, un composant abaissant le pH local et entravant donc la prolifération des micro-organismes, le rend particulièrement adapté aux patients les plus sensibles au risque toxicologique et les plus exposés aux agents cariogènes (par exemple, les enfants).
La formule de Hyalugel Ado a été développée pour répondre aux besoins spécifiques des adolescents ; les constituants de la formulation sont sûrs du point de vue toxicologique et son goût de chewing-gum est spécialement conçu pour plaire aux 7-16 ans.
Le profil d'innocuité du produit est particulièrement utile lorsque l'emploi d'anti-inflammatoires est contre-indiqué.
En raison des propriétés du xylitol, un édulcorant naturel non cariogène et n'induisant pas de variations significatives de la glycémie, ce produit convient également aux diabétiques.
Il ne présente aucune interaction médicamenteuse connue et peut donc être aussi utilisé sans danger durant des thérapeutiques spécifiques, notamment au cours d'antibiothérapies.

UTILISATION : États inflammatoires (gingivites, saignements, récessions gingivales, poches gingivales) ou autres états traumatiques (notamment aphtes, plaies causées par le port d'appareils orthodontiques, nettoyage, abrasion, extractions dentaires, séquelles post-chirurgicales), et états où la muqueuse gingivale requiert une concentration en acide hyaluronique.

MODE D'EMPLOI :
Après une hygiène buccale correcte, appliquer Hyalugel Ado 3 à 5 fois par jour (après les principaux repas), jusqu'à disparition complète des symptômes.
Appliquer une fine couche de gel sur le tissu gingival et masser délicatement avec un doigt propre pour bien répartir le produit sur la muqueuse.
Éviter de manger et boire pendant au moins 30 minutes après application.
Sans danger en cas d'ingestion.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mise en garde :
Hypersensibilité individuelle avérée aux composants de la formulation.
Si les symptômes persistent, consulter un chirurgien-dentiste ou un médecin.
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 30 mois.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température de 5 °C à 40 °C.

Marquage CE 0546. Classe II a.
Fabriqué par : Ricerfarma srl, Via Egadi 7, 20144 Milano. www.ricerfarma.com.
Distribué par :

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com

HYDRACM ®
boisson diététique de l'effort

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre pour solution buvable : Boîte de 5 sachets de 60 g (ACL 788 750.3/EAN 3760095250076).

COMPOSITION : Maltodextrine, sirop de glucose, correcteur d'acidité : citrate de sodium, arôme naturel d'orange, épaississant : alginate de sodium, colorant : bêta-carotène, antiagglomérant : carbonate de magnésium, acidifiant : acide citrique, vitamines (C, E, B_1), traces de gluten, soja et lait.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Conçu pour maximiser le confort digestif pendant l'effort, Hydracm présente un goût neutre et un pH neutre. Il contient 94 % de glucides dont principalement des sucres complexes (maltodextrines) et de l'alginate de sodium afin de limiter les sensations d'inconfort digestif.

CONSEILS D'UTILISATION :
Diluer 1 sachet, soit 60 g de poudre, dans 750 ml d'eau.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

CE HYDRALINBalance ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel vaginal : Tubes à usage unique de 5 ml, boîte de 7 (ACL 3401528553264).

COMPOSITION : Acide lactique, glycogène, propylène glycol, méthylhydroxypropyl cellulose, lactate de sodium, eau, pH 3,8.

PROPRIÉTÉS : HydralinBalance gel vaginal est un traitement des symptômes de la vaginose bactérienne (odeurs vaginales désagréables, pertes vaginales anormales et inconfort vaginal). Il agit en rétablissant un pH vaginal normal et en restaurant la flore vaginale.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser 1 tube par jour pendant 7 jours. HydralinBalance gel vaginal s'administre grâce à un tube applicateur prérempli (usage unique). Facile d'utilisation, il permet une application pratique et hygiénique de chaque dose.
Il est préférable d'utiliser HydralinBalance gel vaginal le soir au moment de se coucher. Il est conseillé de porter un protège-slip car un écoulement résiduel du produit est possible. Toutefois, cela est normal et ne signifie en aucun cas que le traitement n'a pas été efficace.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser si le tube est déjà ouvert ou après péremption. Tenir hors de la portée des enfants.
Éviter l'utilisation d'HydralinBalance gel vaginal en période de conception car il présente un pH faible, ce qui peut rendre l'environnement moins favorable pour les spermatozoïdes. Ne doit pas être employé comme moyen contraceptif.
HydralinBalance gel vaginal peut être utilisé au cours de la grossesse et pendant les règles. Cependant, il est important de consulter un médecin en cas de suspicion d'une infection vaginale pendant la grossesse.
En cas de doute, demander conseil à un médecin ou à un pharmacien.

Dispositif médical de classe III. Marquage CE 0344.
Fabricant : Rolf Kullgren AB, Agatan 4, 646 30 Gnesta, Suède.
Distributeur :

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CE HYDRALINFLORA ®
capsule vaginale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule vaginale : Pack de 10 (ACL 3401054237515).

COMPOSITION :
Lactobacillus plantarum : 10 milliards par gélule.

PROPRIÉTÉS :
HydralinFlora est un probiotique vaginal.
Suite à un déséquilibre intime, HydralinFlora permet de restaurer la flore vaginale en apportant des lactobacilles reconnus et sélectionnés pour leur forte capacité d'adhérence à la muqueuse vaginale. Les lactobacilles adhèrent à la paroi vaginale en formant un biofilm protecteur contre les mauvais germes. HydralinFlora aide ainsi à prévenir les récidives d'infections vaginales.

CONSEILS D'UTILISATION :
Après un traitement antimycosique ou pendant un traitement antibiotique oral : 1 capsule par jour pendant 6 jours, puis 1 capsule par semaine pendant 4 semaines afin de prévenir les récidives.
Allongée sur le dos, introduire une capsule profondément dans le vagin le soir avant de se coucher. Pour faciliter l'introduction, il est possible d'humidifier légèrement les capsules.

Dispositif médical de classe III. Marquage CE 0373.
Fabriqué par : Proge Farm Srl, Novara, Italie.
Distributeur :

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

HYDRALINGYN ® Crème-gel apaisante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème-gel : Tube de 15 g (ACL 3401360170629).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, cococaprylate/caprate, pentylene glycol, isohexadecane, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, sorbitan oleate, 1,2-hexanediol, peg-30 dipolyhydroxystearate, *Avena sativa* (oat) kernel flour, glycine, menthyl ethylamido oxalate, polysorbate 80.

PROPRIÉTÉS :
Hydralin Gyn crème-gel apaisante aide à protéger la zone intime sensible ou irritée grâce à :
- L'extrait naturel d'avoine, reconnu pour ses propriétés apaisantes.
- Le glycocolle, acide aminé reconnu pour ses propriétés hydratantes.
- Le Frescolat ® X-Cool, qui apporte un effet fraîcheur immédiat.

MODE D'EMPLOI : Hydralin Gyn crème-gel apaisante s'utilise aussi souvent que nécessaire. S'applique sur la vulve (usage externe) sans rinçage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Il est conseillé d'arrêter l'utilisation du produit en cas de sensations de brûlures, inconforts, irritations ou amplification de l'une de ces sensations après son utilisation.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

HYDRALIN GYN ™

gel lavant calmant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacons de 100 ml (ACL 3401320215322), de 200 ml (ACL 3401396868613), et de 400 ml (ACL 3401396868781).

COMPOSITION : Aqua, cocamidopropyl betaine, cocamide DEA, stearamine oxide, glycine, sodium chloride, PEG-6-caprylic/capric glycerides, parfum, citronellol, coumarin, limonene, geraniol, hydroxycitronellal, linalool, sodium hydroxide.

PROPRIÉTÉS :
Hydralin Gyn est un soin d'hygiène intime, utilisé pour laver la zone intime et aider à calmer les désagréments pouvant être liés à une augmentation anormale d'un champignon naturellement présent dans le vagin (*Candida albicans*) sous l'influence de certains facteurs (stress, port de vêtements serrés...). En accompagnement d'un traitement antimycosique, il est recommandé d'utiliser un soin d'hygiène intime au pH adapté pour ne pas favoriser la prolifération de ce champignon.
Hydralin Gyn aide à calmer les irritations et procure un confort intime toute la journée grâce :
- au glycocolle, acide aminé reconnu pour ses propriétés calmantes,
- au pH adapté, qui préserve l'équilibre de la flore intime.

Hydralin Gyn est un soin d'hygiène intime qui ne se substitue pas à un traitement médical spécifique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Soin intime à usage externe.
Le gel lavant s'utilise comme un savon liquide lors de la toilette intime et se rince à l'eau après application.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CE HYDRALIN ® lubrifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel lubrifiant à usage intime : Flacon airless de 50 ml (ACL 3401397675883).

COMPOSITION : Glycerin, glyceryl polymethacrylate, capryloyl glycine, sorbitol, crylates/c10-c30 alkyl acrylate crosspolymer, sodium hyaluronate, sodium benzoate, sodium hydroxide, galactoarabinan, hexylene glycol/ Camellia japonica leaf/flower extract, tetrasodium EDTA, p-anisic acid, levulinic acid.

UTILISATION :
La sécheresse vaginale peut-être liée à de nombreux facteurs : contraception orale ou autre traitement hormonal, atrophie vaginale en périménopause ou en ménopause, suite de grossesse ou d'interventions chirurgicales, épisiotomie, vaginite, fatigue passagère.
Elle se traduit souvent par une dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels), des sensations de gêne ou d'inconfort intime.

PROPRIÉTÉS :
Hydralin lubrifiant est un gel spécialement conçu et formulé pour hydrater et lubrifier la zone vaginale durablement. Pratique et facile à utiliser, il permet de retrouver confort et sérénité lors des rapports sexuels.
Son action est due à deux composants :
- Glycérine : agent hydratant et lubrifiant.
- Camellia japonica : actif d'origine naturelle présentant une activité hydratante efficace.

Avec un pH à 5,8, il respecte l'équilibre vaginal. Hydralin lubrifiant est à base d'eau et compatible avec les préservatifs (norme NF S 97-034). Il ne tache pas et se rince facilement.
Hydralin lubrifiant n'est pas traitant ; en cas de sécheresse vaginale persistante, consulter un médecin.
Sans paraben. Hypoallergénique.

MODE D'EMPLOI :
Dans le cas où la sécheresse vaginale engendre des sensations d'inconfort ou de douleurs, appliquer Hydralin lubrifiant sur la muqueuse et à l'entrée du vagin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Éviter le contact avec les yeux.
- Ne pas avaler.
- Ce gel n'est pas un contraceptif et ne contient pas de spermicide.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'un des constituants.

Dispositif médical. Marquage CE 0123.
Fabricant : Bayer Consumer Care AG, Peter Merian-Strasse 84, CH-4002 Bâle, Suisse.
Distributeur :

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

HYDRALIN ® Quotidien
HYDRALIN ® Fillette
HYDRALIN ® Mademoiselle

gel lavant, mousse lavante, lingettes adoucissantes à l'extrait de lotus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel lavant au lotus :
Hydralin Quotidien : Flacons de 100 ml (ACL 3401320215032), de 200 ml (ACL 3401376424341) et de 400 ml (ACL 3401343305796).
Hydralin Mademoiselle : Flacon de 200 ml (ACL 3401528557408).
Mousse lavante :
Hydralin Fillette : Flacon-pompe de 150 ml (ACL 3401528557347).
Lingettes adoucissantes à l'extrait de lotus :
Hydralin quotidien : Pack de 10 (ACL 3401346161986).

COMPOSITION :
Gel lavant : Aqua, sodium cocoampho acetate, sodium cocoyl apple amino acids, panthenol, PEG-7 glyceryl cocoate, polysorbate 20, citric acid, *Nelumbo nucifera* root extract, glycine, lactic acid, PEG-120-PPG-10 trimethynolpropane trioleate, laureth-2, phospholipids, glycine soja oil, glycolipids, glycine soja sterols, parfum, disodium EDTA.
Mousse lavante : Aqua, sodium cocoampho acetate, sodium cocoyl apple amino acids, panthenol, PEG-7 glyceryl cocoate, polysorbate 20, citric acid, *Nelumbo nucifera* root extract, glycine, lactic acid, phospholipids, glycine soja oil, glycolipids, glycine soja sterols, parfum, disodium EDTA.
Lingettes : Aqua, panthenol, sodium lactate, polysorbate 20, PEG-7 glyceryl cocoate, glycine, phospholipids, glycine soja oil, glycolipids, glycine soja sterols, lactic acid, *Nelumbo nucifera* root extract, parfum, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, disodium EDTA.

PROPRIÉTÉS :
Les formules Hydralin Quotidien, Hydralin Mademoiselle et Hydralin Fillette ont un pH physiologique. Elles contiennent de l'extrait de lotus, plante reconnue pour ses propriétés adoucissantes.
- Hydralin Quotidien gel lavant prémunit des petits désagréments et préserve l'équilibre de la flore intime, tout en douceur.
- Hydralin Mademoiselle gel lavant est adapté aux besoins des jeunes filles. Au parfum fleuri et fruité, il respecte la zone intime et permet de protéger des petits désagréments intimes.
- Hydralin Fillette mousse lavante est conçue pour respecter les peaux sensibles des petites filles. Elle permet de protéger des irritations et des rougeurs grâce à l'extrait de lotus, reconnu pour ses propriétés adoucissantes.
- Les lingettes biodégradables sont pratiques et permettent une fraîcheur et un confort à tout moment.

CONSEILS D'UTILISATION :
Soins lavants intimes à usage externe.
- Le gel lavant et la mousse s'utilisent comme un savon liquide lors de la toilette intime quotidienne et se rincent à l'eau après application.
  Hydralin Fillette peut s'utiliser dès l'âge de 2 ans.
  Si les irritations persistent, un traitement médical peut être nécessaire. Consulter son médecin.
- Les lingettes peuvent s'utiliser tout au long de la journée ; elles ne nécessitent pas de rinçage.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

HYDRALIN ® SÉCHERESSE

crème lavante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème lavante spécial sécheresse au camélia : Flacons de 200 ml (ACL 3401347848893) ou de 400 ml (ACL 3401342272785).
Lingettes intimes spécial sécheresse au camélia : Pack de 10 (ACL 3401347848725).

COMPOSITION :
Crème lavante : Aqua, sodium cocoyl apple amino acids, sodium cocoyl glutamate, coco glucoside, PEG-7 glyceryl cocoate, cetearyl alcohol, cetyl alcohol, cocamidopropyl hydroxysultaine, lactic acid, polysorbate 20, castoryl maleate, *Camelia japonica* leaf/flower extract, sorbitol, glycol distearate, guar hydroxypropyltrimonium chloride, phospholipids, p-anisic acid, parfum, glycine, soja (soybean) oil, hydroxyethylcellulose, sodium benzoate, disodium EDTA, sodium hydroxide, glycolipids, caprylyl glycol, sodium chloride, 1,2-hexanediol, butylene glycol, glycine soja (soybean) sterols, tocopheryl acetate.
Lingettes : Aqua, propylene glycol, castoryl maleate, PEG-6 caprylic/capric glycerides, glycerin, olus oil, *Camelia japonica* leaf/flower extract, lactic acid, polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate, lauryl glucoside, sodium hydroxide, sodium salicylate, sodium benzoate, potassium sorbate, ceteareth-25, butylene glycol, dicaprylyl carbonate, glyceryl oleate, parfum.

PROPRIÉTÉS :
Hydralin Sécheresse est un soin d'hygiène intime qui hydrate et préserve l'équilibre intime. Avec sa texture crémeuse et soyeuse, Hydralin Sécheresse nourrit et protège des sensations de sécheresse intime au quotidien. Sa formule est conçue pour hydrater et apporter un confort intime grâce :
- à *Camelia japonica*, plante reconnue pour ses propriétés d'hydratation durable,
- au céraphyl RMT, actif d'origine naturelle présentant une activité hydratante efficace,
- au pH physiologique, adapté à un usage quotidien.

Les lingettes biodégradables sont pratiques et permettent une fraîcheur et un confort à tout moment.

CONSEILS D'UTILISATION :
Soins intimes à usage externe.
- La crème lavante s'utilise comme un savon liquide, au quotidien lors de la toilette intime, et se rince à l'eau après application.
- Les lingettes peuvent s'utiliser tout au long de la journée ; elles ne nécessitent pas de rinçage.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CE HYDRALINTEST ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Auto-test vaginal (dispositif médical de diagnostic *in vitro*) : Boîte unitaire (ACL 3401528553325).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
HydralinTest est un test vaginal pour les femmes qui ressentent des symptômes vaginaux anormaux (pertes vaginales anormales, odeurs vaginales anormales...) afin de les aider à en diagnostiquer l'origine avec l'aide de leur professionnel de santé.
En effet, des pertes vaginales anormales peuvent être le résultat d'une infection liée à une bactérie (ex : vaginose bactérienne), un champignon (ex : mycose vaginale), un parasite (ex : trichomonase) ou une combinaison de ces micro-organismes. Il est important d'identifier correctement le type d'infection afin de choisir le traitement adapté.

MODE D'EMPLOI :
Sortir HydralinTest de son emballage individuel avec précaution : veiller à ce que l'embout du test ne touche rien avant de le placer dans le vagin.
Tenir HydralinTest en mettant les doigts au niveau de la partie ronde (zone de prise en main).
Séparer les lèvres extérieures de la vulve de façon à dégager l'entrée du vagin.
Insérer avec précaution l'embout jaune dans le vagin jusqu'à ce que les doigts atteignent les lèvres entourant l'entrée du vagin (environ 5 cm à l'intérieur du vagin) et faire tourner le test sur lui-même plusieurs fois. Il faut veiller à ce que l'embout ne touche pas l'entrée du vagin lors de son insertion.
Retirer le test du vagin en s'assurant que l'embout n'entre pas en contact avec quoi que ce soit et qu'il ait bien recueilli une quantité visible de sécrétion.
Attendre 10 secondes, puis regarder la couleur de l'embout :
- Si l'embout présente une coloration bleu-vert, cela indique une élévation du pH vaginal.
- Si les symptômes suivants sont également présents :
  - des pertes vaginales gris-blanc, liquides et laiteuses (abondantes), accompagnées d'une désagréable odeur de poisson peuvent indiquer une vaginose bactérienne. Afin d'envisager un traitement, un avis médical ou pharmaceutique est nécessaire ;
  - des pertes vaginales mousseuses, jaune-vert, accompagnées d'une odeur désagréable et d'une gêne au moment d'uriner, peuvent indiquer une trichomonase. Dans ce cas, une prise en charge médicale est nécessaire.

  Toute coloration bleue ou verte ou partielle de l'embout jaune du test doit être considérée comme un résultat positif.
- Si l'embout ne se colore pas au bout de 10 secondes, la probabilité d'une vaginose bactérienne ou trichomonase est faible.
- Si des pertes vaginales anormales sont constatées (blanches d'aspect « fromage blanc », épaisses) accompagnées de démangeaisons/brûlures vulvaires intenses, cela peut indiquer une mycose vaginale.
- Si aucun symptôme de ce type n'est ressenti, il n'y a probablement pas d'infection vaginale.

Ne pas prendre de décision médicale sans avoir au préalable consulté un médecin.
Jeter HydralinTest après utilisation. Ne pas le jeter dans les toilettes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser le test s'il est endommagé ou si son embout est taché.
Tenir hors de la portée des enfants.
Pour assurer la validité des résultats, HydralinTest ne doit être utilisé dans aucune des situations suivantes :
- moins d'un jour ou le lendemain des règles ;
- présence de signes de règles ou de tout saignement vaginal quelconque ;

- moins de 12 heures après une relation sexuelle ou une douche vaginale.

Ne pas insérer le test plus profondément que la zone de prise en main (partie ronde).
Attention : en cas de grossesse, consulter un médecin avant l'utilisation du test car l'interprétation des résultats pendant la grossesse nécessite des connaissances médicales. En effet, HydralinTest peut indiquer une fuite de liquide amniotique (changement de couleur de l'embout en bleu-vert).
Les femmes ménopausées peuvent avoir un pH vaginal plus élevé (> 4,5), ce qui peut entraîner un changement de couleur bleu-vert de l'embout du test bien qu'elles ne soient pas atteintes de vaginose bactérienne ni de trichomonase. Ainsi, l'utilisation du test chez les femmes ménopausées n'est pas recommandée.
En cas de résultats confus ou de doute, demander conseil à un pharmacien ou un médecin.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Le test doit être conservé dans un endroit sec, à température ambiante, dans son emballage individuel scellé.

Dispositif médical de diagnostic *in vitro*. Marquage CE 0483.
Fabricant : Common Sense Ltd., Haeshel St 7, Po Box 3J67, Caesarea 3088900, Israël.
Distributeur :

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

CE HYDROCLEAN ADVANCE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement irrigo-absorbant stérile (pour le traitement des plaies chroniques ou aiguës, infectées ou non, sèches ou exsudatives, pendant la phase de détersion) : Boîte de 10 pansements pré-activés par de la solution de Ringer.

EAN	Dimensions (boîte de)	Tarif LPPR*	Code LPPR
4052199242668	Ø 4 cm (10)	26,60 €	1311624
4052199242743	Ø 5,5 cm (10)	30,40 €	1305718
4052199242705	4 x 8 cm (10)	30,40 €	1305718
4052199242200	7,5 x 7,5 cm (10)	38,00 €	1340399
4052199242330	10 x 10 cm (10)	45,60 €	1396891

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
HydroClean advance est un pansement hydroactif constitué principalement d'un polyacrylate superabsorbant (SAP) inclus dans des fibres de cellulose de bois et de coton et activé par la solution de Ringer.
La couche en contact avec la plaie se compose d'un textile en polypropylène sur lequel ont été apposées des bandes de silicone permettant d'améliorer la prévention de l'adhérence à la plaie. Situé sur la face opposée à la plaie, un film de polypropylène imperméable à l'eau, recouvert d'un voile en non-tissé de polypropylène hydrophobe, empêche un assèchement prématuré du coussinet et peut ainsi assurer l'apport d'humidité à la plaie pendant une durée allant jusqu'à trois jours. Le film permet d'autre part de prévenir une humidification excessive de la face externe du pansement.

PROPRIÉTÉS :
Le coussinet irrigo-absorbant favorise la détersion et le bourgeonnement des plaies nécrotiques sèches ou exsudatives :
- HydroClean advance ramollit les nécroses et la fibrine, et permet leur élimination : il absorbe et régule exsudats, bactéries et métalloprotéases.
- HydroClean advance permet les échanges gazeux et peut être utilisé sur les plaies surinfectées superficiellement.
- HydroClean advance peut être utilisé sur toutes les plaies en phase de détersion :
  - plaies exsudatives ;
  - plaies sèches ;
  - plaies infectées ou non.

Renouvellement simple et sans douleur.

MODE D'EMPLOI :
La face blanche du pansement HydroClean advance est appliquée sur la plaie, de sorte que l'inscription verte est orientée vers le haut. HydroClean advance doit être en contact avec le lit de la plaie, et dépasser légèrement des berges de celle-ci.
HydroClean advance doit être fixé à l'aide de matériaux appropriés tels que film de polyuréthane type HydroFilm, bandes ou sparadraps. Un renouvellement du pansement doit avoir lieu sur indication médicale ou au plus tard après trois jours.
Au début d'un traitement avec HydroClean advance, la dégradation des tissus déjà lésés de manière irréversible peut conduire à un agrandissement de la plaie.
Ce phénomène peut constituer le signe d'un début de cicatrisation. Au cours d'un traitement en milieu humide, les berges de la plaie peuvent développer des rougeurs, qui sont généralement la manifestation de la réactivation de l'irrigation sanguine, provoquées par la progression de la cicatrisation. Elles sont généralement engendrées par le processus de cicatrisation lui-même. Leur origine doit néanmoins être examinée dans tous les cas. Le traitement avec HydroClean advance ne provoque aucune douleur. Cependant, une plaie ouverte est souvent très sensible aux stimulations mécaniques. Il convient dans certains cas d'examiner l'indication d'un traitement antalgique approprié. Le traitement en milieu humide avec de la solution de Ringer n'entraîne pas de macération des cellules, toutefois la couche cornée de la plante du pied peut gonfler, ce qui se traduit par un dépôt blanchâtre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
HydroClean advance ne doit pas être découpé ou endommagé de manière mécanique, ou de toute autre façon.
En cas d'hypersensibilité et de lésion de la peau périlésionnelle, il est recommandé de la protéger à l'aide d'un produit de protection de la peau approprié. Il convient de procéder au retrait de pansement avec beaucoup de précaution chez les patients présentant une tendance aux saignements élevée (par exemple en raison de l'administration d'anticoagulants) et, le cas échéant, de réhumidifier la plaie au préalable avec du sérum physiologique ou de la solution de Ringer, comme décrit plus haut. Les plaies infectées et présentant une forte charge bactérienne doivent être traitées uniquement sous contrôle médical, notamment en cas d'utilisation d'un film adhérant à des fins de fixation.
Attention : Tout traitement de plaies dont le processus cicatriciel est perturbé doit être précédé d'un examen médical visant à évaluer l'état de la plaie et à déterminer l'origine du retard de cicatrisation. Le traitement avec HydroClean advance ne remplace pas un traitement étiologique des troubles de la cicatrisation.

CONTRE-INDICATIONS :
HydroClean advance ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

Tarif LPPR :
La prise en charge est assurée en traitement séquentiel pour les plaies chroniques en phase de détersion.
Dispositifs médicaux de classe II b. Marquage CE 0123.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE HYDROCLEAN CAVITÉ
CE HYDROCLEAN MINI

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement irrigo-absorbant stérile (pour le traitement des plaies chroniques et à cicatrisation difficile en phase de détersion et de granulation) : Boîte de 10 pansements activés par de la solution de Ringer.

EAN	Dimensions (boîte de)	Tarif LPPR*	Code LPPR
HydroClean mini			
4052199234311	Ø 3 cm (10)	22,80 €	1355350
HydroClean Cavité			
4049500890090	Ø 4 cm (10)	26,60 €	1311624
4049500461016	Ø 5,5 cm (10)	38,00 €	1340399
4049500890342	ovale 7 x 4 cm (10)	38,00 €	1340399
4049500461030	7,5 x 7,5 cm (10)	45,60 €	1396891
4049500461054	10 x 10 cm (10)	53,20 €	1328501

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Face interne : textile en polypropylène.
- Coussinet absorbant : gel expert en polyacrylate de sodium superabsorbant inclus dans des fibres de cellulose de bois et de coton, pour une capacité optimale d'absorption, activé par de la solution de Ringer.
- HydroClean Cavité et HydroClean mini sont composés d'environ 90 % d'humidité (solution de Ringer).

PROPRIÉTÉS :
Le coussinet irrigo-absorbant favorise la détersion et le bourgeonnement des plaies nécrotiques sèches ou exsudatives :
- HydroClean ramollit les nécroses et la fibrine, et permet leur élimination : il absorbe et régule exsudats, bactéries et métalloprotéases.
- HydroClean permet les échanges gazeux et peut être utilisé sur les plaies infectées.
  Grâce à sa structure « coussinet » très conformable, HydroClean permet de traiter également les plaies profondes.
- HydroClean peut être utilisé sur toutes les plaies en phase de détersion :
  - plaies exsudatives ;
  - plaies sèches ;
  - plaies infectées ou non.

Renouvellement simple et sans douleur.

INDICATIONS :
Traitement en milieu humide, notamment en cas de retard de cicatrisation et à des fins de traitement des plaies chroniques (ulcères, escarres...) et à cicatrisation difficile en phase de détersion et de granulation. HydroClean peut aussi être utilisé pour traiter les plaies infectées.

MODE D'EMPLOI :
Sélectionner la dimension adéquate du pansement.
Appliquer le pansement en veillant à ce qu'il soit bien en contact avec les tissus lésés. Si nécessaire, faire chevaucher plusieurs pansements.
Possibilité de recouvrir avec HydroClean advance.
Maintenir avec une bande de fixation adéquate ou un film de polyuréthane.
Renouveler au minimum toutes les 24 heures.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas découper.
- En début de traitement, la plaie peut paraître plus grande : ce sont les tissus morts qui sont détergés.
- Des douleurs peuvent apparaître en cours de traitement : elles témoignent, en l'absence d'autres signes cliniques de surinfection, de la réactivation du processus de cicatrisation. Si persistance, prescrire un antalgique.
- HydroClean ne se substitue pas à une antibiothérapie systémique si la plaie le nécessite.

Tarif LPPR :
La prise en charge est assurée en traitement séquentiel pour les plaies chroniques en phase de détersion.
Marquage CE 0123. Classe II b.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

HYDROCLONAZONE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pour solution buvable :
Tube de 100 (ACL 3401529569615) et boîte de 1000 (ACL 3401529569783).
Produit Biocide.

COMPOSITION : *p cp*
Tosylchloramide sodique .... 15 mg
Excipients : bicarbonate de sodium, carbonate de magnésium léger, talc, carboxyméthylamidon sodique.

UTILISATION :
Désinfectant pour l'eau de boisson.

MODE D'EMPLOI :
Un comprimé pour 1 litre d'eau à traiter. Bien agiter et laisser agir en contact pendant une heure minimum pour obtenir l'activité bactéricide.
En cas d'eau fortement suspecte, utiliser deux comprimés par litre d'eau et laisser agir 2 heures.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas laisser à la portée des enfants.
Ne pas avaler les comprimés non dissous. En cas d'ingestion accidentelle des comprimés, consulter un médecin.
L'eau traitée doit être consommée dans les 24 heures ou éliminée ou subir une nouvelle désinfection.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Durée de conservation des boîtes de comprimés non ouvertes : 4 ans.
A conserver à une température inférieure à 35 °C.

CLS Pharma
8, rue du Bac. 92150 Suresnes
Tél : 01 40 99 06 95. Fax : 01 42 04 15 83
E-mail : labo@clspharma.fr
Site web : www.clspharma.fr

CE HYDROCOLL ®

pansements hydrocolloïdes morpho-adaptés

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements stériles semi-perméables, auto-adhésifs pour escarres, ulcères, brûlures, sous blister individuel.

Hydrocoll	Dimensions (boîte de 10)	ACL	Tarif LPPR*	Code LPPR
Standard	5 x 5 cm 7,5 x 7,5 cm 10 x 10 cm 15 x 15 cm 20 x 20 cm	429 344.7 429 345.3 798 713.3 798 769.9 798 770.7	6,95 € 13,02 € 25,13 € 54,61 € 94,89 €	1387113 1321321 1335004 1339090 1303688
Sacral (région lombo-sacrée)	18 x 18 cm	427 317.2	54,82 €	1312115
Concave (talon, coude)	15 x 13,5 cm	427 319.5	39,58 €	1378893
Thin (extra-mince)	5 x 5 cm 7,5 x 7,5 cm 10 x 10 cm 15 x 15 cm	429 347.6 429 348.2 798 773.6 798 774.2	6,95 € 13,02 € 25,13 € 54,61 €	1387113 1321321 1335004 1339090

* Tarif LPPR = prix public.

COMPOSITION :
Pansements stériles sous blister individuel ; structure bilaminaire comprenant :
- une couche interne d'hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose sodique, insérée dans un réseau de polymères adhésifs inertes ;
- une couche externe à base de polyuréthane semi-perméable.

Hydrocoll ne contient ni résine (en particulier pas de colophane), ni huile minérale.

PROPRIÉTÉS :
La formule d'Hydrocoll lui confère un pouvoir d'absorption très élevé. Au contact des exsudats, il se transforme en un gel qui crée un milieu chaud et humide stimulant l'activité des fibroblastes, cellules à l'origine de la formation du tissu de granulation. Le film semi-perméable en polyuréthane constitue une barrière contre la pénétration bactérienne et l'humidité tout en permettant les échanges gazeux. Il évite ainsi la macération.
Hydrocoll adhère uniquement sur la peau saine. Sa transparence permet un contrôle visuel de la plaie.

INDICATIONS : Plaies modérément exsudatives, notamment escarres, ulcères de jambe, bourgeonnement et épithélialisation ; brûlures.

MODE D'EMPLOI :
La forme et la taille du pansement Hydrocoll devront être sélectionnées selon les dimensions de la plaie.
Nettoyer la plaie avec du sérum physiologique et sécher son pourtour. Appliquer le pansement sur la plaie côté adhésif, en veillant à ce qu'il dépasse d'environ 2 cm du pourtour de la plaie. Renouveler lorsque la vésicule générée par l'absorption des exsudats a atteint les bords de la plaie.
Pour retirer Hydrocoll, soulever les bords du pansement en tirant doucement.
Hydrocoll peut être utilisé jusqu'à cicatrisation complète et laissé en place jusqu'à 7 jours.
NB : une odeur désagréable peut se dégager lors du retrait d'Hydrocoll. Ce phénomène est normal et disparaît au nettoyage de la plaie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'utilisation d'Hydrocoll sur des ulcérations cutanées mettant à nu les régions osseuses, musculaires ou tendineuses et sur les plaies diabétiques doit se faire sous contrôle médical.
- Ne pas utiliser sur les plaies infectées, les ulcérations secondaires à des maladies infectieuses chroniques comme la tuberculose, la syphilis ou les mycoses profondes, sur les brûlures du 3e degré.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conforme à la LPPR dans les indications : plaies chroniques, protection de la peau dans le cas d'escarre au stade de la rougeur.
Marquage CE 0123. Classe II b.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE HYDROFILM et HYDROFILM PLUS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Hydrofilm :
Pansement film adhésif transparent et conformable, stérile : Pochette de 10, sous pochette pelable.

ACL EAN	Dimensions	Tarif LPPR Prix public	Code LPPR
469 034.9 4049500630955	6 x 7 cm	9,27 € 13,26 €	1350802
469 035.5 4049500630993	10 x 12,5 cm	10,55 € 15,02 €	1384847
469 036.1 4049500631037	10 x 15 cm	11,45 € 16,03 €	1326927
469 037.8 4049500631075	15 x 20 cm	15,95 € 22,81 €	1344397
4049500631150	20 x 30 cm	24,95 € 36,18 €	1313037

Hydrofilm Plus :
Pansement film adhésif transparent et conformable, avec coussin central absorbant, stérile : Pochette de 5, sous pochette pelable.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR Prix public	Code LPPR
469 038.4	5 x 7,2 cm	2,87 € 5,74 €	1387314
469 039.0	9 x 10 cm	4,48 € 8,96 €	1362797
469 040.9	9 x 15 cm	6,23 € 12,46 €	1375475
469 041.5	10 x 20 cm	6,86 € 13,72 €	1329452

COMPOSITION :
Film de polyuréthane semi-perméable.
Masse adhésive : polymère acrylique, haute tolérance.
Dos applicateur pour une application facile.
Élément protecteur de l'adhésif : papier siliconé.
Particularité : Hydrofilm Plus contient un coussin absorbant en viscose.

PROPRIÉTÉS : Perméable à l'air et à la vapeur d'eau. Imperméable à l'eau et aux bactéries. Fin et très conformable. Protège la plaie des infections secondaires et des irritations mécaniques.

INDICATIONS :
- Maintien de cathéter.
- Fixation de pansements.

Hydrofilm Plus peut également être utilisé pour la protection et la couverture des plaies peu exsudatives.

Tarif LPPR :
Hydrofilm :
Prise en charge assurée :
- en tant que pansement primaire, pour les plaies chroniques et aiguës en phase d'épithélialisation peu ou non exsudatives ;
- pour le recouvrement d'autres pansements stériles non adhésifs ;
- pour la protection de sites de cathéters intraveineux.

Hydrofilm Plus :
Remb Séc soc conforme à la LPPR pour la protection des plaies aiguës, légèrement hémorragiques et/ou exsudatives.
Marquage CE 0123. Classe II a.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

HYDROFTA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 30 (ACL 3401598114150).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p capsule	% VNR* pour 1 capsule
Vitamines :		
- Bêta-carotène	0,96 mg	20 %
- E	12 mg	100 %
- C	67,20 mg	84 %
Minéraux :		
- Zinc	7 mg	70 %
- Cuivre	0,2 mg	20 %
- Sélénium	14 µg	25 %
Acides gras polyinsaturés dont :		
- Oméga 3 (DHA + EPA)	23 mg	–
- Oméga 6 (acide γ-linolénique)	30 mg	–

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Hydrofta associe des acides gras polyinsaturés, des vitamines antioxydantes et des minéraux cofacteurs enzymatiques.
Le DHA, acide docosahexaénoïque, est un acide gras polyinsaturé oméga 3.
Les vitamines E et C contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
Une capsule par jour, à prendre avec un verre d'eau, de préférence pendant les repas.
A utiliser par périodes de 3 mois renouvelables.

CONTRE-INDICATIONS :
Hydrofta n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Hydrofta contient du bêta-carotène. Des études ont montré que la consommation à forte dose (supérieure à 20 mg/jour) de bêta-carotène peut être préjudiciable à la santé des fumeurs. Le dosage en bêta-carotène d'Hydrofta est très inférieur à cette dose.
Hydrofta est un complément alimentaire et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré, ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, en dessous de 25 °C.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

CE HYDROTAC pansement (gamme)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire avec interface hydrogel, stérile, prêt à l'emploi : Boîte de 10 ou de 16, sous sachet individuel. Existe en version non adhésive (HydroTac), en version avec pourtour adhésif (HydroTac Comfort), avec découpe anatomique pour les plaies situées au sacrum (HydroTac Sacral) et en format anatomique pour zones en relief comme talon et coude (HydroTac Concave).

EAN	Dimensions (boîte de)	Dimensions du coussinet	Tarif LPPR*	Code LPPR
HydroTac (non adhésif)				
4052199250137	10 x 20 cm (10)	-	50,14 €	1333198
4049500737180	12,5 x 12,5 cm (10)	-	39,31 €	1372672
4049500834292	12,5 x 12,5 cm (16)	-	55,03 €	1370236
4052199241449	15 x 15 cm (10)	-	56,30 €	1336558
4049500737364	15 x 20 cm (10)	-	73,59 €	1364342
4052199250175	20 x 20 cm (10)	-	97,82 €	1328493
HydroTac Comfort (adhésif)				
4049500833585	6,5 x 10 cm (10)	2,5 x 6 cm	15,84 €	1351747
4049500736374	8 x 8 cm (10)	3,5 x 3,5 cm	15,84 €	1351747
4049500834230	8 x 8 cm (16)	3,5 x 3,5 cm	22,18 €	1348679
4052199247304	8 x 15 cm (10)	3 x 10 cm	29,36 €	1333399
4049500736527	12,5 x 12,5 cm (10)	7,5 x 7,5 cm	37,34 €	1393616
4049500834261	12,5 x 12,5 cm (16)	7,5 x 7,5 cm	52,28 €	1337026
4049500833615	10 x 20 cm (10)	5 x 14 cm	47,63 €	1320913
4052199241364	15 x 15 cm (10)	10 x 10 cm	53,49 €	1335866
4052199241401	10 x 30 cm (10)	5 x 25 cm	69,91 €	1359097
4049500736701	15 x 20 cm (10)	9 x 14 cm	69,91 €	1359097
4052199250212	20 x 20 cm (10)	14 x 14 cm	92,93 €	1358152
HydroTac Sacral (adhésif)				
4049500736886	18 x 18 cm (10)	13 x 10,6 cm	59,09 €	1360404
4052199235684	22 x 22 cm (10)	16 x 13,6 cm	86,02 €	1324839
HydroTac Concave (non adhésif)				
4049500736824	18 x 18,5 cm (10)	-	76,07 €	1326123

* Tarif LPPR = prix limite de vente public.

COMPOSITION :
Pansement de couleur beige clair, composé de 3 couches :
- Une enduction de gel expert en nid d'abeille d'hydrogel (technologie AquaClear®), aux propriétés hydro-apaisantes et non adhérentes à la plaie. Le gel est composé d'un polymère hybride polyurée-polyuréthane aqueux contenant du propylène glycol.
- Une couche absorbante en mousse de polyuréthane permettant l'absorption rapide et la rétention des exsudats et une protection mécanique contre les chocs et la macération.
- Un film de polyuréthane semi-perméable.

Le modèle HydroTac Comfort comporte un pourtour adhésif en film de polyuréthane permettant la douche.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
HydroTac et HydroTac Comfort sont indiqués dans le traitement des plaies aiguës (plaies traumatiques, dermabrasions, plaies post-opératoires, brûlures) et chroniques (ulcères, escarres...) dans les phases de bourgeonnement et d'épidermisation. HydroTac est plus particulièrement indiqué pour les plaies dont la peau périlésionnelle est fragilisée (ex : ulcères).
HydroTac Sacral convient pour la région lombo-sacrée.
HydroTac Concave est adapté aux zones en relief : talon, coude, épaule, genou, main...
Absorption élevée, même sous bandage compressif.
La couche de gel au contact de la plaie (technologie AquaClear®) :
- soulage inconfort et douleur du patient,
- apporte de l'humidité en cas de plaie à tendance sèche,
- a un effet apaisant dès son application et accélère la cicatrisation,
- facilite la mise en place du pansement grâce à son tack initial,
- favorise les renouvellements atraumatiques et sans douleur des pansements,
- ne laisse pas de résidu dans la plaie.

MODE D'EMPLOI :
Choisir la taille d'HydroTac ou d'HydroTac Comfort de manière que le pansement dépasse d'environ un à deux centimètres des berges de la plaie.
HydroTac/HydroTac Concave :
- Retirer le film protecteur transparent en respectant la numérotation (1 et 2).
- Appliquer la face du pansement recouverte de gel directement sur la plaie.
- Maintenir le pansement à l'aide d'une bande de type extensible ou auto-adhérente Peha-haft ou à l'aide d'un sparadrap de type Omnifix.

HydroTac Comfort/HydroTac Sacral :
- Retirer le film protecteur transparent en respectant la numérotation (1 et 2).
- Appliquer la face du pansement recouverte de gel directement sur la plaie en appuyant fermement sur le pourtour adhésif.
- Retirer le film supérieur selon la numérotation (3 et 4).

Les changements de pansements seront effectués en fonction des indications cliniques ou lorsque l'exsudat apparaîtra au niveau des bords du pansement.

CONTRE-INDICATIONS : Il est déconseillé d'utiliser HydroTac sur les patients présentant une sensibilité connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Avant de traiter une plaie à cicatrisation difficile, il est nécessaire de consulter un médecin afin qu'il évalue l'état de la plaie et qu'il détermine la cause du retard de cicatrisation. Le traitement par HydroTac ne peut en aucun cas se substituer au traitement étiologique du retard de cicatrisation.
HydroTac ne doit être utilisé que sous contrôle médical sur les plaies cliniquement infectées, ou les plaies ouvertes laissant apparaître les os, les muscles ou les tendons.
HydroTac peut être utilisé sous contrôle médical dans le

cas de brûlures du second degré profond et du troisième degré après la mise en œuvre d'une nécrosectomie et/ou d'un traitement adapté.
HydroTac ne doit pas être utilisé avec des agents oxydants (par exemple, Dakin ou eau oxygénée), car ils risquent d'endommager le pansement.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conforme à la LPPR pour les indications plaies aiguës et chroniques dès la phase de bourgeonnement, en traitement séquentiel.
Marquage CE 0123. Classe II b.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE HYDROTAC® TRANSPARENT
CE HYDROTAC® TRANSPARENT COMFORT
pansements hydro-apaisants

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements hydrogels en plaque, stériles, prêts à l'emploi : Boîtes de 10, sous sachets individuels. Existe en version non adhésive (HydroTac® transparent) et en version avec pourtour adhésif (HydroTac® transparent Comfort).
HydroTac® transparent :
Pansement non adhésif (peaux fragiles) : Boîte de 10.

EAN	Dimensions	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
4049500834926	5 x 7,5 cm	26,60 €	1311624
4049500834957	10 x 10 cm	38,00 €	1340399
4049500834988	10 x 20 cm	45,60 €	1396891
4049500835015	20 x 20 cm	53,20 €	1328501

HydroTac® transparent Comfort :
Pansement adhésif (permet la douche) : Boîte de 10.

EAN	Dimensions	Dimensions de la plaque de gel	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
4049500835138	6,5 x 10 cm	2,5 x 6 cm	22,80 €	1355350
4049500835046	8 x 8 cm	4 x 4 cm	22,80 €	1355350
4049500835077	12,5 x 12,5 cm	8 x 8 cm	26,60 €	1311624
4049500835107	10 x 20 cm	5,5 x 15,5 cm	30,40 €	1305718

COMPOSITION :
- Face interne de gel expert : hydrogel en plaque composé d'un polymère hybride polyurée-polyuréthane absorbant contenant 60 % d'eau.
- Face externe : film semi-perméable transparent, en polyuréthane, avec quadrillage pour observation de l'évolution de la plaie.
- Pourtour adhésif en film de polyuréthane pour la présentation adhésive (HydroTac® transparent Comfort).
- Contient du propylèneglycol.

PROPRIÉTÉS :
Grâce à leur haute teneur en humidité, HydroTac® transparent et HydroTac® transparent Comfort :
- apaisent dès l'application ;
- procurent une sensation de fraîcheur ;
- assurent une protection mécanique de la plaie ;
- hydratent la plaie et favorisent la cicatrisation ;
- ne laissent pas de résidus dans la plaie ;
- n'adhèrent pas à la plaie (retrait atraumatique) ;
- absorbent les exsudats (en faibles quantités) ;
- peuvent rester plusieurs jours en place, en fonction de l'état de la plaie.

Leur transparence permet un contrôle visuel de la plaie.

INDICATIONS :
HydroTac® transparent et HydroTac® transparent Comfort sont indiqués pour le soin des plaies à tendance sèches ou faiblement exsudatives, comme alternative aux tulles, par exemple :
- brûlures superficielles ;
- lésions cutanées radio-induites ;
- plaies traumatiques superficielles ;
- sites donneurs de greffe après hémostase ;
- plaies chroniques (ulcères, escarres...) en fin de cicatrisation ;
- dermabrasions.

HydroTac® transparent non adhésif : particulièrement indiqué sur peaux fragiles, il nécessite une fixation adaptée.
HydroTac® transparent Comfort : le film adhésif est adapté aux peaux périlésionnelles saines et permet la douche.

MODE D'EMPLOI :
HydroTac® transparent et HydroTac® transparent Comfort doivent être choisis de manière à dépasser les berges de la plaie d'environ 2 cm. Ils peuvent être découpés si nécessaire.
Retirer la feuille de protection et appliquer HydroTac® transparent ou HydroTac® transparent Comfort sur la zone lésée.
- HydroTac® transparent : fixer le pansement à l'aide d'une bande ou d'un adhésif.
- HydroTac® transparent Comfort : ne nécessite pas de fixation supplémentaire.

Le pansement doit être changé lorsque la vésicule formée par l'absorption des exsudats atteint les berges de la plaie et que le gel se trouble (2 à 7 jours).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
HydroTac® transparent et HydroTac® transparent Comfort ne doivent pas être utilisés en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
Ne pas utiliser en présence d'une infection clinique, ainsi que sur les brûlures du 3e degré.

Tarif LPPR :
La prise en charge est assurée en traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de détersion.
Marquage CE 0123. Classe II b.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE HYLO® CONFORT
CE HYLO® CONFORT Plus
solution oculaire

CE HYLO CONFORT
solution oculaire hyaluronate de sodium à 0,1 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile, sans phosphate et sans agents conservateurs pour usage ophtalmique topique : Flacon multidose de 10 ml de collyre en solution (ACL 3401040669122).

COMPOSITION : Hylo Confort est une solution stérile sans agents conservateurs, contenant 1 mg/ml d'hyaluronate de sodium, un tampon citrate, du sorbitol et de l'eau.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hylo Confort est destiné à améliorer l'hydratation de la surface de l'œil en cas de troubles causés par l'environnement comme la sécheresse oculaire, les sensations de corps étranger ou de brûlure ainsi qu'après une intervention chirurgicale ophtalmique.
Hylo Confort est compatible avec le port de lentilles de contact, quel qu'en soit le type (souple ou rigide).
Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, Hylo Confort peut être utilisé sans aucune précaution particulière aussi bien chez l'enfant que chez la femme enceinte et allaitante.

MODE D'EMPLOI :
Il convient d'instiller 1 goutte d'Hylo Confort 3 fois par jour dans le sac conjonctival de chaque œil.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
N'utiliser Hylo Confort que lorsque l'emballage extérieur est scellé de façon intacte avant la première utilisation.
Après utilisation, replacer directement et soigneusement le capuchon sur l'embout compte-gouttes. S'assurer que l'embout compte-gouttes est bien sec. Éviter tout contact entre l'embout compte-gouttes et l'œil ou la peau du visage lors de l'instillation.
En cas de traitement complémentaire avec un autre collyre, un intervalle de 30 minutes au moins doit être respecté entre les deux applications. Hylo Confort doit toujours être instillé en dernier lieu. Par contre, une pommade ophtalmique doit toujours être appliquée dans le sac conjonctival après Hylo Confort. Grâce à l'absence d'agents conservateurs, Hylo Confort est particulièrement bien toléré, même en cas d'utilisation prolongée. Des réactions d'hypersensibilité (sensations de brûlure, larmoiement) ont été rapportées, dans de très rares cas, et ont disparu immédiatement après l'arrêt de l'utilisation d'Hylo Confort.
Hylo Confort ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
A conserver à température ambiante.
Hylo Confort se conserve 6 mois après ouverture.
Ne pas utiliser après la date de péremption.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Tarif LPPR : 10,27 € (code LPPR 1165660).
Prix public : 12,95 €.
Conditions de prise en charge :
Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans ces conditions, la solution Hylo Confort n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact.
Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
Dispositif médical. Classe II a.
Fabricant : Ursapharm GmbH D - 66129 Saarbrücken, Allemagne.

CE HYLO CONFORT Plus
solution oculaire hyaluronate de sodium à 0,2 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile, sans phosphate et sans agents conservateurs pour usage ophtalmique topique : Flacon multidose de 10 ml de collyre en solution (ACL 3401040669580).

COMPOSITION : Hylo Confort Plus est une solution stérile sans phosphate et sans agents conservateurs, contenant 2 mg/ml d'hyaluronate de sodium, un tampon citrate, du sorbitol et de l'eau.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hylo Confort Plus est préconisé pour l'hydratation intensive de la surface de l'œil en cas de sensation de sécheresse oculaire sévère et chronique ainsi qu'après une intervention chirurgicale ophtalmique.
Hylo Confort Plus est compatible avec le port de lentilles de contact, quel qu'en soit le type (souple ou rigide), sauf en cas de kératite ou de kératoconjonctivite.
Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, Hylo Confort Plus peut être utilisé sans aucune précaution particulière aussi bien chez l'enfant que chez la femme enceinte et allaitante.

MODE D'EMPLOI :
Il convient d'instiller 1 goutte d'Hylo Confort Plus 3 fois par jour dans le sac conjonctival de chaque œil.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
N'utiliser Hylo Confort Plus que lorsque l'emballage extérieur est scellé de façon intacte avant la première utilisation.
Après utilisation, replacer directement et soigneusement le capuchon sur l'embout compte-gouttes. S'assurer que l'embout compte-gouttes est bien sec. Éviter tout contact entre l'embout compte-gouttes et l'œil ou la peau du visage lors de l'instillation.
En cas de traitement complémentaire avec un autre collyre, un intervalle de 30 minutes au moins doit être respecté entre les deux applications. Hylo Confort Plus doit toujours être instillé en dernier lieu. Par contre, une pommade ophtalmique doit toujours être appliquée dans le sac conjonctival après Hylo Confort Plus. Grâce à l'absence d'agents conservateurs, Hylo Confort Plus est particulièrement bien toléré, même en cas d'utilisation prolongée. Des réactions d'hypersensibilité (sensations de brûlure, larmoiement) ont été rapportées, dans de très rares cas, et ont disparu immédiatement après l'arrêt de l'utilisation d'Hylo Confort Plus.
Hylo Confort Plus soulage les symptômes de sécheresse oculaire sévères ou persistants. Si l'ophtalmologue a omis que le patient était porteur de lentilles de contact, et ce, en dépit de ces symptômes, il est possible d'utiliser Hylo Confort Plus durant le port de lentilles de contact rigides ou souples. Néanmoins, il pourrait apparaître des traces de frottements sur les lentilles de contact ; toutefois elles disparaîtront après quelques clignements d'yeux.
Hylo Confort Plus ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
A conserver à température ambiante.
Hylo Confort Plus se conserve 6 mois après ouverture.
Ne pas utiliser après la date de péremption.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Tarif LPPR : 10,27 € (code LPPR 1128239).
Prix public : 12,95 €.
Conditions de prise en charge :
Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans ces conditions, la solution Hylo Confort Plus n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact.
Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
Dispositif médical. Classe II a.
Fabricant : Ursapharm GmbH D - 66129 Saarbrücken, Allemagne.

Laboratoires URSAPHARM SAS
7, rue Denis-Papin
57200 Sarreguemines
Tél : 03 87 02 06 08. Fax : 03 87 09 77 90.
E-mail : info@ursapharm.fr
Site web : www.ursapharm.fr

CE HYLOVIS®, HYLOVIS® MULTI
solution oculaire
hyaluronate de sodium à 0,18 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile pour usage ophtalmique topique :
Boîte de 20 unidoses de 0,3 ml (ACL 3401046071189).
Flacon multidose de 10 ml sans conservateur (ACL 3401047879944).

COMPOSITION :
Hyaluronate de sodium : 1,8 mg/ml ; chlorures de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium ; hydrogénophosphate disodique ; citrate de sodium ; eau pour préparation injectable. Sans agent conservateur. La solution est hypotonique.

PROPRIÉTÉS : Hylovis et Hylovis Multi contiennent de l'acide hyaluronique, un polymère naturel également présent dans les structures de l'œil humain. Les caractéristiques physiques particulières de l'acide hyaluronique confèrent à Hylovis et à Hylovis Multi leurs importantes propriétés « viscoélastiques » et de rétention d'eau. Hylovis et Hylovis Multi forment ainsi un film stable à la surface de l'œil qui n'est que lentement éliminé par le battement des paupières. Hylovis et Hylovis Multi allient ainsi un effet prolongé à un confort maximal. En raison de leur composition particulière, Hylovis et Hylovis Multi sont très bien tolérés. Ils sont exempts de conservateur.

INDICATIONS : Sensations modérées et sévères de la sécheresse oculaire.

MODE D'EMPLOI :
- Forme unidose :
Tourner et détacher la partie supérieure pour ouvrir. Mettre 1 à 2 gouttes d'Hylovis dans le cul-de-sac conjonctival aussi souvent que nécessaire ou selon la prescription du médecin. Quelques clignements des paupières assureront une répartition uniforme de la solution sur la surface oculaire en un film transparent et durable.
- Forme multidose :
Enlever la bague d'inviolabilité avant la première administration. Ôter le capuchon protecteur, incliner la tête vers l'arrière et positionner l'embout du flacon au-dessus de l'œil concerné. Tirer la paupière inférieure vers le bas avec l'index d'une main. Presser sur le corps du flacon et une goutte d'Hylovis Multi s'écoulera facilement.
Sauf recommandation contraire, instiller 1 à 2 gouttes d'Hylovis Multi dans l'œil aussi souvent que nécessaire. Quelques clignements des yeux assureront une répartition uniforme de la solution sur la surface oculaire en un film transparent et durable.

Hylovis et Hylovis Multi peuvent être utilisés pendant le port de lentilles de contact, quel qu'en soit le type (souple ou rigide).

CONTRE-INDICATIONS :
- Hypersensibilité à l'un des composants du produit.
- Ne pas administrer Hylovis ni Hylovis Multi en même temps que d'autres produits ou médicaments ophtalmiques, car ils pourraient en modifier les effets.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Si des troubles persistent pendant l'utilisation d'Hylovis ou d'Hylovis Multi, consulter un médecin. Tenir hors de la portée des enfants.
- Forme unidose :
Ne pas toucher la partie ouverte de l'unidose avec les doigts et éviter de mettre directement en contact avec l'œil. Ne pas utiliser Hylovis si l'unidose est endommagée. Hylovis ne contenant pas d'agent conservateur, ne pas réutiliser le contenu de l'unidose après son ouverture.
- Forme multidose :
Ne pas toucher l'embout du flacon ouvert et ne pas toucher la surface de l'œil avec l'embout du flacon. Replacer le capuchon protecteur d'Hylovis Multi après usage. Ne pas utiliser Hylovis Multi si le flacon est endommagé. Hylovis Multi peut être utilisé jusqu'à 3 mois après la première utilisation.

A conserver entre + 2 °C et + 25 °C.

Effets indésirables :
Dans de très rares cas, des troubles passagers tels qu'une irritation de la conjonctive, une sensation de corps étranger, une rougeur ou une sensation de brûlure de l'œil, ainsi qu'une vision momentanément trouble peuvent apparaître.

Tarif LPPR :
3,06 € (Hylovis : 20 unidoses de 0,3 ml), code LPPR 1146190.
10,78 € (Hylovis Multi : flacon de 10 ml), code LPPR 1119750.
Prix conseillé : 10,00 € (Hylovis).
Prix limite de vente au public : 13,53 € (Hylovis Multi).
Code Prestation AAD.
La prise en charge de la solution oculaire de hyaluronate de sodium est assurée pour le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.
La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente. La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement.
Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique.
Dispositif médical, classe IIb CE 0123.

TRB CHEMEDICA SAS
Technopole d'Archamps ABC1
458, av Marie-Curie. CS 40218
74160 Archamps
Tél : 04 50 95 09 00. Fax : 04 50 95 09 01

CE HYPAFIX ®
CE HYPAFIX ® transparent

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Hypafix : Bande adhésive multi-extensible en non tissé.
Hypafix transparent : Film adhésif transparent semi-perméable.
Boîte carton individuelle contenant 1 rouleau.

Modèle	Dimensions (m x cm)	Tarif LPPR	Prix limite de vente
Hypafix	5 x 2,5 / 2 x 10	1,79 €	3,57 €
	5 x 5 / 10 x 2,5	1,97 €	3,94 €
	5 x 10 / 10 x 5	3,94 €	5,91 €
	10 x 10 / 10 x 15 / 10 x 20	7,85 €	10,20 €
Hypafix transparent	10 x 5	7,13 €	14,26 €
	10 x 10 / 10 x 15	13,57 €	27,13 €
	2 x 10	5,01 €	10,02 €

COMPOSITION :
Hypafix : Support polyester doux et multi-extensible.
Hypafix transparent : Film polyuréthane transparent.

PROPRIÉTÉS :
Hypafix et Hypafix transparent :
Masse adhésive acrylique, haute tolérance cutanée ; épouse les reliefs anatomiques ; perméable à l'air et à la vapeur d'eau ; radio-transparent.
Hypafix transparent :
Permet la balnéothérapie ; imperméable aux liquides, bactéries et virus.

INDICATIONS :
- Maintien de tous pansements.
- Fixation de tubulures et de dispositifs de mesure.
- Protection cutanée sur peau non lésée (prévention des phlyctènes).

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

Hyperkid ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule bovine : Boîte de 60 (30 matin/30 soir).
Goût chocolat (ACL 210 175.1) ou passion (ACL 210 179.7).

COMPOSITION :
Oméga 3 : DHA, odontella dont EPA, lin dont ALA ; L-théanine, rhodiola, magnésium, zinc, vitamines C, E, B_6, mélisse, mélatonine.

PROPRIÉTÉS : Hyperkid favorise l'équilibre et la concentration des enfants la journée (oméga 3 d'origine végétale) et contribue à réduire l'agitation (mélisse) et accélère l'endormissement le soir (mélatonine).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule matin et 1 gélule soir pendant 1 mois minimum, renouvelable. A partir de 3 ans.

Prix conseillé : 29,80 € TTC (60 gélules).

Laboratoire SYNAPSYA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32

IJK

IALUGEN ® ADVANCE gamme

IALUGEN ® ADVANCE SOIN COMBLEUR DE HAUTE PRÉCISION SANS INJECTION (gel filler + crème revitalisante)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation cosmétique : Coffret contenant 1 gel de comblement (ou gel filler ; 30 ml), 1 crème revitalisante (30 ml) et 2 applicateurs (ACL 3401562592427).

COMPOSITION :
Gel filler : sodium hyaluronate, hydrolyzed glycosaminoglycans, sodium hyaluronate crosspolymer, hydrolyzed hyaluronic acid, hyaluronic acid, hydrolyzed sodium hyaluronate.
Crème revitalisante : base hydratante.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Soin composé d'un gel filler à teneur élevée en acides hyaluroniques, à absorption immédiate, et d'une crème revitalisante.
Cette préparation cosmétique s'applique directement sur les rides d'expression du visage, du cou, du décolleté ainsi que sur les zones spécifiques qui nécessitent un volume plus important (pommettes, lèvres).
L'applicateur microdermique permet une exactitude du geste : justesse et minutie de l'application.
Après l'utilisation du gel filler, il est conseillé d'appliquer la crème revitalisante pour une action synergique hydratante et une nutrition optimale de la peau. Elle peut être aussi utilisée comme crème de jour ou de nuit.

CONSEILS D'UTILISATION :
Programme de 14 jours, à utiliser le matin ou le soir.
- Appliquer 2 ml de gel filler avec l'applicateur sur les zones désirées du visage, du cou, du décolleté, des pommettes et des lèvres. Laisser agir 10 minutes pour que les actifs pénètrent. Utiliser la paume de la main pour compléter l'application. Ne pas faire de massages circulaires pour faciliter la pénétration du produit. La formation de résidus en surface peut être due à un excès de produit.
L'application suivante peut être réduite à 1,5 ml.
Toute sensation de tiraillement est due à l'action du produit.
- Appliquer ensuite 2 ml de crème revitalisante sur le visage et le cou avec l'applicateur pour apporter un complément d'agents nutritifs et maximiser le confort de la peau.

Pour faciliter l'activité du produit, il est recommandé de boire deux verres d'eau avant l'application du gel.
Éviter le contact avec les yeux.
Ne pas injecter. Ne pas avaler.

IALUGEN ® ADVANCE CAPSULES ANTI-AGE REVITALISANTES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Boîte de 30 capsules (ACL 3401597998904).

COMPOSITION :
Complément alimentaire à base de collagène hydrolysé de type II, chondroïtine sulfate, acide hyaluronique, extrait d'écorce de pin maritime e.s (Pycnogenol ®), coenzyme Q10.

Analyse nutritionnelle	p 1 capsule
Collagène	124 mg
Acide hyaluronique	20 mg
Coenzyme Q10	10 mg
Pycnogenol *	15 mg

* A la fabrication.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Ce complément alimentaire, formulé à partir de quatre ingrédients (acide hyaluronique, collagène, coenzyme Q10 et Pycnogenol), apporte éclat de la peau, teint lumineux, effet « bonne mine » et traits défatigués.

CONSEILS D'UTILISATION :
Une capsule par jour par voie orale, dès 30 ans, pour tous types de peaux, en complément des crèmes ou injections. Les compléments alimentaires ne doivent pas se substituer à une alimentation variée, et doivent être tenus hors de la portée des enfants. Il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée. Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitant doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre un complément alimentaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et frais.

IALUGEN® ADVANCE CRÈME ANTI-AGE RÉGÉNÉRANTE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Pot de 50 ml (ACL 3401160325441).

COMPOSITION : Crème à base de Sh-oligopeptide-1, sh-polypeptide-3, sh-oligopeptide-2, soluble collagen, sodium hyaluronate, *Physalis angulata* extract.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Grâce à ses quatre ingrédients, Ialugen Advance crème anti-âge régénérante vise à atténuer les rides et à raffermir la peau :
- L'acide hyaluronique contribue à diminuer rides et ridules en maintenant l'hydratation cutanée des couches superficielles de la peau.
- Le collagène participe au remplacement des tissus cutanés grâce à son pouvoir hydratant et tenseur pour redonner à la peau fermeté et élasticité.
- Les protéines régénératrices IGF 1, KGF et EGF favorisent le renouvellement cellulaire en induisant la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène.
- *Physalis angulata* contribue à renforcer la protection de la peau et à en limiter le vieillissement prématuré.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le décolleté préalablement nettoyés.
Éviter le contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau. Ne pas avaler.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

IALUGEN® ADVANCE BRUME RÉGÉNÉRESCENCE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Brume parfumée : Flacon brumisateur de 120 ml (ACL 3401560120912).

COMPOSITION : Brume à base de *Citrus grandis* seed extract, *Punica granatum* bark/fruit extract, *Zizyphus jujuba* fruit extract, sodium hyaluronate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
La brume régénérescence à l'acide hyaluronique et aux actifs de fruits, procure à toutes les peaux qui présentent une perte de tonicité liée à la fatigue ou à l'âge, un effet rafraîchissant et tonifiant instantané et une hydratation intense. L'acide hyaluronique apporte hydratation et souplesse à la peau et le complexe synergique d'actifs de fruits permet de lutter contre le vieillissement cutané en protégeant les cellules des agressions extérieures grâce à ses propriétés antioxydantes et détoxifiantes.
Convient à tous types de peaux, jeunes et matures.

CONSEILS D'UTILISATION :
Cette brume parfumée s'applique sur le visage, le cou et le décolleté dès le réveil ou après le soin ou le maquillage en journée.
Appliquer en brumisation, en tenant le flacon à 15-20 cm, et vaporiser en fermant les yeux.
Peut être utilisé quotidiennement.
Ne pas utiliser en cas de sensibilité connue à l'un des ingrédients.
Éviter le contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau. Ne pas avaler.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.
Éviter l'exposition directe au soleil.

IALUGEN® ADVANCE SÉRUM LIFT ECLAT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sérum : Flacon de 40 ml (ACL 3401360037793).

COMPOSITION : Sérum à base de sodium hyaluronate, *Lilium candidum* leaf cell extract, *Commiphora myrrha* leaf cell extract, aminoethylphosphonic acid.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Le sérum lift éclat offre à toutes les peaux ternes présentant des rides, une efficacité double action : illumination du teint et anti-rides.
L'acide hyaluronique, combiné au Commiphora, stimule la synthèse des molécules-clés du derme pour un effet anti-âge repulpant et hydratant.
Le lys blanc unifie, illumine le teint et prévient la formation des taches.
Grâce à la technologie d'encapsulation sous forme de perle (technologie DUOPEARL™ : 7 brevets), les actifs sont séparés afin de préserver toute leur efficacité respective et ne sont libérés qu'au moment de l'utilisation du soin.
Convient aux peaux sensibles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le décolleté préalablement nettoyés. Éviter le contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau. Usage externe. Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des constituants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

IALUGEN® ADVANCE CRÈME CAPITAL JEUNESSE PHOTOPROTECT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon de 50 ml (ACL 3401560224450).

COMPOSITION : Crème à base de sodium hyaluronate, soluble collagen, *Physalis angulata* extract, sh-Polypeptide-1, sh-Oligopeptide-2.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
La crème capital jeunesse photoprotect, par sa composition associant un SPF20 et de l'acide hyaluronique combiné à un complexe régénérant, procure à toutes les peaux une prévention contre les effets du soleil et le vieillissement prématuré de la peau.
Les filtres solaires SPF20 protègent la peau des agressions extérieures.
L'acide hyaluronique, combiné à un complexe régénérant (protéines régénératrices et collagène), en favorisant la rétention d'eau et la stimulation de la synthèse des molécules-clés du derme, agit sur la structure cutanée pour hydrater et prévenir les signes de l'âge.
Ce soin SPF20 offre une efficacité double grâce à une action hydratante anti-âge et une action préventive, protégeant du vieillissement cutané.
Testé sous contrôle dermatologique. Non comédogène. Convient aux peaux sensibles. Sans parabène.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer chaque matin sur le visage et le cou, préalablement nettoyés. Peut s'utiliser seul ou sur un sérum, en fonction du type de peau.
En cas d'exposition au soleil, se protéger avec un produit de protection solaire.
Usage externe. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau. Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des constituants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

IALUGEN® ADVANCE SUBLIM'EYES & LIPS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon de 15 ml (ACL 3401360162112).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, butylene glycol, dimethicone, coco-caprylate, vinyl dimethicone/methicone silsesquioxane crosspolymer, cellulose, CI 77891, cetyl alcohol, glyceryl stearate, sodium hyaluronate, sh-hexapeptide-2, trehalose, urea, serine, *Albizia julibrissin* bark extract, *Sigesbeckia orientalis* extract, *Rabdosia rubescens* extract, darutoside, *Orbignya oleifera* seed oil, *Butyrospermum parkii* butter, *Helianthus annuus* seed oil, synthetic fluorphlogopite, glyceryl stearate citrate, sorbitan caprylate, sodium polyacrylate, cetearyl alcohol, PEG-75 stearate, caprylyl glycol, ceteth-20, steareth-20, propanediol, pentylene glycol, disodium EDTA, tin oxide, algin, glyceryl polyacrylate, pullulan, disodium phosphate, potassium phosphate, tocopherol, benzoic acid, sodium benzoate, parfum, limonene, linalool, citronellol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Sublim'eyes & lips procure une efficacité complète pour un contour des yeux et des lèvres plus jeune (anti-âge global, anti-cernes, anti-poches, action ciblée paupière tombante). Sa formulation associe l'acide hyaluronique pour un effet hydratant et lissant, un peptide anti-âge pour l'élasticité et la fermeté de la peau, des complexes d'extraits végétaux pour illuminer le teint et dissiper les marques de fatigue.
Sa texture fondante et soyeuse est adaptée aux zones les plus délicates du visage.
Convient aux yeux sensibles. Testé sous contrôle dermatologique et ophtalmologique. Sans parabène, sans phénoxyéthanol.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur le contour des yeux (de l'intérieur vers l'extérieur) et des lèvres, préalablement nettoyés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des constituants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

IALUGEN® ADVANCE HYALU'O

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire active : Flacons de 15 ml (EAN 3700640500164), de 100 ml (EAN 3700640500003) et de 400 ml (EAN 3700640500010).

COMPOSITION : Aqua (water), PEG-6 caprylic/capric glycerides, glycerin, sodium hyaluronate, panthenol, sodium PCA, xylitylglucoside, anhydroxylitol, xylitol, *Calendula officinalis* flower extract, trisodium ethylenediamine disuccinate, sodium hydroxide, citric acid, levulinic acid, sodium levulinate, sodium benzoate, cetrimonium chloride, chlorhexidine digluconate, potassium sorbate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hyalu'O nettoie les peaux les plus délicates des impuretés et démaquille en douceur. Hyalu'O respecte l'équilibre physiologique de la peau et prévient des sensations de tiraillement. Elle laisse la peau douce et veloutée, pour une sensation de confort et de bien-être au quotidien. Sa formule combine des ingrédients associés à 3 performances :
- Action anti-âge d'un acide hyaluronique breveté, aux propriétés régénérantes et repulpantes.
- Effet apaisant grâce à la vitamine B5 et à l'extrait de Calendula.
- Pouvoir hydratant émanant des monosaccharides et d'un humectant naturel, le NaPCA.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et soir à l'aide d'un coton. Hyalu'O précède le programme quotidien de soins Ialugen Advance. Convient aux yeux et aux peaux sensibles. Élimine le maquillage waterproof.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des constituants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

IALUGEN® Cica gamme

IALUGEN® Cica Crème réparatrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 3401351675614).

COMPOSITION : Aqua, cetearyl alcohol, decyl oleate, cetearyl glucoside, glycerin, hydrogenated starch hydrolysate, potassium sorbate, sodium hyaluronate, sodium citrate, sorbic acid, sodium lauryl sulfate, sodium cetearyl sulfate, disodium phosphate, tocopherol, hydrogenated palm glycerides citrate, potassium phosphate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Ialugen Cica Crème réparatrice est spécifiquement formulée pour apaiser, hydrater et réparer les irritations superficielles de la peau. Sa texture nourrissante et hydratante, associée à de l'acide hyaluronique hautement purifié, agit sur chaque étape de la réparation cutanée.
Elle est préconisée :
- En cas de gerçures, marques de bouton, dartres, zones squameuses.
- En cas d'irritations cutanées, rougeurs, peaux irritées agressées par le soleil.
- Après de petites interventions dermatologiques à visée esthétique.

Adultes et enfants à partir de 3 ans.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 2 à 3 fois par jour sur les zones concernées préalablement nettoyées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des constituants.
Usage externe. Ne pas avaler.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

IALUGEN® Cica Patch bouton de fièvre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Patch invisible : Boîte de 10 (ACL 3401060222994).

COMPOSITION : Film adhésif en polyuréthane avec surface adhésive acrylique, à base d'eau, contenant de l'acide hyaluronique. Sans latex. Ne contient pas d'aciclovir.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Ialugen Cica Patch est un dispositif médical à usage topique qui offre une protection contre l'herpès labial et assure sa cicatrisation.
Le patch constitue une barrière mécanique de protection et l'acide hyaluronique qu'il contient, reconnu pour ses propriétés de rétention d'eau, contribue à maintenir le niveau d'humidité adéquat essentiel à une bonne cicatrisation des vésicules.
L'acide hyaluronique est un accélérateur de cicatrisation, il apaise les sensations de brûlure, de démangeaison et de picotement.
Ialugen Cica Patch prévient tout risque de contamination tout en masquant l'herpès labial. Il protège la lésion des agents extérieurs et empêche la formation de croûtes, de vésicules et de cicatrices.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer en fonction du besoin. Le dispositif peut être utilisé de façon continue dès les premiers signes d'herpès labial (sensation de démangeaison ou de brûlure) et jusqu'à cicatrisation complète.

MODE D'EMPLOI :
Se laver soigneusement les mains avant et après l'application et s'assurer que la zone à traiter soit propre et sèche.

- Ouvrir l'enveloppe. Saisir le patch à l'aide du support en papier siliconé. Tenir la partie 1 du support d'une main (voir figure 1). Retirer doucement la partie 2 de l'autre main.
- Tenir le patch pour l'herpès labial d'une main en saisissant fermement l'applicateur et retirer doucement la

partie 1 du support en papier siliconé de l'autre main (figure 2).
- En tenant l'applicateur, appliquer soigneusement la face collante du patch sur l'herpès jusqu'à ce qu'il adhère parfaitement à la lèvre (figure 3). Retirer délicatement l'applicateur en veillant à ce que le patch continue d'adhérer parfaitement à l'herpès. Appliquer un nouveau patch dès que l'ancien est retiré.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser le patch en combinaison avec d'autres crèmes afin d'assurer l'adhérence optimale du patch.
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
Ne pas avaler. Usage externe uniquement.
Le patch est à usage unique. Ne pas le réutiliser afin d'éviter tout risque de contamination.
Ne pas appliquer dans la bouche et sur les muqueuses.
Ne convient pas au traitement de l'herpès génital.
Consulter un médecin ou un pharmacien si les symptômes persistent plus de 10 jours ou en cas d'aggravation des symptômes.
Tenir hors de portée et de vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver les patchs dans leur emballage d'origine. Ne pas utiliser le patch si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0476.

Laboratoires GENEVRIER
BP 47. 06901 Sophia Antipolis cdx
Tél : 04 92 91 15 60. Tél Vert : 08 00 00 20 27
Site web : www.laboratoires-genevrier.com

CE IALUSET®

compresse imprégnée stérile et crème

acide hyaluronique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresse imprégnée stérile : Boîte de 10 (10 cm x 10 cm).
Crème : Tube de 100 g et flacon pressurisé de 100 g.

COMPOSITION :
Ialuset Crème : Acide hyaluronique (sel sodique) 0,2 % ; autres composants : cétéaryl glucoside, decylester d'acide oléique, alcool cétéaryl, sodium lauryl sulfate et sodium cétéaryl sulfate, glycérol, sorbitol liquide, acide sorbique, méthyl et propyl parahydroxybenzoate, citrate de sodium dihydrate, eau.
Ialuset Compresse stérile : Compresse imprégnée de crème d'acide hyaluronique (sel sodique) 0,05 % ; autres composants : macrogol, glycérol, eau.

INDICATIONS :
Cicatrisation dans le traitement des plaies non infectées, suintantes ou surinfectées, dont les ulcères de jambes.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Voie topique.
1 application par jour. La fréquence de renouvellement est de 1 application par jour de la phase de bourgeonnement jusqu'à complète cicatrisation.
L'évolution de la cicatrisation de la plaie reste à l'entière appréciation du médecin.
- Compresse imprégnée stérile : après avoir retiré les 2 films protecteurs, la compresse est appliquée sur la plaie préalablement nettoyée et désinfectée. La compresse est ensuite recouverte d'une gaze stérile puis d'une ouate. L'ensemble du pansement est maintenu à l'aide d'un bandage approprié. Avant de renouveler les applications, il est recommandé de nettoyer la plaie au sérum physiologique. En cas de légère adhérence du pansement sur la plaie, rincer abondamment au sérum physiologique.
- Crème : après avoir nettoyé la plaie, appliquer la crème directement sur la plaie en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ ou bien déposer la crème sur une gaze stérile que l'on applique ensuite sur la plaie. Le pansement peut être maintenu à l'aide d'un bandage approprié. Avant de renouveler les applications, il est recommandé de nettoyer la plaie au sérum physiologique. La crème peut être éliminée par simple lavage.

CONTRE-INDICATIONS :
Hypersensibilité connue à l'acide hyaluronique ou à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Respecter les méthodes de nettoyage et de désinfection des plaies et de leur pourtour. Si nécessaire, un débridement du tissu nécrotique peut être effectué. L'utilisation de Ialuset sur une ulcération veineuse ne dispense aucunement du traitement compressif (bas ou bande). Ne pas avaler. Ne pas appliquer l'embout du tube ou du flacon pressurisé directement sur la plaie. A usage externe.
Tenir hors de la portée des enfants.
- Compresse stérile à usage unique (stérilisée aux rayons gamma) : ne pas réutiliser pour éviter tout risque de contamination.
  Ne pas utiliser si l'emballage unitaire est endommagé.
- Crème en tube : bien refermer le tube après chaque utilisation.
- Crème en flacon pressurisé : avant chaque utilisation, éliminer la crème présente à l'extrémité du diffuseur.

Ialuset est un dispositif médical, ce n'est pas un produit cosmétique.
Effets indésirables :
Dans de très rares cas, des réactions locales d'hypersensibilité de type eczéma ont été observées.

PROPRIÉTÉS :
Cicatrisant (D : dermatologie).
L'acide hyaluronique est le composant principal de la substance fondamentale du derme. Il agit à toutes les phases du processus de cicatrisation. Il accélère la cicatrisation et la réépithélialisation des lésions cutanées. Son pouvoir hygroscopique permet de maintenir un environnement humide favorable au processus de régénération tissulaire.
L'acide hyaluronique utilisé est obtenu par biofermentation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
A utiliser dans les 6 mois après ouverture (tube et flacon).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Tube de 100 g : 10,15 € (ACL 3401076312351 ; code LPPR 1360350).
Flacon pressurisé de 100 g : 10,15 € (ACL 3401043259573 ; code LPPR 1335062).
Boîte de 10 compresses imprégnées stériles : 25,73 € (ACL 3401076312122 ; code LPPR 1348550).
La prise en charge est assurée pour le traitement non séquentiel des ulcères de jambe.
Marquage CE 0344 (DEKRA BV).
Dispositif médical, classe IIb.
Date de mise à jour de la notice : janvier 2016.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CE IALUSET® PLUS

compresse imprégnée stérile et crème

acide hyaluronique, sulfadiazine argentique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresse imprégnée stérile : Boîte de 10 (10 cm x 10 cm).
Crème : Tube de 100 g.

COMPOSITION :
Compresse imprégnée stérile : Acide hyaluronique (sel sodique) 0,05 %, sulfadiazine argentique 1 %.
Excipients : macrogol, glycérol, eau.
Crème : Acide hyaluronique (sel sodique) 0,2 %, sulfadiazine argentique 1 %.
Excipients : decylester d'acide oléïque, alcool cétéarylique et sodium lauryl sulfate et sodium cetearyl sulfate, macrogol, sorbitol liquide, glycérol, eau.

INDICATIONS : Cicatrisant des plaies infectées et des brûlures, des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Voie topique.
1 application par jour. La fréquence de renouvellement est de 1 application par jour de la phase de bourgeonnement jusqu'à complète cicatrisation. L'évolution de la cicatrisation de la plaie ou brûlure reste à l'entière appréciation du médecin. La durée du traitement est limitée à un mois.
Compresse :
Après avoir retiré les 2 films protecteurs, la compresse est appliquée sur la plaie préalablement nettoyée et désinfectée. La compresse est ensuite recouverte d'une gaze stérile puis d'une ouate. L'ensemble du pansement est maintenu à l'aide d'un bandage approprié.
Avant de renouveler les applications, il est recommandé de nettoyer la plaie au sérum physiologique.
Crème :
Après avoir effectué les soins de nettoyage habituels, appliquer la crème directement sur la plaie préalablement nettoyée et désinfectée en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ ou bien déposer la crème sur une gaze stérile que l'on applique ensuite sur la plaie. Le pansement peut être maintenu à l'aide d'un bandage approprié.
Avant de renouveler les applications, il est recommandé de nettoyer la plaie au sérum physiologique.
La crème peut être éliminée par simple lavage.

CONTRE-INDICATIONS :
- Sensibilisation connue aux sulfamides, générale ou locale (eczéma de contact).
- Allergies à l'un des constituants.
- En raison des données limitées chez l'homme, l'emploi de ialuset Plus n'est pas conseillé chez la femme en fin de grossesse ou allaitante, ni chez le nouveau-né et le prématuré.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Respecter les méthodes de nettoyage et de désinfection des brûlures et des plaies, ainsi que de leurs pourtours. L'association de Ialuset Plus à une détersion enzymatique n'a pas été étudiée.
- Ne pas avaler.
- Tenir hors de la portée des enfants.
- Éviter d'exposer les parties du corps traitées par ialuset Plus à une lumière vive (risque de photosensibilisation). Une coloration transitoire du lit de la plaie peut apparaître, qui peut être éliminée par simple lavage.
- Chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, éviter l'application de la crème sur les plaies ouvertes.
- Compresse stérile à usage unique (stérilisée aux rayons bêta) : ne pas réutiliser pour éviter tout risque de contamination.
- Ne pas utiliser si l'emballage unitaire est endommagé.
- Crème : bien refermer le tube après chaque utilisation. Ne pas appliquer l'embout du tube directement sur la plaie.

Effets indésirables :
Dans de très rares cas, des réactions locales d'hypersensibilité, de type eczéma, ont été observées.

PROPRIÉTÉS :
Cicatrisant (D : dermatologie).
L'acide hyaluronique est le composant principal de la substance fondamentale du derme. Il agit à toutes les phases du processus de cicatrisation. Il accélère la cicatrisation et la réépithélialisation des lésions cutanées. Son pouvoir hygroscopique maintient un environnement humide favorable au processus de régénération tissulaire.
L'acide hyaluronique utilisé est obtenu par biofermentation.
La sulfadiazine argentique est un composé qui possède une activité antibactérienne marquée, essentiellement sur les bactéries Gram −.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation.
Ce dispositif médical doit être conservé à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.
A utiliser dans les 6 mois après ouverture (tube).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîte de 10 compresses : 23,40 € (ACL 3401079348753 ; code LPPR 1397790).
Tube de 100 g : 6,97 € (ACL 3401079348692 ; code LPPR 1366921).
La prise en charge est assurée pour le traitement des brûlures du 2[e] degré superficiel et du 2[e] degré profond.
Marquage CE 0344 (DEKRA BV).
Dispositif médical, classe III.
Date de mise à jour de la notice : juin 2016.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CE IALUXID gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 30 ml (ACL 3401060176846).

COMPOSITION :
Aqua, hydrogen peroxide, carbomer, xanthan gum, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloydimethyl taurate copolymer, squalane, glycine, sodium hyaluronate, polysorbate 60, oxyquinoline sulfate.

INDICATIONS :
Appliqué sur une blessure cutanée, le produit forme un film protecteur contre les agents extérieurs et prévient les infections bactériennes. Grâce à son action sur le microenvironnement cutané de la peau blessée, Ialuxid Gel peut être utilisé en cas de lésion acnéique, de folliculite, de périonyxis, d'impétigo et de molluscum contagiosum.

MODE D'EMPLOI :
Se laver soigneusement les mains et nettoyer la peau avant toute application du produit. Appliquer une couche uniforme et suffisamment importante sur les lésions de manière à les recouvrir. Si besoin, appliquer le produit plusieurs fois par jour.
A usage topique externe uniquement. Éviter tout contact avec les yeux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser Ialuxid Gel en cas d'allergie avérée à l'un des ingrédients. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment et immédiatement à l'eau froide. Ne pas appliquer sur des points de suture.
Tenir hors de portée des enfants.
Effets secondaires :
Le produit est bien toléré, mais il peut entraîner de légères rougeurs et sensations de brûlure minime juste après l'application. En cas de plaies infectées, demander à un médecin si un traitement antibiotique local ou systémique est nécessaire. En cas d'effets secondaires, contacter un médecin ou un pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver entre 5 ºC et 25 ºC, à l'abri de toute source de chaleur directe. Refermer le tube après utilisation. La durée de conservation est indiquée pour un produit non utilisé et conservé dans les conditions recommandées.

Dispositif médical conforme aux exigences de la directive 93/42/CEE.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

IDEALFLEX elastic

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande de compression élastique en tous sens :

ACL/EAN	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
Idealflex elastic légère :			
455 920.1 / 4049500575898	8 cm x 3 m	12,90 €	1349147
455 921.8 / 4049500575904	8 cm x 3,5 m	15,05 €	1394202
455 922.4 / 4049500575911	8 cm x 4 m	17,20 €	1345362
455 923.0 / 4049500575928	10 cm x 3 m	16,20 €	1378858
455 924.7 / 4049500575935	10 cm x 3,5 m	18,90 €	1372689
455 925.3 / 4049500575942	10 cm x 4 m	21,60 €	1325460
455 927.6 / 4049500575959	10 cm x 5 m	27,00 €	1381100
Idealflex elastic forte :			
455 915.8 / 4049500575843	8 cm x 3,5 m	15,79 €	1307309
455 916.4 / 4049500575850	10 cm x 3 m	16,95 €	1301117
455 917.0 / 4049500575867	10 cm x 3,5 m	19,78 €	1331733
455 918.7 / 4049500575874	10 cm x 4 m	22,60 €	1358330
455 919.3 / 4049500575881	10 cm x 5 m	28,25 €	1321835

COMPOSITION :
Coton (majoritairement), polyamide et polyuréthane.

PROPRIÉTÉS :
Action sur les vaisseaux, par compression des veines dilatées et des tissus, en diminuant l'œdème. Le résultat de ces deux actions va permettre un meilleur retour veineux et entraîner un effet antalgique pour le patient.
Idealflex elastic possède un marquage linéaire bleu, servant de guide de pose pour un recouvrement à 50 %, celui-ci permet une mise en place facilitée mais surtout l'assurance d'une bonne répartition des pressions tout le long du membre du patient.

INDICATIONS :
Traitement de l'insuffisance veineuse :
- Idealflex elastic légère : principalement en postsclérothérapie des varices, pour la réduction des œdèmes veineux.
- Idealflex elastic forte : pour le traitement et la prévention des récidives des ulcères veineux.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE. Classe I.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

IKÉRIANE

Voir :
DUCRAY

IKLEN+® gamme

IKLEN+® Sérum sublim perfect

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sérum : Tube-pompe de 30 ml (ACL 3401360123892).

COMPOSITION :
Achillée millefeuille ; esculine ; rucinol ; sophora.

PROPRIÉTÉS : Corrige et estompe les taches. Atténue les rides, unifie le teint. Visage, mains, décolleté.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour.

IKLEN+® CC Crème claire sublim perfect

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 3401360151352).

COMPOSITION : Céramides ; rucinol.

PROPRIÉTÉS : Corrige, lisse, hydrate. Teinte naturelle.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur une peau propre et sèche.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

ILAST gamme dermaceutique

soin et hygiène des paupières pathologiques

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Hypersensibilité à l'un des composants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température comprise entre 2 et 35 °C.

ILAST HYDRACLEAN

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel nettoyant stérile : Flacon airless de 50 ml (ACL 3401096077551).

COMPOSITION : Eau (aqua), glycérine, polysorbate 20, hydroxyéthyl acrylate, copolymère de sodium acryloyldiméthyl taurate, hyaluronate de sodium, allantoïne, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Gel destiné aux paupières pathologiques et adapté au nettoyage du bord palpébral dans toutes les formes de blépharites : dermite séborrhéique, meibomite... Ilast Hydraclean permet l'élimination mécanique des squames, dépôts séborrhéiques, sécrétions et croûtes présents sur les paupières et à la racine des cils.
L'association du hyaluronate de sodium et de l'allantoïne participe au maintien de l'hydratation et favorise la cicatrisation de la peau.

MODE D'EMPLOI :
Voie cutanée.
- Imprégner une compresse d'Ilast Hydraclean. L'œil fermé, appliquer délicatement la compresse sur la paupière et la base des cils.
- Masser délicatement la paupière par des mouvements circulaires.
- Répéter ces étapes sur l'autre œil en utilisant une nouvelle compresse.
- Ne nécessite pas de rinçage après utilisation.
- A utiliser dans les 3 mois après ouverture.

Marquage CE 0459, classe IIa.

ILAST CARE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon airless de 30 ml (ACL 3401096077490).

COMPOSITION : Aqua (water), caprylic/capric triglyceride, tribehenin PEG 20 esters, glycerin, trisodium citrate, xanthan gum, sodium hyaluronate, taurine, allantoine, *Helianthus annus* (sunflower seed oil), retinyl palmitate, citric acid, R-alpha lipoic acid sodium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Crème destinée au soin et au soulagement des paupières sèches, irritées (atopie, blépharite...) ou fragilisées (suites post-chirurgicales).
Ilast Care contribue à soulager l'irritation et la sécheresse cutanée.
Le hyaluronate de sodium participe au maintien de l'hydratation, favorise la protection et la cicatrisation de la peau.
En complément, la vitamine A dispose de propriétés photoprotectrices. L'acide lipoïque présente des propriétés anti-oxydantes permettant de lutter contre le stress oxydatif. Il possède également des propriétés osmoprotectrices (brevet déposé) permettant de préserver l'équilibre hydrique au sein des cellules.

MODE D'EMPLOI :
Voie cutanée.
Appliquer matin et soir, en fine couche régulière, sur le contour des yeux.
Produit à utiliser dans les 3 mois après ouverture.
A conserver à une température comprise entre 2 et 25 °C.

Marquage CE 0459, classe IIa.

ILAST LINGETTES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lingettes nettoyantes stériles : Boîte de 20, stériles, imprégnées, prêtes à l'emploi, sans conservateur et sans alcool (ACL 3401560892314).

COMPOSITION : Eau (aqua), glycérine, polysorbate 20, trisodium citrate, allantoïne, hyaluronate de sodium, acide citrique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Lingettes nettoyantes stériles à usage unique.
- Nettoient en douceur les paupières et les cils.
- Éliminent les résidus, les squames, les croûtes, les lipides et les souillures.
- Action protectrice de l'allantoïne et de l'acide hyaluronique.

Ilast Lingettes est recommandé pour le nettoyage des paupières pathologiques, notamment du bord palpébral, dans toutes les formes de blépharites et dysfonctionnement des glandes de meibomius, y compris avant ou après une intervention chirurgicale palpébrale, oculaire ou périoculaire.

MODE D'EMPLOI :
Voie cutanée. Usage unique.
Matin et soir, les mains préalablement lavées et séchées, ouvrir le sachet et en sortir la lingette.
Enrouler la lingette autour de l'index. Œil fermé, masser délicatement la paupière et les cils avec la lingette par un mouvement circulaire. Œil ouvert, nettoyer le bord libre de la paupière à la base des cils en tirant légèrement la paupière vers le bas. Prendre une autre lingette et répéter l'opération sur l'autre œil.

Marquage CE 0459, classe IIa.
Gamme Dermatite Atopique : Voir Atop Ilast gamme.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

ILLUMINA®

complément alimentaire à base d'extraits végétaux, bacopa *(Bacopa monnieri)* et microalgue *Haematococcus pluvialis* qui contient de l'astaxanthine, associés à de la phosphatidylsérine et de la vitamine E

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 20 (ACL 3401581685551).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
- L'extrait de bacopa peut exercer des effets positifs sur la concentration, les facultés intellectuelles, la mémoire et aider à préserver les fonctions cognitives.
- L'astaxanthine appartient à la famille des caroténoïdes.
- La phosphatidylsérine est un phospholipide. C'est un composant essentiel des membranes cellulaires.
- La vitamine E a des propriétés antioxydantes : elle contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

Excipients : agents de charge : phosphate de calcium dibasique, cellulose microcristalline ; antiagglomérants : carbonate de magnésium, dibéhénate de glycérol, dioxyde de silicium (nano), carboxyméthylcellulose sodique réticulée, stéarate de magnésium végétal, talc ; stabilisants : hydroxypropylméthylcellulose, polyvinylpyrrolidone ; colorant : oxyde de fer rouge.
Traces de soja. Sans gluten.

ALLÉGATIONS :
Grâce à ses actifs, Illumina peut ainsi contribuer au bien-être cérébral en exerçant des effets positifs sur la mémoire, la concentration, les facultés intellectuelles et les fonctions cognitives.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 comprimé par jour, à prendre de préférence avant le repas principal.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires ne peuvent se substituer à une alimentation variée et à un mode de vie sain.
A conserver hors de la portée des enfants.
Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée.
A titre de précaution, l'utilisation durant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un lieu frais et sec, à l'abri de la lumière.

Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM
86-88, rue Ampère. 93330 Neuilly-sur-Marne
Tél : 01 49 44 29 29

IMGALT®

ferments lactiques, 5 souches complémentaires bifidobactéries et lactobacilles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de gélules (enveloppe d'origine végétale) : Boîte de 60 (ACL 3401542682834).

COMPOSITION : *p gélule*

Bifidobacterium lactis	2.10^9 UFC
Bifidobacterium longum	1.10^9 UFC
Lactobacillus acidophilus	1.10^9 UFC
Lactobacillus rhamnosus	1.10^9 UFC
Lactobacillus paracasei	1.10^9 UFC

PROPRIÉTÉS :
Imgalt apporte une combinaison de 5 ferments lactiques complémentaires dont 3 milliards de bifidobactéries et 3 milliards de lactobacilles, bactéries naturellement présentes dans l'organisme.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 gélules par jour. Cure de 1 à 2 mois à renouveler selon les besoins. Convient à toute la famille. A conserver dans un endroit sec et frais.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

IMMUNOSTIM® Défenses de l'organisme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre pour solution buvable : Stick de 1,5 g, boîte de 30 (ACL 643 527.1).
Gélule : Blister de 30 (ACL 996 821.7).

COMPOSITION :

Analyse moyenne pour 1 stick ou 1 gélule	
Lactobacillus helveticus (souche R-52) Bifidobacterium bifidum (souche R-71) Bifidobacterium infantis (souche R-33)	5.10^9 CFU*

FOS (fructo-oligosaccharides)	750 mg (stick) 80 mg (gélule)
Vitamine C	12 mg soit 15 % VNR**

* Colony forming unit (nombre d'unités formant des colonies).
** Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
ImmunoStim est composé de 3 souches de ferments actifs, de fibres (FOS) et de vitamine C reconnue pour renforcer les défenses immunitaires de l'organisme.
L'intestin contient 60 à 70 % des cellules immunitaires de l'organisme. Barrière de protection contre certains micro-organismes potentiellement néfastes, la flore intestinale joue un rôle de protection majeur. Elle est composée de milliards de bactéries qui tapissent la paroi intestinale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Poudre pour solution buvable : Destinée aux enfants à partir de 3 ans, aux adultes et aux seniors.
Gélule : Destinée aux enfants à partir de 6 ans, aux adultes et aux seniors.
Poudre à mettre en suspension dans une boisson froide ou un dessert froid, ou gélule à avaler avec un verre d'eau, de préférence pendant le petit déjeuner.
A raison d'un stick ou d'une gélule par jour, au minimum 10 jours de suite par mois.
A renouveler sur plusieurs mois consécutifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Contient des traces de lait et de soja : déconseillé aux personnes allergiques à ces substances.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.immunostim.fr

IMPACT ® gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales :
Impact ® Entéral : pour nutrition entérale par sonde (Smart Flex ™ de 500 ml).
Oral Impact ® : pour supplémentation orale (pack de 3 briquettes de 237 ml, 3 arômes : vanille, tropical, café).

COMPOSITION :

Informations nutritionnelles		Impact Entéral (p 500 ml)	Oral Impact (p 237 ml)
Valeur énergétique	kcal	505	341
	kJ	2135	1436
Lipides (25 % AET/24 % AET)	g	14	9,2
- Acides gras saturés	g	8,0	4,3
- Acides gras mono-insaturés	g	3,0	1,7
- Acides gras polyinsaturés	g	2,9	3,1
Glucides (53 % AET)	g	67	44,8
- Sucres	g	2,0	26,3-29,2
- Lactose	g	< 0,25	< 0,24
Fibres (0 % AET/2 % AET)	g	< 5,0	3,3
Protéines (22 % AET/21 % AET)	g	28	18
- Sel (= Na (g) x 2,5)	g	1,34	0,89
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	535	356
- Chlorures	mg	600	401
- Potassium	mg	670	450
- Calcium	mg	400	270
- Phosphore	mg	360	239
- Magnésium	mg	115	76
- Fer	mg	6,0	4,0
- Zinc	mg	7,5	5,0
- Cuivre	mg	0,85	0,59
- Iode	µg	75	50
- Sélénium	µg	23,5	15,6
- Manganèse	mg	1,0	0,71
- Chrome	µg	50	33
- Molybdène	µg	80	53
- Fluor	mg	0,85	0,50
Vitamines :			
- A	µg	500	329
- D	µg	3,35	2,2
- K	µg	33,5	22
- C	mg	33,5	72
- B_1	mg	0,60	0,40
- B_2	mg	0,85	0,59
- B_6	mg	0,75	0,50
- Niacine	mg (mg NE)	2,50 (8,0)	5,2 (6,6)
- Acide folique	µg	100	66
- B_{12}	µg	2,0	1,9
- Acide pantothénique	mg	4,0	2,7
- Biotine	µg	35	24
- E	mg α-TE	15	10
- TCM	g	3,1	2,6
- Oméga-3	g	1,65	1,4
- EPA-DHA	g	1,35	1,2
- Arginine	g	6,5	4,3
- ARN	g	0,65	0,43
- Choline	mg	135	90
Osmolarité	mOsm/l	298	680

PROPRIÉTÉS :
Mélanges nutritifs complets hyperprotéinés avec arginine, acides gras oméga-3 (EPA - DHA) et ARN.
Sans gluten. Sans lactose.

INDICATIONS :
Nutrition péri-opératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.

Recommandations : Utiliser sous contrôle médical. Peut être utilisé comme seule source de nutrition. Convient seulement aux adultes.
Contre-indications : Ne pas administrer chez les patients septiques avec troubles hémodynamiques ni chez des patients ayant des antécédents d'allergie à l'un des composants.

MODE D'EMPLOI :
Usage oral-entéral exclusif.
- En pré-opératoire : 1000 kcal/jour pendant 7 jours quel que soit l'état nutritionnel, soit 2 poches d'Impact Entéral ou 3 briquettes d'Oral Impact.
- En post-opératoire : 1500 kcal/jour pendant au moins 7 jours chez les patients dénutris, soit 3 poches d'Impact Entéral ou 4 à 5 briquettes d'Oral Impact.

Impact Entéral : afin d'assurer un débit constant, l'utilisation d'une pompe de nutrition est recommandée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conservation à température ambiante.
- A utiliser dans les 24 heures après trocardage pour Impact Entéral.
- Conserver Impact Oral au réfrigérateur après ouverture et consommer dans les 24 heures. Boire frais de préférence et consommer lentement. Peut être tiédi.

Tarif LPPR :

Produit	Code EAN	Tarif LPPR*	Code LPPR
Impact Entéral			
Poche de 500 ml	7613033050589	17,96 €	1156980
Oral Impact			
3 unités de 237 ml : - Vanille - Tropical - Café	 7613033569562 7613033570414 7613033570353	21,55 €	1190280

* Tarif LPPR = prix public.
Remboursement LPPR : nutrition périopératoire des patients ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.
Prescription sur une ordonnance de produits d'exception.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

IMUNIVAIR ® Défenses de l'organisme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre orodispersible : Boîte de 30 sticks [goût fruits rouges] (ACL 3401560288728).

COMPOSITION :

Ingrédients	Quantité à la fabrication	Quantité à péremption
Lactobacillus rhamnosus GG (LRGG)	3 milliards UFC*	12,5 mg/1 milliard UFC*
Bifidobacterium lactis 04 (BL-04)	6 milliards UFC*	11,11 mg/2 milliards UFC*
Vitamine D_3	7,5 µg/150 % AR**	7,5 µg/150 % AR**

* UFC : Unité formant colonie.
** AR : Apport de référence.
Autres composants : agents de charge : érythritol, xylitol. Émulsifiant : acides gras. Antiagglomérant : oxyde de magnésium. Arôme fraise. Acidifiant : acide citrique. Arôme framboise. Épaississant : carboxyméthylcellulose sodique. Antiagglomérant : dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Imunivair Défenses de l'organisme, complément alimentaire à base de ferments lactiques et de vitamine D_3, combine un complexe de 2 souches de ferments lactiques, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRGG) et *Bifidobacterium lactis* 04 (BL-04). La vitamine D_3 contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
Produit conseillé chez l'adulte et l'enfant dès 3 ans.
Prendre 1 stick par jour, à laisser fondre directement sur la langue.
A prendre de préférence le matin, pendant 1 mois et jusqu'à 3 mois consécutifs, si nécessaire.
Éviter la prise de boisson chaude dans les 30 minutes suivant l'absorption du produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré, ni à un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
- Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
- Tenir hors de la portée des jeunes enfants.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
En cas de grossesse, demander conseil à un professionnel de santé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le produit à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

THERABEL LUCIEN PHARMA
19, rue Alphonse-de-Neuville. 75017 Paris
Tél : 01 44 40 57 00
Site web : www.therabel.fr

INAVA SYSTEM brosse à dents

PRÉSENTATION :
Manche en mousse ergonomique, monté sur une brosse à dents Inava 20/100 (ACL 3401599691391 ; EAN 3577056007316).
Le manche est astucieux, puisqu'il est réutilisable avec la brosse Inava de son choix.
La brosse à dents est :
- dotée de brins 20/100 en Tynex finement arrondis (respect des dents et des gencives) ainsi que d'un manche flexible (adaptable à la morphologie de chacun) ;
- conditionnée avec une valisette protège-tête pour une hygiène optimale.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Inava System est un manche en mousse ergonomique qui facilite la prise en main. Il est idéal pour les personnes souffrant de difficultés de prise en main (blessures, traumatismes, arthrose digitale, personnes âgées...).

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

INELDEA Santé naturelle

ARTROBIOL ® PLUS
Confort articulaire et mobilité
Association glucosamine + chondroïtine, Osteol ™ actif breveté, plantes et minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Étui de 120, en blisters (ACL 816 460.0).

COMPOSITION :
Pour 4 gélules : D-glucosamine sulfate (500 mg), chondroïtine sulfate (200 mg), Osteol (protéines bioactives de lait, 500 mg), MSM naturellement riche en soufre (175 mg), harpagophytum (racine, 125 mg), cassis (feuille, 75 mg), manganèse (2 mg, 100 % AR*) et cuivre (1 mg, 100 % AR*).
Osteol est une marque déposée de Nexira.
* AR : Apports recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire formulé pour contribuer à la souplesse des articulations (harpagophytum et cassis), au maintien du cartilage et de l'ossature et à la protection des cellules contre le stress oxydatif (cuivre et manganèse). L'actif breveté Osteol contribue à renforcer l'efficacité de l'association glucosamine + chondroïtine.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour en cure d'entretien ou 4 gélules par jour en cure d'attaque.

SILIBIOL ®
Protection cellulaire et anti-âge
Silicium organique biodisponible
+ 7 extraits de plantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 500 ml (ACL 816 386.5).

COMPOSITION :
Pour 30 ml : Complexe régénérant et reminéralisant, dont 54,7 mg de silicium organique : acide orthosilicique stabilisé par de la choline (2460 mg), extrait de bambou tabashir (100 mg), extrait de prêle (358 mg), extrait d'ortie (50 mg).
Complexe apaisant anti-inflammatoire, dont : extrait de curcuma (50 mg), extrait de saule blanc (50 mg), extrait de cassis (50 mg), extrait de bouleau blanc (50 mg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire qui associe des composants naturels pour aider à lutter contre certaines manifestations du vieillissement, notamment articulaires, cutanées...

CONSEILS D'UTILISATION : 2 cuillerées à soupe (30 ml) par jour, pures ou diluées dans un grand verre d'eau, de préférence le matin, 15 minutes avant le petit déjeuner. Programme de 15 jours renouvelable.

SOMNIL ®
Sommeil naturel et réparateur
Extrait breveté de mélisse + mélatonine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Étui de 45, en blisters (ACL 816 455.7).

COMPOSITION :
Pour 3 gélules : Extrait breveté de mélisse Cyracos ™ (600 mg), titré en acides hydroxycinnamique et rosmarinique, extrait de racine de scutellaire (150 mg) titré en baicaline, extrait de passiflore (120 mg) titré en flavonoïdes, *Eschscholtzia californica* (90 mg), extrait de fleur de coquelicot (90 mg), L-tryptophane (120 mg), L-théanine (75 mg), magnésium marin (56 mg, 15 % AR*), vitamine B_6 (1,4 mg, 100 % AR*), mélatonine (1 mg).
Cyracos est une marque déposée de Naturex SA.
* AR : Apports recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire qui favorise la détente et la relaxation (mélisse, passiflore et coquelicot), contribue à réduire le temps d'endormissement (mélatonine) et améliore la qualité du sommeil (mélisse et coquelicot). Son association de plantes, minéraux et actif breveté contribue

à éviter les réveils nocturnes et à procurer un sommeil récupérateur. Sans effets secondaires ni dépendance.

CONSEILS D'UTILISATION : 3 gélules par jour, de préférence 30 minutes avant le coucher. En programme de 15 jours ou ponctuellement quand le besoin se fait sentir.

MELATONIGHT® SPRAY
Endormissement et décalage horaire
Extraits de plantes + mélatonine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray de 20 ml : 40 doses (ACL 816 465.2).

COMPOSITION :
Pour 5 pulvérisations : Mélatonine (1 mg), extraits de plantes (492 mg) dont feuilles de mélisse et fleurs d'oranger, vitamines B_1 (1,1 mg, 100 % AR*) et B_6 (1,4 mg, 100 % AR*).
* AR : Apports recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire qui contribue à réduire le temps d'endormissement, atténue les effets du décalage horaire (mélatonine) et participe au fonctionnement normal du système nerveux (vitamines B_1 et B_6). Sa forme spray permet une assimilation optimale des actifs et renforce la rapidité d'action de la formule.
Sans accoutumance, ni effets indésirables.

CONSEILS D'UTILISATION : 5 pulvérisations directement sur la langue, une fois par jour, 30 minutes avant le coucher.

Laboratoires INELDEA
ZI Carros. 4e Avenue - 10e Rue. 06510 Carros
Tél : 04 92 02 02 22. Fax : 04 97 02 09 28
Site web : www.ineldea.com

INFATRINI® avec AGPI-CL et FOS/GOS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS :
Nutrition clinique de 0 à 1 an : Bouteilles de 125 ml, de 200 ml et pack de 500 ml.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 100 ml	p 500 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	101/420	505/2100
Protéines	g	2,6	13,0
Glucides	g	10,3	51,5
- Sucres	g	5,7	28,5
- Lactose	g	5,2	26
- Dextrine-maltose	g	4,4	22
Fibres	g	0,6	3
Lipides	g	5,4	27
- Dont saturés	g	2,2	11
- Ac linoléique	mg	799	3995
- Ac α-linolénique	mg	139	695
- AA	mg	18	90
- DHA	mg	18	90
Minéraux :			
- Sodium	mg	37	185
- Potassium	mg	95	475
- Chlorures	mg	62	310
- Calcium	mg	100	500
- Phosphore	mg	50	250
- Magnésium	mg	9,0	45
- Fer	mg	1,2	6
- Zinc	mg	0,80	4
- Cuivre	µg	65	325
- Manganèse	mg	0,02	0,1
- Molybdène	µg	<8	<40
- Sélénium	µg	2,2	11
- Chrome	µg	<8	<40
- Iode	µg	18	90
Vitamines :			
- A	µg ER	81	405
- Dont caroténoïdes	µg	35	175
- D	µg	1,9	9,5
- E	mg E α-T	2,1	10,5
- K_1	µg	6,7	33,5
- B_1 (thiamine)	mg	0,15	0,75
- B_2 (riboflavine)	mg	0,20	1
- B_3 (niacine)	mg EN	1,2	6
- B_5 (ac pantothénique)	mg	0,80	4
- B_6 (pyridoxine)	mg	0,11	0,55
- B_9 (ac folique)	µg	16	80
- B_{12} (cobalamine)	µg	0,30	1,5
- B_8 (biotine)	µg	4,0	20
- C	mg	14	70
Carnitine	mg	2	10
Choline	mg	17	85
Inositol	mg	25	125
Taurine	mg	7	35
Nucléotide	mg	4,3	21,5
Ratio Cal/Azote	kcal/g d'N	227	
Viscosité (20 °C)	mPa.s	4	
Osmolarité	mOsm/l	305	

AGPI-CL : acides gras polyinsaturés à chaîne longue.
FOS/GOS : fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides.

INDICATIONS : Infatrini est indiqué chez les nourrissons de 0 à 1 an dénutris ou à risque de dénutrition nécessitant un aliment diététique de 1 kcal/ml.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pack de 500 ml : nutrition entérale polymérique par sonde, prête à l'emploi.
Ne pas diluer. Bien agiter avant l'emploi.
Bouteilles de 125 ml et de 200 ml : Infatrini peut être donné à température ambiante ou être chauffé dans un biberon. S'il est chauffé, bien vérifier la température avant l'administration. Ne pas faire chauffer la bouteille directement au micro-ondes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Le pack, une fois trocardé, se conserve 24 heures à température ambiante.
Une fois la bouteille ouverte, maintenir au réfrigérateur (4 °C) 12 heures maximum.

Tarif LPPR : 1,58 € bouteille de 200 ml (oral) ; code LPPR 1125086 ; 5,25 € pack de 500 ml (entéral) ; code LPPR 1189815.
Prix limite de vente au public : 2,08 € (bouteille de 200 ml) ; 5,25 € (pack de 500 ml).
Prise en charge LPPR : de 0 à 1 an (sauf format de 125 ml).
EAN : 8716900558085 (bouteille de 200 ml) ; 8716900558146 (pack de 500 ml).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

CE INNOVO®

PRÉSENTATION :
Appareil d'électrostimulation neuromusculaire externe sans sonde, qui permet la consolidation et la rééducation de l'ensemble des muscles du périnée et des sphincters chez la femme et chez l'homme. Traitement se faisant également à domicile pour réhabiliter le périnée.
Innovo est un dispositif médical présenté dans un coffret comprenant : 1 unité de contrôle, 2 jeux de 4 électrodes, 1 cuissière droite, 1 cuissière gauche, 1 câble USB, 1 chargeur, 1 tour de cou, 1 mode d'emploi.
Existe en trois tailles : S (small), M (medium), L (large).

Présentation/Quantité	Code EAN
Innovo 1 x S	5099058207030
Innovo 1 x M	5099058207047
Innovo 1 x L	5099058207054
Innovo électrodes 1 x 8	5099058729013

INDICATIONS :
Indiqué dans le renforcement et la rééducation des muscles du plancher pelvien (MPP) et des sphincters dans le traitement à domicile de l'incontinence urinaire d'effort, par impériosité ou mixte.

PROPRIÉTÉS :
La technologie Multipath™ envoie des signaux multidirectionnels entre les 8 électrodes placées à l'intérieur de deux cuissières permettant de contracter l'ensemble des muscles du périnée et des sphincters.

CONTRE-INDICATIONS :
Innovo ne doit pas être utilisé en cas de :
- Port de stimulateurs cardiaques.
- Grossesse.
- Cardiopathie suspectée ou avérée, sans consultation préalable d'un médecin.
- Dispositif métallique implanté dans la zone abdominale ou pelvienne.
- Épilepsie.
- Cuissardes placées sur zone d'injection de médicaments.
- Dénervation périphérique totale du plancher pelvien.
- Proximité immédiate avec appareils (< 1 m) à hautes fréquences et à ondes courtes.

MODE D'EMPLOI :
Traitement curatif :
30 minutes/jour, 5 jours par semaine maximum, 4 à 12 semaines suivant pathologie.
Traitement préventif :
Pour conserver un bon tonus musculaire et éviter les problèmes futurs (relâchement, fuites, descente d'organe etc.) : 30 minutes 1 à 2 fois par semaine.

Tarif LPPR : 304,90 € (code LPPR 1189270).
La prise en charge est assurée :
- 6 semaines après un accouchement par voie naturelle,
- 3 mois après une césarienne.
Marquage CE 0086. Dispositif médical de classe IIa.
Distributeur : Atlantic Therapeutics Ltd, 5, rue de Hanovre, 75002 Paris.
Fabricant :

Atlantic Therapeutics
Parkmore Business Park West
Galway. Ireland
Tél : 08 05 54 20 27
Site web : www.lefitnessduperinee.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

INOFOLIC® caps

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule molle : Boîte de 30 (ACL 3401552045179).

COMPOSITION : Complément alimentaire à base de myo-inositol (600 mg) et d'acide folique (200 µg).

ALLÉGATIONS : Inofolic caps est un complément alimentaire à base de myo-inositol et d'acide folique. La supplémentation en acide folique augmente le statut maternel en folates. Un faible statut en folates chez la mère augmente les risques d'apparition d'anomalies du tube neural chez le fœtus en développement.

MODE D'EMPLOI :
2 capsules par jour avec un grand verre d'eau.
Réservé aux femmes en âge de procréer. A prendre au moins un mois avant la conception et jusqu'à trois mois après la conception.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients.
Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un lieu frais et sec, à l'abri de la lumière.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

CE INSTILLAGEL® Lido

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lubrifiant stérile avec effet auxiliaire d'anesthésie locale : Boîte de 10 seringues à usage unique avec un contenu de 11 ml (EAN : 4025252350044).

COMPOSITION : Chlorhydrate de lidocaïne, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Lubrifiant avec effet auxiliaire d'anesthésie locale pour faciliter l'introduction de cathéters et d'instruments et la prise en charge de la douleur au niveau de l'urètre et de la vessie.
Instillagel Lido adhère bien à la muqueuse et préserve la visibilité des instruments optiques.
Instillagel Lido est stérile.
Laisser agir le gel de lidocaïne 5-10 minutes si possible sur la muqueuse avant d'introduire les instruments.

CONSEILS D'UTILISATION :
Posologie, sauf prescription contraire :
a) en cas de sondage par l'urètre et de cathétérisme : instiller 11 ml. Après le nettoyage habituel du gland et du méat urinaire, instiller Instillagel Lido lentement dans l'urètre et comprimer le gland ;
b) en cas de cystoscopie : pour une introduction indolore des instruments, l'urètre entier, y compris le sphincter externe, doivent être recouverts de lubrifiant. Pour ce faire, l'instillation de 11 ml, et éventuellement d'une dose supplémentaire de 6 ou 11 ml, est nécessaire. Une pince pénienne est posée dans la région du sillon balano-préputial.

L'anesthésie requise fera effet au bout de 5 à 10 minutes.
Conseil pratique : Avant d'enlever le capuchon gris, presser le piston avec le pouce afin de régler la pression, tout en maintenant l'obturateur avec l'index. Ceci permet à la seringue de se vider facilement et régulièrement.

CONTRE-INDICATIONS :
Instillagel Lido ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne ou à l'un des autres composants.
Instillagel Lido ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.
De plus, Instillagel Lido ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles conductifs graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Remarque : lors de plaies fortement hémorragiques, des effets secondaires peuvent apparaître dans de très rares cas en raison d'une résorption potentielle de la lidocaïne. C'est le médecin qui décide des mesures thérapeutiques nécessaires.
Noter qu'en cas d'anesthésie générale, l'utilisation d'un gel lubrifiant à base de lidocaïne n'est pas forcément nécessaire.
Effets secondaires : Dans de très rares cas, des réactions allergiques (irritations cutanées, dans les cas les plus graves : un choc anaphylactique) à l'un des composants peuvent apparaître.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Instillagel Lido ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. La lidocaïne traverse rapidement le placenta.
Chez les nouveau-nés présentant une concentration plasmatique élevée, la lidocaïne peut provoquer un affaiblissement du SNC et donc une diminution de score d'Apgar.
La lidocaïne passe en faible quantité dans le lait maternel.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Mettre les restes de gel au rebut et ne pas utiliser les seringues vides à d'autres fins car cela peut entraîner une propagation des germes.
Conserver hors de portée des enfants.

Dispositif médical de classe III. Marquage CE 0197.
Titulaire : Farco-Pharma GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Cologne, Allemagne.
Distributeur France :

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06

CE INSTILLAMED ®

PRÉSENTATION : Seringue à usage unique contenant 50 ml de solution stérile de sulfate de chondroïtine et d'hyaluronate de sodium (EAN 4260115491001).

COMPOSITION : 50 ml d'Instillamed contiennent 800 mg d'hyaluronate de sodium, 1000 mg de sulfate de chondroïtine.

PROPRIÉTÉS :
La paroi interne de la vessie est tapissée d'une couche protectrice et imperméable appelée GAG (glycosaminoglycanes). Les principaux constituants de cette couche sont le sulfate de chondroïtine et l'acide hyaluronique. Une altération de la couche de GAG affecte son rôle de barrière protectrice face à des substances irritantes telles que les ions de potassium, les microcristaux, les bactéries ou les protéines qui endommagent l'épithélium vésical. Instillamed a été spécialement conçu pour remplacer temporairement la couche de GAG altérée de l'épithélium vésical et contient du sulfate de chondroïtine hautement purifié et préparé selon un procédé spécifique ainsi que de l'acide hyaluronique.

INDICATIONS :
Instillamed est un dispositif médical conçu pour remplacer temporairement la couche de GAG de l'épithélium vésical en cas de :
- Toutes les formes de cystites non bactériennes chroniques et récidivantes chroniques.
- Cystites récidivantes chroniques.
- Cystite interstitielle.
- Cystite radio-induite.

CONSEILS D'UTILISATION :
En premier lieu, il convient de vider complètement la vessie. Ensuite, l'intégralité du contenu de la seringue préremplie Instillamed doit être instillé dans la vessie par le cathéter. Pour ce faire, la seringue peut être connectée à un cathéter correspondant par l'intermédiaire de l'embout Luer-Lock. Si un cathéter sans embout Luer-Lock est utilisé, la seringue peut être connectée au cathéter avec l'adaptateur fourni. La solution doit rester aussi longtemps que possible dans la vessie, au moins 30 minutes. Au début du traitement, une instillation par semaine est recommandée (en fonction des symptômes) pendant 4 semaines. Ensuite, le traitement doit avoir lieu chaque mois durant une période allant jusqu'à 6 mois.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Instillamed chez les enfants de moins de 12 ans et pendant la grossesse, car on ne dispose pas d'expériences concernant l'application de ce produit chez ces personnes. Ne pas utiliser Instillamed en cas de macro-hématurie ainsi qu'en présence d'une lésion de l'urètre et/ou de la vessie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser Instillamed en cas d'allergie à l'un des composants ni en cas d'allergie avérée aux protéines de poisson.
Ne pas utiliser les seringues préremplies endommagées.
Pour usage unique exclusivement.
Comme pour toute utilisation en urologie, l'insertion du cathéter peut provoquer une infection urinaire.
Ce produit doit être utilisé uniquement par des médecins spécialistes familiarisés avec le traitement.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Ne pas utiliser Instillamed pendant la grossesse car on ne dispose pas d'expériences concernant l'application de ce produit chez les femmes enceintes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Tenir Instillamed hors de portée et de la vue des enfants.

Marquage CE 0297. Dispositif de classe III. Conforme à la directive 93/42 CEE.
Titulaire : Farco-Pharma GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Cologne, Allemagne.
Distributeur France :

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes. 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06

Les Informations pratiques
figurent en début d'ouvrage (section grise)

CE INTRASITE ™ GEL APPLIPAK ™
CE INTRASITE ™ CONFORMABLE
hydrogel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Hydrogel pour application locale :
- Applicateurs doseurs de 15 g en boîtes de 5 et de 10 doses stériles.
- Compresses imprégnées de 15 g d'Intrasite gel en boîte de 10 sachets stériles.

Produit (boîte de)	ACL 13	Tarif LPPR*	Code LPPR
Gel :			
15 g (5) 15 g (10)	3401073395814 3401073985725	26,60 € 38,00 €	1351109 1340399
Compresse :			
10 cm x 20 cm (10)	3401077813192	38,00 €	1340399

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Eau purifiée : 77,70 %.
Propylène glycol : 20 %.
Carboxyméthylcellulose sodique : 2,30 %.

PROPRIÉTÉS :
Intrasite hydrate la plaque de nécrose sèche, draine et absorbe la fibrine et l'exsudat, et peut être utilisé à tous les stades de la détersion jusqu'à ce que le tissu de bourgeonnement recouvre tout le lit de la plaie.

INDICATIONS : Détersion des plaies sèches nécrotiques et fibrineuses de tous types.

MODE D'EMPLOI :
- Intrasite Gel Applipak : après nettoyage de la plaie à l'eau ou au sérum physiologique, appliquer une couche de gel d'au moins 5 mm sur la lésion et recouvrir d'un pansement secondaire adapté.
  N'adhère pas à la plaie, facile à enlever : la réfection du pansement est atraumatique.
  Le renouvellement se fait tous les 1 à 3 jours.
- Intrasite Conformable : après nettoyage de la plaie, poser la compresse en s'assurant de recouvrir le lit et les berges de la plaie même tunnélisée. Recouvrir d'un pansement secondaire adapté.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Pour usage externe seulement.
- Éviter le contact avec les yeux.
- Ne pas utiliser sur les crevasses du mamelon, en cours d'allaitement.
- Ne pas utiliser si l'applicateur est ouvert ou endommagé.
- Allergie à l'un des composants.

Après ouverture : tout gel non utilisé doit être jeté.
Ne pas utiliser pour plus d'un patient.

Tarif LPPR :
La prise en charge est assurée en traitement séquentiel pour les plaies chroniques en phase de détersion.
Marquage CE-0086. Classe II b.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

INVERSION ® femme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 90 (ACL 3401560098150).

COMPOSITION :
Capsules rouges « matin » :
Huile de bourrache, extrait de feuille de thé vert, gélatine de poisson, ascorbate de calcium (vitamine C), humectant (glycérine), épaississant (cire d'abeille), huile de soja, émulsifiant (lécithine de soja), sulfate de zinc, extrait de *Dunaliella salina*, colorants (oxyde de fer, dioxyde de titane), chlorure de chrome, sélénite de sodium.
Capsules argentées « soir » :
Huile de poisson, gélatine de poisson, extrait de pépins de raisin, cartilage de requin, humectant (glycérine), épaississant (cire d'abeille), fumarate de fer, huile végétale, solution de lécithine de soja, acide pantothénique (vitamine B_5), colorant (dioxyde de titane), chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6), riboflavine (vitamine B_2), oxyde de cuivre, biotine (vitamine B_8).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Inversion femme est un complément alimentaire à base d'extraits de thé vert et de pépins de raisin, de cartilage de requin, d'huile de bourrache, d'huile de poisson, de bêtacarotène, de vitamines C, B_5, B_6, de riboflavine, de biotine, de zinc, de sélénium, de chrome, de cuivre et de fer :
- La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale de la peau.
- La riboflavine (vitamine B_2), le zinc et la biotine (vitamine B_8) contribuent au maintien d'une peau normale.
- Le cuivre contribue à la pigmentation normale de la peau et des cheveux.
- La biotine (vitamine B_8), le sélénium et le zinc contribuent au maintien de cheveux normaux.
- Le sélénium et le zinc contribuent au maintien d'ongles normaux.
- La vitamine B_6 contribue à réguler l'activité hormonale.
- Le zinc, le cuivre, la riboflavine (vitamine B_2), le sélénium et la vitamine C contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules rouges le matin ou le midi et 1 capsule argentée le soir, à avaler avec un grand verre d'eau.
Pour un résultat optimal, les capsules rouges doivent être prises lors d'un repas.
Suivre le programme Inversion femme par cure de 2 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les capsules rouges « matin » d'Inversion femme contenant un extrait de thé vert, leur prise en dehors des repas n'est pas recommandée.
Inversion femme est déconseillé aux enfants, aux adolescents ainsi qu'aux femmes enceintes ou allaitantes.
Tenir hors de la portée des enfants.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et en dessous de 25 °C.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

ISIOPAUSE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560044782).

COMPOSITION :
Par gélule : Extrait cytoplasmique de pollens purifiés* 160 mg, glycérophosphate de magnésium 140 mg, vitamine K_2 MK7 37,5 µg, vitamine B_6 0,70 mg, vitamine D_3 2,5 µg, vitamine E 5 mg.
Excipient : stéarate de magnésium.
Ne contient pas de soja, lin, houblon ou sésame.
* Sans allergènes.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Aide à diminuer les manifestations fonctionnelles de la ménopause telles que les bouffées de chaleur. Participe au maintien d'une ossature normale. Ne contient pas de phyto-estrogènes.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour (effet progressif ne devenant optimal qu'à la 8e semaine).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne convient pas à la femme enceinte ou allaitante, ni à l'enfant.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

I-SOFT ® shampooing antipelliculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 100 ml (ACL 483 178.4).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

ISOXAN ® ACTIFLASH

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent (goût orange, sans sucres) : Boîte de 28, soit 2 tubes de 14 comprimés (ACL 3401595308927).
Stick de poudre (goût citron/gingembre) : Boîte de 24 (ACL 3401560124101).

COMPOSITION :
Comprimé effervescent :

Analyse nutritionnelle moyenne	p cp (mg)	% AR*
Vitamine C	180	225
Vitamine B_1	0,705	64
Vitamine B_2	0,798	57
Vitamine B_3	9,005	56
Vitamine B_6	1,003	72
Zinc	7,490	75
Guarana	300	–
Ginseng	100	–

* = Apports de référence.
Stick :

Analyse nutritionnelle moyenne	p stick	% AR*
Vitamine B_5	6 mg	100
Fer	14 mg	100
Zinc	10 mg	100
Iode	150 µg	100
Caféine	75 mg	–
Phosphosérine	5 mg	–

* = Apports de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Compléments alimentaires avec édulcorants.
Comprimé effervescent :
Contient :
- une forte teneur en vitamine C,
- du guarana,
- du ginseng,
- des vitamines B_2, B_3, B_6 et C qui contribuent à réduire la fatigue,
- des vitamines C, B_1, B_3, B_6 qui contribuent à des fonctions psychologiques normales (apprentissage, concentration, mémoire),
- des vitamines B_1, B_2, B_3, B_6 et C qui contribuent à un métabolisme énergétique normal.

Stick :
Contient :
- de la vitamine B_5 et du fer qui contribuent à réduire la fatigue,
- de la caféine qui contribue à améliorer la vigilance et la concentration,
- de la phosphosérine,
- du zinc et du fer qui contribuent à une fonction cognitive normale (apprentissage, concentration, mémoire) et au fonctionnement normal du système immunitaire,
- de la vitamine B_5, du fer et de l'iode qui contribuent à un métabolisme énergétique normal,
- de la vitamine B_5 qui contribue à des performances intellectuelles normales.

CONSEILS D'UTILISATION :
Comprimé effervescent : 1 comprimé par jour à dissoudre dans un grand verre d'eau.
Stick : 1 stick par jour à prendre sans eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Les compléments alimentaires ne doivent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié, équilibré et d'un mode de vie sain.
Contient de la caféine (60 mg par comprimé et 75 mg par stick), déconseillé aux enfants et femmes enceintes.
Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Comprimé effervescent : Bien refermer le tube après usage.
Stick : Contient du sorbitol de blé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Tenir à l'abri de l'humidité et de la lumière.
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

ISOXAN ® FAMILLE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Isoxan Junior :
Stick de granulés (goût fruits rouges) *:* Boîte de 20 (ACL 3401560159691).
Isoxan Adulte :
Comprimé à avaler : Boîte de 20 (ACL 3401554166858).
Comprimé effervescent : Boîte de 20, soit 2 tubes de 10 (ACL 3401554165738).
Isoxan 50+ :
Comprimé à avaler : Boîte de 20 (ACL 3401551451117).

COMPOSITION :

Analyse nutritionnelle moyenne	Junior	Adulte		50+
	stick	cp à avaler	cp efferv	cp à avaler
	(1 stick/jour)	(1 cp/jour)	(1 cp/jour)	(1 cp/jour)
C * (mg)	60	80	80	80
E * (mg)	–	12	12	12
B_5 (mg)	3,5	6	6	–
B_3 (mg)	12	–	–	15
β-carotène (µg)	–	4300	4300	4290
B_6 (mg)	0,9	2	2	2
B_2 * (mg)	0,8	1,5	1,5	1,5
B_1 (mg)	0,8	1,3	1,3	1,3
B_9 (µg)	200	200	200	200
B_{12} (µg)	1,6	1,5	3	2,4
Calcium (mg)	–	50	50	120
Magnésium (mg)	–	100	100	56,25
Zinc * (mg)	8	10	12	12
Fer (mg)	–	5	5	2,1
Manganèse * (mg)	–	2	3,5	3,5
Sélénium * (µg)	–	50	50	50
Cuivre * (mg)	–	1	2	2
Lutéine (mg)	–	–	–	2
Ginseng (mg)	–	–	–	100

* Antioxydants.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Compléments alimentaires permettant de répondre à de nombreuses situations de la vie quotidienne (fatigue, concentration, activité sportive, résistance aux agressions extérieures) en fonction de l'âge de chacun (enfant dès 3 ans, adulte, plus de 50 ans).
Isoxan Junior :
Destiné aux enfants dès 3 ans et aux jeunes adultes fatigués et/ou en période d'apprentissage.
Contient 8 vitamines, 1 minéral, dont 3 antioxydants.
Contient :
- des vitamines B_2, B_3, B_5, B_6, B_9, B_{12} et C qui contribuent à réduire la fatigue,
- des vitamines B_1, B_3, B_6, B_9, B_{12} et C qui contribuent à des fonctions psychologiques normales, du zinc qui contribue à une fonction cognitive normale (concentration, apprentissage, mémoire),
- des vitamines B_6, B_9, B_{12}, C et du zinc qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire.

Contient du sucre et des édulcorants.
Isoxan Adulte :
Destiné aux adultes fatigués et surmenés.
Formule de 9 vitamines, 6 minéraux, dont 7 antioxydants.
Contient :
- des vitamines B_2 B_5, B_6, B_9, B_{12} et C, du fer et du magnésium qui contribuent à réduire la fatigue,
- des vitamines B_1, B_2, B_5, B_6, B_{12} et C, du fer, du cuivre, du magnésium et du manganèse qui contribuent à un métabolisme énergétique normal,
- des vitamines C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, du magnésium et du cuivre qui contribuent au fonctionnement normal du système nerveux.

Comprimé effervescent : contient des édulcorants.
Isoxan 50+ :
Destiné aux plus de 50 ans ayant une baisse de vitalité et/ou d'attention.
Formule de 9 vitamines, 7 minéraux, dont 7 antioxydants.
Contient :
- des vitamines B_2, B_3, B_6, B_9, B_{12} et C, du fer et du magnésium qui contribuent à réduire la fatigue,
- du zinc qui contribue à une fonction cognitive normale,
- des vitamines C, E, B_2, du sélénium, du zinc, du cuivre et du manganèse qui contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

Contient de la lutéine et du ginseng.

CONSEILS D'UTILISATION :
La prise d'Isoxan peut être renouvelée plusieurs fois par an si nécessaire.
Isoxan Junior :
1 stick par jour à prendre sans eau.
Isoxan Adulte :
- Comprimé à avaler : 1 comprimé par jour, à avaler de préférence au moment du repas avec un verre d'eau, pendant 20 jours.
- Comprimé effervescent : 1 comprimé par jour, à dissoudre dans un grand verre d'eau, de préférence le matin pendant le repas, pendant 20 jours.

Isoxan 50+ :
1 comprimé par jour à avaler, de préférence, au moment du repas, avec un verre d'eau, pendant 20 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser les doses journalières recommandées.
Les compléments alimentaires ne doivent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié, équilibré, et d'un mode de vie sain. Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Isoxan Junior et Isoxan Adulte comprimé effervescent :
Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
Isoxan Adulte comprimé effervescent :
Contient une source de phénylalanine et du sorbitol de blé.
Isoxan Junior :
Contient de la lécithine de soja.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Tenir à l'abri de l'humidité et de la lumière. Conserver à une température inférieure à 25 °C.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

ISOXAN ® SPORT gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Isoxan Force :
Comprimé à avaler : Flacon de 42 (ACL 3401576609173).
Isoxan Endurance :
Comprimé à avaler : Boîte de 20 (ACL 3401540711901).
Isoxan Pro Boisson active :
Poudre : Sachets, boîte de 10 (ACL 3401579244869).

COMPOSITION :

Analyse nutritionnelle moyenne	Force	Endurance	Pro Boisson active
	p 2 cp/jour	1 cp/jour	p sachet (30 g)
Valeur énergétique	–	–	469 kJ/110 kcal
Glucides (g) dont sucres (g)	– –	– –	25,88 22,74
Sel (g)	–	–	1,06
C * (mg)	120	150	10,5
E * (mg)	18	24	–
B_3 (mg)	–	15	–
B_5 (mg)	6	6	–
β-carotène (µg)	4800	4800	300
A (µg)	–	–	150
B_6 (mg)	2	2	0,3
B_2 * (mg)	1,5	3,6	–
B_1 (mg)	1,3	3,3	0,3
B_9 (µg)	200	200	–
B_8 (µg)	–	100	–
B_{12} (µg)	3	3	–
Calcium (mg)	–	–	60
Magnésium (mg)	120	130	39
Zinc * (mg)	14	14	–
Fer (mg)	10	10	–
Manganèse * (mg)	3,5	3,5	–
Cuivre * (mg)	2	2	–
Sélénium * (µg)	50	50	–

* Antioxydants.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Isoxan Force :
Complément alimentaire destiné aux sportifs effectuant des efforts intenses et brefs (sports de raquette, rugby, musculation, course < 1500 m, sports de combat...).
Spécialement conçu pour contribuer à couvrir les besoins en vitamines, minéraux et antioxydants des sportifs dont l'activité physique est principalement de type anaérobie ou mixte.
Isoxan Endurance :
Complément alimentaire destiné aux sportifs effectuant des efforts prolongés (jogging, football, cyclisme, triathlon, natation, sports collectifs, marathon...).
Spécialement conçu pour contribuer à couvrir les besoins en vitamines, minéraux et antioxydants des sportifs dont l'activité physique est principalement de type aérobie.
Isoxan Pro Boisson active :
Produit diététique de l'effort spécifiquement conçu pour assurer un apport en glucides et en micronutriments lors de la pratique sportive.
Contribue à améliorer l'hydratation.
Contient :
- des vitamines C, B_1, B_6, du calcium et du magnésium qui contribuent au métabolisme énergétique normal,
- des vitamines B_6, C et du magnésium qui contribuent à réduire la fatigue,
- du magnésium qui contribue à une fonction musculaire normale et à l'équilibre électrolytique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Isoxan Force :
2 comprimés par jour à avaler, de préférence au moment des repas, avec un verre d'eau.
Isoxan Endurance :
1 comprimé par jour à avaler, de préférence au moment du repas, avec un verre d'eau.
Isoxan Pro Boisson active :
Prendre :
- 1 sachet 1 h 30 avant l'effort,
- 1 à 3 sachets pendant l'effort (1 sachet par heure d'effort),
- 1 sachet 1 h 30 après l'effort.

Diluer le contenu d'un sachet dans 75 cl d'eau et boire par petites gorgées. Consommer la boisson reconstituée dans la journée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Isoxan Force et Isoxan Endurance :
Les compléments alimentaires ne doivent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié, équilibré, et d'un mode de vie sain.
Ne pas dépasser les doses journalières recommandées.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Isoxan Force :
Contient du lactose.
Isoxan Pro :
Ne pas consommer plus de 5 sachets par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Tenir à l'abri de l'humidité et de la lumière. Conserver à une température inférieure à 25 °C.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

JAÏLYS ® gamme

soins intimes à base de lys

JAÏLYS ® APAISANT

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (ACL 3401360036604).

COMPOSITION :
Lys blanc. Huile d'*Adansonia* bio. Allantoïne. Lactobacilles.
Jaïlys Apaisant est formulé sans paraben, sans phénoxyéthanol, sans hormone, sans phtalate, sans huile minérale, et testé sous contrôle gynécologique.

PROPRIÉTÉS :
Jaïlys Apaisant est un baume intime formulé pour apaiser la zone vulvaire.
En complément de l'extrait de lys blanc apaisant, l'huile d'*Adansonia* biologique soulage et adoucit, l'allantoïne par ses propriétés réparatrices atténue l'inconfort vulvaire

et le complexe pré et probiotique aide au maintien des fonctions protectrices de la zone intime.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer Jaïlys Apaisant quotidiennement, matin et/ou soir sur la zone vulvaire et le maillot. Ne pas rincer. Usage externe.

JAÏLYS® PROTECTEUR

PRÉSENTATION :
Flacon-spray de 30 ml (ACL 3401360036635).

COMPOSITION :
Gomme xanthane. Triethyl citrate. Lys blanc. Lactobacilles. Jaïlys Protecteur est formulé sans paraben, sans phénoxy-éthanol, sans hormone, sans phtalate, sans huile minérale et testé sous contrôle gynécologique.

PROPRIÉTÉS :
Jaïlys Protecteur est une brume intime formulée pour former un voile protecteur qui contribue à prévenir les irritations liées aux frottements de la lingerie et la formation des mauvaises odeurs liées à la transpiration ou à l'incontinence urinaire.
En complément de l'extrait de lys blanc apaisant, le triethyl citrate d'origine naturelle neutralise la production d'odeurs, la gomme xanthane par ses propriétés filmogènes et protectrices préserve la zone vulvaire des irritations et le complexe pré et probiotique aide au maintien des fonctions protectrices intimes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pulvériser 1 à 2 doses de Jaïlys Protecteur sur la zone intime. Une application par jour. Ne pas rincer. Usage externe.

JAÏLYS® NETTOYANT

PRÉSENTATION :
Tube de 75 ml (ACL 3401360036628).

COMPOSITION :
Agents moussants issus de noix de coco. Glycérine végétale. Lys blanc.
Jaïlys Nettoyant est formulé sans paraben, sans phénoxy-éthanol, sans hormone, sans phtalate, sans huile minérale, et testé sous contrôle gynécologique.

PROPRIÉTÉS :
Jaïlys Nettoyant est une crème lavante intime formulée pour éliminer les impuretés et préserver le film lipidique. En complément de l'extrait de lys blanc apaisant, des agents moussants très doux issus de noix de coco nettoient la zone intime tandis que la glycérine végétale hydrate et protège.

CONSEILS D'UTILISATION :
Faire mousser une petite quantité de crème Jaïlys Nettoyant dans le creux de la main, effectuer la toilette intime, puis rincer abondamment à l'eau claire et sécher délicatement. A utiliser quotidiennement, 1 à 2 fois par jour. Usage externe.

JAÏLYS® HYDRATANT

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (ACL 3401360036611).

COMPOSITION :
Propanediol végétal. Chitosan. Lys blanc. Lactobacilles.
Jaïlys Hydratant est formulé sans paraben, sans phénoxy-éthanol, sans hormone, sans phtalate, sans huile minérale, sans parfum et testé sous contrôle gynécologique.

PROPRIÉTÉS :
Jaïlys Hydratant est un fluide intime formulé pour hydrater et humidifier la zone vulvaire.
En complément de l'extrait de lys blanc apaisant, le propanediol végétal hydrate durablement, le chitosan par ses propriétés filmogènes et protectrices préserve l'humidité et le complexe pré et probiotique aide au maintien des fonctions protectrices de la zone intime.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pour atténuer la sécheresse de la zone intime, appliquer Jaïlys Hydratant sur la vulve. Une application par jour. Ne pas rincer. Usage externe.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

CE JELLYWASH®

solution stérile de lavage des piqûres de méduses

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile aqueuse hypertonique à pH neutre : Poche souple de 150 ml.

COMPOSITION :
Chlorure de sodium, amphotères.
Solution hypertonique à pH neutre.

UTILISATION :
Solution stérile pour le lavage des zones piquées par une ou plusieurs méduses.
Sur la plage en première urgence : Jellywash permet de laver correctement les cellules urticantes, et l'utilisation précoce et abondante permet de stopper la douleur. Le lavage complet favorise le retour ad integrum.
En milieu d'urgence : Jellywash permet de restaurer un environnement propre pour la mise en œuvre de traitements spécifiques en fonction de l'état du patient.

CONSEILS D'UTILISATION :
Laver complètement la zone atteinte.
Enlever les filaments restants.
Relaver en utilisant la totalité du produit.
En cas de contact oculaire, se faire aider pour l'ouverture des paupières.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Usage externe, ne pas avaler.
En cas d'atteinte de la muqueuse buccale, procéder à un bain de bouche en prenant soin de recracher le résidu.
Ne pas utiliser le produit en cas de détérioration de l'emballage.
En cas de doute ou si les effets persistent, consulter un médecin.
Avertissement :
Jellywash est une solution de lavage des piqûres de méduses. L'utilisation rapide et précoce permet de restaurer un environnement sain autour de la piqûre. Ce nettoyage complet favorise un retour à la normale.
La solution Jellywash n'est pas un médicament. Elle ne permet pas de traiter une brûlure. Elle ne contient ni antalgique, ni antiallergique.
Jellywash ne peut pas stopper un empoisonnement généralisé qui serait déclenché par la pénétration du venin.
En cas de doute ou de persistance des symptômes, demander rapidement un avis médical.

CONTRE-INDICATIONS : Il n'y a pas de contre-indications médicamenteuses connues à ce jour.

Dispositif médical de classe II a. Marquage CE 0459.

Laboratoires PREVOR
BP 1. Moulin de Verville. 95760 Valmondois
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70
Site web : www.prevor.com
E-mail : mail@prevor.com

CE JELONET™

pansement gras stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement gras imprégné de vaseline (stérile) : Sachets individuels (stérilisés par rayons gamma).

En cm (boîte de)	ACL 13	Tarif LPPR = Prix public
5 x 5 (5)	3401073943442	Non remboursé
10 x 10 (10)	3401064412605	14,38 € (code 1314367)
10 x 40 (10)	3401064412773	53,17 € (code 1356408)

COMPOSITION : Gaze de coton à larges mailles imprégnées de vaseline (1,75 g/dm^2). Composé exclusivement de substances inertes.

PROPRIÉTÉS : Le maillage de la gaze favorise le drainage des exsudats, évitant tout risque de macération.

INDICATIONS :
- Soin des brûlures.
- Pansement d'escarres et d'ulcères de jambe en phase de bourgeonnement.
- Greffes et sites donneurs de greffes.
- Plaies postopératoires.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser dans les plaies cavitaires.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE-0086. Classe II a. Stérile.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

CE JOBST® ELVAREX® gamme

PRÉSENTATION :
Jobst Elvarex :
Bas et manchons sur mesure de compression médicale en tricotage rectiligne avec couture.
Membre inférieur : classes 2 à 4.
Membre supérieur : classes 2 et 3.
Jobst Elvarex Soft Seamless et Jobst Elvarex Plus :
Gants et couvre-orteils sur mesure de compression médicale en tricotage 3D sans couture : classes 2 et 3.

PROPRIÉTÉS :
Ajustement anatomique précis. Action micro-massante, mobilisation de l'œdème. Maintien de l'œdème.

INDICATIONS : Lymphœdèmes.

Marquage CE. Classe I.
Jobst Elvarex, Jobst Elvarex Plus : Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
3, Rue d'Arsonval. 86100 Châtellerault
Tél : 05 49 21 40 91. Fax : 05 49 02 06 98
E-mail : lymphologie@bsnmedical.com
Site web : www.radiante.fr

CE JOBST® FARROWWRAP®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandages préformés constitués de bandes à allongement court pour les membres supérieurs et inférieurs.

COMPOSITION : Nylon et élasthanne.

PROPRIÉTÉS :
Facilité d'enfilage : favorise l'auto-bandage.
Repositionnable et ajustable : gain d'autonomie pour le patient.

INDICATIONS : Lymphœdèmes.

Marquage CE. Classe I.

BSN-RADIANTE SAS
3, Rue d'Arsonval. 86100 Châtellerault
Tél : 05 49 21 40 91. Fax : 05 49 02 06 98
E-mail : lymphologie@bsnmedical.com
Site web : www.radiante.fr

CE JOBST® RELAX

vêtements compressifs de nuit

PRÉSENTATION :
Bas et manchons de compression médicale sur mesure, tricotage rectiligne alvéolé, intégrant la technologie Coolmax®. La texture est agréable et le vêtement est conformable dans la zone anatomique à traiter.
Membre supérieur : classes 2.
Membre inférieur : classes 2 et 3.

PROPRIÉTÉS : Assure le maintien de l'œdème durant la nuit et lors des repos. Mobilise l'œdème. Favorise le drainage lymphatique de nuit.

INDICATIONS : Lymphœdèmes.

Marquage CE. Classe I.
Non pris en charge Séc soc.

BSN-RADIANTE SAS
3, Rue d'Arsonval. 86100 Châtellerault
Tél : 05 49 21 40 91. Fax : 05 49 02 06 98
E-mail : lymphologie@bsnmedical.com
Site web : www.radiante.fr

CE JUNIORSTAR®
stylo injecteur d'insulines

PRÉSENTATION :
JuniorSTAR est un stylo injecteur d'insulines conçu pour être utilisé avec les cartouches de 3 ml d'insuline concentrée à 100 unités/ml (soit 300 unités) de Sanofi.
Il délivre des doses de 1 à 30 unités par paliers de 0,5 unité. Il est possible de corriger la dose par simple retour en arrière sans perte d'insuline. Une dose supérieure à celle restant dans la cartouche ne peut être sélectionnée.
Bonne visibilité de la dose. Les demi-unités sont indiquées par un trait entre les nombres.
Le stylo existe en deux couleurs (bleu et rouge) permettant l'utilisation de deux insulines différentes. Il est présenté dans un étui de protection.
JuniorSTAR s'utilise avec des aiguilles Artsana, Becton Dickinson, Ypsomed et Owen Mumford.
Stylo bleu : ACL 3401561035055 ; stylo rouge : ACL 3401561034973.

INDICATIONS : Injection d'insulines Sanofi en cartouches de 3 ml (100 unités/ml).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 45,74 € TTC (1 stylo ; code LPPR 1132086).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

K'DERM®

crème eutrophique, antirides et hydratante aux biopeptides de Kappa-Élastine®, vitaminée A + E + F et pro B5

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon-pompe de 50 ml (ACL 441 109.4).

COMPOSITION : Actif : biopeptides de Kappa-Élastine, huile de noisette, huile de macadamia. Émulsion E/H.

PROPRIÉTÉS :
La crème K'Derm contient une élastine liposoluble, la Kappa-Élastine, qui a les mêmes propriétés physicochimiques que l'élastine physiologique.
La Kappa-Élastine est constituée de nombreux fragments d'élastine. Certains de ces fragments interagissent avec le récepteur de l'élastine qui est exprimé par les kératinocytes de l'épiderme, les fibroblastes du derme et les cellules endothéliales de la microvascularisation.

L'occupation du récepteur de l'élastine, par ces fragments, stimule :
- les synthèses de l'élastine et du collagène par les fibroblastes, contribuant ainsi à la reformation des fibres élastiques ;
- la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes ;
- la formation des vaisseaux sanguins.

De nombreuses études ont démontré que, en pénétrant jusqu'au derme et en y séjournant longuement, les peptides de Kappa-Élastine réapprovisionnent la peau en élastine en relançant sa production et stimulent la fabrication d'une nouvelle élastine et la production de collagène.
La crème K'Derm nourrit, revitalise, régénère et redonne du tonus aux peaux fatiguées (rides, ridules).
La peau revitalisée en profondeur retrouve confort, souplesse. Éclatante et souple, elle se retend, l'ovale du visage se redessine, les rides s'effacent visiblement et pour longtemps.

UTILISATION :
- Vieillissement cutané physiologique et actinique.
- Perte d'élasticité et de tonus.
- Perte de fermeté.
- Agressions climatiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer quotidiennement le soir ou matin et soir sur l'ensemble du visage et du cou.
Pour les yeux et la bouche, il existe un gel spécial contours (ACL 441 110.2).

VIVALIGNE Dermo-Cosmétique
27, impasse des Pilettes. 34680 St-Georges-d'Orques
Tél : 04 67 27 09 84. Fax : 04 83 07 55 20
Site web : www.vivaligne.com

CE KELO-COTE ®

CE KELO-COTE ® gel de silicone

PRÉSENTATION :
Tubes de 6 g (ACL 983 153.0), de 15 g (ACL 983 154.7) et de 60 g (ACL 983 155.3).

COMPOSITION : Dioxyde de silicium, polysiloxanes.

PROPRIÉTÉS :
Kelo-cote sèche rapidement pour former un film transparent, perméable au gaz, souple et résistant à l'eau. Il crée une barrière protectrice contre les agressions extérieures permettant de normaliser la production de collagène et d'améliorer l'apparence de la cicatrice.

UTILISATION : Prévention et soin des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes résultant d'interventions chirurgicales, de traumatismes, de plaies et de brûlures.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 2 fois par jour, matin et soir, en couche très mince sur la cicatrice propre et sèche. Le gel doit être sec en 4 à 5 minutes. Dans le cas contraire, retirer l'excédent pour permettre le séchage. Une fois sec, il peut être recouvert de vêtements compressifs, d'un écran solaire ou de cosmétiques. La durée d'utilisation préconisée est de 2 à 3 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Kelo-cote peut être utilisé chez les personnes ayant la peau sensible et les enfants.
- Kelo-cote s'applique sur une cicatrice fermée.
- Éviter le contact direct avec les yeux, les muqueuses, les brûlures du 3e degré et les plaies ouvertes.
- Ne pas appliquer sur des affections dermatologiques qui perturbent l'intégrité de la peau.
- Kelo-cote peut tacher les vêtements s'il n'est pas complètement sec.
- En cas d'irritation, cesser l'utilisation et consulter un médecin.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Marquage CE. Dispositif médical de classe I.
Non Remb Séc soc.

CE KELO-COTE ® spray

PRÉSENTATION : Spray de 100 ml (ACL 537 041.1).

COMPOSITION : Dioxyde de silicium, polysiloxanes, butane, propane.

UTILISATION :
Prévention et soin des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.
Kelo-cote spray est une solution pour les cicatrices étendues résultant de brûlures ou de traumatismes majeurs, difficiles d'accès ou sensibles au toucher.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pulvériser le long de la cicatrice à 15-20 cm de la surface concernée et laisser sécher sans masser.
Durée d'utilisation préconisée : 2 à 3 mois.
Kelo-cote spray s'applique sur une cicatrice fermée, propre et sèche, 2 fois par jour. Si le produit n'a pas séché, retirer l'excédent.

Marquage CE. Dispositif médical de classe I.
Non Remb Séc soc.

CE KELO-COTE UV ® gel de silicone

PRÉSENTATION : Tubes de 6 g (ACL 410 555.2) et de 15 g (ACL 983 363.5). SPF 30.

COMPOSITION : Dioxyde de silicium, polysiloxanes, écrans solaires haute protection.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 30 minutes avant l'exposition au soleil. Renouveler l'application toutes les 2 heures, après chaque bain, après une activité sportive ou en cas de transpiration intense.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Marquage CE. Dispositif médical de classe I.
Non Remb Séc soc.
Fabricant : Advanced Bio-Technologies, Inc. Suwanee, GA 30024, USA.
CE représentant : Sinclair Pharmaceuticals Ltd, Chester, CH4 9QZ, UK.

ALLIANCE PHARMA FRANCE
35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12
E-mail : afrance@allianceph.com

KÉLUAL DS

Voir :
DUCRAY

KE-PRO.88 ®

crème nourrissante, hydratante et antirides à la Kappa-Élastine ®, vitaminée A + E

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml.

COMPOSITION : Actif : Kappa-Élastine, huile de noisette, huile de macadamia. Émulsion E/H.

PROPRIÉTÉS :
La crème Ke-Pro.88 contient essentiellement une élastine liposoluble, la Kappa-Élastine, dont la teneur en pont de desmosines est comparable à celle de l'élastine physiologique, ce qui lui confère les mêmes propriétés physicochimiques.
La crème Ke-Pro.88 exerce :
- Une action en surface : elle forme avec la couche cornée un film superficiel élastique dont les effets sur la tonicité de la peau sont ressentis immédiatement.
- Une action en profondeur : en pénétrant jusqu'au derme et en y séjournant longtemps (comme cela a été démontré expérimentalement), les peptides de Kappa-Élastine contribuent directement à la formation de nouvelles fibres élastiques et indirectement à la biosynthèse même de l'élastine.

De plus, par sa nature protidique, la Kappa-Élastine exerce une action hydratante liée au pouvoir hydroscopique de ses acides aminés. Les tests pharmacologiques et cliniques ont montré qu'un apport judicieusement dosé de Kappa-Élastine et son application répétée permettent d'augmenter de façon significative l'élasticité de la peau.

UTILISATION :
La crème Ke-Pro.88 est préconisée pour :
- maintenir et renforcer l'élasticité de la peau ;
- redonner tonus et vitalité aux peaux fatiguées (rides, ridules) ;
- lutter contre les effets du vieillissement cutané prématuré lié aux agressions extérieures (soleil, froid, etc).

CONSEILS D'UTILISATION : Cette crème s'utilise en soin quotidien le soir ou matin et soir.

VIVALIGNE Dermo-Cosmétique
27, impasse des Pilettes. 34680 St-Georges-d'Orques
Tél : 04 67 27 09 84. Fax : 04 83 07 55 20
Site web : www.vivaligne.com

KERACNYL

Voir :
DUCRAY

CE KERADROP ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique : Flacon de 5 mL (ACL 3401060037048).

COMPOSITION : Glycyrrhizinate dipotassique (glycyrrhizine 2,5 %), hyaluronate de sodium, PEG/PPG copolymère, sel disodique de l'EDTA, stabilized oxychloro complex (SOC), solution tamponnée à pH 7,2. Sans conservateur dans l'œil.

UTILISATION : Keradrop est destiné au traitement symptomatique (démangeaison, sensation de corps étranger, rougeur) au cours des états inflammatoires de la surface oculaire, tels que syndrome de gêne oculaire, blépharite et conjonctivite, à la fois chez l'adulte et chez l'enfant.

CONSEILS D'UTILISATION :
Une ou deux gouttes dans l'œil concerné, deux ou plusieurs fois par jour ou selon avis médical.

Dispositif médical de classe IIb. Marquage CE.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

KERAPIL ®

Soin dermorégulateur

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 75 ml (ACL 483 176.1).

COMPOSITION : Lactate d'ammonium.

PROPRIÉTÉS : L'action kératorégulatrice et exfoliante du lactate d'ammonium favorise l'élimination des rugosités et limite la formation des poils incarnés.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

KERTYOL P.S.O.

Voir :
DUCRAY

KETOCAL 4/1 ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Produit à forte teneur en lipides avec un ratio lipides/ (glucides + protéines) de 4/1 : Boîtes de 300 g.
2 arômes : neutre, vanille.
Contient des fibres, du DHA, des vitamines, des minéraux et des oligoéléments.

COMPOSITION :

Analyse nutritionnelle		p 100 g	p 100 ml à 1,5 kcal/mL	p 100 ml à 1,0 kcal/mL
Nutriments				
Énergie	kcal	703	150	100
	kJ	2897	617	411
Lipides	g	69,2	14,7	9,8
- dont ac gras saturés	g	26,7	5,7	3,8
- dont ac gras mono-insaturés	g	22,8	4,9	3,2
- dont ac gras poly-insaturés	g	19,7	4,2	2,8
Glucides	g	2,9	0,62	0,41
- dont sucres	g	1,0	0,21	0,14
Fibres	g	5,3	1,1	0,75
Protéines	g	14,4	3,0	2,0
Vitamines				
- A	µg ER	370	78,9	52,6
- D	µg	10,5	2,3	1,5
- E	mg EαT	10,7	2,3	1,5
- C	mg	40,0	8,6	5,7
- K	µg	31	6,6	4,4
- B_1	mg	0,70	0,15	0,10
- B_2	mg	0,70	0,15	0,10
- B_3	mg	4,9	1,0	0,69
- B_4	mg EN	10,6	2,3	1,5
- B_5	mg	2,9	0,62	0,41
- B_6	mg	0,7	0,15	0,10
- B_8	µg	19,1	4,1	2,7
- B_9	µg	116	24,8	16,5
- B_{12}	µg	1,3	0,27	0,18
- Choline	mg	320	68,3	45,5
- Inositol	mg	19,1	4,1	2,7
Minéraux				
- Sodium	mg	529	113	75,2
- Potassium	mg	848	180	120
- Chlore	mg	799	170	113
- Calcium	mg	770	164	109
- Phosphore	mg	462	98,6	65,7
- Magnésium	mg	107	22,8	15,2
Oligoéléments				
- Fer	mg	8,0	1,7	1,1
- Cuivre	µg	550	117	78,1
- Zinc	mg	4,0	0,85	0,57
- Manganèse	mg	0,91	0,19	0,13
- Iode	µg	86,2	18,3	12,2
- Molybdène	µg	31,7	6,8	4,5
- Sélénium	µg	30,0	6,4	4,3
- Chrome	µg	16,3	3,5	2,3

INDICATIONS :
ADDFMS pour le traitement nutritionnel des patients de plus de 1 an lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. Peut constituer la seule source d'alimentation pour les patients de 1 à 10 ans.

MODE D'EMPLOI :
La posologie sera déterminée par le médecin et dépend de l'âge, du poids corporel et de l'état clinique du patient. La dilution recommandée est de 21,3 % et permet d'obtenir une préparation à 1,5 kcal/mL. Toutefois, en

début d'alimentation, une reconstitution plus diluée peut être envisagée.

KetoCal 4/1	Eau	Volume final	Énergie	Dilution
21,3 g	80 mL	100 mL	150 kcal	1,5 kcal/mL
14,2 g	86 mL	100 mL	100 kcal	1,0 kcal/mL

Avis important :
Se conformer strictement à la prescription médicale. Veiller à assurer la couverture des besoins hydriques quotidiens. Ne pas administrer par voie parentérale. S'assurer régulièrement que les apports nutritionnels en calcium sont couverts par des dosages plasmatiques.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Nutrition orale : 64,69 € TTC la boîte de 300 g ; code LPPR 1187331.
Nutrition entérale : 66,75 € TTC la boîte de 300 g ; code LPPR 1181185.
Dans l'épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux chez les enfants entre l'âge de 1 et 18 ans.
Arrêté du 6/11/2015, JO du 10/11/2015. Avis relatif aux tarifs et aux PLV : JO du 18/11/2015.
La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier neurologue ou neuropédiatre.
EAN : 4008976671763 (neutre, en nutrition orale, à l'unité) ; 4008976671725 (vanille, en nutrition orale, à l'unité).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

KETO-DIASTIX®

bandelettes réactives de Ascensia Diabetes Care

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandelettes réactives : Flacon de 50 (ACL 7 : 615 718.0 ; ACL 13 : 3401061571800).

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Bandelettes réactives destinées à la surveillance de la présence et de la concentration du glucose et des cétones (acide acétylacétique) dans les urines par les patients diabétiques et les professionnels de santé.
Détermination du glucose :
Échelle de 0 à 2000 mg/dl.
Résultat en 30 secondes après l'imprégnation de la bandelette dans les urines pour la détermination du glucose.
Détermination des corps cétoniques :
Échelle de 0 à 160 mg/dl.
Résultat en 15 secondes après l'imprégnation de la bandelette dans les urines pour la détermination des corps cétoniques.

MODE D'EMPLOI :
- Sortir la bandelette réactive du flacon et le reboucher immédiatement.
- Recueillir des urines fraîches dans un récipient propre et sec.
- Passer l'extrémité de la zone de test de la bandelette sous le jet d'urine ou la plonger brièvement dans le récipient.
- Résultat en 15 secondes pour les corps cétoniques, et en 30 secondes pour le glucose.
- Utiliser dans les 6 mois après ouverture du flacon.

ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS
20-26, bd du Parc. CS 20073. 92521 Neuilly-sur-Seine cdx

KINESAFORT®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60, sous blister (ACL 3401561293967).

COMPOSITION : Extrait sec de racine d'Harpagophytum procumbens (support : maltodextrine), atomisat d'Haematococcus pluvialis (microalgue entière) ; tunique d'origine végétale : hypromellose ; stéarate de magnésium (antiagglomérant), vitamine C, gluconate de cuivre.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
A base de microalgue, plante, vitamine et minéraux.
Contribue à assurer la fonction normale des cartilages et le maintien de tissus conjonctifs normaux.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 4 gélules par jour.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

KINÉSAMINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîte de 120 (ACL 466 175.0).

COMPOSITION :
Sulfate de glucosamine, gluconate de zinc, acide ascorbique, silice colloïdale, gluconate de manganèse.
Excipients : Agent d'enrobage : amidon de maïs, acides gras d'origine végétale, sorbitol, antiagglomérant : stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de glucosamine, soufre, manganèse, zinc et silicium. Contient de la vitamine C qui contribue à la formation normale du collagène pour assurer la fonction normale du cartilage.
4 comprimés par jour apportent 1,5 g de glucosamine naturelle.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 comprimés matin et soir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux personnes allergiques aux crustacés.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

CE KITO-KIT®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel stérile : Tubes de 5 g (EAN 5450570000019) et 20 g (EAN 5450570000057).

COMPOSITION : Chitosan, hydroxyde de sodium, acide acétique, anhydride succinique, eau purifiée qs.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Kito-Kit est un gel stérile cicatrisant qui contribue à la cicatrisation de tout type de plaies et brûlures, infectées ou non, avec effet antalgique, dès lors que la peau est lésée :
- blessures thermique, électrique, chimique (acide hydrochlorique), brûlures ;
- blessures traumatisantes (coupures, égratignures et lacérations) provoquées par un objet tranchant (couteaux, lames, ciseaux) ;
- blessures abrasives (chute sur des zones de choc : genoux, tibias, coudes, etc.) ;
- blessures par frictions (donnant des phlyctènes sur les extrémités) ;
- blessures d'origine iatrogène (interventions chirurgicales).

MODE D'EMPLOI :
Bien se laver les mains avant toute application.
Nettoyer la plaie ou la surface à recouvrir.
Appliquer directement sur la plaie en couche épaisse.
Le premier jour, plusieurs applications peuvent être nécessaires. Ensuite, une application par jour suffit jusqu'à cicatrisation complète.
Le gel sera éliminé par simple lavage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Bien nettoyer la plaie et son pourtour.
- Ne pas avaler.
- Tenir hors de portée des enfants.

Effets indésirables possibles :
- Rares cas d'hypersensibilité à type de prurit ou d'eczéma.
- Réactions allergiques générales.

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants.
- Ne pas utiliser chez la femme enceinte et chez le nourrisson de moins de 3 ans.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. Ce dispositif médical doit être conservé à une température comprise entre 12 °C et 30 °C.
Après ouverture : Le tube de 5 g doit être utilisé dans les 5 jours ; le tube de 10 g dans les 10 jours.

Produit non remboursé.
Dispositif médical de classe IIb, CE 0120.

BIOTECH INDUSTRY
43, boulevard Joseph-II. L-1840 Luxembourg
Grand Duché du Luxembourg
Tél : 00 352 26 25 94 62

KOTOR®

KOTOR® ARTICULATIONS
souplesse articulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 954 575.8).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : curcuma extrait 460 mg dont curcuminoïdes totaux 437 mg, hydrolysat de cartilage de raie 300 mg, manganèse 1 mg (50 % des AJR), vitamine C d'origine naturelle 12 mg (15 % des AJR), vitamine E d'origine naturelle 1,80 mg (15 % des AJR), poivre noir 12,84 mg. *Enveloppe de la gélule :* gélatine végétale.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Association de nutriments, notamment des vitamines, hydrolysat de cartilage de raie qui apporte des protéines collagéniques ($\geqslant$ 62 %), des glycosaminoglycanes (37 %, dont la chondroïtine, la glucosamine et l'acide hyaluronique) et de la curcumine destinée au bien-être des articulations.

CONSEILS D'UTILISATION :
Apport nutritionnel recommandé : 1 gélule matin et soir (ou 1 le matin et 1 à midi), pendant 1 mois, renouvelable.
- Kotor Articulations n'est pas recommandé aux personnes atteintes de problèmes biliaires et aux femmes enceintes.
- Kotor Articulations peut être associé aux antalgiques, anti-inflammatoires et myorelaxants.

Non remb Séc soc.

KOTOR® MENO 45®
compense les déficiences liées à la ménopause

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 608 734.4).

COMPOSITION :
Ingrédients (pour 1 gélule : dose journalière) : extrait de houblon 120 mg, poudre de maca bio 100 mg, vitamine C naturelle 15 mg, vitamine E naturelle 5 mg, huile de lin 150 mg. Tunique végétale.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : A partir de 45 ans, compense les déficiences induites par la ménopause.

CONSEILS D'UTILISATION :
Apport nutritionnel recommandé : 1 gélule par jour pendant au moins 3 mois.

Non remb Séc soc.

KOTOR Pharma
Zac des Bousquets. Espace Pro Cuers
259, rue Pierre-de-la-Grandiere. 83390 Cuers
Tél : 04 94 14 05 42. Fax : 04 94 14 02 63
Site web : http://www.kotorpharma.com

L

LA ROCHE-POSAY® hygiène et soin

Gamme conçue pour mettre à la disposition des dermatologues : d'une part des relais ou adjuvants de thérapeutiques majeures, d'autre part des produits pour aider à la restructuration cutanée après réparation des lésions et des produits de protection et d'hygiène des peaux fragiles, sensibilisées ou irritables. Chaque produit est mis au point et fabriqué intégralement dans un établissement dermatologique moderne où sont appliquées les « bonnes pratiques de fabrication ». C'est pourquoi il subit des contrôles physicochimiques, bactériologiques, des tests de tolérance et d'innocuité cutanés.
La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique se veut au service exclusif du corps médical et de ses malades avec pour objectif la tolérance, l'efficacité et le confort.

SOINS DERMATOLOGIQUES

HYDREANE EXTRA RICHE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 947 021.0/EAN 3337872413346).

COMPOSITION : Aqua/water, paraffinum liquidum/mineral oil, glycerin, dimethicone, bis-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, synthetic wax, Prunus armeniaca kernel oil/apricot kernel oil, Coriandrum sativum oil/coriander fruit oil, Butyrospermum parkii butter/shea butter, glyceryl stearate, behenyl alcohol, aluminum starch octenylsuccinate, cera microcristallina/microcrystalline wax, hexyldecanol, hexyldecyl laurate, paraffin, glyceryl stearate citrate, Ribes nigrum oil/ black currant seed oil, dimethiconol, Echium lycopsis/Echium lycopsis fruit oil, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium, polyacryloyldimethyl tauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, disodium ethylene dicocamide PEG-15 disulfate, caprylyl glycol, xanthan gum, polyphosphorylcholine glycol acrylate, acrylates copolymer, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B48870/1.

PROPRIÉTÉS : Soin hydratant quotidien qui imprègne la peau sensible en eau Thermale La Roche-Posay pour l'hydrater, l'apaiser et l'adoucir. Texture enveloppante et onctueuse pour un apaisement et une peau souple et douce.

UTILISATION : Hydratation des peaux sensibles sèches à très sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage et le cou matin et/ou soir. Excellente base de maquillage.

HYDREANE RICHE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 470 924.4/EAN 3337872410772).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, cetearyl alcohol, isohexadecane, glyceryl stearate, cyclohexasiloxane, caprylic/capric/succinic triglyceride, petrolatum, Butyrospermum parkii butter/shea butter, PEG-100 stearate, glycine soja oil/soybean oil, ceteareth-20, caprylyl glycol, citric acid, polyphosphorylcholine glycol acrylate, tocopherol, chlorexhidine digluconate, parfum/fragrance. Code FIL : B28174/1.

PROPRIÉTÉS : Soin hydratant quotidien qui imprègne la peau sensible en eau Thermale de La Roche-Posay pour l'hydrater, l'apaiser et l'adoucir. Texture enveloppante et onctueuse pour un apaisement et une peau souple et douce.

UTILISATION : Hydratation des peaux sensibles normales à sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage et le cou matin et/ou soir. Excellente base de maquillage.

HYDREANE LÉGÈRE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 470 925.0/EAN 3337872410765).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, cyclohexasiloxane, hydrogenated polyisobutene, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, myristyl myristate, stearic acid, potassium cetyl phosphate, glyceryl stearate SE, sodium hydroxide, palmitic acid, capryloyl glycine, caprylyl glycol, xanthan gum, polyphosphorylcholine glycol acrylate, acrylonitrile/methyl methacrylate/vinylidene chloride copolymer, parfum/fragrance. Code FIL : B170580/2.

PROPRIÉTÉS : Soin hydratant quotidien qui imprègne la peau sensible en eau Thermale de La Roche-Posay pour l'hydrater, l'apaiser et l'adoucir. Texture fraîche pénétrant rapidement pour un apaisement et une peau souple et douce.

UTILISATION : Hydratation des peaux sensibles normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage et le cou matin et/ou soir. Excellente base de maquillage.

HYDREANE BB Crème

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml. Existe en deux teintes : rose (ACL 515 181.5/EAN 3337872413650) ; doré (ACL 515 183.8/EAN 3337872413667).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, isohexadecane, octocrylene, isodecyl neopentanoate, alcohol denat., butyl methoxydibenzoylmethane, Butyrospermum parkii butter/shea butter, aluminum starch octenylsuccinate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, drometrizole trisiloxane, potassium cetyl phosphate, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, trethanolamine, zea mays oil/corn oil, Prunus armeniaca kernel oil/apricot kernel oil, Passiflora edulis oil/Passiflora edulis seed oil, tocopheryl acetate, sodium hydroxide, sodium hyaluronate, phenoxyethanol, stearic acid, argilla/magnesium aluminum silicate, palmitic acid, silica, benzyl benzoate, caprylyl glycol, parfum/fragrance, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, acrylates copolymer, disodium EDTA, cetyl alcohol, BHT, Oryza sativa bran oil/rice bran oil (± may contain CI 77891/titanium dioxide, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, mica). Code FIL : B34712/10.

PROPRIÉTÉS : Hydrate, apaise et protège la peau. Les pigments minéraux fondent sur la peau et s'adaptent à la carnation pour un teint naturellement unifié, lumineux et frais.

UTILISATION : Soin hydratant et unifiant à l'eau Thermale de La Roche-Posay, formulé pour les peaux sensibles et tous types de peaux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage comme base de maquillage ou crème de soin. Éviter les paupières.

HYDRANORME

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 614 538.9/EAN 3433422403376).

COMPOSITION : Aqua/water, paraffinum liquidum/mineral oil, squalane, glycerin, dimethicone, aluminum starch octenylsuccinate, trihydroxystearine, sorbitan isostearate, polyglyceryl-3 polyricinoleate, magnesium sulfate, acetylated glycol stearate, benzoic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B175080/1.

PROPRIÉTÉS :
Émulsion E/H qui maintient et restaure la teneur hydrique de l'épiderme en hydratant et en reconstituant le film protecteur lipidique absent ou détérioré.
Hydranorme corrige les dessèchements cutanés.

UTILISATION : Conçu pour le visage, Hydranorme est adapté au soin des épidermes déshydratés, desséchés, délipidés de l'adulte, des nourrissons et des enfants. Convient à l'entretien des peaux fragilisées par les traitements très desséchants.

MODE D'EMPLOI : Appliquer Hydranorme matin et/ou soir sur une peau bien nettoyée. Formulé pour convenir aux enfants.

NUTRITIC INTENSE pot

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml (ACL 520 249.3/EAN 3337872413575).

COMPOSITION : Aqua/water, paraffinum liquidum/mineral oil, dimethicone, glycerin, bis-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, synthetic wax, ethylhexyl palmitate, Butyrospermum parkii butter/shea butter, glyceryl stearate, behenyl alcohol, aluminum starch octenylsuccinate, hexyldecanol, hexyldecyl laurate, cera microcristallina/microcrystalline wax, niacinamide, paraffin, glyceryl stearate citrate, dimethiconol, myristyl malate phosphonic acid, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, disodium ethylene dicocamide PEG-15 disulfate, caprylyl glycol, xanthan gum, acrylates copolymer, tocopherol, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B158565/1.

PROPRIÉTÉS :
Crème onctueuse et enveloppante qui reconstitue les couches supérieures de l'épiderme.
Innovation MP-lipides : nouvelle génération de lipides qui favorisent la synthèse des facteurs d'hydratation, des lipides et des protéines indispensables au confort et à la protection de la peau. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sèches à très sèches et sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage.

NUTRITIC INTENSE tube

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 520 248.7/EAN 3337872413629).

COMPOSITION : Aqua/water, paraffinum liquidum/mineral oil, dimethicone, glycerin, bis-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, synthetic wax, ethylhexyl palmitate, Butyrospermum parkii butter/shea butter, glyceryl stearate, behenyl alcohol, aluminum starch octenylsuccinate, hexyldecanol, hexyldecyl laurate, cera microcristallina/microcrystalline wax, niacinamide, paraffin, glyceryl stearate citrate, dimethiconol, myristyl malate phosphonic acid, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium, polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, disodium ethylene dicocamide PEG-15 disulfate, caprylyl glycol, xanthan gum, acrylates copolymer, tocopherol, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B52170/1.

PROPRIÉTÉS :
Crème onctueuse et enveloppante qui reconstitue les couches supérieures de l'épiderme.
Innovation MP-lipides : nouvelle génération de lipides qui favorisent la synthèse des facteurs d'hydratation, des lipides et des protéines indispensables au confort et à la protection de la peau. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sèches à très sèches et sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage.

NUTRITIC Lèvres

PRÉSENTATION : Stick de 4,7 ml (ACL 467 548.5/EAN 0000030070349).

COMPOSITION : Polyethylene, polybutene, bis-diglyceryl polyacyladipate-2, Butyrospermum parkii/shea butter, hydrogenated polyisobutene, myristyl myristate, cera alba/beeswax, octyldodecanol, Ricinus communis/castor seed oil, cetyl alcohol, Limnanthes alba/meadowfoam seed oil, cetyl palmitate, Ribes nigrum/black currant seed oil, Coriandrum sativum/coriander fruit oil, Prunus armeniaca/apricot kernel oil, stearyl alcohol, glycerin, glycine soja/soybean oil, Echium plantagineum seed oil, silica, myristyl alcohol, aluminum hydroxyde, hydroxypalmitoyl sphinganine, citric acid, BHT, tocopherol, tocopheryl acetate, ascorbyl palmitate, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, CI 77891/titanium dioxide. Code FIL : B176103/2.

PROPRIÉTÉS : Formule composée de biolipides et de céramides 5 pour pallier la carence en céramides totaux et renforcer la barrière cutanée naturelle.

UTILISATION : Pour les lèvres sèches et sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire.

HYDRAPHASE INTENSE RICHE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe anti-contamination sans reprise d'air de 50 ml (ACL 963 736.0/EAN 3337872412264).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, Butyrospermum parkii butter/shea butter, dimethicone, polyethylene, paraffinum liquidum/mineral oil, cetyl alcohol, urea, glyceryl linoleate, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, pentylene glycol, stearic acid, carbomer, glyceryl acrylate/acrylic acid copolymer, glyceryl linoleate, glyceryl oleate, triethanolamine, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, xanthan gum, polysorbate 60, tocopheryl acetate, caprylyl glycol, parfum/fragrance. Code FIL : B39716/1.

PROPRIÉTÉS :
L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, comble la peau d'hydratation, pour 24 heures :
- La peau est infusée en eau.
- La barrière cutanée est renforcée et retient l'eau dans la peau.

Texture crème riche et onctueuse.
Flacon-pompe anti-reprise d'air pour une protection optimale de la formule.

UTILISATION : Peaux sensibles déshydratées à tendance sèche.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou.

HYDRAPHASE INTENSE LÉGÈRE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe anti-contamination sans reprise d'air de 50 ml (ACL 963 735.4/EAN 3337872412257).

COMPOSITION : Aqua/water, hydrogenated poly-isobutene, dimethicone, glycerin, alcohol denat., polyethylene, PEG-20 stearate, PEG-100 stearate, carbomer, zinc gluconate, glyceryl stearate, isohexadecane, sodium hydroxide, disodium EDTA, copper sulfate, hydrolyzed hyaluronic acid, xanthan gum, pentylene glycol, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, cetyl alcohol, caprylyl glycol, parfum/fragrance. Code FIL : B39717/1.

PROPRIÉTÉS :
L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, comble la peau d'hydratation, pour 24 heures :
- La peau est infusée en eau.
- La barrière cutanée est renforcée et retient l'eau dans la peau.

Texture crème fluide.

UTILISATION : Peaux sensibles déshydratées normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou bien nettoyés. Adapté aux peaux sensibles.

HYDRAPHASE INTENSE UV RICHE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe anti-contamination de 50 ml (ACL 988 490.5/EAN 3337872412622).

COMPOSITION : Aqua/water, octocrylene, isopropyl lauroyl sarcosinate, glycerin, ethylhexyl salicylate, homosalate, dimethicone, C30-45 alkyl dimethicone, butyl methoxydibenzoylmethane, aluminum starch octenylsuccinate, sucrose tristearate, cera alba/beeswax, polymethylsilsesquioxane, polysorbate 61, PEG-12 dimethicone, carbomer, trethanolamine, dimethiconol, sodium hyaluronate, sodium stearoyl glutamate, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, xanthan gum, sodium benzoate, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B43606/1.

PROPRIÉTÉS :
L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, comble la peau d'hydratation, pour 24 heures. Associés à des filtres anti-UVA/UVB, ils apportent une protection quotidienne à la peau :
- La peau est infusée en eau.
- La barrière cutanée est renforcée et retient l'eau dans la peau.
- La peau est protégée du vieillissement UV-induit.

Texture crème riche et onctueuse.

UTILISATION : Peaux sensibles déshydratées à tendance sèche.

MODE D'EMPLOI : Appliquer chaque matin sur le visage et le cou. Adapté aux peaux sensibles.

HYDRAPHASE INTENSE UV LÉGÈRE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe anti-contamination de 50 ml (ACL 988 491.1/EAN 3337872412615).

COMPOSITION : Aqua/water, octocrylene, isononyl isononanoate, glycerin, ethylhexyl salicylate, homosalate, dimethicone, butyl methoxydibenzoylmethane, aluminum starch octenylsuccinate, sucrose tristearate, polymethylsilsesquioxane, polysorbate 61, PEG-12 dimethicone, carbomer, trethanolamine, dimethiconol, sodium hyaluronate, sodium stearoyl glutamate, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, xanthan gum, sodium benzoate, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B43584/1.

PROPRIÉTÉS :
L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, comble la peau d'hydratation, pour 24 heures. Associés à des filtres anti-UVA/UVB, ils apportent une protection quotidienne à la peau :
- La peau est infusée en eau.
- La barrière cutanée est renforcée et retient l'eau dans la peau.
- La peau est protégée du vieillissement UV-induit.

Texture fine et fraîche, non grasse.

UTILISATION : Peaux déshydratées normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer chaque matin sur le visage, le cou et le décolleté. Adapté aux peaux sensibles.

HYDRAPHASE INTENSE Masque

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 211 050.8/EAN 3337872413070).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, alcohol denat., Butyrospermum parkii butter, glyceryl stearate, paraffinum liquidum, cetyl alcohol, PEG-100 stearate, nylon-12, polysorbate 60, carbomer, triethanolamine, dimethiconol, sodium hyaluronate, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, xanthan gum, tocopheryl acetate, CI 42090, parfum/fragrance. Code FIL : B46466/1.

PROPRIÉTÉS :
L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, comble la peau d'hydratation :
- Sa texture repulpante infuse en continu la peau en eau.
- Le « matelas cutané » est durablement renforcé.

Texture gel-crème, frais et velouté.

UTILISATION : Peaux sensibles déshydratées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche épaisse sur le visage et le cou pendant 10 minutes. Retirer l'excédent à l'aide d'un coton. Éviter le contour des yeux. Usage externe.

HYDRAPHASE INTENSE Sérum

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 30 ml (ACL 211 051.4/EAN 3337872413353).

COMPOSITION : Aqua/water, butylene glycol, alcohol denat., glycerin, bis-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, paraffinum liquidum, carbomer, sodium hydroxide, arginine PCA, serine, ascorbyl glucoside, ammonium polyacryldimethyltauramide, hydrolyzed hyaluronic acid, xanthan gum, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B49041/1.

PROPRIÉTÉS :
L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, comble la peau d'hydratation, pour 24 heures.
Associés à l'arginine et à la sérine, capteurs d'eau pour une réhydratation intense. Infusée en eau, la peau est repulpée.
Le taux d'hydratation optimale est restauré.

UTILISATION : Peaux sensibles déshydratées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage, avant le soin. Tolérance testée sur peaux sensibles. Éviter le contour des yeux.

HYDRAPHASE INTENSE Yeux

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml (ACL 988 483.9/EAN 3337872412646).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, carbomer, glycine soja protein/soybean protein, caffeine, isohexadecane, sodium cocoyl glutamate, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, potassium sorbate, sodium benzoate. Code FIL : B45635/1.

PROPRIÉTÉS : L'acide hyaluronique, actif hydratant, combiné à l'eau Thermale de La Roche-Posay à haute concentration, réhydrate le contour des yeux en infusant la peau en eau et dégonfle l'apparence des poches.

UTILISATION : Contour déshydraté des yeux sensibles. Poches et paupières gonflées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir. Convient aux yeux sensibles. Testé sous contrôle ophtalmologique.

TOLÉRIANE Soin protecteur apaisant

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 704 969.9/EAN 3433422405295).

COMPOSITION : Aqua/water, cyclopentasiloxane, isocetyl stearate, squalane, glycerin, isononyl isononanoate, pentylene glycol, aluminum starch octenylsuccinate, cetyl alcohol, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, dimethiconol, ethylhexylglycerin, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, sodium hydroxide. Code FIL : B28260/2.

PROPRIÉTÉS :
Apaise les sensations d'échauffement, les tiraillements et picotements grâce à sa formule concentrée en eau Thermale de La Roche-Posay aux propriétés apaisantes et adoucissantes. Sa formule pénètre sans massage insistant et rétablit le confort cutané.
Charte stricte de formulation, avec un minimum de composants, pour limiter les risques d'allergie. Non comédogène. Sans parfum. Sans conservateur. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux intolérantes normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage et le cou.

TOLÉRIANE RICHE Crème protectrice apaisante

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 764 401.9/EAN 3433422405301).

COMPOSITION : Aqua/water, isocetyl stearate, cyclopentasiloxane, squalane, Butyrospermum parkii/shea butter, glycerin, cetyl alcohol, aluminum starch octenylsuccinate, pentylene glycol, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, dimethiconol, sodium hydroxide, citric acid, ethylhexylglycerin, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer. Code FIL : B5144/7.

PROPRIÉTÉS : Calme les sensations d'échauffement, les tiraillements et picotements grâce à sa formule concentrée en eau Thermale de La Roche-Posay aux propriétés apaisantes et adoucissantes. Nourrit intensément et rétablit le confort cutané grâce au beurre de karité relipidant.

UTILISATION : Peaux intolérantes à tendance sèche.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage et le cou.

TOLÉRIANE ULTRA

PRÉSENTATION : Flacon-pompe ultra-hermétique de 40 ml (ACL 975 285.9/EAN 3337872412486).

COMPOSITION : Aqua/water, isocetyl stearate, squalane, Butyrospermum parkii butter/shea butter, dimethicone, glycerin, aluminum starch octenylsuccinate, pentylene glycol, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, cetyl alcohol, dimethiconol, sodium hydroxide, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer. Code FIL : B39763/1.

PROPRIÉTÉS : Formule épurée, avec un minimum de composants et l'éviction de toute substance potentiellement irritante ou allergisante. Pouvoir apaisant grâce à la neurosensine, un actif qui cible les mécanismes des irritations cutanées. Une action apaisante qui est renforcée grâce à l'association avec l'eau Thermale de La Roche-Posay, naturellement apaisante et anti-irritante. Non comédogène. Ultra haute tolérance. Testé sur peaux allergiques. Sans conservateur. Sans paraben. Sans parfum. Sans alcool. Sans colorant. Sans lanoline.

UTILISATION : Peaux ultra-sensibles à allergiques. Convient aux paupières sujettes aux irritations.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage et le cou matin et soir.

TOLÉRIANE ULTRA FLUIDE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe ultra-hermétique de 40 ml (EAN 3337872414091).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, squalane, propanediol, butylene glycol, Butyrospermum parkii butter, pentylene glycol, dimethicone, polymethylsilsesquioxane, polysorbate 20, glyceryl acrylate/acrylic acid copolymer, dimethiconol, aluminum starch octenylsuccinate, ammonium polyacryldimethyltauramide, disodium EDTA, acetyl dipeptide-1 cetyl ester. Code FIL : B161923/4.

PROPRIÉTÉS : Soin quotidien apaisant et non gras qui associe la neurosensine, actif apaisant ciblant les irritations cutanées et l'eau Thermale de La Roche-Posay, naturellement apaisante et anti-irritante. Sans conservateur. Sans paraben. Sans parfum. Sans alcool. Sans colorant. Sans lanoline.

UTILISATION : Peaux ultra-sensibles à allergiques, mixtes ou à tendance grasse. Visage et yeux. Convient aux paupières sujettes aux irritations.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage, le contour des yeux et le cou.

TOLÉRIANE ULTRA Contour des yeux

PRÉSENTATION : Flacon-pompe ultra-hermétique de 20 ml (ACL 620 175.1/ EAN 3337872419522).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, squalane, propanediol, butylene glycol, Butyrospermum parkii butter/shea butter, pentylene glycol, niacinamide, dimethicone, polymethylsilsesquioxane, polysorbate 20, glyceryl acrylate/acrylic acid copolymer, dimethiconol, aluminum starch octenyl succinate, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, citric acid, acetyldipeptide-1 cetyl ester. Code FIL : B166593/1.

PROPRIÉTÉS : Soin hydratant et apaisant qui associe le complexe breveté neurosensine + niacinamide, ciblant les poches et inconfort du contour des yeux, et l'eau Thermale de La Roche-Posay, naturellement apaisante et protectrice. Sans conservateur. Sans paraben. Sans parfum. Sans alcool. Sans colorant. Sans lanoline.

UTILISATION : Rougeurs, picotements, poches, sensations d'inconfort du contour des yeux sensibles. Convient aux porteurs de lentilles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le contour des yeux matin et soir.

ANTHELIOS KA Soin hydratant quotidien très haute protection SPF 50+

PRÉSENTATION : Flacon doseur de 50 ml (ACL 407 903.3/EAN 3337872413391).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, ethylhexyl salicylate, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, butyl methoxydibenzoylmethane, alcohol denat., ethylhexyl triazone, dimethicone, octocrylene, pentylene glycol, stearic acid, potassium cetyl phosphate, methyl methacrylate crosspolymer, nylon-12, synthetic wax, aluminum hydroxide, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, caprylyl glycol, disodium EDTA, drometrizole trisiloxane, glyceryl stearate, glycine soja oil/soybean oil, hydroxypropyl methylcellulose, isopropyl lauroyl sarcosinate, palmitic acid, PEG-100 stearate, phenoxyethanol, stearyl alcohol, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : B42512/3.

PROPRIÉTÉS : Hydratation 24 heures combinée à une photoprotection quotidienne SPF 50+, large spectre et équilibrée UVA-UVB. Sans parfum. Sans paraben. Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique. Peut être utilisé en base de maquillage.

UTILISATION : Peaux sèches ou déshydratées présentant un risque élevé face aux UV quotidiens.

MODE D'EMPLOI : Appliquer chaque matin sur les zones sèches ou déshydratées exposées au rayonnement UV quotidien.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit n'est pas un produit solaire.
En cas d'exposition intense ou prolongée, appliquer un produit de protection solaire adapté à son type de peau et renouveler généreusement et fréquemment.
Réappliquer en cas d'humidité excessive afin de maintenir le niveau de protection. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment.

ROSALIAC UV LÉGÈRE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 993 557.7/EAN 3337872413322).

COMPOSITION : Aqua/water, isononyl isononanoate, glycerin, octocrylene, niacinamide, ethylhexyl salicylate, diisopropylsebacate, dimethicone, sucrose tristearate, butyl methoxydibenzoylmethane, cyclohexasiloxane, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, methylsilanol/silicate crosspolymer, drometrizole trisiloxane, ascorbyl glucoside, polysorbate 61, PEG-12 dimethicone, dimethiconol, caffeine, sodium citrate, sodium hydroxide, sodium stearoyl glutamate, disodium EDTA, citric acid, xanthan gum, sodium benzoate, phenoxyethanol, caprylyl glycol, CI 19140/yellow 5, CI 42090/blue. Code FIL : B33054/1.

PROPRIÉTÉS :
Hydrate et lutte contre les rougeurs et les échauffements au quotidien grâce à une triple action :

- Vitamine CG pour renforcer la paroi des vaisseaux fragiles.
- Vitamine B3 pour fortifier la peau contre les facteurs irritants extérieurs et les variations climatiques.
- Système filtrant Mexoryl XL pour protéger la peau contre les UV, facteurs aggravants des rougeurs.

UTILISATION : Peaux sensibles à rougeurs, sujettes aux échauffements.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur l'ensemble du visage. Éviter le contour des yeux.

ROSALIAC AR INTENSE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe ultra-hermétique de 40 ml (ACL 993 556.0/EAN 3337872413032).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, isostearyl neopentanoate, butylene glycol, pentylene glycol, polysorbate 20, Tambourissa trichophylla leaf extract, glyceryl acrylate/acrylic acid copolymer, dimethicone, dimethiconol, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, acetyl dipeptide-1 cetyl ester. Code FIL : B42500/1.

PROPRIÉTÉS :
Concentré pour résorber les rougeurs à la source et prévenir leur réapparition grâce à l'association de 3 actifs :
- L'ambophénol, extrait naturel riche en polyphénols pour diminuer la taille des vaisseaux sanguins et fortifier leurs parois.
- La neurosensine, actif apaisant pour diminuer la réactivité cutanée.
- L'eau Thermale de La Roche-Posay anti-irritante et décongestionnante.

Une assurance de pureté au fil des utilisations grâce à un packaging ultra-hermétique permettant une formulation épurée : sans conservateur, sans paraben, sans parfum, sans alcool, sans colorant.

UTILISATION : Rougeurs des peaux érythrocouperosiques.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur les zones concernées.

ROSALIAC CC Crème soin quotidien unifiant correction complète

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 50 ml (ACL 413 531.7/EAN 3337872414213).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, Butyrospermum parkii butter/shea butter, diisopropyl sebacate, octocrylene, C30-45 alkyl dimethicone, dimethicone, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl methoxycinnamate, butylene glycol, sucrose tristearate, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, methylsilanol/silicate crosspolymer, polysorbate 61, tocopheryl acetate, sodium stearoyl glutamate, phenoxyethanol, PEG-12 dimethicone, ethylhexylglycerin, Tambourissa trichophylla leaf extract, dimethiconol, xanthan gum, caprylyl glycol, parfum/fragrance, disodium EDTA (± may contain CI 77891/titanium dioxide, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, mica). Code FIL : B161684/2.

PROPRIÉTÉS :
Le soin CC de correction complète couvre et corrige durablement tous les types de rougeurs.
- Couvre immédiatement : une teinte universelle qui se fond naturellement aux carnations claires à medium, et couvre toutes les nuances de rougeurs. Étalement rapide sans démarcations.
- Corrige durablement : enrichi en extrait naturel d'ambophénol, Rosaliac CC crème résorbe les rougeurs.

UTILISATION : Peaux sensibles sujettes à tous types de rougeurs. Teint irrégulier, marques et imperfections.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur l'ensemble du visage, à la place du soin et du fond de teint.

COLD CREAM NATUREL LA ROCHE-POSAY®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème (E/H) : Tube de 100 ml (ACL 799 902.4/EAN 3433422407954).

COMPOSITION : Paraffinum liquidum/mineral oil, cera alba/beeswax, cetyl palmitate, aqua/water. Code FIL : B2895/3.

PROPRIÉTÉS : Regraissant, prévient la déshydratation cutanée.

UTILISATION : Regraissant dermatophile pour préparations magistrales.

MODE D'EMPLOI : Usage externe. Sans parfum. Sans conservateur. Sans émulsionnant et sans lanoline.

KERIUM DS Crème

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 972 790.4/EAN 3337872411793).

COMPOSITION : Aqua/water, isononyl isononanoate, glycerin, dimethicone, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, myristyl myristate, stearic acid, potassium cetyl phosphate, zinc PCA, glyceryl stearate SE, sodium hydroxide, palmitic acid, disodium EDTA, capryloyl glycine, vitreoscilla ferment, citric acid, xanthan gum, acrylates copolymer, sodium benzoate, phenoxyethanol, piroctone olamine, parfum/fragrance. Code FIL : B40797/1.

PROPRIÉTÉS :
Neutralise les plaques de rougeurs et de squames et renforce les défenses de la peau grâce à une association d'actifs :
- Le Dermobiotique Thermal, actif exclusif issu des biotechnologies, pour agir sur les plaques sébosquameuses et combattre leur réapparition.
- Le piroctone olamine et le zinc pour une action antibactérienne et séborégulatrice complète.

Soin d'accompagnement des dermites séborrhéiques.

UTILISATION : Peaux sébosquameuses (squames apparentes, rougeurs et excès de sébum).

MODE D'EMPLOI : Application matin et/ou soir sur une peau préalablement nettoyée.

LIPIKAR Lait

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 708 232.0/EAN 3433422403673).
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 758 019.9/EAN 3433422402461).

COMPOSITION : Aqua/water, Butyrospermum parkii butter/shea butter, glycerin, paraffinum liquidum/mineral oil, octyldodecanol, PEG-30 stearate, glyceryl stearate, niacinamide, dimethicone, cetyl alcohol, cetyl acetate, sodium benzoate, phenoxyethanol, steareth-10, acetylated lanolin alcohol, capryloyl glycine, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, bisabolol, tetrasodium EDTA, parfum/fragrance. Code FIL : B35979/1.

PROPRIÉTÉS : Apporte des lipides pour imprégner la peau sèche, renforcer durablement la barrière cutanée et la protéger ainsi des agressions extérieures.

UTILISATION : Peaux sèches et inconfortables de l'enfant et de l'adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 fois par jour. Utiliser sur une peau préalablement nettoyée avec un produit doux.

LIPIKAR Baume AP+

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 642 699.3/EAN 3337872418587).
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 642 655.6/EAN 3337872418570).

COMPOSITION : Aqua/water, Butyrospermum parkii butter/shea butter, glycerin, dimethicone, niacinamide, paraffinum liquidum/mineral oil, cetearyl alcohol, Brassica campestris oleifera oil/rapeseed seed oil, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, PEG-20 methyl glucose sesquistearate, cera microcristallina/microcrystalline wax, paraffin, sorbitan tristearate, dimethiconol, mannose, disodium EDTA, capryloyl glycine, vitreoscilla ferment, xanthan gum, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, sodium benzoate. Code FIL : B166073/2.

PROPRIÉTÉS : Apaise immédiatement. Espace les pics de sécheresse sévère.

UTILISATION : Sécheresses sévères du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. Peaux sensibles, très sèches, irritées et sujettes aux démangeaisons, génératrices de grattage. Peaux à tendance atopique ou allergique (allergènes de contact de la batterie standard européenne).

MODE D'EMPLOI : Une application par jour sur la peau très sèche et irritée du visage et/ou du corps, préalablement nettoyée avec un produit doux sans savon.

LIPIKAR Syndet AP+

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (EAN 3337875537308) et flacon-pompe de 400 ml (EAN 3337875537315).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, sodium laureth sulfate, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, cocobetaine, polysorbate 20, PEG-7 glyceryl cocoate, niacinamide, acrylates copolymer, Butyrospermum parkii butter/shea butter, citric acid, cocamide MEA, disodium EDTA, mannose, polyquaternium-11, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide, styrene/acrylates copolymer, vitreoscilla ferment.

PROPRIÉTÉS : Base lavante ultra-douce enrichie en beurre de karité et niacinamide associée à l'Aqua posae filiformis, nouvel actif breveté pour agir sur les facteurs déterminants de la peau à tendance atopique. Sans savon, sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION : Hygiène des sécheresses sévères du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. Peaux sensibles, irritées et sujettes aux démangeaisons et génératrices de grattages dus à la sécheresse cutanée. Peaux à tendance atopique. Convient au cuir chevelu et aux croûtes de lait des nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
Déposer une noisette de Lipikar Syndet AP+ au creux de la main. Appliquer sur la peau préalablement mouillée. Masser légèrement. Rincer. Ne pique pas les yeux. Après la toilette, appliquer un soin corps relipidant anti-irritations, comme Lipikar Baume AP+ pour espacer les crises de sécheresse sévère.
Attention : ne pas avaler. Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants sans surveillance. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement.

LIPIKAR Stick AP+

PRÉSENTATION :
Stick de 15 ml (EAN 3337875566254).

COMPOSITION : Butyrospermum parkii butter/shea butter, aqua/water, polyethylene, Paraffinum liquidum/mineral oil, hydrogenated polyisobutene, glycerin, Copernicia cerifera cera/carnauba wax, hydrogenated coco-glycerides, butylene glycol, glyceryl stearate, PEG-30 dipolyhydroxystearate, Cera alba/beeswax, cetearyl alcohol, Brassica campestris oleifera oil/rapeseed seed oil, propylene glycol, sorbitan tristearate, zinc gluconate, madecassoside, manganese gluconate, disodium EDTA, copper gluconate, capryloyl glycine, caprylyl glycol, vitreoscilla ferment, citric acid, tocopherol, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl, hydroxyhydrocinnamate, chlorhexidine digluconate.

PROPRIÉTÉS : Stick anti-irritations, anti-grattage immédiat. Apaise instantanément la sensation de démangeaison. Remplace le réflexe de grattage.

UTILISATION : Peau à tendances atopique. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en cas de sensation de démangeaisons aussi souvent que nécessaire.

LIPIKAR Gel lavant

PRÉSENTATION : Tubes de 400 ml (ACL 606 772.6/EAN 3337872418785) et de 750 ml (ACL 606 751.9/EAN 3337872418815).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, glycerin, cocobetaine, polysorbate 20, PEG-7 glyceryl cocoate, citric acid, cocamide MEA, niacinamide, parfum/fragrance, PEG-55 propylene glycol oleate, PEG-60 hydrogenated castor oil, PEG-75 shea butter glycerides, polyquaternium-11, PPG-5-ceteth-20, propylene glycol, Prunus amygdalus dulcis oil/sweet almond oil, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide. Code FIL : C165261/2.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur et protège les peaux sensibles de toute la famille. Contribue à la restauration de la barrière cutanée.

UTILISATION : Nourrisson, enfant et adulte. Visage et corps. Convient au cuir chevelu des nourrissons et aux zones intimes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur la peau préalablement mouillée du corps et du visage. Masser légèrement. Rincer.

ISO UREA MD Baume Psoriasis

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (ACL 520 452.3/EAN 3337872413759).

COMPOSITION : Aqua/water, urea, Butyrospermum parkii butter/shea butter, glycerin, dimethicone, propylene glycol, cetearyl alcohol, paraffinum liquidum/mineral oil, pentylene glycol, glycine, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, cera microcristallina/microcrystalline wax, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, paraffin, sodium hydroxide, sodium lactate, disodium EDTA, hydroxyethylpiperazine ethane sulfonic acid, capryloyl glycine, xanthan gum, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, phenoxyethanol, chlorphenesin, citric acid.

PROPRIÉTÉS : Améliore et soulage les manifestations cutanées du psoriasis : plaques, squames et démangeaisons.

UTILISATION : Pour les peaux psoriasiques.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau parfaitement nettoyée en massage doux sur les zones concernées. Usage externe.

ISO UREA Lait corporel

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 468 578.5/EAN 3433422408227).
Flacon-pompe de 400 ml (ACL 468 579.1/EAN 3433422408678).

COMPOSITION : Aqua/water, Butyrospermum parkii/shea butter, glycerin, cyclohexasiloxane, urea, paraffinum liquidum/mineral oil, sodium lactate, cetearyl alcohol, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, propylene glycol, glycine, tocopherol, stearic acid, myristic acid, palmitic acid, bisabolol, triethanolamine, dimethicone, dimethiconol, disodium EDTA, hydroxyethylpiperazine ethane sulfonic acid, xanthan gum, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, citric acid, chlorhexidine digluconate, phenoxyethanol, methylparaben, propylparaben, parfum/fragrance. Code FIL : B28611/1.

PROPRIÉTÉS : Lait corporel favorisant l'élimination des cellules en surface : estompe l'aspect granuleux de la peau et lisse les zones rugueuses du corps, restaure efficacement la barrière cutanée et apaise les sensations d'inconfort.

UTILISATION : Peaux sèches de l'adulte présentant des zones rêches ou rugueuses (bras, coudes, jambes) et une desquamation excessive.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour, en massages légers, de préférence après la toilette.

LIPIKAR XERAND

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 975 962.0/EAN 3337872412684).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, octyldodecanol, stearic acid, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, palmitic acid, steareth-10, paraffinum liquidum/mineral oil, dimethicone, allantoin, capryloyl glycine, tetrasodium EDTA, xanthan gum, cetyl alcohol, sodium benzoate, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B38565/1.

PROPRIÉTÉS : Restaure la barrière cutanée et protège l'épiderme des agressions extérieures. Texture non grasse, pénètre instantanément

UTILISATION : Mains abîmées et desséchées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les mains aussi souvent que nécessaire et masser jusqu'à absorption de la crème.

SOINS SPÉCIALISÉS

CICAPLAST Baume B5 SPF 50

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337875517300).

COMPOSITION : Aqua/water, homosalate, panthenol, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, octocrylene, alcohol denat., bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, styrene/acrylates copolymer, ethylhexyl triazone, triethanolamine, dimethicone, phenylbenzimidazole sulfonic acid, PEG-8 laurate, sorbitan oleate, zinc gluconate, madecassoside, manganese gluconate, isohexadecane, sodium acrylates crosspolymer-2, silica, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, perlite, drometrizole trisiloxane, poloxamer 338, disodium EDTA, copper gluconate, caprylyl glycol, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, BHT, tocopherol, phenoxyethanol. Code FIL : B183447/1.

PROPRIÉTÉS :
Prévention des marques cicatricielles rouges ou brunes grâce à une haute protection UVA/UVB SPF 50 et au Procerad®, un céramide breveté.
Réparation épidermique (madécassoside).
Apaisement, confort, anti-démangeaisons (panthénol à 5 %).

UTILISATION :
Peaux fragilisées.
Exposées aux UV quotidiens, les irritations superficielles (dont post-interventions dermatologiques) présentent un risque d'hyperpigmentation (marques pigmentaires rouge ou brune).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur une peau préalablement nettoyée et séchée. Éviter les lèvres et le contour des yeux.
Ce produit n'est pas un produit solaire. En cas d'exposition intense ou prolongée, appliquer un produit de protection solaire adapté au type de peau et renouveler généreusement et fréquemment.

CICAPLAST Baume B5

PRÉSENTATION : Tubes de 40 ml (ACL 988 487.4/EAN 3337872412998) et de 100 ml (ACL 995 599.9/EAN 3337872413018).

COMPOSITION : Aqua/water, hydrogenated polyisobutene, dimethicone, glycerin, Butyrospermum parkii butter/shea butter, panthenol, propanediol, butylene glycol, aluminum starch octenylsuccinate, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, trihydroxystearin, zinc gluconate, madecassoside, manganese gluconate, silica aluminum hydroxide, magnesium sulfate, disodium EDTA, copper gluconate, capryloyl glycine, citric acid, acetylated glycol stearate, polyglyceryl-4 isostearate, tocopherol, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, CI 77891/titanium dioxide. Code FIL : B179256/1.

PROPRIÉTÉS :
Convient aux adultes, enfants et nourrissons.
Réparation épidermique (madécassoside + cuivre-zinc-manganèse).
Soulagement des zones sèches et irritées (5 % panthénol).
Protection de la peau (texture riche et nourrissante + agents antibactériens).

UTILISATION : Irritations cutanées (gerçures, dartres, etc.). Échauffements cutanés superficiels. Peut s'appliquer sur le corps, le visage et les lèvres. Tolérance optimale testée sur peaux sensibles. Sans paraben. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour sur une peau préalablement nettoyée et séchée. Éviter le contour des yeux. Peut s'appliquer en couche épaisse.

CICAPLAST Lavant B5

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3337875548519).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, panthenol, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, glycerin, coco-betaine, sodium chloride, polysorbate 20, PEG-7 glyceryl cocoate, citric acid, cocamide MEA, copper gluconate, manganese gluconate, PEG-55 propylene glycol oleate, PEG-60 hydrogenated castor oil, polyquaternium-11, PPG-5-ceteth-20, propylene glycol, Prunus amygdalus dulcis oil/sweet almond oil, sodium benzoate, sodium hydroxide, zinc gluconate. Code FIL : C165361/2.

PROPRIÉTÉS : Apaise et nettoie sans dessécher les zones cutanées irritées ou fragilisées par un état de sécheresse chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson.

UTILISATION : Zones cutanées irritées ou fragilisées par un état de sécheresse.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par jour, faire mousser Cicaplast Lavant B5 au creux de la main avec de l'eau et appliquer en douceur sur la zone fragilisée ou irritée pour la nettoyer. Rincer abondamment et sécher sans frotter.

CICAPLAST Gel

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 437 321.2/EAN 3433422408067).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, dimethicone, C30-45 alkyl dimethicone, sodium citrate, PEG/PPG-18/18 dimethicone, panthenol, zinc gluconate, madecassoside, dimethiconol, manganese gluconate, sodium hyaluronate, disodium EDTA, copper gluconate, citric acid, polysorbate 20, sodium benzoate. Code FIL : B42349/1.

PROPRIÉTÉS :
Cicaplast accélère la reconstruction de la barrière cutanée grâce à une formule associant :
- Le complexe minéral cuivre/zinc/manganèse pour stimuler la production de nouvelles cellules et apporter une action antibactérienne.
- Le madécassoside pour favoriser la bonne organisation de ces cellules et permettre une réparation épidermique de qualité.
- Texture gel à effet pansement pour protéger la peau.

Soin hydratant et apaisant qui soulage démangeaisons et tiraillements.

UTILISATION : Altérations épidermiques : irritations cutanées, dartres, gerçures, suites d'interventions dermatologiques. Peut être appliqué sur les lèvres. Testé sous contrôle dermatologique et pédiatrique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour sur une peau nettoyée et séchée. Éviter le contour des yeux. Sans parfum, non comédogène.

CICAPLAST Mains

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 612 045.5/EAN 3337872414145).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, butylene glycol, cetearyl alcohol, niacinamide, glyceryl stearate, Butyrospermum parkii butter/shea butter, dimethicone, PEG/PPG-18/18 dimethicone, glyceryl stearate SE, sodium polyacrylate, caprylyl glycol, phenoxyethanol. Code FIL : B159026/1.

PROPRIÉTÉS :
Apaisement et réparation de la barrière cutanée.
Texture barrière anti-frottements résistante à l'eau, d'absorption rapide. Fini invisible, non gras, non collant.

UTILISATION : Mains abîmées, sur-sollicitées. Usage domestique et professionnel. Tolérance testée sur peaux sensibles à tendance atopique. Sans paraben. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les mains aussi souvent que nécessaire. Permet de reprendre immédiatement son activité.

CICAPLAST Lèvres

PRÉSENTATION : Tube à embout-biseau de 7,5 ml (ACL 607 584.9/EAN 0000030106659).

COMPOSITION : Caprylic/capric triglyceride, PPG-5 pentaerythrityl ether, PEG-5 pentaerythrityl ether, Butyrospermum parkii butter/shea butter, cera alba/beeswax, panthenol, hydrogenated vegetable oil, ethylhexyl palmitate, silica silylate, polybutene, glycine soja/soybean sterols, aqua/water, sodium saccharin, myristyl malate phosphonic acid, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate. Code FIL : B163009/2.

PROPRIÉTÉS : Texture barrière qui isole contre les agressions, répare et apaise immédiatement.

UTILISATION : Lèvres et zones gercées, irritées, fendillées. Enfants et adultes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les lèvres aussi souvent que nécessaire.

EFFACLAR DUO (+)

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337875598071).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, isocetyl stearate, niacinamide, isopropyl lauroyl sarcosinate, silica, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, methyl methacrylate crosspolymer, potassium cetyl phosphate, sorbitan oleate, zinc PCA, glyceryl stearate SE, isohexadecane, sodium hydroxide, myristyl myristate, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, aluminum starch octenylsuccinate, mannose, poloxamer 338, disodium EDTA, capryloyl salicylic acid, caprylyl glycol, vitreoscilla ferment, xanthan gum, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, salicylic acid, piroctone olamine, parfum/fragrance. Code FIL : B214027/1.

PROPRIÉTÉS :
Soin complet à l'efficacité anti-imperfections renforcée qui favorise la résorption rapide des boutons, prévient leur réapparition et limite le risque de marques.
- Procerad® : céramide breveté anti-marques exclusif. Agit en amont pour éviter que le bouton ne laisse une marque rouge ou brune.
- Le mannose : participe à la correction des imperfections.
- L'*Aqua posae filiformis* : aide à restaurer durablement l'équilibre cutané.

Texture gel crème frais, hydratation 24 heures et matité longue durée, fini non collant, non gras. Excellente base de maquillage. Non comédogène. Hypoallergénique.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique, imperfections sévères, marques persistantes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin ou soir sur l'ensemble du visage sur une peau préalablement nettoyée avec un gel moussant adapté.

EFFACLAR DUO (+) Unifiant Teinte Light

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337875518451).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, isocetyl stearate, niacinamide, isopropyl lauroyl sarcosinate, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, methyl methacrylate crosspolymer, t-butyl alcohol, sodium hydroxide, oleic acid, salicylic acid, silica silylate, poloxamer 338, nylon-12, polysorbate 80, zinc PCA, linoleic acid, pentaerythrityltetra-di-t-butyl hydroxhydrocinnamate, isohexadecane, 2-oleamido-1, 3-octadecanediol, capryloyl salicylic acid, caprylyl glycol, piroctone olamine, myristyl myristate, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, parfum/fragrance, sorbitan oleate, disodium EDTA, potassium cetyl phosphate, BHT, glyceryl stearate SE (± may contain CI 77891/titanium dioxide, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, mica). Code FIL : B184641/1.

PROPRIÉTÉS :
Soin teinté complet à l'efficacité anti-imperfections renforcée, grâce au Procerad®, actif anti-marques rouges et brunes. Le Procerad, un céramide (brevet déposé) anti-irritation, agit en amont pour éviter que les imperfections ne laissent des marques rouges ou brunes. Des pigments minéraux non comédogènes unifient le teint pour un effet naturel, sans effet masque.
Texture teintée gel crème frais, hydratation 24 heures et matité longue durée, fini non collant, non gras.
Hypoallergénique. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique, imperfections sévères, marques résiduelles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur l'ensemble du visage comme une crème soin, sur une peau nettoyée avec Effaclar Gel moussant.

EFFACLAR DUO (+) Unifiant Teinte Medium

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337875518598).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, isocetyl stearate, niacinamide, isopropyl lauroyl sarcosinate, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, methyl methacrylate crosspolymer, t-butyl alcohol, sodium hydroxide, oleic acid, salicylic acid, silica silylate, poloxamer 338, nylon-12, polysorbate 80, zinc PCA, linoleic acid, pentaerythrityltetra-di-t-butyl hydroxhydrocinnamate, isohexadecane, 2-oleamido-1, 3-octadecanediol, capryloyl salicylic acid, caprylyl glycol, piroctone olamine, myristyl myristate, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, parfum/fragrance, sorbitan oleate, disodium EDTA, potassium cetyl phosphate, BHT, glyceryl stearate SE (± may contain CI 77891/titanium dioxide, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, mica). Code FIL : B184641/1.

PROPRIÉTÉS :
Soin teinté complet à l'efficacité anti-imperfections renforcée, grâce au Procerad®, actif anti-marques rouges et brunes. Le Procerad, un céramide (brevet déposé) anti-irritation, agit en amont pour éviter que les imperfections ne laissent des marques rouges ou brunes. Des pigments minéraux non comédogènes unifient le teint pour un effet naturel, sans effet masque.
Texture teintée gel crème frais, hydratation 24 heures et matité longue durée, fini non collant, non gras.
Hypoallergénique. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux à tendance acnéique, imperfections sévères, marques résiduelles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur l'ensemble du visage comme une crème soin, sur une peau nettoyée avec Effaclar Gel moussant.

EFFACLAR H

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 466 463.6/EAN 3337872410208).

COMPOSITION : Aqua/water, dimethicone, glycerin, propylene glycol, ethylhexyl palmitate, squalane, niacinamide, caprylic/capric triglyceride, Butyrospermum parkii butter/shea butter, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, PEG-20 stearate, carbomer, triethanolamine, dimethicone/vinyl. Code FIL : B159213/1.

PROPRIÉTÉS :
Texture surfine, au fini non gras et non collant, qui compense les effets secondaires, visibles et ressentis, des traitements desséchants.
MP-lipides : nouvelle génération de lipides pour aider à

reconstruire la barrière cutanée dans son ensemble, associés au niacinamide apaisant.
Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique en combinaison de traitements desséchants.

UTILISATION : Peaux grasses fragilisées par les traitements desséchants.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur une peau propre et sèche.

EFFACLAR K (+)

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 606 726.4/EAN 3337872419638).

COMPOSITION : Aqua/water, propylene glycol, octyldodecanol, dimethicone, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, salicylic acid, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, zinc PCA, sarcosine, sodium hydroxide, silica, silica silylate, perlite, carnosine, disodium EDTA, capryloyl salicylic acid, xanthan gum, pentylene glycol, acrylates copolymer, cetyl alcohol, butylene glycol, tocopherol, parfum/fragrance. Code FIL : B168722/1.

PROPRIÉTÉS : Le soin quotidien Effaclar K (+) associe le LHA micro-exfoliant au complexe anti-oxydant anti-sébum 8 heures (vitamine E + carnosine + Airlicium®).
Texture aquagel non grasse, absorption rapide. Hydratation et confort toute la journée.
La peau est détoxifiée et assainie pour une sensation peau saine et fraîche.

UTILISATION : Peaux grasses. Anti-oxydation/anti-sébum 8 h. Points noirs récidivants. Grain de peau irrégulier. Brillances.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage. Excellente base de maquillage. Éviter le contour des yeux.

EFFACLAR MAT

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 946 051.3/EAN 3337872413025).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, isocetyl stearate, alcohol denat., silica [nano]/silica, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, methyl methacrylate crosspolymer, butylene glycol, PEG-100 stearate, cocamide MEA, sarcosine, glyceryl stearate, triethanolamine, isohexadecane, perlite, capryloyl salicylic acid, tetrasodium EDTA, pentylene glycol, polysorbate 80, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, salicylic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B46451/6.

PROPRIÉTÉS :
Soin intégrant la sébulyse qui désamorce la production de sébum à la source pour matifier et resserrer les pores. L'efficacité séborégulatrice de la sébulyse est cliniquement supérieure au zinc, actif de référence.
Texture oil-free « effet buvard » : effet matifiant longue durée démontrée. Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique.

UTILISATION : Peaux grasses. Convient aux peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage. Excellente base de maquillage. Éviter le contour des yeux.

EFFACLAR A.I.

PRÉSENTATION : Tube-canule de 15 ml (ACL 793 013.3/EAN 3433422406704).

COMPOSITION : Aqua/water, cyclohexasiloxane, isononyl isononanoate, propylene glycol, isohexadecane, niacinamide, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, cetyl alcohol, argilla, magnesium aluminum silicate, carbomer, sodium hydroxide, capryloyl glycine, capryloyl salicylic acid, citric acid, xanthan gum, acrylates copolymer, salicylic acid, iodopropynyl butylcarbamate, chlorhexidine digluconate, piroctone olamine, parfum/fragrance. Code FIL : B36956/3.

PROPRIÉTÉS : Soin intensif qui cible les imperfections. Il associe le niacinamide et la piroctone olanine pour éliminer les imperfections et le LHA micro-exfoliant pour aider à stimuler le renouvellement de la peau.

UTILISATION : Imperfections localisées et ponctuelles des peaux grasses à imperfections.

MODE D'EMPLOI : Appliquer localement jusqu'à disparition de l'imperfection. Effaclar A.I. permet le maquillage.

SÉROZINC

PRÉSENTATION : Flacon pressurisé de 150 ml (ACL 714 887.5/EAN 3433422406728).

COMPOSITION : Aqua, sodium chloride, zinc sulfate. Code FIL : B2143/11.

PROPRIÉTÉS : Assainit et apaise les irritations superficielles de la peau.

UTILISATION : Irritations superficielles de la peau, feu du rasoir, peaux à imperfections. Soin de l'épiderme fessier du nourrisson (après la toilette avec un savon doux).

VIEILLISSEMENT CUTANÉ

HYALU B5 SOIN anti-rides réparateur repulpant

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337875583589).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, hydrogenated polyisobutene, propylene glycol, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, alcohol denat., propanediol, panthenol, synthetic wax, nylon-12, peg-10 dimethicone, dimethicone/peg-10/15 crosspolymer, hydroxyethylpiperazine ethane sulfonic acid, tocopherol, sodium polyacrylate, sodium hyaluronate, hydrolyzed hyaluronic acid, sodium citrate, phenoxyethanol, adenosine, chlorphenesin, propylene carbonate, dipropylene glycol, disteardimonium hectorite, disodium edta, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Formule régénérante alliant deux types d'acides hyaluroniques purs, vitamine B5 et madécassoside, pour repulper, réparer la barrière cutanée et favoriser la régénération de la peau.

UTILISATION : Rides et ridules, perte de volume et d'élasticité, peau fatiguée.

CONSEILS D'UTILISATION : Crème hydratante repulpante. Appliquer matin et soir sur le visage, cou et décolleté. Tous types de peaux. Développé pour les personnes intolérantes au nickel.

HYALU B5 SÉRUM concentré anti-rides réparateur repulpant

PRÉSENTATION : Flacon-pipette de 30 ml (EAN 3337875583626).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, alcohol denat., propylene glycol, panthenol, pentylene glycol, dimethicone, peg-6 caprylic/capric glycerides, ppg-6-decyltetradeceth-30, glyceryl isostearate, madecassoside, sodium hyaluronate, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium edta, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, citric acid, xanthan gum, butylene glycol, tocopherol, phenoxyethanol, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Formule régénérante alliant deux types d'acides hyaluroniques purs, vitamine B5 et madécassoside, pour repulper, réparer la barrière cutanée et favoriser la régénération de la peau.

UTILISATION : Rides et ridules, perte de volume et d'élasticité, peau fatiguée.

CONSEILS D'UTILISATION : Gel frais hydratant repulpant. Appliquer matin et soir sur le visage, cou et décolleté. Tous types de peaux. Développé pour les personnes intolérantes au nickel.

REDERMIC [R] YEUX Concentré anti-âge dermatologique intensif

PRÉSENTATION : Tube-canule de 15 ml (ACL 406 215.6/EAN 3337872414039).

COMPOSITION : Aqua/water, isocetyl stearate, glycerin, octyldodecanol, propylene glycol, pentylene glycol, dimethicone, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, cetearyl alcohol, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, caffeine, isohexadecane, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, retinol, retinyl linoleate, adenosine, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, caprylyl glycol, citric acid, polysilicone-8, polysorbate 80, phenoxyethanol. Code FIL : B160499/1.

PROPRIÉTÉS :
Complexe rétinol spécifique (pur + libération progressive) à l'action lissante, associé à de la caféine à l'action défatigante dans une texture à effet tenseur. Les rides sont lissées. Les cernes sont atténués. Le contour de l'œil est défatigué. Le regard est frais et lumineux. Convient aux porteurs de lentilles.
Sans parfum. Hypoallergénique.

UTILISATION : Rides, cernes, signes de fatigue. Yeux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Le matin, de l'intérieur vers l'extérieur de l'œil. Tolérance testée sous contrôle ophtalmologique. Si des inconforts apparaissent lors des premières utilisations, espacer les applications le temps que la peau s'habitue au rétinol.

REDERMIC [C] Peaux normales à mixtes

PRÉSENTATION : Tube-canule de 40 ml (ACL 515 191.0/EAN 3337872413704).

COMPOSITION : Aqua/water, dimethicone, isocetyl stearate, glycerin, mannose, ascorbic acid, caprylic/capric triglyceride, butylene glycol, sucrose tristearate, potassium hydroxide, sodium styrene/MA copolymer, polymethylsilsesquioxane, steareth-10, madecassoside, sodium stearoyl glutamate, hydrogenated lecithin, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, tetrasodium EDTA, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, xanthan gum, acrylates copolymer, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B51204/1.

PROPRIÉTÉS :
Formule destinée aux peaux sensibles et concentrée en vitamine C, qui favorise la production de collagène pour combler les rides de l'intérieur et renforcer le matelas dermique.
Son action intensive est complétée par deux actifs :
- Le mannose, sucre densifiant pour optimiser l'interaction de la lumière avec la peau et flouter les irrégularités dès l'application.
- L'acide hyaluronique fragmenté pour lisser immédiatement la peau.

Dans cette formule se retrouvent le madécassoside réparateur et la neurosensine (peptide anti-stress micro-inflammatoire). Non comédogène. Sans paraben. Nickel tested : garantie d'un taux de nickel inférieur au seuil déclencheur de réactions allergiques chez les sujets sensibilisés.

UTILISATION : Rides, perte de fermeté et perte d'uniformité du teint.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou. Tolérance testée sur peaux sensibles.

REDERMIC [C] Peaux sèches

PRÉSENTATION : Tube-canule de 40 ml (ACL 515 192.7/EAN 3337872413711).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, Butyrospermum parkii butter/shea butter, Limnanthes alba seed oil/meadowfoam seed oil, ascorbic acid, mannose, butylene glycol, paraffinum liquidum/mineral oil, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, cetyl alcohol, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, polymethylsilsesquioxane, potassium hydroxide, paraffin, sodium styrene/MA copolymer, cera microcristallina/microcrystalline wax, madecassoside, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, dimethiconol, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, xanthan gum, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B53824/1.

PROPRIÉTÉS :
Formule destinée aux peaux sensibles et concentrée en vitamine C, qui agit sur l'uniformité du teint ; elle stimule la production de collagène pour combler les rides de l'intérieur et renforcer le matelas dermique.
Son action intensive est complétée par deux actifs :
- Le mannose, sucre densifiant pour optimiser l'interaction de la lumière avec la peau et flouter les irrégularités dès l'application.
- L'acide hyaluronique fragmenté pour lisser immédiatement la peau.

Dans cette formule se retrouvent le madécassoside réparateur et la neurosensine, peptide anti-stress micro-inflammatoire.
Non comédogène. Sans paraben. Nickel tested : garantie d'un taux de nickel inférieur au seuil déclencheur de réactions allergiques chez les sujets sensibilisés.

UTILISATION : Rides profondes, perte de fermeté et perte d'uniformité du teint.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou. Tolérance testée sur peaux sensibles.

REDERMIC [C] UV SPF 25

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 515 199.1/EAN 3337872413728).

COMPOSITION : Aqua/water, octocrylene, isononyl isononanoate, glycerin, mannose, ascorbic acid, ethylhexyl salicylate, dimethicone, butyl methoxydibenzoylmethane, diisopropyl sebacate, silica, sucrose tristearate, pentylene glycol, potassium hydroxide, polysorbate 61, PEG-12 dimethicone, madecassoside, dimethiconol, sodium stearoyl glutamate, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, hydrolyzed hyaluronic acid, caprylyl glycol, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, xanthan gum, parfum/fragrance. Code FIL : B51738/1.

PROPRIÉTÉS :
Formule destinée aux peaux sensibles et concentrée en vitamine C, qui favorise la production de collagène pour combler les rides de l'intérieur et renforcer le matelas dermique.
Son action intensive est complétée par deux actifs :
- Le mannose, sucre densifiant pour optimiser l'interaction de la lumière avec la peau et flouter les irrégularités dès l'application.
- L'acide hyaluronique fragmenté pour lisser immédiatement la peau.

Dans cette formule se retrouvent le madécassoside réparateur, la neurosensine (peptide anti-stress micro-inflammatoire) et un système filtrant UVB SPF 25 - UVA PPD 10 pour une protection renforcée contre les UVB et les méfaits des UVA, principaux responsables du vieillissement cutané.
Non comédogène. Sans paraben. Nickel tested : garantie d'un taux de nickel inférieur au seuil déclencheur de réactions allergiques chez les sujets sensibilisés.

UTILISATION : Rides profondes, perte de fermeté et perte d'uniformité du teint.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou. Tolérance testée sur peaux sensibles.

SUBSTIANE [+] SÉRUM Concentré anti-âge volume fondamental

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 30 ml (ACL 540 617.8/EAN 3337872413971).

COMPOSITION : Aqua/water, undecane, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, glycerin, alcohol denat., butylene

glycol, propylene glycol, sodium tetrahydrojasmonate, isopropyl lauroyl sarcosinate, poly C10-30 alkyl acrylate, dimethicone, cetearyl alcohol, tridecane, dipropylene glycol, PEG-100 stearate, stearyl alcohol, glyceryl stearate, dimethiconol, cetearyl glucoside, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, arginine PCA, serine, poloxamer 338, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, hydrolyzed linseed extract, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, caprylyl glycol, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, xanthan gum, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, sodium benzoate, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B55392/1.

PROPRIÉTÉS :
Association d'actifs hautement concentrés LR2412 + Pro-Xylane®, qui stimulent l'activité cellulaire. De la profondeur à la surface, les volumes de la peau sont restaurés.
Tolérance testée sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles. Sans paraben.

UTILISATION : Perte de volume : affaissement des traits, perte de densité et de rebond.

MODE D'EMPLOI : Seul ou en complément du soin. Matin et soir sur le visage et le cou.

SUBSTIANE [+]

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 984 097.7/EAN 3337872412592).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, Butyrospermum parkii butter/shea butter, cyclohexasiloxane, Prunus armeniaca kernel oil/apricot kernel oil, pentaerythrityl tetraethylhexanoate, isohexadecane, zea mays starch/corn starch, silica, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, cera alba/beeswax, stearic acid, dimethicone, palmitic acid, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, propylene glycol, PEG-20 stearate, Bis-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, stearyl alcohol, dimethiconol, arginine PCA, serine, disodium EDTA, hydrolyzed linseed extract, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, sodium benzoate, phenoxyethanol, benzoic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B44609/1.

PROPRIÉTÉS :
Cible le derme fondamental pour réactiver les cellules de soutien des tissus, grâce à l'association Linactyl + Pro-Xylane®, un complexe régénérant exclusif. Formule renforcée pour les peaux sensibles, grâce à la neurosensine qui contribue à neutraliser les facteurs d'accélération du vieillissement des peaux sensibles.
Sans paraben.

UTILISATION : Affaissement des traits, perte de substance cutanée, assèchement de la peau. Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou. Tolérance testée sous contrôle dermatologique.

SUBSTIANE [+] EXTRA-RICHE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 984 098.3/EAN 3337872412608).

COMPOSITION : Aqua/water, paraffinum liquidum/mineral oil, glycerin, dimethicone, isocetyl stearate, hydrogenated polyisobutene, Butyrospermum parkii butter/shea butter, cera alba/beeswax, cetyl alcohol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, cera carnauba/carnauba wax, cera microcristallina/microcrystalline wax, paraffin, sorbitan tristearate, dimethiconol, isohexadecane, sodium hyaluronate, sodium hydroxide, arginine PCA, serine, disodium EDTA, propylene glycol, hydrolyzed linseed extract, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, xanthan gum, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, acrylates copolymer, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, sodium benzoate, phenoxyethanol, benzoic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B44405/1.

PROPRIÉTÉS :
Cible le derme fondamental pour réactiver les cellules de soutien des tissus, grâce à l'association Linactyl + Pro-Xylane, un complexe régénérant exclusif. Formule renforcée pour les peaux sensibles, grâce à la neurosensine qui contribue à neutraliser les facteurs d'accélération du vieillissement des peaux sensibles.
Sans paraben.

UTILISATION : Affaissement des traits, perte de substance cutanée, assèchement extrême de la peau. Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou. Tolérance testée sous contrôle dermatologique.

SUBSTIANE [+] Yeux

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml (ACL 984 100.8/EAN 3337872412677).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, Butyrospermum parkii butter/shea butter, cyclohexasiloxane, Prunus armeniaca kernel oil/apricot kernel oil, pentaerythrityl tetraethylhexanoate, isohexadecane, zea mays starch/corn starch, silica, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, cera alba/beeswax, stearic acid, dimethicone, palmitic acid, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, propylene glycol, PEG-20 stearate, Bis-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, stearyl alcohol, dimethiconol, arginine PCA, serine, disodium EDTA, hydrolyzed linseed extract, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, sodium benzoate, phenoxyethanol. Code FIL : B44616/1.

PROPRIÉTÉS :
Cible le derme fondamental pour réactiver les cellules de soutien des tissus, grâce à l'association Linactyl + Pro-Xylane, un complexe régénérant exclusif. Formule renforcée pour les peaux sensibles, grâce à la neurosensine qui favorise la neutralisation des facteurs d'accélération du vieillissement des peaux sensibles.
Sans paraben.

UTILISATION : Affaissement du contour de l'œil. Poches. Yeux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir par tapotements légers. Testé sous contrôle ophtalmologique sur sujets à yeux sensibles et porteurs de lentilles. Sans parfum. Sans paraben.

SUBSTIANE [+] UV

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 947 023.3/EAN 3337872413537).

COMPOSITION : Aqua/water, dimethicone, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, octocrylene, diisopropyl sebacate, butyl methoxydibenzoylmethane, butyrospermum parkii butter/shea butter, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, hydroxypropyl tetrahydropyrantriol, drometrizole trisiloxane, potassium cetyl phosphate, triethanolamine, propylene glycol, PEG-100 stearate, stearyl alcohol, glyceryl stearate, stearic acid, dimethiconol, arginine pca, serine, palmitic acid, aluminum starch octenylsuccinate, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, hydrolyzed linseed extract, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, xanthan gum, acrylates copolymer, sodium benzoate, phenoxyethanol, benzoic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B49688/1.

PROPRIÉTÉS :
L'association Linactyl + Pro-Xylane®, un complexe régénérant, cible le derme fondamental pour réactiver les cellules de soutien des tissus. Système filtrant, breveté Mexoryl® pour protéger la peau des méfaits quotidiens des UVA. Substiane [+] UV aide à ralentir le vieillissement cutané lié aux UV. La peau retrouve confort et éclat. Elle est repulpée, le maintien se renforce.
Sans paraben.

UTILISATION : Assèchement extrême de la peau du visage. Affaissement des traits. Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur l'ensemble du visage et du cou. Tolérance testée sous contrôle dermatologique.

PIGMENTCLAR Sérum anti-taches correcteur intensif

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 30 ml (ACL 407 902.7/EAN 3337872414107).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, dimethicone, alcohol denat., niacinamide, isopropyl lauroyl sarcosinate, octyldodecanol, PEG-20 methyl glucose sesquistearate, dimethiconol, cetearyl ethylhexanoate, isohexadecane, sodium hyaluronate, Ginkgo biloba extract/Ginkgo biloba leaf extract, phenylethyl resorcinol, poloxamer 338, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, isopropyl myristate, capryloyl salicylic acid, xanthan gum, ferulic acid, polysorbate 80, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, phenoxyethanol, CI 77891/titanium dioxide, mica, parfum/fragrance. Code FIL : B159018/1.

PROPRIÉTÉS : Sérum anti-taches à haute concentration en LHA cible les différents stades de maturation des taches : naissantes, installées et récurrentes, pour un teint unifié et qui se maintient dans le temps. Ce sérum apporte une exfoliation douce et une unification rapide du teint, pour une peau fraîche et lumineuse. Grâce à son complexe anti-taches [PhE-résorcinol + ginkgo + acide férulique], il atténue les taches et les défauts pigmentaires. Leur intensité et leur couleur sont réduites. Efficacité anti-récidive. Après l'arrêt du sérum, son efficacité anti-taches continue pour une peau uniforme et lumineuse.

UTILISATION : Taches brunes, défauts pigmentaires, Teint terne et irrégulier.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur l'ensemble du visage et du décolleté le matin ou le soir. Utiliser une protection solaire durant la journée (SPF 15 minimum). Éviter le contour des yeux.

PIGMENTCLAR Yeux correcteur anti-cernes réuniformisant

PRÉSENTATION : Tube à embout métal de 15 ml (ACL 409 807.1/EAN 3337872414152).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, butylene glycol, dimethicone, niacinamide, isopropyl palmitate, cetearyl alcohol, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, Butyrospermum parkii butter/shea butter, PEG-100 stearate, PEG/PPG/polybutylene glycol-8/5/3 glycerin, stearic acid, glyceryl stearate, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, dimethiconol, caffeine, sodium hydroxide, silica, Ginkgo biloba extract/Ginkgo biloba leaf extract, palmitic acid, alumina, phenylethyl resorcinol, ascorbyl glucoside, poloxamer 338, disodium EDTA, isopropyl titanium triisostearate, hydrolyzed rice protein, caprylyl glycol, xanthan gum, ferulic acid, phenoxyethanol, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77891/titanium dioxide, mica. Code FIL : B160055/1.

PROPRIÉTÉS :
Pigmenclar Yeux concentré en [PhE-résorcinol + caféine] favorise la réduction des cernes bleus dus à une mauvaise circulation et les cernes bruns liés à une surproduction de mélanine.
Applicateur rafraîchissant et texture enrichie en pigments lumière.

UTILISATION : Cernes bleus et bruns. Zone du regard terne.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le contour de l'œil.

PIGMENTCLAR UV SPF 30

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 409 806.5/EAN 3337872414176).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, octocrylene, niacinamide, octyldodecanol, dimethicone, butyl methoxydibenzoylmethane, vinyl dimethicone/methicone silsesquioxane crosspolymer, aluminum starch octenylsuccinate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, potassium cetyl phosphate, drometrizole trisiloxane, PEG-100 stearate, stearyl alcohol, glyceryl stearate, ethylhexyl triazone, triethanolamine, Ginkgo biloba extract/Ginkgo biloba leaf extract, phenylethyl resorcinol, poloxamer 338, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, disodium EDTA, capryloyl salicylic acid, caprylyl glycol, xanthan gum, ferulic acid, phenoxyethanol, parfum/fragrance. Code FIL : B162234/2.

PROPRIÉTÉS : Soin correcteur réuniformisant qui associe le complexe anti-taches Pigmentclar® au PhE-résorcinol et la protection renforcée avancée de La Roche-Posay anti-pollution grâce à une texture qui limite l'adhésion de particules polluantes. Anti-UVA longs grâce à un système filtrant innovant UVB SPF 30-UVA PPD15. Anti-oxydant grâce à l'association gingko + acide férulique.

UTILISATION : Taches brunes, irrégularités du teint.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage, le décolleté ou le dos des mains. Éviter le contour des yeux.

HYGIÈNE DERMATOLOGIQUE

DÉODORANT-SOIN 24 H apaisant, réparateur

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337875482639).

COMPOSITION : Aqua/water, dimethicone, isopropyl palmitate, talc, cera alba/beeswax, glycerin, kaolin, perlite, arachidyl alcohol, zinc gluconate, parfum/fragrance, allantoin, arachidyl glucoside, behenyl alcohol, caprylyl glycol, citric acid, glyceryl stearate, hydroxypropyl starch phosphate, panthenol, PEG-100 stearate, phenoxyethanol, propylene glycol, steareth-100/PEG-136/HDI copolymer, tetrasodium glutamate diacetate. Code FIL : C177154/1.

PROPRIÉTÉS : Lutte contre l'humidité : enrichi en perlite ultra-absorbante. Neutralise les odeurs : gluconate de zinc. Texture crème réparatrice à l'allantoïne et au panthénol pour apaiser les irritations et reconstituer la barrière cutanée. Toucher sec.

UTILISATION : Peaux sensibles et irritées.

MODE D'EMPLOI : Appliquer tous les jours sur peau propre.

DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H
Bille anti-odeurs, anti-humidité

PRÉSENTATION : Bille de 50 ml (ACL 963 193.7/EAN 3337872412158).

COMPOSITION : Aqua/water, cetearyl alcohol, butylene glycol, PPG-15 stearyl ether, ceteareth-33, zinc gluconate, perlite, allantoin, p-anisic acid, caprylyl glycol, citric acid, dimethicone, parfum/fragrance. Code FIL : C39329/1.

PROPRIÉTÉS : Lutte contre l'humidité : enrichi en perlite ultra-absorbante. Neutralise les odeurs : gluconate de zinc. Apaise : allantoïne. Formulation physiologique : sans sels d'aluminium. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer tous les jours sur peau propre.

DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H
Aérosol anti-odeurs, anti-humidité

PRÉSENTATION : Aérosol de 150 ml (ACL 963 192.0/EAN 3337872412141).

COMPOSITION : Isobutane, dimethicone, triethyl citrate, allantoin, dimethiconol, isopropyl palmitate, perlite, stearalkonium bentonite, zinc PCA, parfum/fragrance. Code FIL : C39332/1.

PROPRIÉTÉS : Lutte contre l'humidité : enrichi en perlite ultra-absorbante. Neutralise les odeurs : gluconate de zinc. Apaise : allantoïne. Formulation physiologique : sans sels d'aluminium. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer tous les jours sur peau propre.

DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H
Stick anti-odeurs, anti-humidité

PRÉSENTATION : Stick de 40 g (ACL 963 191.4/EAN 3337872412134).

COMPOSITION : Dimethicone, hydrogenated polydecene, sodium bicarbonate, isopropyl myristate, polyethylene, PPG-14 butyl ether, synthetic wax, talc, PEG-8 distearate, perlite, allantoin, zinc PCA, parfum/fragrance. Code FIL : C39335/1.

PROPRIÉTÉS : Lutte contre l'humidité : enrichi en perlite ultra-absorbante. Neutralise les odeurs : gluconate de zinc. Apaise : allantoïne. Formulation physiologique : sans sels d'aluminium. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer tous les jours sur peau propre.

EAU MICELLAIRE ULTRA Peaux réactives

PRÉSENTATION : Flacon de 400 ml (EAN 3337875528108).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, PEG-7 caprylic/capric glycerides, poloxamer 124, PEG-6 caprylic/capric glycerides, polysorbate 80, disodium EDTA, BHT, myrtrimonium bromide. Code FIL : C183066/1.

PROPRIÉTÉS :
Nettoie et démaquille la peau. Anti-tiraillements. Anti-rougeurs. Eau micellaire testée sur les peaux. Formule enrichie en glycérine 5 % pour un pouvoir d'hydratation renforcé et une texture confortable qui élimine immédiatement les impuretés et protège la fonction barrière de la peau.
Hypoallergénique. Testée sous contrôle dermatologique. Sans paraben. Sans savon. Sans parfum. Sans alcool. Sans colorant.

UTILISATION : Peaux sensibles à peaux réactives.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage, les yeux et les lèvres à l'aide d'un coton. Sans rinçage. Application externe.

EAU MICELLAIRE ULTRA Peaux sensibles

PRÉSENTATION : Flacons de 100 ml (ACL 813 994.4/EAN 3337872420696), de 200 ml (ACL 468 577.9/EAN 3337872410338), de 400 ml (ACL 421 191.7/EAN 3337872411595) et flacon-pompe de 750 ml (ACL 606 727.0/EAN 3337872419621).

COMPOSITION : Aqua/water, hexylene glycol, poloxamer 184, glycerin 1 %, disodium cocoamphodiacetate, disodium EDTA, citric acid, dihydrocholeth-30, sodium chloride, sodium diglycolate, sodium glycolate, polyaminopropyl biguanide, parfum/fragrance. Code FIL : B187398/1.

PROPRIÉTÉS : Nettoie et démaquille la peau. Élimine parfaitement le maquillage et les impuretés. Laisse la peau propre et nette sans l'assécher. Offre une sensation de fraîcheur. Sans savon. Sans colorant. Sans alcool. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage, les yeux et les lèvres à l'aide d'un coton. Sans rinçage. Application externe.

LAIT DÉMAQUILLANT

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 200 ml (ACL 469 405.7/EAN 3337872410314).

COMPOSITION : Aqua/water, ethylhexyl palmitate, isohexadecane, paraffinum liquidum/mineral oil, glycerin, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, ceteareth-25, cetearyl alcohol, sodium hydroxide, poloxamer 184, disodium cocoamphodiacetate, disodium EDTA, polysorbate 80, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, caprylyl glycol, myrtrimonium bromide, benzoic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B31236/1.

PROPRIÉTÉS :
Démaquille en douceur les peaux sensibles sèches à très sèches. Convient au démaquillage waterproof. Non comédogène.
Charte de formulation physiologique :
- agents nettoyants sélectionnés pour une tolérance optimale, haut pouvoir démaquillant, agents hydratants et apaisants, à l'eau Thermale de La Roche Posay,
- pH physiologique. Sans savon. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Démaquille en douceur les peaux sensibles sèches à très sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer du bout des doigts ou avec un coton sur l'ensemble du visage. Convient au démaquillage waterproof. Sans rinçage.

LOTION APAISANTE

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 468 575.6/EAN 3337872410321).

COMPOSITION : Aqua/water, PEG-8, glycerin, PEG-60 hydrogenated castor oil, poloxamer 124, citric acid, chlorhexidine digluconate, parfum/fragrance. Code FIL : B27842/1.

PROPRIÉTÉS :
Apaise et tonifie toutes les peaux sensibles. Non comédogène.
Charte de formulation physiologique :
- agents nettoyants sélectionnés pour une tolérance optimale, haut pouvoir démaquillant, agents hydratants et apaisants, à l'eau Thermale de La Roche Posay,
- pH physiologique. Sans savon. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Tonifie et apaise toutes les peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage à l'aide d'un coton, seule ou après le démaquillage. Sans rinçage. Non comédogène. Usage externe.

DÉMAQUILLANT YEUX

PRÉSENTATION : Flacon de 125 ml (ACL 468 576.2/EAN 3337872410345).

COMPOSITION : Aqua/water, PEG-120 methyl glucose dioleate, poloxamer 124, hexylene glycol, allantoin, poloxamer 184, disodium cocoamphodiacetate, disodium EDTA, citric acid, sodium diglycolate, sodium glycolate, polyaminopropyl biguanide. Code FIL : B26941/5.

PROPRIÉTÉS :
Démaquille en douceur les yeux sensibles. Non comédogène.
Charte de formulation physiologique :
- agents nettoyants sélectionnés pour une tolérance optimale, haut pouvoir démaquillant, à l'eau Thermale de La Roche Posay,
- pH physiologique. Sans savon. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Démaquille en douceur les yeux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sans frotter à l'aide d'un coton. Sans rinçage.

GOMMAGE SURFIN

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 489 231.4/EAN 3337872411403).

COMPOSITION : Aqua/water, butylene glycol, glycerin, hydroxyethylpiperazine ethane sulfonic acid, polyethylene, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, poloxamer 184, triethanolamine, tetrasodium EDTA, xanthan gum, solum diatomeae/diatomaceous earth, polyquaternium-47, caprylylglycol, myrtrimonium bromide, benzoic acid, parfum/fragrance, sodium benzoate. Code FIL : B32399/1.

PROPRIÉTÉS :
Le Gommage surfin lisse et assainit en douceur les peaux sensibles.
Charte de formulation physiologique :
- agents nettoyants sélectionnés pour une tolérance optimale, haut pouvoir démaquillant, à l'eau Thermale de La Roche Posay,
- pH physiologique. Sans savon. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Lisse et assainit en douceur les peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage humide en massant doucement et en évitant le contour des yeux. Rincer abondamment à l'eau.

EAU THERMALE LA ROCHE-POSAY

PRÉSENTATION : Flacons pressurisés à l'azote de 150 ml (ACL 701 888.8/EAN 3433422404397) et de 300 ml (ACL 619 759.3/EAN 3433422404403).

COMPOSITION :
Aqua/water. Code FIL : B3060/3.
Minéralisation pour 1 litre : bicarbonate 396 mg, calcium 140 mg, silicates 30 mg, sélénium 60 µg, zinc 22 µg, cuivre 5 µg. Résidu sec à 180 °C : 440 mg. pH neutre 7.

PROPRIÉTÉS : L'association des sels minéraux et oligo-éléments, dont le sélénium, confère à l'eau Thermale de La Roche-Posay des propriétés anti-oxydantes, apaisantes et adoucissantes. Charte stricte de formulation pour minimiser les risques d'intolérances. Convient aux adultes et aux nourrissons.

UTILISATION : Soin essentiel des peaux sensibles et/ou irritées par des facteurs exogènes (soleil, traitements dermatologiques...).

MODE D'EMPLOI : Vaporiser puis laisser pénétrer 2 à 3 minutes. Tamponner l'excédent avec douceur.

EFFACLAR Eau micellaire Ultra Peaux grasses

PRÉSENTATION : Flacons de 100 ml (EAN 3337875518628), de 200 ml (ACL 951 484.1/EAN 3433422408357) et de 400 ml (ACL 972 821.7/EAN 3337872412516).

COMPOSITION : Aqua/water, PEG-7 caprylic/capric glycerides, poloxamer 124, poloxamer 184, PEG-6 caprylic/capric glycerides, glycerin, polysorbate 80, zinc PCA, sodium hydroxyde,disodium EDTA, BHT, mytrimonium bromide, parfum/fragrance. Code FIL : B185980/1.

PROPRIÉTÉS : Nettoie, démaquille et purifie la peau. Élimine parfaitement le maquillage et les impuretés. Purifie la peau grâce à l'action du zinc. Convient particulièrement aux peaux grasses (régulation de l'excès de sébum). Sans savon. Sans colorant. Sans alcool. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux sensibles à peaux grasses.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur le visage, les yeux et les lèvres à l'aide d'un coton. Sans rinçage. Application externe.

EFFACLAR Gel moussant purifiant

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 488 885.0/EAN 3337872411083) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 960 167.5/EAN 3337872411991).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, PEG-8, coco-betaine, hexylene glycol, sodium chloride, PEG-120 methyl glucose dioleate, zinc PCA, sodium hydroxide, citric acid, sodium benzoate, phenoxyethanol, caprylyl glycol, parfum. Code FIL : B32026/1.

PROPRIÉTÉS : Effaclar Gel purifie la peau en douceur grâce à des agents nettoyants sélectionnés pour respecter les peaux sensibles. Il élimine les impuretés et l'excès de sébum en laissant la peau nette et fraîche. Associé à l'eau Thermale de La Roche-Posay apaisante et anti-irritante. pH 5,5. Sans savon. Sans colorant. Sans alcool. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux grasses et sensibles.

MODE D'EMPLOI : Faire mousser dans la main avec un peu d'eau et appliquer sur le visage en massant doucement. Rincer abondamment.

EFFACLAR Lotion astringente micro-exfoliante

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 958 525.5/EAN 3433422408159).

COMPOSITION : Aqua/water, alcool denat., glycerin, sodium citrate, propylene glycol, PEG-60 hydrogenated castor oil, disodium EDTA, capryloyl salicylic acid, citric acid, salicylic acid, parfum/fragrance. Code FIL : B28301/1.

PROPRIÉTÉS : Aide à réduire la taille des pores et à combattre leur obstruction grâce à l'association d'actifs séborégulateurs, assainissants et du LHA micro-exfoliant.

UTILISATION : Peaux grasses à imperfections, pores dilatés, grain de peau irrégulier.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage à l'aide d'un coton imbibé sur une peau préalablement nettoyée et séchée.

EFFACLAR H Crème lavante

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 815 030.2/EAN 3337875398961).

COMPOSITION : Aqua/water, ethylhexyl palmitate, propanediol, glycerin, pentylene glycol, sodium laureth sulfate, niacinamide, coco-glucoside, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, zinc PCA, sodium hydroxide, disodium EDTA, caprylyl glycol, phenoxyethoanol, parfum/fragrance. Code FIL : B176711/1.

PROPRIÉTÉS : Apaise immédiatement et restaure le confort cutané grâce au niacinamide et à l'eau Thermale de La Roche-Posay. Formule haute tolérance testée sur peaux sensibles sous traitements desséchants. pH 5,5. Sans savon. Sans alcool. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Peaux grasses fragilisées par les traitements desséchants.

MODE D'EMPLOI : Faire mousser dans la main avec un peu d'eau et appliquer sur le visage en massant doucement. Rincer abondamment.

TOLÉRIANE Dermo-nettoyant

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 706 104.5/EAN 3433422406599) et de 400 ml (ACL 950 751.6/EAN 3337872411830).

COMPOSITION : Aqua/water, ethylhexyl palmitate, glycerin, dipropylene glycol, carbomer, sodium hydroxide, ethylhexylglycerin, capryl glycol. Code FIL : B3089/6.

PROPRIÉTÉS : Texture lait fluide enrichie en glycérine hydratante. Charte stricte de formulation pour minimiser les risques d'intolérances. Haute tolérance. Sans parfum. Sans tensio-actifs. Sans conservateurs.

UTILISATION : Peaux sensibles et intolérantes à tendance sèche.

MODE D'EMPLOI : Appliquer du bout des doigts en massant de manière circulaire, puis essuyer soigneusement à l'aide d'un coton, sans frotter. Usage externe. S'utilise avec ou sans rinçage.

TOLÉRIANE Dosette Démaquillant Yeux

PRÉSENTATION : Boîte de 30 monodoses stériles de 5 ml (ACL 427 070.7/EAN 3433422400047).

COMPOSITION : Aqua/water, hexylene glycol, miel/honey, allantoin, potassium phosphate, sodium hyaluronate, poloxamer 184, dipotassium phosphate, disodium EDTA, polysorbate 20. Code FIL : B5718/1.

PROPRIÉTÉS : Formule au hyaluronate de sodium, traditionnellement utilisé en chirurgie ophtalmique, solubilise instantanément le maquillage. Apaise immédiatement et restaure le confort cutané. Haute tolérance assurée par

son conditionnement en monodoses stériles et formulation ultra-épurée.

UTILISATION : Yeux sensibles, porteurs de lentilles. Convient aux peaux ultra-sensibles ou allergiques.

MODE D'EMPLOI : Imbiber un coton et appliquer en compresse sur l'ensemble du visage et les paupières. Tamponner délicatement sans frotter. Changer de coton entre l'utilisation visage et l'utilisation contour des yeux. Ne convient pas au maquillage waterproof.
Usage externe.
Usage unique : ne pas conserver après utilisation.

LIPIKAR SURGRAS

PRÉSENTATION :
Tube de 200 ml (ACL 436 777.2/EAN 3433422408593).
Flacon de 400 ml (ACL 436 882.0/EAN 3433422408586).
2 flacons de 400 ml (ACL 445 337.1/EAN 3433422499850).

COMPOSITION : Aqua/water, PEG-7 glyceryl cocoate, disodium cocoamphodiacetate, coco-betaine, sodium laureth sulfate, PEG-60 hydrogenated castor oil, sodium chloride, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, glycol distearate, sodium glycolate, ceteareth-60 myristyl glycol, citric acid, glycerin, niacinamide, parfum/fragrance, PEG-55 propylene glycol oleate, PEG-75 shea butter glycerides, polyquaternium-7, PPG-5-ceteth-20, propylene glycol, sodium benzoate, sodium hydroxide. Code FIL : C35594/1.

PROPRIÉTÉS : Aide à restaurer la barrière cutanée et à relipider la peau dès la douche.

UTILISATION : Peaux sèches et inconfortables. Enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Déposer une noisette au creux de la main. Appliquer sur la peau préalablement mouillée. Masser légèrement. Rincer.

LIPIKAR Pain surgras

PRÉSENTATION : Pain de 150 g (ACL 779 708.8/EAN 3433422404533) et 2 pains de 150 g (ACL 256 381.3/EAN 3433422499997).

COMPOSITION : Sodium palmate, sodium palm kernelate, aqua/water, sodium cocoyl amino acids, PEG-7 glyceryl cocoate, Helianthus annuus seed oil/sunflower seed oil, Butyrospermum parkii butter/shea butter, etidronic acid, niacinamide, parfum/fragrance, glycerin, palm kernel acid, palmitic acid, pentasodium pentetate, sodium chloride, tetrasodium etidronate. Code FIL : C34430/1.

PROPRIÉTÉS : Nettoie la peau sans l'agresser en respectant son film protecteur.

UTILISATION : Toilette des peaux sensibles, sèches et inconfortables. Enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur la peau préalablement mouillée. Masser légèrement. Rincer.

LIPIKAR Huile lavante

PRÉSENTATION : Flacons de 200 ml (ACL 994 208.6/EAN 3337872411809) et de 400 ml (ACL 993 703.3/EAN 3337872413049).

COMPOSITION : Aqua/water, sorbitol, sodium laureth sulfate, PEG-60 hydrogenated castor oil, PEG-7 glyceryl cocoate, cocamide MEA, ceteareth-60 myristyl glycol, coco-betaine, citric acid, hydroxypropyl guar hydroxypropyltrimonium chloride, niacinamide, parfum/fragrance, PEG-75 shea butter glycerides, PPG-5-ceteth-20, salicylic acid, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide. Code FIL : C41700/1.

PROPRIÉTÉS : Protège la peau contre les effets desséchants du calcaire. Apporte à la peau les lipides nécessaires à la reconstruction de la barrière cutanée.

UTILISATION : Peaux sèches et inconfortables. Nourrisson, enfant et adulte.

MODE D'EMPLOI :
- Pour la douche : déposer quelques gouttes au creux de la main et appliquer sur la peau préalablement mouillée.
- Pour le bain : verser l'équivalent de 2 à 3 bouchons pendant le remplissage de la baignoire.

Rincer délicatement. Sécher sans frotter.

SOINS CAPILLAIRES

KERIUM DS Shampooing-cure
Antipelliculaire intensif micro-exfoliant

PRÉSENTATION : Flacon de 125 ml (ACL 429 152.0/EAN 3433422407268).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, cocamide MEA, capryloyl glycine, coco-betaine, laureth-5 carboxylic acid, salicylic acid, cocamide MIPA, piroctone olamine, isopropyl myristate, butylparaben, capryloyl salicylic acid, ethylparaben, hexylene glycol, iodopropynyl butylcarbamate, isobutylparaben, methylparaben, niacinamide, PEG-4 dilaurate, PEG-4 laurate, PEG-55 propylene glycol oleate, polyquaternium-10, propylene glycol, propylparaben, sodium chloride, sodium hydroxide, parfum/fragrance. Code FIL : C22149/1.

PROPRIÉTÉS : Le LHA exerce une micro-exfoliation fine et intense pour éliminer rapidement les pellicules persistantes. La technologie « Ciblage Racine » dépose un complexe assainissant sur le cuir chevelu et le follicule pilo-sébacé pour contrer la formation des pellicules et prévenir les récidives. La vitamine PP soulage les démangeaisons en profondeur.

UTILISATION : Pellicules persistantes, abondantes. Démangeaisons intenses.

MODE D'EMPLOI : Utiliser 2 fois par semaine pendant 3 semaines. Usage fréquent : shampooing-crème pour cheveux secs ou shampooing-gel pour cheveux gras.

KERIUM Shampooing-gel
Antipelliculaire micro-exfoliant cheveux gras

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 431 305.5/EAN 3433422407299).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, cocamidpropyl betaine, cocamide MIPA, sodium chloride, capryloyl glycine, butylparaben, capryloyl salicylic acid, disodium ricinoleamido MEA-sulfosuccinate, ethylparaben, glyceryl laurate, hexylene glycol, iodopropynyl butylcarbamate, isobutylparaben, methylparaben, PEG-4 dilaurate, PEG-4 laurate, piroctone olamine, polyquaternium-10, propylparaben, salicylic acid, sodium benzoate, zinc PCA, parfum/fragrance. Code FIL : C21772/1.

PROPRIÉTÉS : Le LHA exerce une micro-exfoliation fine et intense pour éliminer les pellicules et réguler la desquamation. Le complexe assainissant purifie le cuir chevelu et s'oppose à la formation des pellicules. Le zinc PCA contrôle la sécrétion de sébum.

UTILISATION : États pelliculaires ponctuels ou modérés. Cheveux ou cuir chevelu gras.

MODE D'EMPLOI : En remplacement du shampooing habituel pour les états pelliculaires modérés ou ponctuels ou en relais des traitements intensifs. Peut s'utiliser tous les jours. Masser doucement le cuir chevelu avant de rincer.

KERIUM Shampooing-crème
Antipelliculaire micro-exfoliant cheveux secs

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 431 304.9/EAN 3433422407282).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, cocamidpropyl betaine, cocamide MIPA, glycerin, glycol distearate, sodium chloride, capryloyl glycine, hexylene glycol, arginine, butylparaben, capryloyl salicylic acid, carbomer, disodium cocoamphodiacetate, disodium ricinoleamido MEA-sulfosuccinate, ethylparaben, glyceryl laurate, iodopropynyl butylcarbamate, isobutylparaben, methylparaben, PEG-4 dilaurate, PEG-4 laurate, piroctone olamine, polyquaternium-10, propylparaben, salicylic acid, sodium benzoate, parfum/fragrance. Code FIL : C21792/1.

PROPRIÉTÉS : Le LHA exerce une micro-exfoliation fine et intense pour éliminer les pellicules et réguler la desquamation. Le complexe assainissant purifie le cuir chevelu et s'oppose à la formation des pellicules. La glycérine hydratante lutte contre le dessèchement du cuir chevelu.

UTILISATION : États pelliculaires ponctuels ou modérés. Cheveux ou cuir chevelu secs.

MODE D'EMPLOI : En remplacement du shampooing habituel pour les états pelliculaires modérés ou ponctuels ou en relais des traitements intensifs. Peut s'utiliser tous les jours. Masser doucement le cuir chevelu avant de rincer.

KERIUM DOUX EXTRÊME
Shampooing-gel

PRÉSENTATION : Flacon de 400 ml (EAN 3337872414282).

COMPOSITION : Aqua/water, sodium laureth sulfate, PEG-200 hydrogenated glyceryl palmate, disodium cocoamphodiacetate, polysorbate 20, glycerin, PEG-7 glyceryl cocoate, citric acid, disodium ricinoleamido MEA-sulfosuccinate, hexylene glycol, polyquaternium-10, salicylic acid, sodium benzoate, sodium hydroxide, parfum/fragrance. Code FIL : C35643/1.

PROPRIÉTÉS :
Base lavante douce : pH physiologique cutané. L'eau Thermale de La Roche-Posay est utilisée comme un ingrédient actif pour ses propriétés apaisantes et anti-irritantes, et est associée au polysorbate 21, un optimiseur de tolérance. Sans silicone.
Apaise immédiatement et durablement.
Sans silicone. Usage fréquent.

UTILISATION : Shampooing usage fréquent. A utiliser seul ou en relais des traitements capillaires.

MODE D'EMPLOI : Usage fréquent. Appliquer sur cheveu humide, masser délicatement le cuir chevelu et rincer abondamment.

LA ROCHE-POSAY Laboratoire Dermatologique
BP 23. 86270 La Roche-Posay
Tél : 05 49 19 19 00
Site web : www.laroche-posay.fr

LA ROCHE-POSAY® maquillage

TOLÉRIANE Teint fluide

PRÉSENTATION :
Tube de 30 ml. Existe en 5 teintes : 11 ivoire, 13 beige clair, 15 beige sable, 16 hâlé et 17 caramel.

COMPOSITION : Aqua/water, cyclopentasiloxane, dimethicone, glycerin, polyglyceryl-4 isostearate, pentylene glycol, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, magnesium sulfate, disteardimonium hectorite, acetylated glycol stearate, ethylhexylglycerin, tristearin, cellulose gum, acrylates copolymer, disodium stearoyl glutamate, aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, CI 77499, CI 77492, CI 77491/iron oxides.

PROPRIÉTÉS : Corrige les imperfections modérées sans surcharge pour un fini semi-mat naturel.

UTILISATION :
Tous types de peaux sensibles à intolérantes.

MODE D'EMPLOI :
Après la crème de jour, appliquer au doigt ou à l'éponge par petites touches sur les imperfections localisées (petits boutons, cicatrices) ou sur l'ensemble du visage.

ACL : 439 085.4/EAN 3337872412301 (n° 11 : ivoire) ; 439 086.0/EAN 3337872412318 (n° 13 : beige clair) ; 439 087.7/EAN 3337872412325 (n° 15 : beige sable) ; 439 259.2/EAN 3337872412332 (n° 16 : hâlé) ; 969 338.7/EAN 3337872412349 (n° 17 : caramel).

TOLÉRIANE Teint minéral

PRÉSENTATION :
Boîtier de 9 g. Existe en 4 teintes : 11 beige clair, 13 beige sable, 14 beige rosé et 15 doré.

COMPOSITION : Talc, perlite, nylon-12, titanium dioxide, dimethicone, magnesium stearate, triisocetyl citrate, stearic acid, trimethylsiloxysilicate, caprylyl glycol, *Paraffinum liquidum*, mineral oil, cetyl dimethicone, lauroyl lysine, aluminum hydroxide, (+/- may contain, CI 77891/titanium dioxide, CI 77163/bismuth oxychloride, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, mica). Code FIL : B176754/1.

PROPRIÉTÉS : Corrige et unifie le teint. Purifie et matifie sans obstruer les pores.

UTILISATION : Peaux normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI :
Prélever une petite quantité de Tolériane Teint Correcteur de Teint Compact à l'aide de l'éponge et étirer le produit de la zone médiane vers l'extérieur du visage. Peut être utilisé en retouche au cours de la journée.

ACL : 969 339.3/EAN 3337872412042 (n° 11 : beige clair) ; 969 340.1/EAN 3337872412059 (n° 13 : beige sable) ; 515 186.7/EAN 3337872413698 (n° 14 : beige rosé) ; 969 341.8/EAN 3337872412066 (n° 15 : doré).

TOLÉRIANE Teint compact

PRÉSENTATION :
Boîtier de 9 g. Existe en 4 teintes : 10 ivoire, 11 beige clair, 13 beige sable et 15 doré.

COMPOSITION : Dimethicone, isononyl isononanoate, PTFE, hydrogenated jojoba oil, polymethylsilsesquioxane, polybutene, polyethylene, disodium stearoyl glutamate, aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, CI 77491/iron oxides, CI 77492, CI 77499, CI 77947/zinc oxide.

PROPRIÉTÉS : Corrige les imperfections sévères sans surcharge pour un fini semi-mat poudré.

UTILISATION :
Tous types de peaux sensibles à intolérantes.

MODE D'EMPLOI : Après la crème de jour, prélever une petite quantité de produit à l'aide de l'éponge et l'étirer de la zone médiane vers l'extérieur du visage.

ACL : 424 583.3/EAN 3337872412790 (n° 10 : ivoire) ; 439 054.1/EAN 3337872412806 (n° 11 : beige clair) ; 439 082.5/EAN 3337872412813 (n° 13 : beige sable) ; 439 083.1/EAN 3337872412820 (n° 15 : doré).

TOLÉRIANE Pinceau correcteur

PRÉSENTATION :
Pinceau de 1,5 ml. Existe en 4 modèles : 01 beige clair, 02 beige foncé, vert, jaune.

COMPOSITION : Aqua/water, cyclopentasiloxane, dimethicone, glycerin, polyglyceryl-4 isostearate, pentylene glycol, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, magnesium sulfate, disteardimonium hectorite, acetylated glycol stearate, ethylhexylglycerin, tristearin, cellulose gum, acrylates copolymer, disodium stearoyl glutamate, aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, CI 77499, CI 77492, CI 77491/iron oxides.

PROPRIÉTÉS : Tous types de peaux.

UTILISATION : Neutralise les imperfections locales de couleur. Correction optimale.

MODE D'EMPLOI : Après la crème de jour, appliquer par petites touches sur les imperfections localisées et étaler.

ACL : 480 491.3/EAN 3337872410949 (n° 01 beige clair) ; 479 493.6/EAN 3337872410956 (n° 02 beige foncé) ;

479 495.9/EAN 3337872410963 (vert) ; 479 494.2/EAN 3337872410970 (jaune).

TOLÉRIANE TEINT Mousse matifiante

PRÉSENTATION :
Tube de 30 ml. Existe en 5 teintes : 01, 02, 03, 04 et 05.

COMPOSITION : Dimethicone, undecane, dimethicone crosspolymer, tridecane, tocopheryl acetate, silica silylate, perlite, disodium stearoyl glutamate, retinyl linoleate, aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, CI 77492, CI 77491, CI 77499/iron oxides.

PROPRIÉTÉS : Contrôle visiblement et tout au long de la journée la qualité et la tenue du maquillage des peaux sensibles normales à mixtes.

UTILISATION : Peaux sensibles normales à mixtes.

MODE D'EMPLOI : S'utilise après la crème de jour et éventuellement un pinceau correcteur Tolériane Teint, ciblé selon le type de correction nécessaire. Prélever une noisette de mousse, appliquer 5 touches (front, pommettes, menton, nez) et étirer la texture de l'intérieur du visage vers l'extérieur pour qu'elle vienne se fondre avec la peau.

ACL : 537 045.7/EAN 3337872413797 (n° 01) ; 537 046.3/EAN 3337872413803 (n° 02) ; 537 048.6/EAN 3337872413810 (n° 03) ; 537 049.2/EAN 3337872413827 (n° 04) ; 537 050.0/EAN 3337872413834 (n° 05).

TOLÉRIANE TEINT Crème d'eau hydratante

PRÉSENTATION :
Tube de 30 ml. Existe en 5 teintes : 01, 02, 03, 04 et 05.

COMPOSITION : Aqua/water, dimethicone, glycerin, isododecane, isodecyl neopentanoate, boron nitride, alcohol denat, propylene glycol, PEG-10 dimethicone, dimethicone/PEG-10/15 crosspolymer, polyglyceryl-3 diisostearate, sodium hyaluronate, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, magnesium sulfate, caprylyl glycol, disodium stearoyl glutamate, aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, CI 77491, CI 77499/iron oxides, CI 77492.

PROPRIÉTÉS : Contrôle visiblement et tout au long de la journée la qualité et la tenue du maquillage des peaux sensibles normales à sèches.

UTILISATION : Peaux sensibles normales à sèches.

MODE D'EMPLOI :
S'utilise après la crème de jour et éventuellement un pinceau correcteur Tolériane Teint, ciblé selon le type de correction nécessaire. Sa texture fraîche et fondante s'applique du bout des doigts, par mouvements circulaires de l'intérieur vers l'extérieur du visage.

ACL : 537 051.7/EAN 3337872413841 (n° 01) ; 537 055.2/EAN 3337872413858 (n° 02) ; 537 057.5/EAN 3337872413865 (n° 03) ; 537 058.1/EAN 3337872413872 (n° 04) ; 537 061.2/EAN 3337872413889 (n° 05).

TOLÉRIANE TEINT Poudre soleil

PRÉSENTATION :
Boîtier de 13 g. Existe en 1 teinte universelle.

COMPOSITION : Talc, synthetic fluorphlogopite, magnesium stearate, triisostearin, phenyl trimethicone, silica, caprylyl glycol, alumina, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77891/titanium dioxide, CI 15850/red 7, CI 19140/yellow 5 lake, mica.

PROPRIÉTÉS : S'adapte aux teints clairs ou mats, quelle que soit la saison.

UTILISATION : Tous types de peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : S'utilise après avoir appliqué un correcteur de teint ou un fond de teint. A l'aide d'un pinceau doux, prélever délicatement la poudre en effectuant un geste circulaire pour mélanger les 3 couleurs. 2 tours suffisent pour avoir la quantité nécessaire sur le pinceau. Déposer et estomper la poudre sur les zones du visage : le front et les pommettes en premier, puis terminer par le nez et le menton.

ACL 537 371.1/EAN 3337872413773.

TOLÉRIANE TEINT Poudre matifiante fixatrice

PRÉSENTATION :
Boîtier de 13 g. Existe en 1 teinte universelle.

COMPOSITION : Talc, synthetic fluorphlogopite, magnesium stearate, triisostearin, phenyl trimethicone, silica, caprylyl glycol, alumina, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77891/titanium dioxide, CI 15850/red 7, CI 19140/yellow 5 lake, mica.

PROPRIÉTÉS : Matifie le teint tout en transparence.

UTILISATION : Tous types de peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : S'utilise après avoir appliqué un correcteur de teint ou un fond de teint. A l'aide d'un pinceau doux, prélever délicatement la poudre en effectuant un geste circulaire pour mélanger les 3 couleurs. 2 tours suffisent pour avoir la quantité nécessaire sur le pinceau. Déposer et estomper la poudre sur la zone médiane (front, nez, menton) puis terminer par les pommettes.

ACL 537 372.8/EAN 3337872413780.

TOLÉRIANE TEINT Blush

PRÉSENTATION :
Coupelle de 5 g. Existe en 2 teintes : rose doré, caramel.

COMPOSITION : Talc, synthetic fluorphlogopite, triisostearin, phenyl trimethicone, magnesium stearate, silica, caprylyl glycolcaprylyl glycol, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77499/iron oxides, CI 77491, CI 77492, CI 77891/titanium dioxide, CI 15850/red 7, mica.

PROPRIÉTÉS : Assure confort et longue tenue grâce à sa poudre micropulvérisée.

UTILISATION : Tous types de peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : S'utilise après avoir corrigé/unifié/illuminé son teint. Prélever une petite dose de blush avec la houppette. Déposer le blush à la houppette par tapotements, puis estomper par mouvements circulaires et ascendants.

ACL : 537 373.4/EAN 0000030102415 (rose doré) ; 537 374.0/EAN 0000030102422 (caramel).

RESPECTISSIME Mascara Multi-dimensions

PRÉSENTATION : Bouillotte de 7,4 ml avec brosse applicateur souple. Existe en 1 teinte : noir.

COMPOSITION : Aqua/water, paraffin, *Copernicia cerifera cera*/carnauba wax, steareth-20, *Cera alba*/beeswax, *Acacia senegal* gum, alcohol denat., steareth-2, potassium cetyl phosphate, cetyl alcohol, tocopherol, hydroxyethylcellulose, madecassoside, sodium polymethacrylate, sodium dehydroacetate, sodium hyaluronate, sodium chloride, sodium bicarbonate, sodium acetate, phenethyl alcohol, stearyl alcohol, phenoxyethanol, arginine, polysorbate 21, poloxamer 188, polyquaternium-10, simethicone, pentylene glycol, panthenol, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, isopropyl alcohol, caprylyl glycol, myristyl alcohol, *Moringa pterygosperma* seed extract, disodium EDTA, disodium phosphate, citric acid, potassium phosphate, potassium chloride, BHT, glycerin, [+/- may contain CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides].

PROPRIÉTÉS :
Formule enrichie en sérum revitalisant, avec brosse souple haute précision pour un maquillage multi-dimensions : chaque cil est gainé, discipliné, renforcé pour déployer une amplitude maximale et mieux protéger les yeux des inconforts et des agressions extérieures.

UTILISATION : Yeux sensibles et porteurs de lentilles.

EAN : 3337875515955.

RESPECTISSIME Mascara Volume

PRÉSENTATION :
Bouillotte de 7,6 ml avec brosse courbe. Existe en 2 teintes : noir et brun.

COMPOSITION : Aqua/water, paraffin, *Copernicia cerifera cera*/carnauba wax, steareth-20, *Cera alba*/beeswax, *Acacia senegal*/Acacia senegal gum, alcohol denat, steareth-2, potassium cetyl phosphate, cetyl alcohol, hydroxyethylcellulose, madecassoside, sodium polymethacrylate, sodium dehydroacetate, sodium hyaluronate, sodium chloride, sodium bicarbonate, phenylethyl alcohol, PEG/PPG-17/18 dimethicone, arginine, polysorbate 21, poloxamer 188, polyquaternium-10, silica, simethicone, pentylene glycol, panthenol, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, caprylyl glycol, disodium EDTA, methylsilanol/silicate crosspolymer, citric acid, potassium phosphate, potassium chloride.

PROPRIÉTÉS :
Un volume sans inconfort, de l'application au démaquillage :
- Sa formule volumatrice micro-aérée densifie les cils sans les alourdir et se démaquille très facilement.
- Sa brosse déploie chaque cil, sans irriter le contour de l'œil.

UTILISATION : Testé sur yeux sensibles et porteurs de lentilles. Haute tolérance. Sans parfum. Sans paraben. Hypoallergénique. Nickel-controlled.

ACL : 637 378.8/EAN 3337872419577 (noir) ; 637 963.8/EAN 3337872419584 (brun).

RESPECTISSIME Mascara Waterproof

PRÉSENTATION :
Bouillotte de 8 ml avec brosse applicateur automatique. Existe en 1 teinte : noir.

COMPOSITION : Isododecane, allyl stearate/VA copolymer, *Cera alba*/beeswax, aqua/water, disteardimonium hectorite, paraffin, *Cera carnauba*/carnauba wax, alcohol denat, *Oryza sativa cera*/rice bran wax, propylene carbonate, talc, hydrogenated jojoba oil, polyglyceryl-4 isostearate, polyvinyl laurate, silica, *Candelilla cera*/candelilla wax, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, CI 77499/iron oxides, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77007/ultramarines, CI 77891/titanium dioxide, CI 77510/ferric ferrocyanide, mica.

PROPRIÉTÉS :
Cils étoffés, imperméabilisés. Démaquillage facile.

UTILISATION : Yeux sensibles et porteurs de lentilles.

ACL 988 479.1/EAN 3337872412783.

RESPECTISSIME Mascara Extension

PRÉSENTATION :
Bouillotte de 8,4 ml. Existe en 1 teinte : noir.

COMPOSITION : Aqua/water, paraffin, *Cera carnauba*/carnauba wax, *Cera alba*/beeswax, steareth-20, *Acacia senegal*/Acacia senegal gum, butylene glycol, alcohol denat, glycerin, steareth-2, cetyl alcohol, potassium cetyl phosphate, hydroxyethylcellulose, sodium dehydroacetate, sodium polymethacrylate, sodium chloride, sodium bicarbonate, sodium hyaluronate, phenethyl alcohol, PEG/PPG-17/18 dimethicone, silica, poloxamer 188, polyquaternium-10, simethicone, propylparaben, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, disodium EDTA, methylparaben, potassium phosphate, potassium chloride, CI 77499, CI 77491, CI 77007/ultramarines, CI 77891/titanium dioxide, mica.

PROPRIÉTÉS : Lisse et renforce les cils pour étirer la couleur sur toute leur longueur.

UTILISATION : Yeux sensibles et porteurs de lentilles.

ACL : 424 508.1/EAN 3337872411373.

RESPECTISSIME Ombre douce

PRÉSENTATION :
Palette de 4,4 g. Base fixatrice + duo d'ombres. Existe en 4 palettes duos : smoky gris (bleu/gris), smoky brun (beige/brun) et smoky prune (rose/prune).

COMPOSITION : Dimethicone, isononyl isononanoate, PFTE, hydrogenated jojoba oil, polymethylsilsesquioxane, polybutene, polyethylene, disodium stearoyl glutamate, aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, CI 77491, CI 77499/iron oxides, CI 77492, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77947/zinc oxide, mica.

PROPRIÉTÉS : Base fixatrice apaisante pour paupières sensibles et duo d'ombres à paupières qui jouent sur les contrastes pour maquiller chaque couleur d'yeux.

UTILISATION : Yeux sensibles et porteurs de lentilles.

ACL : 970 631.6/EAN 3337872412424 (palette ombre douce 01 smoky gris) ; 970 632.2/EAN 3337872412431 (palette ombre douce 02 smoky brun) ; 970 634.5/EAN 3337872412455 (palette ombre douce 04 smoky prune).

RESPECTISSIME Eye Liner noir Intense

PRÉSENTATION :
Bouillotte de 1,5 ml avec applicateur plume automatique. Existe en 1 teinte : noir.

COMPOSITION : Styrene/acrylates/ammonium methacrylate copolymer, acrylates copolymer, alcohol denat., butylene glycol, aqua/water, potassium sorbate, laureth-21, tocopherol, sodium dehydroacetate, sodium laureth sulfate, phenoxyethanol, phenethyl alcohol maltodextrin, polysorbate 20, cellulose gum, pentylene glycol, xanthan gum, *Centaurea cyanus* flower extract, caprylyl glycol, disodium EDTA, tetrasodium EDTA. Code FIL : B194850/1.

PROPRIÉTÉS :
Maquille d'un trait qui reste intact et dense sur la paupière.

UTILISATION : Yeux sensibles et porteurs de lentilles.

ACL 768 325.5/EAN 3433422403048.

RESPECTISSIME Crayon douceur

PRÉSENTATION :
Crayon mine de 1,1 g. Existe en 2 teintes : noir, brun.

COMPOSITION : Caprylic/capric triglyceride, polyglyceryl-3 diisostearate, *Cera alba*/beeswax, hydrogenated castor oil, hydrogenated palm kernel glycerides, sorbitan palmitate, *Cera microcristallina*/microcrystalline wax, *Candelilla cera*/candelilla wax, hydrogenated palm glycerides, CI 77266/black 2, CI 77499/iron oxides, CI 77492, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77491, CI 77891/titanium dioxide, mica.

PROPRIÉTÉS :
Intensifie et illumine le regard, souligne le contour de l'œil.

UTILISATION : Yeux sensibles et porteurs de lentilles.

ACL : 471 894.1/EAN 3337872410147 (noir) ; 471 895.8/EAN 3337872410154 (brun).

RESPECTISSIME Démaquillant yeux waterproof

PRÉSENTATION : Flacon de 125 ml.

COMPOSITION : Aqua/water, isododecane, isopropyl palmitate, potassium phosphate, sodium chloride, poloxamer 184, dipotassium phosphate, hexylene glycol, polyaminopropyl biguanide, CI 61565 green 6.

PROPRIÉTÉS : Démaquillant biphasé. Démaquille instantanément, efficacement et sans frottement les yeux sensibles. Sans parfum et sans paraben. Charte stricte de formulation pour minimiser les risques d'intolérances.

UTILISATION :
Yeux sensibles. Maquillage résistant à l'eau.

MODE D'EMPLOI : Bien agiter avant l'emploi. Appliquer à l'aide d'un coton. Sans rinçage.

ACL 754 506.2/EAN 3433422401907.

SILICIUM Vernis fortifiant protecteur

PRÉSENTATION :
Flacon (verre) de 6 ml. Existe en 12 teintes : 01 mat, 02 rose, 03 beige, 05 saumon, 06 blanc, 14 mauve nacré, 16 framboise, 18 rose vif, 22 rouge coquelicot, 24 rouge parfait, 36 marron, 38 chocolat.

COMPOSITION : Butyl acetate, ethyl acetate, phthalic anhydride/glycerin/glycidyl decanoate copolymer, nitrocellulose, isopropyl alcohol, ethyl tosylamide, acetyl tributyl citrate, stearalkonium hectorite, drometrizole trisiloxane, silica, citric acid, alumina, oxidized polyethylene, CI 77002/aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, mica, CI 77120/barium sulfate, CI 77491, CI 77499/iron oxides, CI 15850/red 7 lake, CI 15850/red 6 lake, CI 19140/yellow 5 lake, CI 77510/ferric ferrocyanide, CI 42090/blue 1 lake.

PROPRIÉTÉS : Soin enrichi en silicium et décliné en 14 teintes, qui reconstitue et fortifie les ongles mous et dédoublés pour augmenter leur résistance. Il ne contient ni formol, ni colophane, ni toluène, ni paraben, et les billes mélangeuses sont sans nickel.

UTILISATION : Maquillage des ongles mous et dédoublés.

MODE D'EMPLOI : Agiter le flacon avant utilisation. Appliquer une première couche fine directement sur l'ongle. Attendre le séchage complet avant d'appliquer une seconde couche.

ACL : 998 331.7/EAN 0000030077256 (n° 1 : mat) ; 998 330.0/EAN 0000030077263 (n° 2 : rose) ; 998 329.2/EAN 0000030077270 (n° 3 : beige) ; 998 328.6/EAN 0000030077287 (n° 5 : saumon) ; 998 326.3/EAN 0000030077294 (n° 6 : blanc) ; 998 324.0/EAN 0000030076761 (n° 14 : mauve nacré) ; 998 323.4/EAN 0000030076808 (n° 16 : framboise) ; 998 322.8/EAN 0000030093522 (n° 18 : rose vif) ; 998 321.1/EAN 0000030076839 (n° 22 : rouge coquelicot) ; 998 320.5/EAN 0000030076815 (n° 24 : rouge parfait) ; 998 319.7/EAN 0000030076846 (n° 36 : marron) ; 998 318.0/EAN 0000030076778 (n° 38 : chocolat).

SILICIUM Top Coat

PRÉSENTATION :
Flacon (verre) de 6 ml. Teinte : transparent.

COMPOSITION : Butyl acetate, ethyl acetate, phthalic anhydride/glycerin/glycidyl decanoate copolymer, nitrocellulose, isopropyl alcohol, ethyl tosylamide, acetyl tributyl citrate, stearalkonium hectorite, drometrizole trisiloxane, silica, citric acid, alumina, oxidized polyethylene, CI 77002/aluminum hydroxide, CI 77891/titanium dioxide, mica, CI 77120/barium sulfate, CI 77491, CI 77499/iron oxides, CI 15850/red 7 lake, CI 15850/red 6 lake, CI 19140/yellow 5 lake, CI 77510/ferric ferrocyanide, CI 42090/blue 1 lake.

UTILISATION : Dernière étape du maquillage des ongles pour les personnes allergiques au formol (ou dérivé), au toluène, à la colophane ou au nickel. Protège le vernis, le fait briller plus longtemps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer Silicium Top Coat sur la couche de vernis bien sèche. Laisser sécher.

ACL 998 332.3/EAN 0000030079915.

NOVALIP DUO

PRÉSENTATION :
Stick de 4 ml. Existe en 12 teintes : 05 rose pêche, 11 mauve douceur, 22 cassis festif, 35 rose fruité, 40 beige nude, 73 orange miel, 158 cassis, 170 brun sépia, 184 orange fusion, 185 orange laser, 191 pur rouge et 198 rouge mat.

COMPOSITION : Trimethylsiloxyphenyl dimethicone, isohexadecane, *Simmondsia chinensis* oil/jojoba seed oil, polyethylene, hydrogenated styrene/methyl styrene/indene copolymer, polybutene, hydrogenated polyisobutene, acrylic acid/isobutyl acrylate/isobornyl acrylate copolymer, octyldodecyl neopentanoate, ozokerite, alumina, calcium aluminum borosilicate, silica, calcium sodium borosilicate, synthetic fluorphlogopite, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, tin oxide, capryloyl salicylic acid, CI 77891/titanium dioxide, CI 15850/red 7, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77499/iron oxides, CI 77491, CI 77492, CI 15985/yellow 6 lake, CI 77820/silver, CI 19140/yellow 5 lake, CI 42090/blue 1 lake, mica.

PROPRIÉTÉS :
Pour les lèvres sensibles et sèches des personnes qui redoutent et évitent de porter du rouge à lèvres.

UTILISATION : Pour des lèvres hydratées, réparées, qui fixent la couleur toute la journée.

ACL : 995 252.9/EAN 0000030092631 (n° 05 : rose pêche) ; 995 239.2/EAN 0000030092648 (n° 11 : mauve douceur) ; 995 244.6/EAN 0000030092723 (n° 22 : cassis festif) ; 995 253.5/EAN 0000030092730 (n° 35 : rose fruité) ; 995 240.0/EAN 0000030092747 (n° 40 : beige nude) ; 995 251.2/EAN 0000030092778 (n° 73 : orange miel) ; 995 254.1/EAN 0000030092655 (n° 158 : cassis) ; 995 242.3/EAN 0000030092662 (n° 170 : brun sépia) ; 995 250.6/EAN 0000030092686 (n° 184 : orange fusion) ; 995 246.9/EAN 0000030092693 (n° 185 : orange laser) ; 995 247.5/EAN 0000030092709 (n° 191 : pur rouge) ; 995 248.1/EAN 0000030092716 (n° 198 : rouge mat).

LA ROCHE-POSAY Laboratoire Dermatologique
BP 23. 86270 La Roche-Posay
Tél : 05 49 19 19 00
Site web : www.laroche-posay.fr

LA ROCHE-POSAY® solaires

L'association des filtres Mexoryl® SX et Mexoryl® XL permet à Anthelios d'assurer une ultra-protection UVA pour protéger efficacement la peau contre les dommages invisibles des UVA sur l'ADN des cellules.
La protection d'Anthelios contre les réactions cutanées UV-induites a été prouvée par 19 études réalisées par des dermatologues. Ces études ont aussi permis de démontrer l'innocuité et la tolérance optimale des produits de la gamme Anthelios pour les adultes comme pour les enfants.
Protection équilibrée et photostable (rapport SPF/PPD ⩽ 2,5).
L'eau thermale de La Roche-Posay est riche en sélénium, connu pour son action sur les radicaux libres.
Précautions : l'abus de soleil est dangereux. Éviter l'exposition aux heures d'ensoleillement maximum. Ne pas exposer les enfants de moins de trois ans.
Choisir un indice de protection adapté à son type de peau.

ANTHELIOS XL Brume invisible SPF 50

PRÉSENTATION : Aérosol de 75 ml (EAN 3337875549530).

COMPOSITION : Butane, aqua/water, homosalate, octocrylene, glycerin, dimethicone, ethylhexyl salicylate, dicaprylyl carbonate, nylon-12, diisopropyl sebacate, butyl methoxydibenzoylmethane, styrene/acrylates copolymer, p-anisic acid, caprylyl glycol, carnosine, cyclohexasiloxane, disodium EDTA, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, mel/honey, methyl methacrylate crosspolymer, PEG-32, PEG-8 laurate, pentylene glycol, phenoxyethanol, poly C10-30 alkyl acrylate, polyglyceryl-6 polyricinoleate, propylene glycol, silica silylate, sodium chloride, sodium saccharin, tocopherol, parfum/fragrance. Code FIL : C192648/1.

PROPRIÉTÉS : Sensation peau propre. Airlicium™. Technologie : micro-particules matifiantes encapsulées dans 99 % d'air, pour contrôler toutes les sources de brillance (sébum, sueur, humidité). Toucher sec, SPF 50 avec parfum. Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique.

UTILISATION : Peau sensible ou sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesse, photosensibilisation...). Ensoleillement extrême. Visage.

MODE D'EMPLOI : Bien agiter. Avant de s'exposer au soleil, vaporiser généreusement et uniformément sur le visage entier dans un mouvement horizontal à un minimum de 15 cm du visage. Fermer les yeux et pincer les lèvres durant l'application. En cas de contact avec les lèvres, essuyer l'excès de produit. En cas de sensation d'irritation dans les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau. Ne pas inhaler intentionnellement.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire, car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS ULTRA Crème sans parfum SPF 50+

PRÉSENTATION :
Tube-pompe de 50 ml (EAN 3337875588560).

COMPOSITION : Aqua/water, diisopropyl sebacate, glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, alcohol denat., propanediol, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl triazone, C12-22 alkylacrylate/hydroxyethylacrylate copolymer, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, aluminum starch octenylsuccinate, silica, tocopherol, isopropyl lauroyl sarcosinate, acrylates copolymer, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, *Scutellaria baicalensis* extract/*Scutellaria baicalensis* root extract, t-butyl alcohol, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, triethanolamine, xanthan gum.

PROPRIÉTÉS : Protection démontrée contre les UVA, UVB et certains dommages induits par la pollution et le stress oxydatif. Technologie large spectre XL Protect™. Résistant à la transpiration. Peut s'appliquer sur le contour des yeux. Texture sans traces blanches, résistante à l'eau, non grasse et non collante. Sans paraben. Non comédogène. Testée sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles et réactives. Testée sous contrôle ophtalmologique sur yeux et contours des yeux sensibles. Testée sur porteurs de lentilles de contact. Formulée pour limiter les picotements oculaires.

UTILISATION : Peau sensible ou réactive. Convient aux peaux sujettes aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles. Si le produit ne sort plus, agiter puis appuyer sur le tube en actionnant la pompe tête en haut.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Un produit solaire ne protège jamais totalement. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants.

ANTHELIOS ULTRA Crème avec parfum SPF 50+

PRÉSENTATION :
Tube-pompe de 50 ml (EAN 3337875589239).

COMPOSITION : Aqua/water, diisopropyl sebacate, glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, alcohol denat., propanediol, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl triazone, C12-22 alkyl acrylate/hydroxyethylacrylate copolymer, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, aluminum starch octenylsuccinate, silica, tocopherol, isopropyl lauroyl sarcosinate, acrylates copolymer, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, *Scutellaria baicalensis* extract/*Scutellaria baicalensis* root extract, t-butyl alcohol, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, triethanolamine, xanthan gum, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Protection démontrée contre les UVA, UVB et certains dommages induits par la pollution et le stress oxydatif. Technologie large spectre XL Protect™. Résistant à la transpiration. Peut s'appliquer sur le contour des yeux. Texture sans traces blanches, résistante à l'eau, non grasse et non collante. Sans paraben. Non comédogène. Testée sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles et réactives. Testée sous contrôle ophtalmologique sur yeux et contours des yeux sensibles. Testée sur porteurs de lentilles de contact. Formulée pour limiter les picotements oculaires.

UTILISATION : Peau sensible ou réactive. Convient aux peaux sujettes aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles. Si le produit ne sort plus, agiter puis appuyer sur le tube en actionnant la pompe tête en haut.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Un produit solaire ne protège jamais totalement. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants.

ANTHELIOS ULTRA BB Crème teintée SPF 50+

PRÉSENTATION :
Tube-pompe de 50 ml (EAN 3337875589185).

COMPOSITION : Aqua/water, diisopropyl sebacate, glycerin, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, alcohol denat., propanediol, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl triazone, C12-22 alkylacrylate/hydroxyethylacrylate copolymer, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, aluminum starch octenylsuccinate, CI 77891/titanium dioxide, silica, tocopherol, isopropyl lauroyl sarcosinate, acrylates copolymer, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, caprylyl glycol, CI 77491, CI 77492,CI 77499/iron oxides, citric acid, disodium EDTA, *Scutellaria baicalensis* extract/Scutellaria baicalensis root extract, t-butyl alcohol, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, triethanolamine, xanthan gum, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Protection démontrée contre les UVA, UVB et certains dommages induits par la pollution et le stress oxydatif. Technologie large spectre XL Protect™. Texture onctueuse et non grasse qui protège, hydrate et unifie en un seul geste. Ses micro-pigments universels fondent sur la peau et s'adaptent à chaque carnation pour un teint naturellement frais et lumineux. Résistant à la transpiration. Peut s'appliquer sur le contour des yeux. Texture sans traces blanches, résistante à l'eau, non grasse et non collante. Sans conservateur, sans paraben. Non comédogène. Testée sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles et réactives. Testée sous contrôle ophtalmologique sur yeux et contours des yeux sensibles. Testée sur porteurs de lentilles de contact. Formulée pour limiter les picotements oculaires.

UTILISATION : Peau sensible ou réactive. Convient aux peaux sujettes aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles. Si le produit ne sort plus, agiter puis appuyer sur le tube en actionnant la pompe tête en haut.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Un produit solaire ne protège jamais totalement. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants.

ANTHELIOS XL Fluide Ultra-léger SPF 50+ PPD 44

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (EAN 3337875491969).

COMPOSITION : Aqua/water, isododecane, isononyl isononanoate, alcohol denat., cyclohexasiloxane, octocrylene, dicaprylyl carbonate, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, isocetyl stearate, glycerin, butylmethoxydiben-

zoylmethane, PEG-30 dipolyhydroxystearate, polymethylsilsesquioxane, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, propylene glycol, silica, *Cassia alata* leaf extract, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77891/titanium dioxide, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, dodecene, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, isopropyl lauroyl sarcosinate, isostearyl alcohol, lauryl PEG/PPG-18/18 methicone, maltodextrin, phenoxyethanol, poloxamer 407, poly C10-30 alkyl acrylate, propylene carbonate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine, parfum/fragrance. Code FIL : C179687/1.

PROPRIÉTÉS :
Très haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA longs (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce à une version du système filtrant Mexoplex® associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Texture fluide ultra-légère, effet peau nue. Fini non gras et invisible. Très résistant à l'eau. Testé sous contrôle dermatologique. Sans parfum, sans paraben, non comédogène.

UTILISATION : Peau sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesses, photosensibilisations...). Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe. L'abus de soleil est dangereux.

ANTHELIOS XL Fluide Ultra-léger teinté SPF 50+ PPD 42

PRÉSENTATION :
Tube de 50 ml (ACL 958 449.7/EAN 3337872411892).

COMPOSITION : Aqua/water, isododecane, isononyl isononanoate, alcohol denat., cyclohexasiloxane, octocrylene, dicaprylyl carbonate, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, isocetyl stearate, glycerin, butylmethoxydibenzoylmethane, PEG-30 dipolyhydroxystearate, polymethylsilsesquioxane, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, propylene glycol, silica, *Cassia alata* leaf extract, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, CI 77891/titanium dioxide, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, dodecene, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, isopropyl lauroyl sarcosinate, isostearyl alcohol, lauryl PEG/PPG-18/18 methicone, maltodextrin, phenoxyethanol, poloxamer 407, poly C10-30 alkyl acrylate, propylene carbonate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : B38405/4.

PROPRIÉTÉS :
Très haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce au système filtrant breveté Mexoplex® associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Texture fluide ultra-légère teintée pour un effet hâle naturel. Non grasse. Adaptée aux peaux normales à mixtes. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux sensibles aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesses, photosensibilisations...). Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS Unifiant SPF 50 PPD 21

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml, teinte dorée (ACL 613 971.0/EAN 3337872419959).

COMPOSITION : Dimethicone, talc, C12-15 alkyl benzoate, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, octocrylene, dimethicone crosspolymer, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, silica dimethyl silylate [nano]/silica dimethyl silylate, polymethylsilsesquioxane, silica, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, poly C 10-30 alkylacrylate, aqua/water, tocopherol. Code FIL : B49229/1.

PROPRIÉTÉS :
Protection UVB optimale SPF 50 et protection UVA plus stricte que la recommandation européenne (sur les produits solaires), grâce à son système filtrant enrichi en Mexoryl XL®, filtre breveté photostable pour une peau préservée des dommages liés au soleil. Testé sous contrôle dermatologique. Non comédogène.

UTILISATION : Tous types de peau sensible au soleil. Usage quotidien. Ensoleillement normal.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.
Précautions : L'abus de soleil est dangereux. Un produit solaire ne protège jamais totalement. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants.
Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

ANTHELIOS Gel-crème sans parfum SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube-pompe de 50 ml (ACL 538 139.5/EAN 3337875546430).

COMPOSITION : Aqua/water, homosalate, silica, octocrylene, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl triazone, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, drometrizole trisiloxane, aluminum starch octenylsuccinate, glycerin, pentylene glycol, styrene/acrylates copolymer, potassium cetyl phosphate, dimethicone, perlite, propylene glycol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, aluminum hydroxide, p-anisic acid, caprylyl glycol, disodium EDTA, inulin lauryl carbamate, isopropyl lauroyl sarcosinate, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, *Scutellaria baicalensis* extract/*Scutellaria baicalensis* root extract, silica silylate, stearic acid, stearyl alcohol, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, titanium dioxide, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, tocopherol, triethanolamine, xanthan gum, zinc gluconate. Code FIL : C193837/1.

PROPRIÉTÉS : Gel-crème toucher sec sans parfum SPF 50+. Sensation peau propre. Airlicium® Technologie : micro-particules matifiantes encapsulées dans 99 % d'air, pour contrôler les sources de brillance (sébum, sueur). Non comédogène. Sans parfum. Testé sous contrôle dermatologique.

UTILISATION :
Peau sensible ou sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesse,photosensibilisation...). Ensoleillement extrême. Visage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester pas trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire, car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS Gel-crème avec parfum SPF 50+

PRÉSENTATION :
Tube-pompe de 50 ml (EAN 3337875546409).

COMPOSITION : Aqua/water, homosalate, silica, octocrylene, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl triazone, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, drometrizole trisiloxane, aluminum starch octenylsuccinate, glycerin, pentylene glycol, styrene/acrylates copolymer, potassium cetyl phosphate, dimethicone, perlite, propylene glycol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, aluminum hydroxide, p-anisic acid, caprylyl glycol, disodium EDTA, inulin lauryl carbamate, isopropyl lauroyl sarcosinate, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, *Scutellaria baicalensis* extract/*Scutellaria baicalensis* root extract, silica silylate, stearic acid, stearyl alcohol, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, titanium dioxide, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, tocopherol, triethanolamine, xanthan gum, zinc gluconate, parfum/fragrance. Code FIL : C193839/1.

PROPRIÉTÉS : Gel-crème toucher sec avec parfum SPF 50+. Sensation peau propre. Airlicium® Technologie : micro-particules matifiantes encapsulées dans 99 % d'air, pour contrôler les sources de brillance (sébum, sueur). Non comédogène. Avec parfum. Testé sous contrôle dermatologique.

UTILISATION :
Peau sensible ou sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesse, photosensibilisation...). Ensoleillement extrême. Visage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester pas trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire, car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS Pocket Adulte SPF 50+

PRÉSENTATION : Flacon de 30 ml (EAN 0000030159983).

COMPOSITION : Aqua/water, homosalate, octocrylene, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, alcohol denat., titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, ethylhexyl triazone, glycerin, potassium cetyl phosphate, talc, glyceryl isostearate, cyclohexasiloxane, propylene glycol, synthetic wax, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, aluminum hydroxide, caprylyl glycol, disodium EDTA, glyceryl stearate, myristic acid, palmitic acid, PEG-100 stearate, phenoxyethanol, stearic acid, stearyl alcohol, terephthalylidene dicamphorsulfonic acid, tocopherol, triethanolamine.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection contre les UVA/UVB. Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique.

UTILISATION : Convient aux peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer généreusement et fréquemment, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfant directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil, même en utilisant un produit de protection solaire car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS Stick lèvres SPF 50+

PRÉSENTATION :
Tube de 4,7 ml (ACL 995 410.3/EAN 0000030089372).

COMPOSITION : *Ricinus communis* oil/castor seed oil, isopropyl palmitate, polyethylene, isohexadecane, isopropyl lauroyl sarcosinate, ethylhexyl salicylate, ozokerite, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, butyl methoxydibenzoylmethane, octocrylene, *Theobroma cacao* butter/cocoa seed butter, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, glycine soja oil/soybean oil, tocopherol, parfum/fragrance. Code FIL : B44792/1.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection UVA/UVB large et photostable. Anti-dessèchement. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Lèvres sensibles surexposées. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS XL 50+ Stick zones sensibles

PRÉSENTATION :
Tube de 9 g (ACL 438 231.7/EAN 3433422408616).

COMPOSITION : *Ricinus communis* oil/castor seed oil, isopropyl palmitate, polyethylene, octocrylene, isohexadecane, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, ozokerite, butylmethoxydibenzoylmethane, drometrizole trisiloxane, *Theobroma cacao* seed butter/cocoa seed butter, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, aqua/water, dimethicone, glycine soja oil/soybean oil, silica, tocopherol. Code FIL : B24262/4.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection UVA/UVB large et photostable. Résistant à l'eau.

UTILISATION : Zones surexposées ou interdites de soleil : contour des yeux, nez, oreilles, cicatrices, grains de beauté, etc. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS XL Brume invisible SPF 50+

PRÉSENTATION : Aérosol de 200 ml (EAN 3337872420153).

COMPOSITION : Butane, aqua/water, homosalate, dicaprylyl ether, octocrylene, ethylhexyl salicylate, dimethicone, styrene/acrylates copolymer, butyl methoxydibenzoylmethane, drometrizole trisiloxane, PEG-30 dipolyhydroxystearate, nylon-12, dicaprylyl carbonate, methyl methacrylate crosspolymer, cyclohexasiloxane, polymethylsilsesquioxane, p-anisic acid, caprylyl glycol, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, dodecene, ethylhexyl triazone, isododecane, lauryl PEG/PPG-18/18 methicone, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, poloxamer 407, poly C10-30 alkyl acrylate, propylene carbonate, sodium chloride, tocopherol, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Brume invisible corps, absorption rapide et fini sec. Facile à appliquer, spray multiposition. Hypoallergénique. Résistante à l'eau, non grasse et non collante. Sans paraben. Testée sous contrôle dermatologique.

UTILISATION : Peau sensible ou sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Ensoleillement extrême. Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment. Ne pas vaporiser directement sur le visage, pulvériser dans les mains avant application. Agiter avant l'emploi. Éviter le contact avec les textiles. Bien agiter avant emploi jusqu'à entendre le bruit de la bille.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants. Un produit solaire ne protège jamais totalement.

ANTHELIOS XL Gel peau mouillée ou peau sèche SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 250 ml (EAN 3337875548533).

COMPOSITION : Aqua/water, homosalate, octocrylene, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, glycerin, ethylhexyl triazone, isohexadecane, drometrizole trisiloxane, alcohol denat., propanediol, dicaprylyl ether, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, styrene/acrylates copolymer, dimethicone, acrylates/dimethicone copolymer, p-anisic acid, ascorbyl palmitate, carbomer, disodium EDTA, glyceryl oleate, hydrogenated palm glycerides citrate, lecithin, nylon-12, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, tocopherol, triethanolamine, parfum/fragrance. Code FIL : C 192610/2.

PROPRIÉTÉS : Gel frais et léger, facile à appliquer sur peau mouillée ou sèche. Sans traces blanches quand appliqué sur peau mouillée. Wet Skin : forme un gel qui

repousse l'eau sur la peau. La protection SPF 50+ est maintenue, même en application sur peau mouillée. Non gras. Non collant. Testé sous contrôle dermatologique.

UTILISATION : Peau sensible ou sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesses, photosensibilisations...). Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition au soleil. Renouveler fréquemment et généreusement l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. Protéger les enfants avec un chapeau, des lunettes de soleil et un T-shirt. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire, car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS XL Lait velouté SPF 50+

PRÉSENTATION : Tubes de 100 ml (ACL 949 297.3/EAN 3337875549653) ou de 250 ml (EAN 3337875550611).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, octocrylene, ethylhexyl salicylate, styrene/acrylates copolymer, dimethicone, alcohol denat., butyl methoxydibenzoylmethane, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, pentylene glycol, potassium cetyl phosphate, propylene glycol, synthetic wax, ethylhexyl triazone, caprylyl glycol, dimethiconol, disodium EDTA, drometrizole trisiloxane, glyceryl stearate, hydroxypropyl methylcellulose, isopropyl lauroyl, sarcosinate, palmitic acid, PEG-100 stearate, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, sodium polyacrylate, stearic acid, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : B49229/1.

PROPRIÉTÉS :
Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce au système filtrant associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Texture confortable, hydratante et veloutée. Sans traces blanches. Photostable. Non comédogène. Testée sous contrôle dermatologique.

UTILISATION : Peau sensible ou sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesses, photosensibilisations...). Visage et corps.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS XL Spray SPF 50+ PPD 25

PRÉSENTATION : Spray de 200 ml (EAN 3337872420085).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, alcohol denat., homosalate, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, styrene/acrylates copolymer, octocrylene, diisopropyl sebacate, dicaprylyl carbonate, ethylhexyl triazone, dimethicone, polyester-5, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, drometrizole trisiloxane, acrylates copolymer, caprylyl glycol, disodium EDTA, ethylenediamine/stearyl dimer dilinoleate copolymer, PEG-8 laurate, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine, parfum/fragrance. Code FIL : C196339/1.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection UVA/UVB, large et photostable grâce aux filtres Meroxyl® SX et XL. Format pratique, convenant à toute la famille. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peau sujette aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS XL Huile SPF 50+ PPD 35

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 200 ml (ACL 543 369.5/EAN 3337872414015).

COMPOSITION : Paraffinum liquidum/mineral oil, isopropyl palmitate, homosalate, alcohol denat., octocrylene, ethylenediamine/stearyl dimer dilinoleate copolymer, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, C12-15 alkyl benzoate, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, parfum/fragrance. Code FIL : B159314/1.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce à un système filtrant au Mexoryl® XL. Avec parfum. Adapté à tous types de peau, convenant aux peaux sèches. Résistant à l'eau. Testé sous contrôle dermatologique. Sans paraben. Formule hypoallergénique.

UTILISATION : Peaux sujettes aux intolérances solaires, communément appelées allergies solaires. Prévention des taches pigmentaires dues au soleil (grossesses, photosensibilisations...). Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS Huile SPF 30 PPD 15

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 200 ml (ACL 451 867.9/EAN 3337872414510).

COMPOSITION : Paraffinum liquidum/mineral oil, isopropyl palmitate, homosalate, alcohol denat., octocrylene, ethylenediamine/stearyl dimer dilinoleate copolymer, ethylhexyl salicylate, butyl methoxydibenzoylmethane, C12-15 alkyl benzoate, ethylhexyl triazone, drometrizole trisiloxane, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, parfum/fragrance. Code FIL : B159314/1.

PROPRIÉTÉS : Haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection SPF 30 renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce à une version optimisée du système filtrant Mexoryl XL®. Avec parfum. Adapté à tous types de peau, convenant aux peaux sèches. Résistant à l'eau. Testé sous contrôle dermatologique. Sans paraben. Formule hypoallergénique.

UTILISATION :
Peau sensible au soleil. Recommandé en relais d'une très haute protection 50+. Ensoleillement normal.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe. L'abus de soleil est dangereux.

ANTHELIOS ULTRA Crème avec parfum SPF 30

PRÉSENTATION :
Tube-pompe de 50 ml (EAN 3337875588539).

COMPOSITION : Aqua/water, diisopropyl sebacate, glycerin, alcohol denat., propanediol, ethylhexyl salicylate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, C12-22 alkyl acrylate/hydroxyethylacrylate copolymer, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl triazone, aluminium starch octenylsuccinate, silica, tocopherol, isopropyl lauroyl sarcosinate, acrylates copolymer, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, *Scutellaria baicalensis* extract/*Scutellaria baicalensis* root extract, t-butyl alcohol, terephtalylidene dicamphor sulfonic acid, triethanolamine, xanthan gum, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Protection démontrée contre les UVA, UVB et certains dommages induits par la pollution et le stress oxydatif. Technologie large spectre XL Protect™. Résistant à la transpiration. Peut s'appliquer sur le contour des yeux. Texture sans traces blanches, résistante à l'eau, non grasse et non collante. Sans conservateur, sans paraben. Non comédogène. Testée sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles et réactives. Testée sous contrôle ophtalmologique sur yeux et contours des yeux sensibles. Testée sur porteurs de lentilles de contact. Formulée pour limiter les picotements oculaires.

UTILISATION :
Peau sensible au soleil. Ensoleillement normal. Visage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles. Si le produit ne sort plus, agiter puis appuyer sur le tube en actionnant la pompe tête en haut.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Un produit solaire ne protège jamais totalement. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants.

ANTHELIOS AC Fluide SPF 30 PPD 19

PRÉSENTATION :
Flacon de 50 ml (ACL 949 290.9/EAN 3337872411922).

COMPOSITION : Aqua/water, dimethicone, isononyl isononanoate, alcohol denat., glycerin, octocrylene, talc, titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, diisopropyl sebacate, C12-15 alkyl benzoate, polymethylsilsesquioxane, butyl methoxydibenzoylmethane, styrene/acrylates copolymer, PEG-30 dipolyhydroxystearate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, nylon-12, isododecane, silica, silica [nano]/silica, perlite, propylene glycol, *Cassia alata* leaf extract, disodium EDTA, disteardimonium hectorite, dodecene, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, isopropyl lauroyl sarcosinate, lauryl PEG/PPG-18/18 methicone, maltodextrin, methicone, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, poloxamer 407, propylene carbonate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine, zinc gluconate. Code FIL : B49642/3.

PROPRIÉTÉS :
Haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection SPF 30 renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce au système filtrant breveté Mexoplex® associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Double action anti-brillance : action sébo-absorbante immédiate grâce à la perlite ; action sébo-régulatrice grâce au gluconate de zinc. Texture fluide, non grasse et imperceptible. Toucher sec. Très résistant à l'eau. Testé sous contrôle dermatologique. Sans parfum, sans paraben, non comédogène.

UTILISATION : Peau grasse ou à tendance acnéique, sensible au soleil. Ensoleillement normal.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS Spray SPF 30 PPD 15

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 489 916.7/EAN 3337872411465).

COMPOSITION : Aqua/water, alcohol denat., octocrylene, homosalate, ethylhexyl salicylate, glycerin, butyl methoxydibenzoylmethane, styrene/acrylates copolymer, diisopropyl sebacate, ethylhexyl triazone, poly C10-30 alkyl acrylate, acrylates copolymer, behenyl alcohol, caprylyl glycol, cetyl alcohol, disodium EDTA, disodium ethylene dicocamide PEG-15 disulfate, glyceryl stearate, glyceryl stearate citrate, PEG-8 laurate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine, parfum/ fragrance. Code FIL : C195059/1.

PROPRIÉTÉS : Haute protection UVA/UVB large et photostable grâce aux filtres Mexoryl® SX et XL. Convient à toute la famille. Résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peau sensible au soleil. Ensoleillement normal.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Usage externe.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS

Multirésistance : pour résister à tous les jeux d'enfants, les formules de la gamme Anthelios Dermo-Pediatrics ont subi tous les tests de résistance à l'eau, au sable et à la transpiration. Sécurité optimale : afin de garantir le plus haut niveau de sécurité, la tolérance des produits Anthelios Dermo-Pediatrics est testée sur les peaux les plus sensibles (enfants et sujets présentant un eczéma atopique), sous le contrôle de dermatologues et de pédiatres.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Pocket Enfant SPF 50+

PRÉSENTATION : Flacon de 30 ml (EAN 0000030157439).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, ethylhexyl salicylate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, alcohol denat., diisopropyl sebacate, butyl methoxydibenzoylmethane, drometrizole trisiloxane, propylene glycol, diethylhexyl butamido triazone, dimethicone, synthetic wax, titanium dioxide, potassium cetyl posphate, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, caprylyl glycol, disodium EDTA, glyceryl stearate, hydroxypropyl methylcellulose, isopropyl lauroyl sarcosinate, palmitic acid, PEG-100 stearate, pentylene glycol phenoxyethanol, stearic acid, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection contre les UVA/UVB. Non comédogène. Sans octocrylène. Testé sous contrôle dermatologique à partir de 3 ans.

UTILISATION : Convient aux peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition au soleil. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. Protéger les enfants avec un chapeau, des lunettes de soleil et un T-shirt. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfant directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil, même en utilisant un produit de protection solaire car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Gel-potion SPF 50+ peau mouillée ou peau sèche

PRÉSENTATION : Tube de 250 ml (EAN 3337875546706).

COMPOSITION : Aqua/water, homosalate, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl salicylate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, ethylhexyl triazone, glycerin, butyl methoxydibenzoylmethane, isohexadecane, alcohol denat., propanediol, dicaprylyl ether, styrene/acrylates copolymer, dimethicone, acrylates/dimethicone copolymer, p-anisic acid, ascorbyl palmitate, carbomer, disodium EDTA, glyceryl oleate, hydrogenated palm glycerides citrate, lecithin, nylon-12, PEG-8 laurate, phenoxyethanol, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : C192593/2.

PROPRIÉTÉS : Gel frais et léger, facile à appliquer sur peau mouillée ou sèche. Sans traces blanches quand appliqué sur peau mouillée. Wet skin : forme un gel qui repousse l'eau sur la peau. La protection SPF 50+ est maintenue, même en application sur peau mouillée. Non gras, non collant. Testé sous contrôle dermatologique et pédiatrique.

UTILISATION : Peau sensible de l'enfant. Intolérances solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition au soleil. Renouveler fréquemment et généreusement l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. Protéger les enfants avec un chapeau, des lunettes de soleil et un T-shirt. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Lait bébé SPF 50+ PPD 39

PRÉSENTATION :
Flacon de 50 ml (ACL 613 967.3/EAN 3337872419904).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, C12-15 alkyl benzoate, caprylic/capric triglyceride, ethylhexyl salicylate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, alcohol denat., titanium dioxide, butyl methoxydibenzoylmethane, drometrizole trisiloxane, styrene/acrylates copolymer, dimethicone, zea mays starch/corn starch, propylene glycol, synthetic wax, diethylhexyl butamido triazone, potassium cetyl phosphate, aluminum hydroxide, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, caprylyl glycol, disodium EDTA, glyceryl stearate, hydroxypropyl methylcellulose, palmitic acid, PEG-100 stearate, PEG-8 laurate, stearic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : C168811/1.

PROPRIÉTÉS : Protection UVB optimale SPF 50+ et protection UVA plus stricte que la recommandation européenne (sur les produits solaires) grâce à son système filtrant breveté et photostable. Formule en affinité avec la peau des nourrissons : élaborée avec la juste dose d'ingrédients sélectionnés pour leur innocuité. Enrichie en beurre de karité d'origine naturelle pour hydrater, apaiser et renforcer la barrière cutanée.

UTILISATION :
Dès l'âge de 6 mois. Peau délicate ou à tendance atopique des nourrissons et des jeunes enfants de moins de 3 ans. Visage et corps. Exposition indirecte au soleil.

MODE D'EMPLOI :
Précautions : Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Les protéger avec un chapeau, des lunettes de soleil et un T-shirt. La surexposition au soleil, même indirecte, est dangereuse.
Un produit solaire ne protège pas à 100 %. Appliquer le produit juste avant de sortir sur les parties non couvertes de l'enfant. Renouveler fréquemment et généreusement l'application pour maintenir la protection (surtout en cas de transpiration). Éviter le contour des yeux. En cas de contact, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester pas trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire, car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Lait SPF 50+

PRÉSENTATION : Tubes de 100 ml (ACL 984 106.6/EAN 3337872412752) et de 250 ml (EAN 3337875550628).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, ethylhexyl salicylate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, alcohol denat, diisopropyl sebacate, butyl methoxydibenzoylmethane, drometrizole trisiloxane, propylene glycol, diethylhexyl butamido triazone, dimethicone, synthetic wax, titanium dioxide, potassium cetyl phosphate, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, caprylyl glycol, disodium EDTA, glyceryl stearate, hydroxypropyl methylcellulose, isopropyl lauroyl sarcosinate, palmitic acid, PEG-100 stearate, pentylene glycol, phenoxyethanol, stearic acid, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : C163125/1.

PROPRIÉTÉS : Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne sur les produits solaires) grâce au système filtrant breveté Mexoplex® associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Photostable. Formule spéciale enfant : texture veloutée et très résistante à l'eau. Facile à appliquer. Non grasse et non collante. Testée sous contrôle dermatologique et pédiatrique.

UTILISATION : Peau sensible de l'enfant. Intolérances solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition au soleil. Renouveler fréquemment et généreusement l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir nagé, transpiré ou s'être essuyé. Protéger les enfants avec un chapeau, des lunettes de soleil et un T-Shirt. Éviter le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment. Éviter le contact avec les textiles.

CONTRE-INDICATIONS : L'abus de soleil est dangereux. Ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil. Ne pas rester trop longtemps au soleil même en utilisant un produit de protection solaire, car il ne protège pas à 100 %.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Spray Aérosol SPF 50+ PPD 25

PRÉSENTATION :
Spray de 125 ml (ACL 949 295.0/EAN 3337872413407).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, propylene glycol, ethylhexyl salicylate, alcohol denat, styrene/acrylates copolymer, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl triazone, polyester-5, acrylates copolymer, caprylyl glycol, disodium EDTA, ethylenediamine/stearyl dimer dilinoleate copolymer, isopropyl lauroyl sarcosinate, PEG-8 laurate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : B49533/1.

PROPRIÉTÉS :
Très haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne) grâce à un système filtrant breveté Mexoplex® associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Formule testée sous contrôle dermatologique : sans parfum, sans paraben, allégée en filtres chimiques. Diffusion fine et continue. Très haute résistance à l'eau.

UTILISATION : Peau sensible de l'enfant. Intolérances solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Ne pas exposer les enfants de moins de 3 ans. Usage externe.

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS Spray SPF 50+ PPD 25

PRÉSENTATION :
Spray de 200 ml (ACL 949 296.7/EAN 3337872413414).

COMPOSITION : Aqua/water, C12-15 alkyl benzoate, glycerin, propylene glycol, ethylhexyl salicylate, alcohol denat, styrene/acrylates copolymer, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl triazone, polyester-5, acrylates copolymer, caprylyl glycol, disodium EDTA, ethylenediamine/stearyl dimer dilinoleate copolymer, isopropyl lauroyl sarcosinate, PEG-8 laurate, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, tocopherol, triethanolamine. Code FIL : B49533/1.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection UVA/UVB, large et photostable. Protection optimale SPF 50+ renforcée contre les UVA (niveau plus strict que la recommandation européenne) grâce au système filtrant breveté Mexoplex® associé à l'eau thermale de La Roche-Posay, apaisante et antioxydante. Formule testée sous contrôle dermatologique : sans parfum, sans paraben, allégée en filtres chimiques. Très haute résistance à l'eau.

UTILISATION : Peau sensible de l'enfant. Intolérances solaires. Ensoleillement extrême.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le produit juste avant l'exposition. Renouveler généreusement et fréquemment, surtout après une baignade ou s'être essuyé. Ne pas exposer les enfants de moins de 3 ans. Usage externe.

POSTHELIOS HydraGel

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (EAN 3337875546669).

COMPOSITION : Aqua/water, glycerin, alcohol denat., dipropylene glycol, pentylene glycol, butylene glycol, *Aloe barbadensis* leaf juice, carbomer, citric acid, PEG-60 hydrogenated castor oil, phenoxyethanol, potassium sorbate, sodium benzoate, *Thermus thermophillus* ferment, tocopherol, triethanolamine, parfum/fragrance. Code FIL : C193067/1.

PROPRIÉTÉS : Gel frais concentré à 76 % en eau thermale de La Roche-Posay et enrichi en antioxydants pour aider à combattre les radicaux libres induits par l'exposition solaire. Dès l'application, l'effet frais apaise les sensations d'échauffement. Hydratation 48 heures.

UTILISATION : Peau sensible et échauffée.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer après le bain ou la douche et masser légèrement.

POSTHELIOS Soin après-soleil

PRÉSENTATION :
Tubes de 200 ml (ACL 431 253.5/EAN 3433422407909) et de 400 ml (ACL 949 293.8/EAN 3337872413513).

COMPOSITION : Aqua/water, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, glycerin, paraffinum liquidum/mineral oil, octyldodecanol, PEG-30 stearate, glyceryl stearate, niacinamide, dimethicone, cetyl alcohol, cetyl acetate, acetylated lanolin alcohol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, capryloyl glycine, phenoxyethanol, sodium benzoate, steareth-10, tetrasodium EDTA, tocopherol, parfum/fragrance. Code FIL : B46360/1.

PROPRIÉTÉS :
Soin après-soleil réparateur. Facile à appliquer. Enrichi en agents relipidants pour favoriser la réparation.

UTILISATION : Peau échauffée et desséchée.

MODE D'EMPLOI : Appliquer après le bain ou la douche et masser légèrement. Usage externe.

AUTOHELIOS Gel-crème autobronzant

PRÉSENTATION :
Tube de 100 ml (ACL 780 370.7/EAN 3433422406629).

COMPOSITION : Aqua/water, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, glycerin, paraffinum liquidum/mineral oil, octyldodecanol, PEG-30 stearate, glyceryl stearate, niacinamide, dimethicone, cetyl alcohol, cetyl acetate, acetylated lanolin alcohol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, capryloyl glycine, phenoxyethanol, sodium benzoate, steareth-10, tetrasodium EDTA, tocopherol, parfum/fragrance. Code FIL : B46360/1).

PROPRIÉTÉS : Autobronzant hydratant à haut pouvoir d'étalement. Application facile et uniforme.

UTILISATION :
Adapté aux peaux claires ou interdites de soleil.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer uniformément en estompant autour des coudes et des genoux. Bien se laver les mains après utilisation.

LA ROCHE-POSAY Laboratoire Dermatologique
BP 23. 86270 La Roche-Posay
Tél : 05 49 19 19 00
Site web : www.laroche-posay.fr

LACTIBIANE ATB
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 10 (ACL 3401560168174).

COMPOSITION :
1 souche microbiotique (12 milliards) : *Lactobacillus rhamnosus* LA801.
Excipients : agent de charge : amidon de maïs ; support : amidon de maïs ; gélule d'origine végétale ; anti-agglomérant : stéarate de magnésium.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau. A prendre avant un repas. Complémentation de 10 jours.

Prix conseillé : 13,50 € (boîte de 10 gélules).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTIBIANE CND
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lactibiane Cnd 5 M :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 40 (ACL 536 255.8).
Lactibiane Cnd 10 M :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 14 (ACL 536 254.1).

COMPOSITION :
1 souche microbiotique (5 ou 10 milliards par gélule) : *Lactobacillus helveticus* LA401 *candisis.*
Excipients : agent de charge : amidon de maïs ; gélule d'origine végétale ; support : maltodextrine ; anti-agglomérant : stéarate de magnésium.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Lactibiane Cnd 5 M : 1 gélule par jour pendant 40 jours. A renouveler.
- Lactibiane Cnd 10 M : 2 gélules par jour pendant 7 jours.

A prendre avec un verre d'eau, de préférence avant un repas.

Prix conseillé : 21,30 € (Cnd 5 M : boîte de 40 gélules) ; 13,50 € (Cnd 10 M : boîte de 14 gélules).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTIBIANE ENFANT
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachet : Boîte de 30 (ACL 455 038.7).
Gouttes : Boîte de 30 doses (ACL 285 376.4).

COMPOSITION :
5 souches microbiotiques (4 milliards par sachet ou 2 milliards par dose) : *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104, *Lactobacillus rhamnosus* LA801, vitamine D.
Excipients sachet : agents de charge : fécule de pomme de terre, dextrose, fructo-oligosaccharides de chicorée, maltodextrine, émulsifiant : cellulose microcristalline.
Excipients gouttes : huile de colza biologique, antioxydant : extrait riche en tocophérols, support : fécule de pomme de terre, maltodextrine, inuline de chicorée, agents de charge : fécule de pomme de terre, maltodextrine de maïs et inuline de chicorée, émulsifiant : mono-di-triglycérides d'acide gras.

PROPRIÉTÉS : La vitamine D contribue au fonctionnement normal du système immunitaire des enfants.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 sachet ou 1 dose de 1 ml par jour, à diluer dans une boisson froide ou tiède. A prendre avant un repas. Complémentation de 1 mois. A renouveler.

Prix conseillé : 24,60 € (boîte de 30 sachets) ; 17,10 € (boîte de 30 doses liquides).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTIBIANE IKI
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachet : Boîte de 30 (ACL 969 277.8).

COMPOSITION :
3 souches microbiotiques (40 milliards par sachet) : *Bifidobacterium lactis* LA304, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus salivarius* LA302.
Excipients : agents de charge : fécule de pomme de terre, inuline de chicorée, maltodextrines de maïs.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 sachet par jour, à diluer dans un verre d'eau. A prendre avant un repas. Complémentation de 1 mois. A renouveler.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

Prix conseillé : 49,90 € (boîte de 30 sachets).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTIBIANE RÉFÉRENCE
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 30 (ACL 605 048.2).
Sachet : Boîte de 30 (ACL 455 321.0).

COMPOSITION :
4 souches microbiotiques (10 milliards par gélule ou par sachet) : *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104.
Excipients : agent de charge : amidon de maïs ; support : amidon de pomme de terre, gélule d'origine végétale ; anti-agglomérants : stéarate de magnésium et dioxyde de silicium.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule par jour à avaler avec un verre d'eau, ou un sachet par jour à mélanger dans un verre d'eau. A prendre avant un repas. Complémentation de 1 mois. A renouveler.

Prix conseillé : 28,50 € (boîte de 30 gélules) ; 29,90 € (boîte de 30 sachets).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTIBIANE TOLÉRANCE
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 30 (ACL 605 049.9).
Sachet : Boîte de 30 (ACL 792 095.6).

COMPOSITION :
5 souches microbiotiques (10 milliards) : *Bifidobacterium lactis* LA303, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus plantarum* LA301, *Lactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium lactis* LA304.
Excipients :
Gélule : agent de charge : amidon de maïs ; gélule d'origine végétale ; anti-agglomérant : stéarate de magnésium.
Sachet : fécule de pomme de terre, inuline de chicorée, maltodextrines de maïs.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule ou 1 sachet par jour. A prendre avec un verre d'eau, avant un repas. Complémentation de 1 mois. A renouveler.

Prix conseillé : 28,50 € (boîte de 30 gélules) ; 30,40 € (boîte de 30 sachets).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTICHOC
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gélule d'origine végétale :* Boîte de 20 (ACL 3401560288322).

COMPOSITION :
8 souches microbiotiques (80 milliards pour 2 gélules) : *Bifidobacterium lactis* LA304, *Bifidobacterium bifidum* LA803, *Bifidobacterium lactis* LA804, *Bifidobacterium breve* LA805, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus rhamnosus* LA801, *Lactobacillus gasseri* LA806, *Lactobacillus acidophilus* LA807.
Excipients : agent de charge : amidon de maïs ; gélule d'origine végétale ; épaississant : hydroxypropylmethylcellulose ; anti-agglomérant : acide stéarique.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour, à prendre avec un verre d'eau, avant un repas. Durée de la complémentation : 10 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain. A tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

Prix conseillé : 36,50 € (20 gélules).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LACTOLÉRANCE 1DAY®
probiotiques

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule sèche : Boîte de 30 (EAN 3760198707729).

COMPOSITION :
6 souches microbiotiques (5 milliards) : *Bacillus coagulans, Bacillus Subtilis, Bifidobacterium animalis lactis, Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus* et *Streptococcus thermophilus*, gomme d'acacia bio*, gélule de **poisson** bio*, anti-oxydant : acide ascorbique. Sans gluten.
* Produits issus de l'agriculture biologique certifié par Ecocert FR-BIO-01.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Complément alimentaire destiné aux personnes présentant un déficit en enzyme lactase. Association de 6 ferments lactiques spécialement sélectionnés pour leur production de lactase. Cette enzyme hydrolyse le lactose en glucose et galactose assimilables et aide à éliminer les symptômes de l'intolérance au lactose (maux de ventre, ballonnements, nausées, diarrhées).

CONTRE-INDICATIONS :
Personnes souffrant de galactosémie.

CONSEILS D'UTILISATION : Voie orale. 1 seule gélule à prendre quotidiennement avec un verre d'eau. Un temps d'adaptation d'une semaine est nécessaire avant de ressentir les premiers effets, efficacité optimale après 6 semaines. A partir de 12 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les personnes diabétiques doivent demander conseil à leur médecin.
Grossesse et allaitement : bien qu'aucun problème n'ait été signalé, avis médical conseillé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver au sec, à température inférieure à 25 °C.

Prix conseillé : 24,90 € (boîte de 30 gélules).

Laboratoire PHYSIOSYNTHÈSE
31, rue de Bretagne. 75003 Paris. Tél : 09 70 40 30 17
Site web : www.lactolerance.fr

LACTOLÉRANCE 4500®
lactase

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule sèche, Boîte de 45 (ACL 996 793.3).

COMPOSITION :
Lactase 4500 FCC (Food Chemical Codex) produite par fermentation d'*Aspergillus oryzae*, silice colloïdale (10,5 mg). Gélule d'origine végétale, sans gluten.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire destiné aux personnes présentant un déficit en enzyme lactase. Hydrolyse le lactose en glucose et galactose. Contribue à éliminer les symptômes de l'intolérance au lactose (maux de ventre, ballonnements, nausées, diarrhées).

CONTRE-INDICATIONS :
Personnes souffrant de galactosémie.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prise à la demande par voie orale. 1 à 4 gélule(s) à prendre juste avant d'absorber un aliment contenant du lactose. Adapter le nombre de gélules au niveau d'intolérance et à la quantité de lactose. Une gélule permet de digérer jusqu'à 22,5 grammes de lactose. Agit pendant 45 minutes, au-delà, renouveler si nécessaire.
Dose maximale : 12 gélules par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Un avis médical est conseillé en cas de diabète, grossesse et allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver au sec, à température ambiante.

Prix conseillé : 19,90 € (boîte de 45 gélules).

Laboratoire PHYSIOSYNTHÈSE
31, rue de Bretagne. 75003 Paris. Tél : 09 70 40 30 17
Site web : www.lactolerance.fr

CE LASTOPRESS
bande de contention légère

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande de contention légère cohésive et élastique, blanche ou chair, emballage sous boîte individuelle avec notice d'emploi.

ACL/EAN	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
Longueur non étirée de 3 m :			
734 340.1 / 4049500966344	7 cm (chair)	8,01 €	1324957
734 338.7 / 4049500966306	7 cm (blanche)	8,01 €	1324957
Longueur non étirée de 3,5 m :			
734 341.8 / 4049500966368	10 cm (chair)	11,41 €	1395839
734 339.3 / 4049500966320	10 cm (blanche)	11,41 €	1395839

COMPOSITION : 61 % polypropylène, 12 % élastane, 27 % masse cohésive (polymère synthétique, sans latex).

PROPRIÉTÉS :
Élastique, Lastopress permet de réaliser des bandages avec contention constante et régulière.
Cohésive, elle adhère sur elle-même, pas à la peau. Elle est repositionnable.
Elle conserve ses propriétés d'adhérence, même en milieu humide.
Absence de latex : réduit les risques d'allergie.

INDICATIONS :
Traitement de l'insuffisance veineuse.
Contention des systèmes musculo-tendineux.
Maintien de pansements, fixation d'attelles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'artériopathie.
En cas de tension maximale (fourmillements, gonflements), recommencer le bandage.

Marquage CE. Classe I. Agrément Contention médicale Remb Séc soc conforme à la LPPR.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE LEGGER®
orthèses de compression veineuse élastique pour homme

COMPOSITION :
Legger Classic : Coton d'Égypte, polyamide, dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Legger 25 Classic : Coton d'Égypte, polyamide, dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Legger Fine : Coton d'Égypte (dont fil d'Écosse), polyamide, élasthanne.
Legger Surfine : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Legger Zen : Polyamide, élasthanne.
* Uniquement en format bas autofix.

INDICATIONS :
Compression veineuse élastique des membres inférieurs. Les indications font référence, le cas échéant, à la partie clinique de la classification Clinique Etiologique Anatomique Physiopathologique (CEAP) des affections veineuses chroniques. Lorsque plusieurs niveaux de pression sont possibles pour la même indication, la pression retenue doit être la plus forte supportée par le patient.
- Classe II (Legger Classic, Legger Fine, Legger Surfine, Legger Zen), pression = 15,1 à 20 mm Hg ou 20,1 à 27 hPa : Varices de plus de 3 mm (C2) ; après chirurgie ou sclérothérapie de varices de plus de 3 mm, pendant 4 à 6 semaines ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures.
- Classe III (Legger 25 Classic), pression = 20,1 à 36 mm Hg ou 27,1 à 48 hPa : Varices de plus de 3 mm (C2) ; après chirurgie ou sclérothérapie des varices de plus de 3 mm pendant 4 à 6 semaines ; œdème veineux chronique (C3) ; troubles trophiques (pigmentation, eczéma) d'origine veineuse (C4a) ; troubles trophiques chroniques (lipodermatosclérose ou hypodermite, atrophie blanche) d'origine veineuse (C4b chronique) ;

troubles trophiques d'origine veineuse avec ulcère cicatrisé (C5) ; traitement de la thrombose veineuse superficielle du membre inférieur, le plus tôt possible après le diagnostic (en association au traitement anti-thrombotique si celui-ci est indiqué ou seul) ; traitement de la thrombose veineuse profonde du membre inférieur, à la phase aiguë, le plus tôt possible après le diagnostic (en association au traitement anti-thrombotique si celui-ci n'est pas contre-indiqué) ; prévention du syndrome post-thrombotique après une thrombose veineuse profonde proximale pendant 2 ans ; lymphœdème (en deuxième intention à la phase décongestive et en première intention à la phase de maintien), la pression retenue est la plus forte supportée par le patient, elle peut être atteinte par superposition de plusieurs bas, sans limite ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec IPS < 0,6 (index de pression systolique).
- Microangiopathie diabétique évoluée pour les bas délivrant une pression > 30 mm Hg.
- Phlegmatia coerulea dolens.
- Thrombose septique.
- Intolérance au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'AOMI avec un IPS > 0,6 et < 0,9, de neuropathie périphérique évoluée ou de dermatose suintante ou eczématisée, de réaction cutanée ou de gêne, une surveillance médicale très régulière du rapport bénéfice/risques doit être effectuée.
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.
En cas de réactions cutanées, demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il est recommandé de laver le produit avant la première utilisation et après chaque porter, et d'avoir deux paires de produit pour faciliter un usage alternatif. Lavage délicat à la main ou en machine, sans adoucissant. Température de l'eau entre 30 °C et 40 °C. Rincer abondamment à l'eau claire. Sécher à l'abri du soleil et de toute source de chaleur. Ne pas utiliser d'agent de blanchiment, ne pas sécher en sèche-linge, ne pas repasser, ne pas recourir au nettoyage à sec.

Tarif LPPR :
Remb Séc Soc. Inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la Sécurité sociale.
Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

LEOX®
DADFMS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation en poudre saveur neutre : Pot de 300 g (EAN 3700593407237).
Boisson prête à boire saveur chocolat : Bouteille de 200 ml, pack de 4 (EAN 3701145650033).

COMPOSITION :
Poudre : Isolat de protéines de lactosérum (**lait**) (émulsifiant [lécithine de **soja**]), L-leucine, maltodextrine, vitamines (C, E, B5, D3, B12, B6, B1, acide folique), minéraux (carbonate de magnésium, sulfate de zinc, sulfate de manganèse, levure de sélénium). Traces éventuelles d'**œuf** et de **gluten**.
Boisson : Eau, **lait** écrémé concentré délactosé, caséinates de potassium et de calcium (**lait**), huile de colza, maltodextrines, poudre de cacao (1,5 %), L-leucine, poudre de chocolat (**lait**) (1 %) (sucre, beurre de cacao), émulsifiant (lécithine de **soja**), épaississant (phosphate de diamidon hydroxypropylé), stabilisants (cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique), chlorure de magnésium, citrate de magnésium, vitamine C, hydroxyde de sodium, citrate de potassium, vitamines (E, acide pantothénique, B6, thiamine, acide folique, D, B12), édulcorants (acésulfame de potassium, sucralose), sulfate de zinc, sélénite de sodium, sulfate de manganèse. Conditionné sous atmosphère protectrice.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS), formulée spécifiquement pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes âgées dénutries sarcopéniques.
Riche en protéines (les protéines contribuent à augmenter et à maintenir la masse musculaire), en vitamines et minéraux.

CONSEILS D'UTILISATION :
Durée de la complémentation : 1 à 3 mois.
Poudre :
Consommer 1 portion par jour (environ 25 g), à mélanger idéalement au sein des différentes composantes du déjeuner (entrée, plat, dessert, boisson).
Boisson :
Consommer 1 portion de 200 ml par jour. Leox saveur chocolat peut être consommé froid ou réchauffé quelques secondes dans un verre au micro-ondes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ce produit doit être utilisé sous contrôle médical. Il ne peut constituer la seule source d'alimentation. Il s'utilise en complément d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. Ne peut être utilisé par voie parentérale. Ne convient pas aux besoins nutritionnels des enfants ou adolescents.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Poudre : A conserver dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière. Après utilisation, refermer le pot et consommer dans le mois qui suit l'ouverture.
Boisson : A conserver dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière. A consommer dans les 24 heures après ouverture.

Prix conseillé : 36,00 € (poudre, pot de 300 g) ; 15,90 € (boisson, 4 bouteilles de 200 ml).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.lactibiane.com
Site web : www.pileje.fr

LÉRO gamme

LÉRO BASE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 42 (ACL 3401570321446).

COMPOSITION :
Analyse pour 2 capsules : Huile de poissons sauvages riche de 108 mg d'EPA et 72 mg de DHA naturels (oméga 3) 600 mg, magnésium 150 mg (40 % VNR), vitamine C 60 mg (75 % VNR), extrait sec de racines de ginseng 60 mg, vitamine B_3 9 mg (56 % VNR), vitamine E 7,5 mg (63 % VNR), zinc 5 mg (50 % VNR), fer 4 mg (29 % VNR), vitamine B_5 2 mg (33 % VNR), vitamine B_6 2 mg (143 % VNR), manganèse 1 mg (50 % VNR), vitamine B_1 0,3 mg (27 % VNR), vitamine B_2 0,3 mg (21 % VNR), vitamine B_9 0,1 mg (50 % VNR), chrome 25 µg (63 % VNR), vitamine B_{12} 1 µg (40 % VNR).

PROPRIÉTÉS : États passagers de fatigue physique ou de surcroît d'activité.

MODE D'EMPLOI :
2 capsules par jour, au milieu d'un repas.
3 à 6 semaines, renouvelable.
Existe en version Juniors pour les enfants.

LÉRO DNV

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 30 (ACL 3401573193606).

COMPOSITION :
Analyse par capsule : Huile de poissons sauvages riche de 150 mg d'EPA et de 100 mg de DHA naturels (oméga 3) 500 mg, magnésium 100 mg (27 % VNR), mélisse (extrait) 75 mg, vitamine E 30 mg (250 % VNR), zinc 15 mg (150 % VNR), vitamine B_6 2 mg (143 % VNR), mélatonine 1 mg, sélénium 50 µg (91 % VNR).

PROPRIÉTÉS : Stress et sommeil. Bon fonctionnement du système nerveux (magnésium). Fonctions psychologiques normales (vitamine B_6). Aide à réduire la durée d'endormissement (mélatonine). Qualité du sommeil (mélisse).

MODE D'EMPLOI :
1 capsule le soir, au milieu d'un repas.
2 à 3 mois, renouvelable.

LÉRO PRÉMUNIL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 30 (ACL 3401577318241) et de 90 (ACL 3401595253364).

COMPOSITION :
Analyse par capsule : Vitamine E 30 mg (250 % VNR), zinc 15 mg (150 % VNR), fer 14 mg (100 % VNR), *Lactobacillus casei* (1 milliard UFC(1)) 10 mg, vitamine B_6 2 mg (143 % VNR), manganèse 1 mg (50 % VNR), cuivre 0,5 mg (50 % VNR), sélénium 50 µg (91 % VNR), vitamine D_3 5 µg (100 % VNR).
(1) UFC = Unités formant colonies.

PROPRIÉTÉS : Renforce les défenses immunitaires (vitamines B_6 et D_3, zinc, fer, cuivre, sélénium).

MODE D'EMPLOI :
1 capsule par jour, au milieu d'un repas.
3 mois, renouvelable.
Existe en version Juniors pour les enfants.

LÉRO RHU

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 30 (ACL 3401575949423) et de 90 (ACL 3401595253425).

COMPOSITION :
Analyse par capsule : Huile de poissons sauvages riche de 204 mg d'EPA et 36 mg de DHA naturels (oméga 3) 400 mg, vitamine E 15 mg (125 % VNR), zinc 7,5 mg (75 % VNR), vitamine B_5 1 mg (17 % VNR), vitamine B_6 1 mg (71 % VNR), manganèse 0,5 mg (25 % VNR), cuivre 0,25 mg (25 % VNR), sélénium 25 µg (45 % VNR).

PROPRIÉTÉS : Maintien d'une ossature normale (manganèse). Maintien des tissus conjonctifs (cuivre).

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 capsules le matin, au milieu d'un repas.
3 à 6 mois, renouvelable.

Laboratoires AUVEX
3, rue André-Citroën. ZAC Champ Lamet
63430 Pont-du-Château
E-mail : infomed@auvexpharma.com
Site web : www.domespharma.com

CE LES ÉLÉMENTAIRES® MAUX DE GORGE adultes et enfants

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray buccal adultes (adultes et enfants à partir de 12 ans) : Flacon de 30 ml (EAN 3585550000009).
Spray buccal enfants (enfants à partir de 3 ans) : Flacon de 20 ml (EAN 3585550000016).
Goût miel.

COMPOSITION :
Les Élémentaires Maux de Gorge spray adultes : glycérol, miel, eau, extraits naturels de plantes (*excipients : Vitis vinifera* [vigne rouge] et *Sambucus nigra* [sureau noir]).
Les Élémentaires Maux de Gorge spray enfants : glycérol, miel, eau, extraits naturels de plantes (*excipients : Vitis vinifera* [vigne rouge], *Sambucus nigra* [sureau noir] et *Glycine max* [soja]).
Sans conservateur. Sans gaz propulseur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Les Élémentaires Maux de Gorge Spray est un dispositif médical préconisé dans les affections de la gorge. Il s'agit d'un spray buccal qui soulage rapidement et durablement les maux de gorge intenses. Sa formule brevetée à base de glycérol dépose un film protecteur à la surface de la gorge qui calme le mal de gorge dès la 1re pulvérisation, et soulage les douleurs intenses après pulvérisations régulières.
Les Élémentaires Maux de Gorge Spray s'appuie sur un mode d'action mécanique :

Dépôt d'un film protecteur à la surface de la gorge

CONSEILS D'UTILISATION :
Les Élémentaires Maux de Gorge spray adultes : Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.
Les Élémentaires Maux de Gorge spray enfants : Réservé à l'enfant à partir de 3 ans. Il est recommandé que le spray soit administré par un adulte.
A usage local uniquement.
4 pulvérisations sur la surface de la gorge toutes les 20 à 30 minutes durant les 2 premières heures de traitement, puis 4 pulvérisations 3 à 4 fois par jour.
En raison de la viscosité du liquide, le produit est pulvérisé sous forme de jet et non en fines gouttelettes.
Le cadre d'utilisation du produit ne justifie pas un traitement prolongé au-delà de 5 jours.
En cas d'absence d'amélioration rapide et/ou d'aggravation des symptômes et/ou d'apparition d'une fièvre associée, demander conseil à un pharmacien ou consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Les Élémentaires Maux de Gorge spray adultes : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Les Élémentaires Maux de Gorge spray enfants : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 3 ans.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
- Ne pas réutiliser en cas de réaction allergique.
- Ce produit peut contenir des traces de pollens.
- La dose quotidienne de produit fournit environ 2 g de sucre par jour.
- Lire la notice d'instruction avant utilisation.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A ce jour, aucun effet indésirable grave et imputable n'a été rapporté avec ce produit.
Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
La sécurité chez la femme enceinte ou allaitante n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée pendant la grossesse ou en cours d'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas utiliser plus de 30 jours après la 1re utilisation et si le flacon est abîmé.

A conserver à température ambiante. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Marquage CE. Classe I.
Fabricant :

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et matériovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

LES ÉLÉMENTAIRES ® NEZ TRÈS BOUCHÉ

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray nasal : Flacon de 15 mL (EAN 3585550000023).

COMPOSITION :
Glycérol, hydroxypropylcellulose, eau, huiles essentielles (excipients) de *Mentha piperita* (menthe poivrée), *Eucalyptus globulus* (eucalyptus), *Thymus satureioides* (thym), *Rosmarinus officinalis* (romarin).
Sans conservateur. Sans gaz propulseur.

PROPRIÉTÉS :
Les Élémentaires Nez Très Bouché est un dispositif médical. Il s'agit d'un spray nasal préconisé en cas d'encombrement nasal lors d'un rhume, d'une rhinite ou d'une sinusite. Dès les premiers symptômes, il dégage le nez et facilite l'élimination des sécrétions nasales par drainage pour assurer un soulagement durable.
Les Élémentaires Nez Très Bouché est une solution hypertonique qui dégage naturellement les voies nasales :
- Le glycérol favorise l'élimination des sécrétions nasales et protège les muqueuses des agressions.
- Les huiles essentielles de menthe poivrée, eucalyptus, thym et romarin, grâce à leurs propriétés rafraîchissantes, apportent une sensation immédiate de bien-être.

CONSEILS D'UTILISATION :
A usage local uniquement.
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.
2 à 3 pulvérisations dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.
Le cadre d'utilisation du produit ne justifie pas un traitement prolongé.
En cas d'absence d'amélioration au bout de 5 jours et/ou d'aggravation des symptômes et/ou de fièvre élevée ou persistante, demander conseil à un pharmacien ou consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
- Ne pas réutiliser en cas de réaction allergique.
- De légers picotements peuvent être ressentis temporairement après la prise. Si le trouble persiste ou s'aggrave, demander conseil au médecin ou au pharmacien.
- L'action du produit peut entraîner un écoulement nasal : ne pas réutiliser le produit durant cette période.
- Lire la notice d'instruction avant utilisation.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
La sécurité chez la femme enceinte ou allaitante n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée pendant la grossesse ou en cours d'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 3 ans.
Ne pas utiliser plus de 30 jours après la 1re utilisation et si le flacon est abîmé.
A conserver à température ambiante. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Marquage CE. Classe I.
Fabricant :

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et matériovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

LEUKOMED ® gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Leukomed® : Pansement adhésif stérile non-tissé avec compresse.
Leukomed® T : Film adhésif stérile transparent semi-perméable.
Leukomed® T plus : Pansement adhésif stérile transparent avec compresse.
Boîtes de 5 pansements, sous sachets individuels stériles.

Modèle	Dimension (cm)	Tarif LPPR	Prix limite de vente
Leukomed	5 x 7,2	2,28 €	2,96 €
	8 x 10/8 x 15	4,36 €	6,11 €
	10 x 20	9,92 €	12,40 €
	10 x 25	12,76 €	14,04 €
	10 x 30/10 x 35	14,52 €	16,70 €
Leukomed T	5 x 7,2	3,58 €	5,19 €
	8 x 10	6,49 €	9,28 €
	10 x 12,5	7,39 €	10,52 €
	11 x 14	8,02 €	11,22 €
	15 x 20/15 x 25	11,17 €	15,97 €
Leukomed T plus	5 x 7,2	2,87 €	5,74 €
	8 x 10/8 x 15	4,48 €	8,96 €
	10 x 20	6,86 €	13,72 €
	10 x 25	7,56 €	15,12 €
	10 x 30/10 x 35	8,54 €	17,08 €

COMPOSITION :
Leukomed : Support doux multi-extensible non-tissé, compresse absorbante.
Leukomed T : Film polyuréthane transparent.
Leukomed T plus : Film polyuréthane transparent, compresse absorbante.

PROPRIÉTÉS :
Communes à la gamme :
Haute tolérance cutanée, perméable à l'air et à la vapeur d'eau, radio-transparent, application facile et retrait indolore.
Leukomed T, Leukomed T plus :
Imperméable aux liquides, aux bactéries et aux virus ; permet la balnéothérapie.

INDICATIONS :
Leukomed, Leukomed T plus : Recouvrement de plaies aiguës peu à moyennement exsudatives.
Leukomed T : Maintien de tubes, drains et cathéters, protection de plaies aiguës sèches.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

LEUKOPOR ®

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Sparadrap microporeux :
Support non tissé microporeux, enduit d'une masse adhésive acrylique haute tolérance cutanée. Dimensions 2,5 cm x 9,2 m : LPPR = 1,80€ / Prix limite de vente = 1,92€.

PROPRIÉTÉS : Sécable à la main. Perméable à l'air et à la vapeur d'eau. Épouse les reliefs anatomiques. Retrait indolore. Recommandé pour les peaux sensibles.

INDICATIONS : Maintien de pansements.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Tenir à l'abri de la lumière et de la chaleur (< 25 °C). Éviter tout choc thermique.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

LEUKOSAN ® STRIP

Sutures cutanées adhésives stériles :

Dimension (mm)	Nb de sachet	Nb de sutures/sachet	Tarif LPPR*	Prix limite de vente*
6 x 38	2	6	NR	NR
3 x 75	2	5	1,54 €	3,07 €
6 x 75	2	3	1,48 €	2,97 €
6 x 100	1	10	1,63 €	3,27 €

* Pour 1 sachet.

COMPOSITION :
Support élastique 100 % polyamide. Stérile.

PROPRIÉTÉS :
- Haute tolérance cutanée, idéal pour les peaux sensibles.
- Support perméable qui réduit le risque de macération.
- Adhésivité préservée dans le temps.
- Bords arrondis pour limiter le décollement.
- Application indolore et résultat esthétique optimal.

INDICATIONS :
- Fermeture cutanée de petites plaies franches, sans tension et sans perte de substance.
- En combinaison avec des fils, des agrafes ou de la colle cutanée pour améliorer l'aspect final de la cicatrice.
- En remplacement des points de suture retirés précocement.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

LEVAMED STRAP chevillère ligamentaire

PRÉSENTATION :
Chevillère de contention élastique.
5 tailles : de 17 à 31 cm (de tour de cheville, mesuré au-dessus des malléoles).
Coloris gris et noir.

PROPRIÉTÉS :
- Tricot élastique dans un sens, extensible dans l'autre.
- Classe 3.
- Renfort des ligaments latéraux par sangle élastique croisée (rappel dynamique limitant le varus).
- Facilité de mise en place grâce au fléchage d'enroulement de la sangle.
- Tricot Clima Comfort (fibres thermoactives).
- Climafresh (traitement anti-odeurs et antibactérien).

INDICATIONS :
- Entorse de la cheville bénigne et de gravité moyenne.
- Laxité chronique.
- Traitement postopératoire.
- Aide à la reprise du sport et de la marche.

Tarif LPPR : 20,11 € (codes LPPR 201 D02 6 + 1387426 + 201 D03 31).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

LEVORAG ® EmulGel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel-crème : Tube monodose de 3,5 ml pourvu d'applicateur, boîte de 20 (EAN 8033737712528).

COMPOSITION :
Aqua, dimethicone, glycerin, *Prunus amygdalus* dulcis oil, phenyl trimethicone, *Borago officinalis* seed oil, *Malva sylvestris* extract, panthenol, dextrin, hydrolyzed *Hibiscus esculentus* extract, phenoxyethanol, glyceryl stearate, cetyl alcohol, PEG-75 stearate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, triethanolamine, tocopherol, caprylyl glycol, 1,2-hexanediol, *Calendula officinalis* extract, maltodextrin, *Glycyrrhiza glabra* extract, ceteth-20, steareth-20, ethylhexylglycerin, sodium carboxymethyl beta-glucan, trisodium ethylenediamine disuccinate, tropolone, aspartic acid, sodium chloride, sodium bromide.
Ne contient pas de cortisone, lidocaïne, parfum, colorants ou nickel.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dispositif médical préconisé en cas de fissures anales ; il contribue à réparer l'épithélium de la muqueuse et favorise la régression de l'irritation, des brûlures et des démangeaisons.
Le dispositif possède des propriétés émollientes, lubrifiantes, filmogènes, apaisantes et protectrices. Il crée un film sur les fissures anales qui permet de préserver un micro-environnement protégé des micro-organismes externes.
La partie huileuse de la formulation contribue à la lubrification de la zone à traiter, facilitant l'expulsion des selles et empêchant la formation d'autres microlésions.
Levorag contribue à apaiser les douleurs provoquées par la défécation, à prévenir la formation d'autres fissures anales, à protéger la zone traitée, créant un environnement favorable pour la guérison des fissures anales et défavorable à la prolifération bactérienne.
Les actifs, d'origine naturelle, procurent une rapide sensation de bien-être et contribuent à la réinstauration des conditions physiologiques optimales.

MODE D'EMPLOI :
Lire attentivement la notice avant utilisation.
Bien nettoyer la zone concernée :
1. Retirer le bouchon situé à l'extrémité de l'applicateur.
2. Saisir le tube comme indiqué.
3. Introduire délicatement l'applicateur dans l'anus, évitant d'introduire entièrement la canule, comprimer le réservoir pour expulser tout le contenu du tube.

Un tube monodose sert pour une application. Appliquer deux fois par jour, pendant au moins 20 jours consécutifs, sauf en cas d'indications diverses du médecin, de préférence le matin et le soir, si possible après l'évacuation des selles.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
En cas de réactions inattendues, interrompre l'utilisation du produit et consulter un médecin.
Ne pas appliquer sur des zones traitées concomitamment avec d'autres pommades ou désinfectants. L'utilisation impropre du dispositif peut causer un retard de la répa-

ration des tissus, inhibant le processus physiologique de guérison.
L'utilisation est déconseillée chez les personnes atteintes de :
- Constipation d'évacuation nécessitant un effort prolongé ou une manœuvre manuelle durant la défécation.
- Présence d'incontinence fécale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de réactions indésirables, suspendre l'utilisation du produit et consulter un médecin.
Éviter l'emploi de désinfectants, car ils interviennent négativement sur le processus de cicatrisation.
Grossesse et allaitement : actuellement aucune contre-indication connue aux composants contenus dans Levorag. Par précaution, il est conseillé de l'utiliser sous surveillance médicale directe.
Éviter le contact avec les yeux.
Tenir hors de la portée des enfants.
Si les troubles persistent après utilisation, il est conseillé de consulter un médecin.
Ne pas utiliser si l'emballage original apparaît endommagé ou ouvert.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Conserver le produit dans un lieu frais et sec, loin de toute source de chaleur.
La date de péremption est indiquée sur la boîte et sur chaque tube monodose. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée.

Dispositif médical de classe IIa, conformément à la règle n°2, annexe de la directive 93/42/CEE. Certificat CE numéro HD 60100276 0002 (date d'expiration 04.03.2020) TÜV Rheinland Italia Srl.

Prix conseillé : 42,00 € TTC (boîte de 20 tubes).
Pour toute commande : Pharm'Depo, ZI Pré Million, 38660 La Terrasse. Tél. : 04 76 77 59 20. Fax : 04 76 77 32 06. E-mail : commandes-thd@pharmdepo.fr

THD S.p.A
Via industria, 1. 42015 Correggio (RE). Italie
Tél : (00 395) 22 63 43 11. Fax : (00 395) 22 69 35 52
Site web : www.thdlab.com

LIFASIN® 60

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Étui de 4 blisters de 15 (EAN 3701143600009).

COMPOSITION :
Ingrédients : extrait de rhizome de curcuma (200 mg), extrait de fruit de chardon-Marie (200 mg), N-acétyl L-cystéine (196 mg), choline (89 mg), vitamine E (26 mg), extrait de fruit de melon (20 mg), dont superoxyde dismutase (280 UI), zinc (10 mg), sélénium (10 µg). *Excipients :* cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyfructose, talc, triglycérides à chaînes moyennes (colza), sels de magnésium d'acides gras, dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Les cholines contenues dans Lifasin contribuent au maintien d'une fonction hépatique et d'un métabolisme lipidique normaux.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour en 2 prises pendant au minimum 12 semaines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux personnes sous traitement anticoagulant.
Tenir hors de portée des enfants.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré.

NORMAPHAR SAS
1191, avenue de la Résistance. 83000 Toulon
Tél : 06 48 64 53 63
Site web : www.lifasin.be

LIFINOV®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pilulier de 180 (ACL 972 051.7/EAN 3760195480359).

COMPOSITION :

Valeurs nutritionnelles		p gélule	% VNR*
L-tyrosine	mg	40	
Minéraux :			
- Magnésium	mg	60	16
- Fer	mg	14	100
- Zinc	mg	10	100
- Manganèse	mg	1,4	70
- Cuivre	mg	0,5	224
- Molybdène	µg	50	100
- Sélénium	µg	32	58
- Chrome	µg	25	62
Vitamines :			
- A	µg	800	100
- D3	µg	5	100
- C	mg	80	100
- B2	mg	1,4	100
- B1	mg	2,75	250
- B6	mg	1,58	112
- B3	mg	16	100
- B9	µg	200	100
- B12	µg	3	120
- B5	mg	6	100
- B8	µg	150	300
- E	mg	24	200

* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
LifiNov a été formulé pour répondre aux besoins des adultes présentant des déficits en vitamines et minéraux après une chirurgie bariatrique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adulte : 1 gélule par jour au cours d'un repas.
Programme de 6 mois préconisé, à renouveler si nécessaire, en complément d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

Laboratoire EFFINOV
9, rue de la Cardonnière. 56100 Lorient
Tél : 02 97 83 60 94. Fax : 02 97 78 19 53
E-mail : contact@effinov-nutrition.fr
Site web : http.//www.effinov-nutrition.fr

CE LIGACAST® AIR+

PRÉSENTATION :
Orthèse stabilisatrice de cheville.
Taille et modèle uniques droite/gauche.
2 coques rigides permettant l'immobilisation de la cheville. Sangles auto-agrippantes (réglage précis de l'orthèse). Coussins intérieurs gonflables sur mesure pour une bonne adaptation à la morphologie (effet anti-œdème). Attaches pivotantes préservant la dorsi-flexion et la flexion plantaire. Sangle calcanéenne réglable en largeur (meilleure adaptation à la cheville).

INDICATIONS :
- Entorses moyennes ou graves (traitement fonctionnel ou postopératoire).
- Fractures malléolaires (traitement en phase de rééducation).

Tarif LPPR : 27,44 € (code LPPR 2107972) ; ACL 448 631.8.
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE LIGASTRAP® GENU
genouillère ligamentaire à sanglage fonctionnel

PRÉSENTATION : Genouillère ligamentaire à sanglage fonctionnel avec renfort des ligaments latéraux croisés par un double sanglage.

Tarif LPPR : 21,88 € (code 201D025 + 201D042 + 201D043).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE LIGASTRAP® MALLEO
chevillère ligamentaire à sanglage fonctionnel

PRÉSENTATION :
Chevillère ligamentaire à sanglage fonctionnel avec renfort des ligaments latéraux croisés par un double sanglage.

Tarif LPPR : 16,19 € (code 201D026).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE LINFOVIR PLUS®
rhinopharyngite ou rhinite allergique

Spray nasal (à partir de 12 mois) *:* Flacon de 30 ml (ACL 3401060018245).

COMPOSITION :
Eau purifiée, carboxyméthyle-bêtaglucane, rhizome de *Polygonum cuspidatum* titré à 98 % en resvératrol, phosphate de potassium dibasique, mannitol, propylène glycol, chlorure de sodium, phosphate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
LinfoVir Plus aide à l'élimination du mucus résiduel et facilite la respiration en cas de rhinite virale ou allergique, chez l'enfant et l'adulte. Traitement adjuvant des inflammations de la cavité nasale.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 pulvérisation(s) par narine 3 à 4 fois par jour.
Lors de la première utilisation, tourner le bouchon-doseur présent sur le flacon dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sa butée afin de libérer la poudre dans la solution. Agiter énergiquement et remplacer le bouchon-doseur par le pulvérisateur fourni. Agiter avant chaque utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants. Tenir hors de portée des enfants. Usage externe uniquement.

Dispositif médical de classe I.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

LINIMENT OLÉO-CALCAIRE GILBERT®
soin pour le change nettoyant et protecteur

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Liniment oléo-calcaire stabilisé : Flacons de 1 L (ACL 294 365.1), de 480 mL (ACL 773 641.9), de 480 mL + pompe (ACL 817 026.2), de 250 mL (ACL 667 556.1) et de 100 mL (EAN 3518646127250).

COMPOSITION :
Aqua (water)/eau, *Olea europaea* (olive) fruit oil, glyceryl stearate, calcium hydroxide, *Ricinus communis* (castor) seed oil, stearalkonium hectorite, propylene carbonate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Composé à 99,8 % d'ingrédients naturels, le Liniment oléo-calcaire Laboratoires Gilbert est un soin d'origine naturelle, basée sur la formule de la Pharmacopée française. Il est destiné aux peaux fragiles des nourrissons, pour le nettoyage du siège. Il forme un film protecteur qui permet de renforcer la barrière cutanée et de préserver le pH naturel de la peau. Il aide ainsi à prévenir les rougeurs. La peau est nourrie et protégée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Agiter le flacon avant l'emploi. Pour la toilette et le soin lors du change, appliquer le produit à l'aide d'un coton, et nettoyer le siège. Ne pas rincer.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Usage externe. Tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante et à l'abri de la lumière. Éviter les écarts de température.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.labogilbert.fr

LIPIDREGUL® Oméga 3
complément alimentaire à base d'un macérat huileux d'ail et d'oméga 3

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Flacon de 60 (ACL 3401541413293).

COMPOSITION : *Pour 2 capsules :* Huile de poisson concentrée purifiée 472 mg, dont oméga 3 EPA-DHA 250 mg ; macérat huileux de bulbe d'ail 568 mg, dont composés soufrés : vinyldithiine, sulfides et ajoènes 426 µg ; vitamine E naturelle 4 mg.

PROPRIÉTÉS : LipidRegul Oméga 3 contribue au maintien de taux normaux de lipides et de cholestérol dans le sang (ail). Contribue également à une fonction cardiaque normale (oméga 3 EPA-DHA). Sans goût ni odeur.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 capsules le soir. Association possible avec une levure rouge de riz ou une statine.

Prix conseillé : 32,90 € (60 capsules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

LIPO-PANTY
Voir :
MÉDICAL Z

CE LIQUIBAND® OPTIMA

PRÉSENTATION :
LiquiBand Optima® est une colle cutanée, stérile, à base de cyanoacrylates, présentée sous la forme d'un tube stérile en polypropylène pré-assemblé, à usage unique, doté de deux ailettes régulatrices de débit et d'une pointe souple en nylon. A l'intérieur du tube, une ampoule en verre contient la colle.
Boîte de 10 unités de 0,5 ml sous emballages stériles.

COMPOSITION : Liquiband Optima contient 90 % de n-butyl cyanoacrylate et 10 % de 2-octyl cyanoacrylate.

UTILISATION :
LiquiBand Optima est indiqué pour la fermeture de plaies cutanées, propres et récentes, dont il est facile de rapprocher les bords.
LiquiBand Optima sèche en 10 secondes.
LiquiBand Optima peut être utilisé en conjonction avec des sutures cutanées profondes mais ne remplace pas ces dernières.

MODE D'EMPLOI :
LiquiBand Optima doit être appliqué par un personnel médical ou infirmier qualifié.
Avant d'appliquer LiquiBand Optima, la plaie doit être soigneusement nettoyée et séchée. Vérifier que la plaie ne saigne plus.
Retirer LiquiBand Optima du sachet en utilisant une technique stérile.
Tenir le dispositif par les ailettes entre le pouce et l'index en dirigeant la pointe de l'applicateur vers le haut.
Appuyer fortement sur les ailettes pour casser l'ampoule en verre contenue dans le corps en plastique du dispositif.
Retourner l'applicateur pointe dirigée vers le bas et presser doucement les ailettes pour amorcer le dispositif.
La pointe de l'applicateur doit être seulement imbibée, éviter la formation de gouttelettes de colle sur la pointe.
Appliquer une couche régulière de LiquiBand tout au long de la plaie - sans jamais l'appliquer à l'intérieur de la plaie - en maintenant les bords serrés à l'aide des doigts gantés ou de pinces stériles.
Maintenir le contact entre les bords de la plaie pendant 10 secondes.
Il est également possible d'appliquer des gouttes de colle à des intervalles de 0,5 - 1 cm suivant la technique du « soudage par point ».
Éviter l'application de quantités excessives de LiquiBand Optima, qui risque de réduire la flexibilité des bords de la plaie et d'amoindrir la résistance de la fermeture.
De petits grains de colle peuvent se former au niveau ou à proximité de la plaie : ne pas frotter ni utiliser de pince pour les enlever afin de ne pas léser la peau à ce niveau.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas appliquer en sous-cutané ni à l'intérieur des plaies.
Ne pas appliquer sur des organes internes, des vaisseaux sanguins, des tissus nerveux ou des muqueuses.
Ne pas appliquer sur des plaies infectées ou chroniques ou soumises à une forte tension cutanée.
Ne pas appliquer dans les zones de tension telles que les coudes, genoux ou articulations, sauf si l'articulation peut être immobilisée tout au long de la cicatrisation.
Ne pas utiliser sur des patients présentant une hypersensibilité au cyanoacrylate ou au formaldéhyde.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La colle cutanée LiquiBand Optima est conditionnée pour un usage unique. La réutilisation de LiquiBand Optima expose les patients aux agents contaminants des liquides organiques et des tissus des patients précédents, ce qui peut entraîner la transmission d'agents pathogènes, de maladies transmises par le sang ou d'infections.
LiquiBand Optima génère de la chaleur en séchant. Si la quantité appliquée est excessive ou que la plaie n'est pas sèche, la chaleur générée peut gêner le patient et causer un dommage thermique. Certains patients peuvent présenter une légère réaction inflammatoire locale à LiquiBand Optima.
Des cas d'occlusion accidentelle de paupières ont été rapportés suite à l'utilisation de colle cutanée à base de cyanoacrylate à proximité des yeux des patients.
Lors de la fermeture de plaies à proximité des yeux, placer le patient dans une position privilégiant l'écoulement des fuites de colle dans la direction opposée des yeux. Les yeux doivent être fermés et protégés par de la gaze. L'application prophylactique de vaseline, servant de barrage mécanique autour de l'œil, peut s'avérer efficace pour retenir les fuites accidentelles de colle dans l'œil.
En cas de projection de LiquiBand Optima dans les yeux, rincer immédiatement à l'eau tiède ou au sérum physiologique pour réduire les risques d'adhésion. Ne pas forcer l'ouverture de l'œil. Contacter un ophtalmologiste en cas de doute sur la présence de résidus de colle dans l'œil.
Des adhésions dans des zones cutanées moins sensibles peuvent être enlevées en exfoliant soigneusement tout en rinçant avec de l'eau chaude savonneuse ou en attendant que ces adhésions accidentelles se détachent après désagrégation spontanée de la colle en quelques jours.
La colle cutanée LiquiBand Optima peut être utilisée en toute sécurité au niveau du cuir chevelu, mais ne doit pas être utilisée conjointement avec les techniques de tissage de cheveux.
L'applicateur LiquiBand Optima ainsi que tout autre matériel non utilisé doivent être jetés dans un conteneur prévu à cet effet dès l'issue de la procédure médicale.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
LiquiBand Optima est fourni sous emballage stérile. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé ou ouvert. Ne pas utiliser si la date de péremption indiquée sur l'emballage est dépassée.
Il est recommandé de stocker LiquiBand Optima dans des conditions de température ambiante (5 °C - 25 °C), dans un endroit sec à l'abri de toute source directe de chaleur ou de lumière.

Dispositif médical de classe II a. Marquage CE 0086 (BSI).
Fabricant : Advanced Medical Solutions (Plymouth) Ltd, Western Wood Way, Langage Science Park, Plymouth, Devon, PL7 5BG, Royaume-Uni.
Distributeur en France :

ADDMEDICA
37, rue de Caumartin. 75009 Paris
Tél : 01 72 69 01 86. Fax : 01 73 72 94 13
E-mail : question@addmedica.com

LITHIODS

shampooing traitant antipelliculaire
démangeaisons, rougeurs et états squameux du cuir chevelu

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacon de 125 ml (ACL 3401397433698).

COMPOSITION :
Aqua, hexylene glycol, decyl glucoside, lithium gluconate, gluconolactone, hydroxyethylcellulose, polyquaternium-10, climbazole, sodium methylparaben, sodium propylparaben. Sans parfum ni colorant.

PROPRIÉTÉS :
Efficacité cliniquement prouvée :
- LithioDS apaise les démangeaisons et les rougeurs du cuir chevelu et limite les états squameux du cuir chevelu.
- LithioDS permet de limiter la prolifération des germes malassezia.
- LithioDS favorise l'élimination des pellicules.

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser 2 à 3 fois par semaine.
Appliquer en massant délicatement, puis rincer. Renouveler l'opération en faisant mousser. Laisser agir 3 minutes, puis rincer abondamment.
LithioDS est bien toléré et convient à une utilisation régulière.
Rincer en cas de projection dans les yeux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas laisser à la portée des enfants.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

LITHOS® formule retard

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Flacon de 100 (EAN 8058341430019).

COMPOSITION :
Citrate de potassium tribasique monohydraté, citrate de magnésium tribasique nonahydraté, graisse végétale hydrogénée (palme, coton, tournesol, karité) ; antiagglomérants : stéarate de magnésium, acide stéarique, dioxyde de silicium, cellulose microcristalline, talc ; agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, gomme laque, cire de carnauba, éthylcellulose ; colorants : dioxyde de titane, chlorophylline cuivrique.

Informations nutritionnelles	p dose journalière (2 cp)	p dose journalière % AJR*
Citrate de potassium	1429,9 mg	
soit potassium	547,4 mg	27,4
Citrate de magnésium	526,3 mg	
soit magnésium	85,1 mg	22,7

* AJR : Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS : Lithos est un complément alimentaire à base de citrate de potassium et de magnésium, sous forme de comprimés à libération lente.

CONSEILS D'UTILISATION :
La dose conseillée est de 2 comprimés par jour, 1 le matin et 1 le soir, à avaler avec de l'eau après les repas.

BIOHEALTH ITALIA
Corso Francia 233. D 10098 Rivoli.
Turin (Italie)

LITHOSOLV®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Flacon de 100 (ACL 285 623.1/EAN 8058341430002).
Sont fournies : 20 bandelettes pour le contrôle du pH, ainsi qu'une échelle colorimétrique de contrôle.

COMPOSITION :
Citrate de potassium tribasique monohydrate, stéarine végétale ; antiagglomérants : dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, talc ; agents d'enrobage : shellac, polyvinylpyrrolidone ; colorant : dioxyde de titane.

Informations nutritionnelles	p dose journalière (2 cp)	p dose journalière % AJR*
Citrate de potassium	2160 mg	
soit potassium	782 mg	39

* AJR : Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS : Lithosolv est un complément alimentaire à base de citrate de potassium présenté sous forme de comprimés à libération prolongée.

CONSEILS D'UTILISATION :
La dose conseillée est de 2 comprimés par jour, 1 le matin et 1 le soir, à avaler avec de l'eau après les repas.
Utilisation des bandelettes pour la mesure du pH :
Recueillir l'urine dans un récipient, prendre avec des mains sèches une bandelette pH dans l'étui transparent et la plonger dans l'urine pendant une seconde. La partie humide de la bandelette verra sa couleur se modifier en fonction du pH urinaire.
Comparer deux minutes après la couleur de la bandelette avec l'échelle des couleurs de référence et lire la valeur correspondant à la couleur qui est la plus proche.

BIOHEALTH ITALIA
Corso Francia 233. D 10098 Rivoli.
Turin (Italie)

LoFric® sondes urinaires

PRÉSENTATION :
LoFric : Sonde urinaire sans PVC avec traitement de surface hydrophile autolubrifiante.
LoFric Origo : Sonde urinaire sans PVC avec traitement de surface hydrophile autolubrifiante, avec solution saline intégrée, uniquement pour les hommes et les enfants.
LoFric Sense : Sonde urinaire sans PVC avec traitement de surface hydrophile autolubrifiante, avec solution saline intégrée, uniquement pour les femmes et les enfants.
LoFric Primo : Sonde urinaire sans PVC avec traitement de surface hydrophile autolubrifiante avec réservoir d'eau stérile intégré.
LoFric Hydro-Kit : Sonde urinaire sans PVC avec traitement de surface hydrophile autolubrifiante, montée sur une poche de recueil des urines avec réservoir d'eau stérile intégré.
LoFric Insti-Cath : Sonde urinaire avec traitement de surface hydrophile autolubrifiante et embout luer-lock pour instillation vésicale.

Tarif LPPR :
2,90 € TTC, l'unité (LoFric Insti-Cath béquillée).
86,93 € TTC, boîte de 30 sondes (LoFric, LoFric Primo, LoFric Sense, LoFric Origo).
78,28 € TTC, boîte de 20 sondes (LoFric Hydro-Kit).
28,98 € TTC, boîte de 10 sondes (LoFric Insti-Cath).

WELLSPECT HEALTHCARE
Immeuble Le Colbert
7 ter, rue de La Porte de Buc. 78008 Versailles cdx
Tél : 01 30 97 65 00. Fax : 01 30 97 65 81
E-mail : serviceclient@wellspect.com
Site web : www.wellspect.fr

CE LOMBACROSS ACTIVITY®

PRÉSENTATION :
Ceinture lombaire renforcée à rappel postural dynamique : type unisexe ; 2 hauteurs : 21 et 26 cm.
Tour de taille de 52 cm à 140 cm.
Lavable en machine.

PROPRIÉTÉS : Tissu élastique Combitex®, baleinage postérieur. Dispositif auxiliaire permettant le réglage du niveau de contention.

INDICATIONS :
Lombalgies communes (aiguës, chroniques, subaiguës).

Tarif LPPR : 47,19 € (21 cm : code 201E00.021) ; 55,86 € (26 cm : code 201E00.022).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE LOMBAMUM®

ceinture lombaire pour femme enceinte à rappel postural

PRÉSENTATION : Niveau de contention ajustable et sangles additionnelles pour un soutien adapté. Pas de pression sur le ventre. Taille unique évolutive du début à la fin de la grossesse.

INDICATIONS : Douleurs sacro-iliaques, lombaires et pelviennes de la femme enceinte.

Tarif LPPR : 47,19 € (code 201E00021).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE LOMBASKIN®

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire.
5 tailles (de 60 à 140 cm). Mixte. Port permanent.
Système auto-agrippant. Plastron dorsal soudé. Passe-main et passe-doigt.
Disponible en 2 hauteurs : 21 cm et 26 cm.
Lavable en machine.

INDICATIONS :
- Mal de dos.
- Lombalgie avec ou sans douleur radiculaire en phase aiguë, subaiguë ou prolongée.
- Maintien lombo-pelvien après une intervention chirurgicale.
- Maladie du tissu conjonctif (ex : syndrome d'Ehlers-Danlos).
- Fibromyalgies.

Recommandée pour les sujets à peau sensible.

Tarif LPPR : 47,19 € (21 cm : code LPPR 201E00021) ; 55,86 € (26 cm : code LPPR 201E00022).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

LOMBASTAB ®
ceinture de maintien lombaire

PRÉSENTATION :
Ceinture à forte stabilisation lombaire, ajustable sans effort. Tissu élastique, système de serrage par câble (Quick Lacing System), poignées coulissantes.
Disponible en 2 hauteurs : 21 cm et 26 cm.

PROPRIÉTÉS :
- Plastron dorsal et tissu élastique renforcés.
- Stabilisation lombaire accrue.
- Système de poignées coulissantes pour faciliter le dosage de la compression.
- Découpe anatomique pour une meilleure ergonomie.
- Plastron dorsal inférieur (Coolmax ®) pour plus de confort.

INDICATIONS :
- Lombalgies communes.
- Traitement symptomatique d'appoint des lombalgies secondaires.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas placer la ceinture directement en contact avec une peau lésée.

Tarif LPPR : 47,19 € (21 cm : code 201E00021) ; 55,86 € (26 cm : code 201E00022).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

LOMBATECH ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Ceinture de soutien lombaire adaptable à rappel postural dynamique : Type unisexe. Hauteur variable de 21 à 32 cm (disponible en hauteurs 21 cm [21 à 28 cm] et 26 cm [26 à 32 cm]). 1 coloris : gris. Lavable en machine.

PROPRIÉTÉS :
Tissu élastique croisé Combitex ®. Dos auto-adaptable à la morphologie du patient. Sangle amovible et ajustable en hauteur. Aide à la mise en place et au centrage.

INDICATIONS :
- Lombalgies communes.
- Compensation des sollicitations musculaires en cas de déséquilibre ou d'insuffisance.
- Stabilisation aux bonnes postures pour les professions et disciplines à fortes contraintes sur la région lombaire.

Tarif LPPR :
47,19 € (21 cm ; code LPPR : 201E00021) ; 55,86 € (26 cm ; code LPPR : 201E00022).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

LOMBAX ACTIVITY ®
ceinture lombaire pour activité intermittente

PRÉSENTATION :
Contention élastique forte.
Dispositif complémentaire de serrage pour une adaptation précise du niveau de contention souhaité.
Bretelles amovibles permettant de conserver la ceinture, même ouverte.
Tour de taille : de 76 cm à 125 cm.
Lavage en machine.

Tarif LPPR : 55,86 € (code 201E00022).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

LOMBAX DORSO ®
corset dorso-lombaire à rappel postural

PRÉSENTATION :
Structure dorsale rigide pour un très bon soutien.
Possibilité de réglage en hauteur de la partie redresse-dos.
Sangles additionnelles avec effet de rappel avant-arrière permettant d'adapter le serrage aux différentes positions.
Partie dorsale à structure aérée Poromax ®.
Fermeture antérieure en deux parties et passe-main pour une mise en place facile.
Tour de taille : de 52 cm à 140 cm.
Lavable en machine.

INDICATIONS :
- Cyphose douloureuse.
- Tassement étagé du rachis dorso-lombaire.
- Douleurs de la charnière dorso-lombaire.
- Pelvispondylite rhumatismale.
- Maladie de Scheuermann.

Tarif LPPR : 89,70 € (code 201E00041).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

LOMBAX ® HIGH
ceinture haute de soutien dorso-lombaire

PRÉSENTATION :
Sangles additionnelles avec effet de rappel avant-arrière permettant d'adapter le serrage aux différentes positions. Partie dorsale à structure aérée Poromax ®. Fermeture antérieure en deux parties et passe-main pour une mise en place facile.
Tour de taille de 52 cm à 140 cm.
Disponible en 2 hauteurs : 35 cm et 40 cm.
Coloris gris. Lavable en machine.

Tarif LPPR : 55,86 € (code 201E00022).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

LOMBOSTYLE ACTION ®

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire.
Hauteur : 26 cm.
5 tailles : de 60 à 135 cm.
Taille 1 : ACL 3401060024260 ; taille 2 : ACL 3401060024277 ; taille 3 : ACL 3401060024284 ; taille 4 : ACL 3401060024291 ; taille 5 : ACL 3401060024307.
Coloris : gris.

PROPRIÉTÉS :
- Effet antalgique immédiat par compression intra-abdominale et correction posturale (mise au repos du rachis lombaire).
- Les doubles sangles de rappel permettent d'adapter le serrage en fonction de l'activité et de la douleur.
- Quatre baleines postérieures pour stabiliser la zone lombaire et corriger la lordose.

INDICATIONS :
- Lombalgie commune en phase aigüe avec douleur modérée à intense.
- Prévention de lombalgie (port intermittent lors de travaux de force ou d'activité à sollicitation lombaire importante).

Tarif LPPR : 55,86 € (code LPPR 201 E00 022).
Dispositif médical. Marquage CE.

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

LORDOLOC ®

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire.

Désignation produit	Codes ACL 7/13	Tarif LPPR/Code LPPR
Lordoloc titane T1	777 305.3/3401077730536	55,86 €/201E00.022
Lordoloc titane T2	777 307.6/3401077730765	55,86 €/201E00.022
Lordoloc titane T3	777 308.2/3401077730826	55,86 €/201E00.022
Lordoloc titane T4	777 309.9/3401077730994	55,86 €/201E00.022
Lordoloc titane T5	777 310.7/3401077731076	55,86 €/201E00.022
Lordoloc titane T6	778 568.8/3401077856885	55,86 €/201E00.022

PROPRIÉTÉS :
Les sangles élastiques permettent une compression abdominale (muscles transverses et obliques) et un réglage individuel de la stabilisation.

INDICATIONS :
- États douloureux dans la région lombaire.
- Dégénérescence/insuffisance musculaire de la colonne (modérée).
- Traitement conservateur du prolapsus discal léger.
- Syndrome facettaire.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
Site web : www.bauerfeind.fr

LOTION UNIVERSELLE ®
Dermo-nettoyant micellaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau lactée micellaire : Flacon-pompe de 500 ml (ACL 205 193.5).

COMPOSITION : Eau micellaire/oméga 3.

PROPRIÉTÉS :
Eau lactée nettoyante micellaire, avec ou sans rinçage.
Élimine les particules hydrosolubles et liposolubles, démaquille visage, yeux, lèvres, y compris maquillage waterproof.
Peut être utilisée pour la toilette du nourrisson.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

LUMBAMED BASIC ®

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire.
- Hauteur : 26 cm.
- 5 tailles : de 76 à 140 cm (femme) ; de 66 à 130 cm (homme). Prise de mesure : aux hanches (femme) ; à la taille (homme).

Coloris disponibles : silver et sable (femme) ; silver (homme).

PROPRIÉTÉS :
- Les 4 baleines ont une préangulation de 35° et peuvent être ajustées manuellement pour une parfaite adaptation à la région lombosacrée.
- La technologie Clima Comfort permet de réguler la température en toutes saisons et d'évacuer la transpiration vers l'extérieur sur toute la surface de la ceinture.
- L'application de la ceinture est facilitée grâce à ses 2 passants (extérieur et intérieur).
- Adaptation et confort accrus grâce à une découpe anatomique et à un évasement au niveau des hanches qui assure une meilleure stabilité de la ceinture, en particulier en position assise.
- Modèles et coupes spécifiques femme et homme.

INDICATIONS :
- Lombalgie.
- Lumbago.
- Sciatique.
- Lombarthrose.

Tarif LPPR : 55,86 € (code LPPR 201 E00 022).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

LUMBAMED STABIL ®

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire.
- 2 hauteurs disponibles : 26 cm et 32 cm (pour une meilleure adaptation aux différentes morphologies).
- Pelote lombaire : 2 hauteurs disponibles (20 cm et 25 cm).
- 6 tailles : de 70 à 149 cm.

Coloris noir. Mixte.

PROPRIÉTÉS :
- Ceinture de soutien lombaire renforcée avec sangles de rappel postural.
- Soulage des symptômes et atténue la douleur en déchargeant la colonne lombaire.
- 4 baleines ressorts préformées, ajustables, pour une parfaite adaptation à la région lombosacrée.
- Dispositif complémentaire de sangles (straps de rappel) pour un meilleur réglage de la contention.
- Tissu élastique aéré.
- Fermeture autoagrippante, mise en place aisée grâce à 2 passants qui facilitent la préhension.
- Coussinet lombaire (effet proprioceptif) 2 tailles, en option.

INDICATIONS :
- Lombalgie.
- Limitation des flexions du rachis associée à une compression du caisson abdominal.
- Rééducation.
- Processus dégénératif.
- Faiblesse musculaire.
- Hernie discale.
- Spondylolyse.
- Spondylarthrose.

Tarif LPPR : 55,86 € (code LPPR 201E00022).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

LUNACOPINE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Coupe menstruelle :
Transparente :
Taille 1[a] : ACL 424 453.2/EAN 6430024460124.
Taille 2[b] : ACL 424 454.9/EAN 6430024460025.
Rose Cynthia :
Taille 1[a] : ACL 817 349.6/EAN 6430024463125.
Taille 2[b] : ACL 817 350.4/EAN 6430024463026.

a) Destiné aux femmes de moins de 30 ans, n'ayant jamais accouché, avec règles peu abondantes.

b) Destiné aux femmes de plus de 30 ans, ayant déjà accouché, avec règles abondantes.

COMPOSITION : 100 % silicone médical.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Alternative hygiénique et sécurisante aux protections périodiques. Aucune perturbation de la flore vaginale. Recommandé pour les femmes souffrant d'infections ou de mycoses.
La coupelle peut rester en place dans le vagin 12 heures consécutives pour récupérer les menstruations ; elle équivaut à 3 tampons « super ».
Pas de risque d'odeur. Pas de sensation d'humidité. Imperceptible une fois en place.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

M

MACULA-1 STEP ®

complément alimentaire à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 60 (ACL 3401548863770).

COMPOSITION :
Huile de **poisson** riche en oméga 3 (DHA), gélatine de **poisson**, acide ascorbique (vitamine C), affermissant (glycérol [E422]), zinc aminoacide chelate, huile de graines de tournesol (Helianthus annuus), lutéine en suspension à 20 % en huile de carthame (extrait de la fleur de rose d'Inde Tagetes erecta), épaississant (mono et diglycérides d'acides gras [E471]), tocophérols riches en d-alpha tocophérol (vitamine E naturelle) en huile de tournesol, émulsifiant (lécithine de colza (E322), zéaxanthine liquide à 14 % en huile de carthame (extrait de la fleur de rose d'Inde Tagetes erecta), sulfate de cuivre monohydraté, colorants (oxydes de fer ([E172]), sélénite de sodium (sélénium).

Analyse moyenne		pour 1 capsule	% VNR*
Vitamines et oligoéléments antioxydants :			
- C	mg	80	100
- E	mg	12	100
- Cuivre	µg	1000	100
- Sélénium	µg	50	91
- Zinc	mg	10	100
Acides gras essentiels :			
Huile de poisson d'origine naturelle	mg	340	–
- dont DHA (TG)	mg	⩾ 146,2	–
- dont EPA (TG)	mg	20,4-51	–
Lutéine	mg	6	–
Zéaxanthine	mg	1	–

* Valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS : Macula-1 Step contient du zinc et du DHA, qui contribuent au maintien d'une vision normale. Le cuivre, le zinc et les vitamines C et E contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule par jour à avaler avec un peu d'eau au cours de l'un des principaux repas.
Respecter les doses conseillées.
Ce complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain. Demander conseil à son médecin ou à son pharmacien. Tenir hors de la portée et de la vue des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

MaculA-Z ®

complexe antioxydant à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 30 (ACL 3401546680317) et de 120 (ACL 3401521206884).

COMPOSITION :
Huile de **poisson** riche en oméga 3 (DHA), gélatine de **poisson**, acide ascorbique (vitamine C), affermissant (glycérol [E422]), lutéine en suspension à 20 % en huile de carthame (extrait de Tagetes erecta), huile de graines de tournesol (Helianthus annuus L), épaississants (mono et diglycérides d'acides gras [E471]), sulfate de zinc, tocophérols riches en D-α tocophérol (vitamine E naturelle) en huile de tournesol, zéaxanthine en suspension à 14 % en huile de carthame (extrait de Tagetes erecta), colorants (oxydes de fer [E172]), sulfate de cuivre monohydraté.

Analyse moyenne		pour 1 capsule	% VNR*
Vitamines et oligoéléments antioxydants :			
- C	mg	80	100
- E	mg	12	100
- Cuivre	µg	1000	100
- Zinc	mg	10	100
Acides gras essentiels :			
Huile de poisson	mg	440	–
- dont DHA (TG)	mg	⩾ 189,2	–
- dont EPA (TG)	mg	26,4-66	–
Lutéine	mg	10	–
Zéaxanthine	mg	2	–

* Valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS : MaculA-Z contient du zinc et du DHA, qui contribuent au maintien d'une vision normale. Les vitamines C, E, le cuivre et le zinc contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule par jour à avaler avec un peu d'eau au cours de l'un des principaux repas.
Respecter les doses conseillées.
Ce complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain. Demander conseil à son médecin ou à son pharmacien. Tenir hors de la portée et de la vue des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

Macula-Z Oro ®

complément alimentaire à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire avec édulcorant : Boîte de 60 comprimés orodispersibles (ACL 3401599611900).

COMPOSITION :
Mannitol (édulcorant), *Tagetes erecta* (œillet d'Inde) extrait titré à 10 % de lutéine, cellulose microcristalline (agent de charge), acide ascorbique (vitamine C), zéaxanthine de synthèse titrée à 5 %, DL-α acétate de tocophérol (vitamine E), polyvinylpolypyrrolidone (support, E1202), stéarate de magnésium, arôme cassis, aspartam (édulcorant), dioxyde de silice (antiagglomérant), riboflavine (vitamine B_2), sélénite de sodium anhydre (sélénium).

Analyse moyenne		pour 1 comprimé	% VNR*
Vitamine C	mg	60	75
Vitamine E	mg	10	83
Lutéine	mg	10	–
Zéaxanthine	mg	2	–
Sélénium	µg	50	90
Riboflavine (vitamine B_2)	mg	0,8	57

* Valeur nutritionnelle de référence.
Contient une source de phénylalanine.

PROPRIÉTÉS :
Le sélénium, les vitamines B_2, C et E contenus dans Macula-Z Oro contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. La vitamine B_2 contribue au maintien d'une vision normale.
La prise de Macula-Z Oro est favorisée par sa forme orodispersible.

CONSEILS D'UTILISATION :
Un comprimé par jour à laisser fondre progressivement sur la langue, pendant 2 mois renouvelables.
Respecter les doses conseillées.
Ce complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain. Demander conseil à son médecin ou à son pharmacien. Tenir hors de la portée et de la vue des jeunes enfants. Une consommation excessive peut entraîner des effets laxatifs.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

MAGALITE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule de gélatine de poisson : Boîte de 40 (ACL 639 630.6).

COMPOSITION :	*p capsule*
Huile de foie de morue	220 mg
Calcium	105 mg
Magnésium marin	52 mg
Vitamine B_6	1 mg
Vitamine D_3	2,5 µg

PROPRIÉTÉS : Le magnésium et la vitamine B_6 contribuent au maintien d'une fonction psychologique normale.

MODE D'EMPLOI :
2 capsules par jour en une prise. Programme renouvelable de 1 à 3 mois.
Pas de contre-indications chez la femme allaitante.

Prix conseillé : 15,66 € TTC (40 capsules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

MAG BOOST® Gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401560204889).
Sachet poudre orodispersible : Boîte de 20 (ACL 3401560204902).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé ou 1 sachet : magnésium liposomial (100 mg élément), taurine (100 mg), vitamine B5 (2 mg), vitamine B6 (0,6 mg), vitamine D3 (3 µg).
Excipients comprimé : cellulose microcristalline, amidon de riz, sucrose ester d'acides gras, lécithine, triphosphate de calcium, farine de riz, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, talc, huile de coco fractionnée, colorant : carmin indigo.
Excipients sachet : maltodextrine, xylitol, amidon de riz, sucrose ester d'acide gras, lécithine, calcium triphosphate, farine de riz, acide citrique, bicarbonate de sodium, arôme naturel d'orange, triglycérides à chaîne moyenne.

ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire contribuant à :
- la réduction de la fatigue ;
- la réduction de la nervosité ;
- la diminution de la fatigue musculaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Cure d'attaque : 3 comprimés ou sachets par jour à répartir matin, midi et soir pendant un minimum de 10 jours ou plus selon les besoins.
Cure d'entretien : 1 à 2 comprimés ou sachets par jour répartis aux différents repas en laissant le patient moduler la dose en fonction de ses besoins.

Prix conseillé :
15,00 € (60 comprimés).
13,00 € (20 sachets).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

MAGNEREGUL®

complément alimentaire à base de magnésium organique, taurine et vitamines B

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacons de 60 (ACL 3401541413354) et de 120 (ACL 3401541417727).

COMPOSITION : *Pour 4 gélules :* Glycérophosphate de magnésium 1200 mg ; pidolate de magnésium 600 mg ; vitamine B_1 2,4 mg ; vitamine B_2 4 mg ; vitamine B_3 20 mg ; vitamine B_6 2 mg ; taurine 200 mg ; stéarate de magnésium 36,12 mg.

PROPRIÉTÉS : MagneRegul apporte du magnésium organique biodisponible et sans irritation digestive. Le magnésium et les vitamines B_1, B_2, B_3 et B_6 contribuent à la réduction de la fatigue et au fonctionnement normal du système nerveux. La taurine est également présente.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule (ou 2 si besoin), matin et soir pendant 2 mois.
Peut être utilisé pendant la grossesse.

Prix conseillé : 10,90 € (60 gélules) ; 19,90 € (120 gélules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

MAGNÉSIUM 300+®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 80 (ACL 469 072.8/3401546907285) et de 160 (ACL 422 616.1/3401542261619).

COMPOSITION :
Minéraux : carbonate de magnésium, glycérophosphate de magnésium ; dextrose ; agent de charge : cellulose ; anti-agglomérant : stéarate de magnésium ; vitamine : acétate de DL-alpha-tocophéryle ; minéral : levure enrichie en sélénium ; vitamines : nicotinamide, D-pantothénate de calcium ; anti-agglomérant : dioxyde de silicium ; vitamines : chlorhydrate de pyridoxine, mononitrate de thiamine, riboflavine, cyanocobalamine, acide ptéroylmonoglutamique, D-biotine.

ALLÉGATIONS :
Fatigue et nervosité sont souvent les premiers signes d'un apport alimentaire insuffisant en magnésium.
Une activité physique soutenue ou intense peut aussi provoquer une surconsommation physiologique de magnésium pouvant provoquer des sensations de crampes, des fourmillements ou de la fatigue musculaire.
Magnésium 300+ est un complément alimentaire qui combine 2 magnésiums complémentaires : un sel de magnésium organique (glycérophosphate) et un sel de magnésium riche en magnésium élément (carbonate) pour un apport quotidien optimal.
Le magnésium et la vitamine B_6 contenus dans Magnésium 300+ contribuent à réduire la fatigue et au fonctionnement normal du système nerveux. Le magnésium contribue également à une fonction musculaire normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adulte et adolescent : 2 comprimés 2 fois par jour, idéalement en fin de repas. Programme de 20 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Magnésium 300+ est un complément alimentaire. Il ne peut remplacer une alimentation variée et équilibrée, ni un mode de vie sain. Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rénale sévère. Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Tenir hors de la portée des jeunes enfants. Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

BOIRON
2, av de l'Ouest Lyonnais. 69510 Messimy
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Fax : 04 78 45 61 02
Site web : www.boiron-pro.fr

MAGNÉSIUM UPSA® Action Continue

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîtes de 60 (ACL 3401560048902) et de 120 (ACL 3401560049671).

COMPOSITION :
Ingrédients : chlorure de magnésium ; agents de charge : hydroxypropylméthylcellulose, mono et diglycérides d'acides gras ; agents d'enrobage : shellac, polyvinylpyrrolidone, esters acétiques des mono et diglycérides d'acides gras (contient du soja), hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose ; lactose, anti-agglomérants : dioxyde de silicium, talc ; colorant : dioxyde de titane.

Magnésium UPSA Action Continue		% AJR*
Pour 1 prise de 2 comprimés de 50 mg/jour	100 mg	26,7 %
Pour 2 prises de 2 comprimés de 50 mg/jour ...	200 mg	53,3 %

* Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS :
Le magnésium est un minéral essentiel qui contribue au fonctionnement physique et psychologique normal de l'organisme. Il participe à :
- réduire la fatigue ;
- maintenir une fonction musculaire normale.

Pendant 8 heures, Magnésium UPSA Action Continue délivre, de façon progressive, de petites quantités de magnésium.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et adolescents. Voie orale.
- 2 comprimés en une seule prise, chaque matin au petit déjeuner pendant une durée d'un mois.
- En cas de fatigue plus intense, 2 comprimés supplémentaires en 1 seule prise le soir au coucher.

Ne pas dépasser 4 comprimés par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas prendre Magnésium UPSA Action Continue en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'allergie à l'un des composants contenus dans ce produit.
- Personnes sous contrôle médical, femmes enceintes ou allaitantes : demander conseil au médecin.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne peuvent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré.
- Tenir hors de la portée des enfants.
- A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
- Consommer les comprimés immédiatement après ouverture de l'alvéole.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger : (+33) 03 21 18 22 70
Fax : 01 57 61 50 08
E-mail : infomed_upsa@bms.com

MAGNÉVIE B6 EXPRESS®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Microgranules orodispersibles (goût citron) : Sachets monodoses, boîte de 30 (ACL 3401562268285).

COMPOSITION :

	par sachet	% AQR*
Magnésium d'origine marine	300 mg	80
Vitamine B_6	2 mg	143
Vitamine B_9	200 µg	100

* Apports quotidien de référence.
Ingrédients : oxyde de magnésium, citrate de sodium (correcteur d'acidité), sorbitol (édulcorant), acide citrique (acidifiant), carboxyméthylcellulose de sodium (épaississant), arôme citron, stéarate de magnésium d'origine végétale (antiagglomérant), vitamine B_6, vitamine B_9, triglycérides à chaînes moyennes (huile de palme et huile de noix de coco) (antiagglomérant), aspartame, cyclamate de sodium (édulcorants).

PROPRIÉTÉS : La formule de MagnéVie B_6 Express allie du magnésium d'origine marine et des vitamines B_6 et B_9 :
- Le magnésium d'origine marine et les vitamines B_6 et B_9 aident à réduire la fatigue.
- Le magnésium contribue à une fonction musculaire normale.
- La vitamine B_9 contribue à des fonctions psychologiques normales, comme les fonctions cognitives et la résistance au stress (fatigue émotionnelle).

MagnéVie B_6 Express est préconisé pour les personnes ressentant un état de stress, de fatigue, de manque d'entrain.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte et aux enfants de plus de 12 ans.
1 sachet monodose par jour. Verser directement le contenu sur la langue. A utiliser sans eau au moment qui convient.
A utiliser pendant 30 jours ; renouveler si nécessaire.
Ce complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Complément alimentaire avec édulcorants.
Ne convient pas aux femmes enceintes et allaitant.
Contient une source de phénylalanine. Contient des polyols : une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Les personnes sous contrôle médical doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce complément alimentaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit sec à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MAGNÉVIE® Jour & Nuit

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60, soit 30 gélules matin et 30 gélules soir (ACL 3401581345271).

COMPOSITION :
Ingrédients :
Gélule matin :
Oxyde de magnésium, extrait de racine de ginseng (*Panax ginseng Meyer*, support : maltodextrine de maïs), gélatine bovine (agent d'enrobage), amidon de maïs (agent de charge) ; stéarate de magnésium d'origine végétale, talc, dioxyde de silicium (anti-agglomérants) ; dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (colorants).
Gélule soir :
oxyde de magnésium, extrait de feuilles de mélisse (*Melissa officinalis*, support : maltodextrine de blé), gélatine bovine (agent d'enrobage), amidon de maïs (agent de charge) ; stéarate de magnésium d'origine végétale, talc, dioxyde de silicium (anti-agglomérants) ; mélatonine ; dioxyde de titane, indigotine (colorants).

	Pour 1 gél matin	Pour 1 gél soir	Pourcentage des AQR*
Magnésium d'origine marine	150 mg	150 mg	300 mg (80 %)
Extrait de ginseng (équivalent plante sèche)	600 mg	-	-
Extrait de mélisse (équivalent plante sèche)	-	670 mg	-
Mélatonine	-	1 mg	-

* AQR : Apports Quotidiens de Référence.

PROPRIÉTÉS :
- Le magnésium contribue au métabolisme énergétique normal et à des fonctions psychologiques normales, telles que les fonctions intellectuelles.
- Le ginseng est une plante traditionnellement utilisée en Asie, dont l'extrait aide à améliorer la vitalité.
- La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement. L'effet bénéfique est obtenu par la prise de 1 mg avant le coucher.
- La mélisse est une plante aux actions relaxantes dont l'extrait favorise l'endormissement.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule jaune le matin et 1 gélule bleue le soir, à prendre avec un verre d'eau.
Magnévie Jour & Nuit est réservé à l'adulte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitant doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre un complément alimentaire.
Il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée.
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée, d'un mode de vie sain, et tenus hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MAGNÉVIE® STRESS RESIST® gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé :
Boîte de 30 comprimés (ACL 3401560256536).
Poudre :
Boîte de 30 sachets-sticks (ACL 3401560256598).
Liquide à diluer :
Boîte de 15 unidoses (ACL 3401560160963).

COMPOSITION :
Comprimé :
Ingrédients : Oxyde de magnésium, cellulose microcristalline, phosphate de calcium (agents de charge) ; extrait de racine de *Rhodiola rosea* ; hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, talc (supports) ; carboxyméthyl cellulose de sodium (épaississant) ; stéarate de magnésium, dioxyde de silicium [nano] (antiagglomérants) ; maltodextrine ; dioxyde de titane, extrait de spiruline, caramel E150d (colorants) ; vitamine B6, vitamine B9. Contient du blé.

Composition nutritionnelle	par comprimé	% AQR*
Magnésium marin	300 mg	80 %
Extrait sec de racine de *Rhodiola rosea* (équivalent en racine sèche)	144 mg (1008 mg)	- -
Vitamine B6	2 mg	143 %
Vitamine B9	200 µg	100 %

* Apports Quotidiens de Référence.
Poudre :
Ingrédients : Oxyde de magnésium ; sorbitol, xylitol, aspartame, cyclamate de sodium (édulcorants) ; citrate de sodium (correcteur d'acidité) ; extrait sec de Rhodiola (*Rhodiola rosea*) (maltodextrine) ; carboxyméthylcellulose sodique (épaississant) ; arôme ; acide citrique (acidifiant) ; stéarate de magnésium (anti-agglomérants) ; tryglicérides à chaîne moyenne d'origine végétale ; vitamine B6, vitamine B9.

Composition nutritionnelle	par sachet	% AQR*
Magnésium marin	300 mg	80 %
Extrait sec de racine de *Rhodiola rosea* (équivalent en racine sèche)	40 mg (150 mg)	- -
Vitamine B6	2 mg	143 %
Vitamine B9	200 µg	100 %

* Apports Quotidiens de Référence.
Unidose :
Ingrédients : Pidolate de magnésium ; acide citrique (acidifiant) ; arômes agrumes ; bêta-carotène (colorant) ; extrait sec de racine de *Rhodiola rosea* (maltodextrine), acésulfame de potassium et sucralose (édulcorants) ; sorbate de potassium et benzoate de sodium (conservateurs) ; vitamine B6.

Composition nutritionnelle	par unidose	% AQR*
Magnésium	300 mg	80 %
Extrait sec de racine de *Rhodiola rosea* (équivalent en racine sèche)	40 mg (150 mg)	- -
Vitamine B6	2 mg	143 %

* Apports Quotidiens de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Magnévie Stress Resist est une gamme de compléments alimentaires formulée à base d'extrait de *Rhodiola rosea*, riche en magnésium marin (80 % des AQR*), en vitamine B6 (143 % des AQR*) et, pour le comprimé et la poudre, en vitamine B9 (100 % des AQR*).
- *Rhodiola rosea*, actif 100 % d'origine végétale, aide l'organisme à s'adapter pour améliorer sa résistance au stress.
- Magnésium marin et vitamine B6 pour aider à réduire la fatigue.
- Vitamine B9, qui contribue à des fonctions psychologiques normales comme les fonctions cognitives et la résistance au stress (fatigue émotionnelle).

* Apports Quotidiens de Référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
Compléments alimentaires réservés à l'adulte.
Peuvent être pris à n'importe quel moment de la journée.
Comprimé :
Prendre 1 comprimé par jour avec un grand verre d'eau, pendant 30 jours. A renouveler si nécessaire.
Poudre :
Prendre 1 sachet par jour pendant 30 jours. A renouveler si nécessaire.
Verser directement le contenu du sachet sur la langue (poudre orodispersible, à prendre sans eau).
Unidose :
Prendre une unidose par jour en la diluant dans un grand verre d'eau. La durée d'utilisation recommandée est de 15 jours, à renouveler si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A consommer dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitant doivent demander conseil à un médecin avant de prendre ce complément alimentaire.
Les sachets et les unidoses contiennent des édulcorants. Le sachet contient des polyols. Une consommation excessive peut avoir un effet laxatif. Contient une source de phénylalanine.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit sec à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

MAGZEN®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîte de 60 (EAN 3701179300010).

COMPOSITION :
Oxyde de magnésium marin et hydrolysat de protéines de riz (Hyprori®), magnésium bisglycinate, hydrolysat de protéines de poisson (peptides bioactifs Gabolysat®), vitamine B6 (pyridoxine), antioxydants : tocophérols naturels.
Excipients : agents de charge (cellulose microcristalline, hydroxy-propyl-méthyl-cellulose), antiagglomérants (phosphate tricalcique, mono et diglycérides d'acides gras, sels de magnésium d'acides gras), agents d'enrobage (gomme laque, gomme arabique, glycérine végétale).

Analyse nutritionnelle	p 2 cp	Apport journalier pour 2 cp en VNR*
Total magnésium	300 mg	80 %
- dont magnésium Hyprori	270 mg	-
- dont magnésium bisglycinate ...	30 mg	-
Peptides marins Gabolysat	200 mg	-
Vitamine B6	1,4 mg	100 %

* VNR : valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Magzen est un complément alimentaire pour adultes et adolescents associant des nutriments qui contribuent au fonctionnement normal du système nerveux et psychologique et aident à réduire la fatigue.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
2 comprimés par jour, pendant 1 à 3 mois.
A avaler sans croquer, de préférence le matin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En complément d'une alimentation équilibrée et d'une bonne hygiène de vie. Forme non adaptée à l'enfant. Tenir hors de portée des enfants.

Laboratoire DIELEN
Zone Produimer. 50110 Tourlaville
Tél : 02 33 23 43 90
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr

CE MALLEOACTION®
chevillère proprioceptive

PRÉSENTATION :
Chevillère de compression classe 3.
- Zone de confort au niveau des malléoles.
- Languettes de mise en place.

Tarif LPPR : 16,19 € (code 201D026).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE MALLEO DYNASTAB® Boa®
attelle stabilisatrice de cheville avec système de serrage Boa®

PRÉSENTATION :
Immobilisation maximale : renfort métallique léger, résistant et confortable. Épaisseur minimale : finesse des matériaux utilisés (port dans tout type de chaussures). Confort optimal : design anatomique, tissu 3D microaéré. Serrage simplifié : système de serrage Boa facile, rapide et fiable.
Boa® is a registered trademark of Boa Technology Inc.

INDICATIONS : Entorse légère et moyenne des ligaments latéraux, reprise du sport.

Tarif LPPR : 27,44 € (code LPPR : 2107972).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

MANOLIS®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 28 (ACL 3401560235548).

COMPOSITION :
Par comprimé : Tribulus 450 mg (extrait de *Tribulus terrestris) ;* ecklonia 300 mg (extrait d'*Ecklonia bicyclis) ;* chitosan 250 mg (**contient des crustacés**) ; agent de charge : maltodextrine ; antiagglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium ; agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, shellac, talc ; colorants : dioxyde de titane et oxyde de fer.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Manolis est un complément alimentaire destiné aux hommes ayant des troubles érectiles occasionnels et une baisse de la libido.
Manolis est une association brevetée de 3 actifs d'origine naturelle : *Tribulus terrestris, Ecklonia bicyclis* et le chitosan. Grâce notamment au *Tribulus terrestris* qu'il contient, Manolis contribue à améliorer capacités et désir sexuels de l'homme.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour, à distance des repas, à heure fixe, de préférence le soir.
La durée minimale d'utilisation est de 2 mois.
Poursuivre la cure en continu pendant six mois maximum pour améliorer et maintenir les effets.
Reprendre une nouvelle cure un mois après.

CONTRE-INDICATIONS :
Manolis contient des extraits de crustacés. Ne pas utiliser Manolis en cas d'hypersensibilité à l'un des composants. Contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, chez les enfants, chez les adolescents.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Risques d'interaction :
Déconseillé en cas de traitement anticoagulant.
En cas de prise d'un traitement antihypertenseur ou antidiabétique, demander l'avis d'un médecin.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

CE MANUACTION®
orthèse souple et évolutive de stabilisation du poignet

PRÉSENTATION :
Boîtes comportant 1 orthèse de poignet + 1 sangle additionnelle amovible. 2 modèles (droit et gauche). 6 tailles.

Tailles	Dimensions	Droite	Gauche
1	14-15 cm	3401060108144	3401060108076
2	15-16 cm	3401060108168	3401060108083
3	16-17 cm	3401060108175	3401060108106
4	17-18 cm	3401060108182	3401060108113
5	18-19 cm	3401060108199	3401060108120
6	19-20 cm	3401060108205	3401060108137

COMPOSITION : Polyamide, élasthanne, coton, polyester, baleine palmaire en aluminium, pelote en silicone.

PROPRIÉTÉS :
- Orthèse d'activité permettant le maintien de la mobilité articulaire.
- Tricotage 3D anatomique assurant la proprioception.
- Immobilisation relative par la baleine palmaire amovible en aluminium.
- Zone de confort au niveau du condyle ulnaire (pelote en silicone).
- Sangle amovible de serrage pour un dosage adapté de la pression.

MODE D'EMPLOI :
Mise en place : Enfiler l'orthèse en s'assurant que le pouce soit correctement positionné dans son ouverture. Positionner le condyle ulnaire dans le trou de l'insert en silicone. Si nécessaire, conformer la baleine. Pour ajuster la compression, ajouter si besoin la sangle additionnelle en plaçant son extrémité sur la patte en maille grattée côté interne de l'orthèse puis envelopper la sangle autour du poignet.
Retrait : Enlever l'orthèse en tirant simultanément sur le tricot et la baleine.

CONSEILS D'UTILISATION :
Enlever la baleine pour le lavage. Fermer l'auto-agrippant de la sangle avant lavage. Laver en machine à 30 °C (cycle délicat), de préférence dans un sac de lavage.
Ne pas utiliser de détergents, d'adoucissants ou de produits agressifs (produits chlorés). Essorer par pression. Sécher à l'air libre, loin d'une source de chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ajuster le serrage à l'amplitude autorisée.

En cas d'inconfort (doigts engourdis, gêne), enlever l'orthèse et consulter le prescripteur.
Pour des raisons d'hygiène et de performance, laver régulièrement l'orthèse.

CONTRE-INDICATIONS :
- Lésions tendineuses, ligamentaires et osseuses sévères de l'articulation radio-ulnaire et radio-carpienne.
- Lésions avec plaies (la plaie doit être impérativement traitée pour ne pas être en contact direct avec l'orthèse).

Tarif LPPR : 56,64 € (code LPPR 2159526).
Dispositif médical réglementé de classe I portant le marquage CE et pris en charge par l'Assurance maladie. La prescription doit être libellée sur une ordonnance particulière, indépendante de celles comportant la prescription de produits pharmaceutiques ou de tout autre appareil. Elle doit généralement préciser, en plus de la désignation de l'article, la nature et le siège de l'atteinte justifiant la prescription et, éventuellement, les indications permettant une application correcte de l'orthèse (finalité médicale).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE MANUEL ERECTION SYSTEM®
pompe à érection

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Vacuum avec trousse de rangement comprenant un cylindre, une tête de pompe manuelle, un cône, deux manchons, un lubrifiant, 4 anneaux de constriction, un DVD (ACL 817 355.6/EAN 4013273001175).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Le vacuum ou pompe manuelle permet de faire le vide autour du pénis et donc d'obtenir une érection mécanique non douloureuse. Elle sera maintenue par un anneau de constriction qui devra être gardé au maximum 30 min.

Dispositif médical classe 1. Marquage CE.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

CE MANUIMMO® Pro
attelle d'immobilisation du poignet

PRÉSENTATION :
Boîtes de 1 attelle. Modèle ambidextre. 4 tailles.

Tailles	Tour de poignet	ACL
1	13-15 cm	3401060108229
2	15,5-17,5 cm	3401060108236
3	18-20 cm	3401060171698
4	20,5-23 cm	3401060171711

COMPOSITION :
Polyamide, polyester, élasthanne, complexe tricot 3D et maille grattée, baleine en aluminium et en plastique.

INDICATIONS :
- Entorses bénignes du poignet (traitement fonctionnel).
- Tendinites et tendinopathies du poignet.
- Phases inflammatoires des pathologies rhumatismales.
- Irritations chroniques, post-traumatiques ou post-opératoires.
- Arthrite et arthrose du poignet.

PROPRIÉTÉS :
- Maintien rigoureux du poignet (baleine radiotransparente anatomique et conformable).
- « Quick Lacing System » (système de serrage rapide) permettant un serrage homogène et facile.
- Confort optimal : tissu aéré, intérieur doublé de mousse.

MODE D'EMPLOI :
Mise en place :
- Libérer le lacet pour placer la main dans l'orthèse de poignet ambidextre.
- Resserrer le laçage au moyen du « Quick Lacing System » jusqu'à obtenir le maintien attendu. Si besoin, ajuster le jersey de protection au moment du serrage.
- Afin d'éviter tout problème de constriction, veiller à ne pas trop serrer le lacet.

CONSEILS D'UTILISATION :
La présence de lacets résistants impose que l'orthèse ne soit pas portée à proximité de machines (risque d'entraînement).
Enlever la baleine pour le lavage. Fermer l'auto-agrippant de la sangle avant lavage. Laver en machine à 30 °C (cycle délicat), de préférence dans un sac de lavage.
Ne pas utiliser de détergents, adoucissants ou de produits agressifs (produits chlorés). Essorer par pression. Sécher à l'air libre, loin d'une source de chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'inconfort, doigts engourdis, gêne, desserrer l'orthèse et consulter le prescripteur.
Stocker à température ambiante, de préférence dans l'emballage d'origine.
Pour des raisons d'hygiène et de performance, laver régulièrement l'orthèse.

CONTRE-INDICATIONS :
- Lésions structurelles du poignet avec plaies.
- Fractures de l'articulation du poignet.
Effets secondaires : pas d'effet secondaire connu dans le cadre d'une utilisation correcte.

Tarif LPPR : 56,64 € (code LPPR 2159526).
Dispositif médical réglementé de classe I portant le marquage CE et pris en charge par l'Assurance maladie. La prescription doit être libellée sur une ordonnance particulière, indépendante de celles comportant la prescription de produits pharmaceutiques ou de tout autre appareil. Elle doit généralement préciser, en plus de la désignation de l'article, la nature et le siège de l'atteinte justifiant la prescription et, éventuellement, les indications permettant une application correcte de l'orthèse (finalité médicale).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE MANULOC®

PRÉSENTATION :
Orthèse de stabilisation du poignet.

Désignation produit	Codes ACL 7/13/EAN	Tarif LPPR	Code LPPR
Manuloc T0	965 928.4/4046445424724	56,64 €	2159526
Manuloc T1	477 771.9/3401047777196	56,64 €	2159526
Manuloc T2	477 772.5/3401047777257	56,64 €	2159526
Manuloc T3	816 773.9/4046445791130	56,64 €	2159526

PROPRIÉTÉS :
L'orthèse évite les faux mouvements de la région distale et proximale du poignet.

INDICATIONS :
- États inflammatoires préopératoires et post-traumatiques.
- Applications post-traumatiques.
- Forme légère du syndrome du tunnel carpien.
- Ténosynovite.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
Site web : www.bauerfeind.fr

CE MANULOC® RHIZO

PRÉSENTATION :
Orthèse de stabilisation du poignet avec fixation pour le pouce.

Désignation produit	Codes ACL/EAN	Tarif LPPR/Code LPPR
Manuloc Rhizo titane droite T0	816 739.5/ 4046445428920	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane droite T1	816 740.3/ 4046445428937	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane droite T2	816 742.6/ 4046445428944	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane droite T3	816 744.9/ 4046445791222	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane gauche T0	816 748.4/ 4046445433450	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane gauche T1	816 749.0/ 4046445428951	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane gauche T2	816 751.5/ 4046445428968	79,20 €/2104637
Manuloc Rhizo titane gauche T3	816 759.6/ 4046445791239	79,20 €/2104637

PROPRIÉTÉS :
L'orthèse évite les faux mouvements de la région distale et proximale du poignet ainsi que de l'articulation carpo-métacarpienne et de l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce.

INDICATIONS :
- États inflammatoires aigus, post-traumatiques et post-opératoires du poignet et du rayon du pouce.
- Applications préopératoires.
- Rhizarthrose.
- Ténosynovite radiale (de Quervain).
- Blessures combinées de l'articulation carpo-métacarpienne du pouce et du poignet.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
Site web : www.bauerfeind.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

MANUMED®

PRÉSENTATION :
Orthèse poignet-main.
4 tailles : de 10 à 27 cm. Coloris noir.

PROPRIÉTÉS :
- Immobilisation et stabilisation du poignet grâce à une attelle ajustable en aluminium.
- Réglage simple et précis, assurant une contention homogène.
- Confortable grâce à sa matière légère et respirante.
- Modèles droit et gauche.

INDICATIONS :
- Traumatologie du poignet.
- Entorse bénigne.
- Suite d'intervention du canal carpien.
- Tendinite et ténosynovite.
- Arthrite rhumatoïde.

Tarif LPPR : 56,64 € (code LPPR 2159526).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

MANUMED T®

PRÉSENTATION :
Orthèse poignet-pouce.
4 tailles : de 10 à 27 cm. Coloris noir.

PROPRIÉTÉS :
- Immobilisation et stabilisation du poignet et de la colonne du pouce, grâce à 2 attelles ajustables en aluminium.
- Réglage simple et précis, assurant une contention homogène.
- Confortable grâce à sa matière légère et aérée.
- Modèles droit et gauche.

INDICATIONS :
- Entorse du poignet et/ou du pouce (traitement fonctionnel).
- Entorse grave du pouce et fracture du scaphoïde (traitement postopératoire).
- Tendinite et tendinopathie du poignet et du pouce.
- Phases inflammatoires des pathologies rhumatismales.

Tarif LPPR : 53,18 € (code LPPR 2189800).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

CE MANURHIZO® Pro
attelle d'immobilisation du poignet et du pouce

PRÉSENTATION :
Attelle d'immobilisation de poignet-pouce dotée de la technologie « Quick Lacing System ».
Boîtes de 1 attelle. 2 modèles : droite et gauche. 4 tailles.

Tailles	Tour de poignet	Droite	Gauche
1	13-15 cm	3401060171797	3401060171735
2	15,5-17,5 cm	3401060171803	3401060171742
3	18-20 cm	3401060171827	3401060171759
4	20,5-23 cm	3401060171841	3401060171780

COMPOSITION : Polyamide, polyester, élasthanne, complexe tricot 3D et maille grattée, baleine en aluminium et en plastique.

INDICATIONS :
- Entorses bénignes du poignet et/ou du pouce (traitement fonctionnel).
- Entorses graves du pouce et fractures du scaphoïde (traitement post-opératoire).
- Tendinites et tendinopathies du poignet et du pouce.
- Phases inflammatoires des pathologies rhumatismales.
- Arthrite et arthrose du poignet.

PROPRIÉTÉS :
- Maintien rigoureux du poignet et du pouce (baleine radiotransparente, anatomique et conformable).
- « Quick Lacing System » (système de serrage rapide) permettant un serrage homogène et facile.
- Confort optimal : tissu aéré, intérieur doublé de mousse.

MODE D'EMPLOI :
Mise en place de l'attelle :
- Libérer le lacet pour placer la main dans l'orthèse.
- Resserrer le laçage au moyen du « Quick Lacing System » jusqu'à obtenir le maintien attendu. Si besoin, ajuster le jersey de protection au moment du serrage.
- Ajuster la sangle du pouce en l'enroulant autour du pouce, jusqu'à obtenir le maintien attendu.
- Afin d'éviter tout problème de constriction, veiller à ne pas trop serrer le lacet, ni la sangle.

CONSEILS D'UTILISATION :
La présence de lacets résistants impose que l'orthèse ne soit pas portée à proximité de machines (risque d'entraînement).
Entretien : voir étiquette produit.
Enlever la baleine pour le lavage. Fermer l'auto-agrippant

de la sangle avant lavage. Laver en machine à 30 °C (cycle délicat), de préférence dans un sac de lavage.
Ne pas utiliser de détergents, adoucissants ou de produits agressifs (produits chlorés). Essorer par pression. Sécher à l'air libre, loin d'une source de chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'inconfort, doigts engourdis, gêne, desserrer l'orthèse et consulter le prescripteur.
Stocker à température ambiante, de préférence dans l'emballage d'origine.
Pour des raisons d'hygiène et de performance, laver régulièrement l'orthèse.

CONTRE-INDICATIONS :
- Lésions avec plaies.
- Fracture du poignet.
- Fracture de la structure trapézo-métacarpienne.

Effets secondaires : pas d'effet secondaire connu dans le cadre d'une utilisation correcte.

Tarif LPPR : 53,18 € (code LPPR 2189800).
Dispositif médical réglementé de classe I portant le marquage CE et pris en charge par l'Assurance maladie. La prescription doit être libellée sur une ordonnance particulière, indépendante de celles comportant la prescription de produits pharmaceutiques ou de tout autre appareil. Elle doit généralement préciser, en plus de la désignation de l'article, la nature et le siège de l'atteinte justifiant la prescription et, éventuellement, les indications permettant une application correcte de l'orthèse (finalité médicale).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE MARIMER ® gamme

CE MARIMER ® HYGIÈNE NASALE
eau de mer isotonique microdiffusée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution physiologique d'eau de mer stérile : Flacon pulvérisateur de 100 ml (Adulte : ACL 602 165.8 ; EAN 3518646671388/Baby : ACL 602 624.2 ; EAN 3518646671425).
Le système de valve poche du flacon, basé sur la séparation du produit et de l'air comprimé, autorise l'administration du produit dans toutes les positions.
Marimer Baby Hygiène nasale possède un large embout, permettant une utilisation sans danger chez le nourrisson dès la naissance et le jeune enfant. Embout nasal protégé par un capot.

COMPOSITION :
100 % d'eau de mer diluée isotonique stérile.

PROPRIÉTÉS :
Les produits de la gamme Marimer eau de mer sont naturellement riches en sels minéraux et oligo-éléments marins. Marimer Hygiène nasale favorise la protection de la muqueuse nasale contre les agressions extérieures (froid, allergènes, atmosphères sèches, pollution...) et aide à prévenir les risques d'infections ORL chez les nourrissons.
Le procédé de microdiffusion de Marimer Hygiène nasale facilite l'évacuation en douceur des sécrétions nasales.

UTILISATION :
Conseillé chez le nourrison, l'enfant et l'adulte :
- Pour l'hygiène quotidienne des fosses nasales.
- Pour une humidification de la muqueuse nasale asséchée.
- En cas de nez sec ou encombré, notamment lors de manifestations allergiques.

Ne pas utiliser chez les prématurés.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Tourner la tête sur le côté. Introduire délicatement l'embout dans la narine supérieure et pulvériser Marimer Hygiène nasale. Répéter l'opération avec l'autre narine. Redresser la tête pour laisser s'écouler les mucosités, puis essuyer l'excédent ou se moucher. Chez le nourrisson : essuyer l'excédent ; utiliser un mouche-bébé en cas de fort écoulement, afin d'aspirer en douceur les mucosités. Chez le jeune enfant : lui demander de se moucher délicatement.
Chez l'adulte, 1 à 2 pulvérisation(s) par narine, 1 à 3 fois par jour selon les besoins. Chez le nourrisson et l'enfant, 1 pulvérisation par narine, de préférence avant les repas, 1 à 4 fois par jour selon les besoins.
Marimer Hygiène nasale peut être utilisé quotidiennement sur une période prolongée.
Marquage CE 0459, classe II a.

CE MARIMER ® NEZ BOUCHÉ-RHUME
eau de mer hypertonique microdiffusée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution hypertonique d'eau de mer stérile : Flacon pulvérisateur de 100 ml (Adulte : ACL 602 164.1 ; EAN 3518646671395/Baby : ACL 602 162.9 ; EAN 3518646671432).
Le système de valve poche du flacon, basé sur la séparation du produit et de l'air comprimé, autorise l'administration du produit dans toutes les positions.
Marimer Baby Nez bouché possède un large embout permettant une utilisation sans danger chez le nourrisson dès la naissance et le jeune enfant. Embout nasal protégé par un capot.

COMPOSITION : 100 % d'eau de mer diluée hypertonique stérile (équivalent à 22 g/l de sels).

PROPRIÉTÉS :
Les produits de la gamme Marimer eau de mer sont naturellement riches en sels minéraux et oligo-éléments marins.
Chez l'enfant et l'adulte, Marimer Nez bouché-Rhume est conseillé pour le nettoyage et la décongestion des fosses nasales par effet osmotique naturel, notamment en cas de rhume, de nez bouché ou lors de soins postopératoires.
Chez le nourrisson et le jeune enfant, Marimer Baby Nez bouché peut être utilisé en cas de rhume ou lors des encombrements perçus lors des inspirations.
Le procédé de microdiffusion facilite l'évacuation en douceur des sécrétions nasales.

UTILISATION :
Conseillé chez l'adulte et l'enfant en cas de :
- Nez bouché.
- Rhume.
- Soin postopératoire après chirurgie nasale.

Conseillé chez le nourrison et le jeune enfant :
- Pour le nettoyage des fosses nasales
- Pour la décongestion du nez bouché.
- En complément des traitements des affections ORL.

Ne pas utiliser chez les prématurés.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Tourner la tête sur le côté. Introduire délicatement l'embout dans la narine supérieure et pulvériser Marimer Nez bouché. Répéter l'opération avec l'autre narine. Redresser la tête pour laisser s'écouler les mucosités, puis essuyer l'excédent ou se moucher.
Chez le nourrisson : essuyer l'excédent. Utiliser un mouche-bébé en complément, en cas de fort écoulement, afin d'aspirer en douceur les mucosités. Chez le jeune enfant : lui demander de se moucher délicatement.
1 à 2 pulvérisation(s) par narine (pour les nourrissons et les jeunes enfants, de préférence avant chaque repas), 1 à 3 fois par jour selon les besoins.
Marquage CE 0459, classe II a.

CE MARIMER ® SINUSITE ET RHINITE
eau de mer hypertonique

PRÉSENTATION :
Flacon micropulvérisateur de 30 ml (ACL 602 172.4 ; EAN 3518646671401). Pompe nasale doseuse avec système de protection antibactérien. Ne contient pas de gaz propulseur. Embout nasal protégé par un capuchon.

COMPOSITION : 100 % d'eau de mer diluée hypertonique (équivalent à 28 g/l en NaCl), enrichie en cuivre et manganèse. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS :
Les produits de la gamme Marimer eau de mer sont naturellement riches en sels minéraux et oligo-éléments marins.
Marimer Sinusite et Rhinite est conseillé à partir de 6 ans pour faciliter le nettoyage et l'évacuation des sécrétions nasales par effet osmotique.

UTILISATION : En cas de sinusite ou de rhinite.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Retirer le capuchon protecteur. Introduire délicatement l'embout dans la narine avec la tête bien droite. Appuyer sur l'embout (3 à 6 fois). Répéter l'opération avec l'autre narine.
Moucher le nez.
3 à 6 pulvérisations par narine, 3 à 6 fois par jour ou selon les indications du médecin.
Marquage CE, classe I.

CE MARIMER ® RHINOPHARYNGITE ET SINUSITE AIGUË
eau de mer-fluidifiant

PRÉSENTATION :
Flacon pulvérisateur de 100 ml (ACL 602 166.4 ; EAN 3518646671418).
Le système de valve poche du flacon, basé sur la séparation du produit et de l'air comprimé, autorise l'administration du produit dans toutes les positions.
Embout nasal protégé par un capot.

COMPOSITION : Benzalkonium (solution de chlorure de), polysorbate 80, eau de mer diluée hypertonique (équivalent à 22 g/l de sels) q.s.p. 100 ml.

PROPRIÉTÉS :
Les produits de la gamme Marimer eau de mer sont naturellement riches en sels minéraux et oligo-éléments marins. Marimer Rhinopharyngite et Sinusite aiguë est conseillé à partir de 6 ans pour aider à lutter contre le développement des bactéries et permettre de laver, de dégager le nez en évacuant les sécrétions épaisses. Il associe l'eau de mer hypertonique à un tensio-actif qui détache les mucosités et redonne à la muqueuse nasale son tonus naturel.

UTILISATION :
En cas de rhinopharyngite ou de sinusite aiguë.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Incliner la tête sur le côté. Introduire délicatement l'embout dans la narine et pulvériser Marimer Rhinopharyngite et Sinusite aiguë dans la narine supérieure. Répéter l'opération avec l'autre narine. Redresser la tête pour laisser s'écouler les mucosités, puis se moucher.
3 lavages par jour, par narine, en fonction de l'encombrement des fosses nasales.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles. Contre-indiqué chez les enfants de moins de 36 mois.
Marquage CE 0459, classe II a.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.marimer.fr

MARINOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop : Flacon de 200 ml (ACL 734 542.3).

COMPOSITION :
Pour 100 ml : Fucus pulvérisé : 15 mg, Laminaria flexicaulis : 15 mg, Laminaria saccharina : 15 mg, carbonate de calcium : 115 mg, acide phosphorique 50 % : 0,60 g, arôme pêche : 0,15 g, eau de mer : 25 ml, eau déminéralisée : 50 ml, tanin LRT 1 : 108 mg, acide benzoïque : 14 mg, parahydroxybenzoate de méthyle : 100 mg, saccharose cristal : 48 g.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Apport de sels minéraux et d'oligoéléments en solution dans l'eau de mer.

MODE D'EMPLOI :
Enfant : 1 à 3 cuillères à dessert par jour selon l'âge.
Adulte : 2 à 3 cuillères à soupe par jour.
A boire pur ou dans un peu d'eau avant ou après les repas.
Ne pas dépasser les doses conseillées.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

MATIDIANE ® gamme

MATIDIANE ® Soin de jour anti-brillance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 951 990.4).

COMPOSITION : Chrono Regul HD ; NDGA ; esters de BHA ; lipid binder (surfactants) ; extrait de lotus blanc ; agents hydratants et filmogènes.

PROPRIÉTÉS : Limite l'action de la 5-alpha réductase, exfolie en douceur et absorbe l'excès de sébum, resserre les pores et détoxifie la peau. Assure une matité durable jour après jour.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

MATIDIANE ® Soin de nuit détoxifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Pot de 50 ml (ACL 951 986.7).

COMPOSITION : Chrono Regul HD ; sels de zinc ; extrait de lotus blanc ; esters de BHA ; agents hydratants et filmogènes.

PROPRIÉTÉS : Limite l'action de la 5-alpha réductase, exfolie en douceur, limite la prolifération bactérienne, détoxifie la peau et hydrate durablement.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage.

MATIDIANE ® Gel gommant matifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 200 ml (ACL 951 987.3).

COMPOSITION : Microsphères purifiantes ; sel de cuivre ; extrait de lotus blanc ; Chrono Regul HD.

MODE D'EMPLOI : Utiliser quotidiennement.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

matilia ® ALLAITEMENT
boisson lactée pour femmes allaitantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Boisson lactée enrichie : Pack de 4 bouteilles de 200 ml.
3 saveurs : caramel, chocolat et vanille.
Sans bisphénol A, sans conservateur, sans aspartame.
Stérilisé UHT. Prêt à consommer.

COMPOSITION :

Analyse moyenne p 100 ml		Caramel	Chocolat	Vanille
Énergie	kcal	55	70	58
	kJ	232	293	242
Matières grasses	g	1,4	1,0	1,3
- Dont acides gras saturés	g	0,8	0,5	0,7
Glucides	g	6,5	11	7,3
- Dont sucres	g	5,2	8,6	6,2
Fibres alimentaires	g	2,5	2,5	2,5

Protéines	g	2,9	2,9	2,9
Sel	g	0,14	0,16	0,17
Minéraux :				
- Calcium	mg	110	97,5	102
- Phosphore	mg	80,0	85,0	80,0
- Magnésium	mg	29,0	35,0	29,0
- Sélénium	µg	9,0	9,0	9,0
Vitamines :				
- D	µg	0,8	0,8	0,8

Source d'acides gras oméga 3 (70 mg/100 ml).

PROPRIÉTÉS :
Formule à base de plantes galactogènes (fenugrec, anis et orge) pour initier et soutenir naturellement la lactation. Formule élaborée pour répondre spécifiquement aux besoins nutritionnels de la maman et de son enfant en période d'allaitement.
- Apport de calcium et de vitamine D qui contribuent à la formation des os et au maintien du pool calcique.
- Apport d'iode qui contribue au fonctionnement normal du système nerveux.
- Apport de magnésium pour lutter contre la fatigue.
- Apport de DHA, acide gras essentiel.
- Apport de fibres alimentaires pour la régulation du transit.

Fabriqué en France.

CONSEILS D'UTILISATION :
Boire une bouteille de matilia® par jour.
Agiter avant l'emploi. Bouteille non micro-ondable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas consommer en période de grossesse. Le fenugrec présente des propriétés utérotoniques.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Après ouverture, conserver au réfrigérateur 24 heures maximum.

Laboratoire FRANCE BéBé NUTRITION
BP 60925. 53009 Laval cdx
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr

matilia® GROSSESSE
boisson lactée pour femmes enceintes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Boisson lactée enrichie : Pack de 4 bouteilles de 200 ml.
3 saveurs : chocolat, fraise et vanille.
Sans bisphénol A, sans conservateur, sans aspartame.
Stérilisé UHT. Prêt à consommer.

COMPOSITION :

Analyse moyenne p 100 ml		Chocolat	Fraise	Vanille
Énergie	kcal	65	71	70
	kJ	271	297	296
Matières grasses	g	1,9	1,8	1,8
- Dont acides gras saturés	g	1,1	1,0	1,0
Glucides	g	7,6	9,4	9,3
- Dont sucres	g	6,7	8,7	7,8
Fibres alimentaires	g	2,5	2,5	2,5
Protéines	g	3,0	3,0	3,0
Sel	g	0,05	0,05	0,05
Minéraux :				
- Calcium	mg	88,0	95,0	95,0
- Fer	mg	2,1	2,1	2,1
- Iode	µg	23,0	23,0	23,0
Vitamines :				
- D	µg	0,8	0,8	0,8
- Acide folique	µg	30,0	30,0	30,0
- B_{12}	µg	0,4	0,4	0,4

Source d'acides gras oméga 3 (80 mg/100 ml).

PROPRIÉTÉS :
Formule élaborée pour rétablir le statut nutritionnel de la femme enceinte.
- Apport de calcium et de vitamine D qui contribuent à la formation des os et au maintien du pool calcique.
- Apport d'acide folique et de vitamine B_{12} pour la construction des tissus et pour lutter contre la fatigue.
- Apport de fer contre la fatigue et pour l'oxygénation des tissus.
- Apport de DHA, constituant majeur des membranes cellulaires du cerveau et de la rétine.
- Apport de fibres alimentaires pour la régulation du transit.

Fabriqué en France.

CONSEILS D'UTILISATION :
Boire une bouteille de matilia® par jour.
Agiter avant l'emploi. Bouteille non micro-ondable.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Après ouverture, conserver au réfrigérateur 24 heures maximum.

Laboratoire FRANCE BéBé NUTRITION
BP 60925. 53009 Laval cdx
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr

matilia® GROSSESSE Smoothie

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Smoothie enrichi : Pack de 4 bouteilles de 200 ml.
2 saveurs :
- Orange/Mangue/Banane (OMB).
- Pomme/Cranberry/Raisin (PCR).

Sans sucres ajoutés, sans colorant, sans conservateur.
Prêt à consommer.

COMPOSITION :
Ingrédients OMB :
Jus de fruits à base de concentrés et de purées : orange (46 %), mangue (20 %), pomme (20 %), banane (14 %) ; minéraux : calcium, fer, iode ; vitamines : vitamine D, acide folique, vitamine B12, vitamine C.
Ingrédients PCR :
Jus de fruits à base de concentrés et de purée : pomme (45,7 %), raisin (36 %), cranberry (17,3 %), sureau (1 %) ; minéraux : calcium, fer, iode ; vitamines : vitamine D, acide folique, vitamine B12.

Analyse moyenne p 100 ml		OMB	PCR
Valeur énergétique	kJ	239	235
	kcal	56	55
Matières grasses	g	< 0,5	< 0,5
- dont acides gras saturés	g	< 0,1	< 0,1
Glucides	g	12	13
- dont sucres	g	12	12
Fibres alimentaires	g	0,8	0,8
Protéines	g	0,6	0,3
Sel	g	< 0,01	< 0,01
Minéraux :			
- Calcium	mg	110	110
- Fer	mg	2,0	2,0
- Iode	µg	24,3	23,7
- Potassium	mg	150	150
Vitamines :			
- D	µg	0,8	0,8
- Acide folique	µg	50,3	43,8
- B12	µg	0,4	0,4
- C	mg	6,0	6,0

PROPRIÉTÉS :
Formule élaborée pour rétablir le statut nutritionnel de la femme enceinte.
- Apport de calcium et de vitamine D pour le maintien de la masse osseuse.
- Apport d'acide folique qui contribue à la croissance des tissus maternels et à la réduction de la fatigue.
- Apport de fer contre la fatigue et pour l'oxygénation des tissus.
- Apport de vitamine C pour réduire la fatigue et augmenter l'absorption du fer.
- Apport de fibres alimentaires pour la régulation du transit.

CONSEILS D'UTILISATION :
Boire une bouteille de smoothie matilia® par jour.
Agiter avant l'emploi. Consommer bien frais.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Après ouverture, conserver au réfrigérateur 24 heures maximum.

Fabriqué en France.

Laboratoire FRANCE BéBé NUTRITION
BP 60925. 53009 Laval cdx
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr

MAXI-FLORE®
probiotique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé gastrorésistant, formule symbiotique : Boîte de 30 (ACL 3401579194102).
Sachet de poudre orodispersible, formule probiotique : Boîte de 20 (ACL 3401521545815).

COMPOSITION :
Concentration probiotique : 15 milliards UFC à production.
Pour 1 comprimé : Fibres (fructo oligo-saccharides 25,4 mg), inuline (25,4 mg), *Lactobacillus helveticus* Rosell-52, *Lactobacillus helveticus* Lafti® L10, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Bifidobacterium longum* Rosell-175, vitamine D3 (0,75 µg).
Pour 1 sachet : Lactobacillus helveticus Rosell-52, *Lactobacillus helveticus* Lafti L10, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Bifidobacterium longum* Rosell-175, vitamine D3 (2,5 µg).
Concentration probiotique minimale garantie : 3 milliards CFU/comprimé et sachet avec une conservation à température ambiante (⩽ 25 °C).

PROPRIÉTÉS :
Maxi-Flore, sous toutes ses formes, est un complément alimentaire qui contribue à régénérer la flore intestinale en apportant les principaux ferments lactiques, protégés de l'acidité gastrique par une technique d'enrobage spécifique brevetée.
Les comprimés possèdent des prébiotiques sous forme de FOS (fructo-oligo-saccharides) et d'inuline, potentialisant l'action probiotique (régénération de la flore intestinale) des germes saprophytes.

ALLÉGATIONS :
Maxi-Flore régénère et stimule l'immunité de la flore intestinale, contribue à rééquilibrer le transit et aide à une bonne assimilation des nutriments.
Particulièrement conseillé dans les suites d'antibiothérapie et en cure chez la personne âgée, il contribue aussi à la prévention des « turistas ».

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé ou sachet par jour, pour une cure d'entretien.
2 à 3 comprimés ou sachets par jour, en cas de problèmes aigus.

Prix conseillé : 10,00 € (30 cp) ; 14,00 € (20 sachets).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

MC2®
mémoire et concentration

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à croquer : Boîte de 30 (ACL 3401521083454).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Tyrosine (150 mg), vitamine C (50 mg).

PROPRIÉTÉS :
La tyrosine est un acide aminé précurseur de tous les neurotransmetteurs catécholaminergiques, en particulier de la dopamine et de la noradrénaline.
La synthèse de la noradrénaline est potentialisée par la vitamine C.

ALLÉGATIONS :
Vise à améliorer la mémoire et la concentration.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 comprimés par jour, le matin, 15 minutes avant le petit déjeuner.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Arythmie cardiaque, psychose, psychose maniacodépressive ou hypomanie, manie, prise d'IMAO.

CONTRE-INDICATIONS :
Grossesse, allaitement, mélanome malin, hyperthyroïdie, phéochromocytome, infarctus récent.

Prix conseillé : 14,00 € (30 comprimés).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

MEDI ceinture abdominale

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien abdominal.
- 3 hauteurs disponibles : 18 cm, 25 cm et 30 cm (hauteur devant = hauteur dos).
- 5 tailles : de 80 à 130 cm.

Coloris blanc. Mixte.

PROPRIÉTÉS :
- Tissu Lycra® : assure finesse, élasticité et confort.
- Plastron en mousse, doublé tissu éponge : répartit uniformément la contention et assure un meilleur confort.

INDICATIONS :
- Postopératoire.
- Déficience de la paroi abdominale.
- Réduction de l'œdème postopératoire.
- Facilite la cicatrisation.

Tarif LPPR :
- 18 cm : 57,54 € (code LPPR 201 E00 031).
- 25 cm : 71,90 € (code LPPR 201 E00 032).
- 30 cm : 82,69 € (codes LPPR 201 E00 032 + 201 E00 301).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

MEDICA 315 bande anti-œdème

PRÉSENTATION : Longueur 4 m ; largeur 11 cm.

COMPOSITION : 100 % coton.

PROPRIÉTÉS : Le bandage posé avec cette bande agit en profondeur pendant la marche et comprime peu au repos.

UTILISATION : Œdème post-thrombotique, œdème variqueux simple, plaque d'hypodermite, ulcères de la jambe, œdème non induré, œdème post-traumatique, œdème lymphatique.

CONTRE-INDICATIONS : Artérite oblitérante.

Non remb Séc soc.

SIGVARIS
Service clientèle :
Tél : 03 89 70 24 24. Fax : 03 89 69 48 49

MÉDICAL Z®

CEINTURES Z

PRÉSENTATION :
Appareillage standard en 3 tailles et 2 hauteurs :
- hauteur A : de l'ombilic au pubis,
- hauteur C : de l'appendice xyphoïde au pubis,

en tissu élastique deux sens.
S'adapte à toutes morphologies.
Permet le jeu musculaire.
Postopératoire.
Appareillage réunissant : légèreté, confort, efficacité.

INDICATIONS : Soutien abdominal.

Conformes au cahier des charges et à la LPPR : Remb Séc soc.

LIPO-PANTY

PRÉSENTATION :
Panty réalisé à partir d'un textile élastique deux sens, spécialement étudié pour la liposuccion.
Existe aussi en tissu Coolmax :
Body « Élégance ».
Combiné « Élégance ».
Ceinture « Élégance ».

UTILISATION : Application de maintien avec pression permanente, anti-œdémateux.

Z BRA

PRÉSENTATION : Soutien-gorge de contention, spécial plastie mammaire et sport étudié pour une meilleure compression et un confort optimal.

CONTENSEUR MAMMAIRE

PRÉSENTATION : Spécial augmentation mammaire.

PRESS-LIFT

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Mentonnière standard.
Cicatrices hypertrophiques du visage et du cou.
Appareil de maintien postopératoire en chirurgie plastique.

VÊTEMENTS COMPRESSIFS sur mesure MÉDICAL Z

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Vêtements de contention réalisés exclusivement sur mesure, en textile élastique deux sens.
Traitement des cicatrices hypertrophiques chez les grands brûlés.

Remb Séc soc.

MÉDIGEL-Z

PRÉSENTATION :
Gel sur support pour le traitement des cicatrices (chirurgie plastique ou grands brûlés).
Disponible en :
- Feuilles 10 x 10 cm, 20 x 20 cm, 30 x 40 cm, 40 x 50 cm.
- Doigtiers (ouverts ou fermés), gants, mentonnières (enfant ou adulte).

MÉDIPATCH GEL Z

PRÉSENTATION :
Gel autoadhésif pour le traitement des cicatrices (chirurgie plastique ou grands brûlés).
Disponible en :
- Feuilles 5 x 8 cm, 10 x 15 cm, 20 x 20 cm, 30 x 40 cm.
- Pastilles Médipatch Gel Z, Mammopatch Gel Z, Abdopatch Gel Z, Césarpatch Gel Z.

Marquage CE :
BI 21356.98 : Ceintures Z.
BI 21353.98 : Lipo-panty.
BI 21367.98 : Body « Élégance ».
BI 21366.98 : Combiné « Élégance ».
BI 21355.98 : Ceinture « Élégance ».
FR/CA01/0104594V : Z BRA.
BI 21360.98 : Contenseur mammaire.
BI 21372.98 : Press-lift.
BI 21373.98 : Médigel-Z.
BI 21380.98 : Médipatch Gel Z.

MÉDICAL Z
ZI Nº 1. 14, rue Georges-Cuvier
37550 Saint-Avertin
Tél : 02 47 71 33 33. Fax : 02 47 71 33 34
Bureau de Paris : 6 bis, av Mac-Mahon. 75017 Paris
Tél : 01 53 96 06 77. Fax : 01 53 96 06 47
Site web : www.medicalz.com

MEDI-CAST® attelle de cheville

PRÉSENTATION :
Orthèse stabilisatrice de cheville.
Taille unique. Coloris : blanc et marine.

PROPRIÉTÉS :
- 2 coques rigides anatomiques à bords souples (système breveté) améliorent le confort et permettent de diminuer les points de pression.
- Protections en mousse viscoélastique recouvertes d'un tissu « cool max », qui réduit l'accumulation d'humidité et apporte une aération confortable.
- Sangles auto-agrippantes permettant un réglage précis.
- Modèles droit et gauche.

INDICATIONS :
Entorse de cheville récente grave ou de gravité moyenne.

Tarif LPPR : 27,44 € (code LPPR 2107972).

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

MÉDIGEL-Z

Voir :

MÉDICAL Z

MEDIGYNE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules vaginales probiotiques : Boîte de 10 (ACL 3401051475705).

COMPOSITION :
Une gélule probiotique vaginale Medigyne contient au minimum 1 x 10^8 de *Lactobacillus rhamnosus* (PB01) et de *Lactobacillus gasseri* (EB01).
Autres ingrédients : glucose anhydre, lactitol monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane et stéarate de magnésium.
Le produit ne contient ni conservateur, ni gélatine ou autre ingrédient d'origine animale.

PROPRIÉTÉS :
Medigyne contribue à :
- rétablir et maintenir l'équilibre de la flore vaginale ;
- soulager les démangeaisons ou les pertes inhabituelles ;
- rééquilibrer le pH physiologique vaginal, en prévention des déséquilibres de la flore vaginale ou en complément d'un traitement ;
- atténuer les mauvaises odeurs.

MODE D'EMPLOI :
Placer une gélule vaginale au fond du vagin chaque jour au coucher. La durée d'utilisation est de 8 à 10 jours. Si nécessaire, il est possible de prolonger l'utilisation de Medigyne.
Medigyne ne doit pas être utilisé pendant les règles.
Lire attentivement la notice.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :
En cas de grossesse ou de projet de grossesse, demander conseil à un médecin avant d'utiliser Medigyne.
Medigyne peut être utilisé pendant l'allaitement.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser Medigyne en cas d'allergie à l'un des ingrédients.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0482.
Lire attentivement la notice.
Fabriqué par : Halsa Pharma.
Distribué par :

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

MEDIPORE™ 3M™ sparadrap

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sparadrap hypoallergénique, non tissé. Doux, extensible et adaptable, pour une liberté de mouvement optimale. Laisse respirer la peau pour un confort amélioré. Tenue optimale, peu traumatique pour la peau au retrait. Hypoallergénique, pour peaux sensibles.
Prédécoupé, facile à utiliser sans ciseaux ; rouleaux de :
- 5 cm x 5 m (ACL 716 684.4/EAN 4046719615780) ;
- 10 cm x 5 m (ACL 716 685.0/EAN 4046719615810) ;

Liner, à découper ; support papier :
- 5 cm x 5 m (ACL 465 874.2/EAN 4046719102679) ;
- 5 cm x 10 m (ACL 773 787.3/EAN 4001895903700) ;
- 10 cm x 5 m (ACL 437 327.0/EAN 4046719018994) ;
- 10 cm x 10 m (ACL 773 789.6/EAN 4001895903724).

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

MEDIPORE + PAD™ 3M™

pansement stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif stérile avec compresse absorbante et non adhérente à la plaie, pour couvrir les plaies telles que les coupures, brûlures, abrasions et incisions chirurgicales : Boîtes de 10.
4 tailles (dimensions de la compresse) : 5 cm x 7,2 cm (2,8 cm x 3,8 cm) : ACL 794 738.1/EAN 8711428076356 ; 10 cm x 10 cm (5 cm x 5,5 cm) : ACL 794 739.8/EAN 8711428076363 ; 10 cm x 15 cm (5 cm x 10,5 cm) : ACL 794 740.6/EAN 8711428076370 et 10 cm x 20 cm (5 cm x 15,5 cm) : ACL 794 741.2/EAN 8711428076387.

Marquage CE selon la directive 93/42.
Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

MEDISET®

sets et accessoires pour les soins à domicile

PRÉSENTATION :
Mediset est une gamme de sets de soins complets permettant la réalisation de perfusion, sondage et pansement à domicile.
Boîte unitaire contenant :
- Un set stérile sous blister, constitué d'un ensemble de composants à usage unique, le tout dans un ordre déterminé, dans le but de réaliser un soin ou un geste particulier (par exemple une perfusion ou un sondage urinaire) dans des conditions rigoureuses d'asepsie et de sécurité.
- Hors blister : un ensemble d'éléments apportant notamment une « solution système » pour simplifier et sécuriser le soin dans le respect de l'environnement (gel hydroalcoolique, sac à déchets de soins [perforants inter-dits] - conforme à la nouvelle norme AFNOR NF, février 2001).
- Un ensemble d'informations proposées aux patients et aux soignants (protocole d'utilisation, numéro Vert, aide à la prescription).

Stérilisé à l'oxyde d'éthylène (EO).

INDICATIONS : Produits médico-techniques destinés à apporter une solution globale à la réalisation d'une perfusion (en infectiologie, oncologie, traitement de la douleur, pneumologie, ORL, cardiologie, hématologie, rhumatologie et autres affections chroniques lourdes), d'un sondage vésical ou d'un pansement, à domicile.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Se conformer strictement à la prescription médicale.
Vérifier la date de péremption et l'intégrité de l'emballage avant usage. A jeter conformément à la réglementation (déchets issus d'activités de soins).

MODE D'EMPLOI :
Préparer le sac collecteur de déchets.
Suivre les instructions proposées dans le protocole d'utilisation.
Éliminer le matériel souillé dans le sac collecteur (hors coupants, piquants, tranchants).

Mediset se compose de trois gammes, matérialisées par des codes couleurs :

MEDISET PERFUSION
code couleur bleu

SETS DE REMPLISSAGE

PRÉSENTATION : Sets destinés à remplir les appareillages choisis (perfuseurs, diffuseurs portables, systèmes actifs...) du médicament injectable prescrit.

Tarif LPPR :
- Set de remplissage/reconstitution pour perfuseur ou diffuseur : 8,99 € TTC (ACL 748 086.5 ; EAN 4049500402521).
- Set de remplissage/reconstitution pour pousse-seringue : 15,24 € TTC (ACL 748 087.1 ; EAN 4049500402552).
- Set de remplissage/reconstitution pour systèmes actifs hors pousse-seringue : pris en charge avec le forfait « accessoires pour pompes ambulatoires » à concurrence de 35,06 € TTC (ACL 780 822.5 ; EAN 4049500978019).

SETS DE POSE

PRÉSENTATION : Sets destinés à poser un cathéter court sur une voie veineuse périphérique ou sous-cutanée, ou une aiguille spécifique sur une voie centrale.

Tarif LPPR :
- Set de pose sur voie périphérique IV ou SC : 11,43 € TTC (ACL 748 089.4 ; EAN 4049500402583).
- Set de pose « veines fragiles » sur voie périphérique IV ou SC avec perfuseur 3V intégré : 13,46 € (ACL 775 128.7 ; EAN 4049500242196).
- Set de pose sur voie périphérique IV ou SC avec perfuseur 3V intégré : 13,46 € (ACL 763 245.3 ; EAN 4049500403122).
- Set de pose sous-cutanée avec perfuseur 3V intégré : 13,46 € (ACL 436 374.5 ; EAN 4049500477109).
- Set de pose sur chambre implantable ou cathéter central 8,08 € (ACL 748 090.2 ; EAN 4049500402613).
- Set de pose sur chambre implantable avec aiguille de Huber sécurisée type II 20G : 14,84 € (EAN 4052199014845).

SET POUR PICC LINE

PRÉSENTATION : Set de pose de perfusion, réfection de pansement et/ou changement de valve sur Picc Line avec pansement Grip-Lok® et valve MicroClave Clear®.

Tarif LPPR :
11,43 € TTC (ACL 536 061.9 ; EAN 4052199008998).

SETS D'HÉPARINISATION

PRÉSENTATION : Sets destinés à effectuer un rinçage ou une héparinisation (héparine non contenue dans le set) de la voie d'accès utilisée pour la perfusion. Contient une pince de retrait sécurisée Medisecur®.

Tarif LPPR :
- Set de rinçage/héparinisation : 6,56 € (ACL 748 092.5 ; EAN 4049500402644).
- Set de rinçage/héparinisation pour chambre implantable avec aiguille de Huber sécurisée type II 20 G : 13,32 € (EAN 4052199014876).

ACCESSOIRES PERFUSION

MEDISET PERFUSEUR 3 VOIES

PRÉSENTATION :
MediSet Perfuseur 3 voies est un perfuseur avec robinet 3 voies lipido-résistant, comportant une prise d'air fermée, destiné à réaliser des perfusions avec poche ou flacons uniquement par gravité. MediSet Perfuseur 3 voies peut être associé à MediSet Pose pour voie veineuse centrale, sur chambre implantable, cathéter central ou Picc Line. MediSet Perfuseur 3 voies, en PVC sans DEHP, est conditionné dans un emballage stérile transparent.

Tarif LPPR : 2,03 € (ACL 995 691.2 ; EAN 3661809007798).

MEDISET SONDAGE
code couleur jaune

SET DE SONDAGE URINAIRE

PRÉSENTATION : Set destiné à effectuer la toilette hygiénique et antiseptique, avant la pose d'une sonde urinaire. La sonde n'est pas incluse dans le set.

Tarif LPPR : 5,80 € (ACL 436 375.1 ; EAN 4049500477079).
Mise en garde :
Le remboursement de MediSet Sondage exclut le remboursement des sondes PVC ou polyuréthane avec traitement de surface hydrophile autolubrifiant.
Codes LPPR : 1189287, 1165186, 1130325, 1111836, 1169445, 1140909.

ACCESSOIRES SONDAGE URINAIRE

POCHE A URINE VIDANGEABLE de 2 litres

PRÉSENTATION : Poche collectrice d'urine de 2 litres, vidangeable, avec une valve anti-retour et un robinet en X. Poche destinée à recevoir les urines collectées lors d'un sondage à demeure et/ou intermittent. Sans latex.

Tarif LPPR : 2,09 € TTC (ACL 995 692.9 ; EAN 3661809007804).

MEDISET PANSEMENT POST-OP
code couleur rouge

PANSEMENT POST-OP Petites plaies

PRÉSENTATION : Boîte prévue pour 3 soins complets, contenant 3 blisters stériles (comportant chacun 1 champ de soin + 5 compresses en non-tissé + 1 pince anatomique double mors + 1 pince précision à mors fin) et 5 composants hors blister (3 pansements adhésifs stériles Cosmopor® 10 cm x 8 cm + 3 pansements adhésifs stériles transparents Hydrofilm® 10 cm x 12,5 cm + 3 sacs collecteurs de déchets de soins [perforants interdits] + 1 coupe fils stérile + 1 notice d'emploi).

INDICATIONS :
Nettoyage et recouvrement des plaies postopératoires suturées non infectées.
Ablation des fils sur plaies suturées.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 7,90 € TTC (ACL 999 246.3 ; EAN 4049500878234). Code LPPR 1325589.

PANSEMENT POST-OP Moyennes plaies

PRÉSENTATION : Boîte prévue pour 3 soins complets, contenant 3 blisters stériles (comportant chacun 1 champ de soin + 5 compresses en non-tissé + 1 pince anatomique double mors + 1 pince précision à mors fin) et 5 composants hors blister (3 pansements adhésifs stériles Cosmopor 9 cm x 15 cm + 3 pansements adhésifs stériles transparents Hydrofilm 15 cm x 20 cm + 3 sacs collecteurs de déchets de soins [perforants interdits] + 1 coupe fils stérile + 1 notice d'emploi).

INDICATIONS :
Nettoyage et recouvrement des plaies postopératoires suturées non infectées.
Ablation des fils sur plaies suturées.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 9,44 € TTC (ACL 999 245.7 ; EAN 4049500878265). Code LPPR 1368908.

PANSEMENT POST-OP Grandes plaies

PRÉSENTATION : Boîte prévue pour 3 soins complets, contenant 3 blisters stériles (comportant chacun 1 champ de soin + 10 compresses en non-tissé + 1 pince anatomique double mors + 1 pince précision à mors fin) et 5 composants hors blister (3 pansements adhésifs stériles Cosmopor 10 cm x 25 cm + 6 pansements adhésifs stériles transparents Hydrofilm 15 cm x 20 cm + 3 sacs collecteurs de déchets de soins [perforants interdits] + 1 coupe fils stérile + 1 notice d'emploi).

INDICATIONS :
Nettoyage et recouvrement des plaies postopératoires suturées non infectées.
Ablation des fils sur plaies suturées.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 12,04 € TTC (ACL 999 244.0 ; EAN 4049500878296). Code LPPR 1313882.

MEDISET PANSEMENT STANDARD et DÉTERSION
code couleur rouge

PANSEMENT STANDARD Plaies chroniques

PRÉSENTATION : Boîte prévue pour 5 soins complets, contenant 5 blisters stériles (comportant chacun 1 champ de soin + 10 compresses en non-tissé + 1 pince anatomique double mors + 1 pince précision à mors fin + 1 paire de ciseaux métalliques) et 3 composants hors blister (5 pansements adhésifs stériles transparents Hydrofilm® 10 cm x 15 cm + 5 sacs collecteurs de déchets de soins [perforants interdits] + 1 notice d'emploi).

INDICATIONS :
Nettoyage et réfection de pansement pour plaies chroniques avec peau périlésionnelle saine.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 10,35 € TTC (ACL 616 127.6 ; EAN 4052199014111). Code LPPR 1382883.

PANSEMENT DÉTERSION Plaies chroniques

PRÉSENTATION : Boîte prévue pour 5 soins complets, contenant 5 blisters stériles (comportant chacun 1 champ de soin + 10 compresses de gaze + 1 pince anatomique double mors + 1 pince précision à mors fin) et 4 composants hors blister (1 curette double stérile + 5 pansements adhésifs stériles transparents Hydrofilm® 10 cm x 15 cm + 5 sacs collecteurs de déchets de soins [perforants interdits] + 1 notice d'emploi).

INDICATIONS :
Nettoyage et réfection de pansement pour plaies chroniques avec peau périlésionnelle saine.
Détersion mécanique.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 10,35 € TTC (ACL 616 128.2 ; EAN 4052199014142). Code LPPR 1380915.

ACCESSOIRES PANSEMENTS

CURETTE DERMATOLOGIQUE DOUBLE

PRÉSENTATION :
Curette dermatologique double, stérile, à usage unique, de diamètre 7 mm, composée d'un manche présentant 2 extrémités : une annulaire en métal, dont l'un des bords est tranchant, protégé par un capuchon protecteur, et l'autre en forme de cuillère composée d'une matière plastique semi-rigide dont l'extrémité distale forme une arête.
Boîte de 10 : ACL 513 100.8 ; EAN 4052199006215.

UTILISATION :
- Détersion mécanique des plaies chroniques présentant des tissus nécrotiques et de la fibrine (ulcère, escarre) entraînant des retards de cicatrisation (se conformer à la prescription médicale).
- Kératoses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Patients diabétiques et/ou douloureux, limiter la détersion aux tissus dévitalisés en évitant de faire saigner le patient.

STYLET STÉRILE

PRÉSENTATION :
Stylet stérile plastique (polyamide renforcé à la fibre de verre), présenté sous emballage stérile. Coloris bleu, 14 cm. Absence de latex.
Boîte de 10 : ACL 513 146.8 ; EAN 4052199006185.

UTILISATION :
Stylet stérile, destiné au méchage des plaies cavitaires.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

mediven® ACTIVE 20 et 30 pour homme
bas médicaux de compression

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Mediven Active 20 (classe de compression 2) et Mediven Active 30 (classe de compression 3) : Bas-jarret (chaussettes) pour homme, à compression dégressive, à bouts de pieds fermés.
5 coloris pour chacune des classes de compression : charbon, chocolat, fusain, jeans, polaire.
Élasthane, polyamide.

PROPRIÉTÉS :
- 1re chaussette médicale sans couture visible ou sensible (assemblage maille à maille).
- Système de taillage (7 tours de cheville et 2 hauteurs) permettant d'obtenir un dosage fin et précis de la pression en cheville, ainsi qu'une excellente dégressivité physiologique.
- Maille d'un très grand confort, respirabilité élevée.
- Semelle confort extra-douce façon coussin sous la voûte plantaire. Talon renforcé. Large bord côte sans effet garrot.
- Technologie Clima Comfort® : études menées en 2010 et 2011 prouvant l'efficacité des fibres climatiques (évacuation active de l'humidité et régulation optimale de la température).
- Pointures : du 38 au 47.

INDICATIONS :
Mediven 20 Active classe 2 (15-20 mm Hg) :
- C2 : Varices débutantes tronculaires > 3 mm.
  Dans certaines indications et afin d'obtenir l'équivalent d'une classe 4, il est souvent nécessaire de superposer deux classes 2 (ou classe 1 + classe 3), sauf contre-indication et/ou mauvaise tolérance du patient (douleurs...).
- C5 : Ulcère important cicatrisé.
- C6 : Ulcère ouvert selon tolérance ou immédiatement après chirurgie (stripping, phlébectomie).

Mediven 30 Active classe 3 (20-36 mm Hg) :
- C2 : Varices tronculaires constituées > 3 mm.
- C3 : Œdème chronique.
- C4a : Troubles trophiques (dermite ocre, eczéma variqueux d'origine veineuse).
- C4b : Troubles trophiques (lipodermatosclérose, hypodermite de stase, atrophie blanche).
- C5 : Ulcère cicatrisé ou suites immédiates de sclérothérapie.

Conforme aux LPPR. Remb séc soc sans entente préalable.
Fabriqué par : Medi Bayreuth, Allemagne.
Distribué par :

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

mediven® COMPLICE 20 et 30 pour homme
bas médicaux de compression

PRÉSENTATION :
Mediven Complice 20 (classe de compression 2) et 30 (classe de compression 3) pour homme, à compression dégressive, physiologique et contrôlée à chacun des niveaux : cheville, mollet, cuisse.
Mediven Complice 20 :
2 modèles : bas jarret avec une texture côtelée et aérée, bas autofixant avec une bande neutre à picots.
5 couleurs pour le bas jarret : noir, ardoise, atlantic, châtaigne, fauve.
2 couleurs pour le bas autofixant : noir, fauve.
Mediven Complice 30 :
2 modèles : bas jarret et bas autofixant côtelés.
2 couleurs pour le bas jarret : noir, fauve.
1 couleur pour le bas autofixant : noir.

PROPRIÉTÉS :
Tissage fin assurant une meilleure facilité d'enfilage.
L'utilisation des fibres de haute technologie garantit le confort, la fraîcheur, et la durabilité.
La bande neutre à picots permet une adhérence optimale, même sur pilosité importante.
Climacomfort : évacuation active de l'humidité et régulation optimale de la température.
Climafresh : traitement antibactérien, anti-odeurs et antifongique de longue durée (environ une centaine de lavages).
La tolérance des bandes autofixantes platine et picots a été évaluée en situation d'usage prolongé pendant 21 jours. Testées sous contrôle dermatologique, elles conviennent aux peaux sensibles.
Composition : élasthanne, polyamide.
Les produits sont lavables en machine, programme délicat.

INDICATIONS :
Mediven Complice 20 - Classe 2 - 15-20 mm Hg :
C2 : varices débutantes tronculaires > 3 mm.
En superposition (sauf contre-indication et/ou mauvaise tolérance du patient-douleurs...).
Dans certaines indications et afin d'obtenir l'équivalent d'une classe 4, il est souvent nécessaire de superposer deux classes 2 (ou classe 1 + classe 3).

C5 : ulcère important cicatrisé.
C6 : ulcère ouvert selon tolérance ou immédiatement après chirurgie (stripping, phlébectomie).
Mediven Complice 30 - Classe 3 - 20-36 mm Hg :
C2 : varices tronculaires constituées > 3 mm.
C3 : œdème chronique.
C4a : troubles trophiques (dermite ocre, eczéma variqueux d'origine veineuse).
C4b : troubles trophiques (lipodermatosclérose, hypodermite de stase, atrophie blanche).
C5 : ulcère cicatrisé ou suites immédiates de sclérothérapie.

Conformes aux LPPR. Remb Séc soc. Sans entente préalable.
Fabriqué par : Medi Bayreuth, Allemagne.
Distribué par :

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

mediven® 10, 20 et 30 ÉLÉGANCE
bas et collants médicaux de compression

PRÉSENTATION :
mediven 10 Élégance (classe 1), mediven 20 Élégance (classe 2) et mediven 30 Élégance (classe 3), à compression dégressive, physiologique et contrôlée à chacun des niveaux : cheville, mollet, cuisse.
Élastique 2 sens, sans couture.
mediven 10 Élégance :
2 couleurs : noir, caramel.
2 modèles : bas jarret, bas autofixant platinum.
mediven 20 Élégance :
8 couleurs en pied fermé : noir, caramel, daim, brasil, anthracite, taupe, dune, crépuscule.
2 couleurs en pied ouvert : noir, caramel.
9 modèles : bas jarret pied fermé, bas jarret pied ouvert, bas autofixant pied fermé platinum, bas autofixant pied ouvert platinum, bas autofixant pied fermé picots, bas autofixant pied ouvert picots, collant pied fermé, collant pied ouvert, collant maternité pied fermé.
mediven 30 Élégance :
2 couleurs : noir, caramel.
8 modèles : bas jarret pied ouvert, bas jarret pied fermé, bas autofixant pied ouvert picots, bas autofixant pied fermé picots, bas autofixant pied fermé platinum, bas autofixant pied ouvert platinum, collant pied ouvert, collant pied fermé.
Sur mesure en classe 2 et 3 avec 8 coloris : sand, caramel, diamant, montana, siena, anthracite, navy, black.

PROPRIÉTÉS :
7 tours de cheville et 2 hauteurs.
Tissage fin assurant un meilleur confort et facilitant l'enfilage des bas.
Climacomfort : évacuation active de l'humidité et régulation optimale de la température.
Climafresh : traitement antibactérien, anti-odeurs et antifongique encore efficace après 100 lavages.
La tolérance des bandes autofixantes platine et picots a été évaluée en situation d'usage prolongé pendant 21 jours. Testées sous contrôle dermatologique, ces bandes conviennent aux peaux sensibles.
Composition : élasthanne, polyamide.
Produits résistants et lavables en machine à laver (40 °C).

INDICATIONS :
mediven 10 Élégance - Classe 1 - 10-15 mm Hg :
C0s : troubles fonctionnels : lourdeurs, douleurs, prurit, paresthésies, impatiences, sensation d'œdème vespéral...
C1 : télangiectasies ou varices réticulaires.
mediven 20 Élégance - Classe 2 - 15-20 mm Hg :
C2 : varices débutantes tronculaires > 3 mm.
En superposition (sauf contre-indication et/ou mauvaise tolérance du patient-douleurs...).
Dans certaines indications et afin d'obtenir l'équivalent d'une classe 4, il est souvent nécessaire de superposer deux classes 2 (ou classe 1 + classe 3).
C5 : ulcère important cicatrisé.
C6 : ulcère ouvert selon tolérance ou immédiatement après chirurgie (stripping, phlébectomie).
mediven 30 Élégance - Classe 3 - 20-36 mm Hg :
C2 : varices tronculaires constituées > 3 mm.
C3 : œdème chronique.
C4a : troubles trophiques (dermite ocre, eczéma variqueux d'origine veineuse).
C4b : troubles trophiques (lipodermatosclérose, hypodermite de stase, atrophie blanche).
C5 : ulcère cicatrisé ou suites immédiates de sclérothérapie.
Toujours se reporter à la notice d'utilisation.

Remb Séc soc conformément à la LPPR. Sans entente préalable.
Fabriqué par : medi Bayreuth, Allemagne.
Distribué par :

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

mediven® 20 et 30 MASK
bas médicaux de compression

PRÉSENTATION :
mediven 20 Mask (classe de compression 2) et mediven 30 Mask (classe de compression 3) à compression dégressive et bouts de pieds fermés :
Classe 2 :
- bas jarret, bas autofixant et collant en coloris basalte, midnight et aubergine,
- collant confort en coloris basalte et midnight.

Classe 3 : bas jarret, bas autofixant, collant et collant confort en coloris basalte.

PROPRIÉTÉS :
Gamme de compression veineuse opaque, très douce et respirante équipée de fibres thermiques.
Absence de compression sur le pied et talon renforcé.
7 tours de cheville, 2 hauteurs. Pointure : du 36 au 45.
Traitement du bout de pied Climafresh qui garantit une action antimycosique, antibactérienne et anti-odeurs encore efficace après 100 lavages.
Les fibres thermiques de mediven Mask garantissent une excellente protection thermique et une meilleure capacité d'isolation en saison fraîche et froide, et atténuent le ressenti de changements rapides et soudains de températures (la fibre spécifique utilisée dans la maille limite la perte de chaleur infrarouge émise par les tissus cutanés).
Composition : élasthanne, polyamide et enduction siliconée sur la bande autofixante, dont la tolérance a été validée en situation de port prolongé pendant 21 jours.

INDICATIONS :
mediven 20 Mask - Classe 2 - 15-20 mm Hg :
C2 : varices débutantes tronculaires (3 mm).
Dans certaines indications et afin d'obtenir l'équivalent d'une classe 4, il est souvent nécessaire de superposer deux classes 2 (ou une classe 1 + une classe 3), sauf contre-indication et/ou mauvaise tolérance du patient (douleurs).
C5 : ulcère cicatrisé.
C6 : ulcère ouvert, selon tolérance ou immédiatement après chirurgie (stripping, phlébectomie).
mediven 30 Mask - Classe 3 - 20-36 mm Hg :
C2 : varices tronculaires constituées > 3 mm.
C3 : œdème chronique.
C4a : troubles trophiques (dermite ocre, eczéma variqueux d'origine veineuse).
C4b : troubles trophiques (lipodermatosclérose, hypodermite de stase, atrophie blanche).
C5 : ulcère cicatrisé ou suites immédiates de sclérothérapie.
Toujours se reporter à la notice d'utilisation.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR. Sans entente préalable.
Fabriqué par : medi Bayreuth, Allemagne.
Distribué par :

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

mediven® 20 séduction
bas et collants médicaux de compression

PRÉSENTATION :
Mediven 20 séduction (classe 2 - 15-20 mm Hg) à compression dégressive, physiologique et contrôlée à chacun des niveaux : cheville, mollet, cuisse :
6 modèles : bas jarret pied fermé, bas jarret pied ouvert, bas autofixant pied fermé, bas autofixant pied ouvert, collant pied fermé, collant maternité pied fermé.
7 couleurs : noir, mouette, bronzé, poudré, champagne, tourterelle, ficelle.
7 tours de cheville et 2 hauteurs.

COMPOSITION : Élasthanne, polyamide.

PROPRIÉTÉS :
Tissage fin assurant un meilleur confort et facilitant l'enfilage des bas.
Climacomfort : évacuation active de l'humidité et régulation optimale de la température.
Climafresh : traitement antibactérien, anti-odeurs et antifongique encore efficace après 100 lavages.
La tolérance des bandes autofixantes platine a été évaluée en situation d'usage prolongé pendant 21 jours. Testées sous contrôle dermatologique, ces bandes conviennent aux peaux sensibles.
Résistants, fiables pour une longue utilisation, les bas et collants mediven 20 séduction sont lavables en machine à laver (40 °C) et peuvent passer au sèche-linge (programme délicat).

INDICATIONS :
Pathologies veineuses légères à modérées.
- C2 : varices débutantes tronculaires > 3 mm.
  En superposition (sauf contre-indication et/ou mauvaise tolérance du patient, douleurs...).
  Dans certaines indications et afin d'obtenir l'équivalent d'une classe 4, il est souvent nécessaire de superposer deux classes 2.
- C5 : ulcère important cicatrisé.
- C6 : ulcère ouvert selon tolérance ou immédiatement après chirurgie (stripping, phlébectomie).

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR, sans entente préalable.
Fabriqué par : Medi Bayreuth, Allemagne.
Distribué par :

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

CE MEFIX®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sparadrap hypoallergénique extensible non tissé non stérile :

EAN	Rouleau longueur x largeur (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR / Prix limite de vente (PLV)
7332551829643	2,5 m x 5 cm (1)	1326040	1,79 € / 3,57 €
7332551829858	2,5 m x 10 cm (1)	1301650	1,97 € / 3,94 €
7332551830038	2,5 m x 15 cm (1)	1301650	1,97 € / 3,94 €
7332551829759	5 m x 5 cm (1)	1301650	1,97 € / 3,94 €
7332551829919	5 m x 10 cm (1)	1307226	3,94 € / 5,91 €
7332551830090	5 m x 15 cm (1)	1307226	3,94 € / 5,91 €
7332551829797	10 m x 5 cm (1)	1307226	3,94 € / 5,91 €
7332551829940	10 m x 10 cm (1)	1321924	7,85 € / 10,20 €

INDICATIONS :
- Fixation et maintien de pansements.
- Maintien de cathéters et de drains.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MEGABASE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 951 536.1).

COMPOSITION :
Bicarbonate de soude 200 mg, carbonate de calcium 136 mg, citrate de potassium 100 mg, carbonate de magnésium 67 mg, fenouil (Foeniculum vulgare) 22,50 mg, anis vert (Pimpinella anisum) 17,50 mg, charbon végétal 20 mg, pollen 15 mg, argile verte 15 mg, gélatine.

PROPRIÉTÉS : Apport en précurseurs alcalins.

MODE D'EMPLOI :
2 à 4 gélules par jour au début des repas.

Laboratoire BIOPHYTAROM - BIODEV GROUP SA
70, Grand-Rue. BP 192. L-2011 Luxembourg (Luxembourg)
Tél : 352 26 73 89 80

CE MEIBOPATCH®
patch oculaire chauffant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Patch oculaire chauffant réutilisable : Boîte unitaire (ACL 3401021209613).

COMPOSITION :
Patch en coton non traité et contenant des pépins de raisin.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
MeiboPatch est un dispositif médical de classe I préconisé en cas de dysfonctionnement des glandes de Meibomius (blépharite, chalazion, sécheresse oculaire). MeiboPatch est un patch oculaire chauffant fluidifiant les sécrétions lipidiques afin de réduire l'obstruction des glandes de Meibomius.

MODE D'EMPLOI :
- Chauffer MeiboPatch au micro-ondes à 800 watts pendant 40 secondes.
- Placer MeiboPatch sur le testeur de température collé au dos de l'étui pendant 30 secondes et contrôler la couleur de la bandelette.
- Si la température est correcte, appliquer sur les yeux fermés pendant 7 à 10 minutes.
- Retirer MeiboPatch et se masser les paupières.

Utiliser MeiboPatch 1 à 2 fois par jour en fonction de la sévérité de l'atteinte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser MeiboPatch :
- Avec des lentilles de contact.
- Si la peau autour des yeux est lésée.
- En cas d'hypersensibilité connue au raisin ou à l'un des autres composants de MeiboPatch.
- Si celui-ci est déchiré ou si une fuite des pépins de raisin est constatée.
- Si celui-ci est mouillé.
- En cas d'infection oculaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
MeiboPatch doit être conservé rangé dans sa boîte ; il ne doit pas être lavé.

Dispositif médical CE de classe I. Non remb Séc soc.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

MÉLANGES d'ACIDES AMINÉS et PRODUITS SPÉCIAUX NUTRICIA Nutrition Clinique

PRÉSENTATION :

Mélanges spéciaux d'acides aminés pour maladies métaboliques	
1 - Phénylcétonurie	PKU Anamix Infant PKU Anamix Junior (Neutre, Chocolat, Vanille, Orange) PKU 2 Activa Tomato PKU 2 Shake (Chocolat, Fraise) PKU 3 Shake (Café) PKU Lophlex LQ 10 (Orange, Tropical) XP Maxamaid (Neutre) XP Maxamum (Neutre, Orange) Phlexy-10 sachets (Agrumes, Fruits tropicaux, Pomme-Cassis) Add Ins
2 - Leucinose	MSUD Anamix Infant MSUD Anamix Junior MSUD Lophlex LQ 20 (Fruits des bois) MSUD 2 Secunda MSUD Maxamaid MSUD Maxamum (Orange)
3 - Tyrosinémie	TYR Anamix Infant TYR Anamix Junior TYR 2 Secunda TYR Lophlex LQ 20 (Fruits des bois) XPHEN, TYR Maxamaid XPHEN, TYR Maxamum
4 - Acidémie méthylmalonique Acidémie propionique	MMA PA Anamix Infant OS 2 Secunda XMTVI/XMTVIL Maxamaid XMTVI Maxamum
5 - Homocystinurie	HCU Anamix Infant HCU Anamix Junior LQ 10 HCU Lophlex LQ 20 (Fruits des bois) HOM 2 Secunda XMET Maxamaid XMET Maxamum
6 - Acidurie glutarique de type 1	GA1 Anamix Infant XLYS, Low TRY Maxamaid XLYS, Low TRY Maxamum
7 - Acidémie isovalérique	IVA Anamix Infant XLEU Maxamaid XLEU Maxamum
8 - Hyperlysinémie	HyperLYS Anamix Infant XLYS Maxamaid
9 - Déficit en sulfite-oxydase	SOD Anamix Infant XMET, CYS Maxamaid
10 - Déficits du cycle de l'urée	UCD 1 Dialamine
Lipides spéciaux, émulsions lipidiques	
VLCAD-Lymphangectasies intestinales Chylothorax Hyperlipoprotéinémie de type 1	Monogen
Adrénoleucodystrophie Adrénomyéloneuropathie	Huile de Lorenzo Huile GTE Huile GTO
Émulsion fine de TCM	Liquigen Huile de TCM
Glucides spéciaux	
Galactosémie congénitale Intolérances au glucose-galactose	Galactomin 19
Petits polymères de glucose	Maxijul Super Soluble
Vitamines, minéraux et oligoéléments	
Vitamines, minéraux, oligoéléments	Seravit pédiatrique (Neutre) Phlexy-Vits (sachets et cp)
Hypercalcémies Hypervitaminose D	Locasol
Produits énergétiques glucido-lipidiques sans protéines, Prévention des décompensations	
Énergie glucido-lipidique	Energivit Duocal Super Soluble
Gamme hypoprotidique Loprofin	
Maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés, Maladies rénales	Loprofin SnoPro Loprofin Gâteau Chocolat Loprofin Pain Tranches Loprofin Farine Hypoprotidique Loprofin Subst d'œuf Loprofin Subst de blanc d'œuf Loprofin Céréales Crousti-Loops Loprofin Céréales Flakes Loprofin Crackers (Nature, Herbes) Loprofin Riz Loprofin Spaghetti Loprofin Fusilli Loprofin Penne Loprofin Tagliatelles Loprofin Pâtes Animal Pasta Loprofin Gaufrettes (Vanille)
Mélanges spéciaux d'acides aminés spécifiques	
Maladie de Crohn	Elemental 028 Extra (Neutre) Elemental 028 Extra Liquide (Fruits d'été, Orange-Ananas, Pamplemousse)
Malabsorption grave rebelle	Emsogen (Neutre)
Supplément azoté anallergénique	
Enfants prématurés	Mélange spécial d'acides aminés
Préparations destinées à entrer dans un régime cétogène	
Épilepsies pharmacorésistantes ou Maladies métaboliques héréditaires	KetoCal 4:1 (Neutre, Vanille)

Disponible auprès de l'AGEPS et des pharmacies hospitalières.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

MELASCREEN

Voir :
DUCRAY

MELGISORB® Plus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement 100 % alginate (calcium/sodium) absorbant hémostatique (compresse et mèche), stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190177639	10 x 12 (10)	1310464	29,98 €
7323190042296	10 x 20 (10)	1342174	48,64 €
7323190042319	3 x 45 (10)	1310464	29,98 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
100 % fibres d'alginate de calcium/sodium.

PROPRIÉTÉS :
- Forte capacité d'absorption.
- Rétention des liquides évitant la diffusion latérale.
- Minimise la macération.
- Gélification maintenant un milieu humide favorable à la cicatrisation.
- Accélère l'agrégation plaquettaire et favorise l'hémostase.
- N'adhère pas à la plaie, minimise la douleur lors de la réfection du pansement.
- Intégrité du pansement permettant son retrait d'un seul tenant.

INDICATIONS : Plaies superficielles ou cavitaires modérément à fortement exsudatives et/ou hémorragiques.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MELISSA RÊVE™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 977 100.6).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : mélisse (600 mg) ; matricaire (200 mg) ; thé vert (150 mg) dont L-théanine (45 mg). Vitamines : B_1 (0,94 mg, soit 86 % des VNR*) ; B_2 (1,1 mg, soit 79 % des VNR*) ; B_3 (12 mg, soit 75 % des VNR*) ; B_6 (1,3 mg, soit 93 % des VNR*) ; B_{12} (1 µg, soit 40 % des VNR*). Magnésium (200 mg, soit 53 % des VNR*).
* VNR : Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS : Aide à soulager les troubles du sommeil causés par le stress et contribue à un sommeil profond et sans perturbation. Favorise un état de relaxation, en réduisant l'anxiété, l'agitation et l'irritabilité. Ne provoque pas de somnolence.

CONSEILS D'UTILISATION :
3 comprimés avec un grand verre d'eau une heure avant le coucher pendant les 15 premiers jours, ensuite 2 comprimés une heure avant le coucher. Peut être pris en continu pendant toute l'année si besoin.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.
Contre-indiqué en cas d'allergie aux astéracées.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

MEL'OYA® MON SÉRUM ANTI-TACHES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sérum concentré : Flacon-pompe airless de 30 ml (EAN 3760223250060).

COMPOSITION :
Oligopeptide-68, extrait de son de blé, L-arginine, niacinamide.
Formule INCI complète : Aqua (water), *Pelargonium graveolens* flower water, glycerin, niacinamide, acetyl glucosamine, *Triticum aestivum* extract, *Acacia Senegal* gum, butylene glycol, xanthan gum, benzyl alcohol, tocopherol, *Aloe barbadensis* leaf juice powder, arginine HCL, disodium EDTA, dehydroacetic acid, sodium hydroxide, glycine soja (soybean) oil, hydrogenated lecithin, oligopeptide-68, sodium oleate. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Grâce à l'association d'oligopeptide-68, d'extrait de son de blé et de L-arginine, la tyrosinase et l'enzyme TYRP1 (enzyme spécifique aux peaux noires) sont inhibées, réduisant ainsi les taches pigmentaires.
Réduit, élimine et corrige les taches brunes des peaux noires, mates et métissées du visage et du corps. Lacté et fluide, il pénètre instantanément, unifie et illumine le teint. Haute tolérance cutanée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Sur les taches du visage ou du corps, appliquer le sérum anti-taches uniquement le soir, sans rinçage. Pour une utilisation dans la journée, appliquer une crème solaire après le soin anti-taches.
Mel'Oya peut être utilisé sous le soin habituel (crème hydratante, sérum anti-rides...). Pour accélérer le renouvellement cellulaire et optimiser son efficacité, il peut être associé à Clean'Oya Mon Gel Nettoyant Exfoliant.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A la température ambiante, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire IN OYA
1480, av d'Arménie. 13120 Gardanne
Tél : 04 42 90 72 28. Fax : 09 70 62 68 20
Site web : www.inoya-laboratoire.com

MEMOEXPERT®

complément alimentaire à base de tyrosine, vitamines B, C, E et de plantes riches en polyphénols et flavonoïdes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pilulier de 60 (ACL 3401560274165).

COMPOSITION :
Pour 4 gélules : Mémophénol® : 400 mg (extraits brevetés de myrtille-bleuet et de raisin), lécithine de **soja** (360 mg) dont phosphatidylsérine (72 mg), extrait de feuille de bacopa (300 mg), extrait de racine de rhodiola (200 mg), zinc : 15 mg (150 % AR*), acide ascorbique dont vitamine C : 80 mg (100 % AR*), L-tyrosine (80 mg), extrait de feuille de *Ginkgo biloba* (60 mg), acétate de D-alpha tocophéryl dont vitamine E : 15 mg (125 % AR*), acide ptéroylmonoglutamique dont vitamine B9 : 200 µg (100 % AR*), levure riche en sélénium (15 mg) dont sélénium : 30 µg (54 % AR*), D-pantothénate de calcium dont vitamine B5 : 6 mg (100 % AR*), cyanocobalamine dont vitamine B12 : 2,5 µg (100 % AR*), chlorhydrate de pyridoxine dont vitamine B6 : 1,4 mg (100 % AR*), riboflavine dont vitamine B2 : 1,4 mg (100 % AR*), chlorhydrate de thiamine dont vitamine B1 : 1,1 mg (100 % AR*).
Excipients : Antiagglomérants : sels de magnésium d'acide gras, silice [nano]. Enveloppe (agent d'enrobage) : gélatine.
* AR = Apports de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
MemoExpert est un complément alimentaire formulé à base de tyrosine, vitamines B, C, E et de plantes riches en polyphénols et flavonoïdes. Le ginkgo contribue à une bonne mémoire, le bacopa peut aider à accroitre la concentration, la cognition, et la mémoire.
La rhodiole aide à stimuler le système nerveux et à s'adapter au stress émotionnel.
Les vitamines du groupe B contribuent au fonctionnement normal du système nerveux, à des fonctions psychologiques normales et à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans, en cas de baisse de mémoire, de fatigue intellectuelle.

- Initiation : 2 gélules matin et soir pendant 1 mois. A renouveler 5 mois.
- En entretien : 2 gélules le matin. A renouveler si besoin au long cours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Un complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser les doses journalières conseillées. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne convient pas aux femmes enceintes ou qui allaitent. En cas de prise simultanée d'anticoagulants, consulter un médecin. Déconseillé aux personnes sous traitement antidépresseur.

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

MEMOPTIC®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés : Boîte de 30 (ACL 3401598332851).

COMPOSITION : Magnésium carbonate, citicoline (Cognizim®/Kyowa), agent de charge : cellulose microcristalline, magnésium marin (oxyde), Ginkgo biloba (extrait) titré en ginkgo flavonoïdes, lubrifiant : mono-di-triglycéride béhénate, arôme vanille, bisglycinate de zinc, vitamine B_5. Pelliculage : HPMC, lubrifiant : acide stéarique, colorant E171.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Complément alimentaire à base de ginkgo biloba, choline, magnésium, vitamine B_5 et zinc.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 comprimés par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

MÉMOZAN®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule pelliculée : Boîte de 60 (ACL 987 551.0).

COMPOSITION :
Huiles de poisson (DHA et EPA oméga-3), hydrolysat de protéines de poisson (peptides bioactifs Gabolysat®), vitamine E (extrait de tocophérols naturels), vitamine B_2 (riboflavine), vitamine B_5 (pantothénate de calcium), vitamine B_6 (pyridoxine), vitamine B_9 (acide folique).
Excipients : lécithine de soja sans OGM, monostéarate de glycérol, gélatine de poisson, glycérine végétale, agents d'enrobage (gommes laque et arabique).
Allergènes : poisson, soja.

Analyse moyenne		pour 2 caps		pour 4 caps	
		Valeur	% VNR*	Valeur	% VNR*
Valeur énergétique	kcal	6	-	12	-
	kJ	25,2	-	50,4	-
Peptides Gabolysat	mg	240	-	480	-
DHA oméga-3	mg	130	-	260	-
EPA oméga-3	mg	50	-	100	-
Vitamine E	mg	3	25 %	6	50 %
Vitamine B_2	mg	0,7	50 %	1,4	100 %
Vitamine B_5	mg	3	50 %	6	100 %
Vitamine B_6	mg	0,7	50 %	1,4	100 %
Vitamine B_9	mg	0,1	50 %	0,2	100 %
Choline	mg	4	-	8	-

* Valeurs nutritionnelles de référence.

ALLÉGATIONS :
Mémozan est un complément alimentaire pour adulte et adolescent, associant des nutriments nécessaires au bon fonctionnement du cerveau : oméga 3 (DHA), vitamines B_2, B_5, B_6 et B_9. Il est préconisé en cas de fatigue intellectuelle et d'activité cérébrale intense, notamment préparation aux examens et études.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Programme d'attaque : 2 à 4 capsules par jour, 2 le matin et/ou 2 le midi.
Programme d'entretien : 2 capsules par jour.
A avaler sans croquer, de préférence en début de repas.
Mémozan doit être associé à une alimentation variée et équilibrée et une bonne hygiène de vie.
Forme non adaptée à l'enfant.

Laboratoire DIELEN
Zone Produimer. 50110 Tourlaville
Tél : 02 33 23 43 90
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr

MÉNOCIA® 12/12
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 56 : 28 gélules vertes JOUR et 28 gélules orange NUIT (ACL 3401520574298).

COMPOSITION :
Gélule jour (verte) :
β-alanine, extrait de feuille d'ortie (Urtica dioica) [agent de charge : maltodextrine]. *Enveloppe :* hydroxypropylméthylcellulose (colorant : chlorophylline cuprique sodique), acide ascorbique (vitamine C) [agent de charge : cellulose microcristalline], extrait de cônes de houblon (Humulus lupulus) [agent de charge : maltodextrine, antiagglomérant : dioxyde de silicium], acétate de dl-alpha-tocophéryl (vitamine E), levure de chrome, pantothénate de calcium (vitamine B_5), antiagglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium ; cholécalciférol (vitamine D), biotine (vitamine B_8).
Gélule nuit (orange) :
Enveloppe : hydroxypropylméthylcellulose (colorants : jaune orangé S, dioxyde de titane, silicate alumino-potassique), oxyde de magnésium, hydrochloride de L-cystéine, extrait d'écorce de pin maritime (Pinus pinaster), extrait de feuilles de mélisse (Melissa officinalis) [agent de charge : maltodextrine], L-tryptophane, agent de charge : cellulose microcristalline, extrait de cônes de houblon (Humulus lupulus) [agent de charge : maltodextrine, antiagglomérant : dioxyde de silicium], levure de sélénium, oxyde de zinc, antiagglomérants : dioxyde de silicium, stéarate de magnésium ; chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6).
Chaque gélule contient 50 µg de 8-prénylnaringenine (8PN), soit 100 µg par jour.

Analyse moyenne	p 1 gél verte	p 1 gél orange	% VNR*
β-alanine	100 mg		
Ortie	100 mg		
Vitamine C	80 mg		100
Houblon	33,34 mg		
Vitamine E	10 mg		83
Chrome	25 µg		62,50
Vitamine B_5	6 mg		100
Vitamine D_3	5 µg		100
Vitamine B_8	50 µg		100
L-cystéine		50 mg	
Pin maritime		50 mg	
Mélisse		50 mg	
L-tryptophane		50 mg	
Houblon		33,34 mg	
Sélénium		41,25 mg	75
Zinc		7,50 mg	75
Vitamine B_6		2 mg	142,80

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Ménocia 12/12 est un complément alimentaire avec une formule jour/nuit contenant des vitamines, minéraux et extraits de plantes pour cibler certains désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur, fatigue, stress oxydatif, sudation, irritabilité.

MODE D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
1 gélule verte le matin et 1 gélule orange le soir, à prendre avec un verre d'eau.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

MENOLISTICA
pour la femme de 45 ans et plus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules molles (gélatine de **poissons**) : Boîtes de 60 et de 120.

COMPOSITION : Huile de bourrache riche en AGL, extrait de yam (dioscorea) à 16 % de teneur naturelle en diosgénine, huile de tournesol, fucus, huile de **poissons** riche en oméga 3 EPA/DHA, laitue marine, huile d'olive, cire d'abeille, vitamine E d'origine naturelle.

PROPRIÉTÉS :
Menolistica apporte l'AGL (Ω6), est source d'EPA/DHA (Ω3), de mono-insaturés (Ω9) et d'antioxydants d'origine végétale, particulièrement utiles aux femmes de 45 ans et plus.
L'EPA et le DHA aident à maintenir une activité cardiaque normale et contribuent à une activité normale du cerveau.

CONSEILS D'UTILISATION : 3 capsules par jour, au cours des repas. Alterner des périodes de 3 semaines de supplémentation avec 1 semaine de pause.

Prix conseillé :
25,80 € (60 capsules ; ACL 3401574678249).
43,20 € (120 capsules ; ACL 3401544552005).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

CE MEPIFORM®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement auto-fixant stérile siliconé (Technologie Safetac®) pour prévention et traitement des cicatrices :

EAN	Dimensions	Boîte de
7332551164300	4 x 30 cm	5 pièces
7323190179053	5 x 7,5 cm	5 pièces
7323190179114	10 x 18 cm	5 pièces

COMPOSITION :
- Support polyuréthane/non tissé, semi-perméable.
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.

UTILISATION :
- Traitement curatif des cicatrices hypertrophiques et/ou chéloïdes récentes ou anciennes.
- Traitement prophylactique des plaies chirurgicales fermées pour prévenir la formation des cicatrices hypertrophiques et/ou chéloïdes.

PROPRIÉTÉS :
- Mepiform maintient un milieu humide améliorant la souplesse, la rougeur et le relief de la cicatrice.
- Pour un résultat optimal, il doit être porté 24h/24.
- Autorise la douche.
- Découpable, ajustable, ne nécessite pas de fixation supplémentaire.
- Durée du traitement recommandé : 3 mois à 6 mois.

Non remb Séc soc.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MEPILEX® Ag

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire siliconé, à micro-adhérence sélective, au sulfate d'argent, stérile : Boîte de 5 pansements de 12,5 x 12,5 cm (EAN 7332430931993).

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Mousse absorbante de polyuréthane imprégnée de sulfate d'argent et de charbon actif.
- Film de polyuréthane semi-perméable, étiré.

PROPRIÉTÉS :
- Absorption et rétention importantes même sous bandages compressifs.
- Retrait atraumatique et indolore.
- Réduit la charge bactérienne (large spectre, inclus SARM), action rapide (dès 30 minutes) et durable (jusqu'à 7 jours).
- Découpable.

UTILISATION :
Plaies infectées.
Durée maximale de traitement : 4 semaines.

Non remboursé Séc soc.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® BORDER Ag

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire auto-fixant siliconé (technologie Safetac®), antimicrobien, au sulfate d'argent, stérile : Boîte de 16 pansements d'une dimension totale de 7,5 x 8,5 cm, avec une compresse de 4,5 x 4,5 cm (EAN 7332551971373).

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Coussin multicouche super-absorbant imprégné de sulfate d'argent et de charbon actif.
- Film externe en polyuréthane semi-perméable.

PROPRIÉTÉS :
- Absorption élevée.
- Retrait atraumatique et indolore.
- Réduit la charge bactérienne (large spectre, inclus SARM), action rapide (dès 30 min) et durable (jusqu'à 7 jours).
- Fixation optimale, retrait sécurisé.
- Permet la douche.

UTILISATION :
Plaies exsudatives infectées nécessitant une fixation renforcée du pansement.
Durée maximale du traitement : 4 semaines.

Non remboursé Séc soc.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® e.m.

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire extra-mince, siliconé, à micro-adhérence sélective, stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190180745	7,5 x 8,5 (10)	1398708	15,84 €
7323190180752	14 x 15 (10)	1380097	47,63 €
7332430666642	17,5 x 17,5 (10)	1367501	69,91 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Mousse absorbante extra-mince en polyuréthane.
- Film de polyuréthane semi-perméable, étiré.

PROPRIÉTÉS :
- Adaptabilité optimale sur les extrémités.
- Retrait du pansement atraumatique et indolore.
- Discret et confortable.
- Découpable.

INDICATIONS :
Plaies peu exsudatives en phase d'épidermisation.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® BORDER e.m.

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire extra-mince auto-fixant siliconé, stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)		Code LPPR	Tarif LPPR*
	totales	compresse		
7332551972530	4 x 5 (10)	2 x 3 (10)	-	NR**
7323190197958	5 x 5 (10)	3 x 3 (10)	1351262	6,47 €
7323190022465	6 x 12 (10)	3 x 8 (10)	1321982	15,05 €
7323190022281	9 x 15 (10)	4,5 x 10 (10)	1322326	27,89 €
7332551091484	10 x 20 (10)	5 x 15 (10)	1307700	45,25 €
7323190022298	10 x 25 (10)	5 x 20 (10)	1388153	50,82 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.
** Non remboursé Séc soc.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Mousse absorbante extra-mince en polyuréthane.
- Voile de non tissé.
- Film externe en polyuréthane semi-perméable et semi-transparent.

PROPRIÉTÉS :
- Tout-en-un : ne nécessite pas de fixation secondaire.
- Non-adhérence à la plaie, adhérence optimale sur le pourtour.
- Retrait atraumatique et indolore.
- Réduction du risque de macération.
- Maintien d'un milieu humide optimal.
- Fixation optimale, retrait sécurisé.
- Autorise la douche.
- Souple et conformable, fin, discret.

INDICATIONS :
Plaies pas ou peu exsudatives :
- plaies post-opératoires,
- plaies traumatiques : dermabrasions, plaies des mains et des doigts, déchirures cutanées,
- phlyctènes.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

La liste
des médicaments et des produits
par établissement
figure en fin d'ouvrage
(section verte)

CE MEPILEX® BORDER FLEX

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire auto-fixant siliconé et morpho-adaptable, stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190169856	10 x 12,5 (16)	1326560	41,10 €
7323190036967	13,5 x 16,5 (16)	1389112	66,68 €
7323190036998	16 x 20 (10)	1359097	69,91 €
7323190093892	7,5 x 9,5 (16)	1348679	22,18 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Coussin multicouche superabsorbant avec technologie Flex.
- Film externe en polyuréthane semi-perméable.

PROPRIÉTÉS :
Spécificités de la technologie Flex :
- Flexible.
- Conformable.
- Tenue sécurisée et renforcée.

Propriétés générales du pansement :
- Tout-en-un : ne nécessite pas de fixation secondaire.
- Capacité élevée d'absorption et de rétention.
- Autorise la douche.
- Non-adhérence à la plaie, adhésion optimale sur le pourtour.
- Maintien d'un milieu humide optimisant la cicatrisation.
- Réduction du risque de macération en évitant les fuites latérales d'exsudats.
- Retrait atraumatique et indolore.
- Forme ellipse, s'adapte à toutes les zones du corps.

INDICATIONS :
Toutes plaies exsudatives sur des zones planes ou des articulations :
- plaies chroniques : escarres, ulcères de jambes, plaies du pied diabétique ;
- plaies aiguës : plaies post-opératoires et traumatiques (morsures, coupures, etc.).

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® BORDER
CE MEPILEX® BORDER SACRUM
CE MEPILEX® BORDER TALON

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire auto-fixant siliconé, stérile :

EAN	Dimensions en cm (boîte de)		Code LPPR	Tarif LPPR*
	totales	compresse		
7332430500670	7,5 x 8,5 (16)	4,5 x 4,5 (16)	1348679	22,18 €
7332430854636	10 x 30 (10)	5 x 25 (10)	1359097	69,91 €
7323190016723	14 x 15 (16)	10 x 11 (16)	1389112	66,68 €
7332430497116	17,5 x 17,5 (10)	11 x 11 (10)	1359097	69,91 €
7332430497123	17,5 x 23 (10)	11 x 16 (10)	1358152	92,93 €

Forme anatomique pour escarres sacrées et kystes pilonidaux :

EAN	Dimensions en cm (boîte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7332430908780	20 x 20 (10)	1342895	89,42 €
7332430933959	23 x 23 (10)	1378730	109,57 €

Forme anatomique pour escarres et ulcères localisés dans la région du talon :

EAN	Dimensions en cm (boîte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190036684	18,5 x 25 (10)	1380039	75,55 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Coussin multicouche absorbant.
- Film externe en polyuréthane semi-perméable.

PROPRIÉTÉS :
- Absorption élevée.
- Retrait atraumatique et indolore.
- Fixation optimale, retrait sécurisé.
- Permet la douche.

INDICATIONS : Plaies chroniques, exsudatives nécessitant une fixation renforcée du pansement.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® TALON

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire siliconé, à micro-adhérence sélective, forme anatomique talon, stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7332430727572	13 x 21 cm (10)	1398358	57,87 €
7332551617998	15 x 22 cm (10)	1383931	70,05 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Mousse absorbante de polyuréthane.
- Film de polyuréthane semi-perméable étiré.

PROPRIÉTÉS :
- Absorption et rétention importantes même sous bandages compressifs.
- Retrait du pansement atraumatique et indolore.
- Découpable.

INDICATIONS :
Escarres et ulcères du talon et de la malléole.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® TRANSFER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement interface absorbante siliconée à micro-adhérence sélective, stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190180769	7,5 x 8,5 (10)	1398708	15,84 €
7323190180776	14 x 15 (10)	1380097	47,63 €
7332430872128	17,5 x 17,5 (10)	1367501	69,91 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac®.
- Mousse de polyuréthane ultra-fine.

PROPRIÉTÉS :
- Retrait atraumatique et indolore.
- Alternative aux tulles et interfaces.
- Souplesse et conformabilité, s'adapte à toutes les localisations.
- Non occlusif.
- Non-adhérence à la plaie, adhérence douce sur le pourtour.
- Réduction du risque de macération en évitant les fuites latérales d'exsudats.
- Maintien d'un milieu humide optimal.

INDICATIONS :
Plaies peu à moyennement exsudatives et/ou difficiles à panser :
- déchirures cutanées,
- dermabrasions/abrasions,
- brûlures,
- plaies chroniques en fin de cicatrisation,
- épydermolyse bulleuse.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

CE MEPILEX® XT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire siliconé à micro-adhérence sélective avec canaux de drainage :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190123582	14 x 15 (16)	1392717	70,20 €
7323190123551	10 x 21 (16)	1392717	70,20 €
7323190123568	17,5 x 17,5 (10)	1364342	73,59 €
7323190123575	21 x 22 (10)	1314829	112,36 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac® avec canaux de drainage.
- Mousse absorbante de polyuréthane avec canaux de drainage.
- Film de polyuréthane semi-perméable, étiré.

PROPRIÉTÉS :
- Absorption de tous types d'exsudats (fluides ou fibrineux).
- Réduction du risque de macération.
- Conformable, souple.
- Retrait du pansement atraumatique et indolore.

INDICATIONS : Plaies chroniques exsudatives, plaies avec peau fragile (ulcères de jambe, pied diabétique).

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MEPITEL® Film

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Film semi-perméable transparent auto-fixant siliconé (Safetac® technology), stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR/ Prix public
7332551974367	10,5 x 12 (10)	1384847	10,55 €/15,02 €
7332551974381	10,5 x 25 (10)	1326927	11,45 €/16,03 €
7332551974404	15,5 x 20 (10)	1344397	15,95 €/22,81 €

COMPOSITION :
- Film de polyuréthane respirable, souple, très fin et conformable.
- Enduction de silicone issue de la technologie Safetac.

PROPRIÉTÉS :
- Film transparent de polyuréthane siliconé.
- Retrait atraumatique et indolore.
- Permet la douche et le bain.
- Évite la macération.
- Adapté aux peaux fragiles ou atopiques.
- Barrière antimicrobienne.

INDICATIONS :
- Pansements secondaires au-dessus de crèmes, de pommades, de pansements et de gels.
- Protection des peaux fragiles et sensibles sous un adhésif traditionnel, par exemple sous les dispositifs médicaux pour limiter les frottements.
- Prévention des réactions cutanées radio-induites.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MEPITEL® One

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement interface siliconé d'un seul côté à micro-adhérence sélective (Technologie Safetac®), stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7332551023720	5 x 7,5 (10)	1356035	10,66 €
7332551023744	7,5 x 10 (10)	1337210	20,40 €
7332551023768	10 x 18 (10)	1306936	47,11 €
7332551225650	24 x 27,5 (5)	1335607	84,46 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente.

COMPOSITION :
- Trame de polyuréthane transparente micro-perforée.
- Enduction de silicone Safetac sur un seul côté.

PROPRIÉTÉS :
- Retrait atraumatique pour la plaie et la peau périlésionnelle.
- Retrait indolore pour le patient.
- Maintien d'un milieu humide optimal.
- Adhérence douce sur la peau sèche.
- Pas d'adhérence sur le lit humide de la plaie.
- Réduction du risque de macération par drainage vertical des exsudats vers le pansement secondaire.
- Facile d'utilisation et découpable.
- Repositionnable sans perdre en qualité d'adhérence.
- Non sensibilisant, non irritant.
- Conserve son intégrité structurelle/aucun résidu dans la plaie ou sur la peau environnante.
- Souple et conformable quelle que soit la localisation.
- Transparent, permet de visualiser l'état de la plaie sans nécessité de le retirer.
- Peut rester en place plusieurs jours (selon état de la plaie).

INDICATIONS :
Tout type de plaies exsudatives :
- Plaies aiguës : brûlures du deuxième degré superficielles, plaies traumatiques, dermabrasions, déchirures cutanées, plaies suturées, greffes totales ou partielles et radiodermites.
- Plaies chroniques : ulcères de jambe et plaies du pied diabétique.

Protection des plaies non exsudatives, des phlyctènes ou sur des zones de peaux fragiles.

Dispositif médical de classe II b. Marquage CE 0086.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MEPORE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif hypoallergénique stérile :

EAN	Dimensions		Code LPPR	Tarif LPPR/Prix limite de vente (PLV)
	pansement (bte de)	compresse		
7310796708008	6 x 7 cm (10)	3 x 4 cm	1392367	4,00 €/4,64 €
7310796709005	9 x 10 cm (10)	4,5 x 6 cm	1301130	6,23 €/6,92 €
7310796710001	9 x 15 cm (10)	4,5 x 10 cm	1335872	11,08 €/12,41 €
7310796711008	9 x 20 cm (10)	4,5 x 15 cm	1389320	14,17 €/16,01 €

INDICATIONS : Recouvrement des plaies chirurgicales sèches ou légèrement suintantes.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MERITENE® FORCE et TONUS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre à diluer saveur vanille :
Portions, boîte de 9 (EAN 7613035482593).
Sachets, boîte de 15 (EAN 7613034949219).

COMPOSITION :
Ingrédients : Lait écrémé en poudre, minéraux (carbonate de magnésium, gluconate de zinc, pyrophosphate de fer, sélénite de sodium), triglycérides à chaînes moyennes (TCM), vitamines (C, niacine, E, acide pantothénique, B_6, B_1, A, B_2, acide folique, K, D, B_{12}), arôme, édulcorant (saccharine), colorant (bêta-carotène).
Riche en vitamine D et en calcium. Sans gluten. Allergène : lait.

Vitamines et minéraux		p portion(1)	% VNR(2)
A	µg	330	41
D	µg	10	198
E	mg	3,6	30
K	µg	39	52
C	mg	25	31
B_1 (thiamine)	mg	0,36	33
B_2 (riboflavine)	mg	0,54	39
B_3 (niacine)	mg	6,6	41
B_6	mg	0,72	51
B_9 (acide folique)	µg	120	60
B_{12}	µg	1,2	48
B_5 (ac pantothénique)	mg	1,8	30
Potassium	mg	510	26
Calcium	mg	330	41
Phosphore	mg	297	42
Magnésium	mg	66	18
Fer	mg	4,2	30
Zinc	mg	4,8	48
Sélénium	µg	14	25
Autre substance :			
Protéines	g	9,3	-

(1) 1 portion = 30 g de poudre ou 1 sachet (30 g).
(2) Valeurs Nutritionnelles de Référence (adultes).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Meritene Force et Tonus est un complément alimentaire avec édulcorant spécialement conçu pour les besoins nutritionnels des adultes :
- Pour maintenir force et tonus : les protéines et la vitamine D contribuent respectivement au maintien de la masse musculaire et d'une fonction musculaire normale. Les vitamines B_2, B_6 et B_{12} contribuent à la réduction de la fatigue.
- Avec antioxydants : le zinc, le sélénium et les vitamines B_2, C et E contribuent à la protection des cellules contre le stress oxydatif.

MODE D'EMPLOI :
Diluer 30 g de poudre (1 sachet) dans un grand verre d'eau. Remuer jusqu'à dissolution complète.
Dose journalière recommandée : 1 portion (30 g) par jour.
La dose journalière recommandée ne doit pas être dépassée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce complément alimentaire ne remplace pas une alimentation variée et équilibrée. Destiné aux adultes.
Attention : en cas de supplémentation déjà existante en calcium ou en vitamine D, ou de traitement anticoagulant par antivitamine K, consulter un pharmacien ou un médecin. Ne convient pas en cas d'insuffisance rénale.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

Les Informations pratiques
figurent en début d'ouvrage (section grise)

MESOFT®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresse non tissée stérile et non stérile :

EAN	Dimensions (en cm)	Boîte de	Code LPPR	Tarif LPPR*
Compresses non stériles				
7323190152803	7,5 x 7,5	100	1387923	4,27 €
7323190152223	10 x 10	100	1396655	5,89 €
Compresses stériles				
7332430523938	7,5 x 75	2 x 10	1355685	1,81 €
7332430523976	10 x 10	2 x 10	1382541	2,33 €
7332430524010	7,5 x 7,5	2 x 25	1396218	3,67 €
7332430524058	10 x 10	2 x 25	1314976	4,95 €
7332430524096	7,5 x 7,5	2 x 50	1330751	6,75 €
7332551858131	10 x 10	2 x 50	1353752	9,31 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

INDICATIONS :
- Soins stériles.
- Nettoyage et antisepsie de la peau.
- Nettoyage et couverture des plaies (protection et absorption des exsudats) nécessitant une grande douceur.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

MEXTRA® Superabsorbant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement superabsorbant, multicouche, non adhésif, stérile :

EAN	Dimensions en cm (bte de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
7323190180783	12,5 x 12,5 (10)	1370800	33,41 €
7323190098187	17,5 x 22,5 (10)	1368363	62,55 €
7323190098163	22,5 x 27,5 (10)	1337820	124,34 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
- Couche hydrophile en non-tissé, en contact avec la plaie pour le drainage des exsudats.
- Couche de diffusion pour une absorption et une diffusion rapides des exsudats.
- Couche superabsorbante en fibres de cellulose et particules de polyacrylate pour une absorption et une rétention optimale des exsudats.
- Couche en non-tissé hydrophobe et semi-perméable pour une meilleure gestion des échanges gazeux.

PROPRIÉTÉS :
- Capacité d'absorption et de rétention très élevée.
- Utilisable sous compression.
- Réduction des risques de macération grâce à une meilleure gestion des exsudats.
- Peu de gonflement et conformable après absorption des exsudats.

INDICATIONS : Plaies très exsudatives.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

Micro H® Lingettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lingettes en tissu biodégradable (17 cm x 12 cm) : Boîte de 20 sachets individuels (EAN 7640107850226).

COMPOSITION :
Eau purifiée, sorbitol, glycérine, marron d'Inde (extrait glycériné), unitamuron H-22 (extrait de graines de tamarinier), antiphlogisticum K, polysorbate 20, HE Litsea cubeba fruit oil (citral, limonene, linalool, citronellol, geraniol), hydroxyde de sodium, alcool benzylique.

PROPRIÉTÉS :
L'unitamuron H-22, assimilable à de l'acide hyaluronique végétal, forme un film protecteur favorisant l'action des autres composants.
Le marron d'Inde a un effet astringent.

UTILISATION :
En cas d'irritations, démangeaisons, brûlures et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires.

MODE D'EMPLOI :
Application de la lingette sur la zone anale propre, chaque fois que nécessaire pour soulager la crise hémorroïdaire. La lingette peut être utilisée seule ou associée à tout autre traitement anti-hémorroïdaire.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'allergie ou d'hypersensibilité connue ou supposée à l'un des composants.
Ne pas utiliser en cas d'antécédent de chirurgie anorectale.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Les lingettes peuvent être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement. Il n'existe aucun risque connu pour la mère ou le nouveau-né.

Dispositif médical conforme à la directive européenne 93/42/CEE.

DIEPHARMEX SA
8, av de Rosemont. CH1208 Genève (Suisse)
Tél : 00 41 22 718 64 20

CE Micro H® Monodoses

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel rectal : Boîte de 10 monodoses de 5 ml à usage unique (EAN 7640107850219).

COMPOSITION :
Eau purifiée, sorbitol, glycérine végétale, carboxyméthylcellulose sodique, unitamuron H-22 (extrait de graines de tamarinier), marron d'Inde (ES marronnier écorce), antiphlogisticum K, alcool benzylique.

PROPRIÉTÉS :
L'unitamuron H-22, assimilable à de l'acide hyaluronique végétal, forme un film protecteur favorisant l'action des autres composants.
Le marron d'Inde a un effet astringent.
Le glycérol et le sorbitol ont pour effet d'hydrater le bol fécal et de favoriser la défécation.

UTILISATION :
Traitement des crises hémorroïdaires.

MODE D'EMPLOI :
Voie rectale : une monodose matin et soir pendant 5 jours.
1. Retirer le capuchon et exercer une légère pression sur le tube pour faire sortir une perle du gel afin de lubrifier l'extrémité de la monodose.
2. Introduire la canule dans l'orifice anal.
3. Exercer une pression sur les parois de la monodose pour la vider puis retirer la canule en maintenant la pression sur le tube.
4. Jeter la canule.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'allergie ou d'hypersensibilité connue ou supposée à l'un des composants.
Ne pas utiliser en cas d'antécédent de chirurgie anorectale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de saignement ou d'absence d'effet bénéfique notable au bout de 5 jours, interrompre l'utilisation et consulter un médecin.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Les monodoses peuvent être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement. Il n'existe aucun risque connu pour la mère ou le nouveau-né.

Dispositif médical conforme à la directive européenne 93/42/CEE.

DIEPHARMEX SA
8, av de Rosemont. CH1208 Genève (Suisse)
Tél : 00 41 22 718 64 20

MICROLET® NEXT et MICROLET®
autopiqueur et lancettes de Ascensia Diabetes Care

MICROLET NEXT de Ascensia, autopiqueur

PRÉSENTATION :
Autopiqueur à embase réglable (ACL : 3401060169251).
Comprend : 1 autopiqueur Microlet Next à embase réglable, 5 lancettes siliconées Microlet, 1 embase transparente pour prélèvement sur sites alternatifs.

PROPRIÉTÉS :
- Dispositif de prélèvement capillaire microsensitif.
- Moins de sensations douloureuses grâce au système anti-rebond, diminution de la force de pénétration de l'aiguille permettant un prélèvement plus en douceur.
- Embase réglable : 5 réglages de profondeur de pénétration de l'aiguille selon l'épaisseur de la peau.
- Embase transparente spéciale pour prélèvement sur sites alternatifs.
- Plus de sécurité avec le bouton d'éjection des lancettes usagées.
- Plus de simplicité : utilisable d'une seule main.

Tarif LPPR : 12,12 € TTC.
Prix public : 12,12 € TTC (code LPPR 1117454).

MICROLET de Ascensia, lancettes colorées et siliconées

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes colorées et siliconées stériles : Boîte de 200 (ACL 7 : 610 998.5 ; ACL 13 : 3401061099854).

PROPRIÉTÉS :
- Les lancettes siliconées réduisent la sensation douloureuse.
- Les 7 couleurs différentes des lancettes siliconées aident le patient à penser à remplacer la lancette à chaque prélèvement, diminuant ainsi la sensation de douleur et les risques d'infection.

Tarif LPPR : 14,08 € TTC.
Prix public : 14,08 € TTC (code LPPR 1166100).

ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS
20-26, bd du Parc. CS 20073. 92521 Neuilly-sur-Seine cdx

CE MICROPORE™ 3M™ sparadrap

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sparadrap microporeux hypoallergénique en dévidoir (largeur 25 mm) :
- 2,5 cm x 5 m (ACL 707 826.4/EAN 4046719318766 ; chair : ACL 707 827.0/EAN 4046719318797).
- 2,5 cm x 7,50 m Plus (ACL 710 357.1/EAN 4046719318773).
- 2,5 cm x 9,14 m Géant (ACL 707 828.7/EAN 4046719318780).
- 2,5 cm x 9,14 m dévidoir bleu (ACL 652 888.3/EAN 4046719322244).

Sparadrap microporeux hypoallergénique en rouleau (longueur 5 m) :
- 1,25 cm x 5 m (ACL 660 682.1/EAN 5000485000699).
- 5 cm x 5 m (ACL 604 973.4/EAN 5000485000705).
- 7,5 cm x 5 m (ACL 602 247.4/EAN 4046719318827).
- 10 cm x 5 m (ACL 730 433.5/EAN 4046719318025).

Pour la fixation de pansements.
Hypoallergénique : convient aux peaux sensibles et aux pansements fréquemment renouvelés.
Laisse respirer la peau.
Ne se décolle pas, même mouillé.
Existe en blanc et couleur chair.

Remb Séc soc (sauf 1,25 cm). Admis à la LPPR.
Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE MICROPORE™ SILICONE 3M™
sparadrap

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sparadrap hypoallergénique, avec adhésif silicone, couleur bleu pâle.
Rouleau de 5 cm x 5 m (ACL 993 103.6/EAN 4046719535569).
Fixation sûre et atraumatique de pansements sur peaux fragiles (visage, pédiatrie, gériatrie...) et fragilisées (radiothérapie, corticoïdes...) ; pansements à renouvellement fréquent ; minimisation de la douleur au retrait ; patients intolérants aux adhésifs acrylates ou à base d'oxyde de zinc.
Repositionnable.

Remb Séc soc. Admis à la LPPR.
Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

MILACTIF® 200
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401547774930).

COMPOSITION :
Régulateur biomimétique® : 200 mg de PNV®. Extrait standard de *Portulaca oleracea* correspondant à l'activité biologique d'un standard d'environ 280 g de plantes fraîches.
Auxiliaires technologiques : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silicate de magnésium naturel hydraté, dioxyde de silicium.
A base d'ingrédients 100 % d'origine naturelle. Ne contient pas de gluten, ni de conservateur, ni d'additif de synthèse.

CONSEILS D'UTILISATION :
Le métabolisme des individus étant variable, il est conseillé d'adapter les prises selon les préconisations personnalisées du professionnel de santé. Milactif 200 est habituellement consommé à la dose de 1 à 2 comprimés par prise et ce, deux fois par jour, soit de 2 à 4 comprimés par jour. Ce complément alimentaire est à consommer dans le cadre d'une alimentation complète, variée et équilibrée. Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables associés à la consommation de Milactif 200.

Régulateur biomimétique mis sur le marché en novembre 2007.
Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Du Guesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

MILUMEL PREMIGEST® 1er âge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Boîte de 900 g (EAN 3288111154929).

COMPOSITION :
Lactose (***lait***), amidon, crème (***lait***), lait écrémé (***lait***), huiles végétales (colza, tournesol, tournesol oléique), maltodextrines, fibres (galacto-oligosaccharides (***lait***), fructo-oligosaccharides), lactosérum déminéralisé (***lait***), protéines solubles de ***lait***, minéraux (citrate tripotassique, phosphate tricalcique, citrate trisodique, carbonate de calcium, phosphate de magnésium, hydroxyde de potassium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, chlorure de potassium, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (lécithine de ***soja***), vitamines (C, PP, B5, A, K, B1, D, B6, B2, B9, H, B12), chlorure de choline, taurine, inositol, L-phenylalanine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols (***soja***)), L-carnitine, L-tryptophane, ferments lactiques (*Lactobacillus fermentum CECT 5716*).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2011	271
	kcal	481	65
Matières grasses	g	23,3	3,1
- dont acides gras saturés	g	9,8	1,3
- Acide linoléique	mg	3600	486
- Acide alpha-linolénique	mg	600	81
Glucides/carbohydrates	g	55,0	7,4
- dont sucres	g	31,6	4,3
- Lactose	g	30,9	4,2
- Amidon	g	14,8	2,0
Fibres	g	5,9	0,8
- Fructo-oligosaccharides	g	0,6	0,1
- Galacto-oligosaccharides	g	5,3	0,7
Protéines	g	9,8	1,3
- Caséines	g	3,9	0,5
- Protéines solubles	g	5,9	0,8
Sel	g	0,38	0,05
Vitamines :			
- Vitamine A	µg ER	500	67,5
- Vitamine D	µg	7,5	1,0
- Vitamine E	mg α-TE	5,5	0,74
- Vitamine K	µg	30,0	4,1
- Vitamine C	mg	80,0	10,8
- Thiamine (B1)	µg	500	67,5
- Riboflavine (B2)	µg	800	108
- Niacine (PP)	µg	5500	743
- Vitamine B6	µg	450	60,8
- Acide folique (B9)	µg	70,0	9,5
- Vitamine B12	µg	1,2	0,16
- Biotine (H)	µg	15,0	2,0
- Acide pantothénique (B5)	µg	3000	405
Minéraux :			
- Sodium	mg	150	20,3
- Potassium	mg	500	67,5
- Chlorure	mg	400	54,0
- Calcium	mg	400	54,0
- Phosphore	mg	280	37,8
- Magnésium	mg	50,0	6,8
- Fer	mg	4,8	0,65
- Zinc	mg	5,0	0,68
- Cuivre	µg	350	47,3
- Manganèse	µg	100	13,5
- Sélénium	µg	15,0	2,0
- Iode	µg	80,0	10,8
Autres :			
- Choline	mg	60,0	8,1
- Inositol	mg	30,0	4,1
- L-carnitine	mg	11,0	1,5
- Taurine	mg	5,3	0,72

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Milumel Premigest 1er âge est une formule épaissie à l'amidon qui contient également des fibres. Ce produit est indiqué en cas de petites gênes digestives du nourrisson de la naissance à 6 mois.
Milumel Premigest 1er âge est une formule sans huile de palme avec des lipides d'origine laitière et végétale, des ferments lactiques et un taux protéique optimisé. L'introduction de lipides laitiers apporte un profil lipidique beaucoup plus proche de celui du lait maternel.

MODE D'EMPLOI :
Une mesurette arasée (environ 4,4 g) pour 30 ml d'eau.
Les volumes et le nombre de repas pourront être adaptés aux besoins de chaque enfant, en accord avec le corps médical.
Tableau indicatif d'alimentation :

Age	Eau par biberon	Nombre de mesurettes	Nombre de biberons/jour
Jusqu'à 1 mois	90 ml	3	6-8
1-2 mois	120 ml	4	6-7
2-3 mois	150 ml	5	5-6
3-4 mois	180 ml	6	4-5
4-6 mois	210 ml	7	4-5

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est important de ne pas conserver ni réutiliser le lait restant d'un biberon non terminé. Le jeter sans hésiter. N'utiliser que la mesurette contenue dans la boîte. Ne jamais remettre une mesurette humide dans la poudre.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité et à température ambiante.
Après ouverture : la boîte se conserve dans un endroit frais et sec (jamais au réfrigérateur). Le produit doit être consommé au maximum dans les 4 semaines suivant l'ouverture de la boîte.

MILUMEL
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
Site web : www.milumel.fr

MIX-ALPHA 3 ®
complexe oméga 3

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule en gélatine d'origine marine : Boîte de 60 (ACL 3401577973785).

COMPOSITION :
Pour 2 capsules : Oméga 3 végétal (1,42 g dont ALA 1 g), oméga 3 marin (570 g dont EPA 100 mg et DHA 300 mg), vitamine E naturelle (6 mg).

PROPRIÉTÉS : Les oméga 3 (ALA, EPA et DHA) participent au bon fonctionnement cardiovasculaire.

ALLÉGATIONS : Mix-Alpha 3 est conseillé pour la supplémentation alimentaire en oméga 3 donnée en prévention ou dans les suites de pathologies cardiovasculaires.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 4 capsules par jour.

Prix conseillé : 20,00 € (60 capsules).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

MODILAC ® et MODILAC EXPERT ® gamme

MODE D'EMPLOI :
Mode d'emploi commun à toutes les formules de la gamme :
Bien respecter les instructions de préparation indiquées sur les boîtes.
Les biberons se préparent en tenant compte du poids plutôt que de l'âge du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Ce tableau de dosage propose, à titre indicatif, des quantités moyennes journalières. Elles peuvent être adaptées en fonction des besoins du nourrisson et de l'enfant en bas âge.
Une mesurette rase de poudre dans 30 ml d'eau.

Poids moyen du nourrisson (kg)	Age du nourrisson	Quantité d'eau par biberon (ml)	Nombre de	
			mesurettes par biberon	biberons par 24 h
3,3	0 à 1 mois	90	3	6
4,2	1 à 2 mois	120	4	6
5	2 à 3 mois	150	5	5
5,6	3 à 4 mois	180	6	5
6,3	4 à 5 mois	210	7	4
6,9	5 à 6 mois	240	8	4
7 et plus	6 mois et plus	240	8	2 ou 3

MODILAC DOUCÉA 1/MODILAC EXPERT DOUCÉA 1

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Doucéa 1 :
Poudre instantanée : Boîte de 900 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Doucéa 1 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731340818). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, huiles végétales (palme, tournesol oléique, soja, coprah, colza), **lactose**, maltodextrines, protéines solubles déminéralisées (**lait**), galacto-oligosaccharides (**lactose**), protéines solubles (**lait**), émulsifiant (lécithine de **soja**), phosphate de calcium, citrate de potassium, huile de *Mortierella alpina*, chlorure de sodium, chlorure de calcium, bitartrate de choline, huile de **poisson**, vitamine C, fructo-oligosaccharides, citrate de magnésium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, taurine, inositol, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), vitamine E, sulfate de fer, L-carnitine, sulfate de zinc, chlorure de potassium, cytidine-5'-monophosphate, nicotinamide, uridine-5'-monophosphate de sodium, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, biotine, sélénite de sodium, vitamine D, vitamine B_{12}, ferments lactiques (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Bébé va bien, de 0 à 6 mois. Dès la naissance ou en relais de l'allaitement maternel.
Formule avec AGPI-LC oméga 3 et 6, haute teneur en alpha-lactalbumine, symbiotique : 2 prébiotiques (FOS et GOS) + 2 probiotiques (*L. rhamnosus*, *B. infantis*).

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC DOUCÉA 2/MODILAC EXPERT DOUCÉA 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Doucéa 2 :
Poudre instantanée : Boîte de 900 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Doucéa 2 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731340825). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, huiles végétales (palme, tournesol oléique, soja, coprah, colza), protéines solubles déminéralisées (**lait**), maltodextrines, **lactose**, galacto-oligosaccharides (**lactose**), protéines solubles (**lait**), émulsifiant (lécithine de **soja**), phosphate de calcium, citrate de potassium, chlorure de sodium, citrate de magnésium, chlorure de potassium, vitamine C, bitartrate de choline, fructo-oligosaccharides, hydroxyde de calcium, taurine, inositol, sulfate de fer, hydroxyde de potassium, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), vitamine E, sulfate de zinc, L-carnitine, nicotinamide, pantothénate de calcium, sulfate de cuivre, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, biotine, sélénite de sodium, vitamine D, vitamine B_{12}, ferments lactiques (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Bébé va bien, de 6 à 12 mois. Le juste équilibre nutritionnel, lors de la diversification alimentaire. Apport en symbiotique : 2 prébiotiques (FOS et GOS) + 2 probiotiques (*L. rhamnosus*, *B. infantis*).

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

**MODILAC CROISSANCE/
MODILAC EXPERT CROISSANCE**

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Croissance :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Croissance :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731342034). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, huiles végétales (soja, tournesol oléique, coprah, palme), **lactose**, maltodextrines, émulsifiant (lécithine de **soja**), citrate de calcium, chlorure de sodium, citrate de magnésium, vitamine C, phosphate de calcium, chlorure de potassium, bitartrate de choline, hydroxyde de potassium, sulfate de fer, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), vitamine E, inositol, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, sulfate de cuivre, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, riboflavine, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, iodure de potassium, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule au goût nature, sans arôme.
Pour nourrisson et enfant en bas âge, de 10 mois à 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC BIO 1/MODILAC EXPERT BIO 1

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Bio 1 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Bio 1 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731400697). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé*, protéines solubles déminéralisées (**lait**)*, huiles végétales (tournesol oléique, colza, tournesol)*, maltodextrines*, **lactose***, émulsifiant (lécithine de tournesol), phosphate de calcium, vitamine C, chlorure de potassium, chlorure de calcium, bitartrate de choline, diphosphate de fer, citrate de sodium, chlorure de magnésium, hydroxyde de calcium, inositol, oxyde de magnésium, sulfate de zinc, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), citrate de potassium, iodure de potassium, vitamine E, nicotinamide, L-carnitine, pantothénate de calcium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, vitamine A, vitamine B_6, thiamine, riboflavine, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.
* Ingrédients issus de l'Agriculture Biologique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule infantile biologique, de 0 à 6 mois. Dès la naissance ou en relais de l'allaitement maternel. Sans huile de palme.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

**MODILAC BIO 2/
MODILAC EXPERT BIO 2**

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Bio 2 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Bio 2 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731400703). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé*, protéines solubles déminéralisées (**lait**)*, huiles végétales (tournesol oléique, colza, tournesol)*, maltodextrines*, **lactose***, émulsifiant (lécithine de tournesol), phosphate de calcium, vitamine C, chlorure de calcium, diphosphate de fer, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, phosphate de potassium, hydroxyde de calcium, oxyde de magnésium, sulfate de zinc, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), chlorure de sodium, vitamine E, iodure de potassium, nicotinamide, pantothénate de calcium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, vitamine A, vitamine B_6, thiamine, riboflavine, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.
* Ingrédients issus de l'Agriculture Biologique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule infantile biologique, de 6 à 12 mois. Sans huile de palme.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

**MODILAC BIO CROISSANCE/
MODILAC EXPERT BIO CROISSANCE**

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Bio Croissance :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Bio Croissance :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731400680). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé*, maltodextrines*, huiles végétales (tournesol oléique, colza, tournesol)*, **lactose***, émulsifiant (lécithine de tournesol), phosphate de calcium, diphosphate de fer, vitamine C, citrate de sodium, phosphate de potassium, chlorure de magnésium, hydroxyde de calcium, oxyde de magnésium, sulfate de zinc, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), chlorure de potassium, vitamine E, nicotinamide, pantothénate de calcium, sulfate de cuivre, sélénite de sodium, vitamine A, vitamine B_6, thiamine, iodure de potassium, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, riboflavine, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.
* Ingrédients issus de l'Agriculture Biologique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule infantile biologique, de 10 à 36 mois. Sans huile de palme.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC OÉBA 1/MODILAC EXPERT OÉBA 1

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Oéba 1 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Oéba 1 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731200532). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, huiles végétales (tournesol oléique, soja, palme, coprah, colza), protéines solubles déminéralisées (**lait**), maltodextrines, amidon de maïs, **lactose**, protéines solubles (**lait**), émulsifiant (lécithine de **soja**), bicarbonate de potassium, citrate de sodium, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de calcium, bitartrate de choline, huile de *Mortierella alpina*, huile de **poisson**, carbonate de calcium, vitamine C, hydroxyde de calcium, taurine, sulfate de fer, inositol, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), sulfate de zinc, L-carnitine, cytidine-5'-monophosphate, iodure de potassium, uridine-5'-monophosphate de sodium, nicotinamide, adénosine-5'-monophosphate, pantothénate de calcium, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, phosphate de calcium, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}, ferments lactiques (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule épaissie, avec des probiotiques, une faible teneur en lactose et des AGPI-LC oméga 3 et 6.
En cas de troubles digestifs bénins (coliques, gaz, ballonnements, rejets), de 0 à 6 mois.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC OÉBA 2/MODILAC EXPERT OÉBA 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Modilac Oéba 2 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g. Disponible en GMS.
Modilac Expert Oéba 2 :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731200549). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, protéines solubles déminéralisées (**lait**), huiles végétales (tournesol oléique, soja, coprah, palme), maltodextrines, amidon de maïs, protéines solubles (**lait**), **lactose**, émulsifiant (lécithine de **soja**), phosphate de calcium, citrate de calcium, chlorure de potassium, phosphate de sodium, bicarbonate de potassium, chlorure de calcium, phosphate de potassium, vitamine C, bitartrate

de choline, citrate de potassium, citrate de sodium, oxyde de magnésium, taurine, citrate de magnésium, sulfate de fer, inositol, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, sulfate de zinc, iodure de potassium, nicotinamide, sélénite de sodium, pantothénate de calcium, sulfate de cuivre, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}, ferments lactiques (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule épaissie, avec des probiotiques et une faible teneur en lactose.
En cas de troubles digestifs bénins (coliques, gaz, ballonnements, rejets), de 6 à 12 mois.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT AR 1

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 900 g (EAN 3572731340313). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, **lactose**, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs précuit, protéines solubles (**lait**), caroube, carbonate de calcium, émulsifiant (lécithine de **soja**), citrate de potassium, vitamine C, phosphate de potassium, hydroxyde de calcium, chlorure de choline, taurine, inositol, L-tryptophane, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), sulfate de fer, vitamine E, L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, adénosine-5'-monophosphate, pantothénate de calcium, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, vitamine A, sulfate de cuivre, thiamine, vitamine B_6, riboflavine, sulfate de manganèse, acide folique, iodure de potassium, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule épaissie : caroube + amidon de maïs.
En cas de régurgitations, de 0 à 6 mois.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT AR 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 900 g (EAN 3572731340320). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, **lactose**, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs précuit, protéines solubles (**lait**), caroube, émulsifiant (lécithine de **soja**), phosphate de calcium, vitamine C, citrate de sodium, chlorure de choline, citrate de potassium, citrate de magnésium, chlorure de calcium, hydroxyde de calcium, chlorure de potassium, taurine, inositol, sulfate de fer, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), vitamine E, L-carnitine, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, thiamine, vitamine B_6, vitamine A, sulfate de cuivre, riboflavine, sulfate de manganèse, acide folique, iodure de potassium, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule épaissie : caroube + amidon de maïs.
En cas de régurgitations, de 6 à 18 mois.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT RIZ 1

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731342218). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), hydrolysat partiel de protéines de riz, amidon de maïs précuit, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de **soja**), phosphate de calcium, chlorure de potassium, L-lysine, citrate de potassium, hydroxyde de potassium, vitamine C, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnésium, L-tryptophane, chlorure de choline, chlorure de sodium, taurine, inositol, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), vitamine E, L-carnitine, sulfate de fer, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, riboflavine, vitamine B_6, vitamine A, thiamine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule à base de protéines de riz hydrolysées et sans lactose.
En cas d'allergie aux protéines de lait de vache, de 0 à 6 mois. Alternative végétale.
Convient aussi en cas d'intolérance au lactose ou de diarrhée aiguë du nourrisson.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT RIZ 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731342225). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Maltodextrines, hydrolysat partiel de protéines de riz, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs précuit, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de **soja**), phosphate de calcium, chlorure de potassium, phosphate de potassium, chlorure de calcium, hydroxyde de potassium, vitamine C, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnésium, L-lysine, chlorure de choline, chlorure de sodium, L-tryptophane, taurine, inositol, sulfate de fer, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, riboflavine, vitamine B_6, vitamine A, thiamine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule à base de protéines de riz hydrolysées et sans lactose.
En cas d'allergie aux protéines de lait de vache, de 6 à 12 mois. Alternative végétale.
Convient aussi en cas d'intolérance au lactose ou de diarrhée aiguë du nourrisson.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT RIZ CROISSANCE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731200822). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), hydrolysat partiel de protéines de riz, amidon de maïs précuit, triglycérides à chaîne moyenne [TCM], émulsifiants (lécithine de **soja**, esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras), phosphate de calcium, chlorure de potassium, L-lysine, vitamine C, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnesium, citrate de sodium, L-tryptophane, chlorure de choline, chlorure de sodium, inositol, sulfate de fer, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), citrate de potassium, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, riboflavine, vitamine B_6, thiamine, vitamine A, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, sulfate de cuivre, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule à base de protéines de riz hydrolysées et sans lactose.
En cas d'allergie aux protéines de lait de vache, de 1 à 3 ans. Alternative végétale.
Convient aussi en cas d'intolérance au lactose ou de diarrhée aiguë de l'enfant en bas âge.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT RIZ AR 1

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731342317). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), hydrolysat partiel de protéines de riz, amidon précuit de maïs, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], caroube, émulsifiants (lécithine de **soja**, esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras), phosphate de calcium, chlorure de potassium, L-lysine, citrate de potassium, citrate de magnésium, vitamine C, hydroxyde de potassium, chlorure de choline, L-tryptophane, taurine, inositol, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), vitamine E, L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, nicotinamide, sulfate de zinc, sulfate de fer, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, riboflavine, vitamine B_6, sulfate de cuivre, thiamine, vitamine A, iodure de potassium, sulfate de manganèse, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule à base de protéines de riz hydrolysées, sans lactose et épaissie à la caroube et à l'amidon de maïs.
En cas d'allergie aux protéines de lait de vache accompagnée de régurgitations, de 0 à 6 mois.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT RIZ AR 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (EAN 3572731342324). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Maltodextrines, hydrolysat partiel de protéines de riz, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs précuit, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], caroube, émulsifiants (lécithine de **soja**, esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras), phosphate de calcium, chlorure de potassium, phosphate de potassium, vitamine C, hydroxyde de magnésium, L-lysine, chlorure de choline, taurine, inositol, L-tryptophane, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de fer, nicotinamide, sulfate de zinc, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, riboflavine, vitamine B_6, sulfate de cuivre, thiamine, vitamine A, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule à base de protéines de riz hydrolysées, sans lactose et épaissie à la caroube et à l'amidon de maïs.
En cas d'allergie aux protéines de lait de vache accompagnée de régurgitations, de 6 mois à 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

MODILAC EXPERT TRANSIT +

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 400 g (EAN 3572731341747). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, protéines solubles déminéralisées (**lait**), huiles végétales réestérifiées (palme, palmiste, tournesol oléique, colza), **lactose**, émulsifiant (lécithine de **soja**), citrate de potassium, carbonate de calcium, phosphate de calcium, vitamine C, huile de **poisson**, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium, citrate de sodium, chlorure de choline, citrate de magnésium, taurine, inositol, vitamine E, L-carnitine, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), sulfate de fer, uridine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de zinc, cytidine-5'-monophosphate, nicotinamide, adénosine-5'-monophosphate, pantothénate de calcium, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, thiamine, vitamine B_6, vitamine A, riboflavine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule avec un apport glucidique 100 % lactose et des lipides structurés.
En cas de constipation, transit ralenti, de 0 à 18 mois.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

PRÉ MODILAC EXPERT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 400 g (EAN 3572731341846). Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Lait écrémé, maltodextrine, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), **lactose**, protéines solubles (**lait**), triglycérides à chaînes moyennes [TCM], phosphate de calcium, citrate de potassium, carbonate de calcium, huile de **poisson**, citrate de sodium, hydroxyde de calcium, émulsifiant (lécithine de **soja**), vitamine C, chlorure de calcium, choline, taurine, inositol, vitamine E, sulfate de fer, hydroxyde de magnésium, L-carnitine, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, uridine-5'-monophosphate de sodium, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, vitamine A, vitamine B_6, thiamine, riboflavine, acide folique, iodure de potassium, sulfate de manganèse, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Formule avec AGPI-LC oméga 3 et 6. Densité protéino-énergétique élevée.
En cas de faible poids de naissance et/ou prématurité.

CONTRE-INDICATIONS :
Il n'est pas destiné à l'alimentation des nourrissons de poids normal à la naissance.

MODE D'EMPLOI :
Voir la rubrique commune en début de monographie.

SODILAC
68, rue de Villiers
92532 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 72 89 00 00. Fax : 01 72 89 01 32
Site web : www.modilac.com

MODILAC EXPERT MON 1er DESSERT SANS LAIT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation instantanée : Sachets individuels de 18,6 g de poudre, boîte de 12.
Existe en quatre saveurs : saveur vanille (EAN 3572731200761), saveur cacao (EAN 3572731200778), saveur banane (EAN 3572731201232) et saveur caramel (EAN 3572731201225).
Disponible en pharmacie.

COMPOSITION :
Saveur vanille :
Maltodextrines, amidon modifié, saccharose, hydrolysat partiel de protéines de riz, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], arôme naturel de vanille, phosphate de calcium, émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de **soja**), chlorure de potassium, phosphate de potassium, chlorure de calcium, hydroxyde de potassium, vitamine C, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnésium, L-lysine, chlorure de choline, chlorure de sodium, L-tryptophane, taurine, inositol, sulfate de fer, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, riboflavine, vitamine B_6, vitamine A, thiamine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.
Saveur cacao :
Maltodextrines, amidon modifié, hydrolysat partiel de protéines de riz, saccharose, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs, cacao fortement dégraissé en poudre 5,1 %, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], phosphate de calcium, émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de **soja**), chlorure de potassium, arôme naturel de vanille, phosphate de potassium, chlorure de calcium, hydroxyde de potassium, vitamine C, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnésium, L-lysine, chlorure de choline, chlorure de sodium, L-tryptophane, taurine, inositol, sulfate de fer, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, riboflavine, vitamine B_6, vitamine A, thiamine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.
Saveur banane :
Maltodextrines, amidon modifié, hydrolysat partiel de protéines de riz, saccharose, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], phosphate de calcium, émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de **soja**), arôme naturel, chlorure de potassium, phosphate de potassium, chlorure de calcium, hydroxyde de potassium, vitamine C, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnésium, L-lysine, chlorure de choline, chlorure de sodium, L-tryptophane, taurine, inositol, sulfate de fer, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, riboflavine, vitamine B_6, vitamine A, thiamine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.
Saveur caramel :
Maltodextrines, amidon modifié, hydrolysat partiel de protéines de riz, saccharose, huiles végétales (palme, palmiste, colza, tournesol, tournesol oléique), amidon de maïs, triglycérides à chaînes moyennes [TCM], phosphate de calcium, arômes naturels, émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras, lécithine de **soja**), cacao fortement dégraissé en poudre, chlorure de potassium, phosphate de potassium, chlorure de calcium, hydroxyde de potassium, vitamine C, hydroxyde de calcium, hydroxyde de magnésium, L-lysine, chlorure de choline, chlorure de sodium, L-tryptophane, taurine, inositol, sulfate de fer, vitamine E, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate de L-ascorbyle), L-carnitine, uridine-5'-monophosphate de sodium, cytidine-5'-monophosphate, sulfate de zinc, nicotinamide, pantothénate de calcium, adénosine-5'-monophosphate, inosine-5'-monophosphate de sodium, guanosine-5'-monophosphate de sodium, sulfate de cuivre, riboflavine, vitamine B_6, vitamine A, thiamine, sulfate de manganèse, iodure de potassium, acide folique, vitamine K, sélénite de sodium, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dessert à base de protéines de riz hydrolysées, sans protéines de lait de vache et sans lactose. Sans gluten.
En cas d'allergie aux protéines de lait de vache, pour la diversification alimentaire, dès 6 mois et jusqu'à 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
Mélanger un sachet de poudre dans 90 ml d'eau jusqu'à complète dissolution, puis laisser reposer 3 minutes.

SODILAC
68, rue de Villiers
92532 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 72 89 00 00. Fax : 01 72 89 01 32
Site web : www.modilac.com

MODULEN IBD ®

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales* (mélange nutritif spécifique complet isocalorique, normoprotéiné, en poudre à reconstituer) : Boîte de 400 g, avec mesurette de 8,3 g.

COMPOSITION :

Informations nutritionnelles		500 ml reconstitués (420 ml d'eau + 100 g de poudre)	1000 ml reconstitués (850 ml d'eau + 200 g de poudre)
Valeur énergétique	kcal	500	1000
	kJ	2070	4140
Lipides (42 % AET) dont :	g	23	46
- acides gras saturés	g	13	26
- acides gras mono-insaturés	g	3,9	7,8
- acides gras poly-insaturés	g	2,4	4,8
Glucides (44 % AET) dont :	g	54	108
- sucres	g	21	42
- lactose	g	< 0,50	< 1,0
Fibres alimentaires (0 % AET)	g	0	0
Protéines (14 % AET)	g	18	36
Sel (= Na(g) x 2,5)	g	0,43	0,86
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium (Na)	mg	170	340
- Chlorures	mg	365	730
- Potassium	mg	600	1200
- Calcium	mg	445	890
- Phosphore	mg	300	600
- Magnésium	mg	100	200
- Fer	mg	5,4	10,8
- Zinc	mg	4,7	9,4
- Cuivre	mg	0,49	0,98
- Iode	µg	49	98
- Sélénium	µg	17	34
- Manganèse	mg	0,98	1,96
- Chrome	µg	25	50
- Molybdène	µg	37	74
- Fluor	mg	< 0,01	< 0,02
Vitamines :			
- A	µg	410	820
- D	µg	4,9	9,8
- K	µg	27	54
- C	mg	47	94
- B_1	mg	0,59	1,2
- B_2	mg	0,64	1,3
- B_6	mg	0,83	1,7
- Niacine	mg	5,8	11,6
	mg NE	9,8	19,6
- Acide folique	µg	120	240
- B_{12}	µg	1,6	3,2
- Acide pantothénique	mg	2,4	4,8
- Biotine	µg	16	32
- E	mg α-TE	6,5	13
Autres nutriments :			
TCM	g	6,0	12
Acide α-linolénique	g	0,20	0,40
Acide linoléique	g	2,1	4,2
Choline	mg	35	70
Osmolarité	mOsm/l	290	290

PROPRIÉTÉS :
Mélange nutritif polymérique en poudre complet et isocalorique, naturellement riche en cytokine (TGF-β2). Sans lactose, sans gluten, sans fibre.

INDICATIONS :
Pour les besoins nutritionnels des patients en cas de maladie de Crohn. Convient dès l'âge de 5 ans.
Avis important : Utiliser sous contrôle médical. Peut constituer la seule source de nutrition. Prescription à adapter pour un usage pédiatrique.

MODE D'EMPLOI :
Posologie moyenne : 2000 kcal/jour, soit une boîte de 400 g (100 g de poudre + 420 ml d'eau = portion de 500 ml) par jour. Les apports doivent être modulés selon les besoins nutritionnels, l'âge et l'état du patient.
Verser la poudre dans de l'eau et mélanger jusqu'à homogénéité du mélange. Consommer Modulen IBD en plusieurs prises sur la journée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver la boîte dans un endroit frais et sec. Après ouverture, à consommer de préférence dans les 4 semaines. Le liquide reconstitué peut être conservé au réfrigérateur au maximum 24 heures dans un récipient propre et bien fermé.

Tarif LPPR :
Remboursement LPPR dans le cadre d'une prescription pour nutrition entérale à domicile.

	Code EAN	Tarif LPPR*	Code LPPR
Boîte de 400 g	7613035091399	14,06 €	1121941

* Tarif LPPR = prix limite de vente.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CE MOLUSDERM ®
traitement du *Molluscum contagiosum*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution cutanée pour application locale : Flacon de 3 g présenté dans un dispositif étanche avec applicateur (ACL 3401081484814).

COMPOSITION : Molusderm est une solution d'hydroxyde de potassium à 10 %.

PROPRIÉTÉS :
Le *Molluscum contagiosum* (molluscum) est une infection virale de la peau bénigne et contagieuse causée par un poxvirus. Cette affection provoque l'apparition de papules ou de nodules sur la peau. Elle est fréquente chez les enfants, généralement de 2 à 5 ans, mais peut aussi toucher les jeunes et les adultes.
L'hydroxyde de potassium à 10 % de Molusderm est un produit au pH très alcalin, corrosif, à l'action cautérisante qui agit sur la peau au niveau externe, en dénaturant les substances protéiques des tissus.

UTILISATION : Traitement localisé du *Molluscum contagiosum* de la peau.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Mise en garde : Ce produit est corrosif et il est utilisé comme agent cautérisant. Appliquer la solution uniquement et strictement sur les lésions à traiter. Suivre attentivement les indications d'utilisation.
Le produit doit être appliqué 1 fois par jour, sauf indication contraire du médecin.
Répéter l'application tous les jours jusqu'à l'apparition d'une rougeur, d'une irritation ou d'une inflammation à la base de la lésion, ce qui se produit normalement 4 à 6 jours plus tard.
A ce moment-là, il convient d'arrêter le traitement et de ne plus l'appliquer sur ce point.
L'inflammation est le signe que le *Molluscum contagiosum* va disparaître, ce qui se produira dans les 2 à 5 semaines suivantes.
Il est possible de poursuivre l'application quotidienne sur les lésions où l'inflammation ne s'est pas produite jusqu'à ce que celle-ci apparaisse.
Si le traitement est poursuivi au point où l'inflammation ou l'irritation est déjà apparue, une ulcération de la zone traitée peut se produire. Ne pas appliquer la solution sur la même lésion plus de 10 jours de suite. En cas d'oubli de l'application un jour, ne pas le faire deux fois le lendemain. Appliquer de nouveau une seule fois et continuer jusqu'à l'apparition de la rougeur.
Comment utiliser le produit :
L'application de ce produit doit être effectuée exclusivement par un adulte.
Les enfants ne doivent pas manipuler le produit ni le toucher avec les mains lorsqu'il a été appliqué par l'adulte.
Étape 1 : Application :
- Dévisser le bouchon du flacon et introduire l'applicateur à l'intérieur.
- Retirer l'applicateur, maintenant humidifié, et appliquer le produit en touchant légèrement chaque lésion avec la pointe du pinceau de la manière **la plus précise possible** (éviter de toucher la peau saine du contour du molluscum car cela provoquerait une irritation).

Attention : Ne pas laisser le liquide entrer en contact avec la peau saine ou toute autre surface (vêtement, surfaces délicates, etc.).
Il s'agit d'une substance corrosive.
Étape 2 : Séchage :
Une fois appliqué par petites touches effectuées avec le pinceau, laisser sécher le produit pendant environ 1 ou 2 minutes.
Dans le cas d'un enfant, faire tout particulièrement attention à ce qu'il ne touche pas les parties traitées pendant le temps de séchage.
Étape 3 : Rinçage :
Après le séchage, rincer la zone à l'eau (à l'aide d'une compresse de gaze imbibée) pour éliminer les restes de produit, puis se laver les mains à grande eau.
Nouvelles applications successives :
Répéter les étapes précédentes.
Pour les applications postérieures, il est possible de garder le produit avec l'applicateur vissé.
Arrêter immédiatement le traitement dès l'apparition d'une irritation, d'une rougeur ou d'une inflammation. Le traitement sera alors terminé et il faudra attendre quelques semaines pour que le molluscum disparaisse.
Il est important d'éviter le grattage ou la manipulation des lésions traitées tant que le molluscum n'a pas complètement disparu afin d'éviter des surinfections.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
- Ne pas appliquer sur des enfants de moins de 2 ans, sauf indication contraire du médecin.
- Ne pas appliquer sur des zones de peau fine ou sensible telles que les muqueuses ou le contour des yeux. La substance ne doit en aucun cas entrer en contact avec les yeux.
- Ne pas avaler. Son utilisation sur le visage n'est pas recommandée.
- Ne pas utiliser en cas de *Molluscum contagiosum* infecté.
- Ne pas l'employer sur des peaux irritées ou infectées, rougies ou présentant des signes d'inflammation.
- Ne pas utiliser sur des peaux ayant un aspect anormal.
- Ne convient pas aux diabétiques, la zone touchée pouvant ne pas guérir aussi rapidement ou complètement.
- Ne pas utiliser pendant l'allaitement sur les parties du corps qui pourraient entrer en contact avec le nourrisson.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.

Le traitement peut provoquer des démangeaisons, une sensation de brûlure et une irritation transitoires.
Une hyperpigmentation ou une hypopigmentation peut apparaître après la disparition du *Molluscum contagiosum* traité. Celle-ci disparaîtra spontanément.
En cas de contact accidentel :
- Si le produit pénètre dans les yeux, rincer immédiatement à grande eau pendant 15 minutes et demander de l'aide médicale.
- Si le produit entre en contact avec de la peau saine, rincer immédiatement à grande eau.
- Ne pas se frotter les yeux ni les muqueuses si le produit est entré en contact avec les doigts. Se laver les mains immédiatement.

Autres précautions :
- Tenir le produit hors de la portée des enfants.
- Éviter le contact avec les vêtements ou autres matières pouvant être altérés par les alcalis.
- Ne pas jeter ce produit dans les canalisations ou avec les ordures ménagères. Le retourner chez le pharmacien.

Recommandations:
Le *Molluscum contagiosum* est une infection contagieuse bénigne. Pour éviter la propagation du virus, éviter le grattage, le contact de la zone touchée (peau avec peau) avec d'autres individus ou par l'intermédiaire de serviettes, éponges, baignades, piscines, etc.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Jeter le flacon 4 semaines après la première ouverture.

Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Laboratoires Viñas SA. Provença 386. 08025 Barcelone. Espagne.
Distributeur :

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne-Billancourt
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

MOLUTREX®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution pour application locale : Flacon de 3 mL, avec un bouchon de sécurité avec un pinceau et un applicateur fin (EAN 3760095252551).

COMPOSITION :
Pour 3 mL : Hydroxyde de potassium (0,15 g par flacon), eau purifiée.

UTILISATION : Ce produit est préconisé dans la prise en charge des *Molluscum contagiosum* chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
1 à 2 applications par jour, matin et soir. Dès l'apparition de l'inflammation, habituellement entre 2 à 10 jours, cesser l'application. L'inflammation est le signe de la disparition prochaine du *Molluscum contagiosum* qui aura lieu dans les 2 à 6 semaines qui suivent. Ne pas appliquer la solution sur un même *Molluscum contagiosum* au-delà de 14 jours.
- Avant la première utilisation : remplacer le bouchon du flacon par le bouchon de sécurité enfant muni du pinceau. Cet étui contient aussi un applicateur fin préconisé pour une application plus précise sur les *Molluscum contagiosum* de très petite taille.
- A l'aide du pinceau ou de l'applicateur fin, appliquer la solution sans excès sur les *Molluscum contagiosum,* sans déborder sur la peau saine, et laisser sécher.
- Ne nécessite pas de rinçage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Attention : ce produit peut causer des irritations ou brûlures au site d'application en cas d'utilisation non appropriée.
Molutrex ne doit pas être utilisé :
- chez les enfants de moins de 2 ans ;
- sur les muqueuses et le contour de l'œil, les plaies ouvertes ou de la peau lésée par grattage ;
- sur les verrues classiques et toute autre kératinisation de la peau ;
- chez les patients atteints d'eczéma atopique en phase aiguë ou dont le système immunitaire est déficient.

En cas de contact avec la peau saine ou les muqueuses, rincer abondamment à l'eau pendant 15 minutes et consulter un médecin.
Effets secondaires possibles :
Risque de sensation de brûlures et d'irritations transitoires ; l'intensité de l'irritation dépend de la sensibilité de la peau et de la quantité de solution appliquée.
Une hyperpigmentation ou une hypopigmentation peut apparaître après la disparition de certains *Molluscum contagiosum* traités. Elle disparaîtra spontanément.

Dispositif médical de classe IIA. Marquage CE0459.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

MOLVAL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule pelliculée : Boîtes de 60 (ACL 706 544.5) et de 120 (ACL 3401560042764).

COMPOSITION :
Huile de chair de poisson (oméga-3 EPA et DHA), hydrolysat de protéines de poisson (peptides bioactifs Gabolysat®).
Excipients : lécithine de soja sans OGM, tocophérols naturels (vitamine E), gélatine de poisson, glycérine végétale, agents d'enrobage (gommes laque et arabique).
Allergènes : poisson, soja.

Analyse nutritionnelle		p 2 caps	p 4 caps
Valeur énergétique	kcal	6	12
	kJ	24	48
Peptides Gabolysat	mg	300	600
Oméga-3	mg	190	380
EPA	mg	105	210
DHA	mg	70	140

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire pour adulte composé d'oméga-3 (EPA et DHA) et de peptides bioactifs Gabolysat.
L'EPA et le DHA participent au bon fonctionnement cardiovasculaire. Ils réduisent les triglycérides sériques.
Les peptides bioactifs Gabolysat sont issus de protéines hydrolysées de poissons des mers froides.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
2 capsules, 2 fois par jour.
De préférence avant le repas, en programme de 3 mois, renouvelable, en complément d'une alimentation équilibrée et d'une bonne hygiène de vie.
Forme non adaptée pour l'enfant.

Laboratoire DIELEN
Zone Produimer. 50110 Tourlaville
Tél : 02 33 23 43 90
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr

MOLVAL® FORT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 30 (ACL 515 546.3) et de 90 (ACL 512 512.0).

COMPOSITION :
Huile de poisson riche en EPA et DHA oméga-3, levure de riz rouge à 1,5 % de monacoline K, coenzyme Q10 ; épaississant : monostérate de glycérol ; antioxydants : extrait de tocophérols naturels.
Excipients : gélatine de poisson, glycérine végétale, lécithine de colza.
Allergène : poisson.

Analyse nutritionnelle		p 1 caps		p 3 caps	
		valeur	% ANC*	valeur	% ANC*
Monacoline K	mg	3,33	-	10	-
Oméga-3	mg	167	-	500	-
- dont EPA	mg	95	38 %	285	100 %
- dont DHA	mg	62	25 %	186	70 %
Coenzyme Q10	mg	16,7	-	50	-

* Apports nutritionnels conseillés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Molval Fort est un complément alimentaire pour adulte qui associe les nutriments naturels nécessaires à l'équilibre du cholestérol et des triglycérides.
La levure de riz rouge, source de monacoline K, contribue au maintien d'une cholestérolémie normale.
Les oméga-3, EPA et DHA, issus de chairs de poisson, sont essentiels au bon fonctionnement du cœur et contribuent à l'équilibre du taux des triglycérides.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
1 capsule par jour, le soir.
Maximum 3 capsules par jour, soit 1 capsule à chaque repas.
La posologie doit être adaptée selon les résultats du bilan lipidique.
A avaler sans croquer, avec un verre d'eau, avant le repas, en cure de 3 mois, à renouveler si besoin.
Molval Fort doit être associé à une alimentation variée et équilibrée.

CONTRE-INDICATIONS :
Contre-indiqué aux femmes enceintes ou allaitantes, aux enfants et adolescents, aux sujets âgés de plus de 70 ans, aux personnes atteintes de pathologies telles qu'une insuffisance rénale, pathologie musculaire ou hypothyroïdie non traitée, ou souffrant d'atteinte hépatique, aux consommateurs de jus de pamplemousse.
Ne pas associer aux anticoagulants (warfarine) ni aux médicaments hypocholestérolémiants à base de statine.
Les éventuels effets secondaires, notamment hépatiques et musculaires, doivent être surveillés par le médecin traitant.

Laboratoire DIELEN
Zone Produimer. 50110 Tourlaville
Tél : 02 33 23 43 90
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr

MONA LISA®
Cu375/375 SL, CuT 380A QL, NT Cu380/380 Mini

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre et accessoires : Boîtes unitaires. Prêt à l'emploi, sous pochette stérile.

COMPOSITION :
Mona Lisa Cu375/375 SL :
Se compose d'une structure en polyéthylène et d'une branche longitudinale gainée d'un fil de cuivre. La surface de cuivre est de 375 mm^2.
Dimensions :
- Mona Lisa Cu375 : 19,5 mm ± 1 mm de large et 34,8 mm ± 0,2 mm de long.
- Mona Lisa Cu375 SL : 19,5 mm ± 1 mm de large et 29,4 mm ± 0,2 mm de long.

Mona Lisa NT Cu380/380 Mini :
Se compose d'une structure en polyéthylène et sulfate de baryum en forme de T dont la branche longitudinale est gainée d'un fil de cuivre. La surface de cuivre est de 380 mm^2.
Dimensions :
- Mona Lisa Cu380 : 31,8 mm ± 0,2 mm de large et 31,9 mm ± 0,2 mm de long.
- Mona Lisa Cu380 Mini : 24,0 mm ± 0,2 mm de large et 30,0 mm ± 0,2 mm de long.

Mona Lisa CuT 380A QL :
Se compose d'une structure en polyéthylène en forme de T ; la branche longitudinale est gainée d'un fil de cuivre et les bras latéraux comportent un manchon en cuivre. La surface de cuivre est de 380 mm^2.
Dimensions : 31,85 mm ± 0,25 mm de large et 35,85 mm ± 0,25 mm de long.
La structure en polyéthylène et la gaine en cuivre sont visibles lors des examens radiologiques.
Excipients (communs) : cuivre, polyéthylène, sulfate de baryum, polyamides 6.

PROPRIÉTÉS :
S'il est correctement inséré, le DIU Mona Lisa est efficace et offre une bonne sécurité d'emploi chez les femmes à faible risque d'infections sexuellement transmissibles.
Les branches latérales sont flexibles et formées de sorte que le DIU adhère au fond utérin sans toutefois déformer la cavité utérine ni obstruer les trompes.
Mona Lisa empêche la grossesse en gênant la fécondation.
L'effet contraceptif repose probablement sur une réaction inflammatoire stérile à corps étranger qui a lieu dans l'utérus.
Il est observé une augmentation intra-utérine et intratubaire des globules blancs, des prostaglandines et d'enzymes. Ces modifications influencent la mobilité des spermatozoïdes dans les voies génitales et limitent ainsi leur capacité de fécondation. Le nombre de spermatozoïdes dans les trompes utérines, lieu de la fécondation, est diminué chez les femmes qui utilisent un DIU au cuivre par rapport à celles qui n'utilisent pas de DIU au cuivre. Par conséquent, le mode d'action essentiel de cette méthode repose vraisemblablement sur une modification de la qualité des spermatozoïdes et des ovules avant la fécondation.

INDICATIONS :
- Contraception de longue durée chez la femme en âge de procréer, non enceinte et dont l'examen gynécologique est normal.
- Contraception d'urgence si les rapports sexuels à risque remontent à moins de 120 heures. Il est nécessaire de tenir compte des infections pelviennes associées.
- Contraception du post-partum et du post-abortum. Le DIU peut être inséré au décours immédiat d'une interruption volontaire de grossesse ou d'une fausse couche spontanée, ou dans les 48 heures qui suivent l'accouchement par voie basse, en dehors d'un contexte septique. Dans ces cas, les risques liés à la pose sont plus élevés. L'insertion peut être retardée après que l'involution de l'utérus est complète, soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement par voie basse et 12 semaines après une césarienne.

CONSEILS D'UTILISATION :
Les stérilets Mona Lisa sont insérés dans la cavité utérine.
Ils sont efficaces pendant 5 ans pour Mona Lisa Cu375/375 SL et Mona Lisa NT Cu380/380 Mini, et pendant 10 ans pour Mona Lisa CuT 380A QL.
Mona Lisa CuT 380A QL, Mona Lisa NT Cu380 et Mona Lisa Cu375 sont destinés aux femmes dont la cavité utérine est de 6 à 9 cm. Mona Lisa NT Cu380 Mini est destiné aux femmes dont la cavité utérine est inférieure à 7 cm. Mona Lisa Cu375 SL est destiné à celles dont la longueur de la cavité utérine est comprise entre 5 et 8 cm.
Période d'insertion :
L'insertion doit être effectuée en 1re partie du cycle. Il est

conseillé de la pratiquer en fin de règles, période la plus favorable.
Période de retrait :
Le DIU sera de préférence retiré pendant les règles.
La réinsertion d'un nouveau DIU peut avoir lieu immédiatement.
Technique de pose :
Il est impératif que la pose soit faite par un professionnel de santé expérimenté, muni des instruments appropriés, dans le respect des conditions d'asepsie.
L'emballage du DIU ne doit pas avoir été ouvert ni endommagé.
La pratique d'une hystérométrie soigneuse permet de déterminer la direction et la profondeur utérines.
Après ouverture de l'emballage, manipuler le dispositif à plat ou dirigé vers le haut pour éviter les risques de chute sur le sol.
Technique de retrait : Le retrait peut être effectué si la patiente souhaite une grossesse ou lors d'un renouvellement. Il est nécessaire de remplacer le DIU au bout de 5 ans (Mona Lisa Cu375/375 SL et Mona Lisa NT Cu380/380 Mini), ou 10 ans (Mona Lisa CuT 380A QL). Des complications, signalées à la rubrique Effets indésirables, doivent également indiquer le retrait.
Instructions pour la pose :
Le DIU ne doit être posé que par un professionnel de santé expérimenté. Les conditions d'asepsie doivent être rigoureusement suivies (désinfection, gants stériles...).
Mona Lisa Cu375/375 SL :
1. Ouvrir l'emballage stérile de Mona Lisa Cu375/375 SL à moitié et placer la collerette mobile de l'inserteur au niveau correspondant aux données de l'hystérométrie.
2. Sortir le DIU ainsi préparé de l'emballage stérile et l'introduire dans l'utérus avec précaution jusqu'à ce que la collerette mobile touche le col de l'utérus. La pointe du DIU doit être orientée vers le fond de la cavité utérine.
3. Retirer l'inserteur délicatement, le DIU reste dans l'utérus.
4. Couper les fils à environ 2-3 cm de l'orifice cervical.

Mona Lisa NT Cu380/380 Mini :
1. Ouvrir l'emballage stérile de Mona Lisa NT Cu380/380 Mini à moitié. Tout en maintenant les fils en nylon, tirer le DIU prudemment dans le tube inserteur jusqu'à ce que les olives situées aux extrémités des bras horizontaux couvrent l'ouverture du tube. Ne pas enfoncer complètement les olives dans le tube. Mona Lisa NT Cu380/380 Mini doit être préparé au maximum 5 mn avant la pose (afin de ne pas endommager les bras latéraux).
2. Tenir alors la collerette bleue avec une main et tirer le tube inserteur jusqu'à ce que le bord inférieur de la collerette indique la mesure obtenue lors de l'hystérométrie.
   Tout en maintenant les fils en nylon en position tendue, glisser le poussoir dans le tube inserteur. Ceci empêche les fils de remonter dans le tube inserteur lors de l'introduction du piston.
   Avant de poser le DIU, le tube inserteur pourra être plié afin de mieux l'adapter à la forme de l'utérus. Dans ce cas, cintrer le tube alors que le DIU est toujours dans son emballage stérile, mais après avoir introduit le piston.
3. Vérifier que la collerette est positionnée de manière à ce que la partie aplatie soit dans le même plan frontal que celui formé par les bras dépliés du DIU.
   Sortir à présent le DIU ainsi préparé de l'emballage stérile et l'introduire dans le col de l'utérus jusqu'à ce que la collerette bleue touche le col de l'utérus .
4. Tenir le poussoir avec une main pour l'immobiliser et tirer le tube inserteur vers le bas jusqu'au repère sur le poussoir. Les branches horizontales du DIU reposent alors librement dans l'utérus.
   Vérifier que la distance entre la collerette bleue et l'orifice cervical soit d'environ 1,5 cm.
5. Maintenir fermement le tube inserteur et le poussoir, puis pousser prudemment l'ensemble jusqu'à ce que la collerette bleue touche à nouveau l'orifice cervical. Le DIU est alors placé dans une position correcte.
6. Tenir fermement le poussoir et abaisser le tube inserteur jusqu'à l'anneau qui se trouve à l'extrémité inférieure du piston. Le DIU repose à présent librement dans l'utérus.
   Pour éviter de déplacer le DIU, enlever d'abord le piston tout en maintenant l'inserteur, puis retirer l'inserteur.
7. Couper les fils à environ 2-3 cm de l'orifice cervical.

Mona Lisa CuT 380A QL :
1. Ouvrir l'emballage stérile de Mona Lisa CuT 380A QL.
2. Ajuster la collerette mobile en fonction des données de l'hystérométrie. Vérifier que la collerette est positionnée de manière à ce que la partie aplatie soit dans le même plan frontal que celui formé par les bras ouverts du DIU.
3. Tout en maintenant les fils sans les arracher, introduire le poussoir dans le corps de l'inserteur jusqu'au pied du DIU. Enfoncer délicatement le poussoir jusqu'au repère bleu, les 2 bras du DIU se rabattent dans le tube inserteur. Ainsi préparé, l'extrémité distale du DIU ne doit pas affleurer de plus de 2 mm du bord supérieur du tube inserteur.
   Note : Mona Lisa CuT 380A QL doit être préparé au maximum 5 minutes avant la pose (afin de ne pas endommager les bras latéraux ; au-delà ce ce délai, ils risquent de ne pas reprendre leur position à 90°).
4. Introduire délicatement le tube inserteur contenant Mona Lisa CuT 380A QL dans la cavité utérine jusqu'au contact du fond utérin. La collerette doit affleurer le col.
5. Tout en maintenant le poussoir en place, abaisser le dispositif inserteur jusqu'à atteindre la base du poussoir.
6. Pour éviter de déplacer le DIU, commencer par retirer le poussoir tout en maintenant le dispositif d'insertion en place, puis retirer l'inserteur.
7. Couper les fils à environ 2-3 cm du col utérin.

CONTRE-INDICATIONS :

ABSOLUES :
- Grossesse suspectée ou avérée.
- Anomalies morphologiques de la cavité utérine (malformations utérines congénitales ou acquises, fibromes déformant la cavité utérine, tumeurs, polypes).
- Néoplasie du col ou de l'endomètre avérée ou suspectée.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Antécédents d'inflammation pelvienne datant de moins de 3 mois ; infections bactériennes sexuellement transmissibles (IST) dans les 3 mois précédant l'intervention ; infection des voies génitales en cours ou récurrente ; infection puerpérale post-partum ou post-abortum.
- Partenaires sexuels multiples avec haut risque d'IST.
- Les DIU au cuivre sont contre-indiqués chez les patientes présentant une maladie de Wilson ou une hypersensibilité au cuivre.

RELATIVES :
- Utérus cicatriciel secondaire à d'autres causes qu'une césarienne.
- Dysménorrhée.
- Valvulopathies.
- Troubles de la coagulation sanguine.
- Traitement anti-inflammatoire au long cours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le laboratoire engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice technique. La responsabilité du laboratoire ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au laboratoire.
Instructions données par le professionnel de santé aux utilisatrices de DIU :
Les utilisatrices doivent être informées dans le détail des avantages et des inconvénients de la contraception par DIU ; il est non seulement important qu'elles comprennent et connaissent le mode de fonctionnement et les effets indésirables mais surtout qu'elles soient en mesure de reconnaître le plus tôt possible la survenue d'une complication. Les patientes doivent apprendre à tâter les fils pour s'assurer que le DIU n'a pas été expulsé.
Mises en garde :
Avant de poser le DIU :
- Il faut procéder à une anamnèse complète, à un examen gynécologique minutieux et parfois à un frottis du col de l'utérus.
- Il faut rechercher et éliminer une grossesse, une infection génitale ou une infection sexuellement transmissible.
- Il faut déterminer la position de l'utérus et la taille de la cavité utérine afin d'assurer une insertion correcte du DIU.

Le DIU devra être contrôlé un mois après la pose et des signes cliniques en faveur d'une infection seront recherchés.
Ensuite, les contrôles seront annuels ou plus rapprochés s'il existe des signes d'appels cliniques.
C'est la raison pour laquelle il faut attirer l'attention de la patiente sur le fait qu'elle devra consulter immédiatement un médecin en cas de signes suspects.
La survenue d'une maladie inflammatoire pelvienne doit être recherchée lors des examens de contrôle et immédiatement prise en charge. Dans ce cas, le DIU doit être retiré et un traitement antibiotique entrepris.
Des métrorragies abondantes ou une dysménorrhée importante dès le premier cycle suivant la pose du DIU, et liées à sa présence, peuvent nécessiter son retrait. Si les fils en nylon semblent être plus longs qu'ils l'étaient lors de la pose, une échographie permettra de déterminer si le DIU s'est déplacé ; ce qui pourrait diminuer son effet contraceptif.
Si au cours d'un examen gynécologique de contrôle les fils du DIU ne sont plus visibles ou ne peuvent pas être attrapés avec la pince, il faut d'abord rechercher une éventuelle grossesse.
Le plus souvent, ils réapparaissent lors des prochaines règles.
Il faut également envisager la possibilité d'une perforation, du col ou de l'utérus, notamment lorsque la pose a été difficile.
Donc, en cas de doute sur la position du DIU (par exemple quand la pose du DIU est particulièrement difficile ou douloureuse), il faut mettre en œuvre toutes les techniques diagnostiques appropriées (examen clinique, abdomen sans préparation, échographie, hystéroscopie, laparoscopie) afin de localiser le DIU.
En cas de survenue d'une grossesse, il faut impérativement rechercher et éliminer une grossesse extra-utérine. Jusqu'au troisième mois de grossesse, il est conseillé de retirer le DIU.
La patiente doit être prévenue du risque de complications obstétricales qu'entraînent le retrait et/ou la présence du DIU (infection, accouchement prématuré...). Une interruption de grossesse peut être proposée.
Une contraception par DIU est compatible avec l'allaitement.
Perforation :
Lors de la pose, il existe un risque de perforation.
Il existe aussi une petite augmentation du risque de perforation lorsque le DIU est inséré chez une femme qui allaite de manière exclusive.
En cas de perforation, le DIU doit être retiré le plus rapidement possible.
Interactions médicamenteuses :
Les données disponibles avec les stérilets Mona Lisa montrent qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse en dehors de l'utilisation prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier l'acide acétylsalicylique) et des corticoïdes.
L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en traitement court, par exemple pour traiter une dysménorrhée, ne semble pas influencer l'efficacité contraceptive des DIU.
Ne pas procéder à une diathermie (à ondes courtes ou micro-ondes) de la région sacrée ou abdominale. L'interaction de l'énergie libérée par le dispositif de diathermie et le dispositif intra-utérin peut entraîner un échauffement excessif et peut causer des brûlures aux tissus environnants.
Effets indésirables :
Des métrorragies, des spottings, une anémie ainsi que la survenue d'une maladie inflammatoire pelvienne ont été rapportés en cas de contraception par DIU. En cas d'échec de la méthode, le risque de grossesse ectopique est plus élevé que dans la population générale. Il existe également un risque de perforation du col ou de la paroi utérine, notamment lors de la pose. Des réactions cutanées allergiques sont possibles.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver en atmosphère sèche. A conserver au sec à une température inférieure à 35 °C. Protéger de l'exposition solaire directe et de l'humidité.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Indication de prise en charge :
La prise en charge est assurée pour la contraception intra-utérine.
Spécification technique :
Le dessin, les caractéristiques du fils de cuivre, la mémoire/flexibilité, la force de traction du corps plastique et la détection et teneur en sulfate de baryum de ce dispositif intra-utérin doivent être conformes aux spécifications de la norme NF EN ISO 7439 relative aux dispositifs intra-utérins contenant du cuivre.
Modalités de prise en charge :
Les contraceptifs intra-utérins ne peuvent être délivrés que sur prescription d'un médecin ou d'une sage-femme et uniquement en pharmacie ou dans les centres de planification ou d'éducation familiale mentionnés à l'article L. 2311-4 du code de la Santé publique.
L'insertion des contraceptifs intra-utérins ne peut être pratiquée que par un médecin ou une sage-femme. Elle est faite soit au lieu d'exercice du praticien, soit dans un établissement de santé ou dans un centre de soins agréé.
Date de fin de prise en charge : 2 mai 2020.
ACL : 3401045067596 (Cu375) ; 3401045067657 (Cu375 SL) ; 3401045067718 (NT Cu380) ; 3401081563458 (NT Cu 380 Mini) ; 3401045067886 (CuT 380A QL).
Dispositifs médicaux de classe III. Marquage CE 0120.
Fabricant : Mona Lisa NV Graaf de Theuxlaan 25, bus 2 3550 Heusden-Zolder, Belgique.
Distributeur :

HRA Pharma France
14-16, rue des Petits-Hôtels. 75010 Paris
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33
Info médic : Tél : 01 53 24 81 00
E-mail : info-produit@hra-pharma.com
Site web : www.hra-pharma.com
Site web : www.steriletmonalisa.com

CE MucoClear 6 %
sérum salé hypertonique

PRÉSENTATION : Boîte de 60 ampoules stériles contenant chacune 4 ml de NaCl (6 %) (référence 77G3001).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Augmentation de la mobilisation des sécrétions dans les voies respiratoires inférieures (mucoviscidose, dilatation des bronches).
Effets indésirables :
Dans certains cas rares, irritations temporaires (toux) ou rétrécissement réversible des bronches. Souvent, un prétraitement avec un médicament dilatateur des bronches est recommandé par le médecin.

Dispositif médical classe I. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CE MucoClear 3 %

sérum salé hypertonique

PRÉSENTATION : Boîte de 60 ampoules stériles contenant chacune 4 ml de NaCl (3 %) (référence 77G5003).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Augmentation de la mobilisation des sécrétions dans les voies respiratoires inférieures en cas de muqueuses plus épaisses (bronchiolite aiguë, mucoviscidose).
Effets indésirables :
Dans certains cas rares, irritations temporaires (toux) ou rétrécissement réversible des bronches. Souvent, un prétraitement avec un médicament dilatateur des bronches est recommandé par le médecin.

Dispositif médical classe I. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

CE MUCOGYNE ®

Gel intime non hormonal
à l'acide hyaluronique liposomé

PRÉSENTATION :
Tube de 40 ml avec applicateur (ACL 3401571269686).
Unidoses préremplies à usage unique, boîte de 8 x 5 ml (ACL 3401040392006).

COMPOSITION :
Aqua, propylene glycol, glycerin, hydrogenated lecithin, carbomer, ethylhexylglycerin, sodium hydroxide, hexamidine diiesothionate, sodium hyaluronate, dl-tocopheryl acetate, *Malva sylvestris* flower extract, *Chamomilla recutita* flower extract, tocopherol.
Sans paraben, sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Mucogyne est un gel intime non hormonal à base d'acide hyaluronique liposomé, formulé pour restaurer la muqueuse vulvovaginale chez toutes les femmes, quel que soit leur âge. L'acide hyaluronique de Mucogyne permet de maintenir la souplesse, la lubrification et l'hydratation naturelle de la muqueuse vulvovaginale et de pallier les insuffisances des sécrétions naturelles. La forme liposomée de l'acide hyaluronique confère à Mucogyne sa spécificité : elle permet la libération contrôlée de l'acide hyaluronique au travers de la muqueuse vulvovaginale pour une efficacité prolongée. Mucogyne a été spécialement formulé pour respecter le pH physiologique de la zone intime. Sa texture non grasse ne coule pas, ne tache pas, pour un meilleur confort d'utilisation.
Mucogyne peut être utilisé :
- Comme hydratant pour répondre à la problématique de sécheresse vulvovaginale, quelle qu'en soit l'origine (avec des signes ou non d'irritations vulvaires, de gênes, de démangeaisons) : les femmes souffrant de douleurs pendant les rapports sexuels, les jeunes filles sous pilules micro dosées, les mamans pendant l'allaitement, les femmes ménopausées...
- Comme cicatrisant pour les femmes ayant une muqueuse vulvovaginale irritée ou ayant subi une épisiotomie, après l'accouchement, en accompagnement d'une chirurgie locale ou en post-radiothérapie.
- Comme lubrifiant pour faciliter les rapports sexuels.

MODE D'EMPLOI :
Mucogyne est utilisé par voie vaginale et/ou au niveau de la zone intime externe.
- Comme hydratant, en cas de sécheresse vulvovaginale et/ou comme cicatrisant : 1 application 2 à 3 fois par semaine jusqu'à régression des symptômes, en interne. Possibilité d'appliquer 1 noisette 1 à 2 fois par jour en massage sur la zone intime externe.
- Comme lubrifiant : 1 application au moment du rapport sexuel (ou avant pour plus de discrétion). Possibilité d'appliquer une noisette sur le préservatif (compatible avec les préservatifs).

Mucogyne peut être associé à tout traitement hormonal.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'un des constituants.
Demander l'avis d'un médecin ou d'une sage-femme avant d'utiliser Mucogyne pendant la grossesse.
Mucogyne n'est pas un moyen de contraception.
Éviter le contact avec les yeux.
Tenir hors de la portée des enfants.
Ne pas utiliser après la date d'expiration figurant sur le tube.
Effets indésirables :
Il est possible d'observer au moment de l'application sur une muqueuse endommagée des picotements ou une sensation de chaleur intense. Ce phénomène est ponctuel et réversible. Consulter un pharmacien ou un médecin si cette sensation persiste.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0459.
Lire attentivement la notice.

Fabriqué par : Laboratoires Iprad Pharma.
Distribué par :

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

sclasse=""

MUSTELA ® DERMO-PÉDIATRIE

PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE NOURRISSONS ET ENFANTS

STELATOPIA ® baume émollient

PRÉSENTATION :
Tube + étui de 200 ml (EAN 3504105028978).
Flacon-pompe de 300 ml (EAN 3504105029746).

COMPOSITION : *Principaux ingrédients :* Oléodistillat ® de tournesol. Perséose d'avocat ®. Céramides. Acides gras essentiels. Cire de Carnauba.

PROPRIÉTÉS :
- Hydrate, relipide et apaise les sensations de démangeaisons.
- Restaure la barrière cutanée altérée des peaux à tendance atopique.
- Renforce les défenses naturelles de la peau.
- Préserve le capital cellulaire de la peau.
- Texture riche et onctueuse qui apporte une sensation de douceur et de réconfort.
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans colorant, sans paraben, sans phtalate, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION :
Soin des peaux à tendance atopique des nourrissons et enfants. Visage et corps. Dès la naissance**.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour sur la peau sèche préalablement nettoyée avec un produit doux sans savon comme Stelatopia crème lavante. Visage et corps.

* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

STELATOPIA ® crème émolliente

PRÉSENTATION :
Tube + étui de 200 ml (EAN 3504105028992).
Flacon-pompe de 300 ml (EAN 3504105029753).

COMPOSITION : *Principaux ingrédients :* Oléodistillat ® de tournesol. Perséose d'avocat ®. Céramides. Acides gras essentiels.

PROPRIÉTÉS :
- Hydrate, relipide et apaise les sensations de démangeaisons.
- Restaure la barrière cutanée altérée des peaux à tendance atopique.
- Renforce les défenses naturelles de la peau.
- Préserve le capital cellulaire de la peau.
- Texture fluide qui apporte une sensation de douceur et de réconfort.
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans colorant, sans paraben, sans phtalate, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION :
Soin des peaux à tendance atopique des nourrissons et enfants. Visage et corps. Dès la naissance**.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour sur la peau sèche préalablement nettoyée avec un produit doux sans savon comme Stelatopia crème lavante. Visage et corps.

* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

STELATOPIA ® huile de bain

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (EAN 3504105029036).

COMPOSITION : *Principaux ingrédients :* Oléodistillat ® de tournesol. Huile d'avocat. Extrait de camomille. Huiles d'origine végétale.

PROPRIÉTÉS :
- Relipide immédiatement et durablement l'intégralité du corps.
- Apaise instantanément les sensations d'irritation et de tiraillement.
- Nettoie délicatement et laisse un film protecteur sur la peau.
- Compense les effets desséchants de la toilette (eau calcaire).
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans colorant, sans paraben, sans phtalate, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION : Pour le bain quotidien des peaux à tendance atopique des nourrissons et enfants. Visage et corps. Dès la naissance**.

MODE D'EMPLOI :
- Verser 2 à 3 bouchons dans l'eau du bain.
- Baigner l'enfant sans le frotter.
- Ne pas rincer.
- Sécher délicatement, sans oublier les plis.

Peut rendre la baignoire glissante.

* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

STELATOPIA ® crème lavante

PRÉSENTATION : Flacons-pompes de 200 ml (EAN 3504105029012) et de 500 ml (EAN 3504105029029).

COMPOSITION : *Principaux ingrédients :* Oléodistillat ® de tournesol. Perséose d'avocat ®. Tensioactifs très doux. Glycérine d'origine végétale. Sans savon.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoie délicatement tout en protégeant la peau.
- Apaise instantanément les sensations d'irritation et de tiraillement.
- Laisse la peau souple, douce et soyeuse.
- Ne pique pas les yeux. pH physiologique.
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans colorant, sans paraben, sans phtalate, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux à tendance atopique des nourrissons et enfants. Bain et douche. Visage et corps. Dès la naissance.**

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer sur une peau mouillée.
- Laver l'enfant sans frotter.
- Rincer et sécher délicatement, sans oublier les plis.

* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

STELATOPIA ® shampooing mousse

PRÉSENTATION :
Flacon mousseur de 150 ml (EAN 3504105030544).

COMPOSITION :
Oléodistillat ® de tournesol. Perséose d'avocat ®. Coco-glucoside. Sans savon.
Formule INCI complète : Aqua/water/eau. Coco-glucoside. Polyglyceryl-4 caprate. Polyquaternium-10. Citric acid. Sodium benzoate. *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil unsaponifiable. *Persea gratissima* (avocado) fruit extract.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoie délicatement et apaise le cuir chevelu.
- Diminue immédiatement les sensations d'inconfort.
- Diminue les rougeurs cutanées du cuir chevelu.
- Aide à restaurer le film hydrolipidique et respecte l'équilibre du cuir chevelu.
- Ne pique pas les yeux.
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans colorant, sans paraben, sans phtalate, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION :
Hygiène du cuir chevelu des peaux à tendance atopique des nourrissons et enfants. Dès la naissance**.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer et masser délicatement sur cheveux mouillés.
Laisser agir 1 à 2 minutes.
Rincer délicatement.

* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

AUTRES TROUBLES CUTANÉS

STELATRIA ® crème réparatrice assainissante

PRÉSENTATION :
Tube + étui de 40 ml (EAN 3504105017200).

COMPOSITION : *Principaux ingrédients :* Oligoéléments : manganèse, cuivre, zinc. BioEcolia ® : actif breveté d'origine naturelle.

PROPRIÉTÉS :
- Crème pour les zones irritées et non suintantes du visage et du corps.
- Accélère la réparation cutanée grâce au complexe d'oligo-éléments.
- Assainit pour aider à limiter la prolifération bactérienne.
- Apaise les irritations et hydrate.
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans colorant, sans conservateur, sans paraben.

UTILISATION :
Soin des irritations et rougeurs localisées susceptibles de se surinfecter (gerçures, dartres, dermites péri-orales et nasales, irritations des plis, petites plaques sèches, traces de varicelle, piqûres d'insectes). Visage et corps.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer Stelatria crème réparatrice assainissante 2 à 3 fois par jour sur la zone irritée, propre et sèche.
- Nettoyer au préalable avec Stelatria gel lavant protecteur.
- Ne pas appliquer sur des lésions suintantes.

* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.

SOIN DU SIÈGE

MUSTELA ® BÉBÉ Crème Change 1 2 3

PRÉSENTATION : Tube + étui de 50 ml (EAN 3504105025793) ou de 100 ml (EAN 3504105025854).

COMPOSITION : *Principaux ingrédients :* Perséose d'avocat ®. Oxéoline d'alcacéa ®. Oléodistillat ® de tournesol. Oxyde de zinc.

PROPRIÉTÉS :
- Prévient les irritations et rougeurs du siège, à chaque change.
- Soulage dès la première application.
- Répare durablement la barrière cutanée.
- Hypoallergénique*, sans parfum, sans paraben, sans conservateur, sans phtalate, sans phénoxyéthanol.

UTILISATION : Soin complet de l'épiderme fessier à la triple efficacité (préventive, apaisante, réparatrice).

MODE D'EMPLOI : Dès la naissance**, à chaque change, appliquer en couche épaisse sur le siège propre et sec.
* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

MUSTELA ® Liniment dermo-protecteur

PRÉSENTATION : Flacon capsule service de 400 ml (EAN 3504105030476) ou échantillon flacon de 50 ml (EAN 3504105027988).

COMPOSITION : Huile d'olive extra vierge de haute qualité riche en oméga 6 et 9. Huile d'olive + eau de chaux (solution d'hydroxyde de calcium).

PROPRIÉTÉS :
- Nettoie efficacement et en douceur le siège.
- Forme un film protecteur pour isoler la peau des agressions liées à l'humidité et au frottement des couches.
- Protège l'épiderme et nourrit la peau grâce à la présence d'huile d'olive extra-vierge riche en oméga 6 et 9.
- Hypoallergénique*.

UTILISATION : Soin nettoyant à utiliser quotidiennement pour la toilette du siège du bébé, dès la naissance**.

MODE D'EMPLOI : Appliquer à l'aide d'un coton à chaque change. Inutile de rincer. Agiter avant emploi.
* Formulé pour minimiser le risque de réactions allergiques.
** Y compris nourrissons sortis de néonatologie.

Laboratoires Expanscience
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Site web : www.expanscience.com
Site web : www.mustela.fr

MYCOBIO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gamme cosmétique pour l'hygiène plantaire :
Plantes tropicales et huiles essentielles.
Mycobio Gel inter-orteil : Tube de 100 ml (ACL 795 113.5).
Mycobio Lotion ongles : Flacon de 15 ml (ACL 795 111.2).
Mycobio Talc : Poudreur de 100 g (ACL 450 310.0).

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.oemine.fr

MYCOGEL
gel nettoyant moussant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel nettoyant moussant : Flacon de 150 ml (ACL 700 565.0/EAN 3660398500215).

COMPOSITION : Aqua (water), sodium laureth sulfate, caprylyl/capryl glucoside, cocamide dea, PEG-80 glyceryl cocoate, PEG-7 glyceryl cocoate, PEG-120 methyl glucose dioleate, lauryl methyl gluceth, 10-hydroxypropyldimonium chloride, copper PCA, zinc PCA, polyquaternium-10, DMDM hydantoin, parfum (fragrance), triethanolamine, *Melaleuca alternifolia* (*Melaleuca alternifolia* [tea tree] leaf oil), citric acid, sodium acetate, sodium chloride, isopropyl alcohol, tocopherol.

PROPRIÉTÉS :
La base lavante douce de ce gel garantit un nettoyage tout en douceur et respecte l'équilibre de la peau sans la dessécher. Grâce à l'efficacité conjuguée du cuivre, du zinc et de l'huile de melaleuca, il limite la prolifération des micro-organismes responsables des irritations et soulage les sensations d'inconfort. La peau est propre et nette. Convient aux personnes qui fréquentent des environnements chauds et humides, tels que les piscines et les gymnases.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Sur le cuir chevelu : à utiliser comme un shampoing 2 à 3 fois par semaine sur cheveux mouillés. Masser délicatement, laisser agir puis rincer.
- Sur le visage et sur le corps : à appliquer 1 à 2 fois par jour sur la peau préalablement mouillée, faire mousser puis rincer.

Éviter le contact avec les yeux.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A utiliser dans les 12 mois après ouverture du flacon.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

MYCOLEA+™ gamme

MYCOLEA+™ Crème apaisante

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (EAN 3596490004767).

COMPOSITION : Aqua, octyldodecanol, caprylic/capric triglyceride, glyceryl stearate, PEG-100, stearate, cyclopentasiloxane, cetyl alcohol, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, pentylene glycol, butylene glycol, hydroxyphenyl propamidobenzoic acid, pullulan, glycerin, *Azadirachta indica* leaf extract, tetrahydrodiferuloylmethane, *Calendula officinalis* flower extract, *Caesalpinia spinosa* gum, DMDM hydantoin, sodium benzoate, parfum, triethanolamine.

PROPRIÉTÉS :
La crème intime apaisante Mycolea+ est à utiliser de façon ponctuelle en cas d'irritations des muqueuses, de démangeaisons ou d'épisodes de mycose en complément d'un traitement médicamenteux.
Développée avec des gynécologues, la crème aide à calmer les démangeaisons dès le 1er jour et à rétablir le bien-être intime durablement grâce au complexe Mycolea+ :
- un anti-fongique naturel : dérivé du curcuma ;
- des agents apaisants : un actif inspiré de l'avoine et du calendula encapsulé, connu pour ses propriétés adoucissantes et apaisantes ;
- un actif muco-adhésif : polysaccharide naturel, qui adhère aux muqueuses pour diffuser les actifs et garantir une action prolongée.

pH physiologique et sans paraben.

CONSEILS D'UTILISATION :
Crème à usage externe uniquement.
A appliquer pendant 7 jours, après la toilette ou à tout moment de la journée sur peau sèche et non lésée.
Masser jusqu'à absorption complète.
Non compatible avec l'emploi de préservatif.
Pour un résultat optimal, utiliser en complément le soin toilette intime Mycolea+.

MYCOLEA+™ Soin toilette intime

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3596490002930).

COMPOSITION : Aqua, cocamidopropyl betaine, PEG-80 hydrogenated glyceryl palmate, PEG-120 methyl glucose dioleate, glycerin, decyl glucoside, sodium lauroyl sarcosinate, polysorbate 20, *Calendula officinalis* flower extract, parfum, potassium olivoyl hydrolyzed oat protein, cocamide MEA, tetrahydrodiferuloylmethane, pullulan, PEG-6 caprylic/capric glycerides, hydroxyphenyl propamidobenzoic acid, *Caesalpinia spinosa* gum, tetrasodium glutamate diacetate, *Azadirachta indica* leaf extract, butylene glycol, pentylene glycol, imidazolidinyl urea, sodium hydroxide, sodium benzoate, potassium sorbate.

PROPRIÉTÉS :
Le soin toilette intime Mycolea+ est particulièrement préconisé pour la toilette des muqueuses en cas d'irritations, de démangeaisons ou d'épisodes de mycose en complément d'un traitement médicamenteux.
Développé avec des gynécologues, ce soin aide à calmer les démangeaisons dès le 1er jour et à rétablir le bien-être intime durablement grâce au complexe Mycolea+ :
- un anti-fongique naturel : dérivé du curcuma ;
- des agents apaisants : un actif inspiré de l'avoine et du calendula encapsulé, connu pour ses propriétés adoucissantes et apaisantes ;
- un actif muco-adhésif : polysaccharide naturel, qui adhère aux muqueuses pour diffuser les actifs et garantir une action prolongée.

Base lavante extra-douce, sans savon, pH légèrement alcalin (pH 8) et sans paraben.

CONSEILS D'UTILISATION :
Soin lavant intime à usage externe uniquement, à utiliser comme un savon liquide 1 à 2 fois par jour.
Bien rincer après application.
Peut être utilisé pendant 15 jours.
Pour un résultat optimal, utiliser en complément la crème intime apaisante Mycolea+.

ROGÉ CAVAILLÈS SAS
11, av Dubonnet. 92400 Courbevoie
Tél : 01 46 67 59 60. Fax : 01 46 67 59 68

MYLEUCA solution lavante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution lavante : Flacons de 250 ml (ACL 436 909.6) et de 500 ml (ACL 436 910.4).

COMPOSITION :
Huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* : 1 % dans une base lavante à pH 8,5. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS :
Myleuca peut être utilisé pour la toilette en complément des traitements antimycosiques.

MODE D'EMPLOI :
En usage externe. Se rince.
Hygiène locale quotidienne des peaux sensibles et de la zone intime en complément des traitements locaux éventuellement prescrits.
Si l'irritation persiste, ou en cas de réapparition de la mycose, consulter le médecin ou le pharmacien.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

CE mylife Clickfine ® DiamondTip ™
CE mylife Clickfine ®
CE mylife Clickfine ® AutoProtect ™,
aiguilles pour stylos injecteurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguille stérile, à usage unique, pour stylos injecteurs : Boîtes de 100.
- mylife Clickfine DiamondTip (3 tailles) :
  4 mm x 32G (EAN 7613117011109).
  5 mm x 31G (EAN 7613117019549).
  6 mm x 31G (EAN 7613117011116).
  8 mm x 31G (EAN 7613117011123).
- mylife Clickfine (2 tailles) :
  10 mm x 29G (EAN 7613117011130).
  12 mm x 29G (EAN 7613117011147).
- mylife Clickfine AutoProtect (2 tailles) :
  5 mm x 31G (EAN 7613117014735).
  8 mm x 29G (EAN 7613117004439).

PROPRIÉTÉS :
Se cliquent ou se vissent (et se dévissent).
Compatibles avec les plus grandes marques de stylos injecteurs :
Symlinpen™, Byetta®, Berlin Chemie AG BerliPen® 301 + 302 + junior + PRECISION, BerliPen® areo + areo 2, Humalog®Pen, HumaPen® Luxura + Luxura HD + Memoir™ + savvio™, KwikPen™, FlexPen®, FlexTouch®, Victoza®, NovoPen® 4 + 5 + Echo + Junior, Autopen®, Autopen® 24, BiomatikPen®, AllSTAR®, ClikSTAR®, Lyxumia® Pen, SoloSTAR®, TactiPen®, JuniorStar®, Gansulin Pen, ServoPen®, YpsoPen®.
Pour les modèles Novo Nordisk, le test fonctionnel ne peut être pratiqué avec les aiguilles mylife.

Tarif LPPR :
mylife Clickfine DiamondTip et mylife Clickfine :
Tarif LPPR et prix public : 15,28 € (code LPPR 1138077).
mylife Clickfine AutoProtect :
Pas de prise en charge par la Sécurité sociale.
Marquage CE.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.ypsomed.fr

CE mylife Omnipod ®

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
mylife Omnipod est une pompe à insuline externe pour administration d'insuline par voie sous-cutanée sans tubulure extérieure. Elle se compose :
- D'une pompe non réutilisable, le POD. Cette pompe adhésive est destinée à stocker et à administrer l'insuline par voie sous-cutanée. Elle est à usage unique et sa durée maximale d'utilisation est de 3 jours. La pompe ne permet pas de remplissage itératif.
  Le POD est placé sur l'abdomen du patient. Il se compose des éléments suivants :
  - un réservoir à insuline (capacité minimale de 85 unités d'insuline (UI), capacité maximale de 200 UI (2 ml) avec de l'insuline U 100 à action rapide Novorapid, Humalog, Apidra),
  - un système d'insertion automatique de la canule (longueur de la canule de 9 mm insérée à une profondeur sous-cutanée d'environ 6,5 mm),
  - de piles permettant son fonctionnement,
  - un système électronique avec mémorisation des réglages permettant la délivrance de l'insuline basale même en l'absence de la télécommande,
  - un système de communication par radiofréquence avec le programmateur.
- D'un programmateur sans fil, le PDM (Personal Diabetes Manager) intégrant un lecteur de glycémie.
  Le PDM est un dispositif de contrôle qui regroupe les fonctions de réglage, de programmation du POD et un lecteur de glycémie. Il est destiné à un patient unique.

Starter kit (PDM + trousse + mode d'emploi) : EAN 7613117007331.
PDM : EAN 7613117007744.
PODS (boîte de 10) : EAN 7613117012519.

COMPOSITION :
- 1 pompe non réutilisable, le POD.
- 1 programmateur sans fil, le PDM (Personal Diabetes Manager) intégrant un lecteur de glycémie.

INDICATIONS :
Traitement du diabète insulino-dépendant par pompe à insuline.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
De 0 ° à 30 °C. Consulter le mode d'emploi.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.ypsomed.fr

CE mylife Penfine® Universal Click™
CE mylife Penfine® Classic™
aiguilles pour stylos injecteurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguille stérile, à usage unique, pour stylos injecteurs : Boîtes de 100.
- mylife Penfine Universal Click (4 tailles) :
  6 mm x 31G (EAN 7613117000431).
  8 mm x 31G (EAN 7613117000448).
  10 mm x 29G (EAN 7613117000455).
  12 mm x 29G (EAN 7613117000462).
- mylife Penfine Classic (3 tailles) :
  4 mm x 32G (EAN 7613117010317).
  5 mm x 31G (EAN 7613117019624).
  6 mm x 32G (EAN 7613117010300).
  8 mm x 31G (EAN 7613117010324).

PROPRIÉTÉS :
Compatibles avec les plus grandes marques de stylos injecteurs :
Symlinpen™, Byetta®, Berlin Chemie AG BerliPen® 301 + 302 + junior + PRÉCISION, BerliPen® areo + areo 2, Humalog®Pen, HumaPen® Luxura + Luxura HD + Memoir™ + savvio™, KwikPen™, FlexPen®, FlexTouch®, Victoza®, NovoPen® 4 + 5 + Echo + Junior Autopen®, Autopen® 24, BiomatikPen®, AllSTAR®, ClikSTAR®, Lyxumia® Pen, SoloSTAR®, TactiPen®, JuniorStar®, Gansulin Pen, ServoPen®, YpsoPen®.
Pour les modèles Novo Nordisk, le test fonctionnel ne peut être pratiqué avec les aiguilles mylife.
Particularités des aiguilles mylife Penfine Universal Click :
Se cliquent ou se vissent (et se dévissent).
Particularités des aiguilles mylife Penfine Classic :
Se cliquent et se dévissent.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 15,28 € (code LPPR 1138077).
Marquage CE.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.ypsomed.fr

CE mylife PURA® lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes

CE mylife PURA® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Autocodage.
- Très bonne prise en main de la bandelette grâce à la zone antidérapante et à l'insertion latérale sur le lecteur.
- Recueil de la goutte de sang facilité par « aspiration » au point de dépôt de la goutte de sang.
- Retrait très facile de la bandelette sans laisser de traces de sang sur les doigts.
- Rétroéclairage de l'écran LCD permettant une bonne lecture, même de nuit.
- Durée de la mesure : 5 secondes.
- Capacité de la mémoire : 500 mesures de glycémie horodatées.
- Connexion par cordon USB et logiciel Diabass d'aide à l'analyse des résultats.
- Volume d'échantillon minimum : 1 µl.
- Domaine de mesure : 10-600 mg/dl (0,6-33,3 mmol/l).
- Calibration plasma. Échantillon sang capillaire total.
- Mode d'économie des batteries : s'éteint automatiquement 2 minutes après la dernière action ou presser le bouton principal pendant 4 secondes.
- Température de fonctionnement : 10-40 °C.
- Humidité relative de l'air : 10-90 %.
- Domaine d'hématocrite : 30-60 %.
- Alimentation : 2 batteries CR2032.
- Durée de vie des batteries : environ 1000 tests.
- Poids de l'appareil : 53 g, batteries incluses.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set de glycémie mylife Pura (code LPPR 1198033 ; EAN 7613117004194) : 1 lecteur mylife Pura, 10 bandelettes Pura, 10 lancettes Pura, 1 autopiqueur Pura, 1 sacoche et 1 mode d'emploi : 64,89 €.
Lecteur seul mylife Pura (code LPPR 1101720 ; EAN 7613117004422) : 48,49 €.

CE mylife PURA® bandelettes glycémiques

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 4 flacons de 25 bandelettes.
- Autocodage.
- Très bonne prise en main de la bandelette grâce à la zone antidérapante et à l'insertion latérale sur le lecteur.
- Recueil de la goutte de sang facilité par « aspiration » au point de dépôt de la goutte de sang.
- Retrait très facile de la bandelette sans laisser de traces de sang sur les doigts.
- Contrôle visuel de la quantité de sang recueillie.
- Ouverture et fermeture facilitées du flacon.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîte de 100 bandelettes mylife (code LPPR 1186722 ; EAN 7613117007256) : 37,92 €.

CE mylife PURA® softlance autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- 1 stylo autopiqueur pour prélèvement sanguin au bout du doigt ou sur sites alternatifs AST (ex : paume de la main ou avant-bras).
- Très bon amortissement du prélèvement pour plus de confort.
- 7 positions pour adapter la profondeur de prélèvement.
- 2 embouts selon prélèvement au bout du doigt ou AST.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Autopiqueur mylife (code LPPR 1117454 ; EAN 7613117004224) : 12,12 €.

CE mylife PURA® lancettes

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 200 lancettes Pura - 30G pour un meilleur confort de prélèvement.
- Compatibles avec le stylo autopiqueur Pura et la plupart des autopiqueurs du marché.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîtes de 200 lancettes mylife multicolores (EAN 7613117006952) et de 200 lancettes mylife vertes (EAN 7613117009885) ; code LPPR 1166100 : 14,08 €.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.mylife-pura.fr

CE mylife SafetyLancets®

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Autopiqueur de sécurité, stérile et à usage unique, pour un prélèvement de sang sûr et confortable dans le cadre d'une utilisation quotidienne par les professionnels de santé.
Conçu pour contrôler la glycémie et effectuer d'autres tests de diagnostic.
Boîte de 200 unités ; stérilité valable pendant 3 ans.
Disponible en 2 références :
- mylife SafetyLancets 28G pour un prélèvement standard (EAN 7613117007119).
- mylife SafetyLancets Confort 30G (EAN 7613117015459).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 21,84 € (mylife SafetyLancets 28G et 30G ; code LPPR 1142883).
Marquage CE.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.ypsomed.fr

CE mylife UNIO® lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes

CE mylife UNIO® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Affichage LCD avec menus, utilisation intuitive, bonne lisibilité.
Marquage d'événements permettant jusqu'à 4 sélections par test et une modification ultérieure.
- Technique de mesure : Capteur électrochimique (FAD GHD).
- Appareil de référence : Olympus (hexokinase).
- Calibrage de mesure : Plasma.
- Prélèvement : Prélèvement de sang total capillaire et veineux.
- Quantité de sang minimum : 0,7 µl.
- Codage : Autocodage.
- Plage de mesure : 10-600 mg/dl/0,6-33,3 mmol/l.
- Durée de contrôle : 5 s.
- Capacité de stockage : 1000 mesures.
- Économie d'énergie : Oui.
- Température de fonctionnement : 6 °C-44 °C.
- Humidité relative pendant le service : < 90 %.
- Hématocrite : 10-70 %.
- Alimentation : 2 piles CR2032.
- Autonomie : 600 mesures.
- Dimensions du lecteur : 71,3 mm x 39 mm x 14 mm.
- Poids du lecteur : 50 g ± 5.
- Écran : A cristaux liquides.
- Gestion des données : Port USB.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set de glycémie mylife Unio (code LPPR 1198033 ; EAN 7613117013301) : 1 lecteur mylife Unio, 10 bandelettes Unio, 10 lancettes mylife standard, 1 autopiqueur mylife Autolance, 1 étui mylife Unio Softcase, 1 mode d'emploi et 1 carte de garantie : 64,89 €.
Lecteur seul mylife Unio (code LPPR 1101720 ; EAN 7613117141059) : 48,49 €.

CE mylife UNIO® bandelettes de test

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 4 flacons de 25 bandelettes.
- Nouveau standard de précision et de fiabilité avec la nouvelle enzyme GDH-XT™.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Code LPPR 1186722 ; EAN 7613117111083 ; 37,92 €.

CE mylife AUTOLANCE® autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Fonction de chargement/déclenchement automatique.
- La pression constante de piqûre assure un prélèvement sanguin presque indolore.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : Code LPPR 1117454 ; 12,12 €.

CE mylife SOFTCASE®

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Intégration compacte de tous les éléments.
- Lancettes de rechange à portée de main, élimination aisée des bandelettes de test usagées.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.mylife-diabetescare.fr

CE mylife UNIO™ CARA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes

CE mylife UNIO™ CARA lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Affichage LCD avec menus, utilisation intuitive, bonne lisibilité.
Marquage d'événements permettant jusqu'à 4 sélections par test et une modification ultérieure.
- Technique de mesure : Capteur électrochimique (FAD-GHD).
- Prélèvement : Prélèvement de sang total capillaire et veineux.
- Réglage : Préréglé.
- Quantité de sang : 0,7 µl.
- Codage : Autocodage.
- Durée de contrôle : 5 s.
- Alarmes : Jusqu'à 8 alarmes programmables.
- Capacité de stockage : 1000 mesures.
- Hématocrite : 10-70 %.
- Autonomie : 1000 mesures.
- Dimensions : 82 mm x 50 mm x 15,5 mm.
- Poids du lecteur : 59 g.
- Gestion des données : Sans fil via Bluetooth ou via port micro-USB.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set de glycémie mylife Unio Cara (code LPPR 1198033) : 1 lecteur mylife Unio Cara, 10 bandelettes Unio, 10 lancettes mylife standard, 1 autopiqueur mylife Autolance, 1 mode d'emploi et 1 carte de garantie : 64,89 €.
Lecteur seul mylife Unio Cara (code LPPR 1101720) : 48,49 €.

CE mylife UNIO™ bandelettes de test

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 4 flacons de 25 bandelettes.
- Standard de précision et de fiabilité avec l'enzyme GDH-XT.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîte de 100 bandelettes (code LPPR 1186722) : 37,92 €.

CE mylife AUTOLANCE® autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- 1 stylo autopiqueur pour prélèvement sanguin au bout du doigt ou sur sites alternatifs AST.
- Très bon amortissement du prélèvement pour plus de confort.
- 7 positions pour adapter la profondeur de prélèvement.
- 2 embouts selon prélèvement au bout du doigt ou AST.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : Autopiqueur mylife (code LPPR 1117454) : 12,12 €.

CE mylife lancettes

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 200 lancettes-30G pour un meilleur confort de prélèvement.
- Compatibles avec le stylo autopiqueur Autolance.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîte de 200 lancettes (code LPPR 1166100) : 14,08 €.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.mylife-diabetescare.fr

CE mylife UNIO™ NEVA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes

CE mylife UNIO™ NEVA lecteur de glycémie

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Affichage LCD avec menus, utilisation intuitive, bonne lisibilité.
Marquage d'événements permettant jusqu'à 4 sélections par test et une modification ultérieure.
- Technique de mesure : Capteur électrochimique (FAD-GHD).
- Prélèvement : Prélèvement de sang total capillaire et veineux.
- Réglage : Préréglé.
- Quantité de sang : 0,7 µl.
- Codage : Autocodage.
- Durée de contrôle : 5 s.
- Capacité de stockage : 1000 mesures.
- Hématocrite : 10-70 %.
- Autonomie : environ 540 mesures.
- Dimensions : 71,5 mm x 39,5 mm x 14,0 mm.
- Poids du lecteur : 50 g.
- Gestion des données : Sans fil via Bluetooth ou via port micro-USB.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set de glycémie mylife Unio Neva (code LPPR 1198033) : 1 lecteur mylife Unio Neva, 10 bandelettes Unio, 10 lancettes mylife standard, 1 autopiqueur mylife Autolance, 1 mode d'emploi et 1 carte de garantie : 64,89 €.
Lecteur seul mylife Unio Neva (code LPPR 1101720) : 48,49 €.

CE mylife UNIO™ bandelettes de test

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 4 flacons de 25 bandelettes.
- Standard de précision et de fiabilité avec l'enzyme GDH-XT.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîte de 100 bandelettes (code LPPR 1186722) : 37,92 €.

CE mylife AUTOLANCE® autopiqueur

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- 1 stylo autopiqueur pour prélèvement sanguin au bout du doigt ou sur sites alternatifs AST.
- Très bon amortissement du prélèvement pour plus de confort.
- 7 positions pour adapter la profondeur de prélèvement.
- 2 embouts selon prélèvement au bout du doigt ou AST.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : Autopiqueur mylife (code LPPR 1117454) : 12,12 €.

CE mylife lancettes

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Boîte de 200 lancettes-30G pour un meilleur confort de prélèvement.
- Compatibles avec le stylo autopiqueur Autolance.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Boîte de 200 lancettes (code LPPR 1166100) : 14,08 €.

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet. 75020 Paris
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.mylife-diabetescare.fr

CE MYSTAR EXTRA™ lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
- Lecteur de glycémie MyStar Extra seul, avec 1 jeu de 5 cartes mémos et 1 étui de transport (ACL 3401020612186).
- Kit complet MyStar Extra contenant : 1 lecteur de glycémie MyStar Extra, 1 stylo autopiqueur avec embout, 10 lancettes stériles, 1 flacon de 10 bandelettes BGStar®, 1 flacon de solution de contrôle BGStar, 1 jeu de 5 cartes mémos, 1 étui de transport (ACL 3401020612247).

PROPRIÉTÉS :
- Sans codage.
- Mesure de la glycémie par électrochimie dynamique.
- Prélèvement d'une petite goutte de sang (0,5 µl) sur le bout du doigt.
- Résultat en 5 secondes en moyenne.
- Plage de résultats : 20 à 600 mg/dl.
- Grande capacité : 1865 résultats de glycémie en mémoire avec la date, l'heure et les moyennes.
- Indicateurs de repas permettant de classer les résultats et de voir comment ils varient en fonction des prises alimentaires : à jeun, avant les repas et après les repas.
- Calcul des moyennes des glycémies à jeun, avant et après les repas sur 3, 7 et 30 jours.
- Estimation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) : fonction « A1c estimée » pour sensibiliser à l'importance du suivi de l'HbA1c.
- Flèches de tendance pour les résultats de glycémies à jeun et d'A1c estimée.
- Confort d'utilisation : grand écran avec icônes intuitives, côtés caoutchoutés anti-glisse, rétroéclairage marqué.
- Compatible avec les bandelettes BGStar.
- Compatible avec le logiciel de gestion de données du diabète MyStar Connect® (Desktop) dont l'utilisation est réservée aux professionnels de santé.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur de glycémie seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720).
Kit complet : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

CE MYSTAR PLUS® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
- Lecteur de glycémie MyStar Plus seul, avec un étui de transport compact (ACL 3401060191269).
- Kit complet MyStar Plus contenant : 1 lecteur de glycémie MyStar Plus, 1 stylo autopiqueur avec embout, 10 lancettes stériles, 1 flacon de 10 bandelettes, 1 flacon de solution de contrôle, 1 étui de transport compact (ACL 3401060191276).

PROPRIÉTÉS :
- Sans codage.
- Mesure de la glycémie par électrochimie dynamique.
- Prélèvement d'une petite goutte de sang (0,5 µl) sur le bout du doigt.
- Résultat en 5 secondes en moyenne.
- Plage de mesures : 20 à 600 mg/dL.
- Mémoire : 300 résultats de glycémie et de test avec la solution de contrôle, avec date et heure.
- Compatible avec les bandelettes BGStar.
- Compatible avec l'application MyStar™ Plus App (carnet de suivi glycémique digital), téléchargeable gratuitement.
- Synchronisation automatique des résultats de glycémie avec un smartphone via la technologie sans fil Bluetooth®.
- Conforme à la norme EN ISO 15197:2015.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur de glycémie seul : 48,49 € TTC (code LPPR 1101720).
Kit complet : 64,89 € TTC (code LPPR 1198033).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

CE MYSTAR SYLKFEEL™ stylo autopiqueur et lancettes

PRÉSENTATION :
- Stylo autopiqueur MyStar SylkFeel avec embout transparent pour les tests sur la paume de la main ou l'avant-bras (ACL 3401041088755).
- Lancettes stériles ultra-minces MyStar SylkFeel, à usage unique : boîtes de 50 et de 100. ACL : 3401041088694 (50 lancettes 28G) ; 3401041088816 (100 lancettes 28G) ; 3401041088465 (50 lancettes 33G) ; 3401041088526 (100 lancettes 33G).

PROPRIÉTÉS :
Stylo autopiqueur :
- 5 réglages de profondeur de piqûre.
- Utilisation optimale avec les lancettes MyStar SylkFeel. Les lancettes stériles BD-Ultra Fine sont également compatibles.
- Simple à utiliser.
- Piqûre en douceur, sans vibration.
- Système d'éjection sûr.

Lancettes :
- 2 diamètres : 28 gauges et 33 gauges.
- Aiguilles siliconées.
- Sans latex.
- Les lancettes MyStar SylkFeel s'utilisent avec les stylos autopiqueurs BGStar et MyStar SylkFeel.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Stylo autopiqueur : 12,12 € TTC (code LPPR 1117454).
Lancettes : 3,52 € TTC (boîte de 50 ; code LPPR 1141412) ; 7,03 € TTC (boîte de 100 ; code LPPR 1101826).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62
Tél Sanofi Diabète (24 h/24, 7 j/7) :
0 800 10 52 53 Service & appel gratuits
Site web : www.sanofi-diabete.fr

NAT'Os

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîtes de 30 (ACL 435 030.0) et de 90 (ACL 612 722.7).

COMPOSITION :
Par comprimé : Carbonate de calcium 381 mg, vitamine C 60 mg, vitamine K_2 75 µg, sélénium 50 µg, vitamine D 5 µg. *Excipients :* stéarate de magnésium. Agent d'enrobage : Opaglos (gomme shellac, monoglycéride acétylé, polyvidone).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Vitamines et minéraux contribuant au maintien d'une ossature normale.
Un comprimé de NAT'Os couvre 100 % des apports quotidiens recommandés en vitamine D, K_2 et C.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour.
NAT'Os est déconseillé aux personnes sous anticoagulants oraux.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

NATUROPHTA® MACULA

complément alimentaire à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule (noire) *:* Boîtes de 60 (ACL 3401579931516) et de 180 (ACL 3401525888130).

COMPOSITION :
Huile de **poisson** riche en DHA, L-ascorbate de calcium (vitamine C), gélatine de **poisson**, affermissant (glycérol [E422]), bisglycinate de zinc, lutéine en suspension à 20 % en huile de carthame (extrait de la fleur de rose d'Inde Tagetes erecta), épaississants (mono et diglycérides d'acides gras [E471]), nicotinamide (niacine), DL-alpha tocophéryl acétate (vitamine E acétate), émulsifiant (lécithine de colza [E322]), zéaxanthine en suspension à 14 % en huile de carthame (extrait de la fleur de rose d'Inde Tagetes erecta), colorants (oxydes de fer [E172]), cyanocobalamine (vitamine B_{12}) sur maltodextrines, palmitate de rétinyle (vitamine A) en huile de tournesol, sulfate de cuivre monohydraté, chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6), riboflavine (vitamine B_2), mononitrate de thiamine (vitamine B_1 mononitrate), acide folique (vitamine B_9), sélénite de sodium (sélénium).

Analyse moyenne		Pour 1 prise de 2 caps	VNR(1)
- Lutéine	mg	10	
- Zéaxanthine	mg	2	
- Vitamine A	µg	800	100 %
- Vitamine B_1	mg	1,1	100 %
- Vitamine B_2	mg	1,4	100 %
- Vitamine B_3 (PP)	mg	16	100 %
- Vitamine B_6	mg	1,4	100 %
- Vitamine B_9	µg	200	100 %
- Vitamine B_{12}	µg	2,5	100 %
- Vitamine C	mg	180	225 % VNR(1) (100 % DJM(2))
- Vitamine E	mg	12	100 %
- Cuivre	mg	1	100 %
- Sélénium	µg	50	90 % VNR(1)
- Zinc	mg	15	150 %
- Huile de poisson	mg	771	
- dont oméga-3 (TG)	mg	⩾ 455	
- dont DHA (TG)	mg	⩾ 393	

(1) Valeur nutritionnelle de référence.
(2) Dose journalière maximale.

PROPRIÉTÉS :
NaturOphta Macula est une formule complète qui contribue au maintien d'une vision normale (vitamine A, vitamine B_2, DHA et zinc) et offre une grande facilité de prise. Le cuivre, le sélénium, les vitamines B_2, C, E et le zinc contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. Les huiles utilisées dans NaturOphta Macula ont subi un traitement spécifique pour éviter l'odeur et le goût de poisson.

CONSEILS D'UTILISATION :
Ce complément alimentaire ne se substitue pas à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain. 2 capsules par jour, en une prise, à heure régulière, au cours d'un repas.
L'utilisation de ce complément alimentaire n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 15 ans. Demander conseil à son médecin ou à son pharmacien.
Tenir hors de la portée et de la vue des jeunes enfants. Respecter les doses conseillées.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

NAUSÉFLASH®

complément alimentaire à base de gingembre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 20 (ACL 3401581784766).

COMPOSITION : Agent de charge : amidon de pomme de terre, extrait de rhizome de gingembre naturel (*Zingiber officinale*) ; lubrifiant : stéarate de magnésium ; anti-agglomérant : silice ; tunique : gélatine ; colorant : pigment blanc minéral Cl6.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule par prise à avaler avec un verre d'eau. Peut être renouvelé jusqu'à 4 fois par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

NAVITAE®

hyaluronate de sodium, vitamines A et E

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique lubrifiante sans benzalkonium : Flacon de 15 ml (ACL 3401097318400).

COMPOSITION : Sodium hyaluronate, bêta-glucan, vitamine A, vitamine E, sodium édétate, sodium N-hydroxyméthylglycinate, solution isotonique tamponnée pH 7,0.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Irritations rencontrées dans les kératites, les suites de chirurgie oculaire, les ulcères traumatiques ou les inflammations de la cornée.
Compatible avec tout type de lentilles de contact.

CONSEILS D'UTILISATION : Instiller 1 à 2 gouttes, 3 à 6 fois par jour, dans chaque œil.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

NÉBILIA® 1

préparation pour nourrissons, sans huile de palme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Préparation en poudre instantanée : Boîte métal de 800 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
Lactosérum déminéralisé, lait écrémé, huiles végétales (coprah, tournesol oléique, soja, colza), lactose, maltodextrines de maïs, minéraux (phosphate dipotassique, carbonate de calcium, citrate calcique, chlorure de sodium, phosphate tricalcique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, hydroxyde de potassium, sulfate de fer, sulfate de zinc, citrate trisodique, citrate tripotassique, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), lécithine de soja, huile de poisson - gélatine de poisson, huile de Mortierella alpina, vitamines (vitamine C, niacine, vitamine E, acide pantothénique, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, acide folique, vitamine K, biotine, riboflavine, vitamine D, vitamine B_{12}), taurine, bifidus, tocophérols, palmitate d'ascorbyle, L-carnitine, inositol, choline bitartrate.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2146	290
	kcal	513	69
Protéines	g	11	1,49
- Caséine	g	4,4	0,59
- Lactosérum	g	6,6	0,89
- Taurine	mg	38	5,13
- L-carnitine	mg	11	1,49
Glucides	g	55,4	7,48
- Dont sucres	g	52,5	7,09
- Lactose	g	52,5	7,09
- Maltodextrines	g	2,9	0,39
Lipides	g	27,5	3,71
- Dont acides gras saturés	g	9,41	1,27
- Acide linoléique	g	4,4	0,59
- Acide α-linolénique	g	0,45	0,06
- Acide docosahexaénoïque	mg	60	8,1
- Acide arachidonique	mg	96	12,96
Fibres alimentaires	g	0	0
Minéraux :			
- Sodium	mg	160	21,6
- Potassium	mg	620	83,7
- Chlorure	mg	360	48,6
- Calcium	mg	450	60,75
- Phosphore	mg	310	41,85
- Magnésium	mg	40	5,4
- Fer	mg	6	0,81
- Zinc	mg	6	0,81
- Cuivre	µg	330	44,55
- Iode	µg	100	13,5
- Sélénium	µg	15	2,03
- Manganèse	µg	33	4,46
- Fluorure	µg	< 100	< 13,5
Vitamines :			
- A	UI (µg)	2000 (600)	270 (81)
- D	UI (µg)	300 (7,5)	40,5 (1,01)
- Thiamine	µg	350	47,25
- Riboflavine	µg	1000	135
- Niacine	µg	4500	607,5
- Acide pantothénique	µg	2500	337,5
- B_6	µg	400	54
- Biotine	µg	15	2,03
- Acide folique	µg	60	8,1
- B_{12}	µg	1,3	0,18
- C	mg	60	8,1
- K	µg	30	4,05
- E	mg	10,7	1,44
Choline	mg	80	10,8
Inositol	mg	50	6,75

PROPRIÉTÉS :
Formule élaborée pour répondre spécifiquement aux besoins nutritionnels des nourrissons non allaités au sein, en respectant leurs capacités physiologiques :
- Protéines : un rapport protéines solubles/caséine de 60/40 se rapprochant de celui du lait maternel.
- Glucides : un apport majoritairement sous forme de lactose. Sans saccharose.
- Lipides : enrichie en acides gras polyinsaturés longue chaîne (DHA et ARA) en proportions proches de celles du lait maternel.
- Sans huile de palme.
- Enrichie en bifidus.

Fabriqué en France.

UTILISATION : Nébilia 1 est recommandé pour l'alimentation du nourrisson bien portant, de la naissance à 6 mois.

MODE D'EMPLOI : Une mesurette dans 30 ml d'eau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A conserver à température ambiante.
Après ouverture : Délai de conservation 4 semaines dans un endroit sec et frais. Refermer après chaque utilisation.

Laboratoire FRANCE BéBé NUTRITION
BP 60925. 53009 Laval cdx
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr

NÉBILIA® 2

lait de suite pour nourrissons, sans huile de palme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait de suite en poudre instantanée : Boîte métal de 800 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
Lait écrémé, lactosérum déminéralisé, huiles végétales (coprah, tournesol oléique, soja, colza), maltodextrines de maïs, lactose, minéraux (phosphate dipotassique, phosphate tricalcique, carbonate de calcium, chlorure de sodium, citrate tripotassique, citrate trisodique, chlorure de magnésium, sulfate de fer, hydroxyde de potassium, sulfate de zinc, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), lécithine de soja, huile de poisson - gélatine de poisson, huile de Mortierella alpina, vitamines (vitamine C, niacine, vitamine E, acide pantothénique, vitamine A, thiamine, vitamine B_6, acide folique, vitamine K, riboflavine, biotine, vitamine D, vitamine B_{12}), bifidus, tocophérols, palmitate d'ascorbyle, L-carnitine, inositol, choline bitartrate.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2076	280
	kcal	496	67
Protéines	g	12	1,62
- Caséine	g	7,2	0,97
- Lactosérum	g	4,8	0,65
- L-carnitine	mg	11	1,49
Glucides	g	56,8	7,67
- Dont sucres	g	39,8	5,37
- Lactose	g	39,8	5,37
- Maltodextrines	g	17	2,3
Lipides	g	24,5	3,31
- Dont acides gras saturés	g	8,67	1,17
- Acide linoléique	g	4,2	0,57
- Acide α-linolénique	g	0,45	0,06
- Acide docosahexaénoïque	mg	50	6,75
- Acide arachidonique	mg	90	12,15
Fibres alimentaires	g	0	0
Minéraux :			
- Sodium	mg	230	31,05
- Potassium	mg	680	91,8
- Chlorure	mg	430	58,05
- Calcium	mg	560	75,6
- Phosphore	mg	380	51,3
- Magnésium	mg	40	5,4
- Fer	mg	8	1,08
- Zinc	mg	6	0,81
- Cuivre	µg	330	44,55
- Iode	µg	100	13,5
- Sélénium	µg	15	2,03
- Manganèse	µg	33	4,46
- Fluorure	µg	< 100	< 13,5

Vitamines :			
- A	UI (µg)	2000 (600)	270 (81)
- D	UI (µg)	300 (7,5)	40,5 (1,01)
- Thiamine	µg	350	47,25
- Riboflavine	µg	1000	135
- Niacine	µg	4500	607,5
- Acide pantothénique	µg	2500	337,5
- B6	µg	400	54
- Biotine	µg	15	2,03
- Acide folique	µg	60	8,1
- B12	µg	1,3	0,18
- C	mg	60	8,1
- K	µg	30	4,05
- E	mg	9,67	1,31
Choline	mg	65	8,78
Inositol	mg	38	5,13

PROPRIÉTÉS :
Formule élaborée pour répondre spécifiquement aux besoins nutritionnels des nourrissons non allaités au sein, en respectant leurs capacités physiologiques :
- Protéines : un rapport protéines solubles/caséine de 40/60 intermédiaire entre celui du lait maternel et celui du lait de vache, prenant en compte l'évolution progressive des capacités digestives du nourrisson.
- Glucides : un apport mixte de lactose et de maltodextrines pour une bonne tolérance digestive. Sans saccharose.
- Lipides : enrichie en acides gras polyinsaturés longue chaîne (DHA et ARA) en proportions proches de celles du lait maternel.
- Sans huile de palme.
- Enrichie en bifidus.

Fabriqué en France.

UTILISATION : Nébilia 2 est recommandé pour l'alimentation du nourrisson bien portant, de 6 mois à 1 an.

MODE D'EMPLOI : Une mesurette dans 30 ml d'eau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A conserver à température ambiante.
Après ouverture : Délai de conservation 4 semaines dans un endroit sec et frais. Refermer après chaque utilisation.

Laboratoire FRANCE BéBé NUTRITION
BP 60925. 53009 Laval cdx
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr

NÉBILIA ® 3

aliment lacté pour enfants en bas âge, sans huile de palme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment lacté en poudre instantanée : Boîte métal de 800 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
Lait écrémé, maltodextrines de maïs, huiles végétales (coprah, tournesol oléique, soja, colza), fructose, lactose, minéraux (carbonate de calcium, citrate trisodique, citrate tripotassique, sulfate de fer, hydroxyde de potassium, sulfate de zinc, chlorure de sodium, oxyde de magnésium, phosphate tricalcique, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), huile de poisson - gélatine de poisson, lécithine de soja, vitamines (vitamine C, niacine, vitamine E, acide pantothénique, thiamine, vitamine A, vitamine B6, riboflavine, acide folique, vitamine K, biotine, vitamine D, vitamine B12), huile de Mortierella alpina, bifidus, choline bitartrate, tocophérols, palmitate d'ascorbyle, inositol, L-carnitine.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 ml reconstitué à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2010	271
	kcal	480	65
Protéines	g	14	1,89
- Caséine	g	11,2	1,51
- Lactosérum	g	2,8	0,38
- L-carnitine	mg	11	1,49
Glucides	g	58,5	7,9
- Dont sucres	g	30,5	4,12
- Lactose	g	24,5	3,31
- Maltodextrines	g	28	3,78
- Fructose	g	6	0,81
Lipides	g	21	2,84
- Dont acides gras saturés	g	7,35	0,99
- Acide linoléique	g	3,5	0,47
- Acide α-linolénique	g	0,5	0,07
- Acide docosahexaénoïque	mg	45	6,08
- Acide arachidonique	mg	74	9,99
Fibres alimentaires	g	0	0
Minéraux :			
- Sodium	mg	200	27
- Potassium	mg	690	93,15
- Chlorure	mg	430	58,05
- Calcium	mg	570	76,95
- Phosphore	mg	370	49,95
- Magnésium	mg	50	6,75
- Fer	mg	9	1,22
- Zinc	mg	6	0,81
- Cuivre	µg	290	39,15
- Iode	µg	88	11,88
- Sélénium	µg	22	2,97
- Manganèse	µg	33	4,46
- Fluorure	µg	< 100	< 13,5
Vitamines :			
- A	UI (µg)	1699 (509,7)	229,37 (68,81)
- D	UI (µg)	382 (9,55)	51,57 (1,29)
- Thiamine	µg	740	99,9
- Riboflavine	µg	880	118,8
- Niacine	µg	5300	715,5
- Acide pantothénique	µg	3000	405
- B6	µg	440	59,4
- Biotine	µg	13	1,76
- Acide folique	µg	74	9,99
- B12	µg	2	0,27
- C	mg	60	8,1
- K	µg	30	4,05
- E	mg	8,67	1,17
Choline	mg	55	7,43
Inositol	mg	34	4,59

PROPRIÉTÉS :
Formule élaborée spécifiquement pour accompagner le jeune enfant dans sa croissance.
Nébilia 3 croissance est mieux adapté aux besoins nutritionnels de l'enfant que le lait de vache.
- Apport de protéines en quantité adaptée pour ne pas surcharger l'organisme de l'enfant.
- Enrichie en acides gras polyinsaturés longue chaîne (DHA et ARA).
- Sans huile de palme.
- Enrichie en bifidus.
- Apport des vitamines et des minéraux indispensables pour prévenir tout risque de carence.

Fabriqué en France.

UTILISATION : Nébilia 3 est recommandé pour l'alimentation de l'enfant en bas âge bien portant, à partir de 1 an.

MODE D'EMPLOI : Une mesurette dans 30 ml d'eau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A conserver à température ambiante.
Après ouverture : Délai de conservation 4 semaines dans un endroit sec et frais. Refermer après chaque utilisation.

Laboratoire FRANCE BéBé NUTRITION
BP 60925. 53009 Laval cdx
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr

NEOCATE ® gamme

NEOCATE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS :
Poudre : Boîte de 400 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
Protides : 100 % d'acides aminés libres.
Lipides : Enrichi en AGPI-LC dont DHA et AA dans un rapport (1:1).
Glucides : Petits polymères de glucose.
Composition pour 100 ml de produit reconstitué (67 kcal) : Éq protidique : 1,8 g ; glucides : 7,2 g ; lipides : 3,4 g.

INDICATIONS :
Nourrissons (0 - 1 an) : allergies aux hydrolysats poussés de protéines, polyallergies alimentaires.

PROPRIÉTÉS : Sans lactose, sans galactose, sans saccharose. Nutritionnellement complet. Couvre tous les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments.

MODE D'EMPLOI : Reconstitution standard 13,8 % p/v, soit 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau (utiliser uniquement la mesurette fournie).

Tarif LPPR : 42,70 € TTC (code LPPR 1114237).
Prix limite de vente au public : 50,70 € TTC.
EAN 5016533644173.

NEOCATE ADVANCE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS :
Poudre :
Non aromatisé : Boîte de 400 g, avec mesurette.
Goût banane/vanille : Boîte de 15 sachets de 50 g.

COMPOSITION :
Protides : 100 % d'acides aminés libres.
Composition pour 100 ml de produit reconstitué (100 kcal) : Éq protidique : 2,5 g ; glucides : 14,6 g ; lipides : 3,5 g.

INDICATIONS :
Enfants de 1 à 10 ans : allergies aux hydrolysats poussés de protéines, polyallergies alimentaires.
Enfants de 1 à 18 ans : œsophagites à éosinophiles.

PROPRIÉTÉS : Sans lactose, sans galactose, sans saccharose. Nutritionnellement complet. Couvre les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution standard 25 % p/v :
- Non aromatisé : 2 mesurettes rases pour 170 ml d'eau (utiliser uniquement la mesurette fournie).
- Goût banane/vanille : 1 sachet de 50 g pour 170 ml d'eau.

Tarif LPPR :
Neocate Advance goût neutre :
42,00 € TTC (code LPPR 1107711).
Prix limite de vente au public : 50,00 € TTC.
EAN 5016533649239.
Neocate Advance goût banane/vanille :
78,75 € TTC (code LPPR 1197430).
Prix limite de vente au public : 93,75 € TTC.
EAN 5016533638752.

NEOCATE ACTIVE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS :
Poudre : Boîte de 15 sachets de 63 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
Protides : 100 % d'acides aminés libres.
Composition pour 100 ml de produit reconstitué (100 kcal) : Éq protidique : 2,8 g ; glucides : 11,0 g ; lipides : 4,8 g.

INDICATIONS :
Enfants de 1 à 10 ans : allergies aux hydrolysats poussés de protéines, polyallergies alimentaires.
Enfants de 1 à 18 ans : œsophagites à éosinophiles.

PROPRIÉTÉS : Sans lactose, sans galactose, sans saccharose. Enrichi en fer et en calcium. Ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution standard 21 % p/v :
1 sachet de 63 g dans 250 ml d'eau ou 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau (utiliser uniquement la mesurette fournie).

Tarif LPPR : 118,13 € TTC (code LPPR 1128067).
Prix limite de vente au public : 140,63 € TTC.
EAN 5016533645569.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr
Site web : www.APLV.fr

NEOCATE SPOON ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS :
Poudre : Boîte de 400 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
Protides : 100 % d'acides aminés libres.
Composition pour 100 g de produit reconstitué à 37 % : Énergie : 175 kcal. Éq protidique : 3,0 g ; glucides : 24,9 g ; lipides : 7,0 g. Fer : 2,4 mg ; calcium : 265 mg.

INDICATIONS :
- Enfants de 6 mois à 10 ans : allergies aux hydrolysats poussés de protéines, polyallergies alimentaires.
- De 6 mois à 18 ans : œsophagites à éosinophiles.

PROPRIÉTÉS : Source complémentaire d'acides aminés pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer. Ne peut être utilisé comme seule source d'alimentation.

MODE D'EMPLOI : Reconstitution standard 37 % p/v, soit pour 100 g de produit reconstitué : 8 mesurettes de poudre pour 60 ml d'eau pour obtenir une consistance onctueuse à donner à la cuillère.

Tarif LPPR : 26,93 € TTC (code LPPR 1131359).
Prix limite de vente au public : 32,06 € TTC.
EAN 5016533645408.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr
Site web : www.APLV.fr

NEOGIL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 40 (ACL 3401573117145).

COMPOSITION :
Extrait de baies de raisin rouge *(Vitis vinifera)* dosé en anthocyanes, propolis (support : poudre de caroube) ; agent de charge : cellulose microcristalline ; antiagglomérant : silice colloïdale ; sulfate de zinc, stéarate de magnésium, arôme menthol, arôme vanille ; enveloppe d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose.

Actifs nutritionnels	pour 4 gélules
500 mg d'extrait de baies de raisin rouge *(Vitis vinifera)*	40 mg d'anthocyanes
500 mg de propolis (support : poudre de caroube)	300 mg de propolis pur
Zinc élément	10 mg (soit 100 % des VNR*)

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Neogil est un complément alimentaire qui associe deux ingrédients, un extrait de baies de raisin rouge *(Vitis vinifera)* et un extrait de propolis. Ces substances contiennent des polyphénols traditionnellement consommés depuis des siècles.
Le raisin rouge contient des anthocyanes, pigments de couleur rouge foncé.
La propolis est une substance résineuse, riche en flavonoïdes, produite par les abeilles afin de protéger la ruche des agressions extérieures.
Neogil contient également du zinc qui contribue au maintien d'une ossature normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Programme d'attaque : 2 gélules le midi, 2 gélules le soir, soit 4 gélules par jour au moment des repas pendant 5 à 10 jours.
Programme d'entretien : 2 gélules le soir au moment des repas pendant au minimum 20 jours, renouveler le programme si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas consommer en cas d'intolérance alimentaire connue aux fruits rouges, aux produits de la ruche et aux sulfites.

NUTRIVERCELL
4, rue Pierre-Fontaine. 91058 Évry cdx
Site web : www.nutrivercell.com

NEOLISS®

Gamme de soins dermocosmétiques à base d'acide glycolique pour visage et corps.

NEOLISS 5 EAU MATIFIANTE

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (ACL 3401341294696).

PROPRIÉTÉS : Eau micellaire, exfoliante et matifiante destinée à éliminer les impuretés et les cellules superficielles des peaux mixtes et grasses.

NEOLISS 10 CRÈME

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401398300395).

PROPRIÉTÉS : Crème lissante et restructurante contenant 10 % d'acide glycolique, destinée aux peaux sèches et sensibles. En cas d'irritation, espacer les applications.

NEOLISS 15 ÉMULSION

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401398400491).

PROPRIÉTÉS : Émulsion lissante et restructurante contenant 15 % d'acide glycolique, destinée aux peaux normales et mixtes. En cas d'irritation, espacer les applications.

NEOLISS 20 GEL

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401396723912).

PROPRIÉTÉS : Gel lissant et restructurant contenant 20 % d'acide glycolique, destiné aux peaux grasses à imperfections. En cas d'irritation, espacer les applications.

NEOLISS 25 LOTION

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 100 ml (ACL 3401341294757).

PROPRIÉTÉS : Lotion-gel fluide non grasse lissante et restructurante contenant 25 % d'agents exfoliants, destinée aux peaux normales à grasses (corps, zones pileuses et cuir chevelu), en cas d'imperfections cutanées et de rugosités de l'épiderme.

NEOLISS PLUS VISAGE

PRÉSENTATION :
Tube airless de 30 ml (ACL 3401360111844).

PROPRIÉTÉS :
Crème riche parfumée, lissante, redensifiante et hydratante concentrée à 12 % d'actifs (acide glycolique 10 %, acide hyaluronique, vitamine E et acide lactique).

NEOLISS PLUS CORPS

PRÉSENTATION :
Tube de 125 ml (ACL 3401360111837).

PROPRIÉTÉS :
Crème fluide parfumée, lissante, redensifiante et hydratante concentrée à 18 % d'actifs (acide glycolique 15 %, acide hyaluronique, vitamine E et acide lactique).

NEOLISS PEELINGS SUPERFICIELS

PRÉSENTATION :
Pot de 50 ml (gel à 30 % : EAN 3770008263031 ; gel à 50 % : EAN 3770008263048 ; gel à 70 % : EAN 3770008263055).

PROPRIÉTÉS :
Peelings superficiels sous forme de gel, dosés à 30 %, 50 % ou 70 % d'acide glycolique non tamponné.

NEOLISS SOLUTION NEUTRALISANTE

PRÉSENTATION :
Flacon spray de 200 ml (EAN 3770008263062).

PROPRIÉTÉS :
Solution neutralisant l'action de l'acide glycolique.

CODEXIAL
Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34
Site web : www.codexial.com

NEOPTIDE

Voir :
DUCRAY

NESTLÉ NIDAL® 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite en poudre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés :
Lait pour nourrissons : Boîte métal de 800 g (ACL 993 413.5) ou boîte carton de 2 sachets de 350 g (ACL 815 720.9).
Lait de suite : Boîte métal de 800 g (ACL 993 414.1) ou boîte carton de 2 sachets de 350 g (ACL 815 721.5).

COMPOSITION :
Nestlé Nidal 1 :
Lactosérum, lait écrémé, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah et tournesol), protéines solubles de **lait, lactose**, citrates de calcium et de potassium ; maltodextrine, chlorures de magnésium, de potassium et de sodium ; hydroxydes de potassium et de calcium, huile de **poisson** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; correcteur d'acidité : acide citrique ; huile de *Mortierella alpina,* L-phénylalanine, phosphate de sodium ; vitamines : C, E, B_5, niacine, A, B_1, B_6, D, K, B_2, acide folique, B_{12}, biotine ; sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse ; taurine, L-histidine, inositol ; antioxydants : palmitate d'ascorbyle et extrait riche en tocophérols ; nucléotides, L-carnitine, sélénate de sodium, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 12,9 %
Valeur énergétique	kJ	2164	279
	kcal	517	67
Protéines	g	9,6	1,2
- Caséine	g	2,9	0,4
- Protéines solubles de lait	g	6,7	0,9
- Taurine	mg	39,5	5,1
- Carnitine	mg	7,3	0,9
Glucides	g	57,4	7,4
- dont sucres	g	57,4	7,4
- Lactose	g	57,4	7,4
Lipides	g	27,7	3,6
- dont acides gras saturés	g	11,4	1,5
- Acide linoléique	mg	4215	545,9
- Acide α-linolénique (AAL)	mg	465	60,2
- Acide arachidonique	mg	61	7,9
- Acide docosahexaénoïque (DHA)	mg	61	7,9
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,3	0,3
- Sodium	mg	138	18
- Potassium	mg	520	67
- Chlorure	mg	376	49
- Calcium	mg	330	43
- Phosphore	mg	183	24
- Magnésium	mg	42	5
- Fer	mg	5,2	0,67
- Zinc	mg	5,4	0,7
- Cuivre	mg	0,4	0,05
- Iode	µg	117	15,2
- Sélénium	µg	15,5	2
- Manganèse	µg	125	16,2
- Fluorure	µg	< 60	< 8
Vitamines :			
- A	µg-ER	527	68
- D	µg (UI)	6 (240)	0,78 (31)
- Thiamine	mg	0,58	0,08
- Riboflavine	mg	1,05	0,14
- Niacine	mg	3,5	0,45
- Acide pantothénique	mg	4,25	0,55
- B_6	mg	0,32	0,04
- Biotine	µg	10,6	1,37
- Acide folique	µg	59	7,64
- B_{12}	µg	1,17	0,15
- C	mg	65	8,42
- K	µg	43	5,57
- E	mg α-ET	8	1,04
Choline	mg	100	12,95
Inositol	mg	80	10,36
Nucléotides	mg	15,6	2,02

Code recette NW005-4.
Osmolarité : 296 mOsm/l.
Nestlé Nidal 2 :
Lait écrémé, protéines solubles de **lait**, maltodextrine, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah et tournesol), **lactose**, citrates de calcium, de sodium et de potassium ; phosphates de calcium et de potassium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorures de magnésium et de sodium ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, D_3, K_1, acide folique, biotine, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,6 %
Valeur énergétique	kJ	2072	282
	kcal	494	67
Protéines	g	9,6	1,3
- Caséine	g	4,8	0,7
- Protéines solubles de lait	g	4,8	0,7
Glucides	g	60,9	8,3
- dont sucres	g	38,1	5,2
- Lactose	g	36	4,9
Lipides	g	23,6	3,2
- dont acides gras saturés	g	9,4	1,3
- Acide linoléique	mg	3600	488
- Acide α-linolénique (AAL)	mg	435	59
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,9	0,4
- Sodium	mg	173	23,4
- Potassium	mg	553	74,9
- Chlorure	mg	360	49
- Calcium	mg	567	77
- Phosphore	mg	360	49
- Magnésium	mg	51	6,9
- Fer	mg	7,3	1
- Zinc	mg	5,2	0,7
- Cuivre	mg	0,37	0,05
- Iode	µg	129	17,5
- Sélénium	µg	8,6	1,2
- Manganèse	µg	60	8,1
- Fluorure	µg	< 60	< 8,1
Vitamines :			
- A	µg-ER	530	72
- D	µg (UI)	8,1 (324)	1 (44)
- Thiamine	mg	0,91	0,12
- Riboflavine	mg	1,3	0,18
- Niacine	mg	4,4	0,6
- Acide pantothénique	mg	5,5	0,8
- B_6	mg	0,56	0,08
- Biotine	µg	15	2
- Acide folique	µg	118	16
- B_{12}	µg	1,2	0,16
- C	mg	85	11,5
- K	µg	43	5,8
- E	mg α-ET	9,8	1,3

Code recette LW003.
Osmolarité : 232 mOsm/l.

PROPRIÉTÉS :
Nestlé Nidal 1 et 2 :
- Pour une croissance harmonieuse : une teneur en protéines ajustée*.
- De l'acide α-linolénique* qui contribue au développement normal du cerveau et du tissu nerveux (Nestlé Nidal 1 et 2) et du DHA** (Nestlé Nidal 1).
- Pour contribuer au fonctionnement normal du système immunitaire : du fer* justement dosé associé à de la vitamine C pour contribuer à une meilleure absorption du fer.
- Vitamines*, calcium*, zinc*.

* Conformément à la réglementation.
** Acide docosahexaénoïque.

UTILISATION :
Nourrissons bien portants.
Dès la naissance ou en relais de l'allaitement maternel.
Nestlé Nidal 1er âge (de 0 à 6 mois) : Reconstitution à 12,9 %, soit une mesurette de 4,3 g dans 30 ml d'eau.
Nestlé Nidal 2e âge (de 6 mois à 1 an) : Reconstitution à 13,6 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.
Voir le tableau des quantités recommandées sur la boîte.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons.
- Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer, faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

NESTLÉ
BP 900. Noisiel. 77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00
Site web : www.nutripro.nestle.fr

NESTLÉ NIDAL® AR

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les régurgitations du nourrisson

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment en poudre instantané : Boîte métal de 800 g, avec mesurette (EAN 7613033036927).

COMPOSITION :
Lactose, huiles végétales (tournesol riche en acide oléique, coprah, colza, tournesol), amidon, protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, phosphates de calcium et de potassium, chlorures de magnésium, de potassium et de sodium ; correcteurs d'acidité : hydroxydes de potassium et de sodium, acide citrique ; maltodextrine, L-arginine, vitamines (C, E, A, niacine, pantothénate de calcium, D, B_1, B_2, B_6, K, B_9, B_{12}, biotine), L-histidine, bitartrate de choline, L-tyrosine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse, taurine, inositol, nucléotides, L-carnitine, culture de *Lactobacillus reuteri* DSM17938*, iodure de potassium, sélénate de sodium.
* Sous licence Biogaia AB.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2146	281
	kcal	513	67
Protéines	g	9,8	1,3
- Protéines solubles	g	9,8	1,3
- Taurine	mg	32	4,2
- Carnitine	mg	16	2,1
Glucides	g	59,9	7,8
- Dont sucres	g	39,3	5,1
- Lactose	g	39,3	5,1
- Amidon	g	20,7	2,7
Lipides	g	26,0	3,4
- Dont acides gras saturés	g	7,4	1,0
- Acide linoléique	mg	4100	536
- Acide α-linolénique	mg	500	65
Fibres alimentaires	g	0	0
Sels minéraux	g	2,35	0,3
- Sodium	mg	200	26
- Potassium	mg	550	72
- Chlorure	mg	381	50
- Calcium	mg	353	46
- Phosphore	mg	196	26
- Magnésium	mg	52	6,8
- Fer	mg	5,3	0,69
- Cuivre	mg	0,4	0,06
- Zinc	mg	5,0	0,65
- Iode	µg	77	10,1
- Manganèse	µg	110	14,4
- Sélénium	µg	18	2,4
- Chrome	µg	< 20	< 2,6
- Molybdène	µg	< 20	< 2,6
- Fluorure	µg	< 60	< 7,8
Vitamines :			
- A	µg-ER	510	67
- D	µg (UI)	6,8 (272)	0,9 (36)
- E	mg α-ET	10	1,3
- K	µg	44	5,8
- C	mg	69	9
- Thiamine	mg	0,50	0,07
- Riboflavine	mg	1,15	0,15
- B_6	mg	0,36	0,05
- B_{12}	µg	1,1	0,14
- Niacine	mg	5,4	0,71
- Acide pantothénique	mg	4,8	0,6
- Acide folique	µg	81	11
- Biotine	µg	11,2	1,5
- Choline	mg	56	7,3
- Inositol	mg	40	5,2
- Nucléotides	mg	15	2

Osmolarité : 217 mOsm/l.
Code recette NWHSB230 decl. A.

PROPRIÉTÉS :
- Fortement épaissi à l'amidon de pomme de terre : 2,7 g/100 ml.
- 100 % protéines solubles partiellement hydrolysées, permettant d'accélérer la vidange gastrique (Billeaud C et al. Eur J Clin Nutr 1990), pour une digestion facilitée (Vandenplas Y et al. Acta Paediatrica 2014).
- Teneur ajustée en protéines* : 1,3 g/100 ml.
- Acides gras essentiels (acide linoléique AL et acide alpha-linolénique AAL)*.

* Conformément à la réglementation.

UTILISATION : Nestlé Nidal AR est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de régurgitations chez le nourrisson, de la naissance jusqu'à 1 an.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Utilisable comme seule source d'alimentation dès la naissance.
- A utiliser sous contrôle médical et à ne pas administrer par voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser en cas de galactosémie, de malabsorption du glucose, du galactose, ou d'allergie avérée aux protéines de lait de vache.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans la demi-heure qui suit sa préparation s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons.
- Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte) et réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer, faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

En raison de sa composition, Nestlé Nidal AR a un aspect de lait épaissi, ce qui nécessite l'utilisation d'une tétine convenant à un lait épaissi.
Reconstitution à 13,1 %, soit une mesurette de 4,4 g dans 30 ml d'eau.

NESTLÉ
BP 900. Noisiel. 77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00
Site web : www.nutripro.nestle.fr

NESTLÉ NIDAL® CROISSANCE 3

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment lacté destiné aux enfants en bas âge :
Poudre instantanée : Boîte métal de 800 g, avec mesurette (EAN 7613032322595) et de 700 g (EAN 7613035777392).

COMPOSITION :
Lait écrémé, maltodextrine, huiles végétales (oléine de palme, colza, tournesol), protéines solubles de **lait**, **lactose**, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; émulsifiant : lécithine de **soja ;** phosphates de calcium et de potassium ; chlorures de magnésium et de sodium ; huile de **poisson**, vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, D_3, K_1, acide folique, biotine, B_{12} ; huile de *Mortierella alpina*, sulfates ferreux, de zinc et de cuivre ; culture de bifidus *(Bifidobacterium lactis)*, ferments lactiques *(Streptococcus thermophilus)*, antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, extrait riche en tocophérols ; sélénate de sodium, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p portion (8 mesurettes*)	p 100 ml à 13,8 %
Valeur énergétique	kJ	750	279
	kcal	179	67
Matières grasses	g	8,1	3
- Dont acides gras saturés	g	2	0,7
- Acide linoléique	mg	1656	621
- Acide α-linolénique	mg	188	71
Glucides	g	22,5	8,4
- Dont sucres	g	13,1	4,9
Fibres alimentaires	g	0	0
Protéines	g	4	1,5
Sel	g	0,2	0,08
Vitamines :			
- A	µg	188	71
- D	µg	3,4	1,3
- E	mg	4,1	1,5
- K	µg	17,3	6,5
- C	mg	32,1	12
- Thiamine	mg	0,37	0,14
- Riboflavine	mg	0,55	0,21
- Niacine	mg	1,66	0,62
- B_6	mg	0,2	0,08
- Acide folique	µg	39	15
- B_{12}	µg	0,5	0,19
- Biotine	µg	6,3	2,4
- Acide pantothénique	mg	2,6	1
Sels minéraux :			
- Potassium	mg	220	82
- Chlorure	mg	133	50
- Calcium	mg	210	79
- Phosphore	mg	132	50
- Magnésium	mg	16	6,1
- Fer	mg	2,8	1,05
- Zinc	mg	2	0,7
- Cuivre	mg	0,14	0,05
- Manganèse	µg	17	7
- Fluorure	µg	22	8
- Sélénium	µg	3	1,2
- Iode	µg	46	17

Code recette LEB110 Decl. C.
Osmolarité : 232 mOsm/l.
* Quantité de poudre nécessaire pour préparer un biberon avec 240 ml d'eau.

PROPRIÉTÉS :
Nestlé Nidal Croissance 3 est un produit permettant de couvrir les besoins nutritionnels spécifiques de l'enfant en bas âge (de 1 an à 3 ans) en complément d'une alimentation diversifiée, avec notamment :
- Deux fois moins de protéines que dans le lait de vache [Ciqual 2016 : lait demi-écrémé UHT], pour une croissance harmonieuse : 1,5 g/100 ml.
- De la vitamine C pour faciliter l'absorption du fer.
- De la vitamine D pour faciliter la fixation du calcium sur les os, et ainsi contribuer à leur développement (Braegger C. et al. JPGN 2013).
- Des oméga 3 (acide α-linolénique), du zinc.
- Un goût nature pour de bonnes habitudes alimentaires.

UTILISATION :
En relais d'un lait de suite.
A partir de 1 an et jusqu'à l'âge de 3 ans, un apport de 500 ml par jour de Nestlé Nidal Croissance 3 participe à l'équilibre alimentaire de l'enfant.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé de l'enfant, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons.
- Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer, faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Reconstitution à 13,8 %, soit une mesurette de 4,6 g dans 30 ml d'eau.

NESTLÉ
BP 900. Noisiel. 77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00
Site web : www.nutripro.nestle.fr

NESTLÉ NIDAL® PLUS 1 et 2

lait pour nourrissons et lait de suite épaissis à l'amidon et contenant des fibres FOS/GOS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Laits infantiles en poudre instantanés : Boîtes métal de 800 g.
Lait pour nourrissons : ACL 815 723.8/EAN 7613033112867.
Lait de suite : ACL 815 724.4/EAN 7613033112898.

COMPOSITION :
Nestlé Nidal Plus 1 :
Lait écrémé, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah et tournesol), protéines solubles de **lait, lactose**, amidons, galacto-oligosaccharides (GOS) 3 %, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; chlorures de magnésium et de sodium ; maltodextrine, fructo-oligosaccharides (FOS) 0,16 %, L-phénylalanine ; vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, A, B_1, B_6, B_2, D_3, K_1, acide folique, B_{12}, biotine ; phosphate de calcium, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse ; taurine, L-histidine, inositol ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; culture de *Bifidus* (*B. lactis*), L-carnitine, iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,1 %
Valeur énergétique	kJ	2146	283
	kcal	513	68
Protéines	g	9,5	1,2
- Caséine	g	2,9	0,37
- Protéines solubles de lait	g	6,7	0,87
- Taurine	mg	32	4,2
- Carnitine	mg	7	0,9
Glucides	g	59,5	7,8
- dont sucres	g	44,4	5,8
- Lactose	g	42	5,5
- Amidon	g	15	2
Lipides	g	25,7	3,4
- dont acides gras saturés	g	10,3	1,3
- Acide linoléique	mg	3900	509,1
- Acide α-linolénique	mg	480	62,7
Fibres alimentaires	g	2,9	0,4
Sels minéraux	g	1,9	0,3
- Sodium	mg	150	20
- Potassium	mg	435	57
- Chlorure	mg	320	42
- Calcium	mg	320	42
- Phosphore	mg	185	24
- Magnésium	mg	50	7
- Fer	mg	5,2	0,68
- Zinc	mg	5,4	0,7
- Cuivre	mg	0,37	0,05
- Iode	µg	120	15,7
- Sélénium	µg	14,5	1,9
- Manganèse	µg	125	16,3
- Fluorure	µg	< 60	< 7,8
Vitamines :			
- A	µg-ER	560	73
- D	µg (UI)	6,8 (272)	0,89 (36)
- Thiamine	mg	0,6	0,08
- Riboflavine	mg	1	0,13
- Niacine	mg	4	0,52
- Acide pantothénique	mg	3,6	0,47
- B_6	mg	0,33	0,04
- Biotine	µg	11,5	1,5
- Acide folique	µg	70	9,14
- B_{12}	µg	1	0,13
- C	mg	90	11,8
- K	µg	42	5,5
- E	mg α-ET	6,9	0,9
Choline	mg	60	7,8
Inositol	mg	55	7,2

Code recette NWSB008 Decl B.
Osmolarité : 218 mOsm/l.

Nestlé Nidal Plus 2 :
Lait écrémé, **lactosérum**, huiles végétales (oléine de palme, colza, coprah et tournesol), amidons, **lactose**, galacto-oligosaccharides (GOS) 1,7 %, citrates de calcium, de potassium et de sodium ; phosphate de calcium ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; maltodextrine, fructo-oligosaccharides (FOS) 0,09 %, chlorures de magnésium et de sodium ; vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_1, A, B_6, B_2, D_3, K_1, B_9, biotine, B_{12} ; sulfates ferreux, de zinc et de cuivre ; culture de *Bifidus* (*B. lactis*) ; antioxydant : palmitate de L-ascorbyle ; ferments lactiques (*S. thermophilus*) ; sélénate de sodium, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2085	281
	kcal	498	67
Protéines	g	9,7	1,3
- Caséine	g	4,8	0,65
- Protéines solubles de lait	g	4,8	0,65
Glucides	g	60,5	8,1
- dont sucres	g	45,7	6,1
- Lactose	g	43	5,8
- Amidon	g	14,8	2
Lipides	g	23,5	3,2
- dont acides gras saturés	g	9,4	1,3
- Acide linoléique	mg	3500	471
- Acide α-linolénique	mg	395	53
Fibres alimentaires	g	2,9	0,4
Sels minéraux	g	2,9	0,4
- Sodium	mg	190	26
- Potassium	mg	580	78
- Chlorure	mg	350	47
- Calcium	mg	540	73
- Phosphore	mg	310	42
- Magnésium	mg	54	7
- Fer	mg	7,3	0,98
- Zinc	mg	5,4	0,73
- Cuivre	mg	0,36	0,05
- Iode	µg	130	17,5
- Sélénium	µg	10	1,4
- Manganèse	µg	61	8,2
- Fluorure	µg	< 60	< 8
Vitamines :			
- A	µg-ER	480	65
- D	µg (UI)	7,5 (300)	1 (40)
- Thiamine	mg	0,9	0,12
- Riboflavine	mg	1,2	0,16
- Niacine	mg	4	0,54
- Acide pantothénique	mg	5	0,67
- B_6	mg	0,4	0,05
- Biotine	µg	15	2
- Acide folique	µg	120	16,2
- B_{12}	µg	1,1	0,15
- C	mg	80	10,8
- K	µg	41	5,5
- E	mg α-ET	8	1,1

Code recette LWSB016 Decl B.
Osmolarité : 240 mOsm/l.

PROPRIÉTÉS :
Nestlé Nidal Plus 1 et 2 :
Pour la prise en charge des rejets de lait (Chevallier et al. Arch de Ped 2009) :
– Formule épaissie à l'amidon : 2 g/100 ml.
Pour contribuer au transit intestinal (Vivatvakin B. Asia Pac J Clin Nutr 2010) pour le confort digestif (Assathiany et al. Médecine et enfance 2016) :
– Fibres FOS/GOS** : 0,4 g/100 ml.
– Lactose : – 25 % *vs* Nestlé Nidal 1.
– Protéines ajustées*.
– Oméga 3 (acide alpha-linolénique AAL)*, fer*, vitamine D*, calcium* et zinc*.
* Conformément à la réglementation.
** Fructo-oligosaccharides/galacto-oligosaccharides.

UTILISATION :
En cas de troubles digestifs mineurs hauts et bas : rejets de lait, inconfort digestif.
Nestlé Nidal Plus 1er âge : De 0 à 6 mois.
Nestlé Nidal Plus 2e âge : De 6 mois à 1 an.
Ces formules nécessitent l'utilisation d'une tétine à débit variable.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
– Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
– Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
– Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
– Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons.
– Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte) et réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer, faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
– Jeter le reste d'un biberon non terminé.
– Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.
En raison de sa composition, Nestlé Nidal Plus a un aspect épaissi, ce qui nécessite l'utilisation d'une tétine à débit variable convenant à un lait épaissi.
Nestlé Nidal Plus 1 : Reconstitution à 13,1 %, soit une mesurette de 4,4 g dans 30 ml d'eau.
Nestlé Nidal Plus 2 : Reconstitution à 13,5 %, soit une mesurette de 4,5 g dans 30 ml d'eau.

NESTLÉ
BP 900. Noisiel. 77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00
Site web : www.nutripro.nestle.fr

NEURADAPT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pilulier de 60 (ACL 482 553.6).

COMPOSITION :
Par gélule : Glycérophosphate de magnésium 260 mg, extrait de *Rhodiola rosea* 40 mg, vitamine B_6 0,5 mg.
Excipients : stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Le magnésium contribue à réduire la fatigue.
La vitamine B_6 contribue à un fonctionnement normal du système nerveux ainsi qu'à des fonctions psychologiques normales.
La rhodiole aide l'organisme à s'adapter au stress émotionnel, à l'effort physique et contribue à une activité intellectuelle et cognitive optimale.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 4 gélules par jour.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

NEURIPLÈGE ® ACTIV' gamme

CE NEURIPLÈGE ® ACTIV' Patch chauffant douleurs musculaires, courbatures

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Patchs chauffants auto-adhésifs non médicamenteux : Boîtes de 2 (ACL 3401081741368) ou de 4 (ACL 3401081741429), sous sachets individuels.

COMPOSITION : Poudre de fer, eau, charbon actif, vermiculite, sel, polymère super absorbant, poudre de minéraux exclusive Purge®.

PROPRIÉTÉS :
Au contact de l'air, les agents calorifiques (fer, charbon actif, poudre de minéraux exclusive Purge) de Neuriplège Activ' Patch chauffant vont s'activer et produire naturellement de la chaleur. Cette chaleur se diffuse en continu pendant 8 heures.
Aide à calmer la douleur et les courbatures. Facilite la décontraction musculaire. Procure une sensation de bien-être musculaire et d'apaisement.
Sans odeur. S'adapte à tous les mouvements.

CONSEILS D'UTILISATION :
Ouvrir le sachet et exposer le patch à l'air. Il n'est pas nécessaire de le presser ni de le secouer. Une fois sorti de son emballage, le patch mettra entre 15 et 30 minutes pour atteindre sa température optimale.
Retirer le film transparent de la partie adhésive du patch. Placer la face adhésive du patch sur la peau, directement sur la zone douloureuse.
Appliquer le patch sur une zone sèche, lisse, non humide et nettoyée de toutes substances grasses ou lotions. Une fois retiré, le patch n'adhérera plus correctement.
Le patch n'est pas recommandé pour les articulations telles que genoux ou coudes car il pourrait ne pas adhérer correctement.
Ne pas ouvrir le sachet à l'avance.
Ne pas mettre au micro-ondes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Usage externe.
Les personnes ayant une peau sensible doivent être particulièrement vigilantes concernant le risque possible de brûlures superficielles.
Ne pas utiliser plus de 8 heures dans une journée.
Ne pas utiliser avec des lotions médicamenteuses, crèmes, gels, pommades ou en association avec d'autres dispositifs chauffants.
Ne pas exercer de pression sur le patch en mettant une ceinture ou tout objet autre que les vêtements.
Contre-indications :
Ne pas utiliser :
– en cas de diabète, de problèmes de circulation, d'arthrite rhumatoïde ou de grossesse ;
– sur les peaux irritées, les plaies ouvertes ou les rougeurs, les éruptions cutanées, les gelures ou les peaux désensibilisées, sur les contusions ou les œdèmes survenus dans les 48 heures ;
– autour des yeux, du nez, de la bouche ou d'autres muqueuses ;
– pendant le sommeil ;
– chez les personnes âgées, les enfants, les nourrissons ou les personnes souffrant d'un handicap physique ;
– en cas d'allergies à certains médicaments ou produits cosmétiques.
Arrêter immédiatement l'utilisation du patch et demander conseil à un médecin ou un pharmacien en cas de sensation d'inconfort, d'eczéma, d'œdème, de démangeaisons, de sensation d'irritation, de brûlure, de desquamation, de rougeurs ou tout autre changement de la peau à l'endroit où le patch est appliqué.
Tenir hors de portée des jeunes enfants et des animaux.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit frais et sec.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0197.
Date d'édition : février 2015.

NEURIPLÈGE ® ACTIV' Crème chauffante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème :
Flacon pressurisé de 50 g (ACL 3401582788879).
Tube de 60 g (ACL 3401582788640).

COMPOSITION : Aqua, cetyl alcohol, stearyl alcohol, camphor, ceteareth 20, methyl salicylate, hydrogenated starch hydrolysate, isopropyl myristate, paraffin, Eucalyptus globulus leaf oil, menthol, imidazolidinyl urea, phenoxyethanol, methylparaben, propylparaben, ethylparaben, butylparaben, limonene.

PROPRIÉTÉS :
Grâce à l'action du camphre, de l'eucalyptol, du menthol et du salicylate de méthyle, combinée au massage, Neuriplège Activ' Crème chauffante procure une sensation de chaleur permettant de :
– préparer les muscles à l'effort ;
– soulager les courbatures et les douleurs musculaires.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer Neuriplège Activ' Crème chauffante sur les muscles et masser de façon prolongée pour une efficacité optimale.
Se laver les mains après application.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer sur les muqueuses, la peau irritée, les plaies, ou à proximité des yeux. Ne pas s'exposer au soleil après application.
L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé.
Déconseillé aux personnes allergiques aux dérivés salicylés (aspirine).
A partir de 15 ans.
Ne pas avaler.
Ne pas laisser à la portée ni à la vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

NEURO 20-50 ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule bovine : Boîte de 60 (30 matin/30 soir ; ACL 3401560027327).

COMPOSITION : Oméga 3 : DHA, *odontella* dont EPA, lin dont ALA ; *Bacopa monnieri*, *rhodiola*, magnésium, zinc ; vitamines C, E, B_1, B_6, B_9, B_{12}, mélatonine.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Neuro 20-50 est un complément alimentaire qui aide à augmenter et à développer la concentration.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule le matin et 1 géule le soir pendant 1 mois minimum. Renouvelable.

Prix conseillé : 29,80 € TTC (60 gélules/1 mois d'utilisation).

Laboratoire SYNAPSYA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32

NEURO 50+ ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine bovine : Boîte de 30 (EAN 3664457170319).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule : Bacopa monnieri, Huperzia serrata dont Huperzine A 40 µg, vitamines C, E, B_1, B_6, B_9, B_{12}.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Neuro 50+ aide à maintenir la mémoire et à préserver les fonctions cognitives.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule le matin pendant 3 mois minimum, renouvelable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas associer Neuro 50+ à un traitement anticholinestérasique classique.

Prix conseillé : 35,90 € TTC (30 gélules).

Laboratoire SYNAPSYA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32

CE NEURODROP ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique : Flacon de 10 mL (ACL 3401060124113).

COMPOSITION : Acide hyaluronique 0,2 %, citicoline sodique (citicoline 2 %), phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique dodécahydraté, chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, eau ppi.

UTILISATION : Adjuvant au traitement de l'hypertension oculaire chez les patients souffrant de glaucome.

CONSEILS D'UTILISATION :
Une goutte trois fois par jour selon le besoin.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0546.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

NEUROVITOL ® stress-mémoire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule molle : Boîte de 60 (ACL 487 824.8).

COMPOSITION :
Ingrédients (pour 2 capsules : dose journalière) :
Zinc 7,5 mg, magnésium marin 150 mg, lithothamne (algue) 180 mg, vitamines B_1 0,70 mg, B_2 0,80 mg, B_3 9 mg, B_5 3 mg, B_6 1 mg, B_9 100 µg, B_{12} 0,5 µg, lécithine de colza 76,6 mg (dont phospholipides 46 mg), huile de lin 180 mg (dont ALA 110 mg), huile de poisson 644 mg (dont : EPA 103 mg, DHA 70,8 mg). Enveloppe de la capsule : gélatine de poisson, affermissant : glycérol.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Les vitamines, minéraux et oméga 3 (DHA) contenus dans Neurovitol apportent une double réponse :
- Détente et sommeil : aident à réduire l'agitation et le stress.
- Mémoire et concentration : contribuent au bon fonctionnement intellectuel.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 capsules par jour en 1 prise au début du repas du soir, pendant une durée de 2 mois minimum. Les prises peuvent être augmentées si nécessaire à raison de 2 capsules à midi et 2 le soir.

Non remb Séc soc.

KOTOR Pharma
Zac des Bousquets. Espace Pro Cuers
259, rue Pierre-de-la-Grandiere. 83390 Cuers
Tél : 04 94 14 05 42. Fax : 04 94 14 02 63
Site web : http://www.kotorpharma.com

CE NEW-FILL ®
acide L-polylactique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lyophilisat injectable : Boîte de 2 flacons contenant chacun 367,5 mg de lyophilisat injectable, à reconstituer avec 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables pour former une suspension stérile non pyrogène (ACL 3401043143797).

COMPOSITION : *p flacon*

Acide L-polylactique .... 150 mg
Excipients : carboxyméthylcellulose sodique, mannitol non pyrogène.

INDICATIONS :
Correction des dépressions cutanées importantes liées à la perte de masse graisseuse au niveau du visage (lipoatrophie), chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine traités par antirétroviraux.

PROPRIÉTÉS :
New-Fill est injecté dans le derme profond ou dans la couche sous-cutanée avec une aiguille de 26 G. La distribution granulométrique étroite des microparticules d'acide L-polylactique, une cinétique de dégradation lente, et une viscosité adaptée aux injections intradermiques profondes ou sous-cutanées, donnent à New-Fill ses propriétés mécaniques et sa résorbabilité prolongée, permettant à cet implant de remplir de façon appropriée les zones cutanées déprimées.

MODE D'EMPLOI :
La profondeur de l'injection et la quantité de New-Fill à administrer varient en fonction de la zone à traiter et du résultat recherché.
Éviter toute surcorrection. Si cette dernière survient, masser minutieusement la zone concernée pour assurer une distribution régulière du produit.

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas utiliser en cas de maladie cutanée aiguë ou chronique (infectieuse ou inflammatoire) localisée sur/ou près de la zone à corriger.
- Ne pas utiliser chez une personne allergique à l'un des composants de ce produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
- Doit uniquement être utilisé dans le derme profond ou dans la couche sous-cutanée. Éviter les injections superficielles, afin d'éviter l'apparition précoce de papules ou nodules au site d'injection, qui peuvent être la conséquence d'une technique d'injection inappropriée (injection superficielle, quantité excessive de produit, reconstitution incorrecte). De plus, le massage de la zone de traitement qui assure une distribution régulière du produit peut également limiter l'apparition de papules ou nodules.
- Le flacon de New-Fill ne peut être utilisé que pour un seul patient et une seule séance d'injection afin d'éviter toute contamination. Ne pas réutiliser ou restériliser le flacon. Jeter le flacon immédiatement après utilisation. Ne pas utiliser si le conditionnement ou le flacon est ouvert ou endommagé. Des précautions doivent être prises pour éviter toute injection dans les vaisseaux sanguins. Une effraction vasculaire pourrait occlure les vaisseaux et causer une nécrose cutanée ou une embolisation.
- Ne pas surcorriger (ou surinjecter) un défaut de niveau, car la dépression devrait s'améliorer progressivement en quelques semaines sous l'effet de New-Fill.
- Ne pas injecter dans la zone rouge de la lèvre (vermillon).
- Toujours effectuer le mélange du lyophilisat avec de l'eau ppi (Pharmacopée européenne).
- Pour l'injection de New-Fill, utiliser des aiguilles de 26 G et des seringues stériles à usage unique.

Précautions d'emploi :
New-Fill ne doit être utilisé que par des médecins maîtrisant la correction des irrégularités de volume, parfaitement familiarisés avec le produit, le matériel de formation sur le produit, et la notice d'utilisation dans sa totalité.
- Le site d'injection doit être nettoyé avec un antiseptique et être indemne d'inflammation ou d'infection.
- Comme pour toute injection, les patients sous traitement anticoagulant peuvent encourir un risque d'hématome ou de saignements localisés au site d'injection.
- La sécurité de New-Fill chez la femme enceinte, pendant l'allaitement, ou chez le patient de moins de 18 ans n'a pas été établie.
- Aucune étude d'interactions avec des médicaments ou d'autres substances ou implants n'a été menée.

Des précautions doivent être prises quand New-Fill est injecté dans des zones où la peau est fine, comme la zone périorbitale. Une augmentation du risque de papules ou de nodules dans la zone périorbitale a été rapportée (cf Effets secondaires). Se référer aux documents de formation sur les instructions concernant les techniques d'injection.
La sécurité de New-Fill chez les patients à risque de développer des lésions chéloïdes ou cicatricielles hypertrophiques n'a pas été établie. New-Fill ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté ou à risque de développer des lésions chéloïdes ou cicatricielles hypertrophiques.
Si un traitement par laser, un peeling chimique ou tout autre type de traitement entraînant une réponse au niveau du derme est envisagé après une injection de New-Fill, il existe un risque de réaction inflammatoire au site d'injection. Cette réaction est également possible si New-Fill est injecté avant cicatrisation complète de la peau après ce type de traitement.
Il est important d'informer le patient de limiter l'exposition de la zone traitée au soleil et d'éviter de l'exposer à une lampe à UV, et ce, jusqu'à la disparition de la rougeur et du gonflement qui auraient pu survenir.

Effets secondaires du traitement :
- Effets secondaires habituellement liés aux injections pouvant se produire : saignements transitoires de la taille d'une pointe d'aiguille ou douleur transitoire ; rougeurs localisées au point d'injection ; ecchymoses, hématomes, voire léger œdème, disparaissant dans la plupart des cas en 2 à 6 jours.
- Selon les données de post-commercialisation et des études cliniques, la formation de nodules a été signalée.
- Des papules sous-cutanées, invisibles mais palpables, des nodules visibles, y compris des nodules périorbitaux, ou des zones indurées ont été rapportés dans la zone d'injection, et peuvent correspondre à une surcorrection. La formation de nodules est quelquefois associée à une inflammation ou à une décoloration. La survenue précoce de nodules sous-cutanés au site d'injection (dans les 3 à 6 semaines après le traitement) peut être limitée en respectant les techniques de dilution et d'injection recommandées (cf Précautions d'emploi).
- La survenue tardive de nodules sous-cutanés au site d'injection (de 1 à 14 mois post-injection) a été signalée, avec une durée parfois prolongée jusqu'à 2 ans.
  Les nodules ou les granulomes de formation tardive disparaissent dans certains cas spontanément ou après traitement avec des injections multiples de corticoïdes ou d'autres produits similaires au niveau des lésions. Une excision chirurgicale des nodules a parfois été requise lorsqu'ils étaient trop gros, apparaissaient dans des zones délicates (par exemple paupière inférieure) ou persistaient après d'autres traitements.
- D'autres effets indésirables rares ont été rapportés tels qu'abcès au site d'injection, infections au site d'injection incluant des cellulites (faciales), infections staphylococciques, formation tardive de granulomes, réaction allergique, urticaire au site d'injection, hypertrophie ou atrophie cutanée au site d'injection, angiœdème, télangiectasie, sarcoïdose cutanée, cicatrice, décoloration de la peau.

CONSEILS D'UTILISATION :
Se référer aux documents de formation pour les instructions concernant les techniques d'injection.

Reconstitution avant utilisation :
New-Fill est reconstitué extemporanément de la façon suivante :
1. Enlever la capsule flip-off du flacon et nettoyer la zone de prélèvement du bouchon avec un antiseptique. Ne pas utiliser si le flacon, le joint d'étanchéité ou la capsule flip-off sont endommagés et prendre contact avec votre distributeur local (voir les informations relatives à ce sujet fournies à la fin de la notice).
2. Prendre une seringue stérile de 5 ml à usage unique (graduée au 1/10 de ml) et une aiguille stérile de 18 G et fixer l'aiguille sur la seringue.
3. Prélever 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables (Ph. Eur) à l'aide de la seringue.
4. Injecter doucement, en une seule fois, les 5 ml d'eau prélevés sur le lyophilisat, en introduisant l'aiguille de 18 G dans le bouchon en caoutchouc du flacon.
5. Laisser reposer au moins 2 heures pour assurer une hydratation complète : ne pas agiter durant cette période. New-Fill peut être conservé au réfrigérateur (2 °C-8 °C) ou à température ambiante (maximum 30 °C) pendant l'hydratation.
6. Juste avant d'injecter le produit, ce dernier doit être agité doucement, immédiatement avant utilisation. Agiter le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension translucide homogène. Pour ce faire, un agitateur rotatif pour flacon peut être utilisé. Le produit est prêt à l'emploi. Le produit reconstitué doit être injecté dans les 72 heures suivant la reconstitution. S'il n'est pas utilisé dans les 72 heures, il doit être jeté (cf Conditions de conservation).
7. Juste avant utilisation, nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon avec un antiseptique et prélever la quantité appropriée de suspension à l'aide d'une seringue stérile à usage unique et d'une deuxième aiguille de 18 G. Ne pas conserver de produit reconstitué dans la seringue.
8. Avant l'injection du produit, remplacer l'aiguille de 18 G par l'aiguille de 26 G, puis injecter le produit dans le derme profond ou dans la couche sous-cutanée.
9. Pour prélever le contenu restant du flacon, répéter les étapes 6 à 8 ci-dessus.
10. Jeter le flacon immédiatement après une seule séance/après utilisation chez un seul patient.

Traitement du patient :
1. Un interrogatoire médical complet doit être fait pour s'assurer que le traitement est approprié. Avant le traitement par New-Fill, le patient doit être pleinement informé des indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, effets secondaires possibles et mode d'administration de New-Fill. Chaque patient doit être informé que la quantité de New-Fill injectée et le nombre de séances d'injections dépendra du cas de chaque patient et de la sévérité de la dépression cutanée.
2. Respecter les règles d'asepsie et d'hygiène. Nettoyer le site d'injection à l'aide d'un antiseptique.
3. Le lyophilisat New-Fill doit être reconstitué extemporanément avec 5 ml d'eau p.p.i. avant d'être injecté en sous-cutané ou en intra-dermique. New-Fill doit être injecté dans le derme profond ou dans la couche sous-cutanée.
   Ne pas injecter avec des aiguilles inférieures à 26 G. Ne pas tordre l'aiguille. Afin de maintenir une suspension homogène du produit tout au long de la procédure, agiter par intermittence le produit dans la seringue. Avant la première injection, fixer l'aiguille de 26 G à la seringue, puis expulser quelques gouttes du produit afin d'éliminer l'air et de vérifier que l'aiguille n'est pas bouchée. Si l'aiguille de 26 G se bouche ou s'émousse au cours de l'injection, il peut être nécessaire d'en changer. Si l'aiguille se bouche, enlever l'aiguille, expulser une petite quantité de produit, fixer une nouvelle aiguille stérile de 26 G à la seringue puis expulser quelques gouttes de New-Fill afin d'éliminer l'air et de re-vérifier que l'aiguille n'est pas bouchée.
   De façon à contrôler la profondeur de l'injection, étirer et pousser la peau dans la direction opposée à celle de l'injection, de façon à créer une surface d'injection ferme. L'aiguille stérile de 26 G, biseau vers le haut, devra être introduite dans la peau avec un angle d'approximativement 30 à 40 degrés, jusqu'à ce que la profondeur de peau recherchée soit atteinte. Une modification de la résistance du tissu est perceptible quand l'aiguille traverse le derme jusqu'à la couche sous-cutanée. Si l'aiguille est insérée avec un angle trop superficiel (angle petit) ou si la pointe de l'aiguille n'est pas suffisamment enfoncée, alors elle sera dans le derme papillaire moyen ou superficiel, et le biseau de l'aiguille pourra être visible à travers la peau. Si le produit est injecté trop superficiellement, la zone injectée blanchira immédiatement ou légèrement après l'injection. Si cela se produit, l'aiguille doit être retirée et la zone traitée doit être massée doucement. Si le blanchissement ne disparaît pas, le patient ne doit pas recevoir d'autres injections.
4. Lors du traitement initial avec New-Fill, seule une correction modérée doit être faite. Revoir le patient au plus tôt quatre semaines après le traitement pour évaluer si une correction supplémentaire est nécessaire. Le patient doit être informé, dès la première séance, du fait que des séances de traitement supplémentaires peuvent être nécessaires.
5. Après injection, appliquer de la glace sur la zone traitée (dans un linge adapté évitant tout contact direct avec la peau) afin de réduire le gonflement et/ou les contusions.
6. Il est important de masser la(les) zone(s) traitée(s) pour bien répartir le produit (appliquer une crème appropriée peut permettre de réduire le frottement sur la surface de la peau lors du massage).
7. Le patient doit masser périodiquement la(les) partie(s) traitée(s) pendant cinq minutes, cinq fois par jour pendant cinq jours après le traitement afin que la correction paraisse naturelle.
8. Après injection, New-Fill est visible par imagerie : échographie et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Il n'est pas visible par scanner (tomodensitométrie) ni radiographie.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Le lyophilisat doit être conservé à température ambiante, à l'abri de la chaleur (maximum 30 °C).

Après reconstitution, il peut être conservé jusqu'à 72 heures, au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) ou à température ambiante (maximum 30 °C). Ne pas congeler.

Tarif LPPR : 295,00 € TTC (code 3180630).
Marquage CE 0344. Classe III.
Fabricant : Q-MED AB Seminariegatan 21 SE-752 28 Uppsala Sweden.
Distributeur :

SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED
44-46, rue de la Bienfaisance. 75008 Paris
Tél : 01 73 28 34 00. Fax : 01 53 01 45 12
Tél (N° commande Newfill) : 03 22 66 44 34
E-mail : sinclairfrance@sinclairpharma.com

CE Nexcare™ COLDHOT 3M™
coussin thermique réutilisable

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Le coussin thermique 3M ColdHot permet l'application de froid ou de chaud dans le traitement des douleurs d'origine rhumatismale, traumatique, inflammatoire.

Présentation	Dimensions ou taille	Réf	Code ACL	Code EAN
ColdHot Mini	12 x 11 cm	N1573DAB	606 043.4	5902658066092
ColdHot Classic	26 x 11 cm	N1570	606 066.4	5902658066108
ColdHot Comfort + housse synthétique	26 x 11 cm	N1571DAB	606 113.2	5902658066139
ColdHot Maxi	30 x 19,5 cm	N1578DAB	606 114.9	5902658066160
ColdHot Flexible Pack + housse Thinsulate®	23,5 x 11 cm	N15710DAB	606 115.5	5902658066191
ColdHot Dos & Abdomen avec ceinture	S/M Tour de taille 53 à 100 cm	N15711S	606 116.1	5902658066207
ColdHot Dos & Abdomen avec ceinture	L/XL Tour de taille 100 à 136 cm	N15711L	606 124.4	5902658066214

En thérapie à froid : entorses, déchirures musculaires, ecchymoses, contusions, migraines, fièvres légères...
En thérapie à chaud : lombalgies, cervicalgies, torticolis...
Existe aussi un masque pour le visage.

Marquage CE selon la directive 93/42. Non remb Séc soc.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

NICORELAY®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille à sucer sans sucre (arôme menthe fraîcheur) : Boîte de 24 (ACL 3401560195538).

COMPOSITION :
Ingrédients :
Agent de charge : isomalt. Arômes. Extrait sec de passiflore *(Passiflora incarnata). Édulcorant :* acésulfame de potassium. Sulfate de zinc. *Édulcorant :* sucralose micronisé. *Colorant :* complexes cuivriques de chlorophylline.
Pour une dose journalière de 6 à 10 pastilles :
- extrait de passiflore : 102 mg à 170 mg ;
- zinc : 1,5 mg (15 % des VNR*) à 2,5 mg (25 % des VNR*).

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire conçu pour aider à gérer la nervosité, le stress et favoriser un sommeil réparateur.
- L'extrait de passiflore aide à mieux gérer la nervosité et contribue à faciliter le sommeil.
- Le zinc contribue à une fonction cognitive normale telle que : bonne concentration, vigilance, attention ainsi que résistance au stress.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dose journalière recommandée : 6 à 10 pastilles par jour. Nicorelay peut être utilisé sans risque d'accoutumance ni dépendance.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires ne peuvent être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré et d'un mode de vie sain.
Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitant doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre un complément alimentaire.
Il est conseillé de respecter la dose journalière indiquée. Réservé à l'adulte. Tenir hors de portée des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

NOBACTER®

RASAGE

NOBACTER MOUSSE À RASER
peaux sensibles, peaux à problèmes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mousse : Aérosol de 150 ml (ACL 738 559.8/EAN 4005800636516).

COMPOSITION : Antibactérien, triclocarban, glycérine, acide stéarique, sans parfum, sans alcool.

PROPRIÉTÉS :
- Texture onctueuse.
- Action antibactérienne (peau à problèmes).
- Action hydratante (peau desséchée par le rasage).
- Hypoallergénique, sans parfum (peau sensible).

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer sur une peau propre et préalablement humidifiée à l'eau tiède. Pratiquer un léger massage du visage avec la mousse. Rincer à l'eau tiède ou froide.
- Utilisation quotidienne.

NOBACTER GEL DE RASAGE
peaux sensibles, peaux à problèmes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Aérosol de 150 ml (ACL 738 560.6/EAN 4005900176868).

COMPOSITION : Antibactérien, triclocarban, acide stéarique, sans parfum, sans alcool.

PROPRIÉTÉS :
- Protecteur : limite les risques de microcoupures.
- Apaisant : réduit le feu du rasoir.
- Haute tolérance : prévient l'apparition des imperfections cutanées liées au rasage.
- Hypoallergénique, sans parfum.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer une petite quantité de gel sur une peau propre et préalablement humidifiée à l'eau tiède. Pratiquer un léger massage du visage avec le gel afin d'obtenir rapidement une mousse dense et onctueuse. Rincer à l'eau tiède ou froide.
- Utilisation quotidienne.

APRÈS-RASAGE et SOINS

NOBACTER BAUME APRÈS-RASAGE HYDRATANT APAISANT
peaux sensibles, peaux à problèmes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E non grasse : Tube de 75 ml (ACL 738 562.9/EAN 4005800636707).

COMPOSITION : Glycérine, panthénol, vitamine E, huile de macadamia, complexe antibactérien EHG Active, sans parfum, sans alcool, non comédogène.

PROPRIÉTÉS :
- Texture légère et non grasse.
- Apaise le feu du rasoir et adoucit la peau irritée.
- Hydrate la peau desséchée et restaure son film hydrolipidique.
- Action antibactérienne.
- Pénètre rapidement et ne laisse pas de film gras sur la peau.
- Haute tolérance, convient aux peaux les plus sensibles, hypoallergénique.
- Contient de la vitamine E pour lutter contre le vieillissement cutané.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer après chaque rasage une petite quantité de baume sur un visage sec.
- Utilisation quotidienne.

DÉODORANT ANTI-TRANSPIRANT

NOBACTER DÉODORANT ANTI-TRANSPIRANT 48 H

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Roll-on : Bille de 50 ml (EAN 4005900449481).

COMPOSITION : Ions d'argent, parfum, alcool, aluminium chlorohydrate.
Formule INCI : Aqua, alcohol denat, aluminium chlorohydrate, PEG-8, PEG-40 hydrogenated castor oil, parfum, silver citrate, hydroxyethylcellulose, citric acide, octyldodecanol, limonene, butylphenyl methylpropional, courmarin, eugenol, benzyl alcohol.

PROPRIÉTÉS :
- Protection anti-transpirante pendant 48 heures.
- Limite la prolifération des bactéries.
- Testé sous contrôle dermatologique.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Utilisation quotidienne.
- Ne pas utiliser sur une peau lésée ou irritée.

Laboratoires Dermatologiques EUCERIN
122, av de France. 75013 Paris
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 10
Site web : www.eucerin.fr

CE NORDIPEN®
stylo injecteur d'hormone de croissance

PRÉSENTATION :
NordiPen 5, 10 et 15 sont des stylos injecteurs d'hormone de croissance conçus pour être utilisés avec les cartouches Norditropine® SimpleXx® 5, 10 et 15 mg Novo Nordisk.
Leur technologie de précision permet des ajustements de dose par paliers de 0,05 mg (NordiPen 5) ou de 0,10 mg (NordiPen 10 et 15).
NordiPen est conçu pour être utilisé avec toute la gamme des aiguilles NovoFine® Novo Nordisk. Il peut s'utiliser également avec le cache-aiguille NordiPenmate qui permet une insertion automatique de l'aiguille et une diminution de la sensation de peur perçue lors de l'injection.

INDICATIONS :
Injection de l'hormone de croissance Novo Nordisk.

Tarif LPPR : 44,37 € TTC (code LPPR 1132086).
Prix limite de vente au public : 44,37 € TTC (1 stylo).
ACL 3401076237159 (NordiPen 5 graphic).
ACL 3401076237388 (NordiPen 10 graphic).
ACL 3401076237500 (NordiPen 15 graphic).
Marquage CE 0088.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOREGYN®
Gel nettoyant intime

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon-pompe de 500 ml (ACL 3401360019218).

COMPOSITION : Acide lactique, tensio-actifs doux, huile de ricin, phospholipides. Sans paraben, sans sulfate, sans méthylisothiazolinone (MIT).

PROPRIÉTÉS : Ce syndet liquide pour l'hygiène intime nettoie, protège et préserve l'équilibre de la flore. Préconisé pour les muqueuses sensibles, il convient parfaitement à la toilette intime des adultes et jeunes enfants. Enrichi en acide lactique il maintient un environnement propice à l'équilibre de la flore.

MODE D'EMPLOI : Faire mousser, puis rincer.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

NORELIFT® CHRONO FILLER gamme

NORELIFT® CHRONO FILLER Crème de jour

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème de jour (peaux normales à sèches) : Tube de 30 ml (EAN 3571940000254).
Émulsion de jour (peaux normales à mixtes) : Tube de 30 ml (EAN 3571940000292).

COMPOSITION : Élastigène FGF, acide hyaluronique BPM réticulé, actif à effet « botox-like », Exopolysaccharide titré (actif à effet « retinoid like »), Skin Ceramix, Anti-glycalian.

PROPRIÉTÉS : Effet « botox-like » qui favorise l'élasticité, lisse les ridules et redonne du volume. Hydrate et contribue à relancer le métabolisme des fibroblastes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

NORELIFT® CHRONO FILLER Crème de nuit

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 815 764.6).

PROPRIÉTÉS : Favorise la réparation des dommages cutanés, la relance des mécanismes de défense naturels, l'accélération du turnover épidermique et la stimulation de la production de collagène et d'élastine.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage.

NORELIFT® CHRONO FILLER Sérum intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Flacon-pompe de 15 ml (ACL 815 759.2).

PROPRIÉTÉS :
Grâce à sa haute concentration en élastigène FGF, ce soin contribue à relancer, réparer et stimuler les fonctionnalités anti-âge des cellules épidermiques.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage.

NORELIFT ® CHRONO FILLER Soin yeux et lèvres

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube-canule de 10 ml (ACL 815 755.7).

PROPRIÉTÉS : Comble les rides du contour de l'œil et des lèvres. Action anti-cernes et anti-oxydante.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir par de légers massages.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

NORESUN ® gamme

NORESUN ® GRADUAL UV Crème et spray SPF 50+ très haute protection, visage et corps

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 412 048.0).
Spray : Flacon de 125 ml (ACL 412 043.9).

COMPOSITION : Filtres UVA/UVB ; Melan-Ox-24 ; oil-free.

PROPRIÉTÉS : Formule associant des filtres solaires large spectre, qui permettent une efficacité optimale avec un dosage minimal, au complexe Melan-Ox-24, dont le niveau de protection antiradicalaire se déclenche en fonction de l'intensité et de la durée d'exposition aux UV. Destinée aux phototypes très clairs ou lors d'ensoleillement intense, elle assure une protection optimale UVA/UVB ainsi qu'un bronzage homogène et durable.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer avant toute exposition. Renouveler fréquemment et après chaque bain ou activité sportive.

NORESUN ® GRADUAL UV Fluide SPF 30 haute protection, visage et corps

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide : Tube de 40 ml (ACL 412 061.7).

COMPOSITION : Filtres UVA/UVB ; Melan-Ox-24 ; oil-free.

PROPRIÉTÉS : Formule associant des filtres solaires large spectre, qui permettent une efficacité optimale avec un dosage minimal, au complexe Melan-Ox 24, dont le niveau de protection antiradicalaire se déclenche en fonction de l'intensité et de la durée d'exposition aux UV. Destiné aux phototypes mats ou peaux claires déjà hâlées, il assure une protection optimale UVA/UVB ainsi qu'un bronzage homogène et durable.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer avant toute exposition. Renouveler fréquemment et après chaque bain ou activité sportive.

NORESUN ® UV PROTECT Crème minérale SPF 50 haute protection, visage et corps

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 412 060.0).

COMPOSITION : 100 % filtres minéraux ; oil-free.

PROPRIÉTÉS : Apporte une haute protection UVA/UVB et une sécurité d'utilisation optimale aux peaux délicates des enfants, mais également aux peaux présentant des allergies ou intolérances au soleil (type lucite estivale) et/ou des intolérances aux filtres chimiques.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer avant toute exposition. Renouveler fréquemment et après chaque bain ou activité sportive.

NORESUN ® UV PROTECT Crème teintée claire SPF 50+ très haute protection

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 958 789.2).

COMPOSITION : Filtres UVA/UVB ; ectoin ; pigments naturels ; oil-free. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Protège les zones sensibles du visage et du corps (cicatrices, plaies superficielles).

NORESUN ® UV INTEGRAL complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 28 (ACL 3401560093520).

COMPOSITION : Caroténoïdes ; AGE Oméga 3 ; vitamines C et E ; minéraux (cuivre-zinc) ; curcumine.

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire dédié aux peaux claires ou très exposées, formulé à base de caroténoïdes d'origine naturelle, d'acides gras essentiels, de vitamines C et E, de minéraux et de curcumine.

MODE D'EMPLOI : 1 capsule par jour 3 semaines avant l'exposition, pendant et 2 semaines après l'exposition. Noresun UV Integral n'arrête pas les rayons UV. Il est indispensable de protéger sa peau du soleil en utilisant une crème protectrice lors des expositions.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

NORMACARDIO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule de gélatine de poisson : Boîte de 30 (GTIN 3664524000013).

COMPOSITION : *p capsule*

Huile de poisson	246 mg
- dont EPA	88,5 mg
- dont DHA	59 mg
Ail noir	240 mg
- dont SAC (*S-Allyl Cystéine*)	0,6 mg
Coenzyme Q10	25 mg
Vitamine E naturelle	6 mg
Vitamine B1	0,55 mg
Vitamine D3	2,5 µg

PROPRIÉTÉS :
- L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) contribuent à une fonction cardiaque normale pour une consommation journalière de 250 mg d'EPA et de DHA.
- La vitamine B1 contribue à une fonction cardiaque normale et un métabolisme énergétique normal.
- La vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 capsule(s) par jour. Programme renouvelable de 3 mois. Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé : 18,90 € TTC (boîte de 30 capsules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

NORMAFILUS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules végétales : Boîte de 28 (ACL 965 503.3).

COMPOSITION :

Souches de ferments lactiques	GVS * par gélule
Lactobacillus acidophilus ATCC SD 5221	2,5 milliards
Lactobacillus acidophilus CBS 116.411	2,5 milliards

* GVS : germes vivants stabilisés à la mise en gélule

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 gélule(s) par jour. Programme renouvelable de 8 semaines.
Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé : 17,30 € TTC (boîte de 28 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

NORMALITE ® 1000

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Boîte de 30 (ACL 739 197.2).

COMPOSITION : *p gélule*

Magnésium marin	150 mg
Vitamine C d'origine naturelle	32 mg
Ginsenosides	10 mg
Vitamine B_3	8 mg
Zinc (HYPRO-Ri ®)	5 mg
Vitamine E d'origine naturelle	6 mg
Vitamine B_5	3 mg
Vitamine B_6	0,7 mg
Vitamine B_2	0,7 mg
Vitamine B_1	0,55 mg
Vitamine B_9	100 µg
Iode	75 µg
Vitamine B_8	25 µg
Sélénium (HYPRO-Ri ®)	25 µg
Vitamine B_{12}	1,25 µg
Vitamine D_3	2,5 µg

PROPRIÉTÉS :
- Le magnésium et les vitamines C, B_2, B_3, B_5, B_6, B_9 et B_{12} aident à diminuer la fatigue.
- Le sélénium, le zinc et les vitamines C, D, B_6, B_9 et B_{12} contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 gélule(s) par jour, à prendre de préférence le matin.
Programme renouvelable de 1 mois.
Déconseillé en cas d'hyperthyroïdie.

Prix conseillé : 14,42 € TTC (30 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

NORMALITE ® 1000 GROSSESSE

besoins de la femme enceinte

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule de gélatine de poisson :
Boîte de 30 (ACL 959 248.5).
Boîte de 90 (ACL 403 150.0).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p capsule
Magnésium marin	150 mg
Huile de poisson	250 mg
- dont DHA	125 mg
- dont EPA	18 mg
Zinc	5 mg
Vitamine B_3	8 mg
Vitamine E d'origine naturelle	6 mg
Vitamine B_6	0,7 mg
Vitamine B_1	0,55 mg
Vitamine B_2	0,7 mg
Vitamine B_{12}	1,25 µg
Vitamine B_9	200 µg
Vitamine D_3	2,5 µg
Iode	75 µg

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Le DHA contribue au développement normal des yeux et du cerveau du fœtus. La vitamine B_9 est nécessaire à la structure normale du tube neural chez les embryons en développement.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 capsule(s) par jour pendant la périconception, la grossesse et l'allaitement.
Déconseillé aux femmes présentant une hyperthyroïdie.

Prix conseillé :
11,83 € TTC (boîte de 30 capsules).
35,35 € TTC (boîte de 90 capsules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

NORMALITE ® SOMMEIL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule de gélatine de poisson : Boîte de 30 (ACL 3401560119992).

COMPOSITION :
Ingrédients : huile de **poisson** dosée en acide docosahexaénoïque (DHA) et acide eicosapentaénoïque (EPA), tunique : gélatine de peau de **poisson**, carbonate de calcium, huile de **soja**, humectant : **glycérol**, oxyde de magnésium d'origine marine, épaississant : cire jaune d'abeille, citrate de zinc, S-adenosyl-L-methionine (SAMe) obtenu par fermentation de levure (ne contient pas de levure), D-alpha tocophérol d'origine naturelle (vitamine E), chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6), mélatonine.
Par capsule :

Huile de poisson	250 mg
- dont EPA	37,5 mg
- dont DHA	22,5 mg
Calcium	66 mg
Magnésium marin	33 mg
S-adenosyl-L-methionine (SAMe)	6 mg
Vitamine E naturelle	6 mg
Zinc	5 mg
Vitamine B_6	1,4 mg
Mélatonine	1 mg

PROPRIÉTÉS :
La mélatonine contribue :
- à réduire le temps d'endormissement ;
- à atténuer les effets du décalage horaire.

La vitamine B_6 contribue au fonctionnement normal du système nerveux.

MODE D'EMPLOI :
1 capsule par jour. Programme de 1 mois, renouvelable.
Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitant.

Prix conseillé : 15,75 € TTC (boîte de 30 capsules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

NOVALAC® AC 0-6 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (ACL 3401297685760).

COMPOSITION :
Lait écrémé, maltodextrines, huiles végétales (palme, coprah, soja, colza), protéines de **lait**, lactose (**lait**), émulsifiant (lécithine de **soja**), citrate tricalcique, chlorure de calcium, phosphate dipotassique, vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D_3, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), chlorure de sodium, bitartrate de choline, taurine, oxyde de magnésium, sulfate de fer, sulfate de zinc, inositol, antioxydants (extrait riche en tocophérols), L-carnitine, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse.

Analyse moyenne p 100 ml		Novalac AC 0-6 mois
Valeur énergétique	kcal	65,7
	kJ	275,3
Protéines	g	1,4
Lipides	g	3,3
Acide linoléique	g	0,6
Acide α-linolénique	mg	59,8
Glucides	g	7,5
Lactose	g	2,3
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	19,5
- Calcium	mg	50,7
- Phosphore	mg	31,2
- Magnésium	mg	5,9
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	58,5
- D_3	µg	1
- Biotine	µg	2
- Niacine	mg	0,6
- Acide folique	µg	7,8
- Acide pantothénique	mg	0,3

PROPRIÉTÉS : Novalac AC 0-6 mois est caractérisé par une teneur réduite en lactose afin de limiter les gaz et ballonnements (coliques).

UTILISATION :
Novalac AC 0-6 mois est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Il répond aux besoins nutritionnels des nourrissons en cas de coliques. Il peut constituer la seule source d'alimentation pendant les 6 premiers mois de l'enfant.
Avis important : Novalac AC 0-6 mois ne doit être utilisé que sur avis médical. Il doit être exclu de l'alimentation de l'enfant bien portant.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit une mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit propre, sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC® AC 2e âge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait en poudre : Boîte de 800 g (ACL 3401297685821).

COMPOSITION :
Lait écrémé, maltodextrines, huiles végétales (palme, soja, coprah), lactose (**lait**), phosphate tricalcique, citrate tricalcique, émulsifiant (lécithine de **soja**), hydroxyde de potassium, vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D_3, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), chlorure de calcium, chlorure de sodium, sulfate de fer, citrate tripotassique, L-tryptophane, sulfate de zinc, oxyde de magnésium, antioxydants (tocophérols), sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, bitartrate de choline, sélénite de sodium.

Analyse moyenne p 100 ml		Novalac AC 2e âge
Valeur énergétique	kcal	64,4
	kJ	270
Protéines	g	1,4
Lipides	g	3
Acide linoléique	g	0,6
Acide α-linolénique	mg	54,6
Glucides	g	7,9
- lactose	g	4,0
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	19,5
- Calcium	mg	82,6
- Phosphore	mg	46,8
- Magnésium	mg	5,9
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	58,5
- D_3	µg	1,1
- Biotine	µg	2
- Niacine	mg	0,6
- Acide folique	µg	7,8
- Acide pantothénique	mg	0,3

UTILISATION :
De 6 mois à 1 an au sein d'une alimentation diversifiée.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit une mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC® AminA 0-12 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Boîte de 400 g (ACL 3401553778441).

COMPOSITION :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, colza, tournesol, coprah), épaississants (pectine, gomme xanthane), émulsifiant (esters citriques de mono et diglycérides), L-glutamine, L-asparagine, L-leucine, L-lysine, L-proline, amidon de tapioca, phosphate dipotassique, phosphate tricalcique, citrate tricalcique, L-valine, L-isoleucine, L-thréonine, huiles issues d'organismes unicellulaires, L-sérine, L-arginine, L-alanine, L-tyrosine, L-histidine, L-phénylalanine, glycine, citrate de trimagnésium, L-tryptophane, L-cystine, L-méthionine, citrate trisodique, phosphate disodique, vitamines (A, B1, B12, B2, B6, C, D3, E, K1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), bitartrate de choline, pyrophosphate de fer, taurine, inositol, chlorure de calcium, sulfate de zinc, L-carnitine, antioxydants (extrait riche en tocophérols, palmitate d'ascorbyle), sulfate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium, molybdate de sodium, sulfate de manganèse, sulfate de chrome.

Analyse moyenne		p 100 ml
Valeur énergétique	kcal	72
	kJ	301
Protéines	g	1,9
Lipides	g	3,2
- dont acide linoléique	g	0,5
- dont acide α-linolénique	mg	51
Glucides	g	8,5
Minéraux :		
- Sodium	mg	29,3
- Calcium	mg	69
- Phosphore	mg	51,8
- Magnésium	mg	6,8
- Fer	mg	0,9
Vitamines :		
- A	µg-ER	67,5
- D_3	µg	1,1
- Biotine	µg	2,3
- Niacine	mg	0,7
- Acide folique	µg	9
- Acide pantothénique	mg	0,4

PROPRIÉTÉS :
Novalac AminA est une formule épaissie à base d'acides aminés libres qui ne contient aucune protéine de lait de vache.

UTILISATION :
Novalac AminA est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales hypoallergénique élaboré pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons en cas d'allergie aux protéines de lait de vache et/ou d'intolérances alimentaires multiples résistantes aux préparations à base d'hydrolysat poussé de protéines. Il peut constituer la seule source d'alimentation pendant les 6 premiers mois de l'enfant. A partir de 6 mois, Novalac AminA peut être utilisé en complément d'une alimentation diversifiée.
Avis important : Ne pas introduire d'aliment contenant des protéines de lait (céréales lactées, produits laitiers...) ou toute autre source de protéines (œuf, soja...) dans l'alimentation de l'enfant sans avis médical.
Novalac AminA ne convient pas aux enfants souffrant de malabsorption du glucose et/ou du galactose.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 15 %, soit une mesurette de 5 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit propre, sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

Tarif LPPR : 44,52 € TTC (code LPPR 1193930).
Prix public : 52,52 € TTC.
Indications prises en charge :
Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes :
- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines.
- Polyallergies alimentaires.

Modalités de prescription et d'utilisation :
- Le diagnostic d'allergie avérée aux hydrolysats de protéines doit être posé et la prescription initiale effectuée dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.
- Les prescriptions ultérieures (renouvellements) peuvent être effectuées par le médecin traitant.
- Une réévaluation annuelle doit être effectuée, soit par le spécialiste du service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.
- La prise en charge est réservée aux enfants de moins de 1 an.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC® Allernova

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait en poudre (0-36 mois) : Boîte de 400 g (ACL7 : 435 244.0 ; ACL13 : 3401243524402).

COMPOSITION :
Sirop de glucose, huiles végétales (palme, colza, palmiste, tournesol), hydrolysat de protéines de **lait**, émulsifiant (esters citriques de mono et diglycérides), phosphate tricalcique, chlorure de magnésium, carbonate de calcium, chlorure de potassium, vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), L-cystine, chlorure de choline, phosphate dicalcique, L-tryptophane, taurine, inositol, nucléotides (CMP, UMP, AMP, GMP, IMP), sulfate de fer, sulfate de zinc, L-carnitine, iodure de potassium, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols), sélénite de sodium, sulfate de cuivre, acide citrique, sulfate de manganèse.

Analyse moyenne p 100 ml		
Valeur énergétique	kcal	66,4
	kJ	277,9
Protéines	g	1,6
Glucides	g	7,2
Lipides	g	3,5
Acide linoléique	g	0,4
Acide alpha-linolénique	mg	60,5
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	31,2
- Potassium	mg	65
- Chlore	mg	41,6
- Calcium	mg	67
- Phosphore	mg	42,9
- Magnésium	mg	6
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	70,2
- D_3	µg	1,2
- Niacine	mg	0,5
- Acide pantothénique	mg	0,3
- Acide folique	µg	10,4
- Biotine	µg	1,4
Nucléotides	mg	3,2

PROPRIÉTÉS :
Novalac Allernova est caractérisé par :
- Un hydrolysat poussé de protéines.
- L'absence de gluten.

UTILISATION :
Novalac Allernova est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, élaboré à base de protéines hydrolysées pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et enfants en bas âge en cas d'allergie aux protéines de lait de vache.
Novalac Allernova peut constituer la seule source d'alimentation pendant les 6 premiers mois de vie. Après 6 mois, il peut être utilisé au sein d'une alimentation diversifiée.
De la naissance à 36 mois.
Avis important :
A n'utiliser que sur avis médical.
Novalac Allernova doit être exclu de l'alimentation de l'enfant bien portant.
Novalac Allernova ne convient pas aux enfants souffrant de malabsorption du glucose et/ou du galactose.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit 1 mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température inférieure à 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC ® Allernova AR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 400 g (ACL 965 025.4/3401296502549).

COMPOSITION :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, colza, tournesol, coprah), amidon de maïs, hydrolysat de protéines de lait, émulsifiant (esters citriques de mono et diglycérides, phosphate tricalcique, hydroxyde de potassium, citrate tricalcique, chlorure de magnésium, chlorure de calcium, vitamines (A, D_3, E, K_1, B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, niacine, biotine, acide folique, acide panthothénique), L-cystine, phosphate dipotassique, bitartrate de choline, L-tryptophane, taurine, chlorure de potassium, inositol, sulfate de fer, sulfate de zinc, L-carnitine, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse, sélénite de sodium.

Analyse moyenne p 100 ml		
Valeur énergétique	kcal	67
	kJ	280,2
Lipides	g	3,5
Acide linoléique	mg	600
Acide alpha-linolénique	mg	60,8
Glucides	g	7,1
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	31,1
- Calcium	mg	70,2
- Phosphore	mg	40,5
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	60,8
- D	µg	1
- Biotine	µg	2
- Acide folique	µg	8,1
- Acide pantothénique	mg	0,3

PROPRIÉTÉS :
Novalac Allernova AR est caractérisé par :
- Un hydrolysat poussé de protéines.
- L'absence de lactose.
- L'absence de gluten.
- Peu d'acides aminés libres pour préserver le goût et améliorer l'acceptabilité.
- Un juste apport en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) et en acides gras essentiels pour une meilleure digestibilité.
- De l'amidon spécialement traité.
- Des vitamines et oligoéléments conformément à la réglementation.

INDICATIONS :
Novalac Allernova AR est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Il répond aux besoins nutritionnels des nourrissons et enfants en bas âge en cas d'allergie aux protéines de lait de vache, accompagnée ou non de régurgitations.
Il peut être utilisé comme seule source d'alimentation jusqu'aux 6 mois de l'enfant. Puis, à partir de 6 mois, il peut être utilisé au sein d'une alimentation diversifiée.
De la naissance à 36 mois.
Avis important :
A n'utiliser que sur avis médical.
Allernova AR doit être exclu de l'alimentation de l'enfant bien portant.
Allernova AR ne doit pas être donné en cas de malabsorption du glucose et/ou du galactose.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13,5 %, soit 1 mesurette de 4,5 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

Tarif LPPR : 13,36 € (400 g).

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC ® AR 0-6 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (ACL 786 510.5/3401578651057).

COMPOSITION :
Lait écrémé, huiles végétales (palme, coprah, soja, colza), lactose (lait), amidon de maïs, émulsifiant (lécithine de soja), vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D_3, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), L-cystine, phosphate tricalcique, chlorure de sodium, citrate tripotassique, bitartrate de choline, taurine, hydroxyde de potassium, sulfate de fer, sulfate de zinc, inositol, chlorure de potassium, antioxydants (extrait riche en tocophérols), oxyde de magnésium, L-carnitine, sulfate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de manganèse.

Analyse moyenne		p 100 ml reconstitués à 13 %
Valeur énergétique	kcal	64,6
	kJ	270,9
Protéines	g	1,7
Lipides	g	3,1
Acide linoléique	g	0,6
Acide α-linolénique	mg	61,1
Glucides	g	7,4
Lactose	g	5,6
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	22,1
- Calcium	mg	65
- Phosphore	mg	47,5
- Magnésium	mg	5,9
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	58,5
- D_3	µg	1
- Biotine	µg	2
- Niacine	mg	0,6
- Acide folique	µg	7,8
- Acide pantothénique	mg	0,3

PROPRIÉTÉS :
Novalac AR 0-6 mois est caractérisé par un amidon spécifiquement traité afin de limiter les régurgitations des nourrissons.

UTILISATION :
Novalac AR 0-6 mois est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Il répond aux besoins nutritionnels des nourrissons en cas de régurgitations. Il peut constituer la seule source d'alimentation pendant les 6 premiers mois de l'enfant.
L'utilisation d'une tétine adaptée aux formules épaissies peut être nécessaire.
Avis important : Novalac AR 0-6 mois ne doit être utilisé que sur avis médical. Il doit être exclu de l'alimentation de l'enfant bien portant.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit une mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture :
Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit propre, sec et frais.
Après ouverture :
Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC ® AR 2e âge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait en poudre : Boîte de 800 g (ACL 786 512.8/3401578651286).

COMPOSITION :
Lait écrémé, lactose (lait), huiles végétales (palme, soja, coprah, colza), amidon de maïs, phosphate tricalcique, émulsifiant (lécithine de soja), carbonate de calcium, vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D_3, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), bitartrate de choline, phosphate disodique, citrate tripotassique, chlorure de calcium, sulfate de fer, chlorure de sodium, sulfate de zinc, oxyde de magnésium, chlorure de potassium, antioxydant (extrait riche en tocophérols), sulfate de cuivre, sélénite de sodium, sulfate de manganèse, iodure de potassium.

Analyse moyenne		p 100 ml reconstitués à 13 %
Valeur énergétique	kcal	64,8
	kJ	271,6
Protéines	g	1,6
Lipides	g	3
Acide linoléique	g	0,6
Acide α-linolénique	mg	54,6
Glucides	g	7,9
Lactose	g	6,3
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	24,1
- Calcium	mg	82,6
- Phosphore	mg	50,1
- Magnésium	mg	5,9
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	58,5
- D_3	µg	1,1
- Biotine	µg	2
- Niacine	mg	0,6
- Acide folique	µg	7,8
- Acide pantothénique	mg	0,3

PROPRIÉTÉS :
Novalac AR 2e âge est source de calcium et de vitamine D qui sont nécessaires à la croissance et au développement osseux normaux des enfants.

UTILISATION :
Novalac AR 2e âge est un lait de suite qui couvre les besoins du nourrisson de plus de 6 mois, en complément d'une alimentation diversifiée. Il remplace au sein de l'alimentation quotidienne le lait habituel de l'enfant de plus de 6 mois.
De 6 mois à 1 an au sein d'une alimentation diversifiée.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit une mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture :
Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit propre, sec et frais.
Après ouverture :
Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC ® AR + 0-6 mois et 6-36 mois
préparation infantile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de régurgitations importantes. Poudre instantanée : Boîte de 800 g : Novalac AR+ 0-6 mois (EAN 3518072813017) ; Novalac AR+ 6-36 mois (EAN 3518072913014).

COMPOSITION :
Novalac AR+ 0-6 mois :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, soja, coprah), lactose (lait), hydrolysat de protéines de lait, épaississant (gomme de caroube), dextrose, amidon de tapioca, émulsifiant (lécithine de soja), phosphate tricalcique, chlorure de calcium, phosphate dipotassique, chlorure de magnésium, vitamines (A, B1, B12, B2, B6, C, D3, E, K1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), chlorure de sodium, phosphate monocalcique, L-phénylalanine, taurine, L-tyrosine, sulfate de fer, chlorure de choline, sulfate de zinc, L-carnitine, antioxydants (extrait riche en tocophérols), sélénite de sodium, sulfate de cuivre, inositol, citrate tripotassique, iodure de potassium, sulfate de manganèse.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml
Valeur énergétique	kcal	488,9	63,6
Protéines	g	12,1	1,6
Lipides	g	25,1	3,3
- Acide linoléique	g	4,3	0,6
- Acide α-linolénique	mg	420	54,6
Glucides	g	52	6,8
Fibres	g	3,3	0,4
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	180	23,4
- Calcium	mg	460	59,8
- Phosphore	mg	340	44,2
- Magnésium	mg	45	5,9
- Fer	mg	6	0,8
Vitamines :			
- A	µg	450	58,5
- D_3	µg	7,5	1
- Biotine	µg	15	2
- Niacine	mg	4,5	0,6
- Acide folique	µg	60	7,8
- Ac pantothénique	mg	2,4	0,3

Novalac AR+ 6-36 mois :
Maltodextrines, huiles végétales (palme, soja, coprah), lactose (lait), hydrolysat de protéines de lait, épaississant (gomme de caroube), dextrose, amidon de tapioca, phosphate tricalcique, émulsifiant (lécithine de soja), chlorure de calcium, phosphate dipotassique, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, vitamines (A, B1, B12, B2, B6, C, D3, E, K1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), L-phénylalanine, L-tyrosine, sulfate de fer, chlorure de choline, sulfate de zinc, phosphate monocalcique, antioxydants (extrait riche en tocophérols), sulfate de cuivre, iodure de potassium, sélénite de sodium, citrate tripotassique, sulfate de manganèse.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml
Valeur énergétique	kcal	489	64
Protéines	g	12,1	1,6
Lipides	g	24,9	3,2
- Acide linoléique	g	4,5	0,6
- Acide α-linolénique	mg	420	54,6
Glucides	g	52,5	6,8
Fibres	g	3,3	0,4
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	180	23,4
- Calcium	mg	520	67,6
- Phosphore	mg	340	44,2
- Magnésium	mg	45	5,9
- Fer	mg	6	0,8
Vitamines :			
- A	µg	450	58,5
- D3	µg	7,5	1
- Biotine	µg	15	2
- Niacine	mg	4,5	0,6
- Acide folique	µg	60	7,8
- Ac pantothénique	mg	2,4	0,3

Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois ne contiennent pas de gluten.

PROPRIÉTÉS :
Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois contiennent un double complexe épaississant et une composition spécifique en nutriments qui limitent efficacement les régurgitations tout en facilitant la bonne digestion de l'enfant. Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois ont la propriété d'épaissir de façon optimale, sans augmentation de l'apport énergétique global.
Les laits Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois sont caractérisés par :
- Une association de caroube, d'amidon et d'hydrolysat partiel de protéines solubles permettant d'obtenir une formule doublement épaissie assurant une meilleure digestibilité et accélérant la vidange gastrique.
- Une composition adaptée en glucides, protéines, vitamines et minéraux.
- Une faible teneur en lactose pour une tolérance optimisée.
- Des huiles végétales pour un apport optimal en acides gras essentiels.

UTILISATION :
Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois sont des formules épaissies pour agir doublement sur les régurgitations importantes du nourrisson et de l'enfant en bas âge, tout en contribuant à couvrir, au quotidien, ses besoins nutritionnels dès sa naissance (au sein d'une alimentation diversifiée dès 6 mois).
Avis important :
Sous contrôle médical uniquement. Ne pas changer de lait sans en parler avec le médecin.
Novalac AR + 0-6 mois peut constituer la seule source d'alimentation de l'enfant jusqu'à l'âge de 6 mois. Au-delà et sur conseil du médecin, Novalac AR + 6-36 mois s'intégrera à l'alimentation diversifiée de l'enfant.
Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois doivent être exclus de l'alimentation de l'enfant bien portant.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit une mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.
En raison de leur composition adaptée, l'aspect de Novalac AR + 0-6 mois et 6-36 mois dans le biberon peut être légèrement différent des formules infantiles classiques et peut nécessiter l'emploi d'une tétine adaptée.
Leur formule épaissie peut naturellement présenter quelques petites particules sombres d'origine végétale (farine de caroube). La présence de caroube favorise l'apparition de selles moins dures.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC® Transit + 0-6 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte de 800 g (ACL 456 015.0/3401545601504).

COMPOSITION :
Lait écrémé, protéines de lait, huiles végétales (palme, coprah, soja, colza), lactose (lait), chlorure de calcium, citrate tripotassique, émulsifiant (lécithine de soja), citrate tricalcique, citrate trisodique, phosphate tricalcique, vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D_3, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), phosphate disodique, oxyde de magnésium, taurine, sulfate de fer, sulfate de zinc, antioxydants (extrait riche en tocophérols), bitartrate de choline, L-carnitine, inositol, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de manganèse.

Analyse moyenne p 100 ml		
Valeur énergétique	kcal	70
	kJ	293,3
Protéines	g	1,7
Lipides	g	3,4
Acide linoléique	g	0,6
Acide α-linolénique	mg	60,2
Glucides	g	8,2
- Lactose	g	8,2
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	17,5
- Calcium	mg	67,2
- Phosphore	mg	35
- Magnésium	mg	9,1
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	63
- D_3	µg	1,1
- Biotine	µg	2,1
- Niacine	mg	0,6
- Acide folique	µg	8,4
- Ac pantothénique	mg	0,3

PROPRIÉTÉS :
Novalac Transit + 0-6 mois est caractérisé par :
- Glucides : 100 % lactose pour son effet sur le transit et son action bénéfique sur le développement de la flore colique.
- Du magnésium reconnu pour son effet laxatif.
- Un rapport calcium/phosphore proche de 2 pour favoriser le ramollissement des selles.

UTILISATION :
Novalac Transit + 0-6 mois est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Il répond aux besoins nutritionnels des nourrissons en cas de constipation, de transit ralenti ou de selles dures. Il peut constituer la seule source d'alimentation pendant les 6 premiers mois de l'enfant.
Il est conseillé d'introduire progressivement Novalac Transit + 0-6 mois dans l'alimentation de l'enfant : 1 biberon sur 2, les premiers jours puis tous les biberons.
Avis important : Novalac Transit + 0-6 mois ne doit être utilisé que sur avis médical. Il doit être exclu de l'alimentation de l'enfant bien portant.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 14 %, soit une mesurette de 4,6 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit propre, sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVALAC® Transit + 2e âge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait en poudre : Boîte de 800 g (ACL 456 016.7/3401545601672).

COMPOSITION :
Lait écrémé, protéines de lait, huiles végétales (palme, soja, coprah), lactose (lait), phosphate tricalcique, chlorure de calcium, vitamines (A, B_1, B_{12}, B_2, B_6, C, D_3, E, K_1, acide folique, acide pantothénique, biotine, niacine), citrate tricalcique, citrate trisodique, citrate tripotassique, oxyde de magnésium, sulfate de fer, sulfate de zinc, antioxydants (extrait riche en tocophérols), sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse, sélénite de sodium, bitartrate de choline.

Analyse moyenne p 100 ml		
Valeur énergétique	kcal	63,5
	kJ	266,2
Protéines	g	1,4
Lipides	g	3
Acide linoléique	g	0,5
Acide α-linolénique	mg	52
Glucides	g	7,7
- Lactose	g	7,7
Sels minéraux :		
- Sodium	mg	19,5
- Calcium	mg	82,6
- Phosphore	mg	42,9
- Magnésium	mg	8,5
- Fer	mg	0,8
Vitamines :		
- A	µg ER	58,5
- D_3	µg	1,1
- Biotine	µg	2
- Niacine	mg	0,6
- Acide folique	µg	7,8
- Ac pantothénique	mg	0,3

UTILISATION :
Novalac Transit + 2e âge est un lait de suite qui couvre les besoins du nourrisson de plus de 6 mois, en complément d'une alimentation diversifiée. Il remplace dans le cadre de l'alimentation quotidienne le lait habituel de l'enfant de plus de 6 mois.
De 6 mois à 1 an dans le cadre d'une alimentation diversifiée.

MODE D'EMPLOI :
Reconstitution :
A 13 %, soit une mesurette de 4,3 g pour 30 ml d'eau.
Verser l'eau nécessaire (eau minérale ou bouillie) dans le biberon, tiédir à une température < 37 °C. Verser la quantité correspondante de lait.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant et après ouverture : Maintenir la boîte bien fermée dans un endroit propre, sec et frais.
Après ouverture : Utiliser la poudre dans un délai de 3 semaines.

NHS
1-7, rue du Jura. BP 40528. 94633 Rungis cdx
Tél : 01 45 60 77 20

NOVANUIT®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (EAN 3582910089506).

COMPOSITION : Extrait de parties aériennes de Passiflore (Passiflora incarnata) (supports : maltodextrine de maïs, dioxyde de silicium [nano]) ; *agent de charge :* amidon de maïs prégélatinisé ; *agent d'enrobage :* gélatine, extrait de feuilles de Mélisse (Melissa officinalis) (support : maltodextrine de blé) ; *anti-agglomérants :* talc, stéarate de magnésium ; extrait de fleurs de Pavot de Californie (Eschscholzia californica) (support : maltodextrine de maïs, silice), *colorants :* dioxyde de titane, noir brillant ; mélatonine, vitamine B_6, triglycérides à chaîne moyenne (huile de palme).

Composition nutritionnelle	pour 2 gélules	AQR*
Extrait de passiflore Équivalent plante sèche	340 mg 2000 mg	
Mélatonine	1 mg	
Extrait de pavot de Californie Équivalent plante sèche	8,4 mg 25,2 mg	
Extrait de feuilles de mélisse Équivalent plante sèche	81 mg 675 g	
Vitamine B_6	0,42 mg	30 %

* AQR : apport quotidien recommandé.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Novanuit est un complément alimentaire réservé à l'adulte et exerçant une triple action sur le sommeil, sans accoutumance, ni dépendance :
- Une action sur la phase d'endormissement grâce à la mélatonine qui contribue à réduire le temps d'endormissement. L'efficacité est prouvée par la prise de 1 mg avant le coucher.
- Une action sur la qualité du sommeil par une diminution des réveils nocturnes grâce aux extraits de pavot de Californie et de mélisse, 100 % d'origine végétale.
- Une action pour un sommeil réparateur grâce à l'extrait de passiflore, 100 % d'origine végétale.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, programme de 15 jours. A renouveler si nécessaire.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

NOVEANE® 3D gamme

NOVEANE® 3D Sérum intensif anti-âge régénérant cellulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Tube-pompe de 30 ml (ACL 976 784.9).

COMPOSITION : Regenol DNA ; Fibrolastyl 3D ; détoxifiant enzymatique ; acide férulique encapsulé.

PROPRIÉTÉS : Ce soin comble rapidement rides et sillons, redessine l'architecture et l'ovale du visage.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

NOVEANE® 3D Soin jour anti-âge régénérant cellulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Tube-pompe de 30 ml (ACL 976 783.2).

COMPOSITION : Regenol DNA ; Fibrolastyl 3D ; complexe antiradicalaire ; agents hydratants et filmogènes.

PROPRIÉTÉS :
Nourrit la peau et restructure l'architecture cutanée. Redessine l'ovale du visage et illumine le teint. Texture fine.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

NOVEANE® 3D Soin nuit anti-âge régénérant cellulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon airless de 30 ml (ACL 976 782.6).

COMPOSITION : Regenol DNA ; Fibrolastyl 3D ; acide hyaluronique réticulé ; phytostérols ; AGE.

PROPRIÉTÉS :
Nourrit la peau et restructure l'architecture cutanée. Redessine l'ovale du visage et illumine le teint. Texture riche.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage.

NOVEANE® 3D Roll'on contour yeux et lèvres

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel émulsionné : Tube-bille roll'on de 10 ml (ACL 976 780.3).

COMPOSITION : Regenol DNA ; Fibrolastyl 3D ; complexe oligopeptides-oligosaccharides.

PROPRIÉTÉS : Enrichi en Regenol DNA/Fibrolastyl 3D, ce gel stimule la production de collagène et d'élastine, et protège l'ADN des cellules. Renforcé d'un complexe oligopeptides-oligosaccharides, il agit efficacement sur les poches et cernes, tout en diminuant visiblement rides et ridules. Sans paraben.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le matin sur le contour des yeux.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

NOVOFINE®
aiguille stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguilles stériles, à usage unique : Boîtes de 100.
Deux tailles :
- 6 mm x 0,25 (NovoFine 6 mm 31 G ; ACL 3401073896564).
- 8 mm x 0,30 (NovoFine 8 mm 30 G ; ACL 3401070501423).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
NovoFine est compatible avec les dispositifs d'administration suivants : FlexPen®, InnoLet®, NordiFlex®, NovoPen® 4, NovoPen Echo®, stylo Victoza® et Xultophy®.
La stérilité est garantie si l'onglet de protection est intact.
Avant utilisation, vérifier que l'aiguille n'est pas tordue ou endommagée.

Tarif LPPR : 15,23 € TTC (code LPPR 1138077).
Prix public : 15,23 € TTC (boîte de 100).
Dispositif médical de classe IIa.
Marquage CE 0088.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOFINE® AUTOCOVER®
aiguille sécurisée stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguilles sécurisées, à usage unique : Boîte de 100 (disponible uniquement à l'hôpital).
Une taille : 8 mm 30 G (ACL 3401044702283).

PROPRIÉTÉS :
NovoFine Autocover est constitué d'une protection de l'aiguille et d'un onglet de protection en papier.
NovoFine Autocover est compatible avec les dispositifs d'administration suivants : FlexPen®, Innolet®, NordiFlex®, NovoPen® 4, NovoPen Echo®, NordiPen®, stylo Victoza® et Xultophy®.
La stérilité est garantie si l'onglet de protection est intact.
NovoFine Autocover possède un système de verrouillage automatique qui réduit les risques de piqûre accidentelle.

Dispositif médical de classe IIa.
Marquage CE 0088.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOFINE® REMOVER

PRÉSENTATION :
NovoFine Remover est un extracteur d'aiguille qui permet un retrait aisé de l'aiguille et limite le risque de piqûre accidentelle. Conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine (ACL 3401043463277).

Marquage CE.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOPEN® 4
stylo injecteur d'insuline

PRÉSENTATION :
NovoPen 4 est un stylo injecteur d'insuline conçu pour être utilisé avec les cartouches d'insuline Penfill® 3 ml Novo Nordisk.
Il délivre jusqu'à 60 unités d'insuline en une fois, et permet une sélection des doses de 1 unité en 1 unité, avec un clic audible et palpable à chaque incrément. En cas d'erreur de sélection de dose, le retour en arrière est possible sans perte d'insuline. Impossibilité de sélectionner une dose supérieure à celle restant dans la cartouche. Facilité de changement de la cartouche (piston à enfoncer). Bonne visibilité de la dose.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
NovoPen 4 est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® et NovoTwist® de longueur inférieure ou égale à 8 mm.
Le stylo est décliné en deux couleurs distinctes (bleu et gris métallisé), pouvant s'utiliser indifféremment avec toute cartouche Penfill 3 ml et permettant de différencier les insulines à injecter.

INDICATIONS :
Injection des insulines Novo Nordisk en cartouche préremplie Penfill de 300 unités, d'un volume de 3 ml.

Tarif LPPR : 44,37 € TTC (code LPPR 1132086).
Prix limite de vente au public : 44,37 € TTC (1 stylo).
ACL : 3401060226466 (bleu) ; 3401060226527 (gris métallisé).
Marquage CE 0088.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOPEN ECHO®
stylo injecteur d'insuline

PRÉSENTATION :
NovoPen Echo est un dispositif médical destiné à être utilisé avec les cartouches d'insuline Penfill® chez les enfants, adolescents et adultes diabétiques, en particulier ceux nécessitant un ajustement de dose d'insuline par demi-unité.
Le stylo est constitué d'une partie mécanique, d'un système électronique, d'un logiciel et de deux piles non remplaçables.
Il permet d'administrer des doses de 0,5 à 30 unités par palier de demi-unité (0,5). Il dispose d'une mémoire de dose qui indique le nombre d'unités administrées lors de la dernière injection ainsi que le temps écoulé depuis cette dernière injection.
Mouvement de faible amplitude lors de l'injection facilitant l'auto-administration. Piston rétractable facilement, simplifiant le changement de la cartouche. Clic de confirmation à la fin de l'injection. Impossibilité de sélectionner une dose supérieure à la quantité restant dans la cartouche.
NovoPen Echo est conçu pour être utilisé avec les cartouches d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles à usage unique NovoFine® ou NovoTwist® d'une longueur maximale de 8 mm.
NovoPen Echo est disponible en bleu et en rouge, ce qui permet d'utiliser un stylo de couleur différente pour chaque type d'insuline.

Tarif LPPR : 44,37 € TTC (code LPPR 1132086).
Prix limite de vente au public : 44,37 € TTC (1 stylo dans 1 étui).
Dispositif médical de classe IIb.
Marquage CE 0088.
ACL : 3401051324041 (bleu) ; 3401051323501 (rouge).

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NOVOPHANE crème des ongles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 15 ml (ACL 517 403.5 ; EAN 3760095250519).

COMPOSITION : Urée, huile d'amande douce, cire d'abeille, vitamine E, lécithine de soja, squalane.

PROPRIÉTÉS : Destinée aux ongles secs, cassants et irréguliers, la crème des ongles Novophane permet de nourrir et d'hydrater l'ongle. L'ongle est plus résistant et plus souple.

MODE D'EMPLOI : Appliquer quotidiennement sur l'ongle et son pourtour en massant légèrement. Peut s'appliquer sur le vernis à ongles.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

NOVOPHANE gélules®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Boîtes de 60 (ACL 449 478.9 ; EAN 3760095250168) et de 180 (ACL 950 844.4 ; EAN 3760095250328).

COMPOSITION :
Cystine, méthionine, agent de charge (phosphate dicalcique), gluconate de fer, oxyde de magnésium, vitamine C (acide ascorbique), gluconate de zinc, extrait de prêle partie aérienne (*Equisetum arvense* L.), vitamines E (acétate de DL-alpha-tocophéryle), B_3 (niacine), B_5 (D-panthoténate de calcium), B_6 (chlorhydrate de pyridoxine), B_2 (riboflavine), B_8 (biotine), gluconate de cuivre, L-arginine, mono et diglycérides d'acide gras. *Enveloppe :* hypromellose, sodium copper chlorophyllin.

Analyse moyenne		p 2 gélules
Extrait de prêle	mg	50
Cystine	mg	200
Méthionine	mg	200
Arginine	mg	10
Vitamine C	mg	60
Vitamine E	mg ET	10
Vitamine B_3	mg	16
Vitamine B_5	mg	6
Vitamine B_6	mg	1,4
Vitamine B_2	mg	1,6
Biotine	µg	450
Fer	µg	12,5
Zinc	mg	10
Magnésium	mg	57
Cuivre	mg	1

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire à base d'acides aminés, de vitamines et de minéraux. La biotine et le zinc contribuent au maintien d'une belle chevelure. Le zinc contribue au maintien de beaux ongles. La vitamine B6 contribue à la synthèse normal de la cystéine. Le cuivre contribue à la pigmentation normale des cheveux.

MODE D'EMPLOI :
2 gélules par jour au cours d'un repas pendant 3 mois minimum. A renouveler au cours de l'année.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

NOVOPHANE® shampooings

NOVOPHANE DS shampooing

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacon de 125 ml (ACL 470 430.1 ; EAN 3760095250182).

COMPOSITION : Octopirox, zinc pyrithione, acide salicylique, lactate de sodium, acide lactique, acide glycyrrhétinique, bases lavantes douces.

PROPRIÉTÉS :
Le shampooing Novophane DS permet d'éliminer les squames en douceur et de limiter leur réapparition. Il contient des agents apaisants et hydratants.

MODE D'EMPLOI : Mouiller les cheveux. Faire mousser par un léger massage. Rincer abondamment.

NOVOPHANE K shampooing

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacon de 125 ml (ACL 470 431.8 ; EAN 3760095250199).

COMPOSITION : Octopirox, zinc pyrithione, acide salicylique, huile essentielle de cade, lactate de sodium, acide lactique, acide glycyrrhétinique, bases lavantes douces.

PROPRIÉTÉS :
Le shampooing Novophane K permet de corriger efficacement les états squameux chroniques et/ou en plaques. Il contient des agents apaisants et hydratants.

MODE D'EMPLOI : Mouiller les cheveux. Faire mousser par un léger massage. Rincer abondamment.

NOVOPHANE SHAMPOOING ÉNERGISANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacon de 200 ml (ACL 986 153.1 ; EAN 3760095250410).

COMPOSITION :
Bases lavantes douces, vitamines PP, B_6, C, E, H et B_5.

PROPRIÉTÉS : Le shampooing énergisant Novophane associe en synergie 6 vitamines stimulantes et fortifiantes pour les cheveux et les cuirs chevelus fragilisés.

MODE D'EMPLOI : Mouiller les cheveux. Faire mousser par un léger massage. Rincer abondamment.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

NOVOTWIST®
aiguille stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguilles stériles, à usage unique : Boîtes de 100.
Deux tailles :
– 5 mm x 0,23/0,25 (NovoTwist 5 mm 32 G ; ACL 3401099402367).
– 8 mm x 0,30 (NovoTwist 8 mm 30 G ; ACL 3401099402428).
Ces deux tailles sont différenciables par la couleur du disque de protection : bleu pour l'aiguille 5 mm et jaune pour l'aiguille 8 mm. Deux couleurs de boîtes d'aiguilles permettent également de différencier leurs longueurs.

PROPRIÉTÉS :
NovoTwist est un dispositif médical destiné à être utilisé avec les dispositifs d'administration Novo Nordisk comportant un système de fixation à baïonnette.
NovoTwist est constitué d'un capuchon externe, d'une protection interne, de l'aiguille à baïonnette et d'un onglet de protection en papier.
NovoTwist est compatible avec les dispositifs d'administration suivants : FlexPen®, InnoLet®, NordiFlex®, NovoPen® 4, NovoPen Echo®, stylo Victoza® et Xultophy®.
La stérilité est garantie si l'onglet de protection est intact.
Avant utilisation, vérifier que l'aiguille n'est pas tordue ou endommagée.

Tarif LPPR : 15,23 € TTC (code LPPR 1138077).
Prix public : 15,23 € TTC (boîte de 100).
Dispositif médical de classe IIa.
Marquage CE 0088.

NOVO NORDISK
Cœur Défense
100, av du Général-de-Gaulle
92400 Courbevoie
Info médic et pharma :
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr

NT 380® Standard et NT 380® Short

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositifs contraceptifs intra-utérins (DIU) au cuivre-argent et accessoires : 2 présentations disponibles.
– Type Standard : 31 mm de large x 33 mm de long (EAN 3700111496477), boîte unitaire.
– Type Short : 24 mm de large x 30,5 mm de long (ACL 3401043964668), boîte unitaire.
Prêts à l'emploi, sous sachets stériles.
Un hystéromètre stérile emballé individuellement est fourni dans le même étui.

COMPOSITION :
CCD NT 380 Standard et CCD NT 380 Short sont composés d'un mélange de polyéthylène de basse densité et de sulfate de baryum, et entourés d'un fil de cuivre/argent d'un diamètre de 0,40 mm fournissant une surface de 380 mm^2 ± 23 mm^2. Le T est muni d'un fil à filament unique en polyamide (fil de suture) pour faciliter le retrait. Il est conditionné avec un inserteur et un poussoir dans un sachet pelable. L'inserteur est équipé d'une bague coulissante pour aider à mesurer la profondeur à laquelle il doit être introduit dans la cavité utérine par le canal cervical.
Le noyau d'argent retarde la fragmentation du fil de cuivre et augmente la longévité du dispositif.

INDICATIONS :
Contraception intra-utérine destinée aux femmes en âge de procréer.
Durée d'action contraceptive : CCD NT 380 peut être laissé en place pour une durée de 60 mois (5 ans) au maximum. Si la patiente désire poursuivre la contraception au-delà de cette période, un nouveau CCD NT 380 doit être posé sans tarder.
CCD NT 380 est recommandé aux femmes :
– en âge de procréer,
– à faible risque d'infections sexuellement transmissibles,
– sans antécédent de maladie inflammatoire pelvienne (MIP),
– ayant choisi de ne pas utiliser de contraceptifs hormonaux.
CCD NT 380 Standard est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm.
CCD NT 380 Short est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est inférieure à 7 cm.

MODE D'EMPLOI :
Choix du moment d'insertion :
CCD NT 380 Standard ou Short peut être posé à tout moment du cycle chez une femme qui n'est pas enceinte et a constamment utilisé une contraception efficace depuis ses dernières règles. Étant donné son faible diamètre, l'inserteur est facile à introduire et ne nécessite généralement pas de dilatation supplémentaire. De nombreux cliniciens préfèrent insérer le DIU dans les sept premiers jours après le début des règles parce que l'orifice cervical est alors légèrement dilaté, ce qui facilite l'insertion, et qu'une grossesse est très peu probable. Une insertion pendant cette période est aussi associée à un risque moins grand de douleurs, de crampes et de spottings pour la patiente.
Procédure d'insertion recommandée :
Pour assurer une manipulation stérile, il est impératif de respecter les principes d'asepsie en évitant tout contact direct avec le DIU pendant toute la procédure de pose. Ne pas utiliser un DIU dont l'emballage intérieur est endommagé.
Préparation :
1. Pratiquer un examen gynécologique bimanuel soigneux pour déterminer la version, la flexion et l'axe de l'utérus.
2. Introduire un spéculum vaginal pour exposer le col utérin. Nettoyer le col et les parois vaginales avec un coton stérile imbibé d'une solution antiseptique. Essuyer toute sécrétion sur l'orifice externe du col.
3. Pour redresser l'axe utérin, saisir la lèvre antérieure du col avec une pince de Pozzi en s'assurant une bonne prise pour pouvoir maintenir une traction constante vers le bas sans risque de lacération cervicale. La contraction réflexe, qui provoque une crampe de l'utérus lors de la pose de la pince de Pozzi, peut être prévenue en injectant un anesthésique local dans la lèvre antérieure ou en réalisant un bloc paracervical.
4. Sonder soigneusement l'utérus à l'aide d'un hystéromètre pour déterminer sa profondeur et confirmer la direction de son axe. Si l'hystéromètre rencontre une résistance plus forte que d'ordinaire au niveau de l'orifice interne, il peut être judicieux de dilater délicatement le canal cervical jusqu'à 4-5 mm à l'aide d'un dilatateur stérile conique plutôt que cylindrique. Si l'on ne dispose pas d'autres instruments pour mesurer les dimensions internes de la cavité utérine, l'hystéromètre pourra être utilisé pour avoir une idée de sa configuration.

Procédure de pose :
CCD NT 380 Standard ou Short doit toujours être posé en conditions aseptiques avec des gants stériles. L'insertion de CCD NT 380 Standard ou Short doit se dérouler selon les étapes suivantes :
1. Ouvrir le sachet à l'extrémité portant l'inscription « OUVRIR », jusqu'à mi-chemin de la collerette ; sans sortir le DIU du sachet, tirer les fils pour faire rentrer les branches horizontales du DIU dans l'inserteur jusqu'aux extrémités des bras.
2. Tout en maintenant les fils tendus d'une main, se servir de la main libre pour glisser le poussoir dans l'inserteur. Cela permet de s'assurer que les fils restent droits dans l'inserteur et ne seront pas déplacés par le poussoir.
3. Lire la position de la bague sur l'échelle centimétrique de l'inserteur pour vérifier la profondeur de l'utérus. Le DIU est alors prêt à être inséré.

Pose de CCD NT 380 Standard ou Short :
1. Nettoyer le col avec une solution d'antiseptique.
2. Retirer du sachet l'inserteur chargé et l'introduire doucement à travers le canal cervical jusqu'à ce que la bague touche le col utérin. On saura ainsi que les branches repliées sont en contact avec le fond de l'utérus.
3. Immobiliser le poussoir et retirer l'inserteur jusqu'au niveau de la prise de pouce du poussoir pour libérer les bras du T ; les branches de CCD NT 380 Standard ou Short sont maintenant déployées.
4. Pousser doucement l'inserteur vers le haut jusqu'à ce que la bague touche à nouveau le col de l'utérus. CCD NT 380 Standard ou Short est alors en contact avec le fond de l'utérus.
5. Retirer le poussoir tout en maintenant l'inserteur immobilisé. Retirer doucement l'inserteur. Couper les fils de manière à ne laisser dépasser que 2-3 cm de l'orifice du col.

CONTRE-INDICATIONS :
ABSOLUES :
– Grossesse.
– Maladies sexuellement transmissibles (MST), incluant les infections des voies génitales basses (gonorrhée, infection à chlamydiae...).
– Partenaires sexuels multiples avec risque élevé de MST.
– Endométrite du post-partum.
– Avortement au cours des trois derniers mois.
– Cervicite ou vaginite aiguë non traitée, y compris vaginose bactérienne jusqu'au contrôle de l'infection.
– Actinomycose génitale.
– Hémorragie utérine dysfonctionnelle non diagnostiquée.
– Cancers gynécologiques connus ou suspectés : tumeurs, néoplasies...
– Anomalies morphologiques/anatomiques : anomalies utérines congénitales.
– Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) aiguë ou antécédents de MIP.
– Maladie de Wilson ou allergie au cuivre.
– États associés à une susceptibilité accrue aux infections, incluant notamment la leucémie, le sida et la toxicomanie intraveineuse.
– Cavité utérine de taille réduite.

RELATIVES :
– Maladies cardiovasculaires.
– Troubles de la coagulation.
– Dysménorrhées sévères.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Un DIU ne doit pas être utilisé en première intention dans les cas suivants : règles douloureuses ou longues, anémie sévère, sténose du col (rétrécissement du canal cervical), absence d'accès à un centre médical pour des soins de suivi, antécédent de grossesse ectopique.
Grossesse ectopique :
En cas de survenue d'une grossesse chez une femme porteuse d'un DIU, il se peut qu'elle présente une grossesse extra-utérine (œuf fécondé implanté non pas dans l'utérus, mais dans une trompe de Fallope par exemple).
Infection pelvienne :
Bien que les cas de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) soient rares chez les femmes utilisant un DIU, les DIU sont associés à un plus grand risque relatif de MIP que d'autres formes de contraception ou l'absence de contraception. L'incidence de MIP est la plus élevée dans les 20 jours qui suivent la pose. Il est par conséquent important d'examiner et de traiter sans tarder toute femme qui développe des signes ou des symptômes de MIP.
Expulsion :
Le col de l'utérus restant ouvert pendant la période menstruelle, il peut arriver qu'un DIU soit expulsé de l'utérus vers le vagin lorsque les règles sont abondantes. Il peut en résulter une grossesse non désirée si le phénomène passe inaperçu.
Perforation :
Dans de rares cas, une perforation partielle ou totale de la paroi ou du col utérin peut se produire pendant la pose, même si elle est décelée ultérieurement. Des migrations spontanées ont également été rapportées. En cas de perforation, le DIU CCD NT 380 Standard ou Short doit être retiré immédiatement. Ne pas réutiliser le dispositif intra-utérin. Sa réutilisation peut entraîner des infections du bas-ventre avec un risque d'infertilité subséquente.
Retrait du DIU :
Le retrait du DIU CCD NT 380 Standard ou Short est effectué avec une pince en tirant avec précaution les fils exposés. Les branches du DIU se replient vers le haut au moment de son retrait de l'utérus. Il peut arriver que le retrait soit rendu difficile par une pénétration ou une incorporation partielle du DIU dans le myomètre. Le DIU devra alors être retiré chirurgicalement.
Ternissement du cuivre :
Les DIU contenant du cuivre peuvent présenter un changement de couleur dans leur emballage stérile, mais il n'y a pas là matière à s'inquiéter. Le cuivre se ternit parce que l'emballage stérile contenant le DIU est perméable à l'air, ce qui cause la formation d'un film d'oxyde ou de sulfure à la surface du métal. L'emballage des DIU doit être perméable pour permettre leur stérilisation. Tant que l'emballage n'est pas abîmé et que la date de péremption qui y figure n'est pas atteinte, le DIU sera stérile même si le cuivre qu'il contient est terni. Des études de laboratoire montrent que le ternissement n'affecte ni la sécurité ni l'efficacité du DIU.
Effets indésirables :
Les effets indésirables suivants ont été rapportés et peuvent se produire après la pose d'un DIU :
– Grossesse avec expulsion partielle ou totale du DIU.
– Saignements ou spottings intermenstruels.
– Absence ou retard des règles.
– Règles abondantes ou prolongées.
– Règles douloureuses.
– Anémie.
– Douleurs ou crampes pendant ou après l'insertion du DIU.
– Douleurs abdominales.
– Douleurs au dos.
– Douleurs aux jambes.
– Maladie inflammatoire pelvienne.
– Infections et écoulement vaginaux.
– Perforation utérine.
– Réaction cutanée allergique au DIU.
Le laboratoire engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice.
La responsabilité du laboratoire ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au laboratoire distributeur.
Une information des patientes est consignée dans la partie de la notice dénommée « INFORMATION À L'UTILISATRICE » conçue spécialement à leur intention et qui doit leur être remise par le professionnel de santé après l'avoir découpée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation : 5 ans.
A conserver à l'abri de la lumière directe du soleil, de l'humidité et de la chaleur.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
CCD NT 380/TCu 380Ag : Marquage CE 0434, classe III. Conforme à la directive 93/42/CEE.
Fabricant : SMB Corporation of India, Prem Industrial Estate, Jogeshwari (E), Mumbai 400 060, Inde.
Représentant autorisé : Obelis SA, boulevard Général-Wahis 53, 1030 Bruxelles, Belgique.
Distributeur :

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

NUIZZ gamme

NUIZZ SOMMEILⓂ

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Microbiogranules : Piluliers de 30 (ACL 624 293.9) et de 60 (ACL 624 292.2).

COMPOSITION :
Pour 2 microbiogranules : huile essentielle de menthe poivrée (48,30 mg) ; extrait concentré d'*Aloe vera* (12 mg) ; vitamine E (6 mg, soit 50 % des VNR*) ; mélatonine (1 mg).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Contribue à réduire le temps d'endormissement, favorise un sommeil réparateur et atténue les effets du décalage horaire. Ne provoque pas de somnolence.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 microbiogranules à sucer lentement juste avant le coucher. Avis médical en cas de prise de médicaments.

NUIZZ RONFLEMENTⓂ

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Microbiogranules : Piluliers de 30 (ACL 478 146.0) et de 60 (ACL 968 688.4).
Spray buccal : 9 ml (ACL 987 410.8).

COMPOSITION :
Pour 2 microbiogranules : huile essentielle de menthe poivrée (48,30 mg) ; extrait concentré d'*Aloe vera* (12 mg) ; vitamine E (6 mg, soit 50 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.
Spray : huiles essentielles : menthe poivrée, écorce de citron, feuilles de giroflier, aiguilles de pin sylvestre, sauge, eucalyptus, thym, mélisse, lavande, lentisque pistachier, fenouil doux.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 microbiogranules à sucer lentement juste avant le coucher. Ne pas boire ni manger après utilisation.
Spray : le soir, juste avant le coucher, incliner la tête en arrière et vaporiser 3 fois au fond de la gorge.
Avis médical en cas de prise de médicaments.

Exploité par : PhytoResearch, anciennement Le Negri.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

NurAiDⓂ II MLC 901
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte unitaire de 180 (ACL 516 460.5).

COMPOSITION : A base d'extraits de plantes : racine d'astragale, racine de sauge, racine de pivoine, rhizome de livèche, racine d'angélique de Chine, carthame des teinturiers, noyau de pêche, racine de polygala, rhizome d'acore odorant.

PROPRIÉTÉS : Ce complément alimentaire contient de l'astragale, tonique qui contribue à l'activité adaptogène.

CONSEILS D'UTILISATION : Prendre 2 gélules, 3 fois par jour. Utilisation recommandée pendant 3 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas de grossesse et non recommandé aux femmes allaitantes.
Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose indiquée.
Le produit doit être tenu hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

Produit notifié auprès de la DGCCRF en novembre 2015.

MOLEAC EUROPE
92, rue de la Victoire. 75009 Paris
Tél : 01 48 78 42 61. Fax : 01 48 78 48 31
Service clients : 08 05 08 07 55 Service & appel gratuits
E-mail : contact@nuraid.com
Site web : www.nuraid.com

NUTERGIA

ÉQUILIBRE DIGESTIF

ERGYPHILUS Confort

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 60 (ACL 3401596471576).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule : Lactobacillus plantarum* (2 milliards), *Lactobacillus rhamnosus* GG (1,3 milliard), *Lactobacillus longum* (1,3 milliard), *Lactobacillus acidophilus* (0,7 milliard), *Bifidobacterium bifidum* (0,7 milliard), fructo-oligosaccharides (FOS).
Excipients : agent de charge : amidon de pomme de terre, antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal, anti-oxydant : acide ascorbique. *Gélule :* gélatine de **poisson**.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 30 jours, de préférence le matin.
4 gélules par jour pendant 7 jours puis 2 gélules par jour pendant 15 jours, en cas d'antibiothérapie ou de gênes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À réception, conserver le produit de préférence à + 4 °C.

Prix conseillé : 21,00 € (60 gélules).

ERGYPROTECT Confort

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 60 (ACL 3401560113686).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* L-glutamine (250 mg), extraits de : mélisse (40 mg), camomille (40 mg), oignon (37,5 mg) dont quercétine (15 mg) ; peptides de caroube (15 mg), curcumine (15 mg), vitamine B2 (0,21 mg-15 % VNR*).
Excipients : antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal.
Gélule : gélatine de **poisson**, colorant : oxyde de fer.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire associant la mélisse favorisant la digestion, la camomille contribuant au confort digestif et la vitamine B2 qui contribue au maintien des muqueuses saines et à la protection des cellules contre le stress oxydatif.
Sans gluten, sans lactose, sans FODMAP (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols), sans sulfites.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 4 gélules par jour pendant 60 jours, à distance des repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 15,00 € (60 gélules).

DÉFENSES NATURELLES

ERGY D

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 15 ml (ACL 3401541235383).

COMPOSITION : *Par goutte :* Vitamine D3 d'origine naturelle (5 µg ; 200 UI ; 100 % VNR*).
Excipients : support : huile de colza vierge, antioxydant : vitamine E d'origine naturelle.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire riche en vitamine D3 d'origine naturelle qui contribue au maintien d'une ossature normale et au fonctionnement normal du système immunitaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 5 goutte(s) par jour pendant la période hivernale, lors de carence, ou pour les enfants en croissance.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 11,50 € (flacon de 15 ml).

ERGYPHILUS Enfants

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Étui de 14 sachets (ACL 3401596471927).

COMPOSITION : *Pour 1 sachet :* Vitamine D3 (0,75 µg-15 % VNR*), *Lactobacillus rhamnosus* GG (1 milliard), *Lactobacillus fermentum* (1 milliard), *Bifidobacterium infantis* (1 milliard), fructo-oligosaccharides (FOS).
Excipients : agent de charge : amidon de pomme de terre, antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal ; anti-oxydant : acide ascorbique.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 sachet par jour à diluer dans le premier biberon tiède.
Pour les plus grands, 1 sachet par jour à diluer dans un ½ verre d'eau (75 ml), de préférence le matin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À réception, conserver le produit de préférence à + 4 °C.

Prix conseillé : 11,50 € (14 sachets).

ERGYPHILUS Plus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pots de 30 (ACL 3401596471866) et de 60 (ACL 3401596471637).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule : Lactobacillus rhamnosus* GG (3 milliards), *Lactobacillus paracasei* (1,88 milliard), *Lactobacillus acidophilus* (0,75 milliard), *Bifidobacterium bifidum* (0,37 milliard), fructo-oligosaccharides (FOS).
Excipients : agent de charge : amidon de pomme de terre, antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal ; anti-oxydant : acide ascorbique. *Gélule :* gélatine de **poisson**.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 30 jours, de préférence le matin.
4 gélules par jour pendant 7 jours puis 2 gélules par jour pendant 15 jours, en cas d'antibiothérapie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À réception, conserver le produit de préférence à + 4 °C.

Prix conseillé : 12,50 € (30 gélules) ; 21,00 € (60 gélules).

OLiGOMAX Manganèse-Cuivre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 150 ml (ACL 3401560008623).

COMPOSITION : *Pour 5 ml :* Eau de mer concentrée désodée, extrait standardisé de lithothamne (*Phymatolithon calcareum* Pall.), manganèse (2 mg-100 % VNR*), cuivre (1 mg-100 % VNR*).
Excipients : conservateur : sorbate de potassium.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base d'eau de mer concentrée, extrait de lithothamne, oligoéléments, manganèse et cuivre qui contribue au maintien du bon fonctionnement du système immunitaire.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
5 à 10 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 14,00 € (flacon de 150 ml).

DÉTENTE

ERGYSTRESS Activ

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 60 (ACL 3401560256215).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* L-tyrosine (100 mg), extrait de bacopa (40 mg), inositol (16,67 mg), taurine (16,67 mg), magnésium (40 mg-20 % VNR*), zinc (2 mg-20 % VNR*), manganèse (0,40 mg-20 % VNR*), cuivre (0,20 mg-20 % VNR*) ; vitamines : C (26,67 mg-33 % VNR*), B1 (0,37 mg-33 % VNR*), B2 (0,47 mg-33 % VNR*), B3 (5,33 mg-33 % VNR*), B5 (2 mg-33 % VNR*), B6 (0,47 mg-33 % VNR*), B8 (16,67 µg-33 % VNR*), B9 (66,67 µg-33 % VNR*).
Excipients : antiagglomérants : phosphate dicalcique et stéarate de magnésium végétal. *Gélule :* gélatine de **poisson**, colorant : oxyde de fer.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire associant le bacopa qui aide l'organisme à faire face au stress passager, à la vitamine B5 qui favorise les performances mentales comme la concentration, l'apprentissage, la mémoire et le raisonnement.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour, avant le petit déjeuner.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 18,00 € (60 gélules).

ERGYSTRESS Sommeil

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 40 (ACL 3401560256239).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* Mélatonine (0,5 mg), poudre d'eschscholtzia (50 mg), extrait de passiflore (50 mg), magnésium (50 mg-13,5 % VNR*) ; vitamines : B5 (3 mg-50 % VNR*), B6 (0,7 mg-50 % VNR*), B9 (100 µg-50 % VNR*), B12 (1,25 µg-50 % VNR*).
Excipients : antiagglomérants : phosphate dicalcique et lécithine de **soja**. *Gélule :* gélatine de **poisson**, colorant : oxyde de fer.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire associant la mélatonine d'origine naturelle contribuant à diminuer le temps d'endormissement, avec l'eschscholtzia et la passiflore favorisant la qualité du sommeil et aidant à faire face au stress passager.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour ½ heure avant le coucher.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 12,00 € (40 gélules).

ERGYSTRESS Seren

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 60 (ACL 3401560256222).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* L-tryptophane (220 mg), extrait de rhodiola (33 mg), magnésium (57 mg-15 % VNR*), inositol (50 mg), zinc (2 mg-20 % VNR*), chrome (20 µg-50 % VNR*) ; vitamines : C (27 mg-33 % VNR*), B1 (0,37 mg-33 % VNR*), B2 (0,47 mg-33 % VNR*), B3 (5,3 mg-33 % VNR*), B5 (2 mg-33 % VNR*), B6 (0,47 mg-33 % VNR*), B8 (16 µg-33 %VNR*), B9 (67 µg-33 % VNR*).
Excipients : antiagglomérants : phosphate dicalcique et stéarate de magnésium végétal. *Gélule :* gélatine de **poisson**.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire associant la rhodiola qui aide l'organisme à s'adapter au stress émotionnel passager, à la vitamine B9 qui contribue à des fonctions psychologiques normales et à la vitamine B3 qui intervient dans le bon fonctionnement du système nerveux.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour au petit déjeuner.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 18,00 € (60 gélules).

ERGYMAG

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pots de 50 (ACL 3401561655703), de 100 (ACL 3401561572864) et de 300 (ACL 3401570289937).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* Magnésium (100 mg-27 % VNR*), citrate (170 mg), bisglycinate (108 mg), carbonate (50 mg), zinc (1,5 mg-15 % VNR*), vitamines : B1 (0,37 mg-33 % VNR*), B2 (0,47 mg-33 % VNR*), B3 (5,33 mg-33 % VNR*), B5 (2 mg-33 % VNR*), B6 (0,47 mg-33 % VNR*), B8 (17 µg-33 % VNR*).
Excipients : antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal, phosphate de calcium. *Gélule :* gélatine de **poisson**.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire riche en magnésium, vitamines B2, B3, B5 et B6 qui contribuent à la réduction de la fatigue. Le magnésium participe aussi au bon fonctionnement des systèmes nerveux et musculaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 gélule(s) par jour pendant 30 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 16,00 € (50 gélules) ; 22,00 € (100 gélules) ; 52,50 € (300 gélules).

DÉTOX

ERGYDESMODIUM

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 250 ml (ACL 3401542119460).

COMPOSITION : *Pour 10 ml :* Eau de mer concentrée désodée, extrait standardisé de lithothamne (*Phymatolithon calcareum* Pall.), extrait de desmodium (*Desmodium adscendens* DC.) (300 mg en équivalence plantes sèches), sélénium (8 µg-15 % VNR*), molybdène (3,75 µg-7,5 % VNR*).
Excipients : conservateur : sorbate de potassium, acidifiant : acide lactique.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de desmodium qui favorise le fonctionnement hépatique.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
10 à 20 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.
Enfants : Sur avis médical.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 18,00 € (flacon de 250 ml).

ERGYEPUR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 250 ml (ACL 3401598147387).

COMPOSITION : *Pour 10 ml :* extraits de : Chardon-Marie (*Silybum marianum* Gaertn.-800 mg*), artichaut (*Cynara scolymus* L.-600 mg*), desmodium (*Desmodium adscendens* DC.-580 mg*), boldo (*Peumus boldus* Molina-20 mg*) ; zinc (1,5 mg-15 % VNR**), cuivre (0,15 mg-15 % VNR**), molybdène (7,5 µg-15 % VNR**).
Excipients : stabilisant : glycérine végétale, conservateur : sorbate de potassium, arôme naturel de citron avec autres arômes naturels.
* En équivalence plantes sèches.
** Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire contenant du chardon-Marie et du boldo, bons pour le fonctionnement hépatique, et de l'artichaut favorisant la détoxication.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
10 à 20 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.
Enfants : sur avis médical.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 18,00 € (flacon de 250 ml).

OLiGOMAX Chrome

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 150 ml (ACL 3401560008586).

COMPOSITION : *Pour 5 ml :* Eau de mer concentrée désodée, extrait standardisé de lithothamne (*Phymatolithon calcareum* Pall.), chrome (40 µg-100 % VNR*).
Excipients : conservateur : sorbate de potassium.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base d'eau de mer concentrée, extrait de lithothamne, oligoéléments, et chrome qui participe au maintien d'une glycémie normale et contribue au métabolisme des sucres et des graisses.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
5 à 10 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 14,00 € (flacon de 150 ml).

OLiGOMAX Zinc

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 150 ml (ACL 3401560008678).

COMPOSITION : *Pour 5 ml :* Eau de mer concentrée désodée, extrait standardisé de lithothamne (*Phymatolithon calcareum* Pall.), zinc (5 mg-50 % VNR*).
Excipients : conservateur : sorbate de potassium.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base d'eau de mer concentrée, extrait de lithothamne et oligoéléments. Contient du zinc qui participe à l'activité de plus de 200 enzymes et contribue au maintien d'une peau saine.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
5 à 10 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 14,00 € (flacon de 150 ml).

VITALITÉ

BIOCÉBÉ

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pots de 50 (ACL 3401566016400), de 100 (ACL 3401560887280) et de 300 (ACL 3401570290476).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* Vitamines : A (180 µg-22,5 % VNR*) - issue du **poisson**, B1 (1,4 mg-127 % VNR*), B2 (1,6 mg-114 % VNR*), B3 (18 mg-112 % VNR*), B5 (6 mg-100 % VNR*), B6 (2 mg-142 % VNR*), B8 (150 µg-300 % VNR*), B9 (200 µg-100 % VNR*), C (100 mg-125 % VNR*) - extrait d'acérola (*Malpighia glabra* L.), D3 (5 µg-100 % VNR*), E (10 mg-83 % VNR*) ; citroflavonoïdes (10 mg) - extrait d'orange (*Citrus sinensis* Osbeck), zinc (7,5 mg-75 % VNR*), chrome (10 µg-25 % VNR*).
Excipients : antiagglomérants : cellulose, trisilicate de magnésium et stéarate de magnésium végétal. *Gélule :* gélatine de **poisson**, colorant : oxyde de fer.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de 11 vitamines, zinc et chrome.
Les vitamines B2, B5, B6 et B9 contribuent à réduire la fatigue. Les vitamines B2, C, E et le zinc contribuent à la protection des cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour au cours du repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 17,00 € (50 gélules) ; 26,50 € (100 gélules) ; 66,00 € (300 gélules).

ERGYBIOL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 150 ml (ACL 3401560008562).

COMPOSITION : *Pour 5 ml :* Eau de mer concentrée désodée, extrait standardisé de lithothamne (*Phymatolithon calcareum* Pall.), cuivre (0,2 mg-20 % VNR*), sélénium (25 µg-45 % VNR*), chrome (18 µg-45 % VNR*), molybdène (18 µg-36 % VNR*).
Excipients : correcteur d'acidité : potassium bicarbonate ; conservateur : sorbate de potassium.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base d'eau de mer concentrée, d'extrait de lithothamne et d'oligoéléments, contribuant au bien-être de l'organisme. La formule est source de cuivre participant à un métabolisme énergétique normal.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
5 à 10 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 14,00 € (flacon de 150 ml).

FEMME

ERGYNATAL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 60 (ACL 3401599956742).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule :* Vitamines : B1 (0,55 mg-50 % VNR*), B2 (0,7 mg-50 % VNR*), B3 (8 mg-50 % VNR*), B5 (3 mg-50 VNR*), B6 (0,7 mg-50 % VNR*), B9 (200 µg-100 % VNR*), B12 (1,25 µg-50 % VNR*), C (20 mg-25 % VNR*), D3 (2,5 µg-50 % VNR*), E (3 mg-25 % VNR*) ; fer (3,5 mg-25 % VNR*), iode (37,5 µg-25 % VNR*), magnésium (56 mg-15 % VNR*), zinc (3 mg-30 % VNR*), chrome (5 µg-12,5 % VNR*), sélénium (5,5 µg-10 % VNR*).
Excipients : support : cellulose, antiagglomérant : acide stéarique. *Gélule :* gélatine de **poisson**.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire riche en zinc qui soutient la fertilité, en vitamine B9 contribuant à la croissance des tissus maternels durant la grossesse, en iode et en vitamine D3. Les vitamines B, C, le fer et le magnésium participent à la réduction de la fatigue.
Sans colorant, sans conservateur.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour au cours du repas avant et pendant la grossesse, et durant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 16,00 € (60 gélules).

ERGYPHILUS Intima

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pot de 60 (ACL 3401560165869).

COMPOSITION : *Pour 1 gélule : Lactobacillus acidophilus* (2,5 milliards), *Lactobacillus gasseri* (1,5 milliard), *Lactobacillus rhamnosus* GG (1,1 milliard), *Bifidobacterium bifidum* (0,5 milliard), *Lactobacillus fermentum* (0,4 milliard), fructo-oligosaccharides (FOS).
Excipients : agent de charge : amidon de pomme de terre, antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal, antioxydant : acide ascorbique. *Gélule :* gélatine de **poisson**.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 30 jours, de préférence le matin. 4 gélules par jour pendant 7 jours puis 2 gélules par jour pendant 15 jours, en cas d'antibiothérapie ou de gênes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À réception, conserver le produit de préférence à + 4 °C.

Prix conseillé : 21,00 € (60 gélules).

OLiGOMAX Fer

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 150 ml (ACL 3401560008593).

COMPOSITION : *Pour 5 ml :* Eau de mer concentrée désodée, extrait standardisé de lithothamne (*Phymatolithon calcareum* Pall.), fer (10 mg-71 % VNR*).
Excipients : arômes naturels, conservateur : sorbate de potassium.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base d'eau de mer concentrée, extrait de lithothamne, oligoéléments, et de fer qui contribue à la réduction de la fatigue, à la formation des globules rouges et au transport de l'oxygène.
Sans alcool, sans sucre, sans édulcorant, sans arôme artificiel.

CONSEILS D'UTILISATION :
5 à 10 ml par jour dans un ½ verre d'eau (75 ml).
Un léger trouble ou dépôt est normal. Bien agiter avant emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Prix conseillé : 14,00 € (flacon de 150 ml).

Laboratoire NUTERGIA
BP 52. 12700 Capdenac
Tél : 05 65 64 71 51. Fax : 05 65 80 80 93
E-mail : infos@nutergia.fr
Site web : www.nutergia.fr

NUTILIS ® Powder

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS en cas de dysphagie, troubles de la déglutition ou fausses-routes :
Produit de nutrition clinique orale : Épaississant instantané, avec meilleure résistance à l'amylase salivaire ; sans lactose, sans gluten, goût neutre. Conditionné en boîte métal de 300 g (EAN 4008976681236) et en boîte de 20 sachets de 12 g (EAN 4008976682240).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 12 g	p 100 g
Valeur énergétique	kcal/kJ	43/182	358/1520
Protéines (0 % de l'AET)	g	0,02	0,2
Glucides (96 % de l'AET)	g	10,3	86,0
- Sucres	g	0,17	1,4
Lipides (0 % de l'AET)	g	0,01	0,1
Fibres alimentaires (4 % de l'AET)	g	0,77	6,4
Sodium	mg	14	116,0

UTILISATION : Nutilis Powder est préconisé dans les cas de dénutrition et/ou déshydratation avec risque de fausse-route en cas de traumatisme pré et postopératoire, personnes âgées ou convalescentes, transition alimentation par sonde/per os, neurologie...

MODE D'EMPLOI :
Ajouter 1 à 3 mesurettes (ou ⅓ à 1 sachet) dans 100 ml de boisson, selon la consistance souhaitée (sirop, semi-liquide, semi-solide).
Nutilis Powder peut être incorporé à des préparations sucrées ou salées, chaudes ou froides.
Avis important : Nutilis Powder doit être utilisé sous contrôle médical et uniquement comme épaississant alimentaire. Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

NUTRAEXPERT LIPO HCA ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés : Pilulier de 90 (ACL 3401560274172).

COMPOSITION :
Pour 6 comprimés : Garcinia cambodgia : 2502 mg, dont acide hydroxycitrique (HCA) : 1500 mg ; acide R alpha-lipoïque de sodium : 702 mg, dont acide R alpha-lipoïque : 560 mg (correspond à 1600 mg d'acide alpha-lipoïque) ; *Capsicum* (piment de Cayenne encapsulé) : 112,5 mg ; quercétine : 45 mg ; gingembre : 45 mg ; whey (hydrolisat de protéines de lait) : 45 mg ; thé vert : 30 mg ; nicotinamide : 19,8 mg, dont vitamine B3 : 16 mg ; glutathion réduit : 15 mg ; cholécalciférol : 10,02 mg, dont vitamine D3 : 25 µg/1000 UI (500 % AR).
Excipients : agents de charge : cellulose, calcium phosphate ; antiagglomérants : sels de magnésium d'acides gras et dioxyde de silicium ; gélule végétale.

PROPRIÉTÉS :
L'acide alpha-lipoïque est un co-enzyme complexe, fabriqué par l'organisme à partir d'un acide aminé, la cystéine. C'est un composé soufré dit « universel », car il agit aussi bien en milieu lipidique qu'en milieu aqueux, ce qui lui permet d'être très efficace pour fournir de l'énergie aux cellules et tout particulièrement au cœur des mitochondries.
Le garcinia est la seule source reconnue d'HCA (acide hydroxycitrique).

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés matin, midi et soir au milieu du repas pendant toute la durée de la cure.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans et chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé chez la femme enceinte, allaitante.

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

NUTRAEXPERT PROTECT M ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimés : Pilulier de 60 (ACL 3401560274141).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : extrait de **soja** : 200 mg (dont isoflavone 80 mg), acide R alpha-lipoïque : 100 mg, extrait de graine de lin : 125 mg, l-glutamine : 100 mg, *Chlorella* : 100 mg, romarin : 50 mg, curcuma BCM95 ® : 50 mg, canneberge : 50 mg, acide folique : 33,33 mg (dont vitamine B9 : 266 µg), safran : 20 mg (safranal), brocoli : 15 mg (dont glucoraphanine : 1,5mg), nicotinamide : 15 mg (dont vitamine B3 : 10,66 mg), l-méthionine : 12,5 mg, thé vert : 12 mg, cholécalciférol : 6,68 mg (dont vitamine D3 : 16,6 µg/666 UI), panthothénate de calcium : 6 mg (dont vitamine B5 : 4 mg), cyanocobalamine : 2,10 mg (dont vitamine B12 : 1,66 µg), pyridoxine HCL : 1,4 mg (dont vitamine B6 : 0,93 mg), riboflavine : 1,16 mg (dont vitamine B2 : 0,93 mg), thiamine HCL : 1,16 mg (dont vitamine B1 : 0,73 mg).
Excipients : agents de charge : cellulose, calcium phosphate ; anti-agglomérants : sel de magnésium d'acide gras et silice ; gélule végétale.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
NutraExpert Protect M apporte des nutriments spécifiques pour soutenir l'énergie via les mitochondries (acide alpha-lipoïque), de la l-glutamine, des antioxydants (curcuma BCM95 et le thé vert), des détoxicants protecteurs hépatiques (romarin et brocoli) et la chlorelle, aux propriétés détoxifiantes, chélateur des métaux lourds.
La vitamine D3 aide à soutenir les défenses naturelles et l'immunité.
Le soja et le lin aident à moduler les estrogènes. Le safran aide à maintenir une humeur positive.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé matin et soir au long cours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Déconseillé en dehors des repas et chez les enfants de moins de 12 ans (thé).
Allergène : soja.
Demander conseil à un médecin en cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant (soja).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

NUTRICIA ® HUILE DE TCM

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales contenant des lipides sous forme de triglycérides à chaînes moyennes (100 % de TCM) : Flacon plastique de 500 mL, vendu à l'unité (ACL 620 614.5 ; EAN 5016533647167) ou par carton de 12.
Disponible en pharmacie hospitalière (code interne 95059) et en officine (code interne 96001)

INDICATIONS :
L'huile de TCM est indiquée pour la prise en charge nutritionnelle des patients à partir de 3 ans en cas de :
- malabsorptions lipidiques,
- épanchements chyleux,
- épreuves de charge en TCM,
- désordres lymphatiques,
- nutrition postopératoire dans les syndromes de grêle court.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
La quantité d'huile de TCM doit être exclusivement déterminée par un médecin ou un diététicien, et dépend de l'âge, du poids corporel, de la tolérance aux lipides et de l'état clinique du patient.
Bien agiter le flacon avant utilisation.
Prélever le volume quotidien nécessaire avec un instrument préalablement stérilisé.
Répartir ce volume tout au long de la journée selon la prescription du médecin ou du diététicien.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : L'huile de TCM doit être introduite progressivement dans l'alimentation car l'absorption rapide de grandes quantités de lipides peut conduire à des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 15,88 € le flacon de 500 mL (code LPPR 1168552).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

NUTRILARM ®

acides gras essentiels, vitamines et oligoéléments antioxydants à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 60 (ACL 427 267.5).

COMPOSITION :
Huile de **poisson** Qualitysilver ® (DHA 58 %), huile de bourrache Borago officinalis (GLA 22 %), gélatine, eau purifiée, vitamine C (acide ascorbique), glycérol (épaississant), sorbitol (humectant), glycérol monostéarate (émulsifiant), cire d'abeille (antiagglomérant), huile de **soja** (émulsifiant), lécithine de **soja**, vitamine E (acétate de dl-alpha-tocophéryl), zinc (oxyde), vitamine B_6 (chlorhydrate de pyridoxine), oxyde de fer noir (colorant), vitamine B_{12} (cyanocobalamine 0,1 %), oxyde de fer rouge (colorant), vitamine B_9 (acide folique).

Analyse nutritionnelle		p 2 capsules	VNR * (%)
Acides gras essentiels :			
- Huile de poisson, dont 58 % DHA (oméga 3) ...	mg	560	
- Huile de bourrache, dont 22 % GLA (oméga 6) ...	mg	420	
Vitamines :			
- C	mg	80	100
- E	mg	10	83
- B_6	mg	2	143
- B_9	µg	200	100
- B_{12}	µg	1	40
Minéraux :			
Zinc (oxyde)	mg	10	100

* Valeurs nutritionnelles de référence [Règlement (UE) 1169/2011].

PROPRIÉTÉS :
Nutrilarm est un complément alimentaire qui comprend des acides gras essentiels oméga 3 et oméga 6, des vitamines et oligoéléments antioxydants * à visée oculaire. Le zinc contribue au maintien d'une vision normale.
* Le zinc, la vitamine E et la vitamine C contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

MODE D'EMPLOI :
Une capsule 2 fois par jour, à prendre de préférence avec un peu d'eau pendant les repas.
Nutrilarm est un complément alimentaire et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré et à un mode de vie sain.
Il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Tenir hors de portée des enfants.
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

NUTRINI®

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS :
Nutrition entérale par sonde totale ou partielle, adaptée à l'enfant dès 1 an. Conditionné en pack souple et flexible de 500 ml.
EAN : 8712400157193 (Nutrini Low Energy Multi Fibre) ; 8712400157148 (Nutrini) ; 8712400157155 (Nutrini Multi Fibre) ; 8712400157179 (Nutrini Energy) ; 8716900556654 (Nutrini Energy Multi Fibre).

COMPOSITION :

Analyse moyenne pour 100 ml		Nutrini Low Energy Multi Fibre	Nutrini/ Nutrini Multi Fibre	Nutrini Energy/ Nutrini Energy Multi Fibre
Valeur énergétique	kcal	76	100/101[a]	150/150[a]
	kJ	320	420/425[a]	630/650[a]
Protéines	g	2,0	2,5	4,0
Azote	g	0,32	0,4	0,6/0,7[a]
Glucides	g	9,3	12,5	18,2[a]/18,5
- Sucres	g	0,6	0,8	1,1
- Lactose	g	< 0,025	< 0,025	< 0,025
- Dextrine-maltose	g	8,5	11,6	17,1
Fibres	g	0,8	0/0,8[a]	0/0,8[a]
Lipides	g	3,3	4,4	6,6[a]/6,7
- Ac linoléique	g	0,73	0,99	1,47
- Ac α-linolénique	g	0,16	0,21	0,32
- EPA	mg	6,3	8,4	12,6
- DHA	mg	26,6	35,7	53,1
Minéraux :				
- Sodium	mg	60	60	90
- Potassium	mg	134	110	165
- Chlorures	mg	70	95	143
- Calcium	mg	60	60	90
- Phosphore	mg	50	50	75
- Magnésium	mg	11	11	17
- Fer	mg	1	1	1,5
- Zinc	mg	1	1	1,5
- Cuivre	µg	100	81	122
- Manganèse	mg	0,15	0,15	0,23
- Fluor	mg	0,07	0,07	0,11
- Molybdène	µg	4	4	6
- Sélénium	µg	3	3	4,5
- Chrome	µg	3,5	3,5	5,3
- Iode	µg	10	10	15
Vitamines :				
- A	µg ER	41	41	61
- D	µg	1	1	1,5
- E	mg Eα-T	1,3	1,3	1,9
- K	µg	4	4	6
- B_1	mg	0,15	0,15	0,23
- B_2	mg	0,16	0,16	0,24
- Niacine	mg EN	1,1	1,1	1,7
- B_5	mg	0,33	0,33	0,5
- B_6	mg	0,12	0,12	0,18
- Ac folique	µg	15	15	23
- B_{12}	µg	0,27	0,25	0,27
- Biotine	µg	4	4	6
- C	mg	10	10	15
L-Carnitine	mg	2	2	3
Choline	mg	20	20	30
Taurine	mg	7,5	7,5	11
Caroténoïdes	mg	0,1	0,10	0,15
Ratio Cal/Azote	kcal/g d'N	238	225/228[a]	191[a]/223
Concentration	kcal/ml	0,76	1	1,5
Viscosité	mPa.s	6	5/8	15/20
Osmolarité	mOsm/l	185	200/205[a]	300/315[a]

a) Nutrini Multi Fibre et Nutrini Energy Multi Fibre.

INDICATIONS :

Nutrition entérale polymérique par sonde, pour enfants dénutris ou à risque de dénutrition.
Pré et postopératoire, cancer, brûlures, affections neurologiques, anorexie, atteintes de la sphère ORL, nutrition entérale à domicile.
Nutrini Low Energy Multi Fibre : Hypoénergétique et normoprotidique pour des besoins énergétiques réduits.
Nutrini : Normocatabolisme.
Nutrini Multi Fibre : Normocatabolisme en prévention ou en cas de perturbations du transit intestinal ; nutrition entérale au long cours.
Nutrini Energy : Hypercatabolisme.
Nutrini Energy Multi Fibre : Hypercatabolisme en prévention ou avec perturbations du transit intestinal ; nutrition entérale au long cours.

MODE D'EMPLOI :

Destiné à la nutrition clinique par sonde.
Administration par pompe Flocare Infinity® : prêt à l'emploi.
Le nombre de poches à administrer est à adapter en fonction de l'âge et de l'état nutritionnel de l'enfant.

Tarif LPPR :

Prix limite de vente au public :
Nutrini et Nutrini Multi Fibre : 4,26 € le pack de 500 ml ; codes LPPR : 1190020 (de 1 à 3 ans), 1108142 (plus de 3 ans).
Nutrini Energy et Nutrini Energy Multi Fibre : 5,25 € le pack de 500 ml ; codes LPPR : 1141814 (de 1 à 3 ans), 1129724 (plus de 3 ans).
Nutrini Low Energy Multi Fibre : Non pris en charge.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

NUTRINIDRINK® Multi Fibre
NUTRINIDRINK® Smoothie

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS pour les besoins nutritionnels des enfants dès 1 an en cas de dénutrition, de risque de dénutrition ou de retard de croissance.
Produit de nutrition clinique orale hyperénergétique : Bouteilles de 200 ml. Prêt à l'emploi.
4 arômes NutriniDrink Multi Fibre : chocolat, fraise, vanille, banane.
2 arômes NutriniDrink Smoothie : fruits rouges, fruits d'été.

COMPOSITION :

Analyse moyenne par bouteille de 200 ml		NutriniDrink Multi Fibre	NutriniDrink Smoothie
Valeur énergétique	kcal/kJ	306/1280	300/1250
Protéines	g/% AET	6,6/9	6,8/9
Glucides	g/% AET	37,6/50	38/50
- Sucres	g	14,8	23[c]/23,2[b]
- Lactose	g	< 0,05	< 0,05
- Saccharose	g	6	-
- Dextrine-maltose	g	22,4	13,4[b]/13,6[c]
Fibres	g/% AET	3/2	2,8/2
- solubles	g	1,8	2
- insolubles	g	1,2	0,8
Lipides	g/% AET	13,6/40	12,8/39
- saturés	g	1,4	1,6
- mono-insaturés	g	8,2	7,6
- poly-insaturés	g	4	3,6
Minéraux :			
- Sodium	mg	130[a]/134	140
- Potassium	mg	280/306[a]	290
- Chlorures	mg	184[a]/200	200
- Calcium	mg	168	168
- Phosphore	mg	150	150
- Magnésium	mg	34	30
- Fer	mg	3	2
- Zinc	mg	3	2
- Cuivre	µg	270	226
- Manganèse	mg	0,46	0,38
- Fluor	mg	0,22	0,20
- Molybdène	µg	12	12
- Sélénium	µg	9	9
- Chrome	µg	10,6/18[a]	8
- Iode	µg	30	30
Vitamines :			
- A	µg ER	122	122
- D	µg	3	3
- E	mg E α-T	3,8	3
- K	µg	12	12
- B_1	mg	0,46	0,46
- B_2	mg	0,48	0,48
- Niacine	mg EN	3,4	3,3
- B_5	mg	1	1
- B_6	mg	0,36	0,36
- Ac folique	µg	46	46
- B_{12}	µg	0,52	0,52
- Biotine	µg	12	12
- C	mg	30	30
Caroténoïdes	mg	0,3	0,3
L-Carnitine	mg	6	6
Choline	mg	60	60
Taurine	mg	22	22
Osmolarité	mOsm/l	440	670[b]/685[c]

a) Arôme chocolat.
b) Arôme fruits rouges.
c) Arôme fruits d'été.

CONSEILS D'UTILISATION :

Doit être utilisé sous contrôle médical.
NutriniDrink Multi Fibre est enrichi en fibres et contient un mélange de 6 fibres différentes.
NutriniDrink Multi Fibre et NutriniDrink Smoothie peuvent être utilisés en complémentation ou en alimentation orale exclusive.
Chez les enfants de moins de 2 ans prenant NutriniDrink Multi Fibre, ne pas dépasser 4 bouteilles par jour (teneur en fibres élevée).

MODE D'EMPLOI :

A boire de préférence frais. Bien agiter avant l'emploi.
NutriniDrink Multi Fibre : les arômes vanille et chocolat peuvent être réchauffés.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Après ouverture : Se conserve au réfrigérateur 24 heures maximum.

EAN (NutriniDrink Multi Fibre) : 8712400155991 (chocolat) ; 8712400155892 (fraise) ; 8712400155854 (vanille) ; 8712400155953 (banane).
EAN (NutriniDrink Smoothie) : 8716900564796 (fruits rouges) ; 8716900564772 (fruits d'été).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

NUTRINIMAX®
(ancienne dénomination : Tentrini)

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS :
Nutrition entérale par sonde totale ou partielle, adaptée à l'enfant dès 7 ans. Conditionné en pack souple et flexible de 500 ml.

COMPOSITION :

Analyse moyenne pour 100 ml		NutriniMax/ NutriniMax Multi Fibre	NutriniMax Energy/ NutriniMax Energy Multi Fibre
Valeur énergétique	kcal	100/102[a]	150/150[a]
	kJ	420/430[a]	630/640[a]
Protéines	g	3,3	4,7[a]/4,8
Azote	g	0,5	0,8
Glucides	g	12,3	18,3[a]/18,5
- Sucres	g	0,8	1,1
- Lactose	g	< 0,025	< 0,025
- Dextrine-maltose ...	g	11,3	17,1
Lipides	g	4,2	6,2[a]/6,3
- Ac linoléique	g	0,94	1,4
- Ac α-linolénique	g	0,2	0,3
- AA	mg	2,4	3,6
- DHA	mg	33,9	50,9
Fibres	g	0/1,1[a]	0/1,1[a]
Minéraux :			
- Sodium	mg	80	107
- Potassium	mg	138	186
- Chlorures	mg	110	155/147[a]
- Calcium	mg	70	95
- Phosphore	mg	60	90
- Magnésium	mg	17	26
- Fer	mg	1,3	2
- Zinc	mg	1,1	1,7
- Cuivre	µg	108	162
- Manganèse	mg	0,24	0,36
- Fluor	mg	0,09	0,13
- Molybdène	µg	7	11
- Sélénium	µg	4,9	7,4
- Chrome	µg	5,1	7,7
- Iode	µg	12	17
Vitamines :			
- A	µg ER	61	92
- D	µg	0,7	1,1
- E	mg Eα-T	1,3	1,9
- K	µg	4,5	6,8
- B_1	mg	0,15	0,23
- B_2	mg	0,16	0,24
- Niacine	mg EN	1,5	2,3
- B_5	mg	0,43	0,65
- B_6	mg	0,15	0,23
- Ac folique	µg	21	32
- B_{12}	µg	0,24	0,3
- Biotine	µg	4	6
- C	mg	10	15
L-Carnitine	mg	3	4,5
Choline	mg	28	43
Taurine	mg	10	15
Caroténoïdes	mg	0,15	0,23
Ratio Cal/Azote	kcal/g d'N	174/178[a]	164/166[a]
Concentration	kcal/ml	1	1,5
Viscosité	mPa.s	6/10[a]	20/35[a]
Osmolarité	mOsm/l	225/230[a]	330/315[a]

a) NutriniMax Multi Fibre et NutriniMax Energy Multi Fibre.

INDICATIONS :

ADDFMS.
Nutrition entérale polymérique par sonde, pour enfants dénutris ou à risque de dénutrition.
Pré et postopératoire, cancer, brûlures, affections neurologiques, anorexie, dénutrition, atteintes sphère ORL, nutrition entérale à domicile.
NutriniMax : Normocatabolisme.
NutriniMax Energy : Hypercatabolisme (nutrition entérale à domicile).
NutriniMax Multi Fibre : Normocatabolisme en prévention ou en cas de perturbations du transit intestinal ; nutrition entérale au long cours.
NutriniMax Energy Multi Fibre : Hypercatabolisme en prévention ou avec perturbations du transit intestinal ; nutrition entérale au long cours, à domicile.

MODE D'EMPLOI :

Destiné à la nutrition clinique par sonde.
Administration par pompe Flocare Infinity® : prêt à l'emploi.
Le nombre de poches à administrer est à adapter en fonction de l'âge et de l'état nutritionnel de l'enfant.

Tarif LPPR :

NutriniMax Energy et NutriniMax Energy Multi Fibre uniquement :
Prix limite de vente au public : 5,25 € le pack de 500 ml ; code LPPR : 1129724.
Prise en charge LPPR chez les enfants de plus de 3 ans dénutris ou à risque de dénutrition (arrêté du 23.02.10, JO du 02.03.10 et JO du 11.10.13) et < 16 ans.
EAN : 8712400157483 (NutriniMax) ; 8712400157506 (NutriniMax Multi Fibre) ; 8712400157520 (NutriniMax Energy) ; 8716900556678 (NutriniMax Energy Multi Fibre).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

NUTRINI PEPTISORB®

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS :
Nutrition entérale par sonde adaptée à l'enfant dès 1 an.
Conditionnement en pack souple et flexible de 500 ml.

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 100 ml	p 500 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	100/420	500/2100
Protéines (11% AET*)	g	2,8	14
Protéines solubles	g	2,8	14
Glucides (53,9% AET*)	g	13,7	68,5
Dont sucres	g	0,8	4
- Lactose	g	< 0,1	< 0,5
- Saccharose	g	0	0
Dont polysaccharides			
- Dextrine-maltose	g	10,1	50,5
- Amidon	g	1,9	9,5
Lipides végétaux (35,1% AET*)	g	3,9	19,5
- Saturés	g	2,2	11
- dont TCM	g	1,8	9
- Mono-insaturés	g	0,5	2,5
- Poly-insaturés	g	1,2	6
- Ac linoléique	mg	1010	5050
- Ac α-linolénique	mg	92,7	463,5
Minéraux :			
- Sodium	mg	60	300
- Potassium	mg	110	550
- Chlorures	mg	95	475
- Calcium	mg	60	300
- Phosphore	mg	50	250
- Magnésium	mg	11	55
Oligoéléments :			
- Fer	mg	1	5
- Zinc	mg	1	5
- Cuivre	µg	90	450
- Manganèse	mg	0,15	0,75
- Fluor	mg	0,07	0,35
- Molybdène	µg	4	20
- Sélénium	µg	3	15
- Chrome	µg	3,5	17,5
- Iode	µg	10	50
Vitamines :			
- A	µg ER	41	205
- Caroténoïdes	mg	0,1	0,5
- D	µg	1	5
- E	mg Eα-T	1,3	6,5
- K	µg	4	20
- B_1 (thiamine)	mg	0,15	0,75
- B_2 (riboflavine)	mg	0,16	0,8
- B_3 (niacine)	mg EN	1,1	5,5
- B_5 (ac pantothénique)	mg	0,33	1,65
- B_6	mg	0,12	0,6
- Ac folique	µg	15	75
- B_{12}	µg	0,17	0,85
- Biotine	µg	4	20
- C	mg	10	50
Autres :			
L-Carnitine	mg	2	10
Choline	mg	20	100
Taurine	mg	8	40
Teneur en eau	g	85	425
Viscosité	mPa.s	9	9
Osmolarité	mOsm/l	295	

* Apport énergétique total.

INDICATIONS :

Nutrition entérale semi-élémentaire par sonde ou risque de dénutrition associés à un syndrome de malabsorption. Maladies hépatobiliaires. Grêle court. Maladies inflammatoires de l'intestin. Jéjunostomie. Fistules digestives. Radiothérapies du grêle. Mucoviscidose. Chirurgie digestive.

MODE D'EMPLOI :

Destiné à la nutrition clinique par sonde.
Administration par pompe Flocare Infinity®.
Peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Conservation du pack possible pendant 24 heures à température ambiante.

Tarif LPPR : 6,83 € (code LPPR 1199788) : enfant > 1 an.
Prix limite de vente au public : 6,83 €.
EAN 8712400157209.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

NUTRISON® pack

FORMES/PRÉSENTATIONS :

ADDFMS :
Gamme de mélanges nutritifs pour nutrition clinique par sonde : Conteneurs souples et flexibles de 500 ml, 1000 ml et 1500 ml. Prêt à l'emploi.

COMPOSITION :

Analyse moyenne pour 1000 ml		Pre	Low Energy Multi Fibre	Nutrison 1.0/ Multi Fibre
Valeur énergétique	kJ	2100	3250	4200/4300
	kcal	500	780	1000/1030
Protéines	g	20	30	40
Azote	g	3	5	6
Glucides	g	62	92	123
- Sucres	g	5	7	7/8
- Polysaccharides	g	54	83	114/113
Lipides	g	20	29	39
- saturés	g	2	3	10
- mono-insaturés	g	12	17	11
- poly-insaturés	g	6	9	7
- ac linoléique	g	4,6	6,9	4,8
- ac α-linolénique	g	0,89	1,33	1,28
- EPA + DHA	mg	–	–	336
Fibres	g	–	15	–/15
Eau	ml	920	880	850/830
Minéraux :				
- Sodium	mg	500	750	1000
- Potassium	mg	750	1130	1500
- Chlorures	mg	630	940	1250
- Calcium	mg	400	600	800
- Phosphore	mg	360	540	720
- Magnésium	mg	230	170	230
- Fer	mg	16	12	16
- Zinc	mg	12	9	12
- Cuivre	mg	1,8	1,35	1,8
- Manganèse	mg	3,3	2,5	3,3
- Iode	µg	130	100	130
- Fluor	mg	1	0,8	1
- Molybdène	µg	100	75	100
- Sélénium	µg	57	43	57
- Chrome	µg	67	50	67
Vitamines :				
- A	µg ER	820	610	820
- D	µg	7	5,3	10
- E	mg Eα-T	13	9,4	13
- K	µg	53	40	53
- B_1	mg	1,5	1,1	1,5
- B_2	mg	1,6	1,2	1,6
- B_5 (ac pantothénique)	mg	5,3	4	5,3
- B_6	mg	1,7	1,3	1,7
- B_9 (ac folique)	µg	270	200	270
- B_{12}	µg	2,1	1,6	2,1
- C	mg	100	75	100
- Biotine	µg	40	30	40
- PP (niacine)	mg EN	18	14	18
Choline	mg	370	280	370
Ratio C/N	kcal/g d'N	135	140	131/138
Concentration	kcal/ml	0,5	0,78	1/1,03
Osmolarité	mOsm/l	140	195	255/250

Analyse moyenne pour 1000 ml (pour 500 ml*)		Energy/ Energy Multi Fibre	Protein Plus Energy/ Protein Plus Energy Multi Fibre	Concentrated 2.0*
Valeur énergétique	kJ	6300/6400	6300/6400	4200
	kcal	1500/1530	1500/1530	1000
Protéines	g	60	75	37,5
Azote	g	10	12	6
Glucides	g	183/184	169	100,5
- Sucres	g	11/24	33/57	8,0
- Polysaccharides	g	169/157	134/111	90
Lipides	g	58	58	50
- saturés	g	15	15	5
- mono-insaturés	g	17	16	30
- poly-insaturés	g	11	11/10	15
- acide linoléique	g	7,3	7,2/6,8	23
- acide α-linolénique	g	1,95	1,93/1,87	4,55
- EPA + DHA	mg	337	507/509	–
Fibres	g	–/15	–/15	–
Eau	ml	780/760	770/760	355
Minéraux :				
- Sodium	mg	1340	1000/880	500
- Potassium	mg	2010	1540/1690	900
- Chlorures	mg	1000	600/570	400
- Calcium	mg	1080/840	840/670	400
- Phosphore	mg	1080/840	840/620	375
- Magnésium	mg	340/300	300/150	225
- Fer	mg	24	24/25	16
- Zinc	mg	18	18	12
- Cuivre	mg	2,7	2,7/2,8	1,8
- Manganèse	mg	5	5	3,3
- Iode	µg	200	200/220	135
- Fluor	mg	1,5	1,5/1,2	1,0
- Molybdène	µg	150	150/86	100
- Sélénium	µg	86	86/85	55
- Chrome	µg	100	100/130	65
Vitamines :				
- A	µg ER	1230	1230	820
- D	µg	15	20	7,0
- E	mg Eα-T	19	19	13
- K	µg	80	80	55
- B_1	mg	2,3	2,3	1,5
- B_2	mg	2,4	2,4	1,6
- B_5 (ac pantothénique)	mg	8	8	5,5
- B_6	mg	2,6	2,6	1,7
- B_9 (ac folique)	µg	400	400	265
- B_{12}	µg	3,2	3,2/5,4	2,1
- C	mg	150	150	100
- Biotine	µg	60	60	40
- PP (niacine)	mg EN	27	27	18
Choline	mg	550	550	365
Ratio C/N	kcal/g d'N	130/134	100/102	144
Concentration	kcal/ml	1,5	1,5/1,53	2,0
Osmolarité	mOsm/l	360/390	350/390	355

* Les valeurs indiquées pour Nutrison Concentrated 2.0 correspondent aux apports d'un pack de 500 ml, seul conditionnement existant pour ce produit.

CONSEILS D'UTILISATION :

- Nutrison Pre : Besoins énergétiques réduits, métabolisme ralenti.
- Nutrison Low Energy Multi Fibre : Besoins énergétiques réduits.
- Nutrison 1.0 : Besoins énergétiques normaux avec nécessité d'un régime sans résidus.
- Nutrison Multi Fibre : Besoins énergétiques normaux.
- Nutrison Energy : Besoins énergétiques accrus avec nécessité d'un régime sans résidus.
- Nutrison Energy Multi Fibre : Besoins énergétiques accrus.
- Nutrison Protein Plus Energy : Besoins énergétiques et protidiques accrus avec nécessité d'un régime sans résidus.
- Nutrison Protein Plus Energy Multi Fibre : Besoins énergétiques et protidiques accrus.
- Nutrison Concentrated 2.0 : Besoins énergétiques accrus et volume restreint.

MODE D'EMPLOI :

Destiné à la nutrition clinique par sonde.
Prêt à l'emploi : ne pas diluer.
Administration par gravité ou par pompe.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Nutrison Pre et Nutrison Low Energy Multi Fibre : 6,29 € le pack de 1000 ml (code LPPR 1108320).
Nutrison 1.0 et Nutrison Multi Fibre : 3,28 € le pack de 500 ml (code LPPR 1164264) ; 6,56 € le pack de 1000 ml (code LPPR 1129747) ; 9,84 € le pack de 1500 ml (code LPPR 1100413).
Nutrison Energy et Nutrison Energy Multi Fibre : 3,81 € le pack de 500 ml (code LPPR 1146071) ; 7,62 € le pack de 1000 ml (code LPPR 1191002) ; 11,44 € le pack de 1500 ml (code LPPR 1128630).
Nutrison Protein Plus Energy et Nutrison Protein Plus Energy Multi Fibre : 3,85 € le pack de 500 ml (code LPPR 1192007) ; 7,70 € le pack de 1000 ml (code LPPR 1124690).
Nutrison Concentrated 2.0 : Non pris en charge.
Arrêté du 9 novembre 2009, JO du 17 novembre 2009 et JO du 11 octobre 2013.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr
Site web : www.enteraledomicile.fr

NUTROF® TOTAL

vitamines et oligoéléments antioxydants, acides gras essentiels, lutéine, zéaxanthine, extrait de *Vitis vinifera* (resvératrol)

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Capsules : Boîtes de 60 (ACL 447 618.8) et de 180 (ACL 520 403.2).

COMPOSITION :

Huile de **poisson** (acides gras essentiels oméga 3) ; gélatine bovine ; eau purifiée ; vitamine C (acide L-ascorbique) ; vitamine C (calcium ascorbate) ; émulsifiant : glycérol monostéarate ; humectant : sorbitol ; épaississant : glycérol ; lutéine, zéaxanthine, huile de carthame ; vitamine E (d-alpha-tocophérol) ; zinc (sulfate de zinc) ; extrait de *Vitis vinifera* (resvératrol) ; zéaxanthine, huile de carthame ; colorants : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge ; cuivre (sulfate de cuivre).

Analyse nutritionnelle		p 2 caps	% VNR*
Vitamines et oligoéléments antioxydants :			
- Vitamine C	mg	180	225
- Vitamine E	mg	30	250
- Zinc	mg	15	150
- Cuivre	mg	1	100
Acides gras essentiels :			
Huile de poisson OMEGAVIE TG	mg	1030	
dont oméga 3	mg	676	
- DHA	mg	503	
- EPA	mg	103	
- DPA	mg	⩽ 75	
Lutéine	mg	10	
Zéaxanthine	mg	2	
Extrait de *Vitis vinifera* dont resvératrol	mg	1	

* Valeurs nutritionnelles de référence [Règlement (UE) 1169/2011].

ALLÉGATIONS :

Nutrof Total est un complément alimentaire contenant des vitamines et oligoéléments antioxydants, de la lutéine, de la zéaxanthine, des acides gras poly-insaturés oméga 3 et un extrait de *Vitis vinifera* (resvératrol).

PROPRIÉTÉS :

Antioxydants :
La vitamine E, le zinc, le cuivre, et la vitamine C contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif :
- La vitamine E est présente dans les huiles d'origine végétale.
- La vitamine C est présente dans différents fruits et légumes.
- Le zinc, présent dans la viande et le poisson, contribue au maintien d'une vision normale.
- Le cuivre est présent dans les abats, les coquillages et les fruits secs.

Lutéine et zéaxanthine :
La lutéine et la zéaxanthine sont deux pigments jaunes que l'on retrouve en quantités importantes dans certains légumes verts comme les épinards, les brocolis ou la laitue.
Acides gras essentiels oméga 3 (DHA, EPA et DPA) :
L'acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide éicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosapentaénoïque (DPA) sont

trois acides gras poly-insaturés appartenant à la famille des oméga 3.
Les oméga 3 sont des acides gras essentiels. Ils doivent être apportés par l'alimentation ou par une supplémentation lorsque l'alimentation est insuffisante ou déséquilibrée.
Les oméga 3 sont présents en abondance dans la chair des poissons gras comme le thon, le saumon, le hareng. Le DHA contribue au maintien d'une vision normale. L'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.
Extrait sec de Vitis vinifera (resvératrol) :
Le raisin est riche en composés phénoliques, dont le resvératrol, présent dans certains fruits (notamment les oléagineux) et dans le vin.

MODE D'EMPLOI :
Deux capsules par jour, à prendre avec un peu d'eau au début ou au milieu du repas principal.
Il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée. Nutrof Total est un complément alimentaire et ne peut se substituer à un régime alimentaire équilibré et varié, ainsi qu'à un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Nutrof Total peut provoquer des troubles digestifs sans gravité (nausées, éructation, diarrhées). Dans ce cas, consulter un médecin.
- Ne pas prendre ce complément alimentaire en cas d'allergie à l'un des constituants.
- Demander l'avis d'un médecin en cas de diabète ou de traitement anticoagulant (AVK).

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

NUTROS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Pilulier de 60 (ACL 983 778.0).

COMPOSITION : Carbonate de calcium 250 mg, vitamine D_3 (cholécalciférol) 400 UI, inuline 500 mg, silicium 5 mg.

PROPRIÉTÉS :
Aide à corriger les carences calciques et vitaminiques D afin de préserver le capital osseux.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé, à prendre au cours d'un repas.

Prix conseillé : 23,00 € (60 comprimés).

LABRHA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32
Site web : www.labrha.com

CE NYLEX ® bande extensible

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande tissée extensible (blanche) :

Code ACL	Dimensions étirées	Code LPPR	Tarif LPPR/PLV*
3401066005058	Bande 4 m x 5 cm	1385663	0,39 €/0,47 €
3401066005119	Bande 4 m x 7 cm	1383530	0,56 €/0,68 €
3401066005287	Bande 4 m x 10 cm	1332313	0,76 €/0,92 €
3401066005409	Bande 4 m x 15 cm	1361154	1,17 €/1,40 €

* PLV = prix limite de vente.

COMPOSITION : Acrylique, polyamide.

PROPRIÉTÉS :
- Extensible et conformable.
- Bonne tolérance cutanée.
- Aérée et absorbante. Lavable et réutilisable.
- Radiotransparence.

INDICATIONS : Fixation de pansements.

CONTRE-INDICATIONS :
Allergie à un composant de la bande.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne jamais poser la bande directement sur une peau lésée. Dans le cas de maintien de compresses, il est recommandé de stériliser la bande.

CONSEILS D'UTILISATION :
Conditions d'entretien :
Laver à la main ou à la machine dans une eau à 30 °C maximum, sans détergent et sans chlore.
Rincer et laisser sécher à plat.

Dispositif médical de classe I, marqué CE.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

CE NYLEXFIX ®
bande extensible auto-adhérente

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande tissée extensible auto-adhérente :

Code ACL	Désignation	Code LPPR	Tarif LPPR/PLV*
3401070378452	Bande 4 m (étirés) x 7 cm	1361355	1,35 €/2,70 €
3401070333048	Bande 4 m (étirés) x 10 cm	1351635	1,49 €/2,97 €

* PLV = prix limite de vente.

COMPOSITION : Polyamide, viscose, particules de latex.

PROPRIÉTÉS :
- Auto-adhérente, ne nécessite pas d'attache.
- Bonne tolérance cutanée.
- N'adhère pas à la peau et s'enlève sans douleur.
- Aérée, légère. Lavable et réutilisable.
- Résiste à l'eau.
- Radiotransparence.

INDICATIONS : Fixation de pansements. Maintien d'attelles. Particulièrement adaptée à la main et en pédiatrie.

CONTRE-INDICATIONS : Allergie au latex.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne jamais poser la bande directement sur une peau lésée. Dans le cas de maintien de compresses, il est recommandé de stériliser la bande.
Poser la bande sans trop l'étirer : jamais à sa tension maximale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Conditions d'entretien :
Laver à la main ou en machine dans une eau à 30 °C maximum, sans détergent et sans chlore.
Rincer et laisser sécher à plat sans tension.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Stocker NylexFix à l'abri de la lumière et de la chaleur excessive.

Dispositif médical de classe I, marqué CE.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

CE NYLEXOGRIP ®
bande élastique cohésive de contention

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande tissée élastique de force I : Boîtes individuelles.

Code ACL	Désignation	Code LPPR	Tarif LPPR
3401066682945	Bande 3 m x 7 cm Blanc	1324957	8,01 €
3401066682716	Bande 3 m x 7 cm Chair	1324957	8,01 €
3401072903430	Bande 3 m x 7 cm Jean	1324957	8,01 €
3401066683027	Bande 3 m x 10 cm Blanc	1345971	9,78 €
3401066682884	Bande 3 m x 10 cm Chair	1345971	9,78 €
3401072903669	Bande 3 m x 10 cm Jean	1345971	9,78 €

COMPOSITION :
Coton, viscose, élasthanne, particules de latex.

PROPRIÉTÉS :
- Cohésive : la bande adhère uniquement sur elle-même, pas sur la peau, ni sur les poils.
- Nylexogrip est très aérée, ce qui augmente le confort du patient.
- Allongement supérieur à 120 %.
- Force de contention 1 : 20 à 45 cN/cm à 30 % d'allongement.
- Facile à utiliser : se découpe sans ciseaux.
- Repositionnable.
- Résistante à l'eau : la bande peut être lavée 1 à 2 fois.
- Radiotransparence.

INDICATIONS :
Bande de contention et de maintien de pansements.
Traumatologie :
- En prévention des accidents type entorse, luxation et subluxation.
- En traitement des pathologies type élongation et claquage.
- Pour protéger les zones de friction.

Phlébologie :
- Contention dans la prévention et le traitement des varices essentielles ou post-phlébitiques, des ulcères variqueux, des hypodermites aiguës ou subaiguës.
- Réduction et stabilisation de l'œdème d'origine veineuse, de lymphœdèmes.
- Contention dans la prévention de la maladie thrombo-embolique et des thrombophlébites.
- Contention après stripping ou sclérose.

Soins :
Maintien de pansements.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne jamais poser la bande directement sur une peau lésée.
- Dans le cas de maintien de compresses, il est recommandé de stériliser la bande.
- Lors de la pose, le gaufrage doit toujours rester apparent, garantissant ainsi une application sûre.
- En cas de gêne, réduire la tension appliquée.
- En phlébologie, la bande doit être posée avant le lever, à partir des orteils, en remontant sur la jambe, et conservée jusqu'au coucher.
- En cas d'usages prolongés ou répétés, les fils élastiques peuvent être fragilisés par l'utilisation de corps gras sous le bandage.

CONTRE-INDICATIONS :
- Présence d'une pathologie artérielle (ulcères artériels ou à forte composante artérielle ; artériopathie avérée ou suspectée).
- Indice de pression systolique (IPS) < 0,8.
- Microangiopathie liée au diabète, *phlegmatia coerulea dolens* (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle), thrombose septique.
- Ulcération d'origine infectieuse.
- Allergie au latex ou à un autre constituant.
- Entorse de stades III et IV.

Marquage CE. Classe I.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

O

CE OBJECTIF ZEROVERRUE® gamme

CE OBJECTIF ZEROVERRUE® FREEZE

PRÉSENTATION : Cartouche contenant 7,5 g de protoxyde d'azote liquide, avec un jeu de 6 embouts jetables (ACL 3401060180645).

COMPOSITION : Protoxyde d'azote liquide.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Traitement des verrues des mains, des bras et des pieds.

MODE D'EMPLOI :
Appuyer fermement l'embout contre la verrue. Ne pas appliquer pendant plus de 15 secondes sur les mains et les bras ou plus de 40 secondes sur les pieds.
Habituellement, un seul traitement est suffisant. Répéter le traitement si la verrue persiste après 14 jours. Si une verrue ne disparaît pas après 3 traitements, consulter un médecin.
Activation avant la 1re utilisation uniquement : visser un tour complet avec force jusqu'à ce que l'étoile se trouve à nouveau dans la zone grisée ou dépasse cette zone.
Placer le dispositif sur une surface plane et stable. Tenir fermement d'une main pour qu'il ne glisse pas. Avec l'autre main, appuyer assez fortement sur le dispositif pendant exactement 2 secondes. Enlever le capuchon. De la vapeur de glace devrait être visible. Utiliser immédiatement. En l'absence de vapeur de glace, répéter la 1re étape.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne jamais utiliser :
- chez les enfants de moins de 4 ans ;
- sur le visage, l'aine, les parties génitales, le cuir chevelu ou les muqueuses ;
- sur une peau saine (peau exempte de verrues) ;
- sur les verrues situées sur une zone de peau sensible, et faire très attention lors du traitement des zones fines de la peau ;
- si la verrue et/ou la peau qui l'entoure saigne ou est ouverte, démange, est irritée, infectée ou rouge ;
- si l'on n'est pas sûr(e) que la grosseur est une verrue commune, consulter un médecin ;
- sur les grains de beauté, les cors, les ampoules, les autres imperfections cutanées ou tout ce qui pourrait être un cancer de la peau (mélanome) ;
- sur des vésicules de la peau remplies de liquide (appelées « *Molluscum contagiosum* ») ou toute autre vésicule ou des ampoules ;
- en cas de grossesse ou d'allaitement ;
- en cas de diabète et/ou de problèmes de circulation ou de coagulation du sang ;
- sur plusieurs verrues à la fois si elles sont rapprochées. Attendre 14 jours avant de traiter la prochaine verrue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Précautions de sécurité :
- Ne pas inhaler. Usage externe uniquement.
  Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas appliquer pendant plus de 15 secondes sur les mains et les bras ou plus de 40 secondes sur les pieds. Une application excessive ou incorrecte peut provoquer une douleur ou entraîner des lésions cutanées ou nerveuses.
- A appliquer par un adulte en cas de traitement de verrues chez l'enfant.
- Tenir éloigné des flammes ou de matériaux qui brûlent facilement. Ne pas fumer ou utiliser près d'une flamme nue.
- Ne jamais percer ou brûler la cartouche, même après utilisation - le dispositif est sous haute pression.

Les effets indésirables possibles sont notamment les suivants :
- ampoules autour de la zone traitée ;
- décoloration de la peau appelée « dépigmentation » ;
- brûlures mineures et formation de cicatrices ;
- risque de lésions cutanées/nerveuses (en cas d'application excessive).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Ne pas utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Avant la première utilisation :
- A conserver dans un endroit sec et frais (entre 5 et 25 °C).
- Ne pas conserver au congélateur.
- Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C. Ne pas conserver dans des voitures, des caravanes ou d'autres endroits dans lesquels la température peut monter.
- Tenir éloigné du feu et des sources de chaleur.

Après chaque utilisation :
- Remettre le bouchon et conserver au réfrigérateur.
- Ne pas conserver au congélateur.
- Ne pas exposer à des températures supérieures à 35 °C.
- Attendre deux minutes après utilisation, jeter l'embout et insérer un nouvel embout jetable. Objectif ZeroVerrue Freeze est maintenant prêt pour une future utilisation.
- Utiliser un chiffon humide uniquement pour nettoyer les parties en plastique du dispositif.

Durée de conservation au réfrigérateur après la première utilisation : 2 mois.
Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0459.

CE OBJECTIF ZEROVERRUE® ORIGINAL

PRÉSENTATION : Solution (incolore à légèrement brune) en flacon (verre) de 5 ml, avec bouchon à vis avec sécurité enfants et cotons-tiges pour application (ACL 3401053795306).

COMPOSITION :
Acide formique, eau, glycérol, huile de citron.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Traitement des verrues des mains, des pieds, des coudes et des genoux de l'enfant* et de l'adulte.
* Sur avis médical avant 4 ans.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer une fois par semaine, jusqu'à disparition complète de la verrue. Traiter régulièrement. Le plus souvent, 5 à 15 applications sont nécessaires.
Seule une petite quantité de solution est nécessaire pour être efficace. Utiliser les cotons-tiges fournis pour l'application. Plonger le coton-tige dans la solution, puis égoutter doucement contre le bord du flacon. Le coton-tige doit être seulement humide.
Appuyer légèrement le coton-tige contre la verrue une seconde, répéter une à deux fois.
Éviter de toucher la peau environnante.
Chez l'adulte, les verrues anciennes et/ou de grande taille peuvent après 4 - 5 applications être traitées tous les 5 jours, si la peau n'est pas irritée.
Le traitement des zones où la peau est plus fine peut nécessiter moins de solution.
S'il y a plusieurs verrues, commencer par en traiter quelques-unes pendant 2 semaines.
Les personnes souffrant de diabète ne doivent appliquer Objectif ZeroVerrue Original que sur une peau saine (non lésée par une affection liée au diabète) et avec la plus extrême prudence.
Traitement des enfants :
L'application doit toujours être effectuée par un adulte. Les jeunes enfants ont une peau fragile et fine. Utiliser très peu de solution sur leurs verrues. En général, les verrues disparaissent au bout de deux à trois applications. Il est possible de traiter les enfants de moins de 4 ans avec la solution, mais il convient de s'assurer qu'il s'agit vraiment d'une verrue, et non d'une autre anomalie cutanée. Avant le traitement, consulter un médecin traitant ou un pédiatre. Pour les enfants de moins de 4 ans, il est important de réduire la dose. Traiter moins souvent, par exemple une fois toutes les deux ou trois semaines.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser :
- sur les verrues du visage, les verrues des organes génitaux, le *molluscum,* les taches de naissance, les cors, la corne ou d'autres anomalies cutanées ;
- de pansement. Leur utilisation peut abîmer la peau ;
- si la verrue traitée devient sensible, si elle saigne ou si la peau est irritée. Interrompre le traitement jusqu'à ce que la peau ait récupéré ;
- en même temps que d'autres types de verrucides ;
- en cas d'allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Objectif ZeroVerrue Original est corrosif et dégage une forte odeur. Ne pas inhaler. Pour usage externe uniquement.
  Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
  Ne pas utiliser avec excès. Une application excessive ou inappropriée peut entraîner une douleur et des lésions cutanées. Suivre les instructions de dosage et d'application pour éviter toute lésion de la peau.
- En cas d'application trop importante ou de contact accidentel avec la peau, rincer immédiatement et abondamment à l'eau pour limiter l'atteinte de la peau.
- En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement et à plusieurs reprises à l'eau tiède pendant au moins 15 minutes et consulter un médecin.
- Traiter les zones où la peau est plus fine, par exemple chez l'enfant et sur le dos de la main, avec la plus grande prudence.

Des effets indésirables temporaires peuvent survenir sur le site d'application, tels que sensibilité, picotements, douleur, rougeur, sensation de brûlure ou saignement des capillaires sanguins. Interrompre le traitement jusqu'à ce que la peau ait récupéré.
Lors d'une application excessive, incorrecte ou si la solution est renversée, des effets indésirables plus graves peuvent survenir tels que des ampoules, des plaies, une coloration foncée de la peau, une brûlure chimique, une inflammation, la mort des tissus (nécrose) ou une cicatrice. La région lésée devra être maintenue propre pour éviter toute infection. Arrêter le traitement et en cas de lésions plus importantes contacter un médecin.
Objectif ZeroVerrue Original a une forte odeur qui peut être irritante pour les organes respiratoires et les yeux. Ne pas inhaler le contenu du flacon. Les effets indésirables peuvent, par exemple, être une irritation du système respiratoire et/ou de la gorge, un nez qui coule, des yeux qui pleurent ou une difficulté à respirer.
Des cas isolés de réactions allergiques telles que rougeurs, urticaire et démangeaisons ont été décrits.
Interactions :
Ne pas utiliser en même temps que d'autres types de verrucides.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Il n'y pas de risque connu à utiliser Objectif ZeroVerrue Original pendant la grossesse et l'allaitement.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante (15 - 25 °C) et à l'abri de la lumière directe.

Dispositif médical de classe IIb. Marquage CE 0546.

CE OBJECTIF ZEROVERRUE® STYLO

PRÉSENTATION : Stylo applicateur de 3 ml avec capuchon contenant une solution (incolore à légèrement brune), ACL 3401081333211.

COMPOSITION :
Acide formique, eau, glycérol, huile de citron.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Traitement des verrues des mains, des pieds, des coudes et des genoux de l'enfant* et de l'adulte.
* Sur avis médical avant 4 ans.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer une fois par semaine jusqu'à ce que la verrue ait complètement disparu. Traiter régulièrement. Le plus souvent, 5 à 15 applications sont nécessaires.
Seule une petite quantité de solution est nécessaire pour être efficace. Le stylo délivre une très petite quantité de solution incolore quand la pointe est pressée sur la verrue. La pointe peut paraître sèche et il peut être difficile de voir quelle quantité de solution a été appliquée sur la verrue. Il est possible de tester la fonctionnalité du stylo avant le premier traitement en appuyant le stylo sur un morceau de papier, ce qui laissera une petite trace humide. Pour ouvrir le stylo, tourner le bouchon jusqu'à ce que la ligne orange soit visible dans l'encoche du bouchon. Une fois ces 2 éléments alignés, retirer le bouchon. Appuyer légèrement la pointe du stylo contre la verrue pendant une seconde et répéter une fois. Ne pas toucher la peau environnante. Après utilisation, remettre en place le capuchon.
Après 4 - 5 applications, les verrues anciennes et/ou de grande taille chez l'adulte peuvent être traitées tous les cinq jours si la peau n'est pas trop irritée. Ne pas utiliser en quantité excessive.
Les personnes souffrant de diabète ne doivent appliquer Objectif ZeroVerrue Stylo que sur une peau saine (non lésée par une affection liée au diabète) et avec la plus extrême prudence.
Traitement des enfants :
L'application doit toujours être effectuée par un adulte. Les jeunes enfants ont une peau fragile et fine. Utiliser très peu de solution sur leurs verrues.
En général, les verrues disparaissent au bout de deux à trois applications.
Il est possible de traiter les enfants de moins de 4 ans, mais il convient de s'assurer qu'il s'agit vraiment d'une verrue, et non d'une autre anomalie cutanée. Avant le traitement, consulter un médecin traitant ou un pédiatre. Pour les enfants de moins de 4 ans, il est important de réduire la dose. Traiter moins souvent, par exemple une fois toutes les deux ou trois semaines.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser :
- sur les verrues du visage, des organes génitaux ou sur un *molluscum*, des taches de naissance, des cors, de la corne ou d'autres anomalies cutanées ;
- de pansement. Leur utilisation pendant le traitement peut endommager la peau ;
- si la verrue traitée devient sensible, si elle saigne ou si la peau est irritée. Interrompre le traitement jusqu'à ce que la peau ait récupéré ;
- en même temps que d'autres types de verrucides ;
- en cas d'allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Objectif ZeroVerrue Stylo est corrosif et dégage une odeur forte et irritante. Ne pas inhaler la solution. Réservé à l'usage externe.
  Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
  Ne pas utiliser avec excès. Une application excessive ou incorrecte peut entraîner douleur et lésions de la peau. Pour éviter toute lésion de la peau, respecter les instructions de la rubrique Mode d'emploi.
- En cas d'application trop importante ou de contact accidentel avec la peau, rincer immédiatement et abondamment à l'eau pour limiter l'atteinte de la peau.
- En cas de contact de la solution avec les yeux, rincer immédiatement et de manière répétée à l'eau tiède pendant au moins 15 minutes, et consulter un médecin.
- Traiter les zones où la peau est plus fine, par exemple chez l'enfant et sur le dos de la main, avec la plus grande prudence.

Des effets secondaires temporaires peuvent survenir au niveau du site d'application, par exemple : sensibilité, sensation de picotement, douleur, rougeur, sensation de brûlure ou saignement des capillaires sanguins. Interrompre le traitement jusqu'à ce que la peau ait récupéré. L'utilisation excessive ou une application incorrecte peut

entraîner des effets secondaires sévères, par exemple : formation d'une cloque, plaie, pigmentation sombre de la peau, brûlure chimique, inflammation, mort tissulaire (nécrose) ou formation d'une cicatrice. La zone endommagée doit être maintenue propre pour éviter une infection. Le cas échéant, arrêter le traitement ; contacter un médecin en cas de lésion sérieuse de la peau.
Les émanations d'Objectif ZeroVerrue Stylo sont irritantes pour le système respiratoire et les yeux. Les effets indésirables peuvent, par exemple, être une irritation du système respiratoire et/ou de la gorge, un nez qui coule, des yeux qui pleurent ou une difficulté à respirer.
Des cas isolés de réactions allergiques telles que rougeurs, urticaire et démangeaisons ont été décrits.
Interactions :
Ne pas utiliser en même temps que d'autres types de verrucides.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Il n'existe aucun risque connu pour les femmes enceintes ou allaitantes.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Conserver entre 15 et 25 °C, de préférence en position verticale avec le bouchon tourné vers le bas.
Utiliser dans les 6 mois qui suivent l'ouverture du stylo.

Dispositif médical de classe IIb. Marquage CE 0546.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

CE ODM5® solution ophtalmique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique hyperosmolaire sans conservateur : Flacon multidose de 10 ml (ACL 3401520128170).

COMPOSITION :
Chlorure de sodium 5 %, hyaluronate de sodium 0,15 %, eau purifiée, citrate trisodique dihydraté, acide citrique monohydraté, hydroxypropylméthylcellulose.

PROPRIÉTÉS : Les œdèmes cornéens sont caractérisés par un excès de fluides dans la cornée. ODM5, solution hypersaline, attire par effet osmotique ces fluides en excès hors de la cornée, lui permettant de retrouver transitoirement un état d'hydratation normal. ODM5 participe ainsi à l'amélioration de la qualité de la vision. ODM5 contient du hyaluronate de sodium, composant naturellement présent dans l'œil, qui, par ses propriétés lubrifiantes, contribue à protéger la cornée.

UTILISATION :
ODM5 est préconisé pour réduire les œdèmes cornéens : œdèmes causés par des dystrophies cornéennes, œdèmes post-traumatiques, œdèmes post-chirurgicaux.

CONTRE-INDICATIONS :
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Porteurs de lentilles de contact (ODM5 n'est pas compatible avec les lentilles de contact).

MODE D'EMPLOI :
Lors de la première utilisation, vérifier la présence de la bague d'inviolabilité, puis la retirer.
- Enlever le capuchon protecteur en le tirant vers le haut.
- Instiller 1 à 2 gouttes 4 fois par jour, selon les recommandations du médecin, dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil.
- Après instillation, garder l'œil fermé pendant 1 à 2 minutes.
- Replacer le capuchon après chaque utilisation en veillant à l'absence de goutte résiduelle sur l'embout ; la faire éventuellement tomber par un mouvement sec du poignet.
- Éviter le contact de l'embout du flacon avec l'œil ou les paupières.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- A conserver à température ambiante.
- A utiliser dans un délai de trois mois après ouverture.
- Éviter tout contact de l'embout du flacon avec les mains, l'œil ou les paupières et refermer soigneusement le flacon après chaque utilisation, tout en s'assurant de l'absence de goutte résiduelle sur l'embout ; la faire éventuellement tomber par un mouvement sec du poignet.
- Éviter de toucher ou d'essuyer l'embout avec les doigts ou un tissu non stérile.
- Ne pas utiliser si le flacon est endommagé.
- Si un autre collyre est prescrit en parallèle, respecter un intervalle de 15 minutes minimum entre les deux instillations.
- Tenir hors de la vue et de la portée des jeunes enfants.

Effets indésirables :
- Dans certains cas, des troubles passagers, tels qu'une légère sensation de brûlure ou de picotement, ainsi qu'une vision momentanément trouble peuvent apparaître lors de l'instillation.
- En cas d'effet indésirable persistant ou non décrit dans la notice, arrêter l'utilisation du produit et consulter son médecin.

Dispositif médical, classe IIb, CE 0459.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

OEMINE®
soins cosmétiques et soins capillaires

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Cosmétiques naturels, sans parabens.
Oemine Soins cosmétiques :
Linibio® Liniment Bio nettoyant : 125 ml (ACL 792 786.9).
Oemine Derm Bio multivitamines :50 ml (ACL 771 542.3).
Oemine Lithium gel : 30 ml (ACL 420 015.0).
Oemine Topique égyptien : 60 ml (ACL 429 203.4).
Oemine Topique solaire : 60 ml (ACL 798 710.4).
Oemine Cold cream : 50 ml (ACL 442 497.8).
Oemine Artro gel : 100 ml (ACL 435 805.2).
Oemine P.S.O. crème : 100 ml (ACL 441 379.1).
Oemine P.S.O. lait hydratant : 200 ml (ACL 478 596.6).
Oemine P.S.O. poudre de bain : 300 g (ACL 510 514.6).
Oemine P.S.O. shampoing : 150 ml (ACL 478 179.6).
Oemine P.S.O. topique : 60 ml (ACL 478 597.2).
Oemine Svelte gel : 100 ml (ACL 438 575.8).
Oemine Veine gel tonique : 100 ml (ACL 438 574.1).
Oemine Vitex gel féminin : 100 ml (ACL 435 806.9).
Oemine Soins capillaires :
Actifs capillaires 100 % naturels :
Oemine Cap lotion stimulante (ACL 432 642.5).
Oemine Cap régénérant gélules (ACL 755 950.3).
Oemine Cap shampoing ultra-doux (ACL 443 338.0).
Belle Oemine :
Jeunesse intense crème Bio : 50 ml (EAN 3760099171865).
Jeunesse intense sérum Bio : 30 ml (EAN 3760099171872).
Jeunesse intense crème de nuit Bio : 50 ml (EAN 3760099172022).
Jeunesse intense huile-élixir Bio : 30 ml (EAN 3760099172039).
Melano Derm crème Bio : 50 ml (EAN 3760099171759).
Rosa Derm crème Bio : 50 ml (ACL 285 324.4).
Rose Aloe crème Bio : 50 ml (EAN 3760099171667).
Rose Aloe lait Bio : 150 ml (EAN 3760099171674).
Sili Derm crème Bio : 100 ml (ACL 441 382.2).

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.oemine.fr

OEMINE® NUTRITION

OEMINE® VITAMINES, OLIGOÉLÉMENTS, NUTRACEUTIQUE, COMPLÉMENTS FAMILIAUX

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compléments alimentaires naturels dosés aux AJR.
Sans ingrédients de synthèse.
Capsule ou gélule (végétale) : Boîtes de 60.
Oemine Vitamines :
Oemine A (ACL 724 669.0) : apport de vitamine A.
Oemine AC (ACL 724 673.8) : tonus et soleil.
Oemine AD (ACL 724 674.4) : bonne minéralité.
Oemine Alkyl (ACL 435 335.6) : huile de requin.
Oemine B (ACL 724 670.9) : vitamines B végétales.
Existe également en boîte de 180 gélules (ACL 438 577.0).
Oemine Bio-Onagre (ACL 791 352.5) : oméga 6 GLA.
Existe également en boîte de 180 gélules (ACL 439 950.7).
Oemine C (ACL 724 671.5) : tonus.
Oemine C2 (ACL 427 099.5) : capital veineux, antioxydant.
Oemine D2 (ACL 987 424.9) : vitamine D végétale.
Existe également en boîte de 180 gélules (ACL 987 425.5).
Oemine D3 (ACL 295 514.0) : vitamine D_3 végétale.
Oemine K (ACL 513 686.2) : vitamines K_1 et K_2 naturelles.
Oemine E (ACL 724 672.1) : 4 tocophérols naturels.
Oemine 3 (ACL 444 808.0) : oméga 3 végétaux.
Oemine Oligoéléments :
Oemine Calcium marin (ACL 792 787.5) : reminéralisant.
Oemine Chrome-pissenlit (ACL 427 098.9) : surpoids.
Oemine Cuivre-cynorrhodon (ACL 427 102.6).
Oemine Fer (ACL 737 920.9) : fer et spiruline (bien toléré).
Oemine Iode (ACL 796 987.9) : algues titrées, aux AQR.
Oemine Iode Fort (ACL 995 306.1) : algue riche en iode.
Oemine Magnésium-huîtres (ACL 796 988.5).
Oemine Manganèse-cassis (ACL 427 100.3).
Oemine Sélénium (ACL 791 164.4) : levure au sélénium.
Oemine Silicium marin (ACL 798 850.0) : silice végétale, glucosamine, chondroïtine pour le cartilage.
Existe également en boîte de 180 gélules (ACL 438 578.7).
Oemine Soufre-radis noir (ACL 429 204.0) : détoxifiant.
Oemine Nutraceutique :
Oemine Biolin (ACL 478 593.7) : moral, cœur, surpoids.
Existe également en boîte de 180 gélules (ACL 478 594.3).
Oemine Chlorella (EAN 3760099171902).
Oemine Citro-bétaïne (ACL 429 202.8).
Oemine Klamath (EAN 3760099171896).
Oemine Mer (ACL 791 165.0) : lécithine marine.
Oemine Mer Fort (ACL 795 115.8) : phospholipides marins.
Oemine Prob (EAN 3760099171797) : ferments lactiques.
Oemine Q10 brocoli (ACL 486 868.1) : effort physique.
Existe également en boîte de 180 gélules (ACL 486 867.5).
Oemine Spiruline 1000 (ACL 293 833.1).
Oemine Sève de bouleau (ACL 285 625.4).
Compléments familiaux :
Oemine Andro (ACL 441 381.6) : confort masculin.
Oemine Derm (ACL 408 730.5) : pour la peau.
Oemine Desmodium 400 Bio (EAN 3760234292769).
Oemine Digest (ACL 441 373.3) : pour la digestion.
Oemine Gyne (ACL 441 377.9) : confort féminin.
Oemine Hepatic (ACL 441 378.5) : pour le foie.
Oemine Mémo (ACL 408 731.1) : pour la mémoire.
Oemine Psy (ACL 483 302.7) : pour le moral.
Oemine Solaire (ACL 469 380.4) : protection, antioxydant.
Oemine Svelte (ACL 438 576.4) : amincissant naturel.
Existe également en boîte de 180 (ACL 469 383.3).
Oemine Tonic (ACL 441 383.9) : pour le tonus.
Oemine Uri (ACL 431 857.8) : canneberge, hibiscus.
Oemine Uri Fort (ACL 969 278.4) : 35 mg PACS.
Oemine Vision (ACL 469 381.0) : lutéine, xanthine.

MODE D'EMPLOI : 2 capsules ou gélules par jour.

OEMINE® ALCOOLATURES H.A.T.M.

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Hydro-alcoolat de teinture mère biologique (H.A.T.M.) :
Oemine Energy : Flacon de 125 ml (ACL 958 239.2).
Oemine Propolis Bio : Flacon de 50 ml (ACL 958 240.0).
Oemine Spray Propolis Bio : Flacon de 30 ml (EAN 3760099171841).

MODE D'EMPLOI : 50 gouttes 3 fois par jour.

OEMINE® COLESTROL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 60 (ACL 485 365.6) et de 180 (ACL 423 977.8).

COMPOSITION : Levure de riz rouge, policosanol, pissenlit.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Contribue au maintien d'une cholestérolémie normale. 2 gélules par jour.

MODE D'EMPLOI :
2 gélules au repas du soir, à associer à Oemine Krill NKO.

OEMINE® KRILL NKO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule (gélatine marine) *:* Boîtes de 30 (ACL 435 333.3), de 60 (ACL 965 984.1) et de 80 (ACL 463 990.5).

COMPOSITION : Pure huile de Krill NKO 500 mg.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Riche en oméga 3-6-9, sous forme de phospholipides assimilables.

MODE D'EMPLOI : 1 capsule par jour pendant 3 mois.

OEMINE® BIOCITRUS 400 et 1200

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 50 ml (400 : ACL 626 359.7 ; 1200 : EAN 3760099172008).

COMPOSITION : Huile de pépins de pamplemousse bio.

MODE D'EMPLOI :
10 gouttes 3 fois par jour ou en application locale.

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.oemine.fr

OFTAMAC®+
complément alimentaire à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 30 (EAN 3662042004094) et de 60 (EAN 3662042004087).

COMPOSITION :
Ingrédients : huile de **poisson** (oméga 3), gélatine, eau purifiée, vitamine C (acide L-ascorbique), lutéine, glycérol (épaississant), sorbitol (humectant), glycérol monostéarate (émulsifiant), vitamine B3 (nicotinamide), vitamine E (dl-alpha-tocophérol), zéaxanthine, lécithine de **soja** (émulsifiant), zinc (oxyde), huile de **soja** (émulsifiant), vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine), manganèse (sulfate), cuivre (sulfate), vitamine B1 (mononitrate de thiamine), vitamine B2 (riboflavine), vitamine B12 (cyanocobalamine), glutathion, oxyde de fer noir (colorant), oxyde de fer rouge (colorant), vitamine B9 (acide ptéroylmonoglutamique), vitamine D3 (cholécalciférol), sélénium (sélénite de sodium).

Dose journalière	p caps	% VNR*
Acides gras essentiels :		
Huile de poisson 4020 TG	400 mg	
- dont Oméga 3 :	280 mg	
- dont EPA	160 mg	
- dont DHA	80 mg	
- dont DPA	⩽ 20 mg	
Vitamines :		
Vitamine C	60 mg	75 %
Vitamine B3	18 mg	113 %
Vitamine E	10 mg	83 %
Vitamine B6	2 mg	143 %
Vitamine B2	1,6 mg	114 %
Vitamine B1	1,4 mg	127 %
Vitamine B9	200 µg	100 %
Vitamine D3	5 µg	100 %
Vitamine B12	1 µg	40 %
Oligo-éléments :		
Zinc	7,5 mg	75 %
Manganèse	1 mg	50 %
Cuivre	1 mg	100 %
Sélénium	25 µg	45 %
Autres ingrédients :		
Lutéine	10 mg	
Zéaxanthine	2 mg	

* Valeurs nutritionnelles de référence (règlement UE 1169/2011).

ALLÉGATIONS :
Oftamac+ est un complément alimentaire à visée oculaire* contenant des vitamines et oligo-éléments antioxydants**, de la lutéine, de la zéaxanthine et des acides gras polyinsaturés oméga 3.

* Le zinc contribue au maintien d'une vision normale.
** Le zinc, le cuivre, la vitamine E et la vitamine C contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule une fois par jour, à prendre avec un peu d'eau au milieu du repas principal.
Il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée.
Oftamac+ est un complément alimentaire et ne peut se substituer à un régime alimentaire équilibré et varié, ainsi qu'à un mode de vie sain.
Oftamac+ peut provoquer des troubles digestifs sans gravité (nausées, éructation, diarrhées). Dans ce cas, consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas prendre ce complément alimentaire en cas d'allergie à l'un des constituants du produit. Prendre l'avis du médecin en cas de diabète ou de prise de traitement anticoagulant (AVK).

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

Laboratoires EUROPHTA
2, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 72 72. Fax : 00 377 97 77 72 70

OLIGOBIANE FeCu®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale :
Étui de 30 (ACL 605 040.1/3401560504019).
Pilulier de 90 (ACL 792 225.7/3401579222577).

COMPOSITION :
Guanylor® fer cuivre (complexe de levure, de sulfate de fer et de sulfate de cuivre), extrait de levure.
Excipients : gélule d'origine végétale, poudre de bambou *Bambusa arundinacea* (résine), anti-agglomérant : stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS :
Oligobiane FeCu apporte du fer sous une forme spécifique brevetée Guanylor FeCu. 1 gélule apporte 100 % de la VNR en fer, soit 14 mg, et 50 % de la VNR en cuivre, soit 500 µg.
Le fer contribue à la formation normale de globules rouges et d'hémoglobine. Le cuivre contribue au transport normal du fer dans le corps.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour, à prendre avec un verre d'eau, de préférence pendant les repas.
Éviter la prise simultanée avec du thé.

Prix conseillé : 13,80 € (étui de 30 gélules) ; 27,50 € (pilulier de 90 gélules).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje.fr

OLIGOBS® gamme
compléments alimentaires

OLIGOBS® Procréa.F

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule et capsule : Boîte de 30 gélules + 30 capsules d'oméga 3 (ACL 3401594967125).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule : Inositol, oxyde de magnésium lourd, vitamine C, cellulose microcristalline (E 460), taurine, vitamine E (amidon alimentaire modifié, maltodextrine, anti-agglomérant : dioxyde de silice [nano] (E551)) ; oxyde de zinc ; lubrifiant : stéarate de magnésium (E 470b) ; acide folique (sur maltodextrine de pomme de terre), gluconate de cuivre, vitamines B_6, B_{12} ; sélénate de sodium, chlorure de chrome. *Enveloppe de la gélule :* hydroxypropylméthylcellulose (E464), eau, carraghénane (E407), acétate de potassium (E261). *Colorant :* dioxyde de titane [nano] (E171).
Pour 1 capsule : Huile de poisson. *antioxydants :* tocophérol naturel (E 306) ; extrait de romarin. *Enveloppe de la capsule :* gélatine de poisson ; humectant : glycérol végétal (E422) ; lubrifiant : lécithine de tournesol.

Analyse moyenne	p 1 gél	p 1 caps	% VNR*
Vitamines :			
- B6	2 mg		142,8
- B9 (acide folique)	400 µg		200
- B12	3 µg		120
- C	120 mg		150
- E	15 mg		125
Minéraux :			
- Zinc	15 mg		150
- Cuivre	500 µg		50
- Magnésium	100 mg		26,7
- Sélénium	50 µg		90,9
- Chrome	25 µg		62,5
Inositol	200 mg		
Taurine	50 mg		
Huile de poisson		500 mg	
- dont oméga 3 (TG)		300 mg	
- DHA** (TG)		225 mg	
- EPA*** (TG)		50 mg	

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.
** DHA : Acide docosahexaénoïque.
*** EPA : Acide eicosapentaénoïque.

ALLÉGATIONS : Oligobs Procréa.F est une association de vitamines, d'oligo-éléments et d'acides gras essentiels (oméga 3) destinée aux femmes souhaitant concevoir un enfant.

MODE D'EMPLOI : 1 gélule et 1 capsule par jour, de préférence le soir, à avaler avec un verre d'eau. A prendre en cure dès le désir d'enfant.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

OLIGOBS® Procréa.M

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachet et capsule : Boîte de 30 sachets + 30 capsules (ACL 3401561173122).

COMPOSITION :
Pour 1 sachet : L-carnitine-L-tartrate ; édulcorant : saccharose ; taurine ; L-arginine ; dioxyde de silice colloïdale [nano] (E 551) ; sulfate de zinc monohydraté ; aromatisant : arôme citron (agent de charge : maltodextrine, gomme arabique [E 414]) ; édulcorants : acésulfame de potassium (E950) ; sucralose (E 955) ; acide citrique monohydraté (E 330).
Pour 1 capsule : Huile de poisson. *Tunique :* gélatine de poisson ; colorants : bleu patenté V (E 131), rouge cochenille (E120), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane [nano] (E171) ; acide ascorbique (vitamine C) ; antioxydant : ascorbate de calcium (E 302) ; coenzyme Q10, α-tocophérol (vitamine E) ; émulsifiant : mono et diglycérides d'acides gras (E471), levure de sélénium (produite dans un atelier utilisant du gluten), vitamine B_9 (acide folique).

Analyse moyenne	p 1 sach	p 1 caps	% VNR*
Vitamines :			
- B9 (acide folique)		200 µg	100
- C		90 mg	112,5
- E		15 mg	125
Minéraux :			
- Zinc	15 mg		150
- Sélénium		27,5 µg	50
Acides aminés :			
- Taurine	100 mg		
- L-carnitine	3 g		
- Arginine	100 mg		
Co-Q10		30 mg	
Huile de poisson		408 mg	
- dont oméga 3		230 mg	
- dont DHA**		200 mg	

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.
** DHA : Acide docosahexaénoïque.

ALLÉGATIONS : Oligobs Procréa.M est une association de vitamines, d'oligo-éléments et d'acides gras essentiels (oméga 3) destinée aux hommes souhaitant concevoir un enfant.

MODE D'EMPLOI : 1 sachet à diluer dans un verre d'eau et 1 capsule molle par jour, de préférence le soir pour une meilleure assimilation des oméga 3. Le sachet est à consommer dans la journée une fois ouvert. A prendre en cure dès le désir d'enfant.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

OLIGOBS® GROSSESSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé et capsule : Boîtes de 30 comprimés + 30 capsules d'oméga 3 (ACL 3401560079364) et de 90 comprimés + 90 capsules d'oméga 3 (ACL 3401560079333).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Agents de charge : cellulose microcristalline (E 460) et carbonate de magnésium (E 504) ; bisglycinate de fer (antioxydant : acide citrique (E 330), support : maltodextrine, antiagglomérant : silice (E 551) [nano]) ; oxyde de magnésium ; oxyde de zinc ; agents de pelliculage (support : HPMC ([E 464]), cellulose microcristalline (E 460), colorants : dioxyde de titane (E 171) [nano] et silicate alumino-potassique (E 155) [nano] ; émulsifiant : acide stéarique (E 570) ; antiagglomérants : dioxyde de silice (E 551) [nano] et mono-diglycérides d'acide gras (E 471) ; gluconate de cuivre ; vitamine B_{12} ; sélénate de sodium ; vitamines : B_6, B_1, D_3, B_2, B_9 ; iodure de potassium ; vitamine B_8.
Pour 1 capsule : Huile de poisson ; antioxydants : mélange de tocophérols (E 306) et extrait de romarin (E 392). *Enveloppe* : gélatine de poisson ; humectant : glycérol végétal (E 422), lubrifiant : lécithine de tournesol.

Analyse moyenne	p 1 cp	p 1 caps	% VNR*
Vitamines :			
- B1	1,8 mg		163
- B2	1,6 mg		114
- B6	2 mg		143
- B8	100 µg		200
- B9 (acide folique)	400 µg		200
- B12	3 µg		120
- D3	5 µg		100
Minéraux :			
- Cuivre	0,5 mg		50
- Iode	150 µg		100
- Sélénium	25 µg		45
- Zinc	15 mg		150
- Fer (bisglycinate)	14 mg		100
- Magnésium	60 mg		16
Huile de poisson		500 mg	
- dont oméga 3		300 mg	
- dont DHA**		225 mg	
- dont EPA***		50 mg	

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.
** DHA : Acide docosahexaénoïque.
*** EPA : Acide eicosapentaénoïque.

ALLÉGATIONS : Oligobs Grossesse est formulé pour répondre à la fois aux besoins des mères durant la grossesse, mais aussi à ceux de leur nourrisson. Oligobs Grossesse doit être utilisé en complément d'une alimentation équilibrée.

MODE D'EMPLOI :
1 comprimé et 1 capsule d'oméga 3 par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

OLIGOBS® GROSSESSE oméga 3

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé et capsule : Boîte de 30 comprimés + 30 capsules oméga 3 (ACL3401597809569).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé :
Agents de charge : cellulose microcristalline et carbonate de magnésium ; bisglycinate de fer (antioxydant : acide citrique (E 330), support : maltodextrine, antiagglomérant : silice (E 551) [nano]) ; oxyde de magnésium ; oxyde de zinc ; agents de pelliculage (support : HPMC, cellulose microcristalline (E 460), colorants : dioxyde de titane (E 171) [nano] et silicate alumino-potassique (E 155) [nano] ; émulsifiant : acide stéarique (E 570) ; antiagglomérants : dioxyde de silice (E 551) [nano] et mono-diglycérides d'acide gras (E 471) ; gluconate de cuivre ; vitamine B_{12} ; sélénate de sodium ; vitamines : B_6, B_1, D_3, B_2, B_9 ; iodure de potassium ; vitamine B_8.
Pour 1 capsule : huile de poisson ; antioxydants : mélange de tocophérols (E 306) et extrait de romarin (E 392).
Enveloppe : gélatine de poisson ; humectant : glycérol végétal (E 422).
Pour 1 capsule : Huile de poisson ; antioxydant : tocophérol naturel (E 306) ; extrait de romarin. *Enveloppe :* gélatine de poisson ; humectant : glycérol végétal (E 422) ; lubrifiant : lécithine de tournesol.

Analyse moyenne	p 1 cp	p 1 caps	% VNR*
Vitamines :			
- B1	1,8 mg		163
- B2	1,6 mg		114
- B6	2 mg		143
- B8	100 µg		200
- B9 (acide folique)	400 µg		200
- B12	3 µg		120
- D3	5 µg		100
Minéraux :			
- Zinc	15 mg		150
- Cuivre	0,5 mg		50
- Iode	150 µg		100
- Sélénium	25 µg		45
Huile de poisson		500 mg	
- dont oméga 3		300 mg	
- dont DHA**		225 mg	
- dont EPA***		50 mg	

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.
** DHA : Acide docosahexaénoïque.
*** EPA : Acide eicosapentaénoïque.

ALLÉGATIONS : Oligobs Grossesse oméga 3 est formulé pour répondre à la fois aux besoins des mères durant la grossesse, mais aussi à ceux de leur nourrisson, notamment à partir du 4e mois de grossesse où les besoins en oméga 3 sont accrus.

MODE D'EMPLOI :
1 comprimé et 1 capsule d'oméga 3 par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

OLIGOBS® GROSSESSE Fer

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL3401561173290).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule : Agent de charge : cellulose microcristalline ; tunique : hydroxypropylméthylcellulose (E 464) ; colorants : oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171) ; bisglycinate de fer (antioxydant : acide citrique, support : maltodextrine, antiagglomérant : silice) ; émulsifiant : croscarmellose de sodium ; oxyde de zinc ; antiagglomérants : stéarate de magnésium, talc ; mononitrate de thiamine (vitamine B_1), chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6), riboflavine (vitamine B_2), sulfate de cuivre anhydre, acide folique (vitamine B_9) (agent de charge : maltodextrine), iodure de potassium (agent de charge : maltodextrine), D-biotine (vitamine B_8) (agent de charge :

maltodextrine), sélénite de sodium, cholécalciférol (vitamine D_3), cyanocobalamine (vitamine B_{12}).

Analyse moyenne	p 1 gél	% VNR*
Vitamines :		
- B_1	1,8 mg	164
- B_2	1,6 mg	114
- B_6	2 mg	143
- B_8	100 µg	200
- B_9	400 µg	200
- B_{12}	3 µg	120
- D_3	5 µg	100
Minéraux :		
- Fer	14 mg	100
- Sélénium	25 µg	45
- Zinc	15 mg	150
- Cuivre	0,5 mg	50
- Iode	150 µg	100

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

ALLÉGATIONS :
Les besoins en fer augmentent considérablement pendant la grossesse. Mais la population féminine des pays industrialisés connaît souvent une insuffisance des apports dont les causes sont diverses :
- Alimentation hypocalorique ou peu riche en viande.
- Exclusion de l'alimentation des fruits et légumes, très riche en vitamines.
- Grossesses rapprochées, etc.

MODE D'EMPLOI :
1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

OLIGOBS ® M

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 30 (ACL 3401561173412) et de 90 (ACL 3401564358519).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule : Oxyde de magnésium lourd, agent de charge : cellulose microcristalline. *Tunique :* hydroxypropylméthylcellulose (E 464) ; colorant : oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171) ; acide ascorbique (vitamine C, épaississant : éthylcellulose), levure enrichie en sélénium, émulsifiant : croscarmellose de sodium ; monohydrate de sulfate de zinc, acétate de DL-alpha-tocophéryl (vitamine E, agent de charge : maltodextrine, amidon modifié, antiagglomérant : dioxyde de silice), antiagglomérant : stéarate de magnésium, D-pantothénate de calcium (vitamine B_5), bêtacarotène (vitamine A, amidon de maïs, amidon modifié, support : sirop de glucose, antioxydant : DL-alpha-tocophérol, ascorbate de sodium), chlorhydrate de pyroxidine (vitamine B_6), riboflavine (vitamine B_2), acide folique (vitamine B_9), D-biotine (vitamine B_8, agent de charge : maltodextrine), poudre de lactose.

Analyse moyenne	p 1 gél	% VNR*
Vitamines :		
- B_2	1,6 mg	114
- B_5	5,4 mg	90
- B_6	1,6 mg	114
- B_8	145 µg	290
- B_9	200 µg	100
- A	300 µg	38
- C	60 mg	75
- E	6,7 mg	56
Minéraux :		
- Magnésium	100 mg	27
- Sélénium	40 µg	73
- Zinc	10 mg	100

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

ALLÉGATIONS : Oligobs M est formulé pour répondre aux premiers signes de l'âge en réduisant la fatigue et en contribuant à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

MODE D'EMPLOI : 1 gélule par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

OLIGOBS ® ALLAITEMENT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé et capsule : Boîte de 30 comprimés + 30 capsules oméga 3 (ACL 3401598744272).

COMPOSITION :
Pour 1 comprimé : Agents de charge : maltodextrine et phosphate dicalcique ; oxyde de magnésium ; taurine ; vitamine C ; extrait de malt d'orge ; levure de sélénium ; vitamine E ; levure de bière ; oxyde de zinc ; agents de charge : hypromellose et cellulose microcristalline ; lubrifiant : mono et diglycérides d'acides gras ; vitamines A, B_{12}, B_6, D_3 et B_9 ; gluconate de cuivre ; colorants : dioxyde de titane [nano], silicate d'aluminium et de potassium [nano] ; antiagglomérant : acide stéarique. Contient du gluten.
Pour 1 capsule : Huile de poisson ; antioxydant : tocophérol naturel ; extrait aromatique végétal. *Enveloppe :* gélatine de poisson ; humectant : glycérol végétal (E 422) ; lubrifiant : lécithine de tournesol.

Analyse moyenne	p 1 cp	p 1 caps	% VNR*
Vitamines :			
- A	0,8 mg		100
- B_6	2 mg		143
- B_9 (acide folique)	200 µg		100
- B_{12}	3 µg		120
- C	80 mg		100
- D_3	5 µg		100
- E	12 mg		100
Minéraux :			
- Zinc	15 mg		150
- Cuivre	0,5 mg		50
- Magnésium	60 mg		16
- Sélénium	50 µg		91
Taurine	100 mg		
Extrait de malt d'orge	60 mg		
Levure de bière	20 mg		
Huile de poisson		500 mg	
- dont oméga 3		300 mg	
- dont DHA**		225 mg	
- dont EPA***		50 mg	

* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.
** DHA : Acide docosahexaénoïque.
*** EPA : Acide eicosapentaénoïque.

ALLÉGATIONS : Oligobs Allaitement est conseillé dès l'accouchement et pendant toute la durée de l'allaitement.

MODE D'EMPLOI :
1 comprimé et 1 capsule d'oméga 3 par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

OLIGOPHYTUM ® gamme
microéléments végétaux dynamisés

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Microcomprimés sublinguaux : Boîte de 3 tubes de 100 (20 références).

COMPOSITION :
CAL : Extrait d'ortie. *CRO :* Extrait de maté. *COB :* Extrait de lentilles. *CUI :* Extrait d'aubépine. *FE :* Extrait de haricot. *FLR :* Extrait de pissenlit. *IOD :* Extrait de fucus. *LIT :* Extrait de betterave. *MAG :* Extrait de cacao. *AUR :* Extrait de levure de bière. *SLN :* Extrait d'ail. *SIL :* Extrait de prêle. *SOU :* Extrait de radis noir. *ZIN :* Extrait de cresson. *COA :* Extraits de laminaires et de levure de bière. *CUZ :* Extrait de champignons. *MCO :* Extrait d'artichaut. *MCU :* Extrait de lithothamnes. *ZNCO :* Extrait de laitue.
Multi-oligo : 17 oligoéléments dynamisés extraits de 15 plantes.
Les extraits dynamisés sont imprégnés sur supports de microcomprimés neutres : lactose et saccharose.

PROPRIÉTÉS :
Ces microéléments végétaux sont dynamisés par procédés mécaniques et électromagnétiques. Ils sont extraits de plantes cultivées en terrains non enrichis artificiellement et sélectionnées pour leur capacité à métaboliser naturellement le ou les oligoéléments recherchés.

MODE D'EMPLOI : Prendre 5 microcomprimés le matin et 5 avant le dîner. A utiliser par 3 périodes de 10 jours espacées d'une semaine d'arrêt.

Prix conseillé :
16,95 € Oligophytum simples ou complexes (300 cp).
19,20 € Oligophytum multi-oligo (300 cp).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

CE OLIGORHINE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Nébuliseur pour l'hygiène des fosses nasales, enrichi en oligo-éléments de cuivre et d'argent : Flacon de 50 ml de solution sans gaz propulseur.

COMPOSITION : Eau purifiée, isotonique et tamponnée enrichie en oligo-éléments de cuivre et d'argent assurant une teneur de 2 mg en cuivre métal et de 0,5 mg en argent métal. Excipient qsp 100 ml.

PROPRIÉTÉS :
Oligorhine est une solution sans conservateur, protégée par des oligoéléments de cuivre et d'argent, physiologiquement adaptée au lavage et à la protection des fosses nasales.
Sa présentation pratique en nébuliseur ainsi que son embout atraumatique facilitent son utilisation.

MODE D'EMPLOI :
Adulte et enfant : Effectuer une première pulvérisation dans chaque narine tout en inspirant, suivie d'un mouchage soigneux. Répéter immédiatement l'opération mais non suivie de mouchage. Procéder ainsi 4 à 6 fois par jour, selon l'encombrement des fosses nasales.

ACL 724 897.3. Mis sur le marché en 1991.
Dispositif médical. Marquage CE.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

OLIGOSOL Nutrition CHROME 100 µg/2 ml

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28 (ACL 3401560065107).

COMPOSITION :
Pour une ampoule de 2 ml : chrome 100 µg (sous forme de chlorure de chrome), eau purifiée, correcteur d'acidité (E 507).

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire au chrome.
Une ampoule par jour représente 100 µg, soit 250 % des VNR*.
Le chrome contribue au :
- métabolisme normal des macronutriments (lipides, glucides...) ;
- maintien d'une glycémie normale.

* VNR : valeur nutritionnelle de référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
1 à 2 ampoules par jour, pure(s) ou diluée(s) dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.
Ne pas injecter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ce complément alimentaire ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants de la solution.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Oligosol Nutrition Chrome doit être utilisé dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisé comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré.
- Une consommation prolongée est déconseillée, ainsi que l'utilisation chez l'enfant, la femme enceinte et la femme allaitante.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À conserver à l'abri de la chaleur.
Tenir le produit hors de la portée des jeunes enfants.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et nutrivigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

OLIGOSOL Nutrition CHROME 25 µg/2 ml

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28 (ACL 3401595960811).

COMPOSITION :
Pour une ampoule de 2 ml : chrome 25 µg (sous forme de chlorure de chrome), eau purifiée, correcteur d'acidité (E 507).

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire au chrome.
Une ampoule par jour représente 25 µg, soit 62,5 % des AJR*.
Le chrome contribue au :
- métabolisme normal des macronutriments (lipides, glucides...) ;
- maintien d'une glycémie normale.

* AJR : apports journaliers recommandés

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
1 ampoule par jour, pure ou diluée dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.
Ne pas injecter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ce complément alimentaire ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants de la solution.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Oligosol Nutrition Chrome doit être utilisé dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisé comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur.
Tenir le produit hors de la portée des jeunes enfants.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et nutrivigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

OLIGOSOL Nutrition IODE 100 µg/2 ml

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Ampoules de 2 ml, boîte de 28 (ACL 3401595960989).

COMPOSITION :
Pour une ampoule de 2 ml : iode 100 µg (sous forme d'iodure de sodium), eau purifiée.

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire à l'iode.
Une ampoule par jour représente 100 µg, soit 66,7 % des AJR*.
L'iode contribue à :
- la production normale d'hormones thyroïdiennes et à une fonction thyroïdienne normale ;
- un métabolisme énergétique normal ;
- une fonction cognitive normale ;
- la croissance normale des enfants.

L'iode contribue également au fonctionnement normal du système nerveux et au maintien d'une peau normale.
* AJR : apports journaliers recommandés.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
1 ampoule par jour, pure ou diluée dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.
Ne pas injecter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ce complément alimentaire ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants de la solution.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Oligosol Nutrition Iode doit être utilisé dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisé comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de la chaleur.
Tenir le produit hors de la portée des jeunes enfants.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et nutrivigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

OLIOSEPTIL ®

OLIOSEPTIL ® GÉLULES NEZ-GORGE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Étui de 15, sous blister (ACL 782 423.0).

COMPOSITION : Complexe synergisé d'huiles essentielles microémulsionnées 100 % pures, sur un support d'huile végétale : ravintsara, eucalyptus, cyprès, romarin, niaouli, arbre à thé, cannelle de Ceylan.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Association d'HE aux propriétés décongestionnantes, fluidifiantes et désinfectantes, destinée à favoriser l'assainissement et le maintien de la flore naturelle des voies aériennes supérieures.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule matin, midi et soir, avant les repas, pendant 5 jours. Pour les terrains sensibles : 1 gélule par jour pendant 15 jours, à renouveler plusieurs fois dans l'année.

OLIOSEPTIL ® SIROP GORGE-LARYNX

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop : Flacon de 125 ml, sous étui (ACL 439 444.4).

COMPOSITION : Miel de manuka, extraits actifs de plantes (lierre, propolis, menthe poivrée, sauge, thym, sureau noir, acérola, échinacée, pin sylvestre, mauve, géranium du Cap), huiles essentielles (citron, pin sylvestre, eucalyptus).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Formulé à partir d'extraits actifs de plantes biologiques, d'huiles essentielles pour agir en synergie et potentialiser ainsi toute leur efficacité, il aide à lutter contre les refroidissements, adoucit les gorges irritées et limite les extinctions de voix.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 cuillère à café, 2 à 3 fois par jour.

CE OLIOSEPTIL ® SPRAY GORGE-LARYNX

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray buccal : Flacon serti de 20 ml en étui (ACL 210 566.0).

COMPOSITION : Extrait actif de plantes : eucalyptus, calendula, Aloe vera, propolis, gomme xanthane, miel et glycérine végétale, huiles essentielles (arbre à thé, menthe). Sans gaz propulseur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Destiné à dégager et assainir les voies respiratoires et à calmer les irritations de la gorge.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 pulvérisation dans la gorge, 1 à 3 fois par jour.

Dispositif médical. Marquage CE.

Laboratoires INELDEA
ZI Carros. 4e Avenue - 10e Rue. 06510 Carros
Tél : 04 92 02 02 22. Fax : 04 97 02 09 28
Site web : www.ineldea.com

OMÉGACŒUR ® complément alimentaire
oméga 3, 6, 9

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule (gélatine de poissons) : Boîte de 60 (ACL 3401571434121).

COMPOSITION :
Huile de **poissons** sauvages non estérifiée (oméga 3, dont EPA/DHA : 306 mg pour 2 capsules), nuxoléat méditerranéen (macérat d'ail-basilic) et huile de germe de **blé.** Vitamine E d'origine naturelle et plantes.

PROPRIÉTÉS : Riche en omégas 3 (EPA et DHA) qui contribuent à une activité cardiaque normale et à une activité normale du cerveau.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 1 à 2 capsules aux 2 principaux repas.

Prix conseillé : 19,00 €.

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

OMÉGALINE ®
huile de bourrache forte en AGL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules (gélatine de **poissons**) : Boîtes de 60 et de 120.

COMPOSITION :
Huile de bourrache de première pression à froid concentrée à 22 % en acide gamma-linolénique (AGL), vitamine E.

PROPRIÉTÉS : L'huile de bourrache est la source naturelle la plus concentrée en acide gamma-linolénique (AGL).

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 capsules par jour au cours d'un repas.

Prix conseillé :
20,00 € (60 capsules) ; ACL 3401571472901.
33,15 € (120 capsules) ; ACL 3401571472840.

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

OMÉGALINE SOLAIRE ®
Phytocarotène ® et bourrache

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules (gélatine de poissons) : Boîte de 60.

COMPOSITION : Huile de bourrache de 1re pression à froid, carotène naturel (6 mg/capsule), huile de germe de **blé,** huile de pépins de raisin, vitamine E d'origine naturelle.

PROPRIÉTÉS :
La vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif. Apporte des antioxydants et des extraits de plantes complémentaires pour la beauté de la peau.

MODE D'EMPLOI :
1 capsule par jour au cours d'un repas. Débuter 2 à 3 semaines avant l'exposition au soleil ou aux UV. Poursuivre pendant la période d'exposition. Pour un effet durable, la cure peut être prolongée après l'exposition.

Prix conseillé : 21,85 € (ACL 3401572264925).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

OMÉGA QUINOL ®
forme active du Co-Q10

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule en gélatine d'origine marine : Boîte de 32 (EAN 3760139290037).

COMPOSITION :
Pour 1 capsule : huile de poisson (500 mg) (dont EPA 250 mg et DHA 100 mg), ubiquinol 100 mg, vitamine C (60 mg), vitamine E (10 mg), vitamine B_6 (2 mg), vitamine B_9 (200 µg), vitamine B_{12} (30 µg), sélénium (30 µg).
Excipients : Hydroxypropyl, amidon de maïs, glycérol, carraghénane, mono et diglycérides d'acides gras, levure de sélénium. Colorant : caramel, lécithine de tournesol. Poudre de levure, phosphate de sodium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : L'ubiquinol est la forme active du co-enzyme Q10 et constitue un puissant antioxydant, notamment au niveau de la protection contre le LDL. Préconisé dans la prise de statines, l'insuffisance cardiaque, la fatigue, ou encore l'activité sportive intense.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour.

Prix conseillé : 32,00 € (32 capsules).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

CE OMNIFIX ELASTIC

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande adhésive à haute tolérance cutanée : Boîte individuelle.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR	PLV*
763 919.4	5 cm x 5 m	1,97 €	1301650	3,94 €
759 899.2	2,5 cm x 10 m	3,94 €	1307226	5,91 €
744 042.3	5 cm x 10 m	3,94 €	1307226	5,91 €
763 918.8	10 cm x 5 m	3,94 €	1307226	5,91 €
744 044.6	10 cm x 10 m	7,85 €	1321924	10,20 €
763 917.1	15 cm x 4 m	3,94 €	1307226	5,91 €

* PLV : prix limite de vente.

COMPOSITION : Support en non-tissé très doux et multi-extensible. Masse adhésive en caoutchouc synthétique à haute tolérance cutanée. Bandes protectrices en papier siliconé quadrillé afin de faciliter la découpe.

PROPRIÉTÉS : Laisse la peau respirer et permet une grande liberté de mouvement : grâce à son extensibilité, Omnifix est parfaitement indiqué pour les articulations et les parties coniques du corps.

INDICATIONS :
Maintien de tous pansements, et notamment ceux de grandes dimensions. Convient aux peaux sensibles.

Marquage CE. Classe I.
Remb Séc soc conforme à la LPPR.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE ONETOUCH ® DELICA ®
stylo autopiqueur et lancettes

PRÉSENTATION :
1 stylo autopiqueur OneTouch Delica (ACL 3401040620673).
200 lancettes OneTouch Delica (ACL 3401040620505).

PROPRIÉTÉS :
Stylo autopiqueur :
- Système de contrôle Advanced Glide ® permettant un contrôle précis de la trajectoire pour une pénétration rapide et rectiligne.
- Vibrations contrôlées pour une piqûre nette et en douceur.
- Système d'éjection permettant le retrait facile et sans risque des lancettes usagées.
- 7 profondeurs de piqûre possibles.

Lancettes :
- Fines et biseautées : 30 gauges. Recapuchonnables.

Stylo autopiqueur et lancettes spécifiquement conçus pour fonctionner ensemble.

MODE D'EMPLOI :
- Retirez l'embout du stylo autopiqueur et insérez la lancette jusqu'au déclic indiquant qu'elle est en place.
- Retirez le disque de protection de la lancette. Replacez l'embout du stylo autopiqueur.
- Tournez la molette pour régler la profondeur de piqûre (petit chiffre = petite profondeur).
- Ramenez la commande d'armement vers l'arrière jusqu'au déclic.
- Appliquez le stylo autopiqueur sur l'un des côtés du doigt (sauf le pouce et l'index) et appuyez sur le bouton déclencheur.
- Le prélèvement effectué, retirez l'embout du stylo et plantez la pointe de la lancette usagée dans la face creuse du disque de protection. Éjectez la lancette du stylo en faisant glisser la commande d'éjection vers l'avant. Éliminez la lancette selon la réglementation locale en vigueur.
- Lisez attentivement la notice.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Stylo autopiqueur : 12,76 € (code LPPR 1117454).
200 lancettes : 14,29 € (code LPPR 1166100).
DM classe IIa CE 0120.

LIFESCAN France SAS
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01
Tél Vert : 0 800 459 459
Site web : www.lifescan.fr

ONETOUCH SELECT® PLUS

CE ONETOUCH SELECT® PLUS lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
Lecteur de glycémie OneTouch Select Plus (ACL 3401060246730) pour le renouvellement de l'autosurveillance glycémique comprenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Select Plus, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 10 lancettes stériles OneTouch Delica, et 1 étui de transport.
Set complet OneTouch Select Plus (ACL 3401060246754) pour l'initiation de l'autosurveillance glycémique comprenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Select Plus, 10 bandelettes réactives OneTouch Select Plus, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 10 lancettes stériles OneTouch Delica, et 1 étui de transport.

PROPRIÉTÉS :
- Indicateur par code couleur : le lecteur OneTouch Select Plus indique automatiquement quand le résultat se situe dans l'objectif (vert) fixé par le médecin, en dessous de l'objectif (bleu) ou au-dessus (rouge). Pour cela, il affiche un message (respectivement « Dans l'objectif », « Bas » ou « Élevé ») pointant sur une barre colorée. Les seuils peuvent être personnalisés selon les besoins de chaque patient. Il est important de bien paramétrer le dispositif selon les objectifs fixés par le médecin afin de définir l'affichage du code couleur.
- Les objectifs glycémiques peuvent être paramétrés en fonction des repas en activant la fonction « Info. repas ». L'utilisateur peut ensuite qualifier ces glycémies comme « avant repas » ou « après repas ».
- Moyenne des glycémies sur les 7, 14, 30 et 90 derniers jours. Moyenne sur ces mêmes périodes « avant repas » ou « après repas » si la qualification « Info. repas » est activée.
- Manipulation guidée : étapes de la manipulation et messages d'erreur clairement écrits en français.
- 500 résultats en mémoire, téléchargeables avec un câble micro USB standard (non fourni).
- Compatible avec le logiciel de suivi du diabète OneTouch Reveal.
- Fonctionne à l'aide de 2 piles CR2032.
- S'utilise avec les bandelettes et la solution de contrôle OneTouch Select Plus.

MODE D'EMPLOI :
- Insérer la bandelette réactive ; le lecteur se met en marche automatiquement.
- Après prélèvement d'une petite goutte de sang, mettre en contact avec le sillon de la bandelette.
- Le résultat s'affiche en 5 secondes.
- Lire attentivement la notice.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'ASG ne doit pas être une mesure automatiquement généralisée à l'ensemble des personnes atteintes de diabète, ni une mesure passive, n'entraînant pas de conséquence thérapeutique immédiate.
- Ne pas utiliser en présence connue ou suspectée de pralidoxime (PAM).
- Ne pas utiliser pour diagnostiquer ou dépister le diabète, ou chez les nouveau-nés.

Tarif LPPR :
Lecteur de glycémie : 48,49 € (code LPPR 1101720).
Set complet : 64,89 € (code LPPR 1198033).
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites suivantes :
- Lecteur (adulte : 1 par 4 ans ; enfant : 2 par 4 ans).
- Autopiqueur (adulte : 1 par an ; enfant : 2 par an).
- Bandelettes (200 par an pour DT2 non insulinodépendant).

Dispositif d'autosurveillance glycémique (ASG) destiné aux personnes atteintes de diabète, OneTouch Select Plus DM-DIV liste B (marquage CE 0344). Stylo autopiqueur OneTouch Delica, DM classe IIa (marquage CE 0120).
Fabricant : LifeScan Europe, division de Cilag GmbH International (Zug, Suisse).

CE ONETOUCH SELECT® PLUS bandelettes réactives

PRÉSENTATION :
Boîte de 100 bandelettes réactives OneTouch Select Plus : 2 flacons de 50 (ACL 3401060246723). Destiné aux personnes atteintes de diabète pour l'autosurveillance glycémique (ASG). Fonctionne avec la gamme de lecteurs de glycémie OneTouch Select Plus.

COMPOSITION :
Chaque bandelette réactive contient : glucose oxydase (*Aspergillus niger*) ⩾ 0,08 UI ; ferricyanure ⩾ 22 µg ; autres ingrédients (tampon, etc.). Le flacon contient un produit dessiccatif.

PROPRIÉTÉS :
- Aspiration instantanée par capillarité.
- Échantillon : 1 µl.
- Fenêtre de confirmation pour savoir si la quantité de sang est suffisante.
- Réaction chimique basée sur la glucose oxydase.
- Ne pas utiliser en présence connue ou suspectée de pralidoxime (PAM).
- Ne pas utiliser pour diagnostiquer ou dépister le diabète, ou chez les nouveau-nés.
- Plage de mesures : comprise entre 20 et 600 mg/dL.
- Fiable dans des conditions climatiques variées (humidité relative sans condensation 10 à 90 % ; température de fonctionnement : 6 à 44 °C).
- Plage d'hématocrite : 30 à 55 %.
- Résultat en 5 secondes.
- S'utilise avec le lecteur de glycémie OneTouch Select Plus.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker le flacon de bandelettes réactives dans un endroit frais et sec, à une température comprise entre 5 et 30 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur. Conserver à l'abri du soleil et de la chaleur.
Durée de conservation : se référer à la date de péremption inscrite sur le flacon.
Lire attentivement la notice.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 37,92 € (code LPPR 1186722).
Ce dispositif est remboursé au titre de la LPP dans la limite suivante :
- Bandelettes (200 par an pour DT2 non insulinodépendant).

Bandelette réactive OneTouch Select Plus DMDIV liste B (marquage CE 0344).
Fabricant : LifeScan Europe, division de Cilag GmbH International (Zug, Suisse).

LIFESCAN France SAS
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01
Tél Vert : 0 800 459 459
Site web : www.lifescan.fr

CE ONETOUCH® VERIO® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
Lecteur de glycémie OneTouch Verio (ACL 3401040620734) pour le renouvellement de l'autosurveillance glycémique comprenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Verio, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica®, 10 lancettes stériles OneTouch Delica, et 1 étui de transport.
Set complet OneTouch Verio (ACL 3401040620963) pour l'initiation de l'autosurveillance glycémique contenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Verio, 10 bandelettes réactives OneTouch Verio, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 10 lancettes stériles OneTouch Delica, et 1 étui de transport.

PROPRIÉTÉS :
- Code couleur indicateur de résultat* : une pastille de couleur accompagne chacun des résultats et indique si la glycémie est en dessous de l'objectif (bleu), dans l'objectif (vert) ou au-dessus (rouge). Les seuils Hypo/Hyper* peuvent être personnalisés selon les besoins de chaque patient.
- Message « Traiter l'hypoglycémie » : lorsque le lecteur affiche une glycémie basse, il invite l'utilisateur, selon les conseils de son médecin, à traiter l'hypoglycémie et à refaire le test dans les 15 minutes.
- Infos progrès : un message de succès apparaît lorsque le résultat est à nouveau dans l'objectif suite à trois résultats consécutifs au-dessus de l'objectif. Un message de régularité s'affiche lorsque 70 % des résultats des 7 derniers jours sont dans l'objectif.
- Messages d'alerte des tendances Hypo/Hyper : recherche continue des tendances à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie.
- Utilisation simplifiée grâce au « sans codage ».
- Lecture facilitée grâce au large écran couleur.
- Manipulation guidée : étapes de la manipulation et messages d'erreur clairement écrits en français.
- Moyenne des glycémies sur les 7, 14, 30 et 90 derniers jours.
- 500 résultats en mémoire, téléchargeables avec un microcâble USB standard.
- Compatible avec le logiciel de suivi du diabète OneTouch Zoom® Pro.
- Fonctionne à l'aide de 2 piles AAA.
- S'utilise avec les bandelettes et la solution de contrôle OneTouch Verio.

* Les seuils d'objectif Hypo/Hyper définis s'appliquent à tous les résultats glycémiques. Ils ne tiennent pas compte du moment de la journée où sont réalisés les tests (avant ou après repas), de la prise de médicaments et/ou d'insuline et des autres activités qui peuvent affecter la glycémie.

MODE D'EMPLOI :
- Insérer la bandelette réactive ; le lecteur se met en marche automatiquement.
- Après prélèvement d'une petite goutte de sang, mettre en contact avec le côté latéral droit ou gauche de la bandelette.
- Le résultat s'affiche en 5 secondes.

Lire attentivement la notice.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur de glycémie : 48,49 € (code LPPR 1101720).
Set complet : 64,89 € (code LPPR 1198033).
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites suivantes :
- Lecteur (adulte : 1 par 4 ans ; enfant : 2 par 4 ans).
- Autopiqueur (adulte : 1 par an ; enfant : 2 par an).
- Bandelettes (200 par an pour DT2 non insulinodépendant).

Dispositif d'autosurveillance glycémique (ASG) destiné aux personnes atteintes de diabète, OneTouch Verio DM-DIV liste B (marquage CE 0344). Stylo autopiqueur OneTouch Delica, DM classe IIa (marquage CE 0120).
L'ASG ne doit pas être une mesure automatiquement généralisée à l'ensemble des personnes atteintes de diabète, ni une mesure passive n'entraînant pas de conséquence thérapeutique immédiate.
LifeScan Europe, division de Cilag GmbH International (Zug, Suisse)

LIFESCAN France SAS
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01
Tél Vert : 0 800 459 459
Site web : www.lifescan.fr

CE ONETOUCH® VERIO® IQ lecteur de glycémie

PRÉSENTATION :
Lecteur de glycémie OneTouch Verio IQ (ACL 3401051364542) pour le renouvellement de l'autosurveillance glycémique comprenant également 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 10 lancettes stériles OneTouch Delica, 1 étui de transport.
Set complet OneTouch Verio IQ (ACL 3401051364481) pour l'initiation de l'autosurveillance glycémique contenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Verio IQ, 10 bandelettes réactives OneTouch Verio, 10 lancettes stériles OneTouch Delica, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 1 étui de transport.

PROPRIÉTÉS :
- Messages d'alerte des tendances Hypo/Hyper : recherche continue des tendances à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie avant les repas. 50 messages de tendance en mémoire.
- Utilisation simplifiée grâce au « sans codage » et à la large fente d'insertion de la bandelette.
- Lecture facilitée grâce au large écran couleur.
- Possibilité de rétroéclairage de l'écran et d'éclairage de la fente d'insertion de la bandelette.
- Manipulation guidée : étapes de la manipulation et messages d'erreur clairement écrits en français.
- Fonction d'identification des glycémies réalisées avant ou après un repas.
- Moyenne des glycémies sur les 7, 14, 30 et 90 derniers jours.
- 750 résultats en mémoire, téléchargeables avec un câble USB standard.
- Compatible avec le logiciel de suivi du diabète OneTouch Zoom Pro.
- Batterie rechargeable écologique : jusqu'à 2 semaines d'autonomie et facile à recharger à l'aide du chargeur mural et du câble USB fournis.
- S'utilise avec les bandelettes OneTouch Verio.

MODE D'EMPLOI :
- Insérer la bandelette réactive ; le lecteur se met en marche automatiquement.
- Après prélèvement d'une petite goutte de sang, mettre en contact avec le côté latéral droit ou gauche de la bandelette.
- Le résultat s'affiche en 5 secondes.
- Lire attentivement la notice.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur de glycémie : 48,49 € (code LPPR 1101720).
Set complet : 64,89 € (code LPPR 1198033).
DMDIV liste B CE 0344.

LIFESCAN France SAS
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01
Tél Vert : 0 800 459 459
Site web : www.lifescan.fr

CE ONETOUCH® VERIO® bandelettes

PRÉSENTATION :
Boîte de 100 bandelettes réactives OneTouch Verio : 2 flacons de 50 (ACL 3401097399423).

PROPRIÉTÉS :
- Aspiration instantanée par capillarité.
- Échantillon : 0,4 µl.
- Échantillon de sang pouvant être appliqué sur l'un ou l'autre côté latéral de la bandelette.
- Fenêtre de confirmation pour savoir si la quantité de sang est suffisante.
- Aucune réaction, excepté le D-xylose et l'iodure de pralidoxime (PAM).
- Fiable dans des conditions climatiques variées (humidité relative : sans condensation 10 à 90 % ; température de fonctionnement : 6 à 44 °C).
- Plage d'hématocrite : 20 à 60 %.
- Résultat en 5 secondes.
- S'utilise avec les lecteurs de glycémie OneTouch Verio, OneTouch Verio IQ et OneTouch Verio Flex.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Durée de conservation après la 1re ouverture : 6 mois.
Lire attentivement la notice.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 38,03 € (code LPPR 1186722). DMDIV liste B CE 0344.

LIFESCAN France SAS
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01
Tél Vert : 0 800 459 459
Site web : www.lifescan.fr

CE ONETOUCH VERIO FLEX™

PRÉSENTATION :
Lecteur de glycémie OneTouch Verio Flex (ACL 3401081436738) pour le renouvellement de l'autosurveillance glycémique (ASG) contenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Verio Flex, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 10 lancettes stériles OneTouch Delica et 1 étui de transport.
Set complet OneTouch Verio Flex (ACL 3401081436677) pour l'initiation de l'autosurveillance glycémique contenant : 1 lecteur de glycémie OneTouch Verio Flex, 10 bandelettes réactives OneTouch Verio, 1 stylo autopiqueur OneTouch Delica, 10 lancettes stériles OneTouch Delica et 1 étui de transport.

PROPRIÉTÉS :
- Code couleur indicateur de résultat : le lecteur OneTouch Verio Flex indique automatiquement quand le résultat se situe dans l'objectif (vert) fixé par le médecin, en dessous de l'objectif (bleu) ou au-dessus (rouge). Pour cela, il affiche une flèche pointant sur une barre colorée. Les seuils « inférieur » et « supérieur »* peuvent être personnalisés selon les besoins de chaque patient.
- Compatible** avec l'application mobile OneTouch Reveal : Le lecteur OneTouch Verio Flex permet de transférer via une connexion Bluetooth (sans fil) les résultats glycémiques sur un smartphone ou une tablette ou via un câble USB vers un ordinateur. Les résultats peuvent ensuite être affichés sous forme de carnet électronique ou graphique pour en simplifier l'interprétation. L'application détecte également les tendances glycémiques et les affiche avec un code couleur. Les résultats sont partageables avec l'équipe soignante.
- Utilisation simplifiée grâce au « sans codage ».
- Rappel des raccourcis au dos du lecteur.
- 500 résultats en mémoire.
- Connectivité USB (câble micro) ou Bluetooth.
- Fonctionne à l'aide d'une pile au lithium CR2032.
- S'utilise avec les bandelettes réactives et la solution de contrôle OneTouch Verio.

* Les seuils « inférieur » et « supérieur » s'appliquent à tous les résultats glycémiques. Ils ne tiennent pas compte du moment où les tests glycémiques sont effectués (avant ou après les repas), de la prise de médicaments ni des activités pouvant avoir un impact sur la glycémie. L'objectif glycémique doit être fixé par un professionnel de santé, il doit être individualisé en fonction de chaque profil et peut donc évoluer au cours du temps. Avec l'aide d'un professionnel de santé, confirmer ou modifier les seuils du lecteur de glycémie.
** L'application Web et mobile OneTouch Reveal (interface patient), disponible en option, est destinée aux patients atteints de diabète. Elle est conçue pour recueillir et présenter les résultats des produits LifeScan. L'application n'est pas un dispositif médical et ne se substitue pas aux conseils des professionnels de santé. Lire attentivement la notice.

MODE D'EMPLOI :
- Insérer la bandelette réactive ; le lecteur se met en marche automatiquement.
- Après prélèvement d'une petite goutte de sang, mettre en contact avec le côté latéral droit ou gauche de la bandelette.
- Le résultat s'affiche en 5 secondes.
- Pour plus d'information sur le mode d'emploi, se référer au manuel d'utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- L'ASG ne doit pas être une mesure automatiquement généralisée à l'ensemble des personnes atteintes de diabète, ni une mesure passive, n'entraînant pas de conséquence thérapeutique immédiate.
- Ne pas utiliser chez les patients ayant fait un test d'absorption au D-xylose dans les 24 heures précédentes, et/ou en présence établie ou présumée de PAM (pralidoxime).

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Lecteur de glycémie : 48,49 € (code LPPR 1101720).
Set complet : 64,89 € (code LPPR 1198033).
Remboursement :
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites suivantes :
- Lecteur (adulte : 1 par 4 ans ; enfant : 2 par 4 ans).
- Autopiqueur (adulte : 1 par an ; enfant : 2 par an).
- Bandelettes (200 par an pour DT2 non insulinodépendant).

Mentions légales :
OneTouch Verio Flex : Dispositif d'autosurveillance glycémique (ASG) destiné aux personnes atteintes de diabète, DM-DIV liste B (marquage CE 0344). Stylo autopiqueur OneTouch Delica, DM classe IIa (marquage CE 0120). LifeScan Europe, division de Cilag GmbH International (Zug, Suisse).

LIFESCAN France SAS
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01
Tél Vert : 0 800 459 459
Site web : www.lifescan.fr

ONYKOLEÏNE soin de l'ongle

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution : Flacon de 10 ml avec pinceau applicateur (ACL 962 302.7).

COMPOSITION :
Melaleuca alternifolia oil. ANP® 5 %. Lipesters®.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Évite le développement de mycoses, stimule la production de kératine, fortifie l'ongle.

MODE D'EMPLOI : Appliquer une fois par jour sur l'ongle. Masser jusqu'à pénétration.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

CE ONYPSO®
vernis à 15 % d'urée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Vernis (incolore) : Flacon de 3 ml, avec pinceau applicateur (ACL 952 043.9).

COMPOSITION : Vernis à 15 % d'urée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Préconisé en cas d'épaississement de l'ongle de la main et/ou du pied, dû au psoriasis. Exerce une action mécanique kératolytique qui permet de réduire cette hyperkératose, et donc l'épaississement de l'ongle psoriasique.

CONSEILS D'UTILISATION :
A appliquer sur les ongles uniquement, réservé à l'usage externe. Se laver les mains et/ou les pieds avant d'appliquer le produit. Il est important de bien sécher ses ongles après chaque nettoyage et avant chaque application. Appliquer une fois par jour pendant 6 mois sur l'ongle épaissi la quantité nécessaire de vernis pour recouvrir intégralement la surface de l'ongle. Laisser sécher 1 à 2 minutes. Une fois par semaine, l'utilisation d'une solution dissolvante cosmétique permet d'enlever la couche de vernis qui pourrait, à la longue, nuire à la pénétration de l'actif. Éviter de se laver les mains et/ou les pieds dans les 6 heures qui suivent l'application d'Onypso vernis.

PIERRE FABRE MEDICAL DEVICES
29, av du Sidobre. 81106 Castres cdx
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Matériovigilance : Tél : 01 49 10 80 41

CE ONYSTER®
pommade à 40 % d'urée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pommade : Tube de 10 g + 21 pansements occlusifs (ACL 3401097234090).

COMPOSITION : Urée, lanoline, vaseline blanche.

PROPRIÉTÉS : De par sa composition à base d'urée à 40 %, Onyster permet de fragiliser exclusivement les attaches pathologiques (dues au champignon) qui assurent l'adhérence de l'ongle à son lit. Cette fragilisation permet un décollement sélectif de la partie pathologique de l'ongle, rendant aisé son découpage, et donc son élimination, en vue d'un traitement antifongique ultérieur.

INDICATIONS : Onyster est préconisé dans le cadre du traitement local des mycoses des ongles des mains et des pieds, pour l'avulsion chimique de l'ongle en préalable à un traitement topique antifongique.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Appliquer une fois par jour sur l'ongle infecté la quantité nécessaire de pommade pour recouvrir intégralement la surface de l'ongle. Maintenir en place sous pansement occlusif pendant 24 h.
- Renouveler l'application de la pommade et changer le pansement tous les jours, après avoir retiré l'excès de pommade de l'application précédente. Selon l'étendue de l'atteinte et l'épaisseur de l'ongle, 1 à 3 semaines de traitement sont nécessaires.
- Après 1 à 3 semaines de traitement, il est recommandé de faire découper par un professionnel de santé la partie de l'ongle ramollie et décollée à l'aide d'une paire de ciseaux à ongles.
- Après élimination de la partie pathologique de l'ongle, un traitement antifongique doit être poursuivi.

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas utiliser Onyster en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
- En l'absence de données, il est préférable de ne pas associer avec d'autres produits en application locale.
- Ne pas utiliser sans l'avis préalable d'un professionnel de santé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En cas de réaction d'hypersensibilité, interrompre l'application et prévenir le médecin.
- Ne pas avaler.
- Ne pas utiliser sur peau lésée.
- Se laver les mains après utilisation.
- Ne pas appliquer près des yeux, ni sur les muqueuses.
- Les pansements sont à usage unique.
- Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé ou si, à la première ouverture, le tube est dépourvu d'opercule.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

Effets indésirables :
Ce dispositif médical peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants : rougeurs, irritations, macération, desquamation, possibilité d'allergie, sécheresse de la peau. Tout autre effet indésirable doit être signalé au fabricant.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Tarif LPPR : 11,44 € (code LPPR : 1115923).
Prise en charge dans le cadre du traitement local des mycoses disto-latérales des ongles des mains et des pieds, pour l'avulsion chimique de l'ongle en préalable à un traitement topique antifongique.
Dispositif médical marqué CE.

PIERRE FABRE MEDICAL DEVICES
29, av du Sidobre. 81106 Castres cdx
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Matériovigilance : Tél : 01 49 10 80 41

CE Opsite™ Post-Op
pansement postopératoire transparent avec compresse centrale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement adhésif transparent stérile avec compresse absorbante : Pochette de 5.

Pansements (en cm)	Compresses (en cm)	ACL 13	Tarif LPPR	PLV*
6,5 x 5	4 x 2,6	3401071158879	2,87 € (code 1387314)	5,74 €
9,5 x 8,5	7,3 x 3,7	3401071158930	4,48 € (code 1362797)	8,96 €
15,5 x 8,5	11,9 x 3,8	3401071159012	4,48 € (code 1362797)	8,96 €
25 x 10	20 x 5,7	3401077382469	7,56 € (code 1393326)	15,12 €

* PLV = Prix limite de vente.

COMPOSITION :
Film transparent Opsite en polyuréthane enduit d'une masse adhésive acrylique.
Compresse très absorbante : viscose et polyester.
Protecteur souple favorisant l'application (complexe papier-polyéthylène).

PROPRIÉTÉS :
Opsite Post-Op minimise le risque d'infection secondaire.
Il est imperméable à l'eau et aux bactéries, mais perméable à l'air et à la vapeur d'eau.
Il permet un meilleur suivi des plaies et diminue la fréquence des renouvellements.
Le patient peut se doucher avec le pansement en place.
Stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Comme pour tous les produits adhésifs, appliquer et retirer avec prudence, surtout sur les peaux délicates ou sensibles, pour réduire le risque de rougeur cutanée ou de lésion.

INDICATIONS :
Soins postopératoires.
Soins de première intention : coupures, plaies tangentielles, plaies suturées, abrasions, lacérations, etc.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE-0086. Classe I. Stérile.
Prescrire « Opsite Post-Op : ... cm x ... cm ».

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

CE OPTICLUDE™ 3M™
CE OPTICLUDE™ 3M™ SILICONE
pansements orthoptiques

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
3M Opticlude : pansements orthoptiques avec support microporeux :

Désignation	Dimensions (boîte de)	ACL 7 EAN
Opticlude Chair Mini	Mini : 5 cm x 6 cm (20)	647 012.6 5000485002006
Opticlude Comfort Chair Midi	Midi : 5,3 cm x 7 cm (20)	462 602.1 4046719096329
Opticlude Chair Maxi	Maxi : 5,7 cm x 8 cm (20)	609 395.9 5000485024886
Opticlude Chair Mini	Mini : 5 cm x 6 cm (50)	994 003.5 8711428075427
Opticlude Chair Maxi	Maxi : 5,7 cm x 8 cm (50)	994 002.9 8711428075434

3M Opticlude Silicone : pansements orthoptiques avec adhésif silicone :

Désignation	Dimensions (boîte de)	ACL 7 EAN
Opticlude Silicone Design Boy Mini	Mini : 5 cm x 6 cm (50)	629 242.3 5902658083884
Opticlude Silicone Design Boy Midi	Midi : 5,3 cm x 7 cm (50)	629 495.9 5902658083891
Opticlude Silicone Design Boy Maxi	Maxi : 5,7 cm x 8 cm (50)	629 498.8 5902658083907
Opticlude Silicone Design Girl Mini	Mini : 5 cm x 6 cm (50)	629 501.9 5902658083914
Opticlude Silicone Design Girl Midi	Midi : 5,3 cm x 7 cm (50)	629 503.1 5902658083921
Opticlude Silicone Design Girl Maxi	Maxi : 5,7 cm x 8 cm (50)	629 504.8 5902658083938

Destinés au traitement occlusif de l'œil amblyope.

Remb Séc soc. Admis à la LPPR.
Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

OPTIFIBRE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre orale : Boîte de 250 g, avec une mesurette de 5 g (ACL 520 363.0 ; EAN 7613034075857).

COMPOSITION :
Fibres de guar partiellement hydrolysées. 100 % d'origine végétale.
Peut contenir des traces de lait.
Sans gluten, sans lactose.
Sans colorant, ni arôme, ni conservateur.
Pour une information complète, se référer à l'étiquette.

Information nutritionnelle		p 100 g	p 5 g*
Énergie	kcal	202	10
	kJ	816	41
Lipides (0 % AET) dont :	g	0	0
- acides gras saturés	g	0	0
Glucides** (12 % AET) dont :	g	6,0	0,30
- sucre	g	6,0	0,30
- lactose	g	< 0,50	-
Fibres alimentaires (85 % AET)	g	86	4,3
Protéines (3 % AET)	g	< 1,5	< 0,075
Sel (= Na (g) x 2,5)	g	< 0,50	< 0,025
Minéraux :			
Sodium	mg	< 200	< 10
Potassium	mg	< 500	< 25

AET : Apport énergétique total.
* 1 mesurette.
** Teneur naturelle de la fibre en glucides.

UTILISATION : OptiFibre est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels en cas de troubles du transit intestinal.

MODE D'EMPLOI :
- Pour une dissolution optimale, mélanger une mesurette rase d'OptiFibre dans environ ¼ de litre de liquide (thé, café, jus, soupe) ou dans un plat type purée, yaourt, compote jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.
- Pour une dissolution optimale, ne pas mélanger à des boissons gazeuses.
- Dose journalière maximale : 4 mesurettes d'OptiFibre chez l'adulte à répartir sur la journée et 1 mesurette chez l'enfant.
- Chez l'adulte, débuter par 1 mesurette par jour et, si nécessaire, en fonction de la sensibilité personnelle, augmenter progressivement d'une mesurette par jour tous les 3 jours.

1er au 3e jour	1 mesurette par jour (le matin)
A partir du 4e jour	2 mesurettes par jour (matin et soir)
A partir du 7e jour	3 mesurettes par jour (si nécessaire)

Avis important :
- Utiliser sous contrôle médical.
- OptiFibre convient aux enfants de plus de 3 ans, ainsi qu'aux femmes enceintes ou allaitantes.
- Ne peut constituer la seule source d'alimentation.
- Le patient diabétique doit être vigilant lors de la prise de ce produit, les fibres pouvant avoir un effet sur la glycémie. Il est conseillé de contrôler la glycémie pendant la prise d'OptiFibre, particulièrement au début.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
- Non ouvert, conserver dans un endroit frais et sec.
- Après ouverture, conserver jusqu'à 30 jours.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

CE OPTISKIN® pansement

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement stérile à support transparent semi-perméable :

Code ACL	Dimensions (boîte de)	Code LPPR	Tarif LPPR	PLV*
3401043375297	5,3 cm x 8 cm (10)	1346769	4,80 €	9,60 €
3401043375129	10 cm x 7 cm (10)	1307195	6,40 €	12,80 €
3401074797501	15 cm x 9 cm (5)	1375475	6,23 €	12,46 €
3401074797679	20 cm x 9 cm (5)	1329452	6,86 €	13,72 €

* PLV : prix limite de vente.

COMPOSITION : Pansement stérile adhésif semi-perméable, composé d'un film mince de polyuréthane, enduit d'une masse adhésive acrylique de haute tolérance cutanée et d'une compresse absorbante non tissée à haut pouvoir d'absorption, recouverte d'un voile protecteur anti-adhérent en polyéthylène. La masse adhésive est protégée par 2 ailettes de préhension, et le pansement est recouvert d'un film transparent qui en facilite la pose.

PROPRIÉTÉS :
- Imperméable aux bactéries, il limite les risques de contaminations extérieures.
- Semi-perméable, il respecte les échanges gazeux et de vapeur d'eau, évitant ainsi les risques de macération ; il permet également un maintien durable.
- Imperméable à l'eau, il autorise la prise de bains ou douches.
- Souple et confortable, il s'adapte à toutes les zones du corps et respecte les mouvements.
- Transparent, il permet la surveillance du degré de saturation de la compresse.
- De haute tolérance cutanée, il respecte les peaux sensibles.
- Son voile anti-adhérent permet un retrait indolore.

INDICATIONS :
Recouvrement de tout type de plaies superficielles (plaies suturées, dermabrasions) ou de dispositifs (sondes, drains, etc.).
Parce qu'il autorise bains et douches, Optiskin est particulièrement adapté aux soins en balnéothérapie ou, de façon générale, pour une reprise rapide de l'activité après chirurgie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Vérifier l'intégrité de l'emballage individuel de stérilité avant usage.
- Éviter les tensions à la pose.
- Ne pas utiliser le pansement sur les plaies ou les points de ponction infectés, les plaies saignantes ou très exsudatives.
- Surveiller régulièrement la plaie ou le point de ponction et les zones avoisinantes, afin de détecter d'éventuels signes d'infections comme une douleur, une rougeur, un œdème, une odeur ou une suppuration inhabituelle.
- Utilisation déconseillée dans le recouvrement de cathéters centraux.
- Usage unique. Ne pas restériliser.

Existe également en films seuls.
Dispositif médical marqué CE 0459. Classe Is.

Laboratoires URGO
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 54 00 00
Site web : www.urgo.fr

CE OPTIVE™
solution de confort double action lubrifiante et osmoprotectrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile : Flacon multidose de 10 ml, boîte unitaire (ACL 423 291.9).

COMPOSITION : Carboxyméthylcellulose de sodium, glycérine, L-carnitine, érythritol, Purite® (conservateur, qui se dissout en composants naturels des larmes de l'œil).

PROPRIÉTÉS :
La formule double action d'Optive procure un confort de longue durée. Optive lubrifie la surface de l'œil et hydrate les cellules de la surface oculaire en rétablissant l'équilibre osmotique naturel.
Optive est compatible avec le port de toutes les lentilles de contact.

MODE D'EMPLOI : Mettre 1 ou 2 gouttes dans l'œil/les yeux en fonction des besoins.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser le produit en cas d'allergie à l'un des composants.
- Ne pas avaler la solution.
- Pour éviter toute contamination, ne pas mettre l'embout du flacon en contact avec quelque surface que ce soit et éviter tout contact direct avec l'œil.
- Fermer soigneusement le flacon immédiatement après utilisation.
- Jeter tout flacon entamé 6 mois après ouverture.
- Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon.
- Tenir hors de la portée des enfants.
- Conserver à température ambiante.
- Ne pas utiliser le flacon si l'opercule d'inviolabilité fixé sur le bouchon est endommagé avant la première utilisation du produit.
- Attendre 5 minutes entre l'administration d'Optive et celle d'autres produits ophtalmiques.
- Si les troubles persistent, consulter un médecin.

Tarif LPPR : 10,20 € (code LPPR : 1113976).
Prix limite de vente au public : 12,90 €.
La solution Optive n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact. Après ouverture du flacon, Optive peut être utilisé pendant 6 mois.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS
12, place de la Défense. 92400 Courbevoie
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01

CE OPTIVE FUSION™
solution de confort double action lubrifiante et osmoprotectrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile : Flacon multidose de 10 ml, boîte unitaire (ACL 3401060060718).

COMPOSITION : Hyaluronate de sodium (0,1 %), carboxyméthylcellulose sodique (0,5 %), glycérine (0,9 %), érythritol (0,5 %), Purite® (0,01 %, conservateur qui se dégrade dans l'œil en composants naturels des larmes).

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Solution de confort à double action lubrifiante et osmoprotectrice.
Dans Optive Fusion, la carboxyméthylcellulose et le hyaluronate de sodium forment une matrice serrée afin d'agir de façon synergique pour soulager les symptômes de la sécheresse oculaire.
Optive Fusion est compatible avec le port de tous les types de lentilles de contact.

MODE D'EMPLOI : Instiller 1 ou 2 gouttes dans l'œil/les yeux en fonction des besoins.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser le produit en cas d'allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas avaler la solution.
- Pour éviter une contamination de la solution ou une éventuelle lésion de l'œil, ne pas mettre l'embout du flacon en contact direct avec l'œil ou toute autre surface.
- Bien refermer le flacon immédiatement après utilisation.
- Jeter tout flacon entamé 6 mois après ouverture.
- Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon.
- Tenir hors de la portée des enfants.
- Conserver à température ambiante.
- Ne pas utiliser le flacon si l'opercule d'inviolabilité fixé sur le bouchon est endommagé avant la première utilisation du produit.
- Ne pas utiliser si la solution change de couleur.
- Attendre 5 minutes avant d'administrer tout autre produit à usage ophtalmique.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Peut être utilisé pendant 6 mois après ouverture.

Tarif LPPR : 10,04 € (code LPPR : 1168581).
Prix limite de vente au public : 12,74 €.
Conditions de prise en charge :
Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.
Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
Dispositif médical de classe IIa marqué CE 0459.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS
12, place de la Défense. 92400 Courbevoie
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01

CE OPTONE™ HYDRA NUIT™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gouttes ophtalmiques sous forme de gel : Flacon multi-doses de 10 mL (EAN 3528280063524).

COMPOSITION : Hyaluronate de sodium 0,35 % m/v, glycérine 0,9 % m/v, chlorure de sodium, hydrogénophosphate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium et eau pour préparation injectable.

PROPRIÉTÉS :
Formule conçue pour aider à rétablir l'hydratation des yeux et à réparer le film hydratant protecteur durant la nuit.
- Gouttes à forte viscosité concentrées à 0,35 % de hyaluronate de sodium.
- Sans conservateur.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Convient à un usage quotidien.
- Appliquer Optone Hydra Nuit au moment du coucher.
- Adultes et enfants de plus de 12 ans (sous la surveillance d'un adulte).

Mode d'emploi :
- Se laver soigneusement les mains avant usage.
- Pencher la tête en arrière, et faire tomber délicatement 1 à 2 gouttes dans chaque œil avant de dormir, ou conformément aux recommandations d'un professionnel de santé.
- Cligner des yeux plusieurs fois pour que le produit recouvre l'ensemble de l'œil.
- Secouer le flacon pour enlever toute goutte résiduelle au niveau de l'embout.
- Reboucher le flacon après usage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
Ne pas utiliser si la bague de sécurité du bouchon est endommagée.
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
Éviter tout contact entre l'embout et la paupière, l'œil ou la peau.
Ne pas partager ce produit avec une autre personne.
Un trouble temporaire de la vision peut survenir immédiatement après l'usage du produit. Attendre que la vision soit à nouveau nette avant de poursuivre des activités qui pourraient s'avérer dangereuses avec une vision trouble.
Ne pas utiliser après la date de péremption présente sur le carton ou la bouteille.
Veiller à respecter un intervalle de 30 minutes minimum entre l'application d'un médicament pour les yeux et l'application d'Optone Hydra Nuit.
Tenir hors de portée et de vue des enfants.
Pour un usage externe uniquement, ne pas avaler.
Ne pas libérer plus de 20 gouttes consécutives à la fois.
Ne pas essayer de dévisser ou démonter l'embout du flacon.
En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant d'utiliser le produit.
Si les symptômes persistent ou en cas d'autres effets indésirables, consulter un médecin.
Jeter le flacon usagé conformément à la réglementation locale.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
En cas de grossesse ou d'allaitement, consulter un professionnel de santé avant d'utiliser le produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à moins de 25 °C.
Peut être utilisé jusqu'à trois mois après ouverture.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France
38, rue Victor-Basch. CS 11018. 91305 Massy cdx
Tél : 01 69 93 17 00. Fax : 01 69 93 18 71

OROGYN®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule orale : Boîte de 30 (ACL 3401597189630).

COMPOSITION :
Lactobacilles : Lacidofil® (Lactobacillus rhamnosus Rosell-11 et Lactobacillus helveticus Rosell-52), Lactobacillus helveticus Lafti L10, Lactobacillus brevis HA-112, titrant 2.10^9 UFC de lactobacilles par gélule. *Agent de charge :* maltodextrine. *Antiagglomérant :* stéarate de magnésium. *Antioxydant :* vitamine C. *Enveloppe :* gélule végétale.
Peut contenir soja, lait.

MODE D'EMPLOI :
1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau. Renouveler plusieurs fois dans l'année si nécessaire.
2 gélules par jour, pendant 15 jours, pour une assimilation rapide.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A utiliser en complément d'un régime alimentaire varié et équilibré et d'un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Réservé à l'adulte.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

CE ORTEL® colliers cervicaux

PROPRIÉTÉS :
C1 collier cervical souple : Diminution des sollicitations mécaniques du rachis cervical et action antalgique. Avec et sans forme anatomique.
C1 Junior : Douleurs du rachis cervical.
C2 Plus collier cervical semi-rigide : Contention du rachis cervical en cas d'entorse bénigne et arthrose cervicale. Découpe anatomique.
C3 collier cervical rigide : Contention du rachis cervical à visée consolidatrice et antalgique. Réglable en hauteur. Avec ou sans appui mentonnier.
C4 : Maintien ferme avec appui mentonnier et sternal en cas d'entorses cervicales graves ou de fractures sans déplacement. Version ouverte pour passage de drains, trachéotomie, ou mesure du pouls en version fermée.
C4 Vario Collier cervical rigide : Appui mentonnier et sternal. Ouverture trachéale. Hauteur variable (6 niveaux).

Tarif LPPR :
C1 et C1 Junior (code 2118823) : 9,25 € ; C2 (code 2139009) : 13,10 € ; C3 (code 2105938) : 15,71 € ; C4 et C4 Vario (code 2193813) : 18,77 €.
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

ORTHÈSES MAIN ET POIGNET GIBAUD®

Voir :
GIBAUD® orthèses main et poignet

CE ORTOPAD® pansements orthoptiques

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements : Boîtes de 20 et de 50.

	ACL7 EAN13	Tarif LPPR	Code LPPR	Prix public
ORTOPAD				
Blancs 50				
Junior : 0-2 ans	510 974.7 4026267714111	9,18 €	2285136	19,38 €
Regular : + 5 ans	510 975.3 4026267714128	10,90 €	2297866	22,65 €
Skin 20				
Junior : 0-2 ans	791 042.6 4026267714043	3,67 €	2202305	8,48 €
Regular : + 5 ans	791 040.3 4026267714050	4,36 €	2232855	9,76 €
Happy 20				
Junior : 0-2 ans	206 434.6 4026267714272	3,67 €	2202305	9,50 €
Medium : 2-5 ans	206 436.9 4026267714289	3,67 €	2202305	10,95 €
Regular : + 5 ans	206 435.2 4026267714296	4,36 €	2232855	10,95 €
Girls Grands Motifs 50				
Junior : 0-2 ans	544 170.8 4026267714241	9,18 €	2285136	23,75 €
Medium : 2-5 ans	544 215.1 4026267714258	9,18 €	2285136	27,40 €
Regular : + 5 ans	544 168.3 4026267714265	10,90 €	2297866	28,22 €
Boys Grands Motifs 50				
Junior : 0-2 ans	544 172.0 4026267714210	9,18 €	2285136	23,75 €
Medium : 2-5 ans	544 216.8 4026267714227	9,18 €	2285136	27,40 €
Regular : + 5 ans	544 171.4 4026267714234	10,90 €	2297866	28,22 €
Girls Scintillants 50				
Medium : 2-5 ans	510 970.1 4026267714142	9,18 €	2285136	28,22 €
Boys Scintillants 50				
Medium : 2-5 ans	510 977.6 4026267714135	9,18 €	2285136	28,22 €
ORTOLUX				
Coque chambre humide				
Small 20	791 348.8 4026267714005	Non remb		59,04 €
Large 20	791 347.1 4026267714012	Non remb		64,84 €

INDICATIONS :
Ortopad : Traitement d'occlusion de l'œil, amblyopie.
Ortolux : Lagophtalmie.

Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE (Directive 93/42/CEE). Classe I.

TRUSETAL
Tél (n° Vert) : 08 00 90 91 65. Fax (n° Vert) : 08 00 90 45 48
E-mail : info@ortopad.fr
Site web : www.ortopad.fr

CE OSMODROP®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique : Flacon de 8 ml (ACL 3401060159757).

COMPOSITION : Mannitol, glycérol, EDTA sel disodique, sel sodique d'acide hyaluronique, chlorite de sodium, phosphate de sodium monobasique, phosphate de sodium dibasique, hydroxyde de potassium, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Traitement osmotique de l'œdème et du sub-œdème de la cornée. Traitement adjuvant des symptômes œdémateux. Osmodrop associe du mannitol et de l'acide hyaluronique dans une solution hypertonique. Sans présence de conservateur dans l'œil.

CONSEILS D'UTILISATION : Instiller 1 à 2 gouttes dans les yeux concernés 2 à 3 fois par jour ou selon avis médical.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

OSMONAGRE® 500

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules (enveloppe d'origine végétale) : Boîte de 30 (ACL 3401573007453).

COMPOSITION : *p gélule*
Huile d'onagre .... 500 mg
Excipients : amidon de tapioca, sorbitol, maltitol, glycérol, monostéarate de glycérol, acétate d'alpha-tocophérol.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Contient de l'huile d'onagre riche en acide gras essentiels.
Contribue à surmonter le syndrome prémenstruel et à maintenir la peau saine.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule par jour en cure régulière de 1 à 2 mois.
2 capsules par jour 10 jours avant les règles en cas de règles douloureuses.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

CE OSTENIL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique pour injection dans la cavité articulaire : Seringues préremplies de 20 mg/2 ml, sous emballage stérile, boîte de 3. Stérilisé par vapeur d'eau.

COMPOSITION :
Solution isotonique : *p ml*
Hyaluronate de sodium .... 10 mg
Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique, phosphate disodique, eau ppi.

PROPRIÉTÉS :
Le liquide synovial, dont la viscoélasticité est liée à la présence d'acide hyaluronique, est présent dans toutes les articulations synoviales, et particulièrement dans les articulations supportant un poids important, où il permet des mouvements normaux et sans douleur grâce à ses propriétés lubrifiantes et d'absorption des chocs. Il assure également l'apport nutritionnel du cartilage. Dans le cas d'affections dégénératives articulaires telles que l'ostéoarthrose, la viscoélasticité du liquide synovial est notablement diminuée, ce qui entraîne une réduction des fonctions lubrifiantes et d'absorption des chocs. Ceci augmente la charge mécanique de l'articulation et la destruction du cartilage. Ces phénomènes ont pour conséquence une mobilité réduite de l'articulation atteinte et l'apparition de douleurs. Une supplémentation du liquide synovial par des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique hautement purifié permet d'obtenir une amélioration des propriétés viscoélastiques du liquide synovial. On observe une amélioration des propriétés lubrifiantes et d'absorption des chocs ainsi qu'une diminution de la surcharge mécanique de l'articulation. En règle générale, le résultat se traduit par une diminution de la douleur et

une amélioration de la mobilité articulaire qui se prolongent pendant plusieurs mois après un cycle de traitement d'un minimum de 3 injections consécutives.

INDICATIONS :
Douleur et diminution de la mobilité dans les altérations dégénératives et traumatiques de l'articulation du genou et des autres articulations synoviales.

MODE D'EMPLOI :
Injecter Ostenil dans l'articulation atteinte une fois par semaine, pour un minimum de 3 injections consécutives. Plusieurs articulations peuvent être traitées simultanément. En fonction du degré de sévérité de l'affection articulaire, les effets bénéfiques d'un cycle de traitement d'un minimum de 3 injections consécutives se prolongeront au moins 6 mois. Il est possible de répéter les cycles de traitement si nécessaire. En cas d'épanchement articulaire, il est conseillé de réduire l'épanchement par aspiration, repos, application d'une poche de glace et/ou injection intra-articulaire d'un corticostéroïde. Le traitement avec Ostenil pourra alors reprendre deux à trois jours après.
Le contenu et la surface externe de la seringue préremplie d'Ostenil demeurent stériles tant que l'emballage stérile reste intact.
Sortir la seringue préremplie de l'emballage stérile, dévisser la capsule de fermeture Luer de la seringue, attacher une aiguille appropriée (par exemple 19 ou 21 G) et s'assurer de sa bonne fixation en la tournant légèrement. Avant l'injection, veiller à retirer de la seringue toute bulle d'air éventuellement présente.

CONTRE-INDICATIONS :
Antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une hypersensibilité connue aux médicaments. Les précautions générales liées aux injections intra-articulaires doivent être prises, y compris les mesures destinées à éviter une infection articulaire. Les injections d'Ostenil doivent être réalisées spécifiquement dans la cavité articulaire, si nécessaire sous contrôle scopique. Il faut éviter les injections dans les vaisseaux sanguins et dans les tissus environnants.
En l'absence de données cliniques sur l'emploi de l'acide hyaluronique chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante, ou dans les affections inflammatoires articulaires telles que l'arthrite rhumatoïde ou la maladie de Bechterew, l'administration d'Ostenil n'est pas recommandée chez ces patients.
Ne pas utiliser si la seringue préremplie ou l'emballage stérile sont endommagés.
Toute solution non utilisée immédiatement après ouverture doit être jetée. Sinon, la stérilité n'est plus garantie.
Interactions :
Éviter l'emploi d'Ostenil avec les instruments stérilisés à l'aide de solutions renfermant des sels d'ammonium quaternaire. A ce jour, aucune donnée n'est disponible sur l'incompatibilité d'Ostenil avec d'autres solutions à usage intra-articulaire.
La prise simultanée d'analgésiques ou d'une médication anti-inflammatoire par voie orale pendant les premiers jours de traitement peut être utile au patient.
Effets indésirables :
Des manifestations locales telles que douleur, chaleur, rougeur et gonflement peuvent apparaître au niveau de l'articulation traitée par Ostenil. L'application d'une poche de glace pendant 5 à 10 minutes au niveau de la zone traitée réduira l'incidence de ces effets.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver entre 2 °C et 25 °C.
Ne pas utiliser après la date d'expiration mentionnée sur la boîte.
Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé : 60,00 € (3 seringues).
ACL 3401078175145.
Marquage CE, classe III.

TRB CHEMEDICA SAS
Technopole d'Archamps ABC1
458, av Marie-Curie. CS 40218
74160 Archamps
Tél : 04 50 95 09 00. Fax : 04 50 95 09 01

CE OSTENIL® mini

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique pour injection dans les petites articulations : Seringues préremplies de 10 mg/1 ml, dans un emballage stérile, boîte unitaire. Stérilisé par vapeur d'eau.

COMPOSITION :

Solution isotonique :	*p ml*
Hyaluronate de sodium	10 mg

Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique, phosphate disodique, eau ppi.

PROPRIÉTÉS :
Le liquide synovial, dont la viscoélasticité est liée à la présence d'acide hyaluronique, est présent dans toutes les articulations synoviales, où il permet des mouvements normaux sans douleur grâce à ses propriétés lubrifiantes et d'absorption des chocs. Il assure également la nutrition du cartilage.
En cas d'affections dégénératives articulaires telles que l'arthrose, la viscosité du liquide synovial est sensiblement diminuée, ce qui entraîne une réduction des fonctions lubrifiantes et d'absorption des chocs. Ceci augmente la charge mécanique de l'articulation et la destruction du cartilage. Ces phénomènes ont pour conséquence une réduction de la mobilité et l'apparition de douleurs dans l'articulation atteinte. Une supplémentation du liquide synovial par des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique hautement purifié permet d'en améliorer les propriétés viscoélastiques. On observe une amélioration des propriétés lubrifiantes et d'absorption des chocs ainsi qu'une diminution de la surcharge mécanique de l'articulation. En règle générale, cela suscite une diminution de la douleur et une amélioration de la mobilité articulaire pouvant durer plusieurs mois après un cycle de traitement.

UTILISATION :
Douleur et diminution de la mobilité dans les altérations dégénératives et traumatiques des petites articulations synoviales, par exemple les articulations interapophysaires des vertèbres lombaires, l'articulation trapézométacarpienne du pouce, les articulations interphalangiennes des doigts et des orteils, l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil et l'articulation temporomandibulaire. Pour les grosses articulations telles que celles du genou, de la hanche ou de l'épaule, les seringues préremplies d'Ostenil 20 mg/2 ml doivent être utilisées.

MODE D'EMPLOI :
Injecter Ostenil mini dans l'articulation atteinte une fois par semaine, pour un total de 1 à 3 injections. Plusieurs articulations peuvent être traitées simultanément. En fonction du degré de sévérité de l'affection articulaire, les effets bénéfiques d'un cycle de traitement se prolongeront au minimum 6 mois. Il est possible de répéter les cycles de traitement si nécessaire. En cas d'épanchement articulaire, il est conseillé de réduire l'épanchement par aspiration, repos, application d'une poche de glace et/ou injection intra-articulaire d'un corticostéroïde. Le traitement avec Ostenil mini pourra alors être repris deux ou trois jours plus tard.
Le contenu et la surface externe de la seringue préremplie d'Ostenil mini demeurent stériles tant que l'emballage stérile reste intact. Sortir la seringue de l'emballage stérile, dévisser la capsule de fermeture Luer Lock de la seringue, attacher une aiguille appropriée (par exemple 19 à 25 G) et s'assurer de sa bonne fixation en la tournant légèrement. Éliminer les éventuelles bulles d'air de la seringue avant de procéder à l'injection.

CONTRE-INDICATIONS :
Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une hypersensibilité connue aux médicaments. Les précautions générales liées aux injections intra-articulaires doivent être prises, y compris les mesures destinées à éviter une infection articulaire. L'injection d'Ostenil mini doit être réalisée spécifiquement dans la cavité articulaire, si nécessaire sous contrôle scopique. Éviter l'injection dans les vaisseaux sanguins et dans les tissus avoisinants.
En l'absence de données cliniques sur l'emploi de l'acide hyaluronique chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante, ou dans les affections inflammatoires articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Bechterew, l'administration d'Ostenil mini n'est pas recommandée chez ces patients.
Ne pas utiliser si la seringue préremplie ou l'emballage stérile sont endommagés.
Interactions :
Éviter l'emploi d'Ostenil mini avec des instruments stérilisés à l'aide de solutions renfermant des sels d'ammonium quaternaire. A ce jour, aucune donnée n'est disponible sur l'incompatibilité d'Ostenil mini avec d'autres solutions à usage intra-articulaire.
La prise simultanée d'antalgiques ou d'un traitement anti-inflammatoire par voie orale pendant les premiers jours de traitement peut s'avérer utile au patient.
Effets indésirables :
Des manifestations locales secondaires telles que douleur, sensation de chaleur, rougeur et gonflement/épanchement articulaire peuvent apparaître au niveau de l'articulation traitée par Ostenil mini. L'application d'une poche de glace pendant 5 à 10 minutes à l'endroit de l'articulation traitée réduira l'incidence de ces effets. Dans certains cas, l'apparition d'effets secondaires peut être liée à l'injection intra-articulaire elle-même.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température ambiante n'excédant pas 25 °C.
Ne pas utiliser après la date d'expiration mentionnée sur la boîte.
Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé : 20,00 € (1 seringue).
ACL 3401078175206.
Marquage CE. Classe III.

TRB CHEMEDICA SAS
Technopole d'Archamps ABC1
458, av Marie-Curie. CS 40218
74160 Archamps
Tél : 04 50 95 09 00. Fax : 04 50 95 09 01

CE OSTENIL® PLUS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique pour injection dans la cavité articulaire : Seringues préremplies de 40 mg/2 ml, sous emballage stérile, boîte unitaire. Stérilisé par vapeur d'eau.

COMPOSITION :

Solution isotonique :*	*p ml*
Hyaluronate de sodium**	20 mg

Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique, phosphate disodique, mannitol, eau ppi.
* pH = 7,3.
** D'origine fermentative.

PROPRIÉTÉS :
Le liquide synovial, dont la viscoélasticité est liée à la présence d'acide hyaluronique, est présent dans toutes les articulations synoviales, et particulièrement dans les articulations supportant un poids important, où il permet des mouvements normaux et sans douleur grâce à ses propriétés lubrifiantes et d'absorption des chocs. Il assure également l'apport nutritionnel du cartilage. Dans le cas d'affections dégénératives articulaires telles que l'ostéoarthrose, la viscoélasticité du liquide synovial est notablement diminuée, ce qui entraîne une réduction des fonctions lubrifiantes et d'absorption des chocs. Ceci augmente la charge mécanique de l'articulation et la destruction du cartilage. Ces phénomènes ont pour conséquence une mobilité réduite de l'articulation atteinte et l'apparition de douleurs. Une supplémentation du liquide synovial par des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique hautement purifié permet d'améliorer les propriétés viscoélastiques du liquide synovial. On observe une amélioration des propriétés lubrifiantes et d'absorption des chocs ainsi qu'une diminution de la surcharge mécanique de l'articulation. En règle générale, le résultat se traduit par une diminution de la douleur et une amélioration de la mobilité articulaire qui peut durer pendant plusieurs mois après le traitement.
Ostenil Plus est une solution transparente d'acide hyaluronique naturel et hautement purifié, obtenu par fermentation bactérienne et dépourvu de protéines animales. Ostenil Plus contient aussi du mannitol, un piégeur de radicaux libres, qui aide à stabiliser les chaînes d'acide hyaluronique. Des études de biocompatibilité ont démontré que Ostenil Plus était bien toléré.

UTILISATION :
Douleur et diminution de la mobilité dans les altérations dégénératives et traumatiques de l'articulation du genou et des autres articulations synoviales.

MODE D'EMPLOI :
Injecter Ostenil Plus dans l'articulation atteinte une fois par semaine, pour un total de 1 à 3 injections.
Plusieurs articulations peuvent être traitées simultanément.
Il est possible de répéter les cycles de traitement si nécessaire.
En cas d'épanchement articulaire, il est conseillé de réduire l'épanchement par aspiration, repos, application d'une poche à glace et/ou injection intra-articulaire d'un corticostéroïde. Le traitement avec Ostenil Plus pourra alors reprendre deux à trois jours après.
Le contenu et la surface externe de la seringue préremplie d'Ostenil Plus demeurent stériles tant que l'emballage stérile reste intact. Sortir la seringue préremplie de l'emballage stérile. Avant l'utilisation, la fermeture de sécurité de la seringue préremplie doit être rompue. Rompre la pièce transversale de la fermeture de sécurité. L'embout peut être retiré avec le capuchon. Attacher une aiguille appropriée (par exemple 18 à 25 G) et s'assurer de sa bonne fixation en la tournant légèrement. Avant l'injection, veiller à retirer de la seringue toute bulle d'air éventuellement présente.

CONTRE-INDICATIONS :
Antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une hypersensibilité connue aux médicaments.
Les précautions générales liées aux injections intra-articulaires doivent être prises, y compris les mesures destinées à éviter une infection articulaire.
L'injection d'Ostenil Plus doit être réalisée spécifiquement dans la cavité articulaire, si nécessaire sous contrôle scopique. Éviter l'injection dans les vaisseaux sanguins et dans les tissus avoisinants.
En l'absence de données cliniques sur l'emploi de l'acide hyaluronique chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante, ou dans les affections inflammatoires articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Bechterew, l'administration d'Ostenil Plus n'est pas recommandée chez ces patients.
Ne pas utiliser si la seringue préremplie ou l'emballage stérile sont endommagés.
Interactions :
A ce jour, aucune donnée n'est disponible sur l'incompatibilité d'Ostenil Plus avec d'autres solutions à usage intra-articulaire. La prise simultanée d'analgésiques ou d'une médication anti-inflammatoire par voie orale pendant les premiers jours de traitement peut être utile au patient.

Effets indésirables :
Des manifestations locales telles que douleur, chaleur, rougeur et gonflement peuvent apparaître au niveau de l'articulation traitée par Ostenil Plus. L'application d'une poche à glace pendant 5 à 10 minutes au niveau de la zone traitée réduira l'incidence de ces effets.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante n'excédant pas 25 °C. Ne pas utiliser après la date d'expiration mentionnée sur la boîte.
Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé : 60,00 € (1 seringue).
ACL 3401096650204.
Marquage CE. Classe III.

TRB CHEMEDICA SAS
Technopole d'Archamps ABC1
458, av Marie-Curie. CS 40218
74160 Archamps
Tél : 04 50 95 09 00. Fax : 04 50 95 09 01

CE OSTENIL ® Tendon

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique pour injection péritendineuse ou injection dans la gaine synoviale tendineuse : Seringue préremplie de 40 mg/2 ml sous emballage stérile, boîte unitaire. Stérilisé par chaleur humide.

COMPOSITION :

Solution isotonique :	*p ml*
Hyaluronate de sodium*	20 mg

Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique, phosphate disodique, mannitol, eau ppi.
* D'origine fermentative.

PROPRIÉTÉS :
Structure solide faite de tissu conjonctif fibreux, un tendon assure la transmission des efforts des muscles aux os et la résistance aux tensions pendant la contraction musculaire. Les tendons peuvent être entourés de différentes structures : par exemple retinacula, gaines synoviales tendineuses, péritendon, bourses séreuses. Une sollicitation excessive ou une contrainte biomécanique inappropriée peut provoquer une inflammation et/ou des altérations dégénératives des tendons, entraînant des douleurs et une perte fonctionnelle. Lubrifier le tendon peut réduire les douleurs, améliorer la fonction du tendon et réduire la possibilité d'apparition d'adhérences. Grâce à ses propriétés lubrifiantes et viscoélastiques, Ostenil Tendon favorise la capacité de glissement des tendons ainsi que le processus de régénération physiologique. En outre, en raison de sa structure macromoléculaire, Ostenil Tendon réduit le libre passage de cellules et molécules favorisant l'inflammation par la gaine synoviale tendineuse.
Ostenil Tendon est une solution transparente à base de hyaluronate de sodium naturel hautement purifié, produit par fermentation et ne contenant donc aucune protéine animale. Ostenil Tendon contient aussi du mannitol, un piégeur de radicaux libres, qui aide à stabiliser les chaînes de hyaluronate de sodium. Des études de biocompatibilité ont démontré qu'Ostenil Tendon était particulièrement bien toléré.

UTILISATION :
Douleurs et limitation de la mobilité en cas d'affections des tendons.

MODE D'EMPLOI :
Injecter Ostenil Tendon autour du tendon atteint ou dans la gaine synoviale tendineuse atteinte une fois par semaine, pour un total de 2 injections. Plusieurs tendons peuvent être traités en même temps. Des traitements répétés sont possibles en cas de besoin.
Le contenu et la surface externe de la seringue préremplie d'Ostenil Tendon demeurent stériles tant que l'emballage stérile reste intact.
Sortir la seringue préremplie de l'emballage stérile, dévisser le capuchon de fermeture Luer-Lok™ de la seringue, attacher une aiguille appropriée (par exemple 25 à 27 G) et s'assurer de sa bonne fixation en la tournant légèrement. Avant l'injection, veiller à retirer de la seringue toute bulle d'air éventuellement présente.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Ostenil Tendon en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Lors de l'utilisation d'Ostenil Tendon, une attention particulière doit être portée aux patients présentant une hypersensibilité connue aux médicaments.
Les précautions générales liées aux injections péritendineuses ou injections dans la gaine synoviale tendineuse doivent être respectées.
Ostenil Tendon doit être injecté correctement dans la gaine synoviale tendineuse ou autour du tendon lésé, si nécessaire sous contrôle scopique. Éviter les lésions des nerfs et les injections dans les vaisseaux sanguins.
En l'absence de données cliniques sur l'emploi de l'acide hyaluronique chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante, l'administration d'Ostenil Tendon n'est pas recommandée chez ces patients.
Ne pas utiliser si la seringue préremplie ou l'emballage stérile sont endommagés. Toute solution non utilisée immédiatement après ouverture doit être jetée, sinon la stérilité n'est plus garantie.

Interactions :
A ce jour, aucune donnée n'est disponible sur l'incompatibilité d'Ostenil Tendon avec d'autres produits à utiliser pour les tendons.

Effets indésirables :
Après l'utilisation d'Ostenil Tendon, des manifestations concomitantes locales telles que douleurs, sensation de chaleur, hématome, rougeur et gonflement peuvent apparaître.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température comprise entre 2 °C et 25 °C. Ne pas utiliser après la date d'expiration mentionnée sur la boîte.
Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé : 60,00 € (1 seringue).
ACL 3401051737742.
Marquage CE. Classe III.

TRB CHEMEDICA SAS
Technopole d'Archamps ABC1
458, av Marie-Curie. CS 40218
74160 Archamps
Tél : 04 50 95 09 00. Fax : 04 50 95 09 01

OSTEOCALM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé pelliculé : Boîtes de 30 (ACL 970 058.4) et de 90 (ACL 814 190.6).

COMPOSITION :
Hydrolysat de protéines de poisson riche en collagène hydrolysé (Promerim®), phosphate de calcium, calcium marin (lithothamne), vitamine C naturelle (acérola), sulfate de zinc, vitamine D_3.
Excipients : stéarate de magnésium, amidon de maïs, dioxyde de silicium. *Agents d'enrobage :* gommes laque et arabique, glycérine.
Allergène : poisson.

Analyse nutritionnelle		p 1 cp	p 2 cp	VNR* p 2 cp
Collagène marin hydrolysé Promerim	mg	215	430	-
Vitamine D_3	µg	2,5	5	100 %
Vitamine C	mg	6	12	15 %
Calcium	mg	130	260	30 %
Zinc	mg	1,5	3	30 %

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire pour adulte.
Osteocalm associe le calcium et les vitamines D et C qui contribuent au maintien du capital osseux et cartilagineux.

MODE D'EMPLOI :
2 comprimés par jour en programme de 1 à 3 mois.
A prendre de préférence avant le repas, avec une alimentation équilibrée et une bonne hygiène de vie.
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Forme non adaptée à l'enfant.

Laboratoire DIELEN
Zone Produimer. 50110 Tourlaville
Tél : 02 33 23 43 90
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr

OVOCYPLUS ™
fertilité féminine

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gélules :* Boîte de 60 (ACL 644 713.3/EAN 3591550000086).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : vitamine C (160 mg), vitamine E (24 mg), folates (200 µg), vitamine B6 (2 mg), vitamine B12 (2,5 µg), vitamine D (5 µg), sélénium (50 µg), zinc (15 mg), fer (14 mg), magnésium (300 mg), manganèse (3,5 mg), cuivre (2 mg).
Gélule d'origine végétale.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Ovocyplus contribue à une fertilité normale, régule l'activité hormonale, soutient la division cellulaire, protège les cellules contre le stress oxydatif et contribue à la croissance des tissus maternels durant la grossesse.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour, en cure de 3 mois renouvelable.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Fabrication : France.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

OXELIO ® et OXELIO A CROQUER ®
solaire, peaux claires ou très exposées

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Oxelio :
Complément alimentaire sous forme de capsules molles (gélatine extraite de poissons) : Boîte de 60 (ACL 3401573042003).
Oxelio à croquer :
Complément alimentaire sous forme de comprimés à croquer : Boîte de 60 (ACL 3401554426716).
Existe aussi en gel (Oxelio topique).

COMPOSITION :

Oxelio :	*p capsule*
Bêtacarotène naturel	4,8 mg
Alpha et gamma-carotène, lycopène et autres caroténoïdes	2,7 mg
Vitamine E	12 mg
Vitamine C	80 mg
Sélénium	50 µg
Zinc	10 mg
Macérât huileux de soja-tomate	300 mg
Oxelio à croquer :	*p comprimé*
Bêtacarotène	3,4 mg
Lycopène	1 mg
Vitamine E	8 mg
Vitamine C	80 mg
Sélénium	20 µg
Zinc	8 mg

PROPRIÉTÉS :
En complément de la photoprotection externe, Oxelio et Oxelio à croquer apportent une combinaison essentielle de caroténoïdes naturels, de vitamines et de minéraux. Le zinc, le sélénium et les vitamines C et E contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. Le stress oxydatif déclenché par l'exposition aux UV est impliqué dans les réactions au soleil et dans le vieillissement cutané.

MODE D'EMPLOI :
Une boîte correspond à 2 mois d'utilisation.
Ne dispense pas d'une protection solaire adaptée.
Oxelio :
Préparation à l'exposition solaire : 1 capsule par jour. Il est souhaitable de commencer la cure 3 semaines avant, de poursuivre pendant la période d'exposition solaire puis 2 semaines après.
Oxelio à croquer :
1 comprimé par jour. Il est souhaitable de commencer la cure 3 semaines avant et de poursuivre pendant la période d'exposition solaire. Convient à toute la famille.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

OXELIO ® TOPIQUE
Soin spécifique solaire, prépare, répare et colore la peau des zones les plus exposées

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 30 ml (ACL 3401343649579).

COMPOSITION : Calendula, caroténoïdes et vitamines antioxydantes spécifiques, émulsionnés dans un mélange d'huile de jojoba et d'huile d'amande d'abricot. Oxelio topique ne contient ni parfum, ni conservateur ajouté.

PROPRIÉTÉS :
Oxelio topique apporte, sur un support d'huile d'amande d'abricot adoucissante, un concentré d'antioxydants naturels (caroténoïdes de carottes et de tomates, vitamine E) qui aident à renforcer les défenses naturelles de la peau lors de l'exposition au soleil. Il est associé à un macérât de calendula aux propriétés réparatrices dans de l'huile de jojoba nourrissante.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer Oxelio topique 1 à 2 fois par jour avant et après l'exposition solaire sur les zones les plus exposées : visage, décolleté, dos des mains et avant-bras. Convient particulièrement aux peaux claires et intolérantes. Ne dispense pas de l'application d'un écran solaire.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

CE OXENS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon pompe doseuse de 50 ml (ACL 3401095960694).

COMPOSITION :
Aqua, glycerin, sodium hyaluronate, arginine, sodium lactate, sodium carboxyméthylcellulose, sodium benzoate, glycine, lactic acid.
Sans paraben. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS :
Gel fluide lubrifiant aqueux, incolore et inodore, qui reproduit l'effet des sécrétions vaginales naturelles.
Non gras, Oxens ne colle pas et peut être utilisé avec les préservatifs sans en modifier la perméabilité.
Maintient le pH physiologique du vagin.

UTILISATION :
- Pour améliorer la qualité des rapports en cas de sécheresse vaginale quelles que soient son origine et son intensité.
- Comme lubrifiant intime des muqueuses plus particulièrement lors de rapports sexuels douloureux (dyspareunie).
- En cas d'irritations vulvaires et de sécheresse vaginale, liées à une insuffisance de sécrétions et/ou une atrophie vaginale (suites de grossesse, période de périménopause ou ménopause, lors de traitements hormonaux, lors des traitements de radiothérapies et dans un certain nombre de chimiothérapies...).

MODE D'EMPLOI :
En tant que lubrifiant :
Appliquer doucement une noisette de gel à l'entrée du vagin. Le gel peut être appliqué sur la verge ou le préservatif.
Comme hydratant et en cas de sécheresse vaginale :
Appliquer une noisette de gel par voie intravaginale quotidiennement.
En cas de persistance des troubles, consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.
Éviter le contact avec les yeux.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver Oxens dans un endroit sec, à température ambiante. Bien refermer le flacon après usage.

Dispositif médical. Marquage CE 0459.

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

OXYREGUL ®

complément alimentaire à base de vitamines et minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pilulier de 60 (ACL 3401560204803).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : Oxxynéa ® : 400 mg (extraits concentrés brevetés de 22 fruits et légumes) [poudres de : raisin, myrtille, pomelo, papaye, ananas, fraise, pomme, abricot, cerise, orange, cassis, thé vert, carotte, tomate, blé, brocoli, chou vert, oignon, ail, asperge, olive, concombre]. Extrait de racine de curcuma BCM95 ® (150 mg), acide ascorbique dont vitamine C : 100 mg (125 % AR*), extrait de racine de *Polygonum cuspidatum* (55,6 mg) dont resvératrol (50 mg), N-acétyl L-cystéine (50 mg), gluconate de zinc dont zinc : 5,7 mg (57 % AR*), *Blakeslea trispora* dont bêta carotène (4 mg), équivalent vitamine A : 660 µg (82 % AR*), acétate de d-alpha tocophéryle naturelle dont vitamine E : 15 mg (125 % AR*), levure enrichie en sélénium dont sélénium : 50 µg (90 % AR*), coenzyme Q10 (20 mg), acide pteroyl monoglutamique dont vitamine B9 : 200 µg (100 % AR*), extrait de tagète dont lutéine (5 mg), cholécalciférol dont vitamine D3 : 25 µg (1000 UI soit 500 % AR*), vitamine K2 MK7 ménaquinone 7 dont vitamine K : 20 µg (26 % AR*).
Excipients : Antiagglomérants : sels de magnésium d'acide gras, silice [nano]. Enveloppe (agent d'enrobage) : gélatine végétale HPMC.
* AR = Apports de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire à base de vitamines et minéraux, de resvératrol, de curcuma, de bioflavonoïdes, de lutéine, de coenzyme Q10, d'un extrait de 22 fruits et légumes (Oxxynéa), de vitamines A, C et E et de sélénium qui contribuent à protéger les cellules du stress oxydatif et aident au fonctionnement normal du système immunitaire.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule matin et soir, 3 mois. A renouveler si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte. Déconseillé chez l'enfant, l'adolescent, les femmes enceintes ou qui allaitent et chez les personnes sous traitement anticoagulant. Prise déconseillée en dehors des repas et en usage prolongé. Consulter un médecin en cas de problèmes thyroïdiens.
Un complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser les doses journalières conseillées. Tenir hors de portée des jeunes enfants.

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

P

CE PACIDOL ®

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Dispositif médical composé d'une sucette avec un réservoir et de 10 unidoses de 2 ml de saccharose à 24 % : Boîte unitaire (ACL 3401097420516).
Pacidol combine deux méthodes analgésiques synergiques adaptées au nouveau-né et au nourrisson de 0 à 4 mois : l'administration d'une solution sucrée associée à la succion.

UTILISATION :
Participe à la prise en charge de la douleur liée aux soins douloureux ou inconfortables chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, tels que : vaccination par injection, prises de sang, mesure de la glycémie, retrait de pansements, adhésifs, certaines toilettes, pesées, radiographies inconfortables.

CONSEILS D'UTILISATION :
Nouveau-né et jeune nourrisson de 0 à 4 mois pesant au moins 2,5 kg : Utiliser tout le contenu d'une unidose.
- Le soin doit être réalisé 2 minutes après le début de la succion. Ce délai doit impérativement être respecté.
- Maintenir la succion pendant toute la durée du soin.
- L'utilisation de Pacidol peut être renouvelée, si besoin, pour un même soin et jusqu'à 6 à 8 fois par 24 heures, sans épuisement de l'effet.

Tenir l'enfant en position semi-assise pendant qu'il tète la solution sucrée, pour éviter qu'il n'avale de travers.
Pacidol peut être utilisé avant la réalisation d'une glycémie veineuse ou capillaire, car celles-ci ne sont pas modifiées en raison de la faible quantité de sucre et du bref délai entre son utilisation et le prélèvement.
Entretien de la sucette :
Après utilisation, laver la tétine et le réservoir dans une eau chaude et savonneuse. Rincer à l'eau claire et laisser sécher dans un endroit sec et frais, puis remettre le capot protecteur. A conserver dans la boîte d'origine, dans un endroit sec et frais. Avant toute nouvelle utilisation, maintenir la sucette dans de l'eau à ébullition pendant 2 minutes, laisser refroidir puis presser la tétine pour faire sortir l'eau résiduelle. Ne pas utiliser de stérilisation à froid, électrique ou par micro-ondes. Ne pas exposer la sucette directement au soleil ou près d'une source de chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Utilisation prudente en cas de troubles de la déglutition, d'instabilité cardio-respiratoire ou d'autre pathologie digestive majeure nécessitant un maintien à jeun. Ne pas utiliser une même sucette chez plusieurs enfants. Pacidol doit toujours être utilisé sous la surveillance d'un adulte. Pacidol n'est pas une sucette physiologique ou anatomique destinée à calmer l'enfant en toutes circonstances. Toute unidose ouverte ne doit pas être réutilisée. Ne jamais attacher de cordon ou de ruban à la sucette. Avant chaque utilisation, examiner soigneusement la sucette en tirant légèrement sur la tétine. La jeter au moindre signe de détérioration ou de fragilité. Utiliser toujours la sucette avec le réservoir en place et bien revissé.

CONTRE-INDICATIONS :
- Rétrécissement de l'œsophage.
- Fistule œso-trachéale.
- Entérocolite ulcéro-nécrosante.
- Incapacité à avaler.
- Intolérance au fructose.

Dispositif médical. Certification CE.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

CE PANAURETTE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray auriculaire : Flacon de 30 ml (ACL 3401051373018).

COMPOSITION :
Huile minérale, Phytosqualan ®, essence de menthe verte.

PROPRIÉTÉS :
Panaurette associe un lavage mécanique à l'action du Phytosqualan, un produit dérivé de l'huile d'olive naturelle qui aide à dissoudre les bouchons de cérumen. Grâce à Panaurette, le cérumen est dissous et progressivement extrait de l'oreille par le biais d'un mécanisme de nettoyage naturel.
Le mécanisme de pulvérisation de Panaurette garantit une dispersion optimale du produit dans le conduit auditif.

UTILISATION : Élimination des bouchons de cérumen. A visée préventive également. Pour les nourrissons de plus de 3 mois, les enfants et les adultes.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Pulvériser 1 à 2 fois dans chaque oreille trois fois par jour jusqu'à dissolution du cérumen.
- Pour prévenir toute formation de bouchon de cérumen dans les oreilles : pulvériser 1 à 2 fois dans chaque oreille une fois par jour.

MODE D'EMPLOI :
Garder la tête droite. Appuyer une fois. Tête droite, attendre 10 secondes puis sécher. Nettoyer l'embout sous l'eau chaude (40 °C) pendant 10 secondes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Panaurette ne doit pas être utilisé chez les patients dont le tympan est perforé.
- Conserver hors de portée des enfants.
- Ne pas pulvériser dans les yeux.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Tenir à l'écart des rayons solaires directs et conserver à une température inférieure à 50 °C.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

PANSORAL Premières dents

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel de massage gingival apaisant : Tube de 15 ml (ACL 3401360101807).

COMPOSITION : Glycerin, water (aqua), carbomer, *Althaea officinalis* root extract, *Anthemis nobilis* flower extract, carrageenan, citric acid, potassium sorbate, sodium benzoate, sodiume hydroxide, sodium saccharin.

PROPRIÉTÉS :
L'apparition de la première dent se situe vers le 6e mois, mais peut varier de 3 mois à 1 an.
Elle s'accompagne souvent de diverses manifestations propres à chaque enfant, mais dont les plus fréquentes sont les suivantes :
- gencives fragilisées ;
- troubles digestifs mineurs (selles molles, manque d'appétit) ;
- érythème fessier ;
- salivation plus intense (le nourrisson salive plus que d'habitude et se mordille les poings).

Le gel de massage gingival Pansoral Premières dents aidera l'enfant à mieux traverser cette période d'inconfort.
Il contient 2 extraits de plantes :
- la camomille (Anthemis nobilis) ;
- la guimauve (Althaea officinalis).

La camomille et la guimauve, connues pour leurs propriétés apaisantes et adoucissantes, sont très utilisées dans le domaine dentaire. En effet, il était d'usage, autrefois, de donner des racines de guimauve à mâcher aux enfants pour diminuer l'inconfort lié aux poussées dentaires.

UTILISATION :
Lors de l'apparition des premières dents du nourrisson.

MODE D'EMPLOI : Déposer une noisette de gel sur un doigt propre et appliquer sur la gencive du nourrisson en massages légers, 3 à 4 fois par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

PANSORAL Repair

gel buccal réparateur et apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel buccal : Tube de 15 ml (EAN 3577056012334).

COMPOSITION :
Water (aqua), glycerin, carbomer, aluminium sucrose octasulfate, *Anthemis nobilis* flower extract, cetalkonium chloride, cinnamal, eugenol, flavor (aroma), limonene, methylparaben, sodium benzoate, sodium hydroxyde, sodium methylparaben, sodium propylparaben, sodium saccharin.

PROPRIÉTÉS :
Il existe plusieurs origines aux irritations de la bouche chez l'enfant et l'adulte : les irritations liées au port d'appareils orthodontiques, la consommation de certains aliments. Ces irritations sont généralement sans gravité mais elles peuvent entraîner des gênes pour parler ou s'alimenter.
Pansoral Repair associe dans sa composition :
- un extrait de camomille ;
- du sucralfate.

Pansoral Repair est une formule spécifiquement adaptée qui contribue à apaiser et réparer la muqueuse buccale de l'enfant et de l'adulte.

UTILISATION :
Gel apaisant et réparateur pour application buccale.
Soin pour muqueuse buccale chez l'enfant et l'adulte, en particulier en cas d'irritations liées au port d'appareils orthodontiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer en massant une noisette de gel sur la zone sensible 3 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter le contact avec les yeux. Ne pas avaler. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 3 ans.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

PANXEOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 75 (ACL 285 521.4).

COMPOSITION :
Par comprimé : Extrait sec de sommités fleuries d'*Eschscholtzia californica* 150 mg. Extrait sec de parties aériennes de *Passiflora incarnata* 150 mg.
Excipients : cellulose microcristalline, lactose, stéarate de magnésium, silice colloïdale, agents d'enrobage.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Favorise la relaxation optimale et améliore la qualité du sommeil naturel.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 3 comprimés le soir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne convient pas à l'enfant de moins de 6 ans.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

PAPAÏNE TROUETTE-PERRET ®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 200 ml (ACL 995 458.6).
Sirop : Flacon de 200 ml (ACL 995 456.3).

COMPOSITION :
Ingrédients solution buvable :
Eau purifiée, saccharose, alcool, eau de fleur d'oranger, suc du fruit de Carica papaya contenant de la papaïne. Aromatisants : alcoolat de mélisse, huile essentielle d'anis étoilé, arôme cacao, vanilline. Conservateurs : benzoate de sodium, sorbate de potassium.
Alcool : 21 % v/v.
Ingrédients sirop : Eau purifiée, saccharose, suc du fruit de Carica papaya contenant de la papaïne. Aromatisants : arômes naturels groseille et framboise, arôme cacao. Conservateurs : benzoate de sodium, sorbate de potassium.
Apport journalier de suc du fruit de Carica papaya pour 3 cuillères à soupe : 207 mg.

ALLÉGATIONS : Apport d'enzymes protéolytiques naturelles. Support pour l'administration des huiles essentielles.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 3 cuillères à soupe par jour.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ce produit est destiné aux adultes et adolescents.
La consommation de Papaïne Trouette-Perret ne doit pas se substituer à un régime alimentaire varié et à un mode de vie sain.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

CE PARASIDOSE ® soin traitant

PRÉSENTATION : Tubes à canule de 100 mL (ACL 205 614.0 ; EAN 3518646043048) et de 200 mL (ACL 205 615.7 ; EAN 3518646042997), peigne fin et charlotte inclus.

COMPOSITION :
Biococidine®, parfum, excipients. Sans paraben, sans phénoxyéthanol, sans allergène, sans silicone.

PROPRIÉTÉS : Le soin traitant Parasidose permet d'éliminer les poux et les lentes. Il agit par asphyxie, en obstruant les voies respiratoires.

UTILISATION :
Traitement des poux de tête et des lentes. Peut s'utiliser dès 3 mois, chez les femmes enceintes et allaitantes.

MODE D'EMPLOI : Soin à appliquer 15 minutes.

Dispositif médical, classe I.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.parasidose.fr

CE PARI BOY ® SX
générateur d'aérosol

PRÉSENTATION :
Système pneumatique pour la nébulisation.
Compresseur fourni avec nébuliseur PARI LC SPRINT SP et compatible avec les autres nébuliseurs de la marque PARI (référence 85G3003 ; ACL 3401046504625).

PROPRIÉTÉS :
- Compresseur à piston, léger et compact.
- Dimensions : 19,2 x 14,5 x 15 cm.
- Poids net : 1,7 kg.
- Pression de service : 1,6 bar.
- Débit d'air produit : 5 l/min.
- Garantie sur le compresseur : 4 ans.

Caractéristiques de l'aérosol produit (selon NF EN 13544) :
- Débit d'aérosol produit : 0,20 ml/min.
- Diamètre massique médian des particules (MMAD) : 4,5 µm.
- Fraction respirable (% particules < 5 µm) : 56 %.
- Quantité d'aérosol produite : 0,50 ml.

Mesures réalisées avec le nébuliseur PARI LC SPRINT SP.

Tarif LPPR :
9,30 € (location hebdomadaire courte durée compresseur ; code LPPR 101C03.11).
4,57 € (location hebdomadaire longue durée compresseur ; code LPPR 101C03.121).
2,74 € (location hebdomadaire longue durée compresseur > 65e semaine traitement ; code LPPR 101C03.122).
Dispositif médical classe II a. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

CE PARI LC SPRINT ® SP
nébuliseur

PRÉSENTATION :
Nébuliseur pneumatique à double venturi (augmente le débit d'aérosol produit pendant l'inspiration du patient).
A utiliser avec un compresseur PARI.

PROPRIÉTÉS :
- Valves économiseuses réduisant le gaspillage du produit nébulisé pendant les expirations.
- Réutilisable pendant 6 semaines.
- Désinfection par ébullition, vapeur (étuve).

Caractéristiques de l'aérosol produit (selon NF EN 13544) :
- Débit d'aérosol produit : 0,20 ml/min.
- Diamètre massique médian des particules (MMAD) : 4,5 µm.
- Fraction respirable (% particules < 5 µm) : 56 %.
- Quantité d'aérosol produite : 0,50 ml.

Mesures réalisées avec compresseur PARI BOY SX.

Références du nébuliseur PARI LC Sprint SP :
- Nébuliseur avec embout buccal et tubulure : 23G6110 (ACL 3401046504793).
- Nébuliseur avec masque enfant : 23G6120 (ACL 3401046504915).
- Nébuliseur avec masque adulte : 23G6130 (ACL 3401046504854).
- Nébuliseur avec coude et masque nourrisson coccinelle : 23G6150 (ACL 3401051600855).

Tarif LPPR :
12,93 € (achat nébuliseur ; code LPPR 101C03.13).
Dispositif médical classe II a. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

PARODIUM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel gingival soin gencives sensibles : Tube de 50 ml (EAN 3577056016868).

COMPOSITION : Water (aqua), propylene glycol, carbomer, flavor (aroma), CI 16255, chlorhexidine digluconate, eugenol, limonene, maltodextrin, *Rheum palmatum* root extract, silica, sodium hydroxide, sodium saccharin.

PROPRIÉTÉS : Assainissant, apaisant.

UTILISATION : Favorise l'élimination de la plaque dentaire, apaise les gencives sensibles et purifie l'haleine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser avant l'âge de 12 ans. Ne pas avaler.
Ne remplace pas le brossage des dents après chaque repas.

MODE D'EMPLOI :
En application sur la gencive soit avec le doigt, soit avec l'applicateur spécialement conçu à cet effet. Une utilisation 3 fois par jour est conseillée. Ne pas rincer.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE ORAL CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

CE PATELLARELIEVER
genouillère articulée

PRÉSENTATION :
Genouillère articulée avec système de traction de la rotule.
1 modèle disponible en 6 tailles.

Taille	Tour de genou	ACL	
		Genouillère gauche	Genouillère droite
1	32-34 cm	3401060235949	3401060235888
2	35-37 cm	3401060235963	3401060235895
3	38-41 cm	3401060235987	3401060235901
4	42-45 cm	3401060235994	3401060235918
5	46-49 cm	3401060236007	3401060235925
6	50-53 cm	3401060236014	3401060235932

COMPOSITION : 83 % polyamide, 9 % élasthanne, 7 % élastodiène, 1 % silicone, mousse 100 % EVA.

PROPRIÉTÉS :
- Insert rotulien de forme anatomique.
- Système de traction pour corriger l'alignement et la cinématique de la rotule.
- Tricotage anatomique assurant une compression homogène.
- Maille fine et souple au niveau du creux poplité pour un maximum de confort.
- Fils siliconés sur le haut de la genouillère, optimisant la tenue de l'orthèse sur la jambe.
- Articulations latérales intégrées.

INDICATIONS :
- Syndrome fémoro-patellaire.
- Latéralisation patellaire.
- Instabilité rotulienne.
- Luxations et subluxations de la rotule.
- Arthrose fémoro-patellaire.
- Douleurs au niveau de la rotule.
- Œdème du genou/épanchement articulaire.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas placer le produit directement en contact avec une peau lésée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Entretien :
- Voir étiquette produit.
- Enlever les armatures pour le lavage.
- Lavage en machine à 30 °C (cycle délicat), de préférence dans un sac de lavage.
- Fermer les auto-agrippants avant lavage.
- Ne pas utiliser de détergents, adoucissants ou de produits agressifs (produits chlorés).
- Essorer par pression.
- Sécher à l'air libre, loin d'une source de chaleur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Suivre les conseils du professionnel de santé qui a prescrit ou délivré le produit. Le port de ce produit, comme tout produit de compression, peut faire apparaître chez certaines personnes des réactions cutanées (rougeurs, érythèmes). Le cas échéant, il peut être préférable de réajuster ou retirer le produit et demander conseil au professionnel qui l'a délivré.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE. Lire attentivement la notice avant toute utilisation. Ce dispositif est pris en charge par l'assurance maladie.

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR 2152211).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

PEAK FLOW ®

PRÉSENTATION :
Dispositif de mesure du Débit Expiratoire de Pointe. Existe en trois versions :
- Mini-Wright Standard (pour plus de 6 ans) : débits de 60 à 800 l/min (ACL 703 307.2 ; code LPPR 1172772).
- Mini-Wright Enfant avec moulin incitatif : échelle de 30 à 400 l/min (ACL 703 308.9 ; code LPPR 1172772).
- Airzone (tous patients) : débit de 60 à 800 l/min, embouts jetables enfant Ø 20 (ACL 435 776.2 ; code LPPR 1172772).

Adaptateurs et embouts carton disponibles (double voie ou à valve anti-retour).

PROPRIÉTÉS :
Très grande précision dans la mesure du DEP et excellente reproductibilité grâce à un calibrage individuel des 3 Peak Flow.
L'Airzone, destiné aux patients, est doté de curseurs de couleurs constituant un repère visuel pour le patient qui situe ainsi l'état de son souffle (zone verte : 80 % < DEP < 100 % ; zone jaune : 50 % < DEP < 80 % ; zone rouge : DEP < 50 %).

Entretien par lavage à l'eau tiède savonneuse ou désinfection à froid.

Tarif LPPR : 22,87 € (code LPPR 1172772).

MEDIFLUX
Parc aux Vignes. 19, allée des Vendanges
77183 Croissy-Beaubourg
Tél : 01 60 93 90 60. Fax : 01 60 06 49 82
E-mail : contact@mediflux.fr
Site web : www.mediflux.fr

PEDIAKID® IMMUNO-FORT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop : Flacon de 125 ml, sous étui (ACL 205 151.0) et flacon familial de 250 ml (ACL 203 019.8).

COMPOSITION : Sirop d'agave 40 %, fibres d'acacia 15 %, extraits hydroglycérinés de plantes (acérola, brocoli, échinacée, ginseng, cynorrhodon) et propolis : 7,5 %, vitamine C, cuivre et manganèse. Concentré naturel de myrtille.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Complément alimentaire contenant des vitamines et minéraux (vitamine C, cuivre et manganèse) et des extraits de plantes (échinacée, ginseng, cynorrhodon) qui contribuent à stimuler les défenses naturelles, améliorer la résistance de l'organisme et l'aider à lutter contre les agressions extérieures.

CONSEILS D'UTILISATION :
Peut être utilisé dès lors que l'alimentation de l'enfant est diversifiée.
- Avant 5 ans : 1 cuillère à café matin et midi après le repas.
- Après 5 ans : 2 cuillères à café matin et midi après le repas.

Laboratoires INELDEA
ZI Carros. 4e Avenue - 10e Rue. 06510 Carros
Tél : 04 92 02 02 22. Fax : 04 97 02 09 28
Site web : www.ineldea.com

CE PEDIMED DM
pieds secs et très secs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème podologique : Tube de 100 ml (ACL 783 172.1 ; EAN 3577051576954).

COMPOSITION :
Water (aqua), glycerin, petrolatum, cyclomethicone, glyceryl stearate, PEG-12, *Ruscus aculeatus* root extract (*Ruscus aculeatus*), urea, stearic acid, lactamide MEA, dimethiconol, fragrance (parfum), piroctone olamine, tocopheryl nicotinate, triethanolamine.
Allergènes contenus dans le parfum : benzyl benzoate, citral, hexyl cinnamal, limonene, linalool.

PROPRIÉTÉS :
Pedimed DM est une crème de traitement pour les pieds qui agit comme une barrière protectrice avec effet hydratant. Ce dispositif médical prévient et traite les signes et les symptômes de sécheresse cutanée communément associés au pied du patient diabétique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Crème à usage cutané externe à appliquer avec des mains propres sur les zones à traiter. L'application se fait par légers massages sur pieds propres et correctement séchés. Se laver les mains après utilisation. 2 applications par jour, toutefois 3 applications sont possibles si nécessaire.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des constituants. Ne pas associer simultanément à un autre traitement topique. Ne pas appliquer sur peau lésée. Ne pas appliquer sur les yeux. Ne pas avaler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Conserver hors de portée des enfants.
Chez les sujets diabétiques, le produit ne devra pas être appliqué entre les orteils.
Bien reboucher après usage.
Ne pas utiliser si l'emballage semble endommagé.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante.
Ne pas dépasser 25 °C.
Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.

Dispositif médical.
Fabricant : Pierre Fabre Medical Devices, 29, av. du Sidobre, 81106 Castres cedex.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

CE PEHA-HAFT LATEX FREE
bande extensible auto-adhérente de maintien

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande auto-adhérente, longueur : 4 m étirés, emballage sous boîte individuelle.

EAN	Dimensions	Prix limite de vente	Tarif LPPR	Code LPPR
4049500749923	4 m x 4 cm	2,33 €	1,17 €	1373625
4049500749947	4 m x 6 cm	2,58 €	1,29 €	1320014
4049500749961	4 m x 8 cm	2,78 €	1,39 €	1340778
4049500749985	4 m x 10 cm	2,97 €	1,49 €	1351635
4049500750004	4 m x 12 cm	3,17 €	1,59 €	1337635

COMPOSITION : 43 % viscose, 37 % coton, 20 % polyamide. Sans latex naturel.

PROPRIÉTÉS :
Pratique : une légère pression sur la bande suffit à sécuriser la pose.
Excellent maintien du pansement et retrait facile.
Confortable pour le patient : ne colle pas à la peau, extensible et respirante.

INDICATIONS :
- Maintien des pansements sur toutes les localisations, y compris les plus difficiles, comme les articulations et les extrémités.
- Convient également pour la fixation de matériel de rembourrage, de canules, etc.
- Confection de doigtier.

Marquage CE. Classe I.
Remb Séc soc conforme à la LPPR.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

PEPTI-JUNIOR PICOT®
1er, 2e âge et Croissance
aliments diététiques
destinés à des fins médicales spéciales

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait en poudre : Boîtes de 460 g (1er âge : EAN 3551100715938 ; 2e âge : EAN 3551100715945 ; Croissance : EAN 3551100822605), avec mesurette de 4,5 g.

PROPRIÉTÉS :
A base de peptides à chaîne courte, dextrine-maltose, triglycérides à chaîne moyenne, minéraux et vitamines. La fraction protéique de Pepti-Junior est constituée d'un hydrolysat enzymatique des protéines du lactosérum.
La combinaison de peptides à chaîne courte ainsi obtenue permet d'utiliser de façon optimale les capacités d'absorption intestinale, même dans les pathologies aiguës.

COMPOSITION :
Pepti-Junior Picot 1er âge :
Sirop de glucose, protéines de lactosérum hydrolysées (lait), triglycérides à chaîne moyenne (TCM), huiles végétales (colza, tournesol, palme), minéraux (phosphate tricalcique, phosphate dipotassique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, carbonate de calcium, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras), huile de poisson (source de DHA), huile de Mortierella alpina (source d'acide arachidonique), correcteur d'acidité (acide citrique), vitamines (C, E, B_5, PP, A, B_2, K, B_1, D, B_6, B_9, H, B_{12}), chlorure de choline, taurine, nucléotides (cytidine-5 monophosphate, uridine-5 monophosphate, adénosine-5 monophosphate, inosine-5 monophosphate, guanosine-5 monophosphate), inositol, L-carnitine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2156	291
	kcal	515	69,6
Protéines	g	14,0	1,9
- hydrolysat de protéines du lactosérum	g	14,0	1,9
Glucides	g	53,4	7,2
- dont sucres	g	8,6	1,2
- maltodextrines	g	44,8	6,0
- lactose	mg	< 51	< 7
Lipides	g	27,3	3,7
- dont acides gras saturés	g	16,0	2,2
- TCM	g	13,7	1,8
- ac linoléique	mg	3800	513
- ac α-linolénique	mg	645	87
- ARA	mg	55	7,4
- DHA	mg	55	7,4
Sel	g	0,36	0,05
Minéraux :			
- Sodium	mg	144	19,4
- Potassium	mg	400	54,0
- Chlorure	mg	330	44,6
- Calcium	mg	660	89,1
- Phosphore	mg	360	48,6
- Magnésium	mg	40,0	5,4
- Fer	mg	6,0	0,81
- Zinc	mg	3,9	0,53
- Manganèse	µg	327	44,1
- Cuivre	µg	314	42,4
- Iode	µg	93,0	12,6
- Sélénium	µg	9,8	1,3
- Fluorure	µg	< 500	< 67
- Chrome	µg	< 50	< 6,7
- Molybdène	µg	< 50	< 6,7
Vitamines :			
- A	µg ER	405	54,7
- D	µg	11,4	1,5
- E	mg α-TE	14,4	1,9
- K	µg	37,0	5,0
- C	mg	65,0	8,8
- Thiamine (B_1)	µg	387	52,2
- Riboflavine (B_2)	µg	740	99,9
- B_6	µg	380	51,3
- B_{12}	µg	1,4	0,19
- Niacine (PP)	µg-EN	7367	995
- Acide folique (B_9)	µg	70,0	9,5
- Ac pantothénique (B_5)	µg	2578	348
- Biotine (H)	µg	13,0	1,8
Choline	mg	77,0	10,4
Inositol	mg	25,0	3,4
L-carnitine	mg	8,3	1,1
Taurine	mg	41,0	5,5
Nucléotides	mg	25,0	3,4
Osmolarité		226 mOsm/l	

Pepti-Junior Picot 2e âge :
Sirop de glucose, protéines de lactosérum hydrolysées (lait), triglycérides à chaîne moyenne (TCM), huiles végétales (colza, tournesol, palme), minéraux (phosphate tricalcique, phosphate dipotassique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, carbonate de calcium, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiants (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras), huile de poisson (source de DHA), huile de Mortierella alpina (source d'acide arachidonique), correcteur d'acidité (acide citrique), vitamines (C, E, B_5, PP, A, B_2, K, B_1, D, B_6, B_9, H, B_{12}), chlorure de choline, vanilline, taurine, nucléotides (cytidine-5 monophosphate, uridine-5 monophosphate, adénosine-5 monophosphate, inosine-5 monophosphate, guanosine-5 monophosphate), inositol, L-carnitine, antioxygènes (palmitate d'ascorbyle, tocophérols).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2156	291
	kcal	515	69,6
Protéines	g	14,0	1,9
- hydrolysat de protéines du lactosérum	g	14,0	1,9
Glucides	g	53,4	7,2
- dont sucres	g	8,6	1,2
- maltodextrines	g	44,8	6,0
- lactose	mg	< 51	< 7
Lipides	g	27,3	3,7
- dont acides gras saturés	g	16,0	2,2
- TCM	g	13,7	1,8
- ac linoléique	mg	3800	513
- ac α-linolénique	mg	645	87
- ARA	mg	55	7,4
- DHA	mg	55	7,4
Sel	g	0,36	0,05
Minéraux :			
- Sodium	mg	144	19,4
- Potassium	mg	430	58,1
- Chlorure	mg	330	44,6
- Calcium	mg	660	89,1
- Phosphore	mg	360	48,6
- Magnésium	mg	48,4	6,5
- Fer	mg	6,3	0,9
- Zinc	mg	4,4	0,6
- Manganèse	µg	327	44,1
- Cuivre	µg	314	42,4
- Iode	µg	93,0	12,6
- Sélénium	µg	9,8	1,3
- Fluorure	µg	< 500	< 67
- Chrome	µg	< 50	< 6,7
- Molybdène	µg	< 50	< 6,7
Vitamines :			
- A	µg ER	405	54,7
- D	µg	11,4	1,5
- E	mg α-TE	14,4	1,9
- K	µg	37,0	5,0
- C	mg	70,0	9,5
- Thiamine (B_1)	µg	416	56,2
- Riboflavine (B_2)	µg	851	115
- B_6	µg	398	53,7
- B_{12}	µg	1,4	0,19
- Niacine (PP)	µg-EN	7367	995
- Acide folique (B_9)	µg	70,0	9,5
- Ac pantothénique (B_5)	µg	2578	348
- Biotine (H)	µg	13,0	1,8
Choline	mg	77,0	10,4
Inositol	mg	25,0	3,4
L-carnitine	mg	8,3	1,1
Taurine	mg	41,0	5,5
Nucléotides	mg	25,0	3,4
Osmolarité		226 mOsm/l	

Pepti-Junior Picot Croissance :
Sirop de glucose, protéines de lactosérum hydrolysées (lait), triglycérides à chaîne moyenne (TCM), huiles végétales (colza, tournesol, palme), sucre, minéraux (phosphate tricalcique, phosphate dipotassique, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, pyrophosphate de fer encapsulé (amidon de maïs, pyrophosphate ferrique, lécithine de tournesol), sulfate ferreux, sulfate de zinc, carbonate de calcium, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (esters citriques de mono et diglycérides d'acides gras), huile de poisson (source de DHA), arôme naturel de vanille, correcteur d'acidité (acide citrique), vitamines (C, E, B_5, PP, A, D, B_2, K, B_1, B_6, B_9, H, B_{12}), chlorure de choline, vanilline, taurine, inositol, L-carnitine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2103	284
	kcal	502	68
Protéines	g	12,8	1,7
- hydrolysat de protéines du lactosérum	g	12,8	1,7
Glucides	g	56,9	7,7
- dont sucres	g	16,5	2,2
- lactose	mg	< 50	< 7
- saccharose	g	7,0	0,95
Lipides	g	24,8	3,3
- dont acides gras saturés	g	14,5	2,0
- TCM	g	12,7	1,7
- ac linoléique	mg	3500	473
- ac α-linolénique	mg	600	81
- DHA	mg	52	7
Sel	g	0,33	0,04
Minéraux :			
- Sodium	mg	130	17,6
- Potassium	mg	390	52,7
- Chlorure	mg	360	48,6
- Calcium	mg	740	99,9
- Phosphore	mg	380	51,3
- Magnésium	mg	55,6	7,5
- Fer	mg	8,9	1,2
- Zinc	mg	4,0	0,54
- Manganèse	µg	295	39,8
- Cuivre	µg	285	38,5
- Iode	µg	84,0	11,3
- Sélénium	µg	8,9	1,2
- Fluorure	µg	< 500	< 68
- Chrome	µg	< 50	< 7
- Molybdène	µg	< 50	< 7
Vitamines :			
- A	µg ER	360	48,6
- D	µg	13,0	1,8
- E	mg α-TE	13,1	1,8
- K	µg	33,7	4,5
- C	mg	60,0	8,1
- Thiamine (B_1)	µg	378	51,0
- Riboflavine (B_2)	µg	774	104
- B_6	µg	362	48,9
- B_{12}	µg	1,3	0,18
- Niacine (PP)	µg-EN	6733	909
- Acide folique (B_9)	µg	63,0	8,5
- Ac pantothénique (B_5)	µg	2345	317
- Biotine (H)	µg	11,8	1,6
Choline	mg	70,0	9,5
Inositol	mg	22,0	3,0
L-carnitine	mg	7,5	1,0
Taurine	mg	37,0	5,0
Osmolarité		226 mOsm/l	

INDICATIONS :
- Allergies aux protéines du lait de vache.
- Réalimentation des diarrhées aiguës du nourrisson de moins de 4 mois.
- Réalimentation des diarrhées prolongées ou chroniques.
- Malnutrition protéino-énergétique.
- Malabsorption, maldigestion des graisses :
  - intolérance au gluten (pendant la phase initiale du régime d'exclusion),
  - insuffisance pancréatique (mucoviscidose, maladie de Schwachmann).
- Maladies inflammatoires du tube digestif (Crohn, rectocolite).
- Chirurgie digestive (résection intestinale).

CONSEILS D'UTILISATION :
Pepti-Junior peut être administré :
- au biberon,
- en nutrition entérale à débit constant,
- en boisson, même chez les plus grands, en raison de son goût agréable.

Reconstitution : Pour une reconstitution habituelle à 13,5 %, diluer le contenu d'une mesurette arasée dans 30 ml d'eau préalablement bouillie ou minérale.
Se conserve 4 semaines après ouverture.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 23,19 € TTC la boîte de 460 g.
Prise en charge dans le cadre de l'allergie avérée aux protéines de lait de vache (14,69 € TTC la boîte de 460 g ; code LPPR : 1115219), la diarrhée aiguë du nourrisson de moins de 6 mois, le syndrome de malabsorption (14,69 € TTC la boîte de 460 g ; code LPPR : 1120947) et le syndrome de malabsorption en nutrition entérale (15,47 € TTC la boîte de 460 g ; code LPPR : 1105008).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr

PEPTICATE ®
(anciennement GALLIAGÈNE)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS : Boîtes de 450 g, avec mesurette.

COMPOSITION :
A base d'hydrolysat poussé de protéines de lactosérum, avec AGPI-LC, lactose et fibres prébiotiques lc FOS/sc GOS 1:9 (fructo-oligosaccharides à chaîne longue/galacto-oligosaccharides à chaîne courte). Sans gluten. Non aromatisé.
Analyse moyenne :
- *Pepticate 1/Galliagène 1 :* 100 ml apportent 280 kJ (67 kcal) et 1,6 g de protéines, 13 vitamines et 12 minéraux.
- *Pepticate 2/Galliagène 2 :* 100 ml apportent 285 kJ (68 kcal) et 1,6 g de protéines, 13 vitamines et 12 minéraux.

INDICATIONS :
Allergie aux protéines de lait de vache en première intention.
- Pepticate 1/Galliagène 1 peut être utilisé comme seule source d'alimentation jusqu'à 6 mois.
- Pepticate 2/Galliagène 2 s'utilise dans le cadre d'une alimentation progressivement diversifiée à partir de 6 mois.

MODE D'EMPLOI :
- Pepticate 1/Galliagène 1 : reconstitution standard 13,6 % p/v, soit 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau.
- Pepticate 2/Galliagène 2 : reconstitution standard 14,4 % p/v, soit 1 mesurette rase pour 30 ml d'eau.

Utiliser uniquement la mesurette fournie.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A stocker dans un endroit sec et frais.
Après ouverture : utiliser dans un délai d'un mois.

Tarif LPPR :
12,96 € TTC la boîte de 450 g (code LPPR 1168049).
Prix limite de vente au public : 20,46 €.
- *Pepticate 1/Galliagène 1 :* EAN 8718117605309.
- *Pepticate 2/Galliagène 2 :* EAN 8718117605316.

Pepticate remplace Galliagène depuis décembre 2017 (formules inchangées).

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr
Site web : www.APLV.fr

PERCUTALFA ® Vergetures
émulsion corps

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion H/E : Tube de 200 ml (ACL 3401398310622 ; EAN 3577056006074).

COMPOSITION : Water (aqua), cetearyl alcohol, glycolic acid, mineral oil (paraffinum liquidum), glycine soja (soybean) oil (glycine soja oil), propylene glycol dicaprylate/dicaprate, citric acid, dimethicone, sodium hydroxide, polyacrylamide, cetearyl glucoside, C13-14 isoparaffin, fragrance (parfum), laureth-7, limonene, linalool.

PROPRIÉTÉS :
Percutalfa Vergetures émulsion corps est un produit formulé pour aider à prévenir l'apparition des vergetures et atténuer les vergetures naissantes.
Elle hydrate la peau et l'aide à conserver sa souplesse.
Elle est adaptée au soin de la peau lors d'une variation de poids (régime amincissant, puberté...) ou durant la grossesse (à partir du 4e mois) et après l'accouchement.

UTILISATION : Favorise l'atténuation des vergetures sur les zones concernées (ventre, cuisses, hanches).

MODE D'EMPLOI : Percutalfa Vergetures émulsion corps s'utilise en massages circulaires, matin et soir, sur une peau propre et sèche, pour une durée d'utilisation de 12 semaines. En cas de grossesse, appliquer le produit à partir du 4e mois. Éviter d'appliquer sur les seins en cas d'allaitement. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur une peau irritée.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

PERCUTALGIN' PHYTO ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion-gel : Tube de 60 ml (ACL 3401353843998).

COMPOSITION :
Aqua, butylene glycol, Eugenia caryophyllus bud oil, Myrtus communis oil, Laurus nobilis oil, sodium polyacrylate, tocopheryl acetate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, sodium hydroxide, eugenol*, isoeugenol*, linalol*, D-limonene*, geraniol*.
* Présent naturellement dans les huiles essentielles de clous de girofle, myrte et laurier.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Percutalgin' Phyto est une association de 3 huiles essentielles (clous de girofle, laurier noble et myrte rouge), connues pour procurer une sensation d'apaisement et pour favoriser la relaxation des muscles. Élaboré sous la forme d'une émulsion-gel spécifique pour le massage, Percutalgin' Phyto, appliqué avant ou après l'effort physique, contribue à détendre les muscles, à apaiser et aider à la récupération.

CONSEILS D'UTILISATION :
Percutalgin' Phyto peut etre utilisé avant ou après un effort musculaire.
Appliquer l'émulsion-gel Percutalgin' Phyto sur la zone concernée et effectuer un massage jusqu'à pénétration complète de l'émulsion-gel. 2 à 3 applications quotidiennes sont recommandées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes.
Conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
13, rue Périer. 92120 Montrouge
Tél : 01 42 31 30 30

PERMAFLORE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Gélule d'origine végétale :* Boîte de 30 (ACL 3401560290332).

COMPOSITION :	*p gélule*
Lécithine de colza	200 mg
- dont phosphatidylcholine	50 mg
Melon d'eau (fruit)	80 mg
- dont L-citrulline	5 mg
Vitamine B3	8 mg
Vitamine E naturelle	6 mg
Vitamine B2	0,7 mg
Vitamine B8	25 µg
Vitamine D3	2,5 µg

PROPRIÉTÉS :
- Les vitamines B2, B3 et B8 contribuent au maintien de muqueuses normales.
- La vitamine D contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.
- La vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 gélule(s) par jour.
Programme renouvelable de 1 mois.
Pas de contre-indications chez la femme enceinte ou allaitante.

Prix conseillé : 14,28 € TTC (boîte de 30 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

PERMÉAEXPERT ®
complément alimentaire
à base de L-glutamine, de levure et de plantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacon de 90 (ACL 3401560084139).

COMPOSITION :
Levure *Saccharomyces cerevisiae* Lesaffre®, L-glutamine, fibre de gomme d'acacia, chondroïtine, curcuma, zinc et vitamine B_2.
Excipient : stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS :
PerméaExpert est composé de nombreux actifs spécifiques (levure Lynside, glutamine, curcuma, chondroïtine) et de vitamine B_2 qui participe au maintien des muqueuses normales (telles que la muqueuse intestinale) et contribue à retrouver un confort digestif (curcuma).

CONSEILS D'UTILISATION :
Toujours en association avec ProbioRégul + :
- intégrité de la muqueuse intestinale : 2 gélules matin, midi et soir pendant 15 jours AR ;
- maintien de la muqueuse intestinale : 1 gélule matin, midi et soir pendant 2 mois.

Utilisation au long cours possible sans effet secondaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Déconseillé chez la femme enceinte et chez l'épileptique (glutamine).

Prix conseillé : 29,90 € (flacon de 90 gélules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

CE PETIT DRILL ® TOUX SÈCHE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop nourrisson et enfant : Flacon de 125 ml, muni d'un bouchon de sécurité enfant, avec pipette doseuse graduée à 5 ml pour administration orale (EAN 3577056009730 ; ACL 3401045188406).

COMPOSITION : Glycérol, maltitol liquide (E965), hydroxyéthylcellulose, benzoate de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, arôme fraise, eau purifiée. Sans sucre. Sans colorant. Sans parabène.

UTILISATION :
Soulage l'irritation associée à la toux sèche en tapissant et en humidifiant la gorge.
Conçu pour être administré chez le nourrisson dès l'âge de 6 mois et chez l'enfant jusqu'à 6 ans.

MODE D'EMPLOI :
- Utiliser la pipette doseuse fournie dans la boîte.
- Plonger la pipette dans le flacon et tirer sur le piston blanc jusqu'au trait noir de mesure pour prélever une dose de 5 ml.
- Introduire l'extrémité de la pipette dans la bouche de l'enfant en le positionnant de façon à éviter une fausse-route du sirop, puis pousser lentement et sans à-coups sur le piston de la pipette pour que le nourrisson/l'enfant avale le sirop.
- Répéter cette opération si nécessaire en respectant les doses ci-dessous.

Âge	Posologie
Nourrisson de 6 à 12 mois	Une dose de 5 ml par prise
Nourrisson/Enfant de 1 à 6 ans	Deux doses de 5 ml par prise
3 à 4 fois par 24 heures si nécessaire Si les symptômes persistent plus de 3 jours, consulter un médecin	

En cas d'oubli d'administration de Petit Drill sirop à l'enfant au moment voulu, ne pas doubler la prise. Respecter la dose définie par prise en fonction du nourrisson/enfant.
Rincer la pipette après chaque utilisation à l'eau froide en actionnant le piston plusieurs fois. Vérifier que la pipette soit propre avant de la ranger dans la boîte.
Informations concernant la pipette :
La pipette fournie avec le sirop est spécialement adaptée pour administrer une dose de 5 ml de Petit Drill sirop.
En cas de perte ou de détérioration de la pipette, ne pas utiliser la pipette d'un autre produit.
Les pièces plastique de la pipette peuvent se déformer en cas d'exposition à la chaleur.
Aussi :
- ne pas utiliser un moyen de nettoyage tel que le lave-vaisselle ;
- ne pas stériliser à chaud ;
- ne pas placer la pipette dans un four à micro-ondes.

CONTRE-INDICATIONS :
- Nourrisson de moins de 6 mois.
- Allergie à l'un des composants.
- Intolérance héréditaire au fructose (fructosémie congénitale) du fait de la présence de maltitol se transformant en fructose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez le nourrisson de 6 à 12 mois, un avis médical est recommandé.
- En cas de signes de gravité associés à la toux sèche (tels que difficulté à respirer, fièvre persistante au-delà de 3 jours, vomissements répétés, difficultés à s'alimenter, diarrhée, modifications du comportement ou trouble du sommeil...), consulter un médecin. En effet, la toux est le plus souvent liée à une infection virale des voies respiratoires, mais elle peut être le signe d'une maladie nécessitant une prise en charge spécifique (laryngite, pneumopathie, asthme...).
- En cas de contact involontaire avec le nez, les yeux ou les oreilles de l'enfant, rincer à l'aide de sérum physiologique pour éliminer le sirop.
- Tenir hors de portée de nourrissons/enfants, notamment la pipette.

Effets indésirables éventuels :
Si l'enfant présente un effet indésirable ou en cas de doute, arrêter la prise du sirop et contacter un médecin ou un pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le flacon bien fermé, à température ambiante.
Après la 1re ouverture : Ne pas utiliser au-delà de 3 mois.
Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption (voir sur l'étiquette du flacon et/ou sur la boîte).

Marquage CE.
Fabriqué par : Pierre Fabre Medical Devices, 29, av du Sidobre, 81106 Castres cedex, France.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

PHARMATON ® CAPSERGY

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 30 (ACL 3401599778481) et de 60 (ACL 3401599778313).

COMPOSITION :
Hydrogénophospate de calcium ; huiles végétales : colza, palme ; gélatine ; graisse végétale : coco hydrogéné ; humectant : glycérol ; lécithine de **soja** ; acide ascorbique (vitamine C) ; extrait de ginseng standardisé G115 Pharmaton (tiré de racines de *Panax ginseng* C.A. Meyer ; contient du **lactose** provenant du **lait**) ; sulfate de fer ; acétate de d-alpha-tocophéryl (vitamine E) ; nicotinamide (vitamine B_3) ; sulfate de manganèse monohydraté ; sulfate de zinc monohydraté ; sulfate de cuivre ; arôme : éthylvanilline ; hydrochlorure de pyridoxine (vitamine B_6) ; nitrate de thiamine (vitamine B_1) ; riboflavine (vitamine B_2) ; colorants : oxydes de fer noir et rouge ; vitamine A (support : huile d'arachide) ; acide folique (vitamine B_9) ; sélénite de sodium ; biotine (vitamine B_8) ; cholécalciférol (vitamine D_3) ; cyanocobalamine (vitamine B_{12}).

Analyse moyenne	p capsule	% VNR*
Ginseng**	40 mg	-
Vitamines :		
- A	800 µg	100
- B_1	1,1 mg	100
- B_2	1,4 mg	100
- B_3	16 mg	100
- B_6	1,4 mg	100
- B_8	50 µg	100
- B_9	200 µg	100
- B_{12}	2,5 µg	100
- C	60 mg	75
- D	5,0 µg	100
- E	12 mg	100
Minéraux et oligoéléments :		
- Calcium	120 mg	15
- Cuivre	1,0 µg	100
- Fer	10,5 mg	75
- Manganèse	2,0 mg	100
- Sélénium	55 µg	100
- Zinc	1,5 mg	15

* VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence (Apport de Référence).
** Plante : extrait de ginseng standardisé G115 (tiré de racines de *Panax ginseng* C.A. Meyer).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Pharmaton Capsergy contient un extrait de ginseng standardisé G115 (tiré de racines de *Panax ginseng* C.A. Meyer) qui aide à maintenir les capacités physiques et intellectuelles (mémoire, attention, etc.) en cas de fatigue passagère ou de baisse de la concentration. En effet, il contribue à un surcroît d'énergie et participe à une bonne performance cognitive.
Il a été prouvé scientifiquement que cet extrait aide à la résistance de l'organisme face au stress*.
Pharmaton Capsergy est également composé de 11 vitamines, de 6 minéraux et oligoéléments. Les nutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments) sont des substances non fabriquées par l'organisme et qui sont cependant indispensables à son bon fonctionnement.
* Pujol P et al. Effects of a Ginseng Extract alone and combined with other elements on free radical production and hemoglobin reoxygenation following a maximal stress test. 1996 Int Pre-Olympic Sci Cong, Dallas, 10-14 Jul 1996.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) : 1 capsule de Pharmaton Capsergy par jour, à avaler avec une quantité de boisson suffisante, au cours d'un repas et de préférence au petit déjeuner. Il est conseillé de suivre un programme de supplémentation d'au moins 1 mois et de le renouveler si besoin plusieurs fois par an.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
Ne pas utiliser en cas de troubles liés au métabolisme du calcium, d'hypervitaminose A ou D ou de thérapie à base de rétinoïdes (contre l'acné) ou à base de vitamine D, de troubles rénaux (insuffisance rénale) ou en cas d'allergie connue à l'un des constituants.
Ne pas utiliser Pharmaton Capsergy chez la femme enceinte ou allaitante.
Contient de la lécithine de soja et de l'huile d'arachide : contre-indiqué en cas d'antécédent d'allergie au soja ou à l'arachide.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ce produit contient des vitamines A et D : ceci est à prendre en compte dans les apports journaliers.
Contient du lactose : déconseillé en cas de maladie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
Des cas de maux de tête, d'étourdissements, de réactions gastro-intestinales (telles que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées) et d'allergies (telles que démangeaisons, éruptions cutanées) ont été observés.
La prise journalière de fortes quantités de façon prolongée peut entraîner des symptômes tels que vomissements, maux de tête, somnolence et diarrhées.
Les compléments alimentaires ne peuvent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié.
Privilégier un mode de vie sain.
Risque d'interactions :
Le ginseng peut réduire l'effet d'un traitement par anti-coagulant oral : un avis médical doit être demandé avant de prendre Pharmaton Capsergy.
Des interactions sont connues entre le fer et les antibiotiques de la famille des tétracyclines (tétracycline, doxycycline, minocycline), la vitamine B_6 et la L-dopa : un avis médical doit être demandé avant de prendre Pharmaton Capsergy.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans son emballage d'origine et dans un endroit sec, à température ambiante (15 °C-25 °C) et à l'abri de la lumière.
Ne pas retirer de la plaquette thermoformée avant emploi.
Tenir hors de portée des enfants.
A consommer de préférence avant la date limite d'utilisation indiquée en clair sur l'emballage.

Fabricant : Ginsana SA, Via Mulini, Suisse.
Responsable de la mise sur le marché :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PHARMATON ® EFFERGY

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîte de 20 (2 tubes de 10 ; EAN 7610939002476). Goût orange.

COMPOSITION :
Complément alimentaire avec sucre et édulcorants.
Acidifiant : acide citrique ; correcteur d'acidité : carbonate acide de sodium ; édulcorant : sorbitol ; carbonate de calcium ; sucrose ; acide ascorbique (vitamine C) ; oxyde de magnésium ; extrait de ginseng standardisé G115 Pharmaton (tiré de racines de *Panax ginseng* C.A. Meyer ; contient du sucrose), stabilisant : povidone ; arômes : orange (contient de la lécithine de **soja**), mandarine, citron ; sulfate de fer ; nicotinamide (vitamine B_3) ; édulcorants : aspartame, acésulfame de potassium ; sulfate de zinc ; hydrochlorure de pyridoxine (vitamine B_6) ; β-carotène (vitamine A) ; riboflavine (vitamine B_2) ; nitrate de thiamine (vitamine B_1) ; sulfate de cuivre ; émulsifiant : sel de magnésium d'acides gras ; acide folique (vitamine B_9) ; huile végétale : palme ; biotine (vitamine B_8) ; sélénite de sodium ; cholécalciférol (vitamine D_3) ; cyanocobalamine (vitamine B_{12}).
Pharmaton Effergy contient une source de phénylalanine.

Analyse moyenne	p cp	% VNR*	% DJM**
Ginseng***	40 mg	-	-
Vitamines :			
- A (sous forme de β-carotène)	333 µg	42	42
- B_1	1,1 mg	100	-
- B_2	1,6 mg	114	-
- B_3	18 mg	113	33
- B_6	1,6 mg	114	80
- B_8	150 µg	300	-
- B_9	200 µg	100	100
- B_{12}	1,0 µg	40	33
- C	60 mg	75	33
- D	5,0 µg	100	100
- E	10 mg	83	-
Minéraux et oligoéléments :			
- Cuivre	500 µg	50	25
- Fer	10 mg	71	71
- Sélénium	50 µg	91	100

* VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence (Apport de Référence).
** DJM : Dose Journalière Maximale.
*** Plante : extrait de ginseng standardisé G115 (tiré de racines de *Panax ginseng* C.A. Meyer).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Pharmaton Effergy contient un extrait de ginseng standardisé G115 (tiré de racines de *Panax ginseng* C.A. Meyer) qui aide à maintenir les capacités physiques et intellectuelles (mémoire, attention, etc.) en cas de fatigue passagère ou de baisse de la concentration. En effet, il contribue à un surcroît d'énergie et participe à une bonne performance cognitive.
Il a été prouvé scientifiquement que cet extrait aide à la résistance de l'organisme face au stress*.
Pharmaton Effergy est également composé de 11 vitamines, de 3 minéraux et oligoéléments. Les nutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments) sont des substances non fabriquées par l'organisme et qui sont cependant indispensables à son bon fonctionnement.
* Pujol P et al. Effects of a Ginseng Extract alone and combined with other elements on free radical production and hemoglobin reoxygenation following a maximal stress test. 1996 Int Pre-Olympic Sci Cong, Dallas, 10-14 Jul 1996.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) : 1 comprimé effervescent de Pharmaton Effergy par jour à dissoudre dans un verre d'eau et à mélanger immédiatement avec une cuillère. Attention : la solution obtenue peut tacher certaines surfaces (verres, évier...) ou vêtements. Rincer le verre après usage.
Il est conseillé de :
- prendre Pharmaton Effergy au cours d'un repas et de préférence au petit déjeuner,
- suivre un programme de supplémentation d'au moins 1 mois et de le renouveler si besoin plusieurs fois par an.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
Ne pas utiliser en cas de troubles liés au métabolisme du calcium, d'hypervitaminose D ou de thérapie à base de vitamine D, de troubles rénaux (insuffisance rénale) ou en cas d'allergie connue à l'un des constituants.
Ne pas utiliser Pharmaton Effergy chez la femme enceinte ou allaitante.
Contient une source de phénylalanine : contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ce produit contient des vitamines A et D : ceci est à prendre en compte dans les apports journaliers.
Contient du sorbitol et du saccharose : déconseillé en cas de maladie héréditaire rare telle qu'une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
Des cas de maux de tête, d'étourdissements, de réactions gastro-intestinales (telles que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées) et d'allergies (telles que démangeaisons, éruptions cutanées) ont été observés.
La prise journalière de fortes quantités de façon prolongée peut entraîner des symptômes tels que vomissements, maux de tête, somnolence et diarrhées.
Les compléments alimentaires ne peuvent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié.
Privilégier un mode de vie sain.
Risque d'interactions :
Le ginseng peut réduire l'effet d'un traitement par anticoagulant oral : un avis médical doit être demandé avant de prendre Pharmaton Effergy.
Des interactions sont connues entre le fer et les antibiotiques de la famille des tétracyclines (tétracycline, doxycycline, minocycline), la vitamine B_6 et la L-dopa : un avis médical doit être demandé avant de prendre Pharmaton Effergy.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer les tubes après usage.
Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température inférieure à 25 °C.
Tenir hors de la portée des enfants.
A consommer de préférence avant la date limite d'utilisation indiquée en clair sur l'emballage.

Fabricant : Ginsana SA, Via Mulini, 6934-Bioggio, Suisse.
Responsable de la mise sur le marché :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

PHARYNDOL ® spray
infections et maux de gorge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution hypertonique : Flacon spray enfant de 20 ml (ACL 3401099695189) ou adulte de 30 ml (ACL 3401099695240).

COMPOSITION :
Glycérol, miel, eau, *Vitis vinifera*, *Sambucus nigra*, extrait de graines de *Glycine max* (forme enfant).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Pharyndol est une solution hypertonique osmotiquement active, de composition 100 % naturelle, utilisée en cas d'infections et de maux de gorge.
Elle forme un film sur la surface de la gorge et attire le fluide hypotonique présent dans la muqueuse de la gorge. Ce flux de liquide détache et draine les contaminants présents sur la surface de la gorge. Cet effet mécanique nettoie la surface de la gorge et prépare un environnement favorable à la guérison. Le film protège également la surface de la gorge de l'assèchement, des irritations et des agressions externes, ce qui contribue à réduire la douleur. Pour usage topique uniquement.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Spray enfant : De 3 à 16 ans.
Spray adulte : A partir de 16 ans.
4 applications toutes les 30 minutes au cours des 2 premières heures d'utilisation, puis 4 applications 4 à 5 fois par jour jusqu'à complète guérison.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Peut être utilisé chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
- Conserver à température ambiante.
- Ne pas utiliser plus de 30 jours après la première utilisation.

Dispositif médical, classe I.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

PHLEBOGEL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel pour application locale : Tube de 100 g (ACL 3401398507923).

COMPOSITION :
Escine (extrait naturel de Marron d'Inde), aqua, alcohol, triethanolamine, carbomer, parfum, citral, citronellol, geraniol, limonelle, linalool.
Sans paraben. Texture non grasse.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
L'escine (aescin), extrait du marron d'inde, possède des propriétés anti-œdémateuse et veinotonique.
Le gel contribue à soulager les symptômes liés aux troubles de la circulation veineuse.
Effet de fraîcheur immédiat et de légèreté prolongé.
Peut être utilisé pendant la grossesse pour apaiser les sensations de jambes lourdes des femmes enceintes.
Également préconisé en cas de tensions musculaires localisées et d'œdème.
Traitement symptomatique des hématomes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Application locale par massage.
Pour faciliter la pénétration, masser légèrement les jambes de bas en haut.
Application également possible directement sur les collants et les bas.
2 à 3 applications par jour, matin et soir, de manière régulière pour un effet optimal.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce gel ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à l'un des constituants.
Ne pas avaler.
Ne pas laisser à la portée des enfants.
Ne pas appliquer sur les yeux et les muqueuses.

LABOLAC SARL
238, route de l'Empereur. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 09 64 19 80 85. Fax : 01 47 49 23 10
E-mail : phlebogel@labolac.com
Site web : www.labolac.com

CE Physiologica ® SEPTINASAL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution de lavage nasal : Unidoses de 5 ml, boîte de 20 (ACL 3401099928072).

COMPOSITION :
Solution de NaCl environ 0,9 g, polysorbate 80, extrait de thym, sulfate de cuivre pentahydraté, glycérol, eau purifée qs pour 100 ml. Sans agent conservateur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Physiologica Septinasal est une solution de lavage du nez utilisée en cas de rhume et de rhinopharyngite. Il contient du sérum physiologique associé à un fluidifiant, du thym et du cuivre.
Un lavage avec Physiologica Septinasal permet :
- la diminution de l'obstruction nasale,
- l'évacuation des mucosités et des agents infectieux,
- le soulagement des symptômes en cas de rhume.

Il aide ainsi à retrouver une meilleure respiration.

MODE D'EMPLOI :
1 lavage 2 à 3 fois par jour. 1 unidose de 5 ml = 1 lavage.
L'utilisation ne devra pas dépasser quelques jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Avant son utilisation, vérifier l'intégrité de l'unidose. Si elle est altérée, ouverte ou percée, ne pas l'utiliser et la jeter immédiatement.
- **Usage unique, ne pas injecter.**
- **Ne pas utiliser dans les yeux.**
- Ne pas utiliser la même unidose pour plusieurs personnes.
- Si le médecin a prescrit un médicament à administration nasale, il convient d'utiliser Physiologica Septinasal avant son application et non après.
- Ne pas conserver l'unidose après ouverture, la jeter immédiatement après utilisation. En cas de réutilisation de l'unidose, il y a un risque que la solution soit contaminée.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du produit.
- Ne pas laisser à la portée des enfants. Une attention particulière doit être portée au bouchon.
- Ne pas dépasser la date d'utilisation mentionnée en clair sur l'emballage et l'unidose.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Récipients unidoses à conserver à une température inférieure à 25 °C et dans l'étui. Usage unique.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

GIFRER BARBEZAT
8-10, rue Paul-Bert
69153 Décines cdx. Tél : 09 70 80 93 39

PHYLARM ®
solution ophtalmique stérile pour l'irrigation de la surface oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique stérile pour l'irrigation de la surface oculaire :
Unidoses de 2 ml, boîtes de 16 (ACL 774 848.6/EAN 3700288600059) et de 28 (ACL 774 849.2/EAN 3700288600066).
Unidoses de 10 ml, boîte de 16 (ACL 774 846.3/EAN 3700288600042).

COMPOSITION :	*p 10 ml*
Chlorure de sodium	0,09 g
Borate de sodium	0,002 g
Acide borique	0,027 g
Eau purifiée	qs

Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS :
Solution ophtalmique stérile spécialement conçue pour l'irrigation directe de la surface oculaire et des paupières, qui permet une élimination mécanique des corps étrangers (poussières, allergènes, polluants atmosphériques, secrétions conjonctivales) présents à la surface de l'œil.
Phylarm assure une humidification maximale de toutes les muqueuses de la surface oculaire.
Le pH 7,4 favorise l'action du lysozyme des larmes.
Phylarm est iso-osmolaire aux larmes (335 mOsm/kg).
L'absence de conservateur et d'antiseptique élimine tout risque d'allergie et de cytotoxicité potentielles. La présentation en récipient unidose garantit la stérilité, la sécurité et l'efficacité du produit pour chaque utilisation.
Compatible avec le port de lentilles de contact souples.

UTILISATION :
- Adjuvant en cas :
  - de pathologies de la surface oculaire,
  - d'irritations des paupières et du globe oculaire,
  - d'allergies oculaires, par élimination mécanique des pneumallergènes présents au niveau de la surface oculaire,
  - de pathologie infectieuse ou inflammatoire des paupières, des conjonctives et de la cornée.
- Hygiène oculaire, y compris postopératoire (enfant et adulte).

MODE D'EMPLOI :
En irrigation oculaire, 2 à 4 fois par jour, réparties dans la journée.
L'irrigation se fait directement sur la surface du globe oculaire, en pressant le flacon pour obtenir un jet. Il est recommandé de tirer la paupière inférieure vers le bas, regard en haut, puis la paupière supérieure vers le haut, regard en bas, pour bien répartir la solution sur toute la surface oculaire afin d'augmenter le volume du film lacrymal, d'hydrater les tissus et d'éliminer les déchets métaboliques et autres résidus.
Le volume unitaire à utiliser sera fonction de l'intensité des troubles oculaires.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les récipients unidoses doivent être utilisés dès leur ouverture, jetés après usage et ne doivent pas être conservés en vue d'une utilisation ultérieure.
Pour éviter les contaminations, se laver les mains avant l'utilisation, ne pas toucher l'embout du récipient avec les doigts ou l'œil.
En cas de traitement local oculaire multiple, attendre 10 minutes entre chaque instillation oculaire, toujours commencer par l'irrigation avec la solution ophtalmique Phylarm sauf avis contraire du médecin.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante.

Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

CE PHYSIODOSE ® gamme

CE PHYSIODOSE sérum physiologique

PRÉSENTATION :
Étuis de 15 doses (ACL 788 072.5 ; EAN 3518646067259), de 30 doses (ACL 773 662.6 ; EAN 3518646067266) et de 40 doses de 5 mL (ACL 202 522.8 ; EAN 3518646266638).

COMPOSITION : Chlorure de sodium (0,9 g), eau purifiée qsp 100 mL. Ne contient pas de conservateur.

PROPRIÉTÉS : Solution isotonique couramment utilisée en tant qu'agent mécanique pour effectuer un lavage. La solution de chlorure de sodium à 0,9 % est parfaitement tolérée par les muqueuses et peut être utilisée quotidiennement chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte.

UTILISATION :
- Hygiène nasale et oculaire.
- Rinçage auriculaire.
- Lavage des plaies.
- Inhalation en aérosolthérapie.

MODE D'EMPLOI : Pour l'hygiène nasale et oculaire : en instillation, en lavage ou en bain, à raison de 1 à 6 lavage(s) par jour en fonction des besoins.

Retrouvez la base de données VIDAL®
sur internet : www.vidal.fr

Les Informations pratiques
figurent en début d'ouvrage (section grise)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Non injectable. En cas de traitement par un collyre, attendre 15 minutes avant son instillation. Essuyer l'excédent de liquide uniquement sur la peau saine. Demander conseil à votre médecin en cas de première utilisation ou en cas d'hypersensibilité respiratoire, de pathologies graves respiratoires ou cardiovasculaires. A usage unique et individuel.

Marquage CE 0459, classe IIa.

PHYSIODOSE Mouche Bébé par aspiration avec filtre

PRÉSENTATION :
Le mouche bébé des Laboratoires Gilbert est présenté sous étui en polypropylène sérigraphié (ACL 602 747.7 ; EAN 3518646066924).
Cet étui contient 1 mouche bébé complet comprenant 5 parties (un embout nasal, un réservoir, un filtre à usage unique, une base, un embout buccal) + 3 filtres à usage unique de rechange.
Des instructions pédagogiques et explicatives permettent une bonne utilisation.
Les filtres à usage unique sont disponibles séparément en boîte de 20. Cette boîte contient également 2 embouts de rechange réutilisables (ACL 602 634.8 ; EAN 3518646066931).

PROPRIÉTÉS :
Il permet une aspiration en douceur et en toute sécurité des mucosités qui encombrent le nez du bébé.
La forme et la texture douce de l'embout nasal assurent un confort maximum au bébé.

UTILISATION :
Jusqu'à un an, la respiration des bébés est exclusivement nasale et la technique de mouchage n'est pas acquise. Le mouche bébé, par une aspiration, va aider le bébé à se dégager de ses mucosités.
A utiliser aussi souvent que nécessaire.

Marquage CE, classe I.

PHYSIODOSE nez bouché rhume solution d'eau de mer hypertonique en récipient unidose

PRÉSENTATION :
Étui de 18 unidoses de 5 mL (ACL 413 754.6 ; EAN 3518646266621).

COMPOSITION : 100 % eau de mer diluée hypertonique stérile (équivalent à 22 g/L de sels).

PROPRIÉTÉS : Naturellement riches en sels minéraux et oligo-éléments marins, les unidoses de solution d'eau de mer hypertonique Physiodose sont conseillées chez le nourrisson (hors prématuré), l'enfant et l'adulte pour le nettoyage et la décongestion des fosses nasales, notamment en cas de rhume.

UTILISATION :
- Nettoyage des fosses nasales.
- Décongestion du nez bouché.
- En complément des traitements des affections ORL.

MODE D'EMPLOI :
Coucher le nourrisson, ou placer l'enfant en position assise ou debout, la tête inclinée sur le côté. Détacher l'unidose et l'ouvrir en tournant la partie supérieure et introduire délicatement l'embout dans la narine, appuyer légèrement sur l'unidose. Répéter l'opération avec l'autre narine.
Redresser la tête pour laisser s'écouler les mucosités, essuyer l'excédent (nourrisson) ou se moucher (adulte et enfant). 1 à 3 fois par jour, dans chaque narine, selon les besoins.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Non injectable. Chez le nourrisson, instiller le produit avec un minimum de pression afin d'éviter tout risque de contamination de l'oreille moyenne. A usage unique et individuel.

Marquage CE 0459, classe Is.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 02 31 47 15 15
Site web : www.physiodose.fr

PHYSIOFLOR ®
Lactobacillus crispatus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule vaginale : Boîte de 7 (ACL 3401561836973).

COMPOSITION :
1 gélule vaginale de Physioflor contient 10^8 *Lactobacillus crispatus* (souche IP174178 brevetée) à libération.
Excipients : stéarate de magnésium, poudre de lait, fructo-oligosaccharide, glutamate de sodium, acide ascorbique, thiosulfate de sodium, glucose, levure de bière, polysorbate 80. *Enveloppe de la gélule :* hydroxyméthylpropylcellulose d'origine végétale.

PROPRIÉTÉS :
- Contribue à rééquilibrer la flore vaginale :
  Physioflor aide à soulager rapidement l'inconfort et contribue à éliminer les désagréments intimes comme les irritations, démangeaisons, odeurs désagréables et pertes inhabituelles, signes d'un déséquilibre de la flore. Il favorise la restauration et la stabilisation de la flore vaginale en apportant chaque jour 10^8 *Lactobacillus crispatus* (souche IP174178 brevetée) à libération. Le pH physiologique est rééquilibré, ce qui contribue à renforcer les mécanismes de défenses physiologiques contre les infections.
- Une souche unique :
  Les lactobacilles *crispatus* constituent la souche la plus présente au niveau vaginal, mais aussi la plus fragilisée en cas de déséquilibre. Physioflor permet une recolonisation optimale de la flore par cette souche unique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte.
Voie vaginale.
Insérer une gélule au fond du vagin chaque jour au coucher pendant 7 jours, à renouveler.
Utilisation par voie intravaginale profonde. Ne pas avaler. Humidifier la gélule avec un peu d'eau pour en faciliter l'introduction.
A utiliser en dehors des règles, seul en prévention ou en complément d'un traitement pour un déséquilibre de flore intime.
Ne pas laisser à la portée des enfants.
En cas de persistance des symptômes, consulter un médecin.
Lire attentivement la notice.
Restrictions d'utilisation :
Physioflor n'est pas recommandé chez les adolescentes non pubères.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Physioflor en cas d'allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'aggravation des symptômes, de présence de sang dans les pertes vaginales ou d'absence d'amélioration des symptômes après 8 jours d'utilisation, il faut consulter un médecin.
Si une maladie associée à une atteinte du système immunitaire (exemple : sida) a été diagnostiquée, les lactobacilles ne doivent être utilisés que sous surveillance médicale en raison du risque possible de bactériémie.
Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :
En cas de grossesse ou si une grossesse est envisagée, un médecin doit être consulté avant d'utiliser Physioflor.
Physioflor peut être utilisé pendant l'allaitement.
Effets secondaires possibles :
Aucun effet secondaire connu.
Dans de rares cas, l'utilisation de Physioflor peut provoquer une réaction allergique. En cas de signe de réaction allergique, arrêter immédiatement l'utilisation du produit et en informer un médecin ou un pharmacien.
Interaction :
L'effet de l'ingrédient actif (lactobacilles) peut être réduit en cas d'utilisation simultanée d'un médicament antimicrobien (exemple : un antibiotique).

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0537.
Fabriqué par : Laboratoires Iprad Pharma.
Distribué par :

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

PHYSIOFLOR ® LP
Lactobacillus crispatus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé muco-adhésif vaginal à libération prolongée : Boîte de 2 (ACL 3401060037109).

COMPOSITION :
1 comprimé vaginal de Physioflor LP contient 10^9 *Lactobacillus crispatus* (souche IP174178) à libération.
Excipients : poudre de lait, fructo-oligosaccharide, glutamate de sodium, acide ascorbique, thiosulfate de sodium, glucose, levure de bière, polysorbate 80, hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), stéarate de magnésium, dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS :
- Contribue à rééquilibrer la flore vaginale :
  Physioflor LP aide à soulager rapidement l'inconfort et contribue à éliminer les désagréments intimes comme les irritations, démangeaisons, odeurs désagréables et pertes inhabituelles, signes d'un déséquilibre de la flore. Il favorise la restauration et la stabilisation de la flore vaginale en libérant progressivement (LP) 10^9 *Lactobacillus crispatus* (souche IP174178 brevetée) à libération. Le pH physiologique est rééquilibré, ce qui contribue à renforcer les mécanismes de défenses physiologiques contre les infections.
- Une souche unique :
  Les Lactobacilles *crispatus* constituent la souche la plus présente au niveau vaginal, mais aussi la plus fragilisée en cas de déséquilibre. Un comprimé vaginal de Physioflor LP libère les lactobacilles de manière continue pendant quatre jours pour une recolonisation optimale de la flore.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte.
Voie vaginale.
Insérer un comprimé au fond du vagin au coucher, à renouveler 4 jours après.
Utilisation par voie intravaginale profonde. Ne pas avaler. Humidifier le comprimé avec un peu d'eau pour en faciliter l'introduction.
A utiliser en dehors des règles, seul en prévention ou en complément d'un traitement pour un déséquilibre de flore intime.
Ne pas laisser à la portée des enfants.
En cas de persistance des symptômes, consulter un médecin.
Lire attentivement la notice.
Pendant le traitement :
Utiliser un protège-slip. L'utilisation de spermicides ou de diaphragme en latex est déconseillée.
Restrictions d'utilisation :
Physioflor LP n'est pas recommandé chez les adolescentes non pubères.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Physioflor LP en cas d'allergie à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'aggravation des symptômes, de présence de sang dans les pertes vaginales ou d'absence d'amélioration des symptômes après 8 jours d'utilisation, il faut consulter un médecin.
Si une maladie associée à une atteinte du système immunitaire (exemple : sida) a été diagnostiquée, les lactobacilles ne doivent être utilisés que sous surveillance médicale en raison du risque possible de bactériémie.
Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :
En cas de grossesse ou si une grossesse est envisagée, un médecin doit être consulté avant d'utiliser Physioflor LP.
Physioflor LP peut être utilisé pendant l'allaitement.
Effets secondaires possibles :
Aucun effet secondaire connu.
Dans de rares cas, l'utilisation de Physioflor LP peut provoquer une réaction allergique. En cas de signe de réaction allergique, arrêter immédiatement l'utilisation du produit et en informer un médecin ou un pharmacien.
Interaction :
L'effet de l'ingrédient actif (lactobacilles) peut être réduit en cas d'utilisation simultanée d'un médicament antimicrobien (exemple : un antibiotique).

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0537.
Fabriqué par : Laboratoires Iprad Pharma.
Distribué par :

Laboratoires IPRAD PHARMA
174, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

PHYSIOLAC ® gamme

PHYSIOLAC Précision 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 800 g (1er âge : EAN 3518646123757 ; 2e âge : EAN 3518646123764).

COMPOSITION :
Physiolac Précision 1 :
Lait écrémé ; **lactosérum** déminéralisé ; huiles végétales (24 %) (INFAT ® : palme, palmiste, colza, tournesol) ; maltodextrines ; sirop de glucose ; galacto-oligosaccharides (GOS) ; **lactose** ; minéraux (carbonate de calcium, phosphate tricalcique, chlorure de magnésium, phosphate disodique, chlorure de potassium, phosphate dipotassique, diphosphate ferrique, gluconate de zinc, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, iodure de potassium) ; huile de **poisson** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; huile de *Mortierella alpina* ; vitamines (acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol, L-ascorbate de sodium) ; taurine ; bitartrate de choline ; nucléotides (adénosine 5' monophosphate, cytidine 5' monophosphate, monophosphate de 5' uridine disodique, monophosphate de 5' guanosine disodique, monophosphate de 5' inosine disodique) ; L-carnitine ; inositol ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle.
Physiolac Précision 2 :
Lait écrémé ; **lactosérum** déminéralisé ; huiles végétales (23 %) (INFAT ® : palme, palmiste, colza, tournesol) ; maltodextrines ; sirop de glucose ; galacto-oligosaccharides (GOS) ; minéraux (carbonate de calcium, phosphate dipotassique, chlorure de magnésium, phosphate tricalcique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate disodique, diphosphate ferrique, gluconate de zinc, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, iodure de potassium) ; **lactose** ; huile de **poisson** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; vitamines (acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol, L-ascorbate de sodium) ; huile de *Mortierella alpina* ; bitartrate de choline ; inositol ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle.

UTILISATION :
Physiolac Précision 1 : Lait pour nourrissons de 0 à 6 mois.
Physiolac Précision 2 : Lait de suite pour nourrissons de 6 à 12 mois.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC Précision AR 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 800 g (1er âge : EAN 3518646123771 ; 2e âge : EAN 3518646123788).

COMPOSITION :
Physiolac Précision AR 1 :
Lait écrémé ; **lactosérum** déminéralisé ; huiles végétales (24 %) (INFAT® : palme, palmiste, colza, tournesol) ; maltodextrines ; amidon prégélatinisé (4,5 %) ; galacto-oligosaccharides (GOS) ; épaississant : farine de graines de caroube (2 %) ; minéraux (carbonate de calcium, phosphate tricalcique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, phosphate dipotassique, phosphate disodique, diphosphate ferrique, gluconate de zinc, gluconate de manganèse, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium) ; huile de **poisson** ; protéines **lactiques** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; huile de *Mortierella alpina* ; vitamines (acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol, L-ascorbate de sodium) ; bitartrate de choline ; taurine ; nucléotides (adénosine 5' monophosphate, monophosphate de 5' cytidine, monophosphate de 5' uridine disodique, monophosphate de 5' guanosine disodique, monophosphate de 5' inosine disodique) ; correcteur d'acidité : acide citrique ; inositol ; L-carnitine ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle.
Physiolac Précision AR 2 :
Lait écrémé ; maltodextrines ; huiles végétales (23 %) (INFAT® : palme, palmiste, colza, tournesol) ; **lactosérum** déminéralisé ; amidon prégélatinisé (4,5 %) ; galacto-oligosaccharides (GOS) ; épaississant : farine de graines de caroube (2 %) ; minéraux (phosphate tricalcique, citrate de sodium ; chlorure de magnésium, carbonate de calcium, phosphate dipotassique, chlorure de potassium, diphosphate ferrique, gluconate de zinc, gluconate de manganèse, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium) ; protéines **lactiques** ; huile de **poisson** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) ; vitamines (acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol, L-ascorbate de sodium) ; huile de *Mortierella alpina* ; bitartrate de choline ; correcteur d'acidité : acide citrique ; inositol ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle.

UTILISATION :
Physiolac Précision AR 1 : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales de 0 à 6 mois.
Physiolac Précision AR 2 : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales de 6 à 12 mois.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC Équilibre 1 et 2 (ancienne dénomination Physiolac Relais 1 et 2)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 400 g (1er âge : EAN 3518646124105) et de 900 g (1er âge : EAN 3518646124112 ; 2e âge : EAN 3518646124129).

COMPOSITION :
Physiolac Équilibre 1 :
Lait écrémé ; **lactosérum** déminéralisé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; maltodextrines ; sirop de glucose ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; **lactose** ; minéraux (phosphate tricalcique, carbonate de calcium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, phosphate dipotassique, phosphate disodique, bicarbonate de potassium, gluconate ferreux, chlorure de sodium, gluconate de zinc, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, iodure de potassium, gluconate de cuivre) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; bitartrate de choline ; taurine ; inositol ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle ; L-tryptophane ; L-carnitine ; L-tyrosine.
Physiolac Équilibre 2 :
Lait écrémé ; **lactosérum** déminéralisé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; maltodextrines ; sirop de glucose ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; minéraux (phosphate tricalcique, carbonate de calcium, chlorure de magnésium, phosphate disodique, phosphate dipotassique, bicarbonate de potassium, chlorure de potassium, gluconate ferreux, gluconate de zinc, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, iodure de potassium) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; **lactose** ; bitartrate de choline ; inositol ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle ; L-tryptophane.

UTILISATION :
Physiolac Équilibre 1 : Lait pour nourrissons de 0 à 6 mois.
Physiolac Équilibre 2 : Lait de suite pour nourrissons de 6 à 12 mois, en relais du lait pour nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC 3 Croissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte métal de 900 g (EAN 3518646123061).

COMPOSITION :
Lait écrémé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; **lactosérum** déminéralisé ; maltodextrines ; **lactose** ; fructose ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; minéraux (carbonate de calcium, phosphate dipotassique, chlorure de magnésium, phosphate disodique, gluconate ferreux, chlorure de sodium, gluconate de zinc, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, citrate de sodium, bicarbonate de potassium, iodure de potassium) ; arôme vanille ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; correcteur d'acidité : acide citrique ; inositol ; antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, alpha-tocophérol.

UTILISATION : Aliment lacté en poudre pour les enfants en bas âge de 1 à 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC Formule épaissie 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 900 g (1er âge : EAN 3518646123795 ; 2e âge : EAN 3518646123801).

COMPOSITION :
Physiolac Formule épaissie 1 :
Lait écrémé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; maltodextrines ; **lactosérum** déminéralisé ; amidon de maïs prégélatinisé (13,8 %) ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; protéines **lactiques** ; minéraux (phosphate tricalcique, phosphate dipotassique, carbonate de calcium, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, gluconate ferreux, phosphate disodique, gluconate de zinc, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, iodure de potassium) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; taurine ; inositol ; bitartrate de choline ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle ; L-carnitine, L-tryptophane.
Physiolac Formule épaissie 2 :
Lait écrémé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; maltodextrines ; amidon de maïs prégélatinisé (14,6 %) ; **lactosérum** déminéralisé ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; protéines **lactiques** ; minéraux (phosphate dipotassique, carbonate de calcium, chlorure de magnésium, phosphate tricalcique, phosphate disodique, gluconate ferreux, chlorure de potassium, gluconate de zinc, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, gluconate de manganèse, iodure de potassium) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; correcteur d'acidité : acide citrique ; inositol ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle ; bitartrate de choline ; L-tryptophane.

UTILISATION :
Physiolac Formule épaissie 1 : Lait pour nourrissons de 0 à 6 mois au grand appétit.
Physiolac Formule épaissie 2 : Lait de suite pour nourrissons de 6 à 12 mois au grand appétit.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC AR 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 900 g (1er âge : EAN 3518646124136 ; 2e âge : EAN 3518646124143).

COMPOSITION :
Physiolac AR 1 :
Lait écrémé ; **lactosérum** déminéralisé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; amidon prégélatinisé ; maltodextrines ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; minéraux (phosphate tricalcique, carbonate de calcium, phosphate de potassium, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, phosphate disodique, bicarbonate de potassium, gluconate ferreux, gluconate de zinc, gluconate de manganèse, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium) ; protéines **lactiques** ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; bitartrate de choline ; taurine ; L-carnitine ; antioxydants : alpha-tocophérol, palmitate de L-ascorbyle ; inositol.
Physiolac AR 2 :
Lait écrémé ; huiles végétales (palme, soja, coprah) ; **lactosérum** déminéralisé ; amidon prégélatinisé ; maltodextrines ; galacto-oligosaccharides (GOS) (4 %) ; protéines **lactiques** ; minéraux (phosphate dipotassique, carbonate de calcium, chlorure de magnésium, citrate de sodium, phosphate tricalcique, gluconate ferreux, chlorure de sodium, chlorure de potassium, gluconate de zinc, gluconate de manganèse, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium) ; émulsifiant : lécithine de **soja** ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; fructo-oligosaccharides (FOS) (0,2 %) ; bitartrate de choline ; antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, alpha-tocophérol ; inositol.

UTILISATION :
Physiolac AR 1 : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de régurgitations pour les nourrissons de 0 à 6 mois. Formule épaissie à l'amidon de maïs.
Physiolac AR 2 : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de régurgitations pour les nourrissons de 6 à 12 mois. Formule épaissie à l'amidon de maïs.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC HA 0-12 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte métal de 400 g (EAN 3518646025259).

COMPOSITION :
Lactose ; maltodextrines ; huiles végétales (soja, palme, coprah) ; hydrolysat de protéines **lactiques** ; émulsifiant : esters citriques des mono et diglycérides d'acide gras ; minéraux (phosphate dipotassique, hydroxyde de calcium, chlorure de magnésium, phosphate disodique, phosphate tricalcique, chlorure de potassium, hydroxyde de potassium, chlorure de sodium, gluconate de zinc, gluconate ferreux, gluconate de manganèse, gluconate de cuivre, iodure de potassium, sélénite de sodium) ; huile de **poisson** ; vitamines (L-ascorbate de sodium, acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol) ; bitartrate de choline ; L-phénylalanine ; L-tyrosine ; taurine ; inositol ; antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, alpha-tocophérol ; L-carnitine.

UTILISATION : Lait hypoallergénique pour nourrissons de la naissance à 6 mois et lait de suite hypoallergénique de 6 à 12 mois en cas de risque allergique. Formule aux oméga 3-LC.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC Épisodes diarrhéiques - Intolérance au lactose

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte métal de 400 g (EAN 3518646123085).

COMPOSITION :
Maltodextrines ; huiles végétales (soja, palme, coprah) ; amidon prégélatinisé ; concentré de protéiques sériques (**lait**) ; caséinate de potassium ; triglycérides à chaînes moyennes (TCM) ; poudre de pomme ; minéraux (carbonate de calcium, phosphate dipotassique, phosphate tricalcique, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, citrate de sodium, hydroxyde de potassium, gluconate ferreux, gluconate de zinc, phosphate disodique, gluconate de manganèse, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, iodure de potassium) ; hydrolysat de caséines (**lait**) ; émulsifiant : lécithine de

soja ; bitartrate de choline ; vitamines (acétate de rétinol, cholécalciférol, mononitrate de thiamine, riboflavine, nicotinamide, chlorhydrate de pyridoxine, acide folique, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, D-biotine, acétate de DL-alpha-tocophérol, L-ascorbate de sodium) ; inositol ; taurine ; L-carnitine ; antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, alpha-tocophérol.

UTILISATION : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales répondant aux besoins des nourrissons de 0 à 12 mois et des enfants en bas âge de 1 à 3 ans en cas de diarrhées (banales ou aiguës), de gastro-entérites ou d'intolérance au lactose. Formule 0 % lactose.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC BIO 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 800 g (1er âge : EAN 3518646124167 ; 2e âge : EAN 3518646124174).

COMPOSITION :
Physiolac Bio 1 :
Huiles végétales* : tournesol oléique*, colza* ; **lactosérum** déminéralisé** ; maltodextrines* ; **lait** écrémé* ; **lactose*** ; protéines de **lait*** ; minéraux : citrate de calcium, phosphate de calcium, carbonate de calcium, chlorure de potassium, carbonate de magnésium, chlorure de sodium, bisglycinate de fer, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium ; vitamines : acide L-ascorbique, DL-alpha-tocophérol acétate, acétate de rétinol, nicotinamide, cholécalciférol, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, chlorhydrate de thiamine, acide folique, D-biotine ; émulsifiant : lécithine ; bitartrate de choline ; inositol ; antioxydant : extrait riche en tocophérols.
Physiolac Bio 2 :
Lactosérum déminéralisé** ; huiles végétales* : tournesol oléique*, colza* ; **lait** écrémé* ; maltodextrines* ; protéines de **lait*** ; **lactose*** ; minéraux : carbonate de calcium, citrate de calcium, citrate de potassium, phosphate de calcium, chlorure de potassium, phosphate de magnésium, chlorure de sodium, bisglycinate de fer, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, iodure de potassium, sulfate de manganèse, sélénite de sodium ; vitamines : acide L-ascorbique, DL-alpha-tocophérol acétate, nicotinamide, acétate de rétinol, cholécalciférol, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, chlorhydrate de pyridoxine, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, acide folique, D-biotine ; émulsifiant : lécithine ; antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Issu de l'agriculture biologique UE.
** Issu de l'agriculture biologique UE/non UE.

UTILISATION :
Physiolac Bio 1 : Lait biologique certifié AB pour nourrissons de 0 à 6 mois en relais de l'allaitement ou dès la naissance.
Physiolac Bio 2 : Lait de suite biologique certifié AB pour nourrissons de 6 à 12 mois en relais de l'allaitement ou du lait pour nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC BIO 3 Croissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre instantanée : Boîte métal de 800 g (EAN 3518646124181).

COMPOSITION :
Lait écrémé* ; **lactose*** ; huiles végétales* : tournesol oléique*, colza* ; maltodextrines* ; protéines de **lait*** ; minéraux : carbonate de calcium, citrate de calcium, citrate de magnésium, bisglycinate de fer, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium ; vitamines : acide L-ascorbique, DL-alpha-tocophérol acétate, nicotinamide, acétate de rétinol, cholécalciférol, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, chlorhydrate de thiamine, acide folique, D-biotine ; émulsifiant : lécithine ; antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Issu de l'agriculture biologique UE.

UTILISATION : Lait de suite biologique certifié AB à partir de 10 mois et aliment lacté biologique certifié AB pour les enfants de 1 à 3 ans.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC BIO AR 1 et 2

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudres instantanées : Boîtes métal de 800 g (1er âge : EAN 3518646123634 ; 2e âge : EAN 3518646123641).

COMPOSITION :
Physiolac Bio AR 1 :
Huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*), **lactosérum** déminéralisé*, **lait** écrémé*, **lactose***, maltodextrines*, protéines de **lait***, amidon de maïs prégélatinisé* (4,5 %), minéraux (citrate de calcium, carbonate de calcium, phosphate de calcium, citrate de potassium, chlorure de potassium, citrate de magnésium, chlorure de sodium, bisglycinate de fer, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium), épaississant : farine de graines de caroube (2 %), vitamines (acide L-ascorbique, DL-alpha-tocophérol acétate, acétate de rétinol, nicotinamide, cholécalciférol, D-pantothénate de calcium, cyanocobalamine, phytoménadione, chlorhydrate de pyridoxine, chlorhydrate de thiamine, acide folique, D-biotine), émulsifiant : lécithine, bitartrate de choline, inositol, antioxydant : extrait riche en tocophérols.
Physiolac Bio AR 2 :
Lactosérum déminéralisé*, huiles végétales* (tournesol oléique*, colza*), **lait** écrémé*, **lactose***, maltodextrines*, amidon de maïs prégélatinisé* (4,5 %), protéines de **lait***, épaississant : farine de graines de caroube (2 %), minéraux (carbonate de calcium, citrate de calcium, citrate de potassium, phosphate de calcium, chlorure de potassium, citrate de magnésium, chlorure de sodium, bisglycinate de fer, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium), vitamines (acide L-ascorbique, DL-alpha-tocophérol acétate, acétate de rétinol, nicotinamide, cholécalciférol, D-pantothénate de calcium, phytoménadione, cyanocobalamine, chlorhydrate de pyridoxine, chlorhydrate de thiamine, acide folique, D-biotine), émulsifiant : lécithine, antioxydant : extrait riche en tocophérols.
* Issu de l'agriculture biologique UE.

UTILISATION :
Physiolac Bio AR 1 : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales de 0 à 6 mois certifié AB.
Physiolac Bio AR 2 : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales de 6 à 12 mois certifié AB.

MODE D'EMPLOI :
Se conformer aux instructions figurant sur la boîte.
1 mesurette rase, non tassée, pour 30 ml d'eau.

PHYSIOLAC Petite boisson douceur - Après repas : Fenouil & Mélisse

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Unidoses de 5 ml : Étui de 15 (ACL 543 772.4 ; EAN 3518646122095).

COMPOSITION : Extraits aqueux de graines de fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.) et de feuilles de mélisse (*Melissa officinalis* L.) 93 % ; sirop d'agave ; hydrolat de fleur d'oranger.

CONSEILS D'UTILISATION :
Tenir l'enfant au creux du bras en position assise, tête soutenue par le bras.
Pour une utilisation pure : appuyer très lentement par fractions successives sur la dose pour induire un réflexe régulier de déglutition afin d'accompagner l'ingestion à son rythme :
- si l'enfant tète, positionner la dose sous la langue,
- si l'enfant ne tète pas, positionner la dose à l'intérieur de la joue.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 doses de 5 ml après le repas ou la tétée :
- détacher une dose,
- ouvrir la dose en tournant la pointe de l'embout,
- pour une utilisation pure : donner la boisson directement dans la bouche de l'enfant,
- pour une utilisation diluée : verser la boisson dans un biberon ou une tasse et ajouter environ 30 ml d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Respecter les conseils d'utilisation.
- Ne pas mélanger avec du lait.
- Ne pas administrer à un enfant endormi.
- Ne pas instiller dans les yeux ou dans le nez.
- Ne pas utiliser une unidose endommagée ou déjà ouverte au vu du risque de rapide contamination bactérienne.
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'unidose.
- Tenir hors de portée des enfants.

PHYSIOLAC Petite boisson douceur - Avant coucher : Tilleul & Fleur d'oranger

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Unidoses de 5 ml : Étui de 15 (ACL 543 771.8 ; EAN 3518646122118).

COMPOSITION : Extraits aqueux de fleur de tilleul (*Tilia cordata* Mill.) et de fleur d'oranger (*Citrus aurantium amara* L.) 94 % ; sirop d'agave.

CONSEILS D'UTILISATION :
Tenir l'enfant au creux du bras en position assise, tête soutenue par le bras.
Pour une utilisation pure : appuyer très lentement par fractions successives sur la dose pour induire un réflexe régulier de déglutition afin d'accompagner l'ingestion à son rythme :
- si l'enfant tète, positionner la dose sous la langue,
- si l'enfant ne tète pas, positionner la dose à l'intérieur de la joue.

MODE D'EMPLOI :
1 à 2 doses de 5 ml avant la sieste ou la nuit :
- détacher une dose,
- ouvrir la dose en tournant la pointe de l'embout,
- pour une utilisation pure : donner la boisson directement dans la bouche de l'enfant,
- pour une utilisation diluée : verser la boisson dans un biberon ou une tasse et ajouter environ 30 ml d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Respecter les conseils d'utilisation.
- Ne pas mélanger avec du lait.
- Ne pas administrer à un enfant endormi.
- Ne pas instiller dans les yeux ou dans le nez.
- Ne pas utiliser une unidose endommagée ou déjà ouverte au vu du risque de rapide contamination bactérienne.
- Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'unidose.
- Tenir hors de portée des enfants.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 0810 812 212
Site web : www.physiolac.fr

PHYSIOMAG® douleurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille magnétique (Ø 12 mm x 2 mm) : Boîte de 8.

COMPOSITION :
Les pastilles Physiomag sont dorées à l'or fin (24 K) afin d'éviter toute intolérance cutanée.
Aimants permanents, à base de terres rares, délivrant une induction magnétique de 1870 Gauss en surface (0,187 Tesla) d'après rapport d'essai n° 16410.010-1 du LCIE du 19.01.2000 et 14 500 Gauss à cœur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Elles procèdent de l'application des champs magnétiques sud et nord contre la peau :
- côté nord (repère en creux) : décontraction musculaire ;
- côté sud (face lisse) : apaisement de la douleur et de l'inflammation.

Physiomag est utilisé en cas de douleurs articulaires et musculaires, anciennes ou récentes, seul ou en adjuvant d'un autre traitement (aucune interaction négative).

CONTRE-INDICATIONS :
Femme enceinte. Porteur de stimulateur cardiaque.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur la peau un des deux côtés, selon l'effet désiré, en fixant les pastilles avec un adhésif hypoallergénique au-dessus des endroits à soulager. Porter aussi longtemps que nécessaire. Remplacer l'adhésif selon la fréquence des lavages et le nombre de jours de port permanent. Ne jamais avaler. Usage individuel afin d'éviter toute transmission de pathologies contagieuses.
Effets indésirables :
La tolérance a toujours été excellente depuis le début de l'usage des terres rares en hôpitaux (1975) ; toutefois, arrêter en cas d'une éventuelle réaction cutanée.

Prix conseillé : 29,50 € (boîte de 8 ; ACL 777 118.9).

ALPHAPOLE Laboratoire
73, rue Pierre Audry. 69009 Lyon
Tél : 04 78 25 47 47. Fax : 04 78 25 36 82
Site web : www.alphapole.com

CE PHYSIOMER® gamme
eau de mer

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Physiomer Jet dynamique *adultes et enfants à partir de 6 ans :* Flacon de 135 ml + embout nasal (ACL 3401574880512).
Physiomer Spray *adultes et enfants à partir de 2 ans :* Flacon de 135 ml + embout nasal (ACL 3401077977634).
Physiomer Bébé Microdiffusion *nourrissons à partir de 1 mois :* Flacon de 115 ml + embout nasal (ACL 3401566407758).
Physiomer Jet fort *adultes et enfants à partir de 15 ans :* Flacon de 210 ml + embout nasal (ACL 3401574971852).
Physiomer Nez bouché *adultes et enfants à partir de 2 ans :* Flacons de 135 ml + embout nasal (ACL 3401543248053) et de 20 ml format « Pocket » + embout nasal (ACL 3401551865938).
Physiomer Hygiène de l'oreille *adultes et enfants à partir de 6 mois, solution auriculaire Jet en étoile :* Flacon de 115 ml + embout auriculaire (ACL 3401043248287).
Physiomer Rhume triple action *adultes et enfants à partir de 6 ans :* Flacon pocket de 20 ml (ACL 3401581685490).
Physiomer Mal de gorge *adultes et enfants à partir de 6 ans :* Spray buccal de 20 ml (ACL 3401560160970).

COMPOSITION :
Physiomer Jet dynamique/Spray/Bébé/ Jet fort/Hygiène de l'oreille — *p flacon*
Eau de mer isotonique .... qs
Physiomer Nez bouché — *p flacon*
Eau de mer hypertonique .... qs
Physiomer Rhume triple action — *p flacon*
Eau de mer hypertonique .... qs
Excipients : huiles essentielles de sapin baumier et de citron certifiées bio, extrait naturel de menthol.
Physiomer Mal de gorge — *p flacon*
Eau de mer hypertonique .... qs
Glycérine végétale, miel d'acacia, extrait de propolis bio.
Excipients : menthol naturel, huiles essentielles de thym à

linalol, de sapin baumier et de gaulthérie odorante, arôme naturel de citron, alcool, hydrolysat d'amidon, sucrose laurate, acide citrique, citrate de sodium.

PROPRIÉTÉS :
Pour le lavage nasal/hygiène du nez :
Les solutions nasales Physiomer :
- Diminuent la viscosité du mucus et facilitent son élimination.
- Nettoient les fosses nasales et évacuent les agents infectieux et allergènes.
- Participent à la protection contre les infections.

Pour usage post-chirurgical :
Désobstruction des cavités nasales ; particulièrement indiqué à la suite de chirurgie endonasale avec Physiomer Jet fort.
Pour le nez bouché :
- Décongestionne la muqueuse nasale par action osmotique naturelle.
- Diminue la viscosité du mucus et facilite son élimination.
- Nettoie les fosses nasales et permet l'évacuation des agents infectieux et allergènes.
- Participe à la protection contre les infections.

Pour l'hygiène de l'oreille :
- Nettoyage du conduit auditif externe.
- Aide à éliminer l'excès de cérumen et prévient la formation des bouchons.

Pour le rhume :
- Dégage le nez en moins de 3 minutes par action osmotique naturelle.
- Favorise l'évacuation des virus et bactéries par effet de drainage.
- Aide à réduire le risque de complications du rhume.

Pour le mal de gorge :
- Soulage le mal de gorge grâce à l'eau de mer, aux propriétés osmotique et décongestionnante.
- Adoucit grâce au miel, à la propolis et à la glycérine en créant un film protecteur qui tapisse la gorge irritée.
- Assainit la gorge en participant à l'évacuation des bactéries et des virus par effet de drainage.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Pour une hygiène quotidienne : 2 pulvérisations dans chaque narine le matin et le soir dans le cadre de la toilette quotidienne.
- En cas de rhume et de rhinite : renouveler les pulvérisations aussi souvent que nécessaire pour bien dégager le nez et éliminer les mucosités.
- En cas de chirurgie endonasale (Physiomer Jet fort) : 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour, pendant les 2 premières semaines post-opératoires, puis un lavage 4 fois par jour pendant les 15 jours suivants.

Physiomer Jet dynamique/Spray/Bébé/Jet fort :
1. Incliner la tête sur le côté et introduire l'embout délicatement dans une narine (pour le nourrisson : ne pas incliner la tête en arrière).
2. Exercer une pression franche et brève.
3. Laisser agir quelques secondes.
4. Renouveler l'opération dans l'autre narine.
5. Moucher.
6. Laver l'embout sous l'eau chaude après chaque utilisation.

Physiomer Nez bouché :
1 à 3 pulvérisations dans chaque narine 2 à 3 fois par jour.
1. Incliner la tête sur le côté et introduire l'embout délicatement dans une narine.
2. Exercer une pression franche et brève.
3. Laisser agir quelques secondes.
4. Renouveler l'opération dans l'autre narine.
5. Moucher.
6. Laver l'embout sous l'eau chaude après chaque utilisation.

Flacon format pocket : Incliner légèrement le flacon, exercer une pression ferme durant une seconde et répéter cette opération jusqu'à obtention de la première pulvérisation. Tenir le flacon droit et introduire l'embout délicatement dans une narine en gardant la tête droite.
Physiomer Hygiène de l'oreille :
Hygiène quotidienne de l'oreille et prévention des bouchons : 1 pulvérisation dans chaque oreille le matin.
1. Placer l'index à l'intérieur de la canule et introduire l'embout délicatement dans le conduit auditif.
2. Exercer une pression franche d'une seconde seulement.
3. Masser la base de l'oreille pendant 5 à 10 secondes en maintenant la tête droite.
4. Incliner doucement la tête sur le côté afin de favoriser l'écoulement et essuyer avec un tissu propre. Ne pas essuyer trop vigoureusement.
5. Répéter l'opération dans l'autre oreille.
6. Laver l'embout sous l'eau chaude après chaque utilisation.

Pour plus de facilité, utiliser sous la douche ou durant le bain.
Physiomer Rhume triple action :
- *Adulte :* 1 pulvérisation dans chaque narine jusqu'à 6 fois par jour.
- *Enfant de 6 à 15 ans :* 1 pulvérisation dans chaque narine jusqu'à 4 fois par jour.

1. Agiter le flacon avant utilisation.
2. Incliner légèrement le flacon, exercer une pression ferme durant une seconde et répéter cette opération jusqu'à obtention de la première pulvérisation.
3. Tenir le flacon droit et introduire l'embout délicatement dans une narine en gardant la tête droite.
4. Exercer une pression franche et brève.
5. Laisser agir quelques secondes.
6. Renouveler l'opération dans l'autre narine.
7. Moucher le nez.
8. Laver l'embout sous l'eau chaude après chaque utilisation.

Physiomer Mal de gorge :
1. 3 pulvérisations dans la gorge, jusqu'à 6 fois par jour.
2. Rincer l'embout sous l'eau chaude après utilisation.

CONTRE-INDICATIONS :
- Physiomer Jet dynamique : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans.
- Physiomer Spray : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 2 ans.
- Physiomer Bébé Microdiffusion : ne pas utiliser chez le nourrisson de moins de 1 mois.
- Physiomer Jet fort : ne pas utiliser chez l'adulte de moins de 15 ans sauf avis médical.
- Physiomer Nez bouché : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 2 ans.
- Physiomer Hygiène de l'oreille : ne pas utiliser chez le nourrisson de moins de 6 mois. Ne pas utiliser en cas de : douleurs et pathologies de l'oreille, surdité brutale inexpliquée, port d'aérateurs transtympaniques (yoyos), présence de corps étrangers, antécédents chirurgicaux au niveau de l'oreille, perforation du tympan, problèmes d'équilibre connus.
- Physiomer Rhume triple action : ne pas utiliser durant la grossesse et l'allaitement, ou en cas d'allergie à l'un des ingrédients. Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans.
- Physiomer Mal de gorge : ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante, ou en cas d'allergie à l'un des ingrédients. Contient des huiles essentielles. Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 6 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Si les symptômes persistent au-delà de 10 jours pour l'adulte et de 5 jours pour le nourrisson, consulter un médecin.
- La pression du jet des solutions Physiomer adultes et enfants est trop élevée pour en permettre l'usage chez le nourrisson en toute sécurité (risque de fausse-route et de laryngospasme).
- Chez le nourrisson (de 1 mois à 24 mois), il convient d'utiliser Physiomer Bébé Microdiffusion.

Physiomer Nez bouché : En cas de muqueuse fortement irritée, un picotement passager peut survenir au cours de la 1re application. Si les symptômes persistent au-delà de 10 jours, consulter un médecin.
Physiomer hygiène de l'oreille : En cas de douleur de l'oreille après utilisation du produit, stopper l'utilisation de Physiomer Hygiène de l'oreille et consulter un médecin. En cas de diabète de type 1 et immunodéficience, consulter un médecin. Présence connue de bouchons durs et/ou obstructifs, consulter un médecin.
Physiomer Rhume triple action : En cas de muqueuse fortement irritée, un picotement passager peut survenir au cours de la première application. Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, consulter un médecin.
Physiomer Mal de gorge : Un picotement temporaire peut apparaître au cours de l'utilisation. Ne perturbe pas l'équilibre microbien de la gorge. Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, consulter un médecin.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas utiliser après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.
Physiomer Rhume triple action et Physiomer Mal de gorge : utiliser dans les 6 mois après le premier usage.

Dispositifs médicaux de classe IIa pour Physiomer Jet dynamique/Spray/Bébé/Jet fort/Nez bouché/Hygiène de l'oreille (marquage CE 0459).
Dispositifs médicaux de classe I pour Physiomer Rhume triple action/Mal de gorge (marquage CE).
Fabricant : Laboratoire de la Mer, ZAC La Madeleine, avenue du Général Patton, 35400 Saint-Malo, France.
Distributeur :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 222 555 Service & appel gratuits

PHYSIONORM® Gamme

PHYSIONORM® Resflore

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Sachets, boîte de 4 (EAN 3760275770004).

COMPOSITION :
Pour 1 sachet :
12 souches de ferments lactiques (40 milliards d'UFC*) :
- *Lactobacillus rhamnosus :* 88 mg (soit 20 milliards d'UFC*).
- *Bifidobacterium lactis* : 50 mg (soit 17,1 milliards d'UFC*).
- *Bifidobacterium longum* : 3,327 mg (soit 0,285 milliard d'UFC*).
- *Bifidobacterium bifidum* : 2,5 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).
- *Lactobacillus acidophilus* : 2 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).
- *Lactococcus lactis* : 1,667 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).
- *Lactobacillus casei* : 1,429 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).
- *Bifidobacterium breve* : 1,250 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).
- *Streptococcus thermophilus* : 1,250 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).
- *Lactobacillus plantarum* : 1,020 mg (soit 0,291 milliard d'UFC*).
- *Lactobacillus paracasei* : 1,020 mg (soit 0,291 milliard d'UFC*).
- *Lactobacillus salivarius* : 1 mg (soit 0,286 milliard d'UFC*).

Fructo-oligosaccharides à chaînes courtes ou fibres prébiotiques : 2500 mg.
Excipients : fructose, arôme orange, dioxyde de silicium.
* UFC = Unités Formant Colonie.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 1 sachet par jour pendant 4 jours, à dissoudre dans un grand verre d'eau ou à prendre directement dans la bouche.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Complément alimentaire.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Le supplément peut être pris par les femmes enceintes avec l'accord préalable d'un médecin ou d'un professionnel de santé.

PHYSIONORM® Baby

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon compte-gouttes de 7,5 ml (ACL 3401560248258).

COMPOSITION :
Pour 1 dose de 6 gouttes (0,25 ml) :
2 souches de ferments lactiques (250 millions d'UFC*) :
- *Lactobacillus rhamnosus :* 2,5 mg (soit 125 millions d'UFC*).
- *Lactobacillus reuteri :* 2,5 mg (soit 125 millions d'UFC*).

Vitamine D3 : 2 µg soit 80 UI (40 % AR**).
Fructo oligosaccharides (fibres prébiotiques) : 1,66 mg.
Huile de tournesol : 227,4 mg.
Excipient : huile de graine de tournesol.
* UFC = Unités Formant Colonie.
** AR = Apports de Référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
6 gouttes par jour (soit 0,25 ml) pendant 1 mois. A renouveler si nécessaire.
Bien agiter le flacon avant emploi.
Les gouttes peuvent être administrées directement dans la bouche ou ajoutées au lait maternel ou à une boisson froide.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Complément alimentaire.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

PHYSIONORM® Cranberry

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401560248289).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules :
3 souches de ferments lactiques (6 milliards d'UFC*) :
- *Lactobacillus rhamnosus :* 16 mg (soit 2,4 milliards d'UFC*).
- *Lactobacillus acidophilus :* 16 mg (soit 2,4 milliards d'UFC*).
- *Lactobacillus gasseri :* 10 mg (soit 1,2 milliard d'UFC*).

Cranberry : 500 mg (74 mg de proanthocyanidines).
Vitamine B2 : 0,42 mg (30 % AR**).
Excipients : hydroxypropylméthylcellulose, dextrine, dioxyde de silicium, phosphates de calcium.
* UFC = Unités Formant Colonie.
** AR = Apports de Référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dose d'attaque :
- 1er jour : 2 gélules en 1 prise.
- 5 jours suivants : 1 gélule le matin et 1 gélule le soir.

Dose de fond : 1 gélule/jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Complément alimentaire.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Le supplément peut être pris par les femmes enceintes avec l'accord préalable d'un médecin ou d'un professionnel de santé.

PHYSIONORM® Daily

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401560248265).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule :
8 souches de ferments lactiques (8 milliards d'UFC*) :
- *Lactobacillus rhamnosus :* 15 mg (soit 2,3 milliards d'UFC*).
- *Lactobacillus acidophilus* : 9,6 mg (soit 1,5 milliards d'UFC*).
- *Bifidobacterium longum* : 4 mg (soit 0,38 milliard d'UFC*).
- *Bifidobacterium lactis* : 4 mg (soit 1,5 milliard d'UFC*).
- *Bifidobacterium bifidum* : 3 mg (soit 0,38 milliard d'UFC*).
- *Streptococcus thermophilus* : 2,5 mg (soit 0,63 milliard d'UFC*).
- *Bifidobacterium breve* : 2,5 mg (soit 0,63 milliard d'UFC*).
- *Lactobacillus plantarum* : 2 mg (soit 0,63 milliard d'UFC*).

Zinc : 1,5 mg (15 % AR**).
Fibres prébiotiques : 193,6 mg.
Excipients : dextrine, hydroxypropylméthylcellulose, talc, dioxyde de silicium, dioxyde de titane.
* UFC = Unités Formant Colonie.
** AR = Apports de Référence.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour pendant 1 mois. A renouveler si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Complément alimentaire.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Le supplément peut être pris par les femmes enceintes avec l'accord préalable d'un médecin ou d'un professionnel de santé.

PHYSIONORM® Plus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 12 (ACL 3401560248296).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules :
3 souches de ferments lactiques tyndallisés (8 milliards d'UFC*) :
- *Lactobacillus acidophilus* (4,8 milliards d'UFC*).
- *Lactobacillus casei* (2,4 milliards d'UFC*).
- *Lactobacillus thermophilus* (0,8 milliard d'UFC*).

Levures *Saccharomyces var. boulardii* : 360 mg (soit 5 milliards d'UFC*).
Fibres prébiotiques : 54,88 mg.
Excipients : hydroxypropylméthylcellulose, dextrine, phosphate de calcium, maltodextrine, dioxyde de silicium.
* UFC = Unités Formant Colonie.

CONSEILS D'UTILISATION :
1er jour : 2 gélules en 1 prise.
2e et 3e jour : 1 gélule le matin et 1 gélule le soir.
Jeunes enfants : ouvrir la gélule et en diluer le contenu.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Complément alimentaire.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Le supplément peut être pris par les femmes enceintes avec l'accord préalable d'un médecin ou d'un professionnel de santé.

Laboratoire IMMUBIO
186, bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud cedex
Tél : 01 85 74 07 52

PHYSIOSALT®

préparation pour solution de réhydratation orale pour nourrissons et enfants en bas âge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en poudre pour la réhydratation orale des nourrissons et enfants en bas âge atteints de diarrhées : Étui de 10 sachets-dose de 10 g (EAN 3518646025662).

COMPOSITION :
Maltodextrines ; glucose anhydre ; citrate trisodique ; bicarbonate de potassium ; chlorure de sodium ; bicarbonate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 200 ml de solution prête à l'emploi
Valeur énergétique	kcal	338	33,8
	kJ	1435	143
Protéines	g	0	0
Lipides	g	0	0
Glucides	g	84,4	8,44
dont glucose	g	36,9	3,69
dont maltodextrines	g	47,5	4,75
Sodium	mg	2530	253
Potassium	mg	1700	170
Chlore	mg	1515	152
Citrates	mg	3504	350
Bicarbonates	mg	3380	338

Osmolarité : 223 mOsm/l.

PROPRIÉTÉS : Physiosalt est une solution hydro-glucido-électrolytique contribuant à redresser les pertes en eau et en électrolytes et, grâce à un sucrage mixte, à assurer une meilleure osmose au niveau des entérocytes.

INDICATIONS :
L'osmolarité et la teneur en électrolytes ont été adaptées aux besoins des nourrissons et enfants en bas âge en cas de diarrhées, de gastro-entérites et/ou de déshydratation.
Du fait de sa composition, Physiosalt est susceptible de présenter un risque pour les personnes qui n'ont pas les troubles pour lesquels il est formulé.

CONTRE-INDICATIONS : Physiosalt ne doit pas être utilisé dans les cas d'anurie et d'insuffisance rénale.

MODE D'EMPLOI : Dans un biberon stérilisé, dissoudre 1 sachet de 10 g dans 200 ml d'eau faiblement minéralisée. Suivre les recommandations figurant sur la boîte.

CONSEILS D'UTILISATION :
Sauf avis médical contraire, Physiosalt s'administre à volonté dès l'apparition de diarrhées ou dès les premiers signes de déshydratation. Les prises sont régulées par l'enfant en fonction de ses besoins hydriques, mais il est important de lui présenter la solution régulièrement. En cas de vomissements ou de refus du biberon, utiliser une cuillère à café.
En cas d'allaitement par un lait infantile, suspendre temporairement l'alimentation lactée. Entre 4 et 6 h après la réhydratation orale, réalimenter avec une préparation adaptée sans lactose (Physiolac Épisodes diarrhéiques).
Physiosalt, du fait de sa composition, ne peut constituer la seule source d'alimentation de l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Physiosalt doit être utilisé sous contrôle médical.
Ne pas administrer par voie parentérale.
Physiosalt, du fait de sa composition, est susceptible de présenter un risque pour les personnes qui n'ont pas les troubles pour lesquels il est formulé.
Ne doit pas être administré seul plus de 24 heures.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 6,20 € (1 étui de 10 sachets) ; code LPPR 1175983.

Laboratoires GILBERT
928, av du Général-de-Gaulle.
14200 Hérouville-Saint-Clair
Tél : 0810 812 212
Site web : www.physiolac.fr

CE PHYSIOSTIM® gamme

CE PHYSIOSTIM® Confort Digestif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sachets : Boîte de 30 (ACL 3401060248222).

COMPOSITION :
Pour 1 sachet :
4 souches de ferments lactiques (3,8 milliards d'UFC*) :
- *Lactobacillus acidophilus* : 9,6 mg (soit 1,5 milliards d'UFC*).
- *Bifidobacterium lactis* : 4,02 mg (soit 1,5 milliards d'UFC*).
- *Bifidobacterium longum* : 4,02 mg (soit 380 millions d'UFC*).
- *Bifidobacterium bifidum* : 3 mg (soit 380 millions d'UFC*).

Fructo oligosaccharides : 2,5 g.
Excipients : fructose, arôme orange, dioxyde de silicium.
* UFC = Unités Formant Colonie.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
PhysioStim Confort Digestif contribue à :
- soulager la constipation ;
- maintenir le confort digestif et le péristaltisme ;
- favoriser un transit intestinal normal.

MODE D'EMPLOI :
Adultes et enfants de plus de 2 ans :
Ajouter le contenu d'un sachet dans un grand verre d'eau à température ambiante et boire dans les 10 minutes.
- Traitement : 1 sachet 2 fois par jour.
- Prévention : 1 sachet par jour.

La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse individuelle au traitement.
La dose maximale n'excède habituellement pas 4 sachets par jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le produit à une température comprise entre 8 °C et 25 °C, à l'écart des sources de lumière et de chaleur.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0546.

CE PHYSIOSTIM® Équilibre Vaginal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules vaginales : Boîte de 10 (ACL 3401060248314).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule vaginale :
2 souches de ferments lactiques (200 millions d'UFC*) :
- *Lactobacillus reuteri* : 100 millions d'UFC*.
- *Lactobacillus gasseri* : 100 millions d'UFC*.

Polycarbophile : 13,5 mg.
Fructo oligosaccharides : 184,213 mg.
Excipients : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de silicium, dioxyde de titane.
* UFC = Unités Formant Colonie.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
PhysioStim Équilibre Vaginal contribue :
- au traitement des vaginoses et des vaginites ;
- au soulagement des démangeaisons, des sensations de brûlure, de la sécheresse vaginale, des mauvaises odeurs et des pertes vaginales ;
- à retrouver un bien-être intime naturel.

MODE D'EMPLOI :
A partir de 12 ans.
1 gélule vaginale/jour le soir au coucher pendant 10 jours.
- Les gélules doivent être administrées par voie vaginale.
- Afin d'assurer une bonne hygiène, veiller à bien se laver les mains avant de manipuler ou d'insérer les gélules.
- Insérer une gélule profondément dans le vagin pendant 10 jours, au moment du coucher.

En cas de sécheresse vaginale, humidifier la gélule avant de l'insérer.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le produit à une température comprise entre 8 °C et 25 °C, à l'écart des sources de lumière et de chaleur.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0546.

Laboratoire IMMUBIO
186, bureaux de la Colline. 92213 Saint-Cloud cedex
Tél : 01 85 74 07 52

CE PHYSIOTULLE®

pansement interface activateur de la physiologie tissulaire

PRÉSENTATION :
Interface imprégnée non adhérente :

EAN	Réf	Bte (de)	Taille (cm)	Code LPPR	Tarif LPPR*
5701780810418	039100	10	10 x 10	1350564	24,82 €
5701780850223	039150	10	15 x 20	1331526	70,96 €

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Physiotulle est un pansement stérile non adhésif, constitué d'une interface en polyester imprégnée de particules d'hydrocolloïde (carboxyméthylcellulose) en suspension dans la vaseline.

PROPRIÉTÉS :
Au contact de la plaie, les particules hydrocolloïdes absorbent les exsudats, se gélifient et forment avec la vaseline une émulsion qui maintient un milieu humide favorable à la cicatrisation. L'émulsion formée au contact des exsudats ne sèche pas et permet ainsi des changements de pansements atraumatiques et indolores.
Physiotulle présente une structure en réseau ouvert prévenant la macération. Il est finement tissé, minimisant le risque de piéger les bourgeons néoformés et évitant ainsi de traumatiser le lit de la plaie lors des changements de pansement.

INDICATIONS :
Plaies aiguës (brûlures superficielles d'épaisseur partielle, dermabrasions, sites donneurs, plaies post-opératoires) et chroniques (escarres et ulcères de jambe).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez les patients présentant une allergie connue à l'un des composants.
En cas d'infection de la plaie, un traitement approprié doit être instauré par un professionnel de santé.
Ne pas appliquer ni restériliser Physiotulle si l'emballage est endommagé.
Ce produit est à usage unique et doit être jeté après utilisation. La réutilisation de ce produit peut être dangereuse pour l'utilisateur. Le recyclage, le nettoyage, la désinfection et la restérilisation peuvent altérer les caractéristiques du produit et faire courir au patient un risque de dommages corporels ou d'infection.
Lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver au sec et à l'abri de la lumière, à température ambiante, en position horizontale.

Intégralement remboursé conformément à la LPPR pour les patients en ALD et pour les patients au régime général bénéficiant d'une couverture complémentaire, la prise en charge est assurée pour :
- les peaux fragiles (notamment épidermolyse bulleuse congénitale) ;
- les plaies aiguës en phase d'épidermisation lors d'un traitement séquentiel ;
- les plaies chroniques en phase de bourgeonnement lors d'un traitement séquentiel ;
- les plaies chroniques en phase d'épidermisation lors d'un traitement séquentiel.

Dispositif médical de classe IIb.
Marquage CE 0543.
Fabricant : Coloplast A/S.

Laboratoires Coloplast
Les Jardins du Golf. 6, rue de Rome
93561 Rosny-sous-Bois cdx
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07
Site web : pro.coloplast.fr

PHYTOCARTILAGE™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560242584).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : Extraits de plantes : poudre de racine d'angélique chinoise (200 mg), myrrhe des Indes (120 mg). Vitamine C (80 mg, soit 100 % des VNR*). Minéraux : acide orthosilicique stabilisé par de la choline (12,5 mg), manganèse (3,5 mg, soit 175 % des VNR*). Sulfate de glucosamine végétarienne (585 mg). Antiagglomérant : stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* hypromellose.
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Favorise l'entretien et le renouvellement du cartilage.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 1 mois, de préférence au cours d'un repas. A renouveler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Ne pas utiliser chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement et/ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant.
Avis médical en cas de prise de médicaments.
L'angélique chinoise pouvant avoir un effet photosensi-

bilisant, il est recommandé de limiter l'exposition au soleil pendant la durée du programme.
Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : PhytoResearch.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

PHYTOCYCLAN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401552047241).

COMPOSITION :
Pour 3 gélules : Oxyde de magnésium marin (dont magnésium 300 mg [80 % AJR*]), extrait de feuilles de mélisse (*Melissa officinalis*) standardisé à 11 % d'acide rosmarinique : 360 mg, extrait de fleurs d'hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*) standardisé en acides polyphénoliques : 450 mg, extrait de fruits de gattilier (*Vitex agnus-castus*) standardisé à 0,5 % d'agnuside : 20 mg, vitamine B5 (pantothénate de calcium) 6 mg (100 % des AJR*), vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine) 2 mg (143 % AJR*). *Agents antiagglomérants :* stéarate de magnésium d'origine végétale et dioxyde de silicium. *Enveloppe de la gélule :* gélatine alimentaire d'origine végétale. *Colorant alimentaire :* dioxyde de titane.
* AJR : Apports Journaliers Recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Phytocyclan est un complément alimentaire comprenant des extraits de plantes, des vitamines B5 et B6 et du magnésium. Il est destiné au confort prémenstruel.
L'extrait de fruits de gattilier contribue à l'équilibre du cycle menstruel.
L'extrait de feuille de mélisse est traditionnellement utilisé pour lutter contre la nervosité et favoriser l'endormissement. Le magnésium et les vitamines B5 et B6 complètent cet effet de la mélisse en contribuant au fonctionnement normal du système nerveux, évitant ainsi nervosité et irritabilité et en contribuant à réduire la fatigue.
L'extrait de fleur d'hibiscus intervient sur la rétention d'eau en favorisant le drainage.
La vitamine B6 contribue à réguler l'activité hormonale.

CONSEILS D'UTILISATION :
Les deux premiers mois, prendre 2 gélules le matin et 1 gélule le soir tous les jours pendant 15 à 20 jours avant la date des prochaines règles.
A partir du troisième mois, prendre 2 gélules le matin et 1 gélule le soir au moins pendant 10 jours avant la date présumée des règles ou selon l'avis médical.
En général, commencer la prise de Phytocyclan 7 jours après la fin des dernières règles et jusqu'à l'apparition des prochaines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce complément alimentaire ne remplace pas une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. A tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Un avis médical est recommandé chez les femmes :
- qui suivent un traitement à base de dopamine ou d'estrogènes ;
- qui présentent des signes prémenstruels plus sévères ;
- qui présentent des signes cutanés en utilisant ce produit.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Phytocyclan ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Conserver à une température ambiante ; protéger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

PHYTOSTANDARD ® d'ESCHSCHOLTZIA et de VALÉRIANE
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401597517426).

COMPOSITION :
Extraits d'eschscholtzia (*Eschscholtzia californica* Cham., parties aériennes fleuries) et de valériane (*Valeriana officinalis* L., racines) [support : fibre d'acacia] ; agents de charge : cellulose microcristalline et amidon de maïs ; support : carboxyméthylcellulose sodique réticulée ; antiagglomérants : stéarate de magnésium et dioxyde de silicium.
Valeurs minimum pour 4 comprimés :
Extrait d'eschscholtzia (parties aériennes fleuries) : 320 mg ; extrait de valériane (racines) : 128 mg.

PROPRIÉTÉS :
Phytostandard d'eschscholtzia et de valériane est un complément alimentaire à base d'extraits d'eschscholtzia (*Eschscholtzia californica* Cham.) et de valériane (*Valeriana officinalis* L.).
Les extraits d'eschscholtzia et de valériane sont obtenus grâce au procédé breveté Phytostandard reconnu pour son respect de l'intégrité des composés de la plante. Avant extraction selon ce procédé, les parties aériennes fleuries d'eschscholtzia et les racines de valériane ont été récoltées fraîches, puis congelées et broyées afin de préserver leurs composés.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 à 4 comprimés par jour, à avaler, à prendre au moment du coucher avec un grand verre d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants de moins de 12 ans. Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs. Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. A tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

Prix conseillé : 17,70 € (30 comprimés).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje-micronutrition.fr

PHYTOSTANDARD ® de RHODIOLE et SAFRAN
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401529507631).

COMPOSITION :
Agents de charge : phosphates de calcium et cellulose microcristalline ; extrait de rhodiole (*Rhodiola rosea* L., racines) [support : fibre d'acacia] ; stabilisant : croscarmellose sodique ; extrait de safran (*Crocus sativus* L., stigmates) [support : maltodextrine] ; antiagglomérant : stéarate de magnésium.
Valeurs minimum pour 2 comprimés :
Extrait de rhodiole (racines) : 308 mg ; extrait de safran (stigmates) : 30 mg.

PROPRIÉTÉS :
Phytostandard de rhodiole et safran est un complément alimentaire à base d'extraits de rhodiole (*Rhodiola rosea* L.) et de safran (*Crocus sativus* L.).
Le safran (stigmates) utilisé pour la fabrication de cet extrait provient de la variété « sargol » de catégorie 1. L'extrait de rhodiole, quant à lui, est obtenu grâce au procédé breveté Phytostandard reconnu pour son respect de l'intégrité des composés de la plante. Avant extraction selon ce procédé, les racines de rhodiole ont été récoltées fraîches, puis congelées et broyées afin de préserver leurs composés.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 comprimés par jour, à avaler, à prendre de préférence avec un grand verre d'eau.

CONTRE-INDICATIONS : Ce complément alimentaire est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes, les personnes bipolaires et les enfants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Déconseillé chez les personnes sous antidépresseur. Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec.

Prix conseillé : 17,20 € (30 comprimés).

Laboratoire PILEJE
7, rue des Deux-Provinces
Saint-Laurent-des-Autels. 49270 Orée d'Anjou
Tél : 02 40 83 93 79
Site web : www.pileje-micronutrition.fr

PHYTOXIL ® Gamme

CE PHYTOXIL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop pour adultes et enfants de plus de 2 ans : Flacon de 133 ml (180 g) avec une cuillère-dose (5 ml) pour administration orale (ACL 3401560174069/EAN 3582910077671).

COMPOSITION :
Substances fonctionnelles : Complexes Poliflav M.A. (fraction polysaccharidique du plantain et fraction flavonoïque du thym), miel.
Excipients : sucre de canne ; eau ; jus de citron ; arômes naturels d'orange, de citron et de pêche ; gomme xanthane, gomme arabique.
Le sirop Phytoxil adultes et enfants contre la toux est entièrement naturel, sans conservateurs, colorants et autres excipients de synthèse. Sans gluten.

UTILISATION :
Phytoxil est un dispositif médical préconisé en cas de toux (toux sèche et toux grasse), en particulier lorsque celle-ci est associée à une infection des voies respiratoires supérieures.
Le sirop Phytoxil Adultes et Enfants contre la toux agit par action mécanique sur la muqueuse irritée grâce à deux mécanismes :
- favorise l'hydratation du mucus afin d'en faciliter l'expectoration physiologique ;
- forme un film protégeant la muqueuse du contact avec des agents extérieurs irritants.

De par son action mécanique, ce dispositif médical est adapté aux adultes et aux enfants de plus de 2 ans.

MODE D'EMPLOI :
Agiter avant usage.
Utiliser la cuillère-dose (5 ml) fournie dans la boîte.
Laver soigneusement la cuillère-dose après chaque utilisation.
Enfants de 2 à 6 ans : 1 cuillère-dose (5 ml) par prise, 2 fois par jour.
Enfants de plus de 6 ans : 2 cuillères-dose (10 ml) par prise, 2 fois par jour.
Adultes : 2 cuillères-dose (10 ml) par prise, 2 à 3 fois par jour.
Si nécessaire, le produit peut être pris jusqu'à 4 fois par jour.
Les prises peuvent être rapprochées.
Si les symptômes persistent pendant plus de quelques jours, consulter un médecin.
La formation d'un léger dépôt est due à la composition naturelle du sirop et n'altère pas la qualité du produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité ou d'allergie à un ou plusieurs des constituants.
Chaque cuillère-dose (5 ml) contient environ 4,1 g de sucre.
Tenir hors de portée des enfants.
Effets indésirables :
Le sirop Phytoxil Adultes et Enfants contre la toux est généralement bien toléré. Aucun effet secondaire lié à ce produit n'a été notifié.
Si un effet indésirable survient ou en cas de doute, arrêter la prise du sirop et contacter un médecin ou un pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
La date de péremption s'applique au produit non ouvert et conservé dans son emballage d'origine.
Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le fond de la boîte.
Conserver à température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière.
Une fois ouvert, le flacon doit être bien refermé.
Utiliser dans les 3 mois après l'ouverture.

Dispositif médical de classe IIa (marquage CE 0373).
Cuillère-dose incluse (marquage CE 0546).
Fabricant : Aboca S.p.A. Societa Agricola Localita Aboca, 20 Sansepolcro 52037 (AR). Italie. www.aboca.com.

CE PHYTOXIL ® Toux sans sucre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop pour adultes et enfants de plus de 2 ans : Flacon de 120 ml avec gobelet doseur gradué pour administration orale (EAN 3582910089599).
Sachet pour adultes et enfants de plus de 6 ans : Boîte de 12 sachets de 10 ml pour voie orale (EAN 3582910089551).

COMPOSITION :
Substances fonctionnelles : Extrait de plantain, extrait de mauve blanche, glycérine végétale, extrait de thym.
Excipients : sorbitol, gomme xanthane, arômes naturels, acide citrique, sorbate de potassium.
Sans gluten.
Sirop édulcoré au sorbitol.

UTILISATION :
Préconisé en cas de toux sèche et grasse, associée ou non à une irritation de la gorge, en particulier lorsque celle-ci est associée à une infection des voies respiratoires supérieures.
Phytoxil toux sans sucre est un dispositif médical qui, grâce à la présence d'extraits naturels de plantes, forme un film protecteur qui soulage la toux tout en protégeant la muqueuse des irritations.
Le sirop Phytoxil agit sur la muqueuse irritée, il est efficace en cas de :
- Toux grasse, grâce à l'action combinée du plantain et du thym, qui aident à fluidifier le mucus en l'hydratant afin d'en faciliter l'expectoration physiologique.
- Toux sèche, grâce à l'action muco-adhésive de la mauve blanche et du glycérol, qui forment un film protégeant la muqueuse des agents extérieurs irritants.
- Irritation de la gorge, grâce à l'action tapissante :
  - de la mauve blanche qui contribue au confort de la gorge ;
  - du plantain avec une action adoucissante et apaisante sur les muqueuses irritées ;
  - du thym aux propriétés antioxydantes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pour la forme flacon :
- Enfants de 2 à 6 ans : 5 ml par prise, 2 fois par jour.
- Enfants de plus de 6 ans : 10 ml par prise, 2 fois par jour.
- Adultes : 10 ml par prise, 3 fois par jour.

Utiliser le gobelet doseur gradué fourni dans la boîte.
Laver soigneusement le gobelet doseur après chaque utilisation. Une fois ouvert, bien refermer le flacon après utilisation.
Pour la forme sachet :
- Enfants de plus de 6 ans : 1 sachet 2 fois par jour.
- Adultes : 1 sachet 3 fois par jour.

Une fois ouvert, utiliser l'intégralité du sachet.
Consulter un médecin si les symptômes persistent après 1 semaine de traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité ou d'allergie à un ou plusieurs des constituants.
Ce dispositif médical contient du glycérol et peut provoquer des maux de tête et des troubles digestifs (diarrhée).
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitantes doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce dispositif médical.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans sa boîte d'origine à température ambiante, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
La date de péremption s'applique au produit non ouvert dans son emballage d'origine.
Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur la boîte ou si le conditionnement n'est pas intact.

Dispositif médical de classe IIa (marquage CE 0477).
Gobelet doseur inclus (marquage CE 0546) pour le flacon uniquement.
Fabricant : Labomar Srl, Via N, Sauro, 35/I 31036 Istrana (TV), Italie.

PHYTOXIL ® Pastilles gorge
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille : Boîte de 20 (ACL 3401560113112).

COMPOSITION :
Substances fonctionnelles : Extrait de fleurs d'échinacée (*Echinacea purpurea*).
Excipients : Isomalt, sirop de maltitol (agents de charge). Maltodextrine de maïs (support). Acide citrique (acidifiant). Miel (0,38 %). Arôme miel. Arôme citron. Mono- et diglycérides d'acides gras (huile de colza et huile de palme) (émulsifiant). Acésulfame de potassium, sucralose (édulcorants).
Composition nutritionnelle pour 5 pastilles/jour :
Extrait d'échinacée : 350 mg ; équivalent plante sèche : 2500 mg.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Phytoxil Pastilles gorge est un complément alimentaire réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans avec :
- un enrobage croquant contenant un extrait d'échinacée 100 % d'origine naturelle, une plante qui apaise la gorge, le pharynx et les cordes vocales ;
- un cœur liquide concentré en miel.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 pastille à sucer, 5 fois par jour pendant 2 à 4 jours.

CONTRE-INDICATIONS :
Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitant doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre un complément alimentaire. Déconseillé aux personnes allergiques à l'échinacée pourpre et à d'autres plantes de la famille des astéracées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée, d'un mode de vie sain et tenus hors de portée des jeunes enfants. Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Contient des polyols : une consommation excessive peut avoir un effet laxatif.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Les femmes enceintes ou allaitant doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce complément alimentaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Distributeur :

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 222 555 Service & appel gratuits

PHYTOZAC ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Formule Homme : Gélule végétale : Boîte de 30 (15 matin/15 soir). ACL 207 801.2.
Formule Femme : Gélule végétale : Boîte de 30 (15 matin/15 soir). ACL 207 800.6.

COMPOSITION :
Formule Homme :
- Matin : magnésium, taurine, L-tyrosine, potassium, vitamines B_3, B_5, B_6, B_1.
- Soir : magnésium, mélisse, valériane.

Formule Femme :
- Matin : magnésium, gelée royale, eschscholzia, potassium, vitamines B_3, B_5, B_6, B_1.
- Soir : magnésium, L-tryptophane, rhodiola, mélisse.

PROPRIÉTÉS : Formulation différenciée homme/femme. Phytozac est préconisé dans les situations de stress (irritabilité, tensions nerveuses), d'anxiété (nervosité, baisse de moral) et de fatigue (troubles du sommeil, surmenage, tensions musculaires).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule matin et 1 gélule soir pendant 15 jours minimum renouvelables.

Prix conseillé : 9,80 € TTC (30 gélules).

Laboratoire SYNAPSYA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32

PIC GLUCOTEST
lecteur de glycémie et bandelettes

PIC GLUCOTEST lecteur de glycémie

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Set Pic GlucoTest : 1 lecteur Pic GlucoTest (mg/dl) + 1 autopiqueur Pic Digitest + 10 lancettes Pic Digitest (5 lancettes 32G et 5 lancettes 30G) + 10 bandelettes Pic GlucoTest + 1 trousse de transport : Boîte unitaire (EAN 8058664062287).

PROPRIÉTÉS :
- Aspiration visible et très rapide de seulement 0,3 µL de sang.
- Lecture du résultat en 5 secondes.
- Caractères de grande taille pour une grande lisibilité des résultats.
- Alerte de risque d'hypoglycémie.
- 4 sonneries de rappel programmables.
- Moyenne (totale, pré et postprandiale) des 7, 14 et 30 derniers jours.

Utilise les bandelettes Pic GlucoTest.
Livré en set complet avec l'autopiqueur Pic Digitest.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 64,89 € (code LPPR 1198033).
Remboursé en primo-prescription.
Marquage CE.

PIC GLUCOTEST bandelettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandelettes : 2 flacons de 25 (EAN 8058664062263).

PROPRIÉTÉS :
- Une boîte contenant 2 flacons de 25 bandelettes.
- Absorption instantanée : seulement 0,3 µL de sang.
- Bandelettes faciles à manipuler.
- Bandelettes avec un délai d'utilisation très long (2 ans en sortie d'usine). Date de péremption directement écrite sur le flacon, ne dépendant pas de sa date d'ouverture, contribuant à éviter le gaspillage et l'utilisation par erreur de bandelettes périmées.
- Large plage d'hématocrite autorisée : 20 à 60 %.
- Utilisation dans des conditions extrêmes (altitude) jusqu'à la date de péremption.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public : 18,96 € (code LPPR 1136894).
Marquage CE.

ARTSANA FRANCE
Division médicale. 17-19, av de la Métallurgie
93210 Saint-Denis-La-Plaine
Tél : 01 55 93 26 48. Fax : 01 48 22 67 50
Site web : www.picsolution.com

PIC SOLUTION aiguilles INSUPEN

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aiguilles ultrafines stériles à usage unique, pour stylos injecteurs d'insuline : Boîtes de 100.
Huit tailles :
- 4 mm x 0,20 mm G.33 (EAN 8003670916871) ;
- 4 mm x 0,23 mm G.32 (EAN 8003670916857) ;
- 5 mm x 0,25 mm G.31 (EAN 8003670913825) ;
- 6 mm x 0,23 mm G.32 (EAN 8003670765738) ;
- 6 mm x 0,25 mm G.31 (EAN 8003670108207) ;
- 8 mm x 0,23 mm G.32 (EAN 8003670863922) ;
- 8 mm x 0,25 mm G.31 (EAN 8003670108191) ;
- 12 mm x 0,33 mm G.29 (EAN 8003670108214).

PROPRIÉTÉS :
Le traitement antifragmentation de la pointe cartouche permet une perforation parfaite du bouchon. L'insuline s'écoule ainsi sans impuretés.
Compatibles avec les stylos injecteurs d'insuline sanofi-aventis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Amylin (Byetta), Owen Mumford, Ypsomed et autres stylos ayant la norme Uni EN Iso 11608-2 : 2000 « type A ».

Tarif LPPR : 15,23 €.
Prix public : 15,23 € TTC.
Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE.

ARTSANA FRANCE
Division médicale. 17-19, av de la Métallurgie
93210 Saint-Denis-La-Plaine
Tél : 01 55 93 26 48. Fax : 01 48 22 67 50
Site web : www.picsolution.com

PIC SOLUTION autopiqueur DIGITEST

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stylo autopiqueur pour prélèvement sanguin capillaire, avec système d'expulsion de la lancette : Boîte unitaire (EAN 8003670666646).

PROPRIÉTÉS : Grâce à la forme de son embase transparente, prélèvements sur sites alternatifs possibles. 6 profondeurs de pénétration. Compatible avec toutes les lancettes les plus commercialisées.

INDICATIONS : Autocontrôle de la glycémie.

Tarif LPPR : 12,12 €.
Prix public : 12,12 € TTC.
Marquage CE.

ARTSANA FRANCE
Division médicale. 17-19, av de la Métallurgie
93210 Saint-Denis-La-Plaine
Tél : 01 55 93 26 48. Fax : 01 48 22 67 50
Site web : www.picsolution.com

PIC SOLUTION lancettes DIGITEST

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes stériles, à usage unique, pour prélèvement sanguin : Boîtes de 200. Deux tailles : G.32 (EAN 8058664088492) et G.30 (EAN 8003670597773).

PROPRIÉTÉS :
Affûtage spécial non traumatique de la pointe.
Compatibles avec tous les autopiqueurs, excepté Softclix Systems.

Tarif LPPR : 14,08 €.
Prix public : 14,08 € TTC.
Marquage CE.

ARTSANA FRANCE
Division médicale. 17-19, av de la Métallurgie
93210 Saint-Denis-La-Plaine
Tél : 01 55 93 26 48. Fax : 01 48 22 67 50
Site web : www.picsolution.com

PICOLITE ®
aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour la réhydratation orale des nourrissons et enfants atteints de diarrhées

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Étui de 10 sachets de 20 g (ACL 3401273879183). Chaque sachet permet de préparer 200 ml de solution de réhydratation.

COMPOSITION :
Maltodextrines, saccharose, chlorure de sodium, citrate de potassium, acide citrique.

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p sachet (reconstitué dans 200 ml d'eau)
Valeur énergétique ...	kcal	359	72
	kJ	1527	305
Glucides	g	89,9	18
Saccharose	g	20	4
Maltodextrines	g	69,8	14
Minéraux :			
- Sodium	mg	1370	274
- Potassium	mg	890	178
- Citrates	mg	1750	350
- Chlorures	mg	2181	436

Osmolarité : 233 mOsmol/l de solution prête à l'emploi.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Picolite vise à compenser par voie orale les pertes en eau et en minéraux des nourrissons et enfants en bas âge en cas de diarrhées aiguës.
Conformément aux recommandations de l'OMS, cette préparation diététique pour la réhydratation des nourrissons et enfants ne contient que des sucres simples et des électrolytes (sels minéraux).
Son osmolarité est adaptée à l'hydratation rapide du nourrisson (233 mOsmol/l) et son rapport glucides/sels minéraux est optimal.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Picolite est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales qui doit être utilisé sous contrôle médical et doit être exclu de l'alimentation de l'enfant en bonne santé.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Chaque sachet doit être dilué dans 200 ml d'eau adaptée à la préparation des biberons (eau minérale recommandée pour les nourrissons ou eau pure bouillie pendant 5 minutes, puis tiédie à température ambiante). N'ajouter ni sucre, ni sel.
La quantité à donner à l'enfant est déterminée par le médecin selon l'âge, le poids et l'intensité de la déshydratation de l'enfant.
- En cas de déshydratation modérée (inférieure à 10 %), proposer à l'enfant une ration entre 150 et 250 ml/kg/j. La moitié de cette quantité doit être prise dans les 4 premières heures en doses fractionnées toutes les 30 minutes, le reste étant administré dans les 20 heures suivantes toutes les 2 à 3 heures.
- En cas de vomissements, proposer régulièrement Picolite au bébé en utilisant une cuillère à café (1 cuillère à café toutes les 1 à 2 minutes).

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.
La solution reconstituée se conserve 24 heures maximum au réfrigérateur.

Tarif LPPR : 6,20 € (10 sachets ; code LPPR 1175983).
Prix public : 6,20 €.
Remboursement pour les nourrissons et enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhées aiguës.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr

PICOT® ACTION COLIQUES
1er âge et 2e âge

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de coliques de la naissance à 1 an

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Picot Action Coliques 1er âge :
Lait pour nourrisson, de la naissance à 6 mois : Boîte de 900 g (EAN 3551101090898).
Picot Action Coliques 2e âge :
Lait de suite, de 6 mois à 1 an : Boîte de 900 g (EAN 3551101090904).

COMPOSITION :
Picot Action Coliques 1er âge :
Maltodextrines, lactose (**lait**), matières grasses végétales (huiles végétales structurées [palme, palmiste, colza, tournesol], colza, **soja**), protéines sériques hydrolysées (**lait**), minéraux (phosphate tricalcique, chlorure de potassium, phosphate de magnésium, chlorure de sodium, phosphate dipotassique, sulfate ferreux, sulfate de zinc, hydroxyde de potassium, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (esters citriques de mono et diglycérides), chlorure de choline, vitamines (C, PP, B_5, E, A, K, B_6, B_1, D, B_2, B_9, H), L-tyrosine, L-phénylalanine, taurine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols [**soja**]), L-histidine, inositol, L-tryptophane, L-carnitine, ferments lactiques (*Bifidobacterium lactis*).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2063	279
	kcal	492	66
Matières grasses	g	23,0	3,1
- Dont acides gras saturés	g	6,8	0,9
- Acide linoléique	mg	4500	608
- Acide α-linolénique	mg	750	101
Glucides	g	60,2	8,1
- Dont sucres	g	27,2	3,7
- Lactose	g	25,2	3,4
Protéines	g	11,1	1,5
Sel	g	0,45	0,06
Vitamines :			
- A	µg ER	400	54,0
- D	µg	7,5	1,0
- E	mg α-TE	5,5	0,74
- K	µg	60,0	8,1
- C	mg	80,0	10,8
- Thiamine (B_1)	µg	375	50,6
- Riboflavine (B_2)	µg	600	81,0
- Niacine (PP)	µg-EN	4500	608
- B_6	µg	450	60,8
- Acide folique (B_9)	µg	60,0	8,1
- B_{12}	µg	1,5	0,20
- Biotine (H)	µg	15,0	2,0
- Acide pantothénique (B_5)	µg	3000	405
Minéraux :			
- Sodium	mg	180	24,3
- Potassium	mg	520	70,2
- Chlorure	mg	330	44,6
- Calcium	mg	480	64,8
- Phosphore	mg	290	39,2
- Magnésium	mg	45,0	6,1
- Fer	mg	5,5	0,7
- Zinc	mg	3,3	0,45
- Cuivre	µg	350	47,3
- Manganèse	µg	60,0	8,1
- Fluorure	mg	< 0,90	< 0,10
- Sélénium	µg	11,0	1,5
- Chrome	µg	< 48,0	< 6,5
- Molybdène	µg	< 48,0	< 6,5
- Iode	µg	80,0	10,8
Autres :			
- Choline	mg	60,0	8,1
- Inositol	mg	25,0	3,4
- L-carnitine	mg	11,0	1,5
- Taurine	mg	35,0	4,7

Picot Action Coliques 2e âge :
Maltodextrines, lactose (**lait**), matières grasses végétales (huiles végétales structurées [palme, palmiste, colza, tournesol], colza, **soja**), protéines sériques hydrolysées (**lait**), minéraux (phosphate tricalcique, chlorure de potassium, phosphate de magnésium, chlorure de sodium, phosphate dipotassique, fer encapsulé (amidon de maïs, pyrophosphate de fer, lécithine de **soja**), sulfate ferreux, sulfate de zinc, hydroxyde de potassium, iodure de potassium, sélénite de sodium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (esters citriques de mono et diglycérides), chlorure de choline, vitamines (C, PP, B_5, D, E, A, K, B_6, B_1, B_2, B_9, H), L-tyrosine, L-phénylalanine, taurine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols [**soja**]), L-histidine, inositol, L-tryptophane, L-carnitine, ferments lactiques (*Bifidobacterium lactis*).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2063	279
	kcal	492	66
Matières grasses	g	23,0	3,1
- Dont acides gras saturés	g	6,8	0,9
- Acide linoléique	mg	4500	608
- Acide α-linolénique	mg	750	101
Glucides	g	60,2	8,1
- Dont sucres	g	27,2	3,7
- Lactose	g	25,2	3,4
Protéines	g	11,1	1,5
Sel	g	0,45	0,06
Vitamines :			
- A	µg ER	400	54,0
- D	µg	10,0	1,4
- E	mg α-TE	5,5	0,74
- K	µg	60,0	8,1
- C	mg	80,0	10,8
- Thiamine (B_1)	µg	375	50,6
- Riboflavine (B_2)	µg	600	81,0
- Niacine (PP)	µg-EN	4500	608
- B_6	µg	450	60,8
- Acide folique (B_9)	µg	60,0	8,1
- B_{12}	µg	1,5	0,20
- Biotine (H)	µg	15,0	2,0
- Acide pantothénique (B_5)	µg	3000	405
Minéraux :			
- Sodium	mg	180	24,3
- Potassium	mg	520	70,2
- Chlorure	mg	330	44,6
- Calcium	mg	480	64,8
- Phosphore	mg	290	39,2
- Magnésium	mg	45,0	6,1
- Fer	mg	7,0	0,9
- Zinc	mg	3,3	0,45
- Cuivre	µg	350	47,3
- Manganèse	µg	60,0	8,1
- Fluorure	mg	< 0,90	< 0,10
- Sélénium	µg	11,0	1,5
- Chrome	µg	< 48,0	< 6,5
- Molybdène	µg	< 48,0	< 6,5
- Iode	µg	80,0	10,8
Autres :			
- Choline	mg	60,0	8,1
- Inositol	mg	25,0	3,4
- L-carnitine	mg	11,0	1,5
- Taurine	mg	35,0	4,7

PROPRIÉTÉS :
- Amélioration de la digestibilité des protéines : protéines partiellement hydrolysées.
- Diminution de la fermentation colique : teneur modérée en lactose.
- *Bifidobacterium lactis* Bb12 : microbiote intestinal bénéfique.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr

PICOT® AR 1er âge et 2e âge

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les régurgitations du nourrisson de la naissance à 1 an

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Picot AR 1er âge :
Poudre : Boîtes de 400 g (EAN 3551100824685) et de 900 g (EAN 3551100824524), avec mesurette.
Picot AR 2e âge :
Poudre : Boîte de 900 g (EAN 3551100824531), avec mesurette.

COMPOSITION :
Picot AR 1er âge :
Lait écrémé, lactose (**lait**), huiles végétales (palme, colza, coprah, tournesol), maltodextrines, gomme de caroube, huile de *Mortierella Alpina* (source d'acide arachidonique) (**lait**), huile de **poisson** (source de DHA) (**lait**, **soja**), minéraux (carbonate de calcium, hydroxyde de potassium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (lécithine de **soja**), vitamines (C, PP, E, A, B_5, K, B_1, D, B_6, B_2, B_9, H, B_{12}), taurine, nucléotides (cytidine-5 monophosphate, uridine-5 monophosphate, adénosine-5 monophosphate, inosine-5 monophosphate, guanosine-5 monophosphate), inositol, antioxygènes (palmitate d'ascorbyle, tocophérols) (**soja**), chlorure de choline, L-tryptophane, L-cystéine, L-carnitine, ferments lactiques (*Lactobacillus fermentum* CECT 5716).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2152	290
	kcal	514	69
Lipides	g	26,4	3,6
- Dont acides gras saturés	g	11,7	1,6
- Acide linoléique	mg	3000	405
- Acide α-linolénique	mg	600	81
- Acide arachidonique (ARA)	mg	100	14
- Acide docosahexanoïque (DHA)	mg	53	7
Glucides	g	55,7	7,5
- Dont sucres	g	44,9	6,1
- Lactose	g	44,6	6,0
Fibres	g	2,8	0,38
Protéines	g	12,1	1,6
- Caséine	g	9,7	1,3
- Protéines de sérum	g	2,4	0,3
Sel	g	0,38	0,05
Vitamines :			
- A	µg ER	410	55,4
- D	µg	9,0	1,2
- E	mg α-TE	8,3	1,1
- K	µg	34,0	4,6
- C	mg	130	17,6
- Thiamine (B_1)	µg	390	52,7
- Riboflavine (B_2)	µg	730	98,6
- B_6	µg	320	43,2
- B_{12}	µg	1,3	0,18
- Niacine (PP)	µg-EN	8800	1188
- Acide folique (B_9)	µg	70,0	9,5
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2200	297
- Biotine (H)	µg	13,0	1,8
Minéraux :			
- Sodium	mg	150	20,3
- Potassium	mg	600	81,0
- Chlorure	mg	360	48,6
- Calcium	mg	570	77,0
- Phosphore	mg	320	43,2
- Magnésium	mg	39,0	5,3
- Fer	mg	5,1	0,69
- Zinc	mg	4,4	0,59
- Manganèse	µg	300	40,5
- Cuivre	µg	290	39,2
- Iode	µg	100	13,5
- Sélénium	µg	9,5	1,3
- Chrome	µg	< 45	< 6
- Molybdène	µg	< 45	< 6
Autres :			
- Choline	mg	57,0	7,7
- Inositol	mg	25,0	3,4
- L-carnitine	mg	6,5	0,88
- Taurine	mg	38,0	5,1
- Nucléotides	mg	24,0	3,2

Picot AR 2e âge :
Lait écrémé, lactose (**lait**), huiles végétales (colza, palme, coprah, tournesol), maltodextrines, gomme de caroube, minéraux (carbonate de calcium, hydroxyde de potassium, citrate trisodique, chlorure de magnésium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (lécithine de **soja**), vitamines (C, E, PP, B_5, A, K, D, B_1, B_2, B_6, B_9, H, B_{12}), chlorure de choline, taurine, nucléotides (cytidine-5 monophosphate, uridine-5 monophosphate, adénosine-5 monophosphate, inosine-5 monophosphate, guanosine-5 monophosphate), inositol, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols) (**soja**), L-carnitine, ferments lactiques (*Lactobacillus fermentum* CECT 5716).

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2023	273
	kcal	483	65
Lipides	g	22,5	3,0
- Dont acides gras saturés	g	9,2	1,2
- Acide linoléique	mg	3050	412
- Acide α-linolénique	mg	564	76
Glucides	g	57,4	7,7
- Dont sucres	g	41,7	5,6
- Lactose	g	40,9	5,5
Fibres	g	2,8	0,4
Protéines	g	11,3	1,5
- Caséine	g	9,0	1,2
- Protéines de sérum	g	2,3	0,3
Sel	g	0,44	0,06
Vitamines :			
- A	µg ER	464	62,6
- D	µg	10,0	1,4
- E	mg α-TE	8,5	1,1
- K	µg	36,0	4,9
- C	mg	66,0	8,9
- Thiamine (B_1)	µg	380	51,3
- Riboflavine (B_2)	µg	817	110
- B_6	µg	289	39,0
- B_{12}	µg	1,3	0,18
- Niacine (PP)	µg-EN	7450	1006
- Acide folique (B_9)	µg	86,0	11,6
- Acide pantothénique (B_5)	µg	2600	351
- Biotine (H)	µg	11,0	1,5
Minéraux :			
- Sodium	mg	176	23,8
- Potassium	mg	529	71,4
- Chlorure	mg	379	51,2
- Calcium	mg	538	72,6
- Phosphore	mg	299	40,4
- Magnésium	mg	40,0	5,4
- Fer	mg	9,2	1,2
- Zinc	mg	6,4	0,86
- Manganèse	µg	56,0	7,6
- Cuivre	µg	289	39,0
- Iode	µg	85,0	11,5
- Sélénium	µg	11,0	1,5
- Chrome	µg	< 45	< 7
- Molybdène	µg	< 45	< 7
Autres :			
- Choline	mg	70	9,5
- Inositol	mg	24,0	3,2
- L-carnitine	mg	5,9	0,80
- Taurine	mg	38,0	5,1
- Nucléotides	mg	23,0	3,1

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Picot AR 1er âge et 2e âge sont des laits antirégurgitations à la caroube et s'utilisent lors des régurgitations chez le nourrisson, de la naissance à 1 an.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr

PICOT® ACTION TRANSIT
1er âge et 2e âge

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales en cas de constipation ou de transit ralenti de la naissance à 36 mois

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Picot Action Transit 1er âge :
Lait pour nourrisson, de la naissance à 6 mois : Boîte de 900 g (EAN 3551101090911).
Picot Action Transit 2e âge :
Lait de suite, de 6 mois à 36 mois : Boîte de 900 g (EAN 3551101090928).

COMPOSITION :
Picot Action Transit 1er âge :
Lactosérum déminéralisé (**lait**), matières grasses végétales (palme, **soja**, coprah), **lait** écrémé, lactose (**lait**), minéraux (chlorure de potassium, carbonate de calcium, phosphate tricalcique, phosphate de magnésium, chlorure de sodium, hydroxyde de potassium, sulfate ferreux, sulfate de zinc, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (lécithine de **soja**), vitamines (C, E, PP, B5, A, K, B1, B6, D, B9, H, B12), taurine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols) (**soja**), L-carnitine, ferments lactiques (*Bifidobacterium lactis*), inositol, chlorure de choline.

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2135	288
	kcal	510	69
Matières grasses	g	26,5	3,6
- Dont acides gras saturés	g	11,7	1,6
- Acide linoléique	mg	5000	675
- Acide α-linolénique	mg	500	67,5
Glucides	g	56,5	7,6
- Dont sucres	g	56,5	7,6
- Lactose	g	56,5	7,6
Protéines	g	11,4	1,5
- Caséines	g	4,6	0,6
- Protéines de sérum	g	6,8	0,9
Sel	g	0,34	0,05
Vitamines :			
- A	µg ER	450	60,8
- D	µg	7,5	1,0
- E	mg α-ET	10,0	1,4
- K	µg	45,0	6,1
- C	mg	75,0	10,1
- Thiamine (B1)	µg	375	50,6
- Riboflavine (B2)	µg	700	94,5
- Niacine (PP)	µg EN	7502	1013
- B6	µg	450	60,8
- Acide folique (B9)	µg	65,0	8,8
- B12	µg	1,5	0,20
- Biotine (H)	µg	14,3	1,9
- Acide pantothénique (B5)	µg	3000	405
Minéraux :			
- Sodium	mg	135	18,2
- Potassium	mg	510	68,9
- Chlorure	mg	510	68,9
- Calcium	mg	420	56,7
- Phosphore	mg	250	33,8
- Magnésium	mg	48,0	6,5
- Fer	mg	5,0	0,68
- Zinc	mg	3,3	0,45
- Cuivre	µg	400	54,0
- Manganèse	µg	50,0	6,8
- Sélénium	µg	12,0	1,6
- Chrome	µg	<51	<6,9
- Molybdène	µg	<51	<6,9
- Iode	µg	80,0	10,8
Autres :			
- Choline	mg	40,0	5,4
- Inositol	mg	25,0	3,4
- L-carnitine	mg	18,0	2,4
- Taurine	mg	35,0	4,7

Picot Action Transit 2e âge :
Lactosérum déminéralisé (**lait**), matières grasses végétales (palme, **soja**, coprah), **lait** écrémé, lactose (**lait**), minéraux (chlorure de potassium, carbonate de calcium, phosphate tricalcique, phosphate de magnésium, chlorure de sodium, hydroxyde de potassium, sulfate ferreux, fer encapsulé [amidon de maïs, pyrophoshate ferrique, lécithine de tournesol], sulfate de zinc, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), émulsifiant (lécithine de **soja**), vitamines (C, E, PP, B5, A, D, K, B1, B6, B9, H, B12), taurine, antioxydants (palmitate d'ascorbyle, tocophérols) (**soja**), L-carnitine, ferments lactiques (*Bifidobacterium lactis*), inositol, chlorure de choline.

Analyse moyenne		p 100 g de pdre	p 100 ml reconstitués à 13,5 %
Valeur énergétique	kJ	2135	288
	kcal	510	69
Matières grasses	g	26,5	3,6
- Dont acides gras saturés	g	11,7	1,6
- Acide linoléique	mg	5000	675
- Acide α-linolénique	mg	500	67,5
Glucides	g	56,5	7,6
- Dont sucres	g	56,5	7,6
- Lactose	g	56,5	7,6
Protéines	g	11,4	1,5
- Caséines	g	4,6	0,6
- Protéines de sérum	g	6,8	0,9
Sel	g	0,34	0,05
Vitamines :			
- A	µg ER	450	60,8
- D	µg	10,0	1,4
- E	mg α-ET	10,0	1,4
- K	µg	45,0	6,1
- C	mg	75,0	10,1
- Thiamine (B1)	µg	375	50,6
- Riboflavine (B2)	µg	700	94,5
- Niacine (PP)	µg EN	7502	1013
- B6	µg	450	60,8
- Acide folique (B9)	µg	65,0	8,8
- B12	µg	1,5	0,20
- Biotine (H)	µg	14,3	1,9
- Acide pantothénique (B5)	µg	3000	405
Minéraux :			
- Sodium	mg	135	18,2
- Potassium	mg	510	68,9
- Chlorure	mg	510	68,9
- Calcium	mg	420	56,7
- Phosphore	mg	250	33,8
- Magnésium	mg	48,0	6,5
- Fer	mg	7,0	0,95
- Zinc	mg	3,3	0,45
- Cuivre	µg	400	54,0
- Manganèse	µg	50,0	6,8
- Sélénium	µg	12,0	1,6
- Chrome	µg	<51	<6,9
- Molybdène	µg	<51	<6,9
- Iode	µg	80,0	10,8
Autres :			
- Choline	mg	40,0	5,4
- Inositol	mg	25,0	3,4
- L-carnitine	mg	18,0	2,4
- Taurine	mg	35,0	4,7

PROPRIÉTÉS :
- 100 % lactose : amélioration du transit.
- *Bifidobacterium lactis* Bb12 : microbiote intestinal bénéfique.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr

PICOT® MAGIC MIX

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Boîte de 300 g, avec mesurette de 4 g (EAN 3551101156723) et boîte de 12 sachets de 30 g, avec mesurette de 4 g (EAN 3551101156730).

COMPOSITION :
Amidon de pomme de terre et amidon de maïs. Sans gluten, sans lait, ni protéines de lait.

Analyse moyenne		p 100 g de poudre	p 100 kcal
Valeur énergétique	kcal	381	100
	kJ	1618	425
Matières grasses (dont acides gras saturés)	g	0,0	0,0
Glucides	g	95,0	24,9
- dont sucres	g	0,0	0,0
- dont amidon	g	93,0	-
Protéines	g	0,2	0,1
Sel	g	0,0	0,0

PROPRIÉTÉS : Magic Mix épaissit sans gélifier les liquides chauds et froids sans en altérer le goût et permet une absorption sans risque de fausse-route.

UTILISATION : S'utilise lors des régurgitations en pédiatrie et dans le cas de troubles de la déglutition.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
En cas de trouble de la déglutition :
- Saupoudrer en pluie fine la poudre sur le liquide ou le plat à épaissir tout en remuant.
  La consistance souhaitée est prête au bout de 2 minutes.
- L'épaississement varie en fonction de la quantité de poudre ajoutée (cf tableau ci-dessous).

Quantités conseillées pour 100 ml (en nombre de mesurettes arasées)		Pour épaissir
Boissons chaudes*	Thé (préparé à la bouilloire *a minima* à 70 °C)	3
	Café	2
	Potage	1
Boissons froides*	Jus de fruits	2
	Eau + sirop aromatisé	2
	Lait	3
Autres*	Yaourt brassé	1
	Compote	1

* Saupoudrer très finement la poudre tout en remuant afin de limiter les grumeaux.

En cas de reflux gastro-œsophagien :
- Doser la poudre de lait dans un récipient en fonction de la quantité de lait reconstitué (cf tableau d'indication).
- Doser la poudre Magic Mix en fonction de la quantité de lait reconstitué (cf tableau d'indication).
- Bien mélanger les 2 poudres dans le pot doseur.
- Ajouter le mélange de poudre à l'eau du biberon.
- Fermer le biberon et l'agiter circulairement et verticalement jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Attendre entre 3 et 5 minutes pour un épaississement optimal.

L'utilisation de Magic Mix dans le lait maternel ou dans les laits hydrolysés est possible en le dosant à 4 % (= une mesurette) et en préparant le biberon au dernier moment afin de garder le pouvoir épaississant.

Âge du nourrisson		1 mois	1-2 mois	2-3 mois	3-4 mois	4-6 mois	6-8 mois	8-12 mois
Préparation du biberon	Eau (ml)	90	120	150	180	210	210	240
	Mesurettes de lait	3	4	5	6	7	7	8
Quantité de Magic Mix	Nombre de mesurettes arasées	1	1 + ⅓	1 + ⅔	2	2 + ⅓	2 + ⅓	2 + ⅔

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : à conserver dans un endroit sec et frais.
Après ouverture :
- Boîte : conserver à l'abri de l'humidité et utiliser dans un délai de 8 semaines.
- Sachet : bien refermer le sachet et consommer dans les 3 jours.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr

PICOT PEPTI-JUNIOR

Voir :
PEPTI-JUNIOR PICOT

PILBOX® gamme de piluliers

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Pilbox 7 : Pilulier semainier et modulaire dynamique de 15 x 13 x 5 cm (7 modules et 4 cases par module) pour polymédiqués sédentaires et/ou dépendants ou actifs et mobiles ; étui rigide pour modules correspondant à une journée de traitement (tirette vers la droite pour « matin/midi/soir » ou vers la gauche pour « nuit ») ; modules avec détrompeur ; accès facilité aux modules ; design et coloris modernes de la boîte contenant les modules ; couvercle réversible « anti-échappement » pour le transport des modules. ACL 470 850.0.
Pilbox Classic : Pilulier semainier et compact de 21 x 11,8 x 3 cm (4 cases par jour) pour polymédiqués sédentaires et/ou dépendants ; système unique et breveté d'ouverture et de distribution des médicaments, particulièrement adapté aux malvoyants (pictogrammes, repères sensoriels, dissymétrie indiquant le sens du pilulier...) ; fiche patient pour rappeler informations médicales et thérapeutiques essentielles ; remplissage rapide (capot ouvrant l'ensemble des 28 cases) ; délivrance des médicaments par simple pression ; codes esthétiques médicaux rassurants pour le patient. ACL 702 268.3.
Pilbox Cutter : Coupe-comprimé efficace et sécurisé de 10,5 x 2,5 x 2 cm pour couper en toute sécurité les médicaments. Adapté aux patients ayant des difficultés pour avaler des comprimés gros ou entiers. Lame inaccessible pour un maximum de sécurité. Avec réservoir pour conserver les médicaments avant ou après coupe. ACL 265 769.0.
Pilbox Daily : Pilulier journalier de 11,5 x 6,5 x 2,6 cm (4 cases séparées pour 4 prises) pour polymédiqués actifs et mobiles, en voyage ou en déplacement ; un large espace supplémentaire pouvant accueillir une ampoule ou un tube homéopathique et/ou des blisters ; design « tendance » ; peut servir de trousse à médicaments de voyage ; peu encombrant. ACL 970 552.9.
Pilbox Liberty V3 : Pilulier semainier et modulaire de 15 x 11 x 3 cm (7 modules, 4 cases par module) pour polymédiqués actifs et mobiles ; modules correspondant à une journée de traitement ; fiche patient pour rappeler informations médicales et thérapeutiques importantes ; possibilité d'emporter le traitement à la journée ; format compact des modules et du pilulier complet. ACL 516 245.7.
Pilbox Maxi : Pilulier semainier et modulaire de 15,3 x 13,2 x 4,7 cm, pour personnes actives et grands polymédiqués, généralement aux pathologies croisées ; grande capacité de contenance de comprimés et de gélules ; fiche patient pour rappeler informations médi-

cales et thérapeutiques majeures ; visibilité sur toute la semaine ; outils d'aide à l'utilisation (détrompeur sur chaque tirette, pictogrammes, grands caractères...). ACL 265 001.5.
Pilbox Mini : Pilulier semainier entièrement modulaire de 12,2 x 7,9 x 3,3 cm (7 modules et jusqu'à 3 cases par module). Idéal pour les pathologies légères. Les modules ont 2 séparateurs amovibles et mobiles pour adapter la taille et/ou le nombre de cases au traitement. Possibilité d'enlever les séparateurs complètement. ACL 984 391.2.
Pilbox Cardio : Pilulier semainier et modulaire de 15 x 12 x 3,5 cm (7 modules, 4 cases par module) pour polymédiqués actifs et nomades ; particulièrement adapté aux traitements cardiovasculaires car 7 espaces de stockage pour les médicaments en sachets ; module correspondant à une journée de traitement ; fiche patient pour rappeler les informations médicales et thérapeutiques importantes ; possibilité d'emporter le traitement à la journée ; format compact des modules et du pilulier complet ; fermeture aimantée ; espace de rangement pour ordonnance et compte rendu de laboratoire. ACL 260 284.9.
Pilbox Tempo : Pilulier semainier (7 jours, 1 prise) ou journalier (1 jour, 7 prises) de 13 x 5,5 x 2 cm pour polymédiqués actifs et nomades. Un design sobre et sûr : pas d'ouverture intempestive des cases grâce à une barre de sécurité. Le dessous transparent permet de vérifier la prise des médicaments en cours de journée, tout en assurant une parfaite discrétion sur le dessus . ACL 206 650.0.
Pilbox Homéo : Pilulier 25 x 16 x 3 cm adapté aux traitements homéopathiques réguliers ou ponctuels des adultes et des enfants. Contient jusqu'à 18 tubes et 8 doses. Les tubes sont clairement disposés et fixés dans leurs emplacements pour faciliter la lecture des spécialités et éviter la dispersion. Format compact, plat et rigide, transport facile. ACL 258 770.7.

STIPLASTICS
62, chemin des Plantées. 38160 Saint-Marcellin
Tél : 04 76 38 08 44. Fax : 04 76 38 54 39
Site web : www.stiplastics.com
Site web : www.pilbox.com

PIMENT BRÛLEUR™ CHILI BURN™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 60 (ACL 977 851.1) et de 120 (ACL 977 096.9).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : piment (24 mg) titré à 0,5 % en capsaïcine (0,12 mg), thé vert (972 mg) titré à 30 % en EGCG (290 mg) ; vitamines : B_1 (1,1 mg, soit 100 % des VNR*), B_2 (1,4 mg, soit 100 % des VNR*), B_6 (2 mg, soit 150 % des VNR*), B_{12} (3,75 µg, soit 150 % des VNR*), B_3 (16 mg, soit 100 % des VNR*), B_5 (6,0 mg, soit 100 % des VNR*) ; chrome (40 µg, soit 100 % des VNR*) ; magnésium (100 mg, soit 27 % des VNR*).
* VNR : valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS :
Stimule la thermogenèse.
La capsaïcine (piment) et l'épigallocatéchine gallate ou EGCG (thé vert) contribuent à diminuer la graisse corporelle et à augmenter l'oxydation des graisses, favorisant ainsi la perte de poids.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé 2 fois par jour au cours du repas (déjeuner et dîner) pendant un minimum de 8 semaines.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

CONTRE-INDICATIONS :
Troubles du foie, obstruction de la voie biliaire.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

PODOREX® BANDAGE DE NUIT

PRÉSENTATION :

Taille (boîte de)	Code ACL
34-36 droit (1)	3401571493661
34-36 gauche (1)	3401571493951
37-40 droit (1)	3401571493432
37-40 gauche (1)	3401571493890
41-46 droit (1)	3401571493371
41-46 gauche (1)	3401571493722

CONSEILS D'UTILISATION :
Le port de ce bandage permet le redressement de l'articulation du gros orteil en cas de déformations légères et réductibles.
Si l'articulation est ankylosée, l'utilisation de ce redresseur contribuera à retarder la progression de la déformation.
Application :
Placer la partie antérieure de la fourche entre le premier et le deuxième orteil, le coussin en mousse contre le premier.
Positionner la patte en cuir légèrement en arrière de l'articulation déformée et tendre la sangle étroite après l'avoir passée dans les encoches aux deux extrémités de la fourche.
La partie recouverte de velcro en assure le réglage.
Commencer par une traction faible pour écarter le gros orteil du second.
Accentuer la tension progressivement.

Tarif LPPR : 12,13 € (1 bandage ; code LPPR 2113174).

PODOREX
14, rue de Royaumont. 95270 Asnières-sur-Oise
Tél : 01 34 09 34 92. Fax : 01 34 09 33 03
Site web : http://www.podorex.com
E-mail : podorex@orange.fr

PODOREX® TALONNETTES

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Talonnettes de compensation :
  Correction des inégalités du membre inférieur.
  Épaisseur : 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 18 et 20 mm.
- Talonnettes de compensation pour sportif :
  Compensation des inégalités des membres inférieurs. Permet au sportif, au retraité actif, à la personne diabétique... d'associer confort et solution à son problème médical.
  Épaisseur : 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14 et 20 mm.
- Talonnettes de confort :
  Tendinite du talon d'Achille. Tatalgie. Talonnade.
  Épaisseur : 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14 et 20 mm.
- Talonnettes pour épine calcanéenne :
  Modèle standard : 6 mm d'épaisseur, taille unique.
- Talonnettes pour épine calcanéenne :
  Épaisseur : 6 mm et 10 mm.
  Existe dans les tailles : 35/37, 38/40, 41/43, 44/46.
- Fabrication d'orthèses plantaires ou de semelles orthopédiques sur mesure.
- Coques talonnières sur mesure.

Non remb Séc soc (excepté orthèses et coques sur mesure, avec ordonnance).

PODOREX
14, rue de Royaumont. 95270 Asnières-sur-Oise
Tél : 01 34 09 34 92. Fax : 01 34 09 33 03
Site web : http://www.podorex.com
E-mail : podorex@orange.fr

CE POLYBACTUM®
ovule vaginal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Ovule vaginal : Boîtes de 3 (ACL 3401060025052) et de 9 (ACL 3401060047139).

COMPOSITION : Glycérides, C12-C18 ; polycarbophile ; lauryl glucoside (0,04 %).

PROPRIÉTÉS :
Polybactum ovule est un produit qui adhère à la paroi vaginale de telle manière qu'il contribue à réduire les infections vaginales et à protéger le vagin contre leur survenue en créant un « effet-barrière ». Il contient du polycarbophile (mucoadhésif) et du lauryl glucoside.

MODE D'EMPLOI :
Chaque ovule doit être introduit profondément dans le vagin.
Vaginose bactérienne : après un traitement approprié de la vaginose bactérienne aiguë, utiliser Polybactum de la façon suivante :
- 3 ovules (1 tous les 3 jours) pendant une semaine. Attendre la fin des règles si nécessaire.
- Renouveler pendant les 2 cycles suivants (3 cycles de traitement au total).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Produit à usage vaginal exclusif.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à l'une ou plusieurs des substances entrant dans la composition du produit.
- En cas de réaction inattendue, arrêter l'administration et consulter un médecin.
- Ne pas utiliser de façon concomitante avec d'autres traitements administrés par voie vaginale.
- Polybactum peut être utilisé pendant la grossesse, mais doit être arrêté en cas de rupture des membranes.
- Afin d'éviter toute interaction avec d'autres produits de santé, il est nécessaire d'informer systématiquement son médecin ou son pharmacien de tout autre traitement en cours.
- L'utilisation des préservatifs est permise au cours du traitement.
- L'utilisation de substances spermicides et de diaphragme n'est pas recommandée, car le risque d'inactivation du moyen de contraception ne peut être exclu.
- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour plus d'informations, consulter la notice.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le blister dans sa boîte d'origine avec sa notice. Conserver au sec. Tenir à l'abri de la chaleur et de la lumière.
Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0373.
Fabricant : Effik International SA.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

POLYDOL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales.
Boisson en poudre à reconstituer (sachet de 75 g + 125 ml d'eau soit 200 g reconstitués). Étui de 6 sachets. Arôme vanille (EAN 3760159630646).

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
- Boisson à reconstituer, hyperprotéique, réduite en polyamines, riche en acides gras oméga 3, sans gluten.
- Pour les besoins nutritionnels des patients dénutris présentant ou à risque de douleurs chroniques.
- Pour les adultes (hors grossesse et allaitement), sur prescription médicale.

MODE D'EMPLOI :
3 à 5 unités par jour, à associer à une alimentation réduite en polyamines (guides disponibles sur www.nutrialys.fr ou au 0811 69 49 99 - coût d'un appel local).
Posologie à adapter à l'état du patient et à son statut nutritionnel.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante avant ouverture.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
12,76 € (étui de 6 sachets soit 6 x 200 g reconstitué, code LPPR 1197080).
Remboursement selon le code LPPR en cas de dénutrition selon les critères suivants :
- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids $\geqslant$ 5 % en 1 mois ou $\geqslant$ 10 % en 6 mois ; ou IMC $\leqslant$ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans : perte de poids $\geqslant$ 5 % en 1 mois ou $\geqslant$ 10 % en 6 mois ; ou IMC $\leqslant$ 21 ; ou MNA $\leqslant$ 17 ; ou albuminémie < 35 g/l.

Laboratoire EFFINOV
9, rue de la Cardonnière. 56100 Lorient
Tél : 08 11 69 49 99. Fax : 02 97 78 19 53
E-mail : contact@effinov-nutrition.fr
Site web : http://www.nutrialys.fr

POSTOPYL+®
Soin dermo-réparateur protecteur

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 483 177.8).

PROPRIÉTÉS : Protège immédiatement la peau ayant subi des altérations superficielles post-opératoires.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

CE POXCLIN®
démangeaisons dues à la varicelle

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mousse pour application locale : Flacon distributeur de 100 ml (EAN 8718053572635).

COMPOSITION :
Eau, extrait d'*Aloe barbadensis* (Aloe vera), polymère réticulé de galactoarabinane et d'acide polygluconique (complexe 2QR), bétaïne, laureth-9, huile de ricin hydrogénée PEG-40, glycérine, sodium coco-glucoside tartrate, polyglyceryl-10 laurate, phénoxyéthanol, panthénol, ethylhexylglycerin, allantoïne, extraits de fleurs, de feuilles et de tiges de lavande, extraits de fleurs de camomille, acide citrique, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
PoxClin est une mousse rafraîchissante préconisée en cas de démangeaisons chez l'enfant atteint de varicelle. En procurant un rafraîchissement et un apaisement, PoxClin soulage rapidement les démangeaisons cutanées. L'application de la mousse sur les zones affectées diminue ainsi les grattements et le risque de cicatrices. De plus, PoxClin agit via le complexe 2QR, un polymère qui contribue à limiter la colonisation bactérienne et à réduire le risque d'infections cutanées. PoxClin favorise ainsi le processus naturel de guérison de la peau.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer PoxClin trois fois par jour ou dès qu'il est nécessaire. Faire pénétrer délicatement sur la peau, sans frotter. PoxClin peut être utilisé sur des zones étendues affectées par la varicelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Pour un effet rafraîchissant et apaisant renforcé, PoxClin peut être conservé au réfrigérateur pendant la durée du

traitement. Ne pas utiliser plus de 30 jours consécutifs. Éviter le contour des yeux et les muqueuses.

Dispositif médical de classe I.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

CE POXKARE ®

Molluscum contagiosum

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution d'hydroxyde de potassium à 5 % : Flacon de 2 ml (ACL 3401041296822).

COMPOSITION :
1 ml de PoxKare contient 50 mg d'hydroxyde de potassium. Eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
PoxKare est utilisé pour le traitement externe des *Molluscum contagiosum*. PoxKare agit par kératolyse et provoque une dissolution des cellules infectées par le virus et, de ce fait, une réaction de défense de la peau dans la zone du *molluscum*. L'objectif du traitement est de provoquer une petite inflammation indolore, dont la disparition est signe de guérison des *Molluscum contagiosum.*

CONSEILS D'UTILISATION :
- Matin et soir, appliquer PoxKare sur les *Molluscum contagiosum* avec le côté plat de la spatule, puis laisser sécher. Tous les 3 à 5 *molluscum*, humecter à nouveau la spatule.
- Arrêter l'application sur le *molluscum* traité dès qu'une inflammation apparaît, annonçant sa guérison (rougeur persistant au moins 12 heures). PoxKare ne doit plus être appliqué sur les *molluscum* enflammés. Poursuivre le traitement sur les autres *molluscum* jusqu'à inflammation.
- Attendre la guérison complète des *Molluscum contagiosum* (2 à 6 semaines).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
PoxKare ne doit pas être utilisé :
- chez les enfants de moins de 2 ans ;
- sur le contour de l'œil ;
- sur les muqueuses (bouche ou zone génitale), les plaies ou la peau lésée par grattage ;
- pour le traitement de verrues ordinaires ;
- chez les personnes présentant un déficit immunitaire inné ou acquis.

Le flacon est équipé d'un système breveté anti-renversement.

Dispositif médical de classe I.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

CE PRECISE ™ 3M ™ agrafeuse cutanée

PROPRIÉTÉS : Stérile, à usage unique. Disponible avec 5 agrafes arciformes.

UTILISATION : Sur plaie franche, simple, récente, non contuse.

Marquage CE selon la directive 93/42. ACL 3401064590471.
Non remb Séc soc.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

PRÉCYST ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Pilulier de 120 (ACL 479 263.0).

COMPOSITION : Extrait de fruits de Cranberry (Vaccinium macrocarpon) titré en proanthocyanidines ; tunique d'origine végétale : hypromellose ; agents de charge : cellulose microcristalline, talc ; anti-agglomérants : stéarate de magnésium, maltodextrine ; extrait de rhizome de chiendent (Agropyron repens), Lactobacillus rhamnosus.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire.
Association de plantes dont l'Agropyron repens lequel contribue à des fonctions urinaires normales.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule matin et soir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
Seule une alimentation diversifiée assure un bon équilibre nutritionnel.
Précyst ne doit être utilisé qu'en complément de l'alimentation habituelle.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

PRÉ GUIGOZ ® EXPERT

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nouveau-nés prématurés ou de faible poids de naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment en poudre instantané : Boîte métal de 400 g, avec mesurette (ACL 976 127.8/EAN 7613033039041).

COMPOSITION :
Lactose, huiles végétales (palme enrichie en acide palmitique, tournesol riche en acide oléique, colza, tournesol, coprah) ; maltodextrine, protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, phosphates de calcium, de potassium ; chlorures de magnésium, de potassium et de calcium ; correcteurs d'acidité : hydroxydes de potassium et de sodium, acide citrique : huiles de *Mortierella alpina* et de *Crypthecodinium cohnii* ; bitartrate de choline, vitamines : C, E, pantothénate de calcium, niacine, B_2, B_1, A, B_6, acide folique, K_1, biotine, D_3, B_{12} ; inositol, L-arginine, taurine, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre, de manganèse ; nucléotides, culture de *bifidus* (*Bifidobacterium lactis*), L-carnitine, antioxydants : palmitate de L-ascorbyle, extrait riche en tocophérols ; iodure de potassium, sélénate de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g	p 100 ml à 14,4 %
Valeur énergétique	kJ	2122	306
	kcal	507	73
Protéines	g	14,2	2
- Protéines solubles	g	14,2	2
- Taurine	mg	40,6	5,8
- Carnitine	g	8,1	1,2
Glucides	g	53,2	7,7
- dont sucres	g	38,5	5,5
- Lactose	g	37	5,3
Lipides	g	26,4	3,8
- dont acides gras saturés	g	7	1
- dont acide linoléique	mg	3980	573
- dont acide α-linolénique	mg	522	75
- dont acide arachidonique	mg	100	14,4
- dont ac docosahexaénoïque	mg	100	14,4
Fibres alimentaires	g	0	0
Minéraux et vitamines :			
Sels minéraux	g	3,2	0,5
- Sodium	mg	254	36,6
- Potassium	mg	532	76,6
- Chlorure	mg	334	48
- Calcium	mg	558	80,3
- Phosphore	mg	330	48
- Magnésium	mg	60	8,6
- Fer	mg	5,3	0,77
- Zinc	mg	6,1	0,88
- Cuivre	mg	0,41	0,06
- Iode	µg	120	17,3
- Sélénium	µg	14,5	2,1
- Manganèse	µg	80	11,5
- Chrome	µg	< 30	< 4,3
- Molybdène	µg	< 30	< 4,3
- Fluorure	µg	< 60	< 8,6
Vitamines			
- A	µg ER	636	92
- D	µg (UI)	8,9 (355)	1,3 (51)
- Thiamine	mg	0,76	0,11
- Riboflavine	mg	1,3	0,19
- Niacine	mg	5,1	0,73
- Acide pantothénique	mg	5,1	0,7
- B_6	mg	0,5	0,07
- Biotine	µg	15,2	2,2
- Acide folique	µg	88	13
- B_{12}	µg	1,7	0,24
- C	mg	89	12,8
- K	µg	50	7,2
- E	mg α-ET	10,8	1,6
- Choline	mg	90	13
- Inositol	mg	100	14,4
- Nucléotides	mg	15,6	2,3

Osmolarité : 261 mOsm/l.
Code recette DSHB288-1 Decl. A.

PROPRIÉTÉS :
Pré Guigoz Expert se caractérise par :
- Une densité énergétique (73 kcal/100 ml) et une teneur en protéines (2,0 g/100 ml) élevées et ajustées pour couvrir les besoins de croissance accrus du nouveau-né prématuré ou de faible poids ayant un poids minimal de 1800 g.
- Des AGPI-CL (acides gras polyinsaturés à chaîne longue) des familles n-6 (acide arachidonique : ARA) et n-3 (acide docosahexaénoïque : DHA) qui participent au développement neuro-sensoriel (Koletzko B. et al. J Perinat Med 2008 ; Colombo J. et al. Am J Clin Nutr 2013 ; Willatts P. et al. Lancet 1998).
- 100 % de protéines solubles partiellement hydrolysées : pour un temps de transit accéléré et une alimentation entérale complète plus rapide (Mihatsch W A. et al. Pediatr 2001 ; Picaud JC. et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 ; Mihatsch W A. et al. Act Pediatr 2002).
- Des lipides structurés.
- Un apport élevé en calcium : 80,3 mg/100 ml.

UTILISATION : Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales qui répond spécifiquement aux besoins de croissance accrus du nouveau-né prématuré ou de faible poids de naissance (à partir de 1800 g) jusqu'à ce qu'il ait assuré son rattrapage de croissance ou atteint un poids de 3 à 4 kg.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Utilisable comme seule source d'alimentation dès la naissance.
- A utiliser sous contrôle médical et à ne pas administrer par voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser en cas de galactosémie, de malabsorption du glucose-galactose ou d'allergie avérée aux protéines de lait de vache.

MODE D'EMPLOI :
Attention : pour la bonne santé du nourrisson, il est important de respecter les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du produit.
- Préparer le biberon juste avant le repas. Il est recommandé de consommer le biberon dans l'heure qui suit sa préparation s'il est préparé à température ambiante, et dans la demi-heure s'il est tiédi.
- Nettoyer le plan de travail, se laver soigneusement les mains.
- Utiliser un biberon et ses accessoires stériles.
- Utiliser une eau minérale ou de source convenant aux nourrissons. Verser dans le biberon la quantité d'eau nécessaire (voir tableau des quantités recommandées sur la boîte). Servir à température ambiante ou réchauffer au bain-marie ou au chauffe-biberon à 40 °C maximum. Ajouter la quantité correspondante de poudre, en utilisant exclusivement la mesurette de la boîte. Fermer. Faire rouler le biberon entre les mains pour faire descendre la poudre de lait, puis secouer le biberon énergiquement de haut en bas jusqu'à dissolution complète. Contrôler la température sur le dos de la main.
- Jeter le reste d'un biberon non terminé.
- Conserver la boîte bien fermée dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Utilisé en nutrition entérale ou en biberon, Pré Guigoz Expert doit être reconstitué à 14,4 %, soit une mesurette de 4,8 g dans 30 ml d'eau.
Ce tableau d'alimentation peut servir d'orientation :

Poids du nourrisson (g)	Eau (ml)	Nbre de mesurettes	Nbre de biberons par 24 h	Par boîte de 400 g: Nbre de biberons réalisables	Par boîte de 400 g: Nbre de jours de consommation
1800 à 2000	Selon recommandation médicale				
2000 à 3000	60	2	6	41	6
3000 à 3500	90	3	6	27	4
3500 à 4000	120	4	5	20	4
4000 à 5000	150	5	5	16	3

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

PRÉ GUIGOZ ® EXPERT Forti Pré

aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales fortifiant du lait féminin pour nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment en poudre instantané : Boîte de 200 g, avec mesurette de 1 g.

COMPOSITION :
Protéines solubles de **lait** partiellement hydrolysées, maltodextrine, triglycérides à chaîne moyenne, huile de colza, glycérophosphate de calcium, phosphate de calcium, hydroxydes de potassium, de sodium ; chlorures de magnésium, de calcium, de sodium ; sirop de glucose, vitamines : C, E, niacine, pantothénate de calcium, A, riboflavine, B_1, B_6, acide folique, K, D, biotine, B_{12} ; huile de **poisson**, citrate de sodium, bitartrate de choline, sulfates ferreux, de zinc, de cuivre et de manganèse ; correcteur d'acidité : acide citrique ; inositol, L-carnitine, taurine, antioxydant : extrait riche en tocophérols ; iodure de potassium, sélénite de sodium.

Analyse moyenne		p 100 g
Valeur énergétique	kJ	1824
	kcal	435
Protéines	g	35,5
- Taurine	mg	50
- Carnitine	mg	66
Glucides	g	32,4
- dont sucres	g	2,1
Lipides	g	18,1
- dont acides gras saturés	g	10,9
- dont triglycérides à chaîne moyenne	g	12,5
- dont acide linoléique	mg	1130
- dont acide α-linolénique	mg	417
- dont acide docosahexaénoïque	mg	157
Fibres alimentaires	g	0
Sels minéraux	g	11
- Sodium	mg	918
- Potassium	mg	1210
- Chlorure	mg	803
- Calcium	mg	1890
- Phosphore	mg	1095
- Magnésium	mg	100
- Fer	mg	45
- Zinc	mg	23,5
- Cuivre	mg	1,3
- Iode	µg	423

- Sélénium	µg	93
- Manganèse	µg	202
- Chrome	µg	<23
- Molybdène	µg	<20
- Fluorure	µg	<60
Vitamines		
- A	µg-ER	8875
- D	µg/UI	94/3760
- Thiamine	mg	3,75
- Riboflavine	mg	5
- Niacine	mg	37,5
- Acide pantothénique	mg	17,5
- B6	mg	3,25
- Biotine	µg	87,5
- Acide folique	µg	1000
- B12	µg	5
- C	mg	500
- K	µg	200
- E	mg α-ET	100
- Choline	mg	215
- Inositol	mg	111

Osmolarité : 339/354 mOsm/l (à 25 °C, à T0 et T4h).
Code recette DSH001 Decl A1.

PROPRIÉTÉS :
Pré Guigoz Expert Forti Pré est un fortifiant destiné à enrichir le lait féminin pour la prise en charge nutritionnelle des nourrissons prématurés ou de faible poids. Ajouté au lait féminin, Pré Guigoz Expert Forti Pré répond aux besoins accrus du nourrisson prématuré* grâce à une teneur élevée en protéines (3,6 g/100 kcal) 100 % protéines solubles partiellement hydrolysées, des AGPI-CL (DHA) et TCM, des vitamines et minéraux**.

* Conforme aux dernières recommandations pour les nourrissons prématurés, ESPGHAN 2010 (Agostoni et al. JPGN 2010).
** Conformément à la réglementation.

UTILISATION :
Pré Guigoz Expert Forti Pré est un fortifiant du lait féminin et doit être utilisé sous contrôle médical à l'hôpital. C'est un aliment incomplet qui ne doit pas être utilisé comme seule source d'alimentation. Ne pas utiliser par voie parentérale.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Pré Guigoz Expert Forti Pré en cas de galactosémie, de malabsorption du glucose-galactose ou d'allergie avérée aux protéines de lait de vache.

MODE D'EMPLOI :
Il est recommandé de commencer par 2 g de Pré Guigoz Expert Forti Pré pour 100 ml de lait féminin. Après évaluation de la tolérance après 24 h, l'enrichissement peut être porté à son maximum de 4 g de Pré Guigoz Expert Forti Pré pour 100 ml de lait féminin. Ces recommandations sont données à titre indicatif, elles sont à ajuster par le corps médical en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.
Attention : Il est important de respecter le mode de préparation indiqué et les instructions suivantes afin d'éviter les risques pour la santé du bébé :
- Utiliser des ustensiles et récipients stérilisés.
- Nettoyer le plan de travail et se laver soigneusement les mains.
- Chaque biberon, seringue, poche pour une alimentation par sonde doit être préparé individuellement et juste avant sa consommation.
- Préparer un seul biberon, seringue ou poche à la fois.
- Dans le cas où l'administration immédiate n'est pas possible, une fois fortifié, le lait féminin peut être conservé au réfrigérateur à 4 °C maximum et consommé dans les 24 heures suivant sa préparation.
- Jeter sans hésiter le reste d'un biberon, du lait féminin, seringue ou poche non terminé.
- Veiller à toujours bien tenir le bébé lorsqu'il est nourri, pour éviter tout risque d'étouffement.
- Conserver la boîte bien fermée à l'aide de son couvercle en plastique dans un endroit sec et frais, pas plus de 3 semaines après ouverture.

Préparation :
- Pour une utilisation avec du lait féminin congelé, la décongélation doit se faire progressivement dans le réfrigérateur (< 4 °C). Ne pas décongeler à température ambiante. Ne pas utiliser de four à micro-ondes.
- Bien agiter le lait féminin.
- Verser dans un récipient stérile (biberon, seringue ou poche pour l'alimentation par sonde) uniquement la quantité de lait féminin à enrichir.
- Réchauffer le lait féminin à température corporelle (35 °C-40 °C). Ne pas utiliser de four à micro-ondes.
- Ajouter la quantité requise de Pré Guigoz Expert Forti Pré au lait féminin à l'aide de la mesurette contenue dans la boîte (1 mesurette arasée = 1 g).
- Fermer et agiter délicatement jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Administrer immédiatement.

Laboratoires GUIGOZ
7, bd Pierre-Carle. BP 900. Noisiel
77446 Marne-la-Vallée cdx 2
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57
Site web : www.guigoz.fr

PREMENO® DUO
sécheresse vaginale et mycoses

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Ovule vaginal :* Boîte de 30 (ACL 424 450.3/EAN 4013273500012).

COMPOSITION : Acide hyaluronique sodique, acide lactique, lactate de sodium, graisses, ceteareth, cire d'abeille, monostéarate de sorbitane, macrogols.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Ovules contre la sécheresse vaginale, sans hormones, ni parabène.
Curatif : 1 ovule par jour pendant 10 jours.
Prévention et préservation : 1 ovule tous les 3 jours.

CONTRE-INDICATIONS : En cas d'infections vaginales aiguës ou sévères, il est recommandé d'utiliser les ovules sous contrôle médical. L'utilisation de préservatifs simultanément est contre-indiquée.

Dispositif médical classe 2A. Marquage CE.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

PRÉSERVATION®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 24 (ACL 3401598854025).

COMPOSITION :
Par comprimé :
Régulateur biomimétique® : 8 mg de TEX-OE™, extrait total de mésocarpe du fruit d'*Opuntia ficus indica*, correspondant à l'activité biologique d'un standard de 381 mg de fruits frais.
Auxiliaire technologique : dextrose monohydrate.
A base d'ingrédients 100 % d'origine naturelle. Ne contient pas de gluten, ni de conservateur, ni d'additif de synthèse.

PROPRIÉTÉS :
Protéines de stress :
Certains êtres vivants disposent d'un système vasculaire qui leur permet une meilleure adaptation aux changements de leur environnement. Ces animaux et ces végétaux sont capables d'élaborer des substances messagères susceptibles d'activer la transcription des gènes codant pour les protéines chaperonnes. Ces messagers se déplacent dans le système vasculaire. Ils activent les voies métaboliques responsables de la synthèse des molécules en charge de la conformation des protéines altérées ou nouvellement synthétisées. La conformation ou la réparation des protéines est réalisée par les protéines chaperonnes, appelées aussi protéines de stress ou encore protéines de choc thermique (HSP). Elles agissent comme outils cellulaires de défense et de réparation.
Lorsque les cellules eucaryotes, aussi bien d'origine animale que végétale, subissent un stress (thermique, chimique, physique...), elles mettent en place ce mécanisme de défense ou de réparation. Celui-ci provoque l'apparition des protéines de stress susceptibles de protéger ou de restaurer leur structure et leur fonctionnement.
Mécanisme de gestion du stress cellulaire et d'adaptation :
La réaction cellulaire face au stress se caractérise par la mise en place d'un mécanisme de défense assurant l'adaptation et/ou la protection contre les effets induits par une hausse de température, une irradiation, une attaque microbienne, un agent chimique, etc. La réponse cellulaire au stress se manifeste surtout par une augmentation de l'expression des protéines de stress ou HSP.
Les protéines de stress étant impliquées dans le repliement, l'assemblage, le transport et/ou la dégradation des protéines mal conformées, ces outils cellulaires limitent l'accumulation à l'intérieur de la cellule de molécules agrégées, mal repliées ou endommagées. A la suite d'un stress, la présence des HSP en quantité suffisante, et surtout leur apparition très rapide, constituent deux éléments fondamentaux garantissant la préservation de l'intégrité du fonctionnement des cellules et des tissus.
L'extrait d'*Opuntia ficus indica* stimule la formation des protéines de choc thermique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Avant un stress :
- Programme d'attaque :
  En fonction du poids corporel (1 comprimé pour un poids inférieur à 55 kg et 2 comprimés pour un poids supérieur à 60 kg), laisser fondre lentement sous la langue 1 à 2 comprimé(s) en prise quotidienne durant une semaine.
- Programme d'entretien :
  Laisser fondre lentement sous la langue, tous les 2 jours, soit 3 prises de Préservation par semaine (1 comprimé pour un poids inférieur à 55 kg et 2 comprimés pour un poids supérieur à 60 kg). La durée de la régulation dépendra de l'importance des réparations cellulaires.

Après un stress :
En fonction du poids corporel, 1 à 2 comprimé(s) de Préservation tous les 2 jours, soit 3 prises par semaine. La durée de la régulation dépendra de l'importance du préconditionnement souhaité.
Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables associés à la consommation de Préservation.

Régulateur biomimétique mis sur le marché en 1999.
Distribué par : ICP-Texinfine, 60, rue Du Guesclin, 69006 Lyon. Tél : 04 72 66 63 03.

Laboratoires ICP-TEXINFINE
60, rue Duguesclin. 69006 Lyon
Tél : 04 78 93 26 27
Site web : www.icp-texinfine.fr

PRESERVISION™ 3
complément alimentaire à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 60 (ACL 3401246028716) et de 180 (ACL 3401598267825).

COMPOSITION :
Huile de poissons riche en oméga 3 (DHA), gélatine de poisson, acide ascorbique (vitamine C), agent plastifiant : glycérol (E 422), suspension de lutéine 20 % de fleurs de Marigold (*Tagetes erecta*) dans l'huile de carthame, d, l-alpha tocophéryl acétate (vitamine E acétate), épaississants : mono et diglycérides d'acides gras (E 471), sulfate de zinc, épaississant : dioxyde de silice (E 551) (nano), suspension de zéaxanthine 14 % de fleurs de Marigold (*Tagetes erecta*) dans l'huile de carthame, colorants : oxydes de fer (E 172).

Valeur nutritionnelle	pour 2 capsules/jour	% DJM*	% AJR**
Vitamine E	30 mg ET***	100	250
Vitamine C	180 mg	100	225
Zinc	15 mg	100	150
Huile de poisson	1015 mg	–	–
- dont ac gras oméga 3	600 mg	–	–
- dont DHA	360 mg	–	–
Lutéine	10 mg	–	–
Zéaxanthine	2 mg	–	–

* Dose journalière maximale.
** Apports journaliers recommandés.
*** ET : équivalent tocophérol.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Preservision 3 est un complément alimentaire à visée oculaire.
Il associe des vitamines et sels minéraux antioxydants, des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine), et contient des acides gras oméga 3.
Les antioxydants (vitamines C, E, zinc) aident à protéger les cellules du stress oxydatif.
Le DHA et le zinc contribuent au maintien d'une fonction visuelle normale.
L'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules par jour pour une supplémentation continue.
A utiliser en complément d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain.
A tenir hors de portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver de préférence à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Laboratoire CHAUVIN (BAUSCH & LOMB)
416, rue Samuel-Morse. CS 99535
34961 Montpellier cdx 2. Tél : 04 67 12 30 30

PRESS-LIFT mentonnière standard
Voir :
MÉDICAL Z

PREVENTUS®
Voir :
YALACTA

PROBIOREGUL®+
complément alimentaire
à base de 8 souches microbiotiques protégées

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule à 15^9 de ferments actifs : Étuis de 15 (ACL 3401563276999), de 30 (ACL 3401563291558) et de 60 (ACL 3401560015416).

COMPOSITION :
Bifidobacterium bifidum $0,5.10^9$; *Bifidobacterium brevis* 2.10^9 ; *Bifidobacterium animalis ssp lactis* $0.5.10^9$; *Bifidobacterium longum* 2.10^9 ; *Lactobacillus acidophilus* $0.5.10^9$; *Lactobacillus rhamnosus* 2.10^9 ; *Lactobacillus plantarum* 2.10^9 ; *Streptococcus thermophilus* $0,5.10^9$.

PROPRIÉTÉS : ProbioRegul+ associe 8 souches synergiques de bactéries naturellement présentes dans la flore intestinale : 4 bifidobactéries, 3 lactobacilles, 1 streptococcus (15 milliards par gélule), souches sans allergène

micro-encapsulées gastro-résistantes. Ainsi, les bactéries sont délivrées dans l'intestin grêle et le côlon, là où elles peuvent agir sur le microbiote.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour pendant 1 mois puis 1 gélule un jour sur deux pendant 2 mois.
- Cas aigus : 1 gélule matin et soir pendant 4 jours.
- Risque de déséquilibre : 2 gélules par jour en même temps.

Peut être utilisé pendant la grossesse.

Prix conseillé : 10,90 € (15 gélules) ; 18,90 € (30 gélules) ; 33,90 € (60 gélules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

PROBIOREGUL ® KIDS

complément alimentaire à base de 4 souches microbiotiques protégées

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Goutte à 1.10^9 de 4 ferments actifs (pour 5 gouttes) *:* Flacon compte-gouttes de 10 ml (ACL 3401581631671).

COMPOSITION : *Pour 5 gouttes : Lactobacillus reuteri* 1.10^8 ; *Lactobacillus rhamnosus* 3.10^8 ; *Bifidobacterium breve* 5.10^8 ; *Bifidobacterium animalis ssp lactis* 1.10^8.

PROPRIÉTÉS : ProbioRegul Kids associe 4 souches microbiotiques déposées, rigoureusement sélectionnées (1 milliard pour 5 gouttes). Forme liquide de goût neutre, adapté à l'enfant. Efficacité garantie jusqu'à la date de péremption (18 mois). Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi à température ambiante. Souches sans allergène, d'origine humaine, protégées par micro-encapsulation lipidique.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Enfant < 4 ans : 5 gouttes par jour en une seule prise.
- Enfant > 4 ans : 10 gouttes par jour en 1 ou 2 prises.

Agiter avant emploi. Administrer de préférence avec une cuillère.
Peut être utilisé en cas de grossesse (9^e mois) et pendant l'allaitement.

Prix conseillé : 12,90 € (10 ml).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

CE PROFORE ™

système compressif multicouche

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandage de compression multicouche pour le traitement de l'ulcère veineux : Kits de 3 ou 4 bandes pour les chevilles, d'une circonférence de 18 à 25 cm (ACL 3401042956992), de 25 à 30 cm (ACL 3401078666421) et supérieure à 30 cm (ACL 3401048718617).

PROPRIÉTÉS : Profore exerce une compression élastique dégressive de la cheville (40 mm Hg) au genou (17 mm Hg). Profore protège les saillies osseuses en les capitonnant et, grâce à l'utilisation des différentes couches, permet de remodeler la jambe pour lui donner une forme circulaire et rendre la compression plus homogène.

INDICATIONS : Traitement par compression multicouche des ulcères de jambe veineux et des symptômes associés.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser chez les patients dont l'indice tibio-brachial est inférieur à 0,8 ni chez les diabétiques souffrant d'une microangiopathie avancée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
S'assurer que le patient ne souffre pas d'artériopathie. Le recours à un examen Doppler est recommandé.
Retirer immédiatement Profore en cas de changement d'aspect de la jambe (pâleur, froid, engourdissement) autour du bandage.
Profore 3 et 4 contiennent du latex, qui peut provoquer des allergies.
A conserver dans un endroit sec.

Tarif LPPR :
- Profore 18 - 25 cm (code LPPR 1330277) : 20,80 €.
Ce code ne peut pas être associé aux codes 1371030, 1399180 et 1355857.
- Profore 25 - 30 cm (code LPPR 1351173) : 14,22 €.
Ce code ne peut pas être associé aux codes 1397620 et 1355857.
Chaque système multicouche compressif comprend au minimum : une interface stérile non adhérente à la plaie, une bande de ouate (protection et absorption des exsudats), une bande de crêpe (uniquement pour Profore 18 - 25 cm : protection et absorption des exsudats), une bande compressive élastique et une bande cohésive (maintien des couches en place et compression supplémentaire).
- Profore > 30 cm (code LPPR 1340152) : 26,48 €.
Ce code ne peut pas être associé aux codes 1399180, 1397620 et 1355857. Il comprend au minimum : une interface stérile non adhérente à la plaie, une bande de ouate (protection et absorption des exsudats), deux bandes compressives élastiques et une bande cohésive (maintien des couches en place et compression supplémentaire).
La prise en charge de Profore est assurée en cas d'ulcère d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8. Profore peut être laissé en place sur la jambe jusqu'à 7 jours maximum. En début de traitement, il doit être renouvelé autant de fois que le niveau d'exsudat le nécessite, ou lorsque la circonférence de la cheville évolue (œdème). Le bandage multicouche est une technique complexe qui nécessite une formation préalable du personnel soignant.
Marquage CE-0086. Classe II b.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Accueil :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11
Site web : http://www.smith-nephew.com/france

PROPARGILE ®

bien-être digestif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules végétales : Boîte de 64.

COMPOSITION :
Lithothamne, propolis, pollen, argile micronisée.

PROPRIÉTÉS :
La propolis sélectionnée est un produit de la ruche apportant de nombreux flavonoïdes et des huiles essentielles.
Le pollen apporte ferments et enzymes.
Le lithothamne et l'argile sont sources de calcium contribuant à l'activité normale des enzymes digestives.

MODE D'EMPLOI :
- 1 à 2 gélules avec un grand verre d'eau ¼ h avant les 2 principaux repas.
- Prendre 2 gélules 2 heures après les repas trop copieux.
- Éviter la prise simultanée d'huile de paraffine.

Prix conseillé : 21,30 € (ACL 3401564751358).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

CE PRORHINEL ® Hygiène du nez à l'*Aloe vera*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ProRhinel Hygiène du nez à l'Aloe vera Jeunes Enfants :
Spray nasal : Flacon de 100 ml (ACL 3401060138585).
ProRhinel Hygiène du nez à l'Aloe vera Enfants-Adultes :
Spray nasal : Flacon de 100 ml (ACL 3401081756676).

COMPOSITION :
Extrait d'*Aloe vera*, eau de mer, eau purifiée.
Sans conservateur.
L'azote est ajouté en tant que gaz inerte propulseur dans ce dispositif pressurisé. Le gaz propulseur n'est pas en contact avec la solution.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* est un spray nasal sans conservateur contenant une solution isotonique naturelle d'eau de mer ainsi que de l'extrait naturel d'*Aloe vera*, connu pour ses propriétés apaisantes et hydratantes.
ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* est recommandé pour :
- nettoyer les fosses nasales en douceur quand le nez est bouché par exemple pendant un rhume ou en cas d'allergie, afin d'évacuer les mucosités en excès ou les particules allergènes telles que la poussière ou le pollen ;
- apaiser les voies nasales irritées ;
- hydrater la muqueuse nasale lorsque celle-ci est sèche ou en cas d'irritations nasales mineures ou d'un faible taux d'humidité (par exemple : pièce chauffée ou avec de l'air climatisé, haute altitude, transport aérien) ;
- diminuer la viscosité des sécrétions nasales, les décoller et aider à leur évacuation.

ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* est aussi adapté au lavage nasal quotidien.

MODE D'EMPLOI :
- ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* Jeunes Enfants est spécialement adapté pour les jeunes enfants de plus de 2 ans jusqu'à 6 ans. La forme de son embout nasal est adaptée au nez des enfants jusqu'à 6 ans. De plus, la pulvérisation fine de la solution permet un nettoyage en douceur du nez obstrué et du nez qui coule. Ce spray hydrate aussi la muqueuse nasale. Il est conseillé d'utiliser ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* Jeunes Enfants sous la surveillance d'un adulte.
- ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* Enfants-Adultes est adapté aux adultes et aux enfants à partir de 6 ans. Son embout nasal est adapté à la forme du nez des enfants à partir de 6 ans et des adultes. La pression du spray permet un lavage en douceur du nez obstrué et qui coule. Ce spray hydrate aussi la muqueuse nasale. Pour les enfants en dessous de 11 ans, il est conseillé d'utiliser ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* Enfants-Adultes sous la surveillance d'un adulte. Chez les personnes âgées ou chez les handicapés, l'utilisation de ce dispositif peut nécessiter l'aide d'un adulte.

La fréquence habituelle d'utilisation est de 1 à 2 fois par jour par narine. Si besoin, le produit peut être utilisé aussi souvent que nécessaire.
Pour des raisons hygiéniques et afin d'éviter une contamination, le spray nasal doit être utilisé par une seule personne.

1. Moucher le nez si besoin.
2. Retirer le capuchon protecteur du spray.
3. Si le spray n'a pas été utilisé depuis longtemps, amorcer le spray une fois dans l'air avant l'utilisation. Si l'embout du spray est bloqué, le nettoyer sous l'eau et le sécher correctement avec un mouchoir propre.
4. *Pour les enfants qui ne peuvent utiliser le produit eux-mêmes :* allonger l'enfant sur son dos avec la tête inclinée sur le côté, pour que le liquide s'écoule plus facilement (Fig. 1).

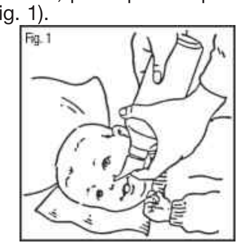

Pour les enfants et adultes qui peuvent utiliser le produit eux-mêmes : pencher la tête sur le côté, au-dessus d'une cuvette, inclinée sur un côté, afin que celle-ci soit la plus horizontale possible (Fig. 2).

5. Insérer l'embout dans la narine supérieure et vaporiser brièvement (2 à 3 secondes).
6. Ensuite, incliner la tête de l'autre côté et répéter les étapes précédentes pour l'autre narine.
7. Laisser agir ce produit pendant quelques secondes. Ne pas se moucher pendant ce temps, mais essuyer le nez si nécessaire.
8. Puis, se moucher si nécessaire.
9. Après chaque utilisation, nettoyer et sécher l'embout et remettre le capuchon protecteur.

Dans des conditions normales d'utilisation, tel qu'indiqué, ProRhinel Hygiène du nez à l'Aloe Vera est très bien toléré.
ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* Jeunes Enfants : l'embout est conçu pour les enfants afin de s'adapter à la forme naturelle des narines et une collerette de sécurité évite une insertion profonde et des blessures chez l'enfant.
En cas d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demander à un médecin ou à un pharmacien.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Conserver le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce produit en cas d'allergie à l'un des composants.
- Ne pas utiliser un spray nasal cassé ou endommagé.
- Ne pas stériliser l'embout nasal au micro-ondes.
- Pas de précautions particulières lorsque le produit est utilisé tel qu'il est recommandé. Cependant, il est nécessaire de consulter un médecin avant l'utilisation de ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* spray nasal après une opération du nez ou une blessure.
- En raison des propriétés de lavage de ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* quand il est utilisé en association avec un autre produit local par exemple pour le rhume ou la rhinite allergique, il est recommandé de l'utiliser avant l'autre produit nasal.
- ProRhinel Hygiène du nez à l'*Aloe vera* spray nasal peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.
- Contenu sous pression : tenir à l'écart des rayons directs du soleil. Ne pas percer ou brûler même après utilisation.
- Conserver dans son emballage d'origine.
- Ne pas congeler.

Marquage CE 0459.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

CE PRORHINEL® Mouche-bébé

PRÉSENTATION : Mouche-bébé complet avec 2 embouts souples jetables (ACL 3401048573872). Recharge : Boîtes de 10 embouts souples jetables (ACL 3401020346296) et de 20 embouts souples jetables (ACL 3401520524781).

COMPOSITION :
Mouche-bébé : Polypropylène, styrène éthylène-butylène styrène, silicone.
Embout nasal : PVC et mousse de mélamine. Sans phtalate ni bisphénol A.

PROPRIÉTÉS : ProRhinel Mouche-bébé permet l'évacuation en douceur des sécrétions nasales. Confortable pour le nez grâce à ses embouts souples parfaitement adaptés au nez du nourrisson, facile à utiliser, sûr et hygiénique, il aide le nourrisson à respirer, manger, dormir normalement et à se sentir mieux. Sa forme ergonomique et sa texture assurent une bonne prise en main.

MODE D'EMPLOI :
Comment utiliser ProRhinel Mouche-bébé :
1. Avant d'utiliser le mouche-bébé, bien se laver les mains.
2. Positionner un embout nasal souple sur le corps de l'appareil.
3. Placer l'embout buccal dans la bouche de l'adulte puis placer l'extrémité de l'embout nasal dans l'une des narines du nourrisson.
   Pour augmenter la performance de ce mouche-bébé, il est recommandé de maintenir l'autre narine bouchée pendant l'aspiration.
4. Aspirer doucement et régulièrement par l'embout buccal. Si l'embout nasal est trop rempli entre 2 aspirations, rejeter le mucus dans un mouchoir en soufflant dans l'embout buccal ou changer l'embout.
5. Procéder de même pour l'autre narine.
6. Enlever l'embout nasal usagé et le jeter.

Laver l'embout buccal et la partie centrale après utilisation. Bien se laver les mains.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Adapté aux nouveau-nés, nourrissons et jeunes enfants. Cependant, pour les nouveau-nés, demander conseil à un médecin si besoin. Ne pas utiliser le produit en cas d'allergie aux composants indiqués. Ne pas utiliser si le produit est cassé ou endommagé ou si l'embout présente un filtre manquant. Pour des raisons d'hygiène et afin d'éviter toute contamination, l'embout nasal est à usage unique et doit être jeté après usage et les mains doivent être nettoyées. Pour toutes autres questions concernant l'utilisation du produit, demander conseil à un médecin ou à un pharmacien.
Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas conserver en dessous de 0 °C et au-dessus de 30 °C. Ne pas utiliser après la date d'expiration indiquée sur la boîte. Conserver dans son emballage d'origine.

Marquage CE.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

CE PRORHINEL® Spray

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ProRhinel Spray Adultes Jet Tonique :
Spray nasal sous pression : Flacon pressurisé de 100 ml (ACL 3401597356544) avec embout nasal bleu.
ProRhinel Spray Enfants/Adultes :
Spray nasal sous pression : Flacon pressurisé de 100 ml (ACL 3401043652305) avec embout nasal blanc.
ProRhinel Spray Nourrissons/Jeunes enfants :
Spray nasal sous pression : Flacon pressurisé de 100 ml avec embout nasal adapté (épaulement) au nez des tout-petits (ACL 3401043660348).

COMPOSITION :	*p 100 ml*
Polysorbate 80	200 mg
Bromure de benzododécinium exprimé en substance anhydre	4 mg

Autres composants : glycérol, chlorure de sodium, alcool éthylique 90°, eau purifiée.
Le bromure de benzododécinium est un ammonium quaternaire susceptible de provoquer une allergie locale chez les sujets sensibles à cette substance.
L'azote, gaz inerte, est le gaz propulseur de ce spray ; il n'est pas en contact avec la solution.
Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants.

PROPRIÉTÉS :
ProRhinel Spray contient un fluidifiant et un antiseptique. Il peut être utilisé en cas de rhume et de rhinopharyngite.
Un lavage nasal avec ProRhinel Spray :
- facilite l'évacuation des mucosités et des agents infectieux ;
- diminue l'obstruction nasale ;
- libère le nez pour une meilleure respiration.

Le conditionnement en flacon pressurisé de ProRhinel Spray permet de préserver la solution, rendant impossible l'entrée des mucosités à l'intérieur du flacon et le protégeant ainsi de toute contamination.
Pour une plus grande facilité d'emploi, ProRhinel Spray peut être utilisé quelle que soit la position du flacon.

UTILISATION :
Lavage nasal, en cas de rhume et rhinopharyngite.

MODE D'EMPLOI :
ProRhinel Spray Adultes Jet tonique :
Particulièrement adapté pour dégager les nez encombrés. Son jet est 4 fois plus puissant que le jet de ProRhinel Spray Enfants/Adultes. Son embout nasal est adapté à la morphologie du nez des adultes. Il peut aussi être utilisé en cas de nez qui coule. Il n'est pas adapté pour l'humidification des voies nasales, contrairement à ProRhinel Spray Enfants/Adultes.
ProRhinel Spray Enfants/Adultes :
S'adresse aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes. Son embout nasal est adapté à la morphologie du nez des plus grands. Chez les enfants de moins de 11 ans, il est conseillé d'utiliser ProRhinel Spray Enfants/Adultes sous la surveillance d'un adulte. Chez les personnes âgées ou handicapées, l'utilisation de ce spray peut nécessiter l'aide d'un adulte. Sa pression assure une humidification et un lavage doux, respectueux de la muqueuse nasale.
ProRhinel Spray Nourrissons/Jeunes Enfants :
Particulièrement adapté aux tout-petits. Son embout nasal a une forme convenant au nez des tout-petits jusqu'à 6 ans. En outre, la pulvérisation fine et non agressive de la solution permet un lavage tout en douceur. Ce spray peut aussi être utilisé pour l'humidification des fosses nasales.

CONSEILS D'UTILISATION :
ProRhinel Spray peut être utilisé quelle que soit la position du spray.
Pour un lavage nasal :
1 à 3 fois par jour en fonction de l'encombrement des fosses nasales.
Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte :
1. Moucher préalablement le nez.
2. Bien incliner la tête sur le côté et introduire délicatement l'extrémité de l'embout nasal dans la narine supérieure.
3. Exercer une pression franche sur l'embout pendant 2 ou 3 secondes.
4. Boucher la narine supérieure : le liquide doit s'écouler par l'autre narine.
5. Répéter l'opération sur l'autre narine après avoir changé la position de la tête (toujours laver la narine supérieure).

Chez le nourrisson :
1. Allonger l'enfant sur un plan dur et tourner sa tête sur le côté.
2. Introduire délicatement l'extrémité de l'embout nasal dans la narine supérieure.
3. Exercer une pression franche sur l'embout pendant 2 ou 3 secondes.
4. Boucher la narine supérieure : le liquide doit s'écouler par l'autre narine.
5. Répéter l'opération sur l'autre narine après avoir changé la position de la tête (toujours laver la narine supérieure).
6. Essuyer doucement le nez de l'enfant avec un mouchoir doux. Pour les tout-petits, aspirer si besoin les sécrétions à l'aide de ProRhinel Mouche-Bébé.

Pour une humidification des fosses nasales :
ProRhinel Spray Nourrissons/Jeunes Enfants et ProRhinel Spray Enfants/Adultes sont aussi recommandés pour l'humidification des fosses nasales.
2 pulvérisations brèves dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour (ne pas se moucher violemment au cours des 10 minutes suivant la pulvérisation).
Par mesure d'hygiène, afin d'éviter toute contamination :
- Nettoyer l'embout nasal sous l'eau chaude et le sécher, après chaque utilisation.
- Ne pas utiliser de produits chimiques, de liquide vaisselle ou de désinfectant. Ne pas utiliser de micro-ondes.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le flacon dans son étui.
A protéger contre les rayons solaires et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C.
Ne pas conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Spray nasal sous pression :
Ne pas utiliser si le produit est cassé ou endommagé.
Ne pas percer ou brûler, même après usage.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Ne pas utiliser au-delà de la date limite inscrite sous le flacon.
Ne pas utiliser en même temps plusieurs médicaments à usage nasal contenant un antiseptique.
Utiliser un spray par personne.
En cas de questions complémentaires, s'adresser à un médecin ou un pharmacien.

Marquage CE 0459.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

CE PRORHINEL® EXTRA Eucalyptus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray nasal : Flacon doseur de 20 ml (ACL 3401052068647).

COMPOSITION :
Eau de mer (hypertonique concentrée à 2,2 % en sel).
Excipients : huile essentielle d'*Eucalyptus globulus,* extrait de *Mentha arvensis.*
Sans conservateur. Sans gaz propulseur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Prorhinel Extra Eucalyptus est un spray nasal sans conservateur contenant de l'eau de mer naturelle hypertonique ainsi que de l'huile essentielle d'eucalyptus et de l'extrait de menthe sauvage.
La solution non diluée préserve les minéraux et oligo-éléments importants contenus dans l'eau de mer, tels que le calcium, le magnésium, le fer et le zinc.
Prorhinel Extra Eucalyptus spray nasal est un décongestionnant nasal naturel et efficace qui :
- procure un soulagement naturel de la congestion nasale (nez bouché ou congestionné) due aux rhumes et rhinosinusites, en réduisant le gonflement nasal ;
- aide à prévenir l'extension d'infections :
  - par son action purifiante qui libère les voies nasales ;
  - en aidant à éliminer du nez les bactéries et virus piégés dans le mucus par action mécanique du spray sur les fosses nasales ;
- a un effet non desséchant : hydrate les fosses nasales ;
- peut aussi aider à réduire le besoin de décongestionnants médicamenteux.

MODE D'EMPLOI :
Réservé et adapté aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes.
1 pulvérisation dans chaque narine jusqu'à six fois par jour.
- Se moucher.
- Agiter le flacon avant utilisation.
- Retirer le capuchon protecteur du spray.
- Avant la première utilisation, amorcer la pompe en effectuant quelques pressions jusqu'à ce qu'une pulvérisation franche soit libérée dans l'air. Veiller à ne pas vaporiser dans les yeux ou la bouche.
- Tenir le flacon à la verticale avec le pouce sous le flacon et l'embout entre deux doigts.
- Pencher la tête légèrement vers l'avant et insérer l'embout dans la narine.
- Vaporiser en respirant et respirer doucement par le nez.
- Répéter dans l'autre narine.
- Laisser agir le produit pendant quelques minutes. Ne pas se moucher pendant ce temps, mais l'essuyer si nécessaire.
- Puis, se moucher si besoin.

Pour des raisons d'hygiène, afin d'éviter la contamination :
- après chaque utilisation, laver l'embout avec de l'eau chaude, le sécher et remettre le capuchon de protection ;
- le spray doit uniquement être utilisé par une seule personne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser ce produit en cas d'allergie à l'un des ingrédients.
- Après une opération du nez ou une blessure, consulter un médecin avant d'utiliser le spray.
- Ne pas utiliser ce produit chez un enfant de moins de 6 ans.
- Ne pas utiliser ce produit durant la grossesse ou l'allaitement.
- Si les symptômes persistent plus de 10 jours, consulter un médecin ou un pharmacien.
- En cas d'irritation nasale, des picotements temporaires peuvent apparaître lors de l'utilisation.
- Conserver le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser un produit cassé ou endommagé.
- Pour d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demander à un médecin ou à un pharmacien.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Conserver dans l'emballage d'origine à une température comprise entre 0 °C et 25 °C.
Après la 1re utilisation : ne pas utiliser plus de 6 mois.
Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Marquage CE.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

PROSELEM®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 778 340.7).

COMPOSITION :
Par gélule de 400 mg : Spiruline séléniée sous forme protéinée : 387 mg. Sélénium intégré dans deux acides aminés (méthionine et cystéine) : 25 µg. Vitamine E : 6 mg. SOD (super oxyde dismutase catalase : enzyme extrait de végétaux gastro-protégé par microcapsules de cire végétale) : 5 mg.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Proselem est un complément alimentaire composé de minéraux, vitamines, phytonutriments (+ de 15 % de phycocyanine) et de protéines biodisponibles (70 %).
Il offre une supplémentation qui contribue à :
- atténuer, par une protection cellulaire, les dégâts oxydatifs liés à l'âge ou à la maladie (sélénium, vitamine E) ;
- améliorer les performances psychiques et physiques (spiruline).

CONSEILS D'UTILISATION : Prendre habituellement 2 gélules par jour (sauf recommandation particulière).

VITA API
Espace Coralia. 6, ZA des Playes-Jean Monnet Sud
424, rue de Lisbonne. 83500 La Seyne-sur-Mer
Tél : 04 94 06 41 33. Fax : 04 94 06 91 48
E-mail : info@proselem.com
Site web : www.vita-api.fr

PROSTAL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 45 (ACL 3401560094268).

COMPOSITION :
Extrait de Millefeuille, de *Serenoa repens*, huile essentielle de sauge sclarée.
Excipients : sorbitol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium végétal. *Enveloppe :* gélule d'origine végétale transparente.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Prostal contient des extraits purifiés de *Serenoa repens*, adjuvant dans le traitement symptomatique des désordres de la miction dans le cadre des hyperplasies prostatiques bénignes stades I et II. Aide au maintien d'un flux urinaire normal pour les hommes à partir de 45 ans.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 3 gélules par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

PROSTASÉCURA ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 60 (ACL 988 539.4).

COMPOSITION :
Pour 3 gélules :
Complexe Prosta-Reductase : Pépins de courge (acides gras polyinsaturés oméga-6 [acide linoléique], phytostérols, phytoestrogènes) 303 mg ; extrait standardisé à 25 % de fraction lipidique de *Serenoa repens* (acides gras polyinsaturés oméga-6 [acide linoléique], phytostérols) 162 mg ; écorce de *Pygeum africanum* (phytostérols) 153 mg ; racine d'ortie (phytostérols) 114 mg ; zinc 7,5 mg (75 % des VNR*) ; vitamine B_6 1 mg (71 % des VNR*).
Complexe Prosta-Immun : Acide L-glutamique 183 mg ; partie aérienne d'*Echinacea purpurea* (polyphénols) 39 mg ; zinc 7,5 mg (75 % des VNR*) ; sélénium 25 µg (45 % des VNR*) ; vitamine B_6 1 mg (71 % des VNR*).
Complexe Prosta-Antiox : Feuilles de *Ginkgo biloba* (flavone glycosides) 33 mg ; extrait standardisé d'ail (alliine 1 %) 33 mg ; vitamine C 40 mg (50 % des VNR*) ; vitamine E 30 mg (250 % des VNR*) ; glycine 183 mg ; L-alanine 18 mg ; sélénium 25 µg (45 % des VNR*).
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Formule composée de 3 complexes minéraux-végétaux-vitaminiques visant, par une approche globale, à maintenir une fonction urinaire normale et à préserver le bon état de fonctionnement de la prostate.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules le matin et 1 gélule le soir pendant 1 mois ; ensuite, prendre 2 gélules par jour en une seule prise. Peut être utilisé tout au long de l'année.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : PhytoResearch.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

PROTIBIS ® GALETTES HP/HC

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS (Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales) : Produit de nutrition clinique orale : Galettes hyperprotidiques et hyperénergétiques (galettes au beurre, prêtes à l'emploi) :
Boîtes de 16 galettes en 4 sachets fraîcheur de 4 galettes (pour un poids total net de 104 g). Deux saveurs : nature (ACL 3401563218050) et cacao (ACL 3401060106782).

COMPOSITION :
Protibis galettes nature :
Farine de blé, beurre (20 %), protéines (caséine), sucre, arôme vanille, poudres levantes (carbonate de sodium, carbonate d'ammonium), sel.
Protibis galettes cacao :
Farine de blé, beurre (20 %), protéines (caséine), sucre, cacao en poudre, poudres levantes (carbonate de sodium, carbonate d'ammonium), arôme naturel cacao, sel.
Fabriqué en France.
Sans huile de palme, ni OGM, colorant ou conservateur.
Allergènes : **gluten, caséine de lait, lactose.**
Traces éventuelles de fruits à coque, sésame, œufs et soja.

Déclaration nutritionnelle		Protibis arôme nature		Protibis arôme cacao	
		p 100 g	p 8 galettes 52 g (% AET*)	p 100 g	p 8 galettes 52 g (% AET*)
Énergie	kcal	489	254	469	244
	kJ	2051	1067	1964	1021
Lipides	g	21,7	11,3 (40)	22,4	11,6 (43)
- dont acides gras saturés	g	15,0	7,8	15,2	7,9
Glucides	g	51,5	26,8 (42)	41,9	21,8 (36)
- dont sucres	g	17,1	8,9	15,6	8,1
Fibres alimentaires	g	1,4	0,7 (0,5)	4,4	2,3 (2)
Protéines	g	21,9	11,4 (18)	22,8	11,9 (19)
Sel	g	1,1	0,6	0,8	0,4
Minéraux :					
- Calcium	mg	23,0	12,0	22,0	11,4
- Phosphore	mg	180,0	93,6	230,0	119,6
- Magnésium	mg	10,0	5,2	44,0	22,9
- Potassium	mg	74,0	38,5	380,0	197,6
Oligoéléments :					
- Fer	mg	0,6	0,3	3,6	1,9
- Zinc	mg	1,5	0,8	2,0	1,0
- Sélénium	µg	< 30	< 15,6	< 20	< 10,4
Vitamines :					
- A	µg	171,0	88,9	194,0	100,9
- D	µg	< 0,5	< 0,26	< 0,5	< 0,26
- E	mg	0,2	0,1	0,4	0,2
- B_6	mg	0,02	0,01	0,05	0,03
- B_9	µg	61,0	31,7	8,2	4,3
- B_{12}	µg	1,2	0,6	1,1	0,6
- C	mg	< 0,5	< 0,26	< 0,5	< 0,26
Index glycémique		27,5		26,4	

* AET : Apport énergétique total.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
A utiliser en supplémentation orale pour les besoins nutritionnels en situation de dénutrition ou à risque de dénutrition.
Avis important : à utiliser sous contrôle médical, uniquement en complément de l'alimentation habituelle.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.
Index glycémique < 28.
Adapté quel que soit l'état dentaire, et adapté au « manger-main ».

CONSEILS D'UTILISATION :
8 galettes par jour, en une ou plusieurs prises.
A croquer au petit déjeuner ou en collation, en fonction des besoins du patient (galette de 6,5 g, soit 52 g pour 8 galettes).
En cas de difficultés masticatoires, tremper dans une boisson chaude ou froide.
En cas de troubles de la déglutition, la galette peut être émiettée, ramollie dans une boisson et mangée à la cuillère.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : A conserver à température ambiante dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.
Après ouverture du sachet : A conserver à température ambiante et à consommer de préférence dans les 48 h.

Tarif LPPR : 3,95 € TTC (une boîte de 16 galettes ; code LPPR 1179343).
Prix limite de vente au public : 3,95 € TTC.
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour les patients dénutris, selon les critères suivants (Arrêté du 2 décembre 2009, JO du 8 décembre 2009) :
- Adultes de moins de 70 ans :
  - perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou
  - indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans :
  - perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou
  - indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 21, ou
  - Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17/(30), ou
  - albuminémie < 35 g/l.

Laboratoire SOLIDAGES
CHU de Nice, hôpital Archet 1
151, route de Saint-Antoine. 06200 Nice
Tél : 04 92 03 97 10
Fax commandes : 04 92 03 58 34
E-mail : contact@solidages.com
Site web : www.solidages.com

PROTIFAR ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
ADDFMS pour les besoins protidiques non couverts par une alimentation normale :
Produit de nutrition clinique orale : Poudre de protéines permettant d'enrichir l'alimentation traditionnelle. Conditionné en boîte métal de 500 g (EAN 8712400748124) et boîte de 20 sachets de 11,3 g (EAN 4008976803331).

COMPOSITION :
Protéines lactées à haute valeur biologique (indice chimique = 103).

Analyse moyenne		p 11,3 g	p 100 g
Valeur énergétique	kcal/kJ	42/176	368/1560
Protéines (95 % AET)	g	9,9	87
Glucides (1 % AET)	g	0,14	1,2
- Lactose	g	0,14	1,2
Lipides (4 % AET)	g	0,18	1,6
Fibres (0 % AET)	g	–	–
Minéraux :			
- Sodium	mg	12	110
- Potassium	mg	16	140
- Chlorures	mg	9	80
- Calcium	mg	153	1350
- Phosphore	mg	79	700
- Magnésium	mg	⩽ 2,3	⩽ 20
Humidité maximale	g	⩽ 0,6	⩽ 5,0

INDICATIONS : Dénutritions protidiques rencontrées lors de : cancer, séropositivité, sida, mucoviscidose, anorexie, infections, septicémies, brûlures importantes, traumatismes, escarres, périodes pré et postopératoires ; personnes âgées ou convalescentes.

MODE D'EMPLOI :
Ajouter 2 à 3 mesurettes (ou ½ à ⅔ sachet) dans un yaourt, 4 à 5 mesurettes (ou 1 sachet) dans une assiette de soupe (300 ml).
Grâce à son goût neutre, Protifar peut être incorporé à des préparations sucrées ou salées, chaudes ou froides.
Avis important : Protifar doit être utilisé sous contrôle médical et uniquement comme complément nutritionnel.
Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 16,81 € TTC la boîte de 500 g (code LPPR 1131827).
Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09 et JO du 21.10.16).
Sachets non pris en charge.

NUTRICIA Nutrition Clinique
150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen
Tél standard : 01 49 48 47 00
Fax commandes : **0 800 00 26 93** Service & appel gratuits
Site web : www.nutricia.fr

PROTIFAST ®
régime hyperprotidique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre orale : Boîtes de 7 sachets de même arôme.
42 saveurs (potages, entremets, boissons chaudes et froides, omelettes, flans, céréales).
Barre protéinée : Boîtes de 5 ou 7 de même arôme.
8 parfums : citron, noix de coco, chocolat, fruits, céréales, pomme/yaourt, cranberry, vanille.

COMPOSITION :
Protéines de lait et/ou d'œuf et/ou de soja, arômes. Agents technologiques.

Analyse moyenne		p sachet	p barre
Valeur énergétique	kcal	≃ 100	≃ 149
	kJ	≃ 399	≃ 629
Protides	g	18	15
Glucides	g	≃ 3	≃ 16
Lipides	g	≃ 1	≃ 3,8

PROPRIÉTÉS :
- En-cas hyperprotidique (indice chimique > 100), hypocalorique à teneur en glucides réduite.
- Index de digestibilité moyenne : 95 % (DI-SCO).
- Protéines assimilables contenant tous les acides aminés essentiels à l'organisme.
- Certification vétérinaire des protéines laitières.

UTILISATION :
- Cure d'amaigrissement : diète protéique, régime hypocalorique enrichi en protides.
- Renutrition (personnes âgées, cancer...).
- Supplémentation protéique du sportif.
- Reconstruction cellulaire, cicatrisation.

CONTRE-INDICATIONS :
- Insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, grossesse, allaitement, croissance.
- Ne pas utiliser comme source unique d'alimentation.

MODE D'EMPLOI :
- Apport quotidien en protéines (par kg de poids idéal en cure d'amaigrissement : 1,5 g pour l'homme, 1,2 g pour la femme) :
  - ≃ 4 à 6 sachets par jour en phase active ;
  - ≃ 2 à 6 sachets par jour en phase mixte ;
  - ≃ 1 à 2 sachets par jour en phase maintien.

  Dans tous les cas, compléter par un apport en K, Na, Ca, vitamines et minéraux.
- Renutrition et supplémentation : 2 sachets ou barres par jour.
- Diluer le contenu du sachet avec la quantité d'eau nécessaire à une bonne homogénéité.

PROTIFAST SAS
ZA Les Pins verts. 33650 Saucats
Tél : 05 56 72 24 00. Fax : 09 71 70 22 95
E-mail : info@protifast.com

P.S.O. ® 1000 Oemine
P.S.O. ® Oemine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
P.S.O. 1000 Oemine :
Élixir (1000 mg de lécithine marine) : Flacon de 125 ml (ACL 412 141.0).
P.S.O. Oemine :
Capsule (400 mg de lécithine marine) : Boîte de 60 (EAN 3760234292783).
Gélule (76,5 mg de lécithine marine) : Boîtes de 60 (ACL 412 140.4) et de 180 (ACL 412 139.6).

COMPOSITION : Concentré de phospholipides marins (lécithine marine), algue laminaire.

ALLÉGATIONS : Contribue au maintien de la structure des membranes cellulaires, notamment celles de la peau.

MODE D'EMPLOI :
Élixir : 1 cuillère à café matin et soir, pendant 4 mois.
Capsule : 2 capsules matin et soir, pendant 4 mois.
Gélule : 4 gélules 2 fois par jour, pendant 8 mois.

PHYTOBIOLAB
1, rue Ampère. ZA La Ménude 2
31830 Plaisance-du-Touch
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60
Site web : www.oemine.fr
Site web : www.pso.oemine.com

PSORIANE® gamme

PSORIANE® Gel nettoyant apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel-crème : Flacon-pompe de 500 ml (ACL 512 496.5).

COMPOSITION :
AHA ; Calmi[PSO] ; base lavante extra-douce ; glycérine.

PROPRIÉTÉS : Produit d'hygiène quotidienne qui favorise l'élimination des squames, nettoie en douceur sans agresser et maintient le taux d'hydratation cutanée. Sans savon.

MODE D'EMPLOI : A utiliser quotidiennement sur le visage et le corps. Appliquer sur une peau humidifiée, masser et rincer. Sécher sans frotter.

PSORIANE® Shampooing quotidien

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacon de 125 ml (EAN 3571940000414).

COMPOSITION : BHA + AHA ; piroctone olamine ; extrait de réglisse ; diméthycone copolyol.

PROPRIÉTÉS : Favorise l'élimination des pellicules, même les plus épaisses, soulage les démangeaisons et les irritations, assainit le cuir chevelu et démêle. Peut être utilisé dans les cas de sébo-psoriasis.

MODE D'EMPLOI : Utiliser 2 à 3 fois par semaine, sur cheveux mouillés. Masser, laisser agir, puis rincer. Éviter le contact avec les yeux.

PSORIANE® Shampooing intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Tube embout-canule de 125 ml (EAN 3571940000421).

COMPOSITION : Calmi[PSO] ; AHA/BHA ; extraits de pépin de raisin et huile d'amande douce.

PROPRIÉTÉS : Ce shampooing agit sur les facteurs déclenchant l'inflammation, apaise, élimine les squames, laisse les cheveux faciles à coiffer.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur cheveux humides, masser et laisser poser pendant 10 minutes. Masser à nouveau et rincer.

PSORIANE® Lait apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait : Tube de 200 ml (ACL 612 708.4) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 512 497.1).

COMPOSITION : AHA/BHA ; niacinamide ; bisabolol ; beurre de karité.

PROPRIÉTÉS : Comble le déficit épidermique. Élimine les squames. Nourrit et protège la peau. Hydrate, apaise et répare la peau. Soulage les démangeaisons. Texture fluide et non grasse.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur peau humidifiée.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

CE PSORIATEC®
vernis à ongles reminéralisant et restructurant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Vernis à ongles : Flacon de 3,3 ml, avec applicateur (ACL 3401099523406/EAN 3660398500840).

COMPOSITION : *Equisetum arvense* (prêle des champs), méthylsulfonylméthane, hydroxypropyl-chitosane, éthanol, eau, diéthylène glycol monoéthyléther.

PROPRIÉTÉS :
Psoriatec est un vernis à ongles spécifiquement conçu pour restructurer et reminéraliser les ongles atteints de fragilité et de douleur locale, fréquemment présentes dans de nombreuses affections unguéales, notamment le psoriasis unguéal. Ces patients se plaignent fréquemment de problèmes pour se couper les ongles, de douleurs, de pression exercée sur l'ongle, de fragilité des ongles, ainsi que d'une gêne et de limitations dans leurs activités quotidiennes, dans la tenue de la maison et dans leurs activités professionnelles. Les signes typiques de ces problèmes unguéaux incluent des dépressions ponctuées, des taches couleur saumon, et une séparation de la tablette unguéale de sa partie distale (onycholyse). Les signes unguéaux non spécifiques incluent l'épaississement de la tablette unguéale (hyperkératose) ainsi qu'une coloration blanche (leuconychie) de l'ongle.
Les essais cliniques ont démontré que l'application régulière de Psoriatec permet de réduire la dystrophie de l'ongle, son dédoublement et sa fragilité, et d'améliorer ainsi son aspect global.

CONSEILS D'UTILISATION :
Psoriatec doit être appliqué chaque jour sur des ongles propres et secs. A l'aide du petit pinceau, appliquer une fine couche de produit sur la tablette de l'ongle. Psoriatec sèche très rapidement, en laissant un film invisible et inodore qui protège et stabilise l'ongle. Ce film est hydrosoluble, Psoriatec doit donc être appliqué après le lavage et séchage des ongles, de préférence avant le coucher. Ce produit ne doit pas être appliqué sur les plaies. Afin d'obtenir un très bon résultat, il est recommandé de poursuivre l'application pendant au moins 3 mois. Une utilisation à long terme permet de garder des ongles résistants et sains.
Psoriatec s'élimine facilement à l'eau sans dissolvant.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Psoriatec en cas d'allergie (hypersensibilité) à l'un de ses composants.
Aucune donnée n'est disponible en cas de grossesse et d'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'usage externe. Ne pas appliquer sur les plaies. Ne pas ingérer. Inflammable. Refermer le flacon immédiatement après utilisation. Ne pas utiliser Psoriatec en cas d'allergie (hypersensibilité) à l'un de ses composants. A conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Produit inflammable.
Refermer le flacon immédiatement après utilisation.

Dispositif médical de classe I.

Laboratoires BAILLEUL
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Tél : 01 56 33 11 11

CE PUREGON PEN®
stylo injecteur

PRÉSENTATION :
Puregon Pen est un stylo injecteur conçu pour être utilisé avec les cartouches de solution Puregon 300 UI/0,36 ml, Puregon 600 UI/0,72 ml et Puregon 900 UI/1,08 ml pour injection sous-cutanée.
Le stylo injecteur est livré dans un étui de transport sans cartouche ni aiguille. Cet étui contient cependant des emplacements pouvant recevoir une cartouche de Puregon et 3 aiguilles.
Puregon Pen peut délivrer des doses de Puregon allant de 50 UI à 450 UI, par paliers de doses de 25 UI. La fenêtre de doses permet de lire facilement les chiffres et les clics audibles aident à sélectionner la dose correcte. Une erreur dans la sélection de la dose peut être corrigée sans perdre de solution (cf mode d'emploi du stylo).
Le stylo injecteur Puregon Pen est un dispositif médical de précision permettant une administration de Puregon de façon précise, pratique et en toute sécurité, qui peut être effectuée par la patiente elle-même.
Chaque stylo Puregon Pen est garanti pendant 2 ans à partir de la date de délivrance.

INDICATIONS : Injection des solutions de Puregon 300 UI/0,36 ml, Puregon 600 UI/0,72 ml et Puregon 900 UI/1,08 ml présentées en cartouches.

Tarif LPPR : 44,37 € (code LPPR 1132086 ; ACL 3401075763703).
Prix limite de vente au public : 44,37 €.
Le dispositif est pris en charge dans l'autotraitement pour l'administration d'hormone folliculostimulante recombinante (FSH) au rythme d'une administration tous les 2 ans.
Marquage CE 0344.

MSD France
34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : www.msd-france.com

PURESSENTIEL® gamme

PURESSENTIEL Baume calmant Articulations & Muscles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume : Pot de 30 mL (ACL 520 369.9).

COMPOSITION : 14 huiles essentielles HEBBD* : cajeput, camomille romaine, clou de girofle, eucalyptus, gaulthérie, genévrier, lavandin, marjolaine, menthe poivrée, niaouli, noix de muscade, pin, romarin, térébenthine ; camphre et menthol naturels, beurre de karité, cire d'abeille, huile de tournesol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Baume calmant destiné à détendre et apaiser les zones sensibles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer le baume de massage sur les zones sensibles, 3 fois/jour. Masser les zones musculaires et articulaires et bien faire pénétrer.
Se laver les mains après utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Déconseillé aux enfants de moins de 15 ans, aux femmes enceintes ou allaitant, aux personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques, aux personnes allergiques aux salicylés. Ne pas utiliser chez les personnes allergiques sans effectuer un test cutané au préalable. Pour les personnes sous traitement médical et chez les enfants, se rapprocher d'un spécialiste de santé.
- Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et la peau lésée.
- Usage externe.
- Tenir hors de portée des enfants.

PURESSENTIEL Patchs chauffants Articulations & Muscles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Patch : Boîte de 3 (ACL 512 774.5).

COMPOSITION : 14 huiles essentielles HEBBD* : cajeput, camomille romaine, clou de girofle, eucalyptus, gaulthérie couchée, genévrier, lavandin, marjolaine, menthe poivrée, niaouli, noix de muscade, pin, romarin, térébenthine ; extrait végétal (Capsicum).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Patch chauffant destiné à aider à décontracter, apaiser, soulager les tensions musculaires.

CONSEILS D'UTILISATION :
Découper à la dimension voulue et appliquer directement sur toute zone sensible du corps : dos, genou, nuque, épaule, coude, poignet, cuisse, mollet... Le patch doit être appliqué sur une peau saine, sèche et non grasse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Déconseillé aux enfants de moins de 15 ans, aux femmes enceintes ou allaitant, aux personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie aux salicylés ou à un des composants.
- Ne pas appliquer sur les peaux sensibles, le visage, les plaies, les muqueuses, la peau irritée, en particulier après une épilation ou un rasage. Éviter d'appliquer sur des zones corporelles qui risquent d'être comprimées (vêtement serré, pli intérieur du coude, genou...). En cas de sensation de brûlure, d'irritation cutanée ou d'allergie, retirer immédiatement le patch.
- Ne pas porter plus de 8 heures.
- Tenir hors de portée des enfants.

CE PURESSENTIEL Roller Articulations & Muscles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Roller : Flacon de 75 mL (ACL 462 599.0).

COMPOSITION : 14 huiles essentielles HEBBD* : cajeput, camomille romaine, clou de girofle, eucalyptus, gaulthérie, genévrier, lavandin, marjolaine, menthe poivrée, niaouli, noix de muscade, pin, romarin, térébenthine.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Roller à action immédiate et durable pour :
- Soulager les douleurs musculo-articulaires.
- Détendre et apaiser les contractures musculaires.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien agiter le roller puis l'appliquer sur les articulations ou muscles endoloris (dos, nuque, épaules, coudes, poignets, mains, hanches, genoux, cuisses, mollets, chevilles, pieds...), 3 fois par jour. La bille massante du roller est idéale pour un auto-massage des zones douloureuses favorisant la décontraction du muscle. Il est également possible d'utiliser plus de produit et de compléter par un massage manuel ; dans ce cas, se laver les mains après utilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Déconseillé aux enfants de moins de 7 ans, aux femmes enceintes ou allaitant, aux personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques, aux personnes allergiques aux salicylés. Ne pas utiliser chez les personnes allergiques sans effectuer un test cutané au préalable. Pour les personnes sous traitement médical et chez les enfants, se rapprocher d'un spécialiste de santé.
- Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et la peau lésée.
- Usage externe.
- Tenir hors de portée des enfants.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

PURESSENTIEL Roller Maux de tête

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Roller : Flacon de 5 mL (ACL 446 954.4).

COMPOSITION : 9 huiles essentielles HEBBD* : basilic exotique, camomille romaine, eucalyptus globuleux, lavande vraie, menthe poivrée, myrte rouge, origan, ravensara aromatica, romarin à cinéole.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Roller destiné à :
- Apaiser les tensions de la tête, du cou, des épaules.
- Calmer le stress et la nervosité.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien agiter avant emploi. Appliquer par acupressure, sur les points de tension : les tempes, au milieu du front,

au-dessus des sourcils. Suivre la ligne d'implantation des cheveux, puis derrière chaque oreille, jusqu'au bas de la nuque. Terminer par les trapèzes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 7 ans, les femmes enceintes ou allaitant, les personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques, les personnes allergiques aux salicylés. Ne pas utiliser chez les personnes allergiques sans effectuer un test cutané au préalable. Pour les personnes sous traitement médical et chez les enfants, se rapprocher d'un spécialiste de santé.
- Éviter le contact avec les yeux et les muqueuses.
- Usage externe.
- Tenir hors de portée des enfants.

PURESSENTIEL Sirop gorge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sirop : Flacon de 125 mL (ACL 971 833.1).

COMPOSITION : 4 huiles essentielles HEBBD* : eucalyptus radié, menthe poivrée, romarin à cinéole, citron ; glycérine végétale, fructose, eau, miel, jus concentré de figue, jus concentré de citron, extrait fluide de propolis, extrait de baies d'acérola, extrait de racine de guimauve, extrait de bourgeons de pin, extrait de racine d'échinacée, extrait de sommités fleuries de bouillon blanc ; épaississant : gomme xanthane.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
- Exerce un effet apaisant sur la gorge, le pharynx et les cordes vocales grâce à l'huile essentielle d'eucalyptus.
- Contribue au bon fonctionnement du système de défense naturelle grâce à l'échinacée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien agiter avant chaque utilisation.
- Adultes : 2 cuillères-mesure de 5 mL, 3 fois par jour (soit 30 mL) pendant 5 jours maximum.
- Enfants (à partir de 7 ans) : 1 cuillère-mesure de 5 mL, 3 fois par jour (soit 15 mL) pendant 5 jours maximum.

A conserver au frais et à utiliser dans les 2 semaines après ouverture.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitant, aux enfants de moins de 7 ans et aux personnes allergiques aux produits de la ruche.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
- Ne se substitue pas à une alimentation équilibrée et à un mode de vie sain.
- Tenir hors de portée des jeunes enfants.
- A conserver, avant ouverture, dans un endroit sec et frais.

PURESSENTIEL Spray aérien assainissant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray aérien assainissant aux 41 HE à usage atmosphérique : Flacons de 75 mL (ACL 516 254.6), de 200 mL (ACL 439 267.5) et de 500 mL (ACL 407 118.4) ; pompes brevetées.

COMPOSITION : 41 huiles essentielles HEBBD* : aneth, anis, basilic exotique, Bay Saint Thomas, bois de rose d'Asie, cajeput, cannelle de Chine, cèdre de l'Atlas, citron, citronnelle, cumin, cyprès, eucalyptus globuleux, fenouil, baies de genévrier, géranium, gingembre, clou de girofle, lavande officinale, lavandin grosso, lemongrass, macis, mandarine, marjolaine sauvage, mélisse, menthe crépue, menthe poivrée, myrrhe, niaouli, orange douce, origan, persil, petit grain bigaradier, pin sylvestre, romarin à cinéole, sarriette, sauge officinale, serpolet, tea tree, thym à thymol, wintergreen, menthol et alcool végétal non dénaturé par des phtalates.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Acaricide (< 1 h). Acarifuge - action répulsive 7 jours. Bactéricide : NF EN 1040 (5 min). Virucide : NF EN 14476 (5 min). Fongicide : NF EN 1275 (5 min). Insecticide - insectifuge (punaises de lit et mites de vêtements). Biocide TP02, TP18, TP19.

CONSEILS D'UTILISATION :
Solution en spray à usage atmosphérique.
- Utilisation d'attaque :
  Assainissement de la pièce : 6 à 8 pulvérisations (3 à 5 mL) à vaporiser dans l'air, aux quatre coins de l'endroit à assainir. Peut être vaporisé sur les moquettes, literie et autres surfaces (réaliser au préalable un test). Sortir de la pièce. Laisser agir au moins 30 minutes et aérer ensuite.
- Utilisation quotidienne : 2 pulvérisations par jour en 1 ou 2 fois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Lire les instructions avant utilisation.
- Éviter de pulvériser en présence d'un enfant de moins de 1 an. Attendre 30 minutes avant de replacer l'enfant dans la pièce.
- Éviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec les yeux, provoque une sévère irritation des yeux. En cas de contact avec les yeux : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Peut provoquer une allergie cutanée. En cas de contact avec la peau : laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation, d'éruption cutanée ou d'irritation oculaire persistante : consulter un médecin.
- En cas de consultation d'un médecin, garder à disposition le produit.
- Ne pas avaler. En cas d'ingestion, rincer la bouche, puis consulter immédiatement un médecin et lui montrer le produit.
- Ne pas manger, boire et fumer pendant l'utilisation. Conserver à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux.
- Liquide et vapeurs très inflammables. Tenir à l'écart de la chaleur/des étincelles/des flammes nues/des surfaces chaudes. Maintenir à une température inférieure à 50 °C et dans un endroit frais, sec et bien aéré. Si le produit est accidentellement brûlé ou chauffé, éviter de respirer les vapeurs.
- Éliminer le contenu/récipient conformément à la réglementation locale/ régionale/nationale/internationale.
- Ne pas utiliser pour un usage autre que celui pour lequel il est destiné.
- Tenir hors de portée des enfants.

PURESSENTIEL Spray Gorge

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray buccal : Flacon de 15 mL (ACL 971 832.5).

COMPOSITION : 4 huiles essentielles HEBBD* : eucalyptus radié, menthe poivrée, romarin à cinéole, thym à thujanol ; eau, saccharose, glycérine végétale, alcool, extrait fluide de propolis, miel, extrait fluide de partie aérienne fleurie d'échinacée, jus concentré de citron, émulsifiant : lécithine de soja. Sans gluten.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Spray associant de l'huile essentielle de menthe qui apporte un effet apaisant sur la gorge, le pharynx et les cordes vocales, et de l'huile essentielle de thym idéale pour aider au fonctionnement optimal du système respiratoire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien agiter avant chaque utilisation.
- Adultes : 2 à 3 pulvérisations au fond de la gorge par utilisation, 3 à 6 fois par jour.
- Enfants (à partir de 7 ans) : 1 pulvérisation au fond de la gorge par utilisation, 3 à 6 fois par jour.

Il est conseillé de ne pas dépasser la dose recommandée. A consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Très actives, les huiles essentielles sont à utiliser en respectant le mode d'emploi donné : garder hors de portée des enfants. Déconseillé aux enfants de moins de 7 ans, aux femmes enceintes, allaitant et aux personnes allergiques aux produits de la ruche, les personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques, les personnes âgées sauf si spécifiquement précisé.
- Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
- Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes.
- Ne pas vaporiser sur une source de chaleur ou sur un textile délicat.
- Conserver à l'abri de la lumière, de l'air et de la chaleur dans son emballage d'origine.

CE PURESSENTIEL Spray nasal hypertonique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray nasal : Flacon de 15 mL (ACL 971 831.9).

COMPOSITION : 4 huiles essentielles HEBBD* : ravintsara, géranium, eucalyptus radiata, niaouli ; extraits d'échinacée et de propolis, hydrolat de romarin bio et eau de mer hypertonique.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Périodes d'affections ORL hivernales et d'allergies.
Rhume, rhinite, sinusite, rhinopharyngite.
Spray à action immédiate décongestionnante :
- Dégage le nez pour mieux respirer.
- Soulage la muqueuse nasale irritée.
- Humidifie et nettoie les fosses nasales encombrées.

CONSEILS D'UTILISATION :
Bien agiter avant chaque utilisation.
- Adultes : 2 pulvérisations par narine (maximum 5 fois par jour).
- Enfants (à partir de 3 ans) : 1 pulvérisation par narine (maximum 5 fois par jour).

A utiliser dans les 2 semaines après ouverture.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Garder hors de vue et de portée des enfants.
- Déconseillé aux enfants de moins de 3 ans, aux femmes enceintes ou allaitant, aux personnes allergiques à l'un des constituants (échinacée, propolis, eau florale de romarin, huiles essentielles de ravintsara, géranium, eucalyptus radiata, niaouli et eau de mer) et aux allergènes suivants (limonene, citronellol, geraniol, linalool, citral).
- Déconseillé aux personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques.
- En cas de doute, faire un test cutané préalable.
- En cas de persistance des symptômes, demander conseil à un médecin.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

PURESSENTIEL Spray Sommeil & Détente

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray aérien : Flacon de 75 mL (ACL 450 578.3) et de 200 mL (ACL 213 733.5).

COMPOSITION : 12 huiles essentielles HEBBD* : bois de rose d'Asie, camomille romaine, cyprès, lavande vraie, Lemongrass, mandarine, marjolaine, néroli, orange, palmarosa, petit grain bigarade, santal.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Spray destiné à :
- Le jour : procurer détente, relaxation et repos ainsi que calmer les tensions.
- La nuit : favoriser le sommeil et passer des nuits calmes, sereines et réparatrices.

CONSEILS D'UTILISATION :
Spray à usage atmosphérique. Vaporiser aux 4 coins de la chambre. Éventuellement 1 pulvérisation sur un mouchoir posé sur la table de nuit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en présence d'un enfant de moins de 1 an. Attendre 30 minutes avant de replacer l'enfant dans la pièce.
- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitant, aux personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs ou épileptiques et aux personnes allergiques aux huiles essentielles. Pour les personnes sous traitement médical et les enfants se rapprocher d'un professionnel de santé.
- Conserver à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux.
- Éviter tout contact avec la peau, les yeux et les muqueuses. Provoque une irritation cutanée. Peut provoquer une allergie cutanée. **En cas de contact avec la peau :** laver abondamment à l'eau et au savon. Provoque une sévère irritation des yeux. **En cas de contact avec les yeux :** rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. En cas d'irritation oculaire persistante : consulter un médecin.
- Ne pas avaler. En cas d'ingestion, prendre immédiatement contact avec le centre antipoison de votre région ou consulter un médecin.
- En cas de consultation d'un médecin, garder à disposition le produit.
- Liquide et vapeurs très inflammables.
- Tenir hors de portée des enfants.
- Éliminer le contenu/récipient conformément à la réglementation.
- Usage externe.

* Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie.

Laboratoire PURESSENTIEL FRANCE
122, bd Exelmans. 75016 Paris
Tél : 01 44 40 55 00
Site web : www.puressentiel.com

CE PURILON® Gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel hydratant pour plaies nécrotiques et fibrineuses sèches.

EAN	Réf	Bte (de)	Code LPPR	Tarif LPPR*
5708932239189	039002	5 tubes de 15 g	1351109	26,60 €

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Carboxyméthylcellulose sodique, alginate de calcium, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS : Le gel Purilon présente à la fois des propriétés hydratantes et absorbantes qui favorisent la détersion autolytique.

INDICATIONS :
Le gel Purilon est principalement destiné au traitement des plaies nécrotiques et fibrineuses sèches, comme les ulcères de jambe, les escarres et les plaies du pied diabétique non infectées.
Il peut également être utilisé sur les brûlures des 1er et 2e degrés.
Le gel peut être utilisé durant tout le processus de réparation cutanée afin de maintenir un environnement humide favorable à la cicatrisation des plaies, à l'exception de celles mentionnées à la rubrique Précautions d'emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ce produit est à usage unique et doit être jeté après utilisation. La réutilisation de ce produit peut entraîner un risque potentiel pour le patient. Le recyclage, le nettoyage, la désinfection et la restérilisation peuvent compromettre les caractéristiques du produit et créer un risque supplémentaire de toxicité ou d'infection pour le patient.
- L'utilisation du gel Purilon chez les patients souffrant d'infection locale et/ou systémique est laissée à la libre appréciation du professionnel de santé.
- Les plaies diabétiques et celles d'origine exclusivement ou principalement artérielle doivent être étroitement surveillées par un professionnel de santé en fonction du contexte clinique.
- En cas de réactions allergiques au produit, contacter les Laboratoires Coloplast.
- A usage externe uniquement.

Lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante.
Éviter l'exposition directe du produit au soleil.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conformément à la LPPR pour l'indication plaies chroniques en phase de détersion en traitement séquentiel.
Dispositif médical de classe IIb.
Marquage CE 0543.
Fabricant : Coloplast A/S.

Laboratoires Coloplast
Les Jardins du Golf. 6, rue de Rome
93561 Rosny-sous-Bois cdx
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07
Site web : pro.coloplast.fr

CE PÜTTERFLEX®

bande de compression à allongement court

PRÉSENTATION :
La bande Pütterflex est une bande de compression bi-extensible à allongement court, couleur chair, très fine et extensible à 90 %. Son extensibilité transversale la rend agréable à porter et facile à poser.
Emballage individuel en boîte, puis en carton, accompagné d'une notice d'emploi.

Présentation	ACL	EAN	Conditionnement
Bande 8 cm x 5 m	515 098.0	4049500812658	1 bande par boîte
Bande 10 cm x 5 m	515 100.5	4049500812672	1 bande par boîte

COMPOSITION : Bande 100 % coton.

PROPRIÉTÉS :
- Bande allongement court : pression de repos faible, pression de travail élevée, reste en place jour et nuit.
- Bande bi-extensible (90 % d'extensibilité en longueur et 40 % en largeur) facilitant la pose.
- Confortable à porter.
- Particulièrement fine, permettant ainsi de se chausser normalement.
- Économique, très bonne résistance au temps et à l'ébullition (lavage jusqu'à 95 °C).
- Composition 100 % coton, haute tolérance cutanée.
- Absence de latex, phtalates et colophane.

INDICATIONS : PütterFlex assure une compression pour le traitement des œdèmes congestifs aigus ou chroniques, ulcères de jambe, thromboses veineuses et après sclérose des varices.

MODE D'EMPLOI : La bande doit être fixée par un professionnel de santé. Pour la fixation de la bande, il est recommandé d'utiliser du sparadrap plutôt que les crochets.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas poser PütterFlex avec une tension trop élevée.
- Précautions particulières chez les patients présentant des maladies dermatologiques, un diabète sucré, un ulcère d'origine mixte, un IPS < 0,8.
- En cas de plaie, protéger celle-ci avant l'application.
- Ne pas passer au sèche-linge, ni couper la bande.
- Produit non stérilisé mais stérilisable en autoclave à 134 °C, dans un emballage adéquat.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser la bande PütterFlex dans les cas suivants :
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI),
- insuffisance cardiaque,
- IPS > 1,3,
- ulcère d'origine artérielle,
- intolérance aux matériaux,
- hypersensibilité marquée des membres inférieurs.

Marquage CE 0123. Classe I.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

Q

QUIES®

PROTECTIONS AUDITIVES

PROTECTIONS AUDITIVES EN CIRE NATURELLE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Boules malléables hypoallergéniques : Boîtes de 8 paires (EAN 3435171101169).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Valeur d'affaiblissement : 27 dB.
S'adaptent parfaitement au conduit auditif. Usage unique.

PROTECTIONS AUDITIVES EN MOUSSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bouchons en mousse de polyuréthane : Boîtes de 3 paires (fluo : EAN 3435170190065).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Valeur d'affaiblissement : 35 dB.
Texture lisse et douce sans risque d'allergies.

PROTECTIONS AUDITIVES MUSIC

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bouchons protecteurs réutilisables en silicone avec filtre acoustique breveté : Boîtes de 1 paire (EAN 3435171141004).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Valeur d'affaiblissement : 15 dB.
Pour musiciens et motards. Conserve le relief et la spatialisation du son.

PROTECTIONS AURICULAIRES AVION

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bouchons protecteurs en silicone : Boîtes de 1 paire (enfant : EAN 3435170500024 ; adulte : EAN 3435170500017).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : La pression, absorbée par un filtre céramique breveté, est rééquilibrée de part et d'autre du tympan.

PROTECTIONS AURICULAIRES NATATION

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bouchons en silicone malléables, hypoallergéniques : Boîtes de 3 paires (enfant : EAN 3435170180066 ; standard : EAN 3435171181062).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Pour les oreilles sensibles à l'eau ou pour les enfants porteurs d'aérateurs transtympaniques (ATT).

BANDEAUX D'OREILLES EN NÉOPRÈNE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandeaux : Pochettes unitaires (petite taille, bleu : EAN 3435171151010 ; grande taille, vert : EAN 3435171151027).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Ajustables par système de scratch et réversibles. Recommandés pour se protéger de l'eau.

HYGIÈNE DE L'OREILLE

CE DOCUSPRAY

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire (à partir de 30 mois) : Flacon de 100 ml, sans gaz propulseur (EAN 3435171411015).

COMPOSITION : Solution à base d'oligo-éléments d'origine marine, conservateur, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Entretien régulier et non traumatique de l'oreille. Facilite l'élimination des résidus de cérumen et de peaux mortes.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 2 pulvérisations dans chaque oreille, 2 à 3 fois par semaine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas utiliser en cas d'otite, de tympan perforé et chez le porteur d'ATT.

CE DOCULYSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire (à partir de 6 mois) : Flacon de 30 ml, sans gaz propulseur (EAN 3435171431303).

COMPOSITION : Docusate de sodium 0,5 mg. Conservateur, stabilisants, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Traitement et prévention des bouchons de cérumen. Non gras, sans rinçage.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Pour l'élimination d'un bouchon : 1 à 2 pulvérisations et laisser agir pendant 15 à 30 minutes.
- En hygiène : 1 à 2 fois par semaine dans chaque oreille.

Nettoyer avec un bâtonnet ouaté ou un coin de serviette.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas utiliser en cas d'otite, de tympan perforé et chez le porteur d'ATT.

CE DOCUCALM

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution auriculaire (à partir de 36 mois) : Flacon de 20 ml, sans gaz propulseur (EAN 3435171441005).

COMPOSITION : Bisabolol, huile de noix du Brésil, vitamine E, gomme xanthane, conservateur, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Solution otologique émolliente, anti-démangeaisons du conduit auditif.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 pulvérisations par jour pendant toute la durée des démangeaisons.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en cas d'otite, de perforation de la membrane tympanique et chez les porteurs d'ATT ou après une intervention chirurgicale de l'oreille.
Ne pas appliquer sur des lésions infectées ou suintantes.

ANTI-RONFLEMENT

CE SPRAY BUCCAL ANTI-RONFLEMENT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buccale : Flacon pulvérisateur de 70 ml (EAN 3435171531003).

COMPOSITION : Sans huiles végétales. Eau purifiée, glycérol, monostéarate de glycérol, arôme miel-citron, lécithine de soja (sans OGM), vitamine E, vitamine B_6, sorbate de potassium, benzoate de sodium, éthylmenthanecarboxamide, gomme xanthane.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Limite les ronflements : facilite le passage de l'air et évite les vibrations.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 pulvérisations successives au fond de la gorge, le soir au coucher.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas utiliser en cas d'apnées du sommeil, ni de pathologie respiratoire apparentée, d'asthme ou d'allergie à l'un des composants.
En cas de grossesse, consulter le médecin avant utilisation.

CE SPRAY NASAL ANTI-RONFLEMENT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution nasale : Flacon pulvérisateur de 15 ml (EAN 3435171561000).

COMPOSITION : Gomme xanthane, extraits végétaux, huiles essentielles (pin, eucalyptus), glycérine, polysorbate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Spray nasal pour lubrifier les voies nasales et améliorer le passage de l'air.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 pulvérisations dans chaque narine en maintenant la tête verticale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas utiliser en cas d'apnée du sommeil, de pathologie respiratoire apparentée, d'asthme ou d'allergie à l'un des composants.
En cas de grossesse, consulter le médecin avant utilisation.

CE PASTILLES ANTI-RONFLEMENT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille : Boîte de 12 (goût agrume : EAN 3435171511005 ; goût miel-citron : EAN 3435171521004).

COMPOSITION : Mannitol, gomme xanthane, lécithine de soja, stéarate de magnésium, croscarmellose, oxyde de fer jaune, vitamine E, vitamine B_6. *Arômes :* agrume ; miel, bergamote, citron.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Pour les ronflements importants. La diffusion lente de la gomme xanthane favorise une action tout au long de la nuit.

CONSEILS D'UTILISATION : Sucer 1 pastille le soir au coucher, après le brossage des dents.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas utiliser en cas d'apnée du sommeil, de pathologie respiratoire apparentée, d'asthme ou d'allergie à l'un des composants.
En cas de grossesse, consulter le médecin avant utilisation.
Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

QUIES
4, rue Ambroise-Croizat. 91120 Palaiseau
Tél : 01 69 30 21 21
Site web : www.quies.com

RADIANTE ® gamme

chaussettes et bas médicaux de compression

PRÉSENTATION :

Bas médicaux de compression, classes 1 à 4, 5 tailles minimum, 3 hauteurs.

Système de taillage permettant d'appareiller toutes les morphologies en série, mesures adaptées et sur mesure.

- Voilisim' classes 1 et 2 Femme : bas jarret, JarFIX ®, BasFIX ® (innovation antiglisse seconde peau sans enduction de silicone), bas antiglisse et collant.
- MicroVoile ® classes 1 à 3 Femme : JarFIX, BasFIX (innovation antiglisse seconde peau sans enduction), antiglisse, collant. Existe en « sur mesure ».
- Sensation classe 2 Femme : JarFIX, bas cuisse antiglisse, collant.
- Tango classe 2 : JarFIX, bas cuisse antiglisse, collant à motifs.
- Détente classe 2 Femme : JarFIX.
- Styl'Coton classe 2 Homme : JarFIX.
- Styl'Coton fine classes 2 et 3 Homme : JarFIX, bas cuisse antiglisse.
- Coton et Qoton classes 1 à 4. Suivant classes et coloris : JarFIX, bas cuisse antiglisse, collant femme et homme, hémicollant. Sur mesure pour membres inférieurs et supérieurs pour toutes morphologies.

PROPRIÉTÉS :

- Voilisim' : transparent et esthétique, effet jambes nues.
- MicroVoile : douceur, esthétique et confort d'une microfibre transparente.
- Sensation : microfibre semi-opaque douce, facile à enfiler.
- Détente : confort et douceur, fibres thermorégulatrices BeCool ®.
- Styl'Coton : coton contact peau, fibres thermorégulatrices et bactériostatiques. Pointe confort extrême. Zone non contentive à la palette MTP.
- Coton et Qoton : coton contact peau, confort et facilité d'enfilage.

INDICATIONS :

Classe 1 :
- Troubles fonctionnels : lourdeurs, varices débutantes, prévention d'une maladie veineuse des membres inférieurs débutante.

Classe 2 :
- Jambes lourdes et douloureuses, légers gonflements des chevilles, jambes et pieds, varices légères (et pendant la grossesse), voyage de longue durée, prévention des thromboses veineuses.

Classe 3 :
- Varices moyennes à fortes (et pendant la grossesse), post-chirurgie veineuse, post-sclérothérapie, tendance modérée à l'œdème ou au lymphœdème, thrombophlébites superficielles, aide à prévenir la récurrence d'ulcères veineux.

Classe 4 :
- Maladie veineuse chronique sévère, ulcère veineux de jambe, syndrome post-thrombotique sévère, lymphœdème sévère.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
3, Rue d'Arsonval. 86100 Châtellerault
Tél : 05 49 21 40 91. Fax : 05 49 02 06 98
E-mail : lymphologie@bsnmedical.com
Site web : www.radiante.fr

RAPHANUS S. POTIER BIOLOGIQUE ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Solution buvable : Ampoules de 10 ml, boîte de 12 (ACL 3401599170131).

COMPOSITION :

Ingrédients par ampoule : Pur jus de radis noir Raphanus niger d'origine biologique : 9,2 ml (suc aqueux).
Support : glycérol : 0,8 ml/ampoule.
Apport en suc aqueux : 9,3 g/ampoule.

ALLÉGATIONS :

Complément alimentaire à base de jus de radis noir apportant du soufre à l'organisme.

CONSEILS D'UTILISATION :

Prendre Raphanus S. Potier Biologique le matin à jeun et le soir au coucher, dans un verre d'eau. Ajouter à celui-ci un peu de jus d'orange ou de citron pour améliorer le goût.
Adulte : 1 ampoule matin et soir.
Enfant de plus de 4 ans : ¼ à ½ ampoule le matin.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Cure de 2 à 3 semaines qui peut être poursuivie après une interruption de quelques jours.
La solution buvable peut avoir un aspect trouble.
La consommation de Raphanus S. Potier Biologique ne doit pas se substituer à un régime alimentaire varié et à un mode de vie sain.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

RAP PHYTO ® gamme

RAP PHYTO ® crème

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (ACL 3401377108974).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, stearic acid, palmitic acid, alcohol, propylene glycol stearate, sodium hydroxide, benzyl alcohol, *Cytisus scoparius* flower extract, *Lavandula angustifolia* oil, phosphoric acid, *Arnica montana* flower extract, methylparaben, propylparaben, *Aesculus hippocastanum* seed extract, geraniol, linalool, limonène.

PROPRIÉTÉS : Soulage, délasse et tonifie les jambes fatiguées. Formule crème pour un massage délassant, associée aux ingrédients marron d'Inde, genêt à balai et *Arnica montana*.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour par massage, du bas vers le haut. Se laver les mains après application.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ne pas appliquer près des yeux, ni sur les muqueuses et les plaies.
Produit réservé à l'adulte.
Ne pas utiliser chez la femme enceinte et la femme allaitante.

RAP PHYTO ® gel

PRÉSENTATION : Tubes de 150 ml (ACL 3401398201999) et de 40 ml (ACL 3401398378110).

COMPOSITION : Aqua, alcohol denat, glycerin, menthol, sodium acrylates copolymer, penthylene glycol, propylene glycol, lecithin, *Empetrum nigrum* fruit juice, chlorphenesin, disodium Edta, *Citrus medica limonum* peel extract, *Solidago virgaurea* extract, *Ruscus aculeatus* root extract, *Aesculus hippocastanum* seed extract, potassium sorbate, sodium benzoate.

PROPRIÉTÉS : Rafraîchit, soulage et tonifie les jambes fatiguées. Formule gel fraîcheur apaisante, immédiate et prolongée, à base de marron d'Inde, petit houx, camarine noire et menthol.

MODE D'EMPLOI :

Appliquer 2 fois par jour par massage, du bas vers le haut. Peut s'appliquer sur les collants. Se laver les mains après application.
Peut être utilisé chez les femmes enceintes (sans utilisation continue ou prolongée).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Ne pas mettre en contact avec les yeux, les muqueuses et les plaies.
Produit réservé à l'adulte.

RAP PHYTO ® lingettes

PRÉSENTATION : Boîte de 7 lingettes en sachet individuel (ACL 3401562393406).

COMPOSITION : Aqua, alcohol denat, propanediol, polysorbate 20, gluconolactone, menthol, sodium benzoate, menthoxypropanediol, sodium hydroxide, propylene glycol, glycerin, calcium gluconate, *Ruscus aculeatus* root extract, *Citrus limon* peel extract, *Solidago virgaurea* extract, *Aesculus hippocastanum* extract, potassium sorbate.

PROPRIÉTÉS :

Rafraîchit, soulage et tonifie les jambes et les pieds fatigués. A base de marron d'Inde, de petit houx et de menthol.
Peut être utilisé chez les femmes enceintes et allaitantes.

MODE D'EMPLOI :

Appliquer Rap Phyto lingettes pour rafraîchir, soulager et tonifier les jambes et les pieds. Une lingette suffit pour une utilisation complète. Produit hypoallergénique. Ne se rince pas.
Ne pas jeter dans les toilettes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Usage externe.
Ne pas mettre en contact avec les yeux, les muqueuses et les plaies.
Se laver les mains après application.
Produit réservé à l'adulte.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

REALDIET ® RENAL

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Produit diététique de nutrition entérale par sonde, destiné à des fins médicales spéciales : Poche de 500 ml (ACL 3401243569984).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		p 100 ml	p 500 ml
Valeur énergétique	kJ	711	3555
	kcal	169	847
Matières grasses (37 % AET)	g	6,9	34,5
- dont acides gras saturés	g	1,7	8,5
- dont acides gras mono-insaturés	g	3,2	16,0
- dont acides gras poly-insaturés	g	2,0	10,0
- dont EPA + DHA	mg	228,0	1140,0
Glucides (49 % AET)	g	20,6	103,0
- dont sucres	g	< 0,5	< 2,5
- dont lactose	g	< 0,5	< 2,5
Fibres alimentaires	g	0,0	0,0
Protéines (14,6 % AET)	g	6,2	31,0
Sel	g	0,15	0,75
Vitamines :			
- A	µg ER	0,0	0,0
- D	µg	0,72	3,6
- E	mg α-TE	4,6	23,0
- K	µg	5,9	29,5
- C	mg	4,5	22,5
- B_6	mg	1,20	6,0
- B_{12}	µg	0,55	2,8
- Thiamine	mg	0,14	0,70
- Riboflavine	mg	0,17	0,85
- Niacine	mg-NE	3,2	16,0
- Acide folique	µg	91,7	459
- Biotine	µg	5,5	27,5
- Acide pantothénique	mg	0,92	4,6
Sels minéraux :			
- Sodium	mg	59,0	295
- Potassium	mg	35	175
- Chlorure	mg	28,0	140
- Calcium	mg	85,0	425
- Phosphore	mg	55,0	275
- Magnésium	mg	12,0	60
- Fer	mg	1,7	8,5
- Zinc	mg	2,0	10,0
- Cuivre	mg	0,18	0,90
- Manganèse	mg	0,33	1,7
- Sélénium	mg	6,9	34,5
- Chrome	µg	5,9	29,5
- Molybdène	µg	6,2	31,0
- Iode	µg	14,0	70,0

Osmolarité : 436 mOsm/l.

PROPRIÉTÉS : Mélange polymérique normoprotidique et hypercalorique à teneur adaptée en eau, lipides, vitamines (exempt de vitamine A) et en électrolytes. Sans résidus, sans lactose, sans gluten.

INDICATIONS :

Realdiet Renal est un aliment de nutrition entérale spécifique pour les patients en insuffisance rénale chronique sous dialyse.
Mélange nutritif complet, qui peut être utilisé comme seule source d'alimentation.
Avis important : A utiliser sous contrôle médical.

MODE D'EMPLOI :

Poches individuelles en plastique souple, avec embout en plus, pour alimentation entérale. Prêtes à l'emploi et stérilisées.
L'utilisation d'une pompe avec régulateur de débit est recommandée.
Ne pas administrer par voie veineuse et ne jamais mélanger de médicaments ou d'autres nutriments à la solution nutritive.
Conserver à température ambiante et 24 heures au réfrigérateur après ouverture.

CONSEILS D'UTILISATION :

Pour couvrir des apports moyens de 35 kcal/kg/jour et de 1,2 g/kg/jour en protéines, 1 à 3 poches (900 kcal à 2700 kcal) par jour selon les besoins du patient.
RealDiet Renal peut induire un risque de carence en vitamine A chez des patients auxquels la formule n'est pas destinée.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.delical.fr

RÉALDYME

Voir :
DOSES-O-SON ®

CE REBELRELIEVER

orthèse pour gonarthrose

PRÉSENTATION :
Orthèse de décharge pour gonarthrose médiale ou latérale. 1 modèle, disponible en 6 tailles.

Taille	Largeur de genou	EAN	
		Orthèse gauche	Orthèse droite
XS	8-9 cm	3111790331018	3111790331001
S	9-10 cm	3111790331032	3111790331025
M	10-11,5 cm	3111790331056	3111790331049
L	11,5-13 cm	3111790331070	3111790331063
XL	13-14 cm	3111790331094	3111790331087
XXL	14-15 cm	3111790331117	3111790331100

COMPOSITION : Aluminium, nylon, acier inoxydable, mousse EVA.

INDICATIONS :
- Gonarthrose fémoro-tibiale unicompartimentale modérée à sévère.
- Pathologie dégénérative unicompartimentale du genou nécessitant une décharge.
- Effet de décharge post-opératoire d'un compartiment (défaut du cartilage articulaire ou méniscal, lésions ostéochondrales).
- Instabilités de l'articulation du genou après des blessures ou des opérations des ligaments croisés et/ou collatéraux (LCA, LCP, LCL, LCM).

CONTRE-INDICATIONS :
- Ne pas placer le produit directement en contact avec une peau lésée.
- Patients avec insuffisance artérielle sévère.
- Patients avec varicosités sévères empêchant le port régulier d'orthèse de décharge.
- Allergie à l'un des composants.
- Atteinte cognitive et/ou psychiatrique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Suivre les conseils du professionnel de santé qui a prescrit ou délivré le produit. En cas d'inconfort, de gêne, ou de toute réaction inhabituelle au cours de l'utilisation du produit, enlever la genouillère et consulter ce professionnel de santé.
- Se limiter strictement aux activités physiques autorisées et validées par le professionnel de santé, il pourra les définir en fonction de l'état du patient et il pourra valider la possibilité de pratiquer ces activités pendant le port de la genouillère.
- Pour des raisons d'hygiène et de performance, ne pas réutiliser le produit pour un autre patient.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker à température ambiante, de préférence dans l'emballage d'origine. Ne pas exposer la genouillère à des températures extrêmes.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE. Lire attentivement la notice avant toute utilisation. Ce dispositif est pris en charge par l'assurance maladie.

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR 2152211).

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

RÉGÉDERM ®

équilibre de la peau

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule en gélatine d'origine marine : Boîte de 40 (ACL 3401578626383).

COMPOSITION :
Pour 1 capsule : Huile d'onagre (170 mg), huile de poisson (60 mg dont EPA 35 mg et DHA 15 mg), vitamine C (50 mg), zinc (15 mg), vitamines E naturelle (10 mg), B5 (5 mg), caroténoïdes naturels (4,8 mg), silice colloïdale (3 mg), vitamine B8 (0,15 mg), sélénium (25 µg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Contribue à générer la structure cutanée par l'action du zinc et de la silice, et à rétablir l'équilibre de la peau. L'apport d'huile d'onagre et d'oméga 3 favorise la fluidité membranaire des cellules.
Les anti-oxydants (vitamines C et E, zinc et sélénium) aident la peau à mieux se défendre contre les polluants, le soleil, le froid et autres agressions extérieures.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour.

Prix conseillé : 15,00 € (40 capsules).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

La liste des médicaments
et des produits par établissement
figure en fin d'ouvrage (section verte)

REGMAIN ®

soin anti-âge mains

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 3401320537042).

COMPOSITION :
Extraits de fleurs de *Bellis perennis*, *Pancratium maritimum*, *Porphyridium cruentum*, *Chlorella vulgaris*, *Aesculus hippocastanum*, *Ulva lactuca*, lipoaminoacides biovecteurs d'isoleucine, glycérine végétale, beurre de karité bio et huile de tournesol bio.
Formulé pour minimiser les risques d'allergie.

PROPRIÉTÉS :
A visée préventive et corrective des imperfections de la peau de la face dorsale de la main dues au vieillissement cutané : taches brunes, peau affinée et veines apparentes.

MODE D'EMPLOI :
2 à 3 applications par jour avec massage.
Lors d'activités à l'extérieur, appliquer un écran solaire pour éviter la formation de taches brunes.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

RELAXCOL ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 36 (ACL 3401546568615).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	pour 2 gélules
Fenouil (extrait sec)	270 mg
- dont apport en huile essentielle	1,35 mg
Fenouil (huile essentielle)	20 mg
- apport total en huile essentielle	21,35 mg
Graine de caroube (poudre)	200 mg
Carvi (extrait sec)	180 mg
Carvi (huile essentielle)	10 mg
Anis vert (extrait sec)	100 mg
Coriandre (extrait sec)	100 mg
Fructo-oligosaccharides (FOS)	80 mg
Cannelle (huile essentielle)	10 mg

Excipients : capsule végétale (hydroxypropylméthylcellulose) ; agents antiagglomérants : dioxyde de silice, stéarate de magnésium.
Sans gluten et sans lactose.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Relaxcol est un complément alimentaire à base de graines de caroube, de fructo-oligosaccharides (FOS) et de plantes carminatives (fenouil, cannelle, carvi, coriandre et anis vert) qui contribuent à améliorer les troubles fonctionnels intestinaux, notamment avec irrégularité du transit, ballonnements, douleurs abdominales et borborygmes.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule 2 fois par jour, à avaler avec un peu d'eau après les principaux repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. A conserver hors de la portée des enfants. Les compléments alimentaires ne peuvent se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Ne pas prendre en cas d'allergie connue ou présumée à l'un ou plusieurs des ingrédients.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et sec à l'abri de la lumière, de l'humidité et de toute source directe de chaleur.

Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM
86-88, rue Ampère. 93330 Neuilly-sur-Marne
Tél : 01 49 44 29 29

RENUTRYL ® BOOSTER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales : Pack de 4 bouteilles de 300 ml.
Stérilisé UHT. Prêt à l'emploi.
6 saveurs : café (EAN 7613032637767), caramel (EAN 7613032637743), fraise (EAN 7613032637620), vanille (EAN 7613032637781), crème-carottes (EAN 7613034016164), chocolat (EAN 7613036323079).

COMPOSITION :

Information nutritionnelle		p bouteille de 300 ml
Valeur énergétique	kcal	600-603[b]
	kJ	2520-2595[b]
Lipides (31,5 % kcal)	g	21
- dont acides gras saturés	g	2,7
- dont acides gras mono-insaturés	g	12
- dont acides gras polyinsaturés	g	3,9
Glucides (48,5 % kcal)	g	72
- dont sucres	g	19,2[b]-21
- dont lactose	g	< 1,5
Fibres (0 à 0,5 % kcal)	g	0-1,5[b]
Protéines (20 % kcal)	g	30
Sel	g	0,71-1,1[a]
Substances minérales :		
- Sodium	mg	255[b]-450[a]
- Chlorure	mg	255-390[a]
- Potassium	mg	675[b]-720
- Calcium	mg	615[b]-687
- Phosphore	mg	360[b]-459
- Magnésium	mg	63[b]-150
- Fer	mg	4,2[b]-5,1
- Zinc	mg	4,2[b]-7,5
- Cuivre	mg	0,75-3,99[b]
- Iode	µg	75-114[b]
- Sélénium	µg	36[b]-39
- Manganèse	mg	0,48-1,35[b]
- Chrome	µg	60[b]-63
- Molybdène	µg	21-45[b]
- Fluor	mg	0,75[b]-1,2
Vitamines :		
- A	µg	351-540[b]
- D	µg	5,1-7,5[b]
- K	µg	36-40[b]
- C	mg	60
- B_1 (thiamine)	mg	0,60-0,99[b]
- B_2 (riboflavine)	mg	0,81-1,20[b]
- B_6	mg	1,1-1,4[b]
- Niacine	mg (mg NE)	3,9[b]-6,9 (10,8[b]13,5)
- Acide folique	µg	195[b]-201
- B_{12}	µg	1,5[b]-2,4
- Acide pantothénique	mg	2,5-4,5[b]
- Biotine	µg	30
- E	mg α-TE	10,2
Osmolarité	mOsm/l	590[a]-612[b]
Eau	g/100 ml	67[b]-70

a) Pour la saveur crème-carottes.
b) Pour la saveur chocolat.

PROPRIÉTÉS :
Nutrition clinique orale pour les besoins nutritionnels des patients adultes en cas de dénutrition ou de risque de dénutrition.
Liquide de type lacté complet, hyperprotéiné et hypercalorique, sans lactose, sans gluten et sans fibres (sauf pour la saveur chocolat).
Allergène : contient des protéines de lait.

CONSEILS D'UTILISATION :
Utiliser sous contrôle médical.
Dosage recommandé : 1 bouteille de 300 ml par jour, en complément de l'alimentation, à adapter selon les recommandations médicales, à l'âge, aux besoins et à l'état du patient.
Boire suffisamment d'eau entre les prises.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public :
13,43 € (1 pack de 4 bouteilles ; code LPPR 1145692).
Remboursement dans le cadre de la LPPR pour tous les patients dénutris, selon les critères de dénutrition suivants :
- Adultes de moins de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou indice de masse corporelle (IMC) ⩽ 18,5 (hors maigreur constitutionnelle).
- Adultes de plus de 70 ans : perte de poids ⩾ 5 % en 1 mois ou ⩾ 10 % en 6 mois, ou IMC ⩽ 21, ou Mini Nutritional Assessment (MNA) ⩽ 17 (/30), ou albuminémie < 35 g/l.

(Arrêté du 2 décembre 2009 [JO du 08 décembre 2009], avis du 21 octobre 2016 [JO du 21 octobre 2016].)

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, bd Pierre-Carle. 77186 Noisiel
Tél : 01 60 53 41 50
Site web : www.nestlehealthscience.fr

RESISTIM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Boîte de 20 sachets de 10 ml (ACL 3401544283503).

COMPOSITION :
Huiles essentielles de lavande, de cannelle de Ceylan, d'eucalyptus, de sarriette et de citron.
Extraits d'avoine.
Excipients : fructose, glycérol, stévia, arôme naturel menthe, acide citrique, eau qsp 100 %.

PROPRIÉTÉS : Association de plantes qui contribue au maintien des voies aériennes supérieures saines (eucalyptus) et à la résistance de l'organisme (sarriette), dès les premiers signes de refroidissement.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 4 sachets par jour, à boire directement ou à diluer dans un verre d'eau sucrée, après les repas.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

CE RESPIMER ® *NetiFlow* ®

dispositif d'irrigation nasale et sachets de sels pour reconstituer la solution d'irrigation

PRÉSENTATION :
Kit d'irrigation nasale (ACL 537 330.3 ; EAN 3564300001749) contenant :
- Le dispositif : 1 flacon de 240 ml environ et 2 embouts interchangeables selon la sévérité des symptômes :
  - l'embout droit, en cas de symptômes sévères, pour une irrigation intense par pression manuelle,
  - l'embout courbé, en cas de symptômes modérés ou chroniques, pour une irrigation douce par gravité.
- 6 sachets de sels pré-dosés, prêts à l'emploi.

Recharge de 30 sachets de sels, vendue séparément (ACL 537 328.9).

COMPOSITION :
Complexe de 5 sels minéraux : chlorures de sodium, potassium, calcium et magnésium ; bicarbonate de sodium.
Dispositif sans bisphénol A, sans phtalates et sans latex.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Dispositif de lavage nasal irriguant les cavités rhinosinusiennes de manière abondante et continue, en vue de décongestionner, assainir et apaiser les muqueuses de l'appareil respiratoire.
Préconisé en cas de :
- Pathologies rhinosinusiennes telles que sinusites et rhinites chroniques (rhinosinusites, rhinites allergiques saisonnières et perannuelles, rhinites professionnelles et médicamenteuses, polyposes).
- Soins postopératoires rhinosinusiens.
- Rhinites sévères accompagnées d'une forte congestion nasale.
- Pathologies liées au dysfonctionnement de la muqueuse respiratoire telles que la mucoviscidose.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et enfants de plus de 4 ans.
Convient à la femme enceinte et allaitante.
Peut être utilisé chez les patients allergiques.
- En cas de pathologies rhinosinusiennes telles que sinusites, rhinites chroniques et soins postopératoires :
  Dosage : 1 sachet mélangé à environ 240 ml d'eau de source ou d'eau minérale (non gazeuse) pour reconstituer une solution isotonique tamponnée équivalente à 9 g/l de NaCl.
  Posologie : 1 à 3 utilisations par jour. Convient en utilisation prolongée.
- Ponctuellement, en cas de forte congestion nasale :
  Dosage : 2 sachets mélangés à environ 240 ml d'eau de source ou d'eau minérale (non gazeuse) pour reconstituer une solution hypertonique tamponnée équivalente à 18 g/l de NaCl.
  Posologie : 1 utilisation par jour, pendant 3 à 5 jours.

MODE D'EMPLOI :
- Une fois la solution d'irrigation reconstituée, choisir le mode d'administration et l'embout adapté selon la sévérité des symptômes.
- Se pencher au-dessus d'un lavabo et incliner la tête sur le côté. Placer l'embout à l'entrée de la narine supérieure.
- Utiliser jusqu'à 60 ml par narine chez l'enfant et 120 ml chez l'adulte. Renouveler dans l'autre narine.
- Incliner la tête pour drainer la solution qui resterait dans les fosses nasales et se moucher délicatement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas remplacer les sachets par des solutions de sels « maison » contenant des additifs pour usage alimentaire.
- Ne pas réaliser d'irrigation avec de l'eau de source ou de l'eau minérale sans ajout de sachet(s).
- Utiliser le sachet juste après ouverture. Ne pas réutiliser un sachet déjà ouvert pour éviter tout mauvais dosage.
- Utiliser un seul dispositif par personne.
- Réaliser l'irrigation au moins 1 heure avant de sortir au froid (risque de rhinite).

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser :
- En cas de nez totalement bouché ou de forte hémorragie nasale.
- En cas d'infection auriculaire, telle qu'une otite, un bouchon de cérumen ou après une intervention chirurgicale récente des oreilles.
- Chez les sujets susceptibles de perdre leur équilibre.

Dispositif médical de classe I. Fabriqué en France.
1re apposition du marquage CE : Octobre 2012.

LABORATOIRE DE LA MER
ZAC de la Madeleine. Avenue du Général-Patton
35400 Saint-Malo. Tél : 02 99 21 53 70
E-mail : contact@laboratoiredelamer.com
Site web : www.respimer.com

CE RESPOSORB® SILICONE
pansements superabsorbants avec interface siliconée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement superabsorbant avec interface siliconée stérile pour le traitement des plaies modérément à abondamment exsudatives aiguës et chroniques : Boîte de 10.

Dimensions totales	Dimensions du coussinet	EAN	Tarif LPPR*	Code LPPR
8x8cm	6x6cm	4052199237022	14,17 €	1330082
12,5x12,5cm	10,5x10,5cm	4052199237053	33,41 €	1370800
10x20cm	8x18cm	4052199237985	42,62 €	1340330
20x20cm	18x18cm	4052199238012	83,15 €	1330805
20x25cm	18x23cm	4052199238043	95,51 €	1342872

* Tarif LPPR : prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
RespoSorb Silicone est un pansement composé d'un coussin absorbant à base de cellulose et de polyacrylate superabsorbant, permettant l'absorption et la rétention des liquides. Il est lui-même recouvert côté plaie d'une interface siliconée à mailles fines pour faciliter l'application du pansement et favoriser la non-adhérence à la plaie. Le côté du pansement opposé à la plaie est recouvert d'un non-tissé en polypropylène de couleur verte, hydrophobe mais perméable à l'air et aux échanges gazeux.

PROPRIÉTÉS :
- RespoSorb Silicone absorbe les exsudats et les sécrétions et les retient dans le coussin absorbant.
- L'interface siliconée, micro-adhérente, évite au pansement de glisser et facilite son application en adhérant sur la peau saine. Le renouvellement du pansement se fait de manière atraumatique et indolore.

INDICATIONS :
RespoSorb Silicone est indiqué pour les plaies présentant des exsudats modérés à abondants : plaies aiguës (plaies traumatiques, brûlures, plaies postopératoires) et plaies chroniques (ulcères, escarres, plaies tumorales, pieds diabétiques...).

CONSEILS D'UTILISATION :
- Nettoyer la plaie à l'aide d'une solution physiologique ou selon la prescription médicale.
- Choisir la taille du pansement adaptée à la plaie en veillant à ce que le coussin central dépasse d'environ 1 à 2 cm les berges de la plaie. Ne pas découper le pansement.
- Avant de poser le pansement, après rinçage de la plaie, veiller à bien sécher le pourtour de la plaie à l'aide de compresses afin de pouvoir garantir l'adhérence du pansement.
- Retirer les feuillets protecteurs. Poser le pansement face adhérente côté plaie, de manière à ce que la face verte soit opposée à la plaie.
- Finaliser la fixation du pansement à l'aide d'une bande type Peha-haft® ou Stérilux® ou tout autre système de fixation adapté, ou le cas échéant avec des bandes de compression selon la prescription médicale.

Le pansement peut rester plusieurs jours en place sur la plaie en fonction de l'état de la plaie et du protocole clinique instauré.
Renouvellement du pansement :
Le renouvellement du pansement doit s'effectuer si des signes cliniques l'imposent ou lorsque les exsudats apparaissent au niveau des bords du pansement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas découper le pansement.
- Avant tout traitement d'une plaie présentant des problèmes de cicatrisation, il est nécessaire de consulter un médecin afin qu'il établisse un diagnostic clinique. Le traitement avec RespoSorb Silicone ne remplace pas un traitement étiologique du retard de cicatrisation. En présence de signes cliniques d'infection, l'utilisation de ce pansement nécessite la maîtrise préalable de l'infection par un traitement approprié.
- Dans tous les cas, suivre le protocole clinique instauré.
- Tenir hors de portée des enfants.
- Ne pas restériliser.

CONTRE-INDICATIONS :
Hypersensibilité à l'un des composants du pansement.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver dans un endroit sec, à plat, et à l'abri de la lumière.

Marquage CE 0123. Classe II b.
Remb Séc soc dans la catégorie des pansements hydrocellulaires superabsorbants.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE RESPOSORB® SUPER
pansement super-absorbant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement super-absorbant stérile non adhérent pour le traitement des plaies exsudatives : Boîte de 10.

Dimensions	ACL/EAN	Tarif LPPR*	Code LPPR
10x10cm	712 177.0 / 4052199014586	22,02 €	1356207
10x20cm	712 792.7 / 4052199014616	42,62 €	1340330
15x20cm	712 795.6 / 4052199014647	62,55 €	1368363
20x25cm	711 825.9 / 4052199014678	95,51 €	1342872
20x40cm	711 748.4 / 4052199014708	124,34 €	1337820

* Tarif LPPR : prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
RespoSorb Super est un pansement absorbant constitué de quatre couches de matériaux différents :
- Une couche en non tissé hydrophile en viscose/polyamide très doux qui empêche l'adhérence à la plaie.
- Une couche en cellulose hydrophile destinée à diffuser les liquides de manière uniforme.
- Une couche super-absorbante constituée de flocons de cellulose mélangés à des polymères polyacrylates super-absorbants permettant l'absorption et la rétention des exsudats.
- Une couche externe constituée d'un non tissé en polypropylène, de couleur verte, hydrophobe, mais perméable à l'air et aux échanges gazeux.

PROPRIÉTÉS :
- RespoSorb Super absorbe rapidement les exsudats et les sécrétions des plaies et les retient dans le coussin absorbant.
- La haute capacité d'absorption de RespoSorb Super permet de réduire la fréquence des changements de pansements, et du nombre d'interventions sur la plaie, favorisant ainsi une protection supplémentaire contre les contaminations.
- RespoSorb Super exerce également une action efficace pour la protection contre les chocs.

INDICATIONS :
RespoSorb Super est particulièrement adapté au traitement des plaies superficielles exsudatives à très exsudatives, aiguës ou chroniques. Par exemple :
- Ulcères de jambe, lymphœdèmes.
- Escarres.
- Plaies tumorales.
- Kystes (ex : kyste pilonidal).
- Abcès.
- Maladie de Verneuil.
- Plaies présentant des signes locaux d'infection (en association ou non avec un traitement local et/ou général adapté ; sous contrôle médical).

Les plaies profondes devront être au préalable comblées par un pansement approprié pour les cavités.

MODE D'EMPLOI :
Choisir RespoSorb Super en fonction de la taille de la plaie afin que le pansement dépasse les bords de la plaie d'au moins 1 ou 2 cm. Le pansement ne doit pas être découpé. Poser RespoSorb Super sur la plaie du côté blanc de manière à ce que le non tissé spécial vert se trouve du côté opposé à la plaie. Fixer le pansement, par exemple avec un pansement adhésif ou des bandes de fixation, ou le cas échéant avec des bandes de compression. Les renouvellements de pansements se font selon les indications cliniques ou si les sécrétions atteignent les bordures du pansement ou traversent le non tissé vert. Lorsque le volume des sécrétions diminue, il est recommandé d'utiliser un pansement hydroactif adapté (par exemple HydroTac®).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser RespoSorb Super sur les plaies sèches, ainsi que sur les plaies ouvertes laissant apparaître les structures osseuses, musculaires et tendineuses.

Marquage CE 0123. Classe II b.
Remb Séc soc conformément à la LPPR.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

RESPUR® filtres respiratoires

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Dispositif en plastique hypoallergénique médical composé de filtres traités au charbon actif végétal, se plaçant dans les narines et permettant de capter les particules en suspension dans l'air respiré. Respur repose sur le principe simple de la purification d'air.
Conditionné en sachet individuel : Boîtes de 15.
Small (ACL 953 852.8), médium (ACL 953 851.1) ou large (ACL 953 850.5).

UTILISATION :
Purification de l'air et amélioration de la respiration.
Utilisation à visée préventive en cas d'affections des voies respiratoires.
- Allergies respiratoires (acariens, pollen). Asthme. Ronflement d'origine nasale. Nez bouché.
- Pollution atmosphérique et domestique : poussières, produits d'entretien, bricolage....
- Agit comme une barrière contre les gouttelettes pathogènes (contenant bactéries et virus).

RESPUR SAS
15, rue Parmentier. 94800 Villejuif
Tél/fax : 01 42 11 04 12. Tél mobile : 06 69 79 70 80
Site web : http://www.respur.fr

CE RHINOBRONC CONFORT™
spray nasal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray nasal stérile : Flacon de 20 ml (ACL 3401060192556).

COMPOSITION :
Solution stérile isotonique contenant du chlorure de sodium et du dexpanthénol (2 %).
Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Rhinobronc Confort spray nasal possède des propriétés hydratantes et régénératrices. L'hydratation de la muqueuse nasale facilite la fonction filtrante et favorise le

processus naturel de nettoyage de la muqueuse afin qu'elle soit dégagée.
Rhinobronc Confort spray nasal est utilisé pour hydrater la muqueuse nasale lorsqu'elle est sèche ou lorsque des croûtes s'y sont formées. Il est également utilisé en complément de traitement, en cas de rhume, d'écoulement nasal ou de rhinite allergique (rhume des foins) et en complément d'un traitement décongestionnant.

MODE D'EMPLOI :
Convient aux adultes et aux enfants de plus de 1 an.
1 ou 2 pulvérisations (adulte et enfant), ou 1 pulvérisation (nourrisson de plus d'un an) dans chaque narine, plusieurs fois par jour, en fonction des besoins.
Peut être utilisé sur une période allant jusqu'à 30 jours, et pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- Le flacon ne doit être utilisé que par une seule et même personne pour des raisons d'hygiène et afin d'éviter la transmission d'agents pathogènes.
- Grâce au système de filtre spécial, la solution restera stérile même après un usage répété.
- Si aucune amélioration n'est constatée, si des douleurs apparaissent, ou en cas d'inflammation ou de formation importante de croûtes, il est impératif de consulter un médecin.
- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas conserver à des températures dépassant 25 °C.

Dispositif médical. Marquage CE 0297.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CE RHINOBRONC VIRAL ™
spray nasal

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Spray nasal : Flacon de 20 ml (ACL 3401060192563).

COMPOSITION :
1 ml de solution contient 1,2 mg de iota-carraghénane (Carragelose®), extrait d'une algue rouge naturelle, du chlorure de sodium et de l'eau purifiée.
Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Rhinobronc Viral est un dispositif médical qui agit en formant une barrière physique dans le nez contre les virus du rhume.
Il est utilisé en complément des traitements du rhume dû à des virus.
Il aide à réduire les symptômes du rhume, en particulier lorsqu'il est utilisé dès les premiers symptômes du rhume. Après l'application, Rhinobronc Viral forme un film protecteur sur la muqueuse nasale. Cette couche agit en formant une barrière physique contre les virus du rhume. Il est préconisé en complément des traitements des symptômes du rhume dû à une infection virale.

MODE D'EMPLOI :
Convient aux adultes et aux enfants de plus de 1 an.
Dès les premiers signes du rhume ou en cas de rhume installé : 1 pulvérisation dans chaque narine au moins 3 fois par jour.
Rhinobronc Viral spray nasal a une action locale et n'est pas absorbé par l'organisme. Il peut être utilisé sur une période prolongée si nécessaire.
Il peut être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes après avis médical.
Si les symptômes persistent plus longtemps que ceux d'un rhume, s'ils s'aggravent ou en cas de fièvre, consulter un médecin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- Le flacon ne doit être utilisé que par une seule et même personne pour des raisons d'hygiène et afin d'éviter la transmission d'agents pathogènes.
- Tenir hors de la portée des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température comprise entre 5 et 30 °C, à l'abri de la lumière.
Après la première utilisation, Rhinobronc Viral peut être utilisé pendant 12 mois.

Marquage CE 0297.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CE RHINODORON ®
spray nasal à l'*Aloe vera*

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution nasale : Flacon nébuliseur de 20 ml [environ 150 pulvérisations] (EAN 5013455142381).

COMPOSITION :
1 g de solution isotonique contient : gel d'*Aloe vera* (5 mg), chlorure de sodium (5 mg), chlorure de potassium (5 mg), eau ppi. Sans gaz propulseur et sans conservateurs.

PROPRIÉTÉS :
Rhinodoron humidifie et nettoie les muqueuses et fosses nasales, en particulier en présence de mucosités. Rhinodoron peut être utilisé à titre préventif en cas d'atmosphère sèche, polluée ou riche en pollens. Rhinodoron participe efficacement à une bonne hygiène des voies aériennes supérieures.
Rhinodoron possède un système propulseur qui empêche les sécrétions et l'air riche en bactéries de pénétrer dans le flacon.

MODE D'EMPLOI :
Usage local.
Agiter avant emploi. Retirer le bouchon protecteur. Maintenir le flacon en position verticale. Amorcer la pompe avant utilisation. Nettoyer l'embout après chaque utilisation.
Humidification de le muqueuse nasale :
Pulvériser tout en inspirant légèrement par le nez.
1 à 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 à 6 fois par jour.
Dégagement des fosses nasales :
Commencer par un mouchage préalable.
Après chaque pulvérisation, se moucher en prenant soin de boucher l'autre narine.
Renouveler l'opération autant que nécessaire.
Chez le nourrisson (à partir de 3 mois) :
Moucher l'enfant si nécessaire avec un mouche-bébé.
Allonger l'enfant, la tête tournée sur le côté.
Pulvériser la solution dans la narine supérieure.
Répéter l'opération de l'autre côté.
Attention : En raison de la pression du spray, il est conseillé de prendre des précautions pour l'utilisation chez les nourrissons et les jeunes enfants.

CONTRE-INDICATIONS :
Après une opération chirurgicale, un traumatisme du nez ou en cas de sensibilisation à l'*Aloe vera.*

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante.

Marquage CE 0124.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

CE RHINO HORN ™ hygiène nasale

PRÉSENTATION :
Verseuse (pot de neti) pour le lavage du nez, dosette pour le sel et mode d'emploi détaillé :
- Verseuse en plastique dur, incassable (PEHD (Polyéthylène High Density) recyclable), de forme conique, contenu 3 dl.
- Dosette pour le sel de 2,7 g (correspond à une solution physiologique de 0,9 %).

Ne contient ni bisphénol A, ni phtalates.
Ne contient aucune des 168 substances chimiques répertoriées dans le Test Reach 168.
Rhino Horn bleu : ACL 779 784.6/EAN 7090001493034.
Rhino Horn rouge : ACL 641 975.7/EAN 7090001493041.
Rhino Horn Junior : EAN 7090001493072.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Le lavage de nez avec Rhino Horn constitue une véritable douche nasale. Il assainit et favorise le décongestionnement des muqueuses et est ainsi utilisé pour les soins et la prévention des affections des voies respiratoires supérieures telles que rhumes, rhinites, sinusites et allergie aux pollens.
Il est également conseillé aux personnes qui subissent un environnement pollué, ou en complément des traitements des affections ORL, ou encore en soins postopératoires rhinosinusiens.
Il passe au four à micro-ondes pour tiédir l'eau et se nettoie facilement grâce à sa forme épurée.
Rincer après chaque utilisation et laisser sécher, ouverture vers le bas. Ébouillanter ou passer au lave-vaisselle régulièrement, détartrer au vinaigre blanc.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pratiquer un lavage 1 à 3 fois par jour ou à la demande, sans restriction dans la durée.
Mettre l'équivalent d'une dosette de sel (naturel, sans additifs ni antiagglomérants ; ex : sel de mer) dans la verseuse, ajouter de l'eau tiède, procéder au lavage du nez puis moucher. En cas de doute sur la qualité de l'eau, la faire bouillir et tiédir auparavant ou utiliser de l'eau minérale.
Rhino Horn rouge et Rhino Horn bleu sont identiques et conviennent aux adultes.
Rhino Horn Junior convient aux enfants à partir de 4 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Faire attention de ne pas souffler trop fort par le nez après le lavage.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

RHINO HORN FRANCE
Chemin de Boisse. Puypezat. 24100 Bergerac
Tél : 05 53 57 50 32
Fax : 05 53 24 11 60
E-mail : info@rhinohorn.fr
Site web : www.rhinohorn.fr

CE RHIZARTHRUM ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution viscoélastique stérile de hyaluronate de sodium à 2 % (transparente, homogène, non réticulée) *pour injection intra-articulaire :* Seringue luer-lock préremplie de 1 ml, à usage unique, présentée dans un protecteur individuel de stérilité, boîte de 1 (ACL 485 929.7/EAN 3700288620033).

COMPOSITION :
Hyaluronate de sodium (20 mg), chlorure de sodium (9 mg), eau pour préparations injectables (qsp 1 ml).
Mode de stérilisation : autoclave à vapeur d'eau.

PROPRIÉTÉS :
Rhizarthrum est une solution viscoélastique pour injections intra-articulaires utilisée dans le traitement des syndromes algodysfonctionnels des petites articulations arthrosiques.
Rhizarthrum est un dispositif viscoélastique implantable contenant comme principe actif un dérivé naturel de l'acide hyaluronique, le hyaluronate de sodium, obtenu par génie génétique.
Rhizarthrum ne contient aucune protéine d'origine animale et il n'est pas réticulé par un agent chimique, ce qui élimine tous les risques d'allergie et de cytotoxicité potentielle et garantit une parfaite tolérance et sécurité d'emploi.
Le principe actif de Rhizarthrum est hautement purifié et conforme à la Pharmacopée européenne, ce qui garantit une totale biocompatibilité, une excellente pureté et stabilité du produit.

UTILISATION :
La solution viscoélastique Rhizarthrum est utilisée dans le traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations pour réduire la douleur et améliorer la mobilité de l'articulation.
Rhizarthrum est utilisé dans le cadre des syndromes algofonctionnels de la main, du pied et de l'appareil manducateur, et en particulier :
- Les arthroses digitales interphalangiennes et ou métacarpophalangiennes.
- Les arthroses du pouce trapézométacarpiennes.
- Les arthroses du pied métarsophalangiennes et interphalangiennes.
- Les arthroses temporomandibulaires.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
- Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité et la date de péremption.
- Ouvrir le protecteur individuel de stérilité de manière aseptique.
- Prendre de manière aseptique la seringue et l'aiguille d'injection.
- Visser sur l'embout luer-lock l'aiguille d'injection après avoir enlevé le stopper, sans toucher l'extrémité de la seringue.
- Procéder à l'injection en intra-articulaire. Plusieurs articulations peuvent être traitées en même temps. Le traitement de 3 injections intra-articulaires peut être répété à la demande, en moyenne deux fois par an.
- La seringue et l'aiguille doivent être jetées immédiatement après utilisation. Elles seront jetées dans une boîte à déchets à usage unique spécifique.

Posologie : 3 injections intra-articulaires, à 1 semaine d'intervalle.

CONTRE-INDICATIONS :
- Toutes les pathologies inflammatoires de l'articulation qu'il convient de traiter avant d'entreprendre un traitement par injection intra-articulaire de Rhizarthrum.
- Ne pas administrer si le patient présente une hypersensibilité connue au hyaluronate de sodium.
- Ne pas injecter en extra-articulaire, dans les tissus synoviaux et ou dans la capsule, des effets indésirables inflammatoires locaux et régionaux pouvant se manifester après une telle injection.
- Ne pas injecter en intravasculaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les précautions d'emploi suivantes sont recommandées :
- Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité du produit avant utilisation.
- Bien respecter les règles d'asepsie.
- Ne pas injecter d'autres produits en même temps que Rhizarthrum.
- Aspirer systématiquement tout épanchement de liquide synovial et traiter toute inflammation de l'articulation au préalable.
- Les précautions d'emploi sont celles exigées par le protocole utilisé pour des injections intra-articulaires. Le médecin spécialiste demeure responsable de ses propres techniques et de ses indications.
- Il est recommandé d'informer les patients, comme pour toute injection intra-articulaire, de rester au repos pen-

dant 24 heures et d'éviter toute activité sportive et ou professionnelle.
Interactions : Ne pas utiliser d'ammonium quaternaire (chlorure de benzalkonium) pour la désinfection cutanée avant l'injection de Rhizarthrum.
Effets indésirables : Rhizarthrum est bien toléré chez l'homme. Parfois, pendant 48 heures, une légère douleur et/ou un œdème modéré peuvent survenir. Il est recommandé d'appliquer une vessie de glace pendant quelques heures.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver entre + 2 °C et + 30 °C.
Protéger de la lumière et du gel.
Après ouverture, le dispositif viscoélastique Rhizarthrum doit être utilisé immédiatement et jeté après utilisation.

Réservé à un usage professionnel exclusivement.
Prix conseillé : 42,00 € TTC (1 seringue).
Non remb Séc soc.
Marquage CE.

LCA S.A.
9, allée Prométhée. 28000 Chartres
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39

CE RHIZOIMMO ®
orthèse statique de pouce

PRÉSENTATION :
Orthèse statique de pouce pour la rhizarthrose. Dispositif léger et confortable. Ouverture sur la colonne du pouce.

Tarif LPPR : 43,32 € (code 2139943).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

RISTABIL ®
complément alimentaire
à base d'extraits d'éleuthérocoque (ginseng de Sibérie), de myrtille (anthocyanosides) et d'églantier (vitamine C), associés à de la gelée royale et à des vitamines du groupe B (B_1, B_2, B_6)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Boîte de 10 flacons de 10 ml (ACL 3401553519396).

COMPOSITION :

Composition	*Contenu par dose minimale (1 flacon)*	*VNR**
Éleuthérocoque (Eleutherococcus s) extrait sec Apport en éleuthérosides	150,0 mg 0,6 mg	
Gelée royale	70,0 mg	
Églantier (Rosa canina) extrait sec Apport en vitamine C	64,3 mg 45,0 mg	56 %
Myrtille (Vaccinium myrtillus) extrait sec Apport en anthocyanosides	50,0 mg 2,5 mg	
Vitamine B_1	0,8 mg	73 %
Vitamine B_2	1,1 mg	79 %
Vitamine B_6	0,8 mg	57 %

Excipients : Eau purifiée ; miel d'acacia ; fructose ; arôme fruit des bois ; conservateur : sorbate de potassium ; acidifiant : acide citrique anhydre. Sans gluten.
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence journalières pour les vitamines et sels minéraux.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Reconstituant naturel.
Contribue :
- à la réduction de la fatigue (vitamines B_2, B_6, C),
- au renforcement de l'immunité naturelle (gelée royale, vitamines B_6, C),
- à un métabolisme énergétique normal (vitamines B_2, B_6, C),
- à la protection des cellules contre le stress oxydatif (vitamines B_2, C, anthocyanosides).

Favorise :
- le fonctionnement normal du système nerveux (vitamines B_1, B_6, C),
- la récupération physique et intellectuelle (éleuthérocoque).

CONSEILS D'UTILISATION :
- Enfant dès 3 ans : 1 flacon par jour.
- Adolescent et adulte : 1 à 2 flacons par jour.

Bien agiter avant utilisation. A consommer pur ou dilué dans un verre d'eau, de préférence le matin à jeun.
Cure de 10 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires naturels ne peuvent se substituer à une alimentation équilibrée et seront utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain.
A conserver hors de la portée des enfants.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne pas utiliser pendant la grossesse.
Ne pas consommer en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
Ne pas prolonger l'utilisation au-delà de trois mois consécutifs.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit frais et à l'abri de la lumière.

Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM
86-88, rue Ampère. 93330 Neuilly-sur-Marne
Tél : 01 49 44 29 29

ROLIP MANDÉLIC ®
dermo-réparateur lèvres 3 %

PRÉSENTATION : Stick de 4 g (ACL 483 180.9).

COMPOSITION : Acide alpha acétyl mandélique 3 %.

PROPRIÉTÉS : Soin bénéficiant d'acide alpha acétyl mandélique qui répare et restructure les lèvres altérées par le froid, le vent et/ou les traitements dermatologiques desséchants.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les lèvres.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

CE ROSIDAL ® K
bande de compression à allongement court

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bande de compression en coton à allongement court (coloris : chair), sous boîte individuelle.

ACL/EAN	Dimensions	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
3401042726465	5 m x 4 cm	5,11 €	1346574
3401076524679	5 m x 6 cm	9,94 €	1314746
3401076524501	5 m x 8 cm	13,15 €	1359714
3401076524440	5 m x 10 cm	15,17 €	1312598
3401076524389	5 m x 12 cm	16,51 €	1352741
4056649334729	10 m x 10 cm	17,57 €	1328518
4056649334736	10 m x 12 cm	18,77 €	1387030

PROPRIÉTÉS :
Rosidal K assure une compression efficace pour la prise en charge de l'ulcère de jambe (avec un indice de pression systolique [IPS] supérieur à 0,8, ou avec un IPS compris entre 0,6 et 0,8 uniquement sous surveillance médicale).
- Efficace sur l'insuffisance veineuse profonde grâce à son indice de rigidité élevé.
- Grâce à sa faible élasticité et sa composition en coton, Rosidal K peut-être portée jour et nuit sauf avis médical contraire. En début de traitement, le bandage doit être renouvelé autant de fois que le niveau d'exsudat le nécessite, ou lorsque la circonférence de la cheville évolue (œdème).
- Sans étalonnage : la bande se pose à tension complète pour obtenir la pression recommandée.
- Réutilisable et lavable à 40 °C ou jusqu'à 15 fois à 95 °C.

INDICATIONS :
Bandages compressifs :
Varices, insuffisance veineuse, thrombose, syndrome post-thrombotique, insuffisance cardiovasculaire de stades I à III, ulcère veineux de jambe (avec un IPS supérieur à 0,8, avec un IPS compris entre 0,6 et 0,8 uniquement sous surveillance médicale), œdèmes (œdème veineux, œdème lymphatique, lipœdème, œdèmes post-traumatiques et postopératoires, œdèmes au cours de la grossesse), après sclérothérapie ou chirurgie des varices.
Bandages de maintien :
Prophylaxie et traitement des contusions, des distorsions, des traumatismes tendineux et des luxations.

CONTRE-INDICATIONS :
Allergie à l'un des composants de la bande, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec indice de pression systolique (IPS) < 0,6, microangiopathie diabétique évoluée (pour une compression > 30 mmHg), insuffisance cardiaque, troubles de la sensibilité cutanée, phlegmatia caerulea dolens (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle), phlébite septique.
Une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque s'impose, surtout en cas de : AOMI avec IPS entre 0,6 et 0,8, neuropathie périphérique évoluée, dermatose suintante ou eczématisée, intolérance aux fibres utilisées.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Indications de prises en charge : Traitement de l'ulcère d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'utilisation.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

RUBODERM gamme

RUBODERM lotion

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 150 ml (ACL 3401396929277).

COMPOSITION : Eau purifiée, alcool, gluconolactone, lauryléthersulfate de sodium, gluconate de cuivre, gluconate de zinc, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Soin nettoyant, purifiant pour peaux grasses et à problèmes.
- Nettoie sans agresser.
- Purifie et assainit l'épiderme.
- Lutte contre l'excès de sébum.
- Favorise l'élimination des imperfections.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir, en évitant le contour des yeux.
Ne pas rincer.
Bien refermer le flacon après usage.

RUBODERM gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 30 ml (ACL 3401396931867).

COMPOSITION : Eau purifiée, alcool, gluconolactone, glycérine, biosaccharide gum-1, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose, gluconate de cuivre, gluconate de zinc, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, phénoxyéthanol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Soin purifiant pour peaux grasses et à problèmes.
- Purifie et assainit l'épiderme.
- Hydrate les couches supérieures de l'épiderme.
- Favorise l'élimination des imperfections.
- Limite l'excès de sébum.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir, en évitant le contour des yeux. Ne pas rincer.

LABCATAL
7, rue Roger-Salengro. CS 30045
92541 Montrouge cdx
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com

S

SACOLÈNE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. *Poudre orale :* Boîte de 12 sachets-dose (ACL 3401260224217).

COMPOSITION :
Pour un sachet de 11,40 g : saccharose (4,00 g), crème de riz (2,00 g), monohydrate de dextrose (3,56 g), citrate trisodique (0,53 g), chlorure de sodium (0,47 g), chlorure de potassium (0,30 g), antiagglomérant : dioxyde de silicium [nano] (0,11 g), arôme vanille (0,43 g).

Analyse moyenne	Pour 100 g de préparation reconstituée
Valeur énergétique kcal	17,2
Valeur énergétique kJ	72,6
Lipides totaux	0,4 g
- Dont acides gras saturés	0,16 g
- Acides gras mono insaturés	0,15 g
- Acides gras poly insaturés	0,09 g
Glucides	3,4 g
Sucres	3,2 g
Protéines	< 0,1 g
Sodium	142 mg
Teneur moyenne en électrolytes :	
- Na+	60 mmol/l
- Cl-	50 mmol/l
- K+	20 mmol/l
Citrate	10 mmol/l
Osmolarité	140 mmol/l

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Préparation pour soluté de réhydratation orale de prescription médicale, pour les besoins nutritionnels en cas de diarrhées liquides et pour le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique.
Cette formule correspond au schéma de réhydratation orale proposé par l'OMS dans le cas de diarrhées aiguës quelle qu'en soit l'origine.
Elle stimule l'absorption intestinale de l'eau, ce qui permet d'éviter l'évacuation de celle-ci directement par le tube digestif. C'est une solution électrolytique sucrée (apport important de sucres) et salée (forte teneur en chlorure de sodium).
Sacolène est préconisé :
- En cas de diarrhées liquides de causes diverses, dont la gastro-entérite, et pour la correction par voie orale des pertes hydroélectrolytiques chez les nourrissons, les enfants et les adultes.
- Pour le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, notamment en période postopératoire, lorsque l'administration par voie orale est possible.

CONSEILS D'UTILISATION :
- **1. Reconstitution :** Dissoudre le contenu d'un sachet dans une quantité suffisante d'eau potable pour obtenir 200 ml. Préparer la solution immédiatement avant utilisation et jeter l'éventuel reste une heure après la reconstitution. La solution peut cependant être utilisée pendant une période allant jusqu'à 24 heures à condition de la placer au réfrigérateur immédiatement après reconstitution. Ne pas faire bouillir la solution reconstituée.
- **2. Administration :** 150 ml de solution Sacolène par kg de poids corporel par jour.

Le principe fondamental du traitement de la diarrhée est de compenser la perte liquidienne et d'assurer ensuite un apport liquidien suffisant pour remplacer les pertes subséquentes dans les selles. Aux nourrissons, aux enfants plus âgés et aux adultes, donner Sacolène à volonté jusqu'à ce que la soif soit apaisée. Pour les patients qui vomissent au début du traitement, il est recommandé de donner d'abord de très petites quantités de solution, jusqu'à ce que les vomissements soient maîtrisés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Sacolène doit être utilisé sous contrôle médical.
Administration par voie orale uniquement. Ne doit pas être injecté.
Ce soluté ne constitue pas la seule source d'alimentation des patients.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Garder les sachets dans un endroit sec et frais et éviter l'exposition à une température de plus de 30 °C.
Garder la solution reconstituée inutilisée dans le réfrigérateur au maximum 24 heures.

Laboratoires DB PHARMA
1 bis, rue du Cdt-Rivière
94210 La Varenne-St-Hilaire
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57
Site web : www.db-pharma.com

SAFORELLE ®

SAFORELLE ® SOIN LAVANT DOUX

PRÉSENTATION : Flacons de 100 ml (ACL 3401373973026), de 250 ml (ACL 3401365334248) et de 500 ml (ACL 3401361810371). Éco-recharge de 400 ml (ACL 3401597168697).

COMPOSITION : Extraits de bardane à 1,2 %, agent lavant doux à pH 8. Sans parabens.

PROPRIÉTÉS : Saforelle Soin Lavant Doux est une solution sans savon à pH alcalin doux, pour la toilette intime et corporelle des peaux sensibles ou irritées. Sa formule à base de bardane calme et adoucit.

MODE D'EMPLOI : S'utilise quotidiennement, en usage externe uniquement ; se rince. Éviter le contact avec les yeux.

SAFORELLE ® SOIN LAVANT ULTRA-HYDRATANT

PRÉSENTATION : Flacons de 100 ml (ACL 3401353839168), de 250 ml (ACL 3401597168758) et de 500 ml (ACL 3401353839229).

COMPOSITION : Extraits de bardane à 1,2 %, extrait d'Aloe vera, base lavante douce à pH légèrement alcalin. Sans parabens.

PROPRIÉTÉS : Spécial sécheresse. Saforelle Soin Lavant Ultra-Hydratant est une solution sans savon, spécialement formulée pour l'hygiène des peaux sèches (variations hormonales comme la ménopause...). Sa formule à base de bardane et enrichie en Aloe vera apaise et hydrate.

MODE D'EMPLOI : S'utilise quotidiennement, en usage externe uniquement ; se rince. Éviter le contact avec les yeux.

SAFORELLE ® MOUSSE LAVANTE ULTRA-DOUCE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 250 ml (ACL 3401344235597).

COMPOSITION : Extraits de bardane à 0,6 %, Sepicalm (issu de l'avoine), base lavante douce à pH 8. Sans parabens.

PROPRIÉTÉS : Sa texture de mousse légère et aérée et ses extraits naturels de bardane en font un soin lavant quotidien particulièrement adapté aux peaux très irritées.

MODE D'EMPLOI : S'utilise quotidiennement, en usage externe uniquement ; se rince. Éviter le contact avec les yeux.

SAFORELLE ® LINGETTES INTIMES ULTRA-DOUCES

PRÉSENTATION : Boîte de 10 lingettes, sous sachets individuels (ACL 3401342711673). Sachet pocket de 10 lingettes (ACL 3401347177818).

COMPOSITION : Extraits de bardane à 0,5 %, base lavante douce sans rinçage. Sans parabens. Tissu biodégradable.

PROPRIÉTÉS : Imprégnées d'une solution sans savon enrichie en bardane, les lingettes nettoient en douceur et rafraîchissent à tout moment.

MODE D'EMPLOI : Ne pas jeter dans les toilettes. Éviter le contact avec les yeux. Usage externe uniquement. Sans rinçage.

SAFORELLE ® PAIN SURGRAS

PRÉSENTATION : Pain de 100 g (ACL 3401365879343).

COMPOSITION : Extraits de bardane à 0,6 %, huile d'amande douce. Sans parabens.

PROPRIÉTÉS : Savon doux pour l'hygiène quotidienne des peaux sèches. La formule du pain surgras Saforelle, composée de bardane, apaise et respecte les peaux sèches.

MODE D'EMPLOI : S'utilise quotidiennement, en usage externe uniquement ; se rince. Éviter le contact avec les yeux.

SAFORELLE ® CRÈME APAISANTE

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (ACL 3401371710708) et de 200 ml (ACL 3401372937494).

COMPOSITION : Extraits de bardane et allantoïne, agent calmant et adoucissant.

PROPRIÉTÉS : Crème hydratante et calmante, apaise les irritations et sensations d'inconfort des peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI : Application matin et soir ou plus en cas de besoin, après avoir bien nettoyé et séché la surface à traiter. Masser jusqu'à pénétration totale. Usage externe uniquement. Éviter le contact avec les yeux.

SAFORELLE ® MISS

PRÉSENTATION : Flacons-pompe de 100 ml (ACL 3401381507107), de 250 ml (ACL 3401399277382) et de 500 ml (ACL 3401381329945). Sachet de 25 lingettes (ACL 3401360049796).

COMPOSITION : Extraits de bardane, guimauve officinale. Sans savon, sans parabens.

PROPRIÉTÉS : Soin intime et corporel quotidien des petites filles, le gel Saforelle Miss nettoie, apaise et hydrate les peaux sensibles ou irritées. Hypoallergénique.

MODE D'EMPLOI : Dès 2 ans jusqu'à la puberté. S'utilise quotidiennement. Usage externe uniquement. Bien rincer. Éviter le contact avec les yeux.

CE SAFORELLE ® LUBRIFIANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel lubrifiant à usage intime :
Flacon de 30 ml (ACL 3401040395076)
Boîte de 15 unidoses de 1,5 ml (ACL 3401021525539).

COMPOSITION : Acide hyaluronique, extraits de bardane, extraits d'Aloe vera. Sans parfum. Sans parabens.

UTILISATION : Préconisé en cas de sécheresse intime, d'inconfort, de douleurs lors des rapports sexuels ou de troubles de la lubrification.

PROPRIÉTÉS : Saforelle Lubrifiant est un gel conçu pour lubrifier et hydrater la zone vaginale. Il apporte ainsi du confort et il facilite les rapports sexuels. Saforelle Lubrifiant est à base d'eau et il est compatible avec les préservatifs. Il ne tâche pas et se rince facilement. Saforelle Lubrifiant n'est pas traitant ; en cas de sécheresse vaginale persistante, consulter un médecin.

MODE D'EMPLOI : Gel utilisable aussi bien avant que pendant le rapport sexuel, et par les deux partenaires. Appliquer la quantité nécessaire sur les muqueuses et à l'entrée du vagin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce gel n'est pas un contraceptif et ne contient pas de spermicide.
- Éviter le contact avec les yeux.
- Ne pas avaler.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'un des composants.

Dispositif médical de classe IIa. Marquage CE 0459.
Lire attentivement la notice.
Fabriqué par : Laboratoires Iprad Pharma.
Distribué par :

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

SAFORELLE ® BÉBÉ

SAFORELLE ® BÉBÉ GEL LAVANT DOUX

PRÉSENTATION : Flacon de 250 ml (ACL 3401376167385) et flacon-pompe de 500 ml (ACL 3401354415712).

COMPOSITION : Extraits de bardane 0,8 %. Sans parabens. Testé sous contrôle pédiatrique.

PROPRIÉTÉS : Saforelle Gel Lavant Doux a été spécialement formulé pour nettoyer et apaiser la peau du nourrisson et du bébé (rougeurs, irritations...). Sa formule sans savon enrichie aux extraits naturels de bardane en fait un soin particulièrement adapté à une toilette quotidienne tout en douceur. Saforelle Gel Lavant Doux, avec ses agents surgras naturels, contribue à protéger la peau du dessèchement. Hypoallergénique.

MODE D'EMPLOI : S'utilise quotidiennement, en usage externe uniquement ; se rince. Adapté au shampooing. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau claire.

SAFORELLE ® BÉBÉ LAIT-CRÈME APAISANT

PRÉSENTATION : Tube de 125 ml (ACL 3401376297297).

COMPOSITION : Extraits de bardane 1,5 %, agents hydratants adoucissants. Sans paraben. Testé sous contrôle pédiatrique.

PROPRIÉTÉS : Saforelle Lait-Crème Apaisant est préconisé pour hydrater et apaiser les peaux sensibles ou irritées du nourrisson et du bébé (rougeurs, irritations...). Saforelle Lait-Crème Apaisant hydrate, adoucit et calme quotidiennement. Hypoallergénique.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 1 à 2 fois par jour sur le siège et/ou le corps, sur une peau propre et sèche. Masser jusqu'à pénétration complète. Ne pas appliquer sur une peau suintante ou lésée. Peut être utilisé seul ou en complément de Saforelle Bébé Gel Lavant Doux. Éviter le contact avec les yeux.

SAFORELLE ® BÉBÉ LINIMENT OLÉO-CALCAIRE

PRÉSENTATION : Flacon de 450 ml (ACL 3401354212328).

COMPOSITION : Huile d'olive vierge, eau de chaux, stéarate de glycérol. Sans parfum. Sans parabens. Testé sous contrôle pédiatrique.

PROPRIÉTÉS : Saforelle Liniment Oléo-Calcaire nettoie, nourrit et protège les peaux sensibles ou irritées du

nourrisson et du bébé. Sa texture riche laisse un film protecteur sur la peau. Hypoallergénique.

MODE D'EMPLOI : Pour le change ou après la toilette, appliquer directement ou à l'aide d'un coton. Ne pas rincer.

SAFORELLE® BÉBÉ LINGETTES NETTOYANTES ULTRA-DOUCES

PRÉSENTATION :
Paquet de 60 lingettes (ACL 3401354415651).

COMPOSITION : Extraits de bardane 0,1 %. Imprégnées d'une solution nettoyante sans savon. Sans parabens, sans phénoxyéthanol, sans alcool. Tissu biodégradable.

PROPRIÉTÉS : Saforelle Lingettes nettoient en douceur et apaisent la peau fragile du nourrisson et du bébé. Sans rinçage, elles ne laissent pas de film gras sur la peau.

MODE D'EMPLOI : A chaque change, nettoyer soigneusement le siège et les zones des plis avec une ou plusieurs lingettes jusqu'à obtention d'une peau propre. S'utilise aussi pour le visage, les mains.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

SAFORELLE COTON PROTECT® gamme

SAFORELLE COTON PROTECT Serviettes jour avec ailettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Serviettes hygiéniques avec ailettes (en coton biologique) : Boîte de 10, emballées individuellement (ACL 3401560049893).
Testées sous contrôle gynécologique.

COMPOSITION :
Fabriquées en coton BIO certifié GOTS.
Sans parfum, sans viscose, ni superabsorbants.
Cœur absorbant et voile en coton BIO.
Film biodégradable et imperméable.

PROPRIÉTÉS :
Protections en coton BIO hypoallergénique qui aide à réduire les risques d'irritations et d'allergies.
Pendant les périodes de menstruations et pour une utilisation quotidienne.
Extra-fines avec ailettes.

MODE D'EMPLOI :
Changer de serviettes autant de fois que nécessaire.
Usage externe uniquement.
Ne pas jeter dans les toilettes.

SAFORELLE COTON PROTECT Protège-slips Flex®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Protège-slips (en coton biologique) : Boîte de 30 (ACL 3401560049879).
Testés sous contrôle gynécologique.

COMPOSITION :
Fabriqués en coton BIO certifié GOTS.
Sans parfum, sans viscose, ni superabsorbants.
Cœur absorbant et voile en coton biologique.
Film biodégradable et imperméable.

PROPRIÉTÉS :
Protections en coton BIO hypoallergénique qui aide à réduire les risques d'irritations et d'allergies.
Pendant les périodes de menstruations et pour une utilisation quotidienne.
Extra-fins, discrets et adaptables à tous les sous-vêtements grâce au pliage préformé.

MODE D'EMPLOI :
Changer de protège-slip autant de fois que nécessaire.
Usage externe uniquement.
Ne pas jeter dans les toilettes.

SAFORELLE COTON PROTECT Tampons avec applicateurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Tampons périodiques (en coton biologique) : Boîte de 16, avec applicateurs, emballés individuellement (ACL 3401560049909).
Testés cliniquement.

COMPOSITION :
Fabriqués en coton BIO certifié GOTS.
Sans parfum, sans viscose, ni superabsorbants.
Cœur absorbant en coton biologique enveloppé d'un voile spécial de sécurité en coton qui protège contre les pertes de fibres à l'intérieur du vagin.

PROPRIÉTÉS :
Protections en coton BIO et hypoallergénique qui aide à réduire les risques d'irritations et d'allergies.
Pendant les périodes de menstruations.
Taille « normal » ; flux modérés.

MODE D'EMPLOI :
Il est recommandé de changer de tampons toutes les 4 à 6 heures.
Éviter de porter les tampons la nuit.
Ne pas jeter dans les toilettes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les tampons peuvent être associés au syndrome de choc toxique (SCT), une maladie rare mais grave.
Utiliser des tampons dont l'absorption est juste suffisante pour les besoins.
Pour des raisons de santé et d'hygiène, lire attentivement la notice.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

SAFORELLE CUP PROTECT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Coupe menstruelle : Boîtes de 2 (taille 1 : EAN 3700399100035 ; taille 2 : EAN 3700399100042). Avec boîte de stérilisation, de rangement et de transport.

COMPOSITION : Silicone médical biocompatible, cliniquement testé non sensibilisant. Sans phtalate. Sans bisphénol A.

PROPRIÉTÉS :
A utiliser pendant les périodes de menstruations.
– Taille 1 : flux léger/pas d'accouchement par voie naturelle.
– Taille 2 : flux abondant/accouchement par voie naturelle.
Réutilisable pendant 5 ans.

MODE D'EMPLOI :
Stériliser la coupe avant la première utilisation et entre chaque utilisation à l'aide de la boîte de stérilisation au micro-ondes, pendant 3 minutes à 700 watts, en immergeant la coupe dans l'eau.
A changer toutes les 6 heures.
Ne pas porter la nuit ni hors période de règles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Retirer Saforelle Cup Protect avant tout rapport sexuel.
Ne pas tirer sur la tige pour retirer la coupe.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

SAFRALITE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Safralite 15 mg :
Gélule végétale : Boîte de 28 (ACL 489 273.9).
Safralite 30 mg :
Gélule végétale : Boîte de 28 (ACL 971 037.0).

COMPOSITION :

Analyse moyenne		Safralite 15 mg (p gél)	Safralite 30 mg (p gél)
Safran	mg	15	30
- dont safranal	µg	300	600
Griffonia simplicifolia	mg	84	168
- dont L-5-HTP (L-5-hydroxytryptophane)	mg	25	50
Zinc (HYPRO-Ri®)	mg	5	10
Vitamine B_6	mg	0,7	1,4

PROPRIÉTÉS : Safralite associe, pour une action synergique, du safran, qui permet d'améliorer l'humeur, et du L-5-HTP (L-5-hydroxytryptophane), précurseur direct de la sérotonine.

MODE D'EMPLOI :
Safralite 30 mg : 1 gélule par jour (phase d'attaque). Programme renouvelable de 6 semaines.
Safralite 15 mg : 1 à 2 gélule(s) par jour (phase d'entretien).

Prix conseillé :
18,53 € TTC (Safralite 15 mg, 28 gélules).
29,91 € TTC (Safralite 30 mg, 28 gélules).

Laboratoire CODIFRA
18, av Dutartre. 78150 Le Chesnay
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59
Site web : www.codifra.fr

CE SALITOL 7 %
sérum salé hypertonique

PRÉSENTATION : Boîte de 60 ampoules stériles de 4 ml de NaCl (7 %) (référence 502G7003 ; ACL 3401563210764).

INDICATIONS :
Traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients atteints par la mucoviscidose, en cas d'échec ou en complément du traitement avec Pulmozyme.
Effets indésirables :
Dans certains cas rares, irritations temporaires (toux) ou rétrécissement réversible des bronches. Souvent, un prétraitement avec un médicament dilatateur des bronches est recommandé par le médecin.

Tarif LPPR :
Prix limite de vente au public : 22,92 € (code LPPR 1192763).
Dispositif médical classe IIa. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

SANO-GASTRIL®
Voir :
YALACTA

CE SANYRÈNE®
corpitolinol 60

PRÉSENTATION :
Flacon de 20 ml, avec pompe doseuse (ACL 3401074796900).
Flacon de 10 ml, avec pompe doseuse (hôpital).
Flacon de 50 ml, avec pompe doseuse (hôpital).

COMPOSITION :
Huile composée du Corpitolinol 60 : glycérides hyperoxygénés d'acides gras essentiels [acide linoléique : 60 % ; tocophérol (vitamine E)] : 99 %. Parfum anis : 1 %.

PROPRIÉTÉS :
Sanyrène restaure le film protecteur hydro-lipidique de la peau et accélère le renouvellement des cellules de l'épiderme.
Sanyrène raffermit, apaise et protège la peau des zones à risque.
Le massage doux effectué avec Sanyrène est non douloureux, il a une action prolongée.
Hypoallergénique.

UTILISATION :
- Prévention de l'escarre.
- Soin et prévention des rougeurs cutanées réversibles dues à la pression, aux frictions et cisaillements.
- Soin et prévention des peaux sèches et déshydratées, des peaux fragilisées par la macération, des peaux fragiles par faible résistance cutanée et des troubles trophiques de la peau (i.e. dermatoses sèches et squameuses, peau péri-lésionnelle fragile des ulcères d'origine vasculaire).

MODE D'EMPLOI :
L'utilisation de Sanyrène ne se substitue pas à l'usage d'autres traitements ou stratégies de prévention de l'escarre.
Sanyrène s'utilise dès qu'il y a risque de survenue d'escarre, de rougeur encore réversible ou toute autre indication citée ci-dessus.
Appliquer une pulvérisation de Sanyrène en moyenne sur la peau de la zone à risque.
Faire pénétrer le produit par simple effleurage, du bout des doigts, pendant une minute.
Renouveler l'opération sur chaque zone à risque 3 à 4 fois par jour, à chaque changement positionnel ou aussi souvent que nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser si la peau est lésée.
- Ne pas utiliser si le flacon est endommagé.
- Usage externe. Ne pas avaler.

CONTRE-INDICATIONS :
Sensibilité connue au produit.

Dispositif médical marqué CE.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

SAPHREN®
optimisme et sérénité

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 610 730.2).

COMPOSITION :
Extrait de safran contenant 0,6 mg de safranal.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour pendant 3 mois.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

SAUGELLA® gamme

toilette intime et soin muqueuses et peaux sensibles

SAUGELLA Dermoliquide

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion liquide : Flacons de 250 ml (ACL 3401365326144) et de 500 ml (ACL 3401363691084).
Existe aussi en flacons de 100 ml (ACL 3401372593850) et de 750 ml (ACL 3401371755990) pour les collectivités.
Lingettes :
Boîte de 10 (ACL 3401365326373).
Paquet de 15 (ACL 3401554337036).

COMPOSITION : Aqua, TEA-lauryl sulfate, ammonium lauryl sulfate, PEG-2 stearate, lac, hydrogenated coconut oil, hydroxyethylcellulose, lactic acid, Salvia officinalis extract, glycol stearate, sodium dehydroacetate, ketoglutaric acid, cholesterol, propylene glycol, citronellol, hexyl cinnamal, parfum.

PROPRIÉTÉS : Émulsion lavante douce, sans savon, spécialement adaptée à la toilette intime quotidienne et à l'hygiène des peaux sensibles (toilette du nourrisson). Les vertus apaisantes de l'extrait de sauge, ainsi que le pouvoir naturellement équilibrant de l'acide lactique sur le respect du pH physiologique, apportent un confort durable lors de la toilette quotidienne.

MODE D'EMPLOI :
Gynécologie :
Hygiène intime quotidienne.
S'utilise comme un savon liquide. Rincer soigneusement à l'eau.
Dermatologie : Indiqué pour les peaux sensibles.
Pédiatrie :
Toilette du nourrisson.
Bain du nourrisson : verser l'équivalent de 4 à 5 cuillères à soupe dans l'eau du bain.
Lingettes : sans rinçage.
Usage externe.

SAUGELLA Gel lubrifiant Dermoliquide

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 30 ml (ACL 3401372351146).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, glyceryl acrylate/acrylic acid copolymer, sorbitol, Lythrum salicaria extract, Helichrysum italicum extract, propylene glycol, carbomer, triethanolamine, sodium hyaluronate, sodium methylparaben, PPG-26 buteth-26, PEG-40 hydrogenated castor oil, disodium EDTA, potassium sorbate, panthenol, amyl cinnamal, butylphenyl methylpropional, citronellol, geraniol, hexyl cinnamal, linalool, parfum.

PROPRIÉTÉS : Gel hydratant et lubrifiant destiné à l'usage intime. Les extraits de salicaire et d'hélichryse procurent une action calmante, adoucissante et rafraîchissante prolongée dans le temps. Il est préconisé en cas de sécheresse intime ou en cas de douleurs pendant les rapports (dyspareunies).

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la quantité de gel nécessaire à l'entrée du vagin. Compatible avec l'usage des préservatifs. Rémanence de 6 à 8 heures.
Usage externe.

SAUGELLA Pain Dermoliquide

PRÉSENTATION : Pain (ACL 3401344795770).

COMPOSITION : Zea mays, sodium cocoyl isethionate, potassium lauryl sulfate, cetearyl alcohol, stearic acid, aqua, hydrogenated castor oil, sodium lauryl sulfate, lac, sodium trideceth sulfate, glycerin, lactic acid, Salvia officinalis, propylene glycol, cocamide MEA, CI 77891, potassium phosphate, ketoglutaric acid.

PROPRIÉTÉS :
A base d'extrait de sauge. pH physiologique.
Spécialement conçu pour les peaux et les muqueuses sensibles du visage et du corps.

MODE D'EMPLOI :
S'utilise comme un savon classique. Rincer soigneusement à l'eau.
Usage externe.

SAUGELLA HydraSerum

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin lavant doux : Flacon de 200 ml (ACL 3401396202011).

COMPOSITION : Aqua, diglycerin, sodium cocoyl wheat amino acids, disodium laureth sulfosuccinate, sodium lauryl sulfoacetate, xanthan gum, maltodextrin, Calendula officinalis flower extract, Salvia officinalis extract, decyl glucoside, coco-glucoside, glyceryl oleate, propylene glycol, Avena sativa extract, hydrolyzed oat protein, potassium palmitoyl hydrolyzed oat protein, lac, ketoglutaric acid, lactic acid, glyceryl isostearate, glycol distearate, potassium palmitoyl hydrolyzed wheat protein, caprylyl glycol, glycerin, sodium levulinate, sodium anisate, parfum.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Soin lavant doux pour l'hygiène intime à haut pouvoir hydratant et émollient, à base d'extraits naturels de lait d'avoine, de sauge et de calendula. Préconisé en cas de sécheresse intime, sensibilité des muqueuses aux nettoyants « classiques », irritations non infectieuses.

MODE D'EMPLOI :
Agiter avant usage. S'utilise comme un savon classique, une à deux fois par jour. Rincer soigneusement à l'eau après application.
Usage externe.

SAUGELLA Girl

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion liquide : Flacon-pompe de 200 ml (ACL 3401347315807).

COMPOSITION : Aqua, magnesium laureth sulfate, propylene glycol, cocamidopropyl betaine, sodium cocoyl glutamate, disodium cocoyl glutamate, Avena sativa kernel extract, hydrolyzed oat protein, potassium palmitoyl hydrolyzed oat protein, sodium di-laureth-7 citrate, sodium cocoamphoacetate, Calendula officinalis flower extract, disodium EDTA, Malva sylvestrys leaf extract, hydrolyzed rice bran protein, PEG-120 methyl glucose dioleate, lactic acid, sodium benzoate, phenoxyethanol, potassium sorbate, parfum, CI 16185.

PROPRIÉTÉS : Émulsion lavante douce pour l'hygiène intime quotidienne de la petite fille de 3 ans à la puberté, à base d'extraits naturels de mauve et de calendula. Préconisé pour la petite fille sujette aux irritations.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser comme un savon liquide, une à deux fois par jour. Rincer soigneusement à l'eau.
Usage externe.

SAUGELLA Antiseptique naturel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion liquide : Flacon de 250 ml (ACL 3401361606387).
Lingettes : Boîte de 10 (ACL 3401378301824) et paquet de 15 (ACL 3401360107618).

COMPOSITION : Aqua, TEA-lauryl sulfate, ammonium lauryl sulfate, propylene glycol, Thymus vulgaris extract, PEG-2 stearate, lac, hydroxyethylcellulose, hydrogenated coconut oil, lactic acid, glycol stearate, salvia officinalis extract, sodium dehydroacetate, ketoglutaric acid, cholesterol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Émulsion lavante, sans savon, spécialement conçue pour respecter l'équilibre intime féminin. Les vertus apaisantes de l'extrait de sauge et les propriétés naturellement antiseptiques de l'extrait de thym, permettent de retrouver rapidement et durablement une sensation de confort et de bien-être.
- Hygiène intime pendant les règles, pendant la grossesse et après l'accouchement.
- Dans les situations à risque (piscine, salle de sport...).
- Comme conseil d'hygiène, en appoint de traitements locaux.

MODE D'EMPLOI :
Agiter avant usage. En toilette intime, utiliser comme un savon liquide, une à deux fois par jour. Rincer soigneusement à l'eau.
Lingettes : sans rinçage.
Usage externe.

SAUGELLA Gel Antiseptique naturel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 30 ml (ACL 3401360107557).

COMPOSITION : Aqua, propylene glycol, glycerin, sorbitol, Thymus vulgaris extract, carbomer, triethanolamine, sodium hyaluronate, sodium methylparaben, disodium EDTA, potassium sorbate, panthenol.

PROPRIÉTÉS : Gel hydratant et lubrifiant spécialement conçu pour l'usage intime. Ses extraits naturels de thym lui confèrent une action antibactérienne et antimycosique naturelle, associée à un effet déodorant rafraîchissant prolongé dans le temps. Préconisé quand une protection efficace est nécessaire et pour empêcher l'apparition d'odeurs désagréables.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer la quantité de gel nécessaire à l'entrée du vagin par un léger massage. Ne laisse pas de résidu, ne graisse pas et ne tache pas. N'a pas d'action spermicide. Compatible avec les préservatifs en latex.
Usage externe.

SAUGELLA Mousse Antiseptique naturel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mousse : Flacon-pompe de 150 ml (ACL 3401345833006).

COMPOSITION : Aqua, diglycerin, propylene glycol, sodium lauryl sulfoacetate, disodium laureth sulfosuccinate, cocamidopropyl betaine, lactic acid, Thymus vulgaris extract, Thymus vulgaris oil, Salvia officinalis extract, sodium cocoamphoacetate, potassium sorbate, sodium methylparaben, phenoxyethanol, disodium EDTA, caprylyl glycol.

PROPRIÉTÉS : Mousse douce et apaisante pour l'hygiène intime, spécialement conçue pour aider à lutter contre les irritations. Les constituants ont été choisis pour respecter les muqueuses externes : l'extrait de sauge a des vertus apaisantes. L'extrait et l'huile essentielle de thym aident à protéger l'organisme contre les petits désagréments grâce à leur action antiseptique naturelle. L'acide lactique aide à maintenir l'équilibre de la flore vulvovaginale en garantissant un pH physiologique.

MODE D'EMPLOI :
Agiter avant utilisation. La mousse s'utilise pure, comme un savon. Rincer soigneusement à l'eau.
Usage externe.

SAUGELLA Poligyn

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Nettoyant doux : Flacons de 100 ml (ACL 3401344932120), de 250 ml (ACL 3401378509312) et de 500 ml (ACL 3401346007314).
Lingettes :
Boîte de 10 (ACL 3401378509251).
Paquet de 15 (ACL 3401554337265).

COMPOSITION : Aqua, magnesium laureth sulfate, cocamidopropyl betaine, sodium cocoamphoacetate, PEG-4 rapeseedamide, Thymus vulgaris extract, propylene glycol, phenoxyethanol, imidazolidinyl urea, potassium sorbate, lactic acid, bisabolol, disodium EDTA, CI 19140, CI 42051, parfum, benzyl salicylate, hexyl cinnamal, linalool.

PROPRIÉTÉS : Nettoyant doux conçu pour la toilette intime, à base d'extraits naturels de camomille et de thym qui lui confèrent une action rafraîchissante et adoucissante très efficace en cas d'irritations, même associées à un prurit vulvaire. Grâce à son pH neutre, Saugella Poligyn est idéal lors de la ménopause, quand les muqueuses sont particulièrement sensibles et le pH vaginal physiologiquement plus élevé.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser comme un savon liquide et rincer soigneusement à l'eau. Le produit n'a pas besoin d'être dilué. Refermer le flacon après utilisation ; conserver le produit à distance d'une source de chaleur.
Lingettes : sans rinçage.
Usage externe.

SAUGELLA Crème douceur Poligyn

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 3401379371352).

COMPOSITION : Aqua, diglycerin, biosaccharide gum-1, octyldodecanol, glyceryl stearate, laureth-9, cetearyl alcohol, paraffinum liquidum, sorbitol, propylene glycol, Prunus armeniaca kernel oil, Calendula officinalis flower extract, sodium hyaluronate, panthenol, Helychrysum italicum extract, Lythrum salicaria extract, triethanolamine, phenoxyethanol, carbomer, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, potassium sorbate, disodium EDTA, parfum, amyl cinnamal, butylphenyl methylpropional, citronellol, geraniol, hexyl cinnamal, linalool.

PROPRIÉTÉS : A base d'extraits de calendula aux propriétés adoucissantes, la crème douceur soulage des sensations de prurit et de brûlures. Les extraits d'hélichryse et de salicaire ont une action émolliente et rafraîchissante.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer localement en massant jusqu'à pénétration totale, après avoir nettoyé la zone à traiter. Non compatible avec les préservatifs.
Usage externe.

SAUGELLA Homme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion liquide : Flacon de 200 ml (ACL 3401342273966).

COMPOSITION : Aqua, TEA-lauryl sulfate, propylene glycol, ammonium lauryl sulfate, PEG-2 stearate, lac, hydroxyethylcellulose, hydrogenated coconut oil, lactic acid, Helichrysum italicum extract, Eugenia caryophyllus extract, glycol stearate, cholesterol, phenoxyethanol, benzoic acid, dehydroacetic acid, ethylhexylgycerin, polyaminopropyl biguanide, CI 19140, CI 42051, parfum, limonene.

PROPRIÉTÉS : Émulsion spécialement formulée pour la toilette quotidienne corporelle et intime des hommes. Procure une agréable sensation de fraîcheur grâce à l'action déodorante et rafraîchissante des extraits de giroflier et d'hélichryse.

MODE D'EMPLOI :
Agiter avant emploi. S'utilise comme un gel douche. Rincer soigneusement à l'eau. Refermer le flacon après utilisation.
Usage externe.

SAUGELLA Crème allaitement anti-crevasses

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 3401344961335).

COMPOSITION : Aqua, diglycerin, octyldodecanol, glyceryl stearate, cetearyl alcohol, propylene glycol, sorbitol, Prunus armeniaca kernel oil, Mimosa tenuiflora bark extract, Calendula officinalis flower extract, retinyl palmitate, tocopheryl acetate, panthenol, paraffinum liquidum, triethanolamine, phenoxyethanol, carbomer, acrylates/C10-30 alkyl crosspolymer, potassium sorbate, disodium EDTA.

PROPRIÉTÉS : Crème à base d'extrait de Mimosa tenuiflora ayant une action régénératrice et protectrice de la peau. L'extrait de calendula apporte à la formule une action apaisante.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer après chaque tétée sur toute l'aréole du mamelon. Sans rinçage.
Usage externe.

SAUGELLA Intilac rééquilibrant pH

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Boîte de 7 tubes à usage intravaginal (ACL 3401044642398), soit 7 tubes-applicateur monodose de 5 ml.

COMPOSITION : Acide lactique, maltodextrines, glycerine, eau purifiée, hydroxypropylcellulose, sorbate de potassium, méthylparahydroxybenzoate de sodium, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS : Gel rééquilibrant à base d'acide lactique, composant présent à l'état naturel dans le vagin, et de maltodextrines, polysaccharides facilement assimilables par les lactobacilles de la flore vaginale. L'application du gel permet une correction immédiate du pH vaginal et facilite la multiplication naturelle des lactobacilles de la flore vaginale contribuant ainsi à la restauration de la production physiologique d'acide lactique.

UTILISATION :
Déséquilibre de la flore vaginale.
La modification du pH physiologique et une altération de la flore vaginale peuvent entraîner des pertes vaginales plus importantes, des odeurs désagréables, des démangeaisons, des irritations et des sensations gênantes.

MODE D'EMPLOI :
Le gel s'applique dans le vagin à l'aide du tube-applicateur.
1 dose par jour pendant 7 jours, de préférence le soir au coucher.
En prévention : 1 dose par jour pendant 3 jours de suite après les règles.
Chaque tube correspond à une application unique.

Marquage CE.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

SAUGELLA® Cotton Touch gamme

SAUGELLA® Protège-slips

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Protège-slips (aux extraits naturels de thym et de calendula) : Boîte de 40 (ACL 3401551591363).
Composition :
Aqua, dicaprylyl ether, isohexadecane, *Paraffinum liquidum, Thymus vulgaris* oil, glyceryl stearate, ceteareth-20, sorbeth-2 hexaoleate, *Prunus armeniaca* kernel oil, lactic acid, cetyl palmitate, cetearyl alcohol, ceteareth-12, *Calendula officinalis* flower extract, potassium sorbate, disodium EDTA, ketoglutaric acid.

SAUGELLA® Serviettes extra-fines avec ailettes

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Serviettes extra-fines avec ailettes (aux extraits naturels de thym et de calendula) :
Boîte de 12 Nuit (ACL 3401599500976).
Boîte de 14 Jour (ACL 3401599501058).
Composition :
Aqua, dicaprylyl ether, isohexadecane, *Paraffinum liquidum, Thymus vulgaris* oil, glyceryl stearate, ceteareth-20, sorbeth-2 hexaoleate, *Prunus armeniaca* kernel oil, lactic acid, cetyl palmitate, cetearyl alcohol, ceteareth-12, *Calendula officinalis* flower extract, potassium sorbate, disodium EDTA, ketoglutaric acid.

SAUGELLA® Tampons hygiéniques en coton hypoallergénique

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Tampons hygiéniques en coton hypoallergénique (contenant de l'amande douce et aux extraits naturels de thym et de calendula) : Boîtes de 16 (Normal : ACL 3401598592736 ; Super : ACL 3401598593276).
Composition :
Prunus amygdalus dulcis oil, coco-caprilate, *Paraffinum liquidum, Thymus vulgaris* oil, sorbeth-2 hexaoleate, tocopheryl acetate, *Prunus armeniaca* kernel oil, caprylyl glycol, phenoxyethanol, *Calendula officinalis* flower extract.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Anti-odeur et apaisant.

MODE D'EMPLOI :
Utiliser un seul tampon à la fois.
Le tampon doit en moyenne être changé toutes les 4 heures.
Utiliser les tampons uniquement pour le cycle menstruel et non pour les autres pertes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le Syndrome du Choc Toxique (SCT) est une maladie rare qui frappe plus fréquemment pendant les périodes de menstruations ou juste après. Son apparition peut aussi être liée à l'utilisation de tampons hygiéniques.
Cette maladie est causée par les toxines d'une bactérie, *Staphylococcus aureus,* présente de façon physiologique au niveau des muqueuses vaginales.
Le SCT peut être mortel et il est important de savoir reconnaître les premiers symptômes afin d'intervenir rapidement.
Les symptômes les plus fréquents sont :
- Fièvre haute soudaine (au-delà de 39 °C).
- Évanouissements.
- Nausées et vomissements.
- Diarrhée.
- Rougeurs cutanées similaires à une brûlure liée au soleil (une desquamation de la peau peut apparaître après quelques jours). Éruption cutanée semblable à de l'érythème.
- Vertiges.
- Douleurs musculaires.

Si un ou plusieurs de ces symptômes apparaissent, demander conseil à un médecin en lui précisant les symptômes rencontrés et l'utilisation de tampons hygiéniques.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70. Fax : 01 56 64 10 80

CE SCOTCHCAST™ 3M™
résine d'immobilisation

PRÉSENTATION :
Bandes de résine en boîtes individuelles, contenant un mode d'emploi détaillé et une paire de gants.
Dimensions :
- 2,5 cm x 1,8 m (blanc : ACL 706 934.8, EAN 4046719319008).
- 5 cm x 3,6 m (blanc : ACL 649 129.8, EAN 4046719319022).
- 7,6 cm x 3,6 m (blanc : ACL 649 130.6, EAN 4046719319039).
- 10,1 cm x 3,6 m (blanc : ACL 649 131.2, EAN 4046719319060).
- 12,7 cm x 3,6 m (blanc : ACL 649 132.9, EAN 4046719319077).

COMPOSITION : Trame en fibres de verre tricotées ou en polyester, enduite d'une résine polymérisant à l'eau.

PROPRIÉTÉS : Légèreté, solidité, confort, transparence aux rayons X, perméabilité à l'eau et à l'air.

INDICATIONS : Appareils d'immobilisation orthopédique, sous forme de circulaires ou d'attelles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
3M Scotchcast se pose sur jersey polyester hydrofuge et bande de protection polyester hydrofuge.
Accessoires :
- 3M jersey polyester hydrofuge (dimensions : 5 cm x 1 m, ACL 704 869.4, EAN 4046719319138 ; 7,6 cm x 2 m, ACL 650 274.8, EAN 4046719319145 ; 10,1 cm x 2 m, ACL 650 275.4, EAN 4046719319152).
- 3M bande de protection (dimensions : 7,5 cm x 2,7 m, ACL 714 299.6, EAN 4046719319169 ; 10 cm x 2,7 m, ACL 714 300.4, EAN 4046719319176).

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc (sauf accessoires). Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

SEBIONEX gamme

SEBIONEX TRIO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème apaisante anti-imperfections : Tube de 40 ml (ACL 610 717.6 ; EAN 3760095251547).

COMPOSITION : Aqua (Water). Glycerin. Nylon-12. Niacinamide. C12-13 Alkyl Lactate. Steareth-21. Butylene Glycol. Isononyl Isononanoate. Steareth-2. Cyclopentasiloxane. Isohexadecane. Glycolic Acid. Cyclohexasiloxane. Capryloyl Glycine. Lactic Acid. Zinc Gluconate. Salicylic Acid. Bisabolol. Biotin. Sodium Hydroxide. Stearic Acid. Polyacrylamide. Xanthan Gum. Propylene Glycol. PEG-150/Decyl Alcohol/SMDI Copolymer. C13-14 Isoparaffin. Palmitic Acid. Citric Acid. Sodium Benzoate. Sodium Chloride. Ammonium Hydroxide. Laureth-7. Chloroacetic Acid. Parfum (Fragrance).

PROPRIÉTÉS : La crème Sebionex a été formulée pour aider à corriger les imperfections des peaux jeunes à problèmes et limiter leur apparition. La crème associe en synergie des actifs apaisants, hydratants et matifiants, sébo-régulateurs, anti-bactériens.

MODE D'EMPLOI : Appliquer la crème matin et/ou soir sur une peau préalablement nettoyée et séchée.

SEBIONEX.K

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème kératorégulatrice : Tube de 40 ml (ACL 544 341.7 ; EAN 3760095250281).

COMPOSITION : Aqua (Water). Ammonium Glycolate. Nylon-12. C12-13 Alkyl Lactate. Propanediol. Steareth-21. Glycolic Acid. Ammonium Lactate. Steareth-2. Cyclopentasiloxane. Isohexadecane. Stearic Acid. Ammonium Hydroxide. Cyclohexasiloxane. PEG-150/Decyl Alcohol/SMDI Copolymer. Bisabolol. Lactic Acid. Zinc Gluconate. Gluconolactone. Calcium Gluconate. Polyacrylamide. C13-14 Isoparaffin. Propylene Glycol. Chlorphenesin. Sodium Hydroxide. Sodium Benzoate. Laureth-7. Xanthan Gum. Parfum (Fragrance).

PROPRIÉTÉS : Sebionex.K a été formulé pour exfolier, affiner le grain de peau et matifier les peaux grasses et à imperfections.

MODE D'EMPLOI : Appliquer la crème matin et/ou soir sur une peau préalablement nettoyée et séchée.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

SEBODIANE® DS gamme

SEBODIANE® DS Micro-émulsion séborégulatrice

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 468 442.6).

COMPOSITION :
S-Réguline® ; vitamine B_3 ; actifs apaisants.

PROPRIÉTÉS : Limite la prolifération des levures, diminue l'inflammation, favorise l'élimination des squames, tout en contrôlant la sécrétion de sébum et en reconstituant le film hydrolipidique cutané. Peut être utilisé sur les croûtes de lait des nourrissons.

MODE D'EMPLOI :
Poussées sévères : appliquer ce soin le matin, tous les jours pendant 1 semaine.
Ensuite, appliquer ce soin 1 jour sur 2 le matin jusqu'à disparition complète des lésions.

SEBODIANE® DS Sérum LP (libération prolongée)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sérum : Flacon compte-gouttes de 8 ml (ACL 461 536.5).

COMPOSITION : S-Réguline ; acide linoléique ; solketal.

PROPRIÉTÉS : Limite la prolifération des levures, régule et améliore la qualité du sébum. Sa forme galénique permet une action ciblée sur les zones difficiles d'accès.

MODE D'EMPLOI :
Poussées sévères : appliquer ce soin le soir pendant 10 jours.
Ensuite, appliquer ce soin le soir 3 fois par semaine jusqu'à disparition des lésions.

SEBODIANE® DS Shampooing antipelliculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Tube de 150 ml (ACL 483 115.2).

COMPOSITION : Base lavante douce ; ichtyol ; BHA ; zinc pyrithione ; climbazole ; piroctone olamine.

PROPRIÉTÉS : Aide à lutter contre la prolifération lévurique et microbienne, responsable des poussées de dermite séborrhéique. Apaise rapidement les sensations de démangeaison et rétablit l'équilibre physiologique du cuir chevelu.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur cheveux et cuir chevelu humides, faire mousser et rincer abondamment.
- En cure intensive : tous les 2 jours pendant 1 à 2 semaines.
- En entretien : 2 fois par semaine en alternance avec un shampooing doux.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

SECURIL®
Voir :
YALACTA

SEDAX® gamme

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sedax Soin dermo-apaisant zones localisées :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 483 174.9).
Sedax Soin dermo-apaisant zones étendues :
Fluide : Flacon de 125 ml (ACL 483 175.5).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

SEL D®

PRÉSENTATION :
Boîte de 300 g (ACL 614 809.2) et salière de 100 g (ACL 635 647.1).

COMPOSITION :
Pour 100 g : Iodure de sodium : 0,02 g. Phosphate disodique : 5,0 g. Sulfate disodique : 35,0 g. Chlorure de sodium : 59,98 g.

UTILISATION :
Remplace le sel ordinaire dans l'alimentation, en évitant

une consommation trop importante de chlorure de sodium.

CONTRE-INDICATIONS : Interdit aux sujets soumis à un régime désodé, présentant ou ayant présenté des œdèmes ou de l'ascite.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

SENSIDIANE® gamme

SENSIDIANE® Soins peaux intolérantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion apaisante mixte : Tube de 40 ml (EAN 3571940000223).
Crème apaisante légère : Tube de 40 ml (ACL 520 006.3).
Crème apaisante riche : Tube de 40 ml (ACL 520 008.6).

COMPOSITION : Neutrazen™ Pro ; allantoïne.

PROPRIÉTÉS : Adaptés aux peaux sensibles, ces soins réduisent durablement la sensibilité cutanée, protègent la peau et procurent une agréable sensation de confort.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage.

SENSIDIANE® Contour des yeux apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon-pompe de 15 ml (ACL 487 982.2).

COMPOSITION : Neutrazen™ Pro ; stérols végétaux.

PROPRIÉTÉS : Protège et respecte l'intégrité cutanée, améliore l'élasticité de la peau et possède une action anti-fatigue raffermissante et décongestionnante.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le contour des yeux.

SENSIDIANE® Sérum apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon-pompe de 30 ml (ACL 487 981.6).

COMPOSITION : Neutrazen™ Pro haute concentration.

PROPRIÉTÉS : Haute concentration en Neutrazen Pro apportant aux peaux très réactives une cure d'apaisement intensive et prolongée et permettant de réduire efficacement et durablement la sensibilité cutanée, de protéger et de restructurer en profondeur et d'apporter hydratation (des couches superficielles de l'épiderme) et fraîcheur à la peau.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage et le cou.

SENSIDIANE® Eau micellaire apaisante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire : Flacons de 250 ml (ACL 633 514.4) et de 500 ml (ACL 633 507.8).

COMPOSITION : Neutrazen™ Pro ; acides gras biomimétiques.

PROPRIÉTÉS : Sensidiane Eau micellaire peaux intolérantes nettoie efficacement le visage, les yeux et les lèvres, tout en respectant l'équilibre et l'intégrité cutanée des peaux sensibles et réactives.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer à l'aide d'un coton sur l'ensemble du visage.

SENSIDIANE® Lait micellaire apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait micellaire : Flacon-pompe de 500 ml (ACL 642 488.2).

COMPOSITION :
Micelles douces ; glycérine ; acides gras biomimétiques.

MODE D'EMPLOI :
Convient à l'hygiène de toute la famille. Sans rinçage.

SENSIDIANE® Palpébral crème anti-grattage

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon de 20 ml (EAN 3571940000520).

SENSIDIANE® AR Soin anti-rougeurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube-pompe de 30 ml (ACL 520 004.0).

COMPOSITION : Neutrazen™ Pro ; complexe Calmactiv ; nacres irisées vertes ; agents de lumière.

PROPRIÉTÉS : Soin dédié aux peaux présentant des rougeurs localisées ou diffuses à tendance couperosique. Illumine et unifie le teint. Agit sur les facteurs de la dilatation et de la fragilisation des capillaires cutanés.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage.

SENSIDIANE® AR Soin anti-rougeurs intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube-pompe de 30 ml (ACL 623 264.5).

COMPOSITION : Complexe RPP2 ; Azelacalm ; vitamine PP ; actif régulateur de flore ; nacres irisées vertes ; agents de lumière.

PROPRIÉTÉS : Soin traitant d'attaque des peaux à tendance couperosique grade II : peaux présentant des rougeurs diffuses, installées, laissant apparaître des capillaires cutanés disgracieux.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir sur le visage.

SENSIDIANE® AR Eau micellaire anti-rougeurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Eau micellaire : Flacons de 250 ml (ACL 3401360084308) et de 500 ml (ACL 3401360084292).

COMPOSITION : Neutrazen™ Pro ; complexe Calmactiv.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer à l'aide d'un coton sur l'ensemble du visage.

SENSIDIANE® AR CC crème teintée anti-rougeurs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 3401360253308).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

CE SENSILUBE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Fluide lubrifiant intime : Flacon-pompe de 40 ml (ACL 990 499.6/EAN 5038483985076).

COMPOSITION : Eau purifiée, polyacrylamide, hydroxyethyl cellulose, acide citrique anhydre, phénoxyéthanol, methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben.

PROPRIÉTÉS :
- Sensilube est un fluide lubrifiant intime aux propriétés hydratantes destiné à pallier l'insuffisance de sécrétion vaginale. Celle-ci est généralement liée à des modifications hormonales (ménopause, post-partum), à des activités sportives, à une sensibilité aux produits d'hygiène corporelle, ou encore aux rapports sexuels.
- Sa viscoélasticité unique et sa texture fluide reproduisent au mieux la texture des sécrétions vaginales pour retrouver des sensations naturelles.
- Le polyacrylamide hydrophile participe à la création d'un film lubrifiant à forte teneur en molécules d'eau, nappant la paroi vaginale de manière optimale.
- Sensilube est inodore, transparent et non gras avec un pH adapté à la flore intime. A base d'eau, il est compatible avec tous les préservatifs.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Sensilube s'utilise aussi bien avant que pendant le rapport sexuel.
- Appliquer la quantité nécessaire à l'entrée du vagin. Pour un meilleur résultat, le produit doit être utilisé par les deux partenaires.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Conserver dans un endroit frais et sec, à température ambiante et à l'abri de la lumière directe du soleil.
Après usage, refermer le capuchon.
Éviter tout contact avec les yeux.
En cas d'irritation, arrêter l'utilisation.
A utiliser dans les trois mois suivant l'ouverture.
En cas d'hypofertilité masculine, consulter un médecin avant d'utiliser le lubrifiant Sensilube.
Lire attentivement la notice avant toute utilisation.

Dispositif médical de classe IIa. Non remb Séc soc.
Fabricant : Reckitt Benckiser Healthcare UK Ltd.
CE n° 120, SGSUK Ltd.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France
38, rue Victor-Basch. CS 11018. 91305 Massy cdx
Tél : 01 69 93 17 00. Fax : 01 69 93 18 71

SENSINOL

Voir :
DUCRAY

SENSIPHASE

Voir :
A-DERMA AVOINE RHEALBA®

SÉRÉLYS® PÉRIMÉNOPAUSE, MÉNOPAUSE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 60 (ACL 3401544730892) et de 120 (ACL 3401560145854).

COMPOSITION : PureCyTonin® Complex PI + PureCyTonin Complex GC (extraits cytoplasmiques spécifiques, standardisés et purifiés de pollens), agents de charge : isomalt, cellulose microcristalline ; huile de coton hydrogénée, acétate de D-alphatocophérol (vitamine E), agents d'enrobage : shellac, talc ; antiagglomérant : dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Sérélys est un complément alimentaire d'origine naturelle associant des complexes de PureCyTonin* et de la vitamine E.
Sérélys est 100 % non hormonal. Il n'a pas d'activité phytoestrogénique.
* Les PureCyTonin sont des extraits cytoplasmiques purifiés de pollens qui contribuent au bien-être durant la ménopause en diminuant les bouffées de chaleur et la fatigue passagère.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour, le matin ou le soir.
Important : poursuivre la cure initiale pendant un minimum de 2 mois pour un effet optimal. A renouveler sans limite temporelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce produit n'est pas destiné aux femmes enceintes et aux enfants. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne dispense pas d'une alimentation équilibrée et variée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

CE SÉRÉLYS® gel vaginal

sécheresse vaginale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel vaginal : Boîte de 7 applicateurs monodoses de 5 ml (ACL 3401097819501).

COMPOSITION : Eau, glycérine, propylène glycol, hydroxyéthylcellulose, acide P-anisique, acide lévulinique, acide lactique, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS :
Sérélys gel vaginal a une double action : il lubrifie et hydrate, tout en respectant la flore vaginale grâce à son pH physiologique.
Sérélys gel vaginal est enrichi en acide lactique afin de maintenir un pH vaginal physiologique favorable au développement d'une flore vaginale équilibrée assurant la lutte contre les infections gynécologiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
Sérélys gel vaginal est appliqué directement dans le vagin à l'aide de l'applicateur monodose à usage unique, à raison d'une monodose par jour en tant que lubrifiant et d'une monodose tous les 3 jours en tant qu'hydratant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Sérélys gel vaginal n'est pas un contraceptif et ne contient pas de spermicide. Ne pas l'utiliser en cas d'allergie à l'un des composants. Une légère sensation de brûlure disparaissant rapidement peut éventuellement apparaître lors de la première application. Consulter son pharmacien ou son médecin si cette sensation persiste. Ne pas dépasser la dose recommandée.

Marquage CE. Dispositif médical classe II A.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

CE SÉRÉLYS® soin vaginal

vaginose bactérienne

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Soin vaginal : Boîte de 7 applicateurs monodoses de 5 ml (ACL 3401098098493).

COMPOSITION : Eau, glycérine, propylène glycol, hydroxypropylméthylcellulose, acide P-anisique, acide lévulinique, lactate de sodium, acide lactique, lactosérum riche en lactoférine, hydroxyde de sodium.

PROPRIÉTÉS :
Sérélys soin vaginal contribue au traitement et à la prévention des vaginoses bactériennes.
Sérélys soin vaginal est enrichi en acide lactique, pH 3.8, afin de restaurer un pH vaginal physiologique favorable au maintien et au développement d'une flore vaginale équilibrée, assurant la lutte contre les infections gynécologiques.
La présence de lactosérum permet d'apporter des éléments nutritifs facilement assimilables par les lactobacilles de la flore vaginale. Sérélys soin vaginal contient également de la lactoferrine, un mycostatique naturel.

CONSEILS D'UTILISATION :
Sérélys soin vaginal est appliqué directement dans le vagin à l'aide de l'applicateur monodose à usage unique, à raison d'une monodose par jour pendant 7 jours consécutifs en cas de vaginose bactérienne et d'une monodose par jour, 3 jours consécutifs par mois pendant 6 mois, pour prévenir les récidives.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser Sérélys soin vaginal en cas d'allergie à l'un des composants. Une légère sensation de brûlure disparaissant rapidement peut éventuellement apparaître lors de la première application. Consulter son pharmacien ou

son médecin si cette sensation persiste. Ne pas dépasser la dose recommandée.

Marquage CE. Dispositif médical classe II A.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

SÉRÉLYS® HOMME

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401560077759).

COMPOSITION : PureCyTonin® Complex DC1 et PureCyTonin® Complex DC3 (extraits cytoplasmiques spécifiques, standardisés et purifiés, de pollens) ; agents de charge : isomalt, cellulose microcristalline ; agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, acide stéarique, dioxyde de titane, oxyde de fer ; acétate de d-alpha-tocophérol ; antiagglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Sérélys Homme est un complément alimentaire à base d'actifs d'origine naturelle : les complexes PureCyTonin (brevet déposé par les laboratoires Sérélys Pharma, à base d'extraits cytoplasmiques spécifiques et purifiés de pollens). Grâce aux complexes PureCytonin, Sérélys Homme permet de réduire les bouffées de chaleur.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé aux hommes.
2 comprimés par jour, le matin ou le soir.
Sérélys Homme étant un complément alimentaire contenant des actifs d'origine naturelle, il est important de poursuivre l'utilisation pendant un minimum de deux mois afin d'observer l'effet optimal.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré. Tenir hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

SÉRÉLYS® OSTÉO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401564425785).

COMPOSITION :
PureCyTonin® Complex PI et PureCyTonin Complex GC (extraits cytoplasmiques spécifiques, standardisés et purifiés de pollens), agents de charge : cellulose, isomalt ; ménaquinone 7 (vitamine K_2), huile de coton hydrogénée, acétate de D-alpha-tocophérol (vitamine E), agents d'enrobage : shellac, talc ; antiagglomérant : dioxyde de silicium, cholécalciférol (vitamine D_3), chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6).
Ne contient ni gluten, ni lactose.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Sérélys Ostéo est un complément alimentaire qui contient :
- des complexes de PureCyTonin qui aident à diminuer les bouffées de chaleur persistantes après 60 ans et contribuent au bien-être après la ménopause ;
- de la ménaquinone 7, forme hautement biodisponible de la vitamine K_2, ainsi que de la vitamine D_3 qui participent au maintien d'une ossature normale ;
- de la vitamine B_6 qui contribue à réguler l'activité hormonale et à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour le matin ou le soir.
Important : poursuivre la cure initiale pendant un minimum de 2 mois pour un effet optimal. A renouveler sans limite temporelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas consommer en cas de prise d'anticoagulants anti-vitamine K.
Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
Ce produit n'est pas destiné aux femmes enceintes et aux enfants. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Ne dispense pas d'une alimentation équilibrée et variée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

SÉRÉLYS® SPM CONFORT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 3401560171631).

COMPOSITION : Extraits de pollens cytoplasmiques spécifiques, standardisés et purifiés (mélange de PureCyTonin® Complex MX7, PureCyTonin® Complex MX9) ; agent de charge : cellulose microcristalline ; extrait de stigmates de safran *(Crocus sativus)* ; agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, acide stéarique, dioxyde de titane ; oxydes de fer ; acétate de d-alpha tocophérol, agents anti-agglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Sérélys SPM Confort est une association d'extraits cytoplasmiques purifiés de pollens (PureCyTonin) et d'extrait de stigmates de safran. Les complexes PureCyTonin favorisent le tonus et la vitalité et contribuent à réduire la fatigue. L'extrait de stigmates de safran participe au confort avant et pendant la période menstruelle et aide à maintenir une humeur positive.

CONSEILS D'UTILISATION :
La dose journalière doit être adaptée en fonction du poids de la personne, selon le tableau ci-dessous :

Poids en kg	< 50	50 - 60	> 60
Nombre de comprimés par jour	1	1,5	2

Poursuivre l'utilisation pendant un minimum de 3 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Femmes enceintes et personnes sous antidépresseur : il est conseillé de demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.
Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne peuvent pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Laboratoire SÉRÉLYS PHARMA
5, rue du Gabian. 98000 Monaco
Tél : (00 377) 97 77 58 00
Site web : www.serelyspharma.com

SÉRÉNITÉ GROSSESSE®
de la préconception à l'allaitement

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule en gélatine d'origine marine : Boîte de 60 (ACL 3401547772578).

COMPOSITION :
Pour 1 capsule : Oméga 3 marin (500 mg dont DHA 200 mg et EPA 45 mg), oméga 3 végétal (150 mg dont ALA 100 mg), vitamine C (120 mg), glycérophosphate de magnésium (100 mg), carbonate de calcium (100 mg), vitamine B3 (18 mg), zinc (15 mg), vitamines E naturelle (15 mg), B5 (6 mg), bêta-carotène (3 mg), vitamines B6 (2 mg), B2 (1,6 mg), B1 (1,4 mg), B9 (0,4 mg), B8 (0,15 mg), iode (120 µg), sélénium (30 µg), vitamines D3 (5 µg), B12 (1 µg).

PROPRIÉTÉS :
Contribue à réduire les risques liés aux déficits en micronutriments.
Contribue à assurer le bon développement du fœtus et à maintenir un bon état de santé de la mère et de l'enfant pendant toute la grossesse et l'allaitement.

ALLÉGATIONS : Préconception. Grossesse. Allaitement.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour.

Prix conseillé : 30,00 € (60 caps pour 2 mois d'utilisation).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

SEROXYL®
L-tryptophane, vitamine B6, valériane

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 471 725.5).

COMPOSITION :
L-tryptophane (220 mg/gél). Extrait sec d'organes souterrains de valériane (*Valeriana officinalis*). Agent de charge : cellulose. Antiagglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium. Vitamine B_6. *Enveloppe :* gélatine, colorants : dioxyde de titane, oxyde de fer.

Information nutritionnelle moyenne	p 1 gélule	% VNR*
L-tryptophane	220 mg	-
Vitamine B_6	0,5 mg	36 %
Extrait de racine de valériane	133 mg	-

* VNR : Valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS :
Seroxyl contient de la valériane, du L-tryptophane et de la vitamine B_6 :
- La valériane contribue à la relaxation, favorisant ainsi le retour au calme en cas d'irritabilité, de surmenage. Elle aide également à préserver la qualité du sommeil.
- Le tryptophane est un acide aminé essentiel, précurseur de la synthèse de sérotonine.
- La vitamine B_6 contribue au bon fonctionnement du système nerveux. Elle contribue également à réduire la fatigue.

Seroxyl est un complément alimentaire sans accoutumance.

CONSEILS D'UTILISATION :
Complément alimentaire réservé à l'adulte.
Toujours en dehors des repas, prendre 1 gélule le soir, au moment du coucher, avec un verre d'eau.
Pendant 2 semaines minimum. A renouveler si nécessaire.
A utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de prise d'antidépresseurs, ne pas utiliser Seroxyl sans avis médical.
Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.
Déconseillé en cas de troubles hépatiques.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

CE SETS DE PANSEMENTS
sets de soins LPPR pour le nettoyage et le recouvrement de plaies post-opératoires

PRÉSENTATION :
Sets pour plaies post-opératoires distribués par 3M™.
Boîte contenant le nécessaire pour 3 soins, dont 3 blisters stériles et des pansements stériles et accessoires hors blisters.
Chaque blister stérile contient : 1 champ imperméable, 2 pinces à disséquer, 1 pochette de compresses non tissées.
Hors blister :
- 3 pansements adhésifs stériles 3M™ Medipore™ + Pad ;
- 3 pansements transparents stériles 3M™ Tegaderm™ Film ;
- 3 sacs collecteurs de déchets ;
- 1 notice.

Pour plaies :
- inférieures à 5 cm (ACL 949 487.7/3401094948778) ;
- comprises entre 5 cm et 10 cm (ACL 949 488.3/3401094948839) ;
- supérieures à 10 cm (ACL 949 486.0/3401094948600).

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Stérilisation réalisée à l'oxyde d'éthylène (EO).
Indiqué particulièrement pour les soins des plaies post-opératoires suturées, avec ou sans drain et des plaies modérément exsudatives.
Le film adhésif en polyuréthane permet au patient de prendre une douche sans mouiller le pansement.

MODE D'EMPLOI :
Respecter strictement la prescription médicale.
Suivre les conseils d'utilisation inclus dans chaque boîte.
Le sac de déchets doit être éliminé dans le circuit des déchets d'activité de soin.

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

SHII-TA-KER HOLISTICA®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules végétales : Boîtes de 48 et de 100.
Sirop : Flacon de 150 ml.

COMPOSITION :
Extrait sec de shii-ta-ké (Lentinus edodes) concentré en lentinan et KS2 naturels, maltodextrine, hypromellose, stéarate de magnésium.
Analyse moyenne par gélule ou pour 15 ml de sirop :

Lentinan (0,8 %)	3 mg
KS2 (0,4 %)	1 mg
Autres polysaccharides β glucan	13,5 mg
Minéraux totaux (5,8 %)	20,6 mg
Vitamines B_2, PP, H, ergostérol (précurseur vit D)	

Forme sirop : Excipients : sirop d'agave bio, extraits d'airelle de cassis et d'églantier.

PROPRIÉTÉS : Cet extrait de shii-ta-ké (origine, souche et substrat sélectionnés) présente une teneur garantie en lentinan et en KS2.

MODE D'EMPLOI :
Selon l'état général : 1 à 2 gélules le matin et 1 à 2 gélules à midi en début de repas. Ne pas consommer Shii-Ta-Ker après 16 h.
Enfants de 6 mois à 3 ans : 5 ml de sirop dilués dans 50 ml d'eau par jour.

Prix conseillé :
28,90 € (48 gélules) ; ACL 3401565298944.
41,50 € (100 gélules) ; ACL 3401571028443.
13,75 € (150 ml) ; EAN 3477280000797.

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

SIGVARIS®

chaussettes, bas et collants de compression médicale

SIGVARIS®

PRÉSENTATION :
Sigvaris Audace 2 :
Chaussettes, bas autofixant, collant.
Coloris : noir, chocolat, champagne, perle.
Sigvaris Laine 2 Homme :
Chaussettes.
Coloris : noir.
Sigvaris Diaphane 1, Diaphane 2 et Diaphane 3 :
Chaussettes, bas autofixant, collant et collant confort* femme.
Coloris : naturel, ambre, noir, dune, marine, chocolat, cannelle, épice, brume, lilas.
Sigvaris Coton 2 et Coton 3 :
Chaussettes et bas autofixant femme.
Coloris : beige, noir, noir grisé, chair.
Sigvaris Opalis 2 :
Chaussettes, bas autofixant, collant et collant confort* femme.
Coloris : miel, fumé, noir.
Sigvaris Classique 503 et 504 :
Chaussettes, bas cuisse, hémicollant et collant homme/ femme.
Coloris : beige.
Sigvaris Bambou Homme 2 :
Chaussettes.
Coloris : jeans, pacific, noir, galet.
Sigvaris Bambou Femme 2 :
Chaussettes.
Coloris : écume, rosée, vert d'eau, noir.
Sigvaris Attrait 2 :
Chaussettes, bas autofixant.
Coloris : noir.
Sigvaris Vertige 2 :
Bas autofixant, collant.
Coloris : noir.
Sigvaris Urban 2 :
Chaussettes, bas autofixant.
Coloris : chrome, carbone, noir, teck, marine.
Sigvaris Éclat Infini 2 :
Chaussettes, bas autofixant, collant.
Coloris : nude, hâlé, doré, taupe, noir.
Sigvaris Soyance 2 :
Chaussettes.
Coloris : noir, moka, plume.
Sigvaris Graphik 2 :
Chaussettes.
Coloris : ardoise, cobalt, wengé.
Sigvaris Expert 3 :
Chaussettes, bas autofixant, homme/femme.
Coloris : ocre, noir, chrome.
Sigvaris Intrigue 2 :
Bas autofixant, collant.
Coloris : encre, brune, violine, noir.
Sigvaris Instinct Coton 2 et Instinct Coton 3 :
Chaussettes, bas autofixant.
Coloris : noir, cendré, kaki, sable.
Sigvaris Initial 1 et Initial 2 :
Chaussettes.
Coloris : lin, nickel, acier, noir.
Sigvaris Rythmic :
Chaussettes.
Coloris : noir.
* Modèle maternité ou spécial hanches fortes.
Retouches sur commande.

PROPRIÉTÉS : Bas médicaux de compression à dégressivité physiologique pour le traitement de la pathologie veineuse. Les bas de compression médicale sont tricotés avec une variété de fibres et de fils (coton, microfibre, gomme naturelle...) qui garantit une adaptation des textures à chaque type de peau pour une meilleure observance du traitement.

INDICATIONS :
- Sigvaris classe 1 (compression légère) : douleurs modérées, varicosités.
- Sigvaris classe 2 (compression moyenne) : fortes douleurs ; varices ; traitement au long cours : œdèmes veineux, lymphœdèmes ; grossesse ou post-partum.
- Sigvaris classe 3 : varices > 3 mm ; phase aiguë : œdèmes veineux, thromboses veineuses profondes ; traitement au long cours : ulcères cicatrisés, troubles trophiques, lymphœdèmes, syndrome post-thrombotique ; grossesse ou post-partum en cas d'affection chronique associée.
- Sigvaris classe 4 : phase aiguë : ulcères ouverts et cicatrisés, troubles trophiques, lymphœdèmes graves.

Selon le niveau de l'atteinte, les produits sont disponibles en bas jarrets, chaussettes, bas ou collants.
Pour la grossesse, des collants confort sont disponibles en classes 1 et 2.
La délivrance des bas doit respecter le tableau de taillage fourni par le fabricant pour que le produit réponde parfaitement au niveau de compression prescrit par le médecin. Le fabricant décline toute responsabilité en cas de non-respect du tableau de taillage.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec indice de pression systolique (IPS) < 0,6.
- Microangiopathie diabétique évoluée (pour une compression > 30 mmHg).
- Phlegmatia coerulea dolens (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle).
- Thrombose septique.

CONSEILS D'UTILISATION :
L'enfilage est facilité par le bon respect des techniques de pose sur un membre correctement préparé et peut être aidé par l'utilisation d'aides à l'enfilage telles qu'enfile-bas (Easy Slide Caran pour bas médicaux, Easy Slide manchons).
En complément aux bas de compression médicale :
- La crème : soin facilitant la mise en place du bas de compression, adoucit et tonifie.
- Le spray : soin fraîcheur apaisant à vaporiser sur le bas de compression, rafraîchit et hydrate.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc sur base LPPR sans entente préalable (ne s'applique pas aux aides à l'enfilage et aux compléments aux bas).

SIGVARIS® AnTistasE

PRÉSENTATION :
Modèles pied ouvert.
Coloris blanc : jarrets, bas cuisses et collants.

PROPRIÉTÉS : Bas médicaux de compression légère à forte dégressivité.

INDICATIONS : Prophylaxie de la stase veineuse pour les patients avec alitement prolongé (réduit le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde).

Tarif LPPR :
Remb Séc soc sur base LPPR sans entente préalable.

SIGVARIS
Service clientèle :
Tél : 03 89 70 24 24. Fax : 03 89 69 48 49

SILETTUM®

Nutrition du cheveu, beauté et résistance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de gélules (enveloppe en polysaccharides d'origine végétale) : Boîte de 60 (ACL 3401570774198).

COMPOSITION :	*p gélule*
Lithothamnium calcareum	225 mg
Palmaria palmata	125 mg
Hydrolysat de protéines de sésame	150 mg
L-cystine	20 mg
L-méthionine	15 mg
Vitamine B_5	3 mg
Vitamine B_6	700 µg
Vitamine B_9 (acide folique)	100 µg
Vitamine B_8 (biotine)	25 µg

PROPRIÉTÉS :
Silettum apporte une combinaison de silicium marin, minéraux, oligoéléments et vitamines B. La vitamine B_6 contribue à la synthèse normale de la cystéine. Les acides aminés soufrés sont un composant majeur du cheveu. La bonne minéralisation du cheveu participe à sa beauté et à sa résistance.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 gélules par jour. Cure de 3 mois à renouveler selon les besoins.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

SILICIO™ gamme

SILICIO™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 25 ml (ACL 605 998.0).

COMPOSITION :
Pour 10 gouttes (0,5 ml) : Eau purifiée, L-carnitine (250 mg), MSM (30 mg), chlorure de zinc (4,5 mg, soit 45 % des VNR*), silicium sous forme d'acide orthosilicique (5 mg), citrate de manganèse (0,4 mg, soit 20 % des VNR*), OPC de pin maritime (0,48 mg), sélénium (25 µg, soit 45 % des VNR*).
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Silicium sous forme d'acide orthosilicique hautement biodisponible associé à du MSM, des OPC (issus du pin maritime) et des minéraux : zinc, manganèse et sélénium, qui contribuent à la santé des os, de la peau, des ongles et des cheveux.

CONSEILS D'UTILISATION :
10 gouttes par jour, de préférence avant le petit déjeuner. Ajouter les gouttes dans un demi-verre d'eau ou de jus et boire immédiatement. Ne pas consommer pur. Peut être pris en continu pendant toute l'année si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

SILICIO™ Concentré

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 500 ml (EAN 3664688000010).

COMPOSITION :
Pour 15 ml : Eau purifiée dynamisée, choline (56 mg), silicium sous forme d'acide orthosilicique (14 mg) ; acidifiant : acide citrique ; conservateur : sorbate de potassium.

PROPRIÉTÉS :
Silicium sous forme d'acide orthosilicique hautement biodisponible.
Apporte au moins 14 mg de silicium.

CONSEILS D'UTILISATION :
Phase d'entretien : prendre 15 ml par jour, de préférence avant le petit déjeuner, à diluer dans un verre d'eau ou de jus de fruit, pendant au moins 3 mois. Ne pas consommer pur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas utiliser chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

SILICIO™ Chondroïtine et Glucosamine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 500 ml (EAN 3664688000003).

COMPOSITION :
Pour 15 ml : Eau purifiée dynamisée, choline (56 mg), sulfate de glucosamine (**crustacés**) (114 mg), sulfate de chondroïtine (**poisson**) (40,5 mg), silicium sous forme d'acide orthosilicique (14 mg) ; acidifiant : acide citrique ; conservateur : sorbate de potassium.

PROPRIÉTÉS :
Silicium sous forme d'acide orthosilicique hautement biodisponible, associé à la chondroïtine et la glucosamine, deux constituants essentiels du cartilage et des articulations.
Complète les apports en silicium (au moins 14 mg).

CONSEILS D'UTILISATION :
Phase d'entretien : prendre 15 ml par jour, de préférence avant le petit déjeuner, à diluer dans un verre d'eau ou de jus de fruit, pendant au moins 3 mois. Ne pas consommer pur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas utiliser chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens. Ne pas consommer en cas d'allergie aux poissons et crustacés.

Exploité par : PhytoResearch.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

SILICIUM.OR®

sans paraben

SILICIUM.OR ARTICULATIONS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 100 ml (ACL 3401546393255).

COMPOSITION : Silicium organique monométhylsilanetriol, HE de gaulthérie, marjolaine.

PROPRIÉTÉS : Stimule la synthèse de l'élastine et du collagène, contribue à apaiser la douleur et à lutter contre l'inflammation.

CONSEILS D'UTILISATION : En massages légers sur les articulations douloureuses, tendons, ligaments et contractures musculaires, plusieurs fois par jour selon le besoin.

SILICIUM.OR CIRCULATION

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 100 ml (ACL 3401546751208).

COMPOSITION : Silicium organique monométhylsilanetriol, HE de marron d'Inde, cyprès, citrus.

PROPRIÉTÉS : Vise à améliorer l'élasticité et la tonicité des vaisseaux et ainsi à activer la microcirculation et le retour veineux. Contribue à atténuer la sensation de jambes fatiguées et de pieds gonflés.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et soir en massant légèrement du pied jusqu'au genou. Insister sur chevilles et mollets. Préconisé pour diabétiques.

SILICIUM.OR BAUME HYDRATANT RÉGÉNÉRANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume : Tube de 75 ml (ACL 3401547410067).

COMPOSITION : Silicium organique monométhylsilanetriol, beurre de karité, huiles végétales, bourgeon de peuplier, extraits d'hamamélis, calendula, marron d'Inde.

PROPRIÉTÉS : Restaure le film hydrolipidique de la peau : hyperkératoses, talons fendillés, pieds secs et irrités, crevasses, escarres, vergetures, peaux atopiques.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 fois par jour, selon le besoin. Soin quotidien recommandé pour diabétiques.

SILICIUM.OR LOTION RÉGÉNÉRANTE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 250 ml (ACL 3401547963785).

COMPOSITION : Eau, silicium organique monométhylsilanetriol, vanille, acides aminés.

PROPRIÉTÉS : Stimule la synthèse de l'élastine et du collagène, favorise la détoxication cellulaire et la régénération tissulaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Soin cutané : En compresses occlusives plusieurs heures ou toute la nuit (brûlures du 1er degré, hématomes, eczéma, psoriasis, traumatismes osseux, ligamentaires, tendineux).
Ongles, cuir chevelu : En frictions 2 fois par jour + cure.
Cure vitalité : 2 à 3 cures saisonnières de 3 x 250 ml sont conseillées pour la régénération des tissus très abîmés et traumatisés par des traitements chimiques lourds, et dans les cas de déminéralisation osseuse.

Laboratoire SOPROLIN - QENOA
47600 Nérac. Tél/Fax : 05 53 65 85 56
E-mail : contact@qenoa.fr
Site web : www.qenoa.fr

SILINOVÉA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule (enveloppe d'origine végétale) : Boîte de 60 (ACL 3401542463303).

COMPOSITION :
Membrane coquillière d'œuf et coquille d'œuf, bambou tabashir exsudat, microalgue Ondotella aurita, L-tyrosine 40 mg, ascorbate de calcium (vitamine C) 45 mg, penthoténate de calcium (vitamine B_5) 3 mg, chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6) 1 mg, biotine (vitamine B_8) 75 µg, sulfate de zinc monohydraté 7,5 mg.
Excipient : stéarate de magnésium végétal.

PROPRIÉTÉS :
Silinovéa est riche en silice issue des trois mondes : végétal (bambou tabashir), organique (membrane coquillière) et marin (microalgue de Bretagne, l'odontella). Il contient également des vitamines B_5, B_6, B_8 et C, du zinc et de la tyrosine.
La vitamine B_8 et le zinc contribuent au maintien des cheveux, des ongles et d'une ossature normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules le matin, en cures régulières de 2 mois.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

CE SILISTAB ACHILLO ®
chevillère tendon d'Achille

PROPRIÉTÉS :
- Deux talonnettes en silicone pour adapter le niveau de décharge.
- Action complémentaire anti-vibration du guide péri-achilléen en silicone.

5 tailles. Coloris : blanc.

Tarif LPPR : 18,77 € (code 201D026 + code 201D044).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE SILISTAB ® GENU
genouillère rotulienne (ouverte ou fermée)

PRÉSENTATION :
Tissu élastique. Insert en Y pour un meilleur effet proprioceptif et une stimulation intermittente renforcée de l'articulation. Baleinage latéral souple.
Doublure confort à l'intérieur.
Zone anti-glisse.

Tarif LPPR : 24,46 € (code 201D025 + 201D042 + 201D043 + 201D044).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE SINAPISME RIGOLLOT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sinapisme : Pochette de 10 (ACL 3401098265239).

COMPOSITION : Bande de papier kraft enduite de poudre de graine de moutarde noire déshuilée.

UTILISATION : Ce dispositif est utilisé comme décongestionnant au cours des affections respiratoires banales (rhumes, toux, bronchite) chez l'adulte. Il a une action de type révulsif. Il est administré par voie cutanée.

MODE D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Appliquer 2 ou 3 sinapismes en feuilles par jour.
- Mouiller complètement le sinapisme pendant quelques instants (quelques secondes) dans l'eau froide ou tiède (inférieure à 40 °C).
- Le poser au niveau du thorax, du dos, du cou (éviter les seins). Le maintenir avec une serviette sèche.
- Laisser agir selon la tolérance de la personne, jusqu'à ce que la peau prenne une coloration rouge et qu'une sensation de chaleur soit ressentie (8 à 12 minutes maximum).
- Retirer le sinapisme.

Ne pas dépasser 48 heures d'utilisation. Si les troubles persistent, consulter un médecin.

CONTRE-INDICATIONS :
- Allergie à l'un des constituants.
- Maladies, lésions de la peau et des muqueuses.
- Ne pas utiliser sur des enfants de moins de 18 ans.
- Ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Appliquer sur la peau non lésée exempte de tout produit pendant une durée d'environ 10 minutes.
En cas d'application prolongée (supérieure à 15 minutes), il y a un risque de forte sensation de brûlure.
- En cas de réaction cutanée de type allergique ou irritatif, arrêter l'utilisation du produit.
- Si la sensation de chaleur devient trop vive, arrêter l'utilisation du produit.
- Éviter tout contact avec les yeux, les muqueuses et les plaies.
- Se laver soigneusement les mains après usage.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à l'abri de l'humidité.

Marquage CE selon la directive 93/42.

SERP
Le Triton, 5, rue du Gabian. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 97 77 87 05. Fax : 00 377 92 16 78 27

CE SINOVIAL ® 2 ml, SINOVIAL ® MINI

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution visco-élastique pour injection intra-articulaire :
- Sinovial 2 ml : Seringues (en verre) préremplies de 2 ml de solution à usage unique (stérilisées à la vapeur d'eau), prêtes à l'emploi, + aiguilles stériles à usage unique type 21G x 1½ [0,8 mm x 40 mm] (stérilisées à l'oxyde d'éthylène), boîte de 3 seringues + 3 aiguilles (ACL 3401094747517) ou boîte de 1 seringue + 1 aiguille (ACL 3401060297220).
- Sinovial Mini : Seringue (en verre) préremplie de 1 ml de solution à usage unique (stérilisée à la vapeur d'eau), prête à l'emploi, boîte unitaire (ACL 3401099169826).

Le contenu des seringues est stérile et non pyrogène.

COMPOSITION :
Hyaluronate de sodium (sel sodique de l'acide hyaluronique) hautement purifié à 0,8 % (8 mg d'acide hyaluronique/1 ml de solution de chlorure de sodium physiologique tamponnée), chlorure de sodium, phosphate de sodium et eau pour préparations injectables (qsp 100 %).

PROPRIÉTÉS :
Sinovial est une solution d'acide hyaluronique physiologique tamponnée, dotée de propriétés visco-élastiques.
Sinovial contient de l'acide hyaluronique à un poids moléculaire compris entre 800 et 1200 kDalton.
Le hyaluronate de sodium (hyaluronan*) se compose d'unités itératives de disaccharide faites de N-acétylglucosamine et de glucuronate de sodium. Il constitue un composant essentiel du liquide synovial et confère à celui-ci ses propriétés visco-élastiques.
* Autre désignation souvent employée.

INDICATIONS :
- Sinovial 2 ml est indiqué en cas de douleurs ou de diminution de la mobilité dues à des maladies dégénératives (arthrose), à des maladies post-traumatiques ou à des altérations des articulations et des tendons. L'amélioration est instantanée : l'indice global de WOMAC diminue dès la première injection et, à partir de la troisième injection, la réduction devient statistiquement significative.
- Sinovial Mini est adapté à la viscosupplémentation des petites articulations : toutes les articulations du poignet et de la main, y compris les articulations interphalangiennes, intercarpiennes, métacarpophalangiennes, carpométacarpiennes, radio-ulnaires distales et l'articulation radiocarpienne, toutes les articulations du pied et l'articulation temporomandibulaire, et des gaines tendineuses (par exemple en cas de ténosynovite des tendons fléchisseurs ou doigt à ressaut).

Sinovial est un agent de remplacement du liquide articulaire approprié. Il rétablit les conditions physiologiques et rhéologiques de l'articulation arthrosique. L'action thérapeutique repose sur les propriétés spéciales de son acide hyaluronique. L'acide hyaluronique de Sinovial, obtenu par fermentation et chimiquement non modifié, est très bien toléré.
Sinovial agit seulement dans les articulations dans lesquelles il a été injecté ; il n'a pas d'effet systémique.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
- Il est recommandé d'administrer Sinovial 2 ml selon un schéma posologique de 3 - 5 injections administrées à une semaine d'intervalle, pour conduire à une diminution de la douleur et du gonflement, ainsi qu'à une amélioration de la fonction, qui peut se prolonger jusqu'à 24 semaines.
- Il est recommandé d'administrer Sinovial Mini selon un schéma posologique de 2 à 3 traitements par an, avec des intervalles de 4 à 6 mois, selon l'avis du médecin.

Aspirer un éventuel épanchement articulaire avant d'injecter Sinovial. Ne pas utiliser Sinovial si l'emballage est ouvert ou endommagé. Injecter Sinovial à température ambiante et en observant strictement les règles d'asepsie. Faire particulièrement attention de ne pas toucher l'orifice de la seringue en retirant le capuchon. Utiliser l'aiguille fournie (Sinovial 2 ml) ou une aiguille de taille appropriée de 18 à 22 G (Sinovial Mini). Pour assurer un raccordement étanche et prévenir toute fuite lors de l'administration, adapter solidement l'aiguille au connecteur de la seringue.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas injecter Sinovial dans une articulation infectée ou fortement enflammée, ou chez les patients ayant une affection cutanée ou une infection au niveau du site de l'injection.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'injection intra-articulaire ne peut être faite que par un médecin.
Ne pas utiliser en même temps que des désinfectants contenant des sels d'ammonium quaternaires ou de la chlorhexidine pour préparer la peau, car une précipitation de l'acide hyaluronique est possible en leur présence.
L'éventuelle présence d'une bulle d'air ne compromet pas les caractéristiques du produit.
Le point d'injection doit être situé sur peau saine. Injecter seulement dans l'interligne articulaire. Ne pas injecter par voie intravasculaire ou en dehors de la gaine tendineuse. Ne pas injecter en dehors de l'interligne articulaire, dans le tissu synovial ou la capsule articulaire. Une infiltration extra-articulaire de Sinovial, ou en dehors de la gaine tendineuse, peut provoquer des effets indésirables locaux.
Ne pas utiliser Sinovial en présence d'un épanchement intra-articulaire important.
Ne pas restériliser. La seringue et les aiguilles sont à usage unique exclusivement. Ne pas réutiliser pour éviter tout risque de contamination.
Le contenu de la seringue préremplie est stérile. La seringue et l'aiguille sont fournies dans un emballage alvéolaire scellé. La surface extérieure de la seringue n'est pas stérile.
Comme lors de toute intervention invasive au niveau d'une articulation, il est recommandé au patient de s'abstenir de tout effort physique après l'injection articulaire et de ne reprendre ses activités normales qu'au bout de quelques jours.
Effets indésirables :
Des manifestations associées, comme des douleurs, une sensation de chaleur, des rougeurs ou des gonflements, peuvent survenir au site d'injection après l'utilisation de Sinovial.
L'application de glace sur l'articulation traitée permet de soulager de telles manifestations associées. Celles-ci régressent en général en peu de temps.
Le patient doit informer le médecin de tout effet indésirable survenant éventuellement ultérieurement.
Interactions :
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été rapportée à ce jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas utiliser au-delà de la date figurant sur l'emballage.
A conserver à une température comprise entre 0 °C et 25 °C, à l'écart de toute source de chaleur.
Ne pas congeler.
Sinovial doit être utilisé immédiatement après ouverture et jeté après utilisation.

Dispositifs médicaux, classe III. Marquage CE 0373.
Responsable marquage CE : IBSA Farmaceutici Italia srl, via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi, Italie.
Date de révision de la notice : février 2017 (Sinovial 2 ml), novembre 2014 (Sinovial Mini).

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

Les Informations pratiques
figurent en début d'ouvrage (section grise)

CE SINOVIAL® ONE 2,0 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Dispositif de viscosupplémentation des articulations : Seringue préremplie en verre de 3 ml contenant 2,5 ml de solution, à usage unique + aiguille stérile type 21 G x 1½'' (0,8 x 40 mm), boîte de 1 seringue et 1 aiguille (EAN 3700640500072).
La seringue préremplie est stérilisée par chaleur humide. Le contenu de la seringue est stérile et non pyrogène. L'aiguille est stérilisée à l'oxyde d'éthylène.

COMPOSITION :
Acide hyaluronique sel sodique hautement purifié (50,0 mg d'acide hyaluronique sel sodique dans 2,5 ml de solution physiologique tamponnée de chlorure de sodium), chlorure de sodium, phosphate de sodium et eau pour préparations injectables (qsp 100 %).

PROPRIÉTÉS :
Sinovial One est une solution physiologique tamponnée d'acide hyaluronique sel sodique, dotée de propriétés viscoélastiques.
Sinovial One contient 2,0 % d'acide hyaluronique, ayant un poids moléculaire compris entre 800 et 1200 kDalton. L'acide hyaluronique sel sodique (hyaluronane*) se compose de chaînes itératives d'unités disaccharidiques de N-acétylglucosamine et glucuronate de sodium. Il constitue un composant essentiel du liquide synovial auquel il confère ses propriétés viscoélastiques.
L'acide hyaluronique sel sodique contenu dans Sinovial One est obtenu par fermentation et n'est pas modifié chimiquement.
* Autre désignation souvent employée.

INDICATIONS :
Sinovial One 2,0 % est indiqué en cas de douleurs ou limitations de la mobilité dues à des affections dégénératives, post-traumatiques ou à des altérations de l'articulation et des tendons.
Sinovial One est un agent de substitution au liquide articulaire approprié qui permet de rétablir les conditions physiologiques et rhéologiques des articulations arthrosiques.
Cette action thérapeutique repose sur les propriétés particulières qu'exerce l'acide hyaluronique employé.
En rétablissant les propriétés viscoélastiques du liquide articulaire, Sinovial One réduit la douleur et rétablit la mobilité articulaire et des tendons.
Sinovial One agit uniquement au niveau de l'articulation dans laquelle il a été injecté et n'exerce aucun effet systémique.

MODE D'EMPLOI :
- Aspirer un éventuel épanchement articulaire avant d'injecter Sinovial One.
- Retirer le capuchon de la seringue, en prenant particulièrement garde à ne pas toucher son orifice.
- Insérer l'aiguille du diamètre de 21 G incluse dans la boîte. Bien fixer l'aiguille dans le connecteur type Luer de la seringue, pour assurer un raccordement étanche et prévenir toute fuite de liquide lors de l'administration.
- Injecter Sinovial One à température ambiante et sous stricte observation des règles d'asepsie. Injecter uniquement à l'intérieur de l'espace synovial.

Sinovial One est une préparation à dose unique et doit être injecté une seule fois par cycle de traitement. Des injections pourront être faites ultérieurement si nécessaire. L'opportunité et la fréquence avec lesquelles le cycle de traitement peut être répété doivent être évaluées par le médecin pour chaque patient individuellement, prenant en considération pour chaque cas le rapport bénéfice/risque du traitement.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas injecter Sinovial One en présence d'une articulation infectée ou fortement enflammée ou si le patient présente une affection cutanée ou une infection au niveau du site de l'injection.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
L'injection intra-articulaire ne peut être faite que par un médecin.
Ne pas mélanger Sinovial One avec des désinfectants du type sels d'ammonium quaternaires ou chlorhexidine à cause du risque de précipitation de l'acide hyaluronique dans la solution.
Le point d'injection doit être situé sur peau saine.
Ne pas injecter par voie intra-vasculaire. Ne pas injecter en-dehors de l'interligne articulaire, dans le tissu synovial ou dans la capsule articulaire.
Ne pas administrer Sinovial One en présence d'un épanchement intra-articulaire important.
Après l'injection intra-articulaire, il faudra recommander au patient de s'abstenir de tout effort physique et de ne reprendre ses activités normales qu'après quelques jours seulement.
Le contenu de la seringue préremplie est stérile. La seringue est emballée sous blister hermétique. La surface extérieure de la seringue n'est pas stérile. Ne pas restériliser. Le contenu de la seringue est à usage unique seulement.
Ne pas réutiliser afin d'éviter tout risque de contamination.
L'éventuelle présence d'une bulle d'air ne compromet pas les caractéristiques du produit.
Tenir hors de la portée des enfants.
Effets indésirables :
L'infiltration extra-articulaire de Sinovial One peut causer localement des effets indésirables. Durant l'emploi de Sinovial One, des manifestations comme des douleurs, sensation de chaleur, rougeurs ou gonflements peuvent survenir au niveau du site de l'injection. L'application de glace sur l'articulation traitée permet de soulager de telles manifestations secondaires. Généralement celles-ci régressent en peu de temps.
Le médecin doit s'assurer que les patients l'informent d'éventuels effets indésirables survenus après le traitement.
Interactions :
Aucune interaction de Sinovial One avec d'autres médicaments n'a été rapportée à ce jour.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Ne pas utiliser Sinovial One au-delà de la date limite figurant sur l'emballage.
Conserver à température ambiante inférieure à 25 °C et à l'écart de sources de chaleur. Ne pas congeler.
Une fois ouvert, Sinovial One doit être immédiatement utilisé et être éliminé après l'emploi.
Ne pas employer Sinovial One si l'emballage est déjà ouvert ou endommagé.

Dispositif médical, classe III. Marquage CE 0373.
Responsable marquage CE : IBSA Farmaceutici Italia srl, via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi, Italie.
Date de révision de la notice : février 2015.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

SKIN CARE gamme

SKIN CARE COLLAGÈNE LISSEUR™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 620 738.6).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Collagène (200 mg) ; extraits concentrés : grenade (134 mg) titré à 40 % d'acide ellagique, tomate (60 mg) titré à 1 % de lycopène, microalgue (68 mg) titré à 2 % d'astaxanthine, blé (60 mg) titré à 10 % de céramides ; poivre noir (4 mg) titré à 40 % de pipérine ; vitamine C (54 mg, soit 68 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Contribue à la beauté, l'éclat et la souplesse de la peau et à éviter les rides et ridules.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour avec un grand verre d'eau.
Suivre le programme durant 2 mois minimum. Peut être pris en continu pendant toute l'année si besoin.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens. Contient du gluten.

SKIN CARE HÂLE PARFAIT™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 620 733.4).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : mandarine (80 mg) titré à 32 mg d'hespéridine, pamplemousse (160 mg) titré à 64 mg de naringénine, câpres (200 mg) ; poivre noir (40 mg) titré à 40 % de pipérine ; vitamine C (60 mg, soit 75 % des VNR*) ; cuivre (1 mg, soit 100 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Contribue à la pigmentation normale de la peau, favorise un bronzage lumineux, uniforme et durable.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour au cours du repas avec un grand verre d'eau.
Prendre les comprimés quatre semaines avant l'exposition au soleil, poursuivre pendant la période d'exposition au soleil et continuer un mois après.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

SKIN CARE PIGMENT CLAIR™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 295 183.4).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : groseille népalaise (200 mg), grenade (200 mg) titré à 40 % d'acide ellagique, microalgue (60 mg) titré à 2 % d'astaxanthine, pépin de raisin (40 mg) titré à 40 % d'OPC ; poivre noir (6 mg) titré à 40 % de pipérine ; vitamines : B_3 (16 mg, soit 100 % des VNR*), C (40 mg, soit 50 % des VNR*) ; minéraux : zinc (10 mg, soit 100 % des VNR*), cuivre (1 mg, soit 100 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Contribue à la régulation de la production de mélanine et à la pigmentation normale de la peau. Procure un teint clair et éclatant.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour au cours d'un repas avec un grand verre d'eau pendant au moins 2 mois. A renouveler.
Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

SKIN CARE CELLUFIT ACTION™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 295 184.0).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : cumin noir (400 mg), aronie noire (350 mg) titré à 25 % d'anthocyanidines, pépins de raisin (100 mg) ; poivre noir (6 mg) titré à 40 % de pipérine, choline (82,5 mg) ; huile essentielle : cumin noir (20 mg) ; vitamines : B_6 (1,4 mg, soit 100 % des VNR*), B_{12} (2,5 µg, soit 100 % des VNR*), C (80 mg, soit 100 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Limite l'accumulation localisée de graisse sous la peau en vue de réduire la peau d'orange. Améliore la microcirculation cutanée, réduit le stress oxydatif et raffermit la peau.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour au cours d'un repas avec un grand verre d'eau pendant au moins 2 mois. A renouveler.
Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

SMEBIOCTA® - LP299V®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 30 (GTIN 3582186003206).

COMPOSITION :
1 souche unique (10 milliards UFC* : 43 mg) : *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V).
Ingrédients (pour 1 gélule) : amidon de pomme de terre ; gélule : hydroxypropylméthylcellulose ; préparation de ferments : *Lactobacillus plantarum* 299v [LP299V] (soja) ; antiagglomérants : sels de magnésium d'acide gras.
Sans gluten, sans lactose.
* Unités Formant Colonie.

PROPRIÉTÉS :
Smebiocta - LP299V est un complément alimentaire contenant la souche *Lactobacillus plantarum* 299v, naturellement retrouvée dans les muqueuses intestinales humaines.

CONSEILS D'UTILISATION :
Dose préconisée : 1 à 2 gélules par jour, pendant 4 semaines. A renouveler si nécessaire.
Mode d'administration : Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules avec un verre d'eau.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le format de la gélule n'est pas adapté à un enfant de moins de 6 ans.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée, ni à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit sec et à l'abri de la chaleur.

IPSEN Pharma
65, quai Georges-Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01
Info médic : Tél : 01 58 33 58 20
Site web : https://www.ipsen-france.fr

SODILEN®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 45 (ACL 3401543358264).

COMPOSITION :
Extraits de pollen et de pistil en cours de germination (68 mg).
Excipients : cellulose microcristalline, phosphate dicalcique, stéarate de magnésium, shellac, silice, talc.
68 mg d'extraits de pollen correspondent à 200 unités d'activité SOD (super oxyde dismutase) végétale.

PROPRIÉTÉS : Sodilen contient une SOD végétale stabilisée, sous forme de comprimés gastrorésistants.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 6 comprimés par jour.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

SOFT CAST 3M™

résine de contention semi-rigide

PRÉSENTATION :
Bandes de résine en boîtes individuelles, contenant un mode d'emploi détaillé et une paire de gants.
Dimensions :
– 2,5 cm x 1,8 m (ACL 706 933.1, EAN 4046719319121).
– 5 cm x 3,6 m (ACL 704 865.9, EAN 4046719319084).
– 7,6 cm x 3,6 m (ACL 704 866.5, EAN 4046719319091).
– 10,1 cm x 3,6 m (ACL 704 867.1, EAN 4046719319107).
– 12,7 cm x 3,6 m (ACL 704 868.8, EAN 4046719319114).

COMPOSITION : Trame de fibres de verre tricotées, enduite d'une résine polymérisant à l'eau.

PROPRIÉTÉS :
Après polymérisation, la résine reste flexible, mais inextensible, assurant, par conséquent, une contention durable. 3M Soft Cast permet la confection d'appareils légers, confortables, avec une contention modulable selon le nombre de couches utilisées. 3M Soft Cast est perméable à l'eau et à l'air.
3M Soft Cast ne limitant pas complètement les mouvements permet un entretien de la mobilité articulaire et des muscles, contrairement aux résines rigides, et facilite la rééducation.
La souplesse de la résine permet le retrait des appareils 3M Soft Cast à l'aide d'une paire de ciseaux, avec embouts de protection.

INDICATIONS :
– Limitation de certains mouvements articulaires au cours de lésions ligamentaires (entorses bénignes et de moyenne gravité), appareils de soutien pour lombalgie chronique.
– Relais d'immobilisations rigides.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Comme toutes les résines synthétiques, 3M Soft Cast se pose sur jersey polyester hydrofuge ; un rembourrage par une bande de protection n'est pas indispensable.

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

SOLEILBIAFINE®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solaires Très Haute Protection FPS 50+ :
Lait Spray Solaire Enfant Triple Résistance : Spray de 200 ml (ACL 981 781.4).
Lait Solaire Ultra-Hydratant Enfant Triple Résistance : Tube de 150 ml (ACL 537 633.6).
Lait Spray Solaire Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires visage et corps : Spray de 200 ml (ACL 981 784.3).
Après Solaire :
Lait Spray Après Soleil Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires : Spray de 200 ml (ACL 981 786.6).

COMPOSITION :
Solaires Très Haute Protection FPS 50+ :
Lait Spray Solaire Enfant Triple Résistance :
Aqua. Octocrylene. C12-15 alkyl benzoate. Ethylhexyl salicylate. Glycerin. Butyl methoxydibenzoylmethane. Butylene glycol. Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine. Styrene/acrylates copolymer. VP/hexadecene copolymer. Potassium cetyl phosphate. Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (nano). Acrylates copolymer. *Chrysanthemum parthenium* flower extract. Leontopodium alpinum extract. Caprylyl glycol. Propylene glycol. Pentylene glycol. Alcohol. Decyl glucoside. Linseed acid. Sodium dodecylbenzenesulfonate. Sodium lauryl sulfate. Cetearyl alcohol. Xanthan gum. Acrylates/steareth-20 methacrylate copolymer. Caprylhydroxamic acid. Disodium EDTA. Sodium hydroxide. Phenoxyethanol. Sans parfum. Sans paraben.
Lait Solaire Ultra-Hydratant Enfant Triple Résistance :
Aqua. Octocrylene. C12-15 alkyl benzoate. Ethylhexyl salicylate. Glycerin. Dimethicone. Silica. Butylene glycol. VP/eicosene copolymer. Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (nano). Styrene/acrylates copolymer. Butyl methoxydibenzoylmethane. Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine. *Butyrospermum parkii* butter. Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate. Cetyl alcohol. Tocopheryl acetate. Caprylyl glycol. Propylene glycol. Linseed acid. Ceteth-20. Decyl glucoside. Steareth-20. Glyceryl stearate. PEG-75 stearate. PEG-8 laurate. Acrylates copolymer. Sodium polyacrylate. Xanthan gum. Potassium cetyl phosphate. Sodium dodecylbenzenesulfonate. Cetearyl alcohol. Disodium EDTA. Potassium sorbate. Phenoxyethanol. Sans parfum. Sans paraben.
Lait Spray Solaire Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires :
Aqua. Octocrylene. C12-15 alkyl benzoate. Ethylhexyl salicylate. Butyl methoxydibenzoylmethane. Butylene glycol. Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine. Styrene/acrylates copolymer. Glycerin. VP/hexadecene copolymer. Potassium cetyl phosphate. Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (nano). Acrylates copolymer. *Chrysanthemum parthenium* flower extract. *Ginkgo biloba* leaf extract. Leontopodium alpinum extract. Caprylyl glycol. Pentylene glycol. Propylene glycol. Alcohol. Decyl glucoside. Linseed acid. Sodium dodecylbenzenesulfonate. Sodium lauryl sulfate. Xanthan gum. Cetearyl alcohol. Acrylates/steareth-20 methacrylate copolymer. Caprylhydroxamic acid. Disodium EDTA. Sodium hydroxide. Phenoxyethanol. Sans parfum. Sans paraben.
Après Solaire :
Lait Spray Après Soleil Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires :
Aqua. Dimethicone. Glycerin. Dicaprylyl carbonate. Butylene glycol. Cyclopentasiloxane. C14-22 alcohols. Panthenol. Caprylyl glycol. Isohexadecane. Menthyl lactate. C12-20 alkyl glucoside. Polysorbate 80. Titanium dioxide. Sodium acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer. Magnesium aluminum silicate. Tocopheryl acetate. Tocopherol. Methylparaben. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Hypoallergénique*. Développé sous contrôle médical.
Solaires Très Haute Protection FPS 50+ :
Lait Spray Solaire Enfant Triple Résistance :
– Protection solaire de la peau fragile de l'enfant.
– Convient aux peaux très claires, claires ou extrêmement sensibles au soleil de toute la famille (enfants de plus de 3 ans).
– Extra résistant à l'eau (résiste à 4 bains de 20 minutes).
– En surface, le système performant et photostable de filtres anti-UVA et UVB à large spectre protège l'enfant des coups de soleil.
– Un antioxydant (test in vitro) reconnu, extrait d'origine végétale, contribue à protéger la peau de l'enfant des dommages cutanés à long terme.
– Non gras. Non collant.
Lait Solaire Ultra-Hydratant Enfant Triple Résistance :
– Protection solaire de la peau fragile de l'enfant, visage et corps.
– Peaux exposées à un ensoleillement intense (glaciers, tropiques...).
– Convient aux peaux sensibles ou claires de toute la famille (enfants de plus de 3 ans), y compris les peaux sèches ou déshydratées.
– En surface, le système performant et photostable de filtres anti-UVA et UVB à large spectre protège l'enfant des coups de soleil.
– Avec la vitamine E, connue pour ses propriétés antioxydantes, le lait aide à protéger la peau de l'enfant des dommages cutanés à long terme.
– Avec sa combinaison d'actifs hydratants (beurre de karité et glycérine), il maintient la peau hydratée tout au long de l'exposition solaire.
– La texture fondante permet une application facile.
– Pénètre rapidement sans laisser de traces blanches sur la peau.
Lait Spray Solaire Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires :
– Protection solaire visage et corps.
– Peaux exposées à un ensoleillement intense (glaciers, tropiques...).
– En surface, le système performant et photostable de filtres anti-UVA et UVB à large spectre protège des coups de soleil.
– Un antioxydant (test in vitro) reconnu, extrait d'origine végétale, contribue à protéger la peau des dommages cutanés à long terme.
– La formule du lait contribue à prévenir l'apparition des signes d'allergie.
– Ce lait contient un extrait d'origine végétale, issu des feuilles de *Gingko biloba*.
– Résistant à l'eau.
– Non gras, non collant.
Après Solaire :
Lait Spray Après Soleil Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires :
– Peaux agressées et déshydratées par l'exposition solaire.
– Convient aux peaux sensibles ou claires de toute la famille (enfants de plus de 3 ans), y compris les peaux sujettes aux allergies solaires.
– Avec son complexe hydratant, il hydrate intensément la peau après l'exposition solaire.
– Sa texture légère en format spray apaise rapidement et assure une sensation de fraîcheur immédiate.
– Non gras, non collant.
* Formulé pour minimiser les risques d'allergies.

CONSEILS D'UTILISATION :
Solaires :
– Avant l'exposition au soleil, appliquer généreusement et uniformément le lait solaire sur l'ensemble des zones exposées en débordant légèrement sous les vêtements ou le maillot de bain.
– Renouveler fréquemment l'application, en particulier après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.
– Une quantité réduite diminue significativement le niveau de protection.
– Éviter le soleil en milieu de journée.
– Après l'exposition au soleil, appliquer Soleilbiafine Lait Spray Après Soleil Haute Tolérance peaux sensibles ou allergies solaires pour un effet apaisant immédiat.
Pour les sprays solaires uniquement :
Ne pas vaporiser directement vers le visage. Pour une application sur le visage, vaporiser d'abord dans les mains et appliquer en évitant le contact avec les yeux.
Après Solaire :
– Appliquer chaque soir après l'exposition au soleil sur une peau préalablement nettoyée.
– Réappliquer le produit aussi souvent que la peau en a besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Solaires :
– Garder les bébés et enfants à l'écart des rayons de soleil directs.
– Les coups de soleil sont dangereux, surtout chez l'enfant.
– Protéger les enfants avec un tee-shirt, un chapeau et des lunettes de soleil.
– Éviter de rester trop longtemps au soleil même en utilisant de la protection solaire.
Après Solaire :
– En cas de coup de soleil sévère, consulter un médecin immédiatement.
– L'utilisation de ce produit ne doit pas inciter à s'exposer trop longtemps au soleil.
– Ne pas vaporiser directement vers le visage. Pour une application sur le visage, vaporiser d'abord dans les mains et appliquer en évitant le contact avec les yeux.

Johnson & Johnson Santé Beauté France
1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 55 00 48 00
Info complémentaires et Cosmétovigilance :
Tél (nº Vert gratuit depuis un poste fixe en France métropolitaine) : 00 800 555 22 000

SOLVAROME®

soin et hygiène de la peau

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solvarome Concentré BIO : Flacon de 30 ml (ACL 960 421.9/EAN 3401396042198).
Solvarome Crème BIO : Tube de 30 ml (ACL 285 598.7/EAN 3760095780023).
Solvarome Gel moussant BIO : Tube de 200 ml (ACL 732 063.0/EAN 3760095780030).

COMPOSITION : Complexe d'huiles essentielles de plantes aromatiques issues de l'agriculture biologique : lavande, géranium, romarin, thym, cyprès, sarriette, sauge. Excipients qs.

PROPRIÉTÉS : Complexe aromatique aux propriétés apaisantes, purifiantes et calmantes.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer sur les zones concernées et répéter 2 à 3 fois par jour si nécessaire.
Crème, Gel moussant : à utiliser pur.
Concentré : à utiliser dilué, à l'aide d'une compresse.
Précautions d'emploi :
A partir de 30 mois.
Éviter tout contact avec les yeux. Ne pas avaler.

Laboratoires SOLVAROME
46, rue d'Amsterdam. 75009 Paris. Tél : 01 45 26 52 70
Site web : www.solvarome.com

SOMNIKID®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule bovine : Boîte de 30 gélules ouvrables (ACL 3401560027334).

COMPOSITION :
Oméga 3 : DHA, odontella dont EPA, lin dont ALA, camomille, mélisse, tilleul, mélatonine.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Somnikid favorise l'endormissement (camomille, tilleul, mélisse) et la qualité de sommeil des enfants (mélisse).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule le soir pendant 1 mois minimum, renouvelable. A partir de 3 ans.

Prix conseillé : 15,90 € TTC (30 gélules).

Laboratoire SYNAPSYA
19, place Tolozan. 69001 Lyon
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32

SORBALGON

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresse d'alginate de calcium pur, pour la détersion et le bourgeonnement des plaies exsudatives, planes, profondes ou anfractueuses. Indiquée également en cas de saignement : Boîte de 10, sous emballage individuel stérile.

ACL	Dimensions (boîte de)	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
712 652.0	10 cm x 10 cm (10)	25,13 €	1316633
514 710.4	10 cm x 20 cm (10)	48,64 €	1342174

COMPOSITION :
Fibres d'alginate de calcium (60 % acide mannuronique, 40 % acide guluronique).

PROPRIÉTÉS :
Les fibres d'alginate de calcium se transforment au contact de sels de sodium présents dans le sang et les sérosités en un gel hydrophile non adhérent. Ce gel permet les échanges gazeux et entretient un climat chaud et humide favorable à la cicatrisation.
La structure lâche confère au pansement une excellente aptitude au tamponnage et au drapage, permettant ainsi de traiter les plaies profondes et difficiles d'accès.
Sorbalgon dispose d'un très haut pouvoir absorbant. Les

exsudats chargés de germes sont absorbés dans les fibres d'alginate et stockés dans le gel lors de la transformation.
Sorbalgon possède également des propriétés hémostatiques.
Retrait atraumatique en rinçant à l'aide d'une solution physiologique.

INDICATIONS :
Recouvrement des plaies moyennement à fortement exsudatives, profondes ou tunnellisées :
- plaies chroniques (ulcères de jambe, escarres) ;
- plaies aiguës ;
- plaies surinfectées ;
- plaies hémorragiques.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conforme à la LPPR dans les indications : traitement séquentiel des plaies chroniques en phase de détersion et plaies très exsudatives.
Marquage CE 0123. Classe II b.

Laboratoires Paul HARTMANN SARL
9, route de Sélestat. Châtenois
67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann.fr
E-mail : contact@hartmann.fr

CE SPARAPLAIE ®

pansement adhésif stérile

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement :

Code ACL	Dimensions (boîte de)	Code LPPR	Tarif LPPR	PLV*
3401044992615	Bande 7 cm x 10 cm (10)	1301130	6,23 €	6,92 €

* PLV : prix limite de vente.

COMPOSITION : Support élastique résistant couleur chair. Adhésif des 4 côtés. Compresse centrale absorbante recouverte d'un voile protecteur anti-adhérent. Deux ailettes de préhension.

PROPRIÉTÉS :
- Tenue optimale.
- Pansement stérile.
- Haute tolérance cutanée.
- N'adhère pas à la plaie grâce au voile recouvrant la compresse.

INDICATIONS : Protection des plaies superficielles et des plaies suturées peu exsudatives.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer, désinfecter, rincer et sécher, à l'aide d'une compresse stérile, la plaie et son pourtour. Ouvrir le sachet puis prendre le pansement par les deux ailettes de protection. Appliquer le pansement en retirant progressivement les ailettes. Bien lisser les bords.
Renouveler 1 à 2 fois par jour en fonction de l'état de la plaie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage. Ne pas exposer de manière prolongée à la lumière.

Dispositif médical marqué CE. Classe Is.

Laboratoires URGO
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 54 00 00
Site web : www.urgo.fr

CE SPEDICARE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Patchs : Boîte de 3 (ACL 3401060045289).

COMPOSITION :
Copolymères d'acrylate, glycérine végétale, eau purifiée, extrait glycolique d'arnica, extrait glycolique de griffe du diable, *Spirea ulmaria*, saule, huile essentielle d'achillée, huile essentielle de gingembre, écorce de marronnier, extrait glycériné de *Ribes nigrum* (groseille), huile essentielle de lavande, huile essentielle de pin des montagnes, huile essentielle de romarin, huile essentielle de menthe poivrée, Phospholipon, alcool éthylique.

PROPRIÉTÉS :
Préconisé dans la protection des zones du corps touchées par des douleurs musculaires et articulaires ainsi que par des contractures de type varié (douleurs rhumatismales, contractures résultant de la pratique sportive, torticolis et douleurs du dos).

MODE D'EMPLOI :
Grâce à sa formule liposomale, Spedicare permet un soulagement rapide de la douleur pendant 24 heures.
Formulé pour minimiser les risques d'allergie et d'irritations.
Formulé pour permettre un retrait plus confortable du patch et éviter des irritations désagréables.
Ne tache pas, ne graisse pas.

CONSEILS D'UTILISATION :
Avant d'appliquer le patch, bien nettoyer et sécher la zone à protéger. Retirer le patch du sachet protecteur, ôter le film protecteur transparent et appliquer le patch en veillant à ce que la zone à protéger soit placée au centre.
Laisser agir le patch pendant 24 heures puis le remplacer par un nouveau patch. Ne pas utiliser pendant plus de 5 jours consécutifs ; un médecin doit être consulté si la douleur persiste.
Si nécessaire, découper le patch à la dimension souhaitée à l'aide de ciseaux.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Usage déconseillé pendant la grossesse et pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Usage unique. Usage externe uniquement.
Ne pas utiliser si l'emballage est percé ou abîmé.
Appliquer uniquement sur une peau propre, sèche et non lésée.
Ne pas utiliser plus d'un patch à la fois.
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans et en cas de sensibilité connue à l'un des composants.
De légères rougeurs peuvent se manifester et disparaissent habituellement quelques heures après le retrait du patch. Si la réaction persiste, le traitement doit être arrêté et un médecin doit être consulté.

Dispositif médical. Marquage CE. Classe I.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00
Site web : www.zambon.fr

SPM 600 ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 60 (ACL 754 815.5) et de 180 (ACL 464 776.7).

COMPOSITION : Huile d'onagre, huile de poisson, magnésium, vitamine E naturelle, vitamine B_6. Non hormonal, non phytohormonal.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 capsules par jour, à prendre au cours des repas.

ALLÉGATIONS : L'huile d'onagre contenue dans SPM600 favorise un cycle menstruel normal.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

STABILIUM ® 200

Voir :

YALACTA

STABIMED PRO ®

PRÉSENTATION :
Genouillère ligamentaire.
6 tailles : de 31 à 74 cm.
Taille 1 : ACL 3401060103156 ; taille 2 : ACL 3401060103163 ; taille 3 : ACL 3401060103170 ; taille 4 : ACL 3401060103194 ; taille 5 : ACL 3401060103200 ; taille 6 : ACL 3401060103224.
Prise de mesure : tour de cuisse 15 cm au-dessus du genou.
Coloris gris.

PROPRIÉTÉS :
- Stabilisation collatérale fiable des articulations par renforts latéraux rigides, ultra-plats et articulations polycentriques.
- Guidage et stabilisation des articulations grâce à une amélioration de la proprioception.
- Confort grâce au tricotage allégé et respirant au niveau du creux poplité.
- Modèle tubulaire (application par enfilage), dispositif antiglisse en silicone.
- Matériau medi Airtex+ réunissant les fonctions : compression, memory, pure et adaptive.
  - compression : le matériau compressif medi Airtex+ exerce un effet proprioceptif et favorise la stabilisation endogène ; de plus les tuméfactions et les hématomes sont plus rapidement résorbés ;
  - memory : le tricot structurel en 3D, très élastique, s'adapte de manière optimale au genou et ne se déforme pas même lors d'un mouvement ;
  - pure : son action antibactérienne garantit une hygiène des fibres en profondeur, également en cas de port prolongé ;
  - adaptive : la thermorégulation adaptive se base sur des polymères innovants qui réagissent de manière dynamique à la température.

INDICATIONS :
- Instabilité légère à modérée des ligaments latéraux.
- Instabilité chronique.
- Lésions légères à modérées du ménisque (traitement conservateur).

Tarif LPPR : 102,29 € (code LPPR 2152211).
La prescription doit être libellée sur une ordonnance particulière, indépendante de celles comportant la prescription de produits pharmaceutiques ou de tout autre appareil. Elle doit généralement préciser, en plus de la désignation de l'article, la nature et le siège de l'atteinte justifiant la prescription et, éventuellement, les indications permettant une application correcte de l'orthèse (finalité médicale).
Marquage CE.

medi FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle
25, rue Henri-Farman. 93297 Tremblay-en-France cdx
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05

CE STÉRIBLEF ® Lingettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lingettes stériles pour usage périoculaire : Boîte de 14 lingettes à usage unique (ACL 3401041248807).

COMPOSITION :
Lingette 100 % coton : aqua, propylene glycol, PEG/PPG-20/15 dimethicone, *Chamomilla recutita* flower extract, *Euphrasia officinalis* extract, sodium hyaluronate, ammonium glycyrrhizate, caprylyl capryl glucoside, sodium cocoyl wheat amino acids, ethylhexylglycerin, phenethyl alcohol, sodium chloride, sodium bicarbonate.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Stériblef est une lingette en coton naturel imbibée d'une solution d'extraits végétaux (*Chamomilla recutita, Euphrasia officinalis*) et d'acide hyaluronique aux propriétés nettoyantes, apaisantes, décongestionnantes, hydratantes et protectrices. Stériblef Lingettes stériles est préconisé pour l'hygiène oculaire au quotidien et dans les états infectieux et/ou inflammatoires.

CONSEILS D'UTILISATION : Utiliser matin et soir pour l'hygiène des paupières.

Dispositif médical de classe I stérile. Marquage CE.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

CE STÉRIBLEF ® Mousse

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Mousse pour l'hygiène des paupières et des cils : Flacon de 50 ml (ACL 3401060170455).

COMPOSITION : Aqua, methylpropanediol, cocamidopropyl betaine, disodium cocoyl glutamate, panthenol, ethylhexylglycerin, glycerin, allantoine, sodium cocoyl glutamate, hexamidine diisethionate, *Melaleuca alternifolia* leaf oil, pantolactone, *Centaurea cyanus* flower extract, tocopherol.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Mousse aux extraits d'arbre à thé, de bleuet, d'allantoïne et de vitamine E. Soin pour l'hygiène quotidienne des paupières et des cils de l'adulte et de l'enfant (blépharite et blépharoconjonctivite, ou après une chirurgie oculaire). Aide à lutter contre les staphylocoques dorés, bactéries impliquées dans les cas de blépharites infectieuses comme les orgelets et les chalazions.

CONSEILS D'UTILISATION : Masser les paupières et les cils avec la mousse ; laisser agir 1 minute avant de rincer à l'eau tiède. Usage quotidien. En soin, utiliser 2 fois par jour pendant 7 jours.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

CE STERI-STRIP ™ 3M ™

sutures cutanées adhésives

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sutures cutanées adhésives renforcées. Maintient la plaie bord à bord pour une cicatrisation rapide et un résultat esthétique. Laisse respirer la peau.
Dimensions 3 mm x 75 mm (pochette de 5, ACL 659 934.0, EAN 8470003025218) ; 6 mm x 75 mm (pochette de 3, ACL 659 935.7, EAN 8470002674271) ; 6 mm x 100 mm (pochette de 10, ACL 660 397.5, EAN 8470003025058).
Sutures cutanées pour plaie accidentelle ou incision chirurgicale. Elles peuvent être utilisées seules ou conjointement avec des fils ou des agrafes ou en renfort secondaire après ablation précoce des fils ou des agrafes pour en limiter les séquelles inesthétiques.

Remb Séc soc. Admis à la LPPR.
Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

STERITABS®-BIBERONS

comprimés de désinfection à froid des biberons

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent sécable : Boîte de 18 (ACL 486 016.5) sous emballage individuel (ALU/PE/papier) de 6.

COMPOSITION :
Troclosène sodique : 775 mg par comprimé.

PROPRIÉTÉS : L'emploi de Steritabs-Biberons permet une hygiène stricte des biberons, des tétines et des accessoires à la maison et en voyage.

UTILISATION :
Désinfection des biberons, des tétines et des accessoires.

MODE D'EMPLOI :
1. Pour préparer une solution désinfectante, ajouter 1 comprimé de Steritabs-Biberons dans un bac plastique rempli de 5 litres d'eau tiède.
2. Après chaque tétée, nettoyer soigneusement les biberons, tétines et accessoires à l'aide d'un goupillon et d'eau chaude savonneuse pour éliminer tous les dépôts de lait.
3. Bien rincer les biberons, tétines et accessoires à l'eau chaude.
4. Immerger complètement dans la solution les biberons, tétines et accessoires nettoyés en éliminant les bulles d'air. Refermer le couvercle du bac plastique. Attendre 30 minutes. Les biberons, tétines et accessoires peuvent rester immergés dans la solution désinfectante jusqu'à la prochaine tétée. Changer la solution désinfectante toutes les 24 heures.
   Nota : ne jamais utiliser un récipient métallique. Ne pas immerger d'objet métallique dans la solution désinfectante.
5. Bien se laver les mains pour retirer les biberons, tétines et accessoires désinfectés.
6. Égoutter les biberons, tétines et accessoires désinfectés avant usage. Il n'est pas nécessaire de les rincer à l'eau bouillie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler les comprimés. Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé : 6,97 €.

SOVEDIS
64, avenue de Paris
51700 Courthiézy
Tél : 03 26 58 21 55. Fax : 03 26 58 01 04
E-mail : sovedis@club-internet.fr
Site web : http://www.sovedisaquatabs.com

STERITABS® RÉSERVOIRS

désinfection des réservoirs

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent sécable : Boîte de 36 (ACL 649 714.8) sous emballage individuel (ALU/PE/papier) de 10.

COMPOSITION : Dichloro-s-triazinetrione de sodium : 775 mg par comprimé.

PROPRIÉTÉS : L'emploi de Steritabs permet de désinfecter, après lavage, les réservoirs de bateau, de 4x4 ou de camping-car.

UTILISATION :
Désinfection des réservoirs.

MODE D'EMPLOI :
1. Avant désinfection, nettoyer le réservoir à l'eau potable.
2. Remplir le réservoir au quart. Ajouter la quantité de Steritabs correspondant au volume total du réservoir.
3. Remplir totalement le réservoir avec de l'eau potable.
4. Laisser reposer 45 minutes (temps de contact).
5. Vider le réservoir et le rincer 2 fois avec de l'eau potable.

Contenance du réservoir	Nombre de comprimés
20 à 25 litres	½ comprimé
50 litres	1 comprimé
100 litres	2 comprimés
150 litres	3 comprimés
200 litres	4 comprimés
250 litres	5 comprimés
300 litres	6 comprimés

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler les comprimés. Tenir hors de portée des enfants.

Prix conseillé : 22,00 €.

SOVEDIS
64, avenue de Paris
51700 Courthiézy
Tél : 03 26 58 21 55. Fax : 03 26 58 01 04
E-mail : sovedis@club-internet.fr
Site web : http://www.sovedisaquatabs.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

STIEFEL® gamme

SOINS PEAUX SÈCHES ET SENSIBLES

PHYSIOGEL DERMO-NETTOYANT
nutri-hydratant quotidien

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Nettoyant visage : Flacon de 150 ml (EAN 3094904500978).

COMPOSITION : Aqua, PEG-75, cetearyl alcohol, disodium phosphate, sodium cocoyl isethionate, citric acid, methylparaben, propylparaben, butylparaben, parfum.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoyant doux et délicat.
- pH neutre.
- Sans savon.

PHYSIOGEL BASE LAVANTE
nutri-hydratant quotidien

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel douche : Flacon de 250 ml (EAN 3551597118243).

COMPOSITION : Aqua, polysorbate 20, PEG-120 methyl glucose dioleate, disodium cocoamphodiacetate, sodium cocoamphoacetate, sodium laureth sulfate, sodium chloride, methyl gluceth-20, citric acid, tocopherol.

PROPRIÉTÉS :
- Nettoyant doux et délicat.
- Convient aux peaux sèches et sensibles.
- Sans conservateur, parfum ou colorant.

PHYSIOGEL CRÈME
nutri-hydratant quotidien

PRÉSENTATION : Tube de 150 ml (EAN 3551597743728).

COMPOSITION : Aqua, caprylic/capric triglyceride, glycerin, pentylene glycol, Cocos nucifera oil, hydrogenated lecithin, Butyrospermum parkii butter, hydroxyethylcellulose, squalane, carbomer, xanthan gum, sodium carbomer, ceramide NP.

PROPRIÉTÉS :
- Hydratation* durable.
- Rend la peau moins sensible.
- Efficacité cliniquement prouvée : renforce et répare la barrière hydrolipidique de la peau.
- Sans conservateur, parfum ou colorant.

* Hydratation des couches superficielles de l'épiderme.

SOINS PEAUX SÈCHES, IRRITÉES ET RÉACTIVES

PHYSIOGEL AI CRÈME
soin apaisant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (EAN 3551597962884).

COMPOSITION : Aqua, Olea europaea fruit oil, glycerin, pentylene glycol, Elaeis guineensis oil, olus oil, hydrogenated lecithin, squalane, betaine, palmitamide MEA, sarcosine, acetamide MEA, hydroxyethylcellulose, carbomer, sodium carbomer, xanthan gum.

PROPRIÉTÉS :
- Soin hydratant* immédiat et durable.
- Apaise les peaux sèches, rouges et les démangeaisons.
- Efficacité cliniquement prouvée : renforce et répare la barrière hydrolipidique de la peau.
- Sans conservateur, parfum ou colorant.

* Hydratation des couches superficielles de l'épiderme.

GlaxoSmithKline Santé Grand Public
23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 17 58

STOMARGIL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule (enveloppe d'origine végétale) : Boîte de 30 (ACL 3401543469137).

COMPOSITION :
Extrait sec de myrtille, argile verte (illite), charbon végétal, huiles essentielles de cannelle de Ceylan et de mélisse.
Excipients : cellulose microcristalline, trisilicate de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique, silice, stéarate de magnésium végétal, hypromellose.

PROPRIÉTÉS : Stomargil est une association d'ingrédients d'origine naturelle, apportant une aide efficace aux troubles fonctionnels de la digestion (ballonnements, somnolence après les repas, aigreurs d'estomac).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 3 gélules, avant les repas et à espacer d'une heure avec la prise de médicaments par voie orale.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

CE STOMEX®

PRÉSENTATION :
Contention lombo-abdominale en tissu élastique.
Plastron antérieur en tissu indémaillable permettant la découpe en rond pour le passage des drains et poches de stomies, quel qu'en soit l'emplacement.
Tour de taille de 60 à plus de 100 cm.

INDICATIONS : Suite de stomie.

Tarif LPPR : 71,90 € (code 201E00032).
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE STOP URI

pince pénienne

FORMES/PRÉSENTATIONS : *Pince pénienne :* Kit de 2 pinces et 2 jeux de barrettes de 3 tailles différentes (ACL 3401060033866/EAN 3760233909002).

COMPOSITION : Mousse à mémoire de forme.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Réglage facile par des barrettes interchangeables. Confortable, discrète, lavable.

MODE D'EMPLOI :
Adapter au pénis pour comprimer et fermer l'urètre jusqu'à ce que le besoin d'uriner se fasse sentir.

Dispositif médical classe 1. Marquage CE.
Fabrication : France.

BIVEA MEDICAL
22, av Ferdinand-de-Lesseps. 33610 Canéjan
Tél : 05 57 26 09 00
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.com

CE STRUCTOVIAL®

solution stérile de hyaluronate de sodium pour injection intra-articulaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile, isotonique et viscoélastique à usage intra-articulaire : Seringues de 2 ml, prêtes à l'emploi, boîtes de 1 (ACL 3401043263655) et de 3 (ACL 3401043263716).
Le produit est stérile et à usage unique.
Le produit est stérilisé à la vapeur dans son blister. Aucun produit d'origine animale n'est utilisé au cours de la fabrication du produit ou en tant que matière première. Le produit ne contient aucune substance pharmaceutique.

COMPOSITION :
Hyaluronate de sodium (10 mg/1 ml), chlorure de sodium, monohydrogénophosphate de sodium, acide citrique, eau pour préparation injectable.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Le produit est un dispositif médical à usage humain pour des injections dans les articulations synoviales (du genou, de la hanche, de la cheville et de l'épaule) visant à restaurer les propriétés viscoélastiques naturelles du liquide synovial (viscosupplémentation). Il est indiqué dans le traitement de la douleur et de la raideur articulaires résultant de modifications dégénératives ou traumatiques au niveau des articulations synoviales (arthrose).
Performance et mécanisme d'action :
Chez les patients atteints d'une maladie articulaire dégénérative (arthrose), la viscoélasticité du liquide synovial est significativement altérée. Cette altération engendre un stress mécanique sur l'articulation et entraîne la dégradation du cartilage articulaire, ce qui provoque une limitation de la mobilité articulaire et des douleurs.
Grâce à ses propriétés de lubrification et d'amortissement des chocs, ce produit permet de réduire la douleur et d'améliorer la mobilité articulaire. Cet effet peut durer pendant plusieurs mois après un cycle de traitement de trois à cinq injections intra-articulaires.

CONTRE-INDICATIONS :
Le produit ne doit pas être administré à des patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants.
Ce produit étant administré par injection intra-articulaire, il ne doit pas être administré aux patients atteints d'arthrite bactérienne, afin d'éviter d'éventuelles complications.
Actuellement, on ne dispose d'aucune information sur d'éventuelles interactions indésirables avec d'autres traitements intra-articulaires.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Sortir du blister la seringue prête à l'emploi, retirer le capuchon en caoutchouc de l'embout Luer-Lock en le tournant doucement puis fixer une canule de taille appropriée sur la seringue en la tournant soigneusement.
En fonction de la taille de l'articulation, il peut être administré jusqu'à 2 ml par voie intra-articulaire :
- Dans le genou, de 3 à 5 injections du produit sont recommandées à une semaine d'intervalle.
- Dans la hanche, la cheville et l'épaule, le nombre d'injections peut varier de 1 à 5 et devra être choisi en

fonction de l'expérience clinique et du soulagement obtenu par les patients.
Il est possible de traiter plusieurs articulations simultanément et les cycles de traitement peuvent être répétés.
Afin d'éviter une infection intra-articulaire, utiliser une technique d'injection aseptique stricte.
Après l'administration du produit, il est recommandé de poser une poche de glace sur l'articulation traitée pendant 5 à 10 minutes afin d'éviter des douleurs et un gonflement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le produit doit être administré uniquement par un médecin formé à l'administration d'injections intra-articulaires. Il ou elle doit également posséder une bonne connaissance de tous les risques immunologiques et autres risques potentiels liés à l'utilisation d'un produit biologique.
- Le produit n'a pas été testé chez la femme enceinte, l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.
- Tenir le produit hors de la vue et de la portée des enfants.
- Le produit est à usage unique et la seringue ne doit en aucun cas être restérilisée après utilisation. Une réutilisation du produit engendre un risque potentiel d'infection pour le patient ou l'utilisateur.
- Ne pas utiliser si le blister a été ouvert et/ou endommagé.
- Ne pas utiliser une seringue dont le capuchon d'extrémité a été ouvert ou déplacé dans le blister.
- Ne pas administrer après la date de péremption.
- Une mise au repos relative (et non une immobilisation) pendant les 24 heures qui suivent chaque injection doit être conseillée aux patients, afin d'éviter toute pression sur les articulations traitées.

Effets indésirables :
Après l'administration, les patients peuvent ressentir divers symptômes au niveau de l'articulation traitée (douleur, sensation de chaleur, rougeur et gonflement).
Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec des produits similaires : arthralgie légère ou modérée ; dans de rares cas : éruption cutanée, épanchements articulaires aseptiques, prurit et crampes musculaires.
Les événements indésirables suivants ont été observés dans de très rares cas : réactions allergiques, choc anaphylactique, hémarthrose, phlébite, réaction pseudo-septique, réaction inflammatoire aiguë sévère, rhinopharyngite, raideur articulaire, tendinite, bursite, fièvre et myalgie.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le produit à température ambiante (2-25 °C/ 36-77 °F) et à l'abri du gel et de l'humidité.

Dispositif médical. Marquage CE 0123.
Fabriqué par : Croma Pharma GmbH, Industriezeile 6, 2100 Leobendorf, Autriche.
Distribué par :

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Division PIERRE FABRE HEALTH CARE
45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info scientifique : **0 800 326 326** Service & appel gratuits

SUPPLÉTINE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales.
Poudre : Boîte de 300 g, avec mesurette (ACL 817 827.5).

COMPOSITION :
Maltodextrines, protéines de lait hydrolysées, minéraux (glycérophosphate de calcium, citrate trisodique, lactate de calcium, sulfate de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, sulfate de zinc, sélénite de sodium, iodure de potassium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse), huile de poisson encapsulée (source de DHA) (lait, soja), vitamines (C, E, A, PP, D, B_5, K, B_2, B_1, B_6, B_9, H, B_{12}), chlorure de choline.

Analyse moyenne		Lait maternel* (composition moyenne p 100 ml)	Supplétine p 100 g	Supplétine p 4 g	Lait maternel 100 ml + Supplétine 4 %
Énergie	kcal	67	346	13,8	80,8
Protéines	g	1,62	23	0,9	2,5
Lipides	g	3,5	0,2	0,0	3,5
- Acide linoléique	mg	480	0	0,0	480,0
- Acide linolénique	mg	30	0	0,0	30,0
- Acide docosahexaènoïque	mg	11,2	40	1,6	12,8
- Acide arachidonique	mg	16,5	0	0,0	16,5
Glucides	g	7,3	63,1	2,5	9,8
- Lactose	g	7,3	1,2	0,0	7,3
Minéraux :					
- Calcium	mg	25	1300	52,0	77,0
- Phosphore	mg	14,5	867	34,7	49,2
- Magnésium	mg	3,3	100	4,0	7,3
- Sodium	mg	28	750	30,0	58,0
- Chlore	mg	58	750	30,0	88,0
- Potassium	mg	50	450	18,0	68,0
- Zinc	mg	0,37	17	0,7	1,1
- Cuivre	µg	38	900	36,0	74,0
- Sélénium	µg	2,4	63	2,5	4,9
- Manganèse	µg	0,36	165	6,6	7,0
- Fer	mg	0,09	0	0,0	0,1
- Iode	µg	17,8	312	12,5	30,3
Vitamines :					
- A	µg ER	158,4	3900	156,0	314,4
- E	mg ET	0,6	60	2,4	3,0
- K	µg	2	223	8,9	10,9
- D	UI	8	3000	120,0	128,0
- C	mg	4,4	300	12,0	16,4
- B1	µg	8,9	2745	109,8	118,7
- B2	µg	27	3030	121,2	148,2
- B6	µg	6,2	2266	90,6	96,8
- B12	µg	0,02	6	0,2	0,3
- B3	µg	210	42817	1712,7	1922,7
- B9	µg	3,1	877	35,1	38,2
- B8	µg	0,54	130	5,2	5,7
- B5	µg	230	13000	520,0	750,0

* *Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds) : Nutritional Care of Preterm Infants : Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2014, vol 110, pp 1-3 (DOI : 10.1159/000358451).*

PROPRIÉTÉS :
Supplétine 4 % est un produit destiné à la supplémentation du lait maternel afin de répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons prématurés ou de faible poids de naissance.
Supplétine 4 % c'est :

- 100 % de protéines partiellement hydrolysées dont 84,2 % avec un poids moléculaire inférieur à 1500 daltons.
- Un apport protéique augmenté (3,1 g/100 kcal).
- Un apport calorique élevé (80,8 kcal/100 ml).
- Un apport en DHA pour renforcer les teneurs en DHA du lait maternel et ainsi contribuer au développement cérébral et à l'acuité visuelle du prématuré.
- Des vitamines, du calcium, sodium, magnésium et phosphore en quantité adaptée.

La formule de Supplétine 4 % ne contient pas de fer pour ne pas altérer les propriétés antiseptiques et antibactériennes du lait maternel.
Osmolalité mesurée à 4 % T24* (n = 39) : 443 mOsm/kg.
* *ESPGHAN 2017, accepted abstract No:819, A. Sauret et al.*

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Avis important :
Il convient d'adapter la fortification du lait de femme au cas par cas en fonction de l'âge et du poids du prématuré. Supplétine s'utilise sous contrôle médical exclusif. Il convient de respecter scrupuleusement les précautions d'emploi pour éviter tout risque de surdosage et notamment toute surcharge osmolaire.

MODE D'EMPLOI :
Il est recommandé de peser la poudre et d'adapter la reconstitution de Supplétine au cas par cas et sans dépasser 4 %. Si l'on ne dispose pas d'une balance de précision (au milligramme), il est conseillé d'utiliser exclusivement la mesurette présente dans le produit.
Voici le protocole à respecter :

1. Bien se laver les mains avant toute manipulation.
2. Nettoyer et stériliser soigneusement les ustensiles.
3. Désinfecter l'emballage au moyen d'une solution ou lingette désinfectante.
4. Préparer la reconstitution de Supplétine dans le lait maternel soit en pesant directement la poudre (recommandé) soit en utilisant exclusivement la mesurette contenue dans la boîte (une mesurette rase = 1 g de poudre Supplétine) :
   a) Verser 1 à 4 mesurettes rases de Supplétine pour 100 ml de lait maternel à température ambiante. Toujours vérifier la mesure d'osmolalité avant, pendant et après le mélange de Supplétine dans le lait maternel.
   b) Agiter la préparation délicatement jusqu'à dissolution complète de la poudre.
5. Administrer à l'enfant dans l'heure qui suit la préparation. Jeter sans hésiter les restes non consommés.

MILUMEL
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
Site web : www.milumel.fr

SUPRADYN ® BOOST

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîte de 20 (ACL 3401546652512), soit 2 tubes de 10.

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p comprimé	% AJR*
Vitamines :		
- B_1	1,4 mg	127
- B_2	1,6 mg	114
- B_3-PP	18 mg	113
- B_5	6 mg	100
- B_6	2 mg	143
- B_8	150 µg	300
- B_9	200 µg	100
- B_{12}	1 µg	40
- C	60 mg	75
Minéraux :		
- Calcium	100 mg	13
- Magnésium	100 mg	27
- Zinc	9,5 mg	95
Autre substance :		
Extrait sec de graines de guarana	222,22 mg	-
- dont caféine	40 mg	-

* Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS :
Donne un « coup de fouet » grâce au guarana qu'il contient. Le guarana contribue à supprimer la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour, à prendre de préférence le matin, après le repas. Renouvelable les jours où le besoin s'en fait sentir.
Supradyn Boost est un complément alimentaire sans sucres, avec édulcorants, à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Déconseillé chez la femme enceinte ou qui allaite en raison de la présence de caféine.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
Contient une source de phénylalanine.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer le tube après usage. Conserver à une température inférieure à 30 °C.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

SUPRADYN INTENSIA ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à avaler : Boîte de 30 (ACL 3401578347028).
Comprimé effervescent : Boîte de 30 (ACL 3401577598926), soit 2 tubes de 15.
Stick : Boîte de 20 (ACL 3401160096921).

COMPOSITION :
Comprimé à avaler :

Analyse moyenne	p comprimé	% VNR*
Vitamines :		
- A	800 µg	100
- B_1	1,1 mg	100
- B_2	1,4 mg	100
- B_3-PP	16 mg	100
- B_5	6 mg	100
- B_6	1,4 mg	100
- B_8	50 µg	100
- B_9	200 µg	100
- B_{12}	2,5 µg	100
- C	80 mg	100
- D	5 µg	100
- E	12 mg	100
- K	25 µg	33
Minéraux :		
- Calcium	120 mg	15
- Magnésium	80 mg	21
- Fer	14 mg	100
- Iode	150 µg	100
- Zinc	10 mg	100
- Cuivre	1 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Sélénium	50 µg	91
- Molybdène	50 µg	100
Autre substance :		
- Coenzyme Q10	4,5 mg	–

* Valeurs nutritionnelles de référence.
Comprimé effervescent :

Analyse moyenne	p comprimé	% VNR*
Vitamines :		
- A	800 µg	100
- B_1	1,1 mg	100
- B_2	1,4 mg	100
- B_3-PP	16 mg	100
- B_5	6 mg	100
- B_6	1,4 mg	100
- B_8	50 µg	100
- B_9	200 µg	100
- B_{12}	2,5 µg	100
- C	80 mg	100
- D	5 µg	100
- E	12 mg	100
- K	25 µg	33
Minéraux :		
- Calcium	120 mg	15
- Magnésium	80 mg	21
- Fer	14 mg	100
- Iode	150 µg	100
- Zinc	10 mg	100
- Cuivre	1 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Sélénium	50 µg	91
- Molybdène	50 µg	100
Autre substance :		
- Coenzyme Q10	4,5 mg	–

* Valeurs nutritionnelles de référence.
Stick :

Analyse moyenne	p stick	% VNR*
Vitamines :		
- A	800 µg	100
- B_1	1,1 mg	100
- B_2	1,4 mg	100
- B_3-PP	16 mg	100
- B_5	6 mg	100
- B_6	1,4 mg	100
- B_8	50 µg	100
- B_9	200 µg	100

- B_{12}	2,5 µg	100
- C	80 mg	100
- D	5 µg	100
- E	12 mg	100
- K	25 µg	33
Minéraux :		
- Calcium	120 mg	15
- Magnésium	80 mg	21
- Fer	14 mg	100
- Cuivre	1 mg	100
- Iode	150 µg	100
- Zinc	10 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Sélénium	50 µg	91
- Molybdène	50 µg	100
Autre substance :		
- Coenzyme Q10	4,5 mg	–

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS : Supradyn Intensia est une formule spécifique au coenzyme Q10, riche en fer (comprimé à avaler et effervescent, stick) et contenant des vitamines et minéraux. Les vitamines B, C et minéraux qu'elle contient (sauf vitamine B_9, sélénium, molybdène, zinc, chrome) contribuent à maintenir un métabolisme énergétique normal.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé ou un stick (à prendre sans eau) par jour, à prendre de préférence le matin, après le repas.
A utiliser pendant 30 jours. A renouveler plusieurs fois par an si nécessaire.
Supradyn Intensia est un complément alimentaire (les comprimés effervescents et les sticks sont avec édulcorants) à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
Contient une source de phénylalanine (comprimé effervescent, stick).

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Comprimé à avaler et effervescent : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans son emballage d'origine hermétiquement fermé.
Stick : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans son emballage d'origine.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

SUPRADYN MAGNÉSIA®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé effervescent : Boîte de 30 (ACL 3401579882627), soit 2 tubes de 15.

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p comprimé	% AJR*
Vitamines :		
- B_1	1,4 mg	127
- B_2	1,6 mg	114
- B_3-PP	18 mg	113
- B_5	6 mg	100
- B_6	2 mg	143
- B_8	150 µg	300
- B_9	200 µg	100
- B_{12}	1 µg	40
- C	60 mg	75
Minéraux :		
- Magnésium	120 mg	32
- Calcium	120 mg	15
- Zinc	9,5 mg	95

* Apport journalier recommandé.

PROPRIÉTÉS : Supradyn Magnésia contient du calcium, du magnésium et des vitamines B et C pour aider au bon fonctionnement du système nerveux (sauf vitamines B_5 et B_9) et du métabolisme énergétique (sauf vitamine B_9).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour, à prendre de préférence le matin, après le repas.
A utiliser pendant 30 jours. A renouveler plusieurs fois par an si nécessaire.
Supradyn Magnésia est un complément alimentaire sans sucres avec édulcorants, à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.
Contient une source de phénylalanine.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Bien refermer le tube après usage. Conserver à une température inférieure à 25 °C.

©**BAYER HEALTHCARE**
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

SUPRADYN® RECHARGE 50 +

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à avaler : Boîte de 30 (ACL 3401554325439).

COMPOSITION :

	p cp	% des VNR*
Vitamines :		
- A	400 µg	50
- D	5 µg	100
- E	24 mg	200
- B_1	1,65 mg	150
- B_2	2,1 mg	150
- B_3/PP	24 mg	150
- B_5	9 mg	150
- B_6	2 mg	143
- B_9	200 µg	100
- B_{12}	2,5 µg	100
- B_8	75 µg	150
- C	160 mg	200
Minéraux :		
- Calcium	120 mg	15
- Magnésium	60 mg	16
- Fer	7 mg	50
- Cuivre	1 mg	100
- Iode	75 µg	50
- Zinc	10 mg	100
- Manganèse	2 mg	100
- Sélénium	50 µg	91
- Molybdène	50 µg	100
Autres substances :		
- Extrait de ginseng (0,75 % Rg1) correspondant à 50 mg d'extrait de ginseng (0,4 % Rg1)	26,67 mg	-
- Polyphénols d'olive	5 mg	-

* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS : Supradyn Recharge 50 + est un complément alimentaire, à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.
Supradyn Recharge 50 + est une formule spécifique pour les femmes, associant des polyphénols d'olive, du ginseng, 12 vitamines et 9 minéraux. Le ginseng qu'il contient aide à se sentir plus énergique et à améliorer sa vivacité.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour à avaler avec un grand verre d'eau, de préférence le matin, après un repas.
La durée d'utilisation recommandée est de 30 jours, à renouveler plusieurs fois dans l'année.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Réservé à l'adulte.
Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ce produit est déconseillé chez la femme enceinte et allaitante.
Tenir compte de la présence de ginseng qui peut abaisser la glycémie. A utiliser avec prudence chez les personnes diabétiques.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans son emballage d'origine hermétiquement fermé.

BAYER HEALTHCARE
(Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie. 74240 Gaillard
Tél Vert clients pharmacies : 08 00 44 29 31
Tél service clients grossistes et hôpitaux : 03 28 16 34 34
Tél Vert Info médic/Pharmacovigilance : 08 00 87 54 54

SUPRAFLOR® gélules
souches microbiotiques

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules : Boîtes de 14 (ACL 3401541202217) et de 30 (ACL 3401599187221), sous blisters.

COMPOSITION :
Agent de charge : maltodextrine. Préparation de ferments lactiques : *Bifidobacterium longum* Rosell-175, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus helveticus* Rosell-52, *Lactococcus lactis ssp. lactis* Rosell-1058, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* LAFTI B94 et *Lactobacillus acidophilus* Rosell-418 (**lait, soja**). Antiagglomérant : stéarate de magnésium. Antioxydant : acide ascorbique. *Enveloppe d'origine végétale :* hydroxypropylméthylcellulose.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire renfermant 6 souches microbiotiques rigoureusement sélectionnées pour leur capacité à survivre à l'acidité gastrique et aux sels biliaires. 11 milliards de souches microbiotiques par gélule mis en œuvre lors de la fabrication.
Conditionnement sous blister ultraprotecteur pour une conservation optimale pendant toute la durée de vie du produit.
Supraflor garantit une teneur en souches microbiotiques supérieure à 2 milliards d'Unités Formant Colonies (UFC) par gélule lors de l'utilisation du produit.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adulte et enfant à partir de 6 ans : 1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau au cours du repas, idéalement au petit déjeuner. Il est possible d'ouvrir la gélule pour incorporer les souches microbiotiques dans l'alimentation (crème dessert, compote, dessert lacté...) notamment pour les enfants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : http://www.arkopharma.fr

CE SUPRASORB® gamme
traitement des plaies chroniques en milieu humide

CE SUPRASORB A alginate de calcium stérile

PRÉSENTATION :
Boîte de 10 pansements.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
3401047947063	10 x 10 cm	25,13 €	1316633
3401047947124	10 x 20 cm	48,64 €	1342174

Indications de prise en charge :
Traitement séquentiel pour plaies chroniques très exsudatives en phase de détersion.

PROPRIÉTÉS : Fibres d'alginate de calcium pur (alginate de type M). Pansement doux, souple et conformable. Formation de gel au contact du sang et des exsudats.

INDICATIONS : Plaies fortement exsudatives, chroniques ou aiguës, superficielles ou profondes.

CONTRE-INDICATIONS :
Plaies sèches et brûlures du 3e degré.

Dispositif médical de classe II b.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE SUPRASORB P hydrocellulaire stérile

PRÉSENTATION :
Boîte de 10 pansements.

	ACL	Dimensions	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
Non adhésif	3401043188453	5 x 5 cm	7,17 €	1326666
	3401043188514	7,5 x 7,5 cm	13,42 €	1397732
	3401043188682	10 x 10 cm	25,91 €	1308668
	3401043188743	15 x 15 cm	56,30 €	1336558
	3401043188804	15 x 20 cm	73,59 €	1364342
Adhésif	3401043187913	7,5 x 7,5 cm	12,75 €	1308898
	3401043188163	10 x 10 cm	24,61 €	1365117
	3401043188224	15 x 15 cm	53,49 €	1335866
	3401043188392	15 x 20 cm	69,91 €	1359097
Sacrum	3401045731930	18 x 20,5 cm	77,41 €	1345907

Indications de prise en charge :
Plaies aiguës et chroniques dès la phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.

PROPRIÉTÉS : Mousse de polyuréthane. Limite l'adhérence à la plaie tout en garantissant une gestion efficace des exsudats. Perméable à la vapeur d'eau. Particulièrement souple et conformable.

INDICATIONS : Toutes les plaies moyennement exsudatives et superficielles.

CONTRE-INDICATIONS : Plaies infectées.

Dispositif médical de classe II b.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE SUPRASORB H hydrocolloïde stérile

PRÉSENTATION :
Boîte de 10 pansements.

	ACL	Dimensions	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
Standard	3401043188972	10 x 10 cm	25,13 €	1335004
	3401043189054	15 x 15 cm	54,61 €	1339090
	3401043189115	20 x 20 cm	94,89 €	1303688

Fin	3401045106950	5 x 5 cm	6,95 €	1387113
	3401043189283	5 x 10 cm	13,02 €	1321321
	3401043189344	5 x 20 cm	25,13 €	1335004
	3401043189405	10 x 10 cm	25,13 €	1335004
	3401043189573	15 x 15 cm	54,61 €	1339090
	3401043189634	20 x 20 cm	94,89 €	1303688
Sacrum	3401043189863	14 x 16 cm	48,64 €	1311446

Indications de prise en charge :
Plaies chroniques sans distinction de phase ou en phase d'épidermisation en cas de traitement séquentiel.

PROPRIÉTÉS : Pansement auto-adhésif composé d'une couche à base de CMC recouverte d'un film de polyuréthane.Très souple et conformable.

INDICATIONS :
Plaies superficielles peu à modérément exsudatives.

CONTRE-INDICATIONS : Plaies infectées.

Dispositif médical de classe II b.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE SUPRASORB G gel amorphe (seringue)

PRÉSENTATION :
Gel amorphe en seringue de 6 g (boîte de 10) et de 20 g (boîte de 20).

ACL	Présentations	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
3401095147231	seringue de 6 g	26,60 €	1311624

Indications de prise en charge :
Traitement séquentiel pour les plaies chroniques en phase de détersion.

PROPRIÉTÉS : Gel à base d'eau, de carboxyméthylcellulose et de propylèneglycol. Le gel permet de désagréger les tissus nécrotiques et d'éliminer les dépôts, en particulier dans les plaies profondes.

INDICATIONS : Plaies profondes nécrotiques.

CONTRE-INDICATIONS :
Plaies infectées, exsudatives et brûlures du 3e degré.

Dispositif médical de classe II b.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE SUPRASORB G hydrogel stérile (plaque)

PRÉSENTATION :
Gel en plaque de 5 x 6,5 cm et de 10 x 10 cm (boîtes de 5).

ACL	Présentations	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
3401060201340	pansement 5 x 6,5 cm	21,28 €	1396939
3401060201326	pansement 10 x 10 cm	26,60 €	1351109

Indications de prise en charge :
Traitement séquentiel pour les plaies chroniques en phase de détersion.

PROPRIÉTÉS : Pansement hydrogel à forte teneur en eau, non adhésif. Pansement biface transparent sur une matrice de polyéthylène. Perméable à la vapeur d'eau et aux gaz. Offre un milieu humide à la surface de la plaie.

INDICATIONS : Gère la douleur nociceptive liée à la plaie, assiste la détersion autolytique par hydratation. Adéquat sur plaie douloureuse telle que ulcère de jambe, radiodermite, brûlures superficielles.

CONTRE-INDICATIONS :
Plaies saignant abondamment ; brûlures du 3e degré ; sensibilité connue à l'un des composants du pansement. Contre-indiqué comme pansement secondaire pour les plaies cavitaires étroites.

Dispositif médical de classe II b.
Évaluation de conformité faite par le BSI (CE0086).
Fabricant : Activa Healthcare Ltd.
Lire la notice d'instruction.

CE SUPRASORB F film de polyuréthane

PRÉSENTATION :
Film transparent en rouleau :

ACL	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
3401044346463	10 cm x 1 m	0,81 €	1301353
3401043190692	10 cm x 10 m	8,09 €	1301985
3401043190753	15 cm x 10 m	8,09 €	1301985

Film transparent stérile (boîtes de 10) :

ACL	Dimensions	Tarif LPPR/ Prix public	Code LPPR
3401075630838	5 cm x 7 cm	5,11 €/7,41 €	1367837
3401075631088	10 cm x 12 cm	10,55 €/15,02 €	1384847
3401043190463	10 cm x 25 cm	11,45 €/16,03 €	1326927
3401075631149	15 cm x 20 cm	15,95 €/22,81 €	1344397
3401043190524	20 cm x 30 cm	24,95 €/36,18 €	1313037

Indications de prise en charge :
La prise en charge des plaques stériles est assurée :
- en tant que pansement primaire, pour les plaies chroniques et aiguës dans la phase d'épithélialisation de plaies peu ou pas exsudatives ;
- pour le recouvrement d'autres pansements stériles non adhésifs ;
- la protection de sites de cathéters intraveineux.

La prise en charge des rouleaux non stériles est assurée pour le recouvrement de pansements nécessitant une imperméabilité.

PROPRIÉTÉS : Film de polyuréthane recouvert d'un adhésif polyacrylate bien supporté par la peau et doublé de papier siliconé. Muni de bandes de renfort pour une application facile. Extensible, perméable à la vapeur d'eau et à l'air. Imperméable à l'eau et aux micro-organismes.

INDICATIONS : Toutes plaies non exsudatives et superficielles. Fixation d'un pansement primaire non adhésif.

CONTRE-INDICATIONS :
Plaies infectées très exsudatives et profondes.

Dispositif médical de classe II a.
Évaluation de conformité faite par le TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

SUPRO ® anti-transpirant pieds

action longue durée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Étui de 12 sachets (= 6 jours d'application ; ACL 3401573949821).

COMPOSITION : Talcum, kaolinum, potassium alum, amylum maydis, amylum orizae, acidum boricum, *Rosa centifolia*.

PROPRIÉTÉS : Absorbant, anti-perspirant, anti-septique. Hypersudation. Macération. Mycoses. Odeurs. Hygiène des pieds échauffés. Effet longue durée (utilisation tous les 3 à 6 mois).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser au-dessous de 13 ans.
- Poudrer sur des pieds sains sans lésions ouvertes.

MODE D'EMPLOI :
En usage externe, 1 sachet par jour et par pied.
En relais, utiliser Sudalun® au quotidien (dès 3 ans).
ACL 3401561241340.

Laboratoire SOPROLIN - QENOA
47600 Nérac. Tél/Fax : 05 53 65 85 56
E-mail : contact@qenoa.fr
Site web : www.qenoa.fr

SURFORTAN ® S

oligominéraux et vitamines - complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîte de 30 (ACL 976 792.1).

COMPOSITION :

Analyse moyenne	p capsule	% AJR*
Vitamines :		
- B1	1,1 mg	100
- B2	1,4 mg	100
- B5	6 mg	100
- B8	50 µg	100
- B9 (acide folique)	200 µg	100
- C	80 mg	100
- E	12 mg	100
Ginsénosides	19,8 mg	-
Fer	14 mg	100
Sélénium	55 µg	100
DHA	18 mg	-

* Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Supplémentation oligovitaminique fortement dosée en ginseng (extrait de Panax ginseng Meyer).

CONSEILS D'UTILISATION :
1 capsule par jour au milieu du déjeuner.

ALFASIGMA FRANCE
14, bd des Frères-Voisin. 92130 Issy-les-Moulineaux
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

CE SURGIFIX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Filet de maintien de pansements :

Code ACL	Désignation	Code LPPR	Tarif LPPR	PLV**
3401064873512	Doigt*	1301850	4,90 €	9,80 €
3401065105414	Poignet Adulte*	1301850	4,90 €	9,80 €
3401065105582	Main-Bras-Pied Adulte*	1301850	4,90 €	9,80 €
3401065993059	Genou-Jambe Adulte*	1301850	4,90 €	9,80 €
3401065993110	Tête-Cuisse Adulte*	1301850	4,90 €	9,80 €
3401065993288	Thorax Adulte*	1301850	4,90 €	9,80 €
3401065993349	Slip	-	Non remb	-
3401065992977	Ceinture ombilicale	-	Non remb	-

* Remboursés LPPR Classe 104C02.1 pour l'épidermolyse bulleuse.
** PLV : prix limite de vente.

COMPOSITION :
- Slip Surgifix : polyamide, polyester, élastomère.
- Autres présentations : polyester, nylon, latex.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
- Confortable, aéré et extensible, Surgifix n'entrave pas les mouvements et laisse respirer la peau.
- Non irritant, Surgifix est préconisé pour les peaux sensibles et fragiles.
- Lavable, Surgifix est réutilisable, sans perte de son élasticité.
- Surgifix ne colle pas.

Surgifix est indiqué dans le maintien de compresses et de pansements gras.
Le slip Surgifix est indiqué pour la protection périodique et la fixation de couche en cas d'incontinence.

MODE D'EMPLOI :
- Le filet se découpe afin de s'ajuster à la morphologie de la zone d'application.
- Dans toutes les versions de Surgifix, il est possible de donner de l'aisance en coupant un ou deux fils de maille supplémentaires.

Renouvellement :
- Le filet peut être lavé.
- Le filet peut être renouvelé à la fréquence jugée nécessaire par l'utilisateur.
- Le pansement, maintenu par le filet, peut être renouvelé sans obligatoirement changer le filet si celui-ci n'est pas abîmé ou souillé (sang, liquide...) : dans ce cas, soulever simplement le filet pour accéder au pansement (notamment pour les versions genou/jambe, main/pied/bras, dos/thorax).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Lire attentivement la notice avant utilisation.
Contre-indications :
Ne pas utiliser en cas d'allergie au latex.
NB : le slip ne contenant pas de latex, cette contre-indication ne s'applique donc pas pour ce modèle.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Maintenir Surgifix à température ambiante.
Ne pas dépasser 50 °C.

Dispositif médical marqué CE (classe I).

Laboratoires URGO
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 54 00 00
Site web : www.urgo.fr

SUVÉAL ® gamme

SUVÉAL ALLAITEMENT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 30, sous blister (ACL 3401577850796).

COMPOSITION : Huile de poisson sauvage à 10 % d'EPA et 50 % de DHA, extrait sec de fenouil (*Foeniculum vulgare Mill*), vitamine C, bisglycinate de fer, sulfate de zinc microencapsulé, vitamine B_3, vitamine E, vitamine B_5, vitamine B_6, vitamine B_9, vitamine D_3, iodure de potassium, sélénite de sodium, vitamine K_1. *Capsule :* gélatine de poisson sauvage.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour, pendant toute la durée de l'allaitement.

SUVÉAL ANTIOXYDANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules végétales : Boîte de 30, sous blister (ACL 3401577850918).

COMPOSITION : Extrait de thé vert, vitamine C, vitamine E naturelle, levure au sélénium, vitamine B_9, oléorésine de tomate, sulfate de zinc, coenzyme Q_{10}, vitamine B_3, stéarate de magnésium végétal, silice colloïdale, maltodextrine, vitamine B_6, vitamine B_2, picolinate de chrome.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule par jour, pendant 3 mois renouvelables.

SUVÉAL CAPILLAIRE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 60 (ACL 3401545108676).

COMPOSITION : Huile de bourrache à 18 % GLA, L cystine, gluconate de zinc, levure titrée en sélénium, vitamine B_3, vitamine E naturelle, huile de blé riche en céramides, vitamine B_5, vitamine B_6, vitamine B_2, vitamine B_1, vitamine B_9, vitamine B_8. *Capsule :* gélatine de poisson sauvage.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour, pendant 3 mois renouvelables.

SUVÉAL DUO

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîtes de 30 (ACL 3401598332622) et de 60 (ACL 3401545947527).
Comprimés à croquer : Boîte de 90 (ACL 3401520193345).

COMPOSITION :
Oméga 3 (huile de poisson 430 mg, DHA 50 %, EPA 10 %), vitamine C, zinc microencapsulé, épaississant : cire d'abeille jaune ; lutéine extraite de *Tagetes erecta*, vitamine E, zéaxanthine extraite de *Tagetes erecta*, tunique : gélatine de poisson sauvage à écailles et nageoires ; humectant : glycérol ; colorants : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune.
Forme comprimé à croquer : sans huile de poisson et sans zinc, avec vitamine B_2.

PROPRIÉTÉS :
Le zinc et le DHA contribuent au maintien d'une vision normale ; l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour, à prendre au milieu d'un repas avec un peu d'eau, ou 1 à 2 comprimés à croquer ou à dissoudre.

SUVÉAL GROSSESSE/GROSSESSE FER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules :
Sans fer : Boîte de 30, sous blister (ACL 3401577850628).
Avec fer : Boîtes de 30 (ACL 3401578849768) et de 90 (ACL 3401551645974), sous blisters.

COMPOSITION : Huile de poisson sauvage à 10 % d'EPA et 50 % de DHA, huile de soja, vitamine C, sulfate de zinc, sélénium, vitamine B_3, vitamine E naturelle, vitamine B_5, vitamine B_6, vitamine B_{12}, vitamine B_1, vitamine B_2, vitamine B_9, vitamine D_3, iodure de potassium, bisglycinate de fer (formule avec fer). *Capsule :* gélatine de poisson sauvage, colorant : oxyde de fer rouge.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour, tout au long de la grossesse.

SUVÉAL M (MATURITÉ)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 30, sous blister (ACL 3401577851168).

COMPOSITION : Huile de bourrache riche en GLA, vitamine C, huile de poisson, sulfate de zinc microencapsulé, vitamine B_3, vitamine E, bisglycinate de manganèse, bisglycinate de cuivre, colorants : oxyde de fer rouge, dioxide de titane, vitamine B_6, vitamine D_3, chlorure de chrome, sélénite de sodium, vitamine K, vitamine B_8.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour, pendant 3 mois renouvelables.

SUVÉAL SICCA

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsules : Boîte de 30 (ACL 3401595564378).

COMPOSITION : Huile de bourrache 213 mg (oméga 6), huile de poisson 120 mg (oméga 3), acide alpha-lipoïque, acide ascorbique (vitamine C), sulfate de zinc microencapsulé, vitamine E naturelle, vitamine B_3. *Capsule :* gélatine de poissons à écailles, colorant : oxyde de fer marron.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour, pendant 3 à 6 mois.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

SUVÉAL® INTIME CRANBERRY

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel lavant intime à base d'acide hyaluronique et de cranberry : Flacon de 200 ml (ACL 3401353755550).

PROPRIÉTÉS : Confort intime au quotidien.

CONSEILS D'UTILISATION : Usage quotidien.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

SUVEFRESH® INTIME

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Déodorant soin intime en spray : Aérosol de 125 ml (ACL 3401340643105).

PROPRIÉTÉS : Association de capteurs et régulateurs d'odeurs pour éliminer les odeurs désagréables, d'actifs purifiants à base de zinc et d'extraits de magnolia aux propriétés apaisantes.

CONSEILS D'UTILISATION : Agiter le flacon et vaporiser à une distance d'environ 15 cm de la zone intime ou sur la lingerie. Respecter un délai de quelques heures entre l'application du produit et l'utilisation d'un préservatif.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

SUVEGEL® APAISANT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel apaisant intime à base d'acide hyaluronique, de vitamine B_5 et d'extraits de plantes (Calendula, Aloe vera...) : Tube de 30 ml (ACL 3401051121695).

PROPRIÉTÉS : Soin complémentaire de la sécheresse intime à action hydratante et relipidante.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 1 à 2 fois par jour. Compatible avec les préservatifs.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

SUVEGEL IONIC®

capsules vaginales à base d'acide hyaluronique, complexe TIAB et Aloe vera

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule vaginale : Boîte de 10 (ACL 3401563077459).

COMPOSITION : TIAB (complexe à base d'ions argent) ; hyaluronate de sodium ; extraits d'Aloe vera *(Aloe barbadensis) ;* triglycéride caprylique/caprique, Peg-6 stéarate (et) stéarate de glycol (et) PEG-32 stéarate, stéarate de glycéryle.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Co-adjuvant dans le traitement des infections vaginales d'origines bactérienne, mycosique et virale, des lésions post-partum et dans la prévention des récidives de l'herpès simplex de type 2.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 capsule par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

SVR Laboratoire dermatologique

SOINS PEAUX GRASSES A TENDANCE ACNÉIQUE

SEBIACLEAR ACTIVE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401381331436).

COMPOSITION : Gluconolactone. Acide salicylique. Niacinamide. Agent matifiant. Sans paraben. pH physiologique. Sans AHA.

UTILISATION : Soin complet action renforcée. Boutons, points noirs, anti-marques. Imperfections sévères. Convient comme base de maquillage.

PROPRIÉTÉS :
Élimine les boutons et points noirs, corrige pores et brillance. Les marques résiduelles sont réduites.
La niacinamide limite la prolifération bactérienne et élimine les imperfections liées à l'inflammation.
L'association de la gluconolactone, de l'acide salicylique et de l'agent matifiant affine le grain de peau libère les pores obstrués, limite la formation des imperfections et régule l'excès de sébum.
Hypoallergénique. Non comédogène. Testé sur peaux sensibles à tendance acnéique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir, seul ou en complément de traitement dermatologique. Ensemble du visage. Éviter le contour des yeux.

SEBIACLEAR HYDRA

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401360167865).

COMPOSITION :
Niacinamide 5 %. Oméga céramides 8 %. Sucres hydrophiles. Non comédogène. Sans paraben. Parfum frais sans allergène.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), caprylic/capric triglyceride, niacinamide, *Butyrospermum parkii* (shea) butter extract, glycerin, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, methyl methacrylate crosspolymer, cyclopentasiloxane, cetyl alcohol, glyceryl stearate, cetyl dimethicone, saccharide isomerate, *Argania spinosa* kernel oil, dimethicone crosspolymer-3, glycolipids, glycosphingolipids, spent grain wax, tocopherol, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, ceteth-20, citric acid, PEG-75 stearate, pentylene glycol, sodium citrate, sodium polyacrylate starch, steareth-20, parfum (fragrance).

UTILISATION : Soin confort hydratant 48 h des peaux grasses fragilisées par les traitements desséchants.

PROPRIÉTÉS : Efficacité apaisante et réparatrice renforcée. Effet anti-marques rouges et brunes. Réduction des squames et des rugosités. Texture micro-aérée matifiante, non collante et non grasse. Effet peau de pêche.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/soir sur peau nettoyée. Excellente base de maquillage.

SEBIACLEAR MAT+PORES

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401381332846).

COMPOSITION : Gluconolactone. Acide salicylique. Agent matifiant sébo-régulateur. Parfum sans allergène. Sans paraben. pH physiologique. Sans AHA.

UTILISATION : Soin matifiant sébo-régulateur anti-pores dilatés. Peaux grasses à imperfections. Excellente base de maquillage.

PROPRIÉTÉS :
Correcteur anti-brillance, hydratant, matifiant longue durée, efficacité 8 heures. Pores resserrés. Texture fluide, oil-free, fini mat et velouté.
L'association de la gluconolactone et de l'acide salicylique purifie, lisse le grain de peau et réduit les imperfections.
La niacinamide limite la prolifération bactérienne.
L'agent matifiant sébo-régulateur normalise la production de sébum.
Les sucres hydrophiles permettent une hydratation pendant 72 heures.
Hypoallergénique. Non comédogène. Testé sur peaux grasses et sensibles.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage.

SEBIACLEAR CRÈME SPF 50

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401381332266).

COMPOSITION : Gluconolactone. Acide salicylique. Niacinamide. Filtres UVA/UVB. Agent matifiant sébo-régulateur. Sans paraben. pH physiologique. Sans AHA.

UTILISATION : Haute protection solaire matifiante anti-imperfections. Peaux grasses à imperfections.

PROPRIÉTÉS :
2 en 1, protection solaire et soin : réduit boutons et points noirs, hydrate et matifie toute la journée, prévient les marques et l'effet rebond liés aux UV. Texture fine oil-free, toucher sec et non gras.
La niacinamide limite la prolifération bactérienne et élimine les imperfections.
L'association de la gluconolactone et de l'acide salicylique purifie, lisse le grain de peau.
L'agent matifiant sébo-régulateur matifie et normalise la production de sébum.
Les filtres UVA/UVB protègent et préviennent les marques.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer uniformément sur le visage. Renouveler fréquemment l'application.

SEBIACLEAR GEL MOUSSANT

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401381332617) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401381332785).

COMPOSITION : Gluconolactone. Glycérine. Parfum. Sans alcool. Sans savon. Sans colorant. Sans paraben.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux grasses et sensibles à tendance acnéique. Visage.

PROPRIÉTÉS :
Purifie, nettoie sans dessécher. Élimine les impuretés, l'excès de sébum et désincruste les pores. Parfaitement nette, la peau est fraîche et matifiée.
La gluconolactone purifie et élimine les imperfections. La base lavante douce nettoie en profondeur.
Hypoallergénique. Testé sur peau à tendance acnéique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer sur peau mouillée, faire mousser puis rincer. Éviter le contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment.

SEBIACLEAR EAU MICELLAIRE

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401381332495).

COMPOSITION : Gluconolactone. Parfum. Sans alcool. Sans savon. Sans paraben.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux grasses et sensibles à tendance acnéique. Tous maquillages, même waterproof. Visage et yeux.

PROPRIÉTÉS :
Purifie, nettoie et démaquille. Élimine les impuretés et l'excès de sébum sans dessécher. Laisse la peau nette, fraîche et matifiée.
La gluconolactone purifie et élimine les imperfections.
Hypoallergénique. Non comédogène. Testé sur peau à tendance acnéique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et/ou soir à l'aide d'un coton.

SÉCHERESSE CUTANÉE

XÉRIAL peaux sèches et squameuses

XÉRIAL 10 LAIT CORPS

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401395565490) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401381382124).

COMPOSITION :
Technologie Urée Pure : 10 % d'urée pure, sérine, histidine, glycérine, protéase. Beurre de karité. Allantoïne. Sans parfum. Sans paraben. Émulsion E/H.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), urea, glycerin, cyclopentasiloxane, hexyldecyl stearate, *paraffinum liquidum* (mineral oil), dicaprylyl carbonate, *Butyrospermum parkii* butter (shea butter), sorbitol, polyglyceryl-4 isostearate, caprylic/capric triglyceride, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, hexyl laurate, sodium chloride, stearoxy dimethicone, serine, allantoin, histidine, bacillus ferment, tocopherol, disodium edta, propylene glycol, citric acid, pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydrocinnamate, potassium sorbate, phenoxyethanol, chlorphenesin, o-cymen-5-ol.

UTILISATION : Lait corps anti-squames. Préconisé après traitements dermatologiques desséchants. Soin quotidien pour peaux sèches et très sèches.

PROPRIÉTÉS :
Hydratant 24 heures.
Urée Pure : élimine les cellules mortes et hydrate intensément.
Allantoïne + beurre de karité : nourrit, protège et apaise les sensations de tiraillements.
Formulé pour une tolérance maximale. Testé sous contrôle dermatologique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 1 ou 2 fois par jour.

XÉRIAL 30 CRÈME

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (ACL 3401395565841).

COMPOSITION : Technologie Urée Pure : 30 % d'urée pure, sérine, histidine, glycérine, protéase. Beurre de karité. Allantoïne. Acide salicylique. Sans parfum. Sans paraben. Émulsion E/H.

UTILISATION : Soin quotidien pour peaux très sèches et rugueuses. Poils incarnés (bras, coudes, jambes, zones pilaires).

PROPRIÉTÉS :
Hydratant 24 heures.
Urée : réduit efficacement l'aspect granuleux, hydrate intensément.
Allantoïne + beurre de karité : nourrit, protège et apaise.
Formulé pour une tolérance maximale. Testé sous contrôle dermatologique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 1 à 2 fois par jour. Ne pas appliquer chez l'enfant de moins de 3 ans.

XÉRIAL 30 CRÈME PIEDS

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401381407179).

COMPOSITION : Technologie Urée Pure : 30 % d'urée pure, sérine, histidine, glycérine, protéase. Beurre de karité. Allantoïne. Acide salicylique. Vitamine B_5. Sans parfum. Sans paraben. Émulsion E/H.

UTILISATION : Soin pour pieds très secs et abîmés. Vise à prévenir l'apparition des callosités.

PROPRIÉTÉS :
Hydratant 24 heures.
Urée Pure : réduit l'aspect sec et abîmé de la peau, hydrate intensément, aide à prévenir l'apparition des callosités.
Vitamine B_5 + allantoïne : répare, protège et soulage.
Formulé pour une tolérance maximale. Testé sous contrôles dermatologique et podologique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer chaque jour sur les pieds. Ne pas appliquer chez l'enfant de moins de 3 ans.

XÉRIAL 50 EXTRÊME CRÈME PIEDS

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401381382353).

COMPOSITION : Technologie Urée Pure : 50 % d'urée pure, sérine, histidine, glycérine, protéase. Allantoïne. Acide salicylique. Sans parfum. Sans paraben. Émulsion E/H.

UTILISATION : Soin anti-callosités et durillons pour les pieds.

PROPRIÉTÉS :
Réduit les callosités et les durillons en 7 jours. Concentré en protéase et en acide salicylique pour une action en profondeur plus efficace.
Formulé pour une tolérance maximale. Testé sous contrôles dermatologique et podologique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer chaque jour sur la zone concernée jusqu'à l'effet recherché. En relais, appliquer chaque jour Xérial 30 Crème Pieds pour prévenir l'apparition des callosités. Peut aussi s'utiliser sur les callosités des mains et des coudes. Ne pas appliquer chez l'enfant de moins de 3 ans.

XÉRIAL PEEL MASQUE EXFOLIANT PIEDS

PRÉSENTATION : Chaussettes (ACL 3401360238091).

COMPOSITION :
Urée + Complexe peeling : 15 %.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), alcohol, lactic acid, isopentyldiol, isopropyl alcohol, PEG-60 hydrogenated castor oil, urea, butylene glycol, glycolic acid, ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, potassium hydroxide, squalane, glycerin, hydrogenated lecithin, *Camellia sinensis* leaf extract, *Clematis vitalba* leaf extract, *Equisetum arvense* extract, *Fucus vesiculosus* extract, *Hedera helix* (IVY) extract, *Spiraea ulmaria* flower extract, hydroxypropyl methylcellulose stearoxy ether, sodium methyl stearoyl taurate.

UTILISATION : Masque pour pieds secs et abîmés, callosités et rugosités.

PROPRIÉTÉS :
Masque chaussettes ultra-exfoliant pour un effet peau neuve.
Double action intensive : exfolie et hydrate la peau.
Les pieds deviennent lisses et doux, les callosités sont éliminées.

CONSEILS D'UTILISATION :
Porter les chaussettes pendant 1 heure puis rincer. 4 à 5 jours après, les peaux mortes commencent à se détacher naturellement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Usage unique, exclusivement réservé à l'adulte. Ne pas utiliser le produit en cas de fissures, crevasses, plaies, irritations, inflammations et problèmes spécifiques des pieds, ni en cas de diabète, de grossesse, ou d'allergie à un ingrédient du produit. Ne pas s'exposer au soleil tant que les pieds pèlent. Ne pas utiliser d'autres produits jusqu'à ce que la peau morte se soit retirée naturellement.

XÉRIAL 40 ONGLES

PRÉSENTATION : Tube-pinceau de 10 ml (ACL 3401395566091).

COMPOSITION : Technologie Urée Pure : 40 % d'urée pure, sérine, histidine, glycérine, protéase. Acide salicylique. Piroctone olamine. Sans parfum. Sans paraben.

UTILISATION : Ongles abîmés et/ou épaissis.

PROPRIÉTÉS : Lisse et protège l'ongle des agressions extérieures en assainissant la flore fongique. Réduit l'épaisseur de l'ongle.

CONSEILS D'UTILISATION : Peut s'utiliser seul ou en complément des traitements dermatologiques locaux sur avis médical. Lire attentivement la notice.

TOPIALYSE peaux à tendance atopique

TOPIALYSE BAUME INTENSIF

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360060722) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360060746).

COMPOSITION :
Aqua (purified water), *Gossypium herbaceum* (cotton) seed oil, hexyldecyl stearate, caprylic/capric triglyceride, *Cocos nucifera* (coconut) oil, niacinamide, C10-18 triglycerides, glycerin, C12-16 alcohols, glyceryl stearate, *Orbignya oleifera* seed oil, glyceryl stearate citrate, alpha-glucan oligosaccharide, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, hydrogenated lecithin, palmitic acid, pentylene glycol, xanthan gum.
Sans parfum. Sans paraben. Sans silicone. Sans colorant. Sans huile minérale. Sans conservateur. Sans MIT. Sans BHT.

UTILISATION :
Soin relipidant pour les peaux sèches à atopiques : nourrisson, enfant, adulte. Convient dès la naissance, hors prématurés.
Peaux sujettes aux irritations, à la sécheresse et au grattage sévères.

PROPRIÉTÉS :
Topialyse Baume Intensif, grâce à son action anti-récidive, diminue les sensations de grattage, permet d'espacer les crises de sécheresse et présente une « efficacité 48 h » en soulageant durablement les sensations de démangeaisons dues au dessèchement cutané.
Une formule minimaliste de 20 ingrédients pour une sécurité et une tolérance optimales : un sucre prébiotique rééquilibre la flore cutanée, la niacinamide à 4 % apaise les irritations et les rougeurs, la phase grasse ultra-concentrée (46 % : huile de coton 10 %, huile de coco 6 %, phospholipides, beurre de babassu, glycérine), source d'oméga 3, 6 et 9, relipide intensément et contribue à la réparation de la peau.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermato-pédiatrique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer sur l'ensemble du visage et/ou du corps préalablement nettoyés, en insistant sur les zones très sèches.

TOPIALYSE CRÈME

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360215825) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360215801).

COMPOSITION :
Enrichie en phase émolliente 27 %, enrichie en huile de coton, niacinamide 2 % et sucres hydrophiles.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), *Paraffinum liquidum* (mineral oil), *Cocos nucifera* (coconut) oil, *Gossypium herbaceum* (cotton) seed oil, petrolatum, C10-18 triglycerides, glycerin, hexyldecyl stearate, niacinamide, *Orbignya oleifera* seed oil, sodium polyacrylate, saccharide isomerate, tocopheryl acetate, tocopherol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, pentylene glycol, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, citric acid, xanthan gum, sodium citrate, parfum (fragrance).

UTILISATION : Peaux sèches et sensibles. Soin anti-dessèchement sans silicone. Nourrisson dès la naissance (hors prématuré), enfant, adulte. 27 % d'actifs émollients et hydratants pour protéger et restaurer la barrière cutanée des peaux fragilisées. Hypoallergénique. Testée sous contrôle pédiatrique et dermatologique.

PROPRIÉTÉS : Apaise les sensations de tiraillements et d'inconforts. Procure une nutrition intense et un confort durable. Parfum délicat sans allergène. Texture crémeuse, fraîche, légère et non collante. Dès la 1re application, la peau est douce, souple et veloutée.

CONSEILS D'UTILISATION : Visage, corps. Appliquer sur la peau préalablement nettoyée. Hypoallergénique. Testée sous contrôle pédiatrique et dermatologique.

TOPIALYSE BARRIÈRE

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401381381523).

COMPOSITION : Oméga 3, 6, 9 céramides. Acide glycyrrhizique. Peptide régulateur. Acide hyaluronique. Huile de crambe. Xylitol. Dérivé de polymère water-résistant. Sans méthylisothiazolinone. Sans parfum. Sans alcool. Sans paraben.

UTILISATION : Soin pour les peaux réactives ou irritées (grattage, stress et agressions quotidiennes), peaux sèches à tendance atopique, prévention des agressions liées aux détergents de l'enfant et de l'adulte. Mains et zones localisées : visage, corps, plis.

PROPRIÉTÉS :
Protège tout en limitant l'irritation et le grattage.
Les oméga 3, 6, 9 céramides restaurent la barrière cutanée. Les dérivés d'acide glycyrrhizique et de peptide régulateur rééquilibrent les mécanismes responsables de l'irritation et de l'incitation au grattage. L'acide hyaluronique HPM et le xylitol renforcent l'hydratation et protègent. Le polymère filmogène et water-résistant a une action « barrière ». L'huile de crambe réduit la perte insensible en eau et favorise le maintien de la barrière cutanée.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle dermatologique. Testé sur peaux à tendance atopique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 2 à 3 fois par jour. Réappliquer si nécessaire. Éviter le contour des yeux.

TOPIALYSE PALPÉBRAL
pour paupières sèches, irritées

PRÉSENTATION : Tube-canule de 15 ml (ACL 3401381382063).

COMPOSITION : Enrichi en oméga 3, 6, 9 céramides. Acide glycyrrhizique. Acide hyaluronique. Peptide régulateur. Sans parfum. Sans colorant. Sans paraben. Sans méthylisothiazolinone. Émulsion H/E.

UTILISATION : Soin pour paupières sèches et irritées de l'enfant et de l'adulte.

PROPRIÉTÉS :
Actions anti-irritation et anti-grattage.
Calme, apaise et hydrate la paupière.
Les oméga 3, 6, 9 céramides, associés à l'acide hyaluronique, restaurent la barrière cutanée et la protègent. Le peptide régulateur aide à rééquilibrer les mécanismes responsables de l'irritation et de l'incitation au grattage.
Hypoallergénique. Testé sous contrôle ophtalmologique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer une ou deux fois par jour en massant légèrement.

TOPIALYSE HUILE LAVANTE MICELLAIRE
sans sulfate

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (ACL 3401360180710) ou de 400 ml (ACL 3401360180734) et flacon-pompe de 1 L (EAN 3662361000296).

COMPOSITION : Enrichie en actifs relipidants et hydratants, source d'omégas 3, 6, 9. Niacinamide. Tensio-actifs haute tolérance. Sans sulfate. Sans paraben. Sans silicone.
Formule INCI : Aqua (purified water), glycerin, PEG-7 glyceryl cocoate, sodium C14-16 olefin sulfonate, cocobetaine, PEG-60 hydrogenated castor oil, lauroyl/myristoyl methyl glucamide, sodium olivamphoacetate, niacinamide, alpha-glucan oligosaccharide isomerate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, citric acid, *Gossyphium herbaceum* (cotton) seed oil, pentylene glycol sodium chloride, sodium citrate, parfum (fragrance).

UTILISATION : Produit d'hygiène à rincer pour nettoyer les peaux sèches à atopiques. Convient du nourrisson à l'adulte. Corps, visage, hygiène intime.

PROPRIÉTÉS : Action apaisante et anti-irritations pour restaurer la barrière cutanée et soulager les sensations de démangeaisons.

CONSEILS D'UTILISATION : Douche et/ou bain. Appliquer sur peau mouillée, faire mousser, rincer puis sécher délicatement sans frotter. Usage quotidien.

PEAUX SUJETTES AUX ROUGEURS

SENSIFINE AR CRÈME

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401360167872).

COMPOSITION :
Endothelyol® 2,5 %, extrait de réglisse et squalane végétal. Hypoallergénique. Non comédogène. Sans paraben.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), caprylic/capric triglyceride, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, glycerin, behenyl alcohol, silica, squalane, arachidyl alcohol, clyceryl stearate, caffeyl glucoside, carbomer, CI 10020, CI 42090, dipotassium glycyrrhizate, gallyl glucoside, methyl di-isopropyl propionamide, rosmarinyl glucoside, sodium sulfate, saccharide isomerate, 1,2-hexanediol, arachidyl glucoside, caprylyl glycol, citric acid, methyl methacrylate crosspolymer, pentylene glycol, sodium citrate, sodium hydroxide.

UTILISATION : Soin pour les peaux sujettes aux rougeurs (flush, peaux à tendance couperosique et rougeurs permanentes ou passagères). Convient aux hommes comme aux femmes.

PROPRIÉTÉS : Innovation thermorégulation : effet frais, calme instantanément et durablement les sensations d'échauffement et les rougeurs, plus action anti-récidive : prévient leur réapparition. Gel frais pénétrant, non gras, confort immédiat.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur peau nettoyée. Excellente base de maquillage.

SENSIFINE AR CRÈME RICHE

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3662361000081).

COMPOSITION :
Endothelyol 2,5 %, extrait de réglisse et squalane + beurre de karité. Non comédogène. Sans paraben.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), propanediol, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, caprylic/capric triglyceride, isohexadecane, glycerin, glyceryl stearate, cyclopentasiloxane, dimethicone, silica, squalane, cetyl alcohol, CI 10020, CI 42090, dipotassium glycyrrhizate, gallyl glucoside, methyl diisopropyl propionamide, rosmarinyl glucoside, sodium sulfate, caffeyl glucoside, saccharide isomerate, 1,2 hexanediol, caprylyl glycol, ceteth-20, citric acid, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, myristyl alcohol, myristyl glucoside, PEG-75 stearate, pentylene glycol, polyacrylate crosspolymer-6, polysorbate 60, sodium citrate, sorbitan isostearate, steareth-20, xanthan gum.

UTILISATION : Soin intensif hydratant apaisant anti-rougeurs pour les peaux sujettes aux rougeurs passagères ou permanentes. Convient aux hommes et aux femmes.

PROPRIÉTÉS : Actif effet frais « coupe-feu », calme instantanément et durablement les sensations d'échauffements et rougeurs + action anti-récidive.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et/ou soir sur peau nettoyée. Excellente base de maquillage. Hypoallergénique.

SENSIFINE AR EAU MICELLAIRE

PRÉSENTATION : Flacons-pompe de 200 ml (ACL 3401360167896) ou de 400 ml (ACL 3401360167902).

COMPOSITION : Agents hydratants et nettoyants. Niacinamide. Sans parfum. Sans paraben. Sans alcool. Sans silicone. Sans huile minérale.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), propanediol, PEG-6 caprylic/capric glycerides, PEG-7 glyceryl cocoate, pentylene glycol, polysorbate 20, niacinamide, 1,2-hexanediol, citric acid, sodium hydroxide, centrimonium bromide.

UTILISATION : Hygiène quotidienne des peaux sensibles à tendance couperosique. Testé sous contrôle dermatologique et ophtalmologique. Convient aux porteurs de lentilles. Tous maquillages même waterproof.

PROPRIÉTÉS : Nettoie, démaquille et soulage les peaux sensibles sujettes aux rougeurs. Effet frais immédiat, apaise les sensations d'échauffement et les rougeurs.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et/ou soir à l'aide d'un coton.

SENSIFINE AR SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167889).

COMPOSITION :
Endothélyol. Extrait de réglisse. Filtres UVA/UVB.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, di-isopropyl adipate, ethylhexyl methoxycinnamate, cetearyl alcohol, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, C12-15 alkyl benzoate, ceteareth-20, methyl methacrylate crosspolymer, glycerin, ethylhexyl triazone, silica, polymethyl methacrylate, dimethicone, polyester-7, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, phenylbenzimidazole sulfonic acid, aminomethyl propanol, arginine, caffeyl glucoside, cetearyl dimethicone crosspolymer, dipotassium glycyrrhizate, gallyl glucoside, rosmarinyl glucoside, squalane, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, citric acid, neopentyl glycol diheptanoate, pentylene glycol, polysorbate 60, sodium laureth sulfate, sorbitan isostearate, xanthan gum.

UTILISATION : Rougeurs permanentes ou passagères, petits vaisseaux apparents.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection solaire et soin apaisant anti-rougeurs. Crème fondante et hydratante pour un confort immédiat. Texture non grasse, incolore, sans traces blanches. Testée sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles, réactives, à rougeurs. Hypoallergénique. Non comédogène.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène sur le visage. Renouveler fréquemment l'application.

SOINS DE LA SUDATION

SPIRIAL CRÈME

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401320541643).

COMPOSITION : Chlorhydrate d'aluminium. Glycérine. Microsphères absorbantes. Sans parfum. Sans alcool. Émulsion H/E. Sans paraben.

UTILISATION : Soin pour la transpiration normale à excessive. Aisselles, pieds, mains, plis et visage. Sport. Stress. Toutes peaux même sensibles. Peut être utilisé chez les enfants de plus de 3 ans sur avis médical.

PROPRIÉTÉS :
Anti-transpirant, déodorant. Efficacité anti-transpirante : 48 heures.
L'agent anti-transpirant régule la transpiration et les microsphères absorbantes absorbent l'humidité.
Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer chaque jour sur une peau nettoyée.

SPIRIAL ROLL ON et SPIRIAL SPRAY

PRÉSENTATION : Flacon roll'on de 50 ml (ACL 3401320541582) et spray de 100 ml (ACL 3401320541704).

COMPOSITION : Chlorhydrate d'aluminium. Triéthylcitrate. Allantoïne. Microsphères absorbantes. Sans parfum. Sans alcool. Sans paraben.

UTILISATION : Déodorants pour une transpiration normale à excessive. Aisselles. Stress. Sport. Toutes les peaux même sensibles.

PROPRIÉTÉS :
Anti-transpirant, déodorant. Efficacité anti-transpirante : 48 heures.
L'agent anti-transpirant régule la transpiration. Le triéthylcitrate prévient les mauvaises odeurs. L'allantoïne apaise. Les microsphères absorbantes absorbent l'humidité.
Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer chaque jour sur une peau nettoyée.

SPIRIAL VÉGÉTAL

PRÉSENTATION : Flacon roll'on de 50 ml (ACL 3401320541414).

COMPOSITION : Complexe d'origine végétale : sauge, prêle, bambou. Sans sels d'aluminium. Sans alcool. Sans paraben.

UTILISATION : Déodorant pour la transpiration normale des peaux mêmes sensibles. Aisselles.

PROPRIÉTÉS :
Le complexe d'origine végétale, association d'actifs de sauge déodorante, prêle anti-transpirante et bambou absorbeur d'humidité, apporte une double action anti-transpirante 48 heures et déodorante. Anti-traces blanches et jaunes.
Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Application quotidienne, sur une peau propre et sèche. Peut être utilisé après épilation ou rasage.

SPIRIAL EXTRÊME DÉTRANSPIRANT INTENSIF

PRÉSENTATION : Flacon roll'on de 20 ml (ACL 3401360256323).

COMPOSITION :
Complexe sudo-régulateur 20 % : permet de réguler intensément la transpiration.
Niacinamide 4 % : protège et apaise la peau.
Formule INCI complète : Alcohol denat., aqua (purified water), aluminum chloride, aluminum sesquichlorohydrate, niacinamide, hydroxyethylcellulose.

UTILISATION : Transpiration excessive.

PROPRIÉTÉS : L'efficacité détranspirante dans une formule adaptée aux peaux les plus sensibles. Contrôle durablement la transpiration sans perturber son mécanisme naturel et évite la formation de mauvaises odeurs. Sans parfum.

CONSEILS D'UTILISATION : Pour une efficacité optimale, appliquer pendant 3 jours puis espacer les applications.

SOINS DÉPIGMENTANTS

CLAIRIAL CRÈME 10

PRÉSENTATION : Tube-canule de 40 ml (ACL 3401381382582).

COMPOSITION : Complexe dépigmentant Lumiwhite+, association d'actifs. Sans parfum. Sans paraben.

UTILISATION : Taches brunes étendues (mélasma, masque de grossesse). Visage, cou, décolleté. Convient également aux peaux ethniques.

PROPRIÉTÉS :
Favorise la disparition des taches brunes étendues, clarifie et unifie le teint. Le complexe dépigmentant Lumiwhite+ favorise le maintien de la tyrosinase inactive et le contrôle de la mélanogenèse.
Vitamine C : active l'éclat et éclaircit le teint.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Usage externe. Éviter le contact avec les yeux. Réservé exclusivement à l'adulte. Ne pas utiliser en cas de problème dermatologique et sur peau lésée. Ne pas s'exposer au soleil. En cas d'exposition au soleil, protéger impérativement la peau avec un écran solaire très haute protection.

CLAIRIAL SÉRUM

PRÉSENTATION : Tube compte-gouttes de 30 ml (ACL 3401360060753).

COMPOSITION : Complexe dépigmentant. Vitamine C optimisée. Bio-neige soft focus. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS :
Soin utilisant le complexe dépigmentant mimétique de la blancheur palmo-plantaire. Action unifiante et anti-taches intégrale longue durée. Efficacité anti-récidive : prévient et limite l'apparition des taches. Formulé et testé sur peaux claires à foncées. Texture surfine et blanche avec cristaux liquides hydratants, fini doux non collant, parfum délicat sans allergène. Hypoallergénique. Sans paraben.
Atténue et évite la récidive de tous les types de taches (lentigos, mélasmas...) sur tous les types de peaux de claires à foncées.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sous une crème. Tenir le tube verticalement et appuyer légèrement pour délivrer 4 doses de sérum. Toutes peaux, même sensibles. Visage, décolleté et mains.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Éviter le contact avec les yeux. Éviter les expositions solaires. En cas d'exposition au soleil, protéger la peau avec Clairial SPF 50+. Ne pas utiliser sur peau lésée.

CLAIRIAL PEEL

PRÉSENTATION : Flacon-pompe de 30 ml (ACL 3401344442773).

COMPOSITION : Acide citrique. Complexe dépigmentant Lumiwhite+, association d'actifs. Sans parfum. Sans paraben.

UTILISATION : Taches brunes localisées et étendues.

PROPRIÉTÉS : Accélère et optimise l'efficacité des soins dépigmentants, exfolie. L'acide citrique lisse et affine le grain de peau. Haut pouvoir dépigmentant.

CONSEILS D'UTILISATION :
En alternance avec Clairial Crème 10.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Usage externe. Éviter le contact avec les yeux. Réservé exclusivement à l'adulte. Ne pas utiliser en cas de problème dermatologique et sur peau lésée. Ne pas s'exposer au soleil. En cas d'exposition au soleil, protéger impérativement la peau avec un écran solaire très haute protection.

CLAIRIAL CRÈME SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401398845322).

COMPOSITION : Filtres protecteurs UVA/UVB. Complexe dépigmentant Lumiwhite+, association d'actifs. Sans parfum. Sans paraben.

UTILISATION : Taches brunes. Très haute protection solaire. Visage, cou, décolleté, mains, avant-bras.

PROPRIÉTÉS :
Atténue et prévient l'apparition des taches brunes. Les filtres protecteurs visent à prévenir l'apparition des taches brunes et éviter l'accentuation de celles déjà existantes. Le complexe dépigmentant Lumiwhite+ favorise le maintien de la tyrosinase inactive et le contrôle de la mélanogenèse.
Hypoallergénique. Non comédogène.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer uniformément sur le visage. Renouveler fréquemment l'application.

PEAUX INTOLÉRANTES et POLY-ALLERGIQUES

SENSIFINE FLUIDE

PRÉSENTATION : Tube airless de 40 ml (ACL 3401360091115).

COMPOSITION : Niacinamide 2 %. Huile de coton 6 %. Squalane végétal. Sans parfum. Sans paraben. Sans alcool. Sans conservateur. Sans silicone. Sans colorant. Sans allergène.

PROPRIÉTÉS :
Enrichie en niacinamide et élaborée à partir d'ingrédients sélectionnés pour leur tolérance extrême, cette formule minimaliste permet de réduire la réactivité cutanée.
Ce fluide à la texture onctueuse soulage, hydrate et apaise pour un confort retrouvé. Testé sur peaux hypersensibles et poly-allergiques sous contrôle dermatologique. pH physiologique. Non comédogène.
Soin dermo-apaisant qui hydrate, apaise et réduit la réactivité cutanée pour les peaux hypersensibles, intolérantes et poly-allergiques. Convient aux peaux normales à mixtes.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou.

SENSIFINE CRÈME

PRÉSENTATION : Tube airless de 40 ml (ACL 3401360091108).

COMPOSITION : Niacinamide 2 %. Huile de coton 10 %. Squalane végétal. Sans parfum. Sans paraben. Sans alcool. Sans conservateur. Sans silicone. Sans colorant. Sans allergène.

PROPRIÉTÉS :
Enrichie en niacinamide et élaborée à partir d'ingrédients sélectionnés pour leur tolérance extrême, cette formule minimaliste permet de réduire la réactivité cutanée.
Cette crème à la texture onctueuse soulage, hydrate et apaise pour un confort retrouvé. Testée sur peaux hypersensibles et poly-allergiques sous contrôle dermatologique. pH physiologique.
Soin dermo-apaisant qui hydrate, apaise et réduit la réactivité cutanée pour les peaux hypersensibles, intolérantes et poly-allergiques. Convient aux peaux normales à sèches.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou.

SENSIFINE DERMO-NETTOYANT

PRÉSENTATION : Flacons-pompe de 200 ml (ACL 3401360084070) et de 400 ml (ACL 3401360084063).

COMPOSITION : Enrichi en niacinamide. Sans parfum. Sans paraben. Sans alcool. Sans conservateur. Sans silicone. Sans colorant. Sans allergène. Sans huile minérale. Sans tensio-actif.

PROPRIÉTÉS :
La niacinamide permet l'apaisement et la restauration de la barrière protectrice de la peau. L'agent hydratant diminue les sensations d'inconfort, de tiraillements et de picotements. Testé sur peaux sensibles, sous contrôle dermatologique et ophtalmologique. Convient aux porteurs de lentilles.
Soin nettoyant et démaquillant pour les peaux hypersensibles, intolérantes et poly-allergiques. Convient à tous types de peaux.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer du bout des doigts en massant délicatement puis tamponner avec un coton sans frotter. Avec ou sans rinçage.

SENSIFINE DÉMAQUILLANT YEUX

PRÉSENTATION : Flacon de 125 ml (ACL 3401360084087).

COMPOSITION : Enrichi en niacinamide et en agent hydratant pour un confort d'utilisation. Sans parfum. Sans paraben. Sans alcool. Sans silicone.

PROPRIÉTÉS :
Le combiné niacinamide et agent hydratant permet un démaquillage en douceur pour les peaux les plus sensibles. Tous maquillages, même waterproof. Testé sur peaux sensibles sous contrôle dermatologique et ophtalmologique. Convient aux porteurs de lentilles. pH lacrymal. Hypoallergénique.
Démaquillant yeux sous forme de gelée micellaire pour un apaisement de la peau optimal.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer à l'aide d'un coton sans frotter.

ANTI-ÂGE

DENSITIUM BI-SERUM

PRÉSENTATION : Flacon de 2 x 15 ml (ACL 3401360237575).

COMPOSITION :
Enrichi en bio-calcium, acide hyaluronique et duo d'actifs visant à lutter contre le relâchement cutané. Testé sous contrôle dermatologique et sur peaux sensibles. Sans paraben, sans silicone. Non comédogène.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), dicaprylyl carbonate, isononyl isononanoate, hexyldecyl stearate, oleic/linoleic/linolenic polyglycerides, squalane, propanediol, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil, glyceryl behenate/eicosadioate, hydroxypropyl starch phosphate, *Argania spinosa* kernel oil, *Bixa orellana* seed extract, *Borago officinalis* seed oil, glycine soja (soybean) oil, glycolipids, glycosphingolipids, *Lavandula stoechas* extract, *Leontopodium alpinum callus* culture extract, *Lupinus albus* seed extract, *Oenothera biennis* (evening primrose) oil, *Sesamum indicum* (sesame) oil unsaponifiables, *Artemisia abrotanum* extract, calcium PCA, glycerin, hyaluronic acid, saccharide isomerate, tocopherol, 1,2-hexanediol, *Acacia senegal* gum, butylene glycol, caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, citric acid, pentylene glycol, sodium citrate, xanthan gum, alpha-isomethyl ionone, citronellol, d-limonene, linalool, parfum (fragrance).

UTILISATION :
Soin pour les peaux matures, visage, cou et double menton. Bi-sérum « anti-gravité » et nutrition intense.

PROPRIÉTÉS : Relâchement cutané, perte de densité, de volume, rides installées. Une double formule comprenant un sérum acqua-gélifié redensifiant et « anti-gravité » et un sérum nutritif éclat et anti-rides.

CONSEILS D'UTILISATION :
Exercer une pression puis mélanger les 2 formules dans le creux de la main. Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou seul ou avant la crème.

CICATRISANT

CICAVIT CRÈME

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 3401344502149) ou de 100 ml (ACL 3401344502200).

COMPOSITION :
Complexe derm-repair 43 % : actif réparateur, actif antibactérien, prébiotique.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), hydrogenated polyisobutene, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, glycerin, dimethiconol behenate, *Orbignya oleifera* seed oil, propanediol, ethylhexyl stearate, dimethicone, PEG-30 dipolyhydroxystearate, alpha-glucan oligosaccharide, caffeyl glucoside, disodium acetyl glucosamine phosphate, glucose, rhamnose, tocopherol, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, citric acid, glucuronic acid, magnesium sulfate, pentylene glycol, sodium hydroxide, xanthan gum, p-anisic acid.

UTILISATION :
Soulage et assainit les peaux abîmées, irritées suite à des altérations cutanées superficielles : écorchures, gerçures, rougeurs du siège, échauffements, coups de soleil, post-actes dermatologiques. Visage et corps. Nourrisson, enfant, adulte. Testée sous contrôle dermatologique. Hypoallergénique. Usage externe.

PROPRIÉTÉS : Accélère la réparation cutanée et réduit les rougeurs. Action anti-marques renforcée. Confort immédiat, pénétration rapide sans fini gras.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur les zones concernées propres et sèches 2 fois par jour, jusqu'à réparation complète. Peut s'appliquer en couche épaisse.

SOLAIRES

SUN SECURE CRÈME SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167803).

COMPOSITION :
Filtres 100 % organiques, sans paraben, sans octocrylène, sans alcool.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, di-isopropyl adipate, ethylhexyl methoxycinnamate, dimethicone, cetearyl alcohol, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, C12-15 alkyl benzoate, ceteareth-20, methyl methacrylate crosspolymer, glycerin, ethylhexyl triazone, silica, polymethyl methacrylate, polyester-7, niacinamide, phenylbenzimidazole sulfonic acid, aminomethyl propanol, arginine, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, cetearyl dimethicone crosspolymer, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, squalane, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, lysolecithin, neopentyl glycol diheptanoate, pentylene glycol, polysorbate 60, sodium laureth sulfate, sorbitan isostearate, xanthan gum, phenoxyethanol, parfum (fragrance).

UTILISATION :
Crème confort très haute protection qui cible tous les types de rayons néfastes pour la peau :
- UVA/UVB (10 % des rayons).
- Lumière visible + infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Nourrisson, enfant, adulte. Peaux sensibles à intolérantes au soleil. Texture onctueuse, pénétration rapide. Toucher non gras, non collant. Résistante à l'eau, à la transpiration et aux frottements. Délicat parfum d'été sans allergène, non photosensibilisant.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène pour couvrir le visage. Renouveler fréquemment l'application.

SUN SECURE FLUIDE SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167780).

COMPOSITION :
Filtres 100 % organiques, sans paraben, sans octocrylène, sans alcool.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), di-isopropyl adipate, ethylhexyl methoxycinnamate, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, homosalate, methyl methacrylate crosspolymer, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, C12-15 alkyl benzoate, cyclopentasiloxane, silica, beheneth-25, ethylhexyl triazone, polymethyl methacrylate, dimethicone, glyceryl stearate citrate, polyester-7, niacinamide, aminomethyl propanol, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, cetearyl dimethicone crosspolymer, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, decyl glucoside, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, glycerin, squalane, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, citric acid, disodium EDTA, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, lysolecithin, neopentyl glycol diheptanoate, pentylene glycol, polysorbate 60, sodium laureth sulfate, sorbitan isostearate, xanthan gum, phenoxyethanol, parfum (fragrance).

UTILISATION :
Fluide confort très haute protection qui cible tous les types de rayons néfastes pour la peau :
- UVA/UVB (10 % des rayons).
- Lumière visible + infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Nourrisson, enfant, adulte. Peaux sensibles à intolérantes au soleil. Texture légère absorbée immédiatement. Fini mat, non gras, non collant. Résistant à l'eau, à la transpiration et aux frottements. Délicat parfum d'été sans allergène, non photosensibilisant. Non comédogène.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène pour couvrir le visage. Renouveler fréquemment l'application.

SUN SECURE LAIT SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167797).

COMPOSITION :
Filtres 100 % organiques, sans paraben, sans octocrylène, sans alcool.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, di-isopropyl adipate, ethylhexyl methoxycinnamate, dimethicone, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, C12-15 alkyl benzoate, silica, methyl methacrylate crosspolymer, beheneth-25, ethylhexyl triazone, polymethyl methacrylate, polyester-7, niacinamide, phenylbenzimidazole sulfonic acid, aminomethyl propanol, arginine, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, glycerin, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, cetearyl alcohol, citric acid, disodium EDTA, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, lysolecithin, neopentyl glycol diheptanoate, pentylene glycol, polysorbate 60, sodium laureth sulfate, sorbitan isostearate, xanthan gum, coco-glucoside, phenoxyethanol, parfum (fragrance).

UTILISATION :
Lait hydratant très haute protection qui cible tous les types de rayons néfastes pour la peau :
- UVA/UVB (10 % des rayons).
- Lumière visible + infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Nourrisson, enfant, adulte. Peaux sensibles à intolérantes au soleil. Visage et corps. Texture fondante et veloutée qui pénètre instantanément. Toucher sec, fini invisible. Résistant à l'eau et aux frottements. Délicat parfum d'été sans allergène, non photosensibilisant.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer sur peau mouillée ou sèche, avant de s'exposer au soleil. Appliquer une dose suffisante et homogène. Renouveler fréquemment l'application. En cas d'utilisation chez le nourrisson, toujours lui faire porter des vêtements de protection et appliquer uniquement sur les zones exposées.

SUN SECURE BLUR SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167827).

COMPOSITION :
Filtres 100 % organiques, sans paraben, sans octocrylène, sans alcool.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), ethylhexyl methoxycinnamate, cyclopentasiloxane, polymethyl methacrylate, caprylyl methicone, glycerin, ethylhexyl triazone, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, PEG-12 dimethicone/PPG-20 crosspolymer, cetyl alcohol, glyceryl stearate, polyester-7, dimethicone, niacinamide, aminomethyl propanol, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, CI 15850, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, dimethicone crosspolymer-3, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, ceteth-20, dimethiconol, disodium EDTA, lysolecithin, neopentyl glycol diheptanoate, PEG-75 stearate, pentylene glycol, sodium laureth sulfate, sodium polyacrylate starch, steareth-20, triethoxycaprylylsilane, phenoxyethanol, parfum (fragrance), CI 77492.

UTILISATION : Protection qui cible 100 % des rayons du soleil. Avec l'*Integral Secure Technology*, SVR offre une protection optimale contre les UVA et UVB (10 % des rayons) mais aussi contre les autres rayons néfastes : lumière visible et infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Texture mousse qui fond instantanément pour flouter les défauts et unifier la peau visiblement. Effet peau nue, fini velouté. Délicat parfum d'été sans allergène, non photosensibilisant.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène pour couvrir le visage. Renouveler fréquemment l'application.

SUN SECURE BRUME SPF 50+

PRÉSENTATION :
Brumisateur de 200 ml (ACL 3401360167841).

COMPOSITION :
Filtres 100 % organiques, sans paraben ni octocrylène.
Formule INCI complète : Butane, alcohol denat., dicaprylyl carbonate, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, homosalate, di-isopropyl adipate, ethylhexyl methoxycinnamate, propane, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl triazone, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, polyester-7, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, tocopherol, tocopheryl acetate, aqua (purified water), caprylic/capric triglyceride, caprylyl glycol, disodium EDTA, lysolecithin, neopentyl glycol diheptanoate, parfum (fragrance).

UTILISATION : Grâce à l'*Integral Secure Technology*, SVR cible tous les types de rayons néfastes pour la peau : UVA + UVB (10 % des rayons), et lumière visible + infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Texture brume ultra-fine, effet frais, fini invisible. Résistante à l'eau, à la transpiration et aux frottements.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur peau mouillée ou sèche, généreusement et uniformément avant l'exposition.
Réduire cette quantité diminue nettement le niveau de protection. Renouveler fréquemment l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir transpiré, avoir nagé ou s'être essuyé. Éviter l'exposition solaire aux heures d'ensoleillement maximales (entre 12 et 16 h), sinon prévoir une protection vestimentaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Danger. Aérosol extrêmement inflammable. Récipient sous pression qui peut éclater sous l'effet de la chaleur. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer. Ne pas vaporiser sur une flamme nue ou sur toute autre source d'ignition. Ne pas perforer, ni brûler, même après usage. Tenir hors de portée des enfants. Protéger du rayonnement solaire. Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C/122 °F. Vaporiser dans les mains avant d'appliquer sur le visage. Éviter le contact avec les yeux.

SUN SECURE APRÈS SOLEIL

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (ACL 3401360167834).

COMPOSITION : Niacinamide.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), dimethicone, niacinamide, dicaprylyl carbonate, cetearyl alcohol, *Cocos nucifera* (coconut) oil, glycerin, isocetyl stearoyl stearate, glycol palmitate, saccharide isomerate, beta-carotene, *Candelilla cera* (*Euphorbia cerifera [candelilla]* wax), caprylhydroxamic acid, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, mica, titanium dioxide, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, ceteareth-20, citric acid, disodium EDTA, hydrogenated vegetable oil, lysolecithin, pentylene glycol, polyacrylate crosspolymer-6, silica, sodium citrate, sodium polyacrylate starch, vegetable oil, phenoxyethanol, parfum (fragrance), CI 77891.

PROPRIÉTÉS : Texture onctueuse et micro-aérée, qui fond sur la peau. Réhydrate durablement la peau et apaise les sensations d'échauffement. Une haute concentration en niacinamide pour une réparation des dommages cellulaires dus à l'exposition. La peau est réparée, le bronzage sublimé. Délicat parfum d'été sans allergène. Sans paraben. Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer sur peau propre et sèche. Renouveler fréquemment l'application.

SUN SECURE ÉCRAN MINÉRAL TEINTÉ PNM SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167773).

COMPOSITION :
Filtres minéraux. Non comédogène. Sans parfum. Sans paraben.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), zinc oxide [nano], cyclopentasiloxane, titanium dioxide [nano], hexyldecyl stearate, glycerin, CI 77891, caprylyl dimethicone ethoxy glucoside, sodium chloride, polyglyceryl-4 isostearate, alumina, cetyl dimethicone, niacinamide, tridecyl salicylate, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, polyhydroxystearic acid, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, alcohol, caprylyl glycol, dimethiconol, disodium EDTA, lysolecithin, magnesium sulfate, quaternium-90 bentonite, stearic acid, triethoxycaprylylsilane, phenoxyethanol, CI 77491, CI 77492, CI 77499.

UTILISATION : Grâce à l'*Integral Secure Technology*, SVR offre une protection optimale contre les UVA et UVB (10 % des rayons) mais aussi contre les autres rayons néfastes : lumière visible et infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Protection 100 % minérale pour les peaux intolérantes. Texture couvrante, toucher sec, spécialement formulée pour les peaux normales à mixtes. Unifie le teint toute la journée. Teinte universelle.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène pour couvrir le visage. Renouveler fréquemment l'application.

SUN SECURE ÉCRAN MINÉRAL TEINTÉ PS SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 3401360167766).

COMPOSITION :
Filtres minéraux. Sans parfum. Sans paraben.
Formule INCI complète : Aqua (purified water), zinc oxide [nano], titanium dioxide [nano], cyclopentasiloxane, hexyldecyl stearate, CI 77891, dimethicone, propanediol, sodium chloride, caprylyl dimethicone ethoxy glucoside, polyglyceryl-4 isostearate, silica, alumina, cetyl dimethicone, niacinamide, tridecyl salicylate, beta-carotene, caprylhydroxamic acid, *Daucus carota sativa* (carrot) root extract, glycine soja oil, hydrogenated phosphatidylcholine, lecithin, *Lepidium sativum* sprout extract, phenethyl alcohol, polyhydroxystearic acid, glycerin, titanium dioxide, tocopherol, tocopheryl acetate, 1,2-hexanediol, alcohol, caprylyl glycol, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, dimethiconol, disodium EDTA, lysolecithin, magnesium sulfate, quaternium-90 bentonite, stearic acid, triethoxycaprylylsilane, phenoxyethanol, CI 77491, CI 77492, CI 77499.

UTILISATION : Grâce à l'*Integral Secure Technology*, SVR offre une protection optimale contre les UVA et UVB (10 % des rayons) mais aussi contre les autres rayons néfastes : lumière visible et infrarouges (90 % des rayons).

PROPRIÉTÉS : Protection 100 % minérale pour les peaux intolérantes. Texture couvrante, fini velours, spécifiquement formulée pour les peaux sèches à très sèches. Unifie le teint toute la journée. Teinte universelle.

CONSEILS D'UTILISATION : Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène pour couvrir le visage. Renouveler fréquemment l'application.

Laboratoire SVR
2, rue de Lisbonne. 75008 Paris
Tél : 01 69 11 70 70. Fax : 01 69 11 70 77
Site web : www.labo-svr.com

SYMBIOSYS CYSTALIA ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stick orodispersible : Boîte de 30 (ACL 3401560314939).

COMPOSITION :
Canneberge [baie] (500 mg [36 mg de PAC-A et B]/stick). Micro-organismes encapsulés (2 milliards de bactéries/stick) : *Lactobacillus rhamnosus* LR06, *Lactobacillus plantarum* LP02. Édulcorants : sorbitol, xylitol. Agent de charge : maltodextrine. Arôme : myrtille. Antiagglomérant : dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Symbiosys Cystalia est un complément alimentaire contenant de la canneberge et des souches bactériennes.
Ces souches bactériennes sont protégées de l'acidité gastrique par un procédé de micro-encapsulation leur permettant d'arriver vivantes là où elles peuvent agir.
Sans allergène, Symbiosys Cystalia est privé des allergènes listés par la réglementation en vigueur (UE1169/2011) : blé, seigle, orge, avoine, kamut et leurs souches hybrides et dérivés, crustacés et dérivés, œufs et dérivés, poissons et dérivés, arachides et dérivés, soja et dérivés, lait et produits laitiers (incluant le lactose), fruits à coque, céleri, moutarde, graines de sésame et dérivés, lupin, mollusques et dérivés, et anhydride sulfureux à concentrations supérieures à 10 mg/kg ou 10 ml/l exprimées comme SO_2.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 stick chaque matin, pendant au moins 30 jours.
La poudre orodispersible du stick se dissout immédiatement en bouche pour une prise rapide et sans eau.
L'action des composants de Symbiosys Cystalia disparaît à l'arrêt de la prise du produit.
A prendre quotidiennement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Ne se substitue pas à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Risque d'interactions :
Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres compléments alimentaires ou médicaments.
Toutefois, Symbiosys Cystalia est composé de bactéries qui peuvent être inactivées par un traitement antibiotique.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25 °C.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr
Site web : http://www.symbiosys.com

SYMBIOSYS DEFENCIA ® gamme

SYMBIOSYS DEFENCIA ® adulte

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stick : Boîte de 30 (ACL 3401560315004).

COMPOSITION :
Micro-organismes encapsulés (6 milliards de bactéries/stick) : *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus plantarum* LP02. Fructo-oligosaccharides (FOS). Vitamine C (12 mg, 15 % des VNR). Agent de charge : maltodextrine. Antiagglomérant : dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Symbiosys Defencia adulte est un complément alimentaire destiné à l'adulte contenant les souches bactériennes *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus plantarum* LP02, ainsi que de la vitamine C qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.
Ces souches bactériennes sont protégées de l'acidité gastrique par un procédé de micro-encapsulation leur permettant d'atteindre vivantes l'intestin, là où elles peuvent agir.
Sans arôme, sans allergène, Symbiosys Defencia adulte est privé des allergènes listés par la réglementation en vigueur (UE1169/2011) : blé, seigle, orge, avoine, kamut et leurs souches hybrides et dérivés, crustacés et dérivés, œufs et dérivés, poissons et dérivés, arachides et dérivés, soja et dérivés, lait et produits laitiers (incluant le lactose), fruits à coque, céleri, moutarde, graines de sésame et dérivés, lupin, mollusques et dérivés, et anhydride sulfureux à concentrations supérieures à 10 mg/kg ou 10 ml/l exprimées comme SO_2.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 stick chaque matin, pendant au moins 30 jours.
Mélanger le contenu d'un stick dans une boisson froide ou tiède, puis boire immédiatement.
Dans tous les cas, ne pas mélanger à un aliment ou une boisson trop chaude.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Ne se substitue pas à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Risque d'interactions :
Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres compléments alimentaires ou médicaments.
Toutefois, Symbiosys Defencia adulte est composé de bactéries qui peuvent être inactivées par un traitement antibiotique.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25 °C.

SYMBIOSYS DEFENCIA ® enfant

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stick : Boîte de 30 (ACL 3401560314977).

COMPOSITION :
Micro-organismes encapsulés (2 milliards de bactéries/stick) : *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* GG. Vitamine D_3 (0,75 µg, 15 % VNR). Agent de charge : maltodextrine. Antiagglomérant : dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Symbiosys Defencia enfant est un complément alimentaire destiné à l'enfant dès 3 ans, contenant les souches bactériennes *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* GG, ainsi que de la vitamine D_3 qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire des enfants.
Ces souches bactériennes sont protégées de l'acidité gastrique par un procédé de micro-encapsulation leur permettant d'atteindre vivantes l'intestin, là où elles peuvent agir.
Sans arôme, sans allergène, Symbiosys Defencia enfant est privé des allergènes listés par la réglementation en vigueur (UE1169/2011) : blé, seigle, orge, avoine, kamut et leurs souches hybrides et dérivés, crustacés et dérivés, œufs et dérivés, poissons et dérivés, arachides et dérivés, soja et dérivés, lait et produits laitiers (incluant le lactose), fruits à coque, céleri, moutarde, graines de sésame et dérivés, lupin, mollusques et dérivés, et anhydride sulfureux à concentrations supérieures à 10 mg/kg ou 10 ml/l exprimées comme SO_2.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 stick chaque matin, pendant au moins 30 jours.
Mélanger le contenu d'un stick dans une boisson froide ou tiède, puis boire immédiatement.
Dans tous les cas, ne pas mélanger à un aliment ou une boisson trop chaude.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Enfant à partir de 3 ans.
Ne pas dépasser la dose recommandée.
Ne se substitue pas à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Risque d'interactions :
Il n'y a aucune interaction connue avec d'autres compléments alimentaires ou médicaments.
Toutefois, Symbiosys Defencia enfant est composé de bactéries qui peuvent être inactivées par un traitement antibiotique.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et à une température ne dépassant pas 25 °C.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr
Site web : http://www.symbiosys.com

CE SYNVISC ®
CE SYNVISC-ONE ®

PRÉSENTATION :
Hylane G-F 20 est disponible sous deux formes :
- Synvisc, 2 ml : seringue en verre de 2,25 ml (boîtes de 1 [ACL 3401078489921] et de 3 [ACL 3401076479283]).
- Synvisc-One, 6 ml : seringue en verre de 10 ml (ACL 3401048640222).

Hylane G-F 20 est un liquide stérile, apyrogène, viscoélastique contenant les polymères hylane A et hylane B produits à partir d'un extrait aviaire hautement purifié. Les hylanes sont des dérivés de l'hyaluronane (l'hyaluronate de sodium), et elles sont composées d'unités disaccharidiques récurrentes de N-acétylglucosamine et de glucuronate de sodium.
L'hylane A a un poids moléculaire moyen de 6 000 000 daltons et l'hylane B est un gel hydraté. Hylane G-F 20 contient de l'hylane A et de l'hylane B (8,0 mg ± 2,0 mg/ml) dans une solution physiologique de chlorure de sodium tamponnée (pH 7,2 ± 0,3).

COMPOSITION :
Pour 1 ml (Hylane G-F 20) : hylane 8,0 mg, chlorure de sodium 8,5 mg, phosphate disodique 0,16 mg, phosphate monosodique hydraté 0,04 mg, eau pour préparations injectables qs.
Synvisc contient 2 ml de Hylane G-F 20. Synvisc-One contient 6 ml de Hylane G-F 20.

PROPRIÉTÉS :
Hylane G-F 20 est biologiquement semblable à l'hyaluronane. L'hyaluronane est un constituant du liquide synovial qui lui confère sa viscoélasticité. Les propriétés mécaniques (viscoélastiques) de Hylane G-F 20 sont toutefois supérieures à celles du liquide synovial et des solutions d'hyaluronane de concentrations semblables. Hylane G-F 20 a une élasticité (coefficient de stockage G') à 2,5 Hz de 111 ± 13 pascals (Pa) et une viscosité (coefficient de perte G'') de 25 ± 2 Pa. L'élasticité et la viscosité du liquide synovial du genou de sujets âgés de 18 à 27 ans mesurées avec une méthode comparable à 2,5 Hz sont G' = 117 ± 13 Pa ; G'' = 45 ± 8 Pa. Les hylanes sont métabolisées dans l'organisme par la même voie que l'hyaluronane et les produits de leur dégradation ne sont pas toxiques.

INDICATIONS :
Hylane G-F 20 :
- est un agent de remplacement et un supplément temporaire du liquide synovial ;
- se révèle efficace lorsqu'il est administré dans tous les stades de l'affection articulaire ;
- se révèle le plus efficace lorsqu'il est administré à des patients dont l'activité physique régulière mobilise l'articulation atteinte ;
- exerce ses effets thérapeutiques en agissant comme viscosupplément, en rétablissant les propriétés physiologiques et rhéologiques des tissus de l'articulation touchée par l'arthrose.

La viscosupplémentation avec Hylane G-F 20 est un traitement qui permet de réduire la douleur et la gêne et d'accroître ainsi l'amplitude du mouvement de l'articulation. Les études *in vitro* ont démontré que Hylane G-F 20 protège les cellules du cartilage contre certaines lésions physiques et chimiques.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Avant de procéder à l'injection, informer le/la patient(e) que Synvisc et Synvisc-One sont constitués d'acide hyaluronique hautement purifié provenant d'une source aviaire.
Synvisc ne doit être administré que par voie intra-articulaire, et par un médecin, pour soulager la douleur associée à l'arthrose du genou, de la hanche, de la cheville et de l'épaule.
Synvisc-One ne doit être administré que par voie intra-articulaire, et par un médecin, pour soulager la douleur associée à l'arthrose du genou.
- Ne pas utiliser Hylane G-F 20 si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- Le contenu de la seringue doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'emballage.
- Aspirer le liquide synovial ou tout épanchement avant chaque injection de Hylane G-F 20.
- Injecter Synvisc à température ambiante.
- Pour retirer la seringue de la coque thermoformée (ou du plateau), la saisir par le corps sans toucher la tige de piston.
- Injecter Synvisc en appliquant les méthodes d'asepsie strictes et en accordant une attention particulière au retrait du capuchon à l'extrémité de la seringue.
- Dévisser le capuchon gris à l'extrémité de la seringue avant de le retirer afin de minimiser les fuites de produit.
- Utiliser une aiguille de diamètre approprié :
  - Synvisc : 18 à 22 gauges ;
    Utiliser une aiguille de longueur adéquate, selon l'articulation à traiter.
  - Synvisc-One : 18 à 20 gauges.
- Pour assurer un raccordement étanche et prévenir toute fuite lors de l'administration, adapter solidement l'aiguille au collier de serrage de type Luer de la seringue.
- Ne pas serrer ou exercer une pression excessive pour fixer l'aiguille ou retirer sa gaine sous peine de casser l'extrémité de la seringue.
- Injecter seulement dans l'espace synovial, en effectuant l'opération, si besoin est, sous guidage fluoroscopique, notamment dans le cas du traitement des articulations de la hanche et de l'épaule.
- Le contenu de la seringue est à usage unique exclusivement. Comme les recommandations de posologie l'indiquent, injecter le volume entier de la seringue (2 ml pour Synvisc et 6 ml pour Synvisc-One). Jeter tout le produit Synvisc/Synvisc-One non utilisé restant.
- Lorsque l'on travaille sous contrôle radioscopique, un produit de contraste ionique ou non ionique peut être utilisé. Ne pas utiliser plus de 1 ml de produit de contraste par 2 ml de Hylane G-F 20.
- Ne pas stériliser de nouveau Hylane G-F 20.

POSOLOGIE :
La posologie de Hylane G-F 20 dépend de l'articulation à traiter.
Arthrose du genou :
Synvisc :
Il est recommandé d'administrer Synvisc selon un schéma posologique de 3 injections de 2 ml dans le genou, à une semaine d'intervalle chacune. Pour obtenir un effet optimal, il est essentiel d'administrer les 3 injections. La dose maximale recommandée est de 6 injections pendant une période de 6 mois, en prévoyant un intervalle d'au moins 4 semaines entre les cycles de traitement.
Synvisc-One :
Il est recommandé d'administrer Synvisc-One selon un schéma posologique d'une injection de 6 ml dans le genou. Une seconde injection peut être pratiquée 6 mois après la première, si les symptômes du patient le justifient.
Arthrose de la hanche, de la cheville et de l'épaule :
Synvisc :
Il est recommandé d'administrer Synvisc selon un schéma posologique initial d'une seule injection de 2 ml. Si toutefois, un soulagement symptomatique adéquat n'est pas obtenu après cette injection, il est recommandé d'administrer une deuxième injection de 2 ml. Les données cliniques ont montré que les patients sentent mieux le bénéfice de cette deuxième injection lorsqu'elle est administrée entre 1 et 3 mois après la première injection.
Durée des effets :
Le traitement avec Hylane G-F 20 n'agit que sur l'articulation traitée ; il n'entraîne aucun effet systémique.
Synvisc :
Pour les patients qui réagissent favorablement au traitement, la durée de l'effet thérapeutique est généralement de 26 semaines maximum, bien que des durées d'efficacité plus longue ou plus courte aient été observées. Toutefois, des données cliniques prospectives ont révélé que les patients souffrant d'arthrose du genou avaient réagi favorablement au traitement jusqu'à 52 semaines, après une seule série de trois injections de Synvisc.
Synvisc-One :
Des données d'essais cliniques prospectifs chez des patients souffrant d'arthrose du genou ont montré une diminution de la douleur jusqu'à 52 semaines à la suite d'une injection unique de Synvisc-One, ainsi qu'une diminution de la raideur et une amélioration de la fonctionnalité.
Les données cliniques d'un essai en double aveugle randomisé et contrôlé chez des patients atteints d'arthrose du genou ont montré une réduction statistiquement et cliniquement significative de la douleur par rapport au placebo. Un total de 253 patients a été traité (124 ont reçu Synvisc-One et 129 ont reçu un placebo). Sur 26 semaines, les patients recevant Synvisc-One ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la douleur par rapport aux valeurs de référence de 36 %, tandis que les patients du groupe placebo ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la douleur par rapport aux valeurs de référence de 29 %.
D'autres données cliniques prospectives provenant de 2 études multicentriques en ouvert chez des patients atteints d'arthrose du genou ont montré des améliorations statistiquement significatives du soulagement de la douleur par rapport aux valeurs de référence pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines après une administration unique de Synvisc-One.
Dans la première étude, les résultats obtenus auprès de 394 patients ayant reçu Synvisc-One ont révélé un changement statistiquement significatif du score obtenu sur l'échelle WOMAC A1 - sous échelle de la douleur à la marche - (28 ± 19,89 mm sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 100 mm) à la semaine 26 par rapport aux valeurs de référence. En outre, des changements statistiquement significatifs par rapport aux scores de référence sur les échelles WOMAC A1 et WOMAC A, B et C ont été observés pendant les 6 périodes d'observation entre la semaine 1 et la semaine 52, confirmant une amélioration du soulagement de la douleur à la marche et de la douleur (WOMAC A1 - 32,7 ± 19,95 mm ; WOMAC A - 29,18 ± 19,158 mm), une diminution de la raideur (WOMAC B - 25,77 ± 22,047 mm) et une amélioration de la fonctionnalité (WOMAC C - 25,72 ± 19,449 mm) sur 52 semaines.
Dans la seconde étude, 571 patients ayant reçu Synvisc-One ont présenté une amélioration statistiquement significative de la douleur sur 26 semaines, telle que mesurée par le questionnaire verbal de la douleur (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). L'évaluation moyenne de la douleur a montré une amélioration du soulagement, avec un score de 3,20 lors de la visite de référence baissant jusqu'à 2,24 à la visite de 26 semaines, et 64,6 % de patients atteignant le soulagement de la douleur. Les critères secondaires d'évaluation ont révélé une amélioration statistiquement significative des scores VPQ, quels que soient les points temporels d'observation, de la semaine 1 à la semaine 52, avec des scores moyens VPQ diminuant de 3,20 à la visite de référence à 2,26 à la visite de la semaine 52, et 61,5 % des patients atteignant le soulagement de la douleur.

CONTRE-INDICATIONS :
- En présence d'une stase veineuse ou lymphatique dans le membre correspondant, on ne doit pas injecter Hylane G-F 20 dans l'articulation.
- On ne doit pas injecter Hylane G-F 20 dans une articulation infectée ou gravement enflammée ou chez des patients ayant une affection cutanée ou une infection au niveau du site de l'injection.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Mises en garde :
- Ne pas injecter par voie intravasculaire.
- Ne pas injecter en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule. Des effets indésirables, généralement au niveau de la zone d'injection, ont été observés après injection extra-articulaire de Synvisc.
- Ne pas utiliser en concomitance avec des désinfectants contenant des sels d'ammonium quaternaire pour la préparation de la peau car le hyaluronane peut précipiter en leur présence.

Précautions :
- Ne pas administrer Hylane G-F 20 en présence d'un épanchement important dans l'articulation avant l'injection.
- Comme après toute intervention invasive dans l'articulation, il est recommandé au patient d'éviter toute activité physique intense après l'injection intra-articulaire et de reprendre des activités normales après quelques jours.
- Hylane G-F 20 n'a pas été évalué chez les femmes enceintes ni chez les enfants de moins de 18 ans.
- Hylane G-F 20 contient une faible quantité de protéines aviaires et ne doit pas être administré à des personnes présentant une hypersensibilité à ces protéines.

Effets indésirables :
- Les injections intra-articulaires de Hylane G-F 20 peuvent entraîner une douleur, un œdème et/ou un épanchement passagers. Des cas d'inflammation aiguë caractérisée par une douleur articulaire, un œdème, un épanchement et parfois une sensation de chaleur et/ou une rigidité au niveau de l'articulation ont été rapportés suite à une injection intra-articulaire de Synvisc ou Synvisc-One. L'analyse du liquide synovial révèle un liquide aseptique sans cristaux. Cette réaction répond bien souvent, et en quelques jours, à un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des stéroïdes administrés par voie intra-articulaire et/ou une arthrocentèse. Un bénéfice thérapeutique est toujours possible après des réactions de ce type.
- Aucun cas d'infection intra-articulaire n'est survenu lors des essais cliniques avec Synvisc/Synvisc-One ; de rares cas ont été rapportés après la commercialisation de Synvisc.
- Des réactions d'hypersensibilité incluant une réaction anaphylactique, une réaction anaphylactoïde, un choc anaphylactique et un angiœdème ont également été signalées.
- Les réactions systémiques rares, rapportées après l'administration de Synvisc, sont les suivantes : érythème, urticaire, démangeaison, fièvre, nausée, céphalée, étourdissement, frissons, crampes musculaires, paresthésie, œdème périphérique, malaise, difficultés respiratoires, bouffées de chaleur et œdème facial. Les essais cliniques contrôlés avec Synvisc n'ont permis de relever aucune différence statistique significative dans le nombre ou les types d'effets systémiques indésirables entre le groupe de patients traités par Synvisc et le groupe témoin.
- Dans l'essai contrôlé avec Synvisc-One, la fréquence et les types d'effets indésirables étaient similaires dans le groupe ayant reçu Synvisc-One et le groupe ayant reçu un placebo.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Le contenu de chaque seringue est stérile et non pyrogène. Conserver entre + 2 °C et + 30 °C. Ne pas congeler.

Prix conseillé :
Synvisc, boîte de 1 seringue : 72,00 €.
Synvisc, boîte de 3 seringues : 167,00 €.
Synvisc-One, boîte de 1 seringue : 198,50 €.
Dispositif médical de classe III. Marquage CE 0086 (2003).

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

SYSTANE® BALANCE
gouttes oculaires lubrifiantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile :* Flacon de 10 ml (ACL 3401554372105).
* Stérilisée par un processus associant vapeur et filtration.

COMPOSITION : Propylène glycol, hydroxypropyl guar, huile minérale, dimyristoyl phosphatidylglycérol, stéarate de polyoxyl 40, tristéarate de sorbitan, acide borique, sorbitol, édétate de sodium. *Conservateur :* Polyquad® (polyquaternium-1) à 0,001 %.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Systane Balance est un produit lubrifiant de nature lipidique, préconisé en cas d'œil sec. Il lubrifie la surface oculaire, augmente et stabilise la couche lipidique du film lacrymal et réduit l'évaporation excessive de larmes. Systane Balance apporte un soulagement durable des symptômes de l'œil sec tels que brûlures et irritation.

CONSEILS D'UTILISATION :
Peut être utilisé autant de fois que nécessaire pendant la journée.
Peut être utilisé en cas d'œil sec associé au port de lentilles de contact, en instillant les gouttes avant la pose et après le retrait des lentilles de contact.
Bien agiter avant utilisation. Mettre les gouttes dans l'œil puis cligner des yeux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Pour bien utiliser le produit, il est essentiel de suivre les instructions du spécialiste et toutes celles de la notice.
En cas de gêne oculaire persistante, de larmoiement excessif, de modifications de la vision ou de rougeur de l'œil, consulter un ophtalmologiste car le problème pourrait s'aggraver.
- Pour éviter toute contamination, ne jamais rien toucher avec l'embout du flacon.
- Replacer le bouchon après chaque utilisation.
- A conserver à température ambiante.
- Garder le flacon bien fermé lorsque le produit n'est pas utilisé.
- A utiliser avant la date de péremption indiquée sur le produit.
- Jeter toute solution restante six mois après la première ouverture.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

CONTRE-INDICATIONS :
Les personnes allergiques à l'un des composants de Systane Balance ne doivent pas utiliser ce produit.

Tarif LPPR : 10,04 € (code LPPR 1152893).
Prix public : 12,74 €.
Indication de prise en charge :
Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.
Modalités d'utilisation et de prescription :
- La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien.
- La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement.
- Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique.

Marquage CE 0123.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SYSTANE® Gel Drops
gel oculaire lubrifiant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile :* Flacon de 10 ml (ACL 3401554371733).
* Stérilisée par un processus associant vapeur et filtration.

COMPOSITION : Polyéthylène glycol 400, propylène glycol, hydroxypropyl guar, sorbitol, aminométhylpropanol, acide borique, chlorure de potassium, chlorure de sodium, édétate disodique. *Conservateur :* Polyquad® (polyquaternium-1) à 0,001 %.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Systane Gel Drops est conçu pour lubrifier et reconstituer la surface oculaire, en la protégeant de nouveaux dommages.
Il apporte un soulagement temporaire des symptômes oculaires, modérés à sévères, dus à la sécheresse de l'œil, comme inconfort, brûlure et irritation.

CONSEILS D'UTILISATION :
Peut être utilisé autant de fois que nécessaire pendant la journée et la nuit.
Peut être utilisé en cas d'œil sec associé au port de lentilles de contact, en instillant les gouttes avant la pose et après le retrait des lentilles de contact.
Bien agiter avant utilisation. Mettre les gouttes dans l'œil puis cligner des yeux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Pour bien utiliser le produit, il est essentiel de suivre les instructions du spécialiste et toutes celles de la notice.
En cas de gêne oculaire persistante, de larmoiement excessif, de modifications de la vision ou de rougeur de l'œil, consulter un ophtalmologiste car le problème pourrait s'aggraver.
- Pour éviter toute contamination, ne jamais rien toucher avec l'embout du flacon.
- Replacer le bouchon après chaque utilisation.
- A conserver à température ambiante.
- Garder le flacon bien fermé lorsque le produit n'est pas utilisé.
- A utiliser avant la date de péremption indiquée sur le produit.
- Jeter toute solution restante trois mois après la première ouverture.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.

CONTRE-INDICATIONS :
Les personnes allergiques à l'un des composants de Systane Gel Drops ne doivent pas utiliser ce produit.

Marquage CE 0123.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

SYSTANE® ULTRA
SYSTANE® ULTRA UD
gouttes oculaires lubrifiantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Systane Ultra :
Solution stérile :* Flacon de 10 ml (ACL 3401051631033).
Systane Ultra UD :
Solution stérile :* Récipients unidoses de 0,7 ml, à usage unique, boîte de 30 (ACL 3401052026944/EAN 3700028501455).
* Stérilisée par un processus associant vapeur et filtration.

COMPOSITION : Polyéthylène glycol 400, propylène glycol, hydroxypropyl guar, sorbitol, aminométhylpropanol, acide borique, chlorure de potassium, chlorure de sodium. *Conservateur :* Polyquad® (chlorure de polidronium) à 0,001 % (Systane Ultra).

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Traitement de l'œil sec pour le soulagement temporaire des brûlures et des irritations dues à la sécheresse oculaire.
Systane Ultra :
- peut être utilisé quotidiennement comme lubrifiant et hydratant, en cas de port prolongé de lentilles de contact en silicone hydrogel ou de lentilles de contact souples traditionnelles (hydrophiles) ;
- humidifie les lentilles de contact, réduit la gêne liée au port de lentilles ; aide à éliminer les particules à l'origine d'irritation et/ou de gêne.

CONSEILS D'UTILISATION :
Systane Ultra et Systane Ultra UD peuvent être utilisés autant de fois que nécessaire pendant la journée pour traiter la sécheresse oculaire.
Systane Ultra :
Il convient à une utilisation avant, pendant et après le port de lentilles de contact.
Mettre les gouttes dans l'œil puis cligner des yeux.
Si une irritation mineure, une gêne oculaire ou une vision floue surviennent lors du port de lentilles de contact, mettre 1 à 2 gouttes dans l'œil puis cligner des yeux 2 à 3 fois.
Bien agiter avant chaque utilisation.
Systane Ultra UD :
Il est adapté à une utilisation avant et après le port de lentilles de contact.
Ouvrir le récipient unidose en tournant sa partie supérieure, mettre les gouttes dans l'œil puis cligner des yeux.
Jeter le récipient unidose après usage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Il est essentiel de suivre les instructions du spécialiste et toutes celles de la notice pour bien utiliser le produit. S'il est ressenti une gêne oculaire persistante, un larmoiement excessif, des modifications de la vision ou une rougeur de l'œil, consulter un ophtalmologiste car le problème pourrait s'aggraver.
Pour éviter toute contamination, ne jamais rien toucher avec l'embout du flacon ou du récipient unidose.
Ne pas laisser à la portée des enfants.
Systane Ultra :
Ne pas laisser tremper ou décontaminer les lentilles de contact avec Systane Ultra gouttes oculaires lubrifiantes en raison d'un risque d'irritation oculaire.
Contre-indications :
Les personnes allergiques à l'un des composants de Systane Ultra et Systane Ultra UD ne doivent pas utiliser ce produit.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A utiliser avant la date de péremption indiquée sur le produit.
Systane Ultra :
Replacer le bouchon après chaque utilisation.
Garder le flacon bien fermé lorsque le produit n'est pas utilisé. Jeter toute solution restante 6 mois après la première ouverture.
Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.
Systane Ultra UD :
Jeter le récipient unidose après utilisation unique. Ne pas réutiliser la solution restante.
A conserver à température ambiante.

Tarif LPPR :
Systane Ultra, flacon de 10 ml (code 1165507) : 10,20 €.
Systane Ultra UD, 30 unidoses de 0,7 ml (code 1144617) : 4,60 €.
Prix limite de vente au public :
Systane Ultra : 12,90 €.
Remb Séc soc dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.
Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.
Prescription initiale ne pouvant excéder six mois de traitement.
Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
Marquage CE 0123.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

T

TAÏDO® gamme

TAÏDO® gel intime

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel intime à base de glycérine, miel, collagène marin et gommes végétales : Tube de 50 g (ACL 3401561434858).

COMPOSITION : Aqua, glycerin, carbomer, soluble collagen, mel, alcohol, *Astragalus gummifer* gum, sodium methylparaben, hydroxypropyl guar, sodium hydroxyde, phenoxyethanol, parfum, sodium propylparaben.

PROPRIÉTÉS :
- Protège des sensations de tiraillements.
- Limite les démangeaisons et les sensations d'irritation.
- Apporte fraîcheur, douceur, et confort.

Taïdo est incolore, non gras, soluble dans l'eau, ne colle pas, ne tache pas et laisse une sensation de fraîcheur après application.

UTILISATION :
Taïdo est spécialement formulé pour lutter contre les perturbations de la zone génitale externe liées à des facteurs extérieurs susceptibles de la sensibiliser (changements hormonaux, stress, prise de certains médicaments, savons trop agressifs...).
Taïdo contient :
- du collagène marin qui favorise l'élasticité et prévient la déshydratation des zones génitales externes grâce à ses capacités de rétention d'eau ;
- des gommes végétales connues pour leurs propriétés filmogènes ;
- du glycérol qui permet l'hydratation et la protection des zones génitales externes ;
- du miel qui protège, hydrate et apaise les irritations.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer quotidiennement une grosse noisette de Taïdo sur la zone génitale externe.
Taïdo est compatible avec l'usage des préservatifs.

Prix conseillé : 12,00 € (tube de 50 g).
Taïdo est un produit de soin intime vendu en pharmacie.

TAÏDO® Ménoa

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule végétale : Boîte de 60 (EAN 3664443170019).

COMPOSITION :
Ingrédients pour 2 gélules : oxyde de magnésium marin (dont magnésium élément 300 mg), maltodextrine, gélule végétale (agent d'enrobage) : hydroxypropylméthylcellulose, antiagglomérant : sels de magnésium d'acides gras ; chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6 12,5 mg), extrait de rhizome de cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* 10 mg).

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire formulé à base de cimicifuga, magnésium et vitamine B6.
Le cimicifuga aide à supporter les signes de la ménopause (bouffées de chaleur, sudation, irritabilité, nervosité).
Le magnésium et la vitamine B6 contribuent à la réduction de la fatigue et au fonctionnement normal du système nerveux.
La vitamine B6 concourt également à réguler l'activité hormonale.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 3 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques. Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

ÉLERTÉ
181-183, rue André-Karman
93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03

TARANIS®

PRÉSENTATION :

Mélanges spéciaux d'acides aminés pour le traitement diététique de :

La phénylcétonurie :
- NoPhenyl Nourrisson
- NoPhenyl Enfant
- NoPhenyl 8 +

La leucinose :
- NoV.I.L Nourrisson
- NoV.I.L Enfant
- NoV.I.L 8 +

Gamme hypoprotidique Taranis :

Le sucré :
- Dessert à boire (vanille, fraise)
- Biscuits (caramel, fourrés fraise)*
- Cookies pépites chocolat*, cake citron*, cake poire, cake abricot*, sablés*, sablés framboise*, biscuits pépites chocolat*, goûters aux éclats de caramel*
- Cérécal Plus : céréales infantiles (vanille* et fruits rouges)
- Pâte à tartiner noisette
- Choquito®
- Entremets (vanille-chocolat)
- Pause dessert caramel et fraise*

Le salé :
- Pâtes (coquillettes*, macaroni, spaghetti courts*, alphabets*)
- Semoule*, couscous*
- Snackybilles emmental*
- Petits pains*, biscottes*, toasts*
- Substituts de viande et de poisson, substitut de fromage*

Les aides culinaires :
- Mix pain et pâtisserie*
- Préparation pour gâteau nature*, préparation pour crêpes et gaufres
- Substitut d'œuf
- Dalia®* : boisson lactée sous forme liquide ou poudre
- Sauce aromatisée au fromage

* Produits disponibles à l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS).

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé. Secteur Est. 35370 Torcé
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.taranis-nutrition.com

TAVMET®

Métabolisme, stress et maintien glycémique

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire sous forme de comprimés pelliculés : Boîte de 60 (ACL 3401571336616).

COMPOSITION : *p cp*

	p cp
Extrait sec d'écorce de cannelle de Ceylan (*Cinnamomum verum*)	125 mg
Extrait sec de baies d'aronia (*Photinia melanocarpa*)	60 mg
Magnésium d'origine marine	100 mg
Chrome	12,5 µg
Vitamine B_6	700 µg
Vitamine B_9	100 µg

PROPRIÉTÉS : En complément d'un régime alimentaire adapté, Tavmet apporte une combinaison essentielle de vitamines, oligoéléments et polyphénols présents dans les extraits de cannelle et d'aronia.
L'extrait de cannelle et le chrome contribuent à maintenir une glycémie normale.
Le magnésium et la vitamine B_6 contribuent au maintien d'un métabolisme énergétique normal et à des fonctions psychologiques normales. La déficience en magnésium et vitamine B_6 perturbe ces fonctions en favorisant un état de confusion et de fatigue qui aggrave le stress quotidien. Le stress chronique participe aux désordres métaboliques et cardiovasculaires.
L'aronia est une baie noire qui contient des anthocyanes. Ses effets sont antioxydants. Elle aide à protéger les cellules contre les dommages des radicaux libres dus au stress oxydatif.

MODE D'EMPLOI :
1 comprimé matin et soir pendant 3 mois à prendre avant le repas. Cure à renouveler en fonction des besoins.
Éviter la consommation de ce produit par les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes.

Laboratoire JALDES
1132, rue de la Castelle. 34070 Montpellier
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94

CE TEGADERM™ 3M™ pansement

PRÉSENTATION :
Pansement film transparent et semi-perméable en polyuréthane, avec adhésif acrylique hypoallergénique, sensible à la pression.
Boîtes de 5 pansements stériles. Dimensions :
- 4,4 cm x 4,4 cm (ACL 658 773.3/EAN 8713258001836).
- 6 cm x 7 cm (ACL 634 595.8/EAN 7610182004869).
- 10 cm x 12 cm (ACL 634 596.4/EAN 7610182004876).

Boîtes de 10 pansements stériles. Dimensions :
- 6 cm x 7 cm (ACL 773 773.2/EAN 5701361130409).
- 10 cm x 12 cm (ACL 773 774.9/EAN 8470004768879).
- 15 cm x 20 cm (ACL 961 314.1/EAN 8711428065411).

Boîte de 1 rouleau non stérile. Dimensions : 10 cm x 2 m (ACL 420 697.4/EAN 0707387582319).

PROPRIÉTÉS :
- Imperméable à l'eau, aux virus et aux bactéries(1) : protège des contaminants extérieurs, permet la douche/le bain.
- Perméable aux gaz : laisse la peau respirer et limite la macération.
- Fin et transparent : permet de surveiller la plaie.

(1) Démontré par des tests in vitro, à condition que l'intégrité du pansement soit respectée.

UTILISATION :
- Soin des plaies superficielles.
- Maintien de dispositifs (compresses, cathéters, patchs...).

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer sur peau sèche, sans étirer le pansement.

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc (sauf 4,4 cm x 4,4 cm). Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE TEGADERM™ ALGINATE 3M™

PRÉSENTATION :
Pansement stérile d'alginate de calcium.

Forme/Dimensions (bte de)	ACL EAN	Code LPP	Tarif LPPR*
Carré 10 cm x 10 cm (10)	985 157.3 8711428064650	1316633	25,13 € TTC
Rectangle 10 cm x 20 cm (10)	985 159.6 4054596029057	1342174	48,64 € TTC

* Tarif LPPR = prix public.

COMPOSITION :
100 % fibres d'alginate non tissées. Alginate de calcium 93 %. Tegaderm Alginate ne contient ni latex, ni phtalate, ni colophane.

PROPRIÉTÉS : Stérile. Absorbe jusque 20 fois son poids. Hémostatique. Haute intégrité, permet un retrait facile, atraumatique et sans résidu. Gélifiant, maintient un milieu humide au niveau de la plaie. Conformable et doux. Peut être laissé en place jusqu'à 7 jours.

INDICATIONS :
- Plaies superficielles ou profondes, peu à très fortement exsudatives.
- Plaies chroniques (escarres, ulcères veineux, artériels ou diabétiques).
- Plaies aiguës superficielles.

Tarif LPPR :
Remboursés pour le traitement des plaies chroniques en phase de détersion et des plaies très exsudatives.
Marquage CE0086, classe II b, selon la directive 93/42 CEE.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

CE TEGADERM™ FOAM 3M™

PRÉSENTATION :
Pansement hydrocellulaire non adhésif stérile.

Forme/Dimensions (bte de)	ACL EAN	Code LPP	Tarif LPPR*
Carré 10 cm x 10 cm (10)	489 697.3 8711428082753	1308668	25,91 € TTC
Rectangle 10 cm x 20 cm (10)	489 699.6 4046719217731	1333198	50,14 € TTC
Carré 20 cm x 20 cm (10)	489 701.0 4046719217755	1328493	97,82 € TTC

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Mousse de polyuréthane non adhésive et fibres superabsorbantes. Film polyuréthane 3M Tegaderm Film. 3M Tegaderm Foam ne contient ni latex, ni phtalate, ni colophane.

PROPRIÉTÉS : Stérile. Très absorbant. Mousse non adhésive pour un total respect du bourgeon charnu et de la peau périlésionnelle. Souple, s'adapte facilement aux reliefs anatomiques. Retrait indolore et sans résidus. Découpable. Recommandé pour les peaux fragiles.

INDICATIONS :
- Plaies aiguës superficielles et profondes.
- Plaies chroniques modérément à fortement exsudatives (escarres, ulcères veineux, artériels ou diabétiques).
- Plaies post-opératoires, brûlures superficielles.
- Pansement secondaire pour plaie cavitaire.

Tarif LPPR :
Remboursé pour les plaies aiguës sans distinction de phase et pour les plaies chroniques en phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.
Marquage CE0086, classe II b, selon la directive 93/42 CEE.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

TEGADERM™ FOAM ADHESIVE 3M™

PRÉSENTATION :
Pansement hydrocellulaire adhésif stérile.

Forme/Dimensions (bte de)	ACL EAN	Code LPP	Tarif LPPR*
Ovale 10 cm x 11 cm (10)	420 705.7 8711428082814	1351747	15,84 € TTC
Rond 13,97 cm x 13,97 cm (10)	420 468.5 4046719376728	1333399	29,36 € TTC
Carré 14,3 cm x 14,3 cm (10)	420 704.0 8711428082821	1320913	47,63 € TTC
Ovale 19 cm x 22,2 cm (10)	489 700.4 4054596022232	1359097	69,91 € TTC

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Mousse de polyuréthane non adhésive. Couche de fibres non tissées super absorbantes. Couche réactive, dite « intelligente », optimisant la gestion des exsudats. Film polyuréthane 3M Tegaderm Film. Adhésif : copolymère d'acrylate hypoallergénique sensible à la pression. 3M Tegaderm Foam Adhesive ne contient ni latex, ni phtalate, ni colophane.

PROPRIÉTÉS :
Stérile. Très absorbant. Adapte sa semi-perméabilité en fonction de la quantité d'exsudat de la plaie. Assure un niveau d'humidité suffisant au niveau de la plaie lorsque la plaie est peu exsudative et augmente sa capacité d'absorption des exsudats afin d'éviter toute macération sur une plaie fortement exsudative. Mousse non adhésive pour un total respect du bourgeon charnu et de la peau périlésionnelle. Étanche aux liquides (sueur, urines, douches) et aux contaminations exogènes (bactéries, virus[1]), mais permettant les échanges gazeux grâce à une perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau. Film polyuréthane 3M Tegaderm Film, isolant la plaie et limitant le risque de fuite pour une durée d'utilisation optimale et le maintien du pansement. Souple, s'adapte facilement aux reliefs anatomiques. Positionnement facilité par cadre de pose. Retrait indolore sans résidus.
(1) Des tests in vitro ont montré que le film, intact et en l'absence de fuite, se comportait comme une barrière aux virus de 27 nm de diamètre, comme le VHC, ou plus grands, comme les VHB et VIH.

INDICATIONS :
- Plaies aiguës superficielles et profondes.
- Plaies chroniques modérément ou fortement exsudatives (escarres, ulcères veineux, artériels ou diabétiques).
- Pansement secondaire pour plaies cavitaires.

Tarif LPPR :
Remboursés pour les plaies aiguës sans distinction de phase et pour les plaies chroniques en phase de bourgeonnement en traitement séquentiel.
Marquage CE0086, classe II b, selon la directive 93/42 CEE.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

TEGADERM™ HYDROCOLLOID THIN 3M™

PRÉSENTATION :
Pansement hydrocolloïde fin, stérile.
Épaisseur moyenne : 0,6 mm.

Forme/Dimensions (bte de)	ACL EAN	Code LPP	Tarif LPPR*
Carré 10 cm x 10 cm (10)	984 127.3 4054596029071	1335004	25,13 € TTC
Ovale 10 cm x 12 cm (10)	971 727.7 8711428077445	1396632	16,17 € TTC

* Tarif LPPR = prix public.

COMPOSITION : Masse hydrocolloïde mince adhésive (CMC [carboxyméthylcellulose]). Film polyuréthane 3M Tegaderm Film. Adhésif : copolymère d'acrylate hypoallergénique sensible à la pression.

PROPRIÉTÉS :
3M Tegaderm Hydrocolloid Thin est stérile, absorbant, étanche aux liquides (sueur, urines, douches) et aux contaminations exogènes (bactéries, virus[1] HIV et HBV), mais permet les échanges gazeux grâce à une perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau. 3M Tegaderm Hydrocolloid Thin forme un gel homogène maintenant la plaie dans un milieu humide favorable à la cicatrisation, tout en absorbant l'excès d'exsudats, limitant la macération de la peau périlésionnelle.
3M Tegaderm Hydrocolloid Thin est mince, souple et s'adapte facilement aux reliefs anatomiques. Le film polyuréthane 3M Tegaderm Film en contour isole la plaie et limite le risque de fuite pour une durée d'utilisation optimale et le maintien du pansement. Retrait indolore et sans résidus.
(1) Les essais in vitro montrent que le film polyuréthane transparent constitue une barrière virale pour des virus d'un diamètre de 27 nm ou plus, à condition qu'il n'y ait pas de fuite et que l'intégrité du pansement soit respectée.

INDICATIONS :
- Plaies aiguës telles que : abrasions, plaies chirurgicales, déchirures, brûlures de 2e degré, sites donneurs de greffe.
- Plaies chroniques peu ou modérément exsudatives (escarres, ulcères) à tous les stades de la cicatrisation.
- Pansement pour la protection des peaux fragiles ou des zones exposées aux frottements telles que les coudes, les talons ou la région sacrée.

Tarif LPPR :
Remboursés pour les plaies chroniques sans distinction de phase ou en phase d'épidermisation en cas de traitement séquentiel et en cas d'escarres chez l'adulte et chez le sujet âgé pour protéger la peau lorsqu'elle est au stade de la rougeur (urines, macération).
Marquage CE0086, classe II b, selon la directive 93/42 CEE.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

TEGADERM™ HYDROGEL 3M™

PRÉSENTATION :
Pansement stérile pour le comblement des plaies.

Conditionnement (bte de)	ACL EAN	Code LPP	Tarif LPPR*
Tube de 15 g (10)	958 548.5 0707387564094	1340399	38,00 € TTC

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Eau > 80 %. Propane-1,2-diol < 15 %. Gomme de guar < 5 %. Tétraborate de sodium < 0,1 %. Le pansement 3M Tegaderm Hydrogel ne contient ni latex, ni phtalate, ni colophane.

PROPRIÉTÉS : Pansement amorphe, stérile, permettant d'apporter de l'humidité aux plaies sèches et de faciliter le processus de détersion en favorisant l'élimination des tissus nécrotiques et fibrineux. Crée au niveau de la plaie un milieu humide favorable aux processus naturels d'autolyse et de cicatrisation. Doit être recouvert par un pansement secondaire de type 3M Tegaderm Film. En cas d'apparition de signes infectieux locaux au niveau de la plaie, l'utilisation de 3M Tegaderm Hydrogel peut être poursuivie sous surveillance médicale avec une prise en charge adaptée. Retrait indolore effectué par lavage à l'eau ou au sérum physiologique stérile.

INDICATIONS : Plaies aiguës ou chroniques, sèches, fibrineuses ou nécrotiques.

Tarif LPPR :
Remboursé pour les plaies chroniques en phase de détersion en traitement séquentiel.
Marquage CE0086, classe II b, selon la directive 93/42 CEE.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

TEGADERM™ + PAD 3M™

pansement stérile

PRÉSENTATION :
Pansement transparent adhésif, stérile et hypoallergénique avec compresse absorbante (non adhérente à la plaie) pour le recouvrement des plaies faiblement exsudatives :
Boîtes de 5 ; 4 tailles (dimensions de la compresse) :
- 5 cm x 7 cm (2,5 cm x 4 cm) : ACL 730 739.7/EAN 8470001758101.
- 9 cm x 10 cm (4,5 cm x 6 cm) : ACL 730 740.5/EAN 4046719318834.
- 9 cm x 15 cm (4,5 cm x 10 cm) : ACL 730 742.8/EAN 4046719318841.
- 9 cm x 20 cm (4,5 cm x 15 cm) : ACL 538 799.5/EAN 8470002543676.

Boîtes de 10 ; 2 tailles (dimensions de la compresse) :
- 5 cm x 7 cm (2,5 cm x 4 cm) : ACL 975 690.0/EAN 4046719631247.
- 9 cm x 10 cm (4,5 cm x 6 cm) : ACL 975 689.2/EAN 4046719631278.

PROPRIÉTÉS : Imperméable à l'eau et aux bactéries, laisse respirer la peau, cadre de pose pratique pour une application facilitée.

Marquage CE selon la directive 93/42. Remb Séc soc. Admis à la LPPR.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

TEGADERM™ SUPERABSORBER 3M™

PRÉSENTATION :
Pansement super absorbant stérile.

Forme/Dimensions (bte de)	ACL/EAN	Code LPP	Tarif LPPR*
Carré 10 cm x 10 cm (10)	511 494.9 4046719578580	1356207	22,02 € TTC
Rectangle 10 cm x 20 cm (10)	511 492.6 4046719578627	1340330	42,62 € TTC
Carré 20 cm x 20 cm (10)	511 489.5 4046719578665	1330805	83,15 € TTC
Rectangle 20 cm x 30 cm (10)	511 493.2 4046719578719	1337820	124,34 € TTC

* Tarif LPPR = prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Cœur de polymères super-absorbants (polyacrylate de sodium), cellulose, non-tissé polypropylène. Ne contient pas de latex.

PROPRIÉTÉS :
3M Tegaderm Superabsorber est un pansement de nouvelle génération, stérile et très fortement absorbant même sous compression.
Fin, son cœur absorbant, associé à de la cellulose, lui confère des propriétés d'absorption et de rétention des exsudats optimales, y compris sous compression. Même après une importante absorption d'exsudats, la surface au contact de la plaie reste peu humide.
Le film extérieur est semi-perméable. Il évite ainsi les fuites et les salissures sur les bandes, les draps et les vêtements pour un meilleur confort de vie.
L'absorption des exsudats se fait verticalement, ce qui protège la peau en évitant la macération.
Le pansement présente deux faces différentes :
- Une face blanche non tissée en polypropylène au contact de la plaie pour plus de douceur.
- Une face verte hydrophobe non tissée en polypropylène du côté externe du pansement pour éviter toute fuite à travers le pansement. Les bords du pansement sont scellés à chaud pour éviter toute fuite latérale.

INDICATIONS :
- Pansement primaire pour plaies très à très fortement exsudatives telles que : ulcères de jambes, ulcères diabétiques, escarres ou autres plaies exsudatives.
- Pansement secondaire pour plaie cavitaire.

Tarif LPPR :
Remb Séc soc conforme à la LPPR.
Marquage CE0297, classe II b, selon la directive 93/42 CEE.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

TÉGAROME

peau agressée

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complexe aux huiles essentielles : Flacons compte-gouttes de 15 ml (EAN 3584410030224) et de 50 ml (EAN 3584410030217).

COMPOSITION :
Huile vierge d'abricot*, huile d'abricot polyglycérolysée, huiles essentielles de lavandin*, de romarin*, de sauge officinale*, de thym*, d'eucalyptus globulus*, de cyprès*, de géranium rosat* et de niaouli*.
* Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

PROPRIÉTÉS :
Tégarome favorise la régénération de l'épiderme en cas de petits maux cutanés : écorchures, contusions, brûlures superficielles, ampoules, coups de soleil, piqûres d'insectes, de méduses...

CONSEILS D'UTILISATION :
S'utilise pur en application locale ou en compresse bien imprégnée. Renouveler 2 à 3 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Femmes enceintes ou qui allaitent, enfants jusqu'à 3 ans : se conformer à l'avis médical.

Laboratoire d'aromathérapie COSBIONAT
1, rue de Mons. BP 70094. 41106 Vendôme cedex
Tél : 02 54 23 14 14

TELOMERYS™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560242560).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : Racines d'astragale (680 mg) titré à 0,3 % d'astragaloside ; racines de renouée du Japon (140 mg) titré à 30 % de resvératrol ; vitamine A (694 µg, soit 87 % des VNR*) ; vitamine C (80 mg, soit 100 % des VNR*) ; vitamine E (12 mg, soit 100 % des VNR*) ; antiagglomérant : dioxyde de silicium ; enveloppe de la gélule : hypromellose.
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Complément alimentaire qui contribue à préserver la jeunesse cellulaire (astragale) et à protéger les cellules contre le vieillissement cellulaire (renouée du Japon, vitamine C, vitamine E).

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 1 mois, de préférence le matin au cours d'un repas. A renouveler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne pas utiliser chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement et/ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant (renouée du Japon).
Avis médical en cas de prise de médicaments.
Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : Phytoresearch.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

TEMPEROL FORT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 90 (ACL 513 341.5).

COMPOSITION :
Par comprimé : Levure rouge de riz titrée en monacoline K*, policosanol, coenzyme Q10.
Excipients : phosphate tricalcique, cellulose microcristalline, acide stéarique.
* 1 comprimé apporte 8,5 mg de monacoline K.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Action sur le métabolisme des lipides (monacoline K).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 comprimé par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas associer à un médicament pour le cholestérol dont il peut augmenter les effets, sans en parler à un médecin. Déconseillé dans les cas suivants : femme enceinte ou allaitante, troubles hépatiques, rénaux, musculaires, allergie avérée aux statines, sujets de plus de 70 ans, forts consommateurs de pamplemousse ou d'alcool, hypothyroïdie non traitée.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

CE TENSOPLAST ®
bande adhésive élastique

PRÉSENTATION :
- En blanc : 3/6/8/10/15 et 20 cm x 2,50 m (non étiré).
- En couleur chair : 8 et 10 cm x 2,50 m.

COMPOSITION : Support élastique en longueur, 100 % coton, perméable à l'air, à lisières tissées. Masse adhésive sans latex, enduite par stries aérées, protecteur de polyéthylène gaufré.

PROPRIÉTÉS :
Adhésivité immédiate et prolongée, extensibilité optimale, excellente résistance, haute tolérance cutanée.

INDICATIONS :
- Contention adhésive (souple ou mixte) en préventif ou curatif de pathologie articulaire, tendineuse, musculaire et ligamentaire.
- Traitement élasto-compressif en phlébologie.
- Fixation de pansements.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser en tension maximale quand appliquée en circulaire autour d'un membre.
Produits associés :
- Bande adhésive rigide : Strappal (blanc), Leukotape classic (couleur), Leukotape P (forte adhésivité), pour réalisation de strapping mixte.
- Bande adhésive élastique : Leukotape K (taping neuro-proprioceptif, technique Kenzo Kase).

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

CE TENSOPLUS ®
bande cohésive de contention moyenne à forte

FORMES/PRÉSENTATIONS :
En blanc ou couleur chair : 8 et 10 cm x 3 m.

PROPRIÉTÉS :
Support tissé cohésif (n'adhère pas à la peau), lavable et réutilisable, repositionnable, sécable à la main.

INDICATIONS :
- Contention souple en pathologie articulaire, tendineuse et ligamentaire.
- Compression musculaire ou en angiophlébologie.
- Fixation de pansements.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer en tension maximale.
Ne pas appliquer en cas d'allergie au latex.

Classe CE I. Remb Séc soc conforme à la LPPR.

BSN-RADIANTE SAS
57, bd Demorieux. 72058 Le Mans cdx 2
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41
Site web : http://www.bsnmedical.fr

THALAMAG ®
compléments alimentaires à base de magnésium marin

THALAMAG ® équilibre

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Boîtes de 30 gélules (ACL 426 230.0) ou de 60 gélules (ACL 295 225.9).

COMPOSITION :
Une dose journalière de 2 gélules de Thalamag équilibre contient 300 mg de magnésium marin : combinaison d'oxyde de magnésium, d'hydroxyde de magnésium, de sulfate de magnésium, de carbonate de magnésium et de chlorure de magnésium.
La tunique des gélules est d'origine marine : gélatine de poissons bleus.

PROPRIÉTÉS :
Le magnésium est un minéral naturellement présent dans tous les organes et tissus humains : il est indispensable pour le bon fonctionnement des cellules. Le magnésium permet notamment le bon fonctionnement du système nerveux, des muscles et du cerveau. Une part importante du magnésium contenu dans le corps est éliminée chaque jour : il faut donc compenser cette perte.
Thalamag équilibre contient du magnésium marin, extrait directement de l'eau de mer par évaporation sous l'action combinée du soleil et du vent.
Thalamag équilibre va ainsi contribuer au bon fonctionnement nerveux, psychologique et musculaire.
Grâce à son origine naturelle et marine, Thalamag équilibre bénéficie d'une excellente assimilation par l'organisme et d'une bonne tolérance digestive.
Thalamag équilibre sera adapté pour les programmes prolongés de plusieurs mois.

MODE D'EMPLOI :
Pour les enfants à partir de 6 ans : 1 gélule par jour.
A partir de 15 ans : 2 gélules par jour à avaler en 1 prise avec un peu d'eau, au moment de la journée qui convient le mieux.
Peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Thalamag équilibre est un complément alimentaire à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

THALAMAG ® Fer B9 vitalité

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Boîtes de 30 gélules (ACL 792 103.9) ou de 60 gélules (ACL 817 567.3).

COMPOSITION :
Une dose journalière de 2 gélules de Thalamag Fer B9 vitalité contient : 300 mg de magnésium marin (combinaison d'oxyde de magnésium, d'hydroxyde de magnésium, de sulfate de magnésium, de carbonate de magnésium et de chlorure de magnésium), 14 mg de fer, 200 µg de vitamine B9.
La tunique des gélules est d'origine marine : gélatine de poissons bleus.

PROPRIÉTÉS :
Le magnésium est un minéral naturellement présent dans tous nos organes et tissus humains : il est indispensable pour le bon fonctionnement de nos cellules. Le magnésium permet notamment le bon fonctionnement de notre système nerveux, nos muscles et notre cerveau. Une part importante du magnésium contenu dans notre corps est éliminée chaque jour : il faut donc compenser cette perte.
Thalamag Fer B9 vitalité contient du magnésium marin, extrait directement de l'eau de mer par évaporation sous l'action combinée du soleil et du vent.
Thalamag Fer B9 vitalité contient également du fer et de la vitamine B9.
Thalamag Fer B9 vitalité grâce à son association d'actifs va ainsi contribuer à réduire la fatigue et également contribuer au bon fonctionnement nerveux, psychologique et musculaire.
Grâce à son origine naturelle et marine, Thalamag Fer B9 vitalité bénéficie d'une excellente assimilation par l'organisme et d'une bonne tolérance digestive.
Thalamag Fer B9 vitalité sera adapté pour les programmes prolongés de plusieurs mois.

MODE D'EMPLOI :
Pour les enfants à partir de 6 ans : 1 gélule par jour.
A partir de 15 ans : 2 gélules par jour à avaler en 1 prise avec un peu d'eau, au moment de la journée qui convient le mieux.
Peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Tenir hors de la portée des enfants.
Thalamag Fer B9 vitalité est un complément alimentaire à consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée, et d'un mode de vie sain.

THALAMAG ® Jour-Nuit
complément alimentaire à base de magnésium marin, vitamine C, guarana et valériane

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Complément alimentaire : Boîte de 30 : 15 comprimés Jour + 15 comprimés Nuit (ACL 3401520320628).

COMPOSITION :
1 comprimé de Thalamag Jour contient : 150 mg de magnésium marin micronisé : combinaison d'oxyde de magnésium, d'hydroxyde de magnésium, de sulfate de magnésium, de carbonate de magnésium et de chlorure de magnésium ; 75 mg de guarana soit 545 mg en équivalent plante sèche ; 80 mg de vitamine C.
Le colorant utilisé dans le comprimé jour est d'origine naturelle, issu d'un concentré d'algues.
1 comprimé de Thalamag Nuit contient : 150 mg de magnésium marin micronisé : combinaison d'oxyde de magnésium, d'hydroxyde de magnésium, de sulfate de magnésium, de carbonate de magnésium et de chlorure de magnésium ; 120 mg de valériane soit 624 mg en équivalent plante sèche.
Le colorant utilisé dans le comprimé nuit est d'origine naturelle, issu d'un concentré d'algues.

PROPRIÉTÉS :
Le magnésium est un minéral naturellement présent dans tous les organes et tissus humains : il est indispensable pour le bon fonctionnement des cellules. Le magnésium permet notamment le bon fonctionnement du système nerveux, des muscles et du cerveau. Une part importante du magnésium contenu dans le corps est éliminée chaque jour : il faut donc compenser cette perte.
Thalamag Jour contient également un extrait de guarana et de la vitamine C. Cette association d'actifs contribue à la réduction de la fatigue diurne et au bon fonctionnement nerveux, psychologique et musculaire.
Thalamag Nuit contient un extrait de valériane, qui aide à l'endormissement.
Grâce à son origine naturelle et marine, Thalamag Jour-Nuit bénéficie d'une excellente assimilation par l'organisme et d'une bonne tolérance digestive.
Thalamag Jour-Nuit est adapté pour les programmes de 3 mois.

MODE D'EMPLOI :
A partir de 15 ans : 1 comprimé « Jour » jaune le matin et 1 comprimé « Nuit » bleu le soir au coucher.
Thalamag Jour-Nuit est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Tenir hors de portée des enfants.
Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'un des constituants du produit.

Laboratoires IPRAD SANTÉ
178, quai de Jemmapes. 75010 Paris
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

CE THÉALOSE ®
solution pour la protection, l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique aqueuse, stérile, sans conservateur, hypotonique et de pH neutre : Flacon compte-gouttes de 10 ml (EAN 3662042003295).

COMPOSITION : *p 100 ml*

Tréhalose	3 g
Hyaluronate de sodium	0,15 g

Excipients : chlorure de sodium, trométamol, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables qsp.

PROPRIÉTÉS :
Théalose est une solution ophtalmique dont les principaux ingrédients sont le tréhalose, un disaccharide présent chez de nombreuses plantes et animaux, et le hyaluronate de sodium, un polysaccharide naturellement présent dans l'œil.
Le tréhalose a des propriétés protectrices, hydratantes et antioxydantes. A ce titre, c'est un élément essentiel du mécanisme d'anhydrobiose (conditions de vie ralenties permettant de survivre à une déshydratation extrême) observé chez certains organismes.
Le tréhalose présente également des propriétés protectrices et stabilisantes des membranes cellulaires en empêchant la dénaturation des protéines et la dégradation lipidique.
Le hyaluronate de sodium est un polysaccharide naturellement présent dans l'œil humain, doté de propriétés uniques de rétention d'eau, permettant l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire. Grâce à ses propriétés bioadhésives, il assure une meilleure adhérence de la solution à la surface oculaire, ce qui permet une action de longue durée, et raccourcit le temps de cicatrisation de l'épithélium cornéen.
Ainsi, grâce à cette association, Théalose assure la protection, l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire sur une longue durée, avec un maximum de confort.

UTILISATION :
Théalose contient une solution destinée à être administrée sur l'œil ou sur les lentilles de contact.

Théalose est préconisé en cas de gêne, picotements ou irritations oculaires. Ces symptômes peuvent être induits par des facteurs externes tels que vent, fumée, pollution, poussière, conditions climatiques ensoleillées ou froides, air chaud, climatisation, voyage en avion, travail prolongé devant un écran d'ordinateur...
Théalose est sans conservateur, ce qui permet une bonne tolérance des tissus oculaires. La solution peut être utilisée par les porteurs de lentilles de contact, quel que soit le type de lentille de contact, et procure un confort immédiat qui dure toute la journée.

MODE D'EMPLOI :
Instillation oculaire.
1 goutte dans chaque œil, 4 à 6 fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants.
- Ne pas toucher la surface de l'œil avec l'embout du flacon.
- Ne pas injecter, ne pas avaler.
- En cas d'endommagement de la bague d'inviolabilité, ne pas utiliser le flacon.
- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Interactions :
Il convient d'espacer d'au moins 10 minutes l'administration de deux produits oculaires.
Effets secondaires :
Irritation oculaire modérée possible dans de rares cas.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à une température inférieure à 25 °C.
Ne pas conserver un flacon entamé au-delà de 3 mois.

Tarif LPPR :
10,27 € TTC (flacon de 10 ml, code LPPR 1164956).
Prix limite de vente au public : 12,95 € TTC.
Remb Séc soc dans l'indication « Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels ».
Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
Dispositif médical. Marquage CE 0459.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38
Site web : http://www.laboratoires-thea.com

THÉRALICA FATIGUE (FA)
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules : Boîte de 45 (30 gélules blister bleu et 15 gélules blister vert). EAN 3760235010034.

COMPOSITION :
Gélule blister bleu :
Oxyde de magnésium ; extrait sec de rhodiola (*Rhodiola rosea*) ; gélule (hydroxypropylméthylcellulose) ; extrait sec de graine de guarana (*Paullinia cupana*) ; taurine, antiagglomérant : stéarate de magnésium ; sulfate de zinc ; coenzyme Q10 ; vitamine B_3 (nicotinamide) ; antiagglomérant : dioxyde de silicium ; gluconate de cuivre ; calcium D pantothénate ; chlorhydrate de pyridoxine, chlorhydrate de thiamine ; iodure de potassium et potassium ; sélénite de sodium.
Gélule blister vert :
Poudre de bactéries lactiques (*Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus*) 300 mg (3 milliards UFC) ; épaississant : gomme d'acacia ; gélule (hydroxypropylméthylcellulose ; gélifiant : gomme gellane).

Analyse moyenne par gélule		AJR*
Magnésium marin	150 mg	
- dont magnésium élément	88,5 mg	23,6 %
Extrait sec de *Rhodiola rosea*	150 mg	
- dont rosavines 3 %	2,5 mg	
- et salidrosides 1 %	1,5 mg	
Extrait sec de graine de guarana	100 mg	
- dont caféine	15 mg	
Taurine	20 mg	
Coenzyme Q10	10 mg	
Vitamine B_3	8 mg	50 %
Zinc	5 mg	50 %
Vitamine B_5	3 mg	50 %
Vitamine B_6	0,7 mg	50 %
Vitamine B_1	0,55 mg	50 %
Cuivre	0,5 mg	50 %
Iode	0,05 mg	33,3 %
Potassium	0,01 mg	
Sélénium	26 µg	48 %

* AJR : Apport Journalier Recommandé.

ALLÉGATIONS :
Le complément alimentaire Théralica Fatigue (FA) contient notamment du magnésium contribuant à réduire la fatigue.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule (blister bleu) par jour, le matin au petit déjeuner.
1 gélule (blister vert) par jour, à distance des repas (½ heure avant ou 2 heures après). Cure de 1 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Ne se substitue pas à un régime équilibré et varié et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver de préférence au réfrigérateur ou à température ambiante (20 °C).

THÉRAGREEN Laboratoire
26, allée des Saules. 78860 Saint-Nom-la-Bretèche
E-mail : contacts@theragreen.fr
Site web : www.theralica.com

TIGRE DE CHINE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Onguent (rouge ou blanc) *:* Pot de 18,4 g d'onguent rouge (ACL 449 667.6) ou blanc (ACL 449 648.1).
Liquide (rouge ou blanc) *:* Spray de 60 ml de liquide rouge (ACL 462 613.3) ou blanc (ACL 462 612.7).

COMPOSITION : Sesame oil, Mentha arvensis leaf oil, camphor, Panax ginseng root extract, menthyl salicylate, Jasminum officinale flower extract, Symphytum officinale rhizome extract, Commiphora myrrha resin extract, Boswellia carterii resin extract, Carthamus tinctorius flower extract, Drynaria fortunei rhizome extract, Angelica pubescens root extract, Angelica polymorpha sinensis root extract, Arnica montana flower extract, Capsicum frutescens fruit extract, Eucalyptus globulus leaf oil, Lavendula hybrida oil, Melaleuca leucadendron cajaput oil, Cymbopogon nardus oil, Cinnamomum cassia leaf oil, Eugenia caryophyllus oil, menthol, limonene, cinnamal, eugenol, linalool, geraniol, citronellol, citral, coumarin, farnesol, cynnamyl alcohol, benzyl benzoate, benzyl alcohol, isoeugenol, benzyl salicylate.

UTILISATION :
Traditionnellement utilisé en cas de douleurs musculaires et articulaires.

CONSEILS D'UTILISATION :
Vaporiser sur les zones concernées, masser pour faire pénétrer le produit. Répéter l'opération plusieurs fois dans la journée si nécessaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 7 ans.
Éviter le contour des yeux et ne pas appliquer sur les muqueuses.
Contient du camphre et du menthol.
Se laver soigneusement les mains après chaque application.
Ce produit est exclusivement réservé à un usage externe.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

PHYTO 3000
ZI Daudel. 5 bis, allée Marco-Polo. 26700 Pierrelatte

CE TIPS-HALER ® chambre d'inhalation

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Tips-Haler est une chambre d'inhalation transparente, de fabrication française, sans phtalates, sans bisphénol A, sans latex et 100 % recyclable. De conception récente, la forme optimisée de Tips-Haler et sa valve conique brevetée favorisent la déposition profonde des fines particules et limitent le dépôt oropharyngé. Tips-Haler présente un faible volume mort assurant une délivrance optimale du produit, même chez les patients au débit respiratoire diminué.

INDICATIONS :
Tips-Haler est destiné aux patients traités par aérosols-doseurs (asthme, allergies ou maladies respiratoires).

MODE D'EMPLOI :
Compatible avec tous les aérosols-doseurs conventionnels.
Nettoyage : Tips-Haler se démonte en 3 parties. Tremper et remuer les différentes parties dans de l'eau savonneuse puis laisser égoutter à l'air ambiant.

Tarif LPPR :
Tips-Haler moins de 12 mois : 18,14 € (code LPPR 1134783 ; ACL 969 000.6 ; EAN 3760079800822).
Tips-Haler moins de 6 ans : 18,14 € (code LPPR 1134783 ; ACL 969 002.9 ; EAN 3760079800815).
Tips-Haler plus de 6 ans : 8,84 € (code LPPR 1128423 ; ACL 969 001.2 ; EAN 3760079800808).
Tips-Haler adulte : 8,84 € (code LPPR 1128423 ; ACL 614 276.4 ; EAN 3760079800976).
Dispositif médical. Marquage CE.
Fabriqué en France par le laboratoire Protec'Som.
Certifié ISO 13485.
Site internet : www.tips-haler.com.

Laboratoire PEDIACT
38-42, rue Gallieni. 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64
Site web : www.pediact.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

TONE ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 608 745.6) et flacon de 180 (ACL 3401560167948).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Extraits concentrés : sarrasin (400 mg) ; myrtille (100 mg) ; houblon (100 mg) ; ginkgo (80 mg) ; galanga (40 mg) ; vitamines : B_3 (27 mg, soit 169 % des VNR*), C (40 mg, soit 50 % des VNR*) ; potassium (160 mg, soit 8 % des VNR*) ; magnésium (150 mg, soit 40 % des VNR*).
* VNR = Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Le ginkgo contenu dans Tone aide à préserver et maintenir une bonne audition. Tone favorise la microcirculation sanguine et permet une transmission optimale des signaux électriques du système nerveux.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 comprimés par jour avec un grand verre d'eau au cours d'un repas pendant 2 mois. A renouveler.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments, notamment des anticoagulants. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

TONIMAX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 200 ml (ACL 474 570.2/EAN 3588874745700).

COMPOSITION :
Analyse nutritionnelle pour 6 ml : Extrait sec de noix de cola 10 mg, extrait hydroglycériné de shitaké 2475 mg, dont équivalent shitaké 45 mg, extrait sec de racine de ginseng 60 mg, gelée royale lyophilisée 9 mg.
Excipients : Humectants : glycérol, fructose. *Épaississant :* gomme de guar. *Agent acidifiant :* acide citrique. *Conservateurs :* benzoate de sodium, sorbate de potassium. *Agent édulcorant :* saccharinate de sodium. Arôme framboise, arôme cassis.

PROPRIÉTÉS :
- Le cola a des propriétés toniques et stimulantes qui contribuent à résister à la fatigue mentale et physique.
- Le ginseng contribue à la circulation normale du sang associée à la performance intellectuelle et à la réactivité.

CONSEILS D'UTILISATION : Agiter avant emploi.
Effectuer 3 pressions-mesure directement dans la bouche ou les diluer dans un verre d'eau.
1 flacon = 1 cure.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Garder hors de portée des jeunes enfants. Réservé à l'adulte. Contient de la caféine. Traces éventuelles de céréales contenant du gluten. Contient des polyols, une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

TRANSIPHYT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 90, sous blister (ACL 456 782.1/EAN 3428883629601).

COMPOSITION :
Pour 4 comprimés : Rhubarbe (racine) 907 mg. Guimauve (racine) 152 mg. Rose pâle (pétale) 152 mg. Artichaut (bractée), support : maltodextrine, 72 mg. Basilic (feuille) 72 mg. Coriandre (fruit) 72 mg. Levure de bière (gluten) 68 mg. Dextrine de pomme de terre. Antiagglomérants : silice, talc. Ferments lactiques (support : maltodextrine) : Bifidobacterium bifidum 1,6 mg, Lactobacillus acidophilus 1,6 mg. Antiagglomérant : stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire à base de 6 plantes et ferments. Contient de la rhubarbe qui aide au transit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ce complément alimentaire doit être utilisé pendant de courtes périodes. Ne pas dépasser 8 à 10 jours de prise.
Ne pas consommer de façon prolongée.
Déconseillé aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes et allaitantes.
Il est recommandé de respecter les doses conseillées, de veiller à avoir une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.
En cas de transit paresseux, il est recommandé d'adopter une alimentation suffisamment riche en fibres et en eau.

CONSEILS D'UTILISATION : 1 à 4 comprimés par jour, de préférence le soir. Commencer par 1 comprimé par jour.

Laboratoires SUPER DIET
8, rue Christophe-Colomb. 75008 Paris
Tél diététicienne (prix appel local) : 03 27 44 87 09
Site web : www.herbesan.fr

TRANSITREGUL ®

complément alimentaire
à base de 2 probiotiques et de plantes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Flacon de 60 (ACL 3401560084177).

COMPOSITION :
Lactobacillus plantarum LP01, *Bifidobacterium lactis* BS01, psyllium blond, rhubarbe, pectine de pomme, radis noir, anis vert, broméláïne.
Excipient : stéarate de magnésium.

PROPRIÉTÉS :
Système digestif. Transit.
TransitRegul est une association d'ingrédients d'origine naturelle (souches microbiotiques, fibres, plantes, enzyme digestive) qui favorise un transit intestinal doux et régulier (rhubarbe) et un fonctionnement normal du tractus intestinal (anis vert).

CONSEILS D'UTILISATION :
- Paresse intestinale occasionnelle : 1 gélule matin et soir 1 semaine.
- Paresse intestinale régulière : 1 gélule matin, midi et soir 1 semaine puis 1 gélule matin et soir.

Utilisation au long cours possible sans effet secondaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Prix conseillé : 13,90 € (flacon de 60 gélules).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

CE TRANSPORE™ 3M™ sparadrap

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Sparadrap hypoallergénique plastique microperforé transparent ; se découpe à la main sans ciseaux.
Dimensions : 2,5 cm x 5 m (dévidoir), ACL 707 829.3/EAN 4046719318803 ; 5 cm x 5 m (rouleau nu), ACL 605 038.7/EAN 4001895903571.
Maintien de pansements, fixation de dispositifs médicaux. Permet par transparence la surveillance de la fixation des dispositifs médicaux.

Remb Séc soc. Admis à la LPPR.
Marquage CE selon la directive 93/42.

3M France, Marchés de la Santé
Bd de l'Oise. 95006 Cergy-Pontoise cdx
Tél : 01 30 31 61 61

TRICHOBIOL ® cheveux et ongles

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules 100 % végétales : Boîte de 60, sous blisters (ACL 3401572294502).

COMPOSITION : Oxyde de magnésium marin, L-cystine, Lithothamnium calcareum riche en calcium et magnésium marin, gluconate de zinc, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium, poudre de laitance de poissons des mers froides, vitamines B_1, B_2, acide pantothénique, B_6, PP, biotine. *Enveloppe de gélule :* végétale.

PROPRIÉTÉS : Apporte les nutriments essentiels à la bonne santé des ongles, des cheveux et du cuir chevelu.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules, 1 ou 2 fois par jour au moment des repas.

THERASOPHIA
30, bd Carnot. 06400 Cannes
Tél : 04 93 68 44 06. Fax : 09 58 69 71 14
E-mail : therasophia@gmail.com
Site web : www.therasophia.fr

TRIGOPAX ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tubes de 30 ml (ACL 966 398.9 ; EAN 3760095250380) et de 75 ml (ACL 455 549.1 ; EAN 3760095250366).

COMPOSITION :
Tapioca starch, zinc oxide, phytosteryl sunflower seedate, lauroyl lysine, ciclopiroxolamine, tocopherol.

PROPRIÉTÉS :
Le soin Trigopax isole, protège et répare les peaux irritées. L'association de phytostérols naturels et de poudres (amihope, tapioca) permet de limiter les phénomènes de macération et de friction.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur la zone à protéger préalablement nettoyée et séchée, 1 à 2 fois par jour pendant une semaine puis tous les matins, selon le besoin.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

TRIO A ® Soin dépigmentant intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 483 146.5).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

TRIOPTEC ® LARMES - AGE MÛR

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule : Boîtes de 60 (ACL 426 656.8) et de 180 (ACL 464 779.6).

COMPOSITION : Huile de poisson, huile d'onagre, vitamine C, coenzyme Q10, zinc, lutéine, hespéridine, vitamine E, anthocyanosides, cuivre, vitamine B_6, hydroxytyrosol, zéaxantine, sélénium, vitamine B_{12}.

CONSEILS D'UTILISATION : Cure d'entretien : 2 capsules par jour, à prendre au cours des repas.

Laboratoires DERGAM
50, rue de Charonne. 75011 Paris
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22

TRIO WHITE XP ® gamme

TRIO WHITE XP ® Soin anti-taches

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Émulsion : Flacon de 30 ml (EAN 3571940000179).

COMPOSITION : Reductol 4P+ ; White XP ; beurre de karité.
Formule INCI complète : aqua (water), caprylic/capric triglyceride, glycerin, isostearyl isostearate, 1,2-hexanediol, acetyl glycyl beta-alanine, cetyl alcohol, glyceryl stearate, hydrogenated olive oil decyl esters, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, PEG-75 stearate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, hydrogenated olive oil caprylyl esters, sodium hydroxide, tocopherol, parfum (fragrance), chlorphenesin, ceteth-20, steareth-20, sodium dehydroacetate, xanthan gum, isomalt, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil, lactic acid/glycolic acid copolymer, palmitoyl SH-octapeptide-24 amide, polyvinyl alcohol, hexanoyl dipeptide-3 norleucine acetate, palmitoyl SH-tripeptide-5 norisoleucyl SH-nonapeptide-1, citric acid.

PROPRIÉTÉS : Formule visant à prévenir les taches pigmentaires, à corriger les taches déjà présentes et à hydrater la peau au quotidien. Convient à tous les types de peaux, même les plus sensibles.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le visage.

TRIO WHITE XP ® Soin anti-taches SPF 50+

PRÉSENTATION :
Crème : Tube de 40 ml (EAN 3571940000193).

COMPOSITION : Trio de filtres UV ; Reductol 4P+ ; K-Protect.
Formule INCI complète : aqua (water), dibutyl adipate, diisopropyl sebacate, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, glycerin, ethylhexyl triazone, polymethyl methacrylate, 1,2-hexanediol, cetearyl alcohol, pentaerythrityl distearate, triacontanyl PVP, disodium cetearyl sulfosuccinate, acetyl glycyl beta-alanine, xanthan gum, chlorphenesin, disodium EDTA, sodium dehydroacetate, sodium laureth sulfate, *Butyrospermum parkii* (shea) butter, sodium hydroxide, aminomethyl propanol, sodium sulfate, hydrogenated lecithin, phenethyl alcohol, ethylhexylglycerin, tetrapeptide-30, acetyl SH-heptapeptide-1.

PROPRIÉTÉS : Soin dépigmentant photoprotecteur SPF 50+ qui prévient et réduit les hyperpigmentations liées aux expositions solaires, masques de grossesse, taches de photosensibilisation, peelings, lasers...

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les zones concernées avant toute exposition.

TRIO WHITE XP ® Sérum anti-taches

PRÉSENTATION :
Sérum : Flacon 30 ml (EAN 3571940000186).

COMPOSITION : Reductol 4P+ ; White XP ; Even Pro ; K-Protect.
Formule INCI complète : aqua (water), glycerin, propanediol, acetyl glycyl beta-alanine, cellulose gum, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, disodium EDTA, sodium hydroxide, chlorphenesin, polydatin glucoside, sodium chloride, sodium glycolate, tetrapeptide-30, lactic acid/glycolic acid copolymer, palmitoyl SH-octapeptide-24 amide, polyvinyl alcohol, palmitoyl SH-tripeptide-5 norisoleucyl SH-nonapeptide-1.

PROPRIÉTÉS : Corrige et prévient les taches, unifie, illumine la peau.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et/ou soir avant la crème de soin habituelle.

TRIO WHITE XP ® Soin de nuit anti-taches

PRÉSENTATION :
Crème : Flacon de 30 ml (ACL 987 675.1).

COMPOSITION : Reductol ; Active White ; extrait d'immortelle.
Formule INCI complète : aqua (water), coconut alkanes, octyldodecanol, glycerin, cetearyl alcohol, alpha-arbutin, ascorbyl glucoside, dicaprylyl carbonate, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, disodium phosphate, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, pentylene glycol, polyisobutene, cetearyl glucoside, cococaprylate/caprate, dimethyl isosorbide, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, propylene glycol, sodium hydroxide, chlorphenesin, parfum (fragrance), tocopherol, citric acid, PEG-7 trimethylolpropane coconut ether, disodium EDTA, sodium sulfite, tetrahydropiperine, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil, hydroxypinacolone retinoate, sodium metabisulfite, sorbitan isostearate, *Helichrysum arenarium* flower extract, tropolone, lecithin, phenoxyethanol, lepidium sativum sprout extract, glycine, soja (soybean) oil.

PROPRIÉTÉS : Soin de nuit qui agit sur l'ensemble des facteurs déclenchant la production de mélanine tout en éliminant les cellules chargées en mélanine à la surface de la peau.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage.

TRIO WHITE XP ® Contour des yeux anti-taches

PRÉSENTATION :
Crème : Tube de 10 ml (EAN 3571940000131).

COMPOSITION : Extrait d'arbre à soie ; acide hyaluronique ; Rhodiola ; Reductol 4P+ ; vitamine C.
Formule INCI complète : aqua (water), *Myristyl myristate*, glycerin, caprylic/capric triglyceride, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, pentaerythrityl distearate, CI 77891 (titanium dioxide), betaine, *Albizia julibrissin* bark extract, mannitol, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, CI 77492 (iron oxides), acetyl glycyl beta-alanine, ascorbyl tetraisopalmitate, tocopherol, isohexadecane, sodium acrylates copolymer, 1,2-hexanediol, caprylyl glycol, *Saccharomyces cerevisiae* extract, CI 77491 (iron oxides), hydrogenated lecithin, polymethyl methacrylate, lecithin, sodium hydroxide, chlorphenesin, silica, polysorbate 60, hydrolyzed hyaluronic acid, phytic acid, sorbitan isostearate, benzyl alcohol, *Helianthus annuus* (sunflower) seed oil, aluminum hydroxide, CI 77499 (iron oxides), alumina, *Rhodiola rosea* root extract, potassium sorbate, salicylic acid, sodium benzoate, darutoside.

PROPRIÉTÉS : Anti-cernes, anti-rides, anti-poches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur le contour des yeux.

TRIO WHITE S ® Soin photoprotecteur intensif SPF 50

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 512 495.9).

COMPOSITION : Filtres solaires UVA-UVB ; MelaWhite. Sans paraben et sans filtre chimique. Filtres solaires 100 % minéraux.

PROPRIÉTÉS : Soin dépigmentant photoprotecteur SPF 50 qui prévient et réduit les hyperpigmentations liées aux expositions solaires, masques de grossesse, taches de photosensibilisation, peelings, lasers...

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les zones concernées avant toute exposition.

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

TRIPHIDUS 15 MILLIARDS ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules (enveloppe d'origine végétale) : Boîte de 15 (EAN 3760196230007), contenant 15 milliards d'UFC par gélule.

COMPOSITION :
Lactobacillus acidophilus. Bifidobacterium. Lactobacillus bulgaricus. Lactobacillus paracasei. Streptococcus thermophilus.
Excipients : maltodextrine de maïs, stéarate de magnésium végétal. *Enveloppe de la gélule :* cellulose.

PROPRIÉTÉS : Triphidus, présenté en gélules d'origine végétale, contient cinq bactéries vivantes. Choisis pour leur synergie, ces probiotiques contribuent au maintien de l'équilibre de la flore intestinale.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour le matin, pendant 1 à 2 semaines.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

TUBIFAST® 2-Way Stretch®

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Bandage tubulaire en jersey, non stérile, extensible en longueur et en largeur :

EAN	Dimensions (bte de)	Circonférence	Remb LPPR*
3401095379021	7,5 cm x 10 m (1) ligne bleue	24-40 cm	11,25 €
3401095379199	10,75 cm x 10 m (1) ligne jaune	35-64 cm	11,25 €
3401095379250	20 cm x 10 m (1) ligne violette	64-130 cm	11,25 €
5055158008403	3,5 cm x 1 m (1) ligne rouge	9-18 cm	NR**
5055158008441	5 cm x 1 m (1) ligne verte	14-24 cm	NR**

* Remb LPPR = Prix de vente conseillé.
** Non remboursé Séc soc.

COMPOSITION : Bandage tubulaire composé de fibres de viscose, d'élasthane et de polyamide.

PROPRIÉTÉS :
- Présentation tubulaire : pas besoin d'épingle ni de sparadrap.
- Extensible en largeur et en longueur.
- Pression légère et uniforme sans constriction ni compression.
- Sûr, doux et confortable.
- Adaptable à de nombreuses localisations.
- Mise en place rapide.
- Sans latex, lavable, découpable.

INDICATIONS :
- Fixation de pansements.
- Protection de la peau sous plâtre ou bandes de contention.

Laboratoire MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc
59290 Wasquehal
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46
Site web : http://www.molnlycke.fr

TUBULCUS®
orthèse tubulaire de contention

PRÉSENTATION :
Tubulcus est une orthèse tubulaire de contention, sans talon et à pied ouvert, tricotée en textile élastique bi-sens. L'enfileur est un accessoire de mise en place de Tubulcus.

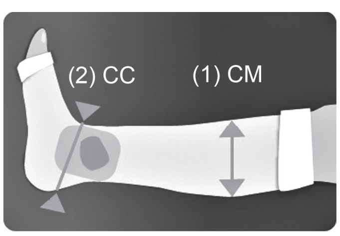

(1) CM : circonférence du mollet en cm
(2) CC : circonférence de la cheville en cm (zone sous ulcère avec pansement et bandage intermédiaire le cas échéant)

Taille	S	M	L	XL	XXL
(1) CM (en cm)	31 à 34	34 à 37	37 à 41	41 à 45	45 à 50
(2) CC (en cm)	19 à 21	21 à 24	24 à 28	28 à 32	32 à 37
Couleur du fil repère	Bleu	Rose	Jaune	Bleu ciel	Violet

COMPOSITION : Polyamide (39 %), élasthanne (34 %), coton teint (27 %). Sans latex.

PROPRIÉTÉS : Tubulcus exerce sur la jambe une pression définie, constante dans le temps et dégressive à partir de la cheville, où elle est la plus forte (35-50 mm Hg) jusqu'en haut du mollet. Il recouvre et maintient le pansement apposé sur la zone cutanée ulcérée, en même temps qu'il exerce une pression sur la jambe.

INDICATIONS :
Traitement des ulcères veineux de la jambe.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artérite des membres inférieurs aux stades III et IV.
- Microangiopathie diabétique évoluée.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Phlébite septique.

Si la pression systolique, prise sur le sujet couché, à la cheville est inférieure à 90 mm Hg ou inférieure à 90 % de la pression artérielle systolique au niveau du bras, il y a une contre-indication à l'emploi de Tubulcus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Tubulcus ne doit pas être appliqué directement sur une peau lésée, mais placé par-dessus le pansement qui recouvre la plaie et le bandage intermédiaire éventuel.

CONSEILS D'UTILISATION :
- La mise en place de Tubulcus se fait au cours d'une consultation, après les soins de la plaie, par un médecin ou par une infirmière. Cette mise en place est facilitée par l'emploi d'un enfileur.
- Si une fois en place, Tubulcus apparaît trop long, il peut être coupé aux deux extrémités.
- Tubulcus est conçu pour être porté de façon continue, jour et nuit. Il peut rester en place plusieurs jours : le remplacement se fait en moyenne tous les 7 jours, au moment des soins (sauf nécessité de soins locaux plus fréquemment). Il est réutilisé après lavage.

Conseils d'entretien :
- Laver Tubulcus en machine à 60 °C.
- Essorer sans tordre, laisser sécher à l'abri du soleil et de toute source de chaleur.
- Ne pas repasser.
- Nettoyer l'enfileur à la main à une température maximale de 30 °C.

Marquage CE.
Brevet Innothéra.

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

TULLEGRAS M.S.

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement vaseliné stérile de 5 cm x 10 cm : Boîte de 5 sachets unitaires (ACL 3401528538018).
Pansement vaseliné stérile de 10 cm x 10 cm : Boîte de 10 sachets unitaires (ACL 3401078923326).
Pansement vaseliné stérile de 10 cm x 40 cm : Boîte de 10 sachets unitaires (ACL 3401060094423).
Pansement vaseliné stérile de 20 cm x 20 cm : Boîte de 10 sachets unitaires (ACL 3401078923494).

COMPOSITION : TulleGras M.S. est un pansement composé d'un tissu de viscose à mailles serrées, imprégné de vaseline minérale d'origine naturelle. Taux minimum d'imprégnation au moment de l'emploi : 1,8 g/dm^2.

PROPRIÉTÉS :
TulleGras M.S. est un pansement vaseliné stérile, protecteur, non allergisant et non adhérent.
TulleGras M.S. est utilisé pour le traitement des plaies aiguës (brûlures, dermabrasions, plaies traumatiques) et chroniques (ulcères, escarres).
TulleGras M.S. crée les conditions favorables au processus de cicatrisation :
- La vaseline permet la détersion physiologique de la plaie en créant un milieu humide.
- Le tissu de viscose, aéré et perméable, permet l'exsudation de la plaie, les échanges gazeux, et évite le risque de macération.

Lors du retrait du pansement, TulleGras M.S. n'adhère pas à la plaie et respecte la cicatrisation naissante :
- Le taux d'imprégnation en vaseline du tissu de viscose permet à TulleGras M.S. de rester gras jusqu'au moment du retrait.
- La trame dense (45-55 fils/10 cm ou 42-48 fils/5 cm) de TulleGras M.S. préserve les cellules néoformées et permet un retrait atraumatique et indolore.

MODE D'EMPLOI :
Usage externe.
- Nettoyer la plaie (pas d'interaction connue à ce jour avec les antiseptiques locaux habituels).
- Ouvrir le sachet protecteur.
- Extraire le pansement vaseliné.
- Ôter la première pellicule de protection.
- Appliquer TulleGras M.S. sur la lésion.
- Retirer la seconde pellicule de protection.
- Recouvrir de compresses stériles et maintenir le pansement au moyen d'un bandage souple et élastique.

Changer le pansement 2 ou 3 fois par semaine, si besoin.
Choisir la taille de TulleGras M.S. (5 cm x 10 cm, 10 cm x 10 cm ou 20 cm x 20 cm) en fonction de la surface de la plaie et de sa localisation.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à plat à une température inférieure à 25 °C.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
10 pansements unitaires stériles de 10 cm x 10 cm (code LPPR 1314367) : 14,38 € TTC.
10 pansements unitaires stériles de 20 cm x 20 cm ou de 10 cm x 40 cm (code LPPR 1356408) : 53,17 € TTC.
Remb Séc soc à 60 % conformément à la LPP (Liste des produits et prestations).
5 pansements unitaires stériles de 5 cm x 10 cm : non remboursable.
Marquage CE 0459.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington. 75008 Paris
Tél : 01 56 64 10 70

U

UBIQUIBIOL®
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule molle : Boîte de 30 (ACL 3401562069783).

COMPOSITION :
Huile de colza riche en acide gras (167,72 mg), monooléate de diglycéryl, ubiquinol (coenzyme Q10-H_2) (50 mg), cire d'abeille, lécithine de soja, gélatine, glycérine, caramel.

PROPRIÉTÉS :
L'ubiquinol (coenzyme Q10-H_2) est un transporteur essentiel au transfert des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale pour la synthèse de l'ATP.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 4 capsules molles par jour, au cours de la journée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Intolérance connue à l'un des constituants.
Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante sans avis médical.

Laboratoire BIOPHYTAROM - BIODEV GROUP SA
70, Grand-Rue. BP 192. L-2011 Luxembourg (Luxembourg)
Tél : 352 26 73 89 80

ULTRA-BABY®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Sticks, boîte de 14 (ACL 3401560200683).

COMPOSITION :
Saccharomyces boulardii CNCM I-745 (2,5 milliards UFC par stick).
Excipients : maltodextrine, lactose.

Information nutritionnelle	p 1 stick	p 2 sticks
Valeur énergétique	7,8 kcal 33,16 kJ	15,6 kcal 66,32 kJ
Hydrates de carbone	1,8 g	3,6 mg
- dont sucres mono et disaccharides	0,058 g	0,116 mg
Protéines	0,118 g	0,236 mg
Lipides	0,014 g	0,028 g
- dont graisses saturées	0,006 g	0,012 g
Sel	< 0,2 mg	< 0,4 mg

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Ultra-Baby est destiné aux enfants dès la naissance, en cas de diarrhées aiguës, y compris lors de la prise d'antibiotiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 2 sticks par jour.
Ultra-Baby est à mélanger dans une boisson (lait, eau) ou un aliment adapté à l'enfant (compote, yaourt, petit pot).
En cas d'alimentation au biberon, laisser tiédir le biberon avant d'y verser le contenu du stick. Ultra-Baby peut être mélangé aux solutés de réhydratation orale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ultra-Baby doit être utilisé sous contrôle médical. Il est destiné aux nourrissons et jeunes enfants. Il ne peut constituer la seule source d'alimentation. Il est destiné à être utilisé en complément de l'alimentation ou de solutés de réhydratation orale.
Consulter un médecin ou un pharmacien si la situation ne s'améliore pas dans les 48 heures.
Il est recommandé de ne pas ouvrir les sticks dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée, du cathéter.
En effet, de très rares cas de fongémies ont été observés chez ces personnes. Néanmoins dans tous les cas, ces incidents ont évolué favorablement après administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après ablation du cathéter.

CONTRE-INDICATIONS :
Hypersensibilité à l'un des ingrédients.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver dans un endroit sec et frais.

BIOCODEX
7, av Gallieni. 94250 Gentilly
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01
Site web : http://www.biocodex.fr

ULTRA D-SIUM®

vitamine D et magnésium marin

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules végétales : Pot de 60 (EAN 3477280001244).

COMPOSITION :
Par gélule : magnésium marin dont magnésium élément : 130 mg (34 % VNR*), hypromellose, levure naturellement riche en vitamine D : 200 UI (100 % VNR), talc, stéarate de magnésium d'origine végétale.
* Valeurs nutritionnelles de référence.

PROPRIÉTÉS : La vitamine D et le magnésium contribuent au maintien d'une dentition, d'une activité musculaire et d'une ossature normales.

MODE D'EMPLOI : 1 gélule par jour au cours d'un repas comportant une source d'acides gras.

Prix conseillé : 20,95 € (60 gélules).

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

ULTRASELEM®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 951 556.2).

COMPOSITION : Sélénium. Polyphénols (resvératrol et extrait d'olive). SOD. Vitamine E. Spiruline.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Ultraselem est un complément alimentaire composé de minéraux, vitamines et phytonutriments antioxydants, qui contribue à :
- la protection de l'organisme contre les dégâts causés par les radicaux libres (vitamine E, sélénium, polyphénols extraits d'olive) ;
- la préservation du système immunitaire (sélénium) ;
- l'amélioration des performances physiques et psychiques (spiruline).

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour, le matin et le soir, au moment des repas, avec un verre d'eau. Réservé à l'adulte.

VITA API
Espace Coralia. 6, ZA des Playes-Jean Monnet Sud
424, rue de Lisbonne. 83500 La Seyne-sur-Mer
Tél : 04 94 06 41 33. Fax : 04 94 06 91 48
E-mail : info@proselem.com
Site web : www.vita-api.fr

ULTRA VEGAN D3®

vitamine D3

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon compte-gouttes de 10 ml (EAN 3477280001435).

COMPOSITION :
Huile vierge d'avocat (1 goutte = 40 mg), vitamine D_3 extraite de lichen boréal (1 goutte = 5 µg, soit 200 UI*), vitamine E d'origine végétale.
* 100 % valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire à base de vitamine D contribuant à une bonne immunité et au maintien d'une ossature normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 goutte par jour au cours d'un repas.

Prix conseillé : 13,90 €.

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

URELL® gamme

complément alimentaire à base de cranberry

URELL®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîtes de 15 (ACL 966 468.7/EAN 3760114660152) et de 60 (EAN 3760114660268).
Sachet : Boîte de 20 (ACL 205 298.1/EAN 3760114660206).

COMPOSITION :
Gélule : extrait de jus de cranberry *Vaccinium macrocarpon*, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale. Tunique : gélatine.

Information nutritionnelle	pour 1 gélule
Extrait de jus de cranberry Gikacran 18 %	200 mg
dont proanthocyanidines	36 mg*

Sachet : maltodextrine, poudre de cranberry *Vaccinium macrocarpon* (jus concentré, hydroxyde de magnésium) et extrait de jus de cranberry *Vaccinium macrocarpon* Gikacran®, arôme naturel framboise, acide citrique, silice colloïdale, édulcorant : sucralose.

Information nutritionnelle	pour 1 sachet-5 g	pour 2 sachets-10 g
Extrait de jus de cranberry *Vaccinium macrocarpon*	100 mg	200 mg
dont proanthocyanidines	18 mg*	36 mg*

* Mesurés par la méthode DMAC.

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire à base de cranberry.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
Gélule :
- 1 gélule par jour pendant 15 jours (soit une dose de 36 mg PAC/jour) à avaler avec un verre d'eau.
- ou 1 gélule par jour pendant 2 mois, soit une dose de 36 mg PAC/jour à avaler avec un verre d'eau.

Sachet :
- 2 sachets en une seule prise par jour, soit une dose de 36 mg PAC/jour, à diluer dans un grand verre d'eau, pendant 10 jours.
- Enfants : la prise peut être fractionnée : 1 sachet = 18 mg PAC, selon le poids corporel.

Peut être utilisé chez la femme enceinte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Urell peut être utilisé sur le long cours sans restriction particulière (sauf allergie connue à l'un des constituants et aux fruits rouges en général). Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. La prise d'un complément alimentaire s'inscrit dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée. Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
Gélule : peut être administré aux enfants à partir de 6 ans et aux personnes diabétiques (sans sucre).
Sachet : déconseillé chez les personnes diabétiques.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et frais.

URELL® FLASH

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Blister de 6 (EAN 3760114660251) dans un étui carton.

COMPOSITION :
Extrait de jus de cranberry *Vaccinium macrocarpon* ; agent de charge : mannitol ; antiagglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium. Enveloppe végétale (hypromellose).

Information nutritionnelle	pour 2 gélules
Extrait de cranberry *Vaccinium macrocarpon*	412 mg
dont proanthocyanidines	72 mg*

* Mesurés par la méthode DMAC.

PROPRIÉTÉS :
Complément alimentaire à base de cranberry.

CONSEILS D'UTILISATION :
Voie orale.
2 gélules par jour en 1 prise pendant 3 jours (soit une double dose de 72 mg PAC/jour) à avaler avec un verre d'eau.
Peut être utilisé chez la femme enceinte.
Peut être administré aux enfants à partir de 6 ans et aux personnes diabétiques (sans sucre).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Urell Flash peut être utilisé sur le long cours sans restriction particulière (sauf allergie connue à l'un des constituants et aux fruits rouges en général). Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. La prise d'un complément alimentaire s'inscrit dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée. Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit sec et frais.

Fabricant :

PHARMATOKA SAS
118, av Paul-Doumer. 92500 Rueil-Malmaison
Site web : www.pharmatoka.com
Site web : www.urell.fr
Distribué par : Efficare Groupe - Tél : 01 47 03 15 00

CE URGO filmogel®
Aphtes et petites plaies buccales arôme fruité

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution : Flacon filmogel de 6 ml (ACL 980 892.7).

COMPOSITION : dérivé cellulosique, acide minéral, acides carboxyliques, alcool, eau, arôme fruité, sucralose.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Préconisé en cas de traitement des aphtes (1 à 2 par crise, < 1 cm de diamètre) et des petites plaies de la muqueuse buccale.
Le Filmogel Urgo Aphtes et petites plaies buccales forme un film protecteur qui soulage et favorise la cicatrisation.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer le produit à l'aide du bout de la spatule de manière à bien recouvrir l'aphte ou la lésion. A renouveler aussi souvent que nécessaire, jusqu'à 4 fois par jour et de préférence avant les principaux repas, jusqu'à cicatrisation complète (3 à 5 jours).
Dès 6 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- En l'absence d'étude chez les femmes enceintes ou allaitant, l'utilisation du produit n'est pas recommandée.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie aux dérivés salicylés.
- Produit facilement inflammable.
- A conserver à une température inférieure à 30 °C.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

URGO filmogel®
Boutons

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution : Stylo Filmogel de 2 ml (ACL 645 557.5).

COMPOSITION : alcohol denat, aqua, hydroxypropylcellulose, glycerin, salicylic acid, melaleuca alternifolia leaf oil, limonene.

PROPRIÉTÉS : Le filmogel Urgo Boutons à base d'acide salicylique et d'huile essentielle d'arbre à thé forme un film invisible et conformable qui contribue à accélérer la disparition du bouton.

CONSEILS D'UTILISATION :
Tourner lentement l'extrémité rotative du stylo pour faire sortir le filmogel, puis appliquer sur la surface du bouton. Bien étaler et laisser sécher quelques minutes. Appliquer 2 à 3 fois par jour, pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.
Dès 3 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas utiliser en cas d'allergie aux salicylés.
- Produit facilement inflammable.

Laboratoires URGO HEALTHCARE
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 44 74 00
Site web : www.urgo-group.fr

CE URGO K2®
CE URGO K2® LATEX FREE

PRÉSENTATION et COMPOSITION :
Urgo K2/Urgo K2 Latex Free est un système de compression multi-types bi-bande, bénéficiant du PresSure System. Cette technologie facilite l'application de la pression thérapeutique recommandée (de l'ordre de 40 mmHg à la cheville), dès la première application.
Urgo K2 :
Bande 1 - KTech :
Bande à allongement court, de couleur blanche, apportant compression, protection et absorption.
Composition : ouate : viscose, polyester ; support : polyamide, élasthane.
Bande 2 - KPress :
Bande cohésive à allongement long, de couleur chair, maintenant le bandage en place et apportant la pression additionnelle nécessaire pour atteindre la pression thérapeutique recommandée.
Composition : acrylique, polyamide, élasthane, matériau cohésif contenant du latex naturel.
Urgo K2 Latex Free :
Bande 1 - KTech :
Bande à allongement court, de couleur blanche, apportant compression, protection et absorption.
Composition : ouate : viscose, polyester ; support : polyamide, élasthane.
Bande 2 - KPress Latex Free :
Bande cohésive à allongement long, de couleur chair, maintenant le bandage en place et apportant la pression additionnelle nécessaire pour atteindre la pression thérapeutique recommandée.
Composition : coton, polyester, polyamide, élasthane, matériau cohésif synthétique sans latex.
Urgo K2 (ou Urgo K2 Latex Free) est disponible en deux tailles pour circonférences de chevilles de :
- 18 à 25 cm (KTech : 6 m ; KPress : 7,5 m ; KPress Latex Free : 7,15 m [longueurs étirées]).
- 25 à 32 cm (KTech : 7,3 m ; KPress/KPress Latex Free : 10,5 m [longueurs étirées]).

Urgo K2 existe en trois largeurs : 8, 10 et 12 cm.
Urgo K2 Latex Free existe en une seule largeur : 10 cm.

PROPRIÉTÉS :
- Niveau de pression élevé, de l'ordre de 40 mmHg à la cheville.
- Effet de massage à la marche favorisant le retour veineux et la réduction de l'œdème et pression modérée au repos pour une compression continue, quelle que soit la mobilité du patient.
- Facilité d'application : avec le PresSure System, la pression thérapeutique est atteinte dès la première pose et le système peut rester en place jusqu'à 7 jours.
- Haut niveau de confort, jour et nuit, pour une meilleure observance du traitement.

UTILISATION : Traitement de l'ulcère veineux de jambe, de l'œdème d'origine veineuse et du lymphœdème, justifiant d'une compression forte (patients avec un IPS > 0,8).

MODE D'EMPLOI :

Avant d'appliquer les bandes :

- Examiner la forme de la jambe afin de repérer d'éventuelles zones à risque de surpression (saillies osseuses) et les protéger avec de la ouate si besoin. En cas de plaie, appliquer un pansement adapté avant de poser la bande.
- Mesurer la circonférence de la cheville et vérifier que le bon kit a été choisi (18 à 25 cm ou 25 à 32 cm).
- Il est préférable d'appliquer le système de compression le matin au lever ou bien après avoir surélevé les jambes du patient pendant une heure, afin de minimiser l'œdème orthostatique.
- En fonction des besoins du patient, appliquer les bandes jusqu'au genou ou jusqu'à la cuisse et utiliser les largeurs de bandes appropriées.

Méthode d'application « sous le genou » (ulcère veineux de jambe ou œdème) :

Kit pour circonférences de cheville de 18 à 25 cm - recouvrement de 50 % :

Application de KTech :

1. Tenir le pied à 90 °, orteils vers le haut. Appliquer KTech à la base des orteils en faisant un à deux tours d'ancrage, en s'assurant que la face ouatée soit en contact direct avec la peau et que l'indicateur de pression soit situé sur le côté supérieur de la bande. Continuer en faisant une figure en « 8 » autour de la cheville sans appliquer une tension excessive sur le pied et en recouvrant bien le talon.
2. Remonter jusqu'au genou en effectuant des spirales et en étirant la bande de manière appropriée : l'indicateur de pression imprimé sur les bandes doit former un cercle. Pour obtenir un recouvrement correct, l'indicateur de pression doit être tout juste recouvert (recouvrement de la bande de 50 %). Finir 2 cm sous le genou et couper l'excédent de bande. Fixer à l'aide d'un sparadrap.
3. Appliquer KPress/KPress Latex Free sur KTech selon la même technique en commençant un doigt au-dessus de KTech et en finissant un doigt sous KTech afin que seul KTech soit en contact direct avec la peau. Une fois appliqué, appuyer doucement les mains sur le bandage pour assurer une bonne tenue du système.

Kit pour circonférences de cheville de 25 à 32 cm - recouvrement 2/3 :

Appliquer selon la même méthode que le kit pour circonférence 18 à 25 cm. Continuer à tout juste recouvrir l'indicateur de pression imprimé au milieu des bandes (recouvrement de la bande de 2/3).

Méthode d'application « jusqu'à la cuisse » (lymphœdème) :

Si nécessaire, appliquer un bandage approprié sur les orteils. Pour appliquer le bandage jusqu'à la cuisse, suivre la même méthode que pour l'application sous le genou, mais en utilisant la séquence de bandes suivante :

1. Appliquer une KTech de 8 cm sur le pied (ou 10 cm en fonction de la taille du pied) et jusqu'à la cheville.
2. Appliquer ensuite une KTech de 10 cm. S'arrêter juste au-dessus du genou ; plier légèrement le genou. Si nécessaire et pour plus de confort, rembourrer l'arrière du genou avec de la ouate.
3. Continuer jusqu'au haut de la cuisse avec une KTech de 10 cm ou de 12 cm (la plus appropriée) et maintenir en place avec du sparadrap.
4. Appliquer KPress sur KTech en utilisant une séquence de bandes et une méthode d'application identiques. Couper les longueurs de bandes en excès. En fin d'application, appuyer doucement sur le bandage avec les mains pour assurer une bonne tenue du système.

Attention : Toujours couper les longueurs de bandes en excès. Le bandage en excès ne doit pas être enroulé autour du membre, car cela augmenterait la pression.

Urgo K2 (ou Urgo K2 Latex Free) doit être laissé en place jour et nuit, jusqu'au changement de pansement suivant, à l'appréciation du praticien.

Le kit Urgo K2 (ou Urgo K2 Latex Free) est à usage unique.

Stocker à l'abri de la chaleur (maximum 40 °C) et de la lumière.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Procéder à un examen par écho-Doppler pour s'assurer que le patient a un IPS > 0,8 avant de prescrire le système de compression.
- En cas de diabète, d'insuffisance cardiaque ou de microvasculopathie avancée, le système de compression ne doit être utilisé qu'après avis médical, sous surveillance stricte et après traitement adéquat.
- En cas de dermatose infectieuse péri-ulcéreuse, traiter l'infection avant de mettre en place un traitement avec le système de compression.
- En cas d'ulcère de cause rare (vascularite, hémopathie, *Pyoderma gangrenosum*...), le traitement de compression ne doit être utilisé qu'après avis médical spécialisé.
- L'efficacité d'Urgo K2 ou Urgo K2 Latex Free a été testée et validée pour l'application conjointe de KTech et KPress (ou KPress Latex Free).
- Le PresSure System a été conçu pour faciliter l'application des bandes : il est important de bien respecter le mode de pose pour atteindre le niveau de pression thérapeutique recommandé.
- Si des difficultés surviennent, consulter un médecin.

CONTRE-INDICATIONS :

- Présence d'une pathologie artérielle (ulcère artériel ou à forte composante artérielle ; artériopathie avérée ou suspectée).
- Indice de pression systolique (IPS) < 0,8.
- Patients souffrant de microangiopathie liée au diabète, de *phlegmatia coerulea dolens* (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle), de thrombose septique.
- Ulcération d'origine infectieuse.
- Allergie à l'un des constituants (en particulier le latex pour le kit contenant du latex).

Tarif LPPR :

Dimensions		Code ACL	Tarif LPPR	Code LPPR
Urgo K2				
18 cm à 25 cm	largeur 8 cm	3401020644415	16,25 €	1349058
	largeur 10 cm	3401096745795	17,78 €	1335323
	largeur 12 cm	3401020644583	18,61 €	1390977
25 cm à 32 cm	largeur 8 cm	3401020644644	18,82 €	1378410
	largeur 10 cm	3401096745856	20,59 €	1367961
	largeur 12 cm	3401020644705	21,51 €	1387202
Urgo K2 Latex Free				
18 cm à 25 cm	largeur 10 cm	3401020644934	17,78 €	1324791
25 cm à 32 cm		3401020644873	20,59 €	1324213

Prise en charge assurée en cas d'ulcère d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de l'insuffisance veineuse chronique) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,8.

Dispositif médical marqué CE.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGOCELL ® Ag
CE URGOCELL ® Ag BORDER

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Pansements hydrocellulaires lipido-colloïdes stériles, imprégnés de sels d'Argent, non adhésif (UrgoCell Ag) ou adhésif (UrgoCell Ag Border) :

Format (boîte de)	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR*
UrgoCell Ag :			
10 x 12 cm (16)	3401099527886	1326821	51,83 €
15 x 20 cm (16)	3401099528029	1339752	126,97 €
UrgoCell Ag Border :			
13 x 13 cm (10)	3401051063063	1370124	42,12 €

* = Prix public.

COMPOSITION :

Pansement absorbant imprégné de sels d'Argent, semi-perméable, constitué d'une interface lipido-colloïde non adhérente (matrice polymérique-particules de carboxyméthylcellulose et de vaseline) imprégnée de sels d'Argent, d'une compresse de mousse de polyuréthane absorbante et d'un support protecteur en polyuréthane.

Ce support est non adhérent en périphérie dans UrgoCell Ag et adhérent dans UrgoCell Ag Border.

PROPRIÉTÉS :

Cicatrisation en milieu humide. Propriétés antibactériennes. Large spectre d'action antimicrobien incluant *Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus* méti-R, *Streptococcus pyogènes* et *Pseudomonas aeruginosa.*

Drainage des exsudats. Phénomènes de macération évités.

INDICATIONS :

Plaies exsudatives présentant des risques ou des signes d'infection locale : plaies chroniques (ulcère, escarres) et plaies aiguës (brûlures du 2e degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies chirurgicales, etc.).

Urgocell Ag : en raison de son caractère non adhésif, ce pansement est recommandé dans le traitement des plaies présentant une peau périlésionnelle fragilisée.

Urgocell Ag Border : recommandé dans le traitement des plaies présentant une peau périlésionnelle saine.

MODE D'EMPLOI :

Nettoyer la plaie. Rincer avec du sérum physiologique.

UrgoCell Ag : appliquer sur la plaie et maintenir avec une bande de fixation.

UrgoCell Ag Border : du fait de son caractère adhésif, ce pansement ne nécessite pas d'être maintenu par une bande de maintien.

Appliquer une bande de compression lorsque celle-ci est prescrite.

Renouveler tous les 1 à 3 jours en fonction de la plaie traitée et de son évolution.

La durée maximale de traitement est de 1 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Le traitement par UrgoCell Ag ou UrgoCell Ag Border se fera exclusivement sous surveillance médicale.
- L'utilisation de ce pansement ne dispense pas d'un traitement antibactérien systémique approprié pour les plaies infectées, selon les protocoles de soins locaux.
- L'utilisation conjointe avec d'autres traitements locaux est déconseillée.
- L'utilisation des pansements UrgoCell Ag et UrgoCell Ag Border pendant la grossesse, l'allaitement, chez le nouveau-né ainsi que le prématuré n'a pas été étudiée.
- Les professionnels de santé doivent tenir compte du fait que les données concernant l'utilisation prolongée et répétée d'un pansement à l'argent sont peu documentées.
- Éviter le contact avec des électrodes ou des gels conducteurs utilisés lors d'un ECG ou d'un EEG.
- Ne pas utiliser en caisson hyperbare.
- Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
- Ne pas restériliser.

CONTRE-INDICATIONS :

- Sensibilisation connue à l'argent et aux autres composants du pansement.
- Ne pas laisser le pansement en place sur le patient au cours d'un examen par résonance magnétique nucléaire (IRM).

Dispositifs médicaux de classe III marqués CE (BSI).

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGOCLEAN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :

Pansement micro-adhérent en fibres poly-absorbantes :

UrgoClean	Format (boîte de)	Code ACL	Tarif LPPR* (code)
Petit	6 x 10 cm (16)	3401041369205	25,84 € (1358063)
Standard	13 x 12 cm (16)	3401041369373	65,33 € (1333732)
Grand	15 x 20 cm (10)	3401041369434	78,08 € (1361800)
Mèche plate	5 x 40 cm (16)	3401041369663	83,43 € (1331667)

Chaque mèche d'UrgoClean est associée à une sonde stérile.

* = Prix public.

COMPOSITION :

UrgoClean se présente sous la forme d'une compresse stérile, non tissée, composée de fibres poly-absorbantes (polyacrylate) à haut pouvoir d'absorption et de cohésion. Cette innovation consiste à croiser par thermoliaison, dans un plan parallèle à la plaie, des fibres de polyacrylate selon une disposition structurale qui confère à UrgoClean ses propriétés d'absorption et de piégeage des résidus fibrineux de la plaie et de résistance à la traction. Cette compresse poly-absorbante est enduite par une matrice lipido-colloïde micro-adhérente (TLC micro-adhérente) qui se gélifie facilitant ainsi le drainage des résidus fibrineux, le positionnement et le retrait du produit.

UrgoClean Mèche se présente quant à elle sous la forme d'une mèche stérile, non tissée, composée de fibres poly-absorbantes (polyacrylate) à haut pouvoir d'absorption et de cohésion.

PROPRIÉTÉS :

Mode d'action et propriétés :

Au contact des exsudats, les particules lipido-colloïdes issues de la TLC micro-adhérente se gélifient créant un milieu humide favorable à la détersion.

Concomitamment, les fibres poly-absorbantes de polyacrylate se gélifient et se fixent aux résidus fibrineux, les absorbent et les drainent afin d'en faciliter l'élimination (détersion autolytique). En conséquence, la fixation et le drainage des résidus fibrineux par la structure hydro-détersive d'UrgoClean associée à sa TLC micro-adhérente favorisent la phase de détersion des plaies fibrineuses et exsudatives.

Il résulte de ce mode d'action les propriétés suivantes :

UrgoClean :

- Absorption des exsudats, gélification et drainage des tissus fibrineux au cours de la phase de détersion.
- Absorption et piégeage des bactéries par la structure des fibres poly-absorbantes de polyacrylate.
- Maintien d'un milieu humide au contact de la plaie favorable à la cicatrisation des zones détergées.
- Contrôle facilité des saignements mineurs de plaies.
- Retrait monobloc du pansement grâce à la résistance, à la traction des fibres poly-absorbantes.
- Retrait atraumatique et indolore pour la plaie et respect de la peau péri-lésionnelle grâce à la TLC micro-adhérente.

UrgoClean Mèche :

- Absorption et drainage des résidus fibrineux et bactériens des plaies chroniques, favorisant la phase de détersion.
- Absorption et drainage des exsudats séro-hématiques des plaies postopératoires.
- Contrôle facilité des saignements mineurs de plaies.
- Retrait monobloc de la mèche grâce à la résistance, à la traction des fibres poly-absorbantes.
- Retrait atraumatique et indolore pour la plaie.

INDICATIONS :
UrgoClean est indiqué dès la phase de détersion des plaies exsudatives chroniques (ulcères de jambe, escarres de décubitus, ulcérations du pied diabétique dont le mal perforant plantaire) et des plaies potentiellement fibrineuses : plaies aiguës (brûlures, dermabrasions, plaies traumatiques), plaies postopératoires, plaies oncologiques.
UrgoClean Mèche est indiqué dès la phase de détersion des plaies exsudatives cavitaires et anfractueuses, chroniques (ulcères de jambe, escarres de décubitus, plaies du pied diabétique dont le mal perforant plantaire), aiguës (plaies traumatiques), plaies postopératoires et oncologiques.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer la plaie selon le protocole de soin habituel et la rincer au sérum physiologique.
Si un antiseptique a préalablement été utilisé, rincer attentivement la plaie au sérum physiologique avant d'appliquer UrgoClean.
L'utilisation d'UrgoClean et d'UrgoClean Mèche ne dispense pas d'une détersion mécanique associée lorsque celle-ci est nécessaire.
UrgoClean :
- Retirer les ailettes de protection.
- UrgoClean peut être découpé avec du matériel stérile pour adapter, si besoin, la taille du pansement à celle de la plaie.
- Appliquer la face micro-adhérente d'UrgoClean au contact de la plaie et de ses anfractuosités.
- Recouvrir UrgoClean d'un pansement secondaire approprié à la localisation et au caractère exsudatif de la plaie.

UrgoClean Mèche :
- Ouvrir l'opercule du blister.
- Utiliser la sonde afin d'apprécier la profondeur de la plaie si nécessaire.
- Appliquer UrgoClean Mèche directement dans la plaie de façon lâche sans exercer de pression excessive.
- UrgoClean Mèche peut être découpé (dans le sens de la largeur) avec du matériel stérile pour adapter, si besoin, la longueur de la mèche à la profondeur de la plaie.
- En cas de plaies peu exsudatives, l'humidifier à l'aide de sérum physiologique avant l'application d'UrgoClean Mèche.
- S'assurer que la mèche reste visible et accessible dans la plaie cavitaire.
- Recouvrir UrgoClean Mèche d'un pansement secondaire approprié à la localisation et au caractère exsudatif de la plaie.

UrgoClean et UrgoClean Mèche seront renouvelés tous les 1 à 2 jours pendant la phase de détersion de la plaie puis avec une fréquence adaptée au volume des exsudats et à l'évolution clinique de la plaie. Jeter la sonde après utilisation et toute partie non utilisée selon les procédures et directives locales.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
UrgoClean :
La masse lipido-colloïde micro-adhérente d'UrgoClean adhère aux gants chirurgicaux en latex. Aussi, il est recommandé de manipuler le pansement en évitant le contact avec la face enduite ou en utilisant des pinces stériles. L'utilisation concomitante avec une crème, une pommade, un onguent, une émulsion n'est pas recommandée.
UrgoClean Mèche :
- Limiter les contacts de la sonde dans la plaie et ne pas laisser la sonde dans la plaie.
- Ne pas avaler, ne pas laisser à la portée des enfants.

Communes :
- Au cours de la détersion, un agrandissement de la plaie peut apparaître du fait de l'élimination progressive des tissus fibrineux.
- En raison de son caractère non occlusif, UrgoClean peut être utilisé sur une plaie colonisée sous stricte surveillance médicale.
- Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
- Conditionnement individuel stérile (radio-stérilisé) à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- Ne pas restériliser la compresse/mèche ni la sonde.
- UrgoClean ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.

CONTRE-INDICATIONS :
UrgoClean Mèche :
- Ne pas utiliser en cas de plaies fistuleuses de diamètre inférieur au diamètre de la sonde.
- Ne pas utiliser sur des plaies sèches.
- Non résorbable, ne doit pas être utilisé comme compresse chirurgicale.
- Ne pas utiliser en cas de méchage endonasal en chirurgie rhino-sinusienne.

Communes :
- Ne pas associer au peroxyde d'hydrogène, ni à des antiseptiques de la famille des organo-mercuriels ou d'hexamidine.
- Ne pas utiliser en cas de sensibilité connue au pansement.
- Ne pas utiliser en tant qu'éponge chirurgicale pour des plaies très hémorragiques.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker UrgoClean et UrgoClean Mèche à l'abri de l'humidité, de la chaleur (température inférieure à 25 °C). Protéger de la lumière.
Radiostérilisé.

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) sous nom de marque.
Dispositif médical marqué CE 0459 (GMED).

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGOCLEAN ® Ag

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement microadhérent en fibres polyabsorbantes à l'argent :

UrgoClean AG	Format (boîte de)	Code EAN	Tarif LPPR* (code)
Petit	6 x 10 cm (16)	3546890000005	28,12 € (1345280)
Standard	13 x 12 cm (16)	3546890000029	70,71 € (1352669)
Grand	15 x 20 cm (10)	3546890000012	133,96 € (1328286)

* = Prix public.

COMPOSITION :
Le pansement UrgoClean Ag est une compresse non tissée stérile, constituée de fibres cohésives polyabsorbantes hydro-détersives à fort pouvoir d'absorption (polyacrylate).
Ce pansement utilise le thermocollage pour lier les fibres de polyacrylate arrangées de façon structurée, parallèlement à la surface de la plaie, ce qui confère à UrgoClean Ag ses propriétés spécifiques d'absorption et de drainage des résidus hors de la plaie, ainsi que sa résistance à la traction.
La compresse hydro-détersive est recouverte d'une matrice cicatrisante microadhérente (TLC : Technologie Lipido-Colloïde) imprégnée d'argent. Cette TLC-Ag apporte une action antibactérienne et gélifie facilement, ce qui aide le drainage des résidus fibrineux. De plus, cela permet une application et un retrait faciles du pansement.

PROPRIÉTÉS :
Au contact des exsudats de la plaie, la matrice TLC-Ag forme un gel, ce qui crée un environnement humide favorable à la cicatrisation de la plaie.
Simultanément, les fibres polyabsorbantes hydro-détersives de polyacrylate absorbent l'excès d'exsudats et forment un gel. Ces fibres hydro-détersives se lient aux résidus fibrineux, les absorbent et les drainent, pour faciliter leur élimination (débridement autolytique).
Cette liaison et le drainage des résidus fibrineux par la structure hydro-détersive d'UrgoClean Ag combinée à sa matrice cicatrisante Argent (TLC-Ag) favorise donc l'étape de détersion des plaies fibrineuses, tout en aidant également à la prise en charge des saignements mineurs (notamment après un débridement mécanique ou chirurgical).
Les ions Ag+ confèrent à UrgoClean Ag une activité antibactérienne qui aide à réduire la charge bactérienne locale. L'ion Ag+ a un large spectre d'activité antimicrobienne recouvrant les bactéries Gram-négatif, Gram-positif et certaines levures. Il est particulièrement efficace contre *Staphylococcus aureus*, SARM, *Streptococcus pyogenes* et *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) qui sont les plus souvent impliqués dans les plaies infectées. L'activité antibactérienne du pansement permet une réduction de l'odeur provoquée par les micro-organismes présents dans la plaie. UrgoClean Ag réduit la population bactérienne du biofilm en 24 heures et pendant 7 jours (testé *in vitro* sur *S.aureus* et *P.aeruginosa*).
Praticité : retrait monobloc du produit grâce à la résistance à la traction des fibres hydro-détersives.
Le gel formé n'adhère pas à la plaie, ce qui permet un retrait facile du pansement avec peu ou aucune détérioration des tissus cicatrisés, n'entraînant aucune douleur ou qu'une douleur mineure.

INDICATIONS :
UrgoClean Ag est indiqué pour le traitement local des plaies exsudatives chroniques (ulcères veineux, escarres, ulcères du pied diabétique) et aiguës (brûlures, plaies traumatiques, plaies chirurgicales) à risque ou avec des signes d'infection locale, à partir de la phase de détersion.

MODE D'EMPLOI :
1. Préparation de la plaie :
- Nettoyer la plaie au sérum physiologique. Dans le cas d'un usage antérieur d'antiseptique (sauf antiseptiques contre-indiqués), rincer soigneusement la plaie au sérum physiologique avant d'appliquer le pansement.
- L'utilisation d'UrgoClean Ag ne dispense pas d'une détersion mécanique associée lorsque celle-ci est nécessaire.
- Au cours de la détersion, un agrandissement de la plaie peut apparaître du fait de l'élimination progressive des tissus fibrineux.

2. Application du pansement :
- Enlever les ailettes de protection.
- Appliquer la face microadhérente d'UrgoClean Ag sur la plaie et ses contours. UrgoClean Ag peut être découpé avec des ciseaux stériles afin d'ajuster la taille du pansement à celle de la plaie si nécessaire.
- Si nécessaire, couvrir UrgoClean Ag d'un pansement secondaire adapté à la localisation de la plaie et au niveau d'exsudats.
- Maintenir avec une bande de fixation.
- Appliquer une bande de compression quand cela est prescrit.

3. Renouvellement du pansement :
Les pansements UrgoClean Ag doivent être changés tous les 1 à 2 jours pendant l'étape de détersion de la plaie, puis aussi souvent que nécessaire (jusqu'à 7 jours) selon le volume d'exsudats et la situation clinique de la plaie.
Durée maximale de traitement :
La durée maximale de traitement avec UrgoClean Ag est de 1 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le traitement par UrgoClean Ag doit être réalisé sous surveillance médicale.
- L'utilisation de ce pansement ne dispense pas d'un traitement antibactérien systémique approprié pour les plaies infectées, selon les protocoles de soins locaux.
- La matrice cicatrisante microadhérente à l'argent (TLC-Ag) d'UrgoClean Ag adhère aux gants chirurgicaux en latex. Il est donc recommandé de manipuler le pansement avec précaution en évitant tout contact avec le côté microadhérent ou en utilisant des pinces stériles.
- L'utilisation concomitante d'autres traitements locaux n'est pas recommandée.
- Éviter le contact avec les électrodes ou gels conducteurs pendant les mesures électroniques, tels EEG et ECG.
- Cliniciens et professionnels de santé doivent tenir compte du fait que les données concernant l'utilisation prolongée et répétée d'un pansement à l'argent, particulièrement chez l'enfant et le nouveau-né, sont peu documentées.
- En l'absence de données cliniques spécifiques, l'utilisation du pansement UrgoClean Ag pendant la grossesse, l'allaitement, chez le nouveau-né ainsi que les prématurés est déconseillée.
- Ne pas utiliser en caisson hyperbare.
- Conditionnement individuel à usage unique. La réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
- Ne pas restériliser.
- Pour l'élimination, se référer au protocole existant. Jeter toutes les parties non utilisées du pansement.

CONTRE-INDICATIONS :
- Sensibilisation connue à l'argent.
- UrgoClean Ag ne convient pas en tant qu'éponge chirurgicale pour les plaies très hémorragiques.
- Ne pas associer UrgoClean Ag au peroxyde d'hydrogène, ni à des antiseptiques de la famille des organo-mercuriels ou à l'hexamidine.
- Ne pas laisser le pansement en place sur le patient au cours d'un examen par Résonance Magnétique Nucléaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker UrgoClean Ag à l'abri de l'humidité, de la lumière et de la chaleur (température inférieure à 25 °C).
Radiostérilisé (rayonnements β).

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) sous nom de marque.
Dispositif médical marqué CE 0086 (BSI).

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGODERM ®
sparadrap non tissé extensible

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Sparadrap non tissé extensible :

Code ACL	Dimensions	Code LPPR	Tarif LPPR	PLV*
3401044368984	5 m x 5 cm	1301650	1,97 €	3,94 €
3401044368816	5 m x 10 cm	1307226	3,94 €	5,91 €
3401065217407	10 m x 5 cm	1307226	3,94 €	5,91 €
3401065217575	10 m x 10 cm	1321924	7,85 €	10,20 €
3401065217636	10 m x 15 cm	1321924	7,85 €	10,20 €

* PLV : prix limite de vente.

COMPOSITION : Support non tissé polyester. Masse adhésive acrylique. Présenté sur papier protecteur prédécoupé et imprimé.

PROPRIÉTÉS :
- Extensible dans le sens de la largeur.
- Très bonne conformabilité : il suit tous les mouvements des articulations et de la peau, sans risque de rupture ou de décollement.
- Micro-aéré : il évite toute macération.
- Forte adhésivité et haute tolérance cutanée.
- Facilité d'emploi : grâce aux 2 ailettes de préhension.

INDICATIONS :
- Réalisation de pansements : en postopératoire, sur zones articulaires.
- Maintien de compresses.
- Fixation de dispositifs.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Éviter toute tension à la pose.

- En cas d'utilisation d'un antiseptique, bien rincer la plaie et son pourtour avec du sérum physiologique et la sécher soigneusement avant l'application d'Urgoderm.

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Dispositif médical marqué CE. Classe I.

Laboratoires URGO
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 54 00 00
Site web : www.urgo.fr

CE URGOSTART

pansement absorbant micro-adhérent avec TLC-NOSF

PRÉSENTATION :

Urgostart	Boîte de	Dimension (cm)	ACL	Tarif LPPR*
Standard	16	13 x 12	3401054022753	106,62 €
Grand	16	15 x 20	3401054022982	203,96 €
Talon	16	12 x 19	3401054023064	155,29 €

* = Prix public.

COMPOSITION :
UrgoStart est une matrice absorbante bénéficiant de la Technologie Lipido-Colloïde TLC micro-adhérente, innovation exclusive brevetée des Laboratoires URGO.
La technologie TLC micro-adhérente facilite la pose, le positionnement et le retrait du pansement grâce à ses propriétés de micro-adhérence.
UrgoStart est un pansement matriciel absorbant micro-adhérent, non adhésif, non occlusif, composé :
- d'une matrice lipido-colloïde micro-adhérente constituée d'une formulation polymérique, de particules de carboxyméthylcellulose et de NOSF (Nano Oligo Saccharide Factor), déposée sur une compresse de mousse de polyuréthane absorbante,
- d'un support protecteur non tissé en polyuréthane élastique.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
UrgoStart est indiqué pour le traitement des plaies chroniques exsudatives (ulcères de jambe, escarres, plaies du pied diabétique, plaies aiguës chronicisées).
La forme UrgoStart Talon est recommandée dans le traitement des plaies chroniques exsudatives localisées au talon (escarres talonnières...).
Au contact des exsudats de la plaie, la Technologie Lipido-Colloïde TLC micro-adhérente combinée au NOSF confère à la matrice, des propriétés spécifiques favorisant un processus de cicatrisation optimal.
La TLC-NOSF au contact des exsudats de la plaie, se gélifie et crée un milieu humide pour que s'exerce l'action des cellules clés (fibroblastes, kératinocytes, macrophages) impliquées dans le processus de réparation.
La TLC-NOSF interagit avec le micro-environnement de la plaie en limitant l'action néfaste des métalloprotéases matricielles (MMP) qui, en excès dans les plaies chroniques, entraînent une dégradation continue de la matrice extra-cellulaire et un retard de cicatrisation.
La TLC-NOSF permet donc de rétablir les conditions favorables au bourgeonnement des plaies chroniques. UrgoStart favorise une cicatrisation plus rapide.
La compresse de mousse polyuréthane absorbante assure un drainage optimal des exsudats, protégeant la peau périlésionnelle de tout phénomène de macération.
Le support est souple, conformable et très confortable ; il permet une bonne conformabilité du pansement aux reliefs anatomiques de la plaie.
Le pansement facilite les soins infirmiers en termes de praticité et d'observance du traitement. Il peut être posé sous compression élastique ou inélastique grâce à la rétention des exsudats dans le pansement.

MODE D'EMPLOI :
Préparation de la plaie :
- Nettoyer la plaie selon le protocole de soin habituel.
- Si un antiseptique a préalablement été utilisé, rincer attentivement la plaie au sérum physiologique avant d'appliquer UrgoStart.
- Sécher soigneusement la peau périlésionnelle.

UrgoStart peut être découpé avec du matériel stérile pour adapter, si besoin, la taille du pansement à la plaie.
Application du pansement :
- Forme standard :
  - Retirer les ailettes de protection.
  - Appliquer la face micro-adhérente du pansement UrgoStart sur la plaie.
  - Maintenir le pansement avec une bande de fixation de type Nylex® Fix.
  - Appliquer sur le pansement une bande de contention lorsque celle-ci est prescrite.
- Forme talon :
  - Le pansement a la forme d'une flèche. Retirer l'ailette de protection.
  - Positionner la flèche vers l'avant du pied et placer le talon au centre de la face micro-adhérente du pansement.
  - Fixer la partie postérieure de la flèche au niveau du tendon d'Achille.
  - Enlever les ailettes latérales et appliquer soigneusement les parties latérales du pansement de part et d'autre du pied.
  - Maintenir le pansement en place avec une bande de fixation de type Nylex Fix.

Renouvellement :
Les pansements UrgoStart (forme standard ou talon) seront renouvelés tous les 2 à 4 jours en moyenne, et pourront être laissés en place jusqu'à 7 jours en fonction du volume des exsudats et de l'état clinique de la plaie, pour une durée de 8 semaines minimum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La masse lipido-colloïde microadhérente d'UrgoStart adhère aux gants chirurgicaux en latex, aussi est-il recommandé de manipuler le produit en évitant le contact avec la face enduite ou en utilisant des pinces stériles. En présence d'une plaie présentant des signes de colonisation bactérienne importante, il est conseillé de traiter préalablement la composante bactérienne avant d'initier le traitement par UrgoStart.
Dans le cas d'un ulcère atypique présentant une induration ou un excès de bourgeonnement localisés, le traitement par UrgoStart ne sera initié qu'après avoir vérifié l'absence de dégénérescence de l'ulcère afin de ne pas en retarder le diagnostic.
Des sensations éventuelles de picotements, voire de sensations douloureuses, ont été rapportées principalement en début de traitement avec UrgoStart. En rapport avec la reprise du processus cicatriciel, celles-ci ne justifient que rarement la suspension du traitement.
En l'absence de données cliniques dans les plaies aiguës non compliquées et dans le cadre de l'épidermolyse bulleuse, quelle que soit son ancienneté, l'utilisation d'UrgoStart n'est pas recommandée.
UrgoStart ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.
Ne pas restériliser le pansement.
Conditionnement individuel stérile, à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

CONTRE-INDICATIONS :
Plaies réfractaires à la cicatrisation, au risque d'en retarder la prise en charge adaptée, à savoir :
- Plaies cancéreuses.
- Plaies fistuleuses révélatrices d'une abcédation profonde.

Ne pas utiliser UrgoStart en cas de sensibilité connue au pansement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker le pansement UrgoStart, à l'abri de l'humidité, de la lumière et de la chaleur (température inférieure à 25 °C). Radiostérilisé.

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) en nom de marque.
Dispositif médical marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGOSTART® BORDER (silicone)

pansement hydrocellulaire adhésif avec matrice TLC-NOSF micro-adhérente

PRÉSENTATION :

Boîte de	Dimensions	ACL	Code LPPR	Tarif LPPR
16	8 x 8 cm	3401081313398	1327186	39,98 €
16	13 x 13 cm	3401081313459	1365270	103,86 €
16	15 x 20 cm	3401081313510	1311943	183,56 €
16	20 x 20 cm	3401081313688	1301070	244,40 €

COMPOSITION : Pansement lipido-colloïde absorbant adhésif de type hydrocellulaire constitué d'une matrice TLC-NOSF micro-adhérente associée à une mousse polyuréthane absorbante et une couche super-absorbante, et d'un support extérieur imperméable (mais permettant les échanges gazeux) enduit d'une couche siliconée adhésive.

PROPRIÉTÉS :
UrgoStart Border offre tous les avantages de la matrice TLC-NOSF, et des bords adhésifs siliconés : maintien d'un milieu humide, accélération du processus de cicatrisation, retrait atraumatique et indolore.
La matrice TLC ou Technologie Lipido-Colloïde, combinée au NOSF (Nano-Oligo Saccharide Factor) est une technologie innovante et brevetée qui, au contact des exsudats de la plaie, se gélifie et crée un milieu humide pour que s'exerce l'action des cellules clés impliquées dans le processus de réparation (fibroblastes, kératinocytes, macrophages).
La matrice TLC-NOSF interagit avec le micro-environnement de la plaie en limitant l'action néfaste des Métallo Protéases Matricielles (MMP), qui en excès dans les plaies chroniques entraînent une dégradation continue de la matrice extra-cellulaire et un retard de cicatrisation.
La matrice TLC-NOSF permet donc de rétablir les conditions favorables au bourgeonnement des plaies chroniques. UrgoStart Border favorise une cicatrisation plus rapide.
La compresse absorbante de mousse polyuréthane et la couche super-absorbante d'UrgoStart Border assurent un drainage optimal des exsudats évitant la macération. Le pansement peut être posé sous compression, lorsque celle-ci est prescrite.
Le support imperméable d'UrgoStart Border est doux, très conformable et non-occlusif : il permet une bonne conformabilité aux différents reliefs anatomiques de la plaie, évite la fuite d'exsudats et forme une barrière contre la contamination bactérienne de l'extérieur. Sa forte perméabilité aux échanges gazeux assure la vaporisation de l'excédent d'exsudats, limitant tout risque de macération. Il suit les mouvements du corps et garantit le confort du patient. Les bords siliconés adhésifs assurent une bonne adhésivité avec une haute tolérance cutanée ; il peut être facilement repositionné.
Le support adhésif évite l'utilisation d'un pansement secondaire. Grâce à sa transparence il est possible de contrôler la saturation du pansement pour le renouveler uniquement lorsque nécessaire.

INDICATIONS :
UrgoStart Border est indiqué dans le traitement des plaies exsudatives : plaies chroniques (escarres, ulcères de jambes, plaies du pied diabétique) et plaies aiguës chronicisées.
Le format Sacrum est recommandé pour les plaies localisées au niveau de la région sacrée (escarres sacrées...).

MODE D'EMPLOI :
Préparation de la plaie :
- Nettoyer la plaie selon le protocole de soins habituel.
- Si un antiseptique a préalablement été utilisé, rincer attentivement la plaie au sérum physiologique avant d'appliquer UrgoStart Border.
- Sécher soigneusement la peau péri-lésionnelle.

Application du pansement :
- Retirer les ailettes de protection.
- Appliquer la compresse centrale micro-adhérente d'UrgoStart Border au regard de la plaie (les bords siliconés adhésifs doivent être au moins à 1 cm de la plaie).
- Lisser le pansement sur la plaie.
- Appliquer une bande de compression sur le pansement lorsque celle-ci est prescrite.

Application du format Sacrum :
Placer le pansement avec la pointe vers le bas de la zone sacrée.
Retrait du pansement :
En appuyant sur la peau saine, soulever un coin du pansement et le retirer délicatement.
Renouvellement du pansement :
Le pansement UrgoStart Border se renouvelle tous les 2 à 4 jours, et jusqu'à 7 jours en fonction du volume des exsudats et de l'état clinique de la plaie. La durée de traitement préconisée doit être de 8 semaines minimum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Incluant une couche super-absorbante, la compresse centrale ne doit pas être découpée. Cependant, les bords adhésifs siliconés peuvent être découpés avec du matériel stérile afin de se conformer aux différents reliefs anatomiques.
- Si la plaie présente des signes de colonisation bactérienne importante, il est conseillé de traiter préalablement la composante bactérienne avant d'initier le traitement par UrgoStart Border.
- Dans le cas d'un ulcère atypique présentant une induration ou un excès de bourgeonnement, le traitement par UrgoStart Border ne sera initié qu'après avoir vérifié l'absence de dégénérescence de l'ulcère afin de ne pas en retarder le diagnostic.
- Des sensations éventuelles de picotement voire de douleur ont été rapportées, principalement en début de traitement avec UrgoStart Border. En rapport avec la reprise du processus cicatriciel, celles-ci ne justifient que rarement la suspension du traitement.
- En l'absence de données cliniques dans les plaies aiguës non compliquées et dans le cadre de l'épidermolyse bulleuse (quelle que soit son ancienneté), l'utilisation d'UrgoStart Border n'est pas recommandée.
- Couper l'excédent de pilosité au plus près de la peau pour assurer un bon contact avec la plaie.
- En cas d'utilisation concomitante avec une crème, une pommade, un onguent, une émulsion, laisser sécher la peau avant l'application du pansement.
- UrgoStart Border ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.
- Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- Ne pas restériliser le pansement.
- Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

CONTRE-INDICATIONS :
- Au risque d'en retarder la prise en charge adaptée, UrgoStart Border est contre-indiqué dans les plaies cancéreuses et les plaies fistuleuses révélatrices d'une abcédation profonde.
- Ne pas utiliser UrgoStart Border en cas de sensibilité connue au pansement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker UrgoStart Border à l'abri de la lumière.

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) sous nom de marque.
Dispositif médical marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

URGOSTART INTERFACE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Interface lipido-colloïde souple imprégnée de TLC-NOSF.

Format (boîte de)	Dimensions (cm)	ACL	Tarif LPPR*
Petit (16)	5 x 7	3401565347253	22,34 €
Standard (16)	13 x 12	3401040565752	95,96 €
Grand (16)	15 x 20	3401040565981	183,56 €

* = Prix public.

COMPOSITION : UrgoStart Interface est un pansement matriciel non adhésif, non occlusif et non adhérent à la plaie, issu de la Technologie Lipido-Colloïde (TLC), innovation exclusive brevetée des Laboratoires URGO.
UrgoStart interface est constitué d'une trame polyester impregnée d'une formulation polymérique TLC-NOSF non adhérente.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS : UrgoStart Interface offre tous les avantages de la TLC-NOSF (maintien d'un milieu humide, accélération du processus de cicatrisation).
La TLC (Technologie Lipido-Colloïde) combinée au NOSF (Nano-Oligo Saccharide Factor) est une technologie innovante et brevetée qui, au contact des exsudats de la plaie, se gélifie et crée un milieu humide pour que s'exerce l'action des cellules clés impliquées dans le processus de réparation (fibroblastes, kératinocytes, macrophages).
La TLC-NOSF interagit avec le micro-environnement de la plaie en limitant l'action néfaste des Métallo Protéases Matricielles (MMP) qui, en excès dans les plaies chroniques, entraînent une dégradation continue de la matrice extra-cellulaire et un retard de cicatrisation.
La TLC-NOSF permet donc de rétablir les conditions favorables au bourgeonnement des plaies chroniques. UrgoStart Interface favorise une cicatrisation plus rapide.
UrgoStart Interface est indiqué dans le traitement des plaies chroniques (ulcères de jambe, escarres, plaies du pied diabétique) et des plaies aiguës chronicisées. Souple et très conformable, UrgoStart Interface est particulièrement indiqué dans le recouvrement des plaies anfractueuses ou de localisations difficiles, ainsi que dans le méchage des plaies creuses.
En raison de son caractère non adhésif, UrgoStart Interface est recommandé pour le traitement des plaies présentant une peau péri-lésionnelle fragilisée.

MODE D'EMPLOI :
Préparation de la plaie :
- Nettoyer la plaie selon le protocole de soin habituel, puis rincer avec du sérum physiologique.
- En cas d'utilisation préalable d'un antiseptique, rincer soigneusement la plaie au sérum physiologique avant l'application d'UrgoStart Interface.
- Sécher soigneusement la peau péri-lésionnelle.
- UrgoStart Interface peut être découpé avec du matériel stérile pour adapter si besoin la taille du pansement à la plaie.

Application du pansement :
- Retirer les ailettes de protection.
- Appliquer le pansement UrgoStart Interface sur la plaie.
- Recouvrir UrgoStart Interface d'un pansement secondaire adapté au volume des exsudats et le maintenir par une bande de fixation ou un filet tubulaire.
- Appliquer sur le pansement une bande de contention lorsque celle-ci est prescrite.

Renouvellement du pansement :
UrgoStart Interface sera renouvelé tous les 2 à 4 jours en moyenne, et pourra être laissé en place jusqu'à 7 jours en fonction du volume des exsudats et de l'état clinique de la plaie. La durée de traitement recommandée est de 8 semaines minimum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
UrgoStart Interface adhère aux gants chirurgicaux en latex. Aussi, est-il recommandé d'humidifier les gants avec du sérum physiologique pour faciliter, dans ce cas, la manipulation de UrgoStart Interface.
- En présence d'une plaie présentant des signes de colonisation bactérienne importante, il est conseillé de traiter préalablement la composante bactérienne avant d'initialiser le traitement par UrgoStart Interface.
- En cas de plaie profonde, anfractueuse ou fistuleuse, laisser une partie du pansement UrgoStart Interface visible et accessible à l'extérieur de la plaie.
- Dans le cas d'un ulcère atypique présentant une induration ou un excès de bourgeonnement localisé, le traitement par UrgoStart Interface ne sera initialisé qu'après avoir vérifié l'absence de dégénérescence de l'ulcère afin de ne pas en retarder le diagnostic.
- Des sensations éventuelles de picotements voire de sensations douloureuses ont été rapportées principalement en début de traitement avec UrgoStart Interface. En rapport avec la reprise du processus cicatriciel, celles-ci ne justifient que rarement la suspension du traitement.
- En l'absence de données cliniques dans les plaies aigües non compliquées et dans le cadre de l'épidermolyse bulleuse quelle que soit son ancienneté, l'utilisation d'UrgoStart Interface n'est pas recommandée.
- Ne pas utiliser en caisson hyperbare.
- Conditionnement individuel stérile, à usage unique : la ré-utilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- Ne pas restériliser le pansement.
- Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

CONTRE-INDICATIONS :
Plaies réfractaires à la cicatrisation, au risque d'en retarder la prise en charge adaptée :
- Plaies cancéreuses.
- Plaies fistuleuses révélatrices d'une abcédation profonde.

Ne pas utiliser UrgoStart Interface en cas de sensibilité connue au pansement.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Stocker le pansement UrgoStart à l'abri de l'humidité et de la chaleur (température inférieure à 25 °C).
Radiostérilisé.

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) en nom de marque.
Dispositif médical marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

URGOSTÉRILE ®
pansement stérile adhésif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement : Boîtes de 10, sous emballage individuel stérile.

Dimensions	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR/PLV*
5,3 cm x 8 cm	3401077193614	1392367	4,00 €/4,64 €
10 cm x 7 cm	3401077193553	1301130	6,23 €/6,92 €
15 cm x 9 cm	3401077193492	1335872	11,08 €/12,41 €
20 cm x 9 cm	3401077193324	1389320	14,17 €/16,01 €

* PLV = Prix limite de vente.

COMPOSITION :
Support non tissé, blanc, à base de fibres polyester. Masse adhésive acrylique. Compresse centrale absorbante en non tissé, recouverte d'un voile de polyéthylène.

PROPRIÉTÉS :
- Extensible dans un sens et conformable, le pansement suit les mouvements des articulations ou les plis de la peau.
- Non tissé micro-aéré, il évite la macération.
- Forte adhésivité et haute tolérance cutanée.
- Compresse centrale absorbant les exsudats.
- Voile non adhérant à la plaie.
- Adhésif sur les 4 côtés, il protège totalement la plaie.
- Pansement stérile.
- Transparent aux rayons X.

INDICATIONS : Recouvrement des plaies postopératoires, suturées et traumatiques.

CONSEILS D'UTILISATION :
- Nettoyer et désinfecter la plaie. Rincer avec du sérum physiologique et sécher.
- Éviter les tensions à la pose.
- Renouvellement du pansement Urgostérile toutes les 24 à 48 heures en fonction de l'état de la plaie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Ne pas restériliser.
- Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- En cas de suspicion d'infection, contacter un médecin.
- Vérifier l'intégrité du protecteur de stérilité avant usage.
- Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
- Ne pas exposer de manière prolongée à la lumière.

Tarif LPPR :
Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Dispositif médical marqué CE 0459. Classe Is.

Laboratoires URGO
42, rue de Longvic. 21300 Chenôve
Tél : 03 80 54 00 00
Site web : www.urgo.fr

URGOTUL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement interface lipido-colloïde souple, non adhésif, non occlusif :

Format (boîte de)	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR*
10 x 12 cm (16)	3401097172835	1372301	48,62 €
10 x 40 cm (10)	3401077609559	1379527	103,50 €
15 x 20 cm (10)	3401075547242	1329682	77,85 €

* = Prix public.

COMPOSITION :
Pansement interface, non adhérent à la plaie, constitué d'une trame polyester imprégnée de particules hydrocolloïdes (carboxyméthylcellulose), d'huile de paraffine, de vaseline et de polymères.

PROPRIÉTÉS : Cicatrisation en milieu humide. Souple et conformable. Découpable et méchable. Retrait atraumatique et indolore.

INDICATIONS :
- Plaies aiguës (brûlures, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies post-opératoires).
- Plaies chroniques (ulcères, escarres, plaies du pied diabétique) au stade de bourgeonnement et d'épidermisation.
- Plaies d'épidermolyse bulleuse congénitale.

Recommandé pour les peaux périlésionnelles fragilisées, les localisations difficiles, les plaies creuses.

MODE D'EMPLOI : Nettoyer la plaie avec du sérum physiologique. En cas d'utilisation préalable d'un antiseptique, rincer la plaie au sérum physiologique avant l'application d'Urgotul. Urgotul peut être découpé avec du matériel stérile. Appliquer UrgoTul puis recouvrir d'un pansement secondaire (compresses stériles) et maintenir avec une bande extensible, un sparadrap multi-extensible ou un filet tubulaire. Renouveler tous les 2 à 4 jours, et tous les 1 à 3 jours pour les plaies d'épidermolyse bulleuse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
UrgoTul peut adhérer aux gants chirurgicaux : il est donc recommandé d'humidifier les gants pour faciliter sa manipulation.
En présence de signes cliniques d'infection locale, le traitement peut, à l'appréciation du médecin, être relayé par un pansement antibactérien.
En cas de plaie profonde, anfractueuse ou fistuleuse, laisser une partie du pansement visible et accessible à l'extérieur de la plaie.
Urgotul ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.
Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection. Ne pas restériliser.
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) sous nom de marque.
Dispositif médical de classe IIb marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

URGOTUL ® ABSORB
URGOTUL ® ABSORB Talon

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire lipido-colloïde non adhésif absorbant :

Dimension (bte de)	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR*
UrgoTul Absorb			
13 x 12 cm (16)	3401099528319	1370236	55,03 €
15 x 20 cm (10)	3401099528487	1364342	73,59 €
UrgoTul Absorb Talon			
12 x 19 cm (10)	3401060221911	1314841	57,05 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Pansement hydrocellulaire, absorbant, non adhésif, constitué d'une matrice lipido-colloïde micro-adhérente associée à une compresse de polyuréthane, elle-même associée à un support non tissé en polyuréthane élastique.

PROPRIÉTÉS : Cicatrisation en milieu humide. Absorption des exsudats. Retrait atraumatique et indolore.

INDICATIONS :
Plaies exsudatives : plaies chroniques (ulcères, escarres, plaies du pied diabétique) et plaies aiguës (brûlures du 2e degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies post-opératoires, etc.).
Plaies cancéreuses en association avec leur traitement spécifique.
Recommandés pour les peaux périlésionnelles fragilisées.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer la plaie au sérum physiologique. Si un antiseptique a préalablement été utilisé, rincer la plaie au sérum physiologique. Le pansement peut être découpé avec du matériel stérile. Appliquer le pansement puis maintenir avec une bande de fixation.
Le pansement peut être posé sous compression (si prescrite).
Renouveler tous les 2 à 4 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le pansement peut adhérer aux gants chirurgicaux : il est donc recommandé d'éviter le contact avec la masse micro-adhérente ou d'utiliser des pinces stériles.
En présence de signes cliniques d'infection locale, le traitement peut, à l'appréciation du médecin, être relayé par un pansement antibactérien.
Le pansement ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.
Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé. Ne pas restériliser.

CONTRE-INDICATIONS :
Sensibilité connue au pansement.

Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Indication de prise en charge : plaies aiguës et chroniques dès la phase de bourgeonnement, en traitement séquentiel. Dispositif médical de classe IIb (G-Med) marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGOTUL® Ag
CE URGOTUL® Ag LITE
CE URGOTUL® Ag LITE BORDER

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements lipido-colloïdes, imprégnés de sels d'argent :
- UrgoTul Ag : forme interface.
- UrgoTul Ag Lite : interface associée à une compresse fine absorbante.
- UrgoTul Ag Lite Border : pansement adhésif fin absorbant.

Dimension (bte de)	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR*
UrgoTul Ag			
10 x 12 cm (16)	3401095843850	1398996	51,83 €
15 x 20 cm (16)	3401095843799	1307143	126,97 €
UrgoTul Ag Lite			
10 x 12 cm (16)	3401099859482	1322094	51,83 €
15 x 20 cm (16)	3401099859543	1328180	126,97 €
UrgoTul Ag Lite Border			
6,5 x 10 cm (10)	3401094601925	1399694	17,97 €
6,5 x 10 cm (16)	3401099528609	1372554	28,41 €
8 x 8 cm (10)	3401094601635	1390227	17,97 €
8 x 8 cm (16)	3401099528777	1385723	28,41 €
10 x 12 cm (10)	3401094601864	1334401	32,88 €
10 x 12 cm (16)	3401099528838	1382239	51,83 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Pansements constitués d'une trame polyester imprégnée de particules hydrocolloïdes (carboxyméthylcellulose), de vaseline et de sels d'argent.
UrgoTul Ag : interface non adhérente à la plaie.
UrgoTul Ag Lite : interface non adhérente à la plaie, associée à une compresse fine absorbante.
UrgoTul Ag Lite Border : pansement prêt-à-poser, constitué d'une interface associée à une compresse fine absorbante et à un support polyuréthane blanc enduit d'une masse adhésive haute tolérance cutanée.

PROPRIÉTÉS :
Cicatrisation en milieu humide. Propriétés antibactériennes. Large spectre antibactérien dont *Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus* méti-R, *Streptococcus pyogenes* et *Pseudomonas aeruginosa*.

INDICATIONS :
Plaies présentant des risques ou des signes d'infection locale : plaies chroniques (ulcères, escarres, plaies du pied diabétique) et plaies aiguës (brûlures du 2e degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies chirurgicales, etc.).
En raison de leur caractère non adhésif, UrgoTul Ag et UrgoTul Ag Lite sont recommandés pour les peaux périlésionnelles fragilisées.

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer la plaie. Rincer avec du sérum physiologique.
UrgoTul Ag : appliquer UrgoTul Ag puis recouvrir d'un pansement secondaire. Maintenir avec une bande de type Nylex® ou un filet tubulaire.
UrgoTul Ag Lite : appliquer UrgoTul Ag Lite et maintenir avec une bande de type Nylex ou un filet tubulaire.
UrgoTul Ag Lite Border : appliquer UrgoTul Ag Lite Border directement sur la plaie.
Renouveler tous les 1 à 3 jours en fonction de la plaie traitée et de son évolution.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Le traitement par un pansement de la gamme UrgoTul Ag se fera exclusivement sous surveillance médicale. UrgoTul Ag peut adhérer aux gants chirurgicaux : il est donc recommandé d'humidifier les gants pour faciliter sa manipulation. Poser UrgoTul Ag Lite sur la plaie et la compresse à l'extérieur. Ne pas plier le pansement.
- L'utilisation conjointe avec d'autres traitements locaux est déconseillée.
- En l'absence de données cliniques spécifiques, l'utilisation des pansements UrgoTul Ag pendant la grossesse, l'allaitement, chez le nouveau-né ainsi que les prématurés, est déconseillée.
- Les professionnels de santé doivent tenir compte du fait que les données concernant l'utilisation prolongée et répétée d'un pansement à l'argent, particulièrement chez l'enfant et le nouveau-né, sont peu documentées.
- Éviter le contact du pansement avec les électrodes ou gel conducteurs pendant les mesures effectuées à l'aide d'appareils électroniques (EEG, ECG, etc.).
- Conditionnement individuel stérile à usage unique. La réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
- Ne pas restériliser.

CONTRE-INDICATIONS :
- Sensibilisation connue à l'argent et autres composants du pansement.
- Ne pas laisser le pansement en place sur le patient au cours d'examen par résonance magnétique nucléaire (IRM).

Indications de prise en charge :
UrgoTul Ag et UrgoTul Ag Lite : traitement séquentiel de 4 semaines pour les ulcères de jambe à caractère inflammatoire ayant au moins 3 des 5 signes suivants : douleur entre deux changements de pansement ; érythème périlésionnel ; œdème ; plaie malodorante ; exsudat abondant. L'application de ces pansements doit être renouvelée tous les 1 à 3 jours sur une plaie préalablement nettoyée. La prise en charge de ces pansements est assurée pour un traitement de 4 semaines avant d'être relayé par un pansement neutre ne libérant pas d'ions d'argent.
Dispositifs médicaux de classe III marqués CE (BSI).

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

CE URGOTUL® BORDER (silicone)

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire adhésif avec matrice TLC (Technologie Lipido-Colloïde) micro-adhérente et bord siliconé :

Format (bte de)	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR*
6,5 x 10 cm (10)	3401564894796	1351747	15,84 €
8 x 8 cm (16)	3401521070096	1348679	22,18 €
8 x 15 cm (10)	3401565095611	1333399	29,36 €
10 x 25 cm (10)	3401565096151	1335866	53,49 €
13 x 13 cm (16)	3401521070157	1337026	52,28 €
15 x 20 cm (10)	3401521070218	1359097	69,91 €
20 x 20 cm (10) (format Sacrum)	3401521070386	1384758	83,23 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION :
Pansement hydrocellulaire, absorbant et adhésif, constitué d'une matrice lipido-colloïde micro-adhérente, associée à une mousse polyuréthane absorbante et une couche super-absorbante, et d'un support extérieur imperméable (mais permettant les échanges gazeux) enduit d'une couche siliconée adhésive.

PROPRIÉTÉS :
Cicatrisation en milieu humide. Absorption des exsudats et drainage limitant le risque de macération. Retrait atraumatique et indolore.

INDICATIONS :
Plaies exsudatives aiguës (brûlures du 2e degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies post-opératoires...) et chroniques (ulcères de jambes, escarres, plaies du pied diabétique).
Le format Sacrum est recommandé pour les plaies localisées au niveau de la région sacrée (escarres sacrées...).

MODE D'EMPLOI :
Nettoyer la plaie au sérum physiologique. En cas d'utilisation d'antiseptique au préalable, rincer soigneusement la plaie au sérum physiologique. Appliquer UrgoTul Border. Renouveler tous les 2 à 4 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Incluant une couche super-absorbante, la compresse centrale ne doit pas être découpée. Cependant, les bords adhésifs siliconés peuvent être découpés avec du matériel stérile afin de se conformer aux différents reliefs anatomiques.
En présence de signes cliniques d'infection locale, le traitement peut, à l'appréciation du médecin, être relayé par un pansement antibactérien.
Couper l'excédent de pilosité au plus près de la peau pour assurer un bon contact avec la plaie.
En cas d'utilisation concomitante avec une crème, une pommade, un onguent, une émulsion, laisser sécher la peau avant l'application du pansement.
Urgotul Border ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.
Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
Ne pas restériliser le pansement.

Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Indication de prise en charge : plaies aiguës et chroniques dès la phase de bourgeonnement, en traitement séquentiel.
Dispositif médical de classe IIb (G-Med) marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CE URGOTUL® LITE

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansement hydrocellulaire lipido-colloïde extra mince :

Format (boîte de)	Code ACL	Code LPPR	Tarif LPPR*
6,5 x 10 cm (10)	3401060254360	1398708	15,84 €
10 x 20 cm (10)	3401060254391	1380097	47,63 €
13 x 12 cm (10)	3401060254346	1388319	37,34 €
15 x 20 cm (10)	3401099529378	1367501	69,91 €

* Tarif LPPR = Prix limite de vente au public.

COMPOSITION : Pansement hydrocellulaire fin, absorbant, non adhésif, constitué d'une matrice lipido-colloïde micro-adhérente associée à une compresse de polyuréthane et d'un support non tissé polyuréthane élastique.

PROPRIÉTÉS :
Cicatrisation en milieu humide. Respect de la peau périlésionnelle. Retrait atraumatique et indolore.

INDICATIONS :
Plaies modérément exsudatives : plaies aiguës (brûlures du 2e degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies post-opératoires, etc.) et plaies chroniques (ulcères, escarres, plaies du pied diabétique).
Plaies cancéreuses en association avec leur traitement spécifique.
Recommandé pour les peaux péri-lésionnelles fragilisées.

MODE D'EMPLOI : Nettoyer la plaie au sérum physiologique. En cas d'utilisation préalable d'un antiseptique, rincer soigneusement la plaie au sérum physiologique. UrgoTul Lite peut être découpé avec du matériel stérile. Appliquer UrgoTul Lite puis maintenir avec une bande de fixation. Le pansement peut être posé sous compression (si prescrite). Renouveler tous les 2 à 4 jours.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
UrgoTul Lite peut adhérer aux gants chirurgicaux : il est donc recommandé d'éviter le contact avec la masse micro-adhérente ou d'utiliser des pinces stériles.
En présence de signes cliniques d'infection locale, le traitement peut, à l'appréciation du médecin, être relayé par un pansement antibactérien.
Urgotul Lite ne doit pas être utilisé en caisson hyperbare.
Conditionnement individuel stérile à usage unique : la réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé. Ne pas restériliser.

CONTRE-INDICATIONS :
Sensibilité connue au pansement.

Inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Indication de prise en charge : plaies aiguës et chroniques faiblement exsudatives dès la phase de bourgeonnement.
Dispositif médical de classe IIb (G-Med) marqué CE 0459.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic. BP 157. 21304 Chenôve cdx
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52
Site web : www.urgomedical.fr

URIAGE® gamme

La gamme Uriage offre aux peaux sensibles une ligne complète de produits de soins hypoallergéniques et non comédogènes à base d'Eau Thermale d'Uriage reconnue pour ses propriétés dermatologiques.

EAU THERMALE

COMPOSITION :
L'Eau Thermale d'Uriage est une eau sulfatée, chlorurée, sodique qui possède une grande richesse en minéraux (calcium, magnésium) et en oligoéléments (cuivre, zinc, manganèse) la rendant naturellement isotonique au sérum sanguin, d'où son originalité et son intérêt pour la peau. Bactériologiquement pure. Sans conservateur. Sans parfum. Conditionnée à la source.

PRÉSENTATION : Aérosols de 50 ml (ACL 721 144.4), de 150 ml (ACL 641 475.4) et de 300 ml (ACL 641 474.8).

PROPRIÉTÉS :
L'Eau Thermale d'Uriage hydrate, apaise, décongestionne et favorise la cicatrisation. Filmogène et antiradicalaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Vaporiser sur la peau une fine brume d'Eau Thermale d'Uriage et laisser agir. Cette eau étant isotonique, il n'est pas nécessaire de sécher la peau.

UTILISATION : Peaux sensibles et réactives.

SOINS DERMATOLOGIQUES

PEAUX SÈCHES, TRÈS SÈCHES A TENDANCE ATOPIQUE

XÉMOSE Crème Relipidante Anti-irritations

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 200 ml (EAN 3661434004841) et flacon-pompe de 400 ml (EAN 3661434004858).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Chronoxine. Cérastérol-2F. TLR2-Regul (3 complexes brevetés). Beurre de karité. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Nourrit. Protège. Apaise les irritations et les démangeaisons.

UTILISATION : Visage et corps. 1 à 2 applications par jour au minimum. Nourrissons. Enfants. Adultes.

XÉMOSE Cérat Relipidant Anti-irritations

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Cérat : Pot de 200 ml (EAN 3661434004834).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Chronoxine. Cérastérol-2F. TLR2-Regul (3 complexes brevetés). Beurre de karité. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Nourrit. Protège. Apaise les irritations et les démangeaisons.

UTILISATION : Visage et corps. 1 à 2 applications par jour. Nourrissons. Enfants. Adultes.

XÉMOSE Crème Visage

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (EAN 3661434004865).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Chronoxine. Cérastérol 2-F. TLR2-Regul (3 complexes brevetés). Beurre de karité. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Restructure la barrière cutanée. Apaise les tiraillements et les sensations d'inconfort. Hydrate. Nourrit.

UTILISATION : Visage. 2 applications par jour. Nourrissons. Enfants. Adultes.

XÉMOSE Lait

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 500 ml (EAN 3661434005909).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Cérastérol-2F. TLR2-Regul (complexes brevetés). Beurre de karité. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Apaise les irritations. Hydrate.

UTILISATION : Peaux sèches, rugueuses, squameuses. Peaux à tendance psoriasique et atopique. Utiliser quotidiennement. Visage et corps. Nourrissons. Enfants. Adultes.

Il existe dans la gamme Xémose 2 produits d'hygiène :
Huile lavante apaisante : Tube de 200 ml (ACL 294 180.1) et flacon-pompe de 500 ml (EAN 3661434005923).
Syndet Nettoyant doux : Tube de 200 ml (ACL 420 734.7) et flacon-pompe de 500 ml (EAN 3661434005916).

PEAUX SUJETTES AUX SQUAMES ET/OU ROUGEURS

D.S. Émulsion

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 778 916.6).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. TLR2-Regul (complexe breveté). Piroctone olamine. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Régule la prolifération de la flore cutanée impliquée, élimine les impuretés, diminue les squames et les rougeurs et apaise les sensations d'inconfort.

UTILISATION : Soin des peaux alliant irritations, rougeurs et/ou squames, croûtes de lait, seul ou en relais des traitements médicamenteux. Visage, corps et cuir chevelu. Nourrissons. Enfants. Adultes.

Il existe dans la gamme D.S. un produit d'hygiène et un soin complémentaire :
Gel Nettoyant : Tube de 150 ml (ACL 478 153.7).
D. S. Lotion : Spray de 100 ml (ACL 513 067.0).

PEAUX AGRESSÉES, ABÎMÉES ET IRRITÉES

BARIÉDERM CICA-Crème

PRÉSENTATION :
Tubes de 15 ml (EAN 3661434006159), de 40 ml (EAN 3661434004735) et de 100 ml (EAN 3661434004742).

COMPOSITION : Émulsion E/H. Poly-2P. GF-Repair (2 complexes brevetés). Eau Thermale d'Uriage. Smectite. Cuivre-zinc. D-panthénol. Résistant à l'eau. Sans parfum. Sans conservateur. Non comédogène.
Formule INCI complète : Aqua (water, eau), paraffinum liquidum (mineral oil), sodium chloride, zinc oxide, cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, propylheptyl caprylate, butylene glycol, hydrogenated polydecene, panthenol, glycerin, dimethicone, disteardimonium hectorite, polyglyceryl-3 diisostearate, magnesium sulfate, methylpropanediol, tocopheryl acetate, triacontanyl PVP, copper gluconate, propanediol, propylene carbonate, citric acid, glutamylamidoethyl indole, polyquaternium-61, hyaluronic acid, silanetriol, borage seed oil aminopropanediol amides.

PROPRIÉTÉS : Répare. Apaise. Anti-irritations.

UTILISATION : Peaux irritées. Rougeurs du siège. Suites actes dermo-esthétiques. Peaux à tendance atopique. Visage. Corps. Siège. 2 applications par jour sur peau préalablement nettoyée. Nourrissons. Enfants. Adultes.

BARIÉDERM CICA-Lèvres

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml (EAN 3661434005459).

COMPOSITION : Poly-2P (complexe breveté). Squalane végétal. Stérols végétaux. Polydécènes. Sans parfum. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Baume labial isolant, réparateur et apaisant.

UTILISATION : Soin des lèvres gercées et desséchées (chéilites, perlèches...) par les traitements médicamenteux et les agressions quotidiennes.

BARIÉDERM CICA-Gel nettoyant

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (EAN 3661434005466).

COMPOSITION : Complexe TLR-2 Régul (complexe breveté). Gluconate de cuivre et de zinc. Eau Thermale d'Uriage. Glycérine. Sans parfum. Sans conservateur.
Formule INCI complète : Aqua (water, eau), sodium chloride, sodium laureth sulfate, sodium cocoyl glutamate, decyl glucoside, butylene glycol, ceteareth-60 myristyl glycol, coco-glucoside, glyceryl oleate, sodium methyl cocoyl taurate, copper gluconate, zinc gluconate, isopropyl alcohol, manganese gluconate, citric acid, phytosphingosine, asiaticoside.

PROPRIÉTÉS : Nettoie sans dessécher, apaise, assainit.

UTILISATION : Hygiène spécifique des peaux irritées, susceptibles de se surinfecter, peaux atopiques.

MODE D'EMPLOI : Visage. Corps. Appliquer sur une peau préalablement mouillée, faire mousser, bien rincer. Éviter le contact avec les yeux. Nourrissons. Enfants. Adultes.

BARIÉDERM CICA-Spray asséchant réparateur

PRÉSENTATION : Spray de 100 ml (EAN 3661434005367).

COMPOSITION : Complexe TLR-2 Régul (complexe breveté). Gluconate de cuivre et de zinc. Eau Thermale d'Uriage. Smectite. Glycérine. Sans parfum.
Formule INCI complète : Aqua (water, eau), butylene glycol, glycerin, magnesium aluminum silicate, PEG-80 glyceryl cocoate, chlorphenesin, copper gluconate, sodium dextran sulfate, xanthan gum, manganese gluconate, PVP, zinc gluconate, phytosphingosine, sodium hydroxide, asiaticoside.

PROPRIÉTÉS : Apaise, assainit, absorbe.

UTILISATION : Zones humides irritées susceptibles de se surinfecter, plis cutanés, peaux à tendance atopique.

MODE D'EMPLOI : Corps. Bien agiter avant emploi. Vaporiser sur les zones cutanées suintantes ou de macération et attendre l'absorption complète. Éviter le contact avec les yeux. Nourrissons. Enfants. Adultes.

BARIÉDERM Crème

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 782 192.9).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Poly-2P (complexe breveté). Squalane végétal. Stérols végétaux. Glycérine. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Émulsion E/H non occlusive. Isole et répare la peau des agressions extérieures. Résiste à l'eau. Invisible à l'application.

UTILISATION : Peaux agressées par des agents chimiques (détergents, produits d'entretien ménagers, solvants, eau de piscine, eau de mer), par des frottements répétés (textiles, équipements sportifs...), par des contacts irritants (ciments, métaux...), par des conditions climatiques extrêmes. Mains, visage et corps.

BARIÉDERM Crème mains

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (EAN 3661434004728).

COMPOSITION : Émulsion E/H. Poly-2P (complexe breveté). Phytosqualanes. Glycérine. Miel de Manuka. Eau Thermale d'Uriage. Sans parfum. Résistant à l'eau.
Formule INCI complète : Aqua (water, eau), paraffinum liquidum (mineral oil), cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone, butylene glycol, glycerin, stearyl dimethicone, squalane, PEG-7 glyceryl cocoate, dimethicone, hydrogenated polydecene, mel (honey), PVP, magnesium sulfate, tapioca starch, chlorphenesin, o-cymen-5-ol, polyquaternium-51, polymethylsilsesquioxane, citric acid.

PROPRIÉTÉS : Répare et apaise.

UTILISATION : Mains abîmées, irritées, sèches, exposées aux agressions quotidiennes.

MODE D'EMPLOI : Mains. Appliquer aussi souvent que nécessaire. Adultes.

BARIÉDERM Fissures, Crevasses

PRÉSENTATION : Pot de 40 g avec spatule (ACL 450 185.1).

COMPOSITION : Poly-2P (complexe breveté). D-panthénol. Beurre de karité. Stérols végétaux. Sans parfum. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Isole et répare les fissures et crevasses, récentes ou anciennes, avec ou sans rugosités.

MODE D'EMPLOI : Appliquer aussi souvent que nécessaire sur la zone cutanée concernée (mains, pieds et autres zones...). Utiliser la spatule pour doser et répartir uniformément l'onguent.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas avaler. Éviter le contact avec les yeux.

BARIÉDERM Stick Fissures, Crevasses

PRÉSENTATION : Stick de 22 g (ACL 206 507.3).

COMPOSITION : Poly-2P (complexe breveté). Beurre de karité. Sans parfum. Sans silicone. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Isole et répare les fissures et crevasses nécessitant des applications fréquentes.

UTILISATION : Zones ciblées : mains-pieds (paumes, plantes, talons). 2 à 3 fois par jour minimum. Adultes.

PICOTEMENTS, DÉMANGEAISONS

PRURICED Crème et Gel

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 100 ml (ACL 799 756.8).
Gel : Tube de 100 ml (ACL 763 681.8).

COMPOSITION :
Eau Thermale d'Uriage. Calamine.
Formule INCI complète Crème :
Aqua (water, eau), paraffinum liquidum (mineral oil), ethylhexyl palmitate, calamine, glycerin, butylene glycol, octyldodecanol, sodium chloride, cera alba (beeswax), magnesium stearate, myristyl myristate, PEG-40 sorbitan peroleate, pentaerythrityl stearate/caprate/caprylate/adipate, hydrogenated castor oil, ozokerite, PEG-2 hydrogenated castor oil, sorbitan isostearate, hydrogenated starch hydrolysate, magnesium sulfate, *Rubus idaeus* (raspberry) seed oil, citric acid, BHA.
Formule INCI complète Gel :
Aqua (water, eau), glycerin, calamine, talc, magnesium aluminum silicate, calcium gluconate, glycine, phenoxyethanol, xanthan gum, citric acid, diazolidinyl urea.

PROPRIÉTÉS : Soulage, apaise.

UTILISATION :
Crème : Prurit des zones cutanées sèches. Nourrissons. Enfants. Adultes. Visage, corps.
Gel : Prurit des zones des plis, anogénitales ; zones pileuses. Enfants. Adultes.

PEAUX RUGUEUSES, KÉRATOSES

KÉRATOSANE 30

PRÉSENTATION : Tubes de 40 ml (ACL 758 249.4) et de 75 ml (ACL 758 250.2).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Urée : 30 %. Glycocolle. Sulfate de dextran. Cholestérol. Squalane. Alginate de sodium. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Ce gel-crème riche et non gras lutte efficacement contre les callosités.

UTILISATION : Kératoses palmoplantaires, callosités (coude, genou, cuir chevelu...).

SOINS DES PEAUX MIXTES A GRASSES

HYSÉAC 3-REGUL Soin Global

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 827 588.3).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Licorice. MPA Regul. TLR2-Regul (3 complexes brevetés). AHA/BHA. Pore Refinyl. Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Limite boutons et points noirs. Affine le grain de peau et matifie.

UTILISATION : Peaux grasses à imperfections.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et/ou soir sur une peau parfaitement nettoyée. Éviter le contact avec les yeux.

HYSÉAC 3-REGUL Soin Global Teinté SPF30

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (EAN 3661434005534).

COMPOSITION :
Eau Thermale d'Uriage. Extrait de licorice. TLR2-Regul et MPA-Regul (complexes brevetés). Hypoallergénique. Non comédogène.
Formule INCI complète : Aqua (water, eau), ethylhexyl methoxycinnamate, CI 77891 (titanium dioxide), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, ethylhexyl salicylate, octocrylene, dicaprylyl carbonate, nylon-12, steareth-2, steareth-21, dimethicone, cetyl alcohol, hydrogenated vegetable oil, butylene glycol, potassium cetyl phosphate, tromethamine, lactic acid, parfum (fragrance), CI 77492 (iron oxides), phenoxyethanol, hydrogenated palm kernel glycerides, glyceryl stearate, PEG-100 stearate, CI 77491 (iron oxides), chlorphenesin, polyacrylate-13, tetrasodium EDTA, xanthan gum, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, polyisobutene, hydrogenated palm glycerides, CI 77499 (iron oxides), o-cymen-5-ol, salicylic acid, tocopheryl acetate, alumina, triethoxycaprylylsilane, propanediol, polysorbate 20, sorbitan isostearate, asiaticoside, *Glycyrrhiza inflata* root extract, phytosphingosine, BHT, tocopherol, rhamnose, *Lens esculenta* (lentil) fruit extract, glucose, glucuronic acid, ethylhexylglycerin.

PROPRIÉTÉS : Haute protection SPF30 : limite l'effet

rebond et l'apparition des marques liées au soleil. Unifie le teint, affine le grain de peau et masque les imperfections. Limite les comédons et papules.

UTILISATION : Visage. Application le matin sur un visage parfaitement nettoyé et séché.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conservation après ouverture : 9 mois.

HYSÉAC K[18]

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 517 333.7).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe d'AHA (18 %) et BHA. Piroctone olamine. Licorice. Agent matifiant. Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Émulsion non grasse. Désincruste les pores obstrués. Affine le grain de peau. Matifie.

UTILISATION : Peaux à imperfections. Éviter le contact avec les yeux.

HYSÉAC A.I.

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 952 836.9).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. TLR2-Regul (complexe breveté). Licorice. BHA. Piroctone olamine. Sébosomes d'épilobe. Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Émulsion légère et non grasse. Agit précocement sur la formation des imperfections. Limite l'excès de sébum. Assainit et matifie la peau.

UTILISATION :
Peaux grasses à imperfections naissantes ou installées. Éviter le contact avec les yeux.

HYSÉAC MAT'

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 994 092.8).

COMPOSITION : Pore Refinyl. Extrait de licorice. Agents matifiants. Glycérine. Eau Thermale d'Uriage. Alcool. Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Émulsion légère et non grasse. Effet hydratant et matifiant durable. Les pores de la peau sont resserrés. Base de maquillage.

UTILISATION : Peaux mixtes à grasses.

HYSÉAC R Soin Restructurant

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 827 591.4).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Cérastérol-2F (complexe breveté). TLR2-Regul (complexes brevetés). Extrait de figuier de Barbarie. Glycérine. Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Adjuvants des traitements desséchants.

UTILISATION :
Peaux desséchées par les traitements anti-acnéiques.

MODE D'EMPLOI :
Visage. Appliquer matin et/ou soir sur une peau parfaitement nettoyée. Éviter le contact avec les yeux.

HYSÉAC Fluide Solaire SPF 50⁺

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 996 108.9).

COMPOSITION : Complexe filtrant anti-UVA-UVB. Extrait de licorice. Agents matifiants. Glycérine. Eau Thermale d'Uriage. Parfum. Sans octocrylène. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Photoprotection efficace. Photostable. Effet hydratant et matifiant.

UTILISATION : Peaux mixtes à grasses.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée, par exemple 1 cuillère à café pour le visage et le cou. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé. Même bien protégé, réduire au maximum l'exposition.

SOINS DES PEAUX SENSIBLES ET RÉACTIVES

ANTI-ROUGEURS

ROSÉLIANE Crème, Crème Riche

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (EAN 3661434003394).
Crème Riche : Pot de 40 ml (EAN 3661434003400).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. SKR5. Cérastérol-2F. TLR2-Regul (2 complexes brevetés). Extrait de ginseng. Extrait d'algues rouges. Nacres. Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : La Crème et la Crème Riche corrigent les rougeurs et limitent leur réapparition, apaisent les sensations d'échauffement et protègent la peau des agressions extérieures.

UTILISATION :
Crème : Peaux sensibles sujettes aux rougeurs.
Crème Riche : Peaux très sèches sujettes aux rougeurs. Visage. Adultes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur un visage nettoyé.

ROSÉLIANE CC Cream

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème teintée : Tube de 40 ml (EAN 3661434003417).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Cérastérol-2F. TLR2-Regul (2 complexes brevetés). Extrait de ginseng. Nacres. Complexe filtrant (UVA/UVB). Parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Limite les rougeurs, unifie le teint, apaise et hydrate la peau. Haute protection SPF 30.

UTILISATION : Peaux sensibles sujettes aux rougeurs. Visage. Adultes.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin sur peau nettoyée.

ROSÉLIANE Crème anti-rougeurs SPF 30

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3661434005350).

COMPOSITION :
Cérastérol 2F, Eau Thermale d'Uriage, complexe SK5R, complexe TLR2Regul, extraits de ginseng et d'algues, filtres chimiques anti UV. Non comédogène, hypoallergénique.
Formule INCI complète : Aqua (water, eau), ethylhexyl methoxycinnamate, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl triazone, dicaprylyl carbonate, dimethicone, isononyl isononanoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, polymethyl methacrylate, tapioca starch, steareth-2, steareth-21, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, butylene glycol, phenoxyethanol, parfum (fragrance), cetyl alcohol, chlorphenesin, *Brassica campestris* (rapeseed) sterols, o-cymen-5-ol, tocopheryl acetate, xanthan gum, polysorbate 60, raspberry seed oil/palm oil aminopropanediol esters, sorbitan isostearate, polymethylsilsesquioxane, sorbitol, citric acid, asiaticoside, phytosphingosine, BHT, *Panax ginseng* root extract, maltodextrin, CI 14700 (red 4), tocopherol, *Ascophyllum nodosum* extract, *Asparagopsis armata* extract, potassium sorbate.

PROPRIÉTÉS : Apaise. Protège contre les UV.

UTILISATION : Soin hydratant et protecteur UV pour les peaux sensibles sujettes aux rougeurs.

MODE D'EMPLOI : Visage. Appliquer le matin sur peau préalablement nettoyée. Adultes.

PEAUX HYPER-RÉACTIVES

TOLÉDERM
Crème Hydra-Apaisante, Crème Nutri-Apaisante

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème Hydra-Apaisante : Tube de 50 ml (ACL 448 538.8).
Crème Nutri-Apaisante : Tube de 50 ml (ACL 469 391.6).

COMPOSITION : Association d'Eau Thermale d'Uriage et de polyuronides d'algues. Sans parfum. Sans colorant. Sans alcool. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Crème hydratante et apaisante pour peaux hyper-réactives et intolérantes. Prévient et diminue l'irritabilité cutanée. Hydrate et restaure le confort cutané. Apaise les sensations d'inconfort. Très haute tolérance.

SOINS SOLAIRES

PEAUX ALLERGIQUES AUX FILTRES CHIMIQUES

BARIÉSUN Crèmes Minérales SPF 30 et SPF 50⁺

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème SPF 30 : Tube de 100 ml (ACL 451 883.4).
Crème SPF 50⁺ : Tube de 100 ml (ACL 973 909.5).

COMPOSITION : Complexe anti-UVA-UVB 100 % minéral (dioxyde de titane, oxyde de zinc). Vitamines C et E. Aquaspongines. Eau Thermale d'Uriage. Sans filtre chimique. Sans parfum. Sans conservateur. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Haute protection SPF 30. Très haute protection SPF 50⁺ (anti-UVA et anti-UVB). Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résistant à l'eau.

UTILISATION :
Peaux allergiques aux filtres chimiques, aux parfums, conservateurs... Visage et corps.
SPF 30 : Peaux mates, hâlées, atopiques et réactives. Adultes.
SPF 50⁺ : Adultes. Enfants.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée, par exemple 1 cuillère à café pour le visage et le cou. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé. Même bien protégés, ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil.

BARIÉSUN Stick Minéral SPF 50⁺

PRÉSENTATION : Stick de 8 g (ACL 995 359.8).

COMPOSITION : Complexe anti-UVA-UVB 100 % minéral (dioxyde de titane, oxyde de zinc). Beurre de karité. Vitamine E. Sans filtre chimique. Sans parfum. Sans conservateur. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection SPF 50⁺ (anti-UVA et anti-UVB). Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résistant à l'eau.

UTILISATION : Protection des zones fragiles (nez, oreilles, pommettes...). Cicatrices récentes. Adultes. Enfants. Sportifs.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée. Laisser le produit en couche épaisse protectrice ou étaler comme une crème. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

SANS PARFUM

BARIÉSUN ENFANTS Lait, Spray SPF 50⁺

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lait : Tube de 100 ml (ACL 973 915.5) et spray en flacon-pompe de 200 ml (ACL 973 916.1).

COMPOSITION : Complexe filtrant anti-UVA-UVB, sans octocrylène. Vitamines C et E. Aquaspongines. Eau Thermale d'Uriage. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection SPF 50⁺ (anti-UVA et anti-UVB). Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux normales et sensibles. Ensoleillement intense. Visage et corps. Enfants.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée, par exemple 1 cuillère à café pour le visage et le cou. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé. Même bien protégés, ne pas exposer les nourrissons et les jeunes enfants directement au soleil.

BARIÉSUN Crème, Spray SANS PARFUM SPF 50⁺

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 973 910.3) et spray de 200 ml (ACL 994 621.0).

COMPOSITION : Complexe filtrant anti-UVA-UVB, sans octocrylène. Vitamines C et E. Aquaspongines. Eau Thermale d'Uriage. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection SPF 50⁺ (anti-UVA et anti-UVB). Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résistant à l'eau.

UTILISATION : Peaux intolérantes aux parfums. Ensoleillement intense. Visage et corps. Adultes. Enfants.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée, par exemple 1 cuillère à café pour le visage et le cou. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

BARIÉSUN Stick Invisible SANS PARFUM SPF 50⁺

PRÉSENTATION : Stick de 8 g (ACL 294 175.8).

COMPOSITION : Complexe filtrant anti-UVA-UVB, sans octocrylène. Vitamines C et E. Aquaspongines. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection SPF 50⁺ (anti-UVA et anti-UVB). Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résistant à l'eau.

UTILISATION : Protection des zones fragiles (nez, oreilles, pommettes...). Cicatrices récentes. Adultes. Enfants. Sportifs.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée. Laisser le produit en couche épaisse protectrice ou étaler comme une crème. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

PEAUX CLAIRES, SENSIBLES

BARIÉSUN Crème, Lait, Spray SPF 50⁺

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 50 ml (ACL 973 913.2).
Lait : Tube de 100 ml (ACL 973 920.9) et spray en flacon-pompe de 200 ml (ACL 973 918.4).

COMPOSITION : Complexe filtrant anti-UVA-UVB, sans octocrylène. Vitamines C et E. Aquaspongines. Eau Thermale d'Uriage. Parfum léger. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Très haute protection SPF 50⁺ (anti-UVA et anti-UVB). Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résistant à l'eau.

UTILISATION : Tous phototypes. Ensoleillement intense. Éviter le contact avec les yeux ; en cas de contact avec les yeux, rincer abondamment. Visage et corps. Adultes. Enfants.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée, par exemple

1 cuillère à café pour le visage et le cou. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

BARIÉSUN Crème Teintée SPF 50+

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml, teinte dorée (ACL 986 164.3).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe filtrant anti-UVA-UVB. Aquaspongines. Vitamines C et E. Parfum léger. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Teinte dorée, couvrance légère. Haute protection SPF 50+ (anti-UVA et anti-UVB). Photostable. Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement.

UTILISATION : Peaux normales et sensibles. Vitiligo, couperose. Visage et corps. Adultes.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, appliquer une dose suffisante pour bien couvrir la zone exposée, par exemple 1 cuillère à café pour le visage et le cou. La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

BARIÉSUN Huiles Sèches SPF 30 et SPF 50+

PRÉSENTATION : Sprays de 200 ml : SPF 30 (ACL 206 552.9) ; SPF 50+ (ACL 206 551.2).

COMPOSITION : Complexe filtrant anti-UVA-UVB. Vitamines C et E. Sans alcool. Sans octocrylène.

PROPRIÉTÉS : Haute (SPF 30) et très haute protection (SPF 50+) anti-UVA et anti-UVB. Protection anti-radicalaire et anti-dessèchement. Photostable et résiste à l'eau. Parfumées et non grasses.

UTILISATION : Tous phototypes. Corps et cheveux. Adultes.

MODE D'EMPLOI : Avant l'exposition, pulvériser l'huile (ex. 8 pulvérisations pour le mollet). La réduction de cette quantité diminue le niveau de protection. Renouveler l'application fréquemment, surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé. Même bien protégé, réduire au maximum l'exposition. Ne pas exposer les bébés et les jeunes enfants directement au soleil.

SOINS ANTI-TACHES

DÉPIDERM Fluide Anti-Taches SPF 15

PRÉSENTATION : Flacon de 30 ml (ACL 817 926.3).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe Cx. AHA. Système filtrant UV. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Corrige et prévient l'apparition des taches brunes. Unifie le teint. Hydrate. Protège la peau.

UTILISATION : Visage, cou, décolleté. 1 application par jour. Éviter le contour des yeux. En cas d'exposition au soleil, utiliser une protection adaptée. Adultes.

DÉPIDERM Soin Ciblé Anti-Taches

PRÉSENTATION : Tube de 15 ml (ACL 817 928.6).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe Cx. AHA. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Corrige les taches brunes localisées.

UTILISATION : Visage, décolleté, mains. 2 applications par jour. Peut s'utiliser avec une crème de jour/nuit ou le Fluide Anti-Taches SPF 15. Éviter le contour des yeux. En cas d'exposition au soleil, utiliser une protection adaptée. Adultes.

DÉPIDERM Crème Mains Anti-Taches SPF 15

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (ACL 817 925.7).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe Cx. Système filtrant UV. Beurre de karité. Sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Corrige et prévient l'apparition des taches brunes. Nourrit et protège les mains.

UTILISATION : Renouveler l'application sur les mains aussi souvent que nécessaire. Adultes.

DÉPIDERM SPF 50
Soin de Jour Haute Protection Anti-Taches

PRÉSENTATION : Flacon airless de 30 ml (ACL 445 444.2).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe filtrant anti-UVA-UVB. Vitamine PP. Licorice. Vitamine C vectorisée. Chélateur de cuivre. Sans parfum. Sans octocrylène. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Réduit les risques d'hyperpigmentation liés aux UV et contribue à éviter la réapparition des taches pigmentaires.

UTILISATION : Vise à prévenir les risques d'hyperpigmentation liés aux UV : inflammation post-traitement laser ou peeling, cicatrices récentes (acné), lentigos. Visage, décolleté et mains.

SOINS BÉBÉS

CE 1er SÉRUM PHYSIOLOGIQUE NATUREL

PRÉSENTATION : Boîte de 18 unidoses de 5 ml (ACL 447 599.3) et spray nasal de 100 ml (ACL 729 042.6).

COMPOSITION : 100 % Eau Thermale d'Uriage, active, isotonique, stérile et physiologique. Naturellement riche en cuivre, zinc, manganèse et calcium.

PROPRIÉTÉS : Nettoie les yeux. Lave et dégage les fosses nasales encombrées lors d'épisodes allergiques ou infectieux, sans dessécher les muqueuses. Apaise et stimule les défenses.

UTILISATION : Hygiène oculaire et nasale quotidienne. Nourrissons. Enfants. Adultes.

MODE D'EMPLOI :
Usage nasal :
- Spray nasal : 1 à 2 pulvérisations dans chaque narine à renouveler aussi souvent que nécessaire. Dès 1 an.
- Unidoses 5 ml stériles : en lavage des narines, aussi souvent que nécessaire. Utiliser 1 unidose par narine.

Usage oculaire :
Utiliser en instillation ou imbiber une compresse stérile de 1er Sérum Physiologique Naturel et nettoyer les yeux aussi souvent que nécessaire. 1 compresse par œil.

Dispositif médical CE 0459.

1re EAU

PRÉSENTATION : Flacon de 500 ml (ACL 751 174.9) et paquet de 25 lingettes (ACL 757 563.7).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Tensio-actifs doux non ioniques. Glycérine. Aloe vera. Parfum. Sans savon. pH physiologique.

PROPRIÉTÉS : Eau nettoyante sans rinçage. Très riche en Eau Thermale d'Uriage, hydrate, apaise et adoucit la peau.

UTILISATION : Hygiène quotidienne du nourrisson et de l'enfant. Visage, corps et siège.

Il existe également :
Lait de toilette : Flacon de 500 ml (ACL 421 394.5).

1er Liniment Oléothermal

PRÉSENTATION : Flacon de 500 ml (EAN 3661434005763).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Huiles végétales. Glycérine. Sans parfum. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Apaise les rougeurs et prévient leur apparition.

UTILISATION : Nettoie et élimine les impuretés.

MODE D'EMPLOI : Agiter le flacon avant emploi. Appliquer avec un coton. Sans rinçage. Siège. Nourrissons. Enfants.

1er CHANGE

PRÉSENTATION : Tube de 100 ml (ACL 538 424.1).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Poly-2P (complexe breveté). Squalane végétal. Stérols végétaux. Glycérine. Sans parfum. Sans phénoxyéthanol. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Apaise les rougeurs, soulage les sensations d'inconfort, isole et répare l'épiderme et prévient l'apparition d'irritations.

UTILISATION : Soin de protection de l'épiderme fessier.

MODE D'EMPLOI : Appliquer en couche épaisse après chaque change sur peau propre. Siège. Nourrissons. Enfants.

1re CRÈME

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 421 396.8).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Actif dermo-protecteur. Eau de bleuet. Beurre de karité. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Protège et renforce les défenses naturelles de la peau. Hydrate et adoucit.

UTILISATION : Visage. Nourrissons. Enfants.

1er Soin Péri-Oral

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml (ACL 538 423.5).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. TLR2-Regul (complexe breveté). Gluconates de cuivre et de zinc. Sans parfum. Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS : Apaise et assainit la peau. Restaure son intégrité et protège contre les agressions.

UTILISATION : Irritations du contour de la bouche (usage de tétine, succions du pouce, dartres...).

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 à 3 fois par jour sur peau propre et sèche. Éviter le contact avec les yeux. Nourrissons. Enfants.

1er SPRAY CU-ZN +

PRÉSENTATION : Spray de 100 ml (ACL 953 063.3).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. TLR2-Regul (complexe breveté). Smectite. Gluconates de cuivre et de zinc. Sulfate de dextran. Sans parfum. pH physiologique.

PROPRIÉTÉS : Apaise, assainit et absorbe.

UTILISATION : Zones de plis et de macérations. Épiderme fessier. Soin du cordon. Visage. Corps et muqueuses. Nourrissons. Enfants. Adultes.

1er SOIN CROÛTES de LAIT

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (ACL 534 153.3).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. TLR2-Regul (complexe breveté). Piroctone olamine. Beurre de karité. Sans parfum. Non comédogène.

PROPRIÉTÉS : Apaise les irritations. Élimine les squames. Régule la prolifération des micro-organismes.

UTILISATION : Épaississements. Squames. Irritations. Rougeurs.

MODE D'EMPLOI : Appliquer sur les croûtes de lait. Laisser agir la nuit, puis rincer. Éviter le contact avec les yeux. Visage. Cuir Chevelu. Nourrissons. Enfants.

SOINS DE TOILETTE INTIME

GYN PHY et GYN 8

PRÉSENTATION :
Gyn Phy : Tube de 200 ml (ACL 614 721.8).
Gyn 8 : Tube de 100 ml (ACL 614 694.0).

COMPOSITION : Eau Thermale d'Uriage. Complexe glyco-gyn (glyco-ester et glycoflavonoïde d'edelweiss). Glycérine. Parfum. Sans savon. pH physiologique pour Gyn Phy ; pH 8 pour Gyn 8.

PROPRIÉTÉS : Nettoie en douceur. Testé sous contrôle gynécologique.
Gyn Phy : Préserve l'équilibre de la flore et protège des risques d'inconfort.
Gyn 8 : Limite le développement microbien.

UTILISATION : Usage externe. Avec rinçage.
Gyn Phy : Hygiène quotidienne de la muqueuse intime, même sensible. Convient aussi aux petites filles dès 4 ans.
Gyn 8 : Muqueuses irritées. Durée conseillée d'utilisation : 8 à 10 jours, en association avec les traitements anti-mycosiques.

Laboratoires Dermatologiques d'Uriage
40-52, bd du Parc. 92200 Neuilly-sur-Seine
Tél : 01 40 88 45 45
Site web : www.uriage.com

URSEC®
urinal de sécurité anti-reflux pour homme/femme

PRÉSENTATION :
Urinal de sécurité anti-reflux. ACL : 3401571515127 (Ursec homme) ; 3401576908412 (tulipe féminine® à ajouter à Ursec homme pour obtenir un Ursec pour femme) ; 3401571515295 (porte-urinal universel/porte-poche à urine).

PROPRIÉTÉS : Grâce à son anti-reflux (vissé), son contenu utile (1 litre), même basculé et sans couvercle, ne se répand pas. Son Vid'Vite® forme un goulot verseur. Poignée phosphorescente visible la nuit.

CONSEILS D'UTILISATION :
Nettoyage : dévisser l'anti-reflux vert et le bouchon, retirer la poignée puis nettoyer le tout avec de l'eau froide et de l'eau de Javel.

GOUGET Fabricant exclusif (Brevets)
Dpt Sanorex. 3, rue d'Auteuil. 75016 Paris
Tél : 01 42 88 57 84. Fax : 01 45 24 45 01
Site web : www.gouget.com
E-mail : ursec@gouget.com

CE UT 380® Short et UT 380® Standard

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
Dispositif contraceptif intra-utérin (DIU) au cuivre et accessoires : 2 présentations disponibles.
- Type Standard : 32 mm de large x 32 mm de long (ACL 3401074027301), boîte unitaire.
- Type Short : 28 mm de large x 29 mm de long (ACL 3401074027479), boîte unitaire.

L'étui commercial comprend :
- Un sachet pelable portant une étiquette d'identification et deux étiquettes de traçabilité. Il contient un DIU assemblé dans un tube inserteur en polyéthylène présentant une graduation tous les 1 cm ± 2 mm, une bague hystérométrique en polyéthylène montée sur le tube inserteur, un poussoir en polypropylène et polyéthylène et un encart. L'ensemble est stérile et à usage unique.
- Un sachet pelable stérile contenant un hystéromètre à usage unique en polyéthylène gradué tous les 1 cm ± 3 mm.
- Une notice destinée au professionnel de santé.
- Un document d'informations destinées à l'utilisatrice.

UT 380 Short et UT 380 Standard sont des dispositifs contraceptifs intra-utérins ou DIU au cuivre stérilisés par irradiation et à usage unique. Chaque DIU est constitué d'un corps composé de deux bras flexibles en polyéthylène, contenant du sulfate de baryum, partant d'un axe vertical, autour duquel s'enroule un fil de cuivre de 380 mm^2. Le corps et le cuivre sont opaques aux rayons X. Un fil de nylon monobrin est attaché en son centre à la base du dispositif. Le DIU au cuivre est une méthode contraceptive à long terme réversible. Il agit en provoquant une inflammation locale de l'endomètre qui empêche l'implantation dans l'utérus de l'ovocyte fécondé. Cette activité est renforcée de manière ancillaire par la présence de cuivre. Le cuivre a un effet cytotoxique sur les gamètes à l'origine d'une altération des spermatozoïdes, entraînant ainsi une inhibition de la fécondation. Les DIU UT 380 Short et UT 380 Standard sont efficaces dès le jour de leur insertion.

INDICATIONS :
Les DIU UT 380 Short et UT 380 Standard sont indiqués chez les femmes nullipares, primipares et multipares en vue d'une : contraception intra-utérine usuelle de première intention, contraception intra-utérine post-coïtale d'urgence (dans les 5 jours suivant le rapport non ou mal protégé), contraception intra-utérine du post-partum et du post-abortum (dans les 48 heures post-partum ou post-abortum ou après involution complète de l'utérus).
L'UT 380 Standard est indiqué pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm, l'UT 380 Short pour les cavités utérines dont la hauteur est inférieure à 7 cm.

MODE D'EMPLOI :
Période de pose :
- Contraception intra-utérine usuelle : l'insertion doit être effectuée en première partie du cycle. Il est conseillé de la pratiquer en fin de règles, qui constitue la période la plus favorable. La réinsertion d'un nouveau dispositif intra-utérin peut avoir lieu immédiatement après le retrait du précédent.
- Contraception intra-utérine post-coïtale d'urgence : l'insertion doit être réalisée dans les 5 jours qui suivent le rapport sexuel non ou mal protégé.
- Contraception intra-utérine du post-partum et du post-abortum : l'insertion doit être réalisée dans les 48 heures suivant l'accouchement ou l'avortement. Elle peut également être retardée après que l'involution de l'utérus soit complète soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement par voie basse et 12 semaines après une césarienne.

Suivi post-insertion :
Il est recommandé d'apprendre à la patiente comment détecter la présence des fils dans le vagin, pour s'assurer que le DIU n'a pas été expulsé. Il est recommandé de programmer des consultations de suivi gynécologique 1 à 3 mois après la pose puis 1 fois par an, indépendamment d'une demande particulière de l'utilisatrice. L'objectif de la première consultation de suivi est de s'assurer que le DIU est bien toléré, qu'il n'a pas été expulsé et que sa pose n'a pas provoqué d'inflammation pelvienne.
Retrait :
Le retrait du DIU peut être effectué dans le cadre d'un renouvellement de DIU, en cas de désir d'arrêt ou de changement de contraception de l'utilisatrice ou en cas d'effets indésirables.
Période de retrait :
Le retrait peut être effectué dans les quelques jours qui suivent les règles. En cas de difficultés liées au retrait, mettre en place une stratégie appropriée et envisager de procéder au retrait sous anesthésie générale suivant la méthode la plus appropriée.
Élimination des produits :
Après utilisation, le DIU, le tube inserteur, le poussoir et l'hystéromètre présentent un risque biologique potentiel, ils doivent être éliminés conformément aux recommandations en vigueur pour le maniement de matériel potentiellement infectieux.

CONTRE-INDICATIONS :
Absolues :
Grossesse suspectée ou avérée, post-partum ou post-abortum au-delà de 48 h et jusqu'à l'involution complète de l'utérus (4 à 6 semaines après un avortement ou un accouchement par voie basse et 12 semaines après une césarienne), immédiatement après avortement septique, sepsis ou infection puerpérale, ménorragies et saignements vaginaux inexpliqués, troubles trophoblastiques gestationnels, cancers gynécologiques (ex : vagin, endomètre, ovaires, col) avérés ou suspectés, anomalies morphologiques ou anatomiques avec distorsion de la cavité utérine, fibromes, polypes, état infectieux ou inflammatoire à l'initiation (ex : maladie inflammatoire pelvienne, tuberculose pelvienne, SIDA déclaré, cervicite purulente en cours, infection à Chlamydia ou gonococcie en cours), maladie de Wilson, allergie ou hypersensibilité au cuivre ou à l'un des autres composants.
Relatives :
Anomalie anatomique sans distorsion de la cavité utérine (ex : sténose cervicale, lacération cervicale), utérus cicatriciel secondaire à d'autres causes qu'une césarienne, endométriose, antécédent de maladie inflammatoire pelvienne, vaginite, maladie cardiaque compliquée (ex : endocardite, valvulopathies), thrombose veineuse profonde aiguë, embolie pulmonaire, troubles de la coagulation sanguine, anémie, thalassémie, comportements sexuels à risques, traitement anti-inflammatoire au long cours.
En cours d'utilisation : saignements vaginaux inexpliqués, saignements vaginaux abondants ou prolongés, dysménorrhée sévère, cancers gynécologiques (ex : vagin, endomètre, ovaires, col), infection ou inflammation nécessitant un traitement antibiotique ou anti-inflammatoire (ex : maladie inflammatoire pelvienne, infections sexuellement transmissibles).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le laboratoire CCD engage le professionnel de santé à prendre connaissance des mentions portées sur la notice technique. La responsabilité du laboratoire CCD ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.
Le DIU est à usage unique, la réutilisation peut provoquer une infection croisée indépendamment de la méthode de nettoyage ou de restérilisation utilisée. La restérilisation est proscrite par quelque moyen que ce soit. Le risque de dégradation de la matière lors d'une seconde stérilisation (irradiation ou autre méthode) existe et n'est pas maîtrisé. La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au laboratoire CCD.
Utilisation :
La pose et le retrait doivent être effectués par un professionnel de santé qualifié, muni des instruments appropriés, dans des conditions aseptiques.
Les utilisateurs doivent prendre les précautions nécessaires pour se protéger de tout risque d'accident avec exposition au sang ou aux liquides biologiques.
Vérifier les dates limites d'utilisation indiquées sur l'étui commercial et les sachets pelables, ne pas utiliser après la date indiquée. La date de péremption du DIU et la date limite d'insertion du DIU sont identiques.
Ne pas utiliser si les emballages ont été ouverts avant la pose.
Vérifier l'intégrité des emballages et des dispositifs médicaux. Ne pas utiliser si les emballages ou les dispositifs médicaux sont endommagés.
L'administration d'antalgiques avant la pose peut être proposée.
Recommander à l'utilisatrice de ne rien introduire dans son vagin (ex : tampons, douche, relation sexuelle) dans les 24 heures suivant la pose.
En cas de suspicion de perforation, retirer immédiatement le DIU.
La durée maximale d'implantation est de 5 ans.
Grossesse et allaitement :
Ne pas poser de DIU en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse.
Un DIU peut être posé durant l'allaitement. Les risques de perforation sont alors augmentés.
Interactions :
Les séances d'électrothérapie sont contre-indiquées dans les zones abdominales et pelviennes. En ce qui concerne les ondes haute fréquence (diathermie), aucun traumatisme lié à la chaleur n'a été rapporté dans des intensités de doses se situant dans des plages thérapeutiques normales. L'IRM n'influence pas négativement le fonctionnement du DIU et réciproquement jusqu'à 1.5T. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés en traitement court. Dans ce cas, ils n'influencent pas l'efficacité contraceptive des DIU.
Effets indésirables :
Durant ou immédiatement après la pose ou le retrait, les effets indésirables suivants sont fréquemment observés : douleur utérine, contraction, saignement, bradycardie, syndrome vasovagal, nausée et vomissement.
Dans de rares cas, une perforation partielle ou totale de l'utérus peut se produire, généralement durant la pose. Après une perforation, des cas de migrations spontanées ont été rapportés. Le risque de perforation est accru lors de la pose d'un DIU chez une femme allaitant. Durant le port du DIU, les effets indésirables suivants sont fréquemment observés : douleur abdominale, lombalgie, mastodynie, dysménorrhée, contraction utérine, augmentation du risque d'infections, sensation de ballonnement, menstruation plus abondante, plus fréquente ou prolongée, saignements intermittents et expulsion du DIU. Les douleurs et les saignements peuvent être plus importants chez les femmes ayant déjà eu un enfant. Le DIU peut être expulsé de l'utérus vers le vagin spécialement au moment des menstruations et surtout au cours des trois premiers cycles. Le risque d'expulsion est plus élevé en cas de pose du DIU dans les 48 heures post-partum ou post-abortum.
Des cas de céphalée, de migraine, de dyspareunie, de trouble cutané, de prise de poids, de sensation de jambes lourdes et d'écoulement vaginal ont également été rapportés. Des signalements de déplacement, voire d'expulsion, de DIU ont été rapportés chez les femmes porteuses d'une coupe menstruelle, mais il n'y a pas de certitude quant au lien entre les coupes et les incidents signalés. La possibilité d'un effet « ventouse » sur le DIU lors du retrait de la coupe menstruelle est évoquée.
Si les phénomènes d'expulsion ou de migration passent inaperçus, il peut en résulter une grossesse non désirée. De rares cas de grossesses (< 1 %) sont rapportés chez des femmes portant un DIU au cuivre. Ces grossesses peuvent être intra ou extra-utérines. La conduite à tenir doit dans chaque cas être discutée avec un professionnel de santé. Lorsqu'une grossesse intra-utérine est confirmée chez une utilisatrice d'un DIU, celui-ci doit être retiré dès que possible, sans procédure invasive, quel que soit le souhait de poursuivre ou non la grossesse. Une grossesse continuant avec un DIU en place est sujette à des complications (avortement spontané, avortement septique, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré, chorioamnionite).
En cas de grossesse extra-utérine, celle-ci expose à des risques de rupture de la trompe de Fallope pouvant conduire à des conséquences cliniques graves. Après une grossesse extra-utérine, les chances d'une grossesse réussie peuvent être réduites. Toute suspicion de grossesse extra-utérine doit conduire à une consultation médicale immédiate. Des cas d'incorporation partielle du DIU dans le myomètre ont été rapportés. En cas d'incorporation du DIU, le retrait peut s'accompagner d'effort de traction d'intensité anormale et de rétention intra-utérine de matériel résiduel.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
À conserver à l'abri de la lumière du soleil. Craint l'humidité. Limite de température : entre 10 ºC et 40 ºC.

Tarif LPPR : 30,50 € (code LPPR 1158536).
Prix public : 30,50 €.
Remboursé sur la base du tarif LPPR.
UT 380 Short et UT 380 Standard sont des dispositifs médicaux de classe III conformes à la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE.
Fabricant : Prodimed SAS, 4, rue de l'Europe, ZI, 60530, Neuilly-en-Thelle, France.
Distributeur :

Laboratoire CCD
48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. Nº Vert : 08 00 35 80 00
E-mail : infomed@ccdlab.com

V

VARISMA ®

orthèses de compression veineuse élastique

COMPOSITION :
Varisma I Séduction : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Varisma I Comfort : Polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Varisma II Douceur : Polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Varisma II Séduction : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Varisma II Transparence : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Varisma II Comfort : Polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Varisma II Comfort Model : Polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne, silicone*.
Varisma II Comfort Coton : Polyamide dont polyamide-microfibres, coton d'Égypte, élasthanne, silicone*.
Varisma II Comfort Opaque : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Varisma II Veinus : Polyamide, élasthanne, silicone*.
Varisma II Zen : Polyamide, élasthanne.
Varisma II Zen Coton : Coton d'Égypte, polyamide dont polyamide-microfibres, élasthanne.
Varisma III Comfort Coton : Polyamide dont polyamide-microfibres, coton d'Égypte, élasthanne, silicone*.
* Uniquement en format bas autofix.

INDICATIONS :
Compression veineuse élastique des membres inférieurs. Les indications font référence, le cas échéant, à la partie clinique de la classification Clinique Etiologique Anatomique Physiopathologique (CEAP) des affections veineuses chroniques. Lorsque plusieurs niveaux de pression sont possibles pour la même indication, la pression retenue doit être la plus forte supportée par le patient.
- Classe I (Varisma Séduction, Varisma Comfort), pression = 10 à 15 mm Hg ou 13 à 20 hPa : Troubles fonctionnels veineux (C0) ; télangiectasie ou veines réticulaires (C1) ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures.
- Classe II (Varisma Douceur, Varisma Séduction, Varisma Transparence, Varisma Comfort, Varisma Comfort Model, Varisma Comfort Opaque, Varisma Comfort Coton, Varisma Veinus, Varisma Zen, Varisma Zen Coton), pression = 15,1 à 20 mm Hg ou 20,1 à 27 hPa : Varices de plus de 3 mm (C2) ; après chirurgie ou sclérothérapie de varices de plus de 3 mm, pendant 4 à 6 semaines ; grossesse et 6 semaines après l'accouchement (6 mois après une césarienne) ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures,
- Classe III (Varisma Comfort Coton), pression = 20,1 à 36 mm Hg ou 27,1 à 48 hPa : Varices de plus de 3 mm (C2) ; après chirurgie ou sclérothérapie des varices de plus de 3 mm pendant 4 à 6 semaines ; œdème veineux chronique (C3) ; troubles trophiques (pigmentation, eczéma) d'origine veineuse (C4a) ; troubles trophiques chroniques (lipodermatosclérose ou hypodermite, atrophie blanche) d'origine veineuse (C4b chronique) ; troubles trophiques d'origine veineuse avec ulcère cicatrisé (C5) ; traitement de la thrombose veineuse superficielle du membre inférieur, le plus tôt possible après le diagnostic (en association au traitement anti-thrombotique si celui-ci est indiqué ou seul) ; traitement de la thrombose veineuse profonde du membre inférieur, à la phase aiguë, le plus tôt possible après le diagnostic (en association au traitement anti-thrombotique si celui-ci n'est pas contre-indiqué) ; prévention du syndrome post-thrombotique après une thrombose veineuse profonde proximale pendant 2 ans ; lymphœdème (en deuxième intention à la phase décongestive et en première intention à la phase de maintien), la pression retenue est la plus forte supportée par le patient, elle peut être atteinte par superposition de plusieurs bas, sans limite ; grossesse ou post-partum en cas d'affection veineuse chronique associée ; et en superposition pour atteindre des pressions supérieures.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec IPS < 0,6 (index de pression systolique).
- Microangiopathie diabétique évoluée pour les bas délivrant une pression > 30 mm Hg.
- Phlegmatia coerulea dolens.
- Thrombose septique.
- Intolérance au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas d'AOMI avec un IPS > 0,6 et < 0,9, de neuropathie périphérique évoluée ou de dermatose suintante ou eczématisée, de réaction cutanée ou de gêne, une surveillance médicale très régulière du rapport bénéfice/risques doit être effectuée.
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.
En cas de réactions cutanées, demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il est recommandé de laver le produit avant la première utilisation et après chaque porter, et d'avoir deux paires de produit pour faciliter un usage alternatif. Lavage délicat à la main ou en machine, sans adoucissant. Température de l'eau entre 30 °C et 40 °C. Rincer abondamment à l'eau claire. Sécher à l'abri du soleil et de toute source de chaleur. Ne pas utiliser d'agent de blanchiment, ne pas sécher en sèche-linge, ne pas repasser, ne pas recourir au nettoyage à sec.

Tarif LPPR :
Remb Séc Soc. Inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la Sécurité sociale.
Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

VAROLAST ®

bande imprégnée d'oxyde de zinc

PRÉSENTATION :
Varolast est une bande allongement court imprégnée d'oxyde de zinc.
Elle est présentée individuellement en emballage aluminium, opaque et étanche (accompagnée d'une notice d'emploi).
1 bande de 10 cm x 7 m (réf 931573 ; ACL 459 811.2 ; EAN 4049500303613).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
Support textile :
- coton : 66 % ;
- viscose : 34 %.

Imprégnation d'une substance à base d'oxyde de zinc (15 %) et de glycérine (30 %).
Extensibilité :
- extensible en tous sens ;
- longitudinale : 60 % env ;
- transversale : 35 % env.

Absence de latex et de colophane.

UTILISATION :
Varolast est utilisée dans la compression médicale, dans le cadre des pathologies suivantes :
- thromboses chroniques et subaiguës ;
- phlébites des veines superficielles et profondes ;
- ulcères variqueux et dermatoses de congestion non suintantes.

Varolast peut également être utilisée comme bandage de maintien en orthopédie générale et dans le suivi orthopédique.

CONSEILS D'UTILISATION :
Conseils de mise en place : voir notice.

Dispositif médical de classe I.

Laboratoires HARTMANN Paul
Châtenois. 67607 Sélestat cdx
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99
Site web : http://www.hartmann-online.com
E-mail : contention@hartmann-online.fr

V-CYST ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule d'origine végétale : Boîte de 30 (ACL 3401598026002).

COMPOSITION et PROPRIÉTÉS :
V-Cyst est un complément alimentaire qui associe un extrait de cranberry (Vaccinium macrocarpon), dont 2 gélules par jour apportent 36 mg de proanthocyanidines, à 3 probiotiques (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus et Lactobacillus paracasei) dosés à 5 milliards d'unités pour 2 gélules. Il contient également des extraits de plantes (alfalfa et avoine, bugrane, prêle) qui contribuent au maintien d'une fonction urinaire normale. La vitamine C et le chrome viennent compléter la formule.

CONSEILS D'UTILISATION :
En programme de 3 mois : 1 gélule le matin et 1 gélule le soir.
En programme ponctuel : 2 gélules le matin, 2 à midi et 2 le soir pendant 10 jours.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

VEGECARDINE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401541383855).

COMPOSITION :
Glycérophosphate de magnésium, tunique d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose, extrait de sommités fleuries d'aubépine (*Crataegus monogyna*) [support : maltodextrine], anti-agglomérant : stéarate de magnésium, chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6), chlorhydrate de thiamine (vitamine B_1).

Analyse nutritionnelle moyenne		p 2 gél	% AJR*
Glycérophosphate de magnésium	mg	860	-
(dont magnésium élément)	mg	95	25,3
Extrait de feuilles et fleurs d'aubépine	mg	150	-
Vitamine B_6	mg	1,40	100
Vitamine B_1	mg	1,10	100

* AJR = Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire.
L'aubépine et la vitamine B_1 contribuent à une fonction cardiaque normale.
Le magnésium et la vitamine B_6 contribuent au fonctionnement normal du système nerveux.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
A conserver au frais, au sec et à l'abri de la lumière.

VEGEMEDICA (Lab)
1191, av de la Résistance. 83000 Toulon
Tél : 04 94 09 71 91
E-mail : labocontact@vegemedica.com
Site web : www.vegemedica.com

VEGEDOL ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560031331).

COMPOSITION :
Extrait de reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*), extrait de racines d'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens*) titré en harpagosides, gélule végétale : hydroxypropylméthylcellulose, extrait d'écorce de saule (*Salix alba*) titré en salicine, extrait de racines de curcuma (*Curcuma longa*) titré en curcumine, extrait de poivre noir (*Piper nigrum*) titré en pipérine, anti-agglomérant : sel de magnésium d'acides gras, gluconate de cuivre.

Analyse nutritionnelle moyenne		p 2 gél	% AJR*
Extrait de reine-des-prés	mg	200	-
Extrait de racines d'harpagophytum	mg	190	-
(dont harpagosides)	mg	38	-
Extrait d'écorce de saule	mg	100	-
(dont salicine)	mg	15	-
Extrait de racines de curcuma	mg	100	-
(dont curcumine)	mg	95	-
Extrait de poivre noir	mg	20	-
(dont pipérine)	mg	1,6	-
Cuivre	mg	1	100

* AJR = Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire.
La reine-des-prés soulage les gênes musculaires et articulaires.
L'harpagophytum est utilisé pour le bon fonctionnement des articulations.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 gélules par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
Déconseillé aux personnes souffrant d'allergie aux salicylés.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.

VEGEMEDICA (Lab)
1191, av de la Résistance. 83000 Toulon
Tél : 04 94 09 71 91
E-mail : labocontact@vegemedica.com
Site web : www.vegemedica.com

VEGETRANSIT ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401581420244).

COMPOSITION :
Extrait de fruits de tamarin (*Tamarindus indica* L.), extrait de racines de rhubarbe officinale (*Rheum officinale* Baill.) et de rhubarbe palmée (*Rheum palmatum* L.), tunique d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose, extrait de racines de radis noir (*Raphanus sativus* L.), extrait de racines de curcuma (*Curcuma longa* L.) à 95 % de curcumines, extrait de graines de coriandre (*Coriandrum sativum* L.), levure revivifiable (*Saccharomyces cerevisiae*), anti-agglomérant : sels de magnésium d'acides gras.

Analyse nutritionnelle moyenne		p jour (3 gél)
Extrait de fruits de tamarin	mg	450
Extrait de racines de rhubarbe	mg	225
Extrait de racines de radis noir	mg	120
Extrait de racines de curcuma	mg	90

(dont curcumine)	mg	85,5
Extrait de graines de coriandre	mg	75
Levure revivifiable	mg	75

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire.
Le tamarin est reconnu pour faciliter le transit et la digestion.
La coriandre aide à digérer les déchets.
Le curcuma facilite le déstockage des graisses par le foie.

CONSEILS D'UTILISATION : 2 à 3 gélules par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Vegetransit contenant de la rhubarbe est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans et chez la femme enceinte et allaitante et son usage prolongé est déconseillé.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.

VEGEMEDICA (Lab)
1191, av de la Résistance. 83000 Toulon
Tél : 04 94 09 71 91
E-mail : labocontact@vegemedica.com
Site web : www.vegemedica.com

CE VEINAMITEX ®

orthèses élastiques de contention des membres

PRÉSENTATION :
Bas, collants, chaussettes de compression médicale.
Différents modèles en classes 1, 2 et 3, disponibles en 4 tailles et 2 longueurs :
Gamme femme transparente pieds fermés :
- Classe 1. Chaussettes, bas autofixants, collants. Coloris noir, naturel.
- Classe 2. Chaussettes, bas autofixants : coloris noir, naturel, savane, gris mystère. Collants : coloris noir, naturel, savane, gris mystère, marine. Collants maternité : coloris noir et savane.

Gamme femme transparente pieds ouverts :
Classe 2. Chaussettes, bas autofixants. Coloris savane.
Gamme femme opaque pieds fermés :
- Classe 2. Chaussettes, bas autofixants, collants. Coloris noir, naturel, moka.
- Classe 3. Chaussettes, bas autofixants, collants. Coloris noir, naturel.

Gamme homme pieds fermés :
Classe 2. Chaussettes. Coloris noir, beige, anthracite, marine.

COMPOSITION :
Bas, collants, chaussettes femme : polyamide, élasthanne.
Chaussettes homme : polyamide, élasthanne, coton.

PROPRIÉTÉS :
Exerce sur la jambe une pression décroissante de la cheville vers la cuisse. Classes de pression : classe 1 (entre 10 et 15 mmHg), classe 2 (entre 15,1 et 20 mmHg), classe 3 (entre 20,1 et 36 mmHg).
Au vu des connaissances actuelles, la compression agirait selon plusieurs mécanismes d'action supposés : réduction du calibre des veines, opposition à la stase veineuse, facilitation du retour veineux, limitation des œdèmes, facilitation de l'oxygénation tissulaire, amélioration de la microcirculation lymphatique.

INDICATIONS :

Classe (compression)	Indication
Classe 1 (entre 10 et 15 mmHg)	- Jambes lourdes - Varices de moins de 3 mm - En superposition pour atteindre des pressions supérieures
Classe 2 (entre 15,1 et 20 mmHg)	- Varices de plus de 3 mm (stade C2) - Après sclérothérapie ou chirurgie des varices - Prévention de la thrombose veineuse profonde dans un contexte chirurgical ou médical (hors AVC) ou lors d'un voyage en avion de plus de 7 heures - Prévention de la thrombose veineuse dans la grossesse et le post-partum (cas général)
Classe 3 (entre 20,1 et 36 mmHg)	- Varices de plus de 3 mm (stade C2) - Œdème chronique (stade C3) - Pigmentation, eczéma veineux (stade C4a) - Lipodermatosclérose, hypodermite veineuse, atrophie blanche (stade C4b) [au stade chronique] - Ulcère cicatrisé (stade C5) - Thrombose veineuse - Prévention du syndrome post-thrombotique (SPT) après thrombose veineuse profonde (TVP) proximale - Prévention de la thrombose veineuse dans la grossesse et le *post-partum* (en cas d'affection veineuse chronique associée) - Lymphœdème du membre inférieur (phase de maintien)

Lorsque plusieurs niveaux de pression sont possibles pour une même indication, la pression retenue doit être la plus forte supportée par le patient.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec indice de pression systolique < 0,6.
- Microangiopathie diabétique évoluée pour une compression > 30 mmHg.
- *Phlegmatia cœrulea dolens.*
- Thrombose septique.
- Allergie aux constituants.

CONSEILS D'UTILISATION :
Pour une bonne adaptation à la morphologie du patient, bien respecter le tableau de taillage.
En raison de leur force compressive, enfiler les bas, collants, chaussettes au réveil, avant de se lever, ou juste après la toilette avec une pause préalable de quelques minutes, jambes allongées. La peau (jambes et mains) doit être bien sèche.

Tarif LPPR :
Bas (code LPPR 201D018 x 2) : 29,78 €.
Collants (codes LPPR 201D018 x 2 et 201D041) : 42,03 €.
Chaussettes (code LPPR 201D012 x 2) : 22,40 €.
Marquage CE.

Laboratoires PHARMA 2000
Buroplus 3. ZAC de la Clef-Saint-Pierre
1 bis, av Jean-d'Alembert
78990 Élancourt
Tél : 01 61 37 20 25
Info médic et pharmaceutique : Tél : 01 61 37 20 24

VEINOFLUX ®

complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401554426655).

COMPOSITION :
Extraits de marc de raisin (*Vitis vinifera*), zeste de citron (*Citrus limon*) titré à 35 % en flavonoïdes, racine de fragon (*Ruscus aculeatus*) titré à 10 % en ruscogénine. Agents de charge : cellulose et phosphate de calcium. Extrait de sommité fleurie de Reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*) titré à 10 % en flavonoïdes. Antiagglomérants : dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, mono et diglycérides d'acides gras. Vitamine B2. *Enveloppe :* hydroxypropylméthylcellulose. Colorants : oxyde de fer rouge et dioxyde de titane.

Information nutritionnelle moyenne	p gélule
Extrait de marc de raisin	275 mg
Extrait de zeste de citron	120 mg
Extrait de racine de fragon	80 mg
Extrait de sommité fleurie de Reine-des-prés	30 mg
Vitamine B2 (100 % des VNR*)	1,4 mg
Substances apportées par les extraits de plantes :	
Polyphénols totaux	190 mg
OPC (oligomères procyanidoliques) totaux	110 mg
Flavonoïdes totaux	45 mg
Ruscogénine	8 mg

* VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Veinoflux est destiné aux personnes désirant conserver des jambes légères.
Veinoflux peut aider en cas de sensation de : jambes gonflées, pesanteur, fatigue dans les jambes, jambes lourdes, et dans les situations suivantes : station debout prolongée, forte chaleur.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule par jour, le matin de préférence avant le petit déjeuner, avec un grand verre d'eau. Il est conseillé de suivre ce programme au minimum pendant 2 mois. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Réservé à l'adulte. Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes et aux personnes souffrant d'allergie aux dérivés salicylés ou ayant une hypersensibilité à l'un des ingrédients.
Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION : A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Laboratoires ARKOPHARMA
BP 28. 06511 Carros cdx. Tél : 04 93 29 11 28
Site web : www.arkopharma.fr

VEINO'GUARD ®

aescine, ruscogénine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélules : Pot de 60 (EAN 3477280001398).

COMPOSITION :
Pour 1 gélule : extrait de marronnier d'Inde : 80 mg d'aescine (20 %), extrait de petit houx : 15 mg de saponines-ruscogénine, hypromellose (gélule d'origine végétale), hamamélis, stéarate de magnésium d'origine végétale.

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire riche en aescine et ruscogénine qui contribuent au maintien d'une circulation veineuse normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 gélule, 2 fois par jour, à prendre au cours d'un repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Consulter un pharmacien ou un médecin en cas d'usage concomitant d'anticoagulants.

Prix conseillé : 20,00 €.

Laboratoires HOLISTICA International
13510 Éguilles
Site web : www.holistica.fr
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18

CE VEINOPRESS ® A2

bande adhésive acrylique

PRÉSENTATION :

Dimensions	Code LPPR	Tarif LPPR	Code ACL
8 cm x 2,5 m	1371276	3,48 €	3401066618890

Couleur chair.
Extensible dans les deux sens : longitudinal > 70 %, transversal > 25 %.

COMPOSITION :
Viscose, élasthanne.
Enduction : masse adhésive acrylique en phase aqueuse.

PROPRIÉTÉS : Cette bande adhésive sans film protecteur permet de réaliser aisément des pansements compressifs. Extensible dans les deux sens, elle épouse parfaitement les contours anatomiques et ne provoque ni plis, ni strictions traumatisantes. Sa masse adhésive lui assure une parfaite stabilité et une excellente tolérance, particulièrement pour les peaux fragiles. Elle s'enlève sans arracher les poils et sans laisser de masse adhésive sur la peau. Elle est réajustable et défroissable. Perméable à l'air, elle diminue la macération.

INDICATIONS : Pansements post-opératoires dans la chirurgie des varices. Ulcères de jambe. Contention initiale des thromboses veineuses profondes et superficielles des membres inférieurs. Post-sclérothérapie.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artérite des membres inférieurs stades III et IV.
- Microangiopathie diabétique évoluée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.
Si la mise en place de ce type de bande doit être faite par le patient lui-même, elle nécessitera une bonne compréhension de la technique de pose et des explications préalables du médecin.

CONSEILS D'UTILISATION : Usage unique.

Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

CE VEINOPRESS ® A3 et A4

bandes adhésives à l'oxyde de zinc

PRÉSENTATION :
Bandes phlébologiques adhésives A3 (contention forte) et A4 (contention extra-forte) : Film rétractable. Support papier déchirable.

	Dimensions	Code LPPR	Tarif LPPR	Code ACL
A3	8 cm x 2,5 m	1371276	3,48 €	3401066618432
	10 cm x 2,5 m	1330260	4,36 €	3401066618661
A4	10 cm x 2,5 m	1330260	4,36 €	3401066618203

Couleur : chair.
Extensible dans les deux sens :
A3 : longitudinal > 70 %, transversal > 25 %.
A4 : longitudinal > 30 %, transversal > 20 %.

COMPOSITION :
Viscose, élasthanne.
Enduction : masse adhésive à l'oxyde de zinc (20 %) sans solvant.

PROPRIÉTÉS :
Ces bandes adhésives élastiques dans les deux sens permettent de réaliser aisément des pansements compressifs. Extensibles dans les deux sens, elles épousent parfaitement les contours anatomiques et ne provoquent ni plis, ni strictions traumatisantes. Leur masse adhésive sans solvant (procédé breveté) leur assure une parfaite stabilité et une excellente tolérance, particulièrement pour les peaux sensibles. 20 % d'oxyde de zinc dans leur composition leur confèrent des propriétés cicatrisantes.

INDICATIONS : Pansements post-opératoires dans la chirurgie des varices (stripping, phlébectomie ambulatoire). Insuffisance veineuse évoluée ou compliquée. Pose de bottes élasto-compressives inamovibles dans le traitement des ulcères. Post-sclérothérapie. Lymphœdèmes irréversibles (concerne exclusivement l'utilisation de Veinopress A4).

CONTRE-INDICATIONS :
- Artérite des membres inférieurs stades III et IV.
- Décompensation cardiaque importante et récente.
- Microangiopathie diabétique évoluée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.

CONSEILS D'UTILISATION : Usage unique.

Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

CE VEINOPRESS® B2
bande amovible bi-sens

PRÉSENTATION :
Bande de contention étalonnée B2 : Film rétractable avec 2 clips de fixation.

Dimensions	Code LPPR	Tarif LPPR	Code ACL
10 cm x 3 m	1378858	16,20 €	3401066603872

Couleur : chair.
Extensible bi-sens : sens longitudinal > 120 %, transversal > 70 %.
Force de contention : normale.

COMPOSITION : Viscose, élastodiène, polyamide.

PROPRIÉTÉS : Bande de contention amovible, stérilisable (rayon gamma, oxyde d'éthylène) et réutilisable. Sa grande élasticité permet une pose facile et assure une contention homogène et dégressive sans striction.

INDICATIONS :
Prévention et contention dans l'insuffisance veineuse chronique. Ulcères de jambe. Œdèmes et lymphœdèmes. Thrombose veineuse superficielle et profonde.
Pansements amovibles post-chirurgicaux (chirurgie générale et chirurgie veineuse).

CONTRE-INDICATIONS :
- Artérite des membres inférieurs stades III et IV.
- Décompensation cardiaque importante et récente.
- Microangiopathie diabétique évoluée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.
Ce produit contient de la gomme naturelle, l'élastodiène, qui peut provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Entretien : Laver à la main dans une eau savonneuse à 40 °C maximum, sans détersif et sans chlore ni eau de Javel. Rincer et laisser sécher à plat, loin d'une source de chaleur.

Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

CE VEINOPRESS® C
bande cohésive

PRÉSENTATION :
Bande de contention cohésive C adhésive : Étui individuel.

Dimensions	Code LPPR	Tarif LPPR	Code ACL
10 cm x 3,5 m	1395839	11,41 €	3401066619262

Couleur : chair.
Extensible uni-sens : sens longitudinal > 120 %.
Contention légère.

COMPOSITION :
Coton, viscose, élasthanne.
Enduction : latex pulvérisé sur les deux faces.

PROPRIÉTÉS :
Son élasticité et sa finesse en font une bande très facile à poser. Cette bande brevetée adhère sur elle-même, ne colle ni à la peau ni aux pansements et ne nécessite aucun système de fixation. Elle peut s'utiliser directement sur la peau. Elle est déchirable à la main et réutilisable.
Sa tolérance est excellente grâce à la texture aérée de la trame. Elle peut s'utiliser sur les peaux sensibles.

INDICATIONS :
Traitement de l'insuffisance veineuse évoluée. Ulcères de jambe. Ectasies variqueuses. Œdèmes veino-lymphatiques. Thromboses veineuses profondes et superficielles. Contention post-opératoire immédiate et secondaire dans la chirurgie des varices.

CONTRE-INDICATIONS :
- Artérite des membres inférieurs stades III et IV.
- Décompensation cardiaque importante et récente.
- Microangiopathie diabétique évoluée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Éviter l'utilisation chez les personnes allergiques au latex.
Ne pas appliquer directement sur une peau lésée.

CONSEILS D'UTILISATION :
Veinopress C peut être posée directement sur les téguments. Réajustable à tout moment, elle permet une surveillance des plaies et des hématomes. Elle ne nécessite aucune préparation ou protection préalable de la peau (pas de rasage).
Entretien : Laver à la main dans une eau savonneuse à 40 °C maximum, sans détersif et sans chlore ni eau de Javel. Rincer et laisser sécher à plat, loin d'une source de chaleur.

Marquage CE.
Fabriqué et distribué par :

Laboratoires INNOTHERA
22, av Aristide-Briand. 94110 Arcueil
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 46 15 28 32
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28
E-mail : information.vigilance@innothera.com

CE VELOX®
générateur d'aérosol à tamis vibrant

PRÉSENTATION :
Système de nébulisation électronique à tamis vibrant.
Générateur fourni avec nébuliseur et son système de lavage VeloxCare (référence 55G1006 ; EAN 4260020436210).

PROPRIÉTÉS :
- Dimensions générateur : 72 mm x 91 mm x 60 mm.
- Dimensions nébuliseur : 139 mm x 66 mm x 61 mm.
- Poids (avec les piles) : 140 g.
- Silencieux.
- Alimentation sur piles ou secteur.
- Garantie : 2 ans.

Caractéristiques de l'aérosol produit :
- Diamètre massique médian des particules (MMAD) : 4,4 µm.
- Fraction respirable (% particules < 5 µm) : 60 %.
- Quantité d'aérosol produite : 0,80 ml.

Mesures réalisées pour 2,5 ml NaCl 0,9 % selon NF EN 13544.

CONTRE-INDICATIONS :
Les antibiotiques, les agents vasodilatateurs et les mucolytiques ne sont pas destinés à être utilisés avec Velox.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
4,57 € (location hebdomadaire générateur jusqu'à la 65e semaine ; code LPPR 1162590).
2,74 € (location hebdomadaire générateur au-delà de la 65e semaine ; code LPPR 1158973).
Prix limite de vente au public : 77,58 € (achat semestriel nébuliseur ; code LPPR 1163939).
Prescription minimum de 6 mois.
Pris en charge dans les indications suivantes : aérosolthérapie par nébulisation dans le traitement des affections respiratoires (hors mucoviscidose).
Dispositif médical classe II a. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

CE VELPEAU® bandes de compression

CE VELPEAU® PRESS
bande de compression cohésive

PRÉSENTATION :
Étuis individuels.

ACL (chair)	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
3401597382918	3 m x 7 cm	8,01 €	1324957
3401597383168	3,5 m x 10 cm	11,41 €	1395839

PROPRIÉTÉS :
Bande cohésive sans latex : colle sur elle-même, mais ne colle pas à la peau. Sécable à la main et repositionnable. Existe aussi en blanc.

INDICATIONS :
Maintien en traumatologie bénigne. Insuffisance veineuse chronique, thrombose veineuse, ulcère veineux de jambe.

CONTRE-INDICATIONS : Se référer à la notice.

Dispositif médical de classe I.
Asqual (V19, F1). Consulter www.asqual.com.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE VELPEAU® STRAPP
bande de compression adhésive élastique

PRÉSENTATION :
Étuis individuels.

ACL	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
3401075340416	2,5 m x 3 cm	1,15 €	1316981
3401075340584	2,5 m x 6 cm	2,30 €	1330892
3401075340645	2,5 m x 8 cm	3,07 €	1395526
3401075340706	2,5 m x 10 cm	3,84 €	1368370

PROPRIÉTÉS :
Bande adhésive extensible en longueur. Coloris : blanc.

INDICATIONS :
Contention souple dans les pathologies musculaires, tendineuses et ligamentaires. Compression en phlébologie.

Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE VELPEAU® VEINE PLUS sans latex
bande de compression à allongement long étalonnée

PRÉSENTATION :
Étuis individuels.

Compression	ACL	Dimensions	Tarif LPPR	Code LPPR
Légère/ Force 2 V25	3401564462117	3 m x 8 cm	12,90 €	1349147
	3401564462285	3 m x 10 cm	16,20 €	1378858
	3401564461974	3,5 m x 8 cm	15,05 €	1394202
	3401564462056	3,5 m x 10 cm	18,90 €	1372689
	3401564462407	4 m x 8 cm	17,20 €	1345362
	3401564462575	4 m x 10 cm	21,60 €	1325460
	3401564462636	5 m x 10 cm	27,00 €	1381100
Forte/ Force 3 V24	3401560132519	3 m x 8 cm	13,53 €	1331934
	3401560133059	3 m x 10 cm	16,95 €	1301117
	3401560132458	3,5 m x 8 cm	15,79 €	1307309
	3401560132809	3,5 m x 10 cm	19,78 €	1331733
	3401560132748	4 m x 8 cm	18,04 €	1398499
	3401560135640	4 m x 10 cm	22,60 €	1358330
	3401564461806	5 m x 10 cm	28,25 €	1321835

PROPRIÉTÉS : Bande de compression sans latex, avec repères de pose pour faciliter l'application.

INDICATIONS :
Sur les conseils d'un professionnel de santé qualifié : postchirurgie des varices, prévention et traitement de thromboses veineuses, insuffisance veineuse chronique, ulcère veineux, lymphœdème, soutien en traumatologie.

Dispositif médical de classe I.
Asqual (V24, V25). Consulter www.asqual.com.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU®
ceintures de soutien lombaire

CE DOTOP® (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire de 26 cm.
- Taille 1 : tour de taille de 65 à 75 cm.
- Taille 2 : tour de taille de 75 à 90 cm.
- Taille 3 : tour de taille de 90 à 105 cm.
- Taille 4 : tour de taille de 105 à 120 cm.
- Taille 5 : tour de taille de 120 à 135 cm.

Tarif LPPR : 55,86 € TTC (code : 201E00.022).
Lire la notice d'instruction.

CE DOTOP® LADY (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire (modèle femme)

PRÉSENTATION :
Correction des mauvaises positions lombaires. Renfort de la statique vertébrale. Augmentation du maintien lombo-abdominal sans effet compressif. Adaptation à la morphologie. Dynamisation de la musculature du tronc. 2 extenseurs (ERP) réglables et amovibles, associés à des exercices adaptés, proposent le maintien d'une activité physique en résistance progressive. Évolution du degré de stabilisation lombaire par 2 baleines latérales amovibles.
Existe en 5 tailles : tour de taille de 65 à 135 cm.

INDICATIONS :
Lombalgies aiguës, discopathies et lombalgies chroniques (utilisation des extenseurs en résistance progressive).

Tarif LPPR : 55,86 € TTC (code : 201E00.022).
Lire la notice d'instruction.

CE DORSAMIX® (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire de 21 et 26 cm.
2 sangles de contention élastiques permettant d'assurer un soutien lombaire selon le degré d'activité pratiqué.

Ouverture et fermeture facilitées par passe mains « Velpeau® lock ». Tissu ajouré et dosseret en tricot 3 D. Contient du latex.
2 baleines amovibles pour adapter le maintien.
Existe en 5 tailles : tour de taille de 65 à 135 cm.

INDICATIONS :
Traitement des douleurs du dos, telles que douleurs aiguës au chroniques de la colonne vertébrale dues à un surmenage des muscles et des ligaments dans la région de la colonne vertébrale lombaire, douleurs non spécifiques de la région de la colonne vertébrale causées par une mauvaise position ou un stress biomécanique anormal (lombalgie).

Tarif LPPR :
21 cm : 47,19 € TTC (code 201E00.021).
26 cm : 55,86 € TTC (code 201E00.022).
Lire la notice d'instruction.

CE OBSTEMIX® (VELPEAU®)
bande-ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Bande-ceinture de soutien lombaire de 24 cm.
Renfort de soutien abdominal non élastique en coton. Réglage pour l'adaptation aux derniers mois de grossesse. Contention élastique réglable permettant d'assurer un bon soutien lombaire suivant l'intensité de la douleur. 4 baleines souples. Découpe spéciale.
Coloris : blanc ou noir. Existe en 3 tailles :
- Taille 1 : tour de taille de 90 à 105 cm.
- Taille 2 : tour de taille de 105 à 120 cm.
- Taille 3 : tour de taille de 120 à 135 cm.

INDICATIONS : Lombalgies de la femme enceinte, en utilisation discontinue ou temporaire.

Tarif LPPR : 43,43 € (code 201E00.01).
Lire la notice d'instruction.

CE VERTÉLOMB® (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Renfort des muscles abdominaux par plastron muni d'une plaque semi-rigide. La fermeture en 2 parties, réglable par autoaggripant, permet de répartir la pression exercée sur les muscles abdominaux.
Découpe spéciale. Tissu élastique fort en coton. Dosseret en tricot 3 D bloqué muni de 4 baleines rigides.
Coloris : bleu/noir. Existe en 5 tailles : tour de taille de 65 à 135 cm.

INDICATIONS : Lombalgies, notamment d'origine discale.

Tarif LPPR : 55,86 € TTC (code 201E00.022).
Lire la notice d'instruction.

CE VERTÉLIBRE® noire (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Les deux positions du dispositif de contention élastique (DCE) permettent, par rotation de 180°, d'assurer un soutien dorso-lombaire ou lombo-sacré selon le siège de la douleur et le degré d'activité physique pratiquée. En position dorso-lombaire, stabilisation des articulations intervertébrales et en position lombo-sacrée, stabilisation des articulations sacro-iliaques.
Deux systèmes facilitent l'ajustement :
- un système d'ouverture/fermeture du corps de la ceinture par passe main-pouce ;
- un système Velpeau® lock pour le dispositif de contention élastique (DCE).

Dosseret muni de quatre baleines rigides. Baleines double cambrure soutenant la colonne en position physiologique. Tissu élastique fort et résistant en coton.
Coloris : noir. Existe en 5 tailles : tour de taille de 60 à > 135 cm.

INDICATIONS :
Douleurs du dos : dorsalgies (niveau vertébral D10/D12), dorso-lombalgies (charnière dorso-lombaire D12/L1), lombalgies (niveau vertébral L1/L5) et lombo-sacralgies (charnière lombo-sacrée L5/S1).

Tarif LPPR : 55,86 € TTC (code 201 E00 022).
Lire la notice d'instruction.

CE DORSALIBRE® (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Ceinture, avec soutien évolutif, adaptée à la pathologie. Les 4 baleines en acier ressort, amovibles, permettent d'adapter le soutien souhaité en fonction du degré de douleur et/ou le niveau d'activité. Elles garantissent un bon soutien lombaire dans les travaux professionnels quotidiens, alors que les baleines souples améliorent le rapport efficacité/confort des activités moins traumatisantes (bureau, voiture, loisirs, sport).
2 sangles de contention élastiques permettent de renforcer le soutien lombaire selon le type d'activité pratiquée. Tissu léger et aéré favorisant l'évacuation de la sueur. Ouverture et fermeture facilitées par passe-mains « Velpeau® lock ». Baleinage souple et/ou rigide amovible.
Coloris : marron/noir. Existe en 3 tailles : tour de taille de < 85 à > 110 cm.

INDICATIONS :
En curatif, lombalgies communes aiguës (baleines rigides) et chroniques (baleines souples).
En préventif, lors des activités professionnelles, de loisirs et sportives.

Tarif LPPR : 55,86 € TTC (code 201E00.022).
Lire la notice d'instruction.

CE DORSAFIT® (VELPEAU®)
ceinture de soutien lombaire

PRÉSENTATION :
Ceinture de soutien lombaire de 26 cm.
Matériaux doux et confortables. Ceinture mince et légère pour stabilisation du rachis lombaire (quatre baleines intégrées).
Coloris : noir. Existe en 4 tailles : tour de taille de 65 à 125 cm.

INDICATIONS : Syndrome douloureux affectant le rachis lombaire.

Tarif LPPR : 55,86 € TTC (code 201E00.022).
Lire la notice d'instruction.

Dispositifs médicaux. Classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh Co, KG.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU® petit appareillage cheville et genou

CE LAXITÉRAL® (VELPEAU®) chevillère

PRÉSENTATION : Silicone rétromalléolaire et achilléen avec une surface interne spécifique favorisant une résorption de l'œdème. Coton majoritaire.

Tour de cheville (cm)			
18-21	22-25	26-29	30-33
1	2	3	4

Coloris noir/bleu.

INDICATIONS : Lésions traumatiques, dégénératives ou inflammatoires. Œdèmes de la cheville. Pratique sportive.

Tarif LPPR : 18,77 € (codes 201D02.6/201D04.4).
Prise en charge en cas de pathologies ligamentaires, syndromes inflammatoires, protection postopératoire.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
ASQUAL (Cl. 3). www.asqual.com.

CE LIGACTION® (VELPEAU®) chevillère

PRÉSENTATION : Bande de dérotation. Coton majoritaire. Élasticité tous sens.

Tour de cheville (cm)			
18-21	22-25	26-29	30-33
1	2	3	4

Existe en 2 coloris : blanc et noir/bleu.

INDICATIONS : Pathologie ligamentaire : entorse, laxité. Séquelles d'entorses. Pratique sportive.

Tarif LPPR : 18,77 € (codes 201D02.6/201D04.4).
Prise en charge en cas de pathologies ligamentaires, syndromes inflammatoires, protection postopératoire.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
ASQUAL (Cl. 3). www.asqual.com.

CE CHEVILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU®)

PRÉSENTATION : Élasticité tous sens. Coton majoritaire.

Tour de cheville (cm)			
18-21	22-25	26-29	30-33
1	2	3	4

Existe en 2 coloris : noir et blanc.

INDICATIONS : Effet anti-œdémateux, anti-inflammatoire, antalgique, proprioceptif.

Tarif LPPR : 16,19 € (code 201D02.6).
Prise en charge en cas de pathologies ligamentaires, syndromes inflammatoires, protection postopératoire.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
Certifié ASQUAL (Cl. 3). www.asqual.com.

CE FREECAST® (VELPEAU®)
orthèse stabilisatrice de cheville

PRÉSENTATION : Orthèse stabilisatrice de cheville, disponible en 2 tailles : T1 pour une taille inférieure à 160 cm et T2 pour une taille supérieure à 160 cm.
Orthèse constituée de : 2 montants latéraux rigides, adaptés à la morphologie du sujet, reliés par une talonnette textile ; 2 coussins de protection en mousse double densité, 2 brides autoagrippantes avec retour par boucles permettant d'ajuster précisément le serrage.

INDICATIONS : Entorses externes récentes de la cheville, de gravité moyenne.

Tarif LPPR : 27,44 € (code 2107972).
Prise en charge en cas d'entorses externes récentes de la cheville, graves ou de gravité moyenne.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE FREECAST® ADJUST (VELPEAU®)
orthèse stabilisatrice de cheville

PRÉSENTATION : Orthèse stabilisatrice de cheville.
Pointure : de 35 à 45. Coloris : noir/vert.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Velpeau Freecast Adjust se compose de deux coques rigides, reliées par une talonnette.
Conçu pour être confortable, grâce à la présence de mousse à l'intérieur des coques de forme anatomique et à la zone malléolaire souple. Velpeau Freecast Adjust est délivré en taille unique et peut être utilisé indépendamment pour la cheville gauche ou droite.

INDICATIONS :
- Lésions ligamentaires de l'articulation tibio-tarsienne, stade 1-2.
- Instabilités ligamentaires chroniques.
- Arthrose, arthrite active.
- Tuméfactions périmalléolaires, épanchement articulaire, inflammations intra-articulaires.

Tarif LPPR : 27,44 € (code 2107972).
Remb Séc soc conformément à la LPPR. Prise en charge en cas d'entorses externes récentes de la cheville, graves ou de gravité moyenne.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE GENU® (VELPEAU®) genouillère

PRÉSENTATION : Genouillère rotulienne.
Existe en 7 tailles. Tour de genou : de 25 à 53 cm. Coloris : taupe.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Conçu pour une bonne tenue grâce à sa forme anatomique. L'élasticité importante de Velpeau Genu limite son glissement. L'insert silicone offre un effet massant et répartit la pression. Velpeau Genu est doux sur la peau grâce aux microfibres à l'intérieur du tricot, et est conçu pour être confortable au niveau du creux poplité grâce au tricot à double couche.

INDICATIONS : Traitement de douleurs chroniques et aiguës et des irritations articulaires, ainsi que des déficits fonctionnels consécutifs à une blessure ou à une intervention chirurgicale et suite à une mise en charge inadaptée ou à une surcharge de l'articulation du genou, de la capsule articulaire, des tendons, des muscles et des ligaments :
- début de gonarthrose ou arthrose avec et sans épanchement articulaire ;
- instabilité ligamentaire médiale ou latérale légère ;
- syndrome rotulien combiné avec une thérapie fonctionnelle ;
- pathologies du ménisque latéral ou médial légères (traumatiques aiguës, dégénératives) et pour le traitement postopératoire après intervention chirurgicale au niveau du ménisque.

Tarif LPPR : 24,46 €
(codes 201D02.5/201D04.2/201D04.3/201D04.4).
Prise en charge en cas de pathologies ligamentaires, syndromes inflammatoires, protection postopératoire.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
ASQUAL (Cl. 3). www.asqual.com.

CE LAXITÉRAL® (VELPEAU®) genouillère

PRÉSENTATION : Baleines latérales souples. Évidement rotulien silicone. Bandes de dérotation.

Tour de genou (cm)				
29-33	34-38	39-43	44-48	49-63
1	2	3	4	5

Existe en 2 coloris : blanc et noir/bleu.

INDICATIONS : Lésions traumatiques, dysplasiques et dégénératives du genou. Traitement des instabilités rotuliennes. Protection postchirurgicale.

Tarif LPPR : 24,46 €
(codes 201D02.5/201D04.2/201D04.3/201D04.4).
Prise en charge en cas de pathologies ligamentaires, syndromes inflammatoires, protection postopératoire.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
ASQUAL (Cl. 3). www.asqual.com.

CE LIGACTION® (VELPEAU®) genouillère articulée

PRÉSENTATION : Évidement rotulien silicone. Baleines rigides double axe. Bandes de dérotation.

Tour de genou (cm)				
29-33	34-38	39-43	44-48	49-53
1	2	3	4	5

Existe en 2 coloris : noir et noir/bleu.

INDICATIONS : Séquelles d'entorse, laxité. Lésions traumatiques des ligaments. Traitement des entorses (moyennes). Pratique sportive.

Tarif LPPR : 24,46 €
(codes 201D04.4/201D02.5/201D04.2/201D04.3).
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE LIGACTION® CITY (VELPEAU®) genouillère

PRÉSENTATION : Attelle et orthèse articulée pour correction orthopédique du genou.
Orthèse ouverte et symétrique qui permet une utilisation sur le genou gauche ou droit.
Le système de sangle combiné à l'anneau semi-circulaire peut renforcer le soutien et la stabilité, notamment autour de la rotule.
Les deux baleines rigides peuvent être enlevées et réinsérées ultérieurement dans l'orthèse du genou à l'aide des repères. Grâce à une double articulation, elles limitent l'hyperextension et les mouvements latéraux de l'articulation du genou.
Existe en 4 tailles. Tour de genou de 29 à 48 cm.
Coloris : taupe.

INDICATIONS : Instabilité ligamentaire légère, médiale ou latérale (1er degré), légère instabilité antérieure-postérieure (1er degré), hypermobilité, subluxation et luxation de la rotule, syndrome douloureux fémoro-patellaire en cas d'arthrose rétropatellaire débutante, chondropathie rotulienne, chondromalacie, endopathies d'insertion de l'articulation du genou, méniscopathies légères, médiales ou latérales, gonarthrose débutante (signes d'usure) ou arthrite (inflammation articulaire) avec ou sans épanchement articulaire.

Tarif LPPR : 102,29 € (code 2152211).
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE LIGACTION PRO® (VELPEAU®) genouillère

PRÉSENTATION : Orthèse ouverte, avec fermeture et réglage par 4 sangles semi-circulaires, évitant une mise en place par enfilage. Plages de réglage importantes. Dégagement du creux poplité. Baleines rigides articulées double axe, permettant de respecter les mouvements physiologiques de l'articulation, anti-recurvatum. Bandes de renfort amovibles. Élasticité tous sens. Système antiglisse.
Existe en 5 tailles. Tour de genou de 29 à 52 cm/tour de cuisse de 36 à 65 cm.

INDICATIONS :
Traitement orthopédique des entorses. Rééducation postchirurgicale, reprise du sport. Laxité chronique.

Tarif LPPR : 102,29 € (code 2152211).
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE GENOUILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU®)

PRÉSENTATION : Élasticité tous sens, fenêtre rotulienne.

Tour de genou (cm)				
29-33	34-38	39-43	44-48	49-53
1	2	3	4	5

Existe en 2 coloris : blanc et noir.

INDICATIONS : Dégénérescence arthrosique, genou douloureux chronique.

Tarif LPPR : 19,30 € (codes 201D02.5/201D04.2).
Prise en charge en cas de pathologies ligamentaires, syndromes inflammatoires, protection postopératoire.
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
ASQUAL (Cl. 3). www.asqual.com.

CE ALPINE® (VELPEAU®) attelle de genou

PRÉSENTATION : Évidement rotulien ; intérieur coton ; fermeture par boucles et sangles autoagrippantes.
Baleines latérales (alu) 17 °.
Existe en 5 tailles. Taille du patient de < 140 à > 200 cm.
Coloris : noir.

INDICATIONS : Immobilisation du genou en extension.

Tarif LPPR : 57,23 € (code 2124338).
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE XPRO® (VELPEAU®) attelle de genou articulée

PRÉSENTATION : Attelle de genou articulée prête-à-l'emploi, réglable de 0 à 120° en flexion et de -10 à 60° en extension.
Existe en 4 tailles. Tour de genou : de 29 à 48 cm/tour de cuisse : de 36 à 56 cm. Coloris : noir/vert.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Velpeau Xpro est une attelle de genou articulée ouverte, avec fermeture et réglage par quatre sangles semi-circulaires. Le creux poplité est dégagé. L'orthèse est adaptable à la morphologie du sujet et à sa pathologie. Les articulations monocentriques comportent un secteur de mobilité articulaire réglable (flexion et extension réglables tous les 10°, de 0 à 120° en flexion et de -10 à 60° en extension). L'orthèse comporte un renfort semi-rigide postérieur (ischiojambiers).

INDICATIONS :
- Traitement orthopédique des lésions ligamentaires du genou.
- Rééducation après chirurgie ligamentaire du genou.

Tarif LPPR : 102,29 € (code 2152211).
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.

CE ATTELLE DE GENOU UNIVERSELLE ROTULIENNE (VELPEAU®)

PRÉSENTATION : Panneaux latéraux réglables. Évidement rotulien. Intérieur coton.
Livrée avec baleines (alu) 17° + 1 kit baleines droites.

Taille du patient (cm)		
T1	T2	T3
< 160	160-180	> 180

INDICATIONS : Immobilisation du genou en extension.

Tarif LPPR : 57,23 € (code 2124338).
Dispositif médical de classe I.
Lire la notice d'instruction.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh Co, KG.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU® petit appareillage colonne lombaire et abdomen

CE CEINTURE DE SOUTIEN ABDOMINAL

PRÉSENTATION :
Portée directement sur la peau, la matière évacue la sueur (tissu aéré). Bonne élasticité. Tissu autoagrippant sur toute la face extérieure qui permet une très grande plage de réglage. Possibilité de renfort localisé de la paroi abdominale par dispositif amovible. Baleines spirales (souples).
Hauteur : 24 cm.

INDICATIONS : Déficience temporaire de la paroi abdominale (éventration).

Tarif LPPR : 71,90 € (code 201E00.032).
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE BANDE THORACIQUE

PRÉSENTATION :
Tissu élastique en longueur, 2 ou 3 bandes confectionnées en forme. Fermeture autoagrippante réglable.
Hauteur : 16 cm et 24 cm.

INDICATIONS : Traumatismes thoraciques, fracture costale. Rééducation après chirurgie thoracique.

Non remboursé.
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE BANDAGE HERNIAIRE

PRÉSENTATION : Bande élastique. Fermeture et réglage par autoagrippant. Pelotes amovibles.

INDICATIONS : Hernies inguinales non compliquées pré ou postchirurgicales.

Tarif LPPR : 33,72 € (code 201A00.23).
Dispositif médical de classe I.
Ceinture Dorsabelt : cf Dorsabelt®.
Ceinture Dorsalibre : cf Dorsalibre®.
Ceinture Vertélomb forte : cf Vertélomb®.
Ceinture Vertélibre : cf Vertélibre®.
Ceinture Dorsamix : cf Dorsamix®.
Ceinture Dotop : cf Dotop®.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU® petit appareillage épaule

CE BLOCAGE D'ÉPAULE

PRÉSENTATION : Manchon coton. Sangles réglables. Bonne coaptation de l'épaule. Coloris : noir.

INDICATIONS : Immobilisation coude au corps : luxation, chirurgie, paralysie.

Tarif LPPR : 15,24 € (code 1156684).
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE GILET ORTHOPÉDIQUE

PRÉSENTATION : Gilet en tissu réversible, microperforé, permettant une utilisation gauche ou droite. Le réglage se fait par autoagrippant. Mise en place simple et rapide. Léger et peu encombrant.

INDICATIONS :
Pathologies de l'épaule, en traumatologie, en rhumatologie, en neurologie, en rééducation et en postopératoire.

Tarif LPPR : 15,24 € (code 1156684).
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU® petit appareillage poignet et coude

CE MANUS (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Orthèse statique pour poignet.
Existe en 4 tailles (droit/gauche). Tour de poignet de 13 à 23 cm. Coloris : taupe.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Bandage tricoté adapté à l'anatomie du poignet, avec un insert en silicone en demi-lune, une baleine amovible et une sangle de stabilisation circulaire.
La baleine peut être adaptée au besoin par un spécialiste.

INDICATIONS : Arthrose activée ou arthrite du poignet. Suite à un traumatisme après des distorsions modérément sévères à sévères (entorse). Tendinite au niveau de la main, tendovaginite (tendinite du poignet). En cas d'instabilité et de surcharge fonctionnelle au niveau du poignet. Traitement ultérieur suite à des fractures du poignet, des opérations ou la pose d'un plâtre. Algoneurodystrophie de stade I (syndrome douloureux régional complexe).

Tarif LPPR : 41,64 € (code : 2182755).
Lire la notice d'instruction.

CE MANU PRO (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Orthèse statique pour poignet main.
Mise en place simple et pratique grâce à un système de sangles et de boucles. Ambidextre. Palmaire ou dorsale en changeant de côté le baleinage amovible. Flexion modulable du poignet. Légère et peu encombrante. Tricot 3D, intérieur coton.

INDICATIONS : Syndromes canalaires. Fractures du poignet. Entorses du poignet. Affections rhumatologiques.

Tarif LPPR : 56,64 € (code : 2159526).
Lire la notice d'instruction.

CE RHIZA PRO (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Orthèse statique pour poignet/pouce.
Tricot 3D, intérieur coton. Légère et peu encombrante. Plaque thermoformable. Pince pouce/majeur conservée. Ambidextre.

INDICATIONS : Rhizarthrose, entorse métacarpophalangienne.

Tarif LPPR : 53,18 € (code : 2189800).
Lire la notice d'instruction.

CE MANU XPRO (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Orthèse statique pour poignet pouce.
Droit ou gauche. Mise en place simple, pratique et efficace assurée par un système de sangles et de boucles. Immobilisation du pouce et du poignet obtenue par les baleines conformables. Orthèse ouverte, légère, respirante et peu encombrante. Tricot 3D, intérieur coton.

INDICATIONS : Contusion post-traumatique. Tendinite de De Quervain. Fracture du scaphoïde avant ou après traitement chirurgical, syndrome du canal carpien, entorses du poignet et du pouce.

Tarif LPPR : 53,18 € (code : 2189800).
Lire la notice d'instruction.

CE MANU CONTROL (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Orthèse statique pour poignet rigide.
Bandage de contention moderne, respirant et anatomique, convient à la pratique sportive.
Légère et peu encombrante. Mise en place simple et pratique grâce au manchon. Immobilisation obtenue par une baleine palmaire conformable.

INDICATIONS : Arthrose du poignet. Immobilisation pré et postopératoire. Tendinopathies et ténosynovites. Entorses du poignet.

Tarif LPPR : 41,64 € (code : 2182755).
Lire la notice d'instruction.

CE EPI (VELPEAU®)

PRÉSENTATION :
Coudière et bandage anti-épicondylites. Existe en 6 tailles. Tour d'avant-bras de 18 à 33 cm. Coloris : taupe.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Triple action : effet compressif du tricot, effet massant grâce aux inserts en silicone, compression supplémentaire ciblée grâce à la sangle.
Bon ajustement grâce à sa forme anatomique.
Finition sans couture aux extrémités. Tricot bi-élastique.
Conçu pour être confortable/doux pour la peau grâce aux microfibres.
Compression réduite à l'intérieur du coude.
Se porte à droite ou à gauche.

INDICATIONS : Traitement des douleurs aiguës et chroniques en cas de défaillances fonctionnelles suite à une charge mal placée ou à une surcharge des muscles extenseurs et fléchisseurs de l'avant-bras avec irritations du tendon (tendinose) : épicondylite radiale (tennis elbow), épitrochléite médiale (tendinite du golfeur).

Non remb Séc soc.
Lire la notice d'instruction.

CE MP CONTROL ® (VELPEAU ®)

PRÉSENTATION :
Dispositif médical pour correction orthopédique (main, attelle MP, flexion/pouce abduction).
Immobilisation relative et ajustable de la colonne et de la base du pouce assurée par une plaque en aluminium.
L'orthèse demande une adaptation à la morphologie.
Intérieur coton. Légère et discrète. Pince pouce/index conservée. Ambidextre.

INDICATIONS :
Entorse et inflammation de l'articulation métacarpophalangienne du pouce.
Rhizarthrose.

Tarif LPPR : 43,32 € TTC (code 2139943).
Dispositifs médicaux de classe I.
Lire la notice d'instruction.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh Co, KG.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU ® Walker

PRÉSENTATION :
Botte de marche avec coussins d'air gonflables.
Protection d'orteils réglable.
Existe en 3 pointures :
- Taille 1 : 35 - 38.
- Taille 2 : de 39 à 43.
- Taille 3 : 44 - 46.

INDICATIONS :
Entorses de chevilles (grades 2 et 3), fractures stables, stabilisation en post-opératoire, traumatisme et rééducation.

Tarif LPPR : 64,40 € (code 2161530).
Dispositif médical de classe I.
Fabricant : Promedics Orthopaedics Ltd.
Distributeur : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VELPEAU ® SETS
Sets de pansement

CE VELPEAU ® SET post-opératoire

PRÉSENTATION :
Set de pansement : Boîte de 3 soins.

ACL	Taille des plaies	Tarif LPPR/ Prix limite de vente
3401561214726	< 5 cm	7,90 €
3401561192390	Entre 5 et 10 cm	9,44 €
3401561215327	> 10 cm	12,04 €

PROPRIÉTÉS : Un set permet de faire 3 soins.

INDICATIONS : Nettoyage et recouvrement des plaies post-opératoires suturées et non infectées. Ablation des fils sur plaies suturées. Réalisation de pansements étanches permettant la douche.

Dispositif médical de classe IIa.
Évaluation de conformité faite par l'ISS (CE0373).
Fabricant : STS Medical Group AD.
Lire la notice.

CE VELPEAU ® SET standard pour plaies chroniques

PRÉSENTATION :
Set de pansement : Boîte de 5 soins.

EAN	Présentation	Tarif LPPR/ Prix limite de vente
4056649377320	Standard avec ciseaux	10,35 €

PROPRIÉTÉS : Set de pansement avec paire de ciseaux pour ajuster au besoin à la dimension du pansement primaire (non fourni). Un set permet de faire 5 soins.

INDICATIONS : Nettoyage et réfection de pansement pour plaies chroniques avec peau péri-lésionnelle saine. Réalisation de pansements étanches permettant la douche.

Assemblage de dispositifs médicaux.
Assembleur : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice.

CE VELPEAU ® SET détersion pour plaies chroniques

PRÉSENTATION :
Set de pansement : Boîte de 5 soins.

EAN	Présentation	Tarif LPPR/ Prix limite de vente
4056649377337	Détersion avec curette	10,35 €

PROPRIÉTÉS : Set de pansement avec curette pour la détersion et/ou le nettoyage des plaies avec présence de tissus nécrotiques et/ou fibrineux (se conformer à la prescription médicale). Un set permet de faire 5 soins.

INDICATIONS : Nettoyage et réfection de pansement pour plaies chroniques avec peau péri-lésionnelle saine nécessitant une détersion mécanique. Réalisation de pansements étanches permettant la douche.

Assemblage de dispositifs médicaux.
Assembleur : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VENOFLEX ®
chaussettes, bas et collants médicaux

PRÉSENTATION :
3 classes de compression : 1, 2 et 3.
Modèles femme :
- Fast Laine (C 2 et C 3) : chaussettes. Coloris : torsades noir, anthracite, écru et prune (édition limitée en C 2).
- Fast Coton (C 2 et C 3) : chaussettes. Coloris : irlandais noir, irlandais gris chiné, irlandais lin et irlandais jean.
- Fast Lin (C 2) : chaussettes. Coloris : lignes naturel, lignes ciel.
- Incognito Absolu (C 2) : chaussettes, bas-cuisse avec anti-glisse et collants. Coloris : noir, moka, bronzé, doré, ambré, naturel, plumetis noir et cendré.
- Kokoon (C 2 et 3) : chaussettes, bas-cuisse avec anti-glisse et collants. Coloris : noir, poivre, chocolat, miel, beige naturel et fantaisie milleraies, losanges, daim et myrtille.
- Secret (C 1 et 2) : chaussettes, bas-cuisse avec anti-glisse et collants. Coloris : noir, poivre, marine, chocolat, cannelle, dune, beige naturel et beige bronzant.
- Simply Coton (C 2) : chaussettes. Coloris : noir, rose, beige chiné, gris bleuté.
- Simply Coton fin (C 2) : chaussettes, bas-cuisse avec anti-glisse et collants. Coloris : noir, rose poudré, crème, taupe, parme grisé, chocolat, beige naturel, jean et poivré.

Modèles homme :
- Fast Laine (C 2 et C 3) : chaussettes. Coloris : noir et anthracite.
- Fast Coton (C 2 et C 3) : chaussettes. Coloris : côte noir, ardoise, lin et jean.
- City Confort coton et Confort fil d'Écosse (C 1, 2 et 3) : chaussettes, bas-cuisse avec anti-glisse et collant (City Confort coton, uniquement disponible en noir). Coloris : noir, granite, derby havane, bleu navy, beige Dakar et moka.
- Élégance (C 1 et C 2) : chaussettes, bas-cuisse avec anti-glisse. Coloris : noir, marine, gris et beige sable.
- Fast Lin (C 2) : chaussettes. Coloris : grège et naturel.
- Fast'Air (C 2 et C 3) : chaussettes fibres confort Nilit ® Aquarius et Breeze. Coloris : anthracite, marine et noir.

Pré et post-opératoire :
- Venoflex Clinic (C 1 et 2) : chaussettes et bas-cuisse anti-stase blanc homme/femme.

Sur demande : Fabrication sur mesure suivant la haute technicité du TSMAO (tricotage sur mesure assisté par ordinateur) en classes de compression 2, 3 et 4.

PROPRIÉTÉS :
Venoflex exerce une compression efficace en respectant la dégressivité nécessaire à l'amélioration du retour veineux.
Répond parfaitement à la prescription médicale.
La finesse de la maille et la haute qualité des fibres élastiques de Venoflex améliorent à la fois l'esthétique du produit et le confort du patient :
- douceur et souplesse,
- finesse, brillance et transparence,
- facilité d'enfilage.

Venoflex, par ses propriétés, optimise l'observance thérapeutique.

Tarif LPPR : 22,40 € (chaussettes) ; 29,78 € (bas-cuisse) ; 42,03 € (collant).
Remb Séc soc sans entente préalable.
Prescrire : Venoflex, classe..., modèle...
Marquage CE.

THUASNE SAS
120, rue Marius-Aufan. CS 10032. 92309 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 41 05 92 92
Site web : www.thuasne.com

CE VENOTRAIN ULCERTEC

PRÉSENTATION et PROPRIÉTÉS :
- Venotrain Ulcertec 39 contient :
  1 sur-bas nature (23-27 mmHg) de classe III pointe du pied ouverte, 2 sous-bas blancs (10 mmHg) de classe I pointe du pied fermée, 1 aide à l'enfilage, 1 notice.
- Venotrain Ulcertec 46 contient :
  1 sur-bas nature (23-27 mmHg) de classe III pointe du pied ouverte, 2 sous-bas blancs (18 mmHg) de classe II pointe du pied fermée, 1 aide à l'enfilage, 1 notice.

Venotrain Ulcertec est un système de bas de compression médicale composé de 2 bas de compression médicale superposés : un sous-bas et un sur-bas. Le sous-bas sert à maintenir la compresse de manière optimale. Le sur-bas remplace la bande de compression. La force de compression du sous-bas est de 10 mmHg (classe I) pour Venotrain Ulcertec 39 et de 18 mmHg (classe II) pour Venotrain Ulcertec 46. Le sur-bas garantit une pression constante pendant tout le temps du port : 23 à 27 mmHg (classe III). Les sous-bas sont lavables à 95 °C. Les sur-bas sont lavables à 40 °C. L'aide à l'enfilage se nettoie avec un chiffon humide.

INDICATIONS :
Ulcère d'origine veineuse ou à composante veineuse prédominante (stade C6 de la classification CEAP) avec un indice de pression systolique supérieur à 0,9.

Tarif LPPR :
Venotrain Ulcertec 39 : 80,00 € TTC (code LPPR : 1306310).
Venotrain Ulcertec 46 : 80,00 € TTC (code LPPR : 1367412).
Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
E-mail : info@bauerfeind.fr

VÊTEMENTS COMPRESSIFS SUR MESURE MÉDICAL Z
Voir :
MÉDICAL Z

VIATOL ®
soluté de réhydratation orale

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales.
Poudre orale : Étui de 10 sachets-dose de 5,25 g (ACL 767 135.8).

COMPOSITION :
Glucose, chlorure de sodium, citrate de potassium.
Ne contient ni lait, ni lactose, ni protéines de lait.

Analyse moyenne	p 100 g de poudre	p 100 ml de soluté	p 1 litre de soluté
Glucides (glucose) ...	76,13 g	2,000 g	111 mmol
Sodium	4,38 g	0,115 g	50 mmol
Potassium	3,65 g	0,096 g	24,5 mmol
Chlorures	6,76 g	0,175 g	50 mmol
Citrates	8,64 g	0,227 g	12 mmol
Valeur énergétique moyenne	1340 kJ 320 kcal		
Osmolarité			< 270 mOsm/l

INDICATIONS :
Viatol vise à compenser les pertes hydroélectrolytiques du nourrisson et du jeune enfant en cas de diarrhée ou de gastro-entérite aiguë.
Viatol contient :
- des électrolytes qui servent à compenser les pertes,
- des glucides, qui confèrent à la solution l'essentiel de son osmolarité, permettant un apport énergétique tout en améliorant l'acceptabilité de la solution par l'enfant,
- des citrates qui visent à prévenir ou traiter toute acidose.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :
Diluer le contenu d'un sachet de Viatol dans 200 ml d'eau faiblement minéralisée, conseillée pour la préparation des biberons. Ne pas ajouter de sucre, ni de sel.
Administrer par voie orale.
La préparation ainsi obtenue ne se conserve pas plus de 24 heures au réfrigérateur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Le traitement doit être instauré dès que possible pour prévenir ou traiter la déshydratation.
La quantité à administrer est fonction de la déshydratation et de l'âge du nourrisson ou de l'enfant.
Viatol sera proposé à volonté pendant les premières heures, en présentant le biberon à intervalles réguliers,

toutes les 5 à 10 minutes, puis en espaçant les présentations.
En cas de vomissement, donner la solution de réhydratation bien fraîche.
Sauf avis médical, il n'est pas conseillé de prolonger l'utilisation de Viatol sans autre alimentation plus de 4 heures : réalimenter alors l'enfant progressivement avec un lait adapté.
L'allaitement maternel sera poursuivi autant que possible en parallèle de la réhydratation.
Viatol est à exclure de l'alimentation normale de l'enfant.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Tarif LPPR : 6,20 € (code LPPR 1175983) pour les nourrissons et enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhées aiguës.
Prix public : 6,20 €.

ADARE PHARMACEUTICALS SAS
Route de Bû, 78550 Houdan
Tél : 01 30 46 19 00
Site web : www.adarepharma.com

VICHY DERCOS® soins capillaires

Dercos technique, programmes complets pour traiter les désordres physiologiques du cuir chevelu (chute des cheveux, états pelliculaires, états séborrhéiques, cuirs chevelus sensibles) et compenser les carences de la fibre capillaire (cheveux secs, fins).

DÉSORDRES PHYSIOLOGIQUES DU CUIR CHEVELU

VICHY DERCOS TRAITEMENT ANTI-CHUTE HOMME AMINEXIL CLINICAL 5

PRÉSENTATION :
21 monodoses de 6 ml (EAN 3337875522748).

COMPOSITION : Aminexil (diaminopyrimidine oxyde), SP 94 (glucose + acide linoléique), arginine, octéine, eau thermale de Vichy, parfum. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS : Renforce l'ancrage dans le cuir chevelu. Favorise une fibre forte et résistante. Réduit les micro-déséquilibres du cuir chevelu et renforce sa capacité de résistance.

VICHY DERCOS TRAITEMENT ANTI-CHUTE FEMME AMINEXIL CLINICAL 5

PRÉSENTATION :
21 monodoses de 6 ml (EAN 3337875522786).

COMPOSITION : Aminexil (diaminopyrimidine oxyde), SP 94 (glucose + acide linoléique), arginine, octéine, vitamines PP, B_6, eau thermale de Vichy, parfum. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS : Renforce l'ancrage dans le cuir chevelu. Favorise une fibre forte et résistante. Réduit les micro-déséquilibres du cuir chevelu et renforce sa capacité de résistance.

VICHY DERCOS DENSI-SOLUTIONS SHAMPOOING, BAUME, CONCENTRÉ

PRÉSENTATION :
Shampooing : Flacon-pompe de 250 ml (EAN 3337875574358).
Baume : Flacon de 150 ml (EAN 3337875574389).
Concentré : Spray de 100 ml (EAN 3337875574372).

COMPOSITION :
Shampooing : Rhamnose + filloxane.
Formule INCI complète : Aqua/water, sodium laureth sulfate, cocamidopropyl betaine, sodium lauryl sulfate, laureth-5 carboxylic acid, aminopropyl triethoxysilane, amodimethicone, C11-15 pareth-7, caramel, chlorphenesin, citric acid, disodium EDTA, geraniol, glycerin, hexyl cinnamal, isoeugenol, lactic acid, laureth-9, limonene, linalool, mentha piperita oil/peppermint oil, menthol, PEG-55 propylene glycol oleate, PEG-60 hydrogenated castor oil, phenoxyethanol, piroctone olamine, polyquaternium-67, PPG-5-ceteth-20, propylene glycol, rhamnose, salicylic acid, sodium chloride, sodium hydroxide, sorbic acid, tocopheryl acetate, trideceth-12, parfum/fragrance.
Baume : Rhamnose + céramide.
Formule INCI complète : Aqua/water, hydroxypropyl starch phosphate, glycerin, quaternium-87, stearyl alcohol, behentrimonium chloride, candelilla cera/candelilla wax, caprylyl glycol, cetyl esters, geraniol, hexyl cinnamal, isononyl isononanoate, isopropyl alcohol, limonene, linalool, mentha piperita oil/peppermint oil, menthol, 2-oleamido-1,3-octadecanediol, phenoxyethanol, propylene glycol, rhamnose, sodium hydroxide, tocopheryl acetate, parfum/fragrance.
Concentré : Rhamnose + stémoxydine.
Formule INCI complète : Alcohol denat., aqua/water, diethyllutidinate, citral, ethyl ester of PVM/MA copolymer, geraniol, hexyl cinnamal, isoeugenol, limonene, linalool, mentha piperita oil/peppermint oil, menthol, resveratrol, rhamnose, tocopheryl acetate, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Perte de masse capillaire. Renforce la fibre pour une chevelure plus épaisse, plus dense, et plus résistante dès la racine. Effet volume.

UTILISATION :
Shampooing et baume : usage quotidien.
Concentré : 20 pressions par jour pendant 6 semaines.

VICHY DERCOS SHAMPOOING ÉNERGISANT à l'Aminexil

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3337871311292).

COMPOSITION : Aminexil, vitamine PP, vitamines B_5 et B_6.

PROPRIÉTÉS : Complément des traitements anti-chute. S'oppose au processus de rigidification du collagène, phénomène lié au vieillissement prématuré des racines. Respecte la fragilité capillaire en aidant à la reconstruction de la fibre capillaire.

VICHY DERCOS SHAMPOOING SÉBO-CORRECTEUR

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3337871311346).

COMPOSITION : 2 tensio-actifs anioniques, 1 tensio-actif amphotère, 1 tensio-actif non ionique. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS : Freine et retarde le regraissage. Rééquilibre la physiologie et apaise les irritations.

VICHY DERCOS SHAMPOOING ULTRA-APAISANT

PRÉSENTATION :
Cheveux normaux à gras : Flacon de 200 ml (EAN 3337875485128).
Cheveux secs ou colorés : Flacon de 200 ml (EAN 3337875486736).

COMPOSITION : Shampooing sans sulfate à l'association exclusive de bisabolol et de madécassoside.

PROPRIÉTÉS : Efficace dès la 1re application : anti-échauffements, anti-démangeaisons, 2 jours d'apaisement. Révèle brillance et douceur.

VICHY DERCOS CRÈME LAVANTE ULTRA-APAISANTE COULEUR

PRÉSENTATION : Flacon de 250 ml (EAN 3337875519717).

COMPOSITION :
Sensirine, madécassoside, glycérine, eau thermale minéralisante de Vichy. Sans paraben. Sans sulfates. Sans colorants.
Formule INCI complète : Aqua (water), cetearyl alcohol, behentrimonium chloride, coco-betaine, potato starch modified, amodimethicone, cetrimonium chloride, cetyl hydroxyethylcellulose, citric acid, fumaric acid, glycerin, guar hydroxypropyltrimonium chloride, isopropyl alcohol, madecassoside, menthol, phenoxyethanol, piroctone olamine, polyquaternium-7, polysorbate 21, sodium benzoate, sodium chloride, trideceth-6, parfum/fragrance.
Code FIL : C193391/1.

PROPRIÉTÉS : Apaise le cuir chevelu et protège les cheveux colorés sensibilisés.

VICHY DERCOS SHAMPOOINGS ANTI-PELLICULAIRES

PRÉSENTATION :
Cheveux normaux à gras : Flacons de 200 ml (EAN 3337871330286) et de 400 ml (EAN 3337871331290).
Cheveux secs : Flacon de 200 ml (EAN 3337871330262).
Cuir chevelu sensible : Flacon de 200 ml (EAN 3337871323394).

COMPOSITION :
Cheveux gras et secs : Technologie microbiome au sélénium DS (micro-organismes naturellement présents sur la peau). Le déséquilibre du microbiome est caractéristique des états pelliculaires.
Cuir chevelu sensible : Formule sans sulfate, enrichie en piroctone olamine.

VICHY DERCOS MICRO PEEL SHAMPOOING EXFOLIANT ANTI-PELLICULAIRE

PRÉSENTATION :
Shampooing : Flacon de 200 ml (EAN 3337875563567).

COMPOSITION :
1 % de piroctone olamine + 1,3 % de salicylic acid + glycerin.
Formule INCI complète : Aqua/water, sodium laureth sulfate, cocamide mea, glycerin, coco-betaine, laureth-5 carboxylic acid, acrylates copolymer, salicylic acid, capryloyl salicylic acid, caramel, CI 42090/blue 1, citric acid, cocamide mipa, hexylene glycol, isopropyl alcohol, isopropyl myristate, menthol, niacinamide, PEG-55 propylene glycol oleate, piroctone olamine, polyquaternium-10, propylene glycol, *Prunus armeniaca* seed powder, apricot seed powder, sodium acetate, sodium benzoate, sodium chloride, sodium hydroxide, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Élimine durablement toutes les pellicules, même les plus adhérentes grâce à sa double exfoliation mécanique et chimique. Action anti-récidive pendant 4 semaines. Atténue les démangeaisons.

UTILISATION : Peut s'utiliser quotidiennement à la place du shampooing quotidien.

VICHY DERCOS SHAMPOOING MINÉRAL DOUX

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (EAN 3337871322656).

COMPOSITION :
Base lavante douce, enrichie en minéraux. Sans paraben, sans silicone, sans colorant. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS : Redonne force et brillance aux cheveux normaux agressés. Protège et renforce la fibre capillaire.

VICHY DERCOS SHAMPOOING ET APRÈS-SHAMPOOING NUTRI-RÉPARATEURS

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Shampooing : Flacon de 200 ml (EAN 3337871323806).
Après-shampooing : Flacon de 150 ml (EAN 3337871323790).

COMPOSITION : Kératino-complexe (5 acides aminés présentant une affinité particulière pour la fibre et lui apportant les composants essentiels d'un cheveu sain) et 3 huiles d'origine végétale aux propriétés nourrissantes.

PROPRIÉTÉS : Donne brillance, douceur, force et souplesse aux cheveux secs et abîmés.

VICHY DERCOS TRAITEMENT NEOGENIC

PRÉSENTATION :
Coffret de 28 monodoses de 6 ml (EAN 3337871324032) et coffret de 4 tubes de 42 ml (EAN 3337875451796).

COMPOSITION : Stémoxydine 5 %.

PROPRIÉTÉS : Stimule le cuir chevelu. Augmente la densité capillaire : le nombre de cheveux augmente.

UTILISATION :
Monodose : 1 par jour pendant 3 mois.
Tube : 12 pressions par jour pendant 3 mois.

VICHY DERCOS SHAMPOOING NEOGENIC

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3337871324629).

COMPOSITION :
Stémoxydine + technologie pro-densifiante.

PROPRIÉTÉS :
Redonne du corps et de la densité aux cheveux.

UTILISATION :
Seul ou en complément du traitement Neogenic.

VICHY Laboratoires
L'ORÉAL France
Cosmétique Active France
30, rue d'Alsace. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 57 77 12 12

VICHY® DERMOCOSMÉTIQUE

VICHY SOINS VISAGE

EAU THERMALE MINÉRALISANTE DE VICHY

PRÉSENTATION :
Atomiseurs de 150 ml (EAN 3337871308612) et de 300 ml (EAN 3337871321963).

COMPOSITION : Eau Thermale minéralisante de Vichy (source Lucas) pressurisée aux gaz naturels de la source : azote et CO_2. Sans conservateur, sans parfum.

PROPRIÉTÉS : Chargée de 15 minéraux, cette eau renforce la peau contre les agressions extérieures, calme les rougeurs et les irritations.

UTILISATION : Soin quotidien de tous les types de peaux, particulièrement les peaux sensibles.

MODE D'EMPLOI :
S'utilise à tout moment de la journée. Après pulvérisation, laisser agir quelques instants, puis sécher délicatement.

VICHY IDÉALIA

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml. Existe pour peaux sèches (EAN 3337875491563) et peaux normales à mixtes (EAN 3337875491525).

COMPOSITION :
Extrait de thé noir fermenté (kombucha). Polyphénols de myrtille. Adénosine. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Sans paraben.
Formule INCI complète peaux sèches : Aqua/water, glycerin, dimethicone, pentaerythrityl tetraethylhexanoate, octyldodecanol, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, cetyl alcohol, *Saccharomyces*/xylinum/black tea ferment, myreth-3 myristate, isopropyl palmitate, pentylene glycol, propylene glycol, synthetic wax, tin oxide, PEG-100 stearate, CI 17200/Red 33, CI 15985/Yellow 6, CI 77891/titanium dioxide, mica, stearyl alcohol, potassium sorbate, carbomer, sorbitol, glyceryl stearate, *Vaccinium myrtillus* fruit extract, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, dimethiconol, sodium hydroxide, myristyl alcohol, sodium citrate, phenoxyethanol, adenosine, tocopherol, disodium EDTA, caprylyl glycol, capryloyl salicylic acid, hydroxyethylcellulose, citric acid, biotin, parfum/fragrance.
Formule INCI complète peaux normales à mixtes : Aqua/water, glycerin, dimethicone, alcohol denat., pentaerythrityl tetraethylhexanoate, *Saccharomyces*/xylinum/black tea ferment, myreth-3 myristate, isopropyl palmitate, pentylene glycol, cetyl alcohol, propylene glycol, octyldodecanol, synthetic wax, tin oxide, PEG-100 stearate, CI 17200/Red 33, CI 15985/Yellow 6, CI 77891/titanium dioxide, stearyl alcohol, mica, potassium sorbate, carbo-

mer, sorbitol, glyceryl stearate, *Vaccinium myrtillus* fruit extract, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, dimethicone crosspolymer, methyl methacrylate crosspolymer, silica, sodium hydroxide, myristyl alcohol, sodium citrate, phenoxyethanol, adenosine, tocopherol, disodium EDTA, caprylyl glycol, capryloyl salicylic acid, hydroxyethylcellulose, citric acid, biotin, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Crème énergisante, lissage et éclat, agissant sur l'uniformité du teint, l'éclat naturel et la texture de la peau (ridules lissées, pores affinés). Convient à toutes les peaux, même sensibles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et/ou soir sur le visage, toute l'année.

Autres produits de la gamme :
- Idéalia BB crème : Teint et qualité de peau idéale. 1 soin, 6 actions (tube de 40 ml). Existe en 2 teintes (claire, EAN 3337871324520 ; medium, EAN 3337871324537).
- Idéalia Soin Yeux (tube de 15 ml, EAN 3337871323561) : Idéaliseur de regard. Réduit les cernes et lisse les ridules.
- Idéalia Skin Sleep (pot de 50 ml, EAN 3337871330118) : Soin de nuit qui stimule les capacités de réparation nocturne de la peau.

VICHY IDÉALIA SÉRUM

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 30 ml (EAN 3337875551724).

COMPOSITION :
Extrait de racine de réglisse. Flavonoïdes de citrus. Adénosine. Eau Thermale minéralisante de Vichy.
Formule INCI complète : Aqua/water, alcohol denat., hydroxyethylpiperazine ethane sulfonic acid, butylene glycol, glycerin, dimethicone, PEG-20 methyl glucose sesquistearate, CI 14700/Red 4, neohesperidin dihydrochalcone, sodium hyaluronate, phenoxyethanol, adenosine, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, dipotassium glycyrrhizate, disodium EDTA, tocopherol, caprylyl glycol, capryloyl salicylic acid, citric acid, xanthan gum, t-butyl alcohol, octyldodecanol, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Sérum activateur d'éclat. Formule qui pénètre rapidement. Réactive durablement l'éclat de la peau, unifie le teint, affine le grain de peau et lisse les ridules.

CONSEILS D'UTILISATION : Microfluide frais et ultra-léger. Absorption rapide. Hydratation 24 heures.

MODE D'EMPLOI : Appliquer seul ou sous le soin visage habituel. Éviter le contour des yeux.

VICHY IDÉALIA PEELING NUIT

PRÉSENTATION :
Flacon de 100 ml (EAN 3337875542517).

COMPOSITION :
Extrait de thé noir fermenté. Polyphénols de myrtille. Acide glycolique. HEPES. Eau Thermale minéralisante de Vichy.
Formule INCI complète : Aqua/water, alcohol denat., hydroxyethylpiperazine ethane sulfonic acid, propylene glycol, glycolic acid, glycerin, sodium hydroxide, citric acid, BHT, BIS-PEG-18 methyl ether dimethyl silane, PPG-26-buteth-26, PEG-40 hydrogenated castor oil, CI 17200/Red 33, potassium sorbate, sorbitol, *Saccharomyces*/xylinum/black tea ferment *Vaccinium myrtillus* fruit extract, sodium citrate, phenoxyethanol, ascorbyl glucoside, hydroxyethylcellulose, biosaccharide gum-1, xanthan gum, panthenol, biotin, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Soin peeling activateur d'éclat offrant une qualité de peau renouvelée. Il illumine le teint, uniformise le grain de peau et lisse les ridules.

MODE D'EMPLOI : Peeling doux liquide à appliquer au coton, sous le soin habituel. Sans rinçage. Éviter l'exposition au soleil et le contour des yeux. Appliquer le matin avec un SPF 15.

VICHY SLOW AGE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (EAN 3337875498234).

COMPOSITION :
Baïcaline, extrait de racine anti-oxydante. Bifidus dérivé des probiotiques. Eau Thermale minéralisante de Vichy, SPF 25. Tous types de peaux.
Formule INCI complète : Aqua/water, homosalate, octocrylene, glycerin, ethylhexyl salicylate, bifida ferment lysate, silica, alcohol denat., butyl methoxydibenzoylmethane, dimethicone, isopropyl lauroyl sarcosinate, styrene/acrylates copolymer, PEG-100 stearate, glyceryl stearate, tocopherol, synthetic wax, PEG-8 laurate, CI 14700/Red 4, stearic acid, dicaprylyl carbonate, stearyl alcohol, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, triethanolamine, myristic acid, myristyl alcohol, sodium benzoate, palmitic acid, phenoxyethanol, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, ascorbyl glucoside, disodium EDTA, capryloyl salicylic acid, caprylyl glycol, xanthan gum, *Scutellaria baicalensis* extract/*Scutellaria baicalensis* root extract, t-butyl alcohol, cetyl alcohol, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Soin quotidien fluide qui corrige ridules et taches. Protège des UV et de la pollution.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer le matin, seul ou sur un sérum. Éviter le contour des yeux.

Autres produits de la gamme :
- Slow Age Crème de Jour : Crème quotidienne SPF 30 correctrice des signes de l'âge en formation (pot de 50 ml, EAN 3337875552066). Corrige rides et pigmentation. Protèges des UV et de la pollution. Appliquer le matin sur l'ensemble du visage. Éviter le contour des yeux. Appliquer seul ou après un sérum.
- Slow Age yeux : Soin Yeux correcteur des signes de l'âge en formation (tube de 15 ml, EAN 3337875551922). Corrige ridules, poches, cernes. Appliquer matin et soir sur le contour de l'œil.

VICHY LIFTACTIV SUPREME

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml. Existe pour peaux sèches (EAN 3337871328801) et peaux normales à mixtes (EAN 3337871328795).

COMPOSITION : Rhamnose 5 %. Néohespéridine. Complexe Dayproof (adénosine + caféine). Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Soin lifting journalier pour une correction continue rides et fermeté.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et/ou soir sur le visage et le cou, toute l'année.

Autres produits de la gamme :
- Liftactiv Supreme Nuit : Soin anti-rides et fermeté intégral (pot de 50 ml, EAN 3337871322502). Effet lifting durable. Appliquer le soir sur une peau démaquillée.
- Liftactiv Supreme Yeux : Soin anti-rides retenseur (tube de 15 ml, EAN 3337871323332).
- Liftactiv Supreme Sérum 10 : Sérum puissant jeunesse. Accélère la régénération de la peau pour une efficacité renforcée. Rhamnose 10 % + acide hyaluronique fragmenté (flacon de 30 ml, EAN 3337875489836).
- Liftactiv Sérum 10 Yeux et cils : Rhamnose 10 %. Regard lifté et illuminé. Cils fortifiés (tube de 15 ml, EAN 3337871324346).
- Lifactiv cure anti-oxydante et anti-fatigue (flacon de 10 ml, EAN 3337875560931). Cure anti-fatigue de la peau. 15 % de vitamine C pure. Résultats en 10 jours : peau plus ferme, ridules réduites, teint éclatant. Appliquer 4 à 5 gouttes sous le soin habituel, 1 seule fois par jour, pendant 10 jours. A utiliser tous les matins ou tous les soirs. Appliquer une protection solaire (au minimum 15 le matin).

VICHY NUTRILOGIE

PRÉSENTATION : Pots de 50 ml : Nutrilogie 1 (EAN 3337871307738), Nutrilogie 2 (EAN 3337871307745), Nutrilogie Nuit (EAN 3337871321932).

COMPOSITION : Sphingo-lipide breveté. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS :
Relance la production naturelle de lipides cutanés.

UTILISATION :
Nutrilogie 1 : Peaux sèches.
Nutrilogie 2 : Peaux très sèches.
Nutrilogie Nuit : Sécheresse intense, en complément de Nutrilogie 1 ou 2.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer matin et soir sur le visage et le cou.

VICHY AQUALIA THERMAL

PRÉSENTATION :
- Crème Légère Hydratation Dynamique : Tube de 40 ml (EAN 3337871325565) et pot de 50 ml (EAN 3337871325572).
- Crème Riche Hydratation Dynamique : Tube de 40 ml (EAN 3337871325558) et pot de 50 ml (EAN 3337871325541).
- Sérum Puissant Hydratation Dynamique : Flacon-pompe de 30 ml (EAN 3337871328337).

COMPOSITION : Acide hyaluronique. Aquabioryl. Lambda-carraghénane. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Grâce à l'hydratation dynamique, toutes les zones du visage sont hydratées tout au long de la journée.

UTILISATION :
Aqualia Thermal Hydratation Dynamique Légère : Émulsion légère, fraîche et fondante pour les peaux déshydratées normales à mixtes.
Aqualia Thermal Hydratation Dynamique Riche : Émulsion onctueuse pour les peaux déshydratées sèches.

MODE D'EMPLOI : Appliquer matin et soir sur le visage et le cou, faire pénétrer en massant délicatement.

VICHY AQUALIA THERMAL EFFET SPA

PRÉSENTATION :
Soin de nuit ou masque : Gel-crème ressourçant défatigant, pot de 75 ml (EAN 3337871324568).

COMPOSITION : Acide hyaluronique. Eau Thermale minéralisante de Vichy. 15 minéraux.
Formule INCI complète : Aqua/water, glycerin, dimethicone, caprylic/capric triglyceride, squalane, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, CI 42090/blue 1, CI 42053/green 3, dimethiconol, sodium hyaluronate, phenoxyethanol, poloxamer 338, disodium EDTA, caprylyl glycol, citric acid, biosaccharide gum-1, xanthan gum, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Régénère la peau à l'heure où elle se ressource. Peau plus souple et douce, traits reposés, visage défatigué et hydratation longue durée.

UTILISATION : Gel-crème frais, léger et onctueux, qui offre à la peau un fini velouté. Formule hypoallergénique, sans paraben.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le soir sur le visage et le cou en fine couche, ou 1 à 2 fois par semaine en masque. Éviter le contour des yeux.

VICHY AQUALIA THERMAL EXTRASENSITIVE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (EAN 3337871324193).

COMPOSITION : Acide hyaluronique. Vitamine B3. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Sans paraben, sans conservateur, sans alcool, sans colorant.
Formule INCI complète : Squalane, propanediol, dimethicone, hydrogenated polyisobutene, niacinamide, glycerin, pentaerythrityl tetraisostearate, pentylene glycol, aqua/water, *Butyrospermum parkii* butter/shea butter, stearyl dimethicone, ammonium polyacryldimethyltauramide/ammonium polyacryloyldimethyl taurate, propylene glycol, synthetic wax, acrylates copolymer, parfum/fragrance, glyceryl isostearate, sodium hyaluronate, poloxamer 338, citric acid, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer.

PROPRIÉTÉS : Soin apaisant, ultra-calmant. Hydrate durablement. Apaise les peaux sèches inconfortables. Réduit les sensations de sécheresse, de rougeur et de tiraillement.

UTILISATION : Texture douce, fraîche et apaisante pour les peaux souffrant d'un manque d'hydratation important. Non grasse, non collante.

MODE D'EMPLOI : Appliquer le matin et le soir sur le visage et le cou, faire pénétrer en massant délicatement.

VICHY NEOVADIOL COMPLEXE SUBSTITUTIF

PRÉSENTATION : Pot de 50 ml. Existe pour peaux sèches (EAN 3337871331948) et peaux normales à mixtes (EAN 3337871331887).

COMPOSITION : Pro-xylane hautement dosé. Acide hyaluronique. HEPES. Hédione®. Glycérine. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Soin redensifiant. S'adresse aux peaux matures. Compense les signes visibles de la ménopause sur la peau qui retrouve densité, volume et éclat.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer le matin sur une peau nettoyée.
Le soir, appliquer Neovadiol Complexe Substitutif Nuit.

Autres produits de la gamme :
- Neovadiol Rose Platinium : Crème rose fortifiante et revitalisante. Pour les peaux matures, ternes, fines et relâchées. Composée de calcium fortifiant, cire d'abeille nutritive et d'Eau Thermale minéralisante de Vichy au parfum de rose. Éclat rosé naturel ravivé, peau qui regagne force et vitalité (pot de 50 ml, EAN 3337875579919).
- Concentré Neovadiol Complexe Substitutif : Concentré réactivateur fondamental. S'adresse aux peaux matures. Compense les signes visibles de la ménopause sur la peau. Elle retrouve densité, volume et éclat (flacon-pompe de 30 ml, EAN 3337871325060).
- Neovadiol Complexe Substitutif Nuit : Soin réactivateur fondamental de nuit. Enrichi en Aquakeep™ et en caféine. Au coucher : sensations de chaleur atténuées. Au réveil : teint frais, traits défroissés. Appliquer le soir sur une peau démaquillée (pot de 50 ml, EAN 3337875483940).
- Neovadiol Contours lèvres et yeux : Soin densifieur défroissant (tube de 15 ml, EAN 3337871322083).
- Neovadiol Magistral : Baume densifieur nutritif. Enrichi en huiles vitales reconstructrices. S'adresse aux femmes post-ménopausées (pot de 50 ml, EAN 3337871323646).

MINERAL 89

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 50 ml (EAN 3337875543248).

COMPOSITION :
89 % d'Eau Thermale minéralisante de Vichy + acide hyaluronique.
Formule INCI complète : Aqua/water, PEG/PPG/polybutylene glycol-8/5/3 glycerin, glycerin, butylene glycol, methyl gluceth-20, carbomer, sodium hyaluronate, phenoxyethanol, caprylyl glycol, citric acid, biosaccharide gum-1.

PROPRIÉTÉS : Hydrate, repulpe et fortifie la peau. Tous types de peaux.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 2 gouttes sur peau propre, le matin avant le soin de jour.

VICHY MASQUE MINÉRAL DÉSALTÉRANT

PRÉSENTATION : Pot de 75 ml (EAN 3337875508919) ou bidose de 2 x 6 ml (EAN 3337875533799).

COMPOSITION :
Vitamine B3. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Sans paraben.
Formule INCI complète : Aqua/water, glycerin, alcohol denat., niacinamide, dipropylene glycol, pentylene glycol, butylene glycol, PEG-8, PEG/PPG/polybutylene glycol glycol-8/5/3 glycerin, PEG-60 hydrogenated castor oil, CI 61570/Green 5, carbomer, triethanolamine, phenoxyethanol, ammonium polyacryloyldimethyl taurate, tetrasodium EDTA, menthoxypropanediol, t-butyl alcohol, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Hydrate et rafraîchit la peau, pour un teint frais et lumineux. Après un mois, la peau est plus souple, repulpée, régénérée et rééquilibrée.

UTILISATION : Gel frais aqueux aux notes de thé vert, de jasmin et de bambou. Pour les peaux en manque d'hydratation.

MODE D'EMPLOI : 1 à 3 fois par semaine. Laisser poser 5 minutes. Enlever l'excédent avec un coton. Sans rinçage. Éviter le contour des yeux.

VICHY MASQUE ARGILE PURIFIANT

PRÉSENTATION : Pot de 75 ml (EAN 3337875508933) ou bidose de 2 x 6 ml (EAN 3337875533713).

COMPOSITION :
Deux argiles minérales : Bentonite et Kaolin. *Aloe vera*. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Sans paraben.
Formule INCI complète : Aqua/water, kaolin, argilla/magnesium aluminium silicate, propanediol, glycerin 6, caprylic/capric triglyceride, CI 77891/titanium dioxide, cetearyl alcohol, zea mays starch/corn starch, CI 77491, CI 77492, CI 77499/iron oxides, allantoin, cetereth-20, *Aloe barbadensis* leaf juice powder, lecithin, phenoxyethanol, tocopherol, caprylyl glycol, xanthan gum, parfum/fragrance.

PROPRIÉTÉS : Purifie la peau, réduit l'excès de sébum et les pores visibles, pour une peau nette, matifiée et plus douce. Après un mois, les pores et les imperfections sont visiblement réduits.

UTILISATION : Crème fluide non desséchante aux notes ambrées, boisées et de menthe. Pour les peaux à imperfections.

MODE D'EMPLOI : 1 à 2 fois par semaine. Laisser poser 5 minutes. Rincer abondamment. Éviter le contour des yeux.

VICHY NETTOYAGE VISAGE

VICHY SOLUTION MICELLAIRE

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 400 ml (EAN 3337871319151).

COMPOSITION : Phytophénols de rose. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Nettoie la peau en douceur, sans irriter ni dessécher visage et yeux. Apaise et démaquille les yeux, même sensibles.

CONSEILS D'UTILISATION :
Nettoyage et démaquillage quotidien. Sans rinçage.

VICHY DÉMAQUILLANT INTÉGRAL 3 en 1

PRÉSENTATION : Tube de 300 ml (EAN 3337871321994).

COMPOSITION : Captelae®. Sans paraben. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Texture lait fluide veloutée, non grasse. En un seul geste, démaquille efficacement visage et yeux. Tonifie la peau.

CONSEILS D'UTILISATION : Sans rinçage.

VICHY DÉMAQUILLANT YEUX SENSIBLES

PRÉSENTATION : Flacon de 150 ml (EAN 3337871321000).

COMPOSITION : Eau de bleuet. Provitamine B5. Sans paraben. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Texture fluide, rafraîchissante. Apaise et décongestionne.

CONSEILS D'UTILISATION : Sans rinçage.

VICHY DÉMAQUILLANT BI-PHASE YEUX SENSIBLES

PRÉSENTATION : Flacon de 150 ml (EAN 3337871322564).

COMPOSITION : Arginine. Taurine. Sans paraben. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Démaquillant waterproof yeux. Texture fluide, rafraîchissante. Élimine le maquillage résistant. Protège les cils.

CONSEILS D'UTILISATION : Sans rinçage.

VICHY LOTION TONIQUE PERFECTRICE

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3337871319106).

COMPOSITION : Glycérine. Sans alcool. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Pour les peaux sensibles. Texture fluide, rafraîchissante. Élimine les résidus de maquillage et impuretés.

CONSEILS D'UTILISATION : Sans rinçage.

LAIT BAUME DÉMAQUILLANT NOURRISSANT

PRÉSENTATION : Flacon de 200 ml (EAN 3337871319120).

COMPOSITION : Glycérine. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Pour les peaux sensibles. Texture apaisante, non grasse. Sans paraben.

CONSEILS D'UTILISATION : Sans rinçage. Terminer par la Lotion Tonique Perfectrice Pureté Thermale.

VICHY MOUSSE NETTOYANTE ÉCLAT

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 150 ml (EAN 3337871320980).

COMPOSITION : Captelae®. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Nettoie délicatement la peau de toutes les impuretés. Laisse la peau fraîche et lumineuse. Booste l'éclat.

CONSEILS D'UTILISATION : Se rince à l'eau.

VICHY GEL FRAIS NETTOYANT

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3337871330125).

COMPOSITION : Moringa. Amilite®. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Élimine les impuretés et les particules de pollution. Atténue les inconforts dus au calcaire.

CONSEILS D'UTILISATION : Se rince à l'eau.

VICHY SOINS SPÉCIFIQUES NORMADERM

Normaderm est une gamme spécifique adaptée aux peaux à tendance grasse à imperfections des femmes adultes. Ces produits sont formulés pour favoriser une action kératolytique, antibactérienne et assainissante.

VICHY NORMADERM SOIN CORRECTEUR ANTI-IMPERFECTIONS HYDRATATION 24H

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (EAN 3337875414111).

COMPOSITION : Acide salicylique + LHA + Air Licium + PhE-résorcinol. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Réduit les imperfections, les marques résiduelles et les pores. Matifie toute la journée. Hydratation 24 heures.

UTILISATION : Peaux à tendance grasse à imperfections des femmes adultes.

CONSEILS D'UTILISATION :
Appliquer matin et soir sur une peau nettoyée et séchée.

Autres produits de la gamme :
- Normaderm Gel nettoyant purifiant profond : Flacons-pompes de 200 ml et de 400 ml. Appliquer sur visage humide, faire mousser, rincer abondamment.
- Normaderm Stick asséchant camouflant anti-imperfections : Stick de 25 g. Appliquer localement sur la ou les imperfections à camoufler.
- Normaderm Hyaluspot : Tube de 15 ml. Soin ciblé anti-imperfections à l'acide hyaluronique « effet pansement ». Action rapide. Anti-marques résiduelles.

VICHY NORMADERM BB CLEAR

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337871330620).

COMPOSITION : Acide salicylique + pigments minéraux + poudres matifiantes. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Crème unifiante correctrice. En un geste, unifie le grain de peau, contrôle les brillances et élimine jour après jour les imperfections de la peau.

VICHY NORMADERM ANTI-AGE

PRÉSENTATION : Tube de 50 ml (EAN 3337871322281).

COMPOSITION : LHA + vitamine C. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Soin resurfaçant anti-imperfections anti-rides. Désincruste et resserre les pores. Lisse les rides. Uniformise le teint.

VICHY NORMADERM NUIT DETOX

PRÉSENTATION : Tube de 40 ml (EAN 3337871324865).

COMPOSITION : Acide salicylique + LHA + Épéruline + HEPES + Perlite. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Soin détox purifiant. Absorbe l'excès de sébum, diminue les impuretés pour une peau nette, des pores resserrés et un grain de peau affiné.

VICHY NORMADERM GEL NETTOYANT PURIFIANT

PRÉSENTATION :
Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3337871320744) ou de 400 ml (EAN 3337871321888).

COMPOSITION : Acide salicylique + épéruline + Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Purifiée, la peau est lissée, visiblement plus saine. Le grain de peau est affiné.

Autres produits de la gamme :
Normaderm 3 en 1 exfoliant + nettoyant + masque : Tube de 125 ml. En exfoliant/nettoyant : faire mousser sur visage humide. En masque : appliquer en couche fine sur le visage et laisser poser 5 minutes. Rincer.

VICHY SOINS CORPORELS

VICHY IDEAL BODY
Soins corps transformateurs

Son association d'actifs de référence assure une hydratation continue, un ton plus harmonieux, plus de fermeté et de lissage pour une qualité de peau optimale.

VICHY IDEAL BODY Baume

PRÉSENTATION : Pot de 200 ml (EAN 3337871328566).

COMPOSITION :
10 huiles fondamentales + LHA + acide hyaluronique.

PROPRIÉTÉS : Nourrit profondément les peaux sèches à très sèches. Sa texture riche se transforme en crème fondante au contact de la peau pour un confort sans effet gras.

VICHY IDEAL BODY Lait-sérum

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (EAN 3337871328535) et flacon-pompe de 400 ml (EAN 3337871330385).

COMPOSITION :
10 huiles fondamentales + LHA + acide hyaluronique.

PROPRIÉTÉS : Associe le pouvoir hydratant d'un lait avec la vitesse d'absorption d'un sérum pour une nutrition tout en fraîcheur.

VICHY IDEAL BODY Aqua sorbet

PRÉSENTATION :
Flacon de 200 ml (EAN 3337875482332) et flacon-pompe de 400 ml (EAN 3337875482325).

COMPOSITION : 10 huiles fondamentales. LHA. Acide hyaluronique. Technologie hydratation dynamique (aquabioryl + lambda-carraghénanes). Extraits de gingko & agent fraîcheur.

PROPRIÉTÉS : Hydrate en continu. Harmonise le ton de peau et laisse une sensation de fraîcheur continue.

VICHY ACTION INTÉGRALE VERGETURE

PRÉSENTATION : Tube de 200 ml (EAN 3337871320935).

COMPOSITION : Eau Thermale minéralisante de Vichy. Glycérine. Beurre de karité. Huile de soja. Mannuronate de silicium. Extrait de *Centella asiatica*.

PROPRIÉTÉS : Réduit le risque d'apparition des vergetures dues à des facteurs mécaniques (grossesse, prise de poids...) ou hormonaux (puberté). Favorise le raffermissement cutané et atténue les vergetures existantes. Hypoallergénique.

CONSEILS D'UTILISATION : S'utilise matin et soir sur les zones vulnérables (seins, ventre, haut des cuisses).

VICHY CELLUDESTOCK Soin amincissant

PRÉSENTATION : Tube de 300 ml (EAN 3337871322786).

COMPOSITION : Caféine 5 % + lipocidine + Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Soin amincissant anti-cellulite.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et soir.

VICHY CELLUDESTOCK Sérum Flash

PRÉSENTATION : Tube de 125 ml (EAN 3337871325213).

COMPOSITION : Caféine pure 6 % + acide hyaluronique 0,4 % + nacres embellissantes + Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Sérum anti-capitons 14 jours.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer matin et soir.

DÉODORANTS DERMO-TOLÉRANCE SANS PARABEN

VICHY Déodorant transpiration excessive

PRÉSENTATION : Tube de 30 ml et bille de 50 ml.

COMPOSITION : Hydroxychlorure d'aluminium 15 %. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Préconisés en cas de transpiration excessive, ces détranspirants régularisent le flux sudoral sans le bloquer.

CONSEILS D'UTILISATION : Utilisation quotidienne.

VICHY Déodorant transpiration intense

PRÉSENTATION : Billes de 50 ml et aérosols de 125 ml.

COMPOSITION :
Aérosol anti-transpirant : Hydroxychlorure d'aluminium 5 %. Sans alcool, parfumé.
Aérosol anti-transpirant, anti-traces : Hydrochlorure d'aluminium 5 %. Dissolvine®. Sans alcool, parfumé.
Bille anti-transpirante : Hydroxychlorure d'aluminium

10 %. Sels micro-affinés 5 %. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Sans alcool, parfumé.
Bille anti-transpirante, anti-traces : Hydrochlorure d'aluminium 10 %. Sels micro-affinés 5 %. Dissolvine®. Eau thermale minéralisante de Vichy. Sans alcool, parfumé.

PROPRIÉTÉS : Préconisés en cas de transpiration intense, ces anti-transpirants régularisent le flux sudoral sans le bloquer.

CONSEILS D'UTILISATION : Utilisation quotidienne.

VICHY Déodorant peaux sensibles

PRÉSENTATION :
Bille de 50 ml peau sensible ou peau épilée.
Aérosol de 50 ml peau épilée.

COMPOSITION :
Bille peau sensible : Hydroxychlorure d'aluminium 5 %. Eau thermale minéralisante de Vichy. Sans parfum, sans alcool.
Bille et aérosol peau épilée : LHA ER195. Nacres réflectrices. Aluminium chlorhydrate. Perlite. Parfumé, sans alcool.

PROPRIÉTÉS : Préconisés en cas de transpiration intense, ces anti-transpirants régularisent le flux sudoral sans le bloquer.

CONSEILS D'UTILISATION : Application quotidienne.

VICHY Déodorant transpiration modérée sans sels d'aluminium

PRÉSENTATION : Vaporisateur de 100 ml, bille de 50 ml, stick de 40 ml et aérosol de 125 ml.

COMPOSITION :
Vaporisateur 24 h : Zinc ricinoléate. Sans sels d'aluminium. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Parfumé.
Bille et stick 24 h : Perlite. Glucinate de zinc. Allantoïne. Sans sels d'aluminium, sans alcool, parfumé.
Aérosol et bille 48 h : 4 minéraux (Mg, Na, Ca, CO3). Panthénol. Sans sels d'aluminium, sans alcool, sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Préconisé en cas de transpiration modérée.

CONSEILS D'UTILISATION : Utilisation quotidienne.

MAQUILLAGE CORRECTEUR

VICHY DERMABLEND
Stick correcteur imperfections localisées

PRÉSENTATION :
Sticks de 4,5 g. 5 teintes : n° 15, n° 25, n° 35, n° 45, n° 55.

COMPOSITION : Pigments 40 %. Hypoallergénique. Non comédogène. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Très haute couvrance des imperfections cutanées sévères localisées pendant 14 heures. Sans effet masque. Anti-transfert. Résistant à l'eau. SPF 30.

VICHY DERMABLEND
Fond de teint fluide correcteur 16 H

PRÉSENTATION :
Tubes de 30 ml. 5 teintes : n° 15, n° 25, n° 35, n° 45, n° 55.

COMPOSITION : Pigments enrobés d'acides aminés 25 %. Huiles volatiles polymères. Hypoallergénique. Non comédogène. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Haute couvrance des imperfections légères à modérées cutanées pendant 16 heures. Sans effet masque. Sensation peau nue. Résistant à l'eau. SPF 35.

VICHY DERMABLEND 3D CORRECTION
Fond de teint resurfaçant actif correcteur

PRÉSENTATION :
Tubes de 30 ml. 5 teintes : n° 15, n° 25, n° 35, n° 45, n° 55.

COMPOSITION : Pigments haute pureté. Acide salicylique + épéruline. Hypoallergénique. Non comédogène. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Corrige la couleur et lisse le relief de la peau. Réduit visiblement les imperfections. Sans effet masque. Sensation peau nue. Tenue 16 heures. Résistant à l'eau. SPF 25.

CRÈME TEINTÉE VICHY

VICHY LUMINEUSE Crème teintée

PRÉSENTATION :
Tubes de 30 ml. 3 teintes : claire, pêche et dorée. Existe pour peaux sèches et peaux normales à mixtes.

COMPOSITION : Vitamine A. Provitamine B5. Acides de fruits. Minéraux. Eau Thermale minéralisante de Vichy.

PROPRIÉTÉS : Hypoallergénique et non comédogène. Hydratation 12 heures. Couvrance légère.

CONSEILS D'UTILISATION :
Peut remplacer la crème de jour hydratante.

FOND DE TEINT VICHY

VICHY TEINT IDÉAL Fond de teint crème

PRÉSENTATION : Tubes de 30 ml. 5 teintes : n° 15, n° 25, n° 35, n° 45, n° 55. Adapté aux peaux sèches.

COMPOSITION : Technologie lumière liquide. Complexe correcteur. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Peaux sensibles. Hypoallergénique. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Unifie et corrige. Résultat naturel. Tenue 14 heures. Fini satiné et lumineux. Couvrance légère. SPF 20.

VICHY TEINT IDÉAL Fond de teint fluide

PRÉSENTATION :
Flacons-pompes de 30 ml. 5 teintes : n° 15, n° 25, n° 35, n° 45, n° 55. Adapté aux peaux normales à mixtes.

COMPOSITION : Technologie lumière liquide. Complexe correcteur. Eau Thermale minéralisante de Vichy. Peaux sensibles. Hypoallergénique. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS : Unifie et corrige. Résultat naturel. Tenue 14 heures. Fini mat et lumineux. Couvrance légère. SPF 20.

VICHY LIFTACTIV FLEXILIFT Teint
Fond de teint anti-rides

PRÉSENTATION :
Tubes de 30 ml. 5 teintes : n° 15, n° 25, n° 35, n° 45, n° 55.

COMPOSITION : Collagyl. Eau Thermale minéralisante de Vichy. SPF 20. Peaux sensibles. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS : Texture : silicone tenseur, ne marque pas les sillons. Lisse les rides. Tenue 12 heures. Couvrance moyenne.

VICHY Laboratoires
L'ORÉAL France
Cosmétique Active France
30, rue d'Alsace. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 57 77 12 12

VICHY® IDÉAL SOLEIL

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solaires Idéal Soleil adultes :
Visage :
- Indice 50 :
  Pocket visage SPF50 : Flacon de 30 ml (EAN 0000030156449).
  Anti-âge SPF50 Soin antioxydant 3 en 1 : Tube de 50 ml (EAN 3337875585231).
  Crème onctueuse perfectrice de peau SPF 50+ : Tube de 50 ml (EAN 3337871324445).
  Émulsion anti-brillance toucher sec SPF 50 : Tube de 50 ml (EAN 3337871323622).
  BB Émulsion toucher sec teintée SPF 50 : Tube de 50 ml (EAN 3337871325787) .
  Brume fraîcheur SPF 50 : Aérosol de 75 ml (EAN 3337875566742).
- Indice 30 :
  Émulsion anti-brillance toucher sec SPF 30 : Tube de 50 ml (EAN 3337871323196).

Corps :
- Indice 50 :
  Gel de lait ultra-fondant sur peau mouillée ou sèche SPF 50 : Tube de 200 ml (EAN 3337875474887).
  Spray corps SPF 50+ : Spray de 200 ml (EAN 3337871322717).
  Lait SPF 50+ : Tubes de 100 ml (EAN 3337875559485) et de 300 ml (EAN 3337871322694).
  Fluide lacté anti-sable SPF 50+ : Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3337875543095).
  Brume hydratante invisible SPF 50 : Aérosol de 200 ml (EAN 3337871325770).
- Indice 30 :
  Eau de protection solaire hydratante SPF30 : Spray de 200 ml (EAN 3337875585187).
  Eau de protection solaire hâle sublimé SPF30 : Spray de 200 ml (EAN 3337875585217).
  Fluide lacté anti-sable SPF 30 : Flacon-pompe de 200 ml (EAN 3337875543118).
  Gel de lait ultra-fondant sur peau mouillée ou sèche SPF 30 : Tube de 200 ml (EAN 3337875474900).
  Lait SPF 30 : Tube de 300 ml (EAN 3337871321826).
  Spray SPF 30 : Spray de 200 ml (EAN 3337871322762).

Solaires Idéal Soleil enfants :
- Lait visage et corps SPF 50 sans octocrylène : Tube de 300 ml (EAN 3337871323639).
- Spray SPF 50+ sans octocrylène : Spray de 200 ml (EAN 3337871324452).
- Brume anti-sable SPF 50+ : Aérosol de 200 ml (EAN 3337875558037).

Soins après-soleil :
- Baume de secours cellulaire spécial coups de soleil : Tube de 100 ml (EAN 3337871318697).
- Soin lacté apaisant : Tube de 300 ml (EAN 3337871322724).

Soin autobronzant :
- Lait hydratant autobronzant : Tube de 100 ml (EAN 3337871310714).

COMPOSITION : Mexoryl-XL®, Mexoryl-SX®, octocrylène, parsol 1789, dioxyde de titane, agents hydratants, polyvitamine E, eau thermale de Vichy, minéraux antioxydants. Sans conservateur. Hypoallergénique.

PROPRIÉTÉS et MODE D'EMPLOI :
Le système filtrant (anti UVB, anti UVA) de la gamme Idéal Soleil a été construit autour du Mexoryl-SX, filtre spécifique anti UVA et du Mexoryl-XL, filtre spécifique anti UVA jusqu'aux UVA longs et anti-UVB, bénéficiant d'une excellente photostabilité à la lumière et à la chaleur. Il permet de lutter efficacement contre l'ensemble des radiations UV et protège l'ADN cellulaire.
Protection, lors d'expositions solaires, de toutes les peaux, même les plus sensibles et intolérantes.
Renouveler l'application toutes les 2 heures lors de l'exposition solaire.

VICHY Laboratoires
L'ORÉAL France
Cosmétique Active France
30, rue d'Alsace. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 57 77 12 12

VINALAC®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 30 (ACL 3401553792058) et de 90 (ACL 3401553792119).

COMPOSITION :
Par comprimé : Lactobacillus rhamnosus HN001 5 milliards, bêta-carotène 3 mg (63 % AJR*). Vitamines : B_1 2,1 mg (191 % AJR), B_2 2,4 mg (171 % AJR), B_3 27 mg (169 % AJR), B_5 12 mg (200 % AJR), B_6 2 mg (143 % AJR), B_8 100 µg (200 % AJR), B_9 400 µg (200 % AJR), B_{12} 2 µg (80 % AJR), C 120 mg (150 % AJR), D_3 5 µg (100 % AJR), E 15 mg (125 % AJR). Fer 14 mg (100 % AJR), magnésium 75 mg (20 % AJR), manganèse 1,8 mg (90 % AJR), cuivre 1,1 mg (110 % AJR), zinc 7,5 mg (75 % AJR), iode 150 µg (100 % AJR), sélénium 50 µg (91 % AJR), chrome 25 µg (63 % AJR), molybdène 75 µg (150 % AJR).
* AJR : Apports journaliers recommandés.

PROPRIÉTÉS : Vinalac est un complément alimentaire contenant 12 vitamines, 9 minéraux et oligoéléments ainsi que des lactobacilles. Il est conçu pour répondre aux besoins nutritionnels spécifiques de la femme en période de conception, ainsi qu'en cas de grossesse et d'allaitement.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé par jour (de préférence au cours du repas).
Idéalement :
- 1 mois avant la conception.
- Durant la grossesse et l'allaitement.

Laboratoires CRINEX
BP 337. 92541 Montrouge cdx
Tél : 01 42 53 28 51

CE VISCOGIB® talonnettes silicone

PROPRIÉTÉS :
Surélévation du talon et détente du tendon d'Achille. Antichoc.

INDICATIONS :
Viscogib® Évolution : Talonnette en 3 couches sécables. Phase de rééducation après chirurgie du tendon d'Achille.
Talonnette : Simple couche. Tendinite du tendon d'Achille, talalgie, talonnade, épine calcanéenne (évidée).

Marquage CE.

GIBAUD
73, rue de la Tour. BP 78
42002 Saint-Étienne cdx 1
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66
Site web : www.gibaud.com

CE VISCOHEEL®

PRÉSENTATION :
Talonnettes viscoélastiques de réduction des contraintes tendineuses, ligamentaires et articulaires.

Désignation produit	Pointure	Codes ACL/EAN
ViscoHeel T0	28 - 31	817 043.4/4046445860492
ViscoHeel T1	32 - 35	817 044.0/4046445860508
ViscoHeel T2	36 - 39	817 045.7/4046445860515
ViscoHeel T3	40 - 43	817 046.3/4046445860522
ViscoHeel T4	44 - 47	817 048.6/4046445860539

PROPRIÉTÉS :
ViscoHeel amortit les chocs sur les articulations des chevilles, des genoux, des hanches ainsi que sur la colonne vertébrale.

UTILISATION :
- Arthrose des articulations de la jambe et en cas de port d'endoprothèses (absorbant les chocs).
- Achillodynie, myotendinopathie.
- Talon de Haglund : soulagement partiel.
- Douleurs de l'arrière-pied/talalgies.

Dispositif médical de classe I. Marquage CE.

BAUERFEIND France
BP 59258. 95957 Roissy CDG cdx
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63
Site web : www.bauerfeind.fr

VISCOX®

complément alimentaire à base de scutellaire, d'alginate, de curcuma et de chondroïtine

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé à croquer (à délitement immédiat) : Flacon de 30 (ACL 3401560084184).

COMPOSITION :
Chondroïtine, scutellaire, curcuma, guimauve, bicarbonate, acide hyaluronique, alginate de sodium, papaïne, huile essentielle de menthe poivrée.
Excipients : dextrose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, sucralose, saccharinate de sodium.

PROPRIÉTÉS :
Viscox contribue à la réduction des aigreurs (nombreux actifs), à la santé gastro-intestinale (alginate extrait du thalle ou fucus) et au confort digestif (curcuma).

CONSEILS D'UTILISATION :
- Inconfort gastrique occasionnel : 2 comprimés à croquer lors de l'inconfort puis 1 au coucher.
- Inconfort gastrique régulier : 1 comprimé à croquer après le repas de midi, du soir et au coucher pendant 10 jours minimum.

Utilisation au long cours possible sans effet secondaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.

Prix conseillé : 14,90 € (flacon de 60 comprimés).

Laboratoire NUTRAVANCE
26, Grande-Rue. 39210 Voiteur
Tél : 03 84 24 97 50
Site web : www.nutravance.fr

VISENTIEL®

tonique quotidien

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 60 (ACL 3401546405873).

COMPOSITION :
Pour 2 comprimés : Glycérophosphate de magnésium (200 mg), carbonate de calcium (160 mg), vitamine C (120 mg), PP (18 mg), zinc (15 mg), vitamine E naturelle (10 mg), B5 (10 mg), bêta-carotène (4,8 mg), B6 (2 mg), B2 (1,6 mg), B1 (1,4 mg), B9 (0,2 mg), B8 (0,16 mg), sélénium (50 µg), B12 (1 µg). 2 comprimés = 100 % AJR.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Supplémentation de fond et de première intention pour compenser un déficit d'apport en micronutriments vitaux (Mg, Zn, Ca, vitamine B et anti-oxydants) ou une surconsommation liée à une situation particulière (croissance, convalescence, sport, suites de pathologies, baisse de tonus, vieillissement...).

CONSEILS D'UTILISATION : Adultes et adolescents. 1 à 2 comprimés à avaler à la fin du petit déjeuner.

Prix conseillé : 14,00 € (60 comprimés).

Laboratoire SYNERGIA
43500 Beaune-sur-Arzon
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11
Site web : synergia.eu

CE VISIODORON MALVA®

solution ophtalmique en unidose

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique : Unidoses de 0,4 ml à usage unique, boîte de 20 (EAN 4001638065269).

COMPOSITION : Acide hyaluronique (0,15 %), extrait de fleurs de mauve (0,50 %), solution tampon citrate, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Humidifie, apaise et rafraîchit les yeux secs et irrités.
Visiodoron Malva solution ophtalmique contient de l'acide hyaluronique, obtenu sans l'utilisation d'organisme génétiquement modifié, et un extrait de fleurs de mauve :
- le hyaluronate de sodium favorise la stabilisation du film lacrymal ;
- l'extrait de mauve aide à calmer et à réhydrater.

Visiodoron Malva est préconisé en cas de sécheresse oculaire provoquée par des facteurs environnementaux (climatisation, air sec, vent, froid, pollution, pollen) ou mécaniques (port de lentilles de contact ou examen ophtalmologique), mais aussi par la sursollicitation des yeux (travail prolongé sur écran d'ordinateur, conduite automobile), la prise régulière de certains médicaments ou par une baisse de la production de larmes liée à l'âge.

MODE D'EMPLOI :
Ouvrir l'unidose en tournant l'embout aplati (ne pas tirer).
Pour cela, détacher une unidose en s'assurant qu'elle est intacte ; dans le cas contraire, la stérilité de la solution n'est plus garantie.
Instiller 1 à 2 gouttes dans chaque œil, selon les besoins.

CONTRE-INDICATIONS :
Les personnes allergiques à l'un des composants ne doivent pas utiliser Visiodoron Malva.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chaque unidose est à usage unique. Ne pas réutiliser la solution restante car Visiodoron Malva ne contient pas d'agent conservateur. Éviter le contact direct du récipient avec l'œil.
- Après application, l'acuité visuelle peut être réduite temporairement. Attendre de retrouver une acuité visuelle normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.
- En cas d'utilisation de lentilles de contact souples en hydrogel, retirer les lentilles et les replacer environ 10 minutes après l'application de Visiodoron Malva.
- Visiodoron Malva doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser la solution ophtalmique après la date de péremption indiquée sur le récipient unidose et sur la boîte.

Dispositif médical de classe IIb, non remboursé.
Marquage CE 0483.

WELEDA SA Laboratoire
9, rue Eugène-Jung. 68330 Huningue
Tél : 03 89 69 68 00
Site web : www.weleda.fr

CE VISIONAIR PLUS®
chambre d'inhalation

PRÉSENTATION :
Chambre d'inhalation antistatique en polypropylène traité, dotée d'une valve antimicrobienne et d'une seconde valve visuelle pour contrôler les respirations. Volume : 175 ml. Embase universelle compatible avec tous les aérosols doseurs. Masque en silicone souple et confortable.
Existe en 2 versions :
- VisionAIR Plus avec masque nourrisson/enfant 0 à 6 ans, packaging bleu (ACL 817 961.3).
- VisionAIR Plus pour adulte et enfant de plus de 6 ans, packaging vert (ACL 817 963.6).

Grand masque adulte Asthma Spacer en option, sans prise en charge (ACL 607 250.3).

PROPRIÉTÉS :
L'ouverture de ventilation à l'embase de VisionAIR Plus permet un flux d'air plus important et un meilleur dépôt du médicament dans les petites voies aériennes, tout en diminuant les dépôts désagréables dans la bouche et la gorge. Compacte, facile à nettoyer, sans BPA ni latex.

UTILISATION :
- Retirer le capuchon et secouer l'aérosol-doseur. Le tenir verticalement et l'introduire dans l'embase de la chambre d'inhalation.
- Appliquer le masque sur le nez et la bouche de l'enfant de manière étanche.
- Administrer une dose de spray. Inspirer et expirer normalement 4 fois. La valve visuelle doit bouger.
- Retirer la chambre du visage de l'enfant, attendre 5 à 10 respirations avant la bouffée suivante puis recommencer l'opération suivant la prescription.
- Ôter le spray et replacer le capuchon. Faire boire et rincer le visage de l'enfant.

Nettoyer la chambre d'inhalation avant la première utilisation, puis une fois par semaine. Démonter le masque et l'embase, laver l'ensemble à l'eau savonneuse et laisser sécher à l'air libre. Ne pas rincer à l'eau claire ni essuyer les pièces avec un torchon. Ces précautions permettent de conserver les qualités antistatiques.

Tarif LPPR :
Enfants de 0 à 6 ans (code LPPR 1134783) : 18,14 €.
Adultes et enfants de plus de 6 ans (code LPPR 1128423) : 8,84 €.
Dispositif médical. Marquage CE.

STIPLASTICS
62, chemin des Plantées. 38160 Saint-Marcellin
Tél : 04 76 38 08 44. Fax : 04 76 38 54 39
Site web : www.stiplastics.com

VISIOPREV®
VISIOPREV DUO®

compléments alimentaires à visée oculaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Visioprev :
Capsule molle : Boîte de 60 (ACL 3401542732263).
Visioprev Duo :
Capsule molle : Boîtes de 60 (ACL 3401599611269) et de 180 (EAN 5060361080573).

COMPOSITION :
Visioprev :
Oméga-3 (DHA), lutéine, zéaxanthine, vitamines E, B_1, B_2, B_3, B_6, B_8, B_9, B_{12}.
Visioprev Duo :
Oméga-3 (DHA), lutéine, zéaxanthine, zinc, vitamines E, C, B_1, B_2, B_3, B_6, B_8, B_9, B_{12}.

ALLÉGATIONS :
Le DHA, le zinc et la vitamine B_2 contenus dans Visioprev et Visioprev Duo contribuent au maintien d'une vision normale.
Les vitamines B_6, B_9 et B_{12} contenues dans Visioprev Duo contribuent au maintien du métabolisme normal de l'homocystéine.

MODE D'EMPLOI :
Visioprev : 2 capsules par jour.
Visioprev Duo : 2 capsules par jour.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

CE VISMED®, VISMED® MULTI
solution oculaire

hyaluronate de sodium à 0,18 %

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution stérile pour usage ophtalmique topique :
Boîte de 20 doses de 0,3 ml, à usage unique (ACL 3401074936030).
Flacon multidose, sans conservateur, de 10 ml (ACL 3401047486692)

COMPOSITION :
Hyaluronate de sodium : 1,8 mg/ml ; chlorure de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium ; hydrogénophosphate disodique ; citrate de sodium ; eau pour préparation injectable. Sans agent conservateur.
La solution est hypotonique.

INDICATIONS :
Sensations modérées et sévères de sécheresse oculaire.

CONTRE-INDICATIONS :
Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

PROPRIÉTÉS :
Vismed et Vismed Multi contiennent de l'acide hyaluronique, un polymère naturel également présent dans les structures de l'œil humain. Les caractéristiques physiques particulières de l'acide hyaluronique confèrent à Vismed et Vismed Multi leurs importantes propriétés « viscoélastiques » et de rétention d'eau. Vismed et Vismed Multi forment ainsi un film stable à la surface de l'œil qui n'est que lentement éliminé par le battement des paupières. Vismed et Vismed Multi allient ainsi un effet prolongé à un confort maximal. En raison de leur composition particulière, Vismed et Vismed Multi sont très bien tolérés. Vismed et Vismed Multi sont exempts de conservateur.

MODE D'EMPLOI :
Forme unidose :
Tourner et détacher la partie supérieure pour ouvrir.
Mettre 1 à 2 gouttes de Vismed dans le cul-de-sac conjonctival aussi souvent que nécessaire ou selon la prescription du médecin. Quelques clignements des paupières assureront une répartition uniforme de la solution sur la surface oculaire en un film transparent et durable.
Forme multidose :
- Enlever la bague d'inviolabilité avant la première administration.
- Oter le capuchon protecteur.
- Incliner la tête vers l'arrière et positionner l'embout du flacon au-dessus de l'œil à traiter.
- Presser sur le corps du flacon et une goutte de Vismed Multi s'écoulera.

Vismed et Vismed Multi peuvent être utilisés pendant le port de lentilles de contact, quel qu'en soit le type (souple ou rigide).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
A conserver entre 2 °C et 25 °C.
Si les troubles persistent pendant l'utilisation de Vismed/Vismed Multi ou après l'arrêt du traitement, consulter un médecin.
Tenir hors de la portée des enfants.
Forme unidose :
Ne pas toucher la partie ouverte de l'unidose avec les doigts et éviter de la mettre directement en contact avec l'œil. Ne pas utiliser Vismed si l'unidose est endommagée.
Vismed ne contenant pas d'agent conservateur, ne pas réutiliser le contenu de l'unidose après son ouverture.
Forme multidose :
Ne pas toucher l'ouverture de l'embout, ni la mettre en contact avec l'œil. Ne pas utiliser Vismed Multi si l'embout est endommagé.
Interactions :
Ne pas administrer Vismed ni Vismed Multi en même temps que d'autres produits ou médicaments ophtalmiques, car ils pourraient en modifier les effets.
Effets indésirables :
De très rares cas de troubles passagers tels qu'une irritation de la conjonctive, une sensation de corps étrangers, une rougeur ou une sensation de brûlure de l'œil ainsi qu'une vision momentanément trouble peuvent apparaître.

Tarif LPPR :
3,06 € (Vismed : 20 doses de 0,3 ml ; code LPPR 1163922).
10,78 € (Vismed Multi : flacon de 10 ml ; code LPPR 1132471).
Prix conseillé :
10,00 € (Vismed : 20 doses de 0,3 ml).
Prix limite de vente au public :
13,53 € (Vismed Multi : flacon de 10 ml).
Code Prestation AAD.
Prescription par un ophtalmologiste, après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche et en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Prescription ne pouvant excéder 6 mois. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

Dispositif médical, classe IIb CE 0123.
Fabricant : Chemedica AG, Pharmavertrieb, D 85540 Haar, München, Allemagne.

HORUS PHARMA
148, av Georges-Guynemer. Cap Var
06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31
Site web : www.horus-pharma.fr

VITA-CITRAL ® gamme

VITA-CITRAL SOINS

VITA-CITRAL SOIN HYDRA-DÉFENSE

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 451 899.8).

COMPOSITION : Huile de pépins de raisin. Panthénol. Tréhalose. Beurre de karité. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Hydratation intense (24 heures). Protection des mains. Pour les mains agressées, fissurées (rougeurs dues au froid...).

MODE D'EMPLOI :
Aussi souvent que nécessaire et le soir au coucher.

VITA-CITRAL SOIN HYDRATANT VELOURS

PRÉSENTATION : Tubes de 50 ml (ACL 600 326.4) et de 100 ml (ACL 517 392.3).

COMPOSITION : *Butyrospermum parkii* 6,6 %. Glycérine. Huile de pépins de raisin. Sans paraben.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Crème hydratante d'action rapide et durable pour mains sèches et très sèches. Adoucit et restaure la barrière cutanée.

MODE D'EMPLOI : A appliquer plusieurs fois par jour.

VITA-CITRAL SOIN ANTI-TACHE ÉCLAIRCISSANT

PRÉSENTATION : Tube de 75 ml (ACL 535 426.3).

COMPOSITION :
Filtres triaziniques. Iparzine. Whitesphere Premium.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Crème nutritive à action antiradicalaire.
Réduit les taches brunes de sénescence.
Protège des rayons solaires.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour durant 60 jours, en insistant sur les taches.

VITA-CITRAL SOIN TR+ TRÈS RÉPARATEUR

PRÉSENTATION : Tubes de 75 ml (ACL 3401560147865) et de 100 ml (ACL 3401560147872).

COMPOSITION : *Aloe vera*. Huile de macadamia. Hyaluronate de sodium. *Imperata Cylindrica*. Lipesters® PSS.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Gel très réparateur pour le soin des mains abîmées : rougeurs, irritations, desquamations.
Recommandé pour les travailleurs manuels.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 2 fois par jour, jusqu'à pénétration.

VITA-CITRAL LÈVRES

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume TR : Tube de 15 ml (ACL 424 288.1).
Stick IP15 : Stick de 4 g (EAN 3323035359200).

COMPOSITION : Huiles de cameline, d'echium, d'argousier. Beurre de karité. Vitamine E.

PROPRIÉTÉS :
Effet réparateur et haute protection contre le froid, le vent et le soleil.
Nourrit et hydrate les lèvres.

UTILISATION : Protection des lèvres desséchées, gercées, fissurées, lèvres tiraillées.

Laboratoires ASEPTA
« La Ruche ». 1 et 3, av Albert-II. MC 98000 Monaco
Tél : 00 377 92 05 75 51. Fax : 00 377 92 05 24 84
Site web : www.asepta.com

VITACUIVRE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Tablette à sucer : Tube de 20 (ACL 700 242.7).

COMPOSITION :
Vitamine C, shiitaké, gluconate de cuivre.
Excipients : maltodextrose. Émulsifiant : palmitostéarate de glycérol. Arôme : citron. Acidifiant : acide citrique.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS : Complémentation alimentaire en vitamine C, oligoélément de cuivre et minéraux contribuant au fonctionnement normal du système immunitaire.

CONSEILS D'UTILISATION : Habituellement, 1 tablette par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne convient pas à l'enfant de moins de 6 ans.
Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.

Laboratoires MONIN-CHANTEAUD
Parc 2000, rue Marius-Petipa. 34080 Montpellier
Tél : 04 67 04 11 06
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr

VITADROP ®
hyaluronate de sodium et vitamine B12

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution ophtalmique sans conservateur au contact de l'œil :* Flacon de 10 ml (ACL 3401045014200).
* Le conservateur contenu dans la solution disparaît au moment de l'instillation.

COMPOSITION : Hyaluronate de sodium 0,15 %, Protector®, vitamine B12, chlorure de calcium, chlorure de magnésium, acide borique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, eau purifiée.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Lubrification du tissu cornéoconjonctival en cas de sensation de sécheresse oculaire.
Compatible avec tout type de lentilles de contact.

CONSEILS D'UTILISATION : Instiller 1 goutte dans chaque œil, selon conseil du médecin ou du pharmacien.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

VIT'ALLIUM ® CV
complément alimentaire

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560273458).

COMPOSITION :

Analyse moyenne des ingrédients		Pour 1 gélule
Extrait d'ail maturé	mg	300
Extrait de peau de raisin	mg	100
Chlorhydrate de thiamine (vitamine B1)	mg	0,20 (18 % VNR*)
Cellulose		-

* Valeur nutritionnelle de référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
L'ail aide à maintenir un taux de cholestérol normal et favorise une circulation sanguine normale.
La vitamine B1 contribue à une fonction cardiaque normale.
Le raisin aide à maintenir la santé cardio-vasculaire.

CONSEILS D'UTILISATION :
Prendre 2 gélules chaque jour, au milieu des repas.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière.
Tenir hors de portée des jeunes enfants.
Veiller à avoir une alimentation variée, équilibrée et un mode de vie sain.
Peut contenir des traces de sulfites ou d'anhydride sulfureux.
Femmes allaitantes : se référer à l'avis d'un médecin.
Risque d'interaction :
L'emploi est déconseillé chez les personnes sous traitement anticoagulant.

C.G.D. Laboratoires YALACTA
14050 Caen cdx
Tél : 02 31 73 33 67. Fax : 02 31 73 91 44
E-mail : yalacta@wanadoo.fr

VITALUX ® PLUS OMÉGA
complément alimentaire
à base de vitamines et de minéraux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule molle :
Boîte de 28 (EAN 0300658053992).
Format Eco de 84 (EAN 0300658054050).

COMPOSITION :
Huile de poisson riche en DHA, gélatine, ascorbate de calcium (vitamine C) ; stabilisant : glycérol (E422) ; suspension à 20 % de lutéine extraite d'œillet d'Inde (Tagetes erecta) dans l'huile de carthame, acétate de dl-alphatocophérol (acétate de vitamine E) ; épaississants : mono et diglycérides d'acides gras (E471) ; oxyde de zinc ; émulsifiant : lécithine de soja (E322) ; colorants : oxydes de fer (E172) ; carbonate de cuivre basique.

Analyse moyenne	p caps	p 100 g	ANC* (%)
Vitamine C	60 mg	8,98 g	75
Vitamine E	20 mg	2,99 g	167
Cuivre	250 µg	37 370 µg	25
Zinc	10 mg	1,49 g	100
Total acides gras-Oméga 3	0,160 g	23,9 g	
Acide icosapentaénoïque (EPA)	0,030 g	4,5 g	
Acide docosahexaénoïque (DHA)	0,100 g	15,0 g	
Zéaxanthine	1 mg	0,15 g	
Lutéine	10 mg	1,49 g	

* Apports nutritionnels conseillés.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Vitalux Plus Oméga est un complément alimentaire contenant des acides gras oméga 3, de la lutéine et de la zéaxanthine, des vitamines (C et E) et des minéraux (zinc). Vitalux Plus Oméga est formulé avec du zinc et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) qui contribuent au maintien d'une vision normale. L'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.

CONSEILS D'UTILISATION :
Réservé à l'adulte.
Avaler une capsule molle par jour ou suivre les recommandations du professionnel de santé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Les compléments alimentaires ne peuvent pas remplacer une alimentation équilibrée et variée et un mode de vie sain.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas prendre Vitalux Plus Oméga en cas d'allergie (hypersensibilité) à la lécithine de soja ou à tout autre ingrédient de ce produit.
- En cas de prise de médicaments sur prescription médicale ou de traitement pour une maladie, consulter un professionnel de santé avant de prendre ce (ou tout autre) complément alimentaire.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver à température ambiante, dans un endroit sec.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

CE VitA Nuit ®
pommade ophtalmique stérile avec vitamine A

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pommade ophtalmique stérile : Tube de 5 g muni d'une canule (ACL 3401040669931).

COMPOSITION : Vitamine A, rétinol palmitate (250 UI/g), paraffine liquide légère, graisse de laine et vaseline blanche.

PROPRIÉTÉS :
Formulé pour l'amélioration du film lacrymal et la protection de la surface de l'œil, VitA Nuit ne peut pas être appliqué lors du port de lentilles de contact.
Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, VitA Nuit peut être utilisé sans aucune précaution particulière aussi bien chez l'enfant que chez la femme enceinte et allaitante.

MODE D'EMPLOI :
Lors de l'application de la pommade, éviter tout contact entre la pointe du tube et l'œil ou la peau du visage. Dévisser le capuchon, pencher la tête légèrement en arrière, tirer délicatement la paupière inférieure vers le bas et avec une légère pression sur le tube, instiller un trait de pommade dans le sac conjonctival. Fermer lentement les yeux. Après emploi, refermer soigneusement le tube.
VitA Nuit peut compléter l'utilisation d'un collyre hydratant et est appliqué une fois par jour avant le coucher. En cas de sécheresse oculaire sévère, VitA Nuit est usuellement appliqué à raison de 3 fois par jour dans chaque œil.
Il n'existe pas de restriction dans la durée de traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
N'utiliser VitA Nuit que lorsque le tube est scellé de façon intacte avant la première utilisation.
VitA Nuit ne doit pas être appliqué en même temps que d'autres médicaments ophtalmologiques.
En cas de traitement concomitant, appliquer VitA Nuit 30 minutes après l'application du médicament ophtalmologique.
Si dans la journée l'application de VitA Nuit s'avère nécessaire, sa haute concentration en graisse occasionnera une gêne visuelle passagère, rendant dangereuses la conduite de véhicules, l'utilisation de machines ou la réalisation de travaux sans protection.
Le contenu d'un tube de VitA Nuit est réservé au traitement d'une seule et même personne.
VitA Nuit ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité connue à l'un des excipients.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
A conserver à température ambiante (15-25 °C).
VitA Nuit se conserve 6 mois après ouverture.
Ne pas utiliser après la date de péremption.

Dispositif médical. Classe II b.
Fabricant : Ursapharm GmbH, D-66129 Saarbrücken, Allemagne.

Laboratoires URSAPHARM SAS
7, rue Denis-Papin
57200 Sarreguemines
Tél : 03 87 02 06 08. Fax : 03 87 09 77 90.
E-mail : info@ursapharm.fr
Site web : www.ursapharm.fr

CE VITICELL®

kit pour la réalisation d'une suspension cellulaire

PRÉSENTATION et COMPOSITION :

Viticell est un dispositif autonome à usage unique permettant la réalisation d'une suspension cellulaire.

Le kit est composé de réactifs et d'instruments annexes : solutions enzymatiques, solutions d'application stériles et dispositifs.

Il comprend également un pack de chaleur instantanée portatif contenant une solution aqueuse saturée en acétate de sodium, fournissant de la chaleur par cristallisation.

Composants du kit :

- 1 seringue préremplie de 10 ml contenant 6 ml de milieu de digestion [PBS : *Phosphate Buffered Saline*] (1. DB : *Digesting Buffer*).
- 1 seringue préremplie de 10 ml contenant 5 ml de milieu de rinçage [PBS : *Phosphate Buffered Saline*] (2. WB : *Washing Buffer*).
- 1 seringue préremplie de 2,25 ml contenant 1,5 ml de milieu de préparation [PBS : *Phosphate Buffered Saline*] (3. CB : *Collecting Buffer*).
- 1 seringue préremplie de 2,25 ml contenant 1,5 ml d'acide hyaluronique 2 % pour la suspension des cellules et l'application (4. HA : *Hyaluronic Acid 2 %*).
- 1 flacon ambré de 10 ml contenant 25 mg de trypsine (DC : *Digesting Cocktail*).
- 1 pack de chaleur instantanée.
- 1 boîte de pétri compartimentée.
- 1 pot vide.
- 3 aiguilles de transfert 18G.

Stérilisation des composants :

Les seringues contenant le milieu de digestion stérile (1. DB *Digesting Buffer*), le milieu de rinçage stérile (2. WB *Washing Buffer*) et le milieu de préparation stérile (3. CB *Collecting Buffer*) ont été stérilisées à l'oxyde d'éthylène puis remplies selon un processus de remplissage aseptique. La solution d'acide hyaluronique 2 % (4. HA *Hyaluronic Acid 2 %*) a été stérilisée à la chaleur. La trypsine (DC *Digesting Cocktail*) a été stérilisée par irradiation. La boîte de pétri compartimentée a été stérilisée par irradiation. Le pot droit vide a été stérilisé par irradiation. Les aiguilles de transfert 18G ont été stérilisées par oxyde d'éthylène.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :

Viticell est un dispositif permettant la réalisation d'une suspension cellulaire pouvant notamment être dédiée à la repigmentation de la peau, par exemple dans le cadre d'un vitiligo non évolutif ou de cicatrices post-traumatiques hypochromatiques.

Ce dispositif permet, à partir d'une biopsie de peau fine, d'obtenir par désagrégation du greffon, une suspension cellulaire constituée d'une population mixte principalement de cellules basales de kératinocytes, mais également de cellules de Langerhans, de mélanocytes et de fibroblastes.

La suspension obtenue permet d'ensemencer la surface d'une plaie sur le même patient.

CONTRE-INDICATIONS :

- La suspension cellulaire ne doit pas être appliquée sur une plaie infectée ou nécrotique.
- Viticell ne doit pas être utilisé chez des patients hypersensibles à l'acide hyaluronique ou à la trypsine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Viticell permet d'obtenir une suspension cellulaire à usage autologue uniquement (le traitement doit être appliqué au patient sur qui la biopsie a été prélevée).
- Viticell est à usage unique, ses composants ne doivent être utilisés que pour Viticell et ne sont pas réutilisables pour éviter tout risque de contamination.
- Toutes les solutions fournies dans le kit Viticell destinées à entrer en contact avec les cellules sont stériles.
- Suivre les précautions d'utilisation recommandées pour la manipulation du kit.
- Les composants du kit ne doivent pas être congelés ou restérilisés.
  Les composants du kit ne doivent pas être mélangés avec d'autres produits.
- L'enzyme utilisée pour la séparation tissulaire (trypsine) est d'origine biologique. Les contrôles de sécurité mis en place par le fabricant de l'enzyme permettent de minimiser les risques de contamination pathogène même si ces risques ne peuvent être totalement exclus.
- La manipulation du kit Viticell a lieu sur un champ stérile. Une fois ouvert, Viticell doit être utilisé immédiatement et jeté après utilisation.
- Avant de commencer à utiliser Viticell, vérifier l'intégrité des composants de Viticell.
- Vérifier l'intégrité du pack de chaleur dans la boîte. Le pack de chaleur ne doit pas avoir été activé (le pack de chaleur apparaît dur et de couleur blanche opaque lorsqu'il a été activé).
- Afin de garantir la viabilité optimale des cellules, il est recommandé de traiter la biopsie immédiatement après son prélèvement et de réaliser la greffe sur la lésion à traiter dans la foulée.
- Ne pas utiliser d'antiseptiques contenant des sels d'ammonium quaternaires sur la peau à traiter (i.e. Biseptine®, Mercryl®).
- Tenir hors de portée des enfants.
- Ne pas injecter.

Pour la conservation du kit, cf Modalités de conservation.

CONSEILS D'UTILISATION :

Le kit Viticell doit être utilisé selon les recommandations d'un médecin.

Le prélèvement, la mise en suspension et l'application des cellules autologues à visée thérapeutique doivent être conduits par un médecin dans le respect de la législation en vigueur.

Effets indésirables : Tout effet indésirable lié à Viticell doit être immédiatement signalé au fabricant (contact : vigilances@laboratoires-genevrier.com).

MODE D'EMPLOI :

Viticell apporte les réactifs et dispositifs nécessaires à la préparation de la suspension de cellules épidermiques autologues à partir d'une biopsie de 4 à 10 cm^2 de peau fine (0,2-0,3 mm).

Le matériel fourni permet également l'application goutte à goutte sur une plaie d'une surface pouvant aller jusque 10 fois la surface de la biopsie.

La surface à traiter ne doit pas excéder ce ratio de 10, le ratio recommandé étant de 5 fois la taille de la biopsie.

Matériels nécessaires non fournis :

- Champ chirurgical stérile approprié.
- Gants stériles.
- Pinces stériles.
- Scalpel stérile.
- Lunettes et vêtements de protection.
- Masque chirurgical.
- Instruments nécessaires pour la biopsie, scalpel ou dermatome ainsi que les matériels associés (bistouri et pinces stériles), solution antiseptique et solution saline stérile.
- Instruments nécessaires pour la dermabrasion (laser ou technique équivalente) et matériels associés.
- Pansements primaire et secondaire.

Synthèse du mode d'administration :

Le processus s'effectue en 30 à 45 minutes (cf. détails en section Instructions pour l'utilisation de Viticell) :

1. Les réactifs sont préparés (5 minutes).
2. Un prélèvement cutané de peau mince de 4 à 10 cm^2 est réalisé sur une zone de peau saine (5 min).
3. Une phase de digestion/isolation des cellules est réalisée grâce au dispositif en 2 étapes (20 min) :
   - Digestion tissulaire (15 min).
   - Séparation dermo-épidermique (5 min).
4. Une phase de mise en suspension des cellules isolées dans l'acide hyaluronique (5 min).
5. Une phase d'ensemencement sur la lésion préparée (5 min).

Ne pas injecter la suspension cellulaire.

La pose d'un pansement primaire est nécessaire pour maintenir la greffe.

Dans le cas d'une dépigmentation partielle, une seconde greffe peut être envisagée dans les mois suivants la première application.

Instructions pour l'utilisation de Viticell :

Il est recommandé de lire attentivement l'ensemble des instructions une première fois avant d'initier l'utilisation du kit.

Préparer au préalable la zone de prélèvement du patient : désinfection et anesthésie locale le cas échéant.

1. Préparation du dispositif :

- Sortir le kit à température ambiante 30 min avant l'utilisation.
  Préparer un champ chirurgical stérile.
- Sortir les 3 plateaux de la boîte et les placer sur le champ stérile.
  Le pack de chaleur doit rester sur son plateau qui permettra de positionner la boîte de pétri et d'optimiser le chauffage.
  Déconditionner la boîte de pétri et la placer sur le pack de chaleur.
  Le pot droit vide doit être positionné dans l'emplacement prévu à cet effet à droite du pack de chaleur.

Les aiguilles sont destinées au transfert de liquide et à la préparation de la suspension. Elles ne sont pas destinées à injecter le produit au patient. Ni la suspension cellulaire ni aucun autre composant du kit ne doivent être injectés au patient.

2. Préparation et chauffage de la solution enzymatique :

- Ouvrir les boîtes contenant les seringues.
- Retirer l'opercule et le bouchon du flacon DC (*Digesting Cocktail*).
- Équipé de gants stériles et d'un masque, visser sur la seringue DB (1. *Digesting Buffer*) une aiguille de transfert.
- Injecter le contenu de la seringue préremplie DB (1. *Digesting Buffer*) dans le flacon de poudre DC (*Digesting Cocktail*).
- Homogénéiser la solution et la transférer à l'aide de la seringue dans l'un des 2 compartiments de la boite de pétri.

3. Prélèvement cutané :

- Activer le pack de chaleur instantanée en appuyant sur la plaque métallique, le cristal se solidifie instantanément, le pack commence à chauffer et devient blanc opalescent.
- Replacer la boite de pétri au-dessus du pack de chaleur activé et attendre 5 min pendant lesquelles la biopsie peut être réalisée.
  N.B. : Attention à ne pas dépasser 5 minutes, le pack de chaleur ayant une durée de chauffe limitée.
- Une biopsie de peau mince de 0,2-0,3 mm d'épaisseur et de 4 à 10 cm^2 de surface doit être prélevée sur un site donneur de pigmentation et de texture similaires à celles du site de traitement.
  Déterminer la taille de la biopsie en fonction de la surface à traiter.
  La surface à traiter ne doit pas excéder ce ratio de 10, le ratio recommandé étant de 5 fois la taille de la biopsie.
- Nettoyer le site donneur avec une solution antiseptique puis rincer avec une solution saline stérile.
  Un anesthésique local peut être utilisé le cas échéant par voie sous-cutanée.
  L'utilisation d'un dermatome est recommandée pour obtenir une biopsie suffisamment mince (0,2-0,3 mm d'épaisseur) pour faciliter sa digestion et favoriser la guérison du site donneur sans formation de cicatrice.
- Traiter ensuite le site donneur comme à l'ordinaire.

4. Digestion enzymatique de la biopsie :

- A l'aide d'une pince stérile (non fournie), transférer la biopsie dans le compartiment de la boite de pétri contenant la solution du *Digesting cocktail* toujours sur le pack de chaleur et fermer à l'aide du couvercle.
- Laisser chauffer 15 minutes la boite de pétri contenant la biopsie sur le pack de chaleur instantanée.

5. Rinçage de la biopsie :

- Après les 15 minutes, déposer le contenu de la seringue préremplie WB (2. *Washing Buffer*) dans le 2[nd] compartiment de la boite de pétri (sans monter d'aiguille).
- Avec une pince stérile (non fournie), transférer la biopsie dans ce 2[nd] compartiment pour rinçage rapide dans le WB (2. *Washing Buffer*), puis sortir la biopsie et la déposer à l'intérieur du couvercle de la boite de pétri en prenant soin de conserver le sens jonction dermo-épidermique vers le haut.
- Séparer à l'aide d'une pince et d'un scalpel stériles (non fournis dans le kit) la partie dermique de la partie épidermique.

6. Collecte des cellules épidermiques :

- Déposer le milieu de préparation de la seringue préremplie CB (3. *Collecting Buffer*) sur les fragments de biopsie au goutte à goutte sans monter d'aiguille de transfert.
  Avec le scalpel, racler les cellules des surfaces de jonction à plusieurs reprises et découper la partie épidermique en petits fragments pour réaliser un mélange de cellules homogène.
- Ouvrir le pot droit vide et le mettre en position dans l'emplacement prévu à cet effet à droite du pack de chaleur.
- Visser l'aiguille de transfert sur la seringue vide CB (3. *Collecting Buffer*) et prélever la totalité de la suspension cellulaire en inclinant légèrement le contenant.
- Repositionner le bouchon sur le flacon et laisser à température ambiante durant le temps de la préparation du site à traiter.

7. Préparation du site à traiter :

Le site à traiter doit subir une dermabrasion à l'aide d'un laser ou une technique équivalente.

La zone doit être préalablement désinfectée et anesthésiée le cas échéant.

8. Réalisation de la suspension cellulaire :

- Monter l'aiguille de transfert sur la seringue préremplie contenant la solution d'acide hyaluronique HA (4. *Hyaluronic Acid 2 %*) et injecter dans le pot contenant la suspension cellulaire.
- Homogénéiser la suspension cellulaire en réalisant plusieurs allers-retours à l'aide de la seringue HA (4. *Hyaluronic Acid 2 %*).
- Puis prélever en deux fois la suspension dans la seringue (le volume de la seringue ne permettant pas le prélèvement de la suspension totale).
- Appliquer la suspension cellulaire immédiatement.

9. Application de la suspension cellulaire :

A l'aide de la seringue HA (4. *Hyaluronic Acid 2 %*) toujours munie de l'aiguille de transfert, déposer la suspension en goutte à goutte sur la zone à traiter.

Ne pas injecter la suspension cellulaire.

10. Soins post-opératoires :

- Appliquer un pansement pour le maintien d'un milieu humide.
  Le pansement doit être à pores fins, non adhérent et de faible absorption, il doit être gardé pendant une semaine.
- Un pansement secondaire peut être appliqué.
- Le suivi devra se conformer aux protocoles standards des greffes de peau.
- Une photothérapie peut être envisagée à la suite de la greffe de la suspension cellulaire par Viticell suivant les protocoles habituels pour le traitement du vitiligo.

Les difficultés pouvant survenir :

- Le pack de chaleur a déjà été activé :
  Le pack de chaleur peut être réactivé en le plongeant dans une eau bouillante pendant 5 à 10 minutes, puis en le laissant refroidir.
- Le pack de chaleur s'est rompu dans la boîte :
  Ne pas initier le processus, contacter le fournisseur afin qu'il fournisse un nouveau pack de chaleur.
- La poudre du cocktail de digestion (trypsine) ne se dissout pas complètement :
  Veiller à bien resuspendre la poudre (trypsine) dans le milieu de digestion en utilisant la seringue prévue ou en renversant le contenu du flacon du cocktail de digestion plusieurs fois. Il peut arriver qu'une petite partie de la Trypsine ne se dissolve pas dans la solution reconstituée, le processus peut continuer.
- La séparation dermo-épidermique se fait difficilement :
  Vérifier que le pack de chaleur a bien été activé pendant la phase de digestion enzymatique d'au moins 15 minutes.
  Si la biopsie est trop grande ou trop épaisse, la séparation dermo-épidermique prendra plus de temps. Veiller à respecter les critères de taille et d'épaisseur de biopsie à prélever.
- Composants manquants dans la boîte Viticell :
  Malgré tous les contrôles de vérification mis en place

au sein du processus de fabrication, si un composant est manquant dans la boîte Viticell, contacter le fabricant.
– Incident : la biopsie entre en contact avec une zone non stérile :
Il y a un risque de contamination de la biopsie, ne pas poursuivre la préparation de la suspension cellulaire.
– Difficulté d'aspiration de la suspension en raison de gros agrégats :
La présence d'agrégats dans la suspension cellulaire est normale et possible sans conséquence dans le déroulement du process. Si, toutefois, des agrégats de taille plus importante bouchaient le passage dans la seringue, les écarter et ne prélever que de la suspension cellulaire homogène.
En cas de difficultés, ne pas hésiter à contacter le fabricant.
Élimination :
Les composants de Viticell doivent être jetés après une seule utilisation dans des poubelles à déchets biomédicaux adéquates.

MODALITÉS DE CONSERVATION :
Dès réception de Viticell, vérifier l'intégrité de l'emballage. Le kit Viticell doit être conservé entre + 2 et + 25 °C.
Les composants du kit doivent être conservés dans leur emballage jusqu'à utilisation ; l'enzyme (DC *Digesting Cocktail*), étant notamment sensible à la lumière, doit rester dans son flacon d'origine.
Ne pas utiliser Viticell ou ses composants si la date de péremption indiquée sur l'emballage est dépassée.
Ne pas utiliser Viticell ou ses composants si l'emballage est endommagé ou s'il a été visiblement ouvert (vérifier l'étiquette de sécurité inviolable), le cas échéant contacter immédiatement les laboratoires Genévrier.

Marquage CE 0344.
Dispositif médical, classe III.
Date de mise à jour de la notice : juillet 2016.

Laboratoires GENEVRIER
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

VITICOLOR ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel correcteur de teint : Tube de 50 ml avec pinceau (ACL 459 375.8 ; EAN 3760095250083).

COMPOSITION : Dihydroxyacetone, erythrulose, CI 42090, CI 19140, CI 14700.

PROPRIÉTÉS : Le gel correcteur Viticolor a été spécialement conçu pour colorer les zones dépigmentées de l'épiderme. Il associe des agents colorants et des agents pigmentants qui assurent une coloration plus en profondeur et plus durable. Cette coloration apparaît quelques heures après l'application.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer le gel Viticolor sur les zones dépigmentées en s'aidant du pinceau pour une application plus précise.
Commencer par le centre de la zone puis étirer le produit vers l'extérieur afin d'éviter toute démarcation. Laisser sécher.
Si 8 heures après la 1re application, la couleur obtenue est trop claire, renouveler l'application. Par la suite, 1 à 2 applications par semaine permettent de conserver la coloration désirée.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

ViTiX ®
gel régulateur de la dépigmentation

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Tube de 50 ml (ACL 762 450.2 ; EAN 3760095250021).
Vitix est un gel opaque non gras à l'aspect légèrement granuleux.

COMPOSITION : Cucumis melo (melon) fruit extract.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION : Vitix est un gel régulateur des zones dépigmentées qui rétablit l'équilibre physiologique en radicaux libres au niveau des cellules de l'épiderme grâce à un actif breveté riche en antioxydants.

MODE D'EMPLOI : Appliquer 2 fois par jour.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

VITIX ® comprimé

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîte de 30 (ACL 480 581.2 ; EAN 3760095250212).

COMPOSITION :
Agents de charge : cellulose microcristalline, phosphate tricalcique ; vitamine C (acide ascorbique) ; gluconate de zinc ; vitamine E (alpha tocopheryl acetate) ; levure enrichie en sélénium ; anti-agglomérant : stéarate de magnésium ; vitamine B_9 (acide folique support maltodextrine) ; extrait de melon ; gluconate de cuivre ; vitamine B_{12} (cyanocobalamine). *Enrobage :* hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, esters acétiques des mono- et diglycérides d'acides gras. *Colorants :* dioxyde de titane, oxyde de fer, complexe cuivre-chlorophylline.

PROPRIÉTÉS : Vitix comprimé est un complément alimentaire qui associe des anti-oxydants primaires et secondaires pour aider l'organisme à faire face au cours des périodes de production excessive de radicaux libres.

MODE D'EMPLOI : 1 comprimé par jour avec un peu d'eau au cours d'un repas.

ACM
17, rue de Neuilly. Impasse Passoir. 92110 Clichy-La-Garenne
Tél : 01 47 37 80 79

VITRECOR ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 30 (ACL 3401599247055).

COMPOSITION :
Magnésium marin (oxyde, hydroxyde, sulfate, carbonate, chlorure), extrait aqueux de thé blanc, extrait sec de myrtille, bisglycinate de zinc, hyaluronate de sodium, vitamine B_6 (pyridoxine HCl).
Excipients : antiagglomérants : stéarate de magnésium végétal et silice, maltodextrine (agent de charge). *Enveloppe végétale :* HPMC (colorant : dioxyde de titane).

CONSEILS D'UTILISATION : 1 gélule par jour.

Laboratoire DENSMORE
7, rue de Millo. BP 486. MC 98012 Monaco cdx
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67
Site web : www.densmore.mc

VIVALESSENCE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution buvable : Flacon de 60 ml.

COMPOSITION :
– Vivalessence P (ACL 733 244.9) : Huiles essentielles de cannelle de Ceylan, de clous de girofle et d'origan, extraits hydroalcooliques de fenouil, myrtille, églantier et vigne rouge. Alcool, eau (P : Printemps).
– Vivalessence E (ACL 733 242.6) : Huiles essentielles d'eucalyptus, d'origan et de cannelle de Ceylan, extraits hydroalcooliques de chardon-marie et haricot. Alcool, eau (E : Été).
– Vivalessence A (ACL 733 243.2) : Huiles essentielles de cannelle de Ceylan et clous de girofle et d'origan, extraits hydroalcooliques de cassis et de gingembre. Alcool, eau (A : Automne).
– Vivalessence H (ACL 733 245.5) : Huiles essentielles de lavande, d'eucalyptus, de sarriette et de cannelle de Ceylan, extrait hydroalcoolique d'avoine. Alcool, eau (H : Hiver).
Titre alcoolique : 60 % (v/v).

PROPRIÉTÉS : Vivalessence est une association de plantes, connues pour leurs propriétés antiseptiques, qui apporte une aide à l'organisme pour supporter les changements de saisons.

CONSEILS D'UTILISATION : 30 à 50 gouttes dans un verre d'eau, une ou plusieurs fois par jour. Peut s'utiliser en frictions (poitrine et dos) ou en inhalations.

Laboratoire MOTIMA
19, rue de Passy. 75016 Paris
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14
Site web : www.motima.fr

VLIWASORB ® gamme

CE VLIWASORB ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements superabsorbants stériles : Boîte de 10.

	ACL	Dimensions	Tarif LPPR *	Code LPPR
Non adhésif	3401020607793	7,5 x 7,5 cm	10,84 €	1365904
	3401042489551	10 x 10 cm	22,02 €	1356207
	3401042489612	10 x 20 cm	42,62 €	1340330
	3401042489490	20 x 20 cm	83,15 €	1330805
	3401097284187	20 x 30 cm	124,34 €	1337820
Adhésif	3401051059332	12 x 12 cm	24,96 €	1345942
	3401051059271	15 x 15 cm	45,47 €	1364974
	3401020607854	15 x 25 cm	59,42 €	1373565

* Tarif LPPR = prix public

Indications de prise en charge : plaies aiguës et chroniques très exsudatives, en traitement séquentiel pour les phases de détersion et de bourgeonnement.

PROPRIÉTÉS : Pansement superabsorbant à fortes capacités d'absorption et de rétention des exsudats. Sa couche en polyéthylène au contact de la plaie prévient l'adhésion aux tissus néonormés ; sa couche en polypropylène non tissé garantit une protection des vêtements. Vliwasorb permet une bonne prise en charge des plaies très exsudatives.

INDICATIONS : Plaies fortement exsudatives chroniques ou aiguës, notamment escarres, ulcères artériels, ulcères veineux, ulcères diabétiques, plaies postopératoires en cours de cicatrisation secondaire, plaies de laparotomie, fistules, brûlures superficielles de 2e degré.

CONTRE-INDICATIONS : Plaies en forme de poche et plaies faiblement exsudatives. Hypersensibilité au produit ou à l'un des composants.

Dispositif médical de classe II B.
Évaluation de conformité TUV (CE0123).
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.
Lire la notice d'instruction.

CE VLIWASORB ® Pro

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pansements hydrocellulaires superabsorbants stériles : Boîte de 10.

	ACL	Dimensions	Tarif LPPR *	Code LPPR
Non adhésif	3401563805069	10 x 10 cm	22,02 €	1356207
	3401563805120	12,5 x 12,5 cm	33,41 €	1370800
	3401563805298	12,5 x 22,5 cm	47,86 €	1381056
	3401060082635	17,5 x 17,5 cm	62,55 €	1368363
	3401060082642	20 x 25 cm	95,51 €	1342872
	3401563805359	22 x 22 cm	95,51 €	1342872
	3401060083076	25 x 30 cm	124,34 €	1337820
	3401563805588	22 x 32 cm	124,34 €	1337820

* Tarif LPPR = prix public.
Indications de prise en charge : plaies aiguës et chroniques très exsudatives, en traitement séquentiel pour les phases de détersion et de bourgeonnement.

PROPRIÉTÉS :
Les pansements hydrocellulaires superabsorbants Vliwasorb Pro sont constitués d'une couche au contact de la plaie en polyéthylène, d'une couche de cellulose pour faciliter la distribution de l'exsudat absorbé, d'une partie absorbante en cellulose avec des particules superabsorbantes fixées en polyacrylate de sodium et d'une couche de protection en non tissé en polypropylène.
Ces pansements ont des capacités d'absorption et de rétention très élevées.
Ces pansements ont des bords arrondis et étendus permettant une application facile, une action protectrice de la peau périlésionnelle et une bonne conformabilité.
L'exsudat est distribué de façon homogène dans la partie absorbante qui se gélifie au contact de ce dernier. Ceci permet un maintien de l'exsudat, des débris cellulaires et des bactéries dans le pansement, protégeant ainsi la plaie et les berges de la plaie contre la macération et limitant le phénomène de mauvaise odeur.

INDICATIONS :
Vliwasorb Pro est un pansement primaire pour le soin des plaies superficielles modérément à très fortement exsudatives telles que les ulcères de différentes origines, les escarres, les plaies postopératoires cicatrisant en seconde intention, les sites donneurs de greffe.
Vliwasorb Pro peut être utilisé en pansement secondaire pour les plaies profondes modérément à très fortement exsudatives, par exemple sur une laparotomie ou sur des fistules.
En cas de plaie cavitaire, Vliwasorb Pro peut être associé à d'autres pansements tels que le Suprasorb ® A, pansement d'alginate de calcium.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas couper ou déchirer Vliwasorb Pro. Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue au produit ou à ses composants. Ne pas utiliser dans des plaies cavitaires formant un tunnel car le produit peut se dilater fortement lors de l'absorption d'exsudats. Ne pas utiliser sur des plaies peu exsudatives.

Dispositif médical de classe II B stérile.
Évaluation de conformité TUV (CE0123).
Lire la notice d'instruction.
Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl, Gmbh & Co, KG.

Laboratoires LOHMANN & RAUSCHER
ZA de Choisy. 88200 Remiremont
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com

CE VORTEX®
chambre d'inhalation

PRÉSENTATION : Chambre d'inhalation universelle en aluminium, d'un volume de 205 ml, avec valves anti-retour :
Simple avec embout buccal : 51G5006 (EAN 4260020436937).
Avec masque Coccinelle jeune enfant* < 2 ans : 51G5026 (EAN 4260020436920).
Avec masque Grenouille enfant > 2 ans : 51G5046 (EAN 4260020436913).
Avec masque adulte* : 51G5066 (EAN 4260020436906).
* Références avec poignée.

PROPRIÉTÉS :
- Compatible avec tous les aérosols-doseurs disponibles sur le marché.
- Construite en aluminium pour éviter l'adhérence du produit à la paroi.
- Petite et discrète à utiliser.

Valves anti-retour réduisant le gaspillage du produit.
Masques pédiatriques en forme de Grenouille (vert) et de Coccinelle (orange).

CONSEILS D'UTILISATION :
Nettoyage à l'eau chaude et au produit vaisselle.
Peut être mis au lave-vaisselle.
Désinfection par ébullition ou vapeur.

Tarif LPPR :
18,14 € (enfant moins de 6 ans ; code LPPR 1134783).
8,84 € (enfant plus de 6 ans et adulte ; code LPPR 1128423).
Dispositif médical classe I. Marquage CE 0123.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre
11, av de l'Ile-Saint-Martin. 92737 Nanterre cdx
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09
Site web : www.pari.com

VOX glycémie
lecteur de glycémie, bandelettes, stylo autopiqueur et lancettes

CE VOX lecteur de glycémie parlant

PRÉSENTATION :
Set complet Vox Kit lecteur de glycémie pour l'autosurveillance glycémique (initiation) :
Contenant : 1 lecteur de glycémie Vox, 10 bandelettes réactives Vox, 1 stylo autopiqueur Vox, 10 lancettes stériles Vox ; 1 solution de contrôle Vox, 1 étui de transport. Piles AAA fournies. (ACL 814 002.5 ; EAN 3760164736401.)
Vox lecteur de glycémie pour l'autosurveillance glycémique (renouvellement) :
Contenant : 1 lecteur de glycémie Vox, 1 stylo autopiqueur Vox, 10 lancettes stériles Vox ; 1 étui de transport. Piles AAA fournies. (EAN 3760164736418.)

PROPRIÉTÉS :
- Très simple d'utilisation, le glucomètre parlant Vox indique, oralement, chaque étape à suivre pour calculer le taux de glucose et annonce, toujours oralement, le résultat du test en 5 secondes.
- La fonction « no coding », sans codage, libère de la contrainte de calibrer le lecteur de glycémie à chaque utilisation d'un nouveau flacon de bandelettes. Ne plus à avoir de code manuel à saisir évite toute erreur de calibrage du glucomètre, supprime donc les erreurs de résultat du test de glycémie et, par conséquent, les erreurs de dosage d'insuline.
- Lecteur parlant 4 langues : français, anglais, arabe et espagnol. Fonction parlante particulièrement pratique pour les personnes âgées.
- 450 résultats en mémoire.
- Moyennes glycémiques sur les 7-14-28 jours.
- Connectivité USB. Fonctionne à l'aide d'une pile AAA (fournie).
- S'utilise avec les bandelettes réactives Vox (EAN 3760164730249, ACL 961 897.7).

MODE D'EMPLOI :
- Insérer la bandelette réactive ; le lecteur se met en marche automatiquement.
- Déposer la goutte de sang.
- Le résultat est lu en 5 secondes.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
Set complet : 64,89 € (code LPPR 1198033).
Lecteur de glycémie : 48,49 € (code LPPR 1101720).
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites autorisées.
Dispositif d'autosurveillance glycémique (ASG) destiné aux personnes atteintes de diabète, DM-DIV liste B.
Marquage CE.

CE VOX bandelettes réactives

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Bandelettes réactives : Boîte de 100 (2 flacons de 50) (ACL 961 897.7 ; EAN 3760164730249).

PROPRIÉTÉS :
- Aspiration de la goutte de sang par capillarité, peu de sang nécessaire (0,5 µl).
- Temps de réaction rapide (moins de 5 secondes).
- S'utilise avec le set complet lecteur de glycémie parlant Vox (ACL 814 002.5 ; EAN 3760164736401) et le lecteur de glycémie parlant Vox (ACL 603 498.3 ; EAN 3760164736418).

MODE D'EMPLOI :
- Insérer la bandelette réactive ; le lecteur se met en marche automatiquement.
- Déposer la goutte de sang.
- Le résultat est lu en 5 secondes.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
37,92 € TTC (code LPPR 1186722).
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites autorisées.
DM-DIV liste B.
Marquage CE.

CE VOX stylo autopiqueur

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Stylo autopiqueur (ACL 961 901.4 ; EAN 3760164730256).

PROPRIÉTÉS :
Stylo autopiqueur réglable permettant 6 réglages de profondeur de piqûre. Fenêtre de confirmation devenant rouge pour confirmer le chargement du barillet de lancement.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
12,12 € TTC (code LPPR 1117454).
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites autorisées.
Marquage CE.

CE VOX lancettes

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lancettes :
Boîte de 200 (ACL 961 900.8 ; EAN 3760164730270).

PROPRIÉTÉS :
- Lancettes à pointe plate tri-biseautée avec jauge fine, pour une prise sans douleur.
- Compatibles avec la plupart des autopiqueurs.

Tarif LPPR :
Tarif LPPR et prix public :
14,08 € TTC (code LPPR 1166100).
Ces dispositifs sont remboursés au titre de la LPP dans les limites autorisées.
Marquage CE.

O.S.I SAS
91, bd du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris
Service clients : Tél : 01 55 27 49 34
E-mail : info@osinternational.fr
Site web : www.glucometre.com

CE VOXLYSOPAÏNE™ Citron-Eucalyptus

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille : Tube de 18 (ACL 3401040379748).

COMPOSITION :
Pour une pastille : Pierre d'alun 5 mg, mousse islandaise 80 mg, sorbitol 1065 mg, silice, arômes (citron, Frescofort, eucalyptus), talc, polyéthylène glycol, gomme de xanthane, curcumin, stéarate de magnésium.
Sans sucre. Sans gluten. Sans lactose.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
VoxLysopaïne agit comme un baume apaisant et hydratant pour la gorge et la voix. Il aide à réduire l'enrouement et à fortifier la voix.
VoxLysopaïne est utilisé :
- pour calmer la muqueuse orale et pharyngée irritée et enflammée,
- pour soulager les symptômes d'inconfort au niveau de la gorge tels que sécheresse, démangeaisons, irritations ou enrouement.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et enfants à partir de 6 ans : jusqu'à 8 pastilles à sucer par jour, selon les besoins.
Convient aux diabétiques.
Utilisation de courte durée ne devant pas dépasser 30 jours sans avis médical. Si les symptômes persistent plus de 3 jours ou s'ils s'aggravent, et en cas de fièvre et/ou d'autres complications, un avis médical doit être demandé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de grossesse ou d'allaitement, il est recommandé de demander conseil à un médecin avant d'utiliser VoxLysopaïne.
Ne pas utiliser :
- en cas d'allergie à l'un des ingrédients,
- chez les enfants de moins de 6 ans.

VoxLysopaïne contient du sorbitol qui peut avoir un effet laxatif.
Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce dispositif médical.
VoxLysopaïne contient de la pierre d'alun qui représente une source d'aluminium. Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson, ainsi que les patients sous dialyse, doivent consulter leur médecin avant de prendre ce produit.
A conserver hors de la portée des enfants.

Marquage CE 0482.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

CE VOXLYSOPAÏNE™ Fraise-Menthe

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pastille : Tube de 18 (ACL 3401040379168).

COMPOSITION :
Pour une pastille : Pierre d'alun 5 mg, mousse islandaise 80 mg, sorbitol 1058 mg, silice, arômes (fraise, Frescofort, menthe verte), talc, polyéthylène glycol, gomme de xanthane, betterave, stéarate de magnésium. Sans sucre. Sans gluten. Sans lactose.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
VoxLysopaïne agit comme un baume apaisant et hydratant pour la gorge et la voix. Il aide à réduire l'enrouement et à fortifier la voix.
VoxLysopaïne est utilisé :
- pour calmer la muqueuse orale et pharyngée irritée et enflammée,
- pour soulager les symptômes d'inconfort au niveau de la gorge tels que sécheresse, démangeaisons, irritations ou enrouement.

CONSEILS D'UTILISATION :
Adultes et enfants à partir de 6 ans : jusqu'à 8 pastilles à sucer par jour, selon les besoins.
Convient aux diabétiques.
Utilisation de courte durée ne devant pas dépasser 30 jours sans avis médical. Si les symptômes persistent plus de 3 jours ou s'ils s'aggravent, et en cas de fièvre et/ou d'autres complications, un avis médical doit être demandé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
En cas de grossesse ou d'allaitement, il est recommandé de demander conseil à un médecin avant d'utiliser VoxLysopaïne.
Ne pas utiliser :
- en cas d'allergie à l'un des ingrédients,
- chez les enfants de moins de 6 ans.

VoxLysopaïne contient du sorbitol qui peut avoir un effet laxatif.
Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce dispositif médical.
VoxLysopaïne contient de la pierre d'alun qui représente une source d'aluminium. Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson, ainsi que les patients sous dialyse, doivent consulter leur médecin avant de prendre ce produit.
A conserver hors de la portée des enfants.

Marquage CE 0482.

sanofi-aventis France
82, av Raspail. 94250 Gentilly
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62

WXYZ

WATER-JEL ®

compresses et couvertures d'hydrogel pour brûlures

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Compresses : Support non tissé hypoallergénique imprégné de gel d'eau. Conditionnement en sachets unitaires aluminisés, stérilisés par rayons gamma.
Couvertures : Support en pure laine vierge hypoallergénique imprégnée de gel d'eau. Conditionnement en sachets unitaires aluminisés ou en poche plastique unitaire transparente thermosoudée, présentée dans un conteneur orange en plastique avec poignée de préhension. Existe également sous forme de support mural multicompresse.

Désignation	Dimensions (en cm)	Réf
Compresses	5 x 15	0206-0515
	10 x 10	0404-1010
	10 x 40	0416-1040
	20 x 45	0818-2045
	30 x 40 (masque facial)	1216-3040
Couvertures	75 x 91	3630-9175
	152 x 183	7260-183152

PROPRIÉTÉS :
Stoppent l'évolution de la brûlure en profondeur et la douleur par refroidissement immédiat.
Protègent des risques d'infection par effet barrière sans adhérer aux lésions.

UTILISATION :
Prise en charge d'urgence des brûlures thermiques.

MODE D'EMPLOI :
La durée d'application maximale est de 5 heures et les résidus de gel après retrait sont hydrosolubles.
Compresses :
Appliquer directement sur la brûlure la compresse aux dimensions les mieux adaptées.
Assurer éventuellement un maintien avec un bandage sans pression excessive.
Couvertures :
Appliquer directement sur la brûlure la couverture aux dimensions les mieux adaptées.
Assurer éventuellement un suremballage avec une couverture isothermique.

Dispositif médical de classe II b. Marquage CE 0086.

Laboratoires PREVOR
BP 1. Moulin de Verville. 95760 Valmondois
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70
Site web : www.prevor.com
E-mail : mail@prevor.com

XAILIN NIGHT

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Pommade ophtalmique lubrifiante : Tube de 5 g (ACL 628 518.5 ; EAN 5060361080023).

COMPOSITION :
Vaseline blanche 57,3 % p/p, huile de paraffine 42,5 % p/p et alcools de lanoline 0,2 % p/p.
Sans conservateur.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
La pommade ophtalmique lubrifiante Xailin Night soulage les symptômes de sécheresse oculaire, telles que la douleur, l'irritation ou la sensation de corps étrangers.
Xailin Night convient pour une utilisation au moment du coucher.

MODE D'EMPLOI :
- Appliquer un ruban de pommade d'environ 1 cm dans chaque œil au besoin.
- Il n'y a pas de limite d'âge d'utilisation pour Xailin Night ; la pommade peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas utiliser :
- en cas d'allergie aux alcools de lanoline ou à l'un des ingrédients.
- avec des lentilles de contact.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver le tube 2 mois après la première ouverture.

Marquage CE 0120.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

XAL ® sel diététique

sel de régime sans sodium, au potassium

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Poudre : Salière de 125 g (ACL 649 642.7).

COMPOSITION :
Chlorure de potassium, chlorure d'ammonium, acide glutamique, chlorure de magnésium. Antiagglomérant : phosphate dicalcique.
Composition analytique pour 100 g :
- Potassium : 32 g.
- Calcium : 5,4 g.
- Valeur énergétique inférieure à 50 kJ (12 kcal).

PROPRIÉTÉS : Remplace le sel ordinaire lorsque celui-ci est contre-indiqué.

UTILISATION : Régimes sans adjonction de sodium.

CONSEILS D'UTILISATION :
Assaisonner les aliments à volonté avec Xal, soit à table, soit à la cuisson.
Pour la plupart des aliments, le goût sera plus agréable si on les saupoudre de Xal au moment de les consommer.

PHARMA DEVELOPPEMENT SA
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
Site web : www.pharmadeveloppement.com

XERODIANE AP+ ® gamme

XERODIANE AP+ ® Baume relipidant

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Baume : Tube de 200 ml (ACL 3401360200999) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360201002).

COMPOSITION : Huile d'inca inchi ; zéméa ; glycérine ; physio Filog ; vitamine PP ; phytosphingosine ; acide hyaluronique ; ion argent.

PROPRIÉTÉS : Dédié aux peaux atopiques et très sèches, ce soin hydrate, nourrit, apaise et restaure la fonction barrière. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 1 fois par jour sur peau propre.

XERODIANE AP+ ® Crème émolliente

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 200 ml (ACL 3401360060791) et flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360060807).

COMPOSITION : Physio Filog ; huile d'inca inchi ; zéméa et glycérine ; vitamine PP et phytosphingosine.

PROPRIÉTÉS :
Dédié aux peaux atopiques et très sèches, ce soin hydrate, apaise et diminue les rougeurs. Sans parfum.

MODE D'EMPLOI :
Appliquer 1 fois par jour sur peau nettoyée.

XERODIANE AP+ ® Crème lavante anti-dessèchement

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Flacon-pompe de 500 ml (ACL 205 436.5).

XERODIANE AP+ ® Surgras liquide doux

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon-pompe de 1 l (ACL 622 324.4).

XERODIANE AP+ ® Crème anti-irritations : cuivre, zinc, manganèse

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 40 ml (ACL 3401360019171).

COMPOSITION : Sulfate de cuivre ; sulfate et oxyde de zinc ; sulfate de manganèse ; énoxolone ; cire d'abeille ; triglycérides. Sans parfum, sans nanoparticule.

PROPRIÉTÉS :
Soulage, apaise, assainit. Protecteur, réparateur.

CONSEILS D'UTILISATION : Appliquer 1 à 2 fois par jour.

XERODIANE AP+ ® Huile nettoyante anti-irritations

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Huile parfumée : Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360200975).
Huile sans parfum : Flacon-pompe de 400 ml (ACL 3401360200937).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

YALACTA ®

ferments lactiques et compléments alimentaires

FERMENTS POUR YAOURT

PROPRIÉTÉS :
Ferments lactiques destinés à la fabrication de yaourts.

PRÉSENTATION :
Flacon verre contenant 4 g de lyophilisat de cellules vivantes à concentration de 4 x 10^9 au g.
Bande bleue : Type doux, traditionnel à l'occidentale (ACL 604 942.1).
Yalacta : Appareils et ferments pour la préparation à domicile du yaourt.

FERMENTS POUR KÉFIR

PROPRIÉTÉS :
Kéfirs : Boissons associant bactéries lactiques et levures et dont la consommation est recommandée pour tous les âges.

PRÉSENTATION :
Flacon verre contenant 4 g de lyophilisat de cellules vivantes.
- Bande grenat : Kéfir de fruit, favorisant le transit intestinal (ACL 617 187.2).
- Bande émeraude : Kéfir de lait, favorisant le rééquilibrage de la flore intestinale (ACL 617 186.6).

LACTALINE ferment pour fromage blanc

PROPRIÉTÉS : Consommé chaque matin, ou à la fin des repas, le fromage blanc naturel fournit à l'organisme sa dose journalière nécessaire de calcium.

PRÉSENTATION : Boîte de 6 sachets contenant chacun 2 g d'un mélange de présure de veau, sel, glucose et ferments lactiques pour coaguler et fermenter 2 à 3 litres de lait (ACL 619 943.9).

PREVENTUS ®

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire à base de Garum Celtic ® et de vitamine B_6 qui participe à la réduction de la sensation de fatigue, intervient dans le métabolisme énergétique musculaire, et contribue au métabolisme normal des protéines et du glycogène.

PRÉSENTATION : Boîte de 54 dragées (ACL 728 802.7).

SANO-GASTRIL ®

PROPRIÉTÉS : Sano-Gastril est obtenu par la fermentation de soja (Glycinus maximus) par une souche particulière de lactobacille, Lactobacillus bulgaricus L.b. 51.
Il est conseillé d'y associer une bonne hygiène alimentaire :
- Varier les repas.
- Éviter toute forme de stress en gardant du temps pour les repas.
- Favoriser les menus légers.
- Consommer 5 fruits et légumes par jour.
- Éviter la cuisine épicée. Limiter le café, le tabac et l'alcool.

PRÉSENTATION :
Boîte de 36 tablettes de 1,5 g (ACL 757 411.2).

SECURIL ®

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire probiotique à base de bactéries propioniques. Il correspond à l'association de 2 souches particulières (Propionibacterium freudenreichii) qui produisent de l'acide propionique dans le côlon.

PRÉSENTATION : Boîte de 30 gélules (ACL 770 838.6).

STABILIUM ® 200

PROPRIÉTÉS : Complément alimentaire à base de Garum Armoricum ® et de vitamine B_6 qui soutient les capacités intellectuelles et la mémoire ; joue un rôle sur la concentration, l'apprentissage et les facultés de raisonnement ; intervient sur l'équilibre psycho-émotionnel ; et réduit la sensation de fatigue.

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Capsule à 200 mg : Boîtes de 30 (ACL 628 722.1) et de 90 (ACL 668 914.9).

C.G.D. Laboratoires YALACTA
14050 Caen cdx
Tél : 02 31 73 33 67. Fax : 02 31 73 91 44
E-mail : yalacta@wanadoo.fr

YDROVIT ®

solution de réhydratation orale en cas de diarrhées chez l'enfant à partir de 3 ans et chez l'adulte

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales avec édulcorants : Solution de réhydratation orale : bouteille prête à l'emploi de 450 ml. 2 saveurs : goût nature (ACL 3401241207291), goût pêche (ACL 3401241207062)).

COMPOSITION :

Composition moyenne		p 100 ml	p 1 btle
Valeur énergétique	kcal	10	45
	kJ	41,87	188,41
Protéines	g	0	0
Lipides	g	0	0
Glucides totaux	g	2,5	11,25

Sodium	mg	103,6	466,2
Potassium	mg	78	351
Chlorures	mg	124,4	559,8
Citrates	mg	307	1381,5

Ingrédients : dextrose, fructose, citrate de potassium, chlorure de sodium, acide citrique, citrate de sodium. Édulcorants : acésulfame potassique, sucralose. Arôme : pêche (goût pêche).
Ne contient pas de conservateur ni de gluten.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
YdroviT est une solution de réhydratation orale pour les besoins nutritionnels de l'adulte et de l'enfant à partir de 3 ans en cas de déshydratation modérée liée à la diarrhée. YdroviT est destiné à compenser par voie orale les pertes en eau et en minéraux consécutives aux diarrhées et aux gastro-entérites.

CONSEILS D'UTILISATION :
Il est recommandé de débuter la réhydratation orale dès l'apparition de la diarrhée. La solution YdroviT est prête à l'emploi.
Il est important de ne pas ajouter de sel, de sucre, de sirop, de jus de fruit ou de soda à la solution.
La quantité recommandée après chaque selle liquide est de 200 ml pour les enfants de plus de 3 ans et de 200 à 400 ml pour les adultes.
En cas de vomissements, la solution de réhydratation orale doit être régulièrement proposée et administrée en petites quantités.
Continuer le traitement jusqu'à l'arrêt de la diarrhée. En cas de diarrhée et de vomissement persistant après 24 à 48 heures, consulter son médecin.
Voie d'administration orale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- YdroviT ne peut constituer la seule source d'alimentation.
- YdroviT est susceptible de présenter un risque pour la santé des personnes auxquelles il n'est pas destiné.
- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas administrer par voie parentérale.
- A utiliser sous contrôle médical.
- Les personnes souffrant de troubles chroniques, et notamment de troubles rénaux et de diabète, doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de consommer YdroviT.

CONTRE-INDICATIONS :
Insuffisance rénale aiguë et chronique, obstruction gastro-intestinale, vomissements excessifs, déshydratation sévère.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Avant ouverture : le produit doit être conservé dans un endroit sec et frais.
Après ouverture : la solution doit être conservée au réfrigérateur et consommée dans les 48 heures.

PHARMA DEVELOPPEMENT
Chemin de Marcy. 58800 Corbigny
Tél : 03 86 20 21 64
E-mail : ydrovit@pharmadeveloppement.com
Site web : www.pharmadeveloppement.com

YOUDRAINE ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 60 (ACL 403 772.1) et de 120 (ACL 403 777.3).

COMPOSITION :
Pour 6 comprimés : Extraits concentrés : chicorée (1770 mg) ; orange amère (780 mg) titré à 35 % de bioflavonoïdes ; plantain des sables (528 mg) ; spiruline (360 mg) ; trèfle rouge (300 mg) ; pissenlit (300 mg) ; artichaut (222 mg) ; solidage (200 mg) ; thym (175 mg) ; chardon-Marie (120 mg) ; magnésium (100 mg, soit 27 % des VNR*).
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Formule dépurative qui favorise les fonctions naturelles d'élimination et de détoxication et le contrôle des lipides sanguins.

CONSEILS D'UTILISATION :
6 comprimés par jour en 3 prises avec un grand verre d'eau au moment du repas. Programme de 2 semaines minimum à prolonger pendant 6 semaines pour un résultat optimal. Boire 1 à 2 litres d'eau par jour.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement et/ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

Z BRA
soutien-gorge de contention

Voir :
MÉDICAL Z

ZARED ® Chocolate

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Carrés de chocolat enrichis en vitamines et minéraux : Boîte de 60 carrés de 5 g, enveloppés individuellement (ACL 285 206.1 ; EAN 5060361080375).

COMPOSITION :
Maltitol, pâte de cacao, beurre de cacao, inuline, poudre de cacao écrémée, ascorbate de sodium, triglycérides à chaîne moyenne, maltodextrine, lécithine (de soja), acétate de α-tocophérol, oxyde de zinc, lutéine, arôme naturel de vanille, glycosides de stéviol, zéaxanthine, gluconate de cuivre.
Allergènes alimentaires : Contient de la lécithine de soja. Peut contenir des traces de lait, arachides, sésame, œuf et noix. Riche en fibres, faible teneur en sucre, sans gluten.

Information nutritionnelle (analyse moyenne)		p 100 g
Valeur énergétique	kcal	430
	kJ	1776
Lipides	g	30
- dont acides gras saturés	g	19
Glucides	g	43
- dont sucres	g	1,7
Fibres	g	13
Protéines	g	5,7
Sel	g	0,82

Information nutritionnelle (analyse moyenne)		p 1 carré (5 g)
Vitamines et minéraux :		
- Vitamine C	mg	45
- Vitamine E	mg	7,5
- Cuivre	mg	0,5
- Zinc	mg	5
- Lutéine	mg	2,5
- Zéaxanthine	mg	0,5

ALLÉGATIONS :
Le zinc contenu dans Zared Chocolate contribue au maintien d'une vision normale.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 carrés de chocolat par jour. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée, une consommation excessive peut provoquer des effets laxatifs.
Zared Chocolate est un aliment enrichi. Il ne doit pas être utilisé pour se substituer à une alimentation variée et équilibrée, ainsi qu'à un mode de vie sain.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Conserver dans un endroit frais et sec. Tenir hors de portée des enfants.

VISUfarma
Drakkar 2. Bât D. 2405, route des Dolines.
06560 Valbonne
E-mail : visufarmasas@visufarma.com

ZELESSE ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Solution pour hygiène intime : Flacon de 250 ml (ACL 3401360263932).

COMPOSITION :
Aqua, sodium C14-16 olefin sulfonate, cocamidopropyl, betaine, propylene glycol, laureth-9, PEG-55 propylene glycol oleate, sodium chloride, disodium phosphate, disodium cocoamphodiacetate, sodium cocoamphoacetate, phenoxyethanol, parfum, *Aloe barbadensis* leaf juice, *Chamomilla recutita* flower extract, disodium EDTA, citric acid, ethylhexylglycerin, *Arctium majus* root extract, zinc PCA, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, biotin, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium sulfite.
Développé sous contrôles dermatologique et gynécologique. Sans parabens. Sans colorant.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Zelesse est un soin lavant sans savon, enrichi en extraits de bardane, d'*Aloe vera* et de camomille. Il protège, hydrate et adoucit la zone vulvo-vaginale. Utilisé au quotidien, sa formule enrichie et son pH légèrement alcalin contribuent au maintien de l'équilibre naturel de la zone intime. En complément des traitements anti-infectieux, Zelesse favorise le soulagement symptomatique des vulvo-vaginites.
Zelesse est préconisé pour le soin des peaux sensibles et délicates. Convient aux femmes et aux jeunes filles de tous âges.

MODE D'EMPLOI :
Usage externe. Humidifier la zone à laver, appliquer le soin lavant puis rincer à l'eau.
Usage quotidien. Peut être appliqué plusieurs fois par jour.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ne pas avaler. Usage externe. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du produit. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver à température ambiante. Tenir éloigné des sources de chaleur.

EFFIK
Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt cedex
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : www.effik.fr

ZELTRIN ®

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Zeltrin 60 :
Comprimé : Étui de 4 blisters de 15 (ACL 3401560289886).
Zeltrin 120 :
Comprimé : Étui de 8 blisters de 15 (ACL 3401560289909).

COMPOSITION :
Ingrédients : extrait de champignon de pleurote en huître (1400 mg), extrait de graine de soja (800 mg), dont phytostérols (720 mg). *Excipients :* cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, triglycérides à chaîne moyenne (coprah), talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, carmins, riboflavine, sels de magnésium d'acides gras, dioxyde de silicium.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Zeltrin contient des phytostérols et de l'extrait de pleurote *(Pleurotus Ostreatus).* Les stérols végétaux contribuent au maintien d'un taux sanguin normal de cholestérol.
Zeltrin est destiné exclusivement aux personnes qui souhaitent abaisser leur taux de cholestérol sanguin.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 à 4 comprimés par jour pendant au minimum 12 semaines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Déconseillé chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.
Ne pas donner aux personnes révélant une maladie hépatique ou rénale.
Ne pas donner aux personnes de moins de 18 ans.
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain.
Une consommation régulière de fruits et légumes doit être privilégiée en vue de maintenir les niveaux de caroténoïdes.
Interactions :
Contient des stérols végétaux/stanols végétaux ajoutés. Les patients sous hypocholestérolémiants sont invités à ne consommer le produit que sous contrôle médical. La consommation d'une quantité de stérols végétaux/stanols végétaux ajoutés supérieure à 3 grammes par jour doit être évitée.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT :
Ne pas donner aux femmes enceintes ou qui allaitent.

NORMAPHAR SAS
1191, avenue de la Résistance. 83000 Toulon
Tél : 06 48 64 53 63
Site web : www.zeltrin.be

ZENIAC ® gamme

ZENIAC ® LP Soin kératorégulateur

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 483 198.5).

COMPOSITION : AHA ; micro-éponges.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Soin pour peaux fines et grasses facilitant l'élimination du bouchon corné et s'opposant à sa formation. Lutte contre l'excès de sébum et les imperfections cutanées grâce à l'association Bardane-Biotine-Zinc PCA.

MODE D'EMPLOI : Appliquer uniformément sur le visage et le cou le matin et/ou soir sur une peau propre et sèche.

ZENIAC ® LP Fort Soin kératorégulateur intensif

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Crème : Tube de 30 ml (ACL 483 197.9).

COMPOSITION : AHA ; BHA ; micro-éponges.

PROPRIÉTÉS/UTILISATION :
Soin intensif pour peaux épaisses facilitant l'élimination du bouchon corné et s'opposant à sa formation. Présence de micro-éponges permettant une libération progressive des actifs pour une efficacité durable et un effet matifiant par absorption de sébum.

MODE D'EMPLOI : Appliquer uniformément sur le visage et le cou le matin et/ou soir sur une peau propre et sèche.

ZENIAC ® Gel nettoyant purifiant haute tolérance

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gel : Flacon de 200 ml (ACL 483 195.6).

ZENIAC ® Lotion dermo-purifiante zones étendues

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Lotion : Flacon de 125 ml (ACL 948 086.9).

ZENIAC ® Roll activ soin anti-imperfections action ciblée

PRÉSENTATION :
Applicateur à bille de 5 ml (ACL 483 193.3).

Laboratoires Noreva-LED
5, rue Louis-Blériot. ZI Le Brézet CS 70431
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89
Site web : www.noreva-laboratoires.com

ZENYTUD ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Gélule : Boîte de 60 (ACL 3401560242553).

COMPOSITION :
Pour 2 gélules : Rhodiola (300 mg) ; safran (30 mg) titré à 0,3 % de safranal ; Lactium ® protéine de lait hydrolysée (150 mg) ; magnésium (64 mg) ; taurine (203 mg) ; vitamine B_3 (16 mg, soit 100 % des VNR*) ; vitamine B_6 (1,7 mg, soit 121 % des VNR*), vitamine B_9 (220 µg, soit 11 % des VNR*) ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; enveloppe de la gélule : hypromellose.
* VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS/ALLÉGATIONS :
Complément alimentaire qui contribue à apaiser l'anxiété et les états de stress émotionnels pour retrouver bien-être et sérénité (rhodiola, safran).
Contribue au bon fonctionnement du système nerveux grâce au magnésium et aux vitamines B_3 et B_6.

CONSEILS D'UTILISATION :
2 gélules par jour pendant 1 mois, de préférence le matin au cours d'un repas. A renouveler.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
Ne pas utiliser chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
Avis médical en cas de prise de médicaments.
Contient du lactose et n'est donc pas adapté aux personnes souffrant d'une intolérance au lactose ou d'allergies au lait.
Convient aux végétariens.

Exploité par : Phytoresearch.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

ZUCCARIN MAX gamme

ZUCCARIN MAX ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 60 (ACL 608 742.7) et de 120 (ACL 608 743.3).

COMPOSITION :
Pour 3 comprimés : Extrait concentré standardisé : mûrier blanc, titré à 2 % de DNJ (1200 mg).

PROPRIÉTÉS : Aide à maintenir un taux physiologique de sucre dans le sang.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé avec un grand verre d'eau environ ¼ d'heure avant chacun des 3 repas.
Pendant 2 à 3 mois. A renouveler.
Il est conseillé aux personnes souffrant d'un diabète de type 2 de surveiller attentivement leur taux de sucre sanguin pendant la durée du programme.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

ZUCCARIN MAX EXTRA FORT ™

FORMES/PRÉSENTATIONS :
Comprimé : Boîtes de 45 (ACL 514 351.4) et de 90 (ACL 514 350.8).

COMPOSITION :
Pour 3 comprimés : Extrait concentré standardisé : mûrier blanc, titré à 2 % de DNJ (2400 mg) ; chrome (24 µg, soit 60 % des VNR*).
* Valeurs Nutritionnelles de Référence.

PROPRIÉTÉS : Aide à maintenir un taux physiologique de sucre dans le sang.

CONSEILS D'UTILISATION :
1 comprimé avec un grand verre d'eau environ ¼ d'heure avant chacun des 3 repas pendant 3 mois. A renouveler.
Il est conseillé aux personnes souffrant d'un diabète de type 2 de surveiller attentivement leur taux de sucre sanguin pendant la durée du programme.
Ne convient pas aux enfants, ni aux femmes enceintes ou en période d'allaitement. Avis médical en cas de prise de médicaments. Convient aux végétariens et aux végétaliens.

Exploité par : New Nordic.
Distribué par :

VITALCO
7, rue Paul-Lelong. 75002 Paris
Tél : 01 40 41 06 38
Site web : www.vitalco.com

Index des centres par domaine d'utilisation

EAUX MINÉRALES

MONT ROUCOUS eau minérale ... 362

THERMALISME ET CLIMATISME

DERMATOLOGIE ET STOMATOLOGIE

AIX-LES-BAINS - MARLIOZ (Savoie) ... 362
AVÈNE-LES-BAINS (Hérault) ... 363
CASTÉRA-VERDUZAN (Gers) ... 365
LONS-LE-SAUNIER (Jura) ... 368
MOLITG-LES-BAINS (Pyrénées-Orientales) ... 369
NEYRAC-LES-BAINS (Ardèche) ... 369
ROCHEFORT (Charente-Maritime) ... 370
SAINT-GERVAIS-LES-BAINS-LE-FAYET (Haute-Savoie) ... 371
URIAGE (Isère) ... 372

GASTRO-ENTÉROLOGIE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

AULUS-LES-BAINS (Ariège) ... 363
BOULOU (LE) (Pyrénées-Orientales) ... 364
BRIDES-LES-BAINS (Savoie) ... 365
CAPVERN-LES-BAINS (Hautes-Pyrénées) ... 365
CASTÉRA-VERDUZAN (Gers) ... 365
CHATEL-GUYON (Puy-de-Dôme) ... 366
CONTREXÉVILLE (Vosges) ... 366
EUGÉNIE-LES-BAINS (Landes) ... 367
PLOMBIÈRES-LES-BAINS (Vosges) ... 370
PRESTE-LES-BAINS (LA) (Pyrénées-Orientales) ... 370
THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie) ... 372
VALS-LES-BAINS (Ardèche) ... 372
VICHY (Allier) ... 372

GYNÉCOLOGIE

BAGNOLES-DE-L'ORNE (Orne) ... 363
BOURBON-L'ARCHAMBAULT (Allier) ... 365
CHALLES-LES-EAUX (Savoie) ... 366
ÉVAUX-LES-BAINS (Creuse) ... 367
LÉCHÈRE-LES-BAINS (LA) (Savoie) ... 368
LUXEUIL-LES-BAINS (Haute-Saône) ... 368
LUZ-SAINT-SAUVEUR (Hautes-Pyrénées) ... 369
SALIES-DE-BÉARN (Pyrénées-Atlantiques) ... 371
SALINS-LES-BAINS (Jura) ... 371
USSAT-LES-BAINS (Ariège) ... 372

MALADIES CARDIO-ARTÉRIELLES

BAINS-LES-BAINS (Vosges) ... 364
BOULOU (LE) (Pyrénées-Orientales) ... 364
BOURBON-LANCY (Saône-et-Loire) ... 364
ROYAT (Puy-de-Dôme) ... 370

NEUROLOGIE, AFFECTIONS PSYCHOSOMATIQUES

BAGNÈRES-DE-BIGORRE (Hautes-Pyrénées) ... 363
DIVONNE-LES-BAINS (Ain) ... 367
LAMALOU-LES-BAINS (Hérault) ... 368
NÉRIS-LES-BAINS (Allier) ... 369
USSAT-LES-BAINS (Ariège) ... 372

PHLÉBOLOGIE

AIX-LES-BAINS (Savoie) ... 362
ARGELÈS-GAZOST (Hautes-Pyrénées) ... 363
BAGNOLES-DE-L'ORNE (Orne) ... 363
BALARUC-LES-BAINS (Hérault) ... 364
BARBOTAN-LES-THERMES (Gers) ... 364
DAX (Landes) ... 366
ÉVAUX-LES-BAINS (Creuse) ... 367
JONZAC (Charente-Maritime) ... 368
LÉCHÈRE-LES-BAINS (LA) (Savoie) ... 368
LUXEUIL-LES-BAINS (Haute-Saône) ... 368
LUZ-SAINT-SAUVEUR (Hautes-Pyrénées) ... 369
NEYRAC-LES-BAINS (Ardèche) ... 369
ROCHEFORT (Charente-Maritime) ... 370
SAINT-PAUL-LÈS-DAX (Landes) ... 371
SAUBUSSE-LES-BAINS (Landes) ... 371

RHUMATOLOGIE ET TRAUMATOLOGIE

AIX-LES-BAINS (Savoie) ... 362
ALLEVARD-LES-BAINS (Isère) ... 362
AMÉLIE-LES-BAINS (Pyrénées-Orientales) ... 362
AMNÉVILLE-LES-THERMES (Moselle) ... 362
AX-LES-THERMES (Ariège) ... 363
BAGNÈRES-DE-BIGORRE (Hautes-Pyrénées) ... 363
BAGNOLES-DE-L'ORNE (Orne) ... 363
BAGNOLS-LES-BAINS (Lozère) ... 363
BAINS-LES-BAINS (Vosges) ... 364
BALARUC-LES-BAINS (Hérault) ... 364
BARBOTAN-LES-THERMES (Gers) ... 364
BARÈGES-SERS (Hautes-Pyrénées) ... 364
BERTHEMONT-LES-BAINS (Alpes-Maritimes) ... 364
BOURBON-LANCY (Saône-et-Loire) ... 364
BOURBON-L'ARCHAMBAULT (Allier) ... 365
BOURBONNE-LES-BAINS (Haute-Marne) ... 365
BRIDES-LES-BAINS (Savoie) ... 365
CAMBO-LES-BAINS (Pyrénées-Atlantiques) ... 365
CAPVERN-LES-BAINS (Hautes-Pyrénées) ... 365
CASTELJALOUX (Lot-et-Garonne) ... 365
CAUTERETS (Hautes-Pyrénées) ... 365
CHATEL-GUYON (Puy-de-Dôme) ... 366
CHAUDES-AIGUES/COMPLEXE THERMAL CALEDEN (Cantal) ... 366
CRANSAC-LES-THERMES (Aveyron) ... 366
DAX (Landes) ... 366
DIGNE-LES-BAINS (Alpes de Haute-Provence) ... 367
EAUX-BONNES (Pyrénées-Atlantiques) ... 367
EAUX-CHAUDES (Pyrénées-Atlantiques) ... 367
EUGÉNIE-LES-BAINS (Landes) ... 367
ÉVAUX-LES-BAINS (Creuse) ... 367
GRÉOUX-LES-BAINS (Alpes-de-Haute-Provence) ... 367
JONZAC (Charente-Maritime) ... 368
LAMALOU-LES-BAINS (Hérault) ... 368
LÉCHÈRE-LES-BAINS (LA) (Savoie) ... 368
LECTOURE (Gers) ... 368
LONS-LE-SAUNIER (Jura) ... 368
LUCHON (Haute-Garonne) ... 368
LUXEUIL-LES-BAINS (Haute-Saône) ... 368
MOLITG-LES-BAINS (Pyrénées-Orientales) ... 369
MONTBRUN-LES-BAINS (Drôme) ... 369
MONT-DORE (LE) (Puy-de-Dôme) ... 369
MORSBRONN-LES-BAINS (Bas-Rhin) ... 369
NÉRIS-LES-BAINS (Allier) ... 369
NEYRAC-LES-BAINS (Ardèche) ... 369
NIEDERBRONN-LES-BAINS (Bas-Rhin) ... 370
PLOMBIÈRES-LES-BAINS (Vosges) ... 370
PRÉCHACQ-LES-BAINS (Landes) ... 370
PRESTE-LES-BAINS (LA) (Pyrénées-Orientales) ... 370
ROCHEFORT (Charente-Maritime) ... 370
ROYAT (Puy-de-Dôme) ... 370
SAINT-AMAND-LES-EAUX (Nord) ... 370
SAINT-GERVAIS-LES-BAINS-LE-FAYET (Haute-Savoie) ... 371
SAINT-HONORÉ-LES-BAINS (Nièvre) ... 371
SAINT-LAURENT-LES-BAINS (Ardèche) ... 371
SAINT-PAUL-LÈS-DAX (Landes) ... 371
SALIES-DE-BÉARN (Pyrénées-Atlantiques) ... 371
SALINS-LES-BAINS (Jura) ... 371
SAUBUSSE-LES-BAINS (Landes) ... 371
THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie) ... 372
URIAGE (Isère) ... 372
VICHY (Allier) ... 372

TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT CHEZ L'ENFANT

DIGNE-LES-BAINS (Alpes de Haute-Provence) ... 367
LONS-LE-SAUNIER (Jura) ... 368
SALIES-DE-BÉARN (Pyrénées-Atlantiques) ... 371
SALINS-LES-BAINS (Jura) ... 371

UROLOGIE ET NÉPHROLOGIE

AULUS-LES-BAINS (Ariège) ... 363
CAPVERN-LES-BAINS (Hautes-Pyrénées) ... 365
CHATEL-GUYON (Puy-de-Dôme) ... 366
CONTREXÉVILLE (Vosges) ... 366
EUGÉNIE-LES-BAINS (Landes) ... 367
PRESTE-LES-BAINS (LA) (Pyrénées-Orientales) ... 370
THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie) ... 372

VOIES RESPIRATOIRES, ORL

AIX-LES-BAINS - MARLIOZ (Savoie) ... 362
ALLEVARD-LES-BAINS (Isère) ... 362
AMÉLIE-LES-BAINS (Pyrénées-Orientales) ... 362
AMNÉVILLE-LES-THERMES (Moselle) ... 362
ARGELÈS-GAZOST (Hautes-Pyrénées) ... 363
AX-LES-THERMES (Ariège) ... 363
BAGNÈRES-DE-BIGORRE (Hautes-Pyrénées) ... 363
BAGNOLS-LES-BAINS (Lozère) ... 363
BARÈGES-SERS (Hautes-Pyrénées) ... 364
BERTHEMONT-LES-BAINS (Alpes-Maritimes) ... 364
BOURBONNE-LES-BAINS (Haute-Marne) ... 365
CAMBO-LES-BAINS (Pyrénées-Atlantiques) ... 365
CAUTERETS (Hautes-Pyrénées) ... 365
CHALLES-LES-EAUX (Savoie) ... 366
DIGNE-LES-BAINS (Alpes de Haute-Provence) ... 367
EAUX-BONNES (Pyrénées-Atlantiques) ... 367
EAUX-CHAUDES (Pyrénées-Atlantiques) ... 367
GRÉOUX-LES-BAINS (Alpes-de-Haute-Provence) ... 367
JONZAC (Charente-Maritime) ... 368
LUCHON (Haute-Garonne) ... 368
LUZ-SAINT-SAUVEUR (Hautes-Pyrénées) ... 369
MOLITG-LES-BAINS (Pyrénées-Orientales) ... 369
MONTBRUN-LES-BAINS (Drôme) ... 369
MONT-DORE (LE) (Puy-de-Dôme) ... 369
PRÉCHACQ-LES-BAINS (Landes) ... 370
SAINT-AMAND-LES-EAUX (Nord) ... 370
SAINT-GERVAIS-LES-BAINS-LE-FAYET (Haute-Savoie) ... 371
SAINT-HONORÉ-LES-BAINS (Nièvre) ... 371
URIAGE (Isère) ... 372

EAU MINÉRALE

MONT ROUCOUS eau minérale

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eau minérale naturelle très faiblement minéralisée convenant à l'alimentation des nourrissons.

COMPOSITION :

Analyse moyenne	mg/l
Sodium	3,00
Calcium	2,90
Magnésium	0,50
Fluorures	<0,10
Nitrates	2,00
Sulfates	3,00

Minéralisation totale (résidu sec) à 180 °C : 22 mg/L. pH 6,0.

PROPRIÉTÉS :
Très faiblement minéralisée, l'eau minérale naturelle Mont Roucous peut être consommée sans restriction, à tous les âges de la vie. Mont Roucous est particulièrement recommandée aux personnes souhaitant limiter leur apport en minéraux. Elle convient pour l'alimentation des nourrissons.
De plus, Mont Roucous est une eau minérale qui convient pour un régime pauvre en sodium.

DOCUMENTATION :
Mont Roucous. Société des Eaux de Mont Roucous
Puech-del-Vert. 81230 Lacaune-les-Bains
Tél : 05 63 37 02 09. Fax : 05 63 37 01 90
Site web : www.mont-roucous.com

THERMALISME, CLIMATISME

AIX-LES-BAINS
THERMES NATIONAUX
73100 Savoie - Altitude 258 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Sources chaudes :
L'eau thermale est sulfatée, calcique, riche en éléments minéraux et en silice qui lui donne son onctuosité, très légèrement radioactive.

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* rhumatismes dégénératifs, post-traumatiques ou inflammatoires chroniques en dehors des poussées aiguës.
  Arthrose : arthroses des membres (arthrose des mains, coxarthrose, gonarthrose) ; arthrose vertébrale (cervicale, dorsale ou lombaire) ainsi que ses conséquences : névralgie cervicobrachiale, sciatique, cruralgie.
  Polyarthrite rhumatoïde.
  Spondylarthrite ankylosante.
  Séquelles de traumatismes ostéoarticulaires : tendinites, algodystrophie.
  Fibromyalgie.
- *Phlébologie (PHL) :* insuffisance veineuse chronique (varices, jambes lourdes, œdèmes) ; suites et séquelles de thromboses ; insuffisance lymphatique.
- *Traitement du double handicap :* (RH + PHL) ou (PHL + RH).

CONTRE-INDICATIONS :
Accidents vasculaires ou cardiaques dans les 6 mois précédant la cure, déficit cérébral cognitif, déficit immunitaire pathologique ou médicamenteux, dermatoses infectées.

TECHNIQUES DE CURE :
La plupart des soins sont individuels et manuels. Les principaux traitements sont :
- la douche pénétrante avec modelage par un hydrothérapeute, les bains à hydrojets, douches au jet ;
- le Berthollet : étuve individuelle locale ;
- les applications de boue ;
- la rééducation en piscine par groupes de 15 patients.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Programmes complémentaires d'éducation à la santé proposés sur place.
Saison : du 1er février au 19 décembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes Nationaux d'Aix-les-Bains
10, route du Revard. 73100 Aix-les-Bains
Tél : 04 79 35 68 66. Fax : 04 79 35 83 86
E-mail : aixlesbains@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

AIX-LES-BAINS - MARLIOZ
STATION THERMALE
73101 Aix-les-Bains - Altitude 250 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Les eaux de Marlioz sont des eaux hypothermales sulfurées calciques, riches en sulfure de sodium, légèrement iodurées et également riches en oligo-éléments de magnésium, de manganèse, de potassium, de fer, d'iode, de zinc, d'aluminium et de strontium.

INDICATIONS :
ORL et voies respiratoires (VR) :
Rhinites, allergie naso-sinusienne, sinusite, rhino-pharyngites chroniques ; pharyngites, angines à répétition ; laryngites, complément de la rééducation orthophonique ; otites, préparation à la chirurgie fonctionnelle de l'oreille ; trachéite chronique ; bronchite, dilatation des bronches, tabagisme ; asthme infectieux ou allergique.
Affections muqueuses bucco-linguales (AMB) :
Maladies de la muqueuse buccale ; suites de la chirurgie parodontale ; maladies du parodonte ; xérostomies ; glossodynies.

TECHNIQUES DE CURE :
Cure de boisson. Irrigation nasale. Bain nasal. Pulvérisation. Humage. Pulvérisation-nébulisation. Gargarisme. Inhalation collective. Aérosol simple ou sonique. Insufflations. Douches pharyngiennes. Proetz. Bain local. Humage-nébulisation. Compresse. Pulvérisation de la cavité buccale. Douche gingivale. Douche locale au jet.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Agréé par les organismes sociaux. Ouvert à l'année. Traitement du double handicap VR ou AMB (Thermes d'Aix-les-Bains-Marlioz) ou RH ou PHL (Thermes d'Aix-les-Bains).

DOCUMENTATION :
Établissement thermal de Marlioz
111, avenue de Marlioz. CS50146
73100 Aix-les-Bains
Tél : 04 79 61 79 61. Fax : 04 79 61 79 06

ALLEVARD-LES-BAINS
STATION THERMALE
38580 Isère - Altitude 475 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfurées calciques neutres, chlorurées sodiques, carbogazeuses et sulfhydriques, hypothermales (17°).

INDICATIONS :
Voies respiratoires (VR) :
- Pathologie infectieuse à répétition : angine, rhinopharyngite, laryngite, trachéite, otite, sinusite.
- Otites séreuses, séromuqueuses, chroniques.
- Pathologie chronique : rhinite vasomotrice, hypertrophique, atrophique, ozène.
- Polypose naso-sinusienne.
- Bronchites récidivantes, chroniques ou asthmatiformes.
- Dilatation des bronches.
- Asthme.
- Séquelles de pneumopathie.
- Allergie respiratoire, coryza, toux spasmodique.

Voix :
- Aphonie, dysphonie, dysplasie, dysphasie, pseudo-myxome et leucoplasie des cordes vocales.

Rhumatologie (RH) et séquelles ostéoarticulaires :
- Arthrose (rachis, membres).
- Fibromyalgie.
- Douleurs d'origine rachidienne : névralgie cervico-brachiale, intercostale, cruralgie, lombosciatalgie, cyphose, scoliose.
- Douleurs séquellaires de la rééducation post-chirurgicale ou post-traumatique ou en cas de neuro-algodystrophie.
- Rhumatismes inflammatoires en dehors des poussées aiguës : polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante.
- Maladies métaboliques : chondrocalcinose, diathèse goutteuse.
- Atteinte abarticulaire, tendinites, bursites, péri-arthrites de l'épaule, des hanches, épicondylites, épitrochléites, polymyalgies fonctionnelles.

TECHNIQUES DE CURE :
Voies respiratoires :
- Cure de boisson, gargarismes, aspirations, pipettes ou irrigations nasales, aérosols soniques, humages, inhalations collectives froides ou chaudes, douches au jet, rééducation respiratoire, douches pharyngées et insufflations tubaires pratiquées par les médecins de la station, méthode de déplacement de Proetz.

Rhumatologie :
- Illutations, aérobains, étuves des membres (système Berthollet), piscine simple ou de mobilisation, hydro-massage en piscine, emanatorium, massages sous affusion d'eau.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : avril à novembre.

DOCUMENTATION :
Établissements thermaux : Tél : 04 76 97 56 22

AMÉLIE-LES-BAINS
STATION THERMALE
66110 Pyrénées-Orientales - Altitude 230 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées, sodiques, chlorurées, température 44 à 63 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de février à décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes d'Amélie-les-Bains
Tél : 04 68 87 99 00. Fax : 04 68 87 99 42
E-mail : amelielesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

AMNÉVILLE-LES-THERMES
STATION THERMALE
57360 Moselle - Altitude : 250 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
L'eau de la source Saint-Éloy est puisée à 900 m de profondeur, à une température voisine de 41 °C. Eau chlorurée sodée à minéralisation moyenne. Action analgésique, anti-inflammatoire et antispasmodique.

INDICATIONS :
Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires :
- Traumatologie : séquelles traumatologiques de la colonne vertébrale ou des membres (fractures ostéosynthésées ou non), entorses.
- Suites de chirurgie : coxarthrose opérée, hernie discale.
- Syndrome algodystrophique.
- Arthroses : manifestations articulaires régénératrices de l'ensemble du squelette.
- Arthrites : spondylarthrite ankylosante, pelvispondylite.
- Rhumatismes abarticulaires : périarthrites, tendinites, etc.

ORL adultes et enfants :
- Nez et sinus : rhinites chroniques, polypeuses, allergiques, croûteuses, atrophiques, purulentes. Rhinites vasomotrices. Polypose nasale. Sinusites chroniques et allergiques.
- Gorge : rhinopharyngites, pharyngites et angines à répétition. Amygdalites et paresthésies pharyngées. Laryngites aiguës récidivantes et chroniques.

Pneumologie :
- Trachéites infectieuses et spasmodiques.
- Bronchites à répétition de l'adulte et de l'enfant.
- Bronchites chroniques.
- Bronchites asthmatiformes.
- Asthme de l'enfant et de l'adulte.

TECHNIQUES DE CURE :
Rhumatologie :
- Boue à usage unique : formule argileuse de type montmorillonite. En illutations locales multiples.
- Eaux thermales : cure de boisson, bains avec aérobain, bains avec douche en immersion, douches à forte pression sous immersion en piscine, douches au jet et douche locale, radiovaporarium, massages sous l'eau, piscine de mobilisation, manuluves.

Voies respiratoires :
- Eaux thermales : bains, douches au jet, bain nasal ou irrigation nasale, nébulisation, pulvérisation, humage, aérosol sonique, kinésithérapie respiratoire, pédiluves, radiovaporarium.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
La station est ouverte de février à décembre. Cures conventionnées : 18 jours de cure en secteur Standard ou Prémium ; mini-cures libres Forme et Santé ; cure en nocturne ; service voies respiratoires dédié aux enfants en été. 10 médecins présents sur place, infirmières, masseurs-kinésithérapeutes, un laboratoire de contrôle des eaux. La station thermale, les infrastructures d'hébergement, de restauration et de loisirs sont implantées au cœur d'une forêt de 600 hectares. Sur ce même site, les curistes ont la possibilité de prolonger les bienfaits de leur cure thermale à Thermapolis, dédié à la détente, à la famille et aux activités physiques en eau thermale ainsi qu'à Villa Pompéi dédiée au bien-être.
Le Pôle Thermal d'Amnéville propose un thermalisme « à la carte », pour tout public, quel que soit l'âge.

DOCUMENTATION :
Centre Thermal Saint-Éloy
Bois de Coulange. BP 60099. 57363 Amnéville-les-Thermes cdx
Tél : 03 87 70 99 43. Fax : 03 87 71 94 39
Site web : www.cure-amneville.com

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

ARGELÈS-GAZOST
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
65400 Hautes-Pyrénées - Altitude 460 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux chlorosulfurées sodiques.

INDICATIONS :
Phlébologie : Troubles circulatoires veineux, jambes lourdes et douloureuses, varices, phlébites, lymphœdèmes des membres supérieurs et inférieurs.
ORL : Troubles des voies respiratoires supérieures, rhinites, rhino-sinusites, trachéobronchites infectieuses ou allergiques.

TECHNIQUES DE CURE :
Phlébologie : Bain, aérobain, bain avec douche en immersion, douche au jet, aérobains locaux, compresses, massages sous l'eau et boisson.
Traitement spécifique du lymphœdème primaire et secondaire : Drainage lymphatique manuel par MKDE, ateliers thérapeutiques de contention, d'autodrainage, d'hygiène de vie, aquagym et gymnastique spécifique, Thalax bras, yoga santé, bandages.
ORL : Humage, aérosol, bain nasal, gargarisme, pulvérisation, aérobain, bain local, douche au jet et boisson.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement thermal ouvert du 2 avril au 3 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Thermes d'Argelès-Gazost. Av Adrien Hébrard
65400 Argelès-Gazost. Tél : 05 62 97 03 24
E-mail : contact@thermes-argeles.fr

AULUS-LES-BAINS
STATION THERMALE
09140 Ariège, Pyrénées - Altitude 780 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux hypothermales (15 à 17 °C) sulfatées calciques et magnésiennes.
Source Darmagnac : dépurative, diurétique, tonique, hypotensive.
Source Bacque : affection des voies excrétrices du foie et des reins.
Source Trois Césars : laxative et tonique.
Source Nouvelle : très proche de la source Darmagnac, mais légèrement plus calcique.

INDICATIONS :
Station du cholestérol et du diabète.
Maladies métaboliques (AU) : Obésités et surcharges pondérales simples ou compliquées, hyperlipémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie), hyperuricémie (goutte), diabète, hypertension artérielle, obésité de l'enfant et de l'adulte.
Maladies de l'appareil urinaire (AU) : Infections urinaires récidivantes (notamment de la femme jeune), incontinences urinaires, prostatites, affections rénales, lithiases urinaires, séquelles d'interventions chirurgicales, protéinurie.

TECHNIQUES DE CURE :
Cure interne : Cure de boisson et de diurèse, éducation nutritionnelle théorique et pratique, activité physique personnalisée et surveillée (programme original).
Cure externe : Bains thermaux, hydroxeurs, douches et affusions rachidiennes, douches manteau, douches générales au jet, massages sous l'eau, applications de boue.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Résidence locative de studios et d'appartements meublés intégrée à l'établissement thermal. Accès (gratuit) espace « Aquadétente » (bassin chauffé, jacuzzi, hammam).
Aquagym, sophrologie, yoga, randonnées.
Restaurants avec menus diététiques.
Saison : avril à octobre.

DOCUMENTATION :
Thermes d'Aulus-les-Bains
Allée des Thermes. 09140 Aulus-les-Bains
Tél : 05 61 66 36 80. Fax : 05 61 66 40 77
E-mail : secretariat@thermes-aulus.fr
Site web : www.thermes-aulus.fr

AVÈNE-LES-BAINS
STATION THERMALE DERMATOLOGIQUE
34260 Hérault - Altitude 360 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux bicarbonatées complexes, calciques et magnésiennes, riches en silicates et en oligoéléments.
Minéralité : 266 mg/l ; pH neutre.
Température d'utilisation en soin : 32 °C.

PROPRIÉTÉS et INDICATIONS :
Les propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et procicatrisantes de l'eau thermale d'Avène l'indiquent :
- particulièrement en dermatologie : dermatite atopique, différents types d'eczéma, psoriasis, prurits, ichtyoses, brûlures, troubles de la cicatrisation, post-oncologie...
- mais aussi en stomatologie : affections des muqueuses buccolinguales.

TECHNIQUES DE CURE : Bains thermaux simples, aérobains, bains avec douche sous-marine, douches générales, pulvérisations générales et localisées, compresses, douches filiformes, douches du cuir chevelu, massages sous l'eau par kinésithérapeute. Cure de boisson. Hydrohéliothérapie. Enveloppements.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de fin mars à début novembre et agréée par la Sécurité sociale.
Située au pied des Cévennes, dans le nord du département de l'Hérault, elle bénéficie d'un climat tempéré de type méditerranéen.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal :
Tél : 04 67 23 41 87. Fax : 04 67 23 44 71
Site web : http://www.avenecenter.com

AX-LES-THERMES
STATION THERMALE
09110 Ariège - Altitude 720 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfurées sodiques riches en silice, pH 9,2, hyperthermales (77 °C), les plus chaudes des Pyrénées.

INDICATIONS :
- Rhumatologie et séquelles de traumatisme.
- Voies respiratoires et ORL.
- Double orientation.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte toute l'année.

DOCUMENTATION :
Société Thermale d'Ax-les-Thermes
2, avenue Albert-Durandeau. 09110 Ax-les-Thermes
Tél : 05 61 65 86 60. Fax : 05 61 65 86 58
E-mail : thermes.ax@eurothermes.com
Site web : www.thermes-ax.com

BAGNÈRES-DE-BIGORRE
STATION THERMALE
65200 Hautes-Pyrénées - Altitude 550 m
ÉTABLISSEMENT « LES GRANDS THERMES »

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfatées calciques magnésiennes (49 °C).

INDICATIONS :
Rhumatologie et séquelles de traumatismes et d'intervention chirurgicale :
- Affections articulaires : arthrose dans toutes ses localisations.
- Rhumatismes articulaires : tendinites, etc.
- Ostéoporose, troubles statiques vertébraux douloureux : scoliose, etc.
- Algodystrophie et affections métaboliques : chondrocalcinose, rhumatisme à apatite.
- Rhumatismes inflammatoires en dehors des poussées (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, rhumatisme psoriasique).
- Syndromes douloureux à majoration psychosomatique : syndrome polyalgique diffus, fibrosite, rachialgies fonctionnelles.
- Fibromyalgie.
- Séquelles de traumatismes et d'intervention.

Affections psychosomatiques :
- Surmenage, insomnie, dystonies neuro-végétatives.
- Anxiété sous toutes ses formes.
- Angoisse, état de stress, spasmophilie, etc.
- États dépressifs, conduites addictives.

ORL ; voies respiratoires :
- Infections récidivantes des voies respiratoires, inflammations chroniques allergiques des voies aériennes supérieures, asthmes, bronchites chroniques.

TECHNIQUES DE CURE :
Bain, aérobain hydromassant/douche au jet pénétrante. Piscine avec douches sous immersion d'évolution. Application de boue. Mobilisation en piscine, massage sous l'eau. Douche pharyngienne, insufflation tubaire, aérosol, bain nasal, humage, gargarisme, irrigation nasale.
Soins locaux. Drainage postural et rééducation respiratoire par kinésithérapeute.
Soins complémentaires à la cure :
Ateliers de relaxation en eau thermale.
Entretien individuel et groupe de parole.
Programmes complémentaires (troubles du sommeil, fibromyalgie, burn-out), éducation thérapeutique avec une psychologue clinicienne.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station thermale, climatique et sédative, au pied du Col du Tourmalet, Pic du Midi. « Les Grands Thermes » : ouverts de mars à novembre. 18 jours de soins avec agrément de la Sécurité sociale. Possibilité de cure avec double indication.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal « Les Grands Thermes »
Place des Thermes. BP 209
65202 Bagnères-de-Bigorre cdx
Tél : 05 62 95 00 23. Fax : 05 62 91 06 26
E-mail : info@thermes-bagneres.com
Site web : www.thermes-bagneres.com

BAGNOLES-DE-L'ORNE
STATION HYDROMINÉRALE et CLIMATIQUE
61140 Orne - Altitude 235 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux Grande Source, 25 °C, mésothermales, oligo-métalliques, pH 4,3.

INDICATIONS :
Phlébologie, gynécologie :
Toutes les déficiences de la circulation veineuse :
- Insuffisances veineuses fonctionnelles : jambes lourdes, fatigabilité, crampes nocturnes, impatiences douloureuses.
- Acrosyndromes permanents.
- Congestion veineuse pelvienne.
- Séquelles de phlébites profondes et superficielles, œdèmes chroniques, raideurs articulaires.
- Varices et complications : ulcères, dermo-épidermites de jambes, capillarites, fragilité capillaire.
- Troubles endocrino-sympathiques : cellulite, acrocyanose, érythrocyanose, puberté, ménopause.
- Congestions du petit bassin, utérine, prostatique.
- Hémorroïdes.
- Séquelles circulatoires des traumatismes, des fractures.
- Complément du traitement sclérosant et chirurgical des varices.

NB : Il y a un intérêt majeur à suivre le traitement thermal le plus tôt possible après extinction des phénomènes thromboemboliques aigus.
Rhumatologie :
- Rhumatismes chroniques dégénératifs : arthrose cervicale, dorso-lombaire, acromio-humérale ou claviculaire, arthrose de la main.
- Rhumatismes chroniques inflammatoires.
- États douloureux chroniques.
- Fibromyalgie.
- Algies pelviennes chroniques.
- Rhumatismes abarticulaires : périarthrite scapulo-humérale en particulier.
- Séquelles de traumatismes : suites d'entorses, de fractures, de luxations.

CONTRE-INDICATIONS :
Néoplasies. Tuberculose évolutive. Cardiopathies décompensées. Cancers évolutifs. Cirrhose avec ictère et ascite. Immunodéficiences. États psychotiques mal contrôlés.

TECHNIQUES DE CURE :
Bains. Aérobains. Hydromassages. Douches générales, régionales, locales, sous-marines. Piscines de déambulation et de mobilisation. Illutation de boues. Cataplasmes. Pulvérisations. Compresses. Manuluves, massages sous l'eau, étuves, etc.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : du 12 février au 01 décembre 2018.
Sud-Ouest Normandie, à 230 km de Paris.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal : Rue du Professeur-Louvel. BP 33
61140 Bagnoles-de-l'Orne
0811 90 22 33 Service 0,05 € / appel + prix appel
Fax : 02 33 38 99 78
E-mail : conseils@bo-resort.com
Site web : www.bo-resort.com

BAGNOLS-LES-BAINS
STATION THERMALE
48190 Mont-Lozère-et-Goulet - Altitude 913 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées, sodiques, bicarbonatées, riches en fluor (41 °C).

INDICATIONS :
- Rhumatologie (arthrose, arthrite, rhumatismes abarticulaires).
- Affections chroniques des voies aériennes (sinusite, pharyngite, laryngite, bronchite chronique...).
- Séquelles d'intervention de l'oreille moyenne.

TECHNIQUES DE CURE :
- Bains, douches sous-marines, aérobains, douche au jet, piscine de rééducation, massages sous l'eau, pédiluve, manuluve, douche pénétrante générale.
- Aérosols simples et soniques, humages, inhalations.
- Cataplasme en application locale ou multiple.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : du 09 avril au 10 novembre.
A l'orée du parc national des Cévennes. Climat tonique.

DOCUMENTATION :
Établissement Thermal :
Bagnols-les-bains
48190 Mont-Lozère-et-Goulet. Tél : 04 66 47 60 02
Maison de la Lozère :
4, rue Hautefeuille. 75006 Paris. Tél : 01 43 54 26 64
Site web : www.bagnols-les-bains.com
E-mail : bagnols@france48.com

La liste des médicaments et des produits par établissement figure en fin d'ouvrage (section verte)

BAINS-LES-BAINS
STATION THERMALE
88240 Vosges - Altitude 310 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux bicarbonatées, sodiques, calciques et siliceuses, oligo-métalliques, thermales et hyperthermales (33 à 53 °C). Action vasodilatatrice, sédative, antispasmodique et hypotensive.

INDICATIONS :
Maladies cardio-artérielles (MCA) : Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, maladie ou syndromes de Raynaud invalidants, insuffisances coronariennes et artérielles cérébrales, hypertension artérielle stabilisée, suites de chirurgies cardiaques.
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Traitement du double handicap.

CONTRE-INDICATIONS : Infarctus du myocarde récent.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mars à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Bains-les-Bains
Tél : 03 29 36 32 04. Fax : 03 29 36 30 08
E-mail : bainslesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

BALARUC-LES-BAINS
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
34540 Hérault - Altitude 0 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
- Boue naturelle : complexe organominéral, sous forme d'un mélange liquide onctueux et plastique résultant du contact entre une argile et l'eau minérale chaude.
- Eaux thermales (37 °C à 50 °C) dont la composition physicochimique est constante, fortement minéralisée (11 g/litre) et à prédominance chlorurée sodique, sulfatée calcique, chlorurée magnésienne.

INDICATIONS :
Affections rhumatismales :
Affections dégénératives articulaires :
- Arthrose vertébrale et ses conséquences : névralgie cervicobrachiale, cruralgie, lombosciatalgie.
- Hyperostose vertébrale engainante.
- Conséquences douloureuses des troubles statiques vertébraux.
- Atteintes dégénératives périphériques (coxarthrose, gonarthrose...).
- Affections abarticulaires : tendinites et bursites.
- Rhumatismes inflammatoires : spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique.

Ostéopathies :
- Conséquences de l'ostéoporose, ostéopathies endocriniennes, maladie de Paget, fibromyalgie.

Algodystrophies et séquelles ostéoarticulaires post-traumatiques.
Affections phlébologiques :
- Lympho-œdèmes. Jambes lourdes. Crampes. Fourmillements.
- Séquelles de phlébites.
- Ulcères de jambes cicatrisés.
- Varices.
- Insuffisance veinolymphatique.

CONTRE-INDICATIONS :
- Maladie en phase aiguë.
- Phlébite de moins de 3 mois.
- Ulcères non cicatrisés.

TECHNIQUES DE CURE :
Traitements à base de péloïde : Applications locales ou générales de boue (42 °C).
Traitements à base d'eau thermale : Bains en piscine d'eau thermale, étuves locales, massages sous l'eau, bain avec douche en immersion, piscine de mobilisation, douche de forte pression sous immersion en piscine, douche générale au jet, bain avec aérobain, douche dorsale, couloir de marche.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
1re station thermale de France, unique station thermale de la Méditerranée.
Station ouverte de début février à mi-décembre 2018.
25 km de Montpellier, 5 km de Sète, sur une presqu'île au milieu du bassin de Thau.
Ensoleillement exceptionnel : 2600 heures/an.
Climat méditerranéen de type marin atténué.
Début des cures le lundi.
Fermeture hebdomadaire le dimanche.

DOCUMENTATION :
SPLE des Thermes de Balaruc-les-Bains
1, rue du Mont-Saint-Clair
BP 45. 34540 Balaruc-les-Bains
Tél : 04 67 51 76 01. Fax : 04 67 43 17 57
Office du Tourisme. Espace Accueil :
Tél : 04 67 46 81 46. Fax : 04 67 46 81 54
E-mail : contact.thermes@thermesbalaruc.com
Site web : http://www.thermesbalaruclesbains.com

BARBOTAN-LES-THERMES
STATION THERMALE
32150 Cazaubon - Altitude 130 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
Eaux : Bicarbonatées calciques, silicatées et magnésiennes, dégagement de CO_2 libre et H_2S.
Boues : Végéto-minérales naturelles, radioactives, température de 38 °C à 42 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Phlébologie (PHL) : Insuffisances veineuses chroniques, thromboses veineuses, insuffisances lymphatiques, pathologies congestives et acrosyndromes.
Traitement du double handicap.

CONTRE-INDICATIONS : Phlébite très récente.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : mars à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Barbotan
0 825 001 977 Service 0,15 € / min + prix appel
Fax : 05 62 08 31 99
E-mail : barbotanlesthermes@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

BARÈGES-SERS (BARZUN)
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
65120 Hautes-Pyrénées - Altitude 1235 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Sulfurées sodiques stimulantes cicatrisantes, 42 °C.

INDICATIONS :
Séquelles de traumatismes ostéo-articulaires :
- Fractures, entorses, luxations, retard de consolidation.
- Raideurs, algodystrophies, tendinites, ostéites.

Rhumatologie :
- Toutes arthroses (colonne vertébrale, membres...).
- Sciatiques, névralgies, périarthrites scapulohumérales, scolioses de l'enfant, cyphoses, lordoses, rhumatismes psoriasiques, hernie discale, ostéoporose.
- Rhumatismes inflammatoires en dehors des poussées : polyarthrites chroniques, pelvispondylites.
- Fibromyalgie (principale indication de Barèges).

Voies respiratoires :
- Sinusites, laryngites, angines fréquentes, allergies.
- Otites et rhinopharyngites, asthme infectieux, bronchites chroniques, BPCO.

TECHNIQUES DE CURE :
Rhumatologie (à Barèges) :
- Bains, aérobain, hydroxeur. Douches : jet, sous immersion en piscine. Piscine de mobilisation.
- Illutations de boues et de barégine, massages, étuves locales, vapeurs thermales « Berthollet », soins et activités spécifiques à la fibromyalgie, algodystrophie.

Voies respiratoires (à Barzun) :
- Bains, aérobains, douches, humages, pulvérisations, aérosols soniques et manosoniques, inhalation collective, irrigation nasale, brumification.
- Pratiques médicales : Proetz, insufflation tubaire, douches pharyngiennes.

CONTRE-INDICATIONS : Fortes hypertensions, affections cardio-circulatoires mal compensées, cancer.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : mai à octobre. Climat de montagne.

DOCUMENTATION :
Les Thermes : Rue Ramond. 65120 Barèges
Tél : 05 62 92 68 02
Site web : www.cieleo-bareges.com
E-mail : contact@cieleo-bareges.com

BERTHEMONT-LES-BAINS
STATION THERMALE
06450 Alpes-Maritimes - Altitude 960 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées, sodiques, peu minéralisées, émergeant à 30 °C. Elles contiennent du soufre métalloïdique, de la silice, des oligo-éléments (fer, magnésium, bore) et de la barégine.

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* rhumatismes dégénératifs chroniques (arthrite, arthrose, rhumatisme articulaire).
  Rhumatismes inflammatoires en dehors des poussées (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, fibromyalgie).
  Séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, tendinite.
  Suites de chirurgie (prothèse de hanche, hernie discale, syndromes algodystrophiques).
- *Voies respiratoires et ORL (VR) (enfants et adultes) :* otite, rhinite, rhinopharyngite, sinusite, pharyngite, amygdalite, angine, asthme, bronchite chronique, trachéite, dilatation des bronches, emphysème...
- *Traitement du double handicap :* (RH + VR) ou (VR + RH).

TECHNIQUES DE CURE :
Cure de boisson, bain avec douche en immersion, bain avec insufflation de gaz, douche sous immersion, douche locale et générale, douche au jet, douche pénétrante, application de boue, massage sous eau, piscine de mobilisation ; pulvérisation, nébulisation, vaporarium, irrigation nasale, aérosol, aérosol sonique, drainage postural.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 2 avril au 24 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Berthemont-les-Bains
BP 32. 06450 Roquebillière
Tél : 04 93 03 47 00. Fax : 04 93 03 47 04
E-mail : berthemont@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

BOULOU (LE)
STATION THERMALE
66160 Pyrénées-Orientales - Altitude 80 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux bicarbonatées sodiques et calciques, magnésiennes, riches en oligo-éléments (Cu, Fe, Ni, Mn, Ar, Fl), carbo-gazeuses, température 16 °C.

INDICATIONS :
Affections de l'Appareil Digestif et Maladies Métaboliques (AD) : Affections hépato-biliaires, allergies digestives et alimentaires, affections gastro-intestinales, surcharge pondérale, obésité, diabète de type II (non insulino-dépendant).
Maladies Cardio-Artérielles (MCA) : Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, maladie ou syndromes de Raynaud invalidants, insuffisances coronariennes et artérielles cérébrales, hypertension artérielle stabilisée, suites de chirurgies cardiaques.
Traitement du double handicap.

CONTRE-INDICATIONS : Ulcère gastrique en crise aiguë. Lithiase cholédocienne infectée. Néphrites aiguës et chroniques, rétentions sodées. Angor récent. Troubles graves du rythme cardiaque. Infarctus récent.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : février à décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes du Boulou
Tél : 04 68 87 52 00. Fax : 04 68 87 52 01
E-mail : leboulou@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

BOURBON-LANCY
STATION THERMALE
71140 Saône-et-Loire - Altitude 240 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux hyperthermales (58 °C), chlorurées sodiques, bicarbonatées et radioactives.

INDICATIONS :
Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires (RH) ; Fibromyalgie ; Maladies cardio-artérielles (MCA) ; Artérite des membres inférieurs :
Rhumatologie :
- Rhumatismes chroniques dégénératifs : arthrose sous toutes ses formes, axiale ou périphérique.
- Rhumatismes inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, pelvispondylite rhumatismale, rhumatismes psoriasiques ou goutteux.
- Rhumatismes abarticulaires : périarthrites diverses, tendinites, bursites.
- Séquelles de traumatismes ostéo-articulaires : suites de fractures, séquelles d'entorses ou luxations, retard de consolidation, algodystrophie.

Maladies cardio-artérielles (MCA) :
- Artériopathies des membres inférieurs, maladie de Raynaud, séquelles d'infarctus du myocarde, hypertension artérielle modérée.

CONTRE-INDICATIONS : Maladies en phase aiguë.

TECHNIQUES DE CURE :
Bains simples et hydro-aérés, bains locaux des membres, bains avec douche en immersion (hydromassages), douches générales, douches au jet, douches sous immersion en piscine, étuves générales et locales, massages sous l'eau, applications de cataplasmes de boue, rééducation en piscine.
Nouveautés 2017 : couloir de marche, douche sous-marine, douche pénétrante et douche spéciale artérite.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station thermale du Centre de la France. Gare TGV Le Creusot-Montchanin (Saône-et-Loire). Gare SNCF à Moulins (Allier) et Gilly-sur-Loire (Saône-et-Loire).
Saison : du 29 mars au 10 novembre 2017.

DOCUMENTATION :
Établissement Thermal :
5, place d'Aligre. 71140 Bourbon-Lancy
Tél : 03 85 89 18 84. Fax : 03 85 89 25 45
E-mail : contact@stbl.fr
Site web : www.thermes-bourbon-lancy.fr

BOURBON-L'ARCHAMBAULT
STATION THERMALE
03160 Allier - Altitude 250 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux hyperthermales (55 °C), polymétalliques à prédominance chlorurée sodique. Importantes émanations de gaz rares.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Gynécologie (GYN) : Affections inflammatoires chroniques dans les suites d'infections, algies pelviennes invalidantes, troubles de la ménopause.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : de mars à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Bourbon-l'Archambault
Tél : 04 70 67 07 88. Fax : 04 70 67 17 27
E-mail : bourbonlarchambault@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

BOURBONNE-LES-BAINS
STATION THERMALE
52400 Haute-Marne - Altitude 270 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Les eaux ont des propriétés comparables à l'action du sérum humain sur la régénération de l'ensemble du tissu conjonctif et plus spécialement du tissu osseux.

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* arthrose, rhumatismes articulaires et inflammatoires, tendinites, spondylarthrite ankylosante, sciatiques, séquelles de traumatismes et de fractures, retard de consolidation, algodystrophie, ostéoporose, polyarthrite, fibromyalgie.
- *Voies respiratoires et ORL (VR) :* affections chroniques ou récidivantes (de l'enfant et de l'adulte) du nez, de la gorge, des oreilles, de la trachée et des bronches, asthme bronchique.
- *Traitement du double handicap :* (RH + VR) ou (VR + RH).

CONTRE-INDICATIONS :
Insuffisance cardiaque mal compensée, états évolutifs.

TECHNIQUES DE CURE :
Bains avec douche sous-marine, piscine d'hydromassage, douche générale au jet, douche pénétrante, application d'argile, étuves locales ; douche gingivale, pulvérisation pharyngée, nébulisation, aérosol, cabine de sudation.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 5 mars au 21 novembre 2018.
Programmes spécifiques Post Cancer du sein et Ostéoporose proposés sur place (non pris en charge par la Sécurité sociale).

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Bourbonne-les-Bains
1, place des Bains
52400 Bourbonne-les-Bains
Tél : 03 25 90 07 20. Fax : 03 25 90 03 57
E-mail : bourbonne@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

BRIDES-LES-BAINS
STATION THERMALE
73573 Savoie - Altitude 580 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Brides : Laxative, cholagogue et cholérétique, eau de drainage hépatique, vésiculaire et intestinal (boisson et balnéation).
Salins : Vasodilatatrice, périphérique, tonique (balnéation).

INDICATIONS :
Les Thermes de Brides-les-Bains et Salins-les-Thermes ont une double orientation :
- Maladies de la nutrition.
- Rhumatologie.

Brides-les-Bains est la station thermale de toutes les formes d'obésité génétique réactionnelle, psychofonctionnelle ou localisée. Elle traite également toutes les pathologies associées d'ordre métabolique, notamment le diabète de type 2, mécanique comme les arthroses, les complications arthrosiques d'obésité.
La cure de Brides-les-Bains est particulièrement indiquée chez l'obèse arthrosique.
Programme d'éducation thérapeutique spécial obésité et surpoids « En Thermes de santé et de rondeurs ».

TECHNIQUES DE CURE :
- Cure de boisson.
- Soins de kinésithérapie : massage sous l'eau, mobilisation en piscine thermale.
- Balnéothérapie : douche au jet, aérobain, bain douche en immersion, cataplasme d'argile, maniluve-pédiluve, balnéothérapie carbogazeuse avec bain en eau courante et piscine thermale.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : mars à octobre.
Agrément Sécurité sociale pour l'appareil digestif (AD) et la rhumatologie (RH).

DOCUMENTATION :
Thermes de Brides et de Salins
BP 14. 73573 Brides-les-Bains cdx
Tél : 04 79 55 23 44. Fax : 04 79 55 29 73
Site web : www.thermes-brideslesbains.fr

CAMBO-LES-BAINS
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
64250 Pyrénées-Atlantiques - Altitude 50 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées calciques, sodiques, magnésiennes et ferrugineuses, 22 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : février à décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Cambo-les-Bains
0 820 003 535 Service 0,12 € / min + prix appel
Fax : 05 59 29 38 13
E-mail : cambolesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

CAPVERN-LES-BAINS
STATION THERMALE
65130 Hautes-Pyrénées - Altitude 450 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfatées calciques et magnésiennes, 19 °C et 23 °C.

INDICATIONS :
- Maladies de l'appareil urinaire : cures post-lithotriptie, lithiases rénales, infections vésicales, cystopathies, syndromes douloureux, hyperazotémies fonctionnelles, néphropathies goutteuses, cures post-opératoires, goutte.
- Maladies de l'appareil digestif : dyskinésies biliaires, lithiase vésiculaire, séquelles de cholécystectomie, cholécystites et angiocholites chroniques, séquelles d'hépatite toxique et virale, colites spasmodiques, hyperlipidémies, pré-diabète, pléthore, hyperuricémie isolée.
- Maladies métaboliques : obésité, surcharge pondérale. Cures de 20 jours, forfaits Minceur vitale de 6 ou 20 jours alliant soins et diététique.
- Rhumatologie et séquelles de traumatisme ostéo-articulaire : arthrose, gonarthrose, ostéoporose, goutte articulaire, arthritisme.

TECHNIQUES DE CURE :
Cure de boisson, bain avec aérobain ou douche sous-marine, douche au jet, pénétrante générale, inversée, pulvérisations, cataplasmes, étuve générale ou locale, piscine de mobilisation, massages sous l'eau, applications de boues thermales...

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison thermale : du 23 avril au 28 octobre 2018.

DOCUMENTATION :
Établissement Thermal : 65130 Capvern-les-Bains
Tél : 05 62 39 00 02. Fax : 05 62 39 14 70
E-mail : thermes-capvern@orange.fr
Site web : www.thermes-de-capvern.fr

CASTELJALOUX
STATION THERMALE
47700 Lot-et-Garonne - Altitude 65 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux chlorosulfatées, bicarbonatées sodiques et calciques, contenant du fer (2,7 mg/l), du magnésium et des oligoéléments.

INDICATIONS :
Rhumatologie et séquelles de traumatisme.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Ouverture : mi-mars à mi-novembre.

DOCUMENTATION :
Les Thermes de Casteljaloux
La Bartère. 47700 Casteljaloux. Tél : 05 53 20 59 00
E-mail : thermes.casteljaloux@eurothermes.com
Site web : www.thermes-casteljaloux.com

CASTÉRA-VERDUZAN
STATION THERMALE
32410 Gers - Altitude 110 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Sources sulfatées (Ca et Mg).

INDICATIONS :
Affections des muqueuses buccolinguales (AMB), voies digestives et maladies métaboliques (AD) :
- Traitement thermal des parodontolyses et parodontites par douches filiformes sous pression avec l'appareil de Weissenfluh, halitose, aphtose, lichens plans, mycoses buccales, glossites, stomatites et leucoplasites (AMB).
- Troubles digestifs fonctionnels, colites inflammatoires, dyspepsies, constipation, insuffisance hépatovésiculaire (AD).
- Maladies métaboliques : prise en charge diététique et physique dans les hypercholestérolémies, le diabète (AD)...
- Tous types de surcharge pondérale (AD).

TECHNIQUES DE CURE :
Douches au jet, douches sous-marines, aérobain, boisson, cataplasmes de boue, entéroclyse, douche gingivale, humage-nébulisation, pulvérisation de la cavité buccale, consultation diététique (DE), prise en charge physique en salle de sport et en piscine par du personnel diplômé d'État.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station agréée par la Sécurité sociale.
Résidence de tourisme intégrée (22 appartements).
Espace Aquadétente. Remise en forme. Spa.
Saison : mars à décembre.

DOCUMENTATION :
Office du tourisme :
Tél : 05 62 64 24 45
Site web : www.tourisme-coeurdegascogne.com
Établissement thermal :
Tél : 05 62 68 00 00. Fax : 05 62 68 00 32
Site web : www.thermes-gers.com
Mairie : Tél : 05 62 68 13 11

CAUTERETS
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
65110 Hautes-Pyrénées - Altitude 930 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfurées sodiques, hyperthermales (53 à 60°).

INDICATIONS :
Rhumatologie : Arthrose, rhumatismes, lombalgies, sciatalgies, tendinites, syndromes polyalgiques, séquelles de traumatismes ostéoarticulaires.
Voies respiratoires/ORL adultes et enfants : Rhinites, sinusites, pharyngites et rhinopharyngites, dysphonies, otites, bronchites chroniques, dilatation des bronches, asthme allergique avec signes ORL associés, asthme aggravé par un foyer infectieux ORL.

TECHNIQUES DE CURE :
Rhumatologie : Bains, douches, applications de boue, douche sous immersion en piscine, mobilisation en piscine, massages sous l'eau.
Voies respiratoires et ORL : Bain nasal, gargarisme, aérosol sonique et manosonique, humage, irrigation nasale, pulvérisation du pharynx, douche pharyngienne, insufflation tubotympanique, lavage de sinus par la méthode de Proëtz, rééducation respiratoire individuelle.
Cures spécifiques : Fibromyalgie, Pleine Santé, BPCO, Récréa'Cure (ORL enfants).

CONTRE-INDICATIONS : Tuberculose évolutive, cancer, insuffisance respiratoire sévère, hypertension artérielle mal contrôlée, infarctus du myocarde récent.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Ouverture du 19 février au 10 novembre 2018.
Pavillon de soins ORL spécialisé pour les enfants.

DOCUMENTATION :
Thermes de Cauterets
BP 80. Av du Dr Domer. 65112 Cauterets cdx
Tél : 05 62 92 51 60. Fax : 05 62 92 59 03
Site web : http://www.thermesdecauterets.com
E-mail : reservation@thermesdecauterets.com

CHALLES-LES-EAUX
STATION THERMALE
73190 Savoie - Altitude 290 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eau sulfureuse forte, iodurée, bromurée, bicarbonatée, sulfurée, sodique froide.

INDICATIONS :
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Gynécologie (GYN) : Affections inflammatoires chroniques dans les suites d'infections, algies pelviennes invalidantes, troubles de la ménopause.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Ouverture : avril à octobre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Établissement Thermal de Challes-les-Eaux
Tél : 04 79 71 06 20 ou
0 800 015 386 Service & appel gratuits
Fax : 04 79 71 06 29
E-mail : challesleseaux@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

CHÂTEL-GUYON
STATION THERMALE
63140 Puy-de-Dôme - Altitude 450 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eau chloro-bicarbonatée calcique riche en magnésium, silicium, lithium et divers oligo-éléments essentiels.
Régulation du transit intestinal par une action sur la motricité du côlon. Action anti-inflammatoire et réparatrice au niveau de la muqueuse intestinale.

INDICATIONS :
Appareil digestif et urinaire (AD-AU) :
Colopathie fonctionnelle (syndrome de l'intestin irritable : SII).
Colites : diverticulaires (complication de la diverticulose colique), post-médicamenteuses (laxatif, antibiotique...), post-parasitaires (amibiase...).
Maladie de Crohn (en dehors des poussées aiguës).
Recto-colite hémorragique (en dehors des poussées aiguës).
Rectite post-radiothérapie pour cancer de la prostate.
Infections urinaires : cystites et/ou infections vaginales à répétition à germes intestinaux.
Rhumatologie (RH) :
Arthrose : cervicarthrose avec névralgie cervicale et cervico-brachiale, lombarthrose avec lombalgie et lombo-sciatique, dorsarthrose, coxarthrose, gonarthrose, arthrose des mains.
Rhumatismes abarticulaires : périarthrite, tendinite, bursite.
Rhumatismes inflammatoires chroniques (en dehors des poussées) : pelvi-spondylite rhumatismale, polyarthrite rhumatoïde.
Séquelles douloureuses des traumatismes ostéo-articulaires et de la chirurgie orthopédique.
Fibromyalgie.

TECHNIQUES DE CURE :
Soins généraux :
Cure de boisson, bain simple, bain avec aérobain, bain avec douche en immersion, bain avec douche sous-marine, bain de vapeur, compresse d'eau thermale, douche générale, douche générale au jet, douche locale, douche locale horizontale au jet, douche pénétrante, piscine.
Soins spécifiques AD/AU :
Cataplasme abdominal, douche intestinale, goutte-à-goutte intestinal (entéroclyse) associé ou non à un grand cataplasme abdominal, irrigation vaginale, massage sous l'eau abdominal, pulvérisation anale et périnéale, etc.
Soins spécifiques RH :
Cataplasmes avec application multiple, douche de forte pression sous immersion en piscine, manu-pédi-douche, massage sous l'eau, piscine de boue thermale.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Ouverture du 19 mars au 3 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Thermes de Châtel-Guyon
Parc thermal. BP 51. 63140 Châtel-Guyon
Tél : 04 73 86 00 08. Fax : 04 73 86 09 30
E-mail : contact@thermesdechatel-guyon.fr
Site web : www.thermesdechatel-guyon.fr

Les Informations pratiques figurent en début d'ouvrage (section grise)

CHAUDES-AIGUES COMPLEXE THERMAL CALEDEN
STATION THERMALE
15110 Cantal - Altitude 750 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux chaudes, 82° à l'émergence.
Eaux bicarbonatées sodiques, hyperthermales, oligométalliques et carbogazeuses.
Actions : antalgique, relaxante, décontraction musculaire.

INDICATIONS :
Rachialgies, polyarthralgies dans le cadre du :
- Rhumatisme dégénératif : toutes les localisations arthrosiques.
- Rhumatisme inflammatoire : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante.

Névralgies : sciatalgies, cruralgies, névralgies cervico-branchiales.
Séquelles post-traumatiques ou de chirurgie orthopédique, dont les algoneurodystrophies.
Périarthrites, fibromyalgie.

CONTRE-INDICATIONS :
Grandes insuffisances cardiaques, hépatiques, rénales ou pulmonaires, néoplasies évolutives, dermatoses infectieuses, neuropathies centrales évolutives.

TECHNIQUES DE CURE :
Bain bouillonnant, douche au jet ou en pluie, étuve, cabine de sudation, douche oscillante, cataplasme de boue, application de boue, bain avec douche sous immersion, bain avec douche sous-marine, piscine libre, douche de vapeur.
Pratiques supplémentaires : Piscine de mobilisation et massage sous l'eau par kinésithérapeute.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Centre thermal certifié Aquacert.
Station ouverte d'avril à novembre et agréée par la Sécurité sociale.
Hébergement sur place : hôtel deux étoiles et résidence intégrés à l'établissement.
Centre esthétique au sein du centre thermal.
Remise en forme, formules variées. Centre thermoludique.
Nombreuses activités de découvertes.

DOCUMENTATION :
Thermes de Caleden
BP 21. 27, av Georges-Pompidou. 15110 Chaudes-Aigues
Tél : 04 71 23 51 06. Fax : 04 71 23 58 46
E-mail : info@caleden.com
Site web : http://www.caleden.com
Office de tourisme : 04 71 23 52 75

CONTREXÉVILLE
STATION THERMALE
88140 Vosges - Altitude 335 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux froides sulfatées, calciques et magnésiennes.
ph : 7,3. Calcium : 486 mg/L. Magnésium : 84 mg/L. Sodium : 4,5 mg/L. Potassium : 2,4 mg/L. Fer : 0,3 mg/L.

INDICATIONS :
Maladies métaboliques/Appareil Digestif (AD) : Surcharge pondérale et ses complications, prédiabète, diabète, hypercholestérolémie, goutte, affections des voies biliaires et séquelles d'hépatite.
Appareil Urinaire (AU) : Lithiases rénales et infections urinaires, cystites récidivantes de la femme, pyélonéphrites, certaines urétroprostatites chez l'homme, suite de lithotritie extracorporelle.
AD-AU : Possibilité d'effectuer une cure en double orientation pour traiter simultanément les affections digestives et urinaires.
Séjour minceur et forfait diabète à partir de 7 jours.
Séjour bien-être et détente de 1 à 5 jours.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Ouverture des thermes toute l'année.
Cures thermales : du 19 mars au 27 octobre 2018.

DOCUMENTATION :
Thermes de Contrexéville
Galerie Thermale. 88140 Contrexéville
Tél : 03 29 08 03 24. Fax : 03 29 08 69 13
E-mail : info@thermes-contrexeville.fr
Site web : www.spa-contrexeville.fr

CRANSAC-LES-THERMES
STATION THERMALE
12110 Aveyron - Altitude 300 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DU GAZ :
Eaux source Geneviève : Eau sulfatée mixte calcique, sodique et magnésienne, riche en fer et en strontium. Température à l'émergence : 25 °C.
Gaz : Naturels chauds, chargés de dérivés du soufre, du carbone, d'azote, d'oxygène et de gaz rares (hélium et argon). Ce phénomène est unique en Europe.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mars à fin novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Cransac
Tél : 05 65 63 09 83. Fax : 05 65 63 28 81
E-mail : cransaclesthermes@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

DAX
STATION THERMALE
40100 Landes - Altitude 12 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
Boue thermale naturelle (Terdax®) :
Mélange onctueux et plastique obtenu par maturation : imprégnation d'eau hyperthermale dans un sédiment argileux (le limon de l'Adour) et incorporation d'une phase biologique spécifique de la station (algues thermales de Dax). « Terdax, le péloïde de Dax » est livré aux établissements de Dax dans un conditionnement particulier et hygiénisé, il est appliqué chaud directement au contact des articulations suivant la prescription du médecin thermal.
Eaux hyperthermales sulfatées calciques : 54 à 62 °C.
De minéralisation voisine de 1 g/litre, les eaux minérales de Dax sont sulfatées calciques, magnésiennes, chlorurées sodiques et oligométalliques :
- sulfate de calcium : 410 mg/l,
- sulfate de magnésium : 116 mg/l,
- chlorure de sodium : 226 mg/l.

Dax Therpin® :
Dérivé de la térébenthine, Dax Therpin est utilisé pour les douches térébenthinées.
Surveillance des produits :
- eau minérale, par le Laboratoire municipal, accrédité COFRAC ;
- péloïde, par la Régie municipale des boues, certifiée Aquacert Thermalisme.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) :
Rhumatisme chronique dégénératif (arthrose) :
- axial : arthrose vertébrale étagée, discale, postérieure, syndrome trophostatique, complications radiculaires (sciatique, cruralgie, névralgie cervicobrachiale),
- périphérique : hanches, genoux, mains,
- chondrocalcinose et autres arthropathies microcristallines.

Rhumatismes inflammatoires :
- polyarthrite rhumatoïde,
- pseudopolyarthrite rhizomélique,
- spondylarthrite ankylosante (ou pelvispondylite),
- rhumatisme psoriasique...

Rhumatismes abarticulaires : périarthrites diverses et tendinopathies.
Suites de zona.
Suites de la chirurgie orthopédique :
- fractures, luxations, entorses,
- ostéotomies,
- prothèses,
- chirurgie du disque intervertébral.

Suites de traumatismes de l'appareil locomoteur.
Algodystrophie.
Fibromyalgie et douleurs chroniques, avec prise en charge spécifique.
Phlébologie (PHL) :
Maladie post-phlébitique.
Insuffisance veineuse globale :
- troubles fonctionnels : lourdeur, œdème, prurit, crampes et fourmillements,
- troubles trophiques cutanés : ulcère ou séquelles d'ulcère des membres inférieurs, dermite ocre.

Traitement du double handicap : RH + PHL ou PHL + RH.

CONTRE-INDICATIONS :
Maladies en phase aiguë, grossesse, déficit immunitaire.

TECHNIQUES DE CURE :
Rhumatologie :
Cure de boisson.
Les traitements à base de péloïde :
Applications de boue localisées ou généralisées sur prescription médicale, éventuellement suivies d'une séance de sudation en cabine individuelle.
Les traitements à base d'eau hyperthermale :
Bains avec aérobains. Bains avec eau courante. Douches au jet. Douches à l'eau thermale (dites bains avec douches sous-marines). Douches de forte pression en piscine. Douches térébenthinées. Étuves locales pour les mains et les pieds. Bains avec douche en immersion (dits hydromassages). Massages sous l'eau ou avec un produit dérivé de l'eau minérale de Dax. Rééducation en piscine thermale.
Programme d'éducation thérapeutique du patient :
- ETP Fibr'eaux pour patients fibromyalgiques ;
- ETP Éduc'arthrose pour patients souffrant d'arthrose des membres.

Phlébologie :
Parcours de marche en piscine thermale. Aérobains. Douches sous-marines. Bains carbo-gazeux. Pulvérisation des membres. Massages sous l'eau.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte toute l'année. Climat océanique doux.
13 établissements thermaux (certains étant reliés à l'hébergement).
1 hôpital thermal qui prend en charge des patients soit lourdement handicapés, soit ayant besoin d'une adaptation des soins thermaux à leur état et/ou d'une surveillance médicale. Tél : 05 58 91 48 11.

DOCUMENTATION :
Office de Tourisme et du Thermalisme :
BP 177. 40104 Dax cdx
Tél : 05 58 56 86 86. Fax : 05 58 56 86 80
Site web : http://www.dax-tourisme.com
E-mail : info@dax-tourisme.com

DIGNE-LES-BAINS
STATION THERMALE et TOURISTIQUE
04000 Alpes-de-Haute-Provence - Altitude 650 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées, sulfatées sodiques et calciques, chaudes.

INDICATIONS :
Rhumatologie et traumatologie :
- Arthroses et tendinites chroniques, fibromyalgie.
- Lombosciatiques, cervico-brachialgies (en dehors des périodes douloureuses aiguës).
- Rhumatismes inflammatoires chroniques (en dehors des poussées inflammatoires aiguës), PR, SPA.
- Suite des traumatismes, blessures ou interventions ostéo-articulaires, syndromes algodystrophiques post-traumatiques.

Affections ORL et des voies respiratoires :
- Rhinopharyngites et amygdalites à répétition, adultes et enfants, dysperméabilités tubaires, séquelles d'otites, pharyngites pré-atrophiques et atrophiques, rhinites, laryngites chroniques, sinusites chroniques, amygdale kryptique.
- Bronchites chroniques, dilatation des bronches, certaines formes d'asthme, broncho-emphysème.

Pédiatrie : troubles de la croissance et de l'état général dus aux affections ORL récidivantes.

CONTRE-INDICATIONS :
Générales habituelles, dont tuberculose évolutive, cancers récents, grandes insuffisances viscérales.

TECHNIQUES DE CURE :
Massage sous l'eau, douche locale ou générale au jet, douche pénétrante et douche de forte pression en piscine, application locale de boue thermale, piscine de rééducation, bain avec aérobains, bain avec douche en immersion.
Bain, gargarisme, méthode de Prœtz, insufflation tubaire, irrigation nasale, bain nasal, inhalation, humage, pulvérisation, aérosol individuel sonique, rééducation respiratoire.
Durée de la cure : 18 jours effectifs.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement thermal conventionné par la Sécurité sociale.
Ouvert de mars à novembre.
Climat méditerranéen, sec et doux, région la plus ensoleillée de France.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal : Tél : 04 92 32 32 92
E-mail : thermes@thermesdignelesbains.com
Site web : www.thermesdignelesbains.com

DIVONNE-LES-BAINS
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
01220 Ain - Altitude 485 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
L'eau minérale est essentiellement bicarbonatée, calcique et magnésienne, oligométallique froide (14 °C), résidu sec à 180 °C 260 mg/l. pH à 20 °C 7,50.

INDICATIONS :
Affections psychosomatiques (PSY) :
- Dystonies neurovégétatives.
- Anxiété, insomnie et troubles du sommeil, fatigue, stress, surmenage, irritabilité.
- Névrose, état dépressif réactionnel et névrotique, psychasthénie.
- Spasmophilie, tétanie.
- Fibromyalgie.
- Déconditionnement médicamenteux.
- État nécessitant repos et détente sous contrôle médical.

CONTRE-INDICATIONS : État psychiatrique grave.

TECHNIQUES DE CURE :
Cure de boisson. Douche au jet (douche médicale ou douche générale). Bain individuel avec aérobain, ou douche en immersion, ou douche ventrale. Massages sous l'eau. Bain hydromassant séquentiel en piscine.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 2 avril au 3 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
235, av des Thermes. 01220 Divonne-les-Bains
Cure : Tél : 04 50 20 05 70. Fax : 04 50 20 71 31
Site web : www.valvital.fr
E-mail : divonnecure@valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

EAUX-BONNES
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
64440 Pyrénées-Atlantiques - Altitude 750 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfurées et chlorurées sodiques, calciques oligo-métalliques, radioactives, utilisées à l'émergence, eaux complexes, vivantes, riches en soufre et en plancton thermal, dégageant des gaz rares (hélium, azote, argon, néon).

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* arthrose, névralgies et radiculalgies, rhumatismes abarticulaires, séquelles de traumatismes, arthropathies métaboliques, séquelles et rhumatismes infectieux.
- *Voies respiratoires et ORL (VR) :* sinusites, rhinites, rhinopharyngites chroniques ou à répétition, pharyngites chroniques, amygdalites et angines à répétition, laryngites chroniques, catarrhe tubaire et otites suppurées chroniques, surdité de l'oreille moyenne, bronchites chroniques, trachéobronchites et trachéites, asthme, dilatation des bronches, pré et postopératoire : amygdalectomies, tympanoplasties, rhinoplastie.
- *Traitement du double handicap :* (RH + VR) ou (VR + RH).

TECHNIQUES DE CURE : Cure de boisson, aérobains locaux, bains avec douche en immersion, douche générale au jet, douche pénétrante, bain de boue, application de boue, massage sous eau, piscine de mobilisation ; aérosol ultrasonique et infrasonique, humage, douche pharyngienne, insufflation tympanique, kinésithérapie.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 14 mai au 13 octobre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Société thermale des Eaux-Bonnes :
Rue du Dr-Creignou. 64440 Eaux-Bonnes
Tél : 05 59 05 34 02. Fax : 05 59 05 39 64
E-mail : eauxbonnes@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

EAUX-CHAUDES
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
64440 Pyrénées-Atlantiques - Altitude 675 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées sodiques, calciques et silicatées. Elles sont limpides, onctueuses au toucher et incolores. Leur odeur sulfureuse est peu prononcée.

INDICATIONS :
Voies respiratoires :
- Supérieures (ORL) : Rhinites congestives ou purulentes, polyposes nasales, sinusites, laryngites, otites séromuqueuses, affections tubotympaniques, angines à répétition.
- Inférieures (pneumologie) : Asthme, bronchites et trachéites, emphysème, dilatation des bronches, sclérose pulmonaire.

Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéoarticulaires :
Arthrose dans ses différentes localisations, cervicarthrose, lombarthrose, etc.
Affections ostéoarticulaires, ostéoporose, tassement vertébral, fibromyalgie...
Affections périarticulaires : sciatique, névralgie cervicobrachiale, curvalgie, tendinite, périarthrite.

TECHNIQUES DE CURE :
Voies respiratoires : Cure de boisson, gargarisme, bain avec insufflation de gaz ou douche générale au jet, bain nasal, aérosol individuel, aérosol sonique, aérosol manosonique, Proëtz, insufflations tubotympaniques, douches pharyngiennes.
Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéoarticulaires : Cure de boisson, bain avec insufflation de gaz, douche générale au jet, maniluves, pédiluves, illutations d'argile, douche forte pression en piscine, rééducation en piscine, massage sous l'eau.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Conventionné Sécurité sociale.
Ouverture de mai à octobre.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal des Eaux-Chaudes :
64440 Eaux-Chaudes-Laruns
Tél : 05 59 05 36 36. Fax : 05 59 05 45 57
E-mail : eauxchaudes@orange.fr
Site web : http://www.eauxchaudes.fr

EUGÉNIE-LES-BAINS
STATION THERMALE
40320 Landes - Altitude 85 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Source Aqua - Impératrice : Eaux sulfatées, bicarbonatées sodiques, calciques, magnésiennes, ferrugineuses, 23,5 °C.
Source Christine-Marie : Eaux sulfurées, sulfatées sodiques, calciques, magnésiennes, oligo-éléments, dégagement de H_2S, 42 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Affections de l'Appareil Urinaire et Maladies Métaboliques (AU) : Lithiases urinaires, infections urinaires récidivantes ou chroniques, manifestations intestinales évoluant avec troubles urinaires, surcharge pondérale, obésité, diabète de type II (non insulino-dépendant).
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : ouverte de février à début décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Compagnie Hôtelière et Fermière
d'Eugénie-les-Bains-Michel Guérard
Tél : 05 58 05 06 06. Fax : 05 58 51 19 51
E-mail : eugenielesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

ÉVAUX-LES-BAINS
STATION THERMALE
23110 Creuse - Altitude 450 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux hyperthermales (60 °C), radioactives, sulfatées sodiques peu minéralisées.
L'eau d'Évaux-les-Bains agit sur le système neurovégétatif. Elle possède des qualités anti-inflammatoires et décontracturantes. Sa forte teneur en lithium lui confère un pouvoir élevé pour combattre le stress.

INDICATIONS :
Rhumatologie. Phlébologie. Gynécologie.
Fibromyalgie, ostéoporose, séquelles de traumatismes ou interventions chirurgicales, algoneurodystrophie, arthrose dans toutes ses localisations, affections périarticulaires, rhumatismes inflammatoires.
Insuffisance lymphatique des membres inférieurs et supérieurs, varices et leurs complications.
Troubles de la ménopause, douleurs pelviennes chroniques, séquelles d'affections inflammatoires, de métrites ou salpingo-ovarites chroniques.

TECHNIQUES DE CURE :
Bains, douches locales ou générales, douche pénétrante, hydromassages, aérobains, étuves locales dos ou mains-pieds, applications de cataplasmes, compresses d'eau thermale froide, aérobain local jambes, thalaxion bras (lymphœdème des membres supérieurs), couloir de marche, massages sous l'eau, piscine de mobilisation.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
L'établissement thermal est situé à l'émergence des sources.
Saison : 19 mars 2018 au 10 novembre 2018.
Durée de la cure : 18 jours.

DOCUMENTATION :
Centre thermal. Tél : 05 55 65 50 01
E-mail : contact@evauxthermes.com
Site web : evauxthermes.com
Office du tourisme. Tél : 05 55 65 50 90

GRÉOUX-LES-BAINS
STATION THERMALE et CLIMATIQUE
04800 Alpes-de-Haute-Provence - Altitude 400 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Sulfurées mixtes (calciques et sodiques). Sulfatées, magnésiennes, riches en oligo-éléments. Température à l'émergence : 42 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mars à décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Gréoux-les-Bains
0 826 468 185 Service 0,18 € / min + prix appel
Fax : 08 26 46 81 86
E-mail : greouxlesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

JONZAC
STATION THERMALE
17500 Charente-Maritime - Altitude 60 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfurées-sulfatées mixtes, chlorurées sodiques, riches en nombreux oligo-éléments, 62 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Phlébologie (PHL) : Insuffisances veineuses chroniques, thromboses veineuses, insuffisances lymphatiques, pathologies congestives et acrosyndromes.
Traitement du double handicap.

CONTRE-INDICATIONS :
Phlébite très récente.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mi-février à mi-décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Jonzac
Tél : 05 46 48 59 59. Fax : 05 46 48 59 50
E-mail : jonzac@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

LAMALOU-LES-BAINS
STATION THERMALE
34240 Hérault - Altitude 200 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux bicarbonatées mixtes (sodiques et calciques), carbo-gazeuses et radioactives, pluri et oligo-métalliques, hyperthermales, 53 °C.

INDICATIONS :
Neurologie (NEU) : Séquelles motrices non évolutives, affections neuro-musculaires chroniques.
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de février à décembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.
Cure thermale sans hospitalisation.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Lamalou-les-Bains
0 825 825 007 Service 0,15 € / min + prix appel
Fax : 04 67 23 31 49
E-mail : lamaloulesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

LÉCHÈRE-LES-BAINS (LA)
STATION THERMALE
73260 Savoie - Altitude 440 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Hyperthermales (62 °C), sulfatées calciques et magnésiennes.

INDICATIONS :
Maladies vasculaires :
- Insuffisance veineuse, en particulier : troubles trophiques veineux (œdème chronique, hypodermite, dermite purpurique et pigmentée, atrophie blanche, ulcère de jambes).
- Suites et séquelles de thromboses veineuses profondes.
- Insuffisance lymphatique, lymphœdème.
- Acrosyndromes vasculaires sévères (phénomène de Raynaud, acrocyanose, sclérodermie).
- Hémorroïdes.

Rhumatologie :
- Arthroses axiales et périphériques, rhumatismes abarticulaires, séquelles de traumatisme, arthropathies inflammatoires en dehors des poussées.

Traitement du double handicap :
- Phlébologie + Rhumatologie ou Rhumatologie + Phlébologie, en fonction de l'indication principale.

Gynécologie :
- Algies pelviennes chroniques.

CONTRE-INDICATIONS :
- Insuffisances cardiaque, rénale et hépatique au stade de la décompensation.
- Immunodépressions liées aux maladies dysimmunitaires et à certains traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapie).
- Cancer évolutif.
- Troubles du comportement et difficultés d'adaptation aux soins thermaux.
- L'ulcère de jambe n'est pas une contre-indication à la cure.

TECHNIQUES DE CURE :
- Bains : bain bouillonnant, bain avec douche en immersion, bain simple, manuluve et pédiluve.
- Douches : douches au jet, pénétrantes, locales, douche Kneipp, douche arciforme.
- Étuves thermales.
- Couloir de marche, piscine de mobilisation en eau profonde, douche sous immersion en piscine (trombes).
- Massages sous l'eau, applications de boue.
- Enveloppements.
- Cure de boisson.

Éducation thérapeutique :
- Programme d'éducation thérapeutique Veinothermes pour les patients insuffisants veineux chroniques, autorisé par l'Agence régionale de Santé 2011/PPS/ETP/764/73 (sur prescription).
- Programme d'éducation thérapeutique Thermœdème pour les patients atteints de lymphœdème, autorisé par l'Agence régionale de Santé 2013/PPS/ETP/3855/73, comprenant un programme spécial de balnéothérapie et d'éducation thérapeutique (sur prescription). Cures avec dates spécifiques.
  Pour tout renseignement, appeler les Thermes.
- École de la veine sous forme d'ateliers pédagogiques animés par des professionnels de santé.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
- Ouvert de fin mars à fin octobre. Agréé par la Sécurité sociale. Corps médical et paramédical spécialisés.
- Publications sur demande : *Guide thermal ;* Publications du Centre de Recherche Universitaire (CRULL) : *Prévention et hygiène veineuse, Connaître les rhumatismes.*

DOCUMENTATION :
Société des Eaux Thermales : 73260 La Léchère
Tél : 04 79 22 60 30. Fax : 04 79 22 50 47
E-mail : contact@thermes-lalechere.com
Site web : www.thermes-lalechere.com

LECTOURE
STATION THERMALE
32700 Gers - Altitude 180 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Sulfatées, chlorurées, sodiques, thermales à 42 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie et séquelles de troubles ostéoarticulaires (RH) : arthrose, coxarthrose, arthroses vertébrales, douleurs dorsales, sciatiques, cruralgies, périarthrites, tendinites, polyarthrites rhumatoïdales, récupération fonctionnelle de traumatismes.

TECHNIQUES DE CURE : Aérobain, bain local, douche au jet, douche pénétrante sous affusion, douche sous immersion en piscine, applications de boue, massage sous eau, piscine de mobilisation.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 2 avril au 24 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Lectoure :
125, rue Nationale. 32700 Lectoure
Tél : 05 62 68 56 00. Fax : 05 62 68 56 10
E-mail : lectoure@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

LONS-LE-SAUNIER
STATION THERMALE
39005 Jura - Altitude 255 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux chlorurées sodiques moyennes et fortes, magnésiennes.

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* arthrose sous toutes ses formes, rhumatismes, névralgies, séquelles de traumatismes ostéo-articulaires.
- *Troubles du développement de l'enfant (TDE) :* énurésie, troubles de croissance (retard staturo-pondéral, hypotrophie, scolioses, déformations ostéo-articulaires, lymphatisme, rachitisme...).

TECHNIQUES DE CURE : Aérobain, enveloppement de boue, douche au jet, douche pénétrante, douche sous immersion en piscine, massages sous eau, manudouche, piscine de mobilisation, cure de boisson.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 4 juin au 24 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Lons-le Saunier :
Parc des Bains. BP 181. CS 90181
39005 Lons-le-Saunier
Tél : 03 84 24 20 34. Fax : 03 84 24 38 17
Site web : http://www.valvital.fr
E-mail : lons@valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

LUCHON
STATION THERMALE
31110 Haute-Garonne - Altitude 630 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux sulfurées sodiques et hyperthermales.

INDICATIONS :
Nez, gorge, oreilles :
- Chez l'adulte :
  Rhinites chroniques (purulentes, atrophiques, vasomotrices, médicamenteuses).
  Sinusites suppurées et hyperplasiques.
  Polyposes naso-sinusiennes avant et après polypectomie.
  Pharyngites chroniques et paresthésies.
  Laryngopathies chroniques inflammatoires et fonctionnelles.
  Toute la pathologie induite par le dysfonctionnement tubaire : otites récidivantes, otites séromuqueuses, otites chroniques.
  Parodontopathies.
- Chez l'enfant :
  Rhinopharyngites récidivantes, sinusites, amygdalites, laryngites et toute la pathologie tubaire avec, au premier rang, otites récidivantes, otites séromuqueuses, avant et/ou après pose d'aérateur, et otites fibro-adhésives.

Trachée et bronches :
Trachéite spasmodique et trachéobronchite secondaire ou non à une sinusite. Asthme surinfecté, bronchite chronique, bronchites asthmatiformes, bronchectasies.
Maladies articulaires :
- Arthrose dans ses différentes localisations.
- Affections ostéoarticulaires chroniques : ostéoporose, épiphysite, Paget.
- Affections périarticulaires : sciatique, névralgie cervicobrachiale, cruralgie, périarthrite, tendinite.
- Séquelles de traumatismes ostéoarticulaires ou de chirurgie orthopédique.
- Algodystrophies.
- Arthrites rhumatismales en dehors des poussées (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante).
- Arthrites métaboliques (goutte, chondrocalcinose).

Cures spécifiques :
- Acouphènes.
- Coaching Santé.
- Fibromyalgie.
- Post-cancer.
- Santé du dos.

CONTRE-INDICATIONS :
Cancer évolutif, tuberculose évolutive, déficit immunitaire évolutif.

TECHNIQUES DE CURE :
ORL et bronchologie : Insufflations tubaires, douches pharyngiennes, lavages de sinus (méthode de Prœtz). Aérosols simples, soniques et manosoniques, humages, irrigations nasales, nébulisations, pulvérisations. Radiovaporarium. Cure déclive, rééducation respiratoire.
Rhumatologie et rééducation fonctionnelle : Applications de boue thermale, bains sulfurés, bains avec douche sous-marine, rééducation en piscine, étuves locales et générales, douches au jet, vaporarium.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
1re station ORL d'Europe et 2e station française pour les enfants.
Ouverture : de mars à novembre.
Climat de moyenne montagne sédatif. Altitude 630 m.
Gare SNCF - Aéroports : Toulouse (140 km) ou Tarbes (100 km).
Centre de réadaptation et de rééducation fonctionnelle : Tél : 05 61 79 93 00.

DOCUMENTATION :
Thermes : Tél : 05 61 94 52 52. Fax : 05 61 94 52 51
E-mail : contact@thermes-luchon.fr
Site web : http://www.thermes-luchon.fr
Office de tourisme, centrale de réservation :
Tél : 05 61 79 21 21. Fax : 05 61 79 11 23

LUXEUIL-LES-BAINS
STATION THERMALE
70300 Haute-Saône - Altitude 350 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Hyperthermales (48 à 58 °C) : chlorurées sodiques, siliceuses, avec présence de lithium.

INDICATIONS :
Phlébologie (PHL) : Insuffisances veineuses chroniques, séquelles de phlébites, insuffisances lympho-veineuses, pathologies congestives.
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Gynécologie (GYN) : Affections inflammatoires chroniques dans les suites d'infections, algies pelviennes invalidantes, troubles de la ménopause.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mi-mars à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Luxeuil-les-Bains
Tél : 03 84 40 44 22. Fax : 03 84 40 31 91
E-mail : luxeuillesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

LUZ-SAINT-SAUVEUR

STATION THERMALE et CLIMATIQUE
65120 Hautes-Pyrénées - Altitude 730 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées sodiques, alcalines, toniques et sédatives.

INDICATIONS :
Spécialisée en phlébologie, gynécologie et traitement des voies respiratoires supérieures.
- Phlébologie (indication agréée et remboursée par la Sécurité sociale) : toutes manifestations de l'insuffisance veineuse : œdème, jambes lourdes, varices ; toutes les séquelles de phlébites : ulcère variqueux et troubles trophiques.
- Traitement spécifique du lympœdème : drainages lymphatiques, atelier de contention, pressothérapie, séance de rééducation en piscine.
- Hémorroïdes.
- ORL (indication agréée et remboursée par la Sécurité sociale) : affections inflammatoires ou infectieuses chroniques et/ou récidivantes du nez, de la gorge, des sinus et de l'oreille moyenne ainsi que de la trachée et des bronches. L'action cicatrisante liée à la barégine (matière organique agissant à l'état naturel comme un antibiotique) renforce son efficacité dans les suites opératoires de la sphère ORL.
- Gynécologie (indication agréée et remboursée par la Sécurité sociale) : salpingites chroniques et douleurs pelviennes ; séquelles douloureuses après intervention ou accouchement ; dysménorrhées ; troubles endocriniens, dysfonctionnement ovarien ; métrites chroniques, leucorrhées ; endométriose ; troubles de la puberté et de la ménopause ; leucorrhée des jeunes filles et des petites filles ; stérilité résultant d'une de ces causes.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : avril à octobre.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal :
Tél : 05 62 92 81 58
E-mail : thermes@luz.org
Site web : www.thermesdeluz.fr

MOLITG-LES-BAINS

STATION THERMALE
66500 Pyrénées-Orientales - Altitude 450 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées sodiques, radioactives, riches en plancton thermal, 37,5 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Dermatologie (DER) : Eczémas, psoriasis, vieillissement cutané.
Affections de la muqueuse buccolinguale (AMB) : Parodontopathies, lichen-plan buccal, stomatite, glossodynie, aphtes.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : avril à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Molitg-les-Bains
Tél : 04 68 05 00 50. Fax : 04 68 05 02 91
E-mail : molitglesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

MONTBRUN-LES-BAINS

STATION THERMALE
26570 Drôme - Altitude 625 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eau sulfurée calcique et magnésienne neutre hypothermale de minéralisation importante (plus de 2,6 g de résidu à sec) avec un important dégagement spontané d'hydrogène sulfuré.

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* arthrose, rhumatismes périarticulaires et abarticulaires, rhumatismes inflammatoires, ostéoporose, séquelles de traumatismes ostéo-articulaires.
- *Voies respiratoires et ORL (VR) (enfants et adultes) :* rhinites, rhinopharyngites, sinusites, pharyngites, amygdalites, laryngites, trachéites, bronchites, dilatation des bronches, asthme, otites, catarrhe tubaire, surdité rhinogène.
- *Traitement du double handicap :* (VR + RH) ou (RH + VR).

TECHNIQUES DE CURE : Cure de boisson, gargarismes, aérosol sonique, douche pharyngienne, pulvérisation, bain nasal, nébulisation, application de boue, douche pénétrante, massage sous eau, piscine de mobilisation, aérobains, douche sous immersion en piscine, vaporarium.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 12 mars au 24 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Montbrun-les-Bains
Route de Ferrassières
26570 Montbrun-les-Bains
Tél : 04 75 28 80 75. Fax : 04 75 28 85 97
E-mail : montbrun@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

MONT-DORE (LE)

STATION THERMALE
63240 Puy-de-Dôme - Altitude 1050 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DU GAZ :
8 sources (38 °C à 44 °C), chloro-bicarbonatées riches en silice. Gaz thermal : 99,5 % de CO_2 naturel.

INDICATIONS :
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : avril à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes du Mont-Dore
Tél : 04 73 65 05 10. Fax : 04 73 65 09 37
E-mail : lemontdore@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

MORSBRONN-LES-BAINS

STATION THERMALE
67360 Bas-Rhin - Altitude 187 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux thermales (42 °C) chlorurées sodiques, sulfatées calciques, sulfureuses, carbo-gazeuses.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : rhumatismes chroniques, polyarthrite chronique évolutive, névralgies, sciatique, arthroses, séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, fibromyalgie.

TECHNIQUES DE CURE :
Bains thermaux, aéro-gazeux, bain de vapeur, douches, jets, bassin de marche, illutations, boue thermale, manuluves, pédiluves, manujets, pédijets, gymnastique générale en piscine thermale et hydromassages.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 12 mars au 1er décembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Morsbronn-les-Bains
12, route de Haguenau
67360 Morsbronn-les-Bains
Tél : 03 88 09 84 93. Fax : 03 88 09 84 68
E-mail : morsbronn@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

NÉRIS-LES-BAINS

STATION THERMALE
03310 Allier - Altitude 350 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux oligominérales.
Hyperthermales (53 °C), faiblement minéralisées (1,30 g/l), riches en oligoéléments (lithium, fer, manganèse, nickel, cuivre, chrome, aluminium, plomb, baryum, fluor, bore, iode, silice, sélénium, strontium, zinc, arsenic, etc.) et radioactives (2,98 mCu/l).
Chargées de gaz dissous : azote, gaz carbonique et gaz rares (hélium, thoron, argon, krypton, néon).
Elles ont des propriétés antidépressives, anxiolytiques, antalgiques, myorelaxantes, anti-inflammatoires et cicatrisantes.

INDICATIONS :
Affections psychosomatiques : Syndromes dépressifs d'origine névrotique, organique ou endogène, traités en ambulatoire, états névrotiques et anxieux ; somatisations ou troubles dits fonctionnels : algies vertébrales, douleurs chroniques, colopathie fonctionnelle, cystalgies, troubles du sommeil.
Pédo-psychiatrie : Syndromes dépressifs, neurotonie, anxiété, énurésie.
Neurologie : Neuropathies périphériques (névralgies, sciatiques, cruralgies, polynévrites, multinévrites, névralgies cervico-brachiales), syndromes pyramidaux (hémiplégies, paraplégies, sclérose en plaques), syndromes extra-pyramidaux (syndromes parkinsoniens, dystonies), algodystrophies, céphalées.
Rhumatologie : Arthrose, tendinites, maladies systémiques (PR, SPA, LED), séquelles de traumatisme et d'interventions orthopédiques, particulièrement les sujets âgés, les formes hyperalgiques ou associées à un syndrome dépressif. Fibromyalgie.
Possibilité de traiter 2 orientations conjointement.

TECHNIQUES DE CURE :
Assurées par les thermes de Néris.
Consistent en bains en baignoire, bains en piscine, douches sous-marines, douches sous immersion en piscine, douches locales, grandes douches, hydro-massages, massages sous l'eau, étuves locales, bains locaux, mobilisation en piscine thermale, illutations uniques et multiples.
Durée du traitement : 18 jours.
Modules complémentaires à une cure 18 jours : Fibromyalgie, Parkinson, névralgie pudendale, sclérose en plaques.
Séjour PACS (pour les patientes en rémission complète du cancer du sein) : Cure thermale traditionnelle de 18 jours agrémentée d'activités pluridisciplinaires telles que des activités physiques adaptées, des groupes de parole, de la diététique et un suivi personnalisé par le personnel de santé de l'établissement.
Séjours Santé d'une semaine :
Non pris en charge par la Sécurité sociale. Organisés du lundi au samedi, incluant des soins complémentaires.
- Séjour Neutralis : « Douleurs et migraine ».
- Séjour Généris : « Stress et sommeil ».
- Séjour « Aide aux aidants ».

Gamme « Thermaceutique » : Produits dermo-cosmétiques à base d'eau et d'algues thermales.
Minicures « Halt'o douleurs » et « Halt'o stress » : 6 ou 12 jours à date libre.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : du 29 mars au 24 novembre 2018.
A 7 km de Montluçon.
L'établissement thermal peut recevoir les personnes handicapées autonomes ou prises en charge par un accompagnateur extérieur à l'établissement thermal pendant les soins (pas d'équipement spécifique).

DOCUMENTATION :
Thermes de Néris-les-Bains
6, place des Thermes
03310 Néris-les-Bains
Tél : 04 70 03 10 39. Fax : 04 70 03 78 55
E-mail : contact@thermes-neris.com
Site web : www.thermes-neris.com

NEYRAC-LES-BAINS

STATION THERMALE
07380 Ardèche - Altitude 385 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
- Bicarbonatées calciques, sodiques et magnésiennes, carbogazeuses, hypothermales, riches en silice.
- Boues minérales prélevées à l'émergence de la source.

INDICATIONS :
Dermatologie :
- Eczéma constitutionnel du nourrisson et de l'enfant.
- Eczémas de l'adulte.
- Psoriasis.
- Prurits, prurigos.

Rhumatologie :
- Syndrome polyalgique idiopathique diffus.
- Arthrose vertébrale et ses conséquences (névralgies sciatiques, crurales ou cervicobrachiales, cervicalgies, lombalgies, dorsalgies).
- Arthrose des membres (hanche, genou, mains...).
- Rhumatismes abarticulaires : périarthrite scapulo-humérale chronique, tendinites, ténosynovites.
- Rhumatismes inflammatoires (en dehors des poussées aiguës) : rhumatisme psoriasique, spondylarthropathies, polyarthrite rhumatoïde.
- Polyenthésopathies et dorsalgies bénignes.
- Séquelles de traumatismes et algodystrophies.
- Séquelles douloureuses d'intervention orthopédique.
- Conséquences musculaires de l'ostéoporose.

Phlébologie :
- Ouverture d'un couloir de marche (demande d'agrément en cours).

TECHNIQUES DE CURE :
Bain de limon thermal, bain avec douche en immersion, frigithérapie, cataplasmes de boue, douche au jet, douche générale, piscine de mobilisation (sous contrôle d'un kinésithérapeute), douche de forte pression sous immersion en piscine, illutations dermatologiques, pulvérisations externes locales ou générales, compresses, douche filiforme, massages sous l'eau.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Centre de bien-être : Le Natural spa.
Résidences des thermes (54 studios***).
Climat méditerranéen atténué par l'altitude (390 m).
Environnement naturel propice à la détente.
Station ouverte d'avril à novembre.
Dossier médical sur demande.

DOCUMENTATION :
Thermes : Tél : 04 75 36 46 00. Fax : 04 75 36 47 14
Site web : www.thermesdeneyrac.com

NIEDERBRONN-LES-BAINS

STATION THERMALE
67110 Bas-Rhin - Altitude 192 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Source « Romaine » : Eau chlorurée sodique légèrement carbogazeuse.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : rhumatismes inflammatoires, polyarthrite chronique évolutive, névralgies, sciatique, arthrose vertébrale, cervicale, lombaire, de la hanche ou du genou, séquelles de traumatismes ostéo-articulaires.

TECHNIQUES DE CURE :
Bains, douches, douche à affusion, bain de vapeur, cataplasme de boue, piscine à jets, manuluve.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 26 mars au 1er décembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Niederbronn-les-Bains
5, place des Thermes
67110 Niederbronn-les-Bains
Tél : 03 88 80 30 70. Fax : 03 88 80 87 53
E-mail : niederbronn@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

PLOMBIÈRES-LES-BAINS

STATION THERMALE
88370 Vosges - Altitude 450 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Sources hyperthermales (85 °C) très riches en oligo-éléments (fluor en particulier).
Action sédative, analgésique, antispasmodique et anti-inflammatoire.
Caractéristiques environnementales :
Dans le sud des Vosges, en basse montagne (450 m). Climat sédatif, tempéré. Entouré de forêts de sapins à essences balsamiques. Air pur et vivifiant.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires :
- Arthrose, rhumatismes dégénératifs : colonne vertébrale, articulations périphériques.
- Rhumatismes inflammatoires et abarticulaires.
- Fibromyalgie.
- Névralgies.
- Indications post-opératoires : hernie discale, canal lombaire étroit, hanches (coxarthrose), genoux (gonarthrose), épaules.
- Séquelles de traumatismes et de fractures : algoneurodystrophies, séquelles de fractures avec ou sans ostéosynthèse, retard de consolidation, séquelles de traumatismes.
- Troubles fonctionnels : contractures, raideurs, lombalgies, cervicalgies.

Maladies de l'appareil digestif (AD), maladies métaboliques et troubles de la nutrition (diabète, obésité) :
- Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) en dehors des poussées aiguës : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn.
- Troubles fonctionnels intestinaux ou colopathies fonctionnelles.
- Colopathies séquellaires : maladie des laxatifs, post-antibiothérapie, maladie diverticulaire où persiste un élément spastique, post-chirurgicale en présence de douleurs adhérentielles ou de périviscérites, post-infections parasitaires (amibiase, lambliase).
- Dolichocôlon, mégacôlon.
- Diverticulose non compliquée.
- Affections douloureuses anorectales : séquelles d'une chirurgie hémorroïdaire, prurit anal, névralgie rectale.

Double orientation (RH + AD ou AD + RH) : Possibilité d'effectuer une cure thermale en double orientation pour traiter simultanément les affections rhumatologiques et digestives.

CONTRE-INDICATIONS :
Affections néoplasiques, tuberculeuses et cardiaques, cancer, toute poussée évolutive aiguë, tous les cas où il existe une atteinte profonde et grave de l'état général.

TECHNIQUES DE CURE :
Bain avec aérobain, avec compresse à eau courante ou douche sous-marine, bain d'hydromassage, bain avec douche surpressée, piscine dirigée. Douche oblique, au jet, ou d'hydromassage. Compresse thermale sur lit de repos. Étuves (totale en salle, ou en caisson, partielle des mains et des pieds), avec lit de sudation. Soins spéciaux (vaporisation anale, douche périnéale, lavement ou goutte-à-goutte rectal). Massage sous eau thermale. Applications multiples d'argile. Cure de boissons (source Savonneuse : laxative ; source des Dames : astringente).
Possibilité de :
- Cure thermale traditionnelle (18 jours de soins), prise en charge par la Sécurité sociale.
- Semaine thermale : 4 ou 6 soins.
- Centre balnéo-romain « Calodaé » : soins sur un ou plusieurs jours.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : du 5 mars au 8 décembre 2018.
Cures nocturnes : du 9 au 29 avril et du 11 au 30 juin 2018.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.
Gare SNCF de Remiremont à 15 km (TGV direct Paris-Remiremont).

DOCUMENTATION :
Compagnie Thermale de Plombières
2-4, av des États-Unis. 88370 Plombières-les-Bains
Tél : 03 29 30 07 14
E-mail : thermes.napoleon@dgmail.fr
Site web : http://www.plombieres-les-bains.com

PRÉCHACQ-LES-BAINS

STATION THERMALE
40465 Landes - Altitude 10 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
Eaux hyperthermales sulfatées calciques (60 °C). Eaux sulfurées sodiques silicatées (20 °C).

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : mars à novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Préchacq-les-Bains
Tél : 05 58 57 21 21. Fax : 05 58 57 51 13
E-mail : prechacqlesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

PRESTE-LES-BAINS (LA)

STATION THERMALE
66230 Pyrénées-Orientales - Altitude 1130 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Source Apollon : Eaux sulfurées et thiosulfatées sodiques, siliceuses, température : 43 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Affections de l'appareil urinaire (AU) : Lithiases urinaires, infections urinaires récidivantes ou chroniques, manifestations intestinales évoluant avec des troubles urinaires, surcharge pondérale, obésité, diabète de type II (non insulino-dépendant).
Traitement du double handicap.

CONTRE-INDICATIONS : Une colique néphrétique récente n'est pas une contre-indication.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : fin mars à mi-novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de La Preste-les-Bains
Tél : 04 68 87 55 00. Fax : 04 68 87 55 01
E-mail : laprestelesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

ROCHEFORT

STATION THERMALE
17300 Charente-Maritime - Altitude 5 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
Eaux thermales (41,4 °C) : sulfatées mixtes (Na, Ca, Mg), chlorurées sodiques, polymétalliques, arsenicales, isotoniques au sérum sanguin, anti-allergiques, anti-exsudatives, anti-inflammatoires. Boues thermo-végétominérales.

INDICATIONS :
- Rhumatologie : rhumatismes dégénératifs, rhumatismes inflammatoires, pathologies juxta-articulaires, fibromyalgie, séquelles de traumatismes ostéo-articulaires ou post-opératoires.
- Phlébologie : séquelles de phlébites, varices, insuffisance lymphatique, œdème, impatiences.
- Dermatologie : cicatrices, psoriasis, eczéma (station privilégiée de l'eczéma infantile), allergies intriquées, prurits.
- Affections des muqueuses bucco-linguales : parodontopathies, kératoses buccales bénignes, glossites, stomatites post-radiothérapiques, aphtoses buccales.
- Doubles orientations.

CONTRE-INDICATIONS :
Grandes insuffisances viscérales (cardiaque, pulmonaire et cérébrale...), maladies infectieuses y compris ulcères variqueux, cancers non en rémission, déficiences immunitaires acquises ou induites, psychoses et démences séniles, rhumatismes en poussée aiguë, grossesse, greffés sous immuno-dépresseur.
Les grandes invalidités ne permettent pas d'accéder aux installations thermales.
Les patients sous biothérapie (anti-TNF) relèvent d'une contre-indication relative.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de février à décembre.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal :
15, av Camille-Pelletan. 17300 Rochefort
Tél : 05 46 99 08 64. Fax : 05 46 87 32 17
E-mail : thermes.rochefort@eurothermes.com
Site web : www.thermes-rochefort.com

ROYAT

STATION THERMALE
63130 Puy-de-Dôme - Altitude 450 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux bicarbonatées chlorurées sodiques, très fortement carbo-gazeuses, température de 27 °C à 34 °C.
Autre agent thérapeutique : le gaz thermal, composé essentiellement de 99,4 % de gaz carbonique CO_2. Ce dernier possède la propriété d'être un puissant vasodilatateur antalgique, antispasmodique.

INDICATIONS :
Maladies cardio-artérielles (MCA) :
- Artériopathies des membres inférieurs.
- Phénomènes de Raynaud, acrosyndromes et troubles trophiques sclérodermiques.
- Ulcères artériels et artério-veineux.
- Troubles vertébro-basiliaires.

Rhumatologie (RH) :
- Arthrose, en particulier cervicarthrose et troubles vertigineux associés, lombarthrose, rhizarthrose et arthrose digitale, coxarthrose.
- Périarthrite scapulo-humérale.
- Fibromyalgie.

Double handicap (MCA + RH) et (RH + MCA).

CONTRE-INDICATIONS :
- Insuffisances cardiaques, coronaires et HTA sévères non stabilisées, infarctus du myocarde récent (moins de 6 mois).
- Rhumatismes inflammatoires en poussée, phlébites récentes.
- Cancers évolutifs.
- Intervention vasculaire de moins de 6 mois (artères jambières, carotidiennes, coronariennes).

TECHNIQUES DE CURE : Bains avec douche sous-marine. Bains carbo-gazeux. Bains de gaz sec. Injections sous-cutanées de gaz thermal. Douches spéciales pour artérite. Douches générales. Douches locales de gaz sec. Douche pénétrante générale. Couloir de marche à contre-courant en eau thermale. Bains carbo-gazeux avec aérobains. Bains avec douche en immersion. Illutations locales multiples (applications de boue). Piscine en eau thermale. Douche de vapeur thermale pour la digitarthrose. Bains locaux carbo-gazeux spécifiques pour le phénomène de Raynaud. Cure de boisson.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement conventionné par la Sécurité sociale, certifié Aquacert HACCP Thermalisme.
L'établissement thermal est idéalement situé au centre de la France, en périphérie du centre-ville de Clermont-Ferrand. C'est l'un des rares établissements implanté en zone péri-urbaine proposant ainsi toute commodité : proximité de centres hospitaliers, de transports urbains et de tous les commerces.
Saison : mars à novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Établissement thermal de Royat :
Tél : 04 73 29 51 51. Fax : 04 73 29 51 50
Site web : www.thermes-de-royat.com
E-mail : contact@thermes-de-royat.com
Correspondance : Thermes de Royat
1, place Allard. 63130 Royat
Tél : 04 73 29 51 51

SAINT-AMAND-LES-EAUX

STATION THERMALE
59230 Nord - Altitude 17 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Sources « Vauban » et « Nouvel Évêque d'Arras » : émergences 26°. Eaux sulfurées, sulfatées, calciques, magnésiennes, bicarbonatées à minéralisation élevée (limpide, incolore et dégageant une odeur d'hydrogène sulfuré).
Boues : végéto-minérales naturelles.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Traitement du double handicap.

CONTRE-INDICATIONS : Affections néoplasiques, tuberculeuses, cancers, poussées évolutives aiguës.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Saison : mars à novembre (accueil : ouvert toute l'année).
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Saint-Amand-les-Eaux
Tél : 03 27 48 25 00. Fax : 03 27 21 26 09
E-mail : saintamandleseaux@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

SAINT-GERVAIS-LES-BAINS-LE FAYET

STATION THERMALE et CLIMATIQUE
74170 Haute-Savoie - Altitude 600 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eau pluriminéralisée, naturellement chaude. Naturellement isotonique, principalement chlorurée, sulfatée, sodique et calcique, utilisée sans manipulation.

INDICATIONS :
Dermatologie (adulte, enfant, nourrisson) :
Eczémas. Psoriasis. Acnés rosacées, couperoses. Cicatrices de brûlures ou après chirurgie, traumatismes, radiothérapies. D'une façon générale, dermatoses chroniques à composante scléreuse et/ou prurigineuse.
Sclérodermie.
Cure post-cancer.
ORL :
Otite aiguë récidivante. Otite séromuqueuse. Catarrhe tubaire. Otite chronique. Pharyngite chronique. Rhinite et sinusite. Laryngite chronique. Asthme.
Affections des muqueuses bucco-linguales :
Parodontologie. Stomatite. Suites de radiothérapie.
Rhumatologie (non prise en charge) :
Arthroses et péri-arthrites. Douleurs rachidiennes. Douleurs de position. Tendinites.
Cure de 6 ou 12 jours (hors conventionnement).
Cure pleine vie pleine forme (douleurs rhumatismales).
Activités physiques adaptées (APA).

TECHNIQUES DE CURE :
Cure de boisson, bain général et/ou local, pulvérisation générale et/ou visage, douche céphalique sur prescription du médecin thermal, douche filiforme, douche au jet, soins complémentaires de massages de rééducation effectués par un kinésithérapeute sur prescription du médecin traitant.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Source située au pied du Mont-Blanc. Gare SNCF (TGV).
Inscription obligatoire.
Dermatologie : ouvert 11 mois sur 12 (fermeture 1 mois d'hiver).
ORL : ouvert d'avril à septembre inclus.
Parodontologie : ouvert d'avril à septembre inclus.
Rhumatologie : ouvert toute l'année (activité non conventionnée).
Station conventionnée par la Sécurité sociale pour : Dermatologie, ORL et AMB.

DOCUMENTATION :
Thermes de Saint-Gervais-les-Bains. 74170 Le Fayet
Tél : 04 50 47 54 54. Fax : 04 50 93 67 23
E-mail : resacuremedicale@thermes-st-gervais.fr
Site web : http://www.thermes-saint-gervais.com

SAINT-HONORÉ-LES-BAINS

STATION THERMALE
58360 Nièvre - Altitude 302 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux sulfurées, calciques, chlorurées sodiques et arsenicales.

INDICATIONS :
Voies respiratoires (VR) : ORL, allergologie, pneumologie.
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.
Traitement du double handicap.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de fin mars à fin octobre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Établissement thermal de Saint-Honoré-les-Bains
Tél : 03 86 30 73 27. Fax : 03 86 30 69 55
E-mail : sainthonorelesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

SAINT-LAURENT-LES-BAINS

STATION THERMALE
07590 Ardèche - Altitude 800 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eaux bicarbonatées, sodiques, oligométalliques, radioactives, 53 °C.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) : Affections rhumatismales (arthrose, rhumatismes inflammatoires chroniques), séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, suites de chirurgies orthopédiques et traumatiques.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mi-mars à mi-novembre.
Établissement conventionné par la Sécurité sociale.

DOCUMENTATION :
Chaîne Thermale du Soleil : Tél : 01 44 71 37 00
Thermes de Saint-Laurent-les-Bains
Tél : 04 66 69 72 72. Fax : 04 66 69 72 71
E-mail : saintlaurentlesbains@chainethermale.fr
Site web : www.chainethermale.fr

SAINT-PAUL-LÈS-DAX

STATION THERMALE
40990 Landes - Altitude 12 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
Boue thermale naturelle (Terdax®) :
Mélange onctueux et plastique obtenu par maturation : imprégnation d'eau hyperthermale dans un sédiment argileux (le limon de l'Adour) et incorporation d'une phase biologique spécifique : algues thermales de Dax. « Terdax, le péloïde de Dax » est livré aux établissements thermaux dans un conditionnement particulier et hygiénisé. Il est appliqué chaud directement au contact des articulations suivant la prescription du médecin thermal.
Eaux chlorurées et sodiques : 47 °C.
Dax Therpin® :
Extrait de la térébenthine, Dax Therpin est utilisé pour les douches térébenthinées.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) :
Rhumatisme chronique dégénératif (arthrose) :
- axial : arthrose vertébrale étagée, discale, postérieure, syndrome trophostatique, complications radiculaires (sciatique, cruralgie, névralgie cervicobrachiale),
- périphérique : hanches, genoux, mains,
- chondrocalcinose et autres arthropathies microcristallines.

Rhumatismes inflammatoires :
- polyarthrite rhumatoïde,
- pseudopolyarthrite rhizomélique,
- spondylarthrite ankylosante (ou pelvispondylite),
- rhumatisme psoriasique...

Rhumatismes abarticulaires : périarthrites diverses et tendinopathies.
Suites de zona.
Suites de la chirurgie orthopédique :
- fractures, luxations, entorses,
- ostéotomies,
- prothèses,
- chirurgie du disque intervertébral.

Suites de traumatismes de l'appareil locomoteur.
Algodystrophie.
Adaptation de la cure aux douleurs chroniques et fibromyalgie.
Phlébologie (PHL) :
Insuffisance veineuse globale :
- troubles fonctionnels : lourdeur, œdème, prurit, crampes et fourmillements,
- troubles trophiques cutanés : ulcère ou séquelles d'ulcère des membres inférieurs, dermite ocre.

Maladie post-phlébitique :
- prévention des séquelles de thromboses veineuses profondes récentes ou anciennes,
- complément à la chirurgie des varices.

Traitement du double handicap : RH + PHL ou PHL + RH.

CONTRE-INDICATIONS :
Maladies en phase aiguë, grossesse, déficit immunitaire.

TECHNIQUES DE CURE :
Rhumatologie :
Applications de boue localisées ou généralisées. Bains avec aérobains. Bains avec eau courante. Douches au jet. Douches à l'eau thermale (ou bains avec douches sous-marines). Douches de forte pression en piscine. Douches térébenthinées. Étuves locales pour les mains et les pieds. Hydromassages. Massages. Rééducation en piscine thermale.
Programme d'éducation thérapeutique du patient :
- ETP Fibr'eaux pour patients fibromyalgiques ;
- ETP Éduc'arthrose pour arthrose des membres.

Phlébologie :
Parcours de marche en piscine. Aérobains. Douches sous-marines. Bains carbo-gazeux. Pulvérisation des membres. Massages manuels.
5 programmes d'éducation à la santé :
Arthrose, fibromyalgie, lombalgie, ostéoporose et insuffisance veineuse chronique.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mi-janvier à mi-décembre.
Groupe Thermes Adour.
Tél : 05.58.90.60.85. Site web : www.thermes-dax.com
3 établissements thermaux : Thermes de Christus, Thermes des Chênes, Thermes Sourcéo (avec hébergements directement reliés aux thermes).

DOCUMENTATION :
Office du tourisme et du thermalisme :
BP 177. 40104 Dax cdx
Tél : 05 58 56 86 86
Site web : www.dax-tourisme.com
E-mail : info@dax-tourisme.com

SALIES-DE-BÉARN

STATION THERMALE
64270 Pyrénées-Atlantiques - Altitude 57 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux chlorurées sodiques fortes (NaCl : 250 g/l), magnésiennes et 26 oligo-éléments.
Leur richesse en magnésium, lithium, potassium, calcium, fer, leur confère des propriétés : antalgiques, anti-inflammatoires, décontracturantes, sédatives sur les douleurs chroniques, décongestionnantes, anti-œdémateuses, stimulantes, et reminéralisantes pour l'état général.
Les eaux mères, concentré d'eau thermale extrêmement riche en minéraux et oligo-éléments, apportent une plus-value aux soins thermaux à Salies-de-Béarn.

INDICATIONS :
- Gynécologie : douleurs pelviennes, séquelles inflammatoires des métrites et des salpingites, endométriose, fibromyomes utérins, troubles circulatoires pelviens, dysménorrhée, vulvo-vaginites à répétition, adhérences postopératoires, troubles ménopausiques.
- Stérilité.
- Rhumatologie : arthrose et séquelles des traumatismes ostéo-articulaires, ostéoporose, algodystrophies.
- Troubles de croissance : pathologie ostéo-articulaire de l'enfant, énurésie.
- Forfaits « remise en forme ». Piscine ludique.

TECHNIQUES DE CURE :
Mobilisation en piscine thermale, bains et aérobains, bains et douches en immersion, douches au jet, irrigations vaginales, applications de cataplasmes de boue, compresses d'eau mère.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Durée de cure : 18 jours.
Agréée Sécurité sociale.
Établissement ouvert du 26 février au 8 décembre 2018.

DOCUMENTATION :
Salies-de-Béarn
Établissement Thermal :
BP 2. 64270 Salies-de-Béarn
Tél : 05 59 38 10 11. Fax : 05 59 38 05 84
E-mail : reservations@thermes-de-salies.com
Site web : www.thermes-de-salies.com

SALINS-LES-BAINS

STATION THERMALE ET CLIMATIQUE
39110 Jura - Altitude 370 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Eaux chlorurées sodiques fortes (200 g/l), magnésiennes.

INDICATIONS :
Rhumatologie (RH) :
- Arthrose sous toutes ses formes, rhumatismes.
- Séquelles de traumatismes ostéo-articulaires.

Troubles du développement de l'enfant (TDE) : Troubles de la croissance, énurésie.
Gynécologie (GYN) : Affections gynécologiques.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Ouverture de février à décembre.
Agréée Sécurité sociale et mutuelles.
TGV à proximité (Mouchard).

DOCUMENTATION :
Établissement thermal :
Tél : 03 84 73 04 63.
E-mail : info@thermes-salins.com
Site web : www.thermes-salins.com

SAUBUSSE-LES-BAINS

STATION THERMALE
40180 Landes - Altitude 10 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
Boues thermales naturelles végéto-minérales. Eaux thermales chlorurées sodiques (40 °C).

INDICATIONS :
- Toutes les arthroses. Arthropathies goutteuses. Spondylarthrite ankylosante. Polyarthrite chronique évolutive fixée. Périarthrite scapulo-humérale.
  Névralgies rhumatismales. Myalgies secondaires à des déséquilibres statiques. Raideurs articulaires post-traumatiques. Récupération fonctionnelle des rhumatisants opérés.
- Phlébologie.

CONTRE-INDICATIONS :
Cardiopathies décompensées, urémie, hypertension par artériosclérose confirmée, tuberculose, cancer, diabète non traité, arthrites aiguës, grossesse, phlébite récente.

TECHNIQUES DE CURE :
Cure externe :
Physiothérapie naturelle par les boues végéto-minérales hyperthermales, illutations locales multiples. Rééducation motrice en piscine. Étuve. Aérobains. Bains avec douche en immersion. Douches sous-marines. Massages sous l'eau. Piscine de marche. Couloir de marche. Bains carbogazeux.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Station ouverte de mars à novembre.
Agréée par la Sécurité sociale et le Service de santé militaire.
Station certifiée Aquacert.

DOCUMENTATION :
Établissement Thermal et Hôtel :
150, av des Bains. 40180 Saubusse
Tél : 05 58 57 40 00. Fax : 05 58 57 37 37
Site web : www.saubusse.eu

THONON-LES-BAINS

STATION THERMALE
74200 Haute-Savoie - Altitude 430 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Bicarbonatées et magnésiennes, froides, non gazeuses, faiblement minéralisées, proches de la neutralité.

INDICATIONS :
- *Rhumatologie (RH) :* arthrose vertébrale et articulaire, polyarthrites rhumatoïdes, séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, tendinites, séquelles douloureuses de l'ostéoporose.
- *Appareil digestif (AD) :* troubles digestifs fonctionnels, colopathies.
- *Maladies métaboliques :* diabète gras non insulinodépendant, obésité, surcharge pondérale, dyslipoprotéinémies, hyperuricémies.
- *Appareil urinaire (AU) :* lithiases, infections urinaires.
- *Traitement du double handicap :* (RH + AD), (RH + AU), (AD + RH) ou (AU + RH).

TECHNIQUES DE CURE :
Bain en immersion en piscine, bain avec aérobain, douches au jet, douche pénétrante, douche locale, applications de boue, piscine de mobilisation générale, étuves locales, bain de vapeur, cure de boisson.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement agréé par la Sécurité sociale.
Saison : du 12 mars au 10 novembre 2018.

DOCUMENTATION :
Valvital Thermes de Thonon-les-Bains
1, av du Parc. 74200 Thonon-les-Bains
Tél : 04 50 26 17 22. Fax : 04 50 70 15 55
E-mail : thononcure@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Centrale de réservation : Tél : 04 79 35 38 50

URIAGE

STATION THERMALE
38410 Isère - Altitude 416 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX : Eau sulfurée chlorurée sodique, isotonique au sérum sanguin, aseptique.

INDICATIONS :
- Dermatologie : psoriasis, eczémas, acné.
  Dermatoses chroniques. Prurit. Affections bucco-dentaires.
- Rhumatologie : arthroses, périarthrites, rhumatismes inflammatoires, rhumatisme psoriasique.
- ORL : rhinopharyngites, sinusites, rhinites allergiques, catarrhe tubaire, otites.
- Réhabilitation post-cancer.

CONTRE-INDICATIONS :
Épisodes aigus au cours d'une affection chronique.

TECHNIQUES DE CURE :
- Douches générales, pulvérisées et filiformes, aérobains.
- Bains hydromassants, applications de boue, étuve Berthollet, bain local mains et pieds, mobilisation en piscine, étuves générales, massages sous affusion.
- Aérosols simples et soniques, humages collectifs et individuels, pulvérisations, douches nasales, insufflations tubaires et méthode de Proëtz.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement thermal : ouvert de mars à novembre.
Institut d'hydrothérapie thermale : ouvert toute l'année.

DOCUMENTATION :
Tél : 04 76 89 10 17
E-mail : thermesuriage@wanadoo.fr
Site web : centre-thermal.uriage.com

USSAT-LES-BAINS

STATION THERMALE
09400 Ariège - Altitude 485 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Ce sont des eaux sulfatées, calciques, magnésiennes et hyperthermales (58 °C), légèrement bicarbonatées. Elles contiennent également du lithium et divers oligo-éléments. Minéralisation totale et modérée voisine de 1,4 g/litre.

INDICATIONS :
Orientations :
Affections psychosomatiques :
- Burn-out.
- Spasmophilie et dystonie neurovégétative.
- Trouble d'anxiété généralisé (TAG).
- Tous types de névroses et états dépressifs mineurs.

Neurologie :
- Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens, hémiplégie, manifestations douloureuses des syndromes centraux.
- Séquelles douloureuses post-zostériennes, névralgies.
- Fibromyalgie.

Gynécologie :
- Dysménorrhées.
- Manifestations douloureuses et inflammatoires post-opératoires.

Stages dédiés maladie de Parkinson et pathologies du terrain hypersensible.

CONTRE-INDICATIONS :
Cardiopathie, lésions rénales, maladies en évolution, états psychiatriques graves, cancers.

TECHNIQUES DE CURE :
Cure de boisson, bains, douches, aérobains, irrigations vaginales, massages sous l'eau, piscine de mobilisation, programmes d'accompagnements thérapeutiques (sophrologie, marche nordique, arthérapie, bain musical...).

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Établissement thermal ouvert de mars à novembre inclus.
Climat sédatif.
Route nationale 20. Voie ferrée Paris-Barcelone.

DOCUMENTATION :
Domaine Thermal : 09400 Ornolac-Ussat-les-Bains
Tél : 05 61 02 20 20. Fax : 05 61 05 10 60
Site web : www.thermes-ussat.com

VALS-LES-BAINS

STATION THERMALE
07600 Ardèche - Altitude 280 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX :
Bicarbonatées sodiques, calciques, magnésiennes, carbogazeuses, hypothermales.
Boues minérales : prélevées à l'émergence de la source.

INDICATIONS :
- Diabète sucré : types 1 et 2.
- Maladies nutritionnelles : obésité ; maigreur.
- Maladies métaboliques : hypercholestérolémie ; hypertryglycéridémie ; dyslipoprotéinémie ; hyperuricémie ; hyperinsulinisme et insulinorésistance.
- Affections digestives : troubles dyspeptiques ; colopathies spasmodiques ou diverticulaires.

TECHNIQUES DE CURE :
- Bain hydrominéral ou carbogazeux avec douche en immersion, cataplasmes de boue, frigithérapie.
- Douche au jet, douche générale, douche pénétrante.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
Climat méditerranéen atténué par l'altitude (280 m), environnement propice à la détente et aux sports.
Station ouverte toute l'année.

DOCUMENTATION :
15, av Paul-Ribeyre. 07600 Vals-les-Bains
Tél : 04 75 37 46 68. Fax : 04 75 37 04 63
Site web : www.thermesdevals.com
Site web : www.diabete-vals.info

VICHY

STATION THERMALE
03200 Allier - Altitude 263 m

CARACTÉRISTIQUES DES EAUX ET DES BOUES :
- Eaux bicarbonatées sodiques carbogazeuses et riches en oligo-éléments.
  5 sources sont utilisées pour la cure de boisson (2 sources froides, 3 sources chaudes).
- Boues végéto-minérales.

INDICATIONS :
- Affections rhumatismales chroniques (forfait rhumatisme RH) : arthroses (rachis, épaules, hanches, genoux) et polyarthroses ; rhumatismes abarticulaires (tendinites, périarthrites) ; séquelles de traumatismes et de fractures, séquelles d'algodystrophie, manifestations douloureuses de l'ostéoporose ; suites de chirurgie orthopédique, fibromyalgie.
- Troubles métaboliques (forfait appareil digestif AD) : hyperlipidémie, hyperuricémie, diabète non insulinodépendant, surcharge pondérale, obésité.
- Troubles fonctionnels digestifs (forfait appareil digestif AD) : reflux gastro-œsophagien, reflux duodénogastrique, gastrites et dyspepsies ; migraines avec troubles digestifs, équivalents migraineux de l'enfance ; troubles digestifs persistants après cholécystectomie ; colopathies fonctionnelles ; séquelles d'hépatites virales ou iatrogènes ; manifestations de l'allergie digestive et alimentaire.
- Double pathologie digestive et rhumatismale, surtout pour les rhumatisants ayant développé une affection œsogastroduodénale du fait de traitements anti-inflammatoires. C'est une indication très spécifique de la cure à Vichy (comprenant une orientation principale RH ou AD et une orientation secondaire RH ou AD).

TECHNIQUES DE CURE :
- Rhumatologie : cure de boisson, bain avec insufflation de gaz, douche générale au jet, douche sous immersion en piscine, douche générale à affusion, douche de forte pression sous immersion en piscine, illutation générale, compresses, sudation, bain simple, étuve Bertollaix, étuve locale, bain avec douche en immersion, piscine, massage sous l'eau.
- Maladies de l'appareil digestif : cure de boisson, bain avec aérobain, bain avec insufflation de gaz, douche locale suivie de douche générale au jet, bain avec douche en immersion, douche générale à affusion, entéroclyse, massage sous l'eau, douche intestinale.

CONTRE-INDICATIONS :
- Toutes les affections en phase aiguë ou évolutive (polyarthrite évolutive, rhumatismes inflammatoires, ulcère gastroduodénal en poussée, hépatite aiguë, cirrhoses, cholécystite).
- Insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale au stade de décompensation.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES :
La station thermale est ouverte du 29 janvier au 22 décembre 2018 et propose, outre ses cures conventionnées de 21 jours, des cures thérapeutiques de 6, 9 et 12 jours : « Prévention arthrose », « Maigrir à Vichy », « Diabète » et des programmes d'éducation thérapeutique du patient (obésité, syndrome métabolique, après cancer du sein, après chirurgie bariatrique).

DOCUMENTATION :
Vichy Thermes : BP 2138. 03201 Vichy cdx
Tél : 04 70 97 39 59.
Tél : 0 800 30 00 63 Service & appel gratuits
Fax : 04 70 30 82 99
E-mail : info@compagniedevichy.com
Site web : www.thermes-de-vichy.fr

RÉPERTOIRE DES ÉTABLISSEMENTS ET DE LEURS PRODUITS

3M France, Marchés de la Santé
Boulevard de l'Oise, 95006 Cergy-Pontoise cdx.
Tél : 01 30 31 61 61.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ADHEBAN PLUS 3M • BLENDERM 3M sparadrap • CAVILON 3M crème • CAVILON NSBF 3M • COBAN2 3M • COHEBAN 3M • DURAPORE 3M sparadrap • MEDIPORE 3M sparadrap • MEDIPORE + PAD 3M • MICROPORE 3M sparadrap • MICROPORE SILICONE 3M • Nexcare COLDHOT 3M • OPTICLUDE 3M, OPTICLUDE 3M SILICONE • PRECISE 3M agrafeuse cutanée • SCOTCHCAST 3M • SETS DE PANSEMENTS • SOFT CAST 3M • STERI-STRIP 3M • TEGADERM 3M pansement • TEGADERM ALGINATE 3M • TEGADERM FOAM 3M • TEGADERM FOAM ADHESIVE 3M • TEGADERM HYDROCOLLOID THIN 3M • TEGADERM HYDROGEL 3M • TEGADERM + PAD 3M • TEGADERM SUPERABSORBER 3M • TRANSPORE 3M sparadrap.

ABBOTT Diabetes Care
12, rue de la Couture, BP 20235, 94528 Rungis cdx.
0 800 10 11 56 Service & appel gratuits
Fax : 01 45 60 34 60.
Site web : www.freestylediabete.fr
Site web : www.freestylelibre.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FREESTYLE LANCING DEVICE II • FREESTYLE LIBRE • FREESTYLE OPTIUM : SET FREESTYLE OPTIUM NEO LECTEUR DE GLYCÉMIE, FREESTYLE OPTIUM NEO LECTEUR DE GLYCÉMIE ET DE CÉTONÉMIE, FREESTYLE OPTIUM ÉLECTRODES, FREESTYLE OPTIUM B-CÉTONES ÉLECTRODES • FREESTYLE PAPILLON : FREESTYLE PAPILLON INSULINX, FREESTYLE PAPILLON VISION, FREESTYLE PAPILLON EASY • FREESTYLE PAPILLON lancettes.

AbbVie
10, rue d'Arcueil, 94528 Rungis cdx.
Tél : 01 45 60 13 00. Fax : 01 45 60 13 01.
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél : 01 45 60 24 74 ou
0 800 00 12 89 Service & appel gratuits
Site web : www.abbvie.fr
MÉDICAMENTS
CHIROCAÏNE • DUODOPA • EXVIERA • FORENE • HUMIRA solution injectable en seringue préremplie à 40 mg/0,4 ml, stylo prérempli à 40 mg/0,4 ml et flacon pour usage pédiatrique à 40 mg/0,8 ml • KALETRA • MAVIRET • NORVIR • SEVORANE • SYNAGIS solution injectable • VENCLYXTO • VIEKIRAX.

ACM (Lab)
17, rue de Neuilly, Impasse Passoir,
92110 Clichy-La-Garenne.
Tél : 01 47 37 80 79. Fax : 01 47 37 90 88.
Site web : www.labo-acm.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACM 20 • DÉPIWHITE crème Advanced et masque • DÉPIWHITE gel contour de l'œil • DÉPIWHITE.M • DÉPIWHITE.S SPF 50+ soin photoprotecteur UVB-UVA • DUOLYS SÉRUMS : DUOLYS C.E., DUOLYS HYAL • HYDRACM • MOLUTREX • NOVOPHANE crème des ongles • NOVOPHANE gélules • NOVOPHANE shampooings : NOVOPHANE DS SHAMPOOING, NOVOPHANE K SHAMPOOING, NOVOPHANE SHAMPOOING ÉNERGISANT • SEBIONEX gamme : SEBIONEX TRIO, SEBIONEX.K • TRIGOPAX • VITICOLOR • ViTiX • VITIX comprimé.

ADARE PHARMACEUTICALS SAS
Route de Bû, 78550 Houdan.
Tél : 01 30 46 19 00.
Site web : www.adarepharma.com
MÉDICAMENTS
LACTÉOL 340 mg gélule • LACTÉOL 340 mg poudre pour suspension buvable.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
VIATOL.

ADDMEDICA (Lab)
37, rue de Caumartin, 75009 Paris.
Tél : 01 72 69 01 86. Fax : 01 73 72 94 13.
Site web : www.addmedica.com
MÉDICAMENTS
SIKLOS.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LIQUIBAND OPTIMA.

A-DERMA Laboratoires Dermatologiques (Pierre Fabre Dermo-Cosmétique)
45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Service médical, consommateur et cosmétovigilance :
E-mail : contact.aderma@pierre-fabre.com
0 825 886 745 Service 0,15 € / min + prix appel
Site web : www.aderma.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
A-DERMA AVOINE RHEALBA : ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX A TENDANCE ACNÉIQUE** ▲ **HYGIÈNE** : PHYS-AC GEL MOUSSANT PURIFIANT, PHYS-AC EAU MICELLAIRE NETTOYANTE PURIFIANTE ▲ **SOINS** : PHYS-AC PERFECT FLUIDE ANTI-IMPERFECTIONS, ANTI-MARQUES, PHYS-AC GLOBAL SOIN COMPLET ANTI-IMPERFECTIONS, PHYS-AC HYDRA CRÈME HYDRATANTE COMPENSATRICE ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE** ▲ **HYGIÈNE** : EXOMEGA GEL LAVANT ÉMOLLIENT 2 EN 1, EXOMEGA HUILE NETTOYANTE ÉMOLLIENTE, EXOMEGA GEL MOUSSANT ÉMOLLIENT ▲ **SOINS** : EXOMEGA CONTROL BAUME ÉMOLLIENT COSMÉTIQUE STÉRILE, EXOMEGA CONTROL BAUME ÉMOLLIENT, EXOMEGA CONTROL CRÈME ÉMOLLIENTE COSMÉTIQUE STÉRILE, EXOMEGA CONTROL CRÈME ÉMOLLIENTE, EXOMEGA CONTROL LAIT ÉMOLLIENT COSMÉTIQUE STÉRILE, EXOMEGA CONTROL LAIT ÉMOLLIENT, EXOMEGA CONTROL BAIN APAISANT ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX SÈCHES ET TRÈS SÈCHES** : XERA-MEGA CONFORT CRÈME NUTRITIVE ANTI-DESSÈCHEMENT ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES PEAUX FRAGILISÉES** : EPITHELIALE A.H, EPITHELIALE A.H DUO CRÈME ULTRA-RÉPARATRICE ANTI-MARQUES ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES IRRITATIONS CUTANÉES** ▲ **HYGIÈNE IRRITATIONS CUTANÉES** : DERMALIBOUR+ GEL MOUSSANT APAISANT ▲ **SOINS IRRITATIONS CUTANÉES** : CYTELIUM LOTION ASSÉCHANTE APAISANTE, CYTELIUM SPRAY ASSÉCHANT APAISANT, DERMALIBOUR+ CRÈME RÉPARATRICE ASSAINISSANTE, DERMALIBOUR+ STICK RÉPARATEUR ASSAINISSANT, DERMALIBOUR+ BARRIER CRÈME PROTECTRICE ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES DERMO-PÉDIATRIE** ▲ **HYGIÈNE DU BÉBÉ** : PRIMALBA GEL LAVANT 2 EN 1 CORPS ET CHEVEUX, PRIMALBA LAIT DE TOILETTE HYDRATANT ▲ **SOINS DU BÉBÉ** : PRIMALBA CRÈME COCON HYDRATATION 24 H, PRIMALBA CRÈME POUR LE CHANGE ◆ **HYGIÈNE, SOIN ET DÉMAQUILLAGE** ▲ **DÉMAQUILLAGE SANS RINÇAGGE, VISAGE ET YEUX** : SENSIFLUID LAIT MICELLAIRE SENSIFLUID EAU MICELLAIRE ◆ **HYGIÈNE INTIME** : DERM'INTIM PH 5,5 GEL DE TOILETTE PROTECTEUR, DERM'INTIM PH 8 GEL DE TOILETTE APAISANT ◆ **SOINS ANTI-ROUGEURS** ▲ **SENSIPHASE AR** : SENSIPHASE AR GELÉE MICELLAIRE ANTI-ROUGEURS, SENSIPHASE AR CRÈME ANTI-ROUGEURS SPF 15, SENSIPHASE AR MASQUE ANTI-ROUGEURS ◆ **SOINS PEAUX RÉACTIVES ET INTOLÉRANTES** : RHEACALM CRÈMES APAISANTES, RHEACALM CONTOUR DES YEUX APAISANT, RHEACALM LAIT MICELLAIRE APAISANT ◆ **SOINS HYDRATANTS** : HYDRALBA 24 H CRÈMES HYDRATANTES, HYDRALBA CRÈMES HYDRATANTES SPF 20 UVA 9 ◆ **LES INDISPENSABLES** ▲ **HYGIÈNE** : A-DERMA PAIN DERMATOLOGIQUE, A-DERMA GEL DOUCHE HYDRA-PROTECTEUR, A-DERMA PAIN SURGRAS, A-DERMA GEL DOUCHE SURGRAS ▲ **SOINS** : A-DERMA CRÈME DE SOIN NUTRITIVE, A-DERMA LAIT CORPS HYDRATATION 24 H, A-DERMA STICK LÈVRES, A-DERMA CRÈME MAINS ◆ **PROTECTION SOLAIRE** : PROTECT FLUIDE SPF 50+, PROTECT CRÈME SPF 50+, PROTECT SPRAY SPF 50+, PROTECT KIDS SPRAY ENFANT SPF 50+, PROTECT LAIT SPF 50+, PROTECT KIDS LAIT ENFANT SPF 50+, PROTECT-AD CRÈME SPF 50+, PROTECT-AC FLUIDE MATIFIANT SPF 50+, PROTECT A-H LAIT RÉPARATEUR APRÈS-SOLEIL.

ADVICENNE
2, rue Briçonnet, 30000 Nîmes.
Tél : 04 26 78 39 30. Fax : 04 66 21 23 35.
E-mail : infomed@advicenne.com
Site web : www.advicenne.com
MÉDICAMENTS
LEVIDCEN • LIKOZAM.

AÉROFLUX MÉDICAL INTERNATIONAL
Kernaud, 56450 Surzur.
Tél/Fax : 02 97 47 30 23.
Site web : http://www.capax.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CAPAX.

AGUETTANT (Lab)
1, rue Alexander-Fleming, 69007 Lyon.
Tél : 04 78 61 51 41. Fax : 04 78 61 09 35.
Site web : www.aguettant.com
MÉDICAMENTS
APOKINON • JUNIMIN • NUTRYELT.

AIRCAST, CEFAR, DONJOY, DR. COMFORT, EXOS, VEINAX -
Cf : **DJO France SAS.**

AIX-LES-BAINS (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : Thermes Chevalley.
10, route du Revard. 73100 Aix-les-Bains.
Tél : 04 79 35 68 66.
E-mail : aixlesbains@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

AIX-LES-BAINS-MARLIOZ (Station thermale)
Thermes d'Aix-les-Bains-Marlioz : 111, avenue de Marlioz, CS50146, 73100 Aix-les-Bains.
Tél : 04 79 61 79 61. Fax : 04 79 61 79 06.

ALCON (Lab)
4, rue Henri-Sainte-Claire-Deville,
92563 Rueil-Malmaison cdx.
Tél : 01 47 10 47 10. Fax : 01 47 10 27 70.
MÉDICAMENTS
JETREA • MIOSTAT.

ALFA WASSERMANN PHARMA -
Cf : **ALFASIGMA FRANCE.**

ALFASIGMA FRANCE
14, boulevard des Frères-Voisin,
92130 Issy-les-Moulineaux.
Tél : 01 45 21 02 69. Fax : 01 41 90 69 76.
E-mail : contact.fr@alfasigma.com
Site web : www.alfasigma.fr
MÉDICAMENTS
ANAFRANIL • BETATOP Gé • BETNESOL 4 mg/1 ml solution injectable • BETNESOL solution rectale • CALCIPRAT • CALCIPRAT vitamine D_3 1000 mg/800 UI • CALCIPRAT vitamine D_3 500 mg/400 UI • EURARTESIM • LÉVOCARNIL • LYSANXIA • MÉTÉOXANE • PARAPSYLLIUM • SIROCTID • SYNACTHÈNE • SYNACTHÈNE Retard • ZADITEN formes orales.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ESOXX ONE • SURFORTAN S.

ALK-ABELLO (Lab)
55271 Varennes-en-Argonne cdx.
Tél : 03 29 80 24 24. Fax : 03 29 80 24 34.
MÉDICAMENTS
ACARIZAX • ALLERGÈNES ALK-ABELLO • GRAZAX • JEXT.

ALLERGAN FRANCE
12, place de la Défense, 92400 Courbevoie.
Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01.
MÉDICAMENTS
GANFORT • LUMIGAN • OZURDEX • PYLERA.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
OPTIVE • OPTIVE FUSION.

ALLEVARD-LES-BAINS (Station thermale)

38580.
Établissements thermaux : BP 27.
Tél : 04 76 97 56 22.
Office du tourisme :
Tél : 04 76 45 10 11. Fax : 04 76 97 59 32.
Site web : http://www.thermes-allevard.com

ALLIANCE PHARMA FRANCE

35, rue d'Artois, 75008 Paris.
Information médicale, pharmacovigilance et information pharmaceutique :
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12.
E-mail : afrance@allianceph.com
MÉDICAMENTS
FAZOL • FLAMMAZINE • HAEMOPRESSIN • OXYPLASTINE • TRIDÉSONIT 0,05 % • VARIQUEL.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ATOPICLAIR • KELO-COTE : KELO-COTE GEL DE SILICONE, KELO-COTE SPRAY, KELO-COTE UV GEL DE SILICONE.

ALLOGA FRANCE

ZAC de Chapontin Sud.
Rue du Professeur-Dargent, 69970 Chaponnay.
Tél : 04 91 28 15 00. Fax : 04 91 28 16 41.
Site web : www.alloga.fr
MÉDICAMENTS
DENTEX • DURAPHAT • DURAPHAT suspension dentaire.

ALMAFIL

31, rue de Verdun, 68100 Mulhouse.
Tél : 03 89 44 13 59.
E-mail : almafiladv@evhr.net
Site web : www.almafil.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GYNOFIT gel vaginal à l'acide lactique • GYNOFIT gel vaginal hydratant.

ALMIRALL SAS (Lab)

1, boulevard Victor, 75015 Paris.
Tél : 01 46 46 19 20. Fax : 01 46 46 19 66.
E-mail : pharmacovigilance.fr@almirall.com
MÉDICAMENTS
ALMOGRAN • CARTREX • CEBUTID • KESTIN • KESTINLYO • MUPIDERM 2 % pommade • PRESTOLE • SOLARAZE 3 % • SPAGULAX poudre effervescente • SPAGULAX MUCILAGE PUR • VANIQA.

ALPHAPOLE (Lab)

73, rue Pierre Audry, 69009 Lyon.
Tél : 04 78 25 47 47. Fax : 04 78 25 36 82.
E-mail : alphapole@wanadoo.fr
Site web : www.alphapole.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PHYSIOMAG douleurs.

AMÉLIE-LES-BAINS (Station thermale)

66113 cdx.
Établissement thermal d'Amélie-les-Bains :
Tél : 04 68 87 99 00. Fax : 04 68 87 99 42.
E-mail : amelielesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

AMGEN SAS

18-20, quai du Point-du-Jour,
92100 Boulogne-Billancourt.
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13.
MÉDICAMENTS
ARANESP • BLINCYTO • MIMPARA comprimés • NEULASTA • NEUPOGEN • NPLATE • PARSABIV • PROLIA • VECTIBIX • XGEVA.

AMNÉVILLE-LES-THERMES (Station thermale)

Centre Thermal Saint-Eloy : BP 60099,
57363 Amnéville-les-Thermes cdx.
Tél : 03 87 70 99 43. Fax : 03 87 71 94 39.
Site web : www.cure-amneville.com

AMOENA FRANCE SAS

9, rue du Château-d'Eau,
69410 Champagne-au-Mont d'Or.
Tél : 04 72 17 08 69. Fax : 04 78 35 69 72.
Site web : amoena.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AMOENA prothèses mammaires externes, soutiens-gorge post-chirurgie du sein et de compression.

AMRING

216, boulevard Saint-Germain, 75007 Paris.
Tél : 01 58 28 16 80
MÉDICAMENTS
GYMISO.

ARGELÈS-GAZOST (Station thermale et climatique)

65400.
Tél : 05 62 97 03 24.
E-mail : contact@thermes-argeles.fr
Site web : www.thermes-argeles.fr

ARKOPHARMA (Lab)

BP 28, 06511 Carros cdx.
Tél : 04 93 29 11 28. Fax : 04 93 29 11 62.
Site web : www.arkopharma.fr
MÉDICAMENTS
ACTIVOX RHUME PÉLARGONIUM, solution buvable • ARKOGÉLULES AUBÉPINE • ARKOGÉLULES CHARBON VÉGÉTAL • ARKOGÉLULES HARPAGOPHYTON • ARKOGÉLULES VALÉRIANE.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTIVOX comprimé à sucer • ARKOGÉLULES GRIFFONIA • ARKOGÉLULES LEVURE DE RIZ ROUGE • ARKOLEVURE • ARKORELAX SOMMEIL • ARKOTOUX sirop • ARKOVITAL ACÉROLA 1000 • ARKOVITAL PUR'ENERGIE EXPERT • ARKOVITAL PUR'ENERGIE MULTIVITAMINES • ARKOVOX Comprimé à sucer arôme miel citron • ARKOVOX Spray Gorge • AZINC ÉNERGIE MAX • AZINC FORME ET VITALITÉ gélules • CHONDRO-AID ARKOFLEX EXPERT • CHONDRO-AID ARKOFLEX FORT • CYS-CONTROL Flash • CYS-CONTROL Fort • CYS-CONTROL • FORCAPIL Hair Activ • SEROXYL • SUPRAFLOR gélules • VEINOFLUX.

ARLOR NATURAL SCIENTIFIC (Lab)

Siège administratif et social :
22, allée du Château-Blanc, CS 40220,
59445 Wasquehal cdx.
Tél : 03 20 68 30 68.
Site web : www.laboratoires-ans.fr
Commerciale :
Nathalie Milville :
Tél : 03 20 68 37 99.
E-mail : nathalie.milville@labo-ans.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACNIRÉGUL • ALPHARÉGUL FEMME • ALPHARÉGUL HOMME.

ARROW GÉNÉRIQUES

26, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon.
Tél : 04 72 72 60 72. Fax : 04 72 72 60 70.
Info médic ou pharmacovigilance :
Tél : 04 72 71 63 97.
E-mail : infomed@arrow-generiques.com
Site web : www.arrow-generiques.com
MÉDICAMENTS
ACNÉTRAIT 40 mg ACNÉTRAIT Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg • BÉFIZAL • OROCAL • OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI • OROCAL VITAMINE D_3 500 mg/200 UI • SORIATANE.

ARTSANA FRANCE

Division médicale, 17-19, avenue de la Métallurgie,
93210 Saint-Denis-La-Plaine.
Tél : 01 55 93 26 48. Fax : 01 48 22 67 50.
Site web : www.picsolution.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PIC GLUCOTEST : PIC GLUCOTEST LECTEUR DE GLYCÉMIE, PIC GLUCOTEST BANDELETTES • PIC SOLUTION aiguilles INSUPEN • PIC SOLUTION autopiqueur DIGITEST • PIC SOLUTION lancettes DIGITEST.

ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS

20-26, Boulevard du Parc, CS 20073,
92521 Neuilly-sur-Seine cdx.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CONTOUR NEXT • CONTOUR NEXT ONE • CONTOUR XT • KETO-DIASTIX • MICROLET NEXT et MICROLET : MICROLET NEXT DE ASCENSIA, AUTOPIQUEUR, MICROLET DE ASCENSIA, LANCETTES COLORÉES ET SILICONÉES.

ASEPTA (Lab)

« La Ruche », 1 et 3, avenue Albert-II,
MC 98000 Monaco.
Tél : (00 377) 92 05 75 51. Fax : (00 377) 92 05 24 84.
Tx : 469325.
Site web : www.asepta.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AKILDIA : AKILDIA CRÈME MULTI-PROTECTRICE, AKILDIA LOTION DE TOILETTE SANS EAU NI RINÇAGE, AKILDIA HUILE DE BAIN CONCENTRÉE • AKILEÏNE spécialités podologiques : ◆ **AKILEÏNE ANTI-FATIGUE SOINS ROUGES** : BAUME REPOSANT AKILEÏNE, GEL FRAÎCHEUR VIVE AKILEÏNE, SPRAY FRAÎCHEUR VIVE AKILEÏNE, SELS DE BAIN DÉLASSANTS AKILEÏNE, GALETS DE BAIN EFFERVESCENTS AKILEÏNE ◆ **AKILEÏNE ANTI-PIEDS SECS SOINS BLEUS** : BAUME HYDRA-DÉFENSE AKILEÏNE, CRÈME NUTRI-RÉPARATRICE PIEDS SECS AKILEÏNE, CRÈME DE GOMMAGE AKILEÏNE, LAIT ADOUCISSANT PIEDS ET JAMBES AKILEÏNE, BAUME KÉRATO LISSANT AKILEÏNE ◆ **AKILEÏNE ANTI-TRANSPIRATION SOINS VERTS** : CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE AKILEÏNE AVEC ACTIF À VISÉE MYCOPRÉVENTIVE, CRÈME ANTI-TRANSPIRANTE KIDS 3-12 ANS AKILEÏNE, GEL DÉO ANTI-TRANSPIRANT AKILEÏNE, VAPORISATEUR DÉO ANTI-TRANSPIRANT AKILEÏNE, POUDRES ABSORBANTES-ASSÉCHANTES AKILEÏNE AVEC ACTIF À VISÉE MYCOPRÉVENTIVE ◆ **AKILEÏNE JAMBES LOURDES** : PHYTOGEL TONIDRAINANT AKILEÏNE, PHYTOSPRAY CRYODRAINANT AKILEÏNE ◆ **SOINS SPÉCIAUX** : CRÈME RÉCHAUFFANTE PIEDS FROIDS AKILEÏNE, AKILENJUR, AKILORTHO ◆ **SPORTS AKILEÏNE BIOTECHNIQUES** : START CHAUFFANT FORT AKILEÏNE, START HUILE CHAUFFANTE HYDROFUGE AKILEÏNE, SANZO LOTION NETTOYANTE AKILEÏNE, TANO LOTION TANNANTE AKILEÏNE, COLD CRÈME ANTI-FROID ET HUMIDITÉ AKILEÏNE, KIMAS MASSAGE A L'ARNICA AKILEÏNE, NOK ANTI-FROTTEMENTS AKILEÏNE, RELAX DÉFATIGANT-RÉCUPÉRATION AKILEÏNE, KOO PETITS TRAUMATISMES AKILEÏNE, GEL ICE FROID INTENSE AKILEÏNE, CLEAN GEL DOUCHE CHEVEUX ET CORPS AKILEÏNE • AKIPIC ESSENCE DE CITRONNELLE • CICALEÏNE fissures et crevasses : CICALEÏNE BAUMES MAINS-PIEDS, CICALEÏNE FILM SOIN CREVASSES, FISSURES • COUP D'ÉCLAT ◆ **LIGNE ÉCLAT** : COUP D'ÉCLAT LIFTING ÉCLAT, COUP D'ÉCLAT EAU MICELLAIRE DÉMAQUILLANTE, COUP D'ÉCLAT MOUSSE DÉMAQUILLANTE OXYGÉNANTE, COUP D'ÉCLAT CRÈME NUTRI-OXYGÉNANTE, COUP D'ÉCLAT MASQUE BEAUTÉ DU TEINT, COUP D'ÉCLAT CRÈME DE GOMMAGE DÉTOXIFIANTE ◆ **LIGNE PEAUX SENSIBLES ET RÉACTIVES** : COUP D'ÉCLAT CRÈME CONFORT PREMIÈRES RIDES, COUP D'ÉCLAT CRÈME CONFORT+ TEXTURE RICHE, COUP D'ÉCLAT SÉRUM CONTOUR DES YEUX, COUP D'ÉCLAT BASE PERFECTRICE HYDRALISSANTE, COUP D'ÉCLAT REPULPEUR INTENSE, COUP D'ÉCLAT ESSENTIAL ANTI-AGE+ RIDES + FERMETÉ, COUP D'ÉCLAT CONCENTRÉ ÉNERGÉTIQUE ANTI-AGE COLLAGÈNE MARIN, COUP D'ÉCLAT SÉRUM CONCENTRÉ ANTI-RIDES RAFFERMISSANT • ÉCRINAL : ◆ **TRAITEMENT CAPILLAIRE** : ÉCRINAL ANTI-CHUTE ANP2+, ÉCRINAL SHAMPOOING FORTIFIANT ANP2+ , ÉCRINAL LOTION FORTIFIANTE ANP2+, ÉCRINAL BAUME APRÈS-SHAMPOOING ANP2+ ◆ **HYGIÈNE CAPILLAIRE** : ÉCRINAL SHAMPOOING ULTRA DOUX AUX LIPESTERS DE SOIE ◆ **SOINS DES CILS** : ÉCRINAL MASCARA NOIR FORTIFIANT, ÉCRINAL GEL CILS-SOURCILS, ÉCRINAL CRAYON ◆ **SOINS DES ONGLES** : ÉCRINAL SOIN CROISSANCE ET RÉSISTANCE, ÉCRINAL STOP ONGLES RONGÉS VERNIS, ÉCRINAL DURCISSEUR LIQUIDE VITAMINÉ, ÉCRINAL SÉRUM RÉPARATEUR, ÉCRINAL VERNIS BASE AU SILICIUM, ÉCRINAL VERNIS SOINS COLORÉS TRAITANTS, ÉCRINAL DISSOLVANT DOUX, ÉCRINAL BAIN DISSOLVANT MOUSSE, ÉCRINAL COMPLÉMENT ALIMENTAIRE ONGLES CHEVEUX • ÉCRINAL POUX : ÉCRINAL LOTION TRAITANTE ANTI-POUX ET LENTES, ÉCRINAL SHAMPOOING ASSAINISSANT ANTI-POUX • ONYKOLEÏNE soin de l'ongle • VITA-CITRAL gamme : ◆ **VITA-CITRAL SOINS** : VITA-CITRAL SOIN HYDRA-DÉFENSE, VITA-CITRAL SOIN HYDRATANT VELOURS, VITA-CITRAL SOIN ANTI-TACHE ÉCLAIRCISSANT, VITA-CITRAL SOIN TR+ TRÈS RÉPARATEUR, VITA-CITRAL LÈVRES.

ASPEN FRANCE

100, route de Versailles, 78160 Marly-Le-Roi.
Tél : 01 39 17 70 00. Fax : 01 30 78 09 01.
E-mail : pharma@aspenpharma.eu
MÉDICAMENTS
ARIXTRA 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml, 10 mg/0,8 ml • ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml • CARBOCAÏNE • DIPRIVAN 20 mg/ml • DIPRIVAN 10 mg/ml • EMLA • EMLAPATCH • FRAXIPARINE • FRAXODI • MIVACRON • NAROPEINE 2 mg/ml, 7,5 mg/ml, 10 mg/ml • NAROPEINE 5 mg/ml • NIMBEX • ORGARAN • TRACRIUM 1 % • ULTIVA • XYLOCAÏNE 2 % • XYLOCAÏNE 5 % à la naphazoline • XYLOCAÏNE sans conservateur • XYLOCAÏNE ADRÉNALINE • XYLOCAÏNE 5 % NÉBULISEUR • XYLOCAÏNE VISQUEUSE 2 % • XYLOCARD 20 mg/ml INTRAVEINEUX solution injectable, XYLOCARD 50 mg/ml solution injectable pour perfusion.

ASTELLAS PHARMA

26, quai Charles-Pasqua, CS 90067,
92309 Levallois-Perret cdx.
Info médic : **0 800 00 86 19** Service & appel gratuits
Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00.
MÉDICAMENTS
ADVAGRAF gélule LP • BETMIGA • DIFICLIR • ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 45 mg • JOSACINE • MODIGRAF • MYCAMINE • OMEXEL LP • OMIX • ORBÉNINE gélule • ORBÉNINE injectable IV • PHOSPHALUGEL • PROGRAF • VESICARE • XTANDI capsule molle • XTANDI comprimé.

ASTRAZENECA

Tour Carpe Diem, 31, place des Corolles,
92400 Courbevoie.
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01.
MÉDICAMENTS
ALVESCO • ARIMIDEX 1 mg • ATACAND • BRICANYL LP 5 mg • BRICANYL 0,5 mg/ml injectable • BRICANYL

5 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur • BRICANYL Turbuhaler 500 µg/dose • BRILIQUE • BYDUREON • BYETTA • CASODEX • CRESTOR • EUPHYLLINE L.A. • FASLODEX • FLODIL LP • FLUENZ TETRA • HYTACAND • INEXIUM comprimé • INEXIUM granulés gastrorésistants • INEXIUM injectable • IRESSA • KOMBOGLYZE • LOGIMAX • LYNPARZA • MOPRAL • NOLVADEX • ONGLYZA • OXÉOL • PULMICORT suspension pour inhalation par nébuliseur • PULMICORT Turbuhaler • SELOKEN 100, SELOKEN LP 200 • SELOZOK LP • SYMBICORT RAPIHALER • SYMBICORT TURBUHALER • TAGRISSO • TÉNORDATE • TÉNORETIC • TÉNORMINE 50 mg et 100 mg • TÉNORMINE 5 mg/10 ml IV • XEROQUEL LP • ZESTORETIC • ZESTRIL • ZOLADEX • ZOLTUM • ZOMIG, ZOMIGORO.

Atlantic Therapeutics Ltd
Parkmore Business Park West Galway, Ireland.
Tél : 08 05 54 20 27.
Site web : www.lefitnessduperinee.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
INNOVO.

AUDISTIMPHARMA
MEDIWEB, BP 30026, 33601 Pessac.
Tél : 05 56 69 13 84.
E-mail : contact@audistimpharma.fr
Site web : www.audistimpharma.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AUDISTIM.

AULUS-LES-BAINS (Station thermale)
Thermes d'Aulus-les-Bains, Allée des Thermes,
09140 Aulus-les-Bains.
Tél : 05 61 66 36 80. Fax : 05 61 66 40 77.
E-mail : secretariat@thermes-aulus.fr
Site web : www.thermes-aulus.fr

AUVEX (Laboratoires)
3, rue André-Citroën, ZAC Champ Lamet,
63430 Pont-du-Château.
Site web : www.domespharma.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LÉRO gamme : LÉRO BASE, LÉRO DNV, LÉRO PRÉMUNIL, LÉRO RHU.

AVÈNE (Lab Dermatologiques)
45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Tél : 01 49 10 80 00.
Tél Service médical et commercial : 05 63 58 88 00.
Site web : www.eau-thermale-avene.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AVÈNE EAU THERMALE LIGNE POUR PEAUX SENSIBLES : ◆ **EAU THERMALE D'AVÈNE** : AVÈNE EAU THERMALE ◆ **AVÈNE SOINS PEAUX RÉACTIVES** : TOLÉRANCE EXTRÊME CRÈME COSMÉTIQUE STÉRILE, TOLÉRANCE EXTRÊME LAIT COSMÉTIQUE STÉRILE, TOLÉRANCE EXTRÊME ÉMULSION COSMÉTIQUE STÉRILE, TOLÉRANCE EXTRÊME MASQUE COSMÉTIQUE STÉRILE, AVÈNE CRÈME POUR PEAUX INTOLÉRANTES COSMÉTIQUE STÉRILE, AVÈNE CRÈME POUR PEAUX INTOLÉRANTES RICHE COSMÉTIQUE STÉRILE, AVÈNE LOTION NETTOYANTE POUR PEAUX INTOLÉRANTES, AVÈNE PAIN POUR PEAUX INTOLÉRANTES ◆ **AVÈNE SOINS ESSENTIELS** : ▲ **DÉMAQUILLANTS** : AVÈNE LOTION MICELLAIRE, AVÈNE LAIT DÉMAQUILLANT DOUCEUR, AVÈNE LOTION TONIQUE DOUCEUR, AVÈNE MOUSSE NETTOYANTE, AVÈNE FLUIDE DÉMAQUILLANT 3 EN 1 ▲ **SOINS VISAGE** : AVÈNE CRÈME NUTRITIVE COMPENSATRICE, AVÈNE CRÈME NUTRITIVE COMPENSATRICE RICHE, AVÈNE FLUIDE MATIFIANT, AVÈNE GELÉE GOMMANTE DOUCEUR, AVÈNE MASQUE APAISANT HYDRATANT ▲ **SOINS YEUX** : AVÈNE DÉMAQUILLANT YEUX DOUCEUR, AVÈNE SOIN APAISANT CONTOUR DES YEUX ◆ **AVÈNE SOINS HYDRATANTS** : HYDRANCE LÉGÈRE ÉMULSION PEAUX SENSIBLES, NORMALES À MIXTES, HYDRANCE RICHE CRÈME HYDRATANTE PEAUX SENSIBLES, SÈCHES À TRÈS SÈCHES, HYDRANCE OPTIMALE UV LÉGÈRE PEAUX SENSIBLES, NORMALES À MIXTES, HYDRANCE OPTIMALE UV RICHE PEAUX SENSIBLES, SÈCHES À TRÈS SÈCHES, HYDRANCE SÉRUM RÉHYDRATANT PEAUX SENSIBLES DÉSHYDRATÉES, HYDRANCE OPTIMALE LÉGÈRE HYDRATANT PERFECTEUR DE TEINT, HYDRANCE OPTIMALE RICHE HYDRATANT PERFECTEUR DE TEINT ◆ **AVÈNE SOINS ANTI-ÂGE** : ▲ **YSTHÉAL** : YSTHÉAL CRÈME ANTIRIDES, YSTHÉAL ÉMULSION ANTIRIDES, YSTHÉAL CONTOUR YEUX ET LÈVRES, YSTHÉAL INTENSE CONCENTRÉ ANTIRIDES RÉNOVATEUR DE PEAU ▲ **PHYSIOLIFT** : PHYSIOLIFT JOUR ÉMULSION LISSANTE, PHYSIOLIFT JOUR CRÈME LISSANTE, PHYSIOLIFT NUIT BAUME NUIT LISSANT RÉGÉNÉRANT, PHYSIOLIFT PRÉCISION SOIN COMBLEUR, PHYSIOLIFT YEUX RIDES, POCHES, CERNES ▲ **SÉRÉNAGE** : SÉRÉNAGE CRÈME UNIFORMISANTE NUTRI-REDENSIFIANTE SPF 20, SÉRÉNAGE CRÈME JOUR NUTRI-REDENSIFIANTE, SÉRÉNAGE CRÈME NUIT NUTRIREDENSIFIANTE, SÉRÉNAGE SÉRUM VITAL NUTRI-REDENSIFIANT, SÉRÉNAGE YEUX BAUME REGARD REVITALISANT ◆ **AVÈNE SOIN PEAUX FRAGILISÉES PAR L'ÂGE** : DENSÉAL CRÈME ◆ **AVÈNE SOINS DÉPIGMENTANTS** : D-PIGMENT LÉGÈRE, D-PIGMENT RICHE ◆ **AVÈNE SOINS PEAUX JEUNES A PROBLÈMES** : CLEANANCE EAU MICELLAIRE, CLEANANCE GEL NETTOYANT SANS SAVON, CLEANANCE MAT LOTION MATIFIANTE, CLEANANCE MASK MASQUE-GOMMAGE, CLEANANCE MAT ÉMULSION MATIFIANTE, CLEANANCE EXPERT SOIN ÉMULSION, CLEANANCE HYDRA CRÈME APAISANTE, CLEANANCE HYDRA CRÈME LAVANTE APAISANTE, CLEANANCE SPOT SOIN LOCALISÉ ◆ **AVÈNE SOIN PEAUX A TENDANCE ACNÉIQUE** : TRIACNÉAL EXPERT ÉMULSION ◆ **AVÈNE ANTIROUGEURS** : ANTIROUGEURS CLEAN LAIT NETTOYANT FRAÎCHEUR, ANTIROUGEURS JOUR CRÈME HYDRATANTE PROTECTRICE SPF 20, ANTIROUGEURS JOUR ÉMULSION HYDRATANTE PROTECTRICE SPF 20, ANTIROUGEURS FORT SOIN CONCENTRÉ ROUGEURS INSTALLÉES, ANTIROUGEURS CALM MASQUE APAISANT ◆ **AVÈNE SOINS POUR HOMME** : AVÈNE MEN MOUSSE À RASER, AVÈNE MEN CRÈME À RASER, AVÈNE MEN GEL DE RASAGE, AVÈNE MEN BAUME APRÈS-RASAGE, AVÈNE MEN FLUIDE APRÈS-RASAGE, AVÈNE MEN DERMO K, AVÈNE MEN SOIN HYDRATANT ANTI-ÂGE ◆ **AVÈNE PÉDIATRIL** : AVÈNE PÉDIATRIL MOUSSE LAVANTE, AVÈNE PÉDIATRIL CRÈME HYDRATANTE COSMÉTIQUE STÉRILE, AVÈNE PÉDIATRIL GEL CROÛTES DE LAIT, AVÈNE PÉDIATRIL EAU NETTOYANTE, AVÈNE PÉDIATRIL GEL LAVANT CORPS ET CHEVEUX, AVÈNE PÉDIATRIL COLD CREAM CRÈME ◆ **AVÈNE SOINS PEAUX SÈCHES** : AVÈNE COLD CREAM CRÈME, AVÈNE COLD CREAM PAIN SURGRAS, AVÈNE COLD CREAM GEL NETTOYANT SURGRAS, AVÈNE COLD CREAM LAIT CORPOREL NOURRISSANT ◆ **AVÈNE MAINS-LÈVRES** : AVÈNE COLD CREAM STICK LÈVRES NOURRISSANT, AVÈNE SOIN LÈVRES SENSIBLES, AVÈNE COLD CREAM BAUME LÈVRES, AVÈNE COLD CREAM BAUME LÈVRES NUTRITION INTENSE, AVÈNE COLD CREAM CRÈME MAINS CONCENTRÉE ◆ **AVÈNE SOINS PEAUX TRÈS SÈCHES** : TRIXÉRA NUTRITION NETTOYANT NUTRI-FLUIDE, TRIXÉRA NUTRITION LAIT NUTRI-FLUIDE, TRIXÉRA NUTRITION BAUME NUTRI-FLUIDE ◆ **AVÈNE SOINS PEAUX TRÈS SÈCHES SUJETTES AUX DÉMANGEAISONS DUES AU DESSÈCHEMENT CUTANÉ PEAUX ATOPIQUES** : XERACALM A.D CRÈME RELIPIDANTE COSMÉTIQUE STÉRILE, XERACALM A.D BAUME RELIPIDANT COSMÉTIQUE STÉRILE, XERACALM A.D HUILE LAVANTE RELIPIDANTE, AKÉRAT 10, AKÉRAT 30 ◆ **AVÈNE SOINS CORPORELS** : AVÈNE BODY GEL DOUCHE DOUCEUR, AVÈNE HUILE CORPORELLE, AVÈNE BODY GOMMAGE DOUCEUR, AVÈNE SOIN DÉODORANT RÉGULATEUR ◆ **CICALFATE** : CICALFATE CRÈME, CICALFATE ÉMULSION POST-ACTE, CICALFATE LOTION, CICALFATE MAINS ◆ **AVÈNE SOLAIRES** : AVÈNE SUNSIMED, AVÈNE 50+ CRÈME, AVÈNE 50+ CRÈME SANS PARFUM, AVÈNE 50+ ÉMULSION, AVÈNE 50+ ÉMULSION SANS PARFUM, AVÈNE 50+ RÉFLEXE SOLAIRE, AVÈNE 50+ CLEANANCE SOLAIRE, AVÈNE 50+ LAIT, AVÈNE 50+ SPRAY, AVÈNE ENFANT 50+ LAIT, AVÈNE ENFANT 50+ SPRAY, AVÈNE ENFANT 50+ RÉFLEXE SOLAIRE, AVÈNE 50+ STICK ZONES SENSIBLES, AVÈNE 50+ CRÈME MINÉRALE, AVÈNE 50+ CRÈME MINÉRALE ZONES SENSIBLES, AVÈNE 50+ LAIT MINÉRAL, AVÈNE COMPACT MINÉRAL 50 TEINTÉ, AVÈNE 50+ FLUIDE MINÉRAL, AVÈNE 30 CRÈME, AVÈNE 30 CLEANANCE SOLAIRE, AVÈNE 30 SPRAY, AVÈNE 30 HUILE SOLAIRE, AVÈNE 30 STICK LÈVRES, AVÈNE 20 CRÈME, AVÈNE 20 SPRAY, AVÈNE RÉPARATEUR APRÈS-SOLEIL GEL LACTÉ, AVÈNE AUTOBRONZANT - GELÉE SATINÉE ◆ **COUVRANCE** : COUVRANCE COMPACT CORRECTEURS DE TEINT SPF30 CONFORT, COUVRANCE FONDS DE TEINT FLUIDES CORRECTEURS DE TEINT SPF 20, COUVRANCE POUDRES MOSAÏQUES, COUVRANCE STICK CORRECTEUR JAUNE, COUVRANCE STICK CORRECTEUR VERT, COUVRANCE STICK CORRECTEUR CORAIL, COUVRANCE PINCEAU CORRECTEUR BEIGE, COUVRANCE CRAYONS CORRECTEURS SOURCILS, COUVRANCE MASCARA HAUTE TOLÉRANCE.

AVÈNE-LES-BAINS (Station thermale)
34260.
Établissement thermal :
Tél : 04 67 23 41 87. Fax : 04 67 23 44 71.
Site web : http://www.avenecenter.com

AX-LES-THERMES (Station thermale)
2, avenue Albert-Durandeau, 09110 Ax-les-Thermes.
Tél : 05 61 65 86 60. Fax : 05 61 65 86 58.
E-mail : thermes.ax@eurothermes.com
Site web : www.thermes-ax.com

BAGNÈRES-DE-BIGORRE-GRANDS THERMES (Station thermale)
Place des Thermes, 65200.
Établissement thermal « Les Grands Thermes » :
Tél : 05 62 95 00 23. Fax : 05 62 91 06 26.
E-mail : info@thermes-bagneres.com
Site web : www.thermes-bagneres.com

BAGNOLES-DE-L'ORNE (Station thermale et climatique)
Rue du Professeur-Louvel, BP 33, 61140.
établissement thermal :
0811 90 22 33 Service 0,05 € / appel + prix appel
E-mail : conseils@bo-resort.com
Site web : www.bo-resort.com

BAGNOLS-LES-BAINS (Station thermale)
48190 Mont-Lozère-et-Goulet.
Tél Établissement thermal : 04 66 47 60 02.
Maison de la Lozère : 4, rue Hautefeuille, 75006 Paris.
Tél : 01 43 54 26 64.
E-mail : bagnols@france48.com
Site web : www.bagnols-les-bains.com

BAILLEUL (Lab)
264, rue du Faubourg-Saint-Honoré, 75008 Paris.
Tél : 01 56 33 11 11.
MÉDICAMENTS
BIORGASEPT • CONTRACNÉ 40 mg, CONTRACNÉ Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg • CYSTINE B6 BAILLEUL • DEXATOPIA Gé • DOXYPALU • EFFEDERM • EFFICORT • ÉRYLIK • ÉRYTHROGEL • ÉRYTHROMYCINE BAILLEUL • FONGAMIL • GEL DE CALAMINE THÉRICA • KÉTREL • MINOXIDIL BAILLEUL 5 % • MINOXIDIL BAILLEUL 2 % • MYCOSKIN • ONYTEC • PSYLLIUM LANGLEBERT • ROZACRÈME • ROZAGEL • SCLÉRÉMO • TOLEXINE Gé microgranules en comprimé • TUSSIPAX • VERRUFILM.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BAILLEUL dermo-cosmétologie : ◆ **ÉTATS SQUAMEUX ET PELLICULAIRES** : CYSTIPHANE SHAMPOING ANTIPELLICULAIRE INTENSIF DS, CYSTIPHANE SHAMPOING ANTIPELLICULAIRE NORMALISANT S, CYSTIPHANE LOTION ANTIPELLICULAIRE ◆ **SOINS ANTI-CHUTE** : CYSTIPHANE SHAMPOING ANTI-CHUTE, CYSTIPHANE LOTION ANTI-CHUTE ◆ **SOINS DES PEAUX SENSIBLES SÈCHES OU FRAGILISÉES PAR DES TRAITEMENTS DERMATOLOGIQUES** : APAISAC BAUME LÈVRES NOURRISSANT, APAISAC DERMO-NETTOYANT, APAISAC ÉMULSION NETTOYANTE HYDRATANTE 24H, APAISAC CRÈME HYDRATATION INTENSE, APAISAC LAIT CORPS NOURRISSANT ◆ **SOINS DES PEAUX SENSIBLES MIXTES OU GRASSES** : APAISAC ÉMULSION PURIFIANTE ANTI-IMPERFECTIONS, APAISAC ÉMULSION MATIFIANTE HYDRATANTE ◆ **SOINS DES PEAUX SENSIBLES SUJETTES AUX ROUGEURS** : APAISAC LAIT NETTOYANT DÉMAQUILLANT, APAISAC CRÈME ANTI-ROUGEURS APAISANTE ◆ **HYGIÈNE INTIME** : FÉMILYANE GEL NETTOYANT PHYSIOLOGIQUE PH 5,5, FÉMILYANE FLUIDE APAISANT HYDRATANT PH 8 ◆ **VERGETURES** : FÉMILYANE BAUME ANTI-VERGETURES ◆ **SOINS SOLAIRES** : HYSEKE FLUIDE TRÈS HAUTE PROTECTION SPF 50+ • CYSTIPHANE BIORGA • ECOPHANE • MYCOGEL • PSORIATEC.

BAILLY-CREAT (Lab)
Chemin de Nuisement, BP 50017,
28509 Vernouillet cdx.
Tél : 02 37 65 86 20. Fax : 02 37 46 38 87
Site web : www.baillycreat.com
MÉDICAMENTS
BRULEX • PULMODEXANE • PULMOSÉRUM.

BAINS-LES-BAINS
88240.
Établissement thermal : 1, avenue du Dr Mathieu.
Tél : 03 29 36 32 04. Fax : 03 29 36 30 08.
E-mail : bainslesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

BALARUC-LES-BAINS (Station thermale)
34540.
Établissement thermal :
Tél : 04 67 51 76 01. Fax : 04 67 43 17 57.
Office du tourisme - Espace Accueil :
Tél : 04 67 46 81 46. Fax : 04 67 46 81 54.
E-mail : contact.thermes@thermesbalaruc.com
Site web : http://www.thermesbalaruclesbains.com

BARBOTAN-LES-THERMES (Station thermale)
32150 Cazaubon.
Établissement thermal :
0 825 001 977 Service 0,15 € / min + prix appel
Fax : 05 62 08 31 99.
E-mail : barbotanlesthermes@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

BARÈGES-SERS (Barzun) (Station thermale et climatique)
Établissement thermal : 65120 Barèges.
Tél : 05 62 92 68 02.
E-mail : contact@cieleo-bareges.com
Site web : www.cieleo-bareges.com

BAUERFEIND FRANCE,
BP 59258, 95957 Roissy CDG cdx.
Tél : 01 48 63 28 96. Fax : 01 48 63 29 63.
Site web : www.bauerfeind.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CALIGALOC • GENUTRAIN • LORDOLOC • MANULOC • MANULOC RHIZO • VENOTRAIN ULCERTEC • VISCOHEEL.

BAXALTA France SAS - Cf : SHIRE FRANCE.

BAXTER SAS
4 bis, rue de la Redoute, 78280 Guyancourt.
Tél : 01 34 61 50 50. Fax : 01 34 61 50 25.
Tél Information médicale : 01 34 61 51 41.
MÉDICAMENTS
EXTRANEAL.

BAYER HEALTHCARE
Parc Eurasanté, 220, avenue de la Recherche,
59373 Loos cdx.
Tél Standard : 03 28 16 34 00. Fax : 03 28 16 39 00.
Site web : www.bayer.fr
Info Med/Pharmacovigilance :
Tél Vert : 08 00 87 54 54.
Service clients :
E-mail : bhc.scl@bayer.com
Tél : 03 28 16 34 34. Fax : 03 28 16 39 34.
MÉDICAMENTS
ADALATE 10 mg • ADALATE 20 mg LP • ANDROCUR 100 mg • ANDROCUR 50 mg • ANDROTARDYL • ANGELIQ • ASPIRINE PROTECT 300 mg • ASPIRINE PROTECT 100 mg • BETAFERON • BILTRICIDE • CHRONADALATE LP 30 mg • CIFLOX formes orales • CIFLOX solution pour perfusion • CLIMÈNE • CLIMODIENE • DIANE 35 • EYLEA • GADOVIST • GASTROGRAFINE • GLUCOR 50 mg et 100 mg • ILOMÉDINE • IZILOX comprimé • IZILOX solution pour perfusion • JASMINE • JASMINELLE • JASMINELLE-CONTINU • JAYDESS • KOGENATE BAYER • KOVALTRY • KYLEENA • LEVITRA comprimé pelliculé • LEVITRA comprimé orodispersible • MÉLIANE • MELODIA • MIRENA • NALADOR 500 • NEBIDO • NEXAVAR • NIMOTOP 30 mg • NIMOTOP 10 mg/50 ml • NOCTAMIDE • PRITOR • PRITORPLUS • PROGESTÉRONE RETARD PHARLON • PROGYNOVA 2 mg • PROGYNOVA 1 mg • QLAIRA • STIVARGA • ULTRAVIST 370 • ULTRAVIST 300 • UNIFLOX • VENTAVIS • VISANNE • XARELTO 15 mg et 20 mg • XARELTO 10 mg • XOFIGO 1100 kBq/mL • YAZ.

BAYER HEALTHCARE (Division Consumer Health)
33, rue de l'Industrie, 74240 Gaillard.
Tél Vert Clients pharmacies : 08 00 44 29 31.
Tél Service Clients grossistes et Hôpitaux :
03 28 16 34 34.
Tél Vert Info Médic/Pharmacovigilance :
08 00 87 54 54.
MÉDICAMENTS
ACTRON • ALEVETABS • ALKA-SELTZER • ASPIRINE DU RHÔNE 500 mg • ASPRO 500 EFFERVESCENT • ASPRO 320 mg comprimé • ASPRO CAFÉINE • ASPROFLASH 500 mg comprimé • BECOZYME • BÉFLAVINE • BEPANTHEN 5 % crème • BEPANTHEN 5 % pommade • BÉPANTHÈNE • BEROCCA • BIOTINE BAYER • BISEPTINE • BISEPTINESPRAID • CALCIDIA 1,54 g • CLARITYNE comprimé • CLARITYNE sirop • COLOPEG • DELIPROCT • ELEVIT VITAMINE B9 • EUPHYTOSE • FINACEA 15 % • GURONSAN comprimé effervescent • LAROSCORBINE comprimé à croquer sans sucre • LAROSCORBINE comprimé effervescent comprimé effervescent sans sucre • LAROSCORBINE solution injectable • MADÉCASSOL crème 1 % • MOPRALPRO • MYCOHYDRALIN comprimé vaginal • MYCOHYDRALIN crème • NÉRISONE • NÉRISONE C • POLARAMINE comprimé • RENNIE, RENNIE SANS SUCRE • RENNIE ORANGE • RENNIE DÉFLATINE SANS SUCRE • RENNIELIQUO SANS SUCRE • SKINOREN 20 % • TRANSIPEG • TRANSIPEGLIB • ULTRAPROCT • VITAMINES B1-B6 BAYER.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BEROCCABOOST • BEROCCAPEPS • BEROCCA-SPORT • DERM HYDRALIN • EUPHYTOSENUIT • HYDRALINBalance • HYDRALINFLORA • HYDRALINGYN Crème-gel apaisante • HYDRALIN GYN • HYDRALIN lubrifiant • HYDRALIN Quotidien, HYDRALIN Fillette, HYDRALIN Mademoiselle • HYDRALIN SÉCHERESSE • HYDRALINTEST • SUPRADYN BOOST • SUPRADYN INTENSIA • SUPRADYN MAGNÉSIA • SUPRADYN RECHARGE 50 +.

BAYER HEALTHCARE DIVISION DIABETES CARE -
Cf : **ASCENSIA DIABETES CARE FRANCE SAS.**

BD (Becton Dickinson)
11, rue Aristide-Bergès, ZI des Îles, BP 4,
38801 Le Pont-de-Claix cdx.
Tél : 04 76 68 36 36.
Site web : bd.com/fr/diabetes/
Site web : bd.com/bdandme
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BD MICRO-FINE+ lancettes • BD MICRO-FINE+ seringues • BD MICRO-FINE ULTRA • BD MICROTAINER lancettes.

BERTHEMONT-LES-BAINS (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : BP 32, 06450 Roquebillière.
Tél : 04 93 03 47 00.
E-mail : berthemont@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

BESINS INTERNATIONAL (Lab)
13, rue Périer, 92120 Montrouge.
Tél : 01 42 31 30 30. Fax : 01 42 31 30 31.
MÉDICAMENTS
ANDRACTIM • ANDROGEL 25 mg et 50 mg • ANDROGEL 16,2 mg/g • ANTIGONE Gé • ERAPYL Gé 50 mg • GYNOPURA Gé LP 150 mg • GYNOPURA Gé 1 % • ŒSTRODOSE • PROGESTAN Gé • PROGESTOGEL • THAÏS SEPT • TROPHIGIL • UTROGESTAN.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CYSTERA Premium • GYNOPHILUS capsule vaginale • GYNOPHILUS LP comprimé vaginal • GYNOPHILUS gel moussant • GYNOSEA • GYNOSITOL • INVERSION femme • PERCUTALGIN' PHYTO.

BI PHARMA
75, avenue Parmentier, 75011 Paris.
E-mail : contact@bipharma.net
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AFTAMED gamme.

BIOCODEX
7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly.
Tél : 01 41 24 30 00. Fax : 01 41 24 30 01.
Site web : http://www.biocodex.fr
MÉDICAMENTS
ACUPAN • ALGOTROPYL • ARTISIAL • BIODALGIC Gé • CIRCADIN • COLLYRE BLEU LAITER • DÉCALOGIFLOX • DIACOMIT • DIFRAREL 100 • DIFRAREL E • DIMÉTANE SANS SUCRE • DOLENIO • EPTAVIT • HYDROCORTISONE BIOCODEX • LOGIFLOX • MÉGAMYLASE • MELAXIB pâte orale en sachet • MELAXOSE pâte orale en pot • MOCLAMINE 150 mg • MUXOL • OKIMUS • OMEZELIS • OTIPAX • STIMOL solution buvable • STIMOL 1 g poudre effervescente pour solution buvable • STRESAM • SUXAMÉTHONIUM BIOCODEX • TRONOTHANE • ULTRALEVURE 200 mg • ULTRA-LEVURE 100 mg • ULTRA-LEVURE 50 mg.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALFLOREX • BIFIBABY • DIFRAVISION • PACIDOL • SYMBIOSYS CYSTALIA • SYMBIOSYS DEFENCIA gamme : SYMBIOSYS DEFENCIA ADULTE, SYMBIOSYS DEFENCIA ENFANT • ULTRA-BABY .

BIODIM (Lab)
84, rue de Grenelle, 75007 Paris.
Tél : 01 53 63 42 90. Fax : 01 45 48 48 44.
Contact pharmacovigilance :
E-mail : pvbiodim@pharmaomnium.com
MÉDICAMENTS
CELOCURINE • COLPRONE • MÉTHOTREXATE BIODIM • SÉRESTA • TÉMESTA • UTEPLEX.

BIOGARAN (Lab)
15, boulevard Charles-de-Gaulle,
92707 Colombes cdx.
Tél : 01 55 72 41 00. Fax : 01 55 72 42 00.
MÉDICAMENTS
REMSIMA • TRUXIMA.

BIOGEN France SAS
« Le Capitole », 55, avenue des Champs-Pierreux,
92012 Nanterre cdx.
Tél : 01 41 37 95 95. Fax : 01 40 97 00 18.
Tél Vert Info médic et Pharmacovigilance :
08 00 84 16 64.
Site web : www.biogen-france.fr
MÉDICAMENTS
AVONEX • FAMPYRA • PLEGRIDY • TECFIDERA • TYSABRI.

BIOHEALTH ITALIA
Corso Francia 233, D 10098 Rivoli, Turin (Italie).
E-mail : info@biohealth.it
Site web : www.biohealth.it
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LITHOS formule retard • LITHOSOLV.

BioMarin Europe Ltd
10, rue de Rome, 75008 Paris.
Tél : 01 40 07 52 75. Fax : 01 40 07 52 76.
E-mail : biomarinfr@bmrn.com
MÉDICAMENTS
KUVAN.

BIOPHYTAROM - BIODEV GROUP SA (Lab)
70, Grand-Rue, BP 192,
L-2011 Luxembourg (Luxembourg).
Tél : 352 26 73 89 80.
E-mail : biodevgroup@aol.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BOSEPHYCA • GANODERMAX • HERICIMAX • MEGABASE • UBIQUIBIOL.

BIOPROJET Pharma
9, rue Rameau, 75002 Paris.
Tél : 01 47 03 66 33. Fax : 01 47 03 66 30.
Site web : www.bioprojet.com
MÉDICAMENTS
ANAPEN • CLASTOBAN 800 mg comprimé pelliculé • Helicobacter Test INFAI • REMODULIN • TIORFAN 100 mg gélule • TIORFAN poudre orale en sachet-dose 30 mg Enfants, 10 mg Nourrissons • TIORFANOR • TIORFAST • WAKIX.

BIORGA - Cf : BAILLEUL (lab).

BIOTECH INDUSTRY
43, boulevard Joseph-II, L-1840 Luxembourg.
Grand Duché du Luxembourg.
Tél : 00 352 26 25 94 62.
E-mail : contact@biotech-industry.lu
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
KITO-KIT.

BIOTEST France SAS
45-47, rue d'Hauteville, 75010 Paris.
Tél : 01 84 17 56 20. Fax : 01 84 17 51 20.
Site web : www.biotest.fr
MÉDICAMENTS
ZUTECTRA 500 UI, immunoglobuline humaine de l'hépatite B.

BIVEA MEDICAL
22, avenue Ferdinand-de-Lesseps, 33610 Canéjan.
Tél : 05 57 26 09 00. Fax : 05 57 26 53 48.
E-mail : info@bivea-medical.com
Site web : www.bivea-medical.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CAYA contraception • CAYAGEL • FERTIMAX 2 • HYALOFEMME • LUNACOPINE • MANUEL ERECTION SYSTEM • OVOCYPLUS • PREMENO DUO • STOP URI.

BLÉDINA
81, rue Sans-Souci, CS 13754, 69576 Limonest cdx.
Tél : 04 74 62 63 64. Fax : 04 74 60 63 32.
Site web : www.pro.bledina.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BLÉDILAIT 1er âge, BLÉDILAIT 2e âge • BLÉDILAIT ANTI-RÉGURGITATION 1 et 2 • BLÉDILAIT CROISSANCE et CROISSANCE + • BLÉDILAIT JUNIOR • BLÉDILAIT PREMIUM 1 et 2.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
14, rue Jean-Antoine-de-Baïf, 75644 Paris cdx 13.
Information médicale et pharmacovigilance :
12, rue André-Huet, CS 20031, 51721 Reims cdx.
Tél Information médicale : 03 26 50 45 33.
Tél Pharmacovigilance : 03 26 50 47 70.
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 03 26 50 45 50. Fax : 03 26 50 46 71.
Site web : www.boehringer-ingelheim.fr
MÉDICAMENTS
ACTILYSE 10 mg, 20 mg et 50 mg • ACTILYSE 2 mg • APTIVUS • ASASANTINE LP • ATROVENT inhalation en flacon • ATROVENT inhalation en unidoses pour nébuliseur • BRONCHODUAL • CATAPRESSAN comprimé • CATAPRESSAN solution injectable • GIOTRIF • JOSIR LP • MECIR LP 0,4 mg • MÉTALYSE • MICARDIS • MICARDISPLUS • MOBIC comprimé • MOBIC solution injectable • OFEV • PERSANTINE comprimé • PERSANTINE solution injectable • PRADAXA • PRAXBIND • SIFROL, SIFROL LP une prise quotidienne • SPIOLTO RESPIMAT • SPIRIVA • SPIRIVA RESPIMAT • STRIVERDI RESPIMAT • TWYNSTA • VIRAMUNE comprimé et suspension buvable • VIRAMUNE LP.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE Médication familiale -
Cf : **sanofi-aventis France (Lab).**

BOIRON
2, avenue de l'Ouest Lyonnais, 69510 Messimy.
Tél : 04 78 45 61 00.
Service Information Boiron :
0 810 809 810 Service 0,05 € / min + prix appel
Site web : www.boiron-pro.fr
MÉDICAMENTS
ACTHÉANE • CAMILIA • DROSÉTUX • HOMÉOPTIC • OSCILLOCOCCINUM • QUIÉTUDE • STODAL • STODALINE SANS SUCRE, sirop.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
MAGNÉSIUM 300+.

BOULOU (LE) (Station thermale)
66165 cdx.
Établissement thermal :
Tél : 04 68 87 52 00. Fax : 04 68 87 52 01.
E-mail : leboulou@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

BOURBON-LANCY (Station thermale)
Établissement thermal : 5, place d'Aligre,
71140 Bourbon-Lancy.
Tél : 03 85 89 18 84. Fax : 03 85 89 25 45.
E-mail : contact@stbl.fr
Site web : www.thermes-bourbon-lancy.fr

BOURBON-L'ARCHAMBAULT (Station thermale)
03160.
Établissement thermal :
Tél : 04 70 67 07 88. Fax : 04 70 67 17 27.
E-mail : bourbonlarchambault@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

BOURBONNE-LES-BAINS (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : Place des Bains, BP 15,
52400 Bourbonne-les-Bains.
Tél : 03 25 90 07 20.
E-mail : bourbonne@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

BRACCO IMAGING FRANCE
7, place Copernic, Courcouronnes, 91023 Évry cdx.
Tél (incluant ruptures d'approvisionnement) :
01 60 79 82 76. Fax : 01 60 79 82 52.
MÉDICAMENTS
IOMÉRON • IOPAMIRON • MULTIHANCE • PROHANCE • SONOVUE.

BRIDES-LES-BAINS (Station thermale)
73573.
Établissement thermal :
Tél : 04 79 55 23 44. Fax : 04 79 55 29 73.
Site web : www.thermes-brideslesbains.fr

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier, 92500 Rueil-Malmaison cdx.
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01.
Info médicale et Pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96. Fax : 01 58 83 66 98.
E-mail : infomed@bms.com
MÉDICAMENTS
COUMADINE • ELIQUIS • OPDIVO • ORENCIA • QUESTRAN • SPRYCEL • YERVOY.

BROTHIER (Lab)
41, rue de Neuilly, 92735 Nanterre cdx.
Tél : 01 56 38 30 00.
Site web : http://www.brothier.com
MÉDICAMENTS
NODEX ADULTES.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALGOSTÉRIL • COALGAN.

BRYSSICA (Lab)
Tour Europa, avenue de l'Europe, 94320 Thiais.
Tél : 06 09 65 21 26.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BRYSSICA gamme : BRYSSIDINE, CYSTOP, GLUCARTHROZ 750, SELOMEGA 3, TRANSALGIC.

b.s.a. (Lab)
81, rue de Sans-Souci, 69760 Limonest.
Tél : 04 81 10 42 00.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GALLIA BÉBÉ EXPERT ACTION-COLIQUES • GALLIA BÉBÉ EXPERT ANTI-RÉGURGITATIONS 1 et 2 • GALLIA BÉBÉ EXPERT DIARGAL • GALLIA BÉBÉ EXPERT FORTéma • GALLIA BÉBÉ EXPERT GUMILK • GALLIA BÉBÉ EXPERT HA 1 et 2 • GALLIA BÉBÉ EXPERT LACTOFIDIA • GALLIA BÉBÉ EXPERT NUTRIprem • GALLIA BÉBÉ EXPERT PRÉ-GALLIA • GALLIA CALISMA 1 et 2 • GALLIA CALISMA CROISSANCE • GALLIA CALISMA RELAIS DE L'ALLAITEMENT 1 et 2 • GALLIA JUNIOR • GALLIAGEST CROISSANCE • GALLIAGEST PREMIUM 1 et 2.

BSN-RADIANTE - Établissement secondaire
Produits Radiante et Jobst.
3, rue d'Arsonval, 86100 Châtellerault.
Tél : 05 49 21 40 91. Fax : 05 49 02 06 98.
E-mail : lymphologie@bsnmedical.com
E-mail : chatellerault@bsnmedical.com
Site web : www.radiante.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTIMOVE Rhizo Forte • ACTIMOVE Tutor Pro • BIPLATRIX • CO-PLUS avec ou sans latex • CUTICELL Classic • CUTIMED HYDROCONTROL • CUTIMED SORBION • DELTA-CAST gamme : DELTA-CAST ELITE, DELTA-CAST SOFT • DELTA DRY • DELTA-LITE PLUS • EXTENSOPLAST • HYPAFIX, HYPAFIX transparent • JOBST ELVAREX gamme • JOBST FARROWWRAP • JOBST RELAX • LEUKOMED gamme • LEUKOPOR • LEUKOSAN STRIP • RADIANTE gamme • TENSOPLAST • TENSOPLUS.

BSN-RADIANTE SAS - Siège social
Produits BSN medical.
57, boulevard Demorieux, 72058 Le Mans cdx 2.
Tél : 02 43 83 40 40. Fax : 02 43 83 40 41.
E-mail : infos.produits.france@bsnmedical.com
Site web : www.bsnmedical.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTIMOVE Rhizo Forte • ACTIMOVE Tutor Pro • BIPLATRIX • CO-PLUS avec ou sans latex • CUTICELL Classic • CUTIMED HYDROCONTROL • CUTIMED SORBION • DELTA-CAST gamme : DELTA-CAST ELITE, DELTA-CAST SOFT • DELTA DRY • DELTA-LITE PLUS • EXTENSOPLAST • HYPAFIX, HYPAFIX transparent • JOBST ELVAREX gamme • JOBST FARROWWRAP • JOBST RELAX • LEUKOMED gamme • LEUKOPOR • LEUKOSAN STRIP • RADIANTE gamme • TENSOPLAST • TENSOPLUS.

C.A.G Pharma
8, rue de la Source, 92310 Sèvres.
Tél/Fax : 01 46 23 84 50.
Site web : www.cagpharma.com
MÉDICAMENTS
ALPAGELLE.

CALEDEN (Thermes de)
BP 21, 27, avenue Georges-Pompidou,
15110 Chaudes-Aigues.
Tél : 04 71 23 51 06. Fax : 04 71 23 58 46.
E-mail : info@caleden.com
Site web : http://www.caleden.com

CAMBO-LES-BAINS (Station thermale et climatique)
64250.
Établissement thermal : 5, avenue des Thermes.
0 820 003 535 Service 0,12 € / min + prix appel
Fax : 05 59 29 38 13.
E-mail : cambolesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

CAPVERN-LES-BAINS (Station thermale)
65130.
Tél : 05 62 39 00 02. Fax : 05 62 39 14 70.
E-mail : thermes-capvern@orange.fr
Site web : www.thermes-de-capvern.fr

CASTELJALOUX (Station thermale)
47700. La Bartère
Tél : 05 53 20 59 00.
E-mail : thermes.casteljaloux@eurothermes.com
Site web : www.thermes-casteljaloux.com

CASTÉRA-VERDUZAN (Station thermale)
32410.
Établissement thermal :
Tél : 05 62 68 00 00. Fax : 05 62 68 00 32.
Site web : www.thermes-gers.com
Office du tourisme :
Tél : 05 62 64 24 45.
Site web : www.tourisme-coeurdegascogne.com
Mairie :
Tél : 05 62 68 13 11.

CAUTERETS (Station thermale et climatique)
65110.
Thermes de Cauterets, BP 80, avenue du Dr Domer,
65112 Cauterets cdx.
Tél : 05 62 92 51 60. Fax : 05 62 92 59 03.
Tél Office du tourisme : 05 62 92 50 50.
E-mail : reservation@thermesdecauterets.com
Site web : http://www.thermesdecauterets.com

CCD (Lab)
48, rue des Petites-Écuries, 75010 Paris.
Tél : 01 44 95 14 95. Fax : 01 44 95 17 81.
E-mail : infomed@ccdlab.com
Site web : www.laboratoire-ccd.fr
MÉDICAMENTS
ACIDE FOLIQUE CCD 5 mg • ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg • SPOTOF Gé .
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BACTIGYN • Feminic U • GYNDELTA • GYNDELTA PRIM • GYNELLE 375 • MÉNOCIA 12/12 • NT 380 Standard et NT 380 Short • OLIGOBS gamme : OLIGOBS PROCRÉA.F, OLIGOBS PROCRÉA.M, OLIGOBS GROSSESSE, OLIGOBS GROSSESSE OMÉGA 3, OLIGOBS GROSSESSE FER, OLIGOBS M, OLIGOBS ALLAITEMENT • OROGYN • OXENS • UT 380 Short et UT 380 Standard.

CELGENE (Lab)
Tour EQHO, 2, avenue Gambetta,
CS 60055, 92066 Paris La Défense cdx.
Tél Info médicale, Pharmacovigilance
et Réclamations qualité : 0 800 88 13 28.
MÉDICAMENTS
OTEZLA.

CETEM - Cf : **ÉLERTÉ.**

C G D (Cie Générale de Diététique) - YALACTA (Lab)
97, rue du Général-Moulin, 14050 Caen cdx.
Tél : 02 31 73 33 67. Fax : 02 31 73 91 44.
E-mail : yalacta@wanadoo.fr
Site web : www.yalacta.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
VIT'ALLIUM CV • YALACTA : FERMENTS POUR YAOURT, FERMENTS POUR KÉFIR, LACTALINE FERMENT POUR FROMAGE BLANC, PREVENTUS, SANO-GASTRIL, SECURIL, STABILIUM 200.

CHAIX ET DU MARAIS (Lab)/ CDM LAVOISIER
7, rue Pasquier, 75008 Paris.
Tél : 01 55 37 83 83. Fax : 01 55 37 83 84.
Site web : www.lavoisier.com
MÉDICAMENTS
BICARBONATE DE SODIUM LAVOISIER 1,4 % • CHLORURE DE POTASSIUM LAVOISIER • CHLORURE DE SODIUM LAVOISIER 0,9 % • CHLORURE DE SODIUM HYPERTONIQUE LAVOISIER 10 % et 20 % • EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES LAVOISIER • GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER solution injectable • GLUCOSE LAVOISIER 30 % • GLUCOSE LAVOISIER 5 % et 10 % • MORPHINE chlorhydrate LAVOISIER • MORPHINE sulfate LAVOISIER.

CHALLES-LES-EAUX (Station thermale)
73190.
Établissement thermal :
Tél : 04 79 71 06 20
ou
0 800 015 386 Service & appel gratuits
Fax : 04 79 71 06 29.
E-mail : challesleseaux@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

CHÂTEL-GUYON (Station thermale)
63140.
Resort Thermal de Châtel-Guyon RTC.
Thermes de Châtel-Guyon : BP 51.
Tél : 04 73 86 00 08. Fax : 04 73 86 09 30.
E-mail : contact@thermesdechatel-guyon.fr
Site web : www.thermesdechatel-guyon.fr

CHAUVIN (BAUSCH & LOMB) Lab
416, rue Samuel-Morse, CS 99 535,
34961 Montpellier cdx 2.
Tél : 04 67 12 30 30. Fax : 04 67 12 30 31.
MÉDICAMENTS
ALLERGIFLASH • ARTELAC • ATÉBÉMYXINE • CARTÉOL • CARTÉOL LP • CATARSTAT • CÉBÉMYXINE • CÉRULYSE • CROMOFREE • CROMOPTIC • CUTERPÈS • DÉSOMÉDINE collyre en solution • DÉSOMÉDINE solution pour pulvérisation nasale • EMERADE • FRAKIDEX • HEC • INDOCOLLYRE • LACRINORM • LEVOFREE • LÉVOPHTA • LIPOSIC • OPHTACALMFREE • VITAMINE B12 CHAUVIN • YELLOX.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PRESERVISION 3.

CHEPLAPHARM France
105, rue Anatole-France, 92300 Levallois-Perret.
Tél : 01 73 44 67 16. Fax : 01 73 44 67 18.
Site web : www.cheplapharm.com
MÉDICAMENTS
ENDOTELON 150 mg • ETIOVEN 30 mg • KREDEX • POLY-KARAYA • URSOLVAN • XENICAL.

CHIESI SAS
17, av de l'Europe, 92270 Bois-Colombes.
Tél : 01 47 68 88 99. Fax : 01 43 34 02 79.
Site web : www.chiesi.fr
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 10 25 81 Service & appel gratuits
MÉDICAMENTS
BECLOJET • BECLOSPIN • BECLOSPRAY • CÉTORNAN 10 g • CÉTORNAN 5 g • CUROSURF • CYCLADOL • DIVARIUS • ENVARSUS LP • FORMOAIR • FORMODUAL • INNOVAIR 200/6 µg • INNOVAIR 100/6 µg • INNOVAIR NEXTHALER 200/6 µg • INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg • IPERTEN • ISOBAR • RINOCLÉNIL.

CHUGAI PHARMA FRANCE (Lab)
Tour Franklin, Arche Sud, 100/101, Quartier Boieldieu,
92042 Paris-La Défense cdx.
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 56 37 05 20. Fax : 01 56 37 05 40.
Site web : www.chugai.fr
MÉDICAMENTS
GRANOCYTE 13 ou 34.

CLS PHARMA
8, rue du Bac, 92150 Suresnes.
Tél : 01 40 99 06 95. Fax : 01 42 04 15 83.
E-mail : labo@clspharma.fr
Site web : www.clspharma.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DELBIASE comprimé • DELBIASE crème • HYDROCLONAZONE.

CODEXIAL Laboratoire Dermatologique
11, rue du Bois-de-la-Champelle,
54500 Vandœuvre-lès-Nancy.
Tél : 03 83 41 25 42. Fax : 03 83 41 21 34.
Site web : www.codexial.com
MÉDICAMENTS
TOPISCAB 5 %, crème.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CALMISCAB • CODEXIAL : ◆ **EXCIPIENTS DERMATOLOGIQUES (MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE) :** CODEXIAL POMMADE, CODEXIAL COLD CREAM, CODEXIAL CÉRAT DE GALIEN MODIFIÉ, CODEXIAL COLD CREAM FLUIDE, CODEXIAL OBASE, CODEXIAL OBASE FLUIDE, CODEXIAL GLYCÉROLÉ ◆ **DERMOCOSMÉTIQUES :** CODEXIAL DERMO-NETTOYANT VISAGE, CODEXIAL SOIN LAVANT SURGRAS, CODEXIAL PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS, CODEXIAL SOIN LÈVRES, CODEXIAL BAUME RÉPARATEUR, CODEXIAL BAUME MAINS RÉPARATEUR, CODEXIAL ÉMULSION RELIPIDANTE, CODEXIAL PÂTE DERMIQUE • EFFASUN : ◆ **DERMOCOSMÉTIQUES :** EFFASUN SÉRUM DÉPIGMENTANT INTENSIF, EFFASUN CRÈME DÉPIGMENTANTE ◆ **EXCIPIENTS DERMATOLOGIQUES :** EFFASUN HYDROQUIN FLUIDE, EFFASUN HYDROQUIN • ENVIROSCAB • NEOLISS : NEOLISS 5 EAU MATIFIANTE, NEOLISS 10 CRÈME, NEOLISS 15 ÉMULSION, NEOLISS 20 GEL, NEOLISS 25 LOTION, NEOLISS PLUS VISAGE, NEOLISS PLUS CORPS, NEOLISS PEELINGS SUPERFICIELS, NEOLISS SOLUTION NEUTRALISANTE.

CODIFRA (Lab)
18, avenue Dutartre, 78150 Le Chesnay.
Tél : 01 39 23 89 20. Fax : 01 39 43 96 59.
Site web : www.codifra.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTYFERIL • ACTYFILUS • CODIFLEX • EXPURYL • MAGALITE • NORMACARDIO • NORMAFILUS • NORMALITE 1000 • NORMALITE 1000 GROSSESSE • NORMALITE SOMMEIL • PERMAFLORE • SAFRALITE.

COLOPLAST (Lab)
Les Jardins du Golf, 6, rue de Rome,
93561 Rosny-sous-Bois cdx.
Tél : 01 56 63 18 00. Fax : 01 56 63 18 07.
Site web : www.pro.coloplast.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BIATAIN Adhesive, Adhesive Sacrum, Adhesive Talon, Non-Adhesive, Soft-Hold • BIATAIN Alginate pansement et mèche • BIATAIN SILICONE Sacrum, Talon et Multisite et BIATAIN SILICONE LITE • COMFEEL PLUS Transparent, Opaque, Contour, Plaque Mousse • PHYSIOTULLE • PURILON Gel.

CONTREXÉVILLE (Station thermale)
Thermes de Contrexéville. Galerie thermale
88140 Contrexéville.
Tél : 03 29 08 03 24. Fax : 03 29 08 69 13.
E-mail : info@thermes-contrexeville.fr
Site web : www.spa-contrexeville.fr

CONVATEC
Immeuble Le Sigma, 90, boulevard National,
92250 La Garenne-Colombes.
Tél : 01 56 47 18 00. Fax : 01 47 78 40 00.
ConvaTel : 08 00 35 84 80.
Site web : www.convatec.fr
E-mail : convatec.france@convatec.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AQUACEL Ag • AQUACEL EXTRA • AQUACEL Foam • DUODERM pansements hydrocolloïdes stériles • DuoDERM Hydrogel • FOAM Lite CONVATEC.

COOPER
(Coopération Pharmaceutique Française)
77020 Melun cdx.
Tél : 01 64 87 20 00. Fax : 01 64 87 20 87.
Site web : www.cooper.fr
MÉDICAMENTS
CITRATE DE CAFÉINE COOPER • DAKIN COOPER STABILISÉ • MAG 2 SANS SUCRE 122 mg solution buvable • MAGINJECTABLE • MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER injectable 10 mg/ml • OPTICRON • SCOPOLAMINE COOPER.

COOPÉRATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE - Cf : **COOPER.**

Laboratoire d'aromathérapie COSBIONAT
1, rue de Mons, BP 70094, 41106 Vendôme cdx.
Tél : 02 54 23 14 14.
Site web : www.docteurvalnet.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CLIMAROME • DYNAROME • FLEXAROME • TÉGAROME.

CRANSAC-LES-THERMES (Station thermale)
12110.
Établissement thermal :
Tél : 05 65 63 09 83. Fax : 05 65 63 28 81.
E-mail : cransaclesthermes@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

CRINEX (Lab)
BP 337, 92541 Montrouge cdx.
Tél : 01 42 53 28 51. Fax : 01 42 53 00 59.
MÉDICAMENTS
ADRIGYL • FLUOREX • FLUOSTÉROL • UVÉDOSE • UVESTÉROL vitaminé A, D, E, C.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALGOPEDOL • BACILAC BIFIDO • VINALAC .

CSL BEHRING SA
7-11, quai André-Citroën, Tour Cristal, 75015 Paris.
Tél : 01 53 58 54 00. Fax : 01 53 58 56 83.
Site web : www.cslbehring.fr
MÉDICAMENTS
RHOPHYLAC.

CSP
76-78, avenue du Midi, CS 30077,
63808 Cournon d'Auvergne cdx.
Tél : 04 73 69 28 28. Fax : 04 73 69 93 15.
Tél Info médic et pharmacovigilance : 01 47 04 80 46.
MÉDICAMENTS
APRANAX • BICNU • DIPENTUM • ÉRYTHROCINE oral • ÉRYTHROCINE IV • ESBERIVEN FORT • FUCITHALMIC • IMMUCYST • KYTRIL comprimé • KYTRIL injectable • LUDIOMIL 25 mg et 75 mg comprimé • NATULAN • NÉO-MERCAZOLE • PAROCLINE • PAROEX • PHOSPHOSORB • RESIKALI • VARUBY • VELPHORO • VÉRATRAN.

CYTOLNAT FRANCE (Lab)
11 bis, rue Balzac, 75008 Paris.
Tél : 01 45 63 17 76. Fax : 01 53 75 05 17.
E-mail : info@cytolnat.com
Site web : www.cytolnat.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CYTOLAC crème de soin spécifique • CYTOLNAT CENTELLA • CYTOLSLIM crème amincissante et raffermissante.

DAIICHI SANKYO France SAS
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot,
92500 Rueil-Malmaison.
Standard : Tél : 01 55 62 14 60.
Info médic et pharmacovigilance :
Tél (nº Vert) : 08 00 00 87 85.
Site web : www.daiichi-sankyo.fr
MÉDICAMENTS
EFIENT • EVISTA • ICAZ LP 2,5 mg et 5 mg • LOPRESSOR 100 mg, LOPRESSOR LP 200 mg comprimés • MIOREL Gé gélule • MIOREL solution injectable.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ADANT.

DARDENNE (Chocolaterie)
Salles-et-Pratviel, 31110 Luchon.
Tél : 05 61 79 02 01. Fax : 05 61 79 69 65.
E-mail : contact@chocolatdardenne.com
Site web : www.chocolatdardenne.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CHOCOLAT DARDENNE.

DAX (Station thermale)
Office de Tourisme et du Thermalisme :
BP 177, 40104 Dax cdx.
Tél : 05 58 56 86 86. Fax : 05 58 56 86 80.
E-mail : info@dax-tourisme.com
Site web : www.dax-tourisme.com

DB PHARMA (Lab)
1 bis, rue du Cdt-Rivière, 94210 La Varenne-St-Hilaire.
Tél : 01 48 83 25 14. Fax : 01 48 83 27 57.
Site web : www.db-pharma.com
MÉDICAMENTS
AKINETON LP 4 mg • AURÉOMYCINE EVANS 3 % • AURÉOMYCINE EVANS 1 % • BÉCILAN • BÉVITINE • BUCCOBET • CANTABILINE • CUTISAN 1 % poudre pour application cutanée • DÉDROGYL • DELPRIM • FRUCTINES au picosulfate de sodium • GÉLOPECTOSE • INOFER • LEUCODININE B 10 % • MÉLADININE • NATI-K • NEUTROSES • PANCRÉLASE • PHÉNERGAN comprimé et sirop • PHÉNERGAN solution injectable • PHÉNERGAN crème • RESTRICAL • SOLUBACTER 1 % • STÉROGYL • STÉROGYL 15 « A » et « H » • TÉATROIS • TENSIONORME • ZINDACLINE .
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
APHLOÏNE P • APISERUM FORT • BIOENTÉRINE • BIOLACTYL lyophilisé • PAPAÏNE TROUETTE-PERRET • PHYTOCYCLAN • RAPHANUS S. POTIER BIOLOGIQUE • SACOLÈNE.

DELBERT (Lab)
3, villa Poirier, 75015 Paris.
Tél : 01 46 99 68 20. Fax : 09 83 62 84 24.
Site web : www.laboratoires-delbert.fr

MÉDICAMENTS
ALLERGOCOMOD.

DELIS R&D - Cf : **DB PHARMA.**

DENSMORE (Lab)
7, rue de Millo, BP 486, MC 98012 Monaco cdx.
Tél : (00 377) 93 30 20 67. Fax : (00 377) 97 70 65 67.
Site web : www.densmore.mc
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALPHA LARM • ANGIODROP • CICOLINE • CLIMÉAL • FÉMICALM • GAMETIX F • GAMETIX M • GYNELAST • KERADROP • MEMOPTIC • NAUSÉFLASH • NAVITAE • NEURODROP • OSMODROP • STÉRIBLEF Lingettes • STÉRIBLEF Mousse • SUVÉAL gamme : SUVÉAL ALLAITEMENT, SUVÉAL ANTIOXYDANT, SUVÉAL CAPILLAIRE, SUVÉAL DUO, SUVÉAL GROSSESSE/GROSSESSE FER, SUVÉAL M (MATURITÉ), SUVÉAL SICCA • SUVÉAL INTIME CRANBERRY • SUVEFRESH INTIME • SUVEGEL APAISANT • SUVEGEL IONIC • VITADROP • VITRECOR • VITRECOR.

DERGAM (Lab)
50, rue de Charonne, 75011 Paris.
Tél : 01 43 43 79 11. Fax : 01 43 07 59 22.
Site web : www.dergam.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALGIFLEX • CORVITEC • DIOPTEC • DONACLIM MÉNOPAUSE • DONALIS SÉCHERESSE DES MUQUEUSES • DOPAZIUM • DORZEN • EFFI ONAGRE 600 • SAPHREN • SPM 600 • TONIMAX • TRIOPTEC LARMES - AGE MÛR.

DETERLUB
224, avenue de la Plaine, 06250 Mougins.
Tél : 04 93 75 53 33. Fax : 04 93 75 77 51.
E-mail : info@deterlub.com
Site web : www.dermofluide.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DERMOFLUIDE fluide de rasage OdorLess • DERMOFLUIDE fluides de rasage aux huiles essentielles.

DIELEN (Lab)
50110 Tourlaville.
Tél : 02 33 23 43 90.
E-mail : contact@dielen.fr
Site web : www.dielen.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CURCUMÉGA • MAGZEN • MÉMOZAN • MOLVAL • MOLVAL FORT • OSTEOCALM.

DIEPHARMEX SA
8, avenue de Rosemont, CH 1208 Genève.
Tél : (00 41) 22 718 64 20. Fax : (00 41) 22 718 64 21.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AUDI BABY • AUDILYSE • AUDISPRAY gamme • BÉTALANE • Micro H Lingettes • Micro H Monodoses.

DIÉTÉTIQUE et SANTÉ (Lab)
BP 106, 31250 Revel.
Tél : 05 62 18 73 73. Fax : 05 62 18 74 02.
Site web : www.dietetique-bouillet.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BOUILLET enzyme lactase • BOUILLET sel diététique.

DIFFUSION TECHNIQUE FRANÇAISE (La) DTF MEDICAL
19, rue de la Presse, CS 60132,
42003 St-Étienne cdx 1.
E-mail : dtf@dtf.fr
Site web : www.dtf.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ATOMISOR générateurs d'aérosols.

DIGNE-LES-BAINS (Station thermale et climatique)
04000.
Établissement thermal :
Tél : 04 92 32 32 92.
E-mail : thermes@thermesdignelesbains.com
Régie des Thermes :
Tél : 04 92 32 32 92.
Site web : www.thermesdignelesbains.com

DINNO SANTÉ
1, rue Raoul-Follereau, 77600 Bussy Saint-Georges.
N°Cristal 09 69 393 394
APPEL NON SURTAXE
E-mail : info@dinnosante.fr
Site web : www.dinnosante.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DINNO AUTOPIQUEUR • DINNO BANDELETTES • DINNO LANCETTES : DINNO LANCETTES 30G, DINNO LANCETTES 32G, DINNO AUTOLANCETTES 26G • DINNO PAM 2.0 • DINNO PREMIER.

DIOTER (Lab)
250, route de Tiragon, 06370 Mouans-Sartoux.
Tél : 04 92 92 28 70. Fax : 04 26 23 68 07.
E-mail : infos@labodioter.com
Site web : www.laboratoiredioter.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DIOMEGA.

DIVONNE-LES-BAINS (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : 235, avenue des Thermes,
01220 Divonne-les-Bains.
Tél : 04 50 20 05 70.
E-mail : divonnecure@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

DJO France SAS
Centre Européen de Fret, 3, rue de Béthar,
64990 Mouguerre.
Tél : 05 59 52 86 90. Fax : 05 59 52 86 91.
E-mail : sce.cial@DJOglobal.com
Site web : www.DJOglobal.fr
Fabricant et distributeur d'accessoires orthopédiques et de rééducation des marques Aircast, Cefar, DonJoy, Dr. Comfort, Exos et Veinax.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AIRCAST CLASSIQUE II chevillère • DONJOY REACTION genouillère.

DUCRAY Laboratoires Dermatologiques (Lab Pierre Fabre Dermo-Cosmétique)
45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Tél Info médic à Lavaur : 05 63 58 88 00.
Fax : 05 63 58 86 66.
MÉDICAMENTS
KERAFILM • TRANSVERCID 14,54 mg/12 mm • TRANSVERCID 3,62 mg/6 mm.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ANACAPS gamme : ANACAPS PROGRESSIV SITUATIONS DURABLES, ANACAPS REACTIV SITUATIONS PASSAGÈRES • DUCRAY : ◆ **ÉTATS SÉBORRHÉIQUES DU CUIR CHEVELU :** ARGÉAL SHAMPOOING SÉBO-ABSORBANT, SABAL SHAMPOOING TRAITANT SÉBO-RÉDUCTEUR ◆ **ÉTATS SQUAMEUX CHRONIQUES :** KELUAL DS SHAMPOOING TRAITANT ANTIPELLICULAIRE, KELUAL DS CRÈME, KELUAL DS GEL MOUSSANT, KERTYOL P.S.O. SHAMPOOING, KERTYOL P.S.O. CRÈME ◆ **CROÛTES DE LAIT DU NOURRISSON :** KÉLUAL ÉMULSION ◆ **ÉTATS PELLICULAIRES :** ÉLUTION SHAMPOOING RÉÉQUILIBRANT, ÉLUTION SOIN APRÈS-SHAMPOOING ◆ **CHEVEUX TRÈS SECS ET ABÎMÉS :** NUTRICÉRAT SHAMPOOING NUTRITIF, NUTRICÉRAT MASQUE NUTRITIF ◆ **CHUTE DE CHEVEUX :** NEOPTIDE FEMMES LOTION ANTICHUTE, NEOPTIDE HOMMES LOTION ANTICHUTE, ANAPHASE+ SHAMPOOING COMPLÉMENT ANTICHUTE, ANAPHASE+ SOIN APRÈS-SHAMPOOING FORTIFIANT, CREASTIM LOTION ANTICHUTE, GEL RUBÉFIANT ◆ **USAGE FRÉQUENT :** EXTRA-DOUX SHAMPOOING USAGE FRÉQUENT ◆ **DÉMANGEAISONS DU CUIR CHEVELU :** SENSINOL SHAMPOOING TRAITANT PHYSIOPROTECTEUR, SENSINOL SÉRUM APAISANT PHYSIOPROTECTEUR ◆ **PEAUX SUJETTES AUX DÉMANGEAISONS :** SENSINOL LAIT APAISANT PHYSIOPROTECTEUR CORPS, SENSINOL HUILE LAVANTE APAISANTE ◆ **ECZÉMAS :** DEXYANE MED CRÈME RÉPARATRICE APAISANTE ◆ **PEAUX TRÈS SÈCHES ET A TENDANCE ATOPIQUE :** DEXYANE CRÈME ÉMOLLIENTE ANTI-GRATTAGE, DEXYANE BAUME ÉMOLLIENT ANTI-GRATTAGE, DEXYANE GEL NETTOYANT SURGRAS ◆ **SÉCHERESSE CUTANÉE ▲ SOINS DU VISAGE ET DU CORPS :** ICTYANE HD CRÈME ÉMOLLIENTE PEAUX TRÈS SÈCHES ET IRRITÉES, ICTYANE CRÈME ANTI-DESSÈCHEMENT CORPS, ICTYANE LAIT HYDRATANT CORPS PEAUX NORMALES À SÈCHES ▲ **SOINS DU VISAGE ET DU CORPS :** ICTYANE CRÈME MAINS ▲ **SOINS DES LÈVRES :** ICTYANE BAUME LÈVRES À L'HYDROXYDÉCINE, ICTYANE STICK HYDRATANT LÈVRES SÈCHES, ABÎMÉES ◆ **HYGIÈNE :** ICTYANE EAU MICELLAIRE HYDRATANTE VISAGE ET YEUX, ICTYANE CRÈME LAVANTE ANTI-DESSÈCHEMENT, ICTYANE PAIN DERMATOLOGIQUE SURGRAS ◆ **PEAUX RUGUEUSES ET SQUAMEUSES :** IKÉRIANE CRÈME ÉMOLLIENTE KÉRATORÉDUCTRICE ◆ **PEAUX A TENDANCE ACNÉIQUE :** KERACNYL PP CRÈME APAISANTE ANTI-IMPERFECTIONS, KERACNYL CONTROL CRÈME, KERACNYL REPAIR CRÈME, KERACNYL REPAIR BAUME LÈVRES, KERACNYL SÉRUM, KERACNYL GEL MOUSSANT, KERACNYL LOTION PURIFIANTE, KERACNYL MASQUE TRIPLE ACTION, KERACNYL STOP BOUTON, KERACNYL STICK CORRECTEUR TEINTÉ, KERACNYL MATIFIANT ◆ **TACHES BRUNES, PHOTO-VIEILLISSEMENT :** MELASCREEN UV SPF 50+, MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT SOIN GLOBAL MAINS SPF 50+, MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT SÉRUM GLOBAL, MELASCREEN PHOTO-VIEILLISSEMENT CRÈME NUIT, MELASCREEN DÉPIGMENTANT SOIN D'ATTAQUE, MELASCREEN ÉCLAT SPF 15.

EAUX-BONNES (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : Rue du Docteur-Creignou,
64440 Eaux-Bonnes.
Tél : 05 59 05 34 02.
E-mail : eauxbonnes@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

EAUX-CHAUDES (Station thermale et climatique)
64440 Eaux-Chaudes-Laruns.
Tél Établissement thermal : 05 59 05 36 36.
Fax : 05 59 05 45 57.
E-mail : eauxchaudes@orange.fr
Site web : http://www.eauxchaudes.fr

EFFIK (Lab)
Bâtiment « Le Newton », 9-11, rue Jeanne-Braconnier,
92366 Meudon-la-Forêt.
Tél : 01 41 28 20 20. Fax : 01 41 28 20 19.
Site web : www.effik.fr
MÉDICAMENTS
BÉAGYNE Gé • ESTIMA Gé 100 mg et 200 mg • FERTIFOL • LOMEXIN capsule molle vaginale • LOMEXIN crème • NATECAL VITAMINE D_3 • TEGLUTIK • TERLOMEXIN • TRIAFEMI.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AINARA gel hydratant vaginal • GÉLIOFIL Classic • GYNÉFAM ALLAITEMENT • GYNÉFAM ORO • GYNÉFAM PLUS et GYNÉFAM PLUS XL • GYNEFFIK 2.0 • POLYBACTUM • ZELESSE.

EFFINOV (Lab)
9, rue de la Cardonnière, 56100 Lorient.
Tél : 02 97 83 60 94. Fax : 02 97 78 19 53.
E-mail : contact@effinov-nutrition.fr
Site web : www.effinov-nutrition.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CASTASE • LIFINOV • POLYDOL.

EG LABO (Laboratoires EuroGenerics)
12, rue Danjou, 92517 Boulogne-Billancourt cdx.
Tél : 01 46 94 86 86.
MÉDICAMENTS
ELDISINE • KENDIX • ONCOVIN • VELBÉ.

EISAI (Lab)
Tour Manhattan, La Défense 2, 5-6, place de l'Iris,
92095 Paris-La-Défense.
Tél Standard : 01 47 67 00 05.
Tél Pharmacovigilance : 01 47 67 12 88.
MÉDICAMENTS
ARICEPT • DÉFANYL • FYCOMPA • HALAVEN • INOVELON • LENVIMA • LOXAPAC • NEUROBLOC • PANRETIN • PARKINANE LP • PRIALT • TARGRETIN • ZEBINIX • ZONEGRAN.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ÆQUASYAL spray buccal.

ÉLERTÉ (Lab des Réalisations Thérapeutiques)
181-183, rue André-Karman, 93300 Aubervilliers.
Tél : 01 48 34 75 03. Fax : 01 48 34 36 97.
MÉDICAMENTS
ACTICARBINE • ANTARÈNE, ANTARÈNE Gé • ANTARÈNE gel • ANTARÈNE CODÉINE • COQUELUSÉDAL Adulte • COQUELUSÉDAL Enfant • COQUELUSÉDAL Nourrisson • COQUELUSÉDAL PARACÉTAMOL 500 mg • COQUELUSÉDAL PARACÉTAMOL 100 mg et 250 mg • DOXY 100 Gé, DOXY 50 Gé • FLUISÉDAL • FLUISÉDAL SANS PROMÉTHAZINE • HÉPARGITOL • MÉDIVEINE • TIMOFEROL • TUSSIDANE • TUSSISÉDAL sirop.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
TAÏDO gamme : TAÏDO GEL INTIME, TAÏDO MÉNOA.

ELI LILLY - Cf : **LILLY FRANCE SAS.**

EMBRYOLISSE (Lab)
16, rue Danton, 92130 Issy-les-Moulineaux.
Tél : 01 58 88 80 80. Fax : 01 58 88 80 81.
E-mail : info@embryolisse.com
Site web : http://www.embryolisse.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
EMBRYOLISSE Lait-Crème Concentré • EMBRYOLISSE Filaderme Émulsion.

ERJEAN-NUTHERA (Lab)
59, allées de Jean-Jaures, 31000 Toulouse.
Tél : 05 61 11 06 56. Fax : 05 61 22 52 48.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DRAINURYL • ERJEAN NaCl.

ESSENTIAL PHARMA LTD
7 Egham Business Village, Crabtree Road,
Egham, Surrey, TW20 8RB, UK.
E-mail : info@essentialpharmaceuticals.com
Site web : www.essentialpharma.co.uk
MÉDICAMENTS
ZARONTIN sirop.

ETHYPHARM (Lab)
179, Bureaux de la Colline, 92210 Saint-Cloud.
Tél : 01 41 12 17 00. Fax : 01 41 12 17 01.
Info médic et pharmacovigilance :
Tél France et Outre-Mer (N° Vert) :
0800 535 176 Service & appel gratuits
Tél France ou depuis l'étranger : (+ 33) 1 41 12 65 63.
E-mail : infomed@ethypharm.com
MÉDICAMENTS
ACTISKENAN • ALFATIL, ALFATIL LP • COLLUNOVAR 0,11 % • CORTISAL • DIMEGAN • HEXATRIONE • LODINE 200 mg, 300 mg comprimé • MAGNÉSPASMYL • NOYADA • SKENAN LP.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
episil.

EUCERIN (Lab Derm)
122, avenue de France, 75214 Paris cdx 13.
Tél : 01 70 37 32 00. Fax : 01 70 37 32 30.
Site web : www.eucerin.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques • ELASTOPLAST bandes cohésives • ELASTOPLAST • ELASTOPLAST • ELASTOPLAST RIGID STRAP • EUCERIN ANTI-ÂGE : HYALURON-FILLER, HYALURON-FILLER EXTRA RICHE, HYALURON FILLER + VOLUME LIFT, HYALURON-FILLER + ELASTICITY, ELASTICITY + FILLER, EVEN BRIGHTER • EUCERIN AQUAPHOR • EUCERIN DERMOPURE PEAU GRASSE OU A TENDANCE ACNÉIQUE : DERMOPURE GEL NETTOYANT, DERMOPURE EAU MICELLAIRE, DERMOPURE K10, DERMOPURE MAT, DERMOPURE HYDRA, DERMOPURE GOMMAGE • EUCERIN PEAU SÈCHE : ◆ **SOINS DU CORPS** : EUCERIN URÉE CORPS 5 %, EUCERIN URÉE CORPS 10 % ◆ **SOINS DU VISAGE** : EUCERIN URÉE VISAGE ◆ **SOINS DES MAINS** : EUCERIN URÉE MAINS ◆ **SOINS DES PIEDS** : EUCERIN URÉE PIEDS ◆ **HYGIÈNE QUOTIDIENNE** : EUCERIN URÉE GEL NETTOYANT, EUCERIN URÉE SHAMPOOING, EUCERIN URÉE SOIN CUIR CHEVELU ◆ **SOIN DES PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE** : EUCERIN ATOPICONTROL VISAGE, EUCERIN ATOPICONTROL CORPS, EUCERIN ATOPICONTROL HUILE BAIN, EUCERIN ATOPICONTROL INTENSIVE • EUCERIN PEAU SENSIBLE : ◆ **SOINS VISAGE** : EUCERIN AQUAPORIN ACTIVE, EUCERIN ANTI-ROUGEURS, EUCERIN ULTRASENSIBLE ◆ **SOINS CORPS** : EUCERIN PH5 HUILE DE DOUCHE ◆ **SOINS SOLAIRES** : EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL FLUID SPF 50, EUCERIN SUN OIL CONTROL GEL-CRÈME SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT CRÈME SPF 50+, EUCERIN SUN PHOTOAGING CONTROL CC CRÈME MEDIUM SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT FLUID SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT BRUME SPF 50/30, EUCERIN SUN LEB PROTECT CRÈME-GEL SPF 50, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT LOTION SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS LOTION SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT KIDS SPRAY SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT SPRAY SPF 50+, EUCERIN SUN SENSITIVE PROTECT SPRAY TRANSPARENT SPF 50/30, EUCERIN SUN SENSITIVE RELIEF AFTER SUN CRÈME GEL • NOBACTER : ◆ **RASAGE** : NOBACTER MOUSSE À RASER PEAUX SENSIBLES, PEAUX À PROBLÈMES, NOBACTER GEL DE RASAGE PEAUX SENSIBLES, PEAUX À PROBLÈMES ◆ **APRÈS-RASAGE ET SOINS** : NOBACTER BAUME APRÈS-RASAGE HYDRATANT APAISANT PEAUX SENSIBLES, PEAUX À PROBLÈMES ◆ **DÉODORANT ANTI-TRANSPIRANT** : NOBACTER DÉODORANT ANTI-TRANSPIRANT 48 H.

EUGÉNIE-LES-BAINS (Station thermale)
40320.
Établissement thermal :
Tél : 05 58 05 06 06. Fax : 05 58 51 19 51.
E-mail : eugenielesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, av de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

Laboratoire EUROMÉDIAL Gynécologie
57, rue des Carnaux, 37510 Ballan-Miré.
Tél : 02 47 24 30 42. Fax : 02 47 24 32 38.
E-mail : gynecologie@euromedial.fr
Site web : www.euromedial.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
EUROMÉDIAL gamme.

EUROPHTA (Lab)
2, rue du Gabian, MC 98000 Monaco.
Tél : (00 377) 97 77 72 72. Fax : (00 377) 97 77 72 70.
Site web : www.laboratoires-europhta.com
MÉDICAMENTS
ANTALYRE • ATROPINE FAURE 1 % • CROMEDIL • LACRIFLUID UNIDOSE • LACRIGEL • NÉOSYNÉPHRINE FAURE 10 % • NÉOSYNÉPHRINE FAURE 5 % • NÉOSYNÉPHRINE FAURE 2,5 % • PILOCARPINE FAURE • STERIDOSE • UNILARM • VITAMINE A FAURE.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
OFTAMAC+.

EUSA Pharma (France) SAS
1-3, place Giovanni-da-Verrazzano, 69009 Lyon.
Tél : 09 70 73 35 55
E-mail : medicalinformation-fr@eusapharma.com
MÉDICAMENTS
XENAZINE.

ÉVAUX-LES-BAINS (Station thermale)
23110.
Tél Centre thermal : 05 55 65 50 01.
E-mail : contact@evauxthermes.com
Site web : evauxthermes.com

EXOD
6, parc de Montretout, 92210 Saint-Cloud.
MÉDICAMENTS
KÉAL 2 g • SULFARLEM, SULFARLEM S.

EXPANSCIENCE (Lab)
1, place des Saisons, 92048 Paris-La-Défense cedex.
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00.
Site web : www.expanscience.com
MÉDICAMENTS
DOXYLIS Gé • EFFIZINC • FINHAIR Gé 1 mg • FIXICAL 500 mg • FIXICAL vitamine D_3 1000 mg/800 UI • FIXICAL vitamine D_3 500 mg/400 UI • FLEXEA • HYALGAN • NABUCOX • PIASCLÉDINE 300 • PROCUTA 40 mg, PROCUTA Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg • STEOVESS • TAKADOL.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BORÉADE gamme : BORÉADE CL CRÈME LAVANTE, BORÉADE LP SOIN COMPLET ANTI-IMPERFECTIONS, BORÉADE M SOIN SÉBORÉGULATEUR MATIFIANT, BORÉADE SL SOIN LISSANT, BORÉADE EAU MICELLAIRE PURIFIANTE, BORÉADE R SOIN RÉPARATEUR APAISANT, BORÉADE STICK LÈVRES RÉPARATEUR APAISANT • HYALONE • HYALUGEL • HYALUGEL 1ères dents • HYALUGEL Ado • MUSTELA DERMO-PÉDIATRIE : ◆ **PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE NOURRISSONS ET ENFANTS** : STELATOPIA BAUME ÉMOLLIENT, STELATOPIA CRÈME ÉMOLLIENTE, STELATOPIA HUILE DE BAIN, STELATOPIA CRÈME LAVANTE, STELATOPIA SHAMPOOING MOUSSE ◆ **AUTRES TROUBLES CUTANÉS** : STELATRIA CRÈME RÉPARATRICE ASSAINISSANTE ◆ **SOIN DU SIÈGE** : MUSTELA BÉBÉ CRÈME CHANGE 1 2 3, MUSTELA LINIMENT DERMO-PROTECTEUR.

FERRING SAS (Lab)
7, rue Jean-Baptiste-Clément, 94250 Gentilly.
Tél : 01 49 08 67 60.
MÉDICAMENTS
CORTIMENT 9 mg comprimé à libération prolongée • FIRMAGON • FYREMADEL Gé • GLYPRESSINE 1 mg/5 ml poudre et solvant pour solution injectable (IV) • MENOPUR • MINIRIN formes endonasales • MINIRIN 4 µg/ml solution injectable • MINIRINMELT lyophilisat oral • PABAL • PENTASA comprimés et granulés • PENTASA 1 g suppositoire • PENTASA 1 g/100 ml suspension rectale • PICOPREP poudre pour solution buvable • PROPESS • TRACTOCILE.

FRANCE BéBé NUTRITION (lab)
BP 60925, 53009 Laval cdx.
Tél : 02 43 01 20 95. Fax : 02 43 01 20 96.
E-mail : info@francebebe.fr
Site web : www.francebebe.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
matilia ALLAITEMENT • matilia GROSSESSE • matilia GROSSESSE Smoothie • NÉBILIA 1 • NÉBILIA 2 • NÉBILIA 3.

FRESENIUS KABI FRANCE
5, place du Marivel, 92316 Sèvres cdx.
Tél : 01 41 14 26 00. Fax : 01 41 14 62 60.
Site web : www.fresenius-kabi.fr
MÉDICAMENTS
AMINOMIX • KABIVEN • KETOSTERIL • PERIKABIVEN • SMOFKABIVEN, SMOFKABIVEN E • SOLUVIT • SUPPLIVEN • VITALIPIDE Adultes.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FRESUBIN 2 kcal DRINK, FRESUBIN 2 kcal Fibre DRINK • FRESUBIN DB DRINK, FRESUBIN DB DRINK MAX • FRESUBIN MEGAREAL, FRESUBIN MEGAREAL FIBRE

Fresenius Kabi France, Division Nutrition Entérale et Orale
Immeuble Les Jardins de la Découverte,
265 rue de la Découverte, Bât. B, CS 47667,
31676 Labège.
Tél : 05 67 04 03 00. Fax : 05 67 04 03 01.
Site web : www.fresenius-kabi.fr

GABRIEL COUZIAN (Lab)
Cité de l'Entreprise, 200, boulevard de la Résistance,
71000 Mâcon.
Tél : 03 85 39 12 65. Fax : 09 70 06 40 47.
E-mail : info@gabrielcouzian.com
Site web : www.gabrielcouzian.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GABRIEL COUZIAN hygiène intime.

GALDERMA INTERNATIONAL (Lab)
Tour Europlaza, La Défense 4,
20, avenue André-Prothin, 92927 La Défense cdx.
Tél : 01 58 86 45 45.
Tél Information médicale et pharmacovigilance :
08 20 20 45 46.
MÉDICAMENTS
CLOBEX • CURASPOT • CUTACNYL • DIFFERINE • EPIDUO 0,3 %/2,5 %, gel • EPIDUO 0,1 %/2,5 %, gel • LOCERYLPRO • METVIXIA • MIRVASO • ROZEX • SOOLANTRA • TÉTRALYSAL 300 mg • TÉTRALYSAL 150 mg.

GE HEALTHCARE SAS
22-24, avenue de l'Europe, 78140 Vélizy-Villacoublay.
Tél Pharmacovigilance, qualité de l'information
et déontologie de la visite médicale : 01 34 49 54 54.
Fax : 01 30 70 06 05.
MÉDICAMENTS
CLARISCAN Gé • OMNIPAQUE 180, 240, 300, 350 mg I/ml • OMNISCAN • VISIPAQUE 270 et 320 mg I/mL.

GENEVRIER (Lab)
BP 47, 06901 Sophia-Antipolis cdx.
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30.
E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com
Site web : www.laboratoires-genevrier.com
MÉDICAMENTS
ALEPSAL • BETESIL • CHONDROSULF 1200 mg gel oral • CHONDROSULF 400 mg gélule • FERTISTARTKIT • FLECTOR granulés • FLECTOR gel 1 % • FLECTOR EFFIGEL 1 % gel • FLECTOR TISSUGEL EP 1 % • FOSTIMONKIT • PROGIRON.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CHONDRODOL • DUROLANE 3 ml • IALUGEN ADVANCE gamme : IALUGEN ADVANCE SOIN COMBLEUR DE HAUTE PRÉCISION SANS INJECTION, IALUGEN ADVANCE CAPSULES ANTI-AGE REVITALISANTES, IALUGEN ADVANCE CRÈME ANTI-AGE RÉGÉNÉRANTE, IALUGEN ADVANCE BRUME RÉGÉNÉRESCENCE, IALUGEN ADVANCE SÉRUM LIFT ECLAT, IALUGEN ADVANCE CRÈME CAPITAL JEUNESSE PHOTOPROTECT, IALUGEN ADVANCE SUBLIM'EYES & LIPS, IALUGEN ADVANCE HYALU'O • IALUGEN Cica gamme : IALUGEN CICA CRÈME RÉPARATRICE, IALUGEN CICA PATCH BOUTON DE FIÈVRE • IALUSET compresse imprégnée stérile et crème • IALUSET PLUS compresse imprégnée stérile et crème • INOFOLIC caps • NEURIPLÈGE ACTIV' gamme : NEURIPLÈGE ACTIV' PATCH CHAUFFANT, NEURIPLÈGE ACTIV' CRÈME CHAUFFANTE • SINOVIAL 2 ml, SINOVIAL MINI • SINOVIAL ONE 2,0 % • VITICELL.

GENZYME SAS - Cf : **sanofi-aventis France (Lab).**

Laboratoires GERDA
24, rue Erlanger, 75016 Paris.
Tél : 01 80 48 73 70. Fax : 01 40 71 82 41.
E-mail : contact@gerda.fr
Site web : www.laboratoires-gerda.fr
MÉDICAMENTS
APURONE • DISTILBÈNE • ÉLAVIL • ÉPITOPIC 0,05 % • ESSENCE ALGÉRIENNE • ISOCARD • MODAMIDE • MODUCREN • PADÉRYL comprimé • PADÉRYL sirop • PULMOFLUIDE simple • TIMACOR • VITAMINE B_{12} GERDA comprimé • VITAMINE B12 GERDA solution injectable et buvable.

GIBAUD
73, rue de la Tour, BP 78, 42002 Saint-Étienne cdx 1.
Tél : 04 77 91 30 30. Fax : 04 77 79 62 66.
Site web : www.gibaud.com et www.ossur.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ELBOWGIB GIBAUD • GIBAUD ceintures et bandes ceintures • GIBAUD • GIBAUD colliers cervicaux • GIBAUD genouillères • GIBAUD orthèses de genou articulées polycentriques • GIBAUD orthèses main et poignet • GIBAUD VENACTIF • VISCOGIB talonnettes silicone.

GIFRER BARBEZAT (Lab)
8-10, rue Paul-Bert, 69153 Décines cdx.
Tél : 04 72 93 34 34. Fax : 04 72 93 34 32.
Site web : www.gifrer.fr
MÉDICAMENTS
AMUKINE • DOSISEPTINE 0,05 %.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
Physiologica SEPTINASAL.

Laboratoires GILBERT
928, avenue du Général-de-Gaulle,
14200 Hérouville-Saint-Clair.
Tél : 02 31 47 15 15. Fax : 02 31 43 95 00.
Site web : www.labogilbert.fr
MÉDICAMENTS
ALCOOL A USAGE MÉDICAL GILBERT compresse

imprégnée • CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GILBERT HEALTHCARE 0,5 % • CHLORHEXIDINE AQUEUSE STÉRILE GILBERT 0,2 % • DOLODENT • FEUILLE DE SAULE • HOMÉOCYST • HOMÉODIGÉO • HOMÉODRAIN • HOMÉONORMYL • HOMÉOQUINTYL • HOMÉORÉGUL • HOMÉORUB • HOMÉORYL • HOMÉOTONYL.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
A-CERUMEN • ALLERGYL gamme : ALLERGYL SPRAY PROTECTION RHINITE ALLERGIQUE, ALLERGYL SPRAY NASAL DÉCONGESTIONNANT • LINIMENT OLÉO-CALCAIRE GILBERT • MARIMER gamme : MARIMER HYGIÈNE NASALE, MARIMER NEZ BOUCHÉ-RHUME, MARIMER SINUSITE ET RHINITE, MARIMER RHINOPHARYNGITE ET SINUSITE AIGUË • PARASIDOSE soin traitant • PHYSIODOSE gamme : PHYSIODOSE SÉRUM PHYSIOLOGIQUE, PHYSIODOSE MOUCHE BÉBÉ PAR ASPIRATION AVEC FILTRE, PHYSIODOSE NEZ BOUCHÉ RHUME • PHYSIOLAC gamme : PHYSIOLAC PRÉCISION 1 ET 2, PHYSIOLAC PRÉCISION AR 1 ET 2, PHYSIOLAC ÉQUILIBRE 1 ET 2, PHYSIOLAC 3 CROISSANCE, PHYSIOLAC FORMULE ÉPAISSIE 1 ET 2, PHYSIOLAC AR 1 ET 2, PHYSIOLAC HA 0-12 MOIS, PHYSIOLAC ÉPISODES DIARRHÉIQUES - INTOLÉRANCE AU LACTOSE, PHYSIOLAC BIO 1 ET 2, PHYSIOLAC BIO 3 CROISSANCE, PHYSIOLAC BIO AR 1 ET 2, PHYSIOLAC PETITE BOISSON DOUCEUR - APRÈS REPAS : FENOUIL & MÉLISSE, PHYSIOLAC PETITE BOISSON DOUCEUR - AVANT COUCHER : TILLEUL & FLEUR D'ORANGER • PHYSIOSALT.

GILEAD Sciences
65, quai Georges-Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt.
Information médicale, Pharmacovigilance
et Service client :
0 800 45 04 60 Service & appel gratuits
ou 01 46 09 41 00.

MÉDICAMENTS
AMBISOME • ATRIPLA • CAYSTON • EMTRIVA • EPCLUSA • EVIPLERA • GENVOYA • HARVONI • HEPSERA • ODEFSEY • SOVALDI • STRIBILD • TRUVADA • VIREAD 245 mg comprimés • VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg comprimés • VIREAD 33 mg/g granulés • ZYDELIG.

GLAXOSMITHKLINE (Lab)
23, rue François-Jacob, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 01 39 17 80 00.
Tél Info médic : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45.
Tél Pharmacovigilance : 01 39 17 80 16.
Site web : www.fr.gsk.com

MÉDICAMENTS
ADARTREL • ADCIRCA • ANORO • AUGMENTIN oral • AUGMENTIN injectable/perfusion IV • AVAMYS • AVODART • AZANTAC oral • AZANTAC injectable • BACTROBAN • BÉCONASE 50 µg suspension pour pulvérisation nasale • BÉCOTIDE 250 µg • BENLYSTA • BETNEVAL 0,1 % • BEXSERO • CLAMOXYL formes orales • CLAMOXYL formes injectables • CLAVENTIN • COMBODART • DERMOVAL crème • DERMOVAL gel • DEROXAT oral • ENCEPUR • ESKAZOLE • FLIXONASE • FLIXOTIDE, FLIXOTIDE DISKUS • FLIXOVATE • FLOLAN • FORTUM, FORTUMSET • HALFAN • HAVRIX • IMIGRANE • IMIJECT • INCRUSE • INTEGRILIN • IXIARO • LAMICTAL • MALARONE • MENJUGATE • MENVEO • NARAMIG • NUCALA • RABIPUR • RELVAR ELLIPTA • REQUIP • REQUIP LP • SALBUMOL 0,5 mg/1 ml solution injectable • SALBUMOL FORT 5 mg/5 ml solution pour perfusion IV • SEBIPROX • SERETIDE, SERETIDE DISKUS • SEREVENT, SEREVENT DISKUS • STRIMVELIS • TOCTINO • VACCIN BOOSTRIXTETRA • VACCIN CERVARIX • VACCIN ENGERIX B • VACCIN INFANRIX HEXA • VACCIN INFANRIXQUINTA • VACCIN PRIORIX • VACCIN ROTARIX • VACCIN TWINRIX • VACCIN VARILRIX • VENTOLINE solution pour inhalation par nébuliseur • VENTOLINE 100 µg • VENTOLINE 0,5 mg/1 ml solution injectable • VOLIBRIS • WELLVONE suspension buvable • ZEFFIX • ZELITREX • ZENTEL • ZINNAT oral • ZINNAT injectable • ZOVIRAX 800 • ZOVIRAX 200 • ZOVIRAX IV • ZOVIRAX 5 % crème • ZOVIRAX 3 % pommade ophtalmique • ZYBAN LP.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BABYHALER chambre d'inhalation avec masque.

GLAXOSMITHKLINE Santé Grand Public
23, rue François-Jacob, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél Vert : 0 805 542 569
(uniquement accessible depuis la France).
E-mail : Service.consommateur@gsk.com

MÉDICAMENTS
ACTIVIR • DUOFILM • EURAX 10 %, crème • LAMISIL 1 % crème • LAMISIL 1 % solution pour pulvérisation cutanée • LAMISILATE 1% crème • LAMISILATE MONODOSE 1 % solution pour application cutanée • LAMISILDERMGEL 1 % gel • NICOTINELL FRUIT EXOTIQUE gomme à mâcher • NICOTINELL FRUIT, NICOTINELL MENTHE FRAÎCHEUR, gomme à mâcher sans sucre • NICOTINELL MENTHE comprimé à sucer • NICOTINELL TTS dispositif transdermique • PANADOL comprimé pelliculé sécable • PRORHINEL RHUME • PURSENNIDE • SCOPODERM TTS 1 mg/72 h • SYNTHOL gel • SYNTHOL solution pour application cutanée • TRANQUITAL • VOLTARÈNE EMULGEL 1 % • VOLTARENPLAST • VOLTARENSPE 1 % gel • VOLTARENACTIGO 1 % gel • VOLTARENACTIGO 2 % INTENSE gel.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PRORHINEL Hygiène du nez à l'*Aloe vera* • PRORHINEL Mouche-bébé • PRORHINEL Spray • PRORHINEL EXTRA Eucalyptus • STIEFEL gamme : ◆ **SOINS PEAUX SÈCHES ET SENSIBLES** : PHYSIOGEL DERMO-NETTOYANT NUTRI-HYDRATANT QUOTIDIEN, PHYSIOGEL BASE LAVANTE NUTRI-HYDRATANT QUOTIDIEN, PHYSIOGEL CRÈME NUTRI-HYDRATANT QUOTIDIEN ◆ **SOINS PEAUX SÈCHES, IRRITÉES ET RÉACTIVES** : PHYSIOGEL AI CRÈME SOIN APAISANT.

GOMENOL (Lab du)
48, rue des Petites-Écuries, 75010 Paris.
Tél : 01 47 70 34 31.
Fax : 01 48 00 01 77.

MÉDICAMENTS
GOMENOL SOLUBLE solution pour inhalation par nébuliseur • HEXAQUINE • HUILE GOMENOLÉE • VASELINE GOMENOLÉE.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GOMENOL BAUME JAMBES LÉGÈRES • GOMENOL CRÈME DE MASSAGE CHAUFFANTE • GOMENOL CRÈME DE MASSAGE SOUPLESSE • GOMENOL CRÈME PIEDS SECS.

GOUGET (Fabricant) - Dpt Sanorex
3, rue d'Auteuil, 75016 Paris.
Tél : 01 42 88 57 84. Fax : 01 45 24 45 01.
Site web : http://www.gouget.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
URSEC.

GRANIONS (Lab des)
7, rue de l'Industrie, 98000 Monaco.
Tél : (00 377) 92 05 76 30. Fax : (00 377) 92 05 32 70.
Site web : http://www.ea-pharma.com

MÉDICAMENTS
CALCIBRONAT • GRANIONS : GRANIONS D'ARGENT, GRANIONS DE BISMUTH, GRANIONS DE CUIVRE, GRANIONS DE LITHIUM, GRANIONS DE MAGNÉSIUM, GRANIONS DE MANGANÈSE, GRANIONS D'OR, GRANIONS DE SÉLÉNIUM, GRANIONS DE SOUFRE, GRANIONS DE ZINC.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CHONDROSTÉO+ • CONCEPTIO gamme : CONCEPTIO FEMME, CONCEPTIO GROSSESSE, CONCEPTIO HOMME, CONCEPTIO ENDOLIB • GRANIONS DE CHROME 200 • GRANIONS DÉCONTRACTANT MUSCULAIRE • GRANIONS SANTÉ : GRANIONS PROBIO'VIT FLORE, GRANIONS PROSTATE, GRANIONS RENFORSTIM, GRANIONS RESTOR, GRANIONS SOMDOR +, GRANIONS VEINOMIX.

GRÉOUX-LES-BAINS (Station thermale)
04800.
Établissement thermal :
0 826 468 185 Service 0,18 € / min + prix appel
Fax : 08 26 46 81 86.
E-mail : greouxlesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

GRIMBERG (Lab)
ZA des Boutries, rue Vermont,
78704 Conflans-Sainte-Honorine cdx.
0 809 108 155 Service gratuit + prix appel
Fax : 01 34 90 24 19
Site web : www.laboratoires-grimberg.com

MÉDICAMENTS
ACTISOUFRE en ampoule suspension buvable ou pour instillation nasale • ACTISOUFRE solution pour pulvérisation nasale/buccale • AURICULARUM • CALCIFORTE 500 mg solution buvable • CALCIFORTE VITAMINE D3 • CARBOSYLANE • CARBOSYLANE ENFANT • CARBOSYMAG • MOXYDAR comprimé pour suspension buvable • MOXYDAR suspension buvable en sachet • NEUTRICID • SOLACY ADULTES • SOLACY PÉDIATRIQUE • SPASMAG gélule • SPASMAG en ampoule solution buvable • SPASMAG INJECTABLE solution injectable (IV) en ampoule.

GRÜNENTHAL
Immeuble Eureka, 19, rue Ernest-Renan.
CS 90001. 92024 Nanterre cdx.
Tél : 01 41 49 45 80. Fax : 01 41 49 45 70.
Site web : www.grunenthal.fr

MÉDICAMENTS
ARCOXIA • CONTRAMAL • CONTRAMAL LP • FOSAVANCE • IXPRIM • LINDILANE • NAPROSYNE comprimés • NAPROSYNE 500 mg suppositoire • QUTENZA • RECIVIT comprimé sublingual • TEXODIL • VERSATIS • ZALDIAR • ZALVISO.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
EUFLEXXA.

GUERBET FRANCE
22, avenue des Nations. 93420 Villepinte.
Tél : 01 45 91 50 00. Fax : 01 45 91 51 45.

MÉDICAMENTS
ARTIREM • BLEU PATENTÉ V SODIQUE GUERBET • DOTAREM • LIPIODOL ULTRA-FLUIDE • MICROPAQUE • MICROPAQUE SCANNER • OPTIJECT 240, 300, 350 • OPTIRAY 300, 350 • TELEBRIX GASTRO • TELEBRIX HYSTÉRO • TELEBRIX 12 SODIUM • XENETIX 350, 300, 250.

GUIGOZ (Lab)
7, boulevard Pierre-Carle, BP 900, Noisiel,
77446 Marne-la-Vallée cdx 2.
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57.
Site web : www.guigoz.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GUIGOZ 1 et 2 • GUIGOZ 1 et 2 BIO • GUIGOZ CROISSANCE poudre • GUIGOZ CROISSANCE BIO • GUIGOZ CROISSANCE fibres • GUIGOZ EVOLIA RELAIS 1 et 2 • GUIGOZ EXPERT AC • GUIGOZ EXPERT AD • GUIGOZ EXPERT AR 1 et AR 2 • GUIGOZ EXPERT HA 1 et 2 • GUIGOZ FORMULE ÉPAISSIE 1 et 2 • GUIGOZ PELARGON 1 et 2 • PRÉ GUIGOZ EXPERT • PRÉ GUIGOZ EXPERT Forti Pré.

H.A.C. Pharma (Lab)
Péricentre IV, 8, avenue de la Côte de Nacre,
14000 Caen.
Tél : 02 31 47 92 46. Fax : 02 31 47 92 75.
E-mail : medical@hacpharma.com
Site web : www.hacpharma.com

MÉDICAMENTS
ALDOMET • ALKÉRAN comprimé • ALKÉRAN injectable • CHRONO-INDOCID • FLUCORTAC 50 µg • IMUREL 50 mg et 25 mg comprimé pelliculé • IMUREL solution injectable • INDOCID gélule et suppositoire • LANVIS • MEDIKINET gélules à libération modifiée • MYLERAN • PHYSIOGINE comprimé • PHYSIOGINE crème vaginale et ovule • PROPYLEX • PURINÉTHOL • SKELID • TRANDATE comprimé • TRANDATE injectable • ZYLORIC 100, 200, 300.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DIALYPRO.

HARTMANN Paul (Lab)
Châtenois, 67607 Sélestat cdx.
Tél : 03 88 82 43 43. Fax : 03 88 82 43 99.
E-mail : contact@hartmann.fr
Site web : www.hartmann.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ATRAUMAN pansement • COSMOPOR • EXTENSA PLUS • GRASSOLIND • HYDROCLEAN ADVANCE • HYDROCLEAN CAVITÉ, HYDROCLEAN MINI • HYDROCOLL • HYDROFILM et HYDROFILM PLUS • HYDROTAC pansement (gamme) • HYDROTAC TRANSPARENT, HYDROTAC TRANSPARENT COMFORT • IDEALFLEX elastic • LASTOPRESS • MEDISET : ◆ **MEDISET PERFUSION CODE COULEUR BLEU** : SETS DE REMPLISSAGE, SETS DE POSE, SET POUR PICC LINE, SETS D'HÉPARINISATION ◆ **ACCESSOIRES PERFUSION** : MEDISET PERFUSEUR 3 VOIES ◆ **MEDISET SONDAGE CODE COULEUR JAUNE** : SET DE SONDAGE URINAIRE ◆ **ACCESSOIRES SONDAGE URINAIRE** : POCHE A URINE VIDANGEABLE DE 2 LITRES ◆ **MEDISET PANSEMENT POST-OP CODE COULEUR ROUGE** : PANSEMENT POST-OP PETITES PLAIES, PANSEMENT POST-OP MOYENNES PLAIES, PANSEMENT POST-OP GRANDES PLAIES ◆ **MEDISET PANSEMENT STANDARD ET DÉTERSION CODE COULEUR ROUGE** : PANSEMENT STANDARD PLAIES CHRONIQUES, PANSEMENT DÉTERSION PLAIES CHRONIQUES ◆ **ACCESSOIRES PANSEMENTS** : CURETTE DERMATOLOGIQUE DOUBLE, STYLET STÉRILE • OMNIFIX ELASTIC • PEHA-HAFT LATEX FREE • PÜTTERFLEX • RESPOSORB SILICONE • RESPOSORB SUPER • SORBALGON • VAROLAST.

HIRAMED
74, boulevard d'Italie, 98000 Monaco.
E-mail : info@hiramed.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DEUMAVAN.

HOLISTICA International (Lab)

465, chemin des Jalassières, 13510 Éguilles.
Tél : 04 42 95 17 17. Fax : 04 42 95 17 18.
Site web : http://www.holistica.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ANDROLISTICA • DOLUPÉRINE • MENOLISTICA • OLIGOPHYTUM gamme • OMÉGACŒUR complément alimentaire • OMÉGALINE • OMÉGALINE SOLAIRE • PROPARGILE • SHII-TA-KER HOLISTICA • ULTRA D-SIUM • ULTRA VEGAN D3 • VEINO'GUARD.

HOMME DE FER (Lab de l')

6, rue Michaël-Faraday, 67540 Ostwald.
Tél : 03 88 22 26 38.
E-mail : laboratoire@homme-de-fer.com
Site web : www.sorifa.com

MÉDICAMENTS
CÉFALINE HAUTH.

HORUS PHARMA (Lab)

148, avenue Georges-Guynemer, Cap Var,
06700 Saint-Laurent-du-Var.
Tél : 04 93 19 54 03. Fax : 04 97 19 36 31.
Site web : www.horus-pharma.fr
E-mail : vigilance@horus-pharma.fr

MÉDICAMENTS
DULCILARMES flacon • DULCILARMES récipients unidose • DULCIPHAK • HYDROCORTISONE KERAPHARM • MONOKÉTO Gé • MONOOX • MONOSEPT • OCUFEN • VIROPHTA • VITAMINE B12 HORUS PHARMA.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ATOP ILAST gamme dermatite atopique : ATOP ILAST SOLUTION NETTOYANTE, ATOP ILAST CRÈME ÉMOLLIENTE • CAMOLID • IALUXID gel • ILAST gamme dermaceutique : ILAST HYDRACLEAN, ILAST CARE, ILAST LINGETTES • MACULA-1 STEP • MaculA-Z • Macula-Z Oro • NATUROPHTA MACULA • ODM5 solution ophtalmique • VISMED, VISMED MULTI solution oculaire.

HRA PHARMA FRANCE

14-16, rue des Petits-Hôtels, 75010 Paris.
Tél : 01 53 24 81 00. Fax : 01 42 46 94 33.
E-mail : info-produit@hra-pharma.com
Site web : www.hra-pharma.com

MÉDICAMENTS
ELLAONE • KETOCONAZOLE HRA • LYSODREN • MÉTOPIRONE • NORLEVO 1,5 mg.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CICATRIDINE crème • CICATRIDINE ovule vaginal • CICATRIDINE suppositoire • MONA LISA Cu375/375 SL, CuT 380A QL, NT Cu380/380 Mini.

ICP-TEXINFINE (lab)

60, rue Duguesclin, 69006 Lyon.
Tél : 04 78 93 26 27. Fax : 04 78 50 94 70.
Site web : www.icp-texinfine.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CYCLOTELIA • DICTYOLONE 500 • DNA-PKASE Inhibat • DUO RÉPARATION • GINGIVAL-PRO-TECH BAUMES gamme • HEXAPORINE • MILACTIF 200 • PRÉSERVATION.

ID-TANDEM SAS

2, cours du XXX juillet, 33064 Bordeaux cedex.
Tél : 05 56 57 02 16. Fax : 09 70 29 35 03.
E-mail : info@id-tandem.fr
Site web : www.id-tandem.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FLO+ Chambre d'inhalation antistatique.

IMAXIO

Siège social : 5-7, rue Saint-Roch, 75001 Paris.
Établissement pharmaceutique : 99, rue de Gerland, 69007 Lyon.
Tél : 04 37 65 55 00. Fax : 04 74 26 15 78.

MÉDICAMENTS
SPIROLEPT.

Laboratoire IMMUBIO

186, bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud cedex.
Tél : 01 85 74 07 52.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PHYSIONORM Gamme : PHYSIONORM RESFLORE, PHYSIONORM BABY, PHYSIONORM CRANBERRY, PHYSIONORM DAILY, PHYSIONORM PLUS • PHYSIOSTIM gamme : PHYSIOSTIM CONFORT DIGESTIF, PHYSIOSTIM ÉQUILIBRE VAGINAL.

INELDEA (Lab)

Zac de Carros, 10e Rue - 4e Avenue, 06510 Carros.
Tél : 04 92 02 02 22.
Fax : 04 97 02 09 28.
Site web : www.ineldea-ins.com
Site web : www.ineldea.com
Site web : www.olioseptil.com
Site web : www.pediakid.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
INELDEA Santé naturelle : ARTROBIOL PLUS, SILIBIOL, SOMNIL, MELATONIGHT SPRAY • OLIOSEPTIL : OLIOSEPTIL GÉLULES NEZ-GORGE, OLIOSEPTIL SIROP GORGE-LARYNX, OLIOSEPTIL SPRAY GORGE-LARYNX • PEDIAKID IMMUNO-FORT.

INNOTECH INTERNATIONAL (Lab, Sté du Groupe Innothéra)

22, avenue Aristide-Briand, 94110 Arcueil.
Tél : 01 46 15 29 00. Fax : 01 45 46 40 15.
Pharmacovigilance et info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28.
E-mail : information.vigilance@innothera.com
Site web : www.innothera.fr

MÉDICAMENTS
ATRICAN 250 mg • BACTOX formes orales • DERMOBACTER • DIOVENOR 600 mg comprimé pelliculé • DIOVENOR 600 mg poudre pour suspension buvable • FLUDITEC 5 % ADULTES EXPECTORANT sirop • FLUDITEC 750 mg/10 ml ADULTES SANS SUCRE • FLUDITEC ENFANTS 2 % sirop • HELMINTOX 125 mg Gé, HELMINTOX 250 mg, HELMINTOX 125 mg/2,5 ml Gé • IDÉOS • OPALGYNE • PHARMATEX 20 mg comprimé vaginal • PHARMATEX 18,9 mg capsule molle vaginale • PHARMATEX 18,9 mg ovule • PHARMATEX 18,9 mg mini-ovule • PHARMATEX 1,2 % crème vaginale • POLYGYNAX • POLYGYNAX Virgo • SURQUINA 250 mg comprimé • SYMPATHYL • TOT'HEMA • TRANSILANE • TRANSILANE SANS SUCRE.

INNOTHÉRA (Lab, Sté du Groupe Innothéra)

22, avenue Aristide-Briand, 94110 Arcueil.
Tél : 01 46 15 18 00. Fax : 01 45 47 01 44.
Pharmacovigilance et Info médic :
0 800 100 229 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 15 18 28.
E-mail : information.vigilance@innothera.com
Site web : www.innothera.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTYS • ACTYS ATH (anti-thrombose) • LEGGER • TUBULCUS • VARISMA • VEINOPRESS A2 • VEINOPRESS A3 et A4 • VEINOPRESS B2 • VEINOPRESS C.

IPRAD PHARMA (Lab)

174, quai de Jemmapes, 75010 Paris.
Tél : 01 45 00 46 29. Fax : 01 48 03 95 05.
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

MÉDICAMENTS
CIMIPAX • DERMORELLE • FLORGYNAL • GYDRELLE • MYLEUGYNE 1 % • MYLEUGYNE LP • SECNOL.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PHYSIOFLOR • PHYSIOFLOR LP.

IPRAD SANTÉ (Lab)

178, quai de Jemmapes, 75010 Paris.
Tél : 01 42 49 57 57. Fax : 01 42 49 59 49.
E-mail : contact@laboratoiresiprad.com
Site web : www.laboratoiresiprad.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CHRONODORM 1 mg comprimé • DÉCRAMP comprimé • DÉCRAMP gel • FLORGYNAL TAMPON PROBIOTIQUE • GALACTOGIL lactation • GESTARELLE G GESTARELLE G3 • GYDRELLE Phyto Fort • MEDIGYNE • MUCOGYNE • MYLEUCA solution lavante • RAP PHYTO gamme : RAP PHYTO CRÈME, RAP PHYTO GEL, RAP PHYTO LINGETTES • SAFORELLE : SAFORELLE SOIN LAVANT DOUX, SAFORELLE SOIN LAVANT ULTRA-HYDRATANT, SAFORELLE MOUSSE LAVANTE ULTRA-DOUCE, SAFORELLE LINGETTES INTIMES ULTRA-DOUCES, SAFORELLE PAIN SURGRAS, SAFORELLE CRÈME APAISANTE, SAFORELLE MISS, SAFORELLE LUBRIFIANT • SAFORELLE BÉBÉ : SAFORELLE BÉBÉ GEL LAVANT DOUX, SAFORELLE BÉBÉ LAIT-CRÈME APAISANT, SAFORELLE BÉBÉ LINIMENT OLÉO-CALCAIRE, SAFORELLE BÉBÉ LINGETTES NETTOYANTES ULTRA-DOUCES • SAFORELLE COTON PROTECT gamme : SAFORELLE COTON PROTECT SERVIETTES JOUR AVEC AILETTES, SAFORELLE COTON PROTECT PROTÈGE-SLIPS FLEX, SAFORELLE COTON PROTECT TAMPONS AVEC APPLICATEURS • SAFORELLE CUP PROTECT • THALAMAG : THALAMAG ÉQUILIBRE, THALAMAG FER B9 VITALITÉ, THALAMAG JOUR-NUIT.

IPSEN Pharma

65, quai Georges-Gorse, 92100 Boulogne Billancourt.
Tél : 01 58 33 50 00. Fax : 01 58 33 50 01.
Pharmacovigilance :
Tél : 01 58 33 58 33. Fax : 01 58 33 50 47.
Site web : www.ipsen-france.fr

MÉDICAMENTS
ACTAPULGITE • ADROVANCE • BEDELIX • CABOMETYX • DÉCAPEPTYL 0,1 mg • DÉCAPEPTYL LP 22,5 mg • DÉCAPEPTYL LP 11,25 mg • DÉCAPEPTYL LP 3 mg • DYSPORT 300 et 500 unités Speywood • FORLAX 10 g • FORLAX 4 g • FORLAXLIB ADULTE 10 g • FORTRANS • GASTROPULGITE • GELOX • GINKOGINK • HEXVIX • INCRELEX • INTÉTRIX • IZINOVA • NISIS • NISISCO • NUTROPINAQ • PAXÉLADINE • PRONTALGINE • SALVACYL LP • SMECTA 3 g fraise • SMECTA 3 g orange-vanille • SMECTALIA • SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg, 120 mg • SOMATULINE LP 30 mg • TANAKAN • TENSTATEN 50 mg.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
SMEBIOCTA - LP299V.

ISDIN

86, rue Henri-Farman, 92130 Issy-les-Moulineaux.
Tél : 01 55 95 00 92.
Site web : www.isdin.com/fr-FR/

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ERYFOTONA AK Fluid SPF 100+.

JALDES (Lab)

1132, rue de la Castelle, 34070 Montpellier.
Tél : 04 67 99 80 50. Fax : 04 67 73 53 94.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ARRÊBUM • ARRÊBUM crème • ASTRIAE • CLEDIST • ELTEANS • ELTEANS CRÈME • IMGALT • JAÏLYS gamme : JAÏLYS APAISANT, JAÏLYS PROTECTEUR, JAÏLYS NETTOYANT, JAÏLYS HYDRATANT • OXELIO et OXELIO A CROQUER • OXELIO TOPIQUE • REGMAIN • SILETTUM • TAVMET.

Johnson & Johnson Santé Beauté France

1, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux.
Tél : 01 55 00 48 00.

MÉDICAMENTS
ACTIFED RHUME • ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT • BIAFINE • BIAFINEACT • FLUVERMAL • HEXTRIL bain de bouche • HEXTRIL dentifrice • HEXTRIL MENTHE bain de bouche • IMODIUMCAPS • IMODIUMDUO • IMODIUMLINGUAL • IMODIUMLIQUICAPS • LANSOŸL FRAMBOISE gel • LANSOŸL SANS SUCRE gel • MICROLAX SORBITOL, CITRATE et LAURILSULFOACÉTATE DE SODIUM solution rectale • MICROLAX BÉBÉ SORBITOL, CITRATE et LAURILSULFOACÉTATE DE SODIUM • NICORETTE inhaleur 10 mg • NICORETTE 2 mg comprimé à sucer • NICORETTE MICROTAB 2 mg comprimé sublingual • NICORETTE GOMMES, à mâcher médicamenteuses • NICORETTESKIN • NICORETTESPRAY • RHINOCORT • TITANORÉÏNE crème • TITANORÉÏNE suppositoire • TITANORÉÏNE à la lidocaïne 2 %.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CICABIAFINE gamme : CICABIAFINE CRÈME DOUCHE ANTI-IRRITATIONS HYDRATANTE, CICABIAFINE CRÈME CORPORELLE ANTI-IRRITATIONS HYDRATANTE, CICABIAFINE CRÈME MAINS ANTI-IRRITATIONS HYDRATANTE, CICABIAFINE BAUME RÉPARATEUR CREVASSES, CICABIAFINE SOIN MULTI-RÉPARATION • SOLEILBIAFINE.

JOLLY-JATEL (Lab)

28, avenue Carnot, 78100 St-Germain-en-Laye.
Tél : 01 34 51 00 83.

MÉDICAMENTS
ANTIBIO-SYNALAR • FRAMYXONE solution pour instillation auriculaire • GÉLUCYSTINE • GLOSSITHIASE • MUCOTHIOL • PASSIFLORINE • PERNAZENE • PLUREXID • RHINOTROPHYL • SPASMINE comprimé.

JONZAC (Station thermale)

17502 cdx.
Établissement thermal :
Domaine d'Heurtebise, CS 30087.
Tél : 05 46 48 59 59. Fax : 05 46 48 59 50.
E-mail : jonzac@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

JUVISE PHARMACEUTICALS (Lab)

149, boulevard Stalingrad, 69100 Villeurbanne.
Tél : 04 26 29 40 00. Fax : 04 26 29 40 10.
Site web : www.juvisepharmaceuticals.com

MÉDICAMENTS
CALMIXÈNE • ESIDREX 25 mg comprimé • EXTOVYL gélule • LUMIRELAX 500 mg comprimé • LUMIRELAX 10 % crème.

KEOCYT
Immeuble Cap Sud. 106, av Marx-Dormoy,
92120 Montrouge.
Tél : 01 42 31 07 10. Fax : 01 42 31 23 79.
E-mail : contact@keocyt.com
MÉDICAMENTS
ESTRACYT • LYTOS.

KOTOR Pharma (Lab)
Zac des Bousquets, Espace Pro Cuers,
259, rue Pierre-de-la-Grandiere, 83390 Cuers.
Tél : 04 94 14 05 42. Fax : 04 94 14 02 63.
Site web : http://www.kotorpharma.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
KOTOR : KOTOR ARTICULATIONS, KOTOR MENO 45 • NEUROVITOL stress-mémoire.

KREUSSLER PHARMA (Lab)
18, avenue Parmentier, 75011 Paris.
Tél : 01 58 39 35 80. Fax : 01 43 70 21 06.
E-mail : info@kreussler.fr
Site web : www.kreussler.fr
MÉDICAMENTS
AETOXISCLEROL 1 % • AETOXISCLÉROL tamponné 0,25 % et 0,5 % • DYNEXAN • DYNEXANgival • TROMBOVAR.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
EasyFoam.

KYOWA KIRIN PHARMA
20-26, boulevard du Parc, 92200 Neuilly-sur-Seine.
MÉDICAMENTS
MOVENTIG.

LA MANDORLE (Lab)
23, avenue Reille, 75014 Paris.
Tél : 01 43 13 14 54. Fax : 01 43 13 14 53.
E-mail : lamandorle@lamandorle.com
Site web : www.lamandorle.com
Site web : www.bebemandorle.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BÉBÉ MANDORLE 1er et 2e âge • BÉBÉ MANDORLE de 10 mois à 3 ans.

LA ROCHE-POSAY Lab Dermatologique
BP 23, 86270 La Roche-Posay.
Tél : 05 49 19 19 00. Fax : 05 49 19 19 29.
Tx : 792078.
Site web : www.laroche-posay.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LA ROCHE-POSAY hygiène et soin : ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES** : HYDREANE EXTRA RICHE, HYDREANE RICHE, HYDREANE LÉGÈRE, HYDREANE BB CRÈME, HYDRANORME, NUTRITIC INTENSE POT, NUTRITIC INTENSE TUBE, NUTRITIC LÈVRES, HYDRAPHASE INTENSE RICHE, HYDRAPHASE INTENSE LÉGÈRE, HYDRAPHASE INTENSE UV RICHE, HYDRAPHASE INTENSE UV LÉGÈRE, HYDRAPHASE INTENSE MASQUE, HYDRAPHASE INTENSE SÉRUM, HYDRAPHASE INTENSE YEUX, TOLÉRIANE SOIN PROTECTEUR APAISANT, TOLÉRIANE RICHE CRÈME PROTECTRICE APAISANTE, TOLÉRIANE ULTRA, TOLÉRIANE ULTRA FLUIDE, TOLÉRIANE ULTRA CONTOUR DES YEUX, ANTHELIOS KA SOIN HYDRATANT QUOTIDIEN TRÈS HAUTE PROTECTION SPF 50+, ROSALIAC UV LÉGÈRE, ROSALIAC AR INTENSE, ROSALIAC CC CRÈME SOIN QUOTIDIEN UNIFIANT CORRECTION COMPLÈTE, COLD CREAM NATUREL LA ROCHE-POSAY, KERIUM DS CRÈME, LIPIKAR LAIT, LIPIKAR BAUME AP+, LIPIKAR SYNDET AP+ , LIPIKAR STICK AP+, LIPIKAR GEL LAVANT, ISO UREA MD BAUME PSORIASIS, ISO UREA LAIT CORPOREL, LIPIKAR XERAND ◆ **SOINS SPÉCIALISÉS** : CICAPLAST BAUME B5 SPF 50, CICAPLAST BAUME B5, CICAPLAST LAVANT B5, CICAPLAST GEL, CICAPLAST MAINS, CICAPLAST LÈVRES, EFFACLAR DUO (+), EFFACLAR DUO (+) UNIFIANT TEINTE LIGHT, EFFACLAR DUO (+) UNIFIANT TEINTE MEDIUM, EFFACLAR H, EFFACLAR K (+), EFFACLAR MAT, EFFACLAR A.I., SÉROZINC ◆ **VIEILLISSEMENT CUTANÉ** : HYALU B5 SOIN ANTI-RIDES RÉPARATEUR REPULPANT, HYALU B5 SÉRUM CONCENTRÉ ANTI-RIDES RÉPARATEUR REPULPANT, REDERMIC [R] YEUX CONCENTRÉ ANTI-ÂGE DERMATOLOGIQUE INTENSIF, REDERMIC [C] PEAUX NORMALES À MIXTES, REDERMIC [C] PEAUX SÈCHES, REDERMIC [C] UV SPF 25, SUBSTIANE [+] SÉRUM CONCENTRÉ ANTI-ÂGE VOLUME FONDAMENTAL, SUBSTIANE [+], SUBSTIANE [+] EXTRA-RICHE, SUBSTIANE [+] YEUX, SUBSTIANE [+] UV, PIGMENTCLAR SÉRUM ANTI-TACHES CORRECTEUR INTENSIF, PIGMENTCLAR YEUX CORRECTEUR ANTI-CERNES RÉUNIFORMISANT, PIGMENTCLAR UV SPF 30 ◆ **HYGIÈNE DERMATOLOGIQUE** : DÉODORANT-SOIN 24 H APAISANT, RÉPARATEUR, DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H BILLE ANTI-ODEURS, ANTI-HUMIDITÉ, DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H AÉROSOL ANTI-ODEURS, ANTI-HUMIDITÉ, DÉODORANT PHYSIOLOGIQUE 24 H STICK ANTI-ODEURS, ANTI-HUMIDITÉ, EAU MICELLAIRE ULTRA PEAUX RÉACTIVES, EAU MICELLAIRE ULTRA PEAUX SENSIBLES, LAIT DÉMAQUILLANT, LOTION APAISANTE, DÉMAQUILLANT YEUX, GOMMAGE SURFIN, EAU THERMALE LA ROCHE-POSAY, EFFACLAR EAU MICELLAIRE ULTRA PEAUX GRASSES, EFFACLAR GEL MOUSSANT PURIFIANT, EFFACLAR LOTION ASTRINGENTE MICRO-EXFOLIANTE, EFFACLAR H CRÈME LAVANTE, TOLÉRIANE DERMO-NETTOYANT, TOLÉRIANE DOSETTE DÉMAQUILLANT YEUX, LIPIKAR SURGRAS, LIPIKAR PAIN SURGRAS, LIPIKAR HUILE LAVANTE ◆ **SOINS CAPILLAIRES** : KERIUM DS SHAMPOOING-CURE ANTIPELLICULAIRE INTENSIF MICRO-EXFOLIANT, KERIUM SHAMPOOING-GEL ANTIPELLICULAIRE MICRO-EXFOLIANT CHEVEUX GRAS, KERIUM SHAMPOOING-CRÈME ANTIPELLICULAIRE MICRO-EXFOLIANT CHEVEUX SECS, KERIUM DOUX EXTRÊME SHAMPOOING-GEL • LA ROCHE-POSAY maquillage : TOLÉRIANE TEINT FLUIDE, TOLÉRIANE TEINT MINÉRAL , TOLÉRIANE TEINT COMPACT, TOLÉRIANE PINCEAU CORRECTEUR, TOLÉRIANE TEINT MOUSSE MATIFIANTE, TOLÉRIANE TEINT CRÈME D'EAU HYDRATANTE, TOLÉRIANE TEINT POUDRE SOLEIL, TOLÉRIANE TEINT POUDRE MATIFIANTE FIXATRICE, TOLÉRIANE TEINT BLUSH, RESPECTISSIME MASCARA MULTI-DIMENSIONS, RESPECTISSIME MASCARA VOLUME, RESPECTISSIME MASCARA WATERPROOF, RESPECTISSIME MASCARA EXTENSION, RESPECTISSIME OMBRE DOUCE, RESPECTISSIME EYE LINER NOIR INTENSE, RESPECTISSIME CRAYON DOUCEUR, RESPECTISSIME DÉMAQUILLANT YEUX WATERPROOF, SILICIUM VERNIS FORTIFIANT PROTECTEUR, SILICIUM TOP COAT, NOVALIP DUO • LA ROCHE-POSAY solaires : ANTHELIOS XL BRUME INVISIBLE SPF 50, ANTHELIOS ULTRA CRÈME SANS PARFUM SPF 50+, ANTHELIOS ULTRA CRÈME AVEC PARFUM SPF 50+, ANTHELIOS ULTRA BB CRÈME TEINTÉE SPF 50+, ANTHELIOS XL FLUIDE ULTRA-LÉGER SPF 50+ PPD 44, ANTHELIOS XL FLUIDE ULTRA-LÉGER TEINTÉ SPF 50+ PPD 42, ANTHELIOS UNIFIANT SPF 50 PPD 21, ANTHELIOS GEL-CRÈME SANS PARFUM SPF 50+, ANTHELIOS GEL-CRÈME AVEC PARFUM SPF 50+, ANTHELIOS POCKET ADULTE SPF 50+, ANTHELIOS STICK LÈVRES SPF 50+, ANTHELIOS XL 50+ STICK ZONES SENSIBLES, ANTHELIOS XL BRUME INVISIBLE SPF 50+, ANTHELIOS XL GEL PEAU MOUILLÉE OU PEAU SÈCHE SPF 50+, ANTHELIOS XL LAIT VELOUTÉ SPF 50+, ANTHELIOS XL SPRAY SPF 50+ PPD 25, ANTHELIOS XL HUILE SPF 50+ PPD 35, ANTHELIOS HUILE SPF 30 PPD 15, ANTHELIOS ULTRA CRÈME AVEC PARFUM SPF 30, ANTHELIOS AC FLUIDE SPF 30 PPD 19, ANTHELIOS SPRAY SPF 30 PPD 15 ◆ **ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS** : ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS POCKET ENFANT SPF 50+, ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS GEL-POTION SPF 50+ PEAU MOUILLÉE OU PEAU SÈCHE, ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS LAIT BÉBÉ SPF 50+ PPD 39, ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS LAIT SPF 50+, ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS SPRAY AÉROSOL SPF 50+ PPD 25, ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS SPRAY SPF 50+ PPD 25, POSTHELIOS HYDRAGEL, POSTHELIOS SOIN APRÈS-SOLEIL, AUTOHELIOS GEL-CRÈME AUTOBRONZANT.

LABCATAL (Lab)
7, rue Roger-Salengro, CS 30045,
92541 Montrouge cdx.
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 46 54 27 92. Fax : 01 46 54 22 21.
E-mail : contact@labcatal.com
Site web : www.labcatal.com
MÉDICAMENTS
LITHIODERM 8 % gel • OLIGOCURE • OLIGOSOL : BISMUTH OLIGOSOL, COBALT OLIGOSOL, CUIVRE OLIGOSOL, CUIVRE-OR-ARGENT OLIGOSOL, FLUOR OLIGOSOL, LITHIUM OLIGOSOL, MAGNÉSIUM OLIGOSOL, MANGANÈSE OLIGOSOL, MANGANÈSE-COBALT OLIGOSOL, MANGANÈSE-CUIVRE OLIGOSOL, MANGANÈSE-CUIVRE-COBALT OLIGOSOL, PHOSPHORE OLIGOSOL, POTASSIUM OLIGOSOL, SÉLÉNIUM OLIGOSOL 100 µG/2 ML, SOUFRE OLIGOSOL, ZINC OLIGOSOL, ZINC-CUIVRE OLIGOSOL, ZINC-NICKEL-COBALT OLIGOSOL • RUBOZINC.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LITHIODS • OLIGOSOL Nutrition CHROME 100 µg/2 ml • OLIGOSOL Nutrition CHROME 25 µg/2 ml • OLIGOSOL Nutrition IODE 100 µg/2 ml • RUBODERM gamme : RUBODERM LOTION, RUBODERM GEL.

LABOLAC SARL
238, route de l'Empereur, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 09 64 19 80 85. Fax : 01 47 49 23 10.
Site web : www.labolac.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PHLEBOGEL.

LABORATOIRE DE LA MER
ZAC de la Madeleine, avenue du Général-Patton,
35400 Saint-Malo.
Tél : 02 99 21 53 70. Fax : 02 99 82 56 17.
E-mail : contact@laboratoiredelamer.com
Site web institutionnel : www.laboratoiredelamer.com
Site web : www.audiclean.com
Site web : www.respimer.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AUDICLEAN Bouchons de cérumen • AUDICLEAN Hygiène de l'oreille • RESPIMER *NetiFlow*.

Laboratoire IN OYA
1480, avenue d'Arménie, 13120 Gardanne.
Tél : 04 42 90 72 28. Fax : 09 70 62 68 20.
Site web : www.inoya-laboratoire.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
MEL'OYA MON SÉRUM ANTI-TACHES.

Laboratoire SOLIDAGES
CHU de Nice, hôpital Archet 1,
151, route de Saint-Antoine, 06200 Nice.
Tél : 04 92 03 97 10
Fax commandes : 04 92 03 58 34.
E-mail : contact@solidages.com
Site web : www.solidages.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PROTIBIS GALETTES HP/HC.

Laboratoire TILMAN
ZI Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique.
Tél : +32 84 32 03 60. Fax : +32 84 32 03 75.
Site web : www.tilman.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FLEXOFYTOL.

Laboratoires D'ALEMBERT
26, rue Washington, 75008 Paris.
Tél : 01 45 03 34 94. Fax : 01 40 72 62 83.
E-mail : info@laboratoires-dalembert.com
Site web : www.artrogel.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BARTOLINE Simple gel intime.

LABORATOIRES D'ANJOU
18, rue de l'Arcade, 75008 Paris.
Tél : 01 48 78 21 13. Fax : 01 48 78 21 66.
E-mail : info@cebelia.com
Site web : www.cebelia.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CEBELIA : ◆ **ANTI-TACHE** : CEBELIA DÉPIGMENTANT RENFORCÉ ◆ **ANTI-ÂGE** : CEBELIA ANTI-ÂGE INTENSIF ◆ **ÉPIDERMES LÉSÉS** : CEBELIA BAUME LCE SANS CONSERVATEUR ET SANS PARFUM, CEBELIA SOIN EXTRÊME ◆ **SOIN COUVRANT DU CONTOUR DE L'ŒIL** : CEBELIA LCE REGARD ◆ **SOINS APAISANTS** : CEBELIA LAIT APAISANT CORPS, CEBELIA CRÈME CONFORT VISAGE, CEBELIA CRÈME MULTI-ACTIVE MAINS ET ONGLES ◆ **TOILETTE DOUCE** : CEBELIA SAVON DOUCEUR , CEBELIA LAIT DE TOILETTE.

ABRHA
(Laboratoire de Rhumatologie Appliquée)
19, place Tolozan, 69001 Lyon.
Tél : 04 78 30 99 31. Fax : 09 72 34 08 32.
Site web : www.labrha.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AINAT Douleurs • ARTHROFON • CAPSAÏNE Gel • CICATENDON Pack • CUIVRAMINE • FIBROMYALGINE • FIBROMYALGINE FORTE • HAPPYCROSS viscosupplément • HAPPYMINI viscosupplément • HAPPYVISC viscosupplément • NUTROS.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ
Parc d'activités de Torcé, Secteur Est, 35370 Torcé.
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15.
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.lns-nutrition.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DELICAL BOISSON FRUITÉE • DELICAL BOISSON HP-HC CONCENTRÉE • DELICAL BOISSON HP-HC LACTÉE • DELICAL BOISSON HP-HC SANS SUCRES • DELICAL CÉRÉALES INSTANT • DELICAL CRÈME DESSERT HP-HC LA FLORIDINE • DELICAL CRÈME HP-HC SANS LACTOSE • DELICAL CRÈME HP-HC SANS SUCRES • DELICAL EFFIMAX HP-HC BOISSON SANS LACTOSE • DELICAL MAX 300 LACTÉE • DELICAL MAX 300 SANS LACTOSE • DELICAL MAX 300 SANS SUCRES • DELICAL NUTRA'CAKE • DELICAL NUTRA'MIX HP-HC • DELICAL NUTRA'POTE • DELICAL POTAGE HP-HC • DELICAL RENAL INSTANT • FIBRELINE • GELODIET EAU GÉLIFIÉE • GELODIET POUDRE ÉPAISSISSANTE • REALDIET RENAL • TARANIS.

LACTALIS NUTRITION SANTÉ/PICOT
Parc d'activités de Torcé, Secteur Est, 35370 Torcé.
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15.
E-mail : infolns@lactalis.fr
Site web : www.picot.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PEPTI-JUNIOR PICOT 1er, 2e âge et Croissance • PICOLITE • PICOT ACTION COLIQUES 1er âge et 2e âge • PICOT AR 1er âge et 2e âge • PICOT ACTION TRANSIT 1er âge et 2e âge • PICOT MAGIC MIX.

LAMALOU-LES-BAINS (Station thermale)
34240.
Établissement thermal :
0 825 825 007 Service 0,15 € / min + prix appel
Fax : 04 67 23 31 49.
Office du Tourisme :
Tél : 04 67 95 70 91. Fax : 04 67 95 64 52.

E-mail : lamaloulesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

LAPHAL INDUSTRIES

Avenue de Provence, 13190 Allauch.
Tél : 04 91 10 77 00. Fax : 04 91 10 77 55.

MÉDICAMENTS
GLIBÉNÈSE • INTERCRON • MINIPRESS • UVIMAG B_6.

LAUDAVIE (Lab)

5, rue de Charonne, 75011 Paris.
Tél : 01 46 28 73 34. Fax : 01 44 68 35 85.
Site web : www.laudavie.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CALMOSINE Allaitement • CALMOSINE Digestion Bio • CALMOSINE Sommeil Bio • DUCHARME Crème.

LAVIPHARM (Lab)

54-56 avenue Hoche, 75008 Paris.
Tél : 01 53 64 64 00.

MÉDICAMENTS
TRINIPATCH 5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h.

LBN

ZI des Landiers Nord, 2773, avenue des Landiers,
73000 Chambery.
Tél : 04 26 78 29 08. Fax : 04 26 78 29 02.
Site web : www.cimizen.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CIMIZEN.

LCA S.A. (Lab)

9, allée Prométhée, 28000 Chartres.
Tél : 02 37 33 39 30. Fax : 02 37 33 39 39.
E-mail : lca@lca-pharma.com
Site web : www.lca-pharma.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ARTHRUM H 2 % • ARTHRUM HCS • ARTHRUM VISC 75 MONO INJECTION • COXARTHRUM 2,5 % • HYALINE • PHYLARM • RHIZARTHRUM.

LÉCHÈRE-LES-BAINS (La) (Station thermale)

73260 Aigueblanche-La Léchère.
Tél : 04 79 22 60 30. Fax : 04 79 22 50 47.
E-mail : contact@lalechere.com
Site web : www.lalechere.com

LECTOURE (Station thermale, groupe Valvital)

Établissement thermal : 125, rue Nationale,
32700 Lectoure.
Tél : 05 62 68 56 00.
E-mail : lectoure@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

LEHNING (Lab)

3, rue du Petit-Marais, 57640 Sainte-Barbe.
Tél : 03 87 76 72 24.
Site web : www.lehning.com

MÉDICAMENTS
ANGIPAX • BIOMAG AGRUMES • CLIMAXOL • DRAGÉES VÉGÉTALES REX • FAMENPAX • L52 • L72 • L107 • LERGYPAX • PHYTOTUX • REXORUBIA • SINUSPAX.

LEO Pharma

2, rue René-Caudron, 78960 Voisins-le-Bretonneux.
Tél : 01 30 14 40 00. Fax : 01 34 60 47 90.
Site web : www.leo-pharma.fr

MÉDICAMENTS
BURINEX • CONDYLINE • DAIVOBET gel • DAIVOBET pommade • DAIVONEX pommade • ENSTILAR • FONX 1 POUR CENT • FUCIDINE comprimé • FUCIDINE suspension buvable • FUCIDINE crème et pommade • INNOHEP traitement curatif • INNOHEP traitement préventif • KALEORID LP • LOCOÏD • PICATO • PROTOPIC • SELEXID • UN-ALFA capsule, solution buvable • UN-ALFA injectable • XAMIOL.

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot, 92284 Suresnes cdx.
Tél : 01 55 72 60 00.

MÉDICAMENTS
ARCALION • ARTEX • BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg • BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg • COSIMPREL • COVERAM • COVERSYL • DAFLON 1000 mg • DAFLON 500 mg • DIAMICRON 60 mg • FLUDEX 2,5 mg, FLUDEX LP 1,5 mg • HYPERIUM • LONSURF • MUPHORAN • NATRIXAM • PIXUVRI • PNEUMOREL 80 mg • PNEUMOREL sirop • PRETERAX • PROCORALAN • STABLON • TRIVASTAL 50 mg à libération prolongée, TRIVASTAL 20 mg • TRIVASTAL injectable 3 mg/1 ml • VALDOXAN • VASTAREL 35 mg comprimé pelliculé à libération modifiée • VASTAREL 20 mg • VECTARION injectable.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CEDRALEX.

LEURQUIN MEDIOLANUM (Lab)

86/88, rue Ampère, 93330 Neuilly-sur-Marne.
Tél : 01 49 44 29 29. Fax : 01 49 44 29 14.

MÉDICAMENTS
SPIROCTAN.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ILLUMINA • RELAXCOL • RISTABIL.

LFB BIOMEDICAMENTS

3, avenue des Tropiques, BP 40305,
91958 Courtabœuf cdx.
Tél : 01 69 82 70 10. Fax : 01 69 07 19 03.
Site web : www.groupe-lfb.com
Tél Information médicale et pharmacovigilance :
01 69 82 70 04.
E-mail : infomed@lfb.fr
E-mail : pharmacovigilance@lfb.fr
Centre d'appels d'urgence pour les ruptures de stock :
24 h/24, 7 j/7 : 01 69 82 72 92.

MÉDICAMENTS
ACLOTINE • ALFALASTIN • ARGANOVA • BETAFACT • CLAIRYG • CLOTTAFACT • FACTANE 200 UI/ml • FACTANE 100 UI/ml • GAMMATETANOS • HEMOLEVEN • IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE B LFB • IVHEBEX • KANOKAD • PROTEXEL • TEGELINE • VIALEBEX 200 mg/ml • VIALEBEX 200 mg/ml nouveau-nés et nourrissons • VIALEBEX 50 mg/ml • VIALEBEX 40 mg/ml • WILFACTIN • WILSTART • YDRALBUM.

LIFESCAN

1, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux.
Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01.
Tél Vert : 0 800 459 459.
Site web : www.lifescan.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ONETOUCH DELICA • ONETOUCH SELECT PLUS : ONETOUCH SELECT PLUS LECTEUR DE GLYCÉMIE, ONETOUCH SELECT PLUS BANDELETTES RÉACTIVES • ONETOUCH VERIO lecteur de glycémie • ONETOUCH VERIO IQ lecteur de glycémie • ONETOUCH VERIO bandelettes • ONETOUCH VERIO FLEX.

LILLY FRANCE

24, boulevard Vital-Bouhot, CS 50004,
92521 Neuilly-sur-Seine cdx.
Tél : 01 55 49 34 34.
Information médicale/Pharmacovigilance :
Tél : 01 55 49 32 51 ou
0 800 00 36 36 Service & appel gratuits
Fax : 01 55 49 33 07.
E-mail : informationmedicale@lilly.com
Site web : www.lillymedical.fr
Dépannage produits :
Tél : 01 55 49 33 21. Fax : 01 55 49 34 85.
E-mail : paris_service_client@lilly.com
Site web : www.lilly.fr

MÉDICAMENTS
ABASAGLAR • ADCIRCA • ALIMTA • CIALIS • CYMBALTA • CYRAMZA • FORSTEO • INSULINES LILLY HUMALOG 200 unités/ml en stylo pré-rempli • INSULINES LILLY HUMALOG, HUMALOG MIX • INSULINES LILLY UMULINE • OLUMIANT • PROZAC • TALTZ • TRULICITY • UMATROPE • ZYPADHERA • ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
HUMAPEN LUXURA HD • HUMAPEN SAVVIO • HUMATROPEN 6 mg, 12 mg et 24 mg.

L'ÏNCANTO sarl

71, rue de Rome, 75008 Paris.
Tél : 01 30 52 90 64.
E-mail : info@lincantore.com
Site web : www.lincantore.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CICOLEA Crème.

LISAPHARM - Cf : **DB PHARMA.**

LOHMANN & RAUSCHER (Lab)

ZA de Choisy, 88200 Remiremont.
Tél : 03 29 26 25 79. Fax : 03 29 26 25 78.
E-mail : pharmacie@FR.LRmed.com
Site web : http://www.lohmann-rauscher.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CELLACAST XTRA • CERVIX colliers cervicaux (VELPEAU) • CURAFIX H • CURAPOR pansement adhésif : CURAPOR, CURAPOR TRANSPARENT • ROSIDAL K • SUPRASORB gamme : SUPRASORB A ALGINATE DE CALCIUM STÉRILE, SUPRASORB P HYDROCELLULAIRE STÉRILE, SUPRASORB H HYDROCOLLOÏDE STÉRILE, SUPRASORB G GEL AMORPHE (SERINGUE), SUPRASORB G HYDROGEL STÉRILE (PLAQUE), SUPRASORB F FILM DE POLYURÉTHANE • VELPEAU bandes de compression : VELPEAU PRESS BANDE DE COMPRESSION COHÉSIVE, VELPEAU STRAPP BANDE DE COMPRESSION ADHÉSIVE ÉLASTIQUE, VELPEAU VEINE PLUS SANS LATEX BANDE DE COMPRESSION À ALLONGEMENT LONG ÉTALONNÉE • VELPEAU ceintures de soutien lombaire : DOTOP (VELPEAU), DOTOP LADY (VELPEAU), DORSAMIX (VELPEAU), OBSTEMIX (VELPEAU), VERTÉLOMB (VELPEAU), VERTÉLIBRE NOIRE (VELPEAU), DORSALIBRE (VELPEAU), DORSAFIT (VELPEAU) • VELPEAU petit appareillage cheville et genou : LAXITÉRAL (VELPEAU) CHEVILLÈRE, LIGACTION (VELPEAU) CHEVILLÈRE, CHEVILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU), FREECAST (VELPEAU) ORTHÈSE STABILISATRICE DE CHEVILLE, FREECAST ADJUST (VELPEAU) ORTHÈSE STABILISATRICE DE CHEVILLE, GENU (VELPEAU) GENOUILLÈRE, LAXITÉRAL (VELPEAU) GENOUILLÈRE, LIGACTION (VELPEAU) GENOUILLÈRE ARTICULÉE, LIGACTION CITY (VELPEAU) GENOUILLÈRE, LIGACTION PRO (VELPEAU) GENOUILLÈRE, GENOUILLÈRE ANATOMIQUE (VELPEAU), ALPINE (VELPEAU) ATTELLE DE GENOU, XPRO (VELPEAU) ATTELLE DE GENOU ARTICULÉE, ATTELLE DE GENOU UNIVERSELLE ROTULIENNE (VELPEAU) • VELPEAU petit appareillage colonne lombaire et abdomen : CEINTURE DE SOUTIEN ABDOMINAL, BANDE THORACIQUE, BANDAGE HERNIAIRE • VELPEAU petit appareillage épaule : BLOCAGE D'ÉPAULE, GILET ORTHOPÉDIQUE • VELPEAU petit appareillage poignet et coude : MANUS (VELPEAU), MANU PRO (VELPEAU), RHIZA PRO (VELPEAU), MANU XPRO (VELPEAU), MANU CONTROL (VELPEAU), EPI (VELPEAU), MP CONTROL (VELPEAU) • VELPEAU Walker • VELPEAU SETS Sets de pansement : VELPEAU SET POST-OPÉRATOIRE, VELPEAU SET STANDARD POUR PLAIES CHRONIQUES, VELPEAU SET DÉTERSION POUR PLAIES CHRONIQUES • VLIWASORB gamme : VLIWASORB, VLIWASORB PRO.

LONS-LE-SAUNIER (Station thermale, groupe Valvital)

Établissement thermal : Parc des Bains BP 181,
CS 90181 39005 Lons-le-Saunier.
Tél : 03 84 24 20 34.
E-mail : lons@valvital.fr
Site web : http://www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

LUCHON (Station thermale)

Office de tourisme : 31110 Bagnères-de-Luchon.
Tél : 05 61 79 21 21. Fax : 05 61 79 11 23.
Thermes :
Tél : 05 61 94 52 52. Fax : 05 61 94 52 51.
Site web : http://www.thermes-luchon.fr
E-mail : contact@thermes-luchon.fr
Centre thermal de rééducation fonctionnelle pour rhumatisants et traumatisés :
Tél : 05 61 79 93 00.

LUNDBECK SAS (Lab)

37-45, quai du Président-Roosevelt,
92445 Issy-les-Moulineaux cdx.
Tél : 01 79 41 29 00.
Site web : www.lundbeck.fr
Tél Info médic et Pharmacovigilance : 01 79 41 29 79.

MÉDICAMENTS
BRINTELLIX • CLOPIXOL formes orales • CLOPIXOL injectable IM action prolongée • CLOPIXOL injectable IM action semi-prolongée • EBIXA • FLUANXOL 4 % solution buvable • FLUANXOL LP • SELINCRO • SEROPLEX • SEROPRAM oral • SEROPRAM 20 mg/0,5 ml.

LUXEUIL-LES-BAINS (Station thermale)

70300.
Établissement thermal :
Tél : 03 84 40 44 22. Fax : 03 84 40 31 91.
E-mail : luxeuillesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra,
75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

LUZ-SAINT-SAUVEUR (Station thermale et climatique)
65120.
Tél : 05 62 92 81 58.
E-mail : thermes@luz.org
Site web : www.thermesdeluz.fr

MADAUS - Cf : MYLAN MEDICAL SAS.

MAYOLY SPINDLER (Lab)
6, avenue de l'Europe, 78400 Chatou.
Tél standard : 01 34 80 55 55.
Tél Info médic : 01 34 80 72 60.
Site web : www.mayoly-spindler.fr
MÉDICAMENTS
COLCHICINE OPOCALCIUM • COLCHIMAX.

MEDA PHARMA - Cf : MYLAN MEDICAL SAS.

MEDAC SAS
23, rue Pierre-Gilles-de-Gennes, 69007 Lyon.
Tél : 04 37 66 14 70. Fax : 04 37 66 28 78.
Site web : www.medac.fr
Info médic :
E-mail : infomed@medac.fr
Tél : 04 37 66 14 70.
Pharmacovigilance :
E-mail : pharmacovigilance@medac.fr.
MÉDICAMENTS
ARTHROCINE • BCG-MEDAC • METOJECT seringues • METOJECT stylos.

MEDI FRANCE
ZI Charles-de-Gaulle, 25, rue Henri-Farman, 93297 Tremblay-en-France cdx.
Tél : 01 48 61 76 10. Fax : 01 49 63 33 05.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GENUMEDI genouillère rotulienne • GENUMEDI PRO genouillère ligamentaire • LEVAMED STRAP chevillère ligamentaire • LOMBOSTYLE ACTION • LUMBAMED BASIC • LUMBAMED STABIL • MANUMED • MANUMED T • MEDI ceinture abdominale • MEDI-CAST attelle de cheville • mediven ACTIVE 20 et 30 pour homme • mediven COMPLICE 20 et 30 pour homme • mediven 10, 20 et 30 ÉLÉGANCE • mediven 20 et 30 MASK • mediven 20 séduction • STABIMED PRO.

MÉDICAL Z
ZI N° 1, 14, rue Georges-Cuvier, 37550 Saint-Avertin.
Tél : 02 47 71 33 33. Fax : 02 47 71 33 34.
Site web : www.medicalz.com
Bureaux : 6 bis, av Mac-Mahon, 75017 Paris.
Tél : 01 53 96 06 77. Fax : 01 53 96 06 47.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
MÉDICAL Z : CEINTURES Z, LIPO-PANTY, Z BRA, CONTENSEUR MAMMAIRE, PRESS-LIFT, VÊTEMENTS COMPRESSIFS SUR MESURE MÉDICAL Z, MÉDIGEL-Z, MÉDIPATCH GEL Z.

MEDIFLUX
Parc aux Vignes, 19, allée des Vendanges, 77183 Croissy-Beaubourg.
Tél : 01 60 93 90 60. Fax : 01 60 06 49 82.
E-mail : contact@.mediflux.fr
Site web : www.mediflux.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ABLE SPACER 2 chambre d'inhalation • AC 2000 compresseur pneumatique/ NÉBULISEUR MICRONEB III • PEAK FLOW.

MELISANA PHARMA France
8, avenue des Minimes, 94300 Vincennes
Tél : 01 43 24 70 70. Fax : 01 48 72 18 06.
0 806 09 10 33 Service & appel gratuits
Site web : www.femannose.com
MÉDICAMENTS
INSTILLAGEL • MERCALM.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
7MED 380 NSTA (modèle Standard) et 7MED 380 NSHA (modèle Short) • 7MED 380 TSTA (modèle Standard) et 7MED 380 TSHA (modèle Short) • 7MED 380 USTA (modèle Standard) et 7MED 380 USHA (modèle Short) • 7MED ML 375 • FEMANNOSE • INSTILLAGEL Lido • INSTILLAMED.

MENARINI FRANCE
1, rue du Jura, BP 40528, 94633 Rungis cdx.
Tél : 01 45 60 77 20. Fax : 01 46 87 94 31.
Site web : www.menarini.fr
MÉDICAMENTS
ADENURIC • BILASKA • BIOCIDAN collyre • BIOCIDAN solution pour pulvérisation nasale • CONÉBILOX • DIACTANE Gé 200 mg • GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/dose • GIBITER EASYHALER 160 µg/4,5 µg/dose • IBUFETUM • KÉTUM Gé 100 mg • KÉTUM LP Gé 200 mg • KÉTUM gel à 2,5 % • MERCRYL solution pour application cutanée • MERCRYL solution moussante • MERCRYLSPRAY • MOSIL comprimé • MOSIL poudre pour suspension buvable • MULTICROM flacon • NÉBILOX • PRILIGY • SKUDEXUM • SPEDRA • TEMERIT • TEMERITDUO • TIGREAT • ZOFENIL • ZOFENILDUO.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GLUCOFIX iD : GLUCOFIX ID KIT, GLUCOFIX ID SENSOR • GLUCOFIX PREMIUM : GLUCOFIX PREMIUM KIT, GLUCOFIX SENSOR, GLUCOFIX B-KETONE SENSOR • GLUCOFIX TECH : GLUCOFIX TECH KIT, GLUCOFIX TECH SENSOR • GLUCOJECT DUAL PLUS • GLUCOJECT LANCETS PLUS.

MERCK MÉDICATION FAMILIALE
Adresse site : 18 c, boulevard Winston-Churchill, 21070 Dijon cdx.
Siège social : 37, rue Saint-Romain, 69008 Lyon.
Tél : 03 80 78 74 00. Fax : 03 80 78 74 29.
Tél Pharmacovigilance : 04 72 78 25 00.
Site web : www.merck-medication-familiale.fr
MÉDICAMENTS
KALOBA • MILDAC 600 mg • PROSPAN SANS SUCRE, sirop.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BION 3 DÉFENSE : BION 3 DÉFENSE, BION 3 DÉFENSE JUNIOR • BION 3 ENERGIE CONTINUE • BION 3 EQUILIBRE • BION 3 SENIOR • FEMIBION GROSSESSE : FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN, FEMIBION GROSSESSE METAFOLIN + DHA • FEMIBION INTIME.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain, 69379 Lyon cdx 08.
Tél : 04 72 78 25 25. Fax : 04 78 75 39 05.
Info médic/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 Service & appel gratuits
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Site web : www.merckserono.fr
MÉDICAMENTS
AMYCOR • AMYCOR ONYCHOSET • AOTAL • BAVENCIO • CARDENSIEL • CETROTIDE • CRINONE • DETENSIEL • ERBITUX • EUTHYRAL • GLUCOPHAGE • GLUCOVANCE • GONAL-f • LEVOTHYROX • LODOZ • LUVERIS • MAVENCLAD • OVITRELLE • PERGOVERIS • PRAXILÈNE • PRÉVISCAN • REBIF solution injectable • SAIZEN solution injectable • STAGID • THYROZOL.

MILUMEL
Parc d'activités de Torcé, secteur Est, 35370 Torcé.
Tél : 02 99 49 20 00. Fax : 02 99 49 20 15.
Site web : www.milumel.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
MILUMEL PREMIGEST 1er âge • SUPPLÉTINE.

MOLEAC EUROPE
92, rue de la Victoire, 75009 Paris.
Tél : 01 48 78 42 61. Fax : 01 48 78 48 31.
Service clients : 08 05 08 07 55 Service & appel gratuits
E-mail : contact@nuraid.com
Site web : www.nuraid.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
NurAiD II MLC 901.

MOLITG-LES-BAINS (Station thermale)
66500.
Établissement thermal :
Tél : 04 68 05 00 50. Fax : 04 68 05 02 91.
E-mail : molitglesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

MÖLNLYCKE HEALTH CARE
13, allée du Château-Blanc, 59290 Wasquehal.
Tél : 03 20 12 25 55. Fax : 03 20 12 25 46.
Site web : www.molnlycke.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
MEFIX • MELGISORB Plus • MEPIFORM • MEPILEX Ag • MEPILEX BORDER Ag • MEPILEX e.m. • MEPILEX BORDER e.m. • MEPILEX BORDER FLEX • MEPILEX BORDER, MEPILEX BORDER SACRUM, MEPILEX BORDER TALON • MEPILEX TALON • MEPILEX TRANSFER • MEPILEX XT • MEPITEL Film • MEPITEL One • MEPORE • MESOFT • MEXTRA Superabsorbant • TUBIFAST 2-Way Stretch.

MONIN-CHANTEAUD (Lab)
Parc 2000, rue Marius Petipa, 34080 Montpellier.
Tél : 04 67 04 11 06.
Site web : www.laboratoire-moninchanteaud.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BIOPAUSE • CYCLONORME PLUS • ISIOPAUSE • KINESAFORT • KINÉSAMINE • NAT'Os • NEURADAPT • OLIGORHINE • PANXEOL • PRÉCYST • TEMPEROL FORT • VITACUIVRE.

MONT ROUCOUS (Sté des eaux de)
Puech-del-Vert, 81230 Lacaune-les-Bains.
Tél : 05 63 37 02 09. Fax : 05 63 37 01 90.
Site web : www.mont-roucous.com
THERMALISME
MONT ROUCOUS eau minérale.

MONTBRUN-LES-BAINS (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : Route de Ferrassières, 26570 Montbrun-les-Bains.
Tél : 04 75 28 80 75.
E-mail : montbrun@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

MONT-DORE (LE) (Station thermale)
63240.
Établissement thermal :
Tél : 04 73 65 05 10. Fax : 04 73 65 09 37.
E-mail : lemontdore@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

MORSBRONN-LES-BAINS (Station thermale, groupe VALVITAL)
Établissement thermal : 12, route de Haguenau, 67360 Morsbronn-les-Bains.
Tél : 03 88 09 84 93.
E-mail : morsbronn@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

MOTIMA (Lab)
19, rue de Passy, 75016 Paris.
Tél : 01 42 24 98 73. Fax : 01 45 20 38 14.
E-mail : contact@motima.fr
Site web : www.motima.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ANASTASE comprimé • ARGILÉA • BPREV • DYSTOLISE • EVACRINE • GONAXINE • GONAXINE 300 • HEPASTIM • OSMONAGRE 500 • PROSTAL • RESISTIM • SILINOVÉA • SODILEN • STOMARGIL • TRIPHIDUS 15 MILLIARDS • V-CYST • VIVALESSENCE • VIVALESSENCE.

MSD FRANCE
34, avenue Léonard-de-Vinci, 92418 Courbevoie cedex.
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40.
Site web : www.msd-france.com
MÉDICAMENTS
ADEMPAS • AERIUS comprimé pelliculé, solution buvable • ASMANEX TWISTHALER • BRIDION • CANCIDAS • CÉLESTAMINE • CÉLESTÈNE 2 mg comprimé dispersible • CÉLESTÈNE 0,05 % solution buvable • CÉLESTÈNE 4 mg/1 ml solution injectable • CÉLESTÈNE CHRONODOSE 5,70 mg/ml suspension injectable • CERAZETTE • CHIBRO-PROSCAR • CO-RENITEC • COZAAR • CRIXIVAN • CUBICIN • DIPROLÈNE • DIPROSALIC • DIPROSONE • DIPROSTÈNE suspension injectable • ELONVA • EMEND • ESMERON • EZETROL • FORTZAAR • FOSAMAX 70 mg • FOSAMAX 10 mg • GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO • HYZAAR 50 mg/12,5 mg • INEGY • INTRONA • INVANZ • ISENTRESS 400 mg • ISENTRESS 25 mg et 100 mg • JANUMET • JANUVIA • KEYTRUDA • LIPTRUZET • LIVIAL • MAXALT • MAXALTLYO • MERCILON • MODURÉTIC • NASONEX • NEXPLANON • NORSET • NOXAFIL • NUVARING • ORGALUTRAN • PANTESTONE • POLARAMINE solution injectable • PROGLICEM • PROPECIA • PUREGON • REBETOL gélule • REBETOL solution buvable • REMICADE • RENITEC • SIMPONI • SINEMET 100 mg/10 mg, 250 mg/25 mg • SINEMET LP 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg • SINGULAIR 10 mg • SINGULAIR 5 mg • SINGULAIR 4 mg • SIVEXTRO • STROMECTOL 3 mg • TALOXA • TEMODAL • TIENAM 500 mg/500 mg poudre pour solution pour perfusion • VARNOLINE • VARNOLINE CONTINU • ZEPATIER • ZERBAXA • ZOCOR 20 mg et 40 mg.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PUREGON PEN.

MSD VACCINS
162, av Jean-Jaurès, 69007 Lyon.
Tél Information médicale, pharmacovigilance, Réclamations qualité, Qualité de l'information et déontologie de la visite médicale : 01 80 46 40 40.
Site web : www.msd-france.com
MÉDICAMENTS
GARDASIL • HBVAXPRO • M-M-RvaxPro • PNEUMOVAX • ROTATEQ • VAQTA • VARIVAX • ZOSTAVAX.

MUNDIPHARMA
7-11, quai André-Citroën, 75015 Paris.
Tél : 01 40 65 29 29. Fax : 01 40 65 29 30.
Site web : www.mundipharma.fr
MÉDICAMENTS
FLUTIFORM • PENTHROX.

MYLAN MEDICAL SAS
40-44, rue Washington, 75008 Paris.
Tél : 01 56 64 10 70.
MÉDICAMENTS
ALDARA • BETADINE 10 % bain de bouche et gargarisme, BETADINE 10 % bain de bouche • BETADINE dermique 10 % • BETADINE 10 % solution vaginale • BETADINE 5 % solution pour irrigation oculaire • BETADINE ALCOOLIQUE 5 % • BETADINE SCRUB 4 % • BETASERC • BREAKYL • BRUFEN • CERIS • CLIMASTON 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg • CLIMASTON 1 mg/5 mg • CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg • CRÉON 25 000 U • CRÉON 12 000 U • CRÉON 5000 U • DICETEL • DRIPTANE Gé • DUPHALAC • DUPHASTON • DUSPATALIN 200 mg • DYMISTA • EFUDIX • EPIPEN • FLÉCAÏNE LP gélule • FLOXYFRAL • GLATIRAMER MYLAN 20 mg/ml • INFLUVAC • ISOPTINE 120 mg • ISOPTINE 40 mg • ISOPTINE 5 mg/2 ml • ISOPTINE LP 240 mg • IZALGI • LAMALINE • LÉGALON 70 mg • LEPONEX 25 mg et 100 mg comprimé • LIPANTHYL 160 mg • LIPANTHYL 145 mg • LIPANTHYL micronisé 67 mg et 200 mg • MESTINON LP • MONOZECLAR • ODRIK • OESCLIM • OROMONE • OSAFLEXAN • PHYSIOTENS • RYTHMOL • SERC • TADENAN 50 mg • TARKA LP 240 mg/2 mg, 240 mg/4 mg • TARKA LP 180 mg/2 mg • TEVETEN • VEINOBIASE • VENLAFAXINE BIPHAR LP comprimés à libération prolongée • ZANEA • ZECLAR comprimé • ZECLAR granulés pour suspension buvable • ZECLAR poudre pour solution pour perfusion • ZYMAD 80 000 UI et 200 000 UI solution buvable en ampoules • ZYMAD 10 000 UI/ml solution buvable en gouttes • ZYMADUO 300 UI et 150 UI.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ARMOLIPID PLUS • FLAMIGEL • GO-ON • OBJECTIF ZEROVERRUE gamme : OBJECTIF ZEROVERRUE FREEZE, OBJECTIF ZEROVERRUE ORIGINAL, OBJECTIF ZEROVERRUE STYLO • SAUGELLA gamme : SAUGELLA DERMOLIQUIDE, SAUGELLA GEL LUBRIFIANT DERMOLIQUIDE, SAUGELLA PAIN DERMOLIQUIDE, SAUGELLA HYDRASERUM, SAUGELLA GIRL, SAUGELLA ANTISEPTIQUE NATUREL, SAUGELLA GEL ANTISEPTIQUE NATUREL, SAUGELLA MOUSSE ANTISEPTIQUE NATUREL, SAUGELLA POLIGYN, SAUGELLA CRÈME DOUCEUR POLIGYN, SAUGELLA HOMME, SAUGELLA CRÈME ALLAITEMENT ANTI-CREVASSES, SAUGELLA INTILAC RÉÉQUILIBRANT PH • SAUGELLA Cotton Touch gamme : SAUGELLA PROTÈGE-SLIPS, SAUGELLA SERVIETTES EXTRA-FINES AVEC AILETTES, SAUGELLA TAMPONS HYGIÉNIQUES EN COTON HYPOALLERGÉNIQUE • TULLEGRAS M.S.

NAOS
75, cours Albert-Thomas, 69003 Lyon.
Tél : 04 72 11 48 00. Fax : 04 78 53 82 54.
Site web : www.bioderma.com
Site web : www.naos.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BIODERMA cosmétologie médicale : ◆ **PROGRAMME SECURE** : SECURE ATODERM P-DI, SECURE CICABIO K, SECURE ATODERM D-COR, SECURE PHOTODERM AB, SECURE ATODERM CHT, SECURE NODÉ CHT, SECURE SÉBIUM ISO ◆ **PROGRAMME CAPILLAIRE** : NODÉ FLUIDE, NODÉ DS+ SHAMPOOING CRÈME, NODÉ K CONCENTRÉ, NODÉ K SHAMPOOING, NODÉ A, NODÉ P SHAMPOOING ◆ **PROGRAMME PEAUX GRASSES** : SÉBIUM GLOBAL, SÉBIUM GLOBAL COVER, SÉBIUM AKN, SÉBIUM SÉRUM, SÉBIUM HYDRA, SÉBIUM PORE REFINER, SÉBIUM MAT CONTROL, SÉBIUM H_2O Solution micellaire, SÉBIUM GEL MOUSSANT ◆ **PROGRAMME PEAUX SENSIBLES TRÈS SÈCHES ET IRRITÉES** : ATODERM HUILE DE DOUCHE, ATODERM INTENSIVE GEL MOUSSANT, ATODERM PRÉVENTIVE, ATODERM INTENSIVE BAUME ◆ **PROGRAMME PEAUX SENSIBLES** : CRÉALINE AR, CRÉALINE AR BB CREAM, CRÉALINE H_2O et TS H_2O solution micellaire, CRÉALINE H_2O AR solution micellaire, CRÉALINE FORT, CRÉALINE DS+ CRÈME, CRÉALINE DS+ GEL NETTOYANT, CRÉALINE LÉGÈRE ET RICHE CRÈMES, CRÉALINE TOLÉRANCE+ ◆ **PROGRAMME PEAUX LÉSÉES** : CICABIO LOTION, CICABIO CRÈME, CICABIO POMMADE, CICABIO ARNICA+, CICABIO SPF 50+, CICABIO SPF 50+ STICK ◆ **PROGRAMME RÉGÉNÉRATION** : MATRICIUM ◆ **PROGRAMME PÉDIATRIE** : ABCDERM H_2O solution micellaire, ABCDERM MOUSSANT, ABCDERM BABYSQUAM, ABCDERM PÉRI-ORAL CRÈME, ABCDERM COLD CREAM, ABCDERM CHANGE INTENSIF, ABCDERM SOLAIRE SPF 50+ ◆ **PROGRAMME SOLAIRE** ▲ **TRÈS HAUTE PHOTOPROTECTION** : PHOTODERM MAX CRÈME, CRÈME TEINTÉE, AQUAFLUIDES INCOLORE, TEINTÉS ET POCKET, LAIT, SPRAYS, BRUME SPF 50+/UVA 24, 26, 29, 35, 38, 40, 42 (*IN VIVO* PPD) ▲ **HAUTE PHOTOPROTECTION** : PHOTODERM 30 SPRAYS SPF 30/UVA 16 (*IN VIVO* PPD) ▲ **PHOTOPROTECTION SPÉCIFIQUE** : PHOTODERM AR CRÈME TEINTÉE SPF 50+/UVA 33 (*IN VIVO* PPD), PHOTODERM MINERAL SPRAY SPF 50+/UVA 26, PHOTODERM SENSITIVE SPF 50+/UVA 44, PHOTODERM LASER CRÈME SPF 50+/UVA 2, PHOTODERM AKN MAT FLUIDE MATIFIANT SPF 30/UVA 13, PHOTODERM AKN SPRAY SPF 30/UVA 13, PHOTERPÈS SPF 50+/UVA 24, PHOTODERM LEB SPF 30/UVA 30, PHOTODERM SKI, PHOTODERM KID, PHOTODERM BRONZ, PHOTODERM BRONZ ORAL, PHOTODERM M SPF 50+/UVA 38.

NATURE EFFISCIENCE
Bât ABC, 13, rue Desaix, 67450 Mundolsheim.
Tél : 03 88 47 18 82.
Site web : www.nature-effiscience.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
EYES EFFECT.

NEGMA (Lab)
Buroplus 3, ZAC de la Clef-Saint-Pierre,
1 bis, avenue Jean-d'Alembert, 78990 Élancourt.
Tél : 01 61 37 20 16.
Tél Info médic et pharma : 01 61 37 20 23.
Site web : http://www.laboratoiresnegma.fr
MÉDICAMENTS
ART 50 • RHÉOFLUX 3500 mg • TOCO 500 • VECTRINE • VEINAMITOL • ZONDAR.

NEITUM (Lab)
43, rue des Hérideaux, 69008 Lyon.
Tél : 04 72 78 39 60.
MÉDICAMENTS
CIDERMEX • INTERCYTON.

NEPALM SARL (Lab)
837 bis, allée de Paris, ZAC des Playes,
83500 La-Seyne-sur-Mer.
Tél : 04 94 10 72 78. Fax : 04 94 10 73 57.
E-mail : info@lexphar.eu
Site web : www.lexphar.com
MÉDICAMENTS
FEGENOR Gé 200 mg, FEGENOR 140 mg • QUITAXON • VITAMINE A NEPALM • VITAMINE E NEPALM.

NÉRIS-LES-BAINS (Station thermale)
Thermes de Néris-les-Bains, 6, place des Thermes,
03310 Néris-les-Bains.
Tél : 04 70 03 10 39. Fax : 04 70 03 78 55.
E-mail : contact@thermes-neris.com
Site web : www.thermes-neris.com

NESTLÉ
7, boulevard Pierre-Carle, BP 900, Noisiel,
77446 Marne-la-Vallée cdx 2.
Tél : 01 60 53 21 00. Fax : 01 60 53 14 57.
Site web : www.bebe.nestle.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
NESTLÉ NIDAL 1 et 2 • NESTLÉ NIDAL AR • NESTLÉ NIDAL CROISSANCE 3 • NESTLÉ NIDAL PLUS 1 et 2.

NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE
7, boulevard Pierre-Carle, 77186 Noisiel.
Tél : 01 60 53 41 50. Fax : 01 60 53 41 51.
Site web : http://www.nestlehealthscience.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALTHÉRA • CLINUTREN AQUA+ • CLINUTREN DESSERT HP/HC, CLINUTREN DESSERT GOURMAND • CLINUTREN ENERGY, CLINUTREN ENERGY FIBRE • CLINUTREN FRUIT • CLINUTREN G Plus • CLINUTREN HP/HC • CLINUTREN INSTANT PROTEIN • CLINUTREN REPAIR • CLINUTREN SOUP • CLINUTREN THICKENUP CLEAR • IMPACT gamme • MERITENE FORCE et TONUS • MODULEN IBD • OPTIFIBRE • RENUTRYL BOOSTER.

NEW NORDIC - Cf : VITALCO.

NEYRAC-LES-BAINS (Station thermale)
07380.
Établissement thermal :
Tél : 04 75 36 46 00. Fax : 04 75 36 47 14.
Site web : www.thermesdeneyrac.com

NHS
1-7, rue du Jura, BP 40528, 94633 Rungis cdx.
Tél : 01 45 60 77 20. Fax : 01 46 87 94 31.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ISOXAN ACTIFLASH • ISOXAN FAMILLE • ISOXAN SPORT gamme • NOVALAC AC 0-6 mois • NOVALAC AC 2e âge • NOVALAC AminA 0-12 mois • NOVALAC Allernova • NOVALAC Allernova AR • NOVALAC AR 0-6 mois • NOVALAC AR 2e âge • NOVALAC AR + 0-6 mois et 6-36 mois • NOVALAC Transit + 0-6 mois • NOVALAC Transit + 2e âge.

NIEDERBRONN-LES-BAINS (Station thermale, groupe VALVITAL)
Établissement thermal : 5, place des Thermes,
67110 Niederbronn-les-Bains.
Tél : 03 88 80 30 70.
E-mail : niederbronn@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

NORDIC PHARMA SAS
Siège social : 216, bd Saint-Germain, 75007 Paris.
Exploitant : 254, bd Saint-Germain, 75007 Paris.
Tél : 01 70 37 28 00.
Information Médicale et Pharmacovigilance :
Fax : 01 70 37 28 29. E-mail : pv@nordicpharma.com
MÉDICAMENTS
BARITEKAL • CLOROTEKAL • IMETH 10 mg comprimé sécable, IMETH Gé 2,5 mg comprimé • IMETH solution injectable en seringue préremplie 7,5 mg/0,3 ml - 10 mg/0,4 ml - 12,5 mg/0,5 ml - 15 mg/0,6 ml - 17,5 mg/0,7 ml - 20 mg/0,8 ml - 22,5 mg/0,9 ml - 25 mg/ml • MIFEGYNE • MisoOne • NORDIMET.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CHECKTOP • HYALOBARRIER GEL, HYALOBARRIER GEL ENDO.

Noreva-LED (Lab)
5, rue Louis-Blériot, ZI Le Brézet, CS 70431.
63017 Clermont-Ferrand cdx 2.
Tél : 04 73 83 80 80. Fax : 04 73 83 80 89.
Site web : www.noreva-laboratoires.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTIPUR gamme : ACTIPUR GEL DERMO-NETTOYANT, ACTIPUR MOUSSE DERMO-NETTOYANTE, ACTIPUR EAU MICELLAIRE PURIFIANTE, ACTIPUR SOIN ANTI-IMPERFECTIONS, ACTIPUR BB CRÈMES TEINTÉES ANTI-IMPERFECTIONS, ACTIPUR 3 EN 1 SOIN ANTI-IMPERFECTIONS INTENSIF • ALPHA KM gamme : ALPHA KM CRÈME ET ÉMULSION DE JOUR, ALPHA KM CRÈME DE NUIT, ALPHA KM SOIN RAFFERMISSANT CORPS, ALPHA KM GEL-CRÈME JOUR, ALPHA KM CONTOUR DES YEUX • AQUAREVA gamme : AQUAREVA CRÈME HYDRATANTE 24 H RICHE, AQUAREVA CRÈME HYDRATANTE 24 H LÉGÈRE, AQUAREVA SOIN DE NUIT HYDRATANT, AQUAREVA MASQUE HYDRATATION EXPRESS, AQUAREVA LAIT CORPOREL HYDRATANT 24 H, AQUAREVA EAU MICELLAIRE HYDRATANTE, AQUAREVA HUILE NUTRITIVE SOUS LA DOUCHE, AQUAREVA CRÈME MAINS RÉPARATRICE 24 H, AQUAREVA STICK LÈVRES, AQUAREVA CONTOUR DES YEUX HYDRATANT, AQUAREVA BB CRÈMES TEINTÉES HYDRATANTES • CICADIANE gamme : CICADIANE SOIN RÉPARATEUR APAISANT CRÈME, CICADIANE SOIN RÉPARATEUR APAISANT POMMADE, CICADIANE SOIN RÉPARATEUR APAISANT SPF 50+ • EXFOLIAC gamme : EXFOLIAC GEL MOUSSANT INTENSIF, EXFOLIAC GEL MOUSSANT DOUX, EXFOLIAC GOMMAGE PURIFIANT, EXFOLIAC ACNOMÉGA 100 ET 200, EXFOLIAC GLOBAL 6 SOIN GLOBAL INTENSIF, EXFOLIAC CRÈME RÉPARATRICE, EXFOLIAC MASQUE PURIFIANT, EXFOLIAC FLUIDE SOLAIRE MATIFIANT SPF 50+, EXFOLIAC LOTION ASSÉCHANTE, EXFOLIAC EAU MICELLAIRE PURIFIANTE, EXFOLIAC ROLL'ON, EXFOLIAC BB CRÈMES TEINTÉES ANTI-IMPERFECTIONS, EXFOLIAC AC INTÉGRAL COMPLÉMENT ALIMENTAIRE • IKLEN+ gamme : IKLEN+ SÉRUM SUBLIM PERFECT, IKLEN+ CC CRÈME CLAIRE SUBLIM PERFECT • I-SOFT shampooing antipelliculaire • KERAPIL • LOTION UNIVERSELLE • MATIDIANE gamme : MATIDIANE SOIN DE JOUR ANTI-BRILLANCE, MATIDIANE SOIN DE NUIT DÉTOXIFIANT, MATIDIANE GEL GOMMANT MATIFIANT • NOREGYN • NORELIFT CHRONO FILLER gamme : NORELIFT CHRONO FILLER CRÈME DE JOUR, NORELIFT CHRONO FILLER CRÈME DE NUIT, NORELIFT CHRONO FILLER SÉRUM INTENSIF, NORELIFT CHRONO FILLER SOIN YEUX ET LÈVRES • NORESUN gamme : NORESUN GRADUAL UV CRÈME ET SPRAY SPF 50+ TRÈS HAUTE PROTECTION, VISAGE ET CORPS, NORESUN GRADUAL UV FLUIDE SPF 30 HAUTE PROTECTION, VISAGE ET CORPS, NORESUN UV PROTECT CRÈME MINÉRALE SPF 50 HAUTE PROTECTION, VISAGE ET CORPS, NORESUN UV PROTECT CRÈME TEINTÉE CLAIRE SPF 50+ TRÈS HAUTE PROTECTION, NORESUN UV INTEGRAL • NOVEANE 3D gamme : NOVEANE 3D SÉRUM INTENSIF ANTI-ÂGE RÉGÉNÉRANT CELLULAIRE, NOVEANE 3D SOIN JOUR ANTI-ÂGE RÉGÉNÉRANT CELLULAIRE, NOVEANE 3D SOIN NUIT ANTI-ÂGE RÉGÉNÉRANT CELLULAIRE, NOVEANE 3D ROLL'ON CONTOUR YEUX ET LÈVRES • POSTOPYL+ Soin dermo-réparateur protecteur • PSORIANE gamme : PSORIANE GEL NETTOYANT APAISANT, PSORIANE SHAMPOOING QUOTIDIEN, PSORIANE SHAMPOOING INTENSIF, PSORIANE LAIT APAISANT • ROLIP MANDÉLIC dermo-réparateur lèvres 3 % • SEBODIANE DS gamme : SEBODIANE DS MICRO-ÉMULSION SÉBORÉGULATRICE, SEBODIANE DS SÉRUM LP (LIBÉRATION PROLONGÉE), SEBODIANE DS SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE • SEDAX gamme • SENSIDIANE gamme : SENSIDIANE SOINS PEAUX INTOLÉRANTES, SENSIDIANE CONTOUR DES YEUX APAISANT, SENSIDIANE SÉRUM APAISANT, SENSIDIANE EAU MICELLAIRE APAISANTE, SENSIDIANE LAIT MICELLAIRE APAISANT,

SENSIDIANE PALPÉBRAL CRÈME ANTI-GRATTAGE, SENSIDIANE AR SOIN ANTI-ROUGEURS, SENSIDIANE AR SOIN ANTI-ROUGEURS INTENSIF, SENSIDIANE AR EAU MICELLAIRE ANTI-ROUGEURS, SENSIDIANE AR CC CRÈME TEINTÉE ANTI-ROUGEURS • TRIO A Soin dépigmentant intensif • TRIO WHITE XP gamme : TRIO WHITE XP SOIN ANTI-TACHES, TRIO WHITE XP SOIN ANTI-TACHES SPF 50+, TRIO WHITE XP SÉRUM ANTI-TACHES, TRIO WHITE XP SOIN DE NUIT ANTI-TACHES, TRIO WHITE XP CONTOUR DES YEUX ANTI-TACHES, TRIO WHITE S SOIN PHOTOPROTECTEUR INTENSIF SPF 50 • XERODIANE AP+ gamme : XERODIANE AP+ BAUME RELIPIDANT, XERODIANE AP+ CRÈME ÉMOLLIENTE, XERODIANE AP+ CRÈME LAVANTE ANTI-DESSÈCHEMENT, XERODIANE AP+ SURGRAS LIQUIDE DOUX, XERODIANE AP+ CRÈME ANTI-IRRITATIONS : CUIVRE, ZINC, MANGANÈSE, XERODIANE AP+ HUILE NETTOYANTE ANTI-IRRITATIONS • ZENIAC gamme : ZENIAC LP SOIN KÉRATORÉGULATEUR, ZENIAC LP FORT SOIN KÉRATORÉGULATEUR INTENSIF, ZENIAC GEL NETTOYANT PURIFIANT HAUTE TOLÉRANCE, ZENIAC LOTION DERMO-PURIFIANTE ZONES ÉTENDUES, ZENIAC ROLL ACTIV SOIN ANTI-IMPERFECTIONS ACTION CIBLÉE.

NORGINE SAS (Lab)
2, rue Jacques-Daguerre, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 01 41 39 94 00. Fax : 01 41 39 94 01.
MÉDICAMENTS
DANTRIUM gélule • DANTRIUM intraveineux • KLEAN-PREP • MOVICOL Adulte • MOVIPREP • NORMACOL LAVEMENT • QUADRASA 2 g • SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg film orodispersible.

NORMAPHAR SAS
1191, avenue de la Résistance, 83000 Toulon.
Tél : 06 48 64 53 63.
Site web : www.zeltrin.be
Site web : www.lifasin.be
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LIFASIN 60 • ZELTRIN.

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, rue Lionel-Terray, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 01 55 47 60 00.
Tél Information et communication médicale : 01 55 47 66 00.
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr
MÉDICAMENTS
AFINITOR • ARZERRA • ATROPINE ALCON • AZARGA • AZOPT • BETOPTIC 0,5 % collyre • CATACOL • CERTICAN • CILOXADEX • CILOXAN collyre • CILOXAN pommade ophtalmique • CILOXAN solution pour instillation auriculaire • COMTAN 200 mg • CORRECTOL • COSENTYX • COTAREG • DESFÉRAL 500 mg • DUOTRAV • EGATEN • ENTRESTO • EUCREAS • EXELON oral • EXELON dispositif transdermique • EXFORGE • EXFORGE HCT • EXJADE • EXTAVIA • FARYDAK • FÉMARA 2,5 mg comprimé • FLUCON • GALVUS • GILENYA • GLIVEC • ILARIS • IOPIDINE 1 % • IOPIDINE 0,5 % • ISOPTO-PILOCARPINE • JAKAVI • LACRYVISC • LACRYVISC unidose • LAMISIL 250 mg comprimé sécable • LAMPRÈNE 50 mg et 100 mg capsule molle • LESCOL LP • LIORÉSAL 10 mg comprimé • LIORÉSAL solution injectable 0,05 mg/1 ml, 10 mg/5 ml, 10 mg/20 ml • LUCENTIS • MAXIDEX • MAXIDROL collyre • MAXIDROL pommade ophtalmique • MEKINIST • MÉTHERGIN 0,2 mg/1 ml solution injectable • MIFLONIL • MYFORTIC • NÉORAL 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule 100 mg/ml solution buvable • NUTRIVISC • ONBREZ BREEZHALER • OPATANOL • OPHTASILOXANE • PROLEUKIN • REVOLADE • RITALINE 10 mg comprimé sécable • RITALINE LP • RYDAPT • SANDIMMUN 50 mg/ml solution injectable • SANDOSTATINE 50 µg/ml, 100 µg/ml, 500 µg/ml, solution injectable/pour perfusion • SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, suspension injectable • SEBIVO • SEEBRI BREEZHALER • SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg • SIGNIFOR 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg et 60 mg • SIMBRINZA • SIMULECT • SKIACOL • STALEVO • TAFINLAR • TAREG comprimé • TAREG solution buvable • TASIGNA • TÉGRÉTOL • TIMOLOL ALCON • TOBI • TOBI PODHALER • TOBRADEX • TOBREX collyre • TOBREX pommade • TRAVATAN • TRILEPTAL • TYVERB • ULTIBRO BREEZHALER • VISUDYNE • VOLTARÈNE comprimé gastro-résistant et suppositoire • VOLTARÈNE LP comprimé • VOTRIENT • VOTUBIA comprimé • VOTUBIA comprimé dispersible • XOLAIR • ZOMETA • ZYKADIA.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
SYSTANE BALANCE • SYSTANE Gel Drops • SYSTANE ULTRA, SYSTANE ULTRA UD • VITALUX PLUS OMÉGA.

NOVARTIS SANTÉ FAMILIALE SAS - Cf : GLAXOSMITHKLINE SANTÉ GRAND PUBLIC.

NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SAS - Cf : GLAXOSMITHKLINE.

Laboratoire NOVEX PHARMA
151-161, boulevard Victor-Hugo,
93588 Saint-Ouen cdx.
E-mail : Lnp.information@quintilesims.com
MÉDICAMENTS
CARDIOXANE • ILUVIEN • SAVENE.

NOVO NORDISK
Cœur Défense, 100, avenue du Général-de-Gaulle,
92400 Courbevoie.
Tél : 0 800 80 30 70 Service & appel gratuits
Fax : 0 800 80 30 60 Service & appel gratuits
E-mail : infomed@novonordisk.com
Site web : http://www.novonordisk.fr
MÉDICAMENTS
ACTIVELLE • ESTROFEM • FIASP • GLUCAGEN, GLUCAGEN KIT • INSULINES NOVO NORDISK BIOGÉNÉTIQUES HUMAINES • KLIOGEST • LEVEMIR • NORDITROPINE SIMPLEXX, NORDITROPINE NORDIFLEX • NOVOEIGHT • NOVOFEMME • NOVOMIX • NOVONORM • NOVORAPID • NOVOSEVEN • REFIXIA • TRISEQUENS • VICTOZA • XULTOPHY.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
NORDIPEN • NOVOFINE • NOVOFINE AUTOCOVER • NOVOFINE REMOVER • NOVOPEN 4 • NOVOPEN ECHO • NOVOTWIST.

NOVOMEDIS
19, rue Pérignon, 75015 Paris.
Site web : www.fadiamone.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FADIAMONE.

NUTERGIA (Lab)
BP 52, 12700 Capdenac.
Tél : 05 65 64 71 51. Fax : 05 65 80 80 93.
E-mail : infos@nutergia.fr
Site web : www.nutergia.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
NUTERGIA : ◆ **ÉQUILIBRE DIGESTIF** : ERGYPHILUS CONFORT, ERGYPROTECT CONFORT ◆ **DÉFENSES NATURELLES** : ERGY D, ERGYPHILUS ENFANTS, ERGYPHILUS PLUS, OLIGOMAX MANGANÈSE-CUIVRE ◆ **DÉTENTE** : ERGYSTRESS ACTIV, ERGYSTRESS SOMMEIL, ERGYSTRESS SEREN, ERGYMAG ◆ **DÉTOX** : ERGYDESMODIUM, ERGYEPUR, OLIGOMAX CHROME, OLIGOMAX ZINC ◆ **VITALITÉ** : BIOCÉBÉ, ERGYBIOL ◆ **FEMME** : ERGYNATAL, ERGYPHILUS INTIMA, OLIGOMAX FER.

NUTRAVANCE Laboratoire,
26, Grande-Rue, 39210 Voiteur.
Tél : 03 84 24 97 50.
Site web : www.nutravance.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ARTIREGUL • CHOLEREGUL FORT • DÉTOXIREGUL • GLYCOREGUL • LIPIDREGUL Oméga 3 • MAGNEREGUL • MEMOEXPERT • NUTRAEXPERT LIPO HCA • NUTRAEXPERT PROTECT M • OXYREGUL • PERMÉAEXPERT • PROBIOREGUL+ • PROBIOREGUL KIDS • TRANSITREGUL • VISCOX.

NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE
150, boulevard Victor-Hugo, 93406 Saint-Ouen.
Tél standard : 01 49 48 47 00. Fax : 01 49 48 47 99.
Fax commandes : 0 800 00 26 93 Service & appel gratuits
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ADIARIL • CUBITAN • FORTIMEL CREME • FORTIMEL DiaCare, FORTIMEL DiaCare Creme • FORTIMEL ENERGY, FORTIMEL ENERGY MULTI FIBRE • FORTIMEL Extra • FORTIMEL JUCY • FORTIMEL Max, FORTIMEL Compact • FORTIMEL PROTEIN 200 ml, FORTIMEL COMPACT PROTEIN • INFATRINI avec AGPI-CL et FOS/GOS • KETOCAL 4/1 • MÉLANGES d'ACIDES AMINÉS et PRODUITS SPÉCIAUX NUTRICIA Nutrition Clinique • NEOCATE gamme : NEOCATE, NEOCATE ADVANCE, NEOCATE ACTIVE • NEOCATE SPOON • NUTILIS Powder • NUTRICIA HUILE DE TCM • NUTRINI • NUTRINIDRINK Multi Fibre, NUTRINIDRINK Smoothie • NUTRINIMAX • NUTRINI PEPTISORB • NUTRISON pack • PEPTICATE • PROTIFAR.

NUTRIVERCELL
Campus 3, 4, rue Pierre-Fontaine, 91058 Évry cedex.
Site web : www.nutrivercell.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DUAB • NEOGIL.

O.S.I SAS
91, bd du Faubourg-Saint-Honoré. 75008 Paris.
Service clients :
Tél : 01 55 27 49 34.
E-mail : info@osinternational.fr
Site web : www.glucometre.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
VOX glycémie : VOX LECTEUR DE GLYCÉMIE PARLANT , VOX BANDELETTES RÉACTIVES, VOX STYLO AUTOPIQUEUR, VOX LANCETTES.

OTSUKA Pharmaceutical France SAS
Immeuble Atria, 1-15, av Édouard-Belin,
92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 01 47 08 00 00. Fax : 01 47 51 88 09.
MÉDICAMENTS
ABILIFY • ABILIFY MAINTENA • DELTYBA • JINARC.

PANPHARMA
ZI du Clairay, 35133 Luitré.
Tél : 02 99 97 92 12. Fax : 02 99 97 91 27.
Site web : www.panpharma.fr
MÉDICAMENTS
GENTAMICINE PANPHARMA • LÉVOTONINE.

PARI PulmoMed SARL
ZA du Petit-Nanterre, 11, avenue de l'Ile-Saint-Martin,
92737 Nanterre cdx.
Tél : 01 56 83 85 00. Fax : 01 56 83 85 09.
Site web : www.pari.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BACTYNEB • eFlow rapid • MucoClear 6 % • MucoClear 3 % • PARI BOY SX • PARI LC SPRINT SP • SALITOL 7 % • VELOX • VORTEX.

PEDIACT (Lab)
38-42, rue Gallieni, 92600 Asnières-sur-Seine.
Tél : 01 76 21 61 20. Fax : 01 78 76 98 64.
Site web : www.pediact.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BIOGAIA • CAPRICARE 1er, 2e et 3e âge • LINFOVIR PLUS • PHARYNDOL spray • POXCLIN • POXKARE • TIPS-HALER chambre d'inhalation.

PFIZER (Lab)
23-25, avenue du Dr-Lannelongue,
75668 Paris cdx 14.
Tél : 01 58 07 30 00.
Tél Info médic : 01 58 07 34 40.
MÉDICAMENTS
BeneFIX • BOSULIF • CHAMPIX • DYNASTAT • ENBREL • GENOTONORM • INLYTA • NEISVAC • NIMENRIX • PREVENAR 13 • RAPAMUNE • REFACTO AF • SOMAVERT • SUTENT • TICOVAC ADULTES • TICOVAC ENFANTS • TORISEL • TOVIAZ • VYNDAQEL • XALKORI.

PFIZER PFE FRANCE (Lab)
23-25, avenue du Dr-Lannelongue,
75668 Paris cdx 14.
Tél : 01 58 07 32 52.
Tél Info médic : 01 58 07 34 40.
MÉDICAMENTS
ACUILIX • ACUITEL • ADEPAL • ADRIBLASTINE • ALDACTAZINE • ALDACTONE 50 et 75 • ALDACTONE 25 • ALPRESS LP • AMLOR • ARACYTINE 500 mg, 1 g, 2 g • ARACYTINE 100 mg • AROMASINE • ARTOTEC • AZADOSE • CADUET • CAVERJECT • CELEBREX 100 mg et 200 mg • CRESEMBA • DALACINE gélule • DALACINE injectable • DALACINE T TOPIC • DEBRICALM • DÉBRIDAT • DÉBRIDAT Enfant 4,8 mg/ml • DÉPO-MÉDROL 40 mg/ml • DÉPO-PRODASONE 500 mg • DÉPO-PRODASONE 250 mg/5 ml • DÉPO-PROVERA • DÉTRUSITOL • DOSTINEX • ECALTA • EFFEXOR LP • ELVORINE solution injectable • ESTRING • FELDÈNE gélule et suppositoire, FELDÈNE DISPERSIBLE comprimé • FELDÈNE 20 mg IM • FRAGMINE 7500 UI anti-Xa/0,3 ml, 10 000 UI anti-Xa/0,4 ml, 12 500 UI anti-Xa/0,5 ml, 15 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 18 000 UI anti-Xa/0,72 ml • FRAGMINE 2500 UI anti-Xa/0,2 ml, 5000 UI anti-Xa/0,2 ml, 7500 UI anti-Xa/0,75 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml • GELDÈNE • HARMONET • INSPRA • LEDERFOLINE • LIPUR • LONOTEN • LYRICA gélules • LYRICA solution buvable • MÉDROL 100 mg • MÉDROL 16 mg • MÉDROL 4 mg • MERONEM • MICROVAL • MINESSE • MINIDRIL • MINULET • NEURONTIN • NOVATREX • OZIDIA • PIVALONE suspension nasale • PONSTYL • PREGABALINE PFIZER • PREPIDIL INTRACERVICAL gel stérile intracervical • PROSTINE E2 1 mg et 2 mg gel vaginal • PROSTINE VR • RELPAX • RESITUNE • REVATIO • SALAZOPYRINE • SOLUDACTONE • SOLU-MÉDROL 500 mg, 1 g • SOLU-MÉDROL 20 mg, 40 mg, 120 mg • SPIRONOLACTONE PFIZER • SPIRONOLACTONE ALTIZIDE PFIZER • SYNAREL • TAHOR • TAZOCILLINE • THIOVALONE • TRIFLUCAN oral et injectable • TRINORDIOL • TYGACIL • UNACIM injectable IM et IV • UNACIM injectable IM • VFEND • VIAGRA • XALACOM • XALATAN • XANAX • ZAVEDOS gélule • ZAVEDOS solution pour perfusion • ZAVEDOS poudre pour solution pour perfusion •

ZAVICEFTA • ZINFORO • ZITHROMAX 250 mg • ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS poudre pour suspension buvable • ZITHROMAX MONODOSE • ZOLOFT • ZOXAN LP • ZYVOXID.

PFIZER Santé Familiale

23-25, avenue du Docteur-Lannelongue, 75014 Paris.
Tél : 01 58 07 39 17.

MÉDICAMENTS

ADVIL, ADVILCAPS, 400 mg • ADVIL, ADVILCAPS, 200 mg • ADVILMED 400 mg comprimé • ADVILMED 100 mg comprimé, ADVILMED Enfants et Nourrissons 20 mg/ml suspension buvable • ADVILMED 5 % gel • CALTRATE 600 mg • CALTRATE VITAMINE D_3 600 mg/400 UI • DERMOFENAC Démangeaisons • NEXIUM CONTROL • RHINADVIL MAUX DE GORGE TIXOCORTOL/CHLORHEXIDINE • RHINADVIL RHUME IBUPROFÈNE/PSEUDOÉPHÉDRINE.

PHARMA 2000 (Lab)

Buroplus 3, ZAC de la Clef-Saint-Pierre,
1 bis, avenue Jean-d'Alembert, 78990 Élancourt.
Tél : 01 61 37 20 25.
Tél Info médic et pharmaceutique : 01 61 37 20 24.
Site web : http://www.laboratoirespharma2000.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

VEINAMITEX.

PHARMA DEVELOPPEMENT

Chemin de Marcy, 58800 Corbigny.
Tél : 03 86 20 21 64. Fax : 03 86 20 21 69.
Site web : www.pharmadeveloppement.com

MÉDICAMENTS

A 313 capsule • A 313 pommade • ALCAPHOR • ALGÉSAL BAUME • ALGÉSAL SURACTIVÉ • DERMO 6 • HYDROSOL POLYVITAMINÉ PHARMADÉVELOPPEMENT • VERRUPAN.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

MARINOL • SEL D • XAL sel diététique • YDROVIT.

PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES

TSA 30004, 45404, Fleury-les-Aubrais cdx.
Pharmacovigilance :
Tél : 02 38 60 73 56.
Tél 24 h/24 : 02 38 60 72 12.

MÉDICAMENTS

ATROPINE (Sulfate) PHARMACIE CENTRALE DES ARMÉES 2 mg/mL, solution injectable • IODURE DE POTASSIUM Pharmacie centrale des armées.

PHARMALTITUDE SAS

Romesac, 36110 Levroux.
Tél : 02 54 35 73 30. Fax : 02 54 35 18 67.
E-mail : contact@8882.fr
Site web : www.8882.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

8882.

PHARMASTRA

2c, rue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
67460 Souffelweyersheim.
Tél : 03 88 20 02 12. Fax : 03 88 33 93 47.

MÉDICAMENTS

B.O.P. • CARDIOCALM.

PHARMATOKA SAS

118, avenue Paul-Doumer, 92500 Rueil-Malmaison.
Site web : www.pharmatoka.com ou www.urell.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

URELL gamme : URELL, URELL FLASH.

PHYSIOSYNTHÈSE (Lab)

31, rue de Bretagne, 75003 Paris.
Tél : 09 70 40 30 17.
Site web : www.lactolerance.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

LACTOLÉRANCE 1DAY • LACTOLÉRANCE 4500.

PHYTO 3000

ZI Daudel, 5 bis, allée Marco-Polo, 26700 Pierrelatte.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

TIGRE DE CHINE.

PHYTOBIOLAB (Lab)

1, rue Ampère, ZA La Ménude 2,
31830 Plaisance-du-Touch.
Tél : 05 62 18 05 86. Fax : 05 61 78 97 60.
Site web : www.oemine.fr

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

ACNEZINC OEMINE • ECZEBIO • ECZEBIOPHILUS • MYCOBIO • OEMINE soins cosmétiques et soins capillaires • OEMINE NUTRITION : OEMINE VITAMINES, OLIGOÉLÉMENTS, NUTRACEUTIQUE, COMPLÉMENTS FAMILIAUX, OEMINE ALCOOLATURES H.A.T.M., OEMINE COLESTROL, OEMINE KRILL NKO, OEMINE BIOCITRUS 400 ET 1200 • P.S.O. 1000 Oemine, P.S.O. Oemine.

PHYTORESEARCH - Cf : VITALCO.

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Tél Pharmacovigilance : 01 49 10 96 18.
Site web : www.pierre-fabre.com

MÉDICAMENTS

ALOPEXY 50 mg/ml • ALOPEXY 2 % • ANESDERM Gé • CLARELUX mousse • CLARELUX Gé crème • CURACNÉ 40 mg, CURACNÉ Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg • CYTÉAL solution moussante • DIASEPTYL solution pour application cutanée • ERYFLUID • FUNGSTER Gé 250 mg • GRANUDOXY Gé • LOBAMINE CYSTÉINE • LOCALONE • LOCAPRED • LOCATOP • MYCOSTER 8 % • MYCOSTER 1 % • MYCOSTER 10 mg/g shampooing • SEPTÉAL • ZORAC.

PIERRE FABRE MEDICAL DEVICES

29, avenue du Sidobre, 81106 Castres cedex.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

MOLUSDERM • ONYPSO • ONYSTER.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT

45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Tél Pharmacovigilance : 01 49 10 96 18 (ligne directe).
Site web : www.pierre-fabre.com

MÉDICAMENTS

BREXIN comprimé • BREXIN comprimé effervescent • HEMANGIOL • INORIAL • IXEL 50 mg et 25 mg • LERCAPRESS 20 mg/20 mg • LERCAPRESS 20 mg/10 mg • OMACOR 1000 mg • OPTRUMA • ORMANDYL Gé • OSSOPAN 600 mg • PERMIXON 160 mg • SPINAFOL 400 µg, comprimé • TANGANIL Gé comprimé, TANGANIL solution injectable IV • TANGANILPRO • TARDYFERON 80 mg • TARDYFERON 50 mg • TARDYFERON B_9 • THÉOSTAT LP • VELMETIA • XELEVIA.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT - Département NATURACTIVE

45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Tél Pharmacovigilance : 01 49 10 96 18 (ligne directe).
Site web : www.naturactive.fr

MÉDICAMENTS

AROMASOL • CYCLO 3 crème • CYCLO 3 FORT gélule • ÉLUSANES HARPAGOPHYTON • GOUTTES AUX ESSENCES • YSOMEGA.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT - Division PIERRE FABRE HEALTH CARE

45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Tél Pharmacovigilance : 01 49 10 96 18 (ligne directe).

MÉDICAMENTS

ANTALCALM • ANTALNOX Gé • ARGININE VEYRON solution buvable • BALSAMORHINOL • BICIRKAN • CARBOLEVURE ADULTES • CETAVLEX AQUEUX 0,5 % • CETAVLON crème • CICATRYL • CIRKAN A LA PREDNACINOLONE suppositoire • CLAREAL Gé • CLIPTOL • DAILY Gé • DEXERYL • DEXERYLCARE • DRILL enrouement sans sucre • DRILL maux de gorge • DRILL MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE 3000 U CEIP/ml • DRILL MAUX DE GORGE ALFA-AMYLASE 200 U CEIP/ml • DRILL pastilles avec et sans sucre • DRILL ALLERGIE CÉTIRIZINE • ESTRAPATCH • GLYCÉROL /VASELINE/PARAFFINE PIERRE FABRE SANTÉ • IMMUGRIP • KLIPAL CODÉINE 600 mg/50 mg et 300 mg/25 mg • LUDEAL Gé • MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE • NÉCYRANE • NICOPASS • NICOPATCH • PERCUTAFÉINE gel • POLÉRY adultes • POLÉRY adultes sans sucre • POLÉRY enfants • PRIMALAN comprimé 10 mg et 5 mg • PRIMALAN sirop • REVITALOSE • STRUCTOCAL VITAMINE D_3 • STRUCTOFLEX • STRUCTUM 500 mg.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

DRILL CALM JUNIOR SIROP • NICORELAY • PEDIMED DM • PERCUTALFA Vergetures • PETIT DRILL TOUX SÈCHE • STRUCTOVIAL.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT - Division PIERRE FABRE ORAL CARE

45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Tél Pharmacovigilance : 01 49 10 96 18 (ligne directe).

MÉDICAMENTS

ARTHRODONT 1 % pâte gingivale • BI MISSILOR Gé • ELGYDIUM pâte dentifrice • ELUDRIL collutoire • ELUDRIL Gé solution pour bain de bouche • ELUDRILPERIO • ELUDRILPRO solution pour bain de bouche • FLANID Gé • LYSO-6 • PANSORAL.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

ALIBI Pocket pastille à sucer • ALIBI Spray • ARTHRODONT Bain de bouche • ARTHRODONT PROTECT Gel dentifrice fluoré • ELGYDIUM Blancheur dentifrice • ELGYDIUM Brillance et soin • ELGYDIUM CLINIC Sensileave • ELGYDIUM CLINIC Xeroleave • ELGYDIUM Dents sensibles gel • ELGYDIUM Protection caries dentifrice au Fluorinol • ELGYDIUM Protection caries Kids 2-6 ans • ELGYDIUM Protection caries Junior 7-12 ans • EludrilCARE • ELUGEL gel buccal • INAVA SYSTEM brosse à dents • PANSORAL Premières dents • PANSORAL Repair • PARODIUM.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT - Laboratoires PIERRE FABRE ONCOLOGIE

45, place Abel-Gance, 92100 Boulogne.
Info médic : 0 800 326 326 Service & appel gratuits
Tél Pharmacovigilance (ligne directe) : 01 49 10 96 18.
Site web : www.pierre-fabre.com

MÉDICAMENTS

NAVELBINE capsule molle.

PILEJE (Lab)

7, rue des Deux-Provinces,
Saint-Laurent-des-Autels, 49270 Orée d'Anjou.
Tél : 02 40 83 93 79.
Site web : www.pileje.fr

MÉDICAMENTS

MILLEPERTUIS PILEJE.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

CHRONOBIANE GAMME : CHRONOBIANE MÉLATONINE 1 MG, CHRONOBIANE IMMÉDIAT, CHRONOBIANE LP • DYSBIA • FEMINABIANE Gamme : FEMINABIANE CBU, FEMINABIANE CBU FLASH, FEMINABIANE FLORE VAGINALE • FORMAG • LACTIBIANE ATB • LACTIBIANE CND • LACTIBIANE ENFANT • LACTIBIANE IKI • LACTIBIANE RÉFÉRENCE • LACTIBIANE TOLÉRANCE • LACTICHOC • LEOX • OLIGOBIANE FeCu • PHYTOSTANDARD d'ESCHSCHOLTZIA et de VALÉRIANE • PHYTOSTANDARD de RHODIOLE et SAFRAN.

PLOMBIÈRES-LES-BAINS (Station thermale)

Compagnie Thermale de Plombières,
2-4, avenue des États-Unis,
88370 Plombières-les-Bains.
Tél : 03 29 30 07 14.
E-mail : thermes.napoleon@dgmail.fr
Site web : http://www.plombieres-les-bains.com

PODOREX

14, rue de Royaumont, 95270 Asnières-sur-Oise.
Tél : 01 34 09 34 92. Fax : 01 34 09 33 03.
E-mail : podorex@orange.fr
Site web : http://www.podorex.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

PODOREX BANDAGE DE NUIT • PODOREX TALONNETTES.

PRÉCHACQ-LES-BAINS (Station thermale)

40465.
Établissement thermal :
1515, avenue des Sources.
Tél : 05 58 57 21 21. Fax : 05 58 57 51 13.
E-mail : prechacqlesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

PRESTE-LES-BAINS (LA) (Station thermale)

66230.
Établissement thermal :
Tél : 04 68 87 55 00. Fax : 04 68 87 55 01.
Consultation suivi médical :
Centre d'études et d'information des Eaux de La Preste.
E-mail : laprestelesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins,
67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

PREVOR (Lab)
BP 1, Moulin de Verville, 95760 Valmondois.
Tél : 01 30 34 76 76. Fax : 01 30 34 76 70.
Site web : www.prevor.com
E-mail : mail@prevor.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BURN FREE • DIPHOTÉRINE • DRESSILK • HEXAFLUORINE • JELLYWASH • WATER-JEL.

PROTIFAST SAS
ZA Les Pins Verts, 33650 Saucats.
Tél : 05 56 72 24 00. Fax : 09 71 70 22 95.
E-mail : info@protifast.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PROTIFAST.

PURESSENTIEL FRANCE (Lab)
122, boulevard Exelmans, 75016 Paris.
Tél : 01 44 40 55 00. Fax : 01 44 40 55 01.
Site web : www.puressentiel.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PURESSENTIEL gamme : PURESSENTIEL BAUME CALMANT ARTICULATIONS & MUSCLES, PURESSENTIEL PATCHS CHAUFFANTS ARTICULATIONS & MUSCLES, PURESSENTIEL ROLLER ARTICULATIONS & MUSCLES, PURESSENTIEL ROLLER MAUX DE TÊTE, PURESSENTIEL SIROP GORGE, PURESSENTIEL SPRAY AÉRIEN ASSAINISSANT, PURESSENTIEL SPRAY GORGE, PURESSENTIEL SPRAY NASAL HYPERTONIQUE, PURESSENTIEL SPRAY SOMMEIL & DÉTENTE.

QENOA
Les soins au naturel
Nazareth Village, 47600 Nérac.
Tél/Fax : 05 53 65 85 56.
E-mail : contact@qenoa.fr
Site web : www.qenoa.fr
Site web : www.up.qenoa.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DYSHIDROSE • SILICIUM.OR : SILICIUM.OR ARTICULATIONS, SILICIUM.OR CIRCULATION, SILICIUM.OR BAUME HYDRATANT RÉGÉNÉRANT, SILICIUM.OR LOTION RÉGÉNÉRANTE • SUPRO anti-transpirant pieds.

QUIES
4, rue Ambroise-Croizat, 91120 Palaiseau.
Tél : 01 69 30 21 21. Fax : 01 60 11 61 93.
Site web : www.quies.com
Site web : www.quiesaudio.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
QUIES : ◆ **PROTECTIONS AUDITIVES :** PROTECTIONS AUDITIVES EN CIRE NATURELLE, PROTECTIONS AUDITIVES EN MOUSSE, PROTECTIONS AUDITIVES MUSIC, PROTECTIONS AURICULAIRES AVION, PROTECTIONS AURICULAIRES NATATION, BANDEAUX D'OREILLES EN NÉOPRÈNE ◆ **HYGIÈNE DE L'OREILLE :** DOCUSPRAY, DOCULYSE, DOCUCALM ◆ **ANTI-RONFLEMENT :** SPRAY BUCCAL ANTI-RONFLEMENT, SPRAY NASAL ANTI-RONFLEMENT, PASTILLES ANTI-RONFLEMENT.

RANBAXY PHARMACIE GÉNÉRIQUES (Lab) - Groupe SUN PHARMA
Immeuble Avant-Seine, 11-15, quai de Dion-Bouton, 92816 Puteaux cdx.
Tél : 01 41 44 44 50. Fax : 01 41 44 44 90.
Site web : www.ranbaxy-pharmacie-generiques.fr
MÉDICAMENTS
XOLAAM.

RÉALDYME (Sté)
28700 Garancières-en-Beauce.
Tél : 02 37 24 61 65.
Site web : www.realdyme.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DOSES-O-SON.

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France (Lab)
38, rue Victor-Basch, CS 11018, 91305 Massy cdx.
Tél : 01 69 93 19 00. Fax : 01 69 93 18 71.
Tél Pharmacovigilance et info médic : 01 69 93 19 00.
MÉDICAMENTS
GAVISCON suspension buvable • GAVISCON Nourrissons suspension buvable • GAVISCON MENTHE comprimé • STREFEN pastille.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
OPTONE HYDRA NUIT • SENSILUBE.

RÉCRÉAT'YON
Manoir de la Baussonnière, 85510 Le Boupère.
Tél : 02 51 67 87 31.
E-mail : recreatyon@recreatyon.fr
Site web : http://www.tooth-mousse.fr
Site web : http://www.drymouth.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DRY MOUTH Gel - GC.

RESPUR SAS
15, rue Parmentier, 94800 Villejuif.
Tél mobile : 06 69 79 70 80.
Tél/Fax : 01 42 11 04 12.
E-mail : contact@respur.fr
Site web : http://www.respur.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
RESPUR filtres respiratoires.

RHINO HORN FRANCE
Chemin de Boisse, Puypezat, 24100 Bergerac.
Tél : 05 53 57 20 32. Fax : 05 53 24 11 60.
E-mail : info@rhinohorn.fr
Site web : www.rhinohorn.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
RHINO HORN hygiène nasale.

ROCHE
30, cours de l'île Seguin, 92100 Boulogne-Billancourt.
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00.
Tél Info médic et pharma : 01 47 61 47 61.
Tél Pharmacovigilance : 01 47 61 47 00.
Fax : 01 47 61 77 77.
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01.
MÉDICAMENTS
BACTRIM formes orales • BONDRONAT • BONVIVA comprimé • BONVIVA solution injectable • CELLCEPT formes orales • COPEGUS • COTELLIC • ERIVEDGE • ESBRIET • FUZEON • LARIAM • LEXOMIL • MIRCERA • MODOPAR • NEORECORMON • PEGASYS • PULMOZYME • RIVOTRIL • ROACTEMRA • ROCALTROL • ROCÉPHINE IM • ROCÉPHINE IV • ROFÉRON-A • ROVALCYTE comprimé • ROVALCYTE poudre pour solution buvable • TAMIFLU • TARCEVA • VALIUM ROCHE oral • VALIUM ROCHE injectable • VITAMINE K_1 ROCHE • XELODA • ZELBORAF.

ROCHE DIABETES CARE FRANCE
2, avenue du Vercors, BP 59, 38242 Meylan cdx.
Tél : 04 76 76 46 46.
Site web : www.accu-chek.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACCU-CHEK autopiqueurs et lancettes : ACCU-CHEK FASTCLIX AUTOPIQUEUR, ACCU-CHEK FASTCLIX LANCETTES, ACCU-CHEK SOFTCLIX AUTOPIQUEUR, ACCU-CHEK SOFTCLIX LANCETTES • ACCU-CHEK lecteurs de glycémie et bandelettes : ACCU-CHEK PERFORMA LECTEUR DE GLYCÉMIE, ACCU-CHEK PERFORMA BANDELETTES, ACCU-CHEK PERFORMA NANO LECTEUR DE GLYCÉMIE • ACCU-CHEK MOBILE Lecteur de glycémie « tout-en-un » : ACCU-CHEK MOBILE LECTEUR DE GLYCÉMIE, ACCU-CHEK MOBILE CASSETTE • ACCU-CHEK SAFE-T-PRO PLUS.

ROCHE DIAGNOSTICS France
2, avenue du Vercors, BP 59, 38240 Meylan cdx.
Site web : www.rochediagnostics.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
COAGUCHEK gamme : COAGUCHEK INRANGE KIT, COAGUCHEK XS PT TEST PST BANDELETTES, COAGUCHEK SOFTCLIX LANCET.

ROCHEFORT (Station thermale)
15, avenue Camille-Pelletan, 17300 Rochefort.
Tél : 05 46 99 08 64. Fax : 05 46 87 32 17.
E-mail : thermes.rochefort@eurothermes.com
Site web : www.thermes-rochefort.com

ROGÉ CAVAILLÈS SAS,
11, avenue Dubonnet, 92400 Courbevoie.
Tél : 01 46 67 59 60. Fax : 01 46 67 59 68.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CAVAILLÈS SOIN TOILETTE INTIME SÉCHERESSE • DERMO-U.H.T. gamme : DERMO-U.H.T. HUILE LAVANTE SURGRAS, DERMO-U.H.T. CRÈME LAVANTE SURGRAS, DERMO-U.H.T. GEL LAVANT SURGRAS, DERMO-U.H.T. PAIN SURGRAS ULTRA HAUTE TOLÉRANCE • MYCOLEA+ gamme : MYCOLEA+ CRÈME APAISANTE, MYCOLEA+ SOIN TOILETTE INTIME.

ROTTAPHARM (Lab) -
Cf : **MYLAN MEDICAL SAS.**

ROYAT (Station thermale)
63130.
Établissement thermal :
Tél : 04 73 29 51 51. Fax : 04 73 29 51 50.
Site web : http://www.thermes-de-royat.com
E-mail : contact@thermes-de-royat.com

SAINT-AMAND-LES-EAUX (Station thermale)
59230.
Établissement thermal :
Tél : 03 27 48 25 00. Fax : 03 27 21 26 09.
E-mail : saintamandleseaux@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38.
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

SAINT-GERVAIS-LES-BAINS (Les Thermes)
Parc Thermal, 355, allée du Dr Lépinay, 74170 Le Fayet.
Tél : 04 50 47 54 54. Fax : 04 50 93 67 23.
E-mail : resacuremedicale@thermes-st-gervais.fr
Site web : http://www.thermes-saint-gervais.com

SAINT-HONORÉ-LES-BAINS (Station thermale)
58360.
Établissement thermal :
Tél : 03 86 30 73 27. Fax : 03 86 30 69 55.
E-mail : sainthonorelesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

SAINT-LAURENT-LES-BAINS (Station thermale)
07590.
Établissement thermal :
Tél : 04 66 69 72 72. Fax : 04 66 69 72 71.
E-mail : saintlaurentlesbains@chainethermale.fr
Chaîne Thermale du Soleil :
Maison du Thermalisme, 32, avenue de l'Opéra, 75002 Paris.
Tél : 01 44 71 37 00. Fax : 01 44 71 37 38 ;
ou 11, rue du Vieux-Marché-aux-Vins, 67000 Strasbourg.
Tél : 03 88 23 53 00.
Site web : www.chainethermale.fr

SAINT-PAUL-LÈS-DAX (Station thermale)
40990.
Site web : www.thermes-dax.com
Établissement thermal : Groupe Thermes Adour
Tél : 05 58 90 60 85.
Office du tourisme et du thermalisme : 4BP 177, 40104 Dax cdx.
Tél : 05 58 56 86 86.
Site web : www.dax-tourisme.com
E-mail : info@dax-tourisme.com

SAINT-SAUVEUR - Cf : **LUZ-SAINT-SAUVEUR.**

SALIES-DE-BÉARN (Station thermale)
BP 2, 64270.
Tél : 05 59 38 10 11. Fax : 05 59 38 05 84.
E-mail : reservations@thermes-de-salies.com
Site web : www.thermes-de-salies.com

SALINS-LES-BAINS (Station thermale)
Place Barbarine, 39110.
Tél : 03 84 73 04 63. Fax : 03 84 73 09 36.
Site web : www.thermes-salins.com

SALINS-LES-THERMES -
Cf : **BRIDES-LES-BAINS.**

SANDOZ
49, avenue Georges-Pompidou, 92593 Levallois-Perret cdx.
Fax : 01 49 64 58 48.
Info médic, Pharmacovigilance et Service client :
Tél : **0 800 45 57 99** Service & appel gratuits
Site web : www.sandoz.fr
MÉDICAMENTS
ACLASTA • ADOPORT • ATRIANCE • BENZATHINE BENZYLPÉNICILLINE SANDOZ • BINOCRIT • ERELZI • FORADIL 12 µg poudre pour inhalation • HYCAMTIN gélule • HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion • LOXEN 20 mg • LOXEN LP 50 mg • LOXEN 10 mg/10 ml solution injectable • MIFLASONE • NITRIDERM TTS 5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h • OMNITROPE • ORAVIR • RIAMET • RIMACTAN 300 mg gélule • VIVELLEDOT • ZARZIO • ZOPHREN.

sanofi-aventis France (Lab)

82, avenue Raspail, 94250 Gentilly.
Info médic et pharmacovigilance :
0 800 39 40 00 Service & appel gratuits
Fax : 01 57 62 06 62.
Site web : www.sanofi.fr

MÉDICAMENTS

ADÉNOSCAN • AMAREL • ANANDRON • ANTISTAX • APROVEL • ARAVA • ARTANE • ASPÉGIC ORAL 500 mg et 1000 mg • ASPÉGIC ORAL 100 mg NOURRISSONS 250 mg ENFANTS • ASPÉGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml et 1000 mg/5 ml • ATROVENT nasal 0,03 % • ATURGYL • AUBAGIO • AZACTAM • BI-PROFÉNID LP 100 mg • BIRODOGYL • BISOLVON • BI-TILDIEM LP • BLÉOMYCINE BELLON • BRONCHOKOD, BRONCHOKOD SANS SUCRE • BRONCHOKOD ADULTE SANS SUCRE CARAMEL VANILLE • CALCIPARINE SOUS-CUTANÉE • CALSYN • CAPRELSA • CAPTEA • CÉLECTOL • CERDELGA • CÉRUBIDINE • CERVAGÈME • CLOMID • COAPROVEL • CODOLIPRANE 500 mg/30 mg comprimé • CODOLIPRANE 500 mg/30 mg comprimé effervescent • CODOLIPRANE Adultes 400 mg/20 mg comprimé • COLIMYCINE injectable • COLIMYCINE poudre et solvant pour inhalation • CORDARONE 200 mg • CORDARONE 150 mg/3 ml • CORGARD • COROTROPE 10 mg/10 ml • CORTANCYL • CORVASAL 2 mg et 4 mg • COTRIATEC • CYNOMEL • DANATROL • DAONIL, HÉMI-DAONIL • DÉCONTRACTYL comprimé • DÉCONTRACTYL baume • DECTANCYL comprimé • DÉPAKINE, DÉPAKINE CHRONO • DÉPAKINE injectable • DÉPAKOTE • DÉPAMIDE • DÉTICÈNE • DÉTURGYLONE • DIAMOX • DISULONE • DITROPAN • DOGMATIL • DOLI ÉTAT GRIPPAL PARACÉTAMOL/VITAMINE C/PHÉNIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg • DOLIPRANE 1000 mg comprimé, comprimé effervescent, gélule, poudre pour solution buvable, suppositoire • DOLIPRANE 500 mg formes orales • DOLIPRANE 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, poudre pour solution buvable, suppositoire • DOLIPRANE 2,4 % sans sucre suspension buvable • DOLIPRANECAPS • DOLIPRANELIQUIZ • DOLIPRANEORODOZ • DOLIPRANETABS • DOLIPRANEVITAMINEC • DOLIRHUME PARACÉTAMOL et PSEUDOÉPHÉDRINE 500 mg/30 mg • DOLIRHUMEPRO PARACÉTAMOL, PSEUDOÉPHÉDRINE et DOXYLAMINE • DOLIRHUME THIOPHÈNECARBOXYLATE 2 % • DULCOLAX • DUOPLAVIN • DUPIXENT • EFFORTIL • ELOXATINE 5 mg/ml • ERCEFURYL • ERCESTOP • ESPERAL • EURELIX 6 mg • EVOLTRA • EXACYL formes orales • EXACYL solution injectable • FASTURTEC • FLAGYL comprimés, suspension buvable • FLAGYL 500 mg/100 ml solution injectable pour perfusion • FLAGYL 500 mg ovule • FLISINT • FLUDARA comprimé pelliculé, FLUDARA injectable • FOSFOCINE • FUMAFER • GARDÉNAL • GELUPRANE • GLUCANTIME • GRISÉFULINE • HAVLANE • HÉMOCLAR • HÉPARINE CHOAY • HEPT-A-MYL • HEXOMÉDINE, HEXOMÉDINE transcutanée • HYDROCORTANCYL 2,5 % suspension injectable • HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg comprimé • IBUPRADOLL 400 mg capsule molle • IBUPRADOLL 400 mg comprimé pelliculé • IBUPRADOLL 200 mg capsule molle • IBUPRADOLL 200 mg comprimé pelliculé • IKOREL • IMOVANE • INSULINES SANOFI APIDRA • INSULINE SANOFI INSUMAN IMPLANTABLE BIOGÉNÉTIQUE HUMAINE • INSULINE SANOFI INSUMAN INFUSAT BIOGÉNÉTIQUE HUMAINE • INSULINES SANOFI LANTUS • INSULINES SANOFI TOUJEO • IPRAALOX • ISOPRINOSINE • JEVTANA • KARDÉGIC 160 mg et 300 mg • KARDÉGIC 75 mg • KARDÉGIC 500 mg/5 ml • KAYEXALATE • KERLONE • KETEK • KEVZARA • KRENOSIN • LANZOR • LARGACTIL • LASILIX comprimé et solution buvable, LASILIX FAIBLE comprimé, LASILIX RETARD gélule • LASILIX 20 mg/2 ml solution injectable • LASILIX SPÉCIAL • LEPTICUR • LIPANOR • LOMUDAL solution pour nébulisation • LOMUSOL 4 % • LOVENOX • LUTÉRAN • LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL MENTHE SANS SUCRE Solution pour pulvérisation buccale • LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE AMBROXOL SANS SUCRE pastille • LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE CÉTYLPYRIDINIUM LYSOZYME SANS SUCRE • MAALOX MAUX D'ESTOMAC HYDROXYDE D'ALUMINIUM/ HYDROXYDE DE MAGNÉSIUM • MAALOX REFLUX ALGINATE DE SODIUM/ BICARBONATE DE SODIUM MENTHE 500 mg/267 mg SANS SUCRE • MAGNÉ B_6 48 mg/5 mg comprimé enrobé • MAGNÉVIE B_6 • MALOCIDE • MAXILASE MAUX DE GORGE ALPHA-AMYLASE • MÉTHOTREXATE BELLON comprimé • MICROPAKINE LP • MIGPRIV • MITOSYL irritations • MODÉCATE • MONOALGIC LP (une prise quotidienne) • MONOFLOCET • MONO-TILDIEM LP • MOZOBIL • MULTAQ • MYTELASE • NASACORT • NAUTAMINE • NEULEPTIL • NIVAQUINE 100 mg comprimé • NIVAQUINE sirop • NOCERTONE • NOTEZINE • NOZINAN • OFLOCET comprimé • OFLOCET solution auriculaire • ORELOX 100 mg comprimé • ORELOX enfant, nourrisson granulés pour suspension buvable • OROKEN • PENTACARINAT • PIRILÈNE • PLAQUENIL • PLAVIX • PLITICAN • PO 12 • POLYSILANE DELALANDE • PRALUENT • PRIMPÉRAN 10 mg comprimé • PRIMPÉRAN 0,1 % solution buvable • PRIMPÉRAN 10 mg/2 ml solution injectable • PRIMPÉRAN 10 mg suppositoire • PROFÉMIGR • PROFÉNID formes orales et rectale • PROFÉNID IM 100 mg/2 ml • PROFÉNID IV 100 mg • PROTAMINE CHOAY • PYOSTACINE • QUINIMAX comprimé • QUINIMAX solution injectable • RENAGEL • RENVELA • RHINATHIOL EXPECTORANT CARBOCISTÉINE • RHINATHIOL prométhazine • RIFADINE voie orale • RIFADINE 600 mg pour perfusion • RIFATER • RIFINAH • RILUTEK • RISORDAN 20 mg comprimé à libération immédiate • RISORDAN 10 mg/10 ml injectable • RODOGYL • ROVAMYCINE comprimé • ROVAMYCINE forme injectable • RULID • RYTHMODAN oral • SABRIL • SECTRAL • SÉRÉCOR • SOLIAN • SOLUPRED • SOLUTRICINE maux de gorge tétracaïne • SORBITOL DELALANDE • STILNOX 10 mg • SURBRONC EXPECTORANT AMBROXOL • SURBRONC TOUX SÈCHE dextrométhorphane sans sucre • SURGAM • SURMONTIL • TARGOCID • TAVANIC comprimé • TAVANIC solution pour perfusion • TAXOTERE • TELFAST 120 mg et 180 mg • TÉRALITHE • TERCIAN • THIOPHENICOL • THYMOGLOBULINE • TIAPRIDAL • TICLID • TILAVIST • TILDIEM comprimé • TILDIEM injectable • TOPALGIC • TOPALGIC LP • TOPLEXIL • TOPREC comprimé • TOPREC enfant et nourrisson sirop • TRANXÈNE gélule et injectable • TRIATEC • TROPHICRÈME • ULCAR • URBANYL • VASTEN • VICTAN • VIRLIX • VITAMINE B_{12} DELAGRANGE • XATRAL 2,5 mg • XATRAL LP 10 mg • ZALTRAP.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

BGSTAR bandelettes • BGSTAR lecteur de glycémie • CLIKSTAR • DULCOGAS • DULCOSOFT • DULCOSOFT • JUNIORSTAR stylo injecteur d'insulines • MAGNÉVIE B6 EXPRESS • MAGNÉVIE Jour & Nuit • MAGNÉVIE STRESS RESIST gamme • MYSTAR EXTRA lecteur de glycémie • MYSTAR PLUS lecteur de glycémie • MYSTAR SYLKFEEL stylo autopiqueur et lancettes • NOVANUIT • PHARMATON CAPSERGY • PHARMATON EFFERGY • PHYSIOMER gamme • PHYTOXIL Gamme : PHYTOXIL, PHYTOXIL TOUX SANS SUCRE, PHYTOXIL PASTILLES GORGE • RHINOBRONC CONFORT • RHINOBRONC VIRAL • SYNVISC, SYNVISC-ONE • VOXLYSOPAÏNE Citron-Eucalyptus • VOXLYSOPAÏNE Fraise-Menthe.

SANOFI PASTEUR EUROPE

14, espace Henry-Vallée, 69007 Lyon.
Tél Info médic et pharmacovigilance : 08 00 55 56 58.

MÉDICAMENTS

Act-HIB • AVAXIM 160 U • AVAXIM 80 U PÉDIATRIQUE • HEXYON • IMOVAX POLIO • PENTAVAC • REPEVAX • REVAXIS • STAMARIL • TETRAVAC-ACELLULAIRE • TUBERTEST • TYAVAX • TYPHIM Vi • VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE A + C POLYOSIDIQUE • VACCIN RABIQUE PASTEUR • VACCIN TÉTANIQUE PASTEUR • VAXIGRIP.

SANOFI PASTEUR MSD SNC -

Cf : **MSD VACCINS** et/ou **SANOFI PASTEUR EUROPE.**

SANTEN

Médicaments :
87-89, quai Panhard-et-Levassor, 75013 Paris.
Dispositifs médicaux :
1, rue Pierre-Fontaine, Bât Genavenir IV, 91000 Évry.
Tél Info médic : 01 70 75 26 84.
Tél : 01 69 87 40 20. Fax : 01 69 87 40 30.
Site web : www.santen.eu/fr

MÉDICAMENTS

COSOPT • COSOPT UNIDOSE • IKERVIS • TIMOPTOL 0,25 % et 0,50 % • TIMOPTOL LP 0,25 % et 0,50 % • TRUSOPT.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

CATIONORM.

SAUBUSSE-LES-BAINS (Station thermale)

Établissement thermal-Hôtel : 150, avenue des Bains, 40180 Saubusse.
Tél : 05 58 57 40 00. Fax : 05 58 57 37 37.
Site web : www.saubusse.eu

SCHOLL -

Cf : **RECKITT BENCKISER HEALTHCARE France.**

SCIENCEX (Lab)

9, rue Nicolas-Charlet, 75015 Paris.
Tél : 01 40 65 95 99.

MÉDICAMENTS

KEFORAL • NALGÉSIC • OSSÉANS D_3 • TOCOLION.

SÉDIFA (Lab)

4, avenue Albert-II, MC 98000 Monaco.
Tél : (00 377) 92 05 77 28. Fax : (00 377) 92 05 25 02.
Site web : www.sedifa-laboratoire.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

CONJONCTYL.

SERB SAS (Lab)

40, avenue George-V, 75008 Paris.
Tél : 01 73 03 20 00. Fax : 01 46 36 75 47.
Site web : www.serb-labo.com

MÉDICAMENTS

ANSATIPINE • CARMYNE • CONTRATHION • CYANOKIT • FLUORESCÉINE FAURE 0,5 % collyre • FLUORESCÉINE SODIQUE FAURE 10 % solution injectable • HYDROCORTISONE UPJOHN 100 mg et 500 mg • IMPORTAL • INFRACYANINE • L-THYROXINE SERB • MYSOLINE • PROVAMES • RADIOGARDASE • ROCGEL • SALAGEN • SINTROM, MINI-SINTROM • SPECIAFOLDINE 5 mg • SPECIAFOLDINE 0,4 mg • SUCCICAPTAL • SURGESTONE • TIBÉRAL • TOXICARB • TRÉDÉMINE • VESANOÏD • YOCORAL.

SÉRÉLYS PHARMA (Lab)

5, rue du Gabian, 98000 Monaco.
Tél : (00 377) 97 77 58 00.
E-mail : info@serelyspharma.com
Site web : www.serelyspharma.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

MANOLIS • SÉRÉLYS PÉRIMÉNOPAUSE, MÉNOPAUSE • SÉRÉLYS gel vaginal • SÉRÉLYS soin vaginal • SÉRÉLYS HOMME • SÉRÉLYS OSTÉO • SÉRÉLYS SPM CONFORT.

SERP

Le Triton, 5, rue du Gabian, MC 98000 Monaco.
Tél : (00 377) 97 77 87 05. Fax : (00 377) 92 16 78 27.
E-mail : contact@serp.mc
Site web : www.serp.mc

MÉDICAMENTS

BOLINAN • BRONCHODERMINE • CHLORUMAGÈNE • DEXAMBUTOL • DILATRANE gélule à libération prolongée • FEMELIS • FONCITRIL 4000 • GLYCO-THYMOLINE 55 • ISORYTHM LP • PRINCI-B • ROACCUTANE gel • VIBTIL.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

AUTOPLASME VAILLANT • SINAPISME RIGOLLOT.

SERVIER - Cf : **Les Laboratoires Servier.**

SHIRE FRANCE

112, avenue Kléber, 75116 Paris.
Tél : 01 40 67 33 00. Fax : 01 42 56 47 50.
Information médicale : medinfoEMEA@shire.com
Site web : www.shire.fr

MÉDICAMENTS

ADVATE • BUCCOLAM • ELAPRASE • FEIBA • FIRAZYR • FOSRENOL • ONCASPAR • QUASYM LP • REPLAGAL • RESOLOR • REVESTIVE • RIXUBIS • VPRIV • XAGRID.

SIGMA-TAU FRANCE -

Cf : **ALFASIGMA FRANCE.**

SIGVARIS

Huningue (Plateforme commerciale et logistique) :
5, rue du Rhin, CS 80265, 68332 Huningue cdx.
Saint-Just (Siège social) : ZI Sud d'Andrézieux,
rue Barthélemy-Thimonnier,
BP 60223, 42173 Saint-Just-Saint-Rambert cdx.

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

DUPRAFLEX • MEDICA 315 bande anti-œdème • SIGVARIS : SIGVARIS, SIGVARIS ANTISTASE.

SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED

44-46, rue de la Bienfaisance, 75008 Paris.
Tél : 01 73 28 34 00.
Tél (N° commande Newfill) : 03 22 66 44 34.
Fax : 01 53 01 45 12.
E-mail : sinclairfrance@sinclairpharma.com

DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE

NEW-FILL.

SMITH & NEPHEW SAS
40-52, boulevard du Parc, 92200 Neuilly-sur-Seine.
Accueil : :
0 800 111 220 Service & appel gratuits
Service clients :
0 800 111 330 Service & appel gratuits
Fax : 01 46 41 24 11.
Site web : http://www.smith-nephew.com/france
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALGISITE M • ALLEVYN Non-Adhesive, ALLEVYN Heel • ALLEVYN Gentle Border, ALLEVYN Gentle Border Multisite • ALLEVYN Gentle Border Lite • ALLEVYN Life, ALLEVYN Life Sacrum, ALLEVYN Life Heel • CICAPLAIE STÉRILE • INTRASITE GEL APPLIPAK, INTRASITE CONFORMABLE • JELONET • Opsite Post-Op • PROFORE.

SODILAC
68, rue de Villiers, 92532 Levallois-Perret cdx.
Tél : 01 72 89 00 00. Fax : 01 72 89 01 32.
Site web : www.modilac.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
MODILAC et MODILAC EXPERT gamme : MODILAC DOUCÉA 1/MODILAC EXPERT DOUCÉA 1, MODILAC DOUCÉA 2/MODILAC EXPERT DOUCÉA 2, MODILAC CROISSANCE/ MODILAC EXPERT CROISSANCE, MODILAC BIO 1/MODILAC EXPERT BIO 1, MODILAC BIO 2/ MODILAC EXPERT BIO 2, MODILAC BIO CROISSANCE/ MODILAC EXPERT BIO CROISSANCE, MODILAC OÉBA 1/MODILAC EXPERT OÉBA 1, MODILAC OÉBA 2/MODILAC EXPERT OÉBA 2, MODILAC EXPERT AR 1, MODILAC EXPERT AR 2, MODILAC EXPERT RIZ 1, MODILAC EXPERT RIZ 2, MODILAC EXPERT RIZ CROISSANCE, MODILAC EXPERT RIZ AR 1, MODILAC EXPERT RIZ AR 2, MODILAC EXPERT TRANSIT +, PRÉ MODILAC EXPERT • MODILAC EXPERT MON 1er DESSERT SANS LAIT.

SOLVAROME (Lab)
46, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.
Tél : 01 45 26 52 70.
Site web : www.solvarome.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
SOLVAROME.

SOLVIREX (Lab)
23, avenue de la Paix, 92120 Montrouge.
Tél : 01 46 56 92 93.
E-mail : info@labosolvirex.fr
Site web : www.solvirex.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GLOUP.

SOVEDIS (Lab)
64, avenue de Paris, 51700 Courthiézy.
Tél : 03 26 58 21 55. Fax : 03 26 58 01 04.
E-mail : sovedis@club-internet.fr
Site web : www.sovedisaquatabs.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
AQUATABS • AQUATABS RÉSERVOIRS • STERITABS-BIBERONS • STERITABS RÉSERVOIRS.

STALLERGENES
6, rue Alexis-de-Tocqueville, 92160 Antony.
Tél : 01 55 59 20 60. Fax : 01 55 59 20 01.
Site web : www.stallergenes.fr
MÉDICAMENTS
ALLERGÈNES STALLERGENES • ALYOSTAL VENINS • ORALAIR.

SteriPharm Export GmbH
Herderstrasse 29, 61350 Bad Homburg v.d. Höhe, Allemagne.
Tél : +49 (0)30 897 260 28
Fax : 0 800 91 46 15 Service & appel gratuits
Site web : www.steripharm-export.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FOLIO.

STIEFEL -
Cf : **GLAXOSMITHKLINE SANTÉ GRAND PUBLIC.**

STIPLASTICS
62, chemin des Plantées, 38160 Saint-Marcellin.
Tél : 04 76 38 08 44. Fax : 04 76 38 54 39.
Sites web : www.stiplastics.com, www.pilbox.com et www.hemobox.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PILBOX gamme de piluliers • VISIONAIR PLUS chambre d'inhalation.

SUN PHARMACEUTICALS FRANCE,
34, rue Jean-Mermoz, 78600 Maisons-Laffitte.
Tél : 01 39 62 10 24. Fax : 01 39 62 55 29
Site web : www.sunpharma.com
MÉDICAMENTS
ODOMZO.

SUNSTAR FRANCE
55-63, rue Anatole-France, 92300 Levallois-Perret.
Tél : 01 41 06 64 64. Fax : 01 41 06 64 65.
E-mail : contact@fr.sunstar.com
Site web : www.gumcestmagamme.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
GUM ActiVital • GUM AftaClear • GUM Gingidex • GUM HaliControl • GUM HYDRAL • GUM Original White • GUM Ortho • GUM Paroex • GUM SensiVital.

SUPER DIET (Lab)
Médicaments :
Rue Victor-Hugo, BP 70010, 59721 Denain cdx.
Produits de parapharmacie :
Relations clientèle : BP 70010, 59721 Denain cdx.
Siège social : 8, rue Christophe-Colomb, 75008 Paris.
Site web : www.herbesan.fr
MÉDICAMENTS
CHARBON DE BELLOC • HERBESAN tisane.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
TRANSIPHYT.

Laboratoire SVR
2, rue de Lisbonne, 75008 Paris.
Tél : 01 69 11 70 70. Fax : 01 69 11 70 77.
Site web : www.labo-svr.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
SVR Laboratoire dermatologique : ◆ **SOINS PEAUX GRASSES A TENDANCE ACNÉIQUE** : SEBIACLEAR ACTIVE, SEBIACLEAR HYDRA, SEBIACLEAR MAT+PORES, SEBIACLEAR CRÈME SPF 50, SEBIACLEAR GEL MOUSSANT, SEBIACLEAR EAU MICELLAIRE ◆ **SÉCHERESSE CUTANÉE** ▲ **XÉRIAL PEAUX SÈCHES ET SQUAMEUSES** : XÉRIAL 10 LAIT CORPS, XÉRIAL 30 CRÈME, XÉRIAL 30 CRÈME PIEDS, XÉRIAL 50 EXTRÊME CRÈME PIEDS, XÉRIAL PEEL MASQUE EXFOLIANT PIEDS, XÉRIAL 40 ONGLES ▲ **TOPIALYSE PEAUX À TENDANCE ATOPIQUE** : TOPIALYSE BAUME INTENSIF, TOPIALYSE CRÈME, TOPIALYSE BARRIÈRE, TOPIALYSE PALPÉBRAL POUR PAUPIÈRES SÈCHES, IRRITÉES, TOPIALYSE HUILE LAVANTE MICELLAIRE SANS SULFATE ◆ **PEAUX SUJETTES AUX ROUGEURS** : SENSIFINE AR CRÈME, SENSIFINE AR CRÈME RICHE, SENSIFINE AR EAU MICELLAIRE, SENSIFINE AR SPF 50+ ◆ **SOINS DE LA SUDATION** : SPIRIAL CRÈME, SPIRIAL ROLL ON ET SPIRIAL SPRAY, SPIRIAL VÉGÉTAL, SPIRIAL EXTRÊME DÉTRANSPIRANT INTENSIF ◆ **SOINS DÉPIGMENTANTS** : CLAIRIAL CRÈME 10, CLAIRIAL SÉRUM, CLAIRIAL PEEL, CLAIRIAL CRÈME SPF 50+ ◆ **PEAUX INTOLÉRANTES ET POLY-ALLERGIQUES** : SENSIFINE FLUIDE, SENSIFINE CRÈME, SENSIFINE DERMO-NETTOYANT, SENSIFINE DÉMAQUILLANT YEUX ◆ **ANTI-ÂGE** : DENSITIUM BI-SERUM ◆ **CICATRISANT** : CICAVIT CRÈME ◆ **SOLAIRES** : SUN SECURE CRÈME SPF 50+, SUN SECURE FLUIDE SPF 50+, SUN SECURE LAIT SPF 50+, SUN SECURE BLUR SPF 50+, SUN SECURE BRUME SPF 50+, SUN SECURE APRÈS SOLEIL, SUN SECURE ÉCRAN MINÉRAL TEINTÉ PNM SPF 50+, SUN SECURE ÉCRAN MINÉRAL TEINTÉ PS SPF 50+.

SYNAPSYA (Lab)
19, place Tolozan, 69001 Lyon.
Tél : 04 78 30 30 65. Fax : 09 72 34 08 32.
Site web : www.synapsya.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CYCLOSOMNIA • Hyperkid • NEURO 20-50 • NEURO 50+ • PHYTOZAC • SOMNIKID.

SYNERGIA (Lab)
Le Poyet, 43500 Beaune-sur-Arzon.
Tél : 04 77 42 30 10. Fax : 04 77 42 30 11.
Site web : www.synergia.eu
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ANTI-OXYDANT 200, ANTI-OXYDANT F4 • ANXIOZEN • BABY-FLORE • BI-OSTÉO, BI-OSTÉO Densité • D-STRESS, D-STRESS BOOSTER • FLEX-TONIC • GLUTAFORM • GLYCONTROL • MAG BOOST Gamme • MAXI-FLORE • MC2 • MIX-ALPHA 3 • OMÉGA QUINOL • RÉGÉDERM • SÉRÉNITÉ GROSSESSE • VISENTIEL.

TAKEDA France
Immeuble Pacific, 11-13, cours Valmy, 92800 Puteaux.
Standard : Tél : 01 46 25 16 16. Fax : 01 46 97 00 11.
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 01 46 25 12 00
Approvisionnement d'urgence :
Tél (N° Vert) : 08 00 00 92 48 (appel gratuit depuis un poste fixe).
MÉDICAMENTS
ADCETRIS • COKENZEN • ENANTONE LP 30 mg • ENANTONE LP 11,25 mg • ENANTONE LP 3,75 mg • ENTYVIO • EUPANTOL 40 mg • EUPANTOL 20 mg comprimé • EUPRESSYL gélule • EUPRESSYL solution injectable • GUTRON 2,5 mg • INIPOMP 40 mg • INIPOMP 20 mg comprimé • INSTANYL • KENZEN • MATRIFEN Gé • MÉDIATENSYL • NUCTALON 2 mg • OGAST • OGASTORO 15 mg et 30 mg • TACHOSIL.

TECHNI-PHARMA
7, rue de l'Industrie, BP 717, MC 98014 Monaco cdx.
Tél : (00 377) 92 05 75 10. Fax : (00 377) 92 05 77 10.
Site web : www.techni-pharma.com
MÉDICAMENTS
CALYPTOL INHALANT • CHLORAMINOPHÈNE • ÉDUCTYL adultes • ÉDUCTYL enfants • PROKINYL LP • PSYLIA.

TERALI PRODUCTS
ZA La Haute-Limougère, 23, rue Christophe-Plantin, BP 24, 37230 Fondettes.
Tél : 02 47 49 34 00. Fax : 02 47 49 34 33.
MÉDICAMENTS
AGYRAX • SÉDATIF TIBER.

TEVA SANTÉ
100-110, Esplanade du Général-de-Gaulle, 92931 Paris-La Défense cdx.
Tél Standard/Pharmacovigilance/Info médic (n° Vert) : 08 00 51 34 11.
Site web : www.teva-laboratoires.com
MÉDICAMENTS
ACTIQ • ACTONEL 75 mg • ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé • ACTONEL 35 mg, comprimé gastro-résistant • ACTONEL 30 mg • ACTONEL 5 mg • ACTONELCOMBI • AIROMIR AUTOHALER 100 µg/dose • ANTADYS • AZILECT • CACIT 1000 et 500 • CACIT VITAMINE D_3 1000 mg/880 UI • CACIT VITAMINE D_3 500 mg/440 UI • Cinqaero • COLOBREATHE • COLPOTROPHINE • COPAXONE 40 mg/ml • COPAXONE 20 mg/ml • DELURSAN 500 mg • DELURSAN 250 mg • DUORESP SPIROMAX • ECOBEC • EFFENTORA • EPORATIO • ESTRÉVA 0,1 % gel • FEMSEPT • FEMSEPTCOMBI • FEMSEPTEVO • FURADANTINE • GABITRIL • LEELOO Gé 0,1 mg/0,02 mg • LOPÉRAMIDE-LYOC • LUTÉNYL 5 mg comprimé • LUTÉNYL 3,75 mg comprimé • MODIODAL • MONAZOL crème • MONAZOL ovule • MYOCET • OVALEAP • PARALYOC • QVAR Autohaler • QVARSPRAY • SEASONIQUE • SPASFON • SPASFON-LYOC • TEVAGRASTIM • TRANSULOSE gelée orale • TRISENOX • VOGALÈNE • ZOELY.

THD S.p.A
Via industria, 1, 42015 Correggio (RE), Italie.
Tél : (00 395) 22 63 43 11. Fax : (00 395) 22 69 35 52.
Site web : www.thdlab.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LEVORAG EmulGel.

THÉA (Lab)
12, rue Louis-Blériot, 63017 Clermont-Ferrand cdx 2.
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14 38.
Site web : http://www.laboratoires-thea.com
MÉDICAMENTS
APROKAM • AZYTER • CHIBRO-CADRON collyre • CHIBROXINE • CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAÏNE THÉA • CROMABAK • CROMADOSES • DACUDOSES • DEXAFREE • DUALKOPT • FLUIDABAK • GEL-LARMES • GELTIM LP • LARMABAK • MONOPROST • MYDRANE • MYDRIASERT • MYDRIATICUM flacon • MYDRIATICUM unidoses • NAABAK collyre en flacon • NAABAK, collyre en récipient unidose • NAAXIA • OPHTIM • QUINOFREE • RIFAMYCINE CHIBRET • SICCAFLUID • SOFTACORT • STERDEX • TÉTRACAÏNE THÉA • TIMABAK • UNIFLUID • VIRGAN • VITABACT • VITAMINE B_{12} THÉA • VOLTARÈNOPHTA • VOLTARENOPHTABAK • ZALERG • ZALERGONIUM.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BLEPHACLEAN • BLEPHAGEL • BLEPHASOL • CACICOL • NUTRILARM • NUTROF TOTAL • THÉALOSE.

THERABEL LUCIEN PHARMA (Lab)
19, rue Alphonse-de-Neuville, 75017 Paris.
Tél : 01 44 40 57 00. Fax : 01 44 40 57 99.
Site web : www.therabel.com
MÉDICAMENTS
BELIVAIR RHUME PELARGONIUM • DÉRINOX • DEXTROCIDINE • DOLKO 1 g comprimé • DOLKO 500 mg • DOLKO solution buvable 60 mg/2 ml • FIXORINOX • FOLINORAL • HÉLICIDINE 10 % sans sucre • LORAMYC • MIZOLLEN • MONOCRIXO LP une prise quotidienne • NAFTILUX 200 • PRODINAN • URIDOZ 3 g.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BELIVAIR Toux • IMUNIVAIR Défenses de l'organisme.

THÉRAGREEN Laboratoire,
26, allée des Saules, 78660 Saint-Nom-la-Bretèche.
E-mail : contacts@theragreen.fr
Site web : www.theralica.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
THÉRALICA FATIGUE (FA).

THERAMEX - Cf : **TEVA SANTÉ.**

THÉRANOL-DEGLAUDE - Cf : **DB Pharma.**

THERASOPHIA
30, boulevard Carnot, 06400 Cannes.
Tél : 04 93 68 44 06. Fax : 09 58 69 71 14.
E-mail : therasophia@gmail.com
Site web : www.therasophia.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
TRICHOBIOL cheveux et ongles.

THÉRICA
- Cf : **BAILLEUL (lab).**

THONON-LES-BAINS (Station thermale, groupe Valvital)
Établissement thermal : 1, avenue du Parc,
74200 Thonon-les-Bains.
Tél : 04 50 26 17 22.
E-mail : thononcure@valvital.fr
Site web : www.valvital.fr
Tél Centrale de réservation : 04 79 35 38 50.

THUASNE SAS
118-120 rue Marius-Aufan, BP 243,
92300 Levallois-Perret.
Tél : 01 41 05 92 92. Fax : 01 41 05 89 89.
Site web : www.thuasne.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTIONRELIEVER • BIFLEX+ PRATIC • BIFLEX U • CAREPROTECT PEDI • CEMEN pour fractures de côtes • DYNAMICRELIEVER • GENUACTION • GENUCONTROL • GENU DYNASTAB • GENUIMMO • GENU LIGAFLEX • GENU LIGAFLEX ROM • LIGACAST AIR+ • LIGASTRAP GENU • LIGASTRAP MALLEO • LOMBACROSS ACTIVITY • LOMBAMUM • LOMBASKIN • LOMBASTAB • LOMBATECH • LOMBAX ACTIVITY • LOMBAX DORSO • LOMBAX HIGH • MALLEOACTION • MALLEO DYNASTAB Boa • MANUACTION • MANUIMMO Pro • MANURHIZO Pro • ORTEL colliers cervicaux • PATELLARELIEVER • REBELRELIEVER • RHIZOIMMO • SILISTAB ACHILLO • SILISTAB GENU • STOMEX • VENOFLEX.

Tillotts Pharma France SAS
37-39, avenue Ledru-Rollin, 75012 Paris.
Tél : 01 56 95 18 87.
MÉDICAMENTS
ENTOCORT • FIVASA comprimé • FIVASA suppositoire.

TONIPHARM (Lab)
3, rue des Quatre-cheminées,
92100 Boulogne-Billancourt.
Tél : 01 47 61 96 31. Fax : 01 47 61 96 32.
Tél Pharmacovigilance : 01 47 61 56 81.
Site web : www.tonipharm.com
MÉDICAMENTS
ALODONT • ERAZABAN • GINKOR FORT • ORDIPHA 500.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALODONT CARE gamme : ALODONT CARE FRAÎCHEUR, ALODONT CARE PROTECTION GENCIVES • GINKOR MÉMO.

TRADIPHAR (Lab)
176, rue de l'Arbrisseau, 59000 Lille.
Tél : 03 20 97 13 70. Fax : 03 20 97 09 70.
E-mail : contact@tradiphar.com
Site web : www.tradiphar.com
MÉDICAMENTS
ASCOFER • CALPRIMUM • CURETHYL • DÉFILTRAN • FLUODONTYL • FLUOGEL • POMMADE MO COCHON.

TRB CHEMEDICA SAS
Technopole d'Archamps ABC1.
458, avenue Marie-Curie, CS 40218, 74160 Archamps.
Tél : 04 50 95 09 00. Fax : 04 50 95 09 01.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
HYLOVIS, HYLOVIS MULTI solution oculaire • OSTENIL • OSTENIL mini • OSTENIL PLUS • OSTENIL Tendon.

TROIS M France
- Cf : **3M France, Marchés de la Santé.**

TRUSETAL
Tél Vert : 08 00 90 91 65.
Fax (n° Vert) : 08 00 90 45 48.
E-mail : info@ortopad.fr
Site web : www.ortopad.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ORTOPAD pansements orthoptiques.

UCB Pharma SA
420, rue d'Estienne-d'Orves, 92700 Colombes.
Tél : 01 47 29 44 35. Fax : 01 47 25 47 20.
UCBCares (Pharmacovigilance/Information médicale) :
Tél : 01 47 29 45 55.
Site web : www.ucb-france.fr
MÉDICAMENTS
ATARAX formes orales • CIMZIA • DIFFU-K • EDEX • KEPPRA formes orales • KEPPRA solution à diluer pour perfusion • NEUPRO • NIDREL • NOOTROPYL comprimé, solutions buvables • NOOTROPYL solution injectable • ORACILLINE • VIMPAT formes orales • VIMPAT solution pour perfusion • XYREM • XYZALL • ZYRTEC solution buvable • ZYRTECSET.

UPSA SAS
3, rue Joseph-Monier, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 01 58 83 87 00. Fax : 01 58 83 60 01.
Info médicale et Pharmacovigilance :
France métropolitaine :
0 800 50 20 45 Service & appel gratuits
Tél France outre-mer et étranger :
(+33) 03 21 18 22 70. Fax : 01 57 61 50 08.
E-mail : infomed_upsa@bms.com
MÉDICAMENTS
ASPIRINE UPSA 1000 mg tamponnée effervescente • ASPIRINE UPSA 500 mg comprimé effervescent • ASPIRINE UPSA VITAMINÉE C tamponnée effervescente • ASPIRINE 500 mg VITAMINE C OBERLIN • BRONCOCLAR ADULTE sirop • CITRATE DE BÉTAÏNE UPSA sans sucre • DAFALGAN 1000 mg • DAFALGAN 500 mg comprimé • DAFALGAN 500 mg comprimé effervescent et gélule • DAFALGAN 80 mg, 150 mg, 250 mg, poudre effervescente • DAFALGAN suppositoire 600 mg • DAFALGAN suppositoire 80 mg, 150 mg, 300 mg • DAFALGAN pédiatrique solution buvable • DAFALGAN CODÉINE • DAFALGANHOP 1000 mg comprimé effervescent • DONORMYL 15 mg • EFFERALGAN 1000 mg • EFFERALGAN 500 mg comprimé orodispersible • EFFERALGAN granulés en sachet • EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg • EFFERALGANMED 1000 mg comprimé effervescent • EFFERALGANMED 500 mg comprimés • FERVEX ÉTAT GRIPPAL PARACÉTAMOL/ VITAMINE C/PHÉNIRAMINE ADULTES • FERVEX RHUME JOUR ET NUIT • FERVEX RHUME PARACÉTAMOL/VITAMINE C/ PHÉNIRAMINE ENFANTS SANS SUCRE • MUCOMYST poudre pour solution buvable en sachet • NIFLUGEL • NIFLURIL ADULTES 700 mg suppositoire • NIFLURIL ENFANTS 400 mg suppositoire • NIFLURIL 250 mg gélule • POLYSILANE UPSA • UPFEN 200 mg comprimé pelliculé • VITAMINE C UPSA 1000 mg effervescente • VITAMINE C UPSA 500 mg comprimé à croquer.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
FERVEX NEZ BOUCHÉ gamme : FERVEX NEZ BOUCHÉ SOLUTION NASALE HYPERTONIQUE ADULTES, FERVEX NEZ BOUCHÉ SOLUTION NASALE ISOTONIQUE ADULTES ET ENFANTS • LES ÉLÉMENTAIRES MAUX DE GORGE adultes et enfants • LES ÉLÉMENTAIRES NEZ TRÈS BOUCHÉ • MAGNÉSIUM UPSA Action Continue.

Laboratoires URGO - Division Medical
42, rue de Longvic, 21300 Chenôve.
Tél : 03 80 54 50 00. Fax : 03 80 44 74 52.
Site web : www.urgomedical.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
SANYRÈNE • URGO K2 , URGO K2 LATEX FREE • URGOCELL Ag, URGOCELL Ag BORDER • URGOCLEAN • URGOCLEAN Ag • URGOSTART • URGOSTART BORDER (silicone) • URGOSTART INTERFACE • URGOTUL • URGOTUL ABSORB, URGOTUL ABSORB Talon • URGOTUL Ag, URGOTUL Ag LITE, URGOTUL Ag LITE BORDER • URGOTUL BORDER (silicone) • URGOTUL LITE.

URGO HEALTHCARE (Lab)
42, rue de Longvic, 21300 Chenôve.
Tél : 03 80 44 74 00. Fax : 03 80 44 70 02.
Site web : www.urgo-group.fr
MÉDICAMENTS
HUMEX RHUME • HUMEX RHUME DES FOINS A LA BÉCLOMÉTASONE suspension pour pulvérisation nasale • RUFOL.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ALVITYL Petit Boost • ALVITYL Vitalité • GOVital CHONDROFLEX • HUMER gamme • IMMUNOSTIM Défenses de l'organisme • NYLEX bande extensible • NYLEXFIX • NYLEXOGRIP • OPTISKIN pansement • SPARAPLAIE • SURGIFIX • URGO filmogel Aphtes et petites plaies buccales arôme fruité • URGO filmogel Boutons • URGODERM • URGOSTÉRILE.

URIAGE (Laboratoires Dermatologiques)
40-52, boulevard du Parc, 92200 Neuilly-sur-Seine.
Tél : 01 40 88 45 45.
Site web : www.uriage.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
URIAGE gamme : EAU THERMALE ◆ **SOINS DERMATOLOGIQUES ▲ PEAUX SÈCHES, TRÈS SÈCHES A TENDANCE ATOPIQUE** : XÉMOSE CRÈME RELIPIDANTE ANTI-IRRITATIONS, XÉMOSE CÉRAT RELIPIDANT ANTI-IRRITATIONS, XÉMOSE CRÈME VISAGE, XÉMOSE LAIT ▲ **PEAUX SUJETTES AUX SQUAMES ET/OU ROUGEURS** : D.S. ÉMULSION ▲ **PEAUX AGRESSÉES, ABÎMÉES ET IRRITÉES** : BARIÉDERM CICA-CRÈME, BARIÉDERM CICA-LÈVRES, BARIÉDERM CICA-GEL NETTOYANT, BARIÉDERM CICA-SPRAY ASSÉCHANT RÉPARATEUR, BARIÉDERM CRÈME, BARIÉDERM CRÈME MAINS, BARIÉDERM FISSURES, CREVASSES, BARIÉDERM STICK FISSURES, CREVASSES ▲ **PICOTEMENTS, DÉMANGEAISONS** : PRURICED CRÈME ET GEL ▲ **PEAUX RUGUEUSES, KÉRATOSES** : KÉRATOSANE 30 ◆ **SOINS DES PEAUX MIXTES A GRASSES** : HYSÉAC 3-REGUL SOIN GLOBAL, HYSÉAC 3-REGUL SOIN GLOBAL TEINTÉ SPF30, HYSÉAC K[18], HYSÉAC A.I., HYSÉAC MAT', HYSÉAC R SOIN RESTRUCTURANT, HYSÉAC FLUIDE SOLAIRE SPF 50+ ◆ **SOINS DES PEAUX SENSIBLES ET RÉACTIVES ▲ ANTI-ROUGEURS** : ROSÉLIANE CRÈME, CRÈME RICHE, ROSÉLIANE CC CREAM, ROSÉLIANE CRÈME ANTI-ROUGEURS SPF 30 ▲ **PEAUX HYPER-RÉACTIVES** : TOLÉDERM CRÈME HYDRA-APAISANTE, CRÈME NUTRI-APAISANTE ◆ **SOINS SOLAIRES ▲ PEAUX ALLERGIQUES AUX FILTRES CHIMIQUES** : BARIÉSUN CRÈMES MINÉRALES SPF 30 ET SPF 50+, BARIÉSUN STICK MINÉRAL SPF 50+ ▲ **SANS PARFUM** : BARIÉSUN ENFANTS LAIT, SPRAY SPF 50+, BARIÉSUN CRÈME, SPRAY SANS PARFUM SPF 50+, BARIÉSUN STICK INVISIBLE SANS PARFUM SPF 50+ ▲ **PEAUX CLAIRES, SENSIBLES** : BARIÉSUN CRÈME, LAIT, SPRAY SPF 50+, BARIÉSUN CRÈME TEINTÉE SPF 50+, BARIÉSUN HUILES SÈCHES SPF 30 ET SPF 50+ ◆ **SOINS ANTI-TACHES** : DÉPIDERM FLUIDE ANTI-TACHES SPF 15, DÉPIDERM SOIN CIBLÉ ANTI-TACHES, DÉPIDERM CRÈME MAINS ANTI-TACHES SPF 15, DÉPIDERM SPF 50 SOIN DE JOUR HAUTE PROTECTION ANTI-TACHES ◆ **SOINS BÉBÉS** : 1ER SÉRUM PHYSIOLOGIQUE NATUREL, 1RE EAU, 1ER LINIMENT OLÉOTHERMAL, 1ER CHANGE, 1RE CRÈME, 1ER SOIN PÉRI-ORAL, 1ER SPRAY CU-ZN +, 1ER SOIN CROÛTES DE LAIT ◆ **SOINS DE TOILETTE INTIME** : GYN PHY ET GYN 8.

URIAGE (Établissement thermal)
38410.
Tél Établissement thermal : 04 76 89 10 17.
E-mail : thermesuriage@wanadoo.fr
Site web : centre-thermal.uriage.com

URSAPHARM (Lab)
7, rue Denis-Papin, 57200 Sarreguemines.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
HYLO CONFORT : HYLO CONFORT Plus : HYLO CONFORT, HYLO CONFORT PLUS • VitA Nuit.

USSAT-LES-BAINS (Station thermale)
09400.
Tél : 05 61 02 20 20. Fax : 05 61 05 10 60.
Site web : www.thermes-ussat.com

VALS-LES-BAINS (Station thermale)
15, avenue Paul-Ribeyre, 07600 Vals-les-Bains.
Tél : 04 75 37 46 68. Fax : 04 75 37 04 63.
Site web : www.thermesdevals.com
Site web : www.diabete-vals.info

VEGEMEDICA (Lab)
1191, avenue de la Résistance, 83000 Toulon.
Tél : 04 94 09 71 91. Fax : 04 94 98 52 23.
E-mail : labocontact@vegemedica.com
Site web : www.vegemedica.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
DOLORÈS spray • VEGECARDINE • VEGEDOL • VEGETRANSIT.

VICHY (Lab)
L'ORÉAL FRANCE
Cosmétique Active France, 30, rue d'Alsace,
92300 Levallois-Perret.
Tél : 01 57 77 12 12.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
CERAVE GAMME : CERAVE CRÈME LAVANTE HYDRATANTE, CERAVE GEL NETTOYANT MOUSSANT, CERAVE PAIN HYDRATANT SURGRAS, CERAVE CRÈME HYDRATANTE VISAGE, CERAVE LAIT HYDRATANT, CERAVE BAUME HYDRATANT, CERAVE CRÈME MAINS RÉPARATRICE, CERAVE CRÈME PIEDS RÉGÉNÉRANTE • VICHY DERCOS soins capillaires : ◆ **DÉSORDRES PHYSIOLOGIQUES DU CUIR CHEVELU** : VICHY DERCOS TRAITEMENT ANTI-CHUTE HOMME AMINEXIL CLINICAL 5, VICHY DERCOS TRAITEMENT ANTI-CHUTE FEMME AMINEXIL CLINICAL 5 , VICHY DERCOS DENSI-SOLUTIONS SHAMPOOING, BAUME, CONCENTRÉ, VICHY DERCOS SHAMPOOING ÉNERGISANT À L'AMINEXIL, VICHY DERCOS SHAMPOOING SÉBO-CORRECTEUR, VICHY DERCOS SHAMPOOING ULTRA-APAISANT, VICHY DERCOS CRÈME LAVANTE ULTRA-APAISANTE COULEUR, VICHY DERCOS SHAMPOOINGS ANTI-PELLICULAIRES, VICHY DERCOS MICRO PEEL SHAMPOOING EXFOLIANT ANTI-PELLICULAIRE, VICHY DERCOS SHAMPOOING MINÉRAL DOUX, VICHY DERCOS SHAMPOOING ET APRÈS-SHAMPOOING NUTRI-RÉPARATEURS, VICHY DERCOS TRAITEMENT NEOGENIC, VICHY DERCOS SHAMPOOING NEOGENIC • VICHY DERMOCOSMÉTIQUE : ◆ **VICHY SOINS VISAGE** : EAU THERMALE MINÉRALISANTE DE VICHY, VICHY IDÉALIA, VICHY IDÉALIA SÉRUM, VICHY IDÉALIA PEELING NUIT, VICHY SLOW AGE, VICHY LIFTACTIV SUPREME, VICHY NUTRILOGIE, VICHY AQUALIA THERMAL, VICHY AQUALIA THERMAL EFFET SPA, VICHY AQUALIA THERMAL EXTRASENSITIVE, VICHY NEOVADIOL COMPLEXE SUBSTITUTIF, MINERAL 89, VICHY MASQUE MINÉRAL DÉSALTÉRANT, VICHY MASQUE ARGILE PURIFIANT ◆ **VICHY NETTOYAGE VISAGE** :

VICHY SOLUTION MICELLAIRE, VICHY DÉMAQUILLANT INTÉGRAL 3 EN 1, VICHY DÉMAQUILLANT YEUX SENSIBLES, VICHY DÉMAQUILLANT BI-PHASE YEUX SENSIBLES, VICHY LOTION TONIQUE PERFECTRICE, LAIT BAUME DÉMAQUILLANT NOURRISSANT, VICHY MOUSSE NETTOYANTE ÉCLAT, VICHY GEL FRAIS NETTOYANT ◆ **VICHY SOINS SPÉCIFIQUES NORMADERM** : VICHY NORMADERM SOIN CORRECTEUR ANTI-IMPERFECTIONS HYDRATATION 24H, VICHY NORMADERM BB CLEAR, VICHY NORMADERM ANTI-AGE, VICHY NORMADERM NUIT DETOX, VICHY NORMADERM GEL NETTOYANT PURIFIANT ◆ **VICHY SOINS CORPORELS** ▲ **VICHY IDEAL BODY SOINS CORPS TRANSFORMATEURS** : VICHY IDEAL BODY BAUME, VICHY IDEAL BODY LAIT-SÉRUM, VICHY IDEAL BODY AQUA SORBET, VICHY ACTION INTÉGRALE VERGETURE, VICHY CELLUDESTOCK SOIN AMINCISSANT, VICHY CELLUDESTOCK SÉRUM FLASH ◆ **DÉODORANTS DERMO-TOLÉRANCE SANS PARABEN** : VICHY DÉODORANT TRANSPIRATION EXCESSIVE, VICHY DÉODORANT TRANSPIRATION INTENSE, VICHY DÉODORANT PEAUX SENSIBLES, VICHY DÉODORANT TRANSPIRATION MODÉRÉE SANS SELS D'ALUMINIUM ◆ **MAQUILLAGE CORRECTEUR** : VICHY DERMABLEND STICK CORRECTEUR IMPERFECTIONS LOCALISÉES, VICHY DERMABLEND FOND DE TEINT FLUIDE CORRECTEUR 16 H, VICHY DERMABLEND 3D CORRECTION FOND DE TEINT RESURFAÇANT ACTIF CORRECTEUR ◆ **CRÈME TEINTÉE VICHY** : VICHY LUMINEUSE CRÈME TEINTÉE ◆ **FOND DE TEINT VICHY** : VICHY TEINT IDÉAL FOND DE TEINT CRÈME, VICHY TEINT IDÉAL FOND DE TEINT FLUIDE, VICHY LIFTACTIV FLEXILIFT TEINT FOND DE TEINT ANTI-RIDES • VICHY IDÉAL SOLEIL.

VICHY (Station thermale)
Compagnie de Vichy, 1 et 3, avenue Eisenhower,
BP 2138, 03201 Vichy cdx.
Tél : 04 70 97 39 59. Fax : 04 70 30 82 99.
E-mail : info@compagniedevichy.com

VIFOR France
Tour Franklin, La Défense 8,
100-101,Terrasse Boieldieu,
92042 Paris - La Défense cdx.
Tél : 01 41 06 58 90.
Tél Pharmacovigilance : 08 00 30 00 37.
Tél Info médic : 08 00 40 01 60.
MÉDICAMENTS
AKYNZEO • ALOXI • DICYNONE • DOXIUM • FERINJECT • VENOFER.

VIIV HEALTHCARE SAS
23, rue François-Jacob, 92500 Rueil-Malmaison.
Tél : 01 39 17 69 00.
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70.
E-mail : infomed@viivhealthcare.com
MÉDICAMENTS
CELSENTRI • COMBIVIR • EPIVIR comprimé et solution buvable • KIVEXA • RETROVIR gélule • RETROVIR solution buvable • RETROVIR solution à diluer pour perfusion • TELZIR • TIVICAY • TRIUMEQ • TRIZIVIR • ZIAGEN.

VISUfarma
Drakkar 2, Bât D, 2405, route des Dolines,
06560 Valbonne.
E-mail : visufarmasas@visufarma.com.
MÉDICAMENTS
EURONAC • NETDOSE Gé • TOBRABACT Gé.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
HYDROFTA • MEIBOPATCH • VISIOPREV, VISIOPREV DUO • XAILIN NIGHT • ZARED Chocolate.

VITA API
Espace Coralia,
6 ZA des Playes-Jean Monnet Sud,
424 rue de Lisbonne, 83500 La Seyne-sur-Mer.
Tél : 04 94 06 41 33. Fax : 04 94 06 91 48.
E-mail : info@proselem.com
Site web : www.vita-api.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PROSELEM • ULTRASELEM.

VITAGERMINE
Parc d'activités du Courneau,
7, rue du Pré-Meunier, CS 60003, Canéjan,
33612 Cestas cdx.
Tél : 05 57 96 56 56. Fax : 05 57 96 56 50.
Site web : www.vitagermine.com et www.babybio.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
BABYBIO CAPREA 1, 2 et 3 • BABYBIO CROISSANCE • BABYBIO LUNEA 1 et 2 • BABYBIO OPTIMA 1 et 2 • BABYBIO PRIMEA 1 et 2.

VITALCO
7, rue Paul-Lelong, 75002 Paris.
Tél : 01 40 41 06 38. Fax : 01 83 96 83 00.
Site web : http://www.vitalco.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
ACTIV'FOIE • ACTIV'JAMBES • BLUE BERRY • CARTIDOL • CERVEAU CLAIR • DIDA • ENERGY STRESS • GASTRO GEL gamme : GASTRO GEL, GASTRO GEL FEMME ENCEINTE • HAIR VOLUME • MELISSA RÊVE • NUIZZ gamme : NUIZZ SOMMEIL, NUIZZ RONFLEMENT • PHYTOCARTILAGE • PIMENT BRÛLEUR CHILI BURN • PROSTASÉCURA • SILICIO gamme : SILICIO, SILICIO CONCENTRÉ, SILICIO CHONDROÏTINE ET GLUCOSAMINE • SKIN CARE gamme : SKIN CARE COLLAGÈNE LISSEUR, SKIN CARE HÂLE PARFAIT, SKIN CARE PIGMENT CLAIR, SKIN CARE CELLUFIT ACTION • TELOMERYS • TONE • YOUDRAINE • ZENYTUD • ZUCCARIN MAX gamme : ZUCCARIN MAX, ZUCCARIN MAX EXTRA FORT.

VIVALIGNE Dermo-Cosmétique
27, impasse des Pilettes, 34680 St-Georges-d'Orques.
Tél : 04 67 27 09 84. Fax : 04 83 07 55 20.
Site web : www.vivaligne.com
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
K'DERM • KE-PRO.88.

WARNER CHILCOTT FRANCE -
Cf : **TEVA SANTÉ.**

WELEDA (Lab)
9, rue Eugène-Jung, 68330 Huningue.
Tél : 03 89 69 68 00. Fax : 03 89 69 68 99.
Tél Commandes : 03 89 69 68 67.
Site web : www.weleda.fr
Site web : www.weleda-professionnels.fr
MÉDICAMENTS
ARNICA MONTANA TEINTURE MÈRE WELEDA • ARNICAGEL • AVENA SATIVA TEINTURE MÈRE WELEDA • CALENDORON • CALENDULA OFFICINALIS TEINTURE MÈRE WELEDA • CHOLÉODORON • DIGESTODORON • EUPHRASIA 3DH WELEDA • GENCYDO • INFLUDO • PERTUDORON • SOMNIDORON • STRESSDORON.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
RHINODORON • VISIODORON MALVA.

WELLSPECT HEALTHCARE (Sté de matériel médical)
Immeuble Le Colbert.
7 ter, rue de La Porte de Buc, 78008 Versailes cdx.
Tél : 01 30 97 65 00. Fax : 01 30 97 65 81.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
LoFric sondes urinaires.

LABORATOIRE X.O
170, Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud.
Tél : 01 85 74 20 13.
MÉDICAMENTS
ATÉPADÈNE • EXACOR • LOGIRÈNE • MANTADIX • MYNOCINE • NEBCINE • PREXIDINE • THÉRALÈNE comprimé, sirop, solution buvable • TROLOVOL • ZUMALGIC 100 mg.

YALACTA
- Cf : **C G D - YALACTA.**

YPSOMED SAS
18-20, rue Soleillet, 75020 Paris.
Tél : 01 58 70 20 00. Fax : 01 58 70 20 01.
0 800 88 30 58 Service & appel gratuits
Site web : www.ypsomed.fr
Site web : www.mylife-diabetescare.fr
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
mylife Clickfine DiamondTip, mylife Clickfine, mylife Clickfine AutoProtect, • mylife Omnipod • mylife Penfine Universal Click, mylife Penfine Classic • mylife PURA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes : MYLIFE PURA LECTEUR DE GLYCÉMIE, MYLIFE PURA BANDELETTES GLYCÉMIQUES, MYLIFE PURA SOFTLANCE AUTOPIQUEUR, MYLIFE PURA LANCETTES • mylife SafetyLancets • mylife UNIO lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes : MYLIFE UNIO LECTEUR DE GLYCÉMIE, MYLIFE UNIO BANDELETTES DE TEST, MYLIFE AUTOLANCE AUTOPIQUEUR, MYLIFE SOFTCASE • mylife UNIO CARA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes : MYLIFE UNIO CARA LECTEUR DE GLYCÉMIE, MYLIFE UNIO BANDELETTES DE TEST, MYLIFE AUTOLANCE AUTOPIQUEUR, MYLIFE LANCETTES • mylife UNIO NEVA lecteur de glycémie, bandelettes, autopiqueur, lancettes : MYLIFE UNIO NEVA LECTEUR DE GLYCÉMIE, MYLIFE UNIO BANDELETTES DE TEST, MYLIFE AUTOLANCE AUTOPIQUEUR, MYLIFE LANCETTES.

ZAMBON FRANCE S.A.
13, rue René-Jacques, 92138 Issy-les-Moulineaux cdx.
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00.
Site web : www.zambon.fr
MÉDICAMENTS
ASCABIOL • BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE • BIOCALYPTOL sirop • BIOCALYPTOL sans sucre sirop • DENSICAL vitamine D3 • FLUIMUCIL EXPECTORANT ACÉTYLCYSTÉINE 200 mg ADULTES SANS SUCRE granulés pour solution buvable • FLUIMUCIL EXPECTORANT ACÉTYLCYSTÉINE 200 mg SANS SUCRE granulés pour solution buvable • FLUIMUCIL EXPECTORANT ACÉTYLCYSTÉINE 2 % sans sucre solution buvable • HÉPANÉPHROL • HIDONAC 5 g/25 ml • MONURIL • PANOTILE • QUOTANE • RECTOQUOTANE • RHINOFLUIMUCIL • RHINOMAXIL • SILODYX • SPEDIFEN 400 mg • SPEDIFEN 200 mg • SPIFEN 400 mg • SPIFEN 200 mg • TADIM • URION • VÉLITEN.
DISPOSITIFS MÉDICAUX, PRODUITS DE PARAPHARMACIE
PANAURETTE • SPEDICARE.